Con acceso a ExpertConsult.com

Kliegman | Stanton | St. Geme | Schor

Nelson

TRATADO de PEDIATRÍA

booksmedicos.org

20 EDICIÓN

ELSEVIER

Nelson
TRATADO *de*
PEDIATRÍA

20.ª EDICIÓN

VOLUMEN 1

Robert M. Kliegman, MD
Professor and Chair Emeritus
Department of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin

Bonita F. Stanton, MD
Vice-Dean of Research
Professor of Pediatrics
Wayne State University School of Medicine
Detroit, Michigan

Joseph W. St Geme III, MD
Chair, Department of Pediatrics
Professor of Pediatrics and Microbiology
Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania
Physician-in-Chief
Leonard and Madlyn Abramson Endowed Chair in Pediatrics
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania

Nina F. Schor, MD, PhD
William H. Eilinger Professor and Chair
Department of Pediatrics
Professor
Department of Neurology
Pediatrician-in-Chief
Golisano Children's Hospital
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York

Editor emérito

Richard E. Behrman, MD
Nonprofit Healthcare and Educational Consultants to Medical Institutions
Santa Barbara, California

booksmedicos.org

ELSEVIER

ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Nelson. Textbook of Pediatrics
© 2016 by Elsevier, Inc. All rights reserved
Previous editions copyrighted © 2011, 2007, 2004, 2000, 1996, 1992, 1987, 1983, 1979, 1975, 1969, 1964, 1959
ISBN original: 978-1-4557-7566-8

This translation of *Nelson. Textbook of Pediatrics,* 20th ed, by Robert M. Kliegman, Bonita Stanton, Joseph W. St Geme III, and Nina F. Schor, was undertaken by Elsevier España and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta traducción de *Nelson. Textbook of Pediatrics,* 20th ed, de Robert M. Kliegman Bonita Stanton, Joseph W. St Geme III y Nina F. Schor, ha sido llevada a cabo por Elsevier España y se publica con el permiso de Elsevier Inc.

Nelson. Tratado de pediatría, 20.ª ed., de Robert M. Kliegman, Bonita Stanton, Joseph W. St Geme III, and Nina F. Schor.
© 2016 Elsevier España; 17.ª edición © 2004; 18.ª edición © 2009; 19.ª edición © 2011 Elsevier España

ISBN: 978-84-9113-015-4
978-84-9113-013-0 (Volumen 1)
978-84-9113-014-7 (Volumen 2)
eISBN: 978-84-9113-017-8

Fotocopiar es un delito. (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores…). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso, fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar la dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor

Depósito legal: B.8.431 - 2016
Impreso en China

A los médicos de los niños y especialmente a aquellos que, mediante su confianza expresa en las pasadas ediciones de esta obra, han servido de estímulo para esta revisión.
Waldo E. Nelson, 9.ª ed., 1969

Esto es tan cierto en 2015 como lo era en 1969.
R.M. Kliegman, 20.ª ed., 2015

Comité científico de la edición española

Dr. Gustavo Barroso Braojos
Especialista en ORL
Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Dr. Bartolomé Bonet Serra
Especialista en Endocrinología Infantil
Hospital Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid

Dra. M.ª Mercedes Bueno Campaña
Servicio de Pediatría y Neonatología
Hospital Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid

Dr. Pedro del Río Martínez
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

Dr. Alejandro López Neyra
Sección de Neumología
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Dr. Gustavo Lorenzo Sanz
Especialista en Neurología Infantil
Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Dra. Cristina Mata Fernández
Especialista en Hematooncología Pediátrica
Hospital Gregorio Marañón, Madrid

Dra. María Antonia Meseguer Peinado
Especialista en Enfermedades Infecciosas
Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Dr. Javier Pérez-Lescure Picarzo
Servicio de Cardiología Infantil
Hospital Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid

Dra. Pilar Storch de Gracia Calvo
Servicio de Urgencias
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Colaboradores

Mark J. Abzug, MD
Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Infectious Diseases
University of Colorado School of Medicine
Children's Hospital Colorado
Aurora, Colorado
Enterovirus no polio

David R. Adams, MD, PhD
National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Métodos genéticos para el estudio de las enfermedades raras y no diagnosticadas

Stewart L. Adelson, MD
Assistant Clinical Professor
Department of Psychiatry
Columbia University College of Physicians and Surgeons
Adjunct Clinical Assistant Professor
Weill Cornell Medical College of Cornell University
New York, New York
Adolescentes gays, lesbianas y bisexuales

John J. Aiken, MD, FACS, FAAP
Professor of Surgery
Division of Pediatric General and Thoracic Surgery
Medical College of Wisconsin
The Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Apendicitis aguda
Hernias inguinales
Hernia epigástrica

Begum Akay, MD
Assistant Professor of Surgery
Division of Pediatric Surgery
Oakland University William Beaumont School of Medicine
Beaumont Health
Royal Oak, Michigan
Afecciones quirúrgicas del ano y el recto

Cezmi A. Akdis, MD
Professor of Immunology
Swiss Institute of Allergy and Asthma Research
Christine Kühne Center for Allergy Research and Education
Davos, Switzerland;
Medical Faculty, University of Zurich
Zurich, Switzerland
La alergia y las bases inmunitarias de las enfermedades atópicas

Evaline A. Alessandrini, MD, MSCE
Professor of Clinical Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Division of Emergency Medicine
Director, Quality Scholars Program in Health Care Transformation
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Servicios médicos de urgencia pediátricos: resultados y evaluación del riesgo

Michael A. Alexander, MD
Professor of Pediatrics and Rehabilitation Medicine
Thomas Jefferson Medical College
Philadelphia, Pennsylvania;
Emeritus Medical Staff
Alfred I. duPont Hospital for Children
Wilmington, Delaware
Evaluación de niños candidatos a rehabilitación

Omar Ali, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Division of Endocrinology
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Hiperpituitarismo, talla alta y síndromes por exceso de crecimiento
Hipofunción testicular
Seudopubertad precoz debida a tumores testiculares
Ginecomastia

Namasivayam Ambalavanan, MD
Professor of Pediatrics
Division of Neonatology
University of Alabama, Birmingham
Birmingham, Alabama
Embarazos de alto riesgo
El feto
Trastornos del sistema nervioso central
Encefalopatía hipóxico-isquémica
Enfermedades del aparato respiratorio
Ictericia e hiperbilirrubinemia en el recién nacido
Ictericia bilirrubínica (kernicterus)
Aparato genitourinario
El ombligo
Trastornos metabólicos
Sistema endocrino

Karl E. Anderson, MD, FACP
Professor
Departments of Preventive Medicine, Community Health, Internal Medicine, and Pharmacology and Toxicology
Director, Porphyria Laboratory and Center
University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas
Porfirias

Peter M. Anderson, MD, PhD
Curtis Distinguished Professor
Department of Pediatrics
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Neoplasias renales

Kelly K. Anthony, PhD, PLLC
Assistant Professor
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Síndromes de dolor osteomuscular

Alia Y. Antoon, MD
Assistant Clinical Professor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School
Chief of Pediatrics
Shriners Hospital for Children
Boston, Massachusetts
Quemaduras
Lesiones por frío

Susan D. Apkon, MD
Associate Professor
Department of Rehabilitation Medicine
University of Washington School of Medicine
Director, Rehabilitation Medicine
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Ayudas a la deambulación

Stacy P. Ardoin, MD, MHS
Associate Professor of Clinical Medicine
Adult and Pediatric Rheumatology
The Ohio State University Wexner Medical Center
Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Lupus eritematoso sistémico
Vasculitis

Monica I. Ardura, DO, MSCS
Assistant Professor of Pediatrics
Section of Infectious Disease and Immunology
The Ohio State University College of Medicine
Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Enfermedad de Hansen (Mycobacterium leprae)

Michelle M. Ariss, MD
Assistant Professor
Department of Ophthalmology
University of Missouri—Kansas City School of Medicine
Children's Mercy Hospital
Kansas City, Missouri
Crecimiento y desarrollo (ojo)
Exploración del ojo
Anomalías refractivas y de la acomodación
Trastornos de la visión
Anomalías de la pupila y el iris
Trastornos del movimiento y alineamiento oculares
Anomalías de los párpados
Enfermedades del sistema lagrimal
Enfermedades de la conjuntiva
Anomalías de la córnea
Anomalías del cristalino
Trastornos de la capa uveal
Trastornos de la retina y el vítreo
Trastornos del nervio óptico
Glaucoma infantil
Anomalías orbitarias
Infecciones de la órbita
Traumatismos oculares

Thaís Armangué, MD
Clinical Fellow and Predoctoral Researcher
ICREA-IDIBAPS Neuroimmunology Program
Hospital Clinic
Barcelona, Spain
Encefalitis autoinmunitaria

booksmedicos.org

Carola A.S. Arndt, MD
Professor of Pediatrics
Department of Pediatrics and Adolescent Medicine
Division of Pediatric Hematology-Oncology
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota
Sarcomas de partes blandas
Neoplasias óseas

Stephen S. Arnon, MD, MPH
Chief, Infant Botulism Treatment and Prevention Program Branch
Division of Communicable Disease Control
Center for Infectious Diseases
California Department of Public Health
Richmond, California
Botulismo (Clostridium botulinum)
Tétanos (Clostridium tetani)

Stephen C. Aronoff, MD, MBA
Professor and Waldo E. Nelson Chair
Department of Pediatrics
Temple University School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania
Cryptococcus neoformans
Histoplasmosis (Histoplasma capsulatum)
Paracoccidioides brasiliensis
Esporotricosis (Sporothrix schenckii)
Zigomicosis (mucormicosis)
Intoxicaciones alimentarias no bacterianas

David M. Asher, MD
Supervisory Medical Officer
Chief, Laboratory of Bacterial and Transmissible Spongiform Encephalopathy Agents
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
United States Food and Drug Administration
Silver Spring, Maryland
Encefalopatías espongiformes transmisibles

Ann Ashworth, PhD, Hon FRCPCH
Professor Emeritus
Department of Population Health
Nutrition Group
London School of Hygiene and Tropical Medicine
London, United Kingdom
Nutrición, seguridad alimentaria y salud

Barbara L. Asselin, MD
Professor of Pediatrics and Oncology
Department of Pediatrics
University of Rochester School of Medicine
Golisano Children's Hospital
Rochester, New York
Epidemiología del cáncer infantil y del adolescente

Joann L. Ater, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Tumores cerebrales en la infancia
Neuroblastoma

Erika F. Augustine, MD
Assistant Professor of Neurology and Pediatrics
Division of Child Neurology
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York
Distonía

Marilyn C. Augustyn, MD
Professor of Pediatrics
Boston University School of Medicine
Boston Medical Center
Boston, Massachusetts
Repercusión de la violencia en los niños

Ellis D. Avner, MD
Professor
Departments of Pediatrics and and Physiology
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Introducción a las enfermedades glomerulares
Evaluación clínica del niño con hematuria
Enfermedades glomerulares aisladas que cursan con hematuria macroscópica recidivante
Glomerulonefritis postinfecciosas
Nefropatía membranosa
Glomerulonefritis membranoproliferativa
Glomerulonefritis asociada al lupus eritematoso sistémico
Nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein
Glomerulonefritis rápidamente progresiva (con semilunas)
Enfermedad de Goodpasture
Síndrome hemolítico-urémico
Causas de hematuria originada en las vías urinarias altas
Enfermedades hematológicas productoras de hematuria
Alteraciones anatómicas asociadas a hematuria
Causas de hematuria en las vías urinarias inferiores
Introducción al niño con proteinuria
Proteinuria transitoria
Proteinuria ortostática (postural)
Proteinuria permanente
Síndrome nefrótico
Función tubular
Acidosis tubular renal
Diabetes insípida nefrogénica
Síndromes de Bartter/Gitelman y otros trastornos hereditarios del transporte tubular
Nefritis tubulointersticial
Nefropatía tóxica
Necrosis cortical
Insuficiencia renal

Carlos A. Bacino, MD
Professor of Molecular and Human Genetics
Baylor College of Medicine
Chief, Genetics Service
Director, Pediatric Genetics Clinic
Texas Children's Hospital
Houston, Texas
Citogenética

Robert N. Baldassano, MD
Colman Family Chair in Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Director, Center for Pediatric Inflammatory Bowel Disease
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Enfermedad inflamatoria intestinal
Gastroenteritis eosinofílica

Keith D. Baldwin, MD, MSPT, MPH
Assistant Professor
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Neuromuscular Orthopaedics and Orthopaedic Trauma
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Crecimiento y desarrollo
Evaluación del niño
Deformidades torsionales y angulares
Fracturas frecuentes

Christina Bales, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Physician
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Atresia, estenosis y malrotación intestinales

William F. Balistreri, MD
Medical Director Emeritus, Pediatric Liver Care Center
Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Morfogénesis del hígado y las vías biliares
Manifestaciones de las enfermedades hepáticas
Colestasis
Enfermedades metabólicas del hígado
Hepatitis vírica
Hepatopatía asociada con trastornos sistémicos
Hepatopatías mitocondriales

Robert S. Baltimore, MD
Professor of Pediatrics and Epidemiology
Clinical Professor of Nursing
Associate Director of Hospital Epidemiology (for Pediatrics)
Yale-New Haven Hospital
New Haven, Connecticut
Listeria monocytogenes
Pseudomonas, Burkholderia, *and* Stenotrophomonas

Manisha Balwani, MBBS, MS
Assistant Professor
Departments of Medicine and Genetics and Genomic Sciences
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Porfirias

Christine E. Barron, MD
Associate Clinical Professor
Department of Pediatrics
Brown University Alpert Medical School
Rhode Island Hospital
Providence, Rhode Island
Violación en la adolescencia

Karyl S. Barron, MD
Deputy Director
Division of Intramural Research
National Institute of Allergy and Infectious Diseases
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Amiloidosis

Dorsey M. Bass, MD
Associate Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Gastroenterology
Stanford University School of Medicine
Palo Alto, California
Rotavirus, calicivirus y astrovirus

booksmedicos.org

Mark L. Batshaw, MD
Professor and Chairman
Department of Pediatrics
Associate Dean, Academic Affairs
George Washington University
School of Medicine and Health Sciences
Executive Vice-President
Chief Academic Officer and Physician-in-Chief
Children's National Medical Center
Washington, DC
Discapacidad intelectual

Nerissa S. Bauer, MD, MPH
Assistant Professor
Department of General and Community Pediatrics
Section of Children's Health Services Research
Indiana University School of Medicine
Indianapolis, Indiana
Cribado y control del desarrollo y la conducta

Michelle L. Bayer, MD
Resident Physician
Department of Dermatology
Medical College of Wisconsin
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Enfermedades de las mucosas

Richard E. Behrman, MD
Nonprofit Healthcare and Educational Consultants
to Medical Institutions
Santa Barbara, California
Aspectos generales de la pediatría

Michael J. Bell, MD
Professor
Departments of Critical Care Medicine, Neurologic
Surgery, and Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Director, Pediatric Neurocritical Care
Director, Pediatric Neurotrauma Center
University of Pittsburgh Medical Center
Pittsburgh, Pennsylvania
Urgencias y estabilización neurológica

John W. Belmont, MD, PhD
Professor
Departments of Molecular and Human Genetics,
Pediatrics and Pathology and Immunology
Baylor College of Medicine
Houston, Texas
La genética en las enfermedades comunes

Daniel K. Benjamin Jr., MD, PhD, MPH
Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Infectious Diseases
Faculty Associate Director, Duke Clinical Research
Institute
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Fundamentos del tratamiento antifúngico
Candida

Michael J. Bennett, PhD, FRCPath, FACB
Professor of Pathology and Laboratory Medicine
University of Pennsylvania Perelman School
of Medicine
Director, Michael J. Palmieri Metabolic Disease
Laboratory
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Trastornos de la ß-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos

Susanne M. Benseler, MD, PhD
Associate Professor, Faculty of Medicine
University of Calgary
Pediatric Rheumatologist, Section Chief
Rheumatology
Alberta Children's Hospital
Calgary, Alberta, Canada
Vasculitis del sistema nervioso central

Daniel Bernstein, MD
Alfred Woodley Salter and Mabel Smith Salter
Endowed Professor in Pediatrics
Stanford University School of Medicine
Director, Division of Pediatric Cardiology
Lucile Packard Children's Hospital
Palo Alto, California
Desarrollo del corazón
Transición de la circulación fetal a la neonatal
Anamnesis y exploración física
Pruebas complementarias
Epidemiología y bases genéticas de las cardiopatías congénitas
Evaluación y cribado del lactante o el niño con una cardiopatía congénita
Cardiopatías congénitas no cianóticas: lesiones con cortocircuito de izquierda a derecha
Cardiopatías congénitas no cianóticas: lesiones obstructivas
Cardiopatías congénitas no cianóticas: lesiones por regurgitación
Cardiopatías congénitas cianóticas: evaluación del recién nacido en estado crítico con cianosis y dificultad respiratoria
Cardiopatías congénitas cianóticas: lesiones asociadas a un descenso del flujo sanguíneo pulmonar
Cardiopatías congénitas cianóticas: lesiones asociadas a aumento del flujo sanguíneo pulmonar
Otras cardiopatías y malformaciones vasculares congénitas
Hipertensión pulmonar
Principios generales del tratamiento de las cardiopatías congénitas
Endocarditis infecciosa
Cardiopatía reumática
Insuficiencia cardíaca
Trasplante cardíaco y cardiopulmonar pediátrico
Enfermedades de los vasos sanguíneos (aneurismas y fístulas)

Zulfiqar Ahmed Bhutta, MBBS, PhD, FRCPCH, FAAP
Professor of Paediatrics, Nutritional Sciences,
and Public Health
University of Toronto Faculty of Medicine
Robert Harding Chair in Global Child Health
and Policy
Co-Director, SickKids Centre for Global Child
Health
The Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario, Canada;
Founding Director, Centre of Excellence in Women
and Child Health
The Aga Khan University, South Central Asia and
East Africa
Karachi, Pakistan
Innovaciones en el planteamiento de la salud y la supervivencia infantil en situaciones de rentas bajas
Salmonella
Gastroenteritis aguda en niños

Samra S. Blanchard, MD
Associate Professor of Pediatrics
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland
Enfermedad ulcerosa péptica en niños

Joshua A. Blatter, MD, MPH
Instructor in Pediatrics
Division of Pediatric Allergy, Immunology,
and Pulmonary Medicine
Associate Director, Pediatric Lung Transplantation
Center
Washington University School of Medicine
in St. Louis
St. Louis, Missouri
Trastornos pulmonares congénitos

Archie Bleyer, MD, FRCP (Glasg)
Clinical Research Professor
Knight Cancer Center
Oregon Health & Science University
Chair, Institutional Review Board for St. Charles
Health System
Portland, Oregon;
Professor of Pediatrics
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Principios de tratamiento (cáncer y tumores benignos)
Leucemias
Trastornos pulmonares congénitos

Steven R. Boas, MD, FAAP, FACSM
Director, The Cystic Fibrosis Center of Chicago
President and CEO, The Cystic Fibrosis Institute
Glenview, Illinois;
Clinical Associate Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School
of Medicine
Chicago, Illinois
Enfisema e hiperinsuflación
Deficiencia de α_1-antitripsina y enfisema
Otras enfermedades de las vías respiratorias distales
Enfermedades esqueléticas que afectan al funcionamiento pulmonar

Walter O. Bockting, PhD
Professor of Medical Psychology (in Psychiatry and
Nursing)
Research Scientist, New York State Psychiatric
Institute
Division of Gender, Sexuality, and Health
Department of Psychiatry
Columbia University College of Physicians
and Surgeons
New York, New York
Desarrollo de la identidad sexual

Neal F. Boerkoel, MD, PhD
National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Métodos genéticos para el estudio de las enfermedades raras y no diagnosticadas

Natalija Bogdanovic, MD
Department of Psychiatry
Boston Medical Center
Boston, Massachusetts
Trastornos del estado de ánimo

Mark Boguniewicz, MD
Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Allergy-Immunology
University of Colorado School of Medicine
National Jewish Health
Denver, Colorado
Alergias oculares
Reacciones adversas a los fármacos

Daniel J. Bonthius, MD, PhD
Professor of Pediatrics and Neurology
University of Iowa School of Medicine
Iowa City, Iowa
Virus de la coriomeningitis linfocítica

booksmedicos.org

Brett J. Bordini
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Pediatric Hospitalist
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Bronquitis plástica

Kenneth M. Boyer, MD
Woman's Board Professor and Chairman
Rush Medical College of Rush University
Chicago, Illinois
Toxoplasmosis (Toxoplasma gondii)

Amanda M. Brandow, DO, MS
Associate Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Hematology/Oncology
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Policitemia
Policitemia no clonal
Anatomía y función del bazo
Esplenomegalia
Hipoesplenismo, traumatismo esplénico y esplenectomía

†David Branski, MD
Professor Emeritus
The Hebrew University–Hadassah School of Medicine
Jerusalem, Israel
Trastornos de malabsorción
Diarrea crónica

David T. Breault, MD, PhD
Assistant Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Division of Endocrinology
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Diabetes insípida
Otras alteraciones del metabolismo y acción de la arginina vasopresina

William J. Britt, MD
Charles A. Alford Professor of Pediatric Infectious Diseases
Professor of Pediatrics and Microbiology and Neurobiology
University of Alabama Birmingham School of Medicine
Birmingham, Alabama
Citomegalovirus

Angela R. Bryan, MD
Fellow in Pediatric Rheumatology
Duke University Health System
Durham, North Carolina
Artritis idiopática juvenil

Rebecca H. Buckley, MD
J. Buren Sidbury Professor of Pediatrics
Professor of Immunology
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina
Evaluación de una sospecha de inmunodeficiencia
Linfocitos T, linfocitos B y linfocitos citolíticos espontáneos
Defectos primarios de la producción de anticuerpos
Defectos primarios de la inmunidad celular
Inmunodeficiencias celulares y de anticuerpos combinadas primarias

Cynthia Etzler Budek, MS, APN/NP, CPNP-AC/PC
Pediatric Nurse Practitioner
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine
Transitional Care/Pulmonary Habilitation Unit
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Insuficiencia respiratoria crónica grave

E. Stephen Buescher, MD
Professor of Pediatrics
Eastern Virginia Medical School
Medical Director, Infection Control
Medical Director, Clinical Microbiology Laboratory
Children's Hospital of the King's Daughters
Norfolk, Virginia
Difteria (Corynebacterium diphtheriae)

Supinda Bunyavanich, MD, MPH
Assistant Professor
Departments of Pediatrics and Genetics and Genomic Sciences
Jaffe Food Allergy Institute
Mindich Child Heath and Development Institute
Ichan School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Diagnóstico de las enfermedades alérgicas
Principios terapéuticos de las enfermedades alérgicas

Carey-Ann D. Burnham, PhD
Assistant Professor of Pathology and Immunology
Assistant Professor of Pediatrics
Washington University School of Medicine in St. Louis
Medical Director, Clinical Microbiology
Barnes-Jewish Hospital
St. Louis, Missouri
Diagnóstico microbiológico

Gale R. Burstein, MD, MPH
Clinical Professor
Department of Pediatrics
State University of New York at Buffalo
School of Medicine and Biomedical Sciences
Commissioner
Erie County Department of Health
Buffalo, New York
En la adolescencia
Epidemiología de los problemas sanitarios en la adolescencia
Atención sanitaria de los adolescentes
La mama
Problemas menstruales
Anticoncepción
Infecciones de transmisión sexual

Amaya L. Bustinduy, MD, MPH, FAAP, FRCPCH
Paediatric Infectious Diseases Research Group (PIDRG)
St. George's University of London
London, United Kingdom
Esquistosomiasis (Schistosoma)
Duelas (hepática, pulmonar e intestinal)

Miguel M. Cabada, MD, MSc
Research Associate, Tropical Medicine Institute
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima, Peru;
Adjunct Instructor of Medicine
Division of Infectious Diseases
University of Texas Medical Branch at Galveston
Galveston, Texas
Equinococosis (Echinococcus granulosus *y* Echinococcus multilocularis)

Derya Caglar, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
University of Washington School of Medicine
Attending Physician
Division of Emergency Medicine
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Ahogamiento y lesiones por inmersión

Mitchell S. Cairo, MD
Professor
Departments of Pediatrics, Medicine, Pathology, Microbiology and Immunology and Cell Biology and Anatomy
New York Medical College
Chief, Division of Pediatric Hematology, Oncology, and Stem Cell Transplantation
Maria Fareri Children's Hospital at Westchester Medical Center
New York Medical College
Valhalla, New York
Linfoma

Lauren E. Camarda, MD
Instructor in Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Division of Pediatric Pulmonary Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Sibilancias, bronquiolitis y bronquitis

Bruce M. Camitta, MD
Rebecca Jean Slye Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Hematology/Oncology
Medical College of Wisconsin
Midwest Children's Cancer Center
Milwaukee, Wisconsin
Policitemia
Policitemia no clonal
Anatomía y función del bazo
Esplenomegalia
Hipoesplenismo, traumatismo esplénico y esplenectomía
Anatomía y función del sistema linfático
Alteraciones de los vasos linfáticos
Linfadenopatía

Angela J.P. Campbell, MD, MPH
Medical Officer
Epidemiology and Prevention Branch, Influenza Division
National Center for Immunization and Respiratory Diseases
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia
Virus de la gripe
Virus parainfluenza

†Fallecido

booksmedicos.org

Waldemar A. Carlo, MD
Edwin M. Dixon Professor of Pediatrics
Director, Division of Neonatology
University of Alabama, Birmingham Hospital
Birmingham, Alabama
Visión global sobre mortalidad y morbilidad
El recién nacido
Embarazos de alto riesgo
El feto
El lactante de alto riesgo
Manifestaciones clínicas de las enfermedades en el período neonatal
Trastornos del sistema nervioso central
Urgencias en el paritorio
Enfermedades del aparato respiratorio
Trastornos del aparato digestivo
Trastornos hematológicos
Aparato genitourinario
El ombligo
Trastornos metabólicos
Sistema endocrino

Robert B. Carrigan, MD
Assistant Clinical Professor
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Pediatric Hand Surgeon
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Miembro superior

Mary T. Caserta, MD
Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Infectious Diseases
University of Rochester School of Medicine and Dentistry
Rochester, New York
Roséola (virus herpes humanos 6 y 7)
Virus herpes humano 8

Denise Casey, MD
Medical Officer
Pediatric Oncology, Neuro-Oncology, and Rare Tumors Team
Office of Hematology and Oncology Products
Food and Drug Administration
U.S. Department of Health and Human Services
Silver Spring, Maryland
Esferocitosis hereditaria

Ellen Gould Chadwick, MD
Irene Heinz Given and John LaPorte Given Chair in Pediatrics
Professor and Associate Chair for Education
Department of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Associate Director, Section of Pediatric, Adolescent, and Maternal HIV Infection
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (virus de la inmunodeficiencia humana)

Lisa J. Chamberlain, MD, MPH
Assistant Professor of Pediatrics
Stanford University School of Medicine
Center for Health Policy
Center for Primary Care and Outcomes Research
Stanford, California
Enfermedades crónicas en la infancia

Jennifer I. Chapman, MD
Assistant Professor of Pediatrics
George Washington University School of Medicine and Health Sciences
Program Director, Pediatric Emergency Medicine Fellowship
Children's National Medical Center
Washington, DC
Principios aplicables a los países en vías de desarrollo

Ira M. Cheifetz, MD, FCCM, FAARC
Professor of Pediatrics and Anesthesiology
Chief, Pediatric Critical Care Medicine
Duke University School of Medicine
Chief Medical Officer, Children's Services
Associate Chief Medical Officer, Duke Hospital
Duke Children's Hospital
Durham, North Carolina
Emergencias y reanimación pediátrica
Shock

Wassim Chemaitilly, MD
Director, Endocrinology Division
St. Jude Children's Research Hospital
Memphis, Tennessee
Fisiología de la pubertad
Trastornos del desarrollo puberal

Yuan-Tsong Chen, MD, PhD
Professor
Departments of Pediatrics and Genetics
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Defectos del metabolismo de los hidratos de carbono

Russell W. Chesney, MD
Le Bonheur Professor and Former Chair
Department of Pediatrics
University of Tennessee Health Science Center
Children's Foundation Research Institute
Memphis, Tennessee
Raquitismo asociado a acidosis tubular renal
Estructura, crecimiento y regulación hormonal del hueso
Condrodistrofia primaria (displasia metafisaria)
Hipofosfatasia
Hiperfosfatasia
Osteoporosis

Jennifer A. Chiriboga, PhD
Pediatric and School Psychologist
Assistant Professor
Department of Counseling, Psychology, and Special Education
Duquesne University School of Psychology
Pittsburgh, Pennsylvania
Trastornos de ansiedad

Yvonne E. Chiu, MD
Assistant Professor of Dermatology and Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Morfología de la piel
Evaluación del paciente
Enfermedades eczematosas
Fotosensibilidad
Enfermedades de la epidermis

Christine B. Cho, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Allergy and Clinical Immunology
National Jewish Health
University of Colorado School of Medicine
Denver, Colorado
Alergias oculares
Reacciones adversas a los fármacos

Robert D. Christensen, MD
Professor and Presidential Endowed Chair
Divisions of Neonatology and Hematology/Oncology
Department of Pediatrics
University of Utah School of Medicine
Director of Neonatology Research
Intermountain Healthcare
Salt Lake City, Utah
Desarrollo del sistema hematopoyético

Andrew Chu, MD
Attending Physician
Division of Gastroenterology
Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC
Pittsburgh, Pennsylvania
Síndrome de la arteria mesentérica superior (síndrome de Wilkie, síndrome del yeso corporal, síndrome de compresión duodenal arteriomesentérica)
Íleo, adherencias, invaginación y obstrucciones de asa cerrada

Michael J. Chusid, MD
Professor of Pediatrics
Chief, Pediatric Infectious Diseases
Medical College of Wisconsin
Medical Director, Infectious Diseases
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Prevención y control de la infección
Otras infecciones por anaerobios

Col. Theodore J. Cieslak, MD, FAAP, FIDSA
Pediatric Infectious Diseases
San Antonio Military Medical Center
Department of Pediatrics
Fort Sam Houston, Texas
Terrorismo biológico y químico

Jeff A. Clark, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
Wayne State University School of Medicine
Pediatric ICU Fellowship Director
Children's Hospital of Michigan
Detroit, Michigan
Dificultad e insuficiencia respiratorias
Fisiopatología y regulación respiratoria

Thomas G. Cleary, MD
Professor of Pediatrics (Retired)
University of Texas Health Sciences Center
Houston, Texas
Shigella
Escherichia coli

booksmedicos.org

John David Clemens, MD
Director
International Vaccine Institute
Seoul, South Korea
Prácticas de inmunización internacionales

Bria M. Coates, MD
Instructor in Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Division of Pediatric Critical Care Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Sibilancias, bronquiolitis y bronquitis

Thomas D. Coates, MD
Professor of Pediatrics and Pathology
University of Southern California Keck School of Medicine
Head, Section of Hematology
Children's Center for Cancer and Blood Diseases
Children's Hospital of Los Angeles
Los Angeles, California
Neutrófilos
Trastornos de la función del fagocito

Joanna S. Cohen, MD
Adjunct Assistant Professor of Emergency Medicine
George Washington University School of Medicine
Division of Pediatric Emergency Medicine
Children's National Medical Center
Washington, DC
Tratamiento de las abrasiones y las laceraciones menores

Mitchell B. Cohen, MD
Professor and Chair, Department of Pediatrics
University of Alabama at Birmingham
Physician-in-Chief, Children's of Alabama
Birmingham, Alabama
Infección por Clostridium difficile

Michael Cohen-Wolkowiez, MD
Associate Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Infectious Diseases
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina
Fundamentos del tratamiento antifúngico

Robert A. Colbert, MD, PhD
Deputy Clinical Director
National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases
Chief, Pediatric Translational Branch
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías
Artritis reactiva y postinfecciosa

F. Sessions Cole III, MD
Assistant Vice-Chancellor for Children's Health
Park J. White Professor of Pediatrics
Professor of Cell Biology and Physiology
Washington University School of Medicine in St. Louis
Chief Medical Officer
Vice-Chairman, Department of Pediatrics
Director of Newborn Medicine
St. Louis Children's Hospital
St. Louis, Missouri
Neumopatías difusas infantiles

John L. Colombo, MD
Professor of Pediatrics
University of Nebraska College of Medicine
Division of Pediatric Pulmonology
Nebraska Regional Cystic Fibrosis Center
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska
Síndromes de aspiración
Aspiración recurrente crónica

Joseph A. Congeni, MD
Director, Sports Medicine Center
Akron Children's Hospital
Akron, Ohio;
Associate Professor of Pediatrics and Sports Medicine
Northeast Ohio Medical University
Rootstown, Ohio;
Clinical Associate Professor of Pediatrics and Sports Medicine
Ohio University College of Osteopathic Medicine
Athens, Ohio
Lesiones traumáticas cerebrales relacionadas con el deporte (conmoción cerebral)
Lesiones de la columna cervical

Christine M. Conroy, BS
Villanova University
Villanova, Pennsylvania
Artrogriposis

Amber R. Cooper, MD, MSCI
Assistant Professor
Division of Reproductive Endocrinology and Infertility
Department of Obstetrics and Gynecology
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri
Anomalías vulvovaginales y müllerianas

Ronina A. Covar, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
National Jewish Health
University of Colorado School of Medicine
Denver, Colorado
Asma en la infancia

James E. Crowe Jr., MD
Professor of Pediatrics and Microbiology and Immunology
Ingram Professor of Research
Director, Vanderbilt Vaccine Center
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee
Virus respiratorio sincitial
Metapneumovirus humano

Steve J. Czinn, MD
Professor and Chair
Department of Pediatrics
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland
Enfermedad ulcerosa péptica en niños

Josep O. Dalmau, MD, PhD
Research Professor ICREA-IDIBAPS
Department of Neurology
Hospital Clinic
Barcelona, Spain;
Adjunct Professor of Neurology
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania
Encefalitis autoinmunitaria

Toni Darville, MD
Professor of Pediatrics and Microbiology and Immunology
University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine
Vice-Chair for Pediatric Research
Chief, Division of Pediatric Infectious Diseases
NC Children's Hospital
Chapel Hill, North Carolina
Neisseria gonorrhoeae *(gonococo)*

Robert S. Daum, MD, CM
Professor of Pediatrics, Microbiology, and Molecular Medicine
University of Chicago Pritzker School of Medicine
Department of Pediatric Infectious Diseases
The University of Chicago Medicine Comer Children's Hospital
Chicago, Illinois
Haemophilus influenzae

Loren T. Davidson, MD
Assistant Clinical Professor
Department of Physical Medicine and Rehabilitation
University of California, Davis
Davis, California;
Director, Spinal Cord Injury
Shriner's Hospital for Children
Sacramento, California
Espasticidad

Richard S. Davidson, MD
Clinical Professor
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Orthopaedic Surgeon
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
El pie y los dedos
Dismetría de miembros inferiores
Artrogriposis

H. Dele Davies, MD, MS, MHCM
Vice-Chancellor for Academic Affairs
Dean for Graduate Studies
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska
Chancroide (Haemophilus ducreyi)
Sífilis (Treponema pallidum)
Infecciones treponémicas no venéreas
Leptospira
Fiebre recurrente (Borrelia)

Najat C. Daw, MD
Professor
Division of Pediatrics
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Neoplasias renales

booksmedicos.org

Peter S. Dayan, MD
Assistant Professor of Clinical Pediatrics
Columbia University College of Physicians and Surgeons
Associate Director and Fellowship Director, Division of Pediatric Emergency Medicine
Morgan Stanley Children's Hospital of New York–Presbyterian
New York, New York
Tratamiento agudo del niño politraumatizado

Michael R. DeBaun, MD, MPH
Professor of Pediatrics and Medicine
J.C. Peterson Chair in Pediatric Pulmonology
Vice-Chair for Clinical Research
Pediatrics Director, Vanderbilt-Maherry Center of Excellence in Sickle Cell Disease
Vanderbilt University
Nashville, Tennessee
Hemoglobinopatías

David R. DeMaso, MD
George P. Gardner and Olga E. Monks Professor of Child Psychiatry
Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Psychiatrist-in-Chief and Chairman of Psychiatry
The Leon Eisenberg Chair in Psychiatry
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Valoración y entrevista
Tratamiento psicológico de los niños y adolescentes
Psicofarmacología
Psicoterapia
Hospitalización psiquiátrica
Trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados
Rumiación y pica
Trastornos y hábitos motores
Trastornos del estado de ánimo
Suicidio e intento de suicidio
Trastornos destructivos, del control de los impulsos y de la conducta
Trastorno del espectro del autismo
Psicosis infantiles

Mark R. Denison, MD
Craig-Weaver Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Infectious Disease
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee
Coronavirus

Arlene E. Dent, MD, PhD
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Infectious Diseases
Case Western Reserve University School of Medicine
Cleveland, Ohio
Ascariasis (Ascaris lumbricoides)
Tricuriasis (Trichuris trichiura)
Enterobiasis (Enterobius vermicularis)
Estrongiloidiasis (Strongyloides stercoralis)
Filariasis linfática (Brugia malayi, Brugia timori *and* Wuchereria bancrofti)
Otros nematodos tisulares
Toxocariasis (larva migrans ocular y visceral)
Triquinosis (Trichinella spiralis)

Robert J. Desnick, MD, PhD
Dean for Genetics and Genomic Medicine
Professor and Chair Emeritus, Genetics and Genomic Sciences
Professor, Departments of Pediatrics, Oncological Sciences, and Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Science
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Lipidosis (enfermedades por depósito lisosómico)
Mucolipidosis
Trastornos de la estructura y la degradación de las glucoproteínas
Porfirias

Gabrielle A. deVeber, MD, MHSc
Professor of Paediatrics
Director, Children's Stroke Program
University of Toronto Faculty of Medicine
Staff Neurologist
Senior Scientist, Child Health Evaluative Sciences
The Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario, Canada
Ictus pediátrico

Anil Dhawan, MD
Consultant Paediatric Hepatologist
Pediatric Liver Centre
King's College London School of Medicine
King's College Hospital NSH Foundation Trust
London, United Kingdom
Trastornos hepáticos y biliares causantes de malabsorción

André A.S. Dick, MD, MPH, FACS
Assistant Professor of Surgery
Division of Transplantation
University of Washington School of Medicine
Division of Transplant Surgery
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Trasplante intestinal en niños con fracaso (insuficiencia) intestinal

Brianne Z. Dickey, MD
Resident Physician
Department of Dermatology
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Morfología de la piel
Evaluación del paciente
Enfermedades eczematosas
Fotosensibilidad
Enfermedades de la epidermis

Harry C. Dietz III, MD
Victor A. McKusick Professor of Medicine and Genetics
Departments of Pediatrics, Medicine, and Molecular Biology and Genetics
Investigator, Howard Hughes Medical Institute
Director, William S. Smilow Center for Marfan Syndrome Research
Institute of Genetic Medicine
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Síndrome de Marfan

Lydia J. Donoghue, MD
Director, Trauma Center
Children's Hospital of Michigan
Detroit, Michigan
Tumores del tubo digestivo

Patricia A. Donohoue, MD
Professor of Pediatrics
Chief, Section of Endocrinology and Diabetes
Medical College of Wisconsin
Program Director, Endocrine and Diabetes
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Desarrollo y función de las gónadas
Hipofunción testicular
Seudopubertad precoz debida a tumores testiculares
Ginecomastia
Hipofunción de los ovarios
Seudopubertad precoz debida a lesiones ováricas
Trastornos del desarrollo sexual

Mary K. Donovan, RN, CS, PNP
Pediatric Nurse Practitioner and Care Coordinator
Shriners Hospital for Children
Shriners Burns Hospital
Boston, Massachusetts
Quemaduras
Lesiones por frío

John P. Dormans, MD
Professor and The Richard M. Armstrong Jr. Endowed Chair
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Chief, Division of Orthopaedic Surgery
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Crecimiento y desarrollo
Evaluación del niño
La cadera
Fracturas frecuentes

Kelly A. Dougherty, PhD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Requerimientos nutricionales

Alexander Doyle, MBBS
HHMI Postdoctoral Research Fellow
Institute of Genetic Medicine
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Síndrome de Marfan

Daniel A. Doyle, MD
Chief, Division of Endocrinology
Alfred I. duPont Hospital for Children
Nemours Children's Health System
Wilmington, Delaware
Hormonas y péptidos de la homeostasis del calcio y del metabolismo óseo
Hipoparatiroidismo
Seudohipoparatiroidismo (osteodistrofia hereditaria de Albright)
Hiperparatiroidismo

booksmedicos.org

Jefferson J. Doyle, MBBChir, MHS, MA
Postdoctoral Research Fellow
Institute of Genetic Medicine
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Síndrome de Marfan

Patrick C. Drayna, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Emergency Medicine
Medical College of Wisconsin
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Evaluación del niño enfermo en la consulta y el hospital

Stephen C. Dreskin, MD, PhD
Professor of Medicine and Immunology
Division of Allergy and Clinical Immunology
Department of Medicine
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado
Urticaria (habones) y angioedema

Beth A. Drolet, MD
Professor of Dermatology
Medical College of Wisconsin
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Principios terapéuticos (Piel)
Lesiones hiperpigmentadas
Enfermedades del tejido celular subcutáneo
Enfermedades de las mucosas
Infecciones bacterianas cutáneas
Micosis cutáneas
Infecciones cutáneas víricas
Picaduras de artrópodos e infestaciones

Yigal Dror, MD, FRCP(C)
Professor of Paediatrics
University of Toronto Faculty of Medicine
Head, Hematology Section Director, Marrow Failure and Myelodysplasia Program
The Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario, Canada
Pancitopenias hereditarias

Howard Dubowitz, MD, MS, FAAP
Professor of Pediatrics
Chief, Division of Child Protection
Director, Center for Families
Department of Pediatrics
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland
Malos tratos y abandono en la infancia

J. Stephen Dumler, MD
Professor of Pathology and Microbiology and Immunology
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland
Rickettsiosis de la fiebre maculosa y del grupo transicional
Tifus de los matorrales (Orientia tsutsugamushi)
Rickettsiosis del grupo de los tifus
Ehrlichiosis y anaplasmosis
Fiebre Q (Coxiella burnetii)

Aubrey N. Duncan, MD
Resident Physician
Department of Pediatrics
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York
Plagiocefalia deformativa

Janet Duncan, MSN, CPNP
Department of Psychosocial Oncology and Palliative Care
Boston Children's Hospital
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts
Cuidados paliativos pediátricos

Paula M. Duncan, MD
Professor
Department of Pediatrics
University of Vermont College of Medicine
Burlington, Vermont
Avances en salud infantil: guías preventivas, detección selectiva y asesoramiento

Jeffrey A. Dvergsten, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Duke University School of Medicine
Division of Pediatric Rheumatology
Duke University Health System
Durham, North Carolina
Tratamiento de las enfermedades reumáticas

Michael G. Earing, MD
Professor of Internal Medicine and Pediatrics
Division of Adult Cardiovascular Medicine and Division of Pediatric Cardiology
Medical College of Wisconsin
Director, Wisconsin Adult Congenital Heart Disease Program (WAtCH)
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Adultos con cardiopatías congénitas

Matthew D. Eberly, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Uniformed Services University of the Health Sciences
Bethesda, Maryland
Meningoencefalitis amebiana primaria

Elizabeth A. Edgerton, MD, MPH
Assistant Professor
Departments of Pediatrics and Preventive and Community Health
George Washington University School of Medicine
Division of Emergency Medicine
Children's National Medical Center
Washington, DC
Traslado interhospitalario del paciente pediátrico con cuadros o lesiones graves

Marie E. Egan, MD
Associate Professor of Pediatrics (Respiratory) and of Cellular and Molecular Physiology
Director, Cystic Fibrosis Center
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut
Fibrosis quística

Jack S. Elder, MD, FACS
Chief of Pediatric Urology
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts
Anomalías congénitas y disgenesias renales
Infecciones del tracto urinario
Reflujo vesicoureteral
Obstrucción de las vías urinarias
Anomalías de la vejiga
Vejiga neurógena
Enuresis y disfunción miccional
Anomalías del pene y la uretra
Trastornos y anomalías del contenido escrotal
Traumatismos del aparato genitourinario
Litiasis urinaria

Dianne S. Elfenbein, MD
Professor of Pediatrics
Director, Division of Adolescent Medicine
St. Louis University School of Medicine
St. Louis, Missouri
Gestación en adolescentes

Stephen C. Eppes, MD, FAAP
Professor of Pediatrics
Jefferson Medical College of Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania;
Director, Pediatric Infectious Diseases
Christiana Care Health System
Wilmington, Delaware
Enfermedad de Lyme (Borrelia burgdorferi)

Jessica Ericson, MD
Pediatric Infectious Diseases Fellow
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Candida

Alessio Fasano, MD
Visiting Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Chief, Division of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
Associate Chief, Department of Pediatrics, Basic, Clinical, and Translational Research
Director, Center for Celiac Research
MassGeneral Hospital for Children
Boston, Massachusetts
Enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca)

Susan Feigelman, MD
Professor, Department of Pediatrics
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland
Visión general y valoración de la variabilidad
Valoración del crecimiento y desarrollo del feto
El primer año
El segundo año
La edad preescolar
Infancia media

Marianne E. Felice, MD
Professor
Departments of Pediatrics and Obstetrics and Gynecology
University of Massachusetts Medical School
Principle Investigator, National Children's Study
UMass Study Center
Worcester, Massachusetts
Gestación en adolescentes
Violación en la adolescencia

Eric I. Felner, MD, MSCR
Associate Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Endocrinology
Director, Pediatric Endocrinology Fellowship Program
Director, Pediatric Clerkships
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia
Hormonas del hipotálamo y de la hipófisis
Hipopituitarismo

Edward C. Fels, MD
Pediatric and Adult Rheumatology
Rheumatology Associates, PA
Portland, Maine
Vasculitis

booksmedicos.org

Kora N. Felsch, MD
Hospitalist
Cardinal Glennon Children's Medical Center
St. Louis, Missouri
Alteraciones de la mama

Thomas W. Ferkol Jr., MD
Alexis Hartmann Professor of Pediatrics
Director, Division of Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonary Medicine
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri
Discinesia ciliar primaria (síndrome de cilios inmóviles, síndrome de Kartagener)

Can H. Ficicioglu, MD, PhD
Associate Professor
Department of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Director, Newborn Metabolic Screening Program
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Fenilalanina

Jonathan D. Finder, MD
Professor of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Attending Pediatric Pulmonologist
Division of Pediatric Pulmonology
Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC
Pittsburgh, Pennsylvania
Broncomalacia y traqueomalacia
Trastornos pulmonares congénitos

Kristin N. Fiorino, MD
Assistant Professor of Clinical Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Physician
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Trastornos de la motilidad y enfermedad de Hirschsprung

Philip R. Fischer, MD
Professor of Pediatrics
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota
Infecciones por gusanos planos adultos
Cisticercosis
Equinococosis (Echinococcus granulosus *y* Echinococcus multilocularis)

Veronica H. Flood, MD
Associate Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Hematology/Oncology
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Deficiencias hereditarias de los factores de coagulación (enfermedades hemorrágicas)
Enfermedad de von Willebrand
Trombocitopenia secundaria a enfermedades adquiridas que disminuyen la producción

Patricia M. Flynn, MD
Deputy Clinical Director
Arthur Ashe Chair in Pediatric AIDS Research
Director, Clinical Research, Infectious Diseases
St. Jude Children's Research Hospital
Professor of Pediatrics and Preventive Medicine
University of Tennessee College of Medicine
Memphis, Tennessee
Infecciones asociadas con dispositivos médicos
Cryptosporidium, Isospora, Cyclospora *y* Microsporidia

Joel A. Forman, MD
Associate Professor of Pediatrics and Preventive Medicine
Vice-Chair for Education
Department of Pediatrics
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Contaminantes químicos

Michael M. Frank, MD
Samuel L. Katz Professor of Pediatrics, Medicine, and Immunology
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina
Urticaria (habones) y angioedema

Melvin H. Freedman, MD, FRCP(C), FAAP
Professor Emeritus of Pediatrics
University of Toronto Faculty of Medicine
Honorary Consultant, Hematology/Oncology
The Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario, Canada
Pancitopenias hereditarias

Megan Culler Freeman, PhD
Departments of Pediatrics and Pathology, Microbiology, and Immunology
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, Tennessee
Coronavirus

Melissa J. Frei-Jones, MD, MSCI
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Hematology/Oncology
University of Texas Health Sciences Center
Santa Rosa Children's Hospital
San Antonio, Texas
Hemoglobinopatías

Deborah Friedman, MD
Assistant Clinical Professor of Pediatrics
Case Western Reserve University School of Medicine
Cleveland, Ohio
Lupus neonatal

Erika Friehling, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Division of Pediatric Hematology/Oncology
Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC
Pittsburgh, Pennsylvania
Principios de diagnóstico (Cáncer y tumores benignos)
Principios de tratamiento (Cáncer y tumores benignos)
Leucemias

Donald P. Frush, MD
Professor of Radiology
Chief, Division of Pediatric Radiology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Efectos biológicos de la radiación en niños

James T. Gaensbauer, MD, MSc
Assistant Professor of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Divisions of Hospital Medicine and Infectious Diseases
Children's Hospital Colorado
Aurora, Colorado
Staphylococcus

Sheila Gahagan, MD, MPH
Professor and Chief
Academic General Pediatrics, Child Development, and Community Health
Martin Stein Endowed Chair, Developmental-Behavioral Pediatrics
University of California, San Diego
La Jolla, California
Sobrepeso y obesidad

William A. Gahl, MD, PhD
Clinical Director, National Human Genome Research Institute
Director, NIH Undiagnosed Diseases Program
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Métodos genéticos para el estudio de las enfermedades raras y no diagnosticadas

Sheila S. Galbraith, MD
Associate Professor of Dermatology
Medical College of Wisconsin
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Lesiones hipopigmentadas
Enfermedades de la dermis
Acné

William B. Gallentine, DO
Assistant Professor of Pediatrics
Duke University School of Medicine
Division of Pediatric Neurology
Duke University Health System
Durham, North Carolina
Vasculitis del sistema nervioso central

Paula M. Gardiner, MD, MPH
Assistant Professor
Department of Family Medicine
Boston University School of Medicine
Assistant Director, Integrative Medicine
Boston Medical Center
Boston, Massachusetts
Terapias complementarias y medicina integrativa

Luigi R. Garibaldi, MD
Professor of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Clinical Director
Division of Pediatric Endocrinology
Children's Hospital of UPMC
Pittsburgh, Pennsylvania
Fisiología de la pubertad
Trastornos del desarrollo puberal

Gregory M. Gauthier, MD, MS
Assistant Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
University of Wisconsin School of Medicine
Madison, Wisconsin
Blastomicosis (Blastomyces dermatitidis)

booksmedicos.org

K. Michael Gibson, PhD
Allen I. White Distinguished Professor and Chair
Experimental and Systems Pharmacology
Washington State University College of Pharmacology
Spokane, Washington
Enfermedades genéticas de los neurotransmisores

Mark Gibson, MD
Professor (Clinical) Emeritus
Department of Obstetrics and Gynecology
Chief, Division of Reproductive Endocrinology
University of Utah School of Medicine
Salt Lake City, Utah
Síndrome del ovario poliquístico e hirsutismo

Francis Gigliotti, MD
Professor of Pediatrics and Microbiology and Immunology
Lindsey Distinguished Professor for Pediatric Research
University of Rochester School of Medicine and Dentistry
Division of Pediatric Infectious Diseases
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York
Pneumocystis jirovecii (Pneumocystis carinii)

Walter S. Gilliam, MSEd, PhD
Associate Professor
Department of Psychology
Child Study Center
Director, The Edward Zigler Center in Child Development and Social Policy
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut
Servicios de cuidados infantiles: cómo los pediatras pueden apoyar a los niños y a las familias

Salil Ginde, MD, MPH
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Cardiology
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Adultos con cardiopatías congénitas

Charles M. Ginsburg, MD
Senior Associate Dean for Academic Administration
Professor of Pediatrics
Marilyn R. Corrigan Distinguished Chair in Pediatric Research
University of Texas Southwestern Medical Center
Houston, Texas
Mordeduras animales y humanas

John A. Girotto, MD, MMA, FAAP, FACS
Associate Professor of Pediatrics, Neurosurgery, and Plastic and Reconstructive Surgery
Director, Cleft and Craniofacial Anomalies Center
Golisano Children's Hospital at Strong
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York
Plagiocefalia deformativa

Lisa Giulino-Roth, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Hematology/Oncology
Weill Cornell Medical College
New York, New York
Linfoma

Frances Page Glascoe, PhD
Professor
Department of Pediatrics
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, Tennessee
Cribado y control del desarrollo y la conducta

Denise M. Goodman, MD, MS
Professor
Department of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Sibilancias, bronquiolitis y bronquitis

Alison Gopnik, PhD
Professor of Psychology and Affiliate Professor of Philosophy
University of California at Berkeley
Berkeley, California
Desarrollo cognitivo: dominios y teorías

Leslie B. Gordon, MD, PhD
Associate Professor of Pediatrics Research
Warren Alpert Medical School of Brown University
Providence, Rhode Island;
Department of Anesthesia
Boston Children's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts;
Medical Director, The Progeria Research Foundation
Peabody, Massachusetts
Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford

Marc H. Gorelick, MD, MSCE
Professor of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Evaluación del niño enfermo en la consulta y el hospital

Jane M. Gould, MD, FAAP
Associate Professor of Pediatrics
Drexel University College of Medicine
Attending Physician, Infectious Diseases
St. Christopher's Hospital for Children
Philadelphia, Pennsylvania
Cryptococcus neoformans
Histoplasmosis (Histoplasma capsulatum)
Paracoccidioides brasiliensis
Zigomicosis (mucormicosis)

Olivier Goulet, MD
Professor of Pediatrics
University of Paris V—René Descartes
Head, Division of Pediatric Gastroenterology-Hepatology and Nutrition
Hôpital Necker-Enfants Malades/AP-HP
Paris, France
Otros síndromes malabsortivos

Deanna M. Green, MD, MHS
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Pulmonary and Sleep Medicine
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina
Fibrosis quística

Michael Green, MD, MPH
Professor of Pediatrics and Surgery
University of Pittsburgh School of Medicine
Division of Pediatric Infectious Diseases
Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC
Pittsburgh, Pennsylvania
Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

Thomas P. Green, MD
Founders' Board Centennial Professor and Chair
Department of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Physician-in-Chief
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Abordaje diagnóstico de las neumopatías
Síntomas respiratorios crónicos o recidivantes
Edema pulmonar

Larry A. Greenbaum, MD, PhD
Marcus Professor of Pediatrics
Director, Division of Pediatric Nephrology
Emory University School of Medicine
Children's Healthcare of Atlanta
Atlanta, Georgia
Raquitismo e hipervitaminosis D
Deficiencia de vitamina E
Deficiencia de vitamina K
Deficiencias de micronutrientes minerales
Trastornos electrolíticos y acidobásicos
Terapia de mantenimiento y de reposición
Tratamiento del déficit
Tratamiento hidroelectrolítico de trastornos específicos

Anne G. Griffiths, MD
Instructor in Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Hospitalist, Neonatal Intensive Care Unit
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Síntomas respiratorios crónicos o recidivantes

Allison Grimes, MD
Fellow in Pediatric Hematology/Oncology
University of Texas Health Sciences Center
San Antonio, Texas
Hemoglobinas anormales causantes de cianosis
Metahemoglobinemia hereditaria
Metahemoglobinemia hereditaria con deficiencia de NADH citocromo B5 reductasa

Natalia M. Grindler, MD
Resident Physician
Department of Obstetrics and Gynecology
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri
Anomalías vulvovaginales y müllerianas

Kenneth L. Grizzle, PhD
Associate Professor
Child Development Center—Brookfield
Medical College of Wisconsin
Brookfield, Wisconsin
Trastorno en la fluidez de inicio infantil (tartamudeo, titubeo)

Veronique Groleau, MD
Fellow
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Requerimientos nutricionales
La alimentación de los lactantes, los niños y los adolescentes sanos

booksmedicos.org

Andrew B. Grossman, MD
Assistant Professor of Clinical Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Co-Director, Center for Pediatric Inflammatory Bowel Disease
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Enfermedad inflamatoria intestinal

David C. Grossman, MD, MPH
Senior Investigator Group Health Research Institute
Professor of Health Services
University of Washington School of Public Health
Adjunct Professor of Pediatrics
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington
Control de las lesiones

Alfredo Guarino, MD
Professor
Department of Pediatrics
University of Naples Federico II
Napoli, Italy
Diarrea crónica

Reut Gurion, DO
Pediatric Rheumatology Fellow
Division of Rheumatology
University Hospitals Case Medical Center
Rainbow Babies & Children's Hospital
Cleveland, Ohio
Diversas enfermedades asociadas a la artritis

Lisa R. Hackney, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Hematology/Oncology
Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, Ohio
Estomatocitosis hereditaria
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y otras deficiencias relacionadas

Gabriel G. Haddad, MD
Distinguished Professor and Chair
Department of Pediatrics
University of California, San Diego
Physician-in-Chief
Chief Scientific Officer
Rady Children's Hospital
San Diego, California
Abordaje diagnóstico de las neumopatías

Joseph Haddad Jr., MD
Howard W. Smith Professor and Interim Chair
Lawrence Savetsky Professor
Department of Otolaryngology—Head and Neck Surgery
Columbia University College of Physicians and Surgeons
Director, Pediatric Otolaryngology—Head and Neck Surgery
New York-Presbyterian Morgan Stanley Children's Hospital
New York, New York
Trastornos congénitos de la nariz
Trastornos adquiridos de la nariz
Pólipos nasales
Consideraciones generales y evaluación (Oído)
Hipoacusia
Malformaciones congénitas
Otitis externa
El oído interno y las enfermedades del laberinto óseo
Lesiones traumáticas del oído y del hueso temporal
Tumores del oído y del hueso temporal

Joseph F. Hagan Jr., MD
Clinical Professor
Department of Pediatrics
University of Vermont College of Medicine
Hagan, Rinehart, and Connolly Pediatricians, PLLC
Burlington, Vermont
Avances en salud infantil: guías preventivas, detección selectiva y asesoramiento

Scott B. Halstead, MD
Professor of Pediatrics and Medical Genetics
University of British Columbia Faculty of Medicine
British Columbia's Children's Hospital
Vancouver, British Columbia, Canada
Infecciones por arbovirus en Norteamérica
Encefalitis por arbovirus fuera de Norteamérica
Fiebre dengue y fiebre hemorrágica dengue
Fiebre amarilla
Virus del Ébola y otras fiebres hemorrágicas víricas
Síndrome pulmonar por hantavirus

Margaret R. Hammerschlag, MD
Professor of Pediatrics and Medicine
Director, Division of Pediatric Infectious Diseases
SUNY Down State Medical Center
Brooklyn, New York
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Psitacosis (Chlamydophila psittaci)

Aaron Hamvas, MD
Raymond and Hazel Speck Barry Professor of Neonatology
Head, Division of Neonatology
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois
Neumopatías difusas infantiles

Abeer J. Hani, MD
Resident Physician
Division of Pediatric Neurology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Crisis comiciales en la infancia

James C. Harris, MD
Professor of Pediatrics, Psychiatry and Behavioral Sciences, Mental Health, and History of Medicine
Division of Child and Adolescent Psychiatry
Director, Developmental Neuropsychiatry
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas

Mary E. Hartman, MD, MPH
Assistant Professor of Pediatrics
Washington University in St. Louis
Pediatric Critical Care Medicine
St. Louis Children's Hospital
St. Louis, Missouri
Emergencias y reanimación pediátrica

David B. Haslam, MD
Associate Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Director, Antimicrobial Stewardship Program
Clinical Director, Division of Infectious Diseases
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Estreptococos grupo no-A no-B
Enterococcus

H. Hesham Abdel-Kader Hassan, MD
Professor of Pediatrics
Chief, Division of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
The University of Arizona College of Medicine
Tucson, Arizona
Colestasis

Lindsay A. Hatzenbuehler, MD, MPH
Pediatric Infectious Diseases Fellow
Baylor College of Medicine
Texas Children's Hospital
Houston, Texas
Tuberculosis (Mycobacterium tuberculosis)

Fern R. Hauck, MD, MS
Spencer P. Bass MD Twenty-First Century Professor of Family Medicine
Departments of Family Medicine and Public Health Sciences
Director, International Family Medicine Clinic
University of Virginia School of Medicine
Charlottesville, Virginia
Síndrome de muerte súbita del lactante

Fiona P. Havers, MD, MHS
Epidemic Intelligence Service Office
Epidemiology and Prevention Branch Influenza Division
National Center for Immunization and Respiratory Diseases
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia
Virus de la gripe

Jacqueline T. Hecht, PhD
Professor and Division Head
Leah L. Lewis Distinguished Chair
Pediatric Research Center
Vice-Chair for Research
Department of Pediatrics
UT Health Medical School of Houston
Associate Dean for Research
UT Health School of Dentistry
Houston, Texas
Consideraciones generales (Trastornos de los huesos y las articulaciones)
Trastornos que afectan a las proteínas de la matriz del cartílago
Trastornos que afectan a los receptores transmembrana
Trastornos que afectan al transporte de iones
Trastornos que afectan a los factores de transcripción
Trastornos debidos a defectos en la reabsorción ósea
Trastornos por defectos desconocidos o poco conocidos

Sabrina M. Heidemann, MD
Professor
Department of Pediatrics
Wayne State University School of Medicine
Director, Intensive Care Unit
Co-Director of Transport
Children's Hospital of Michigan
Detroit, Michigan
Fisiopatología y regulación respiratoria

booksmedicos.org

J. Owen Hendley, MD
Professor
Department of Pediatrics
University of Virginia School of Medicine
Charlottesville, Virginia
Sinusitis
Absceso retrofaríngeo, absceso faríngeo lateral (parafaríngeo) y celulitis/absceso periamigdalino

Frederick M. Henretig, MD
Division of Emergency Medicine
Children's Hospital of Philadelphia
Professor Emeritus of Pediatrics
Perelman School of Medicine
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania
Terrorismo biológico y químico

Gloria P. Heresi, MD
Professor of Pediatrics
Director, Division of Pediatric Infectious Diseases
University of Texas Health Sciences Center
Houston, Texas
Campylobacter
Yersinia
Aeromonas *and* Plesiomonas

Andrew D. Hershey, MD, PhD, FAHS
Professor of Pediatrics and Neurology
University of Cincinnati College of Medicine
Endowed Chair, Division of Neurology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Cefaleas

Cynthia E. Herzog, MD
Professor of Pediatrics
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Retinoblastoma
Neoplasias gonadales y de células germinales
Neoplasias hepáticas
Tumores vasculares benignos
Melanoma
Carcinoma nasofaríngeo
Adenocarcinoma de colon y recto
Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas

Jessica Hochberg, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Hematology, Oncology, and Stem Cell Transplant
New York Medical College
Maria Fareri Children's Hospital at Westchester Medical Center
Valhalla, New York
Linfoma

Holly R. Hoefgen, MD
Fellow, Department of Obstetrics and Gynecology
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri
Vulvovaginitis

Lauren D. Holinger, MD, FAAP, FACS
Paul H. Holinger MD Professor and Interim Head, Division of Otolaryngology
Department of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Malformaciones congénitas de laringe, tráquea y bronquios
Cuerpos extraños en la vía respiratoria
Estenosis laringotraqueal y estenosis subglótica
Neoplasias de laringe, tráquea y bronquios

Cynthia Holland-Hall, MD, MPH
Associate Clinical Professor of Clinical Pediatrics
The Ohio State University College of Medicine
Section of Adolescent Medicine
Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
En la adolescencia
Transición a la asistencia médica de adultos
La mama

Jeffrey D. Hord, MD
Director, Showers Family Center for Childhood Cancer and Blood Disorders
Associate Chair of Pediatrics for Subspecialty Practices
Akron Children's Hospital
Akron, Ohio
Pancitopenias adquiridas

B. David Horn, MD
Assistant Professor
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Orthopaedic Surgeon
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
La cadera

Helen M. Horstmann, MD
Associate Professor
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Physician
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Artrogriposis

William A. Horton, MD
Professor
Department of Molecular Medical Genetics
Oregon Health & Science University
Director of Research
Shriners Hospitals for Children
Portland, Oregon
Consideraciones generales (Trastornos de los huesos y las articulaciones)
Trastornos que afectan a las proteínas de la matriz del cartílago
Trastornos que afectan a los receptores transmembrana
Trastornos que afectan al transporte de iones
Trastornos que afectan a los factores de transcripción
Trastornos debidos a defectos en la reabsorción ósea
Trastornos por defectos desconocidos o poco conocidos

Peter J. Hotez, MD, PhD, FASTMH, FAAP
Founding Dean, National School of Tropical Medicine
Professor of Pediatrics and Molecular Virology and Microbiology
Baylor College of Medicine
Endowed Chair in Tropical Pediatrics
Texas Children's Hospital
Houston, Texas
Uncinariasis (Necator americanus *y* Ancylostoma *spp.)*

Evelyn Hsu, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Trasplante de hígado

Stephen A. Huang, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Director, Thyroid Program
Division of Endocrinology
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Desarrollo y fisiología de la glándula tiroides
Defectos de la globulina transportadora de tiroxina
Hipotiroidismo
Tiroiditis
Bocio
Hipertiroidismo
Carcinoma de tiroides

Heather G. Huddleston, MD
Assistant Professor
Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences
University of California, San Francisco School of Medicine
San Francisco, California
Síndrome del ovario poliquístico e hirsutismo

Vicki Huff, PhD
Professor
Department of Molecular Genetics/Cancer Genetics
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Neoplasias renales

Denise Hug, MD
Associate Professor
Department of Ophthalmology
University of Missouri—Kansas City School of Medicine
Children's Mercy Hospital
Kansas City, Missouri
Crecimiento y desarrollo (Ojo)
Exploración del ojo
Anomalías refractivas y de la acomodación
Trastornos de la visión
Anomalías de la pupila y el iris
Trastornos del movimiento y alineamiento oculares
Anomalías de los párpados
Enfermedades del sistema lagrimal
Enfermedades de la conjuntiva
Anomalías de la córnea
Anomalías del cristalino
Trastornos de la capa uveal
Trastornos de la retina y el vítreo
Trastornos del nervio óptico
Glaucoma infantil
Anomalías orbitarias
Infecciones de la órbita
Traumatismos oculares

Dennis P.M. Hughes, MD, PhD
Associate Professor of Pediatrics
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Melanoma

Winston W. Huh, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Neoplasias gonadales y de células germinales
Adenocarcinoma de colon y recto

Stephen R. Humphrey, MD
Resident Physician
Department of Dermatology
Medical College of Wisconsin
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Principios terapéuticos (Piel)

booksmedicos.org

David A. Hunstad, MD
Associate Professor of Pediatrics and Molecular Microbiology
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri
Mordeduras animales y humanas

Carl E. Hunt, MD
Research Professor of Pediatrics
Uniformed Services University of the Health Sciences
Division of Neonatology
Walter Reed National Military Medical Center
Bethesda, Maryland;
Adjunct Professor of Pediatrics
George Washington University School of Medicine
Washington, DC
Síndrome de muerte súbita del lactante

Anna K. Hunter, MD
Assistant Clinical Professor of Pediatrics
University of California, San Francisco
UCSF Fresno Center for Medical Education and Research
Fresno, California;
Pediatric Gastroenterologist
Children's Hospital Central California
Madera, California
Estenosis pilórica y anomalías congénitas del estómago

Stacey S. Huppert, PhD
Associate Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Division of Developmental Biology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Morfogénesis del hígado y las vías biliares

Patricia I. Ibeziako, MD
Assistant Professor of Psychiatry
Harvard Medical School
Director, Psychiatry Consultation Service
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados

Samar H. Ibrahim, MBChB
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Gastroenterology and Hepatology
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota
Hepatopatías mitocondriales

Richard F. Jacobs, MD, FAAP
Robert H. Fiser Jr. MD Endowed Chair in Pediatrics
Professor and Chair, Department of Pediatrics
University of Arkansas for Medical Sciences
Pediatrician-in-Chief
Arkansas Children's Hospital
Little Rock, Arkansas
Actinomyces
Nocardia
Tularemia (Francisella tularensis)
Brucella

Tara Jatlaoui, MD, MPH
Research Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
The University of North Carolina at Chapel Hill
Guest Researcher, Division of Reproductive Health
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia
Anticoncepción

M. Kyle Jensen, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Utah School of Medicine
Division of Pediatric Gastroenterology
Primary Children's Hospital
Salt Lake City, Utah
Hepatitis vírica

Hal B. Jenson, MD, MBA
Founding Dean
Professor, Department of Pediatric and Adolescent Medicine
Western Michigan University
Homer Stryker M.D. School of Medicine
Kalamazoo, Michigan
Síndrome de fatiga crónica
Virus de Epstein-Barr
Virus linfotrópicos T humanos I y II

Chandy C. John, MD, MS
Ryan White Professor of Pediatrics
Professor of Pediatrics, Microbiology and Immunology
Director, Ryan White Center for Pediatric Infectious Diseases and Global Health
Indiana University School of Medicine
Riley Hospital for Children at Indiana University Health
Indianapolis, Indiana
Consejos sanitarios para los niños que realizan viajes internacionales
Giardiasis y balantiasis
Malaria (Plasmodium)

Collin C. John, MD, MPH, FAAP
Assistant Professor of Internal Medicine and Pediatrics
Medical Director, West Virginia Birth Score Program
West Virginia University School of Medicine
Morgantown, West Virginia
Trastornos del metabolismo y el transporte de las lipoproteínas

Michael V. Johnston, MD
Professor of Neurology, Pediatrics, and Physical Medicine and Rehabilitation
Johns Hopkins University School of Medicine
Kennedy Krieger Institute
Baltimore, Maryland
Anomalías congénitas del sistema nervioso central
Encefalopatías

Richard B. Johnston Jr., MD
Professor of Pediatrics
Associate Dean for Research Development
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado;
National Jewish Health
Denver, Colorado
Monocitos, macrófagos y células dendríticas
El sistema del complemento
Trastornos del sistema del complemento

Bridgette L. Jones, MD
Associate Professor of Pediatrics
Division of Allergy, Asthma, and Immunology
University of Missouri—Kansas City School of Medicine
Section of Clinical Pharmacology and Medical Toxicology
Children's Mercy Hospitals and Clinics
Kansas City, Missouri
Principios de farmacoterapia

James F. Jones, MD
Research Medical Officer
Viral Exanthems and Herpesvirus Branch
Division of Viral and Rickettsial Diseases
National Center for Infectious Diseases
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia
Síndrome de fatiga crónica

Marsha Joselow, MSW, LICSW
Department of Psychosocial Oncology and Palliative Care
Boston Children's Hospital
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts
Cuidados paliativos pediátricos

Nicholas Jospe, MD
Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Endocrinology
Golisano Children's Hospital
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York
Diabetes mellitus

Joel C. Joyce, MD
Pediatric Dermatology
NorthShore University HealthSystem
Skokie, Illinois;
Clinician Educator
University of Chicago Pritzker School of Medicine
Chicago, Illinois
Enfermedades vesiculoampollosas
Dermatosis nutricionales

Anna M. Juern, MD
Division of Pediatric Dermatology
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Lesiones hiperpigmentadas
Infecciones bacterianas cutáneas
Micosis cutáneas
Infecciones cutáneas víricas
Picaduras de artrópodos e infestaciones

Marielle A. Kabbouche, MD
Associate Professor of Pediatrics and Neurology
University of Cincinnati College of Medicine
Division of Neurology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Cefaleas

Linda Kaljee, PhD, MAA
Associate Professor
Department of Pediatrics
Prevention Research Center
Wayne State University School of Medicine
Detroit, Michigan
Aspectos culturales de la asistencia pediátrica

Deepak Kamat, MD, PhD, FAAP
Professor and Vice-Chair of Education
Department of Pediatrics
Wayne State University School of Medicine
Designated Institutional Official
Children's Hospital of Michigan
Detroit, Michigan
Fiebre
Fiebre sin foco

booksmedicos.org

Alvina R. Kansra, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Division of Endocrinology
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Hipofunción de los ovarios
Seudopubertad precoz debida a lesiones ováricas

Sheldon L. Kaplan, MD
Professor and Vice-Chair for Clinical Affairs
Department of Pediatrics
Baylor College of Medicine
Head, Department of Pediatric Medicine
Chief, Section of Infectious Disease
Texas Children's Hospital
Houston, Texas
Osteomielitis
Artritis séptica

Aaron M. Karlin, MD
Clinical Associate Professor
Department of Physical Medicine and Rehabilitation
Louisiana State University School of Medicine
Section Head, Pediatric Rehabilitation
Ochsner Clinic Medical Center
Ochsner Children's Health Center
New Orleans, Louisiana
Tratamiento de las lesiones musculoesqueléticas
Deportes específicos y lesiones asociadas

Daniel L. Kastner, MD, PhD
Scientific Director
National Human Genome Research Institute
Distinguished Investigator
Medical Genetics Branch
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Síndromes hereditarios con fiebre periódica y otras enfermedades autoinflamatorias sistémicas

Emily R. Katz, MD
Clinical Assistant Professor
Department of Psychiatry and Human Behavior
Brown University Alpert Medical School
Director, Consultation Liaison Service
Hasbro Children's Hospital
Providence, Rhode Island
Rumiación y pica

James W. Kazura, MD
Professor of Medicine in International Health
Division of Geographic Medicine
Case Western Reserve University School of Medicine
Cleveland, Ohio
Ascariasis (Ascaris lumbricoides)
Tricuriasis (Trichuris trichiura)
Enterobiasis (Enterobius vermicularis)
Estrongiloidiasis (Strongyloides stercoralis)
Filariasis linfática (Brugia malayi, Brugia timori *y* Wuchereria bancrofti)
Otros nematodos tisulares
Toxocariasis (larva migrans ocular y visceral)
Triquinosis (Trichinella spiralis)

Virginia A. Keane, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland *Valoración del crecimiento*

Gregory L. Kearns, PharmD, PhD
Marion Merrell Dow / Missouri Chair of Medical Research
Professor of Pediatrics and Pharmacology
University of Missouri—Kansas City School of Medicine
Chief Scientific Officer and Chairman, Research Development and Clinical Investigation
Associate Chair, Department of Pediatrics
Director, Pediatric Trial Network
Children's Mercy Hospitals and Clinics
Kansas City, Missouri;
Clinical Professor of Pediatrics
University of Kansas School of Medicine
Kansas City, Kansas
Principios de farmacoterapia

Sarah E. Keesecker, MD
Postdoctoral Residency Fellow
Department of Otolaryngology—Head and Neck Surgery
Columbia University College of Physicians and Surgeons
New York, New York
Trastornos congénitos de la nariz
Trastornos adquiridos de la nariz
Pólipos nasales
Consideraciones generales y evaluación (Oído)
Hipoacusia
Malformaciones congénitas
Otitis externa
El oído interno y las enfermedades del laberinto óseo
Lesiones traumáticas del oído y del hueso temporal
Tumores del oído y del hueso temporal

Desmond P. Kelly, MD
Professor of Clinical Pediatrics
Vice-Chair for Academics, Department of Pediatrics
University of South Carolina School of Medicine Greenville
Greenville, South Carolina
Función y disfunción del desarrollo neurológico del niño en edad escolar

Kevin J. Kelly, MD
Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Allergy, Immunology, and Rheumatology
University of North Carolina School of Medicine
Vice-Chair, Clinical Operations
Pediatrician-in-Chief
North Carolina Children's Hospital
Chapel Hill, North Carolina
Neumopatías inmunitarias e inflamatorias

Matthew S. Kelly, MD, MPH
Pediatric Global Health Fellow
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania;
Princess Marina Hospital
Gaborone, Botswana, Africa
Neumonía adquirida en la comunidad

Judith R. Kelsen, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Physician
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Cuerpos extraños y bezoares

Kathi J. Kemper, MD, MPH
Director, OSU Center for Integrative Health and Wellness
Professor of Pediatrics, Nursing, and Health and Rehabilitation Sciences
Ohio State University Wexner Medical Center
Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Terapias complementarias y medicina integrativa

Melissa Kennedy, MD
Attending Physician
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Malrotación
Divertículo de Meckel y otras reminiscencias del conducto onfalomesentérico
Invaginación
Malformaciones
Ascitis

Eitan Kerem, MD
Professor and Chair
Department of Pediatrics
Hadassah University Medical Center
Jerusalem, Israel
Efectos de la guerra sobre los niños

Joseph E. Kerschner MD, FACS, FAAP
Professor of Pediatrics
Dean and Executive Vice-President
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Otitis media

Seema Khan, MD
Associate Professor of Pediatrics
George Washington University School of Medicine and Health Sciences
Division of Gastroenterology and Nutrition
Children's National Medical Center
Washington, DC
Embriología, anatomía y función del esófago
Anomalías congénitas: Atresia esofágica y fístula traqueoesofágica
Alteraciones obstructivas y de la motilidad en el esófago
Dismotilidad
Hernia de hiato
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Esofagitis eosinofílica y esofagitis distintas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico
Perforación esofágica
Varices esofágicas
Ingestiones

Jennifer S. Kim, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Jaffe Food Allergy Institute
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Diagnóstico de las enfermedades alérgicas
Principios terapéuticos de las enfermedades alérgicas

Charles H. King, MD
Professor of International Health
Center for Global Health and Diseases
Case Western Reserve University School of Medicine
Cleveland, Ohio
Esquistosomiasis (Schistosoma)
Duelas (hepática, pulmonar e intestinal)

booksmedicos.org

Stephen L. Kinsman, MD
Associate Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Neurology
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina
Anomalías congénitas del sistema nervioso central

Adam Kirton, MD, MSc, FRCPC
Associate Professor of Pediatrics and Clinical Neurosciences
University of Calgary Faculty of Medicine
Director, Calgary Pediatric Stroke Program
Alberta Children's Hospital Research Institute
Calgary, Alberta, Canada
Ictus pediátrico

Priya S. Kishnani, MD, MBBS
C.L. and Sue Chen Professor of Pediatrics
Chief, Division of Medical Genetics
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Defectos del metabolismo de los hidratos de carbono

Robert L. Kitts, MD
Assistant Professor of Psychiatry
Harvard Medical School
Director, Child and Adolescent Psychiatry Fellowship
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Rumiación y pica

Martin B. Kleiman, MD
Ryan White Professor of Pediatrics
Indiana University School of Medicine
Riley Children's Hospital
Indianapolis, Indiana
Coccidioidomicosis (*género* Coccidioides)

Bruce L. Klein, MD
Visiting Associate Professor of Pediatrics
Johns Hopkins University School of Medicine
Associate Director, Pediatric Emergency Medicine
Director, Pediatric Transport
Johns Hopkins Children's Center
Baltimore, Maryland
Traslado interhospitalario del paciente pediátrico con cuadros o lesiones graves
Tratamiento agudo del niño politraumatizado

Bruce S. Klein, MD
Professor of Pediatrics and Medical Microbiology
University of Wisconsin School of Medicine
Madison, Wisconsin
Blastomicosis (Blastomyces dermatitidis)

Michael D. Klein, MD, FACS, FAAP
Arvin I. Philippart MD Endowed Chair of Pediatric Surgical Research
Professor of Surgery
Wayne State University School of Medicine
Children's Hospital of Michigan
Detroit, Michigan
Afecciones quirúrgicas del ano y el recto

Robert M. Kliegman, MD
Professor and Chairman Emeritus
Department of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Síndrome de realimentación
Absceso hepático
Calcificación arterial generalizada de la lactancia/calcificación arterial infantil idiopática
Calcificaciones arteriales causadas por déficit de CD73
Mutilación genital femenina/ablación
Crisis comiciales reflejas (crisis precipitadas por estímulos)
Síndrome del cabeceo

William C. Koch, MD, FAAP, FIDSA
Associate Professor of Pediatrics
Medical College of Virginia / Virginia Commonwealth University
Richmond, Virginia
Parvovirus

Patrick M. Kochanek, MD, MCCM
Ake N. Grenvik Professor of Critical Care Medicine
Vice-Chairman, Department of Critical Care Medicine
Professor of Anesthesiology, Pediatrics, Bioengineering, and Clinical and Translational Science
Director, Safar Center for Resuscitation Research
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania
Urgencias y estabilización neurológica

Eric Kodish, MD
Professor and Chairman
Department of Bioethics
The Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, Ohio
Ética en la atención pediátrica

Stephan A. Kohlhoff, MD
Assistant Professor of Pediatrics and Medicine
Associate Director, Pediatric Infectious Diseases
SUNY Downstate Medical Center
Brooklyn, New York
Chlamydophila pneumoniae
Psitacosis (Chlamydophila psittaci)

Mark A. Kostic, MD
Associate Professor of Pediatrics and Emergency Medicine
Division of Pediatric Emergency Medicine
Medical College of Wisconsin
Associate Medical Director, Wisconsin Poison Center
Milwaukee, Wisconsin
Intoxicaciones

Linda E. Krach, MD
Adjunct Professor
Department of Physical Medicine and Rehabilitation
University of Minnesota School of Medicine
President, Courage Kenny Rehabilitation Institute (part of Allina Health)
Minneapolis, Minnesota
Traumatismo craneoencefálico grave

Elliot J. Krane, MD, FAAP
Professor of Pediatrics, and Anesthesiology, Perioperative, and Pain Medicine
Stanford University School of Medicine
Chief, Pediatric Pain Management
Stanford Children's Health
Lucile Packard Children's Hospital at Stanford
Stanford, California
Tratamiento del dolor en los niños

Peter J. Krause, MD
Senior Research Scientist
Department of Epidemiology and Microbial Diseases
Yale School of Public Health
Department of Medicine and Department of Pediatrics
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut
Babesiosis (Babesia)

Richard E. Kreipe, MD, FACCP, FSAHM, FAED
Dr. Elizabeth R. McArnarney Professor in Pediatrics funded by Roger and Carolyn Friedlander
Division of Adolescent Medicine
University of Rochester School of Medicine
Golisano Children's Hospital
Medical Director, Western New York Comprehensive Care Center for Eating Disorders
Rochester, New York
Trastornos de la conducta alimentaria

Steven E. Krug, MD
Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Emergency Medicine
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Servicios médicos de urgencia pediátricos

John F. Kuttesch Jr., MD, PhD
Chief, Division of Pediatric Hematology/Oncology
Department of Pediatrics
University of New Mexico School of Medicine
Albuquerque, New Mexico
Tumores cerebrales en la infancia

Jennifer M. Kwon, MD, MPH
Associate Profess or of Pediatrics and Neurology
University of Rochester School of Medicine
Associate Director, Clinic for Inherited Metabolic Diseases
Golisano Children's Hospital
Rochester, New York
Trastornos neurodegenerativos de la infancia

Catherine S. Lachenauer, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Division of Infectious Diseases
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Estreptococo del grupo B

booksmedicos.org

Stephan Ladisch, MD
Professor of Pediatrics and Biochemistry/Molecular Biology
Department of Pediatrics
George Washington University School of Medicine
Children's Research Institute
Department of Hematology and Oncology
Children's National Medical Center
Washington, DC
Síndromes de histiocitosis infantiles

Stephen H. LaFranchi, MD
Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Endocrinology
Oregon Health & Science University
Portland, Oregon
Desarrollo y fisiología de la glándula tiroides
Defectos de la globulina transportadora de tiroxina
Hipotiroidismo
Tiroiditis
Bocio
Hipertiroidismo
Carcinoma de tiroides

Oren J. Lakser, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Associate Clinician Specialist
Division of Pulmonary Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Bronquiectasias
Absceso pulmonar

Marc B. Lande, MD, MPH
Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Nephrology
University of Rochester Medical Center
School of Medicine and Dentistry
Rochester, New York
Hipertensión arterial

Philip J. Landrigan, MD, MSc, FAAP
Dean for Global Health
Ethel H. Wise Professor and Chair
Department of Preventive Medicine
Director, Children's Environmental Health Center
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Contaminantes químicos

Gregory L. Landry, MD
Professor
Department of Pediatrics
University of Wisconsin—Madison
School of Medicine and Public Health
Madison, Wisconsin
Epidemiología y prevención de lesiones
Lesiones por calor
Atletas femeninas: problemas menstruales y riesgo de osteopenia
Ayudas ergogénicas

Wendy G. Lane, MD, MPH, FAAP
Assistant Professor
Departments of Pediatrics and Epidemiology and Preventive Medicine
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland
Malos tratos y abandono en la infancia

Phillip S. LaRussa, MD
Professor of Pediatrics
Columbia University Medical Center
New York, New York
Infecciones por virus varicela-zóster

J. Todd R. Lawrence, MD, PhD
Assistant Professor
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Orthopaedic Surgeon
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
La rodilla

Brendan Lee, MD, PhD
Robert and Janice McNair Endowed Chair in Molecular and Human Genetics
Professor
Department of Molecular and Human Genetics
Baylor College of Medicine
Houston, Texas
Integración de la genética en la práctica pediátrica
Implicaciones genéticas en la práctica pediátrica
El genoma humano
Patrones de herencia genética
Citogenética
La genética en las enfermedades comunes

K. Jane Lee, MD, MA
Associate Professor
Department of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Division of Pediatric Critical Care
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Muerte cerebral

J. Steven Leeder, PharmD, PhD
Marion Merrell Dow / Missouri Endowed Chair in Pediatric Pharmacology
Chief, Division of Pediatric Pharmacology and Medical Toxicology
Children's Mercy Hospitals and Clinics
Kansas City, Missouri;
Adjunct Professor
Department of Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics
Kansas University School of Medicine
Kansas City, Kansas
Farmacogenética, farmacogenómica y farmacoproteómica pediátricas

Rebecca K. Lehman, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Neurology
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina
Evaluación neurológica
Corea, atetosis y temblor

Michael J. Lentze, MD
Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Gastroenterology
Medizinische Universität Bonn
Bonn, Germany
Evaluación de niños con sospecha de malabsorción intestinal
Deficiencias enzimáticas

Norma B. Lerner, MD, MPH
Special Advisor to the Director
Division of Blood Diseases and Resources
National Heart, Lung, and Blood Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Las anemias
Anemia hipoplásica congénita (anemia de Blackfan-Diamond)
Síndrome de Pearson
Anemias eritrocitarias puras adquiridas
Anemia de las enfermedades crónicas y de las nefropatías
Anemias diseritropoyéticas congénitas
Anemia fisiológica del lactante
Anemias megaloblásticas

Steven O. Lestrud, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Medical Director, Respiratory Care
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Displasia broncopulmonar

Donald Y.M. Leung, MD, PhD
Edelstein Family Chair of Pediatric Allergy-Immunology
National Jewish Health
Professor of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Denver, Colorado
Dermatitis atópica (eczema atópico)

Chris A. Liacouras, MD
Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Co-Director, Center for Pediatric Eosinophilic Disorders
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Fenómenos fisiológicos del aparato digestivo
Signos y síntomas principales de las enfermedades del aparato digestivo
Desarrollo normal, estructura y función (Estómago)
Estenosis pilórica y anomalías congénitas del estómago
Atresia, estenosis y malrotación intestinales
Duplicaciones intestinales, divertículo de Meckel y otras reminiscencias del conducto onfalomesentérico
Trastornos de la motilidad y enfermedad de Hirschsprung
Íleo, adherencias, invaginación y obstrucciones de asa cerrada
Cuerpos extraños y bezoares
Dolor abdominal funcional (dolor abdominal crónico no orgánico)
Malformaciones
Ascitis
Peritonitis

Christopher W. Liebig, MD
Pediatric Sports Medicine Fellow
Akron Children's Hospital
Akron, Ohio
Lesiones traumáticas cerebrales relacionadas con el deporte (conmoción cerebral)

booksmedicos.org

Timothy P. Lindquist, MD
Pediatric Ophthalmologist
Children's Mercy Hospital
Kansas City, Missouri
Crecimiento y desarrollo (Ojo)
Exploración del ojo
Anomalías refractivas y de la acomodación
Trastornos de la visión
Anomalías de la pupila y el iris
Trastornos del movimiento y alineamiento oculares
Anomalías de los párpados
Enfermedades del sistema lagrimal
Enfermedades de la conjuntiva
Anomalías de la córnea
Anomalías del cristalino
Trastornos de la capa uveal
Trastornos de la retina y el vítreo
Trastornos del nervio óptico
Glaucoma infantil
Anomalías orbitarias
Infecciones de la órbita
Traumatismos oculares

Andrew H. Liu, MD
Professor
Department of Pediatrics
National Jewish Health
University of Colorado School of Medicine
Denver, Colorado
Asma en la infancia

Stanley F. Lo, PhD
Associate Professor of Pathology
Medical College of Wisconsin
Co-Director, Clinical Laboratories
Co-Director, Biochemical Genetics Laboratory
Technical Director, Chemistry and Point of Care Testing Laboratories
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Pruebas de laboratorio en lactantes y niños
Valores de referencia para las pruebas de laboratorio

Franco Locatelli, MD
Professor of Pediatrics
University of Pavia
Pavia, Italy;
Director, Department of Pediatric Hematology and Oncology
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Rome, Italy
Principios e indicaciones clínicas del trasplante de células madre hematopoyéticas
Trasplante de células madre hematopoyéticas de fuentes o donantes alternativos
Enfermedad de injerto contra huésped, rechazo y enfermedad venooclusiva
Complicaciones infecciosas del trasplante de células madre hematopoyéticas
Efectos tardíos del trasplante de células madre hematopoyéticas

John H. Lockhart, MD
Clinical Assistant Professor
Departments of Orthopedics and Sports Medicine
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Lesiones de la columna cervical

Sarah S. Long, MD
Professor of Pediatrics
Drexel University College of Medicine
Chief, Section of Infectious Diseases
St. Christopher's Hospital for Children
Philadelphia, Pennsylvania
Tos ferina (Bordetella pertussis *y* Bordetella parapertussis)

Anna Lena Lopez, MD, MPH
Research Associate Professor
Institute of Child Health and Human Development
University of the Philippines Manila—National Institutes of Health
Clinical Associate Professor, Department of Pediatrics
University of the Philippines College of Medicine
Manila, Philippines
Cólera

Steven V. Lossef, MD
Head, Pediatric Interventional Radiology
Division of Diagnostic Imaging and Radiology
Children's National Medical Center
Washington, DC
Tos ferina (Bordetella pertussis *y* Bordetella parapertussis)
Pleuritis, derrame pleural y empiema
Neumotórax
Hemotórax
Quilotórax

Jennifer A. Lowry, MD
Associate Professor of Pediatrics
University of Missouri—Kansas City School of Medicine
Section Chief, Medical Toxicology
Division of Clinical Pharmacology and Therapeutic Innovations
Medical Director, Center for Environmental Health
Children's Mercy Hospitals and Clinics
Kansas City, Missouri
Principios de farmacoterapia

Nora T. MacZura, MD
Division of Gynecologic Oncology
Department of Obstetrics and Gynecology
Springfield Clinic
Springfield, Illinois
Neoplasias y cribado en la adolescente del virus del papiloma humano

Prashant V. Mahajan, MD, MPH, MBA
Professor of Pediatrics and Emergency Medicine
Carman and Ann Adams Department of Pediatrics
Wayne State University School of Medicine
Division Chief and Research Director
Director, Center for Quality and Innovation
Pediatric Emergency Medicine
Children's Hospital of Michigan
Detroit, Michigan
Intoxicación por metales pesados

Akhil Maheshwari, MD
Associate Professor of Pediatrics and Pharmacology
University of Illinois, Chicago
Chief, Division of Neonatology
Director, Center for Neonatal and Pediatric Gastrointestinal Disease
Medical Director, Neonatal Intensive Care Unit and Intermediate Care Nursery
Children's Hospital of University of Illinois
Chicago, Illinois
Hernia diafragmática
Orificio de la hernia de Morgagni
Hernia paraesofágica
Eventración
Trastornos del aparato digestivo
Trastornos hematológicos

Joseph A. Majzoub, MD
Thomas Morgan Rotch Professor of Pediatrics
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Chief, Division of Endocrinology
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Diabetes insípida
Otras alteraciones del metabolismo y acción de la arginina vasopresina

Asim Maqbool, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Requerimientos nutricionales

Ashley M. Maranich, MD
Pediatric Infectious Disease
Director, Transitional Year Program
San Antonio Military Medical Center
Fort Sam Houston, Texas
Malassezia

Mona Marin, MD
Medical Epidemiologist
Epidemiology Branch, Division of Viral Diseases
National Center for Immunization and Respiratory Diseases
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia
Infecciones por virus varicela-zóster

Joan C. Marini, MD, PhD
Chief, Bone and Extracellular Matrix Branch
National Institute for Child Health and Development
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Osteogénesis imperfecta

Thomas C. Markello, MD, PhD
National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Métodos genéticos para el estudio de las enfermedades raras y no diagnosticadas

Morri Markowitz, MD
Professor of Pediatrics and Medicine
Albert Einstein College of Medicine
Clinical Director, Pediatric Environmental Sciences
The Children's Hospital at Montefiore
Bronx, New York
Intoxicación por plomo

Kevin P. Marks, MD
Clinical Assistant Professor
Department of Pediatrics
Oregon Health & Science University School of Medicine
General Pediatrician
PeaceHealth Medical Group
Portland, Oregon
Cribado y control del desarrollo y la conducta

booksmedicos.org

Stacene R. Maroushek, MD, PhD, MPH
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Infectious Diseases and Immunology
University of Minnesota Medical School
Pediatric Infectious Diseases and General Pediatrics
Hennepin County Medical Center
Minneapolis, Minnesota
Evaluación médica de niños inmigrantes (nacidos en el extranjero) para enfermedades infecciosas
Principios del tratamiento antimicobacteriano

Kari L. Martin, MD
Assistant Professor of Dermatology and Child Health
Associate Residency Program Director Department of Dermatology
University of Missouri School of Medicine
Columbia, Missouri
Enfermedades neonatales
Defectos cutáneos
Displasias ectodérmicas
Trastornos vasculares
Nevos cutáneos
Trastornos de la queratinización
Enfermedades de las glándulas sudoríparas
Alteraciones del pelo
Trastornos de las uñas
Tumores cutáneos

Wilbert H. Mason Jr., MD, MPH
Professor Emeritus of Clinical Pediatrics
University of Southern California Keck School of Medicine
Chief, Pediatric Infectious Diseases
Children's Hospital of Los Angeles
Los Angeles, California
Sarampión
Rubéola
Parotiditis

Christopher Mastropietro, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Wayne State University School of Medicine
Associate Fellowship Director
Division of Critical Care
Children's Hospital of Michigan
Detroit, Michigan
Ventilación mecánica

Kimberlee M. Matalon, PhD
Associate Professor
Department of Health and Human Performance
University of Houston
Houston, Texas
Ácido aspártico (enfermedad de Canavan)

Reuben K. Matalon, MD, PhD
Professor
Department of Pediatrics and Genetics
University of Texas Medical Branch
University of Texas Children's Hospital
Galveston, Texas
Ácido aspártico (enfermedad de Canavan)

Roshni Mathew, MD
Clinical Instructor in Pediatrics
Division of Pediatric Infectious Diseases
Stanford University School of Medicine
Stanford, California
Infecciones del sistema nervioso central
Absceso cerebral

Dennis J. Matthews, MD
Professor and Chair
Department of Physical Medicine and Rehabilitation
University of Colorado School of Medicine
Medical Director
Children's Hospital Rehabilitation Center
PPAARDI-in-Chief
Children's Hospital Colorado
Denver, Colorado
Principios de medicina de la rehabilitación

Robert L. Mazor, MD
Clinical Associate Professor
Department of Pediatrics
University of Washington School of Medicine
Division of Critical Care and Cardiac Surgery
Clinical Director, CICU
Seattle Children's Hospital and Regional Medical Center
Seattle, Washington
Edema pulmonar

Megan E. McCabe, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut
Pérdida, separación y duelo

Susanna A. McColley, MD
Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Director, Clinical and Translational Research
Stanley Manne Children's Research Institute
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Tumores pulmonares
Enfermedades extrapulmonares con manifestaciones pulmonares

Margaret M. McGovern, MD, PhD
Professor and Chair
Department of Pediatrics
Stony Brook University School of Medicine
Physician-in-Chief, Stony Brook Long Island Children's Hospital
Stony Brook, New York
Lipidosis (enfermedades por depósito lisosómico)
Mucolipidosis
Trastornos de la estructura y la degradación de las glucoproteínas

Heather S. McLean, MD
Associate Professor of Pediatrics
Duke University School of Medicine
Medical Director
Pediatric Hospital Medicine
Duke Children's Hospital
Durham, North Carolina
Retraso del crecimiento

Rima McLeod, MD
Jules and Doris Stein Research to Prevent Blindness Professor of Ophthalmology
Departments of Ophthalmology and Visual Sciences and Pediatrics
Medical Director, Toxoplasmosis Center
University of Chicago School of Medicine
Chicago, Illinois
Toxoplasmosis (Toxoplasma gondii)

Mary A. McMahon, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Director, Division of Physical Medicine and Rehabilitation
Director, Physical Medicine and Rehabilitation Residency Program
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Lesión medular y tratamiento de la disreflexia autónoma

Asuncion Mejias, MD, PhD, MSCS
Assistant Professor of Pediatrics
Section of Infectious Diseases and Immunology
The Ohio State University College of Medicine
The Research Institute at Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Enfermedad de Hansen (Mycobacterium leprae)
Mycoplasma pneumoniae
Micoplasmas genitales (Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium *y* Ureaplasma urealyticum)

Peter C. Melby, MD
Professor of Internal Medicine (Infectious Diseases)
Microbiology and Immunology and Pathology
Director, Center for Tropical Diseases
University of Texas Medical Branch at Galveston
Galveston, Texas
Leishmaniasis (Leishmania)

Alexandra N. Menchise, MD
Pediatric Gastroenterology Fellow
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Enfermedades metabólicas del hígado

Diane F. Merritt, MD
Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Director, Pediatric and Adolescent Gynecology
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri
Anamnesis y exploración física (Ginecología)
Vulvovaginitis
Hemorragia
Alteraciones de la mama
Neoplasias y cribado en la adolescente del virus del papiloma humano

Ethan A. Mezoff, MD
Pediatric Gastroenterology Fellow
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Infección por Clostridium difficile

Marian G. Michaels, MD, MPH
Professor of Pediatrics and Surgery
University of Pittsburgh School of Medicine
Division of Pediatric Infectious Diseases
Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC
Pittsburgh, Pennsylvania
Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

Mohamad A. Mikati, MD
Wilburt C. Davison Professor of Pediatrics and Professor of Neurobiology
Chief, Division of Pediatric Neurology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Crisis comiciales en la infancia
Trastornos paroxísticos no epilépticos

booksmedicos.org

Henry Milgrom, MD
Professor of Pediatrics
National Jewish Health
University of Colorado School of Medicine
Denver, Colorado
Rinitis alérgica

E. Kathryn Miller, MD, MPH
Assistant Professor
Departments of Pediatrics and Allergy and Immunology
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, Tennessee
Resfriado común
Rinovirus

Jonathan W. Mink, MD, PhD
Frederick A. Horner MD Endowed Professor in Pediatric Neurology
Professor of Neurology, Neurobiology and Anatomy, Brain and Cognitive Sciences, and Pediatrics
Chief, Division of Child Neurology
Vice-Chair, Department of Neurology
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York
Trastornos del movimiento

R. Justin Mistovich, MD
Clinical Fellow
Division of Pediatric Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
La columna

Grant A. Mitchell, MD
Professor of Pediatrics
Division of Medical Genetics
University of Montreal Faculty of Medicine
Service de Genetique Medicale
Hospital Ste-Justine
Montreal, Quebec, Canada
Tirosina

Esi Morgan-DeWitt, MD, MSCE
Associate Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Division of Rheumatology
James M. Anderson Center for Health Systems Excellence
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Tratamiento de las enfermedades reumáticas
Sarcoidosis

Anna-Barbara Moscicki, MD
Professor of Pediatrics
University of California, San Francisco
Senior Director, Pediatric Glaser Clinic
San Francisco, California
Virus del papiloma humano

Lovern R. Moseley, PhD
Department of Psychiatry
Boston Medical Center
Boston, Massachusetts
Trastornos del estado de ánimo
Trastornos destructivos, del control de los impulsos y de la conducta

Beth Moughan, MD
Professor of Clinical Pediatrics
Assistant Dean, Affiliate Faculty Development
Associate Chair, Clinical Affairs
Section Chief, Ambulatory Pediatrics
Temple University School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania
Esporotricosis (Sporothrix schenckii)

James R. Murphy, PhD
Professor of Pediatrics
Director, Pediatric Infectious Disease Research
University of Texas Health Science Center
Houston, Texas
Campylobacter
Yersinia

Kevin P. Murphy, MD
Medical Director Pediatric Rehabilitation
Sanford Health Systems
Bismarck, North Dakota;
Medical Director, Gillette Children's Specialty Healthcare
Duluth Clinic
Duluth, Minnesota
Tratamiento de las lesiones musculoesqueléticas
Deportes específicos y lesiones asociadas

Timothy F. Murphy, MD
Distinguished Professor
Director, UB Clinical and Translational Research Center
University at Buffalo, State University of New York
School of Medicine and Biomedical Sciences
Buffalo, New York
Moraxella catarrhalis

Thomas S. Murray, MD, PhD
Associate Professor of Medical Sciences
Quinnipiac University Frank H Netter MD School of Medicine
Hamden, Connecticut
Listeria monocytogenes
Pseudomonas, Burkholderia *and* Stenotrophomonas

René P. Myers, MD
Chief Resident
Department of Plastic Surgery
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York
Plagiocefalia deformativa

Mindo J. Natale, PsyD
Assistant Professor of Psychology
University of South Carolina School of Medicine
Senior Staff Psychologist
GHS Children's Hospital
Greenville, South Carolina
Función y disfunción del desarrollo neurológico del niño en edad escolar

William A. Neal, MD
Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Cardiology
West Virginia University School of Medicine
Morgantown, West Virginia
Trastornos del metabolismo y el transporte de las lipoproteínas

Maureen R. Nelson, MD
Pediatric Subspecialty Services
Dell's Children's Medical Center of Central Texas
Austin, Texas
Parálisis braquial obstétrica

Jayne M. Ness, MD, PhD
Associate Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Neurology
University of Alabama, Birmingham
Birmingham, Alabama
Trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central

Kathleen A. Neville, MD, MS
Associate Professor of Pediatrics
University of Missouri—Kansas City School of Medicine
Director, Experimental Therapeutics in Pediatric Cancer
Department of Pediatric Hematology/Oncology
Children's Mercy Hospitals and Clinics
Kansas City, Missouri
Farmacogenética, farmacogenómica y farmacoproteómica pediátricas

Mary A. Nevin, MD
Associate Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Hemosiderosis pulmonar
Embolia, infarto y hemorragia pulmonares

Jane W. Newburger, MD
Commonwealth Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Associate Cardiologist-in-Chief, Research and Education
Director, Cardiac Neurodevelopmental Program
Director, Kawasaki Program
Children's Hospital Boston
Boston, Massachusetts
Enfermedad de Kawasaki

Peter E. Newburger, MD
Ali and John Pierce Professor of Pediatric Hematology/Oncology
Vice-Chair for Research
Department of Pediatrics
University of Massachusetts Medical School
Worcester, Massachusetts
Leucopenia
Leucocitosis

Linda S. Nield, MD
Professor of Pediatrics
Director, Pediatrics Residency Program
West Virginia University School of Medicine
Morgantown, West Virginia
Fiebre
Fiebre sin foco

Susan Niermeyer, MD, MPH, FAAP
Professor of Pediatrics
Section of Neonatology
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado
Enfermedad asociada a la altitud en los niños (mal agudo de montaña, mal de altura)

Zehava L. Noah, MD
Associate Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Division of Pediatric Critical Care Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Insuficiencia respiratoria crónica grave

booksmedicos.org

Lawrence M. Nogee, MD
Professor of Pediatrics
Department of Pediatrics
Division of Neonatology and Perinatology
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Neumopatías difusas infantiles

Robert L. Norris, MD, FACEP, FAAEM
Professor of Surgery
Chief, Division of Emergency Medicine
Stanford University Medical Center
Stanford, California
Envenenamientos

Anna Nowak-Węgrzyn, MD
Associate Professor of Pediatrics
Jaffe Food Allergy Institute
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Enfermedad del suero
Alergia alimentaria y reacciones adversas a los alimentos

Stephen K. Obaro, MD, PhD, FRCPCH
Professor of Pediatrics
Division of Infectious Diseases
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska
Infecciones treponémicas no venéreas
Fiebre recurrente (Borrelia)

Makram M. Obeid, MD
Clinical Fellow in Neurology
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Trastornos paroxísticos no epilépticos

Hope L. O'Brien, MD
Assistant Professor of Pediatrics and Neurology
University of Cincinnati College of Medicine
Director, Young Adult Headache Program
Division of Neurology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Cefaleas

Theresa J. Ochoa, MD
Associate Professor of Epidemiology and Pediatrics
The University of Texas Health Science Center at Houston
Houston, Texas;
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima, Peru
Shigella
Escherichia coli

Robin K. Ohls, MD
Professor of Pediatrics
University of New Mexico School of Medicine
Albuquerque, New Mexico
Desarrollo del sistema hematopoyético

Jean-Marie Okwo-Bele, MD, MPH
Director
Immunization, Vaccines, and Biologicals Department
World Health Organization
Geneva, Switzerland
Prácticas de inmunización internacionales

Keith T. Oldham, MD
Professor and Chief
Division of Pediatric Surgery
Medical College of Wisconsin
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Apendicitis aguda
Hernias inguinales
Hernia epigástrica

Joyce L. Oleszek, MD
Associate Professor
Department of Physical Medicine and Rehabilitation
University of Colorado School of Medicine
Attending Physician
Children's Hospital Colorado
Denver, Colorado
Espasticidad

Scott E. Olitsky, MD
Professor of Ophthalmology
University of Kansas School of Medicine
University of Missouri—Kansas City School of Medicine
Section Chief, Ophthalmology
Children's Mercy Hospitals and Clinics
Kansas City, Missouri
Crecimiento y desarrollo (Ojo)
Exploración del ojo
Anomalías refractivas y de la acomodación
Trastornos de la visión
Anomalías de la pupila y el iris
Trastornos del movimiento y alineamiento oculares
Anomalías de los párpados
Enfermedades del sistema lagrimal
Enfermedades de la conjuntiva
Anomalías de la córnea
Anomalías del cristalino
Trastornos de la capa uveal
Trastornos de la retina y el vítreo
Trastornos del nervio óptico
Glaucoma infantil
Anomalías orbitarias
Infecciones de la órbita
Traumatismos oculares

John M. Olsson, MD, CPE
Professor of Pediatrics
Division Chief, General Pediatrics
Brody School of Medicine
East Carolina University
Greenville, North Carolina
El recién nacido

Amanda K. Ombrello, MD
Staff Clinician
National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Síndromes hereditarios con fiebre periódica y otras enfermedades autoinflamatorias sistémicas
Amiloidosis

Susan R. Orenstein, MD
Professor Emerita
University of Pittsburgh School of Medicine
Division of Pediatric Gastroenterology
Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC
Pittsburgh, Pennsylvania
Embriología, anatomía y función del esófago
Anomalías congénitas: Atresia esofágica y fístula traqueoesofágica
Alteraciones obstructivas y de la motilidad en el esófago
Dismotilidad
Hernia de hiato
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Esofagitis eosinofílica y esofagitis distintas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico
Perforación esofágica
Varices esofágicas
Ingestiones

Walter A. Orenstein, MD, DSc (Hon)
Professor of Medicine and Pediatrics
Associate Director, Emory Vaccine Center
Emory University
Atlanta, Georgia
Prácticas de vacunación

Marisa Osorio, DO
Acting Assistant Professor
Department of Rehabilitation Medicine
University of Washington School of Medicine
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Ayudas a la deambulación

Patrick O'Toole, MD
Clinical Fellow
Division of Pediatric Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
El cuello

Judith A. Owens, MD, MPH
Associate Professor
Harvard Medical School
Director of Sleep Medicine
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Medicina del sueño

Seza Özen, MD
Professor of Paediatrics
Division of Paediatric Rheumatology
Hacettepe University
Ankara, Turkey
Enfermedad de Behçet

Charles H. Packman, MD
Professor of Medicine
University of North Carolina School of Medicine
Levine Cancer Institute, Hematologic Oncology and Blood Disorders
Charlotte, North Carolina
Anemias hemolíticas secundarias a factores extracelulares: anemias hemolíticas inmunes

Priya Pais, MBBS, MS
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Nephrology
Medical College of Wisconsin
Wauwatosa, Wisconsin
Causas de hematuria en las vías urinarias inferiores
Introducción al niño con proteinuria
Proteinuria permanente
Síndrome nefrótico
Necrosis cortical

booksmedicos.org

Tonya M. Palermo, PhD
Professor
Department of Anesthesiology
University of Washington School of Medicine
Seattle Children's Hospital Research Institute
Seattle, Washington
Tratamiento del dolor en los niños

Cynthia G. Pan, MD
Professor of Pediatrics
Section Head, Pediatric Nephrology
Medical College of Wisconsin
Medical Director, Pediatric Dialysis and Transplant Services
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Introducción a las enfermedades glomerulares
Evaluación clínica del niño con hematuria
Enfermedades glomerulares aisladas que cursan con hematuria macroscópica recidivante
Glomerulonefritis postinfecciosas
Glomerulonefritis asociada al lupus eritematoso sistémico

Diane E. Pappas, MD, JD
Professor
Department of Pediatrics
University of Virginia School of Medicine
Charlottesville, Virginia
Sinusitis
Absceso retrofaríngeo, absceso faríngeo lateral (parafaríngeo) y celulitis/absceso periamigdalino

Elizabeth P. Parks, MD, MSCE
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Requerimientos nutricionales
La alimentación de los lactantes, los niños y los adolescentes sanos

John S. Parks, MD, PhD
Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Endocrinology
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia
Hormonas del hipotálamo y de la hipófisis
Hipopituitarismo

Maria Jevitz Patterson, MD, PhD
Professor Emeritus of Microbiology and Molecular Genetics
Michigan State University College of Human Medicine
East Lansing, Michigan
Sífilis (Treponema pallidum)

Timothy R. Peters, MD
Associate Professor of Pediatrics
Section of Pediatric Infectious Diseases
Wake Forest University School of Medicine
Winston-Salem, North Carolina
Streptococcus pneumoniae *(neumococo)*

Larry K. Pickering, MD
Senior Advisor to the Director
National Center for Immunization and Respiratory Diseases
Executive Secretary
Advisory Committee for Immunization Practices
Centers for Disease Control and Prevention
Adjunct Professor of Pediatrics
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia
Prácticas de vacunación

Misha L. Pless, MD
Associate Professor of Neurology
Harvard Medical School
Chief, Division of Neuro-ophthalmology
Chief, Division of General Neurology
Director, Neurology Urgent Access Center
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts
Hipertensión intracraneal idiopática/seudotumor cerebral

Laura S. Plummer, MD
Assistant Professor
Department of Ophthalmology
University of Missouri—Kansas City School of Medicine
Children's Mercy Hospital
Kansas City, Missouri
Crecimiento y desarrollo (Ojo)
Exploración del ojo
Anomalías refractivas y de la acomodación
Trastornos de la visión
Anomalías de la pupila y el iris
Trastornos del movimiento y alineamiento oculares
Anomalías de los párpados
Enfermedades del sistema lagrimal
Enfermedades de la conjuntiva
Anomalías de la córnea
Anomalías del cristalino
Trastornos de la capa uveal
Trastornos de la retina y el vítreo
Trastornos del nervio óptico
Glaucoma infantil
Anomalías orbitarias
Infecciones de la órbita
Traumatismos oculares

Andrew J. Pollard, MBBS, BSc, FRCP(UK), FRCPCH, PhD
Professor of Paediatric Infection and Immunity
Department of Paediatrics
Director of the Oxford Vaccine Group
University of Oxford
Honorary Consultant Paediatrician
Children's Hospital
Oxford, United Kingdom
Neisseria meningitidis *(meningococo)*

Craig C. Porter, MD
Professor and Vice-Chair for Faculty
Department of Pediatrics
Division of Nephrology
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Causas de hematuria originada en las vías urinarias altas
Enfermedades hematológicas productoras de hematuria
Alteraciones anatómicas asociadas a hematuria
Proteinuria transitoria
Proteinuria ortostática (postural)
Nefritis tubulointersticial
Nefropatía tóxica

Diego Preciado, MD, PhD
Joseph E. Robert Jr. Professor of Otolaryngology
Children's National Medical Center
Associate Professor of Pediatrics and Surgery
George Washington University School of Medicine
Washington, DC
Otitis media

David T. Price, MD
Clinical Professor
Department of Pediatrics
East Carolina University
Greenville, North Carolina
Retraso del crecimiento

Charles G. Prober, MD
Professor of Pediatrics, Microbiology, and Immunology
Senior Associate Dean, Medical Education
Stanford University School of Medicine
Stanford, California
Infecciones del sistema nervioso central
Absceso cerebral

David W. Pruitt, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Medical Director, Inpatient Pediatric Rehabilitation Unit
Director, Pediatric Rehabilitation Medicine Fellowship
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Lesión medular y tratamiento de la disreflexia autónoma

Linda Quan, MD
Professor
Department of Pediatrics
University of Washington School of Medicine
Attending Physician
Division of Emergency Medicine
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Ahogamiento y lesiones por inmersión

Elisabeth H. Quint, MD
Professor of Obstetrics and Gynecology
Director, Fellowship in Pediatric and Adolescent Gynecology
Van Voightlander Women's Hospital
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan
Atención ginecológica para jóvenes con necesidades especiales

C. Egla Rabinovich, MD, MPH
Associate Professor of Pediatrics
Duke University School of Medicine
Co-Chief, Division of Pediatric Rheumatology
Duke University Health System
Durham, North Carolina
Evaluación en las sospechas de enfermedades reumáticas
Tratamiento de las enfermedades reumáticas
Artritis idiopática juvenil
Esclerodermia y fenómeno de Raynaud
Síndrome de Sjögren
Diversas enfermedades asociadas a la artritis

Leslie J. Raffini, MD
Associate Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Division of Hematology
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Hemostasia
Predisposición hereditaria a la trombosis
Enfermedades trombóticas en los niños
Coagulación intravascular diseminada

booksmedicos.org

Octavio Ramilo, MD
Henry G. Cramblett Chair in Medicine
Professor of Pediatrics
The Ohio State University College of Medicine
Chief, Section of Infectious Diseases and Immunology
Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Mycoplasma pneumoniae

Denia Ramirez-Montealegre, MD
Assistant Professor of Neurology
University of Virginia School of Medicine
Division of Pediatric Neurology
UVA Children's Hospital
Charlottesville, Virginia
Ataxias

Asma Rashid, MD, MPH
Department of Psychiatry
Boston Medical Center
Boston, Massachusetts
Trastornos destructivos, del control de los impulsos y de la conducta

Giuseppe J. Raviola, MD
Assistant Professor of Psychiatry and Global Health and Social Medicine
Harvard Medical School
Director, Psychiatry Quality Program
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Trastorno del espectro del autismo
Psicosis infantiles

Gerald V. Raymond, MD
Professor of Neurology
University of Minnesota School of Medicine
Chief of Pediatric Neurology
University of Minnesota Medical Center, Fairview
Minneapolis, Minnesota
Trastornos de los ácidos grasos de cadena muy larga

Ann M. Reed, MD
Professor of Pediatrics
Chair, Department of Pediatrics
Physician-in-Chief, Duke Children's
Duke University
Durham, North Carolina
Dermatomiositis juvenil

Harold L. Rekate, MD, FACS, FAAP
Professor of Neurosurgery
Hofstra Northshore School of Medicine
Director, The Chiari Institute
Harvey Cushing Neurosciences Institute
Great Neck, New York
Trastornos de la médula espinal

Megan E. Reller, MD, PhD, MPH
Assistant Professor of Pathology, Medicine, and International Health
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Rickettsiosis de la fiebre maculosa y del grupo transicional
Tifus de los matorrales (Orientia tsutsugamushi)
Rickettsiosis del grupo de los tifus
Ehrlichiosis y anaplasmosis
Fiebre Q (Coxiella burnetii)

Jorges D. Reyes, MD
Assistant Professor of Surgery
Division of Transplantation
University of Washington School of Medicine
Chief, Division of Transplant Surgery
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Trasplante intestinal en niños con fracaso (insuficiencia) intestinal
Trasplante de hígado

Geoffrey A. Rezvani, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Drexel University College of Medicine
Section of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism
St. Christopher's Hospital for Children
Philadelphia, Pennsylvania;
Novo Nordisk Inc.
Princeton, New Jersey
Introducción a los errores congénitos del metabolismo

Iraj Rezvani, MD
Professor of Pediatrics (Emeritus)
Temple University School of Medicine
Adjunct Professor
Department of Pediatrics
Drexel University College of Medicine
Section of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism
St. Christopher's Hospital for Children
Philadelphia, Pennsylvania
Introducción a los errores congénitos del metabolismo
Trastornos del metabolismo de los aminoácidos

A. Kim Ritchey, MD
Professor of Pediatrics
Vice-Chair for Clinical Affairs
Department of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Division of Hematology/Oncology
Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC
Pittsburgh, Pennsylvania
Principios de diagnóstico (Cáncer)
Principios de tratamiento
Leucemias

Frederick P. Rivara, MD, MPH
Seattle Children's Guild Endowed Chair in Pediatrics
Professor and Vice-Chair, Department of Pediatrics
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington
Control de las lesiones

Elizabeth V. Robilotti, MD, MPH
Associate Director, Infection Control
Memorial Hospital Division of Infectious Diseases
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York
Legionella

Angela Byun Robinson, MD, MPH
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Case Western Reserve University School of Medicine
Program Director, Pediatric Rheumatology
University Hospitals Case Medical Center
Cleveland, Ohio
Dermatomiositis juvenil
Diversas enfermedades asociadas a la artritis

Genie E. Roosevelt, MD, MPH
Associate Professor of Pediatrics
Department of Emergency Medicine
University of Colorado School of Medicine
Denver Health Medical Center
Denver, Colorado
Obstrucción inflamatoria aguda de las vías superiores (crup, epiglotitis, laringitis y traqueítis bacteriana)

David R. Rosenberg, MD
Professor and Chair, Department of Psychiatry
Miriam L. Hamburger Endowed Chair of Child Psychiatry
Psychiatrist-in-Chief
Wayne State University and the Detroit Medical Center
Detroit, Michigan
Trastornos de ansiedad

David S. Rosenblatt, MD
Holder, Dodd Q. Chu and Family Chair in Medical Genetics
Professor, Departments of Human Genetics, Medicine, Pediatrics, and Biology
Faculties of Medicine and Science
McGill University
Montreal, Quebec, Canada
Metionina
Valina, leucina, isoleucina y acidemias orgánicas relacionadas

Cindy Ganis Roskind, MD
Assistant Clinical Professor
Division of Pediatric Emergency Medicine
Columbia University College of Physicians and Surgeons
New York, New York
Tratamiento agudo del niño politraumatizado

A. Catharine Ross, PhD
Professor and Dorothy Foehr Huck Chair
Department of Nutritional Sciences
The Pennsylvania State University
University Park, Pennsylvania
Deficiencia y exceso de vitamina A

Mary M. Rotar, RN, BSN, CIC
Infection Prevention and Control Coordinator
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Prevención y control de la infección

Ranna A. Rozenfeld, MD
Associate Professor of Pediatrics and Medical Education
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Division of Pediatric Critical Care Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Atelectasia

Colleen A. Ryan, MD
Instructor in Psychiatry
Harvard Medical School
Medical Director, Psychiatry Inpatient Service
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Trastornos y hábitos motores

booksmedicos.org

H.P.S. Sachdev, MD, FIAP, FAMS, FRCPCH
Senior Consultant
Departments of Pediatrics and Clinical Epidemiology
Sitaram Bhartia Institute of Science and Research
New Delhi, India
Deficiencia y exceso de vitaminas del complejo B
Vitamina C (ácido ascórbico)

Ramesh C. Sachdeva, MD, PhD, FAAP, FCCM
Professor of Pediatrics (Critical Care)
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin;
Associate Executive Director
Medical Director, Quality Initiatives
Director, Department of Subspecialty Pediatrics
American Academy of Pediatrics
Elk Grove Village, Illinois
Calidad y seguridad en la asistencia sanitaria infantil

Manish Sadarangani, BM BCh, DPhil, MRCPCH
Clinical Lecturer and Honorary Specialist Registrar
Paediatric Infectious Diseases and Immunology
Children's Hospital
Oxford, United Kingdom
Neisseria meningitidis *(meningococo)*

Rebecca E. Sadun, MD, PhD
Adult and Pediatric Rheumatology Fellow
Departments of Medicine and Pediatrics
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina
Lupus eritematoso sistémico

Mustafa Sahin, MD, PhD
Associate Professor of Neurology
Harvard Medical School
F.M. Kirby Neurobiology Center
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Síndromes neurocutáneos

Robert A. Salata, MD
Professor and Executive Vice-Chair, Department of Medicine
Case Western Reserve University School of Medicine
Chief, Division of Infectious Diseases and HIV Medicine
University Hospitals Case Medical Center
Cleveland, Ohio
Amebiasis
Trichomoniasis (Trichomonas vaginalis)
Tripanosomiasis africana (*enfermedad del sueño, complejo* Trypanosoma brucei)
Tripanosomiasis americana (*enfermedad de Chagas;* Trypanosoma cruzi)

Denise A. Salerno, MD, FAAP
Professor of Clinical Pediatrics
Temple University School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania
Intoxicaciones alimentarias no bacterianas

Edsel Maurice T. Salvana, MD
Clinical Associate Professor of Medicine
University of the Philippines College of Medicine
Director, Institute of Molecular Biology and Biotechnology
National Institutes of Health
Manila, The Philippines;
Adjunct Professor of Global Health
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania
Amebiasis
Trichomoniasis (Trichomonas vaginalis)
Tripanosomiasis africana (*enfermedad del sueño, complejo* Trypanosoma brucei)
Tripanosomiasis americana (*enfermedad de Chagas;* Trypanosoma cruzi)

Hugh A. Sampson, MD
Kurt Hirschhorn Professor of Pediatrics
Jaffe Food Allergy Institute
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Anafilaxia
Alergia alimentaria y reacciones adversas a los alimentos

Thomas J. Sandora, MD, MPH
Assistant Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Medical Director, Infection Prevention and Control
Division of Infectious Diseases
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Neumonía adquirida en la comunidad

Tracy L. Sandritter, PharmD
Pharmacy Resident
Transplant Pharmacy
Children's Mercy Hospitals and Clinics
Kansas City, Missouri
Principios de farmacoterapia

Wudbhav N. Sankar, MD
Assistant Professor
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Orthopaedic Surgeon
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
La cadera

Eric J. Sarkissian, MD
Ben Fox Clinical Fellow
Department of Orthopaedics
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
La rodilla

Ajit A. Sarnaik, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Wayne State University School of Medicine
Associate Director, Pediatric Residency Program
Children's Hospital of Michigan
Detroit, Michigan
Dificultad e insuficiencia respiratorias

Ashok P. Sarnaik, MD
Professor and Interim Chair
Department of Pediatrics
Wayne State University School of Medicine
Pediatrician in Chief, Children's Hospital of Michigan
Detroit, Michigan
Dificultad e insuficiencia respiratorias
Fisiopatología y regulación respiratoria

Harvey B. Sarnat, MD, MS, FRCPC
Professor of Pediatrics, Pathology (Neuropathology), and Clinical Neurosciences
Division of Pediatric Neurology
University of Calgary Faculty of Medicine
Alberta Children's Hospital
Calgary, Alberta, Canada
Evaluación e investigación (Enfermedades neuromusculares)
Trastornos del desarrollo muscular
Distrofias musculares
Miopatías endocrinas y tóxicas
Miopatías metabólicas
Trastornos de la transmisión neuromuscular y de las neuronas motoras
Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras
Neuropatías tóxicas
Neuropatías autonómicas
Síndrome de Guillain-Barré
Parálisis de Bell

Minnie M. Sarwal, MD, PhD, FRCP, DCH
Professor, Transplant Nephrology and Pediatrics
California Pacific Medical Center
Director, The BIOMARC Institute for Personalized Medicine,Sutter Health Care
Director, The Sarwal Lab, CPMC-Research Institute
San Francisco, California;
Consulting Professor
Stanford University
Palo Alto, California
Trasplante renal

Laura E. Schanberg, MD
Professor of Pediatrics
Duke University School of Medicine
Co-Chief, Division of Pediatric Rheumatology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Lupus eritematoso sistémico
Síndromes de dolor osteomuscular

Mark R. Schleiss, MD
Professor of Pediatrics
American Legion and Auxiliary Heart Foundation Research Chair
Director, Division of Pediatric Infectious Diseases and Immunology
University of Minnesota School of Medicine
Minneapolis, Minnesota
Principios del tratamiento antibacteriano
Principios del tratamiento antiviral
Fundamentos de tratamiento antiparasitario

Nina F. Schor, MD, PhD
William H. Eilinger Professor and Chair
Department of Pediatrics
Professor, Department of Neurology
Pediatrician-in-Chief
Golisano Children's Hospital
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York
Evaluación neurológica

Bill J. Schroeder, DO
Pediatric Emergency Medicine
Advocate Christ Medical Center
Oak Lawn, Illinois
Envenenamientos

booksmedicos.org

James W. Schroeder Jr., MD, FACS, FAAP
Associate Professor
Department of Otolaryngology—Head and Neck Surgery
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois

Malformaciones congénitas de laringe, tráquea y bronquios
Cuerpos extraños en la vía respiratoria
Estenosis laringotraqueal y estenosis subglótica
Neoplasias de laringe, tráquea y bronquios

Mark A. Schuster, MD, PhD
William Berenberg Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Chief of General Pediatrics and Vice-Chair for Health Policy
Department of Medicine
Children's Hospital Boston
Boston, Massachusetts

Adolescentes gays, lesbianas y bisexuales

Gordon E. Schutze, MD
Executive Vice-Chairman
Professor of Pediatrics
Martin I. Lorin MD Chair in Medical Education
Vice-President of International Medical Programs
Baylor International Pediatric AIDS Initiative
Baylor College of Medicine
Texas Children's Hospital
Houston, Texas

Actinomyces
Nocardia
Tularemia (Francisella tularensis)
Brucella

Daryl A. Scott, MD, PhD
Associate Professor
Department of Molecular and Human Genetics
Baylor College of Medicine
Houston, Texas

Implicaciones genéticas en la práctica pediátrica
El genoma humano
Patrones de herencia genética

J. Paul Scott, MD
Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Hematology/Oncology
Medical College of Wisconsin
Blood Center of Southeastern Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin

Hemostasia
Deficiencias hereditarias de los factores de coagulación (enfermedades hemorrágicas)
Enfermedad de von Willebrand
Predisposición hereditaria a la trombosis
Enfermedades trombóticas en los niños
Deficiencia posnatal de vitamina K
Enfermedad hepática
Inhibidores de la coagulación adquiridos
Coagulación intravascular diseminada
Enfermedades de las plaquetas y de los vasos sanguíneos

Patrick C. Seed, MD, PhD
Associate Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Infectious Diseases
Assistant Professor of Molecular Genetics and Microbiology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

El microbioma y la salud pediátrica

George B. Segel, MD
Professor of Medicine
Professor Emeritus of Pediatrics
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York

Definiciones y clasificación de las anemias hemolíticas
Esferocitosis hereditaria
Eliptocitosis hereditaria
Estomatocitosis hereditaria
Hemoglobinuria paroxística nocturna y acantocitosis
Defectos enzimáticos
Anemias hemolíticas secundarias a factores extracelulares: anemias hemolíticas inmunes
Anemias hemolíticas secundarias a otros factores extracelulares

Ernest G. Seidman, MDCM, FRCPC, FACG
Professor of Medicine and Pediatrics
Bruce Kaufman Endowed Chair in IBD
McGill University Faculty of Medicine
Director, McGill Centre of IBD
McGill University Health Center
Montreal, Quebec, Canada

Trastornos por inmunodeficiencia
Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado
Malabsorción en la gastroenteritis eosinofílica
Malabsorción en la enfermedad inflamatoria intestinal

Janet R. Serwint, MD
Professor
Department of Pediatrics
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland

Pérdida, separación y duelo

Dheeraj Shah, MD, FIAP, MAMS
Professor
Department of Pediatrics
University College of Medical Sciences
Guru Teg Bahadur Hospital
New Delhi, India

Deficiencia y exceso de vitaminas del complejo B
Vitamina C (ácido ascórbico)

Ala Shaikhkhalil, MD
Fellow
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania

Requerimientos nutricionales
La alimentación de los lactantes, los niños y los adolescentes sanos

Raanan Shamir, MD
Professor of Pediatrics
Sackler Faculty of Medicine
Tel-Aviv University
Tel-Aviv, Israel;
Chairman, Institute of Gastroenterology, Nutrition, and Liver Diseases
Schneider Children's Medical Center of Israel
Petach Tikvah, Israel

Infecciones e infestaciones intestinales asociadas con malabsorción
Malnutrición crónica

Andi L. Shane, MD, MPH, MSc
Associate Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Infectious Diseases
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia

Infecciones del recién nacido

Bruce K. Shapiro, MD
Professor of Pediatrics
The Arnold J. Capute MD, MPH Chair in Neurodevelopmental Disabilities
The Johns Hopkins University School of Medicine
Vice-President, Training
Kennedy Krieger Institute
Baltimore, Maryland

Discapacidad intelectual

Amanda N. Shaw, MD
Pediatric Endocrinology Fellow
University of Texas Health Sciences Center
Houston, Texas

Campylobacter
Aeromonas *y* Plesiomonas

Bennett A. Shaywitz, MD
Charles and Helen Schwab Professor in Dyslexia and Learning Development
Co-Director, Center for Dyslexia and Creativity
Chief, Child Neurology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Dislexia

Sally E. Shaywitz, MD
Audrey G. Ratner Professor in Learning Development
Co-Director, Center for Dyslexia and Creativity
Department of Pediatrics
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Dislexia

Philip M. Sherman, MD, FRCP(C), FAAP
Professor of Paediatrics, Microbiology, and Dentistry
University of Toronto Faculty of Medicine
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Senior Scientist, Cell Biology Research Program
The Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario, Canada

Otros síndromes malabsortivos

Benjamin L. Shneider, MD
Professor of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Director, Pediatric Hepatology
Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC
Pittsburgh, Pennsylvania

Hepatitis autoinmunitaria

Stanford T. Shulman, MD
Virginia H. Rogers Professor of Pediatric Infectious Diseases
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chief, Division of Infectious Diseases
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois

Estreptococo del grupo A

booksmedicos.org

Scott H. Sicherer, MD
Elliot and Roslyn Jaffe Professor of Pediatrics, Allergy, and Immunology
Jaffe Food Allergy Institute
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
La alergia y las bases inmunitarias de las enfermedades atópicas
Diagnóstico de las enfermedades alérgicas
Principios terapéuticos de las enfermedades alérgicas
Rinitis alérgica
Asma en la infancia
Dermatitis atópica (eczema atópico)
Alergia a los insectos
Alergias oculares
Urticaria (habones) y angioedema
Anafilaxia
Enfermedad del suero
Alergia alimentaria y reacciones adversas a los alimentos
Reacciones adversas a los fármacos

Richard Sills, MD
Professor of Pediatrics
Director, Pediatric Hematology/Oncology
Upstate Medical University
Syracuse, New York
Anemia ferropénica
Otras anemias microcíticas

Mark D. Simms, MD, MPH
Professor of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Medical Director, Child Development Center
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Trastornos del desarrollo del lenguaje y de la comunicación
Adopción

Eric A.F. Simões, MBBS, DCH, MD
Professor of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Professor of Epidemiology
Center for Global Health
Colorado School of Public Health
Division of Infectious Diseases
The Children's Hospital
Aurora, Colorado
Poliovirus

Kari A. Simonsen, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Infectious Diseases
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska
Leptospira

Anne Slavotinek, MBBS, PhD
Professor of Clinical Pediatrics
University of California, San Francisco
San Francisco, California
Dismorfología

Thomas L. Slovis, MD
Professor Emeritus of Radiology and Pediatrics
Wayne State University School of Medicine
Department of Pediatric Imaging
Children's Hospital of Michigan
Detroit, Michigan
Efectos biológicos de la radiación en niños

P. Brian Smith, MD, MHS, MPH
Associate Professor of Pediatrics
Division of Neonatology
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina
Candida

Mary Beth F. Son, MD
Instructor in Pediatrics
Department of Pediatrics
Harvard Medical School
Staff Physician, Division of Immunology
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Enfermedad de Kawasaki

Laura Stout Sosinsky, PhD
Senior Research Scientist
Early Childhood Development
Child Trends, Inc.
Bethesda, Maryland
Servicios de cuidados infantiles: cómo los pediatras pueden apoyar a los niños y a las familias

Joseph D. Spahn, MD
Professor
Department of Pediatrics
National Jewish Health
University of Colorado School of Medicine
Denver, Colorado
Asma en la infancia

Rivkie Spalter
Director, Mequon Jewish Preschool
Mequon, Wisconsin
El abordaje educativo Reggio Emilia y el desarrollo y aprendizaje del niño

Mark A. Sperling, MD
Professor and Chair Emeritus
Department of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Division of Endocrinology, Metabolism, and Diabetes Mellitus
Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania
Hipoglucemia

Robert L. Spicer, MD
Professor of Pediatrics
University of Nebraska Medical Center College of Medicine
Clinical Professor of Pediatrics
Creighton University School of Medicine
Clinical Service Chief, Cardiology
Children's Hospital and Medical Center
Omaha, Nebraska
Enfermedades del miocardio
Enfermedades del pericardio
Tumores cardíacos

David A. Spiegel, MD
Associate Professor
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Orthopaedic Surgeon
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Pie plano laxo (pie plano flexible)
Deformidades de los dedos del pie
Calzado
La columna
El cuello

Helen Spoudeas, MD
Honorary Senior Lecturer in Paediatric Endocrinology
University College London
Consultant in Neuro-Endocrine Late Effects of Childhood Cancer
University College London Hospital
Great Ormond Street Hospital
London, United Kingdom
Diarrea secundaria a tumores neuroendocrinos

Jürgen W. Spranger, MD
Professor Emeritus of Pediatrics
University of Mainz School of Medicine
Children's Hospital
Mainz, Germany
Mucopolisacaridosis

James E. Squires, MD
Pediatric Gastroenterology Fellow
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Manifestaciones de las enfermedades hepáticas

Rajasree Sreedharan, MBBS, DCH, MRCPCH
Assistant Professor of Clinical Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Division of Gastroenterology and Nutrition
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Función tubular
Acidosis tubular renal
Diabetes insípida nefrogénica
Síndromes de Bartter/Gitelman y otros trastornos hereditarios del transporte tubular
Insuficiencia renal

Raman Sreedharan, MD, DCH, MRCPCH
Clinical Assistant Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
EHR Medical Director, Specialty Care
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Signos y síntomas principales de las enfermedades del aparato digestivo
Dolor abdominal funcional (dolor abdominal crónico no orgánico)

Nivedita Srinivas, MD
Clinical Instructor in Pediatrics
Division of Pediatric Infectious Diseases
Stanford University School of Medicine
Stanford, California
Infecciones del sistema nervioso central

Margaret M. Stager, MD, FAAP
Associate Professor
Department of Pediatrics
Case Western Reserve University School of Medicine
Director, Division of Adolescent Medicine
MetroHealth Medical Center
Cleveland, Ohio
Conducta violenta
Abuso de sustancias

booksmedicos.org

Erin D. Stahl, MD
Assistant Professor
Department of Ophthalmology
University of Missouri—Kansas City School of Medicine
Children's Mercy Hospital
Kansas City, Missouri
Crecimiento y desarrollo (Ojo)
Exploración del ojo
Anomalías refractivas y de la acomodación
Trastornos de la visión
Anomalías de la pupila y el iris
Trastornos del movimiento y alineamiento oculares
Anomalías de los párpados
Enfermedades del sistema lagrimal
Enfermedades de la conjuntiva
Anomalías de la córnea
Anomalías del cristalino
Trastornos de la capa uveal
Trastornos de la retina y el vítreo
Trastornos del nervio óptico
Glaucoma infantil
Anomalías orbitarias
Infecciones de la órbita
Traumatismos oculares

Amy P. Stallings, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Allergy and Immunology
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina
Urticaria (habones) y angioedema

Virginia A. Stallings, MD
Professor of Pediatrics
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Director, Nutrition Center
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Requerimientos nutricionales
La alimentación de los lactantes, los niños y los adolescentes sanos

Kathryn C. Stambough, MD
Resident Physician
Department of Obstetrics and Gynecology
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri
Anamnesis y exploración física (Ginecología)

Lawrence R. Stanberry, MD, PhD
Reuben S. Carpentier Professor and Chairman
Department of Pediatrics
Columbia University College of Physicians and Surgeons
New York, New York
Virus del herpes simple

Charles A. Stanley, MD
Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Division of Endocrinology
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Trastornos de la β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos

Bonita F. Stanton, MD
Vice-Dean of Research
Professor of Pediatrics
Wayne State University School of Medicine
Detroit, Michigan
Aspectos generales de la pediatría
Aspectos culturales de la asistencia pediátrica
Psicosis infantiles
Catatonia en niños y adolescentes

Jeffrey R. Starke, MD
Professor of Pediatrics
Division of Infectious Diseases
Baylor College of Medicine
Infection Control Officer
Texas Children's Hospital
Houston, Texas
Tuberculosis (Mycobacterium tuberculosis)

Barbara W. Stechenberg, MD
Professor of Pediatrics
Tufts University School of Medicine
Boston, Massachusetts;
Pediatric Infectious Diseases
Baystate Children's Hospital
Springfield, Massachusetts
Bartonella

William J. Steinbach, MD
Associate Professor of Pediatrics and Molecular Genetics and Microbiology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Fundamentos del tratamiento antifúngico
Aspergillus

Janet Stewart, MD
Associate Professor Emerita
Department of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Spina Bifida Clinic
Children's Hospital Colorado
Denver, Colorado
Mielomeningocele (espina bífida)

Barbara J. Stoll, MD
George W. Brumley Jr. Professor and Chair
Department of Pediatrics
Emory University School of Medicine
Director, The Pediatric Center of Emory and Children's Healthcare of Atlanta
Atlanta, Georgia
Infecciones del recién nacido

Gregory A. Storch, MD
Professor of Pediatrics
Washington University in St. Louis School of Medicine
St. Louis, Missouri
Diagnóstico microbiológico
Poliomavirus

Ronald G. Strauss, MD
Professor Emeritus
Departments of Pediatrics and Pathology
University of Iowa Carver College of Medicine
Iowa City, Iowa
Transfusiones de hematíes y tratamiento con eritropoyetina
Transfusiones de plaquetas
Transfusiones de neutrófilos (granulocitos)
Transfusiones de plasma
Riesgos de las transfusiones sanguíneas

Gina S. Sucato, MD, MPH
Associate Professor of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Fellowship Director, Division of Adolescent Medicine
Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC
Pittsburgh, Pennsylvania
Problemas menstruales

Frederick J. Suchy, MD
Professor of Pediatrics
Associate Dean for Child Health Research
University of Colorado
Denver, Colorado;
Chief Research Officer and Director
Children's Hospital Colorado Research Institute
Aurora, Colorado
Hepatitis autoinmunitaria
Lesión hepática inducida por fármacos y toxinas
Insuficiencia hepática fulminante
Enfermedades quísticas del hígado y las vías biliares
Enfermedades de la vesícula biliar
Hipertensión portal y varices

Britta M. Svoren, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Endocrinology
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York
Diabetes mellitus

Stephen J. Swanson, MD
Associate Professor of Pediatrics
Divisions of Global Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases
University of Minnesota Medical School
Minneapolis, Minnesota
Consejos sanitarios para los niños que realizan viajes internacionales

Moira Szilagyi, MD, PhD
Professor of Pediatrics
University of Rochester School of Medicine
Rochester, New York
Acogimiento en familia ajena y en familia extendida

Libo Tan, PhD
Postdoctoral Fellow
Department of Nutritional Sciences
The Pennsylvania State University
University Park, Pennsylvania
Deficiencia y exceso de vitamina A

Robert R. Tanz, MD
Professor of Pediatrics
Division of Academic General Pediatrics and Primary Care
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Faringitis aguda

Nidale Tarek, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Retinoblastoma
Neoplasias hepáticas

Cynthia J. Tifft, MD, PhD
National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health
Bethesda
Maryland
Métodos genéticos para el estudio de las enfermedades raras y no diagnosticadas

booksmedicos.org

Norman Tinanoff, DDS, MS
Professor
Department of Orthodontics and Pediatric Dentistry
Chief, Division of Pediatric Dentistry
University of Maryland School of Dentistry
Baltimore, Maryland
Desarrollo de los dientes y sus alteraciones
Trastornos de la boca asociados con otras afecciones
Maloclusión
Labio leporino y fisura palatina
Síndromes con manifestaciones bucales
Caries dental
Enfermedades periodontales
Traumatismos dentales
Lesiones frecuentes de los tejidos blandos de la boca
Enfermedades de las glándulas salivales y de la mandíbula
Diagnóstico radiológico de los procesos dentales

James K. Todd, MD
Professor of Pediatrics and Microbiology
University of Colorado School of Medicine
Professor of Epidemiology
University of Colorado School of Public Health
Director, Epidemiology and Clinical Microbiology
Children's Hospital Colorado
Aurora, Colorado
Staphylococcus

Lucy S. Tompkins, MD, PhD
Lucy Becker Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases/Geographic Medicine
Stanford University School of Medicine
Stanford, California
Legionella

Richard L. Tower II, MD, MS
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Hematology, Oncology, and Transplant
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Anatomía y función del sistema linfático
Alteraciones de los vasos linfáticos
Linfadenopatía

Michael L. Trieu, MD
Instructor in Psychiatry
Harvard Medical School
Assistant in Psychiatry
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Trastornos y hábitos motores
Trastorno del espectro del autismo
Psicosis infantiles
Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos
Alucinaciones fóbicas agudas de la infancia

Riccardo Troncone, MD
Professor and Director
Department of Pediatrics
University of Naples Federico II
Napoli, Italy
Enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca)

David G. Tubergen, MD
Medical Director for Host Program
MD Anderson Physicians Network
Houston, Texas
Leucemias

Margaret A. Turk, MD
Professor
Departments of Physical Medicine and Rehabilitation and Pediatrics
State University of New York
SUNY Upstate Medical University
Syracuse, New York
Salud y bienestar de los niños con discapacidades

David A. Turner, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
Duke University School of Medicine
Director, Pediatric Critical Care Fellowship Program
Medical Director, Pediatric Intensive Care Unit
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Shock

Christina Ullrich, MD, MPH
Assistant Professor in Pediatrics
Department of Psychosocial Oncology and Palliative Care
Department of Pediatric Hematology/Oncology
Harvard Medical School
Boston Children's Hospital
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts
Cuidados paliativos pediátricos

David K. Urion, MD
Charles F. Barlow Chair
Department of Neurology
Harvard University
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Douglas Vanderbilt, MD
Associate Professor of Clinical Pediatrics
Associate Professor of Occupational Science/Occupational Therapy
University of Southern California Keck School of Medicine
Director, MCHB Developmental-Behavioral Pediatrics Training Program
Children's Hospital Los Angeles
Director, California Leadership Education in Neurodevelopmental Disabilities Program
University Center for Excellence in Developmental Disabilities
Los Angeles, California
Acoso, ciberacoso y violencia escolar

Jon A. Vanderhoof, MD
Professor Emeritus of Pediatrics
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska;
Lecturer in Pediatrics, Harvard Medical School
Staff Gastroenterologist, Children's Hospital Boston
Boston, Massachusetts;
Vice-President for Global Medical Affairs
Mead Johnson Nutritionals
Evansville, Indiana
Síndrome de intestino corto

George F. Van Hare, MD
Louis Larrick Ward Professor of Pediatrics
Director, Division of Pediatric Cardiology
Washington University in St. Louis
St. Louis Children's Hospital
St. Louis, Missouri
Síncope
Trastornos de la frecuencia y el ritmo cardíacos

Jakko van Ingen, MD, PhD
Clinical Microbiology Resident
Radboud University Medical Centre
Nijmegen, The Netherlands
Micobacterias no tuberculosas

Heather A. Van Mater, MD, MS
Assistant Professor of Pediatrics
Duke University School of Medicine
Division of Pediatric Rheumatology
Duke University Health System
Durham, North Carolina
Esclerodermia y fenómeno de Raynaud
Vasculitis del sistema nervioso central

Dick van Soolingen, PhD
Professor of Translational Tuberculosis Research
Radboud University Medical Centre
Nijmegen, The Netherlands;
Head, Mycobacteria Reference Laboratory
National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)
Bilthoven, The Netherlands
Micobacterias no tuberculosas

Christine VanTubbergen, BA
Former Coordinator, National Collaborative Congenital Toxoplasmosis Study
The University of Chicago School of Medicine
Chicago, Illinois;
Current ORISE Fellow
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia
Toxoplasmosis (Toxoplasma gondii)

Scott K. Van Why, MD
Professor of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Wauwatosa, Wisconsin
Nefropatía membranosa
Glomerulonefritis membranoproliferativa
Nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein
Glomerulonefritis rápidamente progresiva (con semilunas)
Enfermedad de Goodpasture
Síndrome hemolítico-urémico

Andrea Velardi, MD
Professor of Hematology
Division of Hematology and Clinical Immunology
University of Perugia
Ospedale Santa Maria della Misericordia
Perugia, Italy
Principios e indicaciones clínicas del trasplante de células madre hematopoyéticas
Trasplante de células madre hematopoyéticas de fuentes o donantes alternativos
Enfermedad de injerto contra huésped, rechazo y enfermedad venooclusiva
Complicaciones infecciosas del trasplante de células madre hematopoyéticas
Efectos tardíos del trasplante de células madre hematopoyéticas

Elliott P. Vichinsky, MD
Professor of Pediatrics
University of California, San Francisco
San Francisco, California;
Medical Director, Hematology/Oncology Programs
Children's Hospital of Oakland
Oakland, California
Hemoglobinopatías

booksmedicos.org

Brian P. Vickery, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine
Chapel Hill, North Carolina
Eosinófilos

Bernadette E. Vitola, MD, MPH
Assistant Professor of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Hepatopatía asociada con trastornos sistémicos

Judith A. Voynow, MD
Professor of Pediatrics
Virginia Commonwealth University
Edwin L. Kendig Jr. Chair, Division of Pediatric Pulmonology
Children's Hospital of Richmond at VCU
Richmond, Virginia
Fibrosis quística

Linda A. Waggoner-Fountain, MD
Associate Professor of Pediatrics
Division of Infectious Diseases
University of Virginia Health System
Charlottesville, Virginia
Cuidados infantiles y enfermedades transmisibles

Steven G. Waguespack, MD, FAAP, FACE
Professor and Deputy Department Chair
Department of Endocrine Neoplasia and Hormonal Disorders
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Tumores tiroideos
Tumores suprarrenales

David M. Walker, MD
Division of Pediatric Emergency Medicine
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut
Principios aplicables a los países en vías de desarrollo

Kelly J. Walkovich, MD
Assistant Professor of Pediatrics and Communicable Diseases
Division of Pediatric Hematology/Oncology
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan
Leucopenia
Leucocitosis

Rebecca Wallihan, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Section of Infectious Diseases and Immunology
The Ohio State University College of Medicine
Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Micoplasmas genitales (Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium *y* Ureaplasma urealyticum)

Heather J. Walter, MD, MPH
Professor of Psychiatry and Pediatrics
Vice-Chair, Department of Psychiatry
Boston University School of Medicine
Chief, Child and Adolescent Psychiatry
Boston Medical Center
Senior Lecturer on Psychiatry
Harvard Medical School
Senior Associate in Psychiatry
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Valoración y entrevista
Tratamiento psicológico de los niños y adolescentes
Trastornos y hábitos motores
Psicofarmacología
Psicoterapia
Hospitalización psiquiátrica
Trastornos del estado de ánimo
Suicidio e intento de suicidio
Trastornos destructivos, del control de los impulsos y de la conducta
Trastorno del espectro del autismo
Psicosis infantiles

Julie Wang, MD
Associate Professor of Pediatrics
Jaffe Food Allergy Institute
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Alergia a los insectos
Anafilaxia

Stephanie M. Ware, MD, PhD, FACMG
Associate Professor
Department of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Co-Director, Cardiovascular Genetics
Associate Medical Director and Director of Research and Development
The Heart Institute Diagnostic Laboratory
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Enfermedades del miocardio
Enfermedades del pericardio
Tumores cardíacos

Debra E. Weese-Mayer, MD
Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Division of Pediatric Neurology
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Síndrome de hipoventilación central congénita

Jason B. Weinberg, MD
Assistant Professor of Pediatrics and Microbiology and Immunology
Division of Pediatric Infectious Diseases
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan
Adenovirus

Kathryn L. Weise, MD, MA
Program Director, Cleveland Fellowship in Advanced Bioethics
Department of Bioethics
The Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, Ohio
Ética en la atención pediátrica

Pamela F. Weiss, MD, MSCE
Assistant Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Division of Rheumatology
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías
Artritis reactiva y postinfecciosa

Martin E. Weisse, MD
Chief, Department of Pediatrics
Tripler Army Medical Center
Honolulu, Hawaii;
Professor of Pediatrics
Uniformed Services University of the Health Sciences
Bethesda, Maryland
Malassezia
Meningoencefalitis amebiana primaria

Lawrence Wells, MD
Associate Professor
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Orthopaedic Surgeon
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Crecimiento y desarrollo
Evaluación del niño
Deformidades torsionales y angulares
La cadera
Fracturas frecuentes

Jessica W. Wen, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Physician
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Ascitis quilosa
Peritonitis

Danielle Wendel, MD
Fellow
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
La alimentación de los lactantes, los niños y los adolescentes sanos

Steven L. Werlin, MD
Professor of Pediatrics (Gastroenterology)
The Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Embriología, anatomía y fisiología (Páncreas)
Pruebas de función pancreática
Enfermedades del páncreas exocrino
Tratamiento de la insuficiencia pancreática
Pancreatitis
Seudoquiste pancreático
Tumores pancreáticos

Michael R. Wessels, MD
John F. Enders Professor of Pediatrics
Professor of Medicine (Microbiology and Immunobiology)
Harvard Medical School
Chief, Division of Infectious Diseases
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Estreptococo del grupo B

booksmedicos.org

Ralph F. Wetmore, MD
Professor
Department of Otorhinolaryngology—Head and Neck Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
E. Mortimer Newlin Professor and Chief
Division of Pediatric Otolaryngology
Children's Hospital of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania
Amígdalas y adenoides

Randall C. Wetzel, MD
Chairman
Department of Anesthesiology Critical Care Medicine
The Anne O'M elveney Wilson Professor of Critical Care Medicine
Children's Hospital of Los Angeles
Professor of Pediatrics and Anesthesiology
University of Southern California Keck School of Medicine
Director, The Laura P. and Leland K. Whittier Virtual PICU
Los Angeles, California
Anestesia, tratamiento perioperatorio y sedación

Isaiah D. Wexler, MD, PhD
Associate Professor
Department of Pediatrics
Hadassah University Medical Center
Jerusalem, Israel
Efectos de la guerra sobre los niños

Elizabeth A. Wharff, PhD, LICSW
Assistant Professor of Psychiatry
Harvard Medical School
Director, Emergency Psychiatry Service
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Suicidio e intento de suicidio

A. Clinton White Jr., MD
Paul R. Stalnaker MD Distinguished Professor of Medicine
Director, Infectious Disease Division
University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas
Infecciones por gusanos planos adultos
Cisticercosis
Equinococosis (Echinococcus granulosus *y* Echinococcus multilocularis)

Perrin C. White, MD
Professor of Pediatrics
Audre Newman Rapoport Distinguished Chair in Pediatric Endocrinology
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas
Fisiología de la glándula suprarrenal
Insuficiencia corticosuprarrenal
Hiperplasia suprarrenal congénita y trastornos relacionados
Síndrome de Cushing
Aldosteronismo primario
Tumores suprarrenales
Feocromocitoma
Masas suprarrenales

John V. Williams, MD
Assistant Professor of Pediatrics and of Pathology, Microbiology, and Immunology
Division of Pediatric Infectious Disease
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, Tennessee
Adenovirus
Rinovirus
Resfriado común

Rodney E. Willoughby Jr., MD
Professor of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Pediatric Infectious Diseases
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Rabia

Michael Wilschanski, MBBS
Professor of Pediatrics
The Hebrew University–Hadassah School of Medicine
Director, Pediatric Gastroenterology Unit
Hadassah University Hospitals
Jerusalem, Israel
Embriología, anatomía y fisiología (Páncreas)
Pruebas de función pancreática
Enfermedades del páncreas exocrino
Tratamiento de la insuficiencia pancreática
Pancreatitis
Seudoquiste pancreático
Tumores pancreáticos

Pamela Wilson, MD
Associate Professor
Department of Physical Medicine and Rehabilitation
University of Colorado School of Medicine
Children's Hospital Colorado
Denver, Colorado
Mielomeningocele (espina bífida)

Samantha L. Wilson, PhD
Associate Professor
Department of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Children's Hospital of Wisconsin
Child Development Center, International Adoption Clinic
Milwaukee, Wisconsin
Adopción

Jennifer J. Winell, MD
Attending Orthopaedic Surgeon
Department of Orthopaedic Surgery
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
El pie y los dedos

Glenna B. Winnie, MD
Director, Pediatric and Adolescent Sleep Center
Fairfax Neonatal Associates, PC
Fairfax, Virginia
Enfisema e hiperinsuflación
Deficiencia de α_1-antitripsina y enfisema
Pleuritis, derrame pleural y empiema
Neumotórax
Neumomediastino
Hidrotórax
Hemotórax
Quilotórax

Harland S. Winter, MD
Associate Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Director, Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center
MassGeneral Hospital for Children
Boston, Massachusetts
Diarrea crónica

Paul H. Wise, MD, MPH
Richard E. Behrman Professor of Child Health and Society
Professor of Pediatrics
Stanford University School of Medicine
Director, Center for Policy, Outcomes, and Prevention
Senior Fellow, Freeman-Spogli Institute for International Studies
Stanford, California
Enfermedades crónicas en la infancia

Joshua Wolf, MBBS, FRACP
Assistant Member
Department of Infectious Diseases
St. Jude's Children's Research Hospital
Memphis, Tennessee
Infecciones asociadas con dispositivos médicos

Joanne Wolfe, MD, MPH
Associate Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Chief, Division of Pediatric Palliative Care
Dana-Farber Cancer Institute
Director, Pediatric Palliative Care
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Cuidados paliativos pediátricos

James B. Wood, MD
Clinical Fellow
Pediatric Infectious Diseases
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee
Streptococcus pneumoniae *(neumococo)*

Laura L. Worth, MD, PhD
Associate Professor of Pediatrics
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Center Medical Director
The Children's Cancer Hospital
Houston, Texas
Biología celular y molecular del cáncer

Joseph L. Wright, MD, MPH
Professor and Chair
Department of Pediatrics
Professor of Emergency Medicine
Howard University College of Medicine
Washington, DC
Servicios médicos de urgencia pediátricos

Terry W. Wright, PhD
Associate Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Infectious Diseases
University of Rochester School of Medicine and Dentistry
Rochester, New York
Pneumocystis jirovecii

Eveline Y. Wu, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Division of Allergy, Immunology, and Rheumatology
University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, North Carolina
Artritis idiopática juvenil
Sarcoidosis

booksmedicos.org

Pablo Yagupsky, MD
Professor of Pediatrics and Clinical Microbiology
Goldman School of Medicine
Ben-Gurion University of the Negev
Beer-Sheva, Israel
Kingella kingae

Michael Yaron, MD
Professor
Department of Emergency Medicine
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado
Enfermedad asociada a la altitud en los niños (mal agudo de montaña, mal de altura)

Ram Yogev, MD
Susan B. DePree Founders' Board Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Director, Pediatric, Adolescent, and Maternal HIV Infection
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (virus de la inmunodeficiencia humana)

JiaDe Yu, MD
Resident Physician
Department of Dermatology
Medical College of Wisconsin
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Enfermedades del tejido celular subcutáneo

Marc Yudkoff, MD
William T. Grant Professor in Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Institute for Translational Medicine and Therapeutics
Division of Developmental and Behavioral Pediatrics
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Ciclo de la urea e hiperamoniemia (arginina, citrulina, ornitina)

Peter E. Zage, MD, PhD
Assistant Professor of Pediatrics
Section of Pediatric Hematology/Oncology
Baylor College of Medicine
Houston, Texas
Neuroblastoma

Ramia Zakhour, MD
Pediatric Infectious Diseases Fellow
University of Texas Health Sciences Center
Houston, Texas
Yersinia

Lonnie K. Zeltzer, MD
Distinguished Professor
Departments of Anesthesiology, Psychiatry, and Biobehavioral Sciences
David Geffen School of Medicine at UCLA
Director, Children's Pain and Comfort Care Program
Mattel Children's Hospital UCLA
Los Angeles, California
Tratamiento del dolor en los niños

Klaus-Peter Zimmer, MD
Abt. Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Gießen, Germany
Defectos congénitos raros causantes de malabsorción

Naama Zoran, PhD
Developmental Psychologist
International Educational Systems Consultant
Mequon, Wisconsin
El abordaje educativo Reggio Emilia y el desarrollo y aprendizaje del niño

Barry S. Zuckerman, MD
Professor of Pediatrics and Chair Emeritus
Boston University School of Medicine
Boston Medical Center
Boston, Massachusetts
Repercusión de la violencia en los niños

booksmedicos.org

Prefacio

Quien salva una vida, salva al mundo entero.

—Talmud de Babilonia

La 20.ª edición de *Nelson. Tratado de pediatría* continúa con su tradición de constituirse en una fuente de información esencial para los pediatras a la hora de diagnosticar y tratar a los niños y adolescentes del siglo XXI. Esta edición se ha revisado, actualizado y elaborado minuciosamente para dar cabida a la creciente cantidad de nuevos datos de las investigaciones básicas, clínicas y basadas en poblaciones. La promesa de que la medicina traslacional mejorará la vida de todos los niños tiene, hoy en día, más vigencia que nunca. El conocimiento del desarrollo humano, su comportamiento y sus enfermedades, desde el ámbito molecular hasta el sociológico, sigue aumentando a una velocidad increíble, lo que ha llevado a mejorar nuestros conocimientos sobre la salud y la enfermedad en los niños, y a lograr grandes progresos en la calidad de la atención de quienes tienen acceso a la asistencia sanitaria. Estos asombrosos avances también permiten albergar esperanzas para abordar con eficacia la prevención y el tratamiento de las enfermedades nuevas y las que han reaparecido últimamente, amenazando a los niños y a sus familiares.

El ámbito de la pediatría engloba el cuidado de todos los niños del mundo y debe contemplar las desigualdades sociales respecto a los importantes recursos necesarios para el desarrollo normal, así como la protección frente a desastres naturales y provocados por el hombre. Por desgracia, muchos niños aún no han llegado a beneficiarse de los considerables progresos en el campo de la prevención y el tratamiento de los problemas sanitarios, especialmente debido a la falta de voluntad política y a los errores en la asignación de prioridades. Para que nuestros crecientes conocimientos lleguen a beneficiar a todos los niños y jóvenes, los avances médicos y una buena práctica clínica han de ir emparejados con una defensa eficaz del menor.

Esta nueva edición de *Nelson. Tratado de pediatría* intenta ofrecer la información esencial que necesitan los médicos de familia, el personal de los hospitales, los estudiantes de Medicina y otras personas que intervienen en la salud pediátrica en todo el mundo para comprender y abordar con eficacia la enorme diversidad de problemas biológicos, psicológicos y sociales que han de afrontar los niños y los jóvenes. Nuestro objetivo es ser exhaustivos, concisos y próximos al lector, abarcando los nuevos avances científicos clínicos, así como las prácticas pediátricas consagradas.

Esta vigésima edición supone una revisión y reorganización de la anterior. Se incorporan muchas enfermedades y capítulos nuevos, y otros se amplían considerablemente o se modifican a fondo. Además, se han añadido numerosas tablas, fotografías, pruebas de imagen e ilustraciones nuevas, así como referencias bibliográficas actualizadas. Aunque, para un niño enfermo, sus familiares y su médico, incluso el cuadro más raro tiene una importancia capital, no se pueden cubrir todos los problemas sanitarios con el mismo grado de detalle en un tratado general de pediatría. Por tanto, se citan los artículos fundamentales y los textos de las subespecialidades que deberían consultarse cuando se desee obtener más información.

El extraordinario valor de esta nueva edición de *Nelson. Tratado de pediatría* deriva de contar con colaboradores de sobrada experiencia en sus respectivas áreas; estamos en deuda con ellos debido a su gran trabajo, sus conocimientos, seriedad y buen criterio. También ofrecemos nuestro más sincero agradecimiento a Kate Dimock y Jennifer Shreiner, de la editorial Elsevier, y a Carolyn Redman, del departamento de Pediatría del Medical College of Wisconsin. Además, también queremos dar las gracias a Barbara Ruggeri por su excelente trabajo en biblioteconomía y por mantenernos al día de las más recientes publicaciones de la literatura especializada. Todos nosotros nos hemos empleado al máximo para crear una edición que sea útil a las personas dedicadas a la atención de niños y jóvenes, y a los que quieran saber más acerca de la salud infantil en todo el mundo.

En esta edición hemos recibido la ayuda informal de muchos miembros del cuerpo docente y de la plantilla de los servicios de Pediatría del Medical College of Wisconsin, la Wayne State University School of Medicine, la University of Pennsylvania School of Medicine y la University of Rochester School of Medicine. Agradecemos muchísimo la colaboración de estas personas y de los numerosos pediatras en ejercicio de todo el mundo que han dedicado su tiempo a ofrecernos sus acertadas sugerencias.

Por último, pero no por ello menos importante, deseamos expresar una especial gratitud a nuestras familias por su paciencia y comprensión, sin las cuales este libro jamás habría sido posible.

Robert M. Kliegman, MD
Bonita F. Stanton, MD
Joseph W. St Geme III, MD
Nina F. Schor, MD, PhD

booksmedicos.org

Prólogo a la edición española

«El alma sana al estar con los niños»

Fiódor Dostoyevski

El campo de conocimiento de las ciencias médicas ha experimentado un crecimiento y un desarrollo extraordinarios en el último siglo, que ha tenido un incuestionable impacto en la salud de la población. Este incremento en la cantidad y la calidad de lo que conocemos de las enfermedades a nivel molecular, orgánico, individual, poblacional y global, ha colocado a los profesionales de la salud en una interesante encrucijada: trabajar en un sistema de salud cada vez más complejo y laberíntico, en un marco regulatorio dinámico y poco flexible, para atender de manera eficaz y eficiente los múltiples requerimientos de salud de los pacientes y la sociedad. Para enfrentar este reto se requieren habilidades y destrezas que frecuentemente no adquirimos de manera formal en las escuelas de medicina, en la formación como especialistas, o en los cursos de educación continua, como son el uso de la informática biomédica o la medicina basada en evidencias, que inciden de manera directa en la calidad de la atención médica.

Para realizar un manejo médico y quirúrgico de calidad en la atención de los problemas de salud de la población pediátrica, se requiere tener acceso a información científicamente válida, relevante, comprensible y reciente. Si bien los especialistas en Pediatría tienen cada vez más capacidad para evaluar críticamente artículos de investigación originales, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y metaanálisis, es prácticamente imposible para un simple mortal leer la mayoría de la literatura pediátrica original en su formato «crudo». Es indispensable contar con recursos de información que ayuden al profesional a acceder al conocimiento vigente, a fin de utilizarlo en la práctica del cuidado de los niños y niñas.

Es ahí donde la presente obra, la vigésima edición de *Nelson. Tratado de pediatría,* ocupa un espacio preponderante a nivel internacional. Prácticamente todos los profesionales de la salud que tenemos que ver con la prevención y atención clínica pediátricas hemos tenido contacto con esta formidable obra. Se trata de la obra pediátrica definitiva por excelencia, que logra presentar en un libro de texto una enorme cantidad de información técnica combinada con experiencia clínica, elaborada por expertos de talla global y presentada de una forma comprensible y accesible. El libro logra mantener, de manera consistente, un delicado equilibrio entre los conocimientos sobre la atención sanitaria del niño tanto sano como enfermo, consagrados por el tiempo y la experiencia clínica, con el fluido y dinámico producto de la investigación científica relevante a la población pediátrica.

La cada vez más ágil combinación del texto con las tecnologías de información y comunicación convierte al tradicional libro de texto en una fuente inagotable de conocimientos ligada a las bases de datos electrónicas, recursos de apoyo multimedia, y actualización constante de las referencias de cada capítulo. Esto contribuye a mantener vigente la información presentada en tanto aparece la siguiente edición.[1]

El distinguido cuerpo editorial y el más de medio millar de académicos que participaron en la elaboración y actualización de los capítulos merecen un sincero reconocimiento por la calidad y pertinencia de la obra, que indudablemente continuará siendo la referencia por excelencia en la pediatría mundial.

Dr. Melchor Sánchez Mendiola
Profesor de Carrera Titular B de Tiempo Completo Definitivo
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina de la UNAM, México, D.F., México

[1]Esta información complementaria se incluye en inglés en www.expertconsult.com.

booksmedicos.org

El campo de la pediatría

PARTE I

Capítulo 1

Aspectos generales de la pediatría

Bonita F. Stanton y Richard E. Behrman

La pediatría es la única disciplina dedicada al bienestar de los lactantes, los niños y los adolescentes, englobando aspectos como su salud, su crecimiento y desarrollo físico, mental y psicológico, así como la posibilidad de que logren todo su potencial como adultos. Los pediatras deben preocuparse no sólo de órganos, sistemas y procesos biológicos específicos, sino también de las influencias ambientales, sociales y políticas, que tienen un impacto considerable sobre la salud y el bienestar de los niños y sus familias.

Los niños no pueden defenderse a sí mismos. Los pediatras, al ser los profesionales dedicados por completo a promover el bienestar de los niños, deberían actuar como defensores de cada niño individual y de todos los niños en su conjunto, con independencia de su cultura, religión, sexo, raza u origen étnico, o de su procedencia local, estatal o nacional. Cuanto más desprotegida desde el punto de vista político, económico o social esté una población o un país, mayor será la necesidad de defender a los niños. Los jóvenes suelen pertenecer al grupo de personas más vulnerable o desfavorecido de la sociedad, por lo que sus necesidades requieren una atención especial. A medida que las fronteras artificiales entre los países se difuminan gracias a los transportes, las comunicaciones y la economía actuales, al cambio climático global, a los métodos contemporáneos de guerra, y debido al desigual desarrollo en el seno de los países y entre las distintas naciones, la aparición de una perspectiva global, y no nacional, en el campo de la pediatría se convierte en una realidad y una necesidad. La interconexión de los problemas de salud entre las distintas partes del mundo ha alcanzado su máximo reconocimiento a través de las epidemias de SRAG (síndrome respiratorio agudo grave) y de SIDA, la expansión de las pandemias de cólera y por virus del Nilo Occidental, la guerra y el bioterrorismo, el *tsunami* de 2004, la recesión mundial que comenzó en 2008, la «Primavera Árabe» iniciada en 2010 y la violencia cada vez mayor de huracanes y ciclones.

Hace más de un siglo, la pediatría emergió como una especialidad médica en respuesta al hecho cada vez más evidente de que los problemas sanitarios infantiles difieren de los de los adultos, y que la respuesta de los niños a la enfermedad varía con la edad. En 1959 las Naciones Unidas promulgaron la Declaración de los Derechos del Niño, articulando así la suposición universal de que todos los niños del mundo tienen unas necesidades y derechos universales.

ESTADÍSTICAS VITALES SOBRE SALUD INFANTIL
(v. también cap. 1.1)

Entre 1990 y 2010 la población mundial creció a la velocidad del 1,3% anual, lo que representa una disminución con respecto al 1,8% anual registrado en los 20 años anteriores. Se espera que la tasa de crecimiento anual entre 2010 y 2030 se reduzca hasta alcanzar el 0,9%. Teniendo en cuenta los 7.020 millones de personas que integran la población mundial, los niños menores de 18 años constituyen el 30% (2.200 millones). Se estima que en 2010 se produjeron 135 millones de nacimientos en todo el mundo, de los cuales 121 millones (90%) tuvieron lugar en países en desarrollo. El mayor número de nacimientos se registra en India, con 27,2 millones de nacimientos al año, seguida de China con 16,5 millones.

A pesar de las interconexiones globales, los problemas de salud de los niños y los jóvenes varían ampliamente entre las distintas poblaciones y en el seno de cada una de ellas en función de varios factores que suelen estar interrelacionados, como por ejemplo: 1) consideraciones económicas (desigualdades); 2) consideraciones educativas, sociales y culturales; 3) la prevalencia y ecología de los agentes infecciosos y sus huéspedes; 4) el clima y la geografía; 5) los recursos y prácticas agrícolas (recursos nutricionales); 6) el nivel de industrialización y de urbanización; 7) las frecuencias génicas de algunos trastornos; 8) la infraestructura sanitaria y de asistencia social disponible en estos países, y 9) la orientación política y la estabilidad del país. El estado sanitario de cualquier comunidad se define por la incidencia de enfermedad y por los datos procedentes de estudios que muestren los cambios que se producen a lo largo del tiempo y en respuesta a los programas de prevención, de localización de casos, de tratamiento y de vigilancia. Para asegurar que las necesidades de los niños y los adultos de todo el globo no quedasen eclipsadas por las necesidades locales, en el año 2000 la comunidad internacional estableció los 8 Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), que deberán cumplirse en 2015 (http://www.countdown2015mnch.org). Aunque los 8 ODM influyen en el bienestar infantil, el ODM 4 («Reducir la mortalidad de menores de 5 años un 66% entre 1990 y 2015») está centrado exclusivamente en los niños.

Se han hecho grandes avances en la consecución de los ODM. De forma global, se ha reducido la mortalidad de los menores de 5 años desde 1990, de 90 a 48 fallecimientos por 1.000 nacidos vivos, reduciéndose de 15 a 6 fallecimientos en los países desarrollados y de 99 a 53 en los países en desarrollo. Excepto en el África subsahariana y Oceanía, todas las regiones del mundo redujeron su tasa de mortalidad en menores de 5 años a más de la mitad entre 1990 y 2012. En 1990 se produjeron casi 13 millones de fallecimientos de menores de 5 años; 2006 fue el primer año con menos de 10 millones de fallecidos (9,7 millones), que posteriormente se redujeron a 9 millones en 2007, 8,8 millones en 2008, 7,6 millones en 2010 y 6,6 millones en 2012. A pesar del notable éxito, esta reducción del 3,9% anual en la mortalidad de menores de 5 años aún queda por debajo del 4,4% marcado como objetivo por los ODM para poder lograr en 2015 una reducción de $^{2}/_{3}$ con respecto a la tasa de 1990 (fig. 1-1).

La tasa de mortalidad infantil (fallecimientos de niños <1 año) representa el 83% de la tasa de mortalidad de menores de 5 años en los países industrializados, pero sólo el 64% en los países menos desarrollados. La mortalidad neonatal (<1 mes) contribuye de forma sustancial a la mortalidad en menores de 5 años y supone una proporción creciente a medida que la mortalidad en menores de 5 años disminuye. La tasa de mortalidad neonatal se ha reducido más lentamente. De forma global, la mortalidad neonatal de 23 por 1.000 nacidos vivos representa el 57% de la mortalidad en lactantes (de 40 por 1.000 nacidos vivos) y el 40% de la mortalidad de menores de 5 años (habiendo aumentado desde 1990, cuando era del 37%). La tasa de mortalidad neonatal constituye el 50% de las muertes en menores de 5 años en los países industrializados, el 40% en los países en desarrollo, sólo el 33% en los países menos desarrollados. La mayor parte de la reducción en la mortalidad infantil ocurrida en Estados Unidos y otros países industrializados desde 1970 se puede atribuir a la reducción de la tasa de mortalidad específica de recién nacidos con bajo peso en las unidades de cuidados intensivos neonatales, no a la prevención de los nacimientos con bajo peso (v. cap. 93).

En todo el globo se observan variaciones significativas de la mortalidad infantil según las naciones, las regiones, el nivel económico y el grado de desarrollo industrial, que son las categorías utilizadas por el Banco Mundial y las Naciones Unidas (tabla 1-1; v. también figs. 1-8 y 1-9). En 2012 aún había tres países en el mundo con una tasa de mortalidad de menores de 5 años ≥150 por 1.000 nacidos vivos (Sierra Leona, 182; Angola, 164; Chad, 150) y otras 13 naciones tenían ≥100 fallecimientos por 1.000 nacidos vivos. Aunque estos tres países se encuentran entre los más pobres del mundo, en los últimos años se ha observado una gran mejoría en la supervivencia infantil coincidiendo con ajustes económicos, lo que demuestra que la economía es importante pero que existen otros factores, como la voluntad política, que también tienen una gran importancia. De igual modo, en 2012, Estados Unidos, uno de los 10 países con una mayor renta nacional bruta del mundo, tenía una tasa de mortalidad en menores

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

de 5 años de 7 por 1.000 nacidos vivos, mientras que en 39 países dicha tasa era más baja y en dos países era de 2 por 1.000 nacidos vivos.

Las causas de la mortalidad en los menores de 5 años difieren notablemente entre los países desarrollados y los menos desarrollados. En los países en vías de desarrollo el 66% de todas las muertes se debe a enfermedades infecciosas y parasitarias. En los 42 países que tienen una mortalidad infantil del 90%, las enfermedades diarreicas son responsables del 22% de los fallecimientos, la neumonía del 21%, el paludismo del 9%, el SIDA del 3% y el sarampión del 1%. Las causas neonatales representaban el 33%. La contribución del SIDA es enormemente variable dependiendo de los países; en algunos es responsable de una proporción considerable de los fallecimientos, mientras que en otros esta cantidad es ínfima. De igual modo, existe una gran incidencia de coinfecciones; los niños pueden morir estando infectados por VIH, paludismo, sarampión y neumonía. Las enfermedades infecciosas siguen siendo responsables de gran parte de la mortalidad en los países menos desarrollados. En Estados Unidos la neumonía (y la gripe) sólo son responsables del 2% de los fallecidos con menos de 5 años, y la contribución de la diarrea y el paludismo es insignificante. En este mismo país, la principal causa de muerte entre los niños de 1-4 años son las lesiones accidentales, que representan aproximadamente el 33% de los fallecimientos, seguidas de las anomalías congénitas (11%), los homicidios (9%) y las neoplasias malignas (8%). El resto de las causas constituyen menos del 5% de la mortalidad total en este grupo de edad (tabla 1-2). Aunque las lesiones accidentales en los países en vías de desarrollo representan una proporción menor de mortalidad que en los países desarrollados, sus tasas absolutas y su contribución a la morbilidad son sustancialmente mayores.

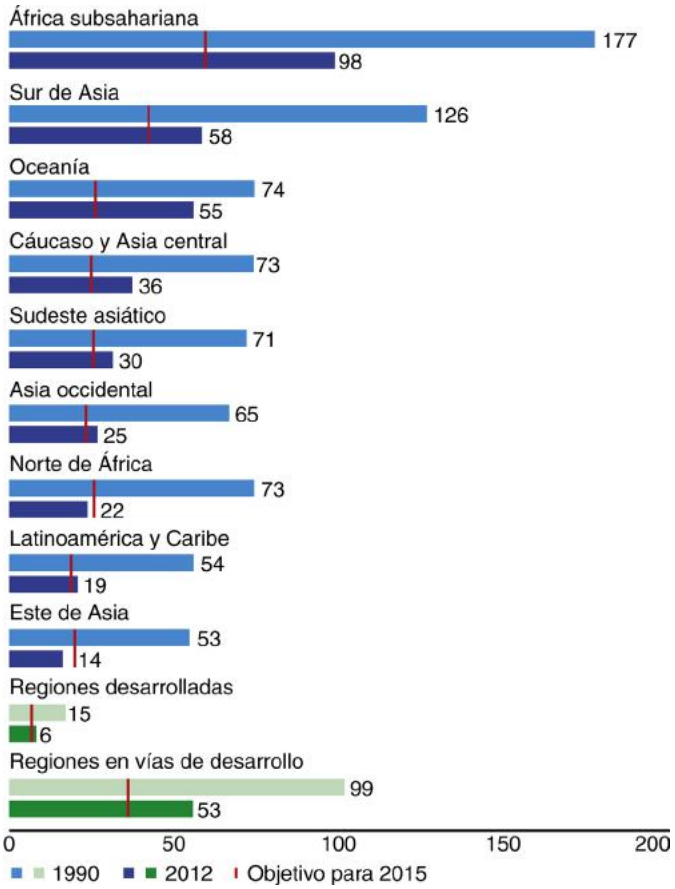

Figura 1-1 **A pesar de un avance considerable, el mundo sigue sin cumplir los ODM en cuanto a mortalidad infantil.** Mortalidad en menores de 5 años por 1.000 nacidos vivos, 1990 y 2012 (fallecidos por cada 1.000 nacidos vivos). *(De* Millennium Development Goals Report, 2014. *Nueva York, 2014, Naciones Unidas, pág. 24.)*

Al igual que el nivel económico de un país en conjunto se encuentra estrechamente relacionado con la supervivencia infantil, también lo está la riqueza relativa dentro de un país. Los niños más pobres de cualquier nación del mundo tienen mayores tasas de mortalidad que los niños más ricos del mismo país (fig. 1-2).

Las causas de fallecimiento varían en función del nivel de desarrollo de la nación. En Estados Unidos las tres causas principales de mortalidad en lactantes fueron las anomalías congénitas, los trastornos relacionados con la gestación y el bajo peso al nacer, así como la muerte súbita del lactante (v. tabla 1-2). Por el contrario, en los países en vías de desarrollo la mayoría de los fallecimientos en lactantes se deben a las enfermedades infecciosas; incluso en el período neonatal el 24% de las muertes se debe a infecciones graves y el 7%, al tétanos. Aunque las tasas de vacunación siguen siendo mayores en los países industrializados que en los países en desarrollo, esta diferencia se va acortando. En 2010 el porcentaje de vacunados frente a la difteria, tos ferina, tétanos, sarampión y poliomielitis rondaba el 95%; en los países en vías de desarrollo se aproximaba al 85%, y los países menos desarrollados no estaban muy lejos. En los países en vías de desarrollo el 29% de las muertes neonatales se debe a la asfixia del parto y el 24% a complicaciones de la prematuridad.

Un factor predictivo sistemáticamente sólido de mortalidad en lactantes de todo el mundo es un bajo nivel de educación materna (por lo que otro de los ODM se refiere a la necesidad de un acceso universal a la escolarización de las mujeres; fig. 1-3). Otras características de riesgo materno, como el estado de soltera, la adolescencia y una paridad elevada, se correlacionan con un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad posneonatales y con un bajo peso al nacer.

Tabla 1-1 Indicadores de salud infantil en todo el mundo por región

	Mortalidad anual por 1.000 nacidos vivos					RENTA PER CÁPITA	ESPERANZA DE VIDA AL NACER	ESCOLARIZACIÓN PRIMARIA
	MENORES DE 5 AÑOS		LACTANTES		NEONATOS			
	1990	2012	1990	2012	2012	2012	2012	2008-2011
África subsahariana	177	98	107	64	32	1.397 $	56 años	77%
Este y sur de África	163	77	101	51	28	1.729 $	59 años	87%
África occidental y central	195	118	115	76	37	1.071 $	54 años	68%
Oriente Medio y norte de África	71	30	53	24	15	—	71 años	90%
Sudeste asiático	129	60	92	47	32	1.440 $	67 años	93%
Este de Asia y Pacífico	58	20	44	17	11	5.592 $	74 años	97%
Latinoamérica y Caribe	54	19	43	16	10	9.212 $	75 años	95%
ECO/CEI	47	19	38	16	9	8.727 $	70 años	96%
Regiones menos desarrolladas	172	85	107	58	30	779 $	61 años	81%
Mundo	90	48	63	35	21	10.132 $	71 años	91%

ECO/CEI, Europa central y oriental/Comunidad de Estados Independientes (antigua URSS).
Adaptada de UNICEF: The state of the world's children 2014: Statistical Table, *Nueva York, 2012, UNICEF, tabla 1, pág. 35.*

booksmedicos.org

Tabla 1-2 Principales causas de mortalidad y números de fallecimientos por edades: Estados Unidos, 2010

RANGO DE EDAD	CAUSA DE LA MUERTE	NÚMERO	PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE FALLECIMIENTOS
Menos de 1 año	Todas las causas	24.586	100%
	Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas	5.107	21%
	Trastornos asociados a prematuridad y bajo peso al nacer, no incluidos en otro apartado	4.148	17%
	Síndrome de muerte súbita del lactante	2.063	8%
	Neonatos afectados por complicaciones maternas del embarazo	1.561	6%
	Accidentes	1.110	5%
	Neonatos afectados por complicaciones de la placenta, el cordón o las membranas	1.030	4%
	Sepsis bacteriana neonatal	583	2%
	Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido	514	2%
	Enfermedades del sistema circulatorio	507	2%
	Enterocolitis necrosante del neonato	472	2%
1-4 años	Todas las causas	4.316	100%
	Accidentes	1.394	32%
	Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas	507	12%
	Asesinato	385	9%
	Neoplasias malignas	346	8%
	Enfermedades cardíacas	159	4%
	Gripe y neumonía	91	1%
	Septicemia	62	1%
	Neoplasias in situ, benignas y de comportamiento incierto o desconocido	59	1%
	Ciertos trastornos originados en el período perinatal	52	1%
	Enfermedades crónicas de las vías respiratorias bajas	51	1%
5-14 años	Todas las causas	5.279	100%
	Accidentes	1.643	31%
	Neoplasias malignas	916	17%
	Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas	298	6%
	Suicidio	274	5%
	Asesinato	261	5%
	Enfermedades cardíacas	185	4%
	Enfermedades crónicas de las vías respiratorias bajas	133	3%
	Enfermedades cerebrovasculares	90	2%
	Neoplasias in situ, benignas y de comportamiento incierto o desconocido	82	2%
	Gripe y neumonía	71	1%
15-24 años	Todas las causas	29.551	100%
	Accidentes	12.341	30%
	Asesinato	4.678	16%
	Suicidio	4.600	16%
	Neoplasias malignas	1.604	5%
	Enfermedades cardíacas	1.028	3%
	Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas	412	1%
	Enfermedades cerebrovasculares	190	<1%
	Gripe y neumonía	181	<1%
	Diabetes mellitus	165	<1%
	Embarazo, parto y puerperio	163	<1%

Adaptada del National Center for Health Statistics: Health, United States, 2013: with special feature on prescription drugs. *Hyattsville, MD, 2014, U.S. Department of Health and Human Services, tabla 23, pág. 98.*

LA CONSTANTE EVOLUCIÓN DE LA PEDIATRÍA

En el siglo xx tuvo lugar una profunda mejoría en la salud infantil en los países industrializados gracias a la introducción de los desinfectantes antibacterianos, los antibióticos y las vacunas. Los esfuerzos para controlar las enfermedades infecciosas se completaron con una mejor comprensión sobre la nutrición. En Estados Unidos, Canadá y algunas partes de Europa los nuevos y continuos descubrimientos en estas áreas llevaron a que se establecieran hospitales infantiles públicos para las familias con bajos ingresos económicos. Aunque el ritmo de control de las enfermedades infecciosas fue desigual en todo el mundo, esta atención en su control se acompañó de un descenso significativo de la morbilidad y mortalidad en todos los países. El programa de erradicación de la viruela de la década de 1970 logró su erradicación global en 1977. La introducción en esa misma década del Programa Expandido de Inmunizaciones (vacunación universal contra la poliomielitis, la difteria, el sarampión, la tuberculosis, el tétanos y la tos ferina) por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) ha logrado una reducción de la mortalidad estimada en 1-2 millones de fallecimientos anuales a nivel global. Al reconocer la relevancia de prevenir las enfermedades infecciosas para la salud infantil, varios países clasificados por el Banco Mundial como pertenecientes a las 50 naciones más pobres (renta per cápita menor de 750 dólares/año) han hecho una gran inversión en el control de las enfermedades infecciosas mediante el desarrollo de capacidades de producción interna de vacunas. Entre 2000 y 2010 se produjo un descenso global del 74% (del 85% en el África subsahariana) en la mortalidad por sarampión gracias al aumento de las vacunaciones. Dado que las enfermedades diarreicas siguieron suponiendo a mediados de la década de 1970 alrededor del 25% de las muertes en lactantes y niños en los países en desarrollo (unos 4 millones de muertes anuales en esa época), la atención se dirigió al desarrollo y el empleo de líquidos de reanimación por vía oral para mantener el estado de los niños durante los episodios potencialmente mortales de enfermedades diarreicas agudas. Las soluciones de rehidratación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

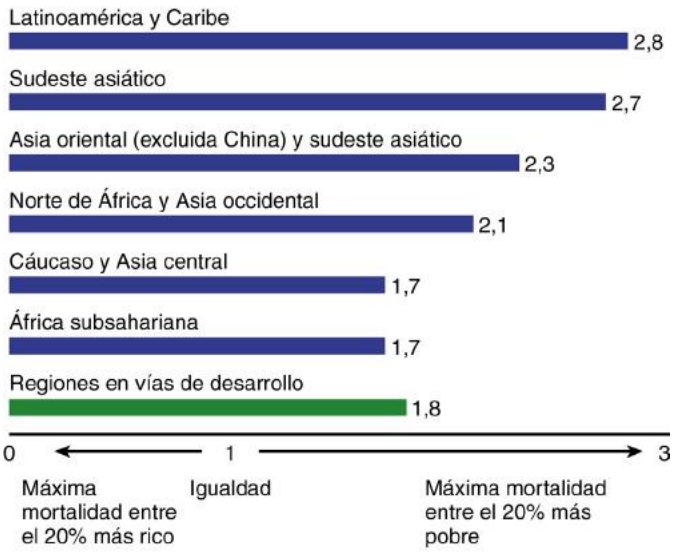

Nota: el análisis se basa en 73 países en vías de desarrollo, con datos disponibles sobre la tasa de mortalidad en menores de 5 años por quintiles de renta, que representa el 71% de todos los nacidos en 2010 en los países en vías de desarrollo.

Figura 1-2 Razón de mortalidad de menores de 5 años entre el 20% de hogares más pobres y el 20% de hogares más ricos, 2000/2010. *(De* Millenium Development Goals Report, 2012. *Nueva York, 2012, Naciones Unidas, pág. 28.)*

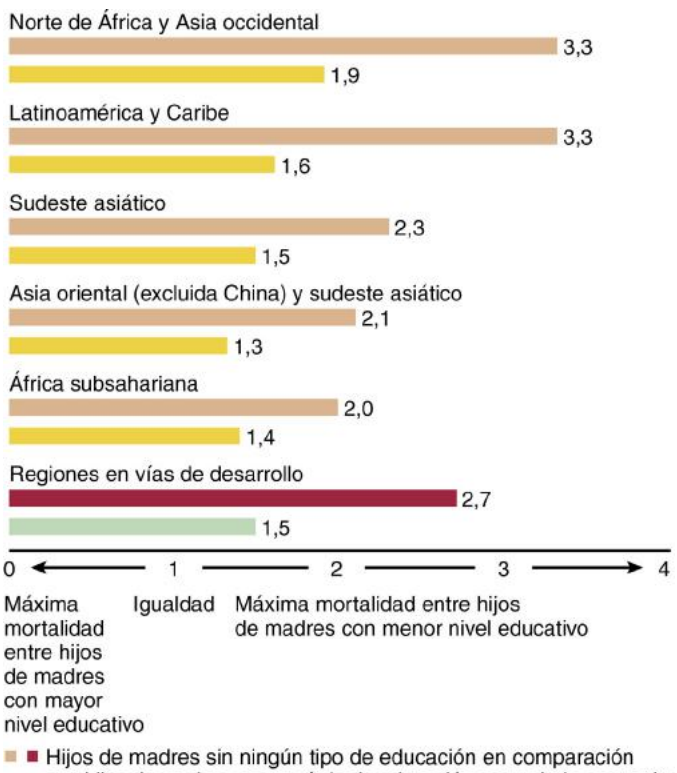

Nota: el análisis se basa en 78 países en vías de desarrollo, con datos disponibles sobre la tasa de mortalidad en menores de 5 años por quintiles de renta, que representa el 75% de todos los nacidos en 2010 en los países en vías de desarrollo.

Figura 1-3 Razón de mortalidad en menores de 5 años entre hijos de madres que no han recibido educación y los hijos de madres con un mayor nivel educativo. *(De* Millenium Development Goals Report, 2012. *Nueva York, 2012, Naciones Unidas, pág. 28.)*

oral (SRO) están muy acreditadas gracias a una reducción actual de los fallecimientos por diarrea a una cifra anual de 1,5 millones. Se ha observado una mejoría considerable en el control del paludismo (con una reducción global de la incidencia del 17% y de la tasa de mortalidad del 25% desde 2000). Ha aumentado marcadamente la proporción de hogares que poseen mosquiteros tratados con insecticida y el porcentaje de niños con fiebre en zonas endémicas que son tratados con antipalúdicos.

A finales del siglo XX, gracias al mejor control de las enfermedades infecciosas (incluida la eliminación de la poliomielitis en toda América) mediante la prevención y el tratamiento, la medicina pediátrica en las naciones industrializadas ha desplazado su atención cada vez más a un amplio espectro de enfermedades, tales como las afecciones potencialmente mortales y las enfermedades que producen discapacidad temporal o permanente; entre estos trastornos hay que destacar la leucemia, la fibrosis quística, las enfermedades neonatales, las cardiopatías congénitas, el retraso mental, los defectos genéticos, las enfermedades reumáticas, las enfermedades renales y los trastornos metabólicos y endocrinos.

Cada vez se presta más atención a los aspectos conductuales y sociales de la salud infantil, oscilando desde la reevaluación de las prácticas de crianza de los niños a la creación de programas fundamentales encaminados a la prevención y tratamiento del maltrato y el abandono de los lactantes y los niños. Los psicólogos del desarrollo, psiquiatras infantiles, neurocientíficos, sociólogos, antropólogos, etnólogos y otros profesionales han proporcionado nuevas perspectivas sobre el potencial humano, tales como nuevas consideraciones sobre la relevancia de las circunstancias ambientales durante el embarazo, las que rodean al parto y de los primeros años de crianza de los niños. La etapa final del siglo XX fue testigo del comienzo de la aceptación casi universal por parte de las sociedades profesionales pediátricas de la atención al desarrollo normal, la crianza de los niños y los trastornos psicosociales en todos los continentes. En la última década, con independencia del nivel de industrialización, las naciones han desarrollado programas destinados no sólo a las causas de mortalidad y morbilidad física (como las enfermedades infecciosas y la desnutrición proteico-calórica), sino también a los factores causantes de una disminución cognitiva y de limitación del desarrollo psicosocial, tales como las prácticas punitivas en la crianza de los niños (ya sea en casa o en la escuela) y la violencia de género, el trabajo infantil, la desnutrición, la guerra y la mala calidad de la escolarización. La obesidad se acepta como un riesgo sanitario principal no sólo en los países industrializados, sino cada vez más en las naciones en vías de transición. A principios del siglo XXI los progresos realizados en el esclarecimiento del genoma humano han permitido comprender por primera vez que la detección selectiva genética, la farmacoterapia individualizada y la manipulación genética serán una parte del tratamiento y las prácticas de prevención habituales en la pediatría del futuro. Las implicaciones preventivas del proyecto genoma han suscitado la posibilidad de reducir los costes asistenciales de las enfermedades, pero incrementan los problemas de protección de la intimidad (v. cap. 3).

Aunque las hambrunas y desastres locales y las guerras regionales y nacionales han alterado periódicamente la tendencia general hacia una mejoría global de los índices de salud infantil, no ha sido sino hasta la aparición de la epidemia del SIDA a fines del siglo XX cuando ha tenido lugar el primer deterioro global significativo del progreso en la evolución de la salud infantil. Este empeoramiento ha dado lugar a diferencias crecientes entre los índices de salud infantil en el África subsahariana en comparación con el resto del mundo. De 1990 a 2002 la esperanza de vida en esta zona disminuyó de 50 a 46 años; no obstante, en 2008 había vuelto a subir hasta los 52 años y en 2012 era de 56 años. A ello han contribuido en gran medida la extensa distribución de antirretrovirales eficaces (fig. 1-4), las enérgicas campañas de educación para prevenir el contagio por VIH y el mayor acceso a los fármacos antituberculosos, aunque para que estos logros se mantengan se requiere un apoyo internacional continuo. A pesar de estos datos positivos, los niños con VIH siguen siendo el grupo con menos probabilidades de recibir tratamiento antirretroviral. Pese a estos avances, las enfermedades que antes estaban confinadas a nichos geográficos limitados, como el virus del Nilo Occidental, así como enfermedades previamente infrecuentes en el ser humano, como el virus de la gripe aviar, han aumentado la concienciación sobre la interconectividad sanitaria en todo el mundo y sobre el impacto del calentamiento global. Los accidentes de tráfico, que antes se consideraban un problema de las naciones industrializadas, son en la actualidad una causa principal reconocida de mortalidad también en los países en vías de desarrollo.

booksmedicos.org

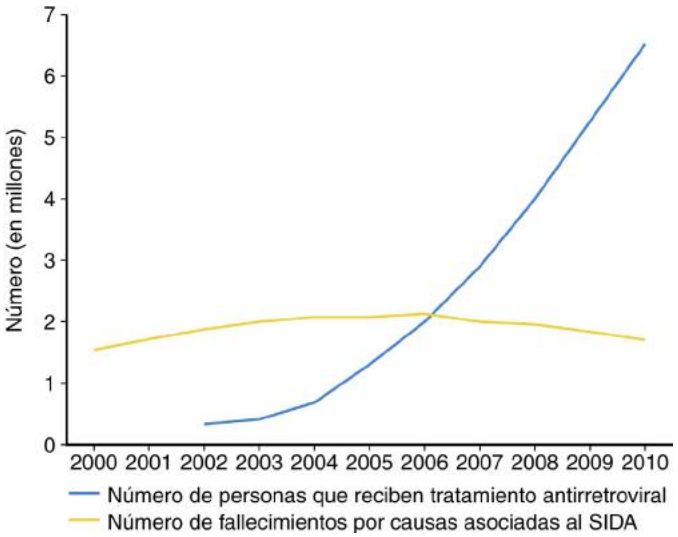

Figura 1-4 Variación con el tiempo del número de personas que reciben tratamiento antirretroviral y fallecimientos debidos al VIH. *(De* Millenium Development Goals Report, 2012. *Nueva York, 2012, Naciones Unidas, pág. 41.)*

MORBILIDAD INFANTIL

La atención adecuada a las necesidades especiales de asistencia sanitaria es esencial en todos los países, tanto para minimizar la pérdida de vidas como para maximizar el potencial de cada persona.

En Estados Unidos alrededor del 70% de todos los días de ingreso hospitalario pediátrico se deben a enfermedades crónicas; el 80% del gasto sanitario pediátrico es para el 20% de los niños. Aproximadamente el 14% de los niños estadounidenses tiene necesidades sanitarias especiales, con un rango entre el 10% y el 19,8% si se consideran los 50 estados y el distrito de Columbia. Una de cada 5 familias con niños tenía uno o más niños con necesidades sanitarias especiales (v. cap. 42). Un número significativamente mayor de niños pobres y pertenecientes a minorías tiene necesidades sanitarias especiales.

Aunque existen numerosas enfermedades crónicas y su prevalencia varía en la población, dos de ellas (el asma y los trastornos nutricionales) tienen una presencia creciente en todo el mundo y se asocian a consecuencias sustanciales sobre la salud y el gasto.

Más del 80% de los **fallecimientos asociados al asma** sucede en niños que viven en países en vías de desarrollo. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades estimaron que el 10% de los niños estadounidenses tiene asma, con una mayor prevalencia entre puertorriqueños y afroamericanos. Entre 2001 y 2009 la prevalencia de asma aumentó un 50% entre los niños afroamericanos. El Estudio Internacional sobre el Asma y las Alergias en la Infancia ha proporcionado evidencias convincentes de una carga global considerable del asma infantil, aunque las tasas varían sustancialmente entre los países y dentro de cada uno de ellos. Las tasas de prevalencia anual más elevadas corresponden a Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda e Irlanda, mientras que las más bajas se encuentran en los países de Europa del Este, Indonesia, China, Taiwán, India y Etiopía (v. cap. 144).

Los **trastornos nutricionales crónicos** pueden presentarse de distintas maneras. La desnutrición, reconocida desde hace mucho como una de las principales amenazas al bienestar infantil ha mostrado una reducción constante en las últimas décadas. Los niños de los países industrializados se han beneficiado enormemente de una amplia gama de programas de alimentación complementaria (v. caps. 45 y 46); en estos países la malnutrición suele deberse a deficiencias selectivas más que a malnutrición general. Se calcula que el 1% de los niños estadounidenses padece alguna forma de desnutrición. En los países en vías de desarrollo los niños siguen viéndose afectados por la desnutrición moderada o grave. A pesar de los grandes avances obtenidos a este respecto en las últimas décadas, los niños de los países más pobres y los niños de familias con un nivel económico situado en el quintil inferior de muchos otros países deben seguir luchando. En el período comprendido entre 2011 y 2013, el 14% de los niños menores de 5 años en los países en desarrollo y el 25% en los países menos desarrollados sufrían desnutrición moderada o grave; en el sur de Asia y en África central y occidental sufren las mayores tasas de desnutrición moderada o grave, un 42% y un 23%, respectivamente. Las tasas de retraso del crecimiento (>2 DE por debajo de la altura media para la edad) son más elevadas, del 29% y del 41%, entre los niños de países en vías de desarrollo y menos desarrollados, respectivamente (v. cap. 46).

La epidemia global de **sobrepeso y obesidad** también es considerable. En Estados Unidos el 30% de los niños y adolescentes sufre sobrepeso u obesidad, lo que supone que se ha triplicado en los últimos 30 años. Las tasas de obesidad en los niños cuyos padres no terminaron la educación secundaria son tres veces mayores que las de aquéllos cuyos padres obtuvieron al menos un título universitario; en el caso de las niñas la diferencia es de dos veces más en el primer supuesto que en el segundo. Se han descrito datos semejantes en Australia y en numerosos países de Europa, en Egipto, Chile, Perú y México (v. cap. 47). La OMS estima que existen unos 42 millones de niños menores de 5 años con sobrepeso en todo el mundo; de éstos unos 35 millones viven en países desarrollados.

Las situaciones de **morbilidad cognitiva crónica** representan otro problema sustancial. Aunque se han aplicado distintos criterios diagnósticos, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad se identifica en el 5-12% de los niños de muchos países, con una prevalencia mundial estimada del 5,29%. Se han descrito tasas superiores al 10% en Estados Unidos, Nueva Zelanda, Australia, España, Italia, Colombia y Gran Bretaña. Las variaciones en la tolerancia cultural y/o las diferencias en las estrategias o herramientas de detección selectiva pueden explicar algunas de las diferencias de prevalencia del trastorno según los países, pero la genética y las interacciones genes/ambiente también pueden estar implicadas. A pesar de las variaciones de la frecuencia la enfermedad es universal. Más allá del estrés personal y familiar que causa el trastorno, los costes para el sistema educativo son considerables. En los países con datos disponibles el coste farmacéutico es sustancial; en Estados Unidos se estima que los costes farmacológicos anuales del trastorno por déficit de atención con hiperactividad superan los 4.000 millones de dólares. En los países en vías de desarrollo sin recursos para educación especial es improbable que estos niños aprovechen su potencial académico (v. cap. 33).

El **retraso mental** afecta a alrededor del 1-3% de los niños en Estados Unidos, de los cuales un 80% tiene una forma leve de retraso. Las tasas son varias veces mayores entre los niños con muy bajo peso al nacer. En Estados Unidos existe una variación sustancial en las tasas de retraso mental leve según el nivel socioeconómico (nueve veces mayor en el estrato más bajo, en comparación con el más elevado), pero las tasas de retraso grave son relativamente equivalentes. En otros países se encuentra una distribución similar en relación con los ingresos, incluidos algunos de los países más desfavorecidos, como Bangladesh. Las tasas globales más bajas se han descrito en algunos países como Arabia Saudí, Suecia y China; la diferencia se encuentra sobre todo en la prevalencia del retraso leve (v. cap. 36).

El **trastorno de estrés postraumático (TEPT)** en niños sigue siendo una entidad poco reconocida. El TEPT puede aparecer después de sufrir o presenciar actos violentos, abusos sexuales, desastres naturales, accidentes de tráfico, secuestro y violencia doméstica. Los factores que se asocian con su aparición tras la exposición son el género femenino, la exposición anterior a la violencia, otros trastornos psicológicos y un escaso apoyo social. La prevalencia de TEPT infantil varía considerablemente en el mundo, pero en los niños con una exposición considerable a la violencia las tasas parecen ser muy elevadas. Después de los ataques a las torres del World Trade Center y el Pentágono en 2001, el 33% de los niños estadounidenses experimentó uno o más síntomas de TEPT. La prevalencia de TEPT entre los niños y adolescentes expuestos al *tsunami* de 2004 fueron del 57%, el 46%, el 31%, el 10% y el 7% a las 6 semanas, 6 meses, 1 año, 18 meses y 2 años después de la exposición, respectivamente. Los niños que fueron golpeados por las olas mostraban unas tasas de TEPT significativamente superiores.

POBLACIONES CON SITUACIONES DE RIESGO ESPECIAL

En los niños con un riesgo situacional especial, su futuro se encuentra comprometido por las acciones o políticas derivadas de sus familias, escuelas, comunidades, naciones o de la comunidad internacional. Estos problemas tienen varias causas, tanto si el resultado final son los niños sin hogar, fugitivos, en hogares de acogida o en otros grupos desfavorecidos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

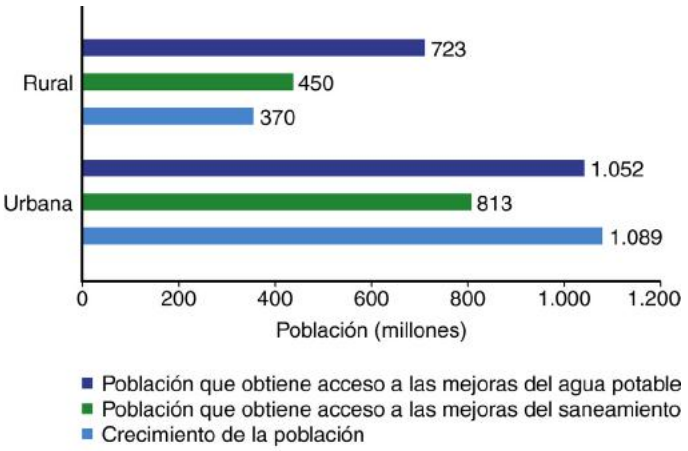

Fuente: OMS/UNICEF, Programa conjunto para la gestión del abastecimiento de agua potable y del saneamiento, 2010.

Figura 1-5 En las áreas urbanas el acceso a las mejoras en cuanto al agua y en el saneamiento no sigue el ritmo del crecimiento de la población. *(De UNICEF,* The state of the world's children, 2012: children in an urban world. *Nueva York, 2012, Naciones Unidas, pág. 5.)*

Niños en zonas urbanas

Más de la mitad de la población mundial reside en ciudades. Aunque las zonas urbanas han ofrecido históricamente oportunidades educativas, médicas, recreativas y laborales, cada vez hay más habitantes urbanos que viven en comunidades marginales, con una brecha creciente en el acceso al agua potable, a la sanidad o al suministro eléctrico, a medida que la población urbana aumenta velozmente (fig. 1-5). Como se pudo ver en Puerto Príncipe, Haití, tras el devastador terremoto acaecido en 2010, los desastres nacionales suponen una gran carga para los niños y las familias que viven en hogares improvisados o en terrenos que no están destinados a viviendas.

Niños afectados por la pobreza

Los ingresos familiares son esenciales para la salud y el bienestar de los niños. Aquellos que viven en familias pobres, sobre todo los que se encuentran en comunidades pobres, tienen muchas más probabilidades que los que viven en familias de clase alta o media de sufrir privaciones materiales y problemas de salud, de fallecer durante la infancia, de obtener unas puntuaciones menores en test estandarizados, de repetir curso o de abandonar la escuela, de tener hijos fuera del matrimonio, de sufrir delitos violentos, de ser pobres en la edad adulta y de padecer otras consecuencias indeseables. En 2010 el 22% de la población mundial vivía por debajo del umbral internacional de pobreza de 1,25 dólares por persona y día; el 47% de los subsaharianos y el 50% de los países menos desarrollados viven con una cantidad menor aún. Las tasas de pobreza son mayores en los niños que en los adultos y superiores en lactantes y niños pequeños. Dentro de cada país la tasa de mortalidad infantil del quintil más pobre de la población es aproximadamente el doble que la del quintil más rico; esta diferencia es mayor en los países en vías de desarrollo (v. fig. 1-2).

Entre 1990 y 2000 el porcentaje de niños estadounidenses menores de 18 años que vivían por debajo del umbral de pobreza se redujo del 21% al 16%. En 2010, 2 años después del comienzo de la recesión económica, la tasa aumentó al 22%. De forma sistemática, los niños afroamericanos e hispanos muestran unas mayores tasas de pobreza que los asiáticos y los blancos. En 2010 el 39% de los niños afroamericanos y el 35% de los niños hispanos vivían en la pobreza, en comparación con el 14% de los niños asiáticos y el 12% de los niños blancos. El 66% de los niños afroamericanos e hispanos vivían por debajo del 200% del umbral de pobreza, frente a tan sólo el 33% de los asiáticos y el 29% de los blancos. Los niños en situación de pobreza tienen unas tasas superiores a la media de mortalidad y de enfermedad debidas a casi todas las causas (a excepción del suicidio y los accidentes de tráfico, que son más frecuentes en los niños de raza blanca que no están en situación de pobreza). Muchos factores asociados con la pobreza son responsables de estas enfermedades, como el hacinamiento, la escasa higiene y la mala asistencia sanitaria, una dieta inadecuada, la contaminación ambiental, la educación deficiente y el estrés.

La pobreza y las pérdidas económicas disminuyen la capacidad de los progenitores de proporcionar apoyo, ser consecuentes e implicarse con sus hijos. Los clínicos en todo momento, pero sobre todo en el contexto de una recesión nacional o global, necesitan prestar una atención especial al desarrollo y conducta de los niños cuyos progenitores hayan perdido su empleo o que vivan en la pobreza permanente. Los padres que se quedan en paro suelen desarrollar enfermedades psicosomáticas, y sus hijos suelen presentar síntomas similares. Los niños pequeños que crecieron en la época de la Gran Depresión en Estados Unidos y cuyos progenitores se encontraban en un estado de pobreza aguda sufrieron más que otros niños mayores, sobre todo si los mayores eran capaces de asumir responsabilidades para ayudar a la familia en el aspecto económico. Tales responsabilidades durante la adolescencia parecen conferir un propósito y dirección a la vida de los adolescentes. Los niños más pequeños, enfrentados a la depresión de los progenitores e incapaces de hacer nada para ayudar, presentaban una mayor frecuencia de enfermedades y una menor capacidad de llevar vidas productivas de adultos.

El equipo pediátrico debería preguntar a los progenitores sobre sus recursos económicos, los cambios adversos en su situación económica y los intentos de la familia para afrontarlos. Si se fomentan métodos concretos de afrontar los problemas, se sugieren formas de reducir las circunstancias sociales estresantes a la vez que se incrementan las redes sociales de ayuda y se remite a los pacientes y a sus familias a servicios de asistencia social, formación laboral y organismos familiares adecuados se pueden mejorar de forma significativa la salud y el comportamiento de los niños en riesgo cuando sus familias viven en la pobreza. En muchos casos los servicios especiales, sobre todo los sociales, necesitan añadirse a la asistencia médica tradicional; es preciso que existan funcionarios encargados de identificar y animar a los padres para usar los servicios sanitarios e integrar a sus hijos en el sistema sanitario. Los pediatras también tienen la responsabilidad de contribuir y defender la existencia de servicios de ayuda para los niños empobrecidos tanto dentro como fuera de su propio país. Cada vez se dispone de más programas para ayudar a los niños de todo el mundo que presentan las mayores necesidades, como el Proyecto Sonrisa, CARE, el Proyecto Esperanza y Médicos Sin Fronteras.

Hijos de inmigrantes y minorías raciales, incluidos los nativos de Estados Unidos

Los inmigrantes constituyen más del 15% de la población de más de 50 países, entre ellos muchos de Europa Occidental. El 13% de la población estadounidense es inmigrante y el 24% de todos los estadounidenses menores de 17 años son hijos de inmigrantes. Estados Unidos está experimentando una oleada de inmigración mayor que la de comienzos del siglo xx. Hasta mediados del siglo xx los emigrantes que llegaban a Estados Unidos eran sobre todo europeos de raza blanca. Estas personas ahora sólo representan alrededor del 10% de los inmigrantes; el resto son sobre todo de color y proceden de todo el mundo, e incluyen un 29% de México, un 5% de China y un 4% de India y Filipinas. Aunque los inmigrantes de Estados Unidos se han enfrentado a la discriminación y la opresión durante toda la historia, el potencial de esta discriminación se agrava por las diferencias raciales existentes en el grupo actual de inmigrantes. En Estados Unidos alrededor de 240.000 niños inmigran de forma legal cada año, y se estima que en 2010 entraron 50.000 ilegalmente. En los últimos años ha aumentado enormemente el número de niños que han entrado ilegalmente procedentes de Latinoamérica; se estima que sólo en 2014 entraron más de 90.000. Se calcula que unos 5,5 millones de niños tienen al menos un progenitor que es inmigrante ilegal; esta cantidad se duplicó entre 2000 y 2010.

La población inmigrante constituye una proporción considerable de la mano de obra poco retribuida. Los inmigrantes representan el 16% de todos los trabajadores estadounidenses, pero son el 20% de los trabajadores con salarios bajos. Los inmigrantes tienen el doble de probabilidad de ganar menos que el salario mínimo, en comparación con los ciudadanos nacidos en Estados Unidos. La tasa de pobreza de los niños pertenecientes a familias inmigrantes es un 50% mayor que en las familias originarias de dicho país; durante la pasada década, los niños cuyos ambos progenitores eran inmigrantes sistemáticamente tenían un 15% más de probabilidades de vivir por debajo del umbral de la pobreza que los niños de familias no inmigrantes. Un factor que contribuye a la falta de acceso a los empleos mejor pagados es la falta de

booksmedicos.org

dominio del inglés (alrededor del 52% de los inmigrantes) y las carencias educativas (el 40% no ha completado la escuela secundaria). Los inmigrantes representan el 29% de los estadounidenses sin seguro médico.

Como es obvio, las familias de distintos orígenes tienen diferentes problemas sanitarios y contextos culturales que influyen en las prácticas sanitarias y en el uso de la asistencia médica. Para proporcionar unos servicios adecuados los clínicos necesitan comprender estas influencias (v. cap. 4). La elevada prevalencia de hepatitis entre las mujeres del sudeste de Asia hace que el uso de la vacuna de la hepatitis B sea esencial para sus hijos recién nacidos. Los niños del sudeste de Asia y de Sudamérica tienen patrones de crecimiento que suelen estar por debajo de las normas establecidas para los niños originarios de Europa Occidental, así como tasas elevadas de hepatitis, enfermedades parasitarias y deficiencias nutricionales, además de mayores grados de estrés psicosocial. Los niños nacidos fuera de Estados Unidos pueden superar a los originarios de dicho país en muchos parámetros sanitarios, pero su salud se deteriora durante el proceso de aculturación (v. cap. 4).

Los niños refugiados que escapan de la guerra o de la violencia política y cuyas familias han estado expuestas a un estrés extremo representan un subgrupo de niños inmigrantes que se han enfrentado a traumas graves. Estos niños tienen una incidencia especialmente elevada de problemas mentales y conductuales (v. cap. 39). En 2011 los conflictos armados provocaron una cantidad excepcionalmente elevada (4 millones) de refugiados en todo el mundo.

Las **familias lingüísticamente aisladas,** en las que ningún miembro mayor de 14 años habla inglés, suelen presentar obstáculos significativos para proporcionar una asistencia sanitaria de calidad a los niños, debido a las dificultades para comprender y comunicar asuntos e instrucciones básicos, para evitar el compromiso de los intereses de intimidad y confidencialidad, así como para obtener el consentimiento informado (v. cap. 4).

Estados Unidos alberga múltiples poblaciones minoritarias, entre las que se encuentran los dos grupos más grandes: latinoamericanos y afroamericanos. Los grupos minoritarios de raza no blanca constituirán más del 50% de la población estadounidense hacia el año 2050. Los niños de raza no blanca que viven en Estados Unidos sufren un número desproporcionado de resultados sanitarios desfavorables (tablas 1-3 y 1-4). Los lactantes nacidos de madres afroamericanas presentan tasas de bajo peso al nacer y de mortalidad en lactantes que duplican a las de los niños nacidos de madres de

Tabla 1-3 Mortalidad por todas las causas entre niños y adultos jóvenes según el sexo, la raza, el origen hispano y la edad: 2010

	Fallecimientos por 100.000 habitantes			
	< 1 año	1-4 años	5-14 años	15-24 años
Todas las personas	623,4	26,5	12,9	67,7
Varones	680,2	29,6	14,6	97,6
Mujeres	564,0	23,3	11,1	36,4
VARONES				
Blancos	584,3	27,4	13,8	91,8
Afroamericanos	1.206,5	42,9	19,6	142,8
Nativos estadounidenses o de Alaska	542,5	34,3	18,1	116,4
Asiáticos o de las islas del Pacífico	434,4	19,3	8,4	43,0
Hispanos o latinos	556,8	25,0	11,4	79,4
Blancos no hispanos ni latinos	594,4	29,3	15,0	100,8
MUJERES				
Blancas	575,9	27,5	14,3	93,4
Afroamericanas	488,0	21,6	10,6	36,2
Nativas estadounidenses o de Alaska	366,4	24,4	10,5	43,6
Asiáticas o de las islas del Pacífico	341,8	16,3	7,9	17,0
Hispanas o latinas	462,9	20,2	8,9	26,3
Blancas no hispanas ni latinas	480,4	21,8	10,9	38,4

Adaptada del National Center for Health Statistics: Health, United States, 2013: with special feature on prescription drugs. *Hyattsville, MD, 2014, Department of Health and Human Services, tabla 25, págs. 103-106.*

Tabla 1-4 Mortalidad en lactantes, neonatal y posnatal según la raza u origen de la madre: Estados Unidos, 2009 y 2010

		Mortalidad por 1.000 nacidos vivos		
RAZA DE LA MADRE	AÑO(S)	LACTANTES	NEONATAL	POSNATAL
Todas las razas	2007	6,4	4,2	2,2
	2008	6,1	4,0	2,1
Blancos	2007	5,3	3,5	1,9
	2008	5,2	3,5	1,8
Negros o afroamericanos	2007	12,1	8,0	4,2
	2008	11,2	7,3	3,9
Nativos estadounidenses o de Alaska	2007	8,3	4,3	4,0
Asiáticos o de las islas del Pacífico	2007	4,3	3,0	1,3
Hispanos o latinos	2007	5,3	3,6	1,7
Mexicanos	2007	5,1	3,5	1,6
Puertorriqueños	2007	7,1	4,8	2,3
Cubanos	2007	3,8	2,9	2,1*
Centroamericanos y sudamericanos	2007	4,4	3,0	1,4
Otros y no conocidos Hispanos o latinos	2007	6,1	4,0	2,1
No hispanos ni latinos				
Blancos	2007	5,2	3,4	1,8
Negros o afroamericanos	2007	11,5	7,5	4,0

Adaptada del National Center for Health Statistics: Health, United States, 2013: with special feature on prescription drugs. *Hyattsville, MD, 2014, Department of Health and Human Services, tablas 11, pág. 98, y 17, pág. 71.*

*2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

raza blanca (v. cap. 93). Las tasas de estos dos resultados sanitarios adversos también son sustancialmente mayores entre los lactantes y niños hispanos; las tasas son especialmente elevadas entre los originarios de Puerto Rico (alrededor de 1,5 veces las tasas de los lactantes de raza blanca). En 2010 la mortalidad global en lactantes fue de 6,4 por 1.000 nacidos vivos, mientras que la de los lactantes afroamericanos no hispanos fue de 11,7, la de los nativos estadounidenses fue de 8,3 y la de puertorriqueños de 7,1. Los mexicanos, asiáticos, habitantes de las islas del Pacífico, centroamericanos, sudamericanos y cubanos estaban por debajo de la media nacional. Los niños latinos, nativos estadounidenses y afroamericanos tienen una probabilidad mucho mayor de vivir en la pobreza que los de raza blanca.

Hay alrededor de 5,1 millones de nativos estadounidenses (incluidos los que presentan mezclas de otras razas/orígenes étnicos) y 566 tribus reconocidas a nivel federal. Entre 2000 y 2010 la población nativa estadounidense aumentó un 26%, en comparación con el aumento nacional de tan sólo el 9,7%. Alrededor del 60% de los nativos estadounidenses vive en áreas urbanas, no en sus tierras nativas ni cerca de ellas. Al igual que sus homólogos inmigrantes de otras minorías, se han enfrentado a la discriminación social y económica. Los niveles de desempleo y pobreza de los nativos estadounidenses son, respectivamente, tres y cuatro veces superiores a los de la población de raza blanca, y el número de ellos que se gradúan en la enseñanza secundaria o que asisten a la universidad es mucho menor. La tasa de niños con bajo peso al nacer entre este grupo étnico es mayor que la de la población de raza blanca, pero menor que la de los afroamericanos. La mortalidad neonatal y posneonatal de los nativos estadounidenses que viven en áreas urbanas es mayor que la de los estadounidenses de raza blanca. El número de fallecimientos en el primer año de vida por síndrome de muerte súbita del lactante, neumonía y gripe es mayor que la media estadounidense, mientras que los debidos a anomalías congénitas, síndrome de dificultad respiratoria y trastornos relacionados con la prematuridad y el bajo peso al nacer son similares.

La incidencia de los fallecimientos por lesiones accidentales entre los nativos estadounidenses es el doble que la de otras poblaciones estadounidenses, mientras que la mortalidad por neoplasias malignas es menor. Durante la adolescencia y la edad adulta joven, el suicidio y el homicidio son la segunda y tercera causa de muerte en esta población, y su tasa es alrededor del doble que las del resto de la población. Puede que la mortalidad notificada de los niños nativos estadounidenses sea mucho menor de la real.

Hasta un 75% de los niños nativos estadounidenses tiene otitis media recurrente y unas tasas elevadas de hipoacusia, lo que causa problemas de aprendizaje. La tuberculosis y la gastroenteritis, que anteriormente eran mucho más frecuentes entre los nativos estadounidenses, ahora tienen una incidencia semejante a la media de la población de dicho país. Los problemas psicosociales son más prevalentes en estos grupos que en la población general: depresión, alcoholismo, consumo de drogas, embarazos adolescentes fuera del matrimonio, fracaso y abandono escolares, así como maltrato y abandono infantil.

Se estima que 300 millones de personas indígenas viven en 70 países (el 50% en Asia) y hablan alrededor de 4.000 idiomas. Estos niños presentan menores tasas de vacunación, una menor asistencia a la escuela y mayor tasa de abandono escolar, mayores tasas de pobreza y un menor acceso a la justicia. Los niños indígenas de Latinoamérica suponen el 66% de los fallecimientos de los niños menores de 2 años.

Hijos de trabajadores emigrantes

Las familias que se enfrentan a dificultades económicas se ven obligadas a dejar su país y sus casas en busca de mejores oportunidades; estas migraciones suelen producirse dentro de un mismo país o entre naciones próximas.

En Estados Unidos se estima que el número de agricultores emigrantes y temporeros supera los 3 millones, de los cuales el 68% procede de México; el 52% son padres y a menudo sus hijos les acompañan de un lugar a otro. Estas familias se alojan en infraviviendas, sufren mudanzas frecuentes y están sujetos a un sistema socioeconómico controlado por un capataz que dispone los trabajos, proporciona el transporte y, a menudo, junto con los propietarios de la granja, ofrece comida, alcohol y fármacos en una «tienda de la compañía» que deja a las familias emigrantes con poco dinero o cargadas de deudas. Los niños suelen estar sin escolarizar. La fluidez con el inglés es limitada; el 35% no habla nada de inglés y el 27% lo habla «un poco». Los ingresos familiares medios son de 17.500 a 19.999 dólares. Sólo el 8% refiere tener seguro médico.

Los problemas médicos de los agricultores emigrantes son similares a los de los niños de familias sin hogar: mayor frecuencia de infecciones (incluido el VIH), traumatismos, malnutrición, cuidados dentales inadecuados, bajas tasas de inmunización, exposiciones a animales y sustancias químicas tóxicas, anemias y retraso del desarrollo.

Niños sin hogar

El número de niños estadounidenses sin hogar ha aumentado más de un 35% desde que comenzó la recesión económica en 2007. Se calcula que 1,6 millones de niños no tienen hogar y viven en albergues, con otros parientes o en la calle.

Los niños sin hogar tienen una mayor frecuencia de enfermedades, tales como infecciones intestinales, anemia, trastornos neurológicos, convulsiones, trastornos conductuales, enfermedades mentales y problemas dentales, así como una mayor frecuencia de traumatismos y de consumo de sustancias. Los niños sin hogar de Estados Unidos presentan una tasa de ingresos hospitalarios mucho mayor que la media nacional. Tienen una mayor tasa de fracaso escolar y la probabilidad de que sean víctimas de abusos y abandono es mucho mayor. Los escasos estudios llevados a cabo sobre niños sin hogar sugieren unas tasas elevadas de retrasos del desarrollo, depresión grave o trastornos del aprendizaje. La mayor frecuencia de problemas psicosociales maternos, sobre todo depresión, en las familias sin hogar tiene un impacto desfavorable significativo sobre la salud mental y física de estos niños. Dado que las familias tienden a disgregarse debido a la presión que supone la pobreza y la carencia de hogar, muchos niños sin hogar acaban en centros o familias de acogida. Si sus familias permanecen intactas, las mudanzas frecuentes dificultan en gran medida que reciban asistencia médica o estén escolarizados de forma continuada.

Para evitar que existan personas sin hogar es necesario proporcionar viviendas adecuadas, programas de reciclaje laboral para los progenitores y servicios de salud mental y sociales. Los médicos pueden tener un papel significativo a la hora de motivar a la sociedad para que se adopten políticas sociales que eviten la existencia de personas sin hogar, informando a los diseñadores de políticas de que estos niños tienen un riesgo mayor de convertirse en una carga para sí mismos y para la sociedad si no se satisfacen sus necesidades sanitarias especiales.

Niños fugitivos y expulsados del hogar

Se estima que cada año unos 1,6-2,8 millones de niños se escapan de casa en Estados Unidos. Varios cientos de miles de estos niños no tienen un lugar seguro donde estar. En esta cantidad, los niños afroamericanos e hispanos, así como las lesbianas, los homosexuales, bisexuales y transexuales, se encuentran representados de forma desproporcionada. La definición habitual de un *fugitivo* es la de un joven menor de 18 años que se escapa de casa al menos una noche sin permiso de sus progenitores; alrededor del 70% de estos jóvenes pone en peligro su integridad física durante la fuga. La mayoría de estos niños sólo se escapa de casa una vez, pasan la noche con los amigos y no contactan con la policía u otros organismos. Este grupo no es diferente al de sus compañeros «sanos» en términos de situación psicológica. Un número menor, aunque desconocido, se convierte en «escapados» múltiples o permanentes y presenta diferencias significativas respecto a los que sólo se van de casa una noche, con peores consecuencias a largo plazo.

Entre los niños *expulsados del hogar* se encuentran aquéllos a los que se les dice directamente que se vayan de casa, los niños que se han escapado y a los que no se les deja regresar, los niños abandonados y los que se han escapado pero cuyos cuidadores no hacen nada por recuperarlos o no parecen preocuparse porque vuelvan. En los niños fugitivos y expulsados permanentes se encuentran las mismas causas comunes a muchos de los otros grupos de riesgo especial, como problemas del entorno (disfunción familiar, maltrato, pobreza) y problemas personales de las personas jóvenes (mal control de los impulsos, psicopatología, consumo de sustancias o fracaso escolar). Los niños fugitivos sufren más violencia y conflictos en sus familias.

En Estados Unidos una minoría de los jóvenes fugitivos se convierte en personas sin hogar. Estos jóvenes presentan una frecuencia elevada de conductas problemáticas. Un 75% incurre en algún tipo de actividad delictiva y un 50% cae en la prostitución. La mayoría de los fugitivos permanentes tiene problemas mentales graves; más del 33% procede

booksmedicos.org

de familias que les sometían a agresiones físicas y sexuales repetidas (v. cap. 40). Estos niños también presentan una frecuencia elevada de problemas médicos, como hepatitis, enfermedades de transmisión sexual y consumo de drogas. Aunque los fugitivos suelen desconfiar de la mayor parte de los organismos sociales, sí recurren y utilizan los servicios médicos. La asistencia médica puede convertirse en el punto de reinserción en el grupo principal de la sociedad, así como en la forma para que se recurra a los servicios que necesiten. A los progenitores estadounidenses que soliciten asesoramiento a un médico sobre un niño fugitivo se les debería preguntar sobre la historia de la huida del niño, la presencia de disfunción familiar y los aspectos personales del desarrollo del niño. Si el muchacho contacta con el médico, éste debería explorar al joven y valorar su estado de salud, así como la disposición de volver a casa. Si no es factible que el niño regrese a casa deberían buscarse medios de acogida, un hogar de grupo o un plan de vida independiente mediante su derivación a un trabajador social o a una agencia social. Aunque las consideraciones legales implicadas en el tratamiento de los adolescentes menores sin hogar pueden ser significativas, la mayoría de los estados, a través de las leyes denominadas «del buen samaritano» y sus definiciones de los menores emancipados, autorizan el tratamiento de los jóvenes sin hogar. Las barreras legales no deberían utilizarse como excusa para negar la asistencia médica a los jóvenes fugitivos o expulsados del hogar.

El problema de los jóvenes fugitivos es muy complejo en muchas naciones desarrolladas, donde en numerosas ocasiones los jóvenes pueden quedarse huérfanos y/o huir de situaciones de relaciones sexuales forzadas o de otros tipos de abusos. Se estima que en todo el mundo hay decenas de millones de jóvenes en esta situación. Las catástrofes naturales, como el terremoto de 2010 que devastó Haití, también contribuyen a incrementar el número de niños huérfanos. En 2012 se estima que había 17,8 millones de huérfanos debido al VIH en todo el mundo, de los cuales 14,8-15 corresponden a África. En muchas partes del África subsahariana la escolarización es menor del 50% y los niños que quedan huérfanos tienen un 17% menos de probabilidades de acudir a la escuela. Las organizaciones humanitarias e internacionales han comenzado a prestar atención a este grupo muy vulnerable de jóvenes en todo el mundo. Las tasas suelen ser inciertas, y en muchos países estos niños ni siquiera se han reconocido como grupo de riesgo debido al gran caos social imperante y a la enorme magnitud de las necesidades no cubiertas.

Niños afectados directamente por la guerra u otras formas de violencia directa

Véase el capítulo 39.2.

Desde el final de la Segunda Guerra Mundial ha habido alrededor de 250 conflictos a gran escala (definidos como combates armados con más de 1.000 bajas), de los cuales la mayoría han sido guerras civiles, muchas de las cuales han durado más de una década. Dieciséis de los 20 países más pobres del mundo han sufrido una guerra civil en los últimos 15 años. Los países más pobres son los más proclives a entrar en guerra; un país cuya renta media se encuentre en el percentil 50 tiene un 50% más de probabilidad de sufrir una guerra civil que un país con una renta media en el percentil 10. En estas situaciones la distinción entre lesión accidental o intencionada deja de tener sentido; en las guerras modernas el 70-80% de las bajas corresponden a mujeres y niños. La mortalidad y morbilidad directas de los niños suponen sólo una porción del impacto destructivo bélico sobre ellos. En 1996 las Naciones Unidas redactaron un informe sobre las consecuencias globales de la guerra en los niños titulado «Promoción y protección de los derechos de los niños: impacto de los conflictos armados en la infancia», que incluía 1) la alteración de la asistencia básica educativa infantil y sanitaria pediátrica y de otros servicios a la infancia, 2) las dificultades sufridas debido a la situación de refugiados, 3) el maltrato de los 250.000-300.000 niños soldado menores de 18 años y 4) el impacto sobre los niños cuando uno o ambos progenitores son reclutados.

Cada vez hay más niños en todo el mundo que se enfrentan a actos de violencia en un amplio contexto más allá del de la guerra, como las cruzadas religiosas (p. ej., terroristas suicidas, no siempre en países en guerra), los países con unas tasas sumamente elevadas de violencia (como ciertas ciudades de Sudáfrica y México) o como resultado de sujetos con motivos personales inciertos o confusos, como la masacre acaecida en una escuela primaria en Sandy Hook, Connecticut. Mientras que las consecuencias directas de este tipo de violencia afectan a muchos menos niños que las de la guerra, el alcance de estos actos violentos aleatorios abarca una franja mundial cada vez más amplia.

Fortaleza inherente en los niños vulnerables e intervenciones

Hacia los 20-30 años de edad muchos niños de Estados Unidos y de otros países desarrollados que se encontraban en una situación de riesgo especial habrán tenido un éxito moderado en sus vidas. Las madres adolescentes y los niños que nacieron prematuramente o en la pobreza demuestran que hacia esa edad la mayoría ha experimentado una transición a relaciones de pareja y trabajos estables, y son aceptados por sus comunidades como ciudadanos responsables. A medida que el número de factores de riesgo para una persona aumenta las probabilidades de lograr una vida adulta con éxito disminuyen.

Algunas características biológicas se asocian con el éxito, como nacer con un temperamento tolerante. La evitación de riesgos sociales adicionales es incluso más relevante. Los lactantes prematuros o los niños preadolescentes con trastornos conductuales y escasas habilidades lectoras, que además deben enfrentarse a una familia rota, pobreza, mudanzas frecuentes y violencia familiar, tienen un riesgo mucho mayor que los niños con sólo uno de esos riesgos. Quizá lo que resulta más relevante son los elementos amortiguadores protectores que han demostrado aumentar la resiliencia de los niños, porque éstos pueden ser ayudados por un sistema sanitario y una comunidad eficaces. Los niños suelen sacar buenas notas si pueden conseguir apoyo social, bien de los miembros de la familia o de un adulto imparcial ajeno a la familia, sobre todo un mentor o compañero mayor. Los proveedores de servicios médicos deberían desarrollar formas para «prescribir» «otras» personas de apoyo a los niños que estén en riesgo. Alentar la autoestima y la autoeficacia es un factor central en la protección contra los riesgos. Es esencial estimular la competencia en alguna área de las vidas de estos niños.

Es necesario recurrir a equipos de ayuda, porque es infrecuente que una sola persona sea capaz de proporcionar los múltiples servicios que necesitan los niños de alto riesgo. Los programas que tienen éxito se caracterizan por contar al menos con una persona humanitaria que pueda establecer un contacto personal con estos niños y sus familias. Los programas que tienen mayor eficacia son relativamente pequeños (o bien son programas grandes divididos en unidades pequeñas) y no burocráticos, pero son intensivos, exhaustivos y flexibles. Trabajan no sólo con la persona, sino también con la familia, la escuela, la comunidad y a niveles sociales más amplios. La introducción de los niños en programas correctivos a la edad más temprana posible parece aumentar la probabilidad de éxito en las distintas áreas problemáticas. También es esencial que los servicios se continúen durante un período prolongado.

Calentamiento global

Se está produciendo un cambio climático global que nos afectará a todos, pero el impacto será mayor en los niños y más aún en los que están sometidos a ciertos tipos de vulnerabilidad, como los que residen en zonas amenazadas por cambios en la precipitación y la temperatura o por huracanes y ciclones (fig. 1-6).

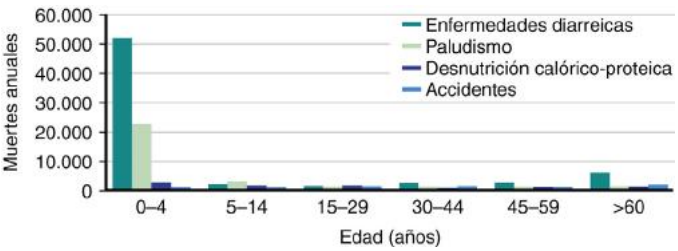

Figura 1-6 Fallecimientos atribuibles al cambio climático mundial: datos anuales de 2014 en cifras absolutas separados por edades. *(Datos de la* WHO Global burden of Disease: 2004 update. *2008. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf. Imagen de Sheffield PE, Landrigan PJ. Global climate change and children's health: threats and strategies for prevention. Environ Health Perspec 2011;119:291.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El reto para los pediatras

Las preocupaciones sobre los problemas antes mencionados de los niños de todo el mundo han generado tres grupos de objetivos. El *primer grupo* consiste en que todas las familias tengan acceso a unos servicios perinatales, preescolares y de planificación familiar adecuados; que las actividades gubernamentales nacionales e internacionales se coordinen de forma eficaz a los niveles global, regional, nacional y local; que los servicios estén organizados de tal modo que puedan llegar a las poblaciones de riesgo especial; que no haya barreras económicas insuperables o no equitativas para lograr una atención adecuada; que la asistencia sanitaria de los niños tenga continuidad desde la edad prenatal a la adolescencia, y que cada familia acabe por tener acceso a todos los servicios necesarios, tales como los servicios de salud del desarrollo, dental, genética y mental. Un *segundo grupo* de objetivos se ocupa de las necesidades de reducir las lesiones accidentales y los riesgos ambientales, de cubrir las necesidades nutricionales y de ofrecer una educación sanitaria dirigida a estimular estilos de vida que fomenten la salud. Un *tercer grupo* de objetivos abarca la necesidad de llevar a cabo investigaciones en ciencias biomédicas y conductuales, en los fundamentos de la biociencia y la biología humana, así como en los problemas específicos de madres e hijos.

PATRONES DE ASISTENCIA SANITARIA

El uso y la organización de la asistencia sanitaria varían notablemente según el país, lo que refleja las diferencias en la geografía y en la riqueza de los distintos países, la prioridad que ocupa la sanidad frente a otras competencias e intereses dentro de una nación y de la comunidad internacional, la filosofía sobre asistencia preventiva frente a curativa y el equilibro entre las necesidades sanitarias de los niños y las de los adultos. Un interesante análisis de dos países industrializados (Estados Unidos y Japón) reveló que, para síntomas comparables, los niños japoneses eran 2,5 veces más propensos a acudir al médico de cabecera o a urgencias y 11 veces más propensos a acudir al ambulatorio. En la mayoría de los países los hospitales proporcionan tanto la asistencia infantil rutinaria como la intensiva, con servicios médicos y quirúrgicos que pueden variar desde la inmunización y el asesoramiento del desarrollo a la cirugía cardíaca abierta y el trasplante renal. En la mayoría de los países es probable que las enfermedades clínicas y los procedimientos que requieren cuidados intensivos también se encuentren reunidos en centros concertados con universidades que actúan como recursos regionales, en caso de que tales recursos existan.

En los países en desarrollo las fuerzas externas también pueden contribuir en gran medida a la organización y tal vez a la utilización de la asistencia sanitaria; se trata de una relación compleja. Las marcadas reducciones en la mortalidad neonatal e infantil logradas en muchos de los países en vías de desarrollo en las últimas cuatro décadas se han producido en el contexto de una ayuda procedente de la comunidad internacional, a través de agencias como UNICEF, la OMS y el Banco Mundial, de donantes bilaterales (un país proporciona ayuda a otro) y de organizaciones no gubernamentales, para desarrollar una atención primaria pediátrica integrada y universal que hace hincapié en las estrategias de prevención primaria (vacunaciones) y secundaria seleccionada (SRO, tratamiento de la neumonía y el paludismo). Pero a medida que un sistema sanitario se vuelve dependiente de tales apoyos externos sus poblaciones son cada vez más vulnerables a los cambios de las voluntades políticas, sobre las que no tienen apenas influencia. Los pediatras estadounidenses declaran recibir unas 50 consultas preventivas a la semana, correspondiendo el 33% de ellas a lactantes. La duración media de estas visitas es de 17-20 minutos, con un tiempo más prolongado a medida que los niños pasan a ser adolescentes. Los diagnósticos más frecuentes, que suponen alrededor del 40% de estas consultas, son las consultas del niño sano (15%), las infecciones de oído medio (12%) y las lesiones (10%). Las consultas ambulatorias de los niños y jóvenes disminuyen con la edad, al contrario de lo que sucede con los adultos. Los niños de raza no blanca tienen más probabilidad de recurrir a los centros hospitalarios que los de raza blanca (incluidos los servicios de urgencia) para su atención ambulatoria; el número de consultas anuales de seguimiento del niño sano es casi un 80% superior entre los lactantes de raza blanca que entre los de raza negra. Los niños con un seguro privado de salud tienen más probabilidades de recibir asistencia en un contexto distinto al servicio de urgencias que los niños con seguros de salud públicos que, a su vez, tienen más probabilidades de lo mismo que los niños sin seguro de salud. La cobertura de un seguro sanitario incrementa el uso de las consultas externas y el recibir asistencia preventiva en una cifra de alrededor de 1 consulta por año y niño. Alrededor de 70-90 de cada 1.000 niños son hospitalizados cada año. Estas tasas son inferiores a las de los adultos menores de 65 años, a excepción del primer año de vida. Los niños suponen menos del 7% de las altas hospitalarias agudas; en los hospitales infantiles alrededor del 70% de los ingresos se deben a trastornos crónicos, y el 10-12% de los ingresos pediátricos se relaciona con defectos congénitos y enfermedades genéticas. Los niños de raza blanca tienen menos probabilidades de ser ingresados que los de raza negra o los hispanos, pero más que los asiáticos. Los niños pobres tienen casi el doble de probabilidades de ser hospitalizados en comparación con los que no lo son. La cobertura del seguro sanitario también parece reducir los ingresos hospitalarios que pueden tratarse en el contexto ambulatorio.

PLANIFICACIÓN Y APLICACIÓN DE UN SISTEMA ASISTENCIAL

El acceso al menos a un nivel básico de servicios de calidad para fomentar la salud y tratar la enfermedad es un derecho de todas las personas. El hecho de tener un seguro sanitario, ya sea privado o público, se asocia fuertemente al acceso a la atención primaria. Los esfuerzos realizados para que la aplicación de la asistencia sanitaria sea más eficaz y efectiva han llevado a la creación de nuevas categorías de profesionales sanitarios, como la rama de enfermería pediátrica en los países industrializados y matronas en los países en vías de desarrollo, así como a participar en nuevas organizaciones para proporcionar asistencia a los niños, como en varios planes de gestión sanitaria.

La Ley de Protección al Paciente y Cuidado de Salud Asequible estadounidense, promulgada en 2010 y ratificada por la Corte Suprema en 2012, contiene disposiciones referidas específicamente a los niños, como la obligatoriedad de que todas las enfermedades preexistentes reciban cobertura médica, al igual que (efectivo a partir de 2014) la asistencia en el parto y del recién nacido, así como los cuidados visuales y dentales en los niños.

Servicios sanitarios para las poblaciones de riesgo

En Estados Unidos el grupo vulnerable más numeroso es el de los niños que viven en la pobreza, que representa alrededor del 22% de los niños estadounidenses. En otros países industrializados una proporción considerable de niños también se encuentra en esta situación. La estrategia para responder a las necesidades de este grupo en Estados Unidos ha sido la instauración de un programa de seguro sanitario dirigido, Medicaid, que se convirtió en ley en 1965, en forma de empresa cooperativa financiada de forma conjunta entre los gobiernos federal y estatal para ayudar a los estados en la provisión de una asistencia sanitaria adecuada a las personas con necesidades que cumpliesen determinados requisitos. El estatuto federal identifica más de 25 categorías distintas de requisitos para los que se dispone de financiación federal. Estas categorías estatutarias pueden clasificarse en cinco grandes grupos de cobertura: niños, mujeres embarazadas, adultos de familias con niños dependientes, personas con discapacidades y personas de 65 años o mayores. La asistencia pediátrica en Estados Unidos depende en gran medida de Medicaid, aunque sólo una proporción relativamente pequeña de la financiación de este programa se destina en realidad a la salud infantil y el resto corresponde a los adultos ancianos. Cada estado establece sus propios estándares de elegibilidad, siguiendo las directrices nacionales; determina el tipo, cantidad, duración y ámbito de los servicios; establece los baremos de pago de los servicios, y administra su propio programa. Aunque Medicaid ha realizado grandes progresos para cubrir a los niños de bajos ingresos, aún queda por asegurar a un número considerable de niños. De 1988 a 1998 la proporción de niños asegurados mediante Medicaid se incrementó del 15,6% al 19,8%, pero el porcentaje de niños sin seguro médico aumentó del 13,1% al 15,4%. Los niños pertenecientes a minorías suponían un porcentaje desproporcionadamente mayor entre los que carecían de seguro. La Ley de Nivelación del Presupuesto de 1997 creó un nuevo programa de seguro médico infantil denominado State Children's Health Insurance Program (SCHIP), que autorizó a cada estado a ofrecer un seguro médico a los niños menores de 19 años que carecieran de dicho

booksmedicos.org

tipo de seguro. El programa SCHIP está administrado por cada estado, que establece sus propias directrices respecto a la elegibilidad y a los servicios. Existe una gran variación según los estados, pero en muchos de ellos el programa SCHIP ha comenzado a reducir las desigualdades raciales en lo referente al acceso a la asistencia sanitaria infantil. En 2009 el porcentaje de niños sin seguro médico había disminuido al 9%.

Muchas naciones industrializadas han adoptado distintos sistemas de «red de seguridad» para asegurar una cobertura adecuada de todos los jóvenes. Muchos de estos programas proporcionan un seguro médico a todos los niños, con independencia de sus ingresos, con la esperanza de evitar el problema de que los niños pierdan la cobertura del seguro y el acceso a la asistencia sanitaria debido a modificaciones de los requisitos necesarios. Esto se consigue proporcionando un único tipo de seguro que sea aceptado por todos los proveedores de la asistencia sanitaria. La respuesta de los países en vías de desarrollo al problema del acceso universal a la asistencia pediátrica ha sido desigual. Algunos no proporcionan ninguna red de seguridad, mientras que muchos tienen unos servicios limitados de este tipo.

Para responder a las necesidades especiales de los nativos estadounidenses, el Indian Health Service, establecido en 1954, ha estado bajo la responsabilidad del Public Health Service, pero una ley de 1975, la Ley de Autodeterminación de los Nativos Estadounidenses, proporcionó a las tribus la opción de gestionar los servicios sanitarios en sus comunidades. El Indian Health Service se gestiona mediante unidades administrativas locales, y algunas tribus contratan la asistencia sanitaria fuera de este servicio. Gran parte del énfasis recae en los servicios para adultos: tratamiento del alcoholismo, asesoramiento nutricional y dietético, así como servicios públicos de enfermería. Existen además más de 40 programas urbanos para los nativos estadounidenses, que hacen hincapié en incrementar el acceso de esta población a los servicios sanitarios existentes, en proporcionar servicios sociales especiales y en desarrollar grupos de autoayuda. Estos programas, en un esfuerzo para acomodar los servicios médicos, psicológicos y sociales tradicionales de la sociedad occidental a las culturas nativas estadounidenses, incorporan los denominados «Círculo del debate», «Tienda-sauna ceremonial» y otras intervenciones basadas en la cultura nativa estadounidense (v. cap. 4). La eficacia de cualquiera de estos programas, sobre todo los destinados a prevenir y tratar los problemas sociopsicológicos específicos de los nativos estadounidenses, no se ha determinado.

En un reconocimiento de las necesidades sanitarias de los emigrantes en Estados Unidos, el Public Health Service estadounidense inició en 1964 el Migrant Health Program para proveer financiación a grupos locales encargados de organizar la asistencia sanitaria a las familias emigrantes. Muchos proyectos sanitarios destinados a emigrantes, que al principio se llevaron a cabo por personal que trabajaba a tiempo parcial y que sólo funcionaban una parte del año, se han transformado en centros sanitarios de la comunidad que proporcionan servicios no sólo a emigrantes, sino también a otros residentes locales. En 2012 había más de 700 centros sanitarios para emigrantes y unidades satélite que operaban en 42 estados. Los servicios sanitarios para los agricultores emigrantes suelen necesitar que se organicen por separado de los programas de atención primaria ya existentes, porque las familias son emigrantes. Los sistemas especiales de mantenimiento de las historias clínicas que vinculan la asistencia sanitaria prestada durante los meses de invierno en el sur con la asistencia prestada durante la temporada de emigración en el norte son difíciles de mantener en las prácticas habituales de grupo o en las consultas médicas individuales. Se necesitan programas de acercamiento que lleven la asistencia médica a las zonas agrícolas, que a menudo suelen estar en áreas remotas, y también debería proporcionarse un programa Head Start especialmente organizado, educación primaria y programas educativos especiales. En otros países las estrategias también se han centrado en iniciativas comerciales destinadas a las poblaciones emigrantes, para permitirles superar el ciclo de dependencia económica de su estilo de vida migratorio.

Estados Unidos ha gastado más de 14.000 millones de dólares gracias a la Ley McKinney-Vento de 1987 para proporcionar comida, alojamiento y asistencia sanitaria de emergencia, financiar las ayudas a los jóvenes fugitivos, ayudar a las personas sin hogar a volver al mercado inmobiliario y escolarizar a los niños sin hogar. Se ha demostrado que las autocaravanas en las que va un equipo compuesto por un médico, un profesional de enfermería, un trabajador social y un asistente social proporcionan una asistencia exhaustiva eficaz, aseguran la aplicación de las inmunizaciones, vinculan a los niños con los servicios sanitarios escolares y establecen una relación estable entre los niños y sus familias por una parte y el sistema médico convencional por otra. Se han introducido sistemas especiales de gestión de historias clínicas para potenciar la continuidad y para proporcionar un registro de la asistencia cuando la familia se mude a una localización permanente. Dado que en este grupo existe una elevada frecuencia de retrasos del desarrollo, un servicio especialmente relevante es el que vincula a los niños preescolares sin hogar con los programas Head Start. La Ley de Jóvenes Fugitivos, el Título III de la Ley de Justicia Juvenil y de Prevención de la Delincuencia de 1974 (Ley Pública 93-414) y su versión enmendada (Ley Pública 95-509) han apoyado a los centros de acogida y ofrecen un número de asistencia telefónica gratuito que funciona las 24 horas (1-800-621-4000) para los jóvenes que deseen contactar con sus progenitores o que soliciten ayuda después de haberse escapado de casa.

Otros países han expandido la realidad de su red de seguridad sanitaria para los niños. En Bélgica, Finlandia, Holanda, Portugal y España el derecho a la vivienda se ha incorporado a las constituciones nacionales. El gobierno finlandés ha diseñado una respuesta multifacética a este problema, consistente en la construcción de casas, servicios de asistencia social y sanitaria y la obligación de proporcionar una vivienda que cumpla unos estándares mínimos a todas las personas sin hogar. El número de personas sin hogar en Finlandia se ha reducido un 50%.

Evaluación de la asistencia sanitaria

El Institute of Medicine publicó el informe *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century* en 2001. Este informe, que insta a los médicos estadounidenses a renovar los esfuerzos para centrarse no sólo en el acceso y el coste, sino también en la calidad asistencial, se ha potenciado con varias iniciativas pediátricas, entre las que pueden citarse: iniciativas específicas para monitorizar la salud infantil destacadas en el informe *Childreńs Health, the Natioń s Wealth,* del Institute of Medicine, becas de cofinanciación/demostración financiadas por la Fundación Robert Wood Johnson, y la National Initiative for Children′s Healthcare Quality. Algo que es esencial es que cada una de estas iniciativas reclama que se establezcan estándares medibles para evaluar la calidad asistencial y para implantar planes sistemáticos destinados a su reevaluación periódica. Se han iniciado esfuerzos en algunos centros médicos para establecer vías clínicas basadas en la evidencia para determinados trastornos (como el asma) en los que existen evidencias sólidas con el fin de recomendar estas directrices. Los pediatras han desarrollado herramientas para evaluar el contenido y la aplicación de unas «guías preventivas» pediátricas, que constituyen la piedra angular de la pediatría contemporánea (v. cap. 5).

EXPLOSIÓN DE LA INFORMACIÓN EN EL SIGLO XXI

No existe una piedra de toque mediante la que los médicos puedan asegurar que el proceso de su propia formación continuada les mantendrá al corriente de los progresos sobre los conocimientos de este campo, pero la obligatoriedad de renovar su acreditación frente a una comisión de la especialidad, en contraposición a la antigua práctica de acreditación vitalicia, se ocupa de esta cuestión de forma activa (v. cap. 2). Un elemento esencial de este proceso puede ser el que los médicos desempeñen un papel activo, como la participación en la educación de estudiantes de medicina y de residentes. Los esfuerzos en la autoformación continuada también se fomentarán si los problemas clínicos pueden convertirse en un estímulo para revisar la bibliografía estándar, de forma individual o consultando con un colega o consultor apropiado. Esta revisión continua supondrá un gran paso para identificar las incongruencias o contradicciones que indicarán, con el fin de obtener los máximos beneficios para los pacientes, que las cosas no son lo que parecen o lo que se dice que son. Estas dificultades pueden verse agravadas por los programas de formación y proyectos de investigación patrocinados por intereses comerciales que, en ocasiones, pueden anteponer los beneficios a los mejores intereses para el paciente. Los médicos aún aprenden la mayor parte de lo que saben de sus pacientes, pero esto no será así si incurren en el fácil hábito de aceptar los problemas de los pacientes sin darles importancia o por su apariencia porque dichos problemas parezcan ser sencillos.

Las herramientas que los médicos deben emplear para enfrentarse a los problemas de los niños y sus familias pertenecen a tres categorías principales: *cognitivas* (información actualizada basada en la evidencia sobre temas diagnósticos y terapéuticos, disponible en la memoria o que puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

encontrarse fácilmente en fuentes accesibles, y la capacidad de relacionar esta información con la fisiopatología de sus pacientes en el contexto de la variabilidad biológica individual), *interpersonal o manual* (la capacidad de llevar a cabo una anamnesis productiva, realizar una exploración física fiable, efectuar una punción venosa hábil o bien tratar una parada cardíaca o realizar una reanimación de un lactante recién nacido con depresión respiratoria) y *actitudinal* (el compromiso desinteresado del médico con la aplicación más completa posible del conocimiento y las habilidades en nombre de los niños y sus familias en una atmósfera de sensibilidad y preocupación empáticas). Respecto a esta última categoría, es esencial que los niños participen con sus familias en la toma de decisiones informadas sobre su propia asistencia sanitaria de un modo adecuado para su nivel de desarrollo y la naturaleza del problema sanitario específico.

Las necesidades rutinarias de los profesionales en cuanto a los conocimientos y habilidades en la atención pediátrica varían ampliamente. Los médicos de atención primaria pueden necesitar profundizar en los conceptos del desarrollo y en la capacidad para organizar un sistema eficaz de cara a lograr la calidad y la continuidad de la valoración y planificación de la asistencia sanitaria durante todo el período de crecimiento. A menudo tienen pocas o ninguna necesidad de recurrir a lo esotérico. Por otra parte, los consultores o subespecialistas no sólo requieren una comprensión satisfactoria de hechos comunes e infrecuentes de su ámbito, y quizá de ámbitos relacionados, sino que también deben enfrentarse a temas controvertidos con flexibilidad, lo que les permitirá la adaptación de varios puntos de vista para lograr el máximo beneficio de sus pacientes concretos.

Con independencia del nivel asistencial (primario, secundario, terciario) o de su posición (estudiante, profesional de enfermería pediátrica, residente de pediatría, médico pediatra o de medicina de familia, o pediatra de otras subespecialidades), los profesionales que se ocupen de los niños deben ser capaces de identificar sus funciones en cada momento y sus niveles de compromiso con los problemas de los niños. Cada uno debe determinar si su experiencia y otros recursos disponibles son adecuados para tratar con este problema y debe estar preparado para buscar ayuda adicional cuando esto no sea así.

ORGANIZACIÓN DE LA PROFESIÓN Y EXPANSIÓN DE LA ESPECIALIZACIÓN

El siglo xx fue testigo de la formación de sociedades profesionales de pediatría en todo el mundo. Algunas de estas sociedades, como el Comité Europeo de Pediatría y el Comité Americano de Pediatría, se preocupan de la educación y la concesión de credenciales que certifiquen las competencias y el mantenimiento continuado de las mismas en pediatría y/o en subespecialidades pediátricas. Desde que se concibió en 1933 hasta principios de 2014, el Comité Americano de Pediatría concedió credenciales a 108.879 pediatras generales.

La cantidad de información relevante para la asistencia sanitaria pediátrica se encuentra en rápida expansión, y nadie puede dominarla por completo. Los médicos son cada vez más interdependientes entre sí para ofrecer la máxima calidad asistencial a sus pacientes. Alrededor del 25% de los pediatras estadounidenses reclama un área de conocimientos y habilidades especiales, incluidos los más de 20.000 que tienen una certificación en una de las 14 subespecialidades pediátricas autorizadas por el Comité Americano de Pediatría. Cada año, alrededor del 10% de los 3.000 residentes que se forman en Estados Unidos se inscribe en un programa dual de residencia que les permitirá optar por una certificación tanto en pediatría como en medicina interna.

La mayoría de los subespecialistas estadounidenses trabajan en el ámbito académico o en hospitales infantiles. Del mismo modo, cada vez hay más especialistas en otros países industrializados y en países en vías de desarrollo que se están industrializando. Como reflejo de las diferencias en las culturas, en la organización de la asistencia sanitaria, en las circunstancias económicas y en la historia de la medicina de cada uno de los aproximadamente 200 países del mundo, también es enorme la diversidad en el papel de los pediatras dentro del sistema sanitario de los distintos países; en la figura 1-7 se ilustran las variaciones resultantes en el número habitantes por pediatra entre algunos países de Europa.

Más allá de los organismos de certificación existen otras sociedades dedicadas sobre todo a organizar a los miembros de la profesión en su país o región para dedicar sus esfuerzos y sus recursos al amparo de los niños. En Estados Unidos la Academia Americana de Pediatría cuenta en la actualidad con unos 60.000 miembros que son especialistas en salud infantil con práctica tanto académica como privada. La mayoría de los pediatras generales estadounidenses se dedica a la práctica privada; alrededor del 66% ejerce en grupo, un 5% lo hace de forma individual y otro 5% trabaja en la organización del mantenimiento de la salud. La Academia Americana de Pediatría proporciona diversos servicios de formación continuada a los pediatras en múltiples contextos nacionales y regionales, y realiza un seguimiento de las actividades y prácticas profesionales de sus miembros. Un grupo comparable en India, la Academia India de Pediatría, se constituyó en 1963 y cuenta ahora con alrededor de 16.500 miembros y 16 comisiones de

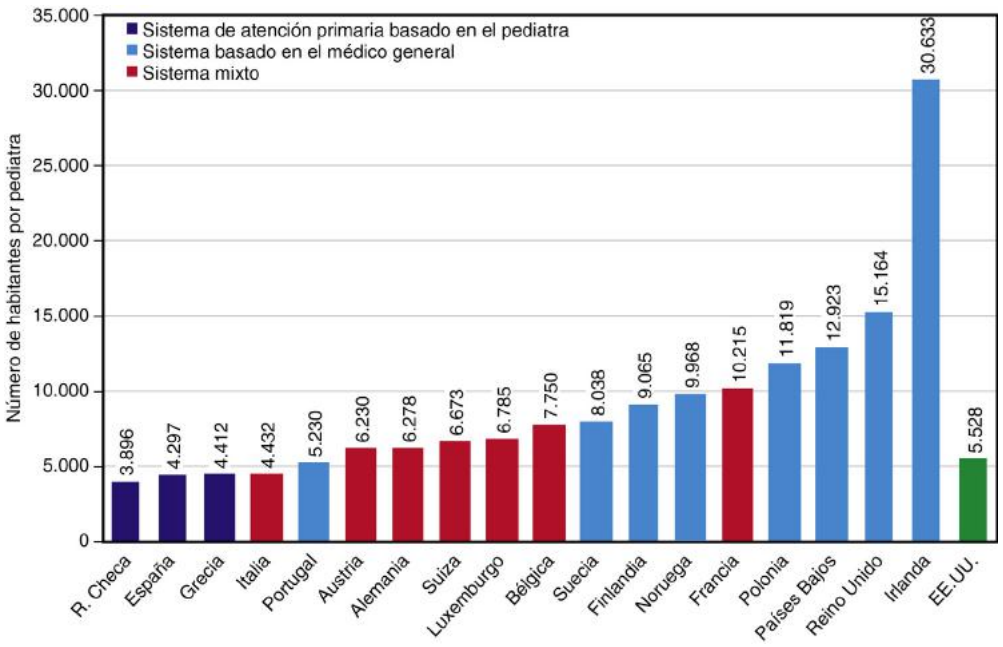

Figura 1-7 Número de habitantes por pediatra en algunos países de Europa en función de los diferentes sistemas de prestación sanitaria en atención primaria, la población y de los recursos humanos pediátricos, en comparación con la situación actual en Estados Unidos. *(Cortesía del Dr. Alfred Tenore, de la Academia Europea de Pediatría y Presidente del Consorcio Global de Educación Pediátrica.)*

booksmedicos.org

subespecialidades. Asimismo, la Asociación Paquistaní de Pediatría se fundó en 1967, la Asociación Malaya de Pediatría se instituyó en 1985 y la Sociedad Pediátrica Canadiense se fundó en 1922. La Asociación Pediátrica de Asia-Pacífico, fundada en 1974, reúne a 20 sociedades pediátricas de todo el este de Asia, y la Asociación Pediátrica Internacional, fundada en 1910, reúne a 144 sociedades pediátricas nacionales de 139 naciones, 10 sociedades pediátricas regionales y 11 sociedades de especialidades pediátricas internacionales. La Academia Europea de Pediatría es la organización especializada pediátrica para los países miembros de la Unión Europea y de la Asociación Europea de Libre Comercio, mientras que el Consejo Pediátrico del Comité Árabe de Especializaciones Médicas es la institución comparable para 19 de las naciones árabes del mundo. Estas sociedades representan tan sólo unas cuantas de las numerosas organizaciones profesionales pediátricas nacionales y regionales de todo el mundo que tratan de identificar y proporcionar tratamientos y estrategias que promueven el bienestar infantil a pediatras de todo el planeta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

1.1 Innovaciones en el planteamiento de la salud y la supervivencia infantil en situaciones de rentas bajas

Zulfiqar Ahmed Bhutta

CARGA MUNDIAL Y TENDENCIAS DE LA MORTALIDAD

En la actualidad la carga mundial de mortalidad neonatal e infantil se concentra sobre todo en África central y subsahariana y en el sur de Asia (figs. 1-8 y 1-9; v. también fig. 1-1 y tabla 1-1). Sólo 10 países soportan las dos terceras partes de la carga mundial de mortalidad materna y neonatal, así como de muerte fetal.

Se estima que en 2012 fallecieron 6,2 millones de niños menores de 5 años, lo que supone una reducción del 63% con respecto a los 16,9 millones fallecidos en 1970. No obstante, sigue existiendo una gran disparidad, en 2012 las tasas de mortalidad infantil oscilaban entre los 182 fallecimientos por 1.000 en Sierra Leona y los 2 por 1.000 en Islandia y Luxemburgo. Los avances en este aspecto han sido variables, y a pesar del progreso global, de los últimos 75 países de la lista, que suman casi el 98% de todos los fallecimientos maternos y de menores de 5 años, sólo 13 están en el buen camino de lograr cumplir los ODM referidos a mortalidad infantil. Otras estimaciones mundiales aportadas por el Institute of Health Metrics and Evaluation indican que sólo 31 países en vías de desarrollo cumplirán con el cuarto ODM al concluir 2015.

Entre 1990 y 2013 las tasas anuales de descenso oscilaron entre el 6,7% y el −0,9%. En 2013 la mortalidad neonatal representaba el 41,3% de los fallecimientos en menores de 5 años, lo que supone un aumento con respecto al 37,6% de 1990. Al comparar 2013 con 1990, el mayor número de nacimientos, sobre todo en el África subsahariana, se asoció a 1,5 millones de fallecimientos infantiles añadidos. La reducción de la mortalidad neonatal ha sido mucho más lenta que la maternal e infantil (1-59 meses), y más aún en los países que soportan la mayor carga, especialmente en África. Es preocupante darse cuenta de que incluso entre los países que cumplieran el cuarto y quinto ODM muchos seguirían teniendo unas cifras de mortalidad elevadas y, por tanto, mucho que mejorar.

CAUSAS DE MORTALIDAD NEONATAL E INFANTIL

El Grupo de Referencia Epidemiológica de Salud Infantil estimó que el 40,3% de los 7,6 millones de fallecimientos en menores de 5 años acaecidos en 2010 se produjeron en el período neonatal; las cifras del Institute of Health Metrics and Evaluation correspondientes a 2013 confirman estas estimaciones.

Entre las muertes neonatales las principales causas son las complicaciones del parto prematuro (14,1%; 1.078 millones), las complicaciones intraparto, antes denominadas asfixia perinatal (717.000 fallecimientos; 9,4%) y la sepsis o la meningitis (393.000; 5,4%). Entre los niños más mayores las causas principales de mortalidad son la neumonía (14,1%; 1.071 millones), la diarrea (9,9%; 751.000) y el paludismo (7,4%; 564.000) (fig. 1-10*A*). Los datos disponibles sugieren unas cifras comparables en general para los fallecidos por debajo de los 5 años (fig. 1-10*B*), aunque algunas categorías difieren, como la proporción notablemente mayor de muertes por paludismo entre los menores de 5 años según las estimaciones para 2010 del estudio Global Burden of Disease y unas cifras menores de fallecimientos por neumonía.

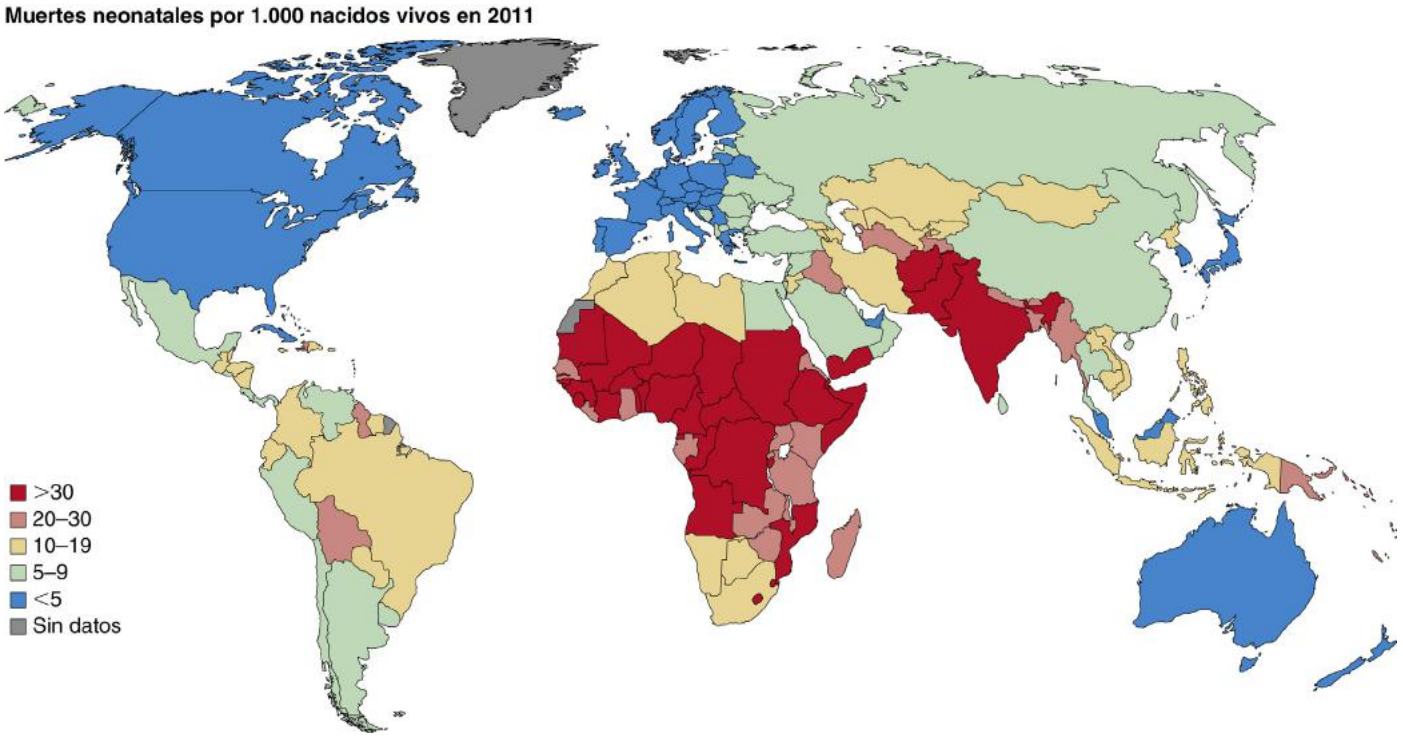

Figura 1-8 Muertes neonatales por países (tasas). *(De Bhutta ZA, Black RE. Global maternal, newborn and child health—so near and yet so far.* N Engl J Med *2013;369:2226-2235.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Annie E Casey Foundation: 2008 KIDS COUNT data book: state profile of child well-being, Baltimore, 2008, Annie E. Casey Foundation.

Chartrand MM, Frank DA, White L, et al: Effect of parents' wartime deployment on the behavior of young children in military families, *Arch Pediatr Adolesc Med* 162:1009-1014, 2008.

Hill K, You D: Oestergaard MZ on behalf of the Technical Advisory Group of the United Nations Interagency Group for Child Mortality Estimation: Child Mortality Estimation: Accelerated Progress in Reducing Global Child Mortality, 1990-2010, *PLoS Med* 9:e1001303, 2012.

Horton R: Indigenous peoples: time to act now for equity and health, *Lancet* 367:1705-1707, 2006.

Ishida Y, Ohde S, Takahashi O, et al: Factors affecting health care utilization of children in Japan, *Pediatrics* 129:e113-e119, 2012.

Lee TH: The future of primary care, *N Engl J Med* 359:2085-2092, 2008.

Machel G: *Promotion and protection of the rights of children: impact of armed conflict on children*, New York, 1996, United Nations.

Mathews TJ, Miniño AM, Osterman MJK, et al: Annual summary of vital statistics: 2008, *Pediatrics* 127:146-157, 2011.

National Center for Health Statistics. Health, United States, 2013: with special feature on prescription drugs. Hyattsville, MD., 2014.

Navarro V, Muntaner C, Borrell C, et al: Politics and health outcomes, *Lancet* 368:1033-1037, 2006.

Pais MS, Bissell S: Overview and implementation of the UN convention on the rights of the child, *Lancet* 367:689-701, 2006.

Pi HC, Greco G, Powell-Jackson T, et al: Countdown to 2015: assessment of official development assistance to maternal, newborn, and child health, 2003-08, *Lancet* 376:1485-1496, 2010.

Sheffield PE, Landrigan PJ: Global climate change and children's health: Threats and strategies for prevention, *Environ Health Perspect* 119:291-298, 2011.

United Nations: *The millennium development goals report 2012*, New York, 2012, United Nations.

United Nations: *The millennium development goals report 2014*, New York, 2014, United Nations.

United Nations Children's Fund (UNICEF): *The state of the world's children 2012: Children in an Urban World*, New York, 2012, UNICEF.

United Nations Children's Fund (UNICEF): *The state of the world's children 2014: in numbers*, New York, 2014, UNICEF.

Wise PH: The future pediatrician: the challenge of chronic illness, *J Pediatr* 151(Suppl 5):S6-S10, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

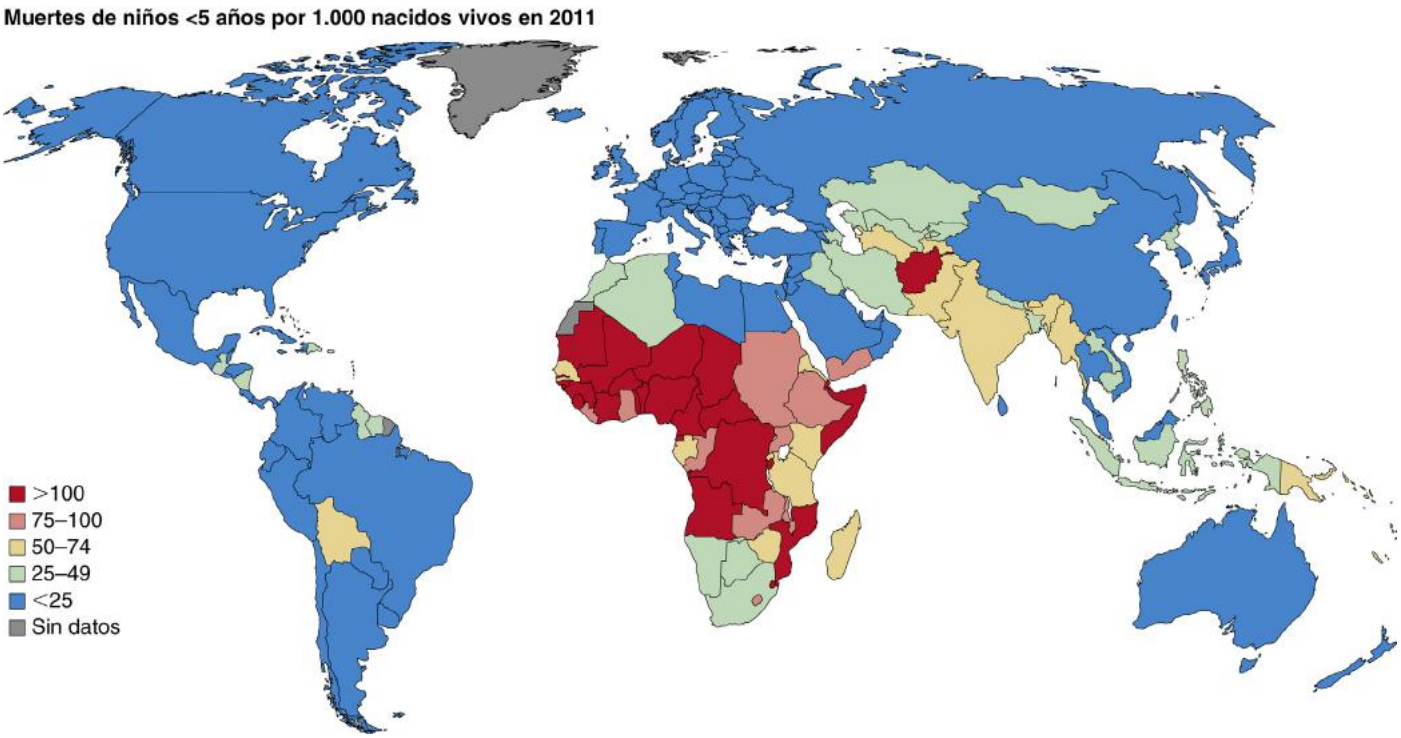

Figura 1-9 Muertes infantiles (1-4 años) por 1.000 nacidos vivos. *(De Bhutta ZA, Black RE. Global maternal, newborn and child health—so near and yet so far.* N Engl J Med *2013;369:2226-2235.)*

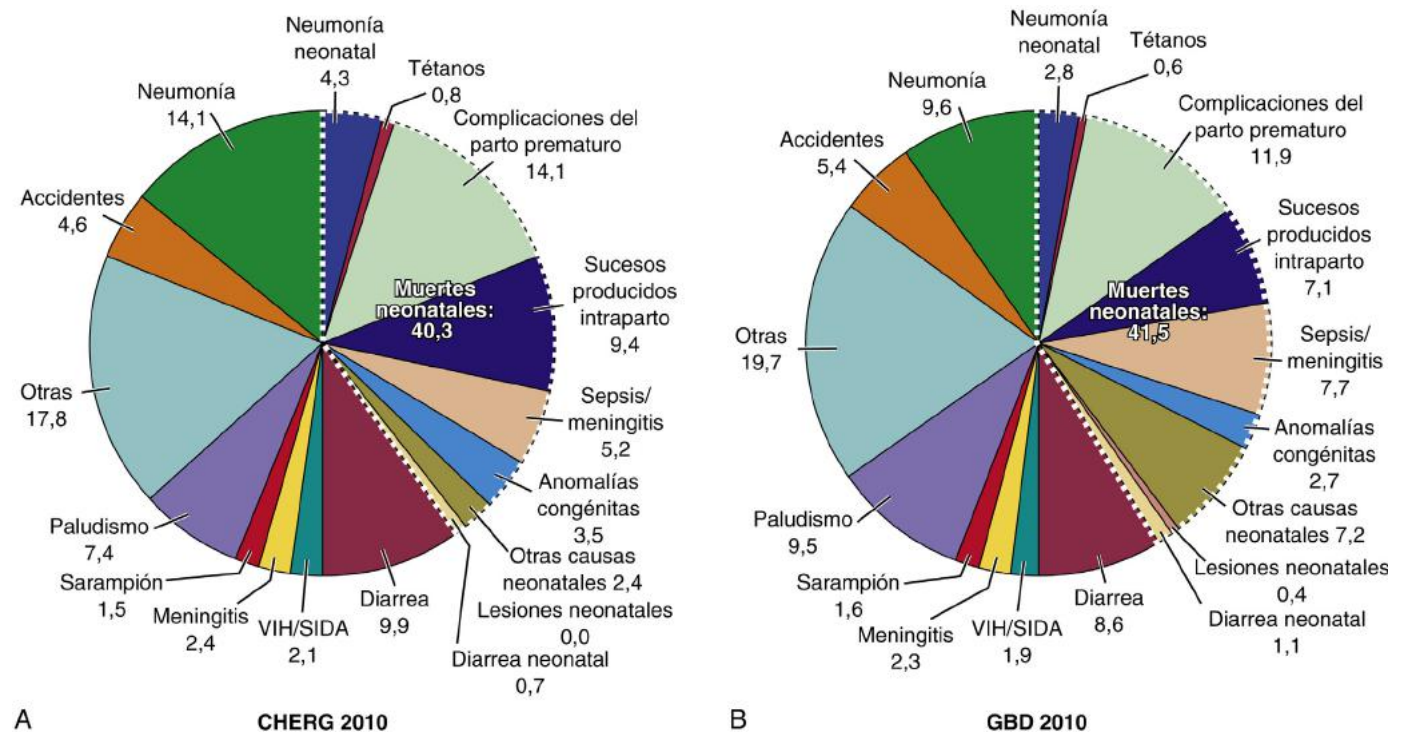

Figura 1-10 Causas mundiales de muerte infantil. *CHERG, Grupo de Referencia Epidemiológica de Salud Infantil* (Child Health Epidemiology Reference Group); *GBD, estudio* Global Burden of Disease.

Existe una carga global de muerte fetal desatendida que no se incluye en las estimaciones actuales del estudio Global Burden of Disease. De las 2,64 millones de muertes fetales que se calculan que se produjeron en 2009 en todo el mundo, el 76,2% tuvieron lugar en el sur de Asia y en el África subsahariana, sobre todo en poblaciones rurales. Se estima que el 45% de éstas se relacionaron el con complicaciones intraparto, que antes se conocían como muertes por asfixia perinatal. El momento de máximo riesgo tiene lugar alrededor del parto, cuando se producen más del 40% de las muertes combinadas (de la madre y el feto) durante el trabajo de parto, y de las muertes fetales. Esta situación requiere una respuesta inmediata por parte de los profesionales sanitarios, ya que la muerte se produce con gran rapidez. La tabla 1-5 enumera los 10 países con mayor riesgo de muerte fetal intraparto y de fallecimiento neonatal en el primer día de vida.

booksmedicos.org

Tabla 1-5 Los diez países con mayor tasa de fallecimientos en el primer día de vida y de muertes fetales durante el trabajo de parto

PAÍS	RIESGO DE MUERTE NEONATAL EN EL PRIMER DÍA DE VIDA (POR 1.000 NACIDOS VIVOS)	TASA DE MUERTE FETAL INTRAPARTO (POR 1.000 NACIDOS VIVOS)	MUERTES FETALES INTRAPARTO Y MUERTES NEONATALES EN EL PRIMER DÍA DE VIDA (POR 1.000 NACIDOS VIVOS)
Pakistán	15	26,4	40,7
Nigeria	14	19,4	32,7
Sierra Leona	18	13,9	30,8
Somalia	16	14,0	29,7
Guinea-Bisáu	16	13,7	29,4
Afganistán	13	16,6	29
Bangladesh	9	20,6	28,9
República Democrática del Congo	15	13,3	28,3
Lesoto	16	11,8	27,5
Angola	16	11,7	27,4

El bajo peso al nacer, ya sea debido a parto prematuro, a ser pequeño para la edad gestacional (PEG) o a ambas cosas, el es principal factor de riesgo de muerte neonatal y conlleva un mayor riesgo de mortalidad posneonatal, de falta de crecimiento y de enfermedades no transmisibles de comienzo en el adulto (v. cap. 97). El sur de Asia tiene las mayores tasas de PEG y el África subsahariana las de parto prematuro. Los bebés denominados PEG de bajo peso al nacer tienen un mayor riesgo de retraso del crecimiento y de trastornos metabólicos de comienzo en el adulto. Existen quince millones de partos prematuros, sobre todos los de menos de 32 semanas de gestación, que sufren un mayor riesgo de muerte neonatal con el consiguiente riesgo de mortalidad posneonatal, un riesgo notable de deficiencias del desarrollo neurológico a largo plazo, de retraso del crecimiento y de enfermedades no transmisibles. Cada año 4 millones de recién nacidos padecen otros trastornos que ponen en peligro su vida, como lesiones cerebrales provocadas durante el parto, infección bacteriana grave e ictericia patológica, siendo 1,4 millones de neonatos los que sobreviven con una deficiencia del desarrollo neurológico a largo plazo. Se calcula que para 2035 las consecuencias de no actuar para mejorar el desenlace del parto serán 116 millones de fallecimientos, 99 millones de discapacitados o de posibles pérdidas del desarrollo y muchos millones de adultos con enfermedades no transmisibles por haber nacido PEG y/o prematuros.

CONOCIMIENTO DE LOS DETERMINANTES SOCIALES Y DE LAS DIFICULTADES PARA LA ASISTENCIA

El conocer las causas de los fallecimientos nos permite planificar y orientar mejor las intervenciones. Entre 2000 y 2010 el grueso de la reducción en la mortalidad en menores de 5 años se asoció a un descenso en los fallecimientos por neumonía, sarampión y diarrea, mientras que las reducciones correspondientes en las causas de muerte neonatal distintas del tétanos (sobre todo las asociadas a la prematuridad y a los problemas intraparto) fueron mínimas.

La pobreza supone un gran obstáculo que repercute en todos los niveles de la asistencia debido a que gran parte de la carga de la mortalidad y morbilidad materna e infantil se concentra en los países más pobres del África subsahariana y el sur de Asia. En muchos de estos países la mayor parte de la mortalidad se concentra en los pobres, que suelen residir en poblaciones aisladas y rurales con un acceso limitado a los servicios sanitarios. También se produce una proporción considerable de fallecimientos entre las personas pobres que habitan en ciudades, en situaciones precarias, con un acceso limitado a las redes de apoyo social y con unas malas condiciones de vida. Otros factores determinantes, como los ambientales (p. ej., hacinamiento, mala calidad del aire y de las instalaciones sanitarias), pueden ser mucho peores en entornos urbanos precarios que en las poblaciones rurales. También supone un problema la escasez de recursos humanos cualificados y de medios de transporte en las poblaciones rurales, así como la calidad de la asistencia en los centros de atención primaria. Las figuras 1-11 y 1-12 ilustran algunas de las desigualdades observadas en las intervenciones básicas maternas e infantiles basadas en la evidencia entre un gran número de países en vías de desarrollo, así como a nivel interno. Las intervenciones con un canal de distribución relativamente estricto y las obligatorias, como las vacunas, sí alcanzan una gran cobertura, mientras que las que precisan sistemas sanitarios e instalaciones para su funcionamiento, como la competencia para asistir el parto y proporcionar los cuidados posnatales, apenas alcanzan a la mitad de la población que las necesita. Para otras intervenciones, como el aporte correcto de zinc, las SRO y los antibióticos para tratar la diarrea o la neumonía infantil, las tasas actuales de cobertura son muy bajas.

La estimación del impacto de diferentes factores sobre la supervivencia infantil entre 1990 y 2013 indica que mientras que el mayor número de nacimientos, sobre todo en el África subsahariana, dio lugar a 1,5 millones más de fallecimientos infantiles, el aumento de la renta per cápita y de la educación materna redujo el número de fallecimientos en 774.000 y 2,4 millones, respectivamente. Gracias a los avances tecnológicos se logró que hubiese 4 millones menos de fallecimientos. Los datos de 23 países en desarrollo indican que desde 2000 se ha reducido la mortalidad a una mayor velocidad de la que se podía haber previsto teniendo en cuenta solamente la renta, la educación y los avances tecnológicos.

INTERVENCIONES E INNOVACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA PARA ABORDAR LAS DESIGUALDADES

Existe una serie de intervenciones preventivas, promocionales y terapéuticas con posibles repercusiones sobre la supervivencia neonatal e infantil (tabla 1-6).

Estos servicios precisan unas **plataformas de distribución adecuadas** en las que apoyarse para alcanzar el máximo alcance, sobre todo en situaciones de **escasez de personal sanitario,** así como la **eliminación de los obstáculos económicos** que impiden la búsqueda y el acceso a la asistencia en aquellos lugares en los que el sistema sanitario público no la proporciona de forma gratuita. También existe la necesidad de **mejorar la calidad asistencial** dentro de las instalaciones y de garantizar la disponibilidad de productos básicos para la supervivencia, así como de contar con profesionales sanitarios bien formados y motivados.

TRABAJADORES COMUNITARIOS DE LA SALUD PARA LA ASISTENCIA NEONATAL E INFANTIL

La escasez a nivel mundial de mano de obra sanitaria cualificada supone un obstáculo para una cobertura eficaz, y en muchos casos los responsables de diseñar y planificar las políticas recurren a los trabajadores comunitarios de la salud (TCS), que reciben una formación básica en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

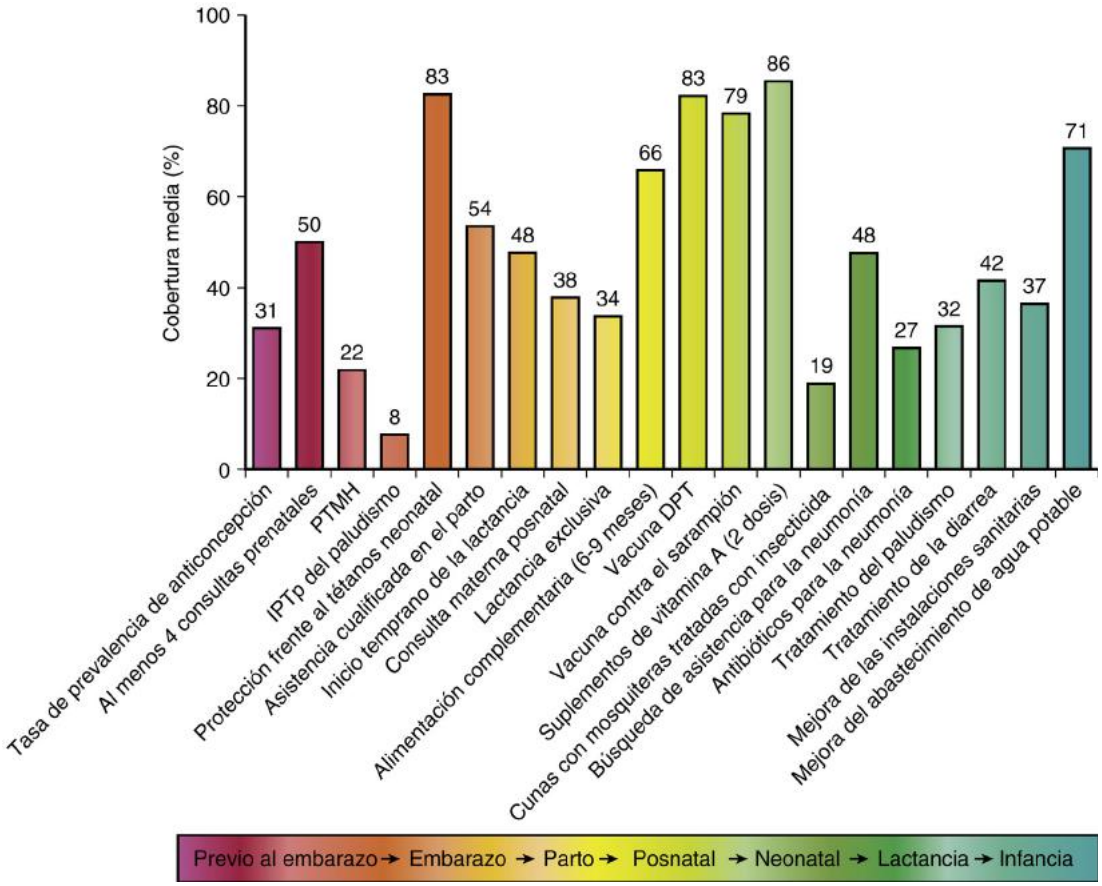

Figura 1-11 Cobertura global de los 75 países a la cola que suponen el 98% de la mortalidad materna e infantil. *(De Bhutta ZA, Chopra M, Axelson H y cols.: Countdown to 2015 decade report [2000-10]: taking stock of maternal, newborn, and child survival.* Lancet *375:2032-2044, 2010, fig. 2.)*

estrategias de prevención y promoción sanitaria. Estas estrategias de delegación de funciones han demostrado unos resultados beneficiosos en diferentes situaciones, a menudo en el control del paludismo y de la infección por VIH. Las comunidades deben participar activamente en la mejora de su propia salud, la actuación dinámica de los TCS en la asistencia sanitaria ha obtenido un gran reconocimiento. Los TCS hacen de enlace con los profesionales sanitarios que se encarguen de la primera línea asistencial, por lo que deben colaborar estrechamente con la atención primaria para tener un mayor éxito en sus objetivos (fig. 1-13).

Los TCS cada vez se encargan de más intervenciones que pueden mejorar notablemente la salud y la supervivencia neonatal e infantil, de intervenciones conductuales para promover unos hábitos saludables, de intervenciones preventivas como las vacunaciones y de funciones más complejas, como gestionar los casos de enfermedad infantil (p. ej., neumonía, paludismo y sepsis neonatal). La implicación activa y la capacitación de las comunidades mediante los TCS tienen unos efectos positivos sobre la salud, al cambiar la percepción sobre la misma y mejorar la búsqueda de asistencia para las enfermedades. Los TCS elevan la proporción de personas que reciben asistencia sanitaria y de niños con una cartilla de vacunación al día. Los TCS que ofrecen apoyo a la lactancia y a los cuidados durante el embarazo ayudan a reducir la mortalidad infantil mediante distintas intervenciones prenatales, como la vigilancia del embarazo, los complementos vitamínicos y la promoción de la preparación al parto. Los programas de los TCS también dependen de una instrumentación básica y de un abastecimiento estable de productos fundamentales. La falta de un abastecimiento adecuado y el frecuente agotamiento de existencias plantean un obstáculo importante para la eficacia y aplicación de los programas.

Los grupos de mujeres y de apoyo comunitario, que en gran medida están organizados por los TCS, han demostrado reducir la mortalidad y la morbilidad neonatal y mejorar las prácticas domiciliarias, como el comienzo temprano de la lactancia y la búsqueda de asistencia para las enfermedades. Estas actividades de participación empoderan a las madres, hacen hincapié en unas prácticas seguras en el parto y animan a la búsqueda de asistencia sanitaria.

Las visitas domiciliarias de los TCS mejoran la cobertura de prácticas fundamentales en los cuidados neonatales, como la instauración temprana de la lactancia, la lactancia exclusiva, el contacto directo entre la piel de la madre y la del niño, el aplazamiento del baño y la atención a la higiene, como el lavado de manos con agua y jabón, la limpieza de la herida del cordón umbilical, las vacunas y el diagnóstico precoz, la detección de complicaciones y la derivación al profesional sanitario cuando sea necesario. Los cuidados domiciliarios neonatales consistentes en intervenciones terapéuticas, gestionar y derivar los casos e intervenciones preventivas como la educación sanitaria han demostrado reducciones de la mortalidad neonatal y de las muertes fetales.

La aplicación de un paquete básico de cuidados neonatales junto con la administración domiciliaria de antibióticos para los casos de sospecha de sepsis neonatal por parte de los TCS han reducido en un 62% la mortalidad neonatal gracias al tratamiento del 93% de los neonatos de la zona de intervención. En un metaanálisis de ensayos sobre la gestión de casos de neumonía basada en la comunidad, la mortalidad neonatal por todas las causas fue un 27% menor en el grupo de intervención, mientras que la mortalidad neonatal debida específicamente a neumonía en el grupo de intervención mostró una reducción aún más marcada. La gestión de casos de niños con neumonía, paludismo y diarrea puede ser la forma de avanzar en situaciones de rentas bajas. La gestión de los casos de neumonía por parte de los TCS podría reducir la mortalidad por neumonía en un 70% en niños menores de 5 años. Las intervenciones basadas en la comunidad se correlacionan con un aumento en la búsqueda de asistencia del 13% y del 9% para la neumonía y la diarrea, respectivamente. Estas intervenciones también condujeron

booksmedicos.org

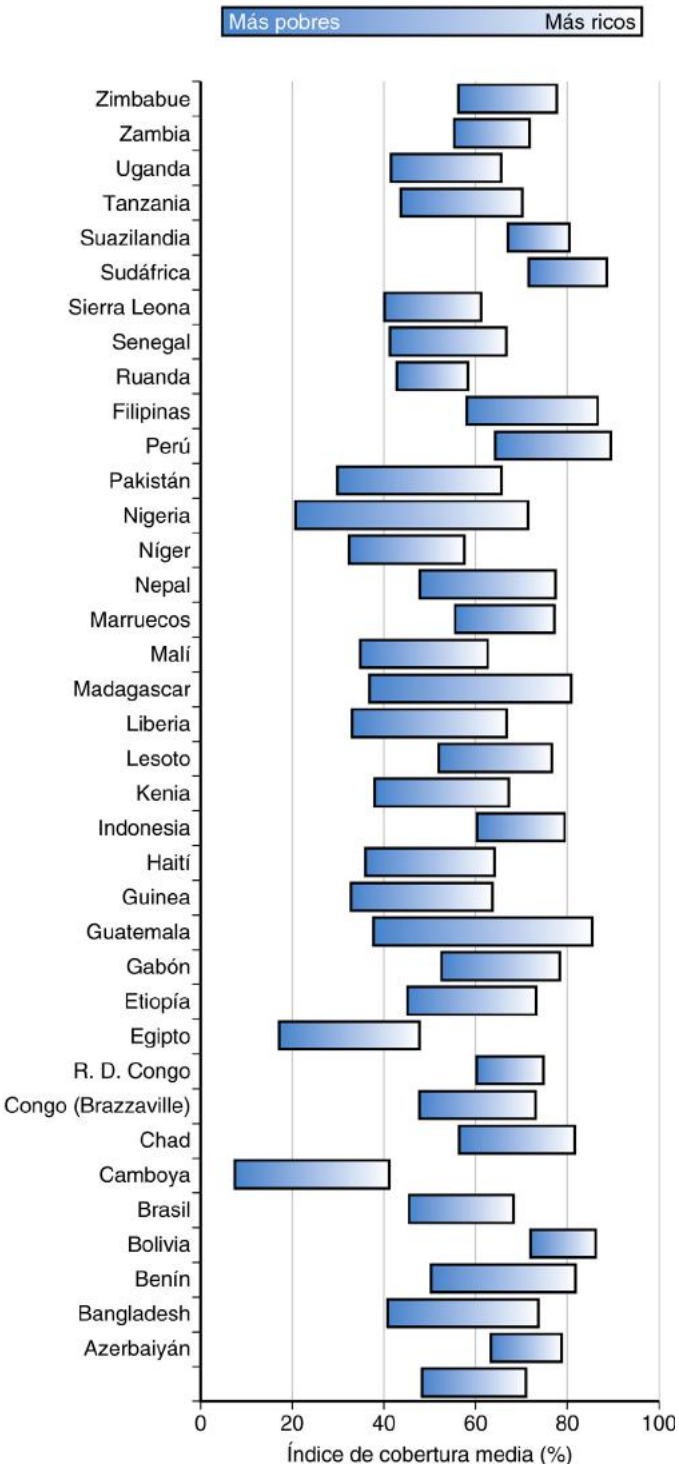

Figura 1-12 Desigualdades en las intervenciones maternas e infantiles entre los 38 países a la cola. *(De Bhutta ZA, Chopra M, Axelson H y cols.: Countdown to 2015 decade report [2000-10]: taking stock of maternal, newborn, and child survival.* Lancet *375:2032-2044, 2010, fig. 7.)*

a una reducción del 32% en la mortalidad específica por neumonía. Los TCS también pueden recibir formación para realizar pruebas diagnósticas rápidas para el paludismo y tratar a los niños que den positivo con fármacos antipalúdicos.

Los TCS también son importantes de cara a mejorar el uso de antihelmínticos en los niños. Las intervenciones como la quimioterapia preventiva, la educación sanitaria para promover la higiene y el saneamiento básicos, los suplementos de hierro y β-carotenos, la construcción de letrinas, apartar el ganado de la zona de vivienda, la formación de personal y la movilización de la comunidad pueden tener una marcada repercusión sobre la prevención y el tratamiento de las infestaciones por helmintos. Los datos disponibles sugieren que la administración de antihelmínticos en la escuela puede reducir de forma significativa la prevalencia de helmintiasis transmitidas por el suelo, la de esquistosomiasis y la anemia. Se ha sugerido que las intervenciones relativas al asesoramiento sobre el lavado de manos (ya sean individuales o en grupo) también reducen en un 30% el riesgo de diarrea.

EL PAPEL DE LA TECNOLOGÍA DE LA INFORMACIÓN Y DE LAS PLATAFORMAS DE mSALUD

Se conoce por mSalud al uso de información y tecnologías de la comunicación a través de dispositivos móviles para mejorar la salud. Se puede utilizar para una amplia gama de objetivos, entre ellos la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad, proporcionar asistencia sanitaria, formación y supervisión, pagos electrónicos y sistemas de información. En general se considera que sirve para igualar en gran medida el acceso a la información entre los distintos estratos sociales y para posibilitar el acceso a las poblaciones marginales por parte de los trabajadores sanitarios. En su modalidad más sencilla, las campañas basadas en el envío de mensajes de texto pueden ser una forma eficaz de compartir información sanitaria con personas que no tienen acceso a Internet, y en otros casos la telemedicina permite el acceso a un especialista para realizarle consultas, lo que hasta ahora no era posible debido a los condicionantes y las limitaciones geográficas. mSalud es especialmente interesante en países con rentas bajas y medias, donde la generalización de las redes de telefonía y del acceso a los dispositivos móviles cada vez conecta a más personas, dejando atrás las tecnologías más anticuadas y mejorando drásticamente el flujo de información, la recogida de datos, los cambios y las conductas sociales y la respuesta a las emergencias.

TRANSFERENCIAS DE EFECTIVO PARA MINIMIZAR EL OBSTÁCULO DE LA POBREZA Y MEJORAR LA SALUD INFANTIL

En la mayoría de los países con rentas bajas y en gran parte de los países con rentas intermedias el propio dinero de las familias constituye la mayor parte del gasto total sanitario. Se ha extendido el uso de incentivos económicos para mejorar la cobertura sanitaria, mitigar la pobreza y mejorar el acceso de los niños a los servicios sanitarios. Algunas plataformas de apoyo tienen el doble objetivo de reducir las barreras económicas y reforzar la prestación de estos servicios. Los programas de incentivo económico pueden consistir en transferencias monetarias, microcréditos o cupones, que pueden ser condicionados o no condicionados, la supresión de tasas para los usuarios y los seguros de salud. Los programas de incentivación económica dirigidos a la salud infantil suelen centrarse en las prácticas de lactancia, vacunación, utilización de los servicios sanitarios, gestión de las enfermedades diarreicas y otras intervenciones preventivas como la desparasitación y los suplementos de vitamina A y hierro. Estos programas también están dirigidos a mejorar la educación, promoviendo la matriculación, la asistencia y, a veces y en cierto grado, el rendimiento académico.

OTRAS TECNOLOGÍAS E INNOVACIONES

Se ha producido un aumento a gran escala en los conocimientos globales y en las posibilidades de las tecnologías de bajo coste para mejorar el diagnóstico y la asistencia de los neonatos y niños enfermos. Esto incluye herramientas para utilizar a la cabecera del enfermo para valorar la gravedad de una enfermedad, como pulsioxímetros portátiles para niños con infecciones respiratorias, el desarrollo del gel de clorhexidina al 4% para prevenir las infecciones del cordón umbilical en los neonatos y sistemas de inyección que faciliten la labor a los trabajadores sanitarios.

Ha costado mucho lograr el consenso entre varias agencias de las Naciones Unidas, los organismos académicos y las asociaciones profesionales sobre las intervenciones fundamentales basadas en la evidencia para la salud materna e infantil que deben implantarse y ampliarse dentro de los sistemas sanitarios.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 1-6 Intervenciones basadas en la evidencia para abordar la salud y la desnutrición neonatal e infantil

NEONATO	NUTRICIÓN	DIARREA	NEUMONÍA
Promoción de la lactancia, incluido el comienzo			
	Mejorar el suministro de agua, el saneamiento y la higiene Suplementos preventivos de vitamina A Suplementos preventivos de zinc		
Suplementos o enriquecimiento de la alimentación con ácido fólico periconcepcional Suplementos con múltiples micronutrientes/hierro-ácido fólico durante el embarazo Suplementos calórico-proteicos equilibrados para la madre Suplementos de calcio para la madre			
SRO Antibióticos para la disentería		SRO Antibióticos para la disentería	
Gestión de los casos de neumonía			Gestión de los casos de neumonía
Gestión de los casos de IPTp Detección y tratamiento de la sífilis Vacunación con toxoide tetánico Gestión de los casos de diabetes Detección del retraso del crecimiento fetal Prevención y gestión de casos de enfermedad hipertensiva Inducción del trabajo de parto a partir de las 41 semanas de gestación Gestión activa de la tercera fase del trabajo de parto Prácticas de higiene en el parto Gestión del trabajo y del parto Corticoides prenatales en el trabajo de parto prematuro Antibióticos en la rotura precoz de membranas del prematuro Valoración y estimulación inmediatas Reanimación neonatal Regulación de la temperatura Aplicación de clorhexidina al cordón Prácticas de higiene posnatales Asistencia hospitalaria de bebés prematuros, incluido el método madre canguro	Alimentación complementaria adecuada Gestión de la desnutrición aguda moderada Gestión de la malnutrición aguda grave	Zinc para tratar la diarrea Vacuna frente a rotavirus	Gestión de los casos de neumonía Vacuna frente a Hib Vacuna frente a neumococo

Hib, *Haemophilus influenzae* tipo b; IPTp, tratamiento preventivo intermitente del paludismo en las mujeres embarazadas.

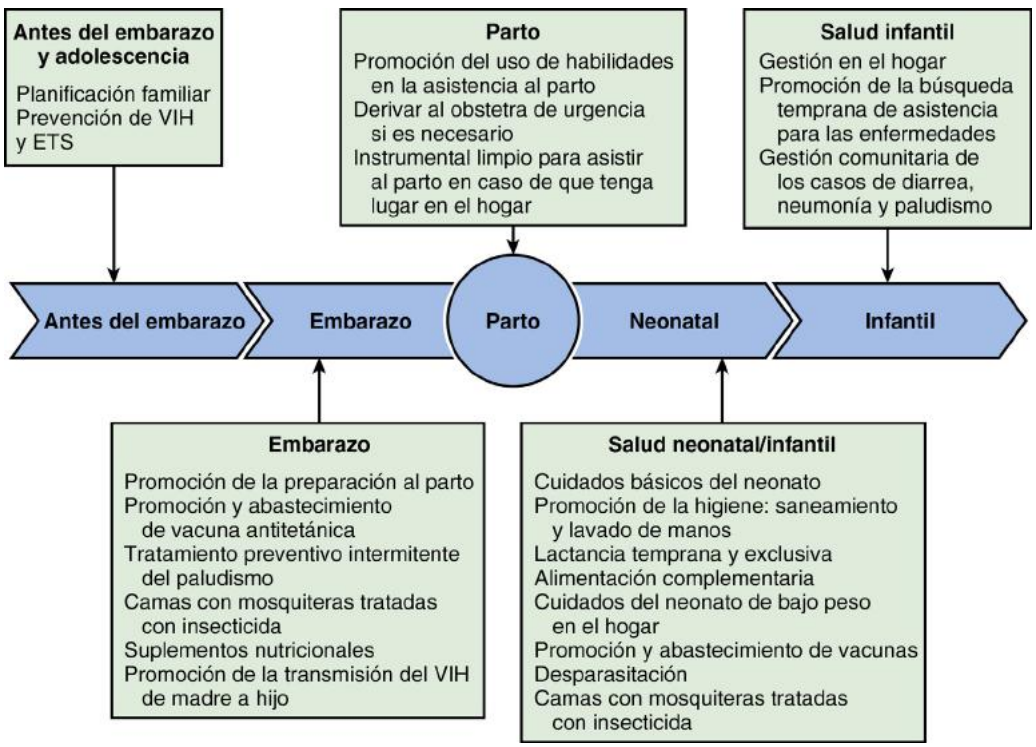

Figura 1-13 Intervenciones sobre la mortalidad neonatal e infantil proporcionadas por trabajadores comunitarios de la salud.

booksmedicos.org

Bibliografía

Baqui AH, Arifeen SE, Darmstadt GL, et al: Effect of community based newborn-care intervention package implemented through two service-delivery strategies in Sylhet district, Bangladesh: a cluster randomised controlled trial, *Lancet* 371:1936-1944, 2008.

Bhutta ZA, Black RE: Global maternal, newborn, and child health—so near and yet so far, *N Engl J Med* 369:2226-2235, 2013.

Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, et al: Lancet Nutrition Interventions Review Group; Maternal and Child Nutrition Study Group: Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet* 382:452-477, 2013.

Bhutta ZA, Das JK, Walker N, et al: Interventions to address deaths from childhood pneumonia and diarrhoea equitably: what works and at what cost? *Lancet* 381:1417-1429, 2013.

Bhutta ZA, Lassi ZS, Pariyo G, et al. Global Experience of Community Health Workers for Delivery of Health Related Millennium Development Goals: A Systematic Review, Country Case Studies, and Recommendations for Integration into National Health Systems, Geneva, 2010, WHO/GHWA.

Bhutta ZA, Soofi S, Cousens S, et al: Improvement of perinatal and newborn care in rural Pakistan through community-based strategies: a cluster-randomised effectiveness trial, *Lancet* 377(9763):403-412, 2011.

Conde-Agudelo A, Belizán JM, Diaz-Rossello J: Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD002771, 2011.

Countdown to 2015 for maternal, newborn and child survival. Building a future for women and children: the 2012 report. 2012. Available at http://www.countdown2015mnch.org/reports-and-articles/2012-report.

Cousens S, Blencowe H, Stanton C, et al: National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis, *Lancet* 377:1319-1330, 2011.

Das JK, Lassi ZS, Salam RA, et al: Effect of community-based interventions on childhood diarrhea and pneumonia: uptake of treatment modalities and impact on mortality, *BMC Public Health* 13(Suppl 3):S29, 2013.

Gakidou E, Cowling K, Lozano R, et al: Increased educational attainment and its effect on child mortality in 175 countries between 1970 and 2009: a systematic analysis, *Lancet* 376:959-974, 2010.

Gogia S, Sachdev HS: Bull Home visits by community health workers to prevent neonatal deaths in developing countries: a systematic review, *Bull World Health Organ* 88(9):658-666B, 2010.

Grein AJ, Weiner GM: Laryngeal mask airway versus bag-mask ventilation or endotracheal intubation for neonatal resuscitation, *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003314, 2005.

Haines A, Sanders D, Lehmann U, et al: Achieving child survival goals: potential contribution of community health workers, *Lancet* 369:2121-2131, 2007.

Hicks MH-R, Dardagan H, Guerrero Serdán G, et al: Violent deaths of Iraqi civilians, 2003-2008: analysis by perpetrator, weapon, time, and location, *PLoS Med* 8:e1000415, 2011.

Imdad A, Mullany LC, Baqui AH, et al: The effect of umbilical cord cleansing with chlorhexidine on omphalitis and neonatal mortality in community settings in developing countries: a meta-analysis, *BMC Public Health* 13(Suppl 3):S15, 2013.

Independent Expert Review Group: Every Woman Every Child: the first report of the independent expert review group (iERG) on information and accountability for Women's and Children's Health, 2013. Available at http://www.who.int/woman_child_accountability/ierg/reports/2013/IERG_report_low_resolution.pdf.

Jones G, Steketee RW, Black RE, et al: Bellagio Child Survival Study Group: How many child deaths can we prevent this year? *Lancet* 362:65-71, 2003.

Katz J, Lee AC, Kozuki N, et al: CHERG Small-for-Gestational-Age-Preterm Birth Working Group: Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis, *Lancet* 382:417-425, 2013.

Lassi ZS, Haider BA, Bhutta ZA: Community-based intervention packages for reducing maternal and neonatal morbidity and mortality and improving neonatal outcomes, *Cochrane Database Syst Rev*(11):CD007754, 2010.

Lawn JE, Blencowe H, Pattinson R, et al: Lancet's Stillbirths Series steering committee. Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count? *Lancet* 377:1448-1463, 2011.

Lewin S, Munabi-Babigumira S, Glenton C, et al: Lay health workers in primary and community health care for maternal and child health and the management of infectious diseases, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD004015, 2010.

Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al: Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF: Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000, *Lancet* 379:2151-2161, 2012.

Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al: Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010 a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet* 380:2095-2128, 2012.

Lozano R, Wang H, Foreman KJ, et al: Progress towards Millennium Development Goals 4 and 5 on maternal and child mortality: an updated systematic analysis, *Lancet* 378:1139-1165, 2011.

Newby H, Ronsmans C, Boerma JT: How changes in coverage affect equity in maternal and child health interventions in 35 countdown to 2015 countries: an analysis of national surveys, *Lancet* 380:1149-1156, 2012.

One Million Community Health Workers technical task force report. Available at http://www.millenniumvillages.org/uploads/ReportPaper/1mCHW_TechnicalTaskForceReport.pdf. Earth Institute at Columbia University. 2011.

Peña-Rosas JP, Viteri FE: Effects and safety of preventive oral iron or iron+ folic acid supplementation for women during pregnancy, *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD005462, 2009.

Prost A, Colbourn T, Seward N, et al: Women's groups practising participatory learning and action to improve maternal and newborn health in low-resource settings: a systematic review and meta-analysis, *Lancet* 381(9879):1736-1746, 2013.

Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, et al: Antiretrovirals for reducing the risk of mother-tochild transmission of HIV infection, *Cochrane Database Syst Rev*(7):CD003510, 2011.

Soll R: Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD001149, 1998.

The Partnership for Maternal Newborn & Child Health: A global review of the key interventions related to reproductive, maternal, newborn and child health (RMNCH), Geneva, Switzerland, 2011.

Theodoratou E, Al-Jilaihawi S, Woodward F, et al: The effect of case management on childhood pneumonia mortality in developing countries, *Int J Epidemiol* 39(Suppl 1):i155-i171, 2010.

Theodoratou E, Johnson S, Jhass A, et al: The effect of *Haemophilus influenzae* type b and pneumococcal conjugate vaccines on childhood pneumonia incidence, severe morbidity and mortality, *Int J Epidemiol* 39(Suppl 1):i172-i185, 2010.

UN Commission on Life Saving Commodities for Women and Children: Commissioner's Report September 2012. Available at http://www.unicef.org/media/files/UN_Commission_Report_September_2012_Final.pdf.

UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation: Levels & Trends in Child Mortality, Report 2013.

UNICEF: Committing to child survival: a promise renewed: Call for Action, 2012. Available at http://www.apromiserenewed.org/files/APR_Progress_Report_2012_final_web.pdf.

Victora CG, Barros AJ, Axelson H, et al: Effect of case management on neonatal mortality due to sepsis and pneumonia, *BMC Public Health* 11(Suppl 3):S13, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 2

Calidad y seguridad en la asistencia sanitaria infantil

Ramesh C. Sachdeva

NECESIDAD DE UNA MEJORA DE LA CALIDAD

Existe una gran diferencia de calidad entre la asistencia basada en la evidencia conocida, la recomendada y la asistencia real que se proporciona. Los adultos reciben una asistencia recomendada en algo más del 50% de las ocasiones, mientras que los niños sólo en alrededor del 46% de los casos. Esta diferencia de calidad se debe a una disparidad entre los conocimientos y la práctica, disparidad que se acrecienta por las variaciones en cuanto a la práctica y las diferencias asistenciales entre los distintos médicos, centros, regiones geográficas y grupos socioeconómicos.

Desde un punto de vista histórico, el éxito en medicina se ha considerado como los avances tecnológicos, la identificación de nuevos tratamientos y la producción de nueva evidencia para mejorar la asistencia. Aunque estas facetas de los avances médicos siguen siendo relevantes, se estima que se requieren alrededor de 17 años para que los nuevos conocimientos y hallazgos de investigación se adopten en la práctica clínica. Además, el informe del Institute of Medicine (IOM) *To Err is Human: Building a Safer Health System* subraya que alrededor de 44.000-98.000 pacientes fallecen en hospitales estadounidenses cada año debido a errores médicos evitables. Estos errores tienen más probabilidades de producirse en entornos como quirófanos, servicios de urgencias y unidades de cuidados intensivos. Los errores médicos evitables tienen un coste económico de 17-29 miles de millones de dólares anuales. Estas disparidades de calidad y costes elevados relacionados sólo podrán solventarse cuando los médicos y los sistemas sanitarios adopten la nueva ciencia emergente de la **mejora de la calidad (MC).**

La necesidad de la MC va todavía más lejos. Al aumentar la concienciación sobre los costes sanitarios y sobre la aplicación de la Ley de Cuidado de Salud Asequible, el alcance de la MC se ha extendido desde el nivel de los pacientes individuales para incluir la idea del **triple objetivo** propuesto por el Institute for Healthcare Improvement: mejorar la asistencia de los *pacientes individuales,* mejorar la asistencia de las *poblaciones* y mejorar la *rentabilidad de las prestaciones sanitarias.* Recientemente se ha reconocido que la MC debe dejar de centrarse en el campo de la mejora de los procesos para orientarse hacia la mejora de los resultados, lo que se valora más desde el punto de vista del paciente.

DEFINICIÓN DE CALIDAD

El IOM define la calidad de la asistencia sanitaria como el grado en el que los servicios sanitarios para las personas y las poblaciones incrementan la probabilidad de lograr los resultados sanitarios deseados y en el que concuerdan con el conocimiento profesional actual. Esta definición incorpora dos conceptos clave relacionados con la calidad de la asistencia sanitaria: la relación directa entre la provisión de los servicios sanitarios y los resultados sanitarios, así como la necesidad de que los servicios sanitarios se basen en la evidencia actual.

Para medir la calidad de la asistencia sanitaria el IOM ha identificado las denominadas **seis dimensiones de calidad**, que se relacionan con la calidad de la asistencia y que son la **efectividad, eficiencia, equidad, oportunidad, seguridad del paciente** y **asistencia centrada en el paciente.** La calidad asistencial tiene que ser efectiva, lo que significa que los servicios de asistencia sanitaria deberían dar lugar a beneficios y resultados. También tienen que ser eficientes, lo que incorpora la idea de evitar el derroche y mejorar la rentabilidad del sistema. La calidad de la asistencia sanitaria debería mejorar la seguridad del paciente, lo que incorpora este concepto como uno de los elementos clave en las seis dimensiones de la calidad. La calidad de la asistencia sanitaria debe ser oportuna, lo que incluye la necesidad de un acceso apropiado a la asistencia. La calidad de la asistencia sanitaria debería ser equitativa, lo que subraya la relevancia de minimizar las variaciones debidas a la etnicidad, sexo, localización geográfica y nivel socioeconómico. Finalmente, la calidad de la asistencia sanitaria debería estar centrada en el paciente, lo que enfatiza la relevancia de identificar e incorporar las necesidades, preferencias y valores individuales de los pacientes en la toma de decisiones clínicas.

El marco de las seis dimensiones de calidad del IOM hace hincapié en que éstas deben cumplirse para ofrecer una asistencia sanitaria de alta calidad. Estos conceptos pueden considerarse como una propuesta de *valor* global, es decir, el valor creado para cada paciente. Desde el punto de vista del médico en ejercicio, estas seis dimensiones de calidad pueden clasificarse en calidad clínica y calidad operativa. Para proporcionar una asistencia de alta calidad a los niños deben satisfacerse ambos aspectos de la calidad (clínico y operativo). Desde el punto de vista histórico, los médicos han contemplado la calidad en un ámbito limitado a la calidad clínica, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos, y han considerado que la optimización de la eficiencia y el acceso eran el papel de los planes de asistencia sanitaria, los hospitales y las aseguradoras. Las organizaciones de asistencia sanitaria, que están sometidas a requisitos de acreditación periódicos, contemplan la provisión de la asistencia clínica como una responsabilidad de los médicos y han limitado en gran medida sus esfuerzos de mejora de calidad a aumentar la eficiencia. Esto se ha visto acrecentado porque muchos pediatras que ejercen en consultas lo hacen de un modo independiente y su interacción con los hospitales se limita sólo a la asistencia de niños hospitalizados.

Esta perspectiva tradicional está cambiando. El sistema sanitario es evolutivo y requiere que los médicos, los proveedores de asistencia sanitaria, las organizaciones sanitarias y los hospitales colaboren entre sí para medir, demostrar y mejorar la calidad asistencial global de los pacientes a los que atienden. A la vista de los numerosos cambios normativos y de acreditación, como los requisitos de **mantenimiento de la certificación (MDC)** del **Comité Americano de Pediatría** y el previsto Mantenimiento de la Licencia por los organismos de acreditación estatales de Estados Unidos, se requerirá que los médicos conozcan e implementen los principios de la MC en su práctica clínica y que informen de la calidad de la asistencia que proporcionan de un modo transparente.

La recientemente aprobada Ley de Protección al Paciente y Cuidado de Salud Asequible tiene como núcleo la medida de la calidad y la MC. La Ley de Cuidado de Salud Asequible está dirigida a mejorar el acceso a la asistencia, lo que representa una dimensión de la calidad. La medida de la calidad es fundamental para garantizar la transparencia y la libre elección entre los distintos planes sanitarios. Un concepto muy importante de la Ley de Cuidado de Salud Asequible, referido a la calidad, es la ampliación del ámbito tradicional de la calidad, para así poder alcanzar a la salud de la población.

Definiciones de términos relacionados con la calidad

La calidad incluye muchos conceptos, como medida de la calidad, informe de la calidad y comparación con referenciales, mejora de procesos, rendimiento y mejora de resultados utilizando iniciativas de calidad (tabla 2-1).

FUNDAMENTOS DE LA CALIDAD

La calidad tiene un alcance más amplio que la MC. Según ha aprobado la *Academia Americana de Pediatría,* el enfoque de la calidad consta de cuatro elementos (fig. 2-1). En primer lugar hay que definir los estándares de calidad (p. ej., desarrollar pautas basadas en la evidencia, prácticas recomendables o políticas que orienten al profesional en una situación clínica específica). Estas pautas de referencia irán cambiando a medida que surjan nuevas evidencias. Por ejemplo, en 2000-2001 la Academia Americana de Pediatría publicó unas pautas de asistencia para niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Posteriormente, en la actualización de estas pautas realizada en 2011, se destacó la importancia de las intervenciones conductuales por encima de las opciones farmacológicas. En segundo lugar, se debe mejorar la calidad para cerrar la brecha de la calidad. Esto se refiere a salvar las diferencias entre la asistencia recomendada y la asistencia que realmente recibe el paciente, lo que se puede conseguir mediante los principios de la ciencia de la mejora y de la implementación. La ciencia de la implementación se refiere a los métodos y herramientas utilizados para lograr un cambio. Entre estos métodos se incluye el aprendizaje colaborativo, que consiste en grupos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 2-1 Definiciones de términos relacionados con la calidad

Calidad: «… el grado en el que los servicios sanitarios para las personas y las poblaciones incrementan la probabilidad de lograr unos resultados sanitarios deseados y en el que concuerdan con el conocimiento profesional actual». *Institute of Medicine estadounidense*
Iniciativa de calidad: «… actividades sistemáticas guiadas por los datos diseñadas para aplicar las mejoras inmediatas en la provisión de la asistencia sanitaria en contextos especiales». *Hastings Center*
Medida de rendimiento: «… estándares que permiten que todos los proveedores de asistencia sanitaria y las organizaciones puedan determinar el grado de éxito que tienen a la hora de proporcionar la asistencia recomendada y de mejorar los resultados de los pacientes». *Institute of Medicine estadounidense*
Gestión del rendimiento: «… proceso sistemático por el que una organización implica a sus empleados en mejorar la efectividad de la organización y en lograr su misión y sus objetivos estratégicos. Al mejorar el rendimiento y la calidad los sistemas de salud públicos pueden salvar vidas, reducir costes y lograr mejores resultados si se gestiona el rendimiento». *Public Health Foundation*
Mejora del proceso: «… estrategia sistemática para eliminar los defectos de rendimiento del proceso o del sistema mediante la racionalización y la reducción del tiempo de ciclo, así como mediante la identificación y eliminación de las causas de una calidad inferior a las especificaciones, de la variabilidad del proceso y de actividades sin valor añadido». *BusinessDictionary.com*

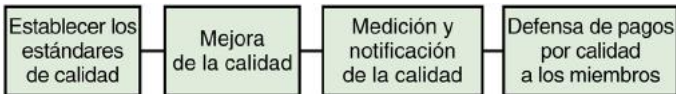

Figura 2-1 El modelo de calidad de la Academia Americana de Pediatría.

individuos que comparten sus experiencias, creando una comunidad de alumnos. Con el desarrollo de las nuevas tecnologías, entre ellas las redes sociales, cada vez son más populares los grupos colaborativos virtuales. Algunas de las técnicas que funcionan como herramientas para la MC son el modelo para la mejora, Lean, Seis Sigma y las ciencias de gestión. La ciencia de la implementación no es lo mismo que la ciencia de la mejora; esta última estudia los métodos para extender con éxito la mejora a nuevos contextos y para que se mantenga en estos contextos. En tercer lugar hay que medir la calidad. La calidad se puede medir en función de criterios de responsabilidad o de mejora. Se han desarrollado unas medidas de responsabilidad que han demostrado tal rigor que se utilizan a gran escala para medir la calidad asistencial a nivel estatal, así como en sistemas y planes sanitarios regionales. Se está trabajando para vincular este tipo de medidas con el sistema de *pago por rendimiento (PPR),* referido tanto a las remuneraciones que recibe el hospital como los médicos a título individual. Por otra parte, las medidas de mejora son parámetros capaces de demostrar la mejora derivada de una iniciativa de MC. Estas medidas deben tener una relevancia local y normalmente no han sido sometidas a unas pruebas de campo estrictas. En último lugar, el esfuerzo de medir la calidad debe estar vinculado a un cierto grado de apoyo. Este apoyo debe estar dirigido a garantizar que se investiga lo suficiente sobre las primeras etapas de la infancia desde el punto de vista de la prevención, lo que resultará en un ahorro considerable en la vida adulta en cuanto a asistencia sanitaria.

DESARROLLO DE PAUTAS PARA ESTABLECER LOS ESTÁNDARES DE CALIDAD

Es necesario desarrollar pautas fundadas en recomendaciones reconocidas, como el sistema Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation, utilizado para puntuar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de dicha evidencia, lo que es crucial para el desarrollo de las pautas clínicas. El proceso de desarrollo de estas pautas debe mantener un alto grado de transparencia. Esto es especialmente importante en el contexto de la pediatría, en el que hay pocos ensayos que usen métodos como la aleatorización controlada, que proporcionaría una elevada puntuación desde el punto de vista de la evidencia. Dado que las pautas y políticas relativas a la calidad deben interpretarse en unos contextos específicos, no deben interpretarse como estándares asistenciales.

MEJORA DE LA CALIDAD

Para lograr una MC es necesario adoptar un modelo en tres pasos: «datos → información → mejora». La calidad debe medirse. A continuación, los datos de calidad obtenidos de la medición deben convertirse en información significativa que se pueda comparar y notificar. Esta medida de la calidad también debe ser susceptible de mejoras en la práctica clínica. La MC es una ciencia en rápido crecimiento. En la actualidad se dispone de cuatro técnicas para la MC.

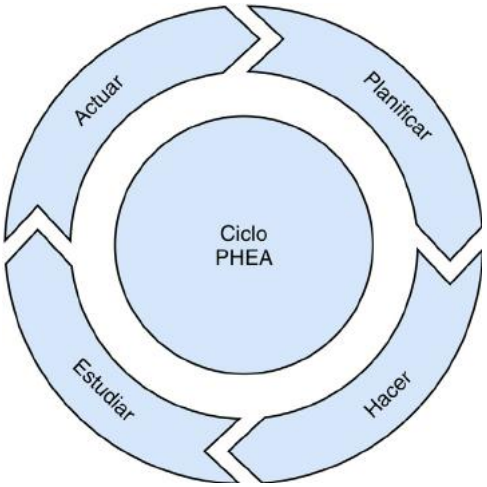

Figura 2-2 El ciclo planificar-hacer-estudiar-actuar. *(De Langley GJ: The improvement guide: a practical guide to enhancing organizational performance, San Francisco, 1996, Jossey-Bass. © 1996 por Gerald J. Langley, Kevin M. Nolan, Thomas W. Nolan, L. Norman y Lloyd P. Provost.)*

Modelo para la mejora

El *modelo para la mejora* se puede implementar usando un marco para una mejora de ciclo rápido denominado ciclo *planificar-hacer-estudiar-actuar (PHEA)* (fig. 2-2). El ciclo suele dirigirse a realizar pruebas a pequeña escala y a continuación analizar los resultados, tras lo que se implementa el siguiente ciclo de cambio (es decir, múltiples ciclos de PHEA elaborados sobre lo aprendido previamente de los PHEA). Se puede obtener información útil a partir de los ciclos PHEA que tienen éxito y de los que no, con el fin de ayudar a planificar la siguiente iteración del ciclo PHEA. Este ciclo requiere de forma específica que las mejoras estén determinadas por datos. Esto es esencial, porque muchos clínicos intentan realizar cambios para la mejora en su práctica, pero no hacen hincapié en la recogida de datos.

La **Vermont Oxford Network (VON)** ha empleado con éxito el modelo para la mejora con el fin de realizar mejoras en el contexto de las **unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN).** La VON es una red global de UCIN implicadas en varios estudios que ha tenido un impacto favorable en la asistencia de los recién nacidos. Un ejemplo del éxito de uno de sus programas de MC es un proyecto dirigido a reducir las tasas de enfermedad pulmonar crónica en lactantes con muy bajo peso al nacer. Los equipos clínicos que participan en este programa de mejora utilizaron unos informes especiales de la base de datos VON, revisaron la evidencia disponible con expertos capacitados en los contenidos y, a continuación, identificaron los objetivos de mejora. Los equipos recibieron formación sobre la MC mediante llamadas telefónicas

booksmedicos.org

y correo electrónico durante un período de 1 año. De este modo se logró un incremento de un 37% en la administración precoz de surfactante en los niños prematuros, lo que supone un alto grado de MC.

Otro ejemplo de una colaboración con éxito para la MC utilizando el modelo para la mejora corresponde a la reducción de las **infecciones asociadas a catéter (IAC)** en el contexto de la **unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).** A semejanza de la experiencia del VON, este programa constaba de un grupo de UCIP que colaboraron para actuar sobre un problema grave, aunque evitable, de las UCIP: las *IAC.* Varios expertos en el tema a nivel nacional y especialistas en calidad en la UCIP de cada centro monitorizaron y proporcionaron datos de rendimiento a nivel local casi en tiempo real para asegurar una formación y mejora continuadas. El compromiso de todo el equipo de la UCIP (médicos, residentes, enfermeras, fisioterapeutas respiratorios y otros) creó una cultura de calidad y responsabilidad. Se hizo un fuerte hincapié en la formación del equipo en todos los centros participantes. Esta colaboración nacional, patrocinada por la Asociación de Hospitales Pediátricos y el Comité Americano de Pediatría, ha dado lugar a una reducción significativa medible de las tasas de IAC en las UCIP de Estados Unidos y ahora está en la iteración sucesiva del ciclo PHEA.

Seis Sigma

La metodología Seis Sigma se relaciona con la reducción de la *variabilidad indeseable en los procesos* (fig. 2-3). Todos los procesos tienen un cierto nivel de variabilidad inherente incorporada. Hay dos tipos de variabilidad en un proceso. La *variabilidad aleatoria* es aquella que es inherente en el proceso, debido simplemente a que este proceso lo realizan seres humanos. Un médico que cumplimenta una anamnesis y exploración física de un paciente más de una vez puede realizar un proceso ligeramente diferente en cada ocasión, incluso aunque se trate del mismo paciente y del mismo médico. La variabilidad aleatoria en un proceso es aceptable. En cambio, la *variabilidad por una causa especial* es una variabilidad de tipo no aleatorio que afecta de forma adversa al proceso; cuando se monitorizan las tasas de infección en una unidad de neonatología, un incremento repentino de las tasas de infección puede ser secundario a unas técnicas defectuosas de lavado de manos por parte de un nuevo profesional sanitario que se haya incorporado al sistema. Esto representaría una variabilidad de causa especial (es decir, una vez que esta práctica mejore es probable que las tasas de infección vuelvan al nivel basal). El modelo Seis Sigma intenta proporcionar una estrategia estructurada para abordar las variabilidades no deseadas en los procesos de asistencia sanitaria (fig. 2-4). Las estrategias de Seis Sigma se han utilizado con éxito en la asistencia sanitaria para mejorar los procesos en contextos tanto clínicos como no clínicos.

Lean

La metodología Lean, que proviene del Sistema de Producción de Toyota, se dirige a reducir el malgasto en un sistema. La figura 2-5*A* ilustra los pasos en el proceso de un paciente que acude al servicio de urgencias. Después del registro inicial el paciente es visto por una enfermera y luego por el médico. En un servicio de urgencias con una alta carga asistencial puede que un paciente tenga que esperar horas antes de completar el registro y de que pase a un box de exploración. Este tiempo de espera es un derroche, desde el punto de vista del paciente y de su familia. Si se incorpora el proceso de registro después de que el paciente pase al box de exploración del médico, se puede ahorrar tiempo y minimizar el malgasto (fig. 2-5*B*). Los métodos Lean se han usado con éxito en varios contextos de pacientes ambulatorios e ingresados, con el resultado de una mejora de la eficiencia. Los principios Lean también se han adoptado como estrategia central en los hospitales pediátricos con el objetivo de mejorar la eficiencia y reducir el malgasto.

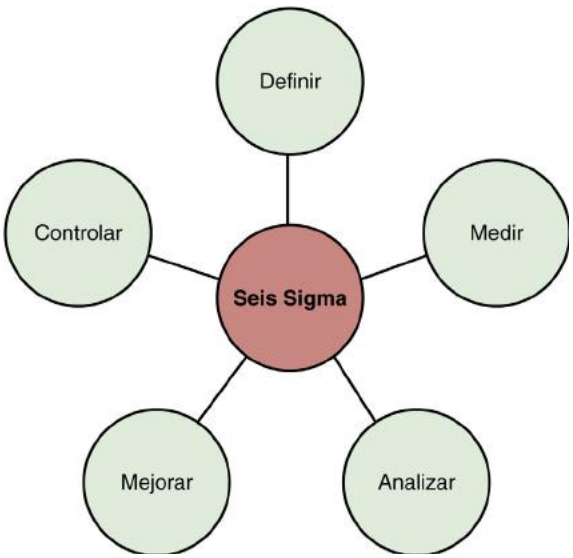

Figura 2-4 Método Seis Sigma DMAMC: definir, medir, analizar, mejorar, controlar.

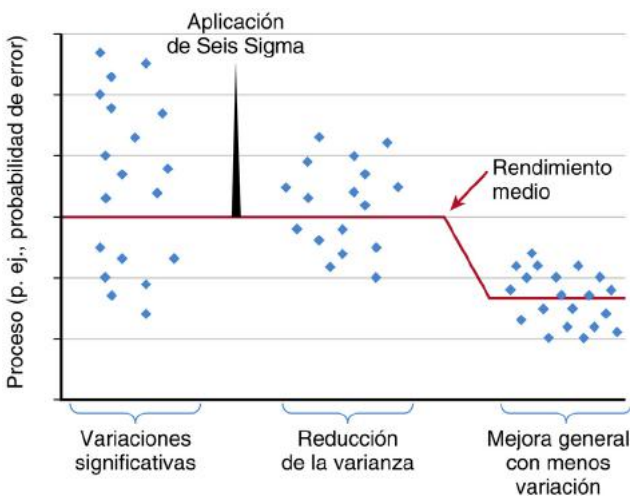

Figura 2-3 Mejora de la calidad mediante la reducción de la variabilidad y desplazando la media.

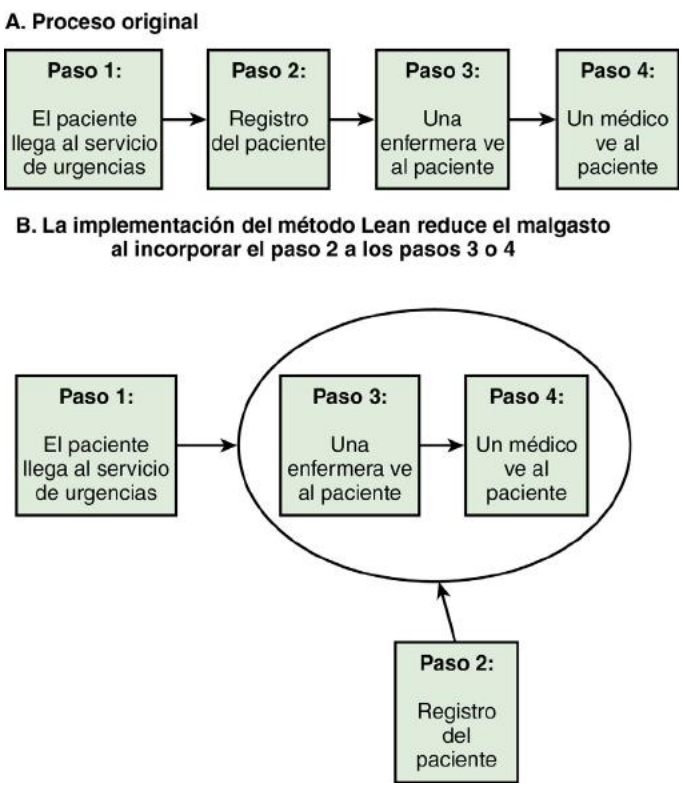

Figura 2-5 **A** y **B,** método Lean: reducción del malgasto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Ciencias de gestión

Las **ciencias de gestión,** denominadas también *gestión de operaciones,* derivan de la investigación de operaciones y consisten en el uso de principios matemáticos para maximizar la eficiencia en los sistemas. Las ciencias de gestión se han usado con éxito en muchos contextos no sanitarios, como líneas aéreas y el ejército. Los principios de las ciencias de gestión han tenido éxito en muchos contextos sanitarios europeos para optimizar la eficiencia en contextos de consultas ambulatorias de atención primaria, hospitales de agudos, contextos quirúrgicos incluidos quirófanos y también para la planificación eficaz del transporte y las políticas de expansión hospitalaria. Los principios de las ciencias de gestión se están analizando para su uso en el sistema sanitario estadounidense. Una de las técnicas de las ciencias de gestión, la *simulación de eventos discretos,* se utilizó en el Children's Hospital de Wisconsin para planificar de un modo eficaz la expansión de los servicios de cuidados intensivos pediátricos con el fin de mejorar la calidad y la seguridad. El modelo de simulación de eventos discretos ilustrado en la figura 2-6 muestra los diferentes pasos del proceso en una UCIP. Los pacientes estratificados en tres niveles de gravedad (bajo, medio, alto) ingresan en la UCIP, donde son vistos inicialmente por una enfermera y un médico. A continuación permanecen en la UCIP, donde reciben una asistencia continua por médicos y enfermeras, tras lo que son dados de alta de la UCIP. El modelo simulación de eventos discretos es un modelo informático desarrollado utilizando estimaciones reales de números de pacientes, de médicos y enfermeras de una UCIP y resultados de los pacientes. Los modelos de simulación de eventos discretos se crean utilizando datos históricos reales, lo que permite poner a prueba escenarios de tipo «qué pasaría si», como el impacto sobre el flujo y volumen de pacientes si se incrementa el número de camas y/o se cambia la dotación de enfermeras y médicos.

Otra técnica de ciencias de gestión desarrollada en Europa consiste en el concepto de *mapeo cognitivo*. El mapeo cognitivo tiene como finalidad medir los aspectos «blandos» de las ciencias de gestión, como se ilustra en la figura 2-7. El mapeo cognitivo subraya la relevancia de las percepciones y constructos de los proveedores de asistencia sanitaria y el modo en el que dichos constructos están relacionados de forma jerárquica. Los objetivos y aspiraciones de los proveedores individuales de asistencia sanitaria se identifican mediante entrevistas estructuradas y se representan como asuntos y problemas estratégicos y opciones. Mediante el uso de un programa informático especializado se pueden identificar relaciones complejas para comprender mejor las vinculaciones entre distintos constructos de un sistema. Un modelo de simulación de eventos discretos considera el volumen de pacientes basado en las cifras de camas, médicos y enfermeras, y tiene en cuenta las diferencias en la mezcla de pacientes, aunque no tiene en cuenta otros muchos factores, como las características de cada unidad individual relacionadas con la cultura. Se pueden realizar entrevistas a los proveedores de asistencia sanitaria para desarrollar mapas cognitivos que ayudan a realizar una toma de decisiones mejor informada.

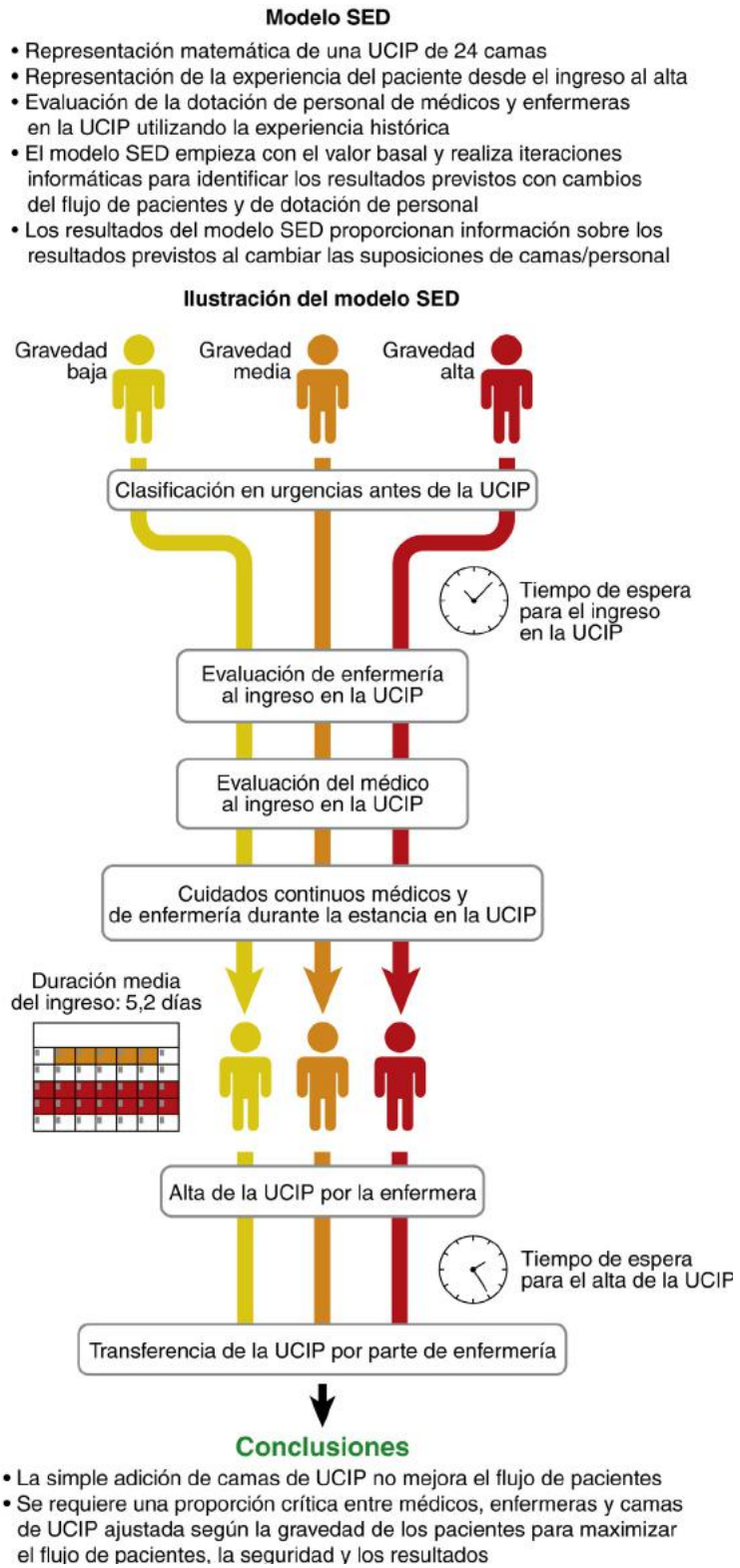

Figura 2-6 Ciencias de gestión: simulación de eventos discretos. UCIP, unidad de cuidados intensivos pediátricos.

MEDIDA DE LA CALIDAD

Unos indicadores de calidad sólidos deberían tener relevancia clínica y estadística. La relevancia clínica garantiza que los indicadores sean significativos en la asistencia de los pacientes desde el punto de vista de dichos pacientes y de los clínicos. La relevancia estadística asegura que los indicadores tengan propiedades de medición para permitir un nivel aceptable de exactitud y precisión. Estos conceptos se reflejan en unas recomendaciones nacionales, según las cuales las medidas de calidad deben cumplir los criterios de ser válidas, fiables, factibles y utilizables (tabla 2-2). La validez de las medidas de calidad se relaciona con que la medida está estimando el verdadero concepto de interés. La fiabilidad hace referencia al concepto de que la medida sea reproducible y ofrezca el mismo resultado si vuelve a evaluarse. Es esencial que las medidas de calidad sean factibles en la práctica. Además, deben ser utilizables, lo que significa que deberían ser significativas desde el punto de vista clínico. La **Agency for Healthcare Research and Quality** y el **National Quality Forum** han elaborado unos criterios específicos que deben tenerse en cuenta a la hora de elaborar medidas de calidad.

Los indicadores de calidad pueden estar dirigidos a medir el rendimiento en tres componentes de la provisión de asistencia sanitaria: estructura, proceso y resultado (fig. 2-8). La estructura se relaciona con las características organizativas de la provisión de asistencia sanitaria. Algunas de las características organizativas son el número de médicos y enfermeras en un contexto de asistencia aguda y la disponibilidad y uso de sistemas como las historias clínicas electrónicas. Las medidas relacionadas con procesos estiman el modo en el que se ofrecen los servicios. Ejemplos de ellas son el porcentaje de familias de niños con asma que reciben un plan de acción contra esta enfermedad como parte de su consulta médica, o el porcentaje de niños hospitalizados que tienen documentación sobre la evaluación del

booksmedicos.org

dolor como parte de su asistencia. Las medidas de resultado se relacionan con el estado sanitario final del niño. Ejemplos de estas medidas son la supervivencia ajustada en función del riesgo en un contexto de unidad de cuidados intensivos, la supervivencia ajustada por el peso al nacer en el contexto de una UCIN y el estado funcional de los niños con enfermedades crónicas como la fibrosis quística.

Es importante diferenciar entre las medidas de responsabilidad y las medidas de mejora. Como se ilustra en la figura 2-9, las medidas, sobre todo las de responsabilidad que puedan vincularse a atribuciones y remuneraciones, deben fundamentarse sobre un proceso riguroso. Esto puede consumir una cantidad considerable de recursos y de tiempo. Por el contrario, las medidas de mejora tienen un objetivo diferente: controlar las mejoras graduales asociadas a las iniciativas específicas de MC. Puede que éstas no estén sometidas a un control riguroso, pero su capacidad de aplicación más allá del contexto específico de la MC es limitada.

Los datos de calidad pueden ser cuantitativos y cualitativos. Los datos cuantitativos son, entre otros, datos numéricos, que pueden ser continuos (puntuaciones de satisfacción del paciente representadas como un porcentaje, de modo que los valores más elevados representan una mayor satisfacción) o categóricos (puntuaciones de satisfacción del paciente obtenidas mediante una encuesta en la que se usa una escala Likert, que indica una asistencia satisfactoria, insatisfactoria, buena o superior). Los datos también pueden ser de naturaleza cualitativa, que incluye datos no numéricos. Algunos ejemplos de datos cualitativos son los resultados de encuestas con preguntas abiertas relacionadas con la satisfacción de la asistencia en una consulta u hospital. Es esencial prestar atención a la fuente y la calidad de los datos que se obtienen para garantizar su calidad.

Los datos que miden la calidad asistencial pueden obtenerse de diversas fuentes, como revisiones de las historias clínicas, encuestas de pacientes, fuentes de datos administrativos existentes (datos de facturas de hospitales), bases de datos de enfermedades y especialidades, así como registros de pacientes, que siguen a pacientes individuales a lo largo del tiempo.

Es esencial distinguir entre *bases de datos* y *registros de datos*. Las bases de datos son recopilaciones de datos, que pueden ser tan simples como una hoja de cálculo de Microsoft Excel o bases de datos relacionales que utilizan plataformas sofisticadas de tecnología de la información. Las bases de datos pueden proporcionar una fuente abundante de datos agregados tanto para la medida de la calidad como para la investigación. Los registros de datos permiten el seguimiento de pacientes individuales a lo largo del tiempo; esta característica dinámica y longitudinal es relevante para la gestión sanitaria de la población y la MC.

La calidad de los datos puede volverse un obstáculo significativo cuando se usan datos de fuentes secundarias, lo que puede tener un

Tabla 2-2 Propiedades de las medidas de calidad sólidas

ATRIBUTO	RELEVANCIA
Validez	El indicador capta con precisión el concepto que se está midiendo
Fiabilidad	La medida es reproducible
Factibilidad	Los datos pueden recopilarse utilizando historias clínicas en papel o electrónicas
Usabilidad	La medida es útil en la práctica clínica

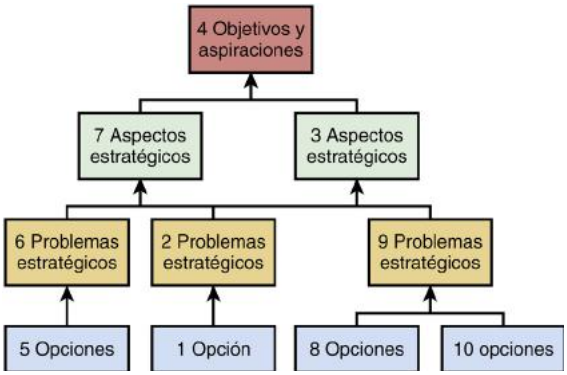

Figura 2-7 Ciencias de gestión: mapeo cognitivo.

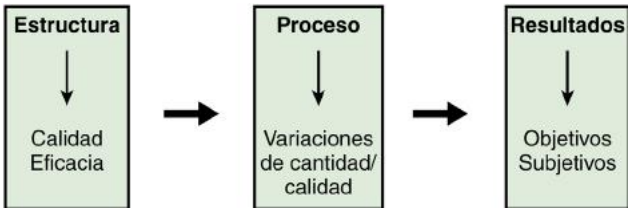

Figura 2-8 Modelo de Donabedian.

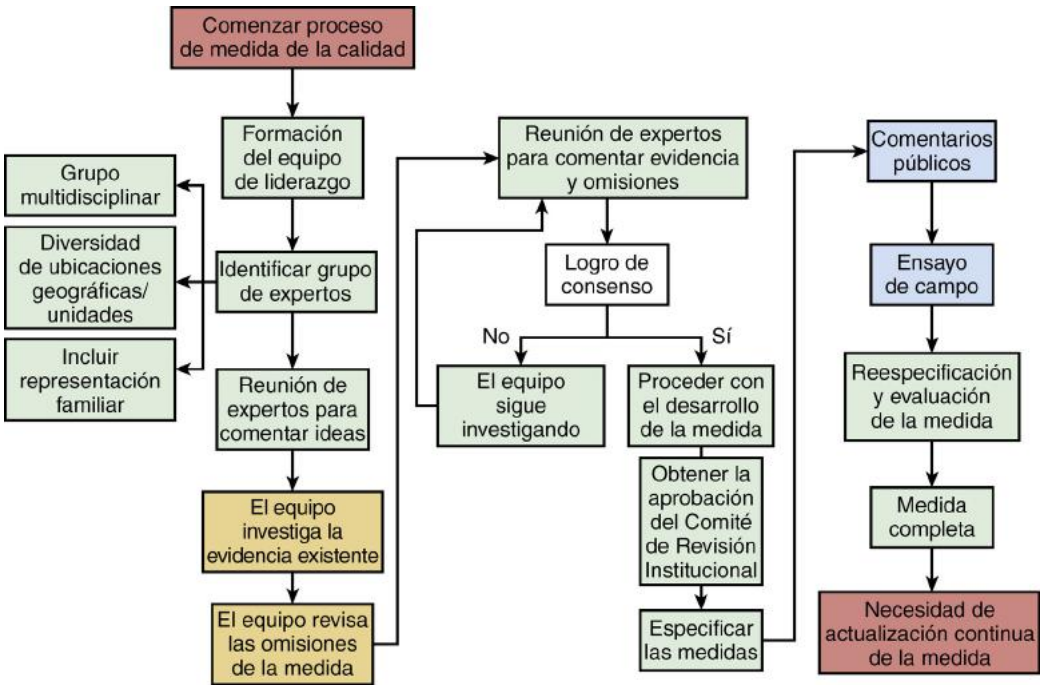

Figura 2-9 Desarrollo de una medida de la calidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

impacto negativo en la evaluación de la calidad global. Una vez que se han recopilado los datos sobre el indicador de calidad, la medida de ésta puede llevarse a cabo a tres niveles: 1) medida del estado de calidad en un punto en el tiempo (p. ej., porcentaje de niños vistos en una consulta de atención primaria que han recibido las inmunizaciones recomendadas de los 2 años), 2) seguimiento del rendimiento a lo largo del tiempo (p. ej., cambio en las tasas de inmunización en la consulta de atención primaria para los niños de 2 años y 3) comparación del rendimiento entre distintos contextos clínicos después de tener en cuenta los factores de confusión epidemiológicos (p. ej., tasas de inmunización para niños menores de 2 años en una consulta de atención primaria estratificadas por raza y nivel socioeconómico en comparación con las tasas de otras prácticas a nivel comunitario y las tasas a nivel nacional).

Se están desarrollando medidas de calidad pediátricas a nivel nacional. En la tabla 2-3 se enumera una lista de algunos de los indicadores nacionales de calidad pediátricos relevantes que están refrendados en la actualidad.

ANÁLISIS DE LOS DATOS DE CALIDAD

Se han utilizado tres métodos para analizar y comunicar los datos. El sistema clásico, extraído de la investigación, se ha aplicado para comparar estadísticamente las tendencias en los datos de calidad a lo largo del tiempo, así como las diferencias entre antes y después de aplicar una intervención. El valor de *P* se considera significativo si es menor o igual a 0,05, lo que sugiere que la probabilidad de observar una diferencia tan extrema como la hallada es menor o igual al 5% (error de tipo I). Otro sistema, procedente de la ciencia de la mejora, utiliza técnicas como gráficos de ejecución y gráficos de control para identificar variaciones de causa especial. La variación de causa especial trata de captar aquellas observaciones que es poco probable que se deban a una variación aleatoria. Por último, los datos de calidad también se pueden comunicar a nivel de cada paciente individual. Esta modalidad ha ganado adeptos en el ámbito de la seguridad del paciente, en el que la identificación de sucesos en pacientes individuales en forma de análisis descriptivo («historias») tiene más capacidad de motivar una cultura del cambio que la descripción estadística de datos agregados en forma de tasas de efectos adversos referidos a la seguridad del paciente.

COMPARACIÓN Y COMUNICACIÓN DE LA CALIDAD

En Estados Unidos cada vez se hace un mayor hincapié en comunicar la calidad. Muchos estados tienen políticas normativas para la comunicación de los datos de calidad. Esta comunicación puede estar vinculada al reembolso de los servicios utilizando la política de PPR. El PPR implica que el reembolso por parte de las aseguradoras a los hospitales y médicos estará basado en parte en la medición de la calidad. El PPR puede constar tanto de incentivos como de desincentivos. Los incentivos se relacionan con pagos adicionales por cumplir ciertos umbrales de calidad. Los desincentivos tienen que ver con eliminar ciertos pagos si no se cumplen estos umbrales de calidad. Una extensión del concepto de PPR se relaciona con la implementación de la política de **no reembolso por trastornos adquiridos en el hospital,** antes denominados «eventos centinela» por parte de los **Centers for Medicare and Medicaid.** Los Centers for Medicare and Medicaid han identificado una lista de trastornos adquiridos en el hospital, que son eventos de calidad específicos cuya aparición dará lugar a que no se realice el pago por la asistencia proporcionada a los pacientes (p. ej., cirugía del lado equivocado, IAC y úlceras por decúbito adquiridas en el hospital).

La notificación de la calidad también se utiliza de forma voluntaria como una estrategia de crecimiento empresarial. Los hospitales pediátricos punteros de Estados Unidos compiten de forma activa para lograr unas puntuaciones elevadas en las evaluaciones nacionales de calidad

Tabla 2-3 Ejemplos de medidas de calidad en pediatría en Estados Unidos

INDICADORES DE CALIDAD PEDIÁTRICOS DEL NQF	MEDIDAS DE PACIENTES INGRESADOS EN UCIP REFRENDADAS POR EL NQF	MEDIDAS DE HOSPITALIZACIÓN PEDIÁTRICA REFRENDADAS POR EL NQF	MEDIDAS DE ATENCIÓN AMBULATORIA PEDIÁTRICA REFRENDADAS POR EL NQF
Tasa de infecciones sanguíneas neonatales	Mortalidad estandarizada en UCIP	Fármacos de rescate en el asma hospitalaria (CAC-1)	Análisis adecuados en niños con faringitis
Reacción transfusional	Duración del ingreso en UCIP ajustado por gravedad	Corticoides sistémicos en el asma hospitalaria (CAC-2)	CAHPS médico/encuestas en grupo (encuestas de atención primaria en adultos, atención pediátrica y atención especializada)
	Tasa de reingreso no planificado en UCIP	Tiempo transcurrido desde que se decide ingresar hasta que sale de urgencias	Trastorno depresivo mayor en niños y adolescentes: evaluación diagnóstica
		Seguimiento tras un ingreso por enfermedad mental	Trastorno depresivo mayor en niños y adolescentes: valorar el riesgo de suicidio
		Medida de resultados tras infección urinaria asociada a catéter por la NHSN	Seguimiento tras un ingreso por enfermedad mental
		Medida de resultados tras infección sanguínea asociada a catéter central por la NHSN	Inicio y participación en el tratamiento para la dependencia del alcohol y otras drogas
		Número de residentes o pacientes en los que se ha valorado y administrado la vacuna antineumocócica (corta estancia)	Tiempo transcurrido desde la entrada a urgencias hasta el alta de urgencias
		Prevalencia de medidas de sujeción (chaleco y extremidades)	Lista de síntomas pediátricos (PSC)
		Cuestionario validado orientado a la familia sobre las experiencias de los pacientes y sus padres durante el ingreso pediátrico	
Tasa de admisión por gastroenteritis		Inicio y participación en el tratamiento para la dependencia del alcohol y otras drogas	
		Horas de enfermería por paciente/día	
		Prevención y cribado: detección selectiva de la depresión clínica y plan de seguimiento	
		Combinación de competencias (RN, LVN/LPN, personal asistencial no titulado)	

CAC, Children's Asthma Care; CAHPS, Encuesta a Consumidores sobre Evaluación de Planes de Salud; LVN/LPN, *licensed vocational/practical nurse;* NHSN, Red Nacional de Seguridad Sanitaria; NQF, Foro Nacional de Calidad; RN, *registered nurse;* UCIP, unidad de cuidados intensivos pediátricos.

booksmedicos.org

que aparecen en publicaciones como la revista *Parents* (antigua *Child*) y *US News & World Report*. Muchos hospitales pediátricos también han desarrollado sus propias páginas de Internet para comunicar de forma voluntaria su información de calidad con el fin de lograr una mayor transparencia. Aunque esta mayor transparencia puede proporcionar una ventaja competitiva a los centros, el objetivo subyacente consiste en mejorar la calidad asistencial que se ofrece y en proporcionar a las familias la posibilidad de tomar decisiones informadas a la hora de seleccionar los hospitales y los médicos para sus hijos.

Las medidas de calidad también se pueden utilizar con el fin de certificar a los médicos individuales como parte del proceso de MDC. En el pasado la certificación de la especialidad y subespecialidad en medicina, incluida la pediatría, se basaba en gran parte en demostrar unos conocimientos básicos al aprobar un examen. En la práctica actual no es necesario demostrar una evidencia de competencia, aparte de completar con éxito un programa de formación. Sigue habiendo diferencias significativas en cuanto a los patrones de práctica entre los médicos que cuentan con certificación, lo que subraya el concepto de que el conocimiento médico es esencial pero no suficiente para proporcionar una asistencia de alta calidad. Por consiguiente, el **Comité Americano de Especialidades Médicas,** incluido su comité miembro, el Comité Americano de Pediatría, aplicó el proceso de MDC en 2010. En el proceso de MDC existe un requisito específico (Parte IV) para demostrar la evaluación de la calidad asistencial y la implementación de estrategias de mejora por el médico como parte de la renovación de la certificación en pediatría y sus subespecialidades. El aprendizaje de por vida y la traducción de este aprendizaje en práctica son la base del proceso de MDC y de una competencia esencial para los médicos: el profesionalismo. También se ha discutido sobre la adopción de un requisito similar para el Mantenimiento de la Licencia por parte de los médicos, lo que correría a cargo de los comités reguladores médicos estatales.

El **Consejo de Acreditación en Educación Médica para Graduados** requiere que los programas de residencia incorporen un currículo de MC con el fin de que la práctica basada en sistemas y la mejora de calidad formen parte de las competencias globales de los programas de formación médica graduada acreditados. La **mejora del rendimiento** es un tipo de **formación médica continuada** para los médicos. Estas iniciativas requieren que los médicos midan la calidad asistencial que proporcionan a sus pacientes, que comparen su rendimiento con sus compañeros o con referentes conocidos y que trabajen con el fin de mejorar su asistencia potenciando los métodos de MC. Esto crea un bucle de retroalimentación para la formación continuada y la mejora de la práctica.

Antes de comparar los datos de las medidas de calidad en el seno de un contexto clínico y entre distintos contextos similares se debe realizar un ajuste de riesgo hasta donde sea posible. El **ajuste del riesgo** es el concepto estadístico que utiliza las medidas de la gravedad subyacente del riesgo, de modo que los resultados puedan compararse de forma significativa. La relevancia del ajuste del riesgo se puso de manifiesto en el contexto de la UCIP hace muchos años. La mortalidad no ajustada de los grandes centros de asistencia terciaria era significativamente mayor que la de hospitales más pequeños. Al realizar un ajuste del riesgo por gravedad de la enfermedad se demostró con posterioridad que los riesgos en las grandes UCIP de hospitales terciarios eran mayores porque los pacientes tenían enfermedades más graves. Estos pacientes estaban más enfermos que los de otros centros, lo que explicaría la mayor mortalidad. Aunque este concepto es intuitivo en la actualidad para la mayoría de los clínicos, el uso de modelos de gravedad de la enfermedad en este estudio permitió desarrollar una estimación matemática de la gravedad de los pacientes utilizando datos fisiológicos y de laboratorio, lo que hizo posible el ajuste estadístico de los resultados; esto permite establecer comparaciones significativas de los resultados de las unidades de cuidados críticos tanto grandes como pequeñas. Los modelos de gravedad de la enfermedad y los conceptos de ajuste estadístico del riesgo se han desarrollado sobre todo en los cuidados críticos pediátricos, pero estos conceptos son relevantes para todas las comparaciones de resultados en los contextos hospitalarios donde los pacientes más graves puedan trasladarse a centros más grandes para su asistencia y, por tanto, donde será previsible que sus resultados sean peores en comparación con los contextos que atienden a pacientes menos graves.

El ajuste del riesgo puede realizarse a tres niveles. En primer lugar, los pacientes más enfermos pueden excluirse del análisis, lo que permite realizar comparaciones en grupos homogéneos. Aunque esta estrategia es relativamente fácil de utilizar, está limitada porque se excluye del análisis a grupos de pacientes. En segundo lugar, la estratificación del riesgo puede realizarse utilizando medidas de agudeza de los pacientes. Un ejemplo de ello es el uso del sistema de **grupos relacionados de diagnóstico refinados,** en el que los pacientes pueden agruparse o estratificarse según distintos criterios de gravedad basados en la ponderación de la agudeza. Esta estrategia puede proporcionar unos estratos relativamente homogéneos en los que se pueden realizar las comparaciones, pero no permite predecir los resultados globales en cada grupo de riesgo de pacientes. En tercer lugar, el ajuste del riesgo en función de la gravedad de la enfermedad se relaciona con la utilización de datos clínicos para predecir el resultado en grupos de pacientes. Un ejemplo de proceso de ajuste del riesgo en función de la gravedad es el sistema de puntuación del **riesgo pediátrico de mortalidad (PRISM**) en el contexto de la UCIP. La escala PRISM, y sus iteraciones posteriores, combinan una serie de parámetros fisiológicos y de laboratorio que están ponderados según una escala estadística logística para predecir el riesgo de mortalidad en una estancia en la UCIP. Al comparar los resultados observados y esperados (es decir, mortalidad o supervivencia) se puede establecer una estimación cuantitativa del rendimiento de dicha UCIP, que a continuación puede emplearse para comparar sus resultados con los de otras UCIP (mortalidad estandarizada).

Los sistemas de ajuste de riesgo se han incorporado de un modo eficaz a bases de datos especializadas. Un ejemplo de ello es el **sistema virtual de unidades de cuidados intensivos pediátricos (VPS),** que constituye el sistema de base de datos de cuidados intensivos pediátricos en Estados Unidos. El VPS, que engloba a más de 100 UCIP y UCIP cardíacas de Estados Unidos, así como UCIP internacionales, tiene en la actualidad más de 300.000 pacientes en su base de datos. La base de datos del VPS hace hincapié en la calidad de los datos, tanto de validez como de fiabilidad, para asegurar que los datos resultantes sean precisos. La validez de los datos se ha establecido utilizando definiciones estándar de los mismos con una entrada clínica significativa. La fiabilidad de los datos se establece utilizando la fiabilidad interevaluador para asegurar que la recogida manual de datos que implica a varias personas encargadas de dicha recogida en las instituciones pediátricas sea homogénea. El sistema de puntuación PRISM está incluido en el programa informático del VPS para permitir una estimación rápida de la gravedad de la enfermedad de los pacientes individuales. Esto, a su vez, permite realizar un ajuste del riesgo de los diversos resultados que se comparan en el seno de los centros a lo largo del tiempo y entre los distintos centros con el fin de mejorar la calidad.

CALIDAD Y SEGURIDAD DEL PACIENTE

La seguridad es una dimensión relevante de la calidad y los errores en la asistencia sanitaria son una causa destacada de fallecimiento y lesiones; alrededor del 3-4% de los pacientes adultos hospitalizados sufren perjuicios por la asistencia que se supone que debería ayudarles, y el 7% están expuestos a un error farmacológico grave que les perjudica o les podría perjudicar. Múltiples factores contribuyen a los errores: un sistema sanitario cada vez más complejo con una responsabilidad difusa; una cultura de atribuir los errores a los individuos, que pasa por alto los sistemas problemáticos; una falta de lealtad entre los médicos y los hospitales, que quita el mérito a las prácticas centradas en el paciente, y las políticas de reembolso, que suelen desalentar las medidas de seguridad.

Errores médicos en la asistencia sanitaria infantil

Se dispone de pocos datos sobre los errores de medicación en el contexto pediátrico y la *posibilidad* de errores médicos en niños ingresados es sustancial, lo que puede deberse en parte a que los niños tienen unas características clínicas especiales que les hacen propensos a los errores. Estos factores de riesgo o aspectos de seguridad específicos, que constituyen las «cuatro D», son los **cambios del desarrollo, la dependencia de los adultos, la diferente epidemiología de la enfermedad y las características demográficas.** Los *cambios del desarrollo* podrían referirse a la susceptibilidad especial de los recién nacidos a las infecciones o la necesidad de administrar una posología basada en el peso con el crecimiento. La *dependenci*a de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

niños respecto *de los adultos* también les pone en una situación de mayor riesgo de sufrir errores médicos, porque los niños no suelen manejar sus propios tratamientos o describir su propia historia clínica, ni contar con la introspección para cuestionarse su propia asistencia. La *diferente epidemiología de la enfermedad* se refiere a las enfermedades y necesidades médicas específicas que predisponen a los niños a sufrir fenómenos específicos de seguridad en comparación con los adultos (p. ej., traumatismos del parto y detección selectiva de anomalías metabólicas). Los niños tienen distintas *características demográficas* y presentan una mayor probabilidad de vivir en la pobreza que cualquier otro segmento de la población.

Los **acontecimientos adversos por medicamentos (AAM)** pueden producirse en los pacientes pediátricos con una tasa similar a la registrada en los pacientes adultos; la tasa potencial de AAM puede ser tres veces más elevada en niños. Un AAM *potencial* es el que se intercepta antes de que provoque daños. La mayoría de AAM potenciales se produce en la fase de recetar el fármaco e implican una posología incorrecta, el uso de fármacos antibióticos y las medicaciones intravenosas. En el contexto ambulatorio el 13% de las prescripciones pediátricas tenía errores potenciales de la medicación. Estos errores eran más frecuentes en los lactantes y los niños pequeños, los niños que recibían múltiples prescripciones al mismo tiempo, y en el caso de las prescripciones de analgésicos/opiáceos. Los programas informáticos no siempre abordan los aspectos específicos de los niños, como los cálculos de la posología pediátrica y los rangos normales en función de la edad. Se estima que los errores cometidos en pacientes ingresados sin relación con la medicación suponen más de 1.000 millones de dólares en costes de reconciliación cada año y se asocian a un incremento sustancial y significativo de la duración del ingreso, los gastos y la mortalidad intrahospitalaria.

Aspectos clave en la seguridad de los pacientes

Para conseguir que la asistencia sea más segura es necesario identificar y controlar los elementos que podrían perjudicar a los pacientes. En las siguientes secciones se resumen varios conceptos clave respecto a la seguridad de los pacientes. También pueden consultarse en las revisiones curriculares en www.patientsafety.gov, www.npsf.org y www.va.gov.

Estrategia de sistemas

La mayoría de los errores de la asistencia sanitaria se debe a errores intrínsecos a los procesos por los que se aplica la asistencia sanitaria más que a errores individuales. Esta estrategia de sistemas obliga a las organizaciones a responder a los acontecimientos adversos, no culpabilizando a las personas, sino procurando mejorar las condiciones en las que trabajan dichas personas. Los errores se consideran síntomas de problemas en un proceso que ofrece una oportunidad de mejorar y la posibilidad de aplicar soluciones.

Desarrollo de una cultura de seguridad

El mayor reto a la hora de hacer que el sistema sanitario sea más seguro es cambiar la cultura de un modelo que trata los errores como fallos personales a otro que los considere como oportunidades para mejorar el sistema. Las organizaciones necesitan fomentar una cultura de aprendizaje en la que cada persona se sienta responsable de garantizar un programa seguro y de calidad, la comunicación sea abierta y se valore el trabajo en equipo. La notificación de los errores debería valorarse, las notificaciones de los acontecimientos adversos han de manejarse de un modo confidencial, las personas que notifiquen los errores deben mantenerse en el anonimato y quienes comuniquen dichos errores deberían protegerse de ser descubiertos. Además, el desarrollo de una cultura de aprendizaje implica la revelación compasiva y apropiada de los fallos del sistema y de los errores médicos a los pacientes y las familias. También se ha demostrado la posible utilidad del uso de múltiples métodos para identificar los acontecimientos adversos.

Comunicación. Una comunicación adecuada entre el equipo sanitario es esencial para la seguridad del paciente. La asistencia sanitaria implica la transferencia segura de responsabilidad para la asistencia del paciente y la transferencia de la información de éste. Una comunicación mala o inadecuada crea la oportunidad de una transferencia incorrecta o incompleta de información vital durante la transferencia de la responsabilidad de la asistencia del paciente de un proveedor a otro, por lo que el paciente se pone en una situación de riesgo de un error médico grave. La posibilidad de sufrir un perjuicio aumenta cuando el equipo asistencial y el paciente no comparten un idioma común. Los errores en la traducción médica son frecuentes y los más habituales son las omisiones. Los intérpretes de enlace tienen mucha más probabilidad de cometer errores con consecuencias clínicas perjudiciales que los intérpretes hospitalarios.

Trabajo en equipo y gradientes de autoridad. Garantizar una estrategia de sistemas para la seguridad de la asistencia sanitaria implica un cambio de paradigma. La asistencia sanitaria ha tendido a ser un esfuerzo jerarquizado, con los médicos en los papeles de liderazgo que permitían una cantidad significativa de autonomía. Este gradiente de autoridad puede predisponer a fallos de comunicación: los miembros más jóvenes del equipo pueden dudar a la hora de decir lo que piensan, mientras que los miembros mayores pueden ser reacios a la retroalimentación. Un estudiante de medicina o un auxiliar de enfermería pueden dudar a la hora de informar al médico de un posible error. Por el contrario, en una cultura de seguridad los miembros del equipo con distintas posiciones de autoridad deben interactuar para facilitar una asistencia óptima al paciente; todos están autorizados a advertir de una preocupación sobre la seguridad. La composición de los equipos puede variar de un día a otro, debido a la programación de los turnos. Los líderes de más edad del equipo deben ser capaces de generar confianza con rapidez entre los miembros del equipo, aceptar que el error humano es inevitable y estimular conductas que eviten o mitiguen los daños que puedan provenir de los errores. La asistencia sanitaria puede aprender lecciones esenciales de seguridad de la industria. Las experiencias de industrias que han estandarizado y logrado un nivel elevado de seguridad y fiabilidad (p. ej., las compañías aéreas y las industrias nucleares) pueden ayudar a informar a los futuros sistemas de asistencia sanitaria tanto de países desarrollados como en vías de desarrollo.

Ingeniería de factores humanos. La **ingeniería de factores humanos (IFH)** es una disciplina interesada en el diseño de herramientas, máquinas y sistemas que tiene en cuenta las capacidades, limitaciones y características humanas. Se basa en la ergonomía y utiliza lo que se denomina rendimiento humano e interacción del sistema. La IFH puede desempeñar un papel destacado en el diseño óptimo del equipo, el desarrollo de procesos eficaces, la monitorización de consecuencias no pretendidas y la planificación e introducción de nuevas tecnologías. Las técnicas de IFH usadas para identificar los riesgos o las áreas para mejorar la seguridad pueden ser proactivas (tratar las áreas complejas de la asistencia sanitaria antes de aplicar una intervención) o reactivas (revisar los informes de lesiones o de intervenciones que se produjeron en el momento adecuado). Un ejemplo de una aplicación de IFH en la asistencia sanitaria es el desarrollo y la aplicación de una orden de tratamiento médica computarizada, que ha demostrado disminuir la tasa de errores de medicación en el contexto de los pacientes pediátricos hospitalizados.

El cometido de un método basado en el equipo unido a la necesidad de tener en cuenta el factor humano requiere la creación de sistemas diseñados para mejorar los resultados. Estudios recientes del campo de la enfermería han identificado la repercusión positiva de la continuidad de los cuidados enfermeros sobre los resultados de los pacientes en situaciones de riesgo elevado, así como el posible efecto negativo sobre los resultados de los pacientes en caso de que existan unos turnos de trabajo excesivamente prolongados en el contexto de la asistencia hospitalaria pediátrica aguda.

Fiabilidad. La fiabilidad en la asistencia sanitaria se define como la capacidad medible de un proceso, procedimiento o servicio sanitario de realizar su función prevista en el tiempo requerido bajo las condiciones habituales (es decir, proporcionar la asistencia pretendida de un modo homogéneo). La mayoría de las organizaciones de asistencia sanitaria lleva a cabo en la actualidad una *fiabilidad de Nivel 1,* lo que significa que los procesos se llevan a cabo con una tasa de éxito de sólo el 80-90%. Para lograr un *rendimiento de Nivel 2* (≤5 fallos/100 oportunidades) los procesos deben *diseñarse de forma intencionada* con herramientas y conceptos basados en los principios de IFH. El rendimiento de *Nivel 3* (≤5 fallos/1.000 oportunidades) requiere un sistema bien diseñado, con poca variación y relaciones cooperativas, así como un estado de lo que se ha denominado «conciencia plena» *(mindfulness),* donde se presta atención a los procesos, estructura y su relación con los resultados. Por

booksmedicos.org

ejemplo, el Cincinnati Children's Hospital Medical Center empleó la ciencia de la fiabilidad y el modelo para la mejora para instaurar un protocolo de neumonía asociada a ventilación mecánica que ha llevado a una reducción del 87% de las neumonías por 1.000 días de ventilador (de una media en un año fiscal de 7,5 a una media de sólo 0,95).

Estas iniciativas se están extendiendo desde instituciones individuales hasta alcanzar un nivel regional. En el nuevo programa Soluciones para la Seguridad del Paciente colaboran varias instituciones pediátricas a nivel estatal con el fin de intercambiar datos sobre calidad y seguridad de una forma transparente, así como crear una cultura de aprendizaje compartido.

IMPLICACIONES DE LA REFORMA DE LA ASISTENCIA SANITARIA ESTADOUNIDENSE PARA LA CALIDAD

En 2010 se promulgó como ley el Acta de Cuidado de Salud Asequible. Esta importante legislación, que intenta conseguir una asistencia sanitaria universal, hace hincapié en el acceso a la asistencia, en la implementación de la defensa del consumidor (p. ej., enfermedades preexistentes) y en mejorar la calidad al tiempo que se reducen los costes de la asistencia sanitaria.

En cuanto a la calidad y la seguridad de la asistencia pediátrica, la reforma sanitaria repercute de tres formas esenciales. En primer lugar, la cobertura universal optimiza el acceso e incluye la extensión de la cobertura a los jóvenes menores de 26 años. En segundo lugar, se han ejecutado y financiado diversas iniciativas asociadas a la calidad, seguridad, investigación centrada en los resultados del paciente e innovación. Por ejemplo, la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ha financiado una iniciativa internacional para establecer siete centros de excelencia mediante el Pediatric Quality Measurement Program (PQMP) con el fin de mejorar las medidas existentes de calidad en pediatría y crear nuevas medidas que puedan usar los estados y otras instituciones para evaluar la calidad de la asistencia pediátrica. En tercer lugar, se ha integrado un cambio de estrategia a partir del modelo vertical previo de prestaciones sanitarias hacia un modelo de integración horizontal. Esto ha conducido a la creación y al rápido desarrollo de sistemas de prestación y relaciones para compartir riesgos integrados en las organizaciones de asistencia responsable (OAR).

El cumplimiento de esta orientación estratégica ha originado tres nuevos campos en rápida expansión en el ámbito de la calidad. El término «Big Data» («datos masivos») transmite la idea de unir unas fuentes de datos posiblemente dispares para generar nuevos conocimientos, acelerar la innovación y mejorar los resultados. La singularidad del Big Data radica en que trata de vincular fuentes de datos estructurados y no estructurados procedentes de bases de datos, registros, historias clínicas y medios de comunicación sociales. Una de las principales fortalezas de unir un gran volumen de datos procedentes de múltiples fuentes para crear el Big Data radica en un aumento considerable en la capacidad de predicción temprana y de generar nuevos conocimientos que pueden aplicarse rápidamente.

Otro campo de creciente interés es el concepto de salud de la población, que es importante dado que amplía la función tradicional de los médicos de mejorar la calidad asistencial de los pacientes individuales para mejorar también la calidad de la asistencia en poblaciones mayores. Las poblaciones se pueden definir mediante límites geográficos o por enfermedades/afección del paciente. El concepto de salud de la población es fundamental para lograr el «triple objetivo» de la calidad asistencial. La medida de vincular los pagos y el reembolso con la asistencia prestada por los médicos y los sistemas sanitarios muestra una asociación cada vez mayor con mejoras mesurables en la salud de la población. Para conseguir una mejora significativa en los resultados de la población los facultativos deben adoptar el nuevo modelo de transformación de la práctica médica. Entre las distintas facetas de la transformación de la práctica médica se encuentran la adopción de un «hogar médico», la conexión continua entre la atención primaria y la especializada y una fuerte conexión entre los factores médicos y sociales que determinan la asistencia sanitaria. Para poder implementar con éxito una transformación de la práctica médica, los hospitales consideran cada vez más una perspectiva más amplia para así evolucionar hacia unos sistemas sanitarios que presten servicios a los niños en todo el continuo de la asistencia, incluidos la atención preventiva y primaria, los cuidados hospitalarios agudos, así como la colaboración con organizaciones comunitarias para mejorar la estructura de apoyo social. Además se están desarrollando nuevos modelos de pago de riesgo compartido, favoreciendo el crecimiento de entidades como las OAR, lo que supone un modelo financiero de riesgo compartido tanto en atención primaria como en la asistencia subespecializada y los hospitales, que da lugar a un grado de integración de la asistencia sanitaria sin precedentes de cara a mejorar la calidad de dicha asistencia.

EVOLUCIÓN DE LA CALIDAD HACIA EL VALOR DE LOS RESULTADOS

Casi todas las iniciativas en MC tienden a destacar la mejora del proceso de prestación sanitaria, asumiendo que ello conducirá a una mejora en los resultados. Gracias a la extendida introducción de la historia clínica electrónica se podrá hacer un seguimiento de los pacientes a lo largo del tiempo para así medir los resultados. Es necesario dirigir los esfuerzos en calidad y resultados hacia la creación de un valor añadido desde el punto de vista de los pacientes y sus familias. Los sistemas de asistencia sanitaria deben estar basados en las necesidades del paciente, y los profesionales sanitarios deberían encabezar esta iniciativa de crear valor de forma que los resultados medidos sean relevantes para los pacientes.

TECNOLOGÍA DE LA INFORMACIÓN Y MEJORA DE LA CALIDAD

El objetivo subyacente del movimiento de tecnología de la información sanitaria (TIS) consiste en mejorar la calidad y la seguridad. La TIS engloba las historias clínicas electrónicas, las historias clínicas personales y el intercambio de información sanitaria. El propósito de una historia clínica electrónica funcional es permitir la recopilación y almacenamiento de los datos del paciente en un formato electrónico, para posibilitar que esta información se ofrezca a los clínicos y los proveedores de asistencia sanitaria, tener la posibilidad de permitir que los clínicos prescriban las órdenes de tratamiento de los pacientes mediante la **introducción de órdenes médicas computarizadas** y disponer de la infraestructura para proporcionar un soporte de las decisiones clínicas, lo que mejorará la toma de decisiones de los médicos a nivel de los pacientes individuales. Las historias clínicas personales permitirán que los pacientes y las familias se comprometan de un modo más activo en la gestión de su propia salud mediante la monitorización de su progreso clínico y de la información de laboratorio, y también que puedan comunicarse con sus médicos para programar consultas, obtener medicaciones y recibir contestación a sus preguntas. Es fundamental poder compartir la información de los pacientes de un modo apropiado, oportuno y perfectamente integrado entre las redes de médicos y las organizaciones de asistencia sanitaria para ofrecer una asistencia de calidad y para lograr el objetivo completo de un *hogar médico* para los niños. El intercambio de información sanitaria permitirá compartir la información sobre la asistencia sanitaria en un formato electrónico para facilitar las conexiones apropiadas entre proveedores y organizaciones de asistencia sanitaria en una comunidad o región. Sin embargo, siguen existiendo unas barreras económicas y temporales significativas para su adopción. Es probable que todo el ámbito de la TIS como mecanismo para mejorar la calidad siga estando a la cabeza del viaje hacia la calidad para los médicos y las organizaciones de asistencia sanitaria en los próximos años.

A pesar del énfasis sobre la TIS y los datos, es esencial comprender que los datos por sí solos no permiten la mejora. Dicha mejora es una elección afirmativa y requiere que los datos (medición) se traduzcan en información relevante desde el punto de vista clínico (datos que tengan un contexto y relevancia) que pueda sentar las bases para la MC.

MEJORA O INVESTIGACIÓN EN CALIDAD

La investigación tiene como finalidad generar nuevo conocimiento y la MC pretende aplicar el nuevo conocimiento en la práctica. Mientras que la investigación busca el desarrollo de nuevo conocimiento generalizable, la MC pretende adoptar la evidencia disponible en la práctica a nivel local. El interés creciente de la investigación en el campo de la MC y los esfuerzos realizados para ampliar la generalización de estas iniciativas de MC pueden dar origen a situaciones en las que la investigación y la MC se solapen. En el futuro es probable que la distancia entre estas dos vertientes se acorte para dar origen a un continuum de transferencia activa de conocimiento desde la investigación a la práctica utilizando métodos de MC.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 2-4 Organizaciones implicadas en la mejora de la calidad en pediatría

ORGANIZACIÓN	FUNCIÓN	ACTIVIDADES
Academia Americana de Pediatría (AAP)	Representa a más de 60.000 pediatras y subespecialidades pediátricas en todo el mundo	Recursos para MC con el fin de mejorar la calidad para todos los niños, lograr las mejores prácticas, apoyo, políticas, investigación y práctica, así como hogar médico
Asociación de Hospitales Pediátricos (CHA)	Anteriormente llamada Asociación Nacional de Hospitales Pediátricos e Instituciones Relacionadas, junto con la Corporación de Salud Infantil de América	Bases de datos, colaboraciones en MC y políticas
Asociación Médica Americana (AMA)	Asociación de médicos miembros	Consorcio Médico para la Mejora del Rendimiento (PCPI): iniciativa dirigida por médicos
Comisión Conjunta	Organización para la acreditación hospitalaria	Estudios sin previo aviso para evaluar la calidad asistencial en hospitales
Comité Americano de Pediatría (ABP)	Comité de certificación para pediatras y subespecialidades pediátricas	Políticas de certificación y recursos para actividades como el Mantenimiento de la Certificación
Comité Nacional para el Aseguramiento de la Calidad (NCQA)	Organización de MC	Conjunto de datos e información sobre eficacia en asistencia sanitaria (HEDIS) y medidas de calidad para la mejora
Foro Nacional de Calidad (NQF)	Grupo multidisciplinario que engloba a proveedores de asistencia sanitaria, compradores, consumidores y organismos de acreditación	Refrenda las medidas de calidad nacionales, convoca grupos de expertos y establece prioridades nacionales
Iniciativa Nacional en Favor de la Calidad del Cuidado de Salud Infantil (NICHQ)	Organización de MC para la asistencia pediátrica	Formación en MC, redes de mejora
Instituto para la Mejora de la Asistencia Sanitaria (IHI)	Organización de MC para la asistencia en adultos y pediátrica	Colaboraciones para MC, formación en MC, cursos y materiales

EXPANSIÓN DE LAS INICIATIVAS EN MEJORA DE LA CALIDAD

A pesar del éxito de los proyectos individuales de MC y de satisfacción del paciente, el avance global de cara a lograr mejoras a gran escala que lleguen a todos los niños, independientemente de su localización geográfica o de su estatus socioeconómico, sigue siendo limitado. Esto contribuye a las desigualdades sanitarias que siguen sufriendo los niños, con notables diferencias en el acceso y la calidad de la asistencia. Un posible factor que limita que la MC alcance todo su potencial es la ausencia de una armonización estratégica de las iniciativas de mejora con los hospitales, los sistemas sanitarios y los diferentes estados.

Este problema puede considerarse desde el punto de vista del sistema, referido a su capacidad para llevar y extender la MC desde un nivel micro (proyectos individuales) al nivel meso (regional) y macro (nacional e internacional). Los conocimientos adquiridos mediante los proyectos individuales de MC para solucionar problemas específicos pueden extenderse a nivel regional, siempre que se garantice un grado óptimo de liderazgo, oportunidades de aprendizaje y adopción de la ciencia de la mejora (fig. 2-10). Para ampliar el aprendizaje al ámbito nacional e internacional se debe impulsar la ciencia de la implementación para conseguir un abordaje estratégico que permita identificar los componentes básicos del éxito a la hora de expandir la estrategia de mejora. Para aprovechar al máximo todos los factores sinérgicos que puedan afectar a la calidad de la asistencia recibida por los niños es importante que las organizaciones nacionales e internacionales colaboren de forma eficaz desde el punto de vista de la gestión de conocimientos y de la mejora (tabla 2-4).

ESFUERZOS INTERNACIONALES PARA LA MEJORA DE LA CALIDAD

Las implicaciones de la MC para los sistemas de provisión de asistencia sanitaria son igual de relevantes en el ámbito internacional que en Estados Unidos. Muchos países en vías de desarrollo e industrializados están en el proceso de ampliar sus sistemas de provisión de asistencia pediátrica para contar con una mayor presencia de estructuras asistenciales terciarias y cuaternarias. La comprensión y adopción de los principios de MC durante la fase inicial de la expansión permitirá el uso eficiente de los recursos con el máximo potencial para influir de forma favorable en los resultados de la salud de los niños. En las consultas pediátricas de muchos países en vías de desarrollo ya se han adoptado varias estrategias específicas e innovadoras para permitir la provisión y creación de sistemas de asistencia sanitaria a pesar de contar con recursos limitados. Estas innovaciones locales deben expandirse para permitir el aprendizaje entre los diversos países. La MC proporciona una estrategia específica que puede permitir la interrelación de una comunidad global para la asistencia pediátrica, incluida la formación en tiempo real y que los países en vías de desarrollo y desarrollados compartan las mejores prácticas innovadoras. En la actualidad hay muchos esfuerzos internacionales para optimizar la MC. Por ejemplo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha destacado el progreso global a la hora de adoptar la TIS en muchos países. Una encuesta realizada por la OMS entre 2005 y 2006 identificó que casi la mitad de los 112 países que respondieron a dicha encuesta ya tenían grupos de trabajo nacionales u organizaciones relacionadas para elaborar la dirección nacional de las estrategias de salud electrónica. Los pediatras tienen una oportunidad única de ofrecer un liderazgo en las relaciones entre los elementos gubernamentales, privados y públicos a la hora de diseñar la siguiente generación de sistemas de provisión de asistencia sanitaria pediátrica.

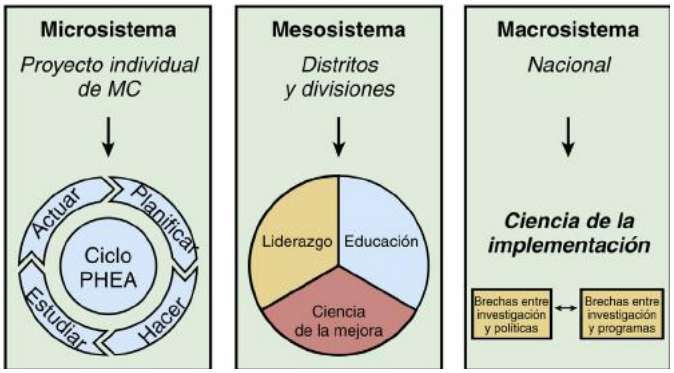

Figura 2-10 Ingredientes para obtener el éxito en la mejora de la calidad a gran escala.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ): Pediatric Quality Measures Program (PQMP) Centers of Excellence grant awards fact sheet, http://www.ahrq.gov/policymakers/chipra/pubs/pqmpfact.pdf.

American Academy of Pediatrics (AAP): ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents, http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2011/10/14/peds.2011-2654.

Brilli RJ. You can't move the big dot, if you don't move at least the PICU dot. Plenary presentation. 20th Pediatric Critical Care Colloquium; November 2-5, 2013, Washington, DC.

Courtlandt CD, Noonan L, Field LG: Model for improvement—part 1: a framework for health care quality, *Pediatr Clin North Am* 56:757-778, 2009.

Donabedian A: Evaluating the quality of medical care, *Milbank Mem Fund Q* 44(Suppl 3):166-206, 1966.

Eggleston EM, Finkelstein JA: Finding the role of health care in population health, *JAMA* 311(8):797-798, 2014.

Goldstein MM, Blumenthal D: Building an information technology infrastructure, *J Law Med Ethics* 36(4):709-715, 2008.

Guidelines for consumer-focused public reporting (PowerPoint file). http://www.qualityindicators.ahrq.gov/downloads/usermeeting2008/Cronin_Consumer%20focused%20public%20reporting.ppt.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations, *BMJ* 336:924-926, 2008.

Harbaugh N Jr: Pay for performance: quality-and-value-based reimbursement, *Pediatr Clin North Am* 56:997-1007, 2009.

Huang X, Rosenthal MB: Transforming specialty practice—the patient-centered medical neighborhood, *N Engl J Med* 370:1376-1379, 2014.

Institute of Medicine, Committee on Quality Health Care in America: Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century, Washington, DC, 2001, National Academies Press.

Institute of Medicine, IHI Triple Aim Initiative. http://www.ihi.org/offerings/Initiatives/TripleAim/Pages/default.aspx.

Kavanagh BP: The GRADE system for rating clinical guidelines, *PLoS Med* 6(9):e1000094, 2009.

Kurtin P, Stucky E: Standardize to excellence: improving the quality and safety of care with clinical pathways, *Pediatr Clin North Am* 56:893-904, 2009.

LaRovere JM, Jeffries HE, Sachdeva RC, et al: Databases for assessing the outcomes of the treatment of patients with congenital and paediatric cardiac disease—the perspective of critical care, *Cardiol Young* 18(Suppl 2):130-136, 2008.

Mandel KE, Muething SE, Schoettker PJ, et al: Transforming safety and effectiveness in pediatric hospital care locally and nationally, *Pediatr Clin North Am* 56:905-918, 2009.

Mangione-Smith R, DeCristofaro AH, Setodji CM, et al: The quality of ambulatory care delivered to children in the United States, *N Engl J Med* 357(15):1515-1523, 2007.

Margolis P, Provost LP, Schoettker PJ, et al: Quality improvement, clinical research, and quality improvement research—opportunities for integration, *Pediatr Clin North Am* 56:831-841, 2009.

McDonald KM: Approach to improving quality: the role of quality measurement and a case study of the agency for healthcare research and quality pediatric quality indicators, *Pediatr Clin North Am* 56:815-829, 2009.

McGlynn EA, Asch SM, Adams J, et al: The quality of health care delivered to adults in the United States, *N Engl J Med* 348(26):2635-2645, 2003.

Miles P: Health information systems and physician quality: role of the American Board of Pediatrics maintenance of certification in improving children's health care, *Pediatrics* 123:S108-S110, 2009.

Miles PV: Maintenance of certification: the role of the American Board of Pediatrics in improving children's health care, *Pediatr Clin North Am* 56:987-994, 2009.

Miller FG, Emanuel EJ: Quality-improvement research and informed consent, *N Engl J Med* 358:765-767, 2008.

National Institute of Health, Frequently Asked Questions about Implementation Science. http://www.fic.nih.gov/News/Events/implementation-science/Pages/faqs.aspx.

Neuspiel DR, Hyman D, Lane M: Quality improvement and patient safety in the pediatric ambulatory setting: current knowledge and implications for residency training, *Pediatr Clin North Am* 56:935-951, 2009.

Pay for performance improving health care quality and changing provider behavior; but challenges persist. www.rwjf.org/newsroom/newsreleasesdetail.jsp?productid=21847.

Pollack MM, Alexander SR, Clark N, et al: Improved outcomes from tertiary center pediatric intensive care: a statewide comparison of tertiary and nontertiary care facilities, *Crit Care Med* 19(2):150-159, 1991.

Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR: Pediatric risk of mortality (PRISM) score, *Crit Care Med* 16:1110-1116, 1988.

Porter ME, Lee TH: The strategy that will fix health care, *Harv Bus Rev* 91(10):50-70, 2013.

Porter ME, Pabo EA, Lee TH: Redesigning primary care: A strategic vision to improve value by organizing around patients' needs, *Health Aff (Millwood)* 32(3):516-525, 2013.

Porter ME: What is value in health care? *N Engl J Med* 363(26):2477-2481, 2010.

Randolph G, Esporas M, Provost L, et al: Model for improvement—part 2: measurement and feedback for quality improvement efforts, *Pediatr Clin North Am* 56:779-798, 2009.

Sachdeva RC: Electronic healthcare data collection and pay-for-performance: translating theory into practice, *Ann Health Law* 16(2):291-311, 2007.

Sachdeva RC, Jain S: Making the case to improve quality and reduce costs in pediatric health care, *Pediatr Clin North Am* 56(4):731-743, 2009.

Sachdeva RC, Kuhn EM, Gall CM, et al: A need for development of diagnosis-specific severity of illness tools for risk adjustment [abstract], *Crit Care Med* 36(12 Suppl):A83, 2009.

Sachdeva RC, Williams T, Quigley J: Mixing methodologies to enhance implementation of healthcare operational research, *J Operational Res Soc (JORS)* 58:159-167, 2007.

Sax HC, Browne P, Mayewski RJ, et al: Solutions for improving patient safety, *JAMA* 303:159-161, 2010.

Scanlon MC, Harris JM II, Levy F, et al: Evaluation of the agency for healthcare research and quality pediatric quality indicators, *Pediatrics* 121:e1723-e1731, 2008.

Schulman J, Wirtschafter DD, Kurtin P: Neonatal intensive care unit collaboration to decrease hospital-acquired bloodstream infections: from comparative performance reports to improvement networks, *Pediatr Clin North Am* 56:865-892, 2009.

Sebastian S: Learning from big health care data, *N Engl J Med* 370:2161-2163, 2014.

Simpson LA, Fairbrother G: How health policy influences quality of care in pediatrics, *Pediatr Clin North Am* 56:1009-1021, 2009.

Siow E, Wypij D, Berry P, et al: The effect of continuity in nursing care on patient outcomes in the pediatric intensive care unit, *J Nurs Adm* 43(7–8):394-402, 2013.

Stapleton FB, Hendricks J, Hagan P, et al: Modifying the Toyota production system for continuous performance improvement in an academic children's hospital, *Pediatr Clin North Am* 56:799-813, 2009.

Stimpfel A, Witkoski, Lake ET, Barton S, et al: Chavanu. How differing shift lengths relate to quality outcomes in pediatrics, *J Nurs Adm* 43(27):95-100, 2013.

Stockwell DC, Kane-Gill SL: Developing a patient safety surveillance system to identify adverse events in the intensive care unit, *Crit Care Med* 38(6 Suppl): S117-S125, 2010.

Takata GS, Mason W, Taketomo C, et al: Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals, *Pediatrics* 121:e927-e935, 2008.

Trivedi AN, Zaslavsky AM, Schneider EC, et al: Trends in the quality of care and racial disparities in medicare managed care, *N Engl J Med* 353:692-700, 2005.

Varni JW, Limbers CA: The pediatric quality of life inventory: measuring pediatric health-related quality of life from the perspective of children and their parents, *Pediatr Clin North Am* 56:843-868, 2009.

Wegner SE, Antonelli RC, Turchi RM: The medical home—improving quality of primary care for children, *Pediatr Clin North Am* 56:953-964, 2009.

Wheeler DS, Giaccone MJ, Hutchinson N, et al: Hospital-wide quality improvement collaborative to reduce catheter-associated blood stream infections, *Pediatrics* 128(4):e995-e1004, 2011.

Zuckerman AE: The role of health information technology in quality improvement in pediatrics, *Pediatr Clin North Am* 56:965-973, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 3

Ética en la atención pediátrica

Eric Kodish y Kathryn L. Weise

La ética pediátrica es la rama de la bioética que analiza los aspectos morales de las decisiones que se toman respecto a la asistencia sanitaria infantil. En general, el marco de la ética médica, que está determinado por la **autonomía en los adultos,** se sustituye por el paternalismo (o parentalismo) en pediatría. La ética pediátrica es diferente porque el clínico pediátrico tiene una obligación fiduciaria independiente para actuar en el **mejor interés** de un niño más pequeño que tiene prevalencia moral sobre los deseos de los progenitores del niño. Para los niños mayores el concepto de **aceptación** sugiere que debe escucharse la opinión del paciente. Estos factores crean la posibilidad de conflicto entre el niño, el progenitor y el clínico. El enfoque de los problemas éticos que surgen en la práctica pediátrica ***debe*** incluir el respeto por la responsabilidad y autoridad parentales, sopesadas frente a la capacidad y autonomía evolutivas del niño. La heterogeneidad de las opiniones sociales, culturales y religiosas sobre el papel del niño añade complejidad. Los niños son vulnerables y resilientes a la vez, y constituyen el futuro de nuestra sociedad.

ACEPTACIÓN Y PERMISO PARENTAL

La doctrina del consentimiento informado tiene una aplicación directa limitada en los niños y adolescentes que carecen de capacidad de decisión. La capacidad para tomar decisiones informadas en la asistencia sanitaria implica la capacidad de comprender y comunicarse, de razonar y deliberar, así como de analizar los elementos conflictivos de una decisión utilizando una serie de valores personales. La edad a la que un paciente competente puede ejercer de forma voluntaria e informada el consentimiento para la asistencia médica varía según los diversos estados y puede verse limitada a trastornos específicos (enfermedades de transmisión sexual, planificación familiar, consumo de drogas o de alcohol).

A diferencia de las decisiones sobre la propia asistencia, el derecho de un progenitor a dirigir la asistencia médica de su hijo está más limitado. Por este motivo, el término de *consentimiento parental* es confuso. El concepto de permiso (en lugar de consentimiento) parental refleja una decisión *sustituta* o *por poderes* tomada por un progenitor en beneficio de su hijo. La decisión está circunscrita tanto por el mejor interés del niño como por la obligación independiente de los clínicos para actuar en el mejor interés del niño, incluso si esto supone un conflicto con un progenitor. En cualquier caso concreto, la decisión de lo que es o no el mejor interés de un niño puede ser difícil, sobre todo debido a las opiniones diversas de la crianza de los hijos y la protección a la infancia. Los progenitores tienen (y deberían tener) una amplia libertad a la hora de criar a sus hijos. En los casos que impliquen un riesgo considerable de perjuicio, las preocupaciones morales deberían centrarse en evitar o prevenir el perjuicio al niño, no en el derecho parental a decidir. Aunque el término «mejores» intereses puede ser un umbral demasiado elevado como requisito, desde el punto de vista ético es obligatorio que exista un estándar mínimo de intereses «básicos».

El respeto de los niños debe tener en cuenta tanto su vulnerabilidad como el desarrollo de su capacidad. Este respeto engloba tanto el papel protector del permiso parental como el del desarrollo de la **aceptación del niño** (su acuerdo afirmativo). Comprender el concepto de la aceptación es una de las principales dificultades conceptuales en la ética pediátrica. La negativa (o desacuerdo) de un niño es lo contrario a la aceptación y también es relevante desde el punto de vista moral. La ética pediátrica ***requiere*** que los médicos y los progenitores pasen por encima de la negativa del niño cuando una intervención propuesta sea esencial para su bienestar. En las demás circunstancias se debe solicitar la aceptación y respetar la negativa. A la hora de buscar la aceptación de los niños más pequeños el clínico debería ayudarles a comprender su enfermedad, decirles lo que puede esperarse, evaluar su comprensión y si se sienten presionados para aceptar, así como solicitar su disponibilidad a participar. Se debe hacer todo lo posible para delimitar las situaciones en las que la prueba o procedimiento se realizarán con independencia de la aceptación o negativa del niño. Además, en estos casos se debería evitar la farsa de solicitar la aceptación. Existe una diferencia significativa entre solicitar la aceptación e informar de forma respetuosa a un niño de que se realizará una prueba o procedimiento con independencia de su decisión. Lo óptimo sería que se pudiera llevar a cabo un proceso educativo (si el tiempo lo permite) para obtener la confianza y la aceptación del niño-paciente. Cuando esto no sea posible, la ética pediátrica requiere que los clínicos se disculpen ante el niño por no obedecer su negativa.

Los niños mayores o adolescentes pueden tener la capacidad cognitiva y emocional para participar por completo en las decisiones sobre su asistencia sanitaria. En tal caso se debería proporcionar al adolescente la misma información que se ofrecería a un paciente adulto. En casos como éste el paciente puede ser capaz de otorgar un consentimiento informado desde el punto de vista ético pero no del legal. Los progenitores del adolescente mantienen un papel de orientación y de protección. El proceso de comunicación y negociación será más complejo si surgen desacuerdos entre los progenitores y el adolescente.

TRATAMIENTO DE NIÑOS EN ESTADO CRÍTICO

Los lactantes, niños y adolescentes que sufren una enfermedad crítica pueden recuperarse por completo, fallecer o sobrevivir con limitaciones funcionales nuevas o agravadas. La incertidumbre sobre los resultados puede dificultar la planificación de los objetivos asistenciales, o, si surgen malentendidos entre el paciente, las familias y el personal médico, puede dar lugar a conflictos sobre los tratamientos propuestos. Algunos de los aspectos éticos que surgen durante las enfermedades críticas son el hecho de sopesar los beneficios, inconvenientes y perjuicios del tratamiento frente a la incertidumbre; mantener un grado útil de transparencia y de comunicación sobre los estándares médicos de asistencia en un centro; comprender y respetar las diferencias religiosas y culturales que influyen en la solicitud o rechazo de tratamientos; definir los límites terapéuticos en función de la evaluación de la inutilidad médica; reconocer la equivalencia moral de no comenzar un tratamiento ineficaz y de interrumpirlo (aunque estas dos opciones pueden resultar muy distintas a las familias y los profesionales), y las controversias como no emplear la nutrición e hidratación administradas de forma médica.

Transición de los objetivos de asistencia

La mayoría de los niños que fallecen en las UCI lo hacen después de haber tomado una decisión de interrumpir o de retirar un **tratamiento médico de soporte vital** (**TMSV,** o tratamiento de sostén), y lo mismo se aplica en la población de pacientes con enfermedades crónicas. El TMSV está justificado cuando el beneficio esperado supera a los inconvenientes impuestos al paciente; la disponibilidad de tecnología no obliga por sí misma a su utilización. Las decisiones sobre cuándo utilizar, limitar o retirar el TMSV deberían tomarse después de una evaluación cuidadosa de todos los factores pertinentes identificables tanto por la familia como por el personal médico, como la probabilidad médica de obtener unos resultados determinados, los inconvenientes impuestos al paciente y la familia, los marcos religiosos y culturales de toma de decisiones y la opinión del paciente cuando sea posible. Aunque el miedo a las repercusiones legales puede ser en ocasiones el factor que determine el tratamiento y los consejos médicos, las decisiones finales deberían basarse en lo que se considera que es lo mejor para el paciente, en lugar de en los miedos a las demandas.

Se ha utilizado el concepto de **inutilidad** para respaldar la interrupción unilateral del TMSV en contra de los deseos de los pacientes y las familias afirmando que los clínicos no deberían aplicar intervenciones inútiles. Si la inutilidad se define estrictamente como la imposibilidad de alcanzar un resultado fisiológico deseado, la interrupción de una intervención concreta se encuentra éticamente justificada. Sin embargo, este planteamiento puede que no permita a los profesionales y las familias comprender de forma adecuada los hechos y valores que podrían permitir al mismo tratamiento alcanzar otros objetivos, y puede causar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

un conflicto permanente entre los profesionales médicos y las familias. Si no se alcanza un acuerdo mediante un esfuerzo claro y compasivo de comunicación se debería buscar una aportación adicional por parte de un consultor o un comité de ética.

La **comunicación** sobre las enfermedades potencialmente mortales o con la capacidad de alterar la vida es difícil y requiere unas aptitudes aprendidas mediante el modelado y la práctica. Entre estas aptitudes hay que señalar la elección de un contexto conductivo para lo que puede convertirse en una o más conversaciones prolongadas; una escucha atenta de los deseos, temores, interpretación y expectativas de las familias; la explicación de la información médica y de los aspectos inciertos con sencillez y claridad, sin utilizar términos ni conceptos complicados; transmitir preocupación y disposición a hablar, así como estar dispuesto a compartir las cargas de la toma de decisiones con las familias ofreciendo unas recomendaciones claras. Para comentar los temas difíciles con los niños se requieren conocimientos sobre el desarrollo infantil, y puede obtenerse ayuda al respecto de profesionales como psicólogos infantiles o especialistas en la vida de los niños. Estas conversaciones y sus resultados influyen en gran medida en la asistencia futura del paciente o en las familias, así como en el personal médico. Por este motivo se requiere una evaluación continua de los objetivos y una comunicación sobre ellos con las familias y en el seno de los equipos médicos complejos a medida que la enfermedad evoluciona.

Los expertos aceptan que una asistencia médica adecuada requiere proporcionar comunicación, tratamiento sintomático y una serie de servicios de soporte desde el inicio de la enfermedad aguda. De este modo, si la enfermedad limita la vida a pesar de los tratamientos agresivos, los elementos de los cuidados paliativos ya están implementados. Este concepto se ha adoptado con dificultades, sobre todo en los contextos de los cuidados intensivos, debido a que las medidas paliativas, cuando se definen de forma general, suelen confundirse con los cuidados a pacientes terminales. Las intervenciones de cuidados paliativos se centran en el alivio de los síntomas y de las afecciones que pueden empeorar la calidad de vida, con independencia del impacto sobre el proceso patológico subyacente del niño, y por ese motivo son importantes, tanto si la asistencia se centra en la curación o en el paso a una asistencia de pacientes terminales (v. cap. 43). Algunas intervenciones cuya finalidad se considera que es la prolongación de la vida, como la quimioterapia, pueden ser aceptables en una etapa terminal si su uso reduce el dolor y el sufrimiento en lugar de simplemente prolongar la agonía.

No aplicar o retirar el tratamiento de soporte vital

La limitación de las intervenciones o la interrupción de los tratamientos activos son aceptables desde el punto de vista ético si son congruentes con un plan asistencial centrado en la comodidad y la mejora de la calidad al final de la vida en lugar de en la curación. Según la opinión prevalente en la ética médica occidental tradicional, no hay distinción moral entre limitar o interrumpir las intervenciones que carezcan de indicación médica. La incertidumbre a la hora de predecir la respuesta de un niño al tratamiento puede dar lugar a que se inicien y se mantengan intervenciones que ya no respaldan los objetivos comunes de la asistencia. Es necesario evaluar de forma continua los resultados de estos tratamientos y la evolución de la enfermedad para determinar si estas intervenciones siguen siendo las mejores opciones médicas y morales. Para ayudar en la toma de decisiones hay que mantenerse centrado en los intereses del niño en lugar de en los de los padres o el personal médico.

La decisión sobre si intentar o no la **reanimación cardiopulmonar (RCP)** puede ser un tema que deba comentarse con los progenitores de niños que tienen enfermedades potencialmente mortales o terminales. Todos los elementos de las estrategias de la asistencia terminal, como el estado respecto a la reanimación, deberían ser elementos en los que se basasen los objetivos asistenciales consensuados. Es obligatorio que las decisiones y los planes se comuniquen de un modo eficaz a todos los cuidadores para evitar que se nieguen intervenciones médicas eficaces y medidas para garantizar la comodidad. Las órdenes sobre el deseo de reanimación deberían aclarar el plan relativo a la intubación y la ventilación mecánica, el uso de fármacos cardiotónicos, las compresiones torácicas y la cardioversión. Debido a que los objetivos asistenciales pueden variar a lo largo del tiempo, una orden médica respecto a la reanimación no es irrevocable. Los clínicos pueden asumir que la ausencia de una orden de no reanimar (no RCP) les obliga a realizar una reanimación prolongada. Puede que esta actitud carezca de apoyo ético si los esfuerzos de reanimación no logran el resultado fisiológico deseado. En todos los casos los tratamientos deberían adaptarse a la situación clínica del niño, sopesando los beneficios y los inconvenientes para el paciente. No se debe practicar la reanimación con el único motivo de mitigar la angustia de los padres en el trágico momento en que pierdan a su hijo.

Voluntades anticipadas. Las voluntades anticipadas (VA) constituyen un mecanismo que permite a los pacientes y/o a sus representantes adecuados designar las intervenciones médicas deseadas en las circunstancias aplicables. La discusión y clarificación del deseo de reanimación debería incluirse en la planificación de la asistencia por adelantado, y en los niños que vayan al colegio a pesar de padecer una enfermedad avanzada, también puede que deba aplicarse en dicho contexto. Las decisiones sobre el deseo de reanimación en el contexto extrahospitalario pueden ser un componente significativo de la provisión de una asistencia exhaustiva.

La Ley federal de Autodeterminación de los Pacientes de 1991 requiere que las instituciones sanitarias pregunten a los pacientes adultos (>18 años) si han cumplimentado una VA y, en caso contrario, que les informen de su derecho a hacerlo. Muy pocos estados han respaldado la creación de VA generalizadas para los menores, ya que originalmente se crearon pensando en personas con una capacidad legal para tomar decisiones, pero algunos estados han avanzado en este sentido al reconocer que los menores pueden ser capaces de participar en la toma de decisiones, sobre todo si han tenido que lidiar con una enfermedad crónica. No obstante, los sustitutos en la toma de decisiones pueden participar en la planificación anticipada de las decisiones sobre el niño. La mayoría de los estados han aprobado la aplicación de órdenes de no RCP prehospitalarias o portátiles, mediante las cuales los adultos pueden indicar su deseo de no ser reanimados por el personal de urgencias. A nivel de cada estado, las órdenes portátiles respecto al deseo de reanimación también pueden aplicarse a los niños. Si existen órdenes de no RCP para los lactantes o los niños es esencial comunicar de forma eficaz esta voluntad a todos los posibles cuidadores, porque los profesionales implicados no médicos, como los profesores o niñeras, puede que no deseen interpretarlas o cumplirlas. Algunos centros han establecido políticas y procedimientos locales mediante los que una orden de no RCP en un paciente ambulatorio llevada a cabo de forma adecuada puede respetarse hasta la llegada del niño al servicio de urgencias. Las características claves pueden consistir en un formato de documento estandarizado, la revisión por un médico responsable, una formación continuada y la participación de un servicio de medicina paliativa pediátrica.

En los casos que impliquen un diagnóstico prenatal de una anomalía mortal o que suponga una carga significativa, puede que los progenitores opten por completar el período de gestación para cuidar de su hijo un breve tiempo después del parto, pero no consideren que la reanimación u otras medidas agresivas supongan un respaldo de sus objetivos asistenciales bien meditados. En este contexto, los progenitores y el personal médico pueden elaborar un plan para el parto que explique las razones de cada opción antes del mismo y compartirlo con el personal médico implicado. Esta estrategia confiere al personal una posibilidad de encontrar a otros cuidadores si se sienten incómodos con dicho enfoque, sin abandonar la asistencia del niño. Si, después de la evaluación en el parto, el trastorno del niño es tal y como se preveía, respetar el plan solicitado cuenta con el respaldo ético y debería llevarse a cabo de modo que optimice la comodidad para el lactante y la familia.

Muchos estados utilizan la estrategia de las **órdenes médicas sobre el tratamiento de soporte vital** para informar sobre los deseos del paciente o de su representante respecto a la planificación anticipada de decisiones. Es importante que los pediatras conozcan las vías disponibles en sus estados respectivos para comunicar los objetivos de la asistencia.

Hidratación y nutrición artificiales. Los aspectos relativos al hecho de no aplicar o retirar la administración de hidratación y nutrición artificiales son controvertidos, y las interpretaciones se ven influidas por creencias parentales, religiosas y médicas. Cualquier adulto o niño que tenga un grado suficiente de dependencia de los demás moriría si no se le administrara nutrición e hidratación. La jurisprudencia ha respaldado que no se administre nutrición e hidratación artificiales en el contexto de

booksmedicos.org

pacientes adultos en estado vegetativo o de inconsciencia permanente en quienes puede demostrarse que han expresado previamente un deseo de no ser mantenidos en ese estado. Esto requiere una VA válida o que una persona sustituta con capacidad de tomar decisiones hable en nombre de los deseos conocidos del paciente. Debido a que los lactantes y muchos niños no han alcanzado un estadio de desarrollo en el que sería posible comentar estos temas, las decisiones sobre interrumpir la nutrición e hidratación administradas de forma artificial como una limitación del tratamiento son más problemáticas. Estas decisiones deben basarse en lo que las familias y los cuidadores deciden que proporciona más comodidad. En los niños en estado terminal inminente que no son conscientes del hambre, que no toleran la alimentación enteral y cuya familia y personal médico concuerdan que la nutrición e hidratación i.v. sólo prolonga la agonía, puede existir un respaldo ético para no aplicar o retirar estos tratamientos en función de un análisis de beneficios y cargas.

La doctrina del doble efecto. Las decisiones sobre el tratamiento al final de la vida incluyen las limitaciones de ciertos TMSV o pueden implicar el uso de analgésicos o sedantes que algunos autores temen que acorten la vida, por lo que provocan la muerte. La doctrina del doble efecto defiende que una acción que tenga un efecto bueno y uno malo es moralmente justificable si el efecto bueno es el único intencionado y el efecto malo se prevé y se acepta, aunque no se desee. En pediatría se suele aplicar a casos terminales, en los que es esperable que el aumento de la dosis de fármaco (opiáceos) necesario para aliviar el dolor, la ansiedad o la sensación de ahogo produzca un cierto grado de depresión respiratoria. En tales casos el efecto intencionado por parte del profesional es cumplir con su obligación de aliviar el sufrimiento, y esta obligación pesa más que el efecto secundario conocido pero inevitable. Éticamente, sería preferible optar por fármacos que alivien los síntomas con unos efectos adversos mínimos, pero la obligación de proporcionar alivio al final de la vida es más importante que la previsible aparición de efectos secundarios inevitables. Acelerar el momento de la muerte no se considera moralmente aceptable como intención principal.

No se debe confundir la administración de analgesia guiada por la doctrina del doble efecto con la eutanasia activa. La distinción está clara:

- En la eutanasia activa se elige provocar la muerte como forma de aliviar los síntomas que causan el sufrimiento.
- Según la doctrina del doble efecto, el tratamiento adecuado del dolor, la ansiedad o la sensación de ahogo se acepta como una obligación para con los pacientes terminales y se proporciona mediante un aumento cuidadoso de las dosis en respuesta a los síntomas. Se acepta el hecho de que la muerte puede acaecer antes a consecuencia de este tratamiento.

En ambos casos el paciente muere y el sufrimiento acaba, pero sólo en el caso de la eutanasia se pretende la muerte inmediata. Los códigos de ética y la legislación de muchos estados apoyan la obligación de aliviar el dolor y los síntomas al final de la vida, aunque esto precise aumentar la dosis de los fármacos.

ASISTENCIA DE RECIÉN NACIDOS DISCAPACITADOS

En 1982 se dejó que un lactante con síndrome de Down y atresia esofágica falleciera a los 6 días de vida a petición de los progenitores. Antes de que este caso se hiciese público, la opinión predominante era que la no administración de tratamientos agresivos a los lactantes en quienes se previese una discapacidad significativa por trastornos como el síndrome de Down o un mielomeningocele era aceptable desde el punto de vista ético y se llevaba a cabo bajo los consejos de los médicos, que opinaban que ellos y las familias deberían ser capaces de decidir qué era lo mejor para cada lactante individual. La controversia legal pública dio lugar a una legislación federal denominada «Normativa Baby Doe», que prohíbe no aplicar tratamientos beneficiosos desde el punto de vista médico a lactantes discapacitados excepto en situaciones de inconsciencia permanente y de tratamiento «inútil» o «virtualmente inútil» que imponga una carga excesiva sobre el lactante. En la actualidad las opciones terapéuticas y los resultados potenciales han mejorado, las actitudes hacia los niños discapacitados y sus apoyos sociales han evolucionado y el tratamiento agresivo inicial de los lactantes con discapacidades graves se ha vuelto más habitual. Los estudios realizados desde que las Normativas Baby Doe entrasen en vigor indicaron que la mayoría de los pediatras apoyaban el control parental en lugar de gubernamental de estas decisiones y opinaban que desde entonces estaban obligados a instaurar tratamientos que no tenían utilidad para los pacientes ni para las familias.

Una consecuencia de la legislación fue un cambio de un posible infratratamiento a un sobretratamiento (TMSV que no sirve a los intereses del niño) de recién nacidos con discapacidad grave. La legislación ha sido difícil de aplicar y la jurisprudencia posterior ha preservado el derecho de un progenitor a decidir si se retira el TMSV en ciertos casos. La «Ley Nacido Vivo» de 2002 definía a un ser humano como cualquier lactante nacido vivo en cualquier estadio de desarrollo. Algunos autores han considerado que plantea un riesgo a la práctica ética de proporcionar cuidados paliativos a los recién nacidos, aunque muchos creen que no son necesarios cambios en el tratamiento de los pacientes.

La eutanasia activa de los recién nacidos discapacitados que presentan un sufrimiento grave se ha legalizado en los Países Bajos, utilizando un protocolo diseñado para minimizar el riesgo de abusar de ello y para maximizar la transparencia. Aunque en Estados Unidos puede haber una cierta controversia sobre el tema, existe consenso sobre que la eutanasia activa no es aceptable desde el punto de vista ético en la asistencia de los lactantes y los niños.

CERTIFICACIÓN DE LA MUERTE Y DONACIÓN DE ÓRGANOS

La donación de órganos sólidos necesarios para el soporte vital puede realizarse después de que un paciente se declare muerto en función de una interrupción irreversible de la función neurológica del cerebro y del tronco del encéfalo (muerte por criterios neurológicos o «muerte cerebral») o tras un período predeterminado de asistolia cardíaca denominado «muerte circulatoria». Para evitar un posible conflicto de intereses por parte de los cirujanos o de otros médicos que atiendan a potenciales receptores de órganos, la solicitud de la donación debería separarse de la discusión clínica sobre la muerte cerebral o la retirada del TMSV. Aunque los clínicos pueden ser los primeros profesionales en participar en la discusión sobre la muerte y la donación de órganos con los familiares durante las conversaciones sobre el pronóstico y las opciones, la discusión detallada de la donación de órganos deberían llevarla a cabo otras personas que cuenten con una formación específica al respecto. Este «desacoplamiento» entre la toma de decisiones clínicas y la solicitud de la donación de órganos por personas entrenadas en ello se ha asociado con mayores tasas de donación, quizá al proporcionar a las familias una información de expertos sin que se perciba un conflicto de intereses.

Muerte por criterios neurológicos

La **muerte por criterios neurológicos** (**MCN,** habitualmente denominada muerte cerebral) puede ser difícil de comprender para las familias cuando el niño parece estar respirando (aunque conectado a un ventilador), con un color rosado y caliente al tacto, y cuando el personal utiliza términos como «soporte vital» a la cabecera del paciente. Diversos estudios también han documentado una confusión clínica del diagnóstico de MCN. Por estos motivos se deben utilizar criterios estrictos que cumplan las directrices aceptadas a nivel nacional para determinar cuándo se ha producido una interrupción irreversible de la función cerebral y troncoencefálica, y para documentar de forma adecuada estos hallazgos (v. cap. 68.1).

Los estados de Nueva York y Nueva Jersey permiten que las familias se acojan a la objeción de la certificación de MCN por motivos religiosos. En esta situación, la determinación clínica de MCN establece las condiciones para llevar a cabo una discusión sobre interrumpir el TMSV, en lugar de sobre la muerte del paciente. Una iniciativa unilateral de no empezar una intervención nueva o de no escalar las ya existentes puede obtener un respaldo ético en estas circunstancias, debido a que se ha documentado la muerte del paciente. Aunque podría parecer que una decisión unilateral similar de interrumpir las intervenciones ya existentes también podría respaldarse, esta actuación no concuerda con el propósito de las leyes estatales. Se deberían seguir los procedimientos institucionales para la resolución de conflictos, incluida la implicación de los tribunales si es necesario.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Muerte circulatoria

Se han desarrollado protocolos que permiten extraer los órganos para donación tras determinar la muerte circulatoria (donación tras muerte circulatoria [DMC]) en lugar de después de la MCN. La obtención de órganos tras DMC puede realizarse en circunstancias controladas (después de una retirada planificada del TMSV) o no controladas (después de una RCP fallida), pero en ambos casos se requiere una extracción rápida de los mismos para que el trasplante posterior tenga éxito. Cada vez es mayor el número de programas que están instaurando protocolos de DMC una vez que la legislación federal ha comenzado a requerir a los hospitales acreditados que aborden este tema con la esperanza de reducir la escasez de órganos. Los hospitales pueden elaborar políticas que permitan o impidan el proceso. En los adultos el consentimiento para la donación por cualquier medio puede obtenerse de los pacientes o de sus representantes; en el caso de los niños los progenitores o tutores deberían tomar la decisión de donar.

Las preocupaciones éticas sobre los protocolos de DMC se centran en dos principios que han constituido la base de la donación de órganos: 1) la «regla del donante muerto», que limita la donación de órganos vitales a las personas en estado de muerte irreversible (por criterios circulatorios o neurológicos, pero no por ambos), y 2) la ausencia de conflicto de intereses entre los equipos de asistencia clínica y de obtención de órganos. Con los protocolos de DMC la irreversibilidad se certifica en varias ocasiones después de un intervalo variable una vez que se produce la asistolia (por lo general 2-5 minutos), para evitar que se recupere la circulación de forma espontánea después de interrumpir la RCP. Para evitar un posible conflicto de intereses durante el proceso de DMC existe un requisito para establecer una separación estricta entre la asistencia terminal tras la interrupción del TMSV y la presencia del equipo de trasplante. A diferencia del contexto de MCN, un paciente que se esté considerando como de DMC permanece vivo hasta después de que se produzca la asistolia. Antes de interrumpir el TMSV el equipo de trasplante y la organización de obtención del órgano realizan una evaluación cuidadosa. A continuación, en la mayoría de los protocolos de DMC, los cuidadores médicos de la UCI siguen atendiendo al paciente hasta que se certifica la muerte por criterios cardíacos, y sólo después se permite que el equipo quirúrgico de trasplante entre en el quirófano para obtener los órganos.

Desde el punto de vista ***ético*** es ***obligatorio*** diagnosticar correctamente el estado de muerte, bien por criterios neurológicos, bien antes de la donación de órganos tras la muerte cardíaca. Al realizar esto se evita el peligro de extraer órganos vitales de una persona viva. Un cumplimiento estricto de un protocolo sólido desde el punto de vista ético es la mejor forma de evitar tanto la percepción como la posible realidad de que se produzcan errores relacionados con la certificación de muerte y la extracción de órganos.

OBJECIONES RELIGIOSAS O CULTURALES AL TRATAMIENTO

Las diferencias en cuanto a las creencias religiosas o las normas culturales basadas en la ética pueden provocar conflictos entre los pacientes, las familias y los cuidadores médicos en cuanto al enfoque del tratamiento médico. Los pediatras deben mantener una sensibilidad y una actitud de respeto ante estas diferencias, aunque reconozcan que existe una obligación independiente de proporcionar un tratamiento médico eficaz al niño. Se acepta que un adulto con capacidad de tomar decisiones tiene el derecho de rechazar el tratamiento por motivos religiosos o culturales, pero los niños que aún no han desarrollado esta capacidad se consideran una población vulnerable que tiene derecho al tratamiento. En situaciones que amenacen la vida del niño o que puedan provocar un daño considerable, se debería buscar la intervención legal si los esfuerzos razonables para lograr una toma de decisiones colaborativa son ineficaces. Si existe una amenaza inminente para la vida de un niño, la intervención médica está justificada desde el punto de vista ético a pesar de las objeciones parentales.

COMITÉS PEDIÁTRICOS Y CONSULTA ÉTICA

La mayoría de los hospitales tiene comités éticos institucionales para ayudar con el desarrollo de políticas, formación y consulta ante casos concretos. Cuando estos comités sirven a instituciones que atienden a niños pueden denominarse *comités éticos pediátricos*. Debido a las diferencias significativas en cuanto al enfoque entre la ética en adultos y pediátrica, la experiencia de los miembros de este comité debería englobar a profesionales con una visión significativa sobre los problemas éticos especiales que surgen en la asistencia pediátrica. Estos comités suelen ofrecer consultas de asesoramiento sobre cuestiones éticas sin una acción obligatoria ni ser determinantes. En la inmensa mayoría de las decisiones que implican al tratamiento médico de los niños (incluida la retirada del TMSV), los clínicos pediátricos y los progenitores coinciden en el deseo de la intervención propuesta. Debido a la relevancia ética de la aceptación, también se debería otorgar un peso considerable a las opiniones de los niños mayores.

Los comités de ética pediátrica suelen desempeñar al menos tres funciones diferentes: 1) la elaboración y revisión de la política institucional sobre estos temas, como las órdenes de no RCP y la retirada del TMSV; 2) la formación de los profesionales sanitarios, pacientes y familias sobre los aspectos éticos en la asistencia sanitaria, y 3) la consulta de casos y resolución de conflictos. Aunque el proceso de la consulta de casos puede variar, lo ideal es que el comité (o el consultor) adopte un enfoque colaborativo que exponga todos los hechos fácilmente disponibles y relevantes, que tenga en cuenta los valores de los implicados y que sopese los intereses relevantes, a la vez que ofrezca una recomendación basada en un análisis ético consecuente. Un enfoque útil consiste en tener en cuenta los siguientes cuatro elementos: 1) indicaciones médicas, 2) preferencias del paciente, 3) calidad de vida y 4) características contextuales. Otro marco basado en los principios consistiría en prestar atención al respeto a las personas, los principios de beneficencia/no maleficencia y la justicia. Los comités de ética pediátrica suelen desempeñar un papel constructivo cuando los progenitores y el personal médico no pueden llegar a un acuerdo sobre el curso adecuado de la acción. En las últimas décadas estos comités han adquirido una influencia considerable en Estados Unidos y cada vez reciben un mayor reconocimiento de los tribunales estatales como una ayuda significativa en la toma de decisiones. La pertenencia, las políticas y los procedimientos de un comité de ética pediátrica deberían respetar los estándares profesionales aceptados.

DETECCIÓN SELECTIVA Y PRUEBAS GENÉTICAS NEONATALES

El *Oxford Dictionary of Public Health* define la **detección selectiva** o **cribado** como «la identificación de una enfermedad o de un estado precursor de la enfermedad que previamente se ignoraba, utilizando procedimientos o pruebas que pueden realizarse con rapidez y de un modo barato en un gran número de personas, con el fin de clasificarlas en aquellas que pueden tener la enfermedad y las que no tienen evidencia de la misma». Varios programas, como el cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo (v. cap. 84; p. ej., fenilcetonuria e hipotiroidismo), se cuentan merecidamente entre los triunfos de la pediatría contemporánea. El éxito de estos programas eclipsa en ocasiones los aspectos éticos graves que siguen apareciendo a la hora de proponer el cribado para otras enfermedades en las que los beneficios, riesgos y costes no se han establecido con claridad. Los avances en genética y la tecnología han permitido un crecimiento exponencial del número de trastornos para los que podrían plantearse programas de cribado, mientras que las oportunidades de estudiar cada programa de análisis propuesto son insuficientes (v. cap. 78).

La introducción de las pruebas de detección se debe realizar con un control cuidadoso que permita valorar los costes (económicos, médicos y psicológicos) y los beneficios, incluyendo la eficacia del seguimiento y los protocolos de tratamiento. Los nuevos programas deben considerarse experimentales hasta que se demuestren con detalle sus riesgos y beneficios. Estas pruebas que seleccionan a los pacientes que precisan tratamiento han de demostrar sensibilidad, especificidad y un elevado valor predictivo, así como cifras bajas de falsos positivos que pudiesen exponer a tratamientos potencialmente tóxicos o a riesgos psicosociales. A medida que se desarrollan estas pruebas los progenitores deben tener la oportunidad de rechazarlas o autorizarlas mediante el consentimiento informado. Sin embargo, una vez que se ha demostrado con claridad que una prueba de cribado específica es beneficiosa para la salud individual o pública, tal vez no sea éticamente obligatoria la necesidad de un proceso formal para obtener la autorización activa por parte de los padres.

Una cuestión ética constante es si las pruebas de detección deberían ser: 1) voluntarias (optativas), 2) sistemáticas (con la posibilidad de

booksmedicos.org

rechazarlas) o 3) obligatorias. Si fueran voluntarias se precisaría el consentimiento de los progenitores antes de su realización. En ocasiones surgen dudas sobre si solicitar la autorización de los padres es éticamente desacertado en los casos en los que estos programas tengan un beneficio claro y su rechazo suponga una negligencia evidente, tal y como ocurre con la prueba de detección de la fenilcetonuria. La realización de pruebas de forma sistemática con la opción de no aceptarlas requiere un rechazo explícito por parte de los progenitores, que objetan ante esta intervención. La justificación ética central para que las pruebas de detección sean obligatorias es que el compromiso de la sociedad de promover el bienestar del niño mediante el diagnóstico y tratamiento precoces de enfermedades seleccionadas está por encima de cualquier derecho de los progenitores a rechazar la realización de estas intervenciones médicas simples y de bajo riesgo. La obtención de la autorización de los padres es claramente necesaria cuando existe una agenda de investigación (es decir, para incorporar las pruebas experimentales en programas de cribado establecidos).

Las pruebas genéticas de los niños pequeños para enfermedades de inicio tardío, como los genes de riesgo de cáncer de mama *BRCA1* y *BRCA2* han sido objeto de una cierta controversia ética. El conocimiento de una situación de mayor riesgo puede provocar cambios del estilo de vida que pueden reducir la morbilidad y el riesgo de mortalidad, o puede precipitar unas respuestas adversas emocionales y psicológicas, así como discriminación. Debido a que muchos adultos optan por no realizarse las pruebas de estos trastornos de inicio tardío, no se puede asumir que un niño querría o se beneficiaría de unas pruebas similares. Las pruebas genéticas de los niños pequeños para detectar enfermedades de inicio tardío suelen ser inapropiadas a menos que su realización dé lugar a intervenciones que se haya demostrado que reducen la morbilidad y la mortalidad cuando se inician en la infancia. De lo contrario, estas pruebas deberían diferirse hasta que el niño tenga la capacidad de tomar una decisión informada y voluntaria. Este enfoque ético se basa en el trabajo del filósofo Joel Feinberg, que escribió sobre el «derecho del niño a tener un futuro abierto».

ASISTENCIA SANITARIA EN ADOLESCENTES

Aceptación y consentimiento en adolescentes

Muchos adolescentes se parecen más a los adultos que a los niños en cuanto a su capacidad de comprender los aspectos de la asistencia sanitaria y de relacionarlos con sus objetivos vitales (v. cap. 110). Los adolescentes pueden carecer de competencia definida legalmente, aunque pueden haber desarrollado la capacidad para satisfacer los elementos del consentimiento informado para muchos aspectos de la asistencia sanitaria (v. cap. 112). Además, existen razones de salud pública para permitir obtener el consentimiento de los adolescentes sobre su propia asistencia sanitaria respecto a las decisiones de reproducción, como la anticoncepción, el aborto y el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual. Si el requisito del consentimiento parental se aplica de una forma muy estricta muchos adolescentes no buscarán atención médica, lo que tiene efectos muy desfavorables para su salud y para el interés de la comunidad.

Como contrapartida de estos argumentos se encuentran los intereses de los progenitores para mantener la responsabilidad y la autoridad de la crianza de los hijos, incluida la oportunidad de influir en sus actitudes y prácticas sexuales. Otros afirman que el acceso a tratamientos como anticonceptivos, aborto o programas de intercambio de agujas apoya de forma implícita la actividad sexual o el consumo de drogas durante la adolescencia. El pediatra no debe imponer sus propias creencias morales en estos conflictos, sino que debe ofrecer información sin sesgos basada en la evidencia y un apoyo imparcial. Un principio rector debería consistir en alentar a los niños y adolescentes a comenzar a asumir responsabilidad sobre su propia salud de una forma guiada. Esto requiere una cierta orientación de los progenitores o tutores, pero también algo de intimidad durante la toma de decisiones, a medida que logran la separación anticipada por el desarrollo respecto del control parental.

Enfermedad crónica

El proceso normal de desarrollo adolescente implica la separación gradual de los progenitores, lograr la autoconfianza, afirmar la individualidad, desarrollar relaciones sólidas con el grupo de iguales, afianzar la capacidad de funcionar de forma independiente fuera de la familia y asumir una autonomía creciente en cuanto a las decisiones sobre la asistencia sanitaria. La mayoría de los niños con un desarrollo normal y mayores de 14 años comprende las implicaciones de las opciones médicas bien explicadas, al igual que un adulto promedio, y se debería respetar su opinión respecto a su propia asistencia médica. En cuanto a los niños que tienen enfermedades crónicas, la capacidad de tomar decisiones médicas por sí mismos puede conseguirse antes que en aquellos que estaban previamente sanos, o puede adquirirse después si, debido a la enfermedad, no han logrado los hitos normales del desarrollo o la madurez psicológica. El papel del clínico engloba la evaluación de la capacidad de cada paciente adolescente concreto de comprender la situación médica, el apoyo de los esfuerzos del paciente para expresar sus deseos respecto al tratamiento médico, valorar y alentar el apoyo e implicación de los progenitores y fomentar la cooperación y el mutuo entendimiento. Esto puede ser difícil en situaciones en las que los progenitores y los adolescentes discrepen sobre los tratamientos de sostén, como el trasplante de órganos o la quimioterapia, pero muchos de estos conflictos pueden resolverse analizando las razones del desacuerdo. No prestar atención a los deseos de un adolescente debería ser muy infrecuente, y sólo debería realizarse después de una valoración cuidadosa de las posibles consecuencias de intervenciones no deseadas.

Decisiones en adolescentes con enfermedades terminales

La mayoría de los adolescentes comparte la toma de decisiones sobre la etapa terminal con sus familiares, aunque la comunicación puede verse complicada por un sentimiento creciente de independencia. Una comunicación abierta y la flexibilidad sobre las preferencias del tratamiento pueden ayudar a los adolescentes a afrontar los miedos e incertidumbres. El desarrollo de una VA apropiada para la edad puede respaldar la autonomía en aumento del paciente al clarificar los deseos del adolescente, a la vez que fomenta un proceso colaborativo entre éste, la familia y los cuidadores médicos. Desde el momento del diagnóstico de una enfermedad potencialmente mortal hasta la fase terminal, los niños deberían incluirse en un proceso adaptado al nivel de desarrollo de comunicación y de toma de decisiones compartidas que establezcan unos cimientos de respeto y confianza mutuos.

INVESTIGACIÓN

La principal dificultad de la investigación pediátrica es la necesidad de equilibrar la protección de los niños frente a los riesgos de la investigación por una parte y la obligación ética de realizar estudios para mejorar las vidas de los niños futuros por otra. La investigación se define en las normativas federales estadounidenses como «un estudio sistemático diseñado para desarrollar o contribuir a un conocimiento generalizable». Para que se lleve a cabo cualquier investigación los riesgos deberían minimizarse y ser razonables respecto a cualquier beneficio previsto para los pacientes y a la magnitud del conocimiento resultante. También hay que tener en cuenta el hecho de que algunos niños obtengan un beneficio directo de la participación en la investigación, por lo que es esencial distinguir la investigación cuyo objetivo es obtener un beneficio directo frente a la investigación pediátrica no terapéutica. ***Debido a que los niños son una población vulnerable, hay limitaciones sobre los riesgos de la investigación a los que puede exponerse un niño*** que contrastan con el nivel de riesgo aceptable para la investigación con adultos que consientan participar. Estas restricciones actúan mediante la limitación del tipo de investigación que los comités de revisión de cada centro (CRC) tienen permitido aprobar y especificando las condiciones bajo las que los progenitores tienen autoridad moral y legal de permitir que un niño participe en la investigación.

La **investigación no terapéutica** en los niños es la que más controversias éticas genera, porque no tiene un beneficio directo previsible para el paciente. La prohibición de utilizar a una persona (sobre todo un niño) únicamente como medio para lograr un fin ha hecho que algunos autores aleguen que los niños nunca deberían utilizarse en investigación no terapéutica. La opinión más generalizada es que los niños pueden exponerse a un grado limitado de riesgo con aprobación por parte del CRC, el permiso parental y la aceptación del niño si éste es capaz. Las normativas federales permiten que los niños sanos participen en investigación de mínimo riesgo con independencia del beneficio potencial para el niño-paciente. Un aspecto más controvertido es que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

las normativas también establecen que los niños con un trastorno o enfermedad pueden exponerse a un riesgo ligeramente mayor que el riesgo mínimo de la investigación no terapéutica si la experiencia del niño es similar a su vida diaria con dicha enfermedad y si el conocimiento es fundamental para comprender esta enfermedad.

Ante la perspectiva de lograr un beneficio directo en la investigación pediátrica, los riesgos deben estar justificados por el beneficio previsto para el niño y el balance del beneficio anticipado debería ser al menos igual de favorable que el ofrecido por las alternativas disponibles. ***El bienestar de un niño individual siempre debe anteponerse a los objetivos científicos del estudio de investigación.***

Las normativas estadounidenses para la protección de las personas que intervienen en una investigación se basan en dos elementos: 1) revisión independiente de los aspectos éticos y científicos de la investigación por un CRC **antes de** 2) un consentimiento voluntario e informado del paciente/participante. Aunque no es posible someterla a normativas, es probable que la integridad del investigador sea el elemento fundamental que contribuya a la protección de las personas que participan en la investigación. El estándar de un consentimiento informado en el contexto de la investigación es superior que el de la asistencia clínica, porque los riesgos y beneficios suelen estar menos claros, el investigador tiene un conflicto de intereses y las personas se han sometido en el pasado a riesgos no autorizados cuando no se respetaron los requisitos estrictos del consentimiento.

Los adolescentes que son competentes pueden otorgar en ocasiones el consentimiento para participar en una investigación. Los niños más pequeños pueden participar en un proceso de aceptación, pero esto no implica que la firma del niño en un documento de aceptación sea necesariamente un requisito legal o ético. Los niños deberían tener la oportunidad de disentir, sobre todo en el caso de la investigación no terapéutica, cuando no se pueda alegar que la participación es por el interés del niño. En Estados Unidos las normativas nacionales requieren que se realicen esfuerzos razonables al menos para informar a los niños que son capaces de comprender que la participación no forma parte de su cuidado y que, por tanto, son libres de negarse a participar. En los pocos casos en los que la investigación ofrezca un beneficio directo al niño y que no podría lograrse por otros medios, las normativas no requieren la aceptación del niño, sino sólo el permiso de los progenitores.

Además de la protección que se pretende ofrecer con el consentimiento informado o el permiso de los padres, casi todas las investigaciones en las que participan seres humanos en Estados Unidos se revisan por un CRC, que es un requisito impuesto por normativas federales a todos los centros que reciben fondos federales para investigación y para las investigaciones sobre fármacos reguladas por la Food and Drug Administration estadounidense. Para la investigación que conlleve un incremento más que leve sobre un riesgo mínimo sin una perspectiva de beneficio para el niño, de modo que el CRC del centro no pueda conceder la aprobación, existe un proceso para realizar una revisión federal de la investigación que «ofrezca una oportunidad razonable para aumentar el conocimiento, prevención o alivio de un problema grave que afecte a la salud o al bienestar de los niños». En última instancia, la U.S. Secretary of Health and Human Services tiene la autoridad de autorizar esta investigación.

EQUILIBRIO ENTRE LOS INTERESES MATERNOS Y FETALES

Algunas situaciones requieren que se establezca un equilibrio entre la salud y el bienestar maternos y los del feto o el niño aún no nacido para tomar una decisión sólida desde el punto de vista ético. Por ejemplo, un tratamiento quirúrgico innovador de una anomalía diagnosticada en la etapa prenatal puede ayudar a sobrevivir al feto o niño aún no nacido, pero puede conllevar un riesgo materno de lesión o de aborto. De forma alternativa, una mujer embarazada puede negarse a someterse a una cesárea por varios motivos, a pesar de que se le haya aconsejado que puede proteger al feto/nonato durante el parto. Una tercera situación relevante implica las conductas de riesgo durante el embarazo que se sabe que lesionan al feto o niño aún no nacido en desarrollo, como el consumo de drogas o de alcohol. Estos problemas suscitan conflictos sobre la responsabilidad de los clínicos frente a la persona viva y competente que toma las decisiones (la madre embarazada) en contraposición a los intereses del feto o niño aún no nacido.

En algunos casos los tribunales estadounidenses han decidido que se puede obligar a una mujer a someterse a una cesárea contra su voluntad cuando el riesgo para su salud sea mínimo y el beneficio para su feto/hijo no nacido casi a término y por lo demás sano esté claro, por ejemplo en un caso de placenta previa. Otros factores, como la prematuridad, han llevado a la conclusión legal opuesta en situaciones por lo demás similares, porque el beneficio de la intervención estaba menos claro. Por lo general, un clínico no debería oponerse a la negativa de una mujer embarazada respecto a una intervención recomendada a menos que 1) el riesgo para ella sea mínimo, 2) la intervención sea claramente eficaz y 3) el perjuicio para el feto/niño aún no nacido sin la intervención sea seguro, sustancial e irreversible. Se debe intentar persuadir a la mujer embarazada para que acate las recomendaciones realizadas en interés del feto o niño aún no nacido cuando se cumplan esas tres condiciones, utilizando estrategias de apoyo, como la influencia de otros cuidadores de confianza, sacerdotes y/o la participación de una consulta/comité de ética. Si estas estrategias fracasan y aún hay tiempo para ello, el clínico puede solicitar la intervención judicial como último recurso para intentar evitar un daño al feto o niño aún no nacido.

Los obstetras y pediatras pueden plantearse denunciar a las mujeres por maltrato o abandono infantil si se piensa que el consumo de alcohol o de drogas ilegales durante el embarazo supone un riesgo de lesión para el feto o niño aún no nacido. Sin embargo, también deben considerar la posibilidad de obtener beneficios por esta denuncia, el perjuicio al niño y a la madre si se pretenden presentar cargos delictivos o modificaciones de la custodia, así como los posibles efectos que puede tener la denuncia por alejar a la madre de la asistencia prenatal o posnatal. El Tribunal Supremo de Estados Unidos ha establecido que los análisis de fármacos en las mujeres embarazadas sin su consentimiento eran una violación de la Cuarta Enmienda, que protege frente a estudios no justificados.

JUSTICIA Y ÉTICA PEDIÁTRICA

El problema ético más grave en la asistencia sanitaria en Estados Unidos puede ser la desigualdad en cuanto al acceso a la misma. Los niños son especialmente vulnerables a esta disparidad y los pediatras tienen una obligación moral de defender a los niños como grupo. Debido a que los niños no votan y no disponen de recursos económicos están sujetos a un mayor riesgo de no estar asegurados o de estar infraasegurados. Esta falta de una asistencia sanitaria adecuada y asequible tiene consecuencias serias en términos de mortalidad, discapacidad y sufrimiento. La Ley de Asistencia Asequible puede ayudar a mejorar estos problemas en ese país. La proporción per cápita de gasto en asistencia sanitaria dedicada a los adultos supera en gran medida a su equivalente en los niños y Medicare está disponible para todos los adultos a partir de los 65 años, mientras que Medicaid está limitado a los que se encuentran por debajo de un nivel concreto de ingresos. Los fondos federales destinados a apoyar la asistencia sanitaria de los niños suelen administrarse y complementarse con fondos estatales, lo que puede crear barreras adicionales. Los pediatras deberían estar familiarizados con los problemas políticos relativos a los aspectos económicos de la asistencia sanitaria pediátrica, para que puedan defender mejor a sus propios pacientes (v. cap. 1).

PROBLEMAS EMERGENTES

La fácil disponibilidad de información en Internet ha animado a los progenitores a implicarse más en recomendar enfoques específicos sobre la asistencia sanitaria de sus hijos, lo que obliga a los médicos a mantenerse alerta sobre la calidad de estas fuentes de información para aconsejar de forma adecuada a los progenitores sobre las elecciones terapéuticas. Debido a que el rango de tratamientos agresivos, innovadores o muy caros se ha incrementado, sin que ofrezcan siempre un claro beneficio para el paciente, los pediatras deben actuar con cautela y sentido común antes de acceder a utilizar estas intervenciones. Cada vez es mayor el número de progenitores que rechazan vacunar a sus hijos por el miedo a una reacción adversa a la vacuna. Esto suscita el problema ético de la persona que «va por libre», en el que un niño puede beneficiarse de la inmunidad de grupo porque otros se han vacunado, sin que él contribuya a este bien público. Se han detectado brotes de enfermedades infecciosas prevenibles en comunidades en las que el rechazo a las vacunas es prevalente. Los pediatras deberían abordar este problema con sensibilidad ética, educando a los progenitores sobre el perfil de seguridad de las

booksmedicos.org

vacunas y alentando una inmunización adecuada. Las estrategias de mayor enfrentamiento no suelen ser eficaces ni requerirse desde el punto de vista ético. Un segundo problema emergente tiene que ver con los niños como donantes de células progenitoras o de órganos sólidos. En este caso hay que sopesar con gran cuidado la relación riesgo:beneficio, pero generalmente existe una justificación ética para seguir una política permisiva respecto a la donación de células progenitoras y más restrictiva frente a la donación de órganos sólidos. Por último, se deben considerar con precaución desde el punto de vista ético las intervenciones médicas y quirúrgicas controvertidas, como la atenuación del crecimiento de los niños con alteraciones cognitivas graves, con la esperanza de prolongar la capacidad de atenderlos en el contexto domiciliario, y los trastornos del desarrollo sexual. Las actitudes respecto a las tecnologías y tratamientos emergentes pueden verse influidas por la cobertura de los medios de comunicación, los grupos con intereses especiales y los esfuerzos de las familias comprensiblemente desesperadas al estar sometidas a un gran estrés por ayudar a sus hijos. Los clínicos que intenten ejercer su profesión con ética deben tener en cuenta de forma cuidadosa todos los hechos relevantes en cada caso, así como intentar centrar a las familias y a los cuidadores en una evaluación razonable del mejor interés para el niño. La tensión entre encontrar una política óptima para cada grupo de niños y hacer lo correcto para cada niño individual suscita desafíos éticos considerables en este contexto. La consulta ética puede ayudar a formular los problemas y diseñar planteamientos asistenciales éticamente sostenibles.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **4**

Aspectos culturales de la asistencia pediátrica

Linda Kaljee y Bonita F. Stanton

Los pediatras viven y trabajan en un mundo multicultural en el que habitan 7.000 millones de personas en cerca de 200 países, con más de 6.000 idiomas diferentes. A medida que la población global aumenta su movilidad e integración, la diversidad étnica y económica se incrementa en todos los países. Entre 1970 y 2000 la población de Estados Unidos que había nacido en otros países se triplicó. Según el censo del año 2000, el 25-30% de los estadounidenses declaraba que pertenecía a un grupo minoritario étnico o racial. En 2010 el 13% de la población había nacido en otros países y uno o ambos progenitores del 24% de los niños menores de 17 años han nacido en otros países; los 40 millones de inmigrantes suponen un aumento del 28% con respecto a la cifra de 2000. Mientras que en 1920 el 97% de las familias inmigrantes en Estados Unidos procedía de Europa o Canadá, en 2010 más del 90% de las familias inmigrantes proceden de Asia y Latinoamérica. Se prevé que hacia el año 2030 los niños de raza no blanca superen en número a los de raza blanca en Estados Unidos. El incremento de la migración y la diversidad en el grupo de población inmigrante no se limita a Estados Unidos; los inmigrantes suponen más del 15% de la población en más de 50 naciones.

RELEVANCIA DE LA CULTURA EN LA PRÁCTICA MÉDICA

El concepto de cultura abarca las formas en las que un grupo de personas comparten y comprenden su historia, creencias y valores, y el modo en el que se implican en conductas que reflejan estas visiones comunes del mundo. Aunque la cultura no es sinónimo de lenguaje, etnicidad, nacionalidad o nivel socioeconómico, los grupos con un trasfondo similar respecto a estas características suelen compartir normas y creencias culturales.

En el seno de las culturas hay marcos para clasificar y organizar los grupos con relaciones de sangre (familia), asignar papeles y responsabilidad en función de la edad, sexo y otros grupos sociales, así como para definir conceptos como prosperidad, éxito, conocimiento, causas de enfermedad y salud. La tipología de la enfermedad, así como los esfuerzos de prevención e intervención, y los profesionales sanitarios están definidos culturalmente. Las creencias culturales y prácticas relacionadas con la salud están integradas en los sistemas sanitarios pluralistas, que engloban tanto la biomedicina como la medicina tradicional.

En las tablas 4-1 a 4-3 se muestran algunos valores culturales asociados a cuatro poblaciones en Estados Unidos: latinos, musulmanes, nativos estadounidenses y afroamericanos, ilustrando tanto áreas de solapamiento significativo como de gran variación que son relevantes para las percepciones y la búsqueda de la salud. Los latinos pueden suscribirse a la relevancia del «personalismo», dando gran relevancia a la cortesía frente al estrés y la adversidad. De este modo, puede que esperen que su médico muestre cordialidad, con contacto físico en forma de apretón de manos, palmadas en los hombros y, en ocasiones, abrazos. Por el contrario, en la cultura musulmana se considera muy inapropiado que una persona toque el cuerpo de alguien del sexo opuesto, incluso aunque sea en el brazo o una palmada en el hombro.

A pesar de la existencia de valores compartidos en un grupo de población definido, puede haber variaciones sustanciales en los subgrupos, como cada nacionalidad latina (p. ej., cubanos, puertorriqueños, dominicanos, mexicanos), lo que genera una gran variación en las conductas específicas de búsqueda de asistencia sanitaria. Asimismo, en una cultura global («estadounidense»), las personas que carecen de capacidad de decisión por motivos económicos y/o políticos pueden utilizar la resistencia, invirtiendo los valores del grupo socioeconómico dominante. Este tipo de reacción puede asociarse a una desconfianza de las recomendaciones referentes a la asistencia sanitaria provenientes de los miembros del grupo que se percibe como dominante o controlador. Las inmunizaciones se han contemplado con desconfianza entre la población pobre de todos los países del mundo, pues se consideraban como una forma de control de la natalidad o de esterilización, y a menudo se ofrecían por parte de instituciones asociadas con «Occidente» y el gobierno poscolonial. En el seno de las culturas, las categorías establecidas socialmente de género, sexualidad y edad afectan a las percepciones de la vulnerabilidad de una persona a una enfermedad o trastorno concreto, así como a su acceso a los recursos del sistema sanitario. Las adolescentes que viven en culturas con tabúes muy fuertes respecto a las relaciones sexuales prematrimoniales (p. ej., china, musulmana, vietnamita) pueden no tener acceso social a la protección frente a las enfermedades y al control de la natalidad (p. ej., preservativos), lo que da lugar a un aumento del riesgo de VIH, de otras enfermedades de transmisión sexual y de embarazos no deseados.

También puede haber diferencias generacionales significativas entre los progenitores nacidos en otros países y sus hijos criados en Estados Unidos, sobre todo durante su adolescencia. Estas disparidades en cuanto a experiencias e identidades culturales pueden provocar una brecha generacional que reduzca la comunicación entre progenitores e hijos, y que más adelante disminuya los efectos positivos de la comunicación sobre la reducción del consumo de sustancias y la participación en conductas sexuales de riesgo entre los jóvenes.

Otros valores pueden compartirse entre grupos culturales diversos. Muchos grupos étnicos, como los latinos y musulmanes, así como los sudaneses y los bengalíes, comparten una creencia cultural de fatalismo, lo que tiene implicaciones significativas para la conducta de búsqueda de asistencia sanitaria.

El papel percibido del médico también puede diferir entre las culturas. Los pediatras reciben formación para aconsejar sobre la crianza de los niños, y los estudios han demostrado que los progenitores buscan a estos profesionales para recibir este tipo de consejo. Sin embargo, puede que los progenitores de distintos contextos culturales no deseen o sean reacios a aceptar estos consejos.

GRUPOS CULTURALES DE IDENTIFICACIÓN RECIENTE

Determinados grupos, que tradicionalmente podían reconocerse o no como grupos culturales diferenciados (como los adolescentes, los homosexuales, las lesbianas o los jóvenes transexuales, los que viven en la calle o los jóvenes sordos), comparten una serie de valores que a menudo tienen implicaciones en cuanto a la salud y a la búsqueda de asistencia sanitaria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics: Committee on Bioethics: Ethics and the care of critically ill infants and children, *Pediatrics* 98:149-152, 1996.

American Academy of Pediatrics: Committee on Bioethics: Ethical controversies in organ donation after circulatory death, *Pediatrics* 131(5):1021-1026, 2013.

American Academy of Pediatrics: Committee on Bioethics: Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice, *Pediatrics* 95:314-317, 1995, Reaffirmed February 1, 2007.

American Academy of Pediatrics: Committee on Bioethics and Committee on Hospital Care: Palliative care for children, *Pediatrics* 106:351-357, 2000, Reaffirmed February 1, 2007.

American Academy of Pediatrics: Committee on Bioethics: Children as hematopoietic stem cell donors, *Pediatrics* 125:2392-2404, 2010.

American Academy of Pediatrics: Committee on Bioethics: Conflicts Between Religious or Spiritual Beliefs and Pediatric Care: Informed refusal, exemptions, and public funding, *Pediatrics* 132(5):962-965, 2013.

American Academy of Pediatrics: Committee on Fetus and Newborn: Noninitiation or withdrawal of intensive care for high-risk newborns, *Pediatrics* 119(2):401-403, 2007.

American Academy of Pediatrics: Council on School Health and Committee on Bioethics: Policy statement—honoring do-not-attempt-resuscitation requests in schools, *Pediatrics* 125:1073-1077, 2010.

American Academy of Pediatrics: Committee on Bioethics: Committee on Genetics; The American College of Medical Genetics; and Genomics, Social, Ethical and Legal Issues Committee, *Pediatrics* 131(3):620-622, 2013.

Antommaria AH, Trotochaud K, Kinlaw K, et al: Policies on donation after cardiac death at children's hospitals: a mixed-methods analysis of variation, *JAMA* 301:1902-1908, 2009.

Brandon D, Docherty SL, Thorpe J: Infant and child deaths in acute care settings: implications for palliative care, *J Palliat Med* 10(4):910-918, 2007.

Casarett D, Kapo J, Caplan A: Appropriate use of artificial nutrition and hydration—fundamental principles and recommendations, *N Engl J Med* 353(24):2607-2612, 2005.

Costeloe K: Euthanasia in neonates. Should it be available? *BMJ* 334:912-913, 2007.

Curlin FA, Lawrence RE, Chin MH, et al: Religion, conscience, and controversial clinical practices, *N Engl J Med* 356(6):593-600, 2007.

Devictor D, Latour JM, Tissières P: Forgoing life-sustaining or death-prolonging therapy in the pediatric ICU, *Pediatr Clin North Am* 55(3):791-804, 2008, xiii,.

Diekema DS: Parental refusals of medical treatment: the harm principle as threshold for state intervention, *Theor Med Bioeth* 25(4):243-264, 2004.

Diekema DS, Botkin JR: Clinical report—forgoing medically provided nutrition and hydration in children, *Pediatrics* 124:813-822, 2009.

Dorff EN: End-of-life: Jewish perspectives, *Lancet* 366:862-865, 2005.

Edwards SD: The Ashley treatment: a step too far, or not far enough? *J Med Ethics* 34(5):341-343, 2008.

Engelhardt HT Jr, Iltis AS: End-of-life: the traditional Christian view, *Lancet* 366:1045-1049, 2005.

Fallat ME, Hertweck P, Ralston SJ: Surgical and ethical challenges in disorders of sexual development, *Adv Pediatr* 59(1):283-302, 2012.

Field MJ, Behrman RE, editors: *Ethical conduct of clinical research involving children*, Washington, DC, 2004, National Academy Press.

Firth S: End-of-life: a Hindu view, *Lancet* 366:682-686, 2005.

Forbes T, Goeman E, Stark Z, et al: Discussing withdrawing and withholding of life-sustaining medical treatment in a tertiary paediatric hospital: a survey of clinician attitudes and practices, *J Paediatr Child Health* 44(7–8):392-398, 2008.

Goodyear MDE, Eckenwiler LA, Ells C: Fresh thinking about the declaration of Helsinki, *BMJ* 337:1067-1068, 2008.

Goodyear MDE, Krieza-Jeric K, Lemmens T: The declaration of Helsinki, *BMJ* 335:624-626, 2007.

Gunther DF, Diekema DS: Attenuating growth in children with profound developmental disability: a new approach to an old dilemma, *Arch Pediatr Adolesc Med* 160(10):1013-1017, 2006.

Hentschel R, Lindner K, Krueger M, et al: Restriction of ongoing intensive care in neonates: a prospective study, *Pediatrics* 118(2):563-569, 2006.

Himelstein BP: Palliative care for infants, children, adolescents, and their families, *J Palliat Med* 9(1):163-181, 2006.

Joffe S, Kodish E: Protecting the rights and interests of pediatric stem cell donors, *Pediatr Blood Cancer* 56:517-519, 2011.

Johnson MRD: End of life care in ethnic minorities, *BMJ* 338:489-490, 2009.

Keown D: End of life: the Buddhist view, *Lancet* 366:952-955, 2005.

Kimberly MB, Forte AL, Carroll JM, et al: Pediatric do-not-attempt-resuscitation orders and public schools: a national assessment of policies and laws, *Am J Bioeth* 5(1):59-65, 2005.

Kodish E, editor: *Ethics and research with children: a case-based approach*, New York, 2005, Oxford University Press.

Kodish E: Paediatric ethics: a repudiation of the Groningen protocol, *Lancet* 371(9616):892-893, 2008.

Kon AA: Answering the question: "Doctor, if this were your child, what would you do?", *Pediatrics* 118(1):393-397, 2006.

Kopelman LM: Are the 21-year-old Baby Doe rules misunderstood or mistaken? *Pediatrics* 115(3):797-802, 2005.

Leask K: The role of the courts in clinical decision-making, *Arch Dis Child* 90:1256-1258, 2005.

Liao SM, Savulescu J, Sheehan M: The Ashley Treatment: best interests, convenience, and parental decision-making, *Hastings Cent Rep* 37(2):16-20, 2007.

Liben S, Papadatou D, Wolfe J: Paediatric palliative care: challenges and emerging ideas, *Lancet* 371:852-864, 2008.

Linton JM, Feudtner C: What accounts for difference or disparities in pediatric palliative and end-of-life care? A systematic review focusing on possible multilevel mechanisms, *Pediatrics* 122:574-582, 2008.

Lo B: Euthanasia in the Netherlands: what lessons for elsewhere? *Lancet* 380:869-870, 2012.

Lo B, Rubenfeld G: Palliative sedation in dying patients, *JAMA* 294:1810-1816, 2005.

Markwell H: End-of-life: a Catholic view, *Lancet* 366:1132-1135, 2005.

Mathur M, Petersen L, Stadtler M, et al: Variability in pediatric brain death determination and documentation in Southern California, *Pediatrics* 121:988-993, 2008.

Mercurio MR: An adolescent's refusal of medical treatment: implications of the Abraham Cheerix case, *Pediatrics* 120(6):1357-1358, 2007.

Mercurio MR, Peterec SM, Weeks B: Hypoplastic left heart syndrome, extreme prematurity, comfort care only, and the principle of justice, *Pediatrics* 122(1):186-189, 2008.

Morrison W, Berkowitz I: Do not attempt resuscitation orders in pediatrics, *Pediatr Clin North Am* 54(5):757-771, 2007, xi–xii.

Nakagawa TA, et al: Clinical Report—Guidelines for the Determination of Brain Death in Infants and Children: An Update of the 1987 Task Force Recommendations, *Pediatrics* 128(3):e720-e740, 2011.

Nelson RM, Botkjin JR, Kodish ED, et al: Committee on Bioethics: ethical issues with genetic testing in pediatrics, *Pediatrics* 107:1451-1455, 2001, Reaffirmed May 1, 2009.

Persad G, Wertheimer A, Emanuel EJ: Principles for allocation of scare medical interventions, *Lancet* 373:423-431, 2009.

Pousset G, Bilsen J, Cohen J, et al: Medical end-of-life decisions in children in Flanders, *Belgium, Arch Pediatr Adolesc Med* 164:547-552, 2010.

Powner DJ: Certification of brain death: take care, *Lancet* 373:1587-1588, 2009.

President's Council on Bioethics (U.S.): *The changing moral focus of newborn screening: an ethical analysis by the President's Council on Bioethics*, Washington, DC, 2008, President's Council on Bioethics.

Quadri-Sheriff M, Hendrix KS, Downs SM, et al: The role of herd immunity in parents' decision to vaccinate children: a systematic review, *Pediatrics* 130(3):522-530, 2012.

Ramnarayan P, Craig F, Petros A, et al: Characteristics of deaths occurring in hospitalized children: changing trends, *J Med Ethics* 33:255-260, 2007.

Rodríguez-Arias D, Deballon IO: Protocols for uncontrolled donation ager circulatory death, *Lancet* 379:1275-1276, 2012.

Solomon MZ, Sellers DE, Heller KS, et al: New and lingering controversies in pediatric end-of-life care, *Pediatrics* 116:872-883, 2005.

Sykes NP: Morphine kills the pain, not the patient, *Lancet* 369:1325-1326, 2007.

Torjesen I: Advice on withdrawing treatment of sick children to be updated, *BMJ* 346:5, 2013.

Truog RD, Christ G, Browning DM, et al: Sudden traumatic death in children, *JAMA* 295:2646-2654, 2006.

Ukachi N, Morrison W, VanHorn S, et al: A young adult Jehovah's Witness with severe anemia, *Pediatrics* 132(3):547-551, 2013.

Verhagen E, Sauer PJJ: The Groningen protocol—euthanasia in severely ill newborns, *N Engl J Med* 352(10):959-962, 2005.

Weise KL: What is the "rule of double effect"? In Thompson DR, Kummer HB, editors: *Critical Care Ethics: A Practice Guide from the ACCM Ethics Committee*, ed 2, Society of Critical Care Medicine, 2009.

Wijdicks EFM, Smith WS: Brain death in children: why does it have to be so complicated? *Ann Neurol* 71:442-443, 2012.

Woolley S: Children of Jehovah's Witnesses and adolescent Jehovah's Witnesses: what are their rights? *Arch Dis Child* 90:715-719, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 4-1 Valores culturales* relevantes para la salud y para la solicitud de asistencia sanitaria

GRUPO CULTURAL	NORMAS CULTURALES RELEVANTES	
	Descripción de la norma	**Consecuencias si no se valoran**
Latino	*Fatalismo:* el destino está predeterminado, lo que reduce la creencia en la relevancia de la detección selectiva y la prevención	Menos detección selectiva preventiva
	Simpatía: cortesía y amabilidad frente a la adversidad; expectativas de que el médico debería ser amable y simpático, no distante	No adhesión al tratamiento, incumplimiento de las consultas de control
	Personalismo: expectativas de desarrollar una relación cordial y personal con el médico, como un contacto físico inicial	Rechazo a divulgar partes relevantes de la historia clínica, insatisfacción con el tratamiento
	Respeto: conducta diferente según la edad, el estatus social y la posición económica, incluida la reticencia a hacer preguntas	Confusión de una inclinación respetuosa de la cabeza/no contestar a las preguntas para comprender; enfado por no recibir los signos debidos de respeto
	Familismo: las necesidades de la familia extendida son superiores a las de la persona, por lo puede que sea necesario consultar a la familia en la toma de decisiones médicas	Conflicto innecesario, incapacidad de alcanzar una decisión
Musulmán	*Ayuno* durante el mes sagrado del Ramadán: se ayuna del amanecer al anochecer, comenzando en la adolescencia. Las mujeres están exentas de ello durante el embarazo, la lactancia y la menstruación, y existen otras exenciones por enfermedad, pero se pueden asociar a una sensación de fracaso personal	Tratamiento inadecuado; no se tomarán las medicinas durante el día, lo que puede malinterpretarse como falta de cumplimiento; error diagnóstico
	Pudor: el cuerpo femenino, incluidos el pelo, el cuerpo, los brazos y las piernas, no puede ser visto por varones que no pertenezcan a la familia inmediata. Durante la exploración debe estar presente una acompañante femenina o el marido, y sólo debe descubrirse la parte corporal que se va a explorar	Agravio personal profundo, búsqueda de cuidados alternativos
	Contacto físico: está prohibido tocar a personas del sexo opuesto que no pertenezcan a la familia íntima. Incluso un apretón de manos puede ser inadecuado	Molestias del paciente, búsqueda de asistencia sanitaria por otros medios
	Después de la muerte el cuerpo pertenece a Dios: la exploración post mórtem no estará permitida a menos que lo requiera la ley. La familia puede desear realizar cuidados post mórtem	Intensificación innecesaria del duelo y la pérdida
	Limpieza esencial antes de la oración: las personas deben realizar abluciones rituales antes de la oración, sobre todo orinar y defecar. Puede que se requiera la ayuda del personal de enfermería si el paciente es incapaz	Afrenta contra las creencias religiosas
	Voluntad divina: Dios hace que todo ocurra por una razón y sólo Dios puede provocar la curación	La medicina alopática se rechazará si entra en conflicto con las creencias religiosas; la familia puede no buscar asistencia sanitaria
	Familia *patriarcal* extendida: el varón de más edad suele ser el cabeza de familia, y ésta puede remitirse a él para la toma de decisiones	La madre del niño, o incluso ambos progenitores, pueden no ser capaces de tomar decisiones sobre los cuidados del niño; las decisiones urgentes pueden requerir un tiempo adicional
	Alimentos y medicamentos permitidos *(halal)* frente a prohibidos *(harem):* los alimentos y medicinas que contengan alcohol (algunos jarabes antitusígenos y para el resfriado) o derivados porcinos (algunos comprimidos recubiertos de gelatina) no están permitidos	Rechazo de la medicación, sacrilegio religioso
Nativo de Norteamérica	La *naturaleza* proporciona el significado espiritual, emocional, físico, social y biológico de la vida humana; si cuidan la tierra, los nativos norteamericanos tendrán las necesidades cubiertas. Una vida armoniosa es esencial	Los nativos norteamericanos requieren una vida espiritual; si los tratamientos no reflejan esta opinión es probable que no se sigan
	Paciencia pasiva o derecho de la persona a escoger su camino: otro miembro de la familia no puede interponerse	Si la madre no se interpone en la conducta del niño y/o se usan técnicas disciplinarias no coercitivas puede malinterpretarse como abandono
	Desarrollo natural de la persona: los padres potencian el desarrollo de su hijo limitando las intervenciones directas y contemplando su desarrollo natural	Muchas prácticas pediátricas preventivas irán en contra de esta filosofía
	Círculo de conversación para la toma de decisiones: formato de aprendizaje interactivo que incluye a diversos miembros de la tribu	Es probable que sermonear a las personas, salvo si se trata de opiniones de los ancianos, dé lugar a consejos que no se atenderán

booksmedicos.org

Tabla 4-1 Valores culturales* relevantes para la salud y para la solicitud de asistencia sanitaria *(cont.)*

GRUPO CULTURAL	NORMAS CULTURALES RELEVANTES	
	Descripción de la norma	**Consecuencias si no se valoran**
Afroamericano	Gran heterogeneidad en las creencias y cultura entre los afroamericanos	Riesgo de estereotipos y/o de hacer suposiciones que no se aplican a un paciente o familia específicos
	La familia extendida y las variaciones del tamaño de la familia y de la forma de cuidar a los niños son frecuentes; la toma de decisiones respecto a la asistencia sanitaria sigue un modelo matriarcal	Los consejos/instrucciones que se den sólo a los progenitores y no a otras personas implicadas en la toma de decisiones sanitarias puede que sean ineficaces
	El estilo de cuidado por parte de los progenitores implica cumplir unas normas de forma más estricta que en otras culturas	Los consejos referentes a la disciplina pueden no ser atendidos si son incoherentes con las normas percibidas; otros estilos de cuidado de los hijos pueden no ser eficaces
	Desconfianza generalizada en la profesión médica basada en motivos históricos e intensa orientación hacia la medicina alternativa/complementaria con especificidades culturales	En el caso de incumplimiento terapéutico por parte del paciente, los médicos serán consultados como último recurso
	Mayor orientación hacia los demás; el papel de una persona se enfatiza según se relaciona con los demás en una red social	El cumplimiento terapéutico puede ser difícil si se enfatizan las necesidades de una persona sobre las del grupo
	La espiritualidad y la religiosidad son relevantes; la asistencia a la iglesia es fundamental en la mayoría de las familias afroamericanas	Pérdida de oportunidad de colaborar con la iglesia como aliado en la asistencia sanitaria
Personas del este y sudeste de Asia	Historia antigua de medicinas orientales (p. ej., medicina china), así como tradiciones médicas más localizadas	Puede recurrirse a múltiples sistemas sanitarios (biomédico occidental y tradicional) para el tratamiento de los síntomas y enfermedades
	Familias extendidas y redes de asistencia. Los abuelos pueden proporcionar cuidados diarios de los niños mientras los progenitores trabajan fuera del hogar	Puede que los progenitores no sean las únicas personas con quienes deba comunicarse el médico respecto a los síntomas, seguimiento de los tratamientos y conductas preventivas
	Conducta sexual conservadora. Tabúes intensos respecto a las relaciones sexuales prematrimoniales, sobre todo para las mujeres	Los adolescentes pueden ser reacios a hablar sobre temas de sexualidad, embarazo y control de la natalidad con los médicos. Las personas que hayan inmigrado recientemente o las poblaciones nativas pueden tener menos conocimientos sobre la prevención de los embarazos, enfermedades de transmisión sexual y VIH
	Las prácticas de alimentación de los lactantes/niños pueden hacer demasiado hincapié en las necesidades de que el niño coma una cierta cantidad de comida para estar «sano»	Los consejos sobre nutrición infantil y prácticas de alimentación pueden no seguirse ante la preocupación por el bienestar del niño
	Salvar la cara. Éste es un valor complejo por el que una persona puede perder prestigio o el respeto de un tercero cuando una segunda persona realiza afirmaciones negativas o contradictorias	Evitar afirmaciones que puedan estar cargadas de valores o implicar una crítica hacia una persona. Utilizar afirmaciones como «hemos observado que es mejor…» en lugar de criticar una práctica

*La adhesión a estas creencias o a otras variará entre los miembros de un grupo cultural en función de la nación de origen, la secta religiosa específica, el grado de aculturación, la edad del paciente, etc.

Tabla 4-2 Ejemplos de creencias o prácticas sobre la enfermedad

GRUPO CULTURAL	EJEMPLOS
Latino	Uso de medicinas tradicionales (cactus nopal o chumbera cocinada como sustancia hipoglucemiante) junto con medicina alopática
	Reconocimiento de trastornos no identificados en la medicina alopática occidental (como el *empacho,* en el que la comida se adhiere a los intestinos o el estómago), que se tratan con remedios populares, pero que también pueden hacer que se consulte con el pediatra
	Interpretación cultural de la enfermedad (p. ej., en determinados países, *caída de mollera* para referirse a la fontanela deprimida como interpretación de una deshidratación grave en los lactantes)
Musulmán	Mutilación genital femenina: se practica en algunos países musulmanes, la mayoría no la practica y no es una enseñanza directa del Corán
	Curanderos de la fe coránica: utilizan versos del Corán, agua bendita y alimentos específicos para lograr la recuperación
Nativos norteamericanos	Los «intérpretes» o «curanderos» tradicionales interpretan los signos y las respuestas a las oraciones. Su consejo puede buscarse además o en lugar de la medicina alopática
	Se cree que los sueños proporcionan una orientación; se seguirán los mensajes que éstos proporcionan
Personas del este y sudeste de Asia	Los conceptos de «caliente» y «frío», mediante una combinación de alimentos y otras sustancias calientes y fríos (p. ej., café, alcohol), se asocian para causar la enfermedad. Un aspecto relevante es que los vietnamitas consideran que las medicinas occidentales son calientes, por lo que puede que no se siga el tratamiento si se percibe que un exceso de medicina calentará el cuerpo de su hijo. *Nota:* caliente y frío no se refieren a las temperaturas, sino que son una tipología de alimentos distintos; por ejemplo, el pescado es caliente y el jengibre es frío
	Los alimentos, tés y las hierbas también son medicinas relevantes porque proporcionan un equilibrio entre lo caliente y lo frío

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Si el pediatra no logra reconocer el idioma y el marco de referencia aceptados por estos grupos puede incurrirse en una terminología o suposiciones ofensivas, lo que da lugar a una pérdida de credibilidad del médico o una falta de cumplimiento terapéutico del paciente.

LA CULTURA DE LA PROFESIÓN MÉDICA

La profesión médica también tiene una cultura diferente. Al igual que otros grupos culturales, los médicos tienen un lenguaje distintivo y comparten una historia común, admiran los mismos modelos a imitar, comparten los mismos cursos preparatorios que deben dominarse para ingresar en la formación que les permita aprender la profesión y se suscriben a un significado común de «competencia» en la práctica médica. Los médicos aprenden una nueva forma de describir la salud y la enfermedad, lo que requiere un nuevo vocabulario y un patrón establecido de la historia narrativa que no se comparte por las personas del ámbito no médico. La confianza de los médicos en la «práctica basada en la evidencia» conlleva la implicación de ser sinónimo de la verdad o del conocimiento real. Especialmente relevante en la relación con los pacientes ha sido la falta de introspección de los médicos sobre la existencia de una cultura médica y los sesgos potenciales que pueden ser inherentes a esa cultura.

Aunque los médicos de todo el mundo reconocen los grandes progresos que se han realizado en la supervivencia infantil mediante el uso de la rehidratación oral para el tratamiento de las enfermedades diarreicas causantes de deshidratación, los progenitores suelen mostrar su ansiedad porque el tratamiento no interrumpe la diarrea. Los médicos pueden depender de un estilo especial de comunicación y tal vez pierdan información de pacientes que emplean estilos narrativos diferentes. Asimismo, el investigador médico plantea preguntas mediante el prisma de sus propias creencias y bibliografía, lo que reduce la probabilidad de explorar explicaciones o preguntas alternativas. A pesar de que grandes segmentos de la población mundial contemplan la enfermedad como un desequilibrio entre el «calor» y el «frío», este sistema de creencia no está bien representado en la investigación médica actual.

COMPETENCIA CULTURAL

Los médicos y los pacientes aportan a su interacción valores personales y profesionales de múltiples sistemas culturales que tienen implicaciones significativas a la hora de proporcionar los cuidados sanitarios. Por tanto, la «competencia cultural» de los médicos es fundamental para el éxito de la interacción entre el paciente y el profesional (fig. 4-1). El modelo de Campinha-Bacote para comprender y evaluar la competencia cultural suele utilizarse en la educación y la investigación: 1) aprendizaje para valorar y comprender otras culturas, en parte mediante la autoconciencia de los valores culturales propios («conciencia cultural»); 2) aprendizaje de los fundamentos básicos sobre otras culturas, en especial de los pacientes con los que el médico pueda interactuar («conocimiento cultural»); 3) desarrollo de la capacidad de aplicar el conocimiento cultural en los encuentros con pacientes («habilidades culturales»); 4) búsqueda de la exposición a interacciones transculturales («encuentros culturales»), y 5) motivarse para lograr todos los objetivos previos («deseo cultural»). Este marco proporciona una guía relevante para la educación y práctica pediátricas, por lo que servirá como esquema del resto del capítulo.

Conciencia cultural

Reconocer la relevancia de las diferentes expectativas y explicaciones culturales es fundamental para que las interacciones del pediatra con los pacientes tengan éxito. En muchas culturas (p. ej., la musulmana) el parentesco tiene una gran relevancia y la toma de decisiones puede implicar a la familia extendida. Si el pediatra cree por error que una madre puede tomar una decisión de forma independiente respecto a la asistencia sanitaria de su hijo (cuando en realidad puede que no esté autorizada a desempeñar este papel en su familia o su cultura) se puede dar una falta aparente de cumplimiento terapéutico por parte materna.

Conocimiento cultural

Los médicos y los pacientes tienen distintas definiciones de la salud y la enfermedad y diferentes conceptos de los orígenes de la enfermedad y de las respuestas terapéuticas. Comprender la perspectiva del paciente incrementa la probabilidad de lograr un diagnóstico correcto y la adhesión del paciente al tratamiento, y también reduce la posibilidad de un diagnóstico incorrecto. La creencia de que enfriarse provoca disentería es frecuente entre las personas de la China rural, y los consejos médicos que contradigan directamente o que lleven la contraria a esta creencia pueden desatenderse. Asimismo, la diarrea en los niños de Bangladesh durante la erupción de los dientes puede verse como normal y no se considerará como un problema sanitario. Por tanto, preguntar al progenitor si el niño ha estado enfermo puede que no revele la presencia de diarrea. En Asia, una creencia habitual entre los padres es que el hecho de frotar una moneda en la piel del niño reduce la fiebre. Si el pediatra no logra identificar esta práctica puede incurrirse en un diagnóstico erróneo de exantema o de maltrato infantil. En algunos casos, sobre todo en relación con trastornos del desarrollo y emocionales, la manifestación de síntomas y/o su identificación por los progenitores u otros cuidadores pueden estar definidas culturalmente. El autismo es un trastorno que se caracteriza por discapacidades de comunicación y de socialización, aunque las expectativas del desarrollo del lenguaje y de las habilidades sociales de los niños están definidas por la cultura, lo que puede provocar que los familiares identifiquen más tarde las discapacidades de un niño y, por consiguiente, que se retrase la búsqueda de tratamiento.

Habilidad cultural

Describir un diagnóstico o una acción terapéutica que respete las creencias culturales, pero que a la vez sea coherente con una buena práctica médica, puede ser difícil. Entre los grupos latinos es frecuente la creencia del *empacho,* un trastorno en el que la comida queda «pegada» al estómago o la pared intestinal, lo que causa obstrucción. Se cree que este problema provoca náuseas, vómitos, diarrea y anorexia. Aunque la mayoría de los progenitores latinos llevarán a su hijo con *empacho* al médico para que lo trate, en el ámbito occidental un pediatra que diagnostique el trastorno como una gastroenteritis viral puede que sólo recomiende tratamiento sintomático, lo que deja a los padres perplejos y con la única opción de buscar un tratamiento independiente de un curandero alternativo o tradicional. Un pediatra con habilidades culturales podría sugerir un tratamiento conjunto con el curandero tradicional en esta situación. Asimismo, en respuesta a los padres que creen en el fatalismo y, por consiguiente, en la idea de que la medicina preventiva o la detección selectiva no es necesaria, un pediatra con habilidades podría sugerir que la detección selectiva es el mecanismo por el cual se intenta alcanzar su destino. La derivación a otros servicios también puede verse afectada por la cultura e historia del paciente. La necesidad de servicios psicológicos puede rechazarse debido a estigmas culturales referentes a los trastornos psicológicos. Igualmente, la remisión para realizar pruebas de VIH o de enfermedades de transmisión sexual tiene más probabilidades de ser rechazada por varones adolescentes homosexuales de culturas en las que la homosexualidad está muy estigmatizada.

Un elemento fundamental de la «habilidad cultural» es el uso de un lenguaje completamente comprensible por los progenitores del niño. Este objetivo se alcanza mejor si el pediatra habla con fluidez el idioma de los progenitores, por lo que el requisito de conocer un segundo idioma es un objetivo razonable para los médicos. La familiaridad con un idioma no debería confundirse con hablarlo con fluidez o con la competencia con el mismo. Debería disponerse de intérpretes profesionales y recurrirse a ellos para superar las barreras idiomáticas. El uso de personal de enlace en el lugar de trabajo que tenga una habilidad conocida en el idioma indicado y/o el uso de los servicios de un intérprete telefónico puede bastar si no se dispone de un intérprete profesional. Un familiar o un amigo auténticamente bilingüe puede ser útil, pero los aspectos de confidencialidad, alteración de los roles sociales y la traducción incierta o imprecisa de los términos médicos pueden plantear problemas graves. Los errores médicos se producen con una frecuencia mucho mayor entre los pacientes de habla no inglesa cuando se emplean traductores no profesionales (p. ej., familiares) para obtener la historia clínica o para ofrecer consejos médicos.

Encuentros culturales

Aunque el conocimiento cultural puede adquirirse mediante formación didáctica, el desarrollo de habilidades culturales requiere una experiencia que sólo puede lograrse mediante «encuentros culturales» repetidos. Los clínicos que no pertenecen a minorías proporcionan una asistencia de menor calidad a pacientes latinos y afroamericanos, de modo que los niños de estos grupos tienen menos probabilidades de recibir analgesia y/o nebulizadores para el asma. Las madres latinas han descrito que las

booksmedicos.org

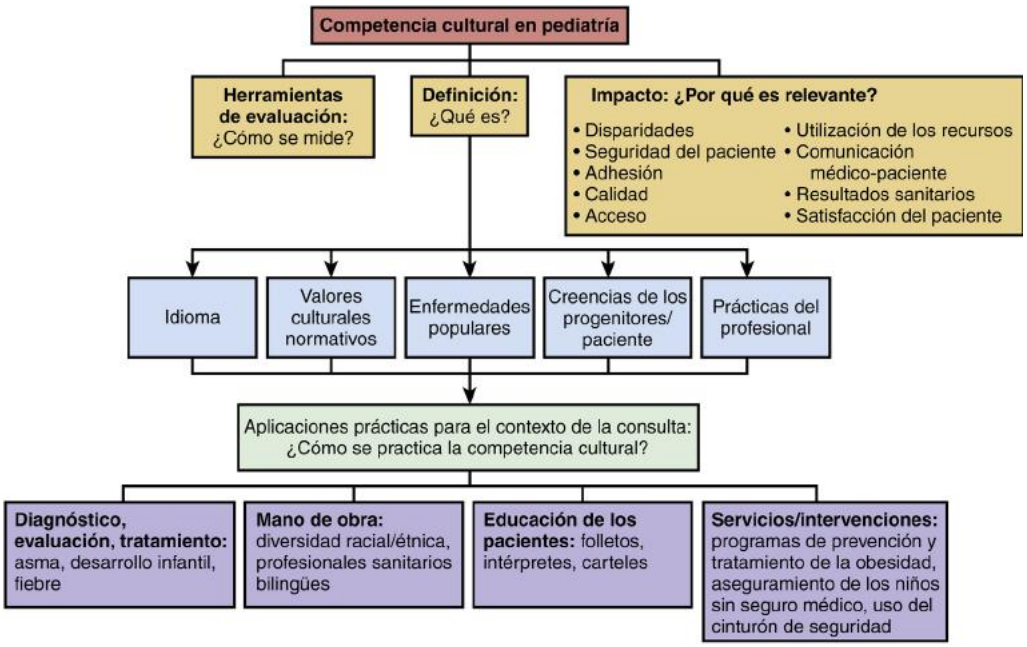

Marco conceptual para la competencia cultural en pediatría: 1) lo que se sabe sobre el impacto de la competencia sobre la asistencia pediátrica general, 2) ámbitos de competencia cultural y 3) aplicaciones prácticas de la competencia cultural para los pediatras generales

Figura 4-1 Componentes de la competencia cultural en la práctica pediátrica. *(De Brotanek JM, Seeley CE, Flores G: The importance of cultural competency in general pediatrics,* Curr Opin Pediatr *20:711-718, 2008, fig. 1, pág. 712.)*

Tabla 4-3 Remedios caseros para la fiebre, los cólicos y la erupción de los dientes en los afroamericanos

TRASTORNO	REMEDIO	CONOCIMIENTO, % (*N* = 107)	USO, % (*N* = 107)
Fiebre	Paracetamol*	98	77,6
	Baño frío*	85	48,3
	Alcohol isopropílico*	71	38,3
	Bebidas frías/helados†	11,2	0
	Desvestir al niño†	10,3	0
	Ibuprofeno†	10,3	0
	Calentar los pies†	8,4	0
	Patatas o cebollas en los calcetines†	6,5	0
Cólico	Hierba gatera*	34,6	8,4
	Extracto de sena*	25,2	4,7
	Otros (asafétida, paregórico o bicarbonato)†	13,1	0
	Manzanilla*	7,5	0
	Caminar†	6,5	0
	Fumar cigarrillos†	5,6	0
	Gotas de simeticona†	4,7	0
	Vacío/vapor†	3,7	0
	Cubrir la cabeza†	3,7	0
	Masaje†	2,8	0
	Mezcla de hierbas y bicarbonato*	1,9	0
Erupción de los dientes	Gel de benzocaína sin receta*	97,2	57
	Mordedor†	35,2	7,5
	*Whisky**	34,6	1,9
	Moneda*	16,8	0
	Cubitos de hielo/helados†	13,3	0
	Huevo†	11,4	0
	Especias (asafétida, clavo o vainilla)†	4,8	0

*Respuestas ofrecidas en preguntas cerradas.
†Respuestas ofrecidas en preguntas abiertas.
De Smitherman LC, Janisse J, Mathur A: The use of folk remedies among children in an urban black community: remedies for fever, colic and teething, Pediatrics *115:297-304, 2005, tabla 2.*

actitudes de los médicos suponen una barrera considerable a la hora de solicitar asistencia sanitaria para sus hijos. Se ha demostrado que la participación de los médicos en distintos contextos educativos médicos y la experiencia en clínicas comunitarias predicen un mayor conocimiento cultural. El conocimiento cultural y la participación en diversos contextos educativos, así como las habilidades sobre etnicidad latina y bilingüismo, también predicen la posesión de conciencia cultural. La conciencia cultural predice la aplicación de acciones competentes desde el punto de vista

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cultural. La observación de que una formación especializada *superior* (p. ej., formación de subespecialidad entre los internistas en comparación con los médicos generales, médicos de familia o generalistas de medicina interna) predecía una *menor* conciencia cultural es coherente con las observaciones de que la competencia cultural puede no ser valorada en la cultura médica tradicional. Los niños que recibían asistencia sanitaria en consultorios con las puntuaciones más elevadas de competencia cultural tenían menos probabilidad de infrautilizar las medicaciones preventivas del asma.

Deseo cultural

La competencia cultural no es algo que pueda alcanzarse y mantenerse si no se realiza un esfuerzo continuo. El reconocimiento de que la cultura es una parte esencial de la salud y la curación, así como de la enfermedad, es fundamental para el concepto de «competencia cultural». Sin embargo, la comprensión del papel de la cultura en los resultados sanitarios es un concepto naciente. Aún no se sabe por qué los latinos menos aculturados en Estados Unidos presentan unas tasas menores de bajo peso al nacer, depresión, tabaquismo, consumo de drogas ilegales y mayor edad de la primera relación sexual en comparación con poblaciones más aculturadas. Asimismo, la menor aculturación entre los niños asiáticos se asocia a una menor prevalencia de enfermedad crónica. Estos hallazgos muestran las complejas relaciones existentes entre individualidad, el ambiente, las culturas y los factores biológicos, y cómo todos estos factores integrados repercuten en las conductas y en los resultados relacionados con la salud.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **5**

Avances en salud infantil: guías preventivas, detección selectiva y asesoramiento

Joseph F. Hagan Jr. y Paula M. Duncan

La asistencia regular programada de los lactantes, niños y adolescentes sanos constituye un esfuerzo de prevención esencial para los niños y jóvenes de todo el mundo. El cambio constante del desarrollo del niño aporta un valor añadido a las consultas periódicas entre los niños y sus familias con los profesionales de la asistencia sanitaria pediátrica. Las consultas de supervisión de la salud realizadas entre el nacimiento y los 21 años son una plataforma para la asistencia sanitaria de los jóvenes. La asistencia proporcionada tiene lugar en el hogar médico, lo que fomenta unas relaciones estrechas entre el hospital o la consulta por una parte y el niño y su familia por otra, facilitando la vigilancia, detección selectiva y asistencia adecuadas en caso de enfermedad.

Para asegurar una salud óptima de los niños en desarrollo, la asistencia pediátrica en Estados Unidos y en otros países ha evolucionado a unas consultas programadas con regularidad para asegurar una nutrición adecuada, detectar e inmunizar contra las enfermedades infecciosas y observar el desarrollo del niño. La valoración de las inmunizaciones, de la nutrición y del desarrollo siguen siendo elementos esenciales de la consulta de supervisión sanitaria del niño sano, pero los cambios en la salud de la población han hecho que se añadan otros componentes a esta consulta del niño sano. La asistencia preventiva de los niños y jóvenes forma parte de las actividades de la reforma sanitaria estadounidense; este planteamiento ofrece una gran oportunidad de ahorrar costes sanitarios.

La salud de la economía requiere contar con unos trabajadores formados y sanos. Para que los niños tengan una experiencia educativa satisfactoria deben estar sanos desde los puntos de vista físico y emocional. El éxito educativo también se relaciona con la adquisición de competencias del desarrollo en la primera infancia. Por tanto, la supervisión sanitaria de los niños sanos desempeña un papel vital en el fomento de la salud de los adultos, un concepto respaldado por los líderes empresariales.

La adversidad altera el desarrollo y los factores adversos en la experiencia vital aumentan el riesgo de enfermedad. Los adultos que sufren maltrato, violencia u otros elementos estresantes durante la infancia tienen un mayor riesgo de depresión, cardiopatía y otras enfermedades concurrentes. La biología nos indica que el estrés aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial, además de elevar las citocinas inflamatorias, el cortisol y otras hormonas de estrés. Todo esto altera la actividad cerebral, el estado inmunitario y la función cardiovascular. Existe un modelo causal y evidencia científica de que los acontecimientos ocurridos en la infancia, incluso aquellos que podrían haberse prevenido, tienen repercusiones negativas a lo largo de la vida.

PERIODICIDAD

La frecuencia y contenido de las actividades asistenciales del niño sano derivan de la práctica basada en la evidencia y de la investigación. Además, las agencias federales y las organizaciones profesionales como la Academia Americana de Pediatría (AAP) han desarrollado guías de asistencia, consensuadas por expertos y basadas en la evidencia. Las Recomendaciones para la Asistencia Sanitaria Pediátrica Preventiva o Programa de Periodicidad (fig. 5-1) son una recopilación de recomendaciones enumeradas según las consultas basadas en la edad. Su finalidad es orientar a los pediatras de atención primaria para realizar ciertos servicios y hacer observaciones en consultas de edades específicas, así como establecer los criterios básicos de los servicios preventivos para niños y adolescentes según la reforma de la legislación sanitaria estadounidense, la Ley de Cuidado de la Salud Asequible de 2010.

DIRECTRICES

Se han elaborado directrices exhaustivas sobre cómo debería llevarse a cabo la asistencia de lactantes, niños y adolescentes sanos basadas en el Programa de Periodicidad, que lo detallan aún más y recomiendan el modo según el cual los médicos deberían realizar las tareas indicadas en él. En Estados Unidos la guía estándar actual es la 4.ª edición de *The Bright Futures Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents*. Estas directrices se han desarrollado por la AAP bajo la dirección de la Maternal Child Health Bureau de la U.S. Secretary o Health and Human Services, en colaboración con la Asociación Nacional de Enfermería Pediátrica, la Academia Americana de Médicos de Familia, la Asociación Médica Americana, la Academia Americana de Odontología Pediátrica, la asociación Family Voices y otras.

TAREAS DE LA ATENCIÓN DEL NIÑO SANO

La consulta del niño sano trata de fomentar el bienestar físico y emocional de niños y jóvenes. Los profesionales de la salud infantil, como pediatras, médicos de familia, personal de enfermería y auxiliares de enfermería aprovechan las ventajas de la oportunidad que proporciona la consulta del niño sano para sacar a la luz las preguntas y preocupaciones de los progenitores, obtener la información relevante sobre la salud de la familia y el paciente, realizar una exploración física e iniciar las pruebas de detección selectiva.

Las tareas de cada consulta del niño sano consisten en:

- Detección de enfermedades.
- Prevención de enfermedades.
- Promoción de la salud.
- Guías preventivas.

Para lograr estos resultados los profesionales sanitarios emplean técnicas encaminadas a detectar la enfermedad y el riesgo de enfermedad, así como a proporcionar consejos sobre conductas de salud. Estas actividades llevan a la formulación de guías preventivas y consejos sanitarios adecuados.

La detección clínica de enfermedades en la consulta del niño sano se realiza mediante la vigilancia y la detección selectiva. En la atención del niño sano la vigilancia se lleva a cabo en cada consulta de salud y se potencia al repetir las consultas y las observaciones a medida que se avanza por las distintas fases de desarrollo. Se basa en los conocimientos de un médico experimentado a lo largo del tiempo. La detección selectiva es un proceso más protocolizado en el que se utiliza algún tipo de herramienta que se ha validado y cuya especificidad y sensibilidad se conocen. Por ejemplo, la vigilancia de la anemia se lleva a cabo determinando la historia dietética y buscando signos de anemia en la exploración física. La detección selectiva de la anemia se efectúa mediante análisis del hematocrito o de la hemoglobina. La vigilancia del desarrollo se basa en las observaciones de los progenitores y en el ojo atento de los

booksmedicos.org

Bibliografía

Brotanek JM, Seeley CE, Flores G: The importance of cultural competency in general pediatrics, *Curr Opin Pediatr* 20(6):711-718, 2008.

Bruss MB, Applegate B, Quitugua J, et al: Ethnicity and diet of children: development of culturally sensitive measures, *Health Educ Behav* 34:735-749, 2007.

Cheah CSL, Chirkov V: Parents' personal and cultural beliefs regarding young children, *J Cross Cult Psychol* 39(4):402-423, 2008.

Chin NP, Cuculick J, Starr M, et al: Deaf mothers and breastfeeding: do unique features of deaf culture and language support breastfeeding success? *J Hum Lact* 29(4):564-571, 2013.

Cobb TG: Strategies for providing cultural competent health care for Hmong Americans, *J Cult Divers* 17(3):79-83, 2010.

Dumont-Mathieu TM, Bernstein BA, Dworkin PH, et al: Role of pediatric health care professionals in the provision of parenting advice: a qualitative study with mothers from 4 minority ethnocultural groups, *Pediatrics* 118:e839, 2006.

Flores G: Culture, ethnicity, and linguistic issues in pediatric care: urgent priorities and unanswered questions, *Ambul Pediatr* 4:276-282, 2004.

Juckett G: Caring for Latino patients, *Am Fam Physician* 87(1):48-54, 2013.

Kaljee LM, Green M, Riel R, et al: Sexual stigma, sexual behaviors, and abstinence among Vietnamese adolescents: implications for risk and protective behaviors for HIV, STIs, and unwanted pregnancy, *J Assoc Nurses AIDS Care* 18(2):48-59, 2007.

Kirk-Smith MD, Stretch DD: The influence of medical professionalism on scientific practice, *J Eval Clin Pract* 9:417-422, 2003.

Lawrence P, Rozmus C: Culturally sensitive care of the Muslim patient, *J Transcult Nurs* 12:228-233, 2001.

Lieu TA, Finkelstein JA, Lozano P, et al: Cultural competence policies and other predictors of asthma care quality for Medicaid-insured children, *Pediatrics* 114:e102-e110, 2004.

Mendoza FS, Festa NK: New American children: supporting the health and well-being of immigrant populations, *JAMA Pediatr* 167(1):12-13, 2013.

Reimann JO, Talavera GA, Salmon M, et al: Cultural competence among physicians treating Mexican Americans who have diabetes: a structural model, *Soc Sci Med* 59:2195-2205, 2004.

Rivero-Vergne A, Berrios R, Romero I: Cultural aspects of the Puerto Rican cancer experience: the mother as the main protagonist, *Qual Health Res* 18(6):811-820, 2008.

Schousboe I: Local and global perspectives on the everyday lives of children, *Cult Psychol* 11:207-227, 2005.

Smitherman LC, Janisse J, Mathur A: The use of folk remedies among children in an urban black community: remedies for fever, colic and teething, *Pediatrics* 115:297-304, 2005.

Stanton B, Galbraith J, Kaljee L, editors: *The uncharted path from clinic-based to community-based research*, New York, 2008, Nova Publishers.

Stanton B, Huang CC, Armstrong RW, et al: Global health training for pediatric residents, *Pediatr Ann* 37:786-798, 2008.

Taylor JS: Confronting "culture" in medicine's "culture of no culture",, *Acad Med* 78:555-559, 2003.

Van Esterik P: Contemporary trends in infant feeding research, *Annu Rev Anthropol* 31:257-278, 2002.

Yoshioka MR, Schustack A: Disclosure of HIV status: cultural issues of Asian patients, *AIDS Patient Care STDS* 15(2):77-82, 2001.

Zimmerman GM, Messner SF: Individual, family background, and contextual explanations of racial and ethnic disparities in youths' exposure to violence, *Am J Public Health* 103(3):435-442, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™

Recomendaciones de 2014 para la Asistencia Sanitaria Pediátrica Preventiva

Bright Futures/Academia Americana de Pediatría

Bright Futures
prevention and health promotion for infants, children, adolescents, and their families™

Cada niño y cada familia son únicos; por tanto, estas Recomendaciones para la Asistencia Sanitaria Pediátrica Preventiva están diseñadas para la asistencia de los niños que reciben una crianza competente, carecen de manifestaciones de cualquier problema importante de salud y crecen y se desarrollan de un modo satisfactorio. Puede ser necesario realizar visitas adicionales si las circunstancias del caso sugieren la existencia de variaciones de la normalidad.

Las cuestiones relativas al desarrollo, a la situación psicosocial y a las enfermedades crónicas en niños y adolescentes pueden requerir consejos frecuentes y visitas para tratamiento, aparte de las visitas de medicina preventiva.

Estas normas representan un consenso entre la Academia Americana de Pediatría (AAP) y *Bright Futures*. La AAP sigue subrayando la gran importancia de la continuidad asistencial en la supervisión global del estado de salud, así como la necesidad de evitar la fragmentación de la asistencia.

Consulte las orientaciones específicas por edad tal como se enumeran en las directrices de *Bright Futures* (Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, eds. *Bright Futures Guidelines for Health Supervision of Infants, Children and Adolescents*, 3.ª ed. Elk Grove Village, IL: Academia Americana de Pediatría; 2008).

Las recomendaciones de este informe no indican un curso exclusivo del tratamiento o del procedimiento a seguir. Teniendo en cuenta las circunstancias individuales pueden estar indicadas las variaciones.

Copyright© 2014, Academia Americana de Pediatría.
Ninguna parte de este texto puede reproducirse de ningún modo o por ningún medio sin autorización previa por escrito de la Academia Americana de Pediatría, salvo para una copia o para uso personal.

	LACTANTES								NIÑOS PEQUEÑOS							NIÑOS MAYORES							ADOLESCENTES										
EDAD[1]	Prenatal[2]	Recién nacidos[3]	3-5 d[4]	1 m	2 m	4 m	6 m	9 m	12 m	15 m	18 m	24 m	30 m	3 a	4 a	5 a	6 a	7 a	8 a	9 a	10 a	11 a	12 a	13 a	14 a	15 a	16 a	17 a	18 a	19 a	20 a	21 a
HISTORIA Inicial/intervalo	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
MEDICIONES																																	
Talla y peso		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Perímetro cefálico		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●																					
Peso para la talla		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●																						
Índice de masa corporal[5]												●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Presión arterial[6]		★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CRIBADO SENSORIAL																																	
Visión		★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	●[7]	●	●	●	★	●	★	●	★	●	★	★	●	★	★	●	★	★	★
Audición		●[8]	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	●	●	●	★	●	★	●	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
VALORACIÓN DEL DESARROLLO Y LA CONDUCTA																																	
Cribado del desarrollo[9]								●			●		●																				
Cribado del autismo[10]											●	●																					
Vigilancia del desarrollo		●	●	●	●	●	●		●	●		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Valoración psicosocial y conductual		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Valoración del consumo de alcohol y drogas[11]																						★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Cribado de la depresión[12]																						●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
EXPLORACIÓN FÍSICA[13]		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
PROCEDIMIENTOS[14]																																	
Cribado neonatal con muestra de sangre[15]		←———	●	——→																													
Cribado de defectos cardíacos congénitos críticos[16]		●																															
Vacunaciones[17]		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Hematocrito o hemoglobina[18]						★			●	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Cribado de la exposición al plomo[19]							★	★	● o ★[21]		★	● o ★[20]		★	★	★	★																
Prueba tuberculínica[21]				★			★		★			★		★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Cribado de la dislipemia[22]												★			★		★		★	←——	●	——→	★	★	★	★	★	★	←——	●	——→	
Cribado de las infecciones de trasmisión sexual y VIH[23]																						★	★	★	★	←——	●	——→	★	★	★		
Cribado de la displasia cervical[24]																															●		
SALUD BUCAL[25]							★	★	● o ★			● o ★	● o ★	● o ★	●		●																
GUÍA ANTICIPADA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

1. Si un niño solicita asistencia por primera vez en cualquier momento del programa, o si alguno de sus elementos no se ha cumplimentado a la edad sugerida, debe actualizarse el programa con la mayor prontitud posible.
2. Se recomienda una visita prenatal si los progenitores presentan un riesgo elevado, así como en el primer embarazo y a quienes lo solicitan. La visita prenatal debe incluir la guía anticipada, los antecedentes médicos pertinentes y un debate sobre las ventajas de la lactancia materna y el método planeado de alimentación, según la comunicación *The Prenatal Visit* (2009), de la AAP (http://pediatrics.aappublications.org/content/124/4/1227.full).
3. En todo recién nacido debe practicarse una valoración después del nacimiento; además hay que alentar la lactancia materna y ofrecer instrucción y apoyo.
4. En todo recién nacido hay que practicar una valoración 3 a 5 días después del nacimiento y 48 a 72 horas después del alta hospitalaria que incluya la alimentación y la presencia de ictericia. En los niños que se alimentan al pecho hay que practicar una valoración formal de la lactancia materna, alentar su práctica y ofrecer normas a este respecto, según recomienda la AAP en su publicación de 2012 *Breastfeeding and the Use of Human Milk* (http://pediatrics.aappublications.org/content/129/3/e827.full). En los recién nacidos que reciben el alta con menos de 48 horas de vida debe practicarse una exploración a las 48 horas del alta, según las normas de la AAP Hospital Stay for Healthy Term Newborns (2010) (http://pediatrics.aappublications.org/content/125/2/405.full).
5. Cribado según la publicación de la AAP *Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report* (2012) (http://pediatrics.aappublications.org/content/120/Supplement_4/S164.full).
6. En los lactantes y niños con procesos de riesgo específico debe medirse la presión arterial en las visitas efectuadas antes de los 3 años.
7. Si el paciente no coopera repetir el cribado en el plazo de 6 meses, según las normas de la AAP *Eye Examination and Vision Screening in Infants, Children, and Young Adults by Pediatricians* (2007) (http://pediatrics.aappublications.org/content/111/4/902.abstract).
8. En todos los recién nacidos debe practicarse un cribado según las normas de la AAP *Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs* (http://pediatrics.aappublications.org/content/120/4/898.full).
9. Véase la publicación de la AAP *Identifying Infants and Young Children with Developmental Disorders in the Medical Home: an Algorithm for Developmental Surveillance and Screening* (2006) (http://pediatrics.aappublications.org/content/118/1/405/full).
10. El cribado debe realizarse siguiendo las recomendaciones de la publicación de la AAP *Identification and Evaluation of Children with Autism Spectrum Disorders* (2007) (http://pediatrics.aappublications.org/content/120/5/1183.full).
11. Se encuentra disponible una herramienta de cribado recomendada en http://www.ceasar-boston.org/CRAFFT/index.php.
12. Se recomienda el cribado con el Patient Health Questionnaire (PHQ)-9 u otras herramientas disponibles en GLAD-PC y en http://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/Mental-Health/Documents/MH_ScreeningChart.pdf.
13. En todas las visitas es esencial efectuar una exploración física apropiada con los lactantes totalmente desnudos y los niños mayores sin ropa y con las tallas adecuadas. Véase la publicación de la AAP *Use of Chaperones During the Physical Examination of the Pediatric Patient* (2011) (http://pediatrics.aappublications.org/content/127/5/991/full).
14. Estos pueden modificarse en función del momento de introducción al programa y de las necesidades individuales.
15. Los criterios y la cobertura de los procedimientos y programas de cribado neonatal vienen establecidos por el Recommended Uniform Newborn Screening Panel (http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/recommendedpanel/uniformscreeningpanel.pdf), según lo determinado por el comité asesor de la secretaría sobre trastornos hereditarios en recién nacidos y niños, así como las leyes o legislaciones estatales referentes al cribado neonatal (http://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf). Si se lo adecuado el seguimiento debe realizarlo el pediatra.
16. Se debe cribar la presencia de cardiopatías congénitas críticas mediante pulsioximetría en los recién nacidos, después de las 24 horas de vida y antes de ser dados de alta del hospital, según la publicación de la AAP *Endorsement of Health and Human Services Recommendation for Pulse Oximetry Screening for Critical Congenital Heart Disease* (2011) (http://pediatrics.aappublications.org/content/129/1/190.full).
17. El calendario establecido por el comité de enfermedades infecciosas de la AAP se encuentra disponible en: http://aapredbook.aappublications.org/site/resources/tzschedules.xhtml.
18. Véase la publicación de la AAP *Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0-3 Years of Age)* (2010) (http://pediatrics.aappublications.org/content/126/5/1040.full).
19. Para los niños con riesgo de exposición al plomo véase la publicación del Comité Asesor de los CDC sobre la Prevención de la Intoxicación por Plomo en la Infancia *Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention* (2012) (http://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/Final_Document_030712.pdf).
20. Realizar valoraciones del riesgo o cribados, según sea adecuado, basándose en los requerimientos para el cribado universal en los pacientes de Medicaid o en los lugares de elevada prevalencia.
21. Prueba para la tuberculosis según las recomendaciones del Comité de Enfermedades Infecciosas, publicadas en la última edición por la AAP del *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. La prueba debe realizarse basándose en el reconocimiento de los factores de alto riesgo.
22. Véanse las directrices de 2011 avaladas por la AAP del National Heart Blood and Lung Institute, *Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents* (http://www.nhibi.nih.gov/huicelines/cvd_ped/index.htm).
23. En todos los adolescentes sexualmente activos deben realizarse cribados para las enfermedades de transmisión sexual (ETS) según las recomendaciones de la última edición del *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases* de la AAP. Asimismo, todos los adolescentes deben someterse al cribado para VIH según la publicación de la AAP (http://pediatrics.aappublications.org/content/128/5/1023.full) en una ocasión entre los 16 y los 18 años, haciendo lo posible por preservar la confidencialidad del adolescente. Aquéllos con mayor riesgo de infección por VIH, como los sexualmente activos, los consumidores de drogas por vía parenteral o que estén sometiéndose a pruebas para descartar otras ETS, deben realizarse la prueba del VIH y repetirla con carácter anual.
24. Véanse las recomendaciones del USPSTF (http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspscerv.htm). Las indicaciones para la exploración pélvica antes de los 21 años se recogen en la publicación de la AAP *Gynecologic Examination for Adolescents in the Pediatric Office Setting* (2010) (http://pediatrics.aappublications.org/content/126/3/583.full).
25. Remítase al centro dental, si se halla disponible. Si no es así, valórese el riesgo para la salud bucal (http://www2.aap.org/oralhealth/docs/RiskAssessmentTool.pdf). Si la fuente principal de agua potable es deficitaria en flúor, considérese la administración de suplementos orales de flúor. En los pacientes de alto riesgo se debe considerar la aplicación de barnices fluorados para prevenir las caries. Véanse las publicaciones de la AAP Preventive Oral Health Intervention for Pediatricians (2008) (http://pediatrics.aappublications.org/content/122/6/1387/full) y *Oral Health Risk Assessment Timing and Establishment of the Dental Home* (2009) (http://pediatrics.aappublications.org/content/111/5/1113.full).

CLAVE ●: a realizar ★: a realizar la valoración del riesgo, con la acción apropiada a continuación si es positiva ←—— ● ——→: límites dentro de los cuales puede proporcionarse un servicio

Figura 5-1 Recomendaciones para la medicina preventiva en pediatría. *(De Bright Futures/American Academy of Pediatrics. Copyright 2014, Academia Americana de Pediatría, Elk Grove Village, IL.)*

responsables de la asistencia sanitaria pediátrica que tienen experiencia en el desarrollo infantil. La detección selectiva del desarrollo recurre a una herramienta o estrategia de detección selectiva estructurada, que es utilizada por profesionales experimentados o en la puntuación y la interpretación de cuestionarios cumplimentados por los progenitores.

La segunda acción esencial de la consulta del niño sano, *la prevención de la enfermedad,* puede constar tanto de actividades de *prevención primaria* aplicadas a una población completa como de actividades de *prevención secundaria* dirigidas a los pacientes con factores específicos de riesgo. Por ejemplo, el asesoramiento sobre la reducción de la ingesta de grasas es adecuado para todos los niños y familias. El asesoramiento se intensifica en los jóvenes con sobrepeso y obesos, o cuando existen antecedentes familiares de hiperlipidemia y sus secuelas. El profesional de la asistencia sanitaria de niños y adolescentes necesita individualizar las estrategias de prevención de enfermedades a pacientes, familias y comunidades específicos.

Las actividades de **promoción de la salud** y **las guías preventivas** distinguen la consulta de supervisión de la salud del niño sano de todas las demás consultas llevadas a cabo en el sistema sanitario. La detección de enfermedades y su prevención atañen a todas las interacciones de los niños con los médicos y otros profesionales sanitarios, pero la promoción de la salud y la guía preventiva desplazan el foco de atención al bienestar y a los puntos fuertes de la familia (p. ej., lo que se está haciendo bien y cómo se puede mejorar). Esta estrategia constituye una oportunidad para ayudar a la familia a tratar los asuntos de la relación, a abordar los temas relevantes sobre seguridad, a acceder a los servicios comunitarios y a comprometerse con la familia extendida, la escuela, el vecindario y la iglesia.

No es posible abarcar todos los temas sugeridos por las guías exhaustivas, como las directrices *Bright Futures,* en los 18 minutos que dura, como promedio, una consulta del niño sano. Los profesionales de la asistencia pediátrica necesitan priorizar los aspectos fundamentales que deben cubrirse. Debería tenerse en cuenta la discusión de:

- La agenda que el progenitor o el niño trae a la consulta de supervisión sanitaria.
- Los temas en los que la evidencia sugiere que el asesoramiento es eficaz para lograr un cambio conductual.
- Los temas en los que existe un fundamento claro sobre su relevancia esencial para la salud, como el ambiente de sueño para evitar el síndrome de muerte súbita del lactante, o la atención a la dieta y la actividad física.
- Un resumen de los progresos del niño en el desarrollo emocional y social, el crecimiento físico y sus puntos fuertes.
- Los aspectos que tratan las cuestiones, preocupaciones o problemas sanitarios específicos relevantes a la familia individual.
- Problemas específicos de la comunidad que podrían influir significativamente en la salud del niño (p. ej., la violencia del vecindario, de la que los niños necesiten protección, o la ausencia de carriles bici que podrían fomentar la actividad).

Es esencial destacar que esta estrategia se dirige a todos los niños, incluidos los que tienen necesidades sanitarias especiales. Estos últimos no difieren de los demás niños en su necesidad de orientación sobre nutrición saludable, actividad física, progreso escolar, relaciones con los amigos, sentido saludable de autoeficacia y evitación de conductas de riesgo. La coordinación de consultas especializadas, monitorización de la medicación y valoración funcional, que debería llevarse a cabo en sus consultas periódicas, necesita sopesarse con una discusión de las formas específicas que tiene el niño para realizar las tareas emocionales, sociales y del desarrollo de la infancia y la adolescencia. Una planificación asistencial global e integrada para niños y adolescentes con necesidades especiales fomenta las alianzas entre los hogares médicos, las familias y los jóvenes mediante el establecimiento de objetivos y la negociación de los siguientes pasos a seguir. En este proceso la gestión de las afecciones crónicas y la vigilancia de la salud (que incluye el compromiso por parte del adolescente y planificar la transición a la asistencia del adulto) tienen lugar en el contexto de una relación asistencial efectiva, en el que se colabora para mejorar los resultados de la salud y la eficiencia de las prestaciones asistenciales.

LACTANCIA Y PRIMERA INFANCIA

La nutrición, actividad física, sueño, seguridad y el crecimiento emocional, social y físico, junto con el bienestar de los progenitores, son fundamentales para todos los niños. En cada consulta del niño sano existen aspectos que son específicos de cada niño individual, según su edad, situación familiar, condición de salud crónica o una preocupación de los progenitores, como el ambiente de sueño para evitar el síndrome de muerte súbita del lactante, las actividades para perder peso y vallas de protección de las piscinas. También debería centrarse la atención en el medio familiar, como la detección selectiva de la depresión de los progenitores (sobre todo la depresión materna posparto) y otras enfermedades mentales, violencia familiar, consumo de sustancias, nutrición inadecuada o falta de vivienda. Estos temas son esenciales para el cuidado de los niños pequeños.

La principal prioridad de la consulta del niño sano es contestar las preguntas de los progenitores. Fomentar la asistencia basada en la familia y el trabajo conjunto con los progenitores incrementa la capacidad de suscitar las preocupaciones de los progenitores, sobre todo respecto al desarrollo, aprendizaje y conducta de su hijo. Es esencial identificar a los niños con trastornos del desarrollo lo antes posible. La vigilancia del desarrollo en cada consulta, combinada con una detección selectiva estructurada de dicho desarrollo, de los trastornos neuromusculares y del autismo en algunas de las consultas, es un modo de mejorar el diagnóstico, sobre todo de algunos de los retrasos más sutiles o de los trastornos del espectro del autismo, en los que se cree que una intervención temprana se asocia a una menor morbilidad.

INFANCIA INTERMEDIA Y ADOLESCENCIA

A medida que el niño entra en la edad escolar surgen consideraciones adicionales. Prestar atención a la autonomía en desarrollo requiere fomentar una relación médico-paciente distinta de la relación médico-niño-familia, con una mayor necesidad de intimidad y confidencialidad a medida que el niño crece.

Las seis conductas sanitarias que tienen una mayor repercusión en la morbilidad y la mortalidad de los adolescentes y los adultos son: una actividad física escasa, una mala nutrición, la conducta sexual, el uso y abuso de sustancias (incluido el tabaco) y conductas asociadas a lesiones accidentales e intencionadas. Otros aspectos que tienen la misma relevancia son el bienestar emocional y el diagnóstico y tratamiento precoces de los problemas de salud mental, prestando atención a las tareas del desarrollo propias de la adolescencia (competencia en la escuela y otras actividades, relaciones con los amigos y la familia, autonomía, empatía y sentido de autovalía).

INTERVENCIÓN EN LA CONSULTA PARA LOS PROBLEMAS CONDUCTUALES Y DE SALUD MENTAL

La quinta parte de las consultas infantiles de atención primaria son por problemas conductuales o de salud mental, o son consultas por enfermedades complicadas con un problema de salud mental. Los pediatras requieren cada vez más conocimientos sobre el diagnóstico, tratamiento y criterios de derivación respecto al trastorno por déficit de atención con hiperactividad (v. cap. 33), la depresión y otros trastornos del estado de ánimo (v. cap. 26), la ansiedad (v. cap. 25) y los trastornos conductuales (v. cap. 29), así como comprender la farmacología de los psicotrópicos prescritos con más frecuencia. Es importante familiarizarse con los servicios y especialistas en salud mental disponibles a nivel local, así como conocer los tipos de servicios indicados para realizar interconsultas o derivaciones de forma eficaz. Fomentar los cambios conductuales también es una responsabilidad esencial del médico. La entrevista motivacional proporciona un enfoque estructurado que se ha diseñado para ayudar a los pacientes y los progenitores a identificar la discrepancia entre su deseo de lograr la salud y sus elecciones conductuales. También permite que el médico emplee estrategias demostradas que han dado lugar a un plan iniciado por el paciente con el fin de realizar cambios.

ESTRATEGIAS Y MARCO BASADOS EN LOS PUNTOS FUERTES

Las preguntas sobre los logros escolares o extracurriculares o las características personales de competencia deberían integrarse en el contenido de la consulta del niño sano. Estas averiguaciones establecen un contexto positivo para la consulta, profundizan el trabajo conjunto con la familia e identifican el desarrollo saludable del niño, y facilitan la discusión sobre el desarrollo social y emocional con el niño y sus progenitores. Existe una intensa relación entre un desarrollo social y emocional adecuado (p. ej., fuerte conexión del niño con su familia, amigos sociales y tutores,

booksmedicos.org

competencia, empatía y autonomía adecuadas) y una menor participación en todas las conductas de riesgo de la adolescencia (relacionadas con las drogas, el sexo y la violencia). Una estrategia organizada para la identificación y fomento de los puntos fuertes del niño durante las consultas de supervisión de la salud proporciona tanto al niño como a los progenitores un modo de comprender cómo fomentar que las tareas del desarrollo de la infancia y la adolescencia se logren de forma saludable. Los niños con necesidades sanitarias especiales suelen seguir una evolución temporal diferente, pero presentan unas necesidades iguales de estimulación del desarrollo de unos lazos fuertes con su familia y con sus colegas, de competencia en diversos aspectos, de formas de hacer cosas para los demás y de una toma de decisiones independientes adecuada.

CAMBIO DEL SISTEMA DE CONSULTA PARA LA MEJORA DE LA CALIDAD

Algunas de las estrategias de consulta encaminadas a mejorar los servicios preventivos aplicados a los niños y jóvenes engloban programas de detección selectiva y folletos para los progenitores, organigramas, registros y el uso de cuestionarios que los progenitores y los jóvenes cumplimentan antes de la consulta. Estas herramientas están disponibles en *The Bright Futures Guidelines Toolkit* y se están desarrollando otras herramientas *online* para aplicar antes de la consulta. Estos esfuerzos forman parte de un plan nacional más amplio que se basa en una estrategia de equipo coordinada en el ámbito de la consulta y en el empleo de un análisis continuo para mejorar.

EVIDENCIA

Se debe utilizar la evidencia disponible para desarrollar recomendaciones sobre promoción de la salud y detección de la enfermedad. Las revisiones del Programa de Periodicidad de la AAP son sometidas a una rigurosa valoración en función de la evidencia; no obstante, muchas de las actividades más valoradas utilizadas en las consultas del niño sano no han sido sometidas a ninguna evaluación de su eficacia. La falta de evidencia casi siempre se asocia a la ausencia de estudios, por lo que no quiere decir que no exista un beneficio. De este modo, la consulta clínica con el niño sano también está orientada por las directrices y las recomendaciones, y requiere la integración de los objetivos clínicos, las necesidades de la familia y las realidades de la comunidad a la hora de buscar la mejor salud posible para el niño. El fundamento de las actividades sanitarias del niño sano es un equilibrio entre la evidencia procedente de la investigación, las directrices prácticas clínicas, las recomendaciones profesionales, las opiniones de los expertos, la experiencia y el conocimiento de las necesidades de la población de pacientes en el contexto de las características y dificultades de esa comunidad. Las decisiones clínicas o de asesoramiento y las recomendaciones también pueden estar basadas en la legislación (cinturón de seguridad) o en medidas de sentido común que probablemente no se estudiarán de forma experimental (disminuir la temperatura del agua de los calentadores de agua), o en evidencias asociativas (ver televisión se asocia a una conducta violenta en los niños pequeños). Lo que resulta más relevante, las decisiones clínicas y de asesoramiento sólidas son sensibles a las necesidades y deseos de las familias y apoyan la «toma de decisiones centrada en el paciente».

ATENCIÓN DE NIÑOS Y JÓVENES EN EL CONTEXTO DE LA FAMILIA Y LA COMUNIDAD

Una práctica de asistencia sanitaria satisfactoria para los niños incorpora a las familias, está centrada en la familia y abarca el concepto de hogar médico. La AAP define un hogar médico como una asistencia primaria que es accesible, continua, exhaustiva, centrada en la familia, coordinada, compasiva y eficaz desde el punto de vista cultural. En un hogar médico el pediatra trabaja de forma conjunta con la familia y el paciente para asegurar que todas las necesidades médicas y no médicas del niño se satisfacen. Mediante este trabajo conjunto el profesional sanitario infantil ayuda al acceso de la familia/paciente y coordina la asistencia especializada, los servicios educativos, la atención extradomiciliaria, el apoyo a la familia y otros servicios comunitarios públicos y privados que son relevantes para la salud global del niño y la familia.

De forma ideal, las actividades de promoción de la salud no sólo tienen lugar en el hogar médico, sino también de forma conjunta con los miembros de la comunidad y otros profesionales sanitarios y educativos. Esto se basa en una comprensión clara del papel fundamental que desempeña la comunidad en el apoyo de las conductas saludables entre las familias. Las comunidades en las que los niños y las familias se sienten seguros y valorados, y donde pueden acceder a actividades y relaciones positivas, proporcionan la base fundamental que los profesionales sanitarios pueden construir y utilizar como referencia para los servicios necesarios que sirven de apoyo a la salud, pero que están fuera de la esfera del sistema sanitario o del hogar médico de atención primaria. Para el hogar médico y las agencias comunitarias es esencial identificar recursos mutuos, establecer una buena comunicación con las familias y entre sí, así como trabajar en conjunto para diseñar los sistemas de provisión de los servicios. Esta interacción es la práctica de la pediatría comunitaria, cuya única característica es su preocupación por toda la población: los que se encuentran bien pero necesitan servicios preventivos, los que tienen síntomas pero no reciben una asistencia eficaz y los que solicitan asistencia médica en la consulta del médico o en un hospital.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

5.1 Control de las lesiones

Frederick P. Rivara y David C. Grossman

En todos los países del mundo con rentas altas, y en muchos de los países con rentas medias y bajas, las lesiones son la causa más frecuente de muerte en la infancia y la adolescencia después de los primeros meses de vida y constituyen una de las causas más importantes de mortalidad y morbilidad infantil evitables en Estados Unidos (v. tabla 1-2 en el cap. 1 y fig. 5-2). El conocimiento de los factores de riesgo de las lesiones ha conducido a la elaboración de programas eficaces y satisfactorios para su prevención y control. El pediatra debe enseñar las estrategias para prevenir y controlar las lesiones en la consulta, en el servicio de urgencias, en el hospital y en el ámbito comunitario; estas estrategias deben llevarse a cabo de forma multidisciplinaria y polifacética.

CONTROL DE LAS LESIONES (ANTERIORMENTE LLAMADO PREVENCIÓN DE ACCIDENTES)

Las lesiones presentan unos factores de riesgo y de protección concretos que se pueden utilizar para definir las estrategias preventivas. El término *accidente* implica un acontecimiento que ha sucedido por azar, sin un modelo y de forma imprevisible. Sin embargo, la mayoría de las lesiones que sufren los niños y las familias con riesgo elevado se produce en circunstancias bastante previsibles. La mayoría de las lesiones se pueden prevenir.

Se pueden reducir la morbilidad y mortalidad de las lesiones no sólo a través de la prevención primaria (evitando el primer suceso o lesión), sino también mediante la prevención secundaria y terciaria. Estos últimos dos enfoques incluyen servicios médicos de urgencia adecuados para niños con lesiones, organización regional de la asistencia a niños con politraumatismos, con quemaduras graves o con lesiones craneoencefálicas, y servicios especializados en rehabilitación pediátrica para intentar reintegrar a los niños a su nivel de funcionamiento previo.

El control de las lesiones también abarca las lesiones intencionadas (agresiones y lesiones autoinfligidas), que cada vez tienen mayor importancia en adolescentes y adultos jóvenes, y que, en algunas poblaciones, ocupan el primer o el segundo lugar como causas de muerte en esos grupos de edad. Muchos de los mismos principios para el control de las lesiones pueden aplicarse también a estos problemas; por ejemplo, limitar el acceso a las armas de fuego puede reducir tanto los disparos fortuitos como los suicidios.

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Mortalidad

En Estados Unidos las lesiones causan el 41% de las muertes que se producen en niños de 1-4 años de edad y 3,5 veces más que las producidas por la siguiente causa, las anomalías congénitas. En el resto de la infancia y en la adolescencia, hasta los 19 años, el 63% de los fallecimientos se produce como consecuencia de lesiones, una cifra superior a las muertes producidas por todas las demás causas juntas. En 2010, en Estados

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics: Committee on Community Health Services: The pediatrician's role in community pediatrics, *Pediatrics* 115(4):1092-1094, 2005, Reaffirmed in Pediatrics 125(4):e978.

American Academy of Pediatrics: Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Bright Futures Steering Committee: Recommendations for preventive pediatric health care, *Pediatrics* 133:568-570, 2014.

American Academy of Pediatrics, Council on Children with Disabilities, Section on Developmental Behavioral Pediatrics, et al: Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening, *Pediatrics* 118:405-420, 2006.

American Academy of Pediatrics: Council on Children with Disabilities, Johnson CP, Myers SM: Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders, *Pediatrics* 120:1183-1215, 2007, Reaffirmed September 2010.

American Academy of Pediatrics, Division of Health Policy Research: Periodic survey of fellows #56: executive summary. Pediatricians' provision of preventive care and use of health supervision guidelines, Elk Grove Village, IL, 2004, American Academy of Pediatrics.

Garner AS, Shonkoff JP, Siegel BS, et al: Early childhood adversity, toxic stress, and the role of the pediatrician: translating developmental science into lifelong health, *Pediatrics* 129:e224, 2012.

Duncan P, Frankowski B, Carey P, et al: Improvement in adolescent screening and counseling rates for risk behaviors and developmental tasks, *Pediatrics* 130(5):e13 45-e1351, 2012.

Frankowski BL, Leader IC, Duncan PM: Strength-based interviewing, *Adolesc Med* 20:22-40, 2009.

Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, editors: *Bright Futures: guidelines for health supervision of infants, children and adolescents*, ed 4, Elk Grove Village, IL, 2014, American Academy of Pediatrics.

Huesmann LR, Moise-Titus J, Podolski C, et al: Longitudinal relations between children's exposure to TV violence and their aggressive and violent behavior in young adulthood: 1977-1992, *Dev Psychol* 39:201-221, 2003.

Lannon CM, Flower K, Duncan P, et al: The Bright Futures Training Intervention Project: implementing systems to support preventive and developmental services in practice, *Pediatrics* 122:e163-e171, 2008.

McAllister JW, et al: Achieving a shared plan of care for children and youth with special health care needs, *Palo Alto*, 2014, The Lucille Packard Foundation for Children's Health.

Medical Home Initiatives for Children with Special Needs Project Advisory Committee: American Academy of Pediatrics: The medical home, *Pediatrics* 110:184-186, 2002, Reaffirmed in Pediatrics 122(2): 450.

Murphey DM, Hale K, Carney J, et al: Relationships of a brief measure of youth assets to health promoting and risk behaviors, *J Adolesc Health* 34:184-191, 2004.

National Business Group on Health: Investing in maternal and child health: an employer's plan benefit model. <http://www.businessgrouphealth.org/pub/f314192a-2354-d714-5132-c2dafaaf0dfd>.

Resnick MD: Resilience and protective factors in the lives of adolescents, *J Adolesc Health* 27(1):1-2, 2000.

Resnicow KD, DiIorio C, Soet JE, et al: Motivational interviewing in health promotion: it sounds like something is changing, *Health Psychol* 21:444-451, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Unidos las lesiones causaron 13.819 muertes (16 fallecimientos por 100.000 habitantes) entre individuos de hasta 19 años (tabla 5-1), lo que significa una pérdida de más años potenciales de vida que por cualquier otra causa. En 2014 las lesiones accidentales siguieron siendo la principal causa de mortalidad entre los menores de 24 años (v. tabla 1-2).

Las lesiones debidas a accidentes de tráfico encabezan la lista de las muertes entre los niños en edad escolar y adolescentes, y son la segunda causa de muerte en niños de 1 a 4 años. En niños y adultos la mayoría de las muertes se produce por las lesiones de los **ocupantes** de vehículos a motor. Durante la adolescencia estas lesiones son la principal causa de muerte por lesiones y representan más del 50% de la mortalidad por traumatismos involuntarios en este grupo de edad.

En general, el ahogamiento ocupa el segundo lugar entre las causas de muerte por traumatismos involuntarios entre los niños de 1 a 14 años y su incidencia es máxima en la edad preescolar y al final de la adolescencia (v. cap. 74). En algunas zonas de Estados Unidos el ahogamiento es la principal causa de muerte por traumatismos entre los niños en edad preescolar. Las causas de fallecimiento por ahogamiento varían en función de la edad y la región geográfica. En niños pequeños predominan los ahogamientos en bañeras y piscinas, mientras que en niños mayores y en adolescentes se producen sobre todo en masas naturales de agua, mientras la víctima nada o navega.

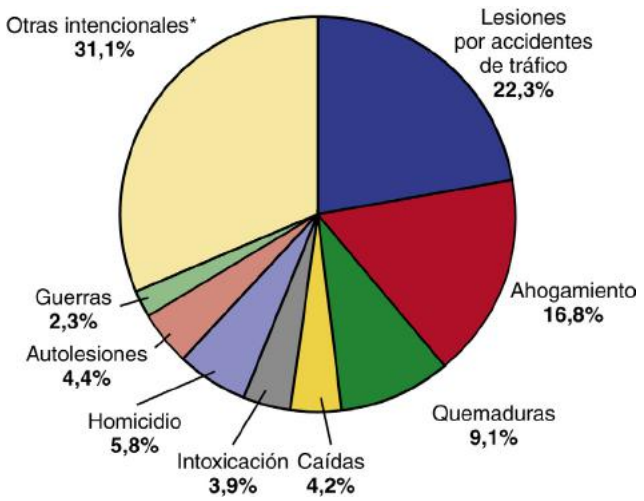

Figura 5-2 Distribución mundial de todas las muertes por lesiones en niños por causas, entre 0 y 17 años de edad, 2004. *La categoría «Otras intencionales» incluye sofocación, asfixia, atragantamiento, mordeduras de animales y picaduras venenosas, hipotermia e hipertermia, así como las muertes debidas a desastres naturales. *(De OMS 2008, Global Burden of Disease: 2004 update. www.who.int/violence_injury_prevention/child/injury/world_report/en/)*

Las muertes por incendios y quemaduras representan el 8% de todos los fallecimientos traumáticos involuntarios y el 14% en los menores de 5 años (v. cap. 75). La mayoría de éstos se debe a incendios domésticos; las causas del fallecimiento son la asfixia y la inhalación de humo más que las quemaduras graves. Los niños y los ancianos son los que presentan más riesgo de sufrir estas muertes dadas sus dificultades para escapar de un edificio en llamas.

La asfixia es la causa de alrededor del 86% de todas las muertes fortuitas en niños menores de 1 año, la mayoría de las cuales se produce por atragantamiento con ciertos alimentos como perritos calientes, caramelos, uvas o frutos secos. Otros artículos no alimenticios que pueden causar atragantamiento son los chupetes demasiado pequeños, las bolitas y los globos sin inflar. Sin embargo, algunas de estas muertes están mal clasificadas, ya que se trata de fallecimientos por síndrome de muerte súbita del lactante (v. cap. 375).

El homicidio es la tercera causa de muerte por lesiones en niños de 1-4 años y la segunda en adolescentes (15-19 años). El homicidio entre niños se clasifica según dos modelos: el infantil y el adolescente. El homicidio infantil afecta a niños menores de 5 años y se asocia con malos tratos (v. cap. 40). El autor suele ser un cuidador y por lo general la muerte se produce como resultado de un traumatismo no penetrante en la cabeza y/o el abdomen. En el modelo adolescente toman parte compañeros o conocidos, y en más del 85% de los casos se debe a armas de fuego, por lo general pistolas. Los niños entre estos dos grupos de edad sufren homicidios de ambas clases.

El suicidio es poco frecuente en niños menores de 10 años y sólo el 1% de todos los suicidios ocurre en niños menores de 15 años. Después de los 10 años se produce un aumento marcado de las tasas de suicidio, de forma que éste es en la actualidad la tercera causa de muerte entre los 15 y los 19 años. Los adolescentes nativos norteamericanos son los que tienen más riesgo, seguidos por los varones de raza blanca, y las mujeres de raza negra son las que tienen la menor tasa de suicidio en este grupo de edad. Alrededor del 40% de los suicidios en adolescentes está relacionado con armas de fuego (v. cap. 27).

Tabla 5-1 Número de lesiones mortales en Estados Unidos, 2010* [N (tasa por 100.000)]

CAUSA DE MUERTE	MENORES DE 1 AÑO	1-4 AÑOS	5-9 AÑOS	10-14 AÑOS	15-19 AÑOS	0-19 AÑOS
TODAS LAS CAUSAS	24.586 (623,35)	4.316 (26,55)	2.330 (11,45)	2.949 (14,26)	10.887 (49,40)	45.068 (54,12)
TODAS LAS LESIONES	1.529 (38,77)	1.862 (11,45)	905 (4,45)	1.341 (6,49)	8.182 (37,12)	13.819 (16,60)
Todas las accidentales	1.110 (28,14)	1.264 (7,78)	758 (3,73)	885 (4,28)	4.537 (20,58)	8.684 (10,43)
Ocupante de vehículo a motor	22 (0,56)	95 (0,58)	116 (0,57)	143 (0,69)	1.065 (4,83)	1.441 (1,73)
Peatón	12 (0,30)	206 (1,27)	96 (0,47)	115 (0,56)	315 (1,43)	744 (0,89)
Ahogamiento	39 (0,99)	436 (2,68)	134 (0,66)	117 (0,57)	301 (1,37)	1.027 (1,23)
Fuego y quemaduras	41 (1,04)	281 (1,73)	174 (0,86)	89 (0,47)	102 (0,46)	687 (0,83)
Intoxicación	25 (0,63)	65 (0,40)	21 (0,10)	58 (0,28)	938 (4,26)	1.107 (1,33)
Bicicleta	0	2 (0,01)	17 (0,08)	39 (0,19)	54 (0,25)	112 (0,13)
Armas de fuego	11 (0,28)	71 (0,44)	73 (0,36)	225 (1,09)	2.331 (10,58)	2.711 (3,26)
Caídas	12 (0,30)	25 (0,15)	12 (0,06)	20 (0,10)	108 (0,49)	177 (0,21)
Asfixia	959 (24,31)	165 (1,02)	51 (0,25)	239 (1,16)	842 (3,82)	2.256 (2,71)
Todas las intencionales	311 (7,89)	386 (2,37)	118 (0,58)	418 (2,02)	3.508 (15,92)	4.741 (5,69)
Suicidio	0	0	7 (0,03)	267 (1,29)	1.659 (7,53)	1.933 (2,32)
Suicidio por arma de fuego	0	0	1 (–)	80 (0,39)	688 (3,03)	749 (0,90)
Homicidio	311 (7,89)	385 (2,37)	111 (0,55)	150 (0,73)	1.832 (8,31)	2.789 (3,35)
Homicidio por arma de fuego	11 (0,28)	43 (0,26)	58 (0,29)	107 (0,52)	1.554 (7,05)	1.773 (2,13)
Intencionalidad no determinada	108 (2,74)	82 (0,50)	29 (0,14)	38 (0,18)	137 (0,62)	394 (0,47)

*Datos de las lesiones de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS) (website). National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention (productor). Acceso en http://www.cdc.gov/injury/wisqars/index.html.

Datos de todas las causas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Centro Nacional de Estadísticas Sanitarias. Archivo comprimido de mortalidad 1999-2010 en la base de datos online CDC WONDER, publicado en enero de 2013. Los datos se han obtenido a partir del archivo comprimido de mortalidad 1999-2010, serie 20, número 2P, 2013. http://wonder.cdc.gov/cmf-icd10.html.

booksmedicos.org

En la década pasada han aumentando considerablemente los fallecimientos por intoxicación accidental entre adolescentes y adultos jóvenes; en 2010 fueron la tercera causa de muertes entre los 15 y los 24 años. Muchos de estos fallecimientos fueron provocados por analgésicos y opiáceos de prescripción facultativa.

Lesiones no mortales

La mayoría de las lesiones en la infancia no son mortales. Aproximadamente un 12% de niños y adolescentes recibe atención médica por una lesión cada año en servicios de urgencias hospitalarias y al menos un número similar acude a consultas. De éstos, un 2% requiere ingreso y el 55% sufre discapacidad, al menos temporal, a causa de sus lesiones.

La distribución de estas lesiones no mortales es muy diferente a la de las producidas por traumatismos mortales (fig. 5-3). Las caídas son la principal causa tanto de asistencia en servicios de urgencias como de hospitalizaciones. Los traumatismos relacionados con la bicicleta son el tipo de lesiones deportivas y de ocio más frecuentes y constituyen cerca de 300.000 visitas anuales a los departamentos de urgencias. Las lesiones no mortales, tales como la encefalopatía anóxica tras el casi-ahogamiento, las cicatrices y desfiguraciones por quemaduras y los déficits neurológicos persistentes por traumatismos craneoencefálicos pueden asociarse con morbilidad grave, lo que conlleva cambios sustanciales en la calidad de vida de las víctimas y sus familias.

Lesiones en los niños a nivel global

Las lesiones de los niños son un problema global de salud pública para el que se necesitan esfuerzos preventivos en países de baja, media y alta renta per cápita. Entre 1990 y 2010 se redujo en un 53% la tasa de mortalidad en todos los rangos de edad por trastornos transmisibles, maternos, neonatales y nutricionales, mientras que la tasa de mortalidad debida a lesiones sólo se redujo en un 16%. Casi 1 millón de niños y adolescentes de todo el mundo fallecen por lesiones y violencia cada año, y más del 90% de estos fallecimientos tienen lugar en países de baja y media renta per cápita. A medida que la mortalidad infantil experimenta una «transición epidemiológica» debido a un mejor control de las enfermedades infecciosas y de la malnutrición, las lesiones se han convertido (y cada vez lo serán más) en la causa principal de mortalidad infantil en los países en vías de desarrollo, como sucede ahora en todos los países desarrollados. El ahogamiento es ahora la quinta causa más frecuente de mortalidad para los niños de 5-9 años a nivel global y en algunas naciones, como Bangladesh, es la causa principal de mortalidad infantil a partir del primer año de vida, siendo la tasa 22 veces mayor que la de todo el continente americano. Se estima que 1.000 millones de personas no tienen en la actualidad acceso a las carreteras; a medida que la industrialización y la motorización se generalicen, la incidencia de los accidentes de tráfico, las lesiones y la mortalidad por esta causa aumentarán. La mortalidad infantil por lesiones en los países de baja y media renta per cápita es el triple que en los países ricos, y refleja tanto una mayor incidencia de muchos tipos de lesiones como una tasa de letalidad muy superior en los pacientes lesionados, debido a una falta de cuidados de urgencia y quirúrgicos. Al igual que en los países ricos, la prevención de las lesiones infantiles y la morbilidad y mortalidad consecuentes es factible con enfoques diversos, muchos de los cuales son baratos y de eficacia probada.

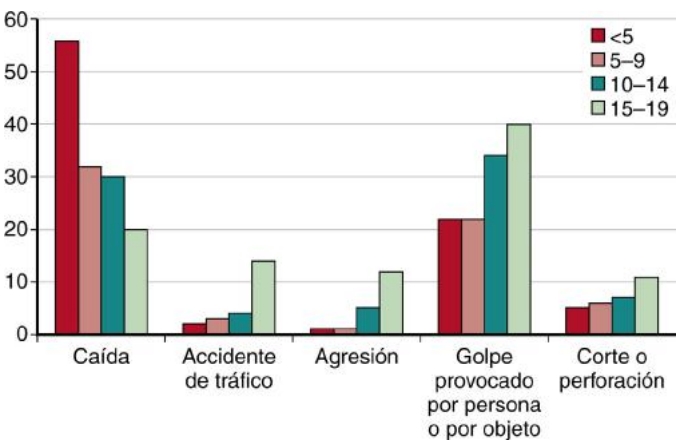

Figura 5-3 Visitas al servicio de urgencias por lesiones, 2011. *(Datos del NEISS All Injury Program, operado por la Comisión para la Seguridad de los Productos de Consumo, por número de lesiones. Estimación de la población por la Oficina del Censo.)*

PRINCIPIOS DEL CONTROL DE LAS LESIONES

Hace tiempo la prevención de las lesiones se centró en intentar determinar con precisión las características innatas del niño víctima de lesiones con mayor frecuencia. La mayoría de los investigadores descartan ahora la teoría del *niño con predisposición al accidente*. Aunque en los estudios longitudinales se ha demostrado que existe una asociación entre la hiperactividad, la impulsividad y un mayor número de lesiones, la sensibilidad y la especificidad de estos rasgos con respecto a las lesiones son muy bajas. El concepto de *predisposición al accidente* es contraproducente porque desvía la atención de factores potencialmente más modificables, como el diseño de los productos o el entorno. Es más adecuado examinar el entorno físico y social de los niños con un número frecuente de lesiones que intentar identificar características particulares de personalidad o temperamento, que son difíciles de modificar. Es probable que los niños con un riesgo elevado de lesiones sean niños relativamente poco vigilados, con familias desorganizadas o sometidas a estrés, o que vivan en ambientes peligrosos.

Entre las medidas para controlar las lesiones se incluyen la educación o la persuasión, los cambios en el diseño de productos y la modificación del entorno social y físico. Las medidas para persuadir a la gente, en especial a los progenitores, para que cambien su conducta han constituido la mayor parte de los esfuerzos para controlar las lesiones. Probablemente es más útil hablar con los progenitores específicamente sobre el uso de asientos para el coche con dispositivos de sujeción para niños, del casco en los ciclistas, de la instalación de detectores de humo y de registros de la temperatura del agua, que dar consejos bien intencionados pero demasiado generales sobre la necesidad de vigilar al niño más de cerca, de ser más cuidadosos y de equipar la casa con elementos «a prueba de niños». Esta información debe adaptarse a la etapa de desarrollo en la que está el niño y debe presentarse en pequeñas dosis en forma de guías preventivas durante las consultas del niño sano. En la tabla 5-2 se enumeran temas relevantes que se deben discutir en cada etapa del desarrollo del niño.

Las estrategias más eficaces en la prevención de lesiones suelen ser las que implican cambios en el diseño de productos. Estas intervenciones pasivas protegen a todos los individuos de la población, con independencia del grado de colaboración o de destreza de cada persona, y es probable que tengan más éxito que las medidas activas que requieren cambios de conducta repetidos por parte de los progenitores o del niño. Para algunos tipos de lesiones no están disponibles intervenciones pasivas efectivas o no son factibles, por lo que hay que confiar mucho en los intentos de modificar el comportamiento de los individuos. Las modificaciones del producto más importantes y eficaces han sido las llevadas a cabo en los vehículos a motor. Otros ejemplos eficaces de las modificaciones del producto son la reducción de la temperatura del calentador del agua, la instalación de detectores de humo y el uso de tapones a prueba de niños para las medicinas y los productos domésticos. Muchas intervenciones requieren medidas tanto activas como pasivas. Los detectores de humo proporcionan una protección pasiva cuando están a pleno rendimiento, aunque es necesaria una modificación del comportamiento para asegurar el cambio de batería y el mantenimiento periódico.

La modificación del entorno requiere a menudo cambios mayores que los cambios de cada producto, pero puede ser muy eficaz para reducir lesiones. El trazado seguro de una carretera, el descenso del volumen de tráfico y los límites de velocidad en zonas pobladas, así como la eliminación de pistolas en el entorno, son ejemplos de tales intervenciones. En este concepto se incluyen los cambios en el entorno social a través de la legislación mediante leyes que obliguen al uso de cinturones de seguridad y dispositivos de sujeción para niños, el empleo del casco por los ciclistas y leyes que promuevan la obtención gradual del permiso de conducir.

Las campañas de prevención que combinan dos o más de estos enfoques han sido especialmente eficaces a la hora de reducir lesiones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 5-2 Temas sobre prevención de lesiones que el pediatra debe tener presentes al ofrecer consejo

RECIÉN NACIDO
Asientos para coches
Temperatura del agua del grifo
Detectores de humo
LACTANTE
Asientos para coches
Temperatura del agua
Medidas de seguridad en el baño
NIÑOS PEQUEÑOS Y PREESCOLARES
Asientos para coches o asientos elevadores
Medidas de seguridad en el agua
Prevención de las intoxicaciones
Prevención de las caídas
NIÑOS DE ENSEÑANZA PRIMARIA
Adquisición de destrezas como peatón
Adquisición de destrezas en el agua
Asientos elevadores y cinturones de seguridad
Cascos para bicicleta
Armas de fuego guardadas en lugar seguro
NIÑOS DE ENSEÑANZA MEDIA
Cinturones de seguridad
Armas de fuego guardadas en lugar seguro
Adquisición de destrezas en el agua
ADOLESCENTES MAYORES
Cinturones de seguridad
Consumo de alcohol y drogas, especialmente conduciendo y nadando
Uso del teléfono móvil al conducir
Armas de fuego guardadas en lugar seguro
Lesiones laborales

El ejemplo clásico es la combinación de legislación y educación para incrementar el uso de asientos con dispositivos de sujeción para niños y el cinturón de seguridad; otros ejemplos son los programas para promover el uso del casco en la bicicleta entre los niños en edad escolar y para mejorar la protección de los ocupantes de vehículos a motor.

FACTORES DE RIESGO PARA LAS LESIONES EN NIÑOS

Entre los factores de riesgo principales que se asocian con un incremento en el riesgo de lesiones en niños se incluyen la edad, el sexo, la raza y la etnia, el nivel socioeconómico, la localización rural o urbana y el entorno.

Edad

Los niños que empiezan a andar presentan el máximo riesgo de quemaduras, ahogamiento y caídas. El riesgo de intoxicación aparece cuando los niños adquieren movilidad y una conducta exploradora. Los niños pequeños en edad escolar presentan el mayor riesgo de sufrir lesiones como peatones o ciclistas (siendo las producidas por automóviles las más graves), como pasajeros en el automóvil o por quemaduras y ahogamientos. En los años de la adolescencia aumenta de forma considerable el riesgo de traumatismo como pasajero de un vehículo a motor, se mantiene el riesgo de quemaduras y ahogamientos y aparece uno nuevo, el de los traumatismos intencionados. Las lesiones laborales relacionadas con el trabajo infantil, en especial a los 14-16 años, son un riesgo adicional.

Las lesiones que se producen a una determinada edad representan una ventana de vulnerabilidad durante la cual un niño o un adolescente se enfrenta a una nueva tarea o un peligro para el que puede no tener las habilidades del desarrollo adecuadas para enfrentarse a él. Los niños que empiezan a andar no tienen el juicio necesario para saber que los medicamentos pueden ser venenosos o que algunas plantas de la casa no se comen; no entienden el peligro que representa una piscina o una ventana abierta. En los niños pequeños los progenitores pueden poner en marcha de modo inadvertido este desequilibrio entre las habilidades del niño y las demandas que exige una tarea. Muchos progenitores confían en que sus hijos vuelvan a casa andando desde el colegio, el lugar de juego o la tienda, tareas para las que la mayoría de los niños no tienen la suficiente madurez. De igual forma, la falta de capacidades y experiencia para hacer frente a muchas tareas durante la adolescencia contribuyen a que aumente el riesgo de lesiones, en particular las relacionadas con accidentes de tráfico. El elevado número de accidentes de tráfico en adolescentes de 15-17 años se debe en parte a la inexperiencia, aunque también parece reflejar su nivel de desarrollo y madurez. El alcohol y otras drogas, así como el uso del teléfono móvil, a menudo se suman a estas limitaciones.

La edad también influye en la gravedad de la lesión y en el riesgo de discapacidad a largo plazo. Los niños pequeños en edad escolar tienen una pelvis poco desarrollada. En un accidente de tráfico el cinturón de seguridad no sujeta por la pelvis sino por el abdomen, lo que supone un riesgo de lesión abdominal grave. La edad también influye, junto con las características del vehículo, en que la mayoría de los niños viajen en el asiento trasero, que antes estaba equipado solamente con cinturones de dos anclajes y no con bandas para la cintura y los hombros. Los dispositivos de sujeción adecuados para niños de 4-8 años requieren el uso de asientos infantiles específicos. Las lesiones craneoencefálicas traumáticas en niños menores de 2 años tienen un pronóstico mucho peor que en niños mayores o en adolescentes.

Género

Desde los 1-2 años y a lo largo de toda la vida los varones sufren más lesiones mortales que las mujeres. Durante la infancia esto no parece un resultado directo de las diferencias en el desarrollo de uno y otro sexo, y tampoco de las diferencias de coordinación ni de fuerza muscular. La variación en la exposición al riesgo puede justificar el predominio masculino en algunos tipos de lesiones. Aunque los niños en todos los grupos de edad tienen tasas más elevadas de lesiones relacionadas con la bicicleta que las niñas, si se ajustan según la exposición este exceso de tasa se reduce. Los niños pueden sufrir un mayor número de lesiones porque usan la bicicleta con más frecuencia o durante más horas. La diferencia entre ambos sexos en cuanto a las lesiones sufridas como peatones no parece deberse a diferencias en la longitud de los trayectos recorridos, sino más bien a diferencias en la conducta de unos y otras. Un comportamiento de mayor riesgo junto con una frecuencia más elevada de consumo de alcohol puede explicar el número tan alto de accidentes de tráfico entre adolescentes varones. La tasa de lesiones asociadas a violencia es mayor entre los hombres debido a su mayor implicación en conductas de riesgo.

Raza y etnia

Los nativos norteamericanos tienen la mayor mortalidad a causa de lesiones accidentales. Los niños y adolescentes afroamericanos tienen unas tasas más elevadas de lesiones que los de raza blanca, mientras que en asiáticos son menores y en hispanos son intermedias entre las de los afroamericanos y las de los blancos. Estas diferencias son incluso más pronunciadas para algunas lesiones. La tasa de homicidios para individuos afroamericanos de entre 15 y 19 años fue de 29,6/100.000 en 2010, frente a 6,4/100.000 en el caso de nativos norteamericanos y de Alaska, de 4,0/100.000 para personas de raza blanca y de 2,0/100.000 para los asiáticos. La tasa de suicidio para los jóvenes nativos norteamericanos fue 2,2 veces mayor que la de los blancos y 4,4 veces mayor que la de los afroamericanos. La tasa de muertes por homicidio con arma de fuego en niños afroamericanos entre 15 y 19 años es casi 9 veces mayor que en los de raza blanca y 21 veces mayor que la de los adolescentes de origen asiático.

Estas disparidades parecen relacionarse sobre todo con la pobreza, el nivel de educación de los progenitores y con los entornos peligrosos. Las tasas de homicidio para personas afroamericanas son casi equivalentes a las tasas de las de raza blanca cuando se ajustan según el nivel socioeconómico. Es esencial entender las diferencias raciales en cuanto a las lesiones, pero resulta inadecuado atribuir su causa a la raza o a la etnia.

Nivel socioeconómico

La pobreza es uno de los factores de riesgo principales para las lesiones en la infancia. La mortalidad por incendios, accidentes de tráfico y ahogamientos es 2-4 veces mayor en niños pobres. La mortalidad tanto para niños afroamericanos como para niños de raza blanca tiene una relación inversa con el nivel de ingresos: cuanto mayor es éste menor es la tasa de muertes. En los nativos norteamericanos éstas son

booksmedicos.org

Tabla 5-3 Métodos de sujeción recomendados para niños

	LACTANTES	NIÑOS QUE EMPIEZAN A ANDAR (1-3 AÑOS)	NIÑOS PEQUEÑOS
Requisitos recomendados de edad/peso	*Nacimiento hasta 1 año o por debajo del límite de peso del asiento*	*Mayores de 1 año y 9-18 kg de peso*	*18-36 kg y por debajo de 1,45 m; generalmente entre 4 y 8 años*
Tipo de asiento	Sólo para lactante o convertible y de orientación posterior	Asiento convertible/con arnés de orientación anterior	Asiento elevador con ajuste para cinturón de seguridad
Posición del asiento	Sólo en asiento de orientación posterior y colocado en el asiento trasero	Puede ir mirando hacia atrás hasta un peso de 13,5 kg si el asiento lo permite; generalmente de orientación anterior y colocado en el asiento trasero	Orientación anterior y colocado en el asiento trasero
Observaciones	Los niños deben usar un asiento de orientación posterior hasta la edad de 1 año y al menos 9 kg de peso	El arnés debe colocarse a nivel de los hombros o por encima	Los asientos elevadores deben usarse con cinturones de seguridad de tres puntos
	El arnés debe colocarse a nivel de los hombros o por debajo	La mayoría de los asientos requiere una ranura superior para la orientación anterior	Asegúrese de que el cinturón de seguridad se ajusta correctamente en el regazo/parte superior del muslo y que la sujeción de los hombros es adecuada y que cruza el tórax y los hombros, para evitar lesiones abdominales

Datos obtenidos de http://www.safercar.gov/parents/CarSeats.htm.

especialmente elevadas. Otros factores que se deben tener en cuenta son las familias monoparentales, las madres adolescentes, la existencia de varios cuidadores, el estrés familiar y un número elevado de hermanos; estos elementos se producen principalmente en función de la pobreza más que ser factores de riesgo independientes.

Hábitat rural-urbano

Las tasas de lesiones suelen ser más altas en las zonas rurales que en las urbanas. Las tasas de homicidio son mayores en las áreas urbanas, al igual que los delitos violentos en general. La tasa de letalidad debida a las lesiones suele ser dos veces más frecuente en las zonas rurales que en las urbanas, lo que refleja tanto la mayor gravedad de algunas lesiones (como accidentes de tráfico a velocidades mayores) como el peor acceso a los servicios médicos de urgencias y la atención final del traumatismo en las zonas rurales. Algunas lesiones sólo se observan en las zonas rurales, como las agrícolas que se producen en niños y adolescentes.

Entorno

La pobreza incrementa el riesgo de lesión en niños, al menos en parte por su efecto sobre el entorno. Los niños que son pobres tienen un riesgo mayor de lesiones porque están expuestos a más peligros en el ambiente que habitan. Pueden vivir en casas humildes, que tienen más probabilidades de estar en malas condiciones y menos de estar protegidas con detectores de humo. También es más probable que las carreteras de sus alrededores estén muy transitadas y que el vecindario sufra niveles elevados de violencia, y ellos tienen más probabilidad de ser víctimas de agresiones que los niños y adolescentes que viven en barrios. Enfatizar la importancia del entorno también resulta interesante porque desvía la atención de factores relativamente inmutables, como la dinámica familiar, la pobreza y la raza, y dirige los esfuerzos hacia factores que pueden modificarse mediante intervenciones.

MECANISMOS DE LESIÓN

Lesiones por accidentes de tráfico

Las lesiones por accidentes de tráfico son la causa principal de lesiones graves y mortales entre niños y adolescentes. Se pueden conseguir disminuciones amplias y mantenidas de las lesiones producidas por accidentes de tráfico mediante intervenciones identificables.

Ocupantes

Las lesiones a los pasajeros de vehículos son la causa principal de muertes por accidentes de tráfico entre niños y adolescentes. La tasa máxima de lesiones y de muertes en el grupo de edad pediátrico se produce, para ambos sexos, entre los 15 y 19 años (v. tabla 5-1). El uso de dispositivos de sujeción adecuados en los vehículos es el método único más sencillo para prevenir lesiones graves o mortales. La tabla 5-3 muestra los dispositivos de sujeción recomendados para las diferentes edades. En la figura 5-4 se observan ejemplos de asientos de seguridad para los coches.

Se ha prestado mucha atención a los pasajeros menores de 8 años. En este grupo es de esperar que el uso de dispositivos de sujeción, de asientos de vehículos para lactantes y de asientos elevadores reduzca los casos de muerte en un 71% y el riesgo de lesiones graves en un 67%. Los 50 estados de Estados Unidos y el distrito de Columbia tienen leyes que obligan al uso de esos dispositivos, aunque el límite de edad superior para los requisitos de asientos elevadores varía según los estados. Las instrucciones que los médicos dan a los progenitores destacando los beneficios del uso de sujeciones en el asiento de los niños han conseguido que aumente el número de progenitores que aceptan esa medida. Los pediatras deben hacer ver a los progenitores que los niños que empiezan a andar que normalmente usan dispositivos de sujeción se comportan mejor durante los viajes en coche que los niños que no van sujetos.

Se puede consultar una guía detallada y una lista de dispositivos aceptables en la página de Internet de la AAP (http://www.healthychildren.org/english/safety-prevention/on-the-go/pages/car-safety-seats-information-for-families.aspx) y en la de la Administración Nacional de Seguridad del Tráfico en las Carreteras (http://www.safecar.gov/parents/carseats.htm). Los niños que pesan menos de 9 kg, aproximadamente, pueden usar un asiento para lactantes o se les puede colocar en un dispositivo de sujeción convertible para lactantes o niños que empiezan a andar. Los lactantes y niños de menos de 1 a 2 años o los que pesan menos del límite establecido por el fabricante deben situarse en el asiento trasero mirando hacia atrás; los demás niños se pueden acomodar en el asiento trasero en asientos con arnés para niños con orientación anterior, hasta que se les quede pequeño. Hay que insistir en la importancia de utilizar de forma adecuada estos asientos, incluida su colocación en la dirección correcta, el recorrido correcto del cinturón y que el niño esté bien abrochado al asiento. La legislación ha hecho más sencillo, rápido y seguro el ajuste entre los asientos y el coche. *Los niños menores de 13 años no deberían ir nunca en el asiento delantero. Los airbags inflados pueden resultar mortales para los lactantes situados en asientos que miran hacia atrás y para los niños pequeños que ocupan el asiento delantero.*

Con frecuencia los niños mayores no van bien sujetos. Muchos viajan en el asiento de atrás sujetos tan sólo con un cinturón de dos anclajes. Se ha demostrado que los asientos elevadores disminuyen el riesgo de lesión en un 59% y deberían usarse para niños que pesen entre 18 kg (≈4 años de edad) y 36 kg, tengan <8 años y midan <1,45 m. Muchos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

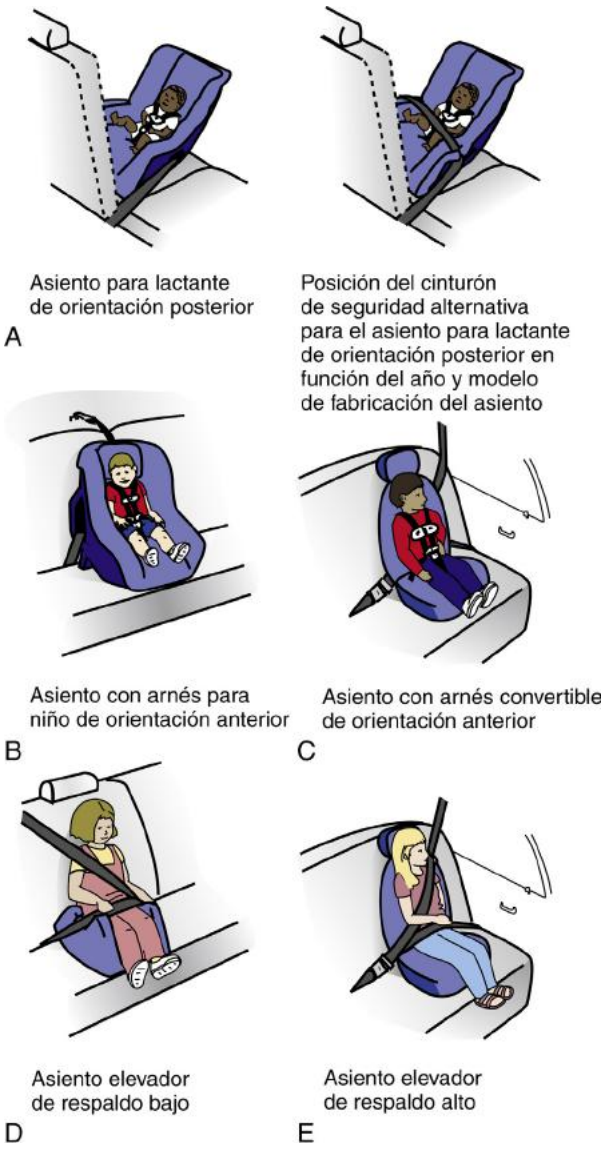

Figura 5-4 Asientos de seguridad para coche. **A,** Asiento para lactante de orientación posterior. **B,** Asiento con arnés para niño de orientación anterior. **C,** Asiento con arnés convertible de orientación anterior. **D,** Asiento elevador de respaldo bajo. **E,** Asiento elevador de respaldo alto. *(De Ebel BE, Grossman DC: Crash proof kids? An overview of current motor vehicle child occupant safety strategies.* Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care *2003;33:33-64. Fuente: NHTSA.)*

estados han ampliado sus leyes para asientos de coche para incluir a los niños con edad de ir en asientos elevadores. Los cinturones colocados por detrás o por debajo del hombro no protegen lo suficiente en caso de colisión y pueden incrementar el riesgo de lesiones graves. El uso de un cinturón de seguridad de dos puntos sólo se ha asociado a un mayor riesgo de lesiones relacionadas con el cinturón de seguridad, sobre todo fracturas de la columna lumbar y lesiones de vísceras huecas del abdomen. Estas lesiones por flexión-distracción de la columna suelen asociarse a lesiones de los órganos abdominales.

El asiento trasero es mucho más seguro que el delantero tanto para los niños como para los adultos. En un estudio realizado con niños menores de 15 años, se observó que el riesgo de lesión en una colisión era un 70% menor para los niños que iban en el asiento trasero en comparación con los que se sentaban en el delantero. Los airbags frontales parecen ofrecer poca protección a los niños en las colisiones y también presentan un riesgo de lesión grave o mortal por el propio airbag. Los airbags laterales también suponen un riesgo para los niños situados en los asientos delanteros y que se desplazan contra la puerta en el momento de la colisión. El lugar más seguro para los niños es el asiento intermedio trasero, con una sujeción adecuada para su edad y tamaño. Las intervenciones educativas y legislativas para aumentar el número de niños que viajan en el asiento trasero han tenido éxito.

El transporte de **prematuros** conlleva problemas especiales. La posibilidad de hipoxemia, asociada a veces con bradicardia, en prematuros que viajan sujetos a los asientos para niños ha llevado a la AAP a recomendar hacer una prueba en el asiento con observación de los lactantes nacidos con menos de 37 semanas de edad gestacional antes del alta, así como la administración de oxígeno o el uso de dispositivos de sujeción distintos para los lactantes que presenten hipoxemia o bradicardia, como por ejemplo asientos que puedan reclinarse y usarse como una cama en el coche. Los asientos para el coche sólo deberían usarse para viajes y no como asiento para el lactante en la casa.

Los niños que viajan en la caja trasera de las camionetas se exponen a un riesgo especialmente alto de lesiones, por la posibilidad de salir despedidos y sufrir lesiones craneoencefálicas graves.

Conductores adolescentes

Los conductores de 15-17 años tienen más del doble de colisiones que los mayores de 18 años. Los cursos oficiales de formación para conductores parecen ser ineficaces como medida primaria para reducir el número de estas colisiones y, de hecho, pueden ser contraproducentes al permitir conducir a los adolescentes. El riesgo de mortalidad y de lesiones graves es directamente proporcional a la velocidad del coche en el momento del impacto e inversamente proporcional al tamaño del vehículo. Los coches pequeños y rápidos incrementan el riesgo de un resultado mortal en caso de colisión.

El número de pasajeros que viajan con conductores adolescentes influye sobre el riesgo de accidente. El riesgo de muerte para los conductores de 17 años es un 50% mayor si conducen con un pasajero que si lo hacen solos, 2,6 veces más elevado con 2 pasajeros y el triple con tres o más pasajeros. El riesgo se incrementa también si el conductor es varón y si los pasajeros son menores de 30 años.

Los adolescentes que conducen de noche representan un elevado número de accidentes y accidentes mortales; los accidentes nocturnos suponen más del 33% de las víctimas adolescentes en accidentes de tráfico. Casi el 50% de los choques con víctimas mortales en los que participan conductores menores de 18 años se produce en un período de 4 horas antes y 4 horas después de la medianoche. Es 5-10 veces más probable que un adolescente tenga un accidente mortal mientras conduce de noche que si lo hace de día. La dificultad de la conducción nocturna junto con la inexperiencia de los conductores adolescentes parece ser una combinación mortal.

Otro factor de riesgo para los accidentes de tráfico en personas de cualquier edad, incluidos los adolescentes, es la distracción al conducir por hablar o escribir mensajes de texto en el móvil. En 2011 una tercera parte de los alumnos de secundaria reconocieron haber escrito un mensaje de texto o un correo electrónico mientras conducían en los últimos 30 días. Marcar un número de teléfono casi triplica el riesgo de sufrir un accidente y escribir un mensaje de texto lo aumenta hasta en 6 veces. A pesar de que 44 estados han prohibido escribir mensajes de texto mientras se conduce, se desconoce el efecto sobre la forma de conducir derivado de dicha prohibición. Los padres deben establecer límites al uso de estos dispositivos por parte de sus hijos adolescentes; también existen intervenciones tecnológicas que permiten bloquear la señal del móvil en un vehículo que se encuentre en movimiento.

Las leyes que regulan la concesión de permisos de conducir de forma gradual constan de una serie de etapas a lo largo de un período establecido antes de que un adolescente pueda conseguir los derechos como conductor de manera total y sin restricciones. En un permiso de conducir graduado en tres etapas, el conductor en formación debe aprobar primero unas pruebas de visión y de conocimientos, lo que se sigue de la obtención de un permiso de aprendizaje y, una vez que se ha alcanzado una edad específica y que han aumentado las aptitudes de conducción, el conductor en formación puede optar a realizar el examen de conducción. Una vez que se obtiene un permiso provisional, el nuevo conductor tendrá un tiempo específico para llevar a cabo una conducción de bajo riesgo. Estos permisos de conducir graduales suelen aplicar restricciones iniciales sobre el número de pasajeros (sobre todo adolescentes) autorizados en el vehículo y restringen la conducción

booksmedicos.org

nocturna. Se ha observado una reducción del número de accidentes del 10-30% entre los conductores más jóvenes en los estados con un sistema de permiso graduado. Las características de dichos sistemas varían considerablemente en los distintos estados.

El consumo de alcohol es una causa destacada de traumatismos por accidentes de tráfico entre los adolescentes. La combinación de inexperiencia en la conducción y alcohol es particularmente peligrosa. Alrededor de un 20% de todas las muertes causadas en accidentes de tráfico en este grupo de edad se debe a una intoxicación alcohólica, ya que la conducción se ve alterada cuando las concentraciones de alcohol en sangre son de tan sólo 0,05 g/dl. Alrededor de un 30% de los adolescentes reconoce haber ido en un coche cuyo conductor había bebido y un 10% refiere haber conducido después de beber. En Estados Unidos todos los estados han adoptado una política de tolerancia cero con los conductores adolescentes y la bebida, es decir, que cualquier nivel de alcohol representa intoxicación alcohólica. Deben medirse los niveles de alcohol en sangre a todos los adolescentes víctimas de lesiones en accidentes de tráfico en el servicio de urgencias y realizarles una detección selectiva del consumo de alcohol de alto riesgo mediante pruebas de cribado validadas (p. ej., el CRAFFT o el Alcohol Use Disorders Identification Test [AUDIT]) para identificar a aquéllos con problemas de abuso de alcohol (v. cap. 114.1). Las personas con indicios de abuso de alcohol no deberían abandonar el servicio de urgencias o el hospital sin que hayan recibido planes para un tratamiento adecuado de su problema. Las intervenciones en problemas de bebida pueden ser eficaces para reducir el riesgo de posteriores accidentes de tráfico. Incluso intervenciones breves en el servicio de urgencias mediante entrevista motivacional pueden tener éxito en la reducción del problema de la bebida en los adolescentes.

Otra causa que disminuye la capacidad de conducir es el consumo de marihuana. En 2011 casi la cuarta parte de los alumnos de secundaria referían haber consumido marihuana en los 30 días previos. La marihuana duplica el riesgo de accidente; al igual que sucede con el alcohol, este efecto puede ser más marcado en conductores menos experimentados. En el momento en que se ha redactado este texto, dos estados (Washington y Colorado) han legalizado la venta de marihuana a adultos; quedan por determinar los efectos que esto pueda tener sobre los accidentes entre adolescentes.

Todoterrenos. Los todoterrenos son una causa destacada de lesiones en niños y adolescentes en muchas partes de Estados Unidos. Estos vehículos pueden alcanzar velocidades elevadas y son propensos al vuelco por su centro de gravedad elevado. Las lesiones ortopédicas y craneales son las lesiones graves más frecuentes que se observan en niños implicados en accidentes de todoterrenos. Los cascos pueden reducir de forma significativa el riesgo y la gravedad entre conductores de todoterrenos, pero su uso actual es muy bajo. Las iniciativas voluntarias de la industria por reducir el riesgo de lesiones parecen haber tenido un escaso efecto en aumentar la seguridad de los todoterrenos. La AAP recomienda que los niños menores de 16 años no los conduzcan.

Lesiones relacionadas con bicicletas. Cada año en Estados Unidos cerca de 300.000 niños y adolescentes reciben tratamiento en los servicios de urgencia a causa de las lesiones sufridas mientras montaban en bicicleta, lo que constituye una de las razones más frecuentes por las que los niños con traumatismos acuden al servicio de urgencias. En la mayoría de las lesiones graves y mortales por bicicleta existe un traumatismo craneoencefálico. Un paso lógico en la prevención de estas lesiones es el uso de cascos. Éstos son muy eficaces y reducen el riesgo de cualquier lesión craneal en un 85% y el de traumatismo cerebral en un 88%, además de disminuir las lesiones faciales medias y superiores hasta en un 65%. Los pediatras pueden abogar de forma eficaz por el uso del casco en la bicicleta y deberían incorporar este consejo en sus programas de prevención para progenitores y niños. Los cascos recomendables son los que llevan un revestimiento interno de poliestireno que se fija de forma adecuada a la cabeza del niño. Los progenitores deberían evitar comprar cascos más grandes para dejar al niño «sitio para crecer».

La promoción del uso del casco puede y debe ir más allá de la consulta del pediatra. Las campañas de educación comunitaria encabezadas por asociaciones de médicos, educadores, asociaciones ciclistas y organizaciones al servicio de la comunidad han dado buenos resultados en el fomento del uso del casco por parte de los niños de todos los ámbitos socioeconómicos y han conseguido unos índices de utilización de hasta un 60%, con una reducción concomitante en el número de lesiones craneoencefálicas. La aprobación de leyes sobre la utilización del casco también ha aumentado en gran medida dicha utilización.

Deberían tenerse en cuenta también otra clase de medidas preventivas, aunque las pruebas que apoyan su eficacia son limitadas. Los carriles para uso exclusivo de los ciclistas son un método lógico para separar bicicletas y vehículos a motor.

Lesiones en peatones. Las lesiones en los peatones son una causa importante de muerte traumática en niños y adolescentes en Estados Unidos y en la mayoría de los países industrializados. En los países de rentas bajas es mucho mayor la proporción de peatones fallecidos en accidentes de tráfico, sobre todo entre los 5 y los 14 años. Aunque la tasa de letalidad es inferior al 5%, las lesiones graves no mortales suponen un problema mucho mayor y representan 60.000 visitas anuales de niños y adolescentes en los servicios de urgencias. Estas lesiones son la causa más habitual de coma traumático en niños y una frecuente causa de fracturas graves en las extremidades inferiores, en especial en niños en edad escolar.

La mayoría de las lesiones ocurre durante el día y alcanza su máximo a la salida del colegio. Podría esperarse que la mejora de la iluminación o el uso de ropa reflectante previniera pocas lesiones. Sorprendentemente, alrededor del 30% de las lesiones de los peatones ocurren mientras el individuo está en un paso de cebra señalizado, como reflejo quizá de una falsa sensación de seguridad y una relajación de la vigilancia en estas zonas. El riesgo de lesiones en peatones es mayor en vecindarios con un volumen elevado de tráfico, velocidades mayores de 40 km/hora, ausencia de un lugar de juego infantil adyacente al domicilio, cuando existe hacinamiento en las viviendas y los niveles socioeconómicos son bajos.

Un factor de riesgo importante en las lesiones a peatones durante la infancia es el grado de desarrollo del niño. Los niños menores de 5 años están más expuestos a sufrir atropellos en las entradas para coches. Pocos niños menores de 9-10 años están, por su desarrollo, lo bastante capacitados como para controlar los riesgos del tráfico el 100% del tiempo. Los niños pequeños tienen poca capacidad de calcular la distancia y la velocidad del tráfico, y se distraen con facilidad con compañeros de juego u otros factores del entorno. Muchos progenitores no son conscientes de este posible desajuste entre las aptitudes del niño en edad escolar y las habilidades necesarias para cruzar la calle de modo seguro. Cada vez es más frecuente el uso de teléfonos y otros dispositivos móviles mientras se va caminando, lo que aumenta el riesgo de atropello por un vehículo a motor.

Es difícil prevenir las lesiones en los peatones, pero debe ser un proceso con múltiples enfoques. Los progenitores deben iniciar la educación de los niños en la seguridad como peatones a una edad temprana, que debe continuarse durante los años de colegio. Se debería enseñar a los niños más pequeños a no cruzar nunca la calle cuando están solos y a los mayores se les debería enseñar (y practicar con ellos) el modo de transitar en calles tranquilas con poco tráfico. Nunca deben cruzar las calles grandes estando solos, hasta que el niño tenga al menos 10 años y se haya comprobado que sigue las medidas de seguridad.

La legislación y la vigilancia policial son componentes esenciales de cualquier campaña para reducir las lesiones de los peatones. Las leyes que permiten cruzar los semáforos en rojo para girar a la derecha aumentan el peligro para los viandantes. En muchas ciudades pocos conductores ceden el paso a los peatones en los pasos de cebra, lo que es un riesgo en especial para los niños pequeños. Las modificaciones de ingeniería en el trazado de las calzadas son fundamentales como medidas de prevención pasiva. Las más importantes son las medidas encaminadas a disminuir la velocidad del tráfico y alejarlo de los colegios y las áreas residenciales; estas medidas han sido respaldadas por los progenitores y pueden disminuir el riesgo de lesiones y muertes en un 10-35%. Otros cambios son las redes viales de dirección única, el emplazamiento adecuado de los pasos y las paradas de los autobuses escolares, las aceras en las zonas urbanas y residenciales, las líneas pintadas para delimitar los bordes de las carreteras en las zonas rurales y los reglamentos sobre el aparcamiento en las aceras. Los esquemas «tranquilizadores» sobre el tráfico que han empleado estas estrategias han dado muy buenos resultados en cuanto a la disminución de las lesiones en niños en Suecia, Holanda y Alemania, y cada vez más en Estados Unidos.

Lesiones relacionadas con el esquí y el *snowboard*. Es alentador el uso creciente de cascos en los deportes de nieve, como el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

esquí y el *snowboard,* ya que los traumatismos craneales son la causa más frecuente de fallecimiento en estos deportes y los cascos reducen el riesgo de traumatismo craneal en un 50% o más. El uso de cascos no hace que los esquiadores asuman más riesgos y debería fomentarse en todos los deportes de nieve.

Lesiones relacionadas con incendios y quemaduras. Véase el capítulo 75.

Intoxicaciones. Véase el capítulo 63.

Ahogamientos. Véase el capítulo 74.

Traumatismo craneoencefálico. Véase el capítulo 68.

Lesiones por armas de fuego. Las lesiones de niños y adolescentes causadas por armas de fuego suceden en tres circunstancias diferentes: lesiones no intencionadas, intentos de suicidio y agresiones. La lesión puede ser mortal o dejar secuelas permanentes.

Las **lesiones y muertes no intencionadas por arma de fuego** han ido disminuyendo y en 2010 fueron responsables de 134 muertes, lo que representa sólo una pequeña porción de todas las lesiones por arma de fuego en niños y adolescentes. La mayoría de estas muertes se produce en adolescentes durante actividades de caza o recreativas. El **suicidio** es la tercera causa más probable de muerte por todas las causas en varones y mujeres entre 10 y 19 años. Durante las décadas de 1950 a 1970 las tasas de suicidios en niños y adolescentes se elevaron a más del doble; la tasa de suicidio con arma de fuego alcanzó su máximo en 1994 y disminuyó un 59% respecto a ese máximo en 2010. La diferencia en la tasa de muerte entre varones y mujeres se relaciona con el método utilizado en los intentos de suicidio. Las mujeres mueren con menos frecuencia en los intentos de suicidio, en parte porque utilizan métodos menos mortales (sobre todo fármacos) y quizá el grado de tentativa sea menor. El uso de armas de fuego en un acto de suicidio suele convertir la tentativa en un fallecimiento.

Los **homicidios** son, tras los accidentes de tráfico, la segunda causa de muerte en adolescentes mayores de 15 años. En 2010, 1.832 adolescentes de entre 15 y 19 años fueron víctimas de homicidios; el 52% fueron adolescentes afroamericanos, lo cual convierte al homicidio en la causa más frecuente de muerte en ese grupo de población. En este grupo de edad, los adolescentes hispanos representan el 17% de las muertes por homicidio. En 2010 el 85% de los homicidios en varones se relacionó con las armas de fuego, de las cuales la mayoría eran pistolas.

En Estados Unidos alrededor del 34% de los hogares tenía armas de fuego en 2012. Las pistolas representan alrededor del 30% de las armas de fuego actualmente en uso, pero se relacionan con el 80% de los delitos y otros usos inadecuados. La tenencia de armas en el hogar incrementa el riesgo de suicidio entre adolescentes en 3-10 veces y el de homicidio en 4. En los hogares con pistolas, el riesgo para sus habitantes es bastante más elevado que la posibilidad de que dicha arma se utilice para hacer frente a un intruso; por cada muerte ocurrida en defensa propia puede haber 1,3 muertes involuntarias, 4,6 homicidios y 37 suicidios.

De entre todas las armas de fuego, las pistolas representan el mayor riesgo para niños y adolescentes. El acceso a ellas por parte de los adolescentes es sorprendentemente frecuente y no está restringido a los que se relacionan con bandas o actividades criminales. Unas medidas más estrictas para reducir el acceso a las pistolas por parte de los jóvenes, más que a todas las armas de fuego, podría ser el objetivo al que dirigir los esfuerzos para reducir las lesiones por disparos en niños y adolescentes.

Guardar las armas bajo llave, descargarlas, así como guardar las municiones bajo llave en lugares distintos reduce el riesgo de suicidio o de lesión fortuita por arma de fuego hasta un 73%. Dado que hasta un 30% de los hogares con armas tiene al menos un arma de fuego guardada de forma no segura, un posible enfoque para reducir estas lesiones sería centrarse en mejorar las costumbres de guardar las armas de fuego en los lugares donde viven o que visitan los niños y jóvenes. La evidencia referente a la eficacia del asesoramiento en la consulta para influir en las prácticas de almacenamiento de las armas de fuego es contradictoria.

Los adolescentes con problemas mentales y de alcoholismo presentan un riesgo especialmente alto de sufrir lesiones por arma de fuego. En ausencia de pruebas concluyentes los médicos deberían seguir trabajando con las familias para eliminar el acceso a las armas en estos hogares.

Caídas. Las caídas son la principal causa de lesiones no mortales en niños y adolescentes. En total se produjeron 2,9 millones de caídas no mortales en niños y adolescentes que acabaron en los servicios de urgencias sólo en el año 2011; alrededor del 1,7% de esas visitas terminó en hospitalización. Se han llevado a cabo pocos estudios analíticos profundos, excepto en circunstancias especiales como las lesiones en los lugares de juego. Las estrategias para prevenir las caídas dependen de las circunstancias del entorno y del contexto social en el que se producen. Con el uso de dispositivos que evitan la salida se han reducido con éxito las caídas por las ventanas, y las lesiones en los lugares de juegos infantiles pueden eliminarse poniendo las superficies adecuadas como virutas de madera u otros materiales blandos que absorben la energía. El alcohol también puede contribuir a las caídas entre los adolescentes y se puede disminuir su número con medidas generales para reducir el consumo de alcohol.

Agresiones y comportamientos violentos. Aunque las tasas actuales de homicidios son mucho menores que cuando alcanzaron su máximo a finales de la década de 1980 y comienzos de la de 1990, el problema de la violencia y de las agresiones sigue siendo grave. El origen de la violencia en adultos y adolescentes tiene lugar en la infancia. Los adultos que cometen actos violentos suelen tener una historia de conducta violenta en la infancia o adolescencia. Algunos estudios longitudinales que han seguido a grupos de individuos desde el nacimiento han encontrado que la agresión se desarrolla en los recién nacidos y que la mayoría de niños aprenden a controlarla en las fases tempranas de la infancia. Los niños que se convierten en adolescentes y adultos violentos no aprenden a controlar esta conducta agresiva.

Las medidas que más éxito tienen para controlar la violencia son las dirigidas a los niños y su familia. Incluyen las visitas a los hogares de personal de enfermería y paraprofesionales desde el período prenatal y durante los primeros años de vida para aportar apoyo y ayuda a los progenitores, especialmente a los que no tienen otros recursos. Se ha demostrado que la matriculación en programas de educación infantil precoz (p. ej., *Head Start*) empezando a la edad de 3 años es eficaz para mejorar el éxito escolar, mantener a los niños en la escuela y disminuir las posibilidades de que el niño sea un adolescente delincuente. Las medidas orientadas a la escuela, como las asignaturas para aumentar las habilidades sociales de los niños y mejorar las habilidades formadoras de los cuidadores, producen efectos a largo plazo sobre la conducta violenta y de asumir riesgos. La identificación temprana de los problemas conductuales por los pediatras de atención primaria puede conseguirse mediante el uso de herramientas formales de detección precoz. Las medidas en la adolescencia, como la terapia familiar, la terapia multisistémica y la acogida terapéutica pueden disminuir la conducta problemática y reducir de manera consiguiente la delincuencia y la violencia.

Consecuencias psicosociales de las lesiones

Muchos niños y sus progenitores presentan secuelas psicosociales debidas a los traumatismos. Los estudios en adultos indican que un 10-40% de los pacientes con lesiones hospitalizados tendrá trastorno de estrés postraumático (TEPT; v. cap. 25). En los niños con lesiones implicados en accidentes de tráfico el 90% de las familias tendrá síntomas de trastorno por estrés agudo tras el accidente, aunque el diagnóstico del trastorno de estrés agudo no prediga un TEPT posterior. Los cuestionarios normalizados que recogen datos del niño, de los progenitores y la historia clínica en el momento de la lesión inicial, pueden servir como pruebas útiles de detección precoz del TEPT. Las medidas tempranas sobre la salud mental, con un seguimiento estrecho, son importantes para el tratamiento del TEPT y para minimizar su efecto sobre el niño y su familia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention: Policy statement—role of the pediatrician in youth violence prevention? *Pediatrics* 124:393-402, 2009.

American Academy of Pediatrics Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention, Committee on Adolescence: The teen driver, *Pediatrics* 118:2570-2581, 2006.

Balan B, Lingam L: Unintentional injuries among children in resource poor settings: where do the fingers point? *Arch Dis Child* 97(1):35-38, 2012.

Brenner RA, Taneja GS, Haynie DL: Association between swimming lessons and drowning in childhood: a case-control study, *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:203-210, 2009.

Bull MJ, Engle WA, Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention and Committee on Fetus and Newborn, et al: Safe transportation of preterm and low birth weight infants at hospital discharge, *Pediatrics* 123(5):1424-1429, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention: CDC grand rounds: reducing severe traumatic brain injury in the United States, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(27):549-552, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Drowsy driving–19 states and the District of Columbia 2009-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61(51–52):1033-1037, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Firearm homicides and suicides in major metropolitan areas–United States, 2006-2007 and 2009-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(30):597-602, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Helmet use among motorcyclists who died in crashes and economic cost savings associated with state motorcycle helmet laws–United States, 2008-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61(23):425-430, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Homicide rates among persons aged 10-24 years–United States, 1981-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(27):545-552, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Mobile device use while driving–United States and seven European countries, 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(10):177-182, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Motor vehicle crash deaths in metropolitan areas—United States, 2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61(28):523-528, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Vital signs: Unintentional injury deaths among persons aged 0-19 years—United States, 2000-2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61(15):270-276, 2012.

Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention, Durbin DR: Child passenger safety, *Pediatrics* 127(4):788-793, 2011.

Dennis J, Ramsay T, Turgeon AF, et al: Helmet legislation and admissions to hospital for cycling related head injuries in Canadian provinces and territories: interrupted time series analysis, *BMJ* 346:15, 2013.

Huang P, Kallan MJ, O'Neil J, et al: Children with special health care needs: patterns of safety restraint use, seating position, and risk of injury in motor vehicle crashes, *Pediatrics* 123:518-523, 2009.

Klauer SG, Guo F, Simons-Morton BG, et al: Distracted driving and risk of road crashes among novice and experienced drivers, *N Engl J Med* 370(1):54-59, 2014.

Kendrick D, Young B, Mason-Jones AJ, et al: Home safety education and provision of safety equipment for injury prevention, *Cochrane Database Syst Rev*(9):CD005014, 2012.

Keim SA, Fletcher EN, TePoel MR, et al: Injuries associated with bottles, pacifiers, and sippy cups in the United States, 1991-2010, *Pediatrics* 129(6):1104-1110, 2012.

Meehan WP 3rd, Lee LK, Fischer CM, et al: Bicycle helmet laws are associated with a lower fatality rate from bicycle-motor vehicle collisions, *J Pediatr* 163(3):726-729, 2013.

Miller M, Barber C, White RA, et al: Firearms and suicide in the United States: is risk independent of underlying suicidal behavior? *Am J Epidemiol* 178(6):946-955, 2013.

Newgard CD, Kupperman N, Holmes JF, et al: Gunshot Injuries in children saved by emergency services, *Pediatrics* 132(5):862-870, 2013.

Palfrey JS, Palfrey S: Preventing gun deaths in children, *N Engl J Med* 368(5):401-403, 2013.

Peden M, Oyegbite K, Ozanne-Smith J, et al, editors: *World report on child injury prevention*, Geneva, 2008, World Health Organization.

Reducing road dangers, Lancet 377:1543, 2011.

Shields BJ, Pollack-Nelson C, Smith GA: Pediatric submersion events in portable above-ground pools in the United States, 2001-2009, *Pediatrics* 128(1):45-52, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Crecimiento, desarrollo y conducta

PARTE II

Capítulo 6

Visión general y valoración de la variabilidad

Susan Feigelman

La pediatría se dedica a optimizar el crecimiento y el desarrollo de cada niño. Los pediatras requieren conocer el crecimiento, el desarrollo y la conducta normales para vigilar eficazmente el progreso del niño, identificar retrasos o anomalías en el desarrollo, obtener los servicios adecuados y aconsejar a los padres y cuidadores. Para actuar sobre los factores que aumentan o disminuyen el riesgo de anomalías, los pediatras necesitan conocer cómo interaccionan las fuerzas biológicas y sociales con las relaciones padres-hijo dentro de la familia, y entre la familia y la sociedad. El crecimiento es un indicador del bienestar global, del estado de la enfermedad crónica y del estrés interpersonal y psicológico. Mediante vigilancia de los niños y las familias a lo largo del tiempo, los pediatras tienen una situación privilegiada para observar las interrelaciones entre el crecimiento físico y el desarrollo cognitivo, motor y emocional. La observación se ve potenciada por la familiaridad con la teoría del desarrollo y por la comprensión de los modelos de desarrollo que describen los patrones normales de conducta y proporcionan una guía para la prevención de los problemas de comportamiento.

MODELO BIOPSICOSOCIAL Y MARCO TEÓRICO BIOECOLÓGICO DEL DESARROLLO

El modelo médico asume que un paciente se presenta con signos y síntomas y que el médico se centra en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades corporales. Este modelo ignora el aspecto psicológico de una persona que vive en los contextos de la familia y la sociedad. En el **modelo biopsicosocial** se consideran los sistemas de nivel superior de forma simultánea a los de nivel inferior que constituyen la persona y su medio ambiente (fig. 6-1). Los síntomas del paciente se exploran y se explican en el contexto donde tiene lugar su existencia. Este modelo básico puede utilizarse para comprender la salud y la enfermedad aguda y crónica.

Con los avances en la neurología, la genética, incluida la epigenética, la biología molecular y las ciencias sociales, ha emergido un modelo más preciso, el **marco teórico bioecológico del desarrollo.** Este marco teórico destaca cómo la ecología de la infancia (los ambientes sociales y físicos) interactúa con los procesos biológicos para determinar los resultados y las trayectorias vitales. Las influencias tempranas, especialmente aquellas que producen niveles tóxicos de estrés, afectan al individuo mediante la modificación de la expresión genética, sin cambios en la secuencia del ADN. Estos **cambios epigenéticos,** como la metilación del ADN y la acetilación de histonas, son consecuencias de las agresiones ambientales. Las respuestas al estrés pueden producir alteraciones en la estructura y la función del cerebro, lo cual causa trastornos en los mecanismos posteriores de afrontamiento. Estos cambios causarán efectos a largo plazo sobre la salud y el bienestar del individuo y pueden ser transmitidos a las generaciones futuras (fig. 6-2).

La **plasticidad neuronal,** esencial para el aprendizaje y la memoria (y por tanto el desarrollo), permite al sistema nervioso central reorganizar redes neuronales en respuesta a la estimulación ambiental, tanto positiva como negativa. Una producción excesiva de precursores neuronales conduce finalmente a unos 100.000 millones de neuronas en la edad adulta. Cada neurona desarrolla una media de 15.000 sinapsis a los 3 años de edad. Las sinapsis de las vías más usadas se conservan, mientras que las menos empleadas se atrofian mediante la «poda» neuronal. Los cambios en la fuerza y el número de las sinapsis y la reorganización de los circuitos neuronales también desempeñan una función importante en la plasticidad neuronal. El aumento o la disminución de la actividad sináptica conllevan un incremento o una disminución persistente en la fuerza de la sinapsis. Por tanto, la experiencia **(ambiente)** tiene un efecto directo sobre las propiedades físicas y por tanto funcionales del cerebro **(genética).** Los niños con diferentes talentos y temperamentos (que ya son una combinación de genética y ambiente) evidencian más adelante los distintos estímulos de sus (diferentes) ambientes.

Los períodos del desarrollo de la conducta generalmente se correlacionan con períodos de grandes cambios en el número de sinapsis en regiones destacadas del cerebro. Por ello, la privación sensorial durante el tiempo en el que los cambios sinápticos tendrían que estar produciéndose tiene efectos importantes. Los efectos de un estrabismo que cause una ambliopía pueden producirse rápidamente durante la infancia precoz; de la misma manera, el uso de un parche en el ojo con buena visión para corregir la ambliopía en el otro ojo es menos eficaz en la infancia tardía (v. cap. 621). Las experiencias precoces son especialmente importantes porque el aprendizaje se realiza de forma más eficaz cuando las vías sinápticas están establecidas. Las experiencias traumáticas también crean alteraciones duraderas en el sistema de neurotransmisores y hormonas que median la respuesta al estrés, cuyo efecto se detecta en épocas posteriores de la vida. Las experiencias positivas y negativas no determinan el resultado global, pero cambian las probabilidades influyendo sobre la capacidad del niño para responder de forma adaptativa a los estímulos futuros. La plasticidad cerebral continúa hasta la adolescencia, con el desarrollo posterior de la corteza prefrontal, la cual es importante en la toma de decisiones, la planificación del futuro y el control emocional; la neurogénesis persiste en la edad adulta en determinadas áreas del cerebro, como en la zona subventricular de los ventrículos laterales y en algunas partes del hipocampo.

Influencias biológicas

Las influencias biológicas sobre el desarrollo incluyen la genética, la exposición in utero a teratógenos, los efectos negativos a largo plazo del bajo peso al nacer (morbilidad neonatal más aumento de las tasas de obesidad, cardiopatía isquémica, infarto cerebral, hipertensión y diabetes tipo 2), las enfermedades posnatales, la exposición a sustancias peligrosas y la maduración. En estudios sobre niños adoptados y gemelos, se demuestra de forma consistente que la herencia es responsable de alrededor del 40% de la variación del cociente intelectual (CI) y de otros rasgos de la personalidad, como la sociabilidad y el deseo de novedad, mientras que el ambiente compartido es responsable de otro 50%. Se han estudiado extensamente los efectos negativos sobre el desarrollo de la exposición prenatal a teratógenos como el mercurio y el alcohol, y de lesiones posnatales, como la meningitis y la lesión encefálica traumática (v. caps. 96 y 99). Cualquier enfermedad crónica puede afectar al crecimiento y al desarrollo, directamente o a través de cambios en la nutrición, las interacciones con los padres o con los compañeros.

La edad a la que los niños caminan por sí solos es similar en todo el mundo, a pesar de las grandes variaciones en las prácticas de crianza. El logro de otros hitos, como el uso de frases complejas, está ligado menos estrechamente a una pauta de maduración. Los cambios madurativos pueden generar también dificultades de la conducta en momentos predecibles. Las disminuciones de la velocidad de crecimiento y las necesidades de sueño hacia los 2 años de edad suelen generar preocupación por la falta de apetito y la negativa a la siesta. Aunque es posible acelerar muchos hitos del desarrollo (el entrenamiento de los esfínteres a los 12 meses de edad o el aprender a leer a los 3 años) los beneficios a corto plazo de tal precocidad son cuestionables.

Además de los cambios físicos en el tamaño, las proporciones corporales y la fuerza, la maduración provoca cambios hormonales. La diferenciación sexual, tanto somática como neurológica, comienza in

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

utero. Tanto las hormonas de estrés como las sexuales afectan al desarrollo cerebral, así como a la conducta a lo largo del desarrollo.

El **temperamento** se refiere a las variaciones individuales estables y de aparición precoz en las dimensiones conductuales que incluyen las emociones (llanto, risa, enfado), el nivel de actividad, la atención, la sociabilidad y la persistencia. La teoría clásica propone 9 dimensiones de temperamento (tabla 6-1). Estas características se agrupan en 3 constelaciones comunes: 1) el niño fácil, con gran capacidad de adaptación, que tiene ciclos biológicos regulares; 2) el niño difícil, que se aparta de los nuevos estímulos y se frustra fácilmente, y 3) el niño «lento en calentarse», que necesita un tiempo extra para adaptarse a las nuevas circunstancias. También puede haber varias combinaciones de estos grupos. El temperamento se ha descrito durante mucho tiempo como biológico o «heredado». Los gemelos monocigóticos son descritos por sus padres como de temperamento similar con más frecuencia que los gemelos dicigóticos. Las estimaciones sugieren que las diferencias genéticas son responsables de aproximadamente el 20-60% de la variabilidad del temperamento en una población. El resto de la variación se ha atribuido al ambiente del niño. El estrés y la ansiedad de la madre en la etapa prenatal están asociados al temperamento del niño, posiblemente a través de las hormonas de estrés. Sin embargo, determinados polimorfismos de genes específicos moderan la influencia del estrés materno sobre el temperamento del lactante (especialmente sobre la irritabilidad), lo cual ilustra la interacción entre los genes y el ambiente. Los estudios longitudinales sobre personalidad adulta de los gemelos indican que los cambios de personalidad a lo largo del tiempo son principalmente el resultado de influencias ambientales diferentes entre los gemelos, mientras que la estabilidad del temperamento parece ser consecuencia de los factores genéticos.

El concepto del temperamento puede ayudar a que los padres comprendan y acepten las características de sus hijos sin sentirse responsables de haberlas causado. Los niños que tienen dificultades para ajustarse a los cambios pueden tener problemas de comportamiento cuando llega un nuevo bebé o en el momento de inicio del colegio. Además, hacer constar el temperamento del niño permite el ajuste de los estilos de crianza. Cuando las características temperamentales de los niños y las de los padres entran en conflicto pueden desarrollarse problemas emocionales y de conducta.

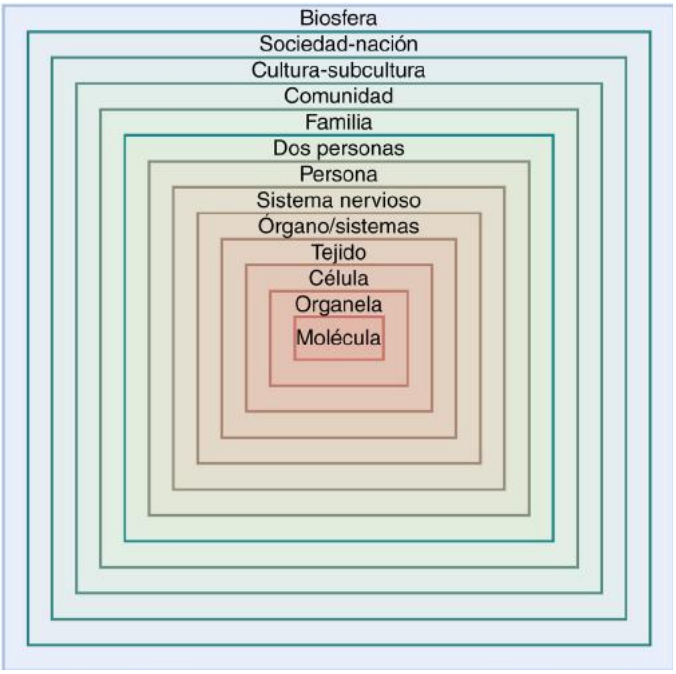

Figura 6-1 Serie continua y jerarquía de los sistemas naturales en el modelo biopsicosocial. *(De Engel GL: The clinical application of the biopsychosocial model,* Am J Psychiatry *137:535–544, 1980.)*

Influencias psicológicas: apego y contingencia

La influencia del entorno de crianza del niño domina la mayoría de los modelos de desarrollo actuales. Los lactantes en los hospitales y orfanatos, sin oportunidad para el apego, tienen déficits graves de desarrollo. El **apego** refiere la tendencia, determinada biológicamente, del niño pequeño a buscar la proximidad de los progenitores durante los

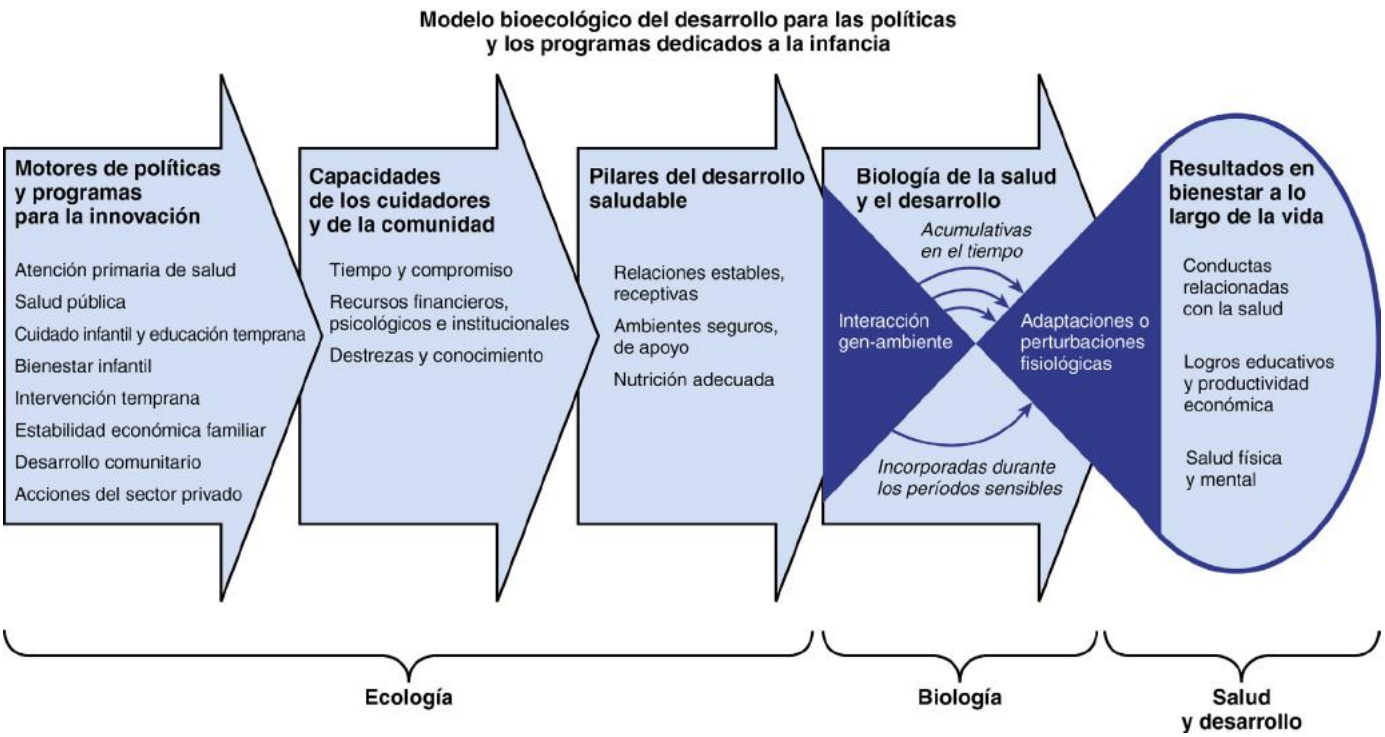

Figura 6-2 Modelo bioecológico del desarrollo para las políticas y los programas dedicados a la infancia. *(Adaptado de Center on the Developing Child at Harvard University. The foundations of lifelong health are built in early childhood. Disponible en: http://developingchild.harvard.edu/index.php/resources/reports_and_working_papers/foundations-of-lifelong-health/ y publicado en Pediatrics: Shonkoff JP, Garner AS, The Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health, Committee on Early Childhood, Adoption, and Dependent Care, and Section of Developmental and Behavioral Pediatrics: The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress.* Pediatrics *129(1):e232–e246, 2012.)*

booksmedicos.org

Tabla 6-1 Características temperamentales: descripción y ejemplos

CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN	EJEMPLOS*
Nivel de actividad	Cantidad de movimiento motor grosero	«Se mueve constantemente.» «Le gusta permanecer sentado/quieto, en vez de corretear.»
Ritmicidad	Regularidad de los ciclos biológicos	«Nunca tiene hambre a la misma hora.» «Se podría poner en hora un reloj con su siesta.»
Aproximación y retraimiento	Respuesta típica a estímulos nuevos	«Al principio rechaza cualquier alimento nuevo.» «Duerme bien en cualquier sitio.»
Adaptabilidad	Tiempo que tarda en adaptarse a nuevos estímulos	«Los cambios le trastornan.» «Se acostumbra con rapidez a la gente nueva.»
Umbral de respuesta	Intensidad del estímulo necesaria para provocar una respuesta (p. ej., tacto, sonido, luz)	«Detecta todos los tropezones de su comida y protesta por ellos.» «Come de todo, usa cualquier prenda, hace cualquier cosa.»
Intensidad de la reacción	Cantidad de energía de la respuesta	«Grita cuando está contenta y llora cuando está triste.» «Nunca llora mucho.»
Estado de ánimo	Disposición habitual (p. ej., agradable, tristón)	«No se ríe mucho.» «Parece que siempre está feliz.»
Tendencia a distraerse	Facilidad con la que se distrae de la actividad que está realizando	«Se distrae a la hora de comer cuando hay otros niños cerca.» «Ni siquiera me escucha cuando está jugando.»
Duración de la atención y persistencia	Tiempo durante el que un niño presta atención e intenta realizar tareas difíciles	«Cambia de juguete cada minuto.» «Trabaja con el rompecabezas hasta que consigue dominarlo.»

*Comentario típico de los padres que refleja la intensidad de cada característica, desde poca hasta mucha.
De Chess S, Thomas A: Temperament in clinical practice, Nueva York, 1986, Guilford.

momentos de estrés, así como la relación que permite a los niños apegados con seguridad usar a sus padres para restablecer la sensación de bienestar después de una experiencia estresante. El apego inseguro puede ser predictivo de problemas de conducta y de aprendizaje posteriores.

En todas las etapas del desarrollo, los niños progresan de forma óptima cuando tienen cuidadores adultos que prestan atención a sus señales verbales y no verbales, y responden de acuerdo con ellos. En la infancia temprana, tal **respuesta contingente** (refuerzo en función del comportamiento del otro) a los signos de sobreactivación o subactivación ayuda a que el lactante se mantenga en un estado de alerta tranquila e induce la autorregulación autónoma. Las respuestas contingentes a gestos no verbales crean el fundamento para la atención compartida y la reciprocidad, críticas para el posterior desarrollo social y del lenguaje. Los niños aprenden mejor cuando las nuevas tareas son sólo ligeramente más difíciles que las ya aprendidas, un grado de dificultad designado como «zona de desarrollo próximo». Las fuerzas psicológicas, como los problemas de atención (v. cap. 33) o los trastornos del estado de ánimo (v. cap. 26), tendrán efectos profundos sobre muchos aspectos de la vida de los niños de mayor edad.

Factores sociales: sistemas familiares y el modelo ecológico

Los modelos contemporáneos de desarrollo infantil reconocen la importancia crítica de las influencias externas a la díada madre-niño. El padre desempeña un papel crucial, tanto en sus relaciones directas con los hijos como en el soporte suministrado a la madre. Conforme la familia nuclear tradicional se convierte en menos dominante, cada vez parece más importante la influencia de otros miembros de la familia (abuelos, padres adoptivos, parejas del mismo sexo). Los niños son criados cada vez más por cuidadores no familiares mientras sus padres trabajan o se encuentran en una situación de acogida.

Las familias funcionan como sistemas, con fronteras internas y externas, subsistemas, funciones y reglas para la interacción. En las familias con subsistemas parentales rígidamente definidos se puede negar a los niños tomar decisiones, lo que exacerba la rebeldía. En las familias con fronteras padres-hijo mal definidas, los hijos pueden ser sometidos a responsabilidades superiores a sus edades, o a desempeñar el papel de cónyuge.

La **teoría de los sistemas familiares** reconoce que los individuos adoptan funciones implícitas dentro de los sistemas. Un niño es el creador de problemas, mientras que otro es el negociador y otro es el tranquilo. El orden de nacimiento puede tener efectos profundos sobre el desarrollo de la personalidad, a través de su influencia sobre los papeles y los patrones de interacción de la familia. Las familias son dinámicas: los cambios en la conducta de una persona afectan a todos los demás miembros del sistema; los papeles varían hasta que se encuentra un nuevo equilibrio. El nacimiento de un nuevo hijo, los hitos del desarrollo como la capacidad para andar sin ayuda, el comienzo de los miedos nocturnos y la muerte de un abuelo son cambios que requieren negociación de los papeles dentro de la familia, y que pueden inducir adaptaciones saludables o disfunciones.

El sistema de la familia funciona a su vez dentro de sistemas más extensos de familia ampliada, subcultura, cultura y sociedad. El modelo ecológico de Bronfenbrenner muestra esas relaciones como círculos concéntricos, con la díada progenitores-hijo en el centro (con riesgos y factores protectores asociados) y la sociedad más grande en la periferia. Las variaciones en cualquier nivel se reflejan en los niveles situados por encima y por debajo. El cambio desde una economía industrial hasta otra basada en los servicios y la información proporciona un ejemplo obvio de cambio social con efectos profundos sobre las familias y los niños.

Conceptos unificadores: modelo transaccional, riesgo y resistencia

De acuerdo con el **modelo transaccional,** el estado del niño en cualquier punto del tiempo es una función de la interacción entre las influencias biológicas y las sociales. Las influencias son bidireccionales: los factores biológicos, como el temperamento y el estado de salud, afectan al entorno de crianza del niño y se ven afectados por él. Un lactante prematuro puede llorar poco y dormir durante períodos prolongados; los deprimidos padres del lactante pueden dar la bienvenida a esa conducta buena, lo que puede poner en marcha un ciclo que conduce a nutrición deficiente y crecimiento inadecuado. Este retraso del crecimiento puede reforzar la sensación de fracaso de los padres. En una fase posterior, la impulsividad y el déficit de atención relacionados con la desnutrición prolongada temprana pueden conducir a una conducta agresiva. En este caso, las causas de la agresividad no son la prematuridad, la subnutrición ni la depresión materna, sino la interacción entre todos esos factores (fig. 6-3). A la inversa, el niño con factores de riesgo biológicos puede, a pesar de todo, desarrollarse bien si el entorno de crianza es favorable. Los lactantes prematuros con signos electroencefalográficos de inmadurez neurológica pueden presentar mayor riesgo de retraso cognitivo. Este riesgo sólo se materializa si la interacción padres-niño es defectuosa. Cuando dichas interacciones son óptimas, la prematuridad conlleva escaso riesgo de incapacidad del desarrollo.

Los niños criados en la pobreza experimentan múltiples niveles de riesgo para el desarrollo: factores de riesgo biológicos, como el plomo medioambiental y la subnutrición, la ausencia de estimulación en casa y el menor acceso a la intervención educativa y a experiencias terapéuticas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

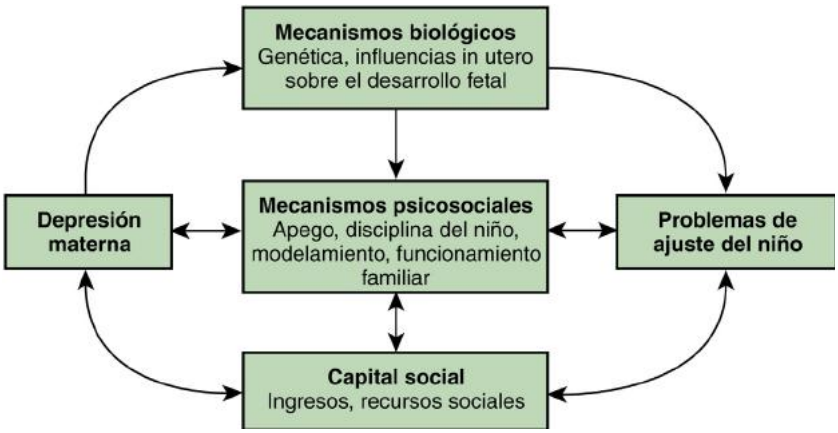

Figura 6-3 Modelo teórico de influencias mutuas de la depresión materna y el ajuste del niño. *(De Elgar FJ, McGrath PJ, Waschbusch DA y cols.: Mutual influences on maternal depression and child adjustment problems,* Clin Psychol Rev *24:441–459, 2004.)*

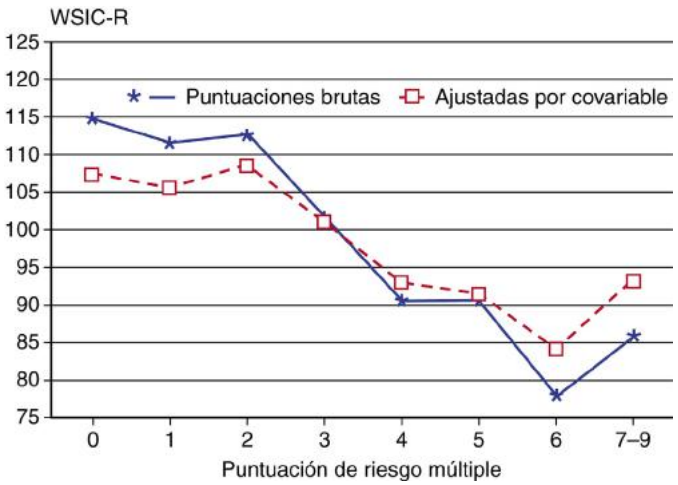

Figura 6-4 Relación entre las puntuaciones medias del CI a los 13 años de edad (bruta y ajustada por covariable del CI de la madre) y el número de factores de riesgo. *WISC-R,* escala de inteligencia de Wechstler-revisada. *(De Sameroff AJ, Seifer R, Baldwin A y cols.: Stability of intelligence from preschool to adolescence; the influence of social and family risk factors,* Child Dev *64:80–97, 1993.)*

Dado que responden con retraimiento o con mal comportamiento, no fomentan una estimulación positiva de los que les rodean. Los hijos de madres adolescentes también tienen mayor riesgo. Cuando los programas de intervención precoz proporcionan servicios a tiempo, intensivos, completos y prolongados, el desarrollo de los niños en riesgo muestra una mejoría notable y mantenida. La identificación precoz de los niños con riesgo del desarrollo, junto con la intervención precoz para proporcionar apoyo a los padres, tiene una importancia crítica.

La estimación del riesgo del desarrollo puede comenzar con un recuento de los factores de riesgo, como ingresos económicos bajos, educación parental limitada y ausencia de recursos en el vecindario. Existe una relación directa entre el resultado del desarrollo a los 13 años de edad y el número de factores de riesgo sociales y familiares a los 4 años de edad (fig. 6-4). Tanto el estrés individual como la pobreza y los trastornos comunitarios están asociados a telómeros de menor longitud en las muestras de saliva, lo cual está relacionado con las desigualdades en salud. También deben tenerse en cuenta los factores protectores (resistencia), que, como los de riesgo, pueden ser biológicos (persistencia temperamental, talento atlético) o sociales. La historia personal de los niños que superan la pobreza incluye por lo menos un adulto de confianza (padre, abuelo, maestro) con el que el niño mantiene una relación íntima y especial de apoyo.

Dominios del desarrollo y teorías basadas en la emoción y la cognición

El desarrollo del niño también puede valorarse mediante su progreso en dominios particulares, como el motor grosero, el motor fino, el social, el emocional, del lenguaje y de la cognición. Dentro de cada una de esas categorías existen líneas de desarrollo o secuencias de cambios que conducen a logros particulares. En el caso del dominio motor grosero, dichas líneas, que conducen desde rodar hasta reptar y hasta la marcha independiente, son obvias, mientras que otras, como la que eleva el desarrollo de la conciencia, son más sutiles.

El concepto de línea de desarrollo implica que el niño atraviesa fases sucesivas. Las diferentes teorías psicoanalíticas se fundamentan en la idea de fases como épocas cualitativamente diferentes en el desarrollo de la emoción y la cognición (tabla 6-2). En contraste, las teorías conductistas se basan menos en el cambio cualitativo y más en la modificación gradual de la conducta y la acumulación de competencia.

Teorías psicoanalíticas

El núcleo de la **teoría freudiana** está constituido por la idea de impulsos centrados en el cuerpo (o «sexuales» en sentido amplio). La salud emocional, tanto del niño como del adulto, depende de la resolución adecuada de esos conflictos. Aunque las ideas freudianas se han puesto en entredicho, han dado lugar a posteriores teorías del desarrollo.

Erikson refundió las fases de Freud en términos de la personalidad emergente (v. tabla 6-2). La sensación de confianza básica del niño se desarrolla a través de la negociación con éxito de las necesidades infantiles. Conforme el niño progresa a través de estas fases psicosociales destacan temas diferentes. Cabe predecir que un niño pequeño estará preocupado con el establecimiento de su sentido de autonomía, mientras que al final de la adolescencia el individuo estará más preocupado por establecer relaciones significativas y una identidad laboral. Erikson reconoce que estas fases nacen en el contexto de las expectativas de la sociedad europea occidental; en otras culturas los temas sobresalientes pueden ser muy distintos.

Los trabajos de Erikson llaman la atención sobre los retos intrapersonales a los que se enfrenta el niño en las diferentes fases de un modo que facilita la intervención profesional. El conocimiento de que el tema sobresaliente para los niños en edad escolar es la laboriosidad frente a la inferioridad, permite al pediatra interrogar sobre las experiencias de dominio y fracaso del niño y (si es necesario) sugerir modos para conseguir el éxito adecuado.

Teorías cognitivas

El desarrollo cognitivo se comprende mejor a través del trabajo de **Piaget.** Un principio central del trabajo de Piaget es que la cognición cambia de calidad, no sólo de cantidad (v. tabla 6-2). Durante la fase sensitivomotora, el pensamiento del lactante está ligado a las sensaciones inmediatas y a la capacidad para manipular objetos. El concepto de «en» (dentro de) está representado en el acto de un niño que pone un bloque en una copa. Con la llegada del lenguaje, la naturaleza del pensamiento cambia de forma espectacular; los símbolos sustituyen cada vez más a los objetos y las acciones. Piaget describió el modo por el cual los niños construyen activamente conocimiento para ellos mismos a través de los procesos relacionados de asimilación (adopción de nuevas experiencias de acuerdo a los esquemas existentes) y acomodación (creación de patrones nuevos de comprensión para adaptarse a la nueva información). De esta forma, los niños están continuamente reorganizando de forma activa los procesos cognitivos.

booksmedicos.org

Tabla 6-2 Teorías de las fases clásicas

	LACTANCIA (0-1 AÑOS)	NIÑEZ TEMPRANA (2-3 AÑOS)	PREESCOLAR (3-6 AÑOS)	ESCOLAR (6-12 AÑOS)	ADOLESCENCIA (12-20 AÑOS)
Freud: psicosexual	Oral	Anal	Fálico/edípico	Latencia	Genital
Erikson: psicosocial	Confianza básica frente a desconfianza	Autonomía frente a vergüenza y duda	Iniciativa frente a culpa	Diligencia frente a inferioridad	Identidad frente a difusión del rol
Piaget: cognitiva	Sensitivomotora	Sensitivomotora	Preoperativa	Operaciones concretas	Operaciones formales
Kohlberg: moral	—	Preconvencional: evitar castigo/obtener recompensa (fases 1 y 2)	Convencional: conformidad (fase 3)	Convencional: ley y orden (fase 4)	Posconvencional: principios morales

Los conceptos básicos de Piaget se han mantenido sin ningún problema. Entre las dificultades se han incluido preguntas sobre la cronología de las diversas fases y la extensión en la que el contexto puede afectar a las conclusiones de la fase cognitiva. La comprensión por parte del niño de la relación entre la causa y el efecto puede estar mucho más avanzada en el contexto de las relaciones entre hermanos que en la manipulación y la percepción de los objetos inanimados. En muchos niños el pensamiento lógico aparece bastante antes de la pubertad, la edad postulada por Piaget. El foco de Piaget sobre la cognición como tema de estudio empírico, la universalidad de la progresión de las fases cognitivas y la imagen del niño pequeño como un intérprete activo y creativo del mundo externo son de una importancia innegable.

La obra de Piaget tiene relevancia especial para los pediatras por tres razones: 1) las observaciones de Piaget proporcionan sentido a muchas conductas desconcertantes de la primera infancia, como la habitual exacerbación de los problemas de sueño entre los 9 y los 18 meses de edad; 2) las observaciones de Piaget pueden replicarse numerosas veces con rapidez en la consulta, sin la necesidad de mucho equipo especializado, y 3) las preguntas de extremo abierto, basadas en los trabajos de Piaget, pueden proporcionar luz sobre la comprensión de la enfermedad por parte de los niños y su hospitalización.

Basado en el desarrollo cognitivo, **Kohlberg** elaboró una teoría de desarrollo moral en 6 fases desde la infancia temprana hasta la edad adulta. El sentido del bien y el mal en los preescolares es egocéntrico, motivado por controles aplicados de forma externa. En fases posteriores, los niños perciben la igualdad, la justicia y la reciprocidad en su comprensión de las interacciones interpersonales mediante una toma de perspectiva. La mayoría de los jóvenes alcanzará la fase 4, la moralidad convencional, hacia la mitad o la última parte de la adolescencia. La teoría básica se ha modificado para diferenciar la moralidad de las convenciones sociales. Mientras que el pensamiento moral considera las interacciones interpersonales, la justicia y el bienestar humano, las convenciones sociales son acuerdos estándar de comportamiento propios de un grupo social o cultural. En cada fase del desarrollo los niños son guiados por los preceptos básicos del comportamiento moral, pero también tienen en cuenta los estándares locales, como el código del vestido, el comportamiento en clase y las expectativas en una cita. Algunos estudios adicionales han demostrado incluso cierta protomoral en los lactantes.

Teoría conductista

Esta perspectiva teórica se distingue por su falta de interés por la experiencia interna del niño. Su único foco son las conductas observables y los factores mensurables, que aumentan o disminuyen la frecuencia de esas conductas. No hay fases; los niños, los adultos y, de hecho, los animales responden todos del mismo modo. En su forma más simple, la orientación conductista afirma que las conductas reforzadas positivamente son más frecuentes, mientras que aquéllas reforzadas negativamente o ignoradas ocurren con menos frecuencia. Las ventajas de este concepto son simplicidad, posibilidad de aplicación amplia y facilidad para la verificación científica. Una metodología conductista conduce por sí misma a intervenciones para tratar diversos problemas habituales, como las rabietas, el comportamiento agresivo en un preescolar y los trastornos de la conducta alimentaria en los que las conductas son fraccionadas en unidades diferenciadas. En los niños cognitivamente limitados y en aquéllos con trastornos del espectro del autismo (v. cap. 30), se ha demostrado que las intervenciones conductistas que utilizan el **análisis conductista aplicado** tienen capacidad para enseñar conductas nuevas y complejas. El análisis conductista aplicado ha sido especialmente útil en el tratamiento del autismo diagnosticado precozmente (v. cap. 30.1). Sin embargo, cuando la conducta errónea representa el síntoma de un problema subyacente, emocional, perceptual o familiar, el uso exclusivo de la terapia conductista tiene el riesgo de dejar la causa subyacente sin tratar. Los métodos conductistas pueden ser enseñados a los padres para que los apliquen en casa.

Teorías utilizadas frecuentemente en las intervenciones conductuales

Un creciente número de programas o intervenciones (dentro y fuera de las consultas) son diseñados para influir en el comportamiento; algunos de estos modelos están fundamentados en la teoría conductista o cognitiva o pueden tener aportaciones de ambas. Los modelos utilizados con mayor frecuencia son el modelo de creencias de salud, la teoría de la acción razonada, la teoría de la conducta planificada, la teoría cognitiva social y el modelo transteórico, también conocido como teoría de las etapas de cambio. Los pediatras deberían conocer estos modelos; las similitudes y las diferencias entre estos modelos se muestran en la tabla 6-3. Las intervenciones fundamentadas en estas teorías se han diseñado para niños y adolescentes en contextos comunitarios, ambulatorios y hospitalarios.

La **entrevista motivacional** es una técnica utilizada con frecuencia en las consultas para provocar un cambio en la conducta, más que una teoría conductista. El objetivo de utilizar la técnica es fomentar la motivación del individuo para cambiar la conducta mediante la exploración y la eliminación de la ambivalencia. Esto puede practicarse en una consulta de un médico individual y se enseña en algunos programas de residencia de pediatría. La entrevista motivacional enfatiza la importancia de que el terapeuta (que puede ser un pediatra, otros médicos, un psicólogo, un trabajador social, etc.) comprenda la perspectiva del paciente y muestre un apoyo incondicional. El terapeuta es una figura acompañante más que de autoridad y reconoce que en última instancia el paciente tiene el control sobre sus decisiones.

Términos estadísticos utilizados para la descripción del crecimiento y el desarrollo

Véanse los capítulos 15 y 16.

En el lenguaje cotidiano, el término *normal* es sinónimo de *sano*. En un sentido estadístico, *normal* significa que un conjunto de valores genera una distribución normal (con forma de campana o gaussiana). Así sucede con las cantidades antropométricas, como el peso y la altura, y con muchos hitos del desarrollo, como la edad a la que se consigue la postura erecta independiente. Para una **medición de distribución normal,** un histograma con la cantidad (altura, edad) en el eje *x* y la frecuencia (el número de niños con esa altura, o el número de niños que se mantienen de pie a esa edad) en el eje *y* genera una curva con forma de campana. En una curva con forma de campana ideal, el pico corresponde a la media aritmética de la muestra, a la mediana y al modo. La **mediana** es el valor por encima y por debajo del cual se sitúa el 50% de las observaciones; el modo es el valor al que corresponde el mayor número de observaciones. Las distribuciones se denominan *sesgadas* si la media, la mediana y el modo no corresponden al mismo número.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 6-3 Elementos similares o idénticos entre las cinco teorías de conductas de salud

CONCEPTO	PRINCIPIO GENERAL DEL CONCEPTO «ES PROBABLE ADOPTAR LA CONDUCTA SI...»	MODELO DE CREENCIAS DE SALUD	TEORÍA DE LA ACCIÓN RAZONADA	TEORÍA DE LA CONDUCTA PLANIFICADA	TEORÍA COGNITIVA SOCIAL	MODELO TRANSTEÓRICO
CREENCIAS DE ACTITUDES						
Valoración de los aspectos positivos y negativos de la conducta y resultado esperable de la misma	Los aspectos positivos superan a los negativos	Beneficios, barreras/motivo de salud	Creencias de conductas y evaluación de aquellas creencias (actitudes)	Creencias de conductas y evaluación de aquellas creencias (actitudes)	Esperanzas/ expectativas de resultados	Pros y contras (balance de decisiones)
CREENCIAS DE AUTOEFICACIA/CREENCIAS SOBRE EL CONTROL DE LA CONDUCTA						
Creencia en la capacidad del individuo para llevar a cabo la conducta; confianza	El individuo cree en su capacidad para llevar a cabo la conducta	Autoeficacia	—	Percepción de control de la conducta	Autoeficacia	Autoeficacia/tentación
CREENCIAS Y ACTIVIDADES NORMATIVAS Y RELACIONADAS CON LA NORMA						
Creencia de que otros quieren que se adopte la conducta (y motivación del individuo para cumplir con ello); puede incluir un apoyo real por parte de los otros	El individuo cree que las personas importantes para él quieren que adopten la conducta; la persona tiene el apoyo de los demás	Consejos de los medios, amigos (consejos de acción)	Creencias normativas y motivación para cumplir con ellas (normas subjetivas)	Creencias normativas y motivación para cumplir con ellas (normas subjetivas)	Apoyo social	Relaciones de ayuda (proceso de cambio)
Creencia de que otros (p. ej., iguales) están adoptando la conducta	El individuo cree que otras personas están adoptando la conducta	—	—	—	Ambiente/ normas sociales; modelamiento	Liberación social (proceso de cambio)
Respuestas a la conducta que aumentan o disminuyen la probabilidad de que se adopte; pueden incluir recordatorios	El individuo recibe un refuerzo positivo por parte de los otros o crea refuerzos positivos para sí mismo	Consejos de los medios, amigos (consejos de acción)	—	—	Refuerzo	Tratamiento del refuerzo/control de estímulos (procesos de cambio)
CREENCIAS Y RESPUESTAS EMOCIONALES RELACIONADAS CON EL RIESGO						
Creencias de que el individuo está en riesgo si no adopta la conducta y que las consecuencias pueden ser graves; puede incluir la experimentación real de emociones o síntomas negativos y el afrontamiento de los mismos	El individuo se siente en riesgo relacionado con un resultado negativo o una enfermedad	Susceptibilidad/ gravedad percibidas (amenaza percibida)	—	—	Respuestas de afrontamiento/ expectativa emocional sobre los consejos del ambiente	Liberación dramática (proceso de cambio)
INTENCIÓN/COMPROMISO/PLANIFICACIÓN						
Intento o planificación de llevar a cabo la conducta; fijación de objetivos o compromiso de llevar a cabo la conducta	El individuo tiene intenciones serias de adoptar la conducta; se ha fijado objetivos realistas o se ha comprometido firmemente a llevar a cabo la conducta	—	Intenciones conductuales	Intenciones conductuales	Autocontrol/ autorregulación	Contemplación/ preparación (fases del cambio); autoliberación (proceso de cambio)

De Noar SM, Zimmerman RS: Health behavior theory and cumulative knowledge regarding health behaviors: are we moving in the right direction? Health Educ Res 20:275–290, 2005, tabla 1.

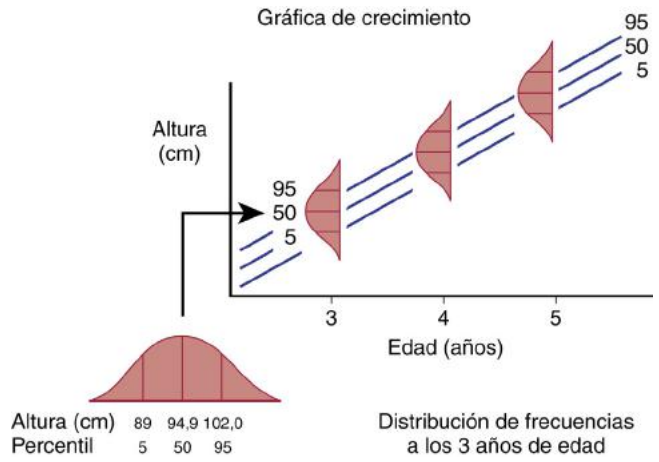

Figura 6-5 Relación entre las líneas de percentiles en la curva de crecimiento y las distribuciones de frecuencia de la talla en las diferentes edades.

Tabla 6-4 Relaciones entre DE y el intervalo normal para cantidades distribuidas normalmente

OBSERVACIONES INCLUIDAS EN EL INTERVALO NORMAL		PROBABILIDAD DE QUE UNA MEDICIÓN «NORMAL» SE DESVÍE DE LA MEDIA EN ESTA CANTIDAD	
DE	**%**	**DE**	**%**
±1	68,3	≥1	16,0
±2	95,4	≥2	2,3
±3	99,7	≥3	0,13

El punto hasta el cual los valores observados se agrupan cerca de la media determina la anchura de la campana y se puede describir matemáticamente mediante la **desviación estándar (DE).** En la curva normal ideal, un intervalo de valores que se extiende desde 1 DE por debajo de la media hasta 1 DE por encima de la media incluye alrededor del 68% de los valores, y cada «cola» por encima y por debajo de ese intervalo contiene el 16% de ellos. Un intervalo que abarca ±2 DE incluye el 95% de los valores (mientras que cada una de las colas superior e inferior contiene aproximadamente el 2,5%) y ±3 DE abarca el 99,7% de los valores (tabla 6-4 y fig. 6-5).

Para cualquier valor único su distancia a la media se puede expresar en términos del número de DE (también denominado *puntuación z*); después, se puede consultar una tabla de la distribución normal para encontrar el porcentaje de mediciones que caen dentro de esa distancia desde la media. Se dispone de programas informáticos que convierten los datos antropométricos en puntuaciones z para fines epidemiológicos. Una medida que cae «fuera del intervalo normal», definido arbitrariamente como 2, o a veces 3, DE a uno u otro lado de la media, es atípica, pero no necesariamente indica enfermedad. Cuanto más se separe una medida (peso, altura, CI) de la media mayor es la probabilidad de que no represente sólo una variación normal, sino una condición distinta, potencialmente patológica.

Otra forma de relacionar un individuo con un grupo usa los percentiles. El **percentil** es el porcentaje de individuos del grupo que han conseguido una cierta cantidad medida (una altura de 95 cm) o un hito del desarrollo (p. ej., la deambulación independiente). Para los datos antropométricos, los límites de percentiles pueden calcularse a partir de la media y la desviación estándar; los percentiles 5.°, 10.° y 25.° corresponden a −1,65 DE, −1,3 DE y −0,7 DE, respectivamente. La figura 6-4 muestra la relación entre las distribuciones de frecuencias de un determinado parámetro (altura) a diferentes edades y las líneas de percentiles sobre la curva de crecimiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 7

Desarrollo cognitivo: dominios y teorías

Alison Gopnik

Desde Freud hasta Skinner y Piaget, los filósofos y psiquiatras pensaban que los bebés y los niños pequeños eran solipsistas y egocéntricos, precausales e ilógicos, concretos y superficiales, restringidos al aquí y ahora inmediatos. Ésta es aún la imagen que la mayoría de los padres y muchos pediatras tienen de los bebés y los niños pequeños.

Pero tres décadas de investigaciones muestran que lo cierto es justamente lo contrario. Incluso los bebés más pequeños saben y aprenden más de lo que nunca habríamos pensado. Aún existen muchas controversias sobre qué saben exactamente los niños y cuándo lo saben. También hay teorías alternativas sobre cómo y por qué los niños saben y aprenden tanto.

METODOLOGÍAS

Una parte importante de estos nuevos conocimientos es el resultado de nuevas técnicas. Los psicoanalistas pedían a los adultos que recordaran su infancia, los conductistas extrapolaron los experimentos con animales, e incluso Jean Piaget, el fundador del campo del desarrollo cognitivo, se apoyó en la observación de la conducta espontánea de los bebés o en entrevistas clínicas en las que pedía a los niños que dijeran lo que pensaban sobre la mente y el cuerpo o la vida y la muerte. Actualmente se dispone de técnicas experimentales que dejan a los niños que nos digan lo que saben en su propio lenguaje.

Un tipo de métodos implica la observación de lo que los niños prefieren mirar (preferencias visuales) o escuchar, o incluso oler. Los bebés pueden elegir entre dos estímulos, como la voz de su madre por un altavoz, mientras la voz de un extraño suena por el otro. Podemos ver si los bebés se giran hacia un estímulo o el otro.

Otros métodos utilizan el hecho de que los bebés presten más atención a las cosas inesperadas que a aquellas que son más predecibles o familiares. Los bebés están *habituados* a un estímulo; miran o escuchan hasta que su atención se dispersa, y cuando ven una variante del estímulo centran su atención en el nuevo estímulo si es diferente. En los estudios de *violación de la expectativa,* los investigadores presentan a los bebés actividades que son sorprendentes desde el punto de vista de los adultos, por ejemplo, un objeto que aparentemente se mueve hacia otro, y ven si los bebés lo miran durante más tiempo que a sucesos similares no sorprendentes.

Estas técnicas de *duración de la mirada* tienen un inconveniente: es difícil saber cómo los bebés interpretan el estímulo simplemente registrando si lo miran o no. Otras tecnologías han hecho posible seguir realmente los movimientos oculares de los bebés según miran a un estímulo. También se puede comprobar lo que hacen los bebés además de lo que miran. Observar dónde alcanzan los bebés o lo que señalan puede dar mucha información. Los bebés comienzan a imitar a otras personas literalmente desde su nacimiento y la observación de cómo se despliegan esas imitaciones ha demostrado ser un instrumento especialmente útil.

Según crecen los niños, los patrones de atención se vuelven menos previsibles. Por otra parte, podemos escuchar lo que dicen los niños que empiezan a caminar y los preescolares. Las bases de datos de gran tamaño que registran y analizan el lenguaje espontáneo de los niños se están volviendo cada vez más sofisticadas y pueden ser una valiosa fuente de conocimiento.

Preguntar a los preescolares lo que piensan con frecuencia produce un poema de flujo de conciencia y ha contribuido, sin duda, a la impresión de que los preescolares son irracionales. Los niños se comportan mucho más inteligentemente cuando se les pregunta sobre temas restringidos, con mucho detalle. En lugar de preguntar «¿Puede alguien creer algo que no es cierto?», los investigadores cuentan a los niños una historia específica: Max ve que hay chocolate en el armario amarillo, pero después se cambia el chocolate al armario azul sin que lo sepa. Es probable incluso que los preescolares respondan a preguntas abiertas con silencios o irrelevancias. Pero elegirán de forma constante una opción antes que otra cuando se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arkowitz H, Westra HA: Introduction to the special series on motivational interviewing and psychotherapy, *J Clin Psychol* 65:1149-1155, 2009.

Baibazarova E, van de Beek C, Cohen-Kettenis PT, et al: Influence of prenatal maternal stress, maternal plasma cortisol and cortisol in the amniotic fluid on birth outcomes and child temperament at 3 months, *Psychoneuroendocrinology* 38(6):907-915, 2013.

Bandura A: *Social learning theory*, Englewood Cliffs, NJ, 1977, Prentice-Hall, pp 2-13.

Bronfenbrenner U: *The ecology of human development*, Cambridge, MA, 1979, Harvard University Press.

Carey WB: Teaching parents about infant temperament, *Pediatrics* 102:1311-1316, 1998.

Effective Interventions: Behavioral interventions, https://www.effectiveinterventions.org/en/HighImpactPrevention/Interventions.aspx.

Ivorra JL, Sanjuan J, Jover M, et al: Gene-environment interaction of child temperament, *J Dev Behav Pediatr* 31(7):545-554, 2010.

Shonkoff JP, Garner AS: Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health, Committee on Early Childhood, Adoption, and Dependent Care, Section on Developmental and Behavioral Pediatrics: The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress, *Pediatrics* 129(1):e232-e246, 2012.

Talge NM, Neal C, Glover V, et al: Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *J Child Psychol Psychiatry* 48:245-261, 2007.

Theall KP, Drury SS, Shirtcliff EA: A cumulative neighborhood risk of psychosocial stress and allostatic load in adolescents, *Am J Epidemiol* 176(Suppl 7):S164-S174, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

les pida que elijan entre ellas. Los niños de cuatro años pueden decir que Max buscará el chocolate en el armario azul en lugar de en el amarillo.

DESARROLLO DEL CONOCIMIENTO FÍSICO

Desde muy pronto, los lactantes comprenden algunas de las propiedades básicas de los objetos físicos. En los primeros meses de la vida, saben que los objetos son tridimensionales y tienen su extensión en el espacio, que no pueden atravesar otros objetos y que continúan existiendo cuando se mueven tras una pantalla. También tienen un concepto básico de los números, al menos hasta 3. En un experimento, los lactantes ven un juguete que desaparece tras una pantalla y después ven otro juguete moverse tras ella. Se levanta la pantalla y aparecen 1, 2 o 3 juguetes. Los bebés miran más tiempo si aparecen 1 o 3 juguetes que si aparecen 2.

Los lactantes también tienen una comprensión sorprendentemente precoz de las interrelaciones entre las modalidades sensoriales. Reconocen paralelismos entre los movimientos de los labios y los sonidos vocales, entre la sensación de un chupete y su aspecto, o entre la imagen visual de una pelota que bota y el sonido que hace.

Los bebés también tienen una comprensión sorprendentemente precoz y sofisticada de la estadística y la probabilidad. Antes de que tengan un año de edad, esperan que una bola escogida al azar en una caja de 80 bolas rojas y 20 bolas blancas sea más probable que sea roja antes que blanca. Los lactantes también pueden reconocer los patrones estadísticos tanto en las secuencias visuales como en las auditivas. A los bebés se les puede decir una cadena de sílabas o tonos o mostrarles una secuencia de imágenes que tengan un patrón específico. Por ejemplo «pa» puede siempre seguir a «ti» pero sólo seguir a «ko» el 75% de las ocasiones. Los bebés parecen averiguar estos patrones estadísticos. Más adelante los usan para aislar palabras u objetos u otras unidades con significado del conjunto de sonidos y de imágenes que perciben.

En su segundo año, los niños tienen una comprensión básica de las relaciones espaciales como la gravedad y la contención. También pueden categorizar objetos reconociendo que los animales, por ejemplo, van juntos y son diferentes de los utensilios. También gradualmente van comprendiendo cómo usar herramientas sencillas para conseguir lo que quieren, aunque aún pueden cometer errores interesantes, como tirar de una manta para intentar alcanzar un juguete incluso cuando el juguete está al lado de la manta en lugar de encima de ella.

Los preescolares continúan aprendiendo sobre el mundo físico, pero también comienzan a aprender sobre el mundo biológico. Los niños de tres y cuatro años son *esencialistas*. Asumen que las categorías de animales o plantas, como los pájaros o las margaritas, tendrán el mismo interior y la misma *esencia* incluso si son percibidos como diferentes. Al contrario del conocimiento habitual, los preescolares no están restringidos a las categorías perceptuales superficiales. Los preescolares también tienen una primera comprensión de las ideas biológicas básicas como la herencia, el crecimiento y la enfermedad, y esto no debe confundirse con ideas psicológicas; no son animistas como creyó Piaget. Sin embargo, todavía tienen dificultades para entender conceptos biológicos de forma unificada y tienen una escasa comprensión de la muerte.

A los 5 años de edad, los preescolares tienen un concepto más unificado de algo similar a una *fuerza vital*. Creen que la presencia de esta fuerza hace que los seres vivos crezcan y su ausencia causa la enfermedad y la muerte. Es interesante que los niños desfavorecidos de procedencia rural, por ejemplo, los nativos americanos en las reservas indias, que pueden tener más contacto con el mundo natural, puedan desarrollar una comprensión de la biología antes que los niños privilegiados de clase media.

Los preescolares también tienen una comprensión mucho más sofisticada de las relaciones causales de lo que previamente se había pensado. Los lactantes incluso comprenden aspectos del movimiento de los objetos físicos y su interacción con otros objetos. Los niños mayores comprenden la mecánica de sistemas físicos simples.

También pueden aprender sobre nuevas relaciones causales. A los niños pequeños se les puede explicar cómo funciona una máquina nueva, mostrarles por ejemplo que una caja se enciende y suena música sólo cuando se coloca una combinación específica de bloques sobre la misma. Los niños incluso de 2 años pueden averiguar cómo funciona una máquina y pueden utilizar esa información para inventar nuevas formas de hacerla funcionar. A los 4 años, pueden entender una máquina que implique interacciones complejas de 3 motores e interruptores diferentes. Incluso pueden proponer motivos invisibles o desapercibidos, cuando éstos sean la mejor explicación de las pruebas materiales. De hecho, utilizan las formas del razonamiento causal inductivo, básico en la ciencia, y que se emplea en el aprendizaje de la informática.

DESARROLLO DEL CONOCIMIENTO SOCIAL

Algunos de los tipos más impresionantes de conocimiento y aprendizaje precoces implican la comprensión del resto de las personas por parte del niño. Estas capacidades de *teoría de la mente* son especialmente importantes para la interacción social y parecen estar alteradas de forma específica en los niños con autismo. Desde el momento en que nacen, los lactantes tratan a las personas de forma especial. En el primer mes de vida los lactantes prefieren mirar caras humanas y escuchar voces humanas y rápidamente prefieren la cara, la voz e incluso el olor de sus cuidadores. Los recién nacidos también imitan las expresiones faciales. Para hacer esto deben enlazar lo que ven en la cara de otra persona y cómo se sienten ellos por dentro.

Durante el primer año los bebés desarrollan una comprensión de los otros aún más rica. Los lactantes de 7 meses aprecian que las acciones humanas están dirigidas hacia objetivos específicos. Se puede mostrar a los bebés una pelota y un osito de peluche en una mesa. Aparece una mano y sujeta la pelota. Ahora se intercambia la localización de los 2 juguetes, de forma que el osito de peluche está donde estaba la pelota y viceversa. Los lactantes de 7 meses miran más tiempo cuando la mano va hacia el osito de peluche en lugar de la pelota. No lo hacen si es un palo en lugar de una mano lo que toca un objeto o el otro.

Los niños de un año no sólo imitan acciones; reproducen los resultados de las mismas. Un niño de un año entra en el laboratorio y ve al investigador golpeteando su cabeza contra una caja, lo cual hace que ésta se encienda. Una semana después vuelve al laboratorio y ve la caja en una mesa. Inmediatamente utiliza su propia cabeza para encender la caja.

Los niños de dieciocho meses pueden imitar de una forma aún más sofisticada. Se les puede enseñar un investigador tocando su cabeza con la caja, pero ahora tiene una manta que la envuelve, de forma que no tiene las manos disponibles. Si las manos de la otra persona están libres los bebés golpetearán sus propias cabezas con la máquina. Pero si está envuelta en la manta y golpea la máquina con su cabeza, los niños utilizarán sus propias manos en su lugar. Han descubierto que el investigador usaría sus manos si pudiera, pero como no puede, está utilizando su cabeza en su lugar.

En el segundo año, los niños también comienzan a comprender que sus propias percepciones, atenciones y emociones pueden ser compartidas por otros. A esta edad los niños comienzan a participar en las *conductas de atención conjunta;* seguirán la mirada o el señalamiento por parte de otra persona o señalarán los objetos por sí mismos. También comienzan a comprender que cerrando los ojos o llevando una venda es más difícil ver. En la *referencia social,* los niños reaccionarán apropiadamente a la expresión emocional de otra persona dirigida hacia un objeto; si los niños de 1 año ven a alguien reaccionar a un objeto ambiguo con temor, ellos evitarán el objeto.

Los niños también son sensibles a la contingencia entre sus propias acciones y las de otros y utilizan los patrones de contingencia para diferenciar las personas de las cosas. Si los niños de un año ven una máquina que parpadea y chirría en coordinación con sus propias acciones, la tratarán como a una persona, siguiendo su mirada si la dirige a un objeto. No lo harán si la máquina hace los mismos ruidos, pero no son contingentes con las acciones del niño.

Los niños de dieciocho meses también comienzan a mostrar comprensión del amor. Los investigadores sobre el *apego* han detectado hace tiempo que los diferentes niños se comportan de forma distinta cuando se separan de sus cuidadores y después se reúnen con ellos. A los niños *seguros* les afecta la separación pero se consuelan rápidamente cuando vuelve el cuidador. Los niños *evitativos* parecen reprimir su disgusto; ignoran al cuidador tanto cuando se va como cuando vuelve. Los niños *ansiosos* sufren mucho y tardan mucho tiempo en consolarse.

Los niños seguros e inseguros parecen tener diferentes teorías sobre el amor. En un experimento, los niños de 18 meses vieron una película animada sobre una figura materna, un círculo grande, y una figura de bebé, que era un círculo pequeño y emitía un llanto bastante realista. Después los niños veían que la madre se movía hacia el bebé o se alejaba del bebé. Los niños seguros esperaban que la madre volviera hacia el bebé y miraban más si no lo hacía. Los niños inseguros tenían justo la teoría opuesta; miraban más tiempo cuando la madre cambiaba su trayectoria y volvía.

booksmedicos.org

De los 2 a 6 años, los niños descubren más hechos fundamentales sobre sus propias opiniones y sobre cómo funcionan las opiniones de los otros. Incluso los niños de 18 meses parecen comprender algo sobre las formas en que pueden diferenciarse las opiniones de las personas. Se les puede mostrar a los niños de 14 y 18 meses dos cuencos de comida: brócoli crudo y galletas saladas. Después el investigador degusta un poco de comida de cada cuenco y actúa como si le gustara el brócoli pero no las galletas. Les extiende su mano y dice «¿Puedes darme algo?». Los niños de catorce meses le dan las galletas, pero los de dieciocho meses le dan brócoli.

Los niños algo más mayores pueden comprender las complejas interacciones causales entre el deseo, la percepción y la emoción; pueden predecir todas las posibles acciones que pueden surgir a partir de las diferentes combinaciones psicológicas.

Los preescolares, también, al contrario que el conocimiento habitual, pueden comprender la diferencia entre el mundo físico y el mental, la realidad y la fantasía, desde una edad muy temprana. Los preescolares pueden verse intensamente afectados emocionalmente por productos de su fantasía, desde amigos imaginarios hasta monstruos en el armario. Sin embargo, reconocen la distinción entre las imaginaciones, que son privadas e intangibles, y la realidad, que es pública y verificable.

Además, alrededor de los 5 años los niños comienzan a comprender la relación entre sus creencias y el mundo que les rodea. Por ejemplo, se enseña a un niño una caja de caramelos que finalmente está llena de lápices. Los niños se sorprenden mucho cuando ven los lápices. Pero si se les pregunta qué pensaban que había en la caja los niños de 3 años dicen con confianza que pensaban que había lápices. Se ve lo mismo en el experimento de «Max» descrito previamente. Aunque los niños de 4 años dicen con precisión dónde buscará Max el chocolate, los niños de 3 años dicen que Max buscará donde está en realidad en lugar de donde cree que estará.

De forma similar, los niños de 3 años tienen dificultades para comprender los orígenes de sus creencias. Si se les pregunta cómo han aprendido algo, es probable que piensen que lo han visto directamente, incluso cuando en realidad lo hayan escuchado de otra persona; una consideración importante en las declaraciones judiciales de niños. En su lenguaje espontáneo los niños sólo comienzan a explicar las acciones en términos de pensamientos y creencias, especialmente los falsos, cuando tienen 4 años. Existen estudios ciertamente controvertidos que sugieren que puede existir cierta comprensión implícita e inconsciente de las creencias antes de esa edad, pero sí existen claros cambios importantes en la comprensión consciente del pensamiento en los niños de entre 3 y 5 años.

La comprensión del pensamiento también permite a los niños actuar para cambiar las ideas de los demás. Los niños que pueden explicar las acciones en términos de teoría de la mente también parecen tener más tendencia, para bien o para mal, a cambiar las ideas de otras personas. Tienen más habilidades sociales, pero también mienten mejor.

La comprensión del pensamiento también permite cambiar las propias ideas, así como las de los demás. Entre los 3 y los 5 años, los niños también comienzan a desarrollar capacidades para lo que los psicólogos llaman *control ejecutivo,* que es la capacidad para controlar las propias acciones, pensamientos y sentimientos. Estas capacidades parecen estar relacionadas específicamente con las de la *teoría de la mente*. La comprensión de cómo funciona la mente propia puede ayudar a controlarla y regularla.

TEORÍAS DE DESARROLLO COGNITIVO

Se han propuesto teorías alternativas para explicar estos procesos del desarrollo. El principal enigma del desarrollo cognitivo es que incluso los niños más pequeños parecen tener un conocimiento abstracto, altamente estructurado y jerárquico del mundo; este conocimiento les permite hacer nuevas inferencias de amplio espectro. Incluso, conforme los niños tienen más experiencias del mundo, estas representaciones cambian de forma sistemática; parece que los niños pequeños aprenden de sus experiencias.

Un abordaje clásico, denominado con frecuencia *nativismo,* sugiere que gran parte de esta estructura abstracta existe de forma innata; los bebés nacen sabiendo los aspectos cruciales del mundo. El aprendizaje es esencialmente sólo cuestión de añadir detalles. Aunque los bebés no son precisamente páginas en blanco, también parece que existen cambios significativos en su comprensión del mundo.

El abordaje alternativo, el *empirismo,* sugiere que todo el conocimiento de los niños es simplemente el resultado de un proceso de asociar o combinar experiencias sensoriales específicas o de detectar la estadística del ambiente. Aunque los niños son capaces de asociar experiencias específicas y de detectar estadísticas, estas capacidades no parecen ser suficientes para explicar el destacable crecimiento de su conocimiento.

Piaget originalmente articuló el *constructivismo* como alternativa tanto al nativismo como al empirismo. Pero Piaget tenía poco que detallar sobre cómo podrían tener lugar los procesos constructivistas; muchas de sus afirmaciones empíricas han sido descalificadas. La *teoría de la teoría* es la versión más actual del constructivismo. La idea es que los niños desarrollan su conocimiento del mundo mediante la construcción de teorías del día a día o intuitivas, muy similares a las teorías científicas. La *teoría de la teoría,* a diferencia del empirismo, propone que incluso los bebés pueden nacer con teorías innatas sobre el mundo, pero a diferencia del nativismo, propone que estas teorías pueden ser radicalmente transformadas conforme los niños aprenden más sobre el mundo. Más recientemente, se formuló el *constructivismo racional,* una versión más rigurosa y precisa de la *teoría de la teoría*. Utiliza ideas matemáticas sobre modelos probabilísticos e inferencia bayesiana para explicar cómo incluso los niños muy pequeños pueden aprender tanto a partir de los hechos con los que se van encontrando.

Dentro del abordaje constructivista, un emocionante grupo de nuevos estudios e ideas teóricas confirma algo que los padres, los maestros de preescolar y otros han pensado de forma intuitiva: el juego de los niños muy pequeños, tanto su juego exploratorio como su juego imaginativo y de simulación, contribuye enormemente a su aprendizaje temprano.

El nativismo, el empirismo y el constructivismo se centran todos en el proceso de aprendizaje a partir de los hechos. Otros dos abordajes describen otros factores que contribuyen al desarrollo cognitivo. Los abordajes de información-procesamiento destacan el desarrollo de capacidades generales para procesar y organizar la información, como la memoria o la atención. De hecho, los niños sí desarrollan estas capacidades en los primeros años de la vida y esto contribuye al desarrollo de su conocimiento.

Los abordajes socioculturales destacan la contribución que los *adultos expertos* pueden hacer al conocimiento de los niños. Existen cada vez más pruebas de que desde muy temprana edad los bebés tienen una preferencia específica y muy potente por la información que le proporcionan sus cuidadores. En la etapa preescolar, lo que en ocasiones se denomina pedagogía *implícita* o *intuitiva* desempeña una función cada vez más importante en el aprendizaje de los niños. Los preescolares tienden a dar a las declaraciones de los adultos el beneficio de la duda, pero también pueden diferenciar entre maestros en los que pueden confiar y maestros en los que no.

Sin embargo, la sensibilidad de los preescolares a la enseñanza implícita puede ser un arma de doble filo. Algunos estudios muestran que es menos probable que los niños participen en una exploración de amplio espectro cuando los adultos les proporcionan respuestas. Los preescolares a los que se les deja utilizar sus propios recursos con frecuencia son capaces de resolver problemas complejos (v. cap. 7.1). Además, debido a que el juego es un elemento tan importante del proceso de aprendizaje de los niños en edad preescolar, puede ser necesario que el ambiente de aprendizaje sea menos estructurado, más centrado en el niño y con menos énfasis en la instrucción académica tradicional. Los abordajes socioculturales son especialmente relevantes para los numerosos tipos de aprendizajes en los que no existe una respuesta verdadera como en el aprendizaje de tradiciones, mitologías o valores específicos del grupo cultural o étnico del niño.

Todos estos factores, la estructura innata, la asociación y la estadística, la formación de teorías y el juego, las capacidades de procesamiento de la información y la transmisión cultural, debe combinarse de alguna manera para permitir a los niños aprender tanto como aprenden.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

7.1 El abordaje educativo Reggio Emilia y el desarrollo y aprendizaje del niño

Naama Zoran y Rivkie Spalter

Maria Montessori fue la primera en considerar a los niños competentes, seguida por Loris Malaguzzi, que tenía la misma filosofía y desarrolló este abordaje en Reggio Emilia, una ciudad de Italia. Malaguzzi creía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Banaji M, Gelman S, editors: *Navigating the social world*, New York, 2013, Oxford University Press.

Baron-Cohen S, Lombaro M, Tager-Flubserg H, editors: *Understanding other minds*, ed 3, Oxford, 2013, Oxford University Press.

Carey S: *The origin of concepts*, New York, 2011, Oxford University Press.

Gelman S: *The essential child*, New York, 2003, Oxford University Press.

Gopnik A, Meltzoff AN, Kuhl P: *The scientist in the crib*, New York, 2000, Harper Collins.

Gopnik A: *The philosophical baby*, New York, 2009, Farrar, Strauss and Giroux.

Gopnik A: Scientific thinking in young children: theoretical advances, empirical research, and policy implications, *Science* 337:1623-1627, 2012.

Harris P: *Trusting what you're told*, Cambridge, MA, 2011, Harvard University Press.

Marsit CJ, Lambertini L, Maccani MA, et al: Placenta-imprinted gene expression association of infant neurobehavior, *J Pediatr* 160(5):854-860, 2012.

Walhovd KB, Fjell AM, Brown TT, et al: Long-term influence of normal variation in neonatal characteristics on human brain development, *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(49):20089-20094, 2012.

Wellman HM: *The child's theory of mind*, New York, 1990, Oxford University Press.

Woodward A, Needham A, editors: *Learning and the infant mind*, New York, 2008, Oxford University Press.

Xu F, Kushnir T, editors: *Rational constructivism in cognitive development*, New York, 2012, Academic Press.

Zelazo P, editor: *The Oxford handbook of developmental psychology*, New York, 2013, Oxford University Press.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Cuadro 7-1 Ejemplo de creación de un ambiente educativo que reconoce el bienestar socioemocional del niño

Los niños K3 estaban construyendo un iglú en el parque. Cuando se dieron cuenta de que la tarea era mayor de lo previsto, decidieron invitar a sus padres para que les ayudaran.

M (4 años) comentó que su padre no podía acudir porque estaba ingresado en el hospital. El educador habló con el niño y juntos pensaron sobre las formas en que el padre pudiera participar en el proceso. La decisión fue crear un libro para su padre con la historia del iglú. El importante mensaje transmitido al niño fue que tenía las herramientas para afrontar la situación. Esto le dio fuerzas para abordar la circunstancia con alegría y creatividad. La idea de uno de los niños fue añadir al libro algunas fotos de visitas previas de su padre a la escuela. Al considerársele competente, eligió las imágenes que pondría en las páginas.

M estaba muy orgulloso de su libro. Pedía a todos los que visitaban la escuela, fuera adulto o niño, que leyeran su libro con él. Además, este libro llevó estabilidad emocional a una familia que atravesaba un momento difícil y alarmante. El libro era un instrumento para que el padre y el hijo se comunicaran y compartieran una conversación significativa.

que la educación es una experiencia que dura toda la vida y que tiene tres componentes: el emocional, el ético y el estético.

EL COMPONENTE EMOCIONAL

Malaguzzi creía que el concepto de bienestar dirige el abordaje educativo. El bienestar, especialmente en los primeros años de la infancia, es la principal tarea del desarrollo que cada niño desde su nacimiento hace progresar para cada parte de su sentimiento de autoafirmación. Crear un ambiente educativo que reconozca el bienestar social y emocional del niño significa crear un lugar donde cada niño es valorado y respetado como individuo y como un miembro igualitario de un grupo. Malaguzzi creía que cada momento debería ser divertido y satisfactorio (cuadro 7-1).

EL COMPONENTE ÉTICO

El código ético de Reggio Emilia está caracterizado por los siguientes puntos:

- La educación no es sólo una técnica, sino un proceso compartido para descubrir valores.
- La escuela es un lugar que transmite y construye cultura a través de experiencias. Las relaciones recíprocas entre la transmisión y la construcción proporcionan a las escuelas y los maestros una responsabilidad y una función activa en el mantenimiento y la creación de una cultura que está basada en el pasado, aunque mira hacia el futuro.
- La escuela debería centrarse no sólo en el conocimiento sino también en los conceptos, ideas y valores.
- El educador influye en el futuro y por ello necesita generar las conexiones entre el individuo y el mundo.
- Los niños nacen con miles de vías para construir y procesar el conocimiento. Estas vías se denominan *100 lenguajes;* el lenguaje se define como las diferentes maneras por las que los humanos representan, comunican y expresan pensamientos, sentimientos, conceptos y símbolos (cuadro 7-2).

EL COMPONENTE ESTÉTICO

La educación debe centrarse en la estética porque el niño sabe cómo valorar la belleza y es capaz de interactuar con todos los lenguajes expresivos. La idea innovadora de Malaguzzi de abordar y acoger los aspectos estéticos en la educación de los primeros años de la infancia fue el *taller*. El taller es una afirmación sobre la importancia de la imaginación, la creatividad, la expresión y la estética en los procesos de construcción del aprendizaje y el conocimiento. Dado que los niños no separan diferentes campos disciplinarios, y dado que aprenden de forma interrelacionada e interdisciplinar, el ambiente de aprendizaje debería ser conexión entre la estética y las maneras de conocer. Los lenguajes expresivos y las artes son formas de romper el pensamiento conformista sobre los niños y su aprendizaje, y de moverse hacia la elaboración de las oportunidades que se dan a los niños mientras están explorando, investigando y construyendo el conocimiento.

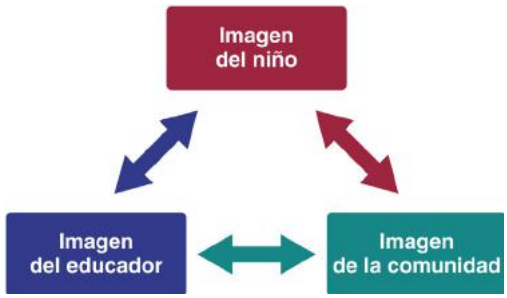

Figura 7-1 Pensamiento pedagógico: conceptos nucleares alrededor de las 3 áreas principales.

Cuadro 7-2 Ejemplo de niños procesando la información y resolviendo problemas

Cuando la educadora K4 tuvo la idea de tener a personas mayores como amigos por correspondencia, pensaba en una correspondencia que podría tener lugar de forma ocasional.

Un frío día de invierno llegó el autocar con los ancianos para su visita mensual, pero el conductor avisó a la escuela que tenían que marcharse porque el elevador que les bajaba del autocar se había atascado. Cuando se les explicó a los niños la situación, inmediatamente pensaron una forma de resolverla. Decidieron en grupo subir al autocar con las actividades que habían planificado. Se pusieron sus abrigos y gorros y llevaron el bingo y los bizcochos, y durante las 2 horas siguientes, los niños y los ancianos disfrutaron una agradable tarde juntos. Fue un momento en el que nos dimos cuenta de que nuestros niños habían internalizado el valor de trabajar con las personas mayores y a partir de ahí encontraron la solución adecuada para la circunstancia surgida.

PENSAMIENTO PEDAGÓGICO: CONCEPTOS CLAVE SOBRE LAS TRES ÁREAS PRINCIPALES

Uno de los pilares de este abordaje es el concepto de las **imágenes** (fig. 7-1).

Una imagen es una estructura cognitiva que sirve como contenedor. Guarda y mantiene todos los instrumentos que se tienen para percibir e interpretar el mundo de alrededor. Todas las percepciones e interpretaciones están organizadas en grupos que sirven como nuestra brújula interna y dirigen nuestro camino en la vida personal y sociocultural que compartimos con los demás.

En la educación, las imágenes desempeñan una función crucial y determinante, como se refleja en la siguiente cita de Carla Rinaldi: «Todos (tú, nosotros, cada padre, etc.) tenemos nuestra propia imagen del niño y, por tanto, tenemos nuestras propias teorías educativas que desarrollamos según nuestra experiencia personal, social, cultural y política y que se construyen o adquieren como parte de nuestra sociedad y cultura. Tanto si somos conscientes de ello como si no, no podemos vivir sin teorías.» Aún así, como educadores tenemos una gran responsabilidad por el nivel de concienciación que nos guía cuando tomamos decisiones que afectan a los niños.

Es importante tener en cuenta que cada persona tiene su propia imagen del niño. Al decir imagen se refiere a una interpretación personal que es subjetiva y exclusiva. La atención se centra en qué punto de vista se está utilizando cuando se piensa en un niño. Los puntos de vista sobre el mundo de alrededor son dinámicos y cambian constantemente. Para crear una imagen holística en la mente se estructuran las impresiones que se reciben sobre los conceptos o las experiencias.

La imagen del niño

Loris Malaguzzi dijo: «Cada uno tenemos en nuestro interior una imagen del niño que nos dirige al empezar a relacionarnos con él. Esta teoría interna te empuja para comportarte de determinada manera.» Nos orienta cuando escuchamos al niño, cuando le observamos. Es muy difícil actuar al contrario de esta imagen interna.

Es importante destacar el impacto de la imagen para concienciar a los educadores, ya que sólo siendo consciente de ello se permite al educador perseguir la imagen deseada del niño; se ve y se acepta al niño como un compañero activo y competente, lleno de potenciales y de capacidades. Generalmente se infravaloran la fuerza y los talentos de los

booksmedicos.org

Cuadro 7-3 Ejemplo de relación con un niño como compañero competente

Un día, un niño que dudaba sobre cómo le veía su educadora, comenzó a llorar diciendo «No puedo hacerlo», refiriéndose a ponerse sus pantalones. La educadora, que entendió que era una pregunta más que una afirmación sobre su incompetencia, dijo: «Enséñame lo que **puedes** hacer». Al centrarse en su percepción del niño como competente, resolvió la duda interna del niño y le dio fuerzas para concentrarse en lo que él podía lograr. El niño fue capaz de completar la tarea por sí mismo.

niños y las escuelas tienden a suprimir el potencial del niño creando un ambiente de transmisión, en lugar de exploración. El entorno debería ser de colaboración entre los educadores y los niños; ellos trabajan juntos en lugar de que el maestro determine todas las actividades o interacciones.

El concepto de «página en blanco», mencionado por primera vez por el filósofo John Locke, se presenta aquí como un punto de vista tradicional que caracteriza la educación que no cree en las capacidades del niño y no deja lugar para los sentimientos, los pensamientos, la imaginación y la creatividad del niño. También refleja la creencia de que el niño espera a que la escuela y la sociedad «escriban» en él, le nutran y le cumplimenten la página.

La elección de una imagen requiere un *sentido de responsabilidad,* ya que es necesario comprometerse con la imagen elegida. Entonces ésta se convierte en una brújula que nos guía en cada interacción o práctica que se realiza con el niño. Los educadores Reggio creen que la imagen del **niño como competente** conlleva un punto de vista que considera a los niños capaces de estructurar su sentido de sí mismos, de generar y construir valores y de establecer sus derechos; el primero es el derecho que reconoce y acepta la función que tiene la infancia y la contribución exclusiva que cada persona aporta a la misma.

El niño nace como *investigador* que busca relaciones, hipótesis y provocaciones en cualquier cosa que el niño explora. La decisión de ver al niño como investigador tiene importantes implicaciones pedagógicas. La primera implicación rectora es comprender que el niño **nunca** espera a que el adulto impulse su necesidad de investigación, sino que necesita del adulto como **contexto** para sus descubrimientos (cuadro 7-3).

La imagen del educador

El elemento principal en la imagen del educador es comprender que para ser un educador de alta calidad, éste necesita percibirse a sí mismo también como aprendiz. El lugar más significativo para aprender cómo enseñar es en el contexto educativo. Se aprende cómo enseñar estando con niños y reflexionando sobre los procesos que se han experimentado con ellos; la mejor clave para aprender y enseñar es la **reciprocidad.**

La función del educador en la imagen previamente indicada incluye los siguientes aspectos:

- Definir y crear el contexto en el que ocurren todos los procesos de aprendizaje/enseñanza. El contexto permite que surja y se desarrolle el proceso de aprendizaje.
- Pensar y planificar utilizando símbolos y conceptos.
- Interpretar los conceptos y símbolos del niño con el grupo.
- Elaborar las experiencias y las interpretaciones realizadas con los niños.
- Revisar con los niños una segunda ronda de las experiencias construidas en el día anterior.
- Añadir improvisaciones en función de los procesos de aprendizaje previos.

Existen relaciones recíprocas entre la imagen del niño y la imagen del educador. Cada una es complementaria y está ligada a la otra.

Los educadores nunca deberían pensar en el niño en abstracto. Cuando se piensa en un niño, éste está ya estrechamente conectado a una determinada realidad. Los niños tienen relaciones y experiencias que llevan consigo a cualquier ambiente nuevo. De forma similar, el educador lleva fragmentos de su propia vida al entorno educativo (cuadro 7-4).

La imagen de la comunidad contextual

El concepto central de la vida educativa comunitaria es la idea del «otro», que es la esencia del abordaje pedagógico de Reggio Emilia. El «otro» puede ser el niño, la familia o un compañero; en cierto modo, cualquier persona que esté interactuando con el sistema educativo. Todos los

Cuadro 7-4 Ejemplo de relaciones recíprocas entre la imagen del niño y la imagen del educador

Una mañana un niño llegó a la escuela y no quería quitarse el abrigo. La madre no sabía cómo convencerle para que se lo quitara; la educadora siguió pidiéndole que se quitara el abrigo y el niño estaba llorando decidido a no quitárselo.

Sólo cuando la educadora cambió su **punto de vista** y estuvo dispuesta a aceptar al niño y a recibirlo en el lugar en el que se encontraba, el niño dejó de llorar y fue capaz de unirse a las actividades de la clase.

Consideramos este ejemplo una referencia para recordar que sólo cuando se dejan las ideas preconcebidas y se ve a uno mismo como un **lugar** donde los niños sienten que son considerados y escuchados como compañeros iguales, activos y competentes, la calidad de las relaciones que se crean aumenta y se convierte en clara y coherente.

miembros juntos, a través de las relaciones que se construyen entre ellos, son parte de la creación de un sentido de pertenencia para el sistema y para sus miembros. El sentimiento de pertenencia sirve como fundamento para la vida en comunidad. Cuando las personas que son parte de un sistema sienten que son vistas, escuchadas y reconocidas, puede desarrollarse una cultura de participación. La cultura de la participación surge de la integración del concepto de sentirse parte de algo, y su aspecto complementario de participar en ello, lo cual es compartido por todos los niños, padres y educadores.

El punto de atención era y es el desarrollo de relaciones con el otro, con la singularidad y originalidad del otro, con el punto de vista del otro, alcanzar el lugar donde se abre la subjetividad de cada compañero y se entra en un campo intersubjetivo para un encuentro real. La asunción básica es que cada familia comparte su cultura con las otras.

La idea de cruzar los *límites de la subjetividad* para llegar a un panorama intersubjetivo surge de una declaración muy importante que la escuela envía a la comunidad: la declaración de un lugar que tiene una identidad definida y sólida que se fundamenta en la percepción de que la escuela por naturaleza es un lugar multicultural, y como tal acoge a cada habitante de la misma, incluyendo sus antecedentes y cultura, sabiendo que el punto de vista de la escuela es parcial, y cada uno es invitado a compartir el suyo, ya que la escuela invita a cada participante a añadir su punto de vista para fortalecer, elaborar y adaptarse a la identidad compartida de la escuela.

Se exploran los conceptos como la bienvenida, la pluralidad, el diálogo y la dinámica intercultural y se les atribuyen nuevos significados, como la comprensión de que cada palabra/concepto o valor tenga diferentes significados. Esta comprensión crea un lugar para revisar las ideas, un lugar donde se generan y analizan nuevas preguntas.

TEORÍAS DEL DESARROLLO DE GREENSPAN, VYGOTSKY Y MALAGUZZI

Teoría de Greenspan sobre el bienestar y el sentido de sí mismo

Stanley Greenspan (1941–2010), psiquiatra, fue un investigador pionero en la prevención y el tratamiento de los trastornos emocionales y del desarrollo en los lactantes y los niños. Creía que cuando se observa o se interacciona con un niño, debería tenerse en cuenta no sólo el nivel de funcionamiento del niño en cuanto a su desarrollo, sino también sus antecedentes, su historia personal y familiar y, especialmente, la calidad de las relaciones que el niño experimenta en su casa y en el ambiente escolar.

Greenspan creía que la calidad de las interacciones que los niños tienen con las figuras significativas determina la calidad de las experiencias sociales y emocionales y el éxito en el logro de las tareas del desarrollo que se requieren en cada secuencia del mismo. Greenspan desarrolló un modelo que muestra cómo en cada fase del desarrollo son posibles 2 procesos diferentes. Dicho de forma sencilla, la crianza receptiva de alta calidad logra un rendimiento de alto nivel de las tareas necesarias del desarrollo y las habilidades de crianza de baja calidad conducen a un rendimiento de bajo nivel de las tareas de desarrollo accesibles.

El punto de vista anterior se ajusta al concepto de Malaguzzi de la **pedagogía de las relaciones.** El concepto de *pedagogía de las relaciones* tiene un valor añadido en el período inicial de la infancia porque estos años son considerados el período más importante de la vida; el **sentido**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 7-1 Comparación de las teorías del desarrollo de Greenspan y de Malaguzzi

PRINCIPIO DEL DESARROLLO	GREENSPAN	MALAGUZZI (REGGIO)
Auto-regulación	La capacidad para alcanzar una armonía interna y externa. La armonía representa las habilidades necesarias para crear la comprensión inicial de estar en el mundo.	El ambiente de la escuela se diseña y organiza de forma que apoye el concepto de estar en armonía. En palabras de Malaguzzi, un «ambiente amable».
Apego y vínculo	La capacidad de crear un vínculo significativo y especial con otro; sembrar las semillas de la sensación de amar y ser amado.	El bienestar es el origen de todas las relaciones, y la escuela es el escenario del bienestar que está listo para acoger todos los tipos de relaciones.
Diferenciación	La capacidad de diferenciarse uno mismo de las demás personas es crucial para el sentimiento de separación y singularidad.	El niño se considera un individuo único, que en todo momento es un miembro activo e igual de la comunidad escolar.
Iniciación e internalización	La capacidad de hacerse camino en el mundo de forma activa, participativa, que le fortalece y conduce a la internalización del sentido de sí mismo.	Uno de los conceptos clave que define la planificación curricular y orienta las decisiones prácticas de los educadores es la capacidad de la escuela de definir los objetivos educativos de forma que apoye las iniciativas y su impacto sobre la comunidad escolar.
Pensamiento representativo	La capacidad de representar todas las anteriores de forma verbal, conceptual, social y emocionalmente apropiada.	El concepto de los «cien lenguajes de los niños» es un mensaje de que existe un centenar de maneras de representar el conocimiento y de comprender lo que se ha logrado en cualquier experiencia de aprendizaje.

de sí mismo, que es la entidad nuclear de la existencia, establece su estructura esencial en estos primeros años.

Greenspan definió las principales tareas del desarrollo conectadas con el establecimiento del sentido de sí mismo y que continúan profundizándose y elaborándose a lo largo de la vida: los procesos de auto-regulación, el apego y el vínculo, la diferenciación, la iniciativa y la internalización y el pensamiento simbólico representativo (tabla 7-1).

Vygotsky y el abordaje de Reggio Emilia

El concepto de Vygotsky de la **zona de desarrollo próximo** afirma que en un momento dado, la persona (niño o adulto) se encuentra a sí mismo entre 2 puntos del desarrollo: los puntos *actual* y *potencial* del desarrollo que representan la idea de la competencia humana. Vygotsky consideró el punto actual del desarrollo como el lugar que refleja las capacidades ya existentes en todas las áreas del desarrollo y el punto potencial del desarrollo como el lugar de las capacidades en las que está trabajando en ese momento dado. Entre estos 2 puntos del desarrollo está el territorio del desarrollo, donde cada uno utiliza lo que ya tiene para desarrollar lo que está potencialmente esperando a ser desplegado.

Vygotsky creía que la función del educador es estar con los niños de forma muy consciente y atenta. El objetivo es utilizar el punto de desarrollo actual del niño como el lugar de lanzamiento de los desafíos que animen a explorar y aprender más.

Malaguzzi creía que estar con niños en su trayectoria de desarrollo requiere un compromiso profundo y concentración por parte del educador para atender a todos los niños de forma individual y en grupos pequeños en función de sus intereses, el punto en el que están en su exploración e investigación. El principal objetivo es crear el ambiente de aprendizaje más pertinente que apoye la actualización de su potencial. Según Malaguzzi, el nivel de compromiso de los educadores no está restringido sólo a sus acciones, sino que incluye invertir en observaciones, interpretaciones y reflexiones que son las bases de las acciones prácticas.

La construcción social de Vygotsky es conocida por su relevancia en el campo educativo. Uno de los conceptos claves de Vygotsky es el proceso de andamiaje que define una interacción específica entre educador y alumno en la que el primero apoya el proceso de aprendizaje en situaciones en las que el segundo no puede explorar o investigar por sí solo. Conectado con el concepto de andamiaje es el tema de la relación entre poner andamios y proporcionar **ayuda** en el campo de las relaciones con los niños. El concepto de andamiaje de Vygotsky destaca la diferencia entre el apoyo auténtico y no auténtico a los procesos de aprendizaje de los niños y se centra en dar sólo el apoyo que le permita al niño dirigirse hacia el punto potencial del desarrollo, según el ritmo de desarrollo del niño. Esto fue interpretado por Malaguzzi como *las cosas que los niños pueden hacer por sí mismos no se las deberían hacer otros.*

Cuadro 7-5 Ejemplo de dar sólo el apoyo que permite al niño dirigirse hacia el punto potencial de desarrollo, en función de su ritmo de desarrollo

Los niños estaban jugando con una caja grande que alguien llevó a la escuela. Uno de los niños trepó, se metió en ella y de pronto se dio cuenta de que se había atascado y no podía salir. El niño comenzó a llorar. El educador le preguntó qué podría hacer para resolver el problema, y su respuesta fue: «Preguntaré a mis amigos». Llamó a sus amigos y comenzaron a darle ideas.

Un niño intentó tirar de él para sacarle, pero la caja era demasiado alta. Vinieron otros dos amigos, trajeron una silla e intentaron sacarle, pero la caja seguía siendo demasiado alta.

Después un cuarto niño se unió a ellos y sugirió poner una silla DENTRO de la caja. Los niños llevaron una silla para ponerla dentro, y su amigo salió feliz y fortalecido.

Sólo cuando el niño necesita el puente entre su lugar actual y su destino, los adultos deberían intervenir de forma sutil y consciente para proporcionar ayuda (cuadro 7-5).

Abordaje de Reggio y las relaciones con los padres

En el abordaje de Reggio, la imagen del padre camina paralela a la del niño. En otras palabras, al ver al niño como un compañero igual, activo y competente, el padre también es percibido como compañero competente y activo para el empeño educativo. El núcleo de la relación es el valor de la participación de los padres con 2 pilares. El primero es la idea de participar en las diferentes vías en las que los padres pueden hacerlo en la vida escolar. El segundo es la actitud emocional que los padres establecen hacia la escuela. La integración de estos 2 pilares crea una manera de estar en las escuelas que representa un abordaje democrático a la ciudadanía con la solidaridad y la responsabilidad compartida como guías principales.

El código ético del abordaje participativo es que cada miembro del proceso educativo aporte su forma de conocimiento, sus puntos de vista, sus interpretaciones de las diferentes experiencias y su cultura. La participación establece el contexto para discusiones y ricos intercambios entre los padres y la escuela, que abre la puerta a las discusiones y las colaboraciones de amplio espectro. La singularidad de la vía de participación del abordaje Reggio Emilia es la creencia de que sólo aceptando a otras personas desde un punto de vista humanista puede surgir la aceptación y el reconocimiento. Los padres normalmente tienen su propia imagen del niño, que se fundamenta en las relaciones, la cultura y las tradiciones, la historia y las características de la familia. La profunda relación con la

booksmedicos.org

escuela permite que el padre obtenga una imagen diferente de su hijo. La oportunidad de ampliar la imagen personal y de integrar la imagen personal con la escolar abre la puerta a unas relaciones más amplias y profundas entre los padres y sus hijos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 8

Valoración del crecimiento y desarrollo del feto

Susan Feigelman

El feto en desarrollo se ve influido por factores sociales y ambientales como el estado nutricional materno; el consumo de sustancias (tanto legales como ilegales) y por el trauma psicológico. Por tanto, los cambios psicológicos experimentados por los padres durante la gestación tienen un impacto profundo sobre las vidas de todos los miembros de la familia. Un número creciente de estudios indican la importancia de éstas y otras experiencias maternas y paternas durante el embarazo y antes del mismo (e incluso en los miembros de generaciones previas) sobre el posterior desarrollo del individuo *(efectos epigenéticos)*. La interrelación compleja entre esas fuerzas y las transformaciones somáticas y neurológicas ocurridas en el feto influyen sobre la conducta del lactante en el nacimiento y pueden afectar a las interacciones padres-hijo durante la lactancia y potencialmente a lo largo de la vida del individuo.

DESARROLLO SOMÁTICO

Período embrionario

Los hitos del desarrollo prenatal se presentan en la tabla 8-1. A los 6 días de edad posconcepcional, cuando comienza la implantación, el embrión consiste en una masa esférica de células con una cavidad central (el *blastocisto*). Hacia las 2 semanas la implantación se ha completado y se ha iniciado la circulación uteroplacentaria; el embrión tiene dos capas distintas, *endodermo* y *ectodermo,* y ha comenzado a formarse el amnios. Hacia las 3 semanas aparece la tercera capa germinal primaria *(mesodermo),* junto con el tubo neural primario y los vasos sanguíneos. El par de tubos cardíacos ha comenzado a bombear.

Durante las semanas 4-8, el plegamiento lateral de la placa embrionaria, seguido por el crecimiento de los extremos craneal y caudal y de las yemas de los brazos y las piernas, produce una forma humanoide. Aparecen los precursores del músculo esquelético y las vértebras (somitas), junto con los arcos branquiales que formarán la mandíbula, el maxilar, el paladar, el oído externo y otras estructuras del cuello y la cabeza. Aparecen las placodas de los cristalinos, que marcan el sitio de los futuros ojos; el encéfalo crece con rapidez. Hacia el final de la semana 8, cuando se cierra el período embrionario, se han desarrollado los rudimentos de todos los sistemas de órganos principales y la longitud vértex-cóccix es de 3 cm.

Período fetal

A partir de la semana 9 (período fetal) los cambios somáticos consisten en un rápido crecimiento corporal junto con la diferenciación de tejidos, órganos y sistemas. Los cambios en las proporciones corporales se ilustran en la figura 8-1. Hacia las 10 semanas la cara es reconocible mente humana. El intestino medio retorna hacia el abdomen desde el cordón umbilical, con rotación en sentido antihorario para colocar el estómago, el intestino delgado y el intestino grueso en sus posiciones normales. A las 12 semanas el género de los genitales externos se vuelve claramente distinguible. El desarrollo pulmonar avanza con las yemas de los bronquios, los bronquiolos y las divisiones sucesivamente menores. Entre las semanas 20 y 24 se han formado los alveolos primitivos y ha comenzado la producción de surfactante; antes de esta etapa, la ausencia de alveolos convierte los pulmones en inútiles como órganos de intercambio gaseoso.

Durante el tercer trimestre el peso se triplica y la longitud se duplica, a medida que el cuerpo del feto almacena proteínas, grasas, hierro y calcio.

Tabla 8-1 Hitos del desarrollo prenatal

SEMANAS	ACONTECIMIENTOS DEL DESARROLLO
1	Fecundación e implantación; comienzo del período *embrionario*
2	Aparecen el endodermo y el ectodermo (embrión bilaminar)
3	Primera falta del período menstrual; aparece el mesodermo (embrión trilaminar); comienzan a formarse los somitas
4	Se funden los pliegues neurales; plegamiento del embrión en una forma humanoide; aparecen las yemas de los brazos y las piernas; longitud vértex-cóccix 4-5 mm
5	Placodas de los cristalinos, boca primitiva, rayos digitales en las manos
6	Nariz primitiva, filtrum, paladar primario
7	Comienzan a formarse los párpados; longitud vértex-cóccix 2 cm
8	Se distinguen los ovarios y los testículos
9	Comienza el período *fetal;* longitud vértex-cóccix 5 cm; peso 8 g
12	Se distinguen los genitales externos
20	Límite inferior usual de viabilidad; peso 460 g; longitud 19 cm
25	Comienza el tercer trimestre; peso 900 g; longitud 24 cm
28	Ojos abiertos; el feto baja la cabeza; peso 1.000-1.300 g
38	A término

DESARROLLO NEUROLÓGICO

Durante la tercera semana aparece una placa neural sobre la superficie ectodérmica del embrión trilaminar. Su repliegue produce un tubo neural que se convertirá en el sistema nervioso central y una cresta neural que será el sistema nervioso periférico. Las células neuroectodérmicas se diferencian en neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y células ependimarias, mientras que las células microgliales proceden del mesodermo. Hacia la quinta semana son evidentes las tres subdivisiones principales del cerebro anterior, cerebro medio y cerebro posterior. Han comenzado a formarse las astas dorsal y ventral de la médula espinal, junto con los nervios periféricos motores y sensoriales. La mielinización comienza a mitad de la gestación y continúa durante los dos primeros años de vida posnatal.

Hacia el final del período embrionario (8 semanas) la estructura macroscópica del sistema nervioso se ha establecido. A un nivel celular, las neuronas migran hacia la parte externa para formar 6 capas corticales. La migración se completa en el sexto mes, pero la diferenciación continúa. Los axones y las dendritas forman las conexiones sinápticas a paso rápido, lo que convierte al sistema nervioso central en vulnerable a las influencias teratogénicas o hipóxicas durante la gestación. Las tasas de aumento de ADN (marcador del número de células), el peso global del encéfalo y el colesterol (marcador de mielinización) se muestran en la figura 8-2. Es probable que los picos prenatal y posnatal de ADN representen el crecimiento rápido de las neuronas y la glía, respectivamente. En el momento del nacimiento la estructura cerebral está completa. Algunas sinapsis serán recortadas de forma sustancial y se formarán nuevas conexiones, principalmente como consecuencia de la experiencia. Se cree que muchos trastornos psiquiátricos y del desarrollo son consecuencia, al menos en parte, de las alteraciones en la **conectividad funcional** de las redes cerebrales. Los trastornos de conectividad pueden comenzar durante la vida fetal; los estudios de RM proporcionan un cronograma del desarrollo de dichas conexiones que apoyan la posible responsabilidad de las alteraciones en el establecimiento de estas conexiones durante la vida fetal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Berk L, Winsler A: *Scaffolding children's learning: Vygotsky and early childhood education. NAEYC Research Into Practice Series*, Washington DC, 1995, NAEYC, Pub.

Edwards C, Gandini L, Forman G: *The Hundred languages of children: the Reggio Emilia experience in transformation*, California, 2011, Prager.

Greenspan S, *Infancy & early childhood: the practice of clinical assessment & intervention with emotional & developmental challenges,* 1992, International Universities Press.

Rinaldi C: *In Dialogue with Reggio Emilia: listening, researching and learning (contesting early childhood)*, New York, 2005, Routledge.

Zoran N, *All real life is meeting: Freire, Korchak, Malaguzzi.* Paper presented at the NAEYC Annual Conference, Anaheim, 2004.

Zoran N, *When the child talks: Greenspan and Malaguzzi for consultants.* Paper presented at the NAEYC Professional Development Institute, Miami, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

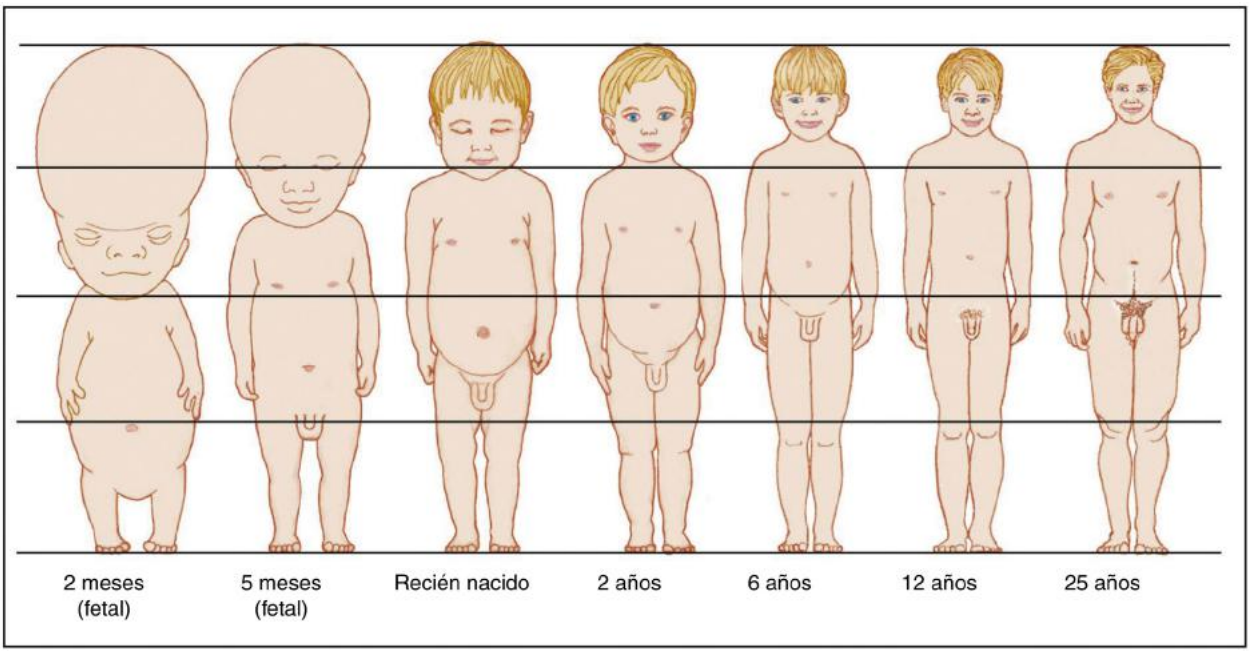

Figura 8-1 **Cambios en las proporciones corporales.** Cambios aproximados en las proporciones corporales desde la vida fetal hasta la vida adulta. *(De Leifer G: Introduction to maternity & pediatric nursing, Filadelfia, 2011, WB Saunders, págs. 347–385, fig. 15-2.)*

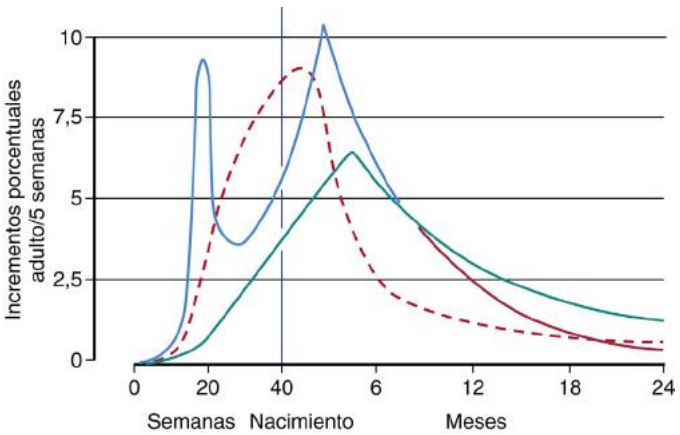

Figura 8-2 **Curvas de velocidad de los diversos componentes del crecimiento del encéfalo humano.** Línea continua con dos picos, ADN; línea de trazos, peso del encéfalo; línea continua con un solo pico, colesterol. *(De Brasel JA, Gruen RK. En Falkner F, Tanner JM, editores: Human growth: a comprehensive treatise, Nueva York, 1986, Plenum Press, págs. 78-95.)*

DESARROLLO DE LA CONDUCTA

No existen pruebas conductuales de la función nerviosa hasta el tercer mes. Las respuestas reflejas a los estímulos táctiles se desarrollan en una secuencia craneocaudal. A las 13-14 semanas aparecen los movimientos de respiración y deglución. El reflejo de prensión aparece a las 17 semanas, y a las 27 semanas se ha desarrollado del todo. La apertura de los ojos ocurre hacia la semana 26-28. A mitad de la gestación se puede observar la gama completa de movimientos neonatales.

Durante el tercer trimestre, los fetos responden a estímulos externos con elevación de la frecuencia cardíaca y movimientos corporales (v. cap. 96). Como en los lactantes durante el período posnatal, la reactividad a los estímulos auditivos (vibroacústicos) y visuales (luz brillante) varía en función del estado de la conducta, que se puede caracterizar como sueño tranquilo, sueño activo y despierto. Las madres suelen apreciar las diferencias individuales en el nivel de actividad fetal, y se han observado en la ecografía. La conducta fetal se ve afectada por los medicamentos y la dieta de la madre, y la actividad aumenta, por ejemplo, después de la ingestión de cafeína. El comportamiento puede relacionarse con los ritmos diurnos de la madre: dormido durante el día, activo por la noche. En los recién nacidos con patologías musculares o neurológicas se encuentran patrones anómalos de movimientos fetales.

El movimiento fetal aumenta en respuesta a un tono auditivo súbito, aunque disminuye después de varias repeticiones. Esto demuestra que se produce una **habituación,** una forma básica de aprendizaje en la que una estimulación repetida causa una disminución de la respuesta. Si el sonido cambia de tono el movimiento aumenta otra vez, como prueba de que el feto distingue entre un sonido familiar repetido y otro nuevo. La habituación mejora en los fetos de mayor edad gestacional y disminuye en los fetos con trastornos neurológicos o sometidos a estrés físico. Se han observado respuestas similares a estímulos visuales y táctiles.

CAMBIOS PSICOLÓGICOS EN LOS PADRES

Durante el embarazo se producen muchos cambios psicológicos. Un embarazo no planificado puede ser recibido con ira, negación o depresión. Los sentimientos ambivalentes son la norma, con independencia de que el embarazo haya sido planeado o no. La alegría de tener un hijo y el deseo de ser unos padres perfectos compiten con los miedos a la inadecuación y a los cambios del estilo de vida impuestos por la maternidad. Los padres que ya tienen un hijo tienen sentimientos de protección hacia el hijo existente y se preocupan por si podría sentirse menos valorado. Los conflictos antiguos pueden volver a la superficie cuando una mujer se identifica psicológicamente con su propia madre y con ella misma como una niña. El futuro padre se enfrenta con sentimientos mixtos similares, y pueden intensificarse los problemas existentes en la relación parental.

La demostración palpable de la existencia del feto como un ser separado, bien mediante visualización por ecografía o mediante la percepción de los movimientos fetales (aproximadamente a las 20 semanas de gestación) con frecuencia intensifica los sentimientos de la mujer, tanto positivos como negativos. Los padres se preocupan por el desarrollo sano del feto y se preguntan mentalmente lo que harán si tienen un hijo con malformaciones o incluso cómo responderán ante el hallazgo de alteraciones en las ecografías, la amniocentesis u otras pruebas fetales de laboratorio. Hacia el final del embarazo la mujer percibe los patrones de actividad y reactividad del feto, y comienza a atribuirle una personalidad individual y una capacidad para sobrevivir independientemente. La apreciación de la vulnerabilidad psicológica de la madre y el padre expectantes y de la poderosa contribución de la conducta fetal facilita la intervención clínica de soporte.

booksmedicos.org

AMENAZAS PARA EL DESARROLLO FETAL

La mortalidad y la morbilidad son más elevadas durante el período prenatal (v. cap. 93). Se estima que el 50% de todos los embarazos termina en aborto espontáneo, incluido el 10-20% de todas las gestaciones clínicamente reconocidas. La gran mayoría se producen en el primer trimestre. Algunos se producen como consecuencia de anomalías cromosómicas o de otro tipo.

Los teratógenos asociados a anomalías físicas y mentales macroscópicas comprenden diversos microorganismos infecciosos (toxoplasmosis, rubéola, sífilis), sustancias químicas (mercurio, talidomida, fármacos antiepilépticos, etanol), hipertermia y radiación (v. caps. 96 y 718).

Los efectos teratogénicos pueden causar también disminución del crecimiento y defectos cognitivos o conductuales, que sólo se hacen aparentes en épocas posteriores de la vida. La nicotina tiene efecto vasoconstrictor y puede alterar las vías dopaminérgicas y serotoninérgicas. La exposición prenatal al humo de cigarrillos se asocia a menor peso, longitud y circunferencia cefálica en el momento del nacimiento, así como a cambios en las evaluaciones neonatales del neurodesarrollo. Más adelante, estos niños tienen un mayor riesgo de problemas de aprendizaje, trastornos de la conducta externalizante y efectos a largo plazo sobre la salud. Los efectos de la exposición prenatal a la cocaína, que también causa fluctuaciones en el flujo sanguíneo placentario y efectos tóxicos directos en el cerebro en desarrollo, se han estudiado en varias cohortes y pueden ser menos llamativos de lo que previamente se pensaba. Los adolescentes expuestos muestran efectos pequeños pero significativos en la conducta y el funcionamiento, pero pueden no mostrar déficits cognitivos. Siguen siendo significativos los factores de riesgo asociados, que comprenden otras exposiciones prenatales (alcohol y tabaco consumidos junto a la cocaína), así como un medio ambiente posnatal «tóxico», con frecuencia caracterizado por inestabilidad, múltiples cuidadores y exposición a la violencia (v. caps. 39 y 40).

Durante décadas se ha reconocido la asociación entre un aporte nutricional inadecuado al feto con un bajo peso al nacer; esta adaptación por parte del feto conlleva que presumiblemente el aporte inadecuado incremente la probabilidad de que el feto sobreviva hasta el nacimiento. Para cualquier potencial agresión al feto, la extensión y la naturaleza de sus efectos están determinadas por las características del huésped, así como por la dosis y la cronología de la exposición. Las diferencias hereditarias en el metabolismo del etanol, la cronología de la exposición y la dieta de la madre pueden predisponer a ciertos individuos o grupos al síndrome de alcoholismo fetal. Los sistemas de órganos son más vulnerables durante los períodos de crecimiento y diferenciación máximos, en general durante el primer trimestre (organogénesis). En http://www2.epa.gov/children/children-are-not-little-adults se detallan los períodos críticos y los trastornos específicos del desarrollo.

Las adaptaciones o las respuestas fetales a una situación adversa in utero (denominadas *programación fetal* o *plasticidad del desarrollo*) tienen implicaciones para toda la vida del individuo. La programación fetal puede preparar al feto para un ambiente que se ajuste al experimentado in utero. La programación fetal en respuesta a algunas señales ambientales y nutricionales en el útero aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes y obesidad en etapas posteriores de la vida. Estos efectos adversos a largo plazo parecen representar un desajuste entre las condiciones ambientales fetales y neonatales y las condiciones a las que el individuo se enfrentará más adelante en la vida; un feto privado de las calorías adecuadas puede o no enfrentarse a la hambruna durante la infancia o la adolescencia. Un mecanismo propuesto de programación fetal es la **impregnación epigenética,** en la que se heredan dos genes pero uno de ellos es anulado mediante modificación epigenética inducida por el ambiente (v. caps. 80 y 81.1). Los genes impregnados desempeñan una función crítica en el crecimiento fetal y, por tanto, pueden ser responsables de los consiguientes efectos vitales sobre el crecimiento y los trastornos relacionados.

Al igual que las adaptaciones fetales al ambiente intrauterino pueden aumentar la probabilidad de patologías metabólicas posteriores, el feto se adapta al estrés psicológico materno. En respuesta al ambiente estresante, se producen cambios fisiológicos que implican al eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y al sistema nervioso autónomo. La pérdida de regulación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y del sistema nervioso autónomo puede explicar la asociación observada en algunos estudios, aunque no en todos, que relacionan el malestar materno con las consecuencias negativas sobre el lactante, incluido el bajo peso al nacer, el aborto espontáneo, la prematuridad y la disminución del perímetro de la cabeza. Además, se ha encontrado que los lactantes nacidos de madres que experimentan elevados niveles de estrés tienen tasas más elevadas de trastornos de atención, impulsividad, trastornos de la conducta y cambios cognitivos. Aunque estos cambios han podido ser adaptativos en las culturas primitivas, son desadaptativos en las sociedades modernas y causan psicopatologías. La variabilidad genética, la cronología del estrés durante los períodos sensibles y la calidad de la crianza posnatal pueden atenuar o agudizar estas asociaciones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 9

El recién nacido

John M. Olsson

Véase también el capítulo 94.

Independientemente de la edad gestacional, el período de recién nacido (neonatal) comienza en el nacimiento y comprende el primer mes de vida. Durante este tiempo se producen importantes transiciones fisiológicas en todos los órganos y sistemas, y el lactante aprende a responder a muchos tipos de estímulos externos. Dado que los lactantes sólo medran física y psicológicamente en el contexto de sus relaciones sociales, cualquier descripción del estado del desarrollo del recién nacido tiene que incluir también el papel de los padres.

PAPEL DE LOS PADRES EN EL APEGO MATERNOINFANTIL

La crianza de un lactante recién nacido requiere dedicación, ya que las necesidades del bebé son urgentes, continuas y con frecuencia están poco claras. Los padres deben prestar atención a las señales del lactante y responder con empatía. Son muchos los factores que influyen sobre la capacidad de los padres para desempeñar este papel.

Factores prenatales

El embarazo es un período de preparación psicológica para las grandes exigencias de la crianza. Las mujeres experimentan ambivalencia, en particular (pero no de forma exclusiva) si el embarazo no fue planeado. Si las preocupaciones económicas, la enfermedad física, los abortos previos u otras crisis interfieren en la preparación psicológica, el recién nacido puede no ser bienvenido. Para las madres adolescentes, la demanda impuesta a la agenda de su propio desarrollo, como la necesidad de una vida social activa, puede ser especialmente pesada.

La experiencia precoz de la maternidad puede establecer expectativas inconscientes sobre relaciones educativas que permitan a las madres «sintonizar» con sus lactantes. Estas expectativas están relacionadas con la calidad de las interacciones posteriores lactante-padres. Las madres cuya niñez precoz estuvo marcada por separaciones traumáticas, abuso o descuido pueden experimentar dificultad particular para suministrar cuidado sensible y consistente. De hecho, esas mujeres pueden reproducir sus experiencias infantiles con sus propios hijos, como si fuesen incapaces de concebir una relación madre-niño de cualquier otro tipo. El vínculo puede verse afectado de forma adversa por varios factores de riesgo durante el embarazo y en el período posparto, los cuales socavan la relación madre-hijo y pueden amenazar el desarrollo cognitivo y emocional del lactante (tabla 9-1).

El **soporte social** durante la gestación, en particular el proporcionado por el padre y otros miembros próximos de la familia, también es importante. A la inversa, el conflicto con el padre o el abandono del mismo durante el embarazo puede disminuir la capacidad de la madre para establecer la unión con su hijo. La previsión de una reincorporación precoz al trabajo puede hacer que algunas mujeres sean

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bohacek J, Mansuy IM: Epigenetic inheritance of disease and disease risk, *Neuropsychopharmacology* 38(1):220-236, 2013.

Buckingham-Howes S, Berger SS, Scaletti LA, et al: Systematic review of prenatal cocaine exposure and adolescent development, *Pediatrics* 131(6):e1917-e1936, 2013.

Glover V: Annual research review: prenatal stress and the origins of psychopathology: an evolutionary perspective, *J Child Psychol Psychiatry* 52(4):356-367, 2011.

Himes SK, Stroud LR, Scheidweiler KB, et al: Prenatal tobacco exposure, biomarkers for tobacco in meconium, and neonatal growth outcomes, *J Pediatr* 162:970-975, 2013.

Kurjak A, Stanojevic´ M, Predojevic´ M, et al: Neurobehavior in fetal life, *Semin Fetal Neonatal Med* 17(6):319-323, 2012.

Moore KL, Persaud TVN: *Before we are born: essentials of embryology and birth defects*, ed 7, Philadelphia, 2008, WB Saunders.

Morokuma S, Doria V, Ierullo A, et al: Developmental change in fetal response to repeated low-intensity sound, *Dev Sci* 11:47-52, 2008.

Pruett D, Waterman EW, Caughey AB: Fetal Alcohol exposure: consequences, diagnosis and treatment, *Obstet Gynecol Surv* 68:62-69, 2013.

Thomason ME, Dassanayake MT, Shen S, et al: Cross-hemispheric functional connectivity in the human fetal brain, *Sci Transl Med* 5(173):173ra24, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 9-1 Factores de riesgo prenatales del apego

Muerte reciente de un ser querido
Pérdida previa o enfermedad grave de otro hijo
Pérdida de la custodia de un hijo en el pasado
Antecedentes de depresión o enfermedad mental grave
Antecedentes de infertilidad o abortos
Relaciones problemáticas con los padres
Problemas económicos o pérdida de trabajo
Desavenencias matrimoniales o mala relación con el otro padre
Mudanza reciente o ausencia de lazos en la comunidad
Ausencia de amigos o red social
Embarazo no deseado
Modelo parental negativo
Malas experiencias de paternidad
Abuso de drogas y/o alcohol
Inmadurez extrema

De Dixon SD, Stein MT: Encounters with children: pediatric behavior and development, 3.ª ed., St. Louis, 2000, Mosby, pág. 74.

reacias a establecer un lazo de amor con sus bebés debido a la separación anticipada. La vuelta al trabajo debería retrasarse al menos hasta las 6 semanas, momento en el cual se han establecido ajustes básicos de alimentación y comportamiento.

Antes del nacimiento del niño los padres deben tomar muchas decisiones. Una importante es cómo será alimentado. Entre los beneficios importantes de la lactancia materna está la función promotora del vínculo. La educación sobre lactancia materna de los padres en la visita prenatal al pediatra y al obstetra durante la atención prenatal puede aumentar la confianza de la madre en la lactancia materna tras el parto y reducir el estrés durante el período neonatal (v. cap. 45).

Influencias periparto y posparto

En numerosos ensayos prospectivos aleatorizados se demuestra que la presencia continua durante el parto de una mujer entrenada en ofrecer soporte y ánimo de modo amigable (una **«comadre»**) conduce a que éste sea más corto, con menor número de complicaciones obstétricas (incluidas cesáreas) y reducción de la estancia hospitalaria posparto. El contacto precoz piel con piel entre la madre y el lactante justo después del parto puede guardar relación con el aumento de la frecuencia y la duración de la lactancia materna. La mayoría de los nuevos padres valora un período de tiempo sin interrupciones, aunque sea breve, para conocer a sus hijos, y un mayor contacto entre la madre y el lactante durante los primeros días de vida puede mejorar las interacciones entre ambos a largo plazo. A pesar de todo, la separación precoz, aunque comprensiblemente muy estresante, no altera de forma inevitable la capacidad de la madre para establecer un lazo con su hijo. El alta precoz del hospital puede socavar el lazo, en particular si se exige que la nueva madre reasuma la responsabilidad completa de un hogar con mucho trabajo.

La depresión posparto puede aparecer entre la primera semana y los 6 meses tras el parto y puede afectar adversamente al crecimiento y el desarrollo neonatal. Se dispone de métodos de cribado para su uso durante las visitas al pediatra en el período neonatal y de la lactancia (tabla 9-2). La recuperación será mucho más rápida si la madre es derivada para recibir asistencia.

PAPEL DEL LACTANTE EN EL APEGO MATERNOINFANTIL

El ambiente in utero contribuye en gran medida, pero no completamente, al crecimiento y desarrollo futuros del feto. Las alteraciones en la circulación placentaria maternofetal y en el metabolismo materno de la glucosa o la presencia de infección materna pueden causar un crecimiento fetal anómalo. Como consecuencia, los lactantes serán pequeños o grandes para su edad gestacional. Estos patrones anómalos de crecimiento no sólo predisponen a los lactantes a un aumento de las necesidades de intervención médica, sino que también pueden afectar a su capacidad de responder al comportamiento de sus padres.

Exploración física

La exploración del recién nacido debería comprender una evaluación del crecimiento y una observación del comportamiento. El recién nacido a término suele pesar aproximadamente 3,4 kg de media; los niños pesan ligeramente más que las niñas. La longitud y el perímetro craneal medios son 50 y 35 cm, respectivamente, en los lactantes a término. Los parámetros de crecimiento de cada recién nacido deben ser indicados en curvas de crecimiento específicas para la edad gestacional de este lactante para determinar la idoneidad del tamaño. También se han desarrollado tablas de crecimiento específicas para las entidades asociadas a las variaciones en los patrones de crecimiento. La respuesta del lactante al ser explorado puede ser útil en la valoración de su vigor, estado de alerta y tono. También es importante observar cómo manejan los padres al lactante, su comodidad y su afecto. El orden de la exploración física debería ser de la maniobra menos molesta a la más molesta. La valoración del seguimiento visual y la respuesta al sonido y la observación de los cambios del tono con el nivel de actividad y alerta son muy útiles. Realizar esta exploración y compartir las impresiones con los padres es una oportunidad importante para facilitar el vínculo (v. cap. 94).

Capacidades de interacción

Poco después del parto, los recién nacidos se muestran alerta y preparados para interaccionar y alimentarse. Este primer período de alerta-vigilia puede verse afectado por los analgésicos y anestésicos suministrados a la madre, o por la hipoxia fetal. Los recién nacidos son miopes, con una longitud focal fija de 20-30 cm, aproximadamente la distancia entre la mama y la cara de la madre, y muestran una preferencia visual innata por las caras. La audición está bien desarrollada y los lactantes giran la cabeza preferentemente hacia las voces femeninas. Estas capacidades y preferencias innatas aumentan la probabilidad de que cuando la madre mire al recién nacido éste le devuelva la mirada. El período inicial de interacción social, que de modo habitual dura alrededor de 40 minutos, se sigue de un período de somnolencia. A partir de entonces, los períodos más breves de alerta o excitación alternan con los de sueño. Si una madre se pierde el primer período de alerta de su hijo, es posible que no experimente un período tan largo de interacción social durante varios días. El circuito hipotalámico-mesencefálico-límbico-paralímbico-cortical de los padres interactúa para mantener las respuestas esenciales para la crianza eficaz de los lactantes (p. ej., emoción, atención, motivación, empatía y toma de decisiones).

Modulación de la alerta

La adaptación a la vida extrauterina requiere cambios fisiológicos rápidos y profundos, que incluyen aireación de los pulmones, redirección de la circulación y activación del tracto intestinal. Los cambios conductuales necesarios no son menos profundos. Para alimentarse, evitar la hipotermia y la hipertermia y obtener seguridad, el recién nacido debe reaccionar de forma adecuada a una gama ampliada de estímulos sensoriales. Los lactantes se tienen que despertar en respuesta a la estimulación, pero sin una alerta excesiva que conduzca a una conducta desorganizada. La alerta insuficiente dificulta la alimentación y la interacción; mientras que si es excesiva los lactantes muestran signos de **inestabilidad autónoma,** que pueden incluir piel enrojecida o moteada, palidez perioral, hipo, vómitos, movimientos incontrolados de los miembros o llanto inconsolable.

Estados conductuales

La organización del comportamiento del lactante en estados discretos de la conducta puede reflejar su capacidad innata para regular la alerta. Se han descrito seis estados: sueño tranquilo, sueño activo, somnolencia, alerta, nervioso y llanto. En el **estado alerta,** el lactante fija la vista en objetos o caras y los sigue tanto horizontal como (a partir del primer mes) verticalmente; también se gira hacia un sonido nuevo, como si intentase averiguar su procedencia. En caso de estimulación excesiva se pueden calmar desviando la mirada, bostezando o chupándose los labios o las manos, con lo que aumenta la actividad nerviosa parasimpática y disminuye la simpática. El estado de la conducta determina el tono muscular del lactante, los movimientos espontáneos, el patrón electroencefalográfico y la respuesta a los estímulos. Durante el **sueño activo,** el lactante puede mostrar cada vez menos reacción a las diversas punciones en el talón (habituación), mientras que en el **estado de somnolencia,** el mismo estímulo puede hacer que el niño se muestre nervioso o llore.

booksmedicos.org

Tabla 9-2 Escala de depresión posnatal de Edimburgo

INSTRUCCIONES PARA LOS USUARIOS

1. Se pide a la madre que subraye la respuesta que se acerca más a cómo se ha sentido en los 7 días previos.
2. Deben completarse los 10 apartados.
3. Debe tenerse cuidado para evitar la posibilidad de que la madre discuta sus respuestas con otros.
4. La madre debería completar la escala por sí misma, a menos que su conocimiento del idioma sea limitado o tenga dificultades para leer.
5. La escala de depresión posnatal de Edimburgo puede utilizarse a las 6-8 semanas para cribar a las mujeres puérperas. Una consulta pediátrica, un control posparto o una visita a domicilio pueden proporcionar una oportunidad adecuada para completarla.

Escala de depresión posnatal de Edimburgo

Nombre:
Dirección:
Edad del bebé:

Debido a que recientemente ha tenido un bebé, nos gustaría saber cómo se siente. Por favor, subraye la respuesta que se acerca más a cómo se ha sentido en los últimos 7 días, no sólo cómo se siente hoy.

A continuación se incluye un ejemplo, ya completado.

Me he sentido feliz:
Sí, todo el tiempo
Sí, la mayor parte del tiempo
No, no muy a menudo
No, en absoluto

Esto significaría: «Me he sentido feliz la mayor parte del tiempo» durante la pasada semana. Por favor, complete las otras preguntas de la misma manera.

En los últimos 7 días:

1. He sido capaz de reír y ver el lado divertido de las cosas
   Tanto como he podido
   No mucho ahora
   Definitivamente no mucho
   En absoluto
2. He esperado las cosas con disfrute
   Tanto como nunca
   Más bien menos de lo que solía
   Definitivamente menos de lo que solía
   Prácticamente nada
*3. Me he culpado innecesariamente cuando las cosas han ido mal
   Sí, la mayor parte del tiempo
   Sí, algunas veces
   No muy a menudo
   No, nunca
4. He estado nerviosa o preocupada sin un buen motivo
   No, en absoluto
   Prácticamente nunca
   Sí, a veces
   Sí, con mucha frecuencia
*5. Me he sentido asustada o ansiosa sin un buen motivo
   Sí, bastante
   Sí, a veces
   No, no mucho
   No, en absoluto
*6. Las cosas me han superado
   Sí, la mayor parte del tiempo no he sido capaz en absoluto de afrontar las cosas
   Sí, a veces no he afrontado las cosas tan bien como habitualmente
   No, la mayor parte del tiempo he afrontado las cosas bastante bien
   No, he afrontado las cosas tan bien como siempre
*7. He sido tan infeliz que he tenido dificultades para dormir
   Sí, la mayor parte del tiempo
   Sí, a veces
   No con mucha frecuencia
   No, en absoluto
*8. Me he sentido triste o miserable
   Sí, la mayor parte del tiempo
   Sí, a veces
   No con mucha frecuencia
   No, en absoluto
*9. He sido tan infeliz que he estado llorando
   Sí, la mayor parte del tiempo
   Sí, con bastante frecuencia
   Sólo ocasionalmente
   No, nunca
*10. Se me ha ocurrido hacerme daño a mí misma
   Sí, con bastante frecuencia
   A veces
   Prácticamente nunca
   Nunca

Las categorías de las respuestas se puntúan 0, 1, 2 y 3 en función de la mayor gravedad del síntoma. Los apartados marcados con un asterisco (*) se puntúan a la inversa (es decir, 3, 2, 1 y 0). La puntuación total se calcula sumando las puntuaciones de cada uno de los 10 apartados. Los usuarios pueden hacer copias sin más permiso siempre que se respeten los derechos de autor (que se mantienen en el *British Journal of Psychiatry*) nombrando a los autores, el título y el origen del artículo en todas las copias reproducidas.

De Currie ML, Rademacher R: The pediatrician's role in recognizing and intervening in postpartum depression, Pediatr Clin North Am *51:785–801, 2004.*

Regulación mutua

Los padres participan de forma activa en el estado de regulación del lactante mediante estimulación y tranquilización alternativas. A su vez, su regulación se produce por las señales del lactante, la madre responde al llanto de hambre con una subida de leche (o preparando un biberón). Tales interacciones constituyen un sistema dirigido a promocionar la homeostasis fisiológica y el crecimiento físico del lactante. Al mismo tiempo, proporcionan la base para la relación psicológica emergente entre los progenitores y el hijo. Los lactantes comienzan a asociar la presencia de los progenitores con la agradable reducción de la tensión (p. ej., al darles de comer), y muestran esa preferencia calmándose con más rapidez ante la presencia de la madre que ante la de un extraño. Esa respuesta, a su vez, fortalece la sensación de eficacia de la madre y la conexión con su hijo.

IMPLICACIONES PARA EL PEDIATRA

El pediatra puede favorecer el desarrollo sano del recién nacido de varias maneras.

Prácticas óptimas

Una visita prenatal permitirá al pediatra valorar las posibles amenazas para el establecimiento del lazo con el futuro hijo (una relación tensa entre los cónyuges) y las fuentes de soporte social. Las políticas de soporte hospitalarias comprenden el uso de habitaciones para partos, en vez de quirófanos y paritorios; favorecer la permanencia del padre, o de un familiar o amigo íntimo, con la madre durante el parto, o proporcionar una «comadre» profesional; la práctica de entregar el recién nacido a la madre justo después de secarlo y realizarle una evaluación breve; la instalación del recién nacido en la habitación de la madre, en vez de en una guardería central; y evitar la distribución en el hospital de fórmula para lactantes. Se ha demostrado que tales políticas producen un aumento significativo de la frecuencia de la lactancia materna (v. cap. 94.3). Después del alta, la visita a domicilio de enfermeras y consejeros de lactancia puede reducir los problemas de alimentación e identificar los trastornos médicos en la madre o en el bebé. Aquellos que requieren transporte a otro hospital deben ver a su madre antes del traslado, si es posible. Después del alta el padre puede proteger a la madre de visitas y llamadas telefónicas innecesarias, y encargarse de las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tareas domésticas para permitir que la madre y el lactante tengan tiempo de conocerse sin distracciones. La primera consulta debería realizarse durante las 2 primeras semanas tras el alta para conocer cómo transcurre la transición a la vida en casa de la madre y el lactante. Los bebés dados de alta precozmente, aquellos que reciben lactancia materna y aquéllos con riesgo de ictericia deberían ser vistos 1-3 días tras el alta médica.

Valoración de las interacciones padres-lactante

Mientras come o cuando está alerta y mira frente a frente a sus padres, es normal que la díada parezca absorbida mutuamente. Es posible que aquéllos sobreestimulados por la voz o la actividad de la madre vuelvan la mirada o cierren los ojos, lo que conduce a una terminación prematura del encuentro. Por otra parte, el lactante puede estar preparado para interaccionar, mientras que la madre puede parecer preocupada. El preguntar a la nueva madre por su estado emocional y, de forma específica, sobre antecedentes de depresión facilita la prescripción de terapia, lo que puede proporcionar al niño beneficios a largo plazo. Los pediatras pueden detectar la **depresión posparto** mediante la escala de depresión posnatal de Edimburgo en las consultas del niño durante el primer año (tabla 9-2).

Evaluación sobre competencias individuales

La escala de evaluación del comportamiento del neonato (*newborn behavior assessment scale* [NBAS]) proporciona una medida formal de las competencias del desarrollo neurológico del lactante, lo que incluye control del estado, reactividad autónoma, reflejos, habituación y orientación hacia estímulos auditivos y visuales. Esta exploración también puede usarse para mostrar a los padres las capacidades y vulnerabilidades del lactante. Los padres pueden aprender la necesidad de desvestir al lactante para aumentar el nivel de alerta, o de envolverlo para reducir la estimulación excesiva mediante contención de los movimientos aleatorios de los brazos. La NBAS se puede usar para apoyar el desarrollo de relaciones padre-lactante precoces positivas. Se ha demostrado que la enseñanza práctica de la NBAS a los padres durante la primera semana de vida guarda relación con una mejoría del entorno de cuidado meses más tarde.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 10

El primer año

Susan Feigelman

El período prenatal y el primer año de vida proporcionan la base de un crecimiento y un desarrollo considerables y fijan la trayectoria de la vida del niño. La plasticidad neuronal, la capacidad del cerebro para ser moldeado por la experiencia, tanto positiva como negativa, está en su punto máximo. El volumen cerebral total se duplica en el primer año de vida y aumenta un 15% más a lo largo del segundo año. El volumen cerebral total al mes de edad es aproximadamente el 36% del volumen adulto, pero al año es aproximadamente del 72% (el 83% a los 2 años) (fig. 10-1). La adquisición de habilidades aparentemente «simples», como la deglución, refleja una serie de procesos intrincados y altamente coordinados que

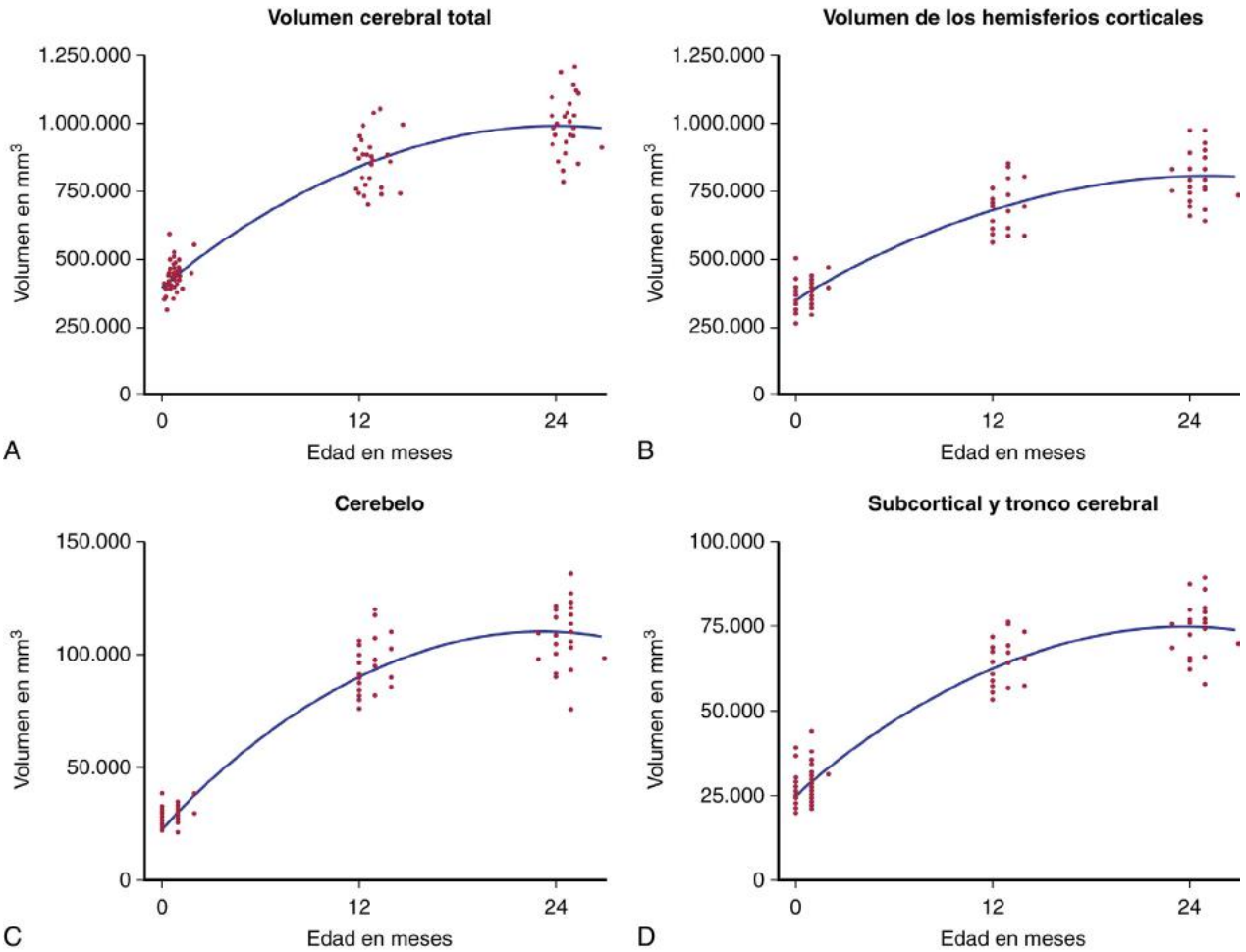

Figura 10-1 Diagrama de dispersión que muestra el crecimiento cerebral en los primeros 2 años de vida. **A,** Volumen cerebral total a la edad del estudio. **B,** Hemisferios corticales. **C,** Cerebelo. **D,** Región subcortical y tronco cerebral. *(De Knickmeyer RC, Gouttard S, Kang C y cols.: A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years.* J Neurosci *28(47):12176–12182, 2008, fig. 2.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Brazelton TB, Nugent JK: *The neonatal behavioral assessment scale*, ed 3, London, 1995, MacKeith Press.

Chaudron LH, Szilagyi PG, Kitzman HJ, et al: Detection of postpartum depressive symptoms by screening at well-child visits, *Pediatrics* 113(3):551-558, 2004.

Crockenberg S, Leerkes E: Infant social and emotional development in family context. In Zeanah CH, editor: *Handbook of infant mental health*, ed 2, New York, 2000, Guilford Press, pp 60-91.

Currie ML, Rademacher R: The pediatrician's role in recognizing and intervening in postpartum depression, *Pediatr Clin North Am* 51:785-801, 2004.

de Onis M, Garza C, Onyango AW, et al: Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts, *J Nutr* 137(1):144-148, 2007.

Hodnett ED: Caregiver support for women during childbirth, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD000199, 2002.

Kennell JH, Klaus MH: Bonding: recent observations that alter perinatal care, *Pediatr Rev* 19:4-12, 1998.

Philipp BL, Merewood A: The baby friendly way: the best breastfeeding start, *Pediatr Clin North Am* 51:761-783, 2004.

Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics: Breastfeeding and the use of human milk, *Pediatrics* 115:496-506, 2005.

Sims M, Sims TL, Bruce MA: Race, ethnicity, concentrated poverty, and low birth weight disparities, *J Natl Black Nurses Assoc* 19(1):12-18, 2008.

Swain JE, Lorberbaum JP, Kose S, et al: Brain basis of early parent-infant interactions: psychology, physiology, and in vivo functional neuroimaging studies, *J Child Psychol Psychiatry* 48(3–4):262-287, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 10-1 Hitos del desarrollo durante los 2 primeros años de vida

HITO	EDAD MEDIA DE CONSECUCIÓN (MESES)	IMPLICACIONES PARA EL DESARROLLO
MOTOR GROSERO		
Cabeza firme, sentado	2	Permite más interacción visual
Empuja para sentarse, sin retraso de la cabeza	3	Tono muscular
Junta las manos en la línea media	3	Autodescubrimiento de las manos
Desaparece el reflejo cervical tónico asimétrico	4	Puede inspeccionar las manos en la línea media
Se sienta sin soporte	6	Aumento de la exploración
Rueda de prono a supino	6,5	Flexión del tronco, riesgo de caídas
Camina solo	12	Exploración, control de la proximidad a los padres
Corre	16	Mayor dificultad de la supervisión
MOTOR FINO		
Coge el sonajero	3,5	Uso de objetos
Extiende para coger objetos	4	Coordinación visual-motora
Desaparece la presión palmar	4	Liberación voluntaria
Transfiere objetos de una mano a otra	5,5	Comparación de objetos
Prensión pulgar-otro dedo	8	Capaz de explorar objetos pequeños
Pasa páginas de libro	12	Aumento de la autonomía durante el tiempo con libros
Garabatea	13	Coordinación visual-motora
Construye torres de dos cubos	15	Uso de objetos en combinación
Construye torres de seis cubos	22	Requiere coordinación visual y motora grosera y fina
COMUNICACIÓN Y LENGUAJE		
Sonríe en respuesta a cara, voz	1,5	Participación social más activa
Balbuceo monosilábico	6	Experimentación con sonido, sentido del tacto
Inhibe en respuesta a «no»	7	Respuesta al tono (no verbal)
Sigue orden de un solo paso con gesto	7	Comunicación no verbal
Sigue orden de un solo paso sin gesto	10	Lenguaje receptivo no verbal (p. ej., «dámelo»)
Dice «mamá» o «papá»	10	Lenguaje expresivo
Señala objetos	10	Comunicación interactiva
Pronuncia primera palabra real	12	Comienza a etiquetar
Pronuncia 4-6 palabras	15	Adquisición de nombres de objetos y personas
Pronuncia 10-15 palabras	18	Adquisición de nombres de objetos y personas
Pronuncia frases de dos palabras (p. ej., «zapato mamá»)	19	Comienzo de la gramatización, se corresponde con un vocabulario de más de 50 palabras
COGNITIVO		
Fija momentáneamente la mirada en el punto donde desapareció el objeto	2	Ausencia de la permanencia del objeto (fuera de la vista, fuera de la mente [p. ej., caída de bola de hilo])
Fija la mirada en su propia mano	4	Autodescubrimiento, causa y efecto
Entrechoca dos cubos	8	Comparación activa de los objetos
Descubre el juguete (después de buscarlo)	8	Permanencia del objeto
Finge juego egocéntrico (p. ej., finge que bebe de vaso)	12	Comienzo del pensamiento simbólico
Usa una varilla para alcanzar el juguete	17	Capaz de relacionar acciones con la resolución de problemas
Finge juego con muñeca (p. ej., le da el biberón)	17	Pensamiento simbólico

implican múltiples niveles de control neuronal distribuidos por varios sistemas fisiológicos, cuya naturaleza y relaciones maduran a lo largo del primer año de vida. Durante este período se produce un considerable aprendizaje de las herramientas básicas del lenguaje (fonología, fragmentación de las palabras). El procesamiento del lenguaje verbal en los niños mayores requiere redes neuronales definidas y precisas; el cerebro del lactante posee una organización estructural y funcional similar a la del de los adultos, lo cual sugiere que el procesamiento neurológico estructural del lenguaje verbal puede guiar a los niños a descubrir las propiedades de su lengua nativa. La mielinización de la corteza comienza a los 7-8 meses de gestación y continúa durante la adolescencia y la juventud. Se realiza de posterior a anterior, lo cual permite una maduración progresiva de las vías sensoriales, motoras y finalmente asociativas. Dada la importancia del hierro, del colesterol y de otros nutrientes en la mielinización, es importante mantener unos depósitos adecuados durante esta etapa (v. cap. 45). Un aporte dietético inadecuado, unas interacciones insuficientes con los cuidadores o factores medioambientales pueden alterar los procesos dependientes de la experiencia que son fundamentales para el desarrollo y la función de las estructuras cerebrales durante la primera infancia. Aunque algunos de estos procesos pueden retrasarse, debido a que los períodos de plasticidad concluyen durante los rápidos cambios del desarrollo que se producen durante el primer año de vida, pueden producirse déficits más permanentes.

El niño adquiere nuevas competencias en todos los dominios de desarrollo. El concepto de líneas de desarrollo reconoce que las capacidades más complejas se construyen sobre las más simples; también es importante comprender cómo el desarrollo de cada dominio afecta al funcionamiento de todos los demás. Todos los parámetros de crecimiento deberían registrarse en las gráficas de la Organización Mundial de la Salud que muestran cómo «deberían» crecer los niños desde el nacimiento hasta los 72 meses de edad en circunstancias óptimas (v. figs. 11-1 y 11-2). La tabla 10-1 resume los principales hitos por dominio; la tabla 10-2 presenta información similar organizada según la edad. La tabla 10-3 presenta la edad en el momento de aparición radiológica de los centros de osificación. Los padres con frecuencia demandan información sobre el «desarrollo normal» durante este período y deberían ser dirigidos a fuentes fiables de información, como la página de la Academia Americana de Pediatría (www.AAP.org).

EDAD 0-2 MESES

En el recién nacido a término, la mielinización está presente en el momento del nacimiento en la parte dorsal del tronco cerebral, en los pedúnculos cerebelosos y en el brazo posterior de la cápsula interna. La materia blanca cerebelosa adquiere la mielina hacia el mes de edad y está completamente mielinizada hacia los 3 meses de edad. La materia blanca subcortical de la corteza parietal, frontal posterior, temporal y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 10-2 Patrones emergentes de comportamiento durante el primer año de vida*

PERÍODO NEONATAL (1.ªs 4 SEMANAS)	
Prono:	Actitud de flexión; gira la cabeza de lado a lado; la cabeza cuelga en suspensión ventral
Supino:	Generalmente flexionado y un poco rígido
Visual:	Puede fijar la cara a la luz en línea de visión; movimiento de «ojos de muñeca» al girar el cuerpo
Reflejo:	Respuesta de Moro activa; reflejos de pasos y colocación; reflejo de prensión activo
Social:	Preferencia visual por caras humanas
AL MES	
Prono:	Piernas más extendidas; mantiene mentón elevado; gira la cabeza; eleva la cabeza momentáneamente hasta el plano del cuerpo en suspensión ventral
Supino:	Predomina postura tónica del cuello; flexible y relajado; la cabeza se retrasa al tirar hasta la posición sentada
Visual:	Observa a la persona; sigue objetos en movimiento
Social:	Movimientos corporales en cadencia con la voz de otro en contacto social; comienza a sonreír
A LOS 2 MESES	
Prono:	Eleva la cabeza un poco más; sostiene la cabeza en el plano del cuerpo en suspensión ventral
Supino:	Predomina postura cervical tónica; retraso de la cabeza al tirar hasta posición sentada
Visual:	Sigue objeto en movimiento 180 grados
Social:	Sonríe en contacto social; escucha voz y arrullo
A LOS 3 MESES	
Prono:	Levanta la cabeza y el tórax con brazos extendidos; cabeza por encima de plano del cuerpo en suspensión ventral
Supino:	Predomina postura tónica del cuello; intenta alcanzar, aunque no lo consigue, objetos; saluda al juguete
Sentado:	Retraso de la cabeza compensado parcialmente al tirar hasta posición sentada; control precoz con movimiento de bamboleo; espalda redondeada
Reflejo:	No persiste la respuesta de Moro típica; hace movimientos defensivos o reacciones de retirada selectivas
Social:	Contacto social mantenido; escucha música; dice «aa, gaga»
A LOS 4 MESES	
Prono:	Levanta cabeza y tórax, cabeza aproximadamente en eje vertical; piernas extendidas
Supino:	Predomina postura simétrica, manos en la línea media; alcanza y agarra objetos y se los lleva a la boca
Sentado:	La cabeza no se retrasa al tirar hasta postura sentada; cabeza firme, inclinada hacia delante; le gusta sentarse con soporte troncal completo
De pie:	Cuando se le mantiene erecto, empuja con los pies
Adaptativo:	Ve uva pasa, pero no se mueve hacia ella
Social:	Ríe fuerte; puede mostrar desagrado si se rompe el contacto social; excitación al ver comida
A LOS 7 MESES	
Prono:	Rueda sobre sí mismo; gira; se arrastra o gatea (Knobloch)
Supino:	Eleva la cabeza; rueda sobre sí mismo; movimientos de retorcimiento
Sentado:	Se sienta brevemente, con soporte de la pelvis; se inclina hacia delante sobre las manos; espalda redondeada
De pie:	Puede soportar la mayor parte del peso; brinca activamente
Adaptativo:	Alcanza y sujeta objetos grandes; transfiere objetos de una mano a otra; usa palma para prensión; arrastra la uva pasa
Lenguaje:	Forma sonidos vocales polisilábicos
Social:	Prefiere a la madre; balbucea; le gustan los espejos; responde a cambios en el contenido emocional de contacto social
A LOS 10 MESES	
Sentado:	Se sienta solo y permanece sentado indefinidamente sin soporte, con la espalda recta
De pie:	Empuja hacia la posición erecta; «navega» o camina apoyado en los muebles
Motor:	Se arrastra o gatea
Adaptativo:	Sujeta objetos con el pulgar y el índice; hurga en las cosas con el índice; coge bola con movimiento de pinza asistida; descubre el juguete oculto; intenta recoger el objeto caído; suelta el objeto sujeto por otra persona
Lenguaje:	Sonidos consonantes repetidos («mamá», «papá»)
Social:	Responde al sonido de nombre; juega a ¡cucú! o a dar palmadas; dice adiós con la mano
AL AÑO	
Motor:	Camina cogido de la mano; se levanta independientemente; da varios pasos (Knobloch)
Adaptativo:	Coge una uva pasa con movimiento de pinza del pulgar y el índice sin ayuda; entrega el objeto a otra persona bajo petición o gesto
Lenguaje:	Dice unas pocas palabras, además de «mamá», «papá»
Social:	Juego simple con pelota; ajusta la postura al vestirse

*Los datos proceden de Gesell (revisión de Knobloch), Shirley, Provence, Wolf, Bailey y otros.
Datos de Knobloch H, Stevens F, Malone AF: Manual of developmental diagnosis, *Hagerstown, MD, 1980, Harper & Row.*

calcarina está parcialmente mielinizada a los 3 meses de edad. En este período, el lactante experimenta un importante crecimiento. Los cambios fisiológicos permiten establecer pautas de alimentación eficaces y un ciclo de sueño-vigilia predecible. Las interacciones sociales ocurridas mientras los padres y los lactantes realizan estas tareas proporcionan el fundamento para el desarrollo cognitivo y emocional.

Desarrollo físico

El peso de un recién nacido puede disminuir inicialmente un 10% durante la primera semana, como resultado de la excreción del exceso de líquido extravascular y la limitada ingesta nutricional. La nutrición mejora conforme el calostro es sustituido por leche materna más rica en grasa, el lactante aprende a agarrar y succionar con más eficacia la mama materna y la madre domina mejor la técnica de alimentación. Los lactantes recuperan o superan el peso del nacimiento a las 2 semanas de edad y deben ganar alrededor de 30 g/día durante el primer mes de vida (v. tabla 15-1). Éste es el período de crecimiento posnatal más rápido. Los brazos descansan a ambos lados del cuerpo. Los movimientos de los miembros consisten sobre todo en contorsiones incontroladas, con apertura y cierre de las manos sin finalidad aparente. La sonrisa se produce

booksmedicos.org

Tabla 10-3 Aparición de los centros de osificación en las radiografías durante la lactancia y la niñez

NIÑOS: EDAD DE APARICIÓN*	HUESOS Y CENTROS EPIFISARIOS	NIÑAS: EDAD DE APARICIÓN*
CABEZA DEL HÚMERO		
3 semanas		3 semanas
HUESOS DEL CARPO		
2 meses ± 2 meses	Grande	2 meses ± 2 meses
3 meses ± 2 meses	Ganchoso	2 meses ± 2 meses
30 meses ± 16 meses	Piramidal†	21 meses ± 14 meses
42 meses ± 19 meses	Semilunar†	34 meses ± 13 meses
67 meses ± 19 meses	Trapecio†	47 meses ± 14 meses
69 meses ± 15 meses	Trapezoide†	49 meses ± 12 meses
66 meses ± 15 meses	Escafoides†	51 meses ± 12 meses
No se dispone de norma	Pisiforme†	No se dispone de norma
HUESOS DEL METACARPO		
18 meses ± 5 meses	II	12 meses ± 3 meses
20 meses ± 5 meses	III	13 meses ± 3 meses
23 meses ± 6 meses	IV	15 meses ± 4 meses
26 meses ± 7 meses	V	16 meses ± 5 meses
32 meses ± 9 meses	I	18 meses ± 5 meses
DEDOS DE LAS MANOS (EPÍFISIS)		
16 meses ± 4 meses	Falange proximal, 3.er dedo	10 meses ± 3 meses
16 meses ± 4 meses	Falange proximal, 2.° dedo	11 meses ± 3 meses
17 meses ± 5 meses	Falange proximal, 4.° dedo	11 meses ± 3 meses
19 meses ± 7 meses	Falange distal, 1.er dedo	12 meses ± 4 meses
21 meses ± 5 meses	Falange proximal, 5.° dedo	14 meses ± 4 meses
24 meses ± 6 meses	Falange media, 3.er dedo	15 meses ± 5 meses
24 meses ± 6 meses	Falange media, 4.° dedo	15 meses ± 5 meses
26 meses ± 6 meses	Falange media, 2.° dedo	16 meses ± 5 meses
28 meses ± 6 meses	Falange distal, 3.er dedo	18 meses ± 4 meses
28 meses ± 6 meses	Falange distal, 4.° dedo	18 meses ± 5 meses
32 meses ± 7 meses	Falange proximal, 1.er dedo	20 meses ± 5 meses
37 meses ± 9 meses	Falange distal, 5.° dedo	23 meses ± 6 meses
37 meses ± 8 meses	Falange distal, 2.° dedo	23 meses ± 6 meses
39 meses ± 10 meses	Falange media, 5.° dedo	22 meses ± 7 meses
152 meses ± 18 meses	Sesamoideo (aductor del pulgar)	121 meses ± 13 meses
CADERA Y RODILLA		
En general presente al nacer	Fémur distal	En general presente al nacer
En general presente al nacer	Tibia proximal	En general presente al nacer
4 meses ± 2 meses	Cabeza del fémur	4 meses ± 2 meses
46 meses ± 11 meses	Rótula	29 meses ± 7 meses
PIE Y TOBILLO‡		

Los valores representan medias ± desviación estándar, cuando es aplicable.
*Al mes más próximo.
†Excepto para los huesos grande y ganchoso, la variabilidad de los centros carpianos es demasiado grande como para que esos centros tengan utilidad clínica.
‡td:sup>Existen estándares para el caso del pie, aunque, como hay una gran variabilidad, incluso de tipo familiar, tienen una escasa utilidad clínica.
Las normas representan un compuesto de los datos publicados por el Fels Research Institute, Yellow Springs, OH (Pyle SI, Sontag L: AJR Am J Roentgenol 49:102, 1943) y datos no publicados de la Brush Foundation, Case Western Reserve University, Cleveland, OH y la Harvard School of Public Health, Boston, MA. Compilado por Lieb, Buehl y Pyle.

de modo involuntario. La dirección de la mirada, el giro de la cabeza y la succión se controlan mejor y, por tanto, pueden usarse para demostrar la percepción y la cognición del lactante. El giro preferente del lactante hacia la voz de la madre es una prueba de memoria de reconocimiento.

Se han descrito seis estados de la conducta (v. cap. 9). Inicialmente, el sueño y la vigilia se distribuyen de modo uniforme durante las 24 horas (fig. 10-2). La maduración neurológica explica la consolidación del sueño en bloques de 5 o 6 horas por la noche, con períodos de alerta breves para su alimentación. También se produce un aprendizaje; los lactantes cuyos padres son consistentemente más interactivos y estimulantes durante el día aprenden a concentrar su sueño durante la noche.

Desarrollo cognitivo

Los lactantes pueden diferenciar entre patrones, colores y consonantes. Pueden reconocer las expresiones faciales (sonrisas) como parecidas, aunque aparezcan en caras diferentes. También pueden emparejar propiedades abstractas de los estímulos, como contorno, intensidad o patrón temporal, a través de distintas modalidades sensoriales. Los lactantes de 2 meses pueden discriminar los patrones rítmicos del lenguaje nativo frente al no nativo. Los lactantes parecen buscar activamente los estímulos, como si satisficieran una necesidad innata de dar sentido al mundo. Estos fenómenos representan la integración de los estímulos sensoriales en el sistema nervioso central. Los cuidados proporcionan estímulos visuales, táctiles, olfatorios y auditivos; todos éstos promueven el desarrollo cognitivo. Los lactantes se habitúan a los estímulos familiares, prestan menos atención a los estímulos repetidos y atienden más a los estímulos novedosos.

Desarrollo emocional

El lactante depende del medio ambiente para satisfacer sus necesidades. La disponibilidad constante de un adulto de confianza para satisfacer las necesidades urgentes del lactante crea las condiciones para afianzar el apego. La confianza básica frente a la desconfianza, la primera de las fases psicosociales de Erikson (v. cap. 6), depende del vínculo recíproco con la madre. El llanto se produce como respuesta a estímulos obvios (pañal sucio), pero a menudo no es tan evidente. Los lactantes que están constantemente en brazos como respuesta al sufrimiento, lloran menos al año de edad y muestran una conducta menos agresiva a los 2 años. Los estudios transculturales muestran que en las sociedades en las que los lactantes son transportados cerca de la madre, los bebés lloran menos que en las sociedades en las que los bebés son sólo llevados por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

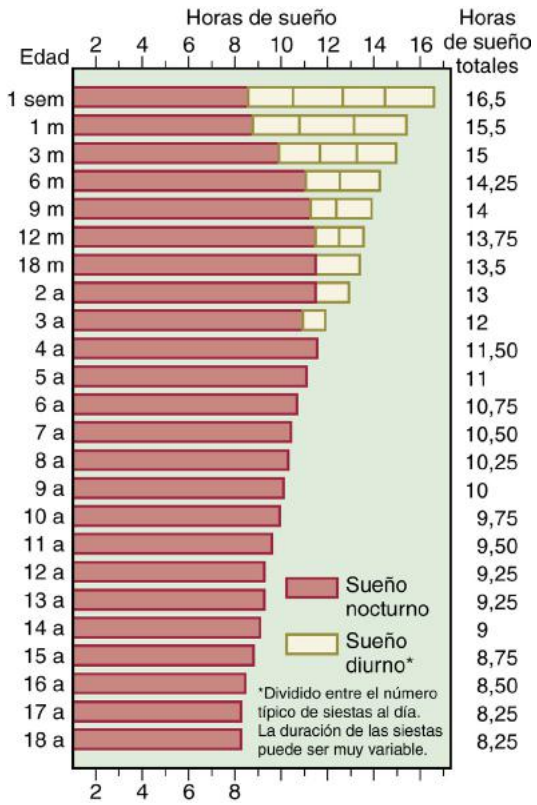

Figura 10-2 Requerimientos típicos de sueño en los niños. *(De Ferber R:* Solve your child's sleep problems, *Nueva York, 1985, Simon & Schuster.)*

ella periódicamente. El llanto normalmente alcanza su cota máxima aproximadamente a las 6 semanas de edad, cuando los lactantes lloran hasta 3 h/día, después disminuye a 1 h o menos a los 3 meses. Los lactantes lloran en respuesta al llanto de otro lactante, lo cual se interpreta como un signo temprano del desarrollo de empatía.

El **llanto/irritabilidad** está presente en el 20% de los lactantes menores de 2 meses y aunque en la mayoría es una conducta transitoria y normal, con frecuencia se asocia a preocupación y malestar por parte de los padres. El llanto excesivo (más de 3 h/día, más de 3 días/semana durante más de una semana) y con mayor frecuencia el llanto/irritabilidad que persiste durante más de 3-5 meses puede estar asociado a maltrato infantil, problemas de conducta unos años más tarde (ansiedad, agresividad, hiperactividad), menor duración de la lactancia materna y depresión posparto (no está claro si es causa o efecto). La mayoría de los niños con llanto/irritabilidad no tienen reflujo gastroesofágico, intolerancia a la lactosa o alergia a las proteínas de la leche de vaca. Algunos investigadores creen que el llanto excesivo puede ser una manifestación precoz de las migrañas.

Los lactantes disponen de diferentes señales para indicar sus necesidades y para obtener la atención de un cuidador. Estas conductas aumentan progresivamente en intensidad en muchos lactantes desde cambios en la respiración y la coloración, hasta alivios posturales y motrices y vocalizaciones tranquilas. Si no se atienden estas pistas previas al llanto, finalmente llevarán a un llanto activo. Algunos lactantes pueden pasar directamente al llanto, quizá según su temperamento; estos lactantes pueden ser más difícilmente consolables y pueden tener problemas con la alimentación como el rechazo de las tomas. También pueden influir factores de integración sensorial en el niño excesivamente reactivo o con privación sensorial.

El tratamiento del llanto/irritabilidad debería incluir la enseñanza a los cuidadores de las pistas previas al llanto y la respuesta a la señal de la alimentación de manera tranquila. Si existe un factor de sobreestimulación sensorial, puede ser de ayuda crear un ambiente tranquilo, así como las técnicas de envoltura. Cuando existe una carencia de estimulación sensorial, puede ser beneficioso el contacto piel con piel entre madre e hijo y portear al lactante. En todos los casos, ayuda al afrontamiento familiar tranquilizarles explicándoles que esto es normal y transitorio y que sólo el 5% de los lactantes persisten más allá de los 3 meses de edad.

El significado emocional de cualquier experiencia depende tanto del temperamento individual del niño como de las respuestas de los padres (v. tabla 6-1). Diferentes pautas de alimentación producen reacciones diferentes. En general, el hambre incrementa la tensión; al aumentar la urgencia, el lactante llora, el progenitor ofrece la mama o el biberón y la tensión se disipa. Los lactantes alimentados «a demanda» de forma constante perciben esta relación entre sufrimiento, llegada del progenitor y alivio del hambre. La mayoría de los lactantes alimentados de acuerdo con un horario fijo adapta con rapidez su ciclo de hambre a ese horario. Los que no pueden hacerlo, debido a que están temperamentalmente predispuestos a ritmos biológicos irregulares, experimentan períodos de hambre no satisfecha y otros de alimentación no deseada, cuando ya están satisfechos. De modo similar, los lactantes que son alimentados a conveniencia de los padres, sin atender a los signos de hambre del niño ni a un horario fijo, pueden no experimentar consistentemente la alimentación como una reducción agradable de la tensión. Los lactantes con mala regulación precoz suelen ser más irritables y presentar inestabilidad fisiológica (regurgitación, diarrea, aumento escaso de peso), junto con problemas de conducta posteriores.

Implicaciones para los padres y los pediatras

El éxito o el fracaso al establecer los ciclos de alimentación y de sueño determinan los sentimientos de eficacia de los padres. Cuando las cosas van bien, ceden la ansiedad y la ambivalencia de los padres, así como el agotamiento de las primeras semanas. Algunas circunstancias del lactante (cólicos) o conflictos familiares lo impedirán. Con la recuperación física después del parto y la normalización hormonal, desaparece la leve depresión posparto que afecta a muchas mujeres. Si la madre continúa sintiéndose triste, incapaz de afrontar la situación y ansiosa, debe considerarse la posibilidad de que exista una depresión posparto de moderada a grave, presente en el 10-15% de las mujeres puérperas. La **depresión** grave que aparece durante el embarazo o en el posparto amenaza la relación madre-hijo, y es un factor de riesgo para problemas cognitivos y conductistas posteriores. El pediatra debe ser el primer profesional que detecte a la madre deprimida y debe ayudarla a buscar tratamiento (v. cap. 9).

EDAD 2-6 MESES

Hacia los 2 meses de edad, la aparición de sonrisas voluntarias (sociales) y el mayor contacto ocular marcan un cambio en la relación padres-hijo, que resalta la sensación de aquéllos de ser amados. Durante los meses siguientes la gama de control motor y social y la participación cognitiva del lactante aumentan de forma espectacular. La regulación mutua adopta la forma de intercambios sociales complejos, lo cual provoca un fuerte apego y disfrute mutuo. Se establecen las rutinas. Los padres están menos cansados.

Desarrollo físico

Entre los 3 y 4 meses de edad, la velocidad de crecimiento disminuye hasta alrededor de 20 g/día (v. tabla 15-1 y figs. 11-1 y 11-2). A los 4 meses de edad se duplica el peso al nacer. Ceden los reflejos precoces que limitaban el movimiento voluntario. La desaparición del reflejo cervical tónico asimétrico permite que el lactante comience a examinar y manipular con ambas manos los objetos situados en la línea media (v. cap. 590). La desaparición del reflejo de prensión precoz permite al lactante sostener los objetos y soltarlos de forma voluntaria. Un objeto nuevo puede provocar el intento, aunque ineficaz, de alcanzarlo. También cambia la calidad de los movimientos espontáneos, desde retorcimientos amplios hasta movimientos circulares más pequeños, que se han descrito como «movimientos inquietos». La ausencia o anormalidad de esos movimientos inquietos puede constituir un factor de riesgo para anomalías neurológicas posteriores.

El control progresivo de la flexión del tronco hace posible rodar intencionadamente. Una vez que el lactante es capaz de mantener estable la cabeza mientras está sentado, le será posible examinar los objetos con un movimiento horizontal de la mirada, en vez de simplemente elevar la mirada hacia ellos, lo cual abre un nuevo horizonte visual. Podrá comenzar a comer con cuchara. Al mismo tiempo, la maduración del sistema visual permite una mayor profundidad de la visión.

booksmedicos.org

En este período, los lactantes alcanzan una regulación estable de las fases y unos ciclos regulares sueño-vigilia. El requerimiento total de sueño es de alrededor de 14-16 horas diarias, de las cuales 9-10 corresponden a la noche y 2 siestas/día. Aproximadamente el 70% de los lactantes duerme 6-8 horas seguidas a los 6 meses de edad (v. fig. 10-2). A los 4-6 meses, el electroencefalograma de sueño muestra un patrón maduro, con demarcación neta de la fase de movimientos oculares rápidos (REM) y 4 fases de sueño no REM. El ciclo de sueño sigue siendo más corto que en el adulto (50-60 min, frente a aproximadamente 90 min). En consecuencia, el lactante se despierta o entra en sueño ligero varias veces durante la noche, lo que prepara el escenario para los problemas conductuales de sueño (v. cap. 19).

Desarrollo cognitivo

El efecto global de estos avances es un cambio cualitativo. Los niños de 4 meses se describen como «recién nacidos» desde el punto de vista social y se interesan por un mundo cada vez más amplio. Durante la alimentación, el lactante ya no se centra sólo en la madre, sino que se distrae con otras cosas. En los brazos de su madre, puede literalmente «observar los alrededores» y quizá prefiera mirar hacia fuera.

Los lactantes de esta edad también exploran sus propios cuerpos, se miran intencionadamente las manos, vocalizan, balbucean y se tocan las orejas, las mejillas y los genitales. Esas exploraciones representan una fase precoz en la comprensión de la relación causa-efecto, a medida que el lactante aprende que los movimientos musculares voluntarios generan sensaciones táctiles y visuales predecibles. También desempeñan un papel en la emergencia de un sentido del yo, separado de la madre. Ésta es la primera fase del desarrollo de la personalidad. Los lactantes llegan a relacionar determinadas sensaciones a través de la repetición frecuente. La sensación propioceptiva de mantener la mano levantada y mover los dedos se acompaña siempre de la visión de los dedos moviéndose. Tales sensaciones de «yo» están consistentemente relacionadas y son reproducibles a voluntad. En contraste, las sensaciones que se asocian a «otros» ocurren con menos regularidad y en combinaciones variables. El sonido, el olor y el tacto de la madre en ocasiones aparecen con rapidez en respuesta al llanto, aunque otras veces no aparecen. La satisfacción que proporciona la madre u otros adultos queridos continúa el proceso del apego.

Desarrollo emocional y comunicación

El bebé exhibe interacciones cada vez más elaboradas y amplias. Las emociones primarias de ira, alegría, interés, miedo, disgusto y sorpresa aparecen en contextos adecuados, como expresiones faciales distintas. Durante el contacto cara a cara, el lactante y el adulto de confianza emparejan las expresiones afectivas (sonrisa o sorpresa) en aproximadamente el 30% de las ocasiones. El inicio de los «juegos» (canciones, juegos de manos) aumenta el desarrollo social. Dicho comportamiento cara a cara revela la capacidad del lactante para compartir los estados emocionales, el primer caso en el desarrollo de la comunicación. Los hijos de padres con depresión muestran un patrón diferente, pasan menos tiempo en movimiento coordinado con sus padres y hacen menos esfuerzos para recuperar el contacto. En vez de ira, muestran tristeza y pérdida de energía conforme los padres siguen sin estar disponibles.

Implicaciones para los padres y los pediatras

La maduración motora y sensorial convierte a los lactantes de 3-6 meses en más interesados e interactivos. Algunos padres perciben como rechazo el giro hacia el exterior de sus hijos de 4 meses, y en su interior temen que los niños hayan dejado de amarles. Sin embargo, para la mayoría éste es un período feliz. Comunican emocionados que pueden «mantener una conversación» con sus hijos, expresada con vocalizaciones y actitudes de escucha. Los pediatras comparten su júbilo, ya que el bebé parece responder a los juegos, contacta con la mirada y se mueve de forma rítmica. Los lactantes que no muestran este lenguaje y estos movimientos recíprocos tienen riesgo de presentar trastornos del espectro autista (v. cap. 30). Si la visita no resulta distendida y relajada, se deben descartar estrés social, disfunción familiar, enfermedad mental paterna o problemas en la relación lactante-padres. Hay que tranquilizar a los padres en el sentido de que la respuesta a las necesidades emocionales del lactante no va a provocar que se convierta en un niño «mimado». La administración de vacunas y la extracción de sangre mientras el niño está sentado en el regazo de los padres o está mamando aumentan la tolerancia al dolor.

EDAD 6-12 MESES

Con el logro de la sedestación, el aumento de la movilidad y las nuevas habilidades para explorar el mundo de su alrededor, los lactantes de 6 a 12 meses muestran avances en la comprensión cognitiva y la comunicación, y aparecen nuevas tensiones alrededor de temas de conexión y separación. Los lactantes desarrollan voluntad e intenciones propias, características que la mayoría de los padres percibe con agrado, pero que a otros les resultan difíciles de aceptar.

Desarrollo físico

La velocidad de crecimiento se frena (v. tabla 15-1 y figs. 11-1 y 11-2). Hacia el primer cumpleaños, el peso al nacer se ha triplicado, la longitud ha aumentado en un 50% y el perímetro craneal ha aumentado en 10 cm. La capacidad para sentarse sin soporte (alrededor de los 6-7 meses) y la de girar sentado (alrededor de los 9-10 meses), les proporcionan más oportunidades para manipular varios objetos al mismo tiempo y experimentar con nuevas combinaciones de ellos. Estas exploraciones se ven facilitadas por la emergencia de la prensión con el pulgar (hacia los 8-9 meses) y una eficaz prensión con pinza hacia los 12 meses de edad. La liberación voluntaria aparece a los 9 meses de edad. Muchos lactantes comienzan a reptar y a empujar para incorporarse hacia los 8 meses, seguido por la deambulación con ayuda. Algunos caminan al cumplir un año. Los avances motores guardan relación con la mayor mielinización y el crecimiento cerebeloso. Las habilidades motoras groseras amplían el campo de exploración del lactante y crean nuevos peligros físicos, así como oportunidades de aprendizaje. Se produce la erupción de los dientes, que suele comenzar con los incisivos centrales inferiores. El desarrollo de los dientes también refleja la maduración esquelética y la edad ósea, aunque existe una amplia variación individual (v. tabla 10-3 y cap. 307).

Desarrollo cognitivo

El lactante de 6 meses ha descubierto sus manos y pronto aprenderá a manipular objetos. Al principio, el niño se lo lleva todo a la boca. Con el paso del tiempo, coge los nuevos objetos, los inspecciona, los pasa de una mano a otra, los entrechoca, los deja caer y después se los lleva a la boca. Cada acción representa una idea no verbal sobre la finalidad de las cosas (en términos de Piaget, un *esquema;* v. cap. 6). La complejidad del juego de un lactante, la forma como combina diferentes esquemas, proporciona un índice útil del desarrollo cognitivo a cada edad. El placer, la persistencia y la energía con la que el lactante se enfrenta a esos retos sugieren la existencia de un impulso intrínseco o una motivación de maestría. La conducta de maestría ocurre cuando el lactante se siente seguro; aquél con conexiones menos seguras experimenta menos y muestra menos competencia.

Un hito fundamental es la percepción hacia los 9 meses de la **permanencia (constancia) del objeto,** la comprensión de que los objetos siguen existiendo aunque no se vean. A los 4-7 meses, los lactantes buscan una bola de hilo que se ha caído, pero la olvidan rápidamente si no la ven. Una vez comprendida la constancia del objeto, el lactante persiste en la búsqueda. Encuentran objetos ocultos bajo un paño o detrás de la espalda del examinador. El juego de «¡cucú!» produce un placer ilimitado, ya que el niño recupera de forma mágica al otro jugador. Los acontecimientos parecen ocurrir como resultado de las propias actividades del niño.

Desarrollo emocional

El advenimiento de la permanencia del objeto se corresponde con cambios cualitativos en el desarrollo social y comunicativo. Los lactantes miran alternativamente a la persona extraña que se aproxima y a los padres, y pueden tratar de aferrarse o llorar con angustia; es la **ansiedad ante extraños.** Es frecuente que las separaciones resulten más difíciles. Los lactantes que han dormido bien por la noche durante meses, comienzan a despertarse y llorar con frecuencia, como si quisiesen convencerse de que los padres están en la habitación de al lado.

Aparece también una nueva necesidad de autonomía. La escasa ganancia de peso a esta edad con frecuencia es reflejo de una lucha entre la independencia que empieza a tener el lactante y el control parental del acto de la comida. El uso del método de alimentación de las 2 cucharas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

(una para el niño y otra para el padre), de comida que pueda comerse con los dedos y de una silla elevada con una bandeja puede evitar potenciales problemas. Aparecen por primera vez las rabietas, conforme los impulsos de autonomía y maestría entran en conflicto con el control parental y con las capacidades, todavía limitadas, del propio lactante.

Comunicación

A los 7 meses de edad, los lactantes son expertos en la comunicación no verbal, expresan una gama de emociones y responden al tono vocal y las expresiones faciales. Alrededor de los 9 meses de edad, los lactantes se dan cuenta de que las emociones pueden compartirse entre las personas; muestran a los padres los juguetes como forma de compartir sus sentimientos de felicidad. Entre los 8 y los 10 meses de edad, el balbuceo adopta una nueva complejidad, con sonidos polisilábicos («ba-da-ma»); los bebés pueden diferenciar entre diferentes idiomas. Los lactantes de hogares bilingües aprenden las características y las normas que rigen los dos idiomas. Los lactantes pierden en este momento la capacidad para distinguir entre sonidos vocales que son indiferenciados en su idioma nativo. La interacción social (adultos atentos que se turnan para vocalizar con el lactante) influye profundamente en la adquisición y producción de nuevos sonidos. La primera palabra verdadera, es decir, un sonido usado de forma constante para referirse a un objeto o a una persona específicos, aparece al mismo tiempo que el descubrimiento de la permanencia del objeto. Los libros de dibujos proporcionan en este momento un contexto ideal para la adquisición del lenguaje verbal. Con un libro familiar como foco de atención compartido, los padres y el niño repiten ciclos de señalar y nombrar, con elaboración y retroalimentación por parte de los padres. Añadir el lenguaje de signos puede apoyar el desarrollo del lactante al tiempo que refuerza la comunicación madre-lactante.

Implicaciones para los padres y los pediatras

Con la reorganización del desarrollo que se produce hacia los 9 meses de edad, vuelven a aparecer los problemas de alimentación y sueño no resueltos con anterioridad. En la visita de los 6 meses, el pediatra puede preparar a los padres para que interpreten esos problemas como resultados del progreso del desarrollo y no como un signo de regresión. Se debería animar a los padres a planificar por adelantado las separaciones necesarias e inevitables (p. ej., niñera, guardería). Aunque es controvertido, la estabilidad que conlleva el empleo de ambos padres puede ser beneficiosa para los resultados emocionales y sociales a largo plazo. Las rutinas de preparación pueden facilitar estas separaciones. La introducción de un **objeto transicional** puede permitir que el lactante se autoconsuele en ausencia de los padres. Este objeto no puede tener riesgo de producir asfixia o estrangulamiento.

El recelo del lactante hacia los extraños dificulta muchas veces la exploración de los 9 meses, sobre todo en los niños temperamentalmente predispuestos a la reacción negativa frente a situaciones no familiares. Inicialmente, el pediatra debería evitar el contacto ocular directo con el niño. El tiempo dedicado a charlar con la madre o el padre y a ofrecer al niño un juguete pequeño, lavable, se verá recompensado con una mayor colaboración. La exploración puede continuarse en el regazo del progenitor cuando sea posible.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **11**

El segundo año

Susan Feigelman

La capacidad de caminar recientemente descubierta permite al niño una separación y una nueva independencia; sin embargo, todavía continúa necesitando una proximidad segura a sus padres. Aproximadamente a los 18 meses, la emergencia del pensamiento simbólico y el lenguaje causa una reorganización del comportamiento, con implicaciones a través de muchas facetas del desarrollo.

EDAD 12-18 MESES

Desarrollo físico

Los niños que empiezan a caminar continúan experimentando un crecimiento cerebral y una mielinización considerables en el segundo año, lo cual causa un aumento en el perímetro craneal de 2 cm a lo largo del año (fig. 11-1; v. también fig. 10-1). Los niños de esta edad tienen unas piernas relativamente cortas y un torso relativamente largo, con una lordosis lumbar exagerada y un abdomen saliente. El crecimiento en longitud continúa a un ritmo constante (fig. 11-2).

La mayor parte de los niños comienza a caminar de forma independiente alrededor de los 12-15 meses. El hecho de andar antes no se asocia con desarrollo avanzado en otras áreas. El lactante camina con una marcha de base amplia, con las rodillas dobladas y los brazos flexionados por los codos; todo el torso rota con cada paso; los dedos de los pies pueden apuntar hacia dentro o hacia fuera y los pies se apoyan planos contra el suelo. La apariencia es de genu varo (piernas en paréntesis). El perfeccionamiento subsiguiente proporciona mayor estabilidad y menor consumo de energía. Después de varios meses de práctica, el centro de gravedad se desvía hacia atrás y el torso se estabiliza, mientras que las rodillas se extienden y los brazos oscilan a los lados del cuerpo para mejorar el equilibrio. Las punteras se mantienen mejor alineadas y el niño es capaz de pararse, girar e inclinarse sin caerse (v. caps. 672 y 673).

Desarrollo cognitivo

La exploración del medio ambiente aumenta en paralelo con una mayor destreza (alcance, sujeción y suelta) y movilidad. El aprendizaje sigue los preceptos de la fase sensitivo-motora de Piaget (v. cap. 6). Los niños que comienzan a andar manipulan los objetos de formas nuevas para crear efectos interesantes, como el apilamiento de bloques o la introducción de objetos en la ranura del reproductor de discos del ordenador. También es probable que use determinados objetos para su finalidad pretendida (peine para el pelo, vaso para beber). La imitación de los padres y los hermanos mayores también proporciona un modo de aprendizaje importante. Los juegos de simulación (simbólicos) se centran en el propio cuerpo del niño (finge beber de un vaso vacío) (tabla 11-1; v. también tabla 10-1).

Desarrollo emocional

El lactante que se está aproximando al hito de dar los primeros pasos puede mostrarse irritable. Una vez que comienza a caminar se produce un cambio marcado del humor predominante. El niño parece «ebrio» o «aturdido» con su nueva capacidad y con el poder de controlar la distancia entre él y sus padres. El niño explorador gira alrededor de los padres, se aleja y después vuelve al contacto tranquilizador y se aleja de nuevo. Un niño con un apego seguro usará al progenitor como base segura a partir de la cual explorar de forma independiente. Orgulloso de sus logros, el niño ilustra el estadio de Erikson de autonomía y separación (v. cap. 6). El niño que empieza a andar que es excesivamente controlado y se le quita la intención de la exploración activa sentirá dudas, vergüenza, ira e inseguridad. Todos los niños tendrán rabietas, lo cual refleja su incapacidad para posponer su satisfacción, suprimir o desplazar la ira o comunicar verbalmente sus estados emocionales. La calidad de la relación padres-hijo puede moderar los efectos negativos de la organización del cuidado del niño cuando los padres trabajan.

Desarrollo lingüístico

El lenguaje receptivo precede al expresivo. Cuando el lactante pronuncia sus primeras palabras, hacia los 12 meses, ya responde de forma adecuada a varias expresiones simples, como «no», «adiós» y «dame». Hacia los 15 meses el niño normal señala las principales partes del cuerpo y usa cuatro o seis palabras de forma espontánea y correcta, entre ellas nombres propios. Los niños pequeños también exhiben una jerga **polisilábica** (v. tablas 10-1 y 11-1), pero no parece importarles que nadie les entienda. La mayor parte de la comunicación de deseos e ideas continúa siendo no verbal.

Implicaciones para los padres y los pediatras

Los padres incapaces de recordar cualquier otro hito sí suelen acordarse de cuándo comenzó a caminar el niño, quizá debido al significado simbólico de la marcha como un acto de independencia y/o debido a

booksmedicos.org

Bibliografía

Douglas P, Hill P: Managing infants who cry excessively in the first few months of life, *BMJ* 343:1265-1268, 2011.

Drug and Therapeutics Bulletin: Management of infantile colic, *BMJ* 347:f4102, 2013.

Hemmi MH, Wolke D, Schneider S: Associations between problems with crying, sleeping and/or feeding in infancy and long-term behavioural outcomes in childhood: a meta-analysis, *Arch Dis Child* 96:622-629, 2011.

McLearn KT, Minkovitz CS, Strobino DM, et al: The timing of maternal depressive symptoms and mothers' parenting practices with young children: implications for pediatric practice, *Pediatrics* 118:e174-e182, 2006.

McMunn A, Kelly Y, Cable N, et al: Maternal employment and child socio-emotional behaviour in the UK: longitudinal evidence from the UK Millennium Cohort Study, *J Epidemiol Community Health* 66:1-6, 2012.

Rollins JD, Collins JS, Holden KR: United States head circumference growth reference charts: birth to 21 years, *J Pediatr* 156:907-913, 2010.

Sung V, Collett S, de Gooyer T, et al: Probiotics to prevent or treat excessive infant crying: systemic review and meta-analysis, *JAMA Pediatr* 167(12):1150-1157, 2013.

Werker J: Perceptual foundations of bilingual acquisition in infancy, *Ann N Y Acad Sci* 1251:50-61, 2012.

Williams JA, Zimmerman FJ, Bell JF: Norms and trends of sleep time among US children and adolescents, *JAMA Pediatr* 167:55-60, 2013.

Williams N, Mughal S, Blair M: "Is my child developing normally?": a critical review of web-based resources for parents, *Dev Med Child Neurol* 50(12):893-897, 2008.

Wisner KL, Sit DKY, McShea MC, et al: Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings, *JAMA Psychiatry* 70(5):490-498, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

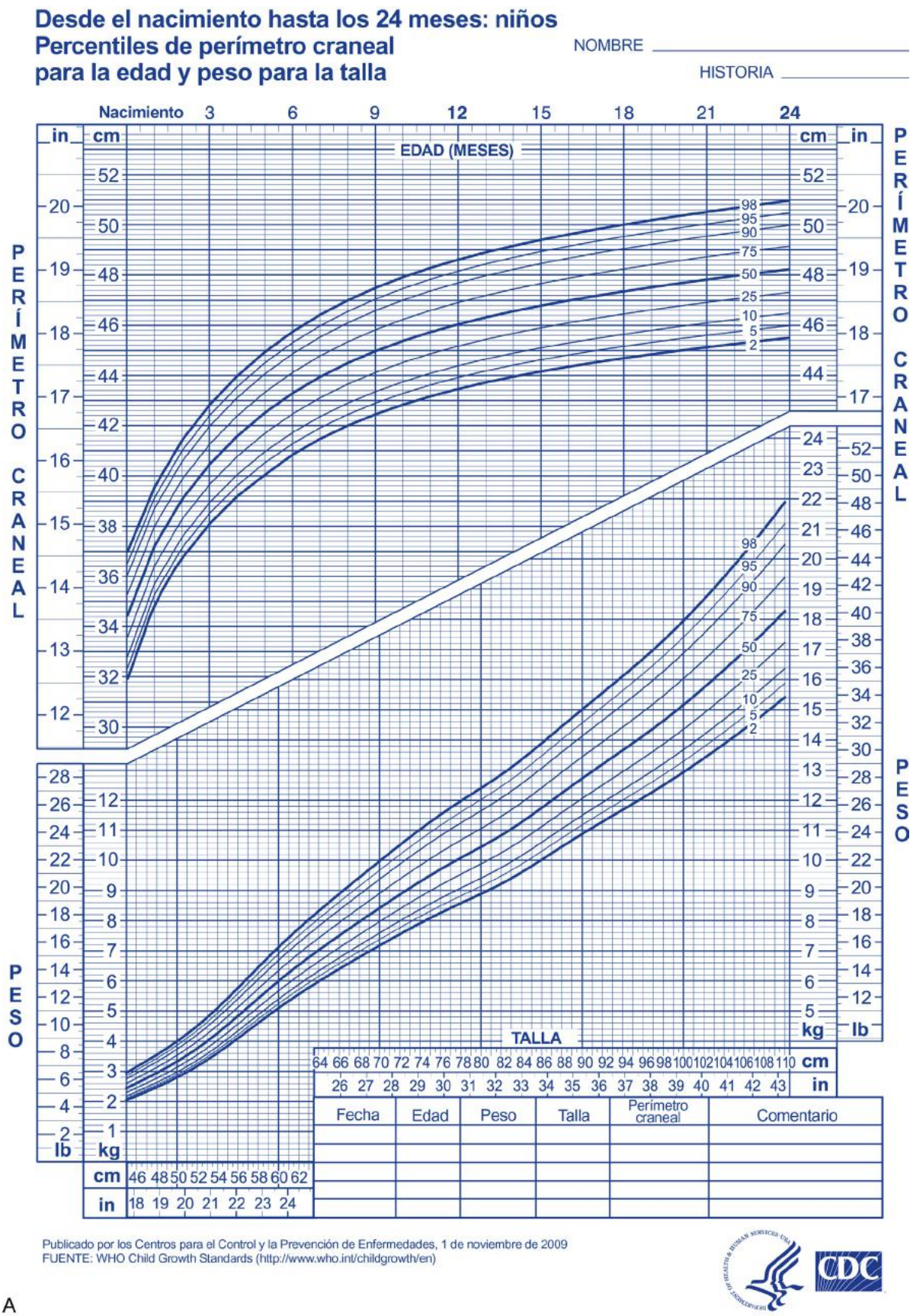

Figura 11-1 Gráficas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud. Peso/talla y perímetro craneal para niños **(A)** y niñas **(B).** *(Cortesía de la Organización Mundial de la Salud: WHO Child Growth Standards, 2014.* http://www.who.int/childgrowth/standards/en/.)

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

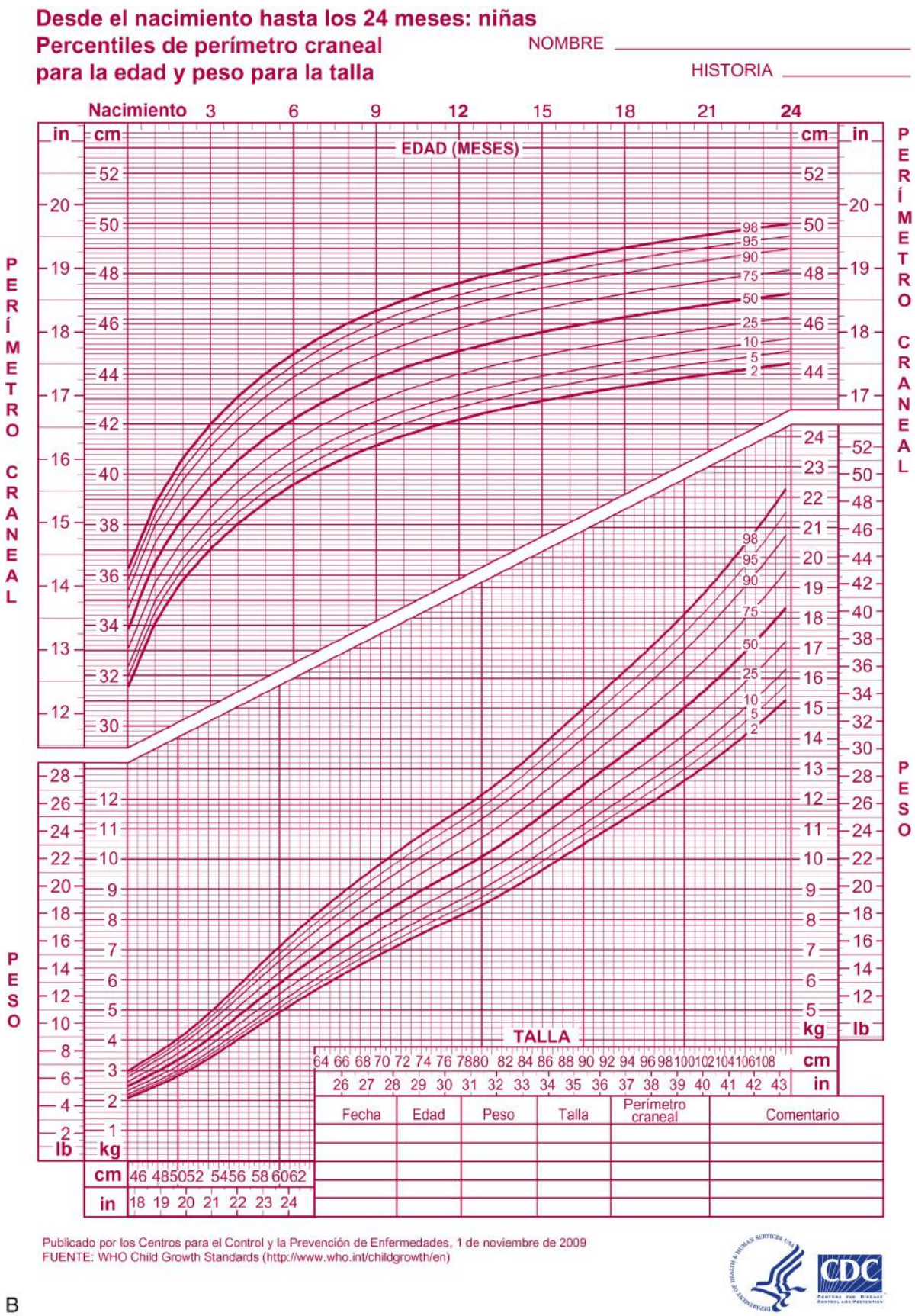

B

Figura 11-1 *(cont.)*

booksmedicos.org

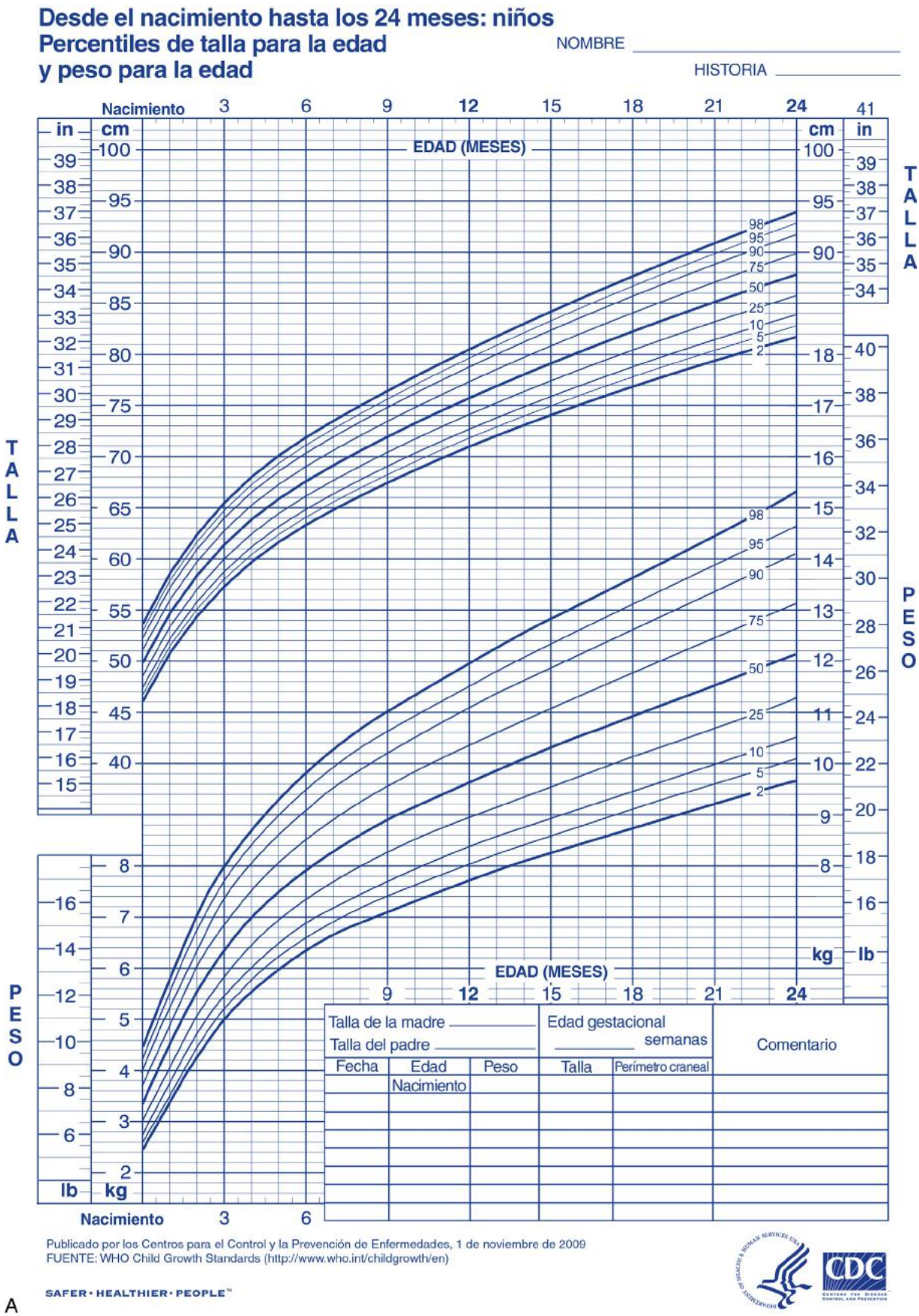

Figura 11-2 Gráficas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud. Talla para la edad y peso para la edad en niños **(A)** y niñas **(B).** *(Cortesía de la Organización Mundial de la Salud: WHO Child Growth Standards, 2014.* http://www.who.int/childgrowth/standards/en/.)

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

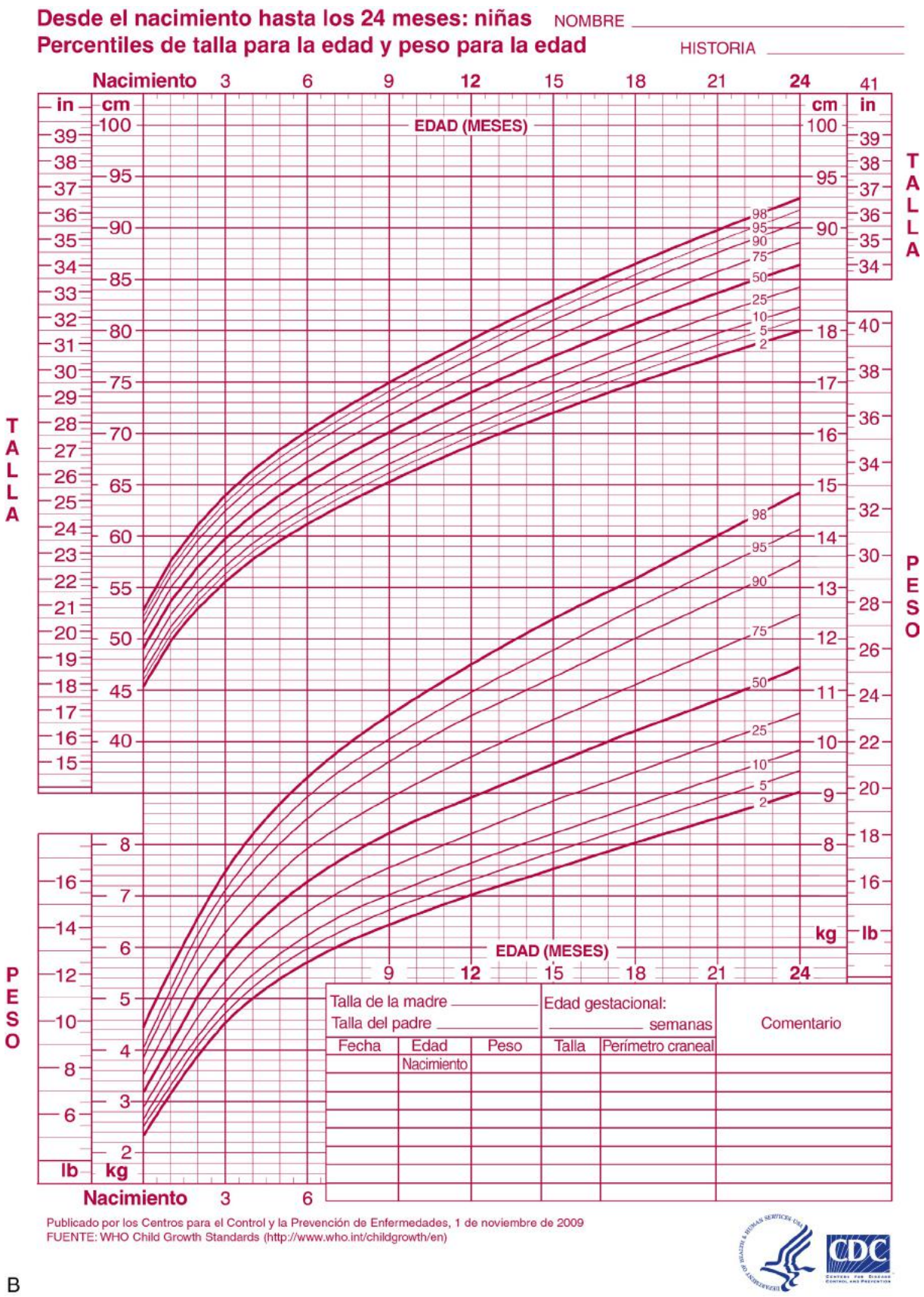

B

Figura 11-2 *(cont.)*

booksmedicos.org

Tabla 11-1	Patrones de conducta que aparecen entre el año y los 5 años de edad*
15 MESES	
Motor:	Camina solo; gatea para subir escaleras
Adaptativo:	Construye torres de 3 cubos; pinta una línea con una tiza; mete pasas en frascos
Lenguaje:	Jerga; obedece órdenes simples; puede nombrar un objeto familiar (p. ej., pelota); responde a su nombre
Social:	Indica algunos deseos o necesidades señalando; abraza a los padres
18 MESES	
Motor:	Corre rígido; se sienta en sillas pequeñas; sube escaleras andando, sujeto por una mano; explora cajones y papeleras
Adaptativo:	Construye torres de 4 cubos; imita garabateo; imita trazo vertical; saca pasas del frasco
Lenguaje:	10 palabras (media); nombra figuras; identifica una o más partes del cuerpo
Social:	Come solo; pide ayuda en caso de necesitarla; puede quejarse cuando está mojado o sucio; besa a los padres frunciendo los labios
24 MESES	
Motor:	Corre bien; sube y baja escalones de uno en uno; abre puertas; se sube a los muebles; salta
Adaptativo:	Construye torres de 7 cubos (6 a los 21 meses); garabateo circular; imita trazo horizontal; pliega papel imitando
Lenguaje:	Une 3 palabras (sujeto, verbo, objeto)
Social:	Coge bien la cuchara; cuenta con frecuencia las experiencias inmediatas; ayuda a desvestirse; escucha historia con dibujos
30 MESES	
Motor:	Sube escaleras alternando los pies
Adaptativo:	Construye torres de 9 cubos; pinta trazos verticales y horizontales, pero en general no los une para pintar una cruz; imita trazo circular para formar figuras cerradas
Lenguaje:	Se refiere a sí mismo con el pronombre «yo»; conoce su nombre completo
Social:	Ayuda a recoger; finge en el juego
36 MESES	
Motor:	Monta en triciclo; se mantiene momentáneamente sobre un pie
Adaptativo:	Construye torres de 10 cubos; imita la construcción de un «puente» de 3 cubos; copia un círculo; imita una cruz
Lenguaje:	Sabe su edad y su sexo; cuenta 3 objetos correctamente; repite 3 números o una frase de 6 sílabas; la mayor parte de su lenguaje es comprensible para los ajenos a la familia
Social:	Juega a juegos sencillos (en «paralelo» con otros niños); ayuda a vestirse (desabotona las prendas y se pone los zapatos); se lava las manos
48 MESES	
Motor:	Salta a la pata coja; lanza una pelota por encima de la cabeza; utiliza tijeras para recortar figuras; sube bien
Adaptativo:	Copia un puente a partir de un modelo; imita la construcción de una «puerta» de 5 cubos; copia una cruz y un cuadrado; dibuja un hombre con 2-4 partes, además de la cabeza; nombra más de 2 líneas
Lenguaje:	Cuenta 4 monedas con exactitud; narra una historia
Social:	Juega con varios niños, con comienzo de interacción social e interpretación de un papel; va solo al aseo
60 MESES	
Motor:	Salta
Adaptativo:	Copia un triángulo; distingue entre 2 pesos
Lenguaje:	Nombra 4 colores; repite frases de 10 sílabas; cuenta 10 monedas correctamente
Social:	Se viste y se desviste; pregunta sobre el significado de palabras; juega a interpretar papeles domésticos

*Datos procedentes de Gesell (revisados por Knobloch), Shirley, Provence, Wolf, Bailey y otros. Después de los 6 años las escalas de Wechsler de inteligencia para niños (WISC-IV) y otras proporcionan las estimaciones más exactas del nivel de desarrollo. Para obtener su mayor valor esas escalas deben ser utilizadas por una persona con experiencia y cualificación.

las nuevas demandas que el niño que ya camina requiere de sus padres. Todos los niños deberían ser animados a explorar su entorno; la capacidad de un niño para deambular fuera de la vista también aumenta evidentemente los riesgos de lesión y la necesidad de supervisión.

En la consulta, muchos niños que comienzan a andar se sienten cómodos examinando la sala de exploración, pero se cogen a los padres por la tensión que les provoca la exploración. Realizar la mayor parte de la exploración física en el regazo de los padres puede ayudar a disipar el miedo a la separación. Los lactantes que parecen alterarse más en los brazos de sus padres, en vez de tranquilizarse, o que evitan a sus padres en momentos de tensión pueden tener un lazo inseguro. Los niños pequeños que ante una situación de estrés buscan consuelo en extraños en vez de en sus padres son motivo de especial preocupación. Los niños criados en ambientes estresantes «tóxicos» tienen una mayor vulnerabilidad a la enfermedad. Los conflictos entre independencia y seguridad se manifiestan en las cuestiones de disciplina, rabietas temperamentales, entrenamiento en el control de esfínteres y cambios en los comportamientos de la alimentación. Los padres deberían ser aconsejados sobre estas materias en el marco de un desarrollo normal.

Los padres pueden expresar preocupación sobre la escasez de la ingesta de comida conforme se ralentiza el crecimiento. La gráfica de crecimiento debería tranquilizarles. La mayoría de los niños todavía duermen dos siestas, aunque la duración se reduce progresivamente (v. fig. 10-1).

EDAD 18-24 MESES

Desarrollo físico

Durante este período el desarrollo motor progresa, con mejoría del equilibrio y la agilidad, la adquisición de la carrera y la subida de escaleras. La altura y el peso se incrementan de modo uniforme durante este año, con un aumento de 12,7 cm y 2,26 kg. A los 24 meses los niños miden aproximadamente la mitad de su talla adulta final. El crecimiento de la cabeza se frena un poco. A los 2 años se ha adquirido el 85% del perímetro craneal adulto, con una ganancia de sólo 5 cm adicionales en los siguientes años (v. fig. 11-1 y tabla 15-1).

Desarrollo cognitivo

Alrededor de los 18 meses se producen varios cambios cognitivos, que marcan la conclusión del período sensitivo-motor. Estos cambios pueden observarse durante el juego autoiniciado. La permanencia del objeto está firmemente establecida; los niños que comienzan a andar anticipan dónde terminará un objeto, aunque no lo vean mientras se está moviendo. Comprenden mejor la relación causa-efecto y son flexibles en la solución de problemas (p. ej., el uso de un palo para obtener un objeto que está fuera de alcance o el intento de dar cuerda a un juguete mecánico). Las transformaciones simbólicas en el juego ya no están unidas al propio cuerpo del niño, de forma que puede intentar dar de comer a una muñeca con un plato vacío. Como la reorganización que se produce a los 9 meses (v. cap. 10), los cambios cognitivos a los 18 meses guardan relación con avances importantes en los dominios emocional y lingüístico (v. tabla 11-1).

Desarrollo emocional

La independencia relativa del semestre precedente da paso al aumento de la dependencia hacia los 18 meses. Esta fase, descrita como «acercamiento», puede ser una reacción al conocimiento creciente de la posibilidad de separación. Muchos padres cuentan que no pueden ir a ningún lado sin tener al niño colgado de ellos. La **ansiedad de separación** se manifestará a la hora de acostarse. Muchos niños utilizan un paño o un juguete especial como **objeto de transición,** que funciona como un símbolo del padre ausente. El objeto transicional sigue siendo importante hasta que se completa la transición al pensamiento simbólico y se ha internalizado del todo la presencia simbólica de los padres. A pesar del apego al progenitor, el uso que hace el niño del «no» es una forma de declarar su independencia. Las diferencias individuales del temperamento, tanto del niño como de los padres, desempeñan un papel crítico para determinar el equilibrio de «conflicto frente a colaboración» en la relación padres-hijo. Según aparece el lenguaje eficaz, los conflictos se vuelven menos frecuentes.

La percepción de la propia conciencia e interiorización de las normas de comportamiento aparecen por primera vez a esta edad. El niño que comienza a andar que se ve en un espejo querrá tocarse la cara por primera

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

vez, en vez de la de la imagen del espejo, si nota algo inusual en la nariz. Comienza a reconocer que un juguete se ha roto y es posible que lo entregue a los padres para que lo arreglen. El lenguaje se convierte en un medio de control de impulsos, razonamiento precoz y conexión entre ideas. Cuando siente la tentación de tocar un objeto prohibido puede decirse a sí mismo «no, no». Esto es el comienzo de la formación de la conciencia. El hecho de que muchas veces acabe tocando el objeto demuestra la debilidad relativa de las inhibiciones interiorizadas a esta edad.

Desarrollo lingüístico

Los avances más espectaculares de este período quizá sean los lingüísticos. El etiquetado de los objetos coincide con el advenimiento del pensamiento simbólico. Tras darse cuenta de que las palabras corresponden a las cosas, el vocabulario aumenta de 10-15 palabras a los 18 meses a entre 50 y 100 a los 2 años. Tras adquirir un vocabulario con alrededor de 50 palabras, los niños comienzan a combinarlas para construir frases simples, el comienzo de la gramática. En esta fase los niños comprenden **órdenes de dos fases,** como «dame la pelota y después ponte los zapatos». El lenguaje también da al niño pequeño un sentido de control de lo que le rodea como al decir «buenas noches» o «adiós». La emergencia del lenguaje verbal marca el final del período sensitivomotor. Conforme el niño aprende a usar símbolos para expresar ideas y resolver problemas, se desvanece la necesidad de cognición basada en la sensación directa y la manipulación motora.

Implicaciones para los padres y los pediatras

Al aumentar la movilidad del niño, los límites físicos impuestos a sus exploraciones se convierten en menos eficaces; las palabras se hacen cada vez más importantes tanto para el control de la conducta como para la cognición. Los niños con retraso en el lenguaje suelen exhibir más problemas de conducta y frustración debido a los problemas con la comunicación. El desarrollo lingüístico se facilita cuando los padres y cuidadores utilizan frases claras y simples, hacen preguntas y responden con las palabras adecuadas a las frases incompletas y la comunicación por gestos de los niños. Ver la televisión, así como el ruido de fondo de la televisión, disminuye las interacciones verbales entre padres e hijos, mientras que mirar juntos un libro de imágenes y mantener una conversación bidireccional con el niño estimula el desarrollo del lenguaje.

En la consulta, determinados métodos pueden disminuir la **ansiedad ante los extraños** del niño. Inicialmente se debe evitar el contacto ocular y realizar la mayor parte posible de la exploración con el niño en el regazo del progenitor. Los pediatras pueden ayudar a que los padres comprendan la reaparición de problemas relacionados con la separación y la emergencia de una manta o juguete amado como fenómenos del desarrollo. Los padres deben comprender la importancia de la exploración. Más que limitar el movimiento, los padres deberían situar a los niños que empiezan a andar en ambientes seguros o sustituir una actividad por otra. Los métodos de disciplina, incluido el castigo corporal, deben discutirse; normalmente los padres agradecerán que se les ofrezcan alternativas eficaces. El hecho de proporcionar ayuda a los padres para que comprendan y se adapten a los distintos estilos temperamentales de sus hijos puede constituir una intervención importante (v. tabla 6-1). El desarrollo de rutinas diarias es útil para todos los niños de esta edad. La rigidez de estas rutinas refleja la necesidad de control sobre un ambiente cambiante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **12**

La edad preescolar

Susan Feigelman

La emergencia del lenguaje y su exposición a una esfera social en expansión representan los hitos más importantes en los niños de entre 2 y 5 años. En las etapas iniciales de la infancia los niños aprenden a alejarse y acercarse otra vez a la seguridad de un adulto o progenitor. Durante la edad preescolar exploran la separación emocional, alternando entre la oposición tozuda y la obediencia alegre, entre la exploración audaz y la dependencia excesiva. Pasan más tiempo en el colegio y el patio de recreo, lo que pone a prueba la capacidad para adaptarse a nuevas reglas y relaciones. Alentados por su creciente despliegue de nuevos logros y habilidades, los niños preescolares también son cada vez más conscientes de las restricciones impuestas por el mundo de los adultos y las limitaciones de sus propias capacidades.

DESARROLLO ESTRUCTURAL DEL CEREBRO

El cerebro del niño preescolar experimenta un cambio considerable en sus características anatómicas y fisiológicas, con aumento del área cortical, disminución del grosor cortical y variaciones en el volumen cortical. Estos cambios no son uniformes en todo el cerebro, sino que varían según la región. Las propiedades del tejido de la materia gris y blanca cambian notablemente, incluidas las propiedades de difusión en las principales vías cerebrales. Se produce un gran aumento en las demandas metabólicas del cerebro. En general, para completar la misma tarea cognitiva, en los niños pequeños se requiere un mayor número de regiones cerebrales en comparación con los mayores. Esta duplicación se ha interpretado como una forma de «andamiaje», que se desecha conforme aumenta la edad. El cerebro del niño preescolar se caracteriza por el crecimiento y la expansión, que en años posteriores es seguido por un proceso de poda.

DESARROLLO FÍSICO

Hacia el final del segundo año de vida se frena el crecimiento somático y encefálico, con las correspondientes disminuciones de las necesidades nutricionales y el apetito, y la emergencia de hábitos «caprichosos» (alimentos preferidos o rechazados) (v. tabla 15-1). Es esperable una ganancia de aproximadamente 2 kg de peso y 7-8 cm de talla al año. El peso al nacer se cuadruplica hacia los 2 años y medio. Un niño de 4 años pesa 18 kg y mide 101 cm de media. La cabeza crecerá sólo 5-6 cm más entre los 3 y los 18 años. Las gráficas de crecimiento actuales, con los parámetros de crecimiento, pueden encontrarse en la página web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (http://www.cdc.gov/growthcharts/) y en el capítulo 15. Los niños con rebote adiposo (aumento en el índice de masa corporal) precoz tienen un riesgo aumentado de obesidad adulta.

El crecimiento de los órganos sexuales es proporcional al crecimiento somático. El niño preescolar tiene genu valgo (rodilla en equis) y un pie plano leve. El torso se adelgaza y las piernas se alargan. La energía física es máxima, la necesidad de sueño disminuye a 11-13 horas diarias y el niño finalmente abandona la siesta (v. fig. 10-1). La agudeza visual alcanza la cifra de 20/30 a los 3 años y la de 20/20 a los 4 años. A los 3 años han brotado los 20 dientes primarios (v. cap. 307).

La mayoría de los niños caminan con marcha segura y corren estables antes del tercer cumpleaños (v. tabla 11-1). A partir de este nivel básico, existe una gran variación de la capacidad, conforme la gama de actividades motoras se amplía para incluir lanzamiento, recogida y pateo de pelotas, montar en bicicleta, trepar por las estructuras del patio de recreo, bailar y otras conductas de patrón complejo. Las características estilísticas de la actividad motora grosera, como el tempo, la intensidad y la precaución, también varían de forma significativa. Aunque los niños pequeños pueden andar con diferentes estilos, la marcha de puntillas no debería persistir.

Los efectos de tales diferencias individuales sobre el desarrollo cognitivo y emocional dependen en parte de las demandas del entorno social. Los niños enérgicos y coordinados pueden prosperar emocionalmente con padres o maestros que animen la actividad física; aquéllos con menos energía, más cerebrales, pueden progresar con adultos que valoren el juego tranquilo.

El **predominio de lado** o **lateralidad** (diestro o zurdo) suele establecerse en el tercer año. Los intentos de cambiar la preferencia del niño pueden causar frustración. Las variaciones del desarrollo motor fino reflejan tendencias individuales y diferentes oportunidades de aprendizaje. Los niños a los que se les restringe dibujar con tizas, por ejemplo, tardan más en desarrollar una prensión madura del lápiz.

El **control de esfínteres** aparece durante este período y presenta grandes variaciones individuales y culturales. Las niñas logran este control

booksmedicos.org

Bibliografía

Almli CR, Rivkin MJ, McKinstry RC: Brain Development Cooperative Group: The NIH MRI study of normal brain development (Objective-2): newborns, infants, toddlers, and preschoolers, *Neuroimage* 35:308-325, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *WHO growth standards are recommended for use in the U.S. for infants and children 0 to 2 years of age.* Available at: http://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm.

Christakis DA, Gilkerson J, Richards JA, et al: Audible television and decreased adult words, infant vocalizations, and conversational turns: a population-based study, *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:554-558, 2009.

Dixon SD, Hennessy MJ: One year: one giant step forward. In Dixon SD, Stein MT, editors: *Encounters with children: pediatric behavior and development*, ed 4, St. Louis, 2000, Mosby, pp 247-276.

Fraiberg S: *The magic years*, New York, 1959, Scribner.

Johnson SB, Riley AW, Granger DA, et al: The science of early life toxic stress for pediatric practice and advocacy, *Pediatrics* 131:319-327, 2013.

Kirkorian H: The impact of background television on parent–child interaction, *Child Dev* 80(5):1350-1359, 2009.

Knickmeyer RC, Gouttard S, Kang C, et al: A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years, *J Neurosci* 28(47):12176-12182, 2008.

Lieberman A: *The emotional life of the toddler*, New York, 1993, Free Press.

Meyers A, Joyce K, Coleman SM, et al: Health of children classified as underweight by CDC reference but normal by WHO standard, *Pediatrics* 131(6):e1780-e1787, 2013.

Zimmerman FJ, Gilkerson J, Richards JA, et al: Teaching by listening: the importance of adult-child conversations to language development, *Pediatrics* 124:342, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

antes que los niños. Es normal mojar la cama hasta los 4 años en niñas y hasta los 5 años en niños (v. cap. 23.3). Muchos niños adquieren el control de los esfínteres con facilidad, en particular una vez que son capaces de expresar sus necesidades corporales. Para otros, el control de esfínteres puede conllevar una lucha de poder prolongada. La negativa a defecar en el aseo o el orinal es relativamente frecuente y puede conducir a estreñimiento del niño y frustración de los padres. El problema se puede neutralizar interrumpiendo de forma temporal el entrenamiento (y vuelta al uso de pañales), lo que muchas veces permite el progreso subsiguiente.

Implicaciones para los padres y los pediatras

La disminución normal del apetito a esta edad puede causar preocupación relacionada con la nutrición en los padres. Las gráficas de crecimiento deberían tranquilizarlos y asegurarles que la ingesta del niño es suficiente. En condiciones normales, los niños regulan la ingesta de alimentos para adaptarla a sus necesidades somáticas, de acuerdo con las sensaciones de hambre y saciedad. La ingesta diaria fluctúa, a veces mucho, pero la semanal es relativamente estable. Puede utilizarse un suplemento polivitamínico para asegurar una ingesta adecuada de vitaminas y minerales. Los padres deberían favorecer un horario de comidas predecible, con 3 comidas y 2 tentempiés al día, permitiendo al niño elegir la cantidad que quiere comer.

Los niños muy activos se enfrentan a un mayor riesgo de lesiones y los padres deben ser aconsejados sobre las medidas de seguridad. Las preocupaciones de los padres sobre una posible hiperactividad pueden reflejar expectativas no realistas, intensificación de los temores o verdadera hiperactividad. Los niños temerarios, con actividad impulsiva y sin preocupación aparente por la seguridad personal deberían ser evaluados con detalle.

LENGUAJE, COGNICIÓN Y JUEGO

Estos tres dominios conllevan función simbólica, un modo de enfrentarse al mundo que emerge durante el período preescolar.

Lenguaje

La comprensión sobre la adquisición del lenguaje está evolucionando. Los niños preescolares presentan habilidades significativas de cálculo y comprensión de patrones estadísticos que les permiten aprender tanto el lenguaje como la causalidad. El niño de 2 y 3 años emplea distribuciones de frecuencia para identificar unidades fonéticas y diferenciar así las palabras en su idioma materno frente a otros idiomas. El desarrollo del lenguaje ocurre con más rapidez entre los 2 y los 5 años. El vocabulario aumenta desde 50-100 palabras hasta más de 2.000. La estructura de las frases avanza desde frases telegráficas («niño llora») hasta otras que incorporan todos los componentes gramaticales importantes. Como regla general, entre los 2 y los 5 años, el número de palabras en una frase típica es igual a la edad del niño (2 a los 2 años, 3 a los 3 años, etc.). Entre los 21-24 meses la mayoría de los niños utiliza posesivos («mi pelota»), progresivos («estoy jugando»), preguntas y negaciones. A los 4 años la mayoría de los niños pueden contar hasta 4 y utilizan el tiempo pasado; a los 5 años pueden usar el tiempo futuro. Los niños no utilizan lenguaje figurado; sólo comprenden el significado literal de las palabras. Referirse a un objeto como «ligero como una pluma» puede causar una mirada de interrogación en un niño.

Es importante distinguir entre *habla* (producción de sonidos inteligibles) y *lenguaje,* que se refiere al acto mental subyacente. El lenguaje comprende funciones expresivas y receptivas. Las receptivas (comprensión) tienen una velocidad de adquisición menos variable que las expresivas y, por tanto, es de mayor importancia pronóstica (v. caps. 16 y 35).

La adquisición del lenguaje depende de manera crítica de la aportación medioambiental. Los determinantes claves son la cantidad y la variedad del habla dirigida a los niños y la frecuencia con la que los adultos hacen preguntas y animan la expresión verbal. Los niños criados en entornos de pobreza logran normalmente peores resultados en las mediciones del desarrollo del lenguaje comparado con los niños de familias aventajadas económicamente.

Aunque la experiencia influye sobre la velocidad de desarrollo del lenguaje, muchos lingüistas creen que el mecanismo básico para el aprendizaje del lenguaje está «cableado» en el encéfalo. Los niños no imitan simplemente el habla de los adultos; abstraen las reglas complejas de gramática desde el lenguaje del entorno y generan hipótesis implícitas. La prueba de la existencia de tales reglas implícitas procede del análisis de errores gramaticales, como el uso de desinencias verbales regulares en verbos irregulares (p. ej., "no cabo" en vez de "no quepo", o "está rompido" en vez de "está roto").

El lenguaje está relacionado tanto con el desarrollo cognitivo como con el emocional. El retraso en el lenguaje puede ser el primer indicador de que un niño tiene una discapacidad intelectual, un trastorno autista o ha sido maltratado. El lenguaje desempeña un papel crítico en la regulación de la conducta, a través de «habla privada» internalizada, en la que el niño repite prohibiciones del adulto, primero en forma audible y después mentalmente. El lenguaje también permite al niño expresar sentimientos, como ira o frustración, sin interpretarlos; en consecuencia, los niños con retraso lingüístico muestran frecuencias más elevadas de rabietas y otras conductas externalizadas.

El desarrollo del lenguaje preescolar prepara el fundamento para el éxito posterior en la escuela. Alrededor del 35% de los niños de Estados Unidos llega al colegio sin capacidades lingüísticas, que son requisitos previos para la adquisición literaria. Los niños procedentes de ambientes pobres tienen un mayor riesgo de problemas escolares, lo cual hace que sea importante la detección precoz y la derivación para su mejoría. Aunque por lo general los niños aprenden a leer y escribir en la escuela elemental, el fundamento crítico para la alfabetización se establece durante los años preescolares. A través de la exposición temprana repetida a palabras escritas, los niños aprenden los usos de la escritura (contar historias o enviar mensajes) y su forma (de izquierda a derecha y de arriba abajo). Los errores precoces en la escritura, como los del habla, revelan que la alfabetización es un proceso activo en el que participan la generación y la revisión de hipótesis. Los programas como Head Start son especialmente importantes para mejorar las habilidades lingüísticas en los niños procedentes de hogares bilingües. A estos padres se les debería asegurar que aunque los niños bilingües pueden rezagarse inicialmente respecto a sus compañeros monolingües en la adquisición del lenguaje, aprenden las diferentes normas que rigen ambos idiomas. Los niños bilingües no siguen el mismo ritmo de desarrollo lingüístico que los niños monolingües, sino que crean un sistema diferente de hitos lingüísticos. Se han demostrado de forma repetida varias ventajas cognitivas entre los niños bilingües en comparación con los monolingües.

Los libros con dibujos desempeñan un papel especial, no sólo para familiarizar a los niños pequeños con la palabra impresa, sino también en el desarrollo del lenguaje verbal. El vocabulario y el lenguaje receptivo del niño mejoran cuando sus padres o cuidadores les leen de forma constante. La lectura en voz alta con un niño es un proceso interactivo, en el que el padre centra repetidamente la atención del niño en una determinada imagen, hace preguntas y después proporciona retroalimentación al niño **(lectura dialogada).** Los elementos de atención compartida, participación activa, retroalimentación inmediata, repetición y dificultad graduada convierten tales rutinas en ideales para la enseñanza del lenguaje. Los programas en los que los médicos proporcionan libros a los niños preescolares, especialmente en las poblaciones desfavorecidas, han mostrado una mejoría en sus habilidades lingüísticas.

El período de adquisición rápida del lenguaje también es la época en la que suelen aparecer las **alteraciones en el desarrollo de la fluidez** y la **tartamudez;** éstas pueden deberse a la activación de áreas corticales motoras, sensitivas y cerebelosas. Las dificultades frecuentes comprenden pausas y repeticiones de los sonidos iniciales. La tensión o la excitación agravan esas dificultades, que en general se resuelven por sí solas. Aunque un 5% de los niños en edad preescolar tartamudea, a los 8 años de edad se habrá resuelto en 80% de estos niños. Los niños con tartamudeo deben ser derivados para su estudio si éste es grave, persistente o se asocia a ansiedad o si existe preocupación de los padres. El **tratamiento** incluye el enseñar a los padres a reducir las presiones asociadas con la pronunciación.

Cognición

El período preescolar corresponde a la fase preoperacional (prelógica) de Piaget, caracterizada por **pensamiento mágico, egocentrismo** y **pensamiento dominado por la percepción,** no por la abstracción (v. tabla 6-2). El pensamiento mágico comprende una confusión entre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

coincidencia y causalidad, animismo (atribución de motivaciones a objetos inanimados o acontecimientos) y creencias no realistas sobre la potencia de los deseos. El niño puede creer que las personas provocan la lluvia si llevan paraguas, que el sol se pone debido a que está cansado o que el sentimiento de enfado hacia un hermano puede hacer que éste enferme. El egocentrismo se refiere a la incapacidad del niño para adoptar el punto de vista de otro y no necesariamente implica egoísmo. Es posible que el niño intente consolar a un adulto dándole su muñeco preferido. Después de los 2 años el niño desarrolla un concepto de sí mismo como individuo y percibe la necesidad de sentirse «completo».

Piaget demostró el dominio de la percepción sobre la lógica. En un experimento, se vierte de forma repetida agua desde un vaso fino y alto a un plato ancho y poco profundo, y viceversa, y se pregunta al niño qué recipiente contiene más agua. Invariablemente, el niño elige el recipiente que parece más grande (normalmente, el vaso alto), aunque el examinador le diga que no se añade ni se quita agua. Tal error de percepción refleja las hipótesis de desarrollo del niño sobre la naturaleza del mundo, así como su dificultad para atender de forma simultánea a varios aspectos de una situación.

Existen trabajos recientes que indican que los niños preescolares sí tienen la capacidad de comprender relaciones causales, lo cual ha modificado el conocimiento sobre la capacidad de estos niños para tener pensamientos abstractos (v. cap. 7).

La imitación, esencial en la experiencia de aprendizaje de los niños preescolares, se está reconociendo actualmente como un acto complejo debido a las diferencias en el tamaño de los actores (el adulto y el niño), los diferentes niveles de destreza e incluso los diferentes resultados. Un niño que ve a un adulto intentar sin éxito una acción simple (desenroscar una tapa) imitará la acción, pero a menudo con el resultado pretendido, no con el resultado fallido mostrado. Por tanto la «imitación» va más allá de la mera repetición de los movimientos observados.

A los 3 años de edad, los niños identifican su propio sexo y buscan activamente comprender el significado de la identificación del género. En los primeros años de la etapa preescolar existe una progresión en el desarrollo desde la rigidez (los niños y las niñas tienen funciones estrictas según su género) hacia una comprensión realista más flexible (los niños y las niñas pueden tener variedad de intereses).

Juego

El juego implica aprendizaje, actividad física, socialización con sus compañeros y la práctica de papeles adultos. El juego aumenta en complejidad e imaginación, desde simples imitaciones de experiencias habituales, como el ir de compras o acostar a un bebé (2 o 3 años de edad), hasta escenarios más amplios que comprenden acontecimientos concretos, como visitar el zoológico o salir de viaje (3 o 4 años de edad), o la creación de escenarios totalmente imaginarios, como un viaje a la luna (4 o 5 años de edad). A los 3 años de edad se observa el juego cooperativo en actividades como construir juntos una torre de cubos; más tarde, actividades de interpretación de papeles, como jugar a papás y mamás. Asimismo, el juego está cada vez más gobernado por reglas, desde reglas tempranas sobre pedir (en vez de coger) y compartir (2 o 3 años de edad) hasta reglas variables de acuerdo con los deseos de los jugadores (4 y 5 años de edad), e incluso el comienzo del reconocimiento de las reglas como relativamente inmutables (5 años de edad o más). Es mejor que los juegos en formato electrónico sean interactivos y educativos.

El juego también permite la resolución de conflictos y de la ansiedad y la expresión creativa. Los niños pueden airear su enfado de forma segura (pegando a una muñeca), adoptar superpoderes (dinosaurio y superhéroe) y obtener cosas que le son negadas en la vida real (un amigo o animal de compañía imaginario). La creatividad se pone de manifiesto, sobre todo, al dibujar, pintar y practicar otras actividades artísticas. Los temas y las emociones que emergen en los dibujos de un niño reflejan muchas veces los temas emocionales con mayor importancia para éste.

Lo que el niño ve en los medios de comunicación, en la programación o en la publicidad influye en su percepción y provoca dificultad para diferenciar la fantasía de la realidad. La cuarta parte de los niños pequeños tienen un aparato de televisión en su dormitorio; esto se asocia a verla más horas. El número de horas que los preescolares ven la televisión supera las recomendaciones. La programación de tipo interactivo y educativo en la que los niños desarrollan relaciones sociales con los personajes puede aumentar el aprendizaje. Sin embargo, la exposición a la televisión comercial con contenido violento se asocia a problemas posteriores de comportamiento y, debido a que los niños menores de 8 años no son capaces de comprender el concepto de la intención persuasiva, son más vulnerables a los anuncios de televisión.

Implicaciones para los padres y los pediatras

Nunca se estimará demasiado la importancia del lenguaje, como un blanco de la evaluación y la intervención, debido a su papel central como un indicador del desarrollo cognitivo y emocional y como un factor clave para la regulación conductual y el éxito escolar posterior. Según aparece el lenguaje, los padres pueden favorecer el desarrollo emocional de sus hijos mediante el uso de palabras que describan los estados de sentimiento del niño («parece que estás enfadado ahora») y animándole a que utilice palabras con el fin de expresar los sentimientos, en vez de representarlos. Las imaginaciones activas se pondrán de manifiesto cuando los niños ofrezcan explicaciones por su mal comportamiento. La mejor manera para que el progenitor afronte las mentiras es referirse a los hechos, no al niño, y hacer que éste participe en arreglar las cosas.

Los padres deben dedicar un período regular cada día a la lectura o a mirar libros de dibujos con sus hijos. Los programas, como Reach Out and Read, en los que el pediatra entrega un libro con dibujos junto con una guía adecuada, durante las visitas de atención primaria, han sido eficaces para promocionar la lectura en voz alta y, por tanto, favorecer el desarrollo del lenguaje, sobre todo en familias con ingresos económicos más bajos. La televisión y medios similares deberían limitarse a 2 horas diarias de programación de calidad, y los padres deberían ver los programas con sus hijos y comentarlos con los más pequeños. Los niños de riesgo, especialmente los que viven en ambientes pobres, pueden cumplir mejor los retos escolares futuros si tienen experiencias tempranas de alta calidad, como el programa Head Start.

El pensamiento preoperacional restringe el modo en que los niños comprenden las experiencias de enfermedad y tratamiento. Éstos comienzan a entender que el cuerpo tiene «interior» y «exterior». A los niños se les debe dar explicaciones sencillas y concretas sobre las técnicas médicas y cierto control sobre estas técnicas, si es posible. Se debe tranquilizar y convencer a los niños de que no son culpables por recibir una vacuna o someterse a una extracción venosa. Un vendaje adhesivo ayudará a que en la mente del niño se perciba el cuerpo completo otra vez.

La imaginación activa que alimenta el juego y el pensamiento mágico, animista, característico de la cognición preoperacional, también puede generar miedos intensos. Más del 80% de los padres comunica al menos un miedo en sus hijos preescolares. La negativa a bañarse o a sentarse en el aseo puede proceder del miedo a que los trague el lavabo o los aspire el desagüe, que refleja la apreciación inmadura del tamaño relativo por parte del niño. Los intentos de demostrar racionalmente que no existen monstruos en el armario suelen fracasar, puesto que el miedo procede del pensamiento prerracional. Sin embargo, este mismo tipo de pensamiento permite a los padres adoptar poderes mágicos para echar a los monstruos con un «pulverizador contra monstruos» o una luz nocturna. Los padres deben reconocer los miedos, tranquilizar y ofrecer sentimiento de seguridad y dar al niño cierto sentido de control de la situación. El uso de la prueba «dibuja una persona», en la que se le pide al niño que dibuje la mejor persona que pueda, puede ayudar a descubrir el punto de vista de un niño.

DESARROLLO EMOCIONAL Y MORAL

Los desafíos emocionales que han de afrontar los niños en edad preescolar incluyen aceptación de los límites, al mismo tiempo que conservan una sensación de dirección propia, control de los impulsos agresivos y sexuales, e interacción con un círculo cada vez más amplio de adultos y compañeros. A los 2 años, los límites del comportamiento son sobre todo externos; a los 5 años el niño debe interiorizar esos controles para poder funcionar en una clase de colegio estándar. El logro de este objetivo se basa en el desarrollo emocional previo, en particular en la capacidad para usar imágenes interiorizadas de adultos de confianza para proporcionar un ambiente seguro en momentos de tensión. El amor que el niño siente por los adultos importantes es el principal incentivo para el desarrollo del autocontrol.

booksmedicos.org

Al poner a prueba los límites los niños aprenden qué conductas son aceptables y cuánto poder esgrimen ante los adultos importantes. La dificultad de la prueba aumenta cuando provoca atención, a pesar de que ésta suele tener un efecto negativo, y cuando los límites son inconsistentes. Es frecuente que la prueba despierte ira parental o solicitud inadecuada cuando el esfuerzo del niño para separarse da lugar a un reto correspondiente para los padres: la tentación de ceder. Los límites demasiado rígidos pueden socavar la sensación de iniciativa del niño, mientras que los demasiado holgados pueden provocar ansiedad en un niño que siente que nadie tiene el control de la situación.

El control es un tema central. Los niños pequeños no pueden controlar muchos aspectos de sus vidas, dónde van, cuánto tiempo permanecen, qué se llevan a casa desde la tienda. Están predispuestos a perder el control interno, es decir, a las crisis de ira o rabietas. El miedo, el cansancio excesivo, las expectativas poco coherentes o la incomodidad física también provocan rabietas. De modo habitual, éstas aparecen hacia el final del primer año de vida, y alcanzan una prevalencia máxima entre los 2 y los 4 años. Las rabietas que duran más de 15 minutos o se repiten con regularidad más de tres veces al día pueden reflejar problemas médicos, emocionales o sociales subyacentes.

Los niños en edad preescolar suelen experimentar sentimientos complicados hacia sus padres, que pueden incluir un apego importante y una actitud posesiva hacia el progenitor de sexo opuesto, celos y resentimiento hacia el otro, y miedo a que esos sentimientos negativos puedan conducir al abandono. Estas emociones, la mayoría de las cuales están más allá de la capacidad del niño para comprenderlas o verbalizarlas, con frecuencia se expresan en forma de un humor muy variable. La resolución de esta crisis (un proceso que se prolonga durante años) conlleva la decisión no expresada de identificarse con los padres, en vez de competir con ellos. El juego y el lenguaje favorecen el desarrollo de controles emocionales, al permitir que los niños expresen emociones y desempeñen papeles.

La curiosidad sobre los genitales y los órganos sexuales adultos es normal, así como la masturbación. La masturbación excesiva que interfiere con la actividad normal, la representación de la relación sexual, el pudor extremo o la imitación de conductas seductoras de adultos sugieren la posibilidad de abuso sexual o exposición inadecuada al sexo (v. cap. 40.1). El pudor aparece de modo gradual entre los 4 y los 6 años, con amplias variaciones entre las culturas y las familias. Los padres deberían enseñar a los niños sobre las áreas «privadas» del cuerpo antes del comienzo del colegio.

El **pensamiento moral** está condicionado por el nivel cognitivo y las capacidades lingüísticas del niño, pero se desarrolla conforme éste continúa su identidad con los padres. Comenzando antes del segundo cumpleaños, el sentido de lo correcto e incorrecto radica en el deseo de lograr la aprobación de los padres y evitar las consecuencias negativas. Los impulsos de los niños son templados por fuerzas externas; aún no han internalizado las reglas sociales o un sentido de justicia y equidad. Con el tiempo, conforme el niño internaliza las advertencias de los padres, las palabras son sustituidas por comportamientos agresivos. Finalmente, el niño acepta la responsabilidad personal. Las acciones son percibidas por el daño causado, no por la intención. Las respuestas empáticas a las dificultades de los otros surgen durante el segundo año de vida, pero la capacidad para considerar el punto de vista de otro niño sigue siendo limitada a lo largo de este período. Se mantiene la incapacidad de un niño para centrarse en más de un aspecto de la situación en cada momento, la equidad se toma como un tratamiento igual, independientemente de las circunstancias. Un niño de 4 años reconocerá la importancia de guardar turnos, pero se quejará si no tuvo tiempo suficiente. Las reglas tienden a ser absolutas, culpando a otros si los resultados son malos, independientemente de las intenciones.

Implicaciones para los padres y los pediatras

La importancia del sentido de control del preescolar sobre su propio cuerpo y alrededores tiene implicaciones en la práctica clínica. Resulta tranquilizadora la preparación del paciente haciéndole saber cómo se desarrollará la visita. Se debe decir al niño lo que ocurrirá, pero no pedir permiso a menos que se esté dispuesto a obtener un «no» por respuesta. Antes de la exploración genital se requiere una breve introducción sobre las «partes privadas».

La consulta del niño de 4 o 5 años debería ser entretenida, debido a la capacidad del niño para comunicarse, así como su curiosidad natural. Los médicos deberían tener en cuenta que todos los niños son difíciles en ocasiones. Las recomendaciones que destacan las expectativas apropiadas sobre el desarrollo emocional y del comportamiento y el reconocimiento de los sentimientos paternos de enfado, culpa y confusión deberían ser parte de todas las consultas en este momento. Los padres deberían ser preguntados sobre las rutinas diarias y sus expectativas sobre el comportamiento del niño. Si se proporcionan elecciones a los niños (siendo todas las opciones aceptables para los padres) y se anima su independencia en las actividades de autocuidado (alimentación, vestido y baño) se reducirán los conflictos.

Aunque algunas culturas consienten el castigo corporal para imponer la disciplina en los niños pequeños, no es un medio eficaz de control del comportamiento. Cuando los niños se acostumbran a los azotes repetidos, los padres tienen que darlos cada vez más fuerte para lograr la respuesta deseada, lo cual aumenta el riesgo de lesiones graves. El castigo suficientemente duro puede inhibir comportamientos indeseados, pero con un gran coste psicológico. Los niños imitan el castigo corporal que reciben; los niños preescolares que reciben azotes tienen comportamientos más agresivos posteriormente. Mientras que el azote es el uso de la fuerza, aplicada de forma externa, para producir cambios en el comportamiento, la **disciplina** es el proceso que permite al niño internalizar controles sobre el comportamiento. Deberían ofrecerse técnicas alternativas de disciplina, como la «cuenta atrás», junto con el establecimiento de límites consistentes, la comunicación clara de las normas y la aprobación frecuente. La disciplina debería ser inmediata, específica para el comportamiento y limitada en el tiempo. El «descanso» de aproximadamente 1 minuto por año de edad es muy eficaz. Un reloj de cocina permite al padre tomar distancia de la situación; cuando el reloj suene el niño será liberado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **13**

Infancia media

Susan Feigelman

La infancia media (6-11 años) es el período en el que los niños se separan cada vez más de sus padres y buscan la aceptación de los maestros, de otros adultos y de los compañeros. Los niños comienzan a sentirse bajo presión para ajustarse al estilo y los ideales del grupo de iguales. La autoestima se convierte en un tema central, ya que los niños desarrollan la capacidad cognitiva para considerar su propia autoevaluación y la percepción de cómo les ven otras personas. Por primera vez, se ven juzgados de acuerdo con su capacidad para producir resultados valorados en la sociedad, como obtener buenas notas, tocar un instrumento musical o lograr triunfos deportivos.

DESARROLLO FÍSICO

El crecimiento se produce de forma **discontinua,** en 3-6 estirones distribuidos de forma irregular en un año, pero presenta variaciones intra e interindividuales. El crecimiento medio durante el período es de 3-3,5 kg y 6-7 cm anuales (fig. 13-1). La circunferencia de la cabeza sólo aumenta 2 cm durante todo el período, lo que refleja un crecimiento encefálico más lento. La mielinización continúa hasta entrar en la adolescencia, con un pico de materia gris a los 12-14 años. El hábito corporal es más erecto que antes, con piernas largas en comparación con el torso.

Las porciones media e inferior de la cara crecen de forma gradual. La pérdida de los dientes de leche es un signo muy llamativo de maduración y comienza hacia los 6 años. La sustitución por dientes permanentes ocurre a una tasa de alrededor de 4/año, por lo que a los 9 años los niños tendrán 8 incisivos y 4 molares permanentes. Los premolares erupcionan a los 11-12 años (v. cap. 307). Los tejidos linfoides se hipertrofian, lo que con frecuencia da lugar a amígdalas y adenoides impresionantes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bialystok E: Reshaping the mind: the benefits of bilingualism, *Can J Exp Psychol* 65:229-235, 2011.

Brown TT, Jernigan TL: Brain development during the preschool years, *Neuropsychol Rev* 22(4):313-333, 2012.

Dixon SD: Two years: language leaps. In Dixon SD, Stein MT, editors: *Encounters with children: pediatric behavior and development*, ed 4, St. Louis, 2006, Mosby, pp 383-409.

Martin CL, Ruble D: Children's search for gender cues: cognitive perspectives on gender development, *Curr Dir Psychol Sci* 13:67-70, 2004.

Meltzoff AN, Kuhl PK, Movellan J, et al: Foundations for a new science of learning, *Science* 325(5938):284-288, 2009.

Milteer RM, Kenneth R, Ginsburg KR, et al: The importance of play in promoting healthy child development and maintaining strong parent-child bond: focus on children in poverty, *Pediatrics* 129:e204-e213, 2012.

National Scientific Council on the Developing Child: *The science of early childhood development.* 2007. http://developingchild.harvard.edu/resources/reports_and_working_papers/science_of_early_childhood_development/.

Richert RA, Robb MB, Smith EI: Media as social partners: the social nature of young children's learning from screen media, *Child Dev* 82:82-95, 2011.

Tandon PS, Zhou C, Lozano P, et al: Preschoolers' total daily screen time at home and by type of child care, *J Pediatr* 158:297-300, 2011.

Taylor CA, Manganello JA, Lee SJ, et al: Mothers' spanking of 3-year-old children and subsequent risk of children's aggressive behavior, *Pediatrics* 125:e1057-e1065, 2010.

Zuckerman B, Augustyn M: Books and reading: evidence-based standard of care whose time has come, *Acad Pediatr* 11:11-17, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

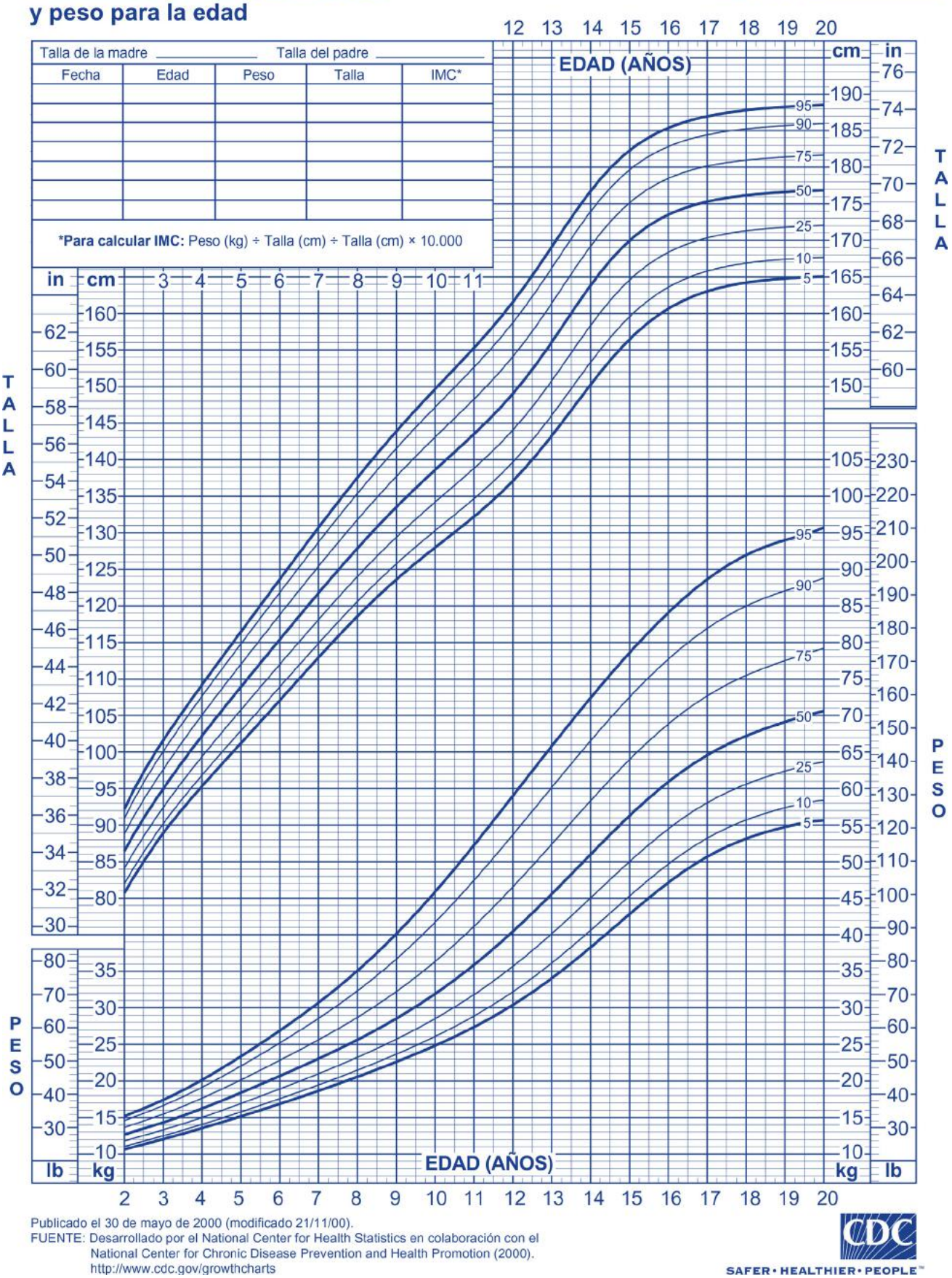

Figura 13-1 Talla para la edad y peso en niños **(A)** y niñas **(B)** con edades de 2 a 20 años. *(Cortesía del National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000. http://www.cdc.gov/growthcharts.)*

booksmedicos.org

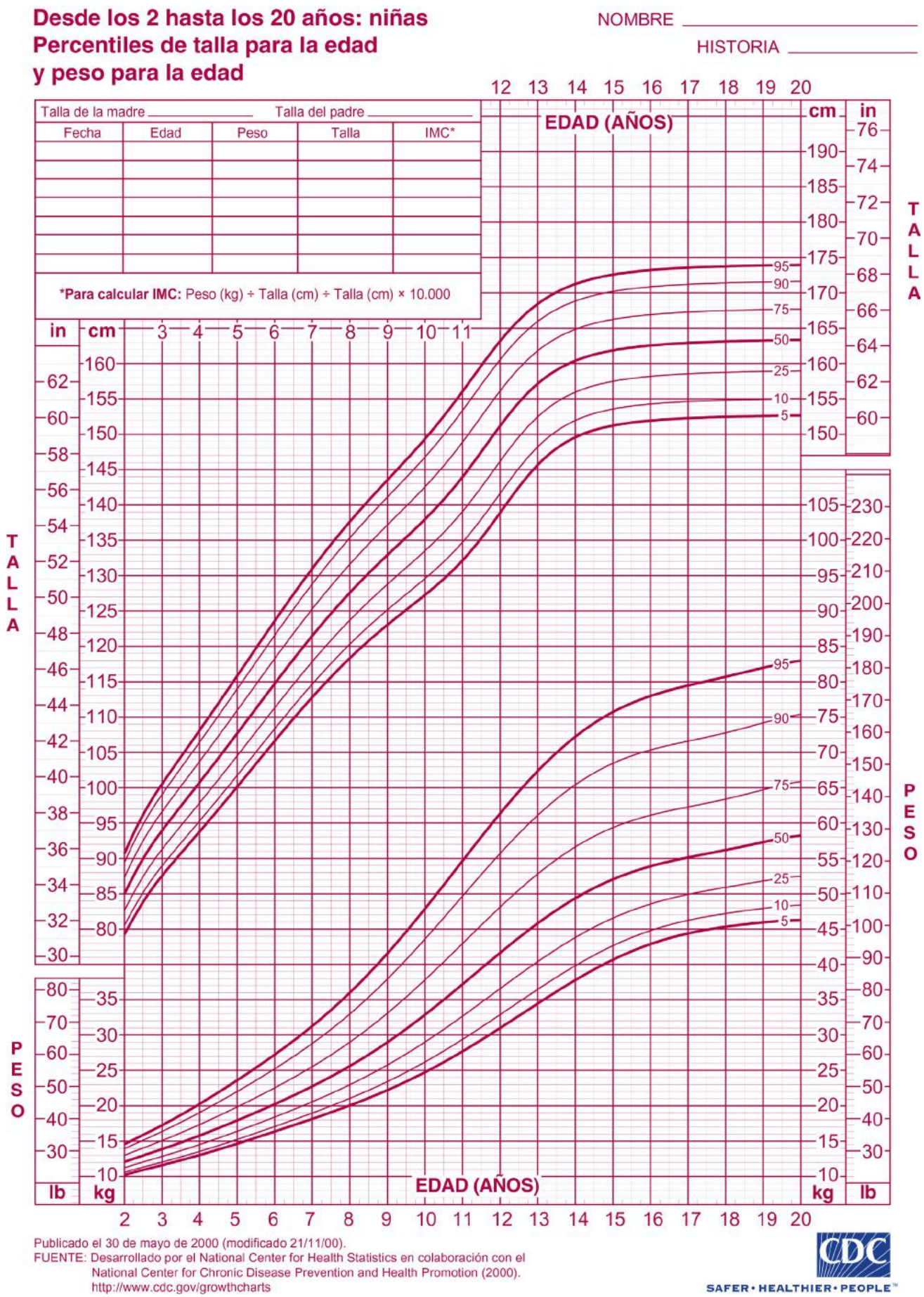

Figura 13-1 *(cont.)*

booksmedicos.org

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La fuerza muscular, la coordinación y la resistencia aumentan de forma progresiva, al igual que la capacidad para realizar movimientos complejos, como el baile o los lanzamientos en el baloncesto. Tales capacidades motoras de orden superior son un resultado tanto de la maduración como del entrenamiento; el grado de pericia refleja la gran variabilidad de la capacidad innata, el interés y la oportunidad de practicar.

La forma física ha empeorado entre los niños en edad escolar. Los hábitos sedentarios a esta edad se asocian a un aumento de riesgo durante la vida de obesidad, enfermedad cardiovascular, menor rendimiento académico y menor autoestima (v. cap. 47). El número de niños con sobrepeso y el grado del mismo están aumentando; aunque a un ritmo más lento últimamente (v. cap. 47). Sólo un 15% de las escuelas de educación secundaria requieren clases de educación física al menos 3 días/semana. La cuarta parte de los jóvenes no realiza ninguna actividad física en su tiempo libre, aunque la recomendación es de 1 hora de actividad física al día.

Durante la fase precoz de este período se desarrollan las percepciones de la imagen corporal; incluso los niños de 5 y 6 años expresan insatisfacción con su imagen corporal; a los 8 y 9 años muchos de estos jóvenes manifiestan que intentan hacer dieta, con frecuencia mediante regímenes poco recomendables. En aproximadamente el 6% de los niños de esta edad se producen ingestas con pérdida de control (atracones).

Antes de la pubertad la sensibilidad del hipotálamo y la hipófisis cambia, lo cual produce un aumento de la síntesis de gonadotropinas. El interés en las diferencias entre sexos y la conducta sexual aumentan progresivamente hasta la pubertad. Aunque éste es un período en el que los impulsos sexuales son limitados, la masturbación es frecuente, y los niños pueden mostrarse interesados en las diferencias entre los sexos. En Estados Unidos la madurez sexual se produce más precozmente en ambos sexos. Las velocidades de maduración difieren en función de la geografía, la raza y el país. Estas diferencias tienen implicaciones en las expectativas que se tienen sobre ellos en función de la maduración sexual.

Implicaciones para los padres y los pediatras

La infancia media es generalmente un momento de salud excelente. Sin embargo, los niños tienen tamaños físicos, formas y capacidades variables. Los niños de esta edad se comparan con otros, lo cual hace surgir sentimientos sobre sus atributos y sus capacidades físicas. El miedo a no ser «normal» puede conducir a evitar situaciones en las que podrían ponerse de manifiesto las diferencias físicas, como la clase de gimnasia o las exploraciones médicas. Es posible que los niños con incapacidades físicas reales se enfrenten a tensiones especiales. Los riesgos médicos, sociales y psicológicos tienden a agregarse en los niños.

Se debe preguntar a los niños sobre los factores de riesgo de la obesidad. La participación en la actividad física, incluidos los deportes organizados u otras actividades organizadas pueden favorecer la capacidad, el trabajo en equipo y la forma física, así como un sentimiento de realización, pero la presión de la competición cuando la actividad ya no resulta agradable tiene efectos negativos. Debería aconsejarse a todas las familias el establecimiento de hábitos saludables de alimentación y la limitación del tiempo de televisión. Los niños en edad prepuberal no deben practicar deportes de gran esfuerzo e impacto elevado, como levantamiento de pesas o fútbol americano, ya que la inmadurez esquelética aumenta el riesgo de lesiones (v. cap. 693).

DESARROLLO COGNITIVO

El pensamiento de los niños de los primeros años de escuela elemental difiere cualitativamente del de los niños preescolares. En lugar de pensamiento mágico, egocéntrico y unido a la percepción, los niños escolares aplican de forma progresiva las reglas basadas en fenómenos observables, con factores en varias dimensiones y puntos de vista, e interpretan sus percepciones utilizando leyes físicas. Piaget documentó este cambio desde *preoperacional* hasta *operaciones lógicas concretas*. Cuando el niño de 5 años observa cómo se enrolla una serpiente de arcilla para formar una bola puede insistir en que la serpiente tiene «más» arcilla, puesto que es más larga. Por el contrario, el niño de 7 años replica típicamente que la bola y la serpiente deben pesar igual, porque no se ha añadido ni quitado arcilla, o porque la serpiente es más larga, pero también más fina. Esta reorganización cognitiva ocurre a velocidades diferentes en distintos contextos. En lo que respecta a las interacciones sociales con los hermanos, los niños pequeños suelen presentar capacidad para comprender puntos de vista alternativos mucho antes de demostrar la capacidad de su pensamiento sobre el mundo físico. La comprensión del tiempo y el espacio se produce en la última parte de este período.

El concepto de estar **«preparado para el colegio»** ha evolucionado. La Academia Americana de Pediatría recomienda seguir un modelo de «intervención relacional», el cual se centra en el niño, el ambiente y las interacciones entre ambos. Este modelo afirma explícitamente que todos los niños pueden aprender y que el proceso educativo es recíproco entre el niño y la escuela. El modelo se fundamenta en el desarrollo, ya que reconoce la importancia de las experiencias previas para el desarrollo posterior. En lugar de retrasar la entrada al colegio, los programas de educación temprana de buena calidad pueden ser la clave para el posterior éxito en el mismo.

El colegio impone al niño demandas cognitivas progresivas. El dominio de los temas elementales requiere el funcionamiento eficiente de un gran número de procesos perceptuales, cognitivos e idiomáticos (tabla 13-1), y se espera que los niños atiendan a muchos estímulos a la vez. Los primeros 2-3 años de escuela elemental se dedican a la adquisición de fundamentos: lectura, escritura y matemáticas básicas. En el tercer grado, los niños deben ser capaces de mantener la atención durante un período de 45 minutos. El objetivo de leer un párrafo ya no consiste en descodificar las palabras, sino en comprender el contenido; el objetivo de la escritura ya no es la ortografía o la caligrafía, sino la composición. Aumenta el volumen de trabajo, junto con la complejidad.

Las capacidades cognitivas interaccionan con una amplia gama de factores relacionados con actitudes y emociones para determinar el rendimiento escolar. Estos factores incluyen los refuerzos externos (deseo de agradar a los adultos y la aprobación del grupo de amigos) e internos (competitividad, voluntad de trabajar por una recompensa lejana, creencia en las propias capacidades y disposición a arriesgarse cuando el éxito no está asegurado). El éxito predispone al éxito, mientras que el fracaso supone un impacto para la autoestima y reduce la autoeficacia, lo cual disminuye la capacidad del niño para aceptar riesgos en el futuro.

La actividad intelectual de los niños se extiende más allá de la clase. A partir del tercer o cuarto curso a los niños les gustan cada vez más los juegos de estrategia y de palabras (crucigramas y palabras cruzadas), que ejercitan una pericia cognitiva y lingüística cada vez mayor. Muchos se convierten en expertos en temas elegidos por ellos mismos, como los cromos de deportes, o desarrollan aficiones, como la colección de tarjetas especiales. Otros se convierten en lectores ávidos o inician una carrera artística. Mientras que antes los juegos de mesa y de cartas eran la actividad habitual en el tiempo libre de los niños, actualmente el vídeo y los juegos de ordenador y otros juegos electrónicos cumplen esta función.

Implicaciones para los padres y los pediatras

Los pediatras tienen una importante función en la preparación de sus pacientes para el inicio del colegio mediante la promoción de la salud en forma de vacunaciones, una nutrición adecuada, un tiempo de ocio adecuado y la detección de trastornos físicos, del desarrollo y cognitivos. La Asociación Americana de Pediatría recomienda que los pediatras fomenten las «5 R» de la primera etapa educativa: 1) la lectura (del inglés *reading*) como actividad familiar diaria; 2) las rimas, los juegos y los mimos en familia; 3) las rutinas y los horarios regulares de comidas, juego y sueño; 4) las recompensas mediante el elogio por los éxitos y 5) las relaciones mutuamente enriquecedoras.

Las operaciones concretas permiten a los niños comprender explicaciones simples sobre la enfermedad y el tratamiento necesario, aunque quizá reviertan al pensamiento prelógico cuando se encuentran bajo tensión. El niño con neumonía puede ser capaz de explicar que sus leucocitos están luchando con los «gérmenes» en los pulmones, pero en secreto quizá crea que la enfermedad constituye un castigo por haber sido desobediente.

Conforme los niños se enfrentan a conceptos más abstractos surgen problemas académicos y de conducta en la clase, los cuales pueden ser motivo de consulta al pediatra. Cuando sea necesario se derivará al colegio o a los recursos comunitarios (médicos o psicológicos) para que sean resueltos. Las causas pueden ser una o más de las siguientes: defectos en la percepción (visión y audición), incapacidades específicas

booksmedicos.org

Tabla 13-1 Procesos perceptuales, cognitivos y lingüísticos seleccionados necesarios para el éxito en la escuela elemental

PROCESO	DESCRIPCIÓN	PROBLEMAS ASOCIADOS
PERCEPTUAL		
Análisis visual	Capacidad para descomponer una figura compleja en componentes y comprender sus relaciones espaciales	Confusión persistente de letras (p. ej., entre *b*, *d* y *g*); dificultad para la lectura y escritura básicas y vocabulario «visual» limitado
Propiocepción y control motor	Capacidad para obtener información sobre la posición del cuerpo por el tacto y programar inconscientemente movimientos complejos	Escritura manual deficiente que requiere esfuerzo excesivo, con frecuencia con prensión demasiado fuerte del lápiz; dificultad especial para las tareas cronometradas
Procesamiento fonológico	Capacidad para percibir diferencias entre palabras con sonido similar y de descomponer las palabras en los sonidos que las componen	Retraso de las capacidades de lenguaje perceptivo; problemas de atención y conducta secundarios a falta de comprensión de las instrucciones; adquisición retrasada de las correlaciones letra-sonido (fonética)
COGNITIVO		
Memoria a largo plazo, tanto almacenamiento como recuerdo	Capacidad para adquirir habilidades «automáticas» (es decir, accesibles sin pensamiento consciente)	Retraso del dominio del alfabeto (lectura y escritura de letras); escritura manual lenta; incapacidad para progresar más allá de las matemáticas básicas
Atención selectiva	Capacidad para atender a estímulos importantes e ignorar las distracciones	Dificultad para seguir instrucciones de múltiples pasos, completar tareas y portarse bien; problemas en la interacción con compañeros
Secuenciación	Capacidad para recordar las cosas por orden; facilidad para los conceptos de tiempo	Dificultad para organizar las tareas, planear, pronunciar y exponer el tiempo
LENGUAJE		
Lenguaje receptivo	Capacidad para comprender construcciones complejas, palabras de función (p. ej., si, cuando, sólo, excepto), matices del habla y bloques largos del lenguaje (p. ej., párrafos)	Dificultad para cumplir instrucciones; atención errante durante lecciones e historias; problemas para comprender la lectura; problemas en las relaciones con los compañeros
Lenguaje expresivo	Capacidad para recordar sin esfuerzo las palabras necesarias (hallazgo de palabras), controlar el significado variando la posición y las terminaciones de las palabras, construir párrafos significativos e historias	Dificultad para expresar los sentimientos y usar las palabras como autodefensa, con las consiguientes frustración resultante y actuación física; dificultades para «actividades en grupo» y para asignaturas relacionadas con el lenguaje (p. ej., inglés)

de aprendizaje, retraso cognitivo global (retraso mental), déficit de atención primario y defectos de atención secundarios a disfunción familiar, depresión, ansiedad o enfermedad crónica (v. caps. 16 y 32). Los niños cuyo estilo de aprendizaje no se ajuste a la cultura de la clase pueden tener dificultades académicas y necesitar valoración antes de que se instaure el fracaso. El simple hecho de repetir curso rara vez tiene efecto beneficioso alguno y suele socavar gravemente la autoestima del niño. Además de encontrar las áreas con problemas, la identificación de las fortalezas de cada niño es importante. Las estrategias educativas que valoran una amplia gama de talentos («inteligencia múltiple»), más allá de los tradicionales de lectura, escritura y matemáticas, pueden aumentar el número de niños que consiguen el éxito.

El cambio cognitivo permite al niño comprender las frases de «si/entonces». El aumento de las posibilidades y expectativas está acompañado de un incremento en los derechos y privilegios. Las estrategias de disciplina deberían dirigirse hacia la negociación y un entendimiento claro de las consecuencias, incluida la retirada de privilegios tras los incumplimientos.

DESARROLLO SOCIAL, EMOCIONAL Y MORAL

Desarrollo social y emocional

En este período la energía se dirige a la creatividad y la productividad. Se producen cambios en tres esferas: hogar, colegio y vecindario. Entre ellos, el hogar y la familia sigue siendo la más influyente. La independencia progresiva está marcada por la primera vez que pasa la noche en casa de un amigo y la primera acampada fuera de casa. Los padres deben exigir esfuerzo en las actividades del colegio y extracurriculares, celebrar los éxitos y ofrecer aceptación sin condiciones cuando se producen fracasos. Las tareas regulares con remuneración proporcionan una oportunidad para que los niños contribuyan al funcionamiento de la familia y aprendan el valor del dinero. Estas responsabilidades pueden ser una prueba para la separación psicológica, lo cual causa conflictos. Los hermanos desempeñan papeles críticos como competidores, partidarios leales y modelos de papel.

El comienzo del colegio coincide con una mayor separación del niño respecto a la familia y la importancia progresiva de las relaciones con los maestros y los compañeros. Los grupos sociales tienden a ser del mismo sexo, con cambios frecuentes en sus miembros, lo cual contribuye a un desarrollo y una competencia social crecientes del niño. La popularidad, un ingrediente central de la autoestima, se puede obtener a través de las posesiones (tener los últimos aparatos electrónicos o las prendas de vestir adecuadas), así como a través del atractivo personal, los éxitos y las capacidades sociales reales. Los niños perciben las diferencias raciales y comienzan a formarse opiniones sobre los distintos grupos raciales, lo cual tiene impacto sobre sus relaciones.

Algunos niños se adaptan con facilidad a las normas del grupo y gozan de éxito social. Aquellos que adoptan estilos individualizados o presentan diferencias visibles pueden ser objeto de burlas. Tales niños pueden ser dolorosamente conscientes de su diferencia, o sentirse desconcertados por su falta de popularidad. Los niños con déficits de habilidades sociales pueden tardar mucho en obtener la aceptación, sólo para encontrarse con el fracaso repetido. Los atributos asignados por los compañeros, como divertido, estúpido, malo o gordo, pueden quedar incorporados en la autoimagen del niño y afectar a su personalidad y su rendimiento escolar. Los padres pueden ejercer la máxima influencia a través de acciones que cambian el grupo de compañeros (cuando se trasladan a una nueva comunidad o insisten para que el niño participe en actividades estructuradas después del colegio).

En el vecindario, los peligros reales como calles apiñadas, matones y desconocidos ponen a prueba el sentido común y los recursos de los niños. Las interacciones con los compañeros sin supervisión estrecha de adultos exigen mayores capacidades para la solución de conflictos o pugilísticas. La exposición a través de los medios de comunicación al materialismo, la sexualidad, el consumo de drogas y la violencia de los adultos puede asustarle y reforzar la sensación de impotencia del niño en un mundo más amplio. Las fantasías compensadoras sobre poderes imaginarios pueden alimentar la fascinación por los héroes y superhéroes. Un equilibrio entre la fantasía y una capacidad adecuada

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

para negociar las dificultades del mundo real es indicativo de un desarrollo emocional sano.

Desarrollo moral

Aunque a los 6 años la mayoría de los niños tendrán una conciencia (internalización de las normas de la sociedad), el nivel de su desarrollo moral es muy variable. En los primeros años de la juventud, muchos aún suscriben la noción de que las normas están establecidas y reforzadas por una figura de autoridad (padre o profesor) y la toma de decisiones está guiada por el interés propio (evitar las consecuencias negativas y recibir las positivas). Las necesidades de los otros no son muy consideradas a la hora de tomar decisiones. Según crecen, la mayoría reconocerá no sólo sus propias necesidades y deseos, sino también los de los demás, aunque las consecuencias personales son aún el principal estímulo de la conducta. A la edad de 10-11 años la combinación de la presión por parte de sus iguales, el deseo de complacer a las figuras de autoridad, así como la comprensión de la reciprocidad (tratar a los demás como a él le gustaría ser tratado) moldean la conducta del niño.

Implicaciones para los padres y los pediatras

Los niños necesitan apoyo incondicional y demandas realistas cuando se aventuran en un mundo muchas veces temible. Las preguntas diarias de los padres en la mesa o a la hora de acostarse sobre las cosas buenas y malas que han ocurrido durante el día del niño pueden descubrir los problemas de forma precoz. Los padres pueden tener dificultades para permitir la independencia de los niños o pueden ejercer una presión excesiva sobre sus hijos para que consigan éxitos académicos o deportivos. Los niños que se esfuerzan por cumplir tales expectativas pueden tener problemas de conducta o síntomas somáticos.

Muchos niños se enfrentan con factores de estrés que superan la dificultad normal de la separación y el éxito en el colegio y el vecindario. El divorcio afecta a casi el 50% de los niños. La violencia doméstica, el abuso de sustancias por parte de los padres y otros problemas de salud mental también pueden afectar a la capacidad del niño para usar el hogar como una base segura para recargar las energías emocionales. En muchos vecindarios, la violencia aleatoria hace muy peligroso el desarrollo de la independencia normal. Los niños mayores pueden unirse a bandas como un medio de autoprotección, y como una forma de obtener poder y pertenecer a un grupo coherente. Los niños que maltratan a otros, y/o son víctimas de maltrato, deberían ser evaluados, ya que este comportamiento se asocia a trastornos del estado de ánimo, problemas familiares y de ajuste escolar. Los padres deberían reducir la exposición a los peligros cuando sea posible. Debido al riesgo de lesiones no intencionadas por armas de fuego en los niños, se debe animar a los padres a preguntar a los padres de los compañeros de juegos si guardan una pistola en su casa y, si la tienen, cómo está asegurada. La alta prevalencia de trastornos del ajuste entre niños en edad escolar atestigua los efectos de tales factores de estrés formidables sobre el desarrollo.

Las consultas al pediatra son infrecuentes en este período; por tanto, cada visita es una oportunidad para valorar el funcionamiento de los niños en todos los contextos (hogar, colegio, vecindario). Los comportamientos desadaptativos, tanto internalizadores como externalizadores, se producen cuando la presión en cualquiera de estos ambientes supera la respuesta de afrontamiento del niño. Debido a la exposición continuada y la importante influencia de los medios de comunicación (programación y publicidad) sobre las creencias y actitudes de los niños, los padres deben permanecer alerta a la exposición a la televisión y a internet. Un joven americano medio pasa más de 6 horas al día con diferentes medios y aproximadamente dos terceras partes de estos niños tienen una televisión en sus dormitorios. Se debe aconsejar a los padres retirar la televisión de las habitaciones de sus hijos, limitar el tiempo de verla a 2 horas diarias y controlar qué programas ven. Las pruebas de «dibujar una persona» (para las edades comprendidas entre 3 y 10 años, con instrucciones de «dibuja una persona entera») y «dibuja a la familia en acción» (desde los 5 años, con instrucciones de «dibuja a todos los miembros de la familia haciendo algo») son instrumentos útiles en la consulta para valorar el funcionamiento de un niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 14
Adolescencia

Véase la parte XIII, capítulo 110, Desarrollo en la adolescencia.

Capítulo 15
Valoración del crecimiento

Virginia A. Keane

Muchos problemas biofisiológicos y psicosociales pueden afectar de forma adversa al crecimiento, y la alteración del crecimiento puede ser el primer signo de un problema subyacente. El instrumento más potente para esta valoración es la gráfica de crecimiento (v. figs. 11-1, 11-2, 13-1 y 15-1) utilizada en combinación con medidas precisas de la talla, el peso, el perímetro craneal y el cálculo del índice de masa corporal (IMC).

TÉCNICAS PARA UNA MEDICIÓN PRECISA

La valoración del crecimiento requiere una medición precisa. El peso en kilogramos debe determinarse utilizando una escala precisa. En los lactantes y niños pequeños se obtienen el peso, la longitud y el perímetro craneal. Estas mediciones deberían realizarse con el lactante desnudo, y, en circunstancias ideales, las mediciones repetidas deberían realizarse con el mismo equipo. El perímetro craneal se determina mediante una cinta flexible desde el borde supraorbitario hasta el occipucio por el lugar que produce la medición más larga. La longitud se mide con mayor precisión mediante dos exploradores (uno para colocar al niño), con el niño en decúbito supino sobre una tabla de medición. En los niños mayores la medida es la estatura o la talla sin zapatos, obtenida mediante un estadiómetro. Las mediciones obtenidas de otras formas, como realizando marcas en el papel de exploración en los pies y la cabeza de un lactante en decúbito supino o mediante una gráfica simple de pared con un libro o una regla en la cabeza, pueden causar imprecisiones que las hacen inútiles. Es fundamental comparar las mediciones con las tendencias previas del crecimiento, repetir cualquiera que no sea coherente y registrar los resultados de forma longitudinal.

DERIVACIÓN E INTERPRETACIÓN DE LA GRÁFICA DE CRECIMIENTO

En el año 2000, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) publicaron nuevas gráficas de crecimiento que reemplazaron a la versión de 1977. Las modificaciones realizadas desde entonces no han cambiado los datos. El grupo 1 comprende los percentiles 5.° al 95.°; el grupo 2 los percentiles 3.° al 97.°. Estas gráficas contienen datos procedentes de cinco revisiones nacionales realizadas por el National Center for Health Statistics entre 1963 y 1994. Los datos son representativos de la población de EE.UU., tanto demográficamente como en términos de la prevalencia de la lactancia materna. La metodología asegura que el aumento en la prevalencia de obesidad no eleva de forma excesiva los límites superiores de la normalidad. Se han corregido varias deficiencias de las gráficas más antiguas, como la representación excesiva de lactantes alimentados con fórmula adaptada y la dependencia de un conjunto de datos locales para crear las gráficas de lactantes. La disyunción entre longitud y altura, al pasar de las curvas de lactantes a las de niños mayores, ya no existe. Las gráficas comprenden curvas para registrar el IMC entre los 2 y los 20 años de edad más que el peso para la talla, lo que facilita la identificación de la obesidad.

Los datos se presentan en 5 gráficas estándar específicas para cada sexo: 1) peso para la edad, 2) talla (longitud y estatura) para la edad, 3) perímetro craneal para la edad, 4) peso para la talla (longitud y estatura) para los lactantes y 5) IMC para niños de más de 2 años (v. fig. 15-1; v. también figs. 11-1, 11-2 y 13-1). Las gráficas están disponibles en http://www.cdc.gov/growthcharts/.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics: High PC, Committee on Early Childhood, Adoption and Dependent Care and Council on School health, *School readiness, Pediatrics* 121:e1008-e1015, 2008.

Boyce WT, Essex MJ, Woodward HR, et al: The confluence of mental, physical, social, and academic difficulties in middle childhood: I. Exploring the head waters of early life morbidities, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41:580-587, 2002.

Centers for Disease Control and Prevention: 2000 Youth Physical Activity Guidelines Toolkit. http://www.cdc.gov/HealthyYouth/physicalactivity/guidelines.htm.

Dake JA, Price JH, Telljohann SK: The nature and extent of bullying at school, *J Sch Health* 73:173-180, 2003.

Davis MM, Gance-Cleveland B, Hassink SC, et al: Recommendations for Prevention of Childhood Obesity, *Pediatrics* 120(Suppl 4):S229-S253, 2007.

Davison KK, Markey CN, Birch LL: A longitudinal examination of patterns in girls' weight concerns and body dissatisfaction from ages 5 to 9 years, *Int J Eat Disord* 33(3):320-332, 2003.

Elkind D: *The hurried child: growing up too fast too soon*, ed 3, Cambridge, MA, 2001, Da Capo Press.

Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, et al: Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings, *Pediatrics* 121(Suppl 3): S172-S191, 2008.

Herman-Giddens ME, Steffes J, Harris D, et al: Secondary sexual characteristics in boys: data from the Pediatric Research in Office Settings Network, *Pediatrics* 130:e1058-e1068, 2012.

Hilbert A, Czaja J: Binge eating in primary school children: towards a definition of clinical significance, *Int J Eat Disord* 42:235-243, 2009.

Levine M: *A mind at a time*, New York, 2002, Simon & Schuster.

Marsh R, Gerber AJ, Peterson BS: Neuroimaging studies of normal brain development and their relevance for understanding childhood neuropsychiatric disorders, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47:1233-1251, 2008.

Rideout V, Roberts DF, Foehr UG, Generation M: media in the lives of 8-18 year-olds. The Henry J. Kaiser Family Foundation, March 2005 (website). http://kff.org/other/event/generation-m-media-in-the-lives-of/.

Rowley SJ, Burchinal MR, Roberts JE, et al: Racial identity, social context, and race-related social cognition in African Americans during middle childhood, *Dev Psychol* 44:1537-1546, 2008.

Strasburger VC, Jordan AB, Donnerstein E: Children, adolescents, and the media: health effects, *Pediatr Clin North Am* 59:533-587, 2012.

Tremblay MS, LeBlanc AG, Kho ME, et al: Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth, *Int J Behav Nutr Phys Act* 8:98, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

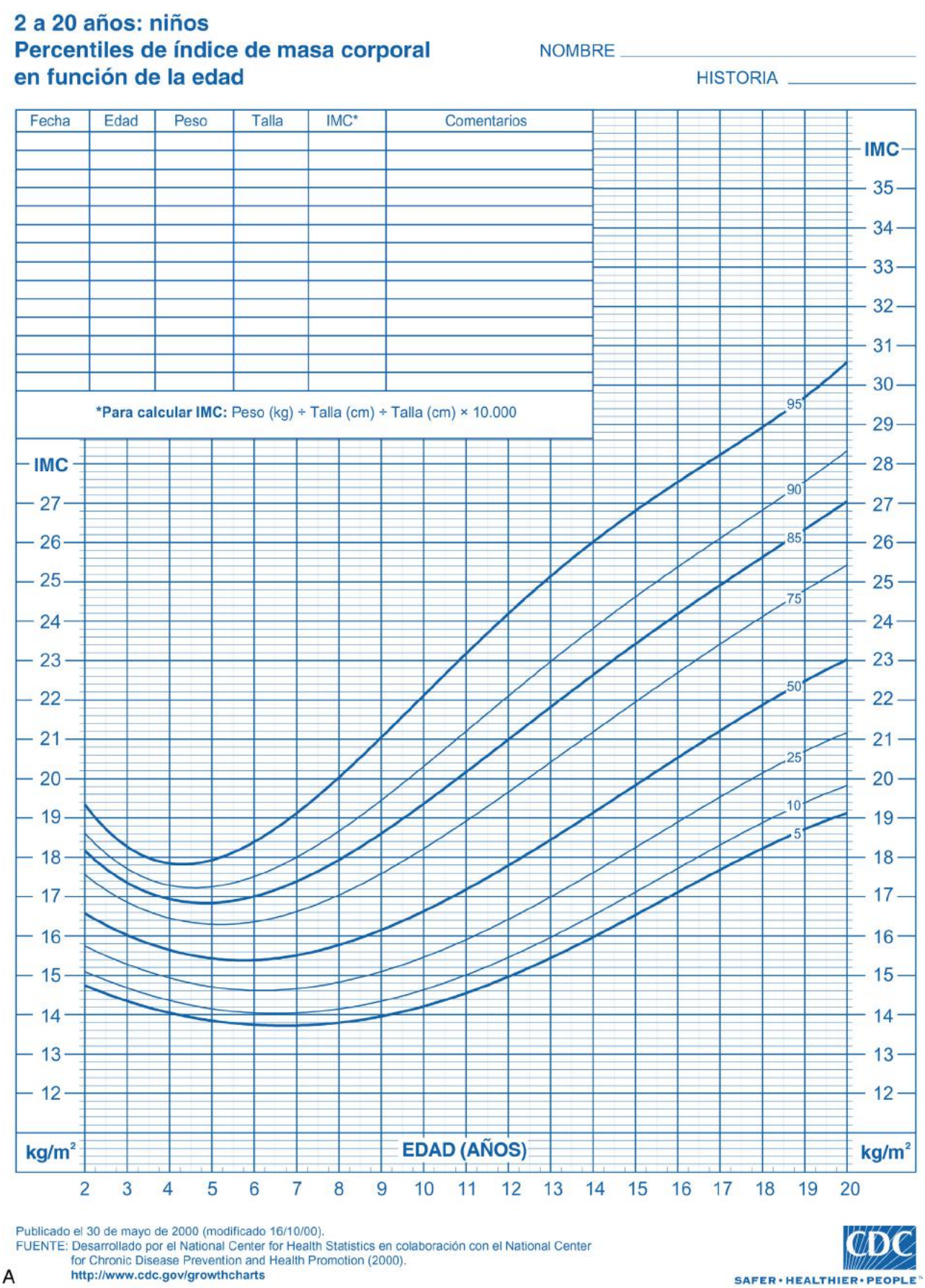

Figura 15-1 Percentiles de índice de masa corporal (IMC) para niños (A) y niñas (B) de entre 2 y 20 años. *(Gráficas de crecimiento oficiales de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC], según lo descrito en este capítulo. Entre los percentiles 85.° y 95.° existe riesgo de sobrepeso; un percentil >95.° se considera sobrepeso; un percentil <5.° se considera peso insuficiente. La información técnica y las guías para la interpretación y la gestión están disponibles en www.cdc.gov/nchs. Desarrollado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000.* http://www.cdc.gov/growthcharts*)*

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

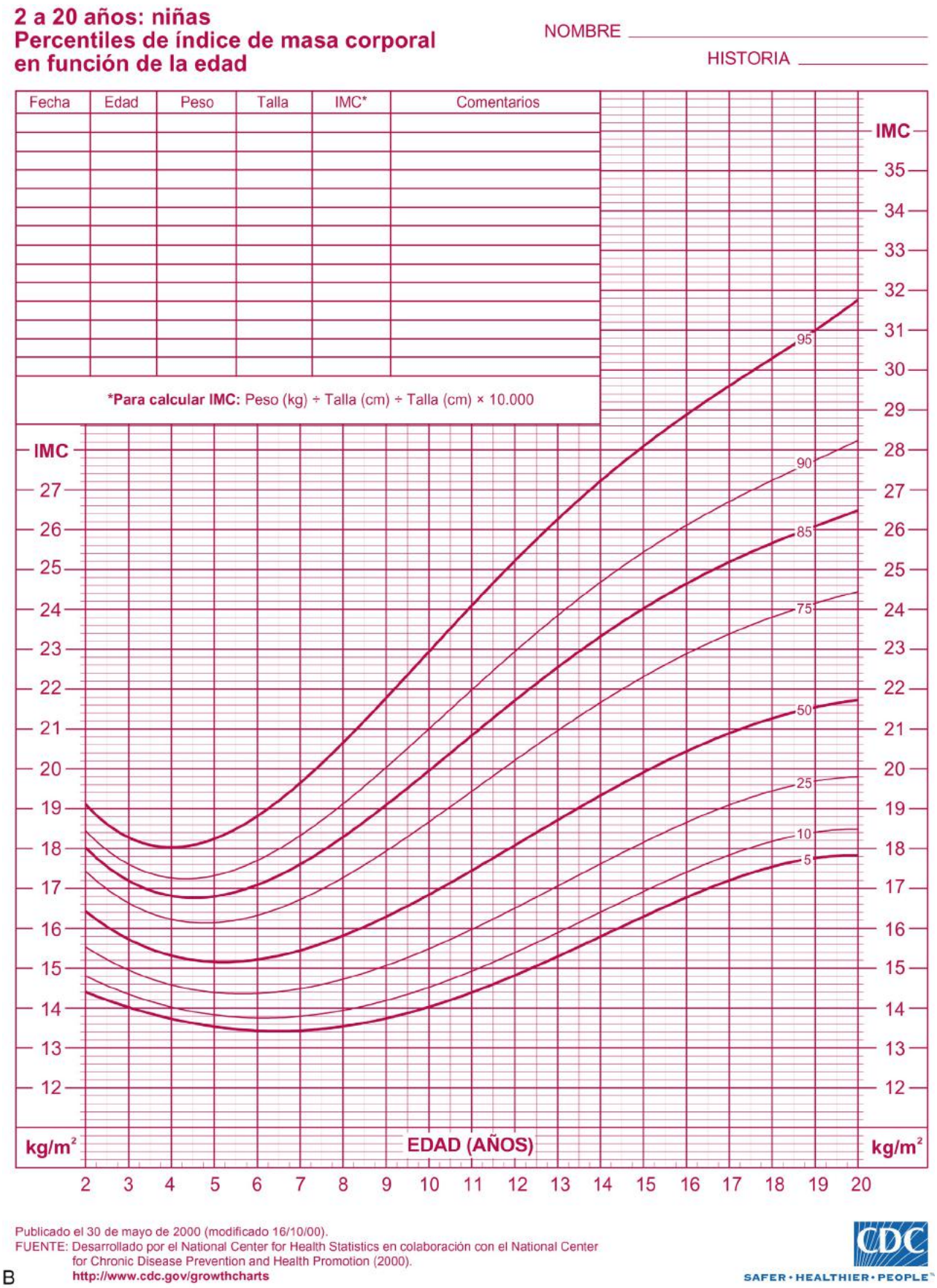

Figura 15-1 *(cont.)*

booksmedicos.org

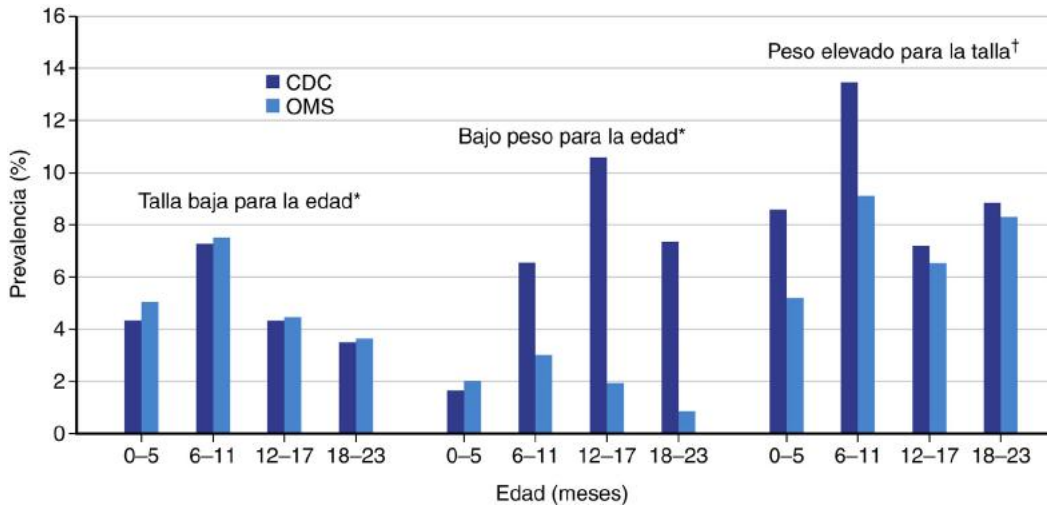

Figura 15-2 Comparación de las prevalencias de talla baja para la edad, bajo peso para la edad y peso elevado para la talla entre las gráficas de crecimiento de la OMS y de los CDC en niños menores de 24 meses en Estados Unidos, 1999-2004. *, ≤5.° percentil en las gráficas de los CDC; ≤2,3.° percentil en las gráficas de la OMS. †, ≥95.° percentil en las gráficas de los CDC; ≥97,7.° percentil en las gráficas de la OMS. *(Datos del National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004; de Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF, Centers for Disease Control and Prevention, Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0-59 months in the United States.* MMWR Recomm Rep *59 (RR-9):1-15, 2010, fig. 6.)*

Cada gráfica está compuesta de curvas de percentil, que representan la distribución transversal del peso, la longitud, la talla, el perímetro craneal, el peso para la talla o el IMC para cada edad. La curva de percentiles indica el porcentaje de niños de una determinada edad en el eje *x,* cuyo valor medido desciende por debajo del valor correspondiente en el eje *y*. En la gráfica de peso de varones de 0-36 meses (v. fig. 11-2*A*), la línea de 9 meses corta la curva del percentil 25.° en 8,6 kg, lo que indica que el 25% de los niños de 9 meses contenidos en la muestra del National Center for Health Statistics pesaba menos de 8,6 kg (el 75% pesaba más). De modo similar, un varón de 9 meses con peso superior a 11,2 kg pesa más que el 95% de sus compañeros. La mediana o el percentil 50.° también se conoce como *valor estándar,* en el sentido de que la longitud estándar para una niña de 7 meses es de 67 cm (v. fig. 11-2*B*). Las gráficas de peso en función de la altura (v. fig. 11-1) se construyen de forma análoga, con la longitud o la talla en vez de la edad, en el eje *x*. El peso mediano o estándar para una niña que mide 110 cm es 18,6 kg.

En el caso de los lactantes, las gráficas revisadas de los CDC representan un crecimiento observado pero no necesariamente óptimo porque aún incorporan datos de muchos lactantes que reciben lactancia artificial. Las tasas de inicio de lactancia materna en Estados Unidos han aumentado a más del doble desde el 26% en 1970 hasta el 74% en 2005, pero en toda la nación sólo un 49% continúa la lactancia materna a los 6 meses y sólo un 27% continúa hasta los 12 meses. En comparación con los estándares actuales, se espera que un niño con lactancia materna exclusiva puntúe más alto en el peso en los primeros 6 meses, pero relativamente más bajo en la segunda mitad del primer año. La consideración de esta diferencia de crecimiento debería prevenir la identificación excesiva de problemas de crecimiento en los niños que reciben lactancia materna.

En un esfuerzo para fijar un estándar internacionalmente útil para el crecimiento óptimo en los niños, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó unas gráficas de crecimiento a partir del Multicenter Growth Reference Study en niños pequeños en 2006 y en niños de 5-19 años en 2007. Más que la descripción del crecimiento de los niños típicos, el Multicenter Growth Reference Study describe el crecimiento de los niños alimentados predominantemente con leche materna y criados en las condiciones óptimas. Se incluyeron seis países de estudio que representaban a los 5 continentes: Estados Unidos, Brasil, Noruega, Ghana, Omán e India. El uso de las gráficas de la OMS en los países en vías de desarrollo conlleva la identificación de más niños como malnutridos y candidatos a programas de alimentación terapéutica. Su uso en Estados Unidos revela que muchos menos lactantes son identificados como de peso insuficiente (en la fig. 15-2 se muestra una comparación de las curvas), aunque los estudios han encontrado una detección excesiva de retraso del crecimiento incluso utilizando estas curvas. Los CDC recomiendan el uso de las gráficas de la OMS para los niños de EE.UU. desde el nacimiento hasta los 24 meses de edad. La adopción de estas gráficas en Estados Unidos se está realizando lentamente. Las gráficas están disponibles en internet en www.who.int/childgrowth/standards/en/.

En los adolescentes debe tenerse cuidado al utilizar las gráficas transversales. El crecimiento durante la adolescencia está ligado temporalmente al inicio de la pubertad, lo cual varía mucho. Utilizando los datos transversales según la edad cronológica, las gráficas combinan jóvenes que se encuentran en diferentes estadios de maduración. Las variaciones normales en la cronología del pico de crecimiento pueden conducir al diagnóstico erróneo de anomalías del crecimiento. Los datos de los varones de 12 años incluyen tanto niños que han madurado precozmente que se encuentran en el máximo del estirón como otros que maduran de forma más tardía que todavía están creciendo a su ritmo prepuberal. El resultado final es la reducción artificial del pico de crecimiento, lo cual hace que parezca que los adolescentes crecen de forma más gradual y durante un período más largo que lo que en realidad ocurre. Cuando se necesita una precisión adicional se recomiendan las gráficas de crecimiento derivadas de los datos longitudinales, como las gráficas de velocidad de la talla de Tanner y cols.

Se han desarrollado **gráficas especializadas** para los niños de EE.UU. con diferentes circunstancias, como el peso muy bajo al nacer y la prematuridad; síndromes de Down, Turner y Klinefelter, parálisis cerebral y acondroplasia. Además, en internet pueden encontrarse gráficas de crecimiento para los niños de diferentes grupos étnicos y nacionalidades.

El IMC para la edad complementa las gráficas de crecimiento estándar de los niños de más de 2 años. Puede calcularse como peso en kilogramos/(talla en metros)^2. Los valores pueden indicarse en las gráficas estándar de IMC (v. fig. 15-1). Estos cálculos pueden realizarse fácilmente por métodos electrónicos mediante una variedad de instrumentos de mesa y portátiles. El percentil del IMC varía con la edad durante la infancia: una niña de 6 años con un IMC de 21 tiene sobrepeso, mientras que una niña de 16 años con el mismo IMC está inmediatamente por encima del percentil 50.°.

La historia clínica electrónica (HCE) incluye las gráficas de crecimiento y generalmente calcula y registra los IMC en las mismas. Sin embargo, el pediatra puede no conocer el origen de las gráficas de crecimiento incluidas en las HCE que utiliza; por ello, se aconseja que los pediatras contacten con la empresa de su HCE y confirmen que disponen de las gráficas de crecimiento de los CDC y la OMS en la HCE para asegurar una valoración precisa.

La gráfica de velocidad de la talla, que evalúa el crecimiento anual, es considerada por muchos autores como un índice más sensible y específico del crecimiento anómalo. Es utilizada principalmente por los endocrinólogos infantiles.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 15-1 Crecimiento y requerimientos calóricos

EDAD	GANANCIA DIARIA APROXIMADA DE PESO (g)	GANANCIA MENSUAL APROXIMADA DE PESO	CRECIMIENTO EN LONGITUD (cm/mes)	CRECIMIENTO EN PERÍMETRO CRANEAL (cm/mes)	INGESTA DIARIA RECOMENDADA (kcal/kg/día)
0-3 meses	30	900 g	3,5	2,00	115
3-6 meses	20	570 g	2,0	1,00	110
6-9 meses	15	450 g	1,5	0,50	100
9-12 meses	12	370 g	1,2	0,50	100
1-3 años	8	225 g	1,0	0,25	100
4-6 años	6	170 g	3 cm/año	1 cm/año	90-100

Adaptada del National Research Council, Food and Nutrition Board: Recommended daily allowances, *Washington, DC, 1989, National Academy of Sciences; Frank D, Silva M, Needlman R: Failure to thrive: myth and method,* Contemp Pediatr *10:114, 1993.*

Aunque muchos padres piensan que es importante ver las gráficas de crecimiento, pueden interpretar mal su significado. Los médicos deben tener la precaución de proporcionar una clara interpretación cuando se utilizan las gráficas de crecimiento como ayudas visuales.

ANÁLISIS DE LOS PATRONES DE CRECIMIENTO

El crecimiento es un proceso dinámico y no una cualidad estática. Un lactante en el 5.° percentil de peso para su edad puede estar creciendo con normalidad, no crecer o estar en recuperación de una falta de crecimiento: depende de la trayectoria de la curva de crecimiento. Los lactantes pueden perder hasta un 10% de su peso al nacer en la primera semana de vida y volverlo a ganar al final de la segunda semana. Después ganarán peso de forma estable a un ritmo de 20-30 g/día durante los primeros 3 meses. La tabla 15-1 indica el crecimiento típico y los requerimientos calóricos de los niños hasta los 6 años. Existen fórmulas para la estimación de la talla media y el peso y la talla para los niños de diferentes edades, pero dada su complejidad y la fácil disponibilidad de las gráficas de crecimiento es preferible el uso de éstas.

A pesar del hecho de que las gráficas del National Center for Health Statistics representan datos transversales más que longitudinales y que los niños tienden a crecer mediante estirones, la mayoría de los niños suele seguir un percentil, lo cual se denomina «seguir la curva». Con frecuencia se produce una excepción normal durante los 6 y los 18 meses. Para los lactantes a término, el tamaño al nacer refleja la influencia del medio ambiente uterino; sin embargo, su tamaño a la edad de 2 años guarda relación con la altura paterna media, un hecho que refleja la influencia de los genes. Entre los 6 y los 18 meses los lactantes pueden cambiar de percentil hacia arriba o hacia abajo en función de su potencial genético. A partir de este momento, la mayoría de los niños seguirá un percentil de crecimiento, con variaciones en dos bandas grandes de percentiles (un lactante pequeño puede seguir la curva entre los percentiles 5.° y 25.°, y uno de mayor tamaño entre los percentiles 75.° y 95.°). Este seguimiento de la curva con frecuencia representa la talla media de los padres y un peso correspondiente, de forma que la **talla media de los padres** se calcula en centímetros como se indica:

- Niños: [(talla materna + 13) + talla paterna]/2
- Niñas: [talla materna + (talla paterna – 13)]/2

Es importante corregir varios factores al trazar e interpretar las gráficas de crecimiento. En el caso de **lactantes prematuros,** el diagnóstico excesivo de retraso ponderoestatural se puede evitar utilizando gráficas de crecimiento desarrolladas de forma específica para esta población. Un método más rudimentario, restando las semanas de prematuridad de la edad posnatal cuando se trazan los parámetros del crecimiento, no tiene en cuenta la variabilidad en la velocidad de crecimiento que muestran los lactantes con muy bajo peso al nacer. Aunque los lactantes con muy bajo peso al nacer pueden continuar mostrando crecimiento de recuperación durante las etapas iniciales de la edad escolar, la mayoría logra una recuperación del peso durante el segundo año y de la talla a los 2,5 años de edad, excepto en casos de complicaciones médicas (v. cap. 97). Para los niños con padres especialmente altos o bajos existe un riesgo de diagnóstico excesivo de trastornos del crecimiento si no se tiene en cuenta la talla de los padres o, por el contrario, de un infradiagnóstico de los trastornos del crecimiento si la talla paterna se acepta invariablemente como la explicación.

El análisis de los patrones del crecimiento y la detección de patrones aberrantes del crecimiento proporcionan información importante para la detección de entidades patológicas. El cálculo del crecimiento diario y mensual, como la ganancia de peso en g/día (v. tabla 15-1), permite una comparación más precisa de la tasa de crecimiento con la tasa normal. La pérdida de peso, o la incapacidad para ganarlo de forma normal, con frecuencia es el primer signo de una patología.

El diagnóstico del **retraso ponderoestatural** (v. cap. 41), generalmente propio de los niños menores de 3 años, se considera si el peso de un niño está por debajo del percentil 5.°, si cae más de 2 líneas mayores de percentil o si el peso para la talla es menor que el percentil 5.°. El peso en función de la altura inferior al 5.° percentil sigue siendo el indicador de la gráfica de crecimiento mejor conocido de desnutrición aguda. Un IMC menor que el 5.° percentil también indica que un niño tiene un peso bajo. Los períodos breves de pérdida o escasa ganancia de peso generalmente se corrigen con rapidez y no afectan al tamaño de forma permanente. Los niños con desnutrición crónica pueden ser bajos (retraso del crecimiento), además de delgados, de forma que es posible que sus curvas de peso en función de la altura parezcan más o menos normales. La desnutrición marcada crónica durante la lactancia puede reducir el crecimiento de la cabeza, lo cual puede ser un predictor ominoso de incapacidad cognitiva posterior. Un bajo peso o una baja talla para la edad o una pérdida de peso pueden denominarse emaciación. Cuando los parámetros de crecimiento descienden por debajo del 5.° percentil, los valores pueden expresarse como porcentaje de la mediana o valor estándar. Una niña de 12 meses que pesa 7,1 kg está en el 75% del peso mediano (9,5 kg) en función de su edad.

Otra forma de evaluar el peso es determinar el peso corporal ideal en función de la talla y comparar el peso real con él. Un niño de 15 meses que mide 79 cm se encuentra en el percentil 50.°. El peso ideal es 12 kg. Si pesa 8 kg (<5.° percentil) está en el 67% del peso corporal ideal, un índice de emaciación grave. La tabla 15-2 proporciona una interpretación del porcentaje del peso corporal ideal desde la obesidad hasta la emaciación grave.

Los extremos de la talla o el peso también pueden expresarse en función de la edad para la que éstos serían el estándar o la mediana. Por ejemplo, una niña de 30 meses que mide 79 cm (<5%) se encuentra

Tabla 15-2 Interpretación del porcentaje del peso corporal ideal

>120%	Obeso
110-120%	Sobrepeso
90-110%	Peso normal
80-90%	Emaciación leve
70-80%	Emaciación moderada
<70%	Emaciación grave

booksmedicos.org

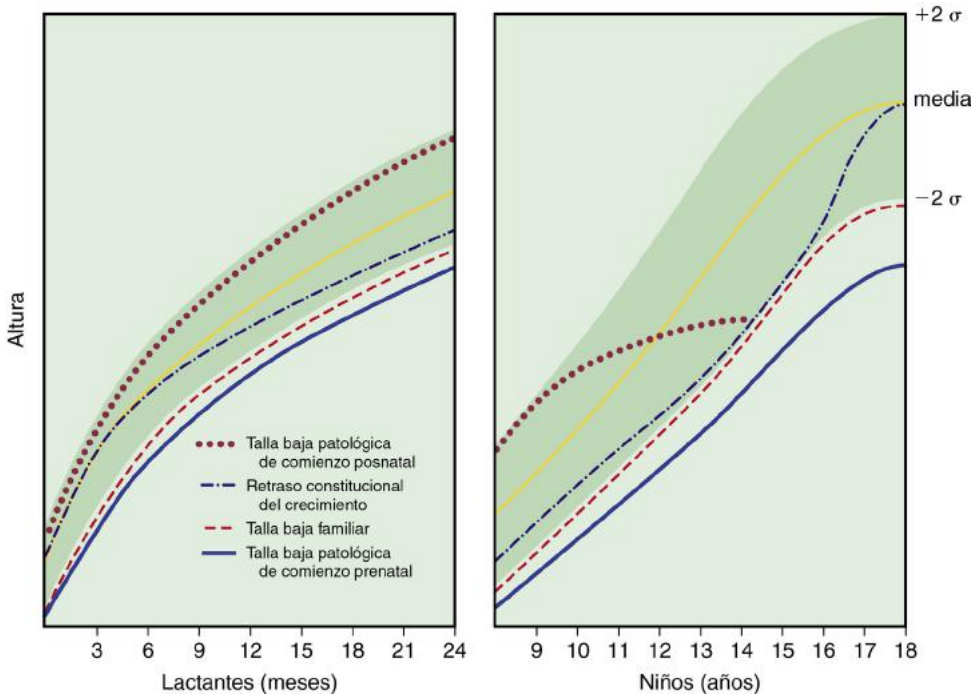

Figura 15-3 Curvas de altura en función de la edad de las cuatro causas principales de talla baja proporcionada: talla baja patológica de comienzo posnatal, retraso constitucional del crecimiento, talla baja familiar y talla baja de comienzo prenatal. *(De Mahoney CP: Evaluating the child with short stature,* Pediatr Clin North Am *34:825, 1987.)*

en el percentil 50.° de una de 16 meses. Por tanto, la edad en función de la talla es de 16 meses. La edad en función del peso también puede expresarse de esta forma.

Es más probable que **el retraso del crecimiento lineal** se deba a causas congénitas, constitucionales, familiares o endocrinas que a un déficit nutricional (v. cap. 46). En los trastornos endocrinos, la longitud o la talla disminuye primero o al mismo tiempo que el peso; el peso en función de la altura es normal o elevado. En la deficiencia nutricional el peso disminuye antes que la longitud, y el peso en función de la altura es bajo (a menos que haya existido retraso ponderoestatural crónico). La figura 15-3 muestra curvas de crecimiento típicas para 4 clases de disminución del crecimiento lineal. En la estatura baja patológica congénita, el lactante nace pequeño y el crecimiento disminuye de forma gradual durante la lactancia. Entre las causas posibles se incluyen anomalías cromosómicas (síndrome de Turner, trisomía 21; v. cap. 81), infección perinatal, prematuridad extrema y teratógenos (fenitoína, alcohol) (v. cap. 96). En el retraso constitucional del crecimiento el peso y la altura disminuyen cerca del final de la lactancia, se igualan con lo normal durante la infancia media y se aceleran hacia el final de la adolescencia. El tamaño adulto es normal. En la estatura baja familiar tanto el lactante como los padres son pequeños; el crecimiento es paralelo e inmediatamente inferior a las curvas normales.

La obesidad afecta a un número importante de niños. Las gráficas de crecimiento pueden confirmar una impresión de obesidad si el peso en función de la altura supera el 120% del peso estándar (mediana) para la altura. Según los CDC, un IMC superior al percentil 95.° indica obesidad y un IMC entre los percentiles 85.° y 95.° indica sobrepeso. Aunque está ampliamente aceptado como la mejor medida clínica de peso excesivo e insuficiente, el IMC no puede proporcionar un índice exacto de adiposidad, puesto que no diferencia el tejido magro y óseo de la grasa. La medición del grosor de los pliegues cutáneos tricipital, subescapular y suprailíaco puede utilizarse para estimar la adiposidad; se requiere experiencia considerable para que sea preciso. La 6.ª edición del *American Academy of Pediatrics Nutrition Handbook* cuestiona el uso de los pliegues cutáneos para estimar la grasa corporal total, teniendo en cuenta que el método no ha sido validado en niños pequeños y que los conceptos básicos del método, que la grasa subcutánea es un marcador de la grasa total y que los lugares medidos representan un promedio del grosor de la grasa subcutánea, no son ciertos. Otros métodos de medir la grasa, como la hidrodensitometría, la impedancia bioeléctrica y la medida del agua corporal total se utilizan en investigación pero no en la evaluación clínica.

OTROS ÍNDICES DE CRECIMIENTO

Proporciones corporales

Las proporciones corporales siguen una secuencia predecible de cambios con el desarrollo. La cabeza y el tronco son relativamente grandes al nacer, los miembros se alargan de forma progresiva durante el desarrollo, en particular durante la pubertad. El **segmento inferior del cuerpo** se define como la longitud desde la sínfisis del pubis hasta el suelo, y el **segmento superior del cuerpo** es la altura menos el segmento inferior. La relación del segmento superior del cuerpo dividido por el inferior (relación S/I) es de aproximadamente 1,7 al nacer, 1,3 a los 3 años y 1,0 después de los 7 años. Las relaciones S/I más altas son características de enanismo con miembros cortos o de trastornos óseos, como el raquitismo.

Maduración esquelética

Los valores de referencia para la maduración ósea facilitan la estimación de la edad ósea (v. tabla 10-3). Ésta guarda relación con la fase del desarrollo puberal y puede ser útil para predecir la talla adulta en los adolescentes con maduración precoz o tardía. En la talla baja familiar la edad ósea es normal (comparable a la edad cronológica). En el retraso constitucional del crecimiento, la talla baja endocrinológica y la desnutrición, la edad ósea está retrasada y es comparable a la edad de talla. La maduración esquelética está mucho más relacionada con el estadio de maduración sexual que con la edad cronológica. Es más rápida y menos variable en niñas que en niños.

Desarrollo dental

El desarrollo dental incluye mineralización, erupción y exfoliación (tabla 15-3). La mineralización inicial comienza ya en el segundo trimestre (media de edad para los incisivos centrales, 14 semanas) y continúa hasta los 3 años para los dientes primarios (de leche) y los 25 años para los dientes permanentes. La mineralización comienza en la corona y progresa hacia la raíz. La erupción comienza con los incisivos centrales y progresa en sentido lateral. La exfoliación comienza hacia los 6 años y continúa hasta los 12. La erupción de los dientes permanentes puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 15-3 Cronología de la dentición humana (dientes primarios o temporales y secundarios o permanentes)

	Calcificación		Edad de erupción		Edad de caída	
	COMIENZA A	COMPLETA A	SUPERIORES	INFERIORES	SUPERIORES	INFERIORES
DIENTES PRIMARIOS						
Incisivos centrales	5.° mes fetal	18-24 meses	6-8 meses	5-7 meses	7-8 años	6-7 años
Incisivos laterales	5.° mes fetal	18-24 meses	8-11 meses	7-10 meses	8-9 años	7-8 años
Caninos	6.° mes fetal	30-36 meses	16-20 meses	16-20 meses	11-12 años	9-11 años
Primeros molares	5.° mes fetal	24-30 meses	10-16 meses	10-16 meses	10-12 años	10-12 años
Segundos molares	6.° mes fetal	36 meses	20-30 meses	20-30 meses	10-12 años	11-13 años
DIENTES SECUNDARIOS						
Incisivos centrales	3-4 meses	9-10 años	7-8 años	6-7 años		
Incisivos laterales	Superiores, 10-12 meses Inferiores, 3-4 meses	10-11 años	8-9 años	7-8 años		
Caninos	4-5 meses	12-15 años	11-12 años	9-11 años		
Primeros premolares (bicúspides)	18-21 meses	12-13 años	10-11 años	10-12 años		
Segundos premolares (bicúspides)	24-30 meses	12-14 años	10-12 años	11-13 años		
Primeros molares	Nacimiento	9-10 años	6-7 años	6-7 años		
Segundos molares	30-36 meses	14-16 años	12-13 años	12-13 años		
Terceros molares	Superiores, 7-9 años Inferiores, 8-10 años	18-25 años	17-22 años	17-22 años		

Adaptada del gráfico preparado por P.K. Losch, Harvard School of Dental Medicine, que proporcionó los datos para esta tabla.

comenzar justo después de la exfoliación o se puede retrasar 4-5 meses. La cronología del desarrollo dental guarda poca relación con otros procesos de crecimiento y maduración. La **erupción** se suele considerar **tardía** cuando no existen dientes aproximadamente a los 13 meses de edad (media + DE). Las causas habituales son hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, familiar e idiopático (el más frecuente). Es posible que no se produzca la salida de algún diente por bloqueo mecánico (apiñamiento, fibrosis gingival). Las causas de **exfoliación precoz** comprenden histiocitosis X, neutropenia cíclica, leucemia, traumatismo y factores idiopáticos. Los trastornos nutricionales y metabólicos, la enfermedad prolongada y ciertos medicamentos (tetraciclina) suelen alterar la coloración del diente o dar lugar a malformación del esmalte dental. Una pequeña línea de picado en el esmalte sugiere una agresión limitada en el tiempo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **16**

Cribado y control del desarrollo y la conducta

Frances Page Glascoe, Kevin P. Marks y Nerissa S. Bauer

El término *control del desarrollo y la conducta* se refiere al control del estado del niño en cuanto al lenguaje, el desarrollo motor, el nivel cognitivo/académico, la autoayuda y el aspecto social-emocional (un término que también incluye la conducta, la salud mental, la atención y el bienestar). En las consultas del niño sano, el desarrollo y la conducta son los temas más frecuentes en las discusiones entre padres y profesionales. Los problemas precoces del desarrollo y de la conducta son frecuentes (20-25%) pero no son benignos. Si no se tratan, los déficits iniciales con frecuencia emergen en forma de fracaso escolar y problemas secundarios de salud mental. Las consecuencias incluyen el abandono del instituto antes de terminar la enseñanza obligatoria (con prevalencias de hasta el 50% en zonas urbanas con bajos ingresos y en los jóvenes de minorías étnicas), el desempleo, el ingreso en prisión y los embarazos adolescentes.

Para evitar y abordar los problemas, los clínicos deben realizar un cribado adecuado de las limitaciones y los riesgos existentes.

RETRASOS MEDIBLES

Entre los muchos tipos de problemas del desarrollo y la conducta, los problemas del lenguaje son los más frecuentes (17,5% a los 30-36 meses) (v. cap. 35). Los retrasos en el desarrollo del lenguaje con frecuencia son subestimados por los pediatras, especialmente cuando no se utilizan herramientas precisas de cribado/seguimiento. Otras entidades frecuentes son los trastornos emocionales-sociales y de conducta-salud mental (9,5-14,2%), el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (7,8%) (v. cap. 33), las dificultades del aprendizaje (6,5%), las discapacidades intelectuales (1,2%) (v. cap. 36) y los trastornos del espectro autista (0,6-1,1%) (v. cap. 30). Las patologías menos frecuentes son la parálisis cerebral y otros trastornos ortopédicos/motores (0,23%) (v. cap. 598.1), el déficit auditivo (0,12%) (v. caps. 636-643), las alteraciones visuales (0,8%) (v. caps. 618-635) y patologías asociadas a discapacidad (p. ej., síndrome de Down y síndrome de X frágil [v. cap. 81], lesión cerebral postraumática [v. cap. 68]).

RIESGO PSICOSOCIAL

Muchos niños con riesgo de fracaso escolar no tienen déficits medibles en los primeros años de la infancia, pero tienen indicadores en forma de múltiples factores de riesgo que predicen con fuerza la aparición de problemas futuros. Los riesgos psicosociales incluyen padres con educación inferior al instituto; problemas paternos de salud mental como la depresión o la ansiedad; inestabilidad en la vivienda o la alimentación; minoría étnica o lingüística; monoparentalidad; 3 o más niños en el domicilio y estilos de crianza negligentes o autoritarios (p. ej., muy directivos, punitivos, con comunicación verbal limitada, como hablar poco sobre los intereses del niño o escasa lectura compartida). Dichos riesgos causan finalmente un retraso en el desarrollo y la conducta, la entrada en la escuela infantil en desventaja respecto a sus compañeros, el estancamiento en los cursos, el abandono del instituto, etc. Aunque los factores de riesgo psicosociales son frecuentes en los niños con antecedentes de malos tratos o abandono, los niños de muchas otras familias tienen también riesgo.

SERVICIOS DE INTERVENCIÓN PRECOZ Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Si la intervención se instaura antes de la entrada en la escuela, se pueden evitar muchos problemas y todos pueden mejorarse. Existen muchas modalidades de intervención precoz, con niveles variables de intensidad.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ahmad UN, et al: Overidentification of infants as having poor growth, *J Paediatr Child Health* 10/18, 2013.

American Academy of Pediatrics: *Pediatric nutrition handbook*, ed 6, Elk Grove Village, IL, 2009, American Academy of Pediatrics.

Ben-Joseph ED, Woshen SA, Isenberg N: Do parents understand growth charts? A national internet based study, *Pediatrics* 124:1100-1109, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention: Impact of new WHO growth standards on the prevalence of acute malnutrition and operations of feeding programs—Darfur, Sudan, 2005-2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:591-594, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention: Breastfeeding report card, United States, 2013. http://www.cdc.gov/breastfeeding/data/reportcard.htm.

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics CDC growth charts (website), http://www.cdc.gov/growthcharts/.

de Onis M, Garza C, Onyango AW, et al: Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts, *J Nutr* 137:144-148, 2007.

Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF: Centers for Disease Control and Prevention: Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0-59 months in the United States, *MMWR Recomm Rep* 59(RR–9):1-15, 2010.

Grummer-Strawn LM, Shealy KR: Progress in protecting, promoting, and supporting breastfeeding: 1984-2009, *Breastfeed Med* 4(Suppl 1):S31-S39, 2009.

Guo SS, Roche AF, Chumlea WC, et al: Growth in weight, recumbent length and head circumference for preterm low-birthweight infants during the first three years of life using gestation-adjusted ages, *Early Hum Dev* 47:305-325, 1997.

Hochberg Z, Albertsson-Wikland K: Evo-devo of infantile and childhood growth, *Pediatr Res* 64:2-7, 2008.

Kerac M, Egan R, Mayer S, et al: New WHO growth standards: roll-out needs more resources, *Lancet*:100-102, 2009.

Lapidus N, Luquero FJ, Gabouland V, et al: Prognostic accuracy of WHO growth standards to predict mortality in a large-scale nutritional program in Niger, *PLoS Med* 6:1-8, 2009.

Mei Z, Ogden CL, Flegal KM, et al: Comparison of the prevalence of shortness, underweight, and overweight among US children aged 0 to 59 months using the CDC 2000 and the WHO 2006 growth charts, *J Pediatr* 153:622-628, 2008.

Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, et al: Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version, *Pediatrics* 109:45-60, 2002.

Tanner JM, Davies PSW: Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children, *J Pediatr* 107:317-329, 1985.

van Buuren S, van Wouwe JP: WHO child growth standards in action, *Arch Dis Child* 93:549-551, 2008.

Vyas KS, Brancato C, Soares NS: WHO growth chart awareness among clinicians in Kentucky, *South Med J* 106(9):495-499, 2013.

World Health Organization: The WHO child growth standards (website), http://www.who.int/childgrowth/standards/en.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La **promoción del desarrollo y la conducta en atención primaria** es una forma de intervención y se recomienda en todas las visitas. Los pediatras identifican e intervienen en caso de dificultades (p. ej., interacciones padres-hijo y conducta del niño), abordan las preocupaciones de los padres y proporcionan orientación sobre la crianza y otros temas. Los juegos de representación, las tutorías y los consejos verbales junto con folletos de información para llevar a casa son abordajes óptimos, aunque se requiere un seguimiento para determinar si los padres han obtenido el máximo rendimiento de las recomendaciones o si se necesita una educación parental más intensiva (p. ej., escuela de padres). La intervención precoz en atención primaria también implica identificar el retraso y los factores de riesgo de futuros retrasos, así como derivar a servicios más intensivos que los consejos breves en consulta.

En los niños con factores de riesgo psicosociales pero sin retraso medible, se requiere una derivación a un conjunto de servicios como Head Start/Early Head Start o programas de cuidados diurnos de calidad. Las familias con frecuencia se benefician de clases de entrenamiento para padres o intervenciones de salud mental y derivaciones a los servicios sociales (p. ej., para ayudas de vivienda y alimentación, orientación sobre violencia doméstica). Los niños mayores con factores de riesgo se benefician de la asistencia para prevenir el abandono escolar, como las tutorías tras la escuela, el club de niños y niñas, las escuelas de verano y los programas de orientación escolar.

En los niños con retraso medible (y aquéllos con riesgo extremo como los niños en acogida) **se requieren derivaciones a los servicios como el financiado por la Individuals with Disabilities Education Act** (IDEA, Ley de educación para individuos con discapacidad). Los niños muy pequeños con retraso (es decir, desde el nacimiento hasta los 3 años) son incluidos en la amplia categoría de «retraso del desarrollo», definido como un 40% de desviación del rendimiento normal en un dominio del desarrollo o un 25% en varios dominios del desarrollo (p. ej., lenguaje receptivo, lenguaje expresivo, desarrollo motor fino y grosero, social-emocional, cognitivo/preacadémico y conductual). Debido a que las medidas de cribado identifican las fortalezas y debilidades probables pero no la gravedad de los déficits, los pediatras deberían derivar a los programas IDEA para que el niño sea evaluado de forma gratuita y así determinar su posibilidad de inclusión. Cuando los niños tienen 3 años, los programas IDEA (administrados por las escuelas públicas) proporcionan evaluaciones detalladas que conducen a diagnósticos definitivos y a un espectro de servicios de educación especial y tratamientos adyuvantes.

DESAFÍOS EN LA DETECCIÓN PRECOZ EN ATENCIÓN PRIMARIA

A pesar de las serias consecuencias de los factores de riesgo psicosociales, los retrasos y las discapacidades, sólo un 30% aproximadamente de los niños con problemas del desarrollo y de la conducta son detectados por los sanitarios de atención primaria antes de su entrada en la escuela, lo cual significa que la mayoría de los niños con problemas habrá perdido oportunidades de recibir una intervención precoz. Existen varios motivos de la baja detección en atención primaria:

- **Exceso de confianza en la eficacia de los métodos informales de identificación** (p. ej., preguntas oportunistas a los padres y listados de comprobación con los hitos del desarrollo como aquellos incluidos en los formularios de las consultas específicas de la edad, incluso si los enunciados son extraídos de pruebas estandarizadas más detalladas como la prueba de cribado del desarrollo de Denver) porque carecen de validez, precisión demostrada y criterios definitivos para tomar decisiones sobre derivaciones.
- **Dependencia excesiva del juicio clínico y fracaso en el cribado de los aparentemente asintomáticos.** Las alteraciones morfológicas y la organicidad no están presentes en la mayoría de los niños con discapacidades.
- **Concentración excesiva en los síntomas y consiguiente olvido de los aspectos subyacentes.** Por ejemplo, los problemas de conducta con frecuencia son el motivo de consulta, pero muchos niños con déficit del desarrollo se comportan mal debido a la frustración causada por las dificultades para comprender lo que se le pide o para expresar pensamientos, deseos y sentimientos con palabras.
- **Falta de familiaridad con los instrumentos precisos de cribado y su aplicación** eficaz en las consultas de atención primaria con mucha carga de trabajo.
- **Idea equivocada de que las medidas de calidad llevan más tiempo que métodos más informales**.
- **Exceso de optimismo sobre la eficacia del consejo breve en consulta cuando los niños tienen un retraso medido,** y por tanto se pospone en lugar de derivarlo. Los niños raramente superan los problemas del desarrollo sin una intervención.
- **Malestar en la comunicación de malas noticias.** Los médicos requieren habilidades para dirigir las entrevistas en las que se comunican noticias difíciles de forma que sean de apoyo, positivos e impulsen a las familias a seguir las recomendaciones.

RECOMENDACIONES DE LA ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRÍA

La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda una combinación de cribado y control en todas las consultas del niño sano.

El **cribado** es la administración de instrumentos breves, estandarizados y validados que han demostrado tener una alta sensibilidad para detectar niños con problemas probables y una alta especificidad para determinar cuándo los niños probablemente no tienen estos problemas. El cribado del retraso debería realizarse en todos los aspectos: lenguaje (expresivo y receptivo), motor (grosero y fino), cognitivo/académico (incluyendo los rasgos de los trastornos del espectro autista), la autoayuda y las habilidades socio-emocionales (incluyendo la conducta, la atención y la salud mental).

El cribado repetido compensa la infradetección. Los problemas del desarrollo y de la conducta son un «blanco móvil» y por tanto requieren una medición continuada. Aunque las recomendaciones de la AAP identifican las edades específicas en las que debería realizarse el cribado formal (p. ej., 9, 18, 24 o 30 meses de edad), los pediatras no deberían interpretar las recomendaciones de la AAP de forma que el cribado/control pueda interrumpirse tras los 30 meses de edad. Todavía pueden surgir problemas (como los del lenguaje o la preparación para la escuela) que no se manifestarán completamente en niños muy pequeños. La recomendación de la AAP afirma que el cribado/control debería ser realizado en todas las consulta del niño sano y defiende de forma activa que las compañías incentiven los esfuerzos de identificación en los niños mayores.

Aunque a los pediatras con frecuencia les preocupan los falsos positivos, la mayoría de los niños que los presentan, aunque no son candidatos a los servicios de educación especial, tienen retrasos moderados en áreas predictoras de futuro fracaso escolar, es decir, el lenguaje, la inteligencia y las habilidades académicas/preacadémicas, junto con el elevado riesgo psicosocial. Dichos niños requieren ser derivados a otros tipos de programas de intervención (p. ej., Head Start, tutorías tras la escuela, escuelas de verano y educación preescolar o cuidados diurnos de calidad).

El uso de un cribado preciso proporciona un punto de atención para otras actividades de las consultas del niño sano. Por ejemplo, el cribado basado en las preocupaciones de los padres identifica aspectos específicos para realizar una promoción en desarrollo y conducta. La presencia de un retraso promueve la realización de una exploración física especialmente cuidadosa por parte de los pediatras; la repetición del cribado de audición y visión; la observación atenta de las interacciones padres-hijo; la obtención detallada de los antecedentes familiares médicos/sociales y acciones similares.

La aplicación de cribados de calidad proporciona un apoyo para las decisiones sobre los tipos de intervenciones necesarias, incluyendo si es suficiente el consejo médico, si se requieren servicios accesibles más intensivos y/o si se debe realizar una derivación a una subespecialidad médica.

El **control** hace referencia a la vigilancia continuada (seguimiento a lo largo del tiempo) de aspectos como las preocupaciones de los padres, el progreso del niño en los hitos del desarrollo, los factores de riesgo psicosocial y los de resiliencia, los esfuerzos de los sanitarios para detectar y abordar los problemas y el seguimiento de los resultados del niño y la familia. El control también se refiere al uso de la pericia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

diagnóstica en la toma de decisiones mediante la incorporación de los resultados de las pruebas de cribado, los antecedentes médicos del niño y la familia y la exploración física. El cribado preciso y repetido también sirve como control, pero con eficiencia y efectividad. Se sabe que los abordajes informales del control son ineficaces y de escaso beneficio para las familias.

SUPERACIÓN DE LOS DESAFÍOS LOGÍSTICOS EN LA DETECCIÓN E INTERVENCIÓN PRECOCES EN ATENCIÓN PRIMARIA

Los listados de temas del desarrollo y la conducta que podrían tratarse en las consultas del niño sano son extensos; mucho más de lo que podría abordarse en los 14-18 minutos asignados para dichas consultas. Es muy importante seleccionar los aspectos de mayor interés para los padres de forma que se cree una «oportunidad educativa» en la que se fomenta que los padres obtengan el máximo aprendizaje de las recomendaciones del médico. Las soluciones incluyen colocar pósters en las salas de espera que enumeren la variedad de temas sobre los que los médicos pueden aconsejar; la entrega de listados previos a la consulta en los que los padres indican los temas de interés (y qué temas se han tratado ya en consultas previas) y el uso de pruebas de cribado de calidad que pongan de manifiesto las preocupaciones específicas de los padres y proporcionen apoyo en la toma de decisiones, es decir, cuándo el consejo es probablemente suficiente y cuándo se requiere realizar una derivación.

Los pediatras no siempre son conscientes del abanico de servicios disponibles para las familias. Para resolver este problema se puede crear una lista de programas comunitarios para enviar a cada consulta, de forma que las opciones sean visibles para los padres y los médicos, así como fomentar que los servicios no médicos proporcionen una rápida retroalimentación sobre el estado de sus derivaciones (p. ej., estableciendo consentimientos informados bidireccionales para compartir información), los resultados de la evaluación y las recomendaciones. La aplicación de cribados de calidad y la educación de los pacientes en las consultas requieren una planificación cuidadosa y deben generar entusiasmo entre el personal médico implicado en el proceso. Las plantillas de evaluación del proceso clínico y las estadísticas de cumplimiento son útiles para establecer técnicas eficientes de trabajo.

Instrumentos basados en la evidencia

La tabla 16-1 muestra una variedad de medidas útiles para la detección precoz del riesgo psicosocial y la resiliencia y los problemas del desarrollo y la conducta, incluidos los trastornos del espectro autista. Debido a que las consultas del niño sano son breves y deben incluir muchas actividades (exploración física, vacunaciones, orientación anticipada, consejos sobre seguridad y prevención de lesiones, promoción del desarrollo y cribado/control del desarrollo y la conducta), las herramientas que obtienen la información de los padres son ideales porque pueden completarse antes de las citas, bien por internet o por escrito, bien en el domicilio o en la sala de espera antes de la consulta. Si las pruebas se puntúan antes de la consulta, los pediatras pueden iniciarla disponiendo ya de la información necesaria (p. ej., folletos para padres, descripciones de los servicios).

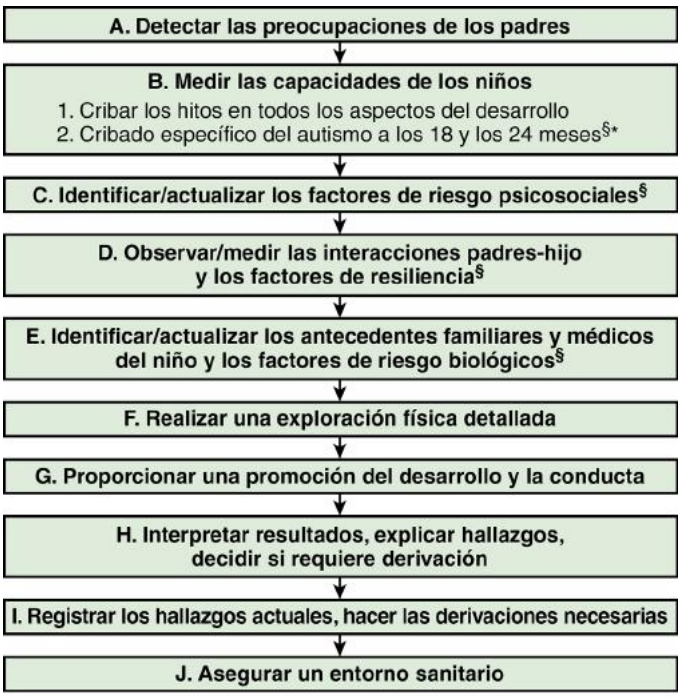

Figura 16-1 Control/cribado del desarrollo y de la conducta en las consultas del niño sano de niños desde el nacimiento hasta los 6 años: paso a paso. *(Adaptada con permiso de Glascoe FP, Marks KP, Poon JK, Macias MM:* Identifying and addressing developmental-behavioral problems: a practical guide for medical and non-medical professionals, trainees, researchers and advocates. *Nolensville, TN, 2013, PEDStest.com, LLC; http://www.pedstest.com. Copyright 2013.)*

Un proceso factible: paso a paso

El proceso de control/cribado, según se ha descrito en las recomendaciones de la AAP, se muestra en la figura 16-1, con una descripción en la tabla 16-2. El gran número de tareas se distribuyen a lo largo de las visitas de forma que cada visita tiene una mínima carga de pruebas de medición. Las señales de alarma se enumeran en la tabla 16-3, pero no sustituyen al cribado basado en la evidencia. Los niños asintomáticos son los que tienen mayor necesidad de cribado. Aquéllos con síntomas evidentes simplemente requieren ser derivados.

La tabla 16-2 enumera un surtido de instrumentos mediante abreviaturas indicadas en la tabla 16-1. La sección de recursos (tabla 16-4) proporciona una guía sobre cómo encontrar información de apoyo, instrumentos prácticos y otros.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Academy of Pediatrics Task Force on Mental Health: Enhancing pediatric mental health care: strategies for preparing a primary care practice, *Pediatrics* 125(Suppl 3):S87-S108, 2010.

American Academy of Pediatrics, Council on Children with Disabilities; Section on Developmental Behavioral Pediatrics; Bright Futures Steering Committee; Medical Home Initiatives for Children with Special Needs Project Advisory Committee: Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening, *Pediatrics* 118405-420, 2006. (Reaffirmed Pediatrics 125(2):e444-e445, 2010.

Bellman M, Byrne O, Sege R: Developmental assessment of children, *BMJ* 346:31-36, 2013.

Blair M, Hall D: From health surveillance to health promotion: the changing focus in preventive children's services, *Arch Dis Child* 91:730-735, 2006.

Gerber RJ, Wilks T, Erdie-Lalena C: Developmental milestones: motor development, *Pediatr Rev* 31(7):267-276, 2010.

Glascoe FP: Are over-referrals on developmental screening tests really a problem? *Arch Pediatr Adolesc Med* 155:54-59, 2001.

Glascoe FP, Leew S: Parenting behaviors, perceptions and psychosocial risk: impact on child development, *Pediatrics* 125:313-319, 2010.

Glascoe FP, Marks KP, Poon JK, et al. (eds). *Identifying and addressing developmental-behavioral problems: a practical guide for medical and non-medical professionals, trainees, researchers and advocates,* Nolensville, TN, 2013, LLC. PEDStest.com.

Guevara JP, Gerdes M, Localio R, et al: Effectiveness of developmental screening in an urban setting, *Pediatrics* 131:30-37, 2013.

Johnson CP, Myers SM: AAP Council on Children With Disabilities: Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders, *Pediatrics* 120(5):1183-1215, 2007.

Nortiz GH, Murphy NA: Neuromotor Screening Expert Panel: Motor delays: early identification and evaluation, *Pediatrics* 131(6):e2016-e2027, 2013.

Prelock PA, Hutchins T, Glascoe FP: Speech-language impairment: how to identify the most common and least diagnosed disability of childhood, *Medscape J Med* 10:136, 2008.

Radecki L, Sand-Loud N, O'Connor KG, et al: Trends in the use of standardized tools for developmental screening in early childhood: 2002-2009, *Pediatrics* 128(1):14-19, 2011.

Reynolds AJ, Temple JA, White B, et al: Age-26 cost-benefit analysis of the Child-Parent Center Early Education Program, *Child Dev* 82(1):379-404, 2011.

Rosenberg SA, Zhang D, Robinson CC: Services for young children: prevalence of developmental delays and participation in early intervention, *Pediatrics* 121:e1503-e1509, 2008.

Schonwald A, Huntington N, Chan E, et al: Routine developmental screening implemented in urban primary care settings: more evidence of feasibility and effectiveness, *Pediatrics* 123:660-668, 2009.

Slomski A: Chronic mental health issues in children now loom larger than physical problems, *JAMA* 308(3):223-225, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 16-1 Instrumentos impresos y *online* para el cribado y el control del desarrollo y de la conducta

Ésta es una lista de mediciones que cumplen los estándares de precisión de las pruebas de cribado, lo cual significa que identifican correctamente, a todas las edades, al menos al 70-80% de los niños con discapacidades y también al menos al 70-80% de los niños sin discapacidad. Todas las mediciones enumeradas fueron estandarizadas en muestras nacionales, demostraron ser fiables y fueron validadas frente a una variedad de mediciones diagnósticas y entidades diagnosticadas. No se incluyen mediciones que no cumplen los estándares psicométricos (estandarización limitada, ausencia de validación, problemas con la sensibilidad y la especificidad), como la Denver-II.

La primera columna proporciona información sobre la publicación y el coste de la compra de un ejemplar. La columna «objetivo y descripción» proporciona detalles sobre el contenido y la información sobre las alternativas, si las hay, de realizar las mediciones (p. ej., salas de espera). La «puntuación» muestra los tipos de resultados obtenidos. La columna «precisión» muestra el porcentaje de pacientes con y sin problemas que son identificados correctamente. La columna «tiempo/costes» muestra el coste de los materiales por consulta junto con el coste del tiempo del profesional (con un salario medio de 60 $/hora) necesarios para realizar cada medición, pero no incluye el tiempo necesario para generar los informes de derivación. En el caso de los instrumentos basados en la información de los padres, el tiempo de administración refleja no sólo la puntuación de los resultados de las pruebas, sino también la relación entre cada nivel de lectura de la prueba y el porcentaje de padres con nivel educativo inferior al instituto (que pueden o no ser capaces de completar las mediciones en las salas de espera debido a problemas de comprensión del lenguaje escrito y por tanto requieren la realización de una entrevista).

PRUEBAS DE CRIBADO EN ATENCIÓN PRIMARIA

PRUEBAS DE CRIBADO DEL DESARROLLO Y/O LA CONDUCTA BASADAS EN LA INFORMACIÓN DE LOS PADRES	INTERVALO DE EDAD	OBJETIVO Y DESCRIPCIÓN	PUNTUACIÓN	PRECISIÓN	TIEMPO/COSTES
Cuestionario edades y etapas-3 (ASQ-3) (2009). Paul H. Brookes Publishing Co., Inc., P.O. Box 10624, Baltimore, MD 21285. (800-638-3775). (295,00 $) www.agesandstages.com **Opciones de entrenamiento:** venta de DVD, ejemplos de casos y entrenamiento en directo **Ofertas electrónicas:** véase más adelante	1 mes-66 meses	**Objetivo:** Cribado y control de los hitos del desarrollo **Descripción:** Los padres indican las habilidades de desarrollo de los niños en 30 enunciados más sus preocupaciones globales. El ASQ tiene un impreso diferente (5-8 páginas) para cada intervalo de edad. Escrito a un nivel de 4.°-6.° curso. Puede utilizarse en envíos masivos por correo para programas de detección de niños. El manual contiene instrucciones detalladas para organizar los programas de detección de niños e incluye folletos sobre actividades para los padres. El ASQ-3 está disponible en inglés y español; el ASQ-2 está también disponible en francés y coreano con traducciones adicionales en curso. El paquete de actividades del ASQ-3 es útil para la promoción del desarrollo	Puntuaciones de corte fijadas en 2 DE por debajo de la media, en 5 dominios del desarrollo; indican la necesidad de derivación o de control	**Por edad:** Sensibilidad: 82-89% Especificidad: 77-92% Por dominio: Sensibilidad: 83% Especificidad: 91% **Por discapacidades,** es decir, parálisis cerebral, trastornos visuales y auditivos: Sensibilidad: 87%	Tiempo de puntuación: 2 min Coste de puntuación: 2,40 $ Materiales: ~0,36-0,48 $ **Total (autoinforme): 2,76-2,88 $** Tiempo de entrevista: 12 min Coste de entrevista: 14,40 $ Puntuación/materiales: 2,76-2,88 $ **Total (entrevista): 17,28 $**
Evaluación de los padres del nivel de desarrollo (*Parents' Evaluations of Developmental Status* [PEDS]) (2013). PEDSTest.com, LLC, 1013 Austin Court, Nolensville, TN 37135 (615-776-4121) (36,00 $) www.pedstest.com **Opciones de entrenamiento:** en la página web se ofrece autoformación/apoyo a formación de formadores a través de presentaciones de diapositivas descargables con anotaciones, ejemplos de casos, preguntas preprueba y posprueba, preguntas frecuentes, folletos para participantes, foros de debate (que cubren todas las pruebas de cribado), vídeos de corta duración, con entrenamiento en directo disponible **Ofertas electrónicas:** véase más adelante	Nacimiento-8 años	**Objetivo:** Cribado/control de la salud del desarrollo/social-emocional/conductual/mental mediante las preocupaciones de los padres **Descripción:** 10 preguntas que detectan las preocupaciones de los padres (y los pediatras) en inglés, español, vietnamita y muchos otros idiomas. Enunciados escritos a un nivel de 4.°-5.° curso. Formularios de puntuación longitudinal e interpretación, asignación de niveles de riesgo, seguimiento de la toma de decisiones y oferta de orientación específica sobre cómo abordar los temas que preocupan. Proporciona un cribado, un seguimiento longitudinal y una priorización de los problemas del desarrollo y de los de salud conductual/social-emocional/mental. Puede usarse el PEDS junto con el PEDS : DM (v. más abajo) para cumplir las recomendaciones de la AAP sobre cribado y control, es decir, detectando y abordando las preocupaciones de los padres y el seguimiento de los hitos del desarrollo	Identifica el momento de derivar y qué tipo de derivaciones se necesitan; cuándo aconsejar a los padres; cuándo observar con atención; cuándo realizar más cribados (o derivar para ello) o cuándo tranquilizar	**Por edad:** Sensibilidad: 91-97% Especificidad: 73-86% **Por discapacidades,** es decir, aprendizaje, intelectual, lenguaje, salud mental y trastornos del espectro autista: Sensibilidad: 71-87%	Tiempo de puntuación: 1 min Coste de puntuación: 1,20 $ Materiales: 0,39 $ **Total (autoinforme): 1,59 $** Tiempo de entrevista: 2 min Coste de entrevista: 2,40 $ Puntuación/materiales: 1,59 $ **Total (entrevista): 3,99 $**

(Continúa)

Tabla 16-1 Instrumentos impresos y *online* para el cribado y el control del desarrollo y de la conducta *(cont.)*

PRUEBAS DE CRIBADO DEL DESARROLLO Y/O LA CONDUCTA BASADAS EN LA INFORMACIÓN DE LOS PADRES	INTERVALO DE EDAD	OBJETIVO Y DESCRIPCIÓN	PUNTUACIÓN	PRECISIÓN	TIEMPO/COSTES
PEDS: hitos del desarrollo (versión de cribado) (2008) PEDSTest.com, LLC, 1013 Austin Court, Nolensville, TN 37135 (615-776-4121) (275,00 $) www.pedstest.com **Opciones de entrenamiento:** en la página web se ofrece autoformación/apoyo a formación de formadores a través de presentaciones de diapositivas descargables con anotaciones, ejemplos de casos, preguntas preprueba y posprueba, folletos para participantes, preguntas frecuentes, foros de debate (que cubren todas las pruebas de cribado), vídeos de corta duración, con entrenamiento en directo disponible. El manual de PEDS : DM incluye orientación exhaustiva para la formación de estudiantes de medicina, residentes y enfermeras **Ofertas electrónicas:** véase más adelante	Nacimiento-8 años	**Objetivo:** Cribado/control de los hitos del desarrollo y de la salud social-emocional/mental **Descripción:** PEDS-DM está diseñado para sustituir a las listas informales (como los enunciados clave de otros instrumentos de medida) por instrumentos basados en la evidencia. Consta de 6-8 enunciados para cada nivel de edad. Cada enunciado cubre un dominio diferente: motor fino/grosero, autoayuda, académico, lenguaje expresivo/receptivo, social-emocional. PEDS : DM proporciona cribado, priorización y control mediante un impreso con la puntuación longitudinal que permite el seguimiento del progreso en los hitos. Escrito a un nivel de 2.°-3.er curso, puede completarse mediante autoinforme, entrevista o ser administrado directamente a los niños. Los impresos se presentan en láminas y son completados mediante un rotulador que puede borrarse en seco. Las pruebas complementarias incluidas en las recomendaciones de la AAP incluyen la M-CHAT, el cribado psicosocial familiar, el PSC-17 ilustrado, el SWILS, la escala Vanderbilt de TDAH y la escala Brigance de interacciones padre-hijo. Cuando se combina con la PEDS, garantiza un cumplimiento total de las recomendaciones de la AAP. En inglés, español, taiwanés y portugués, con otros idiomas en curso. El manual y la página web del PEDS : DM contienen folletos de promoción del desarrollo y la conducta.	Puntos de corte éxito/fracaso en función del cumplimiento por encima o por debajo del percentil 16.° para cada enunciado y su dominio	**Por edad:** Sensibilidad: 70-94% Especificidad: 77-93% **Por dominio del desarrollo:** Sensibilidad: 75-87% Especificidad: 71-88%	Tiempo de puntuación: 1 min Coste de puntuación: 1,20 $ Materiales: 0,02 $ **Total (autoinforme): 1,22 $** Tiempo de entrevista: 3 min Puntuación/materiales: 1,22 $ **Total (entrevista): 3,82 $** Realización directa: 4 min Puntuación/materiales: 1,22 $ **Total (administración directa): 6,10 $**
Pruebas de cribado de espectro estrecho basadas en el informe de los padres (para la salud social-emocional/conductual/mental, el riesgo psicosocial y los trastornos del espectro autista). Son valiosas pruebas auxiliares en atención primaria y en otros contextos, pero sólo cuando están precedidas de un cribado de amplio espectro. Los instrumentos de espectro estrecho *no* deberían ser utilizados como única medición del estado del desarrollo y de la conducta.					
PRUEBAS DE CRIBADO DE ESPECTRO ESTRECHO BASADAS EN LA INFORMACIÓN DE LOS PADRES	**INTERVALO DE EDAD**	**OBJETIVO Y DESCRIPCIÓN**	**PUNTUACIÓN**	**PRECISIÓN**	**TIEMPO/COSTES**
Lista de comprobación modificada para el autismo en niños pequeños (M-CHAT) (1999). Descarga gratuita en múltiples idiomas junto con la entrevista de seguimiento en www.mchatscreen.com Incluido también en versión impresa de PEDS:Developmental Milestones. Los distribuidores comerciales de software deben pagar una licencia **Opciones de entrenamiento:** la página contiene una guía para la necesaria entrevista de seguimiento para los enunciados no superados y alberga artículos de investigación y revisiones sobre el cribado de los trastornos del espectro autista (TEA) **Ofertas electrónicas:** véase más adelante	18-47 meses	**Objetivo:** Cribado de los TEA **Descripción:** Informe de los padres de 23 preguntas de sí/no escrito al nivel de lectura de 4.°-6.° curso. Realiza cribado para TEA. Plantilla de puntuación y archivos de Excel descargables para una puntuación automatizada. Requiere una entrevista de seguimiento para los enunciados no superados (que puede ser solicitada por los recursos de derivación). Disponible en múltiples idiomas	Puntuaciones éxito/fracaso en función del fallo en al menos 2 enunciados críticos o 3 o más enunciados no críticos	**Por edad y discapacidad,** es decir, TEA: Sensibilidad: 90% Especificidad: 99%	Tiempo de puntuación: 2 min Coste de puntuación: 2,40 $ Materiales: 0,06 $ **Total (autoinforme): 2,46 $** Tiempo de entrevista: 5 min (excepto seguimiento de algún enunciado no superado) Coste de entrevista: 6,00 $ Puntuación/materiales: 2,46 $ **Total (entrevista): 8,46 $**

PRUEBAS DE CRIBADO DE ESPECTRO ESTRECHO BASADAS EN LA INFORMACIÓN DE LOS PADRES	INTERVALO DE EDAD	OBJETIVO Y DESCRIPCIÓN	PUNTUACIÓN	PRECISIÓN	TIEMPO/COSTES
Evaluación social y emocional breve para lactantes y niños pequeños (BITSEA) (2006) Pearson/Psych Corp, Inc.19500 Bulverde Road, San Antonio, TX 78259 (800-627-7271) (113,75 $) www.pearsonassessments.com **Opciones de entrenamiento:** ninguna **Ofertas electrónicas:** ninguna	12-36 meses	**Objetivo:** Cribado y control de los hitos en salud social-emocional y mental **Descripción:** medición basada en la información de los padres en 42 enunciados (con formularios separados si se requiere observación clínica). Identifica problemas sociales-emocionales/conductuales y retrasos en las competencias. Escrito al nivel de 4.°-6.° grado. Puede seguirse del ITSEA, más detallado. Disponible en español, francés, holandés, hebreo. Tiene un CD-ROM para facilitar y generar informes y partes de interconsulta	Los puntos de corte basados en la edad y el sexo del niño muestran la presencia/ausencia de problemas y de competencia	**Por edad y discapacidad,** es decir, trastornos por internalización, externalización y del espectro autista: Sensibilidad: 80-95% Especificidad: 80%	Tiempo de puntuación: 3 min Coste de puntuación: 3,60 $ Materiales: 1,56 $ **Total (autoinforme): 5,16 $** Tiempo de entrevista: 6 min Coste de entrevista: 7,20 $ Puntuación/materiales: 5,16 $ **Total (entrevista): 12,36 $**
Lista de comprobación para lactantes-niños pequeños (2002). Paul H. Brookes Publishing Co., Inc., P.O. Box 10624, Baltimore, MD 21285. (800-638-3775) (99,95 $) www.brookespublishing.com **Opciones de entrenamiento:** entrenamiento en vivo y apoyo a la investigación, descargas de presentaciones de diapositivas, resúmenes, vídeos y referencias en http://firstwords.fsu.edu **Ofertas electrónicas:** ninguna	6-24 meses	**Objetivo:** Cribado y control de los hitos lingüísticos y sociales **Descripción:** Los padres completan las 24 preguntas de opción múltiple de la lista de comprobación. Se centra en el cribado del lenguaje y la comunicación social. Se anima a que los investigadores observen brevemente al niño para verificar las respuestas de los padres. El nivel de lectura es de aproximadamente 3.er grado. Puede servir como punto de entrada al nivel de valoración del CSBS y también como instrumento de control. No realiza cribado de hitos motores. En inglés, español, esloveno, chino y alemán	Puntuaciones de corte para cada dominio: social, lingüístico y simbólico	**Por edad y discapacidad,** es decir, discapacidades del desarrollo: Sensibilidad: 78% Especificidad: 84%	Tiempo de puntuación: ~10 min (a mano), ~3 min con CD-ROM Tiempo de observación: ~5 min Coste de puntuación: 3,60-12,00 $ Coste de observación: 6,00 $ Coste del material: 0,12 $ **Total (autoinforme/observación): 9,72-18,12 $** Tiempo de entrevista: 8 min Coste de entrevista: 9,60 $ Puntuación/materiales + observación: 9,72-18,12 $ **Total (entrevista): 19,32-28,72 $**
Cuestionarios edades y etapas: social–emocional (ASQ : SE) (2002). Paul H. Brookes Publishing Co., Inc., P.O. Box 10624, Baltimore, MD 21285 (800-638-3775) (225,00 $) www.agesandstages.com **Opciones de entrenamiento:** DVD de entrenamiento, formación en vivo, seminarios por internet, investigaciones de apoyo en la página web **Ofertas electrónicas:** véase más adelante	3-66 meses	**Objetivo:** Cribado y control de los hitos en salud social-emocional y mental **Descripción:** Medida de acompañamiento al ASQ-3. El ASQ : SE consta de 8 formularios específicos para cada edad (cada uno de 4-6 páginas) con 22-36 enunciados. Los enunciados se centran en la autorregulación, el cumplimiento, la comunicación, el funcionamiento adaptativo, la autonomía, el afecto y la interacción con las personas. La lectura está adaptada al 5.°-6.° grado. Incluye hojas de actividades para las familias. En inglés y español	Puntuación de corte única que indica cuándo se requiere una derivación	**Por edad y discapacidad,** es decir, problemas sociales-emocionales: Sensibilidad: 71-85% Especificidad: 90-98%	Tiempo de puntuación: 2 min Coste de puntuación: 2,40 $ Coste del material: 0,24-0,36 $ **Total (autoinforme): 2,64-2,76 $** Tiempo de entrevista: 10 min Coste de entrevista: 12,00 $ Puntuación/materiales: 2,64-2,76 $ **Total (entrevista):** 14,64-14,76 $
Instrumentos de riesgo psicosocial y resiliencia: no todas las mediciones descritas más adelante son pruebas de cribado (lo cual significa que no proporcionan puntos de corte definitivos) sino más bien valoran una amplia variedad de factores de riesgo ambientales y protectores/de resiliencia que pueden afectar a la trayectoria del desarrollo/salud mental de los niños mucho antes de que los retrasos sean evidentes. La ausencia de factores de resiliencia o la presencia de factores de riesgo, incluso si todos los aspectos del desarrollo son los típicos en ese momento, sirven como llamada de atención para reducir los umbrales de derivación y para plantearse un amplio surtido de servicios comunitarios (p. ej., Head Start, formación para padres, programas de salud mental para padres/atención sanitaria propia para los padres, servicios sociales)					

(Continúa)

Tabla 16-1 Instrumentos impresos y *online* para el cribado y el control del desarrollo y de la conducta *(cont.)*

INSTRUMENTOS DE CONTROL DE RESILIENCIA, RIESGO Y SALUD MENTAL	INTERVALO DE EDAD	OBJETIVO Y DESCRIPCIÓN	PUNTUACIÓN	PRECISIÓN	TIEMPO/COSTES
Cribado psicosocial familiar (FPS) (2000) Incluido en el Pediatric Intake Form de la AAP (http://www.brightfutures.org), en el PEDS: Developmental Milestones y descarga gratuita en www.pedstest.com/TheBook/Chapter10 **Opciones de entrenamiento:** ninguna **Ofertas electrónicas:** ninguna	Padres	**Objetivo:** cribado y control del riesgo psicosocial de la familia **Descripción:** impreso de 2 páginas para la consulta que identifica factores de riesgo psicosocial asociados a problemas del desarrollo, empleado con frecuencia como captación en la consulta. Más de 4 factores de riesgo psicosociales se asocian a retrasos del desarrollo. El FPS también incluye: a) un cribado de 4 enunciados de los antecedentes paternos de maltrato físico en la infancia; b) una medición de 6 enunciados de abuso paterno de sustancias; c) un cribado de 4 enunciados de violencia doméstica y d) una medición de 3 enunciados de depresión materna. Puede utilizarse junto con la escala de interacción padres-hijo de Brigance para valorar el riesgo y la resiliencia en los métodos de crianza. Es legible a partir del nivel de 4.° curso. En inglés y español	Puntuaciones para derivar/no derivar a recursos comunitarios para cada uno de los 4 factores de riesgo incluidos en el cribado	Por entidad, es decir, depresión de los padres, abuso de sustancias, etc. Depresión (3 enunciados): Sensibilidad: 100% Especificidad: 88% Abuso paterno de sustancias (7 enunciados): a) abuso de alcohol, sensibilidad ~90%; b) abuso de drogas, sensibilidad ~88% Antecedentes paternos de maltrato durante la infancia (4 enunciados): Sensibilidad: 92-95%; Especificidad: 87-92%	Tiempo de puntuación: 3 min Coste de puntuación: 3,60 $ Coste del material: fotocopiado: 0,12 $ Laminados: 0,00 $ **Total (autoinforme): 3,60-3,72 $**
Escala de Brigance de interacción padres-hijos (BPCIS) (2007) PEDSTest.com, LLC. La BPCIS está incluida en PEDS: Developmental Milestones y en el Cribado de Brigance para lactantes y niños pequeños. Descarga gratuita en: http://www.pedstest.com/TheBook/Chapter10 **Opciones de entrenamiento:** ninguna **Ofertas electrónicas:** ninguna	0-30 meses	**Objetivo:** Control de las conductas de los padres asociadas a la resiliencia frente al riesgo psicosocial **Descripción:** Administrado mediante informe de los padres o bien mediante observación del que realiza el profesional, los 18-19 enunciados de opción múltiple exploran si los padres leen y hablan con su hijo, disfrutan hablando con su hijo y le perciben interesado en la comunicación, si los padres enseñan a su hijo cosas nuevas de forma activa, etc. Determinados enunciados están asociados a la resiliencia mientras que otros están relacionados con retrasos acumulativos (que comienzan a ser visibles a los 6 meses de edad y son evidentes a los 12-18 meses)	Análisis de los enunciados: unos grupos de enunciados reflejan los factores de resiliencia asociados al desarrollo típico mientras que otros enunciados reflejan una resiliencia limitada asociada a retrasos futuros o actuales	No aplicable	Tiempo de puntuación: 1 min Coste de puntuación: 1,20 $ Materiales: ~0,06 $ **Total (autoinforme): 1,26 $** Tiempo de administración de entrevista/observación: ~5 min Coste de administración de entrevista: 6,00 $ Puntuación/materiales: ~1,26 $ **Total (administración directa): 7,26 $**
Cuestionario de fortalezas y dificultades (SDQ) http://www.sdqinfo.org Descarga gratuita en múltiples idiomas **Opciones de entrenamiento:** ninguna **Opciones electrónicas:** ninguna	4-17 años	**Objetivo:** Resiliencia y riesgo psicosocial para la salud mental/social-emocional, habilidades de conducta **Descripción:** 25 enunciados (autoinforme en los jóvenes frente a informe de los padres o de los profesores) que exploran atributos positivos y negativos. Genera indicadores de problemas de conducta, hiperactividad, síntomas emocionales, problemas con iguales y conducta prosocial. Se obtiene una puntuación total de fortalezas frente a una total de dificultades. Se dispone de orientación sobre cómo agregar los resultados para estudios epidemiológicos y de evaluación de necesidades. Existen traducciones e investigaciones transculturales y se han dirigido estudios de estandarización en Gran Bretaña, Estados Unidos y en otros países europeos	Comparación de factores	No aplicable	Tiempo de puntuación: 5 min Coste de puntuación: 6,00 $ Materiales: ~0,12 $ **Total (autoinforme): 6,12 $** Tiempo de entrevista: ~5 min Coste de administración de entrevista: 6,00 $ Puntuación/materiales: ~0,12$ **Total (administración directa): 12,12 $**

PRUEBAS DE CRIBADO PARA NIÑOS MAYORES (ESTAS PRUEBAS SE CENTRAN EN LAS HABILIDADES ACADÉMICAS Y EN LA SALUD MENTAL, INCLUIDO EL CRIBADO DEL TDAH)

PRUEBAS DE CRIBADO PARA NIÑOS MAYORES	INTERVALO DE EDAD	OBJETIVO Y DESCRIPCIÓN	PUNTUACIÓN	PRECISIÓN	TIEMPO/COSTES
Inventario de palabras sobre seguridad y cribado de capacidad lect LLC Cur se i Mile descarga gratuitamente en: http://www.pedstest.com/TheBook/Chapter9 **Opciones de entrenamiento:** ninguna **Ofertas electrónicas:** ninguna	6-14 años	**Objetivo:** Cribado y control de las habilidades académicas con una puntuación de corte. Los resultados predicen el rendimiento en matemáticas, lenguaje escrito y una variedad de habilidades de lectura. El contenido de la prueba puede servir como pie para aconsejar sobre la prevención de accidentes y puede emplearse como cribado para la capacidad lectora de los padres. Debido a que incluso los padres no angloparlantes que viven en EE.UU. requieren leer palabras sobre seguridad en inglés, la prueba sólo está disponible en inglés	Puntuación única de corte que indica la	**Por edad/déficit académico:** Sensibilidad: 73-88%	Tiempo de puntuación: 1 min ~7 min Coste de administración/puntuación: 8,40 $ Puntuación/materiales: ~1,26 $ **Total (administración directa): 9,66 $**
Lista de síntomas pediátricos (PSC) (1991). Descarga gratuita en múltiples idiomas en su versión de 30 preguntas en http://www.psc.partners.org **La PSC ilustrada** es útil para las familias hispanohablantes y angloparlantes y está incluida en la versión factorial de 17 enunciados en PEDS : Developmental Milestones y está disponible en http://www.pedstest.com/TheBook/Chapter9 **Opciones de entrenamiento:** ninguna **Ofertas electrónicas:** véase más adelante	6-18 años	**Objetivo:** Cribado y control de la salud emocional/mental y conductual. Sirve como precribado necesario para diferenciar los problemas de atención de las patologías coexistentes **Descripción:** Administrada mediante autoinforme de los jóvenes/padres o mediante entrevista. La PSC/PSC ilustrada contiene 35 afirmaciones cortas sobre problemas de conducta que incluyen varios desafíos de salud mental. La PSC-17/PSC-17 ilustrada es una versión de 17 enunciados que generan puntos de corte para los problemas de atención, por internalización (es decir, depresión o ansiedad) y por externalización (conducta, impulsividad, etc.). La legibilidad es para ~ 2.° curso. En inglés, español, portugués, chino, holandés, filipino, francés, somalí y otros idiomas	En la PSC, puntuación única para derivar/no derivar; en la PSC 17/PSC-17 ilustrada, puntos de corte para los problemas de atención, factores de internalización y externalización	**PSC/PSC ilustrada por discapacidad,** es decir, problemas de salud mental de cualquier tipo, en numerosos estudios: Sensibilidad: 80-95% Especificidad: 68-100% **PSC-17/PSC-17 ilustrada por discapacidad específica,** es decir, TDAH: Sensibilidad: 58% Especificidad: 91% Trastornos por internalización: Sensibilidad: 52-73% Especificidad: 74% Trastornos por externalización: Sensibilidad: 62% Especificidad: 89%	Tiempo de puntuación: 3 min Coste de puntuación: 3,60 $ Materiales: ~0,06 $ **Total (autoinforme): 3,66 $** Tiempo de entrevista: 3 min Coste de entrevista: 3,60 $ Puntuación/materiales: 3,66 $ **Total (entrevista): 7,26 $**
CRAFFT (Coche, Relax, Solo, Olvidos, Amigos, Problemas): (2009). Descarga gratuita en el Center for Adolescent Substance Abuse Research http://www.ceasar-boston.org **Opciones de entrenamiento:** ninguna **Ofertas electrónicas:** ninguna	Adolescentes (11-21 años)	**Objetivo:** Identificar el uso de sustancias (tabaco, alcohol u otras drogas) en adolescentes **Descripción:** cuestionario para autoinforme o informe por parte de los jóvenes que contiene 3 preguntas iniciales (A1, A2, A3). Si las primeras 3 preguntas son contestadas todas «no», entonces los clínicos deberían preguntar de forma rutinaria una pregunta más (B1). Si se contesta positivamente/«sí» a una o más de las 3 preguntas de cribado, entonces los clínicos deberían hacer 6 preguntas más (CRAFFT: B1, B2, B3, B4, B5 y B6). Si la puntuación CRAFFT es de 0 o 1 (0 o 1 enunciado contestado positivamente), entonces dar sólo consejo breve. Si la puntuación CRAFFT es >2, entonces es una prueba positiva y se requiere una evaluación breve	Para la puntuación, ver «descripción» Nota: La AAP ha publicado un algoritmo recomendado para el cribado, la valoración y la intervención en el abuso de sustancias Debe ser completada por los jóvenes de forma confidencial	Sensibilidad: 76-93% Especificidad: 76-94% (valor predictivo positivo [VPP] 29-83%) (valor predictivo negativo [VPN] 91-98%) Sin embargo, no existen datos transculturales (de forma similar a la PSC y la PSC ilustrada).	Tiempo de puntuación: 1-2 min Coste de puntuación: 1,20-2,40 $ Materiales: ~0,06 $ **Total (autoinforme): 1,26-2,46 $** Tiempo de entrevista: 3 min Coste de entrevista: 3,60 $ Puntuación/materiales: 3,66 $ **Total (entrevista): 4,86-6,06 $** pero más elevado si se requiere orientación e intervención

(Continúa)

Tabla 16-1 Instrumentos impresos y *online* para el cribado y el control del desarrollo y de la conducta *(cont.)*

PRUEBAS DE CRIBADO PARA NIÑOS MAYORES (ESTAS PRUEBAS SE CENTRAN EN LAS HABILIDADES ACADÉMICAS Y EN LA SALUD MENTAL, INCLUIDO EL CRIBADO DEL TDAH)

PRUEBAS DE CRIBADO PARA NIÑOS MAYORES	INTERVALO DE EDAD	OBJETIVO Y DESCRIPCIÓN	PUNTUACIÓN	PRECISIÓN	TIEMPO/COSTES

OPCIONES DE RECURSOS ELECTRÓNICOS PARA EL CRIBADO Y EL CONTROL CON HERRAMIENTAS DE CALIDAD

Definiciones importantes:

PC tipo Tablet: normalmente requieren un lápiz electrónico para seleccionar entre respuestas de opción múltiple.

Teclados: permiten a los usuarios seleccionar respuestas de opción múltiple y también pueden teclear el texto de las respuestas a las preguntas.

Aplicaciones de pantalla táctil: permiten a los padres escuchar las preguntas y responder a las opciones y después pulsar una opción de respuesta simple (p. ej., sí/no), por lo que reducen la necesidad de legibilidad.

Por internet: requiere conectarse a una página web y por tanto una conexión a internet; preferiblemente de alta velocidad.

PDA: asistente digital personal tipo Palm Pilot o Blackberry que generalmente requieren que los usuarios estén conectados a internet, con o sin un teclado.

CD-ROM: sin internet pero aun así electrónico, requiere la instalación en el ordenador del usuario.

Portal para padres en internet: aplicaciones en las que los padres pueden completar las mediciones pero no ven los resultados. Los resultados se envían a un ordenador de otra consulta para su recuperación/inclusión en la historia clínica electrónica.

Teléfono: llamadas automatizadas, con frecuencia junto a sistemas de recuerdo de citas, a través de las cuales pueden administrarse pruebas de cribado de múltiples opciones.

Agregación de datos: casi todas las aplicaciones electrónicas crean una base de datos bien en internet o en ordenadores individuales (en el caso de CD-ROM) donde se pueden visualizar todas las pruebas de cribado administradas, los resultados globales resumidos, etc. Algunos servicios de puntuación procedentes de internet proporcionan ficheros exportables (p. ej., compatibles con Excel) para permitir a los usuarios visualizar los resultados globales. En todas estas aplicaciones, un administrador de múltiples puestos puede visualizar todos los resultados.

Emisiones/seminarios en página web: opciones de entrenamiento por internet o bien en directo en un día determinado y posteriormente disponible de forma constante en las páginas web de las editoriales.

EMPRESA/OFERTAS	OPCIONES DE ENTRENAMIENTO/APOYO	DESCRIPCIÓN Y PRECIO
CHADIS: http://www.chadis.com **ASQ, M-CHAT, PSC y otras pruebas por internet para pantallas táctiles, ordenadores tipo tablet, teclados, llamadas telefónicas y métodos de portal para padres. Aplicación en español disponible en breve**	Guías descargables, formación en directo en los congresos y otros servicios de entrenamiento bajo petición	CHADIS incluye apoyo para decidir sobre más de 75 pruebas, tanto diagnósticas como centradas en los padres/la familia, como la escala Vanderbilt de clasificación diagnóstica del TDAH y diferentes cuestionarios sobre depresión de los padres y adolescentes, abuso de sustancias, violencia doméstica y otros. CHADIS ofrece la integración con las historias clínicas electrónicas (HCE) existentes, funciona con un gran número de equipos/aplicaciones y genera informes de forma automática. El precio de la licencia por internet es ~695 $ al año para un usuario a tiempo completo. Incluye opciones para el Mantenimiento de la Certificación (MC), crédito para la mejora de la calidad y artículos por vía electrónica para médicos
PEDS en internet: http://www.pedstest.com/online PEDS, PEDS : DM y M-CHAT en internet (para teclados) en inglés y en español	Presentaciones de diapositivas, preguntas frecuentes en la página web, apoyo mediante correo electrónico, foros de debate	Esta página ofrece PEDS, PEDS:DM y MCHAT para aplicaciones en teclados (que permiten comentarios reales por parte de los padres). Ofrece un portal para padres (en el que las familias no ven los resultados). La puntuación está automatizada, al igual que los informes resumen para los padres, los informes de derivación cuando sean necesarios y los códigos del CIE-9/proceso. En inglés y español. Cumple con la integración de Health Level Seven (HL 7)/Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPPA)/ Family Educational Rights and Privacy Act (FERPA) con los registros electrónicos, así como de exportación de datos y vistas agregadas de los registros. 2,00-2,75 $ por consulta (en función del volumen)
Herramientas para los pacientes (Patient Tools): http://www.patienttools.com (M-CHAT, ASQ, ASQ : SE y otras pruebas en internet para ordenadores tipo tablet, es decir, ordenadores con pantalla táctil)	Emisiones/seminarios en página web, apoyo telefónico directo o mediante correo electrónico	Patient Tools ofrece el ASQ (con opción de audio), el ASQ : SE (con opción de audio), el MCHAT, el PEDS (en una versión evaluación, es decir, preguntas cerradas), PSC, las escalas Vanderbilt para TDAH y una gran variedad de pruebas en varios idiomas de conducta/salud mental para adolescentes y adultos. Existe un portal para uso en consultas que proporciona acceso desde las mismas a través de equipos específicos de Survey Tablets, PC tipo tablet y PC tipo kiosco o por internet desde el domicilio con disponibilidad de resultados desde la consulta. La cuota de acceso es de 58,00 $/mes por conexión continuada, almacén de datos, informes, programación personalizada, apoyo telefónico, técnico y de instalación. Utiliza el PC del cliente o como alternativa un equipo tipo Survey Tablet, incluyendo estaciones de conexión, contratos de alquiler y compra o compra de software (1.525 $) más conexión e instalación (58,00 $/mes) con tasas adicionales de licencia para algunas pruebas.
Edades y etapas-3 y ASQ : SE: http://www.ASQonline.com **Administración por internet y separadamente en CD-ROM para administración sin internet con teclados y PC tipo tablet**	Entrenamiento en vivo, entrenamiento por internet	El uso a través de internet ofrece puntuación, informes, seguimiento de derivaciones de forma automatizada y cartas personalizables para padres/sanitarios para ASQ-3 y ASQ : SE. ASQ Pro está diseñado para programas en terminal único (suscripción anual de 149,95 $, más cuotas trimestrales por las pruebas realizadas) y ASQ Enterprise está diseñado para programas en múltiples terminales (suscripción anual de 499,95 $ más cuotas trimestrales por las pruebas realizadas). Se dispone de opción para cumplimentar el cuestionario por internet mediante ASQ Family Access (suscripción anual de 349,95 $). ASQ Family Access proporciona una página web segura y personalizable para que los padres cumplimenten el cuestionario, es decir, un portal para padres (349,95 $ de suscripción anual más 79,95 $ de apoyo anual)

Adaptada con autorización de Glascoe FP, Marks KP, Poon JK, Macias MM. Identifying and addressing developmental-behavioral problems: a practical guide for medical and non-medical professionals, trainees, researchers and advocates. *Nolensville, TN, 2013, PEDStest.com, LLC; http://www.pedstest.com. Copyright 2013.*

Tabla 16-2 Descripción comentada del cribado/control en atención primaria

A. Detectar las preocupaciones de los padres

En cada consulta, es fundamental identificar las intenciones de los padres/pacientes, preferiblemente antes de la cita, de forma que los pediatras puedan prepararse mejor los temas a tratar. Las preguntas informales a los padres raramente son eficaces para descubrir sus temas exclusivos y no prestan el apoyo necesario a las decisiones para diferenciar qué preocupaciones son predictoras de problemas y cuáles pueden ser abordadas con información y control periódico. Es mejor utilizar una medición estandarizada y validada de cribado/control como PEDS, que también se sabe que reduce las problemáticas preocupaciones tipo «oh, por cierto», aumenta la probabilidad de asistencia a las siguientes consultas del niño sano y facilita la comprensión de las derivaciones.

B. Medir/controlar las capacidades de los niños

1. Utilizar una prueba de cribado de amplio espectro centrada en los hitos como el ASQ o el PEDS : DM desde los 6-9 meses y en las consultas siguientes del niño sano.
2. Utilizar una prueba de cribado específica para autismo como el M-CHAT a los 18 y a los 24 meses y siempre que las observaciones clínicas o las de los padres sean preocupantes. La entrevista de seguimiento del M-CHAT que se requiere (empleada tras no superar el M-CHAT) puede ser solicitada a los recursos de derivación.

Nota 1: Si se utiliza una prueba de cribado de amplio espectro centrada en los hitos como el ASQ, que no cubre las habilidades en salud social-emocional/mental, debería administrarse una prueba adicional (p. ej., ASQ : SE) cuando surjan problemas y de todas formas periódicamente. Cuando el tiempo es limitado, los recursos de derivación pueden contribuir realizando las siguientes evaluaciones.

Nota 2: El uso de instrumentos precisos que completan los padres es especialmente eficiente (p. ej., desde el domicilio mediante servicios electrónicos de cribado, en ordenadores de la sala de espera o de la de exploración, papel y lápiz o mediante entrevista por parte del personal/pediatra). Como al identificar las preocupaciones de los padres, disponer de los resultados antes de la consulta da a los médicos la oportunidad de preparar la derivación y/o la información para la educación al paciente.

C. Medir/controlar periódicamente los factores de riesgo psicosocial

En la consulta inicial/de captación (normalmente en la primera semana de vida), una prueba como el Cribado Psicosocial Familiar (FPS) es útil para la identificación de los factores psicosociales y otros factores de riesgo (p. ej., abuso de sustancias, violencia doméstica, inestabilidad en la vivienda y la alimentación, nivel educativo de los padres, salud mental y apoyo social de los padres). Cuatro o más factores de riesgo, en ausencia de intervención, generalmente conlleva una disminución sustancial en el nivel de desarrollo y conducta. El FPS también contiene un cribado de 3 enunciados de depresión paterna que debería ser readministrado dos veces en el intervalo de 6 a 15 meses de edad para identificar y abordar situaciones como la distimia posparto.

D. Medir/controlar las interacciones padres-hijo (factores de resiliencia)

Los factores protectores (también llamados de resiliencia) son las interacciones positivas entre padres e hijos que promueven las capacidades del desarrollo y de la conducta (p. ej., cuando los padres enseñan cosas nuevas de forma activa y adecuada para la edad, nombran objetos de interés, comparten lectura y conversan con su hijo [incluyendo los juegos de sonidos interactivos con los lactantes, el juego de cucú-trastrás, etc.]). Las interacciones positivas con frecuencia eclipsan factores de riesgo psicosociales y por ello es útil medir ambos al mismo tiempo. Una carencia de interacciones positivas tiene consecuencias a largo plazo sobre el desarrollo y la conducta con importantes diferencias evidentes incluso a los 12 meses de edad. Aunque los pediatras en ocasiones tienen oportunidades de observar las interacciones entre padres e hijos, con frecuencia es más fácil pedir a los padres que cumplimenten una prueba como la escala de Brigance de interacción padres-hijos (BPCIS). Se recomienda su administración a los 6 meses y de nuevo a los 15 meses, junto con orientación a los padres y derivación para formación de padres cuando éstos no se han beneficiado del consejo en consulta.

E. Identificar/actualizar los antecedentes familiares y médicos del niño y los factores de riesgo biológicos

Antecedentes médicos del niño: Registrar la exposición intrauterina a sustancias teratógenas/dañinas, una puntuación de Apgar menor de 5 a los 5 minutos, si fue pretérmino tardío o moderado (>32 semanas + 0 días hasta 36 semanas + 6 días de edad gestacional), gran pretérmino (<32 semanas de edad gestacional), bajo peso al nacer (<2.500 g), muy bajo peso al nacer (<1.500 g), pequeño para la edad gestacional, retraso del crecimiento intrauterino; antecedentes del niño: obesidad, diabetes o hipertensión, hidrocefalia congénita, mielomeningocele, hemorragia intraventricular (grado III o IV), síndrome de dificultad respiratoria, lesión cerebral por hipoxia, encefalopatía, trastornos genéticos, metabólicos o del desarrollo neurológico con una alta probabilidad de retraso del desarrollo, retraso del crecimiento, anemia ferropénica, nivel elevado de plomo en sangre, alteración de la visión o la audición, VIH, cardiopatía congénita, apnea obstructiva del sueño, epilepsia, etc.

Antecedentes familiares médicos/del desarrollo: Registrar cualquier antecedente familiar de trastorno del lenguaje, dificultades de aprendizaje o discapacidades intelectuales, trastornos del espectro autista, síndrome de X frágil, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, enfermedad mental incluyendo trastorno por ansiedad, depresión mayor, trastorno bipolar, antecedentes de sordera, trastornos genéticos o metabólicos, cataratas, retinoblastoma, displasia retiniana o glaucoma.

En la mayoría de los estados, los niños son candidatos a los servicios IDEA de forma automática si tienen una patología diagnosticada que implique factores de riesgo biológicos/médicos. En algunos estados, los programas IDEA incluyen a niños cuyos padres tienen enfermedad mental, discapacidad intelectual, así como a niños en acogida debido a malos tratos o abandono.

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 16-2 Descripción comentada del cribado/control en atención primaria *(cont.)*

F. Realizar una exploración física detallada

Identificar cualquier enfermedad respiratoria o alérgica crónica, otitis recurrente, traumatismo craneoencefálico y trastornos del sueño como los síntomas de apnea obstructiva del sueño. Prestar atención a síntomas conocidos de problemas del desarrollo y la conducta, incluyendo los parámetros de crecimiento, la forma de la cabeza y el perímetro craneal, especialmente en comparación con consultas previas (p. ej., retraso del crecimiento, microcefalia o perímetro cefálico con desaceleración importante, aceleración importante del perímetro cefálico o macrocefalia), alteración morfológica facial o de otras partes del cuerpo sintomática de enfermedades genéticas, patologías oculares (p. ej., cataratas en diferentes errores congénitos del metabolismo), marcas vasculares, volumen testicular y signos de enfermedades neurocutáneas (p. ej., >6 manchas café con leche en neurofibromatosis, máculas hipopigmentadas en la esclerosis tuberosa), nódulos de Lisch, manchas en hoja de fresno, etc. La valoración del neurodesarrollo debería incluir la fuerza muscular, la laxitud articular, el tono, la presencia de reflejos anómalos y los trastornos del movimiento.

Centrarse cuidadosamente en los hallazgos físicos sugestivos de malos tratos o abandono y asegurar derivaciones rápidas a los servicios sociales.

El cribado auditivo del recién nacido es fundamental, aunque incluso los asintomáticos necesitan un seguimiento con emisiones otoacústicas (EOA) que comienza a los 6 meses de edad y en adelante, así como una timpanometría para evaluar la patología del oído medio. Si no se superan las EOA, independientemente del estado del oído medio, resulta imprescindible una derivación a un otólogo.

Valorar la visión en cada consulta: a) Reflejo rojo anómalo (puede indicar catarata, glaucoma, retinoblastoma, anomalías retinianas, estrabismo o un importante trastorno de refracción); b) alineamiento ocular anómalo (es decir, estrabismo) o reflejo luminoso corneal asimétrico; c) asimetría pupilar de ≥1 mm (sugerente de patología neurológica); d) asimetría corneal (sugerente de glaucoma); e) ptosis unilateral u otras lesiones que obstruyen el eje visual (p. ej., hemangioma palpebral), que puede causar ambliopía y f) nistagmo. En los niños de 3-4 años, se requieren medidas de agudeza visual, para lo cual es útil la prueba de Lea porque no es necesario nombrar las letras. A los 5-6 años de edad pueden utilizarse los optotipos de Snellen. Se requiere una derivación a un oftalmólogo pediátrico cuando la agudeza es menor de 30/40 en niños de 3-5 años o de 20/30 en niños >6 años.

Cuando surgen problemas del desarrollo y la conducta debe realizarse una determinación del plomo, aunque preferiblemente se realizará en todos los niños. Este cribado debería repetirse en diferentes momentos durante el intervalo de edad de 0-6 años. Los niños que viven en viviendas antiguas, cercanas a calles con mucho tráfico, con pica o que han inmigrado recientemente tienen un riesgo específico, como aquellos que juegan con maquillaje de adultos.

Muchos de los hallazgos previamente descritos incluirán de forma automática a los niños en la parte C del programa IDEA (del nacimiento a 3 años) y por ello la derivación para la intervención rápida debería ser imprescindible en estos casos.

G. Proporcionar una promoción del desarrollo y la conducta

Tanto si se identifican problemas en el cribado/control como si no, los padres siempre necesitan sugerencias para saber qué hacer en casa. Deberían abordarse los detalles de sus preocupaciones con información a los padres, consejo sobre actividades adecuadas para la edad y la orientación anticipatoria centrada en cómo los cambios propios del desarrollo afectan a la salud y a la seguridad (p. ej., un bebé a punto de gatear encontrará, se llevará a la boca y probablemente deglutirá pequeños objetos olvidados bajo los muebles). Todos los padres necesitan ser animados a promover el lenguaje de su hijo y el desarrollo preacadémico/académico. Esto se logra más fácilmente con materiales escritos para la educación de los pacientes, animando a que los padres visiten páginas web con información de calidad, participando en Reach and Read o mediante clases de formación para padres, consultas grupales del niño sano o servicios sociales. Es fundamental tener un sistema bien organizado para cumplimentar y recuperar los materiales dirigidos a los padres (v. recursos en tabla 16-3). Se realiza un seguimiento con las familias, en 6-8 semanas, para valorar la eficacia de las actividades de promoción, especialmente del consejo en la consulta sobre la conducta y las habilidades sociales. Si el control no es satisfactorio, fomentar que los padres acudan a servicios más intensivos (p. ej., escuela de padres, terapia familiar). La información y los recursos de derivación se enumeran bajo la sección de Recursos de este capítulo.

H. Interpretar resultados, explicar hallazgos, decidir si se requiere derivación

Derivar a aquéllos en riesgo psicosocial y a aquéllos sin factores protectores a Head Start/Early Head Start, cuidados diurnos de calidad o programas de formación de padres basados en la evidencia. Derivar a los programas IDEA a todos los niños con pruebas de cribado positivas. Además, derivar a una consulta específica de autismo si está indicado.

Considerar si se requieren derivaciones a subespecialidades médicas. Los electroencefalogramas y la neuroimagen no están indicadas de forma rutinaria, pero pueden utilizarse si existe la sospecha clínica de epilepsia, hidrocefalia, microcefalia o macrocefalia, encefalopatía, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, tumor cerebral u otros problemas neurológicos (sin incluir el autismo). Una dominancia extrema de mano a una edad precoz y la persistencia del puño cerrado tras los 4 meses es otro indicador de potenciales trastornos de migración neuronal que requieren técnicas de imagen. Es infrecuente que el seguimiento indique la necesidad de pruebas metabólicas adicionales, como los electrólitos plasmáticos y la glucosa, la gasometría venosa, el amoníaco plasmático, los glucosaminoglucanos en orina, las pruebas de cribado hormonal (p. ej., hormona estimuladora de tiroides, tiroxina libre), creatincinasa (CK), pruebas genéticas (análisis cromosómico, ADN para X frágil, etc.) o cribado de enfermedades infecciosas (p. ej., determinación de anticuerpos de VIH, pruebas de infecciones TORCH [toxoplasmosis, otros microorganismos, rubéola, citomegalovirus, herpes simple]). Debido a la necesidad de decidir qué pruebas son necesarias, es buena idea derivar a un pediatra especialista en desarrollo y conducta o en neurodesarrollo.

Recopilar información sobre la derivación y después explicar los resultados a las familias. Sentarse con ellos y describir la derivación de forma positiva (p. ej., «podemos hacer mucho para ayudar»). Evitar las etiquetas diagnósticas porque en todos los casos se proporcionará una evaluación posterior por parte de los servicios a los que se deriva. Utilizar términos eufemísticos (p. ej., «parece que va por detrás de otros niños», «parece tener dificultades con...») pero utilizar un lenguaje con suficiente contundencia de forma que los padres se tomen en serio la preocupación del pediatra. Si es posible, proporcionar un informe resumen para llevar a casa. La mayoría de los servicios de cribado por internet generan estos informes de forma automática.

booksmedicos.org

Tabla 16-2 Descripción comentada del cribado/control en atención primaria *(cont.)*

I. **Documentar hallazgos y realizar derivaciones**

Un formulario de la consulta del niño sano específico para la edad y preparado cuidadosamente debería reservar espacio para explicar las pruebas realizadas y sus resultados. Debería utilizarse una lista de comprobación longitudinal de problemas para documentar brevemente los resultados a lo largo del tiempo, las recomendaciones de intervención (y también ayudará a identificar las pruebas que se requieren y el momento de las mismas). La facturación y la codificación para un reembolso adecuado son fundamentales (en muchos estados, cuando se codifica adecuadamente, el cribado del desarrollo y la conducta se abona por separado). También se requiere un informe de derivación, que puede compartirse con otros programas. Hay que asegurarse de documentar no sólo las pruebas de cribado administradas, los resultados y las observaciones, sino también el estado de salud, de la audición y la visión; IDEA requiere esta información antes de evaluar a los niños. Los servicios de cribado por internet generan informes de derivación y por tanto ahorran mucho tiempo y gastos en la consulta. Si fuera posible, concertar citas con las familias, porque esto aumenta considerablemente la captación. Véase www.pedstest.com/thebook para ejemplos de formularios de las consultas específicos para la edad, informes de derivación y resúmenes para que los padres se lleven a casa.

J. **Garantizar un entorno sanitario**

Los niños con problemas de salud y del desarrollo y la conducta con frecuencia reciben una atención fragmentada con escasa supervisión por parte del médico de atención primaria que, en realidad, debería ser el centro de la coordinación de la atención. Muchas familias no solicitan los servicios de forma oportuna, de manera que es muy importante establecer las citas de seguimiento (p. ej., en una lista de comprobación longitudinal de problemas) para determinar qué recomendaciones fueron seguidas y qué pruebas de cribado adicionales u otras medidas de apoyo son necesarias.

Es útil establecer mecanismos de comunicación con los servicios IDEA u otros a los que se deriva, de forma que el personal ofrezca actualizaciones puntuales sobre la asistencia a las citas, los resultados de las pruebas y la inclusión en los programas. Debe tenerse en cuenta que algunas derivaciones no conllevarán la inclusión en los programas debido a una gravedad insuficiente de los déficits. En algunos estados, no en todos, los programas IDEA para el intervalo de edad desde el nacimiento hasta los 3 años pueden proporcionar un control periódico continuado de los niños no incluidos y sugieren a los padres otros recursos útiles. Es necesaria una retroalimentación ágil sobre el aspecto del cumplimiento o no de los criterios de inclusión y el control posterior, de forma que los pediatras puedan derivarlos a otros tipos de programas de intervención (p. ej., cuidados diurnos de calidad, Head Start, formación de padres).

En cualquier caso, hay que asegurar una colaboración con los servicios no médicos mediante el establecimiento de consentimientos informados bidireccionales para compartir información. Los médicos también deberían identificar las preferencias de comunicación (p. ej., mediante correo electrónico, fax o teléfono [y las horas de accesibilidad]) y el tipo de información que se debe enviar (p. ej., informes de evaluación, actualizaciones sobre la situación, planes educativos individuales). La colaboración se facilita si los que atienden al niño se ponen de acuerdo para orientar a los programas de intervención sobre las patologías y las intervenciones médicas que pueden ser necesarias en el centro escolar.

Adaptada con autorización de Glascoe FP, Marks KP, Poon JK, Macias MM: Identifying and addressing developmental-behavioral problems: a practical guide for medical and non-medical professionals, trainees, researchers and advocates. *Nolensville, TN, 2013, PEDStest.com, LLC; http://www.pedstest.com. Copyright 2013.*

Tabla 16-3 Señales de alarma en el cribado y el control del desarrollo

Estos indicadores sugieren que existe un grave trastorno del desarrollo y que el niño debería ser derivado inmediatamente a un pediatra comunitario o especialista en desarrollo.
Nota: La mayoría de los niños no presentan «señales de alarma» y por tanto requieren un cribado de calidad para detectar cualquier problema.

INDICADORES POSITIVOS (PRESENCIA DE CUALQUIERA DE LOS SIGUIENTES)

Pérdida de las capacidades del desarrollo a cualquier edad
Preocupación de los padres o profesionales sobre la visión, la fijación o el seguimiento de un objeto o una alteración visual confirmada a cualquier edad (derivación simultánea a un oftalmólogo pediatra)
Pérdida auditiva a cualquier edad (derivación simultánea para valoración audiológica especializada u otorrinolaringológica)
Tono muscular persistentemente disminuido o flaccidez
Falta de lenguaje a los 18 meses, especialmente si el niño no intenta comunicarse por otros medios como los gestos (derivación simultánea para pruebas urgentes de audición)
Asimetría de los movimientos u otras características sugerentes de parálisis cerebral, como un aumento del tono muscular
Persistencia de la marcha de puntillas
Discapacidades complejas
Perímetro craneal por encima del percentil 99,6 o por debajo del percentil 0,4. Además, si el perímetro ha variado 2 percentiles (hacia arriba o hacia abajo) en la gráfica adecuada o es desproporcionado respecto al perímetro craneal de los padres
Médico evaluador que no está seguro sobre algún aspecto de la valoración pero que cree que puede haber un trastorno del desarrollo

INDICADORES NEGATIVOS (ACTIVIDADES QUE EL NIÑO NO PUEDE HACER)

Sentarse sin apoyo a los 12 meses
Caminar a los 18 meses (niños) o a los 2 años (niñas) (comprobar la creatincinasa urgentemente)
Deambular de forma que no sea de puntillas
Correr a los 2,5 años
Coger un objeto colocado en la mano a los 5 meses (corregido por la edad gestacional)
Alcanzar objetos a los 6 meses (corregido por la edad gestacional)
Señalar objetos para compartir sus intereses con otros a los 2 años

De Bellman M, Byrne O, Sege R: Developmental assessment of children. BMJ 346:31–36, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 16-4 Recursos para el cribado/control del desarrollo y la conducta en atención primaria

PROMOCIÓN DEL DESARROLLO Y LA CONDUCTA Y FORMACIÓN PARA PADRES

Kids' Health

De la Fundación Nemours, contiene una guía de consultas del niño sano para cada edad, información anticipada y una base de datos en la que se encuentran fácilmente folletos (en inglés y en español) sobre salud y seguridad, desarrollo emocional y social y crianza positiva para niños desde la lactancia hasta la adolescencia.

Reach Out and Read

Ofrece folletos para los padres sobre cómo compartir libros, hitos de la adquisición de la lectura y orientación para profesionales. Incluye diferentes pestañas: sección para padres y educadores, importancia de leer en voz alta, hitos en la adquisición de la lectura, consejos para la lectura, libros para niños y libros para padres.

Asociación Americana de Pediatría (información para familias)

La AAP tiene numerosos folletos que pueden descargarse de forma gratuita y están disponibles en múltiples idiomas. Proporciona información sobre varios temas incluyendo problemas de salud, seguridad y prevención y salud mental desde el nacimiento hasta la adolescencia.

Academia Americana de Psiquiatría infantil y de la adolescencia (AACAP)

La AACAP fue una de las primeras organizaciones profesionales en desarrollar folletos para familias. Pueden descargarse de forma gratuita y cubren una amplia variedad de temas como el divorcio, los problemas de sueño, diagnósticos específicos de salud mental, ayuda para familias de militares y cómo y dónde encontrar un psiquiatra. Los folletos están escritos en muchos idiomas diferentes como español, malasio, urdu, árabe, islandés, polaco y hebreo. En otro apartado se realizan búsquedas de revisiones para profesionales, vídeos y enlaces a otros recursos.

ENLACES PARA DERIVACIONES

Academia Americana de Pediatría: encontrar un pediatra

Ayuda a localizar pediatras de las subespecialidades del desarrollo y la conducta, del neurodesarrollo, generales y otros.

Ley para la educación de personas con discapacidades (Individuals with Disabilities Education Act)

Proporciona enlaces a los programas de intervención estatales, regionales y locales sujetos a la Individuals with Disabilities Education Act y servicios de pruebas para remitir a niños pequeños de los que se tiene la sospecha o se sabe que tienen una discapacidad.

Early Head Start y Head Start

Proporciona enlaces a programas locales que incluyen servicios para trabajadores inmigrantes, consejos tribales, etc.

SERVICIOS DE INTERVENCIÓN PARA NIÑOS MAYORES

Para derivar a niños de 3 años o más para ser evaluados, contactar con el departamento de psicología o de educación especial del distrito escolar correspondiente.

Para los programas extraescolares/de tutoría, consultar con la escuela de referencia del niño y visitar las páginas web de Boys and Girls Club y la YWCA (Young Women Christian Association).

FORMACIÓN Y PLANIFICACIÓN DE LA PUESTA EN MARCHA

Medical Home Initiative

De la AAP y centrada en la atención coordinada para niños con necesidades sanitarias especiales, tiene materiales formativos, escalas de calificación, una lista de publicación de correos electrónicos para profesionales, información sobre cómo hacer, etc. Medical Home también patrocina varias reuniones al año.

Universidad de Harvard

Incluye un útil vídeo que muestra a profesionales que, aunque son reacios a probar el cribado de calidad, encuentran que el uso de los instrumentos es mucho más sensible y ahorra tiempo. También proporciona una útil guía de puesta en marcha.

PEDStest.org

Incluye formularios descargables para la planificación de la puesta en marcha, esquemas del proceso de trabajo, informes bidireccionales, listas longitudinales de comprobación de problemas, formularios para consultas específicos para la edad, guías de formación, presentaciones de diapositivas, mediciones de riesgo y resiliencia descargables de forma gratuita, pruebas de cribado de salud mental y académicas para niños mayores, vídeos que ofrecen argumentos para realizar cribado, información sobre los instrumentos, orientación sobre facturación y codificación y enlaces de recursos para padres en múltiples idiomas.

RECURSOS ADICIONALES

Christophersen ER, Mortweet SL: *Parenting that works: building skills that last a lifetime*. Washington, DC, 2003, APA LifeTools.

Dixon S, Stein M. *Encounters with children: pediatric behavior and development*, 4.ª ed., Chicago, 2005, Mosby-Year Book.

Glascoe FP, Marks KP, Poon JK, Macias MM: *Identifying and addressing developmental-behavioral problems: a practical guide for medical and non-medical professionals, trainees, researchers and advocates*. Nolensville, TN, 2013, PEDStest.com, LLC. http://www.pedstest.com

Parker S, Zuckerman BS, Augustyn M: *Developmental and behavioral pediatrics: a handbook for primary care*. Filadelfia, 2011, Lippincott, Williams & Wilkins.

Adaptada con autorización de Glascoe FP, Marks KP, Poon JK, Macias MM: Identifying and addressing developmental-behavioral problems: a practical guide for medical and non-medical professionals, trainees, researchers and advocates. *Nolensville, TN, 2013, PEDStest.com, LLC; http://www.pedstest.com. Copyright 2013.*

booksmedicos.org

Capítulo 17

Servicios de cuidados infantiles: cómo los pediatras pueden apoyar a los niños y a las familias

Laura Stout Sosinsky y Walter S. Gilliam

En Estados Unidos, el 61% de todos los niños menores de 5 años (12,5 millones de niños) utilizaban los servicios de cuidados infantiles estándar en 2011. Una gran proporción de niños pequeños de todas las edades los utilizan, y progresivamente más según se hacen mayores; la mayoría de los niños de 3 años o más acuden a uno de estos servicios. Los niños pequeños de las madres trabajadoras pasan una media de 36 horas a la semana en una instalación de cuidado infantil.

Son varios los factores que influyen sobre los servicios de cuidado infantil, relacionados con la demanda familiar, la prestación del servicio y la normativa sobre el niño y la familia. Debido a la progresiva incorporación de las madres al trabajo en todo el mundo, el motivo fundamental por el que la mayoría de las familias utilizan los servicios de cuidado infantil es el apoyo al trabajo materno. Tras el parto, la solución típica entre las madres estadounidenses es el permiso maternal no remunerado. El programa federal de permisos en EE.UU. admite 12 semanas de permiso laboral protegido no remunerado durante el embarazo o tras el nacimiento, pero sólo cubre aproximadamente al 50% de las trabajadoras, ya que en las empresas con menos de 50 trabajadores, las empleadas a tiempo parcial y aquellas que trabajan en mercados de trabajo informal están exentas. Cuatro estados y el Distrito de Columbia han aprobado leyes de permisos remunerados por motivos familiares. En parte debido a la carga financiera que supone un permiso maternal no retribuido, muchas madres vuelven al trabajo y sus hijos comienzan a acudir a los servicios de cuidado infantil muy pronto, en ocasiones en las primeras semanas tras el nacimiento. En una encuesta sobre la normativa para la ausencia familiar y médica del año 2000, sólo el 10% de las encuestadas indicaron haber tomado más de 60 días de permiso maternal. Aproximadamente el 44% de las madres en 2005-2007 estaban trabajando en el momento en que su primer hijo tenía 3-4 meses y aproximadamente el 63% de las madres estaban trabajando en el momento en que su primer hijo tenía 12 meses. Algunas madres reciben ofertas de trabajo si están percibiendo prestaciones gubernamentales tras las reformas del sistema de prestaciones aprobadas por el Congreso en 1996. Muchas madres tienen una importante motivación económica, o incluso presión, especialmente en hogares monoparentales, o encuentran un fuerte incentivo para trabajar en la seguridad económica, el interés y la preferencia a corto y largo plazo, o en todos ellos. El empleo materno no es el único factor que lleva a utilizar los servicios de cuidado infantil, ya que los niños pequeños de las madres desempleadas pasan una media de 21 horas a la semana en ellos. Muchos padres quieren que sus hijos acudan a estos servicios por los potenciales beneficios que pueda proporcionarles el ambiente escolar desde edades tempranas, especialmente en los preescolares. Por estos motivos, la calidad de los servicios de cuidado infantil es una importante preocupación, aunque varía ampliamente entre los diferentes centros y la prestación de un servicio de alta calidad se considere, en su mayoría, inadecuada.

OFERTA Y REGULACIÓN DEL CUIDADO INFANTIL EN EE.UU.

Estructura de los servicios de cuidado infantil

Los servicios de cuidado infantil varían ampliamente y se clasifican en 4 grandes categorías, enumerados de menor a mayor formalidad:

- Cuidado por familiares.
- Cuidado a domicilio por personas no familiares, como niñeras, canguros o au pairs.
- Cuidado por familias, en el que el cuidador atiende en sus casas hasta a 6 niños pequeños, incluyendo con frecuencia a niños de diferentes edades, hermanos o los hijos del propio cuidador.
- Cuidado en centros, proporcionado en instalaciones no residenciales, para niños agrupados en función de la edad.

Los padres utilizan con más frecuencia los cuidados en casa para los lactantes y los niños pequeños, debido en parte a las preferencias, la mayor flexibilidad y disponibilidad y en ocasiones al menor coste. El uso de los servicios proporcionados en centros es superior entre los preescolares (niños de 3 a 5 años). Los centros de cuidado de niños y los programas de educación precoz son administrados por una amplia variedad de empresas y organizaciones, incluidas las compañías y cadenas con fines de lucro, las organizaciones religiosas, los colegios públicos y privados, las organizaciones comunitarias, las cooperativas y las agencias públicas. Los programas para los preescolares (p. ej., Head Start, preescolar) también pueden desempeñar una función importante en el cuidado de los niños. Aunque estos programas de educación precoz pueden centrarse más en las actividades educativas y con frecuencia sólo proporcionan un número limitado de horas de cuidado al día, los aspectos de salud y seguridad implicados con la participación de los niños en programas de educación precoz son similares a los presentados por otros servicios de cuidado de niños en grupo.

Licencia, regulación y acreditación

Los requisitos de licencia y regulación para la mayoría de ellos implican normas básicas de salud y seguridad, como las prácticas sanitarias, las vacunaciones de los niños y del cuidador, el acceso a un profesional sanitario y seguridad de las instalaciones y el equipo, así como las características básicas estructurales y de los cuidadores, como la proporción de niños y personal, el tamaño de los grupos y los requisitos mínimos de educación y experiencia de los cuidadores. La mayoría de los centros de cuidado de niños pequeños y preescolares y muchos responsables de hogares de cuidado en familia están sometidos a licencias y regulaciones estatales. En la actualidad, con excepción de Idaho, todos los estados regulan los centros, como el Distrito de Columbia (para consultar los datos más actualizados, véase http://www.naralicensing.org/Licensing). La mayoría de los estados también regulan los cuidadores en familia, aunque algunos estados sólo conceden licencia a determinados tipos específicos de estos hogares y en 3 estados no conceden licencias a estos cuidadores (Idaho, Louisiana y Nueva Jersey). Siete estados (Arizona, Idaho, Louisiana, Nueva Jersey, Ohio, Dakota del Sur y Virginia) no autorizan los hogares de cuidado infantil en familia de pequeño tamaño y 11 estados (Arkansas, Idaho, Kentucky, Louisiana, Maryland, Maine, Carolina del Norte, Nueva Jersey, Vermont, Washington y Wisconsin) y el Distrito de Columbia no conceden licencias a los de mayor tamaño/cuidado en grupo. Louisiana tiene un proceso de registro para los hogares de cuidado en familia con menos de 6 niños, pero sólo se requiere dicho registro cuando se atiende a niños subvencionados por el Child Care and Development Fund (que ayuda a las familias con ingresos bajos a recibir asistencia pública de forma temporal, o a aquellos que requieren un servicio de cuidado infantil para trabajar o recibir formación para abandonar la asistencia pública). Nueva Jersey tiene un proceso voluntario de registro para los hogares de cuidado infantil en familia que está dirigido por los recursos de cuidado infantil y por las agencias intermediarias del estado.

Muchos proveedores de estos servicios están exentos por ley de los requerimientos de licencia. Las exenciones para los diferentes tipos de programas varían en función del estado. Los hogares de menor tamaño (3-4 niños atendidos) normalmente están exentos de licencia, incluyendo a los cuidadores parientes, amigos y vecinos así como niñeras, canguros y *au pairs*. Estos cuidadores no están sometidos a ninguna regulación, y algunos ni siquiera piensan que estén ofreciendo «cuidado infantil»; el 31% de los niños de 9 meses y el 22% de los de 2 años pueden ser atendidos en un contexto familiar (de 3 niños o menos). Una menor proporción son atendidos en hogares de mayor tamaño (4 niños o más), normalmente por cuidadores no parientes. Los hogares de cuidado en familia están exentos en caso de un número

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pequeño de niños en 26 estados, y los de gran tamaño/grupales están exentos si están abiertos a tiempo parcial en 11 estados. A diferencia de las normas de exención para los cuidadores en familia, que están normalmente basados en su tamaño, los centros con frecuencia están exentos si están supervisados por otras organizaciones como escuelas, iglesias o gobiernos locales, y por tanto tienen cierto control externo. Muchas de estas entidades proporcionan programas de Head Start o preescolares durante parte del día o de la semana, y aproximadamente la mitad de estos estados también eximen de forma explícita a estos programas a tiempo parcial. Sólo el 9% de los niños de 9 meses y el 17% de los de 2 años eran atendidos en centros. A diferencia de los servicios de cuidado para niños de 4 años (cuando más de la mitad de los niños acuden a centros de cuidado infantil), pocos centros para niños más pequeños estaban exentos de licencia (el 35% de los centros que atienden a niños de 4 años no tenían licencia, frente al 2% de los centros que atienden a niños de 2 años).

Los hogares y centros que requieren licencia estatal se enfrentan a requisitos muy diferentes. El tamaño varía mucho entre los 2 tipos de contextos, y dichas diferencias de tamaño se transforman en regulaciones en función del número máximo de niños que pueden ser atendidos en un grupo y el número de adultos que deben estar presentes. El tamaño máximo de grupo más frecuentemente requerido por los estados en los centros es de 8 para los lactantes, 12 para los niños pequeños y 20 para los preescolares; los centros pueden tener varias aulas de estos tamaños. La normativa regula explícitamente la ratio admisible de niños y adultos. Las ratios más frecuentes son de 4:1 en lactantes; 6:1 en los niños pequeños y 10:1 en preescolares, lo cual significa que normalmente habrá 2 adultos en cada grupo. Los estados regulan los hogares en 2 categorías, pequeños y grandes, con máximos habituales de 6 y 12 en las 2 categorías (incluidos los hijos del cuidador). Más de tres cuartas partes de los hogares con licencia pertenecen a la categoría de pequeño tamaño. Por tanto, el tamaño total de un hogar típico es más pequeño que sólo un aula en un centro. Los estados especifican con menor frecuencia las ratios niño-adulto en los hogares, dado que muchos de ellos tienen un cuidador que atiende a todos los niños. Algunos estados restringen el número de niños pequeños que pueden ser atendidos o proporcionan ratios de forma explícita (especialmente en los hogares de gran tamaño), aunque estas restricciones varían ampliamente en los distintos estados.

Las condiciones de salud y seguridad pueden no ser satisfactorias en los lugares sin licencia. En la mayoría de los estados los estándares de licencia y regulación son inadecuados para promover un desarrollo óptimo del niño, y en muchos estados los estándares son tan bajos que ponen en peligro su salud y su seguridad. Por tanto, incluso los centros con licencia pueden estar proporcionando un cuidado a niveles muy por debajo de las recomendaciones profesionales. Una pequeña proporción de cuidadores son acreditados por la National Association for the Education of Young Children (NAEYC) y la National Association for Family Child Care (NAFCC) u otras organizaciones porque voluntariamente cumplen los estándares recomendados por los profesionales en cuanto a la alta calidad y la adecuación para el desarrollo. El proceso de acreditación va más allá de las prácticas de salud y seguridad y las características estructurales y de los cuidadores para analizar la calidad de las interacciones niño-cuidador, que son esenciales para el desarrollo del niño, según se describe en la siguiente sección. Los estudios indican que los programas de cuidado infantil que completan voluntariamente la acreditación por la NAEYC mejoran su calidad y proporcionan un ambiente que facilita más el desarrollo global de los niños. Sin embargo, sólo el 10% de los centros y el 1% de los hogares de cuidado en familia están acreditados; esto se debe en parte a la falta de conocimientos, recursos e incentivos para mejorar la calidad de los servicios, pero también, por otra parte, a los gastos a los que se enfrentan los proveedores en el proceso y a la insuficiente capacidad de las organizaciones de acreditación.

Las agencias de licencia de servicios de cuidado infantil están desempeñando una función más importante en diferentes iniciativas diseñadas para mejorar la calidad del trabajo en el cuidado infantil a través de la infraestructura de los cuidados iniciales y del sistema educativo. Las agencias de licencia de varios estados son parte de iniciativas de calidad denominadas sistemas de evaluación y mejora de la calidad, como estrategias escalonadas de calidad (p. ej., sistemas de reembolso escalonado para los cuidadores participantes que logren los niveles de calidad más allá de los requisitos básicos para la licencia), financiación pública para facilitar la acreditación, sistemas de desarrollo profesional y evaluaciones y asistencia técnica para los programas.

Niños enfermos

Cuando los niños están enfermos pueden ser excluidos de los servicios de cuidado infantil, y esa exclusión debe realizarse siguiendo determinadas condiciones. La Academia Americana de Pediatría, la Asociación Americana de Salud Pública y el Centro Nacional de Recursos para la Salud y la Seguridad en el Cuidado Infantil ofrecen recomendaciones sobre las condiciones que se han de dar para que los niños enfermos deban o no ser excluidos de los programas de grupo (tabla 17-1). Las leyes estatales normalmente reflejan estas recomendaciones, pero pueden ser más estrictas en algunos estados.

La mayoría de las familias necesita organizarse para mantener a los niños enfermos en casa (permaneciendo en ésta en lugar de ir a trabajar o recurriendo a un cuidador alternativo de apoyo). Los servicios alternativos fuera del domicilio para los niños enfermos son relativamente infrecuentes, pero pueden comprender bien 1) la atención en el propio centro infantil, si ofrece servicios especiales diseñados para el cuidado de niños enfermos (en ocasiones llamados modelo enfermería o guardería de enfermos), o 2) el cuidado en un centro que atiende sólo a niños con enfermedades o situaciones temporales de enfermedad. Aunque es importante que dichos servicios hagan énfasis en la prevención del contagio de la enfermedad, un estudio no encontró la transmisión adicional de enfermedades contagiosas en los niños que acuden a un centro de enfermos. El impacto del cuidado en grupo de niños enfermos sobre su salud posterior y sobre la salud de sus familias y la comunidad es desconocido.

EL PAPEL DEL CUIDADO INFANTIL EN LA SALUD Y EL DESARROLLO INFANTILES

Características del cuidado infantil y su asociación con los resultados en el desarrollo de los niños

El **cuidado infantil de alta calidad** se caracteriza por las interacciones cálidas, solícitas y estimulantes entre los niños y los cuidadores. En las interacciones de alta calidad los cuidadores expresan sentimientos positivos al relacionarse con los niños, están emocionalmente implicados, comprometidos y se mantienen alerta de sus necesidades y sensibles y solícitos a sus iniciativas, hablan directamente a los niños de manera elaborada y estimulante a la vez que apropiada para la edad y hacen preguntas y animan las ideas y la verbalización de los niños. Las características estructurales de calidad de la infraestructura, incluida la proporción de niños y adultos, el tamaño del grupo y la educación y la experiencia de los cuidadores, actúan indirectamente sobre los resultados de los niños facilitando interacciones niño-cuidador de alta calidad. Sería difícil incluso para el cuidador más sensible y estimulante proporcionar interacciones de alta calidad a cada niño si fuera el único cuidador para 10 niños pequeños.

La calidad, así como la cantidad, el tipo de infraestructura y la estabilidad que experimentan los niños pequeños contribuyen a su desarrollo. El cuidado de los niños fuera de casa no afecta al vínculo madre-hijo. La baja calidad, la mayor cantidad o los múltiples cambios en el cuidado fuera de casa sólo predicen una mayor probabilidad de un vínculo inseguro cuando se combina con una baja sensibilidad y respuesta maternas.

Ajustando por factores familiares (es decir, ingresos, nivel educativo, raza/etnia de los padres, estructura familiar, sensibilidad de los padres) la calidad del cuidado infantil es un factor singular y constante, aunque modesto, asociado a resultados en el niño en la mayoría de los aspectos del desarrollo. Sin embargo, el tipo de centro en el que se proporciona dicho cuidado tiene efectos singulares, controlando la calidad, ya que muchos estudios demuestran que el cuidado en centros se asocia a un mejor rendimiento lingüístico y preacadémico que el cuidado en hogares.

booksmedicos.org

Tabla 17-1 Trastornos que pueden o no requerir la exclusión de los servicios de cuidado infantil en grupo

TRASTORNOS QUE REQUIEREN EXCLUSIÓN	COMENTARIOS
Si se cumple cualquiera de estos 3 criterios clave para la exclusión de niños enfermos, el niño debería ser excluido de forma temporal, independientemente del tipo de enfermedad:	
Enfermedad que impide que el niño participe de forma cómoda en las actividades según determine su cuidador	Los proveedores de los servicios deberían especificar en sus normativas, aprobadas por el consultor sanitario del servicio, qué nivel de gravedad de la enfermedad puede tratar el centro y qué tipo de enfermedades se asumirán: • El grado 1 de gravedad incluye a los niños cuyo estado de salud se acompaña de un elevado interés y una completa participación en las actividades asociadas con ausencia de síntomas de enfermedad (como niños que se están recuperando de una conjuntivitis infecciosa aguda, un exantema o la varicela), pero que requieren un tiempo de recuperación más largo • El grado 2 de gravedad comprende a los niños cuyo estado se acompaña de un nivel medio de actividad debido a los síntomas (como los niños con fiebre baja, niños al inicio de una enfermedad y niños en el período de recuperación precoz de la enfermedad) • El grado 3 de gravedad está compuesto por los niños cuyo estado de salud se acompaña de un nivel bajo de actividad debido a los síntomas, que impiden en gran medida la participación
Enfermedad que requiere un cuidado superior a la que el personal cuidador puede proporcionarle sin comprometer la salud y la seguridad de los otros niños según determine el cuidador del niño	
Enfermedad que supone un riesgo de contagio de enfermedades dañinas para otros	
Además de los criterios clave previos, se recomienda una exclusión temporal cuando el niño tiene cualquiera de los siguientes procesos:	
Fiebre (temperatura oral superior a 38 °C, rectal superior a 38,9 °C o axilar superior a 37,8 °C o medida por un método equivalente) y cambios en el comportamiento u otros signos y síntomas (p. ej., dolor de garganta, exantema, vómitos, diarrea)	Acompañado de cambios de comportamiento u otros signos o síntomas de la enfermedad hasta que la evaluación médica profesional considere que el niño puede ser incluido en el servicio
Cambio brusco en el comportamiento incluyendo el letargo/falta de respuesta, la irritabilidad inexplicada o el llanto persistente, la dificultad respiratoria o un exantema que se extiende rápidamente	Hasta que la evaluación por parte de un médico considera que el niño puede ser incluido en el centro
Diarrea (definida como deposiciones acuosas o poco formadas que no se asocian a cambios en la dieta). Se requiere exclusión en todos los niños que utilizan pañales cuyas deposiciones no se contienen en los mismos y en los que controlan esfínteres si la diarrea ensucia la ropa interior o el resto de la ropa	Puede producirse la readmisión tras la diarrea cuando los niños con pañales contienen las heces en los mismos (incluso si las deposiciones siguen siendo blandas) y cuando los niños que controlan esfínteres son continentes. Las siguientes son circunstancias especiales que requieren criterios específicos de exclusión: • La infección por *Escherichia coli* productora de toxina o por *Shigella,* hasta que las heces estén formadas y 2 coprocultivos obtenidos con 24 horas de diferencia sean negativos • La infección por *Salmonella* serotipo *typhi,* hasta que se resuelva la diarrea y, en niños menores de 5 años, se obtengan 3 coprocultivos negativos con intervalos de 24 horas
Sangre o moco en las heces	No explicado por cambios en la dieta, fármacos o heces de consistencia dura
Vómitos	Dos o más episodios de vómitos en las 24 horas previas, a menos que se haya determinado que el vómito tenga una causa no infecciosa y el niño esté adecuadamente hidratado
Dolor abdominal	Persistente (durante más de 2 horas) o intermitente asociado a fiebre u otros signos y síntomas
Úlceras bucales con babeo	A menos que un profesional sanitario o el departamento sanitario local determine que el niño no es contagioso
Exantema con fiebre o cambios de comportamiento	Hasta que un médico determine que estos síntomas no indican una enfermedad contagiosa
Tuberculosis activa	Hasta que un profesional sanitario o el departamento sanitario local afirme que el niño recibe un tratamiento adecuado y puede volver
Impétigo	Hasta que se inicia el tratamiento
Faringitis estreptocócica (u otra infección estreptocócica)	Hasta 24 horas tras el inicio del tratamiento

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 17-1 Trastornos que pueden o no requerir la exclusión de los servicios de cuidado infantil en grupo *(cont.)*

TRASTORNOS QUE REQUIEREN EXCLUSIÓN	COMENTARIOS
Conjuntivitis purulenta	Definida como conjuntiva rosada o roja con secreción ocular blanquecina o amarillenta, hasta que se inicie un tratamiento
Pediculosis (piojos)	Hasta finalizar el primer tratamiento *Nota:* Es adecuada la exclusión al final del día
Sarna	Hasta que se haya completado el tratamiento
Varicela zóster	Hasta que todas las lesiones se hayan secado y cubierto con costra (generalmente 6 días después del inicio del exantema)
Rubéola	Hasta 6 días tras el inicio del exantema
Tos ferina	Hasta 5 días después de iniciar un tratamiento antibiótico adecuado
Parotiditis	Hasta 5 días después del inicio de la inflamación de la glándula parótida
Sarampión	Hasta 4 días tras el inicio del exantema
Virus de la hepatitis A	Hasta 1 semana tras el inicio de la enfermedad o la ictericia si los síntomas del niño son leves o según se establezca por el departamento sanitario
Cualquier niño que el departamento sanitario local determine que esté contribuyendo a la transmisión de la enfermedad durante un brote	
TRASTORNOS QUE NO REQUIEREN EXCLUSIÓN	**COMENTARIOS**
Catarros comunes, rinorrea	Independientemente del color y la consistencia de la secreción nasal
Tos no asociada a enfermedad infecciosa o fiebre	
Secreción acuosa, amarillenta, blanquecina o que forma costras sin fiebre, dolor ocular o enrojecimiento del párpado	
Presencia de bacterias o virus en la orina o en las heces en ausencia de síntomas de enfermedad, como diarrea	Las excepciones incluyen a los niños infectados por microorganismos altamente contagiosos capaces de causar enfermedades graves
Ojo rojo (conjuntivitis bacteriana) con enrojecimiento palpebral tras el sueño	Si 2 niños no emparentados en el mismo programa tienen conjuntivitis, el microorganismo que causa la conjuntivitis puede tener un mayor riesgo de transmisión y debería consultarse a un profesional sanitario
Fiebre sin signos o síntomas de enfermedad en niños de más de 6 meses independientemente de si se ha administrado paracetamol o ibuprofeno	Si el niño se comporta normalmente pero tiene fiebre inferior a 38,9 °C por vía rectal o equivalente, el niño debería ser vigilado, pero no requiere ser excluido sólo por la fiebre
Exantema sin fiebre y sin cambios del comportamiento	
Piojos o liendres	La exclusión para el tratamiento de una infestación activa por piojos puede retrasarse hasta el final de la jornada
Tiña	La exclusión para su tratamiento puede retrasarse hasta el final de la jornada
Molluscum contagiosum	No requiere exclusión ni cubrir las lesiones
Muget (es decir, manchas o placas blancas en la boca o en las mejillas o encías)	
Quinta enfermedad	Una vez que el exantema ha aparecido
Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM) sin infección o enfermedad que requiere exclusión por otros motivos	Los portadores conocidos de SARM o los individuos colonizados no deberían ser excluidos
Infección por citomegalovirus	
Infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB)	
Infección por VIH	
Niños asintomáticos que hayan sido evaluados previamente y se haya encontrado que presentan microorganismos potencialmente contagiosos en las heces	Los niños que sean continentes fecales o que tengan pañales con heces formadas que se contienen en los mismos pueden volver al centro
Niños con infecciones crónicas que pueden incluirse en el programa según los requerimientos legales federales de la Americans with Disabilities Act	La normativa requiere que los programas de cuidado infantil admitan razonablemente a los niños con discapacidades y/o enfermedades crónicas, considerando a cada niño de forma individual

Adaptada de la American Academy of Pediatrics, American Public Health Association, National Resource Center for Health and Safety in Child Care and Early Education: Stepping stones to caring for our children: national health and safety performance standards: guidelines for early care and education programs, 3.ª edición, *Elk Grove Village, IL, 2013, autores, págs. 46–52, disponible en: http://nrckids.org/index.cfm/products/stepping-stones-to-caring-for-our-children-3rd-edition-ss3/stepping-stones-to-caring-for-our-children-3rd-edition-ss3/*

booksmedicos.org

Las horas por semana que son atendidos también pueden tener efectos singulares, pero los hallazgos son variables, ya que algunos estudios muestran pequeñas asociaciones entre mayor cantidad y mayores problemas de conducta y otros no encuentran asociaciones en la mayor parte de los niños. La inestabilidad en el cuidado infantil (a lo largo del día, como en el caso de personal a turnos o múltiples tipos de cuidados, o a lo largo del tiempo, con cambios frecuentes en el tipo de cuidado) tiene efectos negativos sobre el lenguaje del niño y problemas por internalización. Además, dado que las entidades de cuidado infantil tienen de forma natural un conjunto de características de calidad, que son una mezcla de indicadores de baja y alta calidad, el conjunto de características de una organización de cuidado infantil puede ser otra forma significativa de que los padres consideren los efectos potenciales de un tipo de cuidado sobre su hijo.

Cuando un pediatra habla con los padres sobre la forma de organizar el cuidado de su hijo, también es importante considerar las características individuales del niño, los problemas de salud, su temperamento e incluso las respuestas fisiológicas al ambiente. Como en todos los entornos, el cuidado infantil puede ser experimentado de forma distinta por cada niño. Un entorno medio puede compensar con frecuencia las capacidades reguladoras de la mayoría de los niños, pero cuando un ambiente carece de un apoyo adecuado para las necesidades singulares de un niño, puede que el desarrollo saludable de éste se vea comprometido. Algunos niños pueden ser más vulnerables al cuidado infantil de mala calidad (o especialmente receptivos al de buena calidad), como los niños con temperamentos difíciles o miedosos, en particular si su ambiente familiar presenta más factores de riesgo, como la pobreza o una alta conflictividad con un padre.

Varios estudios de gran tamaño han confirmado que la mayoría de los cuidados a niños en EE.UU. son de calidad «de mediocre a mala». En un estudio se encontró que sólo el 14% de los centros (el 8% del cuidado de los lactantes fuera de casa) proporcionaba un cuidado apropiado para el desarrollo de los niños, mientras que el 12% tenía una puntuación a niveles mínimos que comprometían la salud y la seguridad (el 40% en el caso del cuidado de los lactantes). En otro estudio, el 58% de los hogares de cuidado en familia durante el día proporcionaba un cuidado adecuado o de custodia y sólo el 8% proporcionaba un buen cuidado. Los niños con mayor riesgo familiar pueden tener mayor probabilidad de recibir un cuidado infantil de calidad inferior al estándar. Muchos niños de familias de bajo riesgo también reciben cuidados de menor calidad y a pesar de las ventajas de su domicilio estos niños pueden no estar protegidos frente a los efectos negativos del cuidado de baja calidad.

Es difícil encontrar un cuidado infantil asequible, accesible y de alta calidad. Las familias de clase media gastan aproximadamente el 6% de sus ingresos anuales en ello, mientras que las familias pobres gastan aproximadamente el 33% (similar a los gastos de la vivienda). El cuidado de los lactantes y los niños pequeños es especialmente caro, con menor disposición de horarios. Para un matrimonio con hijos, el coste medio de un centro de cuidado infantil a tiempo completo para un lactante varía entre el 7% y aproximadamente el 19% de los ingresos medios del estado, en función del lugar, y el coste medio de un centro para un niño de 4 años supera el 10% de los ingresos medios por hogar en 21 estados y el Distrito de Columbia. Para los padres solteros, el coste medio de la atención de un lactante en un centro supera el 25% de los ingresos medios en todos los estados. El coste medio del cuidado infantil en familia es sólo ligeramente inferior.

Además del estrés que supone hacer frente a este importante gasto, muchos padres se preocupan de que sus hijos se puedan sentir infelices en los grupos, sufran separación de los padres o puedan ser sometidos a abandono o malos tratos. Esta preocupación es especialmente probable entre los padres con bajos ingresos y más factores de riesgo, menos recursos y menor disposición de opciones de alta calidad. Los padres son los compradores pero no los que reciben los cuidados y no están en la mejor posición como para juzgar su calidad. Muchos padres son usuarios del cuidado infantil por primera vez con escasa experiencia y necesidades muy inmediatas y seleccionan el servicio en un mercado que hace poco para proporcionarles información útil sobre las posibilidades de cuidado infantil. En muchos estados se están realizando esfuerzos para mejorar la calidad, así como la información que se proporciona a los padres, pero varios estados no tienen un sistema de clasificación e información de calidad y los programas en los estados en los que sí lo tienen todavía están iniciándose y no se dispone de una evaluación de su eficacia. Para informarles sobre sus decisiones en este tema los padres pueden dirigirse al pediatra de su hijo como el único profesional con experiencia en el desarrollo de los niños con el que tienen un contacto regular y conveniente.

Cuidado infantil y salud del niño

Un número desproporcionado de síndromes de muerte súbita del lactante (SMSL) se produce en los centros de cuidado de niños o en hogares de cuidado de niños en familia (aproximadamente el 20%). Los lactantes que duermen boca arriba en sus casas pero fuera de ellas duermen boca abajo tienen un mayor riesgo de SMSL. Los cuidadores y los padres deberían ser informados de la importancia de colocar a los niños boca arriba para dormir (v. cap. 375).

Los niños que acuden a los servicios de cuidado infantil también tienen una edad que les confiere un riesgo elevado de adquirir enfermedades infecciosas. La participación en un grupo aumenta el grado de exposición. Los niños en estos centros tienen una mayor incidencia de enfermedad (infecciones de la vía respiratoria superior, otitis medias, diarrea, infecciones por hepatitis A, problemas cutáneos y asma) que aquellos atendidos en sus domicilios, especialmente en los años preescolares. Estas enfermedades no tienen consecuencias adversas a largo plazo. Los cuidadores que siguen adecuadamente las recomendaciones de la normativa sobre cuidado infantil de lavado de manos, cambio de pañales, manipulación de alimentos y tratamiento de las enfermedades de los niños pueden reducir las enfermedades contagiosas.

Existe controversia sobre si la asistencia del niño a estos centros sirve como factor de riesgo o protector para el asma. Un estudio transversal encontró que los preescolares en los servicios de cuidado infantil tenían un riesgo aumentado de resfriado común y de otitis media, y los niños que comenzaban a acudir después de los 2 años de edad tenían un mayor riesgo de desarrollar otitis media recurrente y asma. Sin embargo, un estudio longitudinal encontró que los niños que estaban expuestos a niños mayores en casa o a otros niños del centro durante los primeros 6 meses de vida tenían menos probabilidad de tener sibilancias frecuentes entre los 6 y los 13 años, lo cual sugiere que la asistencia a la guardería podría proteger frente al desarrollo de asma y sibilancias frecuentes posteriormente durante la infancia. Un seguimiento a 10 años de una cohorte de recién nacidos no encontró asociación entre la asistencia a los servicios de cuidado infantil y las infecciones respiratorias, el asma, la rinitis alérgica o la reactividad a las pruebas cutáneas. Otro estudio encontró que en el primer año de la escuela elemental, los niños que habían asistido a los servicios de cuidado infantil faltaban menos al colegio, tenían la mitad de episodios de asma y menos enfermedades respiratorias agudas que sus compañeros que nunca habían acudido a estos servicios. Estos resultados quizá estén relacionados con la protección frente a la enfermedad respiratoria como consecuencia de una exposición temprana o de un desplazamiento del pico de enfermedad asociado a la edad, aunque puede influir la selección de los niños con tendencia a la enfermedad para su cuidado en casa. Otros factores también pueden tener relevancia en este tema, como el hecho de que los niños en los centros están expuestos potencialmente a menos tabaquismo pasivo que los niños en su casa.

Cuidado de los niños con necesidades especiales

Las necesidades de los niños con discapacidades mentales, físicas o emocionales que, debido a su enfermedad crónica, precisan cuidados e instrucciones concretas pueden requerir una especial atención cuando participan en la mayoría de los servicios de cuidado infantil. Las recomendaciones de estos servicios para los niños con discapacidades apuestan por el apoyo de los niños en su ambiente natural, incluyendo el centro de cuidado infantil. Además, la Americans with Disabilities Act y la Sección 504 de la Rehabilitation Act de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

1973 prohíben la discriminación de los niños y adultos con discapacidades, requiriendo un acceso equitativo a los programas y servicios ofertados.

Aunque muchos cuidadores y centros infantiles no están preparados para identificar o administrar servicios para los niños con necesidades especiales, el cuidado de estos niños podría ser utilizado para proporcionarles servicios de apoyo y/o para conectar las familias con los servicios, como la intervención precoz y las derivaciones al médico. Además, los pediatras pueden contactar con los cuidadores para obtener datos importantes con el fin de evaluar el bienestar del niño, ya que estos cuidadores tienen un contacto diario intenso con él y pueden tener una comprensión amplia y profesional de su desarrollo normal. Por ejemplo, un cuidador puede ser el primero en identificar un potencial retraso del lenguaje en un niño. Los cuidadores también son compañeros necesarios y valiosos en el desarrollo y la administración de los planes de los servicios de intervención precoz.

Los niños con necesidades especiales pueden ser candidatos a los servicios incluidos en la Individuals with Disabilities Education Act (IDEA, ley para la educación de personas con discapacidades) (v. cap. 36). El objetivo de esta ley es proporcionar «educación pública gratuita adecuada», independientemente de la discapacidad o la enfermedad crónica, a todos los niños elegibles de hasta 21 años en un ambiente natural y/o menos restrictivo. Los niños elegibles comprenden aquéllos con discapacidades mentales, físicas o emocionales que, debido a su discapacidad o enfermedad crónica, requieren una instrucción especial para aprender. Como parte de estos servicios debe desarrollarse un plan formal de intervención por los cuidadores del centro, las familias de los niños y los profesionales sanitarios que atienden al niño. Existen fondos federales disponibles para poner en práctica un sistema de colaboración para intervención precoz de los servicios para los lactantes y niños pequeños elegibles con edades de hasta 3 años y sus familias. Estos servicios incluyen el cribado, la valoración, la coordinación del servicio y el desarrollo integrado de un **plan de servicio individualizado para la familia (PSIF).** El PSIF describe los servicios de intervención precoz para el lactante o el niño pequeño y la familia, incluyendo el apoyo familiar y las necesidades sanitarias, terapéuticas y educativas del niño. La comprensión de las rutinas del niño y las oportunidades y actividades de la vida diaria, como la comida, el juego, la interacción con otros y el trabajo de las habilidades del desarrollo son cruciales para potenciar la capacidad del niño de lograr los objetivos funcionales del PSIF. Por tanto, es fundamental que los cuidadores estén implicados en el desarrollo o la revisión del PSIF, con consentimiento de los padres. Los cuidadores también deberían estar familiarizados con el PSIF del niño y comprender su papel y los recursos disponibles para apoyar a la familia y a ellos mismos.

Además, el IDEA proporciona apoyo a los niños preescolares elegibles para recibir servicios a través del distrito escolar local. Estos servicios comprenden el desarrollo de un **programa individualizado de educación (PIE),** cuya realización es responsabilidad de la agencia local de educación en un colegio público o privado. Como con los PSIF, los cuidadores deberían familiarizarse con las necesidades especiales del preescolar según se haya identificado en el PIE y pueden participar, con el consentimiento de los padres, en el desarrollo del PIE y sus reuniones de evaluación. En los casos en los que los niños pueden tener o tienen riesgo de retrasos del desarrollo, es importante un diagnóstico para obtener y coordinar servicios y una evaluación posterior. Los pediatras pueden aliarse con los cuidadores para realizar cribados y controlar el comportamiento y el desarrollo de los niños.

FUNCIÓN DE LOS PEDIATRAS EN EL CUIDADO DE LOS NIÑOS

Consejos a los padres sobre la selección del tipo de cuidado infantil

La orientación profesional organizada para elegir el tipo de cuidado infantil es insuficiente. Los pediatras pueden ayudar a los padres a comprender la importancia del desarrollo de su hijo en un servicio de cuidado infantil de alta calidad describiéndoles qué aspecto tiene y proporcionar derivaciones y consejos sobre cómo encontrar y seleccionar un centro de alta calidad (tabla 17-2). Además, los pediatras pueden ayudar a los padres a determinar cómo ajustar los cuidados infantiles para cumplir mejor las necesidades específicas de su hijo (p. ej., alergias, hábitos de comida y sueño, temperamento y capacidades para

Tabla 17-2 Recursos sobre cuidado infantil

ORGANIZACIÓN	PATROCINADOR	PÁGINAS WEB E INFORMACIÓN DE CONTACTO
Child Care Aware	Child Care Aware of America (previamente National Association of Child Care Resource and Referral Agencies)	http://www.childcareaware.org
Healthy Child Care America	Academia Americana de Pediatría (AAP)	http://www.healthychildcare.org
National Association for the Education of Young Children (NAEYC)		http://www.naeyc.org
National Association for Sick Child Daycare (NASCD)		http://www.nascd.com
National Association for Family Child Care (NAFCC)		http://www.nafcc.org
National Resource Center for Health and Safety in Child Care (NRC)		http://nrckids.org Para el informe de 2013 de la AAP, APHA y NRC, *Stepping Stones to Caring for Our Children: National Health and Safety Performance Standards: Guidelines for Early Care and Education Programs,* tercera edición, ir a: http://nrckids.org/index.cfm/products/stepping-stones-to-caring-for-our-children-3rd-edition-ss3
Office of Child Care (OCC)	U.S. Department of Health and Human Services, Administration for Children & Families	http://www.acf.hhs.gov/programs/occ
Office of Child Care Technical Assistance Network (CCTAN)	U.S. Department of Health and Human Services, Administration for Children & Families, Office of Child Care	https://childcare.gov/

booksmedicos.org

regular el estrés). Para la mayoría de los padres, encontrar el servicio de cuidado que puedan pagar, al que puedan acceder, considerar y aceptar como un buen ambiente para su hijo es un proceso muy difícil y que a muchos les resulta estresante. Numerosos padres también están preocupados sobre cómo se desenvolverá su hijo en un centro de cuidado infantil (p. ej., ¿se sentirá mal en un grupo, sufrirá la separación de sus padres o incluso será sometido a abandono o malos tratos?). Estas preocupaciones son especialmente probables entre los padres con bajos ingresos y menores recursos familiares y comunitarios. Algunos padres pueden considerar el cuidado infantil sólo como un servicio de canguro y pueden no tener en cuenta las consecuencias para el desarrollo cognitivo, lingüístico y social de su hijo por centrarse exclusivamente en que el niño esté en un ambiente seguro y cálido. Es menos probable que estos padres seleccionen un sistema de cuidado de alta calidad, lo cual es especialmente problemático si la familia se enfrenta a retos socioeconómicos que ya les confieren un riesgo de recibir un cuidado de baja calidad para sus hijos. Para estos padres es fundamental destacar la importancia de la calidad y sus implicaciones para el desarrollo cognitivo, lingüístico y del comportamiento y para la preparación para el colegio.

Consejo a los padres sobre los aspectos sanitarios del cuidado infantil

Los padres deberían ser aconsejados para asegurar que los cuidadores pongan a los niños a dormir boca arriba para evitar el SMSL. Además, los pediatras deberían destacar la importancia de seguir los programas de vacunación; la mayoría de los estados requieren su cumplimiento para que los niños participen en los centros de cuidado infantil en grupo con licencia.

Cuando los niños estén enfermos, a los padres se les debería aconsejar seguir las recomendaciones para la inclusión y la exclusión de los niños (v. tabla 17-1). Los padres pueden no estar de acuerdo con el personal del centro sobre cuándo un niño cumple o no los criterios de exclusión. Sin embargo, las recomendaciones profesionales afirman que «si el motivo de la exclusión está relacionado con la capacidad del niño para participar o la capacidad del cuidador/educador para proporcionar una asistencia a los otros niños, el cuidador/educador no debería ser forzado a aceptar la responsabilidad del cuidado del niño» (http://nrckids.org/index.cfm/products/stepping-stones-to-caring-for-our-children-3rd-edition-ss3/).

Ayuda a los niños con necesidades especiales

Los pediatras deberían trabajar con los niños y comunicarse con otros proveedores de servicios y con el personal de intervención precoz para identificar problemas, eliminar barreras de acceso y coordinar la oferta del servicio a los niños con necesidades especiales. También deberían fomentar la participación de los padres y los cuidadores en el desarrollo del PSIF o del PIE.

Consulta y colaboración con los cuidadores

La mayoría de las normativas estatales obligan a los programas con licencia a tener una relación formal con un profesional sanitario. Algunos reglamentos estatales adicionales incluyen modelos de interconsulta de salud mental para apoyar a los cuidadores, que con frecuencia no están bien formados para afrontar la conducta de los niños, y mejoran su capacidad para elevar la calidad de atención a todos los niños. La interconsulta sobre salud mental en los primeros años de la infancia pone en contacto a un profesional de salud mental con un cuidador o educador para construir una relación basada en la resolución de problemas y la mejora de capacidades.

Los pediatras pueden ser consultados por los cuidadores sobre las medidas para proteger y mantener la salud y la seguridad de los niños y el personal. Esto puede incluir las prácticas adecuadas para prevenir el SMSL, evitar y reducir la diseminación de las enfermedades contagiosas, reducir la exposición a alergenos, toxinas y parásitos, asegurar las vacunaciones de los niños y el personal, eliminar los peligros medioambientales y prevenir lesiones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 18

Pérdida, separación y duelo

Megan E. McCabe y Janet R. Serwint

Todos los niños experimentarán separaciones involuntarias de personas queridas en algún momento de su vida, bien debido a enfermedad, a muerte o a otras causas. Las separaciones relativamente cortas de los niños de sus padres, como en vacaciones, generalmente producen unos efectos pasajeros, mientras que una separación más prolongada y frecuente puede producir secuelas. La repercusión potencial de cada acontecimiento se debe considerar teniendo en cuenta la edad y el desarrollo del niño, la relación particular con la persona ausente y la naturaleza de la situación.

SEPARACIÓN Y PÉRDIDA

Las separaciones pueden deberse a causas temporales, como vacaciones, restricciones laborales de los padres, desastres naturales o enfermedad paterna o de un hermano que requiera ingreso hospitalario. Las separaciones a más largo plazo se producen debido a divorcios, estancia en un centro de acogida o adopción, mientras que la separación permanente puede producirse por un fallecimiento. La reacción inicial de los niños pequeños ante la separación puede consistir en llanto, en forma de rabieta, protesta o de un modo más calmado y triste. El comportamiento de los niños puede parecer sumiso, retraído, quisquilloso o malhumorado o pueden mostrar resistencia a la autoridad. Los problemas específicos pueden incluir la falta de apetito, aspectos conductuales como la rebeldía frente a las peticiones de los cuidadores, la reticencia para acostarse, problemas de sueño o comportamiento regresivo como pedir un biberón u orinarse en la cama. Los niños en edad escolar pueden experimentar ciertas alteraciones cognitivas y un enlentecimiento del progreso en el aprendizaje. Algunos niños pueden preguntar repetidamente por la madre o el padre ausente y cuándo regresará. El niño puede dirigirse a la puerta o la ventana o salir al vecindario para buscar a su progenitor ausente; algunos incluso se van de casa o abandonan los centros de estancia temporal en busca de sus padres. Otros niños pueden no hacer ninguna alusión a la ausencia de los padres.

La respuesta al reencuentro por parte del niño puede sorprender o alarmar a un progenitor no preparado. Un padre o una madre que vuelve alegremente a casa puede ser recibido por niños recelosos o cautelosos. Después de un breve intercambio de afecto, los niños se muestran indiferentes ante el regreso del progenitor. Esta respuesta puede indicar ira por haber sido abandonado y recelo ante la posibilidad de que vuelva a repetirse, o pueden sentirse, debido al pensamiento mágico, causantes de la ausencia del progenitor. Si la madre que dice frecuentemente «estate quieto o tendré dolor de cabeza» es hospitalizada, el niño se puede sentir culpable. Como resultado de estos sentimientos, los niños pueden parecer más apegados al progenitor presente que al ausente o incluso a los abuelos o al cuidador que se encarga de ellos durante la ausencia. Algunos niños, en particular los más pequeños, se pueden volver más apegados y dependientes de lo que eran antes de la separación, a la vez que continúan con una conducta regresiva que había aparecido durante la separación. Esta conducta puede comprometer al progenitor más unido y ayudar a restablecer los lazos que el niño creía rotos. Estas reacciones suelen ser transitorias y al cabo de 1-2 semanas los niños habrán recuperado su conducta y equilibrio normales. Las separaciones frecuentes pueden traer consigo que los niños se vuelvan más recelosos y cautos ante el restablecimiento de la relación con el progenitor repetidamente ausente, de modo que estos rasgos pueden afectar a otras relaciones personales. Se debería aconsejar a los padres no intentar mejorar la conducta de un hijo con la amenaza de marcharse.

DIVORCIO

Las experiencias más prolongadas de pérdida, como el divorcio o la permanencia en hogares de acogida, pueden dar lugar al mismo tipo de

booksmedicos.org

Bibliografía

Abner KS, Gordon RA, Kaestner R, et al: Does child-care quality mediate associations between type of care and development? *J Marriage Family* 75:1203-1217, 2013.

American Academy of Pediatrics, American Public Health Association, National Resource Center for Health and Safety in Child Care and Early Education: *Stepping stones to caring for our children: national health and safety performance standards: guidelines for early care and education programs,* ed 3, Elk Grove Village, IL, 2013, Authors. http://nrckids.org/index.cfm/products/stepping-stones-to-caring-for-our-children-3rd-edition-ss3/.

Bradley RH, Vandell DL: Child care and the well-being of children, *Arch Pediatr Adolesc Med* 161:669-676, 2007.

Burchinal MR, Kainz K, Cai Y: How well do our measures of quality predict child outcomes? A meta-analysis and coordinated analysis of data from large-scale studies of early childhood settings. In Zaslow M, Martinez-Beck I, Tout K, et al, editors: *Quality Measurement in Early Childhood Settings*, Baltimore, MD, 2011, Paul H Brookes Publishing, pp 11-32.

Child Care Aware of America: *Child Care in America: 2012 State Fact Sheets*, Arlington, VA, 2012, Child Care Aware of America.

Child Care Aware of America: *Parents and the High Cost of Child Care 2013 Report*, Arlington, VA, 2013, Child Care Aware of America.

Curby TW, LoCasale-Crouch J, Konold TR, et al: The relations of observed pre-K classroom quality profiles to children's achievement and social competence, *Early Educ Dev* 20(2):346-372, 2009.

de Schipper JC, Van Ijzendoorn MH, Tavecchio LWC: Stability in center day care: relations with children's well-being and problem behavior in day care, *Soc Dev* 13(4):531-550, 2004.

Fass S: *Paid Leave in the states: a critical support for low-wage workers and their families*, New York, 2009, National Center for Children in Poverty.

Galtry J, Callister P: Assessing the optimal length of parental leave for child and parental well-being: how can research inform policy? *J Fam Issues* 26(2):219-246, 2005.

Guendelman S, Kosa JL, Pearl M, et al: Juggling work and breastfeeding: effects of maternity leave and occupational characteristics, *Pediatrics* 123:e38-e46, 2009.

Iruka IU, Forry N: *Patterns of quality in center and home-based programs and predictors to children's preschool and kindergarten outcomes*, Presented at the Biennial Meeting of the Society of Research in Child Development, April 2013, Seattle.

Johnston K, Brinamen CF: The consultation relationship—from transactional to transformative: Hypothesizing about the nature of change, *Infant Ment Health J* 33(3):226-233, 2012.

Kiehl EM, White MA: Maternal adaptation during childbearing in Norway, Sweden and the United States, *Scand J Caring Sci* 17:96-103, 2003.

Laughlin L: *Maternity leave and employment patterns: 2006-2008. Current Population Report, P70-128*, Washington, DC, 2011, U.S. Census Bureau.

Laughlin L: *Who's minding the kids? Child care arrangements: Spring 2011 Current Population Reports P70-135*, Washington, DC, 2013, U.S. Census Bureau.

LoCasale-Crouch J, Konold T, Pianta R, et al: Observed classroom quality profiles in state-funded pre-kindergarten programs and associations with teacher, program, and classroom characteristics, *Early Child Res Q* 22(1):3-17, 2007.

Morrissey TW: Multiple child-care arrangements and young children's behavioral outcomes, *Child Dev* 80(1):59-76, 2009.

Nafstad P, Brunekreef B, Skrondal A, et al: Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo Birth Cohort, *Pediatrics* 116:e255-e262, 2005.

National Center on Child Care Quality Improvement, Office of Child Care, Administration for Children and Families, US Department of Health and Human Services: Child-staff ratios and maximum group size requirements in 2011, https://childcareta.acf.hhs.gov/ sites/default/files/547_1305_ratiosgroupsize_2011.pdf.

National Center on Child Care Quality Improvement, Office of Child Care Administration for Children and Families, U.S. Department of Health and Human Services: Research Brief 1, Trends in Child Care Licensing Regulations and Policies for 2011, https://childcareta.acf.hhs.gov/ resource/research-brief-1-trends-child-care-center- licensing-regulations-and-policies-2011; Research Brief #2, Trends in Family Child Care Home Licensing Requirements and Policies for 2011, https://childcareta.acf. hhs.gov/resource/research-brief-2-trends-family-child-care-home-licensing-requirements- and-policies-2011; Research Brief #3, Trends in Group Child Care Home Licensing Regulations and Policies for 2011, https://childcareta.acf.hhs.gov/ resource/research-brief-3-trends-group-child-care-home-licensing-regulations-and- policies-2011.

NICHD Early Child Care Research Network: Child-care effect sizes for the NICHD study of early child care and youth development, *Am Psychol* 61:99-116, 2006.

Office of Child Care, Administration for Children & Families, U.S. Department of Health & Human Services: National Early Care and Education Profile, 2013. from: https://childcareta.acf.hhs.gov/ sites/default/files/StateProfiles/NationalProfile.pdf.

Perry DF, Dallas Allen M, Brennan EM, et al: The evidence base for mental health consultation in early childhood settings: A research synthesis addressing children's behavioral outcomes, *Early Educ Dev* 21(6):795-824, 2010.

Phillips DA, Fox NA, Gunnar MR: Same place, different experiences: Bringing individual differences to research in child care, *Child Dev Perspect* 5(1):44-49, 2011.

Robins PK: Welfare reform and child care: Evidence from 10 experimental welfare-to-work programs, *Eval Rev* 31(5):440-468, 2007.

Sosinsky LS: Parental selection of child care quality: income, demographic risk and beliefs about harm of maternal employment to children (dissertation), *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering* 66(3–B):1762, 2005.

Sosinsky LS, Banik R, Roubeni S, et al. *New parents' child care decision-making and views of quality.* In press.

Sosinsky LS, Gordon RA: Early care and education environments. Invited chapter to appear. In DelCarmen-Wiggins R, Carter AS, editors: Handbook of Infant, Toddler, and Preschool Mental Health Assessment, ed 2, Oxford, under review.

Sosinsky LS, Kim S-K: A profile approach to child care quality, quantity, and type of setting: Parent selection of infant child care arrangements, *Appl Dev Sci* 17(1):39-56, 2013.

Tran H, Weinraub M: Child care effects in context: quality, stability, and multiplicity in nonmaternal child care arrangements during the first 15 months of life, *Dev Psychol* 42(3):566-582, 2006.

U.S. Census Bureau, Housing and Household Economic Statistics Division, Fertility and Family Statistics Branch: *Who's minding the kids? Child care arrangements,* http://www.census.gov/prod/2013pubs/p70-135.pdf.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

reacciones que ya se han descrito, pero son más intensas y posiblemente más duraderas. Actualmente, en Estados Unidos, aproximadamente el 40% de los matrimonios termina en divorcio. El divorcio se ha asociado a un funcionamiento negativo de los padres, como depresión y sentimientos de incompetencia, comportamientos negativos de los niños como desobediencia y lloriqueos y una interacción negativa padre-hijo como disciplina inconstante, reducción de la comunicación y disminución del afecto. Un mayor malestar en la infancia se asocia a un mayor malestar de los padres. Es frecuente el conflicto continuo de los padres y la pérdida de contacto con el progenitor que no tiene la custodia, generalmente el padre. Dos de los factores más importantes que contribuyen a la morbilidad de los niños en un divorcio son la psicopatología de los padres y la interrupción del cuidado de los hijos antes de la separación. El año posterior al divorcio es el período en el que los problemas son más evidentes; estos problemas tienden a disiparse en los siguientes 2 años. Puede existir depresión 5 años después, y puede haber una disminución del rendimiento escolar o laboral incluso 10 años después. Es difícil esclarecer todos los factores de confusión. Los niños pueden sufrir cuando se exponen al conflicto parental que continúa tras el divorcio, y en algunos casos puede aumentar. El grado de conflicto entre los padres puede ser el factor más importante asociado a la morbilidad del niño. Una relación continuada con el progenitor que no tiene la custodia, siempre que exista un conflicto mínimo entre los padres, fue un factor asociado a resultados más positivos.

Los niños en edad escolar pueden responder con una depresión evidente, parecer indiferentes o estar visiblemente airados. Otros parecen negar o evitar el tema, ya sea por su comportamiento o verbalmente. La mayoría se aferra a la esperanza de que la acogida o la separación no sean reales. El niño puede generar un sentimiento de culpabilidad creyendo que esta pérdida, separación o situación de acogida representa un rechazo y tal vez un castigo por su mal comportamiento. Asimismo, el niño puede proteger al progenitor por su cuenta, creyendo y afirmando que su propia maldad es la causa de que el padre o la madre se marchen. La culpabilización abierta de los padres puede ser percibida por un niño como emocionalmente peligrosa; los padres que descubren que un niño alberga resentimiento pueden llegar a castigarle por estos pensamientos o sentimientos. Los niños que creen que su mal comportamiento es la causa de que sus padres se separen o divorcien tienen la fantasía de que sus patrones de conducta triviales o recurrentes han hecho que sus padres se enfaden entre sí. Algunos manifiestan síntomas conductuales o psicosomáticos y, sin darse cuenta, adoptan un papel de «enfermos» como estrategia para reunir a sus padres.

En respuesta al divorcio de los padres y a la consiguiente separación y pérdida, los niños mayores y adolescentes muestran con frecuencia una ira intensa. Cinco años tras la ruptura, aproximadamente un tercio de los niños refiere una gran infelicidad e insatisfacción con sus vidas y con su vida familiar después del divorcio, otro tercio muestra claros signos de una adaptación satisfactoria, mientras que el tercio restante presenta un cuadro mixto con logros adecuados en algunas áreas y vacilaciones en otras. Al cabo de 10 años, aproximadamente el 45% está bien, pero el 40% puede tener problemas sociales, académicos y/o emocionales. Al llegar a la edad adulta, muchos se muestran reacios a mantener relaciones íntimas por el miedo a repetir la experiencia de sus padres. El divorcio de los padres tiene una repercusión negativa moderada a largo plazo sobre el estado de salud mental de los niños que lo han experimentado, incluso tras controlar los cambios de la situación económica y los problemas anteriores al divorcio. Una buena adaptación de los niños después del divorcio se relaciona con la implicación continua de ambos padres psicológicamente sanos que minimizan el conflicto, así como con los hermanos y otros familiares que proporcionan un sistema de apoyo positivo. A los padres que se divorcian se les debe alentar a evitar procesos de enfrentamiento y a utilizar, si es necesario, un mediador con experiencia para resolver el conflicto. La custodia compartida puede reducir el conflicto con los padres, pero los niños en esta situación pueden sentirse abrumados al tener que mantener una presencia intensa en dos hogares.

Cuando al profesional de atención primaria se le pregunte sobre los efectos del divorcio, los padres deben ser informados de que los diferentes niños pueden tener distintas reacciones, pero el comportamiento de los padres y la forma en que interaccionan con el otro tendrá un efecto importante a largo plazo sobre el ajuste del niño. La presencia continuada de ambos padres en la vida del niño, con mínimo conflicto interparental, es lo más beneficioso para él.

MUDANZA/TRASLADO DE LA FAMILIA

Una parte importante de la población de Estados Unidos cambia de residencia cada año. A menudo se pasan por alto los efectos de este traslado en los niños y las familias. Para los niños, el traslado es esencialmente involuntario y escapa a su control. Cuando los cambios en la estructura familiar, como un divorcio o un fallecimiento, precipitan un traslado, los menores tienen que afrontar el estrés creado tanto por los acontecimientos precipitantes como por la mudanza en sí misma. La tristeza de los padres por las circunstancias que rodean el traslado puede ser transmitida a sus hijos. Los niños que se mudan pierden a sus viejos amigos, la comodidad de una habitación y una casa que les son familiares y sus lazos con el colegio y la comunidad. No solamente tienen que cortar con sus viejas relaciones, sino que también han de afrontar el desarrollo de unas nuevas en barrios y colegios diferentes. Los niños pueden incorporarse a un vecindario con valores y costumbres distintas, de manera que, como los estándares académicos y los currículos varían entre las diferentes comunidades, los niños que habían rendido bien en un colegio pueden verse apurados en otro nuevo. Es probable que los traslados frecuentes durante la edad escolar es probable que tengan consecuencias desfavorables sobre el comportamiento social y académico.

Los niños emigrantes y los que migran desde otros países presentan circunstancias especiales. Estos niños no sólo se tienen que adaptar a una nueva casa, un nuevo colegio y una nueva comunidad, sino también a una nueva cultura y, en muchos casos, a otro idioma. Dado que los niños tienen más facilidad que los adultos para aprender un idioma, pueden actuar como traductores para los adultos en sus familias. Esta posición de poder puede llevar a una inversión de papeles y a un posible conflicto en el seno de la familia. En la evaluación de los niños emigrantes y sus familias es importante preguntar sobre las circunstancias de la migración, incluyendo la situación legal, la violencia o las amenazas, el conflicto de lealtades y las diferencias morales, éticas y religiosas.

Los padres deben preparar a los niños para el traslado con bastante antelación y dejarles expresar cualquier sentimiento de infelicidad o recelo. Igualmente, deben reconocer sus propios sentimientos encontrados y aceptar que extrañarán su viejo hogar a la vez que se alegran por el nuevo. Las visitas anticipadas a la nueva casa generalmente constituyen preludios útiles para la mudanza. Es posible que en los niños preescolares se aprecien períodos transitorios de conducta regresiva después de los traslados, que se deben entender y aceptar. Los padres deben ayudar a la incorporación del niño a la nueva comunidad y, siempre que sea posible, se debe fomentar el intercambio de cartas y visitas de sus antiguos amigos.

SEPARACIÓN DEBIDO A INGRESO HOSPITALARIO

Los potenciales desafíos para los niños hospitalizados incluyen el afrontamiento de la separación, la adaptación al ambiente hospitalario, el ajuste a múltiples cuidadores, la visión de niños muy enfermos y, en ocasiones, la experiencia de la desorientación en cuidados intensivos, anestesia y cirugía. Para ayudar a aliviar potenciales problemas es importante una visita al hospital antes del ingreso para permitir al niño conocer a las personas que le atenderán y preguntar sobre lo que ocurrirá. Los padres de los niños menores de 5-6 años deberían permanecer con ellos si es posible. Los niños mayores también pueden beneficiarse de que los padres permanezcan con ellos en el hospital, dependiendo de la gravedad de su enfermedad. Son útiles los programas creativos y de recreo o de socialización activa con los especialistas, las oportunidades de ensayar las técnicas temidas en juegos con muñecas o maniquís y la libertad en los horarios de visita, incluidas las visitas de los hermanos. Las actitudes sensibles, empáticas y de aceptación hacia los niños y los padres por parte del personal del hospital son muy importantes. Los trabajadores sanitarios deben recordar que los padres tienen como principal prioridad el interés de sus hijos y que son los que mejor les conocen. Siempre que sea posible, debería disponerse de tareas escolares y tutorías para los

booksmedicos.org

niños ingresados para captar al niño en el aspecto intelectual y evitar que pierdan el ritmo de su programa escolar.

Los aspectos psicopatológicos de la enfermedad deberían ser evaluados desde su inicio y los médicos deberían actuar como modelo para los padres y los niños mostrando interés en los sentimientos del niño, permitiendo una vía de expresión y demostrando que es posible y adecuado comunicar el malestar con lenguaje verbal o simbólico. La continuidad del personal médico puede ser tranquilizadora para el niño y la familia.

FAMILIAS DE MILITARES

Más de 2 millones de niños viven en familias militares en Estados Unidos, y aproximadamente el 50% de ellos reciben atención médica en centros comunitarios en lugar de los centros médicos militares.

Los niños cuyos padres están sirviendo en el ejército pueden experimentar pérdida y separación de múltiples maneras. Éstas incluyen traslados frecuentes, traslados a países extranjeros y separación de los padres por prestación de servicios. En los últimos años, las experiencias de mayor impacto han sido los repetidos despliegues de los padres en tiempo de guerra y la muerte de los padres en acto de servicio.

Todas las secciones del ejército han aumentado su esfuerzo para preparar y apoyar a las familias de los militares para mejorar el afrontamiento familiar en caso de despliegue de un miembro. Las familias de militares compuestas por padres jóvenes e hijos pequeños tienen riesgo de maltrato en el contexto de despliegues repetidos o prolongados.

MUERTE DE UN PADRE/HERMANO

Aproximadamente el 5-8% de los niños de EE.UU. experimentarán la muerte de un progenitor; las tasas son mucho más altas en otras partes del mundo afectadas más directamente por la guerra, el SIDA y los desastres naturales. Las muertes anticipadas debidas a enfermedades crónicas pueden suponer un esfuerzo significativo para una familia, con episodios frecuentes de enfermedad, ingresos hospitalarios, interrupción de la vida familiar normal, ausencia del progenitor enfermo y quizá más responsabilidades para el niño. Las cargas adicionales incluyen los cambios en las rutinas diarias, las presiones financieras y la necesidad de afrontar opciones terapéuticas agresivas.

Los niños pueden y deberían continuar relacionándose con el padre o el hermano enfermo, pero necesitan estar preparados para lo que verán en casa o en el hospital. Las situaciones estresantes a las que un niño se enfrentará son la visualización del deterioro físico del familiar, la desesperanza y la labilidad emocional. Avisar al niño de que el familiar puede mostrar cambios físicos, como una apariencia más delgada o la pérdida de pelo, ayudará al niño a adaptarse. Estas advertencias, junto con explicaciones sencillas pero específicas de la necesidad de dispositivos como la sonda nasogástrica para la alimentación, la mascarilla de oxígeno o el ventilador mecánico, ayudarán a reducir el miedo del niño. Los niños deberían ser informados de forma honesta sobre lo que está ocurriendo, en un lenguaje que puedan entender, permitiéndoles elegir, pero con participación de los padres en la toma de decisiones. Deberían ser animados, pero no forzados, a ver a su familiar enfermo. Los padres que atienden a un cónyuge o un hijo moribundos pueden estar emocionalmente desbordados como para ser capaces de atender las necesidades de su hijo sano o para continuar las rutinas habituales. Los hijos de un padre moribundo pueden sufrir la pérdida de seguridad y de la visión del mundo como un lugar seguro y el padre superviviente puede inclinarse a imponer su propia necesidad de apoyo sobre el niño. Sin embargo, el padre sano y los familiares que atienden al enfermo deben tener en cuenta que los niños necesitan seguir siendo niños, con un apoyo y una atención adecuados. Las muertes súbitas, inesperadas, producen más ansiedad y miedos, porque no hubo tiempo para una preparación, para la incertidumbre ni para explicaciones.

AFLICCIÓN Y DUELO

La aflicción es un estado personal y emocional de duelo o una respuesta anticipada a la pérdida, como puede ser un fallecimiento. Las reacciones frecuentes incluyen la tristeza, la ira, la culpa, el miedo y, en ocasiones, el alivio. Debe destacarse la normalidad de estas reacciones. La mayoría de las familias afligidas que han sufrido una pérdida permanecen socialmente conectadas y esperan que la vida recupere una sensación de normalidad nueva, aunque diferente. El dolor y el sufrimiento derivados de la pena no se deben entender automáticamente como «normales» y, por tanto, ignorarse o desatenderse. Ante reacciones de aflicción no complicadas, el interés del pediatra ayuda a estimular la sensación de bienestar de la familia. Ante reacciones más dolorosas (como las observadas en una pena de origen traumático debido a muertes súbitas), el pediatra puede ser un apoyo muy importante para ayudar a las familias y a los niños a afrontar su pérdida.

La participación en la asistencia de un niño con una enfermedad potencialmente mortal o terminal es una experiencia intensa. Los padres experimentan mucha ansiedad y preocupación durante las fases finales de la vida de su hijo. En un estudio realizado en un hospital infantil, el 45% de los niños que muere por cáncer falleció en la unidad de cuidados intensivos y el 89% de los padres considera que sus hijos sufrieron «mucho» o «bastante» durante el último mes de vida. Los médicos de forma constante no consideran los síntomas del niño en comparación con lo que informan los padres. Se requiere proporcionar mejoras para los niños con enfermedades terminales y mantener una comunicación honesta y abierta, ofrecer un tratamiento adecuado del dolor y cumplir los deseos de las familias sobre el lugar en que se prefiere que fallezca su hijo, que en algunos casos será su propia casa. La participación de múltiples disciplinas, como los centros de cuidados paliativos, los servicios religiosos, la enfermería, la unidad del dolor, los especialistas en vida infantil y los servicios sociales, con frecuencia ayuda a apoyar plenamente a las familias durante esta difícil experiencia.

La práctica de ocultar información a niños y padres en relación con el diagnóstico o el pronóstico de un niño se ha abandonado en general, ya que los médicos han comprobado que proteger a los padres y a los pacientes de la gravedad de la situación del hijo no alivia la preocupación y la ansiedad. Incluso los niños muy pequeños pueden tener una comprensión real de su enfermedad. Los niños que tienen enfermedades graves y son sometidos a tratamientos y pautas farmacológicas agresivas, pero sus padres les dicen que están bien, no son tranquilizados por ellos. Estos niños comprenden que algo grave les está pasando y con frecuencia son obligados a sufrir en silencio y aislamiento porque el mensaje que les dan sus padres es no discutir y mantener un comportamiento alegre. Los niños tienen derecho a conocer su diagnóstico y deberían ser informados en las fases iniciales del tratamiento. El contenido y la profundidad de la discusión deben ser medidos en función de la personalidad del niño y el nivel de comprensión según el desarrollo. Los padres deben elegir cómo llevar a cabo la revelación. Pueden querer ser los que informen al niño, preferir que el pediatra lo haga o pueden hacerlo junto con él.

Un fallecimiento, especialmente de un familiar, es la pérdida más dura para un niño. Pueden producirse muchos cambios en los patrones normales de funcionamiento, incluida la pérdida del amor y el apoyo del familiar fallecido, un cambio en los ingresos familiares, la posible necesidad de cambiar de casa, menor apoyo emocional por parte de los familiares supervivientes, alteración de la rutina diaria y un posible cambio de tener hermanos a ser hijo único. Las relaciones entre los miembros de la familia pueden haber estado bajo tensión y los niños pueden culparse a sí mismos o a otros familiares por la muerte de un progenitor o un hermano. Los niños dolientes pueden mostrar muchas de las emociones analizadas previamente debido a la pérdida, además de comportamientos de introspección en su mundo, trastornos del sueño, pesadillas y síntomas como cefalea, dolor abdominal o posiblemente síntomas similares a aquellos del familiar que ha fallecido. Los niños de 3-5 años que han experimentado un duelo familiar pueden mostrar conductas regresivas como la enuresis nocturna y la succión del pulgar. Los niños en edad escolar pueden mostrar síntomas inespecíficos como cefalea, dolor abdominal, dolor torácico, debilidad y astenia. Los niños y adolescentes también pueden presentar una mayor ansiedad en el caso de que estos síntomas se parezcan a aquellos del familiar que ha fallecido. La presencia de adultos estables y seguros que atiendan las necesidades del niño y permitan hablar de la pérdida es muy importante para ayudar a que sobrelleve su pena. El pediatra debe ayudar a la familia a comprender esta presencia necesaria y fomentar la función protectora de la unidad familiar. Pueden requerirse visitas más frecuentes al pediatra para afrontar estos síntomas y tranquilizarles cuando sea necesario.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La muerte, separación y pérdida como consecuencia de catástrofes naturales o causadas por el hombre son cada vez más comunes en la vida de los niños. La exposición a estos desastres ocurre directa o indirectamente, cuando el suceso se experimenta a través de los medios de comunicación. Algunos ejemplos de exposición indirecta son las escenas televisadas de terremotos, huracanes, tsunamis, tornados y los ataques terroristas en la Maratón de Boston en 2013 y en Nueva York el 11 de septiembre del 2001, con los posteriores reportajes sobre el ántrax y los estados de máxima alerta. Los niños que experimentan una pérdida personal en desastres tienden a ver más reportajes televisivos sobre sucesos que quienes no la han sufrido. Los niños sin una pérdida personal los ven como una forma de participar en el hecho y, por tanto, pueden experimentar una exposición reiterativa a escenas y sucesos traumáticos. La pérdida y devastación para un niño que vive personalmente un desastre es muy importante; el efecto de la simultaneidad de un desastre y una pérdida personal complica el proceso del duelo, ya que las reacciones al dolor se interrelacionan con síntomas de estrés postraumático (v. cap. 25). Después de un fallecimiento ocurrido tras circunstancias agresivas o traumáticas se necesita la ayuda de personas expertas. En condiciones de amenaza y miedo, los niños buscan la proximidad de figuras estables, seguras y protectoras.

Es importante que los padres elaboren el duelo con sus hijos. Algunos padres quieren proteger a sus hijos de su pena y, por tanto, muestran una apariencia externa de valentía o no hablan sobre el familiar fallecido. Sin embargo, en lugar de su deseado efecto protector, el niño recibe el mensaje de que demostrar pena o hablar sobre la muerte está mal, haciendo que se sienta aislado, manifestando su pena en privado o retrasando el duelo. El niño también puede concluir que a los padres en realidad no les importaba el fallecido porque lo han olvidado muy fácilmente o no muestran emociones. Los esfuerzos de los padres para evitar hablar del fallecido pueden causar su propio aislamiento respecto a sus hijos en un momento en que son muy necesarios. Los niños necesitan saber que sus padres les quieren y continuarán protegiéndoles. De igual manera, necesitan oportunidades de hablar sobre la muerte de su familiar y los recuerdos asociados. Un hermano superviviente puede sentirse culpable simplemente porque ha sobrevivido, especialmente si la muerte se debió a un accidente en el que participaron ambos niños. El duelo por los hermanos, especialmente cuando incluye sentimientos de culpa, puede manifestarse por un comportamiento regresivo o en forma de ira. Los padres deben ser informados de esta posibilidad y animados a discutirlo con sus hijos.

PERSPECTIVA DE DESARROLLO

La respuesta de los niños ante la muerte refleja la cultura familiar, la herencia de su pasado, sus experiencias y el entorno sociopolítico. La experiencia personal con una enfermedad terminal y la agonía también facilitan la comprensión de la muerte por el niño y una familiarización con el luto. Existen diferencias relacionadas con el desarrollo en los esfuerzos de un niño para dar sentido y dominar el concepto y la realidad de la muerte, que a su vez influyen profundamente en sus reacciones de pena.

Los **niños menores de 3 años** tienen una escasa o nula comprensión del concepto de muerte. Puede surgir desesperación, ansiedad por la separación e indiferencia ante la desaparición de quienes les proporcionan alimento. Los niños pequeños también pueden manifestar una reacción cuando observan la angustia de otros, como un padre o un hermano que está llorando, se retrae o está enfadado. Asimismo, los niños pequeños expresan signos y síntomas de pena en sus estados emocionales, tales como irritabilidad o letargo y, en casos graves, mutismo. Si la reacción es grave pueden aparecer problemas de crecimiento.

Los **niños en edad preescolar** se encuentran en un estado cognitivo preoperacional, en el que la comunicación tiene lugar a través del juego y la fantasía (v. cap. 6). No muestran un razonamiento causa-efecto bien establecido. Pueden sentir que la muerte es reversible, como cuando alguien se va. En un intento de dominar la finalidad y la permanencia de la muerte, los preescolares frecuentemente formulan preguntas implacables y repetidas sobre la persona que ha muerto. Esto dificulta las cosas a los padres, que pueden frustrarse porque no comprenden por qué el niño sigue preguntando y no les gusta que se les recuerde constantemente a la persona fallecida. El médico de atención primaria tiene una importante función en la ayuda a las familias a comprender la lucha del niño para comprender la muerte. Los niños preescolares dan explicaciones mágicas a los sucesos de muerte y algunas veces se convierten en sentimientos de culpabilidad (p. ej., «murió porque no quise jugar con él», «murió porque fui mala con ella»). Algunos niños tienen estos pensamientos pero no los expresan verbalmente debido a la vergüenza o la culpa. Los padres y los médicos de atención primaria deben tener en cuenta el pensamiento mágico y tranquilizar a los niños preescolares diciéndoles que sus pensamientos no tuvieron nada que ver con el suceso. Los niños de esta edad con frecuencia se asustan por las expresiones prolongadas e intensas de pena por parte de los demás. Además, conceptualizan sucesos en el contexto de su propia realidad experimental y, por tanto, consideran la muerte en términos de sueño, separación y lesión. Los niños pequeños expresarán pena de forma intermitente y mostrarán unos marcados cambios de afecto durante breves períodos de tiempo. La regresión, junto con añoranza, tristeza y rabia, pueden acompañar a la pena.

Los **niños pequeños en edad escolar** piensan con mayor concreción, reconocen que la muerte es irreversible pero sienten que no les ocurrirá o les afectará a ellos y empiezan a entender el proceso biológico del cuerpo humano («te morirás si tu cuerpo deja de funcionar»). La información recogida a partir de los medios de comunicación, la observación y los padres les hacen concebir impresiones de durabilidad. Por consiguiente, pueden hacer preguntas francas sobre la muerte a las que los adultos tendrán dificultades para responder (p. ej., «debe de haber volado en trocitos, ¿no?»).

Los **niños de 9 años o más** entienden que la muerte es irreversible y que puede afectarles a ellos o a sus familias. Estos niños tienden a experimentar más ansiedad, más síntomas evidentes de depresión y más dolencias somáticas que los niños pequeños. Los escolares permanecen generalmente con la rabia enfocada en la persona amada, en los que no pudieron salvar al fallecido o en los presuntos responsables de la muerte. El contacto con el pediatra puede proporcionar una gran seguridad, especialmente en los niños con síntomas somáticos y, en particular, cuando la muerte acontece después de una enfermedad. Pueden surgir problemas en el colegio y de aprendizaje, y estas reacciones a menudo van unidas a dificultades de concentración o preocupación por la muerte. Una colaboración estrecha con el colegio del niño aporta una información importante para el diagnóstico y ofrece oportunidades para proceder a una intervención o apoyo.

A los **12-14 años** los niños empiezan a utilizar sistemáticamente ideas simbólicas, a razonar en abstracto y a analizar argumentos hipotéticos o escenarios «¿qué ocurriría si...?». La muerte y el final de la vida se convierten en conceptos en lugar de sucesos. Los adolescentes con frecuencia sienten ambivalencia sobre la dependencia y la independencia y pueden presentar retraimiento emocional respecto a los familiares supervivientes, sólo para manifestar la pena de forma aislada. Aquellos empiezan a comprender los complejos sistemas fisiológicos en relación con la muerte. Debido a que con frecuencia son egocéntricos, pueden estar más preocupados sobre el impacto de la muerte sobre sí mismos que sobre el fallecido u otros miembros de la familia. Algunas veces aparece una fascinación por la muerte dramática, espectacular o romántica y puede encontrar expresión en una conducta imitadora, como los suicidios en grupo, así como una conducta competitiva para forjar lazos emocionales con la persona fallecida («era mi mejor amigo»). La expresión somática de la pena puede girar alrededor de síndromes sumamente complejos (trastornos de la alimentación o reacciones de conversión), así como cursar con síntomas limitados a percepciones más inmediatas, como es el caso de los niños más pequeños (dolores abdominales). La calidad de vida cobra sentido y el adolescente desarrolla una perspectiva de futuro. La depresión, el resentimiento, los cambios de humor, la rabia y las conductas arriesgadas pueden emerger a medida que el adolescente busca respuestas a cuestiones relacionadas con valores, seguridad, maldad y justicia. Alternativamente, el adolescente puede buscar explicaciones filosóficas o espirituales («estar en paz») para facilitar su sentimiento de pérdida. La muerte de un compañero puede ser especialmente traumática.

Las familias con frecuencia luchan sobre cómo informar a sus hijos de la muerte de un familiar. La respuesta depende del nivel de desarrollo del niño. Es mejor evitar los eufemismos y las metáforas. Un niño al que se

booksmedicos.org

le dice que el familiar que murió «se ha dormido» puede tener miedo de irse a dormir, lo cual causa trastornos del sueño o pesadillas. Se les puede decir que la persona «ya no vive» o «ya no se mueve o ya no siente». El uso de ejemplos de las mascotas que hayan muerto en ocasiones puede ayudar a los niños a hacerse una idea más realista del significado de la muerte. Los padres que tienen creencias religiosas pueden consolar a sus hijos con explicaciones como «el alma de tu hermana está en el cielo» o «el abuelo ahora está con Dios», siempre que estas creencias sean honestas. Si estas creencias religiosas no son compartidas por los padres, los niños percibirán la falta de sinceridad y experimentarán ansiedad más que la tranquilidad que esperaban. Los libros para niños sobre la muerte pueden proporcionar una importante fuente de información y cuando se leen junto con los padres pueden ayudar a éstos a encontrar las palabras exactas, mientras que se abordan las necesidades de los niños.

EL PAPEL DEL PEDIATRA EN EL DUELO

El pediatra tiene un importante papel en la asistencia a las familias que han sufrido una pérdida, porque la muerte de un niño se ha convertido en una experiencia infrecuente en nuestra sociedad. El pediatra que ha mantenido una relación longitudinal con la familia será una importante fuente de apoyo en la comunicación de malas noticias y en la toma de decisiones importantes, tanto durante el proceso de muerte como en el período de duelo.

La participación del profesional sanitario puede incluir su presencia en el momento de la información del diagnóstico, en el hospital o el domicilio en el momento de la muerte, su disponibilidad telefónica para la familia durante el período de duelo, el envío de una tarjeta de pésame, la asistencia al funeral y/o la programación de una visita de seguimiento. La asistencia al funeral tiene el importante significado de que la familia y el niño son importantes, objeto de respeto por parte del pediatra y también puede ayudar a éste a elaborar el duelo y realizar el cierre personal del episodio del fallecimiento. Puede ser útil una reunión familiar 1-3 meses después, ya que los padres puede que no sean capaces de formular sus preguntas en el momento de la muerte. Esta reunión permite a la familia tener tiempo para realizar preguntas, compartir preocupaciones y revisar los hallazgos de la autopsia (si se realizó), y permite al profesional sanitario determinar cómo se ajustan los padres y la familia a la muerte.

En lugar de dejar a la familia sintiéndose abandonada por un sistema sanitario con el que contaban, esta visita les permite tener un apoyo continuado. Esto es incluso más importante cuando el pediatra siga atendiendo a los hermanos supervivientes. La visita puede utilizarse para determinar cómo está progresando el proceso del duelo, detectar signos de dificultades matrimoniales y evaluar cómo se están enfrentando a la situación los hermanos supervivientes. También es una oportunidad para evaluar si pueden ser beneficiosas las derivaciones a grupos de apoyo o a centros de salud mental. Es importante continuar recordando al niño que ha muerto. Las familias aprecian recibir una tarjeta el día del cumpleaños o el aniversario de la muerte de su hijo.

El profesional sanitario debe ser un educador sobre la enfermedad, la muerte y el duelo. El pediatra puede ofrecer a la familia un entorno seguro para hablar sobre emociones dolorosas, expresar miedos y compartir recuerdos. Asimismo, puede desmitificar la muerte al permitir a las familias hablar y aportarles pautas para abordar las preocupaciones de los niños. Los padres generalmente piden ayuda práctica. El profesional sanitario puede ofrecer a las familias recursos, como bibliografía (tanto de ficción como de no ficción), derivaciones a servicios terapéuticos y herramientas para aprender sobre enfermedad, pérdida y pena. De esta forma, el médico refuerza el sentimiento de que otras personas comprenden lo que están pasando y ayuda a normalizar sus emociones angustiosas. El pediatra también puede facilitar y desmitificar el proceso de pena compartiendo principios básicos de su tratamiento. No hay una forma única, correcta o equivocada, de afligirse. Cada uno se siente afligido de una forma diferente, las madres pueden hacerlo de forma diferente a los padres y los niños no sienten el duelo como los adultos. Es importante ayudar a los miembros de la familia a respetar estas diferencias y a apoyarse unos a otros. La pena no es algo para «superar», sino un proceso de adaptación, reajuste y de reconexión con las relaciones que dura toda la vida.

Los padres pueden necesitar ayuda para conocer lo que constituye el duelo normal. Escuchar, ver o sentir la presencia de su hijo puede ser una respuesta normal. Pueden producirse recuerdos o sueños vívidos. El pediatra puede ayudar a los padres a comprender que, aunque su dolor y su tristeza puedan parecer intolerables, otros padres han sobrevivido a experiencias similares y que su dolor disminuirá con el tiempo.

Con frecuencia se les pregunta a los pediatras sobre si los niños deberían asistir al funeral de un padre o un hermano. Estos rituales permiten a la familia comenzar su proceso de duelo. Los niños de más de 4 años deberían poder elegir. Si el niño elige asistir, debería tener un adulto designado de confianza, que no sea parte de la familia directa, para permanecer con el niño, ofrecer consuelo y estar dispuesto a marcharse con él si la experiencia se vuelve abrumadora. Si el niño elige no acudir se le ofrecerán oportunidades adicionales para compartir un ritual, ir al cementerio para ver la tumba, contar historias sobre el fallecido u obtener un objeto de recuerdo del familiar fallecido.

En la era de la medicina de atención terciaria regionalizada el médico de atención primaria y el personal de la residencia pueden no ser informados cuando uno de sus pacientes fallezca en el hospital. Aun así, esta comunicación tiene una importancia crítica. Las familias asumen que su pediatra ha sido avisado y con frecuencia se sienten heridos cuando no reciben alguna señal de condolencia. Dada su relación longitudinal con la familia, el médico de atención primaria puede ofrecer mucho apoyo. Existen temas prácticos, como la necesidad de cancelar citas previamente concertadas y la necesidad de avisar al personal de la consulta y de enfermería de que estén preparados si la familia vuelve a una visita de seguimiento o para la asistencia sanitaria continuada de los hermanos supervivientes. Incluso las enfermedades leves de los hermanos supervivientes pueden asustar a los niños. Los padres pueden contribuir a esta ansiedad debido a su incapacidad para proteger al niño que ha fallecido y que les ha dejado con un sentimiento de culpa o desesperanza. Pueden solicitar atención médica más precozmente o pueden mostrarse excesivamente vigilantes en la atención a los hermanos debido a la culpa por la muerte del otro hijo, la preocupación sobre la opinión de los demás o la necesidad de ser tranquilizados de forma continua. Una visita al pediatra puede hacer mucho para aliviar sus preocupaciones.

Los médicos deben permanecer vigilantes ante los factores de riesgo de cada miembro de la familia y de la unidad familiar como un conjunto. Los profesionales de atención primaria, que atienden a las familias a lo largo del tiempo, conocen el funcionamiento premórbido de sus pacientes y pueden identificar a los que en el presente o en un futuro presentan riesgo de morbilidad física y psiquiátrica. Los profesionales se deben centrar en los síntomas que interfieren en las actividades normales de un paciente y comprometerse con los logros del niño en su desarrollo. La duración, intensidad y gravedad de los síntomas, en el contexto de la cultura familiar, ayudan a identificar reacciones complicadas de pena que necesiten atención terapéutica. Términos descriptivos como «implacable», «intenso», o «prolongado» deben ser motivo de preocupación. La ausencia total de muestras de duelo, específicamente una incapacidad para hablar de la pérdida o expresar tristeza, también sugiere la existencia de posibles problemas.

Ningún signo, síntoma o grupo de comportamientos específicos identifican al niño o la familia que precisa ayuda. Está indicada una valoración posterior en los siguientes casos: 1) dolencias persistentes somáticas o psicosomáticas de origen desconocido (cefalea, dolor abdominal, trastornos de la alimentación y el sueño, síntomas de conversión, síntomas relacionados con la enfermedad del fallecido, hipocondría); 2) circunstancias inusuales de muerte o pérdida (muerte repentina, violenta o traumática; muerte inexplicable, increíble o particularmente sin sentido; enfermedad prolongada y complicada; separación inesperada); 3) dificultades en el colegio/estudios/trabajo (peores notas y disminución del rendimiento escolar, retraimiento social, agresión); 4) cambios en el hogar/funcionamiento de la familia (estrés familiar múltiple, falta de apoyo social, ausencia de disponibilidad o funcionamiento ineficaz de los cuidadores, múltiples alteraciones de la rutina, falta de seguridad), y 5) factores psicológicos preocupantes (culpabilidad persistente, deseo de morir o hablar de suicidio, angustia grave por separación, alucinaciones inquietantes, autolesiones, conducta arriesgada, síntomas de traumas como hiperalerta o *flashbacks* graves, pena por muertes previas o múltiples). Los niños con retraso intelectual pueden requerir un apoyo adicional.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

La recomendación de intervenciones fuera de la red de apoyo natural de la familia y amigos a menudo resulta de utilidad para las familias afligidas. Debe ofrecerse orientación sobre el proceso de duelo si se necesita o se solicita por la familia. Las intervenciones que mejoran o fomentan el cariño y la seguridad y que proporcionan a la familia medios de expresión y comprensión de la muerte ayudan a reducir la probabilidad de trastornos futuros o prolongados, especialmente en los niños. La colaboración entre el pediatra y los profesionales de salud mental ayuda a determinar el momento y la idoneidad de los servicios.

Las intervenciones en niños y familias de la comunidad que luchan por superar una pérdida incluyen enviar una tarjeta u ofrecer comida a los familiares del fallecido, lo que puede enseñar a los niños las normas de comportamiento y rituales sobre el duelo y el apoyo mutuo. A menudo, puede ser útil prestar servicios a la comunidad o hacerse miembro de organizaciones caritativas, como recaudar fondos en memoria del fallecido. Tras un desastre, los padres y hermanos mayores pueden donar sangre u ofrecerse como voluntarios para los trabajos de búsqueda y recuperación. Cuando una pérdida no supone una muerte (divorcio de los padres o reubicación geográfica), puede ser de ayuda permitir al niño unirse o fundar un «club de niños divorciados» en el colegio o celebrar una fiesta para «los niños nuevos de la ciudad». La participación en actividades constructivas contribuye a que la familia se aleje de la sensación de impotencia y desesperanza y les ayuda a encontrar el significado de su pérdida.

Los servicios psicoterapéuticos pueden beneficiar a toda la familia o a miembros individuales. Muchos grupos de apoyo o de autoayuda se centran en tipos de pérdidas concretos (síndrome de muerte súbita del lactante, suicidio, viudedad o SIDA) y dan la oportunidad de hablar con otras personas que han experimentado el mismo tipo de pérdida. La terapia de familia, de pareja, de hermanos o individual puede ser útil dependiendo de la naturaleza de los temas a tratar. El tratamiento combinado funcionará bien en los niños o padres con necesidades cambiantes. Un niño puede participar en terapia familiar para tratar la pérdida de un hermano y utilizar un tratamiento individual para abordar cuestiones de ambivalencia personal y culpabilidad relacionados con la muerte.

A menudo se plantea la cuestión de la intervención farmacológica para las reacciones de pena. Puede ser de ayuda explicar que la medicación no cura la pena y generalmente no reduce la intensidad de algunos síntomas (ansiedad por la separación). Aunque la medicación puede mitigar las reacciones, se debe continuar con el tratamiento psicológico de la pena. El pediatra debe considerar la vulnerabilidad psiquiátrica premórbida del paciente, el nivel actual de funcionamiento, otras ayudas disponibles y el uso de intervenciones terapéuticas adicionales. La medicación, como una primera línea de defensa, raramente se muestra útil en reacciones de pena normales o sin complicaciones. En ciertas situaciones (interrupción grave del sueño, ansiedad incapacitante o hiperalerta intensa) resulta útil el uso de ansiolíticos o antidepresivos para aliviar los síntomas y proporcionar al paciente la energía emocional para sobrellevar el duelo. Se obtienen resultados óptimos al emplear medicación junto con algunas formas de psicoterapia y tras consultar a un psicofarmacólogo.

Los niños que son refugiados y que han podido experimentar la guerra, la violencia o la tortura personal, mientras que con frecuencia presentan resiliencia, pueden experimentar trastornos por estrés postraumático si las exposiciones fueron graves o repetidas. Se deben abordar las secuelas como la depresión, la ansiedad y la aflicción, y está indicado el tratamiento de salud mental. Pueden ser esenciales el tratamiento cognitivo conductual, el uso de un diario y narraciones para dar testimonio de sus experiencias y el uso de traductores.

ASPECTOS ESPIRITUALES

Responder a las creencias espirituales de los pacientes y las familias puede ayudarles a consolarles durante las desgracias familiares. El ofrecimiento de llamar a miembros de los equipos pastorales o su propio líder espiritual puede ser un gran apoyo para ellos y ayudar en la toma de decisiones. Las familias encuentran importante que se reconozcan sus creencias y su necesidad de esperanza en la atención de procesos terminales. La mayoría de los pacientes acoge positivamente las discusiones sobre espiritualidad, la cual puede ayudar a los pacientes individuales a afrontar el proceso de enfermar, la enfermedad en sí y la muerte. Al abordar la espiritualidad, los médicos deben explorar cómo afecta a su toma de decisiones, reconociendo los límites de su experiencia y su función en la espiritualidad y manteniendo su propia integridad sin decir o hacer nada que viole sus creencias espirituales o religiosas. Los profesionales sanitarios no deberían imponer sus propias creencias religiosas o antirreligiosas a los pacientes, sino más bien deberían escucharles con respeto. Al responder a sus necesidades espirituales, los médicos pueden ayudar mejor a sus pacientes y a las familias en la atención a la enfermedad terminal y al duelo y a asumir el papel de sanadores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 19

Medicina del sueño

Judith A. Owens

La regulación del sueño también se denomina sistema de sueño de «dos procesos» porque requiere la intervención simultánea de dos procesos básicos muy emparejados que gobiernan el sueño y la vigilia. El **proceso homeostático** («proceso S») regula la duración y la profundidad del sueño y puede estar relacionado con la acumulación de adenosina y otras sustancias químicas promotoras del sueño («somnógenos»), como citocinas, durante períodos prolongados de vigilia. Esta presión del sueño parece construirse más rápidamente en lactantes y niños pequeños, de forma que limita la duración durante la cual puede mantenerse la vigilia durante el día y que necesita períodos de sueño diurno (es decir, siestas). Los **ritmos circadianos** endógenos («proceso C») influyen en la organización interna del sueño y el horario y la duración de los ciclos diarios de sueño-vigilia y gobierna los patrones predecibles de alerta a lo largo de las 24 horas del día. El «reloj circadiano maestro» que controla los patrones sueño-vigilia, de los cuales el principal marcador biológico es la secreción de melatonina, se localiza en el núcleo supraquiasmático (NSQ) en el hipotálamo ventral. Los otros «relojes circadianos» gobiernan el horario de muchos otros sistemas fisiológicos en el sueño (p. ej., reactividad cardiovascular, niveles hormonales, funciones renal y pulmonar). Debido a que el reloj circadiano humano dura en realidad algo más de 24 horas, los ritmos circadianos intrínsecos deben ser sincronizados o «incorporados» al ciclo diario de 24 horas a través de señales ambientales llamadas «sincronizadores» ***(zeitgebers).*** El sincronizador más potente es el **ciclo luz-oscuridad;** las señales de luz se transmiten al NSQ mediante el sistema de fotorreceptores circadianos de la retina (separados funcional y anatómicamente del sistema visual), que inhiben (luz) o inician (oscuridad) la producción corporal de la hormona melatonina por parte de la epífisis. Los ritmos circadianos también son sincronizados por otras señales externas, como el horario de las comidas y los despertadores.

La *propensión al sueño* (nivel relativo de somnolencia) o alerta experimentada en un momento determinado durante un período de 24 horas está parcialmente determinada por el *impulso* homeostático o *de sueño,* que a su vez depende de la duración y calidad del sueño previo, así como el tiempo despierto desde el último período de sueño. El patrón cíclico de 24 horas o el ritmo caracterizado por los períodos de máxima somnolencia («picos circadianos») y máxima alerta («valles circadianos») dependientes del reloj interactúan con este «homeostato del sueño». Existen 2 períodos de máxima somnolencia, uno en la tarde (3:00-5:00 p.m) y otro hacia el final de la noche (3:00-5:00 a.m) y 2 períodos de máxima alerta, uno en la mitad de la mañana y otro por la noche, inmediatamente antes del inicio del sueño (el denominado zona prohibida o fenómeno del segundo aliento).

Existen consecuencias significativas de no cumplir las necesidades básicas de sueño, denominadas sueño insuficiente/inadecuado o **carencia de sueño.** El sueño suficiente es un imperativo biológico necesario para mantener un funcionamiento óptimo y aparentemente para la vida.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: *Helping children after a disaster (website)*. http://www.aacap.org/cs/root/facts_for_families/helping_children_after_a_disaster. Updated December 2008.

American Academy of Pediatrics, Committee on Psychosocial Aspects of Child, Family Health: Psychosocial implications of disaster or terrorism on children: a guide for the pediatrician, *Pediatrics* 116(3):787-795, 2005.

American Academy of Pediatrics, Committee on Psychosocial Aspects of Child, Family Health: Supporting the family after the death of a child, *Pediatrics* 130(6):1164-1169, 2012.

Blank NM, Werner-Lin A: Growing up with grief: revisiting the death of a parent over the life course, *Omega (Westport)* 63(3):271-290, 2011.

Brickell C, Munir K: Grief and its complications in individuals with intellectual disability, *Harv Rev Psychiatry* 16:1-12, 2008.

Davis BE, Blaschke GS, Stafford EM: Military children, families and communities: supporting those who serve, *Pediatrics* 129(Suppl 1):S3-S10, 2012.

Drury J, Williams R: Children and young people who are refugees, internally displaced persons or survivors or perpetrators of war, mass violence and terrorism, *Curr Opin Psychiatry* 25(4):277-284, 2012.

Foster TL, Gilmer MJ, Vannatta K, et al: Changes in siblings after the death of a child from cancer, *Cancer Nurs* 35(5):347-354, 2012.

Kleinsorge C, Covitz LM: Impact of divorce on children: developmental considerations, *Pediatr Rev* 33(4):147-154, 2012.

Knapp CA, Contro N: Family support services in pediatric palliative care, *Am J Hosp Palliat Care* 26(6):476-482, 2009-2010.

Lee FJ, Brown JB, Stewart M: Exploring family physician stress: helpful strategies, *Can Fam Physician* 55:288-289, 2009.

McClatchy IS, Vonk ME, Palardy G: The prevalence of childhood traumatic grief—a comparison of violent/sudden and expected loss, *Omega (Westport)* 59(4):305-323, 2009.

Melhem NM, Porta G, Shamseddeen W, et al: Grief in children and adolescents bereaved by sudden parental death, *Arch Gen Psychiatry* 68(9):911-919, 2011.

Moody K, Siegel L, Scharbac K, et al: Pediatric palliative care, *Prim Care* 38(2):327-361, 2011.

Plante J, Cyr C: Health care professionals' grief after the death of a child, *Paediatr Child Health* 16(4):213-216, 2011.

Pumariega AJ, Rothe E: Leaving no children or families outside: the challenges of immigration, *Am J Orthopsychiatry* 80(4):505-515, 2010.

Serwint JR: One method of coping: resident debriefing after the death of a patient, *J Pediatr* 145:229-234, 2004.

Serwint JR, Nellis ME: Deaths of pediatric patients: relevance to their medical home, an urban primary care clinic, *Pediatrics* 115:57-63, 2005.

Weiner L, McDonnell DG, Latella L, et al: Cultural and religious considerations in pediatric palliative care, *Palliat Support Care* 11(1):47-67, 2013.

Wolfe J, Grier HE, Klar N, et al: Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer, *N Engl J Med* 342:326-333, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El **sueño de ondas lentas** (SOL) (es decir, sueño N3, delta o profundo) parece ser la forma de sueño más restauradora; comienza relativamente rápido tras el inicio del sueño, se conserva en casos de una reducción del tiempo total de sueño y aumenta (con efecto rebote) tras una noche de restricción de sueño. El sueño de **movimientos oculares rápidos** (REM, del inglés *rapid eye movement*) (estadio R o sueño «de sueños») parece que está implicado en 1) la realización de funciones cognitivas vitales, como la consolidación de la memoria; 2) la promoción de la plasticidad del sistema nervioso central (SNC) y 3) la protección del cerebro frente a lesiones. Para un funcionamiento cognitivo óptimo son necesarias cantidades suficientes de estas dos fases del sueño. La carencia de sueño parcial (restricción de sueño) de forma crónica se acumula en lo que se denomina **deuda de sueño** y causa déficits equivalentes a aquéllos en situación de privación total del sueño. Si la deuda de sueño es lo suficientemente larga y no es devuelta de forma voluntaria (logrando un sueño de recuperación suficiente), el cuerpo puede responder anulando el control voluntario de la vigilia. Esto genera períodos de disminución de la alerta, la caída en sueños ligeros y pequeñas siestas no planificadas, reconocido como somnolencia diurna excesiva. El individuo con privación del sueño puede experimentar microsueños diurnos repetidos muy breves (varios segundos) de los cuales puede no ser en absoluto consciente, pero lo cual de todas formas puede causar pérdidas significativas de la atención y la vigilancia. También existe una relación entre la cantidad de restricción del sueño y el rendimiento en las tareas cognitivas, especialmente en aquellas que requieren una atención mantenida y un mayor nivel de capacidades cognitivas *(funciones ejecutivas),* con una disminución de éste cuando disminuye la cantidad del sueño.

Tanto la cantidad insuficiente como la mala calidad del sueño en los niños y adolescentes generalmente producen una somnolencia diurna excesiva y una reducción del nivel de alerta diurna. La somnolencia en niños puede reconocerse no sólo como la tendencia al sueño, los bostezos y el resto de manifestaciones «clásicas» de la somnolencia, sino que también puede manifestarse en forma de trastornos del estado de ánimo, malhumor, irritabilidad, labilidad emocional, depresión e irascibilidad; astenia y letargia diurnas, incluyendo síntomas somáticos intensificados (cefaleas, dolores musculares); alteraciones cognitivas, como los problemas de memoria, atención, concentración, toma de decisiones y resolución de conflictos; problemas de comportamiento diurno como hiperactividad, mal control de los impulsos y falta de cumplimiento; problemas académicos, como el retraso crónico asociado al sueño insuficiente y el fracaso escolar como consecuencia de la somnolencia crónica diurna.

Para evaluar los problemas del sueño es importante comprender lo que constituye el sueño «normal» en niños y adolescentes. Los trastornos del sueño, así como muchas características del sueño en sí mismo, tienen algunos aspectos diferenciados en niños respecto al sueño y los trastornos del sueño en los adultos. Los cambios en la arquitectura del sueño y la evolución de los patrones y los comportamientos del sueño reflejan los cambios fisiológicos/cronobiológicos, del desarrollo y sociales/ambientales que se producen a lo largo de la infancia. Estas tendencias pueden resumirse como la asunción gradual de patrones de sueño más adultos según maduran los niños:

1. El sueño es la *principal* actividad del cerebro durante las primeras fases del desarrollo; por ejemplo, a la edad de 2 años, un niño ha dormido una media de 9.500 horas (~13 meses) comparado con 8.000 horas en las que ha estado despierto, y entre los 2 y los 5 años, el tiempo dormido se iguala al tiempo despierto.
2. Existe una disminución en la duración media del sueño en 24 horas desde la lactancia hasta la adolescencia, que implica un descenso tanto en la cantidad de sueño diurno como nocturno.
   La disminución en el sueño diurno (siestas programadas) conduce al final de las siestas normalmente hacia los 5 años. También existe un descenso continuado gradual en la duración del sueño nocturno hacia la adolescencia tardía; sin embargo, el adolescente normal aún requiere 9-9,25 horas de sueño por noche.
3. También existe una disminución en la proporción de sueño REM desde el nacimiento (50% del sueño) a lo largo de la infancia temprana hasta la edad adulta (25-30%), y un predominio inicial similar del SOL que tiene un máximo en la infancia temprana, cae abruptamente tras la pubertad (disminución del 40-60%) y después se reduce aún más a lo largo de la vida. Este predominio de SOL en la primera parte de la vida tiene significado clínico; por ejemplo, la elevada prevalencia de parasomnias con despertar parcial (sonambulismo y terrores nocturnos) en la edad preescolar y en los primeros años escolares está relacionada con un porcentaje relativamente aumentado de SOL en este grupo de edad.
4. El ciclo ultradiano del sueño nocturno se alarga desde aproximadamente 50 minutos en el lactante a término hasta 90-110 minutos en el niño de edad escolar. Esto, de nuevo, tiene significado clínico, ya que existe típicamente un despertar breve durante la noche al finalizar cada ciclo ultradiano. Según aumenta la duración de los ciclos, existe una disminución concomitante en el número de estos despertares de final de ciclo («despertares nocturnos»).
5. Un retraso gradual en el ritmo circadiano de sueño-vigilia hacia un inicio y una finalización del sueño más tardíos, relacionado con la fase puberal más que con la edad cronológica, comienza en la infancia media y se acelera en la adolescencia precoz-media. Este fenómeno biológico coincide con frecuencia con factores ambientales, que retrasan aún más la hora de inicio del sueño y adelantan el despertar, con lo que disminuye la duración del sueño, como la exposición a «pantallas» electrónicas (es decir, televisión y ordenador) por la noche, conexión a redes sociales, tareas académicas y extracurriculares y horarios tempranos de inicio del instituto (antes de las 8 a.m).
6. A lo largo de la infancia y la adolescencia se observa normalmente una irregularidad creciente de los patrones de sueño-vigilia, caracterizados por diferencias progresivamente mayores entre horarios de acostarse y levantarse de los días con y sin colegio y un aumento del sueño prolongado el fin de semana, para intentar compensar la insuficiencia crónica de sueño durante la semana. Esta práctica no sólo no logra solucionar adecuadamente los déficits de rendimiento asociados al sueño insuficiente de los días de colegio, sino que agrava aún más el retraso de fase normal en la adolescencia y causa una alteración adicional del ritmo circadiano (análogo al experimentado por los trabajadores a turnos).

En la tabla 19-1 se enumeran los cambios normales del desarrollo en el sueño infantil.

TRASTORNOS FRECUENTES DEL SUEÑO

Los problemas del sueño de la infancia pueden ser conceptualizados en los que existe una duración inadecuada del sueño para la edad y las necesidades de sueño (cantidad de sueño insuficiente) o una interrupción y fragmentación del sueño (mala calidad del sueño) como resultado de despertares breves frecuentes y repetitivos durante el sueño. Algunas causas menos frecuentes pero importantes de las alteraciones del sueño en la infancia implican un horario inadecuado del período de sueño (como ocurre en las alteraciones del ritmo circadiano) o los trastornos primarios de somnolencia diurna excesiva (hipersomnias centrales como la narcolepsia). El sueño insuficiente es generalmente la consecuencia de la dificultad en el inicio (retraso del inicio del sueño) y/o el mantenimiento del sueño (despertares nocturnos prolongados), pero, especialmente en niños mayores y adolescentes, también puede representar una decisión consciente de estilo de vida para sacrificar el sueño en favor de prioridades que compiten con él, como las tareas escolares y las actividades sociales. Las causas subyacentes del retraso del inicio del sueño/despertares nocturnos prolongados o la fragmentación del sueño pueden a su vez estar relacionadas con factores principalmente conductuales (p. ej., resistencia a ir a la cama que conlleva una menor duración del sueño) y/o causas médicas (p. ej., apnea obstructiva del sueño que causa despertares breves frecuentes).

Determinadas poblaciones pediátricas son relativamente más vulnerables a los problemas agudos o crónicos de sueño. Estas poblaciones incluyen los niños con problemas médicos, como enfermedades crónicas o patologías dolorosas, por ejemplo la fibrosis quística, el asma y la artritis reumatoide, y enfermedades agudas, como la otitis media; los niños que toman fármacos o sustancias con estimulantes (p. ej., psicoestimulantes, cafeína), que alteran el sueño (p. ej., corticoides) o que sedan durante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 19-1 Cambios normales del desarrollo en el sueño de los niños

CATEGORÍA DE EDAD	DURACIÓN Y PATRONES DEL SUEÑO	OTROS ASPECTOS DEL SUEÑO	TRASTORNOS DEL SUEÑO
Recién nacido (0-2 meses)	Sueño total: 10-19 h/24 h (media = 13-14,5 h), puede ser superior en prematuros Los que toman biberón generalmente duermen períodos más largos (períodos de 2-5 h) que los que reciben lactancia materna (1-3 h) Los períodos de sueño están separados por períodos de alerta de 1-2 h En las primeras semanas no existe un patrón establecido nocturno/diurno; el sueño se distribuye uniformemente a lo largo del día y la noche, con una media de 8,5 h por la noche y de 5,75 h durante el día	La Academia Americana de Pediatría redactó una recomendación formal en 2005 en contra del colecho durante el primer año de vida, en su lugar recomendaba la proximidad del lactante y la madre pero manteniéndose en camas separadas Prácticas seguras en el sueño de los lactantes: • Colocar al bebé boca arriba durante el sueño nocturno y las siestas • Colocar al bebé en un colchón firme con una sábana que ajuste bien en una cuna que cumpla las medidas de seguridad • No usar almohadas ni edredón • Las cunas no deberían tener postes en la esquina mayores de 0,16 cm o bordes cortantes decorativos • Asegurarse de que la cara y la cabeza del bebé se mantienen descubiertas y libres de mantas y otras prendas durante el sueño	La mayoría de los aspectos del sueño que son percibidos como problemáticos en esta etapa representan una discrepancia entre las expectativas de los padres y las conductas de sueño adecuadas según el desarrollo. Es más probable que los recién nacidos que según sus padres son extremadamente exigentes y permanentemente difíciles de consolar tengan trastornos médicos subyacentes, como cólicos, reflujo gastroesofágico e intolerancia a la fórmula
Lactante (2-12 meses)	Sueño total: la media es de 12-13 h (obsérvese que existe una gran variabilidad individual en los tiempos de sueño durante la lactancia) Tiempo nocturno: la media es de 9-10 h Siestas: la media es de 3-4 h	La regulación del sueño o autotranquilización implica la capacidad del lactante para gestionar la transición sueño-vigilia, tanto al inicio del sueño como en los despertares normales que se suceden durante la noche. La capacidad para autotranquilizarse comienza a desarrollarse en las primeras 12 semanas de vida, y es un reflejo tanto de la maduración neuroconductual como del aprendizaje La consolidación del sueño o «dormir toda la noche» generalmente está definido por los padres como un episodio continuo de sueño sin necesidad de intervención paterna (p. ej., alimentarle, calmarle) desde la hora en que el niño se acuesta hasta primera hora de la mañana. Los lactantes desarrollan la capacidad de consolidar el sueño entre las 6 semanas y los 3 meses	Insomnio conductual de la infancia asociado al inicio del sueño Movimientos rítmicos asociados al sueño (balanceo de la cabeza, automecimiento)
Niño pequeño (1-3 años)	Sueño total: la media es de 11-13 h Tiempo nocturno: la media es de 9,5-10,5 h Siestas: la media es de 2-3 h; se reduce de 2 siestas a 1 a los 18 meses como media	Los aspectos del desarrollo cognitivo, motor, social y del lenguaje influyen sobre el sueño Se desarrollan los miedos nocturnos; cobran importancia los objetos transicionales y las rutinas para ir a la cama	Insomnio conductual de la infancia asociado al inicio del sueño Insomnio conductual de la infancia por límites mal establecidos
Preescolar (3-5 años)	Tiempo nocturno: la media es de 9-10 h Las siestas se reducen de 1 hasta ninguna En general, el 26% de los niños de 4 años y sólo el 15% de los de 5 años duermen siesta	El colecho persistente tiende a estar muy asociado a problemas de sueño en este grupo de edad Los problemas de sueño pueden cronificarse	Insomnio conductual de la infancia por límites mal establecidos Sonambulismo Terrores nocturnos Miedos nocturnos/pesadillas Apnea obstructiva del sueño
Infancia media (6-12 años)	9-11 h	Los problemas escolares y conductuales pueden estar asociados a los problemas de sueño Los medios de comunicación y los aparatos electrónicos, como la televisión, el ordenador, los videojuegos e internet compiten de forma creciente con el tiempo de sueño La irregularidad en los horarios de sueño-vigilia refleja una discrepancia entre las horas de acostarse y de levantarse los días de colegio y sin colegio	Pesadillas Apnea obstructiva del sueño Sueño insuficiente
Adolescencia (>12 años)	Duración media del sueño 7-7,5 h; sólo el 20% de los adolescentes cumple globalmente las 9-9,25 h de sueño recomendadas Horas de acostarse más tardías; mayor discrepancia entre los patrones de sueño de los días entre semana/fines de semana	Retraso de fase mediada por la pubertad (inicio de sueño y despertar más tardíos), relacionado con los ciclos sueño-vigilia en la infancia media Se requieren horas de levantarse más tempranas Prioridades ambientales que compiten con el sueño	Sueño insuficiente Trastorno de la fase del sueño retrasada Narcolepsia Síndrome de piernas inquietas/trastorno por movimiento periódico de las extremidades

booksmedicos.org

el día (algunos anticonvulsivantes, α-agonistas); niños ingresados en el hospital y niños con gran variedad de trastornos psiquiátricos, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la depresión, el trastorno bipolar y los trastornos de ansiedad. Los niños con trastornos del neurodesarrollo como la ceguera, el retraso mental, algunos síndromes cromosómicos (p. ej., Smith-Magenis, X frágil) y los trastornos del espectro autista tienen una prevalencia especialmente elevada de trastornos del sueño por una amplia variedad de motivos. Pueden estar recibiendo fármacos que alteran el sueño, con frecuencia son propensos a las convulsiones nocturnas, tienen mayores dificultades para ser condicionados por las señales ambientales y por tanto son más vulnerables a la alteración del ritmo circadiano, y es más probable que presenten comorbilidad psiquiátrica y conductual que les predisponen aún más a un trastorno del sueño.

Insomnio infantil

El insomnio es la dificultad repetida para iniciar y/o mantener el sueño que se produce a pesar de que la hora de acostarse y la oportunidad para dormir sean adecuadas para la edad, y produce cierto grado de alteración en el funcionamiento diurno del niño y/o la familia (que puede variar desde fatiga, irritabilidad, astenia y alteraciones cognitivas leves hasta efectos sobre el estado de ánimo, el rendimiento escolar y la calidad de vida). El insomnio puede ser de corta duración y de naturaleza transitoria (generalmente relacionado con un suceso concreto) o puede ser caracterizado como de larga duración y crónico. El insomnio es un conjunto de *síntomas* con un gran número de posibles etiologías (p. ej., dolor, fármacos, entidades médicas y psiquiátricas, conductas aprendidas). El insomnio, como muchos aspectos del comportamiento de los niños, con frecuencia son definidos más bien por la preocupación de los padres más que por criterios objetivos y por tanto deberían ser valorados en el contexto de la familia (es decir, depresión o estrés maternos), del niño (es decir, temperamento, nivel de desarrollo) y consideraciones ambientales (es decir, prácticas culturales, espacio para dormir).

Una de las presentaciones más frecuentes del insomnio encontradas en los lactantes y los niños pequeños es el **tipo asociado al inicio del sueño.** En esta situación, el niño aprende a quedarse dormido sólo en determinadas circunstancias o asociaciones, como ser acunado o alimentado, y no desarrolla la capacidad de tranquilizarse por sí mismo. Durante la noche, cuando el niño experimenta el tipo de despertar breve que normalmente se produce al final de un ciclo de sueño ultradiano o se despierta por otros motivos, no es capaz de volverse a dormir sin que estén presentes aquellas mismas circunstancias asociadas. El lactante entonces «avisa» a los padres mediante el llanto (o yendo a su habitación, si ya deambula) hasta que se proporcionan las asociaciones necesarias. El motivo de consulta es normalmente el despertar nocturno prolongado que causa un sueño insuficiente (tanto para el niño como para los padres).

El tratamiento de los despertares nocturnos debería incluir el establecimiento fijo de un horario de sueño y de una rutina para ir a la cama y la puesta en marcha de un programa conductual. El tratamiento implica típicamente un programa de retirada rápida (extinción) o retirada más gradual (extinción gradual) de la asistencia de los padres al inicio del sueño y durante la noche. La extinción («dejarle llorar») implica meter al niño en la cama a una hora designada, «somnoliento pero despierto» para maximizar la propensión al sueño y después ignorar las protestas del niño de forma sistemática hasta una hora fija de la mañana siguiente. Aunque tiene un apoyo empírico considerable, la extinción no es con frecuencia una opción aceptable para las familias. La extinción gradual implica retirar al niño de forma progresiva la dependencia de la presencia de los padres; normalmente, el padre sale de la habitación al «apagar la luz» y después vuelve o «comprueba» periódicamente a intervalos sucesivamente más largos durante la transición de sueño-vigilia para tranquilizarle brevemente hasta que el niño se duerme. El intervalo de tiempo exacto entre las comprobaciones generalmente está determinado por la tolerancia de los padres al llanto y por el temperamento del niño. El objetivo es permitir que el bebé o niño desarrolle habilidades para calmarse solo, durante la noche y a la hora de acostarse. En los niños mayores, con frecuencia es beneficiosa la introducción de asociaciones al sueño más adecuadas que estén fácilmente disponibles para el niño durante la noche (objetos de transición, como una manta o un juguete), además del refuerzo positivo (es decir, pegatinas si permanece en la cama). Si el niño se ha acostumbrado a despertarse para tomas nocturnas («hambre aprendida»), entonces estas tomas deberían ser eliminadas lentamente. Los padres deben ser constantes al aplicar los programas conductuales para evitar el refuerzo inadvertido, intermitente, de los despertares nocturnos; también deberían ser preavisados de que el llanto con frecuencia aumenta de forma temporal al inicio del tratamiento («explosión postextinción»).

Los problemas para acostarse, como las dilaciones y el rechazo a irse a dormir, son más frecuentes en niños en edad preescolar y mayores. Este tipo de **insomnio** con frecuencia está relacionado con **límites mal establecidos** y son con frecuencia la consecuencia de las dificultades de los padres para fijar límites y tratar la conducta en general e incapacidad o desgana de uno de los padres para fijar normas constantes a la hora de acostarse y en concreto para reforzar un horario regular. La situación puede estar agudizada por el comportamiento de oposición del niño. En algunos casos, la resistencia del niño a la hora de dormir se debe a un problema subyacente a quedarse dormido que está causado por otros factores (circunstancias médicas, como el asma o el uso de fármacos; un trastorno del sueño, como el síndrome de piernas inquietas o la ansiedad) o un desajuste entre el ritmo circadiano intrínseco del niño («lechuza») y las expectativas de los padres sobre un horario «adecuado» para acostarse.

El tratamiento de los problemas del sueño por límites mal establecidos generalmente implica una combinación de educación de los padres en relación al establecimiento de límites adecuados, la disminución de la atención de los padres al comportamiento de retraso de la hora de acostarse, el establecimiento de rutinas a la hora de acostarse y el refuerzo positivo (tablas de pegatinas) por el comportamiento apropiado a la hora de acostarse; otras estrategias de tratamiento conductual que tienen apoyo empírico incluyen la fusión de la hora de acostarse (se ajusta temporalmente la hora de acostarse acercándola a la hora real de inicio del sueño y después gradualmente se adelanta la hora de acostarse a la hora objetivo). Puede ser beneficioso enseñar a los niños mayores técnicas de relajación para ayudarse a sí mismos a dormirse más fácilmente. Es fundamental seguir los principios de las prácticas saludables del sueño infantil (tabla 19-2).

Tabla 19-2 Principios básicos del sueño saludable para niños

1. **Tener una hora para acostarse y una rutina previa fijas** para el niño.
2. **La hora de acostarse y la de levantarse deberían ser aproximadamente las mismas las noches de los días de colegio y las de los días sin colegio.** No debería haber más de una hora de diferencia entre unos días y otros.
3. **Hacer de la hora antes de acostarse un tiempo tranquilo compartido.** Evitar las actividades enérgicas, como los juegos movidos y las actividades estimulantes, como ver la televisión o jugar a juegos de ordenador, justo antes de ir a la cama.
4. **No acostar al niño con hambre.** Un tentempié *ligero* (como leche y galletas) antes de ir a la cama es una buena idea. Sin embargo, las comidas pesadas una o dos horas antes de ir a la cama pueden interferir con el sueño.
5. **Evitar productos que contengan cafeína durante al menos varias horas antes de acostarse.** Éstos incluyen las bebidas carbonatadas con cafeína, el café, el té y el chocolate.
6. **Asegurar que el niño pasa un tiempo al aire libre cada día,** siempre que sea posible, y que realice un ejercicio regular.
7. **Mantener la habitación del niño tranquila y oscura.** Es aceptable una luz nocturna de baja intensidad para los niños que se asustan ante una habitación completamente oscura.
8. **Mantener la habitación del niño a una temperatura confortable** durante la noche (<24 °C).
9. **No utilizar la habitación del niño para castigos o para «descansar de él».**
10. **Mantener el aparato de televisión fuera de la habitación del niño.** Los niños pueden desarrollar fácilmente el mal hábito de «necesitar» la televisión para dormirse. También es mucho más difícil controlar lo que ve el niño si el aparato está en su habitación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 19-3 Principios básicos del sueño saludable para adolescentes

1. **Levantarse y acostarse aproximadamente a la misma hora** cada noche. La hora de acostarse y de levantarse no debería diferir en más de una hora entre las noches de los días con colegio y las de los días sin colegio.
2. **Evitar dormir demasiado los fines de semana** para «ponerse al día» de sueño. Esto hace más probable que se tengan problemas para dormir.
3. Si se hacen **siestas** deberían ser **cortas** (no más de una hora) y **programadas a primera hora o de la tarde o a media tarde.** Sin embargo, si se tienen problemas para dormir por la noche, las siestas durante el día pueden empeorarlos y deberían evitarse.
4. **Pasar tiempo al aire libre** cada día. La exposición a la luz solar directa ayuda a ajustar el reloj interno del organismo.
5. **Realizar ejercicio de forma regular.** El ejercicio físico puede ayudar a dormirse y a dormir más profundamente.
6. **Utilizar la cama sólo para dormir.** No estudiar, no leer, no escuchar música, no ver la televisión, etc., en la cama.
7. Hacer de los 30-60 minutos previos un **tiempo tranquilo o de relajación.** Las actividades relajantes, tranquilas, amenas, como leer un libro o escuchar música tranquila, ayudan al cuerpo y a la mente a bajar el ritmo lo suficiente como para irse a dormir. No estudiar, ver películas excitantes/de miedo, realizar ejercicio físico ni participar en actividades «enérgicas» inmediatamente antes de ir a la cama.
8. Comer regularmente y **no ir a la cama con hambre.** Un tentempié ligero antes de acostarse es una buena idea; tomar una comida completa la hora antes de ir a la cama no lo es.
9. **Evitar** comer y beber productos que contengan **cafeína** más tarde de la hora de la cena. Esto incluye las bebidas carbonatadas con cafeína, el café, el té y el chocolate.
10. **No consumir alcohol.** El alcohol altera el sueño y puede causar despertares a lo largo de la noche.
11. **El tabaco altera el sueño.** No fumar al menos una hora antes de acostarse (y preferiblemente, ¡no fumar en absoluto!).
12. No utilizar **pastillas para dormir, melatonina** u otros **medicamentos sin receta para conciliar el sueño** a menos que sean recomendadas de forma específica por el médico. Pueden ser peligrosos y los problemas de sueño con frecuencia vuelven cuando se interrumpe la toma del fármaco.

Cuando el insomnio no es primariamente una consecuencia de la conducta de los padres o secundario a otro trastorno del sueño o a un problema psiquiátrico o médico, con frecuencia se denomina **insomnio psicofisiológico, primario** o **aprendido.** El insomnio primario se presenta sobre todo en adolescentes y se caracteriza por una combinación de asociaciones aprendidas que evitan el sueño y una alerta fisiológica elevada que conlleva una falta de sueño y un peor funcionamiento diurno. Un indicador del insomnio primario es una preocupación excesiva por el sueño y por las potenciales consecuencias diurnas. La alerta fisiológica puede presentarse en forma de hipervigilancia cognitiva, como pensamientos «atropellados»; en muchos individuos con insomnio se intensifica un nivel basal elevado de alerta debido a esta ansiedad secundaria sobre la falta de sueño. El tratamiento generalmente implica la educación del adolescente sobre las prácticas saludables del sueño (tabla 19-3), la instauración de un horario constante de sueño-vigilia, la evitación de las siestas diurnas, las instrucciones para usar la cama sólo para dormir y levantarse de la cama si es incapaz de quedarse dormido (control de estímulos), la restricción del tiempo en la cama al tiempo real de sueño (restricción del sueño), el abordaje de pensamientos poco adaptativos sobre el sueño y la enseñanza de técnicas de relajación para reducir la ansiedad. Raramente se necesitan fármacos hipnóticos.

Apnea obstructiva del sueño

Los **trastornos respiratorios del sueño (TRS)** en niños comprenden un amplio espectro de entidades respiratorias que se producen exclusivamente o se agudizan por el sueño, e incluyen el ronquido primario y el síndrome de resistencia de las vías respiratorias altas, así como la apnea del prematuro (v. cap. 101.2) y la apnea central (v. cap. 418). La **apnea obstructiva del sueño (AOS),** la entidad clínica más importante del espectro de TRS, es un trastorno respiratorio que se caracteriza por episodios repetidos de obstrucción prolongada de la vía respiratoria superior durante el sueño a pesar de un esfuerzo respiratorio continuado o aumentado, lo cual produce una interrupción completa (apnea) del flujo aéreo o parcial (hipopnea; ≥30% de reducción del flujo aéreo acompañado de ≥3% de desaturación de O_2 y/o despertar) en la boca y/o la nariz, así como una interrupción del sueño. Tanto la hipoxia intermitente como los múltiples despertares debido a estos episodios obstructivos pueden generar morbilidad metabólica, cardiovascular y neurocognitiva/neuroconductual significativa.

Tabla 19-4 Factores anatómicos que predisponen a la apnea obstructiva del sueño y a la hipoventilación en niños

NARIZ
Estenosis nasal anterior
Estenosis/atresia de coanas
Tabique nasal desviado
Rinitis estacional o perenne
Pólipos nasales, cuerpos extraños, hematoma, lesión con efecto masa
NASOFARÍNGEOS Y OROFARÍNGEOS
Hipertrofia adenoamigdalina
Macroglosia
Higroma quístico
Reparación con colgajo velofaríngeo
Reparación del paladar hendido
Lesión faríngea con efecto masa
CRANEOFACIALES
Micrognatia/retrognatia
Hipoplasia de la parte media de la cara (p. ej., trisomía 21, síndrome de Crouzon y de Apert)
Hipoplasia mandibular (secuencia de Pierre Robin, Treacher Collins, Cornelia de Lange)
Traumatismo craneofacial
Enfermedades esqueléticas y por depósito
Acondroplasia
Enfermedades por depósito (p. ej., glucogenosis, síndrome de Hunter y de Hurler)

El **ronquido primario** se define como el ronquido sin ninguna alteración ventilatoria asociada en la polisomnografía nocturna (p. ej., apneas o hipopneas, hipoxemia, hipercapnia) o despertares secundarios al trastorno respiratorio, y es una manifestación de las vibraciones del tejido blando orofaríngeo que se produce cuando un individuo intenta respirar contra una mayor resistencia de las vías respiratorias altas durante el sueño. Aunque generalmente se considera no patológico, el ronquido primario en los niños puede asociarse a sutiles alteraciones de la respiración durante el sueño, incluyendo signos de esfuerzo respiratorio aumentado, lo cual, a su vez, puede asociarse a consecuencias adversas en el neurodesarrollo.

Etiología

La AOS es la consecuencia de una vía respiratoria superior anatómica o funcionalmente estrecha; esto implica típicamente alguna combinación de permeabilidad disminuida de las vías respiratorias superiores (obstrucción de las vías respiratorias superiores y/o disminución del diámetro de las mismas), incremento de la capacidad de colapso de las vías respiratorias superiores (tono muscular laríngeo reducido) y disminución del impulso respiratorio a pesar de la menor permeabilidad de las vías respiratorias superiores (impulso ventilatorio central reducido) (tabla 19-4). La obstrucción de las vías respiratorias superiores puede ser en grado y nivel variables (es decir, nariz, nasofaringe/orofaringe) y se debe con mayor frecuencia a hipertrofia de adenoides y amígdalas, aunque el tamaño de las amígdalas no necesariamente se correlaciona con el grado de obstrucción, especialmente en niños mayores. Otras causas de obstrucción de las vías respiratorias superiores son las alergias asociadas a rinitis crónica/obstrucción nasal; las anomalías craneofaciales, incluida la hipoplasia o el desplazamiento del maxilar y la mandíbula; el reflujo gastroesofágico con edema faríngeo reactivo (v. cap. 323); la desviación

booksmedicos.org

del tabique nasal (v. cap. 376) y la reparación del paladar hendido con colgajo velofaríngeo. La reducción del tono de las vías respiratorias superiores puede ser la consecuencia de enfermedades neuromusculares, incluidas la parálisis cerebral hipotónica y las distrofias musculares (v. cap. 609), o el hipotiroidismo (v. cap. 565). La reducción del impulso ventilatorio central puede aparecer en algunos niños con malformación de Arnold-Chiari (v. cap. 418), obesidad de inicio precoz con disfunción hipotalámica, hipoventilación, trastorno de la regulación autonómica y mielomeningocele (v. cap. 591). En otras situaciones la etiología es mixta; los individuos con síndrome de Down (v. cap. 81), debido a su anatomía facial, junto con hipotonía, macroglosia y adiposidad central, así como la mayor incidencia de hipotiroidismo, tienen un especial riesgo de AOS, con algunas estimaciones de prevalencia de hasta el 70%.

Aunque muchos niños con AOS tienen un peso normal, un porcentaje cada vez mayor tiene sobrepeso u obesidad, y muchos de estos niños son escolares o preescolares (v. cap. 47). Existe una correlación significativa entre el peso y los TSR (p. ej., ronquidos habituales, AOS, hipoventilación asociada al sueño). Aunque la hipertrofia de adenoides y amígdalas también es un factor etiológico importante en los niños con sobrepeso/obesidad con AOS, los factores mecánicos asociados al aumento del tejido adiposo en la faringe (depósitos faríngeos de grasa), el cuello (aumento del perímetro del cuello) y la pared torácica y el abdomen pueden crear una mayor resistencia de las vías respiratorias superiores, empeorar el intercambio gaseoso y aumentar el trabajo respiratorio, especialmente en posición supina y durante el sueño REM. Puede haber un componente de menor impulso respiratorio en respuesta a la hipoxia/hipercapnia y también a la hipoventilación (v. cap. 418.3), especialmente en niños con obesidad mórbida o debida a un síndrome (p. ej., Prader-Willi). Los niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad tienen un especial riesgo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares debidas a los TRS, como la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial; los niños con obesidad mórbida también tienen un mayor riesgo de complicaciones posquirúrgicas, como la AOS residual tras la adenoamigdalectomía.

Epidemiología

La prevalencia global de ronquidos en la población pediátrica según la información de los padres es de aproximadamente el 8%; en el 1,5-6% refieren la existencia de ronquidos «siempre» y en el 3-15% manifiestan ronquidos «frecuentes». Cuando se define según los síntomas informados por los padres, la prevalencia de AOS es del 4-11%. La prevalencia de AOS pediátrica documentada mediante estudios del sueño nocturno con técnicas de monitorización ventilatoria (p. ej., polisomnografía [PSG]) en laboratorio, estudios domiciliarios) es globalmente del 1-4%, con un intervalo del 0,1-13%. También influyen en la prevalencia las características demográficas, como la edad (mayor prevalencia entre los 2 y 8 años), el sexo (más frecuente en niños, especialmente tras la pubertad), la raza/etnia (mayor prevalencia en niños afroamericanos y asiáticos), antecedentes de prematuridad y los antecedentes familiares de AOS.

Patogenia

La regulación al alza de las vías inflamatorias, según se indica por un aumento de los marcadores periféricos de la inflamación como la proteína C reactiva, parece estar ligada a disfunción metabólica (p. ej., resistencia a la insulina, dislipemia) en niños obesos y no obesos con AOS. Tanto la inflamación sistémica como los incrementos en la actividad del sistema nervioso autónomo simpático asociados a los despertares con alteración del tono vasomotor pueden ser factores que contribuyen de forma esencial al aumento del riesgo cardiovascular en adultos y en niños con AOS. El estrés mecánico sobre la vía respiratoria superior inducido por el ronquido crónico también puede producir inflamación local de la mucosa de los tejidos adenoamigdalinos y la consiguiente regulación al alza de las moléculas inflamatorias, principalmente leucotrienos. Otro potencial mecanismo que puede mediar las secuelas cardiovasculares tanto en adultos como en niños con AOS es la alteración de la función endotelial.

Uno de los principales mecanismos por los que se cree que la AOS ejerce influencias negativas sobre la función cognitiva parece implicar los despertares episódicos que producen una fragmentación del sueño y la consiguiente somnolencia. Un factor igualmente importante puede ser la hipoxia intermitente, que causa directamente cambios inflamatorios vasculares sistémicos en el cerebro. Los niveles de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y la citocina interleucina-6 están elevados en los niños con AOS y también están asociados a disfunción cognitiva.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la AOS pueden dividirse en síntomas asociados al sueño y síntomas diurnos. Las manifestaciones nocturnas más frecuentes de la AOS son el ronquido alto, frecuente y que produce interrupciones, pausas respiratorias, despertares por atragantamiento o respiraciones mediante boqueadas, sueño no reparador y diaforesis nocturna. Muchos niños que roncan no tienen AOS, pero muy pocos niños con AOS no roncan. Los niños, al igual que los adultos, tienden a tener episodios obstructivos graves más frecuentes y más graves en el sueño REM y cuando duermen en decúbito supino. Los niños con AOS pueden adoptar posiciones inusuales al dormir, hiperextendiendo el cuello, por ejemplo, para mantener la permeabilidad de la vía respiratoria. Los despertares frecuentes asociados a la obstrucción pueden causar despertares nocturnos, pero es más probable que produzcan un sueño fragmentado.

Los síntomas diurnos de la AOS incluyen sequedad de boca, congestión nasal/rinorrea crónicas, lenguaje nasal, cefaleas matutinas, dificultad para la deglución y disminución del apetito. Los niños con AOS pueden tener enuresis secundaria, que se ha postulado como una consecuencia de la interrupción del patrón nocturno normal de la secreción de la hormona antidiurética o del péptido natriurético auricular. Las parasomnias con despertar parcial (sonambulismo y terrores nocturnos) pueden presentarse con mayor frecuencia en los niños con AOS, asociadas a los despertares frecuentes y a un aumento de la proporción de SOL.

Una de las secuelas más importantes, aunque con frecuencia infravalorada, de la AOS en los niños es el efecto sobre el estado de ánimo, la conducta, el aprendizaje y el funcionamiento académico. Las consecuencias neuroconductuales de la AOS en niños comprenden la somnolencia diurna, la dificultad para despertarse por la mañana y las siestas no programadas o quedarse dormido durante la realización de actividades, aunque los signos de somnolencia franca tienden a ser menos frecuentes en los niños en comparación con los adultos con AOS (excepto en niños muy obesos). Los cambios en el estado de ánimo incluyen una mayor irritabilidad y desregulación emocional, menor tolerancia a la frustración y depresión/ansiedad. Los aspectos conductuales comprenden tanto conductas «internalizadas» (es decir, aumento de las quejas somáticas y aislamiento social) como las «externalizadas», incluidas la agresión, la impulsividad, la hiperactividad, la conducta de oposición y los problemas de conducta. Existe un notable solapamiento entre las alteraciones clínicas asociadas a la AOS y los criterios diagnósticos de TDAH, como desatención, falta de concentración y distraibilidad (v. cap. 33). También parece existir un impacto selectivo de la AOS de forma específica sobre las «funciones ejecutivas», que comprenden la flexibilidad cognitiva, el inicio de las tareas, el autocontrol, la planificación, la organización y la autorregulación del afecto y la alerta; los déficits de la función ejecutiva también son piedra angular del TDAH.

Muchos de los estudios han observado los cambios en el comportamiento y el funcionamiento neurofisiológico en los niños tras el tratamiento (generalmente adenoamigdalectomía) para la AOS o el TRS han documentado una mejoría significativa en el pronóstico, tanto a corto como a largo plazo, del síndrome de AOS postratamiento, incluida la somnolencia diurna, el estado de ánimo, la conducta, el rendimiento académico y la calidad de vida. Sin embargo, la mayoría de los estudios no han podido encontrar una relación dependiente de la dosis entre la AOS en niños y los déficits específicos neuroconductuales/neurocognitivos, lo cual sugiere que otros factores pueden influir en el pronóstico neurocognitivo, como la susceptibilidad genética, la procedencia racial/étnica, las influencias ambientales, como el tabaquismo pasivo, y entidades comórbidas, como la obesidad, la menor duración del sueño y la presencia de otros trastornos del mismo. En los adultos, las funciones cognitivas afectadas por la AOS incluyen los déficits de atención, de la memoria visual y verbal a largo plazo, del funcionamiento visuespacial y la función ejecutiva, mientras que el lenguaje y la función psicomotora no parecen verse alterados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 19-5 Recomendaciones de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría para el síndrome de apnea obstructiva del sueño (septiembre de 2012)

Recomendación 1: cribado del SAOS Como parte de las consultas habituales de revisión del niño sano, los pediatras deberían preguntar si el niño o el adolescente ronca. Si la respuesta es afirmativa o si el niño o adolescente presenta signos o síntomas de SAOS, se debería realizar una evaluación más detallada. (Calidad de la evidencia Grado B; Fuerza de la recomendación: Fuerte.)
Recomendación 2A: polisomnografía Si un niño o un adolescente ronca de forma regular y tiene algún síntoma o hallazgo compatible con SAOS, los pediatras deberían bien 1) obtener una polisomnografía (Calidad de la evidencia A; Fuerza de la recomendación: Fuerte) *o bien* 2) derivar al paciente a un especialista del sueño o a un otorrinolaringólogo para un estudio más detallado (Calidad de la evidencia D; Fuerza de la recomendación: Débil). (Calidad de la evidencia: Grado A para la polisomnografía, Grado D para la derivación al especialista; Fuerza de la recomendación: Fuerte).
Recomendación 2B: exploraciones alternativas Si no se dispone de polisomnografía, entonces los pediatras pueden solicitar exploraciones alternativas, como un registro de vídeo nocturno, una oximetría nocturna, una polisomnografía de siesta diurna o una polisomnografía ambulatoria. (Calidad de la evidencia: Grado C; Fuerza de la recomendación: Débil.)
Recomendación 3: adenoamigdalectomía Si se determina que un niño tiene SAOS, tiene una exploración clínica compatible con hipertrofia adenoamigdalar y no tiene contraindicación para la cirugía, el pediatra debería recomendar una adenoamigdalectomía como primera línea de tratamiento. Si el niño tiene SAOS pero no tiene hipertrofia adenoamigdalina, debería considerarse otro tratamiento (v. Recomendación 6). Se requiere juicio clínico para determinar los beneficios de la adenoamigdalectomía comparada con otros tratamientos en niños obesos con grados variables de hipertrofia adenoamigdalar. (Calidad de la evidencia: Grado B; Fuerza de la recomendación: Fuerte.)
Recomendación 4: pacientes de alto riesgo sometidos a adenoamigdalectomía Los médicos deberían vigilar estrechamente a los pacientes de alto riesgo sometidos a adenoamigdalectomía durante el ingreso tras la cirugía. (Calidad de la evidencia: Grado B; Fuerza de la recomendación: Fuerte.)
Recomendación 5: reevaluación Los médicos deberían reevaluar clínicamente a todos los pacientes con SAOS para controlar la persistencia de signos y síntomas tras el tratamiento para determinar si se requiere otro tratamiento. (Calidad de la evidencia: Grado B; Fuerza de la recomendación: Fuerte.)
Recomendación 5B: evaluación de los pacientes de alto riesgo Los médicos deberían reevaluar a los pacientes de alto riesgo para controlar la persistencia de SAOS tras adenoamigdalectomía, incluyendo aquellos que tenían una polisomnografía basal significativamente alterada, tienen secuelas del SAOS, son obesos o siguen sintomáticos tras el tratamiento, mediante una prueba objetiva (v. Recomendación 2) o derivar a estos pacientes a un especialista del sueño. (Calidad de la evidencia: Grado B; Fuerza de la evidencia: Fuerte.)
Recomendación 6: CPAP Los médicos deberían derivar a los pacientes para tratamiento con CPAP si persisten los síntomas/signos o hay pruebas objetivas de SAOS tras la adenoamigdalectomía o si no se realiza adenoamigdalectomía. (Calidad de la evidencia: Grado B; Fuerza de la recomendación: Fuerte.)
Recomendación 7: pérdida de peso Los pediatras deberían recomendar perder peso además de otros tratamientos si el niño/adolescente con SAOS tiene sobrepeso u obesidad. (Calidad de la evidencia: Grado C; Fuerza de la recomendación: Fuerte.)
Recomendación 8: corticoides intranasales Los pediatras pueden prescribir corticoides tópicos intranasales a los niños con SAOS en los que la adenoamigdalectomía está contraindicada o a los niños con SAOS posquirúrgico leve. (Calidad de la evidencia: Grado B; Fuerza de la recomendación: Débil.)

Adaptada de Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA y cols.: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics *130:576-584, 2012.*

Diagnóstico

Las recomendaciones prácticas de la Academia Americana de Pediatría revisadas en 2012 proporcionan una información excelente para la evaluación de la AOS no complicada de la infancia (tabla 19-5). No existen hallazgos en la exploración física que sean verdaderamente patognomónicos de AOS, y la mayoría de los niños con AOS tiene una apariencia normal, pero determinados datos pueden sugerir su existencia. Los parámetros del crecimiento pueden ser anormales (obesidad o, con menor frecuencia, retraso del crecimiento) y puede haber signos de obstrucción nasal crónica (lenguaje hiponasal, respiración bucal, desviación septal, «facies adenoidea»), así como signos de enfermedad atópica (es decir, «ojeras alérgicas»). La exploración orofaríngea puede mostrar un aumento del tamaño de las amígdalas, un exceso de tejido blando en la pared posterior de la faringe y un estrechamiento del espacio faríngeo posterior. Cualquier anomalía de la estructura facial, como la retrognatia y/o la micrognatia, la hipoplasia de la parte media de la cara, mejor apreciada mediante inspección del perfil facial lateral, aumenta la probabilidad de AOS y debería detectarse. En los casos muy graves puede haber signos de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha y cor pulmonale; puede haber hipertensión arterial, especialmente en los niños obesos.

Debido a que ninguna combinación de historia clínica y hallazgos de la exploración física pueden predecir con precisión qué niños con ronquidos tienen AOS, el patrón oro para diagnosticar la AOS es una **polisomnografía** nocturna.

La PSG nocturna es un estudio monitorizado supervisado por un técnico que registra las variables fisiológicas durante el sueño, las fases del sueño, la medición de los despertares, los parámetros cardiovasculares y los movimientos corporales (electroencefalografía, electrooculografía, electromiografía del mentón y la pierna, electrocardiograma, sensores de posición corporal y grabación en vídeo) y una combinación de monitorizaciones de la respiración (sensor térmico oronasal y transductor de presión del aire nasal para medir el flujo aéreo), registros en tórax/abdomen (p. ej., pletismografía de inductancia para medir el esfuerzo respiratorio, pulsioximetría para la saturación de O_2, medición de CO_2 teleespiratorio o transcutáneo para la retención de CO_2, micrófono para ronquidos). El parámetro polisomnográfico más frecuentemente utilizado en la evaluación de los trastornos respiratorios del sueño es el índice apnea/hipopnea (IAH), que indica el número de episodios de apnea e hipopnea por cada hora de sueño. Debe tenerse en cuenta que actualmente no existen valores de referencia en la PSG normal ni parámetros universalmente aceptados para diagnosticar AOS en niños, y todavía no está claro qué parámetros predicen mejor la morbilidad. Los niños normales en edad preescolar y escolar generalmente tienen un IAH total inferior a 1,5 (IAH obstructiva <1), por lo que éste es el punto de corte más ampliamente utilizado para la AOS en niños de

booksmedicos.org

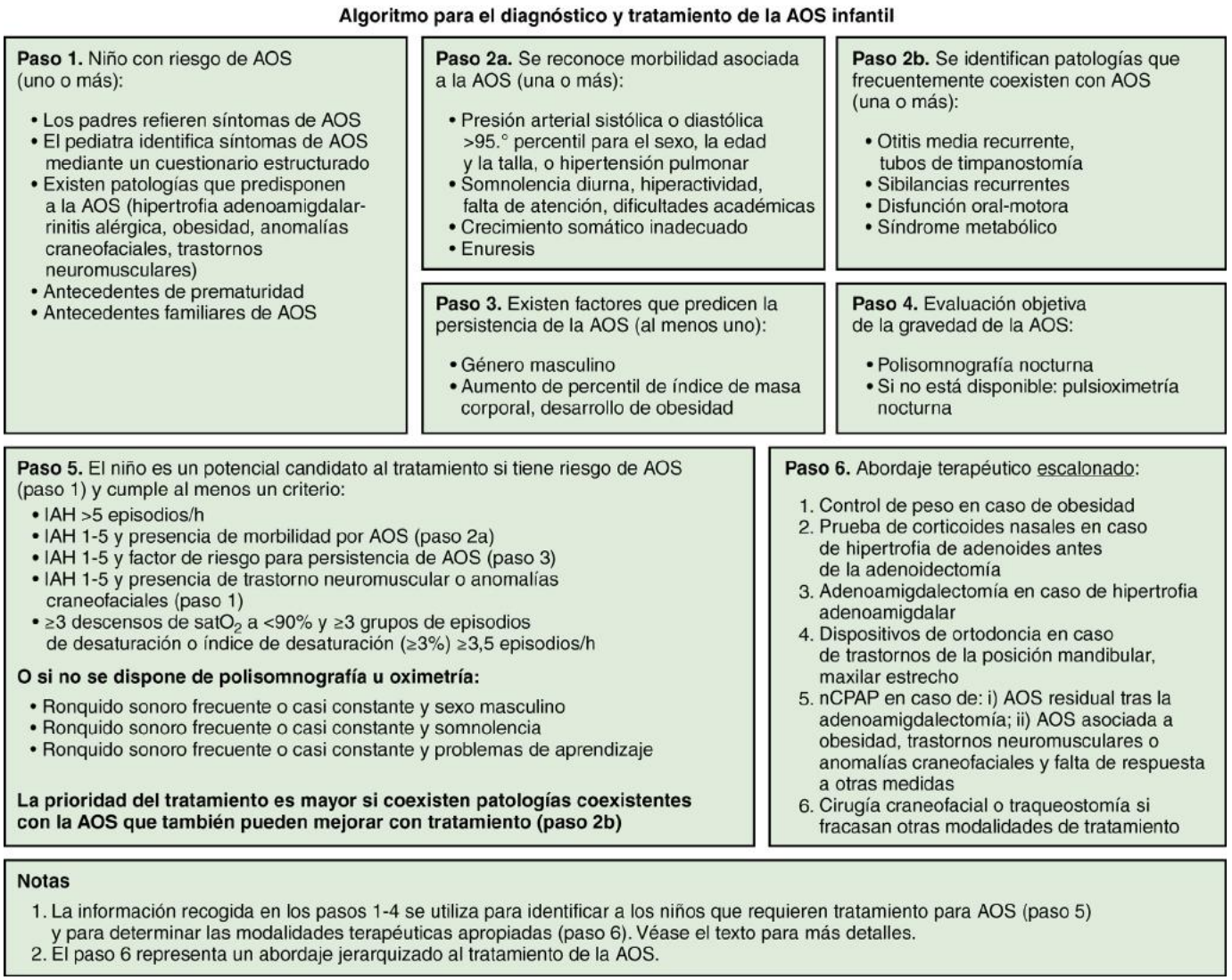

Figura 19-1 Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la AOS infantil. IAH, índice apnea–hipopnea (número medio de apneas e hipopneas centrales + mixtas + obstructivas por hora total de sueño). *(De Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D: Algorithm for the diagnosis and treatment of pediatric OSA: a proposal of two pediatric sleep centers,* Sleep Med *13(3):217–227, 2012, figura 1.)*

hasta 12 años; en adolescentes mayores, generalmente se usa el punto de corte del adulto de IAH ≥5. En los casos en los que el IAH está entre 1 y 5 episodios obstructivos por hora, el tratamiento posterior debería estar determinado por el juicio clínico, teniendo en cuenta los factores de riesgo de TRS, los indicadores de secuelas diurnas y la calidad técnica del estudio somnográfico nocturno.

Tratamiento

No existen en la actualidad recomendaciones universalmente aceptadas sobre las indicaciones de tratamiento de los TRS pediátricos (es decir, el ronquido primario y la AOS). Las recomendaciones actuales sobre todo destacan la importancia de ponderar lo que se conoce sobre las potenciales secuelas cardiovasculares, metabólicas y neurocognitivas de los TRS en niños junto con el juicio clínico individual del profesional sanitario. La decisión de a quién y cómo tratar la AOS de forma específica en los niños implica varios parámetros, como la gravedad (síntomas nocturnos, secuelas diurnas, resultados del estudio somnográfico nocturno), la duración de la enfermedad y las variables independientes del paciente como la edad, la comorbilidad y los factores etiológicos subyacentes. La figura 19-1 presenta una guía para la toma de decisiones. En el caso de enfermedad moderada (IAH 5-10) a grave (IAH >10), la decisión de tratar generalmente es inmediata y la mayoría de los expertos en sueño infantil recomienda que se trate a cualquier niño con un índice de apnea/hipopnea >5. Sin embargo, en un ensayo aleatorizado de gran tamaño que comparó la adenoamigdalectomía precoz frente a la actitud conservadora con controles periódicos y apoyo asistencial, el 46% de los niños del grupo control normalizaron la PSG (comparado con el 79% del grupo de adenoamigdalectomía precoz) durante los 7 meses del período de observación.

En la mayoría de los casos de AOS pediátrica la adenoamigdalectomía es el tratamiento de primera línea, incluso en presencia de factores de riesgo adicional como la obesidad. La adenoamigdalectomía generalmente (70-90% de los casos) logra una resolución completa de los síntomas en los casos no complicados; en algunos niños el tejido adenoideo puede volver a crecer tras la resección quirúrgica. Los grupos considerados de alto riesgo incluyen los niños pequeños (<3 años), así como aquéllos con AOS grave documentada en la PSG, secuelas clínicas significativas de AOS (p. ej., retraso del crecimiento) o entidades médicas asociadas, como síndromes craneofaciales, obesidad mórbida e hipotonía. Todos los pacientes deberían ser reevaluados tras la intervención para determinar si se requiere repetir la polisomnografía y/o un seguimiento/tratamiento adicional. La Academia Americana de Medicina del Sueño recomienda que en grupos de alto riesgo (niños con obesidad, anomalías craneofaciales, síndrome de Down o AOS moderada-grave) o en niños con síntomas continuados de AOS, puede estar indicada una revisión con estudio somnográfico al menos 6 semanas tras la adenoamigdalectomía.

Algunas medidas terapéuticas adicionales que pueden ser adecuadas son la pérdida de peso, el tratamiento posicional (fijar un objeto firme,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

como una pelota de tenis, a la espalda del pijama para evitar que el niño duerma en decúbito supino) y el tratamiento intensivo de los factores de riesgo adicionales cuando existen, como el asma, las alergias estacionales y el reflujo gastroesofágico; existen pruebas de que los corticoides intranasales y los inhibidores de leucotrienos pueden ser útiles en la reducción de la inflamación de las vías respiratorias superiores en la AOS leve. Otras técnicas quirúrgicas, como la uvulopalatofaringoplastia y la cirugía maxilofacial (p. ej., distracción osteogénica mandibular), se realizan pocas veces en niños. Los dispositivos orales, como los de avance mandibular y los expansores del paladar, pueden ser considerados en casos seleccionados; se recomienda la interconsulta a un odontólogo/ortodoncista pediátrico. Los ejercicios para tratar la posición anómala de la lengua y el bajo tono en las vías respiratorias superiores (es decir, el tratamiento miofuncional) han demostrado tener cierto beneficio en casos leves de AOS.

La presión positiva continua o inspiratoria y espiratoria en las vías respiratorias es el tratamiento más frecuente de la AOS en adultos y puede utilizarse con éxito en niños y adolescentes. La presión positiva en las vías respiratorias puede estar recomendada si no está indicada la resección de las adenoides y las amígdalas, si existe enfermedad residual tras la adenoamigdalectomía o si existen factores de riesgo importantes que no son tratables mediante cirugía (obesidad, hipotonía). La presión positiva de las vías respiratorias emite aire húmedo y caliente a través de un dispositivo intermedio (mascarilla, gafas nasales) que, bajo presión, «separa» las vías respiratorias altas de forma eficaz. Los ajustes óptimos de presión (para abolir o reducir de forma significativa los episodios respiratorios sin aumentar los despertares o las apneas centrales) se determinan en el laboratorio del sueño durante una noche de titulación de la presión positiva de las vías respiratorias. Debería prestarse mucha atención a la educación del niño y la familia y deberían llevarse a cabo protocolos de desensibilización en la mayoría de los casos para aumentar la probabilidad de cumplimiento. Periódicamente deberían realizarse estudios de eficacia a la presión actual y reajustes con el uso a largo plazo (al menos anualmente o asociado a cambios significativos de peso o reaparición de síntomas de TRS).

Figura 19-2 Solapamiento de estados vitales. Las parasomnias pueden explicarse partiendo de la noción básica de que el sueño y la vigilia no son estados mutuamente excluyentes, sino que pueden disociarse y oscilar rápidamente. La combinación anómala de los 3 estados vitales (sueño no REM, sueño REM y vigilia) puede solaparse, dando lugar a las parasomnias. Las parasomnias del sueño REM se producen debido a la intrusión anómala de la vigilia en el sueño REM y, de forma similar, las parasomnias del sueño no REM, como el sonambulismo, se producen debido a las intrusiones anómalas de la vigilia en el sueño no REM. Otros episodios nocturnos que pueden confundirse con las parasomnias son la ENLF y las crisis psicógenas como las del trastorno por estrés postraumático (TEPT) y los trastornos disociativos. ENLF, epilepsia nocturna del lóbulo frontal; TCSR, trastorno de la conducta del sueño REM. *(Modificada de Mahowald MW, Schenck CH. Non-rapid eye movement sleep parasomnias.* Neurol Clin *23(4):1078, vii, 2005.)*

Parasomnias

Las parasomnias son un comportamiento episódico nocturno que con frecuencia implica desorientación cognitiva y trastornos autonómicos y de los músculos esqueléticos. Las parasomnias pueden clasificarse en las que ocurren principalmente durante el sueño no REM (parasomnias con despertar parcial) o las asociadas al sueño REM, como las pesadillas, las alucinaciones hipnagógicas y la parálisis del sueño; otras parasomnias frecuentes son las vocalizaciones durante el sueño y las sacudidas hipnagógicas o «sobresaltos del sueño» (fig. 19-2). Los trastornos del movimiento asociados al sueño, como el síndrome de piernas inquietas o el trastorno del movimiento periódico de las extremidades (SPI/TMPE) y el trastorno por movimiento rítmico (balanceo de la cabeza, automecimiento) se revisan en «Trastornos del movimiento asociados al sueño: síndrome de piernas inquietas/trastorno por movimiento periódico de las extremidades y movimientos rítmicos», más adelante.

Etiología

Las parasomnias con despertares parciales, que incluyen el **sonambulismo,** los **terrores nocturnos** y los **despertares confusionales,** son más frecuentes en niños en edad preescolar y escolar debido al porcentaje relativamente mayor de SOL en los niños más pequeños. Normalmente se producen cuando predomina el SOL (es decir, en el primer tercio de la noche); por el contrario, las pesadillas, que son mucho más habituales que las parasomnias con despertares parciales pero que a menudo se confunden con ellas, se concentran en el último tercio de la noche, cuando el sueño REM tiene mayor presencia. Cualquier factor asociado a un aumento en el porcentaje relativo de SOL (determinados fármacos, privación previa del sueño) puede aumentar la frecuencia de episodios en un niño predispuesto. Parece existir una predisposición genética tanto para el sonambulismo como para los terrores nocturnos. Las parasomnias con despertares parciales también pueden ser difíciles de diferenciar de las convulsiones nocturnas. La tabla 19-6 resume las similitudes y diferencias entre estos episodios de despertar nocturno.

Epidemiología

Muchos niños (15-40%) presentan **sonambulismo** al menos en una ocasión; la prevalencia de niños que lo presentan de forma regular es de aproximadamente el 17%, y el 3-4% tienen episodios frecuentes. El sonambulismo puede persistir en la edad adulta, con una prevalencia en adultos de aproximadamente el 4%. La prevalencia suele ser 10 veces superior en niños con antecedentes familiares de sonambulismo. Aproximadamente el 1-3% de los niños experimentan **terrores nocturnos,** sobre todo durante los años preescolares y de escuela elemental, y la edad de inicio generalmente es de 4 a 12 años. Debido a la frecuente predisposición genética, la prevalencia de los terrores nocturnos en niños con sonambulismo es de aproximadamente el 10%. Aunque los terrores nocturnos pueden producirse a cualquier edad entre la lactancia hasta la edad adulta, la mayoría de los individuos los superan en la adolescencia. Los despertares confusionales (ebriedad del sueño, inercia del sueño) coexisten frecuentemente con el sonambulismo y los terrores nocturnos; se han estimado unas tasas de prevalencia superiores al 15% en los niños de 3-13 años.

Manifestaciones clínicas

Las parasomnias con despertares parciales tienen varias características en común. Debido a que se producen típicamente en la transición final del SOL o «profundo» tienen características clínicas de los estados de vigilia (deambulación, vocalizaciones) y de sueño (alto umbral para despertar, falta de respuesta al ambiente); generalmente existe amnesia de los episodios. La duración generalmente es de pocos minutos (terrores nocturnos) hasta 30-40 minutos (despertares confusionales). Los terrores nocturnos tienen un inicio brusco e implican de forma característica un alto grado de alerta autonómica (es decir, taquicardia, pupilas dilatadas), mientras que los despertares confusionales surgen de forma típica de manera más gradual desde el sueño, pueden implicar movimientos violentos pero generalmente no existe desplazamiento fuera de la cama y con frecuencia están acompañados de pensamientos enlentecidos,

booksmedicos.org

Tabla 19-6 Similitudes y características diferenciadoras clave entre las parasomnias del sueño no REM y del sueño REM, así como las convulsiones nocturnas

	DESPERTARES CONFUSIONALES	TERRORES NOCTURNOS	SONAMBULISMO	PESADILLAS	TCSR	CONVULSIONES NOCTURNAS
Cronología	Primer tercio	Primer tercio	Primer tercio-intermedio	Último tercio	Último tercio	Cualquiera
Fase de sueño	SOL	SOL	SOL	REM	REM	Cualquiera
Descargas en EEG	–	–	–	–	–	+
Gritos	–	++++	–	++	+	+
Activación autonómica	+	++++	+	+	+	+
Actividad motora	–	+	+++	+	++++	++++
Se despierta	–	–	–	+	+	+
Duración (minutos)	0,5-10	1-10	2-30	3-20	1-10	5-15
Confusión posterior al episodio	+	+	+	–	–	+
Edad	Niño	Niño	Niño	Niño-adulto joven	Adulto mayor	Adolescente, adulto joven
Genética	+	+	+	–	–	±
Lesión orgánica del SNC	–	–	–	–	++	++++

EEG, electroencefalografía; REM, movimientos oculares rápidos (del inglés, *rapid eye movement*); SOL, sueño de ondas lentas; TCSR, trastorno de la conducta del sueño REM.

De Avidan A, Kaplish N: The parasomnias: epidemiology, clinical features and diagnostic approach. Clin Chest Med *31:353–370, 2010.*

desorientación y confusión al ser despertados del SOL o al levantarse por la mañana. El sonambulismo puede generar preocupaciones por la seguridad (p. ej., caída por las ventanas, deambulación por el exterior). También son características frecuentes de todas las parasomnias con despertares parciales la evitación o el aumento de la agitación con el intento por parte de los padres de consolar o despertar al niño.

El trastorno de la conducta del sueño REM se caracteriza por episodios de despertar durante el sueño REM, pérdida de la atonía de la fase REM y representación de los sueños como las vocalizaciones durante el sueño nocturno o las siestas. Algunos pacientes tienen lesiones en el SNC (tumores), narcolepsia, convulsiones, tratamientos con fármacos neuropsiquiátricos o enfermedades neurodegenerativas.

Tratamiento

El tratamiento de las parasomnias con despertares parciales comprende la educación y la tranquilización de los padres, prácticas saludables del sueño y la evitación de factores agravantes como la privación del sueño y la cafeína. Especialmente en el caso del sonambulismo, es importante instaurar medidas de seguridad como el uso de barandillas en las puertas y en lo alto de las escaleras, el cierre de las puertas y ventanas exteriores y la instalación de sistemas de notificación parental como alarmas en la puerta del dormitorio. Los despertares programados, una intervención conductual que implica el despertar del niño por parte del padre aproximadamente 15-30 minutos antes del momento de la noche en que es más probable que se produzca el primer episodio de parasomnia, tienen una mayor posibilidad de éxito en las situaciones en las que los episodios de despertar parcial se producen todas las noches. Raramente se requiere tratamiento farmacológico, pero puede estar indicado en los casos de episodios frecuentes o graves, alto riesgo de lesiones, conducta violenta o trastorno importante para la familia; los fármacos más utilizados son los supresores del SOL, principalmente benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos.

Trastornos del movimiento asociados al sueño: síndrome de piernas inquietas/trastorno por movimiento periódico de las extremidades y movimientos rítmicos

El **síndrome de piernas inquietas** (SPI, síndrome de Willis Ekbom) es un trastorno neurológico crónico caracterizado por un impulso casi irresistible de mover las piernas, con frecuencia acompañado de sensaciones incómodas en las extremidades inferiores. Tanto el impulso de mover las piernas como las sensaciones generalmente son peores durante el descanso y por las noches y son al menos parcialmente aliviadas por el movimiento, como la deambulación, el estiramiento y el frotamiento, pero sólo mientras continúa el movimiento. El SPI es un diagnóstico clínico que está basado en la presencia de estos síntomas clave. El **trastorno por el movimiento periódico de las extremidades** (TMPE) se caracteriza por sacudidas periódicas, repetitivas, breves (0,5-10 segundos) y altamente estereotipadas de las extremidades que se producen típicamente a intervalos de 20-40 segundos. Estos movimientos ocurren principalmente durante el sueño, con mayor frecuencia en las piernas, y a menudo consisten en la extensión rítmica del primer dedo y la dorsiflexión del tobillo. El diagnóstico de **movimientos periódicos de las extremidades** (MPE) requiere una PSG nocturna para documentar los movimientos característicos de las extremidades con electrodos de electromiografía en el tibial anterior.

Etiología

El SPI «de inicio precoz» (es decir, inicio de los síntomas antes de los 35-40 años), denominado con frecuencia SPI «primario», parece tener un componente genético especialmente importante, con una prevalencia 6-7 veces mayor en los familiares de primer grado de los pacientes con SPI. El modo de herencia es complejo y se han identificado varios genes *(MEIS1, BTBD9, MAP2K5).* Los niveles plasmáticos bajos de hierro pueden ser un factor etiológico importante para la presencia y gravedad de los síntomas tanto de SPI como de MPE. Como indicador de los depósitos disminuidos de hierro, los niveles plasmáticos de ferritina tanto en niños como en adultos con SPI son, con frecuencia, bajos (es decir, menor de 50 μg/ml). El mecanismo subyacente que se ha postulado está relacionado con la función del hierro como cofactor en la hidroxilación de la tirosina, un paso limitante de la síntesis de dopamina; a su vez, se ha considerado que la disfunción dopaminérgica desempeña un papel esencial, especialmente en la génesis del componente sensitivo del SPI, así como en el TMPE. Determinadas enfermedades, como la diabetes mellitus, la insuficiencia renal terminal, el cáncer, la artritis reumatoide, el hipotiroidismo y el embarazo, pueden asociarse también al SPI/TMPE, al igual que determinados fármacos (p. ej., antihistamínicos como difenhidramina, antidepresivos y antiH$_2$ como la cimetidina) y sustancias (sobre todo la cafeína).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Epidemiología

Los estudios previos han encontrado tasas de prevalencia del SPI en la población pediátrica que varían entre el 1 y el 6%; aproximadamente el 2% de los jóvenes de 8-17 años cumplen criterios de SPI «definido». Las tasas de prevalencia de MPE superiores a 5 por hora en poblaciones clínicas de niños derivados para realizar estudios de sueño varían entre el 5 y el 27%; en los estudios epidemiológicos sobre síntomas de MPE las tasas son del 8-12%. Varios estudios en las poblaciones derivadas han encontrado que los MPE se presentan hasta en el 25% de los niños con TDAH.

Manifestaciones clínicas

Además de la urgencia de mover las piernas y del componente sensitivo, la mayoría de los episodios de SPI comienzan o están agudizados por el reposo o la inactividad, como tumbarse en la cama para dormir o ir en un coche durante períodos prolongados. Una característica exclusiva del SPI es que los síntomas también parecen tener un componente circadiano, ya que con frecuencia tienen un máximo en las horas nocturnas. Algunos niños pueden referir «dolores de crecimiento», aunque esto se considera una característica inespecífica. Debido a que los síntomas de SPI generalmente empeoran por la noche, las «luchas» para ir a dormir y la dificultad para quedarse dormido son 2 de los motivos de consulta más frecuentes. A diferencia de los pacientes con SPI, los individuos con MPE generalmente no perciben estos movimientos, pero los niños pueden quejarse de dolor muscular o fatiga por las mañanas; estos movimientos pueden producir despertares durante el sueño y una interrupción significativa del mismo como consecuencia. Los padres de los niños con SPI/TMPE pueden referir que su hijo duerme sin parar de moverse, se desplaza e incluso se cae de la cama durante la noche.

Tratamiento

La decisión de a quién y cómo tratar el SPI depende de la gravedad (intensidad, frecuencia y periodicidad) de los síntomas sensitivos, el grado de interferencia con el sueño y el impacto de las secuelas diurnas en un niño o adolescente concreto. En el caso de los MPE, con un índice (MPE por hora) inferior a 5, generalmente no se recomienda ningún tratamiento; con un índice superior a 5 la decisión de tratarlo de forma específica debería depender de la presencia o ausencia de síntomas nocturnos (sueño muy inquieto o no reparador) y de secuelas diurnas. El acrónimo en inglés AIMS representa un abordaje integral para tratar el SPI: A = evitar factores que lo agudizan, como la cafeína y los fármacos que incrementan los síntomas, I = suplementos de hierro cuando esté indicado, M = actividad muscular (aumento de la actividad física, relajación muscular, aplicación de compresas de calor/frío) y S = sueño (horarios regulares de sueño y cantidad de sueño suficiente para la edad). Los suplementos de hierro deberían prescribirse cuando los niveles de ferritina plasmática sean <50; debería tenerse en cuenta que la ferritina es un reactante de fase aguda y por tanto puede estar elevado de forma engañosa (es decir, tener una cifra normal) en el contexto de una enfermedad concomitante. La dosis recomendada de sulfato ferroso normalmente se encuentra en 3-6 mg/kg/día durante 3 meses. Se ha encontrado que los fármacos que aumentan los niveles de dopamina en el SNC, como el ropirinol y el pramipexol, son eficaces en el alivio de los síntomas del SPI/TMPE en adultos; los datos sobre población infantil son muy limitados.

Los **movimientos rítmicos asociados al sueño,** como el balanceo de la cabeza, el automecimiento y los giros de la cabeza, se caracterizan por movimientos o conductas de tipo repetitivo, estereotipado y rítmico que implican a grandes grupos musculares. Estas conductas se producen típicamente en la transición al sueño al acostarse, aunque también en las siestas y tras los despertares durante la noche. Los niños generalmente comienzan a adoptar estas conductas como medio de autotranquilizarse para dormirse (o volver a dormirse); son mucho más frecuentes en el primer año de vida y normalmente desaparecen en la edad preescolar. En la mayoría de los casos las conductas de movimientos rítmicos son benignas, porque el sueño no se interrumpe de forma significativa como consecuencia de estos movimientos y su asociación a lesiones significativas es infrecuente. Estas conductas generalmente se producen en niños con un desarrollo normal, y en la inmensa mayoría de los casos su presencia no indica que exista un problema neurológico o psicológico subyacente. Normalmente, el aspecto más importante en el tratamiento de los movimientos rítmicos asociados al sueño es tranquilizar a los familiares indicándoles que esta conducta es normal, frecuente, benigna y autolimitada.

Narcolepsia

La **hipersomnia** es un término clínico que se usa para describir un grupo de trastornos caracterizados por episodios recurrentes de **somnolencia diurna excesiva (SDE),** disminución de la alerta basal y/o períodos prolongados de sueño nocturno que interfieren con el funcionamiento diurno normal. Es importante reconocer que existen muchas causas potenciales de SDE, que pueden agruparse ampliamente como «extrínsecas» (p. ej., secundaria a sueño insuficiente y/o fragmentado) o «intrínsecas» (p. ej., como consecuencia de una mayor necesidad de sueño). La **narcolepsia** es un trastorno crónico del SNC que dura toda la vida, que se presenta típicamente en la adolescencia y los primeros años de la edad adulta, caracterizado por una somnolencia diurna intensa y una consiguiente alteración funcional significativa. Otros síntomas asociados frecuentemente con la narcolepsia, incluida la cataplejía (pérdida súbita y temporal del tono muscular), las alucinaciones hipnogógicas/hipnopómpicas (inmediatamente antes de dormirse/despertarse) y la parálisis del sueño pueden ser conceptualizados como representantes de la «intrusión» de las características del sueño REM en el estado de vigilia (v. descripciones detalladas más adelante).

Etiología

Se cree que la génesis de la narcolepsia con cataplejía (tipo 1) está relacionada con un déficit específico en el sistema de neurotransmisores hipotalámicos orexina/hipocretina. La patogenia subyacente de la narcolepsia implica la pérdida significativa de células que secretan hipocretina/orexina en el hipotálamo lateral; se ha postulado que pueden estar implicados mecanismos autoinmunes, posiblemente desencadenados por infecciones víricas, en combinación con una predisposición genética y factores ambientales. El análisis del antígeno leucocitario humano también muestra una fuerte asociación con la narcolepsia; sin embargo, la inmensa mayoría de los individuos con este antígeno no tiene narcolepsia, y la mayoría de los pacientes (90%), pero no todos, con narcolepsia con cataplejía tienen HLA-DQB1*0602 positivo. Cada vez se tiene más certeza de que los pacientes con narcolepsia sin cataplejía (tipo 2) tienen una fisiopatología significativamente diferente; tienen mucha menor probabilidad de tener HLA-DQB1*0602 positivo. Aunque la mayoría de los casos con narcolepsia son considerados idiopáticos, la narcolepsia «secundaria» con cataplejía se asocia a lesiones del SNC, como los tumores hipotalámicos y la irradiación craneal, así como a síndromes genéticos específicos (Prader-Willi [v. cap. 81.8] y Niemann-Pick tipo C [v. cap. 86.4]). Se ha documentado narcolepsia en niños finlandeses tras la vacunación con la vacuna antigripal adyuvada AS03 para AH1N1.

Epidemiología

La prevalencia de la narcolepsia se estima entre 3 y 16 casos por 10.000, con una prevalencia de narcolepsia con cataplejía de aproximadamente 0,2-0,5/10.000. El riesgo de desarrollar narcolepsia con cataplejía en un familiar de primer grado de un paciente con narcolepsia se estima en un 1-2%; esto representa un aumento de 10-40 veces comparado con la población general.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El inicio típico de los síntomas de la narcolepsia es en la adolescencia y los primeros años de la edad adulta, aunque pueden existir síntomas inicialmente en niños escolares e incluso de menor edad. Las manifestaciones precoces de la narcolepsia con frecuencia son ignoradas, malinterpretadas o diagnosticadas erróneamente como otras entidades médicas, neurológicas y psiquiátricas, y el diagnóstico apropiado con frecuencia se retrasa durante varios años.

La manifestación clínica más destacada de la narcolepsia es una somnolencia intensa diurna, caracterizada tanto por un nivel basal elevado de somnolencia diurna como por la aparición repetida de episodios de sueño bruscos e impredecibles. Estos **«ataques de sueño»** con frecuencia se describen como «irresistibles», el niño o el adolescente es incapaz de

booksmedicos.org

mantenerse despierto a pesar de realizar un esfuerzo considerable, y se producen incluso en el contexto de actividades que normalmente son estimulantes (p. ej., durante las comidas, en medio de una conversación). También pueden producirse ataques de sueño muy breves (varios segundos) en los que el individuo puede «quedarse mirando», parecer que no responde o continuar realizando una actividad en curso (conducta automática). La SDE también puede manifestarse por un aumento de las necesidades de sueño nocturno y una dificultad extrema para despertarse por la mañana o tras una siesta. La **cataplejía** se considera patognomónica de la narcolepsia. Raramente es su primer síntoma, pero con frecuencia se desarrolla en el primer año de inicio de la SDE. Se describe como una pérdida de tono muscular brusca bilateral parcial (especialmente en rodillas y cabeza/mandíbula) o completa, sin pérdida de conciencia, clásicamente desencadenada por una emoción positiva intensa (p. ej., risa, sorpresa). Los ataques catapléjicos son típicamente breves (de segundos a minutos), pero en niños pueden durar de horas a días («estado catapléjico») y son totalmente reversibles, con recuperación completa del tono normal cuando termina el episodio. La «facies catapléjica» es una característica clínica exclusiva de la población pediátrica y está caracterizada por musculatura facial fláccida, protrusión de la lengua y disartria. Las **alucinaciones hipnogógicas/hipnopómpicas** implican experiencias vividas sensoriales visuales, auditivas y en ocasiones táctiles que se presentan durante las transiciones entre el sueño y el despertar, principalmente al final del sueño (hipnopómpicas) y al inicio (hipnogógicas). La **parálisis del sueño** es la incapacidad para moverse o hablar durante unos pocos segundos o minutos al inicio o al final del sueño y con frecuencia acompaña a las alucinaciones. Otros síntomas asociados a la narcolepsia son la alteración del sueño nocturno, los trastornos cognitivos, la falta de atención y los trastornos conductuales y del estado de ánimo.

Para la evaluación de un paciente con somnolencia diurna intensa no explicada o con sospecha de narcolepsia está muy recomendada la realización de una PSG nocturna seguida de una prueba de latencia múltiple del sueño (PLMS). El objetivo de la PSG nocturna es evaluar los trastornos primarios del sueño, como la AOS que puede causar SDE. La prueba de latencia múltiple del sueño implica una serie de 5 oportunidades de dormir una siesta (de 20 minutos de duración), durante la cual los narcolépticos muestran una latencia patológicamente acortada del inicio medio del sueño (típicamente menor de 5 minutos), así como al menos dos períodos de sueño REM que se presentan inmediatamente después del inicio del sueño.

Tratamiento

Un tratamiento individualizado para la narcolepsia generalmente implica educación sanitaria, buena higiene del sueño, cambios conductuales y fármacos. A menudo pueden ser útiles las siestas programadas. Los fármacos como los psicoestimulantes y el modafinilo son prescritos con frecuencia para controlar la SDE, mientras que los antidepresivos (inhibidores de la recaptación de la serotonina, venlafaxina) también pueden emplearse para reducir la cataplejía. El oxibato de sodio es un fármaco que parece que influye positivamente tanto en la somnolencia diurna como en los fenómenos asociados al sueño REM, como la cataplejía, las alucinaciones hipnogógicas y la parálisis del sueño. La mayoría de estos fármacos no están aprobados para su uso en niños. El objetivo debería ser permitir una vuelta a la normalidad lo más completa posible en la escuela, en casa y en situaciones sociales.

Síndrome de la fase de sueño retrasada

El **síndrome de la fase de sueño retrasada** (SFSR), un trastorno del ritmo circadiano, implica un desplazamiento significativo, persistente y resistente de fase en el horario sueño-vigilia (inicio y finalización del sueño más tardío) que entra en conflicto con las exigencias normales de la escuela, el trabajo y/o el estilo de vida del individuo. El SFSR puede presentarse a cualquier edad, pero es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes.

Etiología

Los individuos con SFSR con frecuencia comienzan como lechuzas; es decir, tienen una predisposición subyacente o una preferencia circadiana para quedarse despiertos hasta altas horas de la noche y para dormir hasta últimas horas de la mañana, especialmente durante los fines de semana y las vacaciones de verano u otras. La fisiopatología subyacente del SFSR todavía es desconocida, aunque algunos autores han postulado que puede implicar una alteración intrínseca en los osciladores circadianos que gobiernan los horarios del período de sueño.

Epidemiología

Los estudios indican que la prevalencia del SFSR puede ser de hasta el 7-16% de los adolescentes y adultos jóvenes.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica más frecuente es el insomnio de inicio cuando se realizan intentos individuales de dormirse a una hora «socialmente aceptable», acompañada de una gran dificultad para despertarse por la mañana incluso para realizar actividades agradables, y somnolencia diurna. El mantenimiento del sueño generalmente no es problemático, y no se presenta insomnio de inicio cuando la hora de acostarse coincide con la hora que se prefiere (p. ej., fines de semana, vacaciones escolares). Con frecuencia se producen retrasos en la llegada al colegio y absentismo escolar, con una disminución del rendimiento académico.

Tratamiento

El tratamiento del SFSR normalmente se compone de 3 elementos, todos dirigidos a los objetivos de desplazar el horario sueño-vigilia hasta uno más temprano y deseable y a continuación mantener el nuevo horario. El paso inicial implica desplazar el horario sueño-vigilia al deseado más temprano, normalmente con un avance gradual (es decir, 15-30 min de incremento cada pocos días) de la hora de acostarse por la noche y levantarse por la mañana; los retrasos de fase más significativos (es decir, diferencias entre el inicio actual del sueño y la hora deseada de acostarse) pueden requerir una «cronoterapia», que implica el retraso al acostarse y al levantarse en 2-3 horas cada 24 horas «avanzando en sentido del reloj» hasta que se alcance la hora deseada de acostarse. Debido a que la secreción de melatonina es muy sensible a la luz, la exposición a la luz por la mañana (bien natural o procedente de dispositivos para fototerapia, que típicamente produce predominantemente una luz azulada) y la evitación de la exposición a la luz por la noche también es beneficiosa. También puede utilizarse un suplemento oral de melatonina; las dosis más altas, levemente sedantes (es decir, 5 mg) se administran típicamente a la hora de acostarse, pero algunos estudios han sugerido que las dosis fisiológicas de melatonina oral (0,3-0,5 mg) administradas por la tarde o a primera hora de la noche (es decir, 5-7 horas antes de la hora habitual del inicio del sueño) parecen ser más eficaces para avanzar la fase de sueño.

CONTROLES DE SALUD

Es especialmente importante para los pediatras cribar y reconocer los trastornos de sueño en los niños y adolescentes durante las visitas del niño sano. Estas consultas son una oportunidad para educar a los padres sobre el sueño normal en los niños y enseñar estrategias para evitar el desarrollo de los problemas de sueño (prevención primaria) o su cronificación, si los problemas ya existen (prevención secundaria). El cribado apropiado del desarrollo para los trastornos del sueño debería tener lugar en el contexto de cada visita del niño sano e incluir un espectro de potenciales problemas de sueño; en la tabla 19-7 se propone un algoritmo sencillo para el cribado de los problemas de sueño, el «BEARS». Debido a que los padres no siempre son conscientes de los problemas de sueño, especialmente en los niños mayores y los adolescentes, también es importante preguntar al niño directamente sobre sus preocupaciones acerca del sueño. El reconocimiento y la evaluación de los problemas de sueño en los niños requiere tanto una comprensión de la asociación de los trastornos del sueño con las consecuencias diurnas, como la irritabilidad, el déficit de atención y el mal control de los impulsos, como una familiaridad con los diagnósticos diferenciales apropiados para el desarrollo de las quejas de sueño que se presentan con frecuencia (dificultad para iniciar y mantener el sueño, episodios nocturnos ocasionales). Concretamente, la valoración de los patrones de sueño y los posibles problemas de sueño debería ser parte de la evaluación inicial

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 19-7 Algoritmo BEARS para cribado de problemas del sueño

El instrumento BEARS se divide en 5 aspectos del sueño principales, lo cual proporciona un cribado completo para los principales trastornos del sueño que afectan a los niños de 2 a 18 años. Cada aspecto del sueño tiene un grupo de «preguntas de inicio» para su uso en la entrevista clínica.
B = problemas para acostarse (del inglés, *Bedtime*)
E = somnolencia diurna Excesiva
A = despertares (del inglés, *Awakenings*)
R = Regularidad y duración del sueño
S = Ronquidos (del inglés, *Snoring*)

	Ejemplos de preguntas de inicio adecuadas para cada edad		
	NIÑO PEQUEÑO/PREESCOLAR (2-5 AÑOS)	**NIÑO EN EDAD ESCOLAR (6-12 AÑOS)**	**ADOLESCENTE (13-18 AÑOS)**
1. Problemas para acostarse	¿Tiene su hijo problemas para acostarse? ¿Para dormirse?	¿Tiene su hijo problemas para acostarse? (P) ¿Tienes problemas para acostarte? (N)	¿Tienes problemas para dormir a la hora de acostarte? (N)
2. Somnolencia diurna excesiva	¿Parece excesivamente cansado o muy somnoliento durante el día? ¿Aún echa siestas?	¿Tiene su hijo dificultades para levantarse por la mañana, parece somnoliento durante el día o echa siestas? (P) ¿Te sientes muy cansado? (N)	¿Te notas muy somnoliento durante el día? ¿En el colegio? ¿Conduciendo? (N)
3. Despertares durante la noche	¿Se despierta mucho su hijo por la noche?	¿Parece que su hijo se despierta mucho por la noche? ¿Tiene pesadillas o sonambulismo? (P) ¿Te despiertas mucho por la noche? ¿Tienes dificultades para volverte a dormir? (N)	¿Te despiertas mucho por la noche? ¿Tienes problemas para volverte a dormir? (N)
4. Regularidad y duración del sueño	¿Tiene su hijo una hora regular para acostarse y levantarse? ¿Cuáles son?	¿A qué hora se acuesta y se levanta su hijo los días de colegio? ¿Los fines de semana? ¿Cree que está durmiendo lo suficiente? (P)	¿A qué hora te acuestas normalmente las noches de los días de colegio? ¿Los fines de semana? ¿Cuánto sueles dormir? (N)
5. Ronquidos	¿Su hijo ronca o tiene dificultad para respirar por la noche?	¿Su hijo ronca alto o todas las noches o tiene dificultad para respirar por la noche? (P)	¿Su hijo adolescente ronca alto o todas las noches? (P)

N, niño; P, padre.

de todos los niños que presentan problemas de comportamiento y/o académicos, especialmente el TDAH.

Las medidas preventivas eficaces comprenden la educación de los padres de los recién nacidos sobre las cantidades y los patrones normales del sueño. La capacidad para regular el sueño o para controlar los estados internos de la vigilia al inicio del sueño a la hora de dormir y para volverse a dormir durante la noche comienza a desarrollarse en las primeras 8-12 semanas de vida. Por tanto, es importante recomendar que los padres pongan a sus hijos de 2-4 meses en la cama «somnolientos pero despiertos» si quieren evitar la dependencia de la presencia de los padres al inicio del sueño y para fomentar la capacidad del lactante para autotranquilizarse. Otros temas importantes relacionados con el sueño son el análisis de la importancia de horarios regulares para irse a dormir, rutinas para acostarse y objetos transicionales para los niños pequeños y proporcionar a los padres y los niños información básica sobre prácticas saludables de sueño, cantidad recomendada de sueño a las diferentes edades y educación sobre los signos de que un niño no está durmiendo suficiente (es decir, se despierta con dificultad por la mañana, duerme más cuando se le deja durante los fines de semana y las vacaciones).

Debe tenerse en cuenta el contexto cultural y familiar en el que se presentan los problemas de sueño de los niños; por ejemplo, el colecho de los lactantes y sus padres es una práctica frecuente y aceptada en muchos grupos raciales/étnicos y el objetivo de la autotranquilización independiente en los lactantes pequeños puede no ser compartido por estas familias. La orientación anticipada requiere un equilibrio entre el respeto a la cultura y la gran importancia de las condiciones para un «sueño seguro» en la prevención del síndrome de muerte súbita del lactante (es decir, dormir boca arriba, evitar el colecho pero fomentar el uso de la misma habitación durante el primer año de vida) (v. cap. 375). Por otra parte, la instauración del colecho por los padres como intento de abordar un problema del sueño subyacente (denominado colecho reactivo), más que una decisión consciente de la familia, probablemente sólo proporcionará un alivio temporal del problema y puede sentar la base de problemas de sueño más significativos.

EVALUACIÓN DE LOS PROBLEMAS PEDIÁTRICOS DEL SUEÑO

La evaluación clínica de un niño que presenta un problema de sueño implica la obtención de una historia médica cuidadosa para valorar las potenciales causas médicas de las alteraciones del sueño, como las alergias, los fármacos concomitantes y las entidades dolorosas agudas o crónicas. Es importante una historia del desarrollo debido al mayor riesgo previamente mencionado de los problemas de sueño en la infancia con los trastornos del neurodesarrollo. La valoración del nivel actual de funcionamiento del niño (colegio, hogar) es una parte clave de la evaluación de las posibles secuelas en el estado de ánimo, el comportamiento y neurocognitivas de los problemas del sueño. Los patrones actuales de sueño, como la duración habitual y el horario de vigilia-sueño, con frecuencia se valoran mejor mediante un diario del sueño, en el que los padres (o el adolescente) registran los comportamientos diarios del sueño durante un período extenso (1-2 semanas). La revisión de los hábitos de sueño, como las rutinas para ir a acostarse, la ingesta diaria de cafeína y el ambiente del sueño (p. ej., temperatura, nivel de ruido), puede revelar factores ambientales que contribuyan a los problemas de sueño. Debe obtenerse información sobre los síntomas nocturnos que pueden indicar la presencia de un trastorno del sueño de etiología médica, como la AOS (ronquidos de alta intensidad, atragantamientos o boqueadas, sudoración) o los MPE (sueño inquieto, movimientos repetitivos de patada). No siempre se requiere un estudio del sueño nocturno en la evaluación de un niño con problemas de sueño, a menos que existan síntomas que sugieran AOS o movimientos periódicos de las piernas, características poco habituales de los episodios nocturnos ocasionales o la somnolencia diurna no explicada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, et al: Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome, *N Engl J Med* 370(7):621-630, 2014.

Aurora RN, Lamm CL, Zak RS, et al: Practice parameters for the non-respiratory indications for polysomnography and multiple sleep latency testing for children, *Sleep* 35(11):1467-1473, 2012.

Aurora R, Zak R, Karippot A, et al: Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children, *Sleep* 34(3):379-388, 2011.

Avidan AY, Kaplish N: The parasomnias: epidemiology, clinical features, and diagnostic approach, *Clin Chest Med* 31:355-370, 2010.

Babcock D: Evaluating sleep and sleep disorders in the pediatric primary care setting, *Pediatr Clin North Am* 58(3):543-554, 2011.

Ball HL: Supporting parents who are worried about their newborn's sleep, *BMJ* 346:f2344, 2013.

Beebe D: Cognitive, behavioral, and functional consequences of inadequate sleep in children and adolescents, *Pediatr Clin North Am* 58(3):649-667, 2011.

Beebe D, Rausch J, Byars KC, et al: Persistent snoring in preschool children: predictors and behavioral and developmental correlates, *Pediatrics* 130(3):382-389, 2012.

Brockmann PE, Schaefer C, Poets A, et al: Diagnosis of obstructive sleep apnea in children: A systematic review, *Sleep Med Rev* 17(5):331-340, 2013.

Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P: Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review, *Respirology* 18(1):61-70, 2013.

Durmer J, Quraishi G: Restless legs syndrome, periodic leg movements, and periodic limb movement disorder in children, *Pediatr Clin North Am* 58(3):591-621, 2011.

Kheirandish-Gozal L, Kim J, Goldbart AD, et al: Novel pharmacological approaches for treatment of obstructive sleep apnea in children, *Expert Opin Investig Drugs* 22(1):71-85, 2013.

Kotagal S, Chopra A: Pediatric sleep-wake disorders, *Neurol Clin* 30(4):1193-1212, 2012.

Leschziner G, Gringras P: Restless legs syndrome, *BMJ* 344:e3056, 2012.

Lewandowski A, Ward T, Palermo T: Sleep problems in children and adolescents with common medical conditions, *Pediatr Clin North Am* 58(3):699-715, 2011, Bottom of form.

Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, et al: Childhood Adenotonsillectomy Trial (CHAT). A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea, *N Engl J Med* 368(25):2366-2376, 2013.

Marcus C, Brooks L, Draper K, et al: Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome, *Pediatrics* 130:3576-3584, 2012.

Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al: Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial, *JAMA* 310(22):2407-2415, 2013.

Morgenthaler TI, Owens J, Alessi C, et al: Practice parameters for behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children, *Sleep* 29(10):1277-1281, 2006.

Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL: Does this patient have obstructive sleep apnea? The rational clinical examination systematic review, *JAMA* 310(7):731-741, 2013.

Nath A, Emani J, Suskind DL, et al: Predictors of persistent sleep apnea after surgery in children younger than 3 years, *JAMA* 139(10):1002-1008, 2013.

Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, et al: AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland, *PLoS ONE* 7(3):e33536, 2012.

Owens J: Update in pediatric sleep medicine, *Curr Opin Pulm Med* 17:425-430, 2011.

Owens J, Mindell J: Pediatric insomnia in pediatric sleep medicine update, *Pediatr Clin North Am* 58(3):555-570, 2011.

Rand CM, Patwari PP, Rodikova EA, et al: Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation: analysis of hypothalamic and autonomic candidate genes, *Pediatr Res* 70(4):375-378, 2011.

Stores G: Rapid eye movement sleep behaviour disorder in children and adolescents, *Dev Med Child Neurol* 50(10):728-732, 2008.

Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, et al: Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea, *N Engl J Med* 370(2):139-149, 2014.

Williams JA, Zimmerman FJ, Bell JF: Norms and trends of sleep time among US children and adolescents, *JAMA Pediatr* 167(1):55-60, 2013.

Wyatt J: Circadian rhythm sleep disorders, *Pediatr Clin North Am* 58(3):621-637, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Trastornos conductuales y enfermedades psiquiátricas

PARTE III

Capítulo 20

Valoración y entrevista

Heather J. Walter y David R. DeMaso

Se calcula que el 13-20% de los niños residentes en Estados Unidos padecen una enfermedad mental cada año, lo que supone un coste de casi 300.000 millones de dólares. En los niños, las enfermedades mentales son más prevalentes que la leucemia, la diabetes y el sida combinados; el gasto en estas enfermedades es mayor que en cualquier otra enfermedad pediátrica, incluida el asma, los traumatismos, las infecciones de las vías respiratorias superiores y las enfermedades infecciosas. Aunque casi 1/5 niños experimenta una enfermedad psiquiátrica, el 75-80% no recibe los servicios necesarios de salud mental. Los que sí reciben tratamiento, lo hacen principalmente a partir de sectores no especializados (atención primaria, escuela, servicios de protección a la infancia, servicios sociales a menores), cuya experiencia en salud mental es limitada. Las enfermedades psiquiátricas no tratadas o tratadas de forma incorrecta se asocian a secuelas adversas sustanciales, incluido un aumento de la morbilidad y mortalidad, la imposibilidad de alcanzar una destreza en los cometidos del desarrollo (educación, ocupación, matrimonio, paternidad), la transmisión de la desventaja a través de generaciones y unos altos costes para la sociedad. Estas enfermedades influyen negativamente en el curso de las enfermedades físicas, la adhesión a las pautas de tratamiento y el uso de recursos médicos. Su firme continuidad en la vida adulta destaca aún más la importancia de una identificación y un tratamiento precoces en el niño.

OBJETIVOS DE LA VALORACIÓN

En un contexto pediátrico la valoración psicosocial debe determinar si hay signos y síntomas de dificultades cognitivas, del desarrollo, emocionales, conductuales o sociales y caracterizar estos signos y síntomas en un grado suficiente para determinar su tratamiento apropiado. La valoración debe concentrarse en la naturaleza del problema de presentación y el contexto clínico. En circunstancias urgentes, puede limitarse a una evaluación del riesgo para el propio paciente o los demás con el objetivo de determinar el nivel más seguro de asistencia. En las circunstancias habituales (es decir, visitas de revisión de la salud del niño), la evaluación puede ser más amplia, incluido un examen de los síntomas y del deterioro funcional en todas las esferas psicosociales principales. Para el pediatra, puede ser difícil determinar con la mayor precisión posible si los signos y síntomas de presentación cumplen los criterios de un trastorno psiquiátrico y si la gravedad y complejidad del trastorno sugieren la derivación del paciente a un especialista en salud mental o el tratamiento en un contexto pediátrico.

PROBLEMAS DE PRESENTACIÓN

Los *lactantes* son llevados a la consulta clínica por problemas de alimentación y regulación del sueño, preocupaciones de sus progenitores relacionadas con la falta de aumento de peso y longitud, la ausencia de reactividad o interés social, limitaciones en la vocalización, la apatía o falta de interés y la respuesta a los desconocidos cuando es excesivamente temerosa o demasiado familiar. Los trastornos psiquiátricos diagnosticados con más frecuencia a esta edad son la rumiación y el trastorno de apego reactivo en la infancia.

Los *niños pequeños* son evaluados por problemas del sueño, retrasos del lenguaje, hiperactividad motora, mala conducta extrema, timidez, adhesión inflexible a las rutinas, dificultades para separarse de sus padres, dificultades en el control de esfínteres, problemas de alimentación y por comprobar los límites. Los retrasos del desarrollo y los problemas de procesamiento fisiológico, sensorial y motor más sutiles pueden presentarse como una preocupación de los padres. Los problemas de la conformidad entre el temperamento del niño y las expectativas de los padres pueden crear dificultades en la relación que también requieren una valoración. Los trastornos psiquiátricos diagnosticados con más frecuencia durante este período son los trastornos del espectro del autismo y el trastorno de apego reactivo en la infancia.

Los problemas de presentación en *niños en edad preescolar* incluyen las dificultades de excreción: encopresis y enuresis, los celos entre hermanos, la falta de amigos, la impulsividad autodestructiva, múltiples miedos, las pesadillas, el rechazo a seguir las instrucciones, las somatizaciones, el habla que es difícil de entender y las rabietas. Los trastornos psiquiátricos que se diagnostican más a menudo en este período son los trastornos del espectro del autismo, los de la comunicación, los trastornos del comportamiento perturbador, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, los trastornos de ansiedad (por separación, mutismo selectivo), el trastorno de apego reactivo, la disforia de género y los trastornos del sueño.

Los *niños más mayores* son llevados a la consulta por preocupaciones relacionadas con episodios de cólera, tristeza, enuresis, hiperactividad, impulsividad, distractibilidad, problemas del aprendizaje, oposicionismo, actitudes desafiantes, pesadillas, rechazo a la escuela, perpetradores o víctimas de acoso escolar, preocupaciones y miedos, trastornos de somatización, problemas de comunicación, tics y retraimiento o aislamiento. Los trastornos psiquiátricos diagnosticados con más frecuencia durante este período son el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, los trastornos del comportamiento perturbador, la ansiedad (ansiedad generalizada, fobias), los trastornos de la excreción: enuresis y encopresis, la somatización, los trastornos específicos del aprendizaje y los tics.

Los *adolescentes* son evaluados por preocupaciones acerca de la situación familiar, la experimentación con la sexualidad o las drogas, implicación en actos de delincuencia y en bandas, patrones de amistad, problemas de independencia, formación de la identidad, autoestima y moralidad. Los trastornos psiquiátricos diagnosticados con más frecuencia durante este período son los trastornos de ansiedad (pánico y ansiedad social), depresivo, bipolar, psicótico, obsesivo-compulsivo, del control de los impulsos, de la conducta, de abuso de sustancias y los alimentarios.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA ENTREVISTA PSICOSOCIAL

En el contexto de una visita pediátrica habitual, la entrevista psicosocial requiere un tiempo y una intimidad apropiados. Es preciso explicar su objetivo tanto al niño como a sus padres («para asegurarnos de que en casa, en el colegio y con los amigos todo marcha bien»), junto con los límites de la confidencialidad. Más adelante, el objetivo principal de la entrevista es crear o establecer una relación tanto con el niño como con sus padres.

Con los padres, esta relación se basa en el respeto por los conocimientos que los padres tienen de su hijo, su papel como influencia esencial en la vida del niño y su deseo de darle una vida mejor. Los padres a menudo se muestran ansiosos o se sienten culpables porque creen que los problemas de su hijo implican que sus habilidades de crianza son inadecuadas. Las experiencias parentales de su propia infancia influyen en el significado que otorgan a los sentimientos y la conducta de su hijo. Una buena alianza de trabajo permite el descubrimiento mutuo del pasado, activo en el presente, y contribuye a modificar más fácilmente las posibles distorsiones. Los acercamientos apropiados al desarrollo pueden facilitar la relación con el niño. Algunos ejemplos de ello son jugar al «cucú» con un lactante, hacer carreras con coches de juguete en el caso de un niño en edad preescolar, hacer algunos comentarios sobre deportes con un niño que lleva una gorra de béisbol y hablar de música con un adolescente que lleva una camiseta «rockera».

Después del acercamiento con el niño, es útil empezar con una entrevista centrada en la familia, en la que se invita a los padres a exponer cualquier preocupación psicosocial (del desarrollo, opiniones y forma de

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Tabla 20-1 Signos de actuación en salud mental

- Sentimientos de tristeza o retraimiento durante más de 2 semanas
- Comportamiento autolítico o intento de suicidio o planes para hacerlo
- Miedo abrumador, súbito, sin ninguna razón, en ocasiones con taquicardia o taquipnea
- Participación en peleas, uso de armas o deseo de hacer daño a los demás
- Grave conducta descontrolada que puede causar daño a sí mismo o a los demás
- Dejar de comer, vomitar o usar laxantes para perder peso
- Preocupaciones o miedos intensos que estorban las actividades diarias
- Dificultades extremas para concentrarse o estarse quieto que hacen correr un riesgo físico o se traducen en fracaso escolar
- Consumo repetido de drogas o alcohol
- Acusadas fluctuaciones del estado de ánimo asociadas a problemas en las relaciones personales
- Cambios drásticos de comportamiento o personalidad

Del Action Signs Project, Center for the Advancement of Children's Mental Health, Columbia University.

pensar, sentimientos, comportamiento y relaciones con los compañeros) acerca del niño. En el caso de pacientes adolescentes, es importante conducir entrevistas por separado para brindar la oportunidad al adolescente de confirmar o refutar la exposición de los padres y presentar el problema desde su propia perspectiva. Después de la exposición no dirigida del problema primario, efectuada por la familia, es importante formular preguntas directas para clarificar la duración, frecuencia y gravedad de los síntomas, el sufrimiento o el deterioro funcional asociados, y el contexto del desarrollo y ambiental en el que acontecen los síntomas.

Debido al alto grado de comorbilidad de los problemas psicosociales en los niños, después de obtener el problema de presentación, el pediatra debe efectuar un examen en busca de problemas de todas las categorías apropiadas al desarrollo, es decir, de la esfera cognitiva, emocional, conductual y social, incluidos los problemas del estado de ánimo, ansiedad, atención, conducta, ideas y percepción, consumo de sustancias, relaciones sociales, alimentación, excreción, desarrollo, lenguaje y aprendizaje. Esto puede ir precedido de unas palabras de transición tales como «ahora, me gustaría abordar algunos otros problemas de los que hablo con todos los padres y niños».

La «11 Action Signs» (tabla 20-1) es una guía útil para este ámbito de preguntas; está diseñada para proporcionar a los médicos los instrumentos necesarios para reconocer los síntomas precoces de los trastornos mentales. El deterioro funcional puede valorarse preguntando por los síntomas y el funcionamiento en las principales esferas de la vida, incluido el hogar y la familia, la escuela, los compañeros y la comunidad. Estas esferas se incluyen en la guía de la entrevista HEADSS (hogar, estudios, actividades, drogas, sexualidad, y suicidio/depresión) (tabla 20-2), con frecuencia utilizada en el examen de cribado de adolescentes.

La naturaleza y gravedad de los problemas de presentación pueden caracterizarse con más detalle a través de la utilización de escalas estandarizadas de autovaloración, evaluadas por los padres o por el maestro-informante (la tabla 20-3 enumera algunas de las escalas de dominio público). Una escala de valoración es un tipo de parámetro que proporciona una evaluación relativamente rápida de un constructo específico con una puntuación numérica, que se deriva con facilidad y se interpreta rápidamente. El uso de estas escalas de valoración puede garantizar la cobertura sistemática de los síntomas pertinentes, la cuantificación de la gravedad de los síntomas y la documentación de los síntomas basales frente a los que pueden determinarse los efectos del tratamiento.

La experiencia clínica y los estudios metodológicos sugieren que los padres y los maestros tienen más probabilidades que los niños de referir los problemas de exteriorización (comportamiento perturbador, impulsivo, activo en exceso/hiperactivo o antisocial). Los niños tienen más probabilidades de referir sentimientos ansiosos o depresivos, incluidos ideas y actos suicidas, que los padres pueden desconocer. El deterioro funcional puede valorarse con escalas de autoevaluación y evaluadas por otros. Aunque se han suscitado preocupaciones acerca de la capacidad de los niños como autoevaluadores (debido a las limitaciones en las

Tabla 20-2 Entrevista de cribado HEADSS para obtener una anamnesis psicosocial rápida

ENTREVISTA A LOS PADRES

Hogar
- ¿Se llevan bien los miembros de la familia entre sí?

Estudios
- ¿Va bien en los estudios?

Actividades
- ¿Cuáles son sus actividades favoritas?
- ¿Hace algo que realmente les preocupe?
- ¿Se lleva bien con sus compañeros?

Drogas
- ¿Consume drogas o alcohol?

Sexualidad
- ¿Hay algún aspecto relacionado con la sexualidad o la actividad sexual que les preocupe?

Suicidio/depresión
- ¿Ha sido tratado alguna vez por un problema emocional?
- ¿Ha intentado alguna vez hacerse daño o ha amenazado a otras personas?

ENTREVISTA AL ADOLESCENTE

Hogar
- ¿Cómo te llevas con tus padres?

Estudios
- ¿Qué te parece el colegio y tus maestros?
- ¿Cómo vas en tus estudios? ¿Sacas buenas notas?

Actividades
- ¿Tienes un amigo íntimo o un grupo de buenos amigos?
- ¿Cuáles son tus actividades predilectas?

Drogas
- ¿Has consumido drogas o alcohol?

Sexualidad
- ¿Hay algún aspecto relacionado con la sexualidad o la actividad sexual que te preocupe?

Suicidio/depresión
- Todo el mundo se siente triste o enfadado alguna vez. ¿Y tú?
- ¿Te has sentido alguna vez tan disgustado que deseaste estar muerto o tan enfadado que deseaste hacer daño a alguien?

HEADSS: hogar, estudios, actividades, drogas, sexualidad y suicidio/depresión.
De Cohen E, MacKenzie RG, Yates GL: HEADSS, a psychosocial risk assessment instrument: implications for designing effective intervention programs for runaway youth, J Adolesc Health *12:539–544, 1991.*

habilidades del lenguaje; reflexión personal, concienciación emocional, capacidad para observar conductas, opiniones y sentimientos; y su tendencia a ser «deseables socialmente»), los niños y adolescentes pueden ser evaluadores fiables y válidos de sí mismos.

Se anima a los médicos a conocer las características psicométricas y el uso apropiado de, como mínimo, un cuestionario general de los problemas psicosociales, como el *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ) (http://www.sdqinfo.org/py/sdqinfo/b0.py), la *Pediatric Symptom Checklist* (PSC) (http://www.brightfutures.org/mentalhealth/pdf/professionals/ped_sympton_chklst.pdf) o el *Swanson, Nolan, and Pelham-IV* (SNAP-IV) (http://psychiatryassociatespc.com/doc/SNAP-IV_Parent&Teacher.pdf). Todos estos recursos se encuentran disponibles en varios idiomas. Si la entrevista o la escala de evaluación sugiere dificultades en una o más áreas específicas de síntomas, el médico puede continuar con un instrumento de banda estrecha y sólido desde un punto de vista psicométrico, como la *Vanderbilt ADHD Diagnostic Rating Scale* para los problemas de atención, conductuales y del aprendizaje, la *Center for Epidemiological Studies Depression Scale for Children* (CES-DC) y el *Mood and Feelings Questionnaire* (MFQ) para la depresión, o el *Screen for Children Anxiety Related Emotional Disorders* (SCARED) para la ansiedad.

En la mayoría de casos, los niños y adolescentes que obtienen una puntuación superior a los puntos de corte estandarizados deben ser derivados a un

booksmedicos.org

Tabla 20-3 Lista seleccionada de escalas de evaluación de la salud mental de dominio público

INSTRUMENTOS	PARA EDADES (años)	INFORMANTE: NÚMERO DE ÍTEMS	TIEMPO PARA COMPLETARLO (minutos)	DISPONIBLE EN
BANDA ANCHA				
Pediatric Symptom Checklist (PSC)	3-18	Padres: 35, 17 Adolescente: 35, 17	5-10	www.massgeneral.org/psychiatry
SNAP-IV Rating Scale	6-18	Padres, maestro: 90	10	www.adhd.net
Strengths & Difficulties Questionnaire (SDQ)	16 4-17	Padres, maestro, niño: 25	5	www.sdqinfo.com
BANDA ESTRECHA				
Ansiedad				
Self-Report for Childhood Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED)	8-18	Padres, niño: 41	5	www.wpic.pitt.edu/research
Atención y conducta				
Vanderbilt ADHD Diagnostic Rating Scale	6-12	Padres: 55 Maestro: 43	10	www.brightfutures.org
Autismo				
Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT)	16-30 meses	Padres: 23	5-10	https://www.m-chat.org/index.php
Depresión				
Center for Epidemiological Studies Depression Scale for Children (CES-DC)	6-18	Niño: 20	5	www.brightfutures.org
Mood and Feelings Questionnaire (MFQ), versión resumida	7-18	Padres: 34 Niño: 33	<5	http://devepi.duhs.duke.edu/MFQ.html

profesional de salud mental con experiencia para su evaluación y tratamiento, porque las puntuaciones en estos límites se correlacionan con trastornos psiquiátricos significativos desde un punto de vista clínico. Los niños con una puntuación justo por debajo o algo por encima de los puntos de corte (p. ej., trastornos leves o subsindrómicos del estado de ánimo, ansiedad o comportamiento perturbador) pueden tratarse apropiadamente en un contexto pediátrico, al igual que aquéllos con puntuaciones por encima de los puntos de corte en el caso de algunos trastornos del neurodesarrollo (trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos del espectro del autismo, tics).

La seguridad del niño en el contexto del hogar y de la comunidad es de importancia primordial. La entrevista debe valorar de manera sensible si el niño se ha expuesto a algún acontecimiento temible, como maltrato, abandono, acoso, desavenencia conyugal o violencia en la comunidad o doméstica, con independencia de que el niño muestre indicaciones de peligrosidad para sí mismo o para terceras personas, o bien una grave alteración del estado mental (psicosis, intoxicación, cólera, desesperación) o de que el niño (si es apropiado para la edad) haya participado en una conducta de riesgo, incluidas las fugas, pasar la noche fuera de casa, ausentarse sin permiso, la participación en bandas, la experimentación con sustancias/drogas y relaciones sexuales sin protección. La entrevista también debe valorar la capacidad de los padres para satisfacer de manera adecuada las necesidades físicas, emocionales y sociales de su hijo o si dicha capacidad es menor debido al trastorno psiquiátrico, la disfunción familiar o las secuelas de una posición socioeconómica desfavorecida. Cualquier indicación de una amenaza para la seguridad del niño debe ir seguida de inmediato de una valoración cuidadosa y de una acción protectora.

INDICACIONES PARA DERIVAR AL NIÑO

Hay mucha variabilidad en el grado de confianza que los pediatras perciben en el diagnóstico de los problemas psicosociales de niños y adolescentes. Los pediatras que conocen los criterios diagnósticos psiquiátricos pueden tener confianza en establecer el diagnóstico de ciertos trastornos, en particular de los del neurodesarrollo y otros trastornos con una base biológica (trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos del espectro del autismo y tics, enuresis, encopresis, insomnio, anorexia). Los trastornos para los que los pediatras pueden tener menos confianza diagnóstica son los destructivos/de control de los impulsos/de la conducta, el bipolar, los de ansiedad, los psicóticos y los asociados al consumo de sustancias. En caso de incertidumbre diagnóstica con un niño que expresa un sufrimiento o síntomas psicosociales asociados a deterioro funcional, es preciso que el pediatra derive al paciente a un profesional de salud mental con experiencia. Los niños que en la evaluación inicial muestran indicadores de riesgo siempre deben ser derivados de forma inmediata a un profesional de salud mental con experiencia.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA PSIQUIÁTRICA

Los objetivos de la evaluación diagnóstica psiquiátrica de un niño y un adolescente son determinar si está presente el riesgo de psicopatología o del desarrollo y, en caso afirmativo, establecer una definición explicativa y un diagnóstico diferencial y determinar si está indicado el tratamiento y, de ser así, formular un plan de tratamiento y facilitar la participación de los padres y el niño en dicho plan. Los objetivos de la evaluación diagnóstica son clarificar las razones de la derivación; obtener un relato preciso del funcionamiento de desarrollo del niño y la naturaleza y su grado de dificultades psicosociales, deterioro funcional y sufrimiento subjetivo; e identificar los factores individuales, familiares o ambientales potenciales que podrían explicar, influir o mejorar estas dificultades. Los aspectos pertinentes para el diagnóstico y la planificación del tratamiento pueden extenderse a los factores genéticos, constitucionales y del temperamento; las habilidades psicodinámicas individuales, cognitivas, del lenguaje y sociales; los patrones familiares de interacción y modos de crianza del niño; y las influencias comunitarias, de la escuela y socioeconómicas.

La evaluación debe focalizarse en el desarrollo; trata de describir el funcionamiento del niño en diversos aspectos y valora la adaptación del niño en estas áreas en comparación con lo previsible para la edad y fase del desarrollo del niño. La perspectiva del desarrollo se extiende más allá de las dificultades actuales hasta las vulnerabilidades que pueden afectar a su desarrollo futuro y, como tales, son importantes objetivos para la integración preventiva. Las vulnerabilidades pueden incluir dificultades subumbrales o subsindrómicas que, en especial cuando son múltiples, se acompañan de un sufrimiento o deterioro significativos, y como tales son factores precursores potenciales de futuros problemas.

Durante toda la valoración, el médico debe prestar atención a identificar un equilibrio realista entre las vulnerabilidades y los puntos fuertes en el niño, en los padres y en las interacciones padres-hijo. Desde esta estrategia basada en la firmeza, con el tiempo, se forja un relato familiar esperanzador que enmarca los progresos actuales del desarrollo del niño y predice sus progresos continuados en el ámbito de los factores de riesgo y protectores actuales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Aunque el ámbito de la evaluación variará con las circunstancias clínicas, la *evaluación diagnóstica psiquiátrica* íntegra incluye doce componentes principales: el problema de presentación y el contexto en que se ha producido; una revisión de los síntomas psiquiátricos; una valoración del estado de riesgo; los antecedentes de tratamientos psiquiátricos; los antecedentes del desarrollo; los antecedentes educativos; los antecedentes familiares; un examen del estado mental; una elaboración clínica biopsicosocial; un diagnóstico recogido en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición* (DSM-5), y un plan de tratamiento. Para los lactantes y niños pequeños, el problema de presentación y la información de la anamnesis se derivan de los padres y de otros informantes. A medida que el niño crece, contribuye cada vez más a la base de la información, y, a finales de la adolescencia, se convierte en la fuente primaria de ella. La información pertinente para la definición y el diagnóstico diferencial se deriva de múltiples vías, incluidas la formulación de preguntas dirigidas y no dirigidas, el juego interactivo y la observación del niño solo y junto con el cuidador.

La *explicación del problema de presentación* incluye la información sobre el inicio, la duración, la frecuencia y la gravedad de los síntomas, el sufrimiento y/o deterioro funcional asociados, y los factores contextuales que predisponen, precipitan, perpetúan y mejoran el problema. La *revisión de síntomas* valora la posible comorbilidad en las principales esferas de la psicopatología del niño y el adolescente, incluidos los problemas en la capacidad intelectual, comunicativa, motriz, de aprendizaje y del desarrollo; los déficits de atención; el estado de ánimo colérico, triste o eufórico; la ansiedad; las obsesiones y compulsiones; las reacciones postraumáticas o al estrés; la somatización; los trastornos alimentarios, de la excreción, del sueño o de género; los trastornos destructivos, de control de los impulsos y de la conducta; la psicosis, y el abuso de sustancias o las adicciones. La *valoración del riesgo* incluye una valoración cuidadosa del estado de riesgo, incluida la suicidalidad, homicidalidad, agresividad, autolesividad y participación en conductas o situaciones de riesgo. Los *antecedentes de tratamientos psiquiátricos* implican la recogida de información sobre valoraciones previas de la salud mental de urgencia, ingresos psiquiátricos, tratamientos de día, psicoterapia, tratamientos farmacológicos y otros tratamientos alternativos.

Los *antecedentes médicos* deben incluir información sobre el origen de la atención primaria, la frecuencia con que se supervisa el estado de salud, las enfermedades y los tratamientos pasados y actuales, y los antecedentes personales y familiares de adhesión al tratamiento médico. Una revisión sistemática del funcionamiento de órganos y sistemas facilitará la identificación de aquellas alteraciones que el pediatra deba estudiar o vigilar, así como de los posibles signos de alarma sobre los fármacos psicótropos prescritos. Los *antecedentes del desarrollo* incluyen la información sobre las circunstancias de la concepción, el embarazo o la adopción; las agresiones prenatales, perinatales o posnatales; el apego y el temperamento; el desarrollo cognitivo, motor, lingüístico, emocional, social y moral; los hábitos de salud, sexuales y de consumo de sustancias (adecuados según la edad), las estructuras de afrontamiento y defensivas, la orientación hacia el futuro y los puntos fuertes del niño. Los *antecedentes educativos* incluyen los centros a los que se ha asistido; las notas, la asistencia y el comportamiento habituales; los servicios de educación especial; las medidas disciplinarias; las relaciones sociales; las actividades extraescolares y las dificultades para el aprendizaje. Los *antecedentes familiares* valoran la composición familiar; sus características sociodemográficas y las del barrio en que residen; las condiciones del domicilio; la capacidad de los padres para cuidar de sus hijos; el funcionamiento de la familia; los antecedentes médicos y psiquiátricos de los miembros de la familia, y las afiliaciones culturales y religiosas. El *examen del estado mental* valora el aspecto, las relaciones, la cognición, la comunicación, el estado de ánimo, la expresión afectiva, la conducta, la memoria, la orientación y la percepción.

La evaluación culmina en un *énfasis biopsicosocial y un diagnóstico.* El *énfasis biopsicosocial* se deriva de una valoración de las vulnerabilidades y los puntos fuertes en la esfera biológica, psicológica y social y sirve para identificar los objetivos de una intervención y un tratamiento. En la esfera biológica, las principales vulnerabilidades son los antecedentes familiares de un trastorno psiquiátrico y de la personalidad o problemas conductuales y los antecedentes personales de agresiones prenatales, perinatales o posnatales; deterioros cognitivos o del lenguaje, enfermedad física y un temperamento difícil. En la esfera psicológica, las principales vulnerabilidades son la imposibilidad de lograr las tareas del desarrollo junto con unas habilidades inadaptadas de afrontamiento y de estilos defensivos. En la esfera social, las principales vulnerabilidades son la falta de capacidad de los padres, una crianza poco habilidosa, la disfunción familiar, el aislamiento social, un contexto escolar desfavorable, estructuras comunitarias de escaso apoyo y desventajas sociodemográficas. Los principales puntos fuertes son la capacidad cognitiva y lingüística, la salud y el atractivo físico; unas características temperamentales moderadas y estables; y estructuras estables y de apoyo de la crianza, la familia, los compañeros y la comunidad. El énfasis biopsicosocial se puede estructurar de forma que refleje los factores que predisponen, precipitan, perpetúan y protegen (mejoran) (las «4 *P*») con respecto al desarrollo del trastorno psiquiátrico observado.

El *diagnóstico* debe establecerse de acuerdo con la nomenclatura del DSM-5. Esta nomenclatura clasifica la fenomenología transversal en síndromes clínicos diferentes y trata de mejorar la precisión diagnóstica a expensas de las teorías de la causalidad y las presentaciones dimensionales. Según la convención del DSM-5, si se cumplen los criterios, se puede establecer un diagnóstico (excepto en el caso de que se sigan unas normas jerárquicas); por ello, es frecuente la aparición de comorbilidad psiquiátrica.

La evaluación diagnóstica psiquiátrica culmina en un *plan de tratamiento* que pone la amplia variedad de intervenciones psicosociales identificadas al servicio del niño. Los diagnósticos determinan la elección de los tratamientos psicoterapéuticos y psicofarmacológicos basados en la evidencia. La definición determina la selección de las intervenciones dirigidas a las vulnerabilidades y los puntos fuertes biológicos, psicológicos y sociales. Muchos de estos tratamientos e intervenciones se describen en los próximos capítulos.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LA EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LACTANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS

La evaluación psiquiátrica de lactantes y niños pequeños incluye las esferas de la fisiología, el temperamento, la conducta motora, la conducta afectiva, la conducta social y la comunicación. Aunque buena parte de la información en estas esferas se derivará del relato de los padres, pueden obtenerse abundantes datos a partir de la conducta no verbal y de la observación de la interacción de padres e hijo. Las observaciones deben incluir el tono afectivo predominante de padres e hijos (positivo, negativo o apático); la participación en la situación (curiosidad o falta de interés); la respuesta social (mirada mutua, respuesta auditiva); y las reacciones a las transiciones (incluida la separación).

En este estadio es decisivo un examen en busca de depresión en la madre (se pueden consultar varios ejemplos en http://www.medicalhomeportal.org/clinical-practice/screening-and-prevention/maternal-depression), al igual que la valoración de la capacidad de la madre (o de otro cuidador) para responder rápidamente en función de las necesidades expresadas por el niño, regular los cambios rápidos de las emociones y la conducta de su hijo, y proporcionar un estímulo protector para prevenir que el niño se sienta abrumado.

Los instrumentos estandarizados de cribado *(Bayley Scales of Infant Development),* destinados a este grupo de edad, pueden ser útiles para sistematizar la valoración. Además, el *Infant, Toddler and Preschool Mental Status Exam* (ITP-MSE) es un instrumento de referencia que describe cómo pueden adaptarse las categorías tradicionales del examen del estado mental a las observaciones de un niño pequeño. Se han añadido categorías adicionales, incluida la regulación sensorial y del estado, que reflejan importantes áreas del desarrollo de los niños pequeños.

Para lactantes y niños pequeños se han formulado sistemas diagnósticos que son más apropiados para la edad que el DSM-5. Estos sistemas incluyen los *Research Diagnostic Criteria—Preschool Age* (RDC-PA) y la *Zero to Three Diagnostic Classification of Mental Health and Developmental Disorders of Infancy and Early Childhood-Revised* (DC: 0-3R). La DC: 0-3R incluye una clasificación de las relaciones que valoran los límites de la adaptación interaccional en cada relación padres-hijo y los trastornos de la regulación del procesamiento sensorial que identifican una amplia variedad de patrones de la reactividad sensorial basados, desde un punto de vista constitucional y de la maduración, en los tipos de reactividad sensorial, patrones motores y patrones conductuales que, en conjunto, pueden disregular internamente al niño y sus interacciones con los cuidadores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the psychiatric assessment of infants and toddlers, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:21S-36S, 1997.

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the psychiatric assessment of children and adolescents, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:4S-20S, 1997.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed 5, Washington, DC, 2013, American Psychiatric Association.

Angold A, Costello EJ, Messer SC, et al: Development of a short questionnaire for use in epidemiological studies of depression in children and adolescents, *Int J Meth Psych Res* 5:237-249, 1995.

Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, et al: The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:545-553, 1997.

Boris NW, Zeanah CH: Research diagnostic criteria for infants and preschool children: the process and empirical support, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42:1504-1512, 2003.

Bourdon KH, Goodman R, Rae DS, et al: The Strengths and Difficulties Questionnaire: U.S. normative data and psychometric properties, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44:557-564, 2005.

Cohen E, MacKenzie RG, Yates GL: HEADSS, a psychosocial risk assessment instrument: implications for designing effective intervention programs for runaway youth, *J Adolesc Health* 12:539-544, 1991.

Faulstich ME, Carey MP, Ruggiero L, et al: Assessment of depression in childhood and adolescence: an evaluation of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale for Children (CES-DC), *Am J Psychiatry* 143:1024-1027, 1986.

Jellinek MS, Murphy JM, Little M, et al: Use of the Pediatric Symptom Checklist to screen for psychosocial problems in pediatric primary care: a national feasibility study, *Arch Pediatr Adolesc Med* 153:254-260, 1999.

Robins DL: Screening for autism spectrum disorders in primary care settings, *Autism* 12:537-556, 2008.

Swanson J, Schuck S, Mann M: Categorical and dimensional definitions and evaluations of symptoms of ADHD: the SNAP and SWAN ratings scales. http://www.adhd.net.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 21

Tratamiento psicológico de los niños y adolescentes

David R. DeMaso y Heather J. Walter

Las tres cuartas partes de los niños con problemas de salud mental se atienden en atención primaria. Aproximadamente la mitad de los tratamientos dirigidos a tratar los trastornos psiquiátricos se administran en atención primaria, y la mayoría de los fármacos psicotrópicos que reciben los adolescentes son prescritos por médicos de atención primaria. Los obstáculos que impiden que los niños y sus familias obtengan los servicios necesarios de salud mental incluyen el estigma social, la escasez de profesionales especialistas en salud mental, la cobertura inadecuada de los servicios de salud mental en los programas de seguros sanitarios tanto públicos como privados, la falta de formación adecuada de los médicos, la escasez del tiempo que pueden dedicar los médicos de atención primaria a identificar problemas de salud mental y los sistemas fragmentados de provisión de servicios.

La provisión de consejos de apoyo, guías anticipatorias y psicoeducación a los padres sobre los problemas de salud mental, combinada con el manejo farmacológico de los trastornos del neurodesarrollo (déficit de atención con hiperactividad [TDAH], espectro del autismo, tics), del sueño y de la excreción, tiene lugar cada vez más en la consulta del pediatra. Los niños con otros trastornos psiquiátricos (psicótico, bipolar, depresivo, por ansiedad, obsesivo-compulsivo, asociados a traumas, somatización, disociativo, por disforia de género, destructivo/del control de los impulsos/de la conducta, y por consumo de sustancias) requieren que la evaluación inicial, el plan de tratamiento y la estabilización sean llevados a cabo por médicos especialistas en salud mental con formación pediátrica. Sin embargo, no es infrecuente que el pediatra asuma la continuidad de la asistencia.

Los obstáculos que presenta el tratamiento de la salud mental en atención primaria incluyen la falta de formación en salud mental por parte del personal, el tiempo insuficiente, el desconocimiento de los recursos comunitarios en salud mental y la poca idoneidad de los reembolsos. Debido a estas dificultades, para lograr una asistencia mental segura y eficaz de niños y adolescentes, es necesario que los pediatras y los especialistas en salud mental colaboren estrechamente. Se han adelantado varios modelos de colaboración eficaz en el contexto de la atención primaria, y la mayoría de ellos convergen en las recomendaciones siguientes: 1) cribado y detección precoz de los problemas de salud mental; 2) clasificación/derivación hacia un tratamiento adecuado de salud mental; 3) acceso oportuno a la consulta de salud mental y valoración directa de la salud mental (en persona o por telepsiquiatría); 4) coordinación de la asistencia (por parte de un coordinador designado en el contexto de la atención primaria); 5) acceso a los tratamientos especializados en salud mental, y 6) educación de los profesionales de atención primaria sobre la valoración correcta y los tratamientos seguros y eficaces en los trastornos psiquiátricos del niño y del adolescente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

21.1 Psicofarmacología

David R. DeMaso y Heather J. Walter

Están disponibles datos sobre la tolerancia y eficacia para la administración de los fármacos psicotropos *individuales* en el tratamiento de diversas enfermedades psiquiátricas infantiles, incluido el trastorno depresivo, obsesivo-compulsivo, TDAH, ansiedad, el trastorno bipolar, la psicosis y los tics. También hay pruebas que respaldan la administración de fármacos psicotropos para la agitación, la agresividad y los problemas graves del control de los impulsos en los trastornos destructivos/del control de los impulsos/de la conducta y en los trastornos del espectro del autismo.

Hoy día, es mucho menor el número de pruebas disponibles sobre el uso combinado de varios fármacos psicotropos. Las combinaciones de fármacos se utilizan para tratar procesos comórbidos complejos, manejar los efectos adversos, aumentar la respuesta al tratamiento y/o abordar los síntomas asociados con múltiples anomalías subyacentes de los neurotransmisores (agonistas dopaminérgicos para la hiperactividad y agonistas serotoninérgicos para la ansiedad).

Tabla 21-1 Recomendaciones sobre el uso de fármacos psicótropos

1. Antes de iniciar el tratamiento farmacológico se debe completar una valoración psiquiátrica.
2. Antes de iniciar el tratamiento farmacológico se debe realizar la historia médica y practicar una exploración médica en caso de que se considere necesario.
3. El prescriptor debe comunicarse con los demás profesionales para obtener datos que completen la historia, y colaborar en el control de los resultados y efectos secundarios durante el tratamiento de prueba.
4. El prescriptor debe desarrollar un plan terapéutico psicosocial y psicofarmacológico basado en datos demostrados en ensayos clínicos.
5. El prescriptor debe desarrollar un plan para vigilar al paciente durante el tratamiento de prueba.
6. El prescriptor debe ser cauto en caso de que el fármaco administrado no se pueda controlar fácilmente.
7. El prescriptor debe educar al paciente y a su familia sobre su diagnóstico y el plan terapéutico.
8. El prescriptor debe obtener y registrar el consentimiento informado antes de comenzar el tratamiento de prueba, así como a intervalos regulares durante el tiempo que dure el tratamiento.
9. El proceso del consentimiento informado debe centrarse en los riesgos y beneficios del tratamiento propuesto y de otros tratamientos alternativos.
10. En el tratamiento de prueba debe facilitarse la dosis necesaria para la duración estimada.
11. El prescriptor debe reevaluar al paciente si no se obtiene la respuesta al tratamiento esperada.
12. El prescriptor debe conocer los principios sobre combinación de medicamentos.
13. El prescriptor debe tener un plan específico para interrumpir el tratamiento.

Modificada de American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameter on the use of psychotropic medication in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 48(9):961-973, 2009.

Para garantizar la administración bien tolerada y apropiada de los fármacos psicotropos, los médicos deben seguir los mejores principios de la práctica clínica que son la base de la prescripción de fármacos (tabla 21-1). La administración de fármacos incluye una serie de estadios interconectados que comprenden una evaluación, la necesidad de tratar y un plan de supervisión, la obtención del asentimiento y/o consentimiento del tratamiento y la implementación del tratamiento. Los síntomas cognitivos, emocionales y/o conductuales son los objetivos de la intervención farmacológica cuando no se obtiene una respuesta a las intervenciones psicosociales disponibles, basadas en la evidencia, cuando se corre un riesgo significativo de efectos adversos y/o es evidente un sufrimiento o un deterioro funcional sustanciales. Las esferas de síntomas objetivo, abordadas en general, incluyen la agitación, la agresividad, la ansiedad, la depresión, la hiperactividad, la falta de atención, la impulsividad, la manía y la psicosis (tabla 21-2).

ESTIMULANTES Y OTROS FÁRMACOS PARA TRATAR EL TDAH

Los estimulantes son fármacos simpaticomiméticos que actúan tanto en el sistema nervioso central como a nivel periférico aumentando la transmisión dopaminérgica y noradrenérgica (tabla 21-3). Existen numerosas pruebas que demuestran la eficacia de estos fármacos, tanto en el tratamiento del TDAH (***número de enfermos que es necesario tratar [NNT]*** alrededor de 4) como en el de la agresividad (NNT alrededor de 4), y en el tratamiento de la hiperactividad en el trastorno del espectro del autismo las pruebas tienen una fortaleza moderada. En algunos casos se usan los estimulantes como adyuvantes en el tratamiento de la depresión y para la astenia/cansancio o malestar asociados a las enfermedades físicas crónicas. Hay una variedad de opciones de fármacos estimulantes que incluyen los de semivida corta (en general, 4 horas) y los de semivida prolongada (8-12 horas). Los efectos adversos referidos con más frecuencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics: *Strategies for system change in children's mental health: a chapter action toolkit*, Chicago, 2007, American Academy of Pediatrics.

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Improving mental health services in primary care: reducing administrative and financial barriers to access and collaboration, *Pediatrics* 123:1248-1251, 2009.

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Improving mental health services in primary care: reducing administrative and financial barriers to access and collaboration, 2009. Available at: www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/clinical_practice_center/systems_of_care/improving_mental_health_services_in_primary_care.pdf.

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: A guide to building collaborative mental health care partnerships in pediatric primary care, 2010. Available at: www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/clinical_practice_center/guide_to_building_collaborative_mental_health_care_partnerships.pdf.

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Best principles for integration of child psychiatry into the pediatric health home. Available at: www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/clinical_practice_center/systems_of_care/best_principles_for_integration_of_child_psychiatry-into_the_pediatric_health_home_2012.pdf.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 21-2 Estrategia de síntomas objetivo para el tratamiento psicofarmacológico

SÍNTOMA OBJETIVO	CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS
Agitación	Antipsicótico atípico Antipsicótico típico Ansiolítico (p. ej., benzodiacepina)
Agresividad	Estimulante Antipsicótico atípico
Ansiedad	Antidepresivo Ansiolítico
Depresión	Antidepresivo
Hiperactividad, falta de atención, impulsividad	Estimulante Atomoxetina α-agonista
Manía	Antipsicótico atípico
Psicosis	Antipsicótico atípico

Modificada de Shaw RJ, DeMaso DR: Clinical manual of pediatric psychosomatic medicine: mental health consultation with physically ill children and adolescents, *Washington, DC, 2006, American Psychiatric Press, pág. 306.*

son la supresión del apetito y las alteraciones del sueño. También se han descrito nerviosismo, cefaleas, dolor abdominal, mareo, palpitaciones y taquicardia. Entre los efectos adversos más graves se encuentran la psicosis, la manía, la hipertensión, la dependencia y el abuso de los fármacos. La anorexia y la pérdida de peso se han destacado con una controversia acerca de su influencia sobre la estatura final alcanzada.

Se ha descrito muerte súbita asociada con la administración de estimulantes en niños, aunque un estudio a gran escala no halló ningún aumento en la tasa de sucesos cardíacos. En la actualidad, no está indicada una valoración cardíaca sistemática previa al tratamiento a menos que el paciente padezca alguna anomalía cardíaca estructural y/o síntomas cardíacos; en este caso se recomienda pedir una interconsulta al cardiólogo.

La atomoxetina es un inhibidor selectivo de los transportadores presinápticos de la noradrenalina; aumenta los niveles de dopamina y de noradrenalina en la corteza prefrontal. Es eficaz en el tratamiento del TDAH durante 24 horas, a pesar de tener una semivida plasmática de tan sólo 4 horas. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, dolor abdominal, insomnio, somnolencia, disfunción eréctil, irritabilidad, fatiga, pérdida de peso y mareo, junto con aumentos no clínicos de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Entre las reacciones más graves se han descrito la psicosis, la manía, la agresividad, la ideación suicida, la depresión, las convulsiones y la toxicidad hepática.

Los fármacos α-adrenérgicos (clonidina y guanfacina) son agonistas adrenérgicos presinápticos que aparentemente estimulan los autorreceptores inhibidores presinápticos del sistema nervioso central. Estos fármacos (v. tabla 21-5) han demostrado tener un efecto moderado en el tratamiento del TDAH y del TDAH con trastorno negativista desafiante, y existen escasos datos que respalden su uso para tratar la agitación en el autismo. Recientemente, la FDA ha aprobado dos formulaciones de acción prolongada de cada fármaco para tratar el TDAH. Entre los posibles efectos secundarios se encuentran la sedación, la hipotensión, la sequedad de boca, la depresión y la confusión. La supresión brusca del medicamento puede provocar hipertensión arterial de rebote. La guanfacina parece ser menos sedante y se caracteriza por una duración de acción más prolongada que la clonidina.

ANTIDEPRESIVOS

Los fármacos antidepresivos actúan sobre los receptores presinápticos y postsinápticos, afectando a la liberación y recaptación de neurotransmisores cerebrales, incluida la noradrenalina, la serotonina y la dopamina (tabla 21-4). Existe una cantidad considerable de pruebas que respaldan la eficacia de los antidepresivos para tratar la ansiedad y los trastornos obsesivo-compulsivos (NNT alrededor de 3 y 6, respectivamente), aunque las pruebas no son tan abundantes en el caso del tratamiento de los trastornos depresivos (NNT alrededor de 10). Se han descrito pensamientos suicidas durante el tratamiento con todos los fármacos antidepresivos. En todos los ensayos clínicos aleatorizados y controlados llevados a cabo sobre antidepresivos y sus indicaciones, la diferencia general entre riesgos de ideación suicida/intentos era del 0,7%, que corresponde a un ***número de enfermos que es necesario tratar para que se produzca un efecto perjudicial*** de 143.

Los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** que, como su nombre indica, inhiben la recaptación de serotonina, tienen un amplio margen de seguridad sin que se produzcan efectos cardiovasculares importantes. Los efectos adversos son irritabilidad, insomnio, modificaciones del apetito, síntomas gastrointestinales, cefaleas, diaforesis, agitación/nerviosismo, activación conductual y disfunción sexual. Los síntomas de abstinencia son más frecuentes para los ISRS de acción corta (sertralina, citalopram, escitalopram), por lo que se recomienda su administración en varias dosis.

Los **antidepresivos tricíclicos (ATC)** se caracterizan por mecanismos mixtos de acción (p. ej., la clomipramina es principalmente serotoninérgica; la imipramina es tanto noradrenérgica como serotoninérgica). Con el advenimiento de los ISRS, la falta de estudios sobre eficacia (en particular, en la depresión) y los efectos adversos de mayor gravedad, ha disminuido la utilización de ATC en niños. Continúan prescribiéndose en el tratamiento de algunos trastornos de ansiedad (en particular, el trastorno obsesivo-compulsivo) y, a diferencia de los ISRS, pueden ser útiles en los trastornos por dolor. Su índice terapéutico es estrecho, con la posibilidad de que las sobredosis sean letales (v. cap. 63). Los efectos adversos son los síntomas anticolinérgicos (p. ej., boca seca, visión borrosa y estreñimiento). Los ATC pueden producir efectos sobre la conducción cardíaca en dosis de más de 3,5 mg/kg. Con dosis superiores a este nivel, está indicada la monitorización de la presión arterial y del electrocardiograma.

Los **antidepresivos atípicos** son el bupropión y el venlafaxino (v. tabla 21-4); debido al escaso número de pruebas que respaldan su uso, son fármacos de tercera elección (después de la fluoxetina y demás ISRS) para los trastornos de ansiedad y depresivos. El bupropión también se ha administrado para el abandono del hábito tabáquico y el TDAH. Parece producir un efecto agonista mixto indirecto sobre la transmisión dopaminérgica y noradrenérgica. Los efectos adversos habituales son irritabilidad, náuseas, anorexia, cefaleas e insomnio. El venlafaxino posee propiedades tanto serotoninérgicas como noradrenérgicas. Los efectos adversos son similares a los de los ISRS, incluida irritabilidad, insomnio, cefaleas, anorexia, nerviosismo, mareo y cambios de la presión arterial.

Los **fármacos ansiolíticos** (incluido el loracepam, el clonacepam, la buspirona y la hidroxicina) se han utilizado con eficacia para el trastorno de ansiedad situacional agudo (v. tabla 21-4). Su eficacia como fármacos para tratamiento crónico es menor, en particular cuando se utilizan en forma de monoterapia.

ANTIPSICÓTICOS

En función de su mecanismo de acción, los fármacos antipsicóticos pueden dividirse en típicos (bloqueo de los receptores dopaminérgicos D_2) y atípicos (actividad dopaminérgica y serotoninérgica [5-HT_2]) (tabla 21-5).

Los fármacos **antipsicóticos atípicos** se caracterizan por interacciones antagonistas relativamente potentes con los receptores 5-HT_2 y quizás una actividad más variable en sus lugares de acción adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos centrales, lo que podría explicar los efectos adversos variables observados con estos fármacos. Estos fármacos disponen de una considerable base de evidencias para el tratamiento de la agitación en el autismo (NNT entre 2 y 7) y para el tratamiento de la esquizofrenia (NNT de 4-10), del trastorno bipolar (NNT de 3-4) y la agresividad (NNT de 2-5). La risperidona y el aripiprazol son los dos fármacos de esta clase más conocidos y administrados con más frecuencia.

Los antipsicóticos atípicos producen efectos adversos sustanciales, incluidos síntomas extrapiramidales (p. ej., agitación y discinesias), aumento de peso, síndrome metabólico, diabetes, hiperlipidemia, hiperprolactinemia, efectos adversos hematológicos (leucopenia o neutropenia), convulsiones, hepatotoxicidad, síndrome maligno por neurolépticos (síndrome extrapiramidal hipertérmico) y efectos cardiovasculares. Para todos los antipsicóticos atípicos, es preciso supervisar cuidadosamente el índice de masa corporal, los valores de presión arterial, la glucosa plasmática en ayunas, la concentración de lípidos en ayunas y los movimientos anormales. Si hay antecedentes familiares o personales indicativos de cardiopatía, también es preciso supervisar el electrocardiograma.

booksmedicos.org

Tabla 21-3 Fármacos para los síntomas del TDAH

NOMBRE GENÉRICO	APROBADO POR LA FDA (LÍMITES DE EDAD EN AÑOS)	SÍNTOMAS OBJETIVO	RANGO DE DOSIS DIARIA HABITUAL	DOSIS MÁXIMA SUGERIDA
ESTIMULANTES				
Acción prolongada				
Metilfenidato	TDAH (a partir de 6)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	6-12 años: 18-54 mg >12 años: 18-72 mg	6-12 años: 54 mg >12 años: 72 mg
Dexmetilfenidato	TDAH (a partir de 6)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	Niños: 5-30 mg	Niños: 30 mg
Anfetamina + dexanfetamina	TDAH (a partir de 6)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	6-12 años: 5-10 mg >12 años: 10-20 mg	6-12 años: 30 mg >12 años: 40 mg
Dextroanfetamina	TDAH (a partir de 6)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	5-40 mg	40 mg
Acción intermedia				
Metilfenidato	TDAH (a partir de 6)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	10-60 mg	60 mg
Acción corta				
Dexmetilfenidato	TDAH (a partir de 6)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	2,5-20 mg	20 mg
Metilfenidato	TDAH (a partir de 6)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	5-30 mg	60 mg
Anfetamina + dexanfetamina	TDAH (a partir de 3)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	3-5 años: 2,5-40 mg >6 años: 5-40 mg	40 mg
Dextroanfetamina	TDAH (a partir de 6)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	2,5-40 mg	40 mg
INHIBIDOR DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA-ADRENALINA				
Atomoxetina	TDAH (a partir de 6)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	<70 kg: 0,5-1,2 mg/kg >70 kg: 40-80 mg	<70 kg: 1,4 mg/kg >70 kg: 100 mg
α-ADRENÉRGICOS				
Clonidina	No aprobado para el TDAH en niños ni adolescentes	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	27-40,5 kg: 0,05-0,2 mg 40,5-45 kg: 0,05-0,3 mg >45 kg: 0,05-0,4 mg	27-40,5 kg: 0,2 mg 40,5-45 kg: 0,3 mg >45 kg: 0,4 mg
Clonidina	TDAH (6-17)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	0,1-0,4 mg/día	0,4 mg
Guanfacina	No aprobado para el TDAH en niños ni adolescentes	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	27-40,5 kg: 0,5-2 mg 40,5-45 kg: 0,5-3 mg >45 kg: 0,5-4 mg	27-40,5 kg: 2 mg 40,5-45 kg: 3 mg >45 kg: 4 mg
Guanfacina	TDAH (6-17)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	1-4 mg	4 mg

TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

El haloperidol es una butirofenona de alta potencia que representa el antipsicótico típico más utilizado. Este fármaco es útil en la psicosis, el trastorno de la Tourette y la agitación grave. Los efectos adversos son los efectos anticolinérgicos, el aumento de peso, la somnolencia y los síntomas extrapiramidales (distonía, rigidez, temblor y acatisia). Con la administración crónica se corre el riesgo de discinesia tardía (v. cap. 597.3).

ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO

Debido a la escasa cantidad de pruebas que confirmen la eficacia y a los problemas de seguridad, los estabilizadores del estado de ánimo (tabla 21-6) tienen un uso limitado en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos del niño y adolescente. Los antipsicóticos atípicos se consideran el tratamiento de elección para la manía del trastorno bipolar en adolescentes.

No se conoce por completo el mecanismo de acción del litio; las teorías propuestas guardan relación con la neurotransmisión, los efectos endocrinos, el ritmo circadiano y los procesos celulares. Los efectos adversos habituales son la poliuria y la polidipsia y los síntomas del sistema nervioso central (temblor, somnolencia y deterioro de la memoria). Es necesaria la supervisión periódica de los niveles sanguíneos de litio, junto con la función de la glándula tiroides y renal. Para los episodios agudos, los niveles séricos objetivo de litio son de 0,8-1,2 mEq/l y para el tratamiento de mantenimiento son de 0,6-0,9 mEq/l.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 21-4 Fármacos para la depresión y la ansiedad

NOMBRE GENÉRICO	APROBADO POR LA FDA (LÍMITES DE EDAD EN AÑOS)	SÍNTOMAS OBJETIVO	RANGO DE DOSIS DIARIA HABITUAL	DOSIS MÁXIMA SUGERIDA
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA				
Citalopram	No aprobado para tratar la ansiedad ni la depresión en niños o adolescentes	Depresión Ansiedad Obsesiones/compulsiones	20-40 mg	40 mg
Escitalopram	Depresión (12-17)	Depresión Ansiedad Obsesiones/compulsiones	10-20 mg	20 mg
Fluoxetina	Depresión (8-17) TOC (7-17)	Depresión Ansiedad Obsesiones/compulsiones	10-60 mg	60 mg
Sertralina	TOC (6-17)	Depresión Ansiedad Obsesiones/compulsiones	25-200 mg	200 mg
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS				
Clomipramina	TOC (10-17)	Obsesiones/compulsiones	25-100 mg	Menos de 200 mg o 3 mg/kg
ANTIDEPRESIVOS ATÍPICOS				
Bupropión	No aprobado para tratar la ansiedad ni la depresión en niños o adolescentes	Depresión	150-300 mg	450 mg
Venlafaxino	No aprobado para tratar la ansiedad ni la depresión en niños o adolescentes	Depresión Ansiedad	75-225 mg	225 mg
ANSIOLÍTICOS				
Loracepam	No aprobado para tratar la ansiedad	Ansiedad	0,5-6 mg	10 mg
Clonacepam	No aprobado para tratar el trastorno de pánico en niños o adolescentes	Pánico	0,5-1 mg	4 mg
Buspirona	No aprobado para tratar la ansiedad ni la depresión en niños o adolescentes	Ansiedad	15-30 mg	60 mg
Hidroxicina	Ansiedad	Ansiedad	50 mg >6 años: 50-100 mg	<6 años: 2 mg/kg 50 mg >6 años: 100 mg

TOC, trastorno obsesivo-compulsivo.

El ácido valproico es un anticonvulsionante cuyo intervalo terapéutico corresponde a una concentración plasmática de 50-100 μg/ml. Los efectos adversos habituales son sedación, síntomas gastrointestinales y alopecia. Se han descrito la supresión idiosincrásica de la médula ósea y toxicidad hepática, lo que requiere la supervisión del hemograma, al igual que de la función hepática y renal.

ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS EN LAS ENFERMEDADES FÍSICAS

En la administración de fármacos psicótropos a niños con enfermedades físicas se requieren consideraciones especiales. Un 80-95% de fármacos psicótropos circulan unidos a las proteínas, con la excepción del litio (0%), el metilfenidato (10-30%), el venlafaxino (25-30%), la gabapentina (0-3%) y el topiramato (9-17%). Como consecuencia, los niveles de los psicótropos pueden verse afectados directamente porque en muchas enfermedades físicas disminuye la unión a la albúmina. El metabolismo acontece principalmente a través del hígado y el tracto gastrointestinal, excretándose a través del riñón. Por esta razón, en niños con disfunción hepática o renal puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Hepatopatías

En los pacientes con hepatopatías puede ser necesario administrar dosis más bajas de los fármacos. Es preciso que la dosis inicial de la medicación sea más baja y los incrementos de la dosis deben efectuarse lentamente. En situaciones de estado de equilibrio, los cambios de la unión a las proteínas pueden traducirse en un aumento del fármaco circulante no unido, lo que dará lugar a un aumento de su acción incluso en presencia de concentraciones séricas normales del fármaco. Puesto que con frecuencia es difícil predecir los cambios en la unión a las proteínas, es importante prestar atención a los efectos clínicos de los fármacos psicotropos y no fiarse de manera exclusiva de las concentraciones séricas del fármaco.

En la hepatitis aguda, en general, no es necesario modificar la dosis porque el metabolismo sólo se altera mínimamente. En la hepatitis crónica y en la cirrosis, los hepatocitos se destruyen y puede ser necesario modificar las dosis.

Las hepatopatías afectan sustancialmente a los fármacos con índices basales altos de aclaramiento hepático (p. ej., haloperidol, sertralina, venlafaxino, ATC). Para fármacos asociados a un metabolismo hepático considerable, puede ser de elección la administración intravenosa ya que la administración por esta vía evita los efectos metabólicos de primer paso hepático y el intervalo de administración y la acción de los fármacos administrados por vía parenteral son similares a los observados en pacientes con una función hepática normal. El ácido valproico puede afectar al metabolismo del hepatocito de forma desproporcionada al grado de la lesión hepatocelular. En pacientes con lesión hepática inducida por valproato, pueden observarse valores bajos de albúmina, valores altos de protrombina y valores elevados de amoníaco sin un aumento significativo de las transaminasas hepáticas.

Enfermedad gastrointestinal

Los fármacos con efectos adversos anticolinérgicos pueden ralentizar la motilidad gastrointestinal, afectando a la absorción y provocando estreñimiento. Los ISRS aumentan la motilidad gástrica y pueden inducir diarrea. Es probable que estos últimos aumenten el riesgo de hemorragia gastrointestinal, en particular cuando se coadministran con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los preparados de liberación modificada (extendida o controlada) pueden reducir los efectos adversos gastrointestinales, en particular cuando la gastralgia guarda relación con los aumentos rápidos de las concentraciones plasmáticas de los fármacos.

booksmedicos.org

Tabla 21-5 Fármacos para la agitación y la psicosis

NOMBRE GENÉRICO	APROBADO POR LA FDA (LÍMITES DE EDAD EN AÑOS)	SÍNTOMAS OBJETIVO	RANGO DE DOSIS DIARIA HABITUAL	DOSIS MÁXIMA SUGERIDA
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS				
Aripiprazol	Trastorno bipolar (10-17) Esquizofrenia (13-17) Irritabilidad en el autismo (6-17)	Psicosis Manía Irritabilidad Agresividad Agitación	2-30 mg/día	30 mg Autismo: 15 mg
Olanzapina	Trastorno bipolar (13-17) Esquizofrenia (13-17)	Psicosis Manía Agitación	2,5-10 mg/día	20 mg
Quetiapina	Trastorno bipolar (10-17) Esquizofrenia (13-17)	Psicosis Manía Agitación	Bipolar: 400-600 mg Esquizofrenia: 400-800 mg	Bipolar: 600 mg Esquizofrenia: 800 mg
Risperidona	Trastorno bipolar (10-17) Esquizofrenia (13-17) Irritabilidad en el autismo (5-17)	Psicosis Manía Agresividad Agitación Irritabilidad	0,5-6 mg Autismo: 15-20 kg: 0,25-0,5 mg >20 kg: 0,5-1 mg	Bipolar y esquizofrenia: 6 mg Autismo: 3 mg
Ziprasidona	No aprobado para la psicosis, la manía, la agresividad ni la agitación en niños o adolescentes	Psicosis Manía Agitación	40-160 mg	200 mg
ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS				
Haloperidol	Psicosis (3-17) Síndrome de la Tourette (3-17) Trastornos conductuales graves (3-17) Agitación (3-17)	Psicosis Manía Agresividad Agitación	3-12 años: 0,05-0,15 mg/kg >12 años: 0,5-5 mg Agitación: 3-12 años: 0,01-0,03 mg/kg >12 años: 0,5-10 mg	3-12 años: 0,15 mg/kg/día >12 años: máximo 100 mg en casos refractarios graves

Nefropatía

Con la excepción del litio y la gabapentina, los fármacos psicótropos no requieren ajustes de la dosis significativos en caso de insuficiencia renal. Es importante supervisar las concentraciones séricas en la insuficiencia renal, en particular para los fármacos con un índice terapéutico estrecho; la ciclosporina puede aumentar los niveles séricos de litio porque disminuye su excreción renal. Los pacientes con insuficiencia renal y los sometidos a diálisis parecen ser más sensibles a los efectos adversos de los ATC, posiblemente debido a la acumulación de metabolitos tricíclicos hidroxilados.

Puesto que la mayoría de fármacos psicotropos circulan en gran parte unidos a las proteínas, no son eliminados de manera sustancial por la diálisis. El litio, la gabapentina y el topiramato se eliminan por completo por la diálisis, y la práctica clínica habitual es administrar estos fármacos después de las sesiones. Los pacientes sometidos a diálisis suelen experimentar cambios hidroelectrolíticos sustanciales y corren un riesgo de deshidratación, por lo que es más probable un síndrome maligno por neurolépticos en estas situaciones.

Cardiopatía

Los efectos cardiovasculares de los fármacos psicótropos pueden incluir hipotensión ortostática, alteraciones de la conducción y arritmias. La hipotensión ortostática es uno de los efectos adversos cardiovasculares más frecuentes de los ATC. La trazodona puede inducir hipotensión ortostática y exacerbar la inestabilidad miocárdica. Los ISRS y el bupropión son de elección como antidepresivos en pacientes con cardiopatías.

Tabla 21-6 Fármacos para la manía

NOMBRE GENÉRICO	APROBADO POR LA FDA (LÍMITES DE EDAD EN AÑOS)	SÍNTOMAS OBJETIVO	RANGO DE DOSIS DIARIA HABITUAL	DOSIS MÁXIMA SUGERIDA
ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO				
Carbonato de litio	Trastorno bipolar (12-17)	Manía Depresión	<22 kg: 600 mg 22-41 kg: 900 mg >41 kg: 1.200 mg	1.800 mg
Divalproex	No aprobado para la manía en niños ni adolescentes	Manía	Adolescentes: 10-60 mg/kg *(Nivel sanguíneo de ácido valproico 50-100 μg/ml)*	60 mg/kg
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS				
Aripiprazol	Trastorno bipolar (10-17) Esquizofrenia (13-17) Irritabilidad en el autismo (6-17)	Irritabilidad Psicosis Manía Agresividad Agitación	2-30 mg	30 mg Autismo: 15 mg
Risperidona	Trastorno bipolar (10-17) Esquizofrenia (13-17) Irritabilidad en el autismo (5-17)	Psicosis Manía Agresividad Agitación Irritabilidad	0,5-6 mg Autismo: 15-20 kg: 0,25-0,5 mg >20 kg: 0,5-1 mg	Bipolar y esquizofrenia: 6 mg Autismo: 3 mg

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En pacientes con problemas de la conducción cardíaca preexistentes es posible una mayor morbilidad y mortalidad. Algunos de los antagonistas del calcio (p. ej., verapamilo) pueden retrasar la conducción auriculoventricular y, en teoría, pueden interaccionar con los ATC. Los pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White (v. cap. 435.3) en los que se detecta un intervalo PR corto (<0,12 s) y un ensanchamiento del intervalo QRS asociado a taquicardia paroxística corren un alto riesgo de taquicardia ventricular y taquicardia auricular que pone en riesgo su vida, que puede exacerbarse por la administración de ATC. Los efectos similares a la quinidina de los ATC y de los antipsicóticos pueden dar lugar a la prolongación del intervalo QTc, con un mayor riesgo de taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, en particular en pacientes con enfermedad cardíaca estructural. Los pacientes con un intervalo QTc >440 ms se consideran de especial riesgo. En niños, el intervalo de los valores normales QTc es de 400 ms ± 25-30 ms. Un valor del intervalo QTc que supere dos DE (>450-460 ms) se considera demasiado prolongado y puede asociarse con una mayor mortalidad. Un aumento del QTc desde el valor basal >60 ms también se asocia con una mayor mortalidad.

Enfermedades respiratorias

Los fármacos ansiolíticos pueden aumentar el riesgo de supresión respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar. Los ISRS y la buspirona constituyen una alternativa apropiada para tratar la ansiedad. También se debe considerar el posible compromiso de las vías respiratorias debido a un laringoespasmo agudo cuando se administran fármacos bloqueantes dopaminérgicos como los antipsicóticos o los antieméticos.

Enfermedades neurológicas

Los fármacos psicótropos pueden utilizarse con una tolerancia adecuada en la epilepsia tras la consideración de las posibles interacciones entre los psicótropos, las convulsiones y los fármacos anticonvulsionantes. Antes de prescribir un tratamiento con fármacos psicótropos, es preciso considerar la toxicidad conductual de estos últimos usados solos o en combinación. La simplificación del tratamiento anticonvulsionante de combinación o un cambio por otro fármaco puede traducirse en una disminución de los síntomas conductuales o emocionales y obviar la necesidad de administrar un psicótropo. La clomipramina y el bupropión poseen propiedades sustanciales inductoras de convulsiones y deben evitarse en presencia de un riesgo de éstas.

Síndrome tóxico por neurolépticos (síndrome extrapiramidal hipertérmico)

El ***síndrome tóxico por neurolépticos*** es una reacción poco frecuente y potencialmente letal que puede aparecer durante el tratamiento con antipsicóticos (v. cap. 176). En general, se manifiesta con fiebre, rigidez muscular, inestabilidad vegetativa y síndrome confusional. Se asocia a un aumento de los valores séricos de creatinfosfocinasa, acidosis metabólica y una elevada excreción de CO_2 al final de la espiración. Se ha estimado que se presenta hasta en el 0,2-1% de los pacientes tratados con fármacos bloqueantes dopaminérgicos. La desnutrición y la deshidratación en el contexto de un síndrome cerebral orgánico y el tratamiento simultáneo con litio y antipsicóticos pueden aumentar el riesgo. Las tasas de mortalidad pueden ser hasta de un 20-30% a consecuencia de deshidratación, aspiración, insuficiencia renal y colapso respiratorio. El diagnóstico diferencial del síndrome incluye las infecciones, el golpe de calor, la hipertermia maligna, la catatonia letal, el delirio agitado, la tirotoxicosis, el síndrome tóxico por serotonina, el síndrome de abstinencia y la toxicidad por anticolinérgicos, anfetaminas, éxtasis o salicilatos.

Síndrome tóxico por serotonina

Este síndrome se caracteriza por una tríada que incluye cambios del estado mental, hiperactividad vegetativa y anomalías neuromusculares (v. cap. 63). Es consecuencia de un agonismo excesivo de los receptores serotoninérgicos del sistema nervioso central y periférico y su causa puede ser una amplia variedad de fármacos incluidos los ISRS, el valproato y el litio. Las interacciones farmacológicas que causan el síndrome incluyen el linezólido (un antibiótico con propiedades inhibidoras de la monoaminooxidasa) y la medicación usada para la migraña junto con un ISRS, al igual que las combinaciones de un ISRS con trazodona, buspirona y venlafaxino. En general, es autolimitado y se resuelve espontáneamente tras la interrupción del tratamiento con el fármaco serotoninérgico. Los casos graves requieren el control de la agitación, de la inestabilidad vegetativa y de la hipertermia, al igual que la administración de antagonistas de 5-HT_{2A} (p. ej., ciproheptadina).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

21.2 Psicoterapia

David R. DeMaso y Heather J. Walter

En los niños, la psicoterapia también puede ser eficaz en el alivio o la reducción de la sintomatología del paciente. En los estudios de investigación efectuados, los tamaños del efecto varían desde 0,71 hasta 0,84, que son tan amplios o más que los efectos de los fármacos psiquiátricos o de los fármacos usados para numerosas enfermedades físicas. A pesar del beneficio, sólo una minoría de pacientes logra el mismo nivel de funcionamiento que los otros niños, porque, en contextos comunitarios, el tamaño del efecto de la psicoterapia se aproxima a cero. Esta falta de respuesta podría reflejar el hecho de que el tratamiento en contextos comunitarios del mundo real se relaciona con trastornos complejos y comórbidos, en comparación con el contexto de investigación o académico, donde, con frecuencia, se excluyen los procesos comórbidos.

Están disponibles diversas estrategias de psicoterapia con niveles variables de evidencia relativos a su eficacia. Las diferencias entre los abordajes terapéuticos pueden ser menos marcadas en la práctica que en la teoría. Sistemáticamente se ha demostrado que la calidad de la alianza entre el terapeuta y el paciente es el principal factor que predice los resultados del tratamiento. Se han asociado a una mayor eficacia de la terapia la relación terapéutica positiva, el esperar que se produzca un cambio, el enfrentamiento firme a los problemas, el mayor dominio y la atribución del cambio a la participación en la terapia.

La psicoterapia consta de una serie de pasos interconectados, entre los que se incluyen realizar una valoración, decidir sobre el plan de tratamiento y vigilancia, obtener el asentimiento o el consentimiento para el tratamiento y aplicar dicho tratamiento. Se deben identificar los síntomas cognitivos, emocionales y/o conductuales, que serán los objetivos de las intervenciones psicoterapéuticas basadas en la evidencia. Idealmente, los psicoterapeutas desarrollarán un plan de tratamiento combinando las prácticas conocidas y basadas en la evidencia sobre intervenciones específicas con su juicio clínico para alcanzar un plan de intervención específico para cada paciente. Es habitual que el psicoterapeuta se sirva de elementos de más de un abordaje terapéutico, incluida la psicofarmacología.

TRATAMIENTO CONDUCTUAL

El tratamiento conductual se basa tanto en el condicionamiento clásico (pavloviano) como en el operante (skinneriano). Estos dos abordajes no se centran en los motivos internos del individuo, sino que están dirigidos a los estímulos antecedentes y a las respuestas consecuentes. El tratamiento comienza con una valoración de la conducta a través de una entrevista, la observación, un diario y la puntuación en las escalas, junto con un análisis funcional del contexto situacional, los acontecimientos externos inmediatamente anteriores, y las consecuencias de la conducta sobre el mundo real. Posteriormente se desarrolla un plan terapéutico para modificar las funciones inadaptadas de la conducta, utilizando herramientas como el reforzamiento positivo y negativo, las recompensas sociales y tangibles, el definir, moldear e impulsar las conductas positivas, así como la extinción, el control de estímulos, el castigo, el costo de respuesta, la sobrecorrección, el reforzamiento diferencial de conductas incompatibles, la exposición gradual/desensibilización sistemática, las técnicas de inundación o terapia implosiva, el moldeamiento, y la interpretación de papeles, todo ello para reducir la conducta negativa.

Se ha demostrado que el tratamiento conductual es aplicable a los trastornos de ansiedad, a los trastornos obsesivo-compulsivos y asociados, al trastorno por estrés postraumático, a los trastornos de conducta, al TDAH, a la enuresis nocturna, a los trastornos del espectro del autismo y a la discapacidad intelectual.

booksmedicos.org

Bibliografía

Anagnostou E, Hansen R: Medical treatment overview: traditional and novel psycho-pharmacological and complementary and alternative medications, *Curr Opin Pediatr* 23:621-627, 2011.

Berry N, Pradhan S, Sagar R, et al: Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent receiving olanzapine-lithium combination therapy, *Pharmacotherapy* 23:255-259, 2003.

Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, et al: Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials, *JAMA* 297:1683-1696, 2007.

Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al: ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults, *N Engl J Med* 365(20):1896-1904, 2011.

Correll CU, Kratochvil CH, March JS: Developments in pediatric psychopharmacology: focus on stimulants, antidepressants, and antipsychotics, *J Clin Psychiatry* 72(5):655-670, 2011.

Liu HY, Potter MP, Woodworth KY, et al: Pharmacologic treatments for pediatric bipolar disorder: a review and meta-analysis, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50(8):749-762, 2011.

Neuhut R, Lindenmayer JP, Silva R: Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents on atypical antipsychotic medication: a review, J Child, *Adolesc Psychopharmacol* 19:415-422, 2009.

Olfson M, Blanco C, Liu SM, et al: National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics, *Arch Gen Psychiatry* 69:1247-1256, 2012.

Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al: Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death, *N Engl J Med* 360:225-235, 2009.

Seida JC, Schouten JR, Boylan K, et al: Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review, *Pediatrics* 129:e771-e784, 2012.

Siegel M, Beaulieu AA: Psychotropic medications in children with autism spectrum disorders: a systematic review and synthesis for evidence-based practice, *J Autism Dev Disord* 42(8):1592-1605, 2012.

Shaw RJ, DeMaso DR: *Clinical manual of pediatric psychosomatic medicine: mental health consultation with physically ill children and adolescents*, Washington, DC, 2006, American Psychiatric Press.

Sonnier L, Barzman D: Pharmacologic management of acutely agitated pediatric patients, *Paediatr Drugs* 13:1-10, 2011.

Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN: Neuroleptic malignant syndrome, *Am J Psychiatry* 164:870-878, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO COGNITIVO-CONDUCTUAL

El tratamiento cognitivo-conductual (TCC) se basa en teorías sociales y cognitivas y amplía el tratamiento conductual al encargarse de la influencia de los procesos cognitivos sobre la conducta. Entre estos procesos cognitivos se encuentran el procesamiento de la información social (automático y controlado), los patrones fijos de pensamiento o de creencias (esquema cognitivo) y los efectos emocionales que median en las atribuciones cognitivas y en la conducta. El TCC es un tratamiento orientado hacia los problemas que trata de identificar y modificar las distorsiones cognitivas (p. ej., indefensión aprendida o miedos irracionales), identificar y evitar las situaciones angustiantes e identificar y practicar una conducta reductora del sufrimiento. La supervisión propia (registro diario de los pensamientos), las instrucciones del propio paciente (breves frases que afirman pensamientos que confortan y/o son adaptativos) y los propios refuerzos (recompensarse a sí mismo) son herramientas fundamentales que se utilizan para facilitar el logro de los objetivos del TTC.

Se ha demostrado que el TTC se puede aplicar al tratamiento de los trastornos conductuales, depresivos y por ansiedad. En concreto, las versiones modificadas del TTC han demostrado su eficacia para tratar otros trastornos. El ***TTC enfocado al trauma,*** que se considera el tratamiento de primera elección para el trastorno por estrés postraumático, combina la educación psicológica, el aprendizaje de técnicas eficaces de relajación, la modulación afectiva y habilidades cognitivas de afrontamiento y procesamiento, la participación en una narración del trauma, dominar los hechos que le recuerdan el trauma y mejorar la seguridad y el desarrollo futuros. El ***tratamiento dialéctico conductual*** combina el TTC convencional con los conceptos de tolerancia a la angustia, regulación emocional, efectividad interpersonal y conciencia plena, extraídos de la meditación budista. El tratamiento dialéctico conductual ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento del trastorno límite de la personalidad, el trastorno bipolar, las conductas suicidas y otras alteraciones emocionales y conductuales.

PSICOTERAPIA FAMILIAR

Aunque la psicoterapia familiar abarca una amplia gama de abordajes, la idea básica es que la causa de los problemas en los individuos reside en los patrones de las interacciones familiares, y otros miembros de la familia contribuyen a mantener el problema. La disfunción familiar puede adoptar una diversidad de formas, incluidos patrones de comunicación enrevesados, desacoplados, de roles invertidos o inadaptados. La psicoterapia familiar comienza con una valoración del sistema familiar, en la que se observan los patrones de interacción, se estudian las creencias familiares y el significado implícito en los comportamientos, se define el contexto social y cultural, se explora el problema que hay que tratar en el contexto del desarrollo individual y familiar, se comprueba la forma que tiene la familia de enfrentarse a los problemas, y se identifican los puntos fuertes y débiles de la familia. Las técnicas de psicoterapia familiar derivan de dos modelos teóricos principales: estructural y conductual. La psicoterapia familiar estructural desarrolla las capacidades que se cree que promueven el buen funcionamiento familiar, como unos límites claros y flexibles entre los miembros, cometidos bien definidos y un equilibrio adecuado entre la intimidad y la independencia. La psicoterapia familiar conductual se centra en las secuencias conductuales que se producen en la vida diaria, tratando de interrumpir los patrones inútiles y reforzar los patrones positivos mediante una comunicación eficaz y la resolución de problemas.

La psicoterapia familiar se puede aplicar a la anorexia y al abuso de sustancias, y es el tratamiento de primera elección en estos trastornos. No existen datos tan numerosos que respalden su uso en otros trastornos (p. ej., depresivo, por ansiedad, obsesivo-compulsivo y conductual).

PSICOTERAPIA PSICODINÁMICA

La esencia de la psicoterapia psicodinámica es la interacción *dinámica* entre las diferentes partes o aspectos de la mente. Esta estrategia se basa en la opinión de que una parte de la actividad mental de un individuo acontece fuera de su conciencia. El paciente no es consciente de los conflictos internos porque reprime las emociones, los impulsos y los recuerdos que son una amenaza o dolorosos. Por tanto, la conducta es controlada por hechos de sí mismo que el paciente desconoce. Los objetivos del tratamiento son aumentar los conocimientos de sí mismo, mejorar la aceptación de los sentimientos, un cambio por mecanismos de defensa maduros y el desarrollo de relaciones realistas entre el paciente y los demás. Este tratamiento es no directivo, lo que permite que emerjan los hábitos característicos del paciente de modo que el terapeuta pueda fomentar la comprensión de sí mismo y una experiencia emocional correctiva.

La psicoterapia psicodinámica se puede aplicar al tratamiento de los problemas emocionales (p. ej., ansiedad, depresión) y a los aspectos inadaptados de la personalidad. No se ha demostrado que se pueda aplicar a los trastornos conductuales, a los alimentarios ni a los asociados a traumas. Una breve psicoterapia psicodinámica limitada en el tiempo puede ser adecuada para los adolescentes con estrés agudo (crisis situacional), mientras que la terapia a largo plazo es más apropiada cuando los factores biológicos o sociales que desestabilizan la adaptación y el desarrollo del niño son crónicos, cuando las dificultades psicológicas por comorbilidades son complejas o cuando existen conflictos fuertemente arraigados e interferencias con el desarrollo.

PSICOTERAPIA DE APOYO

La psicoterapia de apoyo trata de reducir al mínimo los niveles de sufrimiento emocional al proporcionar apoyo individual y contextual. El tratamiento se focaliza en el «aquí» y el «ahora». El terapeuta es activo y útil en la provisión de un alivio sintomático al paciente conteniendo la ansiedad, la tristeza y la cólera. El terapeuta proporciona adiestramiento y aliento para reforzar los mecanismos de afrontamiento existentes en el paciente. El terapeuta también facilita la resolución de problemas y el apoyo social e instrumental para los problemas contextuales que provocan los síntomas.

INTERVENCIONES CON LOS PADRES

Las intervenciones con los padres se basan en las teorías del apego y del aprendizaje social. La teoría del apego propone que la calidad de los cuidados proporcionados al niño, en concreto de la sensibilidad y receptividad, da lugar a un apego seguro o inseguro, que a su vez influirá sobre el desarrollo de los modelos de funcionamiento interno de sí mismo y de los otros. Se espera que, si un padre ha cuidado de forma consistente y sensible a su hijo, éste desarrolle un modelo amable de sí mismo y un modelo cariñoso y servicial de los demás. La teoría del aprendizaje social defiende que las experiencias y exposiciones reales a que se ve sometido el niño dan forma a su conducta, ya sea de forma directa o indirecta, y que las nuevas experiencias y exposiciones positivas pueden cambiar la conducta de forma favorable.

Las intervenciones con los padres están dirigidas tanto a los déficits de apego como a los de aprendizaje social, tratando de mejorar la relación entre padres e hijo y las habilidades paternales. Las principales habilidades de apego son dedicar tiempo a disfrutar del hijo, aumentar la interacción verbal, demostrar el afecto físicamente, hacer halagos casuales e involucrarse en juegos dirigidos por el niño. Las principales habilidades paternales son aumentar el reforzamiento de las conductas positivas, reducir el reforzamiento de las conductas negativas, aplicar las consecuencias de conductas peligrosas/destructivas y hacer que la respuesta parental sea predecible, espontánea e inmediata.

Las intervenciones con los padres se han aplicado a los trastornos conductuales y al TDAH.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

21.3 Hospitalización psiquiátrica

David R. DeMaso y Heather J. Walter

Los programas hospitalarios psiquiátricos tratan de abordar los riesgos y los deterioros graves causados por las formas más agudas y complejas de los trastornos psiquiátricos que no pueden tratarse eficazmente en otro nivel de asistencia. Su objetivo es obtener una estabilización clínica rápida que permita una pronta transición, sin riesgos y apropiada del tratamiento hasta un nivel menos intensivo de asistencia de salud mental fuera del hospital.

Unos niveles elevados de gravedad de una enfermedad combinados con un deterioro funcional sustancial indican la necesidad de ingreso hospitalario. Los criterios de ingreso deben incluir los signos y síntomas significativos de trastornos psiquiátricos activos. En general, los indicadores funcionales de ingreso incluyen un riesgo significativo de autolesión (autolisis) y/o de agredir a los demás, aunque en algunos casos el paciente es incapaz de cumplir las necesidades básicas de cuidados

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameter for psychodynamic psychotherapy with children, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51(5):541-557, 2012.

Shapiro JP, Friedberg RD, Bardenstein KK: *Child and adolescent therapy: science and art*, Hoboken, NJ, 2006, John Wiley & Sons.

Shaw RJ, DeMaso DR: *Clinical manual of pediatric psychosomatic medicine: mental health consultation with physically ill children and adolescents*, Washington, DC, 2006, American Psychiatric Press.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

personales o de cuidados de la salud, poniendo en riesgo su bienestar. Las alteraciones emocionales graves que impiden la participación en la vida familiar, en la escuela o en la comunidad también pueden aumentar hasta un grado de deterioro global que sólo puede abordarse en el hospital.

La *planificación del alta* empieza en el momento del ingreso hospitalario, cuando se hacen esfuerzos por coordinar la asistencia con los servicios y recursos ya disponibles para el niño o el adolescente en la comunidad. La asistencia escalonada puede ser necesaria en contextos hospitalarios o residenciales parciales si siguen estando indicados los servicios integrados en un lugar individual después de que en el contexto hospitalario se haya producido la estabilización clínica suficiente. La transición desde el hospital incluye la colaboración y comunicación activa con el pediatra en el hogar médico del niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **22**

Trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados

Patricia I. Ibeziako y David R. DeMaso

La medicina psicosomática pediátrica aborda la relación entre los factores fisiológicos y psicológicos en el origen o el mantenimiento del estado de enfermedad. El proceso mediante el cual el sufrimiento se experimenta y/o expresa a través de síntomas físicos se denomina ***somatización* o *enfermedad psicosomática*.** Aunque existan síntomas somáticos en prácticamente todos los trastornos psiquiátricos, son más notables en los distintos trastornos de síntomas somáticos.

En el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición* (DSM-5), se definen como ***trastornos de síntomas somáticos*** las enfermedades anteriormente denominadas trastornos somatomorfos. Los trastornos de síntomas somáticos se clasifican según los síntomas físicos y los pensamientos, sentimientos o conductas excesivos que provocan el sufrimiento, más que en la ausencia de explicación médica para los síntomas somáticos. Estos trastornos constituyen un continuo que abarca desde el dolor hasta los síntomas neurológicos incapacitantes, y suelen interferir con la vida escolar y familiar y con las relaciones con los compañeros. La categoría de trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados del DSM-5 incluye los siguientes trastornos referidos a niños y adolescentes: el ***trastorno de conversión*** (o trastorno de síntomas neurológicos funcionales), el ***trastorno de síntomas somáticos,*** el ***trastorno facticio,*** los ***factores psicológicos que afectan a otras afecciones médicas*** y ***otros trastornos de síntomas somáticos especificados y no especificados*** (en las tablas 22-1 a 22-5 se identifican los criterios diagnósticos del DSM-5).

Se han empleado numerosos términos para describir los trastornos de síntomas somáticos, entre ellos «funcional», «psicosomático» o «síntomas médicamente inexplicables». Además, la mayoría de los pacientes son atendidos por médicos generales y especialistas que a veces les atribuyen diagnósticos específicos de una especialidad, como hiperalgesia visceral, síndrome del colon irritable, síndrome de fatiga crónica o dolor torácico no cardíaco. La heterogeneidad diagnóstica existente entre los distintos especialistas médicos contribuye a que se establezcan diversas etiquetas diagnósticas. Los estudios indican que se produce un notable solapamiento en los síntomas y en la presentación de los pacientes con síntomas somáticos que han recibido distintos diagnósticos de diferentes especialistas.

Por otra parte, los síndromes funcionales comparten ciertas similitudes en cuanto a la etiología, la fisiopatología, la neurobiología, los mecanismos psicológicos, las características del paciente, el control y la respuesta al tratamiento, lo que indica que se trata de un solo grupo de trastornos. Es útil que los médicos eviten la dicotomía de abordar las enfermedades con un modelo médico en el que éstas se consideran

Tabla 22-1 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de conversión o trastorno de síntomas neurológicos funcionales

A. Uno o más síntomas o deficiencias de alteración de la función motora o sensitiva voluntaria.
B. Los hallazgos clínicos aportan pruebas de la incompatibilidad entre el síntoma y las afecciones neurológicas o médicas reconocidas.
C. El síntoma o la deficiencia no se explica mejor por otro trastorno médico o mental.
D. El síntoma o la deficiencia causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento, o bien requiere una valoración médica.

Especificar el tipo de síntoma: debilidad o parálisis, movimientos anómalos, dificultad para la deglución, síntomas que afectan al habla, ataques/convulsiones o anestesia/pérdida sensorial, síntomas sensoriales especiales (visuales, olfatorios o auditivos) o mixtos.

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, pág. 318.

Tabla 22-2 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de síntomas somáticos

A. Uno o más síntomas somáticos que causan malestar o dan lugar a problemas significativos en la vida diaria.
B. Pensamientos, sentimientos o comportamientos excesivos relacionados con los síntomas somáticos o asociados a la preocupación por la salud como se pone de manifiesto por una o más de las características siguientes:
   1. Pensamientos desproporcionados y persistentes sobre la gravedad de los propios síntomas.
   2. Grado persistentemente elevado de ansiedad acerca de la salud o los síntomas.
   3. Tiempo y energía excesivos consagrados a estos síntomas o a la preocupación por la salud.
C. Aunque algún síntoma somático puede no estar continuamente presente, el trastorno sintomático es persistente.

Especificar si:

Con predominio de dolor (antes trastorno doloroso según el DSM IV-TR): en individuos cuyos síntomas somáticos implican sobre todo dolor.

Persistente: un curso persistente se caracteriza por la presencia de síntomas intensos, alteración importante y duración prolongada (más de seis meses).

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, pág. 311.

Tabla 22-3 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de los factores psicológicos que afectan a otras afecciones médicas

A. Presencia de un síntoma o afección médica (que no sea un trastorno mental).
B. Los factores psicológicos o conductuales afectan negativamente a la afección médica de una de las maneras siguientes:
   1. Los factores han influido sobre el curso de la afección médica, como se pone de manifiesto por una estrecha asociación temporal entre los factores psicológicos y el desarrollo o la exacerbación o el retraso en la recuperación de la afección médica.
   2. Los factores interfieren en el tratamiento de la afección médica (p. ej., poco cumplimiento).
   3. Los factores constituyen otros riesgos bien establecidos para la salud del individuo.
   4. Los factores influyen en la fisiopatología subyacente, porque precipitan o exacerban los síntomas, o necesitan asistencia médica.
C. Los factores psicológicos y conductuales del criterio B no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno de pánico, episodio de depresión mayor, trastorno de estrés postraumático).

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, pág. 322.

booksmedicos.org

Bibliografía

Gosselin G, DeMaso DR: The adolescent unit. In Sharpstein S, Fassler D, editors: *Textbook on hospital psychiatry*, Washington, DC, 2009, American Psychiatric Press, pp 55-69.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 22-4 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno facticio

Trastorno facticio aplicado a uno mismo

A. Falsificación de signos o síntomas físicos o psicológicos, o inducción de lesión o enfermedad, asociada a un engaño identificado.
B. El individuo se presenta a sí mismo ante los demás como enfermo, incapacitado o lesionado.
C. El comportamiento engañoso es evidente incluso en ausencia de una recompensa externa obvia.
D. El comportamiento no se explica mejor por otro trastorno mental, como el trastorno delirante u otro trastorno psicótico.

Trastorno facticio aplicado a otro (antes: trastorno facticio del prójimo)

A. Falsificación de signos o síntomas físicos o psicológicos, o inducción de lesión o enfermedad, en otro, asociada a un engaño identificado.
B. El individuo presenta a otro individuo (víctima) como enfermo, incapacitado o lesionado.
C. El comportamiento engañoso es evidente incluso en ausencia de una recompensa externa obvia.
D. El comportamiento no se explica mejor por otro trastorno mental, como el trastorno delirante u otro trastorno psicótico.

Nota: el diagnóstico se aplica al autor, no a la víctima.

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, pág. 324.

Tabla 22-5 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de otros trastornos de síntomas somáticos/trastornos relacionados no especificados

Otro especificado

Esta categoría se aplica a presentaciones en las que predominan los síntomas característicos de un trastorno de síntomas somáticos y trastornos relacionados que causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento, pero que no cumplen todos los criterios de ninguno de los trastornos de la categoría diagnóstica de los síntomas somáticos y trastornos relacionados.

Algunos ejemplos de presentaciones que se pueden especificar utilizando la designación «otro especificado» son los siguientes:

1. Trastorno de síntomas somáticos breve: la duración de los síntomas es <6 meses.
2. Trastorno de ansiedad por enfermedad breve: la duración de los síntomas es <6 meses.
3. Trastorno de ansiedad por enfermedad sin comportamientos excesivos relacionados con la salud: no se cumple el criterio D para el trastorno de ansiedad por enfermedad.
4. Pseudociesis: creencia falsa de estar embarazada que se asocia a signos y síntomas de embarazo.

No especificado

Esta categoría se aplica a presentaciones en las que predominan los síntomas característicos de un trastorno de síntomas somáticos y trastornos relacionados que causan malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento, pero que no cumplen todos los criterios de ninguno de los trastornos de la categoría diagnóstica de los síntomas somáticos y trastornos relacionados.

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, pág. 327.

orgánicas o psicológicas. En lugar de ello, se debe considerar que existe un continuo bioconductual de enfermedad que caracteriza las enfermedades como procesos que acontecen a través de un espectro que varía desde una etiología biológica, en un extremo, hasta una etiología predominantemente psicosocial en el otro.

EPIDEMIOLOGÍA

Entre el 10 y el 30% de los niños en todo el mundo sufren síntomas físicos descritos como «funcionales» o inexplicables por una enfermedad física. La prevalencia estimada varía ampliamente entre los distintos estudios, dependiendo del tipo de síntomas y de la metodología empleada. La frecuencia y la heterogeneidad de la enfermedad aumentan con la edad, y la aparición de síntomas es más frecuente en las mujeres.

La mayor parte de los niños que se quejan repetidamente de dolor abdominal cumplen los criterios de dolor abdominal funcional o de trastorno de síntomas somáticos con predominio del dolor según el DSM-5. En un estudio prospectivo, los pacientes con dolor abdominal funcional son más propensos a largo plazo a sufrir ansiedad, que comienza en la infancia y se prolonga durante la adolescencia hasta el comienzo de la vida adulta, aunque el dolor abdominal remita.

Las cefaleas, el dolor de espalda, de extremidades y torácico, así como otros síntomas gastrointestinales, son otros síntomas dolorosos frecuentes en adolescentes. La tasa de prevalencia del trastorno de conversión entre los adolescentes es del 0,3-10%. Otros síntomas somáticos frecuentes en todas las culturas son las convulsiones no epilépticas, la pérdida de consciencia y los síntomas de conversión motora.

FACTORES DE RIESGO

Familiares y ambientales

Genéticos

Los hallazgos de una tasa de concordancia del 29% en estudios con gemelos monocigóticos (univitelinos) sugieren una posible etiología genética en los trastornos de somatización y el 10-20% de los familiares de primer grado de pacientes cumple los criterios para este trastorno. Varios estudios han demostrado una relación familiar entre los trastornos de síntomas somáticos y otros trastornos psiquiátricos (p. ej., mayores tasas de ansiedad y depresión en los miembros de la familia).

Modelo de síntomas

Numerosos estudios han hallado datos que indican que una proporción considerable de pacientes con trastornos de síntomas somáticos habían coincidido recientemente con síntomas semejantes en personas de su entorno local o vivían con familiares que se quejaban de síntomas físicos similares (p. ej., un niño con convulsiones no epilépticas tiene un padre o un hermano epiléptico).

Reacciones de los padres

La importancia que den los padres a los síntomas del niño influye en la cantidad de síntomas de queja. Una molestia somática puede ser más aceptable o reconocida en ciertos hogares que la expresión de emociones intensas (p. ej., ansiedad, miedo o cólera). En ese tipo de hogares, tal vez el niño obtenga cierta atención por un sufrimiento emocional, pero sin duda obtendrá más atención y comprensión si presenta síntomas físicos. Numerosos estudios han demostrado que una actitud protectora por parte de los padres predice la incapacidad funcional del niño, y las reacciones de los padres (p. ej., actitudes disuasorias, expresión de preocupación y ofrecimiento de consuelo) pueden servir involuntariamente para reforzar y perpetuar la conducta de la enfermedad.

Factores estresantes escolares y familiares

Los factores ambientales externos (p. ej., estrés escolar o cambios en la situación familiar) son habituales en los niños con trastornos de síntomas somáticos. Entre los factores estresantes escolares más frecuentes se encuentran el acoso escolar, el comienzo del curso escolar, el miedo al fracaso escolar o la participación en actividades extraescolares. La disfunción y la falta de apoyo del sistema familiar son comunes en los trastornos de síntomas somáticos. Las transiciones en el sistema familiar por la muerte de un miembro de la familia, el nacimiento de un hermano, el divorcio de los padres, los castigos físicos por parte de los padres y el aumento de las discusiones entre los padres se asocian a los síntomas somáticos. Sin embargo, existe una llamativa minoría de pacientes con trastornos de síntomas somáticos que aparentemente no presentan de forma evidente estos factores precipitantes de los síntomas. No está claro si la ausencia de acontecimientos estresantes registrados en estos pacientes se debe a que no quieren o no pueden manifestar los factores estresantes relevantes o si simplemente no existen tales factores.

Traumas

Se han hallado unas altas tasas de traumas infantiles (p. ej., abuso sexual, físico o emocional en la infancia) entre los pacientes con trastornos de síntomas somáticos, aunque las tasas de prevalencia del trauma varían ampliamente en los distintos estudios.

Individuales

Enfermedad física infantil

Parece haber una relación entre una enfermedad física sufrida en la infancia y el desarrollo posterior de somatización. Muchos niños con trastornos de síntomas somáticos sufren otras enfermedades médicas. Puede haber un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

hecho antecedente (p. ej., un accidente, una infección por virus) que haya desencadenado el comienzo de los síntomas y haya dado lugar a una convalecencia prolongada o a la recurrencia de los síntomas una vez ha remitido la enfermedad. Los niños propensos a somatizar pueden tener una tendencia a experimentar las sensaciones somáticas normales como «intensas, perjudiciales y perturbadoras», a lo que se hace referencia como *amplificación somatosensorial*. Los niños con trastornos de síntomas somáticos también pueden tener antecedentes de síntomas físicos incapacitantes e idiopáticos.

Temperamento/estilo de afrontamiento

Se ha descubierto que los síntomas somáticos son más habituales en niños que son concienzudos, sensibles, inseguros, internalizadores, ansiosos y en aquellos que se esfuerzan por obtener altos logros académicos. La somatización también puede darse en niños más pequeños incapaces de verbalizar el sufrimiento emocional. Los síntomas somáticos suelen considerarse una forma de defensa psicológica frente al sufrimiento intrapsíquico, lo que permite que el niño evite afrontar la ansiedad o los conflictos, un proceso al que se hace referencia como *beneficio primario*. Se obtiene un «beneficio primario» preservando el conflicto de la consciencia y reduciendo al mínimo la ansiedad. Los síntomas también pueden traducirse en el llamado «beneficio secundario» si el síntoma contribuye a permitir que el niño evite las responsabilidades o consecuencias no deseadas.

Conductas aprendidas

Los síntomas somáticos pueden ser reforzados (p. ej., a través de una disminución de las responsabilidades o expectativas puestas por los demás y/o recibiendo atención y compasión como consecuencia de los síntomas físicos). Muchos niños pequeños pueden tener antecedentes de una enfermedad médica general subyacente que puede ser reforzada por la atención que le prestan los padres y/o los compañeros, al igual que una atención médica adicional en forma de exámenes e investigaciones innecesarios.

Comorbilidad psiquiátrica

Hay una asociación entre la somatización y otras enfermedades psiquiátricas, en particular los trastornos depresivos y de ansiedad.

Otros factores biológicos

Los estudios sobre la fisiopatología de los trastornos de síntomas somáticos sugieren la existencia de ciertos mecanismos unificadores, como un funcionamiento anómalo de las vías neurales eferentes (p. ej., el sistema nervioso autónomo y el eje hipotálamo-hipofisario) y alteraciones en el procesamiento central de las entradas sensoriales. Se ha observado una hiperactividad de la corteza del cíngulo anterior en pacientes con trastorno de conversión, así como una reducción de la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral. En estudios sobre dolor crónico, que incluían migrañas y cefalea de tipo tensional, se ha observado que aparentemente se produce una pérdida progresiva de la sustancia gris en las estructuras cerebrales involucradas en el registro del dolor, como la corteza somatosensorial, la corteza del cíngulo anterior y la ínsula. Además, cuando se produce una expectativa importante de dolor, la corteza del cíngulo anterior se activa de forma proporcional a dicha expectativa.

VALORACIÓN

La mayoría de los pacientes con síntomas somáticos y otros trastornos relacionados acuden a la consulta del pediatra y no al especialista en salud mental. Es importante que el pediatra fundamente el diagnóstico en los signos y síntomas positivos (síntomas somáticos que producen angustia y pensamientos, sentimientos y conductas anómalos en respuesta a estos síntomas) más que en la ausencia de una explicación médica. De este modo, la evaluación de los trastornos sospechados debe incluir un examen de la esfera biológica, psicológica, social y del desarrollo tanto por separado como en relación con las demás. Debe indicarse un abordaje integral, en el que tanto el pediatra como el especialista en salud mental se impliquen en la valoración, el control y el tratamiento del paciente.

Médica

La presencia de una enfermedad física no excluye la posibilidad de que la somatización desempeñe un papel importante en el niño. Aquellos síntomas somáticos que, al principio del curso de la enfermedad, se pueden atribuir directamente a una enfermedad física concreta (p. ej., enfermedad respiratoria aguda) pueden convertirse en síntomas con una base psicológica, sobre todo en aquellas situaciones en las que el niño obtenga algún beneficio al adoptar el papel de enfermo. Los síntomas somáticos también pueden aparecer como excesivos respecto a lo que cabría esperar en la enfermedad física de que se trate. Los hallazgos físicos pueden aparecer de forma secundaria a los efectos del trastorno de síntomas somáticos, sobre todo si son crónicos y/o graves (p. ej., pérdida de la forma física, atrofia por desuso y contracturas por inmovilización prolongada, deficiencias nutricionales, gastroparesia y estreñimiento por la escasa ingestión de alimentos).

El examen médico exhaustivo para descartar una enfermedad física grave ha de compensarse con esfuerzos cuidadosos por evitar los exámenes y procedimientos innecesarios y potencialmente adversos. Mediante la exploración física se pondrá de manifiesto que los síntomas del niño fluctúan dependiendo del contexto, son anatómicamente incoherentes o son excesivos para lo que cabría esperar por los hallazgos físicos.

Psicológica

Si se sospecha somatización, es preciso incluir precozmente una consulta psiquiátrica en la valoración diagnóstica. La razón de ésta se explicará cuidadosamente a la familia, lo que contribuirá a evitar la percepción de que el equipo pediátrico no se está tomando en serio los síntomas de su hijo (es decir, «sólo están en su cabeza»). Se les informará de que la valoración completa implica un estudio minucioso de las esferas física y psicológica del niño, y que la consulta psiquiátrica ayudará a entender mejor el origen del sufrimiento de su hijo, qué lo perpetúa y qué tratamientos son los que tienen más probabilidad de ser eficaces.

En la entrevista para valorar la salud mental deben estudiarse cuidadosamente los factores estresantes psicológicos y sociales y los factores de riesgo, para lo cual es necesario recabar los antecedentes psiquiátricos familiares y médicos. La naturaleza de los síntomas físicos actuales y cualquier antecedente de episodios previos de síntomas somáticos deben incluirse en la valoración, además del funcionamiento emocional, social y académico del niño, sus estrategias de afrontamiento y el funcionamiento familiar. Gracias a la evaluación, el equipo asistencial obtendrá una explicación biopsicosocial de los síntomas del niño, permitiendo la planificación del tratamiento.

Diagnósticos diferenciales

El principal diagnóstico diferencial debe hacerse entre un trastorno de síntomas somáticos y una enfermedad física. No obstante, es importante tener en cuenta que ambos diagnósticos no son mutuamente excluyentes y con frecuencia coexisten. Los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad a menudo incluyen la presencia de síntomas físicos que tienden a remitir con el tratamiento de los síntomas primarios y parecen claramente diferentes de las molestias y los síntomas físicos observados en los trastornos de síntomas somáticos. Los síndromes con dolor crónico pueden estar producidos por fibromialgia o neuropatía autónoma periférica (v. cap. 168).

PLANIFICACIÓN ASISTENCIAL

Tras concluir la valoración médica y psicológica, se reunirá todo el equipo multidisciplinar de médicos y especialistas en salud mental para revisar todos los estudios y pruebas realizados y comentar la situación, las impresiones diagnósticas y las recomendaciones terapéuticas. Todo ello va orientado a garantizar un acuerdo en cuanto al diagnóstico y al plan terapéutico, así como a facilitar que todos los profesionales se comuniquen de forma adecuada y consistente.

Tras la reunión previa, se debe celebrar una entrevista o consulta con los familiares para informarles sobre las impresiones diagnósticas y las recomendaciones terapéuticas consensuadas por el equipo multidisciplinar. Los médicos y los especialistas en salud mental deben comunicarles el diagnóstico de forma comprensible mediante una formulación biopsicosocial global. Se les revelarán y comentarán los hallazgos médicos y psiquiátricos. Los pacientes y los familiares con trastornos de síntomas somáticos con frecuencia desconfían de que exista una causa médica que explique el problema y se resisten a admitir la contribución de los factores psicosociales. Tras haber realizado un exhaustivo estudio médico sin hallar una explicación consistente a los síntomas, el hecho de etiquetarlos como «psiquiátricos» puede hacer que se centre la búsqueda de la causa en el funcionamiento familiar, con lo que los pacientes y los padres podrían sentirse culpables de los síntomas. El equipo asistencial debe ayudar a la familia a

booksmedicos.org

comprender las conexiones existentes entre la mente y el cuerpo para que así puedan dejar de buscar la causa de los síntomas y se orienten a mejorar el funcionamiento familiar. Resulta útil informarles sobre las ventajas del tratamiento y los riesgos que conlleva la ausencia de tratamiento para que la familia vaya siguiendo correctamente los pasos del plan terapéutico.

Tratamiento

El modelo de rehabilitación integral multidisciplinar es el más apropiado para los pacientes con trastornos de síntomas somáticos. La estrategia del modelo de rehabilitación proporciona un marco útil de tratamiento, que, en lugar de prestar atención a la curación de los síntomas, destaca el restablecimiento del funcionamiento adaptativo normal. Esto incluye aumentar las actividades de la vida diaria, mejorar la nutrición, aumentar la movilidad, favorecer el regreso a la escuela y la socialización con los compañeros.

Las *intervenciones cognitivo-conductuales* son el tratamiento de elección según respaldan los ensayos clínicos. Las intervenciones cognitivo-conductuales modifican la experiencia de los síntomas al incluir la percepción del dolor y reparar las anomalías del sistema nervioso central asociadas al deterioro funcional. Los componentes de las técnicas cognitivo-conductuales (p. ej., estrategias de relajación, *biofeedback*, hipnosis) se pueden utilizar para que los pacientes aprendan a controlar ciertos procesos fisiológicos como la actividad del sistema nervioso autónomo. La reestructuración cognitiva es eficaz para abordar y alterar los pensamientos disfuncionales sobre los síntomas y sus implicaciones sobre el funcionamiento. Los tratamientos que apoyan las estrategias de afrontamiento, la expresión y la modulación emocional y que limitan la dependencia del adolescente del respaldo emocional de los padres, son especialmente útiles para reducir más eficazmente los síntomas y mejorar el funcionamiento. También reduce la discapacidad la modificación de aquellos patrones de respuesta excesivamente protectores y que pueden inducir un reforzamiento por parte de los padres (p. ej., dejar que el niño se acueste tarde o que no vaya a la escuela por los síntomas referidos).

Se debe considerar el tratamiento farmacológico psiquiátrico en caso de coexistir otros trastornos psiquiátricos, en concreto depresivos y de ansiedad. Se ha demostrado la eficacia de combinar el tratamiento farmacológico, la fisioterapia y las intervenciones psicológicas en programas terapéuticos multicomponente.

Escenario terapéutico

La mayoría de los pacientes pueden tratarse de forma ambulatoria, con las revisiones oportunas para el seguimiento de la salud mental. Es importante programar las revisiones con el médico de atención primaria (MAP) y con los demás especialistas para mantener las alianzas y la implicación en el tratamiento y evitar la peregrinación médica y la realización de pruebas e intervenciones invasivas innecesarias.

Debido a la naturaleza de los síntomas, la mayoría de los pacientes con trastornos de síntomas somáticos no acuden a un centro de salud mental para explicar sus problemas físicos; sólo aquellos pacientes que presentan unos síntomas emocionales notables o que padecen un trastorno mental concurrente son remitidos a los especialistas en psiquiatría. Los especialistas tratan el síndrome funcional somático que les compete debido a la enorme cantidad de pacientes de este tipo que acude a sus consultas. Es frecuente que en estas clínicas el abordaje sea monodisciplinar y consista principalmente en tratamientos e intervenciones de tipo médico. La existencia de distintas clínicas que tratan síndromes específicos no hace más que empeorar el problema, perpetuando el abordaje individual del especialista con una asistencia fragmentada, en lugar de utilizar un modelo más global. Aunque las clínicas de especialidades tienen una importante función al aportar la experiencia necesaria para valorar a estos pacientes, no es habitual que se encuentren preparadas para tratar a estos pacientes con síntomas que involucran a múltiples sistemas del cuerpo. No es raro que estos pacientes acudan a varias clínicas al mismo tiempo y reciban distintos tratamientos paralelos y descoordinados.

El abordaje más adecuado para los pacientes con trastornos de síntomas somáticos tal vez sea el modelo de hogar médico, en el que los especialistas en salud mental colaboran con los MAP y/o distintos especialistas médicos. El hecho de que la asistencia médica y la de salud mental compartan ubicación mejora la comunicación, reduce la fragmentación de la asistencia y minimiza el estigma y la renuencia de muchas familias a acudir a clínicas psiquiátricas. La eficacia de un programa terapéutico con servicios globales multidisciplinares y un tratamiento cognitivo-conductual se ha estudiado en un ensayo clínico controlado y aleatorizado, y los resultados arrojaron unas ventajas inmediatas y clínicamente significativas que se mantuvieron al año de seguimiento.

Los pacientes que presenten un deterioro funcional profundo y generalizado probablemente necesiten un tratamiento psiquiátrico más intensivo (p. ej., un programa médico-psiquiátrico realizado en parte en el hospital o incluso un ingreso). Los programas de rehabilitación intrahospitalaria multidisciplinares tienen mucho que ofrecer a estos pacientes, al estar diseñados para lograr la recuperación tanto física como psicológica. La familia se siente tranquila al saber que el personal multidisciplinar puede seguir vigilando los síntomas, garantizando que cualquier diagnóstico inadvertido se pueda reconocer rápidamente.

Aquellos niños con un alto grado de deterioro suelen faltar mucho a la escuela; en estos casos es crucial la comunicación con el centro educativo para facilitar el regreso a las clases y mejorar el funcionamiento general. Además de hablar con el jefe de estudios y la enfermería de la escuela, suele ser bastante útil escribir un informe para la escuela en el que se comenten los síntomas del paciente y las formas en que se recomienda abordarlos. También es aconsejable que exista una comunicación continua entre la escuela y el MAP para vigilar la aparición de síntomas nuevos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **23**

Rumiación y pica

Emily R. Katz, Robert L. Kitts y David R. DeMaso

23.1 Trastorno de rumiación o mericismo

Emily R. Katz, Robert L. Kitts y David R. De Maso

El trastorno de rumiación o mericismo consiste en la regurgitación repetida de los alimentos; la comida regurgitada puede volverse a masticar, volverse a tragar o escupirse, durante un período de, como mínimo, un mes tras un período de funcionamiento normal. La regurgitación es frecuente y tiene lugar a diario; no sucede durante el sueño. No se debe a una enfermedad gastrointestinal asociada u otras enfermedades (p. ej., reflujo gastroesofágico o estenosis pilórica). No acontece exclusivamente durante el curso de la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa, el trastorno por atracón o el trastorno de la ingesta evitativo/restrictivo. Si los síntomas acontecen en el contexto de un trastorno del desarrollo intelectual o de otros trastornos del neurodesarrollo, han de ser de la gravedad suficiente para justificar una atención médica añadida.

La pérdida de peso y la incapacidad para alcanzar el peso esperado son características frecuentes entre los niños con trastorno de rumiación. En ocasiones, estos niños adoptan una posición característica, con la espalda estirada y arqueada y la cabeza colgando hacia atrás, al tiempo que hacen movimientos de succión con la lengua. En los bebés y en los individuos adultos con discapacidad intelectual, la conducta de rumiación parece tener una función de tranquilizarse o de autoestimularse. Se puede producir malnutrición en niños mayores y adultos, sobre todo si la regurgitación se asocia con una restricción en la ingestión de alimento (que puede estar dirigida a evitar la regurgitación en presencia de otras personas). En ocasiones, intentan disimular la conducta de regurgitación o evitan comer con más gente.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde el principio se pensó que se trataba de un trastorno predominante en niños y en personas con discapacidad intelectual; sin embargo, también se ha descrito la rumiación en individuos sanos en cualquier momento de la vida. No existen datos concluyentes sobre la prevalencia del trastorno de rumiación. En niños por lo demás sanos, en general, este trastorno aparece en el primer año de vida, entre los 3 y los 12 meses. El trastorno puede tener

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed 5 (DSM5), Washington, DC, 2013, American Psychiatric Association.

Andresen JM, Woolfolk RL, Allen LA, et al: Physical symptoms and psychosocial correlates of somatization in pediatric primary care, *Clin Pediatr (Phila)* 50(10):904-909, 2011.

Barkmann C, Braehler E, Schulte-Markwort M, et al: Chronic somatic complaints in adolescents: prevalence, predictive validity of the parent reports, and associations with social class, health status, and psychosocial distress, *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 46(10):1003-1011, 2011.

Brown RJ, Lewis-Fernández R: Culture and conversion disorder: implications for DSM-5, *Psychiatry* 74(3):187-206, 2011.

Guite JW, McCue RL, Sherker JL, et al: Relationships among pain, protective parental responses, and disability for adolescents with chronic musculoskeletal pain, *Clin J Pain* 27(9):775-781, 2011.

Ibeziako PI, DeMaso DR: The somatoform disorders. In Klykylo WM, Kay JL, editors: *Clinical Child Psychiatry*, vol 26, ed 3, West Sussex, England, 2012, Wiley, pp 458-474.

Levy RL, Langer SL, Walker LS, et al: Cognitive-behavioral therapy for children with functional abdominal pain and their parents decreases pain and other symptoms, *Am J Gastroenterol* 105(4):946-956, 2010.

Schröder A, Fink P: Functional somatic syndromes and somatoform disorders in special psychosomatic units: organizational aspects and evidence-based treatment, *Psychiatr Clin North Am* 34(3):673-687, 2011.

Shelby GD, Shirkey KC, Sherman AL, et al: Functional abdominal pain in childhood and long-term vulnerability to anxiety disorders, *Pediatrics* 132(3):475-482, 2013.

Silber TJ: Somatization disorders: diagnosis, treatment, and prognosis, *Pediatr Rev* 32(2):56-63, 2011.

Zernikow B, Wager J, Hechler T, et al: Characteristics of highly impaired children with severe chronic pain: a 5-year retrospective study on 2249 pediatric pain patients, *BMC Pediatr* 12(1):54, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

un curso episódico o ser constante hasta que se instaura el tratamiento. En los niños es habitual la remisión espontánea, pero puede prolongarse dando lugar a problemas de malnutrición potencialmente letales. Entre las complicaciones derivadas de la malnutrición también se encuentran el retraso del crecimiento y el efecto negativo sobre la capacidad de desarrollo y de aprendizaje.

ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los factores de riesgo del trastorno de rumiación en bebés y niños pequeños incluyen un problema de la relación con los cuidadores primarios, la ausencia de un entorno estimulante apropiado, el abandono, las situaciones vitales estresantes y una conducta aprendida, reforzada por sensaciones placenteras, la distracción de las emociones negativas y/o el refuerzo involuntario (atención) de los cuidadores primarios. El diagnóstico diferencial incluye las anomalías congénitas del sistema gastrointestinal, la estenosis pilórica (v. cap. 329), el síndrome de Sandifer (v. cap. 323), la gastroparesis, la hernia de hiato (v. cap. 322), la hipertensión intracraneal, los tumores diencefálicos, la insuficiencia adrenal y los errores congénitos del metabolismo. Los niños más mayores y los adultos con anorexia o bulimia nerviosa también pueden presentar conductas de regurgitación por la preocupación por engordar. El diagnóstico del trastorno de rumiación sólo puede aplicarse cuando la gravedad del problema supera a la que suele asociarse a una enfermedad física concurrente o a un trastorno mental.

TRATAMIENTO

El primer paso del tratamiento consiste en un análisis conductual para determinar si el trastorno sirve como autoestimulación o está motivado socialmente. La conducta puede empezar como una autoestimulación pero, más tarde, se refuerza y perpetúa por la atención social que se le presta. El tratamiento conductual se centra principalmente en reforzar la corrección de la conducta alimentaria, así como en reducir al mínimo la atención prestada a la rumiación. Tanto la respiración diafragmática como la masticación de chicle posprandial han demostrado ser beneficiosas al utilizarse como respuestas competidoras. Las técnicas de condicionamiento aversivo (es decir, la supresión brusca de la atención positiva) deben considerarse cuando la salud del niño corre un riesgo.

El tratamiento conductual satisfactorio requiere que en la intervención participen los cuidadores primarios. Éstos necesitan educación y asesoramiento sobre una respuesta adaptada a la conducta del niño, al igual que sobre un cambio de cualquier respuesta inadaptada. En la actualidad no se dispone de pruebas que respalden las intervenciones psicofarmacológicas en este trastorno. En casos más graves o intratables (p. ej., deshidratación y desnutrición graves) puede que sea necesario un programa intensivo de tratamiento médico-conductual integrado llevado a cabo en una unidad médica o médico-psiquiátrica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

23.2 Pica

Emily R. Katz, Robert L. Kitts y David R. DeMaso

La pica es un trastorno alimentario que se caracteriza por la ingesta persistente de sustancias no alimenticias sin valor nutritivo (p. ej., papel, jabón, yeso, carbón, tiza, madera, ceniza, pintura y tierra) durante un período de tiempo mínimo de un mes. La conducta alimentaria es inapropiada para el nivel del desarrollo (p. ej., la conducta normal de lactantes y niños muy pequeños de llevarse objetos a la boca) y, por tanto, se sugiere que el diagnóstico se haga a partir de los 2 años de edad. Esta conducta alimentaria no forma parte de un hábito respaldado por las convenciones culturales ni sociales. El diagnóstico de pica puede concurrir con cualquier otro trastorno alimentario.

EPIDEMIOLOGÍA

La pica puede presentarse en cualquier momento de la vida, pero es más habitual que aparezca durante la infancia. Parece ser más frecuente en pacientes con discapacidad intelectual o trastornos del espectro del autismo, y, en menor grado, en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo y esquizofrenia. La prevalencia de la pica no está clara, aunque parece aumentar de forma correlativa al grado de discapacidad intelectual. En general, remite en la infancia pero puede continuar durante la adolescencia y la edad adulta. La *geofagia* (la ingesta de tierra) se asocia con el embarazo y no se considera una conducta anómala en algunas culturas (p. ej., en las sociedades rurales o preindustriales de algunas regiones de África y en la India). Los niños con pica corren un mayor riesgo de intoxicación por plomo (saturnismo) (v. cap. 721), anemia ferropénica (v. cap. 455), alteraciones intestinales mecánicas, obstrucción intestinal, perforación intestinal, lesiones dentales y parasitosis. Puede ser letal dependiendo de las sustancias ingeridas.

ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se han propuesto numerosas etiologías, pero ninguna se ha demostrado; las causas varían desde las psicosociales hasta las físicas. Incluyen los déficits nutricionales (p. ej., de hierro, zinc, calcio), ámbitos socioeconómicos desfavorecidos (p. ej., exposición a la pintura con plomo), malos tratos y desamparo, desorganización familiar (p. ej., falta de supervisión), trastornos mentales, conductas aprendidas, un trastorno bioquímico subyacente (pero no determinado) y factores culturales y familiares. El diagnóstico diferencial incluye la anorexia nerviosa (v. cap. 28), el trastorno facticio y las autolesiones no suicidas en los trastornos de la personalidad. Sólo se diagnosticará la pica de forma aislada en caso de que el trastorno de la alimentación sea lo bastante grave como para precisar asistencia médica añadida.

TRATAMIENTO

En general, para la pica está indicado un tratamiento conductual, social y médico combinado. Es importante comprobar si existe una situación de abandono y la supervisión familiar, junto con una valoración psiquiátrica para detectar posibles trastornos mentales concurrentes o un retraso en el desarrollo, para desarrollar una estrategia de intervención eficaz en los casos de pica. Las terapias conductuales, en concreto el análisis conductual aplicado en pacientes con discapacidad intelectual o trastornos del espectro del autismo, cada vez acumulan más pruebas que respaldan su utilidad. Las secuelas relacionadas con el producto ingerido pueden requerir un tratamiento específico (p. ej., saturnismo, anemia ferropénica, parasitosis). La ingestión de cabello puede requerir una intervención médica o quirúrgica por un bezoar gástrico (v. cap. 334.2).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

23.3 Enuresis

Véase el capítulo 543.

23.4 Encopresis

Véase el capítulo 332.2.

Capítulo 24

Trastornos y hábitos motores

Colleen A. Ryan, Michael L. Trieu, David R. DeMaso y Heather J. Walter

Los trastornos motores son un conjunto de síntomas psiquiátricos interrelacionados que se caracterizan por movimientos anómalos y fenómenos asociados. En el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición* (DSM-5), entre los trastornos motores se incluyen los trastornos de tics, los de movimientos estereotipados y los del desarrollo de la coordinación. En este capítulo se explican los trastornos de tics (trastorno de la Tourette, de tics motores o vocales persistente, de tics transitorio) y el trastorno de movimientos estereotipados. Aunque no se recogen como trastornos motores en el DSM-5, los hábitos representan un comportamiento motor repetitivo y a menudo problemático (sobre todo la succión del pulgar y el rechinar de dientes).

booksmedicos.org

Bibliografía

American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, ed 5, Arlington, VA, 2013, American Psychiatric Publishing.

Chial HJ, Camilleri M, Williams DE, et al: Rumination syndrome in children and adolescents: diagnosis, treatment, and prognosis, *Pediatrics* 111(1):158-162, 2003.

Ellis CR, Schnoes CJ: Eating disorder, rumination, 2006. <http://emedicine.medscape.com/article/916297-overview>.

Green AD, Alioto A, Mousa H, et al: Severe pediatric rumination syndrome: successful interdisciplinary inpatient management, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52(4):414-418, 2011.

Bibliografía

American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, ed 5, Arlington, VA, 2013, American Psychiatric Publishing.

Matson JL, Hattier MA, Belva B, et al: Pica in persons with developmental disabilities: Approaches to treatment, *Res Dev Disabil* 34:2564-2571, 2013.

Williams DE, McAdam D: Assessment, behavioral treatment, and prevention of pica: Clinical guidelines and recommendations for practitioners, *Res Dev Disabil* 33:2050-2057, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

24.1 Trastornos de tics

Colleen A. Ryan, Michael L. Trieu, David R. DeMaso y Heather J. Walter

El trastorno de la Tourette (TT), el de tics motores o vocales persistente (crónico) (TTP) y el de tics transitorio (tabla 24-1) se caracterizan por tics involuntarios, rápidos, repetitivos, únicos o múltiples, que pueden ser motores y/o vocales/fónicos, con frecuencia fluctuantes pero que persisten durante más de un año desde su aparición (menos de un año en el caso del trastorno de tics transitorio). El TTP se diferencia del TT en que el TTP se limita a tics motores o vocales (pero no se dan ambos), mientras que el TT presenta tanto tics motores como vocales en algún momento del curso de la enfermedad (aunque no necesariamente al mismo tiempo). Los trastornos de tics siguen un orden jerárquico (es decir, el TT seguido del TTP y éste seguido del trastorno de tics transitorio), de forma que una vez se diagnostica un trastorno de tics en un grado jerárquico, no se puede realizar un diagnóstico de una jerarquía menor.

DESCRIPCIÓN

Los tics son vocalizaciones o movimientos súbitos, rápidos, recurrentes y no rítmicos. Los tics motores simples (p. ej., parpadeo, torsiones del cuello, encogimientos de hombros, extensión de las extremidades) son movimientos rápidos y breves que afectan a un solo músculo o a unos pocos grupos musculares, mientras que los tics complejos implican unos movimientos secuenciales y/o simultáneos producidos de forma relativamente coordinada que pueden parecer deliberados (p. ej., separarse el flequillo hacia atrás, dar golpecitos en el suelo con los pies, imitar los movimientos de otra persona [ecopraxia] o realizar gestos sexuales u obscenos [copropraxia]). Los tics vocales simples (p. ej., aclararse la garganta, sorber o toser) son sonidos y ruidos aislados y sin significado, mientras que los tics vocales complejos (p. ej., palabras parciales [sílabas], palabras fuera de contexto, coprolalia [palabras obscenas u ofensivas], palilalia [el paciente repite sus propios sonidos o palabras] o ecolalia [repetición de la última palabra o frase escuchada]) consisten en expresiones y vocalizaciones con un significado.

Se han descrito fenómenos sensoriales (impulsos premonitorios) que preceden y desencadenan el impulso de realizar el tic. Los individuos con tics pueden suprimirlos durante períodos variables de tiempo, sobre todo cuando existen necesidades externas que ejercen cierta influencia, al estar profundamente concentrado en una tarea o actividad o durante el sueño. Con frecuencia los tics aparecen por sugestión y empeoran con la ansiedad, la excitación o la fatiga. Aunque los padres describen un aumento en la frecuencia de los tics al final del día, los estudios realizados no respaldan que la supresión voluntaria de los tics dé lugar a su empeoramiento por rebote.

Tabla 24-1 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de los trastornos de tics

Nota: un tic es una vocalización o un movimiento súbito, rápido, recurrente y no rítmico.

TRASTORNO DE LA TOURETTE

A. Los tics motores múltiples y uno o más tics vocales han estado presentes en algún momento durante la enfermedad, aunque no necesariamente de forma concurrente.
B. Los tics pueden aparecer intermitentemente en frecuencia, pero persisten durante más de un año desde la aparición del primer tic.
C. Comienza antes de los 18 años.
D. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., cocaína) o a otra afección médica (p. ej., enfermedad de Huntington, encefalitis posvírica).

TRASTORNO DE TICS VOCALES O MOTORES PERSISTENTE (CRÓNICO)

A. Los tics motores o vocales únicos o múltiples han estado presentes durante la enfermedad, pero no ambos a la vez.
B. Los tics pueden aparecer intermitentemente en frecuencia, pero persisten durante más de un año desde la aparición del primer tic.
C. Comienza antes de los 18 años.
D. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., cocaína) o a otra afección médica (p. ej., enfermedad de Huntington, encefalitis posvírica).
E. Nunca se han cumplido los criterios de trastorno de la Tourette.

Especificar si:
Sólo con tics motores
Sólo con tics vocales

TRASTORNO DE TICS TRANSITORIO

A. Tics motores y/o vocales únicos o múltiples.
B. Los tics han estado presentes durante menos de un año desde la aparición del primer tic.
C. Comienzo antes de los 18 años.
D. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., cocaína) o a otra afección médica (p. ej., enfermedad de Huntington, encefalitis posvírica).
E. Nunca se han cumplido los criterios de trastorno de la Tourette ni de trastorno de tics o de trastorno de tics vocales o motores persistente (crónico).

De Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, pág. 81.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

La aparición de los tics suele darse entre los 4 y los 6 años. Existe un pico de gravedad de los síntomas entre los 10 y los 12 años, con una notable disminución en la mayoría de los individuos (65%) alrededor de los 18-20 años. Un pequeño porcentaje de sujetos padecerá un empeoramiento de los tics en la vida adulta. Es muy raro que aparezcan tics por primera vez en la edad adulta, y en este caso se suelen asociar a la exposición a drogas o a lesiones del sistema nervioso central. Los tics se manifiestan de formas muy parecidas en todas las edades, y con el tiempo cambian los grupos musculares afectados y las vocalizaciones emitidas. Algunos individuos atraviesan períodos libres de tics que pueden durar entre semanas y meses.

EPIDEMIOLOGÍA

Las tasas de prevalencia de los tics para todos los grupos de edad oscilan entre el 6-18% en el caso de los niños y el 3-11% en las niñas; se estima que la tasa de TT es del 0,3-0,8%. En general predominan los hombres entre los diagnosticados de TTP/TT, con una oscilación de 2 : 1 a 4 : 1 en la proporción entre géneros. Los estudios clínicos indican que las tasas son mayores entre los jóvenes blancos que entre los afroamericanos o los hispanos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial se deben incluir los movimientos repetitivos de la infancia (tabla 24-2). Puede ser complicado distinguir los tics de las estereotipias. A pesar de que las estereotipias pueden imitar a los tics, aquéllas consisten típicamente en movimientos rítmicos y su localización en el cuerpo y el tipo de movimiento no varían con el tiempo, lo que sí es típico de los tics. En el caso de tics con impulsos premonitorios, éstos pueden ser difíciles de diferenciar de las compulsiones. También se debe realizar el diagnóstico diferencial con una serie de trastornos motores del desarrollo y benignos (p. ej., tortícolis paroxístico benigno, síndrome de Sandifer, los temblores neonatales y los ataques de estremecimiento). Los tics pueden aparecer en distintas enfermedades neurológicas (p. ej., enfermedad de Wilson, neuroacantocitosis, síndrome de Huntington y varias lesiones cerebrales frontales subcorticales); no es frecuente que los tics sean la única manifestación de estas enfermedades. Los individuos que desarrollen tics en el contexto de una decadencia del funcionamiento motor o cognitivo deben ser remitidos al neurólogo. Algunas sustancias o fármacos pueden empeorar los tics, como los estimulantes, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la lamotrigina y la cocaína. Si los tics aparecen relacionados temporalmente con el consumo de una sustancia o fármaco y desaparecen al interrumpir dicho consumo, es posible que exista una relación causal. Aunque lleva un tiempo siendo objeto de discusiones, no se ha podido demostrar en estudios controlados que los estimulantes empeoren los tics.

COMORBILIDAD

Es frecuente la concurrencia de varios trastornos psiquiátricos, y a menudo tanto el paciente como su familia se preocupan más por la enfermedad acompañante que por los propios tics. Existe una asociación bidireccional entre el TTP/TT (sobre todo el TT) y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC; v. cap. 25), en la que el 20-60% de los pacientes con TT cumplen los criterios de TOC y el 20-40% de los pacientes con TOC refieren tics (fig. 24-1). El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH;

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 24-2 Movimientos repetitivos de la infancia

	DESCRIPCIÓN	TRASTORNOS EN LOS QUE APARECEN HABITUALMENTE
Tics	Vocalización o movimiento súbito, rápido, recurrente, no rítmico y estereotipado	Trastorno de tics transitorio, trastorno de la Tourette, trastorno de tics persistente
Distonía	Contracciones musculares involuntarias, mantenidas o intermitentes, que provocan contorsiones repetitivas y/o posturas anómalas	Gen DYT1, Wilson, distonía mioclónica, síntomas extrapiramidales provocados por bloqueantes dopaminérgicos
Corea	Movimientos en forma de sacudida involuntarios, aleatorios y rápidos, casi siempre de las extremidades proximales, que se encadenan de una articulación a otra. Los movimientos son bruscos, no repetitivos y arrítmicos, y pueden variar en frecuencia e intensidad	Corea de Sydenham, corea de Huntington
Estereotipias	Vocalizaciones o movimientos estereotipados, rítmicos y repetitivos que no varían con el tiempo	Autismo, trastorno de movimientos estereotipados, discapacidad intelectual
Compulsiones	Actividad o ejercicio mental repetitivo, excesivo y sin significado que la persona realiza para intentar evitar un malestar o una preocupación	Trastorno obsesivo-compulsivo, anorexia, trastorno dismórfico corporal, tricotilomanía, trastorno de excoriación
Mioclonía	Sacudidas musculares involuntarias a modo de descarga eléctrica que pueden afectar a una sola zona del cuerpo, a un lado del cuerpo o a todo el cuerpo; puede aparecer como una sacudida única o como sacudidas repetitivas	Hipo, mioclonías del sueño, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia mioclónica juvenil, encefalopatías mitocondriales, trastornos metabólicos
Acatisia	Sensaciones desagradables de inquietud «interior», que a menudo provocan movimientos en un intento de reducir dichas sensaciones	Efectos adversos extrapiramidales de los bloqueantes dopaminérgicos; ansiedad
Conductas volitivas	Conductas que pueden ser impulsivas o debidas al aburrimiento, como dar palmaditas a los compañeros o hacer ruidos (imitando a animales)	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno negativista desafiante, trastornos de integración sensorial

Adaptada de Murphy TK, Lewin AB, Storch EA y cols.: Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with chronic tic disorders, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry *52(12):1341-1359, 2013.*

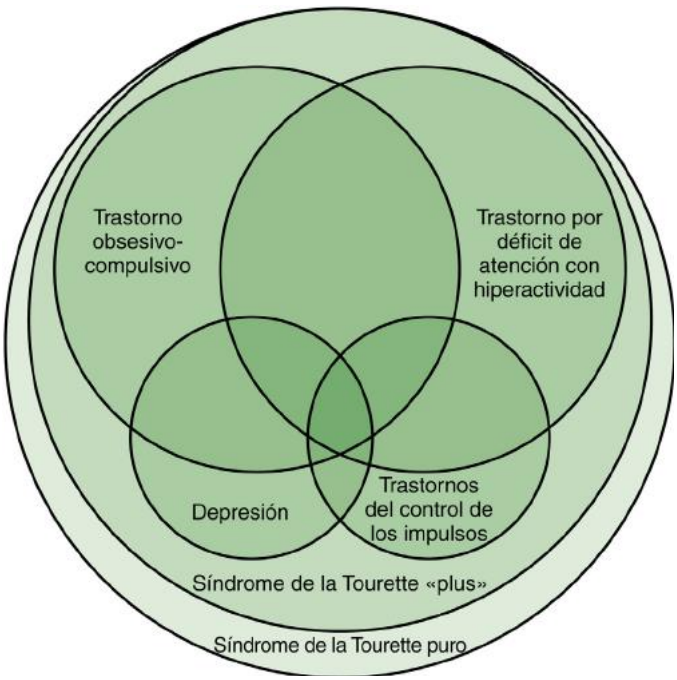

Figura 24-1 Representación esquemática del espectro conductual en el síndrome de la Tourette. El tamaño de cada área es proporcional a la prevalencia estimada de los síntomas; la intensidad del color de fondo es proporcional a la complejidad de la presentación clínica. *De Cavanna AE, Seri S: Tourette's syndrome. BMJ 347:f4964, 2013.*

v. cap. 33) coexiste en un 50% de todos los niños con TTP/TT, pero las estimaciones realizadas a partir de los pacientes derivados sugieren unas tasas mucho mayores (60-80%). El TTP/TT a menudo se acompaña de problemas conductuales como baja tolerancia a la frustración, arrebatos temperamentales y negativismo. Se han observado discapacidades del aprendizaje en más del 20% de estos pacientes. También pueden coexistir la ansiedad y la depresión. Algunos pacientes con TTP/TT presentan signos de los ***trastornos del espectro del autismo*** (**TEA**; v. cap. 30); en tales casos se debe realizar una minuciosa valoración para determinar cuál de los dos trastornos es el principal.

ETIOLOGÍA

Se ha postulado que los tics aparecen como resultado de una alteración en el funcionamiento de las vías motoras del circuito corticoestriado-talamocortical, con afectación de los ganglios basales, la corteza estriada y los lóbulos frontales que se asocian a alteraciones en los sistemas de neurotransmisión mediados por dopamina, serotonina y noradrenalina. La predominancia de TTP/TT entre los hombres tal vez pueda achacarse a la influencia de las hormonas sexuales en el neurodesarrollo de estas vías motoras, lo que se refleja en los efectos antiandrogénicos provocados por el tratamiento del TT.

Los estudios familiares sugieren que existe un riesgo entre 10 y 100 veces mayor de TTP/TT entre los familiares de primer grado en comparación con la población general. Los estudios con gemelos también indican la existencia de un factor genético, con una concordancia para TTP/TT de aproximadamente el 80% entre gemelos monocigóticos y del 30% entre gemelos dicigóticos. Hasta el momento actual, los estudios de asociación con ciertos genes y de vinculación no paramétrica no han demostrado que existan unos genes específicos susceptibles de provocar TTP/TT.

También se ha planteado la hipótesis de que ciertos mecanismos autoinmunes puedan tener alguna función en la etiología de ciertos trastornos de tics. Se ha utilizado la denominación de ***trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados a infección por* Streptococcus** (conocido con el acrónimo **PANDAS,** por el término en inglés; v. cap. 183) para describir algunos casos de TOC y/o tics de aparición brusca en la infancia después de una infección por *Streptococcus.* Más recientemente se ha utilizado el término **PANS *(síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico)*** para describir un subtipo de TOC de inicio brusco en la infancia (en el que no es obligatoria la presencia de tics) sin que haya una asociación evidente con una infección previa por *Streptococcus,* lo que sugiere que puede haber otros agentes infecciosos causantes del trastorno (tabla 24-3). Además del diagnóstico de TOC y/o tics, se ha descrito que los niños con PANS/PANDAS pueden

booksmedicos.org

Tabla 24-3 Criterios diagnósticos propuestos para el síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico (PANS)

CRITERIO	DESCRIPCIÓN
I.	Aparición brusca de un trastorno obsesivo-compulsivo o de una reducción marcada en la ingesta alimentaria
II.	Presencia simultánea de otros síntomas neuropsiquiátricos, instaurados también de forma grave y brusca, pertenecientes a al menos 2 de las 7 siguientes categorías (consultar en el texto la descripción completa): 1. Ansiedad 2. Labilidad emocional y/o depresión 3. Irritabilidad, agresividad y/o conductas marcadamente negativistas 4. Regresión conductual (del desarrollo) 5. Empeoramiento del rendimiento escolar 6. Alteraciones sensoriales o motoras 7. Signos y síntomas somáticos como trastornos del sueño, enuresis o micción frecuente
III.	Los síntomas no se explican mejor por una afección neurológica o médica conocida, como el corea de Sydenham, el lupus eritematoso sistémico o el trastorno de la Tourette, entre otros. *Nota:* el planteamiento diagnóstico de los pacientes con sospecha de PANS debe ser lo bastante amplio como para descartar éstos y otros trastornos relevantes. La naturaleza de los síntomas acompañantes indicará cuáles son los estudios necesarios, entre los que se encuentran la resonancia magnética, la punción lumbar, el electroencefalograma u otras pruebas diagnósticas.

De Swedo SE, Leckman JF, Rose NR: From Research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). Pediatr Therapeut *2:113; 2012, tabla 2.*

presentar síntomas de ansiedad por separación, pesadillas, cambios de personalidad, conductas negativistas y un deterioro en las capacidades matemáticas y de escritura. Aunque algunos estudios sugieren que un antecedente infeccioso puede desarrollar el trastorno de tics, esto sigue estando en entredicho.

Se ha postulado la hipótesis de que el estrés premórbido puede actuar como factor de sensibilización en la patogenia del TT en individuos susceptibles, al afectar los sistemas biológicos de respuesta al estrés como el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal.

SECUELAS

Muchos individuos con tics leves o moderados no sufren un excesivo malestar ni un deterioro funcional considerable, o incluso pueden no ser conscientes de los tics. Incluso aquellos sujetos con tics de grado moderado o grave pueden padecer un deterioro funcional mínimo, aunque sí puede existir un malestar psicológico. De forma excepcional, la presencia de tics puede originar aislamiento social, victimización social, incapacidad para trabajar o para asistir a la escuela o deteriorar la calidad de vida.

DETECCIÓN

Los pediatras deben descartar de forma rutinaria la presencia de movimientos y vocalizaciones anómalas. Como complemento a la detección verbal, algunas escalas de puntuación de síntomas de banda ancha de uso común, como la *Child Behavior Checklist* (CBCL) y la *Swanson, Nolan, and Pelham* (SNAP) incluyen preguntas específicas sobre tics. A menudo, la familia no se da cuenta de que el hecho de sorber, toser o parpadear con una frecuencia importante puede indicar la presencia de tics, y atribuye estas conductas a problemas médicos (p. ej., alergia, problemas visuales). Para distinguir los tics de estos problemas médicos se debe llevar a cabo una valoración minuciosa de su temporalidad, los factores desencadenantes y las características específicas. En caso de que no sea fácil diferenciarlos, se recomienda solicitar una interconsulta con un especialista del órgano implicado con formación pediátrica.

VALORACIÓN

Si la detección sugiere la presencia de un trastorno de tics, debe realizarse una valoración más global que incluya la edad de aparición, el tipo de tics, su frecuencia, los factores que los atenúan y que los exacerban y los antecedentes de tics en la familia. Se puede complementar la valoración utilizando escalas que puntúan los síntomas específicas para tics (p. ej., la *Motor tic, Obsessions and compulsions, Vocal tic Evaluation Survey* [MOVES], la *Tic Self Report Scale,* la *Tourette's Disorder Scale,* el *Parent Tic Questionnaire* [PTQ; http://www.uab.edu/ot/practice/tourette-syndrome-clinic/parent-tic-questionnaire] o la versión para padres de la *Child Tourette's Disorder Impairment Scale*). El médico puede valerse de instrumentos como la *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS), la *Tourette Syndrome Severity Scale* (TSSS) y la *Tourette Syndrome Global Scale* (TSGS) para valorar la gravedad de los tics.

En el caso de tics de nueva aparición debe realizarse un estudio médico completo, sobre todo si la presentación tiene un carácter brusco, atípico o se asocia a alteraciones en el estado mental. Se valorará la realización de pruebas de laboratorio (hemograma, función renal y hepática, análisis de hormonas tiroideas y ferritina, junto con búsqueda de drogas en orina en los adolescentes). Si aparecen nuevos síntomas o se exacerban los preexistentes de forma grave y repentina, el pediatra debe descartar la presencia de una infección aguda concurrente (cultivos, pruebas rápidas de detección de virus, etcétera). No se recomienda la realización rutinaria de electroencefalograma ni pruebas de imagen cerebrales, sino que deben reservarse para aquellos casos en los que haya otros datos neurológicos que sugieran un síndrome de encefalitis autoinmune (encefalitis límbica) (v. cap. 598.4). También debe estudiarse la posible presencia simultánea de otros trastornos psiquiátricos (p. ej., TOC, TDAH, TEA).

TRATAMIENTO

La decisión de tratar los tics se toma en consenso con el niño y su familia y se fundamenta en el grado de deterioro o malestar que provoquen. Si la gravedad de los tics es mínima tal vez no sea necesario intervenir más allá de la psicoeducación.

La psicoeducación debe constar de las presentaciones de los síntomas habituales, las implicaciones de los trastornos concomitantes, la evolución y el pronóstico, y las opciones terapéuticas (entre las cuales se encuentra el no tratar). Se deben revisar los factores que exacerban y mitigan el tic de forma típica en el paciente. El médico puede dirigir a la familia y al paciente a páginas web informativas, como la de la Asociación del Síndrome de la Tourette en Estados Unidos (www.tsa-usa.org) o la página «plus» del síndrome de la Tourette (www.tourettesyndrome.net).

Casi al 75% de los niños con TT/TTP se les aplica algún tipo de adaptación en clase (la más frecuente es ignorar los tics y permitir al paciente salir del aula cuando lo necesite). Tal vez sea necesario formalizar estos cambios en forma de ***adaptación curricular individual.***

Se tendrá en cuenta la derivación a un especialista en tratamiento conductual si los tics provocan un malestar o deterioro funcional. La intervención conductual con una base empírica más amplia es la ***terapia de inversión del hábito*** **(TIH).** Los componentes clásicos de la TIH son entrenar la concienciación de los impulsos premonitorios, organizar una respuesta contra el impulso de realizar el tic, así como el apoyo social. En un gran ensayo aleatorizado que comparaba un protocolo de TIH con el control psicosocial, el tamaño del efecto que favorecía la intervención fue de 0,64; casi todos los sujetos sometidos a la intervención también recibieron tratamiento farmacológico. En la actualidad no existen estudios que comparen la TIH con los fármacos o con el tratamiento combinado (fármacos y TIH).

El tratamiento conductual también puede estar dirigido a las estrategias de afrontamiento desadaptativas (p. ej., evitación, aislamiento social) que se desarrollan a consecuencia de los tics y que contribuyen al deterioro. Las terapias basadas en la aptitud, como la cognitivo-conductual, pueden reducir de forma eficaz las estrategias de afrontamiento inadaptadas, la ansiedad y las conductas compulsivas.

Se valorará el uso de fármacos en caso de que los tics produzcan un deterioro grave en la calidad de vida, o en el caso de que existan enfermedades psiquiátricas asociadas que también puedan responder al fármaco indicado para los tics. Los dos únicos fármacos aprobados por la FDA para tratar el TT son el haloperidol y la pimocida, aunque la mayoría de los médicos intentan tratar antes con antipsicóticos atípicos (risperidona), ya que presentan un perfil de efectos secundarios más

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

favorable. Otros médicos utilizan agonistas α_2 como primera elección, debido a que tienen menos efectos secundarios que los antipsicóticos.

Los agonistas α_2-adrenérgicos (clonidina y guanfacina) han demostrado tener un tamaño del efecto de 0,5 en la corrección de los tics. Un metaanálisis descubrió que en los ensayos que incluían sujetos con TDAH asociado, los agonistas tenían un efecto del tamaño mucho mayor (0,68) que en los ensayos sin sujetos con TDAH asociado (0,15). La dosis inicial de clonidina es de 0,025-0,05 mg/día, con aumentos graduales hasta alcanzar 0,1-0,4 mg/día administrados en varias dosis (3-4 dosis diarias). La FDA ha aprobado una formulación de clonidina de liberación prolongada para el tratamiento del TDAH, disponible en forma de parche transdérmico, pero no se ha estudiado su uso para tratar los tics. La sedación y la hipotensión arterial son posibles efectos secundarios que requieren una supervisión cuidadosa, sobre todo al comienzo del tratamiento. Aún no está establecida la eficacia de la guanfacina, un agonista α_2 con menos efectos sedantes, aunque se están llevando a cabo ensayos clínicos.

Los fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos D_2 (haloperidol y pimocida) son eficaces en la reducción de los tics, pero los efectos adversos, en particular los síntomas extrapiramidales, han limitado su administración como tratamiento de primera elección. La risperidona, un antipsicótico atípico, ha demostrado su eficacia en 4 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, aunque es preocupante la existencia de efectos secundarios neuromotores y metabólicos. La dosis inicial de risperidona es de 0,125-0,5 mg/día, que se aumenta hasta alcanzar una dosis diaria de 0,75-3,0 mg/día.

El uso de cualquier fármaco antipsicótico requiere una supervisión estrecha de sus efectos secundarios: se debe valorar periódicamente la presencia de movimientos anómalos mediante un método estandarizado (como la lista de verificación *Abnormal Involuntary Movement Scale [AIMS]);* antes de comenzar el tratamiento hay que medir la presión arterial, el índice de masa corporal y la glucemia y lipidemia en ayunas, y posteriormente a intervalos regulares según indiquen los protocolos. Si el paciente alcanzase un peso por encima del percentil 90 del índice de masa corporal para su edad, o aumenta el IMC en 5 unidades en pacientes que ya eran obesos antes del tratamiento, se debe valorar la implantación de intervenciones para controlar el peso, así como reforzar la vigilancia de los niveles de glucosa y lípidos en sangre. En aquellos pacientes con antecedentes personales o familiares de alteraciones cardíacas, como síncopes, palpitaciones, arritmias o muerte súbita de causa desconocida, se considerará la realización de electrocardiogramas antes de instaurar el tratamiento y durante el mismo, junto con una interconsulta al cardiólogo. Hay que plantearse cambiar el tratamiento en caso de que la frecuencia cardíaca en reposo supere los 130 lpm, o de que el PR, QRS y QT superen los 200, 120 y 460 ms, respectivamente.

Los niños con trastornos de tics pueden mejorar con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pautados para tratar un TOC, ansiedad o depresión asociados. Se puede potenciar el efecto del ISRS con un antipsicótico atípico en aquellos pacientes con tics asociados a TOC que no respondan de forma suficiente al ISRS. La presencia de tics no excluye el uso de estimulantes para tratar un TDAH asociado. No obstante se debe realizar una estrecha supervisión para detectar la posible exacerbación de los tics durante el tratamiento con estimulantes. No son raros los ataques de ira y cólera entre los jóvenes con tics (hasta el 80% de los pacientes remitidos al especialista). Pueden ser de utilidad las terapias conductuales para controlar la ira. No se han realizado estudios controlados en jóvenes con trastornos de tics que sufran ataques de ira. Tampoco existen suficientes datos científicos que respalden el uso de la estimulación cerebral profunda, la estimulación magnética repetitiva ni los complementos dietéticos para tratar el TT/TTP.

24.2 Trastorno de movimientos estereotipados

Colleen A. Ryan, Michael L. Trieu, David R. DeMaso y Heather J. Walter

En el DSM-5 se define el ***trastorno de movimientos estereotipados*** **(TME)** como un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por un comportamiento motor repetitivo, aparentemente guiado y sin objetivo (estereotipia) que interfiere en las actividades sociales, académicas o de otro tipo, y que puede provocar autolesiones. El TME aparece al principio del desarrollo (antes de los 3 años de edad) y los síntomas no se pueden atribuir a los efectos psicológicos de ninguna sustancia ni afección neurológica, y no se explican mejor por otro trastorno del neurodesarrollo o mental. Se considera que el trastorno es leve si los síntomas quedan fácilmente anulados mediante estímulos sensoriales o distracciones, y grave si hacen falta medidas de supervisión y protección continuas para evitar que el paciente se lesione; se considera moderada la situación entre leve y grave.

DESCRIPCIÓN

Son ejemplos de movimientos estereotipados las sacudidas de manos, balancear el cuerpo, dar cabezazos, morderse y golpearse a sí mismo. La presentación depende de la naturaleza del movimiento estereotipado y del grado de conciencia que el niño tiene de su conducta. En los niños que se desarrollan con normalidad, los movimientos repetitivos desaparecen cuando se les presta atención o cuando se les distrae para que no los realicen. En los niños con trastornos del neurodesarrollo, el comportamiento no responde igual de bien a estos intentos. El comportamiento se manifiesta con un patrón exclusivo de cada individuo. Los movimientos estereotipados pueden producirse muchas veces durante un mismo día, variando el tiempo transcurrido entre una repetición y otra de pocos segundos hasta más de varios minutos. Los comportamientos pueden aparecer en múltiples contextos, como en estados de excitación, estrés, fatiga o aburrimiento.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Habitualmente, los movimientos estereotipados comienzan en los tres primeros años de vida. En el caso de los niños que desarrollan estereotipias motoras complejas, casi todos tienen síntomas antes de los 24 meses. En la mayor parte de los niños que se desarrollan con normalidad, los movimientos desaparecen con el tiempo. En los sujetos con discapacidad intelectual, los comportamientos estereotipados pueden durar años, aunque el patrón de movimientos puede ir variando.

EPIDEMIOLOGÍA

Los movimientos estereotipados simples (p. ej., balanceo) son normales durante el desarrollo en los niños pequeños. Los hábitos autolesivos como morderse o darse cabezazos pueden aparecer hasta en el 25% de los niños con un desarrollo normal, pero casi siempre se asocian con un retraso en el desarrollo si se producen en niños mayores de 5 años. Los movimientos estereotipados complejos son mucho menos frecuentes (aparecen en el 3-4% de los niños). Entre el 4% y el 16% de los individuos con discapacidad intelectual desarrollan movimientos estereotipados.

COMORBILIDAD

Los movimientos estereotipados son una manifestación habitual en una serie de trastornos neurogenéticos como el síndrome de Lesch-Nyhan, el síndrome de Rett (v. cap. 599), el síndrome de X frágil (v. cap. 81), el síndrome de Cornelia de Lange y el síndrome de Smith-Magenis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Según el DSM-5, los movimientos estereotipados deben diferenciarse de un desarrollo normal, de los **TAE,** de los trastornos de tics, del **TOC** y de otras enfermedades neurológicas y médicas. Los movimientos estereotipados simples que aparecen en el contexto de un desarrollo normal suelen resolverse con la edad. Los movimientos estereotipados pueden ser una manifestación de TAE, pero el TME no presenta la deficiencia en la comunicación social característica de los TAE. Si existe un TAE, sólo se puede diagnosticar un TME si aparece una conducta autolesiva o si los comportamientos estereotipados son lo suficientemente graves como para que se conviertan en el objetivo principal del tratamiento. Normalmente el TME aparece a una edad más temprana que los trastornos de tics, y los movimientos siguen un patrón fijo. El TME se diferencia del TOC por la ausencia de obsesiones, así como por la naturaleza de los comportamientos repetitivos, que son deliberados (en respuesta a las obsesiones). El diagnóstico de los movimientos estereotipados requiere excluir los hábitos, manierismos, discinesias paroxísticas y la corea hereditaria benigna. Se debe realizar una anamnesis y exploración neurológica para detectar posibles características indicativas de otras afecciones, como la mioclonía, la distonía y la corea.

ETIOLOGÍA

Existe un posible vínculo evolutivo entre los comportamientos anómalos de acicalamiento y una experiencia humana temprana con la adversidad.

booksmedicos.org

Las zonas del cerebro implicadas en este modelo (p. ej., la amígdala y el hipocampo) son las mismas implicadas en guiar a la experiencia humana a través de estados emocionales impredecibles provocados por la ansiedad, y también lo están las zonas (p. ej., núcleo accumbens) que se asocian al placer y a la búsqueda de recompensas. Esto último deriva de la hipótesis de que los individuos experimentan un cierto grado de gratificación al realizar el comportamiento.

El aislamiento social con estimulación insuficiente (p. ej., abandono grave; v. cap. 40) es un factor de riesgo para la autoestimulación, que puede derivar en estereotipias (sobre todo los balanceos o giros repetitivos). El estrés ambiental puede desencadenar conductas estereotipadas. El comportamiento autolesivo repetitivo puede ser un fenotipo conductual de ciertos síndromes neurogenéticos (p. ej., síndromes de Lesch-Nyhan, Rett y Cornelia de Lange). Un funcionamiento cognitivo reducido también se asocia a un mayor riesgo de conductas estereotipadas.

TRATAMIENTO

El planteamiento inicial para ayudar a los niños con estereotipias leves es que los padres ignoren la conducta no deseada, animen comportamientos sustitutivos y no transmitan su preocupación al niño. Estas conductas pueden desaparecer al pasar el tiempo y al dejar de prestarles atención en niños pequeños. Sin embargo, en niños con trastornos del neurodesarrollo, las estereotipias son más resistentes al tratamiento que en los niños con un desarrollo normal y pueden requerir la intervención de un psicólogo conductual y/o de un psiquiatra especialista en niños y adolescentes para que reciban tratamiento conductual y/o psicofarmacológico. El pediatra debe sospechar y descartar la existencia de una situación de abandono, que podría estar asociada a un balanceo o giro repetitivos o a otros movimientos estereotipados.

La terapia conductual constituye el pilar central del tratamiento, y se sirve de una serie de estrategias como la TIH, el entrenamiento de la relajación, la autosupervisión, el control de contingencia, las respuestas competitivas y la práctica negativa. También se debe modificar el entorno para reducir el riesgo de lesiones en los pacientes con conductas autolesivas.

Los fármacos antipsicóticos parecen tener cierta utilidad en la reducción de movimientos estereotipados en jóvenes con TAE. En los pacientes que además padezcan ansiedad o conductas obsesivo-compulsivas y estén siendo tratados con ISRS, se puede apreciar una mejoría en los movimientos estereotipados.

HÁBITOS

Los hábitos consisten en una acción o en un patrón de comportamiento que se repite con frecuencia. Son frecuentes en la infancia y pueden ser benignos y transitorios (succión del pulgar, morderse las uñas) o más problemáticos (tricotilomanía, bruxismo). En el DSM-5, los hábitos no constituyen una categoría diagnóstica, ya que no se consideran trastornos al no provocar un malestar clínicamente significativo ni un deterioro funcional. Debido a su eficacia, la TIH se considera el tratamiento de primera elección (tabla 24-4).

Succión del pulgar

La succión del pulgar es normal en la infancia y hasta en el 25% de los niños de 2 años y el 15% de los niños de 5 años. La succión del pulgar más allá de los 5 años puede asociarse a secuelas (paroniquia, mordida abierta anterior). Como ocurre con otros patrones de comportamientos rítmicos, la succión del pulgar tiene un efecto tranquilizador. El tratamiento conductual básico suele ser eficaz; un ejemplo consiste en animar a los padres a ignorar la succión del pulgar y que ensalcen otros comportamientos sustitutivos en el niño. También se pueden usar recordatorios y refuerzos sencillos, como darle al niño una pegatina (u otro tipo de recompensa) por cada período de tiempo estipulado que pase sin succionar el pulgar. Aunque algunos recomiendan el uso de sustancias nocivas (pomada de sabor amargo), esta estrategia rara vez es necesaria.

Bruxismo

El bruxismo o rechinar de dientes es un problema frecuente (5-30% de los niños); puede empezar durante los 5 primeros años de vida, y asociarse con ansiedad diurna. El bruxismo persistente puede manifestarse como un síndrome de la articulación temporomandibular o dolor muscular. El bruxismo no tratado puede asociarse a problemas de oclusión dental. Ayudar al niño a encontrar medios para reducir la ansiedad puede aliviar el problema; la hora de acostarse puede ser un momento de mayor relajación leyendo o contándole un cuento y permitiendo al niño que hable de sus miedos. También son útiles los elogios y otro tipo de apoyo emocional. El bruxismo persistente requiere la derivación del niño al dentista dado el riesgo de alteraciones de la oclusión dental.

Tabla 24-4 Componentes del proceso de inversión del hábito

Aumentar la concienciación del hábito por parte del individuo
Descripción de la respuesta: el individuo debe describir el comportamiento con todo detalle al terapeuta al tiempo que lo escenifica frente al espejo.
Detección de la respuesta: informar al individuo cada vez que realiza el comportamiento hasta que él se dé cuenta sin ayuda.
Alerta precoz: hacer que el individuo practique en identificar los primeros signos del comportamiento.
Concienciación de la situación: hacer que el individuo describa todas las situaciones en las que puede aparecer el comportamiento.
Enseñar una respuesta competitiva al hábito
La respuesta competitiva debe provocar una contracción isométrica de los músculos que intervienen en el hábito, mantenerse durante 3 minutos y ser socialmente discretas y compatibles con las actividades habituales, pero incompatibles con el hábito (p. ej., apretar el puño, agarrar y apretar un objeto). En el caso de los tics vocales y el tartamudeo, se usa como respuesta competitiva la relajación mediante inspiraciones profundas con exhalaciones ligeras antes de empezar a hablar.
Mantener el cumplimiento
Repasar la inconveniencia del hábito: hacer un repaso individual detallando todos los problemas que conlleva el comportamiento.
Procedimiento de apoyo social: los familiares y amigos alaban al individuo cuando observan un período libre del hábito.
Manifestación en público: el individuo demuestra a los demás que es capaz de controlar el comportamiento en aquellas situaciones en que se producía con anterioridad.
Facilitar la generalización: proceso de ensayo simbólico
Para cada situación identificada en el proceso de concienciación de la situación, el individuo se imagina a sí mismo iniciando el comportamiento y deteniéndose para realizar la respuesta competitiva.

De Carey WB, Crocker AC, Coleman WL, Elias ER, Feldman HM, editores: Developmental-behavioral pediatrics, 4ª ed. Filadelfia 2009, Elsevier/Saunders, tabla 65-4, p. 639.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **25**

Trastornos de ansiedad

David R. Rosenberg y Jennifer A. Chiriboga

Definida como miedo o aprensión, la ansiedad no se considera patológica, se da durante toda la vida y puede ser una conducta adaptativa (p. ej., la ansiedad percibida durante un accidente de tráfico). La ansiedad tiene un componente tanto cognitivo como conductual, expresado a través de la preocupación y el recelo, y un componente fisiológico, mediado por el sistema nervioso vegetativo. Los trastornos de ansiedad se caracterizan por una ansiedad patológica en la que el síntoma llega a ser discapacitante, interfiere con las interacciones sociales, el desarrollo y el logro de objetivos o con la calidad de vida, y puede traducirse en una baja autoestima, un retraimiento social y la falta de obtención de logros académicos. La edad media de aparición de los trastornos de ansiedad son los 11 años. El diagnóstico de un trastorno de ansiedad particular en un niño requiere que origine una interferencia sustancial en el funcionamiento psicosocial y/o académico o profesional del niño, que puede tener lugar incluso con la presencia de síntomas subumbral que no cumplen los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5.ª edición* (DSM-5). La ansiedad puede manifestarse físicamente mediante pérdida de peso, palidez, taquicardia, temblor, calambres, parestesias, hiperhidrosis, rubor, hiperreflexia y dolor abdominal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed 5, Washington, DC, 2013, American Psychiatric Association.

Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, et al: Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48(9):884-893, 2009.

Bonnet C, Roubertie A, Doummar D, et al: Developmental and benign movement disorders in childhood, *Mov Disord* 25(10):1317-1334, 2010.

Cavanna AE, Seri S: Tourette's syndrome, *BMJ* 347:f4964, 2013.

Ghosh D, Rajan PV, Das D, et al: Headache in children with Tourette syndrome, *J Pediatr* 161:303-307, 2012.

Grados MA: The genetics of obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome: an epidemiological and pathway-based approach for gene discovery, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 49(8):810-819, 819.e1-819.e2, 2010.

Leckman JF: Tic disorders, *BMJ* 344:10-11, 2012.

Leckman J, Bloch MH, Smith ME, et al: Neurobiological substrates of Tourette's disorder, J Child, *Adolesc Psychopharmacol* 20:237-247, 2010.

Murphy TK, Lewin AB, Storch EA, et al: Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with chronic tic disorders, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52(12):1341-1359, 2013.

Murphy TK, Storch EA, Lewin AB, et al: Clinical factors associated with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections, *J Pediatr* 160:314-319, 2012.

Piacentini J, Woods DW, Scahill L, et al: Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial, *JAMA* 303(19):1929-1937, 2010.

Singer HS, Gilbert DL, Wolf DS, et al: Moving from PANDAS to CANS, *J Pediatr* 160:725-731, 2012.

Swedo SE, Leckman JF, Rose NR: From research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome), *Pediatr Therapeut* 2:113, 2012.

Weisman H, Qureshi IA, Leckman JF, et al: Systematic review: pharmacological treatment of tic disorders—efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents, *Neurosci Biobehav Rev* 37(6):1162-1171, 2013.

Zinner SH, Mink JW: Movement disorders I: tics and stereotypies, *Pediatr Rev* 31(6):223-233, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los trastornos de ansiedad de separación **(TAS),** la fobia social de inicio en la infancia o el trastorno de ansiedad social, el trastorno de ansiedad generalizada **(TAG),** el trastorno obsesivo-compulsivo **(TOC),** las fobias, el trastorno de estrés postraumático **(TEPT)** y el trastorno de pánico **(TP)** se definen por la presencia de una ansiedad difusa o específica, con frecuencia relacionada con situaciones o indicios predecibles. Los trastornos de ansiedad son los procesos psiquiátricos más habituales de la infancia; afectan al 5-18% de todos los niños y adolescentes, con tasas de prevalencia comparables a las de enfermedades como el asma y la diabetes. Con frecuencia, los trastornos de ansiedad son comórbidos con otros trastornos psiquiátricos y médicos (incluido un segundo trastorno de ansiedad); es habitual un deterioro sustancial del funcionamiento diario. En la adolescencia, los altos niveles de miedo también son un factor de riesgo significativo para experimentar episodios posteriores de depresión mayor en la edad adulta. La ansiedad y el trastorno depresivo en la adolescencia predicen un mayor riesgo de síntomas de ansiedad y depresivos (incluidos los intentos de suicidio) en la vida adulta, lo que destaca la necesidad de diagnosticar y tratar precozmente estos trastornos no documentados lo suficiente, aunque prevalentes.

Puesto que la ansiedad es un fenómeno tanto normal como asociado convincentemente con un deterioro cuando su activación es alta, es preciso que el pediatra sea capaz de diferenciar entre la ansiedad normal y la ansiedad anormal a lo largo del desarrollo del niño. La ansiedad tiene una progresión del desarrollo identificable para la mayoría de niños; la mayor parte de lactantes manifiestan recelo o ansiedad ante desconocidos, lo que se detecta hacia los 7-9 meses de edad. En alrededor del 10-15% de la población, a los 12 meses de edad, es evidente una inhibición conductual ante los desconocidos (retraimiento o expresión de temor ante nuevos estímulos asociados a una vigilancia fisiológica), que es moderadamente estable. La mayoría de niños que muestran una inhibición conductual no presentan niveles de ansiedad patológicos. Los antecedentes familiares de trastornos de ansiedad y la preocupación o implicación excesiva de la madre predicen más tarde una ansiedad clínicamente significativa en lactantes, que manifiestan una inhibición desde un punto de vista conductual. El lactante que está excesivamente inquieto y resulta difícil de tranquilizar durante las visitas pediátricas requiere un seguimiento en busca de signos de niveles crecientes de ansiedad.

En general, los niños en edad preescolar manifiestan temores específicos relacionados con la oscuridad, los animales y situaciones imaginarias, además de la ansiedad de separación normativa. En general, la preocupación por el orden y las rutinas (el fenómeno de «en su punto o lugar justo») suele adoptar una cualidad de ansiedad en niños en edad preescolar. Para ayudar al niño a través de este período, suele ser suficiente que el pediatra tranquilice a los padres. Aunque la mayoría de niños en edad escolar abandonan los temores imaginarios de la primera infancia, algunos los reemplazan por temores relacionados con las lesiones o heridas corporales u otras preocupaciones (tabla 25-1). En la adolescencia, es frecuente la preocupación general por el rendimiento en la escuela y acerca de la capacidad social, que remite cuando el adolescente madura.

Los factores genéticos o temperamentales contribuyen más al desarrollo de algunos trastornos de ansiedad, mientras que los factores ambientales se relacionan directamente con la causa de otros. En particular, la inhibición conductual parece ser una tendencia hereditaria y se relaciona con la fobia social, la ansiedad generalizada y el mutismo selectivo. El TOC y otros trastornos asociados con conductas similares al TOC, como el síndrome de la Tourette y otros trastornos de tics, tienen tendencia a asociarse a un alto riesgo genético (v. cap. 24.1). Los factores ambientales, como el vínculo padres-hijo y la exposición a un trauma, contribuyen más al trastorno de ansiedad de separación y al TEPT. Un trastorno de ansiedad en los progenitores se asocia a mayor riesgo de dicho trastorno en los hijos. En pacientes con síntomas de ansiedad se han descrito diferencias en el tamaño de la amígdala y el hipocampo.

El **TAS** es uno de los trastornos de ansiedad pediátrica más frecuentes, con una prevalencia del 3,5-5,4%. En alrededor del 30% de los niños que se presentan en una clínica ambulatoria por trastornos de ansiedad se detecta un TAS como diagnóstico primario. La ansiedad de separación es normal desde un punto de vista del desarrollo cuando se inicia hacia los 10 meses de edad y disminuye progresivamente a los 18 meses. A los 3 años de edad, la mayoría de niños pueden aceptar la ausencia temporal de la madre o del cuidador primario.

Tabla 25-1 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de la fobia específica

Criterios diagnósticos
A. Temor acusado o ansiedad por un objeto o situación específico (p. ej., a volar, a las alturas, a los animales, a la administración de una inyección o la visión de la sangre).
Nota: En niños, el miedo o la ansiedad se puede expresar con llanto, rabietas, quedarse paralizados o aferrarse.
B. El objeto o la situación fóbica casi siempre provoca miedo o ansiedad inmediata.
C. El objeto o la situación fóbica se evita o resiste activamente con miedo o ansiedad intensa.
D. El miedo o la ansiedad es desproporcionado al peligro real que plantea el objeto o la situación específica y al contexto sociocultural.
E. El miedo, la ansiedad o la evitación es persistente, y dura típicamente seis meses o más.
F. El miedo, la ansiedad o la evitación causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
G. La alteración no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental, como el miedo, la ansiedad o la evitación de situaciones asociadas a síntomas tipo pánico u otros síntomas incapacitantes (como en la agorafobia); objetos o situaciones relacionados con obsesiones (como en el trastorno obsesivo-compulsivo); recuerdo de sucesos traumáticos (como en el trastorno de estrés postraumático) o miedo a la separación del hogar o de la figura de apego (como en el trastorno de ansiedad por separación).
Especificar si:
Codificar basándose en el estímulo fóbico:
Animal (p. ej., arañas, insectos, perros).
Entorno natural (p. ej., alturas, tormentas, agua).
Sangre-inyección-lesión (p. ej., agujas, procedimientos médicos invasivos).
Situacional (p. ej., avión, ascensor, sitios cerrados).
Otra (p. ej., situaciones que puedan derivar en ahogo o vómitos; en niños, p. ej., sonidos ruidosos o personajes disfrazados).

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, pp. 197-198.

El TAS es más frecuente en niños prepúberes, con una edad media de inicio de 7,5 años. En general, afecta más a niñas que a niños. Se caracteriza por preocupaciones no realistas y persistentes relacionadas con la separación del hogar o con una importante figura de apego. Las preocupaciones incluyen las posibles lesiones del niño afectado o de su cuidador primario, la resistencia a ir a la escuela o a acostarse sin tener a los padres junto a él, la evitación persistente de permanecer solo, pesadillas relacionadas con temas de separación, numerosos síntomas somáticos y problemas relacionados con un sufrimiento subjetivo. El primer signo clínico no aparece hasta el tercer o el cuarto curso de primaria, en general, después de unas vacaciones o un período en el que el niño ha permanecido en el hogar debido a una enfermedad, o cuando la estabilidad de la estructura familiar ha sido amenazada por una enfermedad, un divorcio u otro factor de estrés psicosocial.

Los síntomas varían en función de la edad del niño: los niños <8 años suelen manifestar asociado el rechazo a la escuela y un temor excesivo a que a sus padres les ocurra algo malo; los niños de 9-12 años manifiestan una ansiedad excesiva cuando se les separa de un progenitor; y los de 13-16 años suelen manifestar rechazo a la escuela y síntomas físicos. Es más probable que el TAS se desarrolle en niños con menores niveles de madurez psicosocial. A menudo los padres son incapaces de manifestar una actitud de firmeza obligando al niño a volver a la escuela. Las madres de niños con TAS suelen tener antecedentes de trastorno de ansiedad. En estos casos, es preciso que el pediatra efectúe un examen de cribado en busca de depresión o ansiedad en los progenitores. Con frecuencia, antes de que el TAS y el rechazo concomitante a la escuela puedan tratarse con éxito es necesaria la derivación para un tratamiento de los padres o una terapia familiar.

La comorbilidad es habitual en el trastorno de ansiedad de separación. En niños con trastornos de tics y ansiedad comórbidos, el TAS se asocia especialmente a la gravedad de los tics. El TAS es una variable pronóstica de

booksmedicos.org

inicio precoz de un TP. Los niños con TAS, comparados con aquéllos sin él, tienen tres veces más probabilidades de desarrollar un TP en la adolescencia.

Cuando un niño describe una ansiedad grave aguda recurrente, a menudo es necesaria la prescripción de una medicación antidepresiva o ansiolítica. Los estudios clínicos controlados que han examinado los antidepresivos tricíclicos (imipramina) y las benzodiacepinas (clonacepam) demuestran que estos fármacos no suelen ser eficaces. Los datos respaldan el uso de un tratamiento cognitivo-conductual (TCC), junto con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (v. tabla 21-4 en el capítulo 21). En un estudio efectuado con niños de 7-17 años con un diagnóstico primario de TAS, se compararon 12 semanas de tratamiento con TCC, el ISRS sertralina, su combinación y un placebo. Casi el 81% de los tratados con la combinación mejoró, el 55% de los tratados con el ISRS solo y el 60% de los que sólo recibieron TCC. Todos los tratamientos fueron superiores al placebo (tasa de respuesta del 24%). El ISRS fue bien tolerado y apenas produjo efectos adversos; los acontecimientos adversos, incluida la ideación suicida y homicida, no difirieron entre el grupo tratado con el ISRS y el placebo y no se describieron intentos de suicidio. El TCC se asoció con menos insomnio, cansancio, sedación y nerviosismo que el ISRS. La combinación de un ISRS con TCC podría ser la mejor estrategia para obtener una respuesta positiva. El tratamiento a largo plazo con un ISRS puede conferir beneficios adicionales. Los datos arrojados por este estudio son coherentes con los de un metaanálisis de ensayos clínicos publicados y por publicar que estudian los antidepresivos en pacientes pediátricos con TAS, fobia social o TAG.

La **fobia social de inicio en la infancia (trastorno de ansiedad social)** se caracteriza por una ansiedad excesiva en ámbitos sociales (incluida la presencia de niños desconocidos o adultos desconocidos) o en situaciones de funcionamiento o acción, que dan lugar al aislamiento social (tabla 25-2), y se asocia con miedo al escrutinio por parte de los demás y el temor a hacer algo embarazoso o desconcertante. El temor a los ámbitos sociales también puede detectarse en otros trastornos como el de ansiedad generalizada. La evitación o el escape de la situación suele disipar la ansiedad en la **fobia social,** a diferencia del TAG, donde la preocupación persiste. Con frecuencia, los niños y adolescentes con fobia social mantienen el deseo de implicación con su familia y otros niños conocidos. Cuando es grave, la ansiedad puede manifestarse en forma de crisis de pánico.

Tabla 25-2 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de ansiedad social (fobia social)

Criterios diagnósticos

A. Miedo o ansiedad intensa en una o más situaciones sociales en las que el individuo está expuesto al posible examen por parte de otras personas. Algunos ejemplos son las interacciones sociales (p. ej., mantener una conversación, reunirse con personas extrañas), ser observado (p. ej., comiendo o bebiendo) y actuar delante de otras personas (p. ej., dar una charla).
B. El individuo tiene miedo de actuar de cierta manera o de mostrar síntomas de ansiedad que se valoren negativamente (es decir, que lo humillen o avergüencen; que se traduzca en rechazo o que ofenda a otras personas).
C. Las situaciones sociales casi siempre provocan miedo o ansiedad.

Nota: en los niños, el miedo o la ansiedad se puede expresar con llanto, rabietas, quedarse paralizados, aferrarse, encogerse o el fracaso de hablar en situaciones sociales.

D. Las situaciones sociales se evitan o resisten con miedo o ansiedad intensa.
E. El miedo o la ansiedad son desproporcionados a la amenaza real planteada por la situación social y al contexto sociocultural.
F. El miedo, la ansiedad o la evitación es persistente, y dura típicamente seis meses o más.
G. El miedo, la ansiedad o la evitación causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
H. El miedo, la ansiedad o la evitación no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) ni a otra afección médica.
I. El miedo, la ansiedad o la evitación no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental, como el trastorno de pánico, el trastorno dismórfico corporal o un trastorno del espectro del autismo.
J. Si existe otra afección médica (p. ej., enfermedad de Parkinson, obesidad, desfiguración debida a quemaduras o lesiones), la ansiedad o la evitación está claramente no relacionada o es excesiva.

Especificar si:

Sólo actuación: si el miedo se limita a hablar o actuar en público.

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, pp. 202-203.

La fobia social se asocia con una disminución de la calidad de vida y con una mayor probabilidad de haber tenido que repetir como mínimo un curso; el 38% de los pacientes no obtienen el diploma de bachillerato. Su inicio suele acontecer durante la adolescencia o un poco antes y es más frecuente en niñas. Es habitual encontrar antecedentes familiares de fobia social o timidez extrema. Alrededor del 70-80% de los pacientes con fobia social presenta como mínimo un trastorno psiquiátrico comórbido. La mayoría de los pacientes tímidos no sufren fobia social.

El tratamiento de elección de la fobia social es la **terapia de efectividad social para niños**, sola o junto con un ISRS (v. tabla 21-4 en el capítulo 21). Los ISRS y la terapia de efectividad social son superiores al placebo en la reducción del sufrimiento social y la evitación conductual y en un aumento del funcionamiento general. La terapia de efectividad social puede ser mejor que un ISRS en la reducción de estos síntomas. Esta terapia, pero no los ISRS, puede ser superior al placebo en la mejoría de las habilidades sociales, la disminución de la ansiedad en interacciones sociales específicas y el aumento de la capacidad social. Los ISRS producen un efecto máximo a las 8 semanas; la terapia de efectividad social proporciona una mejoría continuada durante 12 semanas. La combinación de un ISRS y un tratamiento cognitivo-conductual es superior a cualquiera de ambos solo en la reducción de la gravedad de la ansiedad en niños con fobia social y otros trastornos de ansiedad. Para el tratamiento de la fobia social también se administran bloqueadores β adrenérgicos, en particular en el subtipo con ansiedad de funcionamiento y miedo a salir a escena. Los bloqueadores β no están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para la fobia social.

El **rechazo a la escuela,** que afecta a alrededor del 1-2% de los niños, se asocia con ansiedad en un 40-50% de los casos, depresión en un 50-60% y conducta oposicional en el 50%. Los niños ansiosos de menor edad que rechazan ir a la escuela tienen más probabilidades de experimentar un trastorno de ansiedad de separación, mientras que los más mayores suelen rechazar la escuela debido a la fobia social. Son frecuentes los síntomas somáticos, en especial el dolor abdominal y/o las cefaleas. En la relación padres-hijo puede tener lugar una tensión cada vez mayor u otros indicadores de desorganización familiar (violencia doméstica, divorcio u otros factores estresantes importantes) que contribuyen al rechazo a la escuela.

El tratamiento del rechazo a la escuela requiere un entrenamiento en el control de los padres y una terapia familiar. Siempre está indicado trabajar con el personal de la escuela; los niños ansiosos suelen requerir una atención especial de maestros, consejeros o enfermeras escolares. Se entrena a los padres para que manden a su hijo a la escuela sin perder la calma y lo recompensen por cada día lectivo completado. En los casos de rechazo continuado, está indicada la derivación a un psiquiatra y a un psicólogo especialista en niños y adolescentes. Puede ser útil el tratamiento con un ISRS. Los niños pequeños con síntomas afectivos tienen un buen pronóstico, mientras que en los adolescentes cuyo inicio es más insidioso o con síntomas somáticos sustanciales se establecerá un pronóstico más cauteloso.

El **mutismo selectivo** se conceptúa como un trastorno que se superpone a la fobia social. Los niños con mutismo selectivo hablan casi exclusivamente en su hogar, aunque son reacios a hacerlo en otros ámbitos, como la escuela, la guardería o incluso en casa de familiares. El mutismo debe haber existido durante al menos un mes. Con frecuencia, la presencia de uno o más factores de estrés, como una nueva clase o los conflictos con los padres o hermanos, hace que un niño ya de por sí tímido se vuelva reacio a hablar. Puede ser útil obtener una anamnesis del uso normal del lenguaje en al menos una situación para descartar un trastorno de la comunicación (trastorno de la fluidez), una enfermedad neurológica o un trastorno pervasivo del desarrollo (autismo, esquizofrenia) como causa del mutismo. La fluoxetina combinada con tratamiento conductual es eficaz para niños cuya conducta en la escuela se ve seriamente limitada por sus síntomas (v. cap. 35). También pueden ser útiles otros ISRS.

El **TP** es un síndrome de episodios separados, recurrentes, de miedo o malestar acusado, en los que los pacientes experimentan un inicio súbito de síntomas físicos y psicológicos, denominados *crisis de pánico* (tabla 25-3). Los síntomas físicos pueden incluir palpitaciones, sudación,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 25-3 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de pánico

A. Ataques de pánico imprevistos recurrentes. Un ataque de pánico es la aparición brusca de miedo intenso o de malestar intenso que alcanza su máxima expresión en minutos y durante este tiempo se producen cuatro (o más) de los síntomas siguientes:

Nota: la aparición súbita se puede producir desde un estado de calma o desde un estado de ansiedad.

1. Palpitaciones, golpeteo del corazón o aceleración de la frecuencia cardíaca.
2. Sudoración.
3. Temblor o sacudidas.
4. Sensación de dificultad para respirar o asfixia.
5. Sensación de ahogo.
6. Dolor o molestias en el tórax.
7. Náuseas o malestar abdominal.
8. Sensación de mareo, inestabilidad, aturdimiento o desmayo.
9. Escalofríos o sensación de calor.
10. Parestesias (sensación de entumecimiento o de hormigueos).
11. Desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (separarse de uno mismo).
12. Miedo a perder el control o «volverse loco».
13. Miedo a morir.

Nota: se pueden observar síntomas específicos de la cultura (p. ej., acúfenos, dolor de cuello, dolor de cabeza, gritos o llanto incontrolable). Estos síntomas no cuentan como uno de los cuatro síntomas requeridos.

B. Al menos a uno de los ataques le ha seguido un mes (o más) de uno o los dos hechos siguientes:
   1. Inquietud o preocupaciones continuas acerca de otros ataques de pánico o de sus consecuencias (p. ej., pérdida de control, tener un ataque de corazón, «volverse loco»).
   2. Un cambio significativo de mala adaptación en el comportamiento relacionado con los ataques (p. ej., comportamientos destinados a evitar los ataques de pánico, como evitación del ejercicio o de las situaciones no familiares).

C. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) ni a otra afección médica (p. ej., hipertiroidismo, trastornos cardiopulmonares).

D. La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental (p. ej., los ataques de pánico no se producen únicamente en respuesta a situaciones sociales temidas, como en el trastorno de ansiedad social; en respuesta a objetos o situaciones fóbicos concretos, como en la fobia específica; en respuesta a obsesiones, como en el trastorno obsesivo-compulsivo; en respuesta a recuerdos de sucesos traumáticos, como en el trastorno de estrés postraumático; o en respuesta a la separación de figuras de apego, como en el trastorno de ansiedad por separación).

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, pp. 208-209.

Tabla 25-4 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de la agorafobia

A. Miedo o ansiedad intensa acerca de dos (o más) de las cinco situaciones siguientes:
   1. Uso del transporte público (p. ej., automóviles, autobuses, trenes, barcos, aviones).
   2. Estar en espacios abiertos (p. ej., zonas de estacionamiento, mercados, puentes).
   3. Estar en sitios cerrados (p. ej., tiendas, teatros, cines).
   4. Hacer cola o estar en medio de una multitud.
   5. Estar fuera de casa solo.

B. El individuo teme o evita estas situaciones debido a la idea de que escapar podría ser difícil o podría no disponer de ayuda si aparecen síntomas tipo pánico u otros síntomas incapacitantes o embarazosos (p. ej., miedo a caerse en las personas de edad avanzada; miedo a la incontinencia).

C. Las situaciones agorafóbicas casi siempre provocan miedo o ansiedad.

D. Las situaciones agorafóbicas se evitan activamente, requieren la presencia de un acompañante o se resisten con miedo o ansiedad intensa.

E. El miedo o la ansiedad es desproporcionado al peligro real que plantean las situaciones agorafóbicas y al contexto sociocultural.

F. El miedo, la ansiedad o la evitación es continuo, y dura típicamente seis meses o más.

G. El miedo, la ansiedad o la evitación causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

H. Si existe otra afección médica (p. ej., enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Parkinson), el miedo, la ansiedad o la evitación es claramente excesiva.

I. El miedo, la ansiedad o la evitación no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental; por ejemplo, los síntomas no se limitan a la fobia específica, a la situación; no implican únicamente situaciones sociales (como en el trastorno de ansiedad social); y no están exclusivamente relacionados con las obsesiones (como en el trastorno obsesivo-compulsivo), el recuerdo de sucesos traumáticos (como en el trastorno de estrés postraumático) o el miedo a la separación (como en el trastorno de ansiedad por separación).

Nota: Se diagnostica agorafobia independientemente de la presencia de trastorno de pánico. Si la presentación en un individuo cumple los criterios para el trastorno de pánico y agorafobia, se asignarán ambos diagnósticos.

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, pp. 217-218.

temblor, disnea, mareo, dolor torácico y náuseas. Los niños pueden presentar un síndrome de dificultad respiratoria aguda sin fiebre, sibilancias o estridor, lo que descarta una causa orgánica de la dificultad respiratoria. Los síntomas psicológicos asociados incluyen el temor a la muerte, a una «desgracia» inminente, la pérdida del control, una preocupación persistente acerca de experimentar crisis futuras y la evitación de los ámbitos donde han acontecido las crisis (agorafobia, tabla 25-4).

El TP es poco frecuente antes de la adolescencia, con una edad máxima de inicio de 15-19 años, y afecta con más frecuencia a niñas que a niños. La prevalencia del TP después de la adolescencia es del 1-2%. El de inicio precoz y el de inicio en el adulto no difieren en la gravedad de los síntomas o del funcionamiento social. El TP de inicio precoz se asocia a una mayor comorbilidad, lo que puede ser consecuencia de una mayor carga familiar de trastorno de ansiedad en el subtipo de inicio precoz. Los hijos de padres con TP tienen más probabilidades de desarrollarlo. La predisposición a reaccionar con ansiedad a un estímulo vegetativo puede ser un factor de riesgo específico que propicie un TP. Los estudios efectuados en gemelos sugieren que el 30-40% de la varianza se atribuye a la genética. Las tasas crecientes de crisis de pánico también se relacionan directamente con una madurez sexual más precoz. Las crisis de pánico provocadas pueden presentarse en otros trastornos de ansiedad y difieren de las crisis no provocadas, acontecidas «como por arte de magia» en el TP.

No se han realizado ensayos controlados y aleatorizados que evalúen la eficacia de los antidepresivos en jóvenes con TP. Los estudios no enmascarados con ISRS han demostrado aparentemente su eficacia en el tratamiento de adolescentes (v. tabla 21-4 en el capítulo 21). El TCC también puede ser útil. La tasa de restablecimiento es del orden del 70%.

El **TAG** afecta a niños que con frecuencia experimentan preocupaciones poco realistas sobre diferentes acontecimientos o actividades que persisten durante al menos 6 meses (tabla 25-5) con un síntoma somático como mínimo. La naturaleza difusa de los síntomas de ansiedad lo diferencia de otros trastornos de ansiedad. En general, las preocupaciones en niños con TAG se centran en torno a su competencia y actuación en la escuela y en los deportes. A menudo, el TAG se manifiesta por síntomas somáticos, incluido nerviosismo, cansancio, problemas de concentración, irritabilidad, tensión muscular y alteraciones del sueño. Dada la característica de los síntomas somáticos del TAG, es preciso que, en el diagnóstico diferencial, se consideren otras causas médicas. El consumo excesivo de cafeína u otros estimulantes en la adolescencia es habitual y debe determinarse con la obtención de una anamnesis minuciosa. Cuando la anamnesis o la exploración física sean sugestivas, el pediatra ha de descartar el hipertiroidismo, la hipoglucemia, el lupus y el feocromocitoma.

Los niños con un TAG son sumamente concienzudos y perfeccionistas y sus esfuerzos se asocian a un sufrimiento más intenso que es evidente para los padres o las personas de su entorno. Con frecuencia, presentan otros trastornos de ansiedad, como una fobia simple y un TP. El inicio puede ser gradual o súbito, aunque el TAG no suele manifestarse hasta la pubertad.

booksmedicos.org

Tabla 25-5 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de ansiedad generalizada

A. Ansiedad y preocupación excesiva (anticipación aprensiva), que se produce durante más días de los que ha estado ausente durante un mínimo de seis meses, en relación con diversos sucesos o actividades (como en la actividad laboral o escolar).
B. Al individuo le es difícil controlar la preocupación.
C. La ansiedad y la preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (y al menos algunos síntomas han estado presentes durante más días de los que han estado ausentes durante los últimos seis meses):
Nota: En los niños, solamente se requiere un ítem.
1. Inquietud o sensación de estar atrapado o con los nervios de punta.
2. Fácilmente fatigado.
3. Dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco.
4. Irritabilidad.
5. Tensión muscular.
6. Problemas de sueño (dificultad para dormirse o para continuar durmiendo, o sueño inquieto e insatisfactorio).
D. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
E. E. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) ni a otra afección médica (p. ej., hipertiroidismo).
F. La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental (p. ej., ansiedad o preocupación de tener ataques de pánico en el trastorno de pánico, valoración negativa en el trastorno de ansiedad social [fobia social], contaminación u otras obsesiones en el trastorno obsesivo-compulsivo, separación de las figuras de apego en el trastorno de ansiedad por separación, recuerdo de sucesos traumáticos en el trastorno de estrés postraumático, aumento de peso en la anorexia nerviosa, dolencias físicas en el trastorno de síntomas somáticos, percepción de imperfecciones en el trastorno dismórfico corporal, tener una enfermedad grave en el trastorno de ansiedad por enfermedad, o el contenido de creencias delirantes en la esquizofrenia o en el trastorno delirante).

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, p. 222.

Afecta por igual a niños y a niñas antes de la pubertad, momento en el que es más prevalente en niñas. La prevalencia del TAG varía del 2,5% al 6%. Pueden estar presentes un hipermetabolismo en el área precortical frontal y un aumento del flujo sanguíneo en la corteza prefrontal dorsolateral derecha.

Los niños con TAG son candidatos apropiados para un TCC, la administración de un ISRS o un tratamiento de combinación (v. tabla 21-4 en el capítulo 21). La buspirona puede ser de utilidad como adyuvante del tratamiento con un ISRS. La combinación de TCC y un ISRS suele traducirse en una respuesta superior en pacientes pediátricos con trastornos de ansiedad, incluido el TAG. La tasa de restablecimiento es del orden del 80%.

Es importante distinguir a los niños con TAG de los que presentan pensamientos repetitivos y específicos que invaden su conciencia **(obsesiones)** o que efectúan rituales o movimientos repetitivos determinados o propiciados por la ansiedad **(compulsiones).** Las obsesiones más habituales se relacionan con la eliminación y las secreciones corporales, el temor a que ocurra una «calamidad» o la necesidad de monotonía. Las compulsiones más habituales son el lavado de manos, la comprobación continua de cerraduras y los tocamientos. En momentos de estrés (a la hora de acostarse, la preparación para ir a la escuela), algunos niños tocan determinados objetos, expresan en voz alta palabras particulares o se lavan las manos repetidas veces. El TOC se diagnostica cuando los pensamientos o rituales provocan sufrimiento, consumen tiempo o interfieren con el funcionamiento profesional o social (tabla 25-6). En el DSM-5, el TOC y los trastornos relacionados (como la tricotilomanía, la excoriación, el trastorno dismórfico corporal y el de acumulación) se enumeran por separado, ya que han dejado de considerarse trastornos de ansiedad.

El TOC es una enfermedad discapacitante, crónica, caracterizada por conductas ritualistas, repetitivas sobre las que el paciente apenas tiene control o no lo tiene en absoluto. En todo el mundo, su prevalencia durante la vida es del 1-3%, y el 80% de todos los casos tiene su inicio en la infancia y adolescencia. Las obsesiones más habituales son las relacionadas con la contaminación (35%) y pensamientos de infligir daño a seres queridos o a uno mismo (30%). En niños son habituales las compulsiones de aseo y limpieza (75%), al igual que las comprobaciones (40%) y los enderezamientos (35%). Se ha observado que muchos niños experimentan irregularidades visuoespaciales, problemas de memoria y déficit de atención, lo que da lugar a problemas académicos no explicados por los síntomas exclusivos del TOC.

El cuestionario Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (C-YBOCS) y el Anxiety Disorders Interview Schedule for Children (ADIS-C) son métodos fiables y válidos para identificar a los individuos

Tabla 25-6 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno obsesivo-compulsivo

A. Presencia de obsesiones, compulsiones o ambas:
Las obsesiones se definen por 1) y 2):
1. Pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan en algún momento durante el trastorno, como intrusas o no deseadas, y que en la mayoría de los sujetos causan ansiedad o malestar importante.
2. El sujeto intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes, o neutralizarlos con algún otro pensamiento o acto (es decir, realizando una compulsión).
Las compulsiones se definen por 1) y 2):
1. Comportamientos (p. ej., lavarse las manos, ordenar, comprobar las cosas) o actos mentales (p. ej., rezar, contar, repetir palabras en silencio) repetitivos que el sujeto realiza como respuesta a una obsesión o de acuerdo con reglas que ha de aplicar de manera rígida.
2. El objetivo de los comportamientos o actos mentales es prevenir o disminuir la ansiedad o el malestar, o evitar algún suceso o situación temida; sin embargo, estos comportamientos o actos mentales no están conectados de una manera realista con los destinados a neutralizar o prevenir, o bien resultan claramente excesivos.
B. Las obsesiones o compulsiones requieren mucho tiempo (p. ej., ocupan más de una hora diaria) o causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
C. Los síntomas obsesivo-compulsivos no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o a otra afección médica.
D. La alteración no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental (p. ej., preocupaciones excesivas, como en el trastorno de ansiedad generalizada; preocupación por el aspecto, como en el trastorno dismórfico corporal; dificultad de deshacerse o renunciar a las posesiones, como en el trastorno de acumulación; arrancarse el pelo, como en la tricotilomanía [trastorno de arrancarse el pelo]; rascarse la piel, como en el trastorno de excoriación [rascarse la piel]; estereotipias, como en el trastorno de movimientos estereotipados; comportamiento alimentario ritualizado, como en los trastornos alimentarios; problemas con sustancias o con el juego, como en los trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos; preocupación por padecer una enfermedad, como en el trastorno de ansiedad por enfermedad; impulsos o fantasías sexuales, como en los trastornos parafílicos; impulsos, como en los trastornos perturbadores, del control de los impulsos y de la conducta; rumiaciones de culpa, como en el trastorno de depresión mayor; inserción de pensamientos o delirios, como en la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; o patrones de comportamiento repetitivo, como en los trastornos del espectro del autismo).
Especificar si:
Con introspección buena o aceptable: El sujeto reconoce que las creencias del trastorno obsesivo-compulsivo son claramente o probablemente no ciertas o que pueden ser ciertas o no.
Con poca introspección: El sujeto piensa que las creencias del trastorno obsesivo-compulsivo son probablemente ciertas.
Con ausencia de introspección/con creencias delirantes: El sujeto está completamente convencido de que las creencias del trastorno obsesivo-compulsivo son ciertas.
Especificar si:
Relacionado con tics: El sujeto tiene una historia reciente o antigua de un trastorno de tics.

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, p. 237.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

con TOC. El C-YBOCS es útil en el seguimiento de la progresión de los síntomas con el tratamiento. El cuestionario Leyton Obsessional Inventory (LOI) es una escala autoevaluada de los síntomas de TOC que parece ser muy sensible. Los pacientes con TOC experimentan anomalías identificadas constantemente en el sistema de circuitos fronto-estriado-talámico, que se asocian a la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En el TOC es frecuente la comorbilidad, y el 30% de los pacientes experimenta un trastorno de tics comórbido, el 26% una depresión mayor comórbida y el 24% trastornos comórbidos del desarrollo.

Las guías de consenso publicadas recomiendan que los niños y adolescentes con TOC inicien tratamiento con TCC solo o TCC en combinación con un ISRS, cuando los síntomas son moderados o graves (puntuación obtenida en el cuestionario YBOCS >21). En pacientes que además presentan tics comórbidos, los ISRS no son más eficaces que el placebo, y la combinación de un tratamiento cognitivo-conductual y un ISRS es superior al primero solo. El TCC solo es superior al placebo. Los pacientes pediátricos con TOC y tics comórbidos deben iniciar tratamiento con TCC solo o la combinación de TCC y un ISRS. Los pacientes pediátricos con TOC que presenten algún antecedente familiar de TOC pueden responder bastante peor al TCC solo que los pacientes sin antecedentes familiares de TOC.

Para el TOC pediátrico, la FDA ha aprobado cuatro fármacos: fluoxetina, sertralina, fluvoxamina y clomipramina. Este último, un antidepresivo heterocíclico y un inhibidor no selectivo de la recaptación de serotonina y de noradrenalina, sólo está indicado cuando el paciente no ha manifestado respuesta a, como mínimo, dos tratamientos de prueba con ISRS. Es posible que los fármacos moduladores del glutamato desempeñen un papel en el tratamiento del TOC. El inhibidor de glutamato riluzol es un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (v. cap. 612.3), con un registro satisfactorio de tolerancia. El efecto adverso más habitual es el aumento transitorio de las concentraciones de transaminasas hepáticas. En niños con TOC resistente al tratamiento, el riluzol puede ser beneficioso y es bien tolerado. Se han utilizado otros fármacos moduladores del glutamato, como la memantina, la *N*-acetilcisteína y la D-cicloserina, habiendo demostrado cierta eficacia en pacientes con TOC. Siempre está indicada la derivación de pacientes con TOC a un profesional de salud mental.

En el 10% de los niños con TOC, los síntomas son desencadenados o exacerbados por una infección por estreptococos β-hemolíticos de grupo A (v. cap. 183). Estas bacterias inducen la producción de anticuerpos antineuronales que reaccionan de forma cruzada con el tejido neural de los ganglios basales en huéspedes genéticamente vulnerables, lo que provoca una inflamación de esta región y las obsesiones y compulsiones consiguientes. Este subtipo de TOC, llamado **trastorno neuropsiquiátrico autoinmune pediátrico asociado a infección estreptocócica** (conocido con el acrónimo **PANDAS** por el término en inglés), se caracteriza por un inicio súbito y dramático o la exacerbación del TOC o de los síntomas de tics, hallazgos neurológicos asociados y una infección estreptocócica reciente. El aumento del título de anticuerpos antiestreptolisina O y anticuerpos antidesoxirribonucleasa B se correlaciona con un aumento del volumen de los ganglios basales. La plasmaféresis es eficaz en la reducción de los síntomas de TOC en algunos pacientes con esta entidad y también disminuye el volumen de los ganglios basales. También se ha descrito la aparición de TOC después de un episodio de encefalomielitis aguda diseminada (v. cap. 600.3). El pediatra siempre debe tener en cuenta las causas infecciosas de algunos casos de trastornos de tics, trastorno por déficit de atención y TOC y seguir las guías de tratamiento publicadas (v. cap. 24).

Los niños con **fobias** evitan objetos o situaciones específicos que desencadenan fiablemente una excitación fisiológica (p. ej., perros o arañas) (v. tabla 25-1). El temor es excesivo y poco razonable y puede ser provocado por la presencia o la anticipación del desencadenante temido, y acontecen de inmediato los síntomas relacionados con la ansiedad. Las obsesiones y las compulsiones no se asocian con la respuesta del miedo; las fobias rara vez interfieren con el funcionamiento social, lectivo o interpersonal. La agresión por parte de un familiar y la agresión verbal entre ambos progenitores pueden influir en el inicio de fobias específicas. Los padres de niños con fobias deben conservar la calma frente a la ansiedad o el pánico de su hijo. Los padres que manifiestan ansiedad pueden reforzar la de su propio hijo, por lo que es preciso que el pediatra interrumpa este círculo vicioso y destaque con una actitud de tranquilidad que las fobias son un fenómeno frecuente y que rara vez provocan un deterioro de la salud. La prevalencia de las fobias específicas en la infancia es del 0,5-2%.

La *desensibilización sistemática* es una forma de tratamiento conductual que expone gradualmente al paciente a las situaciones u objetos temidos, al mismo tiempo que le enseña técnicas de relajación para el control de la ansiedad. La exposición repetida satisfactoria da lugar a la extinción de la ansiedad para ese estímulo. Cuando las fobias son de especial gravedad, puede administrarse un ISRS junto con una intervención conductual. El tratamiento en dosis bajas puede ser especialmente eficaz para algunos niños con fobia de asfixia refractaria y grave.

El **TEPT** (v. cap. 39) está precipitado en general por un factor de estrés extremo. El TEPT es un trastorno de ansiedad como consecuencia de los efectos a corto y a largo plazo de un trauma que indujo secuelas conductuales y fisiológicas en niños pequeños, más mayores y adolescentes (tabla 25-7). Otra categoría diagnóstica, el **trastorno de estrés agudo,** refleja el hecho de que, en general, los acontecimientos traumáticos causan síntomas agudos que pueden resolverse o no. La exposición previa a un trauma, los antecedentes de otra psicopatología y de síntomas de TEPT en los padres predicen el TEPT de inicio en la infancia. Muchos procesos psicopatológicos en adolescentes y adultos, como un trastorno de la conducta, depresión y algunos trastornos de la personalidad, parecen relacionarse con un trauma previo. El TEPT también se relaciona con los trastornos del estado de ánimo y la conducta problemática. La ansiedad de separación es frecuente en niños con TEPT. La prevalencia de este trastorno a los 18 años es del orden del 6%. Hasta un 40% muestra síntomas, pero no cumple los criterios diagnósticos.

Para establecer el diagnóstico de TEPT, son necesarios acontecimientos que hayan entrañado un riesgo de daño físico o muerte para el niño, el cuidador u otras personas cercanas al niño, y que hayan provocado un sentimiento intenso de estrés, miedo y/o desconsuelo. También son esenciales para el diagnóstico tres agrupaciones de síntomas: reexperiencia, evitación e hipervigilancia. La reexperiencia persistente del factor estresante durante los recuerdos molestos, que invaden su conciencia, pesadillas y una reconstrucción en sus juegos son las típicas respuestas del niño. La evitación persistente de los recuerdos y el «entumecimiento» de la respuesta emocional, como el aislamiento, la amnesia y la evitación, constituyen la segunda agrupación de conductas. Los síntomas, como hipervigilancia, falta de concentración, respuestas de sobresalto extremas, agitación y problemas del sueño, completan el perfil de síntomas del TEPT. En ocasiones, después de un acontecimiento traumático, los niños experimentan una regresión de algunos de los hitos del desarrollo. En niños más pequeños puede observarse la evitación de los síntomas, mientras que los niños más mayores son más capaces de describir su reexperiencia y los síntomas de hipervigilancia. También puede observarse una interacción repetitiva que implica el acontecimiento, síntomas psicosomáticos y pesadillas.

Las intervenciones iniciales después de un trauma deben focalizarse en una actuación de común acuerdo con los padres y la atención a las necesidades físicas del niño en un lugar seguro. El tratamiento enérgico del dolor puede reducir la probabilidad de un TEPT y facilitar el restablecimiento de las rutinas reconfortantes, incluido un patrón de sueño regular. El tratamiento a largo plazo puede incluir una terapia individual, de grupo, basada en la escuela, o familiar, al igual que farmacoterapia, en casos seleccionados. La terapia individual implica la transformación del concepto que el niño tiene de sí mismo como víctima en el concepto de superviviente y puede instaurarse a través del juego, de una terapia psicodinámica o de un tratamiento cognitivo-conductual. El trabajo en grupo también es útil para identificar qué niños pueden necesitar una asistencia más intensiva. Los objetivos del trabajo con la familia incluyen ayudar al niño a establecer una sensación de seguridad, validar sus emociones y anticipar situaciones en las que el niño necesitará más apoyo de la familia. Para las alteraciones del sueño, los despertares persistentes y una respuesta de sobresalto exagerada, pueden ser útiles la clonidina o la guanfacina. Los ensayos aleatorizados y controlados realizados más recientemente con niños y adolescentes con TEPT no han hallado diferencias significativas entre los ISRS y el placebo. Se puede plantear el tratamiento con ISRS en niños con TEPT que padecen trastornos comórbidos que responden bien a los ISRS, como la depresión, el embotamiento afectivo y la ansiedad (v. tabla 21.4 en el capítulo 21).

booksmedicos.org

Tabla 25-7 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de estrés postraumático

TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

Nota: Los criterios siguientes se aplican a adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años. Para los niños menores de 6 años, véanse los criterios correspondientes más abajo.

A. Exposición a la muerte, lesión grave o violencia sexual, ya sea real o amenaza, en una (o más) de las formas siguientes:
   1. Experiencia directa del suceso(s) traumático(s).
   2. Presencia directa del suceso(s) ocurrido a otros.
   3. Conocimiento de que el suceso(s) traumático(s) ha ocurrido a un familiar próximo o a un amigo íntimo. En los casos de amenaza o realidad de muerte de un familiar o amigo, el suceso(s) ha de haber sido violento o accidental.
   4. Exposición repetida o extrema a detalles repulsivos del suceso(s) traumático(s) (p. ej., socorristas que recogen restos humanos; policías repetidamente expuestos a detalles del maltrato infantil).

Nota: El criterio A4 no se aplica a la exposición a través de medios electrónicos, televisión, películas o fotografías, a menos que esta exposición esté relacionada con el trabajo.

B. Presencia de uno (o más) de los síntomas de intrusión siguientes asociados al suceso(s) traumático(s), que comienza después del suceso(s) traumático(s):
   1. Recuerdos angustiosos recurrentes, involuntarios e intrusivos del suceso(s) traumático(s).

Nota: En los niños mayores de 6 años, se pueden producir juegos repetitivos en los que se expresen temas o aspectos del suceso(s) traumático(s).

   2. Sueños angustiosos recurrentes en los que el contenido y/o el afecto del sueño está relacionado con el suceso(s) traumático(s).

Nota: En los niños, pueden existir sueños aterradores sin contenido reconocible.

   3. Reacciones disociativas (p. ej., escenas retrospectivas) en las que el sujeto siente o actúa como si se repitiera el suceso(s) traumático(s). (Estas reacciones se pueden producir de forma continua, y la expresión más extrema es una pérdida completa de conciencia del entorno presente.)

Nota: En los niños, la representación específica del trauma puede tener lugar en el juego.

   4. Malestar psicológico intenso o prolongado al exponerse a factores internos o externos que simbolizan o se parecen a un aspecto del suceso(s) traumático(s).
   5. Reacciones fisiológicas intensas a factores internos o externos que simbolizan o se parecen a un aspecto del suceso(s) traumático(s).

C. Evitación persistente de estímulos asociados al suceso(s) traumático(s), que comienza tras el suceso(s) traumático(s), como se pone de manifiesto por una o las dos características siguientes:
   1. Evitación o esfuerzos para evitar recuerdos, pensamientos o sentimientos angustiosos acerca o estrechamente asociados al suceso(s) traumático(s).
   2. Evitación o esfuerzos para evitar recordatorios externos (personas, lugares, conversaciones, actividades, objetos, situaciones) que despiertan recuerdos, pensamientos o sentimientos angustiosos acerca o estrechamente asociados al suceso(s) traumático(s).

D. Alteraciones negativas cognitivas y del estado de ánimo asociadas al suceso(s) traumático(s), que comienzan o empeoran después del suceso(s) traumático(s), como se pone de manifiesto por dos (o más) de las características siguientes:
   1. Incapacidad de recordar un aspecto importante del suceso(s) traumático(s) (debido típicamente a amnesia disociativa y no a otros factores como una lesión cerebral, alcohol o drogas).
   2. Creencias o expectativas negativas persistentes y exageradas sobre uno mismo, los demás o el mundo (p. ej., «Estoy mal», «No puedo confiar en nadie», «El mundo es muy peligroso», «Tengo los nervios destrozados»).
   3. Percepción distorsionada persistente de la causa o las consecuencias del suceso(s) traumático(s) que hace que el individuo se acuse a sí mismo o a los demás.
   4. Estado emocional negativo persistente (p. ej., miedo, terror, enfado, culpa o vergüenza).
   5. Disminución importante del interés o la participación en actividades significativas.
   6. Sentimiento de desapego o extrañamiento de los demás.
   7. Incapacidad persistente de experimentar emociones positivas (p. ej., felicidad, satisfacción o sentimientos amorosos).

E. Alteración importante de la alerta y reactividad asociada al suceso(s) traumático(s), que comienza o empeora después del suceso(s) traumático(s), como se pone de manifiesto por dos (o más) de las características siguientes:
   1. Comportamiento irritable y arrebatos de furia (con poca o ninguna provocación) que se expresan típicamente como agresión verbal contra personas u objetos.
   2. Comportamiento imprudente o autodestructivo.
   3. Hipervigilancia.
   4. Respuesta de sobresalto exagerada.
   5. Problemas de concentración.
   6. Alteración del sueño (p. ej., dificultad para conciliar o continuar el sueño, o sueño inquieto).

F. La duración de la alteración (criterios B, C, D y E) es superior a un mes.

G. La alteración causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

H. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., medicamento, alcohol) o a otra afección médica.

Especificar si:

Con síntomas disociativos: Los síntomas cumplen los criterios para el trastorno de estrés postraumático y, además, en respuesta al factor de estrés, el individuo experimenta síntomas persistentes o recurrentes de una de las características siguientes:
   1. **Despersonalización:** Experiencia persistente o recurrente de un sentimiento de desapego y como si uno mismo fuera un observador externo del propio proceso mental o corporal (p. ej., como si se soñara; sentido de irrealidad de uno mismo o del propio cuerpo, o de que el tiempo pasa despacio).
   2. **Desrealización:** Experiencia persistente o recurrente de irrealidad del entorno (p. ej., el mundo alrededor del individuo se experimenta como irreal, como en un sueño, distante o distorsionado).

Nota: Para utilizar este subtipo, los síntomas disociativos no se han de poder atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., desvanecimiento, comportamiento durante la intoxicación alcohólica) u otra afección médica (p. ej., epilepsia parcial compleja).

Especificar si:

Con expresión retardada: Si la totalidad de los criterios diagnósticos no se cumplen hasta al menos seis meses después del acontecimiento (aunque el inicio y la expresión de algunos síntomas puedan ser inmediatos).

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 25-7 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de estrés postraumático *(cont.)*

TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO EN NIÑOS MENORES DE 6 AÑOS

A. En niños menores de 6 años, exposición a la muerte, lesión grave o violencia sexual, ya sea real o amenaza, en una (o más) de las formas siguientes:
   1. Experiencia directa del suceso(s) traumático(s).
   2. Presencia directa del suceso(s) ocurrido a otros, especialmente a los cuidadores primarios.

Nota: No incluye sucesos que solamente se han visto en medios electrónicos, televisión, películas o fotografías.

   3. Conocimiento de que el suceso(s) traumático(s) ha ocurrido a uno de los padres o cuidadores.

B. Presencia de uno (o más) de los síntomas de intrusión siguientes asociados al suceso(s) traumático(s), que comienzan después del suceso(s) traumático(s):
   1. Recuerdos angustiosos recurrentes, involuntarios e intrusivos del suceso(s) traumático(s).

Nota: Los recuerdos espontáneos e intrusivos pueden no ser necesariamente angustiosos y se pueden expresar como recreación en el juego.

   2. Sueños angustiosos recurrentes en los que el contenido y/o afecto del sueño está relacionado con el suceso(s) traumático(s).

Nota: Puede resultar imposible determinar que el contenido aterrador está relacionado con el suceso traumático.

   3. Reacciones disociativas (p. ej., escenas retrospectivas) en las que el niño siente o actúa como si se repitiera el suceso(s) traumático(s). (Estas reacciones se pueden producir de forma continua, y la expresión más extrema es una pérdida completa de conciencia del entorno presente.) La representación específica del trauma puede tener lugar en el juego.
   4. Malestar psicológico intenso o prolongado al exponerse a factores internos o externos que simbolizan o se parecen a un aspecto del suceso(s) traumático(s).

C. Han de estar presentes uno (o más) de los síntomas siguientes, que representan evitación persistente de los estímulos asociados al suceso(s) traumático(s) o alteración cognitiva y del estado de ánimo asociada al suceso(s) traumático(s), que comienza o empeora después del suceso(s):

Evitación persistente de los estímulos

   1. Evitación o esfuerzos para evitar actividades, lugares o recordatorios físicos que despiertan el recuerdo del suceso(s) traumático(s).
   2. Evitación o esfuerzos para evitar personas, conversaciones o situaciones interpersonales que despiertan el recuerdo del suceso(s) traumático(s).

Alteración cognitiva

   3. Aumento importante de la frecuencia de estados emocionales negativos (p. ej., miedo, culpa, tristeza, vergüenza, confusión).
   4. Disminución importante del interés o la participación en actividades significativas, que incluye disminución del juego.
   5. Comportamiento socialmente retraído.
   6. Reducción persistente de la expresión de emociones positivas.

D. Alteración importante en la alerta y reactividad asociada al suceso(s) traumático(s), que comienza o empeora después del suceso(s) traumático(s), como se pone de manifiesto por dos (o más) de las características siguientes:
   1. Comportamiento irritable y arrebatos de furia (con poca o ninguna provocación) que se expresa típicamente como agresión verbal o física contra personas u objetos (incluidas pataletas extremas).
   2. Hipervigilancia.
   3. Respuesta de sobresalto exagerada.
   4. Problemas de concentración.
   5. Alteración del sueño (p. ej., dificultad para conciliar o continuar el sueño, o sueño inquieto).

E. La duración de la alteración es superior a un mes.

F. La alteración causa malestar clínicamente significativo o problemas en la relación con los padres, hermanos, compañeros u otros cuidadores, o en el comportamiento en la escuela.

G. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., medicamento o alcohol) u otra afección médica.

Especificar si:

Con síntomas disociativos: Los síntomas cumplen los criterios para el trastorno de estrés postraumático y el individuo experimenta síntomas persistentes o recurrentes de uno de los cuadros siguientes:

   1. **Despersonalización:** Experiencia persistente o recurrente de un sentimiento de desapego, y como si uno mismo fuera un observador externo del propio proceso mental o corporal (p. ej., como si se soñara; sentido de irrealidad de uno mismo o del propio cuerpo, o de que el tiempo pasa despacio).
   2. **Desrealización:** Experiencia persistente o recurrente de irrealidad del entorno (p. ej., el mundo alrededor del individuo se experimenta como irreal, como en un sueño, distante o distorsionado).

Nota: Para utilizar este subtipo, los síntomas disociativos no se han de poder atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., desvanecimiento) u otra afección médica (p. ej., epilepsia parcial compleja).

Especificar si:

Con expresión retardada: Si la totalidad de los criterios diagnósticos no se cumplen hasta al menos seis meses después del acontecimiento (aunque el inicio y la expresión de algunos síntomas puedan ser inmediatos).

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, p. 271-274.

Al igual que en muchos otros trastornos de ansiedad, el tratamiento cognitivo-conductual es la intervención psicoterapéutica que está más respaldada desde un punto de vista empírico.

ANSIEDAD ASOCIADA A ENFERMEDADES

Antes de establecer el diagnóstico de un trastorno de ansiedad, es prudente descartar enfermedades orgánicas, como un hipertiroidismo, el consumo excesivo de cafeína (bebidas con gas), la hipoglucemia, las enfermedades del sistema nervioso central (p. ej., síndrome confusional, encefalopatía, tumores cerebrales), la migraña, el asma, la intoxicación por plomo (saturnismo), las arritmias cardíacas y, más rara vez, el tromboembolismo pulmonar, el hiperparatiroidismo, el lupus eritematoso sistémico, la anafilaxia, una porfiria o un feocromocitoma. Algunos fármacos dispensados con receta producen efectos adversos que pueden mimetizar la ansiedad; entre ellos se incluyen los antiasmáticos, esteroides, simpaticomiméticos, ISRS (al inicio del tratamiento), anticolinérgicos y antipsicóticos. Los fármacos de dispensación libre que causan ansiedad incluyen los usados para adelgazar, los antihistamínicos, las drogas de abuso estimulantes, la abstinencia de drogas y la medicación para el resfriado y la congestión nasal.

Las enfermedades crónicas también pueden ser una causa subyacente de ansiedad. A menudo, los niños carecen de la competencia emocional y cognitiva necesarias para comprender las implicaciones de una enfermedad grave y prolongada. Además de las implicaciones fisiológicas de la enfermedad, su rutina diaria se verá afectada por los ingresos hospitalarios, las intervenciones y los tratamientos farmacológicos. Esta experiencia puede alterar la escolarización, las amistades, las actividades y la dinámica del núcleo familiar, en la que se incluyen las experiencias de los hermanos sanos.

Los problemas escolares que conlleva el absentismo prolongado y los regresos a la escuela ocasionados por una enfermedad pueden provocar la ansiedad o agravarla si ya existía. La escuela no sólo es una institución donde aprender, sino que es fundamental para que los niños tengan

booksmedicos.org

experiencias sociales y sentimientos de normalidad, y a menudo estas experiencias resultan obstaculizadas y paralizadas por la enfermedad. A causa de las clases perdidas, de los medicamentos y del estado emocional, el paciente puede tener serias dificultades académicas. Los niños con enfermedades crónicas también sufren la desventaja social de ver entorpecidas sus redes de amistades por la inestabilidad de la asistencia a la escuela, o incluso rechazo social por ser distintos. Es beneficioso consultar al psicólogo del colegio para preparar a los profesores y a los compañeros antes de que el niño vuelva a clase. Se puede plantear un acuerdo entre el alumno y el personal de la escuela para planificar las tomas de medicamentos, los descansos necesarios o para consultar sobre otras necesidades. Con el consentimiento del niño y su familia, se puede celebrar una reunión informativa con alumnos y profesores para tratar de normalizar la situación. Se recomienda explicar en qué consiste la enfermedad para tranquilizar a los niños catastrofistas o preocupados por un posible contagio. Los compañeros y los profesores constituyen un recurso natural y accesible para ejercer como apoyo y como comunidad. También puede que sea necesario un tratamiento farmacológico para complementar el apoyo social.

Con frecuencia se pasan por alto las experiencias de los hermanos de niños con enfermedades crónicas, al focalizarse los recursos familiares en las consecuencias médicas y económicas y en el funcionamiento emocional y físico del niño enfermo. No es raro que los hermanos de los niños enfermos también padezcan depresión y ansiedad. Es fundamental comprobar que existen los sistemas de apoyo social, las oportunidades de comunicarse con los padres y el escape emocional necesarios para mantener un funcionamiento saludable. Para facilitar la permanencia de los hermanos en la escuela, se pueden redefinir los horarios de las actividades extraescolares y de los acontecimientos sociales.

ASPECTOS RELACIONADOS CON LA TOLERABILIDAD Y EFICACIA DE LOS ISRS

No se dispone de pruebas empíricas que sugieran la superioridad de un ISRS frente a otro. Se dispone de datos limitados por lo que respecta a la combinación de fármacos. Los ISRS suelen ser bien tolerados por la mayoría de niños y adolescentes. La FDA publicó una nota de advertencia para que se incluyera en el prospecto de acondicionamiento y la información básica del producto para todos los ISRS donde se advirtiera de la posible mayor agitación y suicidalidad en niños y adolescentes tratados con esta medicación. Esta advertencia se basó en la revisión de estudios efectuados en niños y adolescentes con depresión mayor pero no con trastornos de ansiedad. Siempre está justificada una supervisión cuidadosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 26

Trastornos del estado de ánimo

Heather J. Walter, Natalija Bogdanovic, Lovern R. Moseley y David R. DeMaso

Los trastornos del estado de ánimo son un conjunto de síntomas psiquiátricos interrelacionados que se caracterizan por una deficiencia básica de la autorregulación emocional. De forma clásica, los trastornos del estado de ánimo se han dividido en trastornos depresivos y bipolares, que representan los dos polos emocionales (humor disfórico [estado de ánimo «bajo»] y eufórico [estado de ánimo «elevado»]).

26.1 Depresión mayor y otros trastornos depresivos

Heather J. Walter, Lovern R. Moseley y David R. DeMaso

Entre los trastornos depresivos se incluyen el trastorno de depresión mayor, el depresivo persistente, el de desregulación destructiva del estado de ánimo, otros trastornos depresivos especificados o no especificados, el trastorno disfórico premenstrual y los inducidos por sustancias/medicamentos, así como el trastorno depresivo debido a otras afecciones médicas.

DESCRIPCIÓN

El ***trastorno depresivo mayor*** **(TDM)** se caracteriza por un período bien diferenciado de, como mínimo, 2 semanas (un episodio; tabla 26-1), en el que el paciente refiere un estado de ánimo depresivo o irritable y/o la pérdida de interés o placer en casi todas las actividades que está presente la mayor parte del día, casi a diario. La depresión mayor se asocia a síntomas vegetativos y cognitivos, incluidas alteraciones del apetito, sueño, energía y nivel de actividad; deterioro de la concentración; ideas de inutilidad o culpabilidad, y pensamientos o acciones suicidas. El trastorno depresivo mayor se clasifica como leve si, además de los necesarios para establecer el diagnóstico, hay pocos síntomas (o ninguno) que provocan un malestar ligero y controlable y sólo dan lugar a un deterioro funcional menor. La depresión mayor se considera grave si, además de los requeridos para el diagnóstico, están presentes diversos síntomas que provocan un malestar importante y no controlable y que interfieren acusadamente con el funcionamiento. La depresión mayor moderada es un estado de gravedad intermedia entre la leve y la grave.

El ***trastorno depresivo persistente*** (distimia) (tabla 26-2) se caracteriza por un estado de ánimo deprimido presente más días de los que

Tabla 26-1 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del episodio de depresión mayor

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento anterior; al menos uno de los síntomas es 1) estado de ánimo deprimido o 2) pérdida de interés o de placer.
   1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío o sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). Nota: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.
   2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
   3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. Nota: En los niños, considerar el fracaso en el aumento del peso esperado.
   4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
   5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento).
   6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
   7. Sentimientos de inutilidad o de culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o la culpa por estar enfermo).
   8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días (a partir del relato subjetivo o de la observación por parte de otras personas).
   9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

Nota: los criterios A-C representan un episodio de depresión mayor.

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno de ideas delirantes u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, pp. 125-126.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, ed 5, Washington, DC, 2013, American Psychiatric Association.

Baldwin D, Woods R, Lawson R, et al: Efficacy of drug treatments for generalized anxiety disorder: systematic review and meta-analysis, *BMJ* 342:637, 2011.

Beidel DC, Turner SM, Sallee FR, et al: SET-C versus fluoxetine in the treatment of childhood social phobia, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:1622-1632, 2007.

Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, et al: Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials, *JAMA* 297:1683-1696, 2007.

Brezo J, Barker ED, Paris J, et al: Childhood trajectories of anxiousness and disruptiveness as predictors of suicide attempts, *Arch Pediatr Adolesc Med* 162:1015-1021, 2008.

Burstein M, Ameli-Grillon L, Merikangas KR: Shyness versus social phobia in US youth, *Pediatrics* 128:917-925, 2011.

Dougherty LR, Tolep MR: Preschool anxiety disorders: comprehensive assessment of clinical, demographic, temperamental, familial, and life stress correlates, *J Clin Child Adolesc Psychol* 42:577-589, 2013.

Franklin ME, Sapyta J, Freeman JB, et al: Cognitive behavior therapy augmentation of pharmacotherapy in pediatric obsessive-compulsive disorder, *JAMA* 306:1224-1232, 2011.

Freeman J, Sapyta J, Garcia A, et al: Family-based treatment of early childhood obsessive-compulsive disorder. The pediatric obsessive-compulsive disorder treatment study for young children (POTS Jr): a randomized clinical trial, *JAMA Psych* 71:689-698, 2014.

Garcia AM, Sapyta JJ, Moore PS, et al: Predictors and moderators of treatment outcome in the Pediatric Obsessive Compulsive Treatment Study (POTS I), *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49:1024-1033, 2010.

Grant JE: Obsessive-compulsive disorder, *N Engl J Med* 371:646-652, 2014.

Grant P, Lougee L, Hirschtritt M, et al: An open-label trial of riluzole, a glutamate antagonist, in children with treatment-resistant obsessive- compulsive disorder, *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17:761-767, 2007.

Herr NR, Williams JW Jr, Benjamin S, et al: Does this patient have generalized anxiety or panic disorder? The rational clinical examination systematic review, *JAMA* 312:78-84, 2014.

Hoge EA, Ivkovic A, Fricchione GL: Generalized anxiety disorder: diagnosis and treatment, *BMJ* 345:37-42, 2012.

Forman-Hoffman VL, Zolotor AJ, McKeeman JL, et al: Comparative effectiveness of interventions for children exposed to nonrelational traumatic events, *Pediatrics* 131(3):526-539, 2013.

Kurlam R, Johnson D, Kaplan EL: Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study, *Pediatrics* 121:1188-1197, 2008.

March JS, Franklin ME, Leonard H, et al: Tics moderate treatment outcome with sertraline but not cognitive-behavior therapy in pediatric obsessive-compulsive disorder, *Biol Psychiatry* 61:344-347, 2007.

Muir KE, McKenney KS, Connolly MB, et al: A case report of obsessive-compulsive disorder following acute disseminated encephalomyelitis, *Pediatrics* 132:e771-e774, 2013.

Nicholson TRJ, Ferdinando S, Krishnaiah RB, et al: Prevalence of anti-basal ganglia antibodies in adult obsessive-compulsive disorder cross-sectional study, *Br J Psychiatry* 200(5):381-386, 2012.

Pavone P, Parano E, Rizzo R, et al: Autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: Sydenham chorea, PANDAS, and PANDAS variants, *J Child Neurol* 21:727-736, 2006.

Ramsawh HJ, Chavira DA, Stein MB: Burden of anxiety disorders in pediatric medical settings, *Arch Pediatr Adolesc Med* 164:965-972, 2010.

Rockhill C, Kodish I, DiBattisto C, et al: Anxiety disorders in children and adolescents, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 40(4):65-100, 2010.

Rosenberg DR, Gershon S, editors: *Pharmacotherapy of child and adolescent psychiatric disorders*. I, ed 3, Chichester, West Sussex, UK, 2012, John Wiley & Sons, pp 1-475.

Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB: Panic disorder, *Lancet* 368:1023-1032, 2006.

Scahill L, Riddle MA, McSwiggin-Hardin M, et al: Children's Yale-Brown obsessive compulsive scale: reliability and validity, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:844-852, 1997.

Thirlwall K, Cooper PJ, Karalus J, et al: Treatment of child anxiety disorders via guided parent-delivered cognitive-behavioural therapy: randomized controlled trial, *Br J Psychiatry* 203:436-444, 2013.

Tyrer P, Baldwin D: Generalized anxiety disorder, *Lancet* 368:2156-2166, 2006.

Veale D, Roberts A: Obsessive-compulsive disorder, *BMJ* 348:31-34, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 26-2 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno depresivo persistente

A. Estado de ánimo deprimido durante la mayor parte del día, presente más días de los que está ausente, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas, durante un mínimo de dos años.
Nota: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable y la duración ha de ser como mínimo de un año.
B. Presencia, durante la depresión, de dos (o más) de los síntomas siguientes:
1. Poco apetito o sobrealimentación.
2. Insomnio o hipersomnia.
3. Poca energía o fatiga.
4. Baja autoestima.
5. Falta de concentración o dificultad para tomar decisiones.
6. Sentimientos de desesperanza.
C. Durante el período de dos años (un año en niños y adolescentes) de la alteración, el individuo nunca ha estado sin los síntomas de los criterios A y B durante más de dos meses seguidos.
D. Los criterios para un trastorno de depresión mayor pueden estar continuamente presentes durante dos años.
E. Nunca ha habido un episodio maníaco o un episodio hipomaníaco, y nunca se han cumplido los criterios para el trastorno ciclotímico.
F. La alteración no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo persistente, esquizofrenia, trastorno delirante u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otro trastorno psicótico.
G. Los síntomas no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o a otra afección médica (p. ej., hipotiroidismo).
H. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
Nota: Como los criterios para un episodio de depresión mayor incluyen cuatro síntomas que no están en la lista de síntomas del trastorno depresivo persistente (distimia), un número muy limitado de individuos tendrán síntomas depresivos que han persistido durante más de dos años pero no cumplirán los criterios para el trastorno depresivo persistente. Si en algún momento durante el episodio actual de la enfermedad se han cumplido todos los criterios para un diagnóstico de trastorno de depresión mayor, se hará un diagnóstico de trastorno de depresión mayor. De no ser así, está justificado un diagnóstico de otro trastorno depresivo o de un trastorno depresivo no especificado.

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, pp. 168-169.

está ausente, durante un mínimo de un año (en niños y adolescentes). Como sucede con la depresión mayor, esta forma crónica de depresión se asocia con síntomas vegetativos y cognitivos característicos; sin embargo, los síntomas cognitivos de la depresión persistente son menos graves (p. ej., baja autoestima en lugar de sensación de inutilidad, desesperanza en lugar de pensamientos suicidas). Igual que la depresión mayor, el trastorno depresivo persistente se clasifica en leve, moderado y grave.

En conjunto, en niños y adolescentes, la presentación clínica del trastorno depresivo mayor y depresivo persistente es similar a la observada en adultos. La prominencia de los síntomas puede cambiar con la edad: en los niños son más frecuentes la irritabilidad y los síntomas somáticos, mientras que la reducción en el nivel de energía y actividad, los cambios en el apetito y la alteración del sueño pueden ser más habituales en los adolescentes. Debido a la inmadurez cognitiva y lingüística de los niños más pequeños, los síntomas de depresión suelen observarse, más que referirse como queja por parte de estos pacientes.

La característica principal del ***trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo*** **(TDDEA)** (tabla 26-3) es una irritabilidad grave y persistente, de al menos 12 meses de duración, y que aparece en múltiples situaciones (en casa, en la escuela, con los compañeros). Esta irritabilidad se manifiesta mediante accesos de cólera (físicos o verbales) graves y recurrentes, junto con un estado de ánimo persistentemente irritable o irascible la mayor parte del día, casi todos los días. Con este diagnóstico se intenta describir de forma más precisa la irritabilidad extrema que hasta ahora era considerada por algunos investigadores como una forma

Tabla 26-3 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo

A. Accesos de cólera graves y recurrentes que se manifiestan verbalmente (p. ej., rabietas verbales) y/o con el comportamiento (p. ej., agresión física a personas o propiedades) cuya intensidad o duración son desproporcionadas a la situación o provocación.
B. Los accesos de cólera no concuerdan con el grado de desarrollo.
C. Los accesos de cólera se producen, en término medio, tres o más veces por semana.
D. El estado de ánimo entre los accesos de cólera es persistentemente irritable o irascible la mayor parte del día, casi todos los días, y es observable por parte de otras personas (p. ej., padres, maestros, compañeros).
E. Los criterios A-D han estado presentes durante 12 meses o más. En todo este tiempo, el individuo no ha tenido un período que durara tres meses consecutivos o más sin todos los síntomas de los criterios A-D.
F. Los criterios A y D están presentes al menos en dos de tres contextos (es decir, en casa, en la escuela, con los compañeros) y son graves al menos en uno de ellos.
G. El primer diagnóstico no se debe hacer antes de los 6 años o después de los 18 años.
H. Por la historia o la observación, los criterios A-E comienzan antes de los 10 años.
I. Nunca ha habido un período bien definido de más de un día durante el cual se hayan cumplido todos los criterios sintomáticos, excepto la duración, para un episodio maníaco o hipomaníaco.
Nota: La elevación del estado de ánimo apropiada al desarrollo, como sucede en el contexto de un acontecimiento muy positivo o a la espera del mismo, no se ha de considerar un síntoma de manía o hipomanía.
J. Los comportamientos no se producen exclusivamente durante un episodio de trastorno de depresión mayor y no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno del espectro del autismo, trastorno por estrés postraumático, trastorno por ansiedad de separación, trastorno depresivo persistente [distimia]).
Nota: Este diagnóstico no puede coexistir con el trastorno negativista desafiante, el trastorno explosivo intermitente o el trastorno bipolar, aunque puede coexistir con otros, como el trastorno de depresión mayor, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, el trastorno de conducta y los trastornos por consumo de sustancias. En individuos cuyos síntomas cumplen los criterios para el trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo y el trastorno negativista desafiante, solamente se debe hacer el diagnóstico de trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo. Si un individuo no ha tenido nunca un episodio maníaco o hipomaníaco, no se debe hacer el diagnóstico de trastorno de desregulación afectiva del estado de ánimo.
K. Los síntomas no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica o neurológica.

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, p. 156.

evolutiva del trastorno bipolar (v. cap. 26.2), así como diferenciar la irritabilidad extrema de aquellas presentaciones más leves características del trastorno negativista desafiante y del explosivo intermitente (v. cap. 29).

La denominación ***otros trastornos depresivos especificados/no especificados*** (trastorno depresivo subsindrómico) se aplica a aquellas presentaciones en las que están presentes los síntomas característicos de un trastorno depresivo y provocan un malestar clínicamente significativo o afectan al funcionamiento, pero no se cumplen todos los criterios de ninguno de los trastornos encuadrados en esta clase diagnóstica.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia global en Estados Unidos de trastornos depresivos (excluyendo el TDDEA) referidos por los padres de niños de entre 3 y 17 años es de alrededor del 2,1% (actual) y del 3,9% (en cualquier momento); la tasa de prevalencia aumenta hasta el 12,8% (acumulada a lo largo de la vida) para los pacientes de 12 a 17 años. La proporción niños:niñas (excluyendo el TDDEA) es de 1:1 durante la infancia y desde el comienzo de la adolescencia, va aumentando hasta alcanzar 1:1,5-3,0 en la edad adulta.

booksmedicos.org

Según las tasas de irritabilidad persistente crónica y grave, que es la característica principal del TDDEA, se ha estimado una prevalencia global entre los 6 meses y 1 año de edad del 2-5%. En tres muestras de la población general, la prevalencia de TDDEA a los 3 meses era de 0,8-3,3%, y las tasas más altas se daban entre los preescolares. Se estima que alrededor del 5-10% de los niños y adolescentes padecen depresión subsindrómica (inespecífica).

CURSO CLÍNICO

La depresión mayor puede iniciarse a cualquier edad, pero la probabilidad de presentación aumenta claramente en la pubertad. La incidencia parece alcanzar su máximo en la veintena. La duración media de un episodio depresivo mayor es de aproximadamente 5-8 meses en los jóvenes que consultan al médico y de 3-6 meses en las muestras de la población general. La evolución es bastante variable: algunos individuos nunca o rara vez experimentan una remisión, mientras que en otros transcurren muchos años con síntomas escasos o ausentes entre un episodio y otro. El trastorno depresivo persistente habitualmente comienza de forma temprana e insidiosa y, por definición, su evolución es crónica (duración media sin tratamiento en muestras clínicas y de la población general: 3,5 años).

Los trastornos depresivos prepuberales pueden presentar una continuidad más heterotípica que homotípica; es más probable que un niño deprimido desarrolle un trastorno psiquiátrico no depresivo en la edad adulta que un trastorno depresivo. Los adolescentes pueden manifestar una mayor continuidad homotípica, con una probabilidad de recurrencia de la depresión del 50-70% después de 5 años. La persistencia de síntomas durante la remisión, aunque sean de carácter leve, es un potente indicador de recurrencia; otros factores de mal pronóstico son los síntomas más graves, el transcurso de más tiempo hasta una remisión, los antecedentes de maltrato y la asociación a otros trastornos psiquiátricos. Hasta el 20% de estos adolescentes desarrolla un trastorno bipolar; el riesgo es mayor entre adolescentes con una elevada carga familiar de este trastorno o con depresión psicótica o manía inducida por fármacos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es preciso distinguir los trastornos depresivos de diversos trastornos psiquiátricos, enfermedades generales y fármacos que pueden generar síntomas de depresión o irritabilidad. Los trastornos psiquiátricos incluyen el trastorno del espectro del autismo (v. cap. 30), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH; v. cap. 33), el trastorno bipolar, la ansiedad (v. cap. 25), los relacionados con traumas y factores de estrés, los trastornos destructivos, del control de los impulsos y de la conducta y los trastornos por abuso de sustancias. Las enfermedades generales incluyen las neurológicas, las endocrinopatías, las enfermedades infecciosas, los tumores, la anemia, la uremia, los problemas del crecimiento, el trastorno de fatiga crónica y el trastorno de dolor. Los fármacos que pueden inducir síntomas similares son los opiáceos, los antineoplásicos, los betabloqueantes, los corticoides y los anticonceptivos. El diagnóstico de trastorno depresivo sólo se establecerá después de haber descartado estas otras explicaciones para los síntomas observados.

COMORBILIDAD

El trastorno depresivo mayor y el persistente suelen acontecer junto con otros trastornos psiquiátricos. En función del contexto y la fuente de derivación, en el 40-90% de chicos/chicas con un trastorno depresivo se detectan otros trastornos psiquiátricos, y en hasta el 50%, dos o más diagnósticos comórbidos. El más habitual es el trastorno de ansiedad, lo que podría indicar la existencia de una predisposición común; también puede asociarse a TDAH y a conducta desorganizadora, trastornos alimentarios y trastorno por consumo de sustancias. El desarrollo de trastornos depresivos puede preceder o suceder a las comorbilidades.

Hasta ahora, los datos disponibles sugieren que el 60-90% de los casos de TDDEA concurren con otros trastornos depresivos, TDAH, trastornos de la conducta y trastornos por consumo de sustancias. Ya que los síntomas de TDDEA se solapan parcialmente con los del trastorno bipolar (v. cap. 26.2), el trastorno negativista desafiante (v. cap. 29) y el trastorno explosivo intermitente (v. cap. 29), se aplican por convención las normas jerárquicas para el diagnóstico del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición* (DSM-5) (p. ej., el trastorno bipolar tiene preferencia sobre el TDDEA si alguna vez se ha producido un episodio maníaco/hipomaníaco; el TDDEA tiene preferencia sobre el trastorno negativista desafiante y explosivo intermitente si se cumplen todos los criterios de TDDEA).

SECUELAS

Alrededor del 60% de los adolescentes con TDM refiere pensamientos suicidas, y el 30% ha efectuado algún intento de suicidio. El riesgo de conducta suicida aumenta si hay antecedentes de intentos de suicidio, exposición a circunstancias psicosociales adversas, antecedentes familiares de conducta suicida o trastornos psiquiátricos comórbidos. Los adolescentes con trastornos depresivos también corren un alto riesgo de abuso de sustancias, deterioro de las relaciones familiares y con compañeros, embarazo precoz, problemas legales, fracaso escolar y ocupacional y falta de ajuste a los factores estresantes vitales, incluidas las enfermedades físicas.

Entre los niños con TDDEA existe una elevada incidencia de deterioro social, expulsiones de la escuela y utilización de prestaciones. La irritabilidad en la adolescencia predice el desarrollo de un trastorno depresivo mayor o trastornos distímicos y de trastorno de ansiedad generalizada (pero no de trastorno bipolar) 20 años más tarde, así como de un nivel educativo y unos ingresos por debajo de la media.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Los modelos actuales de propensión a los trastornos depresivos se fundamentan en la genética influida por el ambiente. Los estudios genéticos han demostrado en numerosas ocasiones el carácter hereditario de los trastornos depresivos: los estudios con gemelos monocigóticos arrojan unas tasas de concordancia del 40-65%. Tanto en sentido ascendente (de hijos a padres) como descendente (de padres a hijos), los estudios demuestran un aumento bidireccional de 2-4 veces entre los familiares de primer grado. Sigue sin conocerse bien la naturaleza exacta de la expresión genética. Se han hallado datos que involucran en la vulnerabilidad biológica a variaciones cerebrales estructurales y funcionales (sobre todo serotoninérgicas), a la función del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, a un temperamento o personalidad complicado (p. ej., afecto negativo) y al estilo cognitivo consistente en rumiaciones y menosprecio a uno mismo. La mayor parte de los trastornos depresivos aparecen en adolescentes con problemas psicosociales de larga evolución, de los cuales los que mejor predicen la aparición de depresión son los abusos físicos o sexuales, el abandono, las enfermedades crónicas, los problemas escolares (acoso escolar, fracaso escolar), el aislamiento social, las discordias familiares o maritales, el divorcio o la separación, los padres con trastornos psicológicos y la violencia doméstica. Los estudios longitudinales efectuados demuestran la mayor importancia de las influencias ambientales en niños que experimentan depresión en comparación con adultos deprimidos. Entre los factores que han demostrado proteger de la depresión se encuentran las buenas relaciones con los padres, el buen funcionamiento familiar, la supervisión/vigilancia/implicación marcada por parte de los padres, los grupos prosociales de compañeros, un mayor cociente intelectual y unas mayores aspiraciones educativas.

PREVENCIÓN

Numerosos ensayos experimentales han tratado de demostrar la eficacia de diversas estrategias psicológicas o educativas para prevenir la aparición de trastornos depresivos en niños y adolescentes. En general, estos programas informan sobre el vínculo existente entre un estado de ánimo depresivo y los pensamientos o conductas depresógenos, y entrenan las habilidades necesarias para modificar estos pensamientos y conductas. Un metaanálisis halló un efecto entre pequeño y moderado de estos programas, tanto después de la intervención como en el seguimiento (tamaño medio general del efecto: 0,16), con unos mejores resultados de los programas selectivos (dirigidos a grupos de alto riesgo) frente a los universales. Una revisión de la base de datos Cochrane halló pruebas que demuestran que los programas para prevenir la depresión pueden tener un pequeño efecto favorable en comparación con la no intervención, pero no se observa ningún efecto al compararlos con los controles estudiados.

CRIBADO/DETECCIÓN DE CASOS

Los adolescentes que acuden a los servicios de atención primaria deben ser interrogados, junto con sus padres, sobre un posible estado de ánimo depresivo como parte de la entrevista clínica rutinaria. Una posible pregunta de cribado sería «Todo el mundo se siente triste o se enfada

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

a ratos, ¿también le pasa a usted (o a su hijo)?». A los padres de niños más pequeños se les puede interrogar sobre signos francos de depresión, como episodios de llanto, irritabilidad, aburrimiento o aislamiento social. Algunos de los instrumentos estandarizados de banda ancha que se utilizan para el cribado en atención primaria (p. ej., el Pediatric Symptom Checklist, el Strenghts and Difficulties Questionnaire, las Vanderbilt ADHD Diagnostic Rating Scales) poseen ítems específicos para la tristeza, y se pueden utilizar para dirigir la entrevista.

No se conoce bien el papel del cribado universal de la depresión mediante instrumentos estandarizados de banda estrecha (específicos para la depresión). Una revisión de Cochrane concluyó que el uso del cribado para la depresión en atención primaria tiene un impacto escaso o nulo en la detección, el tratamiento o la evolución de la depresión. El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos recomienda utilizar los instrumentos de cribado para la depresión sólo en los adolescentes, y sólo cuando existan los medios que garanticen un seguimiento adecuado.

El cribado dirigido a grupos de riesgo elevado conocido (p. ej., adolescentes sin hogar, refugiados, atraídos por personas del mismo sexo, usuarios de los servicios de asistencia social y protección a menores) o de adolescentes que sufren unas adversidades psicosociales conocidas (v. antes «Etiología y factores de riesgo») o que declaran sufrir un estado de ánimo disfórico, puede descubrir más casos que la estrategia del cribado universal (fig. 26-1).

TRATAMIENTO ESCALONADO

Debido a las altas tasas de respuesta observadas al placebo y a las medidas usadas como control, así como a los cursos breves de tratamiento para la depresión pediátrica, los protocolos clínicos cada vez abogan más por un escalonamiento en la asistencia a los adolescentes deprimidos. Este escalonamiento requiere una búsqueda activa de casos y el inicio del tratamiento en atención primaria siempre que sea posible, para posteriormente ir intensificando y especializando las intervenciones en función del estado clínico del paciente.

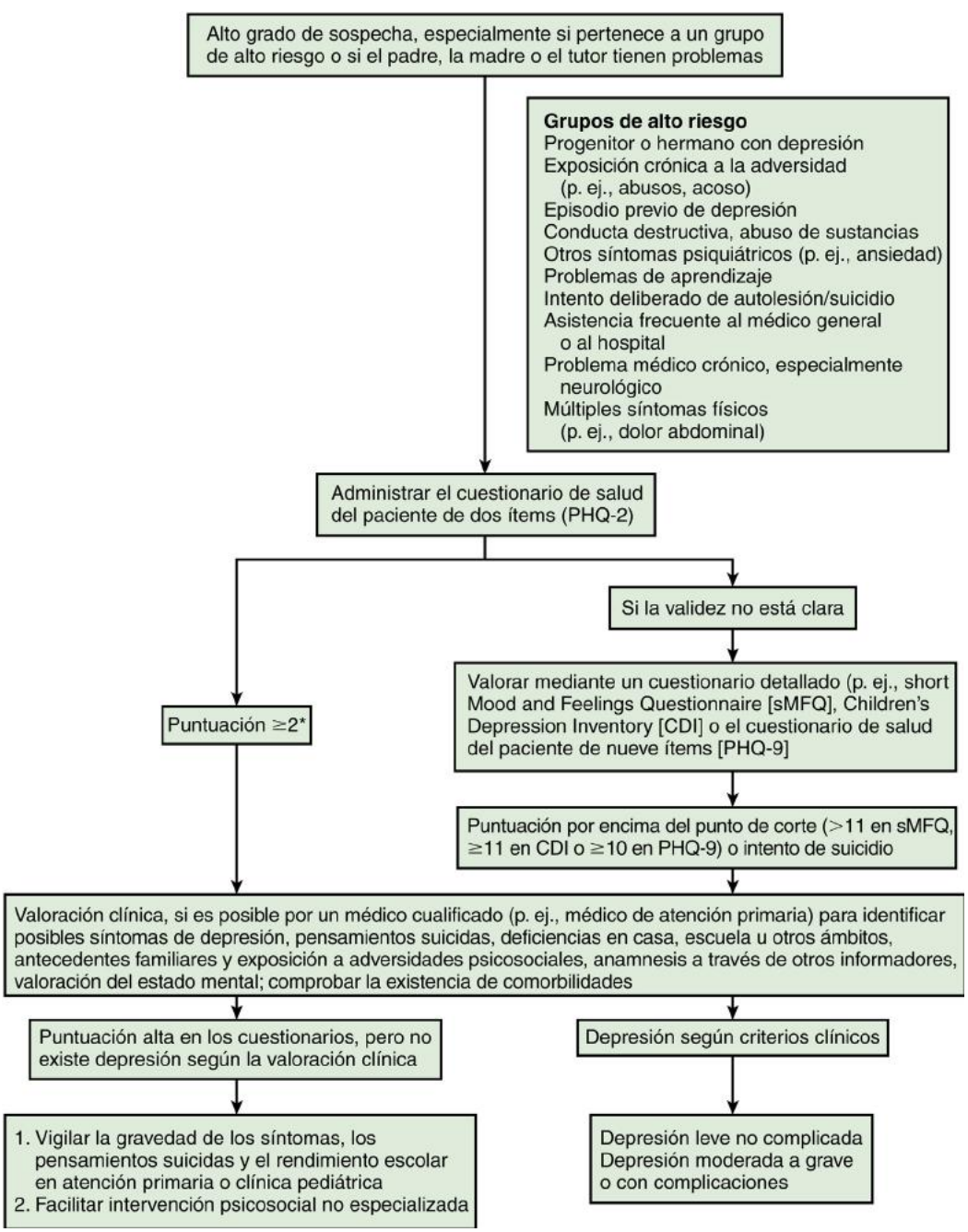

Figura 26-1 Detección de la depresión en adolescentes en contextos no especializados. *Si el paciente obtiene una puntuación <2, normalmente no hace falta tomar más medidas. *(De Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK: Depression in adolescence.* Lancet *379:1056-1066, 2012. Fig. 1.)*

booksmedicos.org

INTERVENCIÓN PRECOZ

A los adolescentes que acuden a atención primaria, solos o con sus padres, que refirieren o contestan afirmativamente a las preguntas sobre experiencias vitales que provocan malestar o un estado de ánimo depresivo o irritable, se les debe brindar la oportunidad de hablar sobre la situación con el pediatra (a solas con los niños más mayores, si está indicado). Al escuchar de forma activa (p. ej., «Ya me han dicho que últimamente estás muy disgustado, cuéntame qué te ha pasado para que te sientas así»), el pediatra puede valorar el comienzo, la duración, el contexto y la gravedad de los síntomas, y si existe algún componente de peligro, malestar o deterioro funcional. Si no existe un peligro inminente (p. ej., riesgo de suicidio, psicosis, abuso de sustancias) ni un malestar o deterioro funcional significativos, el pediatra puede programar una visita en 1-2 semanas para realizar una valoración de la depresión. En esta visita se puede utilizar un instrumento de cribado para la depresión que ayude al pediatra a tomar la decisión de qué tipo de asistencia necesita el paciente (tabla 26-4), al tiempo que se buscan otros posibles factores de riesgo (v. antes «Etiología y factores de riesgo»).

Si los síntomas son leves (controlables y que no provocan deterioro funcional) y en ausencia de factores de riesgo importantes (p. ej., riesgo de suicidio, psicosis, consumo de sustancias, antecedentes de depresión, manía o exposición a traumas, padres con trastornos psiquiátricos [sobre todo depresión] o familia marcadamente disfuncional), puede bastar con la autoayuda guiada (orientación preventiva) y una actitud expectante. La autoayuda guiada puede consistir en ofrecer material educativo (p. ej., panfletos, libros, cuadernos, páginas web) que informe al adolescente sobre cómo afrontar las situaciones estresantes; y aconsejar a los padres sobre cómo reforzar la relación con su hijo y modificar las exposiciones a factores adversos (p. ej., tomar medidas contra el acoso escolar, aprovechar las oportunidades de interacción/apoyo social, evitar que el niño esté expuesto a las desavenencias matrimoniales) para mitigar la propensión a la depresión. En el período de autoayuda guiada puede que haga falta programar más visitas.

Si el adolescente sigue sufriendo una depresión leve a las pocas semanas de la autoayuda guiada, el siguiente paso debe ser remitirlo a un especialista en salud mental (si es posible, en el mismo centro de atención primaria, en la escuela o en un centro de la misma comunidad). La psicoterapia de apoyo, que se puede practicar de forma individual o en grupos, se centra en la enseñanza de pensamientos (p. ej., hablar de aspectos positivos de sí mismo) y conductas (p. ej., actividades agradables, relajación, resolución de problemas, comunicación efectiva) que se sabe que alivian los síntomas depresivos, así como en la ayuda social o material concreta para resolver problemas que precise el adolescente o su familia.

TRATAMIENTO

Los adolescentes que no han respondido a 4-8 semanas de psicoterapia de apoyo, o que muestran desde el principio una depresión o intencionalidad suicida de moderada a grave, comórbidas o recurrentes, o con antecedentes familiares de manía, exposición a traumas o disfunción familiar grave o familiares con enfermedades psiquiátricas, requieren ser valorados y tratados en un centro asistencial especializado por un psiquiatra pediátrico (v. cap. 20). El especialista en salud mental debe estar formado en el grado de competencia adecuado a la asistencia específica que debe ofrecer.

En el caso de la depresión moderada a grave, se puede tratar con psicoterapias protocolizadas específicas, fármacos antidepresivos o una combinación de ambos. En la actualidad no existen suficientes datos en los que se pueda fundamentar ninguna conclusión definitiva sobre la eficacia relativa de estos tratamientos. El objetivo principal del tratamiento en la fase aguda es lograr la respuesta, que se suele definir como una reducción de al menos el 50% en los síntomas depresivos, medidos con una escala de puntuación estandarizada (v. tabla 26-4). La recuperación total (es decir, la ausencia de un diagnóstico de depresión) es la finalidad última del tratamiento.

Los ensayos clínicos realizados sobre los tratamientos de la fase aguda han respaldado la eficacia del ***tratamiento cognitivo-conductual*** **(TCC)** y el ***tratamiento interpersonal*** en monoterapia para los adolescentes deprimidos, aunque el tamaño del efecto es moderado (0,35 y 0,26, respectivamente). El TCC se centra en identificar y corregir las distorsiones cognitivas que pueden provocar el estado de ánimo depresivo, y enseña habilidades como la resolución de problemas, la activación conductual, la comunicación social y la regulación emocional para combatir la depresión. El tratamiento interpersonal se centra en mejorar la capacidad interpersonal para resolver problemas y en la comunicación social para reducir los conflictos interpersonales. Ambos tratamientos suelen requerir unas 8-12 visitas semanales.

Hay algunos estudios que sugieren que la terapia familiar es más eficaz que la abstención de tratar para reducir la depresión y mejorar el funcionamiento familiar. No obstante, debido a la heterogeneidad de los datos disponibles, en la actualidad se recomienda utilizar tratamientos con un mayor soporte científico que la terapia familiar.

Dos ***inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina*** **(ISRS),** la fluoxetina y el escitalopram, son los únicos antidepresivos aprobados por la FDA para el tratamiento de la depresión, y sólo la fluoxetina está autorizada en preadolescentes (v. cap. 21.1). Estos fármacos constituyen la primera línea de tratamiento farmacológico para la depresión infantil, a menos que otros factores (p. ej., comorbilidades, perfil de efectos secundarios, antecedentes personales o familiares de respuesta a un fármaco específico) favorezcan el uso de otro ISRS (preferiblemente sertralina o citalopram). Si los recursos familiares son escasos, tal vez haga falta suministrar los medicamentos en el centro de atención primaria; se puede mejorar la seguridad y eficacia de esta práctica mediante consultas frecuentes a un psiquiatra especialista en niños y adolescentes.

Los ***ensayos clínicos aleatorizados y controlados*** **(ECAC)** realizados sobre la eficacia de los antidepresivos son muy variables. Según un gran metaanálisis de ECAC, alrededor del 60% de los adolescentes con

Tabla 26-4 Instrumentos específicos para el cribado de la depresión

NOMBRE DEL INSTRUMENTO	INFORMANTE(S)	RANGO DE EDAD	NÚMERO DE ÍTEMS
Preschool Feelings Checklist	Padres	3-5,6 años	20
Preschool Symptom	Información subjetiva del niño, padres, maestros	3-5 años	25
Center for Epidemiologic Studies-Depression-Children	Niño	6-18 años	20
Children's Depression Rating Scale (revisada)	Niño, padres, médico	6-18 años	47
Children's Depression Interventory (2.ª edición)	Niño, padres, maestros	7-17 años	28/17/12
Depression Self-Rating Scale	Niño	7-13 años	18
Beck Depression Inventory for Youth	Niño	7-14 años	20
Mood and Feelings Questionnaire	Niño, padres	7-18 años	33-34
Reynolds Child Depression Scale	Niño	8-13 años	30
Reynolds Adolescent Depression Scale (2.ª edición)	Niño	11-20 años	30
Beck Depression Inventory	Niño	13 años o más	21
Parent Health Questionnaire-9	Niño	13-17 años	9

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 26-5 Cribado y tratamiento del trastorno depresivo mayor en niños y adolescentes

RECOMENDACIÓN	ADOLESCENTES (12-18 años)	NIÑOS (7-11 años)
Cribado	Seleccionar (siempre que se disponga de sistemas de diagnóstico, tratamiento y vigilancia) Grado B	No hay recomendaciones Grado I (evidencia insuficiente)
Valoración del riesgo	Entre los factores de riesgo para un trastorno depresivo mayor se encuentran la depresión de uno de los padres, padecer comorbilidades (enfermedades mentales o generales crónicas) y haber sufrido una experiencia vital negativa importante	
Instrumentos de cribado	Tienen un buen rendimiento en adolescentes en atención primaria: Patient Health Questionnaire for Adolescents (PHQ-A) Beck Depression Inventory-versión para atención primaria (BDI-PC)	Los instrumentos de cribado tienen peor rendimiento en niños pequeños
Tratamientos	De los tratamientos farmacológicos hay un ISRS eficaz, la fluoxetina. No obstante, debido al riesgo de suicidio, sólo hay que indicar un ISRS si es viable la supervisión clínica. Han demostrado su eficacia varios modelos de psicoterapia, sola o combinada con fármacos	Los datos disponibles sobre el equilibrio entre los riesgos y los beneficios del tratamiento en niños pequeños no son suficientes como para realizar una recomendación

En el siguiente enlace de internet se puede consultar un resumen de los datos obtenidos a partir de revisiones sistemáticas utilizados para elaborar estas recomendaciones, así como una lista completa de recomendaciones y otros documentos de apoyo: http://www.AHRQ.gov/clinic/USPSTF/USPSCHDEPR.htm.

depresión responden a los antidepresivos (frente al 50% que responden al placebo), lo que arroja un ***número de pacientes que es necesario tratar*** de 10, pero sólo el 30% de los adolescentes deprimidos tratados experimentan una remisión de los síntomas. La fluoxetina ha demostrado la mayor eficacia de forma consistente, con un número de pacientes que es necesario tratar de 6, y es el único ISRS que se desmarca del placebo en los estudios realizados con preadolescentes deprimidos. Los estudios de otras clases de fármacos antidepresivos no han demostrado una clara superioridad sobre el placebo, y en concreto los tricíclicos y la paroxetina no se recomiendan en los adolescentes por su perfil riesgo/beneficios claramente desfavorable. El riesgo absoluto de pensamientos suicidas entre los adolescentes con depresión mayor se aproxima al 3% (tratados con antidepresivos) frente al 2% (con placebo), lo que se traduce en un ***número de pacientes que es necesario tratar para que se produzca un efecto perjudicial*** de 112.

Los factores que se han asociado a una peor respuesta al tratamiento son la gravedad clínica, la comorbilidad, los conflictos familiares, las bajas concentraciones del fármaco, la falta de adhesión al tratamiento, la anhedonia, los problemas de sueño, los síntomas maníacos subsindrómicos y el maltrato infantil. Alrededor del 50% de los adolescentes deprimidos que no responden al primer ISRS sí responden al cambiarles a un segundo antidepresivo añadido a TCC, frente al 40% que responden al segundo medicamento en monoterapia. En los adolescentes con depresión psicótica debe valorarse la potenciación del antidepresivo con un antipsicótico atípico, vigilando de cerca la aparición de efectos adversos.

Los niños y adolescentes toleran bien los ISRS. Los efectos adversos más habituales son irritabilidad, síntomas gastrointestinales, alteraciones del sueño, inquietud, diaforesis, cefaleas, cambios del apetito, mareo, sequedad de boca y disfunción sexual. Aproximadamente el 5% de los pacientes, en particular niños, presentan una mayor impulsividad, agitación e irritabilidad (activación conductual) cuando son tratados con un ISRS, aunque los síntomas se resuelven rápidamente al reducir la dosis o al interrumpir el tratamiento. Más rara vez, el uso de antidepresivos se ha asociado a un toxicidad serotoninérgica, mayor predisposición a las hemorragias, ritmos cardíacos anómalos (el citalopram induce una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis; no debe prescribirse a dosis superiores a 40 mg/día) y un aumento de la ideación suicida.

La dosis inicial de ISRS debe ser aproximadamente la mitad de la dosis para adultos (p. ej., 10 mg de fluoxetina). En algunos estudios se ha descrito que la semivida de los ISRS distintos de la fluoxetina es mucho más corta en niños que en adultos; por esta razón, cuando se administran una vez al día, pueden observarse efectos adversos diarios de abstinencia con estos fármacos. La respuesta clínica, la tolerabilidad y la aparición de activación conductual, manía o pensamientos suicidas debe valorarse con frecuencia (preferiblemente a intervalos semanales) durante las 4 primeras semanas. Si el niño ha tolerado bien el antidepresivo y no se ha obtenido una respuesta suficiente (una reducción de la gravedad de los síntomas de al menos el 50% según la puntuación medida con escalas estandarizadas), se duplicará la dosis inicial a las 4 semanas, recomendándose la vigilancia cada dos semanas. Los pacientes que hayan respondido tras 8 semanas de tratamiento se pueden supervisar con menos frecuencia (hasta mensualmente) hasta que se obtenga remisión (dejan de cumplir los criterios diagnósticos). Los pacientes que son tratados desde atención primaria y que no hayan respondido tras 8 semanas o remitido tras 12 semanas de tratamiento deben ser derivados al centro de salud mental para que reciban atención especializada.

Debido a la elevada tasa de recurrencias, el tratamiento que funcione debe mantenerse durante 6-12 meses. Al concluir el tratamiento, todos los antidepresivos deben retirarse de forma gradual para evitar los síntomas de abstinencia (molestias gastrointestinales, desequilibrio, trastornos del sueño, síntomas gripales, alteraciones sensoriales). Los pacientes con depresión mayor recurrente (dos o más), crónica o grave, pueden requerir más de 12 meses de tratamiento.

En la tabla 26-5 se resumen las recomendaciones para el cribado, la valoración y el tratamiento de la depresión.

NIVEL DE ASISTENCIA

La mayoría de niños y adolescentes con trastornos depresivos leves o moderados pueden tratarse sin riesgos y eficazmente como pacientes ambulatorios, siempre que se mantenga un programa de visitas adecuadas a la clínica durante todas las fases del tratamiento. Se considerará la hospitalización en los adolescentes con un alto riesgo de suicidio, de autolesionarse gravemente o de autoabandono, o en caso de que la familia no pueda controlarlo correctamente o no pueda llevar al paciente a las consultas ambulatorias, o si hace falta una valoración exhaustiva para aclarar el diagnóstico. Se deben sopesar las ventajas de ingresar a una persona joven con depresión frente a los posibles efectos perjudiciales, como la pérdida del apoyo familiar y de la comunidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

26.2 Trastorno bipolar y trastornos relacionados

Heather J. Walter, Natalija Bogdanovic y David R. DeMaso

DESCRIPCIÓN

El trastorno bipolar y los trastornos relacionados incluyen el trastorno bipolar I, bipolar II, ciclotímico y otros trastornos bipolares especificados/no especificados y relacionados, así como el trastorno bipolar y trastornos relacionados debidos a otra afección médica.

Un episodio maníaco (tabla 26-6) consiste en un período bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, o un aumento de la actividad o la energía dirigida

booksmedicos.org

Bibliografía

American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, ed 5, Washington, DC, 2013, American Psychiatric Association.

Beardslee WR, Brent DA, Weersing R, et al: Prevention of depression in at-risk adolescents longer-term effects, *JAMA Psychiatry* 70:1161-1170, 2013.

Copeland WE, Angold A, Costello EJ, et al: Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-5 proposed disruptive mood dysregulation disorder, *Am J Psychiatry* 170:173-179, 2013.

Cox GR, Callahan P, Churchill R, et al: Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents, *Cochrane Database Syst Rev* (11):CD008324, 2012.

Gafney MS, Barch DM, Singer J, et al: Disrupted amygdala reactivity in depressed 4- to 6-year-old children, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52:737-746, 2013.

Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al: Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder, *Ann Intern Med* 155:772-785, 2011.

Gilbody S, House A, Sheldon T: Screening and case finding instruments for depression, *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD002792, 2005.

Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, et al: Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents, *Cochrane Database Syst Rev* (11):CD004851, 2012.

Hooshmand S, Willoughby T, Good M: Does the direction of effects in the association between depressive symptoms and health-risk behaviors differ by behavior? A longitudinal study across the high school years, *J Adolesc Health* 50:140-147, 2012.

Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML: Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives, *Lancet* 379:1045-1052, 2012.

Lester H, Gilbody S: Choosing a second generation antidepressant for treatment of MDD, *BMJ* 344:e1014, 2012.

Lewandowski RE, Acri MC, Hoagwood KE, et al: Evidence for the management of adolescent depression, *Pediatrics* 132:e996-e1009, 2013.

Merry SN, Hetrick SE, Cox GR, et al: Psychological and educational interventions for preventing depressing in children and adolescents, *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD003380, 2011.

Merry SN, Stasiak K: Preventing depression in adolescents, *BMJ* 345:e6720, 2012.

National Collaborating Centre for Mental Health. *Quick reference guide-Depression in children and young people–Identification and management in primary, community, and secondary care*, 2005. Available at: http://guidance.nice.org.uk/CG28/QuickRefGuide/pdf/English.

Perrin JS, Merz S, Bennett DM, et al: Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder, *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:5464-5468, 2012.

Perou R, Bitsko RH, Blumberg SJ: Centers for Disease Control and Prevention, et al. Mental health surveillance among children–United States, 2005-2011, *MMWR Surveill Summ* 62(Suppl 2):1-35, 2013.

Thapar A, Collishaw S, Pine DS, et al: Depression in adolescence, *Lancet* 379:1056-1066, 2012.

Wiles N, Thomas L, Abel A, et al: Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBalT randomized controlled trial, *Lancet* 381: 375-384, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 26-6 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del episodio maníaco

A. Un período bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía dirigida a un objetivo, que dura como mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si se necesita hospitalización).
B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía o actividad, existen tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) en un grado significativo y representan un cambio notorio del comportamiento habitual:
   1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
   2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado después de sólo tres horas de sueño).
   3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.
   4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
   5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.
   6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora (es decir, actividad sin ningún propósito no dirigida a un objetivo).
   7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a compras, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).
C. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave para causar un deterioro importante en el funcionamiento social o laboral, para necesitar hospitalización con el fin de evitar el daño a sí mismo o a otros, o porque existen características psicóticas.
D. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica.

Nota: Un episodio maníaco completo que aparece durante el tratamiento antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electroconvulsiva) pero persiste en un grado totalmente sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento es prueba suficiente de un episodio maníaco y, en consecuencia, un diagnóstico de trastorno bipolar I.

Nota: Los criterios A-D constituyen un episodio maníaco. Se necesita al menos un episodio maníaco a lo largo de la vida para el diagnóstico de trastorno bipolar I.

De Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, p. 124.

a un objetivo, que dura como mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si se necesita hospitalización). El episodio se asocia a unos síntomas cognitivos y conductuales característicos, como alteraciones de la autoestima, el habla, la atención, el pensamiento, la actividad, la impulsividad y el sueño. Para poder diagnosticar un ***trastorno bipolar I*** se deben cumplir los criterios de al menos un episodio maníaco, y el episodio no debe poderse explicar mejor por un trastorno psicótico. El episodio maníaco puede estar precedido o seguido por episodios hipomaníacos o de depresión mayor (ver la sección «Descripción» del capítulo 26.1).

Para poder diagnosticar un ***trastorno bipolar II*** se deben cumplir los criterios para al menos un episodio hipomaníaco y al menos un episodio de depresión mayor. Un episodio hipomaníaco es semejante a un episodio maníaco, pero más breve (como mínimo 4 días) y menos grave (causa menos deterioro del funcionamiento, no se asocia a psicosis y no requiere hospitalización). Los pacientes con **trastorno bipolar II** nunca deben haber experimentado un episodio maníaco, los episodios no se deben poder explicar por un trastorno psicótico y los síntomas de depresión o la impredecibilidad provocada por la alternancia frecuente entre períodos de depresión e hipomanía deben inducir un sufrimiento o deterioro clínicamente significativo. El trastorno bipolar II se clasifica en leve, moderado o grave de la misma forma que el trastorno bipolar I.

El ***trastorno ciclotímico*** se caracteriza por un período de, como mínimo, un año (en niños y adolescentes) en el cual hay numerosos períodos con síntomas hipomaníacos y depresivos que no cumplen los criterios de un episodio hipomaníaco ni de un episodio depresivo mayor, respectivamente.

La categoría de ***otros trastornos bipolares especificados/no especificados y trastornos relacionados*** (trastorno bipolar subsindrómico) se aplica a aquellas presentaciones en las que existen síntomas característicos de un trastorno bipolar y provocan malestar o deterioro funcional, pero no cumplen todos los criterios necesarios para encajar en ninguna de las categorías de esta clase de trastornos. Aunque este diagnóstico (antes conocido como trastorno bipolar no especificado de otro modo) hasta ahora se aplicaba cada vez más a niños con trastornos del estado de ánimo, graves y crónicos, y disregulación conductual que no se ajustaban con precisión a otras categorías diagnósticas, apenas se dispone de un respaldo empírico que valide esta estrategia. Muchos niños que recibían este diagnóstico cumplen los criterios de TDDEA (v. cap. 26.1).

En adolescentes, las manifestaciones clínicas del trastorno bipolar son similares a las observadas en adultos; con frecuencia, un síntoma asociado es la psicosis (ideas delirantes y alucinaciones). El estado de ánimo en un episodio maníaco se suele describir como eufórico, excesivamente alegre, optimista o «sentirse con el mundo a sus pies». Durante el episodio, el adolescente puede implicarse en numerosos proyectos que comienza sin tener apenas nociones del tema, y a menudo a horas intempestivas (en mitad de la noche). La autoestima suele estar elevada, variando desde la confianza acrítica en sí mismo hasta la grandiosidad, y pudiendo alcanzar proporciones delirantes. El adolescente duerme poco o nada durante varios días seguidos y aun así se siente descansado y lleno de energía. El habla suele ser rápida, insistente y estridente, y se caracteriza por chistes, bromas, comentarios irrelevantes y divertidos y teatralidad. Es habitual la fuga de ideas, que se manifiesta por un flujo casi continuo de habla acelerada que pasa de un tema a otro sin transición. La distractibilidad se observa a través de la incapacidad para obviar estímulos externos irrelevantes, lo que a menudo impide que el individuo con manía sea capaz de mantener una conversación racional. El estado de ánimo expansivo, la grandiosidad y la falta de criterio pueden llevar al individuo a una participación excesiva en actividades potencialmente dañinas.

Hay cierta controversia sobre la aplicabilidad de los criterios diagnósticos de trastorno bipolar a niños prepúberes. Para los niños, puede ser normal desde un punto de vista del desarrollo que se sientan eufóricos, con un humor expansivo o ideas delirantes de grandeza, o locuaces, lo que reduce la especificidad de estos síntomas en este trastorno. Además, la distractibilidad, la hiperactividad y la impulsividad que algunos investigadores adscribían al trastorno bipolar pueden explicarse por un diagnóstico de TDAH. Las presentaciones en forma de irritabilidad grave que antiguamente se diagnosticaban como trastorno bipolar, muchas veces encajan en el diagnóstico de TDDEA.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia durante la vida de los trastornos bipolares en los adultos es del 1-3%; entre los adolescentes suele ser inferior al 1%. Para el trastorno bipolar I, la proporción niños-niñas se aproxima a 1,1:1.

CURSO CLÍNICO

La edad media del primer episodio maníaco se encuentra en torno a los 18 años para el trastorno bipolar I. Son habituales los problemas premórbidos, en particular las dificultades para regular el estado de ánimo y la conducta. También es frecuente la ansiedad premórbida. La evolución temprana del trastorno bipolar de comienzo en la adolescencia parece ser más crónica y refractaria al tratamiento que el trastorno bipolar de comienzo en la edad adulta. La comorbilidad predice el deterioro funcional y la edad de inicio predice la duración de los episodios. Las alteraciones del sueño y los conflictos familiares se correlacionan de forma inversa con una respuesta favorable al tratamiento, lo que sugiere posibles estrategias terapéuticas. Los trastornos bipolares son altamente recurrentes: más del 80% de los pacientes con trastorno bipolar I sufrirán otros episodios de alteraciones del estado de ánimo. La media de recurrencias es de 4 en 10 años, el intervalo entre episodios se acorta a medida que el paciente envejece. Aunque la mayoría de los pacientes con trastorno bipolar I recuperan una funcionalidad total entre los episodios, alrededor de un tercio siguen padeciendo síntomas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y deterioro funcional entre los episodios. En un estudio con 14 años de seguimiento, los niños de 4 a 16 años que superaban el punto de corte crítico del perfil de desregulación («bipolar») en el Child Behavior Checklist presentaban unas tasas mayores de ansiedad, alteraciones del estado de ánimo, conductas destructivas y consumo de sustancias en la edad adulta.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diversos trastornos psiquiátricos, enfermedades generales y fármacos pueden originar síntomas parecidos a los maníacos y deben distinguirse de los trastornos bipolares y de los trastornos relacionados. Los trastornos psiquiátricos incluyen el TDAH, el trastorno negativista desafiante, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno depresivo, el trastorno de ansiedad, el trastorno por abuso de sustancias y los trastornos limítrofes de la personalidad. Las enfermedades generales incluyen las neurológicas, las endocrinopatías, las infecciones, los tumores, la anemia, la uremia y el déficit de vitaminas. Los fármacos incluyen los andrógenos, los broncodilatadores, los preparados cardiovasculares, los corticoides, los antineoplásicos, los preparados para el tiroides y algunos fármacos psiquiátricos (benzodiacepinas, antidepresivos y estimulantes). El diagnóstico de trastorno bipolar sólo se establecerá después de descartar estas otras explicaciones para los síntomas observados.

COMORBILIDAD

Casi el 75% de los individuos con trastornos bipolares padece trastornos de ansiedad de forma concurrente, y casi el 50% sufre trastornos de la atención, destructivos/del control de los impulsos/de la conducta o por consumo de sustancias de forma concurrente.

SECUELAS

Se estima que los individuos con trastorno bipolar tienen un riesgo de suicidio al menos 15 veces mayor que la población general a lo largo de la vida. Los niños con trastorno bipolar también corren un alto riesgo de abuso de sustancias, conducta antisocial, deterioro del rendimiento académico, deterioro de las relaciones familiares y con los compañeros y falta de adaptación a los factores estresantes vitales.

ETIOLOGÍA/FACTORES DE RIESGO

Los estudios con gemelos sugieren que la influencia de la herencia en el trastorno bipolar supera el 60%. Los hijos de padres con trastornos bipolares tienen un mayor riesgo de sufrir trastornos bipolares de inicio temprano, y el riesgo es unas 10 veces mayor entre los parientes adultos de individuos con trastorno bipolar, y la magnitud del riesgo aumenta de forma proporcional al grado de parentesco. Es probable que el trastorno bipolar y la esquizofrenia tengan un mismo origen genético, lo que se ve reflejado en la coagregación familiar de ambos trastornos.

Los estados de ánimo distímico (triste), ciclotímico (lábil) o hipertímico (irritable) pueden ser el presagio de un trastorno bipolar. También son frecuentes la ansiedad y la disforia premórbidas, y alrededor del 20% de los adolescentes con depresión mayor sigue experimentando episodios maníacos en la vida adulta. De forma semejante a lo hallado en los adultos, los factores que predicen que un adolescente deprimido acabe desarrollando manía incluyen un episodio depresivo caracterizado por aparición brusca, retraso psicomotor y características psicóticas, antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo, sobre todo de trastorno bipolar, y antecedentes de manía o hipomanía después de haber iniciado el tratamiento con antidepresivos.

PREVENCIÓN

Aunque hay pocos datos empíricos que lo respalden, un estudio aleatorizado y controlado demostró la eficacia del tratamiento centrado en la familia, en comparación con el control educativo, para recuperarse de los síntomas del estado de ánimo de una forma rápida y mantenida en una cohorte de adolescentes procedentes de familias de alto riesgo con síntomas subsindrómicos de manía. El tratamiento centrado en la familia es una intervención psicoeducativa protocolizada diseñada para reducir el estrés, los conflictos y la aparición del estado de ánimo, al mejorar la comunicación y la resolución de problemas entre el adolescente y sus cuidadores. Las intervenciones farmacológicas que se han utilizado para la manía subsindrómica han tenido resultados ambiguos.

DETECCIÓN DE CASOS

La aparición de los signos cardinales de la manía (euforia y grandiosidad) en forma de episodio bien diferenciado en adolescentes debe alertar a los pediatras acerca de la posibilidad de un trastorno bipolar o de un trastorno relacionado. Debido a la complejidad de estos trastornos, se recomienda remitir los casos de sospecha a un centro especializado en salud mental para su valoración (v. cap. 20) y tratamiento (v. cap. 21), si estuviera indicado.

TRATAMIENTO

Para la manía en el trastorno bipolar I, la primera opción debe ser el tratamiento farmacológico. De los estabilizadores del estado de ánimo tradicionales (carbonato de litio, valproato sódico, carbamazepina), sólo el litio está autorizado por la FDA para el tratamiento del trastorno bipolar a partir de los 12 años (v. cap. 21.1). En la actualidad, sólo hay un estudio sin enmascaramiento que respalda empíricamente el tratamiento con litio, con una tasa de respuesta global de alrededor del 40%. No existen ECAC que respalden la eficacia del valproato ni de la carbamazepina. Ninguno de los otros antiepilépticos que han sido utilizados en ocasiones para tratar la manía (oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato) tiene la aprobación de la FDA ni existen ECAC que demuestren su eficacia. En cambio, los antipsicóticos atípicos (p. ej., quetiapina, aripiprazol, ziprasidona, risperidona, olanzapina) obtienen un 66% de respuestas, desmarcándose de forma notable del placebo/control activo en los ECAC, y por tanto se consideran la primera línea de tratamiento para la manía. La FDA ha aprobado el aripiprazol, la risperidona y la quetiapina para tratar el trastorno bipolar a partir de los 10 años, y la olanzapina a partir de los 13 años (v. cap. 21.1). La elección de un antipsicótico dependerá de factores como el perfil de efectos adversos, la adhesión prevista y una respuesta positiva por parte de un familiar.

Los tratamientos de prueba deben ser sistemáticos, y su duración debe ser suficiente (en general, 6-8 semanas) para determinar la eficacia del fármaco. Se requiere precaución para evitar la polifarmacia innecesaria, en parte interrumpiendo el tratamiento con fármacos que no hayan demostrado un beneficio sustancial. Puesto que todos estos fármacos se asocian a efectos adversos de consideración, es indispensable una supervisión cuidadosa de los índices basales y del seguimiento. Entre los efectos adversos del litio se encuentran la disminución de la capacidad para concentrar la orina, el hiperparatiroidismo, el aumento de peso y la insuficiencia renal. La intoxicación aguda (niveles por encima de 1,5 mEq/l) se manifiesta por síntomas neurológicos (temblor, ataxia, nistagmo, hiperreflexia, mioclonía, habla arrastrada, alteración del nivel de consciencia, coma, convulsiones) y alteración de la función renal. Es más probable que se produzca la toxicidad en caso de deshidratación o cuando se consumen medicamentos que afectan a la función renal (antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina). Se ha descrito la aparición de síndrome neuroléptico maligno en pacientes que además estaban en tratamiento con antipsicóticos. Los antipsicóticos atípicos inducen aumento de peso, alteraciones metabólicas (diabetes e hiperlipemia) y efectos cardíacos. La supresión de la medicación se ha asociado con un aumento del riesgo de recidivas.

La pauta terapéutica necesaria para estabilizar una manía aguda debe mantenerse durante 12-24 meses. Con frecuencia, se requiere tratamiento de mantenimiento para adolescentes con trastorno bipolar I y algunos pacientes necesitan medicación de por vida. Cualquier tentativa de interrumpir un fármaco profiláctico requiere una reducción gradual de la dosis, al mismo tiempo que se supervisa cuidadosamente al paciente en busca de recaídas.

Para la depresión en el trastorno bipolar II, los fármacos antidepresivos pueden administrarse una vez se ha iniciado la medicación estabilizadora del estado de ánimo. La lamotrigina como adyuvante o monoterapia también puede ser útil para adolescentes con depresión bipolar. El TDAH comórbido puede tratarse con un fármaco estimulante una vez se ha iniciado el tratamiento farmacológico estabilizador del estado de ánimo.

La psicoterapia es un tratamiento adyuvante que puede ser muy útil en los trastornos bipolares. No obstante, una revisión de Cochrane con 7 ECAC sobre intervenciones familiares sólo halló datos heterogéneos sobre su eficacia, lo que impide alcanzar conclusiones definitivas respecto de su uso. Entre los factores conocidos que influyen de manera negativa en la respuesta al tratamiento se encuentran un grado elevado de conflictos familiares y los trastornos del sueño, lo que sugiere que tal vez sea fundamental orientar el tratamiento a la resolución de estos factores.

booksmedicos.org

NIVEL DE ASISTENCIA

Muchos niños con trastorno bipolar pueden tratarse sin riesgos y eficazmente como pacientes ambulatorios, siempre que pueda mantenerse un calendario adecuado de visitas y de pruebas de laboratorio para facilitar la supervisión durante el tratamiento. Los niños con ideación suicida o psicosis normalmente requieren tratamiento hospitalario.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 27

Suicidio e intento de suicidio

David R. DeMaso, Heather J. Walter y Elizabeth A. Wharff

En niños el suicidio constituye un trágico e importante problema de salud pública. En Estados Unidos, el suicidio es la tercera causa de mortalidad entre los jóvenes de 15-24 años, y alcanza unas 4.600 muertes al año. La incidencia mundial de suicidios en el rango de edad de 15-19 años es de 7,4/100.000 personas; representa la cuarta causa de muerte entre los varones y la tercera entre las mujeres. Se han identificado una serie de factores psiquiátricos, sociales, culturales y ambientales de riesgo de comportamiento suicida, y los conocimientos sobre estos factores pueden facilitar la identificación de los niños que corren mayor riesgo (fig. 27-1).

EPIDEMIOLOGÍA

Ideación suicida e intento de suicidio

Según la 2011 Youth Risk Behavior Survey, casi una tercera parte de los estudiantes de los cursos noveno a duodécimo de todo Estados Unidos refería haberse sentido triste o desesperado todos los días durante al menos dos semanas seguidas en el último año, de forma que interfería con algunas de sus actividades cotidianas. En ese mismo período de tiempo, casi el 16% de los estudiantes reconoció haber considerado seriamente el suicidio y el 8% refirió haber cometido un intento de suicidio. Más del 2% de los estudiantes refirió haber cometido un intento de suicidio en el último año que resultó en una lesión, envenenamiento o sobredosis que requirió algún tipo de asistencia sanitaria.

Se estima que, por cada suicidio consumado en jóvenes, acontecen unos 200 intentos de suicidio. La ingestión de fármacos es el método más habitual de intento de suicidio. El grupo de edad de 15-19 años es el que tiene más probabilidades de efectuar intentos de suicidio mediante ingestión de medicación o sustancias tóxicas, de recibir tratamiento en servicios de urgencias y de sobrevivir. Los intentos de suicidio entre adolescentes son más habituales en chicas que en chicos (alrededor de 4:1), y en chicas de origen hispano son más habituales que en chicas no hispanas. Los grupos de homosexuales, bisexuales y transexuales también presentan un riesgo mucho mayor de intentos de suicidio. Los individuos con antecedentes de intentos de suicidio, que usaron un método diferente de la ingestión de medicación y que siguen manifestando ideación suicida, también corren mayor riesgo de consumar el suicidio.

Suicidio consumado

En Estados Unidos, el suicidio es muy poco frecuente antes de la pubertad. Las tasas de suicidio consumado aumentan a un ritmo constante a través de los años de la adolescencia y los primeros de la edad adulta, y alcanzan un máximo en la segunda década de la vida. En los 60 últimos años, la tasa de suicidio se ha cuadruplicado entre los jóvenes de 15-24 años y se ha duplicado para mujeres de la misma edad. La proporción hombres:mujeres en cuanto a suicidio consumado aumenta con la edad desde 3:1 en niños pequeños hasta alrededor de 4:1 en los de 15-24 años, y hasta más de 6:1 entre los de 20-24 años.

Los grupos étnicos que corren el mayor riesgo de suicidio consumado son los nativos americanos y los nativos de Alaska, con casi 21 muertes por 100.000 personas. Los adolescentes blancos ocupan el segundo lugar, con casi 12 muertes por 100.000 personas. Los grupos étnicos con el menor riesgo son los afroamericanos, los de origen hispano, los asiáticos y los de las islas del Pacífico. Entre los hombres afroamericanos, hispanos y de otras razas minoritarias la tasa de suicidio ha continuado aumentando, y entre los hombres de raza blanca ha permanecido estable.

El riesgo de suicidio también varía en los diferentes países y en los distintos grupos poblacionales, vinculado aparentemente a la facilidad para acceder a los medios para cometerlo (fig. 27-2). Las armas de fuego son el método más utilizado para consumar el suicidio en Estados Unidos, y representan el 56% de los suicidios en varones y el 30% en mujeres. Entre las mujeres, el 37% de los suicidios se llevan a cabo mediante envenenamiento, sobre todo por sobredosis con fármacos, y es el método más habitual; entre los varones, este método sólo representa el 12% de los suicidios. El ahorcamiento es el tercer método más usado para consumar el suicidio; constituye el 25% de los suicidios tanto en hombres como en mujeres. Las armas de fuego son el método más letal; la tasa de muertes con armas de fuego entre los intentos de suicidio es del 80-90%, mientras que con la sobredosis por fármacos es de tan sólo el 1,5-4%.

FACTORES DE RIESGO

Además de la edad, la raza, la etnicidad y los antecedentes de un intento de suicidio previo, hay múltiples factores de riesgo que predisponen a los jóvenes al suicidio (tabla 27-1).

Trastorno mental preexistente

El 90% de los jóvenes que consuman el suicidio experimenta una enfermedad psiquiátrica preexistente, sobre todo una depresión mayor

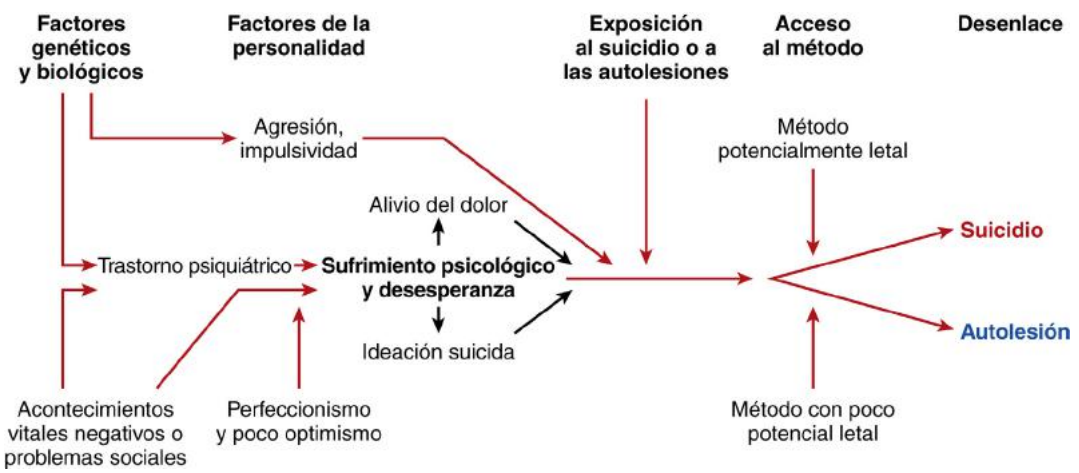

Figura 27-1 Factores de riesgo clave para la autolesión y el suicidio en el adolescente. *(De Hawton K, Saunders KEA, O'Connor RC: Self-harm and suicide in adolescents. Lancet 379:2373-2380, 2012, Fig. 2.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46(1):107-125, 2007.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, ed 5, Washington, DC, 2013, American Psychiatric Association.

Anderson IM, Haddad PM, Scott J: Bipolar disorder, *BMJ* 346:e8508, 2012.

Cipriani A, Hawton K, Stockton S, et al: Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis, *BMJ* 346:f3646, 2012.

Craddock N, Sklar P: Genetics of bipolar disorder, *Lancet* 381:1654-1662, 2013.

Geddes JR, Miklowitz DJ: Treatment of bipolar disorder, *Lancet* 381:1672-1680, 2013.

Giusti CF, Amorim SR, Guerra RA, et al: Endocrine disturbances related to the use of lithium, *Arq Bras Endocrinol Metabol* 56:153-158, 2012.

Goldstein TR, Ha W, Axelson DA, et al: Predictors of prospectively examined suicide attempts among youth with bipolar disorder, *Arch Gen Psychiatry* 69:1113-1122, 2012.

Justo L, Soares BGDO, Calil H: Family interventions for bipolar disorder, *Cochrane Database Syst Rev* 4, 2007, CD005167.

Liu HY, Potter MP, Woodworth KY, et al: Pharmacologic treatments for pediatric bipolar disorder: a review and meta-analysis, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50(8):749-762, 2011.

Malhi GS: Diagnosis of bipolar disorder: who is in a mixed state? *Lancet* 381:1599-1600, 2013.

McKnight RF, Adida M, Budge K, et al: Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis, *Lancet* 379:721-728, 2012.

Miklowitz DJ, Axelson DA, Birmaher B, et al: Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder–results of a 2-year randomized trial, *Arch Gen Psychiatry* 65(9):1053-1061, 2008.

Miklowitz DJ, Schneck CD, Singh MK, et al: Early intervention for symptomatic youth at risk for bipolar disorder: a randomized trial of family-focused therapy, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52(2):121-131, 2013.

Papolos DF, Bronsteen A: Bipolar disorder in children: assessment in general pediatric practice, *Curr Opin Pediatr* 25:419-426, 2013.

Phillips ML, Kupfer DJ: Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions, *Lancet* 381:1663-1670, 2013.

Serretti A, Fabbri C: Shared genetics among major psychiatric disorders, *Lancet* 381:1339-1341, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

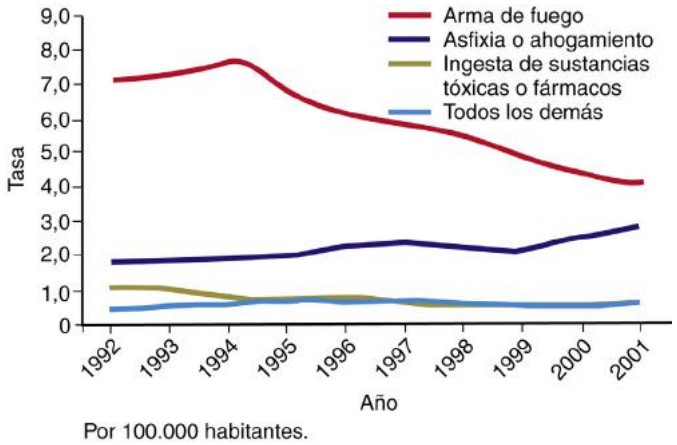

Figura 27-2 Tasas anuales de suicidio entre individuos de 15-19 años, por año y método, Estados Unidos, 1992-2001. *(De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Methods of suicide among persons aged 10-19 years, United States, 1992-2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 53:471-474, 2004.)*

(v. cap. 26.1). Entre las mujeres, la ansiedad crónica, en particular el trastorno de pánico, también se asocia con suicidio consumado (v. cap. 25). Entre los varones, un trastorno de la conducta y un trastorno por uso de sustancias entrañan un mayor riesgo. La comorbilidad de un trastorno por uso de sustancias (v. cap. 114), un trastorno depresivo (v. cap. 26.1) y un trastorno de la conducta (v. cap. 29.1) se relacionan con el suicidio mediante arma de fuego. Los trastornos del espectro de la esquizofrenia (v. cap. 31) se asocian tanto a tentativas como a suicidio consumado.

Distorsiones cognitivas

Las autoatribuciones negativas pueden contribuir a la desesperanza que se asocia en general con la suicidalidad; la desesperanza puede contribuir a aproximadamente el 55% de la varianza explicada en la ideación suicida continuada. Muchos jóvenes con ideación suicida sostienen opiniones negativas sobre su propia capacidad, tienen una baja autoestima y dificultades para identificar fuentes de apoyo o razones para vivir. Muchos niños carecen de las estrategias de afrontamiento necesarias para el control de las emociones intensas y, en lugar de ello, tienen tendencia a dramatizar y a expresar una ideación del todo o nada.

Factores biológicos

Los estudios post mórtem han demostrado la existencia de diferencias cerebrales entre los individuos que han cometido suicidio y los que han fallecido por otras causas. Los sistemas cerebrales que pueden estar implicados en la consumación del suicidio son el serotoninérgico, el adrenérgico y el eje hipotálamo-hipofisario. Los antecedentes familiares de trastornos mentales también se vinculan al suicidio consumado.

Factores sociales, ambientales y culturales

De los jóvenes que efectúan intentos de suicidio, el 65% puede mencionar un acontecimiento precipitante de su acción. La mayoría de intentos de suicidio entre adolescentes son precipitados por acontecimientos vitales estresantes (p. ej., problemas académicos o sociales, ser víctima de acoso escolar, problemas con la ley, inestabilidad familiar, dudas sobre la propia orientación sexual, una enfermedad recién diagnosticada o una pérdida reciente o anticipada).

El intento de suicidio también puede estar precipitado por la exposición a las noticias del suicidio de otro individuo (contagio) o la lectura o visión de un suicidio representado bajo una luz romántica en los medios de comunicación. La difusión mediática del suicidio se asocia a una fluctuación en la incidencia de las tasas de suicidio, especialmente entre adolescentes. La glorificación y el sensacionalismo del suicidio en los medios de comunicación se han relacionado con un aumento de los suicidios. Si los medios describen detalladamente el medio utilizado, el uso de ese medio en concreto suele aumentar en la población general.

Para algunos inmigrantes, la ideación suicida puede asociarse a altos niveles de estrés de aculturación, en particular en el contexto de la separación de la familia y el acceso limitado a los recursos de apoyo. Los malos tratos físicos y los abusos sexuales también aumentan el riesgo de suicidio; el 15-20% de las mujeres que efectuaron intentos de suicidio tenía antecedentes de malos tratos. Hay una asociación general entre los conflictos familiares y los intentos de suicidio; esta asociación es más convincente en niños y a principios de la adolescencia. La psicopatología familiar y los antecedentes familiares de conducta suicida acarrean un exceso de riesgo. La falta de relaciones sociales de apoyo con compañeros, los padres y el personal escolar determinan un vínculo interactivo que aumenta el riesgo de suicidio entre niños.

Tabla 27-1 Factores de riesgo de autolesiones y suicidio en adolescentes

FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS Y EDUCACIONALES
Sexo (mujeres para las autolesiones y varones para el suicidio) en la mayoría de los países*
Nivel socioeconómico bajo*
Orientación sexual homosexual, bisexual o transexual
Bajo nivel de estudios*
ACONTECIMIENTOS VITALES NEGATIVOS INDIVIDUALES Y ADVERSIDAD FAMILIAR
Separación o divorcio de los padres*
Muerte del padre o la madre*
Experiencias negativas en la infancia*
Antecedentes de maltrato físico o abuso sexual
Trastorno mental del padre o la madre*
Antecedentes familiares de conductas suicidas*
Desavenencias conyugales o familiares
Acoso escolar
Dificultades interpersonales*
FACTORES PSIQUIÁTRICOS Y PSICOLÓGICOS
Trastorno mental*, sobre todo depresión, ansiedad, trastorno por déficit de atención con hiperactividad
Abuso de drogas y alcohol*
Impulsividad
Baja autoestima
Deficiencia social para resolver problemas
Perfeccionismo
Desesperanza*

Todos los factores que aparecen han demostrado su relación con las autolesiones.
*Relación demostrada con el suicidio.
De Hawton K, Saunders KEA, O'Connor RC: Self-harm and suicide in adolescents. Lancet 379:2373-2380, 2012, Panel 1, p. 2375.

Factores protectores

Los factores protectores suponen un contrapeso para aquellos que consideran cometer suicidio. Entre ellos se encuentran el sentido de la responsabilidad familiar, la satisfacción con la vida, el apoyo social, las habilidades de afrontamiento y de resolución de problemas, la fe religiosa, un sentido de realidad intacto y unas relaciones terapéuticas sólidas (p. ej., con el pediatra, maestro, terapeuta).

VALORACIÓN E INTERVENCIÓN

Los pediatras deben considerar la posibilidad de suicidio y la necesidad de una valoración psiquiátrica en caso de que surjan informaciones negativas en los antecedentes psicosociales del niño o de sus padres (p. ej., valoración del riesgo psicosocial con el cuestionario HEADSS; v. tabla 20-2 en el capítulo 20), puntuaciones por fuera del rango normal en instrumentos de cribado (p. ej., Pediatric Symptom Checklist) o afirmaciones o comportamientos referidos por el propio paciente y/o sus padres.

Es preciso que los profesionales de salud se tomen en serio la ideación suicida y los intentos de suicidio, y éstos requieren una valoración exhaustiva por parte de un psiquiatra infantil para examinar el estado de ánimo actual del niño, las enfermedades psiquiátricas subyacentes y el riesgo continuado de autolisis. Es necesaria una valoración de emergencia del estado mental para descartar la existencia de una amenaza inminente para el propio paciente (es decir, de un intento planificado de suicidio); la valoración urgente (en un plazo de 48-72 horas) se aplica en caso de síntomas psiquiátricos graves, de un cambio

booksmedicos.org

significativo en el funcionamiento general y/o ideación suicida sin que haya habido ninguna tentativa ni ningún plan determinado para cometerlo. La valoración rutinaria del estado mental se practica en caso de síntomas psiquiátricos leves o moderados sin ideación suicida.

Los pediatras deben esperar a la valoración del especialista en salud mental sobre la presencia y el grado de suicidalidad y los factores de riesgo subyacentes. El nivel de desarrollo cognitivo y la comprensión de la relación entre sus emociones y su conducta puede afectar a la fiabilidad y validez de la entrevista realizada al niño. La confirmación de la conducta suicida puede obtenerse a partir de la información reunida a través de entrevistas a otras personas que conocen al niño o adolescente. No es frecuente observar discrepancias entre lo que describe el paciente y lo que describen sus padres, y es más probable que se descubra la ideación e intenciones suicidas mediante el reconocimiento por parte de los niños y adolescentes que por los padres.

La ideación suicida puede valorarse mediante preguntas explícitas planteadas de forma práctica, sin emitir juicios de valor y sin condescendencia. El cuestionario Ask Suicide-Screening es un instrumento validado de cuatro ítems con una sensibilidad elevada y un gran valor predictivo negativo para identificar en urgencias el riesgo de ideación y conducta suicida en los adolescentes: *1) «En las últimas semanas, ¿has tenido la sensación de que tú o tu familia estaríais mejor si estuvieras muerto?»; 2) «En las últimas semanas, ¿has deseado estar muerto?»; 3) «En las últimas semanas, ¿has pensado alguna vez en suicidarte?»*, y *4) «¿Alguna vez has intentado suicidarte?»*.

La evaluación del intento de suicidio debe incluir un examen detallado de las horas inmediatamente previas al intento de suicidio para identificar los precipitantes, al igual que las circunstancias del propio intento para comprender lo mejor posible las intenciones del paciente, así como la potencial letalidad. El cálculo del grado de suicidalidad es complejo, y requiere una determinación en todo el espectro del riesgo (fig. 27-3). En el extremo inferior del espectro del riesgo se encuentran los adolescentes con pensamientos suicidas o que quieren morir, pero no tienen pensamientos, intentos ni planes de suicidio. Aquellos que cuentan con

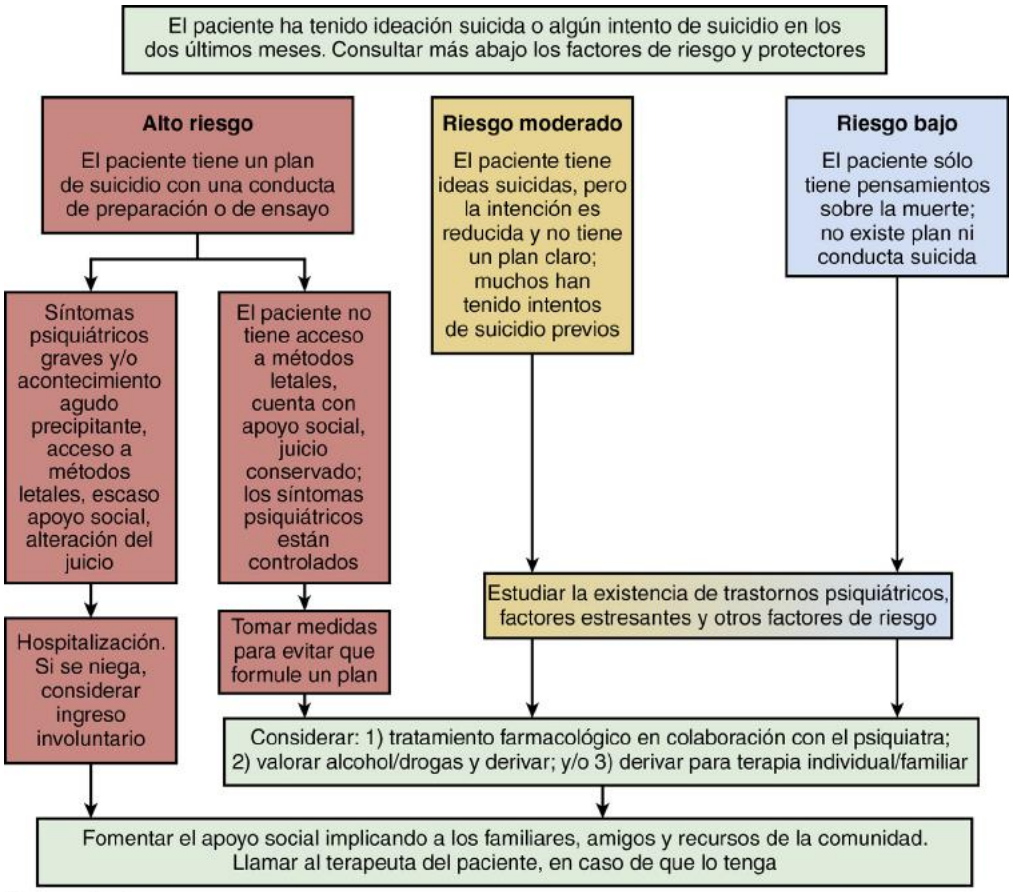

Factores de riesgo

- **Conducta suicida:** antecedentes de intentos de suicidio previos, intentos de suicidio frustrados o conducta autolesiva.
- **Antecedentes familiares:** de suicidio, intentos o diagnósticos psiquiátricos, sobre todo si requirieron hospitalización.
- **Trastornos psiquiátricos actuales/pasados:** sobre todo trastornos del estado de ánimo (p. ej., depresión, trastorno bipolar), trastornos psicóticos, abuso del alcohol o de sustancias, trastorno bipolar I, trastorno por estrés postraumático,trastornos de la personalidad (p. ej., trastorno límite de la personalidad). *La **comorbilidad** por otros trastornos*
- *psiquiátricos y/o abuso de sustancias y el diagnóstico reciente de enfermedades aumentan el riesgo.*
- **Síntomas clave:** anhedonia, impulsividad, desesperanza, ansiedad/pánico, insomnio, alucinaciones con órdenes,
- intoxicación, negatividad y problemas de conducta.
- **Factores precipitantes/estresantes:** acontecimientos desencadenantes que provocan humillación, vergüenza o desesperanza (es decir, pérdida de una relación, económica o del estado de salud, real o anticipada).
- **Enfermedad sistémica crónica** (especialmente trastornos del sistema nervioso central, dolor).
- **Abusos o abandono en la actualidad.**

Factores protectores

Los factores protectores, aunque estén presentes, puede que no contrarresten un riesgo agudo importante.

- **Internos:** capacidad para afrontar el estrés, creencias religiosas, tolerancia a la frustración.
- **Externos:** responsabilidad familiar, relaciones terapéuticas positivas, apoyo social.

Figura 27-3 Valoración e intervenciones con pacientes potencialmente suicidas. *(Adaptada de Suicide Prevention Resource Center, WICHE Center for Mental Health Program. Suicide prevention primer. Disponible en http://www.sprc.org/sites/sprc.org/files/primer.pdf.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

planes, actos preparatorios o ensayos de suicidio altamente específicos y claramente articulados se encuentran en el extremo superior del espectro. Este mayor riesgo se ve exacerbado por los antecedentes previos de intentos de suicidio, la alteración de las facultades mentales (como sucede en los estados mentales alterados como la depresión, la manía, la ansiedad, la intoxicación, el abuso de sustancias, la psicosis, los reactivos al trauma, los sentimientos de desesperanza, la cólera, la humillación, la impulsividad) y un escaso apoyo social. Entre los adolescentes que consideran autolesionarse, aquellos que llevan a cabo la autolesión (ejecutores) es más probable que tengan familiares o amigos que se han autolesionado (o que crean que algún compañero lo ha hecho); también son más impulsivos que los que sólo tienen pensamientos autolesivos (ideadores).

Los adolescentes que estén sometidos a un peligro inminente para sí mismos requieren un nivel de asistencia hospitalaria para garantizar su seguridad, clarificar el diagnóstico y un plan terapéutico global. Estos pacientes pueden ingresar de forma voluntaria o involuntaria. Es de gran utilidad que el pediatra disponga de un protocolo que seguir en estos casos. Dicho protocolo debe tener en cuenta las leyes estatales sobre hospitalización involuntaria, las opciones de traslado, los servicios de urgencias más cercanos, la documentación que se debe cumplimentar para la hospitalización y las urgencias psiquiátricas disponibles.

Entre los pacientes apropiados para un tratamiento ambulatorio, al cabo de pocos días, es preciso programar una visita con un médico especializado en salud mental. En condiciones ideales, esta visita debe programarse antes de que el paciente abandone el lugar de evaluación, porque casi el 50% de los jóvenes que efectúan intentos de suicidio no acude a las visitas para realizar el seguimiento de la salud mental.

Durante las visitas de seguimiento, los pediatras pueden colaborar facilitando la aplicación de psicoterapias (p. ej., tratamiento cognitivo-conductual, terapia dialéctico-conductual, terapia interpersonal y/o terapia familiar) dirigidas a los trastornos psiquiátricos específicos y a la disforia emocional o a la desregulación conductual que acompañan a la ideación o a la conducta suicida. Se pueden indicar fármacos psicotrópicos, con la autorización del psiquiatra infantil, para tratar los posibles trastornos psiquiátricos subyacentes. Los pediatras también pueden fomentar las conexiones sociales con los compañeros y con las organizaciones de la comunidad (p. ej., escuela o iglesia), así como promover la búsqueda de ayuda (p. ej., que el paciente pueda hablar con un adulto de confianza cuando se encuentre angustiado) y las conductas dirigidas al bienestar (p. ej., sueño, ejercicio, relajación, alimentación). En la desgraciada circunstancia de un suicidio consumado, los pediatras pueden ofrecer apoyo a la familia, en especial vigilando la aparición de respuestas de duelo perjudiciales en hermanos y padres.

PREVENCIÓN

La prevención del suicidio es una prioridad. Aún en las poblaciones de alto riesgo, comparativamente el suicidio es un acontecimiento poco habitual. Los factores de riesgo de suicidio mencionados previamente son relativamente frecuentes e, individualmente, no predicen el suicidio con fiabilidad. Es complicado valorar a los pacientes que intentan ocultar sus pensamientos suicidas, así como a los que expresan pensamientos suicidas sin tener una intención real de llevarlos a cabo. El cribado del suicidio plantea muchas dificultades, ya que la mayoría de los instrumentos de cribado tienen una sensibilidad y una especificidad variables. Además, la tarea de evaluar la salud mental de todos los que tuviesen un resultado positivo en el cribado constituiría un esfuerzo de dimensiones titánicas. A pesar de que las herramientas de cribado accesibles a la atención primaria pueden ayudar a identificar a algunos adultos con un mayor riesgo de suicidio, hasta la fecha han demostrado una utilidad limitada para detectar el riesgo de suicidio en los adolescentes.

Entre las estrategias de prevención en el hogar médico pediátrico se encuentran formar al personal para que reconozca y responda a los signos de alerta del suicidio, detectar y tratar la depresión, educar a los pacientes y a sus padres sobre los signos de alerta del suicidio y restringir el acceso a formas de autolesionarse. Los adolescentes muestran una mayor tasa de intentos y consumaciones de suicidio si en su casa hay armas de fuego disponibles. Si se lo indica el médico de atención primaria, la mayoría de los padres evitan que sus hijos puedan acceder a las armas y a los medicamentos. El pediatra valorará si debe aconsejar a los padres que eliminen por completo las armas de fuego del hogar o que las encierren bajo llave y por separado de las municiones. Algunos datos sugieren que a menudo los adolescentes saben dónde se guardan las armas y las llaves, aunque los padres piensen que no lo saben. La misma recomendación puede aplicarse a la limitación del acceso a medicamentos potencialmente letales, ya sean fármacos de venta con receta médica o de venta libre (p. ej., envases con más de 25 comprimidos de paracetamol) y al alcohol. *Estos métodos resaltan la importancia de restringir el acceso a medios para suicidarse y así prevenir las autolesiones.*

El examen de cribado de la suicidalidad en las escuelas está cargado de problemas relacionados con la falta de especificidad del instrumento de cribado y la carestía de lugares de derivación, así como con la falta de aceptación entre los administradores de las escuelas. La formación de personal supervisor (p. ej., personal de apoyo a los estudiantes) parece eficaz para mejorar las habilidades entre el personal escolar y es aceptable para los administradores, pero no se ha demostrado que prevenga el suicidio. Los programas escolares (p. ej., el programa Signs of Suicide) han demostrado cierto potencial para que los estudiantes aprendan a reconocer los signos de depresión y de suicidio en sí mismos y en los demás, y ofrece a los estudiantes algunas actuaciones específicas necesarias para responder a dichos signos. En general, no se ha demostrado la eficacia de los compañeros como colaboradores o ayudantes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **28**

Trastornos de la conducta alimentaria

Richard E. Kreipe

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) se caracterizan por una insatisfacción con el propio cuerpo relacionada con una valoración exagerada de un ideal de cuerpo delgado, asociada a patrones disfuncionales de cognición y conductas de control de peso, lo que se traduce en complicaciones biológicas, psicológicas y sociales sustanciales. Aunque afecta sobre todo a las adolescentes blancas, también se da entre individuos de sexo masculino y cruza todos los límites raciales, étnicos y culturales. Una intervención precoz mejora el desenlace.

DEFINICIONES

La **anorexia nerviosa (AN)** incluye una valoración exagerada del volumen y la forma del cuerpo, con una búsqueda implacable de la delgadez que, de modo característico, combina el adelgazamiento voluntario excesivo por medio de una dieta y la práctica compulsiva de ejercicio físico en el subtipo **restrictivo;** en el subtipo **purgativo** (de atracones-purgas), los pacientes pueden comer vorazmente de modo intermitente pero luego tratan de eliminar las calorías a través de los vómitos o el consumo de laxantes, persistiendo en su intenso deseo de delgadez (tabla 28-1). La **bulimia nerviosa (BN)** se caracteriza por episodios de consumo de grandes raciones de comida en un período breve (atracones), seguido de vómitos compensadores, el uso de laxantes y el ejercicio físico o el ayuno para eliminar del organismo los efectos de los atracones en un esfuerzo por evitar la obesidad (tabla 28-2).

Los niños y adolescentes con TCA pueden no cumplir los criterios de AN o BN según el nuevo sistema de clasificación del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición* (DSM-5), sino que se incluyen en la nueva subcategoría de **AN atípica** o en la nueva categoría denominada **trastorno de evitación/restricción de la ingestión de alimentos** (tabla 28-3), que incluye un grupo de trastornos en los que la ingestión de alimentos se encuentra limitada o se evita debido a experiencias negativas con los alimentos o a las características organolépticas de la comida, que provocan importantes deficiencias nutricionales y problemas de interacción social. El **trastorno de atracones,** en el cual la conducta

booksmedicos.org

Bibliografía

Barrocas AL, Hankin BL, Young JF, et al: Rates of nonsuicidal self-injury in youth: age, sex, and behavioral methods in a community sample, *Pediatrics* 130:39-45, 2012.

Bohanna I, Wang X: Media guidelines for the responsible reporting of suicide: a review of effectiveness, *Crisis* 33(4):190-198, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Youth Risk Behavioral Surveillance–United States, 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:1-162, 2012.

Gibbons RD, Brown CH, Hur K, et al: Suicidal thought and behavior with antidepressant treatment, *Arch Gen Psychiatry* 69:580-587, 2012.

Hawton K, Saunders KEA: O'Connor RC: Self-harm and suicide in adolescents, *Lancet* 379:2373-2380, 2012.

Henderson AF, Joseph AP: Motor vehicle accident or driver suicide? Identifying cases of failed driver suicide in the trauma setting, *Injury* 43:18-21, 2012.

Horowitz L, Bridge J, Teach S, et al: Ask suicide-screening questions (ASQ): A brief instrument for the pediatric emergency department, *Arch Pediatr Adolesc Med* 166:1170-1176, 2012.

Kaess M: Suicide prevention, *BMJ* 345:e35779, 2012.

Kelleher I, Corcoran P, Keeley H, et al: Psychotic symptoms and population risk for suicide attempt, *JAMA Psychiatry* 70:940-948, 2013.

National Institute of Mental Health: *Suicide in the U.S.: statistics and prevention.* http://www.nimh.nih.gov/health/publications/suicide-in-the-us-statistics-and-prevention/index.shtml.

Nock MK, Green JG, Hwang I, et al: Prevalence, correlates, and treatment of lifetime suicidal behavior among adolescents, *JAMA Psychiatry* 70:300-310, 2013.

O'Connor E, Gaynes BN, Burda BU, et al: Screening for and treatment of suicide risk relevant to primary care: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force, *Ann Intern Med* 158:741-754, 2013.

O'Connor RC, Nock MK: The psychology of suicidal behaviour, *Lancet Psych* 1:73-85, 2014.

O'Connor RC, Rasmussen S, Hawton K: Distinguishing adolescents who think about self-harm from those who engage in self-harm, *Br J Psychiatry* 200:330-335, 2012.

Sisask M, Värnik A: Media roles in suicide prevention: a systematic review, *Int J Environ Res Public Health* 9(1):123-138, 2012.

Suicide Prevention Resource Center: *Best Practices Registry*. http://www.sprc.org/bpr/all-listings.

Suicide Prevention Resource Center: *WICHE Center for Mental Health Program. Suicide Prevention Primer.* http://www.sprc.org/sites/sprc.org/files/primer.pdf.

Yip PS, Caine E, Yousuf S, et al: Means restriction for suicide prevention, *Lancet* 379(9834):2393-2399, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 28-1 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de la anorexia nerviosa

A. Restricción de la ingesta energética en relación con las necesidades, que conduce a un peso corporal significativamente bajo con relación a la edad, el sexo, el curso del desarrollo y la salud física. Un peso significativamente bajo se define como un peso que es inferior al mínimo normal o, en niños y adolescentes, inferior al mínimo esperado.
B. Miedo intenso a ganar peso o a engordar, o comportamiento persistente que interfiere en el aumento de peso, incluso con un peso significativamente bajo.
C. Alteración en la forma en que uno mismo percibe su propio peso o constitución, influencia impropia del peso o la constitución corporal en la autoevaluación, o falta persistente de reconocimiento de la gravedad del peso corporal bajo actual.

Especificar si:

Tipo restrictivo (código F50.01 del CIE-10-MC): Durante los últimos tres meses, el individuo no ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas). Este subtipo describe presentaciones en las que la pérdida de peso se debe sobre todo a la dieta, el ayuno y/o el ejercicio excesivo.

Tipo con atracones/purgas (código F50.02 del CIE-10-MC): Durante los últimos tres meses, el individuo ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas).

Especificar si:

En remisión parcial: Después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la anorexia nerviosa, el criterio A (peso corporal bajo) no se ha cumplido durante un período continuado, pero todavía se cumple el criterio B (miedo intenso a aumentar de peso o a engordar, o comportamiento que interfiere en el aumento de peso) o el criterio C (alteración de la autopercepción del peso y la constitución).

En remisión total: Después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la anorexia nerviosa, no se ha cumplido ninguno de los criterios durante un período continuado.

Especificar la gravedad actual:

La gravedad mínima se basa, en los adultos, en el índice de masa corporal (IMC) actual (véase a continuación) o, en niños y adolescentes, en el percentil del IMC. **Los límites siguientes derivan de las categorías de la Organización Mundial de la Salud para la delgadez en adultos; para niños y adolescentes, se utilizarán los percentiles de IMC correspondientes.** La gravedad puede aumentar para reflejar los síntomas clínicos, el grado de discapacidad funcional y la necesidad de supervisión.

Leve: IMC ≥ 17 kg/m^2
Moderado: IMC 16-16,99 kg/m^2
Grave: IMC 15-15,99 kg/m^2
Extremo: IMC < 15 kg/m^2

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, pp. 338-339.

Tabla 28-2 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de la bulimia nerviosa

A. Episodios recurrentes de atracones. Un episodio de atracón se caracteriza por los dos hechos siguientes:
   1. Ingestión, en un período determinado (p. ej., dentro de un período cualquiera de dos horas), de una cantidad de alimentos que es claramente superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período similar en circunstancias parecidas.
   2. Sensación de falta de control sobre lo que se ingiere durante el episodio (p. ej., sensación de que no se puede dejar de comer o controlar lo que se ingiere o la cantidad de lo que se ingiere).
B. Comportamientos compensatorios inapropiados recurrentes para evitar el aumento de peso, como el vómito autoprovocado, el uso incorrecto de laxantes, diuréticos u otros medicamentos, el ayuno o el ejercicio excesivo.
C. Los atracones y los comportamientos compensatorios inapropiados se producen, de promedio, al menos una vez a la semana durante tres meses.
D. La autoevaluación se ve indebidamente influida por la constitución y el peso corporal.
E. La alteración no se produce exclusivamente durante los episodios de anorexia nerviosa.

Especificar si:

En remisión parcial: Después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la bulimia nerviosa, algunos pero no todos los criterios no se han cumplido durante un período continuado.

En remisión total: Después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la bulimia nerviosa, no se ha cumplido ninguno de los criterios durante un período continuado.

Especificar la gravedad actual:

La gravedad mínima se basa en la frecuencia de comportamientos compensatorios inapropiados (véase a continuación). La gravedad puede aumentar para reflejar otros síntomas y el grado de discapacidad funcional.

Leve: Un promedio de 1-3 episodios de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana.
Moderado: Un promedio de 4-7 episodios de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana.
Grave: Un promedio de 8-13 episodios de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana.
Extremo: Un promedio de 14 episodios de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana.

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, p. 345.

de atracones no va seguida con regularidad de conductas compensatorias (vómitos, laxantes), constituye una categoría independiente en el DSM-5 aunque comparte muchas características con la obesidad (v. cap. 47). Los trastornos alimentarios no especificados, a menudo denominados «trastornos de la ingesta», pueden empeorar y llegar a ser un TCA completo.

EPIDEMIOLOGÍA

Las características clásicas de la AN se presentan en particular en niñas a principios o mediados de la adolescencia, de raza blanca, cuya inteligencia y posición socioeconómica es superior a la media, que aborrecen los conflictos y oponen resistencia de forma perfeccionista a los problemas, como la ansiedad y/o los trastornos del estado de ánimo. La BN tiene tendencia a aparecer a finales de la adolescencia, en ocasiones evoluciona desde una AN, y se caracteriza por la impulsividad, al igual que por rasgos de un trastorno limítrofe de la personalidad, asociado a depresión y fluctuaciones del estado de ánimo. Entre las adolescentes de menor y mayor edad, es probable que las tasas de incidencia del 0,5-1% y del 3-5% para la AN y la BN, respectivamente, reflejen un sesgo de verificación en el muestreo y un diagnóstico insuficiente en los casos que no se ajustan al perfil típico. Lo mismo podría ser verdad para la significativa disparidad de sexos, en la que las pacientes de sexo femenino representan aproximadamente el 90% de todos los pacientes con un diagnóstico de TCA. El 10% o más de algunas poblaciones de adolescentes de sexo femenino experimentan un TCA-NEM.

Ningún factor individual induce el desarrollo de un TCA; los estudios socioculturales indican una interacción compleja de la cultura, la etnicidad, el sexo, los compañeros/amigos y la familia. Es posible que el dimorfismo de sexo relacionado con las chicas tenga una relación más potente entre la imagen corporal y la autoevaluación, al igual que la influencia del ideal de cuerpo delgado de la cultura occidental en la aparición de los TCA. La raza y la etnicidad parecen moderar la asociación entre los factores de riesgo y los trastornos de la ingesta alimentaria, ya que las chicas afroamericanas y de origen caribeño refieren una menor insatisfacción corporal y se ponen menos a dieta que las chicas blancas de origen tanto hispano como no hispano. Puesto que la aceptación de los compañeros/amigos es esencial para el desarrollo y crecimiento saludable de los adolescentes, en especial a principios de la adolescencia cuando la AN tiene tendencia a manifestar su pico inicial de prevalencia, la posible influencia de los compañeros en los TCA es significativa, al igual que lo son las relaciones entre compañeros, la imagen corporal y la ingesta de alimentos. El acoso por parte de compañeros o miembros de la familia (en particular, de sexo masculino) puede ser un factor que contribuya al sobrepeso de las chicas.

En el desarrollo de los TCA la influencia de la familia es incluso más compleja debido a la interacción de los factores ambientales y genéticos; los elementos compartidos del entorno familiar y los factores genéticos inmutables explican la varianza significativa (aproximadamente igual) en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 28-3 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de evitación/restricción de la ingestión de alimentos

A. Trastorno alimentario o de la ingestión de alimentos (p. ej., falta de interés aparente por comer o alimentarse; evitación a causa de las características organolépticas de los alimentos; preocupación acerca de las consecuencias repulsivas de la acción de comer) que se pone de manifiesto por el fracaso persistente para cumplir las necesidades nutritivas y/o energéticas adecuadas asociadas a uno (o más) de los hechos siguientes:
   1. Pérdida de peso significativa (o fracaso para alcanzar el aumento de peso esperado o crecimiento escaso en los niños).
   2. Deficiencia nutritiva significativa.
   3. Dependencia de la alimentación enteral o de suplementos nutritivos por vía oral.
   4. Interferencia importante en el funcionamiento psicosocial.
B. El trastorno no se explica mejor por la falta de alimentos disponibles o por una práctica asociada culturalmente aceptada.
C. El trastorno alimentario no se produce exclusivamente en el curso de la anorexia nerviosa o la bulimia nerviosa, y no hay pruebas de un trastorno en la forma en que uno mismo experimenta el propio peso o constitución.
D. El trastorno alimentario no se puede atribuir a una afección médica concurrente o no se explica mejor por otro trastorno mental. Cuando el trastorno alimentario se produce en el contexto de otra afección o trastorno, la gravedad del trastorno alimentario excede a la que suele asociarse a la afección o trastorno y justifica la atención clínica adicional.

Especificar si:

En remisión: Después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para los trastornos de la ingestión de alimentos, los criterios no se han cumplido durante un período continuado.

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, p. 334.

el trastorno de la ingesta alimentaria. Hay asociaciones entre las conductas alimentarias de los padres y las de los hijos; el grado de seguimiento de una dieta y el de actividad física sugiere el refuerzo parental de los mensajes sociales relacionados con el cuerpo. También es sustancial la influencia de los factores genéticos hereditarios en la aparición de los TCA durante la adolescencia, pero no de una manera directa. Más bien, el riesgo de desarrollar un TCA parece mediado a través de la predisposición genética a la ansiedad (v. cap. 25), la depresión (v. cap. 26) o los rasgos obsesivo-compulsivos que pueden estar modulados a través del medio interno de la pubertad. Apenas se dispone de pruebas de que los padres «induzcan» un TCA en un hijo pequeño o adolescente; no puede sobreestimarse la importancia de los padres en el tratamiento y el restablecimiento.

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

La aparición de los TCA en coincidencia con los procesos que acontecen en la adolescencia (p. ej., pubertad, identidad, autonomía y cognición) indica el papel esencial del desarrollo. Los antecedentes de un trauma sexual no son sustancialmente más habituales en estos trastornos que en la población en conjunto, pero, cuando están presentes, dificultan el restablecimiento y son más frecuentes en la bulimia nerviosa. Los TCA pueden considerarse la vía final común, con diversos factores *predisponentes* que aumentan el riesgo de su desarrollo, con frecuencia los factores *precipitantes* se relacionan con procesos del desarrollo de la adolescencia, que desencadenan la aparición del trastorno de la conducta alimentaria, y, por último, los factores *que los perpetúan* inducen la persistencia del trastorno de la conducta alimentaria. Éste suele iniciarse cuando el individuo se pone a dieta pero gradualmente progresa hasta hábitos poco saludables que reducen la influencia negativa de los problemas psicosociales asociados a los que el individuo afectado es vulnerable por sus características biológicas y psicológicas premórbidas, las interacciones familiares y el ambiente social. Cuando son persistentes, los efectos biológicos del ayuno y la desnutrición (p. ej., pérdida real del apetito, hipotermia, atonía gástrica, amenorrea, alteraciones del sueño, cansancio, debilidad y depresión), combinados con las recompensas/gratificaciones psicológicas de una mayor sensación de control y la disminución de la reactividad emocional, en realidad mantienen y gratifican las conductas patológicas de este trastorno. Este refuerzo positivo de las conductas y las consecuencias, en general considerado por los padres y otras personas como negativo, contribuye a explicar la razón de que los individuos afectados característicamente nieguen la existencia de un problema y sean reacios al tratamiento. Aunque son lesivas, las purgas pueden constituir un refuerzo gracias a la reducción de la ansiedad desencadenada por la ingesta excesiva; a pesar de ser un refuerzo, las purgas también pueden dar lugar a una mejora a corto plazo del estado de ánimo, relacionada con los cambios de los neurotransmisores. Además del desequilibrio de los neurotransmisores, en especial de la serotonina y la dopamina, también se detectan alteraciones de la anatomía funcional que respaldan el concepto de los trastornos de la conducta alimentaria como trastornos cerebrales. No está clara la relación causa y efecto de las alteraciones en el sistema nervioso central en estos trastornos, ni tampoco su reversibilidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica fundamental de los TCA es la estimación exagerada del tamaño y la forma del cuerpo, o partes de él (p. ej., abdomen y muslos), lo que da lugar a estrategias para controlar el peso destinadas a reducirlo (AN) o a prevenir un aumento de peso (BN). Las estrategias asociadas incluyen una restricción muy importante del consumo calórico y conductas destinadas a reducir el efecto de las calorías ingeridas, como hacer ejercicio físico de manera compulsiva o purgarse a través de la inducción del vómito o la ingesta de laxantes. Los hábitos de ingesta alimentaria y pérdida de peso identificados en general en los TCA pueden traducirse en una amplia variedad de ingesta calórica y producción energética, cuyo balance conduce a unos límites muy variables del peso corporal, que fluctúan desde una pérdida extrema de peso en la AN hasta una variación en torno al normal y hasta un aumento ponderal moderado en la BN. Por tanto, los hábitos descritos de ingesta de alimentos y de control de peso (tabla 28-4) son informativos para la estrategia inicial de atención primaria.

Aunque los patrones de control de peso orientan acerca de la estrategia pediátrica inicial que se debe utilizar, es esencial una valoración de los síntomas referidos en general y de los hallazgos en la exploración física para identificar los objetivos de la intervención. Cuando los síntomas referidos de la pérdida excesiva de peso (sensación de cansancio y de frío, falta de energía, ortostatismo y dificultades para concentrarse) se relacionan explícitamente con los signos físicos asociados identificados por el pediatra (es decir, hipotermia con acrocianosis y retraso del llenado capilar, pérdida de la masa muscular, bradicardia con ortostatismo), para los pacientes es más difícil negar la existencia de un problema. Además, la concienciación de que los síntomas preocupantes/molestos pueden resolverse con patrones más saludables de ingesta y actividad física puede aumentar la motivación de un paciente para tomar parte en el tratamiento. En las tablas 28-5 y 28-6 se describen los signos y síntomas habituales que deben abordarse en la valoración pediátrica de la sospecha de un TCA.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Además de identificar los signos y síntomas que requieren una intervención dirigida de los pacientes con un TCA o un trastorno de la ingesta alimentaria, en la valoración de la sospecha de un TCA, son necesarias tanto una anamnesis como una exploración física exhaustivas para descartar otros procesos en el diagnóstico diferencial. La pérdida de peso puede darse con cualquier enfermedad en la que esté presente un aumento del catabolismo (p. ej., cáncer o infección crónica oculta) o malabsorción (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celíaca), pero estas enfermedades, en general, se asocian a otros hallazgos y no suelen acompañarse de una disminución de la ingesta de calorías. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal pueden disminuir la ingesta para reducir a un mínimo los espasmos abdominales; la ingesta de alimentos puede inducir malestar abdominal y una sensación de saciedad precoz en la anorexia nerviosa debido a la atonía gástrica asociada a la pérdida de peso sustancial, y no a la malabsorción. Igualmente, los signos de pérdida de peso en la AN pueden incluir hipotermia, acrocianosis con retraso del llenado capilar y neutropenia, que sugieran una sepsis fulminante, pero el cuadro general en los TCA es de una estabilidad cardiovascular relativa en comparación con la sepsis. Las endocrinopatías también deben incluirse en el diagnóstico

booksmedicos.org

Tabla 28-4 Hábitos de ingesta alimentaria y de control de peso detectados en general en niños y adolescentes con trastorno de la conducta alimentaria

	Característica destacada		Comentarios clínicos sobre los hábitos	
HÁBITO	**ANOREXIA NERVIOSA**	**BULIMIA NERVIOSA**	**ANOREXIA NERVIOSA**	**BULIMIA NERVIOSA**
Ingesta en conjunto	Energía insuficiente (calorías), aunque el volumen de las raciones y el de líquidos puede ser alto debido a la densidad calórica muy baja de la ingesta porque el paciente está a «dieta» y por la selección de alimentos bajos en grasas	Variable, pero el número de calorías es normal o alto; ingesta voraz de alimentos o bebidas «prohibidos» en atracones que difiere de la ingesta de las comidas	La ingesta calórica es insuficiente, lo que da lugar a una consunción corporal que es una característica esencial	Balance desigual de la ingesta, el ejercicio físico y los vómitos, pero la restricción sustancial de calorías es de breve duración
Alimentos	Cuenta y limita el número de calorías, en especial de las grasas; concede importancia a las «elecciones de alimentos saludables» con una disminución de la densidad calórica Elecciones limitadas y monótonas de alimentos «saludables», que a menudo conducen a una dieta vegetariana o vegana Sensación intensa de culpa después de ingerir más alimentos de los planificados, lo que da lugar a la práctica de ejercicio físico y a una dieta aún más estricta	Conoce el contenido en calorías y grasas de los alimentos, pero tiene menos control para evitar los que son poco saludables comparado con la anorexia nerviosa Se pone a dieta con frecuencia pero la combina con episodios de atracones, desencadenados por la depresión, el aislamiento o la cólera	Atención obsesivo-compulsiva a los datos nutricionales de las etiquetas de los productos alimenticios; proporciona razones «lógicas» de sus elecciones en un patrón muy controlado, tal como la participación en deportes o los antecedentes familiares de dislipemia	Las elecciones son menos estructuradas, con dietas más frecuentes
Bebidas	Agua o bebidas bajas en calorías; leche desnatada	Variables, con frecuencia refrescos bajos en calorías; puede consumir alcohol en exceso	Con frecuencia, limita los líquidos para evitar el aumento de peso	Ingiere líquidos como ayuda para vomitar o para la reposición de las pérdidas
Comidas	Horario y estructura sistemáticos del plan de las comidas Disminución del contenido de calorías, o eliminación de las comidas empezando por el desayuno, después el almuerzo y, por último, la cena Aumenta el volumen de las raciones de verduras, fruta fresca y ensaladas como fuente primaria de alimento	Las comidas están menos planificadas y controladas que en la anorexia nerviosa; ingesta más impulsiva y descontrolada, con frecuencia eliminadas tras un episodio de atracones-purgas	Adhesión rígida a las normas que determinan su ingesta alimentaria, lo que se traduce en una sensación de control, confianza y dominio	La eliminación de una comida tras un episodio de atracones y purgas no hace más que reforzar el estímulo para volver a experimentar un atracón a lo largo del día
Tentempiés	Disminución del número de comidas o eliminación del plan de comidas	Con frecuencia evitados en el plan de las comidas pero puede ingerirlos de forma impulsiva	Pronto elimina los tentempiés porque los considera «poco saludables»	Los tentempiés que incluyen «alimentos de consuelo» pueden desencadenar un atracón
Dieta	El hábito inicial es cada vez más restrictivo, aunque a primera vista pueda parecer «saludable» Sostiene convincentes opiniones y normas sobre las necesidades nutricionales idiosincrásicas y la respuesta a los alimentos	Inicialmente se pone a dieta pero ésta da lugar a una ingesta alimentaria desordenada como demuestran su sensación de debilidad o pereza	En los trastornos de la conducta alimentaria, puede ser difícil distinguir entre la planificación de comidas saludables con una disminución de las calorías y hacer dieta para adelgazar	Se pone a dieta de forma impulsiva y por poco tiempo, y esto a menudo se traduce en un aumento de peso involuntario
Atracones	En el subtipo restrictivo son inexistentes, pero es una característica esencial en el subtipo purgativo (atracones-purgas)	Es una característica esencial, a menudo efectuada «en secreto»; más tarde, sentimiento de culpa y vergüenza acusado	Con frecuencia, «subjetivos» (es decir, come más de lo planificado pero no mucho)	Alivia el sufrimiento emocional, puede planificarse
Ejercicio físico	Característicamente es obsesivo-compulsivo, ritualista y progresivo Puede destacar en ballet y en carreras de fondo	Menos predecible Puede practicar deportes o por el contrario, evitar el ejercicio	Puede ser difícil distinguir un individuo delgado y activo de un TCA	Los hombres utilizan el ejercicio físico como una forma de «purga»
Vómitos	Característicos del subtipo purgativo (atracones-purgas) Como variante, puede masticar y escupir la comida más que deglutirla	El hábito más habitual destinado a reducir los efectos de la ingesta excesiva Puede acontecer después de la comida o después de un atracón	Inestabilidad fisiológica y emocional destacada	Muy «adictivos» y autopunitivos, pero no eliminan las calorías ingeridas ya que muchas siguen absorbiéndose
Laxantes	Si se usan, en general, son para resolver el estreñimiento en el subtipo restrictivo, pero como catárticos en el subtipo purgativo	El segundo hábito más habitual usado para reducir el peso corporal o evitar un aumento de peso, con frecuencia en dosis cada vez más altas para obtener un efecto catártico	Inestabilidad fisiológica y emocional destacada	Muy «adictivos» y autopunitivos, pero no eliminan las calorías ingeridas ya que muchas siguen absorbiéndose en el intestino delgado, mientras que los laxantes producen sus efectos a nivel del colon
Comprimidos para adelgazar	Apenas se usan; más frecuentes en el subtipo purgativo	Se usan para reducir el apetito o aumentar el metabolismo	Su uso implica la incapacidad de controlar lo que ingiere	Busca un control sobre lo que ingiere por cualquier medio

TCA, trastorno de la conducta alimentaria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 28-5 Síntomas referidos en general por pacientes con trastornos de la conducta alimentaria

SÍNTOMAS	Diagnóstico		COMENTARIOS CLÍNICOS SOBRE LOS SÍNTOMAS
	ANOREXIA NERVIOSA	BULIMIA NERVIOSA	
Imagen corporal	Se siente «gordo», incluso con una emaciación extrema o con frecuencia con distorsiones corporales específicas (p. ej., estómago, muslos); potente estímulo para adelgazar, autoeficacia relacionada con la valoración que hace el paciente de su morfología corporal y peso corporal	Distorsión e insatisfacción variable de la imagen corporal, pero su estímulo para adelgazar es menor que el deseo de evitar el aumento de peso	Con frecuencia, no es eficaz y es contraterapéutico desde un punto de vista clínico poner en duda la imagen corporal del paciente La aceptación de la imagen corporal expresada por el paciente, aunque destacando su discrepancia con los signos y síntomas, refuerza el concepto de que el paciente se «siente» gordo pero también «está» demasiado delgado y tiene un aspecto enfermizo
Metabolismo	Síntomas hipometabólicos que incluyen sensación de frío, cansancio y falta de energía y debilidad Pueden ser tanto preocupantes como reforzadores	Variable, en función del balance de la ingesta y la producción energética y la hidratación	Los síntomas demuestran que el cuerpo del paciente «se apaga» para conservar las calorías con una alimentación insuficiente Destacar la reversibilidad de los síntomas con una ingesta saludable y un aumento de peso puede motivar al paciente a cooperar con el tratamiento
Piel	Piel seca, falta de curación de las heridas, equimosis con mínimos traumatismos, «carne de gallina» Carotenodermia visible en las manos	Sin síntomas característicos, puede identificarse una conducta autolítica	La piel carece de flujo sanguíneo apropiado y se detectan problemas de cicatrización Carotenodermia por la ingesta elevada de alimentos ricos en β-carotenos; reversible
Pelo	Crecimiento de vello facial y en la mitad superior del cuerpo de tipo lanugo Lento crecimiento del cabello y alopecia	Sin síntomas característicos	Crecimiento de vello corporal (lanugo) para conservar la energía Alopecia que empeora durante el «efluvio telógeno» en el curso de la realimentación (el pelo en reposo es reemplazado por pelo en crecimiento o en fase de anágeno) Reversible con la reanudación de una ingesta saludable de alimentos
Ojos	Sin síntomas característicos	Hemorragia subconjuntival	Producida por un aumento de la presión intratorácica durante los vómitos
Dientes	Sin síntomas característicos	Erosión del esmalte dental, caries, fractura y pérdida de los dientes	El ácido gástrico intraoral como consecuencia de los vómitos deteriora el esmalte dental y expone los elementos dentales más blandos
Glándulas salivales	Sin síntomas característicos	Aumento de tamaño (sin dolorimiento)	Debido a los atracones y vómitos inducidos crónicos, aumento más prominente de la glándula parótida que de la submandibular; reversible
Corazón	Mareo, desvanecimientos en el subtipo restrictivo Palpitaciones, más habituales en el subtipo purgativo	Mareo, desvanecimiento y palpitaciones	El mareo y el desvanecimiento se deben a la taquicardia ortostática y a la disregulación hipotalámica y cardíaca con la pérdida de peso, debido a la hipovolemia con los episodios de atracones-purgas Palpitaciones y arritmias debidas a las alteraciones electrolíticas Los síntomas se invierten con la recuperación del peso y al cesar los atracones/purgas
Abdomen	Sensación de plenitud y malestar con la ingesta Estreñimiento Cuando se contempla de perfil se ve «gordo», con frecuencia preferiría una musculatura abdominal bien definida	Malestar tras un atracón Espasmos y diarrea con el abuso de laxantes	La pérdida de peso se asocia a una disminución del volumen y el tono de la musculatura gastrointestinal, en especial del estómago Usa los laxantes para aliviar el estreñimiento o como catárticos La reducción de síntomas con una ingesta saludable puede requerir semanas
Extremidades y sistema musculoesquelético	Manos y pies azulados y fríos	Sin síntomas característicos Con frecuencia se autolesiona; cortes o quemaduras en muñecas y brazos	Temperatura corporal baja para conservar la energía, con un flujo sanguíneo lento en la periferia Se invierte rápidamente con una ingesta saludable
Sistema nervioso	Sin síntomas característicos	Sin síntomas característicos	Los síntomas neurológicos sugieren otro diagnóstico diferente de un TCA
Estado mental	Depresión, ansiedad, síntomas obsesivo-compulsivos; solos o combinados	Depresión; TEPT; rasgos de un trastorno limítrofe de la personalidad	Alteraciones subyacentes del estado de ánimo que pueden empeorar con prácticas disfuncionales de control de peso y mejoran con una ingesta saludable Los pacientes con anorexia nerviosa pueden referir «entumecimiento» emocional con el ayuno, que consideran preferible a las implicaciones emocionales asociadas a una ingesta saludable

TCA, trastorno de la conducta alimentaria; TEPT, trastorno de estrés postraumático.

booksmedicos.org

Tabla 28-6 Signos referidos en general por pacientes con trastorno de la conducta alimentaria en relación a la característica predominante del control del peso

SIGNOS FÍSICOS	Característica predominante: INGESTA RESTRICTIVA	Característica predominante: ATRACONES/PURGAS	COMENTARIOS CLÍNICOS SOBRE LOS SÍNTOMAS
Aspecto general	Delgado a caquéctico, en función del balance entre la ingesta y el gasto energético Puede llevar ropa holgada para ocultar la delgadez y se resiste a ser explorado	Delgado hasta sobrepeso, en función del balance entre la ingesta y el gasto energético	Explorar al paciente sólo vestido con bata de hospital La pérdida de peso es más rápida con una disminución de la ingesta y un ejercicio físico excesivos Los atracones pueden traducirse en un importante aumento de peso, con independencia del empleo de purgas El aspecto depende del balance ingesta/pérdidas y de los hábitos generales de control del peso
Peso corporal	Bajo y decreciente (si previamente tenía sobrepeso, puede ser normal o alto); puede detectarse un aumento falso si el paciente bebe líquidos o se añade peso (p. ej., algún objeto pesado en los bolsillos) antes de ser pesado	Muy variable, en función del balance entre la ingesta y el gasto energético y el estado de hidratación Es raro que se falsifique el peso corporal	Se pesará al paciente sin ropa, después de orinar (para determinar la densidad específica urinaria) El paciente continuará usando la bata mientras se le explora para identificar las posibles pérdidas hídricas (baja densidad urinaria, palpación de la vejiga) o evitar que se añada peso
Metabolismo	Hipotermia: temperatura <35,5°C, pulso <60 latidos/min Respuesta psicomotora lenta con una temperatura interna muy baja	Variable, pero el estado hipometabólico es menos habitual	Hipometabolismo relacionado con la afectación de los mecanismos de control hipotalámico por la pérdida de peso Signos de hipometabolismo (piel fría, llenado capilar lento, acrocianosis) más evidentes en manos y pies, donde la conservación de energía es más activa
Piel	Seca Aumento de la prominencia de los folículos pilosos Manos anaranjadas o amarillentas	Callosidades en los nudillos (signo de Russell)	Carotenodermia por la ingesta elevada de alimentos ricos en β-carotenos Signo de Russell: la abrasión de los incisivos provoca callosidades por la estimulación faríngea crónica con los dedos, en general, con la mano dominante
Pelo	Crecimiento de vello de tipo lanugo en la cara y mitad superior del cuerpo Pérdida del cabello, sobre todo en la región parietal	Sin síntomas característicos	Crecimiento de vello corporal (lanugo) para conservar la energía Alopecia que empeora durante el «efluvio telógeno» semanas después de iniciar la realimentación (el pelo en reposo es reemplazado por pelo en crecimiento o en fase de anágeno)
Ojos	Sin síntomas característicos	Hemorragia subconjuntival	Provocada por un aumento de la presión intratorácica durante los vómitos
Dientes	Sin síntomas característicos	Erosión del esmalte dental, caries, fractura y pérdida de los dientes	Perimólisis (pérdida del esmalte y la dentina), peor en las superficies linguales que palatinas de los dientes maxilares, intensificada por el cepillado de dientes, sin un enjuague previo de los dientes
Glándulas salivales	Sin síntomas característicos	Aumento de tamaño, sin dolorimiento	Aumento más prominente de la glándula parótida que de la submandibular por los atracones y vómitos inducidos, crónicos y frecuentes
Faringe	Sin síntomas característicos	Ausencia de reflejo faríngeo	Extinción de la respuesta faríngea con la estimulación repetida
Corazón	Bradicardia, hipotensión y pulso diferencial ortostático >25 latidos/min	Hipovolemia con la deshidratación	Cambios en la AN debidos a la disfunción hipotalámica central y cardíaca intrínseca Cambios ortostáticos menos destacados si el paciente hace deporte y más destacados si se asocia a conducta purgativa
Abdomen	Escafoide, los órganos pueden palparse pero no hay organomegalia, en el vacío izquierdo se palpa masa fecal	Borborigmos audibles en el caso de empleo reciente de laxantes	La presencia de organomegalia requiere una investigación para determinar la causa Estreñimiento destacado en caso de pérdida de peso
Extremidades y sistema musculoesquelético	Manos y pies fríos, acrocianosis, llenado capilar lento Edema maleolar Pérdida de músculo, tejido subcutáneo y adiposo	Sin síntomas característicos, puede estar presente edema de rebote tras la interrupción del uso crónico de laxantes	Signos de hipometabolismo (frialdad) y disfunción cardiovascular (llenado capilar lento y acrocianosis) en manos y pies Edema, por la fragilidad capilar más que la hipoproteinemia, en la AN, que puede agravarse al principio de la realimentación
Sistema nervioso	Sin síntomas característicos	Sin síntomas característicos	La ingesta de agua antes de ser pesado puede provocar hiponatremia aguda
Estado mental	Ansiedad por la imagen corporal, irritabilidad, deprimido, oposición a los cambios	Depresión; pruebas de TEPT; suicidio más probable que en la AN	El estado mental mejora con una ingesta saludable y un aumento de peso. Los ISRS sólo son eficaces en la bulimia nerviosa

AN, anorexia nerviosa; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; TEPT, trastorno de estrés postraumático.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

diferencial de los TCA. En la bulimia nerviosa, el apetito voraz frente a la pérdida de peso puede sugerir una diabetes mellitus, pero en los TCA los valores sanguíneos de glucosa son normales o bajos. Una insuficiencia suprarrenal mimetiza muchos de los signos y síntomas físicos detectados en la anorexia nerviosa restrictiva, pero se asocia con un aumento de la concentración de potasio, y una hiperpigmentación. Aunque con frecuencia se consideran las tiroidopatías, debido a los cambios del peso corporal y a otros síntomas en la AN, la presentación global incluye síntomas de una glándula tiroides tanto hipoactiva como hiperactiva, como hipotermia, bradicardia y estreñimiento, al igual que una pérdida de peso y una actividad física excesiva, respectivamente.

En el sistema nervioso central, los craneofaringiomas y los tumores de la bolsa de Rathke pueden mimetizar algunos de los hallazgos de la anorexia nerviosa, como la pérdida de peso y los problemas de crecimiento, e incluso algunas alteraciones de la imagen corporal, pero estas últimas son menos fijas que en los trastornos de la conducta alimentaria típicos y se asocian con otros hallazgos, incluidas pruebas de hipertensión intracraneal. La encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial, provocada por una mutación del gen *TYMP,* se manifiesta mediante dismotilidad gastrointestinal, caquexia, ptosis, neuropatía periférica, oftalmoplejía y leucoencefalopatía. Los síntomas empiezan en la segunda década de la vida y es frecuente que se asigne un diagnóstico inicial de AN. La saciedad precoz, los vómitos, el dolor abdominal, el estreñimiento y la seudobstrucción producen una pérdida de peso, habitualmente antes de que se aprecien las manifestaciones neurológicas.

Cualquier paciente con una presentación atípica de un TCA, en función de la edad, el sexo u otros factores no típicos de anorexia nerviosa o bulimia nerviosa requiere una búsqueda meticulosa de otra explicación alternativa. Los pacientes pueden experimentar tanto una enfermedad subyacente como un TCA. Las características esenciales de los hábitos alimentarios disfuncionales (la alteración de la imagen corporal y el cambio del peso corporal) pueden coexistir con enfermedades como la diabetes mellitus, en las que los pacientes pueden manipular su dosis de insulina para perder peso.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Puesto que el diagnóstico de un TCA se establece desde un punto de vista clínico, no se dispone de una prueba de laboratorio confirmatoria. Cuando se encuentran, las anomalías de las pruebas de laboratorio son resultado de la desnutrición, los hábitos utilizados para el control del peso (p. ej., consumo de laxantes, inducción de vómitos) o complicaciones médicas; los estudios de laboratorio deben seleccionarse en función de los hallazgos de la anamnesis y la exploración física. En general, una batería de cribado sistemática incluye un hemograma completo, una velocidad de sedimentación (que debe ser normal) y un perfil bioquímico. Las anomalías habituales en los TCA incluyen una leucopenia con un valor normal de hemoglobina y una forma leucocitaria normal; alcalosis metabólica hipoclorémica e hipopotasémica en pacientes con vómitos intensos; ligero aumento de la concentración de enzimas hepáticas, del colesterol y del cortisol; valores bajos de gonadotropinas y de glucosa sanguínea con una pérdida acusada de peso; y, en general, valores normales de proteínas totales, albúmina y de función renal. El electrocardiograma puede ser útil cuando se detecta una bradicardia o arritmia profunda; el electrocardiograma suele caracterizarse por un bajo voltaje, con cambios inespecíficos de la onda ST o de la onda T. Aunque se ha descrito un intervalo QTc prolongado, los estudios prospectivos no han encontrado un mayor riesgo.

COMPLICACIONES

Ningún órgano queda indemne de los efectos lesivos de los hábitos disfuncionales del control de peso, pero los órganos más afectados por las complicaciones médicas son el corazón, el cerebro, las gónadas y los huesos. En los TCA algunos de los signos **cardíacos** (p. ej., bradicardia sinusal e hipotensión) son adaptaciones *fisiológicas* al ayuno que conservan calorías y reducen la poscarga. La cianosis de partes acras (manos y pies azulados, fríos), con un retraso del llenado capilar, que puede dar lugar a una perfusión tisular insuficiente para satisfacer las demandas, también representan respuestas para conservar la energía asociadas a una ingesta insuficiente. Todos estos cambios agudos son reversibles cuando se restablece la nutrición y un peso corporal apropiado. Los cambios significativos del pulso, un intervalo QT corregido prolongado, las disritmias ventriculares o una disminución de la contractilidad miocárdica reflejan la disfunción miocárdica y pueden ser letales. Además, con un peso sumamente bajo, el **síndrome de realimentación** (debido a la disminución rápida de la concentración sérica de fósforo, magnesio y potasio con una reintroducción excesiva de calorías, en particular de hidratos de carbono) se asocia a insuficiencia cardíaca aguda y síntomas neurológicos. Con una desnutrición crónica, el miocardio parece más proclive a las taquiarritmias, la segunda causa más frecuente de mortalidad tras el suicidio. En la bulimia nerviosa, las disritmias también pueden guardar relación con el desequilibrio electrolítico.

Desde un punto de vista clínico, en estos trastornos, el área primaria del **cerebro** afectada de forma aguda, en particular con la pérdida de peso, es el hipotálamo. La disfunción hipotalámica se refleja en problemas de la termorregulación (mecanismos de calentamiento y enfriamiento corporal), saciedad, sueño, un desequilibrio cardiorregulador vegetativo (ortostatismo) y de la función endocrina (disminución de la estimulación gonadal y estimulación excesiva de la corteza suprarrenal), que son reversibles. Los estudios anatómicos del cerebro en este trastorno se han centrado en la anorexia nerviosa, y los hallazgos más habituales son un aumento de los volúmenes ventriculares y de los surcos que se normalizan cuando se restablece el peso corporal. Se han descrito déficits persistentes de la sustancia gris después del restablecimiento, que se relacionan con el grado de pérdida de peso. El aumento del flujo sanguíneo cerebral en el lóbulo temporal medial, observado en la tomografía de emisión de positrones, similar al detectado en pacientes psicóticos, sugiere que estos cambios pueden relacionarse con la distorsión de la imagen corporal. Así mismo, la visualización de alimentos ricos en calorías y grasas se asocia a respuestas exageradas de la corteza de asociación visual, que son similares a las observadas en pacientes con fobias específicas. Los pacientes con anorexia nerviosa pueden presentar un desequilibrio entre la vía serotoninérgica y dopaminérgica, relacionado con los neurocircuitos, en el que la restricción dietética reduce la ansiedad.

La disminución de la función **gonadal** afecta a pacientes de ambos sexos; desde un punto de vista clínico, en la AN se manifiesta en forma de amenorrea en las mujeres y disfunción eréctil en los hombres. Guarda relación con una estimulación insuficiente del hipotálamo, al igual que la supresión cortical relacionada con el estrés físico y emocional. La amenorrea precede a la conducta de ponerse a dieta y a la pérdida de peso en hasta un 30% de mujeres con anorexia nerviosa, y la mayoría de adolescentes con TCA perciben de forma positiva la ausencia de menstruación. La preocupación primaria relacionada con la salud es el efecto negativo de la disminución de la función ovárica y de los estrógenos sobre el hueso. La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) con osteopenia u osteoporosis de mayor gravedad es una complicación sustancial de estos trastornos (más pronunciada en la anorexia nerviosa que en la bulimia nerviosa). Los datos no respaldan la administración de un tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales porque no mejora las otras causas de una baja DMO (peso corporal bajo, disminución de la masa corporal magra y del factor de crecimiento similar a la insulina; valores elevados de cortisol).

TRATAMIENTO

Principios que orientan el tratamiento en atención primaria

En atención primaria, la estrategia debe facilitar la aceptación del diagnóstico por parte del paciente (y de sus padres) y las recomendaciones iniciales de tratamiento. Es útil una estrategia de **apoyo-autoritaria** que utilice el modelo **biopsicosocial.** El pediatra que reconoce explícitamente que es posible que el paciente no esté de acuerdo con el diagnóstico y con las recomendaciones de tratamiento y muestra una ambivalencia acerca de los cambios en los hábitos alimentarios, al mismo tiempo que reconoce que el restablecimiento requiere fortaleza, valor, fuerza de voluntad y determinación, demuestra su *capacidad de apoyo.* Los padres también consideran más fácil mostrar apoyo una vez comprenden que la presentación de un TCA no es una decisión voluntaria por parte del paciente ni el reflejo de una crianza inadecuada. El encuadre de estos trastornos como un mecanismo de afrontamiento de una compleja diversidad de problemas con aspectos tanto positivos como negativos evita los sentimientos de culpa y puede preparar a la familia para recibir una ayuda profesional que preste atención a sus puntos fuertes y restablezca la salud, más que focalizar los déficits del adolescente o de la familia.

booksmedicos.org

El aspecto **autoritario** del papel de un médico se deriva de su experiencia en la salud, el desarrollo físico y el crecimiento. En atención primaria el objetivo del tratamiento debe ser alcanzar y mantener la salud y no simplemente el aumento de peso, aunque éste sea un medio de alcanzar el bienestar. Los médicos que se consideran como simples consejeros del paciente con conocimientos *autoritarios* sobre salud pueden evitar una actitud autoritaria contraterapéutica. Las actividades de atención primaria centradas en la salud incluyen la supervisión del estado físico del paciente, establecer límites en las conductas que amenazan la salud del paciente, la implicación de especialistas con experiencia en los trastornos de la conducta alimentaria en el equipo de tratamiento y continuar proporcionando pautas de mantenimiento de la salud, enfermedad aguda o sus secuelas lesivas y accidentes.

El modelo **biopsicosocial** utiliza un punto de partida de marco ecológico amplio que evidencia los deterioros biológicos de la salud física relacionados con las estrategias disfuncionales de control del peso, manifestadas por los signos y síntomas. Explícitamente, relacionar las conductas de estos trastornos con los signos y síntomas puede aumentar la motivación para cambiar. Además, en general, hay conflictos psicosociales sin resolver en la esfera tanto intrapersonal (p. ej., autoestima, eficacia personal) como interpersonal (p. ej., familia, amigos, compañeros de escuela). Las estrategias de control de peso iniciadas como mecanismos de afrontamiento se refuerzan debido a la retroalimentación positiva. Es decir, las recompensas o gratificaciones externas (p. ej., hacer cumplidos acerca de la mejoría del aspecto físico del paciente) y las recompensas internas (p. ej., control percibido sobre lo que se come o lo que se efectúa para reducir a un mínimo los efectos de un consumo excesivo de comida a través del ejercicio físico o de las purgas) son más poderosas para mantener la conducta que una retroalimentación negativa (p. ej., conflictos con los padres, compañeros y amigos y otras personas acerca de lo que se come) para cambiarla. Por tanto, cuando se inicia un tratamiento definitivo, debe establecerse un medio alternativo más productivo de afrontamiento.

Nutrición y actividad física

En general, el pediatra o médico de atención primaria inicia el proceso de prescripción de las pautas de nutrición, aunque, en último término, es preciso que un dietista participe en la planificación de las comidas y en la información nutricional del paciente con AN o BN. Enmarcar los alimentos consumidos como la energía necesaria para el cuerpo y la fuente energética para emprender las actividades físicas diarias pone el acento en el objetivo saludable de aumentar el nivel de energía, la resistencia y la fuerza del paciente. Para pacientes con anorexia nerviosa y bajo peso, la prescripción de nutrición debe tratar de aumentar gradualmente el peso corporal a un ritmo de alrededor de 250-500 g/semana, aumentando la ingesta energética en incrementos de 100-200 kcal cada pocos días hacia un objetivo del orden del 90% del peso corporal medio para el sexo, la estatura y la edad. El aumento de peso no se producirá hasta que la ingesta sea mayor que el gasto energético, y, en último término, la ingesta para un aumento de peso continuado puede exceder las 4.000 kcal/día, en especial para pacientes ansiosos con niveles elevados de termogénesis a partir de la falta de actividad física. El objetivo de pacientes con bulimia nerviosa es estabilizar la ingesta alimentaria, con una introducción gradual de los alimentos «prohibidos», al mismo tiempo que también se limitan los alimentos que pueden desencadenar los «atracones».

Cuando se inicia el tratamiento de estos trastornos en un ámbito de atención primaria, el médico debe conocer los patrones cognitivos habituales. En general, las pacientes con anorexia nerviosa manifiestan una forma de razonamiento «del todo o el nada» (relacionada con el perfeccionismo), junto con una tendencia a generalizar en exceso y a llegar a conclusiones catastróficas, al mismo tiempo que suponen que su cuerpo está determinado por normas que no se aplican a los demás. Estas tendencias se asocian a una clasificación dicotómica de los alimentos en una categoría de «buenos» y otra de «malos», a considerar que su día «se ha echado a perder» por un acontecimiento inesperado o a la selección de los alimentos en función de restricciones que son imposiciones rígidas del propio paciente. Este razonamiento puede guardar relación con anomalías del sistema de circuitos neuronales y de los neurotransmisores que, a su vez, guardan relación con la función ejecutiva y las recompensas.

Es apropiado un balance nutricional de referencia con un 15-20% de calorías procedentes de las proteínas, un 50-55% de calorías procedentes de los hidratos de carbono y un 25-30% de las grasas. Al principio del tratamiento de la anorexia nerviosa, debido a la fobia continuada a las grasas, puede ser necesario reducir el contenido de estos principios activos hasta un 15-20%. En pacientes con anorexia nerviosa, que corren riesgo de una baja densidad mineral ósea, con frecuencia, son necesarios suplementos de calcio y vitamina D para alcanzar la ingesta recomendada de 1.300 mg/día de calcio. Una realimentación se obtendrá con tentempiés de pequeño volumen y frecuentes que incluyan una gran variedad de alimentos y bebidas (con productos dietéticos o libres de grasas en mínimas cantidades), más que con comidas ricas en calorías y raciones copiosas. Algunos pacientes consideran más sencillo incluir en su alimentación suplementos nutricionales más que aumentar la ingesta de alimentos. Con independencia de la fuente de ingesta energética, el riesgo de síndrome de realimentación (taquicardia aguda e insuficiencia cardíaca con síntomas neurológicos asociados a la disminución aguda de los valores séricos de fosfato y magnesio) aumenta con el grado de pérdida de peso y la rapidez del incremento calórico. Por tanto, si el peso ha disminuido por debajo del 80% del peso predecible para la estatura, la realimentación debe ser prudente, y posiblemente mediante ingreso hospitalario (tabla 28-7).

Los pacientes con anorexia nerviosa tienen tendencia a referir que su día es muy estructurado, con una ingesta restrictiva, en comparación con los pacientes con bulimia nerviosa, que se caracterizan por la falta de estructura, asociada a patrones de ingesta alimentaria caóticos y episodios de atracones, seguidos de purgas. Todos los pacientes con anorexia nerviosa, bulimia nerviosa o TCA atípico se benefician de una estructura diaria de la ingesta alimentaria que incluya tres comidas y, como mínimo, un tentempié al día, distribuidos de manera uniforme a lo largo del día, en función de la planificación equilibrada de las comidas. El desayuno requiere un hincapié particular porque, con frecuencia, es la primera comida que se elimina en la anorexia nerviosa y suele evitarse en la mañana tras un episodio de atracones-purgas en la BN. Además de estructurar las comidas y los tentempiés, los pacientes deben planificar la estructura de sus actividades. Aunque el ejercicio excesivo es habitual en la anorexia nerviosa, prohibirlo por completo puede traducirse en una restricción aún mayor de la ingesta de alimentos o la práctica de ejercicio furtivo; la inactividad debe limitarse a las situaciones en las que la pérdida de peso es dramática o cuando está presente una inestabilidad fisiológica. Además, el ejercicio saludable (una vez al día, durante un máximo de 30 minutos y a una intensidad moderada) mejora el estado de ánimo y hace más aceptable que se incremente el número de calorías ingeridas. Puesto que los pacientes con anorexia nerviosa no suelen tener conciencia de su grado de actividad y tienen tendencia a aumentar progresivamente su gasto energético, no se recomienda el ejercicio físico sin supervisión.

Tabla 28-7 Indicaciones de hospitalización de pacientes con anorexia nerviosa

FÍSICAS Y DE LABORATORIO
Frecuencia cardíaca <50 latidos/min
Otras alteraciones del ritmo cardíaco
Presión arterial <80/50 mmHg
Hipotensión ortostática con una disminución >10 mmHg o un aumento >25 latidos/min
Hipopotasemia
Hipofosfatemia
Hipoglucemia
Deshidratación
Temperatura corporal <36,1 °C
Disminución del peso por debajo del 80% del peso corporal considerado saludable
Compromiso hepático, cardíaco o renal
PSIQUIÁTRICAS
Intento de suicidio y planes de suicidio
Falta de motivación para el restablecimiento (en la familia y en el paciente)
Preocupación por ideas egosintónicas
Trastornos psiquiátricos coexistentes
OTRAS
Requiere supervisión después de las comidas y cuando utiliza el baño
Fracaso del tratamiento ambulatorio (hospital de día)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tratamiento en atención primaria

Las visitas de seguimiento en atención primaria son esenciales en el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria; es necesaria una supervisión cuidadosa de la respuesta del paciente y la familia a las intervenciones sugeridas para determinar qué pacientes pueden permanecer en tratamiento de atención primaria (pacientes en un estadio precoz de un trastorno leve), qué pacientes necesitan una derivación a un especialista para un cotratamiento (trastorno de la conducta alimentaria progresivo) y qué pacientes necesitan ser derivados para un tratamiento por parte de un equipo interdisciplinario. Entre la visita inicial y las posteriores, el paciente puede registrar la ingesta calórica diaria (alimentos, bebidas, cantidad, momento, lugar), la actividad física (tipo, duración e intensidad) y el estado emocional (p. ej., cólera, tristeza y preocupación) en un diario que se revisará junto con el paciente en las visitas de seguimiento. Prestar atención a los datos registrados ayuda al médico a identificar los déficits y excesos dietéticos y de actividad al igual que los patrones conductuales y de salud mental, y al paciente a ser consciente de una manera objetiva de los problemas pertinentes que debe abordar para su restablecimiento.

Debido a la tendencia de los pacientes con anorexia nerviosa a sobreestimar su ingesta calórica y a subestimar su nivel de actividad, antes de revisar el diario, es importante que en cada visita se pese al paciente sin ropa, después de orinar, sólo vestido con una bata de hospital; se determinará la densidad específica urinaria, la temperatura corporal y la presión arterial y el pulso en decúbito supino, sedestación y bipedestación como datos objetivos. Además, en cada visita, para monitorizar el progreso (o la regresión) es preciso efectuar una exploración física focalizada en el hipometabolismo, la estabilidad cardiovascular y el estado mental, al igual que cualquier síntoma relacionado.

Derivación a los centros de salud mental

Además de una derivación a un dietista diplomado, los servicios de salud mental son un importante elemento del tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria. En función de la disponibilidad y experiencia, un asistente social experto en psiquiatría, un psicólogo o un psiquiatra, que deben formar equipo con el médico o pediatra de atención primaria, proporcionan estos servicios. Aunque en general a los pacientes con anorexia nerviosa se les prescribe un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a los síntomas depresivos, no hay pruebas de su eficacia para pacientes de bajo peso; la realimentación sigue siendo el tratamiento inicial de elección para tratar la depresión de la anorexia nerviosa. Los ISRS, muy eficaces en la reducción de las conductas de atracones-purgas con independencia de la depresión, se consideran un elemento de referencia del tratamiento de la bulimia nerviosa. No obstante, para que se mantenga la eficacia, puede ser necesario incrementar la dosis hasta un equivalente de más de 60 mg/día de fluoxetina.

El **tratamiento cognitivo-conductual,** que se centra en reestructurar los «errores del razonamiento» y establecer patrones adaptados de conducta, es más eficaz en las estrategias de tratamiento interpersonal o psicoanalítico. El **tratamiento conductual dialéctico,** en el que se ponen en duda, se analizan y se reemplazan los pensamientos y las respuestas emocionales distorsionados, por pensamientos y respuestas más saludables, destacando la «prudencia y la previsión», requiere habilidades de razonamiento adulto y es útil para pacientes de mayor edad con bulimia nerviosa. El **tratamiento de grupo** puede proporcionar apoyo, pero requiere la participación de un médico con experiencia. La combinación de pacientes con grados diversos de restablecimiento que experimentan un refuerzo variable a partir de conductas de afrontamiento disfuncionales puede ser difícil si los pacientes que participan en el tratamiento de grupo compiten entre sí por ser «el más delgado» o adoptan nuevas conductas, como los vómitos.

Cuanto más joven es el paciente, más directamente han de participar los padres en el tratamiento. En el tratamiento de la anorexia nerviosa en niños y adolescentes la única estrategia terapéutica con eficacia basada en la evidencia es el **tratamiento basado en la familia,** cuyo paradigma es la estrategia de Maudsley. Este modelo ambulatorio intensivo de tres fases ayuda a los padres a desempeñar un papel positivo en el restablecimiento de la ingesta alimentaria y el peso de su hijo hasta lo normal y, por tanto, devuelve el control de la ingesta al paciente que ha demostrado la capacidad para mantener un peso saludable, y alienta una progresión saludable en otras esferas del desarrollo del adolescente. Las características de un tratamiento familiar eficaz incluyen una estrategia agnóstica en la que se desconoce la causa de la enfermedad y se considera no relacionada con el aumento de peso, destacando que *no* se considera a los padres responsables del trastorno de la conducta alimentaria; los padres respaldan activamente la conducta alimentaria saludable de su hijo al mismo tiempo que refuerzan los límites en los hábitos disfuncionales, más que manifestar normas alimentarias autoritarias o una actitud pasiva o de falta absoluta de intervención; y refuerza que los padres son la mejor fuente de restablecimiento para casi todos los pacientes, los profesionales sanitarios sirven exclusivamente como consejeros y asesores para ayudar a los padres a abordar estos retos.

Derivación a un equipo interdisciplinario experto en trastornos de la conducta alimentaria

Un equipo interdisciplinario (médico, enfermera, dietista y experto en salud mental) con experiencia en el tratamiento de pacientes pediátricos instituye el tratamiento de un niño o adolescente diagnosticado con un TCA. Puesto que estos equipos, dirigidos por especialistas en medicina de la adolescencia en centros médicos, no están disponibles ampliamente, es necesario que el médico de atención primaria reúna a un equipo de estas características. Los programas basados en medicina de la adolescencia refieren resultados alentadores del tratamiento, posiblemente relacionados con pacientes que ingresan precozmente en el tratamiento, al igual que con el estigma que algunos pacientes y sus padres asocian a los programas psiquiátricos. En general, los centros de especialidad focalizados en el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria se basan en la psiquiatría y ofrecen vías terapéuticas separadas para pacientes más jóvenes y adultos. Como parte del tratamiento por parte de un equipo interdisciplinario, deben estar disponibles los elementos terapéuticos mencionados previamente (tratamiento cognitivo-conductual, tratamiento conductual dialéctico y tratamiento basado en la familia), al igual que la terapia individual y de grupo. En condiciones ideales, los servicios globales incluyen un tratamiento ambulatorio intensivo y/o un tratamiento con hospitalización parcial o tratamiento hospitalario íntegro. Con independencia de la intensidad, el tipo o la localización de los servicios de tratamiento, el paciente, sus padres y el médico de atención primaria son miembros esenciales del equipo terapéutico. Un tema recurrente en el tratamiento eficaz es ayudar al paciente y a la familia a restablecer las relaciones interrumpidas por el trastorno de la conducta alimentaria.

El tratamiento médico **hospitalario** de estos trastornos en general se limita a los pacientes con anorexia nerviosa, con el objetivo de estabilizar y abordar el ayuno, que amenaza la vida del paciente, y proporcionar servicios de apoyo de salud mental. Es necesario un tratamiento médico hospitalario para evitar el síndrome de realimentación en pacientes con desnutrición grave, proporcionar alimentación por sonda nasogástrica para pacientes que no pueden comer o no están dispuestos a hacerlo, o iniciar los servicios de salud mental, en especial el tratamiento basado en la familia, si no se ha instaurado de manera ambulatoria (v. tabla 28-7). El ingreso en una unidad de pediatría general u hospitalaria sólo se aconseja para la estabilización a corto plazo como preparación para el traslado a una unidad médica con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria pediátricos. El tratamiento psiquiátrico hospitalario de estos trastornos se proporcionará en una unidad con experiencia en el tratamiento de las conductas a menudo difíciles (p. ej., ocultación o rechazo de la comida, vómitos, ejercicio furtivo) y los problemas emocionales (p. ej., depresión y ansiedad). El riesgo de suicidio es mínimo, pero los pacientes con anorexia nerviosa pueden amenazar con suicidarse si se les obliga a comer o a aumentar de peso en un esfuerzo para que sus padres «no les estén encima».

Un **programa hospitalario parcial** para estos trastornos ofrece servicios ambulatorios que son menos intensivos que el tratamiento hospitalario las 24 horas del día. En general, mantenidos 4-5 días a la semana durante 6-9 horas cada sesión, estos servicios se basan en la terapia de grupo e incluyen la ingesta de alimentos (como mínimo, el paciente toma dos comidas por sesión) y se les brindan oportunidades para abordar los problemas en un contexto que se aproxima más exactamente a la «vida real» que el tratamiento hospitalario. Es decir, los pacientes duermen en su domicilio y el fin de semana son libres de hacer lo que les plazca, exponiéndose a los retos que pueden ser atendidos durante las 25-40 horas de duración del programa, compartiendo también las experiencias del grupo y la familia.

booksmedicos.org

Tratamiento de apoyo

En relación con los trastornos de la conducta alimentaria pediátricos, los grupos de apoyo están destinados principalmente a los padres. Puesto que su hijo o hija con un trastorno de la conducta alimentaria suele ser reacio al diagnóstico y tratamiento, los padres refieren sentimientos de impotencia y desesperación. Debido al precedente histórico de culpar a los padres como responsables de estos trastornos, éstos con frecuencia expresan sentimientos de vergüenza y aislamiento (http://www.maudsleyparents.org). Los grupos de apoyo y las sesiones de tratamiento con múltiples familias reúnen a los padres con otros, cuyo hijo se encuentra en un estadio variable de restablecimiento de estos trastornos, a través de vías que son tanto educativas como alentadoras. Con frecuencia, los pacientes se benefician de los grupos de apoyo tras un tratamiento intensivo o al término del tratamiento debido a una imagen corporal distorsionada residual o a otros problemas tras la normalización de la ingesta alimentaria y del peso corporal.

PRONÓSTICO

Con un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz, el 80% o más de los niños con anorexia nerviosa se restablecen. Desarrollan hábitos normales de ingesta y de control de peso, se reanuda la menstruación, se mantiene un peso dentro de la media para la estatura, y su funcionamiento en la escuela, en el ámbito laboral y en las relaciones es normal aunque sigan mostrando una distorsión de la imagen corporal. Con el restablecimiento del peso corporal, recobran la fertilidad, aunque el peso necesario para que se reanude la menstruación (aproximadamente el 92% del peso corporal medio para la estatura) puede ser más bajo que el peso corporal necesario para que se restablezca la ovulación. El pronóstico de la bulimia nerviosa está peor establecido, pero el desenlace mejora con un tratamiento multidimensional que incluya la prescripción de un ISRS y la atención al estado de ánimo, los traumas previos, la impulsividad y cualquier psicopatología existente. Tal vez la morbilidad de la AN atípica y los trastornos alimentarios no especificados siga siendo bastante importante.

PREVENCIÓN

Dada la complejidad de la patogenia del trastorno de la conducta alimentaria, es difícil su prevención. Las intervenciones preventivas objetivo pueden reducir los factores de riesgo en adolescentes más mayores y en mujeres universitarias. Los esfuerzos de prevención universales para favorecer una regulación del peso saludable y disuadir las dietas poco saludables no han demostrado una eficacia en estudiantes de secundaria. Los programas que incluyen a pacientes restablecidos o que se centran en los problemas asociados a estos trastornos pueden «normalizar» involuntariamente estos trastornos o incluso presentarlos con una luz favorable y, por consiguiente, es preciso desaconsejarlos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **29**

Trastornos destructivos, del control de los impulsos y de la conducta

Heather J. Walter, Asma Rashid, Lovern R. Moseley y David R. DeMaso

Los trastornos destructivos, del control de los impulsos y de la conducta son un conjunto de síntomas psiquiátricos que se caracterizan por una deficiencia esencial en la autorregulación de la ira, la agresividad, la rebeldía y las conductas antisociales. Esta categoría incluye el trastorno negativista desafiante, el explosivo intermitente, el de la conducta, otros trastornos destructivos, del control de los impulsos y de la conducta especificados o no, y el trastorno de la personalidad antisocial, así como la piromanía y la cleptomanía.

DESCRIPCIÓN

El ***trastorno negativista desafiante*** **(TND)** se caracteriza por un patrón persistente, al menos durante seis meses, de enfado, irritabilidad, discusiones/actitud desafiante o vengativa, que se exhibe durante la interacción por lo menos con un individuo que no sea un hermano (tabla 29-1). En los niños en edad preescolar, el comportamiento debe aparecer casi todos los días, mientras que en los niños en edad escolar el comportamiento aparece al menos una vez por semana. El trastorno se considera leve si los síntomas se limitan a un entorno (p. ej., en casa, en la escuela, en el trabajo, con los compañeros), moderado si los síntomas aparecen en dos entornos por lo menos y grave si los síntomas aparecen en tres o más entornos.

El ***trastorno explosivo intermitente*** **(TEI)** se caracteriza por agresiones verbales o físicas recurrentes sumamente desproporcionadas con respecto a la provocación o cualquier factor estresante psicosocial desencadenante (tabla 29-2). Los arrebatos, que son más impulsivos o provocados por la ira más que premeditados o con un objetivo, duran típicamente menos de 30 minutos y suelen producirse como respuesta a una provocación mínima por parte de una persona cercana.

El ***trastorno de la conducta*** **(TC)** se caracteriza por un patrón repetitivo y persistente de comportamiento en el que no se respetan los derechos básicos de los otros o se incumplen las normas o reglas sociales propias de la edad, al menos durante doce meses (tabla 29-3). Los síntomas del TC se dividen en cuatro categorías principales: *agresión a personas y animales,*

Tabla 29-1 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno negativista desafiante

A. Un patrón de enfado/irritabilidad, discusiones/actitud desafiante o vengativa que dura por lo menos seis meses, que se manifiesta por lo menos con cuatro síntomas de cualquiera de las categorías siguientes y que se exhibe durante la interacción por lo menos con un individuo que no sea un hermano.
   Enfado/irritabilidad
   1. A menudo pierde la calma.
   2. A menudo está susceptible o se molesta con facilidad.
   3. A menudo está enfadado y resentido.
   Discusiones/actitud desafiante
   4. Discute a menudo con la autoridad o con los adultos, en el caso de los niños y los adolescentes.
   5. A menudo desafía activamente o rechaza satisfacer la petición por parte de figuras de autoridad o normas.
   6. A menudo molesta a los demás deliberadamente.
   7. A menudo culpa a los demás por sus errores o su mal comportamiento.
   Vengativo
   8. Ha sido rencoroso o vengativo por lo menos dos veces en los últimos seis meses.

Nota: Se debe considerar la persistencia y la frecuencia de estos comportamientos para distinguir los que se consideren dentro de los límites normales, de los sintomáticos. En los niños de menos de cinco años el comportamiento debe aparecer casi todos los días durante un período de seis meses por lo menos, a menos que se observe otra cosa (criterio A8). En los niños de cinco años o más, el comportamiento debe aparecer por lo menos una vez por semana durante al menos seis meses, a menos que se observe otra cosa (criterio A8). Si bien estos criterios de frecuencia se consideran el grado mínimo orientativo para definir los síntomas, también se deben tener en cuenta otros factores, por ejemplo, si la frecuencia y la intensidad de los comportamientos rebasan los límites de lo normal para el grado de desarrollo del individuo, su sexo y su cultura.

B. Este trastorno del comportamiento va asociado a un malestar en el individuo o en otras personas de su entorno social inmediato (es decir, familia, grupo de amigos, compañeros de trabajo) o tiene un impacto negativo en las áreas social, educativa, profesional u otras importantes.

C. Los comportamientos no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno psicótico, un trastorno por consumo de sustancias, un trastorno depresivo o uno bipolar. Además, no se cumplen los criterios de un trastorno de desregulación perturbador del estado de ánimo.

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013), American Psychiatric Association, pp. 462-463.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, ed 5, Arlington, VA, 2013, American Psychiatric Association (DSM-5).

Baris¸ Z, Eminoğlu T, Dalgiç B, et al: Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): case report with a new mutation, *Eur J Pediatr* 169:1375-1378, 2010.

Bern EM, O'Brien RF: Is it an eating disorder, gastrointestinal disorder, or both? *Curr Opin Pediatr* 25(4):463-470, 2013.

Bryant-Waugh R, Markham L, Kreipe RE, et al: Feeding and eating disorders in childhood, *Int J Eat Disord* 43:98-111, 2010.

Bulik CM: The challenges of treating anorexia nervosa, *Lancet* 383:105-106, 2014.

Campbell IC, Mill J, Uher R, et al: Eating disorders, gene-environment interactions and epigenetics, *Neurosci Biobehav Rev* 35:784-793, 2011.

Findlay S, Pinzon J, Taddeo D, et al: Family-based treatment of children and adolescents with anorexia nervosa: Guidelines for the community physician, *Paediat Child Health* 15:31-35, 2010.

Frank GK: Altered brain reward circuits in eating disorders: chicken or egg? *Curr Psychiatry Rep* 15:396-405, 2013.

Garone C, Tadesse S, Hirano M: Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, *Brain* 134:3326-3332, 2011.

Golden NH, Katzman DK, Sawyer SM, et al. Medical management of restrictive eating disorders in adolescents and young adults, J Adolesc Health. In press.

Kaye WH, Wierenga CE, Bailer UF, et al: Nothing tastes as good as skinny feels: the neurobiology of anorexia nervosa, *Trends Neurosci* 36:110-120, 2013.

Norris ML, Apsimon M, Harrison M, et al: An examination of medical and psychological morbidity in adolescent males with eating disorders, *Eat Disord* 20:405-415, 2012.

Nunn K, Frampton I, Gordon I, et al: The fault is not in her parents but in her insula: a neurobiological hypothesis of anorexia nervosa, *Eur Eating Disord Rev* 16:355-360, 2008.

Rome E: Eating disorders in children and adolescents, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 42:28-44, 2012.

Rosen DS: and American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence: Identification and management of eating disorders in children and adolescents, *Pediatrics* 126:1240-1253, 2010.

Smith A, Cook-Cottone C: A review of family therapy as an effective intervention for anorexia nervosa in adolescents, *J Clin Psychol Med Settings* 18:323-334, 2011.

Wilfley DE, Kolko RP, Kass AE: Cognitive-behavioral therapy for weight-management and eating disorders in children and adolescents, *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 20:271-285, 2011.

Zipfel S, Wild B, Groß G, et al: (ANTOP study): Focal psychodynamic therapy, cognitive behavior therapy, and optimized treatment as usual in outpatients with anorexia nervosa (ANTOP study): randomized controlled trial, *Lancet* 383:127-136, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 29-2 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno explosivo intermitente

A. Arrebatos recurrentes en el comportamiento que reflejan una falta de control de los impulsos de agresividad, manifestada por una de las siguientes:
   1. Agresión verbal (p. ej., berrinches, diatribas, disputas verbales o peleas) o agresión física contra la propiedad, los animales u otros individuos, en promedio dos veces por semana, durante un período de tres meses. La agresión física no provoca daños ni destrucción de la propiedad, ni provoca lesiones físicas a los animales ni a otros individuos.
   2. Tres arrebatos en el comportamiento que provoquen daños o destrucción de la propiedad o agresión física con lesiones a animales u otros individuos, sucedidas en los últimos doce meses.
B. La magnitud de la agresividad expresada durante los arrebatos recurrentes es bastante desproporcionada con respecto a la provocación o cualquier factor estresante psicosocial desencadenante.
C. Los arrebatos agresivos recurrentes no son premeditados (es decir, son impulsivos o provocados por la ira) ni persiguen ningún objetivo tangible (p. ej., dinero, poder, intimidación).
D. Los arrebatos agresivos recurrentes provocan un marcado malestar en el individuo, alteran su rendimiento laboral o sus relaciones interpersonales, tienen consecuencias económicas o legales.
E. El individuo tiene una edad cronológica de seis años por lo menos (o un grado de desarrollo equivalente).
F. Los arrebatos agresivos recurrentes no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno de desregulación perturbador del estado de ánimo, trastorno psicótico, trastorno de la personalidad antisocial, trastorno de la personalidad límite), ni se pueden atribuir a otra afección médica (p. ej., traumatismo craneoencefálico, enfermedad de Alzheimer) ni a los efectos fisiológicos de alguna sustancia (p. ej., drogadicción, medicación). En los niños de edades comprendidas entre 6 y 18 años, a un comportamiento agresivo que forme parte de un trastorno de adaptación no se le debe asignar este diagnóstico.

Nota: Este diagnóstico se puede establecer además del diagnóstico de trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de conducta, trastorno negativista desafiante o trastorno del espectro del autismo, cuando los arrebatos impulsivos recurrentes superen a los que habitualmente se observan en estos trastornos y requieran atención clínica independiente.

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013), American Psychiatric Association, p. 466.

Tabla 29-3 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de la conducta

A. Un patrón repetitivo y persistente de comportamiento en el que no se respetan los derechos básicos de otros, las normas o reglas sociales propias de la edad, lo que se manifiesta por la presencia en los doce últimos meses de por lo menos tres de los quince criterios siguientes en cualquiera de las categorías siguientes, existiendo por lo menos uno en los últimos seis meses:

Agresión a personas y animales
   1. A menudo acosa, amenaza o intimida a otros.
   2. A menudo inicia peleas.
   3. Ha usado un arma que puede provocar serios daños a terceros (p. ej., un bastón, un ladrillo, una botella rota, un cuchillo, una pistola).
   4. Ha ejercido la crueldad física contra personas.
   5. Ha ejercido la crueldad física contra animales.
   6. Ha robado enfrentándose a una víctima (p. ej., atraco, robo de un monedero, extorsión, atraco a mano armada).
   7. Ha violado sexualmente a alguien.

Destrucción de la propiedad
   8. Ha prendido fuego deliberadamente con la intención de provocar daños graves.
   9. Ha destruido deliberadamente la propiedad de alguien (pero no por medio del fuego).

Engaño o robo
   10. Ha invadido la casa, el edificio o el automóvil de alguien.
   11. A menudo miente para obtener objetos o favores, o para evitar obligaciones (p. ej., «engaña» a otros).
   12. Ha robado objetos de valor no triviales sin enfrentarse a la víctima (p. ej., hurto en una tienda sin violencia ni invasión; falsificación).

Incumplimiento grave de las normas
   13. A menudo sale por la noche a pesar de la prohibición de sus padres, empezando antes de los 13 años.
   14. Ha pasado una noche fuera de casa sin permiso mientras vivía con sus padres o en un hogar de acogida, por lo menos dos veces o una sí estuvo ausente durante un tiempo prolongado.
   15. A menudo falta en la escuela, empezando antes de los 13 años.

B. El trastorno del comportamiento provoca un malestar clínicamente significativo en las áreas social, académica o laboral.
C. Si la edad del individuo es de 18 años o más, no se cumplen los criterios de trastorno de la personalidad antisocial.

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013), American Psychiatric Association, pp. 469-471.

destrucción de la propiedad, engaño o robo e *incumplimiento grave de las normas* (p. ej., absentismo escolar, fugas). Existen tres subtipos de TC (con distintos pronósticos) en función de la edad en que comience: el *tipo de inicio infantil,* el *tipo de inicio adolescente* y el *no especificado.* Una pequeña proporción de los individuos con TC muestran características (falta de remordimientos/culpabilidad, insensibilidad/falta de empatía, despreocupación por el propio rendimiento, afecto superficial/deficiente) con las que reúnen los requisitos para el especificador denominado *«con emociones prosociales limitadas».* El TC se considera leve si existen pocos o ninguno de los síntomas añadidos a los necesarios para el diagnóstico y estos síntomas provocan un daño relativamente menor a los demás. Se considera TC grave si existen muchos síntomas además de los requeridos para hacer el diagnóstico y estos síntomas provocan un daño considerable a los demás. En el TC moderado los síntomas son intermedios entre el leve y el grave.

La categoría de ***otro trastorno destructivo, del control de los impulsos y de la conducta especificado/no especificado*** (trastorno subsindrómico) se refiere a presentaciones en las que predominan los síntomas característicos de este tipo de trastorno y causan un malestar clínicamente significativo o deterioro funcional, pero que no cumplen todos los criterios de ninguno de los trastornos de esta categoría.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del TND se acerca al 3% en los preadolescentes y es más frecuente en los niños que en las niñas (1,4:1). Las tasas anuales de prevalencia del TEI y del TC se encuentran en torno al 3% y al 4%, respectivamente. Las tasas de prevalencia del TC aumentan progresivamente desde la infancia hasta la adolescencia, y son más elevadas en los niños que en las niñas. Se ha demostrado que estos trastornos son más prevalentes en las clases socioeconómicas bajas.

CURSO CLÍNICO

La conducta negativista puede presentarse en todos los adolescentes de vez en cuando, en particular durante la primera infancia y los primeros años de la adolescencia cuando la autonomía y la independencia son tareas normativas del desarrollo. La conducta negativista se convierte en un problema cuando es intensa, persistente y generalizada, y cuando afecta a la vida familiar, social y académica del niño.

Algunas de las primeras manifestaciones de los síntomas del negativismo son la terquedad y obstinación (3 años), el desafío y las pataletas (4-5 años) y la beligerancia o animosidad (6 años). Alrededor del 65% de los niños con un TND se excluye del diagnóstico después de un seguimiento de 3 años; una edad más precoz de inicio de los síntomas entraña un peor pronóstico. A menudo el TND precede al desarrollo de un TC (alrededor de un 30% más de probabilidad si se asocia a un trastorno por déficit de atención con hiperactividad [TDAH; v. cap. 33]), pero también aumenta el riesgo de desarrollar trastornos depresivos y de ansiedad. Si existen síntomas desafiantes y vengativos hay más riesgo de TC, mientras que los síntomas de enfado e irritabilidad predicen un mayor riesgo de ansiedad y depresión.

El TEI suele comenzar al final de la infancia o en la adolescencia y parece seguir un curso crónico y persistente durante muchos años.

booksmedicos.org

La aparición del TC suele ser muy precoz, en la edad preescolar, pero los primeros síntomas significativos habitualmente surgen en el período comprendido entre la mitad de la infancia y la mitad de la adolescencia; es raro que aparezca antes de los 16 años. Los síntomas del TC varían con la edad, a medida que el individuo desarrolla su fuerza física, las habilidades cognitivas y la madurez sexual. Los síntomas que aparecen primero suelen ser menos importantes (p. ej., mentir), mientras que los que aparecen más tarde tienden a ser más graves (p. ej., agresiones sexuales o físicas). La aparición de conductas graves a una edad temprana conlleva un peor pronóstico. En la mayoría de los sujetos, el trastorno remite al alcanzar la edad adulta; un porcentaje importante desarrolla un trastorno de la personalidad antisocial. Los individuos con un TC también tienen un mayor riesgo de acabar desarrollando trastornos del estado de ánimo, ansiedad, trastorno por estrés postraumático, del control de los impulsos, psicóticos, de síntomas somáticos y por consumo de sustancias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los trastornos de esta categoría diagnóstica comparten características entre sí y con otros trastornos de otras categorías, por lo que deben diferenciarse con cuidado. El TND se distingue del TC por la ausencia de agresiones físicas y destructividad, y por la presencia de un estado de ánimo enfadado/irritable; el TND se diferencia del TEI por la falta de agresiones graves (agresiones físicas). El TEI se diferencia del TC por la ausencia de agresiones predatorias y por otros síntomas no agresivos presentes en el TC.

El negativismo que se observa en el TND debe ser diferenciado del que aparece en el TDAH, en los trastornos depresivo y bipolar (incluido el ***trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo*** [v. cap. 26]), en los trastornos del lenguaje y en la incapacidad intelectual, y en el trastorno de ansiedad social. No se debe diagnosticar un TND si los comportamientos se producen de forma exclusiva en el contexto de un episodio psicótico, de consumo de sustancias o de un trastorno depresivo o bipolar, o en caso de que se cumplan los criterios para el diagnóstico de un trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo. No debe diagnosticarse un TEI si la conducta puede explicarse mejor por un trastorno depresivo, bipolar, de desregulación destructiva del estado de ánimo, psicótico, de la personalidad antisocial o límite de la personalidad. Hay que diferenciar la agresividad que aparece en el TC de la que se observa en el TDAH y en los trastornos explosivo intermitente, depresivo, bipolar y de adaptación.

COMORBILIDAD

La aparición de TND es mucho más frecuente entre niños con TDAH, lo que sugiere que ambos trastornos comparten factores de riesgo referidos al temperamento. La depresión, la ansiedad y el consumo de sustancias son las comorbilidades más frecuentemente asociadas al TEI. Tanto el TDAH como el TND son habituales en individuos con TC, y esta presentación comórbida predice un peor pronóstico. El TC también puede aparecer de forma concurrente con un trastorno de ansiedad, depresivo, bipolar, del aprendizaje, del lenguaje y por consumo de sustancias.

SECUELAS

Los trastornos destructivos, del control de los impulsos y de la conducta se asocian a una amplia variedad de trastornos psiquiátricos en la edad adulta y con muchos otros desenlaces adversos como la conducta suicida, las lesiones físicas, la delincuencia y la criminalidad, los problemas legales, el consumo de sustancias, el embarazo no deseado, la inestabilidad social, el fracaso matrimonial, académico y ocupacional.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

A título individual, se ha asociado una serie de marcadores neurobiológicos (frecuencia cardíaca baja, baja reactividad para la conductancia de la piel, reactividad basal del cortisol reducida, alteraciones en la corteza prefrontal y en la amígdala, alteraciones serotoninérgicas) con los trastornos agresivos de la conducta, en distinto grado. Otros factores de riesgo son las lesiones prenatales, perinatales y posnatales; el deterioro cognitivo y lingüístico (en concreto las dificultades del aprendizaje basadas en el lenguaje); las características temperamentales difíciles (sobre todo la afectividad negativa, la baja tolerancia a la frustración y la impulsividad); ciertas características de la personalidad (búsqueda de lo nuevo, disminución de la evitación de riesgos y dependencia de la recompensa) y ciertas características cognitivas (rigidez cognitiva, atribuciones hostiles de ejemplos sociales ambiguos).

En cuanto a la familia, un factor de riesgo que se ha demostrado de forma sistemática es una estrategia ineficaz de crianza. Se ha observado que los padres de niños con trastornos de la conducta usan las normas de forma más inconsistente; dan más órdenes poco claras; reaccionan en función del estado de ánimo subjetivo más que del comportamiento del niño; ejercen una escasa vigilancia sobre el paradero de su hijo, y se muestran relativamente irresponsables de la conducta prosocial del niño. Esta asociación se complica con el constante hallazgo de que los niños con un temperamento difícil son más propensos a suscitar respuestas negativas por parte de los padres, como castigos físicos, que pueden exacerbar la cólera y el negativismo en el niño. Otras influencias importantes a nivel familiar son un menor apego entre padres e hijos, el maltrato infantil (abusos físicos y sexuales), la exposición a desavenencias conyugales y a violencia doméstica, la presencia de pobreza y criminalidad en la familia y la propensión genética de la familia (los antecedentes familiares de trastornos de este tipo, así como de consumo de sustancias, depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, somatización y trastornos de la personalidad, así como de TDAH, se han asociado con el desarrollo de trastornos de la conducta).

La influencia de los compañeros sobre el desarrollo de problemas de la conducta incluye el rechazo de los compañeros en grupos infantiles y antisociales, mientras que las influencias del vecindario incluyen procesos sociales como la eficacia colectiva y el control social.

PREVENCIÓN

Varios estudios han valorado la eficacia de los programas dirigidos a la prevención de los problemas de conducta en los niños. Uno de los proyectos más estudiados es el *Fast Track* (http://fasttrackproject.org), una intervención multicomponente basada en la escuela que comprende un programa en el aula orientado a resolver los conflictos y a fomentar las habilidades interpersonales, el entrenamiento de los padres y las intervenciones dirigidas al entorno de la escuela. Si se aplica desde el primer hasta el décimo curso, los resultados observados en el duodécimo curso demuestran que la intervención reduce la prevalencia de TC, TND y TDAH durante toda la vida, pero sólo en aquellos que tenían más riesgo de partida. Otro programa bien conocido, el *Seattle Social Development Project* (http://ssdp-tip.org/SSDP/index.html), también es una intervención multicomponente basada en la escuela, en la que los maestros, padres y estudiantes se encargan de gestionar las clases, fomentar las habilidades interpersonales de resolución de problemas, de gestión de la conducta del niño y de apoyo académico. Se aplica entre el primer y el sexto curso; los resultados a los 18 años demuestran que la intervención reduce el mal comportamiento en clase, las sanciones disciplinarias y los actos violentos de delincuencia, así como la aparición de otros resultados académicos y de la conducta favorables.

CRIBADO/DETECCIÓN DE CASOS

Los padres que llevan a sus hijos al centro de atención primaria deben ser interrogados acerca del comportamiento colérico, agresivo, desafiante o antisocial de su hijo como parte de la entrevista clínica rutinaria. Una pregunta típica de cribado sería «¿tiene [su hijo] muchas dificultades para controlar su cólera o conducta?». Varios instrumentos estandarizados de banda ancha utilizados ampliamente en atención primaria (Pediatric Symptom Checklist, Strengths and Difficulties Questionnaire, Vanderbilt ADHD Diagnostic Rating Scales) poseen ítems específicos para detectar las conductas coléricas y/o agresivas, por lo que se pueden utilizar para dirigir la entrevista.

Tratamiento escalonado

Debido a las elevadas tasas de respuesta a las intervenciones breves, como la biblioterapia (utilización de libros y otros materiales impresos para tratar problemas emocionales o de conducta con o sin psicoterapia) y otras intervenciones en los medios de comunicación, las guías de prácticas clínicas cada vez abogan más por el tratamiento escalonado de los problemas de comportamiento en los adolescentes. El tratamiento escalonado implica la búsqueda activa de casos e iniciar el tratamiento en el contexto de la atención primaria si se puede, y derivar al paciente hacia intervenciones cada vez más intensivas y especializadas si así lo indica su situación clínica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 29-4 Instrumentos específicos para el cribado del comportamiento colérico/agresivo

NOMBRE DEL INSTRUMENTO	PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN	RANGO DE EDAD	NÚMERO DE ÍTEMS
Children's Aggression Scale	Padres, maestros	5-18 años	33 (P), 23 (M)
Eyberg Child Behavior Inventory	Padres	2-16 años	36
Outburst Monitoring Scale	Padres	12-17 años	20
Sutter-Eyberg Student Behavior Inventory-Revised	Maestros	2-16 años	38

Intervención precoz

A los adolescentes que acuden a atención primaria, solos o con sus padres, que refieren o contestan afirmativamente a las preguntas sobre dificultades para gestionar la ira o conductas agresivas o antisociales, se les debe brindar la oportunidad de hablar sobre la situación con el pediatra (a solas con los niños más mayores, si está indicado). Al escuchar de forma activa (p. ej., «Ya me han dicho que últimamente estás muy disgustado, cuéntame qué te ha pasado para que te sientas así»), el pediatra puede valorar el comienzo, la duración, el contexto y la gravedad de los síntomas, y si existe algún componente de peligro, malestar o deterioro funcional. Si no existe un peligro inminente (p. ej., riesgo de homicidio o de agresiones, psicosis, abuso de sustancias) ni un malestar o deterioro funcional significativos, el pediatra puede programar una visita en 1-2 semanas para realizar una valoración de la conducta. En esta visita se puede utilizar un instrumento de cribado para la depresión que ayude al pediatra a tomar la decisión de qué tipo de asistencia necesita el paciente (tabla 29-4), al tiempo que se buscan otros posibles factores de riesgo (v. «Etiología/Factores de riesgo» más arriba).

Si los síntomas son leves (controlables y que no provocan deterioro funcional) y en ausencia de factores de riesgo importantes (p. ej., riesgo de homicidio o de agresiones, psicosis, consumo de sustancias, maltrato infantil, padres con trastornos psiquiátricos o familia marcadamente disfuncional), puede bastar con la autoayuda guiada (orientación preventiva) y una actitud expectante. La autoayuda guiada puede consistir en ofrecer material educativo (p. ej., panfletos, libros, DVD, cuadernos, páginas web) que informe al adolescente sobre cómo afrontar las situaciones que provocan la cólera; y aconsejar a los padres sobre cómo reforzar la relación con su hijo, aplicar estrategias de crianza eficaces y explicarles los efectos de las exposiciones ambientales negativas sobre el desarrollo de los problemas de conducta. Un ejemplo de programa de autoayuda para padres es el *Positive Parenting Program* (Triple P; www.triplep.net), en su versión autodirigida, que proporciona a los padres un cuaderno donde se esboza un programa autoguiado de 10 semanas que incluye lecturas y tareas para hacer en casa. En una revisión de la base de datos Cochrane, se concluyó que las intervenciones sobre los padres basadas en los medios de comunicación tenían un efecto moderado, si bien variable, sobre los problemas de conducta del niño. Si el comportamiento problemático se produce principalmente en la escuela, hay que aconsejar a los padres que tengan en cuenta la opción de la educación especial para valorar y controlar el mal comportamiento de su hijo, lo que incluiría el desarrollo de un plan de intervención conductual. En el período de autoayuda guiada puede que haga falta programar más visitas.

Si hubiese un especialista en salud mental disponible o integrado en las instalaciones de atención primaria, se podría ofrecer una versión abreviada de entrenamiento para todos los padres de niños pequeños (prevención universal), así como para los padres de niños con problemas de conducta (prevención indicada). Por ejemplo, *Incredible Years* tiene una versión de 6-8 sesiones para la prevención universal diseñada para los padres de niños de 2-6 años, y el programa Triple P posee un sistema de comunicación para la prevención universal (impreso y en formato electrónico) para los padres de niños desde que nacen hasta la adolescencia. Para los niños con problemas de conducta, el programa Triple P dispone de talleres (tres sesiones de 90 minutos), una versión corta (consultas de 15-30 minutos) y otra para atención primaria (cuatro consultas de 20-30 minutos) para los padres de niños desde que nacen hasta la adolescencia, que han sido diseñados específicamente para su aplicación en atención primaria. Estas breves intervenciones se centran en fortalecer la relación padre-hijo, en identificar y supervisar la frecuencia de la conducta problemática, y en aplicar y revisar los efectos del plan de conducta deseada.

Tratamiento

Los adolescentes que sigan presentando problemas de conducta leves o moderados tras varias semanas de autoayuda guiada o tras un breve curso de entrenamiento de los padres, o que muestren desde el principio una agresividad comórbida moderada o grave, tendencias homicidas o de agresiones, psicosis o consumo de sustancias, o con antecedentes de maltrato infantil o con una disfunción familiar grave o familiares con enfermedades psiquiátricas, deben ser valorados (v. cap. 20) y tratados (v. cap. 21) en un centro especializado en salud mental por un psiquiatra pediátrico. El especialista en salud mental debe estar formado en el grado de competencia adecuado a la asistencia específica que debe ofrecer.

El problema de comportamiento del adolescente puede producirse principalmente en casa, en la escuela, con los compañeros o en la comunidad, o bien ser generalizado. Siempre que sea posible, las intervenciones deben estar orientadas a cada contexto de forma específica, y no asumir la generalización del tratamiento. De este modo, para las conductas que se manifiestan principalmente en el contexto del hogar, el entrenamiento de los padres sería el tratamiento de elección, mientras que cuando se manifiestan sobre todo en la escuela, puede ser útil consultar al profesor para que considere proponer que el alumno reciba una educación especial. Si los problemas surgen de forma generalizada e incluyen agresiones a los compañeros, el entrenamiento de la gestión de la cólera puede utilizarse en conjunto con otras intervenciones.

Se ha estudiado en profundidad el entrenamiento de los padres como tratamiento para los problemas de conducta en los adolescentes. Estos programas, que suelen durar 10-15 semanas, consisten en combinar de algún modo los siguientes componentes: la comprensión de los principios de aprendizaje social, el desarrollo de una relación afectuosa y de apoyo con su hijo, alentar las interacciones dirigidas a su hijo y los juegos, la provisión de un entorno estructurado y predecible en el hogar, el establecimiento de normas familiares claras y simples, las alabanzas y recompensas coherentes de la conducta positiva, la omisión coherente de la conducta problemática (seguida de alabanzas cuando ésta cesa) y una respuesta coherente con repercusiones, como el tiempo de recapacitación o la pérdida de privilegios, a la conducta peligrosa o destructiva. Otros objetivos importantes del entrenamiento de los padres incluyen la comprensión del estado de ánimo y la conducta apropiada para el desarrollo, el manejo de las características temperamentales difíciles, el fomento del desarrollo social y emocional del niño, y protegerlo de la exposición a traumas. Varios de estos programas han demostrado un tamaño del efecto entre moderado y grande (0,5-0,8) en numerosos ensayos aleatorizados sobre la reducción a corto plazo de los problemas de conducta. Una revisión de la base de datos Cochrane concluyó que los programas de entrenamiento de los padres en grupo eran eficaces y rentables para mejorar los problemas de conducta del niño (***diferencia de medias estandarizada [DME]:*** –0,53 a –0,72), para la salud mental de los padres (DME: –0,36) y para las habilidades de crianza (DME: –0,47 a –0,53) entre los padres de niños de 3 a 12 años. Una revisión anterior de Cochrane concluyó que los programas de entrenamiento de padres podrían ser eficaces para mejorar la regulación emocional y conductual de los niños de 0 a 3 años.

Entre los programas dirigidos al entrenamiento de los padres con un tamaño mayor de 0,20 se encuentran el *Parent-Child Interaction Theraphy,* el Triple P, el *Helping the Noncompliant Child,* el *Incredible Years* y el *Parent Management Training Oregon.* Se ha demostrado que este tipo de programas son eficaces en comunidades en desventaja, tanto en formato de DVD (Incredible Years) como en internet (Triple P Online), y el efecto de algunos de los programas se mantiene durante varios años. Entre los

booksmedicos.org

factores que predicen la ausencia de respuesta a estas intervenciones se encuentran una mayor gravedad inicial de los síntomas y la implicación de los padres con los servicios de protección a menores.

La eficacia de los programas de entrenamiento de los padres se ve limitada por la falta de adhesión al régimen terapéutico completo. Se estima que estos programas se abandonan de forma prematura hasta en el 50-60% de los casos, y no es raro que se interrumpa después de 5 sesiones. Los factores que predicen un abandono precoz de los programas de entrenamiento de los padres son los progenitores únicos, los ingresos familiares bajos, el nivel educativo bajo de los padres, que la madre sea joven, la pertenencia a grupos minoritarios y los factores estresantes vitales.

También se han estudiado en profundidad los programas de entrenamiento para controlar la ira en adolescentes con mal comportamiento. Estos programas, que suelen constar de 16-20 sesiones, se centran en combinar de algún modo los siguientes componentes: concienciación de las emociones, adopción de una perspectiva, resolución de problemas sociales y establecimiento de metas. Dos de los programas con un tamaño del efecto por encima de 0,20 son *Coping Power* y *Problem-Solving Skills Training*.

Los tratamientos multicomponente para los trastornos graves del comportamiento (como el TC) dirigidos a un contexto social más amplio incluyen el ***cuidado tutelar terapéutico multidimensional*** y el ***tratamiento multisistémico.*** El cuidado tutelar terapéutico multidimensional, que se imparte en un centro de acogida durante 6-9 meses, consiste normalmente en entrenar y ofrecer asistencia a los padres de acogida; en terapia de familia para los padres biológicos; en el entrenamiento del control de la ira, las habilidades sociales y la resolución de problemas en el adolescente; en intervenciones conductuales basadas en la escuela y apoyo académico, y en la interconsulta con el psiquiatra para supervisar el tratamiento farmacológico, en caso de que sea necesario. El tratamiento multisistémico, que suele durar 3-5 meses, en general incluye el adiestramiento en las habilidades y competencia social, el adiestramiento de las habilidades de los padres y la familia, medicación, la participación académica y la formación de habilidades, intervenciones en la escuela y la mediación de compañeros, tutorías y programas extraescolares y la participación de organismos de atención pediátrica. Estos programas multicomponente se consideran tan sólo probablemente eficaces, debido al escaso rigor científico que los respalda. Los factores que predicen la falta de respuesta a estos tratamientos son una elevada frecuencia del comportamiento transgresor y de las agresiones depredadoras, una mayor puntuación de características psicópatas y los trastornos del estado de ánimo comórbidos.

Hay **dos clases de fármacos,** los estimulantes y los antipsicóticos atípicos, que han demostrado consistentemente su eficacia para controlar la agresividad impulsiva debida a la ira, aunque ninguno está aprobado por la FDA con esta indicación. Si los recursos de la familia son escasos, tal vez sea necesario proporcionarles los medicamentos en el centro de atención primaria; la seguridad y la eficacia de esta práctica se puede mejorar consultando de forma regular a un psiquiatra pediátrico.

En un metaanálisis sobre tratamientos farmacológicos para tratar la agresividad en adolescentes, se observó que los estimulantes tenían un tamaño del efecto medio acumulado de 0,78. En una revisión sistemática sobre la eficacia de los estimulantes, en comparación con el placebo, para tratar la agresividad valorada mediante una escala de puntuación, los estimulantes tuvieron un tamaño del efecto acumulado de 0,6 y un ***número de pacientes que es necesario tratar*** de 4. Las dosis de estimulantes utilizadas para la agresividad son semejantes a las utilizadas para tratar el TDAH (dosis media de metilfenidato: aproximadamente 1 mg/kg/día).

Los estimulantes son bien tolerados tanto por niños como por adolescentes, y el perfil de efectos adversos es similar en las distintas formulaciones. Los efectos secundarios más frecuentes (habitualmente dependientes de la dosis) son cefaleas, dolor de estómago, reducción del apetito, pérdida de peso, aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca y dificultades para conciliar el sueño. Otros efectos secundarios menos frecuentes son la irritabilidad (sobre todo en niños más pequeños) y las alucinaciones. Se han estudiado en detalle los efectos cardíacos de los estimulantes; uno de los estudios más recientes ha demostrado que el cociente de riesgos instantáneos para sucesos cardiovasculares graves es de 0,75. Se deben evitar los estimulantes en caso de alteraciones estructurales cardíacas y de que el paciente presente síntomas (síncopes, palpitaciones, arritmias) o antecedentes familiares (p. ej., muerte súbita inesperada) que sugieran una enfermedad cardiovascular, sin consultar al cardiólogo.

En los estudios sobre la risperidona en adolescentes con una conducta agresiva, el tamaño medio del efecto fue de 0,72. En cuanto al tratamiento de mantenimiento, el tamaño medio del efecto fue de 0,40. Se ha sugerido una dosis diaria habitual de risperidona para tratar la agresividad de 1,5-2 mg en niños y de 2-4 mg en adolescentes. Se recomienda comenzar con dosis de 0,25 mg en niños y 0,5 mg en adolescentes, y a partir de ahí ajustarla hasta alcanzar la dosis diaria indicada y tolerada.

Entre los efectos secundarios de los antipsicóticos se encuentran la sedación, los síntomas extrapiramidales, la discinesia por retirada, la hiperprolactinemia, la elevación de las transaminasas, el aumento de peso, efectos cardiovasculares y alteraciones metabólicas (elevación de glucosa y lípidos). La ziprasidona es el antipsicótico que induce menos aumento de peso, seguido del aripiprazol, la quetiapina, la risperidona y la olanzapina. No obstante, no se recomienda el uso de ziprasidona en niños ni adolescentes, debido a la ausencia de datos sobre su eficacia. La olanzapina no se suele utilizar como primera opción debido al excesivo aumento de peso asociado a su uso.

Es preciso supervisar estrechamente el tratamiento con antipsicóticos debido a sus posibles efectos secundarios: hay que comprobar periódicamente la presencia de movimientos anómalos mediante una metodología estandarizada (como la Abnormal Involuntary Movement Scale [AIMS]) y también se debe medir la presión arterial, el índice de masa corporal y la glucemia y lipidemia en ayunas, tanto al comienzo del tratamiento como una vez instaurado, a intervalos regulares, según los protocolos establecidos. Se debe intervenir para controlar el peso y la elevación de glucosa y lípidos en sangre en caso de que se supere el percentil 90 en el índice de masa corporal para la edad del paciente, o si se produce un cambio de 5 unidades en el índice de masa corporal en niños que ya fuesen obesos al comenzar el tratamiento. En pacientes con antecedentes personales o familiares de alteraciones cardíacas, como síncopes, palpitaciones, arritmias o muerte súbita inesperada, se recomienda realizar un electrocardiograma de partida y durante el tratamiento, junto con una interconsulta al cardiólogo. Se valorará cambiar de fármaco si la frecuencia cardíaca en reposo superase los 130 latidos/min, o si los intervalos PR, QRS y QTc superasen los 200, 120 y 460 ms, respectivamente.

Los tratamientos de prueba deben realizarse de forma sistemática, y deben durar el tiempo suficiente (normalmente 6-8 semanas) para determinar la eficacia del fármaco. El objetivo inmediato del tratamiento es lograr al menos una reducción del 50% en los síntomas de agresividad, lo que se valora mediante una escala de puntuación estandarizada (v. tabla 29-4). Si a las 8 semanas de tratamiento no se observa una respuesta suficiente a la dosis máxima tolerada, se tendrá en cuenta la adición de un segundo fármaco de este tipo. Hay que tener cuidado para evitar polimedicar al paciente de forma innecesaria, a lo que se puede contribuir retirando los fármacos que no han demostrado un beneficio notable. Siempre que se considere interrumpir un fármaco, será tras haber superado un intervalo sin síntomas.

NIVEL DE ASISTENCIA

La mayoría de niños y adolescentes con un trastorno de la conducta pueden tratarse sin riesgos y eficazmente en un contexto ambulatorio. Los niños con un TC resistente al tratamiento pueden beneficiarse de una estancia en una residencia o una asistencia especializada en una familia de acogida, donde se puedan aplicar tratamientos más intensivos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

29.1 Alteraciones de la conducta específicas de la edad

Lovern R. Moseley, Heather J. Walter y David R. DeMaso

PRIMEROS MESES DE VIDA Y NIÑOS PEQUEÑOS

Las **crisis de rabietas y espasmos del sollozo** son frecuentes durante los primeros años de vida y son expresiones de frustración o cólera,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with oppositional defiant disorder, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:126-141, 2007.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, ed 5, Washington, DC, 2013, American Psychiatric Association.

Comer JS, Chow C, Chan PT, et al: Psychosocial treatment efficacy for disruptive behavior problems in very young children: a meta-analytic examination, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52:26-36, 2013.

Correll CU, Kratochvil CJ, March JS: Developments in pediatric psychopharmacology: focus on stimulants, antidepressants, and antipsychotics, *J Clin Psychiatry* 72(5):655-670, 2011.

DeHert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, et al: Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice, *Eur Psychiatry* 26(3):144-158, 2011.

Eyberg SM, Nelson MM, Boggs SR: Evidence-based psychosocial treatments for children and adolescents with disruptive behavior, J Clin Child, *Adolesc Psychol* 37(1):215-237, 2008.

Furlong M, McGilloway S, Bywater T, et al: Group parent programmes for improving behavioral problems in children aged 3 to 12 years, *Cochrane Database Syst Rev*(2):CD008225, 2012.

Gask L, Evans M, Kessler D: Personality disorder, *BMJ* 347:f5276, 2013.

Hawkins JD, Kosterman R, Catalano RF, et al: Promoting positive adult functioning through social development intervention in childhood: long-term effects from the Seattle Social Development Project, *Arch Pediatr Adolesc Med* 159(1):25-31, 2005.

Kendler KS, Aggen SH, Patrick CJ: Familial influences on conduct disorder reflect 2 genetic factors and 1 shared environmental factor, *JAMA Psychiatry* 70:78-86, 2013.

Knapp P, Chait A, Pappadopulos E, et al: Treatment of maladaptive aggression in youth: CERT guidelines I. Engagement, assessment, and management, *Pediatrics* 129:e1542-e1576, 2012.

Lamont JH, Devore CD, Allison M, et al: AAP Policy Statement: Out-of-school suspension and expulsion, *Pediatrics* 131:e1000-e1007, 2013.

Lavigne JV, LeBailly SA, Gouze KR, et al: Predictors and correlates of completing behavioral parent training for the treatment of oppositional defiant disorder in pediatric primary care, *Behav Ther* 41:198-211, 2010.

Lavigne JV, LeBailly SA, Gouze KR, et al: Treating oppositional defiant disorder in primary care: a comparison of three models, *J Pediatr Psychol* 33(5):449-461, 2008.

Lochman JE, Powell NP, Boxmeyer CL, et al: Cognitive-behavioral therapy for externalizing disorders in children and adolescents, *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 20:305-318, 2011.

Montgomery P, Bjornstad GJ, Dennis JA: Media-based behavioural treatments for behavioural problems in children, *Cochrane Database Syst Rev*(1):C CD002206, 2006.

Pilling S, Gould N, Whittington C, et al: Recognition, intervention, and management of antisocial behavior and conduct disorders in children and young people: summary of NICE-SCIE guidance, *BMJ* 346:f1298, 2013.

Rosato NS, Correll CU, Pappadopulos E, et al: Treatment of maladaptive aggression in youth: CERT guidelines II. Treatments and ongoing management, *Pediatrics* 129:e1577-e1586, 2012.

Shannon BJ, Raichle ME, Snyder AZ, et al: Premotor functional connectivity predicts impulsivity in juvenile offenders, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:11241-11245, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

típicas de la edad. Los padres que responden a la terquedad de sus hijos con una cólera punitiva pueden reforzar la conducta negativista. Es preferible aconsejarles que traten de evitar el desafío ofreciendo a su hijo elección; una vez el niño ha iniciado la rabieta, es preferible concederle un tiempo de recapacitación. Es útil aconsejar a los padres que hablen con su hijo una vez se haya tranquilizado, que las razones de la frustración son comprensibles pero que no es aceptable el desafío o una actitud de terquedad.

Los padres suelen mostrar preocupación por los **espasmos del sollozo.** Aunque algunos niños pueden aguantar la respiración hasta perder el conocimiento, en ocasiones, acompañándose de una breve convulsión, no corren un mayor riesgo de trastornos convulsivos por el hecho de haber sufrido una convulsión durante una de estas crisis. Es preferible aconsejar a los padres que pasen por alto la crisis una vez se ha iniciado. Sin el refuerzo suficiente, en general, estas crisis desaparecen.

Los espasmos del sollozo pueden ser de tipo cianótico, pálido o mixto. El cianótico es el tipo predominante, y consiste en una pérdida de consciencia de poca duración con una brevísima convulsión tónico-clónica. Los espasmos pálidos pueden imitar los síncopes vasovagales en niños mayores y se desencadenan con estímulos similares (v. cap. 69). Puede haber una deficiencia de hierro, con o sin anemia, y algunos niños con espasmos del sollozo responden bien al tratamiento con hierro. Hay que descartar la presencia de trastornos sistémicos como convulsiones, crisis de Chiari, disautonomía, arritmias cardíacas y lesiones del sistema nervioso central.

La clave para el manejo de las crisis de rabietas y los espasmos del sollozo es ayudar a los padres a interceder antes de que el niño se sienta angustiado/agobiado. El pediatra debe aconsejarles una «negociación» precoz en los casos de conducta desafiante, mostrando una actitud de calma y concediendo a su hijo un tiempo de recapacitación de aproximadamente un minuto por año de edad. Cuando estas crisis no responden al entrenamiento de los padres o se acompañan de cabezazos o de altos grados de agresividad, está indicada la derivación para una valoración de salud mental.

Si las medidas conductuales, como el tiempo de recapacitación, fracasan, el pediatra debe valorar cómo manejan los padres la cólera antes de hacer recomendaciones adicionales sobre cómo abordar la conducta del niño. Los niños pueden estar asustados por la intensidad de sus propios sentimientos de cólera y los sentimientos de ira que suscitan en sus padres. Éstos deben modelar el control de la cólera que desean que su hijo manifieste. Algunos padres son incapaces de darse cuenta de que también pierden el control; su propia conducta airada no ayuda a su hijo a interiorizar su control. Aconsejar a los padres que le ofrezcan elecciones simples en un clima de calma ayudará a su hijo a sentir que tiene un mayor control y a desarrollar una sensación de autonomía. Ofrecer a su hijo varias opciones también le ayudará a reducir los sentimientos de cólera y vergüenza que, más tarde, pueden producir efectos adversos sobre el desarrollo social y emocional.

Los niños de 2-4 años pueden utilizar las **mentiras** como un modo de jugar con el lenguaje. Observando la reacción de sus padres, los niños muy pequeños aprenden las expectativas de sinceridad en la comunicación. La mentira también puede ser una forma de fantasía para los niños, que describen las cosas como desearían que fueran más que como son en realidad. Para evitar una confrontación desagradable, un niño que no ha hecho lo que sus padres le han pedido puede afirmar lo contrario. El sentido del tiempo y de la razón del niño no le permite darse cuenta de que esto no hace más que posponer la confrontación con sus padres.

INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Mentiras

En **niños en edad escolar,** en general las mentiras son un esfuerzo para ocultar algo que el niño no desea aceptar de su propia conducta. La mentira es inventada para obtener un sentimiento agradable temporal y protegerse a sí mismo frente a la pérdida de la autoestima. Una actitud poco ejemplar de los adultos puede favorecer las mentiras habituales. Muchos adolescentes mienten para evitar la desaprobación del adulto; las mentiras también pueden utilizarse como un método de rebeldía. Las mentiras crónicas pueden acontecer en combinación con varias conductas antisociales y ser un signo de psicopatología subyacente o de disfunción familiar.

Con independencia de la edad o del nivel de desarrollo, cuando las mentiras se convierten en un medio habitual de abordar los conflictos, está justificada una intervención. Si esta conducta no puede resolverse a través de la comprensión de la situación por parte de los padres y la comprensión por parte del niño de que la mentira no es una alternativa razonable, está indicada una valoración de la salud mental.

Robo

En algún momento de su vida, muchos niños **roban** algún objeto. Cuando un niño en edad preescolar o un niño más mayor roban más de una o dos veces, la conducta puede ser una respuesta a una circunstancia ambiental estresante. El robo puede ser una expresión de cólera o de venganza por las frustraciones percibidas con los padres. En algunos casos, el robo se convierte en una forma en la que el niño o el adolescente pueden manipular y controlar su mundo. El robo también puede ser una conducta aprendida de un adulto.

Es importante que los padres ayuden al niño a reparar la acción, devolviendo los artículos robados o su equivalente en dinero, que el niño puede haber ganado, o en servicios. Cuando el robo forma parte de un patrón de problemas conductuales, está justificada la derivación para una evaluación de la salud mental.

Niños que se ausentan sin permiso o se escapan de casa

Ausentarse sin permiso o escaparse de casa nunca es una conducta apropiada para el desarrollo. Ausentarse sin permiso puede representar la desorganización dentro del hogar, las necesidades de cuidados de hermanos más pequeños, el desarrollo de problemas conductuales o problemas emocionales, incluida la depresión o ansiedad. Mientras que los niños más pequeños pueden amenazar con escaparse por frustración o por el deseo de «recuperar» a sus padres, los niños más mayores que se escapan siempre expresan un problema subyacente más grave en sí mismos o su familia, incluida la violencia, los malos tratos y el desamparo. Los adolescentes que se escapan corren un alto riesgo de abuso de sustancias, actividad sexual sin protección y otras conductas de riesgo. Los adolescentes que se hayan ausentado sin permiso o se hayan escapado de casa deben ser derivados para una evaluación de la salud mental.

Niños que prenden fuego/pirómanos

Aunque el interés por el fuego es habitual en la primera infancia, siempre es inapropiado que un niño **encienda fuego** sin supervisión debido a la extrema peligrosidad del acto. Un niño en edad escolar puede prender fuego accidentalmente o por la curiosidad o por una hostilidad latente. En general, estos niños prenden fuego dentro de su propio hogar. En la adolescencia, la piromanía puede ser un signo de delincuencia o una indicación de una experiencia traumática.

Esta conducta siempre requiere una intervención de un médico experto en salud mental. Es necesaria una valoración exhaustiva de la salud mental para planificar los componentes de un programa terapéutico satisfactorio.

Agresividad y acoso

Véase también el capítulo 39.1.

La **agresividad y el acoso** son síntomas graves y se asocian con una morbilidad y mortalidad significativas. Los niños no suelen dejar atrás esta conducta; para una conducta agresiva persistente está indicada una intervención precoz. Las tendencias agresivas son hereditarias, aunque los factores ambientales pueden favorecer la agresividad en niños predispuestos. Los factores estresantes tanto persistentes como temporales que afectan a la familia pueden aumentar la conducta agresiva en los niños. La agresividad en la infancia se correlaciona con un entorno familiar caótico y empobrecido, que puede deberse al desempleo, la discordia familiar, la exposición a violencia comunitaria y familiar, la delincuencia y los trastornos psiquiátricos, al igual que el embarazo en la adolescencia y la escasez de recursos y apoyo. Los niños casi siempre son más agresivos que las niñas. Un temperamento

booksmedicos.org

difícil y una agresividad posterior siempre están relacionados, aunque hay pruebas de que estos niños incitan unos cuidados punitivos en el entorno familiar, estableciendo un círculo vicioso de agresividad cada vez mayor. Los niños agresivos con frecuencia perciben de forma errónea los indicios sociales y reaccionan con una hostilidad inapropiada hacia sus compañeros y sus padres.

Desde un punto de vista clínico, es importante diferenciar las causas y los motivos de la agresividad en la edad pediátrica. La agresividad intencionada puede ser principalmente instrumental para conseguir un objetivo, principalmente hostil para infligir dolor físico o psicológico, o principalmente colérica e impulsiva. Los niños que son despiadados y poco empáticos y que, con frecuencia, son agresivos requieren una intervención de salud mental. Estos niños corren un alto riesgo de expulsión de la escuela y, en último término, de fracaso escolar. Son habituales los trastornos del aprendizaje y es preciso un examen de cribado de todos los niños agresivos. Pueden estar presentes otras formas de psicopatología; en particular, los niños agresivos pueden padecer TDAH, TND, TEI, TC y/o un trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo.

La conducta agresiva en niños es relativamente coherente desde el período preescolar hasta la adolescencia; un niño con un alto nivel de conducta agresiva a los 3-6 años tiene muchas probabilidades de que esta conducta continúe en la adolescencia, en especial sin una intervención eficaz. La progresión de la agresividad entre las niñas está peor estudiada. Hay un menor número de niñas con conducta agresiva física en la primera infancia; la conducta inflexible interpersonal, en particular en las relaciones con los compañeros, es habitual entre niñas y puede relacionarse con el desarrollo de una mayor agresividad física en la adolescencia (peleas y robos).

Los niños expuestos a los modelos agresivos de la televisión, en los videojuegos o en sus juegos muestran una conducta más agresiva en comparación con los niños no expuestos a estos modelos. La cólera y agresividad de los padres o el castigo severo modelan una conducta que los niños pueden tratar de imitar cuando se sienten heridos física o psicológicamente. Los malos tratos de los padres pueden transmitirse a la siguiente generación a través de diversas modalidades: los niños imitan la agresividad que han presenciado, los malos tratos pueden provocar lesiones cerebrales (que, en sí mismas, predisponen al niño a la violencia) y la rabia interiorizada con frecuencia es consecuencia de los malos tratos.

Cortes y otras conductas autolesivas

Cada vez hay más niños que se infligen cortes y otras autolesiones desde los 11 años y durante toda la adolescencia. La incidencia es mayor entre las niñas que entre los niños, pero los cortes y otras conductas autolesivas aparecen en ambos casos. El comportamiento consiste en cortarse, arañarse o quemarse la piel de forma deliberada, con las uñas o con otros objetos afilados (cuchillas, tijeras, cristales rotos, plástico rígido, cuchillos, grapas, fuego). A menudo la conducta no tiene como objeto el suicidio, aunque a veces se asocia con éste y a veces el comportamiento puede provocar lesiones graves o incluso la muerte. No es raro que los adolescentes refieran tener un amigo que «se hace cortes» para sentirse mejor, por lo que ellos lo han probado también. Cada vez es más fácil acceder a foros y páginas web en las que los jóvenes comparten sus historias sobre autolesiones; estas publicaciones pueden haber contribuido a la experimentación. El comportamiento suele desencadenarse por un malestar psicológico y también se correlaciona con depresión, ansiedad, victimización de compañeros, baja autoestima, abuso de sustancias, trastornos de la alimentación, impulsividad, delincuencia y padres con prácticas negligentes o altamente punitivas, así como con antecedentes de maltratos o abusos sexuales. Se debe recomendar a los padres que controlen el acceso a los medios de comunicación por parte de su hijo y que sean conscientes de los amigos que tiene. Los padres pueden inquietarse al saber que su hijo ha estado involucrado en estas conductas, al no estar seguros de los motivos que le han llevado a ello. Es indispensable que recurran a los profesionales en salud mental para que atiendan a su hijo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 30

Trastorno del espectro del autismo

Giuseppe J. Raviola, Michael L. Trieu, David R. DeMaso y Heather J. Walter

Las características esenciales del ***trastorno del espectro del autismo* (TEA)** son el deterioro persistente de la comunicación social e interacción social recíprocas y unos patrones repetitivos y limitados de las conductas o de los intereses (tabla 30-1). El TEA comprende aquellos síndromes previamente conocidos como autismo infantil temprano, el autismo infantil, el síndrome de Kanner, el autismo de alto funcionamiento, el autismo atípico, el síndrome de Asperger, el trastorno desintegrativo infantil y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado. Estos diagnósticos específicos no se pueden distinguir de forma fidedigna ni se pueden aplicar de forma uniforme entre distintos centros terapéuticos. Los sujetos que han recibido uno de estos diagnósticos previos deben ser diagnosticados como TEA.

DESCRIPCIÓN

Deficiencias en la comunicación social y en la interacción social

El desarrollo aberrante de la comunicación social y el deterioro de la capacidad para participar en interacciones sociales recíprocas son los síntomas distintivos del TEA. Las deficiencias en la reciprocidad socioemocional (la capacidad para relacionarse con otros y compartir pensamientos y sentimientos) son evidentes desde muy pronto en los niños con TEA, que apenas presentan interacción social, con una disminución o ausencia de la manifestación de emociones y de conductas imitativas. Estos niños pueden presentar una alteración en el enfoque social, un

Tabla 30-1 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno del espectro del autismo

A. Deficiencias persistentes en la comunicación social y en la interacción social en diversos contextos, manifestadas por lo siguiente, actualmente o por los antecedentes:
   1. Deficiencias en la reciprocidad socioemocional.
   2. Deficiencias en las conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social.
   3. Deficiencias en el desarrollo, el mantenimiento y la comprensión de las relaciones.

B. Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades, que se manifiestan en dos o más de los siguientes puntos, actualmente o por los antecedentes:
   1. Movimientos, utilización de objetos o habla estereotipados o repetitivos.
   2. Insistencia en la monotonía, excesiva inflexibilidad de rutinas o patrones ritualizados de comportamiento verbal o no verbal.
   3. Intereses muy restringidos y fijos que son anormales en cuanto a su intensidad o foco de interés.
   4. Hiperreactividad o hiporreactividad a los estímulos sensoriales o interés inhabitual por aspectos sensoriales del entorno.

C. Los síntomas han de estar presentes en las primeras fases del período de desarrollo (pero pueden no manifestarse hasta que la demanda social supera las capacidades limitadas, o pueden estar enmascarados por estrategias aprendidas en fases posteriores de la vida).

D. Los síntomas causan un deterioro clínicamente significativo en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento habitual.

E. Estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o por el retraso global del desarrollo.

Adaptada de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, pp. 50-51.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bloomquist ML, Schnell SV: *Helping children with aggression and conduct problems*, New York, 2002, Guilford Press.

Whitlock JL, Powers JL, Eckenrode J: The virtual cutting edge: the internet and adolescent self-injury, *Dev Psychol* 42(3):407-417, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

fracaso de la conversación en ambos sentidos y problemas para procesar y responder a indicaciones sociales complejas. Los niños menores de 6 meses pueden mostrar o no las características típicas del TEA.

Las deficiencias en la comunicación social no verbal se manifiestan por el uso ausente, reducido o atípico del contacto visual, los gestos, las expresiones faciales, la orientación corporal o la entonación. El paciente no consigue sonreír, girarse cuando lo llaman por su nombre o utilizar gestos para señalar o mostrar algo. Es característico el contacto visual anómalo con incapacidad para seguir la indicación o la mirada de otra persona. En los pacientes con un lenguaje fluido, la mala integración de la comunicación verbal y no verbal puede dar lugar a un lenguaje corporal extraño, rígido o exagerado durante la interacción social (tabla 30-2).

Los niños con TEA pueden mostrar un interés social nulo, disminuido o atípico, que se manifiesta mediante el rechazo de los otros, pasividad o enfoques inadecuados que parecen agresivos y perturbadores. En los niños más pequeños se observa la ausencia de juegos fingidos y simbólicos compartidos y flexibles según la edad, y es frecuente que insistan en que los juegos tengan unas reglas excesivamente rígidas. Es posible que los niños con TEA prefieran las actividades en solitario y relacionarse con personas mucho más jóvenes o mucho más mayores. En algunos niños se aprecia un deseo de establecer amistades sin comprender del todo los componentes de dicha amistad (amistad unilateral basada únicamente en ciertos intereses especiales comunes), mientras que en otros el interés por los compañeros es totalmente inexistente. Algunos individuos presentan dificultades para la empatía y para comprender lo que pueden pensar otras personas.

Patrones restrictivos y repetitivos

La segunda característica esencial del TEA consiste en patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, entre los que se encuentran los movimientos estereotipados (aleteo de las manos, golpecitos con los dedos), el uso repetitivo de objetos (girar monedas, alinear los juguetes), el habla repetitiva y anómala (ecolalia [repetir como un loro las palabras que se oyen, ya sea de forma inmediata o diferida], inversión de pronombres, rimas sin sentido, expresiones idiosincrásicas), la insistencia en seguir de forma invariable e inflexible ciertas rutinas o patrones ritualizados de comportamiento (contrariedad ante pequeños cambios, insistencia en seguir las normas, rituales y rutinas, rigidez del pensamiento, preguntas repetitivas), los intereses muy restringidos o fijos, anormales en cuanto a su intensidad o foco de interés (p. ej., fuerte apego o preocupación por objetos inusuales, intereses excesivamente circunscritos o perseverantes, y el exceso o defecto de reactividad a los estímulos sensoriales o interés inhabitual por aspectos sensoriales del entorno (p. ej., respuestas extremas a sonidos o texturas específicos, olfateo o palpación excesiva de objetos, fascinación por las luces o el movimiento, indiferencia aparente al dolor, al calor o al frío) (v. tabla 30-2).

Los síntomas del TEA han de estar presentes en las primeras fases del período de desarrollo, deben provocar un deterioro funcional clínicamente significativo, y no se pueden explicar mejor por una discapacidad intelectual o por un retraso global del desarrollo.

Gravedad

La gravedad del TEA se basa en la evaluación del deterioro producido tanto por las deficiencias en la comunicación social como en los patrones de comportamiento restrictivos y repetitivos. Dentro de estas dos categorías, se puntúa la gravedad entre los grados 1 y 3, siendo el grado 3 el que implica una deficiencia más importante y una mayor necesidad de ayuda (tabla 30-3).

Especificaciones y características asociadas

Hay que especificar si el TEA se acompaña o no de un déficit intelectual o de un deterioro del lenguaje, así como la posible asociación a una afección médica o genética conocida, a un factor ambiental conocido o a otros trastornos del desarrollo neurológico, mental o del comportamiento.

Tabla 30-2 Signos y síntomas de posible autismo en niños preescolares (o con una edad mental equivalente)

Interacción social y conductas de comunicación recíproca

Lenguaje hablado
- Retraso en el lenguaje (tanto en el balbuceo como en las palabras; por ejemplo, usa menos de 10 palabras a los 2 años)
- Regresión o pérdida del uso del habla
- El lenguaje hablado (si lo hay) incluye características inhabituales, como vocalizaciones que no parecen palabras, entonación extraña o plana, repetición frecuente de grupos de palabras y frases (ecolalia), referencia a sí mismo como «tú», «ella» o «él» más allá de los 3 años
- Uso reducido y/o infrecuente del lenguaje para comunicarse; por ejemplo, usa una sola palabra, aunque sea capaz de formar frases

Respuesta a los demás
- Respuesta ausente o retardada cuando se le llama por su nombre, a pesar de que la audición se encuentre conservada
- Sonrisa social reactiva reducida o ausente
- Reacción reducida o ausente a las expresiones faciales o a los sentimientos de los demás
- Respuesta normalmente negativa a las peticiones de los demás (conducta de «evitación ante la demanda»)
- Rechazo de los abrazos iniciados por parte de los padres o cuidadores, aunque puede que el niño sí inicie abrazos

Interacción con los demás
- Conciencia reducida o nula del espacio personal, o intolerancia extraordinaria al acceso a su espacio personal por parte de los demás
- Interés social por los demás reducido o nulo, incluidos los niños de su misma edad; puede rechazar a los demás. Si muestra interés por alguien, el acercamiento es inadecuado y de apariencia agresiva o perturbadora
- Imitación reducida o nula de las acciones de los demás
- Iniciación reducida o nula de juego social con los demás; juega solo
- Disfrute reducido o nulo de situaciones que les gusta a la mayoría de los niños (p. ej., fiestas de cumpleaños)
- Comparte el placer de forma reducida o nula

Contacto visual, señalar y otros gestos
- Uso reducido o nulo de gestos y expresiones faciales para comunicarse (aunque puede que coloquen la mano de un adulto sobre algún objeto)
- Limitación y escasa integración de las gesticulaciones, expresiones faciales, orientación corporal, contacto visual (mirar a los ojos de la gente al hablarles) y habla utilizados en la comunicación social
- Uso reducido o nulo del contacto visual (suponiendo que la agudeza visual esté conservada)
- Reducción o ausencia de «atención conjunta» (cuando una persona llama la atención de otra a través de la mirada, señalando con el dedo o con alguna otra indicación no verbal para compartir un interés). Esto se aprecia por la ausencia en el niño de:
  - Cambio en la dirección de la mirada
  - Seguir una señalización (mirar hacia donde la otra persona está señalando; puede que le mire la mano)
  - Señalar o mostrar objetos para compartir un interés

Ideas e imaginación
- Escasa o nula imaginación y variedad de juego fingido

Intereses inhabituales o restringidos y/o comportamientos rígidos y repetitivos
- Movimientos repetitivos «estereotipados» como aletear con las manos, balancear el cuerpo al estar de pie, dar vueltas o dar golpecitos con los dedos
- Juegos repetitivos y estereotipados; por ejemplo, abrir y cerrar puertas
- Exceso de concentración en los intereses o intereses poco corrientes
- Excesiva insistencia en cumplir sus prioridades
- Reactividad emocional extrema a los cambios o a las situaciones nuevas; insistencia en que las cosas «sigan igual»
- Reacción excesiva o disminuida a los estímulos sensoriales, como texturas, sonidos u olores
- Reacción excesiva al sabor, olor, textura o aspecto de la comida, o es excesivamente caprichoso con la comida

De Baird G, Douglas HR, Murphy MS: Recognizing and diagnosing autism in children and young people: summary of NICE guidance. BMJ 343:d6360, 2011, cuadro 1, p. 901.

booksmedicos.org

Tabla 30-3 Niveles de gravedad del trastorno del espectro del autismo según el DSM-5

NIVEL DE GRAVEDAD	COMUNICACIÓN SOCIAL	COMPORTAMIENTOS RESTRINGIDOS Y REPETITIVOS
Grado 3 «Necesita ayuda muy considerable»	Las deficiencias graves de las aptitudes de comunicación social verbal y no verbal causan alteraciones graves del funcionamiento, inicio muy limitado de las interacciones sociales y respuesta mínima a la apertura social de otras personas. Por ejemplo, una persona con pocas palabras inteligibles que raramente inicia interacción y que, cuando lo hace, realiza estrategias inhabituales sólo para cumplir con las necesidades y únicamente responde a aproximaciones sociales muy directas	La inflexibilidad de comportamiento, la extrema dificultad de hacer frente a los cambios u otros comportamientos restringidos/ repetitivos interfieren notablemente con el funcionamiento en todos los ámbitos. Ansiedad intensa/dificultad para cambiar el foco de acción
Grado 2 «Necesita ayuda considerable»	Deficiencias notables de las aptitudes de comunicación social verbal y no verbal; problemas sociales aparentes incluso con ayuda in situ; inicio limitado de interacciones sociales; y reducción de respuesta o respuestas anómalas a la apertura social de otras personas. Por ejemplo, una persona que emite frases sencillas, cuya interacción se limita a intereses especiales muy concretos y que tiene una comunicación no verbal muy excéntrica.	La inflexibilidad de comportamiento, la dificultad de hacer frente a los cambios u otros comportamientos restringidos/ repetitivos aparecen con frecuencia claramente al observador casual e interfieren con el funcionamiento en diversos contextos. Ansiedad y/o dificultad para cambiar el foco de acción.
Grado 1 «Necesita ayuda»	Sin ayuda in situ, las deficiencias en la comunicación social causan problemas importantes. Dificultad para iniciar interacciones sociales y ejemplos claros de respuestas atípicas o insatisfactorias a la apertura social de otras personas. Puede parecer que tiene poco interés en las interacciones sociales. Por ejemplo, una persona que es capaz de hablar con frases completas y que establece comunicación pero cuya conversación amplia con otras personas falla y cuyos intentos de hacer amigos son excéntricos y habitualmente sin éxito.	La inflexibilidad de comportamiento causa una interferencia significativa con el funcionamiento en uno o más contextos. Dificultad para alternar actividades. Los problemas de organización y de planificación dificultan la autonomía.

De Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, p. 52.

Las capacidades verbales de los niños con TEA son variables. Los individuos con TEA «sin deterioro del lenguaje acompañante» pueden formar frases completas o tener un habla fluida. El TEA especificado como «con deterioro del lenguaje acompañante» pueden fluctuar desde la ausencia completa de habla hasta la pronunciación de palabras o frases únicas (son capaces de imitar canciones, rimas o anuncios publicitarios de la televisión). Puede que el lenguaje receptivo se encuentre retrasado con respecto al desarrollo del lenguaje. Los problemas precoces del lenguaje incluyen la ausencia de gorjeos, balbuceo o gesticulación a los 12 meses, o ausencia de las primeras palabras a los 16 meses, la ausencia de frases comunicativas de dos palabras a los 24 meses y la pérdida de las habilidades del lenguaje o sociales a cualquier edad. En caso de que exista algún tipo de lenguaje, éste suele ser unilateral, carente de reciprocidad social, idiosincrásico y repetitivo, y se utiliza para pedir o etiquetar más que para comentar, compartir sentimientos o conversar.

El funcionamiento intelectual puede variar desde la discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) hasta un funcionamiento intelectual superior en áreas seleccionadas (habilidades en áreas visoespaciales y para el dibujo, de la memoria mecánica y la motricidad) («con o sin déficit intelectual acompañante»). Algunos niños demuestran un desarrollo característico en ciertas habilidades e incluso pueden demostrar habilidades en áreas específicas (como hacer rompecabezas, artísticas o la música). El perfil intelectual del sujeto puede estar desequilibrado, con carencias en la capacidad de aprendizaje verbal y no verbal y en las habilidades funcionales intelectuales y adaptativas.

Las alteraciones motoras, como marchas extrañas, torpeza, dispraxia y otros signos motores anómalos (p. ej., caminar de puntillas) son frecuentes. Los movimientos estereotipados o los tics pueden pasar inadvertidos si están presentes los patrones de comportamiento restrictivos mencionados. Pueden producirse autolesiones (cabezazos, morderse las muñecas). Algunos niños desarrollan unas conductas motoras semejantes a la catatonia (ralentizarse y quedarse «petrificado» en mitad de una acción), aunque la mayoría no llega a desarrollar un episodio completo con mutismo, adopción de una postura, muecas y flexibilidad cérea.

Es frecuente la epilepsia como comorbilidad, y puede observarse cualquier tipo de convulsión en el TEA. La epilepsia se asocia a una mayor discapacidad intelectual y a una menor capacidad verbal. Las mutaciones en el gen *BCKD-cinasa* producen un síndrome asociado a autismo, epilepsia y discapacidad intelectual. Los niños con TEA también son propensos a la ansiedad y a la depresión, así como a problemas de atención e hiperactividad.

En los dos primeros años puede producirse un patrón de regresión del lenguaje, social o mixto. En algunos pacientes se puede identificar el síndrome de Landau-Kleffner como diagnóstico; en otros, la regresión se puede deber a la aparición de epilepsia o de alteraciones en el electroencefalograma en ausencia de convulsiones clínicas. El levetiracetam también puede provocar un síndrome reversible de regresión autista.

EPIDEMIOLOGÍA

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades estiman que la prevalencia de TEA en Estados Unidos es de 11,3/1.000 (las estimaciones anteriores realizadas a partir de 36 sondeos oscilaban entre 0,7/1.000 y 72,6/1.000). Las tasas recientes más elevadas del trastorno parecen estar asociadas a la disparidad de los criterios y métodos diagnósticos, de la inclusión de casos subumbral, de la edad de los niños incluidos y de la localización del estudio. Se estima que la proporción niños:niñas es de 4:1. Puede que la incidencia de TEA sea mayor en poblaciones de inmigrantes.

ETIOLOGÍA/FACTORES DE RIESGO

Factores genéticos y familiares

Existe un alto riesgo de recurrencia (2-19%) de TEA entre los hermanos y una elevada tasa de concordancia (37-90%) en estudios con gemelos. Se han identificado como factores de riesgo el menor tiempo transcurrido entre los embarazos, la edad avanzada de la madre o del padre y los partos extremadamente prematuros (<26 semanas de edad gestacional), así como la presencia de problemas de aprendizaje, trastornos psiquiátricos o discapacidades sociales entre los miembros de la familia. Se considera que existen numerosos genes implicados en el autismo; los estudios defienden que tanto las variaciones genéticas comunes (>5% de la población) como las raras contribuyen a la aparición del trastorno. Por ejemplo, el síndrome de Timothy, que se caracteriza por rasgos faciales dismórficos, cardiopatía congénita, intervalo QT alargado y retraso del desarrollo, está producido por una mutación en el canal del calcio $Ca_v1.2$ y también presenta características de TEA. Además, el TEA se asocia a múltiples alteraciones en el ADN mitocondrial.

Factores neurobiológicos

Las elevadas tasas de epilepsia sugieren la influencia de factores neurobiológicos en el TEA. El gran número de áreas cerebrales afectadas por el autismo sugieren la alteración de un grupo variado de sistemas neurales ampliamente distribuidos. Los estudios post mórtem revelan diversas anomalías, sobre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

todo en el sistema límbico. En la resonancia magnética (RM) estructural se aprecia un aumento generalizado del tamaño encefálico, y los estudios con tensores de difusión sugieren aberraciones en el desarrollo de los tractos de sustancia blanca. La RM funcional identifica dificultades para las tareas que implican juicios sociales y afectivos y diferencias en el procesamiento de estímulos faciales y no faciales. También se ha observado una mala conectividad neuronal en distintas regiones cerebrales. Como hallazgo neuroquímico, se han detectado niveles elevados de serotonina periférica de forma reproducible, aunque se desconoce la importancia de este dato. Se ha sugerido la influencia de la dopamina, dados los problemas de hiperactividad y los manierismos estereotipados, así como la respuesta positiva de estos comportamientos a los fármacos antipsicóticos.

Entre las asociaciones neuropsicológicas con el TEA se encuentran la disfunción ejecutiva (p. ej., incapacidad de realizar simultáneamente varias tareas), la débil coherencia central (integración de la información en un conjunto con sentido) y déficits en las tareas de la teoría de la mente (considerar el punto de vista de otra persona). La teoría de la personalidad empática-sistematizadora describe la mente del autista en términos de falta de empatía, con una sistematización intacta o incluso superior (el impulso de analizar o construir sistemas).

Entre las exposiciones ambientales al principio del primer trimestre del embarazo que se han vinculado al TEA en estudios epidemiológicos se encuentran la talidomida, el misoprostol, la infección por rubéola, el ácido valproico y el insecticida organofosforado conocido como clorpirifós. Los suplementos prenatales con ácido fólico parecen reducir el riesgo de TEA. Se ha planteado la posibilidad de que las vacunas administradas en el período posnatal sean una causa de TEA; el interés se ha centrado en la vacuna triple vírica (sarampión, paperas y rubéola) y en el timerosal (conservante empleado en las vacunas) como agentes causales. Hasta ahora no hay datos que respalden ninguna de estas hipótesis.

Factores neuropatológicos

En los niños con TEA, la circunferencia cefálica es normal o ligeramente más pequeña de lo normal al nacer hasta los 2 meses. Acto seguido, los niños con TEA muestran un aumento anormalmente rápido de la circunferencia cefálica desde los 6 hasta los 14 meses, con un aumento del volumen encefálico a los 2-4 años, un aumento del volumen del cerebelo, el cerebro y la amígdala, y un desarrollo anormal pronunciado de la región frontal, temporal, cerebelosa y límbica del encéfalo. Precozmente, el desarrollo acelerado del cerebro durante los primeros años de vida va seguido de un retraso o una detención anormal del crecimiento, lo que se traduce en áreas de sistemas de circuitos neuronales subdesarrollados y anómalos en diversas regiones del cerebro. Las áreas del cerebro responsables de las funciones cognitivas de orden superior, del lenguaje y emocionales y sociales son las más afectadas.

CURSO CLÍNICO

Los síntomas de TEA suelen reconocerse durante los dos primeros años de vida, aunque pueden observarse antes de los 12 meses si existe un retraso grave del desarrollo. Los primeros síntomas habitualmente consisten en un retraso del lenguaje acompañado de una falta de interés social o de unos patrones de juego extraños. En el segundo año de vida se hacen más evidentes las conductas raras y repetitivas y la ausencia de un patrón típico de juego. Normalmente los padres refieren la ausencia de una fase de desarrollo normal, así como antecedentes de comportamientos peculiares. Con menos frecuencia (en el 20-40% de los casos), los padres refieren la existencia de un período de desarrollo aparentemente normal antes de la pérdida de capacidades. En la adolescencia, un pequeño porcentaje de individuos con TEA logran unos notables avances en el desarrollo; otro subgrupo de ellos empeora (autolesiones, agresividad).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El TEA debe distinguirse de los trastornos de la comunicación (sobre todo del trastorno de comunicación social), de la discapacidad intelectual (v. cap. 36), de los deterioros sensoriales (sobre todo, sordera), del trastorno de apego reactivo, del trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados, de los trastornos de ansiedad (v. cap. 25), que incluyen el mutismo selectivo, de la esquizofrenia (v. cap. 31), del trastorno de movimientos estereotipados (v. cap. 24.2), del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y del síndrome de Rett (v. cap. 599).

Se han observado comportamientos semejantes al autismo en muchos síndromes metabólicos y enfermedades genéticas, como la deficiencia de adenilosuccinato-liasa, la fenilcetonuria, la deficiencia de glucosa-6-fosfatasa, la deficiencia de adenosina-desaminasa, la deficiencia de succínico-semialdehído-deshidrogenasa, los trastornos del transporte y metabolismo de la creatinina, la acidemia propiónica, el MELAS y otros trastornos mitocondriales, la enfermedad de Danon, la esclerosis tuberosa, el síndrome de X frágil, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, la distrofia miotónica, las distrofinopatías, los síndromes de Cohen y Myhre, la enfermedad de músculo-ojo-cerebro y diversas microdeleciones o duplicaciones genéticas, como la deleción 22q11.2.

Los trastornos del desarrollo del lenguaje y la discapacidad intelectual pueden afectar a la socialización y confundirse con un TEA. Puede ser especialmente difícil distinguirlos en niños preescolares. Cuando un individuo muestra un deterioro en la comunicación social y las interacciones sociales pero no presenta ninguna alteración en la comunicación no verbal ni unos patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, hay que tener en cuenta el diagnóstico de trastorno de la comunicación social. Si no parece existir discrepancia alguna entre el grado de competencias sociales-comunicativas y otras capacidades intelectuales, se debe considerar el diagnóstico de discapacidad intelectual.

Los niños con un trastorno de apego reactivo (que normalmente aparece en respuesta a la desatención emocional; v. cap. 40) pueden mostrar deficiencias en el apego y, por tanto, una receptividad social inadecuada, pero suelen mejorar notablemente si se les proporciona los cuidados necesarios. El trastorno obsesivo-compulsivo (v. cap. 25) comienza más tarde que el TEA, no se asocia de forma típica con deterioros sociales ni comunicativos y se caracteriza por unos patrones de comportamiento repetitivos egodistónicos. Los síntomas que caracterizan los trastornos de ansiedad, como la preocupación excesiva, la necesidad de sentirse seguro, la incapacidad para relajarse y los sentimientos de vergüenza también aparecen en el TEA, sobre todo en los individuos con alto funcionamiento. Sin embargo, se puede distinguir entre estos trastornos por el marcado deterioro social y comunicativo que se observa en el TEA y que no aparece en los trastornos de ansiedad, y por la percepción social desarrollada en los niños con trastornos de ansiedad, de la que carecen los sujetos con TEA. Es complicado diferenciar la esquizofrenia infantil del autismo, ya que ambos se caracterizan por el deterioro social y patrones extraños de pensamiento; en el autismo son raros los delirios y las alucinaciones de carácter florido.

Las estereotipias motoras son uno de los criterios diagnósticos del TEA, por lo que no se debe realizar un diagnóstico adicional de trastorno de movimientos estereotipados si el TEA explica mejor estos movimientos. No obstante, si las estereotipias provocan autolesiones y se convierten en el objeto central del tratamiento, es correcto aplicar ambos diagnósticos. Igualmente, sólo se añadirá el diagnóstico de TDAH en caso de que el déficit de atención o la hiperactividad superen lo normalmente observable en niños con una edad mental comparable.

Durante la fase regresiva del síndrome de Rett (1-4 años) puede manifestarse una interacción social destructiva, de forma que estos niños pueden cumplir los criterios del TEA. Una vez superada esta fase, mejora la comunicación social y sólo se añadirá el diagnóstico de TEA si se cumplen todos los criterios.

COMORBILIDAD

Debido a las dificultades de comunicación (mutismo) y al deterioro cognitivo, es muy difícil valorar las comorbilidades en el TEA. Puede darse el fenómeno del eclipse diagnóstico (tendencia a no reconocer otras afecciones comórbidas cuando existe un trastorno más perceptible). La mayoría de los estudios reflejan unas tasas elevadas de trastornos de ansiedad y de atención.

En la mayoría de muestras de base epidemiológica de personas con autismo, alrededor del 50% padece una discapacidad intelectual grave o profunda, el 35% tiene una discapacidad intelectual entre leve y moderada y el resto tiene un CI dentro de la normalidad. Las capacidades verbales suelen estar más afectadas que las no verbales. El deterioro intelectual no es una característica esencial para el diagnóstico del autismo; es muy necesario e importante diagnosticar la discapacidad intelectual.

Las afecciones neurológicas asociadas incluyen la epilepsia, las alteraciones del sueño, el retraso motor, la dispraxia, la incoordinación y los trastornos de la marcha.

booksmedicos.org

En el TEA se puede observar una serie de dificultades conductuales como hiperactividad, fenómenos obsesivo-compulsivos, autolesiones, agresividad, estereotipias, tics y síntomas afectivos. Es complicado decidir cuándo se cumplen los requisitos para diagnosticar otros trastornos. Los síntomas afectivos son muy comunes e incluyen labilidad, respuestas afectivas inadecuadas, ansiedad y depresión. El deterioro de los procesos que regulan las emociones puede dar lugar a hiporreactividad e hiperreactividad. En ocasiones se observa una depresión clínica manifiesta, sobre todo en adolescentes. Los casos y las series de casos publicados sugieren una posible asociación con los trastornos bipolares y de tics. También es frecuente la presencia de déficits de atención (TDAH) en el autismo, como reflejo de los problemas cognitivos, lingüísticos y sociales.

SECUELAS

En la mayoría de niños con un TEA, cuando son adultos, persiste el espectro del trastorno y, con independencia de su funcionamiento intelectual, continúan experimentando problemas de autonomía, empleo, relaciones sociales y salud mental. Algunos niños, en especial los que tienen habilidades de comunicación, pueden ser capaces de llevar una vida independiente en la comunidad y mantener su empleo. Otros continúan dependientes de su familia o requieren su ingreso en centros especializados. Puesto que el tratamiento intensivo y precoz puede mejorar la función del lenguaje y la social, el retraso del diagnóstico puede dar lugar a un desenlace más desfavorable. Un mejor pronóstico se asocia a mayor inteligencia, un lenguaje funcional y síntomas de conducta menos extraña. Para algunos niños, el perfil de síntomas puede cambiar a medida que se hacen mayores, y aumenta el riesgo de convulsiones o de conducta autolítica. El TEA no es un trastorno degenerativo y lo normal es que el aprendizaje y la compensación continúen a lo largo de la vida.

CRIBADO/DETECCIÓN DE CASOS

Todos los niños deben someterse a un cribado específico del autismo a los 18 y a los 24 meses, además de una valoración global del desarrollo a los 9, 18 y 24 meses (fig. 30-1). En algunos casos el cribado es importante en niños más mayores, como los que tienen más capacidades intelectuales, en los que es más probable que se tarde en detectar la discapacidad

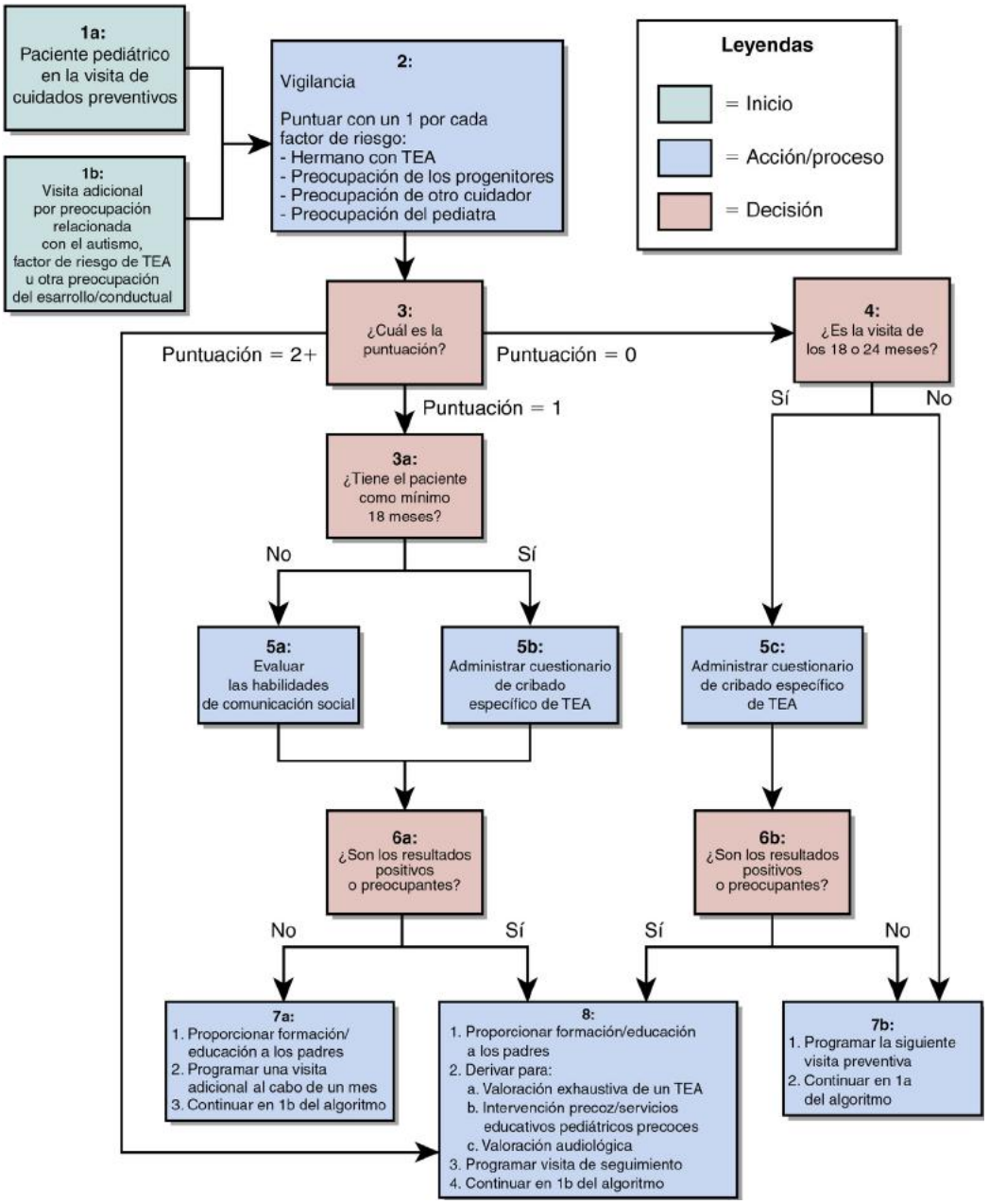

Figura 30-1 Algoritmo de vigilancia y cribado: trastornos del espectro del autismo (TEA). *(De Plauche Johnson C, Myers SM, Council on Children with Disabilities: Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders,* Pediatrics *120:1183-1215, 2007.)*

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

1a: Paciente pediátrico en la visita de asistencia preventiva

1a - Las preocupaciones relacionadas con el desarrollo, incluidas las asociadas a déficits de las habilidades sociales, deben incluirse como uno de los temas de salud abordados en cada visita de asistencia preventiva pediátrica durante los 5 primeros años de vida. *(Ir al paso 2)*

1b: Visita adicional por preocupación relacionada con el autismo, factor de riesgo de trastorno del espectro autista u otra preocupación del desarrollo/conductual

1b - A solicitud de los padres o cuando se identifica una preocupación en una visita previa, se puede programar una visita clínica «dirigida a un problema» por preocupaciones relacionadas con el TEA. Las preocupaciones de los padres pueden basarse en las conductas observadas, en déficits sociales o del lenguaje, problemas planteados por otros cuidadores o una mayor ansiedad producida por la cobertura del TEA en los medios de comunicación. *(Ir al paso 2)*

2: Vigilancia

Puntuar con un 1 cada factor de riesgo:
- Hermano con TEA
- Preocupación de los padres
- Preocupación de otro cuidador
- Preocupación del pediatra

2 - La vigilancia del desarrollo es un proceso flexible, longitudinal, continuo y acumulativo, en el que el profesional de atención primaria identifica a los niños con problemas del desarrollo. Hay cinco componentes de la vigilancia del desarrollo: suscitar la preocupación de los padres acerca del desarrollo de su hijo y atenderla, documentar y mantener la historia clínica del desarrollo, hacer observaciones precisas del niño, identificar los factores de riesgo y protectores, y mantener una historia precisa documentando el proceso y los hallazgos. Es preciso incluir las preocupaciones de los padres, de otros cuidadores y de los pediatras en determinar si la vigilancia sugiere que el niño puede correr un riesgo de TEA. Además, los hermanos más pequeños de niños con TEA también deben considerarse en riesgo, porque tienen 10 veces más probabilidades de desarrollar síntomas que los niños sin un hermano con TEA. Se puntuarán losfactores de riesgo, lo que contribuirá a determinar los pasos siguientes. *(Ir al paso 3)*

Para más información sobre la vigilancia del desarrollo, véase «Identificación de lactantes y niños pequeños con trastornos del desarrollo en el hogar médico: algoritmo para la vigilancia y examen de cribado del desarrollo» (Pediatrics 2006; 118:405-420).

3: ¿Cuál es la puntuación?

3 - Puntuación de los factores de riesgo:
- Si el niño no tiene un hermano con TEA, no hay preocupaciones de los padres, cuidadores o pediatra: puntuación = 0 *(ir al paso 4)*
- Si en el niño sólo se identifica un factor de riesgo, un hermano con TEA o la preocupación de los padres, cuidador o pediatra: puntuación = 1 *(ir al paso 3a)*
- Si el niño tiene dos o más factores de riesgo: puntuación = 2+ *(ir al paso 8)*

3a: ¿Tiene el paciente como mínimo 18 meses?

3a -
- Si el niño tiene <18 meses *(ir al paso 5a)*
- Si el niño tiene ≥18 meses *(ir al paso 5b)*

4: ¿Es la visita de los 18 o 24 meses?

4 - En ausencia de factores de riesgo establecidos y preocupaciones de los padres/cuidador (puntuación = 0), debe administrarse un instrumento específico de TEA de nivel 1, en la visita de los 18 y 24 meses *(ir al paso 5c)* Si ésta no es la visita de los 18 o 24 meses, *(Ir al paso 7b)*.

Nota: En el informe de consenso publicado por la American Association of Pediatrics (AAP), «Identificación de los lactantes y niños pequeños con trastornos del desarrollo en el hogar médico: algoritmo para la vigilancia y examen de cribado del desarrollo», se recomienda un examen de cribado del desarrollo general en las visitas de los 9, 18 y 24 o 30 meses, y un examen de cribado del TEA en la visita de los 18 meses. En este informe clínico también se recomienda un examen de cribado del TEA en la visita de los 24 meses para identificar a los niños que pueden efectuar una regresión después de los 18 meses

5a: Evaluación de las habilidades sociales-de comunicación

5a - Si el niño tiene <18 meses, el pediatra debe usar un instrumento que aborde específicamente las características clínicas del TEA, como los que se dirigen a las habilidades sociales-de comunicación. *(Ir al paso 6a)*

5b: Administrar instrumento de cribado específico del TEA

5b - Si el niño tiene ≥18 meses, el pediatra debe usar un instrumento de cribado específico del TEA. *(Ir al paso 6a)*

5c: Administrar instrumento de cribado específico del TEA

5c - Para todos los niños de 18 o 24 meses (con independencia de los factores de riesgo), el pediatra debe usar un instrumento de cribado específico del TEA. *(Ir al paso 6b)*

Estrategias recomendadas por la AAP para usar los instrumentos de cribado del TEA: «Autismo: asistencia de niños con trastornos del espectro autista: recursos para médicos», en prensa*

6a: ¿Son los resultados positivos o preocupantes?

6a - Cuando el resultado del examen de cribado sea *negativo*, *ir al paso 7a*

Cuando el resultado del examen de cribado sea *positivo*, *ir al paso 8*

6b: ¿Son los resultados positivos o preocupantes?

6b - Cuando el resultado del examen de cribado del TEA (en la visita de los 18 y 24 meses) sea *negativo*, *ir al paso 7b*

Cuando el resultado del examen de cribado del TEA (en la visita de los 18 y 24 meses) sea *positivo*, *ir al paso 8*

7a:
1. Proporcionar formación/ educación a los padres
2. Programar una visita adicional al cabo de un mes
3. Continuar en 1b del algoritmo

7a - Si en el niño se demuestra un riesgo pero el resultado del examen de cribado es negativo, se proporcionará información sobre TEA a los padres. El pediatra debe programar una visita adicional al cabo de un mes para abordar cualquier preocupación residual sobre el TEA o preocupación relacionada con el desarrollo o conductual tras un resultado negativo del examen de cribado. El niño puede continuar en 1b del algoritmo. No se aconseja una estrategia de «esperar y observar». Si el único factor de riesgo es un hermano con TEA, el pediatra debe mantener un alto índice de sospecha y abordar los síntomas del trastorno en cada visita preventiva, pero no es necesaria una visita de seguimiento precoz al cabo de un mes a menos que, más tarde, se suscite una preocupación por parte de los padres.

7b:
1. Programar la siguiente visita preventiva
2. Continuar en 1a del algoritmo

7b - Si no hay una visita a los 18 o 24 meses, o cuando el resultado del examen de cribado del TEA sea negativo, el pediatra puede informar a los padres y programar la siguiente visita preventiva sistemática. El niño puede continuar en 1a del algoritmo.

8:
1. Proporcionar educación a los padres
2. Derivar simultáneamente para:
   a. Evaluación exhaustiva de un TEA
   b. Servicios educativos infantiles/ intervención precoz
   c. Evaluación audiológica
3. Programar una visita de seguimiento
4. Continuar en 1b del algoritmo

8 -Si el resultado del examen de cribado es positivo por un posible TEA en el paso 6a o 6b, el pediatra debe proporcionar una revisión por expertos y/o material sobre TEA, desarrollado con un consenso. Puesto que un resultado positivo del cribado no determina el diagnóstico de TEA, el niño debe ser derivado para una evaluación exhaustiva del trastorno a los servicios de educación infantil/intervención precoz (en función de la edad del niño) y para un examen audiológico. No es necesario un diagnóstico categórico para tener acceso a los servicios de intervención. En general, estos programas proporcionan una valoración y otros servicios incluso antes de completar la valoración médica. También está indicada una derivación a un servicio de intervención o escolar cuando suscita preocupación el desarrollo/conducta, aunque el resultado del cribado del TEA sea negativo. Se programará una visita de seguimiento del niño y se continuará en 1b del algoritmo. Debe coordinarse la comunicación entre las fuentes de derivación y el pediatra.

La información de la AAP sobre TEA para padres incluye: «¿Se comunica con usted su hijo de un año de edad?» y «Comprensión de los trastornos de espectro autista».

*Disponible en www.app.org

Figura 30-1 ***(cont.)***

booksmedicos.org

social. Se ha desarrollado una serie de instrumentos para el cribado del TEA que pueden ser de utilidad al pediatra. Por ejemplo, el Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) es una herramienta gratuita online para el cribado del autismo que consta de 23 ítems, diseñada para identificar a aquellos niños de 16 a 30 meses que deberían ser valorados de forma exhaustiva para descartar signos precoces de TEA o de retrasos del desarrollo (https://www.m-chat.org/index.php).

VALORACIÓN

Si en el cribado se detectan síntomas de TEA, hay que realizar una valoración diagnóstica exhaustiva para determinar si se cumplen todos los criterios. La valoración multidisciplinar del TEA es óptima, ya que facilita un diagnóstico y un tratamiento precoz, al igual que una colaboración coordinada de múltiples organizaciones. Pueden estar indicadas las valoraciones de otros profesionales, incluido un pediatra experto en desarrollo, un neurólogo pediátrico, un genetista médico, un psiquiatra infantil y del adolescente, un logopeda, un fisioterapeuta o terapeuta ocupacional, o un asistente social. La herramienta diagnóstica más usada es el *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS), que consiste en una exploración interactiva semiestructurada realizada por un profesional experimentado. *La utilización de estas herramientas es un complemento del criterio clínico fundamentado, pero no lo sustituye.*

Todos los niños con TEA deben someterse a una valoración médica que incluya una exploración física, un examen de audición, una inspección con lámpara de Wood para descartar signos de esclerosis tuberosa (v. cap. 596.2) y un análisis genético que incluya un ***análisis de micromatrices cromosómicas*** (**CMA,** por sus siglas en inglés). En una muestra basada en la población de niños con TEA, el rendimiento diagnóstico de la prueba del X frágil fue del 0,57% y el del CMA fue del 24%. Los genetistas recomiendan el CMA como prueba de referencia para la evaluación inicial de niños con TEA, pero no siempre detecta el síndrome de X frágil o el de Rett.

Si el niño presenta características inusuales (dismorfología, episodios catatónicos) hay que llevar a cabo más estudios. Entre las posibles etiologías orgánicas se incluyen las infecciosas (encefalitis o meningitis), endocrinológicas (hipotiroidismo), metabólicas (homocistinuria, fenilcetonuria), traumáticas (traumatismo craneoencefálico), tóxicas (síndrome alcohólico fetal) o genéticas (alteraciones cromosómicas). Hay que descartar algunos trastornos del desarrollo, especialmente el síndrome de Landau-Kleffner (caracterizado por una alteración muy particular del electroencefalograma y una marcada afasia). Se deben realizar estudios de neuroimagen, electroencefalograma y otros análisis de laboratorio si se considera relevante en función de la exploración o de los antecedentes (por ejemplo, buscar el gen *MeCP2* en niñas con sospecha de síndrome de Rett). En la tabla 30-4 se resumen las pruebas médicas que se pueden utilizar para valorar el TEA.

Para poder planificar el tratamiento, está indicada la valoración psicológica para dilucidar las capacidades cognitivas y las habilidades adaptativas. Las deficiencias en el lenguaje y la socialización suelen dificultar la obtención de una estimación precisa del potencial intelectual del niño. Algunos niños con TEA tienen un buen resultado en las pruebas no verbales, y los que tienen el habla desarrollada pueden tener una capacidad intelectual conservada. La valoración de la comunicación, que incluye la medición tanto del vocabulario receptivo y expresivo como el uso del lenguaje (sobre todo el uso social o pragmático), también ayuda a establecer el diagnóstico y el plan terapéutico. Puede que sea necesaria una valoración por un terapeuta ocupacional y un fisioterapeuta para determinar las dificultades sensoriales y/o motoras. El sueño también es una variable importante que se debe valorar.

TRATAMIENTO

El pediatra debe intentar promover una relación de colaboración a largo plazo con la familia, cuya intensidad irá variando con el tiempo. En el caso de los niños pequeños, el diagnóstico y la identificación de los programas terapéuticos adecuados serán el principal interés, mientras que en los niños en edad escolar, la prioridad suelen ser los problemas de comportamiento y los medicamentos. En los adolescentes y adultos jóvenes, la formación profesional y los planes para lograr la autosuficiencia en el futuro son esenciales. Es muy útil para el pediatra que la familia participe activamente en la planificación terapéutica a largo plazo, proporcionando su apoyo y guiando a los profesionales sanitarios y educativos.

Tabla 30-4 Estudio médico y genético de los niños con trastorno del espectro del autismo

Estudios recomendados
Exploración física minuciosa para identificar características físicas dismórficas
Macrocefalia
Exploración con lámpara de Wood para descartar esclerosis tuberosa
Exploración audiológica protocolizada
Niveles de plomo: realizar periódicamente en niños con pica
Micromatrices cromosómicas
Considerar si los resultados de los estudios previos son normales y se acompañan de deterioro intelectual
Análisis mediante FISH (hibridación fluorescente in situ) de la región 15q11q13 para descartar las duplicaciones típicas del síndrome de Prader-Willi/Angelman
Prueba de FISH para descartar alteraciones teloméricas
Análisis de mutaciones en el gen *MECP2* (síndrome de Rett) en las niñas
Estudio de ADN para descartar síndrome del X frágil
Considerar estudio metabólico en función de las características clínicas (emesis, hipotonía, letargia, ataxia, rasgos faciales toscos típicos de las enfermedades por depósito, afectación de múltiples órganos)
Glucemia en ayunas
Aminoácidos plasmáticos
Amonio y lactato
Perfil de ácidos grasos, paroxístico
Carnitina
Acetilcarnitina, cuantitativa
Homocisteína
Aminoácidos en orina
Ácidos orgánicos en orina
Purina/pirimidinas en orina
Acetilglicina en orina, aleatoria
7-dehidrocolesterol plasmático (cribado de la enfermedad de Smith-Lemli-Opitz)
Estudios que se deben considerar en función de las características clínicas
Hemograma completo
Enzimas hepáticas
Biotinidasa
Tiroxina y tirotropina (TSH)
Ceruloplasmina/cobre plasmático
EEG si se observan las siguientes características clínicas
Convulsiones clínicamente observables
Antecedentes de regresión significativa en el funcionamiento social o en la comunicación

Adaptada de Barbaresi WJ, Katusic SK, Voigt R. Autism: A review of the state of the science for pediatric primary care clinicians, Arch Pediatr Adolesc Med 160:1169-1175, 2006.

Intervenciones psicosociales

Las intervenciones estructuradas sobre la conducta, la educación y la comunicación son eficaces para muchos niños con TEA, y se asocian a un mejor resultado. Existen varios enfoques terapéuticos globales eficaces para ciertos grupos de niños, aunque ninguno de estos enfoques ha demostrado ser claramente superior.

El ***análisis conductual aplicado*** (**ABA,** por sus siglas en inglés) es una intervención sobre la conducta influida por los principios básicos del aprendizaje, respaldados empíricamente. Un programa de ABA global ampliamente extendido es la *intervención conductual temprana intensiva.* Esta intervención intensiva se aplica de forma altamente personalizada y consta de hasta 40 horas semanales de enseñanza directa a solas, al principio con pruebas independientes para enseñar tareas sencillas, para posteriormente progresar hacia tareas más complejas como la conducta verbal. Las técnicas del ABA son eficaces para problemas de conducta específicos y se pueden aplicar a tareas académicas, a habilidades de adaptación a la vida, a la comunicación, a las habilidades sociales y a las aptitudes profesionales.

Los niños más mayores y los adolescentes con una inteligencia relativamente superior, pero con unas habilidades sociales limitadas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 30-5 Grado de evidencia para el tratamiento farmacológico de los síntomas diana en el trastorno del espectro del autismo

CLASE	FÁRMACO	SÍNTOMA(S) DIANA PRINCIPAL(ES)	GRADO DE EVIDENCIA
α_2-agonistas	Clonidina	Hiperactividad	Insuficiente
	Guanfacina	Hiperactividad	Insuficiente
Antipsicóticos	Aripiprazol	Irritabilidad, hiperactividad, estereotipias	Establecido
	Haloperidol	Síntomas conductuales	Establecido
	Risperidona	Irritabilidad, hiperactividad	Establecido
	Risperidona	Conductas repetitivas, estereotipias	Preliminar
	Olanzapina	Funcionamiento global	Insuficiente
Estabilizadores del estado de ánimo	Valproato sódico/ácido valproico	Irritabilidad, conducta repetitiva	Insuficiente
	Lamotrigina	Irritabilidad, conducta social	Insuficiente
	Levetiracetam	Irritabilidad	Insuficiente
Inhibidores de la recaptación de noradrenalina	Atomoxetina	Hiperactividad	Preliminar
Inhibidores de la recaptación de serotonina	Citalopram	Conductas repetitivas	Insuficiente
	Fluoxetina	Conductas repetitivas	Insuficiente
	Clomipramina	Conductas repetitivas, estereotipias, irritabilidad, hiperactividad	Insuficiente
Estimulantes	Metilfenidato	Hiperactividad	Prometedor
Varios	Amantadina	Hiperactividad, irritabilidad	Insuficiente
	Naltrexona	Conducta social, comunicación, aprendizaje indiscriminado, autolesividad	Insuficiente
	Naltrexona	Hiperactividad	Preliminar
	Pentoxifilina	Irritabilidad, retraimiento social	Preliminar

Establecido, >2 estudios con evidencia fuerte o >4 estudios correctos, realizados en centros distintos; Insuficiente, no hay estudios o los hay con resultados dispares; Preliminar, >1 estudio correcto; Prometedor, >2 estudios correctos.

Adaptado de Siegel M, Beaulieu AA. Psychotropic medications in child with autism spectrum disorders: A systematic review and synthesis for evidenced based practice. J Autism Dev Disord *42(8):1592-1605, 2012.*

y con síntomas psiquiátricos, pueden beneficiarse de un tratamiento conductual o cognitivo-conductual más intensivo, con o sin psicoterapia adyuvante. El objetivo es lograr cierta competencia en comunicación social, la regulación emocional y conductual, y las habilidades adaptativas funcionales necesarias para la independencia.

Los niños con TEA necesitan un enfoque educativo estructurado con enseñanzas explícitas. Los programas eficaces normalmente implican una intervención planificada, intensiva e individualizada con un equipo interdisciplinar de profesionales con experiencia, además de la participación de la familia para garantizar la generalización de las habilidades. Dos de los modelos educativos estructurados que han demostrado su eficacia son el *Early Start Denver Model* y el programa *Treatment and Education of Autism and related Communication handicapped Children* (TEACCH). El ***plan educativo individualizado (PEI)*** debe reflejar una valoración precisa de los puntos fuertes y débiles del niño, así como una descripción explícita de los servicios que se van a proporcionar, las metas y los objetivos, y los procedimientos para comprobar la eficacia. El desarrollo de un PEI correcto es fundamental para poder ofrecer una asistencia eficaz al niño y a su familia.

La cuestión de la comunicación se suele tratar en el PEI de cada niño, en colaboración con el logopeda. Se puede ayudar a los niños que aún no utilizan palabras mediante modalidades de comunicación alternativa, como el lenguaje de signos, las pizarras electrónicas, los soportes visuales, los intercambios de dibujos y otras formas de comunicación aumentativa. En el caso de que el paciente hable de forma fluida, el tratamiento debe centrarse en entrenar los aspectos pragmáticos (sociales) del lenguaje.

No existen datos que respalden otros tipos de intervenciones psicosociales. Los estudios realizados sobre intervenciones orientadas al aspecto sensorial, como el entrenamiento de la integración auditiva, la terapia de integración sensorial y el toque terapéutico o los masajes, presentan fallos metodológicos y no han demostrado mejorías repetibles. Tampoco hay muchas pruebas que demuestren la eficacia de los llamados modelos de intervención social-pragmática del desarrollo. Los niños con TEA son ingresados en unidades psiquiátricas con más frecuencia que la población general. Se desconoce la eficacia de este nivel de asistencia, aunque existen datos preliminares que defienden la eficacia de las unidades hospitalarias psiquiátricas especializadas en este tipo de población.

Farmacoterapia

Las intervenciones farmacológicas (tabla 30-5) pueden mejorar el aprovechamiento por parte de los niños con TEA de las intervenciones educativas y de otro tipo, así como su capacidad para permanecer en entornos menos restrictivos mediante el control de la conducta desafiante. Los objetivos habituales de la intervención farmacológica incluyen los procesos comórbidos asociados (ansiedad, depresión) y los síntomas problemáticos (p. ej., irritabilidad, hiperactividad, conductas repetitivas, estereotipias, conductas autolesivas).

La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado el uso de risperidona (5-16 años) y aripiprazol (6-17 años) para el tratamiento de la irritabilidad asociada al TEA, que se manifiesta mediante agresiones físicas, autolesiones y episodios de cólera graves. Para los niños que pesen <20 kg, la dosis inicial de risperidona es de 0,25 mg/día, con una dosis de mantenimiento de 0,5 mg/día y dosis máximas de 3 mg/día. En los que pesen ≥20 kg, la dosis inicial de risperidona es de 0,5 mg/día, con una dosis de mantenimiento de 1 mg/día y dosis máximas de 3 mg/día. Para el aripiprazol, la dosis inicial es de 2 mg/día, con una dosis de mantenimiento de 5-10 mg/día y dosis máximas de 15 mg/día.

Los antipsicóticos atípicos también reducen la hiperactividad en el TEA, aunque los estimulantes y la atomoxetina han tenido resultados

booksmedicos.org

prometedores en la hiperactividad. También hay datos que demuestran que las conductas repetitivas y las estereotipias asociadas al TEA pueden responder a los antipsicóticos. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina no han demostrado ser eficaces para tratar las conductas repetitivas ni la irritabilidad asociadas al TEA; puede que tengan cierta eficacia en el tratamiento de los trastornos depresivos y de ansiedad concurrentes. Las dosis de estos últimos fármacos serían las mismas que se prescriben en la práctica clínica para el síntoma específico (hiperactividad) y/o los trastornos mentales que hay que tratar. No existen datos suficientes que respalden el uso de los estabilizadores del estado de ánimo.

La combinación del tratamiento farmacológico con el entrenamiento de los padres parece ser moderadamente más eficaz que la administración aislada del tratamiento farmacológico en la reducción de los problemas graves de comportamiento, y ligeramente más eficaz para el funcionamiento adaptativo. En los individuos con TEA que no hablen, es necesaria la información aportada por el cuidador para valorar la respuesta al tratamiento. Aunque esto puede ayudar a valorar la eficacia del fármaco elegido, hay que recordar que el objetivo general de la farmacoterapia es facilitar el ajuste y la participación del niño en las intervenciones conductuales, educativas y comunicativas.

La oxitocina intranasal es una nueva forma de tratamiento del TEA. En los estudios preliminares, la oxitocina intranasal mejora las interacciones sociales y la comprensión del habla, reduce las conductas repetitivas y aumenta el ajuste social, según demuestra la RM funcional. En el momento actual se está llevando a cabo un gran ensayo clínico para comprobar la eficacia de la oxitocina intranasal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **31**

Psicosis infantiles

Giuseppe J. Raviola, Michael L. Trieu, David R. DeMaso y Heather J. Walter

La psicosis es una alteración grave del pensamiento, la percepción y la conducta que provoca la **pérdida del sentido de realidad.** Las características principales que definen los trastornos psicóticos son los delirios, las alucinaciones, el pensamiento desorganizado, un comportamiento marcadamente desorganizado y los síntomas negativos. Los **delirios** son creencias fijas, invariables y falsas que se mantienen a pesar de la demostración de su imposibilidad. El tema del delirio es variable (persecutorio, referencial, somático, religioso o de grandeza). Se consideran bizarros cuando su contenido es claramente inverosímil. Las **alucinaciones** son experiencias seudoperceptivas intensas y claras, que se producen sin ningún estímulo externo y que tienen el mismo efecto e impacto que las percepciones normales. Pueden producirse en cualquier modalidad sensorial; las alucinaciones auditivas son las más frecuentes. El **pensamiento desorganizado** suele deducirse a partir del discurso del individuo (asociaciones laxas, tangencialidad o incoherencia). El **comportamiento gravemente desorganizado** puede variar desde la realización de necedades infantiles hasta un estado catatónico. Entre los **síntomas negativos** se encuentran la reducción de la expresión emocional, la abulia, la alogia (pobreza del habla), la anhedonia (incapacidad para experimentar placer) y la conducta asocial. Estos síntomas representan una proporción considerable de la morbilidad asociada a la esquizofrenia.

31.1 Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos

Giuseppe J. Raviola, Michael L. Trieu, David R. DeMaso y Heather J. Walter

En el espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos se incluyen el trastorno psicótico breve, el trastorno esquizofreniforme, la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos (v. cap. 114), el trastorno psicótico debido a otra afección médica, la catatonia asociada a otro trastorno mental, el trastorno catatónico debido a otra afección médica, la catatonia no especificada, el trastorno de delirios, el trastorno esquizotípico de la personalidad, otros trastornos del espectro de la esquizofrenia, especificados o no, y otros trastornos psicóticos.

DESCRIPCIÓN

Los trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos se caracterizan principalmente por los síntomas activos (o positivos) de psicosis, en concreto delirios, alucinaciones, discurso desorganizado o comportamiento gravemente desorganizado. El **trastorno psicótico breve** consiste en la aparición repentina (menos de 2 semanas desde el estado normal) de estos síntomas en el contexto de una agitación emocional o de confusión abrumadora, seguida de una resolución completa del episodio (tabla 31-1). Aunque sea breve, el grado de discapacidad en este trastorno puede ser lo bastante marcado como para precisar una supervisión que garantice que se cumplen las necesidades básicas y que proteja al sujeto de las consecuencias de su falta de juicio y deterioro cognitivo.

Si los síntomas psicóticos duran hasta 6 meses, la situación se denomina **trastorno esquizofreniforme** (tabla 31-2), mientras que en la **esquizofrenia** existen constantemente los signos de perturbación durante 6 meses como mínimo (tabla 31-3). Los síntomas activos deben haber estado presentes durante una parte significativa del tiempo en el período de un mes, y el grado de funcionamiento psicosocial debe encontrarse muy por debajo del grado alcanzado antes del comienzo del trastorno (o, en el caso de los niños, no se llega a alcanzar el grado de funcionamiento esperado).

La esquizofrenia es un síndrome clínico heterogéneo con una serie de disfunciones cognitivas, conductuales y emocionales. Antes de la fase activa suelen observarse síntomas prodrómicos, mediante los cuales el individuo expresa una serie de creencias extrañas y puede experimentar percepciones anómalas; el habla suele ser comprensible, aunque confusa, y su comportamiento puede ser peculiar pero no claramente desorganizado. Los sujetos que eran socialmente activos con anterioridad se vuelven retraídos.

Los individuos con esquizofrenia pueden demostrar un afecto inadecuado, un estado de ánimo disfórico, patrones del sueño alterados y

Tabla 31-1 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno psicótico breve

A. Presencia de uno (o más) de los síntomas siguientes. Al menos uno de ellos ha de ser 1), 2) o 3):
   1. Delirios.
   2. Alucinaciones.
   3. Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente).
   4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico.

   Nota: No incluir un síntoma si es una respuesta aprobada culturalmente.
B. La duración de un episodio del trastorno es al menos de un día pero menos de un mes, con retorno final al grado de funcionamiento previo a la enfermedad.
C. El trastorno no se explica mejor por un trastorno depresivo mayor o bipolar con características psicóticas u otro trastorno psicótico como esquizofrenia o catatonia, y no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o un medicamento) o a otra afección médica.

Especificar si:

Con factor(es) de estrés notable(s) (psicosis reactiva breve): Si los síntomas se producen en respuesta a sucesos que, por separado o juntos, causarían mucho estrés prácticamente a todo el mundo en circunstancias similares en el medio cultural del individuo.

Sin factor(es) de estrés notable(s): Si los síntomas no se producen en respuesta a sucesos que, por separado o juntos, causarían mucho estrés prácticamente a todo el mundo en circunstancias similares en el medio cultural del individuo.

Con inicio posparto: Si comienza durante el embarazo o en las primeras 4 semanas después del parto.

Reproducida con autorización de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, p. 94.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abrams DA, Lynch CJ, Cheng KM, et al: Underconnectivity between voice-selective cortex and reward circuitry in children with autism, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:12060-12065, 2013.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed 5, Washington, DC, 2013, American Psychiatric Association.

Baird G, Douglas HR, Murphy MS: Recognizing and diagnosing autism in children and young people: summary of NICE guidance, *BMJ* 343, 2011, d6360.

Barger BD, Campbell JM, McDonough JD: Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: a meta-analytic review, *J Autism Dev Disord* 43:817-828, 2013.

Burusnukul P, de los Reyes EC, Yinger J, et al: Danon disease: an unusual presentation of autism, *Pediatr Neurol* 39:52-54, 2008.

Camacho A, Espin JC, Nunez N, et al: Levetiracetam-induced reversible autistic regression, *Pediatr Neurol* 47:65-67, 2012.

Connolly BS, Feigenbaum ASJ, Robinson BH, et al: MELAS syndrome, cardiomyopathy, rhabdomyolysis, and autism associated with the A326OG mitochondrial DNA mutation, *Biochem Biophys Res Comm* 402:443-447, 2010.

Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, et al: Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism, *JAMA* 309:1696-1702, 2013.

Courchesne E, Mouton PR, Calhoun ME, et al: Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism, *JAMA* 306:2001-2010, 2011.

Dawson G, Jones EJH, Merkle K, et al: Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51:1150-1159, 2012.

Dove D, Warren Z, McPheeters ML, et al: Medications for adolescents and young adults with autism spectrum disorders: a systematic review, *Pediatrics* 130:717-726, 2012.

Ekstrom AB, Hakenas-Plate L, Samuelsson L, et al: Autism spectrum conditions in myotonic dystrophy type 1: a study of 57 individuals with congenital and childhood forms, *Am J Med Genet (Neuropsych Genetics)* 147B:918-926, 2008.

Eldevik S, Hastings RP, Gughes JC, et al: Meta-analysis of early intensive behavioral intervention for children with autism, J Clin Child, *Adolesc Psychol* 38(3):439-450, 2009.

Filiano JJ, Goldenthal MJ, Rhodes H, et al: Mitochondrial dysfunction in patients with hypotonia, epilepsy, autism, and developmental delay: HEASS syndrome, *J Child Neurol* 17:435-439, 2002.

Fountain C, Winter AS, Bearman PS: Sex developmental trajectories characterize children with autism, *Pediatrics* 129:e1112-e1120, 2012.

Georgiades S, Szatmari P, Zwaigenbaum L, et al: A prospective study of autistic-like traits in unaffected siblings of probands with autism spectrum disorder, *JAMA Psychiatry* 70:42-48, 2013.

Ghaziuddin M, Al-Owain M: Autism spectrum disorders and inborn errors of metabolism: an update, *Pediatr Neurol* 49:232-238, 2013.

Gillis J, Burashnikov E, Antzelevitch C, et al: Long QT, syndactyly, joint contractures, stroke and novel CACNA1C mutation: Expanding the spectrum of Timothy syndrome, *Am J Med Genet Part A* 158A:182-187, 2011.

Giulivi C, Zhang YF, Omanska-Klusek A, et al: Mitochondrial dysfunction in autism, *JAMA* 304:2389-2396, 2010.

Gordon I, Vander Wyk BC, Bennett RH, et al: Oxytocin enhances brain function in children with autism, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:20953-20958, 2013.

Granovetter M: Let's talk therapy: treatments for children with autism, *Lancet* 382:753, 2013.

Grønborg TK, Schendel DE, Parner ET: Recurrence of autism spectrum disorders in full-and half-siblings and trends over time: a population-based cohort study, *JAMA Pediatr* 167:947-953, 2013.

Hinton VJ, Cyrulnik SE, Fee RJ, et al: Association of autistic spectrum disorders with dystrophinopathies, *Pediatr Neurol* 41:339-346, 2009.

Howlin P: Autistic features in Cohen syndrome: a preliminary report, *Dev Med Chil Neurol* 43:692-696, 2001.

Howlin P, Moss P, Savage S, et al: Social outcomes in mid- to later adulthood among individuals diagnosed with autism and average nonverbal IQ as children, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52(6):572-581, 2013.

Iossifov I, Ronemus M, Levy D, et al: De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum, *Neuron* 74:285-299, 2012.

Johnson S, Marlow N: Positive screening: results on the modified checklist for autism in toddlers: implications for very preterm populations, *J Pediatr* 154:478-480, 2009.

Kendall T, Megnin-Viggars O, Gould N, et al: Management of autism in children and young people: summary of NICE and SCIE guidance, *BMJ* 347:34-36, 2013.

Kuzniewicz MW, Wi S, Qian Y, et al: Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants, *J Pediatr* 164:20-25, 2014.

Lau NM, Green PHR, Taylor JK, et al: Markers of celiac disease and gluten sensitivity in children with autism, *PLoS One* 8:e66155, 2013.

Magnusson C, Rai D, Goodman A, et al: Migration and autism spectrum disorder: population-based study, *Br J Psychiatry* 201:109-115, 2012.

Maski KP, Jeste SS, Spence SJ: Common neurological co-morbidities in autism spectrum disorders, *Curr Opin Pediatr* 23:609-615, 2011.

Moss J, Howlin P: Autism spectrum disorders in genetic syndromes: implications for diagnosis, intervention and understanding the wider autism spectrum disorder population, *J Intel Dis Res* 53:852-873, 2009.

Novarino G, El-Fishawy P, Kayserili H, et al: Mutations in BCKD-kinase lead to a potentially treatable form of autism with epilepsy, *Science* 338:394-397, 2012.

Ozonoff S, Losif AM, Baguio F, et al: A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49(3):256-266, 2010.

Paşca SP, Portmann T, Voineagu I, et al: Using iPSC-derived neurons to uncover cellular phenotypes associated with Timothy syndrome, *Nat Med* 17:1657-1662, 2011.

Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, et al: De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism, *Nature* 485:237-241, 2012.

Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, et al: The familial risk of autism, *JAMA* 311:1770-1777, 2014.

Siegel M, Beaulieu AA: Psychotropic medications in children with autism spectrum disorders: a systematic review and synthesis for evidence-based practice, *J Autism Dev Disord* 42(8):1592-1605, 2012.

Sukhodolsky DG, Bloch MH, Panza KE, et al: Cognitive-behavioral therapy for anxiety in children with high-functioning autism: a meta-analysis, *Pediatrics* 132:e1341-e1350, 2013.

Sullivan PF, Magnusson C, Reichenberg A, et al: Family history of schizophrenia and bipolar disorder as risk factors for autism, *Arch Gen Psychiatry* 69:1099-1103, 2012.

Surén P, Roth C, Bresnahan M, et al: Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children, *JAMA* 309:570-577, 2013.

Tchaconas A, Adesman A: Autism spectrum disorders: a pediatric overview and update, *Curr Opin Pediatr* 25:130-144, 2013.

Titomanilo L, Marzano MG, Rossi E, et al: Case of Myhre syndrome with autism and peculiar skin histological findings, *Am J Med Genet* 103:163-165, 2011.

Toriello HV: Approach to the genetic evaluation of the child with autism, *Pediatr Clin North Am* 59:113-128, 2012.

Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, et al: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI): Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorders, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53(2):237-257, 2014.

Warren Z, McPheeters ML, Sathe N, et al: A systematic review of early intensive intervention for autism spectrum disorders, *Pediatrics* 127:e1303-e1311, 2011.

Zapella M: Autistic regression with and without EEG abnormalities followed by favourable outcome, *Brain Dev* 32:739-745, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 31-2 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno esquizofreniforme

A. Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa del tiempo durante un período de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser 1), 2) o 3):
   1. Delirios.
   2. Alucinaciones.
   3. Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente).
   4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico.
   5. Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia).
B. Un episodio del trastorno dura como mínimo un mes pero menos de seis meses. Cuando el diagnóstico se ha de hacer sin esperar a la recuperación, se calificará como «provisional».
C. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de la fase activa, o 2) si se han producido episodios de estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes durante una parte mínima de la duración total de los períodos activo y residual de la enfermedad.
D. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o un medicamento) u otra afección médica.

Especificar si:

Con características de buen pronóstico: Este especificador requiere la presencia de dos o más de las siguientes características: aparición de síntomas psicóticos notables en las primeras cuatro semanas después del primer cambio apreciable del comportamiento o funcionamiento habitual; confusión o perplejidad; buen funcionamiento social y laboral antes de la enfermedad y ausencia de afecto embotado o plano.

Sin características de buen pronóstico: Este especificador se aplica si no han estado presentes dos o más de las características anteriores.

Reproducida con autorización de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, pp. 96-97.

Tabla 31-3 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de la esquizofrenia

A. Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa del tiempo durante un período de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser 1), 2) o 3):
   1. Delirios.
   2. Alucinaciones.
   3. Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente).
   4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico.
   5. Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia).
B. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral).
C. Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este período de seis meses ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el criterio A presentes de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales).
D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de la fase activa, o 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes sólo durante una mínima parte de la duración total de los períodos activo y residual de la enfermedad.
E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o un medicamento) o a otra afección médica.
F. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro del autismo o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o las alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito).

Reproducida con autorización de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, pp. 99-100.

falta de interés por comer o rechazo del alimento. Son habituales la despersonalización, la desrealización, los problemas somáticos, la ansiedad y las fobias. Se observan deficiencias cognitivas como la disminución de la memoria declarativa y de trabajo, de la función lingüística y de otras funciones ejecutivas, así como una menor velocidad de procesamiento. Estos sujetos pueden carecer de capacidad de introspección o no ser conscientes del trastorno que padecen, lo que predice una mala adhesión al tratamiento, una mayor tasa de recaídas y una peor evolución de la enfermedad. La esquizofrenia puede asociarse a hostilidad y agresividad, aunque no son frecuentes las agresiones espontáneas o aleatorias. La agresividad es más habitual en varones jóvenes y en sujetos con antecedentes de violencia, mala adhesión al tratamiento, abuso de sustancias o impulsividad.

Las características esenciales de la esquizofrenia son idénticas en la infancia, pero es más difícil realizar el diagnóstico. En los niños, los delirios y las alucinaciones están menos elaborados, y son más corrientes las alucinaciones visuales. El discurso y comportamiento desorganizados pueden aparecer en las primeras fases de muchos trastornos psiquiátricos, por lo que no se debe diagnosticar esquizofrenia hasta que no se descarten otros trastornos más frecuentes.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que los trastornos psicóticos breves constituyen el 9% de los casos de psicosis de primera aparición en Estados Unidos, con una proporción de 2:1 a favor de las mujeres. La incidencia de los trastornos esquizofreniformes en Estados Unidos y otros países desarrollados parece ser hasta cinco veces menor que la de la esquizofrenia, mientras que en los países en desarrollo su incidencia es mayor (acercándose a la de la esquizofrenia), sobre todo si se asocia a características con buen pronóstico.

La prevalencia de la esquizofrenia a lo largo de la vida es de aproximadamente 0,3-0,7%, aunque se han descrito variaciones en función de la raza/etnia, de los distintos países y del origen geográfico en el caso de los inmigrantes. La proporción hombres:mujeres es de alrededor de 1,4:1. En general, los hombres presentan una peor adaptación premórbida, un menor nivel educativo, síntomas negativos más marcados y un mayor deterioro cognitivo que las mujeres.

CURSO CLÍNICO

El trastorno psicótico breve puede aparecer en la adolescencia o al comienzo de la edad adulta; la edad media de aparición es en la mitad de la treintena. Por definición, para poder diagnosticar un trastorno psicótico breve es necesario que el episodio remita en el transcurso de un mes. El desarrollo del trastorno esquizofreniforme es semejante al de la esquizofrenia. Aproximadamente un tercio de los individuos que inicialmente reciben el diagnóstico de trastorno esquizofreniforme se recuperan en los seis primeros meses; la mayoría de los dos tercios restantes acaban siendo diagnosticados de esquizofrenia o de un trastorno esquizoafectivo.

Normalmente la esquizofrenia se desarrolla entre el final de la adolescencia y la mitad de la treintena; es rara su aparición antes de la adolescencia. La edad máxima de aparición del primer episodio psicótico se encuentra en los primeros años de la veintena para los hombres y en la segunda mitad de la veintena para las mujeres. El comienzo puede ser brusco o insidioso, pero la mayor parte de los individuos manifiestan un desarrollo lentamente progresivo, y la mitad de los pacientes refieren síntomas depresivos. Se desconocen en gran medida los factores que

booksmedicos.org

predicen la evolución y el desenlace del trastorno. Alrededor del 20% de los casos evolucionan de forma favorable y una pequeña proporción de los individuos se recupera por completo. La mayoría de los casos requieren ayuda para las actividades de la vida diaria. Los síntomas psicóticos tienden a disminuir con el tiempo, mientras que los síntomas negativos son los más persistentes, junto con las deficiencias cognitivas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de los trastornos psicóticos es muy extenso, y debe incluir el uso de sustancias/medicamentos (dextrometorfano, LSD, hongos alucinógenos, psilocibina, peyote, cannabis, estimulantes e inhalantes; corticoides, anestésicos, anticolinérgicos, antihistamínicos, anfetaminas), otras afecciones médicas (tablas 31-4 y 31-5), otros trastornos del mismo tipo, los trastornos depresivo y bipolar (v. cap. 26), simulación y trastorno facticio, trastorno obsesivo-compulsivo (v. cap. 25) y trastorno dismórfico corporal, trastorno de estrés postraumático (v. cap. 25), trastorno del espectro del autismo (v. cap. 30) y otros trastornos de la comunicación (v. cap. 35) y trastornos de la personalidad.

La encefalitis autoinmune provocada por el receptor anti-*N*-metil-D-aspartato (NMDA) u otros autoanticuerpos puede manifestarse en forma de psicosis, ansiedad, depresión, agitación, agresividad, delirios, catatonia, alucinaciones y paranoia, en asociación con trastornos del sueño, disfunción autonómica (hipoventilación), discinesias, trastornos del movimiento, convulsiones y disminución del grado de consciencia. El electroencefalograma (EEG), el líquido cefalorraquídeo y la resonancia magnética (RM) suelen estar alterados, aunque no siempre es así. Los síntomas psicóticos unidos a las características de la encefalitis deberían levantar sospechas acerca del diagnóstico; no obstante, puede que la enfermedad se presente con los problemas de comportamiento como característica predominante (v. cap. 598.4).

Tal vez sea difícil distinguir entre las causas médicas y las psiquiátricas de un comportamiento anómalo. En general, las causas médicas suelen asociarse a alteraciones en las constantes vitales y en la exploración neurológica (como la del grado de consciencia). Cuando el comportamiento anómalo tiene una causa médica, puede que no haya antecedentes familiares o personales de enfermedades psiquiátricas. Además, aunque la causa sea médica, no es raro que se observe un deterioro de la atención, orientación, memoria reciente y rendimiento intelectual. Puede haber alucinaciones de causa médica, pero normalmente son táctiles, visuales u olfatorias más que auditivas (que predominan en los trastornos psiquiátricos). Los pacientes que sufren una afección médica conservan el sentido de la realidad acerca de sus alucinaciones y afirman que son conscientes de que no son reales.

Sólo se debe establecer el diagnóstico de un trastorno psicótico después de haber descartado estas otras posibles explicaciones para los síntomas observados. La mayoría de los niños que refieren tener alucinaciones no cumplen los criterios de los trastornos del espectro de la esquizofrenia, y la mayor parte de ellos no padecen psicosis. Las experiencias normativas de la infancia, como el exceso de imaginación y las fantasías vívidas, en ocasiones pueden confundirse con psicosis.

Tabla 31-4 Afecciones médicas asociadas a conductas de tipo psicótico

Fármacos (corticoides, β-bloqueantes, ciclosporina)
Drogas de abuso (intoxicación, sobredosis o abstinencia)
Infecciones del sistema nervioso central
Encefalitis autoinmune (anti-receptor de *N*-metil-D-aspartato [NMDA]/límbica/neoplásica)
Encefalomielitis aguda diseminada (EMAD)
Lupus eritematoso sistémico (LES)
Síndromes (X frágil, trisomía 21, esclerosis tuberosa)
Enfermedad de Wilson
Porfiria
Estado epiléptico no convulsivo (convulsiones)
Hiper/hipoparatiroidismo
Hiper/hipotiroidismo
Hiper/hipoadrenalismo
Hipoglucemia
Deficiencia de tiamina
Deficiencia de vitamina B_{12}
Errores congénitos del metabolismo (v. tabla 31-5)

COMORBILIDAD

Las tasas de comorbilidad con los trastornos por consumo de sustancias son elevadas en la esquizofrenia. Otras comorbilidades frecuentes son los trastornos de ansiedad y los trastornos obsesivo-compulsivos.

SECUELAS

Los estudios de seguimiento de la esquizofrenia de inicio temprano sugieren un deterioro entre moderado y grave a lo largo de la vida. Los factores que predicen un peor desenlace son el bajo rendimiento premórbido, el inicio insidioso, la mayor proporción de síntomas negativos, el comienzo en la infancia y el bajo rendimiento intelectual. Al pasar a la edad adulta, los jóvenes con esquizofrenia muestran unas mayores deficiencias sociales, tasas menores de empleo y menos probabilidades de vivir de forma independiente, con respecto a los que han sufrido otros trastornos psicóticos en la infancia.

Aproximadamente el 5-6% de los individuos con esquizofrenia se suicidan, alrededor del 20% intentan suicidarse en al menos una ocasión y muchos presentan ideación suicida. La esperanza de vida se encuentra reducida en los sujetos con esquizofrenia debido a las afecciones médicas asociadas; la vulnerabilidad compartida para la psicosis y otros trastornos médicos podrían explicar algunas de las comorbilidades de la esquizofrenia.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La evidencia científica sobre la etiología de la esquizofrenia defiende un modelo basado en el neurodesarrollo y en la neurodegeneración con múltiples factores genéticos y ambientales que cumplen una importante función. Se ha planteado la hipótesis de que, mientras que los trastornos psicóticos probablemente se originan al comienzo del desarrollo, no es hasta la adolescencia cuando las estructuras neurales subyacentes manifiestan las deficiencias funcionales discapacitantes y los síntomas psicóticos resultantes.

Factores genéticos

El riesgo de padecer esquizofrenia durante la vida es 5-20 veces mayor en familiares en primer grado del probando comparado con la población general. Se han descrito unas tasas de concordancia del 40-60% y del 5-15% entre gemelos monocigóticos y dicigóticos, respectivamente. Los estudios de asociación del genoma completo, que utilizan grandes cohortes de varios países en colaboración, han implicado distintos *loci* genómicos y genes, como el complejo mayor de histocompatibilidad (6p21.1), MIR137 y ZNF804a. Las mutaciones estructurales que aparecen en los «puntos calientes» genómicos, como 1q21.1, 15q13.3 y 22q11.2, pueden ser responsables del 0,5-1,0% de los casos.

La esquizofrenia infantil parece estar asociada a una mayor proporción de grandes anomalías citogenéticas y de variantes estructurales poco comunes en comparación con los adultos. La mayoría de los excepcionales errores de copia detectados en las personas afectadas se encuentran en *loci* genéticos distintos, y muchos son exclusivos de un individuo o familia.

Factores ambientales

La exposición intrauterina a la inanición materna, la edad avanzada de los padres, las infecciones prenatales, las complicaciones obstétricas, el consumo de marihuana y la inmigración se han planteado como hipotéticos factores que contribuyen al desarrollo de la esquizofrenia. Las exposiciones ambientales pueden actuar como mediadores de la enfermedad a través del daño neurológico directo, por interacción del ambiente con los genes, por efectos epigenéticos y/o por mutaciones de novo. No existen indicios que demuestren que los factores psicológicos o sociales puedan producir esquizofrenia. Más bien, lo que sucede es que los factores ambientales interactúan con los factores de riesgo biológicos, de modo que influyen en el momento de aparición, la evolución y la gravedad del trastorno. La expresión de emoción en el ambiente familiar puede influir en la aparición y/o exacerbación de los episodios agudos y en la tasa de recaídas.

Alteraciones neuroanatómicas

Se ha descrito un mayor volumen del ventrículo lateral y una reducción de los volúmenes del hipocampo, el tálamo y el lóbulo frontal en la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 31-5 Signos psiquiátricos presentes en los errores congénitos del metabolismo en adolescentes y adultos: revisión de la literatura científica y experiencia personal

	CONFUSIÓN	RETRASO MENTAL	TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO	CATATONIA	ALUCINACIONES VISUALES	PSICOSIS (ESQUIZOFRENIA)	DEPRESIÓN
Defectos del ciclo de la urea	+	+/−	+	+	+	+	+
Cbl (C, G)	+	+	+		+		+
Déficit de MTHFR	+	+	+	+	+	+	+
Porfiria	+		+	+		+	+
Enfermedad de Wilson		+/−	+	+		+/−	+
Déficit de CBS		+	+			+/−	+
XCT		+	+	+		+	
LDM			+			+	
Gangliosidosis GM_2			+	+	+	+	+
NPC			+	+	+	+	+
α-manosidosis		+	+		+	+	
β-manosidosis		+					
ALDc			+			+	+
Hiperglucemia no cetósica		+	+				
Déficit de monoaminooxidasa A		+	+				
Déficit del transportador de la creatinina		+	+				
Déficit de succínico-semialdehído-deshidrogenasa		+	+				

+, referido con frecuencia; +/ − , poco frecuente; celda en blanco, no referido; ALDc, adrenoleucodistrofia cerebral; Cbl, cobalamina (defectos); CBS, cistationina-β-sintetasa; LDM, leucodistrofia metacromática; MTHFR, metilen-tetrahidrofolato-reductasa; NPC, Niemann-Pick tipo C; XCT, xantomatosis cerebrotendinosa.

De Sedel F, Baumann N, Turpin JC y cols.: Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescent and adults. J Inherit Metab Dis *30:631-641, 2007, tabla 3, p. 635.*

esquizofrenia. En concreto, los adolescentes presentan una reducción del volumen de la sustancia gris y de los pliegues corticales. Se cree que los sistemas neurotransmisores, sobre todo los circuitos de dopamina en el sistema nervioso central, tienen una función importante en la fisiopatología de la esquizofrenia. La hipótesis de la dopamina deriva en parte de la identificación del bloqueo de los receptores dopaminérgicos D_2 como mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos.

PREVENCIÓN

Se ha demostrado un interés notable en la identificación de forma prospectiva de aquellos jóvenes con mayor riesgo de sufrir trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, en un intento de ofrecer una intervención temprana antes de la aparición de un trastorno psicótico completo. Se han utilizado distintos nombres, como ***síndrome de psicosis atenuado*** **(SPA),** síndrome de riesgo de psicosis, riesgo ultraelevado, riesgo clínico elevado, estado mental de riesgo y estado prodrómico, para describir a los pacientes que presentan síntomas alarmantes que sugieren el inicio de una psicosis.

El SPA se caracteriza por la presencia de delirios, alucinaciones o discurso desorganizado de forma atenuada, con un sentido de la realidad relativamente intacto, pero lo bastante frecuente como para precisar atención médica. Los síntomas se describen como presentes al menos una vez por semana en el último mes, y han comenzado/empeorado a lo largo del último año. Los síntomas son menos graves y más transitorios que los de un trastorno psicótico, aunque parece que casi el 20-40% de los que presentan estos síntomas atenuados sufre un trastorno psicótico en los 3 años siguientes a la aparición de dichos síntomas. Existen datos que defienden que unas menores capacidades cognitivas y sociales premórbidas, así como los antecedentes de abuso de sustancias, contribuyen al riesgo de desarrollar un trastorno psicótico completo en los sujetos con SPA.

Existen pruebas que indican que los fármacos antipsicóticos podrían retrasar la transformación de psicosis atenuada en completa y mejorar los síntomas atenuados con el tratamiento activo, aunque no parece que los efectos persistan una vez se retira el fármaco. Además existe la preocupación de que el uso de antipsicóticos a largo plazo, incluso a dosis bajas, pueda sensibilizar a los receptores dopaminérgicos cerebrales, lo que a su vez conduciría a la aparición repentina de psicosis tras interrumpir el tratamiento.

Se ha descrito una mejoría sintomática gracias a los antidepresivos en adolescentes con SPA. En un ensayo aleatorizado y controlado, los aceites de pescado con omega-3 redujeron los síntomas atenuados positivos, negativos y generales. Se ha referido que las intervenciones psicológicas (programas de habilidades sociales, cognitivos y de interacción, así como las intervenciones psicoeducativas familiares y el tratamiento cognitivo-conductual) mejoran los síntomas y el funcionamiento psicosocial en jóvenes que exhiben los primeros síntomas.

A pesar de las mejoras en la validez predictiva de las pruebas diagnósticas, sigue siendo preocupante la elevada tasa de resultados falsamente positivos (es decir, la identificación como prodrómico de un sujeto que no desarrollará psicosis), que estigmatizaría a los individuos o los sometería a un tratamiento innecesario. En este contexto, los adolescentes con síntomas tempranos que sugieran psicosis deben ser remitidos a un psiquiatra especializado en niños y adolescentes y/o a un programa de investigación especializada.

CRIBADO/IDENTIFICACIÓN DE CASOS

Los pediatras pueden hacer preguntas generales al adolescente y a sus padres sobre problemas referentes al pensamiento o a las percepciones. En los niños más mayores, pueden ser útiles para detectar los síntomas preguntas como «*¿Alguna vez te engaña tu mente?*», «*¿Oyes voces que te hablan cuando estás solo?*» y/o «*¿Alguna vez sientes confusión mental?*». En el caso de niños más pequeños, el pediatra debe asegurarse de que el niño comprende las preguntas. Los verdaderos síntomas psicóticos suelen confundir al individuo, por lo que si refiere información muy descriptiva, detallada, organizada y/o específica de ciertas situaciones, es poco probable que se trate de una auténtica psicosis. Los signos francos de la enfermedad son obvios en la exploración del estado mental; si no hay datos evidentes de psicosis, debe analizarse con cautela la validez de los síntomas referidos por el paciente. Es recomendable derivar a un centro especializado en salud mental a cualquier niño que acuda con lo que pudiera ser una psicosis, para que sea valorado por un psiquiatra especializado en niños y adolescentes.

VALORACIÓN

La valoración diagnóstica de la esquizofrenia en niños y adolescentes es especialmente compleja y son frecuentes los errores diagnósticos. La mayoría de los niños que refieren tener alucinaciones no cumplen los criterios de la esquizofrenia, y la mayor parte de ellos no padecen una enfermedad psicótica. Las experiencias normativas de la infancia, como el exceso de imaginación y las fantasías vívidas, en ocasiones pueden confundirse con psicosis. Los médicos que estudien una posible psicosis infantil deben poseer conocimientos de la psicopatología infantil y experiencia en valorar los síntomas psicóticos que refieren niños y adolescentes. Las valoraciones diagnósticas globales, que compaginan los datos sobre el estado mental con la aplicación rigurosa de los criterios diagnósticos, ayudan a que la valoración sea más precisa.

No existen pruebas de neuroimagen, psicológicas ni de laboratorio que puedan establecer el diagnóstico de los trastornos del espectro de la esquizofrenia. La exploración médica se centra en descartar la presencia de causas no psiquiátricas de psicosis, a la vez que se establecen los parámetros analíticos de partida de cara a monitorizar el tratamiento farmacológico. El análisis rutinario suele incluir un hemograma, pruebas metabólicas básicas, parámetros de función hepática y renal, parámetros metabólicos y hormonas tiroideas. Está indicado un estudio más extenso en las presentaciones atípicas, como es el caso de un deterioro marcado de las capacidades cognitivas y motoras, síntomas neurológicos focales o síndrome confusional. Las pruebas de neuroimagen están indicadas si existen síntomas neurológicos, y el EEG se realizará cuando los antecedentes sugieran la presencia de convulsiones. Se indicará un estudio toxicológico en las psicosis de aparición o exacerbación repentina, en caso de que no se pueda descartar la exposición a drogas de abuso. Se solicitarán pruebas genéticas si existen características dismórficas o sindrómicas asociadas. Si la presentación clínica sugiere un síndrome determinado, se realizarán los análisis específicos para descartarlo (p. ej., estudio de aminoácidos para los errores congénitos del metabolismo, ceruloplasmina para la enfermedad de Wilson [v. cap. 357.2], porfobilinógeno para la porfiria aguda intermitente [v. cap. 91]). Las pruebas neuropsicológicas no pueden establecer el diagnóstico, pero pueden ser cruciales para documentar las deficiencias cognitivas de cara a la planificación académica del paciente.

TRATAMIENTO

Existen unas fases distintivas que es crucial reconocer en la valoración y el tratamiento de la esquizofrenia. En la fase prodrómica la mayoría de los pacientes experimentan un deterioro funcional (p. ej., retraimiento social, preocupaciones idiosincrásicas, comportamientos inusuales, fracaso escolar, deterioro de la capacidad de cuidar de sí mismo y/o disforia) previo a la aparición de los síntomas psicóticos. La fase aguda se caracteriza por el predominio de los síntomas positivos y un empeoramiento funcional. La fase de recuperación está marcada por un período de varios meses de deterioro y síntomas principalmente negativos. La fase residual (si se alcanza) no tiene síntomas positivos, aunque los síntomas negativos pueden contribuir al deterioro en cierta medida.

Los objetivos del tratamiento son reducir la sintomatología psicótica, dirigir al niño hacia una trayectoria de desarrollo típico y que se reintegre en el hogar y la comunidad. Los niños con esquizofrenia y sus familias requieren servicios de salud mental para abordar sus necesidades psicológicas, sociales, educativas y culturales. Debido al inicio insidioso y el curso crónico de la enfermedad, es preciso un seguimiento longitudinal del paciente con una nueva valoración periódica para la precisión diagnóstica y tomar decisiones de servicios adaptados que satisfagan las necesidades del paciente y su familia. Con frecuencia, son necesarios servicios integrados psicofarmacológicos, psicoterapéuticos, psicoeducativos y de manejo de casos.

Es decisiva la psicoeducación acerca de la enfermedad con una valoración del posible papel del estigma social en la participación terapéutica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

para mejorar la adhesión a las recomendaciones terapéuticas. Es decisiva la evaluación de los puntos fuertes del niño y de sus vulnerabilidades, al igual que de los recursos ambientales disponibles para el diseño de un plan de tratamiento eficaz. Es importante el trabajo de enlace tanto escolar como comunitario para formular y mantener un programa diario para el paciente. Deben considerarse los programas educativos especializados dentro del sistema escolar. La rehabilitación cognitiva ha tenido unos resultados prometedores en la capacidad de planificación y en la flexibilidad cognitiva. Una comunicación eficaz y de colaboración entre la familia, un médico o pediatra de atención primaria, un psiquiatra infantil y otros profesionales de salud mental aumenta la posibilidad de un funcionamiento óptimo del paciente.

Farmacoterapia

Se ha demostrado que los fármacos antipsicóticos de primera (típicos) y segunda generación (atípicos) son eficaces en la reducción de los síntomas psicóticos, y los segundos son el tratamiento de elección (v. cap. 21). El haloperidol, la risperidona, el aripiprazol, la quetiapina, la paliperidona y la olanzapina se encuentran aprobados por la FDA para tratar la esquizofrenia a partir de los 13 años. La elección del fármaco que se va a utilizar en primer lugar se suele basar en la aprobación por la FDA, en el perfil de efectos secundarios, en las preferencias del paciente y su familia, en lo familiarizado que esté el médico con el fármaco y en el precio. Los antipsicóticos de acción prolongada no se han estudiado en los niños y tienen riesgos inherentes a la exposición a largo plazo a sus efectos secundarios. Aunque la clozapina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los síntomas tanto positivos como negativos, su mayor riesgo de agranulocitosis y convulsiones hace que su uso se limite a los pacientes con trastornos resistentes al tratamiento.

La mayoría de los pacientes precisan ser tratados a largo plazo, y presentan un importante riesgo de recaídas si se interrumpe el tratamiento. El objetivo es mantener la menor dosis eficaz de fármaco para reducir los posibles efectos adversos. Muchos pacientes seguirán experimentando síntomas positivos o negativos en cierto grado, lo que indica que se debe continuar con el tratamiento. Los pacientes deben mantener un contacto regular con el médico para poder controlar la evolución de los síntomas, los efectos secundarios y la adhesión al tratamiento.

Los individuos tratados con antipsicóticos deben ser vigilados de forma sistemática para observar la aparición de efectos secundarios, como sedación, movimientos anómalos, aumento de peso, hiperprolactinemia, elevación de las transaminasas hepáticas, diabetes, hiperlipidemia, alteraciones hematológicas (leucopenia o neutropenia), convulsiones, síndrome maligno por neurolépticos y efectos cardiovasculares. En el caso de los antipsicóticos atípicos se debe vigilar el índice de masa corporal, la glucemia en ayunas, los triglicéridos/colesterol en ayunas, la circunferencia de la cintura, las lipoproteínas de alta y baja densidad, la presión arterial y los síntomas de diabetes, tanto antes del tratamiento como posteriormente, a intervalos regulares. La actividad física practicada con regularidad y el equilibrio nutricional deben formar parte del plan de tratamiento global.

Si aparecen movimientos anómalos (distonía, acatisia, discinesia tardía) se deben valorar de forma periódica, preferiblemente utilizando un instrumento estandarizado como la *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS). En estos pacientes se considerará la administración de fármacos antiparkinsonianos, sobre todo en aquéllos con riesgo de distonía aguda o con antecedentes de reacciones distónicas previas. En los pacientes que presenten antecedentes personales o familiares de alteraciones cardíacas, como síncopes, palpitaciones, arritmias o muerte súbita inesperada, debería realizarse un electrocardiograma de partida y posteriormente de seguimiento, así como una interconsulta al cardiólogo. Habrá que plantear el cambio a otro fármaco alternativo en caso de que la frecuencia cardíaca supere los 130 latidos/min, o si el PR, QRS y QTc superan los 200, 120 y 460 ms, respectivamente.

Se puede usar la terapia electroconvulsiva (TEC) en adolescentes con un elevado deterioro en los que los fármacos no son eficaces o no se toleran. Esta modalidad de tratamiento no se ha estudiado de forma sistemática en los niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

31.2 Psicosis asociada a epilepsia

David R. DeMaso

Dentro del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos se incluye el *trastorno psicótico debido a otra afección médica* (tabla 31-6). La *psicosis asociada a epilepsia* se ha documentado en niños y adultos. También denominada *psicosis de la epilepsia similar a la esquizofrenia,* esta entidad puede manifestarse en forma de delirios, alucinaciones y escasa introspección. La caracterización se complica por el hecho de que los fármacos anticonvulsivantes pueden precipitar una psicosis y los fármacos antipsicóticos pueden reducir el umbral convulsivo, provocando convulsiones.

La psicosis asociada a epilepsia se puede clasificar en ictal, interictal y postictal. La psicosis inducida por el período ictal es una forma de **estado epiléptico no convulsivo,** en general, un estado parcial complejo, que puede durar desde horas hasta días y se asocia a períodos de obnubilación de la conciencia. La psicosis interictal breve puede persistir de días a semanas y se asocia a paranoia, delirios y alucinaciones auditivas. La psicosis interictal crónica es similar a la esquizofrenia y se manifiesta en forma de paranoia, alucinaciones visuales y catatonia. La psicosis postictal es el tipo más habitual (se observa en el 2-7% de los pacientes con epilepsia); persiste hasta una semana y acto seguido remite de forma espontánea.

El diagnóstico requiere un índice de sospecha elevado y una supervisión del electroencefalograma (EEG). El tratamiento requiere fármacos anticonvulsivantes apropiados y, si la psicosis persiste, el inicio de un tratamiento con antipsicóticos en dosis bajas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

31.3 Catatonia en niños y adolescentes

Bonita F. Stanton

La catatonia es un estado mal definido que aparece como una manifestación poco frecuente de un tono muscular reducido o aumentado y una reducción de la receptividad (aunque puede cursar con agitación), en asociación con una amplia gama de trastornos que afectan a niños, adolescentes y adultos. Estos trastornos incluyen la psicosis, el trastorno del espectro del autismo, los trastornos del desarrollo, los trastornos inducidos por drogas, los trastornos del estado de ánimo y una serie de afecciones médicas (tabla 31-7). No sorprende, dado que la naturaleza del trastorno no está bien definida, que se desconozca la prevalencia de catatonia en niños y adolescentes, aunque se tiende a pensar que se encuentra notablemente infradiagnosticada. Es crucial que el médico sepa reconocer la catatonia, ya que este trastorno suele responder muy bien al tratamiento con benzodiacepinas y/o TEC.

Tabla 31-6 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno psicótico debido a otra afección médica

A. Alucinaciones o delirios destacados.
B. Existen pruebas a partir de la historia clínica, la exploración física o las pruebas de laboratorio de que el trastorno es la consecuencia fisiopatológica directa de otra afección médica.
C. El trastorno no se explica mejor por otro trastorno mental.
D. El trastorno no se produce exclusivamente durante el curso de un síndrome confusional.
E. El trastorno causa malestar clínicamente significativo o deterioro en los ámbitos social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

Especificar si:
Con delirios: Si los delirios son el síntoma predominante.
Con alucinaciones: Si las alucinaciones son el síntoma predominante.

Reproducida con autorización de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013). American Psychiatric Association, pp. 115-116.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aberg KA, Liu Y, Bukszár J, et al: A comprehensive family-based replication study of schizophrenia genes, *JAMA Psychiatry* 70:573-581, 2013.

Abidi S: Psychosis in children and youth: focus on early-onset schizophrenia, *Pediatr Rev* 34:296-306, 2013.

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: AACAP official action. Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:1580-1582, 2000.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed 5, Washington, DC, 2013, American Psychiatric Association.

Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, et al: Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial, *Arch Gen Psychiatry* 67(2):146-154, 2010.

Baren JM, Mace SE, Hendry PL, et al: Children's mental health emergencies–part 2. Emergency department evaluation and treatment of children with mental health disorders, *Pediatr Emerg Care* 24:485-498, 2008.

Chapman MR, Vause HE: Anti-NMDA receptor encephalitis: diagnosis, psychiatric-presentation, and treatment, *Am J Psychiatry* 168:245-251, 2011.

Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, et al: Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents, *JAMA* 302(16):1765-1773, 2009.

Creten C, van der Zwann S, Blankespoor RJ, et al: Late onset autism and anti-NMDA-receptor encephalitis, *Lancet* 378:98-99, 2011.

Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium: Identification of risk loci shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis, *Lancet* 381:1371-1378, 2013.

De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, et al: Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation, *Br J Psychiatry* 199(2):99-105, 2011.

Diwadkar VA, Wadehra S, Pruitt P, et al: Disordered corticolimbic interactions during affective processing in children and adolescents at risk for schizophrenia revealed by functional magnetic resonance imaging and dynamic causal modeling, *Arch Gen Psychiatry* 69:231-242, 2012.

Fazel S, Langstrom N, Hjern A, et al: Schizophrenia, substance abuse, and violent crime, *JAMA* 301:2016-2023, 2009.

Findling RL, Johnson JL, McClellan J, et al: Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Study (TEOSS), *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49:583-594, 2010.

Guha S, Rees E, Darvasi A, et al: Implications of a rare deletion at distal 16p11.2 in schizophrenia, *JAMA Psychiatry* 70:253-260, 2013.

Hallak JEC, Maia-de-Oliveria JP, Abrao J, et al: Rapid improvement of acute schizophrenia symptoms after intravenous sodium nitroprusside, *JAMA Psychiatry* 70:668-676, 2013.

Hart SJ, Bizzell J, McMahon MA, et al: Altered fronto-limbic activity in children and adolescents with familial high risk for schizophrenia, *Psychiatry Res* 212:19-27, 2013.

Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, et al: Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, *JAMA Neurol* 70:1133-1139, 2013.

Kendall T: Treating negative symptoms of schizophrenia, *BMJ* 344:e664, 2012.

Kendall T, Hollis C, Stafford M, et al: Recognition and management of psychosis and schizophrenia in children and young people: summary of NICE guidance, *BMJ* 346:F150, 2013.

Larson MK, Walker EF, Compton MT: Early signs, diagnosis, therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders, *Expert Rev Neurother* 10:1347-1359, 2010.

Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al: Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis, *Lancet* 382:951-962, 2013.

Lieberman JA, Dixon LB, Goldman HH: early detection and intervention in schizophrenia: a new therapeutic model, *JAMA* 310:689-690, 2013.

MacCabe JH, Wicks S, Löfving S, et al: Decline in cognitive performance between ages 13 and 18 yr and the risk of psychosis in adulthood, *JAMA Psychiatry* 70:261-270, 2013.

Marshall M, Rathbone J: Early intervention for psychosis, *Cochrane Database Syst Rev* 6, 2011, CD004718.

Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D, et al: Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices, *Psychol Med* 42(1):125-147, 2012.

National Institute for Health and Clinical Excellence: 2000 Psychosis and schizophrenia in children and young people overview. http://pathways.nice.org.uk/pathways/psychosis-and-schizophrenia-in-children-and-young-people.

Nicodemus KK, Law AJ, Radulescu E, et al: Biological validation of increased schizophrenia risk with NRG1, ERBB4, and AKT1 epistasis via functional neuroimaging in healthy controls, *Arch Gen Psychiatry* 67:991-1001, 2010.

Rasetti R, Sambataro F, Chen Q, et al: Altered cortical network dynamics, *Arch Gen Psychiatry* 68:1207-1217, 2011.

Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, et al: Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia, *N Engl J Med* 364:842-850, 2011.

Sedel F, Baumann N, Turpin JC, et al: Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescent and adults, *J Inherit Metab Dis* 30:631-641, 2007.

Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, et al: Early interventions to prevent psychosis systematic review and meta-analysis, *BMJ* 346(f185), 2013.

Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JA, et al: Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia, *Arch Gen Psychiatry* 69:476-483, 2012.

Van Os J: Antipsychotic drugs for prevention of relapse, *Lancet* 379:2030-2031, 2012.

Xu B, Ionita-Laza I, Roos JL, et al: De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia, *Nat Genet* 44:1365-1369, 2012.

Bibliografía

American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, ed 5, Washington, DC, 2013, American Psychiatric Association.

Caraballo R, Koutroumanidis M, Panayiotopoulos CP, et al: Idiopathic childhood occipital epilepsy of gastaut: a review and differentiation from migraine and other epilepsies, *J Child Neurol* 24:1536-1542, 2009.

Devinsky O: Postictal psychosis: common, dangerous, and treatable, *Epilepsy Curr* 8:31-34, 2008.

Elliott B, Joyce E, Shorvon S: Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2. Complex phenomena and psychosis, *Epilepsy Res* 85(2–3):172-186, 2009.

Farooq S, Sherin A: Interventions for psychotic symptoms concomitant with epilepsy (review), *Cochrane Database Syst Rev* 4, 2008, CD006118.

Joshi CN, Booth FA, Sigurdson ES, et al: Postictal psychosis in a child, *Pediatr Neurol* 34:388-391, 2006.

Kanner AM, Dunn DW: Diagnosis and management of depression and psychosis in children and adolescents with epilepsy, *J Child Neurol* 19:S65-S72, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 31-7 Afecciones asociadas a catatonia

Trastornos psicóticos
Esquizofrenia paranoide, esquizofrenia catatónica, psicosis, autismo, síndrome de Prader-Willi, discapacidad intelectual
Trastornos del estado de ánimo
Trastorno bipolar con episodios maníacos o mixtos
Trastorno depresivo mayor
Afecciones médicas
Alteraciones endocrinológicas, infecciones, desequilibrio electrolítico
Trastornos neurológicos
Epilepsia, ictus, lesión cerebral traumática, esclerosis múltiple, encefalitis
Fármacos y drogas
Abstinencia: benzodiacepinas, L-dopa, gabapentina
Sobredosis: LSD, fenciclidina (PCP), cocaína, éxtasis, disulfiram, levetiracetam

Adaptada de Weder D, Muralee S, Penland H, Tampi RR: Catatonia: a review. Ann Clin Psychiatry *20(2):97-107, 2008, tabla 2.*

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La catatonia se define por la presencia de tres o más de los 12 síntomas enumerados en la tabla 31-8. El siguiente paso consiste en evaluar la retirada de los posibles fármacos que esté tomando el niño y que puedan inducir síntomas catatónicos, al tratarse de un efecto secundario no poco frecuente de muchos medicamentos generales y psiquiátricos. Es muy importante retirar los antipsicóticos, ya que se asocian a una mayor incidencia de catatonia maligna o síndrome maligno por neurolépticos (v. cap. 21).

Las benzodiacepinas (normalmente el lorazepam) y la TEC son eficaces en los adultos y parecen tener efecto también en los niños. En la figura 31-1 se muestra un algoritmo de tratamiento tras la prueba de provocación con lorazepam (tras la administración por vía oral, intravenosa o intramuscular de 1-2 mg de lorazepam). Si la prueba de provocación no revierte los síntomas, hay que aumentar la dosis de lorazepam, vigilando estrechamente la aparición de efectos secundarios. La TEC puede indicarse de forma aislada (si no se observa mejoría con el lorazepam) o en combinación con el lorazepam si se observa una mejoría parcial.

El pronóstico de la catatonia está enormemente influido por el de los trastornos asociados. Se desconocen los resultados a largo plazo de los individuos tratados con TEC, aunque se han reducido las tasas de mortalidad en los pacientes catatónicos tras la introducción de la TEC en el tratamiento.

Tabla 31-8 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de catatonia

La catatonia se define por la presencia de tres o más de los síntomas siguientes:

1. Catalepsia (es decir, inducción pasiva de una postura mantenida contra la gravedad).
2. Flexibilidad cérea (es decir, resistencia leve y constante al cambio de postura dirigida por el examinador).
3. Estupor (ausencia de actividad psicomotora; no interactuar activamente con el entorno).
4. Agitación, no influida por estímulos externos.
5. Mutismo (es decir, respuesta verbal ausente o escasa [*Nota:* excluir si hay afasia confirmada]).
6. Negativismo (es decir, oposición o ausencia de respuesta a instrucciones o estímulos externos).
7. Adopción de una postura (es decir, mantenimiento espontáneo y activo de una postura contra la gravedad).
8. Manierismo (es decir, caricatura extraña de acciones normales).
9. Estereotipia (es decir, movimientos repetitivos, anormalmente frecuentes, no dirigidos hacia un objetivo).
10. Muecas.
11. Ecolalia (es decir, imitación del habla de otra persona).
12. Ecopraxia (es decir, imitación de los movimientos de otra persona).

De Tandon R, Heckers S, Bustillo J y cols.: Catatonia in DSM-5. Schizophr Res *150(1):26-30, 2013, tabla 1.*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

31.4 Alucinaciones fóbicas agudas de la infancia

Giuseppe J. Raviola, Michael L. Trieu, David R. DeMaso y Heather J. Walter

Entre los adultos, las alucinaciones se consideran sinónimo de psicosis y los precursores de una psicopatología grave. En niños, pueden formar parte del desarrollo normal o pueden asociarse a psicopatología no psicótica, factores estresantes psicosociales, intoxicación por fármacos o drogas o una enfermedad. En la evaluación de niños y adolescentes que describen alucinaciones la primera tarea clínica es descartar las asociadas a una enfermedad mental grave y las que derivan de otras causas (fig. 31-2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las alucinaciones son percepciones (en general, auditivas, visuales, táctiles u olfatorias) que se presentan en ausencia de estímulos externos identificables. Pueden clasificarse adicionalmente como no diagnósticas (p. ej., oír pasos, golpes o escuchar el propio nombre) y diagnósticas (p. ej., oír una o más voces que expresan palabras diferentes del propio nombre).

En niños con alucinaciones no psicóticas no hay síntomas de psicosis. Las alucinaciones no psicóticas suelen darse en el contexto de un estrés traumático grave, dificultades del desarrollo, privación social y emocional, unos padres cuya propia psicopatología favorece la pérdida del sentido de la realidad de su hijo, las creencias culturales místicas y el duelo no resuelto. Las alucinaciones auditivas de voces que le dicen al niño cosas terribles pueden asociarse en general con trastornos de la conducta perturbadora más que con el diagnóstico de psicosis. Oír voces que inducen al suicidio suele asociarse a depresión. Las alucinaciones auditivas relacionadas con un trauma se asocian en general a un trastorno de estrés postraumático o un trastorno psicótico breve acompañado de factores estresantes acusados. Por tanto, el contenido de las alucinaciones puede ser pertinente en la comprensión de la psicopatología subyacente y/o los problemas del desarrollo.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las **alucinaciones fóbicas agudas** son benignas y frecuentes y acontecen en niños en edad preescolar previamente sanos. Suelen ser visuales o táctiles, duran 10-60 min y acontecen en cualquier momento pero con más frecuencia por la noche. El niño está asustado y puede referir la presencia de gusanos o serpientes que se pasean por su cuerpo y trata de apartarlos. Su causa es desconocida. El diagnóstico diferencial incluye una dosis excesiva de fármacos o una intoxicación por fármacos, fiebre alta, encefalitis y psicosis. Las palabras tranquilizadoras de los padres o del médico no alivian el miedo del niño y éste no se aviene a razones. Por lo demás, los resultados del examen físico y mental son normales. Los síntomas pueden persistir durante 1-3 días y remiten gradualmente en el curso de 1-2 semanas.

El diagnóstico diferencial de las alucinaciones incluye unos límites amplios de trastornos psiquiátricos, incluidos los diagnósticos en los que las alucinaciones no son la característica distintiva pero pueden considerarse síntomas asociados (p. ej., trastorno de estrés postraumático, trastornos del estado de ánimo no psicóticos y trastornos destructivos del control de los impulsos y de la conducta); diagnósticos definidos por las características psicóticas (p. ej., trastorno psicótico breve, esquizofrenia, depresión mayor con características psicóticas, trastorno bipolar con características psicóticas); y estados clínicos en riesgo (imposibilidad de poner a prueba la realidad). Además, los trastornos no psiquiátricos pueden manifestarse con alucinaciones, incluidas las intoxicaciones por drogas y fármacos (cannabis, LSD, cocaína, anfetaminas, barbitúricos),

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Consoli A, Benmiloud M, Wachtel L, et al: Electroconvulsive therapy in adolescents with the catatonia syndrome: efficacy and ethics, *J ECT* 26(4):259-265, 2010.

Cornic F, Consoli A, Cohen D: Catatonic syndrome in children and adolescents, *Psychiatr Ann* 37:19-26, 2007.

Dhossche DM: Catatonia in childhood and adolescence: implications for the DSM-5. http://primarypsychiatry.com/catatonia-in-childhood-and-adolescence-implications-for-the-dsm-5/.

Dhossche DM, Wachtel LE: Catatonia is hidden in plain sight among different pediatric disorders: a review article, *Pediatr Neurol* 43(5):307-315, 2010.

Dhossche DM, Wilson CMD, Wachtel LE: Catatonia in childhood and adolescence: implications for the DSM-5, *Prim Psychiatry* 17:35-39, 2010.

Peralta V, Campos MS, Garcia de Jalon E, et al: DSM-IV catatonia signs and criteria in first-episode, drug-naïve, psychotic patients: psychometric validity and response to antipsychotic medication, *Schizophr Res* 118:168-175, 2010.

Tandon R, Heckers S, Bustillo J, et al: Catatonia in DSM-5, *Schizophr Res* 150(1):26-30, 2013.

Weder ND, Muralee S, Penland H, et al: Catatonia: a review, *Ann Clin Psychiatry* 20(2):97-107, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

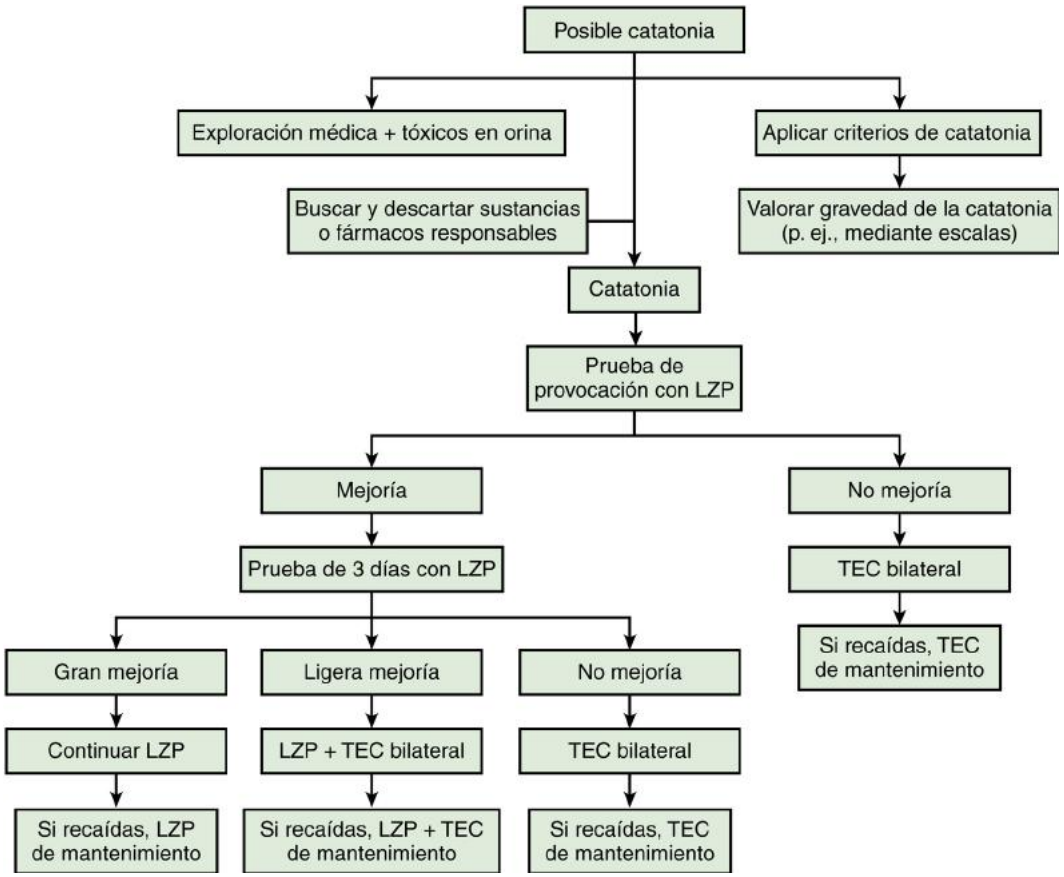

Figura 31-1 Valoración, diagnóstico y tratamiento de la catatonia en niños y adolescentes. TEC, terapia electroconvulsiva; LZP, lorazepam. *(De Dhossche DM, Wilson C, Wachtel LE: Catatonia in childhood and adolescents: implications for the DSM-5.* Prim Psychiatry *17(4):23-26, 2010.)*

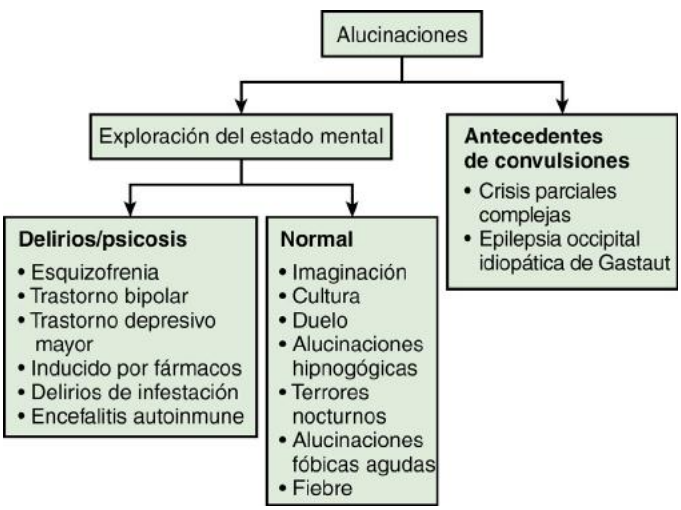

Figura 31-2 Valoración de las alucinaciones.

efectos adversos de los fármacos (esteroides, fármacos anticolinérgicos y estimulantes) y una enfermedad (tiroidopatía, enfermedades de la paratiroides, de la suprarrenal y enfermedad de Wilson; desequilibrio electrolítico; infecciones; migrañas; convulsiones y neoplasias).

TRATAMIENTO

La valoración del proceso subyacente dirige el tipo de tratamiento necesario. Las alucinaciones no psicóticas sugieren la necesidad de instaurar psicoterapia específica de trastorno (p. ej., tratamiento cognitivo-conductual focalizado en el trauma para el trastorno de estrés postraumático) y quizás un fármaco adyuvante (p. ej., un antidepresivo para la depresión o la ansiedad, o un tratamiento de prueba, breve, con un fármaco antipsicótico para la agitación). El tratamiento cognitivo-conductual, centrado en ayudar al niño a entender el origen de las alucinaciones y a desarrollar estrategias de afrontamiento para las situaciones estresantes, también puede ser útil para los niños más mayores y adolescentes. Las alucinaciones psicóticas verdaderas indican la necesidad de instaurar tratamiento con antipsicóticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

McGee R, Williams S, Poulton R: Hallucinations in nonpsychotic children, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:12-13, 2000.

Owen MJ, Craddock N: Diagnosis of functional psychoses: time to face the future, *Lancet* 373:190-191, 2009.

Pao M, Lohman C, Gracey D, et al: Visual, tactile, and phobic hallucinations: recognition and management in the emergency department, *Pediatr Emerg Care* 20:30-34, 2004.

Schreier A, Wolke D, Thomas K, et al: Prospective study of peer victimization in childhood and psychotic symptoms in a nonclinical population at age 12 years, *Arch Gen Psychiatry* 66:527-536, 2009.

Sosland M, Edelsohn G: Hallucinations in children, *Curr Psychiatry Rep* 7:180-188, 2005.

Wong S, Bewley A: Patients with delusional infestation (delusional parasitosis) often require prolonged treatment as recurrence of symptoms after cessation of treatment is common: an observational study, *Br J Dermatol* 165:893-896, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Trastornos del aprendizaje

PARTE IV

Capítulo 32

Función y disfunción del desarrollo neurológico del niño en edad escolar

Desmond P. Kelly y Mindo J. Natale

TERMINOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Una **función del desarrollo neurológico** es un proceso cerebral básico que resulta necesario para el aprendizaje y la productividad. La **variación del neurodesarrollo** hace referencia a las diferencias en su funcionamiento. Existen notables variaciones interindividuales. Estas diferencias cambian con el tiempo y no representan necesariamente un trastorno o una anomalía.

Las **disfunciones del desarrollo neurológico** reflejan alteraciones de la estructura neuroanatómica o de la función psicofisiológica que se pueden asociar con problemas cognitivos, académicos y/o conductuales, emocionales, sociales y del funcionamiento adaptativo. Para el niño en edad escolar, un área de interés particular es el desarrollo de habilidades académicas. Los trastornos escolares se han clasificado desde el punto de vista diagnóstico como un **trastorno específico del aprendizaje** (TEA) por el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5.ª edición* (DSM-5). Los cambios en el DSM-5 (comparados con el DSM-IV) implican una ampliación de los criterios diagnósticos y un esfuerzo para reconocer factores que puedan interrumpir la adquisición eficaz de habilidades académicas que incluyen **lectura, lenguaje escrito, deletreo** y **matemáticas.** La 10.ª edición de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE) de la Organización Mundial de la Salud clasifica los **trastornos específicos de la habilidades escolares** que incluyen **trastorno de lectura, trastorno del deletreo, trastorno de habilidades aritméticas** y **trastorno mixto de las habilidades escolares.** La **dislexia** (trastorno de la lectura) se incluye en la CIE-10 en una categoría separada de la disfunción simbólica. Los términos **discalculia** (trastorno de las matemáticas) o **disgrafía** (trastorno del lenguaje escrito) también se usan por los investigadores y clínicos, aunque su inclusión en los sistemas diagnósticos de clasificación han sido inconsistentes y fuente de algunas desavenencias entre expertos.

De forma tradicional, el sistema educativo ha identificado los TEA mediante el proceso de realizar test psicoeducativos. A través de este proceso, los estudiantes que presentaban problemas académicos se evaluaban de forma psicométrica. Las baterías típicas de test incluían por lo general medidas de la inteligencia global, habilidades académicas y funcionamiento adaptativo. Un estudiante que presentase una discrepancia significativa entre las puntuaciones de los test de inteligencia (aptitud) y los de logro académico podría clasificarse como un estudiante con un TEA y, a continuación, podría considerarse candidato para los Servicios de Educación Especial. El grado de discrepancia requerido para esta clasificación difiere entre los estados e incluso entre los distritos educativos. En un cambio marcado del abordaje de los TEA la reautorización en 2004 de la ley estadounidense IDEA (Individuals with Disabilities Education Act, o Ley de Educación para Personas con Discapacidad) incorporó el modelo de Respuesta a la Intervención (RTI), que no requiere que las agencias educativas utilicen el modelo de discrepancia para determinar si un estudiante tiene un TEA. En su lugar, los colegios pueden utilizar una intervención basada en investigaciones y monitorizar la respuesta de un estudiante a dicha intervención antes de realizar los test psicoeducativos. Esta aproximación se ha encontrado con alguna desaprobación, como la de aquellos que desafían su eficacia argumentando que el modelo RTI en sí mismo no debería ser utilizado para identificar a los niños con TEA. La visión subyacente a esta objeción se basa en la noción de que los niños pueden fracasar en responder a la RTI por varias razones (p. ej., una debilidad neurocognitiva subyacente), y no sólo porque exista un TEA.

Las estimaciones globales de la prevalencia de discapacidades académicas oscilan del 3% al 10%, de modo que los datos más recientes indican que en alrededor del 8% de los niños de 3-17 años de edad se ha identificado en algún momento una discapacidad académica. Las estimaciones de prevalencia pueden variar debido a muchos factores, como las diferencias en las definiciones y criterios utilizados para la clasificación y el diagnóstico, así como por las diferencias de los métodos de evaluación.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Múltiples factores justifican las disfunciones del desarrollo neurológico. Entre ellos figuran influencias pre/perinatales, genéticas, médicas, psicológicas, ambientales y socioculturales. Se han identificado los genes que contribuyen a una disfunción del neurodesarrollo. Los trastornos de la lectura pueden ser tanto familiares como hereditarios y los estudios han relacionado algunas discapacidades de la lectura con locus génicos específicos situados en los cromosomas 6 y 15. Las alteraciones cromosómicas pueden dar lugar a patrones peculiares de disfunción, como déficits visuoespaciales en las niñas con síndrome de Turner o déficits lingüísticos en personas con síndrome del cromosoma X frágil (v. cap. 81). El síndrome de deleción del cromosoma 22q11.2 (síndrome de DiGeorge o velocardiofacial [v. cap. 125]) se asocia a unos patrones predecibles de disfunción del neurodesarrollo, incluida a una prevalencia elevada de discapacidad intelectual y déficits en el procesamiento visuo-espacial, función ejecutiva, atención, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, aritmética y lenguaje, con fortalezas relativas en habilidades de lectura seleccionada y deletreo. Las investigaciones de los sustratos neuroanatómicos también han suministrado una información importante acerca de las causas subyacentes de la disfunción del neurodesarrollo. Múltiples investigaciones han identificado diferencias en las regiones cerebrales parieto-temporal y occípito-temporal izquierdas de individuos con dislexia en comparación con aquéllos sin dificultades para la lectura (v. cap. 34). Los estudios también describen los circuitos neuronales, fundamentalmente en la corteza parietal, las competencias matemáticas subyacentes tales como el procesamiento de la magnitud numérica, y las investigaciones de aritmética mental apoyan un papel más amplio de la sustancia blanca en el aprendizaje activo y en la memoria del que se había estimado previamente.

Los factores de riesgo perinatales que se han asociado a disfunción del neurodesarrollo incluyen un muy bajo peso al nacer, retraso grave del crecimiento intrauterino, encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal y exposición prenatal al alcohol o a otras drogas (v. cap. 96). El aumento del riesgo de sufrir trastornos del aprendizaje y la atención se asocia a tóxicos ambientales, como el plomo (v. cap. 721); drogas como la cocaína; infecciones, como la meningitis o el VIH, y lesiones cerebrales producidas por hemorragias intraventriculares, leucomalacia periventricular o traumatismos craneoencefálicos.

Los traumas psicológicos precoces pueden provocar cambios estructurales y neuroquímicos en el cerebro en desarrollo, que pueden contribuir a una disfunción del neurodesarrollo. Los hallazgos sugestivos de que los efectos de la exposición a un trauma (v. cap. 39) y/o abusos (v. cap. 40) en una etapa precoz del desarrollo pueden inducir una alteración de un sistema regulador cerebral que tiene conexiones con la corteza orbitofrontal y que puede influir en la función del hemisferio derecho con un riesgo asociado de problemas con el procesamiento de la información, la memoria, el desarrollo de habilidades académicas y el funcionamiento global (p. ej., atención y autorregulación). La privación ambiental y sociocultural puede

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

originar o potenciar una disfunción del desarrollo neurológico que, con frecuencia, es el resultado de una combinación de factores etiológicos y no suele ser posible determinar una única causa definida.

FUNCIONES CENTRALES DEL DESARROLLO NEUROLÓGICO

Los procesos del desarrollo neurológico que son esenciales para el éxito académico se engloban en los **dominios centrales del desarrollo neurológico.**

Desarrollo sensorial y motor

El desarrollo sensorial (p. ej., auditivo, visual, táctil, propioceptivo) comienza mucho antes del nacimiento. Este proceso del neurodesarrollo es crucial para ayudar a los niños a experimentar, comprender y manipular sus entornos. A través de las experiencias sensoriales, los cerebros infantiles maduran a medida que se crean nuevas vías neuronales y las vías existentes se refuerzan. Cualquier interrupción de este proceso puede derivar en déficits y retrasos sensitivo-motores (p. ej., apraxia) que pueden interferir en el desarrollo temprano y en el rendimiento académico.

El desarrollo sensorial de los niños de edad escolar progresa asociado a la exposición ambiental y con el desarrollo de otros procesos cognitivos tales como el desarrollo motor.

Existen 3 formas distintas, aunque relacionadas, de capacidad neuromotora: grafomotora, motora fina y coordinación motora gruesa.

La **función grafomotora** hace referencia a los aspectos motores específicos de la escritura. Varios subtipos de disfunción grafomotora dificultan de forma significativa la escritura. Algunos estudiantes sufren debilidades de visualización durante la escritura. Tienen problemas para representar la configuración de las letras y las palabras según escriben (ortografía). Sus escritos tienden a ser poco legibles, con espaciados desiguales entre las palabras. Otros manifiestan problemas con la memoria ortográfica, que interfiere con la capacidad de recordar las formas de las letras y los números con rapidez y exactitud. Se centran en las letras individuales y prefieren las letras de molde (manuscrito) a la escritura cursiva. Algunos de ellos presentan signos de agnosia digital o dificultad con la retroalimentación grafomotora; les resulta difícil localizar sus propios dedos mientras escriben, por lo que se ven obligados a mantener los ojos muy cerca del papel y tienden a aplicar una presión excesiva al lápiz. Otros luchan contra déficits de producción grafomotora. Estos estudiantes tienen dificultades para programar las secuencias motoras altamente coordinadas que se precisan para escribir y tienen dificultades para asignar papeles durante la escritura a grupos musculares específicos de las manos. Este fenómeno también se ha denominado **disgrafía dispráxica.** Hay que recalcar que un niño puede tener una destreza motora fina excelente (tal como se aprecia en los campos mecánico o artístico) pero una fluencia grafomotora muy deficiente (les cuesta mucho escribir y su letra apenas es legible).

Para el niño en edad escolar los problemas con la **función motora fina** pueden afectar a la capacidad para destacar en actividades artísticas y manuales. Estos problemas también pueden interferir en el aprendizaje de un instrumento musical o el dominio del teclado del ordenador. El término **dispraxia** se refiere a la dificultad para desarrollar un plan ideomotor y activar acciones motoras coordinadas para terminar una tarea o resolver un problema motor, como montar una maqueta.

Algunos niños presentan una **incoordinación motora gruesa.** Manifiestan problemas para procesar la información «espacial externa» y guiar sus acciones motoras gruesas. Los niños afectados son incapaces de atrapar o lanzar un balón porque no pueden calcular con precisión las trayectorias en el espacio. Otros muestran una disminución del sentido de la posición corporal. No reciben o no interpretan con eficacia la retroalimentación propioceptiva y cinestésica de las articulaciones y los músculos periféricos. Es muy probable que presenten dificultades cuando las actividades exigen equilibrio y un control continuo del movimiento corporal. Otros son incapaces de satisfacer las demandas de ciertas actividades motoras gruesas. Les cuesta recordar o planificar secuencias motoras complejas (como las que se requieren para bailar, hacer gimnasia o nadar). Los niños con problemas en la motricidad gruesa pueden encontrarse muy incómodos en las clases de educación física. Los problemas con la motricidad gruesa pueden dar lugar a rechazo social y a que los niños sean retraídos y tengan sentimientos generalizados de incapacidad.

Lenguaje

El lenguaje es una de las funciones cognitivas más crucial y compleja y puede dividirse básicamente en funciones **receptivas** (comprensión auditiva/entendimiento) y **expresivas** (producción del habla y lenguaje y/o comunicación). Los niños que experimentan principalmente problemas receptivos del lenguaje pueden tener dificultades para comprender la información verbal, para seguir instrucciones y explicaciones y para interpretar aquello que oyen. Las debilidades del lenguaje expresivo pueden derivar de problemas en la producción del habla y/o problemas del desarrollo del lenguaje a niveles superiores (v. cap. 35). Las dificultades en la producción del habla incluyen problemas oro-motores que afectan a la articulación, a la fluencia verbal y a la denominación. Algunos niños tienen problemas con la secuencia de sonidos dentro de las palabras. Otros encuentran difícil regular el ritmo o prosodia de su producción verbal. Su habla puede ser poco fluida, dubitativa y de un tono inapropiado. Los problemas para la recuperación de palabras pueden derivar en dificultades para encontrar las palabras exactas necesarias (como en una discusión en clase) o en la sustitución de palabras por definiciones (circunloquio). Los niños que evidencian impedimentos en el nivel más alto del lenguaje expresivo tienen problemas para enunciar frases, para utilizar aceptablemente la gramática y para organizar la narrativa hablada (y posiblemente escrita).

Al considerar una alteración del lenguaje, ya sea receptiva o expresiva, es fundamental establecer las dificultades potenciales subyacentes que estén contribuyendo. Por ejemplo, algunos niños tienen problemas concretos con la **fonología** (v. cap. 35). Habitualmente, un sentido fonológico débil tiene un efecto negativo no sólo sobre el procesamiento del lenguaje, sino también sobre el desarrollo de la lectura, la escritura e incluso las matemáticas (es decir, problemas con palabras). Los niños con **déficits semánticos** tienen problemas para aprender el significado de las palabras y como consecuencia pueden utilizarlas de forma incorrecta (es decir, fuera de contexto). Otras deficiencias frecuentes del lenguaje son las dificultades de **sintaxis** (orden de las palabras), los problemas del **discurso** (párrafos y pasajes), un sentido no desarrollado de la **metalingüística** (la capacidad para pensar y analizar cómo funciona el lenguaje) y dificultades para extraer las inferencias adecuadas (aportar la información que falta) a partir del lenguaje. Otro defecto importante puede ser la dificultad con las **habilidades pragmáticas** del lenguaje o la comprensión y la aplicación social del lenguaje.

Las disfunciones del lenguaje no sólo están involucradas en problemas de la lectura, escritura y matemáticas sino que también pueden manifestarse en áreas de contenido, como las ciencias, que requieren el procesamiento de un material verbal denso en libros de texto y el recuerdo convergente y rápido de hechos, así como en las ciencias sociales, que suelen requerir el uso de un lenguaje sofisticado y de conceptos verbales abstractos (p. ej., democracia). El aprendizaje de idiomas extranjeros puede ser un serio problema. Por el contrario, los estudiantes que poseen unas habilidades lingüísticas sólidas pueden utilizar su facilidad lingüística para compensar cualquier problema académico. Pueden verbalizar el estudio de las matemáticas para superar su tendencia a verse confundidos por conceptos predominantemente no verbales (proporción, ecuación, diámetro).

En mayor o menor grado, todas las aptitudes académicas se enseñan en gran parte a través del lenguaje, por lo que no resulta sorprendente que los niños que tienen una disfunción del lenguaje suelan tener problemas en su formación educativa. Hasta el 80% de los niños con TEA tienen problemas basados en el lenguaje.

Funcionamiento visuo-espacial/visuo-perceptivo

El proceso del desarrollo visual comienza mucho antes del nacimiento y sigue su desarrollo y perfeccionamiento a lo largo de toda la infancia (v. cap. 621). Las estructuras relevantes implicadas en el desarrollo y la función del sistema visual, aparte de los propios ojos, son la retina, las células ópticas (conos y bastones), el quiasma óptico, los nervios ópticos, el tronco del encéfalo (control de las respuestas automáticas como la dilatación pupilar), el tálamo (p. ej., núcleo geniculado lateral para la forma, movimiento, color) y las regiones de procesamiento visual primarias (espacio visual y orientación) y secundarias (percepción del color), localizadas en y alrededor del lóbulo occipital. Otras áreas cerebrales, consideradas ajenas al sistema visual primario, también son relevantes para la función visual, al ayudar a procesar *qué* (lóbulo temporal) se

booksmedicos.org

ve y *dónde* se localiza en el espacio (lóbulo parietal). Los hemisferios cerebrales izquierdo y derecho interactúan considerablemente en los procesos visuales, de modo que cada hemisferio posee funciones más especializadas: el hemisferio izquierdo se ocupa del procesamiento de los detalles, patrones e información lineal, mientras que el hemisferio derecho media el procesamiento de la forma y las funciones integradoras.

Algunos de los aspectos más cruciales del desarrollo del procesamiento visual en el niño en edad escolar incluyen las **relaciones espaciales** (capacidad para percibir con precisión objetos en el espacio en relación a otros objetos), la **discriminación visual** (capacidad para identificar objetos basada su sus atributos individuales tales como tamaño, forma, color y posición) y la **conclusión visual** (capacidad para reconocer o identificar un objeto incluso cuando la totalidad del mismo no puede verse).

Los niños con alteraciones visuales sutiles a menudo suelen identificar de forma errónea y/o pasar por alto por completo. Las indicaciones de déficits del procesamiento visual en los niños de edad escolar pueden ser las dificultades para aprender a dibujar y escribir, así como los problemas con las actividades artísticas. Estos niños también suelen tener problemas para distinguir entre izquierda y derecha. Pueden tener problemas para reconocer las letras y palabras, lo que da lugar a un retraso de la lectura, el deletreo y la escritura.

Las disfunciones del procesamiento visuo-espacial no son por sí mismas una causa frecuente de trastornos crónicos de la lectura, aunque las investigaciones más recientes han establecido que los déficits de la codificación ortográfica (análisis visuo-espacial de los sistemas basados en caracteres) pueden contribuir a los trastornos de lectura. El deletreo y la escritura pueden aparecer como una dificultad, debido a que los niños con problemas del procesamiento visual suelen tener dificultades con las configuraciones visuales precisas de las palabras. En matemáticas estos niños suelen tener dificultades con la orientación visuo-espacial, con la dificultad resultante para alinear las cifras en columnas cuando se realizan cálculos y/o dificultades para la geometría. En el ámbito social, un procesamiento visual intacto permite que el niño utilice las pistas no verbales o físicas cuando se comunica e interpreta los aspectos paralingüísticos del lenguaje. Las funciones visuales intactas también son necesarias para procesar la retroalimentación propioceptiva y cinestésica, así como para coordinar los movimientos durante las actividades físicas. Por tanto, los niños con déficits del procesamiento visual son susceptibles de tener problemas como aislamiento social y retraimiento, con las consiguientes dificultades conductuales y/o emocionales.

Función intelectual

El concepto de función intelectual, o inteligencia, ha tenido muchas definiciones y modelos teóricos, y el logro de un consenso sobre la materia ha supuesto un desafío. Entre las teorías bien conocidas hay que citar el concepto unitario de Spearman del «factor g», las teorías «verbales y no verbales» (p. ej., Binet, Thorndike), la teoría de los dos factores de Catell (inteligencia cristalizada frente a fluida), el modelo de procesamiento simultáneo y sucesivo de Luria, así como los modelos más recientes que contemplan la inteligencia como un constructo global compuesto de funciones cognitivas más específicas (p. ej., procesamiento auditivo y visuo-perceptivo, aptitudes espaciales, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo). Para los propósitos de este capítulo la **función intelectual** se define como la capacidad de pensar en abstracto, razonar, resolver problemas y comprender.

La expresión del intelecto está mediada por muchos factores, como el desarrollo del lenguaje, las aptitudes sensoriales-motoras, la genética, la herencia, el ambiente y las disfunciones del desarrollo neurológico o neuropatología. Cuando se mide la inteligencia de un individuo con una puntuación estándar de 70 o inferior, y están presentes debilidades significativas en las habilidades de adaptación, debería estar justificada la consideración del diagnóstico de una discapacidad intelectual. En el DSM-5 el concepto diagnóstico previo de retraso mental ha sido cambiado por **discapacidad intelectual.** El DSM-5 también incluye el término **trastorno del desarrollo intelectual** que indica debilidades en el funcionamiento intelectual que se inician durante el período temprano del desarrollo (v. cap. 36).

La valoración clínica del funcionamiento intelectual ha demostrado su utilidad para identificar la discapacidad intelectual, para informar sobre las estrategias de tratamiento y para predecir la funcionalidad futura (p. ej., académica, laboral y social). Sin embargo, las puntuaciones de los test de inteligencia (p. ej., CI) sólo reflejan parte del perfil de aptitudes de la persona. Desde el punto de vista funcional, hay varias características cognitivas comunes que distinguen a los niños con un funcionamiento intelectual inferior de los que tienen unas aptitudes medias o superiores. Por lo general, los que están en el extremo inferior del espectro (p. ej., deficiencias intelectuales profundas o graves) son incapaces de asumir una función independiente y requieren un entorno muy estructurado con ayuda y supervisión constantes (v. cap. 36). En el otro extremo del espectro se encuentran los niños con un intelecto excepcionalmente desarrollado (p. ej., superdotados). Aunque este nivel de funcionamiento intelectual ofrece muchas oportunidades, también se puede asociar a dificultades funcionales relacionadas con la socialización, el estilo de aprendizaje y con diferencias de comunicación y perceptivas. Los individuos cuyo intelecto se encuentra en el rango límite o por debajo de la media (en ocasiones denominados «límite» o «*en el rango lento de aprendizaje*») tienden a presentar mayores dificultades para procesar y manejar la información abstracta, para establecer conexiones entre conceptos e ideas y para generalizar la información (p. ej., pueden ser capaces de comprender un concepto en un contexto, pero son incapaces de tomarlo y de aplicarlo en una situación distinta). Por lo general, estos individuos tienden a obtener mejores resultados cuando la información se presenta en términos más concretos y explícitos, así como cuando trabajan con información repetitiva (p. ej., memorización de un material específico). Un intelecto más capacitado se ha asociado con un mejor desarrollo de la formación de conceptos, el pensamiento crítico, la resolución de problemas, la comprensión y la formulación de reglas, la producción de ideas y la creatividad, así como con la metacognición (la capacidad de «pensar sobre el pensamiento»).

Función del lóbulo frontal

Atención

La mayoría de los procesos cerebrales dependen en gran medida de la activación, alerta y atención funcionales. Es probable que cualquier fallo en estos sistemas o en su interrelación provoque dificultades en otras áreas. La atención funcional requiere la integridad de los sistemas neuroanatómicos y neuroquímicos cerebrales. Desde el punto de vista estructural, las regiones cerebrales implicadas son las áreas subcorticales, corticales y de asociación en todo el cerebro. Las estructuras principales responsables engloban regiones del tronco del encéfalo (p. ej., ganglios basales), el sistema límbico (p. ej., amígdala e hipocampo) y los lóbulos frontales (p. ej., corteza prefrontal). El neurotransmisor dopamina, junto con sus vías neuronales, se ha identificado como un modulador químico principal de la atención. A través de los mecanismos cognitivos de atención y funciones ejecutivas el cerebro infantil adquiere, organiza y procesa la información, y regula, planifica y controla la conducta y el pensamiento. Los niños que tienen una disfunción de la atención constituyen un grupo muy heterogéneo que presenta diversos patrones de alteración de estos sistemas (v. cap. 33). Los síntomas resultantes no sólo afectan a la conducta, el aprendizaje y el desarrollo de habilidades académicas, sino que también influyen en el niño desde los puntos de vista emocional, social y del desarrollo adaptativo y del funcionamiento.

El proceso de atención está lejos de ser una función unitaria, independiente o específica. Esto puede ilustrarse mejor por el fenotipo asociado al **trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).** El TDAH no es sólo un trastorno de fijación de la atención, sino que engloba una serie de síntomas relacionados con problemas con la vigilancia, distracción, impulsividad del pensamiento y la conducta, hiperactividad y flexibilidad. La alteración de la atención puede deberse a unos mecanismos defectuosos en y/o entre los subdominios de la atención. Estos subdominios son la **atención selectiva** (la capacidad de centrar la atención en un estímulo concreto y de distinguir entre información relevante e irrelevante), la **atención dividida** (la capacidad de centrarse en más de un estímulo en un momento dado), la **atención mantenida** (la capacidad de mantener el centro de atención) y la **atención alternante** (la capacidad de cambiar el centro de atención entre los estímulos).

Los problemas de atención en los niños de edad escolar se pueden manifestar en cualquier momento del proceso, desde la activación a la respuesta. Los niños con disminución de la alerta y la activación pueden presentar signos de fatiga mental en una clase o cuando participan en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cualquier actividad que requiera centrar la atención de forma sostenida. Pueden bostezar, estirarse, moverse sin parar y soñar despiertos. Pueden volverse hiperactivos para intentar alcanzar o mantener un mayor nivel de activación. Pueden tener problemas para enfocar y mantener la concentración, y sus esfuerzos pueden ser erráticos e impredecibles, con un rendimiento muy desigual. Estos niños también pueden tener dificultades para diferenciar entre la información relevante e irrelevante. Estos problemas para determinar la relevancia suelen hacer que el niño se centre en los estímulos inadecuados en casa y en el colegio, y pueden provocar que pase por alto información esencial, así como obstaculizar su capacidad de tomar notas, resumir la información o identificar lo que tiene que estudiar para un examen. En el contexto social, una mala atención puede conducir a una interacción social inepta (p. ej., debido a factores tales como no «escuchar» lo que otros dicen). Algunos niños presentan lo que se ha denominado un *tempo cognitivo perezoso*. Los niños con un tempo cognitivo perezoso poseen muchas características de inatención sin una historia de hiperactividad y/o impulsividad significativas. Algunos investigadores creen que el tempo cognitivo perezoso puede ser un trastorno diferente al TDAH, con sus características propias, incluidas hipoactividad, letargia, confusión y «embotamiento» mental.

La distracción puede adoptar la forma de escuchar ruidos del exterior en lugar de al profesor, mirar por la ventana o pensar constantemente en el futuro. Estos niños suelen mostrar signos de concentración superficial, con un nivel de atención que no tiene la intensidad suficiente para captar la información específica. Como resultado, estos niños suelen describirse como «olvidadizos», porque es necesario tener que repetirles las instrucciones y explicaciones, y pueden pasar por alto los detalles (p. ej., los cambios de los signos aritméticos en matemáticas). Estos niños también pueden presentar dificultades con la activación cognitiva y la generalización, de modo que procesan la información pasivamente y no la relacionan con los conocimientos y experiencia previos, o confían demasiado en la experiencia previa.

La disfunción de la atención puede afectar a la realización de trabajos, la conducta y/o la actividad social. Estos niños tienden a actuar sin prever un resultado probable ni pensar en las posibles consecuencias de lo que van a hacer o decir. Su impulsividad puede causar errores descuidados en los trabajos académicos y conductas erróneas involuntarias. Es importante apreciar que la mayoría de los niños con disfunción de la atención también presentan otras formas de disfunción del neurodesarrollo. Aunque el TDAH no se clasifica como una discapacidad académica específica, los niños con TDAH suelen tener trastornos académicos asociados (algunas estimaciones sugieren que coexisten en hasta el 60% de los casos).

Funcionamiento ejecutivo

Existe un solapamiento considerable entre la atención y la **función ejecutiva.** Las ampliaciones al sistema de clasificación de la CIE incluyen un código para el *déficit del lóbulo frontal y la función ejecutiva* (799.55). La función ejecutiva es un cajón de sastre utilizado para describir los procesos cognitivos específicos implicados en la regulación, orientación, organización y control de los pensamientos y acciones (funciones cognitivas, conductuales y emocionales) para lograr un objetivo específico. Los procesos que se consideran de naturaleza ejecutiva son el control de la inhibición, flexibilidad (capacidad de alternar entre actividades o pensamientos), el control emocional, las habilidades de iniciación, la planificación, organización, memoria de trabajo y automonitorización.

Los estudios indican que el funcionamiento ejecutivo puede potenciarse en niños de edad tan temprana como los 4 años, lo cual sugiere que el funcionamiento ejecutivo se desarrolla activamente en el niño en edad preescolar.

Los déficits de función ejecutiva que tienen un impacto concreto sobre la función escolar incluyen la **inhibición,** o **control inhibitorio,** la capacidad de controlar una respuesta, tanto cognitiva como conductual. Los niños con déficits del control inhibitorio pueden responder las preguntas prematuramente y fracasar a la hora de comprobar su trabajo. Conductualmente, estos niños pueden hablar sin considerar primero el impacto de lo que dicen. En el contexto social, los niños desinhibidos pueden interrumpir a otros y mostrar otros comportamientos impulsivos que a menudo interfieren en las relaciones interpersonales (v. cap. 33).

La función de la **memoria de trabajo** ha centrado gran parte de las investigaciones recientes. La memoria de trabajo puede definirse como la capacidad de mantener, manipular y almacenar información durante períodos breves. En su forma más sencilla la memoria de trabajo implica la interacción de procesos verbales y visuales a corto plazo (p. ej., memoria, fonología, conciencia y habilidades espaciales) con un mecanismo de control centralizado que es responsable de coordinar todos los procesos cognitivos que intervienen (es decir, suspender de forma temporal la información en la memoria mientras se trabaja con ella). Desde el punto de vista del desarrollo, la capacidad de la memoria de trabajo se puede duplicar o triplicar entre la edad preescolar y la adolescencia. Un estudiante con una disfunción de la memoria de trabajo podría recordar un número y después olvidar lo que pretendía hacer después de recordarlo. La memoria de trabajo es una función subyacente igual de relevante para la lectura, donde permite que el niño recuerde el comienzo de un párrafo cuando llega al final del mismo. En la escritura la memoria de trabajo ayuda al niño a recordar qué quería expresar por escrito mientras está realizando otra tarea, como colocar una coma o deletrear una palabra de forma correcta. La memoria de trabajo también posibilita relacionar la nueva información que se está adquiriendo en la memoria a corto plazo con los conocimientos o habilidades previos almacenados en la memoria a largo plazo (tabla 32-1).

Tabla 32-1 Expresión sintomática de la disfunción ejecutiva

DÉFICIT DE FUNCIÓN EJECUTIVA	EXPRESIÓN SINTOMÁTICA
Desinhibición	Impulsividad/mala regulación de la conducta Interrumpe Habla sin recapacitar
Vacilación	Problemas en la transición de una tarea/actividad a otra Incapaz de ajustarse a un cambio inesperado Repite abordajes infructuosos para solucionar problemas
Iniciación	Dificultad para iniciar independientemente tareas/actividades Carece de iniciativa Dificultad para desarrollar ideas o para la toma de decisiones
Memoria de trabajo	Desafíos a la hora de seguir una instrucción con múltiples pasos (p. ej., sólo completa 1 de 3 pasos) Falta de memoria
Organización y planificación	Fallos en la planificación Con frecuencia el trabajo es desorganizado Pospone y no completa las tareas Niño «desordenado»
Automonitorización	Falla en reconocer errores y en comprobar el trabajo No aprecia el impacto de las acciones sobre otras personas Pobre conciencia propia
Control del afecto	Experimenta explosiones conductuales y emocionales (p. ej., rabietas) Se enfada/frustra fácilmente Cambios frecuentes de estado de ánimo

Memoria

El término **memoria** se utiliza para describir el mecanismo por el que la información se adquiere, conserva y se recuerda. Desde el punto de vista estructural, algunas de las principales áreas cerebrales implicadas en el procesamiento de la memoria son el hipocampo, el fórnix, los lóbulos temporales y el cerebelo, con conexiones en y entre la mayoría de las regiones cerebrales. El sistema de la memoria puede dividirse en subsistemas basados en secuencias de procesamiento, la forma, el intervalo temporal y el método de recuerdo, si los recuerdos se recuperan de forma consciente o inconsciente, y los tipos de alteraciones de la memoria que pueden producirse.

booksmedicos.org

Una vez que la información se ha identificado (mediante procesos auditivos, visuales, táctiles y/o de otro tipo sensorial) debe **codificarse y registrarse,** proceso mental que elabora una representación de la información en el sistema de memoria. El período de tiempo (por lo general segundos) durante el que se mantiene y/o se manipula esta información para su registro y, al final, se codifica, se consolida y se conserva se denomina **memoria de trabajo** (v. antes). Otros conceptos son la **memoria a corto plazo** y la **memoria inmediata.** La **consolidación** y el **almacenamiento** constituyen el proceso por el que la información de la memoria a corto plazo se transfiere a la **memoria a largo plazo.** La información de la memoria a largo plazo puede estar disponible durante horas o incluso durante toda la vida. Se suele creer que la memoria a largo plazo se alberga en su totalidad o en parte en varias regiones cerebrales (p. ej., corteza cerebral, cerebelo). Por lo general, la consolidación de la memoria a largo plazo se realiza de una o varias formas de cuatro posibilidades: emparejamiento de 2 bits de información (como un grupo de letras y el sonido en cada idioma que representan), procedimientos de almacenamiento (consolidación de nuevas habilidades, como los pasos para resolver problemas matemáticos), la clasificación de datos en categorías (almacenar todos los insectos juntos en la memoria) y la conexión de la nueva información con reglas, patrones o sistemas de organización establecidos (aprendizaje basado en reglas).

Una vez que la información se instaura en la memoria a largo plazo se debe poder acceder a ella. Por lo general, la información se puede recuperar de forma espontánea (proceso denominado **recuerdo libre**) o con ayuda de pistas **(recuerdo con pistas o de reconocimiento).** Algunos otros términos usados para describir la memoria son la **memoria anterógrada** (capacidad de aprender desde un punto temporal hacia el futuro), la **memoria retrógrada** (capacidad de recordar información que ya se había aprendido), la **memoria explícita** (apreciación consciente del recuerdo), la **memoria implícita** (recuerdo subconsciente; no hay consciencia de que se active el sistema de memoria), la **memoria procedimental** (memoria sobre cómo hacer las cosas) y la **memoria prospectiva** o *acordarse de recordar.*

A medida que los niños avanzan de curso se incrementa progresivamente la demanda de una utilización eficaz de la memoria. En la educación secundaria se hace un gran hincapié en un recuerdo rápido y preciso. Los niños pueden tener problemas con uno o más mecanismos de la memoria. Puede que presenten dificultades con el registro de la información inicial en la memoria a corto plazo. Otros pueden tener dificultades con el almacenamiento de la información recién introducida. Otros niños pueden tener dificultades a la hora de acceder (recuperar) a la información, a pesar de haberla registrado y almacenado de forma eficaz. Los niños pueden verse frustrados en sus esfuerzos para consolidar la información en la memoria a largo plazo y/o tener dificultades con el recuerdo simultáneo (recuperación de varios hechos o procedimientos a la vez). Algunos estudiantes presentan una **automatización** retardada: no pueden acceder a suficiente información de la que han aprendido en el pasado de forma instantánea y sin esfuerzo. Estas habilidades, como la formación de letras, el dominio de hechos matemáticos y la descodificación de palabras, en último término deben tornarse automáticas si los estudiantes pretenden lograr un buen progreso académico.

Los problemas con el procesamiento de la memoria pueden ser muy específicos y/o dependientes del material. Algunos niños tienen dificultades para aprender material visuo-espacial, mientras que otros pueden presentar déficits para aprender información auditiva. Algunos tienen problemas con el procesamiento de datos lineales o de información secuencial. Otros pueden tener dificultades con los datos que se memorizan por repetición (p. ej., listas de palabras), aunque presentan poca o ninguna dificultad con el registro de la información en su contexto (p. ej., una narración). Aunque la exploración detallada (p. ej., test neurofisiológicos) suele ser necesaria para diferenciar un posible problema de memoria y su impacto sobre el funcionamiento global del niño, el cribado de los problemas de memoria debería formar parte de cualquier evaluación del niño sano.

Cognición social

Para un niño de edad escolar el desarrollo y el uso eficaz de las habilidades sociales es fundamental. Esto depende en gran medida de una **cognición social** segura, que consta de procesos mentales que permiten a una persona comprender el entorno social e interactuar con él. Aunque hay una cierta evidencia que ha demostrado que la cognición social existe como un área específica de función del neurodesarrollo, hay múltiples procesos cognitivos que intervienen en la cognición social, entre los que se encuentran la capacidad de reconocer, interpretar y dar sentido a los pensamientos, comunicaciones (verbales y no verbales) y acciones de los demás, la capacidad de comprender que las percepciones, perspectivas e intenciones de los demás pueden diferir de las nuestras propias (lo que suele denominarse «teoría de la mente»), la capacidad de utilizar el lenguaje para comunicarse socialmente con los demás (lenguaje pragmático) y la capacidad de establecer inferencias sobre los demás y/o el entorno basadas en la información contextual. También puede alegarse que la cognición social implica procesos asociados con la memoria y las funciones ejecutivas como la flexibilidad.

Tabla 32-2 Disfunciones del desarrollo neurológico que subyacen a los trastornos del aprendizaje

TRASTORNO DEL APRENDIZAJE	POSIBLE DISFUNCIÓN SUBYACENTE DEL DESARROLLO NEUROLÓGICO
Lectura	Lenguaje • Procesamiento fonológico • Fluencia verbal • Aptitudes sintácticas y semánticas Memoria • Memoria de trabajo Secuenciación Visuo-espacial Atención
Expresión escrita, deletreo	Lenguaje • Procesamiento fonológico • Aptitudes sintácticas y semánticas Grafomotora Visuo-espacial Memoria • Memoria de trabajo Secuenciación Atención
Matemáticas	Visuo-espacial Memoria • Memoria de trabajo Lenguaje Secuenciación Grafomotora Atención

Una disfunción aislada del desarrollo neurológico puede causar un trastorno académico específico, pero en la mayoría de los casos existe una combinación de factores subyacentes al rendimiento académico deficiente. Además de la disfunción en los ámbitos del desarrollo neurológico que se enumeran en la tabla, el clínico debe considerar también la posibilidad de que existan limitaciones de las capacidades intelectuales y cognitivas o problemas sociales y emocionales asociados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños de edad escolar con disfunciones del desarrollo neurológico presentan variaciones considerables en sus síntomas clínicos. Sus patrones específicos de rendimiento y comportamiento académicos representan vías finales comunes, la convergencia de muchos factores, incluida la interacción de los puntos fuertes cognitivos y los déficits, los factores ambientales, sociales o culturales; el temperamento, la experiencia educativa y la resiliencia intrínseca (tabla 32-2). Los síntomas de los trastornos del aprendizaje varían con la edad. Los de edad preescolar o de guarderías pueden presentar un retraso del desarrollo del lenguaje, con problemas de articulación, desarrollo del vocabulario, para encontrar las palabras y para hacer rimas. Suelen tener dificultades precoces con el aprendizaje de los colores, las formas, las letras y los números, el alfabeto y los días de la semana. Las dificultades para seguir órdenes, la hiperactividad y la distracción pueden ser síntomas precoces de problemas incipientes con la atención y el control inhibitorio. Las dificultades con el desarrollo motor fino (p. ej., agarrar ceras y lapiceros, colorear o dibujar) y con la interacción social no son infrecuentes. Cuando estos niños entran en la educación elemental pueden mostrar problemas de integración y asociación de las letras y los sonidos, así como dificultades con el conocimiento semántico,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

como combinar sus palabras (como ir y comer). Aunque aprenden a leer y deletrear, las dificultades con las reversiones (b/d), inversiones (m/w), transposiciones (vida/diva) y sustituciones (casa/hogar) podrían persistir. La comprensión lectora puede ser defectuosa.

Los niños con signos precoces de déficits matemáticos podrían tener dificultades con conceptos de cantidad o con la suma o resta sin utilizar una representación concreta (p. ej., los dedos a la hora de calcular). También pueden observarse dificultades para aprender conceptos temporales y confusión con las direcciones (derecha/izquierda). Los problemas de secuenciación se observan en la lectura, el deletreo y la escritura, así como en las matemáticas. Un control motor fino y coordinación deficientes y una mala planificación pueden causar problemas de deletreo y escritura. Los déficits de atención y de regulación conductual observados previamente pueden continuar y, junto con los problemas del funcionamiento ejecutivo (p. ej., organización, habilidades de iniciación), complican aún más la capacidad del niño de adquirir y generalizar nuevo conocimiento.

La enseñanza media supone un cambio significativo de exigencias cognitivas, académicas y reguladoras, a medida que se espera que los niños de este grupo de edad sean cada vez más independientes, lo que provoca más dificultades a los niños con problemas existentes de atención, inhibitorios y/o ejecutivos. En la lectura y la escritura los niños de enseñanza media podrían presentar errores de transposición y de secuenciación, podrían tener dificultades con los lexemas, los prefijos y sufijos, así como con la expresión escrita, y podrían evitar leer y escribir por completo. Las dificultades a la hora de completar los problemas de palabras en matemáticas son frecuentes. También puede haber dificultades a la hora de recordar información. Aunque las dificultades conductuales, emocionales y/o sociales pueden observarse tanto en cursos inferiores como superiores, tienden a adquirir notoriedad en los niños de enseñanza media que presentan problemas cognitivos y/o académicos.

Muchas de estas dificultades continúan en los estudiantes de secundaria. En especial, estos alumnos pueden presentar déficits de comprensión lectora, de expresión escrita y una eficacia más lenta de procesamiento. Los problemas al responder preguntas abiertas, al manejar información abstracta y al producir un control ejecutivo (p. ej., automonitorización, organización, planificación y autoinicio) se describen con frecuencia.

Lectura

Las **discapacidades de la lectura** (v. cap. 34), también denominadas **dislexia,** pueden obedecer a múltiples disfunciones del desarrollo neurológico, como ya se ha descrito (v. tabla 32-2). Lo más frecuente es que existan déficits del lenguaje y/o el procesamiento auditivo, como puede observarse por un **procesamiento fonológico** inadecuado. Los problemas con el procesamiento fonológico suelen causar deficiencias a nivel del descifrado de palabras individuales y, por consiguiente, un retraso del automatismo (p. ej., adquisición de un repertorio de palabras que pueden identificar al instante) que provoca una lectura lenta, laboriosa y frustrante. Sin una identificación e intervención eficaces, la comprensión lectora y, en última instancia, la adquisición del conocimiento pueden verse seriamente comprometidas. También pueden existir déficits en otros ámbitos centrales del desarrollo neurológico. Una memoria de trabajo inadecuada puede dificultar que el niño retenga los sonidos y/o los símbolos en la mente mientras descompone las palabras en sus sonidos constituyentes o puede provocar problemas de comprensión lectora. Algunos niños presentan déficits del ordenamiento temporal y tienen problemas con la recombinación de los fonemas en secuencias correctas. Los trastornos de la memoria pueden dificultar el recuerdo y el resumen de lo leído. En algunos niños con déficits cognitivos de orden superior es difícil que comprendan lo que leen porque no captan muy bien los conceptos del texto. Aunque los problemas con las funciones visuo-espaciales (p. ej., percepción visual) son una causa relativamente infrecuente de dificultades con la lectura, pueden causar dificultades a los niños a la hora de reconocer las letras. No es inusual que los niños con problemas de lectura eviten su práctica, y el retraso de la competencia lectora cada vez se vuelve más pronunciado y difícil de remediar.

Deletreo y escritura

Las alteraciones del deletreo y la escritura comparten muchos déficits de procesamiento subyacentes con la lectura, por lo que no resulta sorprendente que ambos trastornos suelan aparecer de forma simultánea en niños de edad escolar (v. tabla 32-2). Los déficits de los elementos centrales del neurodesarrollo pueden consistir en dificultades fonológicas y de descifrado, problemas **ortográficos** (codificación de las letras y las palabras en la memoria) y déficits **morfológicos** (uso de sufijos, prefijos y lexemas). Los problemas en estas áreas pueden manifestarse como un deletreo deficiente desde el punto de vista fonético, aunque con aproximaciones visualmente comparables a la palabra real (*cosa* por *casa*), un deletreo fonéticamente correcto pero incorrecto desde el punto de vista visual (*kosa* por *cosa*) o unos patrones incorrectos de deletreo. Los niños con ciertos trastornos de memoria pueden deletrear incorrectamente las palabras debido a déficits de codificación. Otros lo hacen por una memoria de trabajo auditiva deficiente que interfiere en su capacidad de procesar las letras. Los déficits de secuenciación suelen causar errores de transposición cuando se deletrea. De forma global, el análisis cuidadoso de los errores de deletreo de un niño proporciona una visión valiosa de la naturaleza de sus problemas de deletreo. Según los niños van avanzando dentro del sistema educativo aumentan las demandas de grandes cantidades de escritos bien organizados.

Las dificultades de la escritura se han clasificado como **trastornos de la expresión escrita,** o **disgrafía** (v. tabla 32-2). Aunque muchas de las mismas disfunciones descritas para la lectura y el deletreo pueden contribuir a crear problemas con la escritura, la expresión escrita es la más compleja de las artes lingüísticas y requiere una síntesis de muchas funciones del desarrollo neurológico (p. ej., auditivas, visuo-espaciales, de la memoria, ejecutivas). Los déficits de cualquiera de estos dominios pueden ser problemáticos. Incluso cuando un niño cuenta con unas habilidades ortográficas y/o fonológicas funcionales puede tener problemas de escritura debido a déficits de lenguaje, atención, secuenciación y/o desarrollo motor fino. Estos déficits pueden dar lugar a una escritura difícil de comprender, disgregada y/o desorganizada. Los niños con problemas con la memoria de trabajo pueden perder el hilo de lo que querían escribir. Los déficits de atención pueden dificultar que el niño active y mantenga el esfuerzo mental, el ritmo y los autocontroles que requiere la escritura. En muchos casos la escritura es laboriosa debido a una disfunción grafomotora subyacente (p. ej., la fluencia no sigue el mismo ritmo que la ideación y la producción de lenguaje). Los pensamientos también pueden olvidarse o quedar subdesarrollados durante la escritura debido a que el esfuerzo mecánico es muy exigente.

Matemáticas

Los retrasos en la capacidad matemática, denominados **trastorno del cálculo** o **discalculia,** pueden ser especialmente difíciles de corregir, debido en parte a que las matemáticas implican la asimilación tanto de conocimientos procedimentales (p. ej., cálculos) como de procesos cognitivos de orden superior (p. ej., memoria de trabajo) (v. tabla 32-2). En un estudio realizado en colegios se observó que ningún estudiante de sexto curso con un retraso de más de 6 meses en matemáticas conseguía ponerse al día, y otro estudio reveló que en la mitad de los preadolescentes afectados persiste un trastorno grave del cálculo. Entre los factores asociados a la persistencia de dificultades cabe citar la gravedad del trastorno y su heredabilidad. Los problemas importantes con las matemáticas se pueden hacer prácticamente insuperables, por lo acumulativa que resulta la estructura de esta materia.

Algunos niños fracasan en matemáticas debido a discapacidades de razonamiento y de resolución de problemas (p. ej., funcionamiento intelectual). A estos niños les puede resultar difícil aplicar conceptos con eficacia y/o de forma sistemática. Los buenos matemáticos son capaces de desplegar capacidades conceptuales tanto verbales como perceptivas para comprender conceptos como fracciones, porcentajes, ecuaciones y proporciones. Los niños con disfunciones del lenguaje tienen dificultades con las matemáticas porque presentan problemas para comprender las explicaciones verbales de sus profesores sobre los conceptos cuantitativos y las operaciones. Es probable que se frustren a la hora de resolver problemas expresados con palabras y de procesar la amplia gama de vocabulario técnico de las matemáticas. Esta disciplina también se basa en la visualización. Los niños que tienen dificultades para elaborar y recordar imágenes visuales pueden presentar desventajas para adquirir habilidades matemáticas. Es posible que tengan problemas para escribir los números correctamente, colocar los valores y procesar las formas geométricas o

booksmedicos.org

las fracciones. Los niños con déficits de atención, de control inhibidor o ejecutivos (p. ej., memoria de trabajo) pueden ser incapaces de centrarse en detalles finos (como los signos de las operaciones), podrían adoptar una actitud impulsiva para la resolución de los problemas, mostrar una automonitorización escasa o nula, olvidar componentes del mismo problema o cometer errores por descuido. Cuando el sistema de memoria de un niño es deficiente pudiera tener dificultades para recordar los procedimientos matemáticos adecuados y automatizar los datos matemáticos (como las tablas de multiplicar). Además, no es infrecuente que los niños con discapacidades matemáticas tengan fobias superpuestas a dicha disciplina. La ansiedad por las matemáticas puede ser especialmente problemática.

Problemas no académicos

Las disfunciones del desarrollo neurológico suelen tener efectos que van más allá del rendimiento académico. Dichos efectos pueden relacionarse con las propias disfunciones o con secuelas secundarias (p. ej., fracaso persistente y frustración). La impulsividad y la falta de automonitorización eficaz de los niños con déficits de atención y de control de los impulsos pueden causar acciones inaceptables que son involuntarias. Los niños con disfunciones del desarrollo neurológico pueden presentar una ansiedad excesiva por su rendimiento o una depresión clínica, así como tristeza y comentarios autodespreciativos, disminución de la autoestima, fatiga crónica y pérdida de intereses, e incluso puede aparecer una ideación suicida. Algunos niños pierden la motivación. Tienden a rendirse y muestran una indefensión aprendida, una sensación de que no tienen control sobre su destino. Por tanto, sienten que no necesitan esforzarse ni desarrollar objetivos de futuro. Estos niños pueden caer con facilidad en relaciones interpersonales disfuncionales, conductas perjudiciales (p. ej., delincuencia) y desarrollar trastornos de la salud mental y de personalidad, como trastornos del estado de ánimo (v. cap. 26) o trastorno de personalidad antisocial.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

El pediatra de atención primaria desempeña un papel crítico en la identificación y la valoración del niño con trastornos del aprendizaje. Se debería incorporar un sistema de cribado y vigilancia al programa de consultas periódicas para favorecer la identificación precoz de las dificultades de aprendizaje. El pediatra debería tener en cuenta los antecedentes familiares médicos que incluya un progenitor que continúa teniendo dificultades para la lectura o la organización del tiempo o de un hermano mayor con fracaso escolar. Deberían reseñarse en la historia médica del niño factores tales como una prematuridad extrema o condiciones médicas crónicas. Los niños con bajo peso al nacimiento o aquéllos nacidos prematuramente que parece que han evitado problemas neurológicos más graves puede que manifiesten problemas académicos más adelante en su trayectoria escolar y necesitan una atención particular. Los niños incluidos en estas categorías de riesgo deberían ser vigilados con mayor detalle en las consultas rutinarias del niño sano así como en las consultas urgentes, sobre todo si las quejas físicas son inespecíficas. Debe existir un umbral bajo para iniciar un cribado más exhaustivo del rendimiento escolar y la evaluación de estos niños. Los signos de alarma pudieran ser sutiles o estar ausentes y puede que no se reconozcan los problemas salvo que exista un sistema de desenmascaramiento e identificación de problemas escolares como parte de la consulta rutinaria del niño sano. Pudiera ser que los padres tuvieran preocupaciones acerca del progreso del aprendizaje del niño pero que sean reacios a compartirlas con el pediatra, salvo que se les motive a ello a través de la realización de cuestionarios estándar para el cribado o sistemas de preguntas directas a los progenitores respecto a las posibles preocupaciones acerca del rendimiento escolar de su hijo. La inconsistencia en un informe de una clase a otra puede a veces ser debida a una diferencia en los estilos de enseñanza o a exigencias de la clase. El tipo de déficit también puede influir; por ejemplo, los problemas con el conocimiento fonémico básico deberían aparecer más precozmente, mientras que las dificultades en la comprensión lectora deberían surgir más tarde.

La revisión de los boletines de calificación escolar puede aportar pistas útiles a los patrones de disfunción del desarrollo neurológico. Además de los patrones de evaluación en las diversas áreas de habilidades académicas, también es importante revisar las calificaciones del comportamiento en clase, a veces enumeradas bajo los encabezamientos tales como comportamiento, conducta, esfuerzo, hábitos de trabajo o educación cívica. Es útil la revisión de test estandarizados y unas puntuaciones bajas podrían ser debidas a un trastorno del aprendizaje, a un TDAH, ansiedad, falta de motivación o alguna combinación de los anteriores. De forma inversa, las puntuaciones por encima de la media tienden a descartar problemas de aprendizaje o de atención, aunque la motivación o cuestiones de adaptación podrían entonces explicar una discrepancia entre las puntuaciones estandarizadas y el rendimiento en la clase. Es recomendable comparar cuánto debería tardar en realizar los deberes en casa y cuánto tiempo tarda. Los niños con TDAH, trastornos de aprendizaje o problemas emocionales/de conducta con frecuencia consideran los deberes como una actividad polémica.

El médico de atención primaria es responsable de identificar y descartar cualquier problema médico subyacente o asociado que pudiera obstaculizar el rendimiento académico de un paciente con apuros en la escuela. La visión y la audición son componentes cruciales de la evaluación médica y cualquier sospecha de una dificultad sensorial debería justificar la derivación para estudios más precisos. Debería considerarse la influencia de problemas médicos crónicos o de efectos adversos potenciales de fármacos. Cada vez se reconoce más la privación de sueño como contribuyente a tener dificultades académicas y siempre debe considerarse la posibilidad de abuso de sustancias, especialmente en el adolescente cuyo buen rendimiento académico comienza a deteriorarse con rapidez.

El facultativo debería estar alerta sobre características físicas dismórficas, anomalías congénitas menores o agrupaciones de hallazgos físicos (tales como alteraciones cardíacas y anomalías palatinas en el síndrome velo-cardio-facial) y debería realizar una exploración neurológica detallada. Las exploraciones especiales tales como electroencefalogramas o escáneres cerebrales no están indicadas en ausencia de hallazgos médicos específicos. Las medidas de la función cerebral, tales como la RM funcional, ofrecen el conocimiento de posibles áreas de disfunción del neurodesarrollo, aunque sólo continúan siendo en gran medida herramientas de investigación con una aplicación limitada en el contexto clínico general en este momento.

Si surgen problemas, el pediatra debe descartar causas médicas o afecciones asociadas y puede participar en el proceso de valoración. El pediatra puede asesorar y ayudar a los progenitores a obtener las evaluaciones psicoeducativas y/o emocionales necesarias del colegio o de otros especialistas independientes.

Aquellos facultativos interesados particularmente en los trastornos del aprendizaje pueden extender su participación en el proceso de evaluación. Pueden obtener datos sobre la función del desarrollo neurológico mediante la utilización de cuestionarios cumplimentados por los padres, la escuela y (si es suficientemente mayor) el niño que aporten información actualizada sobre el ajuste conductual, los patrones de rendimiento académico y los rasgos asociados a disfunciones específicas del desarrollo. Además, los cuestionarios pueden revelar datos pertinentes acerca de la historia médica del niño, del entorno familiar y de las variables demográficas de interés en los problemas infantiles del aprendizaje. Los instrumentos de cribado, como la Pediatric Symptoms Checklist, y los cuestionarios estandarizados sobre conducta, como la Child Behavior Checklist (CBCL) y el Behavior Assessment System for Children-Second Edition (BASC-2), son de utilidad en la evaluación (v. cap. 20).

El facultativo también puede realizar una valoración neurológica y del desarrollo ampliada. Entre los instrumentos pediátricos disponibles que facilitan el estudio directo de diversas funciones del neurodesarrollo, como la atención, la memoria y el lenguaje, cabe citar la Pediatric Early Elementary Examination (PEEX II) y la Pediatric Examination of Educational Readiness at Middle Childhood (PEERAMID II). Los exámenes de este tipo también comprenden la observación directa de la conducta y la valoración de indicadores neurológicos secundarios (a veces denominados *signos blandos*). Estos últimos incluyen diversos movimientos asociados y otros fenómenos frecuentemente relacionados con disfunciones del desarrollo neurológico.

Un niño cuyo rendimiento es deficiente durante los años escolares requiere una *evaluación multidisciplinaria* por un pediatra, un psicólogo o un psiquiatra y, si es posible, por un especialista de psicoeducación (a veces denominado *diagnosticador educativo*) que puede realizar un análisis detallado de las habilidades y subhabilidades académicas. Según las necesidades de los casos individuales deben participar otros profesionales como logopedas, terapeutas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ocupacionales, neurólogos y trabajadores sociales. En algunos casos se hace imprescindible un examen en profundidad de la situación neurocognitiva del niño. Esto es particularmente cierto en niños que presentan dificultades del desarrollo o cognitivas en presencia de una condición médica (p. ej., epilepsia, daño cerebral traumático, neoplasias infantiles/tumores cerebrales, condiciones genéticas). Una evaluación neuropsicológica implica una valoración exhaustiva de la función cerebral como forma de comprenderla a través de sus dominios. El objetivo de la valoración neuropsicológica es comprender la función cerebral mediante la identificación de las fortalezas y debilidades del perfil cognitivo del niño. Los datos neuropsicológicos con frecuencia se analizan junto a otras pruebas (p. ej., estructurales), tales como RM, para obtener evidencia que apoye cualquier área de dificultad (p. ej., debilidad mnésica asociada a anomalías del lóbulo temporal).

Muchos niños son sometidos a evaluaciones en los colegios. Estas valoraciones están amparadas en Estados Unidos por la ley 101-476 (IDEA). Además, los niños con disfunción de la atención y otros trastornos pueden acceder a plazas de educación especial de acuerdo con la sección 504 de la Rehabilitation Act de 1973.

Las evaluaciones multidisciplinarias realizadas en las escuelas suelen ser de gran utilidad, pero se centran principalmente en determinar si el estudiante cumple los criterios de elegibilidad para beneficiarse de los servicios de educación especial. Las restricciones presupuestarias del centro o la falta de personal también pueden afectar a la calidad de las evaluaciones y al alcance de los servicios recomendados. Muchos progenitores buscan evaluaciones independientes y segundas opiniones fuera del ámbito escolar, y los pediatras pueden participar en este tipo de estudios extraescolares.

Los test psicoeducativos ofrecen información pertinente, sobre todo cuando incluyen análisis detallados que detectan con precisión las insuficiencias que aparecen en los procesos de lectura, deletreo, escritura y matemáticas. La información proveniente de múltiples fuentes puede utilizarse para formular recomendaciones específicas para profesores de enseñanza normal o de educación especial y para planear intervenciones que pueden llevarse a cabo en casa. El especialista en salud mental puede resultar útil para detectar los problemas de origen familiar o los trastornos psiquiátricos que puedan estar complicando o agravando las disfunciones del desarrollo neurológico.

TRATAMIENTO

Existen diversos abordajes estandarizados que deberían ser incorporados al plan de manejo para un estudiante que tiene dificultades académicas. El médico de atención primaria puede desempeñar un papel importante como consultor para supervisar y monitorizar la implementación de estos pasos. El tratamiento de niños con disfunciones del desarrollo neurológico a menudo debe ser multidisciplinario. La mayoría de los niños requiere varias de las siguientes intervenciones.

Desmitificación

Muchos niños con disfunciones del desarrollo neurológico comprenden poco o nada el origen o la naturaleza de sus problemas de aprendizaje. Una vez que se ha realizado una valoración descriptiva adecuada, se debe explicar al niño la naturaleza de la disfunción a la vez que se comentan sus aptitudes más destacadas. Esta explicación debe ofrecerse con un lenguaje no técnico, transmitiendo una sensación de optimismo y el deseo de servir de apoyo y ser útil.

Estrategias de compensación (acomodaciones)

Numerosas técnicas pueden permitir que un niño compense sus disfunciones del desarrollo neurológico. Estas estrategias de compensación se utilizan habitualmente en las clases normales. Algunos ejemplos consisten en usar una calculadora para resolver problemas matemáticos, escribir los trabajos con un procesador de texto, presentar trabajos orales en lugar de escritos, resolver menos problemas de matemáticas, sentarse cerca del profesor para reducir la distracción, presentar de modo visual problemas matemáticos resueltos correctamente y realizar las pruebas de aptitud estandarizadas sin límite de tiempo. Estas estrategias no curan las disfunciones del desarrollo neurológico pero minimizan sus repercusiones académicas y no académicas y pueden proporcionar la base de unos logros académicos más exitosos.

Intervenciones (corrección de habilidades)

En el domicilio y la escuela se pueden emplear intervenciones para fortalecer los débiles lazos de las habilidades de aprendizaje. Los especialistas en lectura, tutores de matemáticas y otros profesionales pueden utilizar los datos del diagnóstico para seleccionar técnicas que hagan uso de las aptitudes del desarrollo neurológico del estudiante para intentar mejorar su capacidad para descifrar, escribir o realizar cálculos matemáticos. No es necesario que este desarrollo se centre exclusivamente en áreas académicas específicas. Muchos estudiantes precisan ayuda para adquirir habilidades de estudio, estrategias cognitivas y hábitos de organización productivos.

La identificación precoz es fundamental para que se puedan introducir las intervenciones instructivas adecuadas, con el fin de minimizar los efectos a largo plazo de los trastornos académicos. Sin embargo, cualquier intervención debe tener un respaldo empírico (p. ej., se ha demostrado que la intervención de lectura con base fonológica mejora de forma significativa las habilidades lectoras en los niños de edad escolar, y algunos estudios han demostrado modificaciones de regiones cerebrales que son esenciales para la fluencia lectora después de esta intervención). Esta corrección puede tener lugar en un aula didáctica o un centro de aprendizaje del colegio, y suele limitarse a los niños que cumplen los criterios educativos de necesidad de recursos educativos especiales, como ya se ha descrito.

Entre las intervenciones que pueden ponerse en marcha en el hogar de los niños están las actividades para ayudar a la automatización de subhabilidades, como las operaciones aritméticas o la formación de letras, o la utilización de programas de lectura basados en la fonología.

Existen diversos abordajes terapéuticos/de intervención para reforzar la función ejecutiva que han demostrado datos positivos. Éstos incluyen programas de entrenamiento computarizado tales como el CogMed (Pearson) que ha demostrado reforzar las habilidades de la memoria de trabajo en los niños mediante un modelo de juego de ordenador. Los programas en el aula escolar basados en el currículo, tales como las Herramientas de la Mente (Herramientas) y el PATHS (Promoting Alternative Thinking Strategies o Estrategias de Promoción Alternativa de Pensamiento), también han acumulado apoyo por los investigadores. Estos programas utilizan abordajes tales como el juego social y áreas diana como el autocontrol y la resolución de problemas para enseñar y reforzar las funciones ejecutivas. El ejercicio aeróbico y las artes marciales tales como el taekwondo, que hacen hincapié en la disciplina y ponen énfasis en el desarrollo de la autorregulación (p. ej., el control de los impulsos), han demostrado mejorías que se generalizan en muchos aspectos de las funciones ejecutivas y de la atención.

Terapia del desarrollo

Existe controversia acerca de la eficacia de los tratamientos para mejorar las deficiencias de las funciones del desarrollo. No obstante, algunas formas de terapia del desarrollo están ampliamente aceptadas. Los logopedas suelen ofrecer intervenciones para jóvenes con diversas formas de discapacidad del lenguaje. Los terapeutas ocupacionales se esfuerzan por mejorar las habilidades motoras de ciertos estudiantes con problemas de escritura y los fisioterapeutas se dirigen a tratar una motricidad grosera torpe.

Modificaciones curriculares

Muchos niños con disfunciones del desarrollo neurológico precisan que se modifique su programa de estudios escolar para tener éxito, en especial a medida que van progresando en la enseñanza secundaria. Puede ser necesario seleccionar las materias en los estudiantes con deficiencias de la memoria, de modo que no tengan que acumular una carga excesiva de memorización en ningún semestre. El momento para aprender un idioma extranjero, la selección de los estudios matemáticos y la elección de las asignaturas de ciencias son cuestiones fundamentales para muchos de estos adolescentes con problemas.

Refuerzo de las aptitudes

En los niños con disfunciones hay que identificar con claridad y explotar a fondo sus afinidades, potencial y talentos. Tan importante es reforzar las aptitudes como intentar paliar las deficiencias. Las habilidades deportivas, las inclinaciones artísticas, el talento creativo y las aptitudes para la mecánica se encuentran entre los activos potenciales de algunos estudiantes que obtienen resultados académicos deficientes. Los padres

booksmedicos.org

y el personal escolar deben crear oportunidades para que estos niños construyan su futuro sobre estos activos y obtengan respeto y elogio por sus esfuerzos. El desarrollo adecuado de estos activos personales puede, en última instancia, tener implicaciones en la transición a la edad adulta y en la selección de una profesión o carrera universitaria.

Asesoramiento individual y familiar

Cuando las dificultades del aprendizaje se complican con problemas familiares o trastornos psiquiátricos identificables puede estar indicada la psicoterapia. Los psicólogos clínicos o los psiquiatras infantiles pueden ofrecer tratamientos a largo o corto plazo. En estas intervenciones puede participar solamente el niño o toda la familia. La terapia cognitivo-conductista es una técnica cada vez más popular. Es esencial que el terapeuta conozca a fondo la naturaleza de las disfunciones del desarrollo neurológico que afectan al niño.

Terapias controvertidas

Se han propuesto diversos métodos para el tratamiento de las disfunciones del neurodesarrollo que no han demostrado científicamente su eficacia. En esta lista figuran las intervenciones dietéticas (vitaminas, eliminación de aditivos alimentarios o de alérgenos potenciales), los programas neuromotores o las medicaciones dirigidas a la disfunción vestibular, los ejercicios oculares, los filtros, las lentes tintadas y otros dispositivos tecnológicos. Se debe advertir a los padres de la excesiva demanda de tiempo y recursos económicos que suelen conllevar estos remedios. En muchos casos es difícil distinguir los efectos beneficiosos inespecíficos del aumento del apoyo y la atención prestada al niño de los supuestos efectos que produce la intervención.

Medicación

Los psicofármacos son especialmente útiles para aligerar la carga que suponen las disfunciones del neurodesarrollo. Lo más frecuente es administrar estimulantes en el tratamiento de los niños con déficit de atención. Aunque la mayoría de los niños con déficits de atención tienen otras disfunciones asociadas (como trastornos del lenguaje, problemas de memoria, discapacidades motoras o habilidades sociales deficientes), ciertos fármacos, como el metilfenidato, la dextroanfetamina, la lisdexanfetamina, las sales mixtas de anfetamina y la atomoxetina, son tratamientos auxiliares importantes porque parecen ayudar a algunos niños a centrar su atención de forma más selectiva y a controlar su impulsividad. Cuando la depresión o una ansiedad excesiva son componentes significativos del cuadro clínico los antidepresivos o los ansiolíticos resultan útiles. Otros fármacos pueden mejorar el control conductual (v. cap. 21). Los niños que reciben medicación deben realizar visitas periódicas de seguimiento en las que se efectúa una anamnesis de los efectos secundarios, una revisión de los cuestionarios sobre conducta actuales, una exploración física completa y las modificaciones pertinentes de la dosis del fármaco. Se recomienda establecer interrupciones periódicas del fármaco para determinar si la medicación sigue siendo necesaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **33**

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

David K. Urion

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es el trastorno neuroconductual más frecuente en la infancia y una de las enfermedades crónicas que afectan a los niños de edad escolar. El TDAH se caracteriza por inatención, que incluye una distraibilidad aumentada y dificultad para mantener la atención, un control deficiente de los impulsos y una disminución de la capacidad de autoinhibición, así como hiperactividad e inquietud motoras (tabla 33-1). Las definiciones varían según los distintos países (tabla 33-2). Los niños con este trastorno suelen presentar bajo rendimiento académico, problemas en las relaciones interpersonales con familiares y compañeros y una baja autoestima. El TDAH coexiste con frecuencia con otros trastornos emocionales, conductuales, del lenguaje y del aprendizaje (tabla 33-3). En el 40-50% de los niños afectos el trastorno aparece para continuar durante la edad adulta, y conlleva un desempleo y subempleo significativos, disfunción social y un riesgo aumentado de conductas antisociales, incluidas abuso de sustancias, dificultades para mantener relaciones y problemas con la ley.

ETIOLOGÍA

El TDAH puede ser la vía final común de una variedad de procesos complejos del desarrollo cerebral. En las madres de niños con TDAH es más probable que se presenten complicaciones en el parto, como toxemia, parto prolongado o parto complicado. El uso materno de drogas, el tabaquismo y alcoholismo durante el embarazo, la exposición al plomo o al mercurio (pre o posnatal) se relacionan con frecuencia con déficit de atención asociado al desarrollo del TDAH. Los colorantes y conservantes alimentarios se han asociado contradictoriamente a hiperactividad en niños previamente hiperactivos.

En el TDAH existe un gran componente genético. Los estudios genéticos han implicado principalmente a 2 genes candidatos, el gen del transportador de la dopamina *(DAT1)* y una forma particular del gen del receptor 4 de la dopamina *(DRD4),* en la aparición del TDAH. Otros genes adicionales que pueden contribuir son el *DOCK2,* asociado con la inversión pericéntrica 46N inv(3)(p14:q21) implicada en la regulación de citocinas, un gen de intercambio sodio-hidrógeno, otros genes dopaminérgicos así como *(DRD5),* genes serotoninérgicos *(5HTT, HTR1B)* y la proteína asociada a sinaptosoma SNAP-25.

Las estructuras cerebrales anómalas se han relacionado con un mayor riesgo de TDAH; el 20% de los niños con lesiones cerebrales traumáticas graves desarrolla después síntomas marcados de impulsividad y falta de atención. Los niños con traumatismo craneal u otras lesiones en quienes se diagnostica después un TDAH podrían tener una alteración del equilibro conductual o una conducta impulsiva como parte de este trastorno, lo que les predispone a las lesiones. Se han observado alteraciones estructurales y funcionales en niños con TDAH sin lesiones cerebrales identificables preexistentes. Entre estas alteraciones se encuentran los trastornos en la regulación de los circuitos subcorticales frontales, volúmenes corticales pequeños en esta región, la reducción generalizada de volumen por todo el cerebro y alteraciones del cerebelo, particularmente de elementos de la línea media/vermianos. Las anomalías en las redes o circuitos neuronales se han identificado con la RM funcional.

Los factores estresantes familiares psicosociales también pueden exacerbar los síntomas del TDAH, como la pobreza, la exposición a la violencia y la desnutrición o malnutrición.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios de prevalencia del TDAH a nivel mundial han encontrado que afecta al 9% de los niños de edad escolar, aunque la tasa de prevalencia varía considerablemente en cada país, quizá debido en parte a las diferentes muestras y técnicas de estudio. La tasa puede ser más elevada si se consideran los síntomas (falta de atención, impulsividad, hiperactividad) en ausencia de alteración funcional. La prevalencia en las muestras de adolescentes es del 2-6%. Alrededor del 2% de los adultos presenta TDAH. El TDAH suele infradiagnosticarse en los niños y adolescentes. Los jóvenes con TDAH a menudo están infratratados respecto a las dosis adecuadas y necesarias de fármacos. Muchos niños con TDAH también presentan enfermedades psiquiátricas asociadas, como el trastorno negativista desafiante, trastornos conductuales, alteraciones del aprendizaje, depresión y trastornos de ansiedad. La incidencia de TDAH parece aumentada en niños con trastornos neurológicos tales como epilepsias, neurofibromatosis y esclerosis tuberosa (v. tabla 33-3).

PATOGENIA

Los estudios mediante RM de los niños con TDAH revelan una pérdida de la asimetría cerebral normal, además de menores volúmenes cerebrales de estructuras específicas, como la corteza prefrontal y los ganglios basales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics, Committee on Children with Disabilities: The pediatrician's role in development and implementation of an Individual Education Plan (IEP) and/or an Individual Family Service Plan (IFSP), *Pediatrics* 104:124-127, 1999.

American Psychiatric Association, American Psychiatric Publishing: *Intellectual disability and specific learning disorder fact sheets*, Washington, DC, 2013, American Psychiatric Publishing.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, ed 5, Arlington, VA, 2013, American Psychiatric Publishing.

Ansari D: Neurocognitive approaches to developmental disorders of numerical and mathematical cognition: The perils of neglecting development, *Learn Individ Differ* 20:123-129, 2010.

Bernstein JH, Waber DP: Executive capacities from a developmental perspective. In Meltzer L, editor: *Executive function in education*, New York, 2007, Guilford Press.

Booth JR: Brain basis of learning and development of language and reading. In Coch D, Dawson G, Fischer KW, editors: *Human behavior, learning and the developing brain, typical development*, New York, 2007, Guilford Press.

Dehn MJ: *Working memory and academic learning: assessment and intervention*, Hoboken, NJ, 2008, John Wiley & Sons.

Diamond A, Lee K: Interventions shown to aid executive function development in children 4-12 years old, *Science* 333(6045):959-964, 2011.

Fletcher JM, Reid Lyon G, Fuchs LS, et al: *Learning disabilities: from identification to intervention*, New York, 2007, Guilford Press.

Goswami U: Typical reading development and developmental dyslexia across language. In Coch D, Dawson G, Fischer KW, editors: *Human behavior, learning and the developing brain, typical development*, New York, 2007, Guilford Press.

Hale JB, et al: Implementation if IDEA: integrating response to intervention and cognitive assessment methods, *Psychol Sch* 43(7), 2006.

Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, et al: The forgotten learning disability: epidemiology of written-language disorder in a population-based cohort (1976-1982), *Rochester, Minnesota, Pediatrics* 123(5):1306-1313, 2009.

Kelly DP, Aylward GP: Identifying school performance problems in the pediatric office, *Pediatr Ann* 34:288-298, 2005.

Pennington B: *Diagnosing learning disorders*, ed 2, New York, 2009, Guilford Press.

Schore AN: The effects of early relational trauma on right brain development, affect regulation, and infant mental health, *Infant Ment Health J* 22(1–2):201-269, 2001.

Shahi V, Veerapandiyan A, Schoch K, et al: Social skills and associated psychopathology in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: implications for intervention, *J Intellect Disabil Res* 56(9):86-878, 2012.

Tanaka H, Black JM, Hulme C, et al: The brain basis of the phonological deficit in dyslexia is independent of IQ, *Psychol Sci* 22(11):1442-1451, 2011.

Weber P, Lutschg J, Fahnenstich H: Cerebral hemodynamic changes in response to an executive function task in children with attention-deficit hyperactivity disorder measured by near-infrared spectroscopy, *J Dev Behav Pediatr* 26:105-111, 2005.

Wiebe SA, Sheffield T, Nelson JM, et al: The structure of executive function in 3-year-olds, *J Exp Child Psychol* 108(3):436-452, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 33-1 Criterios diagnósticos del DSM-5 para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

1. Un patrón persistente de inatención y/o de hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo y caracterizado por 1) y/o 2):
   1. **Inatención:** seis (o más) de los siguientes síntomas de inatención han persistido durante al menos 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo y que condiciona negativamente las actividades sociales y académicas/ocupacionales:
      - **Nota:** los síntomas no son sólo una manifestación de una conducta oposicionista, desafiante, hostilidad o un fracaso para comprender tareas o instrucciones. Para adolescentes más mayores y adultos (edad de 17 años o superior) se requieren al menos cinco síntomas.
        1. A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, el trabajo u otras actividades (p. ej., pasa por alto o se pierde detalles, el trabajo es impreciso).
        2. A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades lúdicas (p. ej., tiene dificultad para mantenerse centrado durante las conferencias, conversaciones o una lectura larga).
        3. A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente (p. ej., su mente parece que está en otro lugar, incluso en ausencia de cualquier distracción obvia).
        4. A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones en el centro de trabajo (p. ej., comienza las tareas pero rápidamente se descentra y se distrae fácilmente).
        5. A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades (p. ej., dificultad para el manejo de tareas secuenciales, dificultad para mantener los materiales y pertenencias en orden, desordenado, trabajo desorganizado, tiene un mal manejo del tiempo, fracasa a la hora de cumplir los plazos).
        6. A menudo evita, le disgusta o rechaza dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (trabajos escolares o domésticos; para adolescentes más mayores o adultos preparar informes, rellenar formularios, revisar escritos largos).
        7. A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (p. ej., materiales escolares, lápices, libros, herramientas, monederos, llaves, deberes escolares, gafas, teléfonos móviles).
        8. A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes (para adolescentes más mayores y adultos puede incluir pensamientos no relacionados).
        9. A menudo es olvidadizo en las actividades diarias (p. ej., al hacer tareas rutinarias, cumplir recados; para adolescentes más mayores y adultos devolver llamadas, pagar cuentas, cumplir con las citas).
   2. **Hiperactividad e impulsividad:** seis (o más) de los siguientes síntomas han persistido durante al menos 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo y que condiciona negativamente las actividades sociales y académicas/ocupacionales:
      - **Nota:** los síntomas no son sólo una manifestación de una conducta oposicionista, desafiante, hostilidad o un fracaso para comprender tareas o instrucciones. Para adolescentes más mayores y adultos (edad de 17 años o superior) se requieren al menos cinco síntomas.
        1. A menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento.
        2. A menudo abandona su asiento en clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado (p. ej., abandona su sitio en clase, en la oficina o en otro lugar de trabajo, o en otras situaciones que requieran permanecer en su sitio).
        3. A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en las que es inapropiado hacerlo. (**Nota:** en adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud.)
        4. A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.
        5. A menudo «está en marcha» o suele actuar como si «tuviera un motor» (p. ej., es incapaz de estar o se mantiene incómodo durante un tiempo prolongado, como en restaurantes, reuniones; otros pueden experimentarlo como si estuviera inquieto y con dificultad para mantener el hilo).
        6. A menudo habla en exceso.
        7. A menudo ofrece respuestas precipitadas antes de ser completadas las preguntas (p. ej., completa las frases de otros, no puede esperar el turno en una conversación).
        8. A menudo tiene dificultades para esperar su turno (p. ej., mientras espera en una cola).
        9. A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. ej., se entromete en conversaciones, juegos o actividades; puede empezar utilizando las cosas de otras personas sin preguntar o sin recibir permiso; para adolescentes y adultos puede inmiscuirse o encargarse de lo que están haciendo otros).
2. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o inatención que causan alteraciones estaban presentes antes de los 12 años de edad.
3. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o inatención se presentan en dos o más ambientes (p. ej., en casa, la escuela o el trabajo; con amigos o familiares; en otras actividades).
4. Deben existir pruebas claras de que los síntomas interfieren o reducen la calidad del funcionamiento social, académico o laboral.
5. Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de una esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad, intoxicación o abstinencia de drogas).

Especificar si:

- **Presentación combinada:** si se satisfacen ambos criterios A1 (inatención) y A2 (hiperactividad-impulsividad) durante los últimos 6 meses.
- **Presentación predominantemente inatenta:** si se satisface el criterio A1 (inatención) pero no el criterio A2 (hiperactividad-impulsividad), durante los últimos 6 meses.
- **Presentación predominantemente hiperactiva/impulsiva:** si se satisface el criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) pero no el criterio A1 (inatención) durante los últimos 6 meses.

Especificar si:

- **En remisión parcial:** cuando se han satisfecho previamente todos los criterios, no se satisfacen todos los criterios completos durante los últimos 6 meses y los síntomas continúan produciendo alteraciones en el funcionamiento social, académico u ocupacional.

Especificar la gravedad actual:

- **Leve:** síntomas escasos presentes, si hay alguno, de aquéllos requeridos para realizar el diagnóstico, y los síntomas sólo provocan alteraciones menores en el funcionamiento social u ocupacional.
- **Moderado:** existen síntomas de alteración funcional entre «leves» y «graves».
- **Grave:** muchos más síntomas de los requeridos para realizar el diagnóstico, o existen varios síntomas particularmente graves, o los síntomas producen una alteración marcada en el funcionamiento social u ocupacional.

Reimpresa con autorización de la American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, *quinta edición, Washington, DC, 2013, American Psychiatric Association. Copyright 2013 American Psychiatric Association.*

booksmedicos.org

Tabla 33-2 Diferencias entre los criterios europeos y estadounidenses para el TDAH y el THC

TDAH DSM-5	THC CIE-10
SÍNTOMAS	
Uno o ambos de los siguientes: Al menos 6 de 9 síntomas de inatención Al menos 6 de 9 síntomas de impulsividad o hiperactividad	Todos los siguientes: Al menos 6 de 8 síntomas de inatención Al menos 3 de 5 síntomas de hiperactividad Al menos 1 de 4 síntomas de impulsividad
GENERALIZACIÓN	
Algunas alteraciones debidas a los síntomas están presentes en >1 ambiente	Los criterios se satisfacen en >1 ambiente

CIE-10, *Clasificación internacional de enfermedades, 10.ª edición;* DSM-5, *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5.ª edición*; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; THC, trastorno hipercinético.

Adaptada de Biederman J, Faraone S: Attention-deficit hyperactivity disorder, Lancet *366:237-248, 2005.*

Tabla 33-3 Diagnóstico diferencial del trastorno por déficit de atención con hiperactividad

FACTORES PSICOSOCIALES
Respuesta a abuso sexual o maltrato físico
Respuesta a prácticas de crianza inadecuadas
Respuesta a psicopatologías en los progenitores
Respuesta a la aculturación
Respuesta a un ambiente escolar inadecuado
DIAGNÓSTICOS ASOCIADOS CON CONDUCTAS DE TDAH
Síndrome del cromosoma X frágil
Síndrome alcohólico fetal
Trastornos generalizados del desarrollo
Trastorno obsesivo compulsivo
Síndrome de Tourette
Trastorno de ajuste con conducta y emociones mixtas
TRASTORNOS MÉDICOS Y NEUROLÓGICOS
Enfermedades tiroideas (incluida la resistencia general a la hormona tiroidea)
Envenenamiento con metales pesados (incluido el plomo)
Efectos adversos de medicaciones
Efectos del abuso de sustancias
Déficits sensoriales (audición y visión)
Trastornos del procesamiento auditivo y visual
Trastorno neurodegenerativo, especialmente leucodistrofias
Traumatismo craneal
Trastorno postencefalítico

Nota: los trastornos coexistentes con una posible presentación como TDAH son el trastorno negativista desafiante, los trastornos de ansiedad, los trastornos conductuales, los trastornos depresivos, los trastornos del aprendizaje y los trastornos del lenguaje. La presencia de 1 o más síntomas de estos trastornos puede corresponder al espectro de una conducta normal, mientras que varios de estos síntomas pueden ser problemáticos pero no llegar a cumplir todos los criterios del trastorno.

De Reiff MI, Stein MT: Attention-deficit/hyperactivity disorder evaluation and diagnosis: a practical approach in office practice, Pediatr Clin North Am *50:1019-1048, 2003. Adaptada de Reiff MI: Attention-deficit/hyperactivity disorders. En Bergman AB, editor:* 20 Common problems in pediatrics, *Nueva York, 2001, McGraw-Hill, pág. 273.*

Los niños con TDAH presentan una reducción de aproximadamente un 5-10% en estas estructuras cerebrales. Los hallazgos de la RM funcional indican una disminución del flujo sanguíneo en el estriado. Los datos de la RM funcional también sugieren déficits amplios en unas redes funcionales para la atención selectiva y tónica en el TDAH, que incluyen el estriado, las regiones prefrontales, el lóbulo parietal y el lóbulo temporal. La corteza prefrontal y los ganglios basales son ricos en receptores de dopamina. Este conocimiento, junto a los datos acerca de los mecanismos de acción dopaminérgicos del tratamiento médico del TDAH, ha conducido a la **hipótesis de la dopamina,** que postula que las alteraciones del sistema dopaminérgico pueden estar relacionadas con el comienzo del TDAH. La tomografía por emisión de positrones con fluorodopa también apoya la hipótesis de la dopamina al identificar bajos niveles de actividad dopaminérgica en adultos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El desarrollo de los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4.ª edición* (DSM-IV) para el diagnóstico del TDAH se produjo fundamentalmente en ensayos de campo realizados con niños de 5 a 12 años. Existen menos estudios disponibles que utilicen los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5.ª edición* (DSM-5), aunque aquellos que están disponibles sugieren una buena correlación con los datos de los estudios basados en los criterios del DSM-IV, a pesar de la ampliación de la definición de la edad basada para el inicio de los síntomas en el DSM-5 (v. tabla 33-1). Los criterios actuales del DSM-5 estipulan que la conducta debe ser inadecuada para el nivel de desarrollo del niño (considerablemente diferente a la de otros niños de la misma edad y nivel de desarrollo), debe comenzar antes de los 12 años, debe estar presente durante al menos 6 meses, debe estar presente en 2 o más contextos y documentada como tal por dos observadores independientes y no debe ser secundaria a otro trastorno. El DSM-5 identifica 3 subtipos de TDAH. El 1.er subtipo, el *TDAH, con predominio de déficit de atención,* cursa a menudo con problemas cognitivos y es más frecuente en mujeres. Los otros 2 subtipos, el *TDAH, con predominio impulsivo-hiperactivo,* y el *TDAH de tipo combinado,* se diagnostican con mayor frecuencia en varones. Las manifestaciones clínicas del TDAH pueden cambiar con la edad. Los síntomas pueden variar desde la agitación motora y las conductas agresivas y disgregadas, que son comunes en los niños en edad preescolar, a los síntomas de desorganización, distraibilidad e inatención, más típicos en adolescentes mayores y adultos. El TDAH es a menudo difícil de diagnosticar en los preescolares, en los que la distraibilidad e inatención a menudo son consideradas partes del desarrollo durante este período.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de TDAH se efectúa principalmente a partir de datos clínicos después de una evaluación exhaustiva, una historia clínica meticulosa, una entrevista clínica que identifique o descarte otras causas o factores contribuyentes, la cumplimentación de escalas de valoración conductual por observadores distintos de al menos 2 contextos (p. ej., profesor y padre), la exploración física y las pruebas de laboratorio necesarias o indicadas a partir de la anamnesis y/o la exploración física. Es esencial obtener y evaluar sistemáticamente información proveniente de diversas fuentes, como el niño, los progenitores, los profesores, los médicos y, cuando sea apropiado, de otros cuidadores, durante el curso tanto del diagnóstico como del manejo subsiguiente.

Entrevista e historia clínica

La entrevista clínica permite concluir si los síntomas cumplen los criterios diagnósticos del TDAH. Durante la entrevista el médico debe obtener información relativa a la historia de los problemas actuales, la salud y el desarrollo general del niño, y los antecedentes familiares y sociales. La entrevista debe hacer hincapié en los factores que pueden afectar al desarrollo o la integridad del sistema nervioso central, o revelar la presencia de enfermedades crónicas, déficits sensoriales o utilización de fármacos que afectan al funcionamiento del niño. Los factores sociales disgregadores, como problemas familiares, factores estresantes situacionales, malos tratos o abandono, pueden dar lugar a conductas hiperactivas o ansiosas. Los antecedentes familiares de parientes de primer grado con TDAH, trastornos del estado de ánimo o de ansiedad, problemas de aprendizaje, trastorno antisocial o consumo de alcohol o sustancias pueden indicar un mayor riesgo de TDAH y/o de otros trastornos concurrentes.

Escalas de valoración conductual

Las escalas de valoración conductual son útiles para averiguar la magnitud y el grado de generalización de los síntomas, pero no son suficientes por sí solas para hacer un diagnóstico de TDAH. Hay varias escalas de valoración conductual estandarizadas que obtienen buenos resultados para diferenciar a los niños con TDAH de los controles. Entre estas escalas se encuentran, entre otras, la Vanderbilt ADHD Diagnostic

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Rating Scale, la Conner Rating Scales (para el progenitor y el profesor), el ADHD Index, la Swanson, Nolan y Pelham Checklist (SNAP) y la ADD-H: Comprehensive Teacher Rating Scale (ACTeRS). Otras evaluaciones de amplio espectro, como la Achenbach Child Behavior Checklist (CBCL) o la Behavioral Assessment Scale for Children (BASC) son útiles especialmente en los casos en los que el niño pueda sufrir problemas concurrentes en otras áreas (ansiedad, depresión, problemas de conducta). Algunas de ellas, como la BASC, incluyen una escala de validación que ayuda a determinar la fiabilidad de la valoración del niño dada por un observador.

Exploración física y pruebas de laboratorio

No se dispone de pruebas de laboratorio estándar para la identificación del TDAH en los niños. La presencia de hipertensión arterial, ataxia o una enfermedad tiroidea debe conllevar evaluaciones diagnósticas adicionales. Los defectos en los movimientos y la coordinación motora fina y otros **signos neurológicos motores sutiles** (repiqueteo de dedos, movimientos alternantes, prueba dedo-nariz, saltar a la comba, seguir un laberinto, cortar papel) son frecuentes pero no lo suficientemente específicos para contribuir al diagnóstico del TDAH. El clínico también debe identificar cualquier posible problema de visión o audición. Asimismo, se debe considerar realizar pruebas para descartar la presencia de concentraciones elevadas de plomo en los niños que presenten algunos o todos los criterios diagnósticos en caso de que estos niños hayan estado expuestos a factores ambientales de riesgo (infravivienda, pintura antigua, proximidad a una carretera que llevara al depósito de plomo en la capa superior del suelo a partir de los tubos de escape de automóviles años atrás). La conducta en el contexto de un laboratorio estructurado puede no reflejar la conducta habitual del niño en el domicilio o el colegio. Por tanto, confiar en la conducta observada en la consulta del médico puede dar lugar a un diagnóstico incorrecto. Las tareas de atención computarizadas y la valoración electroencefalográfica no son necesarias para establecer el diagnóstico, y en comparación con el patrón oro clínico pueden presentar errores falsos positivos y falsos negativos. No obstante, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el sistema de Guía de Ayuda Basada en el EEG (NEBA), el cual puede identificar un theta anómalo: proporción de ondas beta asociadas al TDAH.

Diagnóstico diferencial

Las enfermedades crónicas tales como cefaleas migrañosas, crisis de ausencia, asma y alergias, trastornos hematológicos, diabetes, cáncer infantil, afectan hasta al 20% de los niños de Estados Unidos y deterioran su atención y rendimiento escolar debido a la propia enfermedad o a los fármacos empleados para tratar o controlar el trastorno subyacente (antiasmáticos, esteroides, anticomiciales, antihistamínicos) (v. tabla 33-3). En los niños mayores y los adolescentes el **consumo de sustancias** (v. cap. 114) puede originar un deterioro del rendimiento académico y una conducta inatenta.

Los **trastornos del sueño,** incluidos los secundarios a la obstrucción crónica de las vías respiratorias superiores por unas amígdalas o adenoides de gran tamaño, provocan con frecuencia síntomas conductuales y emocionales, aunque no es probable que dichos problemas sean causas importantes que contribuyan a la aparición del TDAH (v. cap. 19). Los movimientos periódicos de extremidades/síndrome de piernas inquietas se asocian a síntomas de falta de atención, y debería interrogarse acerca de esta materia durante la anamnesis. Los trastornos conductuales y emocionales también originan patrones de sueño alterados.

La depresión y los trastornos de ansiedad (v. caps. 25 y 26) pueden causar muchos de los mismos síntomas que aparecen en el TDAH (inatención, inquietud, incapacidad de centrar la atención y de concentrarse en el trabajo, mala organización, olvidos), pero también pueden estar presentes como enfermedades concurrentes. El trastorno obsesivo-compulsivo puede remedar el TDAH, especialmente cuando los pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes son intrusos e interfieren en las actividades diarias normales. Los trastornos adaptativos secundarios a factores estresantes vitales importantes (muerte de un familiar próximo, divorcio de los progenitores, violencia familiar, consumo de sustancias por parte de los progenitores, mudanza) o los trastornos de la relación paternofilial en los que surgen conflictos acerca de la disciplina, malos tratos y/o abandono manifiesto del niño o sobreprotección, pueden dar lugar a síntomas similares a los del TDAH.

Aunque se cree que el TDAH obedece a un deterioro principal de la atención, el control de los impulsos y la actividad motora, también existe una elevada prevalencia de otros trastornos psiquiátricos (v. tabla 33-3). El 15-25% de los niños con TDAH también sufre problemas de aprendizaje, un 30-35% presenta trastornos del lenguaje, el 15-20% padece trastornos del estado de ánimo y un 20-25% tiene trastornos de ansiedad. Los niños diagnosticados de TDAH también pueden presentar trastornos del sueño, déficit de memoria y disminución de las habilidades motoras.

TRATAMIENTO

Tratamientos psicosociales

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de TDAH, se debe enseñar a los progenitores y al niño de qué modo el TDAH afecta al aprendizaje, la conducta, la autoestima, las habilidades sociales y el funcionamiento familiar. El clínico debe establecer objetivos a la familia con la intención de mejorar las relaciones interpersonales del niño, desarrollar habilidades para el estudio y disminuir las conductas disgregadoras. Los grupos de apoyo a los padres con un soporte profesional apropiado para estos grupos pueden ser de una gran ayuda.

Tratamientos conductistas

Los tratamientos basados en el entrenamiento conductual a menudo precisan 8-12 sesiones. El objetivo de este tratamiento consiste en que el clínico identifique las conductas diana específicas que alteran la vida diaria del niño (conductas disgregadoras, dificultades para terminar los deberes, saltarse las reglas de la casa o el colegio) y que el niño trabaje para mejorar progresivamente sus habilidades en estas áreas. El clínico debe guiar a los progenitores y a los profesores para que apliquen las normas y pongan en práctica las consecuencias y recompensas para fomentar las conductas deseadas. En los ensayos comparativos a corto plazo la administración de estimulantes ha resultado ser más eficaz que los tratamientos conductuales empleados de modo aislado; las intervenciones conductuales presentan una eficacia modesta en la mejoría de la conducta, pero pueden ser muy útiles en los niños con enfermedades concurrentes complejas y factores estresantes familiares cuando se asocian con tratamiento médico.

Medicación

Los fármacos más utilizados en el manejo del TDAH y tratamiento de elección son los agonistas dopaminérgicos presinápticos, denominados habitualmente psicoestimulantes, entre los que se encuentran el metilfenidato, la anfetamina y/o varias preparaciones de anfetamina y dextroanfetamina (tabla 33-4). Todos los principales tipos de fármacos estimulantes se comercializan en formas de duración prolongada, que se administran una vez al día, lo que facilita el cumplimiento terapéutico y una cobertura durante un período de tiempo más largo. El clínico debe prescribir un tratamiento estimulante, bien con metilfenidato o con anfetaminas. Si se emplea el metilfenidato a dosis diferentes, aproximadamente el 25% de los pacientes presentará una respuesta óptima con una dosis diaria baja (<0,5 mg/kg/día para el metilfenidato, <0,25 mg/kg/día para las anfetaminas), el 25% con una dosis media (0,5-1,0 mg/kg/día para el metilfenidato, 0,25-0,5 mg/kg/día para las anfetaminas) o alta (1,0-1,5 mg/kg/día para el metilfenidato, 0,5-0,75 mg/kg/día para las anfetaminas); otro 25% no responderá al tratamiento o presentará efectos adversos, haciendo que el tratamiento sea difícil de aceptar por la familia.

El médico debe aumentar la dosis según sea la tolerancia (manteniendo los efectos adversos en un nivel mínimo o nulo) a lo largo de las primeras 4 semanas hasta lograr el máximo beneficio. Si esta estrategia no consigue resultados satisfactorios, o si los efectos adversos impiden nuevos ajustes de la dosis a pesar de la persistencia de los síntomas, el clínico deberá utilizar un tipo alternativo de estimulante que no haya sido empleado con anterioridad. Si el metilfenidato es ineficaz se debe cambiar a un derivado de anfetamina. Si con el segundo estimulante no se consiguen resultados satisfactorios el clínico puede elegir la administración de atomoxetina, un inhibidor de la recaptación noradrenérgica que es superior al placebo en el tratamiento del TDAH en niños, adolescentes y adultos, y que ha sido aprobada por la FDA estadounidense para esta indicación. El tratamiento con atomoxetina debe iniciarse en dosis de 0,3 mg/kg/día y regularse a lo largo de 1-3 semanas hasta alcanzar una dosis máxima de 1,2-1,8 mg/kg/día. La dosis debe fraccionarse en dos tomas al día. La

booksmedicos.org

Tabla 33-4 Fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad

NOMBRE GENÉRICO	DURACIÓN	PRESENTACIÓN	EFECTOS SECUNDARIOS
METILFENIDATO			
De liberación inmediata	3-4 horas	5, 10 y 20 mg	Supresión moderada del apetito, alteraciones leves del sueño, pérdida de peso transitoria, irritabilidad, aparición de tics, priapismo
De liberación prolongada	4-6 horas	10 y 20 mg	Supresión moderada del apetito, alteraciones leves del sueño, pérdida de peso transitoria, irritabilidad, aparición de tics
	8-10 horas	10, 20 y 30 mg	
	8-10 horas	20, 30 y 40 mg	
	10-12 horas	18, 27, 36 y 54 mg	Supresión moderada del apetito, alteraciones leves del sueño, pérdida de peso transitoria, irritabilidad, aparición de tics, priapismo
De liberación mantenida	4-6 horas	20 mg	Supresión moderada del apetito, alteraciones leves del sueño, pérdida de peso transitoria, irritabilidad, aparición de tics
Sistema transdérmico	≥12 horas	Parche	Supresión moderada del apetito, alteraciones leves del sueño, pérdida de peso transitoria, irritabilidad, aparición de tics, priapismo
DEXMETILFENIDATO			
De liberación inmediata	4-6 horas	2,5, 5 y 10 mg	Supresión moderada del apetito, alteraciones leves del sueño, pérdida de peso transitoria, irritabilidad, aparición de tics.
De liberación prolongada	6-8 horas		Supresión moderada del apetito, alteraciones leves del sueño, pérdida de peso transitoria, irritabilidad, aparición de tics
DEXTROANFETAMINA			
De acción corta	4-6 horas	5, 10 y 15 mg	Supresión moderada del apetito, alteraciones leves del sueño, pérdida de peso transitoria, irritabilidad, aparición de tics
De acción intermedia	6-8 horas	5, 10 y 20 mg	Supresión moderada del apetito, alteraciones leves del sueño, pérdida de peso transitoria, irritabilidad, aparición de tics
Lisdexanfetamina	≤12 horas	30, 50 y 70 mg	Supresión moderada del apetito, alteraciones leves del sueño, pérdida de peso transitoria, irritabilidad, aparición de tics
SALES DE ANFETAMINA MIXTAS			
De acción intermedia	4-6 horas	5, 10 y 20 mg	Supresión moderada del apetito, alteraciones leves del sueño, pérdida de peso transitoria, irritabilidad, aparición de tics
De liberación prolongada	8-12 horas	5, 10, 15, 20, 25 y 30 mg	Supresión moderada del apetito, alteraciones leves del sueño, pérdida de peso transitoria, irritabilidad, aparición de tics
ATOMOXETINA			
De liberación prolongada	12 horas	10, 18, 25, 40 y 60 mg	Nerviosismo, alteraciones del sueño, cansancio, dispepsia, mareo, sequedad de boca En raras ocasiones puede producir hepatopatía grave o ideación suicida
BUPROPIÓN			
De liberación inmediata	4-5 horas	100 y 150 mg	Dificultades para dormir, cefalea, crisis comiciales
De liberación prolongada		100, 150 y 200 mg	
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS			
Imipramina	Variable	Véase la tabla 21-4	Nerviosismo, alteraciones del sueño, cansancio, dispepsia, mareo, sequedad de boca, taquicardia
Desipramina*			
Nortriptilina			
α-AGONISTAS			
Clonidina	6-12 horas	3-10 μg/kg/día 2-4 veces/día	Sedación, depresión, sequedad de boca, hipertensión de rebote al interrumpir la administración, confusión
Guanfacina	6-12 horas	1, 2 y 3 mg	Hipotensión, mareo

*Se ha asociado con fallecimientos por problemas cardíacos. No recomendada en niños.

dosis única diaria parece asociarse con mayor frecuencia a un fracaso del tratamiento. La guanfacina, desarrollado inicialmente como un agente antihipertensivo, también cuenta con la aprobación de la FDA para el tratamiento del TDAH, aunque parece menos útil para la hiperactividad y es más probable que ayude a producir impulsividad. También puede servir para tratar tics motores y vocales, por lo que puede ser una elección razonable en un niño con un trastorno por tics comórbido.

El clínico debe considerar el control meticuloso de la medicación como un componente necesario del tratamiento de los niños con TDAH. Cuando los médicos prescriben medicaciones para su tratamiento suelen utilizar dosis inferiores a las óptimas. Para que el tratamiento sea eficaz suelen necesitarse dosis algo superiores a las que suelen utilizarse en la práctica habitual. Las preparaciones de administración única también son útiles para aumentar los efectos positivos y reducir los efectos adversos. Deben ofrecerse revisiones regulares para el control de la medicación (cuatro o más al año) frente a las dos revisiones anuales utilizadas a menudo en la práctica estándar comunitaria.

Se debe destacar que el tratamiento farmacológico de modo aislado no siempre resulta eficaz para tratar el TDAH en los niños, en especial en aquellos casos en los que existen múltiples trastornos psiquiátricos o entornos familiares con factores estresantes. Cuando los niños no responden a la medicación, puede ser apropiado derivarles a un especialista en salud mental. La consulta con un psiquiatra o psicólogo infantil también puede resultar beneficiosa para determinar los siguientes pasos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

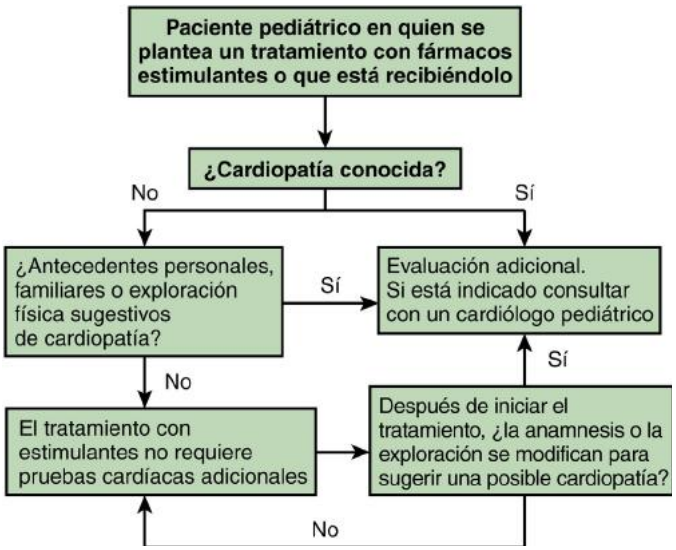

Figura 33-1 Evaluación cardíaca de los niños y adolescentes que reciben fármacos estimulantes o en quienes se plantea utilizarlos. *(De Perrin JM, Friedman RA, Knilans TK: Cardiovascular monitoring and stimulant drugs for attention-deficit/hyperactivity disorder,* Pediatrics *122:451-453, 2008.)*

terapéuticos, como añadir otros componentes y apoyos al programa terapéutico global. Sin embargo, los datos indican que los niños que reciben un tratamiento médico esmerado, acompañado de revisiones frecuentes para el control de la medicación, dentro del contexto de una relación de apoyo educativa con el médico de atención primaria, con frecuencia experimentan mejorías en su conducta a lo largo de hasta 24 meses.

Los fármacos estimulantes empleados en el tratamiento del TDAH pueden asociarse con un mayor riesgo de sufrir trastornos cardiovasculares, como muerte súbita por paro cardíaco, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en adultos, y raramente en niños. En algunos de los casos notificados, el paciente presentaba un trastorno de base, como una miocardiopatía obstructiva hipertrófica, que empeora por el uso de fármacos simpaticomiméticos. Estas complicaciones son raras, pero aun así deben tenerse en cuenta antes de iniciar el tratamiento con fármacos estimulantes y durante su supervisión. Los niños con antecedentes personales o familiares de miocardiopatía, de arritmias o de síncope requerirán un electrocardiograma y una posible consulta de cardiología antes de prescribir un estimulante (fig. 33-1).

PRONÓSTICO

El diagnóstico de TDAH en la infancia a menudo se acompaña de un TDAH persistente a lo largo de toda la vida. En el 60-80% de los niños afectados los síntomas persisten hasta la adolescencia y hasta el 60% de los adolescentes presenta síntomas en la edad adulta. En los niños diagnosticados de TDAH, la hiperactividad tiende a disminuir con el paso de los años. Sin embargo, con el paso del tiempo otros síntomas asociados al TDAH, como la inatención, la impulsividad y la desorganización, pueden tornarse más prominentes, lo que supone una carga pesada al funcionamiento de los adultos jóvenes. Sin tratamiento, los niños afectados de TDAH tienen riesgo de sufrir diversos trastornos en la vida adulta, tales como conductas de riesgo (actividad sexual, conductas delictivas, consumo de sustancias), fracaso escolar o dificultades para conseguir un empleo o para relacionarse. Con el tratamiento adecuado los riesgos asociados con el trastorno pueden reducirse considerablemente. Parece que el tratamiento constante con medicación y terapias adyuvantes puede reducir el riesgo de una evolución adversa, como por ejemplo el abuso de drogas.

PREVENCIÓN

La formación de los progenitores permite obtener mejorías significativas en los niños preescolares con síntomas de TDAH, y la de aquéllos con niños preescolares que tienen TDAH puede reducir la conducta negativista. En la medida en que los progenitores, profesores, médicos y legisladores apoyan los esfuerzos para lograr una detección, diagnóstico y tratamiento más precoces, la prevención de los efectos adversos a largo plazo del TDAH sobre las vidas de los niños afectados debería replantearse bajo la óptica de la prevención. Debido a la eficacia de los tratamientos del TDAH disponibles en la actualidad y a la evidencia bien documentada sobre los efectos a largo plazo del TDAH no tratado o con un tratamiento ineficaz sobre los niños y jóvenes, la prevención de estas consecuencias debería estar al alcance de los médicos y de los niños y familias con TDAH de quienes somos responsables.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **34**

Dislexia

Sally E. Shaywitz y Bennett A. Shaywitz

La dislexia se caracteriza por una *dificultad inesperada* para leer, esto es, que es inesperada con respecto a la inteligencia, edad cronológica/nivel de grado, educación o situación profesional. En los lectores normales el desarrollo de la lectura y del CI están ligados dinámicamente a lo largo del tiempo, pero en los lectores disléxicos existe un desacoplamiento del desarrollo entre la lectura y el CI (fig. 34-1). Estos hallazgos aportan una explicación acerca de la naturaleza «inesperada» de la dislexia y apoyan la evidencia empírica tantas veces buscada de la paradoja aparente entre la cognición y la lectura en personas con dislexia del desarrollo.

ETIOLOGÍA

La dislexia presenta una naturaleza familiar y hereditaria. La dislexia se observa en el 50% de los niños que tienen un progenitor con dislexia, en el 50% de los hermanos de personas disléxicas y en el 50% de los progenitores de disléxicos. La dislexia refleja un modelo multifactorial de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Hay muchos genes que pueden influir en el trastorno, de modo que cada gen contribuye de forma individual a una pequeña cantidad de varianza y un único factor etiológico aislado es insuficiente para causar o explicar la dislexia. Los sistemas

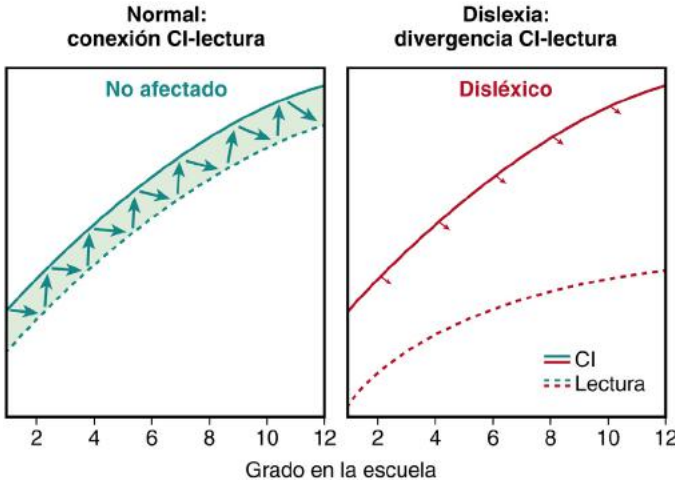

Figura 34-1 Desacoplamiento de la lectura y el CI a lo largo del tiempo: evidencia empírica para una definición de dislexia. El panel de la *izquierda* muestra que en los lectores normales el desarrollo de la lectura y del CI están conectados dinámicamente a lo largo del tiempo. Por el contrario, el panel *derecho*, de lectores disléxicos, muestra que el desarrollo de la lectura y del CI están disociados y que uno no influye sobre el otro. *(Datos adaptados de Ferrer E, Shaywitz BA, Holahan JM y cols: Uncoupling of reading and IQ over time: empirical evidence for a definition of dyslexia,* Psychol Sci *21(1):93-101, 2010.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics/American Heart Association: American Academy of Pediatrics/American Heart Association clarification of statement on cardiovascular evaluation and monitoring of children and adolescents with heart disease receiving medications for ADHD: May 16, 2008, *J Dev Behav Pediatr* 29(4):335, 2008.

Babcock T, Ornstein CS: Comorbidity and its impact in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: a primary care perspective, *Postgrad Med* 121:73-82, 2009.

Barbaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, et al: Mortality, ADHD, and psychosocial adversity in adults with childhood ADHD: a prospective study, *Pediatrics* 131(4):637-644, 2013.

Barkley RA, Fischer M, Smallish L, et al: Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:192-202, 2006.

Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, et al: Attention-deficit hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides, *Pediatrics* 125:e1270-e1277, 2010.

Dalsgaard S: Attention-deficit hyperactivity disorder (ADGD), *Eur Child Adolesc Psychiatry* 22(Suppl 1):S43-S48, 2013.

Eigenmann PA, Haenggeli CA: Food colourings, preservatives, and hyperactivity, *Lancet* 370:1524-1525, 2007.

FDA Drug Safety Communication: *FDA warns of rare risk of long-lasting erections in males taking methylphenidate ADHD medications and has approved label changes.* Available at: http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm375796.htm.

FDA News Release: *FDA permits marketing of first brain wave test to help assess children and teens for ADHD.* Available at: http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm360811.htm.

Feldman HM, Reiff MI: Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents, *N Engl J Med* 370(9):838-846, 2014.

Froehlich TE, Epstein JN, Nick TG, et al: Pharmacogenetic predictors of methylphenidate dose-response in attention-deficit/hyperactivity disorder, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50(11):1129-1139, e2, 2011.

Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, et al: Sudden death and use of stimulant medications in youths, *Am J Psychiatry* 166:992-1101, 2009.

Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, et al: Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:1284-1293, 2006.

Hammerness P, Wilens T, Mick E, et al: Cardiovascular effects of longer-term, high-dose OROS methylphenidate in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder, *J Pediatr* 155:84-89, 2009.

Knight M: Stimulant-drug therapy for attention-deficit disorder (with or without hyperactivity) and sudden cardiac death, *Pediatrics* 119:154-155, 2007.

Langberg JM, Brinkman WB, Lichtenstein PK, et al: Interventions to promote the evidence-based care of children with ADHD in primary-care settings, *Expert Rev Neurother* 9:477-487, 2009.

McCann D, Barrett A, Cooper A, et al: Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 370:1560-1567, 2007.

Millichap JG, Yee MM: The diet factor in attention-deficit/hyperactivity disorder, *Pediatrics* 129(2):330-337, 2012.

Mosholder AD, Gelperin K, Hammad TA, et al: Hallucinations and other psychotic symptoms associated with the use of attention-deficit/hyperactivity disorder drugs in children, *Pediatrics* 123:611-616, 2009.

Newcorn JH: Managing ADHD and comorbidities in adults, *J Clin Psychiatry* 70(2):e40, 2009.

Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, et al: Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response, *Am J Psychiatry* 165:721-730, 2008.

Newcorn JH, Sutton VK, Weiss MD, et al: Clinical responses to atomoxetine in attention-deficit/hyperactivity disorder: the integrated data exploratory analysis (IDEA) study, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:511-518, 2009.

Nutt DJ, Fone K, Asherson P, et al: Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology, *J Psychopharmacol* 21:10-41, 2007.

Obioha O, Adesman A: Pearls, perils, and pitfalls in the assessment and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents, *Curr Opin Pediatr* 26(1):119-129, 2014.

Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, et al: Effects of restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial, *Lancet* 377:494-503, 2011.

Perrin JM, Friedman RA, Knilans TK: Cardiovascular monitoring and stimulant drugs for attention-deficit/hyperactivity disorder, *Pediatrics* 122:451-453, 2008.

Qiu A, Rifkin-Graboi A, Tuan TA, et al: Inattention and hyperactivity predict alterations in specific neural circuits among 6-year-old boys, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51(6):632-641, 2012.

Safren SA, Sprich S, Mimiaga MJ, et al: Cognitive behavioral therapy vs relaxation with educational support for medication—adults with ADHD and persistent symptoms, *JAMA* 304:875-880, 2010.

Silk TJ, Vance A, Rinehart N, et al: Dysfunction in the fronto-parietal network in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): an fMRI study, *Brain Imaging Behav* 2:1931, 2008.

Smith AK, Mick E, Faraone SV: Advances in genetic studies of attention-deficit/hyperactivity disorder, *Curr Psychiatry Rep* 11:143-148, 2009.

Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, et al: Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit disorder, *Lancet* 362:1699-1707, 2008.

Spencer TJ: ADHD and comorbidity in childhood, *J Clin Psychiatry* 67(Suppl 8): 27-31, 2006.

Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents, Pediatrics 128(5):1007-1022, 2011.

Tharpar A, Cooper M, Eyre O, et al: What have we learnt about the causes of ADHD? *Child Psychol Psychiatry* 54(1):3-16, 2013.

Thomas PE, Carlo WE, Decker JA, et al: Impact of the American Heart Association scientific statement on screening electrocardiograms and stimulant medications, *Arch Pediatr Adolesc Med* 165(2):166-170, 2011.

Volkow ND, Swanson JM: Clinical practice: Adult attention deficit-hyperactivity disorder, *N Engl J Med* 369(20):1935-1944, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

neurales son la vía final común de múltiples influencias y es improbable que un único gen o incluso varios genes causen o expliquen la dislexia.

EPIDEMIOLOGÍA

La dislexia es dentro de las **discapacidades del aprendizaje** la más frecuente y la estudiada más exhaustivamente que afecta al 80% de los niños identificados como discapaces para el aprendizaje. La dislexia puede ser el trastorno neuroconductual más frecuente de los que afectan a los niños, con una prevalencia del 5-10% en la clínicas y en escolares hasta el 17,5% en muestras poblacionales no seleccionadas de Estados Unidos y otros países. La dislexia encaja en un modelo dimensional en el que la capacidad y la discapacidad de la lectura surgen a lo largo de un espectro continuo, en el que la dislexia representa el extremo inferior de una distribución normal de la capacidad para leer. Aunque se identifican en la escuela como disléxicos a más niños que a niñas, en los estudios basados en curvas de supervivencia en las que se valoran a *todos* los niños, no hay diferencias significativas con respecto al sexo en la dislexia.

PATOGENIA

La evidencia derivada de diversas líneas de investigación indica que la dislexia refleja déficits dentro del sistema del lenguaje, y más específicamente dentro del componente fonológico del sistema del lenguaje engarzado en el procesado de sonidos en el habla. Los individuos disléxicos tienen dificultad para desarrollar un conocimiento de que las palabras habladas pueden segmentarse en elementos de sonido más pequeños **(fonemas),** una capacidad fundamental dado que la lectura requiere que el lector mapee o conecte los símbolos impresos con sonidos. La evidencia creciente indica que la interrupción de los mecanismos de la atención también puede desempeñar un papel importante en las dificultades para la lectura.

Las técnicas de neuroimagen funcional tanto en niños con dislexia como en lectores disléxicos adultos muestran el fracaso de los sistemas cerebrales posteriores del hemisferio izquierdo para funcionar adecuadamente durante la lectura, con un aumento de la activación de las regiones frontales, patrón que se denomina *firma neural de la dislexia* (fig. 34-2). Aunque la RM funcional demuestra constantemente diferencias entre *grupos* de disléxicos comparados con lectores normales, la imagen cerebral no es capaz de diferenciar un caso *individual* de un lector disléxico de un lector normal, por lo que la neuroimagen no es útil para el diagnóstico de la dislexia.

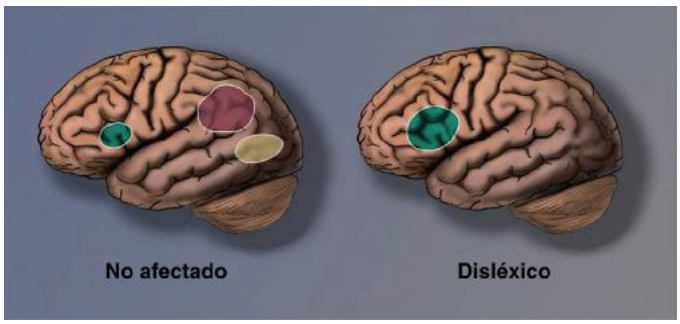

Figura 34-2 Una firma neuronal para la dislexia. El lado *izquierdo* de la figura muestra esquemáticamente los sistemas cerebrales del hemisferio izquierdo en lectores normales (no afectados). Los 3 sistemas para la lectura consisten en un sistema anterior en la región de la circunvolución frontal inferior (área de Broca), que sirve para la articulación y el análisis de las palabras, y de 2 sistemas posteriores, 1 en la región parieto-temporal que sirve para el análisis de las palabras y un segundo en la región occípito-temporal (el área de formación de las palabras) que sirve para la identificación rápida, automática, fluida de las palabras. En los lectores disléxicos (lado *derecho* de la figura) los 2 sistemas posteriores funcionan ineficientemente y parecen estar infraactivados. Este patrón de infraactivación de los sistemas posteriores de la lectura es conocido como la firma neuronal para la dislexia. *(Adaptada de Shaywitz S: Overcoming dyslexia: a new and complete science-based program for reading problems at any level. Nueva York, 2003, Alfred A. Knopf. Copyright 2003 por S. Shaywitz. Adaptada con autorización.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con dislexia presentan problemas tanto en el lenguaje hablado como escrito, lo que refleja las escasas aptitudes fonológicas subyacentes. Las dificultades con el lenguaje hablado suelen manifestarse como pronunciaciones incorrectas, falta de elocuencia, un habla poco fluida con muchas pausas o dubitativa e interjecciones audibles, dificultades para encontrar las palabras, con necesidad de tiempo para ofrecer una respuesta oral y una incapacidad para encontrar una respuesta verbal con rapidez cuando se les pregunta; esto refleja las dificultades basadas en el sonido y no de tipo semántico o basadas en el conocimiento.

Las dificultades para la decodificación y el reconocimiento de palabras varían dependiendo de la edad y el nivel de desarrollo. Los signos cardinales de dislexia observados en los niños en edad escolar y los adultos consisten en un planteamiento laborioso para la decodificación, el reconocimiento de palabras y la lectura de textos. La comprensión auditiva suele ser buena. Los niños mayores mejoran la precisión lectora a lo largo del tiempo, aunque sin presentar mejorías proporcionales en cuanto a fluencia lectora, ya que siguen siendo lectores lentos. Las dificultades a la hora de deletrear reflejan típicamente las dificultades fonológicas observadas en la lectura oral. La escritura a mano también suele estar afectada.

Con frecuencia la anamnesis ayuda a identificar dificultades del lenguaje sutiles y precoces en los niños disléxicos. Los niños con factores de riesgo presentan dificultades en los juegos de rimas y en el aprendizaje de los nombres de las letras y los números durante los años de guardería y preescolar. Las valoraciones realizadas en la guardería de estas habilidades lingüísticas ayudan a identificar a los niños con riesgo de desarrollar dislexia. Aunque los niños con dislexia disfrutan y obtienen beneficios cuando se les lee, se resisten a leer en voz alta ante sus progenitores o a hacerlo de forma independiente.

La dislexia puede coexistir con un trastorno por déficit de atención con hiperactividad (v. cap. 33); esta comorbilidad se ha documentado tanto en muestras derivadas (40% de comorbilidad) como no derivadas (15% de comorbilidad).

DIAGNÓSTICO

La dislexia es un diagnóstico clínico y la anamnesis es fundamental. El clínico busca determinar a través de la anamnesis, la observación y la valoración psicométrica si hay dificultades inesperadas en la lectura (basadas en la capacidad cognitiva de la persona según su inteligencia, edad cronológica/grado, nivel educativo o situación profesional) y problemas lingüísticos asociados al nivel de procesamiento fonológico. No existe ninguna escala individual de puntuación que sea patognomónica de dislexia. El diagnóstico de dislexia debe reflejar una síntesis completa de todos los datos clínicos disponibles.

La dislexia se distingue de otros trastornos que presentan predominantemente dificultades de lectura por la naturaleza única y circunscrita del déficit fonológico, que no afecta a otras áreas lingüísticas o cognitivas. Los antecedentes familiares, las observaciones del profesor y en el aula, así como los test de lenguaje (especialmente de fonología), lectura, incluida la fluidez y deletreo, representan una valoración esencial para el diagnóstico de la dislexia en niños; se pueden efectuar pruebas adicionales de capacidad intelectual, atención, memoria, habilidades generales del lenguaje y matemáticas como parte de una evaluación más completa del funcionamiento cognitivo, lingüístico y académico. Una vez que se ha establecido el diagnóstico, la dislexia es un diagnóstico permanente y no es preciso reconfirmarlo con nuevas evaluaciones.

Para realizar un cribado informal en la consulta, además de una anamnesis cuidadosa, el médico de atención primaria puede escuchar al niño leer en alto de su propio libro de lectura escolar. El contar en la consulta con varios libros de lectura de diversos niveles sirve para este fin y elimina la necesidad de que el niño tenga que traer sus libros escolares. La lectura oral es un método sensible para valorar la fluidez y la precisión de la lectura. El signo más constante y revelador de la existencia de una discapacidad en la lectura en un adulto joven es la lectura y escritura lentas y laboriosas. En un intento de leer en voz alta la mayoría de niños y adultos con dislexia exhiben un intento esforzado para decodificar y reconocer las palabras aisladas, un abordaje en niños que se caracteriza por dudas, pronunciación incorrecta e intentos repetidos para pronunciar palabras no familiarizadas. Al contrario de las dificultades que experimentan para decodificar palabras aisladas, la personas con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

dislexia poseen de forma característica el vocabulario, sintaxis y otras capacidades de nivel superior implicadas en la comprensión.

Se debe destacar que la incapacidad para reconocer o medir la falta de fluidez en la lectura es quizá el error diagnóstico más frecuente en la dislexia en los niños mayores y en los adultos jóvenes. Las tareas de identificación de palabras simples no detectarán la dislexia en una persona lo suficientemente dotada como para obtener matrículas de honor en la enseñanza secundaria, graduarse en el colegio universitario u obtener un título de licenciado. Las pruebas que se basan en la exactitud para identificar palabras no son adecuadas para utilizarlas de modo aislado en el diagnóstico de la dislexia porque ponen poco o nada de manifiesto las dificultades para la lectura. Es importante reconocer que las pruebas de lectura empleadas con mayor frecuencia en los niños en edad escolar, al valorar la exactitud de la lectura pero no su automaticidad (velocidad), pueden proporcionar datos engañosos en adolescentes y adultos jóvenes brillantes. Las pruebas esenciales son las que controlan el tiempo; son las más sensibles para detectar la dislexia en un adulto brillante. Existen unas pocas pruebas estandarizadas para lectores adultos jóvenes que se realizan en condiciones en las que se controla o no el tiempo; el Nelson-Denny Reading Test es una excepción. El test TOWRE (acrónimo de Test of Word Reading Efficiency [test de eficacia en la lectura de palabras]) es una herramienta útil que evalúa la lectura de palabras sencillas en condiciones cronometradas. Los resultados obtenidos en las pruebas deben compararse con los resultados obtenidos por compañeros del mismo grado educativo o con la misma formación profesional.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la dislexia requiere una perspectiva que abarque todo el ciclo vital. Al principio se centra en solucionar el problema de lectura. La aplicación del conocimiento acerca de la importancia de las habilidades tempranas del lenguaje y fonológicas puede dar lugar a una mejoría significativa de la precisión lectora de los niños, incluso en niños predispuestos. Según el niño madura y se introduce en el entorno más exigente en el contexto de la enseñanza secundaria, el énfasis se traslada al papel importante de proporcionar adaptaciones. Basándose en los trabajos del National Reading Panel se han identificado métodos y programas de intervención en la lectura basados en evidencias. Los programas eficaces de intervención aportan una formación sistemática en 5 áreas principales: conciencia fonémica, fonética, fluidez, vocabulario y estrategias de comprensión. Estos programas también proporcionan muchas oportunidades para escribir, leer y hablar acerca de literatura.

Al tomar cada uno de los componentes del proceso de lectura de uno en uno, las intervenciones eficaces mejoran la **conciencia fonémica:** la capacidad para concentrarse en fonemas (sonidos del discurso) y manipularlos en las sílabas y las palabras **habladas.** Entre los elementos que se han encontrado que son más eficaces para mejorar la conciencia fonémica, la lectura y el deletreo figuran el enseñar a los niños a manipular los fonemas con letras, centrar la enseñanza en la manipulación de 1 o 2 tipos de fonemas en vez de en múltiples tipos y enseñar a los niños en grupos pequeños. La formación en conciencia fonémica es necesaria, pero no suficiente, para enseñar a los niños a leer. Entre los programas de intervenciones eficaces cabe citar los de enseñanza **fonética,** es decir, los que se aseguran de que el lector que está empezando comprende cómo se relacionan las letras con los sonidos (fonemas) para formar correspondencias letra-sonido y patrones de deletreo. La formación debe ser explícita y sistemática; la formación fonética aumenta el éxito del niño al aprender a leer y la formación fonética sistemática es más eficaz que la que enseña una fonética escasa o nula, de una forma poco sistemática o sólo cuando surge el tema.

La **fluidez** es fundamental, porque permite el reconocimiento automático y rápido de las palabras. Aunque suele reconocerse que la fluidez es un componente importante de la habilidad lectora, se ha demostrado que es difícil de enseñar. Las intervenciones para el **desarrollo del vocabulario y la comprensión lectora** no están tan bien establecidas. Los métodos más efectivos para enseñar la comprensión lectora consisten en la enseñanza de **vocabulario** y **estrategias** que estimulen la interacción activa entre el lector y el texto. La ciencia emergente indica que no sólo es el contenido de conocimiento del profesor sino su habilidad en involucrar al estudiante y en centrar su atención en la tarea de lectura a mano, lo que se requiere para una enseñanza eficaz.

El tratamiento de la dislexia en estudiantes de instituto, universitarios y graduados se suele basar más en ayudar que en remediar, lo que supone el enfoque más eficaz para la dislexia. En la actualidad las pruebas de imagen proporcionan evidencias neurobiológicas de la necesidad de dedicar tiempo adicional a los estudiantes con dislexia; según todo esto, los universitarios con antecedentes de dislexia durante la infancia precisan un tiempo extra para las tareas de lectura y escritas, así como para los exámenes. Muchos estudiantes adolescentes y adultos han sido capaces de mejorar su precisión lectora, aunque sin lograr mejorías similares en la velocidad de lectura. El acuerdo de un tiempo extra reconcilia la habilidad cognitiva del individuo generalmente elevada y la lectura lenta, de modo que el examen es una medida de la capacidad de la persona en vez de su discapacidad. Otra adaptación importante es enseñar al estudiante disléxico a escuchar los textos. Están disponibles programas tales como Kurzweil, WYNN, Learning Ally y Bookshare, así como programas tales como Dragon Dictate que proveen una conversión de voz a texto. Otras ayudas que resultan útiles son los ordenadores portátiles con correctores ortográficos, los libros grabados, el acceso a los apuntes de las clases, los servicios de tutoría, alternativas a los test de elección múltiple y una habitación independiente y tranquila para realizar los exámenes. Además, el impacto de la dificultad fonológica primaria obliga a tener una consideración especial durante los exámenes orales, de modo que los estudiantes no se evalúen en función de su falta de elocuencia o dudas al hablar, sino por sus conocimientos. Por desgracia, a menudo las dudas o dificultades al hablar a la hora de encontrar las palabras se confunden erróneamente con una inseguridad respecto a los conocimientos.

PRONÓSTICO

La aplicación de métodos basados en la evidencia a los niños pequeños (jardín de infancia-tercero de primaria), suministrados con la intensidad y duración suficientes, puede producir mejorías significativas de la exactitud y, en mucho menor grado, en la fluidez de lectura. En los niños mayores y en los adultos las intervenciones se acompañan de mejoría de la exactitud, pero no de la fluidez. Las ayudas resultan críticas para permitir que el niño disléxico demuestre sus conocimientos. Los progenitores deben ser informados de que, con el apoyo adecuado, los niños disléxicos pueden triunfar en diversas profesiones que podrían parecer fuera de su alcance, como la medicina, el derecho, el periodismo y la escritura.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **35**

Trastornos del desarrollo del lenguaje y de la comunicación

Mark D. Simms

La mayoría de los niños aprende a comunicarse en su lengua materna sin una instrucción o intervención específicas más que la exposición a un ambiente que utilice asiduamente el lenguaje. El desarrollo normal del habla y del lenguaje depende de la capacidad del niño de oír, ver, entender, recordar e interactuar socialmente con otros. Igualmente el lactante debe contar con las habilidades motoras suficientes para imitar los movimientos motores orales.

DESARROLLO NORMAL DEL LENGUAJE

El lenguaje puede subdividirse en varios componentes esenciales. La **comunicación** consiste en un amplio rango de conductas y habilidades. En lo referente a la capacidad verbal básica, la **fonología** se refiere al uso correcto de los sonidos del habla para formar palabras, la **semántica** se refiere al uso correcto de las palabras y la **sintaxis** al uso correcto de la gramática para construir frases. En un nivel más abstracto, entre las habilidades verbales se incluyen la capacidad para relacionar pensamientos

booksmedicos.org

Bibliografía

Ferrer E, Shaywitz BA, Holahan JM, et al: Uncoupling of reading and IQ over time: empirical evidence for a definition of dyslexia, *Psychol Sci* 21(1):93-101, 2010.

Lonigan C: *Development and promotion of emergent literacy skills in children at risk of reading difficulties*, Baltimore, 2003, York.

Lyon GR, Shaywitz SE, Shaywitz BA: A definition of dyslexia, *Ann Dyslexia* 53:1-14, 2003.

Marzola E, Shepherd M: Assessment of reading difficulties. In Birsh JR, editor: *Multisensory teaching of basic language skills*, Baltimore, 2005, Brookes, pp 171-185.

National Reading Panel: *Teaching children to read: an evidence based assessment of the scientific research literature on reading and its implications for reading* instruction (NIH pub. no. 00-4754), Bethesda, MD, 2000, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Child Health and Human Development.

Pennington B: *Diagnosing learning disorders, second edition: a neuropsychological framework*. New York, 2008, Guilford Press.

Price CJ, Devlin JT: The interactive account of ventral occipitotemporal contributions to reading, *Trends Cogn Sci* 15(6):246-253, 2011.

Richlan F, Kronbichler M, Wimmer H: Meta-analyzing brain dysfunctions in dyslexic children and adults, *Neuroimage* 56:1735-1742, 2011.

Sáez L, Sidler Folsom JS, Al Otaiba S, et al: Relations among student attention behaviors, teacher practices, and beginning word reading skill, *J Learn Disabil* 45(5):418-432, 2012.

Shaywitz S: *Overcoming dyslexia: a new and complete science-based program for reading problems at any level*, New York, 2003, Alfred A. Knopf.

Shaywitz SE, Shaywitz BA: Dyslexia (specific reading disability), *Biol Psychiatry* 57:1301-1309, 2005.

Shaywitz SE, Shaywitz BA: Paying attention to reading: the neurobiology of reading and dyslexia, *Dev Psychopathol* 20:1329-1349, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de forma coherente y mantener un tema de conversación. Entre las habilidades **pragmáticas** se cuentan las habilidades verbales y no verbales que facilitan el intercambio de ideas, como la elección adecuada del lenguaje en función de la situación y las circunstancias y el uso apropiado del lenguaje corporal (postura, contacto ocular, gestos). Las habilidades sociales conductuales y pragmáticas también desempeñan un papel destacado en las interacciones efectivas con los compañeros de comunicación (entablar, responder o mantener intercambios recíprocos).

Las habilidades del lenguaje suelen dividirse en receptivas (audición y comprensión) y expresivas (habla). El desarrollo del lenguaje suele seguir un patrón bastante predecible que suele discurrir paralelo al desarrollo intelectual general (tabla 35-1).

Desarrollo del lenguaje receptivo

El sistema auditivo periférico está maduro hacia la 26.ª semana de gestación y el feto responde hacia y discrimina los sonidos del habla. Desde la 31.ª semana de gestación se observa la asimetría del *planum temporale*, la región estructural anatómica cerebral especializada en el procesamiento del lenguaje. En el nacimiento, el recién nacido a término parece poseer redes neurales funcionales organizadas que son sensibles a las propiedades diferentes de la aferencia del lenguaje. El recién nacido normal muestra una respuesta preferente a la voz humana respecto a los sonidos inanimados y reconoce la voz de la madre, reaccionando con mayor intensidad que a la voz de un extraño. Incluso más extraordinaria es la capacidad del recién nacido de discriminar frases en su lengua «nativa» (materna) de frases en una lengua «extranjera». En el contexto de la investigación, los lactantes de madres monolingües mostraron una preferencia únicamente por esa lengua, mientras que los lactantes de madres bilingües mostraron una preferencia por ambas lenguas expuestas por encima de cualquier otra lengua.

Entre los 4-6 meses los lactantes buscarán visualmente la fuente de los sonidos, mostrando de nuevo preferencia por la voz humana sobre otros sonidos ambientales. A los 5 meses los lactantes pueden seguir pasivamente la línea de interés visual del adulto, lo que resulta en una «referencia conjunta» hacia los mismos objetos y acontecimientos del

Tabla 35-1 Hitos normales del lenguaje

AUDICIÓN Y COMPRENSIÓN	HABLA
NACIMIENTO-3 MESES	
Se sobresalta ante sonidos fuertes Se calma o sonríe cuando se le habla Parece reconocer la voz y le calma si lloraba Aumenta o disminuye la conducta de succión en respuesta a los sonidos	Hace sonidos placenteros (arrullos, sonidos infantiles) Llora de forma diferente según las distintas necesidades Sonríe cuando le ve
4-6 MESES	
Mueve los ojos en la dirección de los sonidos Responde a cambios en el tono de voz Reconoce los juguetes que hacen ruidos Presta atención a la música	Sonidos balbuceantes que simulan el habla, con muchos sonidos diferentes, tipo *p*, *b* y *m* Vocaliza la alegría y el disgusto Hace sonidos de gorjeo cuando se le deja solo y cuando juega con alguien
7 MESES-1 AÑO	
Le gustan los juegos como el «cucutrás» y las «palmitas» Se gira y mira en dirección a los sonidos Escucha cuando se le habla Reconoce palabras de elementos comunes como *taza, zapato* y *zumo* Comienza a responder a peticiones *(Ven aquí. ¿Quieres más?)*	El balbuceo posee grupos de sonidos largos y cortos, como *tata, upup, bibibi* Utiliza sonidos no relacionados con el lloro para llamar y mantener la atención Imita diferentes sonidos del lenguaje Usa 1 o 2 palabras *(papá, mamá)*, aunque puede que no se entiendan claramente
1-2 AÑOS	
Señala partes del cuerpo cuando se le solicita Obedece órdenes simples y entiende preguntas sencillas *(Tira la pelota. Besa al niño. ¿Dónde está tu zapato?)* Escucha historias, canciones y rimas sencillas Señala fotos en un libro cuando se le solicita	Cada mes dice más palabras Realiza algunas preguntas de 1 o 2 palabras (*¿Dónde gatito? ¿Qué es eso?*) Une 2 palabras *(más galleta, no zumo, libro mamá)* Emplea muchos sonidos de diferentes consonantes al comienzo de las palabras
2-3 AÑOS	
Comprende diferencias en significados (p. ej., ir-parar, en-sobre, grande-pequeño, arriba-abajo) Obedece órdenes dobles *(Coge el libro y ponlo sobre la mesa)*	Posee una palabra para casi todo Emplea «frases» de 2-3 palabras para hablar y pedir cosas La forma de hablar es entendida por los familiares en la mayor parte de las ocasiones A menudo pide objetos o dirige la atención hacia los mismos diciendo su nombre
3-4 AÑOS	
Escucha cuando se le llama desde otra habitación Escucha la televisión o la radio al mismo nivel de volumen que el resto de los miembros de la familia Entiende preguntas sencillas: *quién, qué, dónde* y *por qué*	Habla acerca de actividades en el colegio o en casas de amigos Las personas ajenas a la familia suelen entenderle Emplea muchas frases de 4 o más palabras Suele hablar fácilmente sin repetir sílabas o palabras
4-5 AÑOS	
Presta atención a historias cortas y responde a preguntas sencillas sobre las mismas Escucha y entiende la mayor parte de lo que se dice en casa y en el colegio	La voz suena tan clara como la de otros niños Emplea frases que incluyen detalles *(Me gusta leer mis libros)* Cuenta historias relacionadas con un tema Se comunica con facilidad con otros niños y adultos Pronuncia la mayoría de los sonidos correctamente, excepto unos pocos, como *l, s, r, v, z, ch* y *d* Utiliza la misma gramática que el resto de la familia

Adaptada de la American Speech-Language-Hearing Association, 2005. http://www.asha.org/public/speech/development/chart.htm.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

entorno. La capacidad para compartir la misma experiencia resulta crítica para el desarrollo posterior de las habilidades cognitivas, sociales y del lenguaje, en la medida en que el lactante «mapea» los significados específicos sobre sus propias experiencias. A los 8 meses el lactante puede enseñar, dar y apuntar a objetos de un modo activo. La comprensión de las palabras a menudo se hace aparente a los 9 meses, cuando el lactante responde selectivamente a su nombre y parece entender la palabra «no». Los juegos sociales como el «cucutrás», el «cinco lobitos» o decir «adiós» con la mano pueden iniciarse con el simple hecho de mencionar estas palabras. A los 12 meses muchos niños pueden obedecer a una orden de una sola acción sin que medien los gestos (p. ej., «¡dámelo!»).

La comprensión del lenguaje se acelera mucho entre el 1.er y 2.° año de vida. Los niños pequeños pueden señalar partes del cuerpo cuando se les pide, identificar imágenes en libros cuando se las nombra y responder a preguntas sencillas (p. ej., «¿dónde está tu zapato?»). El niño de 2 años es capaz de obedecer una orden de dos pasos que consista en tareas no relacionadas (p. ej., «quítate los zapatos y después siéntate a la mesa») y puede señalar objetos cuando se le describe para lo que sirven (p. ej., «dame lo que usamos para beber»). A los 3 años de edad los niños suelen entender preguntas sencillas (quién, qué, dónde, por qué). A los 4 años de edad la mayoría de los niños puede seguir una conversación de adultos. Pueden atender a historias cortas y responder preguntas sencillas sobre la misma. Por lo general, los niños de 5 años poseen un vocabulario receptivo superior a 2.000 palabras y pueden obedecer órdenes de 3 y 4 pasos.

Desarrollo del lenguaje expresivo

Los sonidos de arrullo se establecen a las 4-6 semanas de edad. A lo largo de los 3 primeros meses de vida los padres pueden distinguir los diferentes sonidos vocales utilizados por el lactante para expresar placer, dolor, preocupación o cansancio. Muchos lactantes de 3 meses vocalizan de forma recíproca con un adulto para mantener una interacción social («tenis vocal»). A los 4 meses los lactantes comienzan a hacer sonidos bilabiales («beso») y a los 5 meses pueden distinguirse monosílabos y risas. Entre los 6 y 8 meses el lactante puede emitir sonidos polisilábicos («lalala» o «mamama») y puede comenzar a comunicarse con gestos. Entre los 8 y 10 meses el balbuceo sufre un cambio fonológico hacia los patrones de sonido particulares de la lengua materna del niño (el niño produce más sonidos nativos que no nativos). A los 9-10 meses el balbuceo se transforma en palabras específicas (p. ej., «mamá» o «papá») para sus progenitores.

A lo largo de los meses siguientes los lactantes aprenden 1 o 2 palabras de objetos comunes y comienzan a imitar las palabras pronunciadas por los adultos. Estas palabras aparecen y desaparecen del repertorio del lactante hasta que se crea un grupo estable de 10 o más palabras. A los 12 meses el ritmo de adquisición de palabras nuevas es de 1 palabra nueva a la semana, pero a los 2 años se incrementa a aproximadamente 1 palabra al día. Las primeras palabras aprendidas se utilizan principalmente para nombrar objetos (nombres) o para pedir objetos o llamar a personas (órdenes). A los 18-20 meses los niños pequeños utilizan un mínimo de 20 palabras y emplean jergas (grupos de palabras de sonidos parecidos) con patrones de inflexión que remedan el lenguaje (patrones de habla ascendente y descendente). Esta jerga suele contener algunas palabras verdaderas. Las frases espontáneas de 2 palabras (habla pivotal), consistentes en la yuxtaposición flexible de palabras con una intención clara («¡quiero zumo!» o «¡quiero abajo!»), son características de los niños de 2 años y reflejan la aparición de la capacidad gramatical (sintaxis).

Las frases combinadas de dos palabras no suelen aparecer hasta que el niño ha adquirido un léxico de 50-100 palabras. A partir de entonces la adquisición de nuevas palabras se acelera rápidamente. A medida que aumentan los conocimientos de gramática se produce un aumento proporcional del uso de verbos, adjetivos y otras palabras que sirven para definir la relación entre los objetos y las personas (predicados). A los 3 años las frases poseen una mayor longitud y el niño utiliza pronombres y formas verbales en presente simple. Estas frases de 3-5 palabras suelen poseer sujeto y verbo, pero generalmente carecen de conjunciones, artículos y formas verbales complejas. La frase «¡yo querer galleta!» del Monstruo de las Galletas, el personaje de *Barrio Sésamo,* es un ejemplo de la naturaleza «telegráfica» de las frases de los niños de 3 años. A los 4-5 años los niños deben ser capaces de mantener conversaciones empleando formas gramaticales del adulto y usar frases que proporcionen detalles (p. ej., «me gusta leer mis libros»).

Variaciones de la normalidad

Se ha observado que los hitos claves del desarrollo del lenguaje son muy parecidos a nivel mundial, en los diferentes idiomas y culturas, con algunas variaciones, en función de la complejidad de la estructura gramatical de cada idioma. Los lactantes italianos de 14 meses (cuyo idioma utiliza verbos que a menudo ocupan una posición destacada al comienzo o al final de las frases) utilizan una mayor proporción de verbos en comparación con los lactantes de habla inglesa. En cada idioma el patrón de desarrollo suele ser muy predecible, discurriendo paralelo al desarrollo cognitivo general. Aunque las secuencias son predecibles, el ritmo exacto de alcanzarlas no lo es. Existen diferencias notables entre los niños normales en el ritmo de desarrollo del balbuceo, la comprensión de las palabras, la producción de palabras aisladas y el uso de formas combinadas en los 2-3 primeros años de vida.

Se han identificado dos patrones básicos de aprendizaje del lenguaje: el «analítico» y el «holístico». El patrón analítico es el más común y refleja el dominio de unidades cada vez mayores de formas de lenguaje. Como se ha expuesto en la discusión anterior de los hitos del desarrollo, las habilidades analíticas del niño evolucionan desde las formas simples a las más largas y complejas. Los niños en los que el patrón de aprendizaje es holístico o «gestáltico» pueden comenzar empleando una cantidad relativamente grande de palabras en contextos familiares. Pueden memorizar frases familiares o diálogos de películas o historias y repetirlas de forma excesivamente generalizada. Sus frases a menudo poseen un patrón estereotipado, lo que refleja el dominio inadecuado del uso de la gramática para combinar palabras de modo flexible y espontáneo de forma apropiada en la propia expresión única del niño. Con el paso del tiempo estos niños gradualmente descomponen el significado de las frases en sus partes componentes y aprenden a analizar las unidades lingüísticas de estas formas memorizadas. Al mismo tiempo surgen patrones de habla más originales y el niño es capaz de juntar pensamientos de una forma más flexible. Tanto el proceso de aprendizaje holístico como el analítico son necesarios para que tenga lugar un desarrollo normal del lenguaje.

TRASTORNOS DEL LENGUAJE Y DE LA COMUNICACIÓN

Epidemiología

Los trastornos del habla y el lenguaje son muy frecuentes en los niños en edad preescolar. Se cree que casi el 20% de los niños de 2 años presenta un retraso en el comienzo del habla. A los 5 años de edad un 6% de los niños presenta un trastorno del habla, un 5% presenta una alteración tanto del habla como del lenguaje y un 8% posee un trastorno del lenguaje. Los trastornos del habla o del lenguaje son casi dos veces más frecuentes en los niños que en las niñas.

Etiología

La capacidad del lenguaje normal es una función compleja distribuida extensamente en el cerebro a través de redes neurales interconectadas y sincronizadas para actividades específicas. Aunque existen similitudes clínicas entre la afasia adquirida de los adultos y los trastornos del lenguaje en la infancia, las lesiones focales unilaterales adquiridas en las etapas iniciales de la vida no parecen producir los mismos efectos en los niños que en los adultos. En la inmensa mayoría de los niños con trastornos del lenguaje no existen factores de riesgo para una lesión neurológica.

Los factores genéticos parecen desempeñar un papel destacado, influyendo en la forma de aprender a hablar del niño. Los trastornos del lenguaje se agrupan en familias. Un estudio detallado de los antecedentes familiares puede identificar trastornos del habla o el lenguaje, pasados o actuales, hasta en el 30% de los familiares de 1.er grado de los niños probando. Aunque se puede esperar que los niños cuyos padres presentan dificultades del lenguaje estén expuestos a una estimulación pobre del lenguaje y su modelo del mismo sea inadecuado, los estudios en gemelos han puesto de manifiesto la tasa de concordancia entre las bajas puntuaciones en las pruebas de lenguaje y/o antecedentes de terapias del habla en aproximadamente el 50% en dicigóticos y hasta del 90% en monocigóticos. Se han identificado diversos locus de genes potenciales, pero no se han establecido marcadores genéticos constantes.

El mecanismo genético más verosímil consiste en la interrupción del ritmo de acontecimientos del neurodesarrollo prenatal inicial que afecta

booksmedicos.org

a la migración de las células nerviosas desde la matriz germinal hasta la corteza cerebral. Las lesiones cromosómicas y mutaciones puntuales del gen *FOXP2* y los polimorfismos del gen *CNTNAP2* se asocian a un trastorno infrecuente pero específico del habla y del lenguaje que se caracteriza por dificultades del aprendizaje y la producción de secuencias de movimiento oral (apraxia infantil del habla). Los niños afectados tienen un espectro de alteración del lenguaje expresivo y receptivo, así como problemas para comprender la gramática.

Patogenia

Los trastornos del lenguaje se asocian a un déficit fundamental en la capacidad cerebral de procesar información compleja con rapidez. La evaluación simultánea de las palabras (semántica), frases (sintaxis), prosodia (tono de voz) e indicadores sociales pueden exigir demasiado a la capacidad del niño de comprender y responder adecuadamente en un contexto verbal. Las limitaciones de la cantidad de información que puede almacenarse en la memoria de trabajo verbal pueden limitar aún más el ritmo de procesamiento de la información relativa al lenguaje. Los estudios electrofisiológicos muestran latencias anómalas en las fases iniciales del procesamiento auditivo en los niños con trastornos del lenguaje. Los estudios de neuroimagen han identificado una serie de anomalías anatómicas en las regiones del cerebro que resultan fundamentales para el procesamiento del lenguaje. En los escáneres mediante RM de los niños con un **trastorno específico del lenguaje (TEL)** pueden observarse lesiones en la sustancia blanca, pérdida de volumen de ésta, aumento del tamaño ventricular, heterotopia focal de la sustancia gris en el interior de la sustancia blanca parieto-temporal derecha e izquierda, morfología anormal de la circunvolución frontal inferior, patrones atípicos de asimetría de la corteza relacionada con el lenguaje o aumento de grosor del cuerpo calloso en una minoría de niños afectados. Los estudios post mórtem de niños con trastornos del lenguaje han encontrado signos de simetría atípica en los planos temporales y displasia cortical en la región de la cisura de Silvio. Se ha identificado una incidencia elevada de alteraciones electroencefalográficas (EEG) paroxísticas durante el sueño en los niños con TEL. Aunque estos hallazgos pueden representar una variante leve del síndrome de Landau-Kleffner (agnosia verbal auditiva adquirida), probablemente representen un epifenómeno en el que la actividad paroxística se relaciona con la displasia en la arquitectura tisular. En los padres de los niños con TEL también se ha identificado una elevada incidencia de asimetrías perisilvianas, lo que apoya la existencia de un mecanismo genético que afecta al desarrollo cerebral.

Manifestaciones clínicas

Los trastornos primarios del desarrollo del habla y el lenguaje suelen presentarse en ausencia de alteraciones motoras o cognitivas más importantes. Los trastornos de la comunicación son la alteración comórbida más frecuente en los pacientes con trastornos cognitivos generalizados (discapacidad intelectual o autismo), anomalías estructurales de los órganos del habla (insuficiencia velofaríngea por fisura palatina) y enfermedades neuromotoras que afecten a la coordinación motora oral (disartria por parálisis cerebral u otras enfermedades neuromusculares).

Clasificación

Cada disciplina profesional ha adoptado un sistema de clasificación algo diferente basado en patrones de grupos de síntomas. El *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5.ª edición* (DSM-5) de la Asociación Americana de Psiquiatría organizó los trastornos de comunicación en: 1) trastorno del lenguaje (que combina trastornos del lenguaje expresivo y mixto receptivo-expresivo), trastorno sonoro del habla (trastorno fonológico) y trastorno de la fluidez de inicio infantil (tartamudeo), y 2) trastorno social (pragmático) de la comunicación (tabla 35-2). En la práctica clínica los trastornos del habla y del lenguaje de la infancia se presentan como entidades diferentes.

Trastorno específico del lenguaje

También denominado **disfasia del desarrollo** o trastorno del desarrollo del lenguaje, el TEL se caracteriza por la discrepancia importante entre el nivel cognitivo general del niño (mediciones de la inteligencia generalmente no verbales) y el nivel de lenguaje funcional. Además, estos niños presentan un patrón atípico de adquisición y uso del lenguaje. La exploración más detallada de las habilidades del niño puede revelar déficits de la comprensión y el uso del significado de palabras (semántica) y del conocimiento gramatical (sintaxis). Los niños con TEL con frecuencia presentan retrasos en el inicio del habla. Lo que resulta más destacable es que, por lo general, presentan dificultades para comprender el lenguaje hablado. El problema puede deberse a una comprensión insuficiente de palabras aisladas o a la incapacidad para descomponer y analizar el significado de las frases. Muchos niños afectados muestran un patrón holístico de desarrollo del lenguaje, repiten frases memorizadas o diálogos de películas o historias (ecolalia). A diferencia de las dificultades con el lenguaje hablado, los niños con TEL parecen aprender visualmente y demuestran habilidad en las pruebas de inteligencia no verbales.

Después de que los niños con un TEL hablen con fluidez, generalmente son menos diestros para desarrollar narraciones orales comparados con sus compañeros. Sus historias tienden a ser más cortas e incluyen menos proposiciones, ideas fundamentales o elementos gramaticales de la historia. Los niños más mayores incluyen menos descripciones del estado mental (p. ej., referencias a lo que piensan y cómo sienten sus personajes). Sus narraciones contienen menos recursos cohesivos y puede ser difícil de seguir la trama argumental.

Aunque presentan dificultades para relacionarse con otros compañeros que tengan más capacidad verbal, muchos niños con TEL juegan de manera adecuada con niños de mayor o menor edad. A pesar del trastorno de comunicación participan en juegos simbólicos, poseen imaginación, comparten emociones (reciprocidad afectiva) y muestran conductas de referencia conjunta adecuadas para su edad. Hay que destacar que en estos niños la incidencia de dificultades con la coordinación motora fina es elevada. La combinación de una mayor movilidad articular y de hipotonía muscular leve a menudo provoca una torpeza motora.

Muchos niños con TEL presentan dificultades en las interacciones sociales, en especial con compañeros de su misma edad. La interacción social depende de la comunicación oral, por lo que un niño con alteraciones de la comunicación presenta una clara desventaja social. Los niños con TEL suelen ser más dependientes de niños más mayores o de adultos, que pueden adaptar su comunicación para ajustarse al nivel funcional del niño. En ocasiones estos niños pueden intentar relacionarse con niños más pequeños, con los que se comunican a un nivel que les resulta comprensible. Por lo general, las habilidades de interacción social se encuentran más estrechamente relacionadas con el nivel de lenguaje que con el nivel cognitivo no verbal. Utilizando estos parámetros como guía, a medida que mejora el nivel del lenguaje del niño se observa una progresión del desarrollo de interacciones sociales cada vez más elaboradas. En este contexto la ineptitud social no se considera necesariamente un signo de distanciamiento asocial (autismo), sino un retraso en la capacidad para abordar las interacciones sociales.

Trastorno del lenguaje de nivel superior

En la medida en que el niño madura, la capacidad para comunicarse de manera eficaz con otros depende del dominio de una serie de habilidades que van más allá de la simple comprensión de las palabras y de las reglas gramaticales. Entre las capacidades de orden superior se encuentran el desarrollo de un vocabulario avanzando, el conocimiento de las relaciones de las palabras, las capacidades de razonamiento (incluidas extraer deducciones y conclusiones), la capacidad de comprender conceptos desde la perspectiva de otra persona y la habilidad para parafrasear y reformular con facilidad. Además, las capacidades del lenguaje de nivel superior incluyen habilidades pragmáticas que sirven para el establecimiento de interacciones sociales. Estas habilidades incluyen conocer al compañero de la conversación, el conocimiento del contexto social en el que va a tener lugar la conversación y el conocimiento general del mundo. Los aspectos sociales y lingüísticos de la comunicación a menudo son difíciles de separar, y las personas que tienen problemas para interpretar estos aspectos de la comunicación relativamente abstractos suelen presentar dificultades para formar y mantener relaciones. El DSM-5 identifica el trastorno social (pragmático) de comunicación (TSPC) como una categoría dentro del trastorno de comunicación (tabla 35-2). Los síntomas de las dificultades pragmáticas son la literalidad extrema y las interacciones sociales y verbales inadecuadas. El uso correcto y la comprensión del humor, el argot y el sarcasmo dependen de la correcta interpretación tanto del significado y el contexto del lenguaje como de la capacidad de sacar las conclusiones correctas. La incapacidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 35-2 Criterios diagnósticos del DSM-5 para los trastornos de comunicación

Trastorno del lenguaje	A. Dificultades persistentes en la adquisición y uso del lenguaje en todas las modalidades (es decir, hablado, escrito, lenguaje de signos u otros) debidas a déficits en la comprensión o en la producción que incluye los siguientes: 1. Vocabulario reducido (conocimiento y uso de las palabras). 2. Estructura de la frase limitada (capacidad para unir palabras y terminaciones de palabras juntas con el fin de formar frases basada en las reglas de la gramática y de la morfología). 3. Alteraciones en el discurso (capacidad de utilizar el vocabulario y conectar frases para explicar o describir un tema o una serie de acontecimientos o para mantener una conversación). B. Las habilidades del lenguaje están sustancialmente y cuantitativamente por debajo de las esperadas para la edad, lo que produce limitaciones funcionales en la comunicación eficaz que interfieren en la participación social, en los logros académicos o en el desempeño laboral, individualmente o en cualquier tipo de combinación. C. El inicio de los síntomas es en el período temprano del desarrollo. D. Las dificultades no son atribuibles a una alteración auditiva o sensorial de otro tipo, a disfunción motora o a otra condición médica o neurológica y no se explican mejor por una discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o por un retraso generalizado del desarrollo.
Trastorno sonoro del habla	A. Dificultad persistente en la producción sonora del habla que interfiere en la inteligibilidad del habla o impide la comunicación verbal de mensajes. B. La alteración produce limitaciones en la comunicación eficaz que interfieren en la participación social, en los logros académicos o en el desempeño laboral, individualmente o en cualquier tipo de combinación. C. El inicio de los síntomas es en el período temprano del desarrollo. D. Las dificultades no son atribuibles a condiciones congénitas o adquiridas, tales como parálisis cerebral, paladar hendido, sordera o pérdida auditiva, daño traumático cerebral u otras condiciones médicas o neurológicas.
Trastorno social (pragmático) de comunicación	A. Dificultades persistentes en el uso social de la comunicación verbal y no verbal manifestadas por todo lo siguiente: 1. Déficits al utilizar la comunicación para propósitos sociales tales como saludar y compartir información de un modo apropiado para el contexto social. 2. Dificultades en la capacidad de cambiar la comunicación para ajustar el contenido a las necesidades del oyente, tales como hablar de forma distinta en un aula que en el patio, hablar diferente a un niño que a un adulto y evitar el uso de un lenguaje formal. 3. Dificultades para seguir las reglas de una conversación y en una narración, como guardar los turnos en una conversación, volver a repetir la frase si no se ha comprendido y conocer el uso de las señales verbales y no verbales que regulan la interacción. 4. Dificultades en la comprensión de lo que no se señala explícitamente (p. ej., sacar deducciones) y en los significados del lenguaje no literales o ambiguos (p. ej., dialectos, humor, metáforas, significados múltiples que dependan del contexto para la interpretación). B. Los déficits producen limitaciones funcionales en la comunicación eficaz, en la participación social, en los logros académicos o en el desempeño laboral, individualmente o en cualquier tipo de combinación. C. El inicio de los síntomas es en el período temprano del desarrollo (aunque los déficits pueden no manifestarse plenamente hasta que las demandas de comunicación social excedan las capacidades limitadas). D. Los síntomas no son atribuibles a otra condición médica o neurológica o a capacidades bajas en los dominios de la estructura de las palabras y de la gramática y no se explican mejor por un trastorno del espectro autista, una discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual), un trastorno global del desarrollo u otro trastorno mental.

Reimpresa con autorización del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. (Copyright 2013). American Psychiatric Association, págs. 42, 44 y 47-48.

para proporcionar una base de referencia suficiente a un compañero de conversación, para entender el punto de vista de la otra persona, da lugar a la aparición de una forma de hablar o comportarse incoherente o aleatoria. El TSPC a menudo ocurre en el contexto del TEL y del trastorno del espectro autista (TEA), pero se considera un síntoma de una gran variedad de trastornos, como la lesión del hemisferio cerebral derecho, el síndrome de Williams y los trastornos del aprendizaje no verbal. Los TSPC también pueden aparecer de forma independiente de otros trastornos. En el contexto escolar, los niños con un TSPC pueden ser aislados o acosados socialmente.

Discapacidad intelectual

La mayoría de los niños con discapacidad intelectual leve aprenden a hablar a un ritmo más lento de lo normal, aunque siguen una secuencia de adquisición del lenguaje normal y con el tiempo dominan las habilidades básicas de comunicación. Pueden encontrar dificultades con conceptos y usos del lenguaje de mayor nivel. En los casos de retraso cognitivo moderado o grave puede existir mayor dificultad en la adquisición de las habilidades básicas de comunicación. Aproximadamente la mitad de las personas con un CI <50 puede comunicarse utilizando palabras sueltas o frases sencillas; el resto generalmente no habla.

Autismo y trastornos generalizados del desarrollo

Una de las características principales del autismo y de otros trastornos generalizados del desarrollo es un patrón anómalo del desarrollo del lenguaje (v. cap. 28). Las características del lenguaje de los niños con autismo son indistinguibles de las de los niños con TEL. Los puntos clave para distinguir entre estas alteraciones son la falta de relaciones sociales recíprocas que caracteriza a los pacientes con autismo, la menor capacidad de desarrollar juegos de simulación, simbólicos o funcionales, así como la necesidad obsesiva de que todo permanezca igual y de la resistencia al cambio. Alrededor del 75-80% de los niños con autismo también presenta discapacidad intelectual, lo que puede limitar su capacidad para desarrollar habilidades de comunicación funcionales. Las habilidades del lenguaje pueden variar desde estar ausentes hasta estar gramaticalmente intactas, pero con características pragmáticas reducidas y/o patrones raros de prosodia. Algunos pacientes autistas poseen habilidades «eruditas», muy especializadas, pero aisladas, como realizar cálculos de calendario e hiperlexia (la capacidad de reconocer precozmente palabras escritas inesperadas para su capacidad intelectual general). La regresión del lenguaje y de las habilidades sociales **(regresión autista)** ocurre en aproximadamente el 33% de los niños con autismo, generalmente antes de los 2 años de edad. No se conoce la explicación de este fenómeno. Una vez que la regresión se ha «estabilizado» la recuperación funcional no suele tener lugar (fig. 35-1).

Síndrome de Asperger

Véase el capítulo 28.2.

Los pacientes con síndrome de Asperger, aunque comparten muchas de las características del autismo (déficits de las relaciones sociales, rango reducido de intereses), generalmente presentan un desarrollo inicial del lenguaje normal (sintaxis, semántica). A medida que maduran, las alteraciones del lenguaje pragmático y de la esfera social de orden superior se vuelven prominentes. Estos niños presentan un rango excepcionalmente reducido de intereses, muy absorbentes, y que interfieren con el aprendizaje de otras habilidades y con la adaptación social. Los niños pueden entablar monó-

booksmedicos.org

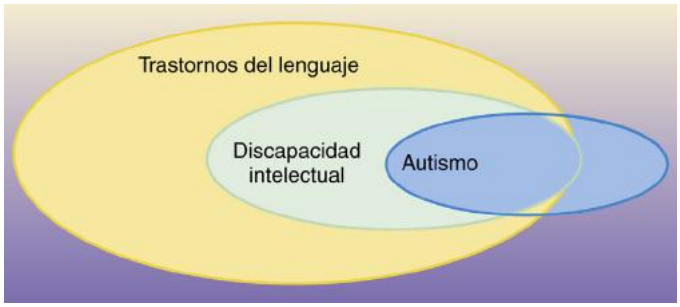

Figura 35-1 Relaciones entre el autismo, los trastornos del lenguaje y la discapacidad intelectual. *(De Simms MD, Schum RL: Preschool children who have atypical patterns of development,* Pediatr Rev *21:147-158, 2000.)*

logos verbosos, prolijos, acerca de sus temas de especial interés, prestando poca atención a la reacción de los demás. Su patrón de inflexión (prosodia) puede ser inadecuado para el contenido de su conversación, y puede que no ajusten la velocidad del habla o el volumen de su voz al contexto.

Mutismo selectivo

El mutismo selectivo se define como la incapacidad para hablar en situaciones sociales específicas, a pesar de hablar en otras situaciones, y suele tratarse de un síntoma de un **trastorno de ansiedad** subyacente. Los niños con mutismo selectivo pueden hablar normalmente en ciertas situaciones, como en su casa o cuando están a solas con sus padres, pero no hablan en otros contextos sociales, como en el colegio o en otros lugares fuera de su casa. Otros síntomas asociados al mutismo selectivo pueden ser la timidez excesiva, el aislamiento, la dependencia de los progenitores y la conducta negativista. La mayoría de los casos de mutismo selectivo no se deben a un solo acontecimiento traumático, sino que son la manifestación de un patrón de ansiedad crónica. El mutismo no es una conducta agresiva-pasiva. Los niños con mutismo explican que quieren hablar en situaciones sociales, pero que les da miedo hacerlo. Es importante destacar que el trastorno de ansiedad subyacente es el origen probable del mutismo selectivo. A menudo uno o ambos progenitores de un niño con mutismo selectivo poseen antecedentes de síntomas de ansiedad, como timidez en la infancia, ansiedad social o crisis de pánico. Todo ello sugiere que la ansiedad del niño representa un rasgo familiar. Por motivos desconocidos el niño convierte la ansiedad en mutismo. Éste resulta muy funcional para el niño, ya que reduce su ansiedad y le protege del reto que supone la interacción social. El tratamiento del mutismo selectivo debe centrarse en la reducción de la ansiedad general y no únicamente en las conductas de mutismo (v. cap. 25). El mutismo selectivo refleja una dificultad con las interacciones sociales y no un trastorno del procesamiento del lenguaje.

Trastorno aislado del lenguaje expresivo

El trastorno aislado del lenguaje expresivo (síndrome del hablador tardío) es un diagnóstico que suele ser retrospectivo y es más frecuente en varones que en mujeres. Estos niños poseen habilidades sociales y un lenguaje receptivo adecuados para la edad. Cuando comienzan a hablar lo hacen de modo comprensible. No poseen un riesgo mayor de sufrir trastornos del aprendizaje o del lenguaje en los años escolares. A menudo se notifican antecedentes familiares de varones con un patrón de desarrollo similar. Este patrón de desarrollo del lenguaje probablemente represente una variante de la normalidad.

TRASTORNOS MOTORES DEL HABLA

Disartria

Los trastornos motores del habla pueden deberse a alteraciones neuromotoras, como parálisis cerebral, distrofia muscular, miopatías o parálisis facial. La disartria resultante afecta al habla y a funciones no relacionadas con el habla (sonreír y masticar). La falta de fuerza y control muscular se manifiesta con el arrastre de las palabras y la distorsión de las vocales. Los patrones del habla a menudo son lentos y laboriosos. La alteración de la función velofaríngea puede causar una resonancia nasal mixta (habla hiper o hiponasal). En numerosos casos el habla disártrica se acompaña de dificultades para la alimentación, babeo, boca abierta y protrusión lingual.

Apraxia verbal infantil

La dificultad para planear y coordinar los movimientos para la producción del habla puede dar lugar a una distorsión heterogénea del mismo. La misma palabra se pronuncia cada vez de un modo diferente. La inteligibilidad suele disminuir a medida que aumenta la duración y la complejidad del habla del niño. Las consonantes pueden desaparecer y los sonidos transponerse. Cuando intentan hablar espontáneamente o imitar el habla de otras personas los niños con apraxia verbal pueden titubear en la búsqueda de palabras o mostrar dificultad. Los niños con apraxia verbal a menudo presentan antecedentes de dificultades precoces para la alimentación, menor producción de sonidos durante la lactancia y retraso en el comienzo del habla. Pueden señalar, gruñir o desarrollar un sistema de comunicación gestual elaborado para intentar superar su dificultad verbal. La apraxia puede limitarse a la función motora-oral, o puede ser un problema más generalizado y afectar a la coordinación motora fina y/o grosera.

Trastorno fonológico

Los niños con trastorno fonológico del habla a menudo son ininteligibles, incluso para sus padres. Los errores en la articulación no son el resultado de un trastorno neuromotor, sino que parecen reflejar la incapacidad para procesar correctamente las palabras que oyen. Como resultado, son incapaces de entender cómo se deben juntar los sonidos de modo adecuado para crear palabras. A diferencia de los niños con apraxia infantil del habla, los niños con trastornos fonológicos hablan con fluidez, aunque de modo incomprensible, y producen un patrón homogéneo, muy predecible, de errores de articulación. Los niños con trastorno fonológico del habla poseen un riesgo elevado de sufrir con posterioridad trastornos del aprendizaje y de la lectura.

ALTERACIONES AUDITIVAS

La hipoacusia puede ser una causa significativa de retraso o trastorno del desarrollo del lenguaje (v. cap. 637). Alrededor de 16-30 de cada 1.000 niños presentan una hipoacusia moderada-grave lo suficientemente importante para afectar el progreso educativo. Además de estos niños «duros de oído», 1 de cada 1.000 niños son sordos (hipoacusia bilateral profunda). La hipoacusia puede estar presente al nacimiento o ser adquirida de modo posnatal. Los programas de cribado en el recién nacido pueden identificar muchas formas de hipoacusia congénita, pero la hipoacusia progresiva o la sordera adquirida pueden aparecer después de nacer.

Los tipos más frecuentes de hipoacusia se deben a un déficit de conducción (oído medio) o neurosensorial. Aunque no es posible predecir con exactitud el efecto de la hipoacusia sobre el desarrollo del lenguaje del niño, el tipo y el grado de la hipoacusia, la edad de comienzo y la duración del trastorno auditivo desempeñan claramente un papel destacado. Los niños con trastornos auditivos graves a menudo presentan problemas para desarrollar la facilidad para el lenguaje y con frecuencia tienen dificultades académicas relacionadas. Se supone que el trastorno del lenguaje es debido a la falta de exposición a modelos de lenguaje fluidos desde la lactancia.

Alrededor del 30% de los niños con trastornos de la audición sufre al menos otro trastorno que a menudo afecta al desarrollo del habla y el lenguaje (retraso mental, parálisis cerebral, alteraciones craneofaciales). Por tanto, en todo niño que presente signos de sospecha de la existencia de un trastorno del desarrollo del habla y del lenguaje se debe realizar una valoración audiológica por un audiólogo y se debe remitir para un estudio genético como parte de una exploración completa.

HIDROCEFALIA

Los niños con hidrocefalia presentan el denominado «síndrome del cóctel». Aunque pueden utilizar palabras sofisticadas su comprensión de conceptos abstractos es limitada y sus habilidades de conversación pragmáticas son débiles. Como resultado hablan superficialmente de los temas y parece que lo hacen en un monólogo (v. cap. 591.11).

CAUSAS INFRECUENTES DE ALTERACIONES DEL LENGUAJE

Hiperlexia

La hiperlexia consiste en la lectura precoz de palabras sueltas que ocurre espontáneamente en algunos niños pequeños (2-5 años de edad) sin que se les haya enseñado específicamente. Se asocia generalmente a niños

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que tienen un trastorno generalizado del desarrollo (v. cap. 30) o un TEL. Se diferencia del desarrollo precoz de la lectura en niños pequeños que no sufren otros trastornos del desarrollo. La hiperlexia es una variante observada en niños pequeños con trastornos del lenguaje que no presentan los déficits sociales ni las conductas repetitivas o limitadas asociadas al autismo. Una manifestación típica de los niños con TEL es que pueden leer en alto palabras sueltas o relacionar fotografías con palabras aisladas. Aunque los niños hiperléxicos presentan habilidades precoces y bien desarrolladas para descifrar palabras suelen carecer de la capacidad precoz de comprender textos. Más bien, la comprensión de un texto se relaciona estrechamente con la comprensión oral, y los niños que tienen dificultades para descifrar la sintaxis del lenguaje también presentan un riesgo de sufrir problemas con la comprensión lectora.

Síndrome de Landau-Kleffner (agnosia auditiva verbal)

Los niños con síndrome de Landau-Kleffner poseen antecedentes de un desarrollo normal del lenguaje hasta que sufren una regresión de su capacidad para entender el lenguaje hablado (agnosia auditiva verbal). La regresión puede ser repentina o gradual y suele ocurrir a los 3-7 años de edad. Las habilidades del lenguaje expresivo suelen deteriorarse y algunos niños pueden volverse mudos. A pesar de la regresión del lenguaje estos niños suelen conservar patrones de juego adecuados y la capacidad para interaccionar de una manera socialmente correcta. En el EEG puede observarse un patrón característico de estado epiléptico durante el sueño (punta-onda continua en el sueño lento), y hasta el 80% de los niños con este trastorno padecerá con el tiempo crisis comiciales clínicas. Se han notificado diversos abordajes terapéuticos, como la medicación anticomicial, los corticoides y la gammaglobulina intravenosa, con resultados variables. El pronóstico para la recuperación de la capacidad normal del lenguaje es incierto, incluso tras la resolución de las alteraciones del EEG. Se observan descargas epilépticas intericales con mayor frecuencia en los EEG de niños con trastornos del lenguaje que en otros niños con un desarrollo por otra parte normal, incluso en aquéllos sin una historia previa de regresión del lenguaje. Sin embargo, se cree que este fenómeno representa una manifestación de un trastorno subyacente de la estructura o de la función cerebral que es distinto del trastorno del lenguaje, igual que se ha observado escasa evidencia de mejoría tras la administración de medicación antiepiléptica. Salvo que exista un patrón claro de o bien síntomas epilépticos o de una regresión en la capacidad lingüística, no se recomienda el EEG rutinario como parte de la evaluación de un niño con un trastorno del habla y/o del lenguaje.

Trastornos neurodegenerativos y metabólicos

Véase también la parte XI.

La regresión del desarrollo del lenguaje puede acompañar a la pérdida de la función neuromotora al comienzo de diversas enfermedades metabólicas, como las enfermedades por depósito lisosomal (leucodistrofia metacromática), los trastornos peroxisómicos (leucodistrofia suprarrenal), la lipofuscinosis ceroide (enfermedad de Batten) y las mucopolisacaridosis (enfermedad de Hunter, enfermedad de Hurler). Recientemente se ha identificado un déficit del transportador de creatinina como un trastorno ligado al cromosoma X que cursa con retraso del lenguaje en niños y trastornos leves del aprendizaje en las mujeres portadoras.

Cribado

En cada visita rutinaria de salud la valoración del desarrollo debería incluir preguntas específicas acerca de los momentos clave del desarrollo del lenguaje y observaciones de la conducta del niño. El juicio clínico, definido al obtener y responder a las preguntas de los progenitores, puede detectar a la mayoría de los niños con problemas del lenguaje y el habla. Muchos clínicos emplean cuestionarios estandarizados de cribado para evaluar el desarrollo y listas de observación diseñadas para ser usadas en la consulta pediátrica (v. cap. 14).

El Grupo de Trabajo de los Servicios Preventivos de Estados Unidos ha revisado los instrumentos de cribado de los retrasos del habla y del lenguaje en niños pequeños que se pueden utilizar en el contexto de la atención primaria. Este grupo se ha centrado en medidas breves que requieren menos de 10 minutos para cumplimentarlas. Se ha encontrado una evidencia insuficiente de que los instrumentos de cribado sean más eficaces que el uso de las observaciones del médico y de las preocupaciones de los padres para identificar a los niños que requieren más evaluación. El grupo de trabajo observó que no existe un único patrón oro para el cribado, debido a la heterogeneidad de las medidas y la terminología, por lo que no se recomendó el uso de instrumentos de cribado. Además, el grupo de trabajo determinó que el uso de medidas estandarizadas no era rentable en tiempo y coste y se remitía a las preocupaciones del pediatra y de los progenitores como indicadores de posibles problemas. En la tabla 35-3 se ofrecen las directrices para sospechar problemas y derivar al paciente a una evaluación especializada del habla y el lenguaje. Debido a la alta prevalencia de los trastornos del habla y del lenguaje en la población general, siempre que se sospeche un retraso se debe remitir al niño a un logopeda para realizar una evaluación adicional.

FACTORES NO CAUSALES DE RETRASO DEL LENGUAJE

La gemelaridad, el orden de nacimiento, la «pereza», la exposición a múltiples idiomas (bilingüismo), la anquiloglosia o la otitis media no son explicaciones adecuadas de los retrasos del desarrollo importantes. Los gemelos normales aprenden a hablar a la misma edad, al igual que los niños normales no nacidos en partos múltiples, y los efectos del orden al nacer sobre el desarrollo del lenguaje no se han observado de forma constante. El impulso para la comunicación y las recompensas de la interacción verbal exitosa son tan intensos que los niños que dejan que otros hablen por ellos generalmente no pueden hablar por ellos mismos y no son «perezosos». Los niños pequeños expuestos a más de un idioma pueden mostrar un retraso leve en el momento de comenzar a hablar e inicialmente pueden mezclar elementos (vocabulario y sintaxis) de las diferentes lenguas que están aprendiendo (cambio de código). Sin embargo, aprenden a diferenciar los idiomas a los 24-30 meses y son iguales a sus coetáneos monolingües a los 3 años de edad. Un frenillo lingual muy corto (anquiloglosia) puede afectar a la alimentación y a la articulación del habla, pero no evitará la adquisición de las capacidades del lenguaje. Por último, varios estudios prospectivos han demostrado que las infecciones frecuentes del oído y/o la otitis media serosa en los primeros años de la infancia no producen trastornos del lenguaje.

Tabla 35-3 Cribado del habla y el lenguaje

REMITIR PARA UNA EVALUACIÓN LOGOPÉDICA EN CASO DE:		
EDAD	**RECEPTIVO**	**EXPRESIVO**
15 meses	No mira/señala a 5-10 objetos	No usa tres palabras
18 meses	No sigue órdenes sencillas («coge tus zapatos»)	No usa *mamá, papá* u otros nombres
24 meses	No señala imágenes o partes corporales cuando se nombran	No usa 25 palabras
30 meses	No responde verbalmente ni asiente/agita la cabeza con las preguntas	No usa frases de 2 palabras, incluidas combinaciones nombre-verbo
36 meses	No comprende las preposiciones o las palabras de acción; no sigue órdenes de 2 pasos	Tiene un vocabulario <200 palabras; no pide las cosas; ecolalia en las preguntas; regresión del lenguaje después de producir frases de 2 palabras

booksmedicos.org

Evaluación diagnóstica

Es importante distinguir el retraso del desarrollo (ritmo anormal) del trastorno del desarrollo (patrones o secuencias anormales). El lenguaje y las habilidades de la comunicación de un niño también deben interpretarse en el contexto de sus capacidades físicas y cognitivas globales. Por último, se debe evaluar el uso que hace el niño del lenguaje para comunicarse con los demás en el sentido más amplio (intención comunicativa). Por tanto, a menudo es necesaria una evaluación multidisciplinaria. Como mínimo, ésta debería consistir en una evaluación psicológica, una valoración pediátrica del neurodesarrollo y una exploración del habla y el lenguaje.

Evaluación psicológica

La evaluación psicológica de un niño pequeño con un trastorno de la comunicación debe perseguir 2 objetivos principales. La capacidad cognitiva no verbal debe valorarse para determinar si el niño padece retraso mental, y las conductas sociales del niño deben evaluarse para determinar la existencia de un TEA. Otras consideraciones diagnósticas pueden ser los trastornos emocionales, como la ansiedad, depresión, trastornos del estado de ánimo, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del aprendizaje académico y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Evaluación cognitiva

La discapacidad intelectual se define como los déficits de capacidades cognitivas y conductas adaptativas. En este contexto, los niños con discapacidad intelectual presentan retraso del desarrollo de las habilidades de comunicación; sin embargo, el retraso de la comunicación no señala necesariamente la existencia de una discapacidad intelectual. Por tanto, una valoración cognitiva más amplia es un componente importante de la valoración de todo niño con retrasos del lenguaje y debe incluir la evaluación de las habilidades verbales y no verbales. Si un niño padece una discapacidad intelectual las puntuaciones tanto de las pruebas verbales como no verbales serán bajas en comparación con los valores normales (≤2.° percentil). Por el contrario, en el perfil cognitivo típico de un niño con TEL se observará una diferencia significativa entre las capacidades verbales y no verbales, con un CI no verbal mayor que el CI verbal y con una puntuación en las pruebas no verbales dentro de la media.

Valoración de las conductas sociales

Los intereses sociales marcan la diferencia entre los niños con TEL y los que presentan un trastorno de comunicación secundario a un TEA. Los niños con TEL poseen interés en la interacción social, pero pueden tener dificultades en este ámbito debido a las limitaciones que presentan para la comunicación. Por el contrario, los niños autistas muestran poco interés social. La atención conjunta, la reciprocidad afectiva, el juego simbólico y la imitación directa son cuatro conductas no verbales fundamentales que a menudo se encuentran presentes en los niños con TEL, pero no en los niños autistas (sobre todo en los niños pequeños y en los preescolares).

Relación entre la edad mental y el lenguaje y las conductas sociales

La evaluación cognitiva proporciona la edad mental del niño, y la conducta de éste debe valorarse en ese contexto. Mientras que la mayor parte de los niños de 4 años juega con niños de su misma edad a juegos interactivos, la mayoría de los niños de 2 años son juguetones, pero centran sus interacciones principalmente con sus cuidadores adultos. Un niño de 4 años con discapacidad intelectual leve a moderada y una edad mental de 2 años puede que no juegue con los niños de su misma edad; sin embargo, ello es debido a la limitación cognitiva, no a la falta de deseo de establecer interacciones sociales.

Evaluación del habla y el lenguaje

La evaluación del lenguaje y el habla debe ser realizada por un logopeda colegiado. En la exploración típica deben evaluarse el lenguaje, el habla y los mecanismos físicos asociados con la producción del habla. Tanto el lenguaje expresivo como el receptivo se valoran mediante la combinación de mediciones estandarizadas e interacciones y observaciones informales. Se deben evaluar todos los componentes del lenguaje, como la sintaxis, la semántica, la pragmática y la fluidez. Del mismo modo, para la evaluación del habla se utiliza una combinación de mediciones estandarizadas y observaciones informales. La valoración de las estructuras físicas debe prestar atención a la función y las estructuras orales, la función respiratoria y la calidad vocal. El logopeda a menudo trabaja de forma conjunta con un audiólogo, que puede realizar una evaluación auditiva completa. Si no se cuenta con un audiólogo se debe remitir al niño a uno para esta exploración. Ningún niño es demasiado pequeño para no realizarle una evaluación auditiva, del habla o del lenguaje. Siempre que se sospeche una alteración del lenguaje está indicado remitir al paciente a un especialista.

Evaluación médica

Al igual que en cualquier trastorno del desarrollo, la historia clínica detallada y la exploración física deben ir dirigidas a identificar posibles factores contribuyentes de las dificultades de comunicación y del lenguaje del niño. Los antecedentes familiares de retraso en el comienzo del habla, la necesidad de tratamiento logopédico o las dificultades académicas pueden indicar una predisposición genética a los trastornos del lenguaje. En la historia del embarazo pueden encontrarse factores de riesgo de aparición de anomalías del desarrollo prenatal, como polihidramnios o disminución del patrón de movimientos fetales. Es más probable que los trastornos del habla y el lenguaje ocurran en los niños que fueron pequeños para la edad gestacional al nacer, o en los que presentaron síntomas de encefalopatía neonatal o dificultades orales-motoras tempranas y persistentes para la alimentación. Los antecedentes del desarrollo deberían centrarse en las edades en las que se dominaron las diferentes habilidades del lenguaje y en las secuencias y patrones de adquisición de los hitos. La regresión o la pérdida de las habilidades adquiridas deben suscitar la alarma inmediata.

Durante la exploración física se debe medir la altura (longitud), el peso y el perímetro cefálico. En la exploración cutánea debe descartarse la presencia de lesiones compatibles con una facomatosis (esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, síndrome de Sturge-Weber) y otras alteraciones de la pigmentación (hipomelanosis de Ito). Las alteraciones de la cabeza y el cuello, como la presencia de un mechón blanco e hipertelorismo (síndrome de Waardenburg), malformaciones auriculares (síndrome de Goldenhar), alteraciones faciales y cardíacas (síndrome de Williams, síndrome velocardiofacial), retrognatia de la barbilla (anomalía de Pierre-Robin) o labio leporino y/o fisura palatina, se asocian a alteraciones auditivas y del habla. En la exploración neurológica puede encontrarse hipertonía o hipotonía muscular, que pueden afectar al control neuromuscular del habla. Se observa con frecuencia en los niños con TEL una hipotonía muscular generalizada con un mayor rango de movimiento articular. El motivo de esta asociación se desconoce, pero puede explicar la torpeza motora fina y grosera observada con frecuencia en estos niños. Sin embargo, la hipotonía leve no es una explicación suficiente de los trastornos del lenguaje expresivo y receptivo.

En los trastornos aislados del lenguaje o en el TEL no están indicados estudios diagnósticos de modo rutinario. Cuando el retraso del lenguaje forma parte de un trastorno físico o cognitivo generalizado puede estar indicado, según sea la clínica, derivar al paciente para realizar estudios genéticos, pruebas cromosómicas (incluidos cariotipo con bandas de alta resolución, pruebas para descartar el síndrome del cromosoma X frágil e hibridación genómica comparativa con micromatrices), estudios de neuroimagen y un EEG.

TRATAMIENTO

Las leyes federales IDEA (Individuals with Disabilities Education Act, o Ley de Educación para Personas con Discapacidad) requieren que los colegios proporcionen servicios de educación especial a los niños con dificultades para el aprendizaje. En ese grupo se encuentran los niños con trastornos del habla y del lenguaje. Los servicios se prestan a niños desde después de nacer hasta los 21 años de edad. Cada estado posee diferentes métodos para facilitar estos servicios, y en los niños pequeños éstos pueden consistir en programas de aprendizaje tempranos, desde el nacimiento hasta los 3 años y en las etapas iniciales de la infancia. Estos programas proporcionan tratamiento logopédico como parte de la educación pública, junto a otros recursos educativos especiales. Los niños también pueden recibir tratamiento por parte de organizaciones sin ánimo de lucro, hospitales y centros de rehabilitación, así como por logopedas que trabajan en la medicina privada.

Suscita preocupación el hecho de que muchos niños con déficits del habla y del lenguaje identificados no reciben los servicios de intervención apropiados. Los estudios poblacionales tanto en Estados Unidos como en Canadá han observado que menos de la mitad de los niños identificados en jardines de infancia entran a recibir tratamiento del lenguaje y del habla, aun

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cuando sus progenitores hayan sido instruidos acerca de la naturaleza de la condición de sus hijos. En un estudio, era mucho más probable que los niños con déficits del habla-producción de sonidos recibieran tratamiento (41%) que aquellos que sólo tenían problemas del lenguaje (9%). Estos hallazgos son alarmantes debido a que los malos resultados educativos, sobre todo en lectura y en adaptaciones sociales y conductuales, se asocian en mucha mayor medida a los trastornos del lenguaje que a los de habla-sonido. Por tanto, en los niños con el riesgo más elevado es mucho menos probable que reciban los servicios de tratamiento. Era más probable que el doble de niños que niñas recibieran tratamiento, independientemente de su diagnóstico del habla-lenguaje. Los factores sociales y demográficos no parecían influir en que los niños identificados recibieran los servicios de asistencia.

Los objetivos del tratamiento logopédico son múltiples. En ocasiones en el tratamiento se incorporan actividades tanto del habla como del lenguaje. Los objetivos de los tratamientos del habla se centran en el desarrollo de un habla más inteligible. Los objetivos del tratamiento del lenguaje pueden orientarse al aumento del vocabulario (léxico) y la comprensión del significado de las palabras (semántica), la mejora de la sintaxis mediante el uso de formas correctas, la creación de frases a partir de palabras sueltas y el uso social del lenguaje (pragmática). El tratamiento puede realizarse mediante sesiones individuales, de grupo o mediante la integración en el ámbito escolar. Las sesiones individuales pueden consistir en la práctica de ejercicios en los niños mayores o de juegos para los niños de menor edad, centrados en objetivos específicos. Las sesiones de grupo pueden realizarse con varios niños en los que el objetivo de lenguaje sea el mismo, para ayudarles a practicar actividades comunicativas entre compañeros de edad similar y a salvar las dificultades en situaciones de comunicación más reales. La integración en el ámbito escolar puede incluir al equipo docente o consultas con el profesorado para facilitar el uso del lenguaje por parte del niño en situaciones académicas comunes.

Con los niños que presentan alteraciones graves del lenguaje a menudo se utilizan métodos alternativos de comunicación en el tratamiento. Entre los mismos se encuentran el uso del lenguaje de signos por las manos o el uso de fotografías (p. ej., sistema PECS, acrónimo inglés de Sistema de Comunicación por Intercambio de Imágenes), así como dispositivos informáticos para la producción del habla. A menudo el objetivo final es conseguir un mejor lenguaje hablado. El uso precoz del lenguaje de signos o de fotografías puede ayudar al niño a establecer una mejor comunicación funcional y a comprender la naturaleza simbólica de las palabras que facilite el proceso del lenguaje. No existe evidencia que indique que el uso del lenguaje de signos o de fotografías interfiera con el desarrollo del lenguaje oral si el niño posee la capacidad de hablar. Además, muchos clínicos consideran que estos métodos alternativos aceleran el aprendizaje del lenguaje. También reducen la frustración de los padres y de los niños que no pueden comunicarse para las necesidades básicas.

Los padres pueden consultar con el logopeda de su hijo acerca de las actividades que puedan realizar en casa para mejorar el desarrollo del lenguaje y ampliar las actividades terapéuticas por medio de ejercicios que estimulen un lenguaje correcto y la lectura recreativa. Las actividades de los progenitores relacionadas con el lenguaje deben centrarse en el estímulo de las habilidades de comunicación emergentes del repertorio del niño, más que en enseñarle nuevas habilidades. El logopeda debe guiar a los padres para que creen modelos eficaces y estimulen la comunicación con sus hijos.

La lectura recreativa sirve para aumentar la comprensión del lenguaje del niño. En ocasiones el hecho de evitar la lectura por parte del niño es un signo de que el progenitor le está proporcionando al niño lecturas demasiado complejas. El logopeda puede asesorar a los padres en la elección de un material de lectura de nivel adecuado.

PRONÓSTICO

Los niños con un trastorno aislado del lenguaje expresivo («habladores tardíos») tienen un pronóstico excelente tanto para el lenguaje como para el aprendizaje y la adaptación socioemocional.

A lo largo del tiempo los niños con un TEL responden a la asistencia terapéutico/educativa y muestran una tendencia de mejora de las capacidades de comunicación. Los adultos con antecedentes de un trastorno del lenguaje en la infancia continúan mostrando evidencia de una alteración en las habilidades lingüísticas, incluso aunque las características superficiales de la dificultad de comunicación hayan mejorado considerablemente. Esto sugiere que muchas personas consiguen formas de adaptarse a su trastorno con éxito. Aunque la mayoría de los niños mejora sus capacidades comunicativas con el tiempo, el 50-80% de los niños en edad preescolar con retraso del desarrollo del lenguaje e inteligencia no verbal normal sigue mostrando alteraciones del lenguaje hasta 20 años después del diagnóstico inicial. A menudo los trastornos del lenguaje interfieren con la capacidad del niño para conceptualizar los escenarios cada vez más complejos y ambiguos de las relaciones sociales y de las emociones. Como consecuencia, en la infancia tardía y en la adolescencia, los niños en los que persisten síntomas de un TEL tienen el doble de probabilidades que sus compañeros sin problemas de lenguaje de mostrar problemas emocionales clínicamente relevantes y el doble de probabilidades de exhibir alteraciones en la conducta. Un estudio danés observó que los adultos con un TEL era menos probable que hubieran completado su educación oficial más allá de la enseñanza secundaria y que tenían menos éxito a nivel laboral y socioeconómico comparados con la población general. El 56% poseía un trabajo remunerado (frente al 84% de la población general de la misma edad), de los que el 35% eran trabajadores no cualificados y el 40% cualificados. El 80% de los adultos refería haber tenido dificultades con la lectura cuando estaban en la escuela y la mayoría había recibido clases de apoyo, y el 50% continuaba refiriendo dificultad en la lectura a la edad adulta (comparados con el 5% de adultos daneses). Un nivel de inteligencia no verbal más bajo y la comorbilidad psiquiátrica y/o neurológica contribuyeron de forma independiente a un peor pronóstico. Estos resultados eran coincidentes con estudios previos de la evolución en la edad adulta de niños con un TEL en Canadá y en Reino Unido.

Trastornos académicos

Las dificultades del lenguaje en edades tempranas se relacionan estrechamente con alteraciones tardías de la lectura. Aproximadamente el 50% de los niños con trastornos tempranos del lenguaje presentará más tarde problemas de lectura y el 55% de los niños con problemas de lectura posee antecedentes de alteraciones tempranas del desarrollo del lenguaje oral. En el momento en que entran en el jardín de infancia, muchos niños con déficits precoces del lenguaje pueden haber mejorado significativamente y pueden empezar a mostrar habilidades tempranas de alfabetización, identificando y nombrando las letras. Sin embargo, en la medida en que avanzan en la escuela con frecuencia son incapaces de mantener las demandas progresivas tanto para el lenguaje oral como para el escrito. A pesar de su capacidad para leer palabras, estos niños carecen de comprensión oral y lectora y tienen apuros en una gran variedad de materias académicas. Esta «recuperación ilusoria» de la habilidad precoz del lenguaje puede resultar en que los niños pierdan los servicios de logopedia-lenguaje u otro apoyo de educación especial en cursos iniciales para volver a ser identificados más tarde a raíz de los problemas académicos. Además, los niños con alteraciones sutiles aunque persistentes del lenguaje pueden parecer inatentos o ansiosos en ambientes escolares con un lenguaje elaborado y pueden ser diagnosticados erróneamente de padecer un déficit de atención.

Un estudio en Australia halló que a la edad de 7-9 años los niños con alteraciones de la comunicación progresaban de una forma más lenta en la lectura, escritura y rendimiento académico general que otros niños de su edad, según referían sus padres y profesores. Los niños refirieron una incidencia mayor de acoso, peores relaciones con sus compañeros y un menor disfrute global de la escuela que sus compañeros en la misma etapa de desarrollo.

PATOLOGÍA CONCURRENTE

Dificultad emocional y conductual

El trastorno temprano del lenguaje, en especial la dificultad para la comprensión auditiva, parece ser un factor de riesgo específico de sufrir un trastorno emocional con posterioridad. Los niños y las niñas con trastornos del lenguaje presentan una tasa mayor a la esperada de trastornos de ansiedad (sobre todo fobia social). En los niños con trastornos del lenguaje es más frecuente observar síntomas de TDAH, trastorno de conducta y de personalidad antisocial que en los niños de edad similar sin alteraciones del desarrollo. Los trastornos del lenguaje son frecuentes en los niños remitidos a los servicios de psiquiatría, pero suelen estar infradiagnosticados y sus efectos sobre la conducta y el desarrollo emocional de los niños a menudo se pasan por alto.

Los niños en edad preescolar que presentan dificultades de lenguaje con frecuencia expresan su frustración por medio de conductas

booksmedicos.org

agresivas, ansiosas o de aislamiento social. A medida que mejoran las capacidades comunicativas suele observarse una mejoría en su conducta, lo que sugiere una relación causa-efecto entre el lenguaje y la conducta. Sin embargo, la persistencia de problemas emocionales y de conducta en el resto de la vida de los pacientes con alteraciones tempranas del lenguaje indica una relación genética o biológica estrecha entre el desarrollo del lenguaje y los trastornos emocionales posteriores.

En el momento actual se desconoce el impacto completo del apoyo ambiental y educativo sobre estas dificultades emocionales y conductuales, aunque muchos con un TEL necesitan apoyo psicológico. Deberían realizarse esfuerzos para apoyar la resistencia del niño, la competencia emocional y las capacidades de superación. Los padres y profesores deberían ser estimulados para reforzar el comportamiento prosocial del niño y para reducir las conductas desobedientes y agresivas.

Retrasos motores y de coordinación

Aproximadamente entre un tercio y la mitad de niños con trastornos del habla y/o del lenguaje tienen algún grado de alteración en la coordinación motora que puede suponer un impacto importante en su capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria (vestido, alimentación y aseo), tareas escolares (escritura, dibujo y coloreo) y actividades sociales/de ocio (participación en deportes o en otras actividades de juegos al aire libre). Las dificultades motoras no están relacionadas con el tipo de alteración del lenguaje (es decir, se encuentran tanto en niños con retrasos únicamente receptivos como en aquéllos con retrasos tanto expresivos como receptivos). Los patrones de dificultades motoras que se observan en niños con alteraciones del lenguaje no son claramente «anormales» y los perfiles motores de los niños con alteraciones del lenguaje se asemejan a aquéllos de niños más pequeños, lo que sugiere un retraso madurativo del desarrollo motor más que derivado de una alteración neurológica. Varios investigadores han postulado que las alteraciones del lenguaje y las dificultades motoras pueden tener una base común en el neurodesarrollo. Dado que se ha centrado la atención en los retrasos del lenguaje puede que se pase por alto la necesidad de intervenir y asistir en la alteración motora comórbida del niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

35.1 Trastorno en la fluidez de inicio infantil (tartamudeo, titubeo)

Kenneth L. Grizzle

Para que el habla sea fluida es necesaria la sincronización oportuna entre los grupos musculares de la fonación y la articulación. También existe una interacción considerable entre las habilidades del habla y el lenguaje. El tartamudeo consiste en las repeticiones frecuentes e involuntarias, el alargamiento (prolongaciones) o la detención (bloqueos, pausas) de sílabas o sonidos, que empeoran cuando la sintaxis es difícil o el componente emocional es exigente. La Organización Mundial de la Salud define el *tartamudeo* como un trastorno del ritmo del habla en el que el paciente sabe con exactitud lo que quiere decir, pero a la vez presenta dificultades para decirlo debido a la repetición involuntaria, la prolongación o la detención del sonido. La tabla 35-4 describe la definición del DSM-5. El tartamudeo a menudo conduce a la frustración y a evitar situaciones en las que se debe hablar. Además puede causar acoso escolar o burlas, así como ansiedad y fobia social relacionadas con el habla.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

El tartamudeo comienza habitualmente a los 2-4 años de edad y es más frecuente en varones que en mujeres (4:1). Aproximadamente el 3-5% de los niños en edad preescolar tartamudea hasta cierto punto, mientras que entre los adultos jóvenes sólo se presenta en el 0,7-1%. El tartamudeo es común en ciertas familias. Los estudios genéticos sugieren genes localizados en el cromosoma 12. Puede ocurrir de repente y suele comenzar cuando intervienen combinaciones de palabras. El aumento del vocabulario a los 2 años y una mayor educación material pueden asociarse a tartamudeo. Las chicas y aquellos pacientes con antecedentes de recuperación en la familia presentan más probabilidades de experimentar una recuperación espontánea al llegar a la adolescencia. Esta recuperación no se relaciona con la gravedad del tartamudeo. Alrededor del 75% de los chicos deja de tartamudear en la adolescencia; en el caso de las chicas alrededor del 90%.

Tabla 35-4 Criterios del DSM-5 para el trastorno en la fluidez del lenguaje de inicio infantil (tartamudeo)

Criterios diagnósticos

A. Trastornos de la fluidez normal y del patrón temporal del habla que son inapropiados para la edad del paciente y para sus habilidades lingüísticas, que persisten a lo largo del tiempo y que se caracterizan por la presencia frecuente y marcada de uno o más de los siguientes:
   1. Repeticiones de sílabas y sonidos.
   2. Prolongaciones de sonidos de consonantes así como de vocales.
   3. Palabras entrecortadas (p. ej., pausas dentro de una palabra).
   4. Bloqueos audibles o silenciosos (pausas rellenas o no rellenas en el habla).
   5. Circunloquios (sustituciones de palabras para evitar aquellas que son problemáticas).
   6. Palabras pronunciadas con un exceso de tensión física.
   7. Repeticiones de palabras monosilábicas (p. ej., «yo-yo-yo-yo le veo»).

B. El trastorno produce ansiedad a la hora de hablar o limitaciones en una comunicación eficaz, en la participación social, en los logros académicos o en el desempeño laboral, individualmente o en cualquier tipo de combinación.

C. El inicio de los síntomas es en el período temprano del desarrollo. (Nota: los casos de inicio más tardío se diagnostican como 307.0 [F98.5] trastorno de la fluidez de inicio en la edad adulta.)

D. El trastorno no es atribuible a un déficit motor o sensorial del habla, a mala fluidez asociada a un insulto neurológico (p. ej., ictus, tumor, traumatismo) o a otra condición médica y no se explica mejor por otro trastorno mental.

Reimpresa con autorización del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, (Copyright 2013). American Psychiatric Association, págs. 45-46.

El tartamudeo de inicio en la adolescencia/edad adulta joven puede estar relacionado con patología del sistema nervioso central. Al contrario que el de inicio infantil, los adolescentes puede tener falta de fluidez con cada palabra mientras que el de inicio infantil habitualmente se manifiesta en la primera palabra o sílaba de una frase.

El tartamudeo puede deberse a la incoordinación temporal entre las áreas cerebrales que participan en la preparación y la ejecución del lenguaje. Los adultos que tartamudean y los que poseen un lenguaje fluido activan áreas cerebrales similares. Además, los adultos que tartamudean tienen una hiperactividad en partes de la corteza motora y del vermis cerebeloso, muestran lateralidad derecha y no presentan activación auditiva cuando escuchan su propia voz.

DIAGNÓSTICO

El tartamudeo debe diferenciarse de la falta de fluidez normal durante el desarrollo presente en niños en edad preescolar (tablas 35-5 y 35-6). Las alteraciones de la fluidez durante el desarrollo se caracterizan por períodos breves de tartamudeo que se resuelven al llegar a la edad escolar y que generalmente afectan a palabras completas, con <10 palabras no fluidas/100 palabras. La tabla 35-4 enumera los criterios diagnósticos del DSM-5 para el tartamudeo. Con frecuencia el tartamudeo mejora al cantar, al leer en voz alta o al hablar a mascotas o a juguetes. Aumenta de intensidad ante situaciones inductoras de ansiedad tales como leer o hablar en público o por teléfono. Algunos niños que tartamudean desarrollan rutinas de conducta tales como guiños de los ojos, muecas, giro de la cabeza y movimientos de brazos o del cuello. El tartamudeo que persiste y se asocia a tics puede ser una manifestación de un **síndrome de Tourette** (v. caps. 24.1 y 597.4). Otros trastornos que se incluyen en el diagnóstico diferencial son alteraciones auditivas, efectos adversos de fármacos, agotamiento y, en el tartamudeo de inicio en la adolescencia, trastornos del sistema nervioso central.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Billard C, Fluss J, Pinton F: Specific language impairment versus Landau-Kleffner syndrome, *Epilepsia* 50(Suppl 7):21-24, 2009.

Boyle J: Speech and language delays in preschool children, *BMJ* 343:d5181, 2011.

Clegg J, Hollis C, Mawhood L, et al: Developmental language disorder–a follow-up in later adult life: cognitive, language and psychosocial outcomes, *J Child Psychol Psychiatry* 46:128-149, 2005.

Cohen NJ, Barwick MA, Horodezky NB, et al: Language, achievement, and cognitive processing in psychiatrically disturbed children with previously identified and unsuspected language impairments, *J Child Psychol Psychiatry* 39:865-877, 1998.

De Fosse L, Hodge SM, Makris N, et al: Language-association cortex asymmetry in autism and specific language impairment, *Ann Neurol* 56:757-766, 2004.

Dehaene-Lambertz G, Montavont A, Jobert A, et al: Language or music, mother or Mozart? Structural and environmental influences on infants' language networks, *Brain Lang* 114:53-65, 2010.

Elbro C, Dalby M, Maarbjerg S: Language-learning impairments: a 30-year follow-up of language-impaired children with and without psychiatric, neurological and cognitive difficulties, *Int J Lang Commun Disord* 46:437-448, 2011.

Feldman HM: Evaluation and management of language and speech disorders in preschool children, *Pediatr Rev* 26:131-141, 2005.

Flapper BCT, Schoemaker MM: Developmental coordination disorder in children with specific language impairment: co-morbidity and impact on quality of life, *Res Dev Disabil* 34:756-763, 2013.

Herbert MR, Kenet T: Brain abnormalities in language disorders and in autism, *Pediatr Clin North Am* 54:563-583, 2007.

Johnson CJ, Beitchman JH, Young A, et al: Fourteen-year follow-up of children with and without speech/language impairments: speech/language stability and outcomes, *J Speech Lang Hear Res* 42:744-760, 1999.

Kennedy CR, McCann DC, Campbell MJ, et al: Language ability after early detection of permanent childhood hearing impairment, *N Engl J Med* 354:2131-2140, 2006.

May L, Byers-Heinlein K, Gervain J, et al: Language and the newborn brain: does prenatal language experience shape the neonate neural response to speech? *Front Psychol* 2:222, 2011.

McCormack J, Harrison LJ, McLeod S, et al: A nationally representative study of the association between communication impairment at 4-5 years and children's life activities at 7-9 years, *J Speech Lang Hear Res* 54:1328-1348, 2011.

Nelson HD, Nygren P, Walker M, et al: Screening for speech and language delay in preschool children: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force, *Pediatrics* 117:e298-e319, 2006.

Palka C, Alfonsi M, Mohn A, et al: Mosaic 7q31 deletion involving *FOXP2* gene associated with language impairment, *Pediatrics* 129(1):e183-e188, 2012.

Peterson RL, Pennington BF: Developmental dyslexia, *Lancet* 379(9830):1997-2007, 2012.

Reilly S, Onslow M, Packman A, et al: Predicting stuttering onset by the age of 3 years: a prospective, community cohort study, *Pediatrics* 123:270-277, 2009.

Roberts JE, Rosenfeld RM, Zeisel SA: Otitis media and speech and language: a meta-analysis of prospective studies, *Pediatrics* 113(3 Pt 1):e238-e248, 2004.

Schum R: Language screening in the pediatric office setting, *Pediatr Clin North Am* 54:425-436, 2007.

Stefanatos G: Changing perspectives on Landau-Kleffner syndrome, *Clin Neuropsychol* 25:963-988, 2011.

Tager-Flusberg H, Caronna E: Language disorders: autism and other pervasive developmental disorders, *Pediatr Clin North Am* 54:469-481, 2007.

Tierney CD, Kurtz M, Souders H: Clear as mud: another look at autism, childhood apraxia of speech and auditory processing, *Curr Opin Pediatr* 24(3):394-399, 2012.

US Preventive Services Task Force: Screening for speech and language delay in preschool children: recommendation statement, *Pediatrics* 117:497-501, 2006.

Wake M, Tobin S, Girolametto L, et al: Outcomes of population based language promotion for slow to talk toddlers at ages 2 and 3 years: Let's Learn Language cluster randomised controlled trial, *BMJ* 343:d4741, 2011.

Ward D: The aetiology and treatment of developmental stammering in childhood, *Arch Dis Child* 93:68-71, 2008.

Whitehouse AJO, Robinson M, Zubrick SR: Late talking and the risk for psychosocial problems during childhood and adolescence, *Pediatrics* 128:e324-e332, 2011.

Yew SG, O'Kearney R: Emotional and behavioural outcomes later in childhood and adolescence for children with specific language impairments: meta-analyses of controlled prospective studies, *J Child Psychol Psychiatry* 54(5):516-524, 2013.

Zhang X, Tomblin JB: The association of intervention receipt with speech-language profiles and social-demographic variables, *Am J Speech Lang Pathol* 9:345-357, 2000.

Zumach A, Gerritis E, Chenault M, et al: Long-term effects of early-life otitis media on language development, *J Speech Lang Hear Res* 53:34-43, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 35-5 Diferencias entre el tartamudeo y la mala fluidez del desarrollo

CONDUCTA	TARTAMUDEO	MALA FLUIDEZ DEL DESARROLLO
Frecuencia de repetición de sílabas por palabra	≥2	≤1
Ritmo	Más rápido de lo normal	Normal
Flujo de aire	A menudo interrumpido	Raramente interrumpido
Tensión vocal	A menudo aparente	Ausente
Frecuencia de prolongaciones por 100 palabras	≥2	≤1
Duración de la prolongación	≥2 segundos	≤1 segundo
Tensión	A menudo presente	Ausente
Pausas silenciosas dentro de una palabra	Pueden estar presentes	Ausente
Pausas silenciosas al intentar hablar	Muy largas	No marcadas
Pausas silenciosas después de la mala fluidez	Pueden estar presentes	Ausente
Posturas de articulación	Pueden ser inapropiadas	Adecuadas
Reacción al estrés	Más palabras entrecortadas	No cambia la mala fluidez
Frustración	Pueden estar presentes	Ausente
Contacto ocular	Puede ser vacilante	Normal

Adaptada con autorización de Van Riper C: The nature of stuttering, *Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, 1971, pág. 28. De Lawrence M, Barclay DM III: Stuttering: a brief review,* Am Fam Physician *57:2175-2178, 1998.*

Tabla 35-6 Ejemplos de disfluencias normales en los preescolares

TIPO DE DISFLUENCIA	EJEMPLOS
Repeticiones sonoras	Ocasionalmente una palabra en 2 partes *(le… leche)* Palabras monosilábicas *(yo... yo te veo)* Palabras multisilábicas *(Pedro… Pedro va a venir)* Frases *(yo quiero...yo quiero jugar)*
Interjecciones	*Fuimos al… eh… campo*
Revisiones: frases incompletas	*He perdido mi…, ¿dónde va papá?*
Prolongaciones	*Soy Caaaarlos García*
Pausas tensas	Labios juntos, sin pronunciar sonidos

De Costa D, Kroll R: Stuttering: an update for physicians, CMAJ *162:1849-1855, 2000.*

TRATAMIENTO

Los niños en edad preescolar con falta de fluidez durante el desarrollo (v. tabla 35-6) pueden ser tratados mediante observación, informando y tranquilizando a los padres. Éstos no deben regañar a sus hijos o crear ansiedad indebida. Los niños en edad preescolar o mayores que tartamudeen deben ser remitidos a un logopeda. El tratamiento es más eficaz si se inicia durante el período preescolar. Además de los riesgos expuestos en la tabla 35-4, las indicaciones para derivar al paciente comprenden 3 o más faltas de fluidez por 100 sílabas *(p-p-pero; d-d-dedo; tú, tú, tú),* evitaciones o escapes (pausas, inclinaciones de la cabeza, parpadeo), malestar o ansiedad al hablar y la sospecha de la existencia de un trastorno psicótico o neurológico asociado.

La mayoría de los niños en edad preescolar responde a intervenciones proporcionadas por logopedas y a la retroalimentación conductista aportada por los padres. No deben chillar al niño, sino apreciar tranquilamente los períodos de fluidez («eso ha estado bien») o comentar los episodios de tartamudeo sin realizar críticas («eso te ha costado un poco»). Se puede involucrar al niño en la autocorrección para que responda a preguntas («¿puedes decirlo otra vez?») realizadas con calma por sus padres. Este tipo de tratamientos mejoran en gran medida la falta de fluidez pero nunca la eliminan por completo.

Los niños mayores, los adolescentes y los adultos también han sido tratados (fuera de ficha técnica) con risperidona u olanzapina con resultados variables, pero generalmente positivos, si el tratamiento conductual del habla no ha sido eficaz. La logopedia en adolescentes puede ser distinta a la de los niños más pequeños e implica una reestructuración del habla con el desarrollo de un nuevo patrón de la misma.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **36**

Discapacidad intelectual

Bruce K. Shapiro y Mark L. Batshaw

La discapacidad intelectual se refiere a un grupo de trastornos que comparten la presencia de déficits de la función adaptativa e intelectual, así como su aparición a una edad previa a la madurez.

DEFINICIÓN

Los conceptos actuales de discapacidad intelectual hacen énfasis en el funcionamiento y en la interacción social más que en las puntuaciones de los test. La definición de discapacidad intelectual de la Organización Mundial de la Salud en la Clasificación Internacional de Enfermedades, de la ley estadounidense IDEA (Individuals with Disabilities Education Act, o Ley de Educación para Personas con Discapacidad), de la Asociación Americana de Psiquiatría (*Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5.ª edición* [DSM-5]) y de la Asociación Americana de Discapacidades Intelectuales y del Desarrollo (AAIDD) incluye en todas ellas una alteración significativa de la función intelectual general, de las habilidades sociales y de la conducta adaptativa. Este enfoque sobre lo conceptual, social y práctico capacita el desarrollo de planes de tratamiento individuales diseñados para potenciar el funcionamiento. En todas estas definiciones se mantiene constante el inicio de los síntomas antes de los 18 años o en la edad adulta o durante la infancia, incluso si el diagnóstico se realiza más adelante a lo largo de la vida.

Una *alteración significativa de la función intelectual general* consiste en un rendimiento en un test de inteligencia realizado de forma individual que supone unas dos desviaciones estándar (DE) por debajo de la media.

booksmedicos.org

Bibliografía

Boyd A, Dworzynski K, Howell P: Pharmacological agents for developmental stuttering in children and adolescents: a systematic review, *J Clin Psychopharmacol* 31:740-744, 2011.

Grizzle KL, Simms MD: Language and learning: a discussion of typical and disordered development, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 39:168-189, 2009.

Johnson CJ, Beitchman JH, Young A, et al: Fourteen-year follow-up of children with and without speech/language impairments: speech/language stability and outcomes, *J Speech Lang Hear Res* 42:744-760, 1999.

Kang C, Riazuddin S, Mundorff J, et al: Mutations in the lysosomal enzyme-targeting pathway and persistent stuttering, *N Engl J Med* 362:677-684, 2010.

Nippold MA: Stuttering and language ability in children: questioning the connection, *Am J Speech-Lang Pat* 21:183-196, 2012.

Nippold MA, Packman A: Managing stuttering beyond the preschool years, *Lang Speech Hear Ser* 48:338-343, 2012.

Ntourou K, Conture EG, Lipset MW: Language abilities of children who stutter: a meta-analytical review, *Am J Speech-Lang Pat* 20:163-179, 2011.

O'Brian S, Onslow M: Clinical management of stuttering in children and adults, *BMJ* 343:35-38, 2011.

Peterson RL, McGrath LM, Smith SD, et al: Neuropsychology and genetics of speech, language, and literacy disorders, *Pediatr Clin North Am* 54:543-561, 2007.

Rautakoski P, Hannus T, Simberg S, et al: Genetic and environmental effects on stuttering: a twin study from Finland, *J Fluency Disorders* 37:202-210, 2012.

Reilly S, Onslow M, Packman A, et al: Natural history of stuttering to 4 years of age: a prospective community-based study, *Pediatrics* 132:460-467, 2013.

Rinaldi W: Pragmatic comprehension in secondary school-aged students with specific developmental language disorder, *Int J Lang Commun Disord* 35:1-29, 2000.

Sharp HM, Hillenbrand K: Speech and language development and disorders in children, *Pediatr Clin North Am* 55:1159-1173, viii, 2008.

Shevell MI, Majnemer A, Webster RI, et al: Outcomes at school age of preschool children with developmental language impairment, *Pediatr Neurol* 32:264-269, 2005.

Simms MD: Language disorders in children: classification and clinical syndromes, *Pediatr Clin North Am* 54:437-467, 2007.

Simms MD, Schum RL: Preschool children who have atypical patterns of development, *Pediatr Rev* 21:147-158, 2000.

Spinath FM, Price TS, Dale PS, et al: The genetic and environmental origins of language disability and ability, *Child Dev* 75:445-454, 2004.

Stromswold K: The genetics of speech and language impairments, *N Engl J Med* 359:2381-2383, 2008.

Trauner D, Wulfeck B, Tallal P, et al: Neurological and MRI profiles of children with developmental language impairment, *Dev Med Child Neurol* 42:470-475, 2000.

Verned SC, Newbury DF, Abrahams BS, et al: A functional genetic link between distinct developmental language disorders, *N Engl J Med* 359:2337-2345, 2008.

Webster RI, Majnemer A, Platt RW, et al: Motor function at school age in children with a preschool diagnosis of developmental language impairment, *J Pediatr* 146:80-85, 2005.

Webster RI, Shevell MI: Neurobiology of specific language impairment, *J Child Neurol* 19:471-481, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En un test cuya media sea 100 y su DE sea 15, las puntuaciones de CI por debajo de 70 cumplen estos criterios. Si se tiene en cuenta el error estándar de medición, los límites superiores de una función intelectual por debajo de la media se pueden extender hasta un CI de 75. Cuando se utiliza una puntuación de 75 para delimitar la discapacidad intelectual se podría duplicar el número de niños con este trastorno, pero la necesidad de que exista una alteración de las habilidades adaptativas limita los falsos positivos. Los niños con discapacidad intelectual suelen mostrar un patrón variable de aptitudes y déficits. No todas sus puntuaciones parciales en los test de CI se encuentran en un rango muy inferior a la media.

Una *alteración significativa de la conducta adaptativa* refleja el grado en el que la disfunción cognitiva altera la función de la vida diaria. La conducta adaptativa es el conjunto de aptitudes requeridas para la funcionalidad de las personas en sus vidas diarias. Las clasificaciones de la AAIDD y del DSM-5 de conducta adaptativa aborda 3 conjuntos amplios de habilidades: conceptual, social y práctico. Las habilidades conceptuales engloban el lenguaje, lectura y escritura, conceptos monetarios y autodirección. Entre las habilidades sociales se encuentran las habilidades interpersonales, la responsabilidad personal, la autoestima, la credulidad, la ingenuidad y la capacidad de seguir normas, cumplir leyes y evitar la victimización. Las habilidades prácticas representativas son la realización de las actividades de la vida diaria (vestirse, alimentarse, asearse y bañarse, movilidad), las actividades instrumentales de la vida diaria (tareas domésticas, control del dinero, toma de medicación, compras, preparación de las comidas, uso del teléfono), las habilidades laborales y el mantenimiento de un entorno seguro. Para que exista un déficit de la conducta adaptativa debe haber un retraso significativo en 1 de las 3 áreas. El fundamento para que se requiera sólo 1 de las 3 áreas es el hallazgo empírico de que las personas con discapacidad intelectual pueden tener patrones variables de aptitudes y quizá no presenten déficits en las 3 áreas.

La necesidad de que existan déficits de la conducta adaptativa es el aspecto más controvertido a la hora de establecer el diagnóstico. La controversia se centra en dos áreas amplias: si las alteraciones de la conducta adaptativa son necesarias para el constructo de la discapacidad intelectual y qué es lo que se debe medir. El criterio de la conducta adaptativa puede ser irrelevante para muchos niños; la conducta adaptativa puede estar alterada en casi todos los niños que tienen una puntuación en el CI <50. La principal utilidad del criterio de la conducta adaptativa es confirmar la discapacidad intelectual en los niños con puntuaciones de CI en el rango de 65-75. Debería señalarse que los déficits de la conducta adaptativa suelen aparecer en trastornos como en los del espectro autista (v. cap. 30) y en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (v. cap. 33) en presencia de una función intelectual normal.

Los aspectos relativos a la medición también son relevantes. La independencia de los 3 dominios de la conducta adaptativa no se ha validado mediante investigaciones. Las relaciones entre la conducta adaptativa y el nivel de CI no se han analizado lo suficiente. La mayoría de los adultos con una discapacidad intelectual leve no tienen alteraciones significativas en las habilidades prácticas. Debería señalarse que los déficits de la conducta adaptativa deben distinguirse de la conducta maladaptativa (p. ej., agresión, relaciones sexuales inapropiadas).

El *inicio antes de los 18 años o de la edad adulta* distingue las disfunciones que se originan durante el período del desarrollo. El diagnóstico de la discapacidad intelectual puede establecerse después de los 18 años o en la infancia, pero la disfunción cognitiva y adaptativa deben haberse manifestado antes de los 18 años o de la edad adulta (es decir, durante la «infancia»).

El término **retraso mental** debería abandonarse, porque es estigmatizante, se ha utilizado para limitar los logros de la persona y no ha cumplido su objetivo inicial de ofrecer ayuda a las personas que tienen el trastorno. El término **discapacidad intelectual** se utiliza cada vez más en su lugar, pero no se ha adoptado de forma universal. En Estados Unidos las leyes existentes y sus derechos asociados aún emplean el término de retraso mental. En Europa el término **discapacidad del aprendizaje** suele emplearse para describir la discapacidad intelectual. El **retraso global del desarrollo** es un término que suele emplearse para describir a los niños pequeños cuyas limitaciones aún no han dado lugar a un diagnóstico formal de discapacidad intelectual; suele emplearse de forma inadecuada más allá del momento en el que está claro que el niño tiene una discapacidad intelectual, que suele corresponder a los 3 años. El retraso del desarrollo es una clasificación que puede ser usada por la IDEA hasta los 9 años de edad.

ETIOLOGÍA

Parece haber dos poblaciones solapadas de niños con discapacidad intelectual: leve (CI 50-70), que se asocia más con influencias ambientales, y grave (CI <50), que se relaciona con más frecuencia con causas biológicas y genéticas. La discapacidad intelectual leve tiene una probabilidad 4 veces superior de observarse en la descendencia de mujeres que no han completado la enseñanza secundaria que en aquellas que se han graduado. Se supone que esto es una consecuencia de factores tanto genéticos (los niños pueden heredar una discapacidad intelectual) como socioeconómicos (pobreza, desnutrición). Las causas específicas de la discapacidad intelectual leve pueden identificarse en menos del 50% de las personas afectadas. Las causas biológicas más frecuentes de una discapacidad intelectual leve incluyen síndromes genéticos o cromosómicos con anomalías congénitas múltiples, graves o leves (síndrome velocardiofacial, síndrome de Williams, síndrome de Noonan), el crecimiento intrauterino retardado, la prematuridad, los trastornos perinatales, la exposición intrauterina a drogas (incluido el alcohol) y las anomalías de los cromosomas sexuales. Es frecuente que exista un agrupamiento familiar.

En los niños con una discapacidad intelectual grave se puede identificar una causa biológica en más del 75% de los casos. Entre ellas hay que citar los trastornos cromosómicos (p. ej., síndrome de Down, síndrome de Wolf-Hirschhorn, síndrome de deleción 1p36), así como trastornos genéticos y epigenéticos de otro tipo (p. ej., síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de Rett, síndromes de Angelman y de Prader-Willi), las anomalías del desarrollo encefálico (p. ej., lisencefalia) y los errores congénitos del metabolismo o los trastornos neurodegenerativos (p. ej., mucopolisacaridosis) (tabla 36-1). La discapacidad intelectual grave no sindrómica puede ser el resultado de una mutación heredada o de novo de un gen, así como las microdeleciones o microduplicaciones no detectadas en el análisis cromosómico estándar. Se pueden asociar a discapacidad intelectual no sindrómica de más de 400 genes, muchos de ellos detectables mediante secuenciación exómica. Estas mutaciones puntuales de novo pueden producir también otras características fenotípicas tales como crisis epilépticas o autismo; la ausencia de estas características sugiere manifestaciones más pleiotrópicas de las mutaciones genéticas. En concordancia con los hallazgos de que los trastornos que alteran la embriogénesis precoz son los más frecuentes y graves, cuanto más pronto se produce el problema en el desarrollo, más graves tienden a ser las consecuencias.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la discapacidad intelectual depende de la definición, del método de evaluación y de la población. Según las estadísticas, el 2,5% de la población debería tener discapacidad intelectual y el 75% de estas personas estarían en el rango leve a moderado. Las tasas varían entre poblaciones. De forma global, se ha estimado una prevalencia de discapacidad intelectual en 16,41/1.000 personas aproximadamente en países con rentas bajas, 15,94/1.000 personas aproximadamente en países con rentas medias y 9,21/1.000 personas aproximadamente en países con rentas altas. En general, la discapacidad intelectual es más frecuente en varones que en mujeres, con una proporción de 2:1 para los casos leves y de 1,5:1 para los graves. Esto puede deberse en parte a la gran cantidad de trastornos relacionados con el cromosoma X que se asocian con discapacidad intelectual, de los que el más destacado es el síndrome del X frágil (v. cap. 81.5).

En 2009-2010, aproximadamente unos 463.000, o el 0,9% de los niños en edad escolar, recibieron servicios por discapacidad intelectual en programas escolares financiados con fondos federales en Estados Unidos. Por varios motivos, la discapacidad intelectual leve se detecta en menos niños de los previstos. Debido a que es más difícil diagnosticar una discapacidad intelectual leve que sus formas más graves, los profesionales podrían diferir el diagnóstico y otorgar el beneficio de la duda al niño. Otras razones que contribuyen a la discrepancia son el uso de instrumentos que identifican a menos niños pequeños con discapacidad intelectual leve (v. cap. 30), el hecho de que en algunos niños se diagnostican trastornos del espectro autista y su discapacidad intelectual no se trata, así

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 36-1 Identificación de la causa en niños con discapacidad intelectual grave

CAUSA	EJEMPLOS	PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL
Alteración cromosómica	Trisomías 21, 18, 13 Deleción 1p36 Síndrome de Klinefelter Síndrome de Wolf Hirschhorn	~20
Síndrome genético	Síndrome del X frágil Síndrome de Prader-Willi Síndrome de Rett	~20
Mutaciones autosómicas no sindrómicas	Variaciones del número de copias, mutaciones de los genes *SYNGAP1, GRIK2, TUSC3,* de la oligosacaril transferasa y otros	~10
Anomalía del desarrollo cerebral	Hidrocefalia ± mielomeningocele, lisencefalia	~8
Errores congénitos del metabolismo/ trastorno neurodegenerativo	FCU, Tay-Sachs, varias enfermedades por depósito	~7
Infecciones congénitas	VIH, toxoplasmosis, rubéola, CMV, sífilis, herpes simple	~3
Discapacidad intelectual familiar	Ambiental, sindrómica o genética	~5
Causas perinatales	EHI, meningitis, HIV, LPV, síndrome alcohólico fetal	4
Causas posnatales	Traumatismo (maltrato), meningitis, hipotiroidismo	~4
Desconocida	Parálisis cerebral	20

CMV, citomegalovirus; EHI, encefalopatía hipóxico-isquémica; FCU, fenilcetonuria; HIV, hemorragia intraventricular; LPV, leucomalacia periventricular; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Modificada de Stromme P, Hayberg G: Aetiology in severe and mild mental retardation: a population based study of Norwegian children, Dev Med Child Neurol *42:76-86, 2000.*

como a la tendencia contraria a establecer el diagnóstico en estudiantes pobres o pertenecientes a minorías debido al sobrediagnóstico previo.

Los niños pequeños podrían mostrar limitaciones cognitivas sin unos retrasos significativos de la conducta adaptativa. Como resultado, se siguen diagnosticando nuevos casos de discapacidad intelectual entre niños de hasta 9 años. Los niños con discapacidad intelectual también pueden incorporarse a otro diagnóstico (p. ej., autismo, parálisis cerebral). Además, es posible que el número de niños con discapacidad intelectual leve esté disminuyendo en la actualidad debido a las medidas de salud públicas y educativas para evitar la prematuridad y aplicar intervenciones precoces, así como al programa Head Start. De hecho, el número de niños en edad escolar que reciben servicios por discapacidad intelectual ha disminuido desde 1999, aunque si se incluye el retraso del desarrollo los números no han variado sustancialmente.

A diferencia de la discapacidad intelectual leve, cuya prevalencia puede estar en retroceso, el porcentaje de casos de discapacidad intelectual grave no se ha modificado apreciablemente desde la década de 1940 y es del 0,3-0,5% de la población. Muchas de las causas de discapacidad intelectual grave implican anomalías genéticas o malformaciones cerebrales congénitas que no pueden preverse ni tratarse en la actualidad. Además, las nuevas poblaciones con discapacidad intelectual grave han compensado las reducciones de la prevalencia de este tipo de discapacidad logradas mediante la mejora de la asistencia sanitaria. Aunque el diagnóstico prenatal y las interrupciones de embarazos subsiguientes han logrado una reducción de la prevalencia del síndrome de Down (v. cap. 81), y el cribado neonatal asociado al tratamiento precoz ha eliminado casi por completo la discapacidad intelectual causada por la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito, el aumento de la prevalencia del consumo materno de drogas en la etapa prenatal (v. cap. 96.4) y la mayor supervivencia de los lactantes prematuros de muy bajo peso al nacer han contrarrestado este efecto.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Las limitaciones de nuestros conocimientos sobre la neuropatología de la discapacidad intelectual se reflejan en el hecho de que el 10-20% de los cerebros de personas con discapacidad intelectual grave tienen un aspecto completamente normal en un estudio neuropatológico estándar. La mayoría de los cerebros de estas personas sólo muestran cambios leves inespecíficos que tienen una escasa correlación con el grado de discapacidad intelectual. Estos cambios consisten en microcefalia, heterotopias de la sustancia gris en la sustancia blanca subcortical, una disposición columnar inusualmente regular de la corteza y un empaquetamiento neuronal más denso de lo normal. Sólo una minoría de los cerebros muestra cambios más específicos en su organización dendrítica y sináptica, con disgenesia de las espinas dendríticas o de las neuronas piramidales corticales, o una alteración del crecimiento de las arborizaciones dendríticas. La programación del sistema nervioso central (SNC) implica un proceso de inducción; la maduración del SNC se define en términos de influencias genéticas, moleculares, autocrinas, paracrinas y endocrinas. Los receptores, moléculas de señalización y genes son esenciales para el desarrollo cerebral. El mantenimiento de distintos fenotipos neuronales en el cerebro adulto implica a los mismos transcritos genéticos que desempeñan un papel crucial durante el desarrollo fetal, con la activación de mecanismos similares de transducción de señales intracelulares. Varios síndromes en los que se pensó que estaban implicadas anomalías cromosómicas complejas se deben, en realidad, a mutaciones monogénicas que afectan a la inducción. Se ha demostrado que el síndrome de Rubinstein-Taybi (v. cap. 81), un trastorno cuya clínica se caracteriza por pulgares y primeros dedos del pie anchos, facies característica y discapacidad intelectual grave, se debe a una mutación del gen que codifica la proteína de unión al coactivador transcripcional CREB (CBP), un factor relevante para el control de la expresión génica en las fases precoces de la embriogénesis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico precoz de la discapacidad intelectual facilita la intervención más temprana, la identificación de las aptitudes, una determinación realista de los objetivos, el alivio de la ansiedad de los progenitores y una mayor aceptación del niño en la comunidad. La mayoría de los niños con discapacidad intelectual acuden primero a la atención pediátrica en su etapa de lactantes debido a la presencia de dismorfias, discapacidades del desarrollo asociadas o fracaso a la hora de cumplir los hitos del desarrollo correspondientes a su edad. No existen características físicas específicas de la discapacidad intelectual, pero las dismorfias pueden ser los signos más precoces que motivan la consulta con el pediatra. Pueden incluirse en un síndrome genético, como el síndrome de Down, o aparecer de forma aislada, como en la microcefalia o en el retraso del crecimiento. Las discapacidades del desarrollo asociadas son trastornos comiciales, parálisis cerebral, hipotonía y autismo; estos trastornos se observan con más frecuencia junto con la discapacidad intelectual que en la población general.

booksmedicos.org

Tabla 36-2 Formas frecuentes de presentación de la discapacidad intelectual según la edad

EDAD	MOTIVO DE CONSULTA
Recién nacido	Síndromes dismórficos (anomalías congénitas múltiples), microcefalia Disfunción de órganos o sistemas principales (p. ej., alimentación y respiración)
Lactancia precoz (2-4 meses)	Fracaso en la interacción con el entorno Preocupación sobre la afectación de la visión y la audición
Lactancia tardía (6-18 meses)	Retraso de la motricidad gruesa
Niños pequeños (2-3 años)	Retraso o dificultades en el lenguaje
Preescolar (3-5 años)	Retraso o dificultades en el lenguaje Dificultades de conducta, incluido el juego Retraso en habilidades motoras finas: cortar, colorear, dibujar
Edad escolar (>5 años)	Bajo rendimiento académico Dificultades de conducta (atención, ansiedad, estado de ánimo, comportamiento, etc.)

La mayoría de los niños con discapacidad intelectual se distancian de sus compañeros y no logran cumplir las normas previsibles según la edad. En la primera infancia, el fracaso a la hora de cumplir las expectativas correspondientes a la edad puede consistir en la falta de respuesta a estímulos visuales o auditivos, un tono muscular inadecuado (hipo o hipertonía) o una postura anómala, así como dificultades con la alimentación. Entre los 6 y los 18 meses el síntoma más frecuente es un retraso de la motricidad grosera (incapacidad para la sedestación, el gateo o la marcha). El retraso del lenguaje y los problemas conductuales son preocupaciones frecuentes a partir de los 18 meses (tabla 36-2). Es probable que las anomalías del desarrollo se identifiquen de forma más precoz cuando las alteraciones son más graves; la discapacidad intelectual suele identificarse hacia los 3 años.

En algunos niños con discapacidad intelectual leve la incertidumbre diagnóstica se mantiene durante los primeros años escolares. Sólo cuando las exigencias del colegio aumentan con el paso de los años, pasando de «aprender a leer» a «leer para aprender», se manifiestan las limitaciones del niño.

Los adolescentes con discapacidad intelectual leve pueden plantear un desafío diagnóstico. Por lo general, se mantienen actualizados con las tendencias modernas y pueden conversar sobre temas relacionados con el quién, qué y dónde. No es hasta cuando se les plantean las preguntas «por qué» y «cómo» que sus limitaciones se hacen evidentes. Si se les permite que interactúen a un nivel superficial su discapacidad intelectual leve podría no apreciarse, incluso por profesionales, que pueden ser sus profesores de educación especial o profesionales sanitarios. Debido al estigma asociado con la discapacidad intelectual pueden usar eufemismos para evitar que se les considere «estúpidos» o «retrasados» y se refieren a sí mismos como discapacitados para el aprendizaje, disléxicos, personas con trastorno del lenguaje o con aprendizaje lento. Algunas personas con discapacidad intelectual imitan su medio social para ser aceptados. Pueden ser camaleones sociales y asumir la moral del grupo al que pertenecen. Algunos prefieren que se les considere «malos» a «incompetentes».

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las pruebas diagnósticas más habituales en niños con discapacidad intelectual son las de neuroimagen, los análisis de tipo metabólico, genético y cromosómico, el análisis de micromatrices y el electroencefalograma (EEG). Sin embargo, estas pruebas no se deben utilizar como instrumentos de detección selectiva en todos los niños con discapacidad intelectual. En algunos niños las pruebas ofrecen un rendimiento razonable, mientras que en otros un rendimiento menor de un 1% no respaldará su uso. La decisión sobre las pruebas diagnósticas debe basarse en el historial médico-familiar, en la exploración física, las pruebas de otras disciplinas y en los deseos de la familia. En la tabla 36-3 se resumen las directrices clínicas prácticas que se han publicado para ayudar a evaluar a los niños con retraso global del desarrollo o discapacidad intelectual. El análisis de micromatrices ha desplazado al cariotipado como el abordaje preferido en niños con múltiples anomalías o con antecedentes familiares positivos. El análisis de micromatrices tiene la capacidad de discriminar anomalías que están por debajo de la resolución del cariotipo. Por ejemplo, el síndrome de deleción 1p36, que es el síndrome de microdeleción subtelomérica más frecuente (1:5.000 nacimientos), supone alrededor del 1% de los niños con discapacidades del desarrollo y se caracteriza por retraso del crecimiento, microcefalia, ojos hundidos, hipoplasia del tercio medio facial, puente nasal ancho, malformaciones cardíacas y anomalías del SNC. También se observa una miocardiopatía no compactada y crisis comiciales. El diagnóstico se realiza por técnicas cromosómicas estándar sólo en alrededor del 20% de los casos y requiere métodos de hibridación fluorescente in situ o de hibridación genómica comparativa con micromatrices para el resto de los pacientes. El análisis de micromatrices puede identificar variantes de significado desconocido o variantes benignas, y por consiguiente debería utilizarse de forma conjunta con una consulta genética. El cariotipado tiene su lugar para aquellos niños cuyo análisis de matrices es anodino y en los que se teme la presencia de inversiones, inserciones balanceadas y translocaciones recíprocas. La hibridación fluorescente in situ y el análisis subtelomérico han sido en gran medida sustituidos por el análisis de micromatrices, aunque continúan usándose para indicaciones específicas. Si el análisis de micromatrices no es diagnóstico la secuenciación completa del exoma aumenta el rendimiento diagnóstico en muchos niños con una discapacidad intelectual grave no sindrómica.

Los análisis mediante genética molecular para detectar el síndrome de X frágil son adecuados en varones con discapacidad intelectual moderada, rasgos físicos inhabituales y/o antecedentes familiares de discapacidad intelectual, o bien para mujeres con deficiencias cognitivas más sutiles asociadas a una timidez muy acentuada y antecedentes familiares significativos. En niños con antecedentes familiares firmes de discapacidad intelectual ligada al X puede ser revelador el examen específico de los genes de todo el cromosoma. Debería considerarse el estudio de MECP2 (proteína 2 de unión al metilCpG [síndrome de Rett]) en niñas con una discapacidad entre moderada y grave.

Un niño con un trastorno neurológico progresivo o cambios conductuales agudos necesita una investigación metabólica (ácidos orgánicos urinarios, aminoácidos plasmáticos, lactato en sangre, enzimas lisosómicas en linfocitos), aunque muchos de estos niños se detectan como parte del cribado al recién nacido; en un niño con episodios comiciales habrá que hacer un EEG. Los niños con micro o macrocefalia, con cambios de la trayectoria del crecimiento craneal o con formas asimétricas de la cabeza, o bien con hallazgos neurológicos nuevos o focales (incluidas las crisis comiciales), deben ser sometidos a un procedimiento de neuroimagen.

Los escáneres mediante RM identifican un número significativo de marcadores sutiles de disgenesia cerebral en niños con discapacidad intelectual. Ciertas formas frustradas de trastornos de aminoácidos y ácidos orgánicos también se han relacionado con la discapacidad intelectual, en ausencia de las manifestaciones asociadas más habituales de cambios conductuales, letargo y coma.

Algunos niños con hallazgos físicos o neurológicos más sutiles pueden tener también causas biológicas determinables de su discapacidad intelectual (v. cap. 83). La mayor o menor profundidad en la investigación de las causas de la discapacidad intelectual se basa en una serie de factores:

- ¿Cuál es el grado de discapacidad intelectual? Es menos probable encontrar una causa biológica en un niño con discapacidad intelectual leve que en otro con una forma grave.
- ¿Hay que seguir una pauta diagnóstica específica? Si hay antecedentes médicos o familiares, o bien hallazgos físicos que apunten a un trastorno específico, es más probable que se alcance un diagnóstico. Por el contrario, en ausencia de tales indicadores es difícil seleccionar las pruebas específicas que se deben realizar.
- ¿Están planeando los padres tener más hijos? En caso afirmativo debe investigarse más en profundidad la presencia de trastornos con posible diagnóstico prenatal o con un tratamiento precoz específico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 36-3 Sugerencias para evaluar a un niño con discapacidad intelectual/retraso global del desarrollo

PRUEBA	COMENTARIO
Anamnesis exhaustiva	Incluye fenómenos pre, peri y posnatales (como crisis comiciales), logros del desarrollo y árbol genealógico de 3 generaciones de antecedentes familiares
Exploración física	Atención especial a anomalías menores/sutiles; exploración neurológica en busca de focalidad y de anomalías craneales Fenotipo conductual
Evaluación visual/auditiva	Esencial detectar y tratar; pueden enmascarar un retraso del desarrollo
Análisis de micromatrices de genes	Un 7,8% de rendimiento global (10% en la discapacidad intelectual sindrómica y el 6,5% en la no sindrómica) Mejor resolución que el cariotipo. Puede identificar hasta el doble de anomalías que el cariotipado. Excelente en la detección de microdeleciones o microduplicaciones de novo
Cariotipo	Rendimiento del 4% en el retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual Mejor para inversiones e inserciones balanceadas, traslocaciones recíprocas y poliploidía
Cribado del X frágil	Rendimiento combinado del 2% La preselección según el contexto clínico puede aumentar el rendimiento al 7,6%
Genes candidatos a discapacidad intelectual ligados al X	Pueden explicar hasta el 10% de la discapacidad intelectual El rendimiento puede llegar hasta el 42% si existen antecedentes familiares definidos y tan alto como el 17% en un posible familiar asociado
Secuenciación exónica del gen	Detecta mutaciones puntuales heredadas y de novo sobre todo en la discapacidad intelectual grave no sindrómica
Neuroimagen	La RM es la prueba de elección. Los resultados positivos aumentan en caso de anomalías del perímetro o tamaño craneal, o de focalidad en la exploración neurológica. Su rendimiento global es mayor La identificación de etiologías específicas es infrecuente. La mayoría de los trastornos encontrados no altera el plan terapéutico. Es necesario sopesar el riesgo de sedación frente al rendimiento posible
Tiroides (T_4, TSH)	Cerca del 0% en contextos con programa de cribado neonatal universal
Plomo plasmático	Si hay factores de riesgo identificables de una exposición ambiental excesiva al plomo
Pruebas metabólicas	Rendimiento del 0,2-4,6% en función de los hallazgos clínicos y las pruebas realizadas Ácidos orgánicos urinarios, aminoácidos plasmáticos, amoníaco, lactato y gasometría capilar. Se requieren análisis dirigidos en función de los hallazgos clínicos El cribado neonatal mediante espectrometría de masas en tándem ha permitido identificar muchos trastornos en el período perinatal y ha hecho disminuir el rendimiento en niños más mayores. Han surgido otros trastornos, por ejemplo trastornos congénitos de la glicosilación y trastornos de la síntesis y el transporte de creatina
MECP2 para el síndrome de Rett	1,5% de mujeres con discapacidad intelectual grave 0,5% de varones
EEG	Puede diferirse en ausencia de antecedentes de crisis comiciales
Repetir la anamnesis y la exploración física	Puede dar tiempo a la maduración del fenotipo físico y conductual. Puede disponerse de nueva tecnología para la evaluación

EEG, electroencefalograma; MECP2, proteína 2 de unión a metilCpG; T_4, tiroxina; TSH, hormona estimulante del tiroides.

Basada en Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH y cols: Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of Child Neurology. Neurology 77:1629-35, 2011; Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D y cols.: Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. Am J Med Genet *12:72:468-477, 1997. Shapiro BK, Batshaw ML: Mental retardation. En Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA y cols.:* Gellis and Kagan's current pediatric therapy, *18.ª edición, Filadelfia, 2005, WB Saunders, utilizada con autorización; y Shevell M, Ashwal S, Donley D y cols.: Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay,* Neurology *60:367-380, 2003.*

- ¿Qué quieren los padres? Algunos tienen poco interés en buscar la causa de la discapacidad intelectual y se quieren centrar exclusivamente en el tratamiento. Otros se orientan tanto a lograr un diagnóstico que les es difícil seguir el proceso hasta que se encuentra una causa. Deben respetarse ambos extremos, pero siempre proporcionando una guía en el contexto de la educación parental.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Uno de los papeles esenciales del pediatra es la detección y diagnóstico precoces de los déficits cognitivos. La vigilancia del desarrollo para conseguir un diagnóstico precoz de discapacidad intelectual debe abarcar múltiples facetas. Hay que escuchar con atención las preocupaciones y observaciones de los padres acerca del desarrollo de su hijo, ya que se ha comprobado que son tan precisas como las pruebas de cribado del desarrollo. Se deben detectar los factores de riesgo médico, genético y ambiental. Los lactantes de alto riesgo (p. ej., con historial de prematuridad, consumo materno de drogas, lesión perinatal, etc.) deben incluirse en programas de seguimiento de recién nacidos, donde se les evalúa de forma periódica en busca de alteraciones del desarrollo durante los 2 primeros años de vida. Si es necesario hay que remitirlos a programas de intervención precoz. Es preciso anotar los hitos del desarrollo de forma rutinaria durante las consultas de seguimiento sanitario. La Academia Americana de Pediatría ha formulado un esquema para la vigilancia del desarrollo y el cribado. No se ha determinado con claridad si la vigilancia del desarrollo es una técnica de detección más eficaz que la identificación del fracaso a la hora de alcanzar los hitos adecuados en función de la edad.

Antes de establecer el diagnóstico de discapacidad intelectual deben tenerse en cuenta otros trastornos que afectan a las capacidades cognitivas y a la conducta adaptativa. Éstos incluyen condiciones que se parecen a la discapacidad intelectual y otras que implican a la discapacidad intelectual como una alteración asociada. Los déficits sensoriales (hipoacusia profunda y pérdida de visión grave), los trastornos de la comunicación y los trastornos comiciales mal controlados pueden simular una discapacidad intelectual; ciertas enfermedades neurológicas progresivas pueden presentarse como una discapacidad intelectual antes de que se aprecie la regresión. Más de la mitad de los niños con parálisis cerebral (v. cap. 598) o con trastornos del espectro autista (v. cap. 30) también tienen discapacidad intelectual como déficit asociado. La diferenciación entre **parálisis cerebral** aislada de una discapacidad

booksmedicos.org

intelectual se basa en que las habilidades motoras están más alteradas que las cognitivas y en la presencia de reflejos patológicos y alteraciones del tono. En los **trastornos del espectro autista,** el lenguaje y las habilidades de adaptación social están más afectados que las capacidades de razonamiento no verbal, mientras que en la discapacidad intelectual suele haber deficiencias equivalentes en las habilidades sociales, motoras, adaptativas y cognitivas.

TEST PSICOLÓGICOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico formal de discapacidad intelectual requiere la aplicación de test individuales de inteligencia y funcionamiento adaptativo.

La Escala de Bayley de Desarrollo Infantil (BSID-III) es la escala de inteligencia infantil más utilizada y se usa para evaluar el lenguaje, la capacidad de resolución de problemas visuales, la conducta y las habilidades motoras finas y groseras de niños de entre 1 y 42 meses de edad. De los resultados se obtiene un Índice de Desarrollo Mental (IDM) y una puntuación en el Índice de Desarrollo Psicomotor (IDP, una medida de la habilidad motora). Este test permite diferenciar entre niños con discapacidad intelectual grave y niños con desarrollo típico, pero es menos útil para distinguir entre los niños típicos y los que tienen discapacidad intelectual leve.

Los test psicológicos más utilizados en niños mayores de 3 años son las Escalas de Wechsler. La 4.ª edición de la escala Weschler Preescolar y de Educación Primaria (WPPSI-IV) se aplica a niños con edad mental de 2,5 a 7,6 años. La 4.ª edición de la Escala de Inteligencia Wechsler para Niños (WISC-IV) se usa para niños con funcionamiento por encima de los 6 años de edad mental. Ambas escalas contienen una serie de subtest en las áreas de habilidades verbales y de ejecución. Aunque los niños con discapacidad intelectual suelen obtener puntuaciones por debajo de la media en todas las subescalas, en ocasiones logran puntuaciones medias en una o más áreas de ejecución.

El test de conducta adaptativa más utilizado es la **Escala de Conducta Adaptativa Vineland** (VABS), que incluye entrevistas semiestructuradas con los padres y/o cuidadores/profesores y que evalúa la conducta adaptativa en cuatro campos: comunicación, habilidades de la vida diaria, socialización y habilidades motoras. Otros test de conducta adaptativa son la Escala de Conducta Independiente Woodcock-Johnson en su edición revisada, la Escala de Conducta Adaptativa de la Asociación Americana para la Discapacidad Intelectual y del Desarrollo (ABS-2.ª edición) y el Sistema de Valoración de Conducta Adaptativa (ABAS-2.ª edición). Suele haber (aunque no siempre) una buena correlación entre la puntuación de las escalas de inteligencia y las de adaptación. Las habilidades adaptativas básicas (p. ej., alimentarse, vestirse, higiene) responden mejor al esfuerzo terapéutico que la puntuación del CI. Las habilidades adaptativas también son más variables, lo que puede tener relación con el trastorno subyacente y las expectativas del entorno. Mientras que las personas con síndrome de Prader-Willi (v. cap. 81) tienen habilidades adaptativas estables durante la vida adulta, aquéllas con síndrome de X frágil pueden presentar deficiencias crecientes con el paso del tiempo.

COMPLICACIONES

En los niños con discapacidad intelectual se observa una mayor tasa de trastornos de visión, audición, neurológicos, ortopédicos y emocionales/conductuales que en los niños con un desarrollo normal. Estos otros problemas suelen detectarse más tarde en los niños con discapacidad intelectual. Si no se tratan, las alteraciones asociadas pueden afectar de forma negativa a los logros del individuo más que la propia discapacidad intelectual.

Las deficiencias asociadas más comunes consisten en afectación motora, trastornos emocionales y conductuales, complicaciones médicas y trastornos comiciales. Cuanto más grave sea la discapacidad intelectual, mayores serán el número y la gravedad de las alteraciones asociadas. Conocer la causa de la discapacidad intelectual puede ayudar a predecir cuáles de ellas tienen más probabilidades de surgir. Por ejemplo, el síndrome de X frágil y el síndrome alcohólico fetal (v. cap. 106.2) se asocian a una tasa elevada de trastornos conductuales, mientras que el síndrome de Down tiene muchas complicaciones médicas (hipotiroidismo, enfermedad celíaca, cardiopatía congénita, subluxación atlantoaxoidea). Las alteraciones asociadas pueden requerir fisioterapia continuada, terapia ocupacional, logopedia, equipo adaptativo, gafas, audífonos y medicación. El fracaso en la detección y tratamiento de estas alteraciones puede impedir una habilitación fructífera y dar lugar a dificultades en el colegio, en el hogar y/o en el entorno de vecindad.

PREVENCIÓN

Algunos ejemplos de programas de prevención primaria de la discapacidad intelectual son:

- Aumentar la conciencia social sobre los efectos negativos del alcohol y otras drogas de abuso sobre el feto.
- Prevenir los embarazos en adolescentes y promocionar la asistencia prenatal precoz.
- Prevenir las lesiones traumáticas: fomentar el empleo de barandillas y verjas para prevenir caídas y otros accidentes evitables en el hogar, el uso de cinturones de seguridad adecuados en los coches y llevar casco de seguridad al montar en bicicleta o al patinar; educar sobre la seguridad de las armas de fuego.
- Prevenir las intoxicaciones: educar a los padres sobre la necesidad de guardar bajo llave los medicamentos y los posibles tóxicos.
- Fomentar prácticas sexuales seguras para prevenir la transmisión de enfermedades.
- Aplicar programas de vacunación para reducir el riesgo de discapacidad intelectual por encefalitis, meningitis e infecciones congénitas.

La detección presintomática de ciertos trastornos permite tratarlos para prevenir sus efectos adversos. En Estados Unidos el cribado estatal de los recién nacidos mediante espectrometría de masas en tándem (que ahora incluye más de 50 trastornos genéticos raros en la mayoría de los estados), el cribado auditivo neonatal y los programas de prevención preescolar de la intoxicación por plomo son ejemplos de ello. El cribado tiroideo en un niño con síndrome de Down es un ejemplo de prueba presintomática en un trastorno asociado a discapacidad intelectual.

TRATAMIENTO

Aunque la discapacidad intelectual no es tratable, sí lo son muchas de las alteraciones asociadas que pueden beneficiarse de una detección precoz. Si bien la mayoría de los niños con discapacidad intelectual no presenta trastornos emocionales o conductuales relacionados con ella, la conducta desafiante (agresión, autolesiones, conducta negativista-desafiante) y las enfermedades mentales (trastorno del estado de ánimo, ansiedad) se presentan con mayor frecuencia en esta población que entre niños con inteligencia normal. Estos trastornos emocionales o conductuales son la principal causa de alejamiento del hogar familiar, de que los pacientes tengan pocas esperanzas de encontrar empleo y menores oportunidades de integración social. Algunos trastornos conductuales y emocionales son difíciles de diagnosticar en niños con discapacidad intelectual más grave por su limitada capacidad de comprensión, comunicación, interpretación y generalización. Otros trastornos quedan enmascarados por la discapacidad intelectual. Por ejemplo, puede ser difícil diagnosticar un TDAH (v. cap. 33) en presencia de una discapacidad intelectual entre moderada y grave, al igual que puede serlo discernir un trastorno del pensamiento (psicosis) en alguien con autismo y discapacidad intelectual.

Aunque la enfermedad mental suele tener origen biológico y responde a medicación, los trastornos de conducta pueden deberse a una discrepancia entre las capacidades del niño y las demandas del medio, a problemas orgánicos y/o a dificultades familiares. También pueden representar intentos del niño para comunicarse, llamar la atención o evitar frustraciones. Al valorar una conducta desafiante hay que considerar si es inadecuada para la *edad mental* del niño, más que si es propia de su *edad cronológica*. Cuando hace falta intervenir, un cambio en el entorno, por ejemplo una adaptación del aula escolar, puede mejorar algunos problemas de conducta. Las técnicas de tratamiento conductista también son útiles y en algunos casos pueden estar indicados los psicofármacos.

La medicación no es útil para tratar los síntomas nucleares de la discapacidad intelectual; no se ha encontrado ningún fármaco que mejore la función intelectual. Sin embargo, la medicación puede ayudar a tratar trastornos conductuales y psiquiátricos asociados. La psicofarmacología suele dirigirse a complejos sintomáticos específicos, como el TDAH (medicación estimulante), la conducta autolesiva y la agresividad (neurolépticos), así como la ansiedad, el trastorno obsesivo-compulsivo y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la depresión (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Antes de iniciar un tratamiento psicofarmacológico prolongado debe hacerse una prueba breve. Aun cuando la medicación demuestre buenos resultados, hay que revisar la pauta al menos una vez al año para valorar la conveniencia de continuar el tratamiento.

CUIDADOS Y TRATAMIENTO DE APOYO

Todo niño con discapacidad intelectual necesita un hogar médico con un pediatra accesible para la familia que pueda responder fácilmente a sus preguntas, ayudar a coordinar la asistencia y comentar las preocupaciones. El pediatra puede tener una influencia sobre los pacientes y la familia que aún puede ser apreciable décadas después. El papel del pediatra incluye la prevención, el diagnóstico precoz, la detección de deficiencias asociadas, la derivación a servicios de diagnóstico y tratamiento adecuados, el tratamiento interdisciplinario, la provisión de asistencia primaria y el apoyo al niño y la familia. El planteamiento terapéutico para niños con discapacidad intelectual debe abarcar muchas facetas, con esfuerzos dirigidos a todos los aspectos de la vida del niño: salud, educación, actividades sociales y recreativas, problemas de conducta y alteraciones asociadas. También hay que proporcionar apoyo a los progenitores y hermanos.

Asistencia primaria

Para los niños con discapacidad intelectual la asistencia primaria tiene una serie de componentes esenciales:

- Provisión de la misma asistencia primaria que reciben todos los niños de la misma edad cronológica (v. cap. 5).
- Guía preventiva relevante según el nivel de función del niño: alimentación, higiene, colegio, prevención de accidentes, educación sexual.
- Valoración de los aspectos específicos relevantes del trastorno de ese niño: exploración de los dientes en niños con bruxismo, función tiroidea en niños con síndrome de Down, función cardíaca en niños con síndrome de Williams (v. cap. 108).

La Academia Americana de Pediatría ha publicado una serie de guías para niños con trastornos genéticos específicos asociados a discapacidad intelectual (p. ej., síndrome de Down, X frágil y síndrome de Williams). Por otro lado, durante la consulta de atención primaria hay que planificar los objetivos y ajustar los programas a las necesidades. También habrá que tomar decisiones sobre la información adicional necesaria para planificaciones futuras o para explicar por qué el niño no está cumpliendo las expectativas. Asimismo, puede necesitarse programar otras evaluaciones, como test psicológicos o pedagógicos formales.

Tratamiento interdisciplinario

El pediatra tiene la responsabilidad de consultar con profesionales de otras disciplinas para establecer el diagnóstico de discapacidad intelectual y coordinar los servicios de tratamiento. Los departamentos de consulta interprofesional pueden comprender psicología, logopedia, fisioterapia, terapia ocupacional, audiología, nutrición, enfermería, trabajo social, así como especialidades médicas: discapacidades del neurodesarrollo, neurología, genética, psiquiatría y especialidades quirúrgicas. También es importante el contacto temprano con personal escolar o de intervención para ayudar a preparar el Plan de Servicio Familiar Individual/Plan Individual Educativo del niño. La familia debe ser una parte integral de la planificación y dirección de todo este proceso. Los cuidados deben centrarse en la familia y tener en cuenta las peculiaridades culturales; en niños más mayores, en la medida de lo posible, se debe promover su participación en la planificación y toma de decisiones.

Reevaluación periódica

Las habilidades del niño y las necesidades familiares cambian a lo largo del tiempo. Conforme va creciendo el niño hay que proporcionar nueva información a él y a los padres, volver a evaluar los objetivos y ajustar las necesidades de programación. Una revisión periódica debe incluir información acerca del estado de salud del niño, así como de su manera de funcionar en casa, en la escuela y en otros ámbitos comunitarios. Puede ser útil otra información aportada por test psicológicos o pedagógicos formales. La reevaluación debe hacerse a intervalos regulares (cada 6-12 meses en la primera infancia), en cualquier momento en que el niño no cumpla las expectativas o cuando cambie de un contexto sanitario a otro. Esto es especialmente cierto durante la transición a la edad adulta, cuyo comienzo se sitúa en los 14 años según lo legislado en la enmienda de la ley IDEA de 2004. La transición debería incluir transferir la asistencia al sistema sanitario de adultos a los 21 años.

Servicios educativos

La educación es la disciplina individual más significativa en el tratamiento de los niños con discapacidad intelectual. El programa educativo debe ser coherente con las necesidades del niño y orientarse a los puntos débiles y fuertes de cada individuo. El grado de desarrollo del niño, su necesidad de apoyo y los objetivos de independencia son la base para establecer un Programa de Educación Individualizado para niños en edad escolar, como ordena la legislación federal de Estados Unidos.

Actividades recreativas y de ocio

Debe atenderse a las necesidades sociales y recreativas del niño. Aunque los niños pequeños con discapacidad intelectual suelen participar en actividades de juego con niños de desarrollo normal, los adolescentes con discapacidad intelectual con frecuencia no suelen tener la oportunidad de establecer relaciones sociales adecuadas. Debería fomentarse la participación en deportes, incluso aunque el niño no sea competitivo, ya que ofrece muchos beneficios, incluidos el control del peso, el desarrollo de la coordinación física, el mantenimiento del estado de forma cardiovascular y la mejora de la autoimagen. Las actividades sociales son también importantes, como los bailes, las excursiones, las citas u otros acontecimientos sociales y recreativos típicos.

Asesoramiento a las familias

Muchas familias se adaptan bien a tener un niño con discapacidad intelectual, pero algunas presentan dificultades emocionales y sociales. El riesgo de depresión parental y de que el niño sufra maltrato o abandono es más alto en este grupo infantil que en la población general. Entre los factores asociados a un correcto afrontamiento familiar y a unas habilidades parentales adecuadas se cuentan la estabilidad del matrimonio, la adecuada autoestima de los padres, un número limitado de hermanos, un nivel socioeconómico más elevado, el bajo grado de alteraciones o discapacidades asociadas, las expectativas adecuadas y la aceptación del diagnóstico por los padres, el apoyo de otros miembros más lejanos de la familia y la disponibilidad de programas sociales y servicios de ayuda. En las familias en las que la carga emocional de tener un hijo con discapacidad intelectual es grande, el asesoramiento a la familia, los grupos de apoyo para padres, la terapia de apoyo y los servicios sanitarios a domicilio deberían ser partes fundamentales del tratamiento.

PRONÓSTICO

En los niños con discapacidad intelectual grave el pronóstico suele ser evidente en la primera infancia. La discapacidad intelectual leve no siempre es un trastorno que dure toda la vida. Puede haber niños que cumplan los criterios diagnósticos de discapacidad intelectual en una edad temprana pero que más tarde evolucionen hacia un trastorno del desarrollo más específico (p. ej., trastorno de la comunicación, autismo, aprendizaje lento o inteligencia normal límite). Otros pacientes con discapacidad intelectual leve durante la edad escolar pueden desarrollar las suficientes habilidades conductuales adaptativas como para dejar de ajustarse al diagnóstico cuando llegan a la adolescencia, o bien por efecto de la maduración y la plasticidad el niño puede pasar de una categoría diagnóstica a otra (p. ej., de retraso moderado a leve). Por el contrario, algunos niños con un diagnóstico de discapacidad específica en el aprendizaje o trastorno de la comunicación pueden no mantener su nivel de crecimiento cognitivo y con el paso del tiempo caer en el rango de discapacidad intelectual. No obstante, en la adolescencia el diagnóstico suele estabilizarse.

La aparentemente mayor prevalencia de discapacidad intelectual en grupos de países con rentas bajas y medias es una preocupación dadas las limitaciones de recursos disponibles. Mientras que la rehabilitación basada en la comunidad está siendo implementada en más de 90 países, todavía no se ha establecido la eficacia de semejantes programas.

El resultado a largo plazo de la evolución de las personas con discapacidad intelectual depende de la causa subyacente, del grado de

booksmedicos.org

Tabla 36-4 Gravedad de la discapacidad intelectual y funcionamiento en la edad adulta

GRADO	EDAD MENTAL EN LA ÉPOCA ADULTA*	ADAPTACIÓN COMO ADULTO
Leve	9-11 años	Lectura a nivel de 4.°-5.° curso; multiplicación y división sencillas; escritura de cartas sencillas, enumera; se rellenan solicitudes laborales; habilidades laborales independientes básicas (llegar a tiempo, persistir en una tarea, interactuar con los compañeros de trabajo); uso del transporte público, puede obtenerse el carné de conducir; cuidado de la casa, cocina con recetas
Moderada	6-8 años	Lectura con pistas visuales; copia información, por ejemplo direcciones de una tarjeta a una solicitud de empleo; asocia números escritos a números de objetos; reconocimiento de la hora en el reloj; comunicación; cierta independencia en el autocuidado; cuidados domésticos con supervisión o datos escritos; preparación de comidas, con posibilidad de seguir recetas de dibujos; aprendizaje de habilidades laborales con mucha repetición; uso de transporte público con cierta supervisión
Grave	3-5 años	Necesidad de apoyo y supervisión continuos; posibilidad de comunicar deseos y necesidades, en ocasiones con técnicas de aumento de la comunicación
Profunda	<3 años	Limitaciones del autocuidado, continencia, comunicación y movilidad; puede requerirse una vigilancia o asistencia de enfermería completas

*OMS, *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Sanitarios Relacionados*, 10.ª revisión, Ginebra, Suiza, 2011, Organización Mundial de la Salud.

deficiencia cognitiva y adaptativa, de la presencia de complicaciones médicas y del desarrollo asociadas, de las capacidades de la familia y del apoyo, los servicios y el entrenamiento proporcionados por el medio social y escolar al niño y la familia (tabla 36-4). En la edad adulta muchas personas con discapacidad intelectual leve son capaces de lograr independencia económica y social con un grado suficiente de alfabetización funcional. Sin embargo, pueden necesitar supervisión periódica, sobre todo cuando se encuentran bajo presión social o económica. La mayoría vive satisfactoriamente en la comunidad, ya sea independizados o en un entorno supervisado. La esperanza de vida no se ve afectada de manera negativa por la discapacidad intelectual en sí misma.

En las personas con discapacidad intelectual moderada los objetivos pedagógicos son mejorar la capacidad de adaptación y las habilidades educativas y laborales de «supervivencia», de forma que estén más preparadas para vivir en el mundo de los adultos (v. tabla 36-4). El concepto de empleo apoyado ha resultado muy beneficioso para estas personas; un instructor les entrena para realizar un trabajo específico en el mismo sitio donde van a trabajar. Así se evita la necesidad de adquirir experiencia en un taller tutelado y se logra una adaptación laboral fructífera en la comunidad para muchas personas con discapacidad intelectual. Estas personas suelen vivir en su casa o en un entorno supervisado en la comunidad.

En la edad adulta las personas con discapacidad intelectual grave-profunda requieren por lo general apoyo intenso y amplio (v. tabla 36-4). Estas personas pueden presentar problemas asociados, como parálisis cerebral, trastornos de conducta, epilepsia o afectación sensorial, que limitan aún más su funcionamiento adaptativo. Pueden realizar tareas sencillas bajo supervisión y la mayoría de quienes tienen ese nivel de discapacidad intelectual puede vivir en la comunidad si recibe un apoyo adecuado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics, Committee on Children with Disabilities: Pediatrician's role in the development and implementation of an Individualized Education Plan (IEP) and/or an Individual Family Service Plan (IFSP), *Pediatrics* 104:124-127, 1999.

American Association of Intellectual and Developmental Disability: Definition, classification, and systems of supports, Washington, DC, 2010.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, ed 5, Arlington, VA, 2013, American Psychiatric Publishing.

Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B, et al: Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation, *Pediatrics* 121:404-410, 2008.

Cleary MA, Green A: Developmental delay: when to suspect and how to investigate for an inborn error of metabolism, *Arch Dis Child* 90(11):1128-1132, 2005.

Council on Children with Disabilities, Section on Developmental Behavioral Pediatrics, Bright Futures Steering Committee, Medical Home Initiatives for Children with Special Needs Project Advisory Committee: Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening, *Pediatrics* 118:405-420, 2006.

Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, et al: Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics, *Am J Med Genet* 72:468-477, 1977.

de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW, et al: Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability, *N Engl J Med* 367, 2012.

Gecz J, Haan E: New mutations and sporadic intellectual disability, *Lancet* 380(9854):1630-1631, 2012.

Johnson CP, Walker WO Jr, Palomo-Gonzales SA, et al: Mental retardation: diagnosis, management, and family support, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 36:123-171, 2006.

Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, et al: Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies, *Res Dev Disabil* 32(2):419-436, 2011.

Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, et al: Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society, *Neurology* 77(17):1629-1635, 2011.

Rauch A, Wieczorek D, Graf E, et al: Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study, *Lancet* 380(9854):1674-1682, 2012.

Robertson J, Emerson E, Hatton C, et al: Efficacy of community-based rehabilitation for children with or at significant risk of intellectual disabilities in low- and middle-income countries: a review, *J Appl Res Intellect Disabil* 25(2):143-154, 2012.

Saha S, Barnett AG, Foldi C, et al: Advanced paternal age is associated with impaired neurocognitive outcomes during infancy and childhood, *PLoS Med* 6:e40, 2009.

Shapiro BK, Batshaw ML: Developmental delay and intellectual disability. In Batshaw ML, Pellegrino L, Roizen NJ, editors: *Children with disabilities*, ed 7, Baltimore, 2013, Paul H. Brookes, pp 291-306.

Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al: Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay, *Neurology* 60:367-380, 2003.

Sundaram S, Huq AH, Hsia T, et al: Exome sequencing and diffusion tensor imaging in developmental disabilities, *Pediatr Res* 75(3):443-447, 2014.

Vissers LE, de Ligt J, Gilissen C, et al: A de novo paradigm for mental retardation, *Nat Genet* 42(12):1109-1112, 2010.

World Health Organization: Definition: intellectual disability. http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2010/15/childrens-right-to-family-life/definition-intellectual-disability.

World Health Organization: Mental Retardation. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, Geneva, Switzerland, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Niños con necesidades especiales

PARTE V

Capítulo 37

Adopción

Samantha L. Wilson y Mark D. Simms

La adopción es un proceso social, emocional y legal que proporciona una nueva familia a los niños cuya familia biológica no puede o no está dispuesta a criarlos. En EE.UU., cerca de un millón de niños menores de 18 años son adoptados; el 2-4% del total de familias estadounidenses ha adoptado niños. En todo el mundo se adoptan anualmente alrededor de 250.000 niños; aproximadamente 30.000 adopciones son internacionales. **En 2008 se adoptaron en EE.UU. alrededor de 136.000 niños,** lo que supone un incremento del 15% respecto a 1990. De ellos, un 40% corresponde a adopción por progenitores no biológicos o por familiares. De las adopciones en las que ninguno de los padres adoptivos es un progenitor biológico, alrededor de un 60% eran adopciones de niños en régimen de acogida, el 25% eran niños de otras naciones adoptados por familias estadounidenses y un 15% eran lactantes de EE.UU. entregados voluntariamente en adopción. Las organizaciones públicas gestionan aproximadamente el 50% de las adopciones anuales totales en EE.UU., las organizaciones privadas gestionan alrededor del 25% de las adopciones y cerca del 15% de las adopciones son gestionadas por profesionales independientes, como abogados. Aproximadamente el 39% de los niños adoptados tienen necesidades sanitarias especiales, mientras que en la población general este porcentaje es del 19%.

La Adoption and Safe Families Act, o Ley de adopción y familias seguras (P.L. 105-89), requiere que los niños entregados en acogida sean entregados a familias adoptivas en caso de que no puedan regresar de forma segura con sus familias en un período razonable de tiempo. En el año fiscal 2011 había 104.236 niños en espera de ser adoptados, entre los que se incluían 61.361 niños en los que los derechos de los padres biológicos ya se habían extinguido. Muchos niños que esperan adopción tienen «necesidades especiales» porque están en edad escolar, forman parte de un grupo de hermanos, pertenecen a grupos étnicos o raciales oprimidos a lo largo de la historia, o bien porque tienen importantes necesidades físicas, emocionales o del desarrollo. Diversas medidas políticas están dirigidas a aumentar las oportunidades de adopción de estos niños, como subsidios federales para adopción, desgravaciones fiscales, esfuerzos de reclutamiento para identificar adultos de distintos orígenes étnicos que quieran adoptar, aumento de los servicios de preasignación y aumento de las oportunidades de adopción a familias monoparentales, parejas de homosexuales/lesbianas y parejas mayores.

Junto a la entrega en régimen de acogida, las adopciones internacionales son una forma de proporcionar cuidados estables prolongados a los niños vulnerables de todo el mundo. Existe la preocupación de que en algunos países de origen el rápido incremento de las adopciones internacionales haya ido más deprisa que las leyes y se haya descuidado la protección de los niños y las familias vulnerables. La posibilidad de lograr beneficios económicos ha dado lugar a delitos, incluyendo la venta y secuestro de niños, los sobornos y el chantaje económico a las familias, aunque la extensión y el alcance del riesgo potencial es difícil de valorar. Los esfuerzos crecientes a escala mundial, como la Convención de La Haya sobre Protección de Menores y Cooperación en Materia de Adopción Internacional han favorecido la cooperación política entre países y han establecido leyes internacionales que disminuyen la posibilidad de secuestro/tráfico de niños y han logrado que el mejor interés de los niños sea fundamental en la decisión. Las naciones participantes, incluyendo Estados Unidos, están trabajando para abordar las innumerables condiciones sociopolíticas que originan la necesidad de asistencia fuera de la familia y están trabajando para ayudar a los niños en sus propios países. La adopción internacional se considera cada vez más el último recurso en caso de que el niño no pueda ser atendido por su familia biológica (incluyendo sus parientes más lejanos), la comunidad cercana o la cultura nacional más extensa. Como resultado, es más probable que los niños adoptados internacionalmente en Estados Unidos lleguen a las familias a edades superiores o con necesidades médicas/del desarrollo/socioemocionales complejas.

Aunque la gran mayoría de niños adoptados internacionalmente *llegan* a Estados Unidos con el propósito de ser adoptados, existe una cifra pequeña, pero creciente, de niños que *abandonan* Estados Unidos para ser adoptados en otros países. Por ejemplo, en el año fiscal 2012, 99 niños abandonaron Estados Unidos para ser adoptados por familias de otros países (p.ej., Canadá, Holanda, Irlanda y Reino Unido). Se conoce poco acerca de las circunstancias que rodean estas adopciones y el resultado final de los niños estadounidenses adoptados internacionalmente.

En 2012, las familias de EE.UU. adoptaron 8.868 niños de otros países (compárese con la cifra de 22.884 en el año 2004). Los niños de China, Etiopía, Rusia y Corea del Sur representaron el 65% de los niños adoptados internacionalmente por Estados Unidos en 2012; el 33% procedían de China. Aunque las experiencias individuales son variables, la mayoría de los niños entregados a la adopción internacional tienen historias de pobreza y dificultades sociales en sus países de origen, y alrededor del 65% son adoptados en orfanatos o instituciones. Muchos lactantes pequeños son entregados a orfanatos poco después de nacer, mientras que algunos niños mayores han sufrido la ruptura familiar debido a enfermedad de los progenitores, guerra o catástrofes naturales. Otros casos llegan a los orfanatos tras haberse determinado que han sufrido malos tratos o abandono por sus familias biológicas. Los efectos de la institucionalización y de otros factores de estrés vital influyen en todas las áreas del crecimiento y el desarrollo temprano. Como resultado, muchos niños precisan ayuda y conocimientos especializados para superar el impacto del estrés y la adversidad a edades tan tempranas y para alcanzar todo su potencial.

PAPEL DE LOS PEDIATRAS

Revisión de la historia clínica previa a la adopción

Las agencias de adopción cada vez realizan más esfuerzos para obtener información sobre la salud de la familia biológica y los antecedentes genéticos con el fin de compartirlos con las familias adoptivas antes de la adopción. Los pediatras pueden ayudar a los futuros padres adoptivos a comprender los antecedentes sanitarios y la evolución del desarrollo del niño y la información disponible sobre los antecedentes de las familias biológicas con el fin de evaluar factores de riesgo médicos actuales y potenciales que ayuden a la toma de decisiones adulta sobre la capacidad de la familia para adoptar al niño que espera ser adoptado. Las agencias estadounidenses que se encargan de adopciones internacionales deben respetar la Convención de La Haya sobre Protección de Menores y Cooperación en Materia de Adopción Internacional y han de procurar obtener unas historias sanitarias precisas y completas de los niños que esperan adopción.

La naturaleza y la calidad de la información médica y genética, en caso de disponer de ellas, es muy variable. Es frecuente encontrar una mala traducción y el uso de terminología médica y fármacos con los que no están familiarizados los médicos estadounidenses. Los resultados de los estudios diagnósticos y de pruebas de laboratorio específicos realizados fuera de Estados Unidos no deberían considerarse fiables y **deberían repetirse** cuando el menor llegue a EE.UU. Paradójicamente, la revisión de la historia clínica del niño puede suscitar más dudas que las respuestas que proporciona. Cada diagnóstico médico debe considerarse con cautela antes de rechazarlo o aceptarlo. En concreto, el uso de curvas

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

de crecimiento específicas de cada país debe rechazarse, pues pueden ser imprecisas o reflejar un bajo nivel general sanitario y nutricional del país de origen. En su lugar, los datos seriados de crecimiento deben representarse en las curvas de crecimiento estándar estadounidenses, lo que puede revelar un patrón de crecimiento deficitario debido a malnutrición o a una enfermedad crónica. Las fotografías o grabaciones de vídeo/DVD pueden proporcionar la única información «objetiva» a partir de la cual se pueda determinar el estado médico. Las fotografías de todo el rostro pueden mostrar rasgos dismórficos compatibles con un síndrome alcohólico fetal (v. cap. 106.2) o signos sugestivos de otros trastornos congénitos.

La revisión del historial médico previo a la adopción también tiene una utilidad potencial en el contexto de las adopciones domésticas en EE.UU. La información sanitaria sobre la familia biológica y los antecedentes genéticos con frecuencia son compartidos con las familias adoptivas antes de la adopción y dicha información puede ser muy importante para el menor con vistas al futuro. El aumento de adopciones domésticas «abiertas», que fomentan cierto grado de comunicación entre los miembros de las familias participantes (biológica y adoptiva), puede proporcionar oportunidades para conocer con el paso del tiempo trastornos médicos y genéticos que pudieran afectar al niño adoptado.

Las interpretaciones francas de la información disponible deberían compartirse con los futuros padres adoptivos, tanto en las adopciones domésticas como en las internacionales. El Comité de Primera Infancia, Adopción y Cuidado de Niños Dependientes de la Academia Americana de Pediatría (1991) ha indicado que «no corresponde al pediatra juzgar la conveniencia de una adopción propuesta, pero es adecuado y necesario que los futuros padres y cualquier organismo implicado sean advertidos con claridad y honestidad de cualquier necesidad sanitaria detectada en el presente o prevista en el futuro».

Cuidados médicos postadopción

Consulta a la llegada del niño. Adopción internacional

Todos los niños con síntomas de patología aguda deben recibir asistencia sanitaria inmediata tras llegar a Estados Unidos. Sin embargo, un número considerable de menores adoptados internacionalmente presentan problemas médicos agudos o crónicos que no siempre son evidentes de modo inmediato, como alteraciones del crecimiento, anemia, niveles elevados de plomo en sangre, caries dentales, estrabismo, defectos congénitos, retraso del desarrollo, dificultades sensoriales o para la alimentación y problemas socioemocionales (v. cap. 37.1, más adelante). Una vez que el niño está ubicado en su nuevo hogar, los pediatras deberían animar a los padres adoptivos para que solicitaran una valoración exhaustiva del crecimiento y el desarrollo del niño. La Academia Americana de Pediatría recomienda realizar la detección selectiva sistemática de enfermedades infecciosas y trastornos del crecimiento, del desarrollo, la visión y la audición en todos los niños que hayan llegado a EE.UU. de otros países (tablas 37-1 y 37-2). Otras pruebas (p. ej., paludismo) deberían solicitarse dependiendo de la prevalencia de la enfermedad en el país de origen del menor (v. el mapa interactivo de paludismo de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en http://www.cdc.gov/malaria/map). Si el niño es negativo para el derivado de proteína purificada, se debe repetir la prueba a los 4-6 meses, pues los niños pueden ofrecer resultados falsos negativos por desnutrición. Un resultado positivo de la prueba con derivado de proteína purificada debería seguirse de una prueba con QuantiFERON-TB Gold para determinar si la respuesta es el resultado de una vacunación previa con el bacilo de Calmette-Guérin (v. cap. 215). Si no han sido vacunados frente a la hepatitis A antes de llegar a EE.UU., también se debería vacunar a los progenitores, otros cuidadores y otros familiares (hermanos, abuelos, etc.). En un estudio, el 65% de los niños procedentes de la adopción internacional no tenían registros escritos de su vacunación en los países de origen; sin embargo, en los que sí los tenían, dichos registros parecían ser válidos, aunque las dosis no siempre eran aceptables según el calendario vacunal estadounidense (v. cap. 172). Las diversas necesidades médicas y del desarrollo de los niños adoptados internacionalmente han dado lugar a la creación de clínicas especializadas a lo largo de Estados Unidos, que pueden ser un recurso valioso para las familias adoptivas en todas las etapas del proceso de adopción.

Tabla 37-1 Pruebas de cribado recomendadas para los niños adoptados recién llegados a EE.UU.

Pruebas de cribado
- Hemograma completo
- Análisis de hemoglobina
- Concentración plasmática de plomo
- Análisis de orina
- Cribado neonatal (niños <12 años)
- Cribado visual y auditivo
- Tests de desarrollo

Otras pruebas de cribado que deben plantearse según los hallazgos clínicos y la edad del niño
- Detección del anticuerpo de *Helicobacter pylori* o prueba del aliento con ^{13}C-urea
- Coprocultivos para el estudio de patógenos bacterianos
- Cribado de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- Drepanocitosis
- Análisis de embarazo en orina

Cribado de enfermedades infecciosas (v. tabla 37-2)

Retrasos del desarrollo

En el momento de la adopción, muchos niños presentan retrasos en al menos un área del desarrollo, pero la mayoría logra mejoras significativas en los primeros 12 meses tras la adopción. Los que han sido adoptados antes de los 6 meses de edad suelen presentar un desarrollo normal, mientras que los adoptados con más edad muestran unos resultados más variables. En el período inmediato tras la adopción puede ser imposible determinar con certeza si el retraso del desarrollo del niño será transitorio o duradero. La evaluación detallada del desarrollo durante el primer año tras la adopción puede identificar una «tendencia del desarrollo» a lo largo del tiempo que puede ser más predictiva de la evolución a largo plazo que la valoración en un punto específico del tiempo.

Tabla 37-2 Pruebas de cribado para enfermedades infecciosas en niños adoptados internacionalmente

PRUEBAS RECOMENDADAS

Análisis serológicos del virus de la hepatitis B*
- Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)
- Anticuerpo frente al antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs)Análisis serológicos del virus de la hepatitis C* †

Análisis serológicos del virus de la hepatitis A†

Análisis serológicos del virus de la varicela†

Análisis serológicos de la sífilis
- Análisis no treponémico (RPR, VDRL o ART)
- Análisis treponémico (MHA-TP o FTA-ABS)

Análisis del virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2 (ELISA en mayores de 18 meses, RCP en menores de 18 meses)*

Hemograma completo con índices eritrocíticos y fórmula (si eosinofilia, v. texto)

Estudio de heces en busca de huevos y parásitos (2-3 muestras)†

Estudio de heces en busca de los antígenos de *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium* (1 muestra)†

Prueba cutánea de tuberculina (con radiografía de tórax si >5 mm de induración) o análisis de liberación de interferón γ* †

PRUEBAS OPCIONALES (PARA POBLACIONES O CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES)

GC/*Chlamydia*

Serología para la enfermedad de Chagas

Frotis en gota gruesa y fina para paludismo

Análisis de orina para huevos y parásitos de esquistosomiasis si hay hematuria

*Repetir a los 3-6 meses tras la llegada.
†Véase el texto.
ART, prueba de reagina automatizada; ELISA, técnica de inmunoabsorción ligada a enzimas; FTA-ABS, absorción fluorescente del antígeno treponémico; MHA-TP, análisis de microhemaglutinación para *Treponema pallidum;* RCP, reacción en cadena de la polimerasa; RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratories.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Retrasos del crecimiento

Los retrasos del crecimiento físico son frecuentes en los niños procedentes de adopciones domésticas o internacionales y pueden deberse al resultado combinado de muchos factores, como afecciones médicas no diagnosticadas o no tratadas, malnutrición y privación psicológica. El peso y la talla en el momento de la adopción han mostrado una correlación negativa con el período transcurrido en entornos adversos (es decir, orfanatos o durante el cuidado por parte de familias biológicas muy negligentes). Aunque la mayoría de los niños experimenta una recuperación significativa del crecimiento después de la adopción, muchos mantienen una talla más baja que sus compañeros estadounidenses.

Desarrollo del lenguaje

En los niños adoptados en adopciones domésticas o internacionales, es posible que los factores de riesgo biológicos o genéticos responsables de un desarrollo defectuoso del lenguaje no hayan sido identificados antes de la adopción. Los niños procedentes de la adopción internacional típicamente han tenido una escasa exposición al inglés y puede que no sea posible valorar las capacidades lingüísticas del menor hasta que hayan tenido la oportunidad de aprender inglés. La mayoría de los niños adoptados internacionalmente de edad preescolar son capaces de lograr unas aptitudes lingüísticas en inglés iguales a las de los nacidos en EE.UU a los 24 meses de la adopción. En los niños mayores, los retrasos en las aptitudes en sus lenguas nativas suelen predecir los retrasos en la adquisición del inglés. Si los problemas lingüísticos persisten tras residir 1-2 años en un entorno enriquecedor puede estar justificado consultar con un patólogo del habla-lenguaje.

Problemas alimentarios

Los problemas iniciales con la alimentación, la regulación del sueño y las conductas repetitivas (p. ej., autoestimulación o autoconsuelo) son habituales, sobre todo en los niños adoptados que hayan sufrido un alto grado de negligencia o traumas del desarrollo. Los problemas alimentarios en ocasiones se relacionan con una exposición limitada a los alimentos con textura o sólidos durante el final de la época de lactante. Los niños que han sufrido la falta crónica de alimentos pueden no haber desarrollado una conciencia de los signos de saciedad, lo que provoca la acumulación de alimentos o vómitos frecuentes. Los problemas alimentarios suelen resolverse de forma gradual con la introducción de los alimentos apropiados para la edad y el apoyo parental de las prácticas de alimentación positivas. Muchos niños adoptados tras un periodo de malnutrición prolongada pueden ingerir una cantidad excesiva de alimentos. A menos que el niño coma hasta el punto de que acabe vomitando (lo que indicaría un mal control de los signos indicativos de saciedad), por lo general lo mejor es dejarles que coman hasta saciarse. Típicamente, a los 6 meses los niños regulan de modo apropiado la ingesta de alimentos. En ocasiones se requiere una ayuda adicional de un logopeda o de un especialista en alimentación para resolver los posibles problemas físicos/psicológicos que podrían impedir una alimentación adecuada.

Problemas con el sueño

El sueño suele alterarse cuando el niño reacciona a los cambios de sus rutinas y ambientes. Los intentos de crear continuidad entre el entorno pre y postadopción pueden ser útiles. En los primeros 3-6 meses, a medida que la autorregulación emocional del niño mejora, muchos problemas con el sueño desaparecen. De forma similar, las conductas estereotípicas, como el balanceo o el golpeteo de la cabeza, suelen disminuir durante los primeros meses tras la adopción.

Desarrollo social y emocional

Las interacciones diádicas entre los niños y los cuidadores son un componente fundamental del funcionamiento regulador y del desarrollo socioemocional posteriores. La cantidad y calidad del cuidado individualizado que los niños han recibido antes de su adopción suele desconocerse. En muchos casos, la llegada a un contexto de hogar estable y seguro con unas rutinas de cuidados constantes es suficiente para respaldar el desarrollo socioemocional emergente del niño. En ocasiones, las experiencias previas o la disposición biológica del niño pueden dar lugar a una conducta que confunda a los padres adoptivos. Las reacciones del niño pueden ser sutiles o difíciles de interpretar, e interfieren con la capacidad de los progenitores de responder con sensibilidad. En estas circunstancias, puede ser necesario ofrecer ayuda adicional para fomentar las relaciones emergentes y la regulación conductual en la familia recién formada.

Desarrollo de la identidad racial

Se estima que el 22% de las familias adoptivas son interraciales (el origen racial del niño es diferente al de uno o ambos progenitores). En la gran mayoría de estos casos, los niños negros han sido adoptados por padres caucásicos. Para el desarrollo global del niño cada vez se confiere más importancia al desarrollo de la identidad racial, incluyendo formas de comprender y responder a la discriminación. Las encuestas realizadas a adultos adoptados transracialmente indican que la identidad racial posee mucha importancia en muchas edades y dicha importancia es mayor durante los primeros años de la vida adulta. La integración de la raza/etnicidad en la identidad puede ser un proceso complejo para todos los niños, pero puede ser especialmente complicado cuando el niño es criado en una familia donde se notan las diferencias raciales. Los adultos criados en familias interraciales valoran el acudir a colegios con diversidad racial y contar con modelos adultos (p.ej., profesores, médicos, entrenadores) de su mismo origen racial. Los padres que adoptan transracialmente con frecuencia son animados a que mantengan relaciones con otras comunidades y que aborden temas raciales (y la discriminación asociada) con su propia familia.

Estrés tóxico

La cantidad acumulada de problemas a edad temprana (p.ej., numerosos años en orfanatos internacionales, malos tratos/abandono grave antes de ser separados de la familia biológica o múltiples estancias con familias de acogida) sufridos por el niño antes de ser adoptado, conocidos como «estrés tóxico», puede afectar la estabilidad inmediata de la adopción y el funcionamiento a largo plazo. El grado de estrés tóxico probable puede ser útil para interpretar la conducta del niño y apoyar el funcionamiento de la familia (v. vídeo en http://developingchild.harvard.edu/resources/multimedia/videos/three_core_concepts/toxic_strees/).

Soporte familiar

La formación de una familia adoptiva presenta unos aspectos específicos que pueden causar estrés familiar e influir en el funcionamiento del niño y de la familia. Algunas familias adoptivas pueden tener que enfrentarse a la infertilidad, la creación de una familia multirracial, la revelación de la situación adoptiva, las preocupaciones y preguntas que el niño puede tener sobre sus orígenes biológicos y el escrutinio constante por las agencias de adopción. En el caso de familias cuyos progenitores sean homosexuales o lesbianas, a menudo existen factores estresantes psicosociales adicionales, como las barreras continuas al reconocimiento legal de ambos miembros de la pareja de homosexuales/lesbianas, que pueden afectar negativamente al funcionamiento familiar. Aunque la mayoría de las familias se adaptan bien a los factores estresantes relacionados con la adopción, algunos progenitores presentan una depresión postadopción y puede que les resulte beneficioso un apoyo adicional para facilitar la transición familiar.

Narrativa de la adopción

Se debería animar a las familias a hablar con franqueza y de forma repetida sobre la adopción con el niño, comenzando cuando éste es pequeño y continuando durante la adolescencia. La elaboración de un «álbum vital» para el niño adoptado proporciona una forma de apoyo de la comunicación familiar acerca de la historia del niño y las relaciones importantes (incluyendo miembros de la familia biológica) y sirve para documentar las transiciones importantes en la vida del niño (p.ej., las casas de acogida o la inmigración a Estados Unidos). Es frecuente y normal que los niños tengan preguntas sobre su adopción y su familia biológica a lo largo de su desarrollo. El aumento de la comprensión cognitiva entre los 7 y los 10 años en ocasiones puede aumentar las preguntas relacionadas con la adopción y/o la angustia. Los jóvenes con preguntas sobre miembros de su familia biológica tienen un acceso cada vez mayor a información a través de búsquedas en páginas web, por lo que es importante la comunicación abierta continua sobre la adopción. Puede que los pediatras deban responder a preocupaciones y preguntas cada vez más frecuentes cuando la historia sanitaria y la genética del adoptado sean incompletas o desconocidas. En cualquier momento, las preocupaciones sobre el desarrollo, la conducta y el funcionamiento socioemocional pueden estar relacionadas o no con la historia de adopción del niño.

booksmedicos.org

La gran mayoría de los niños adoptados y las familias se ajustan bien y llevan vidas sanas y productivas. No es frecuente que las adopciones fracasen; las tasas de fracaso son mayores entre los niños adoptados procedentes de una situación de acogida, lo que se ha asociado en las investigaciones a su edad en el momento de la adopción y/o a sus antecedentes de múltiples ubicaciones antes de la adopción. Debido a la mayor comprensión de las necesidades de las familias que adoptan a niños procedentes de recursos de acogida, las agencias hacen mayor hincapié en la preparación de los progenitores adoptivos y en asegurar la disponibilidad de un rango completo de servicios postadopción, como los de salud física y mental, así como de desarrollo para sus niños adoptados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

37.1 Evaluación médica de niños inmigrantes (nacidos en el extranjero) para enfermedades infecciosas

Stacene R. Maroushek

Cada año, más de 210.000 niños (≤16 años) nacidos fuera de Estados Unidos llegan a este país como asilados, refugiados e inmigrantes, incluidos los procedentes de adopción internacional. En esta cifra no se incluyen los niños indocumentados que viven y trabajan en Estados Unidos, los nacidos en EE.UU. de progenitores nacidos en otros países o los cerca de 2,7 millones de visitantes ≤16 años no inmigrantes que entran legalmente en Estados Unidos cada año con visados temporales. A excepción de los niños procedentes de la adopción internacional, hay pocas directrices pediátricas para el seguimiento de estos niños recién llegados. Los diversos países de origen y patrones de enfermedades infecciosas, la posibilidad de que haya habido circunstancias previas de vida de alto riesgo (p. ej., campos de refugiados, orfanatos, servicios de acogida, pobreza rural/urbana), la limitada disponibilidad de una asistencia sanitaria fiable en muchos países en vías de desarrollo, los antecedentes médicos por lo general desconocidos y las interacciones con los progenitores que pueden tener un bajo nivel de inglés, o bien unas experiencias educativas o económicas diversas, hacen que la evaluación médica de los niños inmigrantes sea una tarea difícil, aunque esencial.

Antes de ser admitidos en Estados Unidos, todos los niños inmigrantes deben someterse a una exploración médica realizada por un médico designado por el Departamento de Estado estadounidense en su país de origen. Esta exploración se limita a cumplimentar los requisitos legales para el cribado de ciertas enfermedades transmisibles y la exploración para buscar defectos físicos o mentales graves que impedirían la concesión de un visado permanente de residencia. Esta evaluación no es un estudio exhaustivo de la salud del niño y, salvo en circunstancias limitadas, el cribado de laboratorio o radiográfico en busca de enfermedades infecciosas **no es preciso** para los niños menores de 15 años. Después de entrar en Estados Unidos, se recomienda que los estados de acogida realicen cribados de salud de los refugiados, pero no de otros inmigrantes. Existe un escaso seguimiento de los refugiados cuando se desplazan a distintas ciudades o estados. Por tanto, en muchos niños nacidos fuera de EE.UU. se realiza un mínimo cribado de las enfermedades infecciosas o de otros problemas de salud.

Los requisitos y cartillas de vacunación también varían según la condición del inmigrante. Los niños procedentes de adopción internacional que son menores de 10 años están exentos de cumplir las normativas de la Immigration and Nationality Act, o Ley de inmigración y nacionalidad, relativas a la vacunación de los inmigrantes antes de su llegada a Estados Unidos. Los progenitores adoptivos deben firmar un documento indicando su intención de cumplir las vacunaciones recomendadas en dicho país, mientras que los inmigrantes de más edad sólo precisan mostrar pruebas de que tienen una vacunación actualizada, aunque no necesariamente completa, antes de solicitar el estatus de residente permanente (tarjeta verde) tras llegar a Estados Unidos.

Las enfermedades infecciosas son unos de los diagnósticos médicos más frecuentes que se establecen en los niños inmigrantes después de llegar a Estados Unidos. Los niños pueden estar asintomáticos; por tanto, los diagnósticos deben realizarse mediante pruebas de cribado, además de por la anamnesis y la exploración física. Debido al cribado perinatal inconstante de los virus de la hepatitis B y C, sífilis y VIH, así como a la prevalencia elevada de algunos parásitos intestinales y de tuberculosis, todos los niños nacidos fuera de Estados Unidos deberían someterse a un cribado para estas infecciones al llegar a dicho país. Las pruebas de cribado sugeridas para las enfermedades infecciosas se enumeran en la tabla 37-2. Además de estas infecciones, en la evaluación inicial de cualquier niño inmigrante debería considerarse el estudio de otros problemas médicos y del desarrollo, como valoración de la audición, la visión, la salud dental y mental, la evaluación del crecimiento y del desarrollo, valoración nutricional, riesgo de exposición al plomo, hemograma completo con índices eritrocíticos, análisis de orina microscópico, cribado neonatal (también se puede realizar en niños no recién nacidos) y/o medición de la concentración de tirotropina (TSH), así como un estudio para detectar anomalías congénitas (incluido el síndrome alcohólico fetal).

Los niños deberían explorarse en el primer mes tras su llegada a Estados Unidos, o antes si existe alguna preocupación inmediata sobre su estado de salud, pero los progenitores nacidos en otro país puede que no accedan al sistema sanitario con sus niños a menos que se vean obligados por una enfermedad, por la vacunación escolar o por otros requisitos legales. **Es esencial evaluar si se han completado los cribados médicos previos en cualquier primera consulta con un niño nacido fuera de EE.UU.**

Los médicos deben ser conocedores de las posibles enfermedades de los niños inmigrantes de alto riesgo y de sus manifestaciones clínicas. Algunas enfermedades, como la cisticercosis del sistema nervioso central, pueden tener periodos de incubación de hasta varios años, por lo que puede que no se detecten durante el cribado inicial. En función de los hallazgos de la evaluación inicial, se debe considerar repetir la evaluación a los 6 meses de la llegada. En la mayoría de los casos, cuanto mayor sea el intervalo entre la llegada y el desarrollo de un síndrome clínico, menos probable es que dicho síndrome se atribuya a un patógeno adquirido en el país de origen.

INFECCIONES FRECUENTES

Hepatitis B

Véase el capítulo 350.

La prevalencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en los niños procedentes de la adopción internacional y refugiados es del 1-5% y del 4-14%, respectivamente, dependiendo del país de origen, la edad y el año estudiado. La prevalencia de marcadores de una infección por el virus de la hepatitis B (VHB) pasada es mayor. La infección por el VHB es más prevalente en inmigrantes procedentes de Asia, África y algunos países de Europa central y oriental, así como de la antigua Unión Soviética (p. ej., Bulgaria, Rumanía, Rusia y Ucrania), pero también se observa en inmigrantes nacidos en otros países. Todos los niños inmigrantes, incluso si estaban vacunados previamente, procedentes de países de alto riesgo (seropositividad del HBsAg >2%) deberían someterse a análisis serológicos para la infección del VHB, incluidos el HBsAg y los anticuerpos anti-HBsAg (anti-HBs), para identificar una infección actual o crónica, una infección previa resuelta o evidencias de una vacunación previa. Puesto que el VHB tiene un período de incubación prolongado (6 semanas a 6 meses), es posible que el niño se infectase en el momento de la migración o alrededor del mismo y que las pruebas iniciales sean falsamente negativas. Por tanto, hay que insistir en la realización de una nueva evaluación a los 6 meses de la llegada en todos los niños, sobre todo en los procedentes de países muy endémicos. La infección crónica por VHB se indica por la persistencia del HBsAg durante más de 6 meses. Los niños con resultados positivos en el análisis del HBsAg deberían evaluarse para identificar la presencia de una infección crónica por VHB porque esta infección crónica se produce en más del 90% de los lactantes infectados al nacer o en el primer año de vida, así como en el 30% de los niños expuestos en el período de 1-5 años de edad. Una vez que el niño se identifica como infectado, deberían llevarse a cabo pruebas adicionales para detectar evidencias bioquímicas de una hepatopatía grave o crónica, o de cáncer hepático.

Hepatitis A

Véase el capítulo 358.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Barnett ED: Immunizations and infectious disease screening for internationally adopted children, *Pediatr Clin North Am* 52:1287-1309, 2005.

Brodzinsky DM: Children's understanding of adoption: Developmental and clinical implications, *Prof Psychol Res Pr* 42:200-207, 2011.

Child Welfare Information Gateway: *Foster care statistics* 2010, Washington, DC, 2012, U.S. Department of Health and Human Services, Children's Bureau. Available from: https://www.childwelfare.gov/pubs/factsheets/foster.pdf.

Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health, Committee on Early Childhood, Adoption, and Dependent Care, Section on Developmental and Behavioral Pediatrics, et al: Early childhood adversity, toxic stress, and the role of the pediatrician: translating developmental science into lifelong health, *Pediatrics* 129:e224, 2012.

Evan B, Donaldson Adoption Institute: *Beyond Culture Camp: Promoting Healthy Identity in Adoption*, Available from: http://www.adoptioninstitute.org/publications/2009_11_BeyondCultureCamp.pdf.

Foli KJ, South SC, Lim E: Rates and predictors of depression in adoptive mothers, *ANS Adv Nurs Sci* 35:51-63, 2012.

Hague Conference on Private International Law: *Hague Convention on Protection of Children and Co-operation in Respect of Intercountry Adoption*, Available from: http://www.hcch.net/upload/conventions/txt33en.pdf.

Howard JA: *Untangling the Web: The Internet's Transformative Impact on Adoption*, New York, NY, 2012, Evan B. Donaldson Adoption Institute.

Jones VF: Schulte EE: and the Committee on Early Childhood and Council on Foster Care, Adoption, and Kinship Care: The pediatrician's role in supporting adoptive families, *Pediatrics* 130:e1040-e1049, 2012.

Office of Children's Issues: *FY2012 Annual Report on Intercountry Adoption*, Available from: http://adoption.state.gov/content/pdf/fy2012_annual_report.pdf.

Rosman EA, Johnson CE, Callahan NM, editors: *Adoption Factbook V*, Alexandria, VA, 2011, National Council for Adoption.

Selman P: Global trends in intercountry adoption: 2001-2010, *Adoption Advocate* 44, 2012, Available from: https://www.adoptioncouncil.org/publications/adoption-advocate-no-44.html..

Schulte JM, Maloney S, Aronsen J, et al: Evaluating acceptability and completeness of overseas immunization records of internationally adopted children, *Pediatrics* 109(2):E22, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Hepatitis C

Véase también el capítulo 358.

La decisión de realizar este cribado depende de sus antecedentes (p. ej., haber recibido hemoderivados, procedimientos percutáneos tradicionales, como tatuaje, *piercing* corporal, circuncisiones u otras exposiciones a dispositivos médicos no estériles y reutilizados), así como de la prevalencia de la infección en el país de origen del niño. En los niños procedentes de países mediterráneos orientales, del Pacífico Occidental, África, sudeste asiático y de China debería considerarse la realización de un cribado de la infección por hepatitis C. Todos los menores procedentes de Egipto, que tiene la máxima seroprevalencia conocida (12% a nivel nacional y 40% en algunos pueblos), deberían someterse a un análisis de hepatitis C.

Patógenos intestinales

El estudio de las heces en busca de huevos y parásitos en un laboratorio experimentado hallará un patógeno en el 15-35% de los niños procedentes de adopción internacional; las tasas de prevalencia en los inmigrantes y refugiados oscilan del 8% al 86%. La prevalencia de parásitos intestinales varía según el país de origen, el período de tiempo cuando se realizó el estudio, las condiciones de vida previas (incluidas la calidad del agua, instalaciones sanitarias y acceso al calzado), y la edad del niño, de modo que los niños pequeños y los preescolares de corta edad son los más afectados.

Si se ha administrado un tratamiento no documentado previo a la salida, debería realizarse un recuento de eosinófilos. Si este recuento absoluto es superior a 400 células/μl o si la cifra se mantiene elevada durante 3-6 meses después de la llegada, deberían realizarse más estudios para detectar la presencia de parásitos invasivos en los tejidos, como *Strongyloides* (v. cap. 295) y *Schistosoma* (v. cap. 300). Si no se ha recibido un tratamiento documentado previo a la salida, deben obtenerse dos muestras fecales para huevos y parásitos, obtenidas en defecaciones de mañanas distintas, para su estudio mediante el método de concentración y debería realizarse un recuento de eosinófilos. Si el niño está sintomático, incluida la presencia de signos de un déficit de crecimiento físico, pero no hay eosinofilia, también debería remitirse una única muestra de heces para la detección del antígeno de *Giardia lamblia* (v. cap. 282) y *Cryptosporidium parvum* (v. cap. 283). Todos los parásitos potencialmente patógenos detectados deberían recibir un tratamiento adecuado. Todas las refugiadas mayores de 2 años que no se encuentren embarazadas y que procedan del sudeste asiático y de África subsahariana deben tratarse de modo preventivo con albendazol antes de su partida.

Tuberculosis

Véase también el capítulo 215.

La tuberculosis (TB) suele detectarse en inmigrantes de todos los países, porque *Mycobacterium tuberculosis* infecta a alrededor del 30% de la población mundial. Las tasas de infección latente por tuberculosis oscilan entre el 0,6% y el 30% de los adoptados y el 60% en algunos niños refugiados procedentes del norte de África y de Oriente Medio. Antes de 2007, las radiografías de tórax o las pruebas cutáneas de tuberculina no solían realizarse en niños menores de 15 años y las publicaciones indican que el 1-2% de estos niños no sometidos a cribado pueden entrar en Estados Unidos con una enfermedad activa por TB.

Desde 2007, las Instrucciones Técnicas para la Evaluación Médica de Extranjeros respecto a la TB requieren que los niños de 2-14 años se realicen una prueba cutánea de TB si se han sometido a un cribado médico en países donde la tasa de TB sea de 20 casos o más por 100.000 habitantes. Si la prueba cutánea es positiva, se debe realizar una radiografía de tórax. Si ésta sugiere una TB, deben realizarse cultivos y 3 frotis del esputo antes de llegar a Estados Unidos. Este requisito se está aplicando a lo largo de varios años y algunos países con una tasa de 20 casos por 100.000 habitantes puede que no realicen en la actualidad el cribado infantil. Hay que consultar la información más reciente al respecto en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, División de Migración Global y Cuarentena (www.cdc.gov/ncidod/dq/technica.htm).

Sífilis congénita

Véase el capítulo 218.

Infección por VIH

Véase el capítulo 276.

Vacunaciones

Véase el capítulo 172.

Los niños y los adolescentes inmigrantes deben ser vacunados en función del calendario recomendado en Estados Unidos para los niños y adolescentes sanos. Algunos inmigrantes tendrán documentación de las vacunas recibidas en su país de nacimiento o de origen. Aunque las vacunas, como la del bacilo de Calmette-Guérin, toxoides de difteria y tétanos y tos ferina (DTP), poliovirus, sarampión y la vacuna contra el virus de la hepatitis B a menudo se documentan, otras vacunas, como la de *Haemophilus influenzae* tipo b, parotiditis y rubéola, se administran con menos frecuencia y las vacunas frente a *Streptococcus pneumoniae,* virus del papiloma humano, meningococo y varicela se administran de forma muy esporádica. Una alternativa igualmente aceptable cuando existe alguna duda es revacunar al niño. Debido a que la tasa de reacciones locales más graves después de la administración de los toxoides diftérico y tetánico y la vacuna de tos ferina acelular aumenta con el número de dosis administradas, las pruebas serológicas para detectar anticuerpos frente a las toxinas del tétanos y la difteria antes de la revacunación o si se produce una reacción grave pueden disminuir el riesgo.

En los niños mayores de 6 meses con o sin documentación escrita de vacunación se puede plantear la realización de análisis de anticuerpos frente a los toxoides de la difteria y el tétanos y poliovirus para determinar si el niño presenta unas concentraciones protectoras de anticuerpos. Si el niño tiene concentraciones protectoras, la serie de vacunación debe completarse según sea lo apropiado para la edad del niño. En los mayores de 12 meses pueden medirse las concentraciones de anticuerpos frente al sarampión, parotiditis, rubéola y varicela para determinar si el niño es inmune; estos análisis de anticuerpos no se deben realizar en niños menores de 12 meses debido a la posible presencia de anticuerpos maternos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **38**

Acogimiento en familia ajena y en familia extendida

Moira Szilagyi

La ubicación del niño en otra familia ha cubierto las necesidades de los niños en muchas sociedades de todo el mundo a lo largo de la historia. La institución del acogimiento se desarrolló en Estados Unidos como un recurso temporal para los niños durante épocas de crisis familiar y radica en el principio de que los niños evolucionan mucho mejor cuando se crían en un ámbito familiar. La Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos del Niño de 1989 (un instrumento internacional jurídicamente vinculante) aborda la necesidad de acogimiento para todos los niños del mundo. Con independencia del contexto, la función del acogimiento es proporcionar salud, seguridad y bienestar al niño a la vez que se ayuda a sus familias con servicios que favorezcan la reunificación.

EPIDEMIOLOGÍA

El número de niños en situación de acogimiento en todo el mundo no se conoce, aunque se ha estimado que puede haber 8 millones de menores acogidos en familias o en otros contextos. El 11 de septiembre de 2011, alrededor de 400.540 niños residían en régimen de acogimiento en Estados Unidos. Esta cifra supone una tendencia descendente desde 1999, cuando la media diaria de niños en acogimiento era de 567.000. Esta reducción se ha producido a pesar del aumento de denuncias de malos tratos ya que el bienestar del menor ofrece a las familias más servicios preventivos y ubicación con cuidadores familiares o no pertenecientes a la familia (acogimiento en familia extendida) como alternativa a la separación, cuyo resultado son menos ingresos. La tasa de reunificaciones y adopciones de niños que habían estado en situación de acogimiento

booksmedicos.org

Bibliografía

Ampofo K: Infectious disease issues in adoption of young children, *Curr Opin Pediatr* 25:78-87, 2013.

Barratt MS: International adoption, *Pediatr Rev* 34:145-146, 2013.

Barnett ED, Weld LH, McCarthy AE, et al: Spectrum of illness in international migrants seen at geosentinel clinics in 1997-2009, Part 1: US-bound migrants evaluated by comprehensive protocol-based health assessment, *Clin Infect Dis* 57:913-924, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: *Travelers' health.* http://wwwnc.cdc.gov/travel.

Centers for Disease Control and Prevention: Recommendation regarding screening of refugee children for treponemal infection, *MMWR Wkly Rep* 54(37):933-934, 2005.

Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection-United States, *MMWR Recomm Rep* 54:49-55, 2005, RR–15.

Council on Community Pediatrics: Providing care for immigrant, migrant, and border children, *Pediatrics* 131:e2028-e2034, 2013.

Jones VF: Committee on Early Childhood, Adoption, and Dependent Care: Comprehensive health evaluation of the newly adopted child, *Pediatrics* 129:e214-e223, 2012.

Jones VF, Schulte EE: Committee on Early Childhood and Council on Foster Care, Adoption, and Kinship Care: The pediatrician's role in supporting adoptive families, *Pediatrics* 130:e1040-e1049, 2012.

Pediatric HIV Testing and Treatment Guidelines (website). http://www.aidsinfo.nih.gov.

Stadler LP, Mezoff AG, Staat MA, et al: Hepatitis B virus screening for internationally adopted children, *Pediatrics* 122:1223-1228, 2008.

Sciauvaud J, Rigal E, Pascal J, et al: Transmission of infectious diseases from internationally adopted children to their adoptive families, *Clin Microbiol Infect* 20:746-751, 2014.

Technical Instructions for Panel Physicians Completing Overseas Medical Exams. http://www.cdc.gov/ncidod/dq/technica.htm.

United States Department of Justice, Executive Office for Immigration Review: *Statistics and publications: annual immigration statistics.* http://:www.usdoj.gov/eoir/statspub.htm.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Hepatitis C

Véase también el capítulo 358.

La decisión de realizar este cribado depende de sus antecedentes (p. ej., haber recibido hemoderivados, procedimientos percutáneos tradicionales, como tatuaje, *piercing* corporal, circuncisiones u otras exposiciones a dispositivos médicos no estériles y reutilizados), así como de la prevalencia de la infección en el país de origen del niño. En los niños procedentes de países mediterráneos orientales, del Pacífico Occidental, África, sudeste asiático y de China debería considerarse la realización de un cribado de la infección por hepatitis C. Todos los menores procedentes de Egipto, que tiene la máxima seroprevalencia conocida (12% a nivel nacional y 40% en algunos pueblos), deberían someterse a un análisis de hepatitis C.

Patógenos intestinales

El estudio de las heces en busca de huevos y parásitos en un laboratorio experimentado hallará un patógeno en el 15-35% de los niños procedentes de adopción internacional; las tasas de prevalencia en los inmigrantes y refugiados oscilan del 8% al 86%. La prevalencia de parásitos intestinales varía según el país de origen, el período de tiempo cuando se realizó el estudio, las condiciones de vida previas (incluidas la calidad del agua, instalaciones sanitarias y acceso al calzado), y la edad del niño, de modo que los niños pequeños y los preescolares de corta edad son los más afectados.

Si se ha administrado un tratamiento no documentado previo a la salida, debería realizarse un recuento de eosinófilos. Si este recuento absoluto es superior a 400 células/μl o si la cifra se mantiene elevada durante 3-6 meses después de la llegada, deberían realizarse más estudios para detectar la presencia de parásitos invasivos en los tejidos, como *Strongyloides* (v. cap. 295) y *Schistosoma* (v. cap. 300). Si no se ha recibido un tratamiento documentado previo a la salida, deben obtenerse dos muestras fecales para huevos y parásitos, obtenidas en defecaciones de mañanas distintas, para su estudio mediante el método de concentración y debería realizarse un recuento de eosinófilos. Si el niño está sintomático, incluida la presencia de signos de un déficit de crecimiento físico, pero no hay eosinofilia, también debería remitirse una única muestra de heces para la detección del antígeno de *Giardia lamblia* (v. cap. 282) y *Cryptosporidium parvum* (v. cap. 283). Todos los parásitos potencialmente patógenos detectados deberían recibir un tratamiento adecuado. Todas las refugiadas mayores de 2 años que no se encuentren embarazadas y que procedan del sudeste asiático y de África subsahariana deben tratarse de modo preventivo con albendazol antes de su partida.

Tuberculosis

Véase también el capítulo 215.

La tuberculosis (TB) suele detectarse en inmigrantes de todos los países, porque *Mycobacterium tuberculosis* infecta a alrededor del 30% de la población mundial. Las tasas de infección latente por tuberculosis oscilan entre el 0,6% y el 30% de los adoptados y el 60% en algunos niños refugiados procedentes del norte de África y de Oriente Medio. Antes de 2007, las radiografías de tórax o las pruebas cutáneas de tuberculina no solían realizarse en niños menores de 15 años y las publicaciones indican que el 1-2% de estos niños no sometidos a cribado pueden entrar en Estados Unidos con una enfermedad activa por TB.

Desde 2007, las Instrucciones Técnicas para la Evaluación Médica de Extranjeros respecto a la TB requieren que los niños de 2-14 años se realicen una prueba cutánea de TB si se han sometido a un cribado médico en países donde la tasa de TB sea de 20 casos o más por 100.000 habitantes. Si la prueba cutánea es positiva, se debe realizar una radiografía de tórax. Si ésta sugiere una TB, deben realizarse cultivos y 3 frotis del esputo antes de llegar a Estados Unidos. Este requisito se está aplicando a lo largo de varios años y algunos países con una tasa de 20 casos por 100.000 habitantes puede que no realicen en la actualidad el cribado infantil. Hay que consultar la información más reciente al respecto en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, División de Migración Global y Cuarentena (www.cdc.gov/ncidod/dq/technica.htm).

Sífilis congénita

Véase el capítulo 218.

Infección por VIH

Véase el capítulo 276.

Vacunaciones

Véase el capítulo 172.

Los niños y los adolescentes inmigrantes deben ser vacunados en función del calendario recomendado en Estados Unidos para los niños y adolescentes sanos. Algunos inmigrantes tendrán documentación de las vacunas recibidas en su país de nacimiento o de origen. Aunque las vacunas, como la del bacilo de Calmette-Guérin, toxoides de difteria y tétanos y tos ferina (DTP), poliovirus, sarampión y la vacuna contra el virus de la hepatitis B a menudo se documentan, otras vacunas, como la de *Haemophilus influenzae* tipo b, parotiditis y rubéola, se administran con menos frecuencia y las vacunas frente a *Streptococcus pneumoniae,* virus del papiloma humano, meningococo y varicela se administran de forma muy esporádica. Una alternativa igualmente aceptable cuando existe alguna duda es revacunar al niño. Debido a que la tasa de reacciones locales más graves después de la administración de los toxoides diftérico y tetánico y la vacuna de tos ferina acelular aumenta con el número de dosis administradas, las pruebas serológicas para detectar anticuerpos frente a las toxinas del tétanos y la difteria antes de la revacunación o si se produce una reacción grave pueden disminuir el riesgo.

En los niños mayores de 6 meses con o sin documentación escrita de vacunación se puede plantear la realización de análisis de anticuerpos frente a los toxoides de la difteria y el tétanos y poliovirus para determinar si el niño presenta unas concentraciones protectoras de anticuerpos. Si el niño tiene concentraciones protectoras, la serie de vacunación debe completarse según sea lo apropiado para la edad del niño. En los mayores de 12 meses pueden medirse las concentraciones de anticuerpos frente al sarampión, parotiditis, rubéola y varicela para determinar si el niño es inmune; estos análisis de anticuerpos no se deben realizar en niños menores de 12 meses debido a la posible presencia de anticuerpos maternos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **38**

Acogimiento en familia ajena y en familia extendida

Moira Szilagyi

La ubicación del niño en otra familia ha cubierto las necesidades de los niños en muchas sociedades de todo el mundo a lo largo de la historia. La institución del acogimiento se desarrolló en Estados Unidos como un recurso temporal para los niños durante épocas de crisis familiar y radica en el principio de que los niños evolucionan mucho mejor cuando se crían en un ámbito familiar. La Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos del Niño de 1989 (un instrumento internacional jurídicamente vinculante) aborda la necesidad de acogimiento para todos los niños del mundo. Con independencia del contexto, la función del acogimiento es proporcionar salud, seguridad y bienestar al niño a la vez que se ayuda a sus familias con servicios que favorezcan la reunificación.

EPIDEMIOLOGÍA

El número de niños en situación de acogimiento en todo el mundo no se conoce, aunque se ha estimado que puede haber 8 millones de menores acogidos en familias o en otros contextos. El 11 de septiembre de 2011, alrededor de 400.540 niños residían en régimen de acogimiento en Estados Unidos. Esta cifra supone una tendencia descendente desde 1999, cuando la media diaria de niños en acogimiento era de 567.000. Esta reducción se ha producido a pesar del aumento de denuncias de malos tratos ya que el bienestar del menor ofrece a las familias más servicios preventivos y ubicación con cuidadores familiares o no pertenecientes a la familia (acogimiento en familia extendida) como alternativa a la separación, cuyo resultado son menos ingresos. La tasa de reunificaciones y adopciones de niños que habían estado en situación de acogimiento

booksmedicos.org

también ha aumentado. Los acogimientos en familia extendida, regulados por los tribunales o no, han aumentado y representan el 7% de los niños.

Alrededor del 33% de los niños en servicios de acogimiento en Estados Unidos son menores de 5 años y el 35% son mayores de 12 años. La mayoría son de raza blanca (41%) y un porcentaje significativo son afroamericanos (27%) e hispanos (21%). La duración media de la estancia ha disminuido hasta una media de 23,9 meses (mediana: 13,5 meses), aunque el 31% de los niños permanecen en situación de acogimiento durante más de 2 años. Sólo alrededor del 52% de los niños logran la reunificación. Aproximadamente el 8% se reúnen con familiares mientras que alrededor del 20% (50.000 niños) son adoptados y salen de la situación de acogimiento anualmente. Entre los niños restantes, el 11% se emancipa, el 6% pasa a ser tutelado por el estado a largo plazo, el 1% se fuga y otro 2% se transfiere a otras instituciones. En 2011, hubo 343 fallecimientos de niños acogidos.

La mayoría de los niños viven en acogimiento en familia ajena (47%) o en situación legalizada de acogimiento en familia extendida (27%) y el 4% residen en hogares preadoptivos, aunque esta cifra supone menos del 20% de los niños en espera de ser adoptados. Alrededor del 15% (la mayoría adolescentes) vive en un contexto de hogares o residencias compartidas. El número medio de ubicaciones de los niños en situación de acogimiento no se incluye en el Sistema de Registro de Adopciones y Acogimientos, pero entre los factores predictivos importantes se encuentran los problemas conductuales o del desarrollo graves, el mayor número de hermanos y el mayor tiempo transcurrido en situación de acogimiento. En un plazo de 12 meses casi todos los jóvenes emancipados han pasado al menos una noche a la intemperie, y en una década menos de la mitad ha finalizado la enseñanza secundaria y la mayoría viven en situación de pobreza y presentan tasas elevadas de trastorno por estrés postraumático y depresión.

LEGISLACIÓN EN ESTADOS UNIDOS

En Estados Unidos, la Adoption and Safe Families Act, o Ley de adopción y familias seguras, (P.L. 105-89), promulgada en 1997, requiere que se elabore un plan de permanencia para todos los niños antes de que hayan transcurrido 12 meses tras su entrada en la situación de acogimiento y que se cumplimente una petición de finalización de la patria potestad cuando el niño haya estado en dicha situación durante al menos 15 de los 22 meses previos. La Fostering Connections and Promoting Adoptions Act de 2009, o Ley de fomento de conexiones y aumento de adopciones, (P.L. 110-351), se centró en los incentivos para la custodia y la adopción, el apoyo de los adultos jóvenes cuando se emancipan y los derechos de los niños indios americanos en su tribu. Esta última ley también contenía una cláusula que instaba a los estados a que desarrollasen y coordinasen sistemas sanitarios para los niños que están en situación de acogimiento en colaboración con Medicaid y los pediatras.

LOS TRAUMAS EN LA PRIMERA INFANCIA SE ASOCIAN A MALOS RESULTADOS DE SALUD

Los niños en situación de acogimiento presentan tasas elevadas de trauma y adversidades en la primera infancia. Más del 70% tienen antecedentes de maltrato, abandono o ambos. Más del 80% han sufrido un grado significativo de violencia doméstica y/o comunitaria. Los padres biológicos tienen tasas elevadas de enfermedad mental, implicación en actos delictivos, consumo de sustancias, desempleo y alteraciones cognitivas. Muchos niños han estado expuestos a sustancias en el período prenatal, han tenido múltiples cuidadores de calidad diversa y proceden de familias con un largo historial de implicación con los servicios de protección a la infancia.

La separación de la familia de origen puede ser traumática, aunque algunos niños sienten alivio al alejarse de un hogar caótico, peligroso o donde sufren maltrato. La mayoría de los niños echan de menos a su familia, se preocupan por sus progenitores y hermanos, y ansían la reunificación. La separación, los sentimientos de pérdida y pena, el contacto impredecible con los padres biológicos, los cambios de ubicación, el proceso de finalización de la patria potestad y la incertidumbre auténtica del acogimiento pueden dañar aún más el bienestar del niño.

Los traumas sufridos en la infancia se correlacionan con malos resultados del desarrollo, conductuales y sanitarios. Los traumas y el estrés crónico en una etapa precoz afectan negativamente a la neurobiología del cerebro en desarrollo, en especial aquellas áreas implicadas en la atención, la regulación emocional, la memoria, la función ejecutiva y la función cognitiva. Como resultado, en los niños que se encuentran en situación de acogimiento es frecuente encontrar problemas, como acortamiento del período de atención, hiperactividad, una peor función cognitiva, agresión y disociación y problemas de memoria.

PROBLEMAS DE SALUD

Los múltiples problemas de la infancia y el recibir unos servicios sanitarios fragmentados e inadecuados antes de entrar en la situación de acogimiento hacen que los niños lleguen al acogimiento con una prevalencia elevada de problemas crónicos de tipo médico, de salud mental, del desarrollo, dentales y educativos (tabla 38-1), lo que se define como niños con necesidades sanitarias especiales. La máxima necesidad sanitaria aislada de esta población es la evaluación del impacto del trauma anterior y el actual, la pérdida y la imprevisibilidad por parte de servicios de salud mental basada en la evidencia de gran calidad. Además, estos niños tienen mayores tasas de asma, retraso del crecimiento, obesidad, infecciones maternofetales y afecciones neurológicas que la población pediátrica general. Los adolescentes necesitan acceder a servicios de salud reproductiva y de consumo de sustancias. Hasta el 60% de los niños menores de 5 años tienen un retraso del desarrollo en al menos un ámbito y más del 40% de los niños en edad escolar precisan servicios

Tabla 38-1 Problemas sanitarios de los niños en situación de acogimiento

PROBLEMAS MÉDICOS CRÓNICOS
Afectan al 40-60% de los niños
Los más frecuentes son: asma, problemas dermatológicos, neurológicos, obesidad, retraso del crecimiento, así como déficits auditivos y visuales
MALTRATO Y ABANDONO
>70% de los niños tiene antecedentes de maltrato y abandono al entrar en la situación de acogimiento
En todas las revisiones médicas deben evaluarse los signos de maltrato y abandono
PROBLEMAS MÉDICOS CRÓNICOS COMPLEJOS
Afectan al 10% de los niños en situación de acogimiento
Los niños pueden depender de tecnología médica o tener múltiples discapacidades
PROBLEMAS DE SALUD MENTAL
Afectan al 80% de los niños >4 años
Debidos a traumas y adversidades sufridas en la infancia
Los diagnósticos más frecuentes son el trastorno de ajuste, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno de hiperactividad/déficit de atención, el trastorno negativista-desafiante y trastornos de conducta
La exteriorización de los problemas tiene más probabilidades de culminar en un tratamiento
PROBLEMAS DEL DESARROLLO
El 60% de los niños <5 años tiene al menos un retraso documentado
Suelen afectar a los ámbitos de la comunicación, cognición, resolución de problemas y personal-social
PROBLEMAS DENTALES
El 35% de los niños tiene enfermedades dentales significativas
PROBLEMAS DE SALUD EN ADOLESCENTES
Se observan tasas elevadas de enfermedades de transmisión sexual, conductas de alto riesgo y consumo de sustancias
PROBLEMAS EDUCATIVOS
La mitad de las ubicaciones en servicios de educación especial se relaciona con problemas conductuales o emocionales, no de tipo cognitivo
Sólo el 32% de los adolescentes se gradúan en la enseñanza secundaria; el 32% obtiene un diploma de equivalencia general
PROBLEMAS CON LAS RELACIONES FAMILIARES
El 100% de los niños tiene problemas de este tipo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

educativos especiales. Por desgracia, las dificultades educativas persisten a pesar de las mejoras en la asistencia y el rendimiento escolares después de pasar a la situación de acogimiento.

Aunque los niños en situación de acogimiento tienen necesidades sanitarias especiales, a menudo carecen de acceso a los servicios que necesitan. La mayoría de las instituciones privadas o públicas de la protección a la infancia carece de políticas formales o planes para proporcionar asistencia sanitaria y, en su lugar, ésta depende de médicos locales y/o clínicas financiadas por Medicaid. Los antecedentes médicos suelen ser escasos en el momento del ingreso porque muchos niños no han realizado revisiones periódicas o es posible que sus padres biológicos no se encuentren disponibles. Una vez en situación de acogimiento, suele producirse una difusión de la responsabilidad entre los cuidadores y el bienestar del niño. Habitualmente, los padres de acogimiento reciben muy poca información sobre las necesidades de asistencia sanitaria de los niños, aunque se espera que decidan cuándo y dónde recibirán estos servicios. Los trabajadores sociales son los responsables de asegurar la asistencia sanitaria de estos niños, pero la coordinación entre los múltiples proveedores sanitarios puede ser difícil. La incertidumbre sobre quién es responsable legalmente de la toma de decisiones acerca del tratamiento sanitario de los niños y quién puede tener acceso a la información sanitaria puede retrasar o dar como resultado la denegación de la asistencia sanitaria.

ASISTENCIA SANITARIA PARA LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES EN SITUACIÓN DE ACOGIMIENTO

La Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Liga Americana del Bienestar del Niño publicaron unas directrices generales actualizadas para la asistencia sanitaria de esta población con necesidades especiales en 2007. La AAP ha publicado unos estándares de asistencia detallados para los niños en situación de acogimiento, disponibles en la página web de la *Healthy Foster Care America*. Los niños deberían recibir servicios sanitarios en un contexto de hogar médico cuando se les proporcione una asistencia sanitaria exhaustiva continua a lo largo del tiempo (tabla 38-2). Para proporcionar una asistencia sanitaria compasiva que tenga en cuenta la cultura y los traumas del niño, todo el personal sanitario debe entender los efectos de los traumas previos, la incertidumbre continua y la pérdida sobre la salud y el bienestar del niño, así como sobre la familia biológica y de acogimiento. Los niños deben ser revisados al poco tiempo de iniciar la situación de acogimiento y después con frecuencia con el propósito de poder identificar todos sus problemas sanitarios y proporcionarles apoyo, así como a los padres de acogimiento durante un período de transición esencial que implica pérdidas y ajustes importantes para el niño, así como desafíos numerosos para los padres de acogimiento.

La AAP recomienda que todos los niños en situación de acogimiento se sometan a evaluaciones exhaustivas de tipo médico, dental, del desarrollo y de salud mental en los primeros 30 días de iniciar la situación de acogimiento. Prácticamente en todos los niños en situación de acogimiento se debe realizar una evaluación completa de la salud mental para valorar el impacto del trauma y la pérdida sobre el bienestar emocional. Los fármacos psicotrópicos solo deben considerarse, si acaso, tras una evaluación detallada y de alta calidad de la salud mental por un profesional de la salud mental con formación pediátrica. El pediatra debe recordar que la falta de atención, la impulsividad y la hiperactividad pueden reflejar el impacto de traumas pasados sobre el desarrollo cerebral y no ser un trastorno de hiperactividad/déficit de atención (v. cap. 33). Los traumas infantiles afectan a las funciones cognitivas y a la memoria (v. cap. 40), por lo que los niños menores de 6 años deben ser sometidos a una evaluación exhaustiva del desarrollo, y en los mayores se debería realizar una evaluación educativa detallada. El trabajador social debería proporcionar los consentimientos para la asistencia sanitaria e informar de cualquier antecedente médico disponible, además de alentar la implicación adecuada de los padres biológicos. El profesional de atención primaria debería ayudar a los trabajadores sociales y a los padres de acogimiento a interpretar los resultados de estas evaluaciones. Los pediatras, los cuidadores y los trabajadores sociales deberían compartir la información sanitaria.

Los padres de acogimiento constituyen la principal intervención terapéutica del sistema de acogimiento y los pediatras deberían proporcionarles formación y apoyo adecuados. Los temas esenciales son las estrategias de crianza positivas, el apoyo a los niños durante las transiciones, proporcionar un entorno estable y que favorezca la crianza, así como ayudar a los niños a olvidar los traumas y las adversidades previas (tabla 38-3). Los padres biológicos y de acogimiento pueden precisar formación extensa sobre problemas conductuales y emocionales en el contexto de los antecedentes traumáticos del niño para eliminar la culpa y fomentar la curación. Minimizar los conflictos entre los cuidadores es sumamente importante ya que el niño idealmente muestra afecto y lealtad por todos sus cuidadores. Los pediatras deberían centrarse en los puntos fuertes del cuidador (progenitores biológicos y de acogimiento) y del niño. En el caso de adolescentes y adultos jóvenes en régimen de acogimiento, el pediatra debe proporcionar asesoramiento sobre educación, formación de identidad ante traumas pasados, toma de decisiones independientes, promoción de la salud y desarrollo de las aptitudes y las

Tabla 38-2 Hogar médico pediátrico para niños en situación de acogimiento

CARACTERÍSTICA	APLICACIÓN EN SITUACIÓN DE ACOGIMIENTO
Asistencia sanitaria integral	Realizar una evaluación exhaustiva en los 30 días siguientes a entrar en la situación de acogimiento Asegurar el acceso a los servicios de salud mental, del desarrollo y dental Detectar y remitir según sea preciso en caso de maltrato y abandono
Coordinación de la asistencia	Hacer las derivaciones y consultas de seguimiento con subespecialistas en el momento oportuno Comunicarse con los trabajadores sociales, los padres de acogimiento y los profesionales legales Mantener una historia médica exhaustiva a pesar de los cambios de ubicación
Asistencia compasiva	Comprender y educar a los niños, familias y otros profesionales sanitarios sobre el impacto de las dificultades sufridas en la primera infancia, los traumas y las incertidumbres acerca de la situación de acogimiento sobre el niño en desarrollo Favorecer estrategias de crianza positivas decididas y minimizar conflictos entre cuidadores
Asistencia centrada en el niño y en la familia	Priorizar las necesidades de los niños en primer lugar y por encima de todo Asociarse con las familias para incrementar la comprensión de las necesidades del niño Centrarse en los puntos fuertes de los niños y las familias
Continuidad asistencial	Invitar a los niños a ser pacientes durante su estancia en situación de acogimiento y posterior a la misma cuando sea posible
Competencia cultural	Ampliar este concepto para incluir la microcultura del acogimiento y las múltiples transiciones que pueden dañar aún más el bienestar del niño. Conocer los papeles de los trabajadores sociales, los padres de acogimiento, los representantes legales, etcétera
Accesibilidad	Crear un ambiente de bienvenida para los niños y todas sus familias (biológica, de acogimiento, otros familiares, preadoptiva)

booksmedicos.org

Tabla 38-3 Consejos preventivos para los niños en régimen de acogimiento

SITUACIÓN	CONSEJOS PREVENTIVOS PARA LOS PADRES DE ACOGIMIENTO
Preparación para las visitas	Educar a los progenitores de acogimiento/la familia extendida acerca del impacto de las visitas al niño Entregar un objeto familiar al niño para que lo lleve a la visita Hacer que el niño haga un dibujo para entregárselo a los padres biológicos Tranquilizar al niño acerca de que los padres de acogimiento estarán ahí cuando vuelva de las visitas Aconsejar a todos los cuidadores que minimicen los conflictos y la negatividad entre ellos
Regreso de visitas y otras transiciones	Saludar al niño con afecto y ayudarle a deshacer el equipaje Establecer rituales de reencuentro, como jugar, leer juntos un libro o compartir un tentempié saludable
Relación con los padres biológicos	Alentar al trabajador social para que los padres biológicos mantengan los rituales y rutinas del niño que concuerden con los de la familia de acogimiento (y viceversa cuando sea apropiado) Centrarse en las cualidades positivas de los padres biológicos; mantener un afecto neutro
Fomentar los puntos fuertes del niño	Alentar la participación en juegos dirigidos por el niño Alentar la participación en las actividades de normalización (como aficiones o deportes) «Animar al niño a ser bueno» Fomentar el halago específico Proporcionar al niño vocabulario para las emociones Ignorar conductas negativas siempre que no sean inseguras
Preparación para las citaciones judiciales	Los progenitores de acogimiento/la familia extendida, el trabajador social o el representante legal deben explicar el propósito de las citaciones al niño en términos simples
Escuela	Si se cambia de colegio, visitar el centro juntos y reunirse con el profesor Mantener encuentros con regularidad con el profesor del niño (semanales o mensuales, en función de las necesidades)
Adolescentes	Decidir qué temas exigen límites y normas estrictas (hora de llegar a casa, prohibición de fumar, fiestas en casa de amigos, etc.), cuáles no son importantes y quedan a la elección del adolescente (longitud y color del cabello, etc.) y cuáles son tema de negociación (transporte a una representación escolar, estilo de las prendas de vestir, etc.) Fomentar una toma de decisiones responsable, reconocerlas y alabarlas Fomentar la práctica de actividades extraescolares Enseñar a conducir cuando sea apropiado según la edad y el desarrollo Alentar a los adolescentes a buscar trabajo y enseñar aptitudes laborales Ayudar a los adolescentes a identificar asesores y a centrarse en el futuro

competencias necesarias para una vida futura satisfactoria. El pediatra debe proponer el logro de estabilidad en una familia de acogimiento estimulante y sensible en la que los cuidadores posean las aptitudes apropiadas para ayudar a la sanación de los niños y los jóvenes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 39

Repercusión de la violencia en los niños

Marilyn C. Augustyn y Barry S. Zuckerman

El alcance de la violencia, tanto para la víctima, el agresor o los testigos, ya sea en persona o a través de los medios de comunicación, es lejano, profundo y duradero en todo el mundo (v. cap. 1). La exposición a la violencia interrumpe el desarrollo sano de los niños de múltiples maneras. Los pediatras deben saber cómo abordar estos aspectos en los niños y las familias afectadas que estén a su cuidado y también tienen una amplia responsabilidad como defensores ante las administraciones locales, estatales, nacionales e internacionales de un ambiente más seguro en el que todos los niños puedan crecer y desarrollarse.

La **contemplación de violencia** es perjudicial para los niños. Dado que sus secuelas como testigos son emocionales en lugar de físicas, puede que el pediatra no aprecie por completo su angustia y de ese modo pierda una oportunidad para aplicar las intervenciones necesarias. En los niños que no viven en zonas de guerra, la fuente de la primera exposición a la violencia suele ser la **violencia doméstica.** Según los datos del National Center for Posttraumatic Stress Disorder, el 20-30% de las mujeres estadounidenses sufrirá una agresión física por una pareja al menos una vez en su vida. Por otro lado, la encuesta National Intimate Partner and Sexual Violence Survey realizada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) arrojó el resultado de que 1 de cada 4 mujeres y 1 de cada 7 hombres habían sido víctimas de violencia física grave por parte de una pareja íntima, lo que supone más de 12 millones de personas cada año. Algo más de la mitad de las víctimas femeninas de esta violencia viven en domicilios con niños menores de 12 años. La violencia familiar la ejercen con más frecuencia individuos de 18-30 años, y la mayoría de las víctimas que la sufren tienen menos de 24 años. En diversos estudios, el 7-23% de los jóvenes en encuestas de población generales sufrieron exposición a violencia doméstica, el 36-39% de los jóvenes en casos de violencia doméstica han sido testigos de la violencia y el 45-46% de los cuidadores principales en investigaciones de malos tratos infantiles han sufrido violencia doméstica. En un estudio estadounidense, el 50% de los varones que agredían con frecuencia a sus esposas también lo hacían frecuentemente con sus hijos. La mayoría de los niños fueron heridos cuando intervinieron para proteger a su madre de su pareja (v. cap. 40). Los niños que son testigos de violencia doméstica poseen un riesgo más elevado de presentar más problemas médicos, como obesidad, asma y trastorno por estrés postraumático (TEPT). Además, estos niños poseen un riesgo más elevado de sufrir otros hechos traumáticos; por ejemplo, en una muestra de 120 niños en edad preescolar (4-6 años) expuestos a violencia doméstica en los últimos 2 años, el 38% sufrieron exposición a traumas adicionales, como abusos sexuales por familiares, agresiones físicas, accidentes graves y/o enfermedades potencialmente mortales.

Otra forma de ser testigo de violencia consiste en la **violencia comunitaria.** Esta violencia en Estados Unidos es un problema serio que afecta de forma desproporcionada a niños de áreas desfavorecidas. Según el National Survey of Children's Exposure to Violence de 2011, aproximadamente el 22% de los niños habían sido testigos de actos violentos en su familia o en su comunidad en el año anterior a la encuesta y de todos los horrores por los que preguntaba la encuesta (agresiones y acoso escolar, abuso sexual, malos tratos por un cuidador y robo o vandalismo), casi el 60% de los niños habían sido testigos de uno o más de los mismos. Los niños pequeños que viven en áreas de alta criminalidad y violencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

AAP District II Task Force on Health Care for Children in Foster Care, District II Committee on Early Childhood, Adoption, and Dependent Care: *Fostering health: health care for children and adolescents in foster care*, Elk Grove, Ill, 2005, AAP. Available through the American Academy of Pediatrics Bookstore. Now available through the Healthy Foster Care America website under Tools and Resources at: www.aap.org/fostercare.

Casey Family Programs: *Improving family foster care: findings from the Northwest Foster Care Alumni Study*, Seattle, WA, 2005, pp 1-64.

Courtney M: The transition to adulthood for youth "aging out" of the foster care system. In Osgood DW, Foster EM, Flanagan C, et al, editors: *On your own without a net: the transitions to adulthood for vulnerable populations*, Chicago, 2005, University of Chicago Press.

Leslie LK, Gordon JN, Meneken L, et al: The physical, developmental, and mental health needs of young children in child welfare by initial placement type, *J Dev Behav Pediatr* 26:177-185, 2005.

National Working Group on Foster Care and Education, Casey Family Programs: *Educational outcomes for children and youth in foster and out-of-home care*. http://www.casey.org/NR/rdonlyres/A8991CAB-AFC1-4CF0-8121-7E4C31A2553F/598/National_EdFactSheet_2008.pdf.

Newton RR, Litrownik AJ, Landsverk JA: Children and youth in foster care: disentangling the relationship between problem behaviors and number of placements, *Child Abuse Negl* 24:1363-1374, 2000.

Nicoll A, Thompson KH, Pecora PJ, et al: In their own words: Alumni of foster care talk about preparation for independent living. In Maluccio AN, Canali C, Vechiatto T, et al, editors: *Improving outcomes for children and families: Finding and using international evidence*, London, 2011, Jessica Kingsley, pp 98-110.

Rubin DM, Downes KJ, O'Reilly ALR, et al: Impact of kinship care on behavioral well-being for children in out-of-home care, *Arch Pediatr Adolesc Med* 162:550-556, 2008.

Rubin DM, O'Reilly AL, Luan X, et al: The impact of placement stability on behavioral well-being for children in foster care, *Pediatrics* 119:336-344, 2006.

Sakai C, Lin H, Flores G: Health outcomes and family services in kinship care, *Arch Pediatr Adolesc Med* 165(2):159-165, 2011.

Scarborough A, McCrae J: *Maltreated infants: identifying factors associated with poorer outcomes (website)*. Presented at OSEP National Early Childhood Conference, 2007. www.fpg.unc.edu/~promise/assets/ppt/OSEP2007-presentation.ppt.

Simms MD, Dubowitz H, Szilagyi MA: Health care needs of children in the foster care system, *Pediatrics* 106:909-918, 2000.

Smithgall C, Gladden RM, Yang D, et al. *Behavior problems and educational disruptions among children in out-of-home care in Chicago*, 2005. http://www.chapinhall.com.

U.S. Department of Health and Human Services, Administration for Children and Families, Administration on Children, Youth and Families, Children's Bureau: *The AFCARS Report. Adoption and Foster Care Analysis and Reporting System (AFCARS) FY 2011 data*. Available at: http://www.acf.hhs.gov/sites/default/files/cb/afcarsreport19.pdf.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 38-3 Consejos preventivos para los niños en régimen de acogimiento

SITUACIÓN	CONSEJOS PREVENTIVOS PARA LOS PADRES DE ACOGIMIENTO
Preparación para las visitas	Educar a los progenitores de acogimiento/la familia extendida acerca del impacto de las visitas al niño Entregar un objeto familiar al niño para que lo lleve a la visita Hacer que el niño haga un dibujo para entregárselo a los padres biológicos Tranquilizar al niño acerca de que los padres de acogimiento estarán ahí cuando vuelva de las visitas Aconsejar a todos los cuidadores que minimicen los conflictos y la negatividad entre ellos
Regreso de visitas y otras transiciones	Saludar al niño con afecto y ayudarle a deshacer el equipaje Establecer rituales de reencuentro, como jugar, leer juntos un libro o compartir un tentempié saludable
Relación con los padres biológicos	Alentar al trabajador social para que los padres biológicos mantengan los rituales y rutinas del niño que concuerden con los de la familia de acogimiento (y viceversa cuando sea apropiado) Centrarse en las cualidades positivas de los padres biológicos; mantener un afecto neutro
Fomentar los puntos fuertes del niño	Alentar la participación en juegos dirigidos por el niño Alentar la participación en las actividades de normalización (como aficiones o deportes) «Animar al niño a ser bueno» Fomentar el halago específico Proporcionar al niño vocabulario para las emociones Ignorar conductas negativas siempre que no sean inseguras
Preparación para las citaciones judiciales	Los progenitores de acogimiento/la familia extendida, el trabajador social o el representante legal deben explicar el propósito de las citaciones al niño en términos simples
Escuela	Si se cambia de colegio, visitar el centro juntos y reunirse con el profesor Mantener encuentros con regularidad con el profesor del niño (semanales o mensuales, en función de las necesidades)
Adolescentes	Decidir qué temas exigen límites y normas estrictas (hora de llegar a casa, prohibición de fumar, fiestas en casa de amigos, etc.), cuáles no son importantes y quedan a la elección del adolescente (longitud y color del cabello, etc.) y cuáles son tema de negociación (transporte a una representación escolar, estilo de las prendas de vestir, etc.) Fomentar una toma de decisiones responsable, reconocerlas y alabarlas Fomentar la práctica de actividades extraescolares Enseñar a conducir cuando sea apropiado según la edad y el desarrollo Alentar a los adolescentes a buscar trabajo y enseñar aptitudes laborales Ayudar a los adolescentes a identificar asesores y a centrarse en el futuro

competencias necesarias para una vida futura satisfactoria. El pediatra debe proponer el logro de estabilidad en una familia de acogimiento estimulante y sensible en la que los cuidadores posean las aptitudes apropiadas para ayudar a la sanación de los niños y los jóvenes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 39

Repercusión de la violencia en los niños

Marilyn C. Augustyn y Barry S. Zuckerman

El alcance de la violencia, tanto para la víctima, el agresor o los testigos, ya sea en persona o a través de los medios de comunicación, es lejano, profundo y duradero en todo el mundo (v. cap. 1). La exposición a la violencia interrumpe el desarrollo sano de los niños de múltiples maneras. Los pediatras deben saber cómo abordar estos aspectos en los niños y las familias afectadas que estén a su cuidado y también tienen una amplia responsabilidad como defensores ante las administraciones locales, estatales, nacionales e internacionales de un ambiente más seguro en el que todos los niños puedan crecer y desarrollarse.

La **contemplación de violencia** es perjudicial para los niños. Dado que sus secuelas como testigos son emocionales en lugar de físicas, puede que el pediatra no aprecie por completo su angustia y de ese modo pierda una oportunidad para aplicar las intervenciones necesarias. En los niños que no viven en zonas de guerra, la fuente de la primera exposición a la violencia suele ser la **violencia doméstica.** Según los datos del National Center for Posttraumatic Stress Disorder, el 20-30% de las mujeres estadounidenses sufrirá una agresión física por una pareja al menos una vez en su vida. Por otro lado, la encuesta National Intimate Partner and Sexual Violence Survey realizada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) arrojó el resultado de que 1 de cada 4 mujeres y 1 de cada 7 hombres habían sido víctimas de violencia física grave por parte de una pareja íntima, lo que supone más de 12 millones de personas cada año. Algo más de la mitad de las víctimas femeninas de esta violencia viven en domicilios con niños menores de 12 años. La violencia familiar la ejercen con más frecuencia individuos de 18-30 años, y la mayoría de las víctimas que la sufren tienen menos de 24 años. En diversos estudios, el 7-23% de los jóvenes en encuestas de población generales sufrieron exposición a violencia doméstica, el 36-39% de los jóvenes en casos de violencia doméstica han sido testigos de la violencia y el 45-46% de los cuidadores principales en investigaciones de malos tratos infantiles han sufrido violencia doméstica. En un estudio estadounidense, el 50% de los varones que agredían con frecuencia a sus esposas también lo hacían frecuentemente con sus hijos. La mayoría de los niños fueron heridos cuando intervinieron para proteger a su madre de su pareja (v. cap. 40). Los niños que son testigos de violencia doméstica poseen un riesgo más elevado de presentar más problemas médicos, como obesidad, asma y trastorno por estrés postraumático (TEPT). Además, estos niños poseen un riesgo más elevado de sufrir otros hechos traumáticos; por ejemplo, en una muestra de 120 niños en edad preescolar (4-6 años) expuestos a violencia doméstica en los últimos 2 años, el 38% sufrieron exposición a traumas adicionales, como abusos sexuales por familiares, agresiones físicas, accidentes graves y/o enfermedades potencialmente mortales.

Otra forma de ser testigo de violencia consiste en la **violencia comunitaria.** Esta violencia en Estados Unidos es un problema serio que afecta de forma desproporcionada a niños de áreas desfavorecidas. Según el National Survey of Children's Exposure to Violence de 2011, aproximadamente el 22% de los niños habían sido testigos de actos violentos en su familia o en su comunidad en el año anterior a la encuesta y de todos los horrores por los que preguntaba la encuesta (agresiones y acoso escolar, abuso sexual, malos tratos por un cuidador y robo o vandalismo), casi el 60% de los niños habían sido testigos de uno o más de los mismos. Los niños pequeños que viven en áreas de alta criminalidad y violencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 39-1 Recomendaciones de salud pública para reducir los efectos de la violencia que aparece en los medios de comunicación sobre los niños y adolescentes

Obligaciones de los progenitores:
- Ser conscientes de los riesgos asociados a la contemplación de imágenes violentas por parte de los niños, pues fomenta actitudes agresivas, conducta antisocial, miedo y desensibilización
- Revisar la naturaleza, grado y contexto de la violencia en los medios al alcance de sus hijos antes de que éstos la vean
- Ayudar a los niños a comprender las imágenes violentas adecuadas a su nivel de desarrollo

Obligaciones de los profesionales:
- Ofrecer ayuda y consejos a los padres que permiten a sus niños un acceso sin supervisión a imágenes de extrema violencia, pues esto puede considerarse una forma de maltrato y abandono emocional
- Educar a todos los niños pequeños en una evaluación crítica de las películas, en términos de realismo, justificación y consecuencias
- Ejercer un mayor control sobre el acceso a los medios de entretenimiento cargados de una violencia inapropiada por parte de personas jóvenes en instituciones para delincuentes
- Utilizar material de películas violentas en programas de control de la ira bajo supervisión

Obligaciones de los productores de los medios de comunicación:
- Reducir el contenido violento y fomentar temas y campañas de publicidad en contra de la violencia
- Asegurar que, cuando se presente la violencia, sea en su contexto y asociada a remordimiento, crítica y castigo
- Asegurar que la acción violenta no está justificada o que sus consecuencias no se subestiman

Obligaciones de los responsables de diseñar políticas al respecto:
- Vigilar la naturaleza, grado y contexto de la violencia en todas las formas de medios de comunicación, y aplicar las directrices, estándares y multas apropiados
- Asegurar que la concienciación en los medios de comunicación es una prioridad y una parte del programa de estudios de las escuelas

De Browne KD, Hamilton-Giachritsis C: The influence of violent media on children and adolescents: a public-health approach, Lancet *365:702-710, 2005.*

son testigos de muertes con mayor frecuencia y a edades más tempranas que los que crecen en ambientes más seguros. La contemplación de violencia puede ser un factor estresante significativo en las vidas de los niños. Si las habilidades de afrontamiento de los niños no son suficientes para manejar las situaciones violentas, el estrés puede manifestarse con síntomas fisiológicos, físicos o conductuales.

El origen más habitual de exposición de los niños a la violencia en Estados Unidos corresponde a los **medios de comunicación.** Un niño típico de 2-5 años ve la televisión durante 20-30 horas a la semana, horas en las que cada vez hay más escenas de violencia, no sólo en la televisión comercial, sino también en los programas de noticias. Además, la gama más amplia de «tiempo de pantalla» a la que están expuestos los niños, incluidos los juegos de ordenador, los teléfonos móviles y los videojuegos, aumenta las posibilidades de que los actos violentos entren en sus vidas. En especial, los sucesos trágicos recientes, como los tiroteos en masa y los actos de terrorismo, han aumentado el espectro del miedo entre los niños. Aunque la exposición a la violencia de los medios de comunicación no puede equipararse a la violencia en la vida real, muchos estudios confirman que la violencia en dichos medios desensibiliza a los niños ante el significado y el impacto de la conducta violenta. No todos los niños se ven afectados de igual modo por la violencia de los medios de comunicación. Los que corren más riesgo son los que también están expuestos regularmente a la violencia en la vida real en sus casas y comunidades. Las intervenciones para reducir la exposición a la violencia en los medios de comunicación se recogen en la tabla 39-1.

REPERCUSIÓN DE LA VIOLENCIA

La violencia que los niños experimentan o de la que son testigos también tiene una profunda repercusión sobre la salud y el desarrollo. En un análisis transversal de una cohorte de edad preescolar del programa Head Start, el hecho de sufrir maltrato, de estar expuesto a la violencia doméstica y de que la madre consumiera sustancias se asociaba a un mayor número de problemas sanitarios. Más allá de las heridas, la violencia afecta a los niños psicológicamente y en sus conductas; influye en cómo ven el mundo y su sitio en él. Los niños llegan a considerar el mundo un lugar peligroso e impredecible. Este miedo puede frustrar su exploración del entorno, esencial para su aprendizaje durante la infancia. Los niños pueden experimentar un terror abrumador, impotencia y miedo incluso aunque no estén en peligro inminente. Los preescolares son los más vulnerables a las amenazas contra la seguridad (o seguridad percibida) de sus cuidadores. Además, la alta exposición a la violencia en los niños mayores se correlaciona con peores rendimientos en la escuela, síntomas de ansiedad y depresión, y menor autoestima. La violencia, en especial la doméstica, también enseña a los niños unas lecciones tempranas, especialmente importantes, sobre el papel de la violencia en las relaciones humanas. La violencia puede cambiar el modo en el que los niños ven su futuro; es posible que crean que pueden morir a una edad temprana y, por tanto, asumir más riesgos, como consumir alcohol y drogas, no utilizar los cinturones de seguridad y no tomar la medicación prescrita.

Algunos niños expuestos a violencia grave o crónica pueden sufrir TEPT y muestran emociones restringidas, dificultad de concentración, trastornos neurovegetativos y vivencias de repetición del trauma a través del juego o la acción (v. caps. 1 y 25). Aunque es posible que los niños pequeños no cumplan por completo estos criterios, algunos cambios conductuales suelen asociarse a la exposición a traumas, como los trastornos del sueño, conductas agresivas, nuevos miedos y mayor ansiedad por la separación («apegamiento»). Un reto particular en el tratamiento y diagnóstico del TEPT pediátrico consiste en que el cuidador del niño expuesto al mismo trauma también puede estar sufriendo dicho trauma.

Diagnóstico y seguimiento

El modo más simple de reconocer si la violencia se ha convertido en un problema en una familia es preguntar sistemáticamente tanto a los niños (a partir de los 8 años, según cada caso) como a sus padres. Esto resulta fundamental durante el embarazo y el período posparto inmediato, cuando las mujeres están en el momento de mayor riesgo de sufrir maltratos. Es esencial asegurar a las familias que no se les está eligiendo únicamente a ellas, sino que a todas se les pregunta sobre su exposición a la violencia. Por ejemplo, en algunas familias resulta útil una aproximación directa: «la violencia es un problema destacado en nuestro mundo actual y nos influye a todos en nuestra sociedad. Por tanto, he empezado a preguntar a todos mis pacientes y familias por la violencia que han experimentado en sus vidas...». En otros casos puede ser útil empezar con preguntas generales y a continuación pasar a otras más específicas. Por ejemplo: «¿cree Ud. que está seguro en su casa y en el vecindario? ¿Alguien le ha hecho daño alguna vez a Ud. o a su hijo?». Cuando la violencia ha afectado al niño, se deben reunir detalles sobre sus síntomas y conductas.

Muchos padres y niños expuestos a violencia pueden ser aconsejados eficazmente por el pediatra. Con independencia del tipo de violencia al que haya estado expuesto el niño, los siguientes aspectos forman parte de la orientación: revisión cuidadosa de los hechos y detalles del suceso, conseguir acceso a los servicios de apoyo, proporcionar información acerca de los síntomas y conductas comunes en los niños expuestos a la violencia, ayudar a recuperar una sensación de estabilidad a la familia para potenciar la sensación de seguridad del niño y ayudar a los padres a hablar con sus hijos sobre el hecho. Cuando los síntomas son crónicos (más de 6 meses de duración) o no hay mejoría, si el hecho violento trae consigo la muerte o partida de un progenitor, si los cuidadores no son capaces de empatizar con el niño o si existe una preocupación por la seguridad futura del niño, es esencial que la familia sea remitida a profesionales de salud mental para un tratamiento adicional.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

39.1 Acoso, ciberacoso y violencia escolar

Douglas Vanderbilt y Marilyn C. Augustyn

ACOSO TRADICIONAL

El acoso escolar consiste en ejercer poder mediante agresiones sociales, emocionales o físicas en las que el acosador ataca de forma repetida e intencionada a una víctima más débil. Este acoso afecta a un gran número de niños

booksmedicos.org

Bibliografía

Alio AP, Nana PN, Salihu HM: Spousal violence and potentially preventable single and recurrent spontaneous fetal loss in an African setting: cross-sectional study, *Lancet* 373:318-324, 2009.

American Academy of Pediatrics and Committee on Public Education: Media violence, *Pediatrics* 108:1222-1226, 2001.

Augustyn M, Groves BM: Training clinicians to identify the hidden victims: children and adolescents who witness violence, *Am J Prev Med* 29(5 Suppl 2):272-278, 2005.

Boynton-Jarrett R, Fargnoli J, Suglia SF, et al: Association between maternal intimate partner violence and incident obesity in preschool-aged children: results from the Fragile Families and Child Well-being Study, *Arch Pediatr Adolesc Med* 164(6):540-546, 2010.

Browne KD, Hamilton-Giachritsis C: The influence of violent media on children and adolescents: a public-health approach, *Lancet* 365:702-710, 2005.

Cross TP, Mathews B, Tonmyr L, et al: Child welfare policy and practice on children's exposure to domestic violence, *Child Abuse Negl* 36(3):210-216, 2012.

Davies P, Lee L, Fox A, et al: Could nursery rhymes cause violent behaviour? A comparison with television viewing, *Arch Dis Child* 89:1103-1105, 2004.

Finkelhor D, Turner HA, Shattuck A, et al: Violence, Crime, and Abuse Exposure in a National Sample of Children and Youth: An Update, *JAMA Pediatr* 167:614-621, 2013.

Flannery DJ, Modzeleski W, Kretschmar JM: Violence and School Shootings, *Curr Psychiatry Rep* 15(1):331, 2013.

Graham-Bermann SA, Castor LE, Miller LE, et al: The impact of intimate partner violence and additional traumatic events on trauma symptoms and PTSD in preschool-aged children, *J Trauma Stress* 25(4):393-400, 2012.

Holtrop TG, Fischer H, Gray SM, et al: Screening for domestic violence in a general pediatric clinic: be prepared! *Pediatrics* 114:1253-1257, 2004.

Maikovich AK, Jaffee SR, Odgers CL, et al: Effects of family violence on psychopathology symptoms in children previously exposed to maltreatment, *Child Dev* 79:1498-1512, 2008.

Martin SL, Mackie L, Kupper LL, et al: Physical abuse of women before, during, and after pregnancy, *JAMA* 285:1581-1584, 2001.

National Intimate Partner and Sexual Violence Survey http://www.cdc.gov/violenceprevention/nisvs/index.html.

Panter-Brick C, Eggerman M, Gonzalez V, et al: Violence, suffering, and mental health in Afghanistan: a school-based survey, *Lancet* 374:807-816, 2009.

Schuster MA, Stein BD, Jaycox LH, et al: A national survey of stress reactions after the September 11, 2001 terrorist attacks, *N Engl J Med* 345:1507-1512, 2001.

Waterston T, Mok J: Violence against children: the UN report, *Arch Dis Child* 93:85-88, 2008.

World Health Organization: Violence against women. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs239/en/index.html.

Páginas web

American Academy of Pediatrics Children and Disasters http://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/Children-and-Disasters/Pages/About.aspx.

National Child Traumatic Stress Network http://www.nctsn.org/.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y abona el terreno para la aparición posterior de depresión, suicidio, síntomas psicóticos, problemas conductuales y trastornos psicosomáticos en los niños. Los niños pueden ser acosador, víctima, acosador-víctima (ambos papeles en momentos diferentes) o testigo. El acoso escolar puede ser **directo,** lo que implica agresiones físicas, como golpes, robos y amenazas con un arma, o agresión verbal, como el uso de insultos, humillación pública e intimidación, o bien puede ser **indirecto,** consistente en agresión relacional, como difusión de rumores, rechazo social, exclusión del grupo de compañeros e ignorancia de la víctima. El acoso se produce sobre todo en la escuela cuando existe una supervisión mínima durante los recreos, cambios de clase y hora de comer en los patios de colegios, pasillos y en el camino de ida y vuelta.

CIBERACOSO

El ciberacoso es una forma de acoso emergente que tiene lugar mediante el uso de tecnología electrónica (mensajes de texto, correos electrónicos en masa, salas de chat en internet, redes sociales, etc.). A diferencia del acoso tradicional, permite un anonimato completo al acosador y posee una capacidad de «alcance» enorme. Dado su reconocimiento reciente y su evolución constante, aún se desconocen sus causas y, por tanto, las estrategias de prevención. Lo que está claro es que las consecuencias psicológicas pueden ser devastadoras para la víctima. Las víctimas de ciberacoso pueden tener un riesgo superior de cometer suicidio (v. cap. 27) que las víctimas del acoso tradicional.

Epidemiología

El acoso escolar es frecuente en los niños en edad escolar. Se produce en todos los países y afecta al 9-54% de los jóvenes. Las tasas aparentes de acoso se ven influidas por la forma en la que se plantean las preguntas; la juventud está más dispuesta a reconocer haber participado en actividades que pueden ser consideradas como formas de «acoso» que a responder a preguntas sobre si han actuado de forma acosadora o si han acosado.

Los Indicadores de Seguridad y Delitos Escolares (Indicators of School Crime and Safety) de 2011 evidencian que el 28% de los jóvenes (31% mujeres y 25% hombres) con edades comprendidas entre los 12 y los 18 años habían sido acosados en el colegio; el 18% fueron ridiculizados, otro 18% fueron objeto de rumores, el 9% sufrieron ciberacoso, el 8% sufrieron empujones o recibieron zancadillas a propósito (sufriendo lesiones cerca de 1/5), el 6% fueron excluidos a propósito de actividades, el 5% fueron amenazados con daños y el 3% sufrieron destrucción intencionada de propiedades personales.

Con respecto al acoso tradicional, la Encuesta sobre Conductas de Riesgo de Salud de la Juventud (Youth Health Risk Behaviour Survey [YHRBS]) de 2009 evidenció que los varones y las mujeres declaraban haber sido acosados (víctimas) con una probabilidad similar; los varones declaraban haber acosado a otros con una probabilidad 2,5 veces superior a la de las mujeres. Las tasas de ser acosador o ser acosado no diferían por raza/etnias, excepto en el caso de los hispanos que decían haber acosado a otros con menor frecuencia. Otras encuestas han encontrado que los estudiantes portadores de armas, que fuman y que beben alcohol más de 5-6 días/semana presentaban mayor riesgo de ser acosadores moderados. Aquellos que llevan armas, fuman, consumen más de una bebida alcohólica al día, presentan un rendimiento académico por encima de la media, pertenecen a familias acomodadas y se sienten irritables o con mal carácter diariamente poseen un riesgo máximo de ser acosadores con frecuencia. La conducta negativa de los progenitores se relaciona con un aumento moderado del riesgo de convertirse en acosado/víctima y efectos leves/moderados sobre el estado de víctima en el colegio.

Las tasas de victimización por ciberacoso han variado del 4% al 72% y las de ciberacoso del 3% al 23%, lo que refleja en parte variaciones en las definiciones y el diseño de la muestra. Según la YHRBS de 2009, la probabilidad de sufrir ciberacoso era igual entre los varones y las mujeres, pero la probabilidad de declarar haber sido un ciberacosador era 3 veces superior en los varones. Las tasas de ciberacoso (como víctima o acosador) no diferían en función de la raza/etnia. Los estudiantes de último curso se relacionaban con el ciberacoso con mayor probabilidad que los jóvenes de otros cursos.

Un estudio separado realizado entre 918 estudiantes de sexto grado (el último año de la enseñanza primaria) a duodécimo grado (el último año de la enseñanza secundaria) encontró un solapamiento considerable entre la victimización por acoso tradicional o ciberacoso; tres cuartas partes no eran acosadores ni víctimas ni por acoso tradicional ni por ciberacoso. La mayoría de las víctimas de acoso tradicional no sufrían ciberacoso, pero los que sí se veían implicados con mayor probabilidad eran víctimas. La mayoría de los acosadores tradicionales no se relacionaban con el ciberacoso, pero los que lo estaban eran generalmente acosadores.

Estado de salud

La implicación en el acoso escolar se asocia a un peor ajuste psicosocial; los acosadores, víctimas y acosadores-víctimas refieren más problemas de salud y un peor ajuste emocional y social. Las víctimas tienden a presentar debilidad física y vulnerabilidad emocional, o bien a ser provocativos, con problemas de atención o conductuales, pueden pertenecer a un nivel social más bajo y sufrir más marginación y aislamiento social. De forma global, **ambos** grupos (víctimas y acosadores-víctimas) presentan ansiedad, inseguridad, soledad y carecen de habilidades sociales. Pueden tener discapacidades de aprendizaje, trastornos del espectro del autismo o escasas aptitudes físicas. Suelen presentar un mayor grado de depresión, síntomas psicosomáticos, consumo de fármacos y tendencias suicidas. Se ha demostrado que la victimización crónica o grave en la infancia se ha asociado a síntomas psicóticos en la primera etapa de la adolescencia. Las consecuencias a largo plazo en la edad adulta de sufrir acoso escolar en la infancia son depresión, escasa autoestima y relaciones abusivas. En la YHRBS de 2009, la victimización tradicional por acoso era un factor predictivo importante de depresión para los varones y las mujeres, y un factor contributivo directo de conductas suicidas en las mujeres.

Los acosadores tienen mayores tasas tanto de trastornos conductuales como de estatus social. Tienen las menores tasas de problemas de ajuste debido a su mayor estatus social. Hacen amigos que respaldan su conducta de acoso, pero otros compañeros los evitan. Los acosadores que reconocen su conducta tienen tasas más elevadas de depresión y problemas psicológicos en comparación con los que niegan su conducta de acosador. Según los datos de la YHRBS de 2009, el acoso tradicional era un factor predictivo de depresión en las mujeres, pero no en los hombres. La depresión mediaba de manera importante en la relación entre el acoso y la conducta suicida en ambos sexos. Desarrollan actitudes más negativas hacia la escuela y mayor consumo de tabaco, alcohol y otras drogas. Los niños acosadores tienen cuatro veces más conductas delictivas entre los 20 y los 30 años, y más riesgo de abandono escolar. Tienen menos probabilidades de lograr un empleo y de mantener relaciones de pareja estables a largo plazo. El acosador-víctima tiene problemas con las relaciones con sus compañeros y unas tasas más elevadas de depresión, soledad, alcoholismo y de llevar armas.

Se conoce menos acerca de los ciberacosadores o las víctimas de ciberacoso y sus consecuencias a largo plazo. Según los datos de la YHRBS de 2009, la victimización por ciberacoso se asociaba con depresión en las mujeres, pero no en los varones y contribuía a la conducta suicida en las mujeres. No se observó una mayor tasa de depresión en hombres o en mujeres en este tipo de acosadores. Tanto en los ciberacosadores como en sus víctimas se observa rendimiento académico bajo y baja autoestima, y los síntomas de ansiedad se relacionan con los ciberacosadores.

VIOLENCIA ESCOLAR

Epidemiología

La violencia escolar es un aspecto habitual, pero no normativo, del desarrollo que tiene lugar en todo el mundo. Casi el 40% de los escolares estadounidenses refieren al menos un episodio violento a la policía, con más de 600.000 víctimas anuales de delitos violentos. Entre los escolares de 13-18 años (enseñanza secundaria), el 8% sufrió amenazas o lesiones en zonas escolares en los últimos 12 meses y un 14% participó en peleas en el último año. Las muertes asociadas con la violencia escolar son raras. Durante el año escolar 2009-2010 se produjeron 17 homicidios por violencia escolar de niños de 5 a 18 años. De todos los homicidios en jóvenes, menos del 2% se producen en los colegios. Es más probable que se produzcan estos hechos al comienzo de cada semestre y que los causantes hayan ofrecido previamente señales de alerta. Mientras que en las escuelas urbanas se producen más episodios de violencia, las masacres de violencia con armas de fuego en las escuelas rurales y suburbanas demuestran que ninguna región es inmune a la violencia mortal.

Factores de riesgo

El acoso y llevar armas de fuego pueden ser precursores destacados de formas más graves de violencia escolar. Entre los responsables de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

muertes violentas en la escuela, el 20% habían sido víctimas de acoso y el 6% de todos los estudiantes habían llevado un arma a la escuela en los últimos 30 días. La violencia no mortal, los problemas de salud mental, las tensiones raciales, los ataques de los estudiantes a los profesores y los efectos de los cambios económicos rápidos en las comunidades pueden provocar violencia escolar. Los factores de riesgo individuales de violencia son los antecedentes de violencia previa, el consumo de drogas, alcohol o tabaco, la asociación con delincuentes, el mal funcionamiento familiar, el mal rendimiento escolar y la pobreza en la comunidad.

Los factores de riesgo familiares son tener los hijos a una edad temprana, el bajo apego e implicación de los progenitores, unos estilos parentales autoritarios o permisivos y la pobreza. Hay más violencia escolar en las áreas con tasas delictivas altas y con más bandas callejeras, y las medidas adicionales de seguridad mejoran poco este factor. Estos riesgos anulan la capacidad de los estudiantes de aprender en un entorno seguro y dejan a muchos niños con reacciones de estrés traumático y de duelo. La genética conductual y la psicología del desarrollo están empezando a dilucidar las interacciones bidireccionales entre los genes y el ambiente que favorecen estos episodios endémicos de violencia.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DEL ACOSO Y LA VIOLENCIA ESCOLAR

Los pediatras disfrutan de una posición única para observar, tratar y abogar por una reducción de la repercusión de la violencia escolar mediante el tratamiento de los afectados e intentando evitar nuevos casos. Los **signos** de un niño que sufre acoso escolar consisten en síntomas físicos, como insomnio, gastralgias, cefaleas y enuresis de nueva aparición (v. cap. 23.3). Pueden aparecer **síntomas psicológicos,** como depresión (v. cap. 26), soledad, ansiedad (v. cap. 25) e ideación suicida. Los **cambios conductuales,** como irritabilidad, escasa concentración, evitación de la escuela y consumo de sustancias son frecuentes. También puede haber **problemas en la escuela,** como fracaso escolar, problemas sociales y falta de amigos. Se debe establecer una vigilancia especial para aquellos niños con enfermedades médicas crónicas, obesidad o deformidades físicas, y los estudiantes con discapacidades del aprendizaje o con trastornos del espectro del autismo, que pueden ser objetivos potenciales. Puede ser más difícil identificar al acosador por el deseo de éste de ocultar su conducta. Los niños que son agresivos, excesivamente confiados, con carencia de empatía y con problemas conductuales pueden requerir una vigilancia cuidadosa. Los síntomas físicos, conductuales, psicológicos y escolares de este tipo de acoso pueden solaparse con otros trastornos, como enfermedades médicas, problemas de aprendizaje y trastornos psicológicos.

A los niños se les debe plantear estas sencillas preguntas: ¿has sido **acosado** o has acosado a alguien?, ¿has **presenciado** algún tipo de acoso?, ¿cómo **respondiste**?, ¿sientes que de modo **repetitivo** te señalan como acosador o como víctima de acoso?, ¿has enviado o recibido material a través de **internet** que piensas que puede suponer acoso?, ¿te sientes **encallado** en situaciones de acoso? Y a los padres: ¿ha sido **testigo** o ha oído que su hijo provoque o haya sido provocado por otros niños?, ¿se han producido cambios recientes en la **actitud** de su hijo, su atención o su capacidad de concentración?, ¿cómo son las **leyes** sobre el acoso en su comunidad?, ¿le ha **contado** su hijo que ha sido acosado o que ha visto que otros niños han sido acosados?

El **tratamiento del acoso y la violencia escolar** consiste en intervenciones con los padres, las víctimas, los acosadores y la escuela. Entre estas intervenciones, debería incluirse el apoyo a las familias, las víctimas y los acosadores. Hay que identificar y remitir a los niños que lo necesiten a los servicios de salud mental. Hay que esperar que se produzcan un cambio conductual en el acosador y modificaciones sociales en el entorno escolar. El clínico debería escuchar con empatía al niño para ayudarle a asumir responsabilidades y tranquilizarlo. No se debería culpar al niño ni trivializar sus preocupaciones. Entre las sugerencias, debería indicarse que el niño solicitase el apoyo social de los profesores y amigos, así como que se evitasen las situaciones en las que puede producirse el acoso. La escenificación de un encuentro puede ser útil para el niño. Se pueden utilizar las actividades extracurriculares, como los clubes de teatro, los programas de asesoramiento y los deportes, para ayudar a potenciar la autoestima del niño. El clínico debería identificar los aspectos sobre seguridad, como la ideación y los planes suicidas, el consumo de sustancias y otras conductas de alto riesgo.

Una vez que se identifica a un acosador escolar y que se completa la detección adecuada de los factores de riesgo, el clínico debería educar a los padres y al niño sobre la gravedad de la conducta y sus posibles consecuencias. También debe calificar la conducta como problemática y ayudar a la familia y al niño a reconocer que dicha conducta es perjudicial. Por ejemplo: «¿te sientes mal cuando otros niños hieren tus sentimientos?» o «el acoso hiere los sentimientos de otros niños». La escuela y los padres deberían asegurar que el niño adquiriese responsabilidad de su conducta posterior. También hay que ocuparse de la salud mental de los progenitores y de los factores de riesgo.

Aparte de las intervenciones basadas en el individuo y en la familia, los profesionales también pueden recomendar intervenciones globales mediante **programas de prevención de la violencia y el acoso a nivel escolar y comunitario.** Los currículos escolares dirigidos o las intervenciones de grupo para mejorar las habilidades sociales no han demostrado reducir el acoso en varios estudios con un diseño adecuado. Las intervenciones satisfactorias implican estrategias escolares globales que incorporan múltiples disciplinas. Estos programas amplios incluyen simultáneamente reglas y sanciones escolares, formación de los docentes, planes de estudios, entrenamiento en resolución de conflictos y asesoramiento individual. Los programas de asesoramiento y un aumento del número de trabajadores sociales también pueden ser útiles para reducir el acoso. Ocuparse del acceso a las armas de fuego, implicando a las organizaciones comunitarias y a los progenitores, potenciar un entorno reforzado de las escuelas y la comunidad, así como apoyar la autoestima de los jóvenes, son esenciales para crear un clima escolar seguro. Una estrategia dirigida a resolver los factores favorecedores de un mayor riesgo social de violencia en la cultura de barrio y la escuela también son vías para la mejora de la violencia escolar. En Dinamarca, una política intensiva a escala nacional ha permitido la reducción de la prevalencia del acoso escolar del 25% al 11%.

Los programas de prevención del ciberacoso se encuentran en etapas incipientes, lo que refleja la incertidumbre sobre la prevalencia de esta práctica, quién la está llevando a cabo y desde dónde y cómo responden los estudiantes cuando son víctimas del mismo. Un estudio sobre aproximadamente 800 progenitores y 1.200 hijos encontró que el 80% de los padres habían establecido normas de uso de internet y que el 85% de los niños que habían cometido ciberacoso lo habían realizado desde sus hogares. Por tanto, si el ciberacoso se denuncia a la policía, la policía puede rastrear la dirección IP para encontrar al acosador. Sin embargo, las tasas son muy variables en función de las encuestas (y los países) respecto a las denuncias de los estudiantes que sufren acoso por parte de adultos, siendo menos del 10% de los estudiantes en una encuesta sueca, un tercio en una encuesta canadiense y una mayoría en una encuesta austriaca los que declararon ser víctimas de un adulto. Muchos colegios han establecido políticas contra el ciberacoso y cada vez están más implicados en enseñar directrices a la juventud acerca de las interacciones apropiadas en internet y en controlar los problemas de ciberacoso. En julio de 2013, 49 estados (más Washington, DC) aprobaron leyes para evitar el ciberacoso y 47 estados (más Washington, DC) poseen leyes específicas sobre el acoso electrónico. Los pediatras deben conocer las leyes locales para apoyar a los niños en esta complicada materia. (V. http://cyberbullying.org/cyberbullying-laws/).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

39.2 Efectos de la guerra sobre los niños

Isaiah D. Wexler y Eitan Kerem

Las consecuencias negativas de la guerra sobre los niños son infinitas —muerte, dolor, amputaciones y otras discapacidades físicas y cognitivas, sufrimiento psicológico agudo y crónico, pérdida temporal o permanente de familiares, violación, reclutamiento en el ejército, traslados forzosos, hambruna, sequía y una letanía de otras consecuencias negativas cuyos efectos pueden durar décadas después del cese de las hostilidades—. Más de mil millones de niños menores de 18 años viven en países en guerra. La mayoría de las víctimas de agresiones sexuales en naciones devastadas por la guerra tienen menos de 17 años. El Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) estima que de los 3,6 millones de personas muertas como resultado de conflictos militares entre 1990 y 2003, un 90% eran civiles y un 50% niños.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Medical Association's Council on Scientific Affairs (CSA): *Featured CSA report: bullying behaviors among children and adolescents* (A-02) full text. www.ama-assn.org/ama/pub/category/14312.html.

American Medical Association's Council on Scientific Affairs (CSA): *Report 11 of the Council on Scientific Affairs (I-99) full text: school violence*. www.ama-assn.org/ama/pub/category/13596.html.

Bauman S, Toomey RB, Walker JL: Associations among bullying, cyberbullying, and suicide in high school students, *J Adolesc* 36:341-350, 2013.

Buxton D, Potter MP, Bostic JQ: Coping strategies for child bully victims, *Pediatr Ann* 42(4):57-61, 2013.

Department of Health and Human Services: *Take a stand! Lend a hand! Stop bullying now!* stopbullyingnow.hrsa.gov/kids/.

Dinke R, et al. *Indicators of School Crime and Safety 2009. Bureau of Justice Statistics, NCES 2010-012, NCJ* 228478 http://nces.ed.gov/pubs2010/2010012_1.pdf.

Fekkes M, Pijpers FI, Verloove-Vanhorick SP: Effects of anti-bullying school program on bullying and health complaints, *Arch Pediatr Adolesc Med* 160(6):638-644, 2006.

Fisher HL, Moffitt TE, Houts RM, et al: Bullying victimization and risk of self-harm in early adolescence: longitudinal cohort study, *BMJ* 344:e2683, 2012.

Gini G, Pozzoli T: Bullied children and psychosomatic problems: a meta-analysis, *Pediatrics* 132:720-729, 2013.

Jenson JM, Dieterich WA: Effects of a skills-based prevention program on bullying and bully victimization among elementary school children, *Prev Sci* 8(4):285-296, 2007.

Kowalski RM, Limber SP: Psychological, physical, and academic correlates of cyberbullying and traditional bullying, *J Adolesc Health* 53:S13-S20, 2013.

Leff SS, Waasdorp TE: Effect of aggression and bullying on children and adolescents: Implications for prevention and intervention, *Curr Psychiatry Rep* 15(3):343, 2013.

Lereya ST, Samara M, Wolke D: Parenting behavior and the risk of becoming a victim and a bully/victim: A meta-analysis study, *Child Abuse Negl* 37(12):1091-1108, 2013.

Moore M, Petrie C, Braga A, et al. editors: Deadly lessons: understanding lethal school violence (website), National Research Council. www.nap.edu/openbook.php?isbn=0309084121&page=1.

Nansel TR, Craig W, Overpeck MD, et al: Cross-national consistency in the relationship between bullying behaviors and psychosocial adjustment, *Arch Pediatr Adolesc Med* 158:730-736, 2004.

National Center for Education Statistics: Indicators of school crime and safety, 2012. http://nces.ed.gov/programs/crimeindicators/crimeindicators2012/ind_11.asp.

Pettalia JL, Levin E, Dickinson J: Cyberbullying: eliciting harm without consequence, *Comput Human Behav* 29:2758-2765, 2013.

Schreier A, Wolke D, Thomas K, et al: Prospective study of peer victimization in childhood and psychotic symptoms in a nonclinical population at age 12 years, *Arch Gen Psychiatry* 66(5):527-536, 2009.

Shetgiri R, Lin H, Flores G: Identifying children at risk for being bullies in the United States, *Acad Pediatr* 12(6):509-522, 2012.

Vreeman RC, Carroll AC: A systematic review of school-based interventions to prevent bullying, *Arch Pediatr Adolesc Med* 161(1):78-88, 2007.

Recursos en páginas web

www.cdc.gov/ViolencePrevention/youthviolence/schoolviolence/index.html.
www.aap.org/ConnectedKids/.
http://www.stopbullying.gov/index.html.
www.safeyouth.org/scripts/index.asp.
http://www.ncsl.org/issues-research/educ/cyberbullying.aspx.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 39-2 Repercusión de la guerra en los niños

FÍSICA
Fallecimiento
Violación
Lesiones
Amputaciones y fracturas
Traumatismo craneal
Lesiones por proyectiles
Lesiones por estallido
Quemaduras
Lesiones por armas químicas y biológicas
Malnutrición e inanición
Enfermedades infecciosas
Desplazamiento
PSICOSOCIAL
Pérdida de los cuidadores y familiares
Separación de la comunidad
Falta de educación
Socialización inadecuada
Reacción de estrés aguda
Trastorno de estrés postraumático
Depresión
Conducta maladaptativa
EXPLOTACIÓN
Reclutamiento como soldados
Implicación forzada en actividades terroristas
Prostitución
Esclavitud
Adopción forzada

La mortalidad y la morbilidad relacionadas con los efectos a largo plazo de la guerra y los conflictos civiles suelen ser mayores que los que se producen durante los verdaderos combates. La guerra y la violencia no se enumeran como causas destacadas de mortalidad infantil, pero las regiones con los niveles más elevados de mortalidad, sobre todo entre los niños menores de 5 años, son las mismas que se encuentran inmersas en conflictos militares. Las naciones, sobre todo las menos desarrolladas (aunque no exclusivamente), dedican una gran parte de sus presupuestos a gastos militares, a expensas de la infraestructura sanitaria; una proporción importante de las muertes atribuidas a la malnutrición, las enfermedades infecciosas relacionadas con el entorno o una vacunación inadecuada se relaciona con los efectos de la guerra. Por ejemplo, un análisis de Iraq después de la guerra (2003) encontró que la tasa de mortalidad era de 5,5/1.000/año antes de la invasión (que tuvo lugar en marzo de 2003) y 13,2/1.000/año durante los 40 meses posteriores a la invasión. A mediados de 2006 se estimó que se produjeron 654.965 fallecimientos más respecto a la tasa de mortalidad previa a la invasión, de los que 601.027 fueron de origen violento. El mayor grupo de muertes entre las mujeres se produjo en menores de 15 años; la tasa de mortalidad en los niños menores de 5 años no habían vuelto a los niveles de 1991, antes de la guerra del Golfo.

Durante períodos de guerra, los patrones habituales de conducta cambian a la fuerza, el hacinamiento es frecuente, los recursos esenciales, como el agua y los alimentos básicos, pueden estar contaminados. La guerra se asocia con plagas y epidemias, y pueden aparecer nuevas enfermedades o resurgir otras. La enfermedad del cabeceo de África, el konzo (intoxicación por cianuro asociado a yuca), la poliomielitis y otras epidemias han sido atribuidas a los efectos de la guerra.

La morbilidad de los niños expuestos a conflictos es significativa (tabla 39-2). El número de niños que sufren lesiones físicas es mucho mayor que el de los que fallecen. Los niños soportan las secuelas psicológicas de la guerra, secundarias a la exposición a acontecimientos violentos, a la pérdida de sus cuidadores principales y al hecho de tener que dejar a la fuerza sus hogares. Durante los períodos bélicos, los niños son más susceptibles de sufrir explotación, en forma de reclutamiento forzado como soldados, explotación sexual y esclavitud. En la actualidad, alrededor de 300.000 menores de 18 años participan en conflictos militares en todo el mundo. La falta de la educación y socialización adecuadas hace que estos niños suelan perder el norte de su orientación moral. No son capaces de comprender los orígenes del conflicto ni por qué se han visto afectados por el mismo. Sus procesos de pensamiento son más concretos; para ellos resulta más fácil deshumanizar a sus adversarios. Los niños, que ven cómo ellos mismos se exponen a la violencia y la crueldad, suelen cometer las peores atrocidades.

Después del cese de las hostilidades, los niños aún presentan un riesgo de sufrir lesiones potencialmente mortales por minas terrestres y por munición que no ha explotado. Antes de la firma del tratado internacional sobre prohibición de minas terrestres en 1997, los fallecimientos que se producían anualmente se estimaban en 20.000-25.000. En 1999 dicha cifra disminuyó a 8.807 y en 2011 a 4.286. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades estadounidenses han informado que en el período de 5 años que culminó en 2006, de las 5.741 personas que fallecieron o sufrieron lesiones por minas terrestres y por munición sin explotar, el 47,2% eran niños menores de 18 años. Las lesiones y fallecimientos tendían a ocurrir mientras los niños jugaban o realizaban tareas domésticas, y, a diferencia de los adultos, una gran proporción de las lesiones consistía en la amputación de una extremidad superior. Tras finalizar el conflicto armado, la proliferación continuada de armas pequeñas y ligeras, que son manejadas fácilmente por niños, sigue cobrándose su precio en vidas humanas y dificulta la estabilización en las sociedades posconflicto.

SUSCEPTIBILIDAD DE LOS NIÑOS EN PERÍODOS DE GUERRA

Los niños no tienen las capacidades físicas o intelectuales para defenderse a sí mismos. Es más fácil para los adultos victimizar a niños que a otros adultos. La curiosidad de los niños mayores, el deseo de aventura y la valoración incorrecta del riesgo suele llevarles a participar en conductas de riesgo. Los niños más pequeños, debido a su pequeño tamaño y a su inmadurez fisiológica, son más susceptibles de sufrir enfermedades e inanición, además de tener más probabilidades de sufrir lesiones mortales por proyectiles balísticos y artefactos explosivos como minas. Las lesiones por explosiones, que en la actualidad son la causa más frecuente de lesiones relacionadas con las batallas, producen un impacto más devastador en los niños que en los adultos. Algunos tipos concretos de guerra pueden tener un efecto desproporcionado sobre los niños. En un estudio sobre la mortalidad relacionada con la guerra en Iraq, de 2003 a 2008, se observó que alrededor del 10% de los muertos relacionados con la violencia eran niños. La mayoría de los pequeños fallecieron por fuego de armas pequeñas o por bombas de terroristas suicidas (35%). En comparación con los adultos, una tasa proporcionalmente mayor de niños falleció debido al uso de tipos no discriminativos de munición, como morteros, misiles y bombardeos aéreos; el 40% del total de los fallecimientos en este tipo de ataques correspondieron a niños.

Durante las épocas de guerra se produce una eliminación de las inhibiciones sociales y las normas culturales. Las conductas aberrantes, como la violación, la tortura y el pillaje, que serían casi inconcebibles en tiempos de paz, son frecuentes durante la guerra. Los niños pueden sufrir ataques o usarse como escudos humanos.

La naturaleza cambiante de la guerra afecta de forma negativa a los niños. La guerra convencional, en la que ejércitos de soldados profesionales que representan a distintos países combaten entre sí, ha pasado a ser menos frecuente. Los conflictos en el seno de las naciones en forma de guerra civil son más habituales. De los aproximadamente 200 conflictos armados producidos después de la Segunda Guerra Mundial, tres cuartos de los mismos tuvieron lugar en el seno de los países. Estos conflictos suelen tener sus raíces en diferencias étnicas o religiosas, y los participantes suelen ser soldados no regulares y no profesionales que carecen de la disciplina y la responsabilidad de sus mandos superiores, y están dirigidos por personas que no reconocen o no respetan los acuerdos internacionales que rigen la guerra. Con bastante frecuencia, los recursos militares de los enemigos son desproporcionados, lo que obliga al bando más débil a desarrollar tácticas compensadoras que pueden consistir en acciones de guerrilla, paramilitares y actividades terroristas, mientras que el bando más fuerte suele recurrir al uso desproporcionado de la fuerza. Los conflictos de baja intensidad se han convertido en más comunes. Este tipo de conflictos suele caracterizarse por actividades militares dirigidas contra poblaciones civiles, con el objetivo de alterar las rutinas normales y de generar publicidad a quien los comete. Los niños suelen ser víctimas, pues ello sirve para maximizar el impacto de la actividad terrorista.

El terrorismo y la violencia bélica de bandas urbanas organizadas se han convertido en más prevalentes. Esta violencia está diseñada para coaccionar y/o intimidar tanto a personas individuales como a sociedades enteras. La destrucción de las torres del World Trade Center en Nueva

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

York en 2001 y los casi 3.000 fallecidos que provocó mostraron que unos terroristas altamente organizados y motivados tienen pocas inhibiciones y que pueden golpear en cualquier sitio. El terrorismo biológico y químico también se ha puesto de manifiesto y el ejemplo más reciente es el uso de gas sarín, un agente nervioso, en la guerra civil de Siria. Los niños son el grupo más susceptible a las toxinas químicas y biológicas debido a su mayor frecuencia respiratoria, a la mayor permeabilidad cutánea y a otros elementos vulnerables debido a su grado de desarrollo (v. cap. 723).

Los medios de comunicación tienen un papel significativo a la hora de exacerbar los efectos de la guerra sobre los niños. La cobertura informativa de la guerra y los actos terroristas es amplia y gráfica. Los niños, que son más impresionables que los adultos, suelen visualizar este material de forma incontrolada. Las imágenes no censuradas de víctimas, de violencia desenfrenada, de gente en estado de shock o de familiares buscando a sus allegados entre ruinas pueden traumatizar a los niños o provocar conductas inapropiadas. La difusión franca de propaganda que glorifica la guerra y la violencia puede influir en los niños para que participen en actividades militaristas o antisociales.

REPERCUSIÓN PSICOLÓGICA DE LA GUERRA

La exposición a la guerra y la violencia puede tener una repercusión significativa sobre el desarrollo psicosocial infantil. El desplazamiento, la pérdida de los cuidadores, el sufrimiento físico y la falta de una socialización adecuada contribuyen a que el desarrollo infantil sea anómalo (v. tabla 39-2). A menudo, las reacciones dependen de la edad del niño (tabla 39-3). Los preescolares pueden experimentar un incremento de síntomas somáticos y de trastornos del sueño, así como tener una conducta teatral, como rabietas, o una conducta de apegamiento excesivo. Los niños en edad escolar mostrarán un comportamiento regresivo, con enuresis y acción de chuparse el pulgar. También presentan un incremento de síntomas somáticos. Suele haber un impacto negativo sobre el rendimiento escolar. En los adolescentes es frecuente la aparición de retraimiento psicológico y depresión. En este grupo de edad suele haber una conducta teatral estimulada por los traumas. Motivados por el deseo de venganza, pueden apresurarse a participar en la violencia y contribuir a la continuación del conflicto.

Existe mayor incidencia de reacciones de estrés agudo y de TEPT (v. cap. 25). La verdadera incidencia es difícil de valorar debido a la naturaleza heterogénea de la guerra, al grado de exposición a la violencia y a las dificultades metodológicas relacionadas con la caracterización precisa del TEPT. La incidencia de TEPT entre los niños y los adolescentes que viven en los países de Oriente Medio que han sufrido conflictos armados importantes parece ser alta: 5-8% en Israel, 23-70% en Palestina y 10-30% en Iraq. Los factores de riesgo de sufrir una respuesta psicológica más grave a un acontecimiento violento son la gravedad del incidente, la implicación personal (lesión física, proximidad o pérdida de un familiar), la historia previa de exposición a acontecimientos traumáticos, el sexo femenino y una respuesta parental disfuncional al mismo acontecimiento. No es infrecuente que los niños desarrollen el TEPT muchos años después del acontecimiento traumático. No es necesario que los niños se vean expuestos directamente a la actividad violenta y basta con la cobertura que los medios de comunicación hacen de los sucesos terroristas para desencadenar el TEPT.

El trauma sufrido por los niños durante la guerra puede tener efectos de por vida. Los estudios sobre niños internados en campos de concentración o evacuados de sus hogares en Londres durante la batalla de Inglaterra muestran que tenían mayor riesgo de TEPT, trastornos de ansiedad y mayor nivel de insatisfacción con la vida. Las personas que han sufrido traumas bélicos pueden transmitir ciertos rasgos a sus hijos, como mayor propensión a un TEPT. Sin embargo, los niños son resistentes. Con un apoyo apropiado de su familia y de la comunidad, junto con una intervención psicológica oportuna e intensiva, los niños se pueden recuperar y llevar unas vidas productivas y normales a pesar de los gravísimos traumas que pueden haber experimentado.

Tabla 39-3 Manifestaciones de las reacciones de estrés en los niños y adolescentes expuestos a la guerra, el terrorismo y la violencia urbana

NIÑOS DE HASTA 6 AÑOS
Miedo excesivo ante la separación
Conducta de apegamiento
Llanto o gritos incontrolables
Congelación (inmovilidad persistente)
Trastornos del sueño
Afecto aterrado
Conducta regresiva
Expresiones de indefensión y pasividad
NIÑOS DE 7-11 AÑOS
Disminución del rendimiento escolar
Absentismo escolar
Trastornos del sueño
Somatización
Afecto depresivo
Conducta anormalmente agresiva o violenta
Miedos irracionales
Conducta regresiva e infantilizada
Expresiones de miedo, retraimiento y preocupación
ADOLESCENTES DE 12-17 AÑOS
Disminución del rendimiento escolar
Trastornos del sueño
Imágenes retrospectivas
Adormecimiento emocional
Conducta antisocial
Consumo de sustancias
Fantasías de venganza
Ideación suicida
Retraimiento

ESFUERZOS PARA PROTEGER A LOS NIÑOS DE LOS EFECTOS DE LA GUERRA

Convenciones internacionales

La guerra y el terror violan los derechos humanos infantiles, como el derecho a la vida, el derecho a ser criados y protegidos, el derecho a desarrollarse de forma adecuada, el derecho a estar con la familia y la comunidad, y el derecho a tener una existencia sana. Se han ratificado varios tratados y convenciones internacionales, comenzando con la **4.ª Convención de Ginebra** (1949), que estableció las directrices futuras sobre el tratamiento adecuado de los niños en épocas de guerra. La **Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos de los Niños** (1990) delineó los derechos humanos específicos inherentes a todos los niños (definidos como cualquier persona menor de 18 años) y posteriormente el **Primer Protocolo Opcional** (2000), que prohíbe el reclutamiento de niños para actividades militares. El **Estatuto de Roma del Tribunal Penal Internacional** que se promulgó en 2002 declaró que el reclutamiento o alistamiento de los niños menores de 15 años es un delito de guerra perseguible. En 2010, una década desde su aprobación, el número de conflictos armados en los que los niños participaban como soldados, ha disminuido de 36 a 16 en todo el mundo.

Aunque estos tratados y convenciones definen el grado de protección que se proporciona a los niños, los métodos de aplicación de los que dispone la comunidad internacional son limitados. Es probable que las personas, motivadas por el fervor religioso, el entusiasmo nacionalista o la xenofobia étnica, limiten sus actividades por el miedo de ser perseguidas. Estos tratados son más eficaces para despertar la concienciación sobre la situación protegida de los niños en tiempo de guerra, y quizá disuadan a los altos dirigentes, que temen ser imputados por su responsabilidad en los delitos de guerra.

Esfuerzos humanitarios

Varias organizaciones, tanto no gubernamentales como las que actúan bajo el auspicio de las Naciones Unidas, participan en mitigar los efectos de la guerra sobre los niños. Estas organizaciones, entre las que se encuentran la Cruz Roja Internacional, UNICEF, la Agencia de las Naciones Unidas para los Refugiados (ACNUR), el Comité de Rescate Internacional, la Organización Mundial de la Salud y Médicos Sin Fronteras, tienen una repercusión significativa a la hora de reducir las bajas relacionadas con la violencia en regiones desgarradas por la guerra. La aportación de ayuda humanitaria en los países en vías de desarrollo suele mejorar la mortalidad y morbilidad globales al incrementar el nivel de servicios sociales y médicos disponibles para la población general. Otras organizaciones, como Amnistía Internacional, el Instituto Internacional de Estocolmo para la

booksmedicos.org

Investigación sobre la Paz y Médicos para los Derechos Humanos, vigilan activamente los abusos de los derechos humanos que implican a niños y a otros grupos civiles. En 2005, el Consejo de Seguridad de las Naciones Unidas aprobó el establecimiento de un sistema de monitorización y notificación diseñado para proteger a los niños expuestos a la guerra. Los grupos de trabajo dirigidos por las Naciones Unidas realizan una vigilancia activa en regiones golpeadas por la guerra y denuncian las *6 graves violaciones de los derechos infantiles durante los conflictos armados:* los asesinatos o lesiones de niños, el reclutamiento de niños soldado, los ataques dirigidos contra escuelas u hospitales, la violencia sexual contra niños, el secuestro infantil y la negación de ayuda humanitaria a los niños.

PAPEL DE LOS PEDIATRAS Y DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS RELACIONADOS

La guerra es un fenómeno crónico y los profesionales sanitarios deben estar preparados para tratar las bajas infantiles debidas a la actividad militar o terrorista, así como para cuidar de niños que sufren las consecuencias de la guerra o de la violencia relacionada. Los pediatras de atención primaria y hospitalarios deben participar en la planificación de catástrofes de la comunidad. La planificación general de catástrofes no debería ignorar las necesidades y requerimientos específicos de los niños; al planificar un posible ataque químico, deben almacenarse los equipos de reanimación apropiados y adaptados a los niños. Los signos de infección biológica o de intoxicación química son distintos en los niños, y los pediatras y el personal de urgencias deben ser conscientes de estas diferencias (v. caps. 719 y 723). Las encuestas realizadas a pediatras y a otros profesionales sanitarios indican que muchos se consideran poco preparados para los ataques bioterroristas. Las organizaciones profesionales, como la Academia Americana de Pediatría y los CDC, han editado publicaciones sobre su postura; en el *Libro Rojo* de la Academia Americana de Pediatría existe una sección especial que presenta las directrices para el tratamiento de patógenos específicos con probabilidad de ser usados en la guerra biológica. En las regiones donde es probable que se produzca actividad terrorista violenta, los pediatras, enfermeras y el personal de rescate deberían considerar obtener una certificación en los programas de la Cruz Roja sobre soporte vital básico y avanzado en traumatismos.

Los pediatras deben ser conscientes de los efectos que la guerra y el terror pueden tener sobre los padres y los niños. Los padres, que también se encuentran sometidos a una tensión enorme, pueden no ser sensibles a los efectos que los mismos factores estresantes tienen sobre sus hijos. Los pediatras deberían hacer que tanto los padres como los niños salgan de sí mismos y animarles a hablar con libertad sobre sus sentimientos. Los profesionales sanitarios pueden contribuir de forma decisiva en la educación de los padres para que sean más conscientes de las respuestas inapropiadas de sus hijos sobre la guerra y la violencia. Cuando sea necesario, los pediatras pueden ayudar a las familias a remitirlas a los servicios de ayuda apropiados.

Al igual que se deben proporcionar primeros auxilios para los traumatismos físicos, también es fundamental ofrecer primeros auxilios psicológicos a las víctimas de traumas. Una fuente de información excelente en internet, tanto para los profesionales sanitarios como para los cuidadores, es la proporcionada por la Red Nacional para el Estrés Traumático Infantil (National Child Traumatic Stress Network [www.nctsn.org]). En las interacciones cotidianas con los pacientes, lo más probable es que el pediatra se enfrente a situaciones relacionadas a reacciones de estrés, como el TEPT o trastornos depresivos. El reconocimiento del TEPT es esencial de modo que se pueda iniciar un tratamiento precoz. El *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)* estipula que para diagnosticar un TEPT, deben existir manifestaciones de cada uno de estos grupos sintomáticos: intrusión, evitación, alteraciones negativas en la cognición y el estado de ánimo, y alteraciones en el estado de activación y la reactividad. El DSM-5 también estableció un subtipo especial de TEPT preescolar, que posee los mismos cuatro grupos sintomáticos, pero con manifestaciones específicas, típicas de los preescolares expuestos a traumas (v. cap. 25). Los indicios de la presencia de un TEPT y de reacciones de ansiedad agudas consisten en cambios conductuales, del rendimiento escolar, la afectividad y los patrones de sueño, así como un incremento de los síntomas somáticos. El hecho de que el acontecimiento desencadenante no tenga una proximidad ni temporal ni física no debería disuadir al pediatra de hacer una derivación adecuada a los profesionales de salud mental expertos en los trastornos de estrés infantiles.

Los estándares de la profesión médica requieren que todos los médicos traten por igual a todos los pacientes, con independencia de su origen. Tanto las leyes internacionales como las sociedades médicas profesionales prohíben a los médicos que participen de forma activa en torturas o en otras actividades que infrinjan los derechos humanos, incluidos los de los niños. Es difícil consentir cualquier situación en la que un profesional sanitario, incluso aunque actúe en representación de su país, pueda lesionar directa o indirectamente a un menor.

Los profesionales sanitarios tienen un papel destacado a la hora de evitar las atrocidades que sufren los niños. En su papel como defensores de los derechos de los niños, los pediatras pueden intervenir para dirigir la atención del público hacia la situación precaria de los niños expuestos a la brutalidad y el caos que son consustanciales a la violencia organizada. Pueden propagar el mensaje de que no se debería permitir que la guerra y el terror robasen la infancia a los niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **40**

Malos tratos y abandono en la infancia

Howard Dubowitz y Wendy G. Lane

Los malos tratos y el abandono en la infancia son problemas generalizados en todos los países del mundo (fig. 40-1), con consecuencias a corto y largo plazo, tanto físicas como psiquiátricas y sociales para el niño, la familia, la comunidad y toda la sociedad en general. Además de su responsabilidad a la hora de identificar a los niños maltratados y ayudar a asegurar su protección y su salud, los pediatras deben asumir papeles esenciales de prevención, tratamiento y defensa de los niños. Las tasas de maltrato y las políticas al respecto varían en gran medida entre las distintas naciones. Las tasas de maltrato y de provisión de servicios se ven afectadas por las políticas globales del país, provincia o estado en cuanto al reconocimiento y respuesta al maltrato y abandono infantiles. Se han identificado dos estrategias amplias al respecto: la provisión de servicios sociales al niño y la familia, centrándose en la familia en su conjunto, y una estrategia destinada a garantizar la seguridad del niño, que se centra en el niño en el que se detecta una situación de riesgo. En Estados Unidos se sigue principalmente una estrategia de garantía de la seguridad del niño.

DEFINICIONES

El **maltrato** se define como actos de comisión y el **abandono** como actos de omisión. El gobierno estadounidense define el maltrato infantil como «cualquier acto u omisión reciente por parte de un progenitor o cuidador que culmina en el fallecimiento, un daño físico o emocional grave, abuso o explotación sexual, o un acto u omisión que conlleva un riesgo de daño grave». Algunos estados de Estados Unidos también incluyen a otros miembros del hogar. Los niños pueden encontrarse en situaciones en las que no se haya producido un daño real y en las que no se evidencie un riesgo inminente, pero en las que existan temores de un posible daño. Muchos estados incluyen el daño potencial en sus leyes de maltrato infantil. Al tener en cuenta los daños potenciales, se hace posible la aplicación de intervenciones preventivas, aunque la predicción del daño potencial es intrínsecamente difícil. Hay que tener en cuenta dos aspectos: la probabilidad del daño y su gravedad.

El **maltrato físico** incluye los golpes, zarandeos, quemaduras y mordeduras. El castigo corporal de cualquier tipo cada vez está más prohibido. La Iniciativa Global para Acabar con Todos los Castigos Corporales en los Niños confirmó que 33 países han prohibido los castigos corporales en todos los ámbitos, incluyendo el hogar. Los gobiernos de al menos 18 países adicionales se han comprometido públicamente a prohibirlo en todos los contextos. La mayoría de los países han prohibido los castigos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed, Washington, DC, 2013, American Psychiatric Association.

Attanayake V, McKay R, Joffres M, et al: Prevalence of mental disorders among children exposed to war: a systematic review of 7,920 children, *Med Confl Surviv* 25:4-19, 2009.

Barenbaum J, Ruchkin V, Schwab-Stone M: The psychosocial aspects of children exposed to war: Practice and policy initiatives, *J Child Psychol Psychiatry* 45:41-62, 2004.

Betancourt TS, Khan KT: The mental health of children affected by armed conflict: protective processes and pathways to resilience, *Int Rev Psychiatry* 20:317-328, 2008.

Bhutta ZA, Yousafzai AK, Zipursky A: Pediatrics, war, and children, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 40:20-35, 2010.

Burnham G, Doocy S, Dzeng E, et al. *The human cost of the war in Iraq; A mortality study.*, 2002-2006, Baltimore, 2006, Johns Hopkins University. http://web.mit.edu/humancostiraq/reports/human-cost-war-101106.pdf.

Degomme O, Guha-Sapir D: Patterns of mortality rates in Darfur conflict, *Lancet* 375:294-300, 2010.

Dimitry L: A systematic review on the mental health of children and adolescents in areas of armed conflict in the Middle East, *Child Care Health Dev* 38(2):153-161, 2012.

Drury J, Williams R: Children and young people who are refugees, internally displaced persons or survivors or perpetrators of war, mass violence and terrorism, *Curr Opin Psychiatry* 25(4):277-284, 2012.

Edwards MJ, Lustik M, Eichelberger MR, et al: Blast injury in children: an analysis from Afghanistan and Iraq, 2002-2010, *J Trauma Acute Care Surg* 73:1278-1283, 2012.

Hagan JF Jr: American Academy of Pediatrics Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; Task Force on Terrorism. Psychosocial implications of disaster or terrorism on children: a guide for the pediatrician, *Pediatrics* 116:787-795, 2005.

Hicks MH, Dardagan H, Guerrero Serdán G, et al: The weapons that kill civilians–deaths of children and noncombatants in Iraq, 2003-2008, *N Engl J Med* 360:1585-1588, 2009.

Lavi T, Green O, Dekel R: The contribution of personal and exposure characteristics to the adjustment of adolescents following war, *J Adolesc* 36:21-30, 2013.

Masten AS, Narayan AJ: Child development in the context of disaster, war, and terrorism: pathways of risk and resilience, *Annu Rev Psychol* 63:227-257, 2012.

Pfefferbaum B, Seale TW, Brandt EN Jr, et al: Media exposure in children one hundred miles from a terrorist bombing, *Ann Clin Psychiatry* 15:1-8, 2003.

Vindevogel S, De Schryver M, Broekaert E, et al: Challenges faced by former child soldiers in the aftermath of war in Uganda, *J Adolesc Health* 52:757-764, 2013.

Werner EE: Children and war: risk, resilience, and recovery, *Dev Psychopathol* 24:553-558, 2012.

Wexler ID, Branski D, Kerem E: War and children, *JAMA* 296:579-581, 2006.

Wiesel E: Without conscience, *N Engl J Med* 352:1511-1513, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Investigación sobre la Paz y Médicos para los Derechos Humanos, vigilan activamente los abusos de los derechos humanos que implican a niños y a otros grupos civiles. En 2005, el Consejo de Seguridad de las Naciones Unidas aprobó el establecimiento de un sistema de monitorización y notificación diseñado para proteger a los niños expuestos a la guerra. Los grupos de trabajo dirigidos por las Naciones Unidas realizan una vigilancia activa en regiones golpeadas por la guerra y denuncian las *6 graves violaciones de los derechos infantiles durante los conflictos armados:* los asesinatos o lesiones de niños, el reclutamiento de niños soldado, los ataques dirigidos contra escuelas u hospitales, la violencia sexual contra niños, el secuestro infantil y la negación de ayuda humanitaria a los niños.

PAPEL DE LOS PEDIATRAS Y DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS RELACIONADOS

La guerra es un fenómeno crónico y los profesionales sanitarios deben estar preparados para tratar las bajas infantiles debidas a la actividad militar o terrorista, así como para cuidar de niños que sufren las consecuencias de la guerra o de la violencia relacionada. Los pediatras de atención primaria y hospitalarios deben participar en la planificación de catástrofes de la comunidad. La planificación general de catástrofes no debería ignorar las necesidades y requerimientos específicos de los niños; al planificar un posible ataque químico, deben almacenarse los equipos de reanimación apropiados y adaptados a los niños. Los signos de infección biológica o de intoxicación química son distintos en los niños, y los pediatras y el personal de urgencias deben ser conscientes de estas diferencias (v. caps. 719 y 723). Las encuestas realizadas a pediatras y a otros profesionales sanitarios indican que muchos se consideran poco preparados para los ataques bioterroristas. Las organizaciones profesionales, como la Academia Americana de Pediatría y los CDC, han editado publicaciones sobre su postura; en el *Libro Rojo* de la Academia Americana de Pediatría existe una sección especial que presenta las directrices para el tratamiento de patógenos específicos con probabilidad de ser usados en la guerra biológica. En las regiones donde es probable que se produzca actividad terrorista violenta, los pediatras, enfermeras y el personal de rescate deberían considerar obtener una certificación en los programas de la Cruz Roja sobre soporte vital básico y avanzado en traumatismos.

Los pediatras deben ser conscientes de los efectos que la guerra y el terror pueden tener sobre los padres y los niños. Los padres, que también se encuentran sometidos a una tensión enorme, pueden no ser sensibles a los efectos que los mismos factores estresantes tienen sobre sus hijos. Los pediatras deberían hacer que tanto los padres como los niños salgan de sí mismos y animarles a hablar con libertad sobre sus sentimientos. Los profesionales sanitarios pueden contribuir de forma decisiva en la educación de los padres para que sean más conscientes de las respuestas inapropiadas de sus hijos sobre la guerra y la violencia. Cuando sea necesario, los pediatras pueden ayudar a las familias a remitirlas a los servicios de ayuda apropiados.

Al igual que se deben proporcionar primeros auxilios para los traumatismos físicos, también es fundamental ofrecer primeros auxilios psicológicos a las víctimas de traumas. Una fuente de información excelente en internet, tanto para los profesionales sanitarios como para los cuidadores, es la proporcionada por la Red Nacional para el Estrés Traumático Infantil (National Child Traumatic Stress Network [www.nctsn.org]). En las interacciones cotidianas con los pacientes, lo más probable es que el pediatra se enfrente a situaciones relacionadas a reacciones de estrés, como el TEPT o trastornos depresivos. El reconocimiento del TEPT es esencial de modo que se pueda iniciar un tratamiento precoz. El *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)* estipula que para diagnosticar un TEPT, deben existir manifestaciones de cada uno de estos grupos sintomáticos: intrusión, evitación, alteraciones negativas en la cognición y el estado de ánimo, y alteraciones en el estado de activación y la reactividad. El DSM-5 también estableció un subtipo especial de TEPT preescolar, que posee los mismos cuatro grupos sintomáticos, pero con manifestaciones específicas, típicas de los preescolares expuestos a traumas (v. cap. 25). Los indicios de la presencia de un TEPT y de reacciones de ansiedad agudas consisten en cambios conductuales, del rendimiento escolar, la afectividad y los patrones de sueño, así como un incremento de los síntomas somáticos. El hecho de que el acontecimiento desencadenante no tenga una proximidad ni temporal ni física no debería disuadir al pediatra de hacer una derivación adecuada a los profesionales de salud mental expertos en los trastornos de estrés infantiles.

Los estándares de la profesión médica requieren que todos los médicos traten por igual a todos los pacientes, con independencia de su origen. Tanto las leyes internacionales como las sociedades médicas profesionales prohíben a los médicos que participen de forma activa en torturas o en otras actividades que infrinjan los derechos humanos, incluidos los de los niños. Es difícil consentir cualquier situación en la que un profesional sanitario, incluso aunque actúe en representación de su país, pueda lesionar directa o indirectamente a un menor.

Los profesionales sanitarios tienen un papel destacado a la hora de evitar las atrocidades que sufren los niños. En su papel como defensores de los derechos de los niños, los pediatras pueden intervenir para dirigir la atención del público hacia la situación precaria de los niños expuestos a la brutalidad y el caos que son consustanciales a la violencia organizada. Pueden propagar el mensaje de que no se debería permitir que la guerra y el terror robasen la infancia a los niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **40**

Malos tratos y abandono en la infancia

Howard Dubowitz y Wendy G. Lane

Los malos tratos y el abandono en la infancia son problemas generalizados en todos los países del mundo (fig. 40-1), con consecuencias a corto y largo plazo, tanto físicas como psiquiátricas y sociales para el niño, la familia, la comunidad y toda la sociedad en general. Además de su responsabilidad a la hora de identificar a los niños maltratados y ayudar a asegurar su protección y su salud, los pediatras deben asumir papeles esenciales de prevención, tratamiento y defensa de los niños. Las tasas de maltrato y las políticas al respecto varían en gran medida entre las distintas naciones. Las tasas de maltrato y de provisión de servicios se ven afectadas por las políticas globales del país, provincia o estado en cuanto al reconocimiento y respuesta al maltrato y abandono infantiles. Se han identificado dos estrategias amplias al respecto: la provisión de servicios sociales al niño y la familia, centrándose en la familia en su conjunto, y una estrategia destinada a garantizar la seguridad del niño, que se centra en el niño en el que se detecta una situación de riesgo. En Estados Unidos se sigue principalmente una estrategia de garantía de la seguridad del niño.

DEFINICIONES

El **maltrato** se define como actos de comisión y el **abandono** como actos de omisión. El gobierno estadounidense define el maltrato infantil como «cualquier acto u omisión reciente por parte de un progenitor o cuidador que culmina en el fallecimiento, un daño físico o emocional grave, abuso o explotación sexual, o un acto u omisión que conlleva un riesgo de daño grave». Algunos estados de Estados Unidos también incluyen a otros miembros del hogar. Los niños pueden encontrarse en situaciones en las que no se haya producido un daño real y en las que no se evidencie un riesgo inminente, pero en las que existan temores de un posible daño. Muchos estados incluyen el daño potencial en sus leyes de maltrato infantil. Al tener en cuenta los daños potenciales, se hace posible la aplicación de intervenciones preventivas, aunque la predicción del daño potencial es intrínsecamente difícil. Hay que tener en cuenta dos aspectos: la probabilidad del daño y su gravedad.

El **maltrato físico** incluye los golpes, zarandeos, quemaduras y mordeduras. El castigo corporal de cualquier tipo cada vez está más prohibido. La Iniciativa Global para Acabar con Todos los Castigos Corporales en los Niños confirmó que 33 países han prohibido los castigos corporales en todos los ámbitos, incluyendo el hogar. Los gobiernos de al menos 18 países adicionales se han comprometido públicamente a prohibirlo en todos los contextos. La mayoría de los países han prohibido los castigos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

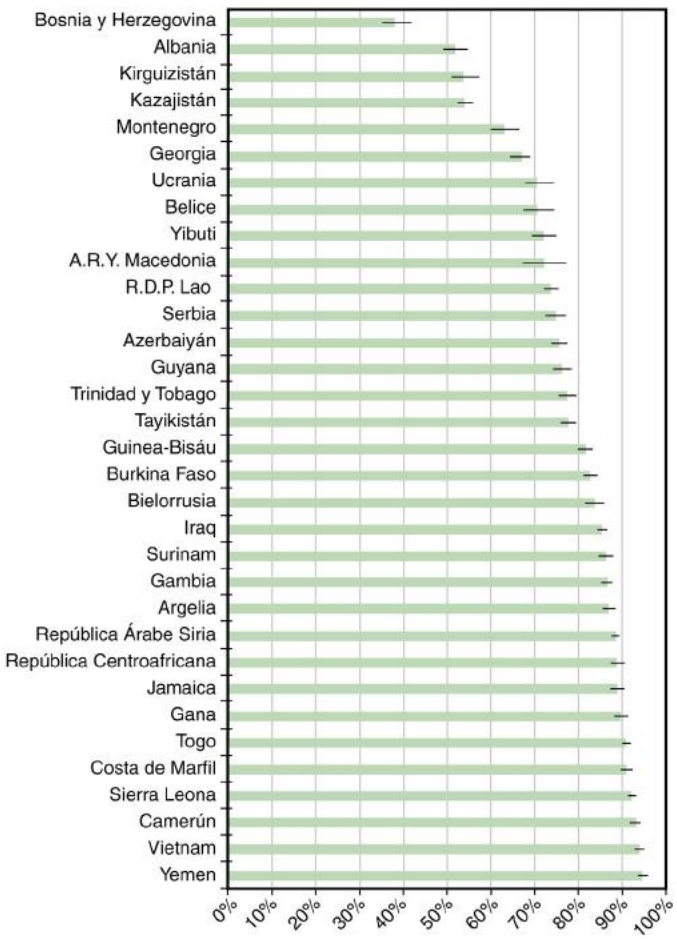

Figura 40-1 Porcentaje de niños de 2-14 años que sufrieron un acto violento (castigo físico y/o agresión psicológica) en el último mes, por país. *(De UNICEF, Child disciplinary practices at home: evidence from a range of low- and middle- income countries, 2010.* http://www.childinfo.org/discipline.html.)

corporales fuera del hogar —en la escuela (117 países), en instituciones penales (121 países) y como sentencia judicial (157 países)—. En Estados Unidos, el castigo corporal en el hogar es legal en todos los estados, pero 31 estados han prohibido el castigo corporal en las escuelas públicas y el Tribunal Supremo ha decretado su ilegalidad como castigo de un delito.

A nivel internacional, una gran proporción de niños siguen sufriendo castigos corporales. A comienzos de 2013, 33 países habían prohibido todos los castigos corporales, mientras que 165 permitían algunos y en 41 países los niños pueden ser condenados a castigos corporales por cometer delitos.

El umbral para definir el castigo corporal como un maltrato no está claro. Puede considerarse que cualquier lesión que supere un enrojecimiento transitorio es un maltrato. Si los progenitores golpean a un niño, deberían limitarse a hacerlo en las nalgas, por encima de la ropa, y nunca deberían golpear la cabeza ni el cuello. Cuando los progenitores utilizan objetos distintos a la mano, el riesgo de lesiones graves aumenta. Los actos de violencia grave (p. ej., lanzar un objeto duro o abofetear la cara de un lactante) deberían considerarse como maltrato incluso si no producen lesiones, pues existe un riesgo de lesión significativo. Aunque algunos pediatras creen que los azotes son aceptables en condiciones limitadas, casi todos opinan que es preferible utilizar enfoques más constructivos para lograr la disciplina. Aunque muchos piensan que golpear a un niño nunca debería aceptarse y muchos estudios han documentado el posible daño, en Estados Unidos sigue existiendo una reticencia a considerar los azotes como maltrato a menos que se produzcan lesiones. Está claro que el impacto emocional de ser golpeado puede dejar la secuela más preocupante, que perdura mucho después de la desaparición de los hematomas y de la consolidación de las fracturas.

El **abuso sexual** se ha definido como «la implicación de niños y adolescentes dependientes y con un desarrollo inmaduro en actividades sexuales que no comprenden por completo, a las que son incapaces de dar su consentimiento o que violan los tabúes o roles familiares». El abuso sexual incluye la exposición a materiales sexualmente explícitos, el contacto oral-genital, genital-genital, genital-anal y los tocamientos genitales. Cualquier contacto con las áreas íntimas de los niños por parte de los progenitores o cuidadores en un contexto distinto a lo necesario es inapropiado.

El **abandono** consiste en la omisión de cuidados, que provoca un daño real o potencial. Las omisiones pueden consistir en falta de asistencia sanitaria, educación, supervisión, protección de riesgos ambientales, necesidades físicas (p. ej., ropa o alimentación) y/o apoyo emocional inadecuados. En lugar de centrarse en las omisiones del cuidador, es preferible considerar las necesidades (o derechos) básicos de los niños (alimentación, ropa, refugio, asistencia sanitaria, educación y cuidados adecuados); el abandono se produce cuando una necesidad no se satisface de forma adecuada, por cualquier motivo y resulta en daños reales o potenciales. Un niño cuya salud se vea comprometida o dañada por no recibir los cuidados necesarios sufre un abandono médico. No todas las situaciones requieren necesariamente su notificación a los **servicios de protección al menor (SPM);** al principio, puede ser más apropiado observar una actitud menos intrusiva.

El **maltrato psicológico** incluye el maltrato verbal y la humillación, así como los actos que asustan o aterrorizan al niño. Aunque esta forma de maltrato puede ser muy perjudicial para los niños y puede dar lugar a depresión, ansiedad, baja autoestima o falta de empatía, los SPM pocas veces intervienen debido a la dificultad de probar estas alegaciones. Los pediatras deberían plantearse con cuidado esta forma de maltrato, incluso si sus sospechas no logran alcanzar un umbral legal o de la agencia correspondiente para su notificación. Estos niños y familias pueden beneficiarse de asesoramiento y derivación a los servicios de ayuda social. Muchos niños sufren más de una forma de maltrato; los SPM pueden ocuparse del maltrato psicológico en el contexto de otras formas de maltrato.

A nivel internacional, los problemas de **tráfico** de menores, con fines de mano de obra barata y/o explotación sexual, exponen a los niños a todas las formas de maltrato que se han indicado previamente.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Situación global

El maltrato y el abandono infantiles no son infrecuentes y se producen en todo el mundo. Según estudios internacionales, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que aproximadamente el 20% de las mujeres y el 5-10% de los hombres han sufrido abusos sexuales durante la infancia; y el 25-50% de todos los niños refieren haber sufrido maltrato físico. Muchos niños sufren malos tratos emocionales y abandono. La tasa de malos tratos infantiles en conjunto, así como físicos y psicológicos varía mucho en las naciones con rentas medias y bajas. Los casos declarados de malos tratos psicológicos, probablemente infravalorados por ser más difíciles de detectar, suelen ser algo más frecuentes que los casos de malos tratos físicos (fig. 40-2).

Situación en Estados Unidos

El maltrato y el abandono ocurren en la mayoría de las ocasiones a puerta cerrada y suelen mantenerse como un secreto bien guardado. Sin embargo, en 2011, hubo más de 3,4 millones de denuncias a los SPM en las que se vieron implicados 6,2 millones de niños en Estados Unidos. De las 681.000 notificaciones corroboradas, el 78,5% correspondió a abandono, el 17,6% a maltrato físico, el 9,1% a abuso sexual y el 9% a maltrato psicológico. Esta tasa de malos tratos corroborados sigue una tendencia en la que el abandono ha mantenido una tasa estable desde principios de la década de 1990; mientras que las tasas de abuso sexual y de maltrato físico han disminuido aproximadamente un 50%. El personal médico realiza el 8,4% de todas las denuncias. La tasa de niños hospitalizados con malos tratos físicos graves *no* ha disminuido en los últimos años, lo que suscita la posibilidad de que las tendencias de los SPM no representen necesariamente una disminución verdadera.

Etiología

El maltrato infantil pocas veces tiene una única causa; en su lugar, suele haber múltiples **factores de riesgo** biopsicosociales que interactúan entre sí a 4 niveles. *A nivel individual,* la discapacidad de un niño o la depresión o el consumo de drogas por parte de los progenitores predisponen al maltrato del niño. *A nivel familiar,* la violencia de una pareja íntima (o

booksmedicos.org

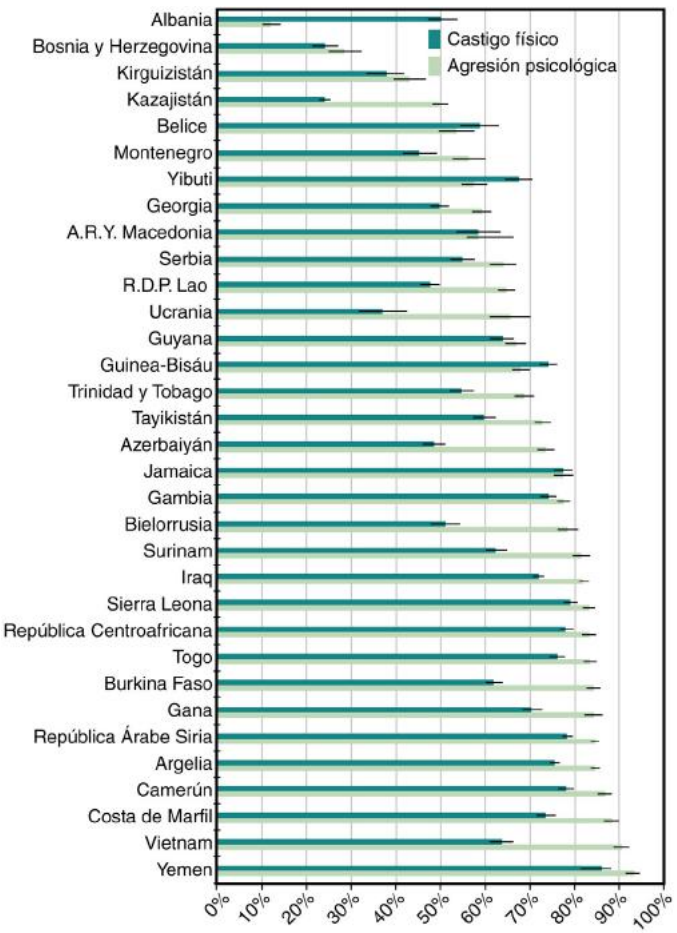

Figura 40-2 Porcentaje de niños de 2-14 años que sufrieron una agresión psicológica y porcentaje de niños de 2-14 años que sufrieron un castigo físico en el último mes, por país, 2005-2006. *(De UNICEF, Child disciplinary practices at home: evidence from a range of low- and middle-income countries, 2010.* http://www.childinfo.org/discipline.html.)

doméstica) supone riesgos para los niños. Entre los *factores comunitarios* influyentes, hay que citar factores estresantes, como los vecindarios peligrosos o una falta de instalaciones recreativas. La inacción profesional puede contribuir al abandono, como cuando el plan terapéutico no se comunica con claridad. Diversos *factores sociales* amplios, como la pobreza y sus cargas asociadas, también contribuyen al maltrato. La OMS estima que la tasa de homicidios de los niños es unas dos veces superior en los países pobres en comparación con los más ricos (2,58 frente a 1,21 por 100.000 habitantes), pero es evidente que en los países con una elevada renta per cápita también se producen homicidios. Los niños de todas las clases sociales pueden sufrir maltrato y los pediatras deben mantenerse alerta contra los sesgos referentes a las familias de bajos ingresos.

Los **factores protectores,** como los apoyos familiares o la preocupación de una madre por su hijo, pueden atenuar los factores de riesgo y proteger a los niños del maltrato. La identificación de factores protectores y basarse en ellos puede ser vital para realizar una intervención eficaz. Por ejemplo, puede decirse a un progenitor: «soy consciente de cuánto ama a su hija. ¿Qué podemos hacer para que no tenga que volver al hospital?». El maltrato infantil se debe a una compleja interacción entre factores de riesgo y protectores. Una madre soltera que tenga un bebé con cólicos y que recientemente haya perdido su empleo se encuentra en riesgo de maltrato, pero una abuela cariñosa puede ser un factor protector. Una buena comprensión de los factores que contribuyen al maltrato, así como de los que son protectores, debería guiar una respuesta apropiada.

Manifestaciones clínicas

El maltrato y el abandono infantiles pueden manifestarse de muchas formas diferentes. Respecto al maltrato físico, un elemento clave es la falta de unos antecedentes plausibles aparte del traumatismo infligido. Los signos de maltrato pueden preceder el diagnóstico de los malos tratos. Estas **lesiones centinela** pueden observarse en alrededor del 25% de los niños maltratados y pueden preceder al diagnóstico varias semanas o incluso meses desde el suceso centinela. Los hematomas y las lesiones en el interior de la cavidad bucal, además de los síntomas de un suceso agudo potencialmente mortal pueden ser las primeras pistas del maltrato. Al igual que sucede con cualquier afección médica, el clínico tiene la responsabilidad de considerar cuidadosamente el diagnóstico diferencial y no extraer conclusiones precipitadas.

Los **hematomas** son la manifestación más frecuente del maltrato físico. Las características sugestivas de hematomas infligidos consisten en: *a)* hematomas en un lactante preambulatorio (se producen en un 2% de los lactantes), *b)* hematomas de áreas almohadilladas y menos expuestas (nalgas, mejillas, bajo la barbilla, genitales), *c)* hematomas o quemaduras que siguen un patrón correspondiente a la forma de un objeto o ligaduras alrededor de las muñecas (tabla 40-1, figs. 40-3 y 40-4) y *d)* hematomas múltiples, sobre todo si están claramente en etapas evolutivas diferentes. Los indicios empleados anteriormente para estimar la etapa evolutiva de los hematomas han sido desacreditados. Es muy difícil determinar con precisión la fase evolutiva de los hematomas.

Otras afecciones, como las marcas de nacimiento y las manchas mongólicas, pueden confundirse con hematomas y maltrato. Estas marcas cutáneas no son dolorosas y no cambian de color ni de tamaño con rapidez. Puede existir una explicación médica subyacente para los hematomas, como los trastornos del tejido conjuntivo o las discrasias sanguíneas (v. caps. 476-478). La anamnesis o la exploración física suelen aportar pistas de estos trastornos. La púrpura de Henoch-Schönlein, que es la vasculitis más frecuente en los niños pequeños, puede confundirse con maltrato. El patrón y la localización de los hematomas causados por el maltrato suelen ser diferentes de los debidos a una coagulopatía. Los hematomas no infligidos son típicamente anteriores y se sitúan sobre las prominencias óseas, como la barbilla, los tobillos, los codos, las espinillas y la frente. La presencia de un trastorno médico no descarta un maltrato.

Las prácticas culturales pueden causar hematomas. El *cao gio,* o dermoabrasión con objetos, es un tratamiento popular del sudeste asiático. Un objeto duro se frota con fuerza sobre la piel, lo que causa petequias o púrpura. La terapia de ventosas es otro tratamiento popular en Oriente Medio. Un vaso calentado se aplica sobre la piel, a menudo en la espalda. A medida que el vaso se enfría, se produce el vacío, lo que provoca hematomas perfectamente circulares. En este caso, el contexto es esencial y estas circunstancias no deberían considerarse maltrato (v. cap. 4).

Se debe realizar una anamnesis detallada de los problemas hemorrágicos del paciente y de los familiares de primer grado. Si se sospecha un trastorno hemorrágico, debería obtenerse un recuento sanguíneo completo que incluya un recuento plaquetario, determinarse el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial. Se debería plantear la realización de pruebas más amplias, como determinar la actividad de los factores VIII, IX, XI y el factor de von Willebrand tras consultar con un hematólogo.

Las **mordeduras** tienen un patrón característico de 1-2 arcos opuestos con múltiples hematomas (v. fig. 40-3). Puede infligirlas un adulto, otro niño, un animal o el propio paciente. Las mordeduras de un niño (menor de unos 8 años, con dentición temporal) suelen tener una distancia menor de 2,5 cm entre los caninos (a menudo los hematomas más marcados). El aspecto de las mordeduras de animales es variable; suelen tener unos arcos más estrechos que las mordeduras humanas y suelen ser profundas (v. cap. 724). Las mordeduras autoinfligidas están en zonas accesibles, sobre todo en las manos. Las mordeduras por adultos suscitan las sospechas de maltrato. Las mordeduras múltiples causadas por otro niño sugieren una supervisión inadecuada y abandono.

Las **quemaduras** pueden ser provocadas o deberse a una supervisión inadecuada. Las escaldaduras pueden deberse a inmersión o a salpicaduras. Las quemaduras por inmersión, en las que un niño se mantiene a la fuerza en agua caliente, muestran una delimitación clara entre la piel quemada y la sana, así como una profundidad uniforme. Pueden presentar una distribución en calcetín o en guante. Las marcas por salpicadura suelen estar ausentes, salvo cuando un niño se introduce de forma inadvertida en agua caliente. Las quemaduras simétricas son especialmente sugestivas de maltrato, al igual que las que aparecen en las nalgas y el periné. Aunque en la mayoría de los casos son accidentales, las quemaduras por salpicadura también pueden deberse a maltrato. Las quemaduras por objetos calientes,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

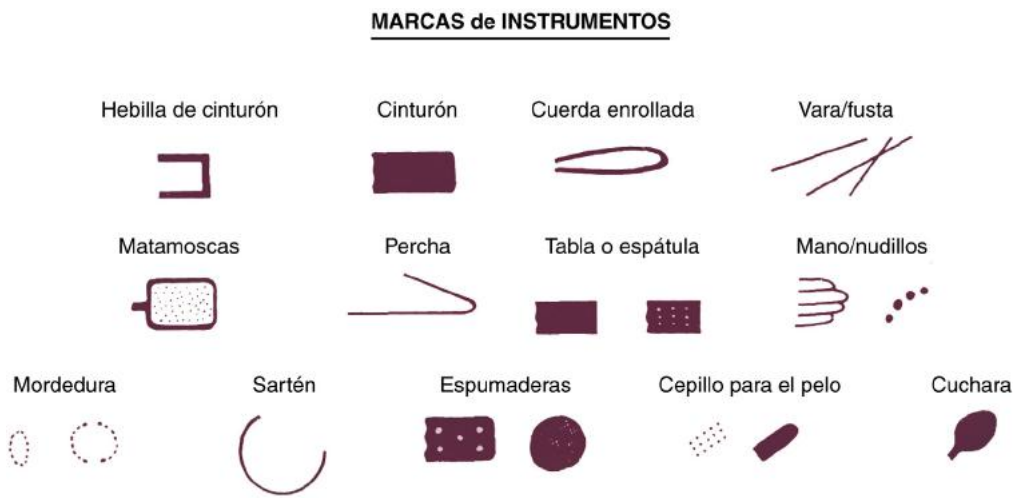

Figura 40-3 Se pueden utilizar varios instrumentos para infligir lesiones a un niño. A menudo, la elección del instrumento se hace por comodidad. Las marcas tienden a reflejar la silueta o la forma del instrumento. La posibilidad de un traumatismo voluntario debería suscitar un alto grado de sospecha cuando las lesiones de un niño sean geométricas, pares, simétricas o de diversas fases evolutivas o tipos, o bien si se sitúan en zonas relativamente protegidas del cuerpo. El reconocimiento precoz de un traumatismo intencionado es esencial para aplicar el tratamiento y prevenir la escalada a una lesión más grave.

Tabla 40-1 Patrones de lesiones

MÉTODO DE LESIÓN/INSTRUMENTO	PATRÓN OBSERVADO
Agarre/sujeción	Marcas relativamente redondeadas que corresponden a las yemas de los dedos y/o el pulgar
Puñetazo con el puño cerrado	Serie de hematomas redondos que se corresponden con los nudillos de la mano
Bofetada	Hematomas lineales paralelos (generalmente petequiales) separados por áreas de respeto central
Cinturón/cable eléctrico	Marcas de lazos o líneas paralelas de petequias (de la anchura del cinturón/cable) con respeto central; pueden observarse marcas triangulares del extremo del cinturón, pequeñas lesiones circulares causadas por los agujeros en el extremo del cinturón y/o un patrón en hebilla
Cuerdas	Áreas de hematoma intercaladas con áreas de abrasión
Otros objetos/instrumentos domésticos	Lesión con la forma del objeto/instrumentos (p.ej., los bastones, las varas y los cables causan hematomas lineales)
Mordedura humana	Dos arcos formando una imagen oval o circular; puede acompañarse de hematoma y/o abrasión
Estrangulación	Petequias en la cabeza y/o el cuello, incluyendo las mucosas; pueden existir hemorragias subconjuntivales
Atadura/ligadura	Marcas alrededor de las muñecas, los tobillos o el cuello; en ocasiones acompañadas por petequias o edema distal a la marca de ligadura Marcas adyacentes a la boca si el niño ha sido amordazado
Arrodillamiento excesivo (castigo haciendo arrodillarse en sal u otra sustancia)	Abrasiones/quemaduras, especialmente en las rodillas
Tirones del pelo	Alopecia traumática; pueden observarse petequias en el cuero cabelludo subyacente, o tumefacción o dolor a la palpación en el cuero cabelludo (debido a un hematoma subgaleal)
Tatuajes o cicatrices intencionales	Se han descrito casos de maltrato, pero también pueden tratarse de un fenómeno cultural (p.ej., los adornos corporales maoríes)

como las planchas del pelo, radiadores, planchas de vapor, parrillas metálicas, cuchillos calientes y cigarrillos, dejan patrones que representan al objeto. Es probable que un niño intente escapar con rapidez de un objeto caliente, por lo que las quemaduras que son amplias y profundas reflejan un contacto más que momentáneo y son sugestivas de maltrato (fig. 40-5).

Varias afecciones simulan las quemaduras por maltrato, como rozarse con un radiador caliente, las quemaduras por un asiento de coche, los hemangiomas y los remedios populares, como la moxibustión. El impétigo también puede parecerse a las quemaduras de cigarrillos. Estas últimas suelen tener 7-10 mm de diámetro, mientras que en el impétigo existen lesiones de diverso tamaño (v. cap. 665.1). Las quemaduras accidentales por cigarrillos suelen ser ovaladas y superficiales.

El abandono suele contribuir a las quemaduras infantiles. Los niños que permanecen solos en casa pueden quemarse en incendios domésticos. Un progenitor que consuma drogas puede causar un incendio y ser incapaz de proteger a su hijo. Los niños en su afán explorador pueden arrojarse sobre sí mismos líquidos calientes que se dejen sin vigilancia. Los líquidos se enfrían cuando fluyen hacia abajo, por lo que la quemadura es más grave y amplia en las zonas proximales. Si el niño lleva un pañal o ropa, el tejido puede absorber el agua caliente y hacer que las quemaduras sean peores de lo que sería de esperar. Algunas circunstancias son difíciles de prever, y una quemadura aislada debida a un breve lapso sin supervisión por los progenitores no debería considerarse automáticamente como un caso de abandono.

Para concluir que una quemadura se ha infligido de forma voluntaria hay que basarse en la anamnesis, el patrón de la quemadura y las capacidades del niño. Un retraso a la hora de solicitar asistencia sanitaria puede deberse a que la quemadura al principio parecía leve, antes de la

booksmedicos.org

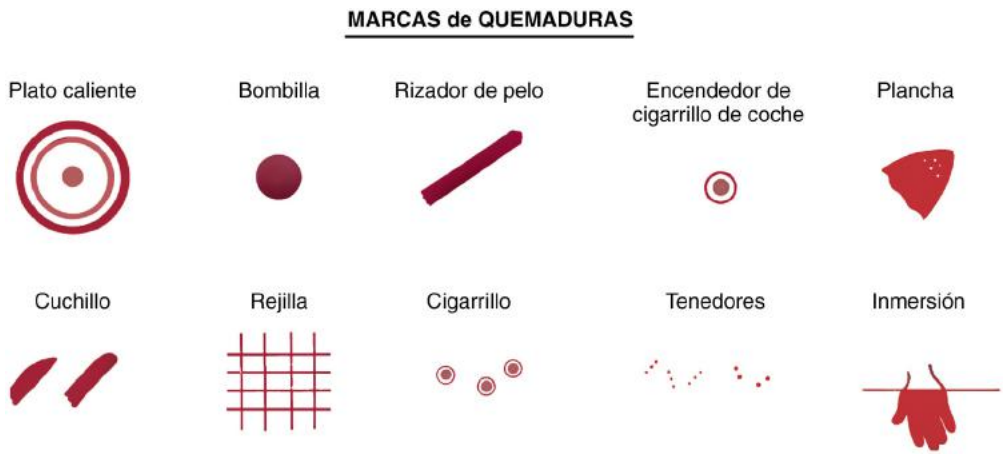

Figura 40-4 **Las marcas de objetos calientes causan quemaduras con un patrón que copia el del objeto.** La familiarización con los objetos calientes que se suelen usar para agredir a los niños facilita el reconocimiento de las posibles heridas intencionadas. La ubicación de las quemaduras es importante para determinar sus causas. Los niños suelen explorar las superficies con la palma de la mano y raramente tocan varias veces ni durante mucho tiempo un objeto caliente.

Figura 40-5 **Patrones de lesiones por inmersión. A,** Respeto de los pliegues flexores. **B,** Quemadura por inmersión «en calcetín». **C,** Quemadura por inmersión «en guante». **D,** Quemadura por inmersión de las nalgas. *(De Jenny C:* Child abuse and neglect: diagnosis, treatment, and evidence, *Filadelfia, 2011, Saunders, pág. 225, Fig. 28-3.)*

aparición de ampollas o de que se infectara. Esta circunstancia puede corresponder a una conducta adecuada y no debería considerarse automáticamente como negligente. Una investigación en el domicilio suele ser útil (p. ej., comprobación de la temperatura del agua).

Las **fracturas** que sugieren con fuerza un maltrato son: las lesiones metafisarias clásicas, fracturas costales posteriores y fracturas de la escápula, el esternón y las apófisis espinosas, sobre todo en los niños pequeños (tabla 40-2). Todas estas fracturas requieren más fuerza de la que sería previsible por una caída leve o las manipulaciones y actividades rutinarias de un niño. Las fracturas costales y esternales pocas veces se deben a la reanimación cardiopulmonar, incluso cuando la realizan adultos no entrenados. Sin embargo, es posible que la técnica de 2 dedos o 2 pulgares recomendada para los lactantes desde 2005 puede producir fracturas costales anterolaterales. En los niños maltratados, las fracturas costales (fig. 40-6), metafisarias (fig. 40-7) y craneales son las más frecuentes. Las fracturas femorales y humerales en lactantes que no deambulan también son muy sospechosas de maltrato. Cuando aumenta la movilidad y se empieza a correr, los niños pequeños pueden caer con la suficiente fuerza rotatoria como para sufrir una fractura femoral espiral. La presencia de múltiples fracturas en diversas etapas de consolidación es muy sugestiva de maltrato; sin embargo, hay que descartar diversas afecciones subyacentes. Las fracturas claviculares, femorales, humerales supracondíleas y de la porción distal de las extremidades en los niños mayores de 2 años tienen más probabilidades de ser accidentales, a menos que sean múltiples o que se acompañen de otros signos de maltrato. Pocas fracturas son patognomónicas de maltrato; todas deben considerarse en función de los datos de la anamnesis.

En el *diagnóstico diferencial* hay que incluir las afecciones que incrementan la susceptibilidad a las fracturas, como la osteopenia de la prematuridad, osteogénesis imperfecta y trastornos nutricionales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

(p. ej., escorbuto, déficit de cobre o raquitismo), osteodistrofia renal, osteomielitis, sífilis congénita, falta de sensibilidad congénita al dolor, enfermedad de Caffey y neoplasias. Hay quien considera el raquitismo posible y las concentraciones bajas, pero subclínicas, de vitamina D como responsables de fracturas que se creen debidas a maltrato. Hasta la fecha, las pruebas no apoyan esta suposición. Las características de las afecciones metabólicas asociadas con fracturas no debidas a maltrato son los antecedentes familiares de fracturas recidivantes después de traumatismos leves, forma anómala del cráneo, dentinogénesis imperfecta, escleróticas azules, huesos wormianos, craneotabes, laxitud ligamentaria, piernas arqueadas, hernia y piel translúcida. La neoosteogénesis subperióstica es un signo inespecífico que se observa en enfermedades infecciosas, traumáticas y metabólicas. En los lactantes pequeños, la neoosteogénesis puede ser un signo fisiológico normal, por lo general bilateral, simétrico y con una profundidad menor de 2 mm.

La evaluación de una fractura debería incluir un estudio esquelético en los niños menores de 2 años cuando el maltrato parezca posible. Deben realizarse múltiples radiografías con distintas proyecciones (tabla 40-3); las radiografías de cuerpo entero (1 o 2 placas) deberían evitarse. Si el estudio es normal, pero persiste la sospecha de una lesión oculta, debería realizarse una gammagrafía para detectar una posible lesión aguda. Las radiografías de seguimiento a las 2 semanas también pueden mostrar fracturas no visualizadas al principio.

A la hora de corroborar la anamnesis y la lesión, el período evolutivo de una fractura sólo se puede estimar de forma aproximada (tabla 40-4). El edema de los tejidos blandos desaparece en 2-21 días. El nuevo hueso perióstico es visible en un plazo de 4-21 días. La pérdida de definición de la línea de fractura se produce a los 10-21 días. El callo blando puede ser visible después de 10 días y el callo duro, a los 14-90 días. Estos intervalos temporales son más cortos en la lactancia y más largos en niños con un

Tabla 40-2 Lesiones esqueléticas por malos tratos

Hallazgos muy específicos
• Lesiones metafisarias clásicas en esquina
• Fractura costal posterior
• Fractura escapular
• Fractura esternal
• Fractura de apófisis espinosa
• Fractura de primera costilla
Hallazgos de especificidad moderada
• Fracturas múltiples
• Fracturas de fase evolutiva variable
• Fractura de la columna vertebral
• Fractura craneal compleja
• Fractura de la fisis de los huesos largos
• Fracturas digitales
Hallazgos de baja especificidad
• Fracturas diafisarias de los huesos largos
• Fracturas craneales simples
• Fractura clavicular

Modificada de Kleinman PK. Diagnostic imaging of child abuse, *2.ª ed., S. Luis, 1998, Mosby.*

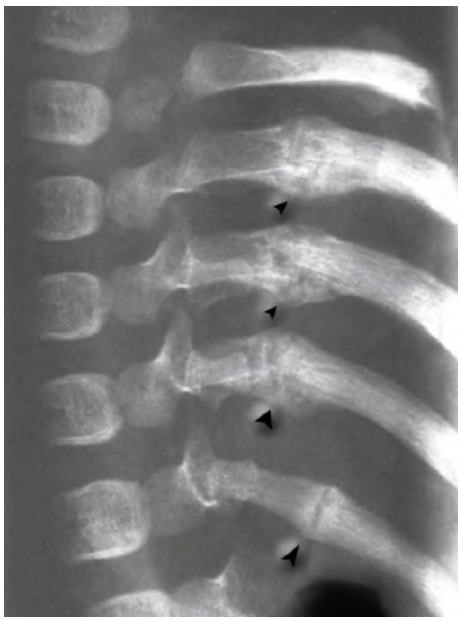

Figura 40-6 Proyección oblicua con aumento de las costillas de un lactante de 6 meses en la que se observan múltiples fracturas costales posteromediales en proceso de curación *(puntas de flecha).* El grado de detalle de esta imagen es mucho mayor que el logrado en una radiografía torácica estándar. *(De Dwek JR: The radiographic approach to child abuse.* Clin Orthop Relat Res *2011;469:776-789, pág. 780, Fig. 4.)*

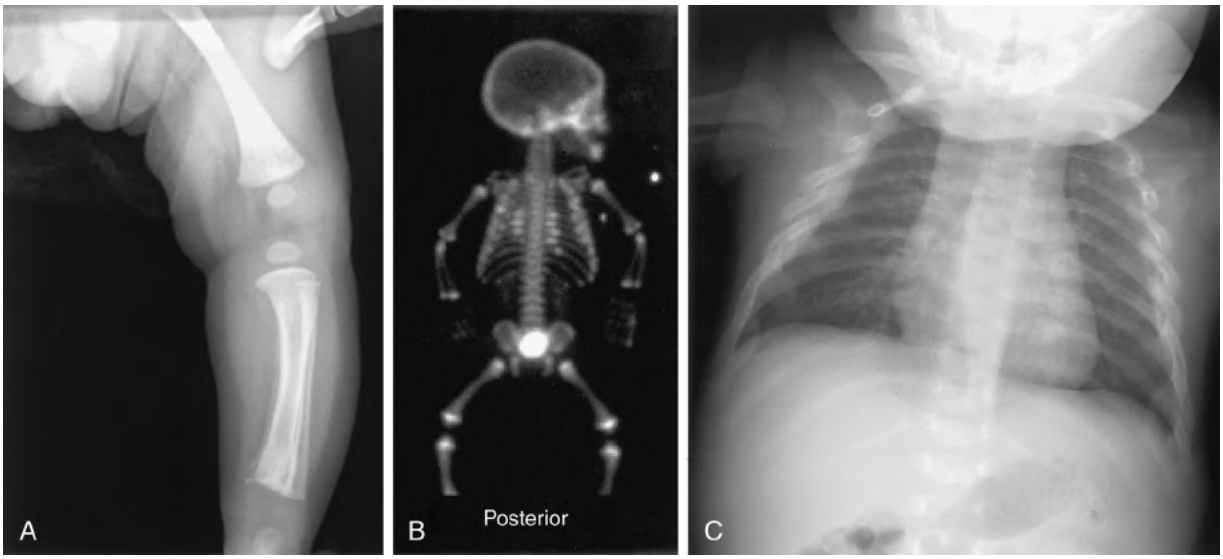

Figura 40-7 **A,** Fractura metafisaria de la porción distal de la tibia en un lactante de 3 meses ingresado en el hospital con un traumatismo craneal grave. También se aprecia neoosteogénesis perióstica en la tibia, quizá debida a una lesión previa. **B,** Gammagrafía ósea del mismo lactante. La radiografía de tórax inicial mostró una fractura aislada de la zona posterior de la 4.ª costilla derecha. Una gammagrafía realizada 2 días después reveló múltiples fracturas no identificadas previamente en las zonas posterolaterales de las costillas. **C,** Radiografía de seguimiento realizada 2 semanas después que muestra múltiples fracturas costales en proceso de curación. Este patrón de fractura es muy específico del maltrato infantil. El mecanismo de estas lesiones suele ser la compresión violenta del tórax.

booksmedicos.org

mal estado nutricional o con una enfermedad crónica subyacente. Las fracturas de los huesos planos, como las del cráneo, no forman callo y no pueden datarse, aunque la tumefacción de las partes blandas indica la antigüedad aproximada (es decir, en la última semana).

Un **traumatismo craneal por maltrato** (TCM) provoca la morbilidad y mortalidad más significativas. Una lesión por maltrato puede deberse a un impacto directo, asfixia o zarandeo. Los hematomas subdurales (fig. 40-8), hemorragias retinianas (fig. 40-9) (sobre todo si son extensas y afectan a múltiples capas) y las lesiones axonales difusas son muy sugestivas de TCM, sobre todo cuando son concurrentes. La hipotonía de los músculos cervicales y el tamaño cefálico relativamente grande de los lactantes hacen que sean vulnerables a las fuerzas de aceleración-desaceleración asociadas con el zarandeo, lo que provoca un TCM. Los niños pueden carecer de signos externos de lesión, incluso con un traumatismo intracraneal grave. Los signos y síntomas pueden ser inespecíficos, oscilando entre letargo, vómitos (sin diarrea), cambios del estado neurológico o crisis comiciales y coma. En todos los niños prelocutivos debe sospecharse un TCM cuando presenten estos signos y síntomas. Una hemorragia subdural asintomática puede producirse tras un parto vaginal o por cesárea. Se resuelven al mes de edad y hasta entonces el lactante permanece asintomático.

Las fracturas craneales son comunes en niños maltratados, lo que refleja una lesión por impacto. No existe ningún patrón específico de fractura craneal que sea diagnóstico de maltrato. Un traumatismo intracraneal agudo se evalúa mejor mediante una TC inicial y de seguimiento. La RM es útil para diferenciar la presencia de líquido extraaxial, determinar el momento de producción de las lesiones, evaluar la lesión parenquimatosa e identificar las anomalías vasculares. Lo mejor es realizar la RM a los 5-7 días de la lesión aguda. La aciduria glutárica de tipo 1 puede presentar una hemorragia intracraneal y debe considerarse en el diagnóstico. Otras causas de hemorragia subdural en los lactantes son las malformaciones arteriovenosas, coagulopatías, traumatismos del parto, tumores o infecciones. Si se sospecha un TCM, hay que descartar la presencia de lesiones en otras zonas (esqueléticas y abdominales).

Las **hemorragias retinianas** son un marcador destacado de TCM (v. fig. 40-9). Siempre que se sospeche un TCM, debería realizarse una oftalmoscopia indirecta con midriasis farmacológica por parte de un oftalmólogo pediátrico. Aunque las hemorragias retinianas pueden observarse en otras afecciones, las que son múltiples, afectan a más de una capa de la retina y se extienden a la periferia (por fuera del polo posterior) son muy sospechosas de maltrato. Es probable que el mecanismo sea una aceleración-desaceleración repetida por el zarandeo. La retinosquisis traumática debe hacer sospechar con fuerza un maltrato.

Hay otras causas de hemorragias retinianas, aunque el patrón suele ser diferente al que se aprecia en el maltrato infantil. Después de un parto vaginal espontáneo normal, el 25% de los recién nacidos a término pueden presentar hemorragias retinianas (menos frecuentes en las cesáreas, más frecuentes en los partos asistidos con vacío). Estas hemorragias se localizan en el polo posterior y son intrarretinianas; el 80% desaparecen a los 10 días y el 100% desaparecen a las 6-8 semanas. Las coagulopatías (sobre todo la leucemia), enfermedades retinianas, intoxicación por monóxido de carbono o la aciduria glutárica pueden causarlas. Las lesiones accidentales graves por aplastamiento directo de la cabeza pocas veces pueden causar una retinopatía hemorrágica extensa. La reanimación cardiopulmonar casi nunca o nunca provoca una hemorragia retiniana en lactantes y niños; si está presente, hay alguna hemorragia en el polo posterior. Las hemoglobinopatías, la diabetes mellitus, el juego habitual, los traumatismos craneales accidentales leves y las vacunas no parecen provocar hemorragia retiniana en los niños. La tos intensa o las crisis comiciales son causas excepcionales de hemorragias retinianas que podrían confundirse con un TCM. Las hemorragias retinianas son raras en los niños con elevación de la presión intracraneal.

Tabla 40-3 Estudio esquelético en lactantes y niños menores de 2 años*

- Anteroposterior (AP) y lateral de cráneo (proyección de Townes opcional; emplearla si se observa alguna fractura)
- Lateral de la columna (la columna cervical puede incluirse en las radiografías de cráneo; la columna AP se incluye en la AP de tórax y AP de pelvis para explorar toda la columna)
- AP, oblicua posterior derecha, oblicua posterior izquierda de tórax—técnica costal
- AP de pelvis
- AP de cada fémur
- AP de cada pierna
- AP de cada húmero
- AP de cada antebrazo
- Posteroanterior de cada mano
- AP (dorsoventral) de cada pie

*Las imágenes deben ser informadas por un radiólogo antes de que el paciente abandone el servicio de radiodiagnóstico. Las imágenes malposicionadas o las que tengan una calidad subóptima deben repetirse. Las proyecciones laterales se emplean cuando se observan hallazgos positivos o equívocos en las extremidades. Se pueden obtener proyecciones con haz cónico de los hallazgos positivos o equívocos (es decir, en los extremos de los huesos largos o las costillas).

De Coley BD: Caffey's pediatric diagnostic imaging, *12.ª ed., Vol. 2, Filadelfia, 2013, Mosby/Elsevier, pág. 1588, Cuadro 144-1.*

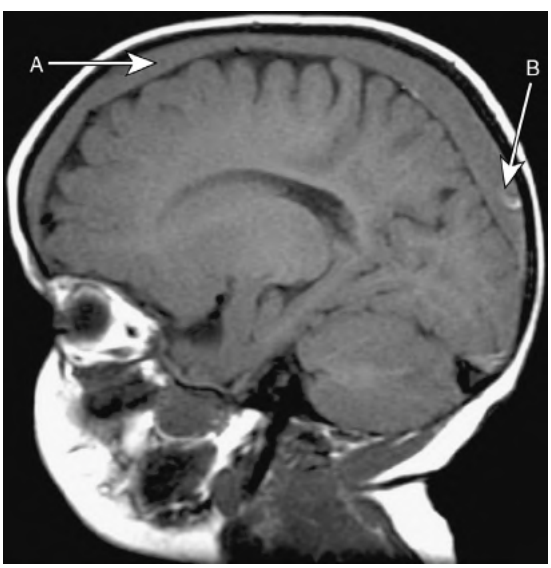

Figura 40-8 TC en la que se aprecia una hemorragia intracraneal. **A,** Sangre antigua. **B,** Sangre reciente.

Tabla 40-4 Secuencia temporal de los cambios radiológicos de las fracturas infantiles*

CATEGORÍA	PRECOZ	MÁXIMO	TARDÍO
1. Resolución del edema de las partes blandas	2-5 días	4-10 días	10-21 días
2. Neoosteogénesis subperióstica	4-10 días	10-14 días	14-21 días
3. Pérdida de definición de la línea de fractura, días		10-14 días	14-21 días
4. Callo blando		10-14 días	14-21 días
5. Callo duro	14-21 días	21-42 días	42-90 días
6. Remodelación de la fractura	3 meses	1 año	2 años al cierre de la fisis

*Las lesiones repetidas pueden prolongar las categorías 1, 2, 5 y 6.

De Kleinman PK: Diagnostic imaging of child abuse, *2.ª ed., S. Luis, 1998, Mosby, pág. 176.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

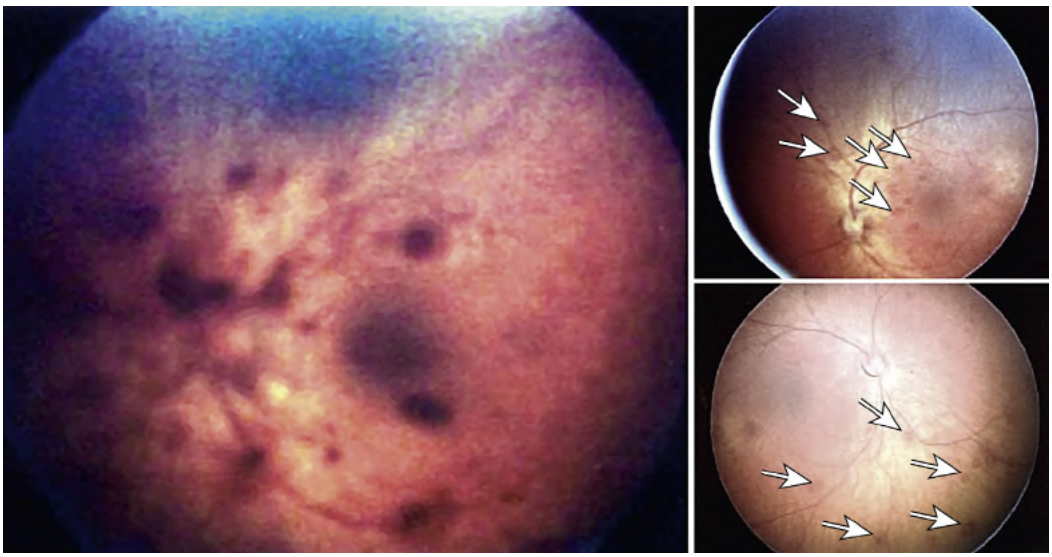

Figura 40-9 Hemorragias retinianas. Las flechas indican hemorragias de varios tamaños.

Con frecuencia se plantea el dilema de si las fuerzas «cotidianas» leves pueden explicar los hallazgos observados en un TCM. Las fracturas craneales lineales simples, en ausencia de otros signos sugestivos, pueden explicarse por una caída desde una escasa altura, aunque incluso esto es infrecuente (1-2%) y es excepcional que se produzca una lesión cerebral subyacente por este tipo de caídas. La evolución temporal de las lesiones cerebrales en los casos de maltrato no es precisa. Sin embargo, en los casos mortales lo más probable es que el traumatismo se produjese muy poco antes de que el niño desarrollase síntomas.

Puede haber otras manifestaciones de un TCM. Los ojos de «mapache» se asocian a hematomas subgaleales después de la tracción sobre la porción anterior del pelo y del cuero cabelludo, o después de un golpe frontal. El neuroblastoma puede presentarse de forma similar y debería tenerse en cuenta (v. cap. 498). Los hematomas debidos a una tentativa de estrangulamiento pueden ser visibles en el cuello. La asfixia puede provocar una lesión cerebral hipóxica, a menudo sin signos externos.

Los **traumatismos abdominales** conllevan una morbilidad y mortalidad significativas en los niños maltratados. Los niños pequeños son especialmente vulnerables debido al tamaño relativamente grande de su abdomen y a la laxitud de la musculatura abdominal. Un golpe o patada forzada puede causar hematomas de los órganos sólidos (hígado, bazo, riñón) por una compresión contra la columna vertebral, así como un hematoma (duodenal) o una rotura (estómago) de los órganos huecos. Un traumatismo de un órgano o el desgarro de un vaso pueden causar una hemorragia intraabdominal. Se puede afectar más de un órgano. Los niños pueden presentar una insuficiencia cardiovascular o un cuadro de abdomen agudo, a menudo después de un retraso de la asistencia. Los vómitos biliosos sin fiebre ni irritación peritoneal sugieren un hematoma duodenal, debido a menudo a un maltrato.

Las manifestaciones de un traumatismo abdominal suelen ser sutiles, incluso en las lesiones graves. Los hematomas de la pared abdominal son infrecuentes y los síntomas pueden evolucionar con lentitud. Se puede producir una perforación diferida varios días después de la lesión; las estenosis intestinales o un seudoquiste pancreático pueden aparecer semanas o meses después. Los pediatras deberían plantear la realización de un cribado para detectar un traumatismo abdominal oculto cuando haya otros signos de maltrato físico. Este cribado debería constar de la concentración de enzimas hepáticas y pancreáticas, así como de un análisis de orina en busca de sangre. En los niños cuyos resultados de laboratorio indiquen una posible lesión debería realizarse una TC abdominal. La TC o la ecografía también deberían realizarse cuando se sospeche una posible lesión esplénica, suprarrenal o de los órganos reproductores.

El **abandono** es la forma más prevalente de maltrato infantil y puede asociarse a secuelas potencialmente graves y duraderas. Se puede manifestar de muchos modos, dependiendo de qué necesidades no se cubran de forma adecuada. La falta de cumplimiento del tratamiento médico puede agravar la afección, al igual que una demora al solicitar asistencia sanitaria. Una alimentación inadecuada puede manifestarse por un retraso del crecimiento; la falta de atención a la obesidad puede complicar este problema. Una higiene escasa puede contribuir a que se infecten los cortes o las lesiones. La supervisión inadecuada contribuye a que se produzcan lesiones e ingestiones. Las necesidades de los niños de asistencia psiquiátrica, cuidados dentales y otras necesidades sanitarias pueden no cubrirse, lo que se manifiesta como abandono en estas áreas. Las necesidades educativas, en especial para los niños con discapacidades del aprendizaje, no se suelen cubrir.

La evaluación de un posible abandono requiere que se realicen varias cuestiones fundamentales: «¿se trata en realidad de un abandono?» o «¿las circunstancias han dañado al niño o han comprometido su salud y seguridad?». Un cumplimiento subóptimo del tratamiento puede causar pocas o ninguna consecuencia clara. Las deficiencias de la asistencia que reciben los niños suelen constituir un *continuum* y requieren un rango de respuestas adaptadas a la situación individual. Las consideraciones legales o las políticas de los SPM pueden desalentar a los médicos para calificar muchas circunstancias como abandono. Incluso si los niños en quienes existe tal abandono no llegan a un umbral para denunciar el caso a los SPM, los pediatras aún pueden ayudar a asegurar que las necesidades de estos niños se cubran de forma adecuada.

PRINCIPIOS GENERALES PARA EVALUAR UN POSIBLE CASO DE MALTRATO O ABANDONO

La heterogeneidad de las circunstancias de los casos de maltrato infantil impide ofrecer detalles concretos. A continuación se enumeran varios principios generales útiles:

- Debido a la complejidad y las posibles implicaciones de determinar el maltrato infantil, resulta óptimo realizar una evaluación interdisciplinaria, con una aportación de todos los profesionales implicados. Se recomienda consultar con un médico experto en maltrato infantil.
- Se debe realizar una anamnesis exhaustiva de los progenitores. Lo ideal es llevar a cabo dos entrevistas separadas.
- Los niños capaces de hablar deberían entrevistarse por separado, de un modo apropiado según su desarrollo. Las preguntas abiertas («cuéntame lo que ha pasado») son las mejores. Algunos niños necesitan preguntas más dirigidas (p. ej., «¿cómo te has hecho esos hematomas?»); algunos precisan preguntas de elección múltiple. Las preguntas dirigidas deben evitarse (p. ej., «¿te ha pegado tu padre?»).
- Se debe realizar una exploración física exhaustiva.
- Es esencial obtener una documentación cuidadosa de la anamnesis y de la exploración física. Las citas literales son útiles, incluida la pregunta que suscitó la respuesta. Las fotografías son de utilidad.
- En un caso de maltrato hay que determinar cuál es la evidencia para concluir que es un maltrato y hay que descartar otros

booksmedicos.org

diagnósticos. También hay que establecer cuál es el mecanismo probable de la lesión y cuándo se produjo ésta.
- En un caso de abandono, se debe determinar si las circunstancias indican que las necesidades del menor no se han cubierto de forma adecuada, si hay evidencia de un daño real o potencial y en qué se basa esto. También se debe establecer la naturaleza del abandono y si hay un patrón de abandono.
- Hay que observar si hay indicios de otras formas de maltrato y si ha habido una implicación previa de los SPM.
- La seguridad del niño es una preocupación fundamental. Se debe determinar cuál es el riesgo de un daño inminente y su gravedad.
- Hay que establecer cuáles son los factores que contribuyen al maltrato, teniendo en cuenta las categorías que se han enumerado en la sección de la etiología.
- Se deben determinar cuáles son los puntos fuertes y los recursos. Esto es tan relevante como identificar los problemas.
- Hay que ver qué intervenciones se han intentado y con qué resultados. Conocer la naturaleza de estas intervenciones puede ser útil, incluso desde la perspectiva de los progenitores.
- Debe determinarse cuál es el pronóstico. Hay que ver si la familia está motivada para mejorar las circunstancias y aceptar la ayuda, o si es reticente. Asimismo, se debe determinar si hay recursos adecuados disponibles, tanto formales como informales.
- Hay que determinar si hay otros niños en el domicilio que deban evaluarse por un posible maltrato.

PRINCIPIOS GENERALES PARA EL MANEJO DEL MALTRATO INFANTIL

Las circunstancias que rodean a cada niño y/o suceso en el que se sospeche maltrato o abandono pueden ser complejas y muy variables, lo que impide ofrecer unos detalles concretos. A continuación se ofrecen unos principios generales:
- Hay que tratar cualquier problema médico.
- Debe garantizarse la seguridad del niño, a menudo junto con los SPM; este elemento es prioritario.
- Hay que comunicar las sospechas del maltrato a los progenitores, con amabilidad pero con firmeza. Debe evitarse culparlos. Es natural sentir enfado o dolor hacia los progenitores de los niños maltratados, pero necesitan ayuda y merecen respeto.
- Hay que tener medios para manejar las difíciles emociones que el maltrato infantil puede suscitar en los profesionales.
- Hay que mostrar empatía y mantener el interés en ayudar, o se debe recomendar otro pediatra.
- Se deben conocer las leyes nacionales y estatales, así como las políticas locales de los SPM sobre la denuncia del maltrato infantil. En Estados Unidos, el umbral para la denuncia es una «duda razonable»; no es necesario estar seguro. El maltrato físico y el abuso moderado o grave deben denunciarse. En los casos menos graves de abuso, las intervenciones menos intrusivas pueden ser una respuesta inicial adecuada. Por ejemplo, si un lactante presenta un retraso del crecimiento leve debido a un error a la hora de mezclar la fórmula, debería intentarse educar a los progenitores y, quizá, ofrecer una visita de enfermería. Por el contrario, un retraso grave del crecimiento puede requerir hospitalización y, si los factores contribuyentes son especialmente graves (p. ej., una madre psicótica), puede requerirse la ubicación del niño fuera del domicilio. Los SPM pueden evaluar el entorno del hogar y ofrecer datos de gran utilidad.
- La denuncia del maltrato infantil nunca es fácil. La incapacidad o culpabilidad de los progenitores es, cuando menos, implícita y éstos pueden expresar un enfado considerable. Los pediatras deberían informar a las familias de forma directa y mostrando su apoyo; se les puede explicar que es un intento para aclarar la situación y proporcionar ayuda, así como una responsabilidad profesional (y legal). Las explicaciones sobre el proceso posterior que probablemente tenga lugar (p. ej., una visita del trabajador de los SPM y, en ocasiones, de un oficial de la policía) pueden reducir la ansiedad de los progenitores. Éstos suelen estar preocupados por la posibilidad de perder la custodia de su hijo. Los pediatras deben tranquilizar con cuidado a los progenitores, indicando que los SPM se encargan de ayudar a los niños y a las familias, y que, en la mayoría de los casos, los niños permanecen con sus padres. Incluso cuando los SPM no acepten una denuncia o cuando ésta no se corrobore, pueden ofrecer unos servicios de ayuda voluntaria, como alimentos, alojamiento, servicios domésticos y cuidados infantiles. Los profesionales pueden convertirse en un vínculo útil entre la familia y las agencias públicas, y debería intentarse que mantuviesen su participación tras la denuncia a los SPM.
- Hay que ayudar a manejar los factores contribuyentes, dando prioridad a los fundamentales y con posibilidad de ser remediados. Las necesidades concretas no deberían pasarse por alto; el acceso a los programas de nutrición, la obtención de un seguro sanitario, la inscripción de los niños en programas preescolares y la ayuda para encontrar un alojamiento seguro pueden suponer una diferencia útil. Los progenitores pueden requerir que se atienda a sus propios problemas, lo que les permitiría poder cuidar adecuadamente de sus hijos.
- Deben establecerse unos objetivos específicos (p. ej., evitar los golpes, control adecuado de la diabetes), con unos resultados medibles (p. ej., tiras reactivas urinarias o hemoglobina A1c). De forma similar, deben ofrecerse consejos específicos y limitados a unos pocos pasos razonables. Puede ser muy útil establecer un contrato por escrito.
- Hay que hacer que la familia participe en el desarrollo del plan, solicitando su aportación y acuerdo.
- Deben aprovecharse los puntos fuertes, pues siempre hay alguno y ofrecen una forma útil de implicar a los progenitores.
- Hay que fomentar los apoyos informales (p. ej., familia y amigos o invitar a los padres a las consultas). La mayoría de las personas obtiene su apoyo a partir de ellos, no de los profesionales. Hay que plantear el recurso al apoyo disponible mediante la filiación religiosa de la familia.
- Deben tenerse en cuenta las necesidades específicas de los niños. En demasiadas ocasiones, los niños maltratados no reciben servicios directos.
- Hay que conocer los recursos de la comunidad y facilitar las derivaciones adecuadas.
- Debe proporcionarse apoyo, establecer un seguimiento, revisar el progreso y ajustar el plan si es preciso.
- Hay que aceptar que el maltrato a menudo requiere una intervención a largo plazo con apoyo y monitorización continuos.

CONSECUENCIAS DEL MALTRATO INFANTIL

El maltrato infantil suele causar unas secuelas significativas médicas, psiquiátricas y sociales a corto y largo plazo. Los niños que han sufrido maltrato físico tienen un riesgo de presentar muchos problemas, como trastornos de conducta, comportamiento agresivo, reducción del funcionamiento cognitivo y mal rendimiento escolar. El abandono también suele asociarse a muchos problemas potenciales. Incluso aunque un niño maltratado parezca tener un funcionamiento adecuado, los profesionales sanitarios y los progenitores deben estar atentos a la posibilidad de que aparezcan problemas posteriores. El maltrato se asocia a un mayor riesgo de presentar en la edad adulta conductas de alto riesgo, así como problemas físicos y psiquiátricos. Los niños maltratados tienen un riesgo de convertirse en progenitores maltratadores. Los efectos neurobiológicos del maltrato y el abandono infantiles sobre el cerebro en desarrollo pueden explicar en parte algunas de estas secuelas.

Algunos niños parecen ser resilientes y puede que no presenten secuelas del maltrato, quizá debido a factores protectores o a intervenciones. Los beneficios de la intervención se han observado incluso en los niños que han sufrido las formas más graves de maltrato, como los procedentes de orfanatos rumanos, y que fueron adoptados. Cuanto más precoz es la intervención, mejores son los beneficios.

PREVENCIÓN DEL MALTRATO Y EL ABANDONO INFANTILES

Un aspecto destacado de la prevención es que muchos de los esfuerzos para reforzar a las familias y apoyar a los progenitores deberían fomentar la salud, el desarrollo y la seguridad del niño, así como evitar su maltrato y abandono. Las respuestas médicas al maltrato infantil suelen producirse después de éste, pero es preferible prevenir el problema.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los pediatras pueden ayudar de varias maneras. Una relación continua ofrece oportunidades para desarrollar la confianza y conocer las circunstancias de la familia. Una observación perspicaz de las interacciones entre los progenitores y el niño puede revelar información útil.

La **educación de los progenitores y del niño** sobre las enfermedades médicas ayuda a garantizar la aplicación del plan terapéutico y a evitar el abandono. Hay que resolver las posibles barreras que impidan el tratamiento. Diversas estrategias prácticas, como poner el plan por escrito, pueden ser útiles. Además, los consejos preventivos pueden ayudar con la crianza de los hijos, al disminuir el riesgo de maltrato. Los programas basados en el hospital que educan a los progenitores sobre los llantos de los lactantes y los riesgos de zarandearlos pueden ayudar a evitar los TCM.

El **cribado de los principales factores de riesgo psicosocial** para el maltrato (depresión, consumo de sustancias, violencia de una pareja íntima, estrés grave) y la ayuda para resolver los problemas identificados, a menudo mediante la derivación a otros servicios, pueden ayudar a evitar el maltrato. Al convertir la prevención en el elemento central de la asistencia, se ofrecen unas oportunidades excelentes para detectar de forma concisa los problemas psicosociales. La revisión tradicional de los sistemas basada en los sistemas orgánicos puede ampliarse para analizar áreas como los sentimientos sobre el hijo, el propio funcionamiento de los progenitores, una posible depresión, el consumo de sustancias, la violencia por parte de una pareja íntima, las estrategias disciplinarias, los factores estresantes y las ayudas. El modelo «Entorno Seguro para Todos los Niños» (Safe Environment for Every Kid [SEEK]) ofrece un abordaje prometedor para que los pediatras de atención primaria puedan identificar y ayudar a abordar los problemas psicológicos prevalentes. De este modo se refuerzan las familias, se apoya a los progenitores, se favorece la salud, el desarrollo y la seguridad del niño y se ayuda a evitar el maltrato infantil.

También es esencial obtener información directamente del niño o del joven, sobre todo debido a que las entrevistas separadas con los adolescentes se han convertido en la norma. Cualquier problema identificado en estas entrevistas requiere al menos una evaluación breve y un tratamiento inicial, que puede culminar en una derivación para proseguir la evaluación y el tratamiento. Se pueden programar consultas más frecuentes para ofrecer ayuda y asesoramiento a la vez que se monitoriza la situación. Se podría invitar a otros familiares clave (p. ej., padres) a que participasen, lo que fomenta una ayuda informal. Una posibilidad es establecer grupos de progenitores en los que se compartan los problemas y las soluciones.

Apoyo

Los pediatras pueden ayudar a comprender qué factores han contribuido al maltrato infantil. Cuando se actúa en apoyo de los mejores intereses del niño y de la familia, lo óptimo es abordar los factores de riesgo a nivel individual, familiar y comunitario. A nivel individual, un ejemplo de apoyo en beneficio de un niño consiste en explicar a un progenitor que un niño pequeño activo se comporta con normalidad y que no desafía de forma intencionada al progenitor. Animar a una madre a buscar ayuda para enfrentarse a una pareja violenta diciéndole por ejemplo: «tú y tu vida sois muy importantes», preguntar sobre el consumo de sustancias y ayudar a los progenitores a obtener un seguro sanitario para sus hijos son formas de apoyo. El maltrato infantil puede producirse, y de hecho se produce, incluso en familias en las que un progenitor no tolera ni aprueba la conducta de maltrato (fig. 40-10).

Los esfuerzos para mejorar el funcionamiento familiar, como alentar a los padres a implicarse en el cuidado del hijo, también son ejemplos de apoyo. Mantener la participación en el caso después de haberlo notificado a los SPM y ayudar a garantizar que se proporcionan los

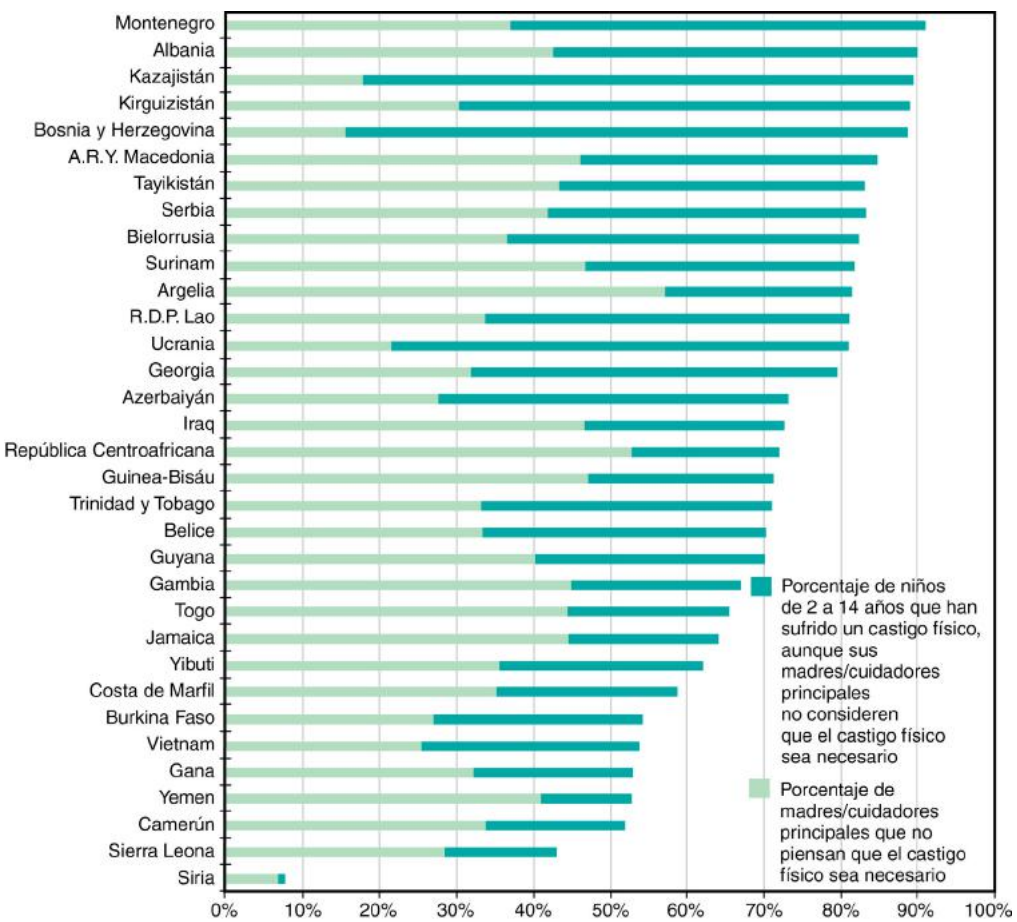

Figura 40-10 Porcentaje de madres/cuidadores principales que no piensan que el castigo físico sea necesario y porcentaje de niños de 2 a 14 años que han sufrido un castigo físico, aunque sus madres/cuidadores principales no consideren que el castigo físico sea necesario, en países seleccionados con datos disponibles. *(De: UNICEF global databases 2011, from DHS, MICS and other national surveys, 2005-2006.* http://www.childinfo.org/discipline.html.)

booksmedicos.org

servicios adecuados también es una forma de apoyo. En la comunidad, los pediatras pueden actuar como elementos influyentes de apoyo para maximizar los recursos destinados a los niños y las familias. Entre ellos, hay que citar los servicios para las mujeres y niños maltratados, así como los centros recreativos. Por último, los pediatras pueden desempeñar un papel destacado en apoyo de las políticas y programas a niveles local, estatal y nacional que beneficien a los niños y las familias. El maltrato infantil es un problema complejo que carece de soluciones sencillas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

40.1 Abuso sexual

Wendy G. Lane y Howard Dubowitz

Véase también el capítulo 119, Violación en la adolescencia.

Alrededor del 25% de las niñas y del 10% de los niños de Estados Unidos sufrirán un abuso sexual en algún momento de su infancia. Dichas cifras varían en el resto del mundo, de modo que los niños de algunos países sufren tasas incluso más altas. Si los niños y familias comparten esta información con su pediatra, dependerá, en gran medida, de la comodidad que sientan con éste y de su abertura a comentar un posible abuso sexual con las familias.

Los pediatras pueden desempeñar varios papeles diferentes a la hora de abordar el abuso sexual, como la identificación, la denuncia a los SPM, el estudio y tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual y el ofrecimiento de apoyo y tranquilidad a los niños y las familias. Los pediatras también pueden participar en la prevención del abuso sexual aconsejando a los progenitores y niños sobre las formas de ayudar a mantenerse a salvo de este abuso. En muchas jurisdicciones de Estados Unidos, los pediatras generales tienen una función de cribado, mientras que la evaluación médica definitiva corre a cargo de un especialista en abuso infantil.

DEFINICIÓN

El abuso sexual puede definirse como cualquier conducta o acción sexual dirigida hacia un niño que no es deseada o supone una explotación. Varias definiciones legales distinguen entre abuso y agresión sexual; el primero lo comete un cuidador o un miembro del domicilio, mientras que la segunda la lleva a cabo alguien sin relación de custodia ni de otro tipo con el niño. En este capítulo, el término de *abuso sexual* englobará tanto el abuso como la agresión. Se debe señalar que el abuso sexual *no* tiene por qué implicar un tocamiento o contacto directo con quien lo perpetra. Mostrar pornografía a un niño, filmar o fotografiar a un menor en posturas sexualmente explícitas y alentar o forzar a un niño a realizar actos sexuales con otro también constituyen abuso sexual.

PRESENTACIÓN DEL ABUSO SEXUAL

Los cuidadores pueden sospechar la posibilidad de que exista un abuso sexual cuando los niños muestran una conducta sexualmente explícita. Esta conducta incluye lo que está fuera de la norma para la edad y nivel de desarrollo del niño. Para los preescolares y los niños en edad escolar, esta conducta puede consistir en masturbación compulsiva, intentos de realizar actos sexuales con adultos o con otros niños, o solicitar a los adultos o a otros niños que realicen actos sexuales con ellos. Los adolescentes pueden desarrollar una promiscuidad sexual e incluso incurrir en la prostitución. Los niños mayores y los adolescentes pueden responder abusando sexualmente de otros niños más pequeños. Hay que saber que esta conducta también puede deberse a una exposición accidental (p. ej., un niño que entra en el dormitorio de sus progenitores por la noche y los encuentra teniendo relaciones sexuales) o por abandono (p. ej., ver películas pornográficas cuando un niño puede visualizarlas).

Los niños que han sufrido un abuso sexual en ocasiones proporcionan una descripción clara y espontánea a un adulto de confianza. A menudo los signos de abuso sexual son mucho más sutiles. En algunos niños, los cambios conductuales son el primer indicio de que algo va mal. Los cambios conductuales inespecíficos, como el retraimiento social, impulsividad, un mayor apegamiento o temerosidad, distraibilidad y dificultades del aprendizaje, se pueden atribuir a diversos cambios en la vida o factores estresantes. La regresión de los hitos del desarrollo, incluida una enuresis o encopresis de nueva aparición (v. cap. 23), es otra conducta que los cuidadores pueden pasar por alto como un indicio de abuso sexual. Los adolescentes pueden responder deprimiéndose, experimentando con las drogas o el alcohol, o huyendo de casa. Debido a que los síntomas inespecíficos son muy frecuentes entre los niños que han sufrido abuso sexual, casi siempre debería incluirse en el diagnóstico diferencial de los cambios conductuales infantiles.

Algunos niños pueden no mostrar cambios conductuales o bien proporcionar cualquier otro indicio de que algo va mal. En estos niños, el abuso sexual puede descubrirse cuando otra persona presencia el abuso o descubre evidencias como fotografías o vídeos sexualmente explícitos. El embarazo puede ser otra forma de identificación del abuso sexual. También hay niños (algunos sintomáticos y otros asintomáticos) en quienes el abuso no se identificará en ningún momento de su infancia.

PAPEL DEL PEDIATRA GENERAL EN LA EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE UN POSIBLE ABUSO SEXUAL

Antes de determinar dónde y cómo se evalúa a un niño con sospecha de abuso sexual, es esencial valorar y descartar la presencia de cualquier problema médico que se haya confundido con el abuso. Varios hallazgos a nivel genital pueden suscitar sospechas de abuso, pero a menudo tienen explicaciones alternativas. Un eritema genital en una niña prepuberal se debe en más ocasiones a una vulvovaginitis inespecífica, eccema o a una infección por estafilococos del grupo A, estreptococos, *Haemophilus, Neisseria* o levaduras. El liquen escleroso es una causa menos frecuente de eritema. El exudado vaginal puede deberse a enfermedades de transmisión sexual, pero también a un cuerpo extraño vaginal, el inicio de la pubertad o una infección por *Salmonella, Shigella* o *Yersinia*. Las úlceras genitales pueden deberse al virus del herpes simple y a la sífilis, pero también al virus de Epstein-Barr, varicela-zóster, enfermedad de Crohn y enfermedad de Behçet. Una hemorragia genital puede estar causada por un prolapso uretral, cuerpo extraño vaginal, traumatismo accidental y tumores vaginales.

Cuando otras afecciones médicas no se sospechan, se han descartado o son menos probables que el abuso, se debe sospechar la posibilidad de que se trate de un caso de abuso sexual (fig. 40-11). Se debe determinar dónde y cómo se evalúa al niño con sospecha de abuso sexual en función de cuánto tiempo ha transcurrido desde el último episodio de abuso y de si el niño es prepuberal o pospuberal. En los niños prepuberales, si el abuso se ha pro-

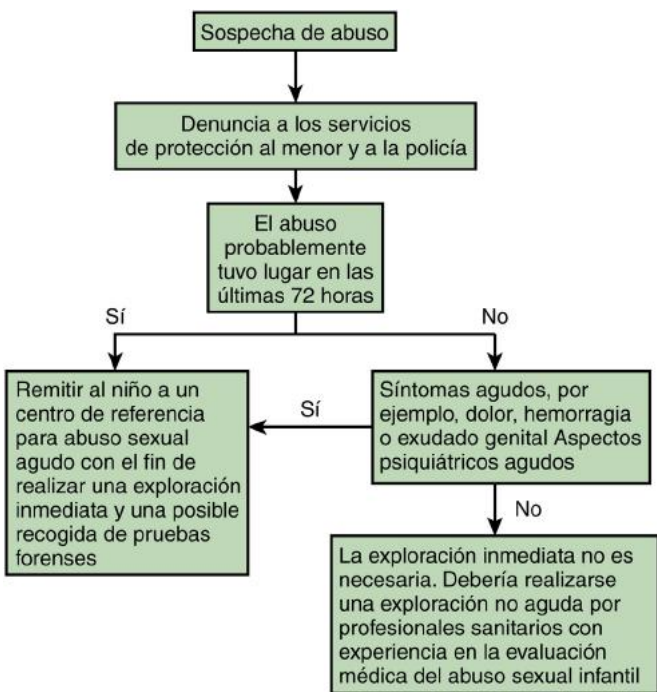

Figura 40-11 Protocolo de cribado para los niños con sospecha de abuso sexual.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Referencias generales

Agrawal S, Peters MJ, Adams GGW, et al: Prevalence of retinal hemorrhages in critically ill children, *Pediatrics* 129:e1388-e1396, 2012.

Albert DM, Blanchard JW, Knox BL: Ensuring appropriate expert testimony for cases involving the "shaken baby", *JAMA* 308:39-40, 2012.

Anderst JD, Carpenter SL, Abshire TC, et al: Evaluation for bleeding disorders in suspected child abuse, *Pediatrics* 131:e1314-e1322, 2013.

Binenbaum G, Rogers DL, Forbes BJ, et al: Patterns of retinal hemorrhage associated with increased intracranial pressure in children, *Pediatrics* 132:e430-e434, 2013.

Botash AS: He fell from dad's arms: subdural hemorrhages in an infant, *J Pediatr* 162:1061-1064, 2013.

Carpenter SL, Abshire TC, Anderst JD, et al: Evaluating for suspected child abuse: conditions that predispose to bleeding, *Pediatrics* 131:e1357-e1373, 2013.

Dubowitz H, Bennett S: Physical abuse and neglect of children: key health issues, *Lancet* 2(369):1891-1899, 2007.

Dubowitz H, DePanfilis D, editors: *The Handbook for Child Protection*, Thousand Oaks, CA, 2000, Sage Publications.

Dubowitz H: *World Perspectives on Child Abuse*, Denver, CO, 2012, The International Society for the Prevention of Child Abuse and Neglect.

Dwek JR: The radiographic approach to child abuse, *Clin Orthop Relat Res* 469:776-789, 2011.

Ellingson CC, Livingston JS, Fanaroff JM: End-of-life decision in abusive head trauma, *Pediatrics* 129:541-574, 2012.

Gilbert R, Fluke J, O'Donnell M, et al: Child maltreatment: variation in trends and policies in six developed countries, *Lancet* 379:758-770, 2012.

Gilbert R, Kemp A, Thoburn J, et al: Child maltreatment 2: recognizing and responding to child maltreatment, *Lancet* 373:167-180, 2009.

Greiner MV, Berger RP, Thackeray JD, et al: Dedicated retinal examination in children evaluated for physical abuse without radiographically identified traumatic brain injury, *J Pediatr* 163:527-531, 2013.

Jenny C, editor: *Child Abuse and Neglect: Diagnosis*, Treatment, and Evidence, Philadelphia, 2010, Elsevier Health Sciences.

Jonson-Reid M, Kohl PL, Drake B: Child and adult outcomes of chronic child maltreatment, *Pediatrics* 129(5):839-845, 2012.

Kemp AM, Dunstan F, Harrison S, et al: Patterns of skeletal fractures in child abuse: systematic review, *BMJ* 337:a1518, 2008.

Kim SC, Gostin LO, Cole TB: Child abuse reporting—rethinking child protection, *JAMA* 308:37-38, 2012.

Kocher MS, Dichtel L: Osteogenesis imperfecta misdiagnosed as child abuse, *J Pediatr Orthop B* 20:440-443, 2011.

Laskey AL, Stump TE, Hicks RA, et al: Yield of skeletal surveys in children ≤18 months of age presenting with isolated skull fractures, *J Pediatr* 162:86-89, 2013.

Li S, Mitchell E, Fromkin J, et al: Retinal hemorrhages in low-risk children evaluated for physical abuse, *Arch Pediatr Adolesc Med* 165:913-917, 2011.

Lucas-Herald A, Butler S, Mactier H, et al: Prevalence and characteristics of rib fractures in ex-preterm infants, *Pediatrics* 130:1116-1119, 2012.

Moyer VA: US Preventive Services Task Force: Primary care interventions to prevent child maltreatment: U.S. preventive services task force recommendation statement, *Ann Intern Med* 159:1-30, 2013.

Norman RE, Byambaa M, De R, et al: The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis, *PLoS Med* 9:e1001349, 2012.

Pandya NK, Baldwin K, Wolfgruber H, et al: Child abuse and orthopaedic injury patterns: analysis at a level 1 pediatric trauma center, *J Pediatr Orthop* 29:618-625, 2009.

Piteau SJ, Ward MGK, Barrowman NJ, et al: Clinical and radiologic characteristics associated with abusive and nonabusive head trauma: a systematic review, *Pediatrics* 130:315-323, 2012.

Rooks VJ, Eaton JP, Ruess L, et al: Prevalence and evolution of intracranial hemorrhage in asymptomatic term infants, *AJNR Am J Neuroradiol* 29:1082-1089, 2008.

Scott DA: The landscape of child maltreatment, *Lancet* 373:101-102, 2009.

Sheets LK, Leach ME, Koszewski IJ, et al: Sentinel injuries in infants evaluated for child physical abuse, *Pediatrics* 131:701-707, 2013.

Sirotnak A: Child abuse and neglect, *Pediatr Clin North Am* 56(2):xi-xii, 2009.

Watts P, Maguire S, Kwok T, et al: Newborn retinal hemorrhages: a systematic review, *J AAPOS* 17:70-78, 2013.

Maltrato físico

Afifi TO, Mota NP, Dasiewicz P, et al: Physical punishment and mental disorders: results from a nationally representative US sample, *Pediatrics* 130(2):184-192, 2012.

Barnes PM, Norton CM, Dunstan FD, et al: Abdominal injury due to child abuse, *Lancet* 366:234-235, 2005.

Bhardwaj G, Chowdhury V, Jacobs MB, et al: A systematic review of the diagnostic accuracy of ocular signs in pediatric abusive head trauma, *Ophthalmology* 117(5):983-992, 2010, e17.

Bishop N, Aprigg A, Dalton A: Unexplained fractures in infancy: looking for fragile bones, *Arch Dis Child* 92:251-256, 2007.

Chester DL, Jose RM, Aldlyami E, et al: Non-accidental burns in children—are we neglecting neglect? Burns 32(2):222-228, 2006.

Curcoy AI, Trenchs V, Moraled M, et al: Do retinal hemorrhages occur in infants with convulsions? *Arch Dis Child* 94:873-875, 2009.

Di Pietro MA, Brody AS, Cassady CI, et al: Diagnostic imaging of child abuse, *Pediatrics* 123:1430-1435, 2009.

Flaherty EG, Perez-Rossello JM, Levine MA, et al: Evaluating children with fractures for child physical abuse, *Pediatrics* 133, 2014, e477–e409.

Global Initiative to End All Corporal Punishment of Children: *Ending legalised violence against children*. Global Report 2012. http://www.endcorporalpunishment.org/pages/frame.html.

Goldman M, Dagan Z, Yair M, et al: Severe cough and retinal hemorrhage in infants and young children, *J Pediatr* 148:835-836, 2006.

Guenther E, Powers A, Srivastava R, et al: Abusive head trauma in children presenting with an apparent life-threatening event, *J Pediatr* 157:821-825, 2010.

Harper NS, Feldman KW, Sugar NF, et al: Additional injuries in young infants with concern for abuse and apparently isolated bruises, *J Pediatr* 165:383-388, 2014.

Ibrahim NG, Wood J, Margulies S, et al: Influence of age and fall type on head injuries in infants and toddlers, *Int J Dev Neurosci* 30(3):201-206, 2012.

Kemp AM, Dunstan F, Harrison S, et al: Patterns of skeletal fractures in child abuse: systematic review, *BMJ* 337:a1518, 2008.

Leventhal JM, Gaither JR: Incidence of serious injuries due to physical abuse in the United States: 1997 to 2009, *Pediatrics* 130(5):e847-e852, 2012.

Levin AV: Retinal hemorrhage in abusive head trauma, *Pediatrics* 126(5):961-970, 2012.

Lindberg DM, Berger RP, Reynolds MS, et al: Yield of skeletal survey by age in children referred to abuse specialists, *J Pediatr* 164:1268-1273, 2014.

Lindberg DM, Shapiro RA, Blood EA, et al: Utility of hepatic transaminases in children with concern for abuse, *Pediatrics* 131(2):268-275, 2013.

Lindberg DM, Shapiro RA, Laskey AL, et al: ExSTRA Investigators: Prevalence of abusive injuries in siblings and household contacts of physically abused children, *Pediatrics* 130(2):193-201, 2012.

Mash C, Frazier T, Nowacki A, et al: Development of a risk-stratification tool for medical child abuse in failure to thrive, *Pediatrics* 128(6):e1467-e1473, 2011.

Maguire S: Which injuries may indicate child abuse? *Arch Dis Child Pract Ed* 95:170-177, 2010.

Maguire S, Mann M: Systematic reviews of bruising in relation to child abuse-what have we learnt: an overview of review updates, *Evid Based Child Health* 8(2):255-263, 2013.

Maguire S, Mann MK, Sibert J, et al: Are there patterns of bruising in childhood which are diagnostic or suggestive of abuse? A systematic review, *Arch Dis Child* 90(2):182-186, 2005.

Maguire SA, Upadhyaya M, Evans A, et al: A systematic review of abusive visceral injuries in childhood—their range and recognition, *Child Abuse Negl* 37(7):430-445, 2013.

Maguire SA, Watts PO, Shaw AD, et al: Retinal haemorrhages and related findings in abusive and non-abusive head trauma: a systematic review, *Eye (Lond)* 27(1):28-36, 2013.

Metz JB, Schwartz KA, Feldman KW, et al: Non-cutaneous conditions clinicians might mistake for abuse, *Arch Dis Child* 99:817-823, 2014.

Pierce MC, Bertocci GE, Janosky JE, et al: Femur fractures resulting from stair falls among children: an injury plausibility model, *Pediatrics* 115(6):1712-1722, 2005.

Prosser I, Lawson Z, Evans A, et al: A timetable for the radiologic features of fracture healing in young children, *AJR Am J Roentgenol* 198(5):1014-1020, 2012.

Ravichandiran N, Schuh S, Bejuk M, et al: Delayed identification of pediatric abuse related fractures, *Pediatrics* 125:60-66, 2010.

Saperia J, Lakhanpaul M, Kemp A, et al: When to suspect child maltreatment: summary of NICE guidelines, *BMJ* 339:b2689, 2009.

Schilling S, Wood JN, Levine MA, et al: Vitamin Dstatus in abused and nonabused children younger than 2 yr old with fractures, *Pediatrics* 127(5):835-841, 2011.

Thackeray JD, Scribano PV, Lindberg DM: Yield of retinal examination in suspected physical abuse with normal neuroimaging, *Pediatrics* 125:e1066-e1071, 2010.

Wilson PM, Chua M, Care M, et al: Utility of head computed tomography in children with a single extremity fracture, *J Pediatr* 164:1274-1279, 2014.

Abandono

Dubowitz H: Neglect in children, *Pediatr Ann* 42(4):73-77, 2013.

Mills R, Alati R, O'Callaghan M, et al: Child neglect and cognitive function at 14 years of age: findings from a birth cohort, *Pediatrics* 127:4-10, 2011.

Naughton AM, Maguire SA, Mann MK, et al: Emotional, behavioral, and developmental features indicative of neglect or emotional abuse in preschool children: a systematic review, *JAMA Pediatr* 10:1-7, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Prevención

Butchart A, Kahane T, Harvey AP, et al. *Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence*, Geneva, 2006, WHO and International Society for the Prevention of Child Abuse and Neglect.

Dias MS, Smith K, DeGuehery K, et al: Preventing abusive head trauma among infants and young children: a hospital-based, parent education program, *Pediatrics* 115(4):e470-e477, 2005.

Dubowitz H, Feigelman S, Lane W: Pediatric primary care to help prevent child maltreatment: the Safe Environment for Every Kid (SEEK) Model, *Pediatrics* 123:858-864, 2009.

Dubowitz H, Lane WG, Semiatin JN, et al: The SEEK model of pediatric primary care: can child maltreatment be prevented in a low-risk population? *Acad Pediatr* 12(4):259-268, 2012.

Flaherty EG, Stirling J: and The Committee on Child Abuse and Neglect: The pediatrician's role in child maltreatment prevention, *Pediatrics* 126(4):833-841, 2010.

Macmillan HL, Wathen CN, Barlow J, et al: Interventions to prevent child maltreatment and associated impairment, *Lancet* 373(9659):250-266, 2009.

Aspectos profesionales

Flaherty EG, Sege R: Barriers to physician identification and reporting of child abuse, *Pediatr Ann* 34(5):349-356, 2005.

Flaherty EG, Sege RD, Griffith J, et al: From suspicion of physical child abuse to reporting: primary care clinician decision-making, *Pediatrics* 122:611-619, 2008.

Foreman DM, Williams J: Medical law and protection of children, *BMJ* 337(a1380), 2008.

Jenny C: Supporting paediatricians who work in child maltreatment, *Lancet* 373:105-197, 2009.

Lane WG, Dubowitz H: Identification and reporting of abusive fractures by orthopaedic surgeons, *Clin Orthop Relat Res* 261:219-225, 2007.

Lane WG, Dubowitz H: Primary care pediatricians' experience, comfort and competence in the evaluation and management of child maltreatment: do we need child abuse experts? *Child Abuse Negl* 33:76-83, 2009.

Comunicados sobre la política de la Academia Americana de Pediatría

American: Academy of Pediatrics, Section on Radiology: Diagnostic imaging of child abuse, *Pediatrics* 123:1430-1435, 2009.

Carpenter SL, Abshire TC, Anderst JD, et al: Evaluating for suspected child abuse: conditions that predispose to bleeding, *Pediatrics* 131(4):1357-1373, 2013.

Christian CW, Block R: the Committee on Child Abuse and Neglect: Abusive head trauma in infants and children, *Pediatrics* 123(5):1409-1411, 2009.

Christian CW, Sege RD: The Committee on Child Abuse and Neglect, The Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention, The Council on Community Pediatrics: Child fatality review, *Pediatrics* 126(3):592-596, 2010.

Flaherty EG, Stirling J: The Committee on Child Abuse and Neglect: The pediatrician's role in child maltreatment prevention, *Pediatrics* 126(4):833-841, 2010.

Hibbard R, Barlow J, MacMillan H, et al: Psychological maltreatment, *Pediatrics* 130(2):372-378, 2012.

Hibbard R, Desch L, American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect, et al: Maltreatment of children with disabilities, *Pediatrics* 119:1018-1025, 2007.

Hymel KP, Committee on Child Abuse and Neglect, et al: Distinguishing sudden infant death syndrome from child abuse fatalities, *Pediatrics* 118:421-427, 2006.

Jenny C: for the Committee on Child Abuse and Neglect: Evaluating infants and young children with multiple fractures, *Pediatrics* 118:1299-1303, 2006.

Kellogg ND: Committee on Child Abuse and Neglect: Evaluation of suspected child physical abuse, *Pediatrics* 119:1232-1241, 2007.

Kellogg N: the Committee on child Abuse and Neglect: Oral and dental aspects of child abuse and neglect, *Pediatrics* 116(6):1565-1568, 2005.

Levin AV, Christian CW: The Committee on Child Abuse and Neglect, Section on Ophthalmology: The eye examination in the evaluation of child abuse, *Pediatrics* 126(2):376-380, 2010.

Stirling J: and the Committee on Child Abuse and Neglect: Beyond Munchausen syndrome by proxy: identification and treatment of child abuse in a medical setting, *Pediatrics* 119(5):1026-1030, 2007.

Stirling J, Committee on Child Abuse and Neglect and Section on Adoption and Foster Care, et al: Understanding the behavioral and emotional consequences of child abuse, *Pediatrics* 122:667-673, 2008.

Thackeray JD, Hibbard R, Dowd MD, et al: the role of the pediatrician, *Pediatrics* 125(5):1094-1100, 2010.

booksmedicos.org

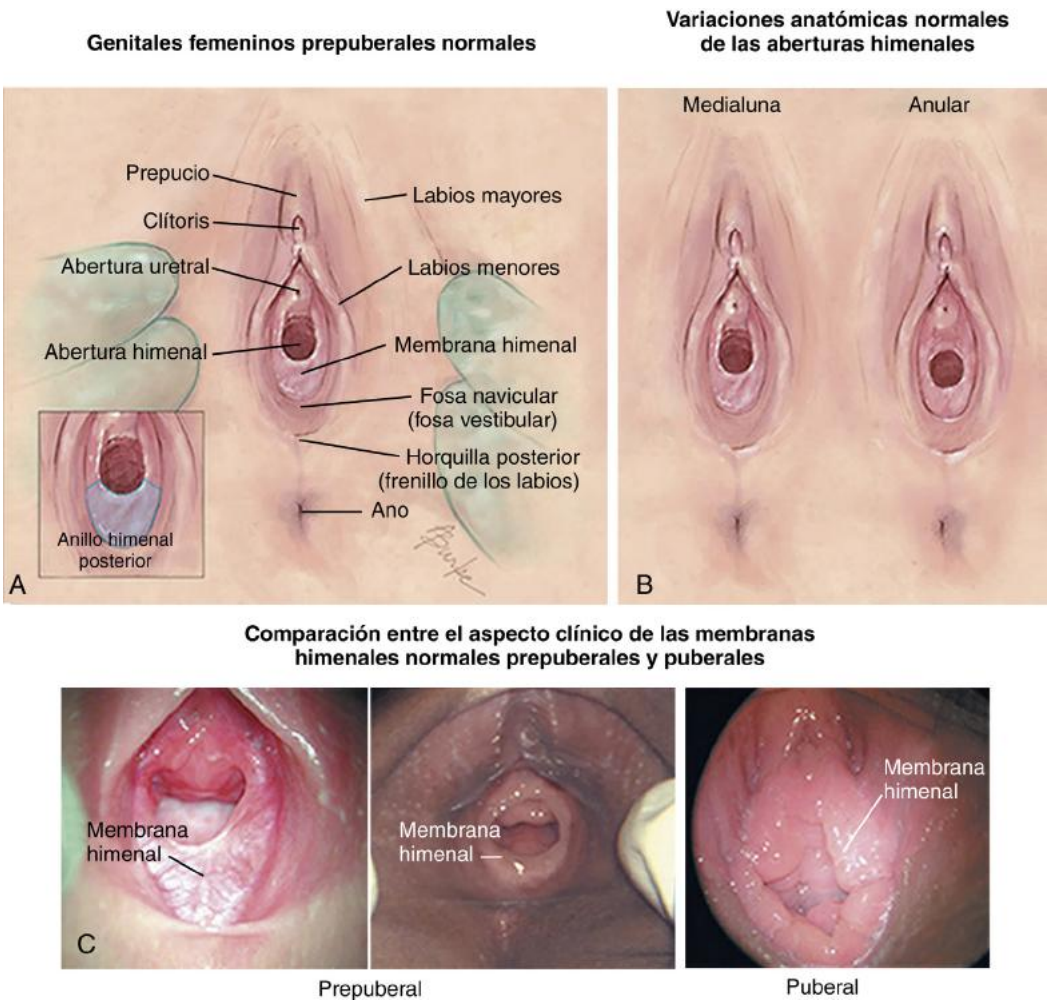

Figura 40-12 Anatomía genital prepuberal femenina. **A,** El recuadro muestra la región denominada anillo himenal posterior, entre las 4 y las 8 horas *(sombreada en azul).* **B,** Hay un rango de variaciones anatómicas normales de las aberturas himenales. Las formas más comunes son la anular y la de medialuna. **C,** Las fotografías ilustran el rango de membranas himenales prepuberales y puberales normales. En la mayoría de las niñas, el himen se engruesa y se vuelve más redundante durante la pubertad. *(De Berkoff MC, Zolotor AJ, Makoroff KL y cols.: Has this prepubertal girl been sexually abused?* JAMA *2008;300:2779-2792.)*

ducido en las 72 horas previas, suele estar indicada una recogida de pruebas forenses (p. ej., frotis de los genitales externos, vagina, ano y boca, lo que en ocasiones se denomina «kit de violación») y el menor debería remitirse a un centro equipado para recoger estas pruebas forenses. Dependiendo de la jurisdicción, este centro puede ser un servicio de urgencias, un centro de protección de menores o una clínica ambulatoria. Si el último episodio de abuso ha tenido lugar más de 72 horas antes, la probabilidad de recuperar pruebas forenses es muy baja y no es necesario recoger dichas pruebas. En las mujeres pospuberales, muchos expertos recomiendan la recogida de pruebas forenses hasta 120 horas después del abuso (el mismo límite temporal que para las mujeres adultas). Este mayor intervalo de tiempo está justificado porque algunos estudios han demostrado que el semen puede permanecer en la cúpula vaginal pospuberal durante más de 72 horas.

El centro de referencia puede ser distinto cuando el menor no se presenta hasta después del período de corte para realizar una exploración aguda. Debido a que los servicios de urgencias puede que no tengan un experto en abuso infantil y, además, pueden estar abarrotados, ser ruidosos y carecer de intimidad, se recomienda efectuar la exploración en un lugar alternativo, como un centro de protección de menores o una clínica ambulatoria. Si la exploración no es urgente, se aconseja esperar a la mañana siguiente, porque es más fácil entrevistar y explorar a un menor que no esté cansado e irritable. Los médicos que deriven al menor deberían estar familiarizados con los procedimientos de cribado en sus comunidades, incluidos los centros de referencia para las exploraciones aguda y crónica, así como con la existencia de centros de referencia distintos para los niños pre y pospuberales.

Los niños con sospecha de abuso sexual pueden acudir a la consulta del pediatra refiriendo con claridad un caso de abuso o con indicios más sutiles. En esta situación, una conversación privada y breve entre el pediatra y el niño puede ofrecer una oportunidad para que el menor hable con sus propias palabras sin que el progenitor lo haga por él. Esto puede ser fundamental cuando el cuidador no cree al niño o si es reticente o incapaz de ofrecer apoyo emocional y protección. Comentar a los cuidadores que una conversación privada es parte de la evaluación rutinaria de los temores del niño puede ayudar a calmar a un progenitor dubitativo.

A la hora de hablar con el niño, los expertos recomiendan establecer la relación comenzando con preguntas generales y abiertas, como «¿quién vive en casa?» y «¿cuáles son tus actividades favoritas?». Las preguntas sobre el abuso sexual deberían ser de tipo no dirigido. El pediatra debería explicar que en ocasiones los niños resultan heridos o molestados por otras personas y que se pregunta si eso le podría haber pasado al niño. Las preguntas abiertas, como «¿me puedes decir algo más de lo que te ha pasado?», permiten que el niño proporcione más información y aclaraciones con sus propias palabras. *No* es necesario obtener una información extensa sobre lo que ha sucedido porque el niño suele someterse a una entrevista forense una vez que se realiza una denuncia a los SPM y comienza la investigación. Los niños muy pequeños y los que presentan un retraso del desarrollo pueden carecer de las habilidades verbales para describir lo que ha sucedido. En esta situación, la anamnesis del cuidador puede proporcionar suficiente información para requerir que se realice una denuncia a los SPM sin entrevistar al niño.

booksmedicos.org

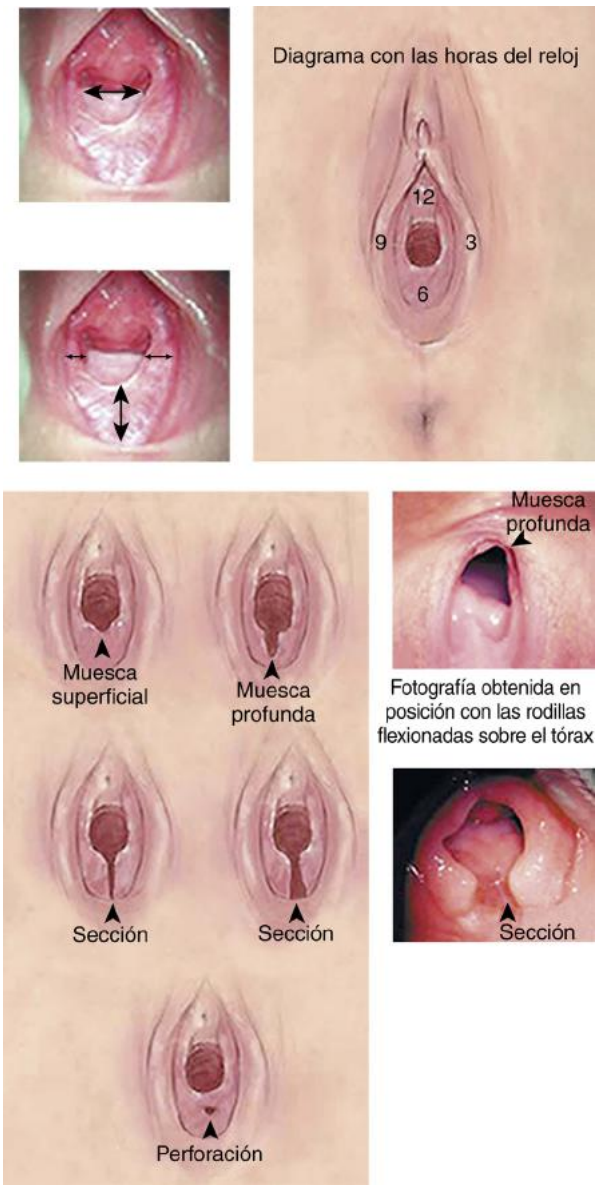

Figura 40-13 Características de la membrana himenal. Cuando se considere la posibilidad de un abuso sexual durante una exploración, el médico debería documentar los hallazgos positivos y negativos pertinentes. Además de los signos clínicos mostrados en la imagen, otros posibles hallazgos son los vasos himenales prominentes, protrusiones, apéndices, cresta intravaginal longitudinal, cresta externa, bandas periuretrales o bandas vestibulares. La perforación del himen no es un hallazgo que suela describirse en la bibliografía. *(De Berkoff MC, Zolotor AJ, Makoroff KL y cols.: Has this prepubertal girl been sexually abused?* JAMA *2008;300:2779-2792.)*

Los 50 estados de EE.UU. (y un número creciente de otras naciones) obligan a que los profesionales denuncien las sospechas de maltrato a los SPM. Los criterios específicos de la «duda razonable» no suelen estar definidos por la ley estatal. Está claro que la denuncia no requiere una certidumbre de que se ha producido el abuso. Por tanto, puede ser adecuado denunciar el caso de una niña con problemas de la conducta sexual cuando no se pueda identificar una exposición sexual accidental y la niña no confirme ni niegue un abuso durante la conversación con ella.

EXPLORACIÓN FÍSICA EN MENORES CON SOSPECHA DE ABUSO SEXUAL

Muchos médicos no están familiarizados con la anatomía genital y su exploración, sobre todo en las niñas prepuberales (figs. 40-12 y 40-13). Debido a que alrededor del 95% de las niñas que se someten a una evaluación médica después de un abuso sexual tienen una exploración normal, el papel del profesional de asistencia primaria suele ser simplemente distinguir entre una exploración normal y los hallazgos indicativos de los problemas médicos comunes o de un traumatismo. La ausencia de hallazgos físicos suele poder explicarse por el tipo de contacto sexual que se ha producido. Los actos de abuso como los tocamientos, o incluso la penetración digital, pueden tener lugar sin provocar lesiones. Muchas niñas no refieren el abuso hasta días, semanas, meses o incluso años después de que haya tenido lugar. Debido a que las lesiones genitales pueden cicatrizar con rapidez, suelen estar completamente curadas cuando la niña acude para su evaluación médica. Una exploración genital normal no descarta la posibilidad de un abuso y no debería influir en la decisión de denunciarlo a los SPM.

Incluso con la elevada proporción de exploraciones genitales normales, la realización de una exploración física exhaustiva es de utilidad. Se pueden identificar lesiones o problemas médicos no sospechados, como adherencias labiales, himen imperforado o un pequeño prolapso uretral. Además, la tranquilización sobre la salud física de la niña puede aliviar los temores y reducir la ansiedad de ésta y de la familia.

Pocos hallazgos de la exploración genital son diagnósticos de abuso sexual. En el período agudo, las laceraciones o hematomas de los labios, pene, escroto, tejidos perianales o periné son indicativos de un traumatismo. Asimismo, los hematomas y laceraciones del himen, así como las laceraciones perianales que se extienden en profundidad respecto al esfínter externo del ano, indican un traumatismo penetrante. Varios hallazgos no agudos también son sospechosos de abuso sexual. Una sección completa del himen hasta la base entre las posiciones de las 4 y las 8 (es decir, ausencia de tejido himenal en el anillo posterior) se considera diagnóstica de traumatismo (v. fig. 40-13). En todos estos hallazgos se debe determinar la causa de la lesión mediante la anamnesis de la niña y del cuidador. Si hay cualquier sospecha de que el hallazgo pueda deberse a abuso sexual, se debería notificar a los SPM y habría que realizar una evaluación médica por parte de un pediatra experimentado en maltrato infantil.

Las pruebas de enfermedades de transmisión sexual no están indicadas en todos los niños, pero se requieren en las situaciones descritas en la tabla 40-5. Hasta hace poco el cultivo se consideraba el método de referencia para el diagnóstico de gonorrea vaginal (v. cap. 192) e infecciones por *Chlamydia* (v. cap. 226) en menores. Cada vez existen más datos que apuntan que en las niñas prepuberales las **pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN)** para gonorrea e infecciones por clamidias bien en frotis vaginales o en orina son tan sensibles como el cultivo (o posiblemente más). Las directrices actuales de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) consideran las PAAN en orina o frotis vaginal una alternativa al cultivo en las niñas. Debido a que la obtención de frotis vaginales puede ser incómoda en niñas prepuberales, es preferible emplear una muestra de orina. El cultivo sigue siendo el método de elección para el estudio de muestras rectales y faríngeas tanto en los niños como en las niñas. Se dispone de poca información sobre el uso de las PAAN en orina de niños prepuberales. Por tanto, en el caso de los niños, los CDC siguen recomendando los cultivos de orina o muestras uretrales. Muchos expertos en abuso sexual realizan las PAAN en orina de niños prepuberales porque la toma de frotis uretrales es molesta y porque

Tabla 40-5 Situaciones que conllevan un alto riesgo de contagio de enfermedades de transmisión sexual

1. El menor tiene signos o síntomas de ETS, incluido un exudado o dolor vaginal, prurito u olor genital, síntomas urinarios y úlceras o lesiones genitales
2. El agresor sospechoso tiene una ETS conocida o un riesgo elevado de tener una ETS debido a que tiene múltiples parejas, consumo de sustancias u otros motivos
3. Cualquier otra persona que vive en el domicilio del menor tiene una ETS
4. Hay evidencias de penetración o eyaculación genital, oral o anal
5. El paciente o un progenitor solicita la realización de pruebas

ETS, enfermedad de transmisión sexual.
De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Workowski KA, Berman SM: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010, MMWR Recomm Rep *2010;59(RR-12):1-114.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

existen datos positivos que apoyan el uso de las PAAN en orina en las niñas. Para realizar las PAAN en ambos sexos, *no* se debería administrar un tratamiento empírico en el momento de la prueba. En su lugar, unas PAAN positivas deberían confirmarse mediante un cultivo o bien unas nuevas PAAN antes de aplicar el tratamiento. Debido a que la gonorrea y *Chlamydia* en niñas prepuberales no suelen causar una infección ascendente, la espera para obtener un diagnóstico definitivo antes del tratamiento no aumentará el riesgo de enfermedad pélvica inflamatoria.

Varias enfermedades de transmisión sexual suscitan las sospechas de un abuso (tabla 40-6). En una niña prepuberal, un cultivo positivo para gonorrea después del período neonatal, de tricomonas después del año de edad o de *Chlamydia* después de los 3 años indican que ha habido algún contacto con secreciones genitales infectadas, casi siempre debido a abuso sexual. La sífilis (v. cap. 218) y el VIH son diagnósticos de abuso sexual si se han descartado otros medios de contagio. Debido a la posibilidad de transmisión en el período perinatal o por contacto no sexual, la presencia de verrugas genitales es poco específica de abuso sexual. La posibilidad del abuso sexual debería considerarse y comentarse con la familia, sobre todo cuando las verrugas aparecen por primera vez después de los 3 años de edad. El herpes genital de tipo 1 o 2 es sospechoso de abuso sexual, pero no es diagnóstico debido a la existencia de otras posibles vías de contagio. En el caso del virus del papiloma humano y el virus del herpes simple, la Academia Americana de Pediatría recomienda denunciar el caso a los SPM, a menos que se considere probable una transmisión perinatal u horizontal.

PREVENCIÓN DEL ABUSO SEXUAL

Los pediatras pueden intervenir en la prevención del abuso sexual educando a los progenitores y los niños sobre la seguridad en las consultas de seguimiento del niño sano. Durante la exploración genital, el pediatra puede informar al niño de que sólo el médico y los cuidadores adultos seleccionados deberían tener permiso para ver sus «partes íntimas» y de que lo debería comunicar a un adulto de confianza si otras personas intentan hacerlo. Los pediatras pueden concienciar a los progenitores de que, en ocasiones, los niños mayores u otros adultos pueden tratar de entablar una conducta sexual con los niños. El pediatra puede enseñar a los progenitores cómo minimizar la oportunidad de que los agresores accedan al niño, por ejemplo, limitando las situaciones en las que un adulto se queda a solas con un niño, así como estando atentos al interés inusual de cualquier adulto por los niños pequeños. Además, los pediatras pueden ayudar a los progenitores a hablar a los niños sobre lo que deberían hacer si se ven enfrentados a una situación potencialmente abusiva. Algunos ejemplos consisten en indicar a los niños que digan «no», que se marchen y que cuenten la situación a un progenitor y/o a otro adulto. Si se produce el abuso, el pediatra puede explicar a los progenitores cómo reconocer los posibles signos y síntomas, y cómo tranquilizar al niño, eximiéndole de la culpa. Por último, los pediatras pueden ofrecer a los progenitores sugerencias sobre el modo de mantener una comunicación abierta con sus hijos, de modo que estas conversaciones puedan tener lugar con una mínima incomodidad de los progenitores y de los niños.

Tabla 40-6 Implicaciones de las infecciones de transmisión sexual (TS) o asociadas con las relaciones sexuales (ARS) que se encuentran frecuentemente para el diagnóstico y la denuncia del abuso sexual en lactantes y niños prepuberales

TS/ARS CONFIRMADA	EVIDENCIA DE ABUSO SEXUAL	ACCIÓN RECOMENDADA
Gonorrea*	Diagnóstica†	Denuncia‡
Sífilis*	Diagnóstica	Denuncia‡
VIH§	Diagnóstica	Denuncia‡
*Chlamydia trachomatis**	Diagnóstica†	Denuncia‡
Trichomonas vaginalis	Muy sospechosa	Denuncia‡
Condilomas acuminados (verrugas anogenitales)	Sospechosa	Denuncia‡
Herpes genital*	Sospechosa	Denuncia‡¶
Vaginosis bacteriana	No concluyente	Seguimiento médico

*Denunciar si no es probable una adquisición perinatal y si se descarta la transmisión vertical no sexual (que es infrecuente).
†Aunque el cultivo es el método de referencia, los estudios actuales están investigando el uso de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos como método diagnóstico alternativo.
‡Denunciar a la agencia designada para recibir las denuncias de sospecha de abuso infantil.
§Denunciar si no es probable su adquisición perinatal o por una transfusión.
¶Denunciar a menos que sea evidente una historia clara de autoinoculación.
De las directrices de ETS MMWR 2010. Adaptada de Kellogg N, American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect: The evaluation of sexual abuse in children, Pediatrics *2005;116:506-512.*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

40.2 Maltrato médico infantil (trastorno facticio por poderes, síndrome de Munchausen por poderes)

Howard Dubowitz y Wendy G. Lane

El término *síndrome de Munchausen* se usa para describir situaciones en las que los adultos falsean sus propios síntomas. En el *síndrome de Munchausen por poderes,* uno de los progenitores, habitualmente la madre, simula o causa una enfermedad en su hijo. Se han sugerido varios términos para describir este fenómeno: trastorno facticio por poderes, falsificación de una enfermedad pediátrica, enfermedad fabricada por el cuidador y **maltrato médico infantil (MMI).** En algunos casos, como una asfixia parcial, puede ser más apropiado hablar de «maltrato infantil».

El elemento central es que un progenitor presenta falsamente a un hijo para recibir atención médica, por ejemplo, inventándose una historia, como la descripción de crisis comiciales que nunca han tenido lugar. Un progenitor puede causar directamente una enfermedad a su hijo, para lo que puede exponerle a un tóxico, fármaco o agente infeccioso (p. ej., inyectando heces en una vía intravenosa). Los signos o síntomas también se pueden provocar, como cuando un progenitor asfixia a su hijo o bien altera las muestras de laboratorio o las mediciones de temperatura. Cada una de estas acciones puede dar lugar a que se reciba una atención médica innecesaria, en ocasiones con pruebas y cirugías invasivas. Los «problemas» suelen recidivar de forma repetida durante varios años. Además de las consecuencias físicas de las pruebas y tratamientos, hay varias secuelas sociales y psicológicas potencialmente graves y duraderas.

Los pediatras suelen pensar por error que el niño de verdad tiene un problema médico. Los progenitores, que a menudo trabajan en el ámbito sanitario, pueden ser muy hábiles a la hora de elaborar una presentación bastante plausible; se puede ofrecer un relato convincente de una crisis comicial y un electroencefalograma no puede descartar por completo la posibilidad de un trastorno comicial. Incluso después de que unas pruebas extensas no logren llegar a un diagnóstico o de que el tratamiento resulte ser ineficaz, los pediatras pueden creer que se están enfrentando a una enfermedad «nueva o rara». Sin quererlo, esto puede provocar que se continúe con las pruebas (agotando todas las posibilidades) e intervenciones, lo que perpetúa el MMI. Los pediatras suelen basarse y confiar en los progenitores para obtener una anamnesis precisa. Al igual que sucede con otras formas de maltrato infantil, el diagnóstico preciso de un MMI requiere que el profesional mantenga un escepticismo sano en ciertas circunstancias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como sucede con otras formas de maltrato infantil, la presentación del MMI puede variar en cuanto a su naturaleza y su gravedad. Se debe sospechar un MMI cuando los síntomas descritos los indique de forma repetida sólo uno de los progenitores, cuando las pruebas adecuadas no logren confirmar un diagnóstico y cuando un tratamiento aparen-

booksmedicos.org

Bibliografía

Adams JA, Kaplan RA, Starling SP, et al: Guidelines for medical care of children who may have been sexually abused, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 20:163-172, 2007.

Berkoff MC, Zolotor AJ, Makoroff KL, et al: Has this prepubertal girl been sexually abused? *JAMA* 300:2779-2792, 2008.

Black CM, Driebe EM, Howard LA, et al: Multicenter study of nucleic acid amplification tests for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in children being evaluated for sexual abuse, *Pediatr Infect Dis J* 28:608-612, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010, *MMWR Recomm Rep* 59(RR–12):1-114, 2010.

DeLago C, Deblinger E, Schroeder C, et al: Girls who disclose sexual abuse: urogenital symptoms and signs after genital contact, *Pediatrics* 122:e281-e286, 2008.

Floyed RL, Hirsh DA, Greenbaum VJ, et al: Development of a screening tool for pediatric sexual assault may reduce emergency-department visits, *Pediatrics* 128:221-226, 2011.

Giradet RG, Lahoti S, Howard LA, et al: Epidemiology of sexually transmitted infections in suspected child victims of sexual assault, *Pediatrics* 124:79-86, 2009.

Hammerschlag MR: Sexual assault and abuse of children, *Clin Infect Dis* 53(Suppl 3):S103-S109, 2011.

Jenny C, Crawford-Jakubiak JE: Committee on Child Abuse and Neglect: The evaluation of children in the primary care setting when sexual abuse is suspected, *Pediatrics* 132:e558-e567, 2013.

MacLeod KJ, Marcin JP, Boyle C, et al: Using telemedicine to improve the care delivered to sexually abused children in rural underserved hospitals, *Pediatrics* 123:223-228, 2009.

Murray L, Burnham G: Understanding childhood sexual abuse in Africa, *Lancet* 373:1924-1926, 2009.

Paras ML, Murad MH, Chen LP, et al: Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders, *JAMA* 302:550-561, 2009.

Reading R, Rannan-Eliya Y: Evidence for sexual transmission of genital herpes in children, *Arch Dis Child* 92:608-613, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

temente apropiado no sea eficaz. Los síntomas del niño, su evolución o la respuesta al tratamiento pueden ser incompatibles con cualquier enfermedad conocida. Los niños prelocutivos suelen verse afectados, aunque los niños mayores pueden ser convencidos por sus progenitores de que tienen una enfermedad y volverse dependientes de la mayor atención que reciben; esto puede dar lugar a síntomas simulados.

Los síntomas en los niños pequeños se asocian en la mayoría de los casos con la proximidad entre el cuidador implicado y el niño. La madre puede presentarse como una progenitora devota o incluso modelo que entabla relaciones estrechas con los miembros del equipo sanitario. Aunque parece estar muy interesada en la afección de su hijo, puede mostrarse relativamente distante a nivel emocional. Puede tener antecedentes de síndrome de Munchausen, aunque no siempre ha sido diagnosticada de ello. Las **hemorragias** son una presentación bastante frecuente. Puede deberse a la adición de colorantes a las muestras, la adición de sangre (p. ej., de la madre) a una muestra del niño o a la administración de anticoagulantes al menor (p. ej., warfarina).

Las **crisis comiciales** son una manifestación habitual, con una historia fácil de elaborar y con la dificultad de descartar el problema basándose en las pruebas. Un progenitor puede referir que otro médico diagnosticó el trastorno comicial y se puede continuar este mito si no se realizan esfuerzos para confirmar la base del «diagnóstico». Como alternativa, las crisis comiciales pueden inducirse con tóxicos, fármacos (p. ej., insulina), agua o sales. Los médicos deben estar familiarizados con las sustancias disponibles para las familias y con las posibles consecuencias de la exposición a ellas.

La **apnea** es otra presentación frecuente. La observación puede falsearse o crearse mediante una asfixia parcial. Un antecedente de un hermano con el mismo problema, que quizá falleció por él, debería suscitar las sospechas. Se ha grabado a progenitores de un niño hospitalizado por episodios que parecían ser potencialmente mortales mientras intentaban asfixiar a su hijo cuando estaba en el hospital.

Los signos o síntomas **digestivos** son otra manifestación habitual. La ingestión forzada de fármacos, como la ipecacuana, puede causar vómitos crónicos, mientras que la de laxantes puede ocasionar diarrea.

La **piel,** por su fácil acceso, puede quemarse, teñirse, tatuarse, lacerarse o puncionarse para simular enfermedades cutáneas agudas o crónicas.

La **sepsis recidivante** puede deberse a la administración de agentes infecciosos; las vías intravenosas durante la hospitalización pueden proporcionar una puerta de entrada asequible. Las muestras de orina y sangre pueden contaminarse con materiales extraños, sangre o heces.

DIAGNÓSTICO

A la hora de evaluar un posible MMI, deben tenerse en cuenta varias explicaciones, además de un verdadero problema médico. Algunos progenitores pueden estar muy ansiosos y mostrar una preocupación auténtica sobre los posibles problemas. Puede haber muchas razones causantes de esta ansiedad, como los rasgos de personalidad, el fallecimiento del hijo de un vecino o algo que se ha leído en internet. Como alternativa, los progenitores pueden creer algo que les dijo un médico de confianza, pese a la evidencia posterior de lo contrario y a los intentos de corregir un diagnóstico previo erróneo. Los médicos pueden contribuir de forma involuntaria a la creencia de los progenitores de que existe un problema real al tratar de establecer un diagnóstico médico con persistencia, quizá de forma razonable. Es necesario distinguir entre las exageraciones habituales (p. ej., alegar que se tiene más fiebre de la real) para crear preocupación y justificar así una visita al servicio de urgencias. Al final, el diagnóstico de MMI se basa en una evidencia clara de que el niño es sometido de forma repetida a pruebas médicas y tratamientos innecesarios, debido sobre todo a las acciones de los progenitores. Los psiquiatras tienen la responsabilidad de determinar la psicopatología subyacente de los padres.

Cuando se sospecha un MMI, el primer paso es recopilar y revisar **todas** las historias clínicas del niño, lo que es laborioso, pero fundamental. Suele ser esencial comunicarse con otros médicos que hayan tratado al niño sobre lo que se ha comunicado a la familia. La madre puede referir que el médico del niño insistió en la realización de una prueba, cuando en realidad era ella quien la solicitaba. También es necesario confirmar los datos en los que se basa un diagnóstico concreto en lugar de aceptar simplemente la información proporcionada por los padres.

Los pediatras pueden enfrentarse al dilema de cuándo aceptar que todos los diagnósticos plausibles se han descartado de forma razonable, que las circunstancias corresponden a un MMI y que ya no deberían hacerse más pruebas. La probabilidad del MMI debe sopesarse frente a la preocupación de pasar por alto un diagnóstico relevante. Se recomienda consultar con un pediatra experto en maltrato infantil. A la hora de evaluar un posible MMI, las muestras deben recogerse de forma cuidadosa sin dar la oportunidad de falsearlas. De forma similar, las mediciones de temperatura deberían observarse estrechamente.

Dependiendo de la gravedad y complejidad del caso, puede ser necesario hospitalizar al niño para llevar a cabo una observación cuidadosa con el fin de ayudar a establecer el diagnóstico. En algunos casos, como en la existencia repetida de episodios potencialmente mortales en apariencia, puede resultar útil llevar a cabo una vigilancia oculta mediante vídeo, asociada a una monitorización estrecha (intervención rápida en caso de que un progenitor intente asfixiar al niño). Es esencial que exista una estrecha coordinación entre el personal hospitalario, sobre todo porque algunos pueden ponerse de parte de la madre y molestarse incluso por la posibilidad de que se haya sospechado un MMI. Los progenitores no deberían ser informados de que se está evaluando un posible MMI hasta haber realizado el diagnóstico. En caso contrario, se influiría, como es natural, en su conducta y se comprometería llegar al diagnóstico. Todos los pasos dados para establecer el diagnóstico y toda la información pertinente deberían documentarse con gran cautela, quizá utilizando una historia clínica oculta a la que los progenitores no tengan acceso.

TRATAMIENTO

Una vez que se ha establecido el diagnóstico, el equipo médico y los SPM deben elaborar el plan terapéutico, que puede requerir una ubicación fuera del hogar y debería incluir asistencia psiquiátrica para el progenitor implicado, así como para los niños mayores afectados. Un profesional de atención primaria debe organizar y coordinar la asistencia médica adicional de forma cuidadosa. Los SPM deberían reunirse con la familia sólo una vez que el equipo médico haya informado del diagnóstico al progenitor implicado; si su intervención es más precoz, puede dificultarse la evaluación. Los progenitores a menudo responden con resistencia, negación y amenazas. Puede ser prudente que los miembros del servicio de seguridad del hospital estén cerca.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **41**

Retraso del crecimiento

Heather S. McLean y David T. Price

El retraso del crecimiento (RDC) se debe a que la cantidad de calorías utilizables necesarias para cubrir las demandas metabólicas y del crecimiento del niño es inadecuada. Ninguna serie de parámetros del crecimiento proporciona los criterios para establecer una definición universal. En el RDC se ha distinguido clásicamente entre causas orgánicas y no orgánicas, pero este modelo está obsoleto y no resulta de utilidad a los médicos que buscan tratar las causas subyacentes, que a menudo son multifactoriales. Muchos consideran diagnóstico de RDC una proporción peso:talla menor de 2 DE (o <3-5 percentiles) para la edad y el sexo; otros consideran un peso que cruce 2 percentiles enteros en la curva de crecimiento. Los pacientes con RDC pueden presentar enlentecimiento del crecimiento, falta de crecimiento o incluso pérdida de peso.

Un modelo biopsicosocial ayuda a explicar la compleja interacción entre las enfermedades leves, la salud mental de los cuidadores y el entorno doméstico. La interacción entre el niño y el progenitor a menudo es compleja; las expectativas paternas sobre la conducta del niño y el carácter real del mismo crean un modelo transaccional donde en ocasiones a menudo es difícil separar causa y efecto (acción y reacción). El niño aporta a este modelo un carácter innato con dominios conductuales, como actividad, adaptabilidad, distractibilidad, respuesta a nuevos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bass C, Glaser D: Early recognition and management of fabricated or induced illness in children, *Lancet* 383:1412-1420, 2014.

Bass C, Halligan P: Factitious disorders and malingering: challenges for clinical assessment and management, *Lancet* 383:1422-1430, 2014.

Flaherty EG, MacMillan HL: Committee on Child Abuse and Neglect: Caregiver-fabricated illness in a child: a manifestation of child maltreatment, *Pediatrics* 132:590-597, 2013.

Shaw RJ, Dayal S, Hartman JK, et al: Factitious disorder by proxy: pediatric condition falsification, *Harv Rev Psychiatry* 16:215-224, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

temente apropiado no sea eficaz. Los síntomas del niño, su evolución o la respuesta al tratamiento pueden ser incompatibles con cualquier enfermedad conocida. Los niños prelocutivos suelen verse afectados, aunque los niños mayores pueden ser convencidos por sus progenitores de que tienen una enfermedad y volverse dependientes de la mayor atención que reciben; esto puede dar lugar a síntomas simulados.

Los síntomas en los niños pequeños se asocian en la mayoría de los casos con la proximidad entre el cuidador implicado y el niño. La madre puede presentarse como una progenitora devota o incluso modelo que entabla relaciones estrechas con los miembros del equipo sanitario. Aunque parece estar muy interesada en la afección de su hijo, puede mostrarse relativamente distante a nivel emocional. Puede tener antecedentes de síndrome de Munchausen, aunque no siempre ha sido diagnosticada de ello. Las **hemorragias** son una presentación bastante frecuente. Puede deberse a la adición de colorantes a las muestras, la adición de sangre (p. ej., de la madre) a una muestra del niño o a la administración de anticoagulantes al menor (p. ej., warfarina).

Las **crisis comiciales** son una manifestación habitual, con una historia fácil de elaborar y con la dificultad de descartar el problema basándose en las pruebas. Un progenitor puede referir que otro médico diagnosticó el trastorno comicial y se puede continuar este mito si no se realizan esfuerzos para confirmar la base del «diagnóstico». Como alternativa, las crisis comiciales pueden inducirse con tóxicos, fármacos (p. ej., insulina), agua o sales. Los médicos deben estar familiarizados con las sustancias disponibles para las familias y con las posibles consecuencias de la exposición a ellas.

La **apnea** es otra presentación frecuente. La observación puede falsearse o crearse mediante una asfixia parcial. Un antecedente de un hermano con el mismo problema, que quizá falleció por él, debería suscitar las sospechas. Se ha grabado a progenitores de un niño hospitalizado por episodios que parecían ser potencialmente mortales mientras intentaban asfixiar a su hijo cuando estaba en el hospital.

Los signos o síntomas **digestivos** son otra manifestación habitual. La ingestión forzada de fármacos, como la ipecacuana, puede causar vómitos crónicos, mientras que la de laxantes puede ocasionar diarrea.

La **piel,** por su fácil acceso, puede quemarse, teñirse, tatuarse, lacerarse o puncionarse para simular enfermedades cutáneas agudas o crónicas.

La **sepsis recidivante** puede deberse a la administración de agentes infecciosos; las vías intravenosas durante la hospitalización pueden proporcionar una puerta de entrada asequible. Las muestras de orina y sangre pueden contaminarse con materiales extraños, sangre o heces.

DIAGNÓSTICO

A la hora de evaluar un posible MMI, deben tenerse en cuenta varias explicaciones, además de un verdadero problema médico. Algunos progenitores pueden estar muy ansiosos y mostrar una preocupación auténtica sobre los posibles problemas. Puede haber muchas razones causantes de esta ansiedad, como los rasgos de personalidad, el fallecimiento del hijo de un vecino o algo que se ha leído en internet. Como alternativa, los progenitores pueden creer algo que les dijo un médico de confianza, pese a la evidencia posterior de lo contrario y a los intentos de corregir un diagnóstico previo erróneo. Los médicos pueden contribuir de forma involuntaria a la creencia de los progenitores de que existe un problema real al tratar de establecer un diagnóstico médico con persistencia, quizá de forma razonable. Es necesario distinguir entre las exageraciones habituales (p. ej., alegar que se tiene más fiebre de la real) para crear preocupación y justificar así una visita al servicio de urgencias. Al final, el diagnóstico de MMI se basa en una evidencia clara de que el niño es sometido de forma repetida a pruebas médicas y tratamientos innecesarios, debido sobre todo a las acciones de los progenitores. Los psiquiatras tienen la responsabilidad de determinar la psicopatología subyacente de los padres.

Cuando se sospecha un MMI, el primer paso es recopilar y revisar **todas** las historias clínicas del niño, lo que es laborioso, pero fundamental. Suele ser esencial comunicarse con otros médicos que hayan tratado al niño sobre lo que se ha comunicado a la familia. La madre puede referir que el médico del niño insistió en la realización de una prueba, cuando en realidad era ella quien la solicitaba. También es necesario confirmar los datos en los que se basa un diagnóstico concreto en lugar de aceptar simplemente la información proporcionada por los padres.

Los pediatras pueden enfrentarse al dilema de cuándo aceptar que todos los diagnósticos plausibles se han descartado de forma razonable, que las circunstancias corresponden a un MMI y que ya no deberían hacerse más pruebas. La probabilidad del MMI debe sopesarse frente a la preocupación de pasar por alto un diagnóstico relevante. Se recomienda consultar con un pediatra experto en maltrato infantil. A la hora de evaluar un posible MMI, las muestras deben recogerse de forma cuidadosa sin dar la oportunidad de falsearlas. De forma similar, las mediciones de temperatura deberían observarse estrechamente.

Dependiendo de la gravedad y complejidad del caso, puede ser necesario hospitalizar al niño para llevar a cabo una observación cuidadosa con el fin de ayudar a establecer el diagnóstico. En algunos casos, como en la existencia repetida de episodios potencialmente mortales en apariencia, puede resultar útil llevar a cabo una vigilancia oculta mediante vídeo, asociada a una monitorización estrecha (intervención rápida en caso de que un progenitor intente asfixiar al niño). Es esencial que exista una estrecha coordinación entre el personal hospitalario, sobre todo porque algunos pueden ponerse de parte de la madre y molestarse incluso por la posibilidad de que se haya sospechado un MMI. Los progenitores no deberían ser informados de que se está evaluando un posible MMI hasta haber realizado el diagnóstico. En caso contrario, se influiría, como es natural, en su conducta y se comprometería llegar al diagnóstico. Todos los pasos dados para establecer el diagnóstico y toda la información pertinente deberían documentarse con gran cautela, quizá utilizando una historia clínica oculta a la que los progenitores no tengan acceso.

TRATAMIENTO

Una vez que se ha establecido el diagnóstico, el equipo médico y los SPM deben elaborar el plan terapéutico, que puede requerir una ubicación fuera del hogar y debería incluir asistencia psiquiátrica para el progenitor implicado, así como para los niños mayores afectados. Un profesional de atención primaria debe organizar y coordinar la asistencia médica adicional de forma cuidadosa. Los SPM deberían reunirse con la familia sólo una vez que el equipo médico haya informado del diagnóstico al progenitor implicado; si su intervención es más precoz, puede dificultarse la evaluación. Los progenitores a menudo responden con resistencia, negación y amenazas. Puede ser prudente que los miembros del servicio de seguridad del hospital estén cerca.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **41**

Retraso del crecimiento

Heather S. McLean y David T. Price

El retraso del crecimiento (RDC) se debe a que la cantidad de calorías utilizables necesarias para cubrir las demandas metabólicas y del crecimiento del niño es inadecuada. Ninguna serie de parámetros del crecimiento proporciona los criterios para establecer una definición universal. En el RDC se ha distinguido clásicamente entre causas orgánicas y no orgánicas, pero este modelo está obsoleto y no resulta de utilidad a los médicos que buscan tratar las causas subyacentes, que a menudo son multifactoriales. Muchos consideran diagnóstico de RDC una proporción peso:talla menor de 2 DE (o <3-5 percentiles) para la edad y el sexo; otros consideran un peso que cruce 2 percentiles enteros en la curva de crecimiento. Los pacientes con RDC pueden presentar enlentecimiento del crecimiento, falta de crecimiento o incluso pérdida de peso.

Un modelo biopsicosocial ayuda a explicar la compleja interacción entre las enfermedades leves, la salud mental de los cuidadores y el entorno doméstico. La interacción entre el niño y el progenitor a menudo es compleja; las expectativas paternas sobre la conducta del niño y el carácter real del mismo crean un modelo transaccional donde en ocasiones a menudo es difícil separar causa y efecto (acción y reacción). El niño aporta a este modelo un carácter innato con dominios conductuales, como actividad, adaptabilidad, distractibilidad, respuesta a nuevos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 41-1 Factores históricos del período posnatal que deben tenerse en consideración en la evaluación de un caso de retraso del crecimiento empleando un modelo biopsicosocial

ESFERA BIOLÓGICA	ESFERA PSICOSOCIAL
Frecuencia y fuente de la asistencia médica rutinaria	Provisión de cuidados al bebé, especialmente la alimentación
Mediciones del crecimiento	Privación de sueño materno
Estado de vacunación	Depresión posparto u otra enfermedad mental
Enfermedades médicas	Tipo y cantidad de apoyo social
Hospitalizaciones	Disponibilidad de descanso materno
Alergias (medicamentosas, alimentarias, otras)	Implicación del padre o la pareja
Cirugías	Violencia doméstica
Lesiones en el lactante (incluyendo hematomas)	Recursos económicos, incluyendo presupuesto para necesidades del bebé
Alimentación (vigorosa o difícil)	Inscripción en programas de ayuda gubernamental
Lactancia:	Reacción de los progenitores a la desazón/llanto
• Secreción de leche	Quién vive con el bebé
• Sensación de plenitud/vaciado	Reacciones del resto de habitantes del hogar hacia el bebé
• Frecuencia y duración de las tomas	Empleo de los progenitores
• Observación materna de la deglución del lactante	Uso de guarderías o cuidadores
• Dieta materna y problemas médicos maternos durante la lactancia	Percepción del cuidador de la ganancia de peso y del aspecto general
Alimentación con fórmula para bebés:	
• Tipo	
• Método de mezcla (concentración)	
• Frecuencia y cantidad de las tomas	
Otras ingestas en los primeros meses de vida como:	
• Agua	
• Zumo	
• Té	
• Refrescos	
• Cereales	
Horario del sueño	
Carácter del bebé	
Hitos del desarrollo	
Uso de fármacos alternativos o complementarios	

De Jenny C: Child abuse and neglect: diagnosis, treatment, and evidence, *Filadelfia, 2011, Elsevier/Saunders, pág. 554, tabla 57-5.*

Tabla 41-2 Clasificación diagnóstica de las causas y ejemplos seleccionados de retraso del crecimiento

INGESTA INADECUADA	MALABSORCIÓN
Alimentación ofrecida inadecuada	Fibrosis quística
• Inseguridad ante los alimentos	Enfermedad celiaca
• Desconocimiento de las necesidades del niño	Enfermedad hepatobiliar
• Fórmula para bebés diluida o exceso de zumos	Alergia, insensibilidad o intolerancia a las proteínas de los alimentos
• Dificultades para la lactancia materna	Infección (giardiasis)
• Maltrato médico infantil/enfermedad fabricada por el cuidador (Munchausen por poderes)	Síndrome del intestino corto
• Abandono médico	**AUMENTO DE LAS DEMANDAS METABÓLICAS**
• Alimentos de moda como la leche «de arroz» como sustituto de la fórmula para bebés o de la leche de vaca	Resistencia a la insulina (retraso del crecimiento intrauterino)
El niño no come suficiente	Infecciones congénitas (virus de la inmunodeficiencia humana, TORCHES)
• Disfunción oromotora, enfermedad neurológica	Síndromes (Rusell-Silver, Turner, Down)
• Retraso del desarrollo	Neoplasias malignas
• Problema conductual de la alimentación (sensibilidad oromotora alterada, dolor y aversión condicionada)	Enfermedades crónicas (cardíaca, pulmonar, renal)
• Anorexia de causa sistémica	Trastornos metabólicos
Emesis	Trastornos autoinflamatorios/inmunodeficiencia
• Estenosis pilórica	Trastornos endocrinos (diabetes mellitus, diabetes insípida, hipertiroidismo)
• Reflujo gastroesofágico	
• Esofagitis eosinofílica	
• Anillos vasculares	
• Malrotación con vólvulo intermitente	
• Aumento de la presión intracraneal y otros trastornos neurológicos	
• Errores congénitos del metabolismo	
• Rumia	
• Vómitos cíclicos	

TORCHES, toxoplasma, otros microorganismos, rubéola, citomegalovirus y herpes simple.
Datos de Jaffe A: Failure to thrive: current clinical concepts, Pediatr Rev *2011;32:100-108.*

booksmedicos.org

Tabla 41-3 Retraso del crecimiento: diagnóstico diferencial por sistema

PSICOSOCIAL/CONDUCTUAL
Dieta inadecuada debida a pobreza/insuficiencia alimentaria, errores en la preparación de los alimentos
Escasas habilidades de crianza (falta de conocimiento de una dieta suficiente)
Problemas de interacción entre el niño y los padres (lucha por la autonomía, alimentación coercitiva, depresión materna)
Rechazo de los alimentos
Rumia
Problemas cognitivos o psiquiátricos de los progenitores
Maltrato o abandono infantil; privación emocional

NEUROLÓGICO
Parálisis cerebral
Tumores hipotalámicos y de otras localizaciones del SNC (síndrome diencefálico)
Trastornos neuromusculares
Trastornos neurodegenerativos

RENAL
Infección recidivante del tracto urinario
Acidosis tubular renal
Insuficiencia renal

ENDOCRINO
Diabetes mellitus
Diabetes insípida
Hipotiroidismo/hipertiroidismo
Deficiencia de hormona del crecimiento
Insuficiencia suprarrenal

GENÉTICO/METABÓLICO/CONGÉNITO
Drepanocitosis
Errores congénitos del metabolismo (acidosis orgánica, hiperamoniemia, enfermedad por almacenamiento)
Síndrome alcohólico fetal
Displasias esqueléticas
Trastornos cromosómicos
Síndromes de anomalías congénitas múltiples (VATER, CHARGE)

DIGESTIVO
Estenosis pilórica
Reflujo gastroesofágico
Reparación de una fístula traqueoesofágica
Malrotación
Síndromes de malabsorción
Enfermedad celíaca
Intolerancia a la leche: lactosa o proteína
Síndromes de insuficiencia pancreática (fibrosis quística)
Colestasis crónica
Enfermedad intestinal inflamatoria
Estados de diarrea congénita crónica
Síndrome de intestino corto
Seudoobstrucción
Enfermedad de Hirschsprung
Alergia alimentaria

CARDÍACO
Cardiopatías cianóticas
Insuficiencia cardíaca congestiva
Anillos vasculares

PULMONAR/RESPIRATORIO
Asma grave
Fibrosis quística; bronquiectasias
Insuficiencia respiratoria crónica
Displasia broncopulmonar
Hipertrofia adenoidea/amigdalina
Apnea obstructiva del sueño

VARIOS
Colagenosis vasculares
Neoplasias malignas
Inmunodeficiencia primaria
Trasplante

INFECCIONES
Infección perinatal (TORCHES)
Infecciones ocultas/crónicas
Infestación parasitaria
Tuberculosis
VIH

CHARGE, coloboma, cardiopatía, atresia de coanas, retraso del crecimiento y del desarrollo y/o anomalías del sistema nervioso central, hipoplasia genital y anomalías del oído y/o hipoacusia; TORCHES, toxoplasma, otras, rubéola, citomegalovirus y herpes simple; VATER, defectos vertebrales, ano imperforado, fístula traqueoesofágica y displasia radial y renal.

Tabla 41-4 Enfoque del fracaso del crecimiento basado en los signos y síntomas

ANAMNESIS/EXPLORACIÓN FÍSICA	SOSPECHA DIAGNÓSTICA
Escupir, vómitos, rechazo del alimento	Reflujo gastroesofágico, amigdalitis crónica, alergias alimentarias, esofagitis eosinofílica
Diarrea, heces grasientas	Malabsorción, parásitos intestinales, intolerancia a las proteínas de la leche, insuficiencia pancreática, enfermedad celíaca, inmunodeficiencia, enfermedad intestinal inflamatoria
Ronquido, respiración bucal, hipertrofia amigdalina	Hipertrofia adenoidea, apnea obstructiva del sueño
Sibilancias recidivantes, infecciones pulmonares	Asma, aspiración, alergia alimentaria, fibrosis quística, inmunodeficiencia
Infecciones recidivantes	VIH o inmunodeficiencias congénitas, defectos anatómicos
Viaje a o desde países en vías de desarrollo	Infecciones parasitarias o bacterianas del aparato digestivo

estímulos e intensidad de las respuestas. Algunos lactantes son «niños fáciles», mientras que otros son más «difíciles». Estas conductas pueden interactuar con diferentes expectativas maternas o la compresión de la conducta del niño. Las contribuciones maternas adicionales a este modelo pueden incluir la depresión posparto y los propios antecedentes maternos de maltrato o abandono en su infancia, así como aspectos ambientales domésticos, como el estrés familiar, el apoyo social/emocional insuficiente, la pobreza y un estilo de vida caótico. Además, muchas causas médicas de RDC se asocian con estos mismos factores de riesgo psicosociales y ambos deben abordarse en el tratamiento del RDC.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El peso inadecuado para la edad corregida, el peso inadecuado para la talla, el índice de masa corporal inadecuado y la incapacidad de ganar una cantidad adecuada de peso en un período de tiempo definen el RDC (v. cap. 15). Los parámetros de crecimiento deberían medirse de forma seriada y representarse en tablas de crecimiento apropiadas para el sexo, edad y, en niños prematuros, edad posconcepcional. También se dispone de tablas de crecimiento para algunas anomalías cromosómicas, como los síndromes de Down y de Turner (v. cap. 81).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 41-5	Enfoque de la exploración física
Signos vitales	Presión arterial, si mayor de 2 años, temperatura, pulso, respiraciones, saturación de oxígeno, antropometría (percentiles de crecimiento, índice de masa corporal)
Aspecto general	Actividad, afecto, postura
Piel	Higiene, exantemas, signos de traumatismos (hematomas, quemaduras, cicatrices)
Cabeza	Remolinos del pelo, color y calidad del pelo, alopecia occipital, tamaño de las fontanelas, prominencia frontal, suturas, forma, dismorfias, philtrum
Ojos	Ptosis, estrabismo, exploración del fondo de ojo si es posible, fisuras palpebrales, palidez conjuntival, ictericia, cataratas
Orejas-oídos	Forma externa, rotación, membranas timpánicas
Boca, nariz, faringe	Delgadez labial, hidratación, erupción dental, higiene dental y caries, glositis, queilosis, gingivorragia, hipertrofia amigdalina marcada
Cuello	Línea de implantación del pelo, masas, linfadenopatía
Cardiovascular	Signos de insuficiencia cardíaca congestiva, cianosis
Abdomen	Protuberancia, hepatoesplenomegalia, masas
Genitales	Malformaciones, higiene, traumatismos
Recto	Fisuras, traumatismos, hemorroides
Extremidades	Edema, dismorfias, cambios por raquitismo, uñas y lechos ungueales
Neurológico	Nervios craneales, reflejos, tono, conservación de los reflejos primitivos, calidad de los movimientos voluntarios

De American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Failure to thrive. En Kleinman RE, Greer FR, editores: Pediatric nutrition, *7.ª ed., Elk Grove Village, IL, 2014, American Academy of Pediatrics, Tab 27-3.*

ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

Las causas de un déficit del crecimiento son, entre otras: 1) la incapacidad del niño de ingerir y utilizar una cantidad suficiente de calorías, 2) la malabsorción y 3) el aumento de las demandas metabólicas. El abordaje diagnóstico se debe centrar en la causa de la desnutrición. La anamnesis, la exploración física y la observación de la interacción entre los progenitores y el niño en el contexto clínico o domiciliario suelen sugerir las etiologías más probables y, por tanto, orientan el estudio y el tratamiento más adecuado. Una anamnesis completa debe constar de los antecedentes nutricionales, familiares y prenatales, la documentación de la interacción entre el cuidador y el niño, la cantidad, calidad y frecuencia de las comidas, e información adicional sobre el comienzo del retraso del crecimiento (tabla 41-1).

Muchos niños con RDC solo son clasificados por los problemas psicológicos y/o de privación y raramente solo por el abandono infantil. Estas familias a menudo presentan factores de riesgo que también se observan en el abandono, como la pobreza, el aislamiento social y los problemas de salud mental de los cuidadores.

Las causas médicas del RDC pueden implicar a todos los sistemas orgánicos. El clínico puede enfocar el diagnóstico en función de la causa (tablas 41-2 y 41-3) o de los signos y síntomas (tabla 41-4). El comienzo de la deficiencia del crecimiento puede indicar una causa, como la introducción del gluten en la dieta en un niño con enfermedad celíaca o un suceso psicosocial concurrente. En los niños con un fracaso del crecimiento que sea simétrico desde el nacimiento se debe pensar en una anomalía cromosómica, una infección intrauterina o una exposición a teratógenos. Se debe considerar realizar estudios para descartar trastornos metabólicos en los niños con RDC acompañado por 1 de los siguientes factores: antecedentes de síntomas agudos, graves y potencialmente mortales, vómitos recurrentes, disfunción hepática, síntomas neurológicos, miocardiopatía y miopatía, afectación de los sentidos especiales, síntomas renales o rasgos dismórficos característicos y/u organomegalia.

La exploración física debería centrarse en la identificación de enfermedades crónicas, la detección de síndromes que pueden alterar el crecimiento y la documentación de los efectos de la malnutrición (tabla 41-5).

Las pruebas complementarias que se realizan en los niños con RDC deben ser sensatas y basadas en los hallazgos de la anamnesis y la exploración física. La obtención de los resultados del cribado neonatal estatal, un hemograma completo y un análisis de orina constituyen un cribado inicial razonable. Si el retraso del crecimiento coincide con la exposición al gluten está indicado realizar pruebas para descartar la enfermedad celiaca (v. cap. 338).

TRATAMIENTO

El tratamiento requiere un enfoque multidisciplinario y la comprensión de todos los elementos médicos y psicosociales que contribuyen al crecimiento del niño: estado de salud y nutricional del mismo, problemas familiares e interacción entre los progenitores y el niño. Un ambiente nutritivo adecuado en el hogar es esencial para todos los niños con RDC.

Las indicaciones para la hospitalización consisten en la malnutrición grave o el fracaso del tratamiento ambulatorio. Si un niño que requiera hospitalización no ha respondido después de 2-3 meses de tratamiento ambulatorio, se debería considerar la realización de una evaluación especializada y multidisciplinaria con el niño ingresado. La asistencia hospitalaria puede englobar una evaluación diagnóstica y de laboratorio adicional, la valoración y administración de una nutrición adecuada y una evaluación de la interacción entre los progenitores y el niño durante la alimentación.

Los niños con cuadros graves de malnutrición deben realimentarse de forma cuidadosa, con un incremento progresivo de las calorías para evitar el síndrome de realimentación (v. cap. 46). El tipo de suplementación calórica se basa en la gravedad del RDC y en la afección médica subyacente. La respuesta a la alimentación depende del diagnóstico específico, del tratamiento médico y de la gravedad del RDC. La recuperación mínima del crecimiento debería ser por lo general unas 2-3 veces superior a la ganancia media de peso para la edad corregida. Todos los niños con RDC deberían recibir una suplementación vitamínica para cumplir con la cantidad diaria recomendada, porque estos niños suelen tener deficiencias de hierro, zinc y vitamina D, así como una mayor demanda de micronutrientes durante el crecimiento de recuperación.

El tratamiento de los factores psicosociales debe ser específico de cada problema subyacente (depresión materna, recursos insuficientes para alimentos). Además, la educación de los progenitores debe centrarse en lo que supone el desarrollo normal del lactante y en la corrección de cualquier idea equivocada acerca de la alimentación y el comportamiento, así como la enseñanza al lactante de señales referentes al hambre, la saciedad y el sueño. Algunos niños que desarrollan conductas de aversión a la alimentación precisan tratamiento por equipos especializados en la materia. Si se sospecha maltrato o abandono, la familia debe ser remitida a los servicios de protección del menor.

PRONÓSTICO

El RDC en el primer año de vida, con independencia de la causa, es preocupante porque el máximo crecimiento cerebral posnatal se produce en los primeros 6 meses de vida. Los estudios que han investigado las secuelas a largo plazo del RDC en los lactantes y niños pequeños han observado resultados contradictorios y no existe un consenso claro acerca de los efectos metabólicos, cognitivos y emocionales a largo plazo. A pesar de que el pronóstico a largo plazo de los niños con RDC es variable, los investigadores apoyan el uso de intervenciones nutricionales precoces en los niños con retraso del crecimiento. El RDC precoz puede asociarse con un aumento de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (como dislipidemia, hipertensión e intolerancia a la glucosa) en la vida adulta, lo que puede relacionarse con respuestas epigenéticas a la nutrición defectuosa o a la inflamación. La importancia creciente de las enfermedades cardiovasculares entre adultos en las naciones con rentas medias y bajas en las que muchos niños siguen recibiendo una nutrición inadecuada es otro motivo por el que el RDC precoz debería ser una causa de preocupación en todo el mundo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics: Failure to thrive. In Kleinman RE, editor: *Pediatric nutrition handbook*, ed 6, Elk Grove Village, IL, 2009, American Academy of Pediatrics, pp 601-636.

DeBoer MD, Lima AA, Oría RB, et al: Early childhood growth failure and the developmental origins of adult disease: do enteric infections and malnutrition increase risk for the metabolic syndrome? *Nutr Rev* 70(11):642-653, 2012.

Ficicioglu C, An Haack K: Failure to thrive: when to suspect inborn errors of metabolism, *Pediatrics* 124:972-979, 2009.

Jaffe AC: Failure to thrive: current clinical concepts, *Pediatr Rev* 32:100-108, 2011.

Mash C, Frazier T, Nowacki A, et al: Development of a risk-stratification tool for medical child abuse in failure to thrive, *Pediatrics* 128:e1467-e1473, 2011.

Shields B, Wacogne I, Wright CM: Weight faltering and failure to thrive in infancy and early childhood, *BMJ* 345:e5931, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 42

Enfermedades crónicas en la infancia

Lisa J. Chamberlain y Paul H. Wise

EPIDEMIOLOGÍA

Los patrones de las enfermedades crónicas en la infancia son complejos y dinámicos. Las enfermedades crónicas graves en los niños son muy heterogéneas y menos frecuentes que en los adultos. Estas diferencias tienen implicaciones profundas para la organización de los servicios sanitarios infantiles, pues los pediatras tienen la difícil tarea de identificar y cuidar de los niños que presentan afecciones infrecuentes y variadas. Los servicios de asistencia sanitaria infantil han pasado a depender mucho más de programas estandarizados de detección selectiva y de sistemas protocolizados de derivación a programas de asistencia especializada regional que los sistemas sanitarios para adultos. La pediatría se ha caracterizado por un progreso rápido en la prevención de enfermedades agudas graves y en la prolongación de la vida de niños que previamente habrían fallecido por su enfermedad en etapas precoces de su vida. Estos factores han hecho que la epidemiología infantil sea mucho más dinámica que la de los adultos.

Los datos de un estudio nacional estadounidense sugieren que alrededor del 30% de todos los niños tiene algún tipo de enfermedad crónica (tabla 42-1). Si se excluyen las alergias, el eccema, las alteraciones visuales leves y otras afecciones con poca probabilidad de provocar consecuencias graves, entre el 15% y el 20% de todos los niños tienen un trastorno crónico físico, del aprendizaje o del desarrollo. Los varones tienen tasas superiores de enfermedades crónicas que las mujeres. Existe una variación considerable en cuanto a la naturaleza y la gravedad de las enfermedades crónicas en los niños (tabla 42-2). El trastorno crónico grave más frecuente es el asma. El 12% de los niños ha recibido un diagnóstico de asma en algún momento de su vida; la mitad de estos niños ha experimentado síntomas de asma en los 12 meses previos (v. cap. 144). Los trastornos de salud mental y conductuales afectan a un número elevado y creciente de niños con enfermedades crónicas. Se ha estimado que casi el 21% de los niños estadounidenses de 9-17 años tienen un trastorno mental o adictivo diagnosticable asociado con una cierta discapacidad; alrededor del 11% tiene una discapacidad significativa. Las estimaciones sugieren que el 5% tienen una depresión mayor (v. cap. 26) y alrededor del 9,5% tienen un trastorno por déficit de atención con hiperactividad (v. cap. 33). El sobrepeso no suele incluirse como una enfermedad crónica; sin embargo, en 2013 la American Medical Association clasificó la obesidad como una enfermedad. En 2010 el 12% de los niños de 2-5 años, el 18% de los de 6-11 años y casi el 18% de los de 12-19 años tenían un índice de masa corporal superior al percentil 95 (v. cap. 47). Puede asociarse a enfermedades concurrentes, como la hipertensión y diversos trastornos metabólicos.

La gravedad y el impacto de las enfermedades crónicas pueden variar ampliamente. Alrededor del 9% de todos los niños tiene limitaciones de la actividad debidas a una o más enfermedades crónicas, cifra que ha permanecido estable desde 2001. De estos niños, alrededor del 40% tiene trastornos del desarrollo o del aprendizaje, el 35% tiene enfermedades físicas crónicas y el 25% refiere afecciones psiquiátricas crónicas. Alrededor del 2% de los niños tienen trastornos crónicos y una limitación de la actividad lo bastante grave como para cumplir los criterios que les permitan beneficiarse del programa Supplemental Security Income. Entre el 12% y el 18% de todos los niños cumplen con los criterios de enfermedades crónicas y de necesidades elevadas de servicios de la definición de **niños con necesidades especiales de asistencia sanitaria (NNEAS),** dependiendo de la serie de datos que se esté evaluando.

Estas cifras actuales de prevalencia representan un incremento sustancial de las enfermedades crónicas infantiles en las últimas décadas. Mientras que alrededor del 9% de los niños presentaban una enfermedad crónica que limitaba sus actividades en 2009, la cifra comparable en 1960 era sólo del 2%. Aunque el aumento de las enfermedades crónicas infantiles se debe probablemente en parte a los cambios metodológicos de los estudios, las mejoras diagnósticas y la mayor concienciación pública de los trastornos conductuales y del desarrollo, existen evidencias firmes de que la prevalencia de algunas enfermedades crónicas infantiles significativas ha aumentado. Las tasas de asma se incrementaron de menos del 4% en 1980 al 9,5% en 2011, con las cifras más elevadas en los niños más pobres. La prevalencia del trastorno por déficit de atención/hiperactividad y autismo (v. cap. 30) también se ha elevado considerablemente. Aunque las mejoras de la supervivencia de los lactantes y niños pequeños prematuros, con anomalías congénitas y trastornos genéticos también han contribuido a la

Tabla 42-1 Prevalencia y limitación de actividad para enfermedades crónicas seleccionadas en menores de 18 años: EE.UU., 2000-2003

ENFERMEDAD	NÚMERO (EN MILES)	PREVALENCIA (POR 100.000 NIÑOS)	LIMITACIÓN DE LA ACTIVIDAD* (% DE NIÑOS CON LA ENFERMEDAD)
Asma	9.017	12.419	6,9
TDAH/TDA	4.034	6.078	5,5
Retraso del desarrollo	2.061	3.145	16,7
Cardiopatías congénitas y de otro tipo	957	1.318	9,76
Retraso mental	447	677	27,7
Parálisis cerebral	273	375	36,24
Autismo	234	322	18,2
Drepanocitosis	151	209	23,91
Diabetes	120	166	4,8
Síndrome de Down	104	141	23,9
Artritis	73	101	37,11
Distrofia muscular	35	48	81,3
Fibrosis quística	29	40	33,9

*Presencia de una alteración o problema sanitario que limita la capacidad de gatear, caminar, correr o jugar. Cifras basadas en una muestra nacional ponderada y ajustada por la edad.

TDA, trastorno por déficit de atención; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Datos del Health Interview Survey, 2000-2003. Centro Nacional de Estadísticas de Salud, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 42-2 Medidas de calidad de la asistencia sanitaria recibida por niños con necesidades especiales de asistencia sanitaria en función de los ingresos familiares: EE.UU., 2005-2006 (porcentaje que cumple la medida de calidad)

	RESPONSABILIDAD COMPARTIDA Y SATISFACCIÓN CON LOS SERVICIOS*	HOGAR MÉDICO†	SEGURO MÉDICO ADECUADO‡	EVALUACIÓN CONTINUA Y PRECOZ§	SERVICIOS BASADOS EN LA COMUNIDAD‖	TRANSICIÓN A LA VIDA ADULTA¶
<99% LPF	50,0	34,0	56,8	47,7	85,7	24,3
100-199% LPF	52,7	41,3	57,4	56,9	86,7	33,7
200-399% LPF	58,7	51,0	61,8	66,8	90,3	43,5
>399% LPF	64,8	56,2	69,1	76,8	92,0	53,7

*Las familias de los niños y jóvenes con necesidades especiales de asistencia sanitaria deben compartir la responsabilidad médica en la toma de decisiones a todos los niveles y están satisfechas con los servicios que reciben.

†Los niños y jóvenes con necesidades especiales de asistencia sanitaria deben recibir una asistencia exhaustiva continua y coordinada en un hogar médico.

‡Las familias de niños con necesidades especiales de asistencia sanitaria tienen un seguro médico privado y/o público adecuado para pagar los servicios que requieren.

§Los niños se someten de forma precoz y continua a una evaluación para detectar sus necesidades especiales de asistencia sanitaria.

‖Los servicios basados en la comunidad para los niños y jóvenes con necesidades especiales de asistencia sanitaria están organizados de modo que las familias puedan utilizarlos con facilidad.

¶Los jóvenes con necesidades especiales de asistencia sanitaria reciben los servicios necesarios para realizar las transiciones a todos los aspectos de la vida adulta, incluida la asistencia sanitaria de adultos, el trabajo y la independencia.

LPF, línea de pobreza federal (19.350 $ por familia de 4 miembros para los 48 estados contiguos y el Distrito de Columbia en 2005).

Del Departamento de Salud y Servicios Sociales de EE.UU., Health Resources and Services Administration, Maternal and Child Health Bureau: The national survey of children with special health care needs, chartbook 2005-2006, Rockville, MD, 2008, U.S. Department of Health and Human Services.

elevación de las tasas de prevalencia, esta causa sólo supone una pequeña proporción de todas las enfermedades crónicas infantiles.

Las enfermedades crónicas suponen una porción creciente de gasto sanitario infantil, enfermedades graves, hospitalizaciones y mortalidad entre los niños estadounidenses. En 37 hospitales pediátricos, los gastos debidos al 19% de los ingresos y al 23% de las hospitalizaciones pertenecían a sólo el 3% de los pacientes con hospitalizaciones recurrentes frecuentes. Los menores con enfermedades crónicas sufren unas cuatro veces más hospitalizaciones y pasan más de siete veces más días ingresados que aquéllos sin estas afecciones. Se estima que las enfermedades crónicas justifican la mayoría de las hospitalizaciones de causa no traumatológica en los niños, cifra que ha aumentado más del doble en las últimas 4 décadas, y los niños con enfermedades crónicas presentan hospitalizaciones de duración cada vez mayor. Los ingresos múltiples en un año concreto también han experimentado un incremento sustancial: un niño con una enfermedad crónica es más probable que precise ingresos múltiples, especialmente los niños con neoplasias malignas y trastornos neurológicos, aunque hasta el 25% de estos casos pueden ser ingresos programados. La mayoría de los fallecimientos no relacionados con traumatismos en los niños se debe en la actualidad a trastornos crónicos. Este cambio histórico en la distribución de la hospitalización y la mortalidad pediátricas refleja no sólo el aumento de la prevalencia de las enfermedades crónicas infantiles, sino también las reducciones marcadas de la incidencia de los trastornos pediátricos agudos graves.

Las enfermedades crónicas también contribuyen de un modo más profundo a las **disparidades sociales** en la salud infantil. Existen datos algo contradictorios sobre la asociación de pobreza y la prevalencia de enfermedades crónicas en los niños, aunque la mayoría de los estudios sugieren una elevación moderada entre los niños pobres. Los niños adscritos a programas de ayuda económica de asistencia social tienen mayor probabilidad de presentar una enfermedad crónica y los niños pobres y de origen afroamericano tienen mayores limitaciones de su actividad debido a enfermedades crónicas. Los niños latinos en edad escolar tienen tasas de enfermedad crónica similares a las de los niños blancos no latinos; sin embargo, sigue habiendo poca información sobre la prevalencia y la repercusión de la enfermedad crónica, así como de su impacto funcional entre los distintos subgrupos de niños latinos y en los subgrupos de asiáticos y de niños procedentes de las islas del Pacífico.

MAYORES NECESIDADES DE LOS NIÑOS CON ENFERMEDADES CRÓNICAS Y SUS FAMILIAS

Aunque la naturaleza y la gravedad de las enfermedades crónicas en los niños son bastante heterogéneas, existen unas consideraciones clínicas significativas comunes a casi todas estas afecciones, con independencia de sus diagnósticos específicos o grupo de especialidad.

Costes económicos

La asistencia que requieren los niños con enfermedades crónicas graves suele asociarse a unos costes económicos elevados. Aunque la mayoría de los niños con enfermedades crónicas poseen cobertura, el 38% de los casos no están asegurados adecuadamente, presentando deficiencias en la cobertura y sufriendo costes o precisando servicios no cubiertos. La mayoría de los estados dispone de algún mecanismo para facilitar la cobertura sanitaria infantil, aunque la naturaleza y el alcance de estos programas varían de forma considerable. Cada vez más planes de seguros sanitarios privados y públicos requieren deducibles y copagos, que pueden acumularse rápidamente en niños con enfermedades crónicas. Algunos planes ofrecen cobertura hasta un coste determinado, un período de hospitalización concreto o para un cierto número de consultas especializadas. Una vez alcanzado este cupo, una mayor proporción de todos los costes puede recaer sobre la familia. Esta carga económica ha aumentado a lo largo del tiempo, más en las familias con seguro privado: el 20% de las familias sufren gastos extra que superan el 10% de los ingresos familiares. La Family Opportunity Act, o Ley de oportunidades para las familias, de 2005 permite que las familias de niños con discapacidades que no cumplan los requisitos para beneficiarse de Medicaid se acojan a Medicaid de forma escalonada. Este programa se creó como solución cuando los niños están infraasegurados debido a que su seguro limita los servicios esenciales, como un equipo médico duradero y fármacos de prescripción no cubiertos por su póliza. La aplicación de este programa presenta amplias variaciones según los estados. La Ley de Protección al Paciente y Cuidado de Salud Asequible (Patient Protection and Affordable Care Act), conocida coloquialmente como ACA u «Obamacare», protege a los niños con enfermedades graves, promoviendo nuevas regulaciones de las aseguradoras para terminar con la práctica de negar la cobertura a las personas con patologías preexistentes y permitiendo que los niños permanezcan en la póliza de seguro de sus progenitores hasta los 26 años.

De especial relevancia para los niños con enfermedades crónicas graves es el hecho de que muchos procedimientos, pautas terapéuticas y fármacos nuevos pueden considerarse «experimentales» por parte de algunas aseguradoras y no incluirse en la cobertura. Las políticas de cobertura sanitaria suelen generar fuertes incentivos para realizar una asistencia hospitalaria en lugar de ambulatoria, incluso cuando esta última sea la que está indicada. Las consultas médicas y hospitalizaciones frecuentes pueden interferir con el trabajo de los progenitores y deteriorar su rendimiento y seguridad laborales.

Gestión clínica compleja

Los niños con trastornos crónicos graves suelen requerir un tratamiento clínico intenso tanto en el entorno extrahospitalario como en el hospital. La vigilancia estrecha de la progresión de la enfermedad, los síntomas y el funcionamiento, así como la de los efectos adversos de la medicación,

booksmedicos.org

suele requerir una comunicación y consultas frecuentes. La gestión de los ingresos hospitalarios y de los planes de alta también puede resultar compleja e implicar a varios clínicos y recursos extrahospitalarios. A medida que la presión para reducir la hospitalización se incrementa, la carga de los sistemas de asistencia ambulatoria crece en consonancia. Un enfoque descoordinado de la multitud de consultas clínicas necesarias puede suponer una carga muy elevada para la familia y puede socavar incluso los intentos más comprometidos de la familia para cumplirlas. Los nuevos modelos de asistencia, como las **organizaciones responsables de la atención médica (*accountable care organizations* [ACO])** relacionan la asistencia a lo largo de un continuo, desde la asistencia primaria a la cuaternaria, incentivando equipos de asistencia multidisciplinarios para tratar a los pacientes centrándose en la coordinación de la asistencia y la prevención. La capacidad para generar ahorro por medio de la disminución de los ingresos y del uso de los servicios de urgencias se ha aprendido de la experiencia de programas centrados en adultos. La viabilidad y la utilidad de las ACO pediátricas, en especial en poblaciones extensas de niños sin recursos, todavía no han sido estudiadas. El impacto de las ACO y de los planes económicos relacionados en sistemas de servicios de especialidades pediátricas muy regionalizados es motivo de preocupación especial.

Dolor

Muchos niños con enfermedades graves sufren dolor crónico (artritis reumatoide, parálisis cerebral espástica), dolor recurrente durante las exacerbaciones de la enfermedad de base (enfermedades intestinales inflamatorias, drepanocitosis) o dolor agudo relacionado con procedimientos, intervenciones quirúrgicas o pruebas diagnósticas. Este dolor puede interferir con la mayoría de las actividades cotidianas e influir en su desarrollo académico y social, además de reducir la calidad de vida de la familia (v. cap. 62). La valoración del dolor en los niños pequeños o en aquellos con trastornos del desarrollo puede ser difícil y siempre hay que tener en cuenta los factores socioculturales y psicológicos, así como el grado de desarrollo. Debido a que el dolor crónico grave es relativamente infrecuente en los niños, su tratamiento puede requerir la participación de subespecialistas en dolor pediátrico, que pueden ejercer su práctica con equipos multidisciplinarios en centros regionales. El peaje emocional que pagan los progenitores de niños con dolor crónico también puede ser muy elevado y requiere una atención estrecha por parte del personal médico.

Aspectos conductuales y de ajuste

Aunque las enfermedades crónicas infantiles aumentan la probabilidad de que los niños presenten problemas psicológicos y conductuales, la mayoría de los niños con dichas enfermedades tendrán el mismo nivel de problemas de ambos tipos que el resto de los niños de su edad. Es más probable que se produzcan problemas conductuales y de ajuste cuanto más precoz sea el inicio de la enfermedad, sobre todo si ésta aparece en la lactancia. El riesgo de problemas psicológicos y conductuales no parece estar asociado a la gravedad de la enfermedad crónica *per se.* Estos efectos pueden producirse con todos los diagnósticos, aunque son más profundos en los trastornos que afectan al sistema nervioso central, como la parálisis cerebral, traumatismos craneales y complicaciones relacionadas con los tratamientos que afectan al cerebro, como la quimioterapia antioncológica. Los niños con una mayor habilidad cognitiva parecen ser menos propensos a desarrollar problemas conductuales o de ajuste graves. Los conflictos y enfermedades mentales familiares, sobre todo la depresión materna, se han asociado a un mayor riesgo de consecuencias psicológicas y conductuales.

Impacto sobre las familias

Al igual que todos los niños, uno con una enfermedad crónica supone una mezcla de dificultades y de alegría para la familia. La presencia de una enfermedad crónica puede añadir cargas adicionales, que pueden expresarse de diversas formas. En primer lugar, los requisitos diarios de cuidados nunca deberían subestimarse, sobre todo cuando el niño es incapaz de realizar tareas como bañarse, vestirse, hacer sus necesidades y alimentarse. En segundo lugar, los cuidados que necesita el niño con enfermedad crónica pueden desviar la atención requerida por los hermanos y alterar la dinámica familiar normal. En tercer lugar, la carga final que afrontan las familias de niños con enfermedades crónicas es el peaje emocional que exigen los esfuerzos diarios, el dolor y, en ocasiones, el fallecimiento precoz que puede implicar la enfermedad crónica. En cuarto lugar, entre los atributos más difíciles de la enfermedad crónica infantil se encuentra la inherente impredecibilidad de su evolución y de su impacto final. Los clínicos deberían ser sensibles a lo difícil que puede ser vivir con un niño cuya afección puede empeorar en cualquier momento y sin causa aparente. Si las condiciones empeoran hasta el punto en que la asistencia médica es inútil, el campo en desarrollo de los cuidados paliativos pediátricos (v. cap. 43) puede proporcionar asistencia médica crítica y ofrecer apoyo global a las familias sufrientes. En quinto lugar, los niños con enfermedades crónicas graves y sus progenitores pueden albergar intensas esperanzas de nuevos descubrimientos o de la intervención divina. Los clínicos deberían comprender la relevancia de estas esperanzas para las familias a su cargo y deberían explorar las esperanzas relacionadas con unos logros menores y más secuenciales, como ir a la escuela, hacer deporte o participar en un viaje especial.

Cuidados integrales y hogar médico

Todos los niños requieren que un clínico asuma la responsabilidad de sus necesidades de asistencia sanitaria integral. Para cumplir con esta responsabilidad, se recomienda una aplicación coordinada de una serie de componentes prácticos esenciales, que en su conjunto suele denominarse **hogar médico.** Estos servicios deberían proporcionarse en el marco de un sistema asistencial más amplio que haga hincapié en la corresponsabilidad de la toma de decisiones entre la familia y los profesionales médicos, la coordinación de servicios entre los proveedores de servicios médicos y comunitarios, una cobertura adecuada del seguro sanitario, una vigilancia continua para detectar las necesidades especiales de asistencia sanitaria, unos servicios educativos y basados en la comunidad esenciales, así como una atención especial a las necesidades de los niños mayores a medida que pasan a la vida adulta y a los sistemas sanitarios correspondientes a ésta. Están apareciendo nuevos modelos innovadores, como los que vinculan los **centros de salud comunitarios** con instituciones médicas académicas, que combinan la experiencia de las subespecialidades, la tecnología médica y la asistencia del paciente hospitalizado de los centros médicos académicos locales con la experiencia de la atención primaria proporcionada en los centros de salud comunitarios, para crear una forma particular de ACO. La evidencia sugiere que el grado en el que estos requisitos se cumplen para las familias que tienen niños con necesidades sanitarias especiales es muy variable (v. tabla 42-1), por lo que se necesitan nuevos modelos. Aunque estos elementos son esenciales para todos los niños, adquieren una relevancia especial para aquéllos con trastornos crónicos y se explican a continuación.

Servicios preventivos

La asistencia preventiva primaria es un componente esencial de la asistencia sanitaria para los niños con enfermedades crónicas. Aunque, de forma global, los NNEAS utilizan los servicios preventivos médicos y dentales con una frecuencia similar a los demás niños, es fácil que dichos servicios se pasen por alto al tratar las necesidades más especializadas de estos pacientes. La necesidad sanitaria de los NNEAS que se suele incumplir con más frecuencia corresponde a los cuidados dentales. Los niños con enfermedades crónicas suelen estar peor vacunados que sus homólogos sanos. El programa de atención del niño sano puede verse alterado por las consultas motivadas por las exacerbaciones agudas del trastorno crónico y los clínicos deberían evaluar con cuidado si la enfermedad crónica o sus síntomas son contraindicaciones para la vacunación. La confianza de la familia en los servicios especializados puede ser tan grande que se pase por alto la necesidad de la atención primaria. Se requiere un esfuerzo especial para asegurar la provisión de una asistencia primaria de alta calidad a los niños con enfermedades crónicas.

Continuidad asistencial

Los niños con enfermedades crónicas son especialmente dependientes de una relación estable y continua con los clínicos y con el sistema de asistencia sanitaria. La duración y complejidad de las enfermedades crónicas infantiles requieren que el clínico responsable de coordinar la asistencia del niño conozca adecuadamente su historia clínica, incluidos los patrones de exacerbación y la respuesta a las medicaciones y otras intervenciones. La continuidad asistencial también sirve de base para establecer la confianza y una comunicación eficaz entre las familias implicadas y los clínicos, que es un prerrequisito para una asistencia de alta calidad. Por tanto, las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

estructuras prácticas deberían asegurar la identificación de un profesional clínico principal y facilitar su implicación en toda la asistencia necesaria. La transición de la asistencia a medida que el niño llega a la edad adulta también es fundamental, pero la experiencia no es igual a lo largo del espectro de las necesidades médicas. La mayor dificultad en la transición de la asistencia tiene lugar en los jóvenes con trastornos más complejos, en los pacientes con trastornos cognitivos y en jóvenes pertenecientes a minorías étnicas/raciales. La transición requiere planificación, coordinación y reconocimiento de los vínculos emocionales que pueden haberse establecido entre el niño (y su familia) y el médico (v. cap. 112.3).

Acceso a la asistencia urgente

Los clínicos deberían prever que los niños con enfermedades crónicas tendrán mayores requisitos de consultas urgentes, asistencia urgente y hospitalización. Es esencial disponer de mecanismos prácticos que aseguren un acceso rápido para consultar con el médico tanto por teléfono como en la propia consulta. También deberían estar establecidos los procedimientos para una derivación urgente a los centros adecuados con el fin de realizar una evaluación y hospitalización urgentes. Esto es fundamental en los sistemas de derivación restringida, que pueden requerir una derivación desde los servicios de atención primaria o una autorización para recibir asistencia en los sitios de referencia.

Acceso a la asistencia especializada

Los niños con enfermedades crónicas suelen requerir atención especializada. La necesidad de la derivación a especialistas es especialmente relevante en pediatría porque los trastornos graves son relativamente infrecuentes en los niños. En muchos países, incluido Estados Unidos, hay una escasez de muchos subespecialistas pediátricos. La ACA incluye fondos para fomentar que los residentes de pediatría se formen en subespecialidades pediátricas. En las últimas décadas, se han establecido sistemas regionales de derivación y hospitalización especializadas en EE.UU., sobre todo para la atención perinatal, los traumatismos pediátricos y los niños con enfermedades crónicas graves. Estos sistemas de atención especializada «regionalizada» han demostrado reducir espectacularmente la morbilidad y mortalidad entre los niños afectados. Resulta fundamental que los políticos que desarrollan y ponen en práctica productos de seguros médicos a través de nuevos mercados o intercambios comprendan la necesidad de incluir el acceso a los hospitales pediátricos y a las subespecialidades pediátricas a los niños con necesidades especiales de asistencia sanitaria. Los pediatras pueden desempeñar un papel crucial en explicar a los políticos la dependencia especial de la pediatría moderna de sistemas de asistencia regionalizados establecidos. La asistencia regionalizada depende mucho de la derivación del paciente a especialistas; es esencial que exista una comunicación fluida entre la atención primaria y los programas especializados, sobre todo a la hora de comunicar las razones de derivación, la historia del paciente, la naturaleza y los hallazgos de la evaluación especializada, la evolución en el hospital y el desarrollo cooperativo de un plan de control del seguimiento.

Mejora de los sistemas de información

Los niños con enfermedades crónicas suelen requerir una monitorización cuidadosa de su situación clínica y una evaluación rápida de las exacerbaciones. Los sistemas de guardia y relacionados deben contar con un acceso inmediato a la información actualizada de la historia clínica de los niños con historias y pautas terapéuticas complejas. Las historias clínicas electrónicas y los sistemas que permiten a los progenitores u otros cuidadores un acceso rutinario a la información computarizada de la historia clínica también pueden ser útiles. El acceso a la información médica actual, los resultados de las pruebas complementarias, así como a los protocolos clínicos y los algoritmos de apoyo a la toma de decisiones podrían ser especialmente útiles para los niños con requisitos complejos de asistencia sanitaria.

Relación con la escuela, los grupos de ayuda y los servicios comunitarios

Los niños con enfermedades crónicas suelen tener necesidades educativas especiales y pueden requerir la participación activa de profesores y del personal sanitario escolar en los planes de asistencia médica. Un primer paso relevante a la hora de crear un plan asistencial es evaluar el nivel de experiencia médica disponible en el centro escolar porque muchos centros ya no tienen personal de enfermería de presencia. Deberían establecerse mecanismos especiales para asegurar una colaboración estrecha con las escuelas, que incluya la provisión de evaluaciones cooperativas de las necesidades, la monitorización del rendimiento educativo y de las interacciones sociales, así como el perfeccionamiento continuo de las pautas de tratamiento médico y educativo. Los clínicos pueden evitar el aislamiento que sienten muchas familias al ponerlas en contacto con grupos de ayuda y apoyo compuestos por otros padres que tengan niños con una alteración semejante. Estos contactos se han facilitado con el uso de internet, que puede vincular a los niños y familias a lo largo de áreas geográficas extensas.

Acceso logístico

Las dificultades que las familias pueden encontrar a la hora de transportar a los niños con trastornos físicos o conductuales graves nunca deben subestimarse. Sobre todo para los niños mayores o para los que requieran sillas de ruedas u otras equipaciones, los sistemas de transporte público urbano pueden ser muy poco prácticos. En las áreas suburbanas y rurales, el transporte puede suponer viajar grandes distancias. Los padres que tienen trabajo de día pueden requerir pasar muchas horas en el hospital. Muchas comunidades han aplicado programas innovadores de transporte para las familias que necesitan servicios sanitarios y sociales, sobre todo cuando los medios de transporte para ir a los centros médicos se consideran inseguros o si se precisan vehículos especialmente equipados o la asistencia de personal entrenado. Cada vez son más las áreas donde el uso de diversas formas de telemedicina ha aumentado el acceso a una consulta médica, en especial de atención especializada.

Competencia lingüística y sensibilidad cultural

Véase también el capítulo 4.

Los clínicos deben contar con un conocimiento básico del significado de la enfermedad y de las tradiciones de curación en las comunidades donde trabajan. La educación sobre competencia cultural es una materia formativa requerida durante la residencia en pediatría, lo que proporciona a la nueva generación de pediatras las herramientas necesarias para salvar obstáculos culturales. Aunque esta competencia cultural de cada profesional es relevante, el acceso también depende de la creación de programas clínicos que respondan a las percepciones locales e instituciones sociales. La competencia cultural no sólo reduce la probabilidad de malentendidos y errores médicos, sino que también ayuda a garantizar que los programas clínicos aprovechan al máximo los numerosos puntos fuertes que existen en cada comunidad cultural.

El elemento más básico de comunicación entre los clínicos y las familias de los niños con enfermedades crónicas es el hecho de compartir un idioma común. Los clínicos no deberían sobreestimar su propio dominio o el de los progenitores del idioma, y deben asegurarse de que se comprende bien la información proporcionada. Los niños no deberían utilizarse como intérpretes a pesar de que suelen dominar mejor el idioma que sus padres. Dados los complejos aspectos que pueden derivarse de las enfermedades crónicas, es mucho más útil integrar a intérpretes con formación en los programas de niños con enfermedades crónicas en localizaciones donde existen grupos con idiomas diferentes.

Lucha contra la discriminación en el acceso a la asistencia y toma de decisiones clínicas

Los clínicos que atienden a niños con enfermedades crónicas deben reconocer el poder de la posición social a la hora de acceder a la asistencia. Una historia de provisión inadecuada de servicios o las diferencias en los niveles de servicios según el grupo social pueden generar un resentimiento y desconfianza profundos frente al sistema médico. La **asistencia centrada en la familia,** definida en 1987 e incorporada en los objetivos centrales de la Oficina de Salud Materno-Infantil (Maternal and Child Health Bureau), incluye principios que, construidos sobre la fortaleza de las familias, honran la diversidad y enfatizan la centralidad de los servicios centrados en la comunidad, entre otros. Muchos estudios han sugerido que incluso cuando los pacientes tienen un seguro sanitario adecuado, los pacientes pobres y pertenecientes a minorías tienen menos probabilidad de recibir recomendaciones sobre el diagnóstico

booksmedicos.org

y las intervenciones terapéuticas. Aunque las razones precisas de estas observaciones siguen siendo poco claras, es esencial que los prejuicios del profesional no sustituyan a una consideración cuidadosa de los verdaderos deseos y capacidades de las familias, sobre todo en asociación con nuevas intervenciones especializadas o domiciliarias. Las estrategias para hacer frente a estos aspectos consisten en la puesta en práctica de un abordaje de asistencia centrada en la familia, formación y contratación de profesionales sanitarios pertenecientes a minorías, programas educativos para clínicos y la valoración activa de la toma de decisiones y de las experiencias de la familia en los centros médicos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **43**

Cuidados paliativos pediátricos

Christina Ullrich, Janet Duncan, Marsha Joselow y Joanne Wolfe

La Organización Mundial de la Salud define los cuidados paliativos pediátricos como «…la asistencia activa total del cuerpo, alma y espíritu del niño, y también implica la provisión de apoyo a la familia… Lo ideal es que esta asistencia comience cuando se diagnostique una enfermedad o afección potencialmente mortal, que progrese con independencia de si el niño recibe o no tratamiento dirigido contra la enfermedad subyacente». La provisión de cuidados paliativos se aplica a niños con diversas patologías agudas y crónicas, tanto potencialmente mortales como con potencial de alterar la vida, incluyendo el cáncer, las enfermedades mitocondriales, las cardiopatías, las enfermedades neurodegenerativas y los traumatismos con secuelas potencialmente mortales, pero no limitándose a ellos (tabla 43-1). De hecho, los avances médicos y tecnológicos han incrementado el número de niños que viven más tiempo, a menudo con una dependencia significativa de tecnologías novedosas y caras. Estos niños padecen enfermedades crónicas complejas del espectro de los trastornos congénitos y adquiridos potencialmente mortales (v. cap. 42). Los niños con enfermedades crónicas complejas pueden beneficiarse de la aplicación de tratamientos paliativos. Estos niños, que a menudo sobreviven a crisis casi mortales seguidas de la necesidad renovada de tratamientos de rehabilitación y de soporte vital, obtienen los mejores beneficios de un sistema que sea flexible y que responda a sus necesidades cambiantes.

Aunque los cuidados paliativos suelen considerarse por error como equivalentes a la asistencia de pacientes terminales, su ámbito y su posible beneficio se extienden antes y mucho después de la asistencia terminal, y *pueden aplicarse durante toda la evolución de la enfermedad.* Los cuidados paliativos hacen hincapié en la optimización de la calidad de vida, la comunicación y el control de los síntomas, objetivos que pueden ser compatibles con la aplicación del máximo tratamiento de soporte vital.

La obligación del pediatra y de otros profesionales sanitarios para supervisar la salud física, mental y emocional de los niños, así como su desarrollo, incluye la aplicación de cuidados paliativos a aquellos niños que tengan una posibilidad significativa de fallecer antes de la edad adulta (fig. 43-1). Esta asistencia exhaustiva física, psicológica, social y espiritual requiere una estrategia interdisciplinaria. Esto es posible mediante el trabajo creativo de los proveedores profesionales de los ámbitos hospitalario y comunitario.

En EE.UU., la estructura de seguro sanitario y de reembolso, y el uso frecuente de la tecnología médica (p. ej., soporte ventilatorio domiciliario) o los cuidados domiciliarios continuos evitan el ingreso formal de los niños en los centros de asistencia para enfermos terminales aunque reúnan los requisitos necesarios (es decir, esperanza de vida estimada de 6 meses o inferior). La sección 2302 de la Ley de Protección al Paciente y de Asistencia Sanitaria Asequible (Patient Protection and Affordable Care Act) denominada **asistencia concurrente para las necesidades de los niños,** eliminó el requisito de que los pacientes <21 años cubiertos por Medicaid renunciasen a tratamientos curativos o terapias que prolongasen la vida para ser admitidos en servicios de cuidados terminales. Aunque en la actualidad los programas de Medicaid en cada estado deben proporcionar tratamientos curativos concurrentes o tratamientos que prolonguen la vida, y cuidados terminales a los niños en situación terminal, el desarrollo de sistemas para que dicha asistencia concurrente fuese una realidad ha sido lento. Una limitación de la asistencia concurrente es que no expande el acceso a los cuidados terminales a los niños con enfermedades potencialmente mortales que no cumplen criterios para ser admitidos en programas de cuidados terminales (es decir, su esperanza de vida no es <6 meses). En los últimos años se han creado varias agencias estatales de asistencia que ofrecen cuidados paliativos que mejoran el acceso a los servicios de cuidados paliativos pediátricos en el ámbito domiciliario, empleando estrategias como documentos de renuncia de Medicaid o enmiendas a los planes estatales para aumentar la cobertura de los servicios de cuidados terminales. Un número creciente de agencias de cuidados domiciliarios también han desarrollado programas de cuidados paliativos que sirven de puente a los cuidados terminales para los niños que todavía no cumplen los criterios para ser admitidos en estos programas. La provisión de cuidados paliativos o terminales para los niños suele verse limitada por la disponibilidad de clínicos que cuenten con formación o experiencia en la asistencia de niños con enfermedades graves.

CONTEXTOS ASISTENCIALES

Los cuidados paliativos pediátricos deberían proporcionarse en todos los contextos, incluidos el hospital, el ámbito ambulatorio, el hogar, residencias pediátricas y hospitales para pacientes terminales. La **atención domiciliaria** a un niño con una enfermedad potencialmente mortal requiere la disponibilidad constante de expertos en cuidados paliativos pediátricos, un tratamiento en equipo y un coordinador que actúe de

Tabla 43-1 Trastornos en los que resultan adecuados los cuidados paliativos pediátricos

TRASTORNOS PARA LOS QUE PUEDE HABER UN TRATAMIENTO CURATIVO, AUNQUE PUEDE FRACASAR
Cáncer avanzado o progresivo, o cáncer con mal pronóstico
Cardiopatía congénita o adquirida compleja y grave
TRASTORNOS QUE REQUIEREN UN TRATAMIENTO INTENSIVO PROLONGADO DESTINADO A PROLONGAR LA VIDA Y MANTENER LA CALIDAD DE VIDA, PERO EN LOS QUE ES POSIBLE UNA MUERTE PREMATURA
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Fibrosis quística
Inmunodeficiencias graves
Candidatos y/o receptores de alto riesgo de trasplante de órganos sólidos, como pulmonar o multivisceral
Insuficiencia respiratoria crónica o grave
Distrofia muscular
Hipertensión pulmonar primaria
TRASTORNOS PROGRESIVOS PARA LOS QUE NO EXISTE TRATAMIENTO CURATIVO Y EN LOS QUE EL TRATAMIENTO ES CASI EXCLUSIVAMENTE PALIATIVO TRAS EL DIAGNÓSTICO
Trastornos metabólicos progresivos (p. ej., mucopolisacaridosis, Tay-Sachs)
Enfermedad de Batten
Formas graves de osteogénesis imperfecta
TRASTORNOS QUE IMPLICAN UNA DISCAPACIDAD GRAVE NO PROGRESIVA QUE CAUSA UNA VULNERABILIDAD EXTREMA A LAS COMPLICACIONES DE SALUD
Parálisis cerebral con infección recidivante o síntomas difíciles de controlar
Secuelas neurológicas graves de una enfermedad infecciosa
Lesión cerebral hipóxica o anóxica
Malformaciones cerebrales, como la holoprosencefalia o la lisencefalia

Adaptada de The Together for Short Lives (formerly the Association for Children's Palliative Care [ACT]) Life-limiting/Life-threatening Condition Categories disponible en http://www.togetherforshortlives.org.uk/professionals/childrens_palliative_care_essentials/approach.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics, Committee on Children with Disabilities: The role of the pediatrician in transitioning children and adolescents with developmental disabilities and chronic illnesses from school to work or college, *Pediatrics* 106:854-856, 2000.

American Academy of Pediatrics, Council on Children with Disabilities: Care coordination in the medical home: integrating health and related systems of care for children with special health care needs, *Pediatrics* 116:1238-1244, 2005.

Bethell CD, Read D, Blumberg SJ, et al: What is the prevalence of children with special health care needs? Toward an understanding of variations in findings and methods across three national surveys, *Matern Child Health J* 12:1-14, 2008.

Bisgaier J, Rhodes KV: Auditing access to specialty care for children with public insurance, *N Engl J Med* 364:2324-2332, 2011.

Burns KH, Casey PH, Lyle RE, et al: Increasing prevalence of medically complex children in US hospitals, *Pediatrics* 126:638-646, 2010.

Cohen E, Jovcevska V, Kuo DZ, et al: Hospital-based comprehensive care programs for children with special health care needs, *Arch Pediatr Adolesc Med* 165:554-561, 2011.

Crowley R, Wolfe I, Lock K, et al: Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review, *Arch Dis Child* 96:548-553, 2011.

Gordon JB, Colby HH, Bartelt T, et al: A tertiary care–primary care partnership model for medically complex and fragile children and youth with special health care needs, *Arch Pediatr Adolesc Med* 161:937-944, 2007.

Gore FM, Bloem PJN, Patton GC, et al: Global burden of disease in young people aged 10-24 years: a systematic analysis, *Lancet* 377:2093-2102, 2011.

Homer CJ, Klatka K, Romm D, et al: A review of the evidence for the medical home for children with special health care needs, *Pediatrics* 122:e922-e937, 2008.

Kastner TA: American Academy of Pediatrics, Committee on Children with Disabilities: Managed care and children with special health care needs, *Pediatrics* 114:1693-1698, 2004.

Lund EM, Vaughn-Jensen JE: Victimisation of children with disabilities, *Lancet* 380:867-868, 2012.

Nabors LA, Hoffman AR, Ritchey PN: Four illnesses: lenses for critical topics in child quality of life research, *J Pediatr* 158:529-531, 2011.

Newacheck PW, Kim SE: A national profile of health care utilization and expenditures for children with special health care needs, *Arch Pediatr Adolesc Med* 159:10-17, 2005.

Palfrey JS, Sofis LA, Davidson EJ, et al: The pediatric alliance of coordinated care: evaluation of a medical home model, *Pediatrics* 113:1507-1516, 2004.

Payot A, Barrington KJ: The quality of life of young children and infants with chronic medical problems: review of the literature, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 41:91-101, 2011.

Perrin JM, Bloom SR, Gortmaker SL: The increase of childhood chronic conditions in the United States, *JAMA* 297:2755-2759, 2007.

Sheridan MA, Fox NA, Zeanah CH, et al: Variation in neural development as a result of exposure to institutionalization early in childhood, *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:12927-12932, 2012.

Stein REK, editor: *Caring for children with chronic illness*, New York, 1989, Springer.

Strickland B, McPherson M, Weissman G, et al: Access to the medical home: results of the National Survey of Children with Special Health Care Needs, *Pediatrics* 113:1485-1492, 2004.

Taylor CM, Frankl FEK: Developing a strategy for the management of rare diseases, *BMJ* 344:e2417, 2012.

The Lancet: Children with disabilities—invisible no more, *Lancet* 381:1877, 2013.

Van Cleave J, Davis MM: Preventive care utilization among children with and without special health care needs: associations with unmet need, *Ambul Pediatr* 8:305-311, 2008.

Wise PH: The transformation of child health in the United States, *Health Aff (Millwood)* 23:9-25, 2004.

Wolfe I, Cass H, Thompson MJ, et al: How can we improve child health services? *BMJ* 342:901-904, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y las intervenciones terapéuticas. Aunque las razones precisas de estas observaciones siguen siendo poco claras, es esencial que los prejuicios del profesional no sustituyan a una consideración cuidadosa de los verdaderos deseos y capacidades de las familias, sobre todo en asociación con nuevas intervenciones especializadas o domiciliarias. Las estrategias para hacer frente a estos aspectos consisten en la puesta en práctica de un abordaje de asistencia centrada en la familia, formación y contratación de profesionales sanitarios pertenecientes a minorías, programas educativos para clínicos y la valoración activa de la toma de decisiones y de las experiencias de la familia en los centros médicos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **43**

Cuidados paliativos pediátricos

Christina Ullrich, Janet Duncan, Marsha Joselow y Joanne Wolfe

La Organización Mundial de la Salud define los cuidados paliativos pediátricos como «…la asistencia activa total del cuerpo, alma y espíritu del niño, y también implica la provisión de apoyo a la familia… Lo ideal es que esta asistencia comience cuando se diagnostique una enfermedad o afección potencialmente mortal, que progrese con independencia de si el niño recibe o no tratamiento dirigido contra la enfermedad subyacente». La provisión de cuidados paliativos se aplica a niños con diversas patologías agudas y crónicas, tanto potencialmente mortales como con potencial de alterar la vida, incluyendo el cáncer, las enfermedades mitocondriales, las cardiopatías, las enfermedades neurodegenerativas y los traumatismos con secuelas potencialmente mortales, pero no limitándose a ellos (tabla 43-1). De hecho, los avances médicos y tecnológicos han incrementado el número de niños que viven más tiempo, a menudo con una dependencia significativa de tecnologías novedosas y caras. Estos niños padecen enfermedades crónicas complejas del espectro de los trastornos congénitos y adquiridos potencialmente mortales (v. cap. 42). Los niños con enfermedades crónicas complejas pueden beneficiarse de la aplicación de tratamientos paliativos. Estos niños, que a menudo sobreviven a crisis casi mortales seguidas de la necesidad renovada de tratamientos de rehabilitación y de soporte vital, obtienen los mejores beneficios de un sistema que sea flexible y que responda a sus necesidades cambiantes.

Aunque los cuidados paliativos suelen considerarse por error como equivalentes a la asistencia de pacientes terminales, su ámbito y su posible beneficio se extienden antes y mucho después de la asistencia terminal, y *pueden aplicarse durante toda la evolución de la enfermedad.* Los cuidados paliativos hacen hincapié en la optimización de la calidad de vida, la comunicación y el control de los síntomas, objetivos que pueden ser compatibles con la aplicación del máximo tratamiento de soporte vital.

La obligación del pediatra y de otros profesionales sanitarios para supervisar la salud física, mental y emocional de los niños, así como su desarrollo, incluye la aplicación de cuidados paliativos a aquellos niños que tengan una posibilidad significativa de fallecer antes de la edad adulta (fig. 43-1). Esta asistencia exhaustiva física, psicológica, social y espiritual requiere una estrategia interdisciplinaria. Esto es posible mediante el trabajo creativo de los proveedores profesionales de los ámbitos hospitalario y comunitario.

En EE.UU., la estructura de seguro sanitario y de reembolso, y el uso frecuente de la tecnología médica (p. ej., soporte ventilatorio domiciliario) o los cuidados domiciliarios continuos evitan el ingreso formal de los niños en los centros de asistencia para enfermos terminales aunque reúnan los requisitos necesarios (es decir, esperanza de vida estimada de 6 meses o inferior). La sección 2302 de la Ley de Protección al Paciente y de Asistencia Sanitaria Asequible (Patient Protection and Affordable Care Act) denominada **asistencia concurrente para las necesidades de los niños,** eliminó el requisito de que los pacientes <21 años cubiertos por Medicaid renunciasen a tratamientos curativos o terapias que prolongasen la vida para ser admitidos en servicios de cuidados terminales. Aunque en la actualidad los programas de Medicaid en cada estado deben proporcionar tratamientos curativos concurrentes o tratamientos que prolonguen la vida, y cuidados terminales a los niños en situación terminal, el desarrollo de sistemas para que dicha asistencia concurrente fuese una realidad ha sido lento. Una limitación de la asistencia concurrente es que no expande el acceso a los cuidados terminales a los niños con enfermedades potencialmente mortales que no cumplen criterios para ser admitidos en programas de cuidados terminales (es decir, su esperanza de vida no es <6 meses). En los últimos años se han creado varias agencias estatales de asistencia que ofrecen cuidados paliativos que mejoran el acceso a los servicios de cuidados paliativos pediátricos en el ámbito domiciliario, empleando estrategias como documentos de renuncia de Medicaid o enmiendas a los planes estatales para aumentar la cobertura de los servicios de cuidados terminales. Un número creciente de agencias de cuidados domiciliarios también han desarrollado programas de cuidados paliativos que sirven de puente a los cuidados terminales para los niños que todavía no cumplen los criterios para ser admitidos en estos programas. La provisión de cuidados paliativos o terminales para los niños suele verse limitada por la disponibilidad de clínicos que cuenten con formación o experiencia en la asistencia de niños con enfermedades graves.

CONTEXTOS ASISTENCIALES

Los cuidados paliativos pediátricos deberían proporcionarse en todos los contextos, incluidos el hospital, el ámbito ambulatorio, el hogar, residencias pediátricas y hospitales para pacientes terminales. La **atención domiciliaria** a un niño con una enfermedad potencialmente mortal requiere la disponibilidad constante de expertos en cuidados paliativos pediátricos, un tratamiento en equipo y un coordinador que actúe de

Tabla 43-1 Trastornos en los que resultan adecuados los cuidados paliativos pediátricos

TRASTORNOS PARA LOS QUE PUEDE HABER UN TRATAMIENTO CURATIVO, AUNQUE PUEDE FRACASAR
Cáncer avanzado o progresivo, o cáncer con mal pronóstico
Cardiopatía congénita o adquirida compleja y grave
TRASTORNOS QUE REQUIEREN UN TRATAMIENTO INTENSIVO PROLONGADO DESTINADO A PROLONGAR LA VIDA Y MANTENER LA CALIDAD DE VIDA, PERO EN LOS QUE ES POSIBLE UNA MUERTE PREMATURA
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Fibrosis quística
Inmunodeficiencias graves
Candidatos y/o receptores de alto riesgo de trasplante de órganos sólidos, como pulmonar o multivisceral
Insuficiencia respiratoria crónica o grave
Distrofia muscular
Hipertensión pulmonar primaria
TRASTORNOS PROGRESIVOS PARA LOS QUE NO EXISTE TRATAMIENTO CURATIVO Y EN LOS QUE EL TRATAMIENTO ES CASI EXCLUSIVAMENTE PALIATIVO TRAS EL DIAGNÓSTICO
Trastornos metabólicos progresivos (p. ej., mucopolisacaridosis, Tay-Sachs)
Enfermedad de Batten
Formas graves de osteogénesis imperfecta
TRASTORNOS QUE IMPLICAN UNA DISCAPACIDAD GRAVE NO PROGRESIVA QUE CAUSA UNA VULNERABILIDAD EXTREMA A LAS COMPLICACIONES DE SALUD
Parálisis cerebral con infección recidivante o síntomas difíciles de controlar
Secuelas neurológicas graves de una enfermedad infecciosa
Lesión cerebral hipóxica o anóxica
Malformaciones cerebrales, como la holoprosencefalia o la lisencefalia

Adaptada de The Together for Short Lives (formerly the Association for Children's Palliative Care [ACT]) Life-limiting/Life-threatening Condition Categories disponible en http://www.togetherforshortlives.org.uk/professionals/childrens_palliative_care_essentials/approach.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

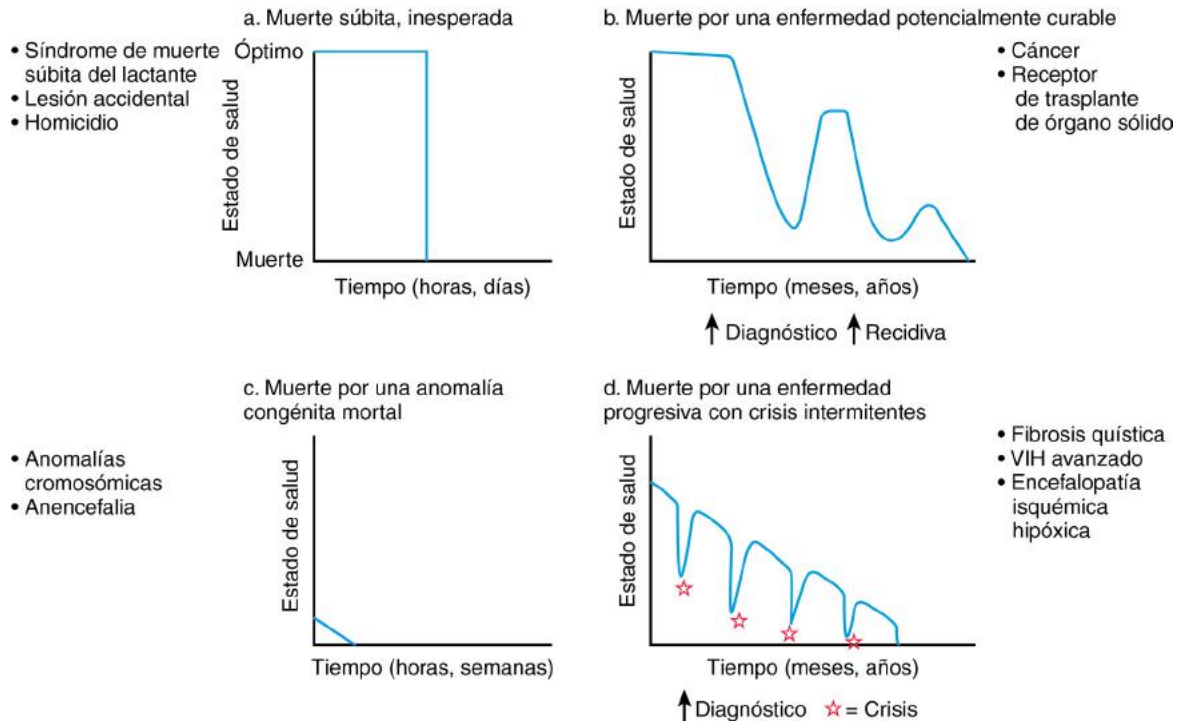

Figura 43-1 Evoluciones típicas de la enfermedad en niños con afecciones potencialmente mortales. *(De Field M, Behrman R, editores:* When children die: improving palliative and end-of-life care for children and their families, *Washington, DC, 2003, National Academies Press, pág. 74, fig. 3-1.)*

enlace entre hospitales, el entorno social y los especialistas, y que sea capaz de prevenir y/o de ordenar el ingreso hospitalario, la asistencia de descarga, así como el incremento de la asistencia domiciliaria cuando sea oportuno. El apoyo adecuado de la asistencia domiciliaria y la asistencia de descarga, aunque son muy importantes, a menudo no están fácilmente disponibles. Además, las familias pueden considerar que el uso de la asistencia de descarga es un fracaso personal o pueden preocuparse de que otras personas no cuiden adecuadamente de las necesidades especiales de su hijo.

En la etapa terminal de la enfermedad, los niños y las familias pueden requerir un apoyo intensivo. Alrededor de la mitad de los fallecimientos pediátricos tiene lugar en hospitales de cuidados agudos y los cuidados terminales pueden proporcionarse en el domicilio, el hospital, la residencia pediátrica o un centro para enfermos terminales. Las familias deben sentirse seguras y bien atendidas, además de dar su autorización, si es posible, para escoger el lugar donde reciben la asistencia. En los hospitales de atención terciaria, la mayoría de los niños fallecen en las UCI neonatales y pediátricas. La filosofía de los cuidados paliativos puede integrarse con éxito en un contexto hospitalario, incluida la UCI, cuando la asistencia se centre también en la prevención o mejora del sufrimiento y en la mejora de la comodidad y la calidad de vida. Todas las intervenciones que afectan al niño y a la familia deben evaluarse respecto a estos objetivos. Este enfoque proactivo debe responder a la pregunta «¿Qué se puede ofrecer que vaya a mejorar la calidad de la vida de este niño y proporcione sentido y control a la familia?», en lugar de «¿Qué tratamientos ya no se van a utilizar con este paciente?». Los profesionales pueden beneficiarse de formación, apoyo y orientación, pues los cuidados paliativos pediátricos, al igual que otros tipos de cuidados intensivos, constituyen un área de especialidad. Con independencia del contexto asistencial, los cuidados paliativos exhaustivos también requieren un enfoque interdisciplinario que puede englobar a personal de enfermería, médicos, psicólogos, psiquiatras, trabajadores sociales, capellanes/sacerdotes, especialistas en la vida infantil y voluntarios con formación.

ASISTENCIA PRIMARIA Y SUBESPECIALIZADA PALIATIVA

No todos los niños con enfermedades graves requieren tratamiento por un subespecialista en medicina paliativa y cuidados terminales o por un equipo de cuidados paliativos pediátricos. Todos los profesionales que tratan niños con enfermedades y trastornos potencialmente mortales deberían poseer habilidades, conductas y conocimientos básicos sobre cuidados paliativos. El papel del subespecialista en medicina paliativa y cuidados terminales y su equipo es valorar los casos clínicos de los pacientes más complejos, proporcionar formación y entrenamiento, y mejorar los resultados de la unidad de cuidados paliativos para todos los niños y familias por medio de la investigación y la mejoría de la calidad.

COMUNICACIÓN, PLAN ASISTENCIAL AVANZADO Y GUÍA ANTICIPADA

Aunque el pronóstico preciso plantea una dificultad especial en pediatría, el equipo médico suele establecer un pronóstico terminal antes de que los progenitores sean conscientes de dicho pronóstico. Este retraso temporal puede impedir una toma de decisiones informada sobre el modo en el que el niño vivirá la última etapa de su vida. Debido a la incertidumbre pronóstica inherente de un diagnóstico terminal, las conversaciones sobre la reanimación, el control de los síntomas y la planificación de la asistencia terminal deberían iniciarse cuando el médico identifique que existe una posibilidad significativa de fallecimiento del paciente. Estas conversaciones no deberían tener lugar durante una crisis. Cuando sea posible deberían llevarse a cabo mucho antes de ésta o cuando el paciente se haya recuperado de una, pero tenga un riesgo elevado de padecer otras.

Los pacientes y las familias están más cómodos cuando son atendidos por médicos y otros profesionales sanitarios con quienes han establecido una relación. Incluso ante relaciones prolongadas y estrechas, *los médicos a menudo dan por supuesto que los padres son conscientes del pronóstico y que están preparados y desean tener dicha conversación.* En un intento de proteger a las familias, los médicos pueden evitar conversaciones que perciben como favorecedoras de un clima de desesperanza. Sin embargo, los progenitores valoran mucho la honestidad y dichas conversaciones pueden favorecer la esperanza. La consulta con un equipo de cuidados paliativos puede proporcionar a la familia una oportunidad para establecer conversaciones sensibles que les pueden resultar menos cómodas si las tienen con su equipo de atención primaria.

La población de niños que fallecen antes de llegar a la edad adulta incluye un número desproporcionado de niños no locutivos y prelocutivos cuyo desarrollo no les permite tomar decisiones autónomas en cuanto a su tratamiento. Aunque los progenitores son por lo general las personas principales a la hora de tomar las decisiones, los niños deberían intervenir en las discusiones y decisiones sobre su asistencia en la medida en la que sea adecuado

booksmedicos.org

según su nivel de desarrollo. La participación de expertos en comunicación, terapeutas de la vida infantil, capellanes, trabajadores sociales, psicólogos o psiquiatras para permitir que los niños se expresen por sí mismos mediante el arte, la música, el habla y la escritura permitirá que el profesional tenga una idea más clara del grado de comprensión del niño y de sus esperanzas. Diversas herramientas, como *Five Wishes* (para adultos), *Voicing my choices* (para adolescentes) y *My Wishes* (para niños en edad escolar), han demostrado ser útiles para presentar el plan asistencial avanzado a los niños, adolescentes y sus familias (http://www.agingwithdignity.org/index.php).

Los progenitores

Desde el punto de vista de los progenitores, la comunicación compasiva con los médicos que conocen la enfermedad de su hijo, las opciones terapéuticas y las creencias y objetivos de las familias son la piedra angular de la asistencia a los niños con enfermedades potencialmente mortales. Durante este período, una de las relaciones fundamentales es la que se establece con el pediatra del niño, que suele tener una relación prolongada con el niño y la familia, incluidos los hermanos sanos. Los progenitores deben saber que el pediatra de su hijo no les abandonará cuando los objetivos asistenciales cambien. Los objetivos de la familia pueden cambiar con la evolución de la afección clínica del niño y con otros factores variables. Un enfoque flexible basado en una comunicación y una guía constantes que incorpore la comprensión de los valores, objetivos y creencias religiosas, culturales, espirituales y personales de la familia es fundamental.

Los pediatras deberían reconocer el papel clave que tienen a la hora de establecer una continuidad asistencial para el niño y la familia, pues el objetivo principal del tratamiento puede ser, de forma simultánea, la prolongación de la vida y la comodidad, el alivio del sufrimiento y el fomento de la calidad de vida. Unas reuniones periódicas entre los cuidadores y la familia son esenciales para reevaluar y controlar los síntomas, explorar el impacto de la enfermedad de los familiares inmediatos y ofrecer una guía anticipatoria. En estas reuniones se pueden comentar los aspectos relevantes que tengan implicaciones durante toda la vida para los progenitores y sus hijos. Estas discusiones deben planificarse con detalle, asegurándose de que se dedica una cantidad adecuada de tiempo para una conversación en profundidad; hay que llevarlas a cabo en un entorno íntimo, con los dispositivos silenciados y deben estar presentes ambos progenitores y/o cualquier otra persona que la familia designe como ayudante. Más adelante se detallan estrategias para facilitar conversaciones relacionadas con los objetivos de la asistencia y la toma de decisiones.

Las familias pueden solicitar que su pediatra les asegure que se han explorado todas las opciones terapéuticas. Puede ser útil ayudar a la familia del paciente a solicitar una segunda opinión. Escuchar a las familias y a los niños mientras hablan sobre el futuro, incluso cuando el pronóstico es malo, puede ayudar a mantener el interés en la vida aunque el niño esté en una fase terminal. Los progenitores pueden mantener la esperanza de que ocurra un milagro incluso cuando ya afrontan y aceptan la realidad más probable del fallecimiento.

Los progenitores también necesitan saber cuál es la disponibilidad de asistencia domiciliaria, asistencia de descarga, recursos educativos de apoyo en internet, así como grupos de apoyo. Es esencial responder las preguntas de los progenitores y a su necesidad de derivación para recibir asesoramiento para ellos mismos, otros niños o la familia. El prestar atención a las necesidades concretas de las familias, como las necesidades económicas, los seguros médicos o la vivienda puede ser fundamental para librarles de las preocupaciones que podrían interferir o competir con su capacidad para estar presentes en la asistencia a su hijo.

Cuando se acerca el momento del óbito, aunque abordar el tema puede parecer abrumador, analizar cómo los progenitores prevén el fallecimiento de su hijo, comentar sus experiencias previas de pérdida (en la mayoría de los casos debido al fallecimiento de un familiar adulto) y cualquier concepto erróneo que puedan tener suele ser un gran alivio para ellos. Antes del fallecimiento es esencial conocer cuáles son los valores culturales, espirituales y familiares sobre el tratamiento del dolor, el sufrimiento y el lugar preferido para recibir la asistencia terminal. Incluso el hecho de suscitar los pensamientos sobre los preparativos para el funeral, la posibilidad de una autopsia y la donación de órganos/tejidos puede ser útil para ofrecer opciones a los progenitores y para que sepan que estos aspectos pueden comentarse sin miedo.

Una preocupación relevante de muchos progenitores es cómo implicarse y comunicarse con los hermanos y con el propio niño sobre el hecho de que lo más probable es que se produzca el fallecimiento. La evidencia muestra que los progenitores que tienen conversaciones francas con su hijo sobre la muerte y el hecho de morir no se arrepienten de haberlo hecho. Una comunicación clara sobre los aspectos de la etapa terminal, llevada a cabo con sensibilidad y compasión, se ha correlacionado directamente con unas valoraciones de satisfacción elevada con la asistencia médica. Esta comunicación consiste en hablar directamente al niño cuando sea apropiado. La comunicación se complica cuando se asume la necesidad de protección mutua en la que el niño quiere proteger a sus progenitores y, asimismo, cuando éstos quieren proteger a su hijo de una información dolorosa o de la tristeza. Respetar la singularidad de cada niño, así como entender y respetar el estilo de comunicación de la familia, sus valores, espiritualidad y cultura es fundamental en estas conversaciones tan sensibles.

En las comunicaciones con el niño y la familia, el médico debería evitar ofrecer estimaciones específicas de duración de la supervivencia, incluso cuando el niño o la familia lo soliciten de forma explícita. Estas predicciones son imprecisas siempre porque las estadísticas basadas en la población no predicen la evolución de pacientes individuales. Un enfoque más honesto puede ser *evaluar los rangos temporales en términos generales* («semanas o meses», «meses o años»). El médico también puede preguntar a los progenitores cuál sería la diferencia si supiesen cuánto tiempo va a vivir su hijo y, después, ayudarlos a pensar sobre las opciones relacionadas con sus preocupaciones específicas (sugerir la celebración de unas vacaciones o acontecimientos especiales antes para aprovechar los momentos en los que el niño pueda estar mejor). Suele ser sensato sugerir que los familiares que deseen visitar al niño lo hagan cuanto antes, dada la imprevisibilidad de la evolución temporal de muchas enfermedades.

Para el niño y la familia, asumir las malas noticias es un proceso, no un acto, y cuando se realiza con sensibilidad, no elimina la esperanza ni altera la relación entre la familia y el médico. Éste debería esperar que algunos de los aspectos comentados previamente tal vez no se hayan resuelto por completo para el niño y los progenitores (órdenes de no reanimar [no RCP], nutrición o hidratación artificial) y puede que deba volverse sobre estos temas con el tiempo. Los progenitores de un niño con una enfermedad crónica pueden rechazar la realidad de un fallecimiento inminente porque las predicciones previas no han sido precisas. Tanto si tienen un niño con una enfermedad crónica o uno cuya muerte sea el resultado de un accidente o de una enfermedad catastrófica aguda, pueden experimentar una gran ansiedad, culpa o desesperación.

El niño

Una comunicación sincera que tenga en cuenta el estado de desarrollo del niño y su experiencia vital única puede ayudar a manejar el miedo y la ansiedad que suelen experimentar los niños con enfermedades potencialmente mortales. Responder de un modo adecuado para el desarrollo (tabla 43-2) a las preguntas de un niño sobre la muerte, como «¿Qué me está pasando?» o «¿Me estoy muriendo?», requiere una evaluación cuidadosa de lo que ya sabe el niño, sobre lo que se pregunta en realidad (la pregunta que está detrás de la pregunta) y de por qué se formula esta pregunta en este momento y contexto concretos. Puede indicar una necesidad de estar con alguien que se sienta cómodo escuchando estas preguntas sin respuesta. A muchos niños les resulta mucho más fácil la expresión no verbal que hablar; el arte, la ludoterapia y la narración de historias pueden ser más útiles que una conversación directa.

La percepción que un niño tiene de la muerte depende de su comprensión conceptual de la *universalidad* (que todas las cosas se mueren inevitablemente), de la *irreversibilidad* (que las personas muertas no pueden volver a la vida), la *no funcionalidad* (que estar muerto significa que todas las funciones biológicas se interrumpen) y la *causalidad* (que hay causas objetivas de la muerte).

Los niños muy pequeños pueden tener dificultades para comprender los conceptos de irreversibilidad y no funcionalidad. Para los niños en edad escolar, que están comenzando a comprender la finalidad de la muerte, las preocupaciones pueden incluir el pensamiento mágico, en el que sus pensamientos, deseos o mala conducta podrían ser la causa subyacente de su enfermedad. Los niños mayores buscan una información más factual para lograr un cierto control sobre la situación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 43-2 Preguntas, pensamientos y conceptos sobre la muerte en función del desarrollo, con estrategias de respuesta

PREGUNTAS Y AFIRMACIONES TÍPICAS SOBRE LA MUERTE	PENSAMIENTOS QUE GUÍAN LA CONDUCTA	COMPRENSIÓN DE LA MUERTE EN FUNCIÓN DEL DESARROLLO	ESTRATEGIAS Y RESPUESTAS
MESES-3 AÑOS *«Mamá, no llores.»* *«Papá, ¿me seguirás haciendo cosquillas cuando esté muerto?»*	Comprensión limitada de los acontecimientos, del futuro y del pasado, y de la diferencia entre vivir y no vivir.	Puede tenerse la «sensación» de que algo está mal. La muerte se suele considerar una continuidad de la vida, como estar despierto y dormido.	Optimizar la comodidad y la constancia; personas, objetos y rutinas familiares. Utilizar nanas, palabras y el contacto. *«Siempre te querré.»* *«Siempre te cuidaré.»* *«Siempre te haré cosquillas.»*
3-5 AÑOS *«He hecho algo malo y por eso me voy a morir.»* *«¿Puedo comer cualquier cosa que quiera en el cielo?»*	Los conceptos son sencillos y reversibles. Variaciones entre la realidad y la fantasía.	El niño puede considerar la muerte como temporal y reversible, pero no universal. Puede sentirse responsable de la enfermedad. La muerte se puede percibir como una fuerza externa que puede arrastrarnos.	Asegurar al niño que la enfermedad no es su culpa. Proporcionar unos cuidadores constantes. Utilizar un lenguaje sincero y sencillo. Emplear libros para explicar el ciclo vital y favorecer las preguntas y respuestas. *«No has hecho nada para provocar esta situación.»* *«Eres muy especial para nosotros y siempre te querremos.»* *«Sabemos que (Dios, Jesús, los abuelos) están esperando para verte.»*
5-10 AÑOS *«¿Cómo voy a morir?»* *«¿Me va a doler?»* *«¿Da miedo morirse?»*	El niño comienza a mostrar un pensamiento lógico y organizado. El pensamiento se vuelve menos esotérico. El niño comienza a solucionar los problemas de forma concreta, a razonar lógicamente y a organizar los pensamientos de un modo coherente. Sin embargo, tiene un razonamiento abstracto limitado.	El niño comienza a comprender la muerte como algo real y permanente. La muerte significa que el corazón se para, la sangre no circula y no se respira. Puede considerarse como un acto violento. Es posible que el niño no acepte la posibilidad de morir él mismo o alguien a quien conoce, pero empieza a darse cuenta de que las personas a las que conoce se morirán.	Ser sincero y ofrecer detalles específicos si se solicitan. Ayudar y apoyar la necesidad de control que tiene el niño. Permitir y alentar la participación del niño en la toma de decisiones. *«Vamos a trabajar juntos para ayudar a que te sientas cómodo. Es muy importante que nos permitas saber cómo te sientes y lo que necesitas. Siempre estaremos contigo para que no tengas miedo.»*
10-18 AÑOS *«Tengo miedo de que, si me muero, mi mamá se derrumbe.»* *«Soy demasiado joven para morir. Quiero casarme y tener hijos.»* *«¿Por qué Dios deja que me suceda esto?»*	Los pensamientos abstractos y lógicos son posibles. La imagen corporal es relevante. Necesidad de relaciones con compañeros para obtener apoyo y validación. Valores altruistas. • Permanecer vivo para la familia • Progenitores y hermanos • Donación de órganos/tejidos No creer que se está muriendo.	Comprensión de la muerte como irreversible, inevitable y universal. Necesidad de tranquilización sobre los cuidados y amor continuos. Búsqueda de significado y propósito de la vida.	Reforzar la autoestima, autovalía y autorrespeto del niño/adolescente. Permitir la necesidad de intimidad, independencia, acceso a los amigos y compañeros. Tolerar la expresión de emociones intensas y permitir la participación en la toma de decisiones. *«No puedo imaginar cómo te debes sentir. A pesar de todo, estás haciendo un trabajo increíble. Me pregunto cómo puedo ayudar.»* *«¿Qué es lo más importante para ti ahora?»* *«¿Cuáles son tus esperanzas… tus preocupaciones?»* *«Me has enseñado muchas cosas. Siempre te recordaré.»*

Adaptada de Hurwitz C, Duncan J, Wolfe J: Caring for the child with cancer at the close of life, JAMA 2003;292:2141-2149.

Los temores de los niños sobre la muerte suelen centrarse en el miedo concreto de verse separados de los progenitores y de otros seres queridos, y de lo que sucederá a sus progenitores en lugar de a ellos mismos. Esto puede ser cierto también para los adolescentes y los adultos jóvenes. Las respuestas a este temor pueden ser variadas: algunas familias buscan tranquilizarse pensando que los seres queridos estarán esperando, mientras que otras usan figuras religiosas para recurrir a una conexión espiritual eterna.

Aunque los adolescentes pueden tener una comprensión conceptual de la muerte similar a la de los adultos, trabajar con los adolescentes que tienen enfermedades potencialmente mortales presenta unos problemas y aspectos específicos. El trabajo de desarrollo de la adolescencia incluye separarse de los progenitores, desarrollar unas relaciones estrechas con los compañeros y evolucionar hacia una vida adulta independiente. En esta población concreta, la necesidad del desarrollo de los adolescentes de separarse se ve complicada por la dependencia a menudo creciente, tanto física como emocional, de sus progenitores. Al mismo tiempo, se suele pedir a los adolescentes que formen parte del proceso de toma de decisiones sin que siempre tengan la experiencia emocional para comprender por completo su repercusión.

Además de las consideraciones sobre el desarrollo, la comprensión sobre las experiencias vitales del niño, la duración de su enfermedad, el conocimiento de la naturaleza y el pronóstico de la enfermedad, el papel del niño en la familia (pacificador, bromista, fuente de problemas o el «niño bueno») debería tenerse en cuenta a la hora de comunicarse con los niños.

Los progenitores tienen un deseo instintivo y fuerte de proteger a sus hijos del daño. Cuando se enfrentan a la muerte de su hijo, muchos

booksmedicos.org

progenitores intentan mantener la realidad de la muerte inminente oculta a su hijo con la esperanza de que éste pueda quedar «protegido» de la cruda realidad. Aunque es esencial respetar los deseos de los progenitores, también es cierto que la mayoría de los niños ya tienen una sensación de lo que les está ocurriendo a sus cuerpos, incluso cuando se les ha ocultado de forma voluntaria. Los niños pueden culparse a sí mismos por su enfermedad y las dificultades que ésta causa a sus seres queridos. Perpetuar el mito de que «todo va a salir bien» elimina la posibilidad de evaluar los miedos y de transmitir tranquilidad. Una comunicación sincera también proporciona la oportunidad de recordar y de hacer testamento, así como de despedirse.

El colegio es el «trabajo» de la infancia y es esencial a la hora de optimizar la calidad de vida para un niño que busque la «normalidad» frente a la enfermedad. Encontrar las formas de ayudar a los niños y a sus familias para mantener estas conexiones mediante la modificación de la jornada escolar y evaluar las opciones para fomentar las conexiones educativas y sociales en el domicilio o en la habitación del hospital pueden ser fundamentales en el caso de que el niño no esté lo bastante bien para ir al colegio. Las videoconferencias pueden organizarse con facilidad desde casi en cualquier contexto.

Al igual que sucede con los niños más pequeños, encontrar las formas de ayudar a los adolescentes a mantener las relaciones con sus compañeros y un programa basado en la escuela pueden ser aspectos fundamentales para maximizar la calidad de vida.

Los hermanos

Los hermanos se encuentran en una situación especial de riesgo tanto durante la enfermedad de su hermano como después de su muerte. Debido a las grandes demandas que recaen en los progenitores para que cubran las necesidades de su hijo enfermo y sus propias necesidades, los hermanos sanos pueden sentir que sus propias necesidades no se reconocen o no se cubren. Estas sensaciones de abandono pueden suscitar la culpa sobre su propia buena salud y resentimiento hacia los progenitores y el hermano enfermo. Los hermanos menores pueden reaccionar al estrés adoptando una postura aparente de descuido respecto a los problemas de su entorno. Algunos hermanos menores pueden sentir culpa por el hecho de «desear» que el niño enfermo fallezca de modo que puedan regresar sus progenitores; los niños en edad preescolar pueden creer que sus deseos causaron la muerte de su hermano («pensamiento mágico»; v. cap. 7). Los progenitores deben saber que estas respuestas son normales y se debería animar a los hermanos a mantener las rutinas típicas de su vida diaria. Los hermanos que estén más implicados con su hermano enfermo antes de la muerte suelen presentar un ajuste mejor tanto en el momento del fallecimiento como después. Reconocer y validar los sentimientos de los hermanos, ser sincero y franco, así como implicarles de forma adecuada en la vida de su hermano enfermo proporciona unos cimientos adecuados para el proceso de duelo. A menudo es útil identificar una persona en la familia (como una tía cariñosa) o en el colegio (como un orientador) que ofrezca oportunidades confidenciales y de apoyo para que el hermano medite sobre la experiencia de su familia.

El personal

Un apoyo adecuado al personal encargado de los cuidados paliativos es necesario para evitar depresión, distanciamiento emocional y otros síntomas. Ofrecer oportunidades de formación y apoyo emocional para el personal en varias etapas de la asistencia de un niño con una enfermedad potencialmente mortal puede ser útil para mejorar la asistencia del paciente y su familia, así como para evitar que el personal sufra cansancio, agotamiento y repercusiones a largo plazo, incluida la posibilidad de abandonar su trabajo.

Objetivos de la asistencia y toma de decisiones

En la evolución de una enfermedad terminal de un niño, hay que tomar una serie de decisiones importantes respecto al lugar donde se recibe la asistencia, los fármacos con riesgos y beneficios, no aplicar o retirar los tratamientos de soporte vital, el uso de tratamientos experimentales en protocolos de investigación y la utilización de terapias complementarias (v. caps. 3 y 64). Estas decisiones familiares se ven facilitadas en gran medida por las oportunidades de celebrar conversaciones en profundidad y guiadas sobre los **objetivos terapéuticos** para su hijo. Esto suele llevarse a cabo logrando que los progenitores (y el niño) comprendan la enfermedad del hijo y formulando preguntas abiertas que evalúen las esperanzas, preocupaciones y valores familiares de los progenitores y del niño. Entre los objetivos de las conversaciones sobre la asistencia, hay que citar qué es lo más relevante para ellos como familia, las consideraciones sobre la situación clínica de su hijo y sus valores y creencias, incluidos los aspectos culturales, religiosos y espirituales. En la tabla 43-3 se exponen preguntas específicas que pueden guiar estas discusiones de modo efectivo. La conversación también debería incluir una revisión de discusiones previas, escucha activa de las preocupaciones y los temas a medida que surgen, oportunidades para repetir elementos de la discusión para asegurar claridad y proporcionar respuestas honestas y objetivas incluso en áreas de incertidumbre.

Tabla 43-3 Cinco preguntas básicas para guiar los objetivos de la conversación sobre la asistencia

Cuéntenos cosas personales sobre su hijo: ¿qué cosas le gustan a su hijo?
¿Cuál es su grado de conocimiento sobre la enfermedad de su hijo?
Con lo que conoce, ¿qué es lo más importante para usted sobre la asistencia de su hijo?
¿Qué espera usted? ¿Cuáles son sus preocupaciones?
Respecto a la enfermedad de su hijo, ¿de dónde saca las fuerzas?

La toma de decisiones debería centrarse en los objetivos asistenciales, a diferencia de las limitaciones asistenciales; se trata de plantearlo como «esto es lo que podemos ofrecer» en lugar de «no podemos hacer nada más». En vez de reunirse para hablar específicamente de «retirar el soporte vital» o de una orden de no RCP, una conversación más general centrada en los objetivos asistenciales llevará de forma natural a plantear qué intervenciones se orientan hacia **los mejores intereses del niño y puede suponer una oportunidad para que los médicos realicen recomendaciones en función de estos objetivos.** Al ofrecer recomendaciones médicas basadas en los objetivos de la familia y la realidad clínica, el equipo puede disminuir la carga de la responsabilidad de la toma de decisiones que recae sobre los progenitores.

Deseo de reanimación

La obligación legal que requiere intentar la reanimación ante una parada cardiorrespiratoria a menos que exista una orden por escrito de no RCP es un concepto complejo y desconcertante para muchos progenitores. Al abordar este tema, en lugar de preguntar a los progenitores si quieren que se renuncie a la reanimación cardiopulmonar de su hijo (y cargar todo el peso de la toma de la decisión en ellos), es preferible comentar si las intervenciones de reanimación tendrán o no un beneficio para el niño. *Es esencial que las recomendaciones se basen en los objetivos asistenciales globales y en el conocimiento médico sobre el posible beneficio y/o perjuicio de estas intervenciones.* Una vez que se llega a un acuerdo sobre los objetivos terapéuticos, el médico debe poner por escrito una orden formal. Muchos estados tienen formularios de verificación de la orden de no RCP extrahospitalaria, que si se cumplimentan en nombre del niño, indican que, en lugar de iniciar las medidas de reanimación, los equipos de respuesta urgente están obligados a proporcionar medidas paliativas cuando se solicite su asistencia. Algunos estados han puesto en práctica el sistema de **orden médica de tratamiento para mantener la vida** (physician orders for life-sustaining treatment **[POLST]**). La orden POLST se completa para niños con enfermedades potencialmente mortales y traslada los deseos expresados de los padres (y en algunos casos, del hijo) en órdenes para poner en práctica (www.polst.org). También puede ser beneficioso escribir una carta que delimite las decisiones sobre las intervenciones de reanimación y las medidas de soporte que se llevarán a cabo en el niño, en especial si no existe una orden POLST. La carta debería ser lo más detallada posible y debe incluir recomendaciones sobre los fármacos paliativos, así como información de contacto para los cuidadores más conocidos por el paciente. Esta carta, que se entrega a los progenitores, con copias para los cuidadores e instituciones implicados, puede ser un método útil de comunicación, sobre todo en momentos de crisis. Si un niño puede fallecer en el hogar familiar y los padres deciden emplear una forma de verificación extrahospitalaria de no RCP o POLST, se deben iniciar las medidas para dictaminar el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

fallecimiento y proporcionar apoyo a la familia. Si el niño es trasladado a un centro para pacientes terminales, el personal del centro se ocupa por lo general de estas responsabilidades.

Los conflictos en la toma de decisiones pueden surgir en el seno de las familias y de los equipos asistenciales, entre el niño y la familia, así como entre la familia y los cuidadores profesionales. Para los niños cuyo grado de desarrollo les impida intervenir en la toma de decisiones (recién nacidos, niños muy pequeños o niños con deficiencias cognitivas), los progenitores y los profesionales sanitarios pueden llegar a diferentes conclusiones sobre cuáles son los mejores intereses de éstos. La toma de decisiones sobre la asistencia de los adolescentes presenta unas dificultades específicas debido a los límites cambiantes que separan la infancia de la edad adulta. En algunas familias y culturas el hecho de decir la verdad y la autonomía se valoran menos en comparación con la integridad familiar (v. cap. 4). Aunque es frecuente observar diferencias de opinión, suelen ser manejables para todos los implicados cuando las líneas de comunicación se mantienen abiertas, se establecen reuniones entre el equipo y la familia, y cuando los objetivos del tratamiento están claros.

Tratamiento sintomático

El tratamiento intensivo de los síntomas es otra piedra angular de los cuidados paliativos pediátricos. El alivio de los síntomas reduce el sufrimiento del niño y de la familia, además de permitirles centrarse en otras preocupaciones y participar en experiencias significativas. A pesar de la atención creciente que se pone en los síntomas y de los avances farmacológicos y técnicos logrados en medicina, los niños suelen sufrir muchos síntomas. Los elementos clave y las estrategias generales se enumeran en la tabla 43-4.

El **dolor** es una sensación compleja desencadenada por una lesión tisular real o potencial y está influida por factores cognitivos, conductuales, emocionales, sociales y culturales. El alivio eficaz del dolor es esencial para evitar una desensibilización central, una respuesta de hiperexcitación central que puede provocar un dolor creciente, así como para disminuir una respuesta de estrés que puede tener diversos efectos fisiológicos. Entre las herramientas de evaluación, pueden citarse los métodos de autonotificación para los niños que sean capaces de comunicar su dolor verbalmente, así como las herramientas basadas en pistas conductuales para los niños que sean incapaces de ello debido a retrasos del desarrollo, enfermedades o limitaciones cognitivas. El tratamiento del dolor se detalla en las tablas 43-5 a 43-7 (v. cap. 62). Muchos niños con enfermedades potencialmente mortales sufren dolor que requiere opioides para su alivio adecuado en algún momento de la evolución de su enfermedad. Aunque previamente se recomendaba, la administración de codeína debería evitarse por lo general, debido a su perfil de efectos secundarios y a la falta de superioridad sobre los analgésicos no opioides. Además, los polimorfismos del gen *CYP2D6*, que son relativamente frecuentes,

Tabla 43-4 Elementos clave de un tratamiento sintomático eficaz

Establecer y revisar periódicamente los objetivos terapéuticos. Comunicar dichos objetivos al equipo asistencial.
Anticipar y planificar los síntomas antes de que ocurran.
Evaluar los síntomas del niño con regularidad, utilizando herramientas de evaluación coherentes y apropiadas para el nivel de desarrollo.
- Utilizar la autonotificación si el niño es capaz de describir los síntomas con fiabilidad.
- Evaluar todos los aspectos del síntoma, incluida la calidad, frecuencia, duración e intensidad.

Tener en cuenta la naturaleza global de los síntomas.
- Explorar el significado de que los síntomas pueden tener para las familias en el contexto cultural y religioso.
- Evaluar la angustia causada por el síntoma.
- Evaluar el grado de deterioro funcional debido a los síntomas.

Comprender la fisiopatología del síntoma y establecer un diagnóstico diferencial completo.
Tratar la causa subyacente, si es posible, sopesando los beneficios y riesgos, en el contexto de los objetivos asistenciales.
Elegir la vía menos invasiva para los medicamentos. Utilizar la vía oral siempre que sea posible.
Prescribir medicamentos pautados para los síntomas constantes y considerar las dosis a demanda para los síntomas intercurrentes o no controlados.
Considerar estrategias farmacológicas y no farmacológicas.
Reevaluar los síntomas y la respuesta a las intervenciones con regularidad.
- Para los síntomas refractarios, revisar el diagnóstico diferencial y los posibles factores contribuyentes.
- Las intervenciones eficaces alivian los síntomas y reducen la angustia y el deterioro funcional.

Colaborar con las familias para identificar y abordar las barreras que impiden el control óptimo de los síntomas.
Tratar el sufrimiento espiritual, emocional y existencial, además del sufrimiento físico, ya que suelen estar interrelacionados.

Tabla 43-5 Directrices para el tratamiento del dolor

Utilizar analgésicos no opioides como monoterapia para el dolor leve y con opioides para el dolor más intenso.
- Los analgésicos no opioides son el paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), salicilatos e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX-2).

Para el dolor moderado o grave, comenzar con un opioide de acción corta a intervalos regulares.
- Cuando los requerimientos de dosis se hayan estabilizado, considerar cambiar el opioide a una formulación de acción prolongada con dosis disponibles para el dolor intercurrente o no controlado, a demanda.
- Para el dolor no controlado, aumente la dosis de opioides un 30-50%; si el dolor es intenso, aumentarla un 50-100%
- Evitar la codeína y los opioides con actividad agonista mixta (p. ej., butorfanol, pentazocina).

Administrar medicamentos por la vía más sencilla, más eficaz y menos incómoda.
Disipar el mito de que los medicamentos fuertes deben reservarse para situaciones extremas o para la etapa terminal.
- Los opioides no tienen un «efecto techo» y la escalada de los síntomas puede tratarse con un aumento de la dosis.

Aclarar a las familias las diferencias entre tolerancia, dependencia física y adicción.
Anticipar y tratar/prevenir los efectos secundarios comunes de los analgésicos (gastritis en el caso de los AINE; estreñimiento, prurito, náuseas y sedación con los opioides).
- Siempre iniciar un régimen intestinal para prevenir el estreñimiento al iniciar los opioides.
- Considerar la posibilidad de usar estimulantes para la somnolencia inducida por los opioides.
- El prurito pocas veces corresponde a una verdadera alergia. Si no responde a un antihistamínico, considerar el uso de dosis bajas de naloxona o cambiar de opioide.
- Considerar el cambio a un opioide diferente si aparecen efectos secundarios intolerables o neurotoxicidad (p. ej., mioclonías).
- Utilizar una tabla de conversión equianalgésica al cambiar de opioides y tener en cuenta una tolerancia cruzada incompleta.

Considerar el uso de fármacos adyuvantes para los síndromes de dolor específicos porque permiten evitar el uso de opioides:
- Antidepresivos (p. ej., amitriptilina, nortriptilina) y anticomiciales (p. ej., gabapentina, carbamazepina, topiramato) para el dolor neuropático.
- Esteroides o AINE para el dolor óseo.
- Sedantes e hipnóticos para la ansiedad y los espasmos musculares.
- Usar anestésicos tópicos locales cuando sea posible.
- Para mejorar la analgesia de los opioides, considerar el uso de clonidina o ketamina.
  - Utilizar anestésicos locales (lidocaína, prilocaína, bupivacaína) por vía tópica cuando sea posible.
  - Considerar la posibilidad de bloqueos anestésicos para el dolor regional.
  - Considerar la posibilidad de la radioterapia paliativa.
  - Tener en cuenta los enfoques psicológicos (p. ej., la terapia cognitiva o conductual) y las terapias complementarias (p. ej., acupuntura, masaje).

booksmedicos.org

Tabla 43-6 Tratamiento farmacológico de los síntomas habituales en niños con enfermedades potencialmente mortales

SÍNTOMA	FÁRMACO	DOSIS INICIAL	COMENTARIOS
Dolor: leve	Paracetamol	15 mg/kg v.o./4 h, máx. 4 g/día	Disponible v.o. (también en líquido), v.r., i.v.
	Ibuprofeno	10 mg/kg v.o./6 h	v.o. (también en líquido) sólo; evitar si hay riesgo de hemorragia; usar sólo en lactantes a partir de 6 meses; usar con precaución en la insuficiencia cardíaca congestiva; los comprimidos masticables contienen fenilalanina
	Trisalicilato de colina-magnesio	10-15 mg/kg v.o./8 h	Este fármaco puede tener menor actividad antiagregante plaquetaria, por lo que plantea menos riesgo de hemorragia que otros salicilatos. Sin embargo, los salicilatos se han asociado con el síndrome de Reye en niños menores de 2 años
Dolor: moderado/intenso	Morfina de liberación inmediata	0,3 mg/kg v.o./4 h si <50 kg; 5-10 mg v.o./4 h*†	También disponible en formulación i.v./s.c.‡§
	Oxicodona	0,1 mg/kg v.o./4 h si <50 kg; 5-10 mg v.o./4 h si >50 kg*†	No hay formulación inyectable‡§
	Hidromorfona	0,05 mg/kg v.o./4 h si <50 kg; 1-2 mg v.o./4 h si >50 kg*†	También disponible en formulación i.v./s.c. La forma inyectable está muy concentrada, lo que permite su administración subcutánea‡§
	Fentanilo	0,5-1,5 µg/kg i.v./s.c./30 min*†	La infusión rápida puede causar rigidez de la pared torácica‡§
	Metadona	0,1-0,2 mg/kg v.o./i.v./12 h. Puede administrarse cada 8 h si es preciso. Se recomienda consultar con un clínico experto para determinar la dosis equivalente de otros opioides*†	Sólo se dispone de opioides con efecto prolongado en líquido; no ajustar la dosis con más frecuencia de 72 h porque la semivida biológica prolongada es mayor que la semivida terapéutica; hay que conocer la farmacocinética de la metadona para interconvertir con las dosis de otros opioides. También disponible en formulación i.v./s.c., puede prolongar el intervalo QT (considere obtener un ECG), sobre todo en adultos con >200 mg/día o en pacientes con riesgo de prolongación de dicho intervalo; interactúa con varios antirretrovirales§
Dolor: liberación mantenida	Morfina sulfato de liberación mantenida (MSLM) e inmediata-mantenida	Dosis total de MSLM dividida/8-12 h	No triturar los comprimidos. Para los pacientes que no puedan deglutirlos, pueden usarse cápsulas y abrirlas para mezclar el contenido con alimentos, pero *no se pueden masticar.* Otras formulaciones pueden mezclarse con 10 ml de agua y administrarse por una sonda gástrica. Evitar el alcohol. Las formulaciones con dosis más altas pueden no ser adecuadas para los niños pequeños§
	Oxicodona	Dosis diaria total de oxicodona dividida/8-12 h	No triturar§
	Fentanilo en parches transdérmicos	Dividir la dosis de 24 h v.o. de morfina entre 2 para determinar la dosis inicial de fentanilo transdérmico. No hay datos sobre la conversión equianalgésica del fentanilo transdérmico a cualquier opioide oral	Los parches más pequeños pueden tener demasiada dosis para los niños pequeños; para niños >2 años; aplicar en la parte superior de la espalda en niños pequeños; el parche no se puede cortar; por lo general, para pacientes que toman al menos 60 mg/día de morfina o equivalente; no apropiado cuando los cambios posológicos son frecuentes o en pacientes que nunca han recibido opioides; la fiebre >40 °C aumenta la concentración sérica§
Dolor: neuropático	Nortriptilina	0,5 mg/kg v.o. al acostarse hasta un máximo de 150 mg/día	Menos efectos secundarios anticolinérgicos que la amitriptilina; puede causar estreñimiento, sedación, hipotensión postural, boca seca. Puede prolongar el intervalo QT (considere obtener un ECG). A dosis más elevadas controle el ECG y las concentraciones plasmáticas
	Gabapentina	Iniciar con 5 mg/kg/día administrados al acostarse e incrementar gradualmente a 10-15 mg/kg/día divididos cada 8 h; ajustar subiendo 5 mg/kg/día cada 3-4 días según se precise sin superar 50-75 mg/kg/día (3.600 mg/día)	Puede causar complicaciones neuropsiquiátricas en niños (agresión, labilidad emocional, hipercinesia), por lo general leves, pero puede requerir su interrupción; puede causar mareo, somnolencia, temblor, nistagmo, ataxia e inflamación
	Pregabalina	Comenzar con 1 mg/kg/dosis v.o. al acostarse durante 3 días; aumentar la dosis a 1 mg/kg/dosis dos veces al día. Cada 3 días aumentar la dosis a 3 mg/kg/dosis v.o. dos veces al día (máximo: 6 mg/kg/dosis)	
	Metadona	Ver antes	Ver antes

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 43-6 Tratamiento farmacológico de los síntomas habituales en niños con enfermedades potencialmente mortales *(cont.)*

SÍNTOMA	FÁRMACO	DOSIS INICIAL	COMENTARIOS
Disnea	Morfina de liberación inmediata	0,1 mg/kg v.o./4 h a demanda*†	Todos los opioides pueden aliviar la disnea. La dosis de morfina para la disnea es el 25-30% de la usada para el dolor§
	Lorazepam	0,025-0,05 mg/kg v.o./i.v./6 h hasta 2 mg/dosis	Ver antes
Secreciones respiratorias	Parche de escopolamina	Parche de 1,5 mg, cambiar cada 72 h	Una sequedad excesiva de las secreciones puede causar tapones de moco en las vías respiratorias; buena para las náuseas y vómitos inducidos por el movimiento; tocar el parche y luego el ojo puede causar anisocoria y visión borrosa; pueden doblarse los parches, pero no cortarse. Posibles efectos secundarios anticolinérgicos
	Glucopirrolato	0,04-0,1 mg/kg v.o./4-8 h	Antisialogogo potente. Una sequedad excesiva de las secreciones puede causar tapones de moco en las vías respiratorias; posibles efectos secundarios anticolinérgicos. La estructura de amonio cuaternario limita su capacidad para atravesar membranas lipídicas, como la barrera hematoencefálica (a diferencia de la atropina, la escopolamina y la hiosciamina sulfato), por lo que puede causar menos efectos anticolinérgicos centrales
	Hiosciamina sulfato	4 gotas v.o./4 h a demanda si <2 años; 8 gotas v.o./4 h; a demanda si 2-12 años; no superar 24 gotas/24 h	Posibles efectos anticolinérgicos, incluyendo sedación. Puede administrarse sublingualmente
	Atropina	1-2 gotas sublinguales/4-6 h, a demanda	Administrar gotas oftálmicas al 0,5% sublingualmente
Náuseas	Metoclopramida	0,1-0,2 mg/kg/dosis/6 h, hasta 10 mg/dosis (dosis procinética y para náuseas leves); para las náuseas asociadas a la quimioterapia, 0,5-1 mg/kg/6 h a demanda v.o./i.v./s.c., administrar con difenhidramina y mantener la difenhidramina durante 24 h tras la última dosis o metoclopramida a dosis elevadas para evitar reacciones extrapiramidales	Útil en casos de dismotilidad problemática; puede causar reacciones extrapiramidales, sobre todo en niños tras la administración i.v. de dosis altas; contraindicada en casos de obstrucción intestinal completa o feocromocitoma
	Ondansetrón	0,15 mg/kg dosis i.v./v.o. cada 8 h, según sea necesario. No se deben administrar dosis únicas intravenosas superiores a 16 mg debido al riesgo de prolongar el intervalo QT	Experiencia significativa en pediatría; buen tratamiento empírico para las náuseas en cuidados paliativos. El comprimido de disolución oral contiene fenilalanina. En quimioterapia se utilizan dosis más elevadas, aunque ya no se dispone de dosis únicas i.v. de 32 mg (riesgo de prolongación del intervalo QT). Considere monitorizar el ECG en los pacientes con alteraciones electrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva o bradiarritmias o en pacientes que tomas otras medicaciones que puedan prolongar el intervalo QT
	Dexametasona	0,1 mg/kg/dosis/8 h v.o./i.v.; dosis máxima 10 mg/día	También útil con distensión capsular hepática, edema de la pared intestinal, anorexia, aumento de la presión intracraneal; puede causar alteraciones del estado de ánimo o psicosis
	Lorazepam	Ver antes	Ver antes
	Dronabinol	2,5-5 mg/m^2/dosis/3-4 horas	Disponible en cápsulas de 2,5 y 5 mg; puede extraerse el contenido líquido de las cápsulas para los niños que no puedan tragarlas; evitar en pacientes con hipersensibilidad al aceite de sésamo o antecedentes de esquizofrenia; puede causar euforia, disforia u otros cambios del estado de ánimo; la tolerancia a los efectos secundarios del sistema nervioso central suele desarrollarse en 1-3 días de uso continuo; evitar en pacientes con depresión o manía
	Parche de escopolamina	Ver antes	Ver antes
Ansiedad	Lorazepam	Ver antes	Ver antes

booksmedicos.org

Tabla 43-6 Tratamiento farmacológico de los síntomas habituales en niños con enfermedades potencialmente mortales *(cont.)*

SÍNTOMA	FÁRMACO	DOSIS INICIAL	COMENTARIOS
Agitación	Haloperidol	0,01 mg/kg v.o./8 h para el inicio agudo: 0,025-0,05 mg/kg v.o., puede repetirse 0,025 mg/kg en 1 h a demanda	Puede causar reacciones extrapiramidales, que pueden revertirse con difenhidramina o benzatropina mesilato; no se ha establecido su seguridad en niños menores de 3 años
Trastornos del sueño/insomnio	Lorazepam Trazodona	Ver antes Niños 6-18 años: 0,75-1 mg/kg/dosis, administrada cada 8-12 h si es preciso En >18 años comenzar con 25-50 mg/dosis, administrada cada 8-12 h si es preciso	Ver antes Potencialmente arritmógena
Fatiga	Metilfenidato	0,3 mg/kg/dosis ajustado a demanda hasta 60 mg/día	Efecto antidepresivo rápido; también mejora la cognición; tomar antes de las comidas para evitar la supresión del apetito. Usar con precaución en niños con riesgo de arritmia cardíaca. Disponible en líquido y en comprimidos masticables
Prurito	Difenhidramina	0,5-1 mg/kg/6 h i.v./v.o. (100 mg máx. al día)	Puede revertir las reacciones distónicas inducidas por fenotiazinas; la formulación tópica aplicada en áreas cutáneas extensas puede causar reacciones tóxicas; puede provocar reacciones paradójicas en niños pequeños
	Hidroxizina	0,5-1 mg/kg/6 h i.v./v.o. (600 mg máx. al día)	
Estreñimiento	Docusato	40-150 mg/día v.o. en 1-4 dosis divididas	Ablandador de las heces disponible en líquido o cápsulas
	Polietilenglicol	<5 años: ½ cucharada (8,5 g) en 120 ml de agua al día >5 años: 1 cucharada (17 g) en 240 ml de agua al día	El polvo insípido puede mezclarse con las bebidas de elección; en la actualidad disponible sin receta
	Lactulosa	5-10 ml v.o. hasta/2 h hasta lograr movimientos intestinales	Estimulante intestinal; su administración cada 2 h puede causar retortijones
	Senna	2,5 ml v.o. al día (para niños que pesen >27 kg)	Estimulante intestinal; disponible en gránulos
	Bisacodilo	3-12 años: 5-10 mg v.o. al día >12 años 5-15 mg v.o. al día	Disponible en formulación oral o rectal
	Enema pediátrico	Enema pediátrico de 75 ml para niños de 2-11 años; enema adulto para niños ≥12 años	Puede repetirse una vez si es preciso; no usar en pacientes neutropénicos
	Metilnaltrexona	10-20 kg: 2 mg s.c. 21-23 kg: 4 mg s.c. 34-46 kg: 6 mg s.c. 47-62 kg: 8 mg s.c. 63-114 kg: 12 mg s.c. ≥155 kg: 0,15 mg/kg c.c. Administrar 1 dosis a días alternos, según sea necesario; máximo 1 dosis al día	Antagonista opioide de acción periférica empleado para el estreñimiento inducido por opioides. Por lo general actúa a los 30-60 minutos tras su administración
Espasmos musculares	Diazepam	0,5 mg/kg/dosis i.v./v.o./6 h a demanda; la dosis inicial para niños <5 años es de 5 mg/dosis; para niños ≥5 años es de 10 mg/dosis	Puede ser irritante si se administra por vía i.v. periférica
	Baclofeno	5 mg v.o./8 h, incrementar 5 mg/dosis según se precise	Útil con el dolor neuropático y la espasticidad; si se suspende de forma brusca, pueden producirse alucinaciones y crisis comiciales; no usar en niños <10 años
Crisis comiciales	Lorazepam	0,1 mg/kg i.v./v.o./s.l./v.r. repetir/10 min × 2	
	Diazepam	0,1 mg/kg/6 h (máx. 5 mg/dosis si <5 años; máx. 10 mg/dosis si >5 años)	Puede administrarse por v.r. (0,2 mg/kg/dosis cada 15 min × 3 dosis)

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 43-6 Tratamiento farmacológico de los síntomas habituales en niños con enfermedades potencialmente mortales *(cont.)*

SÍNTOMA	FÁRMACO	DOSIS INICIAL	COMENTARIOS
Irritabilidad neurológica	Gabapentina	Ver antes	
	Clonidina	Dosis: 0,05 mg/día. Puede incrementarse cada 3-5 días en 0,05 mg/día hasta 3-5 µg/kg/día administrados en dosis divididas 3-4 veces al día; la dosis máxima es de 0,3 mg/día. Puede pasarse de la vía oral a la transdérmica una vez establecida la dosis oral óptima; la dosis transdérmica es equivalente a la dosis diaria oral total (p. ej., si la dosis oral total es de 0,1 mg/día, aplicar un parche [que libera 0,1 mg/día]). Cambiar el parche cada 7 días	El parche transdérmico puede contener metales (p. ej., aluminio) que pueden causar quemaduras si se lleva durante una RM. Quitar el parche antes de la RM El parche se puede cortar en fracciones de ¼ o ½ según la dosis necesaria
	Clonazepam	<10 años o <30 kg Dosis inicial: 0,01-0,03 mg/kg/día divididos cada 8 h; ≥10 años (≥30 kg) Dosis inicial: hasta 0,25 mg v.o./8 h; puede aumentarse 0,5-1 mg/día cada 3 días Dosis de mantenimiento: 0,05-0,2 mg/kg/día hasta 20 mg/día	
Anorexia	Megestrol acetato	10 mg/kg/día en 1-4 dosis divididas, hasta 15 mg/kg/día o bien 800 mg/día	Para niños >10 años; puede producirse una insuficiencia suprarrenal aguda si se suspende de forma brusca tras su uso a largo plazo; emplear con precaución en pacientes con diabetes mellitus o antecedentes de tromboembolia; puede causar fotosensibilidad
	Dronabinol	Ver antes	Ver antes
	Ciproheptadina	Niños ≥2 años y adolescentes: 0,08 mg/kg v.o./8 h; si no se observa mejoría en 5 días, aumentar la dosis 0,04-0,08 mg/kg/dosis, dosis máxima diaria: ≤6 años: 12 mg/día; 7-14 años: 16 mg/día; ≤15 años: 32 mg/día	Antagonista serotoninérgico y antihistamínico potente

*Los lactantes <6 meses deberían recibir el 25-30% de la dosis inicial habitual de opioides.
†Aunque se indica la dosis inicial habitual de opioides, dicha dosis puede ajustarse a demanda. No hay una dosis techo/máxima para los opioides.
‡La dosis de ataque es un 10% de la dosis de 24 horas. Véase el capítulo 62 para consultar la información sobre el ajuste de dosis de los opioides.
§Los efectos secundarios de los opioides son estreñimiento, depresión respiratoria, prurito, náuseas, retención de orina y dependencia física.
ECG, electrocardiograma; h, hora; i.v., intravenoso; s.c., subcutáneo; s.l., sublingual; v.o., vía oral; v.r., vía rectal.
Adaptada de Ullrich C, Wolfe J: Pediatric pain and symptom control. En Walsh TD, Caraceni AT, Fainsinger R y cols.: Palliative medicine, *Filadelfia, 2008, Saunders, págs. 1101-1102, tabla 198.3.*

provocan una amplia variación del metabolismo de la codeína. En concreto, el 10-40% de las personas son portadoras de polimorfismos que les convierten en «malos metabolizadores» que no pueden convertir la codeína en su forma activa (la morfina) y, por tanto, tienen un riesgo de que el control del dolor sea inadecuado; otros son «ultrametabolizadores», que incluso pueden sufrir una depresión respiratoria por una síntesis rápida de morfina a partir de la codeína. Por consiguiente, es preferible utilizar una cantidad conocida del agente activo, la morfina.

Se deben evaluar con las familias, así como con los miembros del equipo asistencial, las ideas erróneas que pueda haber sobre la supresión respiratoria, la adicción, la dependencia, el significado simbólico de comenzar con un opioide como la metadona, la morfina y/o un goteo de morfina, así como el potencial de que los opioides puedan acelerar la muerte. No existe una asociación entre la administración o la escalada de los opioides y la duración de la supervivencia. La evidencia respalda que los pacientes cuyos síntomas están bien controlados tienen una supervivencia mayor.

Los niños también sufren un gran número de **síntomas no dolorosos.** Una combinación de estrategias farmacológicas (v. tabla 43-6) y no farmacológicas (v. tabla 43-7) suele ser óptima. La **fatiga** es uno de los síntomas más frecuentes en los niños con una enfermedad avanzada. Los niños pueden sufrir fatiga como síntoma físico (p. ej., debilidad o somnolencia), un deterioro cognitivo (p. ej., disminución de la atención o de la concentración) y/o alteración de la función emocional (p. ej., estado de ánimo deprimido o disminución de la motivación). Debido a su naturaleza multidimensional e incapacitante, la fatiga puede impedir a los niños que participen en actividades relevantes o placenteras, lo que deteriora su calidad de vida. La fatiga suele tener una etiología multifactorial. Una anamnesis cuidadosa puede revelar la presencia de factores físicos (síntomas no controlados, efectos secundarios de la medicación), factores psicológicos (ansiedad, depresión), angustia espiritual o trastornos del sueño. Algunas de las intervenciones para reducir la fatiga son el tratamiento de los factores contribuyentes, el ejercicio, el uso de fármacos y las estrategias de modificación conductual. Las dificultades a la hora de tratar la fatiga son, entre otras, la creencia común de que la fatiga es inevitable, la falta de comunicación entre las familias y los equipos sobre ella, así como una concienciación limitada sobre las posibles intervenciones para solucionarla.

booksmedicos.org

Tabla 43-7 Tratamiento no farmacológico de los síntomas que suelen presentar los niños con enfermedades potencialmente mortales

SÍNTOMA	ESTRATEGIA TERAPÉUTICA
Dolor	Prevenir el dolor cuando sea posible mediante la limitación de los procedimientos dolorosos innecesarios, proporcionando sedación y administrando analgesia presintomática antes de un procedimiento (p. ej., añadiendo sacarosa para los procedimientos en los recién nacidos) Tratar depresión, ansiedad y sentimiento de miedo o falta de control coincidentes Considerar el uso de imágenes guiadas, relajación, hipnosis, terapia con arte/mascotas/juego, acupuntura/acupresión, biorretroalimentación, masaje, calor/frío, yoga, estimulación neural eléctrica transcutánea o distracción
Disnea	Aspirar las secreciones si existen, tratamiento postural, ropa holgada cómoda o ventilador para proporcionar un flujo de aire frío Limitar el volumen de líquidos i.v. y considerar los diuréticos si hay sobrecarga de líquidos o edema pulmonar Estrategias conductuales, incluidos los ejercicios de respiración, imágenes guiadas, relajación, música o distracción
Fatiga	Higiene del sueño (establecer una rutina y favorecer hábitos para lograr un sueño reparador) Ejercicio suave y regular; priorizar o modificar actividades Tratar los posibles factores contribuyentes (p. ej., anemia, depresión, efectos secundarios de los fármacos) Aromaterapia*: jengibre, menta o lavanda; acupuntura/acupresión
Náuseas/vómitos	Considerar modificaciones dietéticas (blanda, suave, ajustar el momento y el volumen de los alimentos o las tomas) Aromaterapia*: jengibre, menta o lavanda; acupuntura/acupresión
Estreñimiento	Aumentar la fibra de la dieta, estimular la ingesta de líquidos y deambulación (si es posible)
Lesiones orales/disfagia	Higiene oral y formulación apropiada de los líquidos, sólidos y fármacos orales (textura, sabor, fluidez). Tratar las infecciones y complicaciones (mucositis, faringitis, absceso dental, esofagitis) Consulta de motilidad orofaríngea y de logopedia (equipo de nutrición)
Anorexia/caquexia	Tratar las lesiones que puedan causar dolor oral, disfagia y anorexia. Soporte de la ingesta calórica durante la fase de la enfermedad en la que la anorexia sea reversible. Saber que la anorexia/caquexia es intrínseca al proceso terminal y que puede no ser reversible Prevenir/tratar el estreñimiento coexistente
Prurito	Hidratar la piel Cortar las uñas del niño para evitar la excoriación Probar el uso de lociones especializadas antiprurito Aplicar compresas frías Contraestimulación, distracción o relajación
Diarrea	Evaluar/tratar si hay estreñimiento Evaluar y tratar una posible infección Modificación de la dieta
Depresión	Psicoterapia o técnicas conductuales Aromaterapia*: bergamota o lavanda
Ansiedad	Psicoterapia (individual y familiar) o técnicas conductuales Aromaterapia*: salvia, angélica, mandarina o lavanda
Agitación/inquietud terminal	Evaluar las causas orgánicas o farmacológicas Educar a la familia Orientar y tranquilizar al niño; proporcionar un entorno tranquilo y no estimulante Aromaterapia*: incienso o ylang-ylang

*Es preferible que la aromaterapia sea administrada por un profesional entrenado en aromaterapia.
De Sourkes B, Frankel L, Brown M y cols.: Food, toys, and love: pediatric palliative care, Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2005;35:345-392.

La **disnea** (sensación subjetiva de dificultad respiratoria) se debe a un desajuste entre la aferencia sensorial que recibe el cerebro y la señal motora eferente que envía éste. Puede deberse a causas respiratorias (p. ej., secreciones respiratorias, obstrucción, infección) o a otros factores (p. ej., cardíacos) y también puede estar influida por factores psicológicos (p. ej., ansiedad). Los parámetros respiratorios, como la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno, se correlacionan de forma poco fiable con el grado de disnea. Por tanto, la administración de oxígeno a un niño cianótico o hipóxico que por lo demás está tranquilo y relajado puede aliviar la incomodidad del personal sin que tenga repercusión en la dificultad respiratoria del paciente y también puede suponer una carga si el niño no puede tolerar la máscara o la cánula. La disnea puede aliviarse mediante el uso de opioides pautados de forma regular *más* dosis a demanda. Los opioides actúan *directamente* sobre el tronco del encéfalo para reducir la sensación de dificultad respiratoria, al contrario del alivio de la disnea mediante la sedación. La dosis de opioides necesaria para reducir la disnea es de tan sólo el 25% de la cantidad que se administraría con fines analgésicos. Las intervenciones no farmacológicas, como las imágenes guiadas o la hipnosis para reducir la ansiedad, o el uso de un flujo de aire frío dirigido a la cara, también suelen ser útiles para aliviar la disnea. Aunque el oxígeno puede aliviar las cefaleas relacionadas con la hipoxemia, no es más eficaz que un flujo de aire ambiente para reducir la sensación angustiosa de disnea.

A medida que la muerte se acerca, la acumulación de secreciones puede provocar una respiración ruidosa, que en ocasiones se denomina «estertor agónico». Los pacientes en esta fase a menudo están inconscientes y las respiraciones ruidosas suelen ser más angustiosas para los demás que para el niño. Por lo general, resulta útil comentar este fenómeno previsto con las familias por anticipado y, si se produce, señalar que el niño no sufre por ello. Si se requiere tratamiento, un fármaco anticolinérgico, como el glicopirrolato, puede reducir las secreciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Entre los síntomas neurológicos, hay que citar las **crisis comiciales,** que suelen formar parte de la enfermedad previa, pero que pueden aumentar de frecuencia y gravedad hacia el final de la vida. Debería elaborarse con antelación un plan para tratar las crisis comiciales y se debería disponer con facilidad de fármacos anticomiciales por si se producen estas crisis. Se puede enseñar a los progenitores a utilizar diazepam por vía rectal en el domicilio. Algunos trastornos neurodegenerativos se acompañan de mayor **irritabilidad neurológica,** que puede ser especialmente problemática debido a la alteración resultante de los patrones de sueño-vigilia y a la dificultad a la hora de encontrar centros de asistencia de descarga para los niños que tienen un llanto prolongado. Esta irritabilidad neurológica puede responder a la gabapentina. El uso sensato de los sedantes, benzodiazepinas, clonidina, nortriptilina o metadona también puede reducir la irritabilidad sin causar una sedación excesiva; este tratamiento puede mejorar drásticamente la calidad de vida tanto de los niños como de los cuidadores. El **aumento de la presión intracraneal** y la **compresión de la médula espinal** se observan con más frecuencia en niños con tumores cerebrales o con neoplasias metastásicas y sólidas. Dependiendo de la situación clínica y de los objetivos asistenciales, la radioterapia, las intervenciones quirúrgicas y los esteroides son posibles opciones terapéuticas.

Los aspectos relativos a la **alimentación** y la **hidratación** pueden suscitar cuestiones éticas que despiertan emociones intensas en las familias y los cuidadores médicos. Las opciones que pueden plantearse para el soporte e hidratación artificiales de un niño que ya no pueda alimentarse por vía oral son la alimentación por sonda nasogástrica y por gastrostomía, o bien la nutrición o hidratación intravenosa. Estas decisiones complejas requieren evaluar los riesgos y beneficios de la alimentación artificial, además de tener en cuenta los niveles funcionales y el pronóstico del niño. En ocasiones, puede ser adecuado iniciar una prueba de alimentación por sonda, sabiendo que puede interrumpirse en una etapa posterior de la enfermedad. Una creencia que suele mantenerse, aunque no tiene fundamento, es que la nutrición e hidratación artificiales son «medidas de comodidad», sin las que un niño puede sufrir inanición o sed. Esto puede dar lugar a unos intentos bienintencionados, pero perjudiciales e invasivos, para administrar nutrición o líquidos a un niño moribundo. En los adultos que están en esta situación, la sensación de sed puede aliviarse mediante los intentos cuidadosos de mantener la boca húmeda y limpia. La hidratación artificial también puede tener efectos secundarios perjudiciales en forma de un aumento de las secreciones, necesidad de micciones frecuentes, edema y exacerbación de la disnea. Por estos motivos, se debe educar a las familias sobre la reducción prevista del apetito y la sed y, por tanto, sobre la menor necesidad de nutrición e hidratación a medida que el niño se acerca a la muerte. Además, evaluar el significado que la provisión de alimento e hidratación puede tener para las familias, así como ayudar a que las familias se anticipen a los cambios en el aspecto de su hijo y explorar formas alternativas con las que pueden expresar su amor y cuidados por su hijo, pueden disminuir la angustia sobre este tema. Las **náuseas y vómitos** pueden deberse a diversas causas, como fármacos/toxinas, irritación u obstrucción del aparato digestivo, movimientos y emociones. Se pueden utilizar fármacos como la metoclopramida, los antagonistas de la 5-hidroxitriptamina, los esteroides y el aprepitant, que deberían escogerse dependiendo de la fisiopatología subyacente y de los neurotransmisores implicados. Los vómitos pueden acompañar a las náuseas, pero también pueden producirse sin éstas, como en la hipertensión intracraneal. El **estreñimiento** es frecuente en los niños con alteraciones neurológicas o en aquellos que reciben fármacos que alteran la motilidad digestiva (sobre todo los opioides). La frecuencia de la defecación y la cantidad de las heces deberían evaluarse en el contexto de la dieta del niño y de su patrón intestinal habitual. Los niños que toman opioides de forma pautada deberían recibir del mismo modo ablandadores fecales (docusato), además de laxantes (p. ej., senna). La **diarrea** puede ser especialmente difícil para el niño y la familia, y se puede tratar con loperamida (un opioide que no atraviesa la barrera hematoencefálica), y en algunos casos puede estar indicado administrar colestiramina u octreótido. La diarrea paradójica, debida a un rebosamiento secundario al estreñimiento, también debe incluirse en el diagnóstico diferencial.

Los **aspectos hematológicos** consisten en la valoración de la anemia y de la trombocitopenia o la hemorragia. Si el niño tiene una anemia sintomática (debilidad, mareo, disnea, taquicardia), se pueden plantear las transfusiones de eritrocitos. Las transfusiones de plaquetas pueden ser una alternativa si el niño tiene síntomas hemorrágicos. Una hemorragia terminal es angustiosa para todos los implicados y debería tenerse un plan previsto de antemano que incluya el uso de sedantes de acción rápida si existe esta posibilidad.

Los **aspectos del cuidado cutáneo** consisten en la prevención primaria de los problemas mediante la valoración continua y oportuna que incluye la observación de las vías y las sondas permanentes, y los volteos y cambios posturales frecuentes, así como con el alivio de la presión en todos los puntos posibles (p. ej., elevando los tobillos con almohadas). El prurito puede ser secundario a trastornos sistémicos o al tratamiento farmacológico. El tratamiento consiste en evitar el uso excesivo de jabones desecantes, el empleo de hidratantes, recortar las uñas y llevar prendas holgadas, además de administrar esteroides tópicos o sistémicos. Los antihistamínicos orales y otros tratamientos específicos también pueden estar indicados (p. ej., colestiramina en la enfermedad biliar). Aunque los opioides pueden causar la liberación de histamina de los mastocitos, esto no explica la mayor parte del prurito causado por los opioides. Un tratamiento de prueba con difenhidramina puede proporcionar alivio; como alternativa, cambiar los opioides o instituir una dosis baja de un antagonista de los opioides puede ser necesario para el prurito refractario.

Los niños con enfermedades potencialmente mortales pueden presentar síntomas psicológicos como **ansiedad** y **depresión.** Estos síntomas suelen ser multifactoriales y, en ocasiones, se interrelacionan con otros síntomas no controlados, como el dolor y la fatiga. El diagnóstico de la depresión en el contexto de una enfermedad grave puede plantear problemas, pues los síntomas neurovegetativos pueden no ser indicadores fiables. En su lugar, las expresiones de desesperanza, impotencia, inutilidad y culpa pueden ser más útiles. Los fármacos antidepresivos pueden resultar de utilidad, pueden tardar en surtir efecto un intervalo de tiempo importante. Debido a sus efectos inmediatos y positivos sobre el estado de ánimo, el metilfenidato puede ser un antidepresivo eficaz para los niños terminales cuando puede que no exista tiempo para que actué un antidepresivo tradicional. Las intervenciones y las oportunidades para que los niños exploren las preocupaciones, esperanzas y temores en un contexto abierto, de apoyo y objetivo son igual de relevantes o más para abordar la aflicción. Diversos profesionales experimentados de varias disciplinas, como la psicología, trabajo social, capellanes, expertos en la vida infantil y terapia expresiva, entre otros, pueden ayudar a los niños y sus familias al respecto. Estas oportunidades pueden crear momentos positivos en los que se encuentre significado, conexión y nuevas definiciones de la esperanza.

A la hora de comentar los posibles tratamientos o intervenciones con los pacientes adolescentes o con los progenitores de cualquier niño enfermo se deben incluir **tratamientos complementarios** como los masajes, el reiki, la acupuntura, la aromaterapia clínica, la oración y los suplementos nutricionales. Muchas familias utilizan tratamientos alternativos, pero no lo comentan con su médico a menos que se pregunte de forma explícita (v. cap. 64). Aunque en su mayor parte no tienen efectos demostrados, algunas terapias son baratas y proporcionan alivio a pacientes individuales. Otras pueden ser caras, dolorosas, invasivas e incluso tóxicas. Si se entabla una conversación y se invita a hablar del tema de forma objetiva, el médico puede aconsejar sobre la seguridad de distintos tratamientos y puede ayudar a evitar que se apliquen intervenciones caras, peligrosas o molestas.

Tratamiento sintomático intensivo

Al final de la vida, cuando se han agotado los intentos intensivos para aliviar los síntomas o cuando los intentos para controlar el sufrimiento son incapaces de proporcionar alivio con una toxicidad/morbilidad aceptable o en un intervalo de tiempo asumible, se puede valorar la **sedación paliativa.** Ésta puede aliviar el sufrimiento causado por los síntomas refractarios al disminuir el nivel de conciencia del niño. En la mayoría de los casos se emplea para el dolor refractario, la disnea o la agitación, pero no se limita a estas indicaciones angustiosas. La sedación paliativa requiere que los padres, el personal y los médicos encargados tengan la oportunidad de discutir la indicación y los objetivos de la sedación, así

booksmedicos.org

como plantear preguntas y dudas acerca de este tratamiento, tanto antes como tras iniciar la sedación.

Se suele citar el *principio del doble efecto* para justificar la escalada de los fármacos sintomáticos o de la sedación paliativa para los síntomas refractarios en la fase terminal. El uso de este principio hace hincapié en el riesgo de acelerar la muerte que conlleva el incremento de las dosis de opioides o de la sedación, lo que es algo teórico y que no se ha demostrado. Existen evidencias cada vez más numerosas de que los pacientes con unos síntomas bien controlados viven más tiempo.

Fase terminal

Cuando la muerte parece inminente, la principal tarea del médico y de su equipo consiste en ayudar al niño a vivir el máximo número de días buenos como sea posible y a no sufrir. Si el niño todavía no está en un **centro de pacientes terminales,** remitirlo a uno de estos centros puede proporcionar al niño y a la familia la asistencia más global. Preparar con delicadeza a la familia sobre lo que se puede esperar y ofrecer alternativas, cuando sea posible, les proporcionará un sentido de control en estas trágicas circunstancias. Antes de la muerte, puede ser muy útil conversar sobre:

- El apoyo de los hermanos o de otros familiares.
- El deseo de reanimación.
- La limitación de la tecnología cuando ya no beneficie al niño.
- Las necesidades culturales, espirituales o religiosas.
- El lugar donde se desea morir.
  - Quién certificará la muerte si ésta se produce en el domicilio.
- Preparativos para el funeral.
  - Ofrecer a los hermanos la posibilidad y el apoyo adecuado para asistir.
- La autopsia y/o la donación de tejidos o de órganos.
  - Establece un legado, beneficia a otras personas, informa a la ciencia y a la familia.

Si se les ofrece la oportunidad, las familias a menudo tolerarán el pensar y el hablar acerca de sus esperanzas y sus miedos respecto al final de la vida del hijo y algunos incluso sentirán alivio cuando el equipo asistencial abra la puerta a esta conversación. Puede servir de ayuda hacer saber a la familia que estas conversaciones no tratan de *si* el niño va a morir, sino de *cómo* puede fallecer.

Las familias obtienen un gran apoyo si cuentan con un médico y un equipo que mantenga su implicación durante la asistencia del niño. Si éste permanece en su domicilio o si está hospitalizado, las llamadas telefónicas o las visitas periódicas, la ayuda con el tratamiento sintomático y el ofrecimiento de apoyo emocional son medidas de incalculable valor para las familias.

En el contexto de los cuidados intensivos, en el que la tecnología puede ser abrumadora y distanciar al niño de sus progenitores, el médico puede ofrecer que se interrumpan las medidas que no beneficien al niño o que no añadan calidad de vida. Los progenitores pueden sentir temor a la hora de preguntar si pueden coger a su hijo o dormir junto a él. Es posible que se les deba tranquilizar y ayudar a coger, tocar y hablar con su hijo, a pesar de los tubos y los aparatos tecnológicos, incluso si el niño no parece responder.

Se cree que la audición y la capacidad de sentir el contacto suelen estar presentes hasta la muerte; se debería alentar a todos los familiares a que mantengan la interacción con su ser querido durante el proceso de la muerte. Los progenitores pueden tener miedo de separarse de la cama para que su hijo no fallezca solo. Puede resultar útil ofrecer a los progenitores otros apoyos, como capellanes/sacerdotes, trabajadores sociales y otros miembros de la familia. En la mayoría de los casos, el momento de la muerte no se puede predecir. Algunos autores proponen que los niños esperan a morir hasta que los progenitores están «listos», cuando ha pasado un acontecimiento relevante o hasta que se les da permiso. Los cuidadores no deben contradecir esto ni la esperanza de que ocurra un milagro que suelen mantener las familias hasta que el niño exhala su último aliento.

Para la familia, el momento de la muerte será un acontecimiento que recordarán con detalle en los años futuros, por lo que aumentar las posibilidades para que tenga lugar con dignidad y con un sufrimiento limitado es esencial. Las investigaciones sugieren que la mejora del control de los síntomas y la reducción de los momentos difíciles en el momento de la muerte puede disminuir la angustia a largo plazo de los progenitores desconsolados. La experiencia clínica ha demostrado que las familias con frecuencia encuentran alivio si hay un médico «presente», ya sea en el domicilio o en el hospital. Después del fallecimiento, se debería permitir a las familias que permaneciesen con su hijo todo el tiempo que quisieran. Durante este período, los médicos y otros profesionales pueden pedir permiso para «decir adiós». Se puede invitar a la familia a bañar y vestir el cuerpo como acto final de cuidado de su hijo.

La decisión del médico de asistir al funeral es de tipo personal. La participación puede cumplir el doble objetivo de mostrar respeto, así como ayudar al clínico a afrontar el sentimiento personal de pérdida. Si no puede asistir al responso, las familias refieren que es de gran valor para ellas el hecho de recibir una tarjeta o una nota del médico. Saber que su hijo fue algo especial para el médico y que no se le olvidará con frecuencia es muy importante para el proceso de duelo de las familias.

El pediatra

Aunque los cuidados paliativos óptimos pediátricos implican a cuidadores de diversas disciplinas, los pediatras ocupan una posición privilegiada para apoyar a los niños y sus familias, sobre todo si tienen una relación prolongada con muchos de los familiares. Un pediatra que haya cuidado de una familia a lo largo del tiempo puede que ya conozca y que haya atendido a otros familiares, que comprenda los factores estresantes preexistentes para la familia y puede estar familiarizado con las estrategias de afrontamiento usadas por los familiares. Los pediatras conocen bien el proceso de suscitar las preocupaciones y de proporcionar una guía anticipatoria a los progenitores, así como explicaciones adecuadas a los niños en función de su grado de desarrollo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics: Palliative care for children, *Pediatrics* 106:351-357, 2000.

Berde CB, Sethna NF: Analgesics for the treatment of pain in children, *N Engl J Med* 347:1094-1103, 2002.

Durall A, Zurakowski D, Wolfe J: Barriers to conducting advance care discussions for children with life-threatening conditions, *Pediatrics* 129(4):e975-e982, 2012.

Ellingson CC, Livingston JS, Fanaroff JM: End-of-life decisions in abusive head trauma, *Pediatrics* 129:541-547, 2012.

End-of-life care: the neglected core business of medicine, *Lancet* 379:1171, 2012.

Feudtner C, Friebert S, Jewell J: Pediatric palliative care and hospice care commitments, guidelines, and recommendations, *Pediatrics* 132:966-972, 2013.

Feudtner C, Kang TI, Hexem KR, et al: Pediatric palliative care patients: a prospective multicenter cohort study, *Pediatrics* 127(6):1094-1101, 2011.

Field MJ, Behrman RE, editors: *When children die: improving palliative and end-of-life care for children and their families*, Washington, DC, 2003, National Academies Press.

Harrison J, Evan E, Hughes A, et al: Understanding communication among health care professionals regarding death and dying in pediatrics, *Palliat Support Care*:1-6, 2013 [Epub ahead of print].

Kreicbergs U, Valdimarsdóttir U, Onelöv E, et al: Care-related distress: a nationwide study of parents who lost their child to cancer, *J Clin Oncol* 23(36):9162-9171, 2005.

Kreicbergs U, Valdimarsdóttir U, Onelöv E, et al: Talking about death with children who have severe malignant disease, *N Engl J Med* 351:1175-1186, 2004.

Liben S, Papadatou D, Wolfe J: Paediatric palliative care: challenges and emerging ideas, *Lancet* 371:852-864, 2008.

Rapoport A, Shaheed J, Newman C, et al: Parental perceptions of forgoing artificial nutrition and hydration during end-of-life care, *Pediatrics* 131:861-869, 2013.

Robinson WM: Palliation of dyspnea in pediatrics, *Chron Respir Dis* 9(4):251-256, 2012.

Seale C: The role of doctors' religious faith and ethnicity in taking ethically controversial decisions during end-of-life care, *J Med Ethics* 36:677-682, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Nutrición

PARTE VI

Capítulo 44

Requerimientos nutricionales

Elizabeth P. Parks, Asim Maqbool, Ala Shaikhkhalil, Veronique Groleau, Kelly A. Dougherty y Virginia A. Stallings

Los aportes nutricionales de los lactantes, los niños y los adolescentes deberían proporcionar el mantenimiento del peso actual y sostener el crecimiento y el desarrollo normales. El período de crecimiento de la lactancia es rápido, esencial para el desarrollo cognitivo, y tiene los mayores requerimientos de energía y nutrientes con relación al tamaño corporal en comparación con otros períodos de crecimiento. Es seguido por el período de crecimiento de la infancia, durante el cual se produce el 60% del crecimiento total, y finalmente se continúa con la fase de pubertad. La nutrición y el crecimiento durante los 3 primeros años de vida predicen la estatura adulta y parcialmente el estado de salud. El principal período de riesgo de retraso del crecimiento (alteración del crecimiento lineal) es entre los 4 y los 24 meses de edad. Es fundamental identificar los déficits nutricionales de forma precoz y tratarlos de forma intensiva en las primeras etapas de la vida, porque pueden causar efectos adversos duraderos sobre el crecimiento y el desarrollo. La ingesta dietética no sólo cumple las necesidades de energía, sino que también proporciona macronutrientes y micronutrientes esenciales para mantener el funcionamiento de múltiples procesos vitales. Los déficits nutricionales pueden limitar el crecimiento, alterar la función inmunitaria y aumentar la morbilidad y la mortalidad. La significativa carga global de la malnutrición y la nutrición subóptima es la principal causa mundial de inmunodeficiencia adquirida y el factor subyacente más importante de morbilidad y mortalidad global en los niños menores de 5 años de edad.

La transición nutricional en muchos países en desarrollo, conforme la población cambia desde las dietas tradicionales a la dieta occidental, ha conllevado un aumento de la esperanza de vida y de la talla adulta en estas poblaciones. Por desgracia, esta transformación nutricional también se acompaña con frecuencia de una disminución en la actividad física, y paralelamente a la reducción de la incidencia y prevalencia de las enfermedades transmisibles (infecciosas), existe un aumento de la incidencia y la prevalencia de las enfermedades no transmisibles como la diabetes insulinodependiente, las enfermedades cardiovasculares, la obesidad, la enfermedad inflamatoria intestinal y determinados tumores.

Como consecuencia, es importante contemplar el impacto de la nutrición sobre la salud desde diferentes perspectivas: evitar los déficits, promover la adecuación y evitar o reducir el riesgo de adquirir las enfermedades no transmisibles asociadas a la ingesta excesiva, como la obesidad, la diabetes y la enfermedad cardiovascular. Los avances en la comprensión de la función de la vitamina D, los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) y la fibra total han cambiado el enfoque desde las recomendaciones para prevenir los estados de déficit hasta el aporte nutricional asociado a una salud óptima. Además, las tablas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2006, *que son las recomendadas para todos los niños hasta los 2 años de edad*, no sólo son descriptivas, sino que también prescriben cómo deberían crecer los niños con una nutrición y una atención sanitaria adecuadas. Identificar y proporcionar una nutrición adecuada en la lactancia y la infancia es muy importante no sólo para apoyar el crecimiento y el desarrollo normales, sino también para proporcionar los cimientos del bienestar y la salud a largo plazo.

CONSUMOS DE REFERENCIA EN LA DIETA

La ingesta dietética recomendada (IDR) establecida por el Comité de Alimentos y Nutrición del Institute of Medicine proporciona una orientación sobre las necesidades de nutrientes para los individuos y grupos en las diferentes etapas de la vida y en función del sexo (tablas 44-1 a 44-4).

Los conceptos clave de la IDR comprenden el requerimiento medio estimado (RME), el aporte dietético recomendado (ADR) y el nivel de ingesta máxima tolerable (NMT) (fig. 44-1). El RME es el aporte diario de nutrientes que se estima que cumple las necesidades del 50% de la población, asumiendo una distribución normal; el ADR es una estimación de la ingesta media diaria de nutrientes que cumplen las necesidades nutricionales de >97% de los individuos de una población y puede utilizarse como recomendación para evitar los déficits en los individuos de la población. Cuando no puede obtenerse un RME, no puede calcularse un ADR; por tanto, se desarrolla una ingesta adecuada (IA) como recomendación para los individuos en función de los mejores datos y consensos científicos disponibles. El NMT define el aporte diario medio más elevado al que no se asocian efectos adversos en la salud para casi todos los individuos en un grupo particular. Las relaciones entre RME, ADR y NMT se representan en la figura 44-2.

ENERGÍA

La energía incluye tanto el aporte como el consumo. Los déficits y los excesos de aporte de energía conllevan consecuencias no deseables para la salud. Un aporte inadecuado de energía puede producir crecimiento insuficiente, catabolismo de los tejidos corporales e incapacidad para proporcionar un sustrato de energía, mientras que el exceso de los aportes de energía puede aumentar el riesgo de obesidad. La adecuación del aporte de energía en los adultos se asocia al mantenimiento de un peso saludable. Los 3 elementos del consumo de energía en los adultos son el metabolismo basal, el efecto térmico de la comida (energía requerida para la digestión y la absorción) y la energía para la actividad física. En los niños se requiere una ingesta adicional de energía para mantener el crecimiento y el desarrollo.

Los **requerimientos energéticos estimados (REE)** son los aportes dietéticos medios de energía que se consideran que mantienen el equilibrio energético en un individuo sano y dependen de la edad, el sexo, el peso, la talla y el nivel de actividad física (v. tabla 44-1). Las recomendaciones dietéticas de 2010 para los estadounidenses recomiendan 60 minutos de actividad física de intensidad moderada diaria para niños de más de 2 años de edad para mantener un peso saludable y evitar o retrasar la progresión de enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad y la enfermedad cardiovascular. Los REE fueron determinados en función de investigaciones empíricas en personas sanas con diferentes niveles de actividad física, incluidos los niveles diferentes a los recomendados. No necesariamente son aplicables a niños con enfermedades agudas o crónicas. Los REE se estiman mediante ecuaciones que consideran el gasto energético total así como el uso de la energía para el crecimiento saludable. Los de los lactantes, en función del peso corporal, son aproximadamente el doble de los de los adultos, debido a que la velocidad del metabolismo y las necesidades para mantener el peso y el desarrollo de los tejidos que afectan al crecimiento son mayores.

Los nutrientes que proporcionan aporte de energía en la dieta del niño son las grasas (~9 kcal/g), los hidratos de carbono (~4 kcal/g) y las proteínas (~4 kcal/g). Éstos se denominan **macronutrientes.** El consumo de alcohol también contribuye al aporte de energía (~7 kcal/g). Los REE no especifican las contribuciones relativas de energía de los macronutrientes. Una vez que se obtienen los aportes mínimos de cada macronutriente para cumplir las necesidades fisiológicas y para lograr una adecuación (aporte suficiente de proteínas para cumplir los requerimientos específicos de aminoácidos, grasa para los ácidos grasos esenciales y el desarrollo neurológico), el resto del aporte se utiliza para cumplir las necesidades de energía con algunos grados de

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Tabla 44-1 Ecuaciones para estimar los requerimientos de energía

LACTANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS: REE (KCAL/DÍA) = GET + DE	
0-3 meses	REE = (89 × peso [kg] − 100) + 175
4-6 meses	REE = (89 × peso [kg] − 100) + 56
7-12 meses	REE = (89 × peso [kg] − 100) + 22
13-36 meses	REE = (89 × peso [kg] − 100) + 20
NIÑOS Y ADOLESCENTES 3-18 AÑOS: REE (KCAL/DÍA) = GET + DE	
Niños	
3-8 años	REE = 88,5 − (61,9 × edad [años] + AF × [(26,7 × peso [kg] + (903 × talla [m])] + 20
9-18 años	REE = 88,5 − (61,9 × edad [años] + AF × [(26,7 × peso [kg] + (903 × talla [m])] + 25
Niñas	
3-8 años	REE = 135,3 − (30,8 × edad [años] + AF [(10 × peso [kg] + (934 × talla [m])] + 20
9-18 años	REE = 135,3 − (30,8 × edad [años] + AF [(10 × peso [kg] + (934 × talla [m])] + 25

DE, depósito de energía; GET, gasto energético total; REE, requerimiento energético estimado.

AF indica el coeficiente de actividad física:

Para niños:
- AF = 1,00 (sedentarios, nivel estimado de actividad física 1,0-1,4)
- AF = 1,13 (poco activos, nivel estimado de actividad física 1,4-1,6)
- AF = 1,26 (activos, nivel estimado de actividad física 1,6-1,9)
- AF = 1,42 (muy activos, nivel estimado de actividad física 1,9-2,5)

Para niñas:
- AF = 1,00 (sedentarias, nivel estimado de actividad física 1,0-1,4)
- AF = 1,16 (poco activas, nivel estimado de actividad física 1,4-1,6)
- AF = 1,31 (activas, nivel estimado de actividad física 1,6-1,9)
- AF = 1,56 (muy activas, nivel estimado de actividad física 1,9-2,5)

Adaptada de Kleinman RE, editor: Pediatric nutrition handbook, *ed. 6, Elk Grove Village, IL, 2009, American Academy of Pediatrics.*

libertad y capacidad de intercambio entre grasas, hidratos de carbono y proteínas. Esto constituye el fundamento del **intervalo aceptable de distribución de los macronutrientes** (IADM) (v. tabla 44-2), que se expresa en función del aporte total de energía.

GRASA

La grasa es el macronutriente con mayor densidad calórica y proporciona aproximadamente 9 kcal/g. Para los lactantes, la leche materna o la artificial son las principales fuentes dietéticas de grasa, mientras que los niños mayores la obtienen de los productos animales, los aceites vegetales y la margarina. El IADM para las grasas es de 30-40% de la ingesta diaria de energía para los niños de 1-3 años y de 25-35% para los niños de 4-18 años. Además de tener una gran densidad energética, las grasas proporcionan ácidos grasos esenciales y desempeñan funciones estructurales y funcionales; los fragmentos de colesterol son precursores de las membranas plasmáticas,

Tabla 44-2 Intervalos aceptables de distribución de macronutrientes

	IADM (% energía)	
	Niños 1-3 años	**Niños 4-18 años**
Grasa	30-40	25-35
AGPI ω6 (ácido linoleico)	5-10	5-10
AGPI ω3 (ácido γ-linolénico)	0,6-1,2	0,6-1,2
Hidratos de carbono	45-65	45-65
Proteínas	5-20	10-30

AGPI, ácido graso poliinsaturado; IADM, intervalo adecuado de distribución de macronutrientes.

Adaptada de Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, editores; Institute of Medicine: Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements, *Washington, DC, 2006, National Academies Press.*

Tabla 44-3 Ingesta dietética recomendada: macronutrientes

FUNCIÓN	ETAPA DE LA VIDA	ADR O IA* (g/día)	FUENTES ALIMENTARIAS SELECCIONADAS	EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO EXCESIVO
HIDRATOS DE CARBONO, DIGERIBLES EN SU TOTALIDAD				
ADR según su función como fuente energética principal para el cerebro IADM según su función como fuente de kcal para mantener el peso corporal	*Lactantes* 0-6 meses 7-12 meses *Niños* >1 año *Embarazo* ≤18 años 19-21 años	 60* 95* 130 175 175	Tipos principales: almidones y azúcares Semillas y vegetales (maíz, pasta, arroz, patatas, pan) son fuentes de almidón Los azúcares naturales se encuentran en las frutas y zumos Fuentes de azúcares añadidos: refrescos, caramelos, bebidas de fruta, postres	No se ha definido un nivel de aporte con potenciales efectos adversos para los hidratos de carbono totalmente digeribles, pero el límite superior del IADM se fijó para reducir el riesgo de enfermedad crónica y proporcionar un aporte adecuado de otros nutrientes. Se sugiere que la ingesta máxima de azúcares añadidos esté limitada a no más del 25% de la energía
FIBRA TOTAL				
Mejora el tránsito intestinal, reduce el riesgo de cardiopatía isquémica, contribuye a mantener niveles normales de glucosa	*Lactantes* 0-6 meses 7-12 meses *Niños* 1-3 años 4-8 años *Varones* 9-13 años 14-18 años 19-21 *Mujeres* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Embarazo* ≤18 años 19-21 años	 ND ND 19* 25* 31* 38* 38* 26* 26* 25* 28* 28*	Incluye la fibra dietética presente de forma natural en las semillas (p. ej., avena, trigo, arroz integral) y la fibra funcional sintetizada o aislada de plantas o animales y que ha demostrado un beneficio para la salud	La fibra dietética puede tener una composición variable y, por tanto, es difícil asociar una fuente específica de fibra con un efecto adverso concreto, especialmente cuando el fitato también está presente en la fuente natural de fibra. Como parte de una dieta sana de forma global, una ingesta elevada de fibra dietética no produciría un efecto deletéreo en personas sanas Cuando se consumen algunas fibras aisladas o sintéticas se observan efectos adversos GI, pero no se han descrito efectos adversos crónicos graves Debido a la propiedad formadora de masa de las fibras, es probable que el exceso de consumo sea autolimitante; por tanto, no se ha fijado un NMT para las fibras funcionales individuales

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 44-3 Ingesta dietética recomendada: macronutrientes *(cont.)*

FUNCIÓN	ETAPA DE LA VIDA	ADR O IA* (g/día)	FUENTES ALIMENTARIAS SELECCIONADAS	EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO EXCESIVO
GRASA TOTAL				
Fuente de energía Cuando se encuentran en los alimentos, es una fuente de AGPI ω3 y ω6 Facilita la absorción de las vitaminas liposolubles	*Lactantes* 0-6 meses 7-12 meses 1-18 años	 31* 30* Datos insuficientes para determinar IA o REE; véase tabla 44-2 para IADM	Lactantes: leche materna o artificial. Niños mayores: mantequilla, margarina, aceites vegetales, leche entera, grasa visible de la carne y el pollo, grasa invisible del pescado, marisco, algunos productos vegetales como semillas y frutos secos, productos de bollería	No se ha fijado un NMT porque no se ha definido un nivel de aporte con potenciales efectos adversos para la grasa total Una ingesta alta de grasa producirá obesidad. El límite superior del IADM también se ha fijado para disminuir el riesgo de enfermedad crónica y proporcionar una ingesta adecuada de otros nutrientes Una baja ingesta de grasa (con un aporte elevado de hidratos de carbono) ha demostrado aumentar las concentraciones de triacilglicerol plasmático y disminuir el colesterol HDL
ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS ω6				
Componentes esenciales de los lípidos estructurales de la membrana, participan en la señalización celular, precursores de los eicosanoides Necesarios para el funcionamiento normal de la piel	*Lactantes* 0-6 meses 7-12 meses *Niños* 1-3 años 4-8 años *Varones* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Mujeres* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Embarazo* ≤18 años 19-21 años *Lactancia* ≤18 años 19-21 años	 4,4* 4,6* 7* 10* 12* 16* 17* 10* 11* 12* 13* 13* 13* 13*	Frutos secos, semillas; aceites vegetales como el de soja, cártamo y maíz	No se ha definido un nivel de aporte con potenciales efectos adversos de AGPI ω6 El límite superior del IADM se fijó ante la falta de evidencia que muestra la seguridad a largo plazo y los estudios in vitro en humanos que muestran un aumento de radicales libres y de peroxidación lipídica con cantidades superiores de ácidos grasos ω6 Se cree que la peroxidación lipídica es un componente de las placas ateroscleróticas
ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS ω3				
Participan en el desarrollo y crecimiento neurológicos Precursores de eicosanoides	*Lactantes* 0-6 meses 7-12 meses *Niños* 1-3 años 4-8 años *Varones* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Mujeres* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Embarazo* ≤18 años 19-21 años *Lactancia* ≤18 años 19-21 años	 0,5* 0,5* 0,7* 0,9* 1,2* 1,6* 1,6* 1,0* 1,1* 1,1* 1,1* 1,4* 1,3* 1,3*	Aceites vegetales, p. ej., soja, colza, lino; aceites de pescado, pescados grasos; cantidades menores en carne y huevos	No se ha definido un nivel de aporte con potenciales efectos adversos para los AGPI ω3 El límite superior del IADM se fijó para mantener el equilibrio adecuado con los ácidos grasos ω6 y ante la falta de evidencia que muestra la seguridad a largo plazo y los estudios in vitro en humanos que muestran un aumento de radicales libres y de peroxidación lipídica con cantidades superiores de estos ácidos grasos Debido a que los ácidos grasos *n*-3, el ácido eicosapentaenoido (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) tienen mayor potencia biológica que su precursor, el ácido linolénico, gran parte de los trabajos sobre los efectos adversos de este grupo de ácidos grasos ha sido sobre el DHA y el EPA Se cree que la peroxidación lipídica es un componente de las placas ateroscleróticas
ÁCIDOS GRASOS SATURADOS Y *TRANS*				
El cuerpo puede sintetizar los ácidos grasos saturados que necesita a partir de otras fuentes.		No existen requerimientos dietéticos	Los ácidos grasos saturados están presentes en las grasas animales (grasas de la carne y la mantequilla) y los aceites de coco y de palma Grasas *trans*: margarinas en barra, alimentos que contienen grasas vegetales hidrogenadas o parcialmente hidrogenadas	Existe un incremento progresivo de las concentraciones plasmáticas de colesterol total y LDL con el aumento de la ingesta de ácidos grasos saturados o *trans*; por tanto, los aportes de cada uno deberían minimizarse a la vez que se realiza una dieta nutricionalmente adecuada

booksmedicos.org

Tabla 44-3 Ingesta dietética recomendada: macronutrientes *(cont.)*

FUNCIÓN	ETAPA DE LA VIDA	ADR O IA* (g/día)	FUENTES ALIMENTARIAS SELECCIONADAS	EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO EXCESIVO
COLESTEROL		No existen requerimientos dietéticos	Fuentes: hígado, huevos, alimentos que contienen huevos, p. ej., tarta de queso, natillas	
PROTEÍNAS Y AMINOÁCIDOS†				
Principales componentes estructurales de todas las células del cuerpo Funcionan como enzimas, en las membranas, como transportadores y como algunas hormonas Durante la digestión y la absorción, las proteínas de la dieta se rompen en aminoácidos, que se convierten en los ladrillos de estos elementos estructurales y funcionales Nueve aminoácidos esenciales deben ser proporcionados por la dieta; el cuerpo puede sintetizar los otros aminoácidos necesarios para formar las estructuras específicas a partir de otros aminoácidos	*Lactantes* 0-6 meses 7-12 meses *Niños* 1-3 años 4-8 años *Varones* 9-13 años 14-18 años ≥19 años *Mujeres* 9-13 años ≥14 años *Embarazo* ≤18 años 19-21 años	9,1* **11,0** **13** **19** **34** **52** **56** **34** **46** **71** **71**	Las proteínas de fuentes animales, p. ej., carne, aves, pescado, huevos, leche, queso, yogur, proporcionan los 9 aminoácidos esenciales en cantidades adecuadas y se consideran «proteínas completas» Las proteínas vegetales, legumbres, cereales, frutos secos, semillas y verduras tienden a ser deficientes en ≥1 de los aminoácidos esenciales y se denominan «proteínas incompletas». Las dietas vegetarianas estrictas con una cantidad de proteínas adecuada pueden «completarse» combinando las fuentes de proteínas incompletas, que carecen de diferentes aminoácidos esenciales	No se ha definido un nivel de aporte con potenciales efectos adversos para las proteínas El límite superior del IADM se fijó para complementar el IADM de los hidratos de carbono y las grasas para los distintos grupos de edad El límite inferior del IADM se fijó aproximadamente en el ADR

Nota: Las cifras con asterisco son IA; las cifras en negrita son ADR. Los ADR y las IA pueden emplearse ambos como objetivos para la ingesta individual. Los ADR se fijan para cumplir las necesidades del 97-98% de los miembros de un grupo. Para los lactantes sanos con lactancia materna, la IA es la ingesta media. La IA para otras etapas de la vida y en función del sexo se cree que cubre las necesidades de todos los miembros del grupo, pero la ausencia de datos impide especificar con confianza el porcentaje cubierto por este aporte. El IADM es el intervalo de ingesta para una determinada fuente de energía que se asocia a un riesgo reducido de enfermedad crónica y, a la vez, proporciona los nutrientes esenciales. Con un consumo superior al IADM, existe un potencial incremento del riesgo de enfermedades crónicas y/o de aporte insuficiente de los nutrientes esenciales. Las cantidades ND son no determinables debido a la ausencia de datos de efectos adversos en este grupo de edad, así como la preocupación con relación a la incapacidad para tratar una cantidad excesiva. Las fuentes del aporte deberían ser los alimentos exclusivamente para evitar niveles excesivos de ingesta.

*Ingesta adecuada.

†Basado en 1,5 g/kg/día para los lactantes, 1,1 g/kg/día para 1-3 años, 0,95 g/kg/día para 4-13 años, 0,85 g/kg/día para 14-18 años, 0,8 g/kg/día para adultos y 1,1 g/kg/día para las embarazadas (utilizando el peso previo al embarazo) y mujeres lactantes.

ADR, aporte dietético recomendado; AGPI, ácido graso poliinsaturado; IA, ingesta adecuada; IADM, intervalo adecuado de distribución de macronutrientes; GI, gastrointestinal; LDL, lipoproteínas de alta densidad (colesterol); ND, no determinables; NMT, nivel de ingesta máxima tolerable.

Adaptada del Comité de Alimentos y Nutrición, Institute of Medicine: Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids http://www.iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/DRI-Tables.aspx

Tabla 44-4 Aminoácidos esenciales, no esenciales y esenciales condicionales en la dieta humana

ESENCIALES	NO ESENCIALES	ESENCIALES CONDICIONALES*	PRECURSORES DE LOS ESENCIALES CONDICIONALES
Histidina†	Alanina	Arginina	Glutamina/glutamato, aspartato
Isoleucina	Ácido aspártico	Cisteína	Metionina, serina
Leucina	Asparagina	Glutamina	Ácido glutámico/amonio
Lisina	Ácido glutámico	Glicina	Serina, colina
Metionina	Serina	Prolina	Glutamato
Fenilalanina		Tirosina	Fenilalanina
Treonina			
Triptófano			
Valina			

*Los esenciales condicionales son los que requieren una fuente dietética cuando la síntesis endógena no puede cumplir las necesidades metabólicas.

†Aunque la histidina se considera esencial, a diferencia de los otros 8 aminoácidos esenciales no cumple los criterios de reducir el depósito de proteínas e inducir equilibrio de nitrógeno negativo rápidamente tras su retirada de la dieta.

Adaptado de Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, editores; Institute of Medicine: Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements, *Washington, DC, 2006, National Academies Press.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

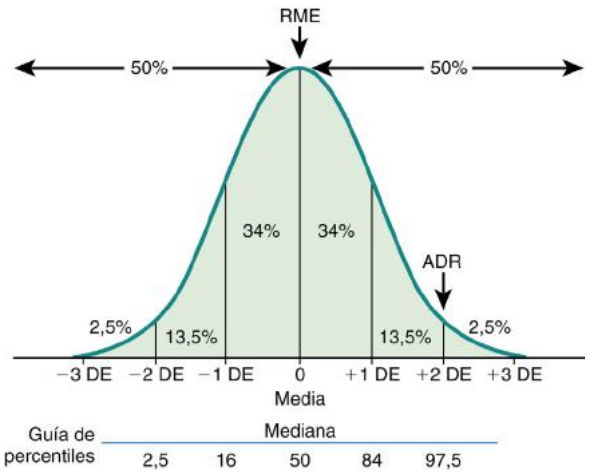

Figura 44-1 Ingesta dietética recomendada. Distribución normal de las necesidades de un hipotético nutriente con la guía de percentiles y la situación del requerimiento medio estimado (RME) y del aporte dietético recomendado (ADR) en la distribución. DE, desviación estándar.

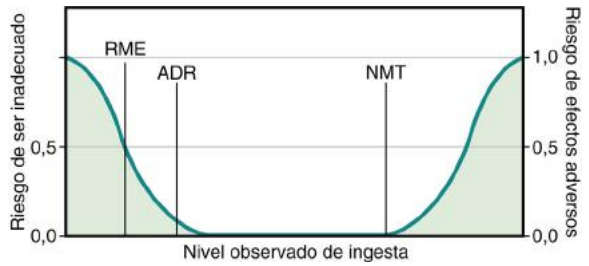

Figura 44-2 Aportes dietéticos recomendados: relación entre el requerimiento medio estimado (RME), el aporte dietético recomendado (ADR) y el nivel de ingesta máxima tolerable (NMT). Esta figura muestra que el RME es el consumo en el cual se estima que el riesgo de que sea inadecuado es de 0,5 (50%). El ADR es la ingesta en la cual el riesgo de que sea inadecuado sería muy pequeño, sólo de 0,02 a 0,03 (2-3%). Con ingestas entre el ADR y el NMT, se estima que el riesgo de ser inadecuado y de exceso es cercano a 0,0. Con ingestas por encima del NMT, el riesgo potencial de efectos adversos puede aumentar.

hormonas y ácidos biliares. La ingesta de grasa facilita la absorción de las vitaminas liposolubles A, D, E y K. Ambas funciones son especialmente importantes en el contexto del desarrollo neurológico y ocular.

Los triglicéridos son la forma más frecuente de grasa dietética y están compuestos de una molécula de glicerol y tres ácidos grasos. Los triglicéridos se encuentran en las grasas animales y vegetales. Los hidratos de carbono simples (cereales refinados y bebidas con alto contenido de azúcares) se convierten en triglicéridos en el hígado. Los triglicéridos plasmáticos elevados son un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular y son parte del síndrome metabólico. Una disminución de la ingesta de hidratos de carbono simples y un aumento de los complejos reducen los niveles de triglicéridos.

Los ácidos grasos saturados de la dieta (que se encuentran principalmente en la grasa animal y en los lácteos), las grasas *trans* (encontradas en margarinas y aceites hidrogenados) y el colesterol aumentan las lipoproteínas de baja densidad (LDL) del colesterol plasmático, un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. Los estudios de autopsias demostraron que la aterosclerosis comienza de forma precoz en la infancia, incluso en la lactancia. Por tanto, debería darse consejo dietético para mejorar la salud cardiovascular a los niños a partir de los 2 años de edad, cuando la ingesta de grasa suficiente para mantener el crecimiento y el desarrollo del cerebro ya no constituye una preocupación.

Debido a que las grasas saturadas y monoinsaturadas pueden sintetizarse de forma endógena para mantener las necesidades estructurales y fisiológicas adecuadas, no se ha fijado una IA ni un ADR para estos elementos de la dieta. Las grasas *trans* no tienen ningún efecto beneficioso en los seres humanos; por tanto, no se ha fijado una IA ni un ADR. De forma similar, no existe un NMT para el colesterol o las grasas saturadas o *trans* porque existe una asociación lineal positiva entre la ingesta de estas grasas y el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, sin un nivel umbral en el que el riesgo esté aumentado. Por tanto, son preferibles las dietas bajas en grasas saturadas y colesterol y sin grasas *trans*. Para mejorar la salud cardiovascular en la población general, más que limitar la cantidad total de la ingesta de grasas, en la mayoría de los casos el consejo debería centrarse en cambiar el tipo de grasa que se consume. Con relación a la prevención de la obesidad, todos los tipos de ácidos grasos tienen aproximadamente el mismo contenido de energía y pueden contribuir a aumentar el riesgo de obesidad. Las recomendaciones dietéticas actuales para niños y adolescentes indican que la grasa total debería ser <30% de la ingesta total diaria de energía, las grasas saturadas inferiores al 10% de la ingesta total de energía y el colesterol <300 mg/día, sin grasas *trans*.

Los seres humanos son incapaces de sintetizar los AGPI precursores omega (ω) 3 (ácido α-linolénico; ALA) y ω6 (ácido linoleico; LA) y dependen de la dieta para obtener estos ácidos grasos esenciales. El **déficit de ácidos grasos esenciales (AGE)** se asocia a exantemas descamativos de la piel, alopecia, trombopenia, alteraciones de la inmunidad y déficit de crecimiento, pero es infrecuente en la población general. Los ácidos grasos esenciales son alargados y desaturados enzimáticamente en ácidos grasos de cadena más larga; el ALA puede convertirse en AGPI ω3 eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), el LA se convierte en ácido araquidónico (ARA). Los AGPI de cadena larga como el DHA y el ARA desempeñan diferentes papeles estructurales y funcionales, influyen en la fluidez y la función de las membranas, así como en la expresión genética, y modulan la respuesta inflamatoria. El ARA y el DHA están presentes en la leche materna, con frecuencia se añaden como suplementos en la leche artificial y se requieren para el crecimiento y el desarrollo normales. El DHA está presente en la retina y participa en la respuesta visual evocada en los lactantes.

La conversión de ALA en EPA y DHA y de LA en ARA está influida por muchos factores, como el tipo y la cantidad de grasas dietéticas y por la afinidad del sustrato enzimático entre los ácidos grasos ω3, ω6, ω9, saturados y *trans,* que compiten entre sí. La eficiencia en la conversión del ALA en un AGPI de cadena más larga es mínima y variable. Aproximadamente un 0,5% del ALA de la dieta se convierte a DHA y un 5% de la ingesta de ALA es convertido a EPA. Por tanto, la ingesta de AGPI de cadena más larga en la dieta es un determinante importante del nivel plasmático y tisular de estos AGPI. La actividad biológica y los beneficios del ALA para la salud se cree que derivan de los AGPI de cadena más larga EPA y DHA. En consonancia con estos hallazgos de conversión limitada de ALA en EPA y DHA y, dado que EPA y DHA parecen conferir una función biológica y beneficios para la salud, la IDR establece que hasta 10% de la IA de los AGPI ω3 (siendo ALA el principal componente de la dieta) puede sustituirse por DHA y EPA para mantener un desarrollo y un crecimiento normales del sistema nervioso.

La relación de la ingesta de cada tipo de AGPI influye en sus cantidades relativas en los diferentes compartimentos tisulares. Una relación dietética de AGPI ω6:ω3 de 4-5:1 puede ser beneficiosa para reducir el riesgo de enfermedad y puede asociarse a un mejor resultado para la salud, comparada con la actual relación 15-30:1 observada en Estados Unidos.

PROTEÍNAS

Las proteínas y los aminoácidos tienen funciones estructurales y fisiológicas en todas las células del cuerpo. Las proteínas también proporcionan aproximadamente 4 kcal/g; sin embargo, el aporte de proteínas es necesario para reponer el recambio de proteínas y para cumplir los requerimientos de aminoácidos para el crecimiento. La ingesta de proteínas también proporciona un sustrato energético cuando existe un exceso o durante los períodos de catabolismo. Un aporte inadecuado de energía y/o una ingesta insuficiente de proteínas aumenta el catabolismo de las reservas de proteínas del cuerpo (es decir, masa corporal magra, músculo) para proporcionar sustrato energético y aminoácidos libres que se requieren para mantener la función fisiológica normal. Las pérdidas de nitrógeno, derivado de las proteínas, se producen a través de la orina, las heces y otras excreciones corporales. En los estados de hipermetabolismo, infrecuentes, como quemaduras extensas, puede

booksmedicos.org

requerirse un incremento del aporte de proteínas. La **malnutrición proteicocalórica,** aunque es relativamente infrecuente en la población no institucionalizada de EE.UU., es más frecuente en los países en vías de desarrollo. La malnutrición proteicocalórica altera la función cerebral, inmune y de la mucosa intestinal.

La IDR para las proteínas se proporciona en la tabla 44-3. No se ha establecido un NMT para las proteínas. La ingesta de proteínas o de determinados aminoácidos debe limitarse en determinadas patologías, como las enfermedades renales y metabólicas, como la fenilcetonuria y la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, en la que determinados aminoácidos pueden ser tóxicos.

También es importante el contenido de aminoácidos de las proteínas de la dieta. Determinados aminoácidos son **esenciales,** y los seres humanos dependen de los aportes dietéticos para cumplir un aporte adecuado y evitar el déficit. Determinados aminoácidos se denominan **esenciales/indispensables condicionales**, lo cual significa que se convierten en esenciales en los pacientes afectados por algunas enfermedades o durante una determinada fase de la vida, como la cisteína, la tirosina y la arginina en recién nacidos debido a inmadurez enzimática (v. tabla 44-4). La leche materna contiene los aminoácidos esenciales y los indispensables condicionales y, por tanto, cumple los requerimientos proteicos de los lactantes.

La leche materna se considera la fuente óptima de proteínas para los lactantes y es la composición de referencia de aminoácidos por la que se determina la calidad biológica en los lactantes. Si una proteína alimentaria tiene un bajo o nulo contenido de un único aminoácido pero se requiere para mantener el metabolismo normal, ese aminoácido específico se convierte en un nutriente limitante. En el caso de la leche artificial de soja para lactantes, es necesario el suplemento con el aminoácido limitante (metionina).

Para asegurar un crecimiento adecuado y promover la saciedad, los niños deberían consumir la cantidad recomendada de proteínas. Se dispone de recomendaciones específicas para que las fuentes de proteínas dietéticas adecuadas cumplan los requerimientos de aminoácidos esenciales en grupos que adoptan dietas específicas, como los vegetarianos estrictos o no. La inclusión de legumbres y maíz, así como el uso de alimentos variados para proporcionar todos los aminoácidos necesarios es una estrategia empleada en vegetarianos, estrictos o no.

HIDRATOS DE CARBONO

Los hidratos de carbono son abundantes en muchos alimentos como los cereales, las frutas y las hortalizas y proporcionan aproximadamente 4 kcal/g. Los hidratos de carbono de la dieta comprenden los monosacáridos, que contienen una molécula de azúcar (glucosa, fructosa), los disacáridos, que contienen 2 moléculas de azúcar (sacarosa, lactosa), los oligosacáridos, los polisacáridos (que contienen múltiples moléculas de azúcares en cadena o en configuraciones complejas) (almidón), y los azúcar-alcoholes. Los hidratos de carbono (glucosa) sirven como fuente de energía esencial para los eritrocitos y el sistema nervioso central y como principal fuente de energía para todas las células. Los requerimientos dietéticos de hidratos de carbono están fundamentados en las cantidades mínimas medias de glucosa utilizadas por el cerebro. Un bajo aporte de hidratos de carbono de forma crónica produce cetosis. Aunque no se ha fijado un NMT para los hidratos de carbono, en diferentes recomendaciones dietéticas se ha propuesto un aporte máximo de <25% o <10% del aporte total de energía a partir de azúcares añadidos. Ingestas superiores de azúcares añadidos pueden desplazar a otros macro- y micronutrientes y aumentan el riesgo de déficit de nutrientes y de aporte excesivo de energía. No existen ventajas o beneficios diferenciados al obtener un aporte discrecional de calorías como el que proporciona el consumo de azúcares añadidos.

La IADM recomendada de los hidratos de carbono (v. tabla 44-2) estaba basada en los datos que sugerían un riesgo de cardiopatía isquémica con dietas con alto contenido de hidratos de carbono y bajas en grasa. Estas dietas, comparadas con ingestas de grasa más elevadas, causan triglicéridos elevados, niveles bajos de lipoproteínas de colesterol de alta densidad (HDL) y partículas pequeñas de colesterol LDL y se asocian a un alto riesgo de cardiopatía isquémica, especialmente en individuos sedentarios con sobrepeso. Las dietas que respetan la IADM de los hidratos de carbono y grasas minimizan los riesgos de diabetes, obesidad y cardiopatía isquémica. Es muy probable que las dietas con menos del IADM mínimo de los hidratos de carbono no cumplan la IA de fibra (v. tabla 44-3).

La mayoría de los hidratos de carbono están presentes en forma de almidón o azúcares en los alimentos. Los azúcares simples (mono- y disacáridos) se añaden con frecuencia a los alimentos y bebidas durante su preparación, procesamiento y empaquetado para mejorar la palatabilidad y como conservantes. Los refrescos no dietéticos, los zumos, el té helado y las bebidas deportivas se encuentran entre los principales contribuyentes a los azúcares añadidos en la dieta de los niños y adolescentes de EE.UU. Los azúcares añadidos aumentan el riesgo de obesidad, diabetes y caries dental. La fructosa es uno de estos azúcares añadidos en forma de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa, que se encuentra de forma constante en la dieta de EE.UU. La fructosa aumenta la producción de HDL y triglicéridos en el hígado y el ácido úrico en plasma, que aumenta la presión arterial sistólica y se asocia a esteatosis hepática y síndrome metabólico. La ingesta excesiva de fructosa, en forma de zumos de frutas, se asocia a diarrea, dolor abdominal y retraso del crecimiento en niños.

El **índice glucémico** es una medida de los niveles de glucosa sanguínea 2 h tras la ingesta frente a un estándar de referencia (una rebanada de pan blanco). El índice glucémico tiene efectos predecibles sobre la glucosa sanguínea, la hemoglobina A_{1C}, la insulina, los triglicéridos y los niveles de HDL. Se recomiendan los alimentos con menor índice glucémico, que pueden reducir el riesgo de resistencia a la insulina y de enfermedad cardiovascular.

FIBRA

La fibra dietética son hidratos de carbono no digeribles que principalmente son de origen vegetal, como las semillas integrales, las frutas y las verduras, que escapan al proceso de digestión y alcanzan el colon prácticamente 100% intactos. Estos componentes previamente se clasificaban en hidrosolubles e insolubles, que puede ser una distinción con relativamente poco significado clínico, aunque todavía se usa con frecuencia. Las clasificaciones de la IDR diferencian la **fibra dietética** (hidratos de carbono no digeribles y lignina, que se encuentran de forma intrínseca e intacta en las plantas), la **fibra funcional** (con conocidos beneficios fisiológicos en humanos) y la **fibra total** (la dietética más la funcional).

Aunque la ingesta de fibra no contribuye de forma significativa al aporte de energía, desempeña varias funciones importantes. El destino metabólico de la fibra está influido principalmente por la flora bacteriana del colon, la cual puede hacerla susceptible a la fermentación (p. ej., pectina y salvado de avena) en función de la estructura de la fibra. Los productos derivados frecuentemente de la fermentación colónica incluyen el dióxido de carbono, el metano (además de otros gases), las **oligofructosas** (también conocido como sustrato prebiótico que nutre la beneficiosa flora gastrointestinal comensal) y los **ácidos grasos de cadena corta** (AGCC). Los AGCC producidos frecuentemente por la fermentación son el acetato, el butirato y el propionato. Existe una interrelación dinámica entre la flora bacteriana del colon y la dieta. Los AGCC también influyen en la fisiología del colon, ya que estimulan el flujo sanguíneo colónico y la captación de líquidos y electrólitos. El butirato es el combustible preferido para el colonocito, y podría tener una función en el mantenimiento del fenotipo normal en estas células.

La fibra dietética no digerible también podría desempeñar una función importante gracias a la dilución de toxinas, carcinógenos y promotores tumorales, al disminuir el tiempo de tránsito, con lo que se reduce la exposición de la mucosa del colon y al promover su expulsión en el bolo fecal. La fibra dietética resistente a la degradación colónica también desempeña una función en el mantenimiento y la promoción de la masa fecal y en la regulación de la presión intraluminal y la resistencia de la pared del colon, la alteración de la motilidad colónica, o ambas. La ausencia de fibra dietética se asocia a estreñimiento y diverticulosis.

Toda la fibra enlentece el vaciamiento gástrico y promueve la saciedad, por lo que puede contribuir a regular el apetito. La fibra dietética puede disminuir la velocidad de liberación y absorción de los hidratos de carbono simples y ayuda a regular la glucosa plasmática, de forma que se observan niveles más bajos tras la ingesta. La fibra dietética tiene un bajo índice glucémico y puede tener un efecto beneficioso sobre la sensibilidad a la insulina. La fibra también se une al colesterol luminal y reduce su absorción y/o circulación enterohepática del colesterol en forma de sales biliares (con la ingesta de formas más viscosas de fibra dietética, como la pectina). Los tipos de fibra soluble (como la goma guar, los productos de avena, la pectina) disminuyen el

El texto sigue en página 295

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 44-5 Ingesta dietética recomendada de vitaminas

NUTRIENTE	FUNCIÓN	ETAPA DE LA VIDA	ADR O IA	NMT	FUENTES ALIMENTARIAS SELECCIONADAS	EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO EXCESIVO	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Biotina	Coenzima en la síntesis de grasa, glucógeno y aminoácidos	*Lactantes (µg/día)*			Hígado Menores cantidades en frutas y carne	No se han encontrado efectos adversos de la biotina en humanos ni animales; esto no significa que no existan posibles efectos adversos como consecuencia de consumos elevados. Debido a que los datos sobre los efectos adversos de la biotina son limitados, se debe tener precaución	Ninguna
		0-6 meses	5*	ND			
		7-12 meses	6*	ND			
		Niños (µg/día)					
		1-3 años	8*	ND			
		4-8 años	12*	ND			
		Varones (µg/día)					
		9-13 años	20*	ND			
		14-18 años	25*	ND			
		19-21 años	30*	ND			
		Mujeres (µg/día)					
		9-13 años	20*	ND			
		14-18 años	25*	ND			
		19-21 años	30*	ND			
		Embarazo (µg/día)					
		≤18 años	30*	ND			
		19-21 años	30*	ND			
		Lactancia (µg/día)					
		≤18 años	35*	ND			
		19-21 años	35*	ND			
Colina	Precursor de la acetilcolina, fosfolípidos y betaína	*Lactantes (mg/día)*			Leche, hígado, huevos, cacahuetes	Olor corporal a pescado, sudoración, hipersalivación, hipotensión, hepatotoxicidad	Los pacientes con trimetilaminuria, enfermedad renal o hepática, depresión y enfermedad de Parkinson pueden tener riesgo de efectos adversos con la ingesta de NMT de colina Se han fijado IA para la colina, pero existen pocos datos para valorar si se requiere un aporte dietético de colina en todas las etapas de la vida, y los requerimientos de colina pueden cumplirse mediante síntesis endógena en algunas de estas etapas
		0-6 meses	125*	ND			
		7-12 meses	150*	ND			
		Niños (mg/día)					
		1-3 años	200*	1.000			
		4-8 años	250*	1.000			
		Varones (mg/día)					
		9-13 años	375*	2.000			
		14-18 años	550*	3.000			
		19-21 años	550*	3.500			
		Mujeres (mg/día)					
		9-13 años	375*	2.000			
		14-18 años	400*	3.000			
		19-21 años	425*	3.500			
		Embarazo (mg/día)					
		≤18 años	450*	3.000			
		19-21 años	450*	3.500			
		Lactancia (mg/día)					
		≤18 años	550*	3.000			
		19-21 años	550*	3.500			

Folato o ácido fólico, folacina, pteroilpoliglutamatos Se facilita en forma de equivalentes de folato dietético (EFD) 1 EFD = 1 µg folato en alimento = 0,6 µg folato de alimento enriquecido o en forma de suplemento consumido con la comida = 0,5 µg de un suplemento tomado con el estómago vacío	Coenzima en el metabolismo de los ácidos nucleicos y los aminoácidos Previene la anemia megaloblástica	*Lactantes (µg/día)* 0-6 meses 7-12 meses *Niños (µg/día)* 1-3 años 4-8 años *Varones (µg/día)* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Mujeres (µg/día)* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Embarazo (µg/día)* ≤18 años 19-21 años *Lactancia (µg/día)* ≤18 años 19-21 años	 65* 80* **150** **200** **300** **400** **400** **300** **400** **400** **600** **600** **500** **500**	 ND ND 300 400 600 800 1.000 600 800 1.000 800 1.000 800 1.000	Cereales enriquecidos, verduras de hoja oscura, pan y derivados enriquecidos e integrales, cereales enriquecidos listos para comer	Enmascara las complicaciones neurológicas en las personas con déficit de vitamina B_{12} No se han documentado efectos adversos asociados al folato procedente de alimentos o suplementos; esto no significa que no existan posibles efectos adversos como consecuencia de consumos elevados Debido a que los datos sobre los efectos adversos del folato son limitados, se debe tener precaución El NMT del folato se aplica a las formas sintéticas obtenidas de los suplementos y/o alimentos enriquecidos	Dadas las pruebas existentes que relacionan la ingesta de folato con los defectos del tubo neural, todas las mujeres en edad fértil deberían consumir 400 µg/día a partir de suplementos o alimentos enriquecidos además del aporte de folato de alimentos en una dieta variada
Niacina Incluye la nicotinamida, el ácido nicotínico (ácido piridín-3-carboxílico) y derivados que muestran la actividad biológica de la nicotinamida Se facilita en forma de equivalentes de niacina (EN) 1 mg niacina = 60 mg triptófano 0-6 meses = niacina preformada (no EN)	Coenzima o cosustrato en muchas reacciones biológicas de reducción y oxidación, por lo que se requiere para el metabolismo de energía	*Lactantes (mg/día)* 0-6 meses 7-12 meses *Niños (mg/día)* 1-3 años 4-8 años *Varones (mg/día)* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Mujeres (mg/día)* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Embarazo (mg/día)* ≤18 años 19-21 años *Lactancia (mg/día)* ≤18 años 19-21 años	 2* 4* **6** **8** **12** **16** **16** **12** **14** **14** **18** **18** **17** **17**	 ND ND 10 15 20 30 35 20 30 35 30 35 30 35	Carne, pescado, aves, pan y derivados enriquecidos e integrales, cereales listos para comer	No existen datos sobre efectos adversos debidos a la consumición de niacina natural en los alimentos Los efectos adversos de los suplementos que contienen niacina pueden incluir enrojecimiento y molestias GI El NMT es aplicable a las formas sintéticas obtenidas de los suplementos, alimentos enriquecidos o la combinación de éstos	Puede requerirse una cantidad extra de niacina en las personas con tratamiento de hemodiálisis o diálisis peritoneal o en aquellas con síndrome de malabsorción

(Continúa)

Tabla 44-5 Ingesta dietética recomendada de vitaminas *(cont.)*

NUTRIENTE	FUNCIÓN	ETAPA DE LA VIDA	ADR O IA	NMT	FUENTES ALIMENTARIAS SELECCIONADAS	EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO EXCESIVO	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Ácido pantoténico	Coenzima en el metabolismo de ácidos grasos	*Lactantes (mg/día)*			Pollo, ternera, patatas, avena, cereales, derivados del tomate, hígado, riñón, levadura, yema de huevo, brócoli, cereales integrales	No se han registrado efectos adversos asociados al ácido pantoténico de los alimentos o los suplementos; esto no significa que no existan posibles efectos adversos como consecuencia de consumos elevados Debido a que los datos sobre efectos adversos del ácido pantoténico son limitados, se debe tener precaución	Ninguna
		0-6 meses	1,7*	ND			
		7-12 meses	1,8*	ND			
		Niños (mg/día)					
		1-3 años	2*	ND			
		4-8 años	3*	ND			
		Varones (mg/día)					
		9-13 años	4*	ND			
		14-18 años	5*	ND			
		19-21 años	5*	ND			
		Mujeres (mg/día)					
		9-13 años	4*	ND			
		14-18 años	5*	ND			
		19-21 años	5*	ND			
		Embarazo (mg/día)					
		≤18 años	6*	ND			
		19-21 años	6*	ND			
		Lactancia (mg/día)					
		≤18 años	7*	ND			
		19-21 años	7*	ND			
Riboflavina o vitamina B_2	Coenzima en numerosas reacciones de oxidación-reducción	*Lactantes (mg/día)*			Vísceras, leche, pan y derivados, cereales enriquecidos	No se han registrado efectos adversos asociados a la vitamina B_2 de los alimentos o los suplementos; esto no significa que no existan posibles efectos adversos como consecuencia de consumos elevados Debido a que los datos sobre efectos adversos de la vitamina B_2 son limitados, se debe tener precaución	Ninguna
		0-6 meses	0,3*	ND			
		7-12 meses	0,4*	ND			
		Niños (mg/día)					
		1-3 años	**0,5**	ND			
		4-8 años	**0,6**	ND			
		Varones (mg/día)					
		9-13 años	**0,9**	ND			
		14-18 años	**1,3**	ND			
		19-21 años	**1,3**	ND			
		Mujeres (mg/día)					
		9-13 años	**0,9**	ND			
		14-18 años	**1,0**	ND			
		19-21 años	**1,1**	ND			
		Embarazo (mg/día)					
		≤18 años	**1,4**	ND			
		19-21 años	**1,4**	ND			
		Lactancia (mg/día)					
		≤18 años	**1,6**	ND			
		19-21 años	**1,6**	ND			

Tiamina o vitamina B_1, aneurina	Coenzima en el metabolismo de los hidratos de carbono y los aminoácidos de cadena ramificada	*Lactantes (mg/día)*			Productos enriquecidos o integrales, pan y derivados, alimentos mixtos cuyo principal ingrediente es el cereal, cereales listos para comer	No se han registrado efectos adversos asociados a la vitamina B_1 de los alimentos o los suplementos; esto no significa que no existan posibles efectos adversos como consecuencia de consumos elevados Debido a que los datos sobre efectos adversos de la vitamina B_1 son limitados, se debe tener precaución	Individuos en tratamiento con hemodiálisis y con síndrome de malabsorción podrían tener mayores necesidades de vitamina B_1
		0-6 meses	0,2*	ND			
		7-12 meses	0,3*	ND			
		Niños (mg/día)					
		1-3 años	**0,5**	ND			
		4-8 años	**0,6**	ND			
		Varones (mg/día)					
		9-13 años	**0,9**	ND			
		14-18 años	**1,2**	ND			
		19-21 años	**1,2**	ND			
		Mujeres (mg/día)					
		9-13 años	**0,9**	ND			
		14-18 años	**1,0**	ND			
		19-21 años	**1,1**	ND			
		Embarazo (mg/día)					
		≤18 años	**1,4**	ND			
		19-21 años	**1,4**	ND			
		Lactancia (mg/día)					
		≤18 años	**1,4**	ND			
		19-21 años	**1,4**	ND			
Vitamina A Incluye carotenoides provitamina A, que son los precursores dietéticos del retinol Se facilita en forma de equivalentes de actividad del retinol (EAR) 1 EAR = 1 μg retinol, 12 μg β-caroteno, 24 μg α-caroteno, o 24 μg β-criptoxantina Para calcular EAR a partir de ER de carotenoides de provitamina A en los alimentos, se divide el ER entre 2 Para la vitamina A preformada en los alimentos o suplementos y para los carotenoides de la provitamina A en los suplementos, 1 ER = 1 EAR	Necesaria para la visión, la expresión genética, la reproducción, el desarrollo embrionario y la función inmunitaria normales	*Lactantes (μg/día)*			Hígado, productos lácteos, pescado, frutas de color oscuro, verduras de hoja verde	Efectos teratogénicos, toxicidad hepática (con vitamina A preformada exclusivamente)	Las personas con elevado consumo de alcohol, con enfermedad hepática preexistente, hiperlipemia o desnutrición proteica grave pueden ser especialmente sensibles a los efectos adversos de la ingesta excesiva de vitamina A preformada Los suplementos de β-caroteno se recomiendan sólo como precursores de la provitamina A en personas con riesgo de déficit de vitamina A
		0-6 meses	400*	600			
		7-12 meses	500*	600			
		Niños (μg/día)					
		1-3 años	**300**	600			
		4-8 años	**400**	900			
		Varones (μg/día)					
		9-13 años	**600**	1.700			
		14-18 años	**900**	2.800			
		19-21 años	**900**	3.000			
		Mujeres (μg/día)					
		9-13 años	**600**	1.700			
		14-18 años	**700**	2.800			
		19-21 años	**700**	3.000			
		Embarazo (μg/día)					
		≤18 años	**750**	2.800			
		19-21 años	**770**	3.000			
		Lactancia (μg/día)					
		≤18 años	**1.200**	2.800			
		19-21 años	**1.300**	3.000			

(Continúa)

Tabla 44-5 Ingesta dietética recomendada de vitaminas *(cont.)*

NUTRIENTE	FUNCIÓN	ETAPA DE LA VIDA	ADR O IA	NMT	FUENTES ALIMENTARIAS SELECCIONADAS	EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO EXCESIVO	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Vitamina B_6 La vitamina B_6 comprende un grupo de 6 compuestos relacionados: piridoxal, piridoxina, piridoxamina y 5′-fosfatos (PLP, PNP, PMP)	Coenzima en el metabolismo de los aminoácidos, el glucógeno y las bases esfingoides	*Lactantes (mg/día)* 0-6 meses 7-12 meses *Niños (mg/día)* 1-3 años 4-8 años *Varones (mg/día)* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Mujeres (mg/día)* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Embarazo (mg/día)* ≤18 años 19-21 años *Lactancia (mg/día)* ≤18 años 19-21 años	 0,1* 0,3* **0,5** **0,6** **1,0** **1,3** **1,3** **1,0** **1,2** **1,3** **1,9** **1,9** **2,0** **2,0**	 ND ND 30 40 60 80 100 60 80 100 80 100 80 100	Cereales enriquecidos, vísceras, sustitutivos de carne a base de soja enriquecidos	No se han registrado efectos adversos asociados a la vitamina B_6 de los alimentos o los suplementos; esto no significa que no existan posibles efectos adversos como consecuencia de consumos elevados Debido a que los datos sobre efectos adversos de la vitamina B_6 son limitados, se debe tener precaución Se han producido neuropatías sensitivas debido a consumos elevados de suplementos	Ninguna
Vitamina B_{12} o cobalamina	Coenzima en el metabolismo de los ácidos nucleidos Previene la anemia megaloblástica	*Lactantes (μg/día)* 0-6 meses 7-12 meses *Niños (μg/día)* 1-3 años 4-8 años *Varones (μg/día)* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Mujeres (μg/día)* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Embarazo (μg/día)* ≤18 años 19-21 años *Lactancia (μg/día)* ≤18 años 19-21 años	 0,4* 0,5* **0,9** **1,2** **1,8** **2,4** **2,4** **1,8** **2,4** **2,4** **2,6** **2,6** **2,8** **2,8**	 ND ND ND ND ND ND ND ND ND ND ND ND ND ND	Cereales enriquecidos, carne, pescado, aves	No se han registrado efectos adversos asociados a la vitamina B_{12} encontrada normalmente en los alimentos o los suplementos; esto no significa que no existan posibles efectos adversos como consecuencia de consumos elevados Debido a que los datos sobre efectos adversos de la vitamina B_{12} son limitados, se debe tener precaución	Debido a que 10-30% de los ancianos tienen malabsorción de la vitamina B_{12} ligada a los alimentos, se recomienda que aquellos >50 años cumplan su ADR principalmente mediante el consumo de alimentos enriquecidos con vitamina B_{12} o un suplemento que contenga vitamina B_{12}

Vitamina C o ácido ascórbico, ácido dehidroascórbico (DHA)	Cofactor de reacciones que requieren metaloenzimas con cobre o hierro reducidos y como antioxidante protector	*Lactantes (mg/día)* 0-6 meses 7-12 meses *Niños (mg/día)* 1-3 años 4-8 años *Varones (mg/día)* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Mujeres (mg/día)* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Embarazo (mg/día)* ≤18 años 19-21 años *Lactancia (mg/día)* ≤18 años 19-21 años	 40* 50* **15** **25** **45** **75** **90** **45** **65** **75** **80** **85** **115** **120**	 ND ND 400 650 1.200 1.800 2.000 1.200 1.800 2.000 1.800 2.000 1.800 2.000	Cítricos, tomates, zumo de tomate, patatas, coles de Bruselas, coliflor, brócoli, fresas, repollo, espinacas	Molestias GI, litiasis renal, absorción excesiva de hierro	Los fumadores requieren 35 mg/día adicionales de vitamina C respecto a los no fumadores Los no fumadores expuestos regularmente al humo de tabaco deberían asegurarse de que cumplen el ADR de la vitamina C
Vitamina E o α-tocoferol El α-tocoferol incluye *RRR*-α-tocoferol, la única forma de α-tocoferol que se presenta de forma natural en los alimentos, y las formas estereoisoméricas *2R*- de α-tocoferol (*RRR-, RSR-, RRS-* y *RSS*-α-tocoferol) que se presentan en los alimentos enriquecidos y en los suplementos No incluye las formas estereoisoméricas *2S*- de α-tocoferol (*SRR-, SSR-, SRS- y SSS*-α-tocoferol), encontradas también en los alimentos enriquecidos y en suplementos	Todavía no se ha identificado una función metabólica Parece que la principal función de la vitamina E es un antioxidante inespecífico destructor de cadenas	*Lactantes (mg/día)** 0-6 meses 7-12 meses *Niños (mg/día)* 1-3 años 4-8 años *Varones (mg/día)* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Mujeres (mg/día)* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Embarazo (mg/día)* ≤18 años 19-21 años *Lactancia (mg/día)** ≤18 años 19-21 años	 4* 5* **6** **7** **11** **15** **15** **11** **15** **15** **15** **15** **19** **19**	 ND ND 200 300 600 800 1.000 600 800 1.000 800 1.000 800 1.000	Aceite vegetal, cereales no procesados, frutos secos, fruta, verdura, carne	No hay datos sobre efectos adversos por el consumo de la vitamina E que se encuentra de forma natural en los alimentos Los efectos adversos de los suplementos que contienen vitamina E pueden incluir la toxicidad hemorrágica El NMT de la vitamina E es aplicable a cualquier forma de α-tocoferol obtenido a partir de suplementos, alimentos enriquecidos o la combinación de ambos	Los pacientes con tratamiento anticoagulante deberían ser controlados cuando tomen suplementos de vitamina E

(Continúa)

Tabla 44-5 Ingesta dietética recomendada de vitaminas *(cont.)*

NUTRIENTE	FUNCIÓN	ETAPA DE LA VIDA	ADR O IA	NMT	FUENTES ALIMENTARIAS SELECCIONADAS	EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO EXCESIVO	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Vitamina K	Coenzima durante la síntesis de muchas proteínas implicadas en la coagulación sanguínea y el metabolismo del hueso	*Lactantes (µg/día)*			Verduras de color verde (col, espinacas, lechugas, brócoli), coles de Bruselas, aceite vegetal, margarina	No se han registrado efectos adversos asociados a la vitamina K de los alimentos o los suplementos; esto no significa que no existan posibles efectos adversos como consecuencia de consumos elevados Debido a que los datos sobre efectos adversos de la vitamina K son limitados, se debe tener precaución	Los pacientes con tratamiento anticoagulante deberían controlar la ingesta de vitamina K
		0-6 meses	2,0*	ND			
		7-12 meses	2,5*	ND			
		Niños (µg/día)					
		1-3 años	30*	ND			
		4-8 años	55*	ND			
		Varones (µg/día)					
		9-13 años	60*	ND			
		14-18 años	75*	ND			
		19-21 años	120*	ND			
		Mujeres (µg/día)					
		9-13 años	60*	ND			
		14-18 años	75*	ND			
		19-21 años	90*	ND			
		Embarazo (µg/día)					
		≤18 años	75*	ND			
		19-21 años	90*	ND			
		Lactancia (µg/día)					
		≤18 años	75*	ND			
		19-21 años	90*	ND			

Nota: Las cifras con asterisco son IA; las cifras en negrita son ADR. Los ADR y las IA pueden emplearse ambos como objetivos para la ingesta individual. Los ADR se fijan para cumplir las necesidades del 97-98% de los miembros de un grupo. Para los lactantes sanos con lactancia materna, la IA es la ingesta media. La IA para otras etapas de la vida y en función del sexo se cree que cubre las necesidades de todos los miembros del grupo, pero la ausencia de datos impide especificar con confianza el porcentaje cubierto por este aporte.

El NMT es el nivel máximo de aporte diario de un nutriente que es probable que no produzca riesgo de efectos adversos. A menos que se especifique lo contrario, el NMT representa el aporte total procedente de los alimentos, el agua y los suplementos. Debido a la ausencia de datos, no se pueden establecer NMT para el potasio, el agua y el sulfato inorgánico. En ausencia de NMT, debe tenerse especial precaución al consumir niveles por encima de las ingestas recomendadas.

Las cantidades ND son no determinables debido a la ausencia de datos de efectos adversos en este grupo de edad, así como la preocupación con relación a la incapacidad para tratar una cantidad excesiva. Las fuentes del aporte deberían ser los alimentos exclusivamente para evitar niveles excesivos de ingesta.

*Ingesta adecuada. *ADR para la vitamina D en UI/día: 400 si <1 año de edad, 600 si >1 año de edad, en período de lactancia o gestación.

ADR, aporte dietético recomendado; GI, gastrointestinal; IA, ingesta adecuada; ND, no determinables; NMT, nivel de ingesta máxima tolerable; PLP, fosfato de piridoxal; PMP, fosfato de piridoxamina; PNP, fosfato de piridoxina.

Adaptada del Comité de Alimentos y Nutrición, Institute of Medicine: Dietary reference intakes for calcium, phosphorous, magnesium, vitamin D, and fluoride (página de internet), www.nap.edu/openbook.php?record_id=5776; Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline *(página de internet),* www.nap.edu/openbook.php?record_id=6015; Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids *(página internet),* www.nap.edu/openbook.php?record_id=9810 *y* Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc *(página internet),* www.nap.edu/openbook.php?record_id=10026www.nap.edu/openbook.php?record_id=10026.

colesterol plasmático, mientras que la fibra insoluble puede reducir los triglicéridos plasmáticos. Sin embargo, la fibra como el psylium, las dextrinas resistentes y el almidón resistente pueden también contribuir a la disminución tanto de LDL plasmáticos como de triglicéridos. La menor ingesta de fibra en la sociedad occidental se ha asociado al aumento de incidencia y prevalencia de diabetes, obesidad, cardiopatía isquémica, cáncer de colon y enfermedad inflamatoria intestinal.

Los datos son insuficientes para establecer un RME para la fibra dietética. Se ha fijado una IA en función de los niveles de aporte asociado a una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular y a la reducción o normalización del colesterol plasmático (v. tabla 44-3). No se ha establecido un NMT para la fibra, la cual no se cree que pueda ser dañina para la salud humana. Una regla general que se utiliza para la ingesta de fibra en los niños es: *edad (en años) + 5 = gramos de ingesta de fibra al día.*

MICRONUTRIENTES

Las vitaminas y los oligoelementos minerales o **micronutrientes** desempeñan una función esencial en el crecimiento y el desarrollo y contribuyen en numerosas funciones fisiológicas. Muchos niños de EE.UU. tienen aportes subóptimos de hierro, zinc, potasio, calcio, vitamina D y vitamina K y un aporte excesivo de sodio. Las recomendaciones dietéticas para los micronutrientes se establecieron originariamente para evitar los déficits, aunque también incluyen el impacto de los micronutrientes en los resultados de salud a largo plazo (tabla 44-5). El enriquecimiento de los alimentos es una estrategia eficaz para evitar algunos déficits de nutrientes y se ha llevado a cabo con éxito para reducir el déficit de yodo y ácido fólico.

La leche materna proporciona un aporte óptimo de la mayoría de los nutrientes incluyendo **hierro** y **zinc.** Aunque éstos están presentes en cantidades menores que en la leche artificial, tienen una mayor biodisponibilidad y son suficientes para cumplir las necesidades del lactante hasta los 4-6 meses de edad. Desde esta edad se requiere el aporte de hierro y zinc a partir de la alimentación complementaria, como los cereales enriquecidos con hierro y las carnes trituradas.

Las necesidades de **hierro** son mayores durante la lactancia y la infancia en comparación con etapas posteriores de la vida y son superiores en las mujeres en edad fértil en comparación con los varones de grupos de edad similar (v. cap. 54). El hierro presente en la proteína animal tiene una mayor biodisponibilidad que el encontrado en los vegetales y otros alimentos porque ya ha sido incorporado a grupos hemo en la sangre y el músculo. El déficit de hierro es el más frecuente de los de los micronutrientes y se asocia a anemia ferropénica y a déficits neurocognitivos. El déficit de zinc afecta a millones de niños y se asocia a un mayor riesgo de alteración (retraso) del crecimiento lineal, alteración del funcionamiento inmunológico y un riesgo aumentado de enfermedades respiratorias y diarrea.

La leche materna es una fuente escasa de **vitamina D** (v. cap. 51). El déficit de esta vitamina es más frecuente de lo que previamente se pensaba en lactantes y niños. La vitamina D es esencial para el metabolismo del calcio y del hueso, pero también es un determinante importante de diferentes resultados de salud no relacionados con el hueso.

La vitamina D se absorbe a través de la piel a partir de la luz solar y también está presente de forma natural en algunos alimentos y se añade para enriquecer todos los productos derivados de la leche de vaca, independientemente de su contenido graso, la leche de soja, la leche de almendra y el zumo de naranja. La exposición a la luz solar varía con la estación. Por tanto, para las poblaciones que residen en latitudes septentrionales y/o que tienen la piel más oscura es probable que la exposición a la luz solar no cumpla las necesidades de vitamina D a lo largo del año; en estos grupos puede ser necesaria la exposición a luz solar adicional y/o la suplementación con vitamina D para lograr un estado óptimo.

En los niños con la piel más oscura y aquellos que no consumen productos enriquecidos se debería hacer un cribado de déficit de vitamina D. La IDR de la vitamina D está basada en sus efectos sobre el metabolismo del calcio y la salud ósea.

El objetivo es lograr niveles plasmáticos de 25(OH)D por encima de 50 nmol/l (30 ng/dl), que se logra con frecuencia mediante suplementos con vitamina D. En 2010, la Academia Americana de Pediatría aumentó las recomendaciones de ingesta de vitamina D hasta 600 UI/día para lactantes y niños. Se recomienda un suplemento en todos los lactantes alimentados con leche materna para asegurar una ingesta suficiente.

La adecuación del **calcio** está determinada en parte por la salud ósea, medida por el contenido y la densidad mineral del hueso. Los principales órganos de depósito del calcio son los huesos y los dientes. La formación del hueso mineral se produce esencialmente en la infancia, con un pico de masa ósea que se logra en la segunda o tercera década de la vida. Las recomendaciones para el calcio varían según la edad y también fueron aumentadas desde la IA hasta el ADR, y se elevó el NMT en los niños de 9-18 años de edad (tabla 44-6).

La **vitamina K** es un determinante importante de la salud ósea, pero también es un cofactor importante en los factores de coagulación (factores II, VII, IX y X; proteína C y proteína S) (v. cap. 53). El estado puede ser evaluado por el tiempo de protrombina, los niveles de la proteína inducida por la ausencia de vitamina K (PIVKA II) y los de los factores de coagulación dependientes de vitamina K. Los recién nacidos tienen riesgo de presentar un estado subóptimo de vitamina K, lo cual causa un mayor riesgo de enfermedad hemorrágica del recién nacido. La profilaxis con vitamina K en el nacimiento está recomendada en todos los recién nacidos.

El potasio y el sodio son los principales cationes intra- y extracelulares, respectivamente, y participan en el transporte de líquidos y nutrientes a través de la membrana plasmática. Existe una IA fijada para el **potasio** asociada a sus efectos en el mantenimiento de una presión arterial saludable, para reducir el riesgo de nefrolitiasis y para mantener la salud ósea. Puede producirse un déficit moderado de potasio incluso en ausencia de hipopotasemia y puede causar un aumento de la presión arterial, infartos cerebrales y otras enfermedades cardiovasculares. La mayoría de los niños estadounidenses tienen una ingesta de potasio por debajo de las recomendaciones actuales. Los afroamericanos en concreto tienen un riesgo mayor de déficit de potasio. En el caso de las personas con mayor riesgo de hipertensión y que tienen sensibilidad a la sal, se recomienda reducir la ingesta de sodio y aumentar la de potasio. Las verduras de hoja verde, las frutas de cepa (como los tomates) y las hortalizas son buenas fuentes de potasio (v. tabla 44-6). Las personas con función renal alterada pueden necesitar una reducción de su ingesta de potasio, ya que la hiperpotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas mortales en estos pacientes.

El **sodio** tiene una IA, pero dado el riesgo de hipertensión, también se ha fijado un NMT. El umbral del NMT puede ser incluso menor en afroamericanos, que de media tienen mayor sensibilidad a la sal, y para aquellos con hipertensión o enfermedad renal preexistente. El aporte dietético de sodio también desplaza al de potasio. Una relación sodio:potasio elevada puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis. Se recomiendan aportes <2.300 mg (aproximadamente una cucharadita) al día. La ingesta media diaria de sal de la mayoría de las personas de Estados Unidos y Canadá supera tanto la IA como el NMT. La mayor parte de la sal dietética en Estados Unidos se encuentra en alimentos procesados, pan, condimentos, como conservante alimentario y para potenciar la palatabilidad. *En las poblaciones con hipertensión y enfermedad renal o con riesgo de presentarlas, la ingesta de sodio debe reducirse a <1.500 mg/día y la de potasio debe aumentarse a >4.700 mg/día.* Para las personas con hipertensión se dispone de recomendaciones dietéticas adicionales incluidas en el plan de alimentación Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH).

AGUA

Los requerimientos y el contenido de agua respecto al peso corporal son más elevados en los lactantes y disminuyen con la edad. El aporte de agua se logra mediante la ingesta de líquidos y alimentos, y las pérdidas incluyen la excreción en la orina y las heces, así como las pérdidas insensibles y por evaporación a través de la piel y las vías respiratorias. Se ha establecido una IA para el agua (v. tabla 44-6). Se requiere una consideración especial en función de la etapa de la vida y del metabolismo basal, la actividad física, las proporciones corporales (superficie respecto al volumen), el medio ambiente y las enfermedades médicas subyacentes. La leche materna y la artificial proporcionan una cantidad adecuada de agua y no se requiere un aporte adicional de agua hasta que se introduce la alimentación complementaria. Aunque el agua no contiene calorías, la preocupación es que la ingesta de agua podría en realidad disminuir la ingesta de leche materna y desplazar el aporte de nutrientes esenciales durante esta etapa de la vida de gran actividad metabólica. Las mayores necesidades de líquidos en los lactantes y niños pequeños pueden explicarse en parte por la elevada relación de superficie corporal respecto al volumen y la elevada frecuencia respiratoria.

El texto sigue en página 300

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 44-6 Ingesta dietética recomendada de determinados micronutrientes y agua

NUTRIENTE	FUNCIÓN	GRUPO DE EDAD	IA (mg/día)	NMT (mg/día)	FUENTES ALIMENTARIAS SELECCIONADAS	EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO EXCESIVO	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Sodio	Mantiene el volumen del líquido extracelular y, por tanto, el funcionamiento normal de la célula	*Lactantes* 0-6 meses 7-12 meses *Niños* 1-3 años 4-8 años *Varones* 9-13 años 14-21 años *Mujeres* 9-13 años 13-21 años *Embarazo y lactancia* ≥14 años	 120 370 1.000 1.200 1.500 1.500 1.500 1.500 1.500	 ND ND 1.500 1.900 2.200 2.300 2.200 2.300 2.300	Alimentos procesados con exceso de cloruro sódico (sal), benzoato sódico, fosfato sódico; carnes sazonadas, pan, frutos secos, fiambres; margarina; mantequilla; sal añadida a los alimentos en la cocción o en la mesa El sodio constituye ~40% del peso de la sal	Hipertensión Aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular e infarto cerebral	La IA se ha fijado en función de la capacidad para obtener una dieta nutricionalmente adecuada para los demás nutrientes y para cumplir las necesidades de las pérdidas por el sudor en las personas que realizan los niveles recomendados de actividad física Las personas que realizan mayores niveles de actividad física o que viven en climas húmedos con una excesiva sudoración pueden necesitar más que la IA El NMT es aplicable a personas aparentemente sanas sin hipertensión; por tanto, podría ser demasiado elevado para las personas que ya tienen hipertensión o que están recibiendo atención médica
Cloro	Junto al sodio, mantiene el volumen del líquido extracelular y, por tanto, el funcionamiento normal de la célula	*Lactantes* 0-6 meses 7-12 meses *Niños* 1-3 años 4-8 años *Varones* 9-13 años 14-21 años *Mujeres* 9-13 años 13-21 años *Embarazo y lactancia* ≥14 años	 180 570 1.500 1.900 2.300 2.300 2.300 2.300 2.300	 ND ND 2.300 2.900 3.400 3.600 3.400 3.600 3.600	Alimentos procesados con exceso de cloruro sódico (sal), benzoato sódico, fosfato sódico; carnes sazonadas, pan, frutos secos, fiambres; margarina; mantequilla; sal añadida a los alimentos en la cocción o en la mesa El cloro constituye ~ 60% del peso de la sal	En combinación con el sodio, produce hipertensión	El cloro generalmente se pierde con el sodio en el sudor, así como en los vómitos y la diarrea La IA y el NMT son equimolares respecto al sodio porque la mayor parte del sodio en la dieta se encuentra en forma de cloruro sódico (sal)
Potasio	Mantiene el volumen intra- y extracelular y, por tanto, la función celular normal; actúa para amortiguar la elevación de la presión arterial en respuesta a la ingesta excesiva de sodio, disminuye los marcadores de recambio óseo y la recurrencia de las litiasis renales	*Lactantes* 0-6 meses 7-12 meses *Niños* 1-3 años 4-8 años *Varones* 9-13 años 14-21 años *Mujeres* 9-13 años 13-21 años *Embarazo* ≥14 años *Lactancia* ≥14 años	 400 700 3.000 3.800 4.500 4.700 4.500 4.700 4.700 5.100	 No fijado Sin NMT	Frutas y verduras, legumbres secas, productos lácteos, carne, frutos secos	Ninguno documentado debido exclusivamente a los alimentos, pero el potasio de los suplementos o de los sustitutos de la sal puede producir hiperpotasemia y, posiblemente, muerte súbita si se consume en exceso en personas con insuficiencia renal crónica (enfermedad renal) o diabetes	Las personas que toman fármacos para enfermedades cardiovasculares como los inhibidores de la ECA, ARA o diuréticos ahorradores de potasio deberían tener cuidado de no consumir suplementos que contienen potasio y podrían necesitar consumir menos que la IA

Vitamina D o calciferol **1 µg** **calciferol = 40 UI** **vitamina D** Los valores de IDR se fundamentan en la ausencia de exposición adecuada a la luz solar	Mantiene el calcio plasmático y las concentraciones de fósforo	*Lactantes (µg/d)** 0-6 meses 7-12 meses *Niños (µg/d)** 1-3 años 4-8 años *Varones (µg/d)** 9-21 años *Mujeres (µg/d)** 9-21 años *Embarazo (µg/d)** ≤18 años *Lactancia (µg/d)* ≤18 años 19-21 años	 10 10 **15** **15** **15** **15** 15 15 **15**	 **25** **38** **63** **75** **100** **100** **100** **100** **100**	Aceites de hígado de pescado, pescados grasos, hígado y grasa de focas y osos polares, huevos de gallinas que han sido alimentadas con vitamina D, productos lácteos enriquecidos, cereales enriquecidos	La concentración plasmática elevada de 25(OH)D causa hipercalcemia	Los pacientes en tratamiento con corticoides podrían requerir vitamina D adicional
Calcio	Función esencial en coagulación sanguínea, contracción muscular, transmisión nerviosa y formación de huesos y dientes	*Lactantes:* 0-6 meses 7-12 meses *Niños* 1-3 años 4-8 años *Varones* 9-18 años 19-21 años *Mujeres* 9-18 años 19-21 años *Embarazo* ≤18 años 19-21 años *Lactancia* ≤ 18 años 19-21 años	 200 260 **700** **1.000** **1.300** **1.000** **1.300** **1.300** **1.000** **1.300** **1.000**	 **1.000** **1.500** **2.500** **2.500** 3.000 **2.500** **3.000** **3.000** **2.500** **3.000** **2.500**	Leche, queso, yogur, tortillas de maíz, tofu con calcio, col china, col rizada, brócoli	Litiasis renal, hipercalcemia, síndrome de leche y alcalinos e insuficiencia renal	Las mujeres con amenorrea (inducida por ejercicio o por anorexia nerviosa) tienen una absorción reducida de calcio

(Continúa)

Tabla 44-6 Ingesta dietética recomendada de determinados micronutrientes y agua *(cont.)*

NUTRIENTE	FUNCIÓN	GRUPO DE EDAD	IA (mg/día)	NMT (mg/día)	FUENTES ALIMENTARIAS SELECCIONADAS	EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO EXCESIVO	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Hierro	Componente esencial de enzimas, citocromos, mioglobina y hemoglobina	*Lactantes*			Fuentes de hemo: carne, aves, pescado No hemo: lácteos, huevos, alimentos vegetales, pan, cereales, desayunos	Molestias GI	Las personas con disminución de la acidez gástrica pueden tener mayor riesgo de déficit La leche de vaca es una fuente pobre en hierro biodisponible y no se recomienda para niños menores de 1 año Se han documentado déficits neurocognitivos en los lactantes con déficit de hierro El ADR para las mujeres aumenta con la menarquia al aumentar las pérdidas durante la menstruación Los vegetarianos, estrictos o no, podrían requerir un suplemento de hierro o una ingesta de alimentos enriquecidos con hierro Los parásitos GI pueden aumentar las pérdidas de hierro mediante hemorragias GI Los suplementos de hierro interfieren con la absorción de zinc y viceversa; si se utilizan los suplementos, las dosis deberían ser graduales
		0-6 meses	0,27	40			
		7-12 meses	11	40			
		Niños					
		1-3 años	7	40			
		4-8 años	10	40			
		Varones					
		9-13 años	8	40			
		14-18 años	11	45			
		19-21 años	8	45			
		Mujeres					
		9-13 años	8	40			
		14-18 años	15	45			
		19-21 años	18	45			
		Embarazo					
		≤18 años	27	45			
		19-21 años	27	45			
		Lactancia					
		≤18 años	10	45			
		19-21 años	9	45			
Zinc	Esencial para el crecimiento adecuado y un importante catalizador de 100 enzimas específicas	*Lactantes*			Carnes, marisco, legumbres, cereales enriquecidos, cereales integrales	De forma aguda los suplementos de zinc causan irritación GI y cefalea; los efectos crónicos de los suplementos de zinc incluyen la alteración del sistema inmune, cambios en los niveles de lipoproteínas y de colesterol, disminución del cobre	Los suplementos de zinc interfieren con la absorción de hierro y viceversa; por tanto, si se utilizan suplementos, las dosis deberían ser escalonadas El déficit de zinc puede asociarse a retraso o alteración del crecimiento lineal
		0-6 meses	2	4			
		7-12 meses	3	5			
		Niños					
		1-3 años	3	7			
		4-8 años	5	12			
		Varones					
		9-13 años	8	23			
		14-18 años	11	34			
		19-21 años	11	40			
		Mujeres					
		9-13 años	8	23			
		14-18 años	9	34			
		19-21 años	8	40			
		Embarazo					
		≤18 años	12	34			
		19-21 años	11	40			
		Lactancia					
		≤18 años	13	34			
		19-21 años	12	40			

Agua	Mantiene la homeostasis corporal Permite el transporte de nutrientes a las células y la eliminación y excreción de los productos de desecho del metabolismo	*Lactantes (l/día)* 0-6 meses 7-12 meses *Niños* 1-3 años 4-8 años *Varones (l/día)* 9-13 años 14-18 años ≥19 años *Mujeres (l/día)* 9-13 años 14-18 años ≥19 años *Embarazo (l/día)* ≥14 años *Lactancia (l/día)* ≥14 años	 0,7 0,8 1,3 1,7 2,4 3,3 3,7 2,1 2,3 2,7 3,0 3,8	No fijado	Todas las bebidas, incluida el agua Contenido en agua de los alimentos Los alimentos con alto contenido en agua son la sandía, la carne, las sopas	No existe NMT porque los riñones con funcionamiento normal pueden tratar >0,7 l de líquido a la hora Los síntomas de intoxicación por agua son la hiponatremia, que puede producir insuficiencia cardíaca, y la rabdomiólisis (lesión tisular del músculo esquelético), que puede causar insuficiencia renal	Las ingestas recomendadas de agua están fundamentadas en los consumos medios de personas generalmente sanas que están hidratadas adecuadamente Las personas pueden estar adecuadamente hidratadas por encima o por debajo de las IA proporcionadas; éstas se refieren al agua total en climas templados Todas las fuentes pueden contribuir a las necesidades totales de agua: bebidas (té, café, zumos, gaseosa y agua de bebida) y contenido en agua de los alimentos El contenido de agua en los alimentos supone X20% de la ingesta total de agua La sed y el consumo de bebidas en las comidas son adecuadas para mantener la hidratación

Nota: Las cifras en negrita son ADR. Los ADR y las IA pueden emplearse ambos como objetivos para la ingesta individual. Los ADR se fijan para cumplir las necesidades del 97-98% de los miembros de un grupo. Para los lactantes sanos con lactancia materna, la IA es la ingesta media. La IA para otras etapas de la vida y en función del sexo se cree que cubren las necesidades de todos los miembros del grupo, pero la ausencia de datos impide especificar con confianza el porcentaje cubierto por este aporte. El NMT es el nivel máximo de aporte diario de un nutriente que es probable que no produzca riesgo de efectos adversos. A menos que se especifique lo contrario, el NMT representa el aporte total procedente de los alimentos, el agua y los suplementos. Debido a la ausencia de datos, no se pueden establecer NMT para el potasio, el agua y el sulfato inorgánico. En ausencia de NMT, debe tenerse especial precaución al consumir niveles por encima de las ingestas recomendadas. Las cantidades ND son no determinables debido a la ausencia de datos de efectos adversos en este grupo de edad, así como la preocupación en relación a la incapacidad para tratar una cantidad excesiva. Las fuentes del aporte deberían ser los alimentos exclusivamente para evitar niveles excesivos de ingesta.

*ADR de vitamina D en UI/día: 40 si <1 año de edad, 600 si >1 año de edad o embarazo o lactancia.

ADR, aporte dietético recomendado; ARA, antagonista de los receptores de angiotensina; ECA, enzima convertidora de angiotensina; GI, gastrointestinal; IA, ingesta adecuada; ND, no determinable; NMT, nivel de ingesta máxima tolerable.

Adaptada del Comité de Alimentos y Nutrición, Institute of Medicine: Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate *(página de internet).* http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=10925.

Las consecuencias de un aporte inadecuado de líquidos incluyen la deshidratación, la alteración de la termorregulación y la dispersión del calor, una reducción de la tolerancia a la actividad y del rendimiento y una disminución del líquido intravascular. Estos déficits pueden causar un aumento de la frecuencia cardíaca compensadora, hipotensión y síncope y, si no se corrige, lesión renal o nefrolitiasis. La ingesta excesiva de agua libre generalmente se tolera mejor por los adultos sanos que por los niños más pequeños, los cuales pueden tener un mayor riesgo de intoxicación hídrica. El exceso de aporte de agua junto y una ingesta inadecuada de sodio pueden producir hiponatremia. Las necesidades y las restricciones de la ingesta de líquidos también están influidas por trastornos renales y hormonales, como la diabetes mellitus, el síndrome de secreción inadecuada de ADH y la diabetes insípida.

MEDICIÓN DE LA ADECUACIÓN NUTRICIONAL

El crecimiento según los patrones esperables puede revisarse mediante las gráficas de crecimiento de 2000 de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y de 2006 de la OMS (v. caps. 6 y 15). Las gráficas de crecimiento de la OMS proceden de datos longitudinales y transversales obtenidos de una muestra de lactantes sanos alimentados con leche materna y niños (de 0 a 5 años) que reciben un aporte nutricional y una asistencia médica adecuada en Brasil, Ghana, India, Noruega, Omán y Estados Unidos. Por tanto, las gráficas de crecimiento de la OMS son no sólo descriptivas de la media y de la distribución de la población, sino que también indican cómo deberían crecer los niños adecuadamente nutridos y con la mejor atención sanitaria. Los CDC y la Academia Americana de Pediatría recomiendan el uso de las gráficas de la OMS para controlar el crecimiento de todos los lactantes y niños (alimentados con lactancia materna o artificial) desde el nacimiento hasta los 2 años de edad, y el uso de las gráficas de crecimiento de los CDC de 2000 para los niños de 2 a 20 años de edad. Aunque las gráficas de crecimiento de la OMS y los CDC son las recomendadas para la valoración del crecimiento y el estado nutricional, se dispone de numerosas gráficas específicas de enfermedades. Es destacable que muchas otras gráficas de crecimiento específicas para enfermedades o síndromes se han obtenido a partir de muestras pequeñas de niños e incluyen a niños con estado nutricional subóptimo. En estos grupos de pacientes, las gráficas específicas de enfermedades pueden ser útiles para ser utilizadas junto con las gráficas de crecimiento de la OMS y el CDC para comparar con los niños de la misma edad y sexo de la población general. El objetivo debería ser utilizar esta información para aproximar el crecimiento todo lo posible al de la población general en estas subpoblaciones de niños, donde y cuando sea factible. Además de la antropometría pueden utilizarse otros biomarcadores de determinados nutrientes para valorar el estado nutricional. También puede estar indicado consultar con expertos en lactancia materna, dietistas registrados y/o especialistas en nutrición en el caso de niños y lactantes con problemas dietéticos o sanitarios concretos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **45**

La alimentación de los lactantes, los niños y los adolescentes sanos

Elizabeth P. Parks, Ala Shaikhkhalil, Veronique Groleau, Danielle Wendel y Virginia A. Stallings

La nutrición de los primeros años desempeña una función importante en el origen de enfermedades de la edad adulta como la diabetes tipo 2, la hipertensión, la obesidad y el síndrome metabólico; por tanto, en el período neonatal deberían establecerse prácticas adecuadas de alimentación para llevarlas a cabo de forma continua desde la infancia y la adolescencia hasta la edad adulta. La alimentación saludable en los niños requiere la colaboración entre los miembros de la familia, el sistema sanitario, las escuelas, la comunidad y el gobierno.

LA ALIMENTACIÓN DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA

Lactancia materna

La Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han declarado que la lactancia materna y la administración de leche humana deben ser la práctica normal en la alimentación y nutrición de los lactantes. La lactancia materna ha documentado ventajas médicas y en el neurodesarrollo a corto y largo plazo (tablas 45-1 y 45-2) y escasas contraindicaciones (tabla 45-3). Por tanto, la decisión de alimentar con leche materna debería ser un asunto de salud pública, no sólo una elección de estilo de vida. La AAP y la OMS recomiendan que los lactantes sean alimentados exclusivamente con leche materna durante 6 meses. La lactancia materna debería continuarse tras la

Tabla 45-1 Principales propiedades beneficiosas de la leche humana comparada con la leche artificial

IgA secretora	Acción antiinfecciosa específica dirigida al antígeno
Lactoferrina	Inmunomodulación, quelación de hierro, acción antimicrobiana, antiadhesiva, elemento trófico para el crecimiento intestinal
κ-caseína	Antiadhesiva, flora bacteriana
Oligosacáridos	Prevención de la fijación de bacterias
Citoquinas	Función antiinflamatoria, barrera epitelial
Factores de crecimiento	
Factor de crecimiento epidérmico	Vigilancia luminal, reparación del intestino
Factor transformador de crecimiento (TGF)	Promueve el crecimiento de las células epiteliales (TGF-β) Suprime la función linfocitaria (TGF-β)
Factor de crecimiento nervioso	Promueve el crecimiento neural
Enzimas	
Factor activador de plaquetas-acetilhidrolasa	Bloquea la acción del factor activador de plaquetas
Glutatión peroxidasa	Previene la oxidación lipídica
Nucleótidos	Potencia las respuestas de los anticuerpos, la flora bacteriana

Adaptada de Hamosh M: Bioactive factors in human milk, Pediatr Clin North Am *48:69-86, 2001.*

Tabla 45-2 Enfermedades para las que se ha sugerido que la leche materna tiene un efecto protector

Enfermedades agudas	Enfermedad de Crohn
Diarrea	Neoplasia infantil
Otitis media	Linfoma
Infección urinaria	Leucemia
Enterocolitis necrotizante	Otitis media recurrente
Sepsis	Alergias
Botulismo infantil	Obesidad y sobrepeso
Diabetes mellitus insulinodependiente	Ingresos hospitalarios
Enfermedad celiaca	Mortalidad infantil

booksmedicos.org

Bibliografía

Bhutta ZA, Salam RA: Global nutrition epidemiology and trends, *Ann Nutr Metab* 61(Suppl 1):19S-27S, 2012.

Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, et al: American Heart Association: dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners, *Pediatrics* 117:544-559, 2006.

Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF: Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0-59 months in the United States, *MMWR Recomm Rep* 59:1-15, 2010.

Institute of Medicine (IOM): *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*, Washington, DC, 2011, The National Academies Press.

Institute of Medicine (IOM): *Dietary Reference Intakes. The Essential Guide to Nutrient Requirements*, Washington, DC, 2006, National Academies Press.

Keast DR, Fulgoni VL 3rd, Nicklas TA, et al: Food sources of energy and nutrients among children in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006, *Nutrients* 5(1):283-301, 2013.

In Kleinman RE, editor: *Pediatric nutrition handbook*, ed 6, Elk Grove Village, IL, 2009, American Academy of Pediatrics.

National Center for Health Statistics: CDC growth charts. www.cdc.gov/GrowthCharts/.

United States Department of Agriculture: Dietary guidelines for Americans 2010. http://www.cnpp.usda.gov/dietaryguidelines.htm.

United States Department of Agriculture: MyPlate. www.choosemyplate.gov/.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 45-3 Contraindicaciones absolutas y relativas de la lactancia materna debido a enfermedades maternas

ENFERMEDADES MATERNAS	GRADO DE RIESGO
Infección por VIH y VLTH	En Estados Unidos, la lactancia materna está contraindicada En otros lugares, los riesgos de no dar lactancia materna deben ser valorados frente al riesgo de transmitir el virus al lactante
Infección tuberculosa	La lactancia materna está contraindicada hasta completar aproximadamente 2 semanas de tratamiento adecuado de la madre
Infección por virus de varicela-zóster	El lactante no debería tener contacto directo con las lesiones activas El lactante debería recibir inmunoglobulina
Infección por virus del herpes simple	La lactancia está contraindicada en caso de lesiones herpéticas activas en la mama
Infección por CMV	Puede encontrarse en la leche de madres seropositivas para CMV Transmisión a través de la leche humana Es infrecuente que cause enfermedad sintomática en lactantes a término.
Infección por hepatitis B	Los lactantes reciben inmunoglobulina y vacuna frente a hepatitis B de forma rutinaria si la madre tiene HbsAg positivo No se requiere retrasar el inicio de la lactancia
Infección por hepatitis C	La lactancia materna no está contraindicada
Ingesta de alcohol	Limitar ingesta de alcohol materna a <0,5 g/kg/día (para una mujer de peso medio, es decir, el equivalente a 2 latas de cerveza, 2 vasos de vino o 60 ml de licor)
Tabaquismo	Desaconsejar el consumo de cigarrillos, aunque el tabaquismo no es una contraindicación de la lactancia materna
Quimioterapia, radiofármacos	Generalmente la lactancia está contraindicada

CMV, citomegalovirus; HbsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; VLTH, virus linfotropo T humano.

De Schanler RJ, Krebs NF, Mass SB (editores): Breastfeeding handbook for physicians, *ed. 2, Elk Grove Village, IL, 2014, American Academy of Pediatrics, págs. 223-226.*

Tabla 45-4 Recomendaciones para la lactancia en recién nacidos sanos a término

1. Lactancia materna exclusiva durante aproximadamente 6 meses
   - Preferiblemente lactancia materna directa; como alternativa leche materna extraída o de donante
   - Continuar durante al menos el primer año y más tiempo en función de los deseos tanto de la madre como del niño
   - La alimentación complementaria rica en hierro y otros nutrientes deberían introducirse aproximadamente a los 6 meses de edad
2. Los protocolos y las prácticas periparto que optimizan el inicio de la lactancia materna y su mantenimiento deberían ser compatibles con la AAP y el protocolo hospitalario modelo de la Academy of Breastfeeding Medicine e incluyen lo siguiente:
   - Contacto directo piel con piel con la madre inmediatamente después del parto hasta que se realiza la primera toma. Aconsejarlo durante el periodo posparto
   - Retraso de las prácticas rutinarias (peso, medida, baño, análisis de sangre, vacunas y profilaxis ocular) hasta que se complete la primera toma
   - Retraso en la administración de vitamina K intramuscular hasta que se complete la primera toma, pero antes de las 6 horas tras el nacimiento
   - Asegurar 8-12 tomas de lactancia materna cada 24 h
   - Asegurar evaluación y documentación formales de la lactancia materna por parte de cuidadores formados (incluyendo la posición, el agarre, la transferencia de leche, exploración) al menos una vez por cada turno de enfermería
   - No administrar suplementos (agua, agua glucosada, leche artificial u otros líquidos) a los recién nacidos con lactancia materna a menos que esté médicamente indicado mediante las recomendaciones estandarizadas basadas en la evidencia para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia y la hipoglucemia
   - Evitar el chupete de rutina en el período posparto
   - Comenzar suplementos diarios de vitamina D en gotas (400 UI) tras el alta hospitalaria
3. Todos los lactantes con leche materna deberían ser vistos por un pediatra entre 48 y 72 h después del alta hospitalaria
   - Evaluar el estado de hidratación (patrones de eliminación)
   - Evaluar la ganancia de peso corporal (pérdida de peso corporal no superior al 7% desde el nacimiento y sin mayor pérdida de peso en el 5.° día: evaluar las tomas y considerar un seguimiento más frecuente)
   - Analizar aspectos de la madre y del lactante
   - Observar la toma
4. La madre y el lactante deberían dormir próximos uno del otro para facilitar la lactancia materna
5. El chupete debería ofrecerse, al colocar al lactante boca arriba para dormir, no antes de las 3 a 4 semanas de edad y después de que la lactancia se haya establecido

De American Academy of Pediatrics: Breast-feeding and the use of human milk, Pediatrics *129:e827-e841, 2012.*

introducción de la alimentación complementaria durante 1 año o más, según decidan tanto la madre como el lactante. El éxito del inicio y el mantenimiento de la lactancia materna dependen de múltiples factores, como la educación sobre la misma, las prácticas y los protocolos del hospital sobre lactancia, el seguimiento habitual y oportuno y el apoyo familiar y social (tabla 45-4).

Las tomas deberían iniciarse poco después del nacimiento a menos que existan patologías médicas que las contraindiquen. Las madres deberían ser animadas a ofrecer ambos pechos en cada toma, comenzando con el pecho ofrecido en segundo lugar en la última toma. No es infrecuente que el lactante se duerma durante el primer pecho y rechace el segundo. Es preferible vaciar el primer pecho antes de ofrecer el segundo para permitir un vaciamiento completo de ambos pechos y con ello mejorar la producción de leche. La tabla 45-5 resume los patrones del aporte de leche en la primera semana.

A las madres noveles se les debería enseñar las señales que indican que el lactante está hambriento, la técnica de agarre al pecho, la posición del lactante y la frecuencia de la alimentación. También se sugiere que alguien con formación en lactancia observe una toma para evaluar la posición, el agarre, la respuesta a la transferencia de leche y de la madre y la saciedad del lactante. La atención a estos aspectos durante el ingreso por el nacimiento permite dialogar con la madre y la familia y puede evitar problemas que podrían producirse debido a una técnica o percepciones inadecuadas sobre la lactancia materna. Como parte del proceso de educación al alta, deberían analizarse aspectos sobre la alimentación del lactante, los patrones de eliminación, la ingurgitación mamaria, los cuidados básicos del pecho y la nutrición materna. Se recomienda una cita de seguimiento a las 24-48 h del alta hospitalaria.

Dolor en el pezón

El dolor en el pezón es uno de los motivos de consulta más frecuentes en las madres lactantes en el período posparto inmediato. Una mala posición del lactante y un agarre inadecuado son las causas más frecuentes del dolor en el pezón más allá de las molestias leves que se sienten al inicio de la lactancia. Si el problema persiste y el lactante rechaza ser alimentado, debe considerarse la existencia de una candidiasis en el pezón. En este caso, la madre debería ser tratada con una crema antifúngica que debe limpiarse antes de la toma, y el lactante debe recibir tratamiento oral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 45-5 Patrones del aporte de leche

DÍA DE VIDA	APORTE DE LECHE
Día 1	Puede extraerse algo de leche (~5 ml)
Días 2-4	Lactogénesis, aumento de producción de leche
Día 5	Existencia de leche, plenitud, sensación de escape
A partir del día 6	Las mamas deberían sentirse «vacías» tras la toma

Adaptada de Neifert MR: Clinical aspects of lactation: promoting breastfeeding success, Clin Perinatol *26:281-306, 1999.*

Ingurgitación

En la segunda etapa de la lactogénesis se produce un llenado fisiológico de la mama. Las mamas pueden sufrir ingurgitación: están induradas, excesivamente llenas y son dolorosas mientras se ajusta el patrón y el volumen de producción de la leche al horario de tomas del lactante. Una extracción incompleta de la leche debido a una mala técnica de lactancia materna o a una enfermedad del lactante pueden causar ingurgitación. Esto puede evitarse iniciando las tomas inmediatamente cuando el lactante muestra signos de hambre. Para reducir la ingurgitación conviene ablandar las mamas antes de la toma con una combinación de compresas calientes y extracción de leche. Entre las tomas se debería utilizar un sujetador firme, aplicar compresas frías y administrarse antiinflamatorios no esteroideos.

Mastitis

La mastitis se produce en el 2-3% de las mujeres lactantes, generalmente es unilateral y se manifiesta con calor, dolor, edema y eritema locales tras la segunda semana posparto. También puede producirse un inicio brusco de dolor mamario, mialgias y fiebre con astenia, náuseas, vómitos y cefalea. Los microorganismos implicados en la mastitis son *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, estreptococo del grupo A, *Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae* y especies de *Bacteroides*. El diagnóstico se confirma mediante exploración física. Los antibióticos y analgésicos orales, junto con la recomendación de la lactancia o el vaciamiento de la mama afectada, generalmente resuelven la infección. El absceso mamario es una complicación infrecuente de la mastitis, pero es una infección más grave que requiere antibióticos intravenosos, incisión y drenaje, junto con la interrupción temporal de la alimentación de esa mama.

Ingesta inadecuada de leche

La ingesta insuficiente de leche, con deshidratación e ictericia en el lactante, puede manifestarse en las primeras 48 horas de vida. Los signos de ingesta insuficiente de leche son: letargia, deposiciones escasas, disminución de la diuresis, pérdida de peso >7% del peso al nacer, deshidratación hipernatrémica, llanto inconsolable y aumento del apetito. La ingesta insuficiente de leche puede deberse a una producción insuficiente, a un fracaso del establecimiento de la lactancia o a problemas de salud en el lactante que impidan una apropiada estimulación mamaria. Se debería aconsejar a los padres que alimenten a los recién nacidos 8-12 veces al día. Una atención cuidadosa a la historia prenatal puede identificar factores maternos que pueden asociarse a este problema (escaso aumento de tamaño del pecho durante el embarazo o en los primeros días tras el parto). La observación directa de la toma puede ayudar a identificar una técnica inadecuada. Si tras la toma se extrae manualmente un gran volumen de leche, entonces el lactante podría no estar extrayendo suficiente leche, lo cual finalmente produce una disminución de la salida de leche. Los lactantes pretérmino tardíos (34-36 semanas) tienen riesgo de presentar este síndrome debido a un patrón inadecuado de succión y deglución o a problemas médicos.

Ictericia

La **ictericia de la lactancia** es una causa frecuente de reingreso hospitalario de lactantes sanos con lactancia materna y en su mayoría se asocia a una ingesta insuficiente de líquido durante la primera semana de vida (v. cap. 102.3). También puede asociarse a deshidratación e hipernatremia. La **ictericia de la leche materna** es un trastorno diferente que causa una bilirrubina indirecta plasmática persistentemente elevada en un lactante sano con crecimiento adecuado que se manifiesta más tarde que la ictericia de la lactancia, pero que generalmente disminuye en la segunda o tercera semana de vida. Los lactantes con ictericia grave o persistente deberían ser evaluados para descartar otras causas médicas (v. cap. 102.3) antes de asumir que la ictericia está causada por la lactancia materna, que puede contener inhibidores de la glucoronil transferasa o fomentar una mayor absorción intestinal de bilirrubina. Unos niveles persistentemente elevados de bilirrubina pueden requerir el cambio de la lactancia materna a la artificial durante 24-48 horas y/o tratamiento con fototerapia, sin interrumpir la lactancia materna. La lactancia materna debería reanudarse tras la disminución en la bilirrubina plasmática. Se debería tranquilizar a los padres y animarles a que continúen recogiendo leche materna durante el período en el que el lactante está tomando leche artificial.

Recogida de la leche materna

La extracción de la leche materna es una práctica frecuente cuando la madre y el bebé están separados, por trabajo, por una enfermedad o ingreso hospitalario de la madre o el lactante. Debería destacarse la importancia de una buena higiene de manos. Los extractores eléctricos son más eficientes y mejor tolerados por las madres que los extractores mecánicos o la expresión manual. Los equipos de recogida deben limpiarse con agua caliente jabonosa, aclararse y secarse al aire tras cada uso. Para almacenar la leche deben utilizarse contenedores de cristal o plástico, y la leche debe mantenerse refrigerada y después ser utilizada en 48 horas. La leche materna extraída puede congelarse hasta 6 meses para su uso posterior. La leche debe descongelarse rápidamente manteniéndola bajo agua tibia corriente y usarse completamente en 24 horas tras la descongelación. La leche no debe ser *nunca* calentada en el microondas.

Crecimiento del lactante alimentado con leche materna

La velocidad de la ganancia de peso del lactante alimentado con leche materna es diferente de la del lactante alimentado con leche artificial, y el riesgo del lactante del exceso de peso durante la última fase de la lactancia puede asociarse a la lactancia artificial. Las gráficas de crecimiento de la OMS se fundamentan en el crecimiento de lactantes sanos alimentados con leche materna a lo largo del primer año de vida. Estos estándares (http://www.who.int/childgrowth) son la consecuencia de un estudio en el cual >8.000 niños fueron seleccionados en 6 países. Los lactantes fueron seleccionados en función de las prácticas saludables de alimentación (lactancia materna), buena asistencia sanitaria, nivel socioeconómico elevado y madres no fumadoras, de forma que reflejasen el crecimiento de lactantes alimentados con lactancia materna en condiciones óptimas y las gráficas pudieran ser utilizadas como preceptivas más que normativas. Se dispone de gráficas para el control del crecimiento desde el nacimiento hasta los 6 años de edad. Los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) actualmente recomiendan el uso las gráficas de crecimiento de la OMS para los lactantes de 0 a 23 meses de edad y las gráficas de los CDC entre los 24 meses y los 20 años de edad.

Lactancia artificial (fig. 45-1)

A pesar de los esfuerzos para promover la lactancia materna exclusiva durante 6 meses, menos del 50% de las mujeres la continúan cuando el niño tiene 6 meses de edad. La mayoría de las mujeres toman la decisión sobre cómo alimentar a su hijo lactante en la primera parte del embarazo. La preferencia de los padres es el motivo más frecuente para utilizar leche artificial. Sin embargo, esta leche también está indicada en los lactantes en los que la ingesta de leche materna está contraindicada por factores del lactante (p. ej., metabolopatías congénitas) y maternos (v. tabla 45-3). Además, la leche artificial se utiliza como suplemento para favorecer una ganancia adecuada de peso en los lactantes alimentados con leche materna.

Las leches artificiales comercializadas en Estados Unidos son seguras y nutricionalmente adecuadas como única fuente de nutrición para los lactantes sanos durante los primeros 4-6 meses de vida. Las leches artificiales están disponibles en forma preparada lista para su uso, líquida concentrada o en polvo. Los productos listos para su uso generalmente

booksmedicos.org

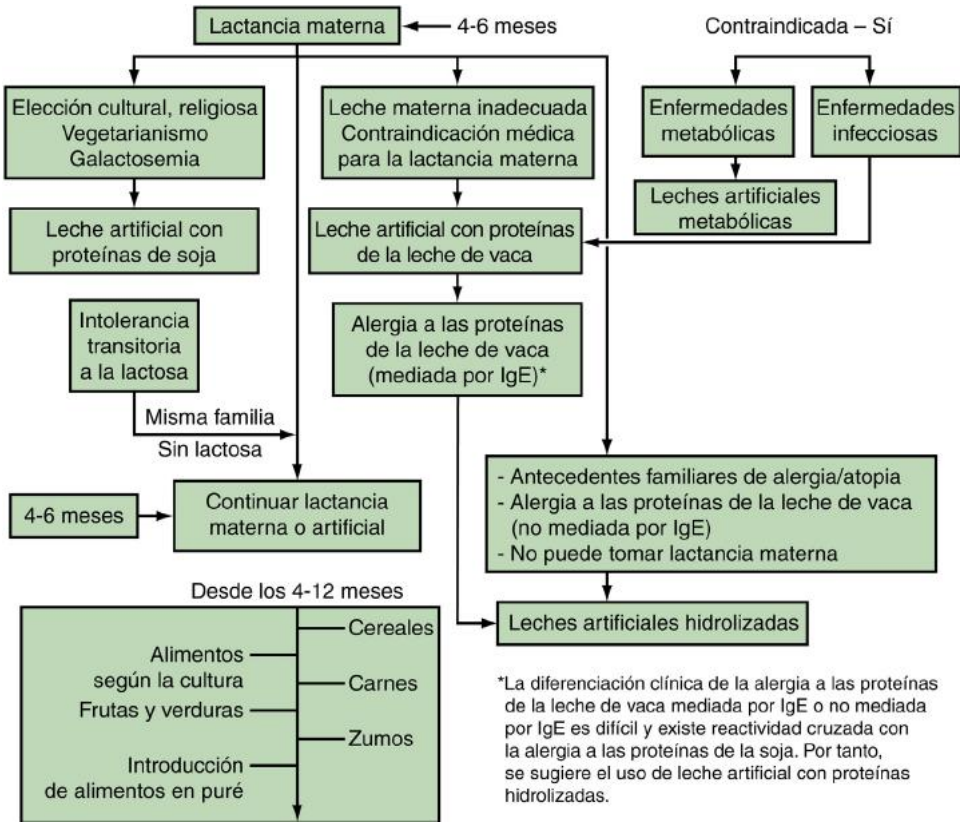

Figura 45-1 Algoritmo de alimentación para lactantes a término. *(De Gamble Y, Bunyapen C, Bhatia J: Feeding the term infant. En Berdanier CD, Dwyer J, Feldman EB, editores:* Handbook of nutrition and food, Boca Raton, *FL, 2008, CRC Press, págs. 271-284, fig. 15-3).*

proporcionan 20 kcal/30 ml y aproximadamente 67 kcal/dl. Los productos líquidos concentrados proporcionan una preparación con la misma concentración cuando se diluyen según las instrucciones. Las fórmulas en polvo se presentan en servicios individuales o múltiples, y cuando se mezclan según las instrucciones se obtiene una densidad calórica similar.

Aunque las leches artificiales son fabricadas en cumplimiento de buenas prácticas de fabricación y son reguladas por la Food and Drug Administration (FDA), aun así pueden producirse problemas de seguridad. Las preparaciones en polvo no son estériles, y aunque el número de unidades formadoras de colonias bacterianas por gramo de leche artificial es generalmente inferior a los límites admisibles, se han registrado brotes de infecciones por *Enterobacter sakazakii,* especialmente en lactantes prematuros. Las preparaciones en polvo pueden contener otras bacterias coliformes, pero no se han asociado a enfermedad en lactantes sanos a término. También se debe tener cuidado y seguir las instrucciones de mezcla para evitar una dilución excesiva o inferior a la necesaria, utilizar agua hervida o esterilizada y emplear el medidor específico proporcionado por el fabricante, porque los tamaños varían. El agua que se ha hervido debería dejarse enfriar completamente para evitar la degradación de los nutrientes termolábiles, especialmente la vitamina C. El agua de pozo debería ser analizada regularmente para detectar contaminación por bacterias y toxinas. El agua municipal puede contener concentraciones variables de flúor, y si las concentraciones son elevadas, debe usarse agua embotellada sin flúor para evitar su toxicidad.

Se debe enseñar a los padres a utilizar técnicas adecuadas de lavado de manos cuando se prepare la leche artificial o cuando se alimente al lactante. También debería recomendarse seguir las instrucciones escritas para su almacenamiento. Una vez abierto, el contenedor de las preparaciones listas para su uso y concentradas puede cubrirse con papel de aluminio o envoltura de plástico y almacenarse en el frigorífico durante no más de 48 horas. La leche en polvo se debe almacenar en un lugar fresco y seco; una vez abiertos, los botes deben cubrirse con la tapa original de plástico o con papel de aluminio y el polvo puede usarse durante 4 semanas. Una vez preparados, todos los biberones independientemente del tipo de fórmula deberían ser utilizados en 24 horas. La fórmula debería utilizarse en las 2 horas posteriores a su salida de la nevera y, una vez que la toma ha comenzado, dicha fórmula debería ser utilizada en la hora siguiente o ser eliminada. La leche preparada almacenada en el frigorífico debería templarse colocando el contenedor en agua templada durante ~5 minutos. La leche artificial no debería calentarse en el microondas, porque puede calentarse de forma poco uniforme y producir quemaduras a pesar de que parezca que se encuentra a la temperatura adecuada cuando se toca.

Las tomas de leche artificial deben ser a demanda, con el objetivo de lograr el crecimiento y el desarrollo acordes con el potencial genético del niño. La ingesta usual que permite una ganancia de peso de 25-30 g/día es de 140-200 ml/kg/día en los 3 primeros meses de vida. Entre los 3 y los 12 meses de edad la velocidad de la ganancia de peso disminuye.

LECHE ARTIFICIAL CON PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA

Las leches artificiales con proteínas intactas de leche de vaca en Estados Unidos contienen una concentración de proteínas que varía entre 1,8 hasta 3 g/100 kcal o (1,45-1,6 g/dl), considerablemente superior a la de la leche materna madura (~1,5 g/100 kcal). Esta mayor concentración está diseñada para cumplir las necesidades de los lactantes más pequeños, pero causa una ingesta excesiva en los lactantes mayores. Por el contrario, los lactantes alimentados con leche materna reciben una ingesta de proteínas que se ajusta a sus necesidades a las diferentes edades. La relación proteína sérica: caseína varía de 18:82 a 60:40; un fabricante comercializa una fórmula que es 100% proteína sérica. La proteína sérica predominante es la β-globulina en la leche de vaca y la α-lactoalbúmina en la leche humana. Ésta y otras diferencias entre la leche humana y la leche artificial con proteínas de leche de vaca tienen como resultado diferentes perfiles de aminoácidos plasmáticos en lactantes con diferentes patrones de alimentación, pero no se ha demostrado que estas diferencias tengan significado clínico.

El origen de la grasa en las leches artificiales son los aceites vegetales o una mezcla de aceites vegetales y animales, y la grasa proporciona el 40-50% de la energía en las leches artificiales con proteínas de la leche de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

vaca. Las mezclas de grasa se absorben mejor que las grasas lácteas que proporcionan ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados (AGPI). Todas las leches artificiales están suplementadas con AGPI de cadena larga, ácido docosahexanoico (DHA) y ácido araquidónico (ARA) en concentraciones variables. El ARA y el DHA se encuentran en diferentes concentraciones en la leche humana y varían en función de la región geográfica y la dieta materna. No se han encontrado estudios en lactantes a término con resultados negativos de la suplementación con DHA y ARA y algunos han demostrado efectos positivos en la agudeza visual y el desarrollo neurocognitivo. Una revisión crítica concluyó que no existían efectos constantes de los AGPI de cadena larga sobre la agudeza visual en lactantes a término. Una revisión Cochrane concluyó que la suplementación rutinaria de la leche artificial con AGPI de cadena larga para mejorar los resultados físicos, visuales o del neurodesarrollo en lactantes nacidos a término no puede recomendarse según los datos actuales. El DHA y el ARA derivados de microhongos y microalgas unicelulares son generalmente reconocidos como seguros para su uso en las leches artificiales para lactantes a las concentraciones y con las relaciones aprobadas.

La lactosa es el principal hidrato de carbono en la leche materna y en las leches artificiales con proteínas de leche de vaca para los lactantes a término. Las leches artificiales para niños mayores también pueden contener almidón modificado u otros hidratos de carbono complejos. Los hidratos de carbono suponen 69-75 g/l de la leche artificial.

LECHES ARTIFICIALES DE SOJA

Las leches artificiales con proteínas de soja comercializadas no tienen proteínas de la leche de vaca ni lactosa y utilizan sacarosa, grasa de jarabe de maíz y/o maltodextrina para proporcionar 67 kcal/dl. Cumplen las recomendaciones de la AAP y la FDA sobre vitaminas, minerales y electrolitos para la alimentación de lactantes a término. La proteína es un aislado de soja suplementado con l-metionina, l-carnitina y taurina para proporcionar un contenido proteico de 2,45-2,8 g por 100 kcal o 1,7-1,8 g/dl.

La cantidad de grasas específicas varía en función del fabricante y generalmente es similar a la leche artificial con leche de vaca correspondiente del fabricante. El contenido de grasa es de 5,0-5,5 g por 100 kcal o 3,4-3,6 g/dl. Los aceites utilizados tanto en la leche artificial con proteínas de leche de vaca como en la de soja incluyen soja, palma, girasol, oleína, cártamo y coco. También se añaden DHA y ARA.

En lactantes a término, aunque las leches artificiales con proteínas de soja se han utilizado para proporcionar nutrición con patrones de crecimiento normales, existen escasas indicaciones para su uso en lugar de la leche artificial con proteínas de la leche de vaca. Las indicaciones de la leche artificiales de soja incluyen la galactosemia y el déficit hereditario de lactasa, porque las leches artificiales de soja no contienen lactosa, y las situaciones en las que se prefiere una dieta vegetariana. La mayoría de los lactantes sanos con gastroenteritis aguda pueden ser tratados tras la rehidratación con el uso continuado de la leche materna o la leche artificial de leche de vaca y no requieren leches sin lactosa, como la de soja. Sin embargo, este tipo de leche artificial puede estar indicado cuando se documenta una intolerancia secundaria a la lactosa. La leche artificial con proteínas de soja no tiene ventajas sobre la de proteínas de la leche de vaca como suplemento para los lactantes con lactancia materna, a menos que el lactante tenga una de las indicaciones mencionadas previamente y no se recomienda para los lactantes pretérmino. El uso rutinario de las leches con proteínas de soja no tiene valor probado en la prevención o el tratamiento del cólico del lactante, la agitación o la atopia. Los lactantes con enteropatía o enterocolitis documentada inducida por proteínas de la leche de vaca con frecuencia también son sensibles a la leche de soja y no deberían alimentarse con leche artificial con proteínas de soja de forma aislada. Se les debería proporcionar leche artificial derivada de proteínas altamente hidrolizadas o con aminoácidos sintéticos. Las leches artificiales de soja pueden contener fitoestrógenos, que han demostrado tener una actividad fisiológica en modelos de roedores, aunque un metaanálisis sobre el tema realizado por el Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction concluyó que existe un mínimo riesgo de efectos adversos sobre el desarrollo en los lactantes alimentados con leche de soja.

LECHE ARTIFICIAL CON PROTEÍNAS HIDROLIZADAS

Las leches artificiales con proteínas hidrolizadas pueden ser parcialmente hidrolizadas, las cuales contienen oligopéptidos con un peso molecular <5.000 Da, o altamente hidrolizadas, las cuales contienen péptidos con un peso molecular <3.000 Da. Las proteínas parcialmente hidrolizadas tienen mezclas de grasa similares a las leches artificiales con proteínas de la leche de vaca, y los hidratos de carbono son aportados por maltodextrina o jarabe sólido de maíz. Debido a que la proteína no está altamente hidrolizada, estas leches artificiales no deberían administrarse a lactantes que son alérgicos a la proteína de la leche de vaca. En estudios de lactantes alimentados con leche artificial que tienen riesgo elevado de desarrollar atopia, existen pruebas modestas de que la dermatitis atópica de la infancia puede retrasarse o evitarse mediante el uso de leches artificiales altamente o parcialmente hidrolizadas, en comparación con la leche artificial de leche de vaca. Los estudios comparativos de las diferentes leches artificiales hidrolizadas también han indicado que no todas ellas tienen el mismo beneficio protector. Las altamente hidrolizadas pueden ser más eficaces que las parcialmente hidrolizadas en la prevención de la atopia. Las leches artificiales altamente hidrolizadas se recomiendan a los lactantes con intolerancia a las proteínas de la leche de vaca o de la soja. Estas leches artificiales no contienen lactosa y pueden incluir triglicéridos de cadena media, lo cual las hace útiles en lactantes con malabsorción gastrointestinal debida a fibrosis quística, síndrome de intestino corto, diarrea prolongada y enfermedad hepatobiliar.

LECHE ARTIFICIAL CON AMINOÁCIDOS

Las leches artificiales con aminoácidos no contienen péptidos sino mezclas de aminoácidos esenciales y no esenciales. Están diseñadas para lactantes con alergia a las proteínas lácteas que no crecen adecuadamente con las leches con proteínas altamente hidrolizadas. La eficacia de las leches artificiales con aminoácidos para prevenir la enfermedad atópica no ha sido estudiada.

Leche y otros líquidos

Ni los lactantes alimentados con leche materna ni los alimentados con leche artificial requieren ingestas adicionales de agua a menos que esté recomendado por una temperatura ambiental elevada. Los vómitos y las regurgitaciones son frecuentes en los lactantes. Cuando existe ganancia de peso y buen estado general, no se requiere cambiar el tipo de leche artificial.

La leche entera de vaca no debería introducirse hasta los 12 meses de edad. En los niños entre 12 y 24 meses de edad en los que preocupa el sobrepeso o la obesidad o que tienen antecedentes familiares de obesidad, dislipemia o enfermedad cardiovascular, es adecuado el uso de leche con menor cantidad de grasa. En los demás casos se recomienda leche entera hasta los 24 meses de edad y a esta edad cambiar a la leche con 2% de materia grasa y a la de 1% a los 3 años de edad en niños sanos. Independientemente del tipo, toda la leche consumida debería ser pasteurizada. Los lactantes y los niños pequeños son especialmente sensibles a las infecciones por *E. coli, Campylobacter* y *Salmonella* que pueden encontrarse en la leche cruda o no pasteurizada. Por motivos culturales u otros, como la preferencia de los padres, en ocasiones se alimenta con leche de cabra en lugar de la leche artificial, aunque esto no se recomienda. La leche de cabra ha demostrado causar trastornos electrolíticos significativos y anemia debido a que tiene concentraciones bajas de ácido fólico.

ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA

La introducción oportuna de los alimentos complementarios (los alimentos sólidos y líquidos que no son leche materna o artificial, también llamados *beikost*) durante la lactancia es necesaria para permitir la transición desde la alimentación láctea a otros alimentos de mesa y es importante por razones nutricionales y relacionadas con el desarrollo (tabla 45-6). La capacidad de la lactancia materna para cumplir los requerimientos de macro- y micronutrientes se convierte en limitante conforme aumenta la edad del lactante. Las actuales recomendaciones sobre la cronología del inicio de la alimentación complementaria se fundamenta en los beneficios sobre el neurodesarrollo y la prevención de comorbilidad futura (v. tabla 45-2) partiendo de la lactancia materna

booksmedicos.org

Tabla 45-6 Principios importantes para el destete

Empezar a los 6 meses de vida
En la edad adecuada, estimular el uso de una taza en lugar de biberón
Introducir un alimento cada vez
La densidad energética debe superar la de la leche materna
Se necesitan alimentos que contengan hierro (carne, cereales enriquecidos con hierro)
Se debe recomendar la ingesta de zinc en alimentos como la carne, los lácteos, el trigo y el arroz
La ingesta de fitatos debe ser baja para estimular la absorción de minerales
La leche materna se debería mantener hasta los 12 meses y después iniciar la leche de vaca o la fórmula
No se deben administrar más de 720 ml de leche de vaca diarios
Se deben evitar los líquidos distintos de la leche materna, artificial o el agua
No se deben administrar más de 120-180 ml de zumos de frutas. No se deben dar bebidas azucaradas

Adaptada de American Academy of Pediatrics: Pediatric nutrition handbook, *ed. 6, Elk Grove Village, IL, 2008, American Academy of Pediatrics.*

Tabla 45-7 Habilidades para la alimentación desde el nacimiento hasta los 36 meses

EDAD (MESES)	ALIMENTACIÓN/SENSITIVOMOTOR ORAL
Nacimiento hasta 4-6	Lactancia materna o en biberón Mano en el biberón durante la toma (2-4 meses) Mantiene postura semiflexionada durante la toma Promoción de la interacción lactante-padres
6-9 (alimentación de transición)	Alimentación en posición más erguida Alimentación con cuchara de alimentos finos, triturados Sujeta el biberón con ambas manos Introducción de la alimentación con los dedos Mordida vertical de sólidos que se disuelven fácilmente Preferencia por los padres para alimentarle
9-12	Bebida en taza Come alimentos grumosos, aplastados Comida con los dedos de sólidos que se disuelven fácilmente La masticación incluye una acción rotatoria de las mandíbulas
12-18	Autoalimentación; agarra la cuchara con toda la mano Sujeta la taza con 2 manos Bebe 4-5 tragos consecutivos Sujeta y vuelca el biberón
>18-24	Deglución con cierre de labios Predominio de autoalimentación Masticación de alimentos de diferentes tamaños Precisión de movimientos de subida y bajada de la lengua
24-36	Rotaciones circulatorias de la mandíbula Masticación con labios cerrados Sujeción de la taza con una mano y bebida de taza abierta sin tirar el líquido Utiliza los dedos para llenar la cuchara Come una amplia variedad de alimentos sólidos Autoalimentación total, uso del tenedor

Adaptada de Arvedson JC. Swallowing and feeding in infants and young children. GI Motility online *(2006) doi:10.1038/gimo17.*

exclusiva durante 6 meses. La AAP, la OMS y el Comité de Nutrición de la European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition recomiendan todos lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida. No se han publicado datos similares sobre los beneficios del uso exclusivo de lactancia artificial durante estos 6 meses. Algunos alimentos complementarios son más apropiados nutricionalmente que otros para complementar la leche materna o artificial. Los patrones de consumo de alimentos de los lactantes y niños pequeños de EE.UU. demuestran que prácticamente todos los lactantes ≤12 meses consumía algún tipo de leche cada día; los lactantes >4 meses consumían más leche artificial que materna, y que a los 9-11 meses de edad un 20% consumían leche entera de vaca y un 25% consumían leche desnatada o semidesnatada.

Los alimentos complementarios más frecuentemente consumidos entre los 4 y los 11 meses de edad son los cereales para lactantes. Prácticamente el 45% de los lactantes entre 9 y 11 meses de edad consumían cereales que no son para lactantes. Los patrones de alimentación de los lactantes también variaban, hasta el 61% de los lactantes de 4-11 meses de edad no consumían verdura. Entre aquellos que consumían verdura, las patatas fritas eran los alimentos más frecuentes de este grupo en los niños pequeños. Los cambios positivos de la última década comprenden una mayor duración de la lactancia materna, el retraso de la introducción de alimentos complementarios y la disminución del consumo de zumos. Continúan siendo preocupantes la carencia de frutas y verduras, las dietas bajas en hierro, ácidos grasos esenciales, fibra y cereales integrales, y las dietas con alto contenido en grasa saturada y sodio. La tabla 45-6 resume las recomendaciones de la AAP para iniciar la alimentación complementaria.

Los alimentos complementarios deberían ser variados para asegurar una ingesta adecuada de macro- y micronutrientes. Además de los alimentos complementarios introducidos a los 6 meses de edad, debería fomentarse el mantenimiento de la lactancia materna o el uso de leche artificial durante todo el primer año. El consumo excesivo de alimentos complementarios con alta densidad energética puede suponer una ganancia excesiva de peso en la lactancia, lo cual conlleva un mayor riesgo de obesidad en la infancia.

LA ALIMENTACIÓN DE LOS NIÑOS PEQUEÑOS Y PREESCOLARES

El segundo año de vida es un período en el que pueden establecerse la conducta ante la comida y los hábitos saludables y con frecuencia genera confusión y ansiedad. El crecimiento tras el primer año se enlentece, la actividad motriz aumenta y el apetito disminuye. El peso al nacer se triplica durante el primer año de vida y se cuadruplica a los 2 años de edad, lo cual refleja la disminución en la velocidad de crecimiento. La conducta alimentaria es errática y el niño parece distraerse mientras explora el ambiente. Los niños consumen una variedad limitada de alimentos y con frecuencia sólo les gusta un alimento concreto durante un período de tiempo y después rechazan dicho alimento. El uso de las gráficas de crecimiento para demostrar un crecimiento adecuado y proporcionar orientación sobre las conductas y hábitos alimentarios habituales ayudará a aliviar las preocupaciones de los padres. Son objetivos importantes de la nutrición en la primera parte de la infancia la promoción de hábitos alimentarios saludables y la oferta de alimentos apropiados para el desarrollo.

Prácticas de alimentación

El período de los 6 a los 15 meses se caracteriza por la adquisición de habilidades de autoalimentación porque el lactante puede coger la comida con los dedos, aprender a usar una cuchara y comer alimentos blandos (tabla 45-7). Aproximadamente a los 12 meses de edad, el niño aprende a beber de una taza y pueden todavía tomar leche materna o desear lactancia artificial. Aproximadamente a los 12-15 meses se debería comenzar a retirar los biberones y se desaconsejan los biberones nocturnos por su asociación a la caries dental. A menos que se utilice a la hora de la comida, la taza sólo debería contener agua para evitar la formación de caries. No deberían utilizarse bebidas azucaradas y zumos de frutas 100% en biberón en ningún momento. Pueden utilizarse tazas sin tapa para una ingesta no superior a 30 ml/día de zumo de frutas 100% en los niños pequeños. En el segundo año de vida, la autoalimentación se convierte en una norma y proporciona la oportunidad de que los miembros de la familia coman juntos con menos estrés. La autoalimentación permite que el niño limite su ingesta. La alimentación del niño es un proceso interactivo. Los niños reciben pistas de los padres sobre las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

conductas alimentarias adecuadas. Los padres deberían ignorar las conductas negativas a menos que pongan en peligro la salud y la seguridad del niño. Además, los padres deberían comer con sus hijos y no simplemente darles de comer para inspirar conductas alimentarias positivas.

El niño de 2 años de edad debería progresar desde los fragmentos pequeños de alimentos blandos hacia la comida preparada para adultos, con precauciones. En esta etapa, el niño no es capaz de masticar y deglutir completamente los alimentos y debería prestarse una especial atención a los alimentos con riesgo de atragantamiento. Los caramelos duros, los frutos secos y las zanahorias crudas deberían evitarse. Los perritos calientes, las salchichas y las uvas deberían cortarse longitudinalmente. Los cuidadores deberían vigilar siempre y estar presentes durante la alimentación, y el niño debería colocarse en una silla alta o en un elevador. La AAP desaconseja comer en presencia de distracciones como la televisión, las tabletas, teléfonos móviles y otras pantallas, así como comer en el coche, donde un adulto no puede observar adecuadamente al niño.

Los niños pequeños tienen una preferencia natural, que comienza en la lactancia, por los alimentos y las bebidas endulzadas. Una fase frecuente del desarrollo es la reticencia a aceptar nuevos alimentos. Un nuevo alimento tiene que ser ofrecido en múltiples ocasiones (8-15) antes de que se considere que es rechazado por el niño.

Los niños pequeños necesitan comer 3 comidas saludables y 2 tentempiés al día. La leche continúa siendo una importante fuente de nutrición. Las recomendaciones para la suplementación de vitamina D indican una ingesta diaria de 600 UI/día para todos los lactantes comenzando en los primeros días de vida y para los niños y adolescentes que están ingiriendo <1.000 ml/día de leche enriquecida con vitamina D. Los niños pequeños y los preescolares con frecuencia no cumplen las raciones recomendadas de frutas, verduras y fibra, mientras que las ingestas de alimentos con grasa y azúcares añadidos son elevadas. Dar las verduras al inicio de las comidas y aumentar progresivamente el tamaño de la ración de las mismas que se sirve durante las comidas puede ser una estrategia eficaz para aumentar el consumo de verduras en los niños preescolares.

La alimentación en la guardería

Muchos niños pequeños y preescolares de EE.UU. acuden a la guardería y reciben comidas y tentempiés en este lugar. Existe una amplia variación en la calidad de los alimentos ofrecidos y el nivel de supervisión durante las comidas. Se anima a los padres a valorar la calidad de los alimentos servidos en la guardería mediante preguntas, visitas al centro y participando en los comités de padres. En los centros de comunidades de ingresos medios y bajos el Programa de atención al niño y al adulto del U.S. Department of Agriculture (USDA) se ofrece tentempiés y comidas gratis o a precios reducidos. Los programas participantes deben proporcionar comidas y tentempiés que cumplan las regulaciones alimentarias fijadas por el USDA, de forma que se garantice un nivel de calidad alimentaria. Sin embargo, con frecuencia por motivos económicos, muchas guarderías todavía luchan por proporcionar comidas y tentempiés de alta calidad.

LA ALIMENTACIÓN DE LOS NIÑOS ESCOLARES Y ADOLESCENTES

MiPlato

MiPlato, creado por el USDA (www.choosemyplate.gov) es una base para construir una dieta óptima para niños y adultos (fig. 45-2). MiPlato está fundamentado en las recomendaciones dietéticas para estadounidenses de 2010 y sustituye a la Pirámide. MiPlato está dirigido al público general para proporcionar una representación visual de los diferentes grupos de alimentos y sus tamaños de ración. Además de la información sobre los grupos de alimentos, la página de internet proporciona abundante información sobre las calorías. Proporciona estrategias para controlar el peso y aplicaciones para contabilizar calorías y conseguir objetivos de actividad física. Un plan de alimentación personalizado basado en estas recomendaciones proporciona, de media en pocos días, todos los nutrientes esenciales necesarios para la salud y el crecimiento, a la vez que se limitan los nutrientes asociados al desarrollo de enfermedades crónicas. MiPlato también puede utilizarse como un instrumento interactivo en internet que permite la personalización de las recomendaciones en función de la edad, el sexo, la actividad física y, en algunas poblaciones, el peso y la talla. También se dispone de material impreso para las familias sin acceso a internet.

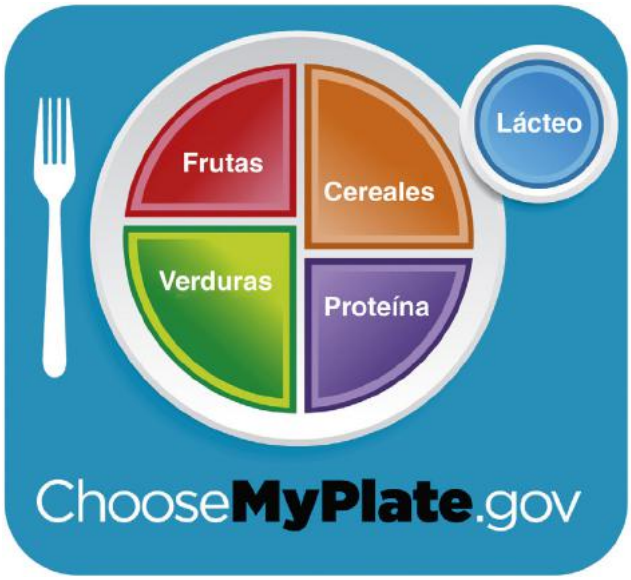

Figura 45-2 Guía alimentaria MiPlato. *(De U.S. Department of Agriculture: mypyramid.gov.* http://www.choosemyplate.gov/.*)*

Las recomendaciones que se fundamentan en MiPlato indican que la mitad del plato sea de vegetales y fruta y la otra mitad proteínas y cereales, siendo las primeras la sección más pequeña. La proteína sustituye a la categoría de la carne, ya que muchas fuentes de proteínas no son animales. Se incluye una parte separada para los lácteos. En la página de internet se proporcionan recomendaciones sobre actividad física para lograr un equilibrio de energía saludable, pero no se representan visualmente. MiPlato ha eliminado alimentos con bajo valor nutricional, como las bebidas azucaradas y los productos de bollería dulce.

En Estados Unidos y en un número progresivamente creciente de otros países la gran mayoría de niños y adolescentes no consume una dieta que sigue las recomendaciones de MiPlato. La ingesta de calorías adicionales es muy superior a la recomendada, con un consumo frecuente de bebidas azucaradas (colas, zumos, té helado, bebidas deportivas), tentempiés, carne con un elevado contenido en grasas (beicon, salchichas) y productos lácteos muy grasos (queso, helado). La ingesta de verduras de color verde oscuro y naranja (como alternativa a las patatas fritas), frutas enteras, productos lácteos desnatados y cereales integrales generalmente es menor de la recomendada. Además, son frecuentes los hábitos alimentarios no saludables, como tamaños de porciones superiores a lo recomendado, preparaciones que añaden grasa, azúcar o sal, saltarse el desayuno y/o la comida, el picoteo constante o el seguimiento de dietas milagro, y se asocian a una menor calidad de la dieta. MiPlato ofrece un instrumento útil y fácil de usar para ayudar a los pediatras a aconsejar a las familias sobre los planes de alimentación óptimos para una salud a corto y largo plazo.

La comida en casa

En casa, la mayoría de lo que comen los niños y adolescentes está bajo el control de sus padres. Generalmente, los padres compran la comida y controlan hasta cierto punto la comida disponible en casa. Se ha demostrado que la función de modelo que ejercen los padres en cuanto a las conductas de alimentación saludable es un determinante fundamental de lo que eligen los niños y los adolescentes para comer. El consejo para mejorar la dieta debería incluir la orientación de los padres para emplear su influencia con el fin de poder comer alimentos más saludables en casa y hacer éstos más atractivos.

Las comidas familiares habituales sentados a la mesa, como alternativa a comer solo, en la sala de estar, o viendo la televisión u otras pantallas, se han asociado a una dieta de mejor calidad, quizá debido a una mayor

booksmedicos.org

oportunidad de crianza positiva durante las comidas. Esta situación ideal es la recomendada, pero es un desafío para muchas familias que, debido a horarios muy apretados y a otras circunstancias estresantes, son incapaces de llevarla a cabo. Otro desafío para los padres es controlar el apetito excesivo de algunos niños y adolescentes. Hay que animar a los niños a comer más despacio y a masticar los alimentos adecuadamente, y fomentar la conversación en la mesa para prolongar la comida hasta 15 minutos. Ofrecer verduras cuando los niños tienen hambre al comienzo de la comida ha demostrado aumentar el consumo de estos alimentos. Cuando el niño sigue hambriento tras una comida, son estrategias útiles incluir una pausa de 15 a 20 minutos (y permitir que el niño realice otra actividad) antes de servirle por segunda vez u ofrecer alimentos que se consumen de forma insuficiente, como verdura, cereales integrales o fruta.

La comida en el colegio

El National School Lunch Program y el School Breakfast Program proporcionan comidas a bajo coste a más de 32 millones de niños en todo el país. Las recomendaciones para las comidas se fundamentan en las *Recomendaciones dietéticas para estadounidenses y las Referencias dietéticas de 2005*. Se incluyeron recomendaciones sobre el uso de tamaños de ración según la edad y las cantidades de frutas y verduras, cereales y grasas (tabla 45-8). Entre los elementos necesarios se encuentran la formación y entrenamiento del personal de la cocina del colegio, la implicación de la comunidad escolar, la educación para padres y la participación de la industria alimentaria. El año 2020 es la fecha objetivo en la que lograr el cumplimiento de las recomendaciones sobre el sodio. Mientras tanto, al tiempo que los colegios están trabajando en la realización de cambios, se debería animar a los padres a revisar el menú semanal con su hijo y a colaborar por anticipado con sus cambios. Si los niños llevan su comida desde casa, el pediatra debería proporcionar recomendaciones sobre lo que es una comida saludable. Los padres pueden dirigirse a www.choosemyplate.org para encontrar ideas saludables de comidas. Por otra parte, las fiestas en las aulas deberían limitarse a una al mes.

La comida fuera de casa

El número de comidas que se realizan fuera de casa o que se llevan a casa desde los restaurantes de comida para llevar ha aumentado en todos los grupos de edad en la población de EE.UU. La mayor comodidad de este patrón de comidas está socavada por el menor valor nutricional que generalmente tienen estas comidas en comparación con las comidas cocinadas en casa. Normalmente, las comidas consumidas o adquiridas en los restaurantes de comida rápida tienen raciones mayores, son ricas en calorías y contienen grandes cantidades de grasas saturadas, sal y azúcar y bajo contenido en cereales integrales, frutas y verduras. Aunque aún suponen un problema actualmente, las grasas *trans* están desapareciendo lentamente de la mayoría de los restaurantes comerciales. Aunque cada vez más restaurantes ofrecen alternativas más saludables, la gran mayoría de lo que se consume en ellos no se ajusta a MiPlato.

Con la edad, un mayor número de comidas y tentempiés se consume también en reuniones del grupo social en casas de amigos y en fiestas. Cuando una parte importante de la dieta de un niño o un adolescente se consume en estas ocasiones, su calidad puede resentirse porque los alimentos ofrecidos son normalmente de bajo valor nutricional. Los padres y los pediatras deben orientar a los adolescentes para lidiar con estas circunstancias manteniendo una dieta saludable y disfrutando con las interacciones sociales significativas. Estas ocasiones con frecuencia también constituyen oportunidades para que los adolescentes consuman alcohol; por tanto, es importante la supervisión por parte de los adultos.

Tabla 45-8 Recomendaciones del programa nacional revisado de comidas escolares y del programa de desayunos escolares

- Los tamaños de las raciones de alimentos deben variar en función de los grupos de edad o del curso
- Las comidas y los desayunos escolares tendrán un nivel calórico mínimo y máximo, un contenido máximo de grasas saturadas y un contenido máximo de sodio
- Los alimentos no deben contener ninguna grasa *trans* por ración
- Se estimula la inclusión de aceites vegetales no saturados dentro de los límites calóricos
- Las verduras y las frutas no son intercambiables
- La oferta de verduras en la comida debe incluir el equivalente a ½ taza de lo siguiente: verduras de hoja verde oscura, verduras de color naranja brillante y legumbres
- No pueden servirse más de la mitad de las raciones de fruta en forma de zumo
- Al menos la mitad del pan/los cereales ofrecidos deben ser integrales
- La leche debe ser desnatada si se le añade un sabor y bien desnatada o con 1% de grasa si se bebe sola
- Los alumnos deben seleccionar una opción de fruta en el desayuno y bien una fruta o una verdura en la comida para que la comida pueda ser reembolsada

Adaptada de IOM (Institute of Medicine): School meals: building blocks for healthy children. *Washington, DC, 2010, National Academies Press.*

ASPECTOS NUTRICIONALES IMPORTANTES EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Ambiente alimentario

La mayoría de las familias tienen ciertos conocimientos sobre nutrición e intentan proporcionar a sus hijos una dieta saludable. La discrepancia entre este hecho y la calidad real de la dieta consumida por los niños de EE.UU. se explica con frecuencia por los desafíos ambientales que tienen las familias para realizar elecciones alimentarias saludables. Debido a que la elección final de la comida se realiza por parte de los niños de forma individual o por sus padres, las intervenciones para mejorar la dieta se han centrado en el conocimiento individual y en los cambios de conducta, pero éstos han tenido un éxito limitado. Un determinante principal de las elecciones alimentarias es el sabor, pero existen otros factores que también influyen en ellas. Uno de los contextos conceptuales más útiles para comprender el ambiente alimentario del niño con obesidad ilustra la variedad de las elecciones individuales sobre alimentos y actividad física. Muchos de estos determinantes no están bajo el control de los niños o padres individuales (fig. 45-3). La comprensión del contexto de las elecciones sobre alimentación y estilos de vida ayuda a entender la ausencia de cambios o el «mal cumplimiento» y puede reducir la frustración que con frecuencia experimentan los pediatras, que podrían «culpar a la víctima» por conductas que no están completamente bajo su control.

La promoción y la publicidad de los alimentos para niños es un aspecto especialmente ilustrativo del ambiente alimentario. Las promociones incluyen estrategias tan diversas como la colocación de estanterías, la asociación de personajes de dibujos animados con alimentos, cupones de descuento y ofertas o precios especiales, y todas influyen en las elecciones de compra de los alimentos. Los anuncios de televisión son una parte importante de lo que escuchan los niños y adolescentes sobre la comida; se estima que el niño medio de EE.UU. ve 40.000 anuncios de televisión al año, muchos de los cuales son de alimentos, en comparación con las escasas horas de educación nutricional que recibe en la escuela. Cada vez se producen más anuncios adicionales de alimentos mediante la inclusión de marcas en películas y programas de televisión, en las páginas de internet e incluso en los videojuegos.

El uso de la comida como premio

Es una costumbre frecuente utilizar la comida como premio, o en ocasiones retirar alimentos como castigo. La mayoría de los padres aplican esta práctica ocasionalmente y algunos la emplean casi de forma sistemática desde una edad temprana. También se utiliza con frecuencia en otros lugares donde los niños pasan mucho tiempo, como guarderías, escuelas o incluso en clases deportivas. Aunque podría ser una buena idea limitar algunos tipos de productos no saludables pero apetecibles a las ocasiones especiales, el uso de la comida como premio resulta problemático. Limitar el acceso a algunos alimentos y hacer que éste sea posible en función de un logro específico aumenta la apetencia por este tipo de comida. Por el contrario, animar al consumo de algunos alimentos los hace menos deseables. Por tanto, las frases como «termina tus verduras y tendrás helado de postre» pueden conllevar el establecimiento de hábitos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

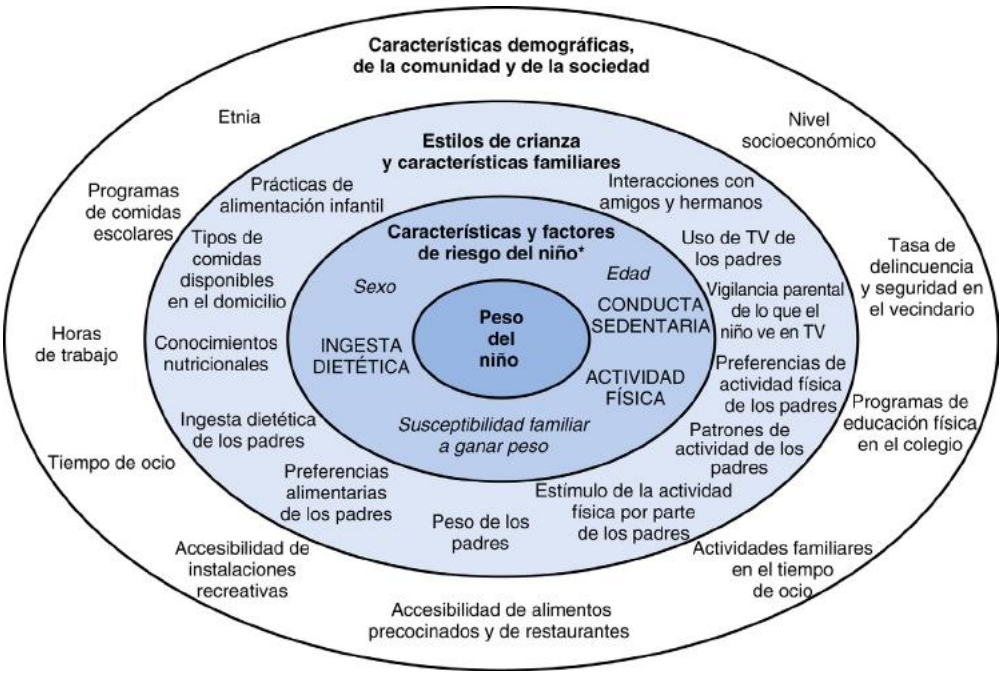

Figura 45-3 Marco conceptual del contexto de decisiones alimentarias y de estilo de vida. *Los factores de riesgo del niño (mostrados en letras mayúsculas) se refieren a conductas del niño asociadas al desarrollo de sobrepeso. Las características del niño (en cursivas) interactúan con los factores de riesgo del niño y los factores contextuales para influir en el desarrollo del sobrepeso (es decir, variables moderadoras). *(De Davison KK, Birch LL: Childhood overweight: a contextual model and recommendations for future research,* Obes Rev *2:159-171, 2001. © 2001 The International Association for the Study of Obesity.)*

alimentarios poco saludables cuando el niño tenga más autonomía para elegir la comida. Se debe aconsejar a los padres sobre estos temas y animarles a que elijan otros premios como juguetes o equipamiento deportivo baratos, tiempo en familia, celebraciones familiares especiales u objetos coleccionables. Tipos similares de conducta se ven también en las escuelas y actividades extracurriculares. Como alternativa a los premios o castigos con comida (pizza/caramelos), a los cuidadores, maestros y terapeutas también se les debería aconsejar utilizar premios como minutos de tiempo libre, sentarse en la silla de la maestra, ser el ayudante del maestro y noches sin deberes.

Consideraciones culturales en la nutrición y la alimentación

Las elecciones de alimentos, su preparación, los patrones de alimentación y las prácticas de nutrición en la lactancia tienen todas raíces culturales muy profundas. De hecho, las creencias, las actitudes y las prácticas que rodean a la comida y la alimentación son algunos de los componentes más importantes de la identidad cultural. Por tanto, no sorprende que en las sociedades multiculturales exista una gran variabilidad en las características culturales de la dieta. Incluso en un mundo en el que las fuerzas globales del mercado tienden a reducir las diferencias geográficas en los tipos de comida o en las marcas que están disponibles, la mayoría de las familias, especialmente durante las comidas familiares en casa, están todavía muy influidas por su trasfondo cultural. Por tanto, los pediatras deberían familiarizarse con las características dietéticas de las diferentes culturas en su comunidad, de forma que puedan identificar y abordar, sin juzgar y evitando los estereotipos, los posibles problemas nutricionales asociados a la dieta de sus pacientes.

Vegetarianismo

El vegetarianismo es la práctica de seguir una dieta que excluye la carne de animales (incluidos la ternera, el cerdo, las aves, el pescado y el marisco). Existen diferentes variantes de la dieta, algunas de las cuales también excluyen los huevos y/o algunos productos de origen animal, como los lácteos y la miel. Existen muchas variantes diferentes del vegetarianismo:

- Veganismo: excluye todos los productos animales. Puede ser parte de una práctica más amplia de abstinencia de utilizar los productos animales para cualquier propósito.
- Ovovegetarianismo: incluye los huevos pero no los productos lácteos.
- Lactovegetarianismo: incluye los lácteos pero excluye los huevos.
- Ovolactovegetarianismo: incluye los huevos y los productos lácteos.
- Flexitarianismo: término reciente que denomina a los vegetarianos que ocasionalmente comen carne.

Otra expresión utilizada con frecuencia para el vegetarianismo y el veganismo es la «dieta basada en vegetales».

Otras prácticas dietéticas asociadas frecuentemente con el vegetarianismo son la dieta frutariana (frutas, frutos secos, semillas y otros productos vegetales obtenidos sin dañar la planta), la dieta vegetariana sin aliáceas (una dieta que excluye todos los productos animales y la cebolla, el ajo, la cebolleta, los puerros o las chalotas), la dieta macrobiótica (cereales integrales y legumbres y en algunos casos pescado) y la dieta vegana crudívora (frutas, frutos secos, cereales y verduras frescos, no cocinados). La seguridad de estas dietas restrictivas no ha sido estudiada en niños. Estas dietas pueden ser muy limitadas en macro- y micronutrientes y no se recomiendan para niños. El seguimiento de una dieta vegetariana por parte de chicas adolescentes puede ser un signo de trastorno alimentario.

El vegetarianismo es una dieta saludable y viable; tanto la Academy of Nutrition and Dietetics (antes American Dietetic Association) como la Dietitians of Canada han observado que una dieta vegetariana planificada adecuadamente y bien equilibrada puede satisfacer los objetivos nutricionales de todas las etapas de la vida. En comparación con las dietas no vegetarianas, las dietas vegetarianas tienen niveles bajos de grasa saturada, colesterol y proteínas animales y niveles relativamente superiores de hidratos de carbono complejos, fibra, magnesio, potasio, ácido fólico y vitaminas C y E y los fitoquímicos. Los vegetarianos también tienen un menor índice de masa corporal, menores niveles de colesterol, de presión arterial y presentan menor riesgo de cáncer y de cardiopatía isquémica.

Los nutrientes específicos a los que se debe prestar atención en las dietas vegetarianas son:

- **Hierro:** las dietas vegetarianas tienen niveles similares de hierro a los de las dietas no vegetarianas, pero el hierro tiene una menor biodisponibilidad que el procedente de la carne, y su absorción puede estar inhibida por otros componentes de la dieta, como

booksmedicos.org

los fitatos (v. cap. 54). Los depósitos de hierro son menores en vegetarianos y veganos que en no vegetarianos y el déficit de hierro es más frecuente en mujeres y niños que siguen estas dietas. Los alimentos ricos en hierro incluyen los cereales enriquecidos con hierro, los frijoles, los anacardos, las judías pintas, las lentejas, la avena, las pasas, las judías carillas, las semillas de soja, las pipas de girasol, los garbanzos, la melaza, el chocolate y el tempe.

- **Vitamina B_{12}:** los vegetales no son una buena fuente de B_{12} (v. cap. 49.7). Puede obtenerse vitamina B_{12} adicional a partir de productos lácteos y huevos; los veganos necesitan alimentos enriquecidos o suplementos. La lactancia de las madres veganas puede poner al lactante en riesgo de déficit de vitamina B_{12}.
- **Ácidos grasos:** los vegetarianos y los veganos pueden tener riesgo de niveles bajos de ácido eicosapentanoico (EPA) y de DHA. Se recomienda incluir fuentes de ácido linolénico (precursor de EPA y DHA), como las nueces, los productos de soja, las semillas de lino y el aceite de colza.
- **Calcio y vitamina D:** sin suplementos, las dietas veganas son bajas en calcio y vitamina D, por lo que los veganos tienen riesgo de trastornos de mineralización ósea (v. cap. 51). *En los veganos deberían realizarse controles de los niveles de vitamina D-OH y se debería añadir un suplemento en caso de niveles <30 dl.* Los vegetales de hoja verde (con niveles bajos de oxalato: brócoli, col rizada o col china) son fuente de calcio. El calcio y la vitamina D se encuentran en la leche de almendra y de soja y en el zumo de naranja enriquecido.
- **Zinc:** la biodisponibilidad del zinc en los alimentos vegetales tiende a ser baja debido a la presencia de fitatos y fibra que inhiben la absorción de zinc (v. cap. 54). El zinc se encuentra en los productos de soja, legumbres, cereales, queso y frutos secos.

Alimentos orgánicos

Los padres pueden preferir los alimentos orgánicos, especialmente para alimentar a los niños, debido a la preocupación sobre los tratamientos químicos y hormonales de los animales y sus productos. Las diferencias nutricionales entre los alimentos orgánicos y los convencionales pueden no ser clínicamente relevantes. Los niños que consumen alimentos orgánicos tienen niveles menores o indetectables de pesticidas en su orina en comparación con aquellos que no los consumen. Sigue sin esclarecerse si dicha reducción en la exposición a productos químicos es clínicamente significativa. Los alimentos orgánicos tienden a tener niveles más elevados de antioxidantes y niveles menores de cadmio. De forma similar, a pesar de las preocupaciones de los padres, se cree que la cantidad de hormona del crecimiento bovina en la leche convencional no es significativa ni biológicamente activa en humanos. Además, el consumo de leche de vacas tratadas con estrógenos no causa trastornos endocrinos en lactantes. Sin embargo, deberían evitarse otros productos químicos ambientales, como el bisfenol A (que se encuentra en los plásticos), los nitratos, los disruptores endocrinos y los ftalatos. La certificación orgánica de los alimentos también sugiere que no contiene productos modificados genéticamente. Debido a que el coste de estos alimentos es generalmente superior al de otros alimentos, un abordaje prudente es explicar a las familias que la base científica para elegir los alimentos orgánicos es limitada, pero si es su preferencia y pueden permitirse el coste añadido, no existe ningún motivo para no consumir estos productos.

La nutrición como parte de la medicina complementaria y alternativa, alimentos funcionales, suplementos dietéticos, suplementos vitamínicos y productos herbodietéticos

El uso de la nutrición o los suplementos nutricionales como medicina complementaria o alternativa está aumentando, a pesar de que los datos sobre seguridad y eficacia son limitados, especialmente en los niños. Muchos padres asumen que si un alimento o suplemento es natural u orgánico, entonces no existe un riesgo potencial y otros que estos suplementos son beneficiosos. Sin embargo, se han documentado efectos adversos de algunos suplementos dietéticos. Para los pediatras es difícil competir con las agresivas técnicas de promoción a través de los medios de los suplementos alimentarios dirigidos a las familias de niños sanos y con enfermedades crónicas. Además, los pediatras deben competir con las recomendaciones de gente más o menos próxima sin formación científica y aquellos con claros conflictos de interés. Un motivo para recomendar precaución a los padres con respecto a los suplementos dietéticos, incluidos los productos de herbodietética, es que en Estados Unidos, a diferencia de los fármacos, la seguridad y la eficacia de estos productos no están evaluadas antes de su promoción comercial, y éstos no son sometidos al mismo nivel de control de calidad que los fármacos. Por tanto, los riesgos de efectos adversos o simplemente de ser ineficaces son elevados (v. cap. 64).

Con frecuencia los padres preguntan a los pediatras si sus hijos necesitan un multivitamínico diario. A menos que el niño siga una dieta específica que pueda ser baja en uno o más nutrientes por razones de salud, culturales o religiosas, o si el niño tiene una enfermedad crónica que le pone en riesgo de presentar déficit de uno o más nutrientes, los multivitamínicos no están indicados. Una dieta que siga las recomendaciones de MiPlato contiene nutrientes suficientes para mantener un crecimiento saludable. Muchos niños no siguen todas las recomendaciones de MiPlato, y los padres y los pediatras pueden estar tentados de utilizar suplementos multivitamínicos sólo para asegurarse de que se evitan déficits nutricionales. El uso de un suplemento multivitamínico diario puede conllevar la falsa impresión de que la dieta del niño es completa y reducir los esfuerzos para cumplir las recomendaciones dietéticas con los alimentos más que con la ingesta de suplementos (v. cap. 44). La dieta media en EE.UU. proporciona una cantidad más que suficiente de la mayoría de los nutrientes, incluidas la mayoría de las vitaminas. Por tanto, los multivitamínicos no deberían recomendarse de forma habitual.

El Institute of Medicine recomienda un suplemento diario de 600 UI de vitamina D en todos los niños que beben menos de 1.000 ml/día de leche enriquecida con vitamina D, lo cual representa la mayoría de los niños y adolescentes de EE.UU. En algunas poblaciones específicas de niños con riesgo de déficit, pueden considerarse los suplementos de vitamina B_{12}, hierro, vitaminas liposolubles o zinc.

Seguridad alimentaria

Mantener de forma constante la seguridad alimentaria es una preocupación importante en los lactantes, los niños y los adolescentes. Además del peligro de atragantamiento y de las alergias alimentarias, los pediatras y los padres deberían mantenerse informados de los aspectos de seguridad alimentaria asociados a infecciones y contaminantes ambientales. La intoxicación alimentaria con bacterias o virus o por sus toxinas es más frecuente en la comida que se consume cruda o poco cocinada, como las ostras, la carne de vaca y los huevos o en comidas cocinadas que no han sido manipuladas o almacenadas adecuadamente. Las bacterias y virus específicos implicados en las intoxicaciones alimentarias se describen en el capítulo 340.

Muchos contaminantes químicos, como los metales pesados, los pesticidas y los compuestos orgánicos, están presentes en diferentes alimentos, generalmente en pequeñas cantidades. Debido a preocupaciones sobre el desarrollo neurológico y el riesgo de cáncer de su hijo, a los padres les surgen muchas preguntas, especialmente tras la cobertura de incidentes aislados por parte de los medios de comunicación. Un debate recurrente es el equilibrio entre los beneficios del marisco para el cerebro en crecimiento y la salud cardiovascular y el riesgo de contaminación por mercurio debido al consumo de especies de pescado depredador de gran tamaño. Los pediatras deben familiarizarse con fuentes fiables de información, como las páginas de internet de la Environmental Protection Agency (EPA) de EE.UU., la FDA o los CDC. La ley de modernización de la seguridad alimentaria proporciona a la FDA autoridad para tener un control más estricto sobre la producción y distribución de alimentos. La FDA puede instar a los fabricantes a que desarrollen planes de seguridad alimentaria. Una buena fuente de información para pacientes y padres es www.foodsafety.gov.

Programación nutricional

Estudios epidemiológicos recientes sugieren que la nutrición en las primeras etapas de la vida comenzando durante el desarrollo fetal puede tener un impacto a largo plazo en el crecimiento y en la salud adulta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Es bien conocido que una nutrición subóptima en las primeras fases de la vida puede ejercer un impacto a largo plazo en términos de talla adulta y logros académicos inferiores, sin embargo otros datos sugieren que el crecimiento intrauterino retardado se asocia a obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular en la edad adulta. Una ganancia rápida de peso en la lactancia, bien tras un crecimiento intrauterino retardado o un período de desnutrición, se asocia a un mayor riesgo de obesidad posterior. El proceso que explica estos cambios se ha denominado «programación».

Consejo nutricional preventivo en pediatría de atención primaria

Una parte importante de las consultas del niño sano en atención primaria se centra en la nutrición y el crecimiento, porque la mayoría de las familias se dirigen a los pediatras para solicitar orientación sobre la nutrición infantil. La nutrición preventiva es uno de los pilares de la pediatría preventiva y un aspecto esencial de la orientación anticipatoria. La primera etapa del consejo nutricional es la valoración del estado nutricional, realizada principalmente mediante el control del crecimiento y la valoración de la ingesta dietética. Aunque la evaluación dietética es simple en los lactantes que tienen una dieta relativamente monótona, es un mayor desafío en edades posteriores. Los objetivos de la valoración dietética en el contexto de la atención primaria necesitan seguir siendo modestos, como la simple obtención de una idea sobre los patrones de alimentación (tiempo, lugar y ambiente) y la dieta habitual pidiendo a los padres que describan la ingesta dietética del niño en un día típico o en las últimas 24 horas. Los pediatras deberían animar a realizar comidas a horarios regulares y 1 o 2 tentempiés. Como alternativa, debería realizarse una valoración básica del consumo de verduras, frutas, cereales integrales, productos lácteos desnatados o semidesnatados, zumos de fruta 100% y bebidas azucaradas. Para objetivos más ambiciosos de la valoración dietética se recomienda una derivación a un especialista en nutrición con experiencia pediátrica.

Una vez que se ha adquirido cierto conocimiento sobre la dieta habitual del niño, deberían abordarse los problemas nutricionales existentes o anticipables, como la calidad de la dieta, los hábitos dietéticos o los tamaños de las raciones. Para algunos problemas nutricionales, las carencias de conocimientos pueden abordarse mediante educación nutricional, pero la mayoría de los aspectos nutricionales preventivos pediátricos, como la alimentación excesiva o las malas elecciones alimentarias, no es la consecuencia de la carencia de conocimientos de los padres. Por tanto, la educación nutricional por sí sola es insuficiente en estas situaciones, y los pediatras necesitan adquirir formación en técnicas de modificación de la conducta o derivar a los especialistas para ayudar a sus pacientes a adquirir conductas alimentarias saludables. El ambiente físico, cultural y familiar en el que vive el niño debe ser tenido en cuenta en todo momento, de forma que el consejo nutricional sea relevante y los cambios sean factibles.

Un aspecto importante del consejo nutricional es proporcionar a las familias fuentes de información adicional y métodos de cambios de conducta. Aunque se dispone de algunos folletos emitidos por las agencias gubernamentales, la AAP y otras organizaciones profesionales para las familias sin acceso a internet, un creciente número de familias confía en internet para encontrar información nutricional. Por tanto, los pediatras deben familiarizarse con las páginas de internet frecuentemente utilizadas, de forma que puedan guiar a las familias a fuentes de información fiable y no sesgada. Quizá las páginas de internet más útiles para obtener información nutricional de este tipo son la de MiPlato del USDA, las del CDC, la FDA, los National Institutes of Health y el Comité de alimentos y nutrición del Institute of Medicine en el caso de fuentes gubernamentales, y la AAP, la American Heart Association y la Academy of Nutrition and Dietetics (antes American Dietetic Association) en el caso de recursos de organizaciones profesionales. Los pediatras también deberían conocer las páginas de internet que proporcionan información sesgada o incluso peligrosa, de forma que puedan advertir a las familias. Algunos ejemplos son las páginas de dietas, las que abiertamente promocionan suplementos dietéticos u otros productos alimentarios y las de organizaciones sin ánimo de lucro que están patrocinadas principalmente por empresas alimentarias o que tienen otros objetivos sociales o políticos.

Programas de asistencia alimentaria en EE.UU

Existen varios programas en Estados Unidos para asegurar una nutrición suficiente y de alta calidad para los niños y las familias que no siempre pueden costearse una nutrición óptima. Uno de los programas federales más populares es el Special Supplemental Nutrition Program for Women, Infants, and Children (programa especial de nutrición suplementaria para mujeres, lactantes y niños). Este programa proporciona suplementos nutricionales a una gran población de mujeres embarazadas, en período de posparto y a niños hasta su 5.° cumpleaños. Uno de sus aspectos positivos es que para ser candidatas, las familias deben visitar regularmente a un nutricionista del WIC, que puede ser una fuente útil de consejo nutricional. Otros programas populares incluyen almuerzos y comidas escolares y comidas para después de la escuela, así como los programas de nutrición en guarderías y de verano. Las familias con bajos ingresos también son candidatas al Supplemental Nutrition Assistance Program (programa de ayuda nutricional suplementaria), previamente conocido como Food Stamp Program (programa de cupones de alimentos). Este programa proporciona recursos económicos directamente a las familias para comprar diferentes alimentos en las tiendas de alimentación habituales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **46**

Nutrición, seguridad alimentaria y salud

Ann Ashworth

MALNUTRICIÓN COMO INTERSECCIÓN ENTRE SEGURIDAD ALIMENTARIA Y SEGURIDAD SANITARIA

La desnutrición generalmente es la consecuencia de 3 factores que se suelen combinar entre sí: suministro de alimentos en el hogar, prácticas de crianza infantil y acceso a la salud y a servicios sanitarios/de higiene. En situaciones de hambruna y de emergencias, la escasez de alimentos es el factor más importante, pero en muchos países en los que existe mucha desnutrición, la producción de los alimentos o el acceso a los mismos podría no ser el principal factor limitante. Las causas más importantes podrían ser las infecciones repetidas durante la infancia, especialmente las diarreas asociadas a un ambiente insalubre y a la ausencia de lactancia materna exclusiva, las prácticas inadecuadas de alimentación complementaria y la falta de tiempo de que disponen las familias para un cuidado adecuado de la madre o del lactante. La figura 46-1 muestra algunos de los factores causales en el desarrollo de la malnutrición y cómo se extienden desde los niveles familiar y comunitario a los niveles nacional e internacional. La distribución no equitativa de los recursos debido a las normativas políticas, económicas y agrarias con frecuencia deniega a las familias su derecho a terrenos, agua, alimentos, sanidad, educación adecuados y a un ambiente seguro, todos los cuales pueden influir sobre el estado nutricional.

Las familias con escasos recursos económicos que saben cuidar de sus hijos y a las que se les permite hacerlo pueden utilizar con frecuencia los alimentos y los servicios sanitarios disponibles para lograr que sus hijos estén bien nutridos. Si en una comunidad no se dispone de recursos alimentarios, no se utilizan o no son accesibles a algunas familias, los niños podrían sufrir desnutrición. La desnutrición no está limitada a los países con bajos ingresos. Se ha detectado en los pacientes con enfermedades crónicas en las unidades de neonatología y de cuidados intensivos pediátricos en países de altos ingresos y entre los pacientes con quemaduras, VIH, tuberculosis, fibrosis quística, síndromes con diarrea crónica, neoplasias, trasplantes de médula ósea y errores congénitos del metabolismo. Se han documentado casos de desnutrición grave en comunidades prósperas en lactantes cuyas familias creen en las dietas milagro y en lactantes con alergias alimentarias alimentados con

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics: Breast-feeding and the use of human milk, *Pediatrics* 129:e827-e841, 2012.

Baranski M, Srednicka-Tober D, Volakakis N, et al: Higher antioxidant and lower cadmium concentrations and lower incidence of pesticide residues in organically grown crops: a systematic literature review and meta-analysis, *J Nutr* 112: 794-811, 2014.

Burdge GC, Lillcrop KA: Nutrition, epigenetics, and developmental plasticity: implications for understanding human disease, *Annu Rev Nutr* 30:315-339, 2010.

Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics: *Pediatric Nutrition Handbook*, ed 6, Elk Grove Village, IL, 2009, American Academy of Pediatrics.

Crinnion WJ: Organic foods contain higher levels of certain nutrients, lower levels of pesticides, and may provide health benefits for the consumer, *Altern Med Rev* 15(1):4-12, 2010.

Di Noia J: Defining powerhouse fruits and vegetables: a nutrient density approach, *Prev Chronic Dis* 11:130390, 2014.

Flaherman VJ, Aby J, Burgos AE, et al: Effect of early limited formula on duration and exclusively of breastfeeding in at-risk infants: an RCT, *Pediatrics* 131(6):1059-1065, 2013.

Forman J, Silverstein J: Organic foods: health and environmental advantages and disadvantages, *Pediatrics* 130(5):e1406-e1415, 2012.

Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, et al: Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners: consensus statement from the American Heart Association, *Circulation* 112:2061-2075, 2005.

Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF: Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0-59 months in the United States, *MMWR Recomm Rep* 59(RR–9):1-15, 2010.

Institute of Medicine (IOM): *Dietary Reference Intakes. The Essential Guide to Nutrient Requirements*, Washington, DC, 2006, National Academies Press.

Jaafar SH, Jahanfar S, Angolkar M, et al: Pacifier use versus no pacifier use in breastfeeding term infants for increasing duration of breastfeeding (review), *Cochrane Database Syst Rev* 3, 2011, CD007202.

Lozoff B, Castillo M, Clark KM, et al: Iron-fortified vs low-iron infant formula, *Arch Pediatr Adolesc Med* 166(3):208-215, 2012.

May AL, Dietz WH: The Feeding Infants and Toddlers Study 2008: opportunities to assess parental, cultural, and environmental influences on dietary behaviors and obesity prevention among young children, *J Am Diet Assoc* 110 (12 Suppl):S11-S15, 2010.

Spill MK, Birch LL, Roe LS, et al: Eating vegetables first: the use of portion size to increase vegetable intake in preschool children, *Am J Clin Nutr* 91:1237-1243, 2010.

U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services: *Dietary Guidelines for Americans, 2010*, ed 7, Washington, DC, 2010, U.S. Government Printing Office.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

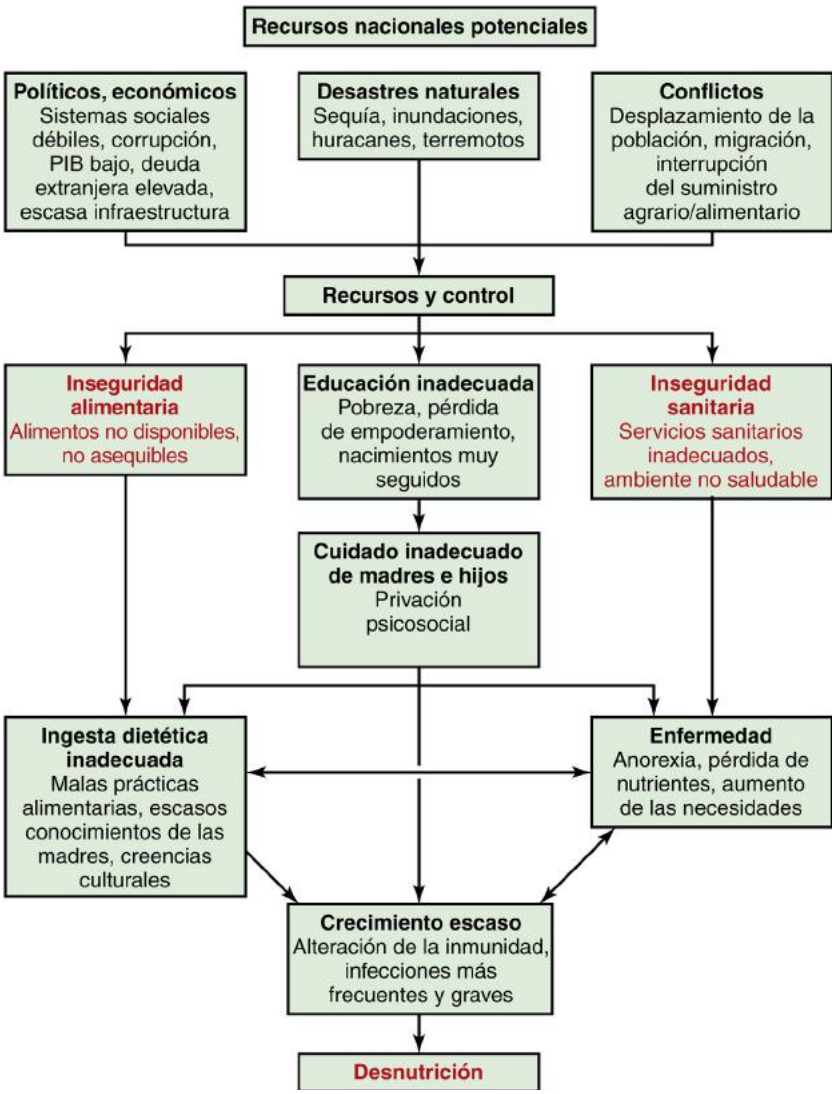

Figura 46-1 Causas básicas, subyacentes e inmediatas de la desnutrición.

comidas nutricionalmente inadecuadas como la «leche» de arroz, que tiene un contenido muy bajo en proteínas y micronutrientes (fig. 46-2).

SEGURIDAD ALIMENTARIA

La seguridad alimentaria existe «cuando todas las personas tienen acceso en todo momento a alimentos suficientes, seguros y nutritivos para mantener una vida activa y saludable». Pueden identificarse cuadro dimensiones principales de la seguridad alimentaria: **disponibilidad, acceso, utilización** y **estabilidad.** La *disponibilidad* se refiere al aporte de alimentos (lo cual refleja el nivel de producción del alimento, las reservas de alimentos y su comercialización neta). El *acceso* tiene una dimensión doméstica, refleja el poder adquisitivo, la producción de alimentos en los hogares y los programas de transferencias alimentos/dinero recibidas a través de los programas de la red de seguridad social. La dimensión de la *utilización* reconoce que incluso cuando un hogar tiene acceso a los alimentos, no necesariamente se comparte de forma equitativa entre todos los miembros de la familia. La *estabilidad* se refiere a tener una seguridad alimentaria en todo momento: ejemplos que situaciones que afectan a la estabilidad son las «temporadas bajas» antes de una cosecha, los desastres naturales, la agitación política y la subida de precios de los alimentos. Para tener una seguridad alimentaria, deben cumplirse simultáneamente las 4 dimensiones.

Medición de la inseguridad alimentaria

La medida más frecuentemente utilizada para la inseguridad alimentaria es la determinación de desnutrición (hambre crónica), que es la proporción de la población que es incapaz de cumplir los requerimientos energéticos para una actividad ligera. Se trata de una estimación calculada por la Organización para la Alimentación y la Agricultura (FAO, por sus siglas en inglés) que se fundamenta en las hojas de balance de alimentos en cada país. No tienen en cuenta la adecuación de los nutrientes, pero tiene la ventaja de estar disponible anualmente para casi todos los países (aunque con cierto retraso) y contribuye a la vigilancia de las tendencias mundiales. Además, la FAO mide el acceso a los alimentos mediante preguntas a los individuos sobre su experiencia en los últimos 12 meses, como por ejemplo si se han quedado sin alimentos o han omitido alguna comida. Las respuestas se gradúan desde inseguridad alimentaria leve a grave.

En 2011-2013, la FAO estimó que aproximadamente 842 millones de personas, o 12% de la población mundial, sufrían desnutrición, 98% de los cuales se encontraban en países en vías de desarrollo. La mayoría son poblaciones rurales pobres que subsisten en pequeños terrenos o empleados como trabajadores y poblaciones urbanas que carecen de medios para cultivar o comprar alimentos. Además de los 840 millones de personas que sufren desnutrición, existen 1.500 millones que están sobrealimentados, lo cual refleja desigualdades globales y la «doble carga de la malnutrición» en los países de ingresos bajos y medios.

Nutrición, seguridad alimentaria y pobreza

La seguridad alimentaria doméstica depende en gran medida de los ingresos. Con el aumento de los ingresos, los hogares más pobres son los que primero aumentan su ingesta dietética de energía para paliar el hambre. Si aumentan los ingresos en mayor medida, existe un cambio a alimentos básicos más caros y después a una dieta más variada con una mayor proporción de energía procedente de fuentes animales, frutas y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 46-2 Niña de 14 meses de edad con dermatitis en «pintura desconchada». (*De Katz KA, Mahlberg MH, Honig PJ y cols.: Rice nightmare: kwashiorkor in 2 Philadelphia-area infants fed Rice Dream beverage,* J Am Acad Dermatol *52[5 Suppl 1]:S69-S72, 2005.*)

verduras, grasas y azúcares, y menos de cereales, raíces y tubérculos. El crecimiento económico nacional tiende a ir acompañado de mejoras en el retraso del crecimiento, pero el crecimiento económico puede obviar a los pobres si trabajan en sectores que no crecen, o son incapaces de beneficiarse de las nuevas oportunidades debido a las carencias educativas, en el acceso al crédito o en el transporte, o si los gobiernos no canalizan los recursos procedentes del crecimiento económico a la atención sanitaria, la educación, la protección social y otros servicios e infraestructuras públicas. Existen datos de que el crecimiento económico reduce la pobreza, pero no necesariamente reduce la desnutrición.

Seguridad alimentaria y objetivos de nutrición

La comunidad internacional para el desarrollo ha acordado de forma colectiva 8 Objetivos del Milenio para el Desarrollo (OMD) en el año 2000. El primero de los OMD se dirige a erradicar la pobreza extrema y el hambre. El objetivo de reducir a la mitad la proporción de personas cuyos ingresos son inferiores a un dólar al día se alcanzó de forma global 5 años antes de 2015. A ello ha ayudado en gran medida el progreso de China e India. Es improbable que se logre el objetivo en África subsahariana. La reducción del hambre tiene una estrecha relación con los objetivos de reducción de la pobreza, y la proporción de desnutrición en las regiones en desarrollo disminuyó desde 23,2% en 1990 hasta 14,3% en 2011-2013. La región que con mayor probabilidad no cumplirá el objetivo de reducir a la mitad la desnutrición en 2015 es la de África subsahariana. La prevalencia de niños con desnutrición (otro indicador de «hambre» en los OMD) disminuyó desde 29% en 1990 a 17% en 2012 en las regiones en desarrollo de forma combinada, pero se cree que el ritmo de la reducción es insuficiente para alcanzar el objetivo global en 2015. Los niños de poblaciones rurales tienen una probabilidad dos veces mayor de sufrir desnutrición que los de procedencia urbana y el quintil más pobre tiene una probabilidad tres veces mayor de presentar desnutrición que el quintil más rico.

Tabla 46-1 Objetivos globales de seguridad alimentaria y nutrición

OBJETIVOS DEL RETO HAMBRE CERO	OBJETIVOS GLOBALES DE NUTRICIÓN DE LA ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD PARA 2025
• Acceso a un suministro adecuado y estable de alimentos para todos • Eliminación del retraso de crecimiento en los niños <2 años y ausencia de desnutrición en el embarazo y la primera infancia • Sistemas alimentarios sostenibles • Duplicar la productividad y los ingresos de los pequeños productores, especialmente en las mujeres • Anular la pérdida y el desperdicio de alimentos y lograr un consumo responsable	• Reducción del 40% en el número de niños <5 años con retraso del crecimiento • Reducción del 50% en la anemia en mujeres en edad fértil • Reducción del 30% en el bajo peso al nacer • No aumentar el sobrepeso infantil • Aumento de las tasas de lactancia maternal exclusive hasta al menos 50% en los primeros 6 meses • Reducción y mantenimiento de la emaciación en niños a menos del 5%

Se espera que los Objetivos de Desarrollo Sostenible sean la continuación de los OMD. Además, en 2012 la Asamblea Mundial de la Salud acordó 6 objetivos globales de nutrición que deben cumplirse en 2025, medidos a partir de una línea basal en 2010, y el Secretariado General de la Organización de Naciones Unidas lanzó el Reto Hambre Cero con 5 objetivos que «potenciarán el crecimiento económico, reducirán la pobreza y protegerán el medio ambiente» y «fomentará la paz y la estabilidad» (tabla 46-1).

Seguridad alimentaria en el futuro

Desde ahora y hasta 2050 se espera que la población mundial aumente hasta aproximadamente 9.000 millones y se requerirá un aumento del 70-100% en el suministro de alimentos para alimentar a esta población más numerosa, más urbana y con más recursos económicos. En este mismo período, el suministro de alimentos en el mundo se espera que disminuya a menos que se tomen medidas. La disminución de las tasas de fertilidad a una mayor velocidad y la reducción del consumo excesivo son acciones fundamentales, pero difíciles, para tender un puente entre el aumento de la demanda y la disminución del suministro. Otros retos son limitar el cambio climático, aumentar la eficiencia de la producción alimentaria, reducir los residuos y la demanda de carne y productos lácteos.

- *Limitar el cambio climático:* la sequía, las inundaciones y otros desastres climatológicos son cada vez más prevalentes y destruyen cosechas y ganado, con frecuencia a gran escala. El aumento del nivel del mar causará la pérdida de tierras productivas mediante inundación y salinización. La acidificación de los océanos reducirá las reservas marinas. Frenar la emisión de gases que producen el efecto invernadero es fundamental para minimizar el cambio climático, por ello se intenta: (a) reducir el uso de combustibles fósiles hasta al menos la mitad de los niveles actuales en 2050 de forma que se reduzcan las emisiones de CO_2 y (b) cambiar las técnicas de ganadería y agricultura para reducir las emisiones de metano y óxido nitroso.
- *Aumentar la eficiencia de la producción alimentaria*: la expansión del área de tierra cultivable a gran escala (p. ej., mediante deforestación) no es una opción sostenible debido a las consecuencias adversas sobre los ecosistemas y la biodiversidad, aunque podría lograrse cierta expansión de la producción alimentaria mediante el cambio de tierras de buena calidad por cultivos diferentes de los biocombustibles de primera generación. Por ejemplo, 40% de la cosecha de maíz de EE.UU. en 2010 se dedicó a los biocombustibles. Los esfuerzos para aumentar la intensidad de la producción requieren ser ambientalmente

booksmedicos.org

Tabla 46-2 Clasificación de la desnutrición

CLASIFICACIÓN	ÍNDICE	GRADOS
Gomez (peso bajo)	90-75% de la mediana del peso para la edad	Grado 1 (leve)
	75-60%	Grado 2 (moderado)
	<60%	Grado 3 (grave)
Waterlow (emaciación)	90-80% de la mediana del peso para la talla	Leve
	<70%	Grave
Waterlow (retraso del crecimiento)	95-90% de la mediana de la talla para la edad	Leve
	90-85%	Moderado
	<85%	Grave
OMS (emaciación)	< − 2 a > − 3 DE del peso para la talla	Moderado
	< − 3	Grave
OMS (retraso del crecimiento)	< − 2 a > − 3 DE de la talla para la edad	Moderado
	< − 3	Grave
OMS (emaciación) (para el grupo de edad de 6-59 meses)	perímetro del brazo 115-125 mm	Moderado
	<115 mm	Grave

sostenibles. Éstos incluyen la optimización de la producción mediante la conservación del suelo y el agua, la eliminación de las restricciones técnicas y financieras a las que se enfrentan los granjeros y la selección de cultivos y ganaderías eficientes que también sean resistentes al clima, las plagas y las enfermedades.

- *Reducir los desechos*: aproximadamente 30-40% de los alimentos se desperdician, bien entre la cosecha y la comercialización o durante la venta, en el domicilio y en la industria de servicios alimentarios. Unas mejores instalaciones de transporte y almacenamiento en los países en desarrollo, fechas de caducidad menos restrictivas, menores exigencias estéticas para las frutas y verduras y la eliminación de las raciones de gran tamaño ayudará a reducir los desechos.
- *Cambiar las dietas*: conforme aumenta la riqueza, también se incrementa la demanda de alimentos procesados, carne, lácteos y pescado. Aproximadamente un tercio de la producción global de cereales se utiliza como alimento de ganado, por lo que la reducción del consumo de carne de ganado alimentado con cereales y el aumento de la proporción derivada de fuentes más eficientes (cerdos y aves) permitiría que más personas fueran alimentadas con la misma cantidad de terreno.

DESNUTRICIÓN

El mayor riesgo de desnutrición (bajo peso, retraso del crecimiento, pérdida de peso y déficit de micronutrientes) se produce en los primeros 1.000 días de vida, desde la concepción hasta los 24 meses de edad y este daño precoz sobre el crecimiento y el desarrollo puede tener consecuencias adversas a largo plazo sobre la salud, la capacidad intelectual, el rendimiento escolar, la productividad en el trabajo y los ingresos. Por tanto, se aconseja a los gobiernos y las agencias que dirijan las intervenciones sobre este período crítico de oportunidad. En el caso del déficit de ácido fólico, que aumenta el riesgo de defectos congénitos, este período específico de oportunidad es previo a la concepción.

Medición de la desnutrición

El término ***malnutrición*** comprende ambos extremos del espectro de la nutrición, desde la desnutrición hasta el sobrepeso. Muchos malos resultados nutricionales comienzan antes del nacimiento y se manifiestan como un bajo peso al nacer (BPN, <2.500 g). El parto pretérmino y el crecimiento intrauterino retardado son las dos principales causas de BPN, siendo la prematuridad relativamente más frecuente en los países más ricos y el crecimiento intrauterino retardado en los países más pobres.

Figura 46-3 Medición del perímetro de la mitad superior del brazo. *(Imagen cortesía de Nyani Quarmyne/Panos Pictures.)*

El estado nutricional se valora con frecuencia en función de la antropometría (tabla 46-2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido referencias internacionales sobre el crecimiento normal de los niños en condiciones óptimas desde el nacimiento hasta los 5 años de edad. Para recopilar estos datos, se combinaron las mediciones longitudinales desde el nacimiento hasta los 24 meses de edad de lactantes sanos, a término, alimentados con leche materna, con los datos transversales de niños de 18 a 71 meses de edad. Estas referencias permiten la normalización de las medidas antropométricas en función de las puntuaciones *z* (puntuaciones de desviación estándar). Una puntuación *z* es la talla (peso) del niño menos la mediana de la talla (talla) para la edad y el sexo del niño dividido por la desviación estándar correspondiente. Las referencias son aplicables a todos los niños en todos los países, dado que proceden de un estudio multinacional de gran tamaño que recogen procedencias étnicas y contextos culturales diversos.

La **talla para la edad** (o longitud para la edad en niños <2 años de edad) es una medición del crecimiento lineal y un déficit representa el impacto acumulado de los acontecimientos adversos, generalmente en los 1.000 días desde la concepción que causan *retraso del crecimiento* o desnutrición crónica. Una talla baja para la edad refleja una desventaja socioeconómica. Un **peso para la talla** bajo, o *emaciación,* generalmente indica una desnutrición aguda**.** Por el contrario, un peso para la talla excesivo indica *sobrepeso*. El **peso para la edad** es el índice utilizado con más frecuencia para valorar el estado nutricional, aunque un valor bajo tiene un significado clínico limitado, ya que no diferencia entre la emaciación y el retraso del crecimiento. El peso para la edad tiene la ventaja de ser algo más fácil de medir que los índices que requieren la determinación de la talla. En las emergencias humanitarias y en algunos contextos sobre el terreno se utiliza el **perímetro de la parte media del brazo** para realizar un cribado de niños con emaciación (fig. 46-3).

El **índice de masa** corporal (IMC) se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado. En niños, el IMC es específico para la edad y el sexo. El IMC para la edad puede utilizarse desde el nacimiento hasta los 20 años y es una herramienta de cribado de la delgadez (< − 2 DE), el sobrepeso (entre +1DE y +2 DE) y la obesidad (> + 2 DE). Para diagnosticar la obesidad, son deseables medidas adicionales de depósito adiposo, dado que un IMC elevado puede ser la consecuencia de una gran masa muscular y no sólo debido a un exceso de grasa subcutánea.

Los **déficit de micronutrientes** son otra dimensión de la desnutrición. Los de mayor trascendencia en salud pública son la vitamina A, el yodo, el hierro y el zinc.

El *déficit de vitamina A* está causado por una baja ingesta de retinol (en alimentos animales) o de sus precursores carotenoideos, principalmente el betacaroteno (en frutas y verduras de color naranja y en las de hoja verde oscura) (v. cap. 48). La prevalencia del déficit clínico se estima a partir de los síntomas y signos de xeroftalmía (especialmente ceguera nocturna y manchas de Bitot). El déficit subclínico se define como una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

concentración plasmática de <0,70 μmol/l. El déficit de vitamina A es la principal causa de ceguera prevenible en niños. También está asociada a una mayor morbilidad y mortalidad entre los niños pequeños.

El *déficit de yodo* es la principal causa de trastorno cognitivo prevenible (v. cap. 54). Una glándula tiroides aumentada de tamaño (bocio) es un signo de déficit. Un déficit grave causa pérdidas fetales y lesiones permanentes en el cerebro y en el sistema nervioso central en los niños que sobreviven (cretinismo). Puede evitarse mediante los suplementos de yodo antes de la concepción o durante el primer trimestre del embarazo. El déficit posnatal de yodo se asocia a trastorno cognitivo y retraso del crecimiento. La concentración media en orina en niño con edades entre 6 y 12 años se utiliza para estimar la prevalencia del déficit en la población general, y una mediana de <100 μg/l indica una ingesta insuficiente de yodo.

La *anemia ferropénica* es frecuente en la infancia, bien debido a una baja ingesta de hierro o a una absorción escasa, o como resultado de una enfermedad o una infestación parasitaria (v. cap. 54). Las mujeres también tienen una frecuencia relativamente elevada de anemia como consecuencia de las pérdidas menstruales, gestación, ingesta baja de hierro, mala absorción y enfermedades. Los puntos de corte de la hemoglobina para definir la anemia son 11 g/dl para los niños de 6-59 meses, 11,5 g/dl para los niños de 5-11 años y 12 g/dl para los niños de 12-14 años. Los valores son 12 g/dl en el caso de mujeres no embarazadas, 11 g/dl en embarazadas y 13 g/dl en los varones.

El *déficit de zinc* aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad debido a diarrea, neumonía y posiblemente otras enfermedades infecciosas (v. cap. 54). El déficit de zinc también tiene un efecto adverso sobre el crecimiento lineal. El déficit a nivel poblacional se estima a partir de las ingestas dietéticas de zinc.

Prevalencia de la desnutrición

Se estima que aproximadamente 15% de los nacimientos en países de ingresos bajos y medios en 2010 tenían BPN. Las tasas de BPN son más elevadas (26%) en el sur de Asia y son el doble que en África subsahariana. Aproximadamente el 40% de los nacidos con bajo peso del mundo se producen en India. De forma global, en 2011 16% de los niños <5 años de edad tenían *bajo peso* (peso para la edad < − 2 DE). La prevalencia global del *retraso del crecimiento* (talla para la edad < − 2 DE) ha disminuido desde una estimación del 40% hasta el 26% en los últimos 20 años, siendo en Asia donde ha tenido lugar la mayor reducción. La prevalencia del retraso del crecimiento es actualmente elevada en la región de África (36% de prevalencia). La *emaciación* (peso para la talla < − 2 DE) afecta a 8% de los niños <5 años y la prevalencia ha cambiado poco en las últimas 2 décadas. Estas cifras representan 101 millones de niños con bajo peso, 165 millones de niños con retraso del crecimiento y 52 millones de niños con emaciación.

Asia representa 69% de la carga global de los niños con bajo peso, 58% de los niños con retraso del crecimiento y 70% de los niños con emaciación debido a la combinación de la elevada población y la alta prevalencia. La mayor parte del resto de la carga se encuentra en África. En los niños <5 años de edad, se estima que la prevalencia global de *déficit de vitamina A* es del 33%, el *déficit de yodo* es del 29%, el *déficit de zinc* es del 17% y la *anemia ferropénica* es del 18%. La prevalencia de los déficits de micronutrientes tiende a ser superior en África. En las mujeres embarazadas, la prevalencia estimada de déficit de vitamina A es del 15% y de la anemia ferropénica, de 19%.

Las tasas de déficit clínico de vitamina A en niños <5 años se están reduciendo, probablemente como consecuencia de los programas de suplementos de vitamina A a dosis altas y de vacunación frente al sarampión (dado que esta enfermedad produce una considerable pérdida urinaria de vitamina A), pero aún existe un amplio déficit subclínico (más de 90 millones de niños). La disponibilidad de sal yodada a gran escala ha reducido las tasas de déficit de yodo de forma notable, y actualmente se estima que la sal yodada se puede encontrar en 70% de los hogares. Por el contrario, el progreso es lento en la reducción de las tasas de anemia ferropénica, que siguen siendo muy estables.

Consecuencias de la desnutrición

La consecuencia más importante de la desnutrición es la muerte prematura (tabla 46-3). El retraso del crecimiento fetal junto con una lactancia materna subóptima en el primer mes de vida contribuye a 19% de todas las muertes en niños <5 años (1,3 millones de muertes/año). Cuando se consideran también el retraso del crecimiento, la emaciación y los déficits de vitamina A y zinc, estos 6 contribuyen de forma conjunta al 45% de las muertes infantiles globales (3,1 millones de muertes/año) y muchos más tienen discapacidad o problemas del crecimiento de por vida. La anemia contribuye a más de la cuarta parte de las muertes maternas.

Tabla 46-3 Muertes globales en niños <5 años atribuidas a problemas nutricionales

PROBLEMA	MUERTES ATRIBUIBLES	% DEL TOTAL DE MUERTES EN <5 AÑOS
(a) Retraso del crecimiento intrauterino (<1 mes)	817.000	11,8
(b) Retraso del crecimiento (1-59 meses)	1.017.000	14,7
(c) Emaciación (1-59 meses)	875.000	12,6
(d) Déficit de zinc (12-59 meses)	116.000	1,7
(e) Déficit de vitamina A (6-59 meses)	157.000	2,3
(f) Lactancia subóptima (0-23 meses)	804.000	11,6
Efectos conjuntos de (a) + (f)	1.348.000	19,4
Efectos conjuntos de los 6 factores	3.097.000	44,7

De Black RE, Victora CG, Walker SP, y cols. Maternal and child undernutrition and overweight in low- and middle-income countries, Lancet *382:427-451, 2013.*

El riesgo de muerte infantil debido a enfermedades infecciosas aumenta incluso con la desnutrición leve, y conforme aumenta la gravedad de la desnutrición, el riesgo aumenta exponencialmente (tabla 46-4). La desnutrición afecta a la función del sistema inmunitario y otras defensas del huésped, por tanto las infecciones infantiles son más graves y duran más en los niños malnutridos y es más probable que sean mortales comparado con las mismas enfermedades en los niños bien nutridos. Además, las infecciones pueden tener efectos adversos sobre el estado nutricional, ya que los niños pequeños pueden entrar fácilmente en un ciclo de infecciones repetidas y desnutrición progresiva. Incluso para los supervivientes, los daños físicos y cognitivos como consecuencia de la desnutrición pueden tener un impacto en su salud y su bienestar económico futuros. En las niñas, el ciclo de la desnutrición pasa a la siguiente generación cuando las mujeres desnutridas tienen bebés con BPN.

El retraso del crecimiento fetal y la desnutrición en la primera etapa de la infancia también tienen consecuencias sobre las enfermedades crónicas de la edad adulta. El BPN se asocia a un mayor riesgo de hipertensión, infarto cerebral y diabetes tipo 2 en adultos. Se cree que este riesgo aumentado es consecuencia de la «programación fetal», un proceso por el que la desnutrición fetal produce cambios permanentes en la estructura y el metabolismo de los órganos y sistemas que se manifiestan más adelante. El riesgo aumenta en caso de escasa ganancia de peso durante los primeros 2 años de vida. El riesgo aumentado de enfermedad crónica en la edad adulta como consecuencia de la malnutrición en las primeras etapas es un desafío para los países con bajos ingresos con rápido crecimiento económico.

El retraso del crecimiento antes de los 3 años de edad se asocia a un menor desarrollo motor y cognitivo y a trastornos de la conducta en los años posteriores. El efecto es de 6-13 puntos en el CD (cociente de desarrollo). Los déficits de yodo y de hierro también causan una pérdida de potencial cognitivo. Es indicativo que los niños que viven en las áreas de déficit crónico de yodo tienen una reducción media en el CI de 12-13,5 puntos en comparación con los niños en áreas con aporte suficiente de yodo. El déficit de hierro tiene un efecto perjudicial sobre el desarrollo motor de los niños <4 años de edad y sobre el cognitivo en los niños escolares. El déficit estimado es de 1,73 puntos de CI por cada disminución de 1 g/dl en la concentración de hemoglobina.

La desnutrición puede tener consecuencias económicas importantes para los supervivientes y sus familias. Las consecuencias pueden

booksmedicos.org

Tabla 46-4 Cociente de riesgos para muertes por todas las causas y muertes por causas específicas asociadas a retraso del crecimiento, emaciación y bajo peso en niños <5 años

	MUERTES				
Puntuación DE	**Todas**	**Neumonía**	**Diarrea**	**Sarampión**	**Otras infecciones**
Talla/longitud para la edad					
< − 3	5,5	6,4	6,3	6,0	3,0
−3 a < − 2	2,3	2,2	2,4	2,8	1,9
−2 a < − 1	1,5	1,6	1,7	1,3	0,9
≥ − 1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso para la talla					
< − 3	11,6	9,7	12,3	9,6	11,2
−3 a < − 2	3,4	4,7	3,4	2,6	2,7
−2 a < − 1	1,6	1,9	1,6	1,0	1,7
≥ − 1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso para la edad					
< − 3	9,4	10,1	11,6	7,7	8,3
−3 a < − 2	2,6	3,1	2,9	3,1	1,6
−2 a < − 1	1,5	1,9	1,7	1,0	1,5
≥ − 1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

De Black RE, Victora CG, Walker SP y cols. Maternal and child undernutrition and overweight in low- and middle-income countries, Lancet *382:427-451, 2013.*

clasificarse en 5 categorías: mayores costes de asistencia sanitaria, bien por cuidados neonatales para los bebés con BPN o el tratamiento de las enfermedades en los lactantes y los niños pequeños; las pérdidas de productividad (y por tanto una reducción de ingresos) asociados a una menor estatura y una menor masa muscular; pérdidas de productividad debido a una reducción de capacidades y a un menor rendimiento escolar; aumento de los costes por enfermedades crónicas asociadas a la malnutrición fetal e infantil precoz, y consecuencias de la malnutrición materna para las futuras generaciones. El impacto de la nutrición sobre los ingresos parece ser independiente de los efectos de la privación en la infancia.

Intervenciones clave

Las intervenciones para abordar la desnutrición infantil pueden dividirse en aquellas que están dirigidas a las causas inmediatas (*intervenciones específicas en nutrición*) y aquellas que tratan las causas subyacentes (*intervenciones relacionadas con la nutrición*) (tabla 46-5). A corto plazo, las intervenciones específicas (p. ej., la yodación de la sal) pueden tener impactos sustanciales incluso en ausencia de crecimiento económico y las intervenciones en micronutrientes (suplementación y enriquecimiento de alimentos) son consideradas constantemente por los economistas del Copenhagen Consensus Center como la inversión más rentable. Se está prestando cada vez más atención a las intervenciones relacionadas con la nutrición como el mejor medio de eliminar la desnutrición de forma mantenida, así como a las políticas multisectoriales que emplean la sinergia entre los 2 tipos de intervención. Un ejemplo son las conexiones transectoriales entre la agricultura, la nutrición y la salud.

Para reducir las consecuencias adversas de la desnutrición sobre la mortalidad, la morbilidad y el desarrollo cognitivo, las intervenciones deben incluir tanto el periodo fetal como el posnatal. La prevención del BPN es esencial, con énfasis en la prevención del bajo IMC y la anemia de la madre, y a más largo plazo, la prevención de la baja estatura materna. Otras medidas incluyen el abandono del tabaco, espaciar los nacimientos, retrasar el embarazo hasta después de los 18 años de edad y el tratamiento preventivo intermitente frente al paludismo. En el periodo posnatal, la promoción y el apoyo de la lactancia materna exclusiva es una gran prioridad. Aunque la Iniciativa de Hospitales Amigos de los Niños ha sido muy beneficiosa para mejorar las tasas de lactancia materna exclusiva en el hospital, se requiere el consejo posnatal por parte

Tabla 46-5 Ejemplos de intervenciones específicas en nutrición e intervenciones relacionadas con la nutrición

INTERVENCIONES ESPECÍFICAS EN NUTRICIÓN	INTERVENCIONES RELACIONADAS CON LA NUTRICIÓN
• Promoción y apoyo de la lactancia materna exclusiva durante 6 meses y la lactancia continuada durante al menos 2 años • Promoción de la alimentación complementaria adecuada, oportuna y segura desde los 6 meses • Aumento de la ingesta de micronutrientes mediante diversidad dietética • Suplementos de micronutrients para mujeres gestantes (hierro/ácido fólico) y niños pequeños (vitamina A, hierro, zinc) en areas con déficit • Suplementos de zinc para niños durante y después de la diarrea (10-20 mg/día durante 2 semanas) • Prevención y tratamiento de la desnutrición aguda grave • Bioenriquecimiento de los cultivos, enriquecimiento de los alimentos, yodación de la sal • Reducción de la actividad física intensa en el embarazo	• Incremento del acceso a alimentos asequibles, nutritivos; de la agricultura de pequeños productores; de los créditos y microfinanciación • Procesamiento y conservación de los alimentos tras la cosecha • Vacunación frente a las enfermedades de la lactancia y la infancia; acceso a los servicios sanitarios • Mejoras en el agua/instalaciones sanitarias y en la higiene (p. ej., lavado de manos con jabón) • Educación; empoderamiento de las mujeres; igualdad de género • Protección social (p. ej., programas de transferencias monetarias) • Prevención del paludismo (control del vector/mosquiteras); tratamiento preventivo intermitente durante el embarazo y en niños de 3-59 meses • Aumento de los intervalos entre nacimientos; retraso del embarazo hasta después de los 18 años de edad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de trabajadores o voluntarios comunitarios para facilitar la continuación de la lactancia materna exclusiva en casa durante 6 meses. La mayoría de los estudios muestran un menor riesgo de transmisión del VIH con la lactancia materna exclusiva que con la mixta. El riesgo de transmisión del VIH mediante la lactancia materna es de aproximadamente 5-20% en función de la duración, pero puede reducirse hasta <2% con fármacos antirretrovirales. Incluso sin fármacos antirretrovirales, los niños de madres infectadas por VIH con lactancia materna exclusiva en los países de bajos ingresos tienen una menor mortalidad que los niños sin lactancia materna, dado que éstos tienen un mayor riesgo de muerte por diarrea y neumonía.

Las intervenciones para mejorar la alimentación de los lactantes deben ser diseñadas en función del contexto local y, por tanto, requieren una cuidadosa investigación formativa durante su desarrollo. Los mensajes deberían ser pocos, factibles y apropiados a la cultura. En el caso de la alimentación complementaria, con frecuencia se fomentan las mezclas de alimentos ricas en nutrientes, de alto contenido energético y una actitud reactiva durante la alimentación. En los lugares en los que la alimentación complementaria adecuada es difícil de lograr y son frecuentes los déficits subclínicos, los suplementos de vitamina A a dosis altas cada 6 meses en niños <5 años de edad pueden reducir la mortalidad en 5-15% y los suplementos de zinc pueden reducir la mortalidad en la edad 1-4 años en 18%, la incidencia de diarrea en 13% y la de neumonía en 19%. El control del crecimiento infantil proporciona una alerta precoz de problemas de nutrición o de salud pero sólo merece la pena realizarlo si se acompaña de actividades adecuadas de asesoramiento y promoción de la salud. El impacto del control y la promoción del crecimiento estará asociado a la cobertura, la intensidad del contacto, la actuación y las habilidades de comunicación del trabajador sanitario, la adecuación de los recursos y la motivación y capacidad de las familias para llevar a cabo las acciones acordadas.

Manifestaciones clínicas y tratamiento de la desnutrición

El tratamiento de los déficits de vitaminas y minerales se analiza en los capítulos 48-54. El tratamiento del bajo peso al nacer y del retraso del crecimiento intrauterino se analizan, en el capítulo 97.

DESNUTRICIÓN AGUDA GRAVE

La desnutrición aguda grave se define como una emaciación grave y/o edema bilateral.

La *emaciación grave* es la delgadez extrema diagnosticada mediante un peso para la longitud (o talla) por debajo de −3 DE de las referencias de crecimiento infantil de la OMS. En niños de 6-59 meses de edad, un perímetro de la mitad superior del brazo <115 mm también denota una delgadez extrema: una cinta métrica con bandas de colores (v. fig. 46-3) es una forma práctica de detectar a los niños que requieren tratamiento.

El *edema bilateral* se diagnostica tomando ambos pies, colocando los pulgares sobre ellos y presionando suave pero firmemente durante 10 segundos. Si queda una fosita bajo cada pulgar indica edema bilateral.

Esta definición de desnutrición aguda grave diferencia a los niños con emaciación y edema de aquellos que tienen retraso del crecimiento, ya que los últimos (aunque tengan peso bajo) no son una prioridad para recibir atención clínica aguda, ya que sus déficits en talla y peso no pueden ser corregidos a corto plazo. Se evita el término previo de *desnutrición proteico*-calórica, ya que simplifica en exceso la compleja etiología de múltiples déficits. Otros términos son *marasmo* (emaciación grave), *kwashiorkor* (caracterizado por el edema) y el *kwashiorkor marásmico* (emaciación grave + edema).

Los niños con desnutrición aguda grave han tenido una dieta con insuficiente energía y nutrientes respecto a sus necesidades. La magnitud de los déficits será diferente en función de la duración de la falta de adecuación, la cantidad y la diversidad de alimentos consumidos, la presencia de antinutrientes (como el fitato), las variaciones individuales en las necesidades y el número y la gravedad de infecciones coexistentes y de su duración. Las infecciones pueden causar déficits y desequilibrios importantes de nutrientes: por ejemplo, los aminoácidos son derivados para formar proteínas de fase aguda y existen pérdidas de potasio, magnesio, vitamina A y zinc por diarrea y de glicina y taurina por sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. Los déficits pueden también surgir debido a la mayor utilización de nutrientes en respuesta a sustancias nocivas (p. ej., cisteína y metionina para detoxificar los cianógenos de la dieta). La heterogeneidad en la gravedad y naturaleza de los déficits y desequilibrios y la diversidad de vías que conducen a la desnutrición aguda grave contribuyen a explicar los motivos por los que los niños afectados presentan diferencias en su presentación clínica y en el grado de afectación metabólica. Es más probable que los niños que desarrollan desnutrición edematosa, en comparación con los que no presentan edema, se hayan expuesto a sustancias nocivas que generan estrés oxidativo y/o tengan mayores déficits en antioxidantes que eliminan los radicales libres (glutatión, vitamina A, C y E y ácidos grasos esenciales) o cofactores (zinc, cobre, selenio).

Manifestaciones clínicas de la desnutrición aguda grave (tabla 46-6)

La *emaciación grave* (fig. 46-4) es visible fundamentalmente en los muslos, los glúteos y la parte superior de los brazos y sobre las costillas y las escápulas, donde la pérdida de grasa y músculo esquelético es más importante. La emaciación está precedida por la incapacidad para ganar peso y por la pérdida del mismo. La piel pierde su turgencia y se vuelve flácida conforme se destruyen los tejidos subcutáneos para proporcionar energía. La cara puede mantener una apariencia relativamente normal, pero finalmente sufre también emaciación y deterioro. Los ojos se hunden debido a la pérdida de la grasa retroorbitaria y las glándulas lacrimales y salivares pueden atrofiarse, lo cual produce ausencia de lágrimas y sequedad de boca. El debilitamiento de los músculos abdominales y el gas procedente del sobrecrecimiento bacteriano de la parte superior del

Tabla 46-6 Signos clínicos de desnutrición

LUGAR	SIGNOS
Cara	Cara de luna llena (kwashiorkor), cara simiesca (marasmo)
Ojos	Sequedad ocular, palidez conjuntival, manchas de Bitot (vitamina A), edema periorbitario
Boca	Estomatitis angular, queilitis, glositis, inflamación y hemorragia de encías (vitamina C), hipertrofia parotídea
Dientes	Moteado de esmalte, retraso de la erupción
Cabello	Mate, escaso, quebradizo, hipopigmentado, signo de la bandera (bandas alternantes de color claro y normal), pestañas largas, alopecia
Piel	Flácida y arrugada (marasmo), brillante y edematosa (kwashiorkor), seca, hiperqueratosis folicular, hiper- e hipopigmentación parcheada (dermatosis de pavimento irregular o en pintura desconchada), erosiones, mala cicatrización de heridas
Uñas	Coiloniquia, placas ungueales delgadas y finas, fisuras o crestas
Musculatura	Emaciación muscular, especialmente en glúteos y muslos; signos de Chvostek o de Trousseau (hipocalcemia)
Huesos	Deformidades, generalmente como consecuencia de déficit de calcio, vitamina D o vitamina C
Abdomen	Distendido: hepatomegalia con hígado graso; puede haber ascitis
Cardiovascular	Bradicardia, hipotensión, disminución del gasto cardíaco, vasculopatía de pequeño vaso
Neurológico	Retraso global del desarrollo, pérdida de reflejos rotuliano y aquíleo, trastornos de la memoria
Hematológico	Palidez, petequias, diátesis hemorrágica
Conducta	Letárgica, apática, irritable al ser explorado

De Grover Z, Ee LC: Protein energy malnutrition, Pediatr Clin N Am *56:1055-1068, 2009.*

booksmedicos.org

Figura 46-4 Niño con emaciación grave.

Figura 46-5 Niño con edema generalizado.

intestino puede causar distensión abdominal. Los niños con emaciación grave están con frecuencia nerviosos e irritables.

En la *desnutrición edematosa* es más probable que el edema aparezca primero en los pies y después en la parte inferior de las piernas. Puede generalizarse rápidamente y afectar también a las manos, los brazos y la cara (fig. 46-5). Por encima de las extremidades edematosas se producen con frecuencia cambios cutáneos, como placas pigmentadas con gran descamación (dermatosis en pintura desconchada) con palidez en la piel subyacente, que se infecta fácilmente. El cabello es escaso, se desprende con facilidad y pierde su ondulación. En los niños con cabello oscuro, puede tornarse pálido o rojizo. Con frecuencia el hígado presenta mayor tamaño debido a infiltración grasa. Los niños con edema están tristes y se muestran apáticos, con frecuencia rechazan la alimentación.

Fisiopatología

Cuando la ingesta de un niño es insuficiente para cumplir las necesidades diarias, se producen cambios fisiológicos y metabólicos en progresión ordenada para conservar la energía y prolongar la vida. Este proceso se denomina *adaptación reductiva*. Los depósitos de grasa se movilizan para proporcionar energía. Más adelante se movilizan las proteínas del músculo, la piel y el aparato digestivo. La energía se conserva reduciendo la actividad física, el crecimiento, la reserva funcional de los órganos y las respuestas inflamatorias e inmunitaria. Estos cambios tienen consecuencias importantes:

- El hígado fabrica glucosa con menor facilidad, lo cual hace que el niño tenga más tendencia a la hipoglucemia. Produce menos albúmina, transferrina y otras proteínas de transporte. Tiene menor capacidad de asumir un exceso de proteínas en la dieta y de excretar toxinas.
- La producción de calor es menor, lo cual hace que el niño sea más vulnerable a la hipotermia.
- Los riñones tienen menor capacidad de eliminar el líquido y el sodio y el líquido se acumula fácilmente en la circulación, lo cual aumenta el riesgo de sobrecarga de líquido.
- El corazón tiene menor tamaño, es más débil y tiene un gasto reducido, por lo que la sobrecarga de líquido produce fácilmente la muerte por insuficiencia cardíaca.
- El sodio aumenta en el interior de las células debido a la mayor permeabilidad de las membranas celulares y a la reducción de la actividad de la bomba sodio/potasio, lo cual causa exceso de sodio corporal, retención de líquidos y edema.
- El potasio sale de las células y se excreta en orina, lo cual contribuye al desequilibrio electrolítico, la retención de líquidos, el edema y la anorexia.
- La pérdida de proteína muscular está acompañada de pérdida de potasio, magnesio, zinc y cobre.
- El aparato intestinal produce menos ácido gástrico y menos enzimas. Se reduce la motilidad y las bacterias pueden colonizar el estómago y el intestino delgado, lo cual lesiona la mucosa y produce la desconjugación de las sales biliares. Se alteran la digestión y la absorción.
- La replicación y la reparación celulares disminuye, lo cual aumenta el riesgo de traslocación bacteriana a través de la mucosa intestinal.
- Se altera la función inmunitaria, especialmente la inmunidad mediada por células. Las respuestas habituales a la infección pueden estar ausentes, incluso en casos de enfermedades graves, lo cual aumenta el riesgo de infecciones no diagnosticadas.
- Se reduce la masa eritrocitaria, con liberación de hierro, que requiere glucosa y aminoácidos para ser convertido en ferritina, lo cual aumenta el riesgo de hipoglucemia y de desequilibrios en los aminoácidos. Si la conversión a ferritina es incompleta, el hierro no ligado promueve el crecimiento de microorganismos y la formación de radicales libres.
- Los déficits de micronutrientes limitan la capacidad corporal de desactivar los radicales libres, lo cual causa daño celular. El edema y los cambios en el cabello y la piel son signos externos de lesión celular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 46-6 Los 10 pasos del tratamiento de la desnutrución aguda grave y sus intervalos aproximados de tiempo.

Cuando se prescribe un tratamiento es fundamental tener en cuenta estos cambios, de otra forma los órganos y sistemas se verán desbordados y se producirá la muerte rápidamente.

Principios del tratamiento

La figura 46-6 muestra los 10 pasos del tratamiento, que se dividen en 2 fases denominadas estabilización y rehabilitación. Estos pasos se aplican a todas las formas clínicas y a todas las localizaciones geográficas, incluidas Norteamérica y Europa. El objetivo de la fase de estabilización es reparar la función celular, corregir el desequilibrio hidroelectrolítico, restablecer la homeostasis y evitar la muerte debida a la tríada que incluye hipoglucemia, hipotermia e infección. El objetivo de la fase de rehabilitación es restaurar los tejidos emaciados (es decir, la recuperación del crecimiento). Es fundamental que el tratamiento se realice en progresión ordenada y que los mecanismos metabólicos sean reparados antes de que se produzca ningún intento de promover la ganancia de peso. Forzar la recuperación demasiado rápido tiene el riesgo de inducir un «síndrome de realimentación», potencialmente mortal.

Los cuidadores llevan a los niños a los centros sanitarios debido a una enfermedad, raramente debido a su desnutrición. Un error frecuente entre los sanitarios es centrarse en la enfermedad y tratarla como si fuera un niño bien nutrido. Este abordaje ignora los trastornos metabólicos de los niños desnutridos y puede ser mortal. Estos niños deberían ser considerados niños con desnutrición grave que tienen una complicación y el tratamiento debería seguir los 10 pasos. Otros dos errores potenciamente mortales son tratar el edema con diuréticos y dar una dieta hiperproteica en la fase inicial del tratamiento.

- ***Tratamiento de emergencia:*** La tabla 46-7 resume las recomendaciones terapéuticas para los niños desnutridos con shock y otras situaciones de emergencia. Debe tenerse en cuenta que el tratamiento de el shock en estos niños es diferente (menos rápido, volúmenes más pequeños, líquidos diferentes) del tratamiento del shock en los niños bien nutridos. Esta diferencia se debe a que con frecuencia coexisten el shock debido a la deshidratación y la sepsis y son difíciles de diferenciar por sus características clínicas. Por tanto, habría que guiarse por la respuesta al tratamiento: los niños con deshidratación responden al líquido i.v. mientras que aquellos con shock séptico no. Dado que los niños con desnutrición grave pueden sufrir rápidamente una sobrecarga de líquido, deben ser controlados de forma estrecha.
- ***Estabilización:*** La tabla 46-8 resume las recomendaciones terapéuticas para los pasos 1-7 de estabilización. La administración de antibióticos de amplio espectro (tabla 46-9) y la alimentación con pequeñas cantidades frecuentes de la dieta F75 (una leche baja en lactosa especialmente formulada con 75 kcal y 0,9 g de proteínas por 100 ml en la que se añade potasio, magnesio y micronutrientes), restablecen el control metabólico, tratan el edema y restauran el apetito. Debería evitarse la vía parenteral; los niños que no tienen apetito deberían ser alimentados mediante una sonda nasogástrica, ya que los nutrientes a su paso por la luz intestinal contribuyen a su reparación. La tabla 46-10 proporciona recetas para preparar los alimentos especiales y su composición en nutrientes. Se muestran dos recetas para la dieta F75: una no requiere cocinar y la otra está basada en cereales y tiene una menor osmolalidad, lo cual puede ser beneficioso para los niños con diarrea persistente. También se dispone de F75 en formato comercial, en las que las maltodextrinas sustituyen a parte del azúcar y en las que ya se han añadido potasio, magnesio, minerales y vitaminas.

  El estado de deshidratación se diagnostica erróneamente muchas veces en los niños con desnutrición grave, ya que los signos habituales (como el signo del pellizco, los ojos hundidos) pueden estar presentes incluso sin deshidratación. Por tanto, la rehidratación debe ser controlada de forma estrecha para detectar los signos de sobrecarga. Los niveles de electrolitos plasmáticos pueden inducir a confusión debido a la entrada del sodio de la sangre a las células y a la salida de potasio de las mismas. Mantener constante la ingesta de electrolitos y nutrientes (v. tabla 46-9) permite que los sistemas se estabilicen más rápidamente que el ajuste de la ingesta en función de los resultados del laboratorio.

  La tabla 46-11 da indicaciones para preparar la solución especial de rehidratación utilizada en la desnutrición grave (ReSoMal). La mezcla terapéutica combinada de minerales y vitaminas (CMV) contiene electrolitos, minerales y vitaminas y se añade a la solución ReSoMal y a la alimentación. Si no se dispone de ella, pueden añadirse potasio, magnesio, zinc y cobre en forma de solución estándar con electrolitos/minerales (la tabla 46-12 proporciona indicaciones) y un suplemento multivitamínico por separado.
- ***Rehabilitación***: Las señales de la entrada en esta fase son la reducción del edema o un edema mínimo y la recuperación del apetito.

  Se recomienda una transición controlada a lo largo de 3 días para evitar el «síndrome de realimentación». Tras la transición, deberían administrarse cantidades ilimitadas de una leche artificial de alto contenido energético y proteico como la dieta F100 (100 kcal y 3 g de proteínas por 100 ml) o un alimento terapéutico listo para comer (ATLC) o comidas familiares modificadas para tener un contenido comparable de energía y proteínas.

  Para realizar la transición, durante 2 días sustituir la dieta F75 por un volumen igual de la dieta F100 y después aumentar cada toma sucesiva en 10 ml hasta que el niño deje restos sin comer (generalmente alrededor de 200 ml/kg/día).

  Tras la transición, administrar 150-200 kcal/kg/día y 4-6 g proteínas/kg/día y continuar administrando potasio, magnesio y micronutrientes. Añadir hierro (3 mg/kg/día). Si está con lactancia materna, animar a que continúe.

  Los niños con desnutrición grave tienen retrasos del desarrollo, por lo que son fundamentales la atención cariñosa, el juego estructurado y la estimulación sensorial durante y después del tratamiento para ayudar a la recuperación de la función cerebral.

booksmedicos.org

Tabla 46-7 Tratamiento de emergencia en desnutrición grave

PROBLEMA	ACCIÓN INMEDIATA
Shock • letárgico o inconsciente y • frialdad en las manos Más uno: • relleno capilar lento (más de 3 segundos) o • pulso rápido y débil	1. Administrar oxígeno 2. Administrar glucosa estéril al 10% (5 ml/kg) i.v. 3. Administrar sueroterapia i.v. a 15 ml/kg durante 1 h: • Ringer lactato con glucosa al 5% o • suero salino hipotónico con glucosa al 5% o • solución Darrow a mitad de concentración con glucosa al 5% • si no se dispone de ninguno de los previos, Ringer lactato 4. Medir y registrar el pulso y la frecuencia respiratoria al inicio y cada 10 min Si existen signos de mejoría (disminución de las frecuencias cardíaca y respiratoria) repetir 15 ml/kg i.v. durante 1 h más. Después cambiar a rehidratación oral o nasogástrica con ReSoMal, 5-10 ml/kg a horas alternas (v. tabla 46-8, paso 3) Si no existen signos de mejoría, asumir shock séptico y: 1. Administrar sueroterapia de mantenimiento i.v. (4 ml/kg/h) mientras se espera la sangre 2. Solicitar 10 ml/kg de sangre total y transfundir lentamente a lo largo de 3 h. Si aparecen signos de insuficiencia cardiaca, administrar 5-7 ml/kg de concentrado de hematíes en lugar de sangre total 3. Administrar furosemida 1 ml/kg i.v. al inicio de la transfusión
Hipoglucemia Glucosa en sangre menor de 54 mg/dl	Véase tabla 46-8, paso 1 para su tratamiento
Deshidratación grave	*No* administrar líquido i.v. excepto si se encuentra en shock Véase table 46-8, paso 3 para su tratamiento
Anemia muy grave Hb menor de 4 g/dl	Si anemia muy grave (o Hb 4-6 g/dl Y dificultad respiratoria): 1. Administrar sangre total 10 ml/kg lentamente a lo largo de 3 h. Si aparecen signos de insuficiencia cardiaca, administrar 5-7 ml/kg de concentrado de hematíes en lugar de sangre total 2. Administrar furosemida 1 ml/kg i.v. al inicio de la transfusión
Cuidado ocular urgente Úlcera corneal	Si úlcera corneal: 1. Administrar inmediatamente vitamina A (<6 meses de edad, 50.000 UI; 6-12 meses 100.000 UI; >12 meses 200.000 UI) 2. Aplicar 1 gota de atropina (1%) en el ojo afectado para relajarlo y evitar la expulsión de la lente

Tabla 46-8 Recomendaciones terapéuticas para la estabilización

PASO	PREVENCIÓN	TRATAMIENTO
1. Evitar/tratar la hipoglucemia si glucosa plasmática <54 mg/dl	Evitar intervalos largos sin alimento y minimizar la necesidad de glucosa: 1. Alimentar inmediatamente 2. Alimentar cada 3 h día y noche (2 h si enfermo) 3. Alimentar con puntualidad 4. Mantener el calor 5. Tratar las infecciones (compiten por la glucosa) *Nota:* Con frecuencia coexisten hipoglucemia e hipotermia, y son signos de infección grave	Si está consciente: 1. Glucosa al 10% (50 ml) o toma de alimento (v. paso 7) o 1 cucharadita de azúcar bajo la lengua (lo que sea más rápido) 2. Alimentar cada 2 h al menos durante el primer día. Inicialmente administrar ¼ de la toma cada 30 min 3. Mantener el calor 4. Iniciar tratamiento con antibióticos de amplio espectro Si inconsciente: 1. Administrar inmediatamente glucosa estéril al 10% (5 ml/kg) por vía i.v. 2. Alimentar cada 2 h al menos durante el primer día. Inicialmente administrar ¼ de la toma cada 30 min. Utilizar sonda nasogástrica (NG) si no es capaz de beber 3. Mantener el calor 4. Iniciar tratamiento con antibióticos de amplio espectro
2. Evitar/tratar la hipotermia si <35 °C axilar; <35,5 °C rectal	Mantener caliente y seco y alimentar con frecuencia 1. Evitar el enfriamiento 2. Vestir con ropa cálida, incluida la cabeza y cubrir con una manta 3. Mantener caliente la habitación; evitar las corrientes de aire 4. Cambiar la ropa de vestir y de cama que esté mojada 5. No bañar si el estado es grave 6. Alimentar con frecuencia día y noche 7. Tratar las infecciones	Recalentamiento activo 1. Alimentar 2. Contacto piel con piel con el cuidador («técnica del canguro») o vestir con ropa caliente, cubrir la cabeza, envolver en una manta caliente y proporcionar calor indirecto (p. ej., calefactor; colchón de calor; lámpara incandescente) 3. Controlar la temperatura cada hora (o cada 30 min si se utiliza un calefactor) 4. Detener el recalentamiento cuando la temperatura rectal sea 36,5 °C

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 46-8 Recomendaciones terapéuticas para la estabilización *(cont.)*

PASO	PREVENCIÓN	TRATAMIENTO
3. Evitar/tratar la deshidratación	Reponer las pérdidas por deposiciones 1. Administrar ReSoMal tras cada deposición acuosa. ReSoMal (86 mg/dl Na) es una solución de rehidratación baja en sodio para casos de desnutrición	*No* administrar sueroterapia i.v. a menos que el niño se encuentre en shock 1. Administrar ReSoMal 5 ml/kg cada 30 min durante las primeras 2 h por vía oral o por sonda NG 2. Después administrar 5-10 ml/kg a horas alternas durante hasta 10 h. La cantidad depende de la pérdida por la deposición y de la sed. Alimentar en las horas restantes 3. Controlar cada hora e interrumpir si se desarrollan signos de sobrecarga (aumento de la frecuencia cardiaca en 25 latidos/min y de la frecuencia respiratoria en 5 respiraciones/min; aumento del edema; ingurgitación yugular) 4. Interrumpir cuando esté rehidratado (3 o más signos de hidratación: menos sediento, realiza micción, signo del pellizco en disminución, ojos menos hundidos, boca húmeda, lágrimas, menos letárgico, mejoría del pulso y de la frecuencia respiratoria).
4. Corregir desequilibrios electrolíticos-déficit de potasio y magnesio, exceso de sodio		1. Administrar suplementos de potasio (4 mEq/kg/día) y magnesio (1,2 mEq/kg/día) durante al menos 2 semanas (v. tabla 46-12) *Nota:* El potasio y el magnesio ya están añadidos a los envases de las dietas F75 y F100
5. Evitar/tratar las infecciones	Minimizar el riesgo de infección cruzada 1. Evitar la masificación 2. Lavado de manos 3. Administrar vacuna frente a sarampión a los niños no vacunados >6 meses	Las infecciones con frecuencia son silentes. Desde el primer día, administrar antibióticos de amplio espectro a todos los niños 1. Para elegir el antibiótico y la pauta véase tabla 46-9 2. Garantizar la administración de todas las dosis y que se haga con puntualidad 3. Cubrir las lesiones de la piel para que no se infecten *Nota:* Evitar esteroides, ya que deprimen la función del sistema inmunitario
6. Corregir los déficits de micronutrientes	*Nota:* ácido fólico, multivitamínicos, zinc, cobre y otros oligoelementos ya están añadidos a los envases de las dietas F75 y F100	*No* administrar hierro en la fase de estabilización 1. Administrar vitamina A el día 1 (menores de 6 meses 50.000 unidades; 6-12 meses 100.000 unidades; >12 meses 200.000 unidades) si el niño tiene algún signo ocular de déficit de vitamina A o ha tenido sarampión recientemente. Repetir esta dosis los días 2 y 14 2. Ácido fólico 1 mg (5 mg el día 1) 3. Zinc (2 mg/kg/día) y cobre (0,3 mg/kg/día). Éstos se encuentran en la solución de electrolitos/minerales y en la mezcla de vitaminas y minerales (CMV) y pueden añadirse a la alimentación y a la solución ReSoMal 4. Jarabe multivitaminas o CMV
7. Iniciar la alimentación con precaución		1. Administrar 8-12 tomas pequeñas de dieta F75 para proporcionar 130 ml/kg/día,100 kcal/kg/día y 1-1,5 g proteínas/kg/día 2. Si edema importante, reducir el volumen a 100 ml/kg/día 3. Mantener un registro de las ingestas de 24 h. Medir las tomas cuidadosamente. Registrar las sobras 4. Si el niño tiene poco apetito, persuadirle y animarle para que termine la toma. Si no la termina, volver a ofrecerla más tarde. Utilizar sonda NG si come 80% o menos de la cantidad ofrecida 5. Si recibe lactancia materna, animar a mantenerla pero administrar también la dieta F75 6. Cambiar a dieta F100 cuando vuelva a tener apetito (generalmente en una semana) y haya desaparecido o disminuido el edema 7. Pesar diariamente y registrar el peso

Tabla 46-9 Antibióticos recomendados*

Si no hay complicaciones	Amoxicilina oral 25 mg/kg dos veces al día durante 5 días
Si hay complicaciones (shock, hipoglucemia, hipotermia, lesiones cutáneas, infecciones respiratorias o urinarias o estupor/apatía)	Gentamicina (7,5 mg/kg i.v. o i.m.) una vez al día durante 7 días *y* Ampicilina (50 mg/kg i.v. o i.m.) cada 6 h durante 2 días, después amoxicilina oral (25-40 mg/kg) cada 8 h durante 5 días

*Los patrones de resistencia local pueden requerir el ajuste de estas pautas: asegurar que existe cobertura para gramnegativos.
Si se identifican infecciones específicas, añadir los antibióticos adecuados.
En caso de diarrea persistente/sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado, añadir metronidazol (7,5 mg/kg por vía oral) cada 8 h durante 7 días.

booksmedicos.org

Tabla 46-10 Preparación de las dietas con leche artificial F75 y F100

	F75[b] (INICIO)	F75[c] (INICIO) (CON CEREALES)	F100[d] (RECUPERACIÓN)
Leche desnatada en polvo (g)	25	25	80
Azúcar (g)	100	70	50
Harina de cereal (g)	—	35	—
Aceite vegetal (g)	30	30	60
Solución de electrolitos/minerales (ml)[a]	20	20	20
Agua: cantidad suficiente para (ml)	1.000	1.000	1.000
Contenido/100 ml			
Energía (kcal)	75	75	100
Proteína (g)	0,9	1,1	2,9
Lactosa (g)	1,3	1,3	4,2
Potasio (mEq)	4,0	4,2	6,3
Sodio (mEq)	0,6	0,6	1,9
Magnesio (mEq)	0,86	0,92	1,46
Zinc (mg)	2,0	2,0	2,3
Cobre (mg)	0,25	0,25	0,25
% Energía a partir de proteínas	5	6	12
% Energía a partir de grasa	32	32	53
Osmolalidad (mOsm/l)	413	334	419

Batir a velocidad alta para evitar que el aceite se separe.
[a]Véase tabla 46-12 para la preparación, o utilizar mezcla combinada de minerales y vitaminas comercializada (CMV).
[b]Puede hacerse una dieta F75 comparable a partir de 35 g de leche entera en polvo, 100 g de azúcar, 20 g de aceite, 20 ml de solución de electrolitos/minerales y agua en cantidad suficiente para 1.000 ml; o a partir de 300 ml de leche de vaca entera, 100 g de azúcar, 20 g de aceite, 20 ml de solución de electrolitos/minerales y agua en cantidad suficiente para 1.000 ml.
[c]Esta fórmula de baja osmolalidad puede ser útil para los niños con disentería o diarrea persistente. Cocinar durante 4 minutos.
[d]Una dieta F100 comparable puede elaborarse a partir de 110 g de leche entera en polvo, 50 g de azúcar, 30 g de aceite, 20 ml de solución de electrolitos/minerales y agua en cantidad suficiente para 1.000 ml; o con 880 ml de leche de vaca entera, 75 g de azúcar, 20 g de aceite, 20 ml de solución de electrolitos/minerales y agua en cantidad suficiente para 1.000 ml.

Tabla 46-11 Preparación de la solución de rehidratación en la desnutrición (ReSoMal)

INGREDIENTE	CANTIDAD
Agua	2 l
SRO OMS	Un sobre de 1l*
Sacarosa	50 g
Solución de electrolitos/minerales[†]	ml

ReSoMal contiene 37,5 mEq de sodio y 40 mEq de potasio/l.
*El sobre contiene 2,6 g de cloruro sódico, 2,9 g de citrato sódico, 1,5 g de cloruro sódico y 13,5 g de glucosa.
[†]Véase tabla 46-12 para la preparación, o utilizar la mezcla terapéutica combinada de minerales y vitaminas ya comercializada (CMV).

Tabla 46-12 Preparación de la solución concentrada de electrolitos/minerales*

INGREDIENTE	g	mol/20 ml
Cloruro potásico: KCl	224,0	24 mmol
Citrato tripotásico	81,0	2 mmol
Cloruro magnésico: $mgCl_2$. $6H_2O$	76,0	3 mmol
Acetato de zinc: acetato $Zn.2H_2O$	8,2	300 µmol
Sulfato de cobre: $CuSO_4$. $5H_2O$	1,4	45 µmol
Agua: cantidad suficiente para	2.500 ml	

Añadir 20 ml cuando se prepare 1 l de alimento o de ReSoMal.
*Hacerla nueva mensualmente. Utilizar agua hervida templada.

Tratamiento comunitario: Muchos niños con desnutrición aguda grave pueden ser identificados en sus comunidades antes de que surjan complicaciones médicas. Si estos niños tienen buen apetito y buen estado clínico, pueden ser rehabilitados en el domicilio mediante tratamientos comunitarios, que tienen el beneficio añadido de reducir su exposición a las infecciones nosocomiales y proporcionar una continuidad de cuidados tras su recuperación. También reduce el tiempo que los cuidadores pasan fuera de casa y su coste de oportunidad y puede ser rentable para los servicios de salud.

La figura 46-7 muestra los criterios para el tratamiento hospitalario frente al ambulatorio. Para maximizar la cobertura y el cumplimiento, los tratamientos comunitarios tienen 4 elementos principales: movilización y sensibilización de las comunidades; detección activa de los casos; atención terapéutica y seguimiento tras el alta.

Los tratamientos ambulatorios incluyen los pasos 8-10, más un antibiótico de amplio espectro (paso 5). Generalmente se proporcionan ATLC, especialmente en los momentos de escasez de alimentos. Los ATLC están diseñados sobre todo para rehabilitar a niños con desnutri-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

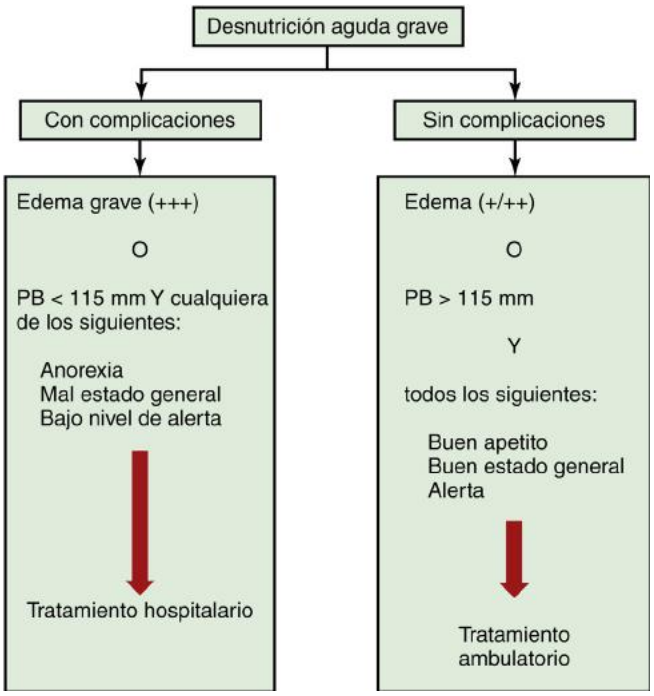

Figura 46-7 Diagrama de flujo del tratamiento hospitalario y ambulatorio en el niño con desnutrición aguda grave. PB, perímetro del brazo.

ción aguda grave en su domicilio. Tiene un alto contenido energético y proteico y tiene electrolitos y micronutrientes añadidos. El ATLC más utilizado es una pasta espesa que contiene leche en polvo, cacahuetes, aceite vegetal y azúcar. Los microorganismos no crecen en él debido a su bajo contenido en líquido. Los niños hospitalizados que han completado los pasos 1-7 y la transición pueden ser transferidos al tratamiento comunitario para completar su rehabilitación, por lo que reducen su estancia hospitalaria a aproximadamente 7-10 días.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

46.1 Síndrome de realimentación

Robert M. Kliegman

El **síndrome de realimentación** puede complicar la rehabilitación nutricional aguda de los niños con desnutrición por cualquier causa (tabla 46-13). El síndrome de realimentación es infrecuente cuando se siguen las recomendaciones de la OMS para el tratamiento de la desnutrición (v. cap. 46); sin embargo, puede producirse tras una alimentación claramente agresiva por vía enteral o parenteral. En la desnutrición generalmente existen electrolitos plasmáticos normales pero se asocia a depleción de electrolitos intracelulares. Cuando se administra un exceso de hidratos de carbono, el consiguiente aumento de los niveles de insulina puede producir hipopotasemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. La piedra angular del síndrome de realimentación es el desarrollo de una hipofosfatemia grave por captación celular de fosfato durante la primera semana de comenzar la realimentación. Los niveles plasmáticos de fosfato ≤0,5 mmol/l pueden causar debilidad, rabdomiolisis, disfunción neutrofílica, insuficiencia cardiorrespiratoria, arritmias, convulsiones, alteración del nivel de conciencia o muerte súbita. Los niveles de fosfato deberían ser controlados durante la realimentación, y si son bajos, debería administrarse fosfato durante la realimentación para tratar la hipofosfatemia grave (v. cap. 55.6).

Tabla 46-13 Signos y síntomas clínicos del síndrome de realimentación

HIPOFOSFATEMIA	HIPOPOTASEMIA	HIPOMAGNESEMIA	DEFICIENCIA DE VITAMINAS/TIAMINA	RETENCIÓN DE SODIO	HIPERGLUCEMIA
Cardíacos Hipotensión Disminución del gasto cardíaco **Respiratorios** Alteración de la contracción del diafragma Disnea Insuficiencia respiratoria **Neurológicos** Parestesias Debilidad Confusión Desorientación Letargia Parálisis arrefléxica Convulsiones Coma **Hematológico** Disfunción leucocitaria Hemólisis Trombocitopenia **Otros** Muerte	**Cardíacos** Arritmias **Respiratorios** Insuficiencia **Neurológicos** Debilidad Parálisis **Gastrointestinales** Náuseas Vómitos Estreñimiento **Musculares** Rabdomiólisis Necrosis muscular Otros Muerte	**Cardíacos** Arritmias **Neurológicos** Debilidad Temblor Tetania Convulsiones Alteración del estado mental Coma **Gastrointestinales** Náuseas Vómitos Diarrea **Otros** Hipopotasemia e hipocalcemia resistentes Muerte	Encefalopatía Acidosis láctica Muerte	Sobrecarga de líquidos Edema pulmonar Compromiso cardíaco	**Cardíacos** Hipotensión **Respiratorios** Hipercapnia Insuficiencia **Otros** Cetoacidosis Coma Deshidratación Alteración de la función inmunitaria

Datos de Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS: Review of RFS, Nutr Clin Pract *20:625-633, 2005. De Fuentebella J, Kerner JA: Refeeding syndrome,* Pediatr Clin N Am *56:1201-1210, 2009.*

booksmedicos.org

Bibliografía

Ashworth A, Khanum S, Jackson A, et al: Guidelines for the inpatient treatment of severely malnourished children, *World Health Organization*, 2003.

Beddington J, Asaduzzaman M, Clark M, et al: *Achieving food security in the face of climate change: Final Report from the Commission on Sustainable Agriculture and Climate Change,* Copenhagen, 2012, CCAFS. http://www.ccafs.cgiar.org/commission.

Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low- and middle-income countries, *Lancet* 382:427-451, 2013. http://www.globalnutritionseries.org.

Carvalho NF, Kenney RD, Carrington PH, et al: Severe nutritional deficiencies in toddlers resulting from health food milk alternatives, *Pediatrics* 107(4), 2001, e–46.

Engle P, Grantham-McGregor S, Black M, et al: How to avoid the loss of potential in over 200 million young children in the developing world, *Child Health Educ* 1(2):58-72, 2009.

FAO, IFAD and WFP: *The State of Food Insecurity in the World 2013.The multiple dimensions of food security,* Rome, 2013, FAO. http://www.fao.org/docrep/018/i33434e.pdf.

Godfray HCJ, Beddington JR, Crute IR, et al: Food security: The challenge of feeding 9 billion people, *Science* 327:812-818, 2010.

Gordon-Larsen P, Jones-Smith J: Challenges in ameliorating hunger while preventing obesity, *Lancet* 380:787-788, 2012.

Haddad L: Why India needs a national nutrition strategy, *BMJ* 343:d6687, 2011.

Jay-Russell MT: Raw (unpasteurized) milk: are health-conscious consumers making an unhealthy choice? *Clin Infect Dis* 51:1418-1419, 2010.

Ludwig DS, Blummenthal SJ, Willett WC: Opportunities to reduce childhood hunger and obesity, *JAMA* 308(24):2567-2568, 2012.

Shatrugna V, Srivatsan R: The right to food security, *BMJ* 345:e8273, 2012.

Tierney EP, Sahe RJ, Shwayder T: Kwashiorkor from a severe dietary restriction in an 8-month infant in suburban Detroit, Michigan: case report and review of the literature, *Int J Dermatol* 49:500-506, 2010.

Trehan I, Goldbach HS, LaGrone LN, et al: Antibiotics as part of the management of severe acute malnutrition, *N Engl J Med* 368:425-435, 2013.

United Nations Department of Economic and Social Affairs: *The Millennium Development Goals Report 2013,* New York, 2013, United Nations. http://mdgs.un.org.

Valid International: *Community-based therapeutic care (CTC): A field manual*, Oxford, 2006, Valid International.

Von Grebmer K, Ringler C, Rosegrant MW, et al: 2012 *Global Hunger Index. The Challenge of hunger: Ensuring sustainable food security under land, water, and energy stresses,* Bonn, 2012, Welthungerhilfe, IFPRI, and Concern Worldwide. http://dx.doi/org/10.2499/9780896299429.

Vygen SB, Roberfroid D, Captier V, et al: Treatment of severe acute malnutrition in infants aged ≤6 months in Niger, *J Pediatr* 162:515-521, 2013.

World Bank. *Nutrition in the post-2015 development agenda: Report of an Expert Consultation.* Washington, 2013. http://www-wds.worldbank.org/external/default/WDSContentServer/WDSP/IB/2013/03/13/000333037_20130313115043/R.

World Health Organization: *Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common illnesses*, Geneva, 2013, WHO.

World Health Organization: *Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers,* ed 2, Geneva, in press, WHO.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 47

Sobrepeso y obesidad

Sheila Gahagan

La obesidad es un problema importante de salud pública en pediatría que se asocia a un alto riesgo de complicaciones en la infancia y a un aumento de morbilidad y mortalidad a lo largo de toda la vida adulta.

EPIDEMIOLOGÍA

La obesidad es un problema global de salud pública que respeta únicamente regiones de extrema pobreza con escasez crónica de alimentos como África Subsahariana y Haití. En 2008, según la Organización Mundial de la Salud, más de 1.400 millones de personas ≥20 años de edad tenían sobrepeso u obesidad.

En Estados Unidos, 36% de los adultos es obeso y un 35% adicional de los adultos tiene sobrepeso. En los niños, la prevalencia de la obesidad aumentó un 300% en aproximadamente 40 años. El National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009-2010 encontró que 32% de los niños de 2-19 años de edad tenía sobrepeso u obesidad y 17% de los niños se hallaban en el rango de obesidad. El riesgo de los niños varía significativamente en función de la raza. En 2009-2010, 24% de los niños y adolescentes negros no hispanos, 21% de los hispanos y >20% de los indios nativos americanos y de Alaska eran obesos comparado con 14% de los niños de raza blanca. En todos los grupos raciales, una mayor educación materna confiere protección frente a la obesidad infantil.

La obesidad de los padres se correlaciona con un mayor riesgo de obesidad en sus hijos. Los factores prenatales como el peso elevado previo a la concepción, la ganancia de peso durante el embarazo y el tabaquismo materno se asocian a un mayor riesgo de obesidad futura. Paradójicamente, el retraso del crecimiento intrauterino con compensación precoz en la lactancia se asocia al desarrollo de adiposidad central y a riesgo cardiovascular en la edad adulta. La lactancia materna sólo es un protector modesto frente a la obesidad. Los lactantes con niveles elevados de reactividad negativa (temperamento) tienen un alto riesgo de obesidad. Una mejor autorregulación es protectora.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL

La obesidad o el aumento de adiposidad se define mediante el índice de masa corporal (IMC), que es una excelente aproximación de la determinación más directa de la grasa corporal. IMC = peso en kilogramos/(talla en metros)^2. Los adultos con un IMC ≥30 cumplen el criterio de obesidad, y aquellos con un IMC 25-30 se encuentran en el intervalo de sobrepeso. Durante la infancia, los niveles de grasa corporal varían, comenzando por una elevada adiposidad durante la lactancia. Los niveles de grasa corporal disminuyen durante aproximadamente 5,5 años hasta el período llamado *rebote adipositario,* cuando la grasa corporal se encuentra típicamente a un nivel mínimo. Entonces la adiposidad aumenta hasta la primera parte de la edad adulta (fig. 47-1). Por tanto, la obesidad y el sobrepeso se definen utilizando los percentiles del IMC; los niños >2 años de edad con un IMC ≥95° percentil cumplen el criterio de obesidad, y aquellos con un IMC entre el 85° y el 95° se encuentran en el rango de sobrepeso.

ETIOLOGÍA

Los seres humanos tienen la capacidad de almacenar energía en el tejido adiposo, lo cual les permite la supervivencia en tiempos de escasez de alimentos. Además, los seres humanos prefieren de forma innata los alimentos dulces y salados y rechazan los sabores amargos. Muchas verduras son amargas. Estas preferencias probablemente son reflejo de adaptaciones evolutivas para evitar consumir plantas tóxicas. De todas formas, la exposición repetida a alimentos saludables promueve su aceptación y el gusto por los mismos, especialmente en la primera parte de la vida. De forma simplista, la obesidad es el resultado de un desequilibrio de la ingesta calórica y el gasto de energía. Incluso el exceso calórico progresivo pero mantenido causa un exceso de adiposidad. La adiposidad individual es la consecuencia de una interacción compleja entre el hábito corporal, el apetito, la ingesta nutricional, la actividad física y el gasto energético, genéticamente determinados. Los factores ambientales establecen la cantidad de alimentos disponibles, las preferencias por algunos alimentos, el nivel de actividad física y las preferencias por determinadas actividades.

Cambios ambientales

A lo largo de las pasadas 4 décadas, el ambiente alimentario ha cambiado de forma considerable. Los cambios en la industria alimentaria están relacionados en parte con cambios sociales, ya que las familias extensas se encuentran más dispersas. Cada vez menos familias preparan las comidas de forma habitual. Los alimentos son preparados cada vez más por una industria alimentaria, con altos niveles de calorías, hidratos de carbono simples y grasa. El precio de muchos alimentos se ha reducido en función del presupuesto familiar. Estos cambios, en combinación con la presión del mercado, han tenido como consecuencia porciones cada vez más grandes y un mayor número de tentempiés entre las comidas. Se añade a estos factores el aumento del consumo de bebidas ricas en hidratos de carbono, incluidas las colas, las bebidas deportivas y los zumos de frutas.

Un tercio de los niños de EE.UU. consumen comida rápida diariamente. Una comida típica de este tipo puede contener 2.000 kcal y 84 g de grasa. Muchos niños consumen 4 raciones de bebidas ricas en hidratos de carbono al día, lo cual conlleva 560 kcal adicionales de bajo valor nutricional. Las bebidas endulzadas se han asociado a un mayor riesgo de obesidad porque los niños que beben elevadas cantidades de azúcar no consumen menos comida. El considerable aumento en el uso del sirope de maíz rico en fructosa para endulzar bebidas y alimentos preparados es otro importante cambio ambiental, lo cual conlleva la disponibilidad de calorías baratas.

Desde la Segunda Guerra Mundial, los niveles de actividad física en los niños y los adultos han disminuido. Los cambios en el entorno urbanístico han causado un mayor uso de los coches y un menor tiempo dedicado a caminar. El trabajo es cada vez más sedentario y muchos sectores de la sociedad no realizan actividades físicas durante su tiempo libre. En el caso de los niños, las restricciones presupuestarias y la presión para aumentar el rendimiento académico han conllevado una disminución del tiempo dedicado a la educación física en las escuelas. La percepción de una escasa seguridad en los vecindarios es otro factor que puede reducir los niveles de actividad física, ya que los niños deben permanecer en el interior de los domicilios. La aparición de la televisión, los ordenadores y los videojuegos ha aumentado las oportunidades de realizar actividades sedentarias que no consumen calorías.

También pueden contribuir los cambios en otra conducta de salud, el sueño. En las 4 últimas décadas, los niños y los adultos han reducido el tiempo que pasan durmiendo. Los motivos de estos cambios pueden estar asociados al aumento de tiempo en el trabajo y viendo la televisión, además de un ritmo de vida generalmente más rápido. La pérdida parcial de sueño de forma crónica puede aumentar el riesgo de ganancia de peso y obesidad, con un impacto posiblemente mayor en niños que en adultos. En estudios realizados en varones jóvenes, sanos y delgados, una duración de sueño corta se asoció a una disminución de los niveles de leptina y a un aumento de los niveles de grelina, junto con un aumento del apetito. La deuda de sueño también produce una disminución de la tolerancia a la glucosa y de la sensibilidad a la insulina asociada a alteraciones en los glucocorticoides y en la actividad simpática. Algunos efectos de la deuda de sueño pueden estar relacionados con las orexinas, péptidos sintetizados en el hipotálamo lateral que pueden aumentar la alimentación, la alerta, la actividad simpática y/o la actividad del neuropéptido Y.

Genética

Los determinantes genéticos tienen también importancia en la susceptibilidad individual a la obesidad (tabla 47-1). Los hallazgos procedentes de los estudios de asociación de genoma completo explican una proporción muy pequeña de la variabilidad interindividual en la obesidad. Un ejemplo importante, el gen *FTO* en 16q12, se asocia a adiposidad en la infancia, probablemente explicada por un aumento de la ingesta de energía (tabla 47-1). También se han identificado formas monogénicas de obesidad, como el déficit de MC4R, asociado a obesidad de inicio precoz y a una conducta de búsqueda de alimento. Además, existen enfermedades

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

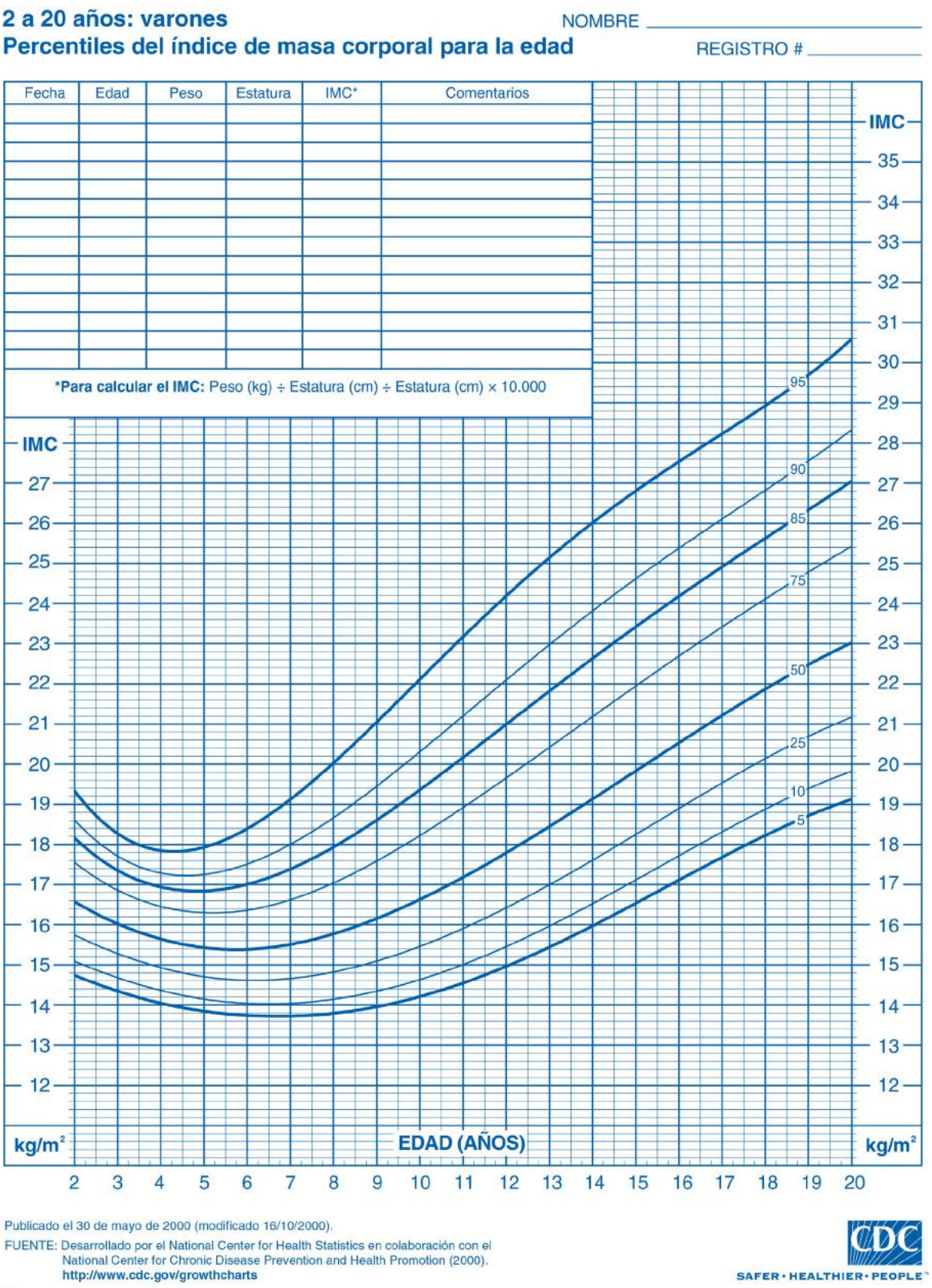

Figura 47-1 Perfiles del índice de masa corporal (IMC) para la edad para niños y adultos varones *(A)* y niñas y mujeres *(B)*. Desarrollado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000). Véase www.cdc.gov/growthcharts

booksmedicos.org

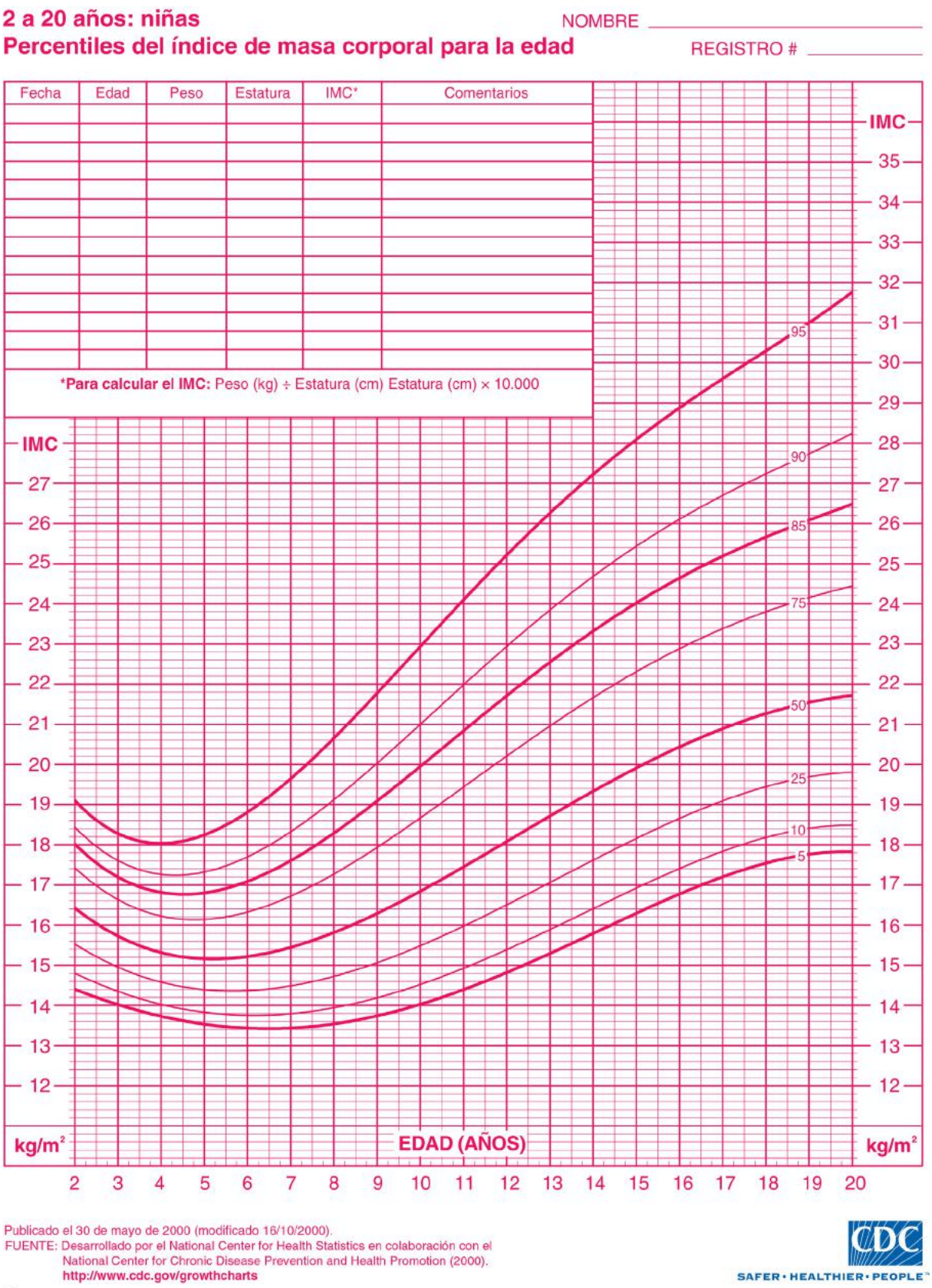

B

Figura 47-1 ***(cont.)***

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 47-1 Causas endocrinas y genéticas de obesidad

ENFERMEDADES	SÍNTOMAS	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS
ENDOCRINAS		
Déficit de GH	Talla baja, crecimiento lineal lento	Respuesta evocada de GH, IGF-1
Hiperinsulinismo	Nesidioblastosis, adenoma pancreático, hipoglucemia, síndrome de Mauriac	Niveles de insulina
Hipotiroidismo	Talla baja, ganancia de peso, astenia, estreñimiento, intolerancia al frío, mixedema	TSH, T_4 libre
Seudohipoparatiroidismo	Metacarpianos cortos, calcificaciones subcutáneas, dismorfia facial, retraso mental, talla baja, hipocalcemia, hiperfosfatemia	AMPc urinario tras perfusión de PTH sintética
Síndrome de Cushing	Obesidad central, hirsutismo, cara de luna llena, hipertensión	Prueba de supresión de dexametasona
GENÉTICAS		
Déficit de pro-opiomelanocortina	Obesidad, pelo rojo, insuficiencia suprarrenal, hiperproinsulinemia	Mutaciones que causan pérdida de función en el gen de la *POMC*
Deleción 9q34	Obesidad de inicio precoz, retraso mental, braquicefalia, sinofridia, prognatismo, alteraciones de la conducta y el sueño	Deleción 9q34
Mutación del gen de la leptina o de su receptor	Obesidad grave de inicio precoz, infertilidad (hipogonadismo hipogonadotrófico)	Leptina
Mutación del gen del receptor de la melanocortina 4	Obesidad grave de inicio precoz, aumento del crecimiento lineal, hiperfagia, hiperinsulinemia Causa genética conocida de obesidad más frecuente Los homocigotos evolucionan peor que los heterocigotos	Mutación en *MC4R*
Mutaciones del gen *ENPP1*	Resistencia a la insulina, obesidad infantil	Mutación genética en el cromosoma 6q
Obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y falta de regulación autonómica (ROHHAD, por sus siglas en inglés)	Con frecuencia se confunde con el síndrome de hipoventilación central congénita (SHCC), se presenta en ≥1,5 años de edad con ganancia de peso, hiperfagia, hipoventilación, parada cardiaca, diabetes insípida central, hipotiroidismo, déficit de hormona del crecimiento, insensibilidad al dolor, hipotermia, pubertad precoz, tumores de la cresta neural	Genes desconocidos Puede ser un síndrome paraneoplásico
Polimorfismo del gen *FTO*	Pérdida de regulación de la hormona acil-grelina, escasa supresión del apetito pospandrial	Homocigoto para alelo AA de *FTO*
Síndrome de Alstrom	Retraso mental, retinitis pigmentaria, diabetes mellitus, sordera, hipogonadismo, degeneración retiniana	Gen *ALMS1*
Síndrome de Bardet-Biedl	Retinitis pigmentaria, alteraciones renales, polidactilia, hipogonadismo	Gen *BBS1*
Síndrome de Biemond	Retraso mental, coloboma en iris, hipogonadismo, polidactilia	
Síndrome de Carpenter	Polidactilia, sindactilia, sinostosis craneal, retraso mental	Mutaciones en el gen *RAB23,* localizado en el cromosoma 6 en humanos
Síndrome de Cohen	Obesidad de inicio en la etapa media de la infancia, talla baja, incisivos maxilares prominentes, hipotonía, retraso mental, microcefalia, disminución de la agudeza visual	Mutaciones en el gen *VPS13B* (con frecuencia denominado gen *COH1*) en el locus 8q22
Síndrome de Down	Talla baja, dismorfia facial, retraso mental	Trisomía 21
Síndrome de Fröhlich	Tumor hipotalámico	
Síndrome de Prader-Willi	Hipotonía neonatal, crecimiento lento en la lactancia, manos y pies pequeños, retraso mental, hipogonadismo, hiperfagia que causa una obesidad grave, aumento paradójico de la grelina	Deleción parcial del cromosoma 15 o pérdida de genes de origen paterno
Síndrome de Turner	Disgenesia ovárica, linfedema, cuello alado, talla baja, retraso mental	Cromosoma XO

AMPc, adenosina monofosfato cíclico; GH, hormona del crecimiento; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; PTH, hormona paratiroidea; T4 libre, tiroxina libre; TSH, tirotropina.

genéticas asociadas a obesidad, como el síndrome de Prader-Willi, que se debe a la ausencia de genes con impronta paterna en la región 15q11.2–q13. El síndrome de Prader-Willi se caracteriza por un apetito insaciable y una búsqueda constante de comida. La modificación ambiental epigenética de los genes puede tener una función en el desarrollo de obesidad, especialmente durante el período fetal y los primeros años de la vida.

Fisiología endocrina y nerviosa

El control de los «combustibles almacenados» y el control a corto plazo de la ingesta de alimentos (apetito y saciedad) se producen mediante ciclos de retroalimentación neuroendocrina que comunican el tejido adiposo, el aparato gastrointestinal y el sistema nervioso central (fig. 47-2). Las hormonas gastrointestinales, como la colecistocinina, el péptido relacionado con el glucagón-1, el péptido YY y la retroalimentación nerviosa vagal promueven la saciedad. La grelina estimula el apetito. El tejido adiposo proporciona una retroalimentación sobre los niveles de depósito de energía al cerebro mediante la liberación hormonal de adiponectina y leptina. Estas hormonas actúan sobre el núcleo arciforme en el hipotálamo y sobre el núcleo del tracto solitario en el tronco del encéfalo y, a su vez, activan diferentes redes neuronales. Los adipocitos secretan adiponectina a la sangre, con una reducción de los niveles en respuesta a la obesidad y un aumento de los niveles en respuesta al ayuno. Los niveles bajos de adiponectina se asocian a una menor sensibilidad a la insulina y a resultados cardiovasculares adversos. La leptina está directamente implicada en la saciedad ya que los niveles bajos de leptina estimulan la ingesta de alimentos y los niveles altos inhiben el apetito en modelos animales y en voluntarios humanos sanos. La adiposidad se correlaciona con los niveles plasmáticos de leptina en los niños y los adultos, aunque la direccionalidad del efecto sigue sin estar clara.

Numerosos neuropéptidos cerebrales, como el péptido YY, el péptido relacionado con el agouti y la orexina, parecen estimular el apetito, mientras que las melanocortinas y la hormona estimuladora de α-melanocortina están implicadas en la saciedad. El control neuroendocrino del apetito y el peso implica un sistema de retroalimentación negativo, equilibrado entre el control del apetito a corto plazo y el control de la adiposidad a largo plazo (incluida la leptina). El péptido YY reduce la ingesta de comida mediante la vía vago-tronco del encéfalo-hipotálamo. Los cambios en el péptido YY a lo largo del desarrollo son evidentes, ya que los lactantes tienen niveles más elevados que los niños escolares y los adultos. Los niños obesos tienen niveles más bajos de péptido YY en ayunas en comparación con los adultos. La pérdida de peso puede restablecer los niveles de péptido YY en niños, incluso cuando esto no ocurre en adultos. Además, los

booksmedicos.org

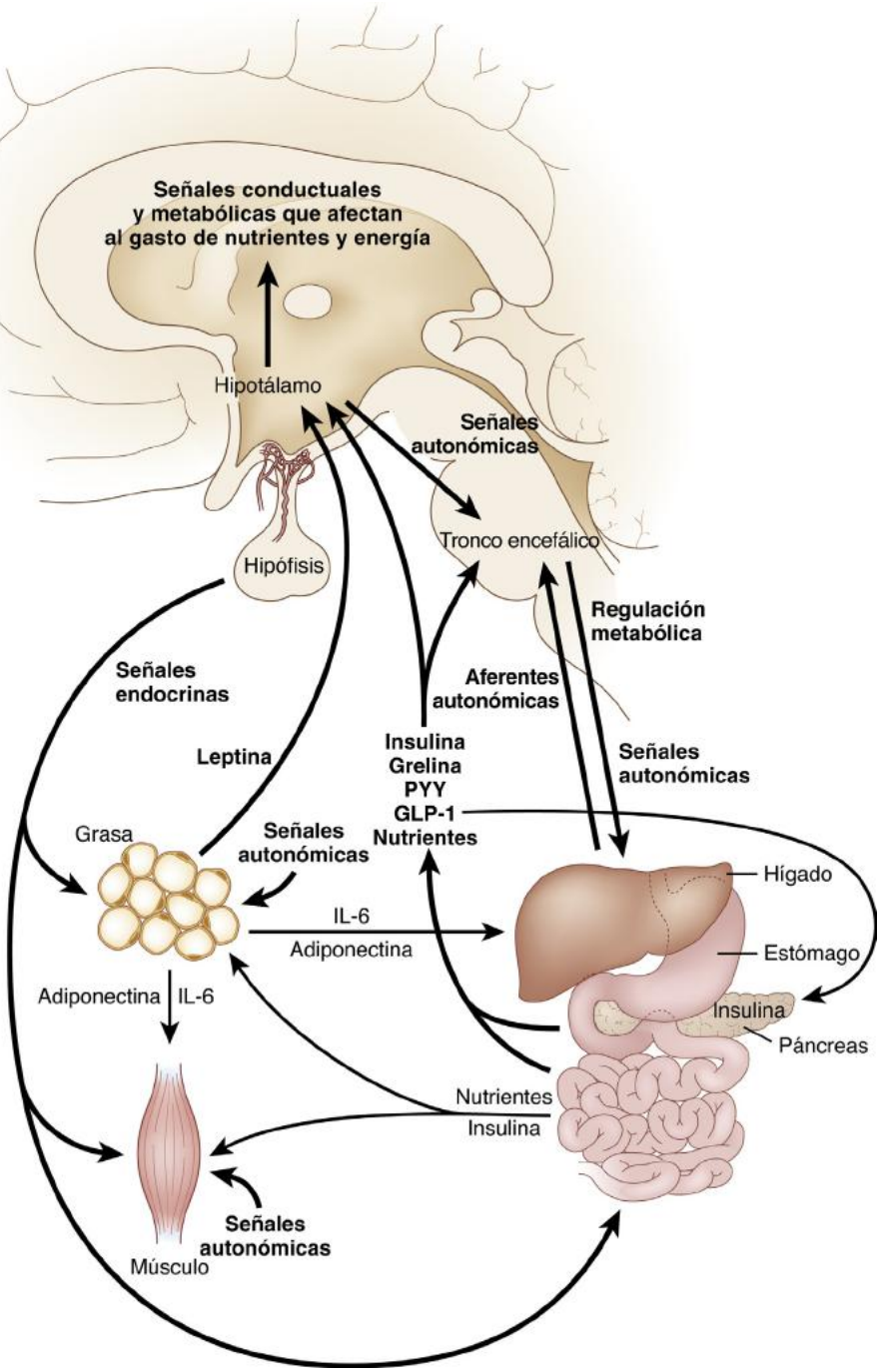

Figura 47-2 **Regulación de la homeostasis energética por el eje cerebro-tejido adiposo-intestino.** La leptina estimula las neuronas anorexígenas del hipotálamo e inhibe las neuronas orexigénicas. La adiponectina estimula la utilización de glucosa en el hígado y el músculo y aumenta la sensibilidad a la insulina, mientras que la interleucina-6 (IL-6) contribuye a la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, el músculo y el hígado. El péptido YY (PYY) inhibe las neuronas orexígenas y el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) estimula las neuronas anorexígenas del hipotálamo. El GLP-1 también aumenta la secreción de insulina pancreática estimulada por la glucosa y suprime la secreción de glucagón. La insulina estimula la captación de glucosa por el tejido adiposo y el músculo, potencia la lipogénesis, suprime la producción hepática de glucosa y tiene un efecto inhibidor sobre el sistema anorexígeno hipotalámico. La grelina estimula las vías orexígenas hipotalámicas. (*Modificada de Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM:* Williams Textbook of Endocrinology, *12.ª ed., Filadelfia, 2011, Saunders. fig. 35-1.*)

pacientes homocigotos para el alelo *FTO* de riesgo de obesidad muestran una escasa regulación de la hormona orexígena acil-grelina y tienen una escasa supresión del apetito pospandrial.

COMORBILIDAD

Las complicaciones de la obesidad pediátrica se producen durante la infancia y la adolescencia y persisten en la edad adulta. Un motivo importante para prevenir y tratar la obesidad pediátrica es el mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en etapas posteriores de la vida. El Estudio de Crecimiento de Harvard encontró que los niños varones que tenían sobrepeso durante la adolescencia tenían el doble de posibilidades de morir por una enfermedad cardiovascular que aquellos que tenían un peso normal. La comorbilidad más inmediata incluye la diabetes tipo 2, la hipertensión, la hiperlipemia y la esteatosis hepática no alcohólica (tabla 47-2). La resistencia a la insulina aumenta cuando se incrementa la adiposidad y afecta de forma independiente al metabolismo lipídico y a la salud cardiovascular. El síndrome metabólico (obesidad central, hipertensión, intolerancia a la glucosa e hiperlipemia) aumenta el riesgo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 47-2 Comorbilidad asociada a la obesidad

ENFERMEDADES	SÍNTOMAS POSIBLES	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS
CARDIOVASCULAR		
Dislipemia	HDL <40, LDL >130, colesterol total >200	Colesterol total en ayunas, HDL, LDL, triglicéridos
Hipertensión	PAS >95% para sexo, edad, talla	Determinaciones seriadas, análisis de orina, electrólitos, nitrógeno ureico en sangre, creatinina
ENDOCRINA		
Diabetes mellitus tipo 2	Acantosis *nigricans*, poliuria, polidipsia	Glucemia basal >110, hemoglobina A_{1c}, niveles de insulina, péptido C, prueba de tolerancia oral a la glucosa
Síndrome metabólico	Adiposidad central, resistencia a la insulina, dislipemia, hipertensión, intolerancia a la glucosa	Glucosa basal, colesterol LDL y HDL
Síndrome del ovario poliquístico	Menstruaciones irregulares, hirsutismo, acné, resistencia a la insulina, hiperandrogenismo	Ecografía pélvica, testosterona libre, LH, FSH
GASTROINTESTINAL		
Cálculos biliares	Dolor abdominal, vómitos, ictericia	Ecografía
Esteatosis hepática no alcohólica (EANA)	Hepatomegalia, dolor abdominal, edema en zonas declives, ↑ transaminasas Puede progresar a fibrosis, cirrosis	AST, ALT, ecografía, TC o RM
NEUROLÓGICA		
Seudotumor cerebral	Cefaleas, trastornos visuales, papiledema	Presión de apertura del líquido cefalorraquídeo, TC, RM
Migrañas	Cefaleas hemicraneales	Ninguna
TRAUMATOLÓGICA		
Enfermedad de Blount (tibia vara)	Arqueamiento grave de las tibias, dolor de rodillas, cojera	Radiografías de rodilla
Problemas musculoesqueléticos	Lumbalgia, artralgias, esguinces frecuentes, cojera, dolor de cadera, dolor en la ingle, arqueamiento de las piernas	Radiografías
Epifisiólisis de la cabeza femoral	Dolor de cadera, dolor de rodilla, cojera, disminución de la movilidad de la cadera	Radiografías de las caderas
PSICOLÓGICA		
Complicaciones conductuales	Ansiedad, depresión, baja autoestima, trastornos de la alimentación, signos de depresión, empeoramiento del rendimiento escolar, aislamiento social, problemas de acoso	Child Behavior Checklist, Children's Depression Inventory, Peds QL, Eating Disorder Inventory 2, valoraciones subjetivas del estrés y de la depresión, Behavior Assessment System for Children, Pediatric Symptom Checklist
PULMONAR		
Asma	Disnea, sibilancias, tos, intolerancia al ejercicio	Pruebas de función pulmonar, flujo máximo
Apnea obstructiva del sueño	Ronquidos, apnea, sueño inquieto, problemas conductuales	Polisomnografía, hipoxia, electrólitos (acidosis respiratoria con alcalosis metabólica)

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; FSH, hormona foliculoestimulante; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; LH, hormona luteinizante; PAS, presión arterial sistólica, Peds QL, Pediatric Quality of Life Inventory; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

de morbilidad y mortalidad cardiovascular. En 10-25% de los adolescentes obesos existe esteatosis hepática no alcohólica (EANA). La EANA actualmente es la hepatopatía crónica más frecuente en los niños y adolescentes de EE.UU. Puede presentarse con fibrosis avanzada o con esteatohepatitis no alcohólica y puede producir cirrosis y carcinoma hepatocelular. Con frecuencia se asocia resistencia a la insulina. Además, la EANA se asocia independientemente a riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular.

La obesidad está asociada también a una inflamación crónica. La adiponectina, un péptido con propiedades antiinflamatorias, aparece en niveles reducidos en pacientes obesos en comparación con personas delgadas, sensibles a la insulina. Los niveles bajos de adiponectina se correlacionan con niveles elevados de ácidos grasos libres y de triglicéridos plasmáticos, así como con un IMC elevado, y los niveles elevados de adiponectina se asocian a sensibilidad periférica a la insulina. Los adipocitos secretan péptidos y citocinas a la circulación y existen niveles superiores de péptidos proinflamatorios como la interleucina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) en los pacientes obesos. De forma específica, IL-6 estimula la producción de proteína C reactiva en el hígado. La proteína C reactiva es un marcador de inflamación y podría asociarse a obesidad, cardiopatía isquémica e inflamación subclínica.

Algunas complicaciones de la obesidad son mecánicas, como la apnea obstructiva del sueño y las complicaciones traumatológicas. Estas últimas incluyen la enfermedad de Blount y la epifisiólisis de la cabeza femoral (v. caps. 677, 678.4).

Los problemas de salud mental pueden coexistir con la obesidad, con posibilidad de efectos bidireccionales. Estas asociaciones están modificadas por el sexo, la raza y el nivel socioeconómico. La autoestima puede ser menor en las adolescentes obesas en comparación con sus compañeras no obesas. Algunos estudios han encontrado una asociación entre la obesidad y la depresión en la adolescencia. Existe un interés considerable en la coexistencia de los trastornos de la conducta alimentaria y la obesidad.

IDENTIFICACIÓN

Los niños con sobrepeso y obesidad con frecuencia son identificados como parte de la asistencia médica habitual, y el niño y la familia pueden no ser conscientes de que el primero tenga un aumento de la adiposidad. Pueden mostrarse descontentos con el médico por señalar el problema y responder con negación o aparente ausencia de preocupación. Con frecuencia es necesario comenzar ayudando a la familia a comprender la importancia de mantener un peso saludable para la salud actual y futura, especialmente porque la intervención requiere un esfuerzo considerable por parte del niño y la familia. Es importante forjar una buena relación terapéutica, porque la intervención en obesidad requiere un abordaje terapéutico de enfermedad crónica. La resolución satisfactoria de este problema requiere un esfuerzo considerable por parte de la familia y el niño durante un período de tiempo extenso para cambiar las conductas alimentarias y de actividad física.

booksmedicos.org

EVALUACIÓN

La evaluación del niño con sobrepeso u obesidad comienza con el análisis de la gráfica de crecimiento para valorar las trayectorias del peso, la talla y el IMC; la consideración de posibles causas médicas de la obesidad, y una exploración detallada de los patrones familiares sobre alimentación, nutrición y actividad física. Se realiza una historia clínica pediátrica para descubrir enfermedades coexistentes. Los antecedentes familiares se centran en la adiposidad de otros miembros de la familia y en los trastornos asociados a la obesidad. La exploración física añade datos que pueden conducir a diagnósticos importantes. Las pruebas complementarias deben orientarse según la necesidad de identificar enfermedades coexistentes.

El análisis de la gráfica de crecimiento muestra la gravedad, la duración y la cronología del inicio de la obesidad. Los niños que tienen sobrepeso (IMC en el percentil 85°-95°) es menos probable que hayan desarrollado comorbilidad que aquellos que son obesos (IMC ≥95° percentil). Aquellos con un IMC ≥99° percentil tienen incluso más probabilidad de tener problemas médicos coexistentes. Una vez que se ha determinado la gravedad de la obesidad, se analiza la trayectoria del IMC para determinar cuándo comenzó la obesidad. Existen varios períodos durante la infancia que se consideran sensibles o momentos de mayor riesgo de desarrollar obesidad, incluida la lactancia, el rebote de adiposidad (cuando la grasa corporal es la mínima a la edad aproximada de 5,5 años y en la adolescencia). Un cambio brusco en el IMC puede señalar el inicio de un problema médico o un período de estrés familiar o personal para el niño. El análisis de la trayectoria del peso puede también favorecer la comprensión de cómo se desarrolló el problema. Un niño pequeño puede mostrar un peso y una talla elevados, porque el crecimiento lineal puede aumentar en la primera parte de la infancia si el niño consume un exceso de energía. En un momento determinado, el percentil del peso supera al de la talla y el IMC del niño aumenta hasta el nivel de obesidad. Otro ejemplo es una niña cuyo peso aumenta rápidamente cuando reduce su nivel de actividad y consume más comidas fuera de casa. El análisis de la trayectoria de la talla puede poner de manifiesto problemas endocrinos, que con frecuencia se producen con un enlentecimiento del crecimiento lineal.

Es fundamental considerar posibles causas médicas de la obesidad, incluso a pesar de que las causas endocrinas y genéticas son infrecuentes (v. tabla 47-1). El déficit de la hormona del crecimiento, el hipotiroidismo y el síndrome de Cushing son ejemplos de trastornos endocrinos que pueden causar obesidad. En general, estos trastornos se manifiestan con un crecimiento lineal lento. Debido a que los niños que consumen cantidades excesivas de calorías tienden a experimentar un crecimiento lineal acelerado, una talla baja merece un estudio más detallado. Los trastornos genéticos asociados a la obesidad pueden tener características dismórficas coexistentes, trastornos cognitivos, anomalías visuales y auditivas o talla baja. En algunos niños con trastornos congénitos, como mielodisplasia o distrofia muscular, un menor nivel de actividad física puede causar obesidad secundaria. Algunos fármacos pueden causar un apetito excesivo e hiperfagia, lo cual produce obesidad. Los fármacos antipsicóticos atípicos tienen este importante efecto secundario con frecuencia. Una ganancia rápida de peso en un niño o adolescente en tratamiento con estos fármacos requiere una interrupción del tratamiento. Un crecimiento lineal escaso y los cambios rápidos en la ganancia de peso son indicaciones para evaluar posibles causas médicas.

La exploración de los patrones familiares de alimentación, nutrición y de actividad física comienza con una descripción de una comida habitual y de los tentempiés y de los hábitos familiares de caminar, montar en bicicleta, ocio activo, tiempo de televisión, ordenador y videojuegos. Es útil solicitar un diario dietético de 24 horas, con especial atención a la ingesta de frutas, verduras y agua, así como de alimentos ricos en calorías y bebidas ricas en hidratos de carbono. Cuando sea posible, la evaluación por parte de un nutricionista es extremadamente útil. Esta información constituirá el fundamento de los cambios progresivos en la conducta alimentaria, la ingesta calórica y la actividad física durante la intervención.

La valoración inicial del niño con sobrepeso u obesidad incluye una revisión completa de los aparatos y sistemas corporales, centrando la atención en la posibilidad de enfermedades coexistentes (v. tabla 47-2). El retraso del desarrollo y los trastornos visuales y auditivos pueden asociarse a trastornos genéticos. Las dificultades para dormir, los ronquidos o la somnolencia diurna sugieren la posibilidad de apnea del sueño. El dolor abdominal podría sugerir una EANA. Los síntomas de poliuria, nicturia o polidipsia pueden ser la consecuencia de una diabetes tipo 2. El dolor de cadera o rodilla puede estar causado por problemas traumatológicos secundarios, como la enfermedad de Blount y la epifisiólisis de la cabeza femoral. Las menstruaciones irregulares pueden asociarse al síndrome de ovario poliquístico. La acantosis *nigricans* puede sugerir resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 (fig. 47-3).

Figura 47-3 Acantosis *nigricans*. (*De Gahagan S: Child and adolescent obesity,* Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care *34:6-43, 2004.*)

Los antecedentes familiares comienzan con la identificación de otros miembros de la familia con obesidad. La obesidad de los padres es un importante factor de riesgo para la obesidad del niño. Si todos los miembros de la familia son obesos, es razonable centrar la intervención sobre toda la familia. El niño puede tener un mayor riesgo de desarrollar una diabetes tipo 2 si existen antecedentes familiares. Los pacientes de procedencia afroamericana, hispana o los nativos americanos también tienen un mayor riesgo de desarrollar una diabetes tipo 2. La identificación de antecedentes familiares de hipertensión, enfermedad cardiovascular o síndrome metabólico indica un riesgo aumentado de desarrollar estas entidades asociadas a la obesidad. Si se ayuda a la familia a comprender que la obesidad infantil aumenta el riesgo de desarrollar estas enfermedades crónicas, esta intervención educativa podría servir como motivación para mejorar su nutrición y su nivel de actividad física.

La exploración física debería ser detallada, con especial atención a las posibles enfermedades coexistentes (v. tabla 47-2). Es importante un cribado cuidadoso de la hipertensión mediante un manguito del tamaño adecuado. La exploración sistemática de la piel puede poner de manifiesto una acantosis *nigricans*, lo cual sugiere resistencia a la insulina, o un hirsutismo, que sugiere un síndrome de ovario poliquístico. El estadiaje de Tanner puede indicar una adrenarquia prematura secundaria a una maduración sexual avanzada en las niñas con sobrepeso u obesidad.

Se recomienda realizar análisis de laboratorio para valorar la glucemia basal, los triglicéridos, el colesterol en lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad y la función hepática como parte de la evaluación inicial en los casos de obesidad pediátrica recientemente identificada (tabla 47-3). Los niños con sobrepeso (IMC percentil 85°-95°) con antecedentes familiares de diabetes mellitus o signos de resistencia a la insulina también deberían ser evaluados mediante una prueba de tolerancia a la glucosa. La realización de otras pruebas de laboratorio debería ser orientada por la anamnesis o los hallazgos en la exploración física.

INTERVENCIÓN

Existen estudios de que algunas intervenciones conllevan una mejoría modesta pero significativa y mantenida en el peso corporal. Según las teorías del cambio de conducta, el tratamiento incluye especificar las conductas que se quieren modificar, realización de autocontroles, establecimiento de objetivos, control de estímulos y promoción de las habilidades de autoeficacia y autogestión. Los cambios de conducta asociados a la mejoría del IMC incluyen la disminución de la ingesta de bebidas azucaradas, el consumo de dietas de mayor calidad, el aumento del ejercicio físico, la reducción del tiempo de TV y el autocontrol del peso. Las intervenciones con más éxito han sido las familiares y tienen en cuenta la edad de desarrollo del niño. El tratamiento de «sólo padres»

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

puede ser tan eficaz como el de «padres e hijos». Debido a que la obesidad es multifactorial, no todos los niños y adolescentes responderán al mismo abordaje. Por ejemplo, la ingesta con «pérdida de control», asociada a ganancia de peso y obesidad, predice un mal resultado en respuesta al tratamiento familiar. Además, los programas de tratamiento clínico son caros y no están disponibles en muchos lugares. Por tanto existe interés en abordajes novedosos que incluyan tratamientos a través de internet y autoayuda guiada.

Es importante comenzar con recomendaciones claras sobre la ingesta calórica adecuada en el niño obeso (tabla 47-4). Es muy útil trabajar con un dietista. Las comidas deberían estar basadas en frutas, verduras, cereales integrales, carne magra, pescado y ave. Los alimentos preparados deberían ser elegidos en función de su valor nutricional, con especial atención a las calorías y la grasa. Los alimentos que proporcionan un exceso de calorías y de bajo valor nutricional deberían reservarse para caprichos infrecuentes.

Las dietas de reducción de peso en adultos generalmente no producen una pérdida de peso mantenida. Por tanto, el objetivo debería ser los cambios que pueden mantenerse durante toda la vida. Es útil prestar atención a los patrones de alimentación. Debería animarse a las familias a planificar las comidas familiares, incluido el desayuno. Es prácticamente imposible para un niño realizar cambios en su ingesta nutricional y sus patrones de alimentación si otros miembros de la familia no realizan los mismos cambios. Las necesidades dietéticas también cambian en función de la edad, ya que los adolescentes requieren un aumento considerable de calorías durante los estirones, y los adultos que llevan vidas inactivas necesitan menos calorías que los niños activos y en crecimiento.

Son útiles las estrategias psicológicas. La dieta «del semáforo» clasifica los alimentos en aquellos que pueden consumirse sin limitaciones (verde), con moderación (amarillo) o reservarse para caprichos infrecuentes (rojo) (tabla 47-5). Las categorías concretas son muy útiles para los niños y las familias. Este abordaje puede adaptarse a cualquier grupo étnico o cocina regional. La entrevista motivacional comienza valorando la disposición del paciente a realizar cambios conductuales importantes. Después el profesional implica al paciente en el desarrollo de una estrategia para dar el siguiente paso hacia el objetivo final de una ingesta nutricional saludable. Este método permite al profesional asumir la función de preparador que ayuda al niño y a la familia a lograr sus objetivos. Otros abordajes conductuales incluyen normas de la familia sobre dónde pueden consumirse los alimentos; por ejemplo, «en el dormitorio, no».

El aumento de la actividad física sin disminuir la ingesta calórica es improbable que logre una pérdida de peso. Sin embargo, puede mejorar la forma física aeróbica y disminuir la proporción de grasa corporal incluso sin pérdida de peso. Por tanto, el aumento de la actividad física puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, mejorar la sensación de bienestar y contribuir a la pérdida de peso. Esto puede lograrse yendo a la escuela caminando, realizando alguna actividad física durante el tiempo libre con la familia y amigos o participando en deportes de equipo. Es más probable que los niños sean activos si sus padres lo son. Al igual que se recomiendan las comidas familiares, también son recomendables las actividades físicas en familia.

El ocio activo puede sustituir a las actividades más sedentarias. La Academia Americana de Pediatría recomienda que el tiempo ante la pantalla debe restringirse a no más de 2 h/día para los niños >2 años de edad y que los niños <2 años de edad no vean la televisión. Con frecuencia ver la televisión se asocia a la comida, y muchos productos alimentarios altamente calóricos son anunciados directamente a los niños durante los programas de televisión orientados a ellos.

Los pediatras deberían ayudar a las familias a desarrollar objetivos para cambiar la ingesta nutricional y la actividad física. También pueden proporcionar al niño y a la familia la información necesaria. La familia no debería esperar una disminución inmediata del percentil del IMC

Tabla 47-3 Valores normales de laboratorio de las pruebas recomendadas

PRUEBA DE LABORATORIO	VALOR NORMAL
Glucosa	<110 mg/dl
Insulina	<15 mU/l
Hemoglobina A_{1c}	<5,7%
AST (2-8 años de edad)	<58 U/l
AST (9-15 años de edad)	<46 U/l
AST (15-18 años de edad)	<35 U/l
ALT	<35 U/l
Colesterol total	<170 mg/dl
LDL	<110 mg/dl
HDL	>45 mg/dl
Triglicéridos (0-9 años de edad)	<75 mg/dl
Triglicéridos (10-19 años de edad)	<90 mg/dl

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad.

Del Children's Hospital de Wisconsin: The NEW (nutrition, exercise and weight management) kids program *(archivo PDF).* *http://www.chw.org/display/displayFile.asp?docid=33672&filename=/Groups/NEWKids/NewKidsReferral.PDF.*

Tabla 47-4 Ingesta calórica recomendada en función de la edad y el sexo

GRUPO DE EDAD	EDAD (años)	NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA RELATIVAMENTE SEDENTARIO (kcal)	NIVEL DE ACTIVIDAD MODERADO (kcal)	ACTIVO (kcal)
Niños	2-3	1.000	1.000-1.400	1.000-1.400
Mujeres	4-8	1.200	1.400-1.600	1.400-1.800
	9-13	1.600	1.600-2.000	1.800-2.200
	14-18	1.800	2.000	2.400
Varones	4-8	1.400	1.400-1.600	1.600-2.000
	9-13	1.800	1.800-2.200	2.000-2.600
	14-18	2.200	2.400-2.800	2.800-3.200

Adaptada del Departamento de Agricultura de EE.UU.: Dietary guidelines for Americans, *2005).* *http://www.health.gov/DIETARYGUIDELINES/dga2005/document/html/chapter2.htm.*

Tabla 47-5 Plan dietético del semáforo

CARACTERÍSTICA	ALIMENTOS EN VERDE	ALIMENTOS EN AMARILLO	ALIMENTOS EN ROJO
Calidad	Bajos en calorías, ricos en fibra, bajos en grasa, densos en nutrientes	Densos en nutrientes, pero ricos en calorías y grasa	Ricos en calorías, azúcar y grasa
Tipos de alimentos	Frutas, verduras	Carnes magras, lácteos, cereales, almidones	Carnes grasas, azúcares, bebidas azucaradas, alimentos fritos
Cantidad	Ilimitada	Limitada	Infrecuente o evitarlos

booksmedicos.org

asociada a los cambios conductuales, pero puede, en su lugar, contar con una disminución gradual en la velocidad de incremento del percentil del IMC hasta que se estabilice, seguido de una reducción gradual de dicho percentil. Siempre que sea posible, lo ideal es remitir a los niños obesos a programas multidisciplinares e integrales de control del peso infantil.

No existen fármacos eficaces para revertir el exceso de adiposidad en niños y adolescentes. Los fármacos disponibles logran una pérdida de peso o una mejoría en el IMC modestos incluso cuando se combinan con intervenciones conductuales. Son interesantes varias clases de fármacos, incluidas aquellas que reducen la ingesta de calorías o actúan como anorexígenos centrales, aquellas que afectan a la disponibilidad de los nutrientes mediante reabsorción intestinal o tubular renal u aquellas que afectan al metabolismo. El único tratamiento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para la obesidad en niños <16 años es el orlistat, que disminuye la absorción de grasa y logra una pérdida de peso modesta. Las complicaciones incluyen la flatulencia, las deposiciones grasas y la aparición de manchas de grasa en la ropa. Este fármaco ofrece un escaso beneficio a los adolescentes con obesidad grave. Debido a que existen múltiples mecanismos nerviosos redundantes que actúan para proteger el peso corporal, la promoción de la pérdida de peso es extremadamente difícil. Por este motivo, existe un interés considerable en la combinación de tratamientos que se dirigen simultáneamente a múltiples vías reguladoras del peso. Un ejemplo, aprobado para adultos, combina la fentermina, un fármaco noradrenérgico, con topiramato, un fármaco estimulador del ácido γ-aminobutírico (GABA). Esta combinación resultó en una pérdida media de peso de 10,2 kg comparado con 1,4 kg en el grupo placebo. Los efectos adversos son frecuentes e incluyen sequedad de boca, estreñimiento, parestesias, insomnio y trastornos de la función cognitiva. Otro ejemplo prometedor es la combinación de amilina (que disminuye la ingesta de alimentos y enlentece el vaciamiento gástrico) con leptina (que no tiene efectos anorexígenos cuando se administra sola). Esta combinación requiere administrar inyecciones y se encuentra en fase de ensayo clínico. Otro fármaco aprobado por la FDA (para adultos) es la lorcaserina, un agonista selectivo del receptor 2C de la serotonina. Establecer la seguridad a largo plazo y la tolerabilidad en niños es un desafío, ya que los fármacos de interés tienen efectos sobre el sistema nervioso central o interfieren con la absorción de nutrientes; debe considerarse la existencia de efectos teratogénicos para su uso en niñas adolescentes.

En algunos casos es razonable remitir a los adolescentes para valoración de cirugía bariátrica. Las recomendaciones de la American Pediatric Surgical Association plantean la cirugía sólo en niños con una maduración esquelética completa o casi completa, un IMC ≥40 y una complicación médica como consecuencia de la obesidad, *después* de que hayan fracasado en un programa multidisciplinario de control de peso de 6 meses de duración. Los abordajes quirúrgicos incluyen la Y de Roux y la banda gástrica ajustable. En los adultos obesos, la cirugía bariátrica reduce el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2. En los pacientes adultos obesos con diabetes tipo 2 ya existente, la cirugía bariátrica mejora el control de la diabetes.

PREVENCIÓN

La prevención de la obesidad en los niños y adolescentes es fundamental para la salud pública de Estados Unidos y de la mayoría de los demás países (tablas 47-6 y 47-7). El esfuerzo por parte de los pediatras puede complementar los programas de salud pública a nivel local y nacional. Los National Institutes of Health y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan diferentes iniciativas para combatir el actual ambiente generador de obesidad, incluyendo la promoción de la lactancia materna, el acceso a frutas y verduras, las localidades transitables a pie y los 60 min/día de actividad física para los niños. El Departamento de Agricultura de EE.UU. patrocina programas que promueven 5,5 raciones de frutas y verduras al día. Deberían considerarse incentivos para que la industria alimentaria promueva el consumo de alimentos más saludables. Ha comenzado a regularse la publicidad infantil de alimentos no saludables. Se espera que se produzcan cambios en los programas federales de alimentos como el Women, Infant, and Children Supplemental Food Program (WIC, programa de suplementos alimentarios para la mujer, el lactante y el niño) y los programas de comidas escolares para que cumplan las necesidades de los niños en la actualidad.

El trabajo de prevención en pediatría comienza con un control cuidadoso de los percentiles de peso e IMC en las visitas del niño sano. La atención a los cambios en el IMC puede alertar al pediatra sobre el aumento de la adiposidad antes de que el niño tenga sobrepeso u obesidad. Se debería aconsejar a todas las familias sobre la nutrición saludable para sus hijos debido a que la actual prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos es de 65%. Por tanto, aproximadamente dos tercios de los niños pueden considerarse en riesgo de sufrir sobrepeso u obesidad en algún momento de su vida. Aquellos que tienen un padre obeso tienen un mayor riesgo. El trabajo de prevención comienza con la promoción de la lactancia materna exclusiva durante 6 meses y una lactancia materna durante un total de 12 meses. La introducción de la alimentación del lactante a los 6 meses debería centrarse en los cereales, las frutas y las verduras. Las carnes magras, las aves y el pescado pueden ser introducidos más adelante a lo largo del primer año de vida. Se debería aconsejar a los padres de forma específica evitar la introducción de bebidas y alimentos ricos en azúcar durante el primer año de vida. En su lugar, deberían ofrecer a sus hijos lactantes y niños pequeños una rica variedad de frutas, verduras, cereales, carnes magras, aves y pescado para facilitar la aceptación de una dieta diversa y saludable. El modo de crianza importa, y es más probable que los padres con mejores cualidades para la autoridad tengan hijos con un peso saludable que aquellos que son excesivamente autoritarios o permisivos. Es menos probable que las familias que realizan comidas programadas todos juntos de forma regular tengan hijos con sobrepeso u obesidad. Los pediatras son los que pueden evaluar el estado nutricional de un niño y proporcionar consejos expertos sobre su crecimiento y desarrollo.

Los pediatras también pueden promover la actividad física durante las visitas de revisión del niño sano. Los padres que invierten parte de su tiempo libre en realizar una actividad física promueven un peso saludable en sus hijos. Desde la fase de lactancia, los padres deberían ser conscientes de las capacidades de su hijo según la fase de desarrollo, y de las necesidades de actividad física. Debido a que el tiempo ante la televisión, el ordenador y los videojuegos puede sustituir a la actividad física saludable, los médicos deberían aconsejar a los padres limitar el tiempo que pasan sus hijos ante la pantalla. Debería desaconsejarse el consumo de tentempiés durante las sesiones de televisión. Los padres pueden ayudar a sus hijos a entender que los anuncios de televisión pretenden vender un producto. Los niños pueden aprender que sus padres les ayudarán a elegir los alimentos saludables de forma responsable.

Dado que la obesidad está determinada por complejas entidades multifactoriales, la prevención debe incidir en múltiples niveles de la organización social. Un ejemplo, la EPODE (Ensemble Prévenons l'Obesité Des Enfants), es una estrategia de prevención a múltiples niveles, que comenzó en Francia y ha sido adoptada por más de 500 comunidades en 6 países. El objetivo es la adquisición de prácticas que promuevan estilos de vida saludables para niños desde el nacimiento hasta los 12 años de edad por parte de entidades locales, servicios de guarderías, escuelas, instalaciones recreativas y familias. Esta iniciativa está fundamentada en 4 elementos necesarios: compromiso político para el cambio, recursos para apoyar la promoción y los cambios sociales, servicios de apoyo, prácticas basadas en la evidencia. Todos los participantes de EPODE realizan controles y evaluación. Se están realizando trabajos similares en Estados Unidos. Un ejemplo de trabajo comunitario en EE.UU. es Shape Up Somerville, una campaña por toda la ciudad para aumentar la actividad física diaria y la alimentación saludable en Somerville, Massachusetts, que se ha estado realizando desde 2002. Esta intervención sistémica se centra en los contenidos de las enseñanzas sobre salud en los colegios, la oferta de alimentos más saludables en colegios y restaurantes, caminos seguros para ir al colegio, calles donde se pueda caminar a pie o en bicicleta y bienestar en el lugar de trabajo. Los programas comunitarios son importantes porque existen factores ambientales a este nivel (pobreza) que se han asociado a obesidad en sus residentes. Aunque estas estrategias han logrado una menor ganancia de peso en niños mayores y adolescentes, existe un interés considerable en fijar objetivos en edades más tempranas. Comenzar la prevención de la obesidad y la captación por los sistemas sanitarios durante el embarazo, los programas en los primeros años de la infancia y los sistemas comunitarios para apoyar estilos de vida más saludables es un abordaje muy prometedor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 47-6 Sugerencias propuestas para prevenir la obesidad

EMBARAZO
Normalizar el índice de masa corporal antes de la gestación.
No fumar.
Mantener un programa de ejercicios moderado, según tolerancia.
Controlar cuidadosamente la glucemia en la diabetes gestacional.
Ganancia de peso en la gestación según recomendaciones del Institute of Medicine (IOM).
POSPARTO Y LACTANCIA
Lactancia materna: exclusiva durante 4-6 meses, continuar con otros alimentos durante 12 meses.
Posponer la introducción de alimentos infantiles hasta los 4-6 meses y los zumos hasta los 12 meses.
FAMILIAS
Realizar las comidas en familia en un lugar y a una hora fijos.
No saltarse comidas, sobre todo el desayuno.
No poner la televisión durante las comidas.
Usar platos pequeños y no acercar las fuentes de servir a la mesa.
Evitar los alimentos dulces o grasos innecesarios y las bebidas azucaradas.
No poner televisiones en los dormitorios infantiles; limitar el tiempo de visualización de la televisión y el uso de videojuegos.
No utilizar la comida como recompensa.
COLEGIOS
Eliminar las máquinas de caramelos y galletas.
Revisar el contenido de las máquinas expendedoras de alimentos y sustituirlas por alimentos más saludables; eliminar las bebidas gaseosas.
Evitar el patrocinio de equipos deportivos por parte de industrias de bebidas y alimentos.
Instalar fuentes de agua.
Educar a los profesores, sobre todo a los de educación física y ciencias, sobre la nutrición básica y los beneficios de la actividad física.
Educar a los niños desde preescolar hasta bachillerato sobre las dietas y formas de vida más adecuadas.
Exigir unos mínimos de educación física, que deben incluir 60 minutos de ejercicio intenso 5 veces por semana.
Estimular el uso del «autobús a pie», en el que un grupo de niños acude al colegio caminando bajo la vigilancia de un adulto.
COMUNIDADES
Aumentar los centros para practicar ejercicio en familia y los lugares de juego para niños de todas las edades.
Desarrollar más urbanizaciones mixtas residenciales-comerciales para que las comunidades sean aptas para caminar y montar en bicicleta.
Desaconsejar el uso de ascensores y escaleras mecánicas.
Aportar información sobre cómo comprar y preparar versiones más sanas de los alimentos propios de cada cultura.
PROFESIONALES SANITARIOS
Explicar las causas biológicas y genéticas que contribuyen a la obesidad.
Establecer expectativas adecuadas para la edad sobre el peso corporal en los niños.
Trabajar para que la obesidad se considere una enfermedad para estimular un reconocimiento precoz, el reembolso por la asistencia y el interés y la capacitación para tratarla.
INDUSTRIA
Exigir un etiquetado nutricional adecuado para la edad en los productos dirigidos a los niños (p. ej., alimentos con luz roja/verde, con tamaño de las raciones).
Estimular la comercialización de videojuegos interactivos en los que los niños tengan que hacer ejercicio para poder jugar.
Usar personajes famosos para realizar anuncios dirigidos a los niños sobre alimentos saludables y para fomentar el desayuno y las comidas regulares.
Reducir el tamaño de las raciones (bebidas y comidas).
AGENCIAS GUBERNAMENTALES Y REGULADORAS
Clasificar la obesidad como enfermedad legítima.
Encontrar nuevas formas de financiación de programas de vida saludable (p. ej., con devolución de los impuestos sobre alimentos/bebidas).
Fomentar programas financiados por el gobierno que estimulen el consumo de verduras y frutas frescas.
Proporcionar incentivos económicos a la industria para que desarrolle productos más saludables y para educar al consumidor sobre el contenido de los productos.
Proporcionar incentivos económicos a las escuelas que inicien programas innovadores de actividad física y nutrición.
Permitir las deducciones de impuestos por el coste de los programas de adelgazamiento y ejercicio.
Dotar de fondos a los planificadores de las ciudades para que introduzcan circuitos de bicicleta, de carreras o para caminar.
Prohibir los anuncios de comida rápida dirigidos a niños preescolares y limitar los anuncios dirigidos a los escolares.
Prohibir regalar juguetes a los niños por comprar comida rápida.

De Speiser PW, Rudolf MCJ, Anhalt H y cols.: Consensus statement: childhood obesity, J Clin Endocrinol Metabol *90:1871-1887, 2005.*

Tabla 47-7 Normas anticipatorias: establecimiento de hábitos alimentarios saludables en niños

No castigar a un niño durante las comidas en relación con la ingesta. La atmósfera emocional de las comidas es muy importante. Las interacciones durante las comidas deberían ser agradables y felices.
No utilice el alimento como recompensa.
Los padres, hermanos y compañeros deben servir de modelos de ingesta saludable, probando alimentos nuevos y manteniendo una dieta equilibrada.
Los niños se deben exponer a una amplia gama de alimentos, sabores y texturas.
Se deben ofrecer los nuevos alimentos múltiples veces. La exposición repetida a los alimentos conlleva su aceptación y el gusto por ellos.
Forzar al niño a tomar un determinado alimento condicionará que le guste menos. La reticencia del niño a los alimentos nuevos es normal y esperable. Ofrecer al niño una variedad de alimentos de baja densidad energética le ayuda a equilibrar la ingesta de energía.
Los padres deberían controlar qué alimentos hay en el domicilio. Restringir el acceso de ciertos alimentos aumentará más que reducirá la apetencia del niño por ellos.
Los niños suelen ser más conscientes de la saciedad que los adultos, de forma que se debe dejar que respondan a la misma y que ellos determinen las raciones que desean. No se debe forzar al niño a «limpiar el plato».

Adaptada de Benton D: Role of parents in the determination of food preferences of children and the development of obesity, Int J Obes Relat Metab Disord *28:858-869, 2004. Copyright 2004. Reproducida con autorización de Macmillan Publishers Ltd.*

booksmedicos.org

Bibliografía

Ahima RS, Antwi DA: Brain regulation of appetite and satiety, *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:811-823, 2008.

American Heart Association: Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners, *Pediatrics* 117:544-559, 2006.

Anzman-Frasca S, Stifter CA, Birch LL: Temperament and childhood obesity risk: a review of the literature, *J Dev Behav Pediatr* 33(9):732-745, 2012.

August GP, Caprios S, Fennoy I, et al: Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion, *J Clin Endocrinol Metab* 93:4576-4599, 2008.

Block JP, Condon SK, Kleinman K, et al: Consumers' estimation of calorie content at fast food restaurants: cross sectional observational study, *BMJ* 346:14, 2013.

Bocca G, Corpeleijn E, Stolk RP, et al: Results of a multidisciplinary treatment program in 3-year-old to 5-year-old overweight or obese children, *Arch Pediatr Adolesc Med* 166:1109-1115, 2012.

Bochukova EG, Huang N, Keogh J, et al: Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity, *Nature* 463:666-670, 2010.

Bond DS, Vithiananthan S, Nash JM, et al: Improvement of migraine headaches in severely obese patients after bariatric surgery, *Neurology* 76:1135-1138, 2011.

Boutelle KN, Norman GJ, Rock CL, et al: Guided self-help for the treatment of pediatric obesity, *Pediatrics* 131(5):e1435-e1442, 2013.

Boutelle KN, Cafri G, Crow SJ: Parent predictors of child weight change in family based behavioral obesity treatment, *Obesity (Silver Spring)* 20(7):1539-1543, 2012.

Brara SM, Koebnick C, Porter AH, et al: Pediatric idiopathic intracranial hypertension and extreme childhood obesity, *J Pediatr* 161:602-607, 2012.

Carlsson LMS, Peltonen M, Ahlin S, et al: Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects, *N Engl J Med* 367:695-704, 2012.

Casazza K, Fontaine KR, Astrup A, et al: Myths, presumptions, and facts about obesity, *N Engl J Med* 368:446-454, 2013.

Cecchini M, Sassi F, Lauer JA, et al: Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity: health effects and cost-effectiveness, *Lancet* 376:1775-1784, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention: Recommended community strategies and measurements to prevent obesity in the United States, *MMWR Recomm Rep* 58:1-29, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention: Differences in prevalence of obesity among black, white, and Hispanic adults—United States, 2006-2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:740-744, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention: Effect of switching from whole to low-fat/fat-free milk in public schools—New York City, 2004-2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:70-73, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention: CDC grand rounds: childhood obesity in the United States, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:42-46, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: Obesity prevalence among low-income, preschool-aged children–New York City and Los Angeles County, 2003-2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:17-22, 2013.

Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, et al: Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity, *JAMA* 310:2416-2424, 2013.

De Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, et al: A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children, *N Engl J Med* 367:1397-1406, 2012.

Dunn W, Schwimmer JB: The obesity epidemic and nonalcoholic fatty liver disease in children, *Curr Gastroenterol Rep* 10:67-72, 2008.

Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, et al: A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight, *N Engl J Med* 367:1407-1416, 2012.

Farley TA: The role of government in preventing excess calorie consumption, *JAMA* 308:1093-1094, 2012.

Flegal KM, Kit BK, Orpana H, et al: Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories, *JAMA* 309:71-80, 2013.

Ford AL, Bergh C, Södersten P, et al: Treatment of childhood obesity by retraining eating behaviour: randomized controlled trial, *BMJ* 340:b5388, 2010.

Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, et al: Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death, *N Engl J Med* 362:485-492, 2010.

Gahagan S, Uauy R, Roseboom TJ: Developmental origins of pediatric obesity, *Int J Pediatr*, 309863, 2012.

Glaser Pediatric Research Network Obesity Study Group: Metformin extended release treatment of adolescent obesity, *Arch Pediatr Adolesc Med* 164:116-123, 2010.

Gortmaker SL, Swinburn BA, Levy D, et al: Changing the future of obesity: science, policy, and action, *Lancet* 378:838-846, 2011.

Gulati AK, Kaplan DW, Daniels SR: Clinical tracking of severely obese children: a new growth chart, *Pediatrics* 130:1136-1140, 2012.

Ho M, Garnett SP, Baur L, et al: Effectiveness of lifestyle interventions in child obesity: systematic review with meta-analysis, *Pediatrics* 130:e1647-e1671, 2012.

Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, et al: Pubertal metformin therapy to reduce total, visceral, and hepatic adiposity, *J Pediatr* 156:98-102, 2010.

Jacquemont S, Reymond A, Zufferey F, et al: Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus, *Nature* 478:97-102, 2011.

Johnson BS, Kanters S, Bandayrel K, et al: Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults—a meta analysis, *JAMA* 312:923-932, 2014.

Kaisari P, Yannakoulia M, Panagiotakos DB: Eating frequency and overweight and obesity in children and adolescents: a meta-analysis, *Pediatrics* 131:958-967, 2013.

Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, et al: A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity, *J Clin Invest* 123(8):3539-3551, 2013.

Kelly AS: The harsh reality of severe obesity, *J Pediatr* 163:6-8, 2013.

Larder R, O'Rahilly S: Guts over glory–why diets fail, *Nat Med* 18:666-668, 2012.

Lee IM, Djoussé L, Sesso HD, et al: Physical activity and weight gain prevention, *JAMA* 303:1173-1179, 2010.

Leung CW, Blumenthal SJ, Hoffnagle EE, et al: Associations of food stamp participation with dietary quality and obesity in children, *Pediatrics* 131:463-472, 2013.

Ludwig J, Sanbonmatsu L, Gennetian L, et al: Neighborhoods, obesity, and diabetes—a randomized social experiment, *N Engl J Med* 365:1509-1518, 2011.

Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M, et al: Bariatric surgery for weight loss and glycemic control in nonmorbidly obese adults with diabetes, *JAMA* 309:2250-2260, 2013.

Manco M, Dallapiccola B: Genetics of pediatric obesity, *Pediatrics* 130:123-133, 2012.

Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome, *Pediatrics* 130(3):e714-e755, 2012.

Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, et al: Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:5695-5700, 2013.

Martin RM, Patel R, Kramer MS, et al: Effects of promoting longer-term and exclusive breastfeeding on adiposity and insulin-like growth factor-1 at age 11.5 years, *JAMA* 309:1005-1012, 2013.

Murray R, Battista M: Managing the risk of childhood overweight and obesity in primary care practice, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 39:145-166, 2009.

Nader P, Huang TK, Gahagan S, et al: Next steps in obesity prevention: altering early life systems to support healthy parents, infants and toddlers, *Child Obes* 8(3):195-204, 2012.

Nadler EP, Brotman LM, Miyoshi T, et al: Morbidity in obese adolescents who meet the adult National Institutes of Health criteria for bariatric surgery, *J Pediatr Surg* 44:1869-1876, 2009.

O'Brien PE, Sawyer SM, Laurie C, et al: Laparoscopic adjustable gastric banding in severely obese adolescents, *JAMA* 303:519-526, 2010.

Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al: Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010, *JAMA* 307:483-490, 2012.

Page KA, Chan O, Arora J, et al: Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways, *JAMA* 309:63-70, 2013.

Pal A, Barber TM, Van de Bunt M, et al: PTEN mutations as a cause of constitutive insulin sensitivity and obesity, *N Engl J Med* 367:1002-1010, 2012.

Patwari PP, Rand CM, Berry-Kravis EM, et al: Monozygotic twins discordant for ROHHAD phenotype, *Pediatrics* 128:e711-e715, 2011.

Paz-Priel I, Cooke DW, Chen AR: Cyclophosphamide for rapid-onset obesity, hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation syndrome, *J Pediatr* 158(2):337-339, 2011.

Perkins E, Murphy SK, Murtha AP, et al: Insulin-like growth factor 2/H19 methylation at birth and risk of overweight and obesity in children, *J Pediatr* 161:31-39, 2012.

Puzziferri N, Roshek TB III, Mayo HG, et al: Long-term follow-up after bariatric surgery—a systematic review, *JAMA* 312:934-942, 2014.

Rand CM, Patwari PP, Rodikova EA, et al: Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation: analysis of hypothalamic and autonomic candidate genes, *Pediatr Res* 70:375-378, 2011.

Reinehr T: Predicting weight loss of obese adolescents in lifestyle interventions by genetic screening: a promising approach for researchers and clinicians? *J Pediatr* 161:382-384, 2012.

Rönn T, Volkov P, Davegårdh C, et al: A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue, *PLoS Genet* 9:e1003572, 2013.

Sacher PM, Kolotourou M, Chadwick PM, et al: Randomized controlled trial of the MEND program: a family-based community intervention for childhood obesity, *Obesity (Silver Spring)* 18:S62-S68, 2010.

Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al: Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates, *N Engl J Med* 360:859-872, 2009.

Savoye M, Nowicka P, Shaw M, et al: Long-term results of an obesity program in an ethnically diverse pediatric population, *Pediatrics* 127(3):402-410, 2011.

Scharf RJ, Demmer RT, DeBoer MD: Longitudinal evaluation of milk type consumed and weight status in preschoolers, *Arch Dis Child* 98:335-340, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al: Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes, *N Engl J Med* 366:1567-1576, 2012.
Spyropoulos C, Kehagias I, Panagiotopoulos S, et al: Revisional bariatric surgery, *Arch Surg* 145:173-177, 2010.
Swinburn B, Sacks G, Ravussin E: Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity, *Am J Clin Nutr* 90:1453-1456, 2009.
Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Belfort MB, et al: Weight status in the first 6 months of life and obesity at 3 years of age, *Pediatrics* 123:1177-1183, 2009.
The Medical, Letter: Two new drugs for weight loss, *Med Lett Drugs Ther* 54:69-72, 2012.
U.S. Department of Agriculture: Dietary guidelines for Americans, 2005. <http://www.health.gov/DIETARYGUIDELINES/dga2005/document/html/chapter2.htm.
Van Cauter E, Knutson K: Sleep and the epidemic of obesity in children and adults, *Eur J Endocrinol* 159:S59-S66, 2008.
Van Cleave J, Gortmaker SL, Perrin JM: Dynamics of obesity and chronic health conditions among children and youth, *JAMA* 303:623-630, 2010.
Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al: The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance, *Nat Med* 17(2):179-188, 2011.
Vanselow MS, Pereira MA, Neumark-Sztainer D, et al: Adolescent beverage habits and changes in weight over time: finding from Project EAT, *Am J Clin Nutr* 90:1489-1495, 2009.
Waters E, de-Silva-Sanigorski A, Hall BJ, et al: Interventions for preventing obesity in children, *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD001871, 2011.
Weiss R, Kaufman F: Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk, *Diabetes Care* 31:S310-S316, 2008.
Weng SF, Redsell SA, Swift JA, et al: Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy, *Arch Dis Child* 97(12):1019-1026, 2012.
Wilfley DE, Stein RI, Saelens BE, et al: Efficacy of maintenance treatment approaches for childhood overweight: a randomized controlled trial, *JAMA* 298:1661-1673, 2007.
Willett WC, Ludwig DS: Science souring on sugar, *BMJ* 346:7, 2013.
Wojcicki JM: Peptide YY in children: a review, *J Pediatr Endocrinol Metab* 25:227-232, 2012.
Yang J, Loos RJF, Powell JE, et al: FTO genotype is associated with phenotypic variability of body mass index, *Nature* 490:267-272, 2012.
Yanovski SZ, Yanovski JA: Long-term drug treatment for obesity—a systematic and clinical review, *JAMA* 311:74-84, 2014.

booksmedicos.org

Capítulo **48**

Deficiencia y exceso de vitamina A

A. Catharine Ross y Libo Tan

INTRODUCCIÓN A LA VITAMINA A

La vitamina A es un micronutriente liposoluble que no puede ser sintetizado *de novo* por los mamíferos, por lo que debe proceder obligatoriamente de la dieta. El término vitamina A generalmente se usa para denominar un grupo de compuestos que poseen la actividad biológica del retinol *todo trans* (fig. 48-1). Como micronutriente liposoluble, la vitamina A se reconoce como esencial para todos los vertebrados para la visión, la reproducción, la diferenciación celular y tisular normales y para funciones del sistema inmunitario. La vitamina A desempeña una función crítica en el desarrollo neonatal. Se requiere para el desarrollo embrionario, la hematopoyesis, la respuesta inmunitaria, el metabolismo y el crecimiento y la diferenciación normales de muchos tipos de células.

La vitamina A puede obtenerse a partir de la dieta, donde su principal forma son los ésteres de retinil, como el retinil palmitato, que se llaman vitamina A preformada. Se encuentra principalmente en determinados animales de origen animal. Las vísceras (especialmente el hígado y el riñón) son muy ricas en vitamina A, mientras que otras carnes, la leche y el queso contienen niveles moderados. Otras fuentes de vitamina A incluyen varios carotenoides provitamina A, que se encuentran de forma natural en muchas frutas y verduras, especialmente en las de color amarillo-naranja (calabaza, calabacín, boniato) y en las verduras de hoja verde (acelgas, espinacas, brócoli). Uno de los carotenoides más abundantes es el β-caroteno. El α-caroteno y la β-criptoxantina también posee vitamina A con una menor actividad biológica. En el cuerpo, estos precursores se utilizan para la síntesis de dos metabolitos esenciales de la vitamina A. Uno es el ácido retinoico *todo trans,* la forma de vitamina A requerida para la diferenciación celular y la regulación de la transcripción genética. Es la forma con mayor actividad biológica de la vitamina A. La otra es el retinal *11-cis,* requerido para la visión. Funciona como cromóforo que absorbe luz en los pigmentos visuales rodopsina y yodopsina.

METABOLISMO DE LA VITAMINA A

Para la absorción de la vitamina A, los ésteres de retinil ingeridos deben primero ser hidrolizados en la luz intestinal, un proceso que libera retinol no esterificado. La mayor parte del retinol se reesterifica después en los enterocitos. La absorción de la vitamina A preformada es muy eficiente. Aproximadamente el 70-90% de la vitamina A preformada de la dieta se absorbe siempre que haya ~10 g o más de grasa en la ingesta. Los trastornos intestinales crónicos o la malabsorción de grasas pueden causar un déficit de vitamina A. Los carotenoides provitamina A no fragmentados en el intestino también son incorporados a los quilomicrones y transportados a diferentes tejidos. La eficiencia estimada de la absorción de los carotenoides es de aproximadamente 20-50% y parece tener mayor variabilidad individual que para la vitamina A preformada. La eficiencia de la conversión del B-caroteno en retinol es mucho más baja de lo esperado. La encima de fragmentación del caroteno β-caroteno monooxigenasa, presente en el enterocito, muestra determinados polimorfismos de nucleótidos únicos que reducen la eficiencia de la conversión del β-caroteno en retinol.

Una vez que el retinol es esterificado en el enterocito, el éster de retinil se incorpora a los quilomicrones nacientes, que son posteriormente secretados a los vasos linfáticos y transportados mediante la circulación hasta el hígado o a otros tejidos. Cuando el estado de vitamina A es adecuado, la mayoría de los mamíferos, incluidos los humanos, almacenan la mayor parte de su vitamina A corporal total en el hígado, en las células estrelladas. Cuando existe un déficit de vitamina A, se pueden movilizar los depósitos de esta vitamina; el retinol liberado puede ser utilizado por los tejidos extrahepáticos. La vitamina A almacenada es liberada desde el hígado a la circulación en forma de retinol ligado a una proteína de transporte específica, la proteína transportadora de retinol (RBP), que se une a la proteína de transporte de la hormona tiroidea, transtiretina (TTR); este complejo reparte el retinol (además de la hormona tiroidea) a un gran número de tejidos donde actúa la vitamina A. El principal mediador fisiológico de la captación del retinol por parte de las células en muchos tejidos es Stra6, una proteína de múltiples dominios transmembrana ampliamente expresada que funciona como receptor de la superficie celular para el retinol ligado a la RBP.

En los tejidos destinatarios, el retinol es esterificado para formar ésteres de retinil para su almacenamiento o bien oxidado a ácido retinoico para su funcionamiento. En el ojo se forma 11-*cis*-retinal.

Niveles de vitamina A en recién nacidos

Los recién nacidos comienzan con niveles bajos de vitamina A en plasma, hígado y tejidos extrahepáticos, comparados con los niveles en adultos. Los niveles plasmáticos normales de retinol son 20-50 μg/dl en lactantes, y aumentan gradualmente conforme los niños crecen. La mediana de los valores plasmáticos de retinol es 1,19 μmol/l tanto en los niños como en las niñas con edades de 4-8 años; 1,4 y 1,33 μmol/l en niños y niñas, respectivamente, con edades de 9-13 años y 1,71 y 1,57 μmol/l en niños y niñas, respectivamente, con edades de 14-18 años (para la conversión,

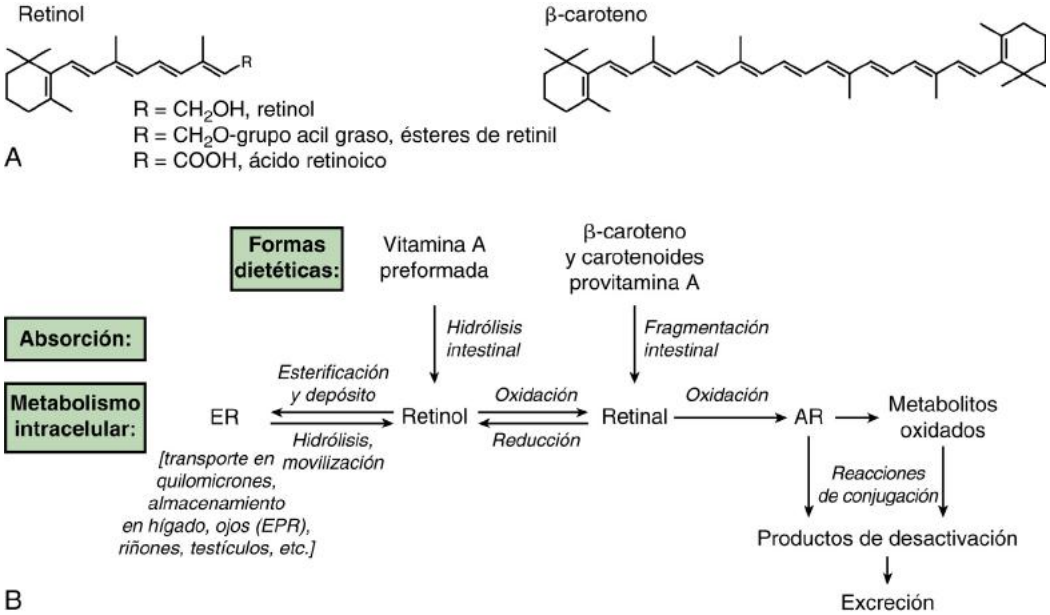

Figura 48-1 Estructuras de la vitamina a *(A)* y revisión del metabolismo de la vitamina A *(B)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

1 μmol/l = 28,6 μg/dl). En los adultos de 19-30 años se encuentran valores de 1,96 y 1,85 μmol/l en varones y mujeres, respectivamente.

Los niveles de retinol son incluso menores en los recién nacidos en los países en desarrollo en los que la ingesta de vitamina A y el déficit es un problema nutricional frecuente y significativo. En los lactantes nacidos con bajo peso y en los pretérminos se encuentran concentraciones inferiores de depósitos de vitamina A y de retinol plasmático. La desnutrición, especialmente la proteica, puede causar déficit de vitamina A debido a la alteración en la síntesis de RBP.

Inflamación como causa de bajo retinol plasmático

La inflamación es una causa de niveles reducidos de retinol plasmático como consecuencia de una disminución de la síntesis de RBP y TTR. Esta entidad puede simular una carencia de vitamina A, pero no puede corregirse mediante suplementos. En los adultos de EE.UU., aquellos con niveles moderadamente elevados de proteína C reactiva, que indica inflamación leve, tenían niveles medios más bajos de retinol plasmático. No está claro el grado en el que la inflamación es un factor en el retinol plasmático bajo en niños pero es probable que sea significativo en enfermedades infecciosas agudas como el sarampión y, posiblemente, en patologías inflamatorias crónicas como la fibrosis quística.

FUNCIONES Y MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA VITAMINA A

Salvo por su papel en la vista, las acciones pleiotrópicas de este micronutriente incluyen muchas funciones sistémicas mediadas a nivel génico por el ácido retinoico *todo trans* (AR), que es un ligando para factores de transcripción nucleares específicos, los receptores de retinoides RAR y RXR. Cuando un RAR se activa en presencia de AR, se combina con un RXR y el heterodímero resultante se une a secuencias específicas de ADN presentes en genes que responden al retinoide (RAREs y RXREs, respectivamente) y, por tanto, induce o suprime la expresión de un gran número de genes. De este modo la vitamina A interviene, a través de su forma activa AR, en la regulación de muchos genes implicados en actividades biológicas fundamentales de las células, como la división, la muerte y la diferenciación celular. El término *retinoides* incluye tanto los compuestos naturales como sintéticos con actividad de vitamina A y se utiliza con más frecuencia en el contexto de la acción de la vitamina A a nivel genético. Se han obtenido un gran número de retinoides sintéticos y algunos han tenido aceptación clínica, como en el tratamiento de enfermedades cutáneas y determinados tumores.

El ácido retinoico se encuentra entre las moléculas de señalización más importantes en la ontogenia de los vertebrados. Puede afectar a muchos procesos fisiológicos, como la reproducción, el crecimiento, el desarrollo embrionario y fetal y el desarrollo óseo, además de las funciones respiratoria, digestiva, hematopoyética e inmunitaria. La vitamina A en la función inmunitaria y defensiva del huésped tiene especial importancia en los países en vías de desarrollo, donde la administración de suplementos o tratamientos con vitamina A reduce la morbimortalidad por diversos procesos, como el sarampión (v. cap. 246).

La vitamina A desempeña una función esencial no genómica en la visión. La retina humana tiene dos sistemas de fotorreceptores distintos: los bastones, que contienen rodopsina y pueden detectar la luz de baja intensidad; y los conos, que contienen yodopsina y pueden detectar los distintos colores. La forma aldehído de la vitamina A, el retinal, es el grupo prostético de ambas proteínas visuales. El mecanismo de acción de la vitamina A en la vista se basa en la capacidad de su molécula de fotoisomerizarse (cambia de forma cuando se expone a la luz). Por tanto, cuando existe oscuridad con poca intensidad lumínica se produce una isomerización del grupo prostético de la rodopsina, el *11-cis* retinal, a retinal *todo trans*, lo que genera una señal eléctrica que se transmite por el nervio óptico hasta el encéfalo y da lugar a la sensación visual.

DÉFICIT DE VITAMINA A

Si el niño tiene una dieta bien equilibrada y obtiene vitamina A a partir de los alimentos que son ricos en vitamina A o en provitamina A (tabla 48-1), el riesgo de déficit de vitamina A es bajo. Sin embargo, incluso un déficit subclínico de vitamina A puede tener consecuencias graves.

Los estados de déficit en los países desarrollados son infrecuentes, excepto en algunas poblaciones empobrecidas (v. cap. 46), tras errores en la preparación de los alimentos o en casos de dietas milagro, pero son comunes en muchos países en desarrollo y con frecuencia están asociadas a desnutrición global (v. cap. 46). En el contexto clínico, los déficits de vitaminas también pueden presentarse como complicaciones en niños con diferentes trastornos o enfermedades de evolución crónica. Puede ser importante la información obtenida en la historia clínica sobre los hábitos dietéticos para identificar la posibilidad de estos problemas nutricionales. Excepto en el caso de la vitamina A, la toxicidad por el exceso de ingesta de vitaminas es infrecuente. La tabla 48-1 resume las fuentes alimentarias, las funciones y los síntomas de déficit y de exceso de las vitaminas.

Manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina A

Los síntomas más evidentes de deficiencia de vitamina A se relacionan con la necesidad de esta vitamina para mantener la función de los epitelios. En el intestino, el epitelio normal mucosecretor (con funcionamiento normal de las células caliciformes) es una barrera eficaz frente a los patógenos causantes de diarrea. Del mismo modo, en la vía respiratoria es preciso un epitelio mucosecretor para eliminar los patógenos y sustancias tóxicas que se inhalan. Los cambios característicos secundarios a la deficiencia

Tabla 48-1 Características de la vitamina A

NOMBRES Y SINÓNIMOS	CARACTERÍSTICAS	ACCIÓN BIOQUÍMICA	EFECTOS DE LA DEFICIENCIA	EFECTOS DEL EXCESO	FUENTES
Retinol (vitamina A_1); 1 μg retinol = 3,3 UI de vitamina A = 1 EAR Provitaminas A: los pigmentos vegetales α-, β- y γ-carotenos y criptoxantina tienen una actividad parcial de tipo retinol: 12 μg β-caroteno o 24 μg de otros carotenos o carotenoides provitamina A = 1 μg de retinol	Liposoluble; estable con el calor; se destruye mediante oxidación y el secado Se necesita bilis para su absorción Se almacena en el hígado Protegido por la vitamina E	En la visión, como retinal, para la síntesis de los pigmentos visuales rodopsina y yodopsina En el crecimiento, reproducción, desarrollo fetal y embrionario, crecimiento óseo, funciones inmunitarias y epiteliales, a través del ácido retinoico como ligando de factores de transcripción nucleares específicos que regulan los genes que participan en muchos procesos celulares fundamentales	Nictalopía Fotofobia, xeroftalmía, manchas de Bitot, conjuntivitis, queratomalacia que ocasiona ceguera Formación defectuosa de las epífisis óseas Defectos en el esmalte dental Queratinización de las mucosas y la piel Retraso del crecimiento Alteraciones de la resistencia a la infección, anemia, incapacidad reproductora, malformaciones fetales	Anorexia, crecimiento lento, sequedad y agrietamiento de la piel, hepatoesplenomegalia, edema y dolor de los huesos largos, fragilidad ósea, hipertensión intracraneal, alopecia, carotenemia Malformaciones fetales	Hígado, aceites de hígado de pescado Lácteos, excepto la leche desnatada Yema de huevo, margarinas y leche desnatada enriquecidas Carotenoides de las plantas: verduras verdes, frutas y verduras amarillas

EAR, equivalente de actividad de retinol.

booksmedicos.org

de vitamina A en el epitelio incluyen proliferación de células basales, hiperqueratosis y la formación de un epitelio escamoso estratificado queratinizado. La metaplasia escamosa de la pelvis renal, uréteres, epitelio vaginal y conductos pancreático y salival puede aumentar las infecciones de estas zonas. En la vejiga urinaria, la pérdida de integridad epitelial puede ser origen de piuria y hematuria. Los cambios epiteliales en la piel por deficiencia de vitamina A determinan placas descamativas secas e hiperqueratósicas, más frecuentes en los brazos, piernas, hombros y nalgas. La combinación de barreras epiteliales defectuosas frente a la infección, respuesta inmunitaria reducida y menor respuesta al estrés inflamatorio, secundarias todas a la deficiencia de vitamina A, puede ocasionar un retraso del crecimiento con graves problemas de salud en niños.

Los signos más característicos y específicos de la deficiencia de vitamina A son las lesiones oculares, pero pueden manifestarse de forma más bien tardía en la progresión de la deficiencia de vitamina A. Las lesiones secundarias a la deficiencia de vitamina A se desarrollan de forma insidiosa y raramente se observan antes de los 2 años de edad. Un síntoma precoz es una adaptación tardía a la oscuridad, consecuencia de una reducción de la resíntesis de rodopsina; posteriormente, al progresar la deficiencia de vitamina A se produce la **ceguera nocturna** por falta de retinal en el pigmento visual, la rodopsina, de la retina. La fotofobia es un síntoma frecuente. El epitelio pigmentario, el elemento estructural de la retina, se queratiniza. Cuando el epitelio pigmentario degenera, los bastones y los conos no tienen soporte y finalmente se rompen, lo cual causa ceguera.

Al progresar la deficiencia de vitamina A, los tejidos epiteliales corneales y conjuntivales oculares sufrirán alteraciones graves; este cambio es consecuencia de una carencia de AR suficiente para una morfología y función normales de las células epiteliales. La córnea protege al ojo del entorno y también es importante para la refracción de la luz. En la deficiencia precoz de vitamina A la córnea se queratiniza y se opacifica, siendo susceptible a la infección, y aparece una capa de células secas y descamativas **(xeroftalmía).** La conjuntiva se queratiniza y aparecen placas (**manchas de Bitot** [fig. 48-2]). En estadios posteriores se produce la infección, aparecen infiltrados linfocitarios y la córnea se arruga; esta degeneración irreversible (queratomalacia y úlceras corneales) conduce a la ceguera. Si no se trata, puede desarrollarse una xeroftalmía evolucionada (fig. 48-3) y una xeroftalmía con lesiones oculares permanentes (fig. 48-4). Estas lesiones oculares afectan principalmente a pacientes jóvenes y son una causa fundamental de ceguera en los países en vías de desarrollo. Aunque las tasas de xeroftalmía han disminuido, el número de niños afectados aún es demasiado elevado.

Otros signos clínicos de deficiencia de vitamina A incluyen un retraso del desarrollo global, diarrea, susceptibilidad a las infecciones, anemia, apatía, retraso mental e hipertensión intracraneal con amplia separación de los huesos craneales a nivel de las suturas. Pueden aparecer problemas de visión porque el sobrecrecimiento del hueso comprime el nervio óptico.

La desnutrición, especialmente el déficit de proteínas, puede causar déficit de vitamina A debido a la alteración en la síntesis de proteína transportadora del retinol. En los países desarrollados, el déficit subclínico o clínico de zinc puede aumentar el riesgo de déficit de vitamina A. También existen datos de ingestas marginales de zinc en niños de Estados Unidos.

Diagnóstico

Las pruebas de adaptación a la oscuridad permiten valorar los primeros estadios de la deficiencia de vitamina A. Aunque las manchas de Bitot aparecen de forma relativamente temprana, las que se relacionan con una deficiencia activa de vitamina A se suelen limitar a los niños preescolares. La xeroftalmía es una lesión muy característica de la deficiencia de vitamina A. Hay que descartar con cuidado otras alteraciones oculares parecidas a las descritas con la deficiencia de vitamina A. Existen 3 indicadores útiles para detectar una situación marginal de la vitamina A, aunque están limitados predominantemente al contexto de la investigación: citología de impresión conjuntiva, respuesta dosis relativa y respuesta dosis relativa modificada. También puede ser útil obtener la historia dietética para sugerir o descartar que esté causado por una ingesta baja. Existe una prevalencia relativamente alta de situación marginal de la vitamina A en mujeres lactantes y gestantes. La concentración de retinol plasmático no es un indicador preciso de la situación de la vitamina A, salvo que la deficiencia sea grave y se deplecionen las reservas hepáticas, en cuyo caso es probable que se manifieste un retinol plasmático bajo. En los niños, valores de retinol plasmático $<0{,}35$ μmol/l se consideran muy deficientes, 0,35-0,7 μmol/l son deficientes, 0,7-1,05 μmol/l se consideran marginales y $>1{,}05$ μmol/l se consideran adecuados. Se ha pensado durante mucho tiempo que la concentración de vitamina A del hígado debe ser de 20 μg/g o superior para mantener una velocidad normal de secreción de retinol-RBP al plasma.

Epidemiología y aspectos relacionados con la salud pública

La deficiencia de vitamina A y la xeroftalmía se producen aún en gran parte del mundo en vías de desarrollo, se relacionan con la malnutrición y se complican por las enfermedades. En muchos países con ingresos bajos, en los que el déficit de vitamina A es todavía un problema de salud pública, se han instaurado programas para proporcionar dosis altas de vitamina A de forma periódica. Los suplementos de vitamina A

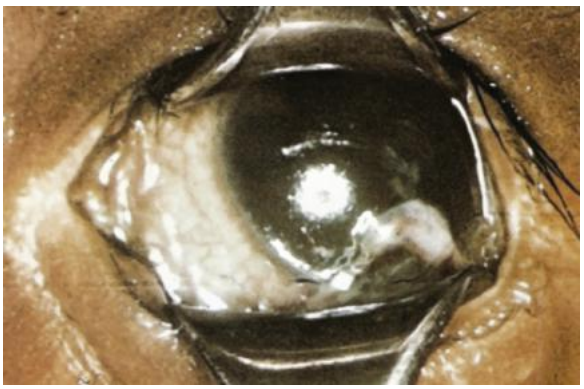

Figura 48-3 Xeroftalmía evolucionada con una córnea opaca y algo de lesión en el iris en un varón de 1 año de edad. (*De Oomen HAPC: Vitamin A deficiency, xerophthalmia and blindness*, Nutr Rev *6:161-166, 1974.*)

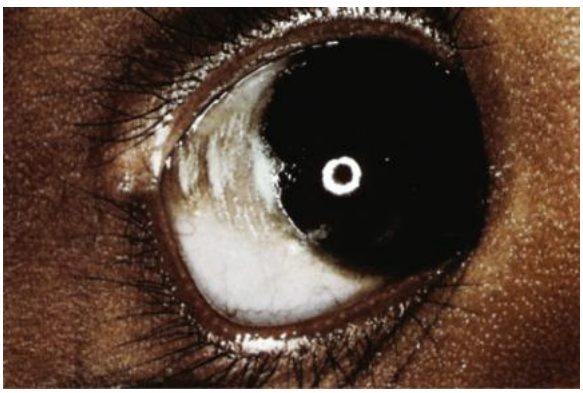

Figura 48-2 Manchas de Bitot con hiperpigmentación en un niño indonesio de 10 meses. (*De Oomen HAPC: Vitamin A deficiency, xerophthalmia and blindness*, Nutr Rev *6:161-166, 1974.*)

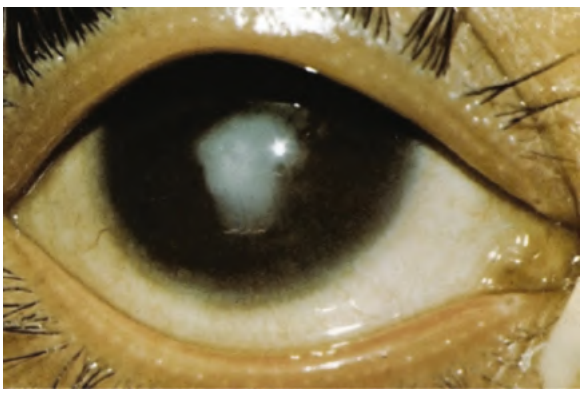

Figura 48-4 Recuperación de la xeroftalmía con una lesión ocular permanente. (*De Bloch CE: Blindness and other disease arising from deficient nutrition [lack of fat soluble A factor]*, Am J Dis Child *27:139, 1924.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 48-2 Ingestas dietéticas recomendadas para la vitamina A en niños

INTERVALO DE EDAD	CANTIDAD DIARIA RECOMENDADA (CDR) (μg de equivalentes de retinol al día)	NIVEL DE INGESTA MÁXIMA TOLERABLE (NMT) (μg de equivalentes de retinol al día)	Comentarios
0-6 meses	400	600	La ingesta recomendada para los lactantes es una ingesta adecuada, en función de la cantidad de vitamina A presente normalmente en la leche materna
7-12 meses	500	600	
1-3 años	300	600	El NMT se aplica sólo a la vitamina A preformada (retinol)
4-8 años	400	900	
9-13 años	600	1.700	
14-18 años	varones 900; mujeres 700	2.800	

se consideran parte de la estrategia de los Objetivos del Milenio de la Organización Mundial de la Salud para reducir la mortalidad en <5 años. Otras estrategias que se han probado incluyen la mejoría del contenido en β-caroteno en los alimentos básicos mediante técnicas de mejora de los cultivos (bioenriquecimiento).

Ingestas dietéticas recomendadas para la población sana

La tabla 48-2 resume las ingestas dietéticas recomendadas para lactantes y niños. Los valores de la ingesta dietética recomendada incluyen los requerimientos medios estimados, que es el requerimiento medio biológico del nutriente en la población, la cantidad diaria recomendada (CDR), que se fija para cubrir las necesidades de >97% de la población (por tanto las necesidades de muchas personas son superiores a las cubiertas por la CDR) y el nivel de ingesta máxima tolerable (NMT), un nivel de ingesta por encima del cual puede aumentar el riesgo de efectos adversos; el NMT concierne sólo al consumo crónico de la vitamina A preformada. La CDR se expresa en forma de equivalentes de la actividad de retinol (EAR; 1 EAR = 1 μg de retinol *todo trans;* equivalentes de provitaminas A en el alimento = 12 μg de β-carotenos, 24 μg de α-carotenos o 24 μg de β-criptoxantina). Desde la lactancia hasta los 18 años de edad, la CDR aumenta como consecuencia del mayor volumen corporal, siendo mayor en niños que en niñas durante la adolescencia. Durante el embarazo la CDR es de 750-770 μg y durante la lactancia la CDR aumenta hasta 1.200-1.300 μg para garantizar un contenido suficiente de esta vitamina mientras se alimenta al pecho.

Debe tenerse en cuenta que, especialmente en niños pequeños, el NMT no es mucho mayor que la CDR, siendo sólo el doble en algunos grupos de edad. Esto sugiere que para los niños cuya dieta es buena, se debería tener cuidado para no abusar de los suplementos dietéticos que contienen vitamina A preformada y/o para evitar un consumo excesivo de alimentos ricos en vitamina A, como el hígado.

Tratamiento del déficit de vitamina A

La seguridad y eficacia de los suplementos de vitamina A dependen del estado de salud de cada paciente y de los regímenes de otros tratamientos. Un suplemento diario de 1.500 μg de vitamina A es suficiente para tratar una deficiencia latente de esta vitamina, tras lo cual el objetivo debería ser la ingesta correspondiente a la CDR. En los niños sin una deficiencia franca de esta vitamina, la morbimortalidad asociada a infecciones virales, como el sarampión, se ha reducido mediante la administración semanal dosis equivalentes a la CDR de la vitamina A, o dosis superiores, de 30-60 mg de retinol (100.000-200.000 UI), pautadas en una o dos dosis, bajo un seguimiento estrecho para evitar la toxicidad asociada al exceso de vitamina A. La xeroftalmía se trata con 1.500 μg/kg de peso corporal orales durante 5 días, seguidos de la inyección intramuscular de 7.500 μg de vitamina A en aceite hasta la recuperación.

La vitamina A también se utiliza en lactantes pretérmino para la mejoría de la función respiratoria y la prevención del desarrollo de enfermedad pulmonar crónica. Un análisis de 9 ensayos controlados aleatorizados con vitamina A encontró que la vitamina A parece ser beneficiosa en la reducción de la mortalidad o la necesidad de oxígeno sin diferencias en los resultados en el desarrollo neurológico.

HIPERVITAMINOSIS A

La hipervitaminosis A crónica se debe a una ingesta excesiva de vitamina A preformada (retinol o ésteres de retinil), generalmente durante meses o años. Con frecuencia, la causa es el uso excesivo de suplementos con vitamina A, o el seguimiento de dietas milagro que conllevan ingestas excesivas de vísceras. La toxicidad se puede observar en adultos y niños tras ingestas crónicas diarias de 15.000 y 6.000 μg, respectivamente. Dado que no existe antídoto para la hipervitaminosis A, la prevención de este problema es lo más importante. Los síntomas pueden desaparecer con rapidez cuando se retira el aporte, pero la velocidad de la mejoría depende de la cantidad de vitamina A que se ha depositado en los tejidos. En casos extremos, la hipervitaminosis A puede ser mortal. Los signos de toxicidad subaguda o crónica incluyen cefalea, vómitos, anorexia, piel seca, descamativa y pruriginosa, lesiones cutáneas de tipo seborreico, aparición de fisuras en las comisuras labiales, alopecia y/o aspecto basto del cabello, alteraciones óseas, edema óseo, hipertrofia esplénica o hepática, diplopía, hipertensión intracraneal, irritabilidad, estupor, movimientos limitados y sequedad de las mucosas, descamación de palmas y plantas. Las radiografías pueden mostrar una **hiperóstosis,** que afecta a varios huesos largos, sobre todo en el tercio medio de la diáfisis (fig. 48-5). Las concentraciones séricas de vitamina A estarán aumentadas, con predominio de los ésteres

Figura 48-5 Hiperóstosis del cúbito y la tibia de un lactante de 21 meses secundaria a la intoxicación por vitamina A. *A,* Hiperóstosis cortical larga y ondulada del cúbito *(flecha). B,* Hiperóstosis larga y ondulada en la cortical de la tibia derecha *(flecha),* con una notable ausencia de cambios metafisarios. (*De Caffey J:* Pediatric x-ray diagnosis, *5.ª ed., Chicago, 1967, Year Book, pág. 994.*)

booksmedicos.org

de retinil contenidos en las lipoproteínas, que puede contribuir a las lesiones de las membranas y a los síntomas, que incluyen la liberación de enzimas hepáticas al plasma. Puede darse hipercalcemia, cirrosis hepática o ambos. La hipervitaminosis A es distinta de la hiperóstosis cortical (v. cap. 700).

En los niños pequeños, la toxicidad se asocia a vómitos y protrusión de las fontanelas. Un niño afectado sufre anorexia, prurito y ausencia de aumento de peso. La toxicidad por hipervitaminosis A, como la descrita tras el consumo de una dosis única muy elevada (30-60 mg) de vitamina A, puede incluir náuseas, vómitos y mareos; otros menos frecuentes son diplopía, edema de papila, parálisis de pares craneales y otros síntomas que sugieren un **seudotumor cerebral.**

En lactantes cuyas madres han consumido dosis terapéuticas de ácido *13-cis*-retinoico (0,5-1,5 mg/kg), generalmente para el tratamiento del acné o un cáncer, durante el primer trimestre del embarazo, puede producirse un síndrome caracterizado por **malformaciones congénitas graves.** Estas malformaciones se asocian a una incidencia elevada (>20%) de abortos espontáneos y defectos congénitos como alteraciones craneofaciales características. La Food and Drug Administration de EE.UU. ha aumentado las exigencias en la prescripción de estos fármacos en mujeres en edad fértil para intentar reducir estas malformaciones congénitas.

La ingesta excesiva de carotenoides no se asocia con toxicidad pero puede producir una coloración amarillenta de la piel (carotenodermia) y del plasma (carotenemia) que desaparece al reducirse. Los niños con hepatopatía, diabetes mellitus o hipotiroidismo tienen una mayor susceptibilidad. El seguimiento de dietas milagro que incluyen un consumo excesivo de alimentos ricos en carotenos pueden ser una causa de este problema.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **49**

Deficiencia y exceso de vitaminas del complejo B

H.P.S. Sachdev y Dheeraj Shah

Las vitaminas del complejo B incluyen un número de nutrientes hidrosolubles como la tiamina (B_1), la riboflavina (B_2), la niacina (B_3), la piridoxina (B_6), el ácido fólico, la cobalamina (B_{12}), la biotina y el ácido pantoténico. La colina y el inositol también se consideran parte del complejo B, son importantes para las funciones normales del organismo, pero no se han descrito síndromes específicos por deficiencia de estos factores en la dieta.

Las vitaminas del complejo B se comportan como coenzimas en muchas vías metabólicas relacionadas a nivel funcional. En consecuencia, la falta de una de las vitaminas puede interrumpir la cadena de procesos químicos, que incluye reacciones dependientes de otras vitaminas, provocando al final diversas manifestaciones clínicas. Dado que las dietas deficientes en cualquiera de las vitaminas del complejo B conllevan con frecuencia un aporte inadecuado de las demás, es posible observar manifestaciones de diversas deficiencias de este grupo en la misma persona. Se recomienda, por tanto, tratar al paciente que tenga una deficiencia de una vitamina B concreta con un complejo de todas las vitaminas del grupo.

49.1 Tiamina (vitamina B_1)

H.P.S. Sachdev y Dheeraj Shah

El difosfato de tiamina, la forma activa de la tiamina, sirve como cofactor de varias enzimas implicadas en el catabolismo de los hidratos de carbono, como la piruvato deshidrogenasa, la transcetolasa y el α-cetoglutarato. Estas enzimas también desempeñan una función en la vía de la hexosa monofosfato que genera nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP) y pentosa para la síntesis de ácidos nucleicos. También se requiere tiamina para la síntesis de acetilcolina y ácido γ-aminobutírico, que tienen funciones importantes en la conducción nerviosa. La tiamina se absorbe eficientemente en el aparato digestivo (GI), y puede existir deficiencia en personas con enfermedad GI o hepática. El requerimiento de la tiamina aumenta cuando se ingieren hidratos de carbono en grandes cantidades y durante períodos de metabolismo aumentado, como en la fiebre, la actividad muscular, el hipertiroidismo, el embarazo y la lactancia. El alcohol afecta a diferentes aspectos del transporte y la captación de tiamina, lo cual contribuye a su deficiencia en el caso de abuso de alcohol.

La carne de cerdo (especialmente la magra), el pescado y las aves son buenas **fuentes dietéticas** no vegetarianas de tiamina. Para los vegetarianos las principales fuentes de tiamina son el arroz, la avena, el trigo y las legumbres. La mayoría de los cereales de desayuno listos para comer están enriquecidos con tiamina. La tiamina es hidrosoluble y termolábil; la mayoría de la vitamina se pierde cuando el arroz se lava repetidamente y se elimina el agua de cocción. La leche materna de una madre bien nutrida aporta la cantidad de tiamina adecuada; sin embargo, los lactantes de madres con deficiencia de tiamina pueden presentar una deficiencia de este compuesto. Los antagonistas de la tiamina (café, té) y las tiaminasas (pescado fermentado) pueden contribuir al déficit de esta vitamina. La mayor parte de los lactantes y niños mayores que consumen una dieta equilibrada consigue una ingesta adecuada de tiamina con los alimentos y no precisa suplementos.

DEFICIENCIA

La deficiencia de tiamina se asocia a estados de desnutrición grave, como las neoplasias y tras la cirugía. El trastorno (o espectro de trastornos) se asocia clásicamente con una dieta que consiste principalmente en arroz pulido (beriberi oriental); también puede surgir si el principal componente de la dieta es la harina de trigo altamente refinada, en alcohólicos y en los adeptos a las dietas milagro de moda (beriberi occidental). También se ha registrado con frecuencia deficiencia de vitamina en los habitantes de los campos de refugiados que consumen dietas monótonas basadas en arroz pulido. Durante las enfermedades graves también se han detectado concentraciones bajas de tiamina.

El **síndrome de la anemia megaloblástica dependiente de tiamina (AMDT)** es un trastorno infrecuente autosómico recesivo caracterizado por anemia megaloblástica, diabetes mellitus e hipoacusia neurosensorial, que responde al tratamiento con tiamina en grados diferentes. El síndrome se produce debido a mutaciones del gen *SLC19A2,* que codifica una proteína transportadora de tiamina, lo cual causa un transporte anómalo de la tiamina y una deficiencia de esta vitamina en las células. La tiamina y las vitaminas relacionadas pueden mejorar el pronóstico de los niños con encefalomielopatía de Leigh y con diabetes mellitus tipo 1.

Manifestaciones clínicas

El déficit de tiamina puede desarrollarse tras una ingesta deficiente durante 2-3 meses. Los síntomas precoces de la deficiencia de tiamina son inespecíficos, como fatiga, apatía, irritabilidad, depresión, mareo, poca capacidad de concentración, anorexia, náuseas y dolores abdominales. Conforme se agrava el cuadro, se desarrollan otras manifestaciones más específicas del **beriberi,** como la neuritis periférica (que se manifiesta por hormigueo, parestesias y quemazón de los dedos de las manos y los pies), disminución de los reflejos tendinosos profundos, pérdida de la sensación de vibración, dolor y calambres en los músculos de las piernas, insuficiencia cardíaca y trastornos psicológicos. Los pacientes pueden sufrir ptosis palpebral y atrofia del nervio óptico. Otro signo característico es la ronquera y afonía por parálisis del nervio laríngeo. La atrofia muscular con hipersensibilidad de los troncos nerviosos se sigue de ataxia, pérdida de coordinación y pérdida de la sensibilidad profunda. Los signos tardíos incluyen aumento de la presión intracraneal, signos meníngeos y coma. El cuadro clínico de la deficiencia de tiamina generalmente se divide en el tipo seco (neurítico) y el tipo húmedo (cardíaco). La enfermedad es de tipo húmedo o seco en función de la cantidad de líquido que se acumula en el organismo debido a factores como la disfunción cardíaca

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Awasthi S, Peto R, Read S, et al: Vitamin A supplementation every 6 months with retinol in 1 million pre-school children in north India: DEVTA, a cluster-randomised trial, *Lancet* 381:1469-1476, 2013.

Ballew C, Bowman BA, Sowell AL, et al: Serum retinol distributions in residents of the United States: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994, *Am J Clin Nutr* 73:586-593, 2001.

Darlow BA, Graham PJ: Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birthweight infants, *Cochrane Database Syst Rev*(10):CD000501, 2011.

Erhardt J: Biochemical methods for the measurement of vitamin A deficiency disorders (VADD), *Sight Life Mag* 2:5-7, 2003.

Fernandes TF, Figueiroa JN, Grande de Arruda IK, et al: Effect of infant illness of maternal supplementation with 400,000 IU vs 200,000 IU of vitamin A, *Pediatrics* 129:e960-e966, 2012.

Food and Drug Administration. iPLEDGE Information. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm094307.htm.

Grune T, Lietz G, Palou A, et al: Beta-carotene is an important vitamin A source for humans, *J Nutr* 140:2268S-2285S, 2010.

Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health. Vitamin A Fact Sheet. http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional/.

Penniston KL, Tanumihardjo SA: The acute and chronic toxic effects of vitamin A, *Am J Clin Nutr* 83:191-201, 2006.

Ross AC: Vitamin A: In Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, et al, editors: *Modern Nutrition in Health and Disease*, ed 11, Baltimore, MD, 2013, Lippincott, Williams & Wilkins, pp 260-277.

Schmitz J, West KP, Khatry SK, et al: Vitamin A supplementation in preschool children and risk of hearing loss as adolescents and young adults in rural Nepal: randomized trial cohort follow-up study, *BMJ* 344:d7962, 2012.

Sommer A: Vitamin A: deficiency and clinical disease: an historical overview, *J Nutr* 138:1835-1839, 2008.

Stephensen CB, Gildengorin G: Serum retinol, the acute phase response, and the apparent misclassification of vitamin A status in the third National Health and Nutrition Examination Survey, *Am J Clin Nutr* 72:1170-1178, 2000.

Tanumihardjo S, Vitamin A: biomarkers of nutrition for development, *Am J Clin Nutr* 94:658S-665S, 2011.

Tanumihardjo SA: Assessing vitamin A status: past, present and future, *J Nutr* 134:290S-293S, 2004.

Tielsch JM: Vitamin A supplements in newborns and child survival, *BMJ* 336:1385-1386, 2008.

Villamor E, Fawzi WW: Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes, *Clin Microbiol Rev* 18:446-464, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y renal, incluso a pesar de que se desconoce la causa exacta de este edema. Muchos casos de deficiencia de tiamina muestran una mezcla de las dos principales características y se denominan con mayor precisión *deficiencia de tiamina con cardiopatía* y *neuropatía periférica*.

La tríada clínica clásica de la **encefalopatía de Wernicke** (cambios en el estado mental, signos oculares, ataxia) se observa raramente en lactantes y niños pequeños con deficiencia grave secundaria a neoplasia o a la alimentación con leche artificial defectuosa. Se describió una epidemia de deficiencia de tiamina con riesgo para la supervivencia en lactantes que recibieron una fórmula de soja defectuosa en la que las concentraciones de tiamina eran indetectables. Las manifestaciones incluyeron vómitos, obnubilación, inquietud, oftalmoplejía, distensión abdominal, retraso del crecimiento, falta de desarrollo, acidosis láctica, nistagmo, diarrea, apnea, convulsiones y neuropatía auditiva.

La muerte en la deficiencia de tiamina suele ser secundaria a la afectación cardíaca. El signo inicial es una cianosis con disnea, pero pueden sufrir con rapidez taquicardia, hepatomegalia, pérdida de conciencia y convulsiones. El corazón, sobre todo el lado derecho, aparece hipertrófico. El electrocardiograma muestra un intervalo QT prolongado, ondas T invertidas y voltaje bajo. Estos cambios y la cardiomegalia se normalizan con rapidez con el tratamiento, pero si no se aplica con rapidez se puede producir una insuficiencia cardíaca con muerte en poco tiempo. En los casos de beriberi mortales, las lesiones afectan principalmente al corazón, los nervios periféricos, el tejido subcutáneo y las cavidades serosas. El corazón se dilata y es frecuente encontrar una degeneración adiposa del miocardio. A menudo se encuentra edema generalizado o de las piernas, derrames serosos y congestión venosa. La degeneración de la mielina y los cilindros axónicos de los nervios periféricos con degeneración walleriana comienzan en las localizaciones distales y se encuentran con frecuencia, sobre todo en miembros inferiores. Las lesiones cerebrales incluyen dilatación vascular con hemorragia.

Diagnóstico

El diagnóstico con frecuencia se sospecha por el contexto clínico y los síntomas compatibles. Un alto índice de sospecha clínica en niños que presentan insuficiencia cardiaca no explicada puede salvar, en ocasiones, la vida. La determinación bioquímica objetiva del nivel de tiamina incluye la medición de la actividad transcetolasa eritrocitaria y el efecto pirofosfato de la tiamina. El criterio diagnóstico bioquímico de la deficiencia de tiamina consiste en una baja actividad transcetolasa eritrocitaria y un efecto pirofosfato de la tiamina elevado (intervalo normal 0-14%). También puede medirse la excreción urinaria de tiamina o sus metabolitos, tiazol o pirimidina, tras una dosis oral de carga de tiamina para identificar una situación de deficiencia. Los cambios de la deficiencia de tiamina en la RM en lactantes se caracterizan por la hiperintensidad simétrica bilateral de los ganglios basales y el lóbulo frontal, además de las lesiones en los cuerpos mamilares, la región periacueductal y los tálamos descritos en los adultos.

Prevención

La dieta materna que contenga una cantidad suficiente de tiamina evita la deficiencia de este compuesto en lactantes alimentados de forma natural, y las fórmulas para lactancia que se comercializan en todos los países desarrollados garantizan un aporte adecuado. Durante la alimentación complementaria, la ingesta de tiamina adecuada se asegura con una dieta variada, que incluya carne y cereales enriquecidos o integrales. Cuando el cereal predominante es el arroz pulido, se requiere realizar un esfuerzo especial para incluir legumbres y/o frutos secos en la ración. La tiamina y otras vitaminas pueden retenerse en el arroz mediante un proceso de vaporización en su cáscara antes de ser molido. La mejoría en las técnicas de cocinado, como no desechar el agua utilizada para su cocción, el lavado mínimo de los granos y la reducción del tiempo de cocción, ayudan a minimizar las pérdidas de tiamina durante la preparación de los alimentos. Durante la nutrición parenteral total debería asegurarse el aporte de suplementos de tiamina.

Tratamiento

Cuando no existen alteraciones GI, la administración oral de tiamina resulta eficaz. Los niños con insuficiencia cardíaca, convulsiones o en coma deberían recibir 10 mg de tiamina intramuscular o intravenosa diariamente durante la primera semana. Este tratamiento debería seguirse de 3-5 mg de tiamina al día por vía oral durante al menos 6 semanas. La respuesta es muy llamativa en los lactantes y en aquellos que tienen manifestaciones de predominio cardiovascular, mientras que la respuesta neurológica es lenta y con frecuencia incompleta. Los supervivientes de deficiencias infantiles graves de tiamina han presentado epilepsia, discapacidad mental y problemas del lenguaje y la audición.

Los pacientes con beriberi suelen sufrir deficiencias de otras vitaminas del complejo B, por lo que se deberían administrar todas las demás vitaminas del mismo. El tratamiento de la AMDT y otros estados de dependencia requieren dosis más altas (100-200 mg/día). La anemia responde bien a la administración de tiamina, y en muchos casos de AMDT también permite suspender la insulina para la diabetes mellitus asociada.

TOXICIDAD

No se han descrito efectos adversos del consumo de un exceso de tiamina en la comida o con suplementos. Se han descrito algunos casos aislados de prurito y anafilaxia en enfermos tras la administración parenteral de esta vitamina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

49.2 Riboflavina (vitamina B_2)

H.P.S. Sachdev y Dheeraj Shah

La riboflavina forma parte de la estructura de las coenzimas flavina adenina dinucleótido (FAD) y flavina mononucleótido, que participan en reacciones de oxidación y reducción en numerosas vías metabólicas y en la producción de energía mediante la cadena respiratoria mitocondrial. La riboflavina es estable con el calor y se destruye por la luz.

La leche, los huevos, las vísceras, las legumbres y los hongos son **fuentes dietéticas** ricas en riboflavina. La mayoría de los cereales, harinas y panes que se comercializan están enriquecidos con riboflavina.

DEFICIENCIA

Las causas de deficiencia de riboflavina están relacionadas principalmente con estados de malnutrición y malabsorción, como las infecciones GI. El tratamiento con algunos fármacos, como el probenecid, la fenotiacina o los anticonceptivos orales, también puede causar la deficiencia. La cadena lateral de la vitamina se destruye fotoquímicamente durante la fototerapia para la hiperbilirrubinemia, ya que participa en la oxidación fotosensible de la bilirrubina en compuestos más polares que pueden ser excretados. El **déficit complejo II** aislado, una rara enfermedad mitocondrial que se manifiesta en la lactancia y la infancia, responde favorablemente a los suplementos con riboflavina y por tanto puede denominarse un estado de dependencia de la riboflavina. El **síndrome Brown-Vialetto-Van Laere**, una enfermedad neurológica rara caracterizada por deterioro neurológico progresivo, hipotonía, hipoacusia neurosensorial y parálisis pontobulbar responde al tratamiento con dosis altas de riboflavina. En los niños con este síndrome se han identificado mutaciones en los genes que codifican las proteínas transportadoras de riboflavina.

Manifestaciones clínicas

Las características clínicas de la deficiencia de riboflavina incluyen la queilosis, la glositis, la queratitis, la conjuntivitis, la fotofobia, el lagrimeo, la vascularización corneal y la dermatitis seborreica. La queilosis comienza con palidez en las comisuras y evoluciona a adelgazamiento y maceración del epitelio, lo cual causa fisuras que se extienden radialmente hacia la piel (fig. 49-1). En la glositis, la lengua se alisa, con pérdida de la estructura papilar (fig. 49-2). También puede observarse anemia normocrómica y normocítica debido a la alteración de la eritropoyesis. Una dieta materna con bajo contenido de riboflavina se ha asociado a cardiopatías congénitas, aunque los datos son escasos.

Diagnóstico

Lo más frecuente es que el diagnóstico esté basado en las características clínicas de queilosis angular en un niño desnutrido, que responde

booksmedicos.org

Bibliografía

Attias J, Raveh E, Aizer-Dannon A, et al: Auditory system dysfunction due to infantile thiamine deficiency: long-term auditory sequelae, *Audiol Neurootol* 17:309-320, 2012.

Coats D, Shelton-Dodge K, Ou K, et al: Thiamine deficiency in Cambodian infants with and without beriberi, *J Pediatr* 161:843-847, 2012.

Fattal-Valevski A, Azouri-Fattal I, Greenstein YJ, et al: Delayed language development due to infantile thiamine deficiency, *Dev Med Child Neurol* 51:629-634, 2009.

Fattal-Valevski A, Bloch-Mimouni A, Kivity S, et al: Epilepsy in children with infantile thiamine deficiency, *Neurology* 73:828-833, 2009.

Gupta RK, Yadav SK, Saraswat VA, et al: Thiamine deficiency related microstructural brain changes in acute and acute-on-chronic liver failure of non-alcoholic etiology, *Clin Nutr* 31:422-428, 2012.

Khounnorath S, Chamberlain K, Taylor AM, et al: Clinically unapparent infantile thiamin deficiency in Vientiane, Laos, *PLoS Negl Trop Dis* 5:e969, 2011.

Lima LF, Leite HP, Taddei JA: Low blood thiamine concentrations in children upon admission to the intensive care unit: risk factors and prognostic significance, *Am J Clin Nutr* 93:57-61, 2011.

Rao SN, Chandak GR: Cardiac beriberi: often a missed diagnosis, *J Trop Pediatr* 56:284-285, 2010.

Shamir R: Thiamine-deficient infant formula: what happened and what have we learned, *Ann Nutr Metab* 60:185-187, 2012.

Soukaloun D, Lee SJ, Chamberlain K, et al: Erythrocyte transketolase activity, markers of cardiac dysfunction and the diagnosis of infantile beriberi, *PLoS Negl Trop Dis* 5:e971, 2011.

Zuccoli G, Siddiqui N, Bailey A, et al: Neuroimaging findings in pediatric Wernicke encephalopathy: a review, *Neuroradiology* 52:523-529, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 49-1 Queilosis angular con ulceración y formación de costras. *(Cortesía del National Institute of Nutrition, Indian Council of Medical Research, Hyderabad, India.)*

Figura 49-2 Glositis por deficiencia de riboflavina. (*De Zappe HA, Nuss S, Becker K y cols.:* Riboflavin deficiency in Baltistan. *http://www.rzuser.uni-heidelberg.de/%7Ecn6/baltista/ribofl_e.htm*.)

Tabla 49-1 Vitaminas hidrosolubles

NOMBRES Y SINÓNIMOS	ACCIÓN BIOQUÍMICA	EFECTOS DE LA DEFICIENCIA	TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA	CAUSAS DE LA DEFICIENCIA	FUENTES DIETÉTICAS	CDR* SEGÚN EDAD
Tiamina (vitamina B_1)	Coenzima en el metabolismo de los hidratos de carbono Síntesis de ácidos nucleicos Síntesis de neurotransmisores	Neurológicos (beriberi seco): irritabilidad, neuritis periférica, dolores musculares, ataxia Cardíacos (beriberi húmedo): taquicardia, edema, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca	3-5 mg/día de tiamina v.o. durante 6 semanas	Dietas basadas en arroz pulido Estados de malabsorción Desnutrición grave Neoplasias Alcoholismo	Carne, especialmente de cerdo; pescado; hígado Arroz (no molido), germen de trigo; cereales enriquecidos; legumbres	0-6 meses: 0,2 mg/día 7-12 meses: 0,3 mg/día 1-3 años: 0,5 mg/día 4-8 años: 0,6 mg/día 9-13 años: 0,9 mg/día 14-18 años: Niñas: 1,0 mg/día Niños: 1,2 mg/día
Riboflavina (vitamina B_2)	Componente de las enzimas tipo flavoproteína en importantes reacciones de oxido-reducción: metabolismo de aminoácidos, ácidos grasos e hidratos de carbono y respiración celular	Glositis, fotofobia, lagrimeo, vascularización corneal, retraso del crecimiento, queilosis	3-10 mg/día de riboflavina v.o.	Desnutrición grave Estados de malabsorción Tratamiento prolongado con fenotiacina, probenecid o ACO	Leche, productos lácteos, huevos, cereales enriquecidos, verduras de hoja verde	0-6 meses: 0,3 mg/día 7-12 meses: 0,4 mg/día 1-3 años: 0,5 mg/día 4-8 años: 0,6 mg/día 9-13 años: 0,9 mg/día 14-18 años: Niñas: 1,0 mg/día Niños: 1,3 mg/día
Niacina (vitamina B_3)	Componente de NAD y NADP, importantes en la cadena respiratoria, la síntesis de ácidos grasos, la diferenciación celular y el procesamiento del ADN	Pelagra, que se manifiesta con diarrea, dermatitis escamosa simétrica en áreas fotoexpuestas y síntomas neurológicos de desorientación y delirium	50-300 mg/día de niacina v.o.	Dietas basadas predominantemente en el maíz Anorexia nerviosa Síndrome carcinoide	Carne, pescado, aves Cereales, legumbres, vegetales de hoja verde	0-6 meses: 2 mg/día 7-12 meses: 4 mg/día 1-3 años: 6 mg/día 4-8 años: 8 mg/día 9-13 años: 12 mg/día 14-18 años: Niñas: 14 mg/día Niños: 16 mg/día
Piridoxina (vitamina B_6)	Componente de coenzimas del metabolismo de aminoácidos y glucógeno, síntesis de hemo, acción de los esteroides, síntesis de neurotransmisores	Irritabilidad, convulsiones, anemia hipocrómica Retraso del crecimiento Oxaluria	5-25 mg/día v.o. para los estados de deficiencia 100 mg i.m. o i.v. para las convulsiones dependientes de piridoxina	Tratamiento prolongado con INH, penicilamina, ACO	Cereales enriquecidos listos para comer, carne, pescado, aves, hígado, plátanos, arroz, patatas	0-6 meses: 0,1 mg/día 7-12 meses: 0,3 mg/día 1-3 años: 0,5 mg/día 4-8 años: 0,6 mg/día 9-13 años: 1,0 mg/día 14-18 años: Niñas: 1,2 mg/día Niños: 1,3 mg/día

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 49-1 Vitaminas hidrosolubles *(cont.)*

NOMBRES Y SINÓNIMOS	ACCIÓN BIOQUÍMICA	EFECTOS DE LA DEFICIENCIA	TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA	CAUSAS DE LA DEFICIENCIA	FUENTES DIETÉTICAS	CDR* SEGÚN EDAD
Biotina	Cofactor de carboxilasas, importante en la gluconeogénesis, el metabolismo de ácidos grasos y aminoácidos	Dermatitis descamativa periorificial, conjuntivitis, alopecia, letargia, hipotonía y conducta retraída	1-10 mg/día de biotina v.o.	Consumo de huevos crudos durante períodos prolongados Nutrición parenteral con infusiones que carecen de biotina Tratamiento con valproato	Hígado, vísceras, frutas	0-6 meses: 5 µg/día 7-12 meses: 6 µg/día 1-3 años: 8 µg/día 4-8 años: 12 µg/día 9-13 años: 20 µg/día 14-18 años: 25 µg/día
Ácido pantoténico (vitamina B_5)	Componente de la coenzima A y la proteína transportadora de acilos implicada en el metabolismo de los ácidos grasos	Deficiencia inducida de forma experimental en humanos: irritabilidad, fatiga, molestias digestivas, parestesias (síndrome de los pies ardientes), calambres musculares		La deficiencia aislada es extremadamente rara en humanos	Ternera, vísceras, aves, marisco, yema de huevo Levaduras, semillas de soja, hongos	0-6 meses: 1,7 mg/día 7-12 meses: 1,8 mg/día 1-3 años: 2 mg/día 4-8 años: 3 mg/día 9-13 años: 4 mg/día 14-18 años: 5 mg/día
Ácido fólico	Coenzimas en el metabolismo de aminoácidos y nucleótidos como receptor y donante de unidades de 1 carbono	Anemia megaloblástica Retraso del crecimiento, glositis Defectos del tubo neural en la descendencia	0,5-1 mg/día de ácido fólico v.o.	Desnutrición Estados de malabsorción Neoplasias Anemias hemolíticas Tratamiento antiepiléptico	Cereales enriquecidos, legumbres, verduras de hoja verde, cítricos, papaya	0-6 meses: 65 µg/día 7-12 meses: 80 µg/día 1-3 años: 150 µg/día 4-8 años: 200 µg/día 9-13 años: 300 µg/día 14-18 años: 400 µg/día
Cobalamina (vitamina B_{12})	En forma de desoxiadenosilcobalamina actúa como cofactor en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono En forma de metilcobalamina es importante para la conversión de la homocisteína en metionina y el metabolismo del ácido fólico	Anemia megaloblástica, irritabilidad, retraso y regresión del desarrollo, movimientos involuntarios, hiperpigmentación	1.000 µg de vitamina B_{12} i.m.	Dietas veganas Estados de malabsorción Enfermedad de Crohn Déficit de factor intrínseco (anemia perniciosa)	Vísceras, mariscos, aves, yema de huevo, leche, cereales enriquecidos listos para comer	0-6 meses: 0,4 µg/d 7-12 meses: 0,5 µg/d 1-3 años: 0,9 µg/d 4-8 años: 1,2 µg/d 9-13 años: 1,8 µg/d 14-18 años: 2,4 µg/d
Ácido ascórbico (vitamina C)	Importante para la síntesis de colágeno, el metabolismo del colesterol y los neurotransmisores Funciones antioxidantes y absorción del hierro no hemo	Escorbuto, que se manifiesta con irritabilidad, dolor y edema de las piernas, hemorragia gingival, petequias, equimosis, hiperqueratosis folicular y mala cicatrización de las heridas	100-200 mg/día de ácido ascórbico v.o. durante hasta 3 meses	Dietas basadas predominantemente en la leche (no materna) Desnutrición grave	Cítricos y zumos de frutas, pimientos, frutos rojos, melón, tomates, coliflor, verduras de hoja verde	0-6 meses: 40 mg/día 7-12 meses: 50 mg/día 1-3 años: 15 mg/día 4-8 años: 25 mg/día 9-13 años: 45 mg/día 14-18 años: Niñas: 65 mg/día Niños: 75 mg/día

*En el caso de lactantes alimentados al pecho, los valores representan las ingestas adecuadas, es decir, la ingesta media de lactantes aparentemente «normales».
ACO, anticonceptivos orales; IDR, ingesta dietética recomendada; INH, isoniazida; NAD, nicotinamida adenina dinucleótido; NADP, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.
Fuente: Ingestas dietéticas recomendadas (IDR): Recommended dietary allowances and adequate intakes, vitamins. *Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies. Disponible en: http://fnic.nal.usda.gov/dietary-guidance/dietary-reference-intakes/dri-tables.*

rápidamente a la suplementación con riboflavina. Se puede realizar una valoración funcional de la situación de la riboflavina midiendo la actividad de la glutatión reductasa de los eritrocitos (GRE), con o sin adición de FAD. Un coeficiente de actividad de GRE (cociente entre la actividad de GRE con adición de FAD o sin ella) superior a 1,4 se utiliza como indicador de deficiencia. Una excreción urinaria de riboflavina <30 µg/día sugiere una ingesta baja.

Prevención

La tabla 49-1 enumera la cantidad diaria recomendada (CDR) de la riboflavina para lactantes, niños y adolescentes. Un consumo adecuado de leche, lácteos y huevos previene la deficiencia de riboflavina. El enriquecimiento de los cereales es útil para aquellos que realizan dietas veganas o que consumen cantidades inadecuadas de productos lácteos debido a otros motivos.

booksmedicos.org

Tratamiento

El tratamiento incluye la administración oral de 3-10 mg/día de riboflavina, con frecuencia como parte de un complejo de vitaminas B. El niño debe recibir también una dieta equilibrada que incluya leche y productos lácteos.

TOXICIDAD

No se han descrito efectos secundarios de una ingesta excesiva de riboflavina en alimentos o suplementos, y tampoco se ha establecido el límite superior de seguridad para su consumo. A pesar de que las propiedades de fotosensibilidad de esta vitamina conllevan la posibilidad de algunos riesgos potenciales, la limitación de la absorción en situaciones de ingestas elevadas la descarta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

49.3 Niacina (vitamina B_3)

H.P.S. Sachdev y Dheeraj Shah

La niacina (nicotinamida o ácido nicotínico) forma parte de dos cofactores, nicotinamida adenina dinucleótido y NADP, que son importantes en varias reacciones biológicas, incluida la cadena respiratoria, la síntesis de ácidos grasos y esteroides, la diferenciación celular y el procesamiento del ADN. La niacina se absorbe rápidamente en el estómago y el intestino y también puede ser sintetizada a partir del triptófano de la dieta.

Las principales **fuentes dietéticas** de niacina son la carne, el pescado y las aves para los no vegetarianos, y los cereales, las legumbres y los vegetales de hoja verde para los vegetarianos. Los productos con cereales y legumbres enriquecidos son también grandes contribuyentes de la ingesta de niacina. La leche y los huevos contienen poca niacina pero son buenas fuentes de triptófano, el cual puede convertirse en nicotinamida adenina dinucleótido (60 mg de triptófano = 1 mg de niacina).

DEFICIENCIA

La **pelagra,** la enfermedad clásica debida a la deficiencia de niacina, se presenta principalmente en las poblaciones en las que el maíz, una fuente pobre en triptófano, es el principal alimento. También pueden causar pelagra los desequilibrios dietéticos graves, como en la anorexia nerviosa y las situaciones de guerra o hambruna, además de las condiciones asociadas a las alteraciones del metabolismo del triptófano, como el síndrome carcinoide y la enfermedad de Hartnup.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas precoces de la pelagra son inespecíficos: anorexia, laxitud, debilidad, sensación urente, parestesias y vértigo. Tras una deficiencia prolongada aparece la tríada característica: demencia, dermatitis y diarrea. La **dermatitis** puede aparecer de forma insidiosa o súbita y desencadenarse por irritantes, como la luz solar intensa. Estas lesiones debutan como áreas simétricas de eritema en las superficies expuestas, recordando a una quemadura solar, por lo que pueden no ser reconocidas. Las lesiones suelen estar bien delimitadas respecto de la piel sana circundante, y su distribución puede cambiar con frecuencia. Las lesiones de las manos y los pies suelen tener la apariencia de un guante o un calcetín (fig. 49-3). Pueden encontrarse formas delimitadas similares alrededor del cuello (collar de Casal) (fig. 49-3). En algunos casos aparecen vesículas o bullas (tipo húmedo), mientras que en otros se produce supuración por debajo de una epidermis costrosa y descamativa. En otros casos se produce una descamación cuando desaparece el edema tras una corta evolución (fig. 49-4). Las partes de la piel que se curan sufren pigmentación. Las lesiones cutáneas pueden venir precedidas o asociarse a estomatitis, glositis, vómitos, diarrea o varios de los anteriores. El edema o enrojecimiento de la punta de la lengua o sus márgenes laterales suele seguirse de un intenso enrojecimiento de toda la lengua y sus papilas, que puede culminar con ulceraciones. Los síntomas nerviosos incluyen depresión, desorientación, insomnio y delirio.

Los síntomas clásicos de la pelagra no suelen desarrollarse bien en los lactantes y niños pequeños, pero es frecuente encontrar anorexia, irrita-

Figura 49-3 Lesiones características de pelagra en las manos y el cuello (collar de Casal). *(Cortesía del Dr. J.D. MacLean, McGill Centre for Tropical Diseases, Montreal, Canadá.)*

Figura 49-4 Manifestaciones clínicas de la deficiencia de niacina antes *(A)* y después *(B)* del tratamiento. (*De Weinsier RL, Morgan SL:* Fundamentals of clinical nutrition, *St Louis, 1993, Mosby, pág. 99.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Allen LH: B vitamins in breast milk: relative importance of maternal status and intake, and effects on infant status and function, *Adv Nutr* 3:362-369, 2012.

Bosch AM, Abeling NG, Ijlst L, et al: Brown-Vialetto-Van Laere and Fazio Londe syndrome is associated with a riboflavin transporter defect mimicking mild MADD: a new inborn error of metabolism with potential treatment, *J Inherit Metab Dis* 34:159-164, 2011.

Haack TB, Makowski C, Yao Y, et al: Impaired riboflavin transport due to missense mutations in SLC52A2 causes Brown-Vialetto-Van Laere syndrome, *J Inherit Metab Dis* 35:943-948, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

bilidad, ansiedad y apatía. Los pacientes jóvenes pueden sufrir también úlceras en la lengua y los labios y, generalmente, tienen una piel seca y descamativa. Puede producirse alternancia de diarrea y estreñimiento y aparecer una anemia. Los niños con pelagra suelen tener manifestaciones de otras deficiencias nutricionales.

Diagnóstico

Dada la carencia de una buena prueba funcional para valorar la situación de la niacina, el diagnóstico se suele establecer a partir de los signos físicos de glositis, síntomas GI y dermatitis simétrica. Una respuesta clínica rápida a la niacina es un dato de confirmación importante. La reducción de la concentración o los cambios en el porcentaje de metabolitos de la niacina N^1-metil-nicotinamida y 2-piridona en orina permiten confirmar la deficiencia desde un punto de vista bioquímico y se pueden encontrar antes de que aparezcan signos francos de deficiencia. Los cambios histopatológicos en la piel afectada son la dilatación de los vasos sanguíneos sin infiltrados inflamatorios significativos, balonización de los queratinocitos, hiperqueratosis y necrosis epidérmica.

Prevención

La ingesta adecuada de niacina se satisface con facilidad consumiendo una dieta variada que incluya carne, huevos, leche y derivados de cereales reforzados o enriquecidos. La ingesta dietética recomendada (IDR) se expresa en mg de equivalentes de niacina (EN), en los cuales 1 mg de EN = 1 mg de niacina o 60 mg de triptófano. Una ingesta de 2 mg de niacina se considera adecuada para los lactantes de 0-6 meses de edad, y 4 mg para los lactantes de 7-12 meses de edad. En el caso de los niños mayores, las ingestas recomendadas son de 6 mg para los de 1-3 años de edad, 8 mg para los de 4-8 años de edad, 12 mg para los de 9-13 años de edad y 14-16 mg para los de 14-18 años de edad.

Tratamiento

Los niños suelen responder con rapidez al tratamiento. Se debe complementar una dieta liberal y variada con 50-300 mg diarios de niacina; en los casos graves o en pacientes con malabsorción intestinal se pueden administrar 100 mg intravenosos. La dieta se debe complementar también con otras vitaminas, sobre todo del complejo B. Se debe evitar la exposición solar durante la fase activa de la pelagra, y las lesiones cutáneas se pueden cubrir con hidratantes. Deberían tratarse otras deficiencias nutricionales coexistentes, como la anemia ferropénica. Incluso tras realizar con éxito el tratamiento, la dieta debe seguir controlándose para evitar recaídas.

TOXICIDAD

No se conocen efectos tóxicos de la ingesta de la niacina que aparece de forma natural en los alimentos. Poco después de la ingesta de dosis altas de ácido nicotínico en suplementos o como fármaco, las personas pueden sufrir una sensación urente, de hormigueo y prurito, así como enrojecimiento de la cara, los brazos y el tórax. Las dosis elevadas de niacina pueden asociarse también a efectos GI inespecíficos y ocasionar ictericia colestásica o hepatotoxicidad. Las cantidades máximas tolerables en niños son el doble de las recomendadas en la dieta diaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

49.4 Vitamina B_6 (piridoxina)

H.P.S. Sachdev y Dheeraj Shah

Dentro del grupo de la vitamina B_6 se incluyen una serie de compuestos estrechamente relacionados: piridoxina, piridoxal, piridoxamina y sus derivados fosforilados. El piridoxal-5′-fosfato (PLP) y, en menor medida, la piridoxamina fosfato sirven como coenzimas para muchas enzimas implicadas en el metabolismo de los aminoácidos, la síntesis de neurotransmisores, el metabolismo del glucógeno y la acción de los esteroides. Cuando falta la vitamina B_6, el metabolismo de la glicina puede causar oxaluria. El principal producto de excreción urinaria es el ácido 4-piridóxico.

El contenido de vitamina B_6 en la leche humana y las fórmulas para lactantes es adecuado. Buenas **fuentes alimentarias** de esta vitamina son los cereales reforzados listos para comer, la carne, el pescado, las aves, el hígado, los plátanos, el arroz y algunas verduras. Se producen amplias pérdidas de esta vitamina durante el procesamiento a altas temperaturas de los alimentos o al moler los cereales, mientras que el vaporizado del arroz evita su pérdida.

DEFICIENCIA

Debido a la importancia de la vitamina B_6 en el metabolismo de los aminoácidos, la elevada ingesta de proteínas puede aumentar las demandas de la misma; la cantidad diaria recomendada es suficiente para cubrir los niveles esperados de ingesta de proteínas en la población. El riesgo de deficiencia está aumentado en personas que están en tratamiento con inhibidores de la actividad de la vitamina B_6 (isoniazida, penicilamina, corticosteroides, fenitoína, carbamacepina), en mujeres jóvenes que toman anticonceptivos orales con progestágenos y estrógenos y en pacientes sometidos a diálisis de mantenimiento.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de deficiencia observados en los lactantes son la letargia, la irritabilidad, las convulsiones, los vómitos y el retraso del crecimiento. La neuritis periférica es una característica del déficit en adultos, pero no se observa generalmente en los niños. Se han descrito alteraciones en el electroencefalograma (EEG) de lactantes y adultos jóvenes en estudios de depleción controlada. Las lesiones cutáneas incluyen queilosis, glositis y dermatitis seborreica alrededor de los ojos, la nariz y la boca. Puede observarse una anemia microcítica, aunque es rara en lactantes. La deficiencia de vitamina B_6 se asocia también a oxaluria, cálculos de ácido oxálico en la vejiga, hiperglicinemia, linfopenia, menor formación de anticuerpos e infecciones.

Diversos tipos de **síndromes de dependencia** de la vitamina B_6, posiblemente debidos a errores en la estructura o la función enzimática, responden a cantidades muy grandes de piridoxina. Estos síndromes incluyen la epilepsia dependiente de la vitamina B_6, una anemia que responde a esta vitamina, la acidosis xanturénica, la cistationinuria y la homocistinuria (v. caps. 85, 456 y 601). En la epilepsia dependiente de piridoxina existen mutaciones en el gen *ALDH7A1* que causan una deficiencia de antiquitina, una enzima implicada en la deshidrogenación del semialdehído L-alfa-aminoadípico.

Diagnóstico

La actividad de las transaminasas eritrocitarias glutámico oxalacético transaminasa y glutámico pirúvico transaminasa está reducida en la deficiencia de vitamina B_6; las pruebas para medir la actividad de estas enzimas antes y después de añadir PLP pueden ser indicadores útiles del estado de la vitamina B_6. Una excreción de ácido xanturénico elevada de forma anormal tras la ingesta de triptófano también es una prueba de la deficiencia. Se están usando con mayor frecuencia las determinaciones de PLP en plasma, pero los resultados pueden verse influidos por factores distintos de la deficiencia. Si se descartan causas más frecuentes de convulsiones en lactantes, se deberían inyectar 100 mg de piridoxina, si es posible con monitorización de EEG. Si las convulsiones se interrumpen, se debería sospechar una deficiencia de vitamina B_6. En los niños mayores se pueden inyectar 100 mg de piridoxina intramusculares mientras se registra el EEG; una respuesta favorable en el mismo sugiere deficiencia de este compuesto.

Prevención

La deficiencia es poco probable en aquellos niños que consumen una dieta que cubre sus necesidades energéticas y que contiene diversos tipos de alimentos. El **vaporizado** del arroz evita la pérdida de vitamina B_6 de los granos. Las IDR para la vitamina B_6 son 0,1 mg/día para los lactantes de hasta 6 meses de edad; 0,3 mg/día para las edades de 6 meses a 1 año; 0,5 mg/día para las edades de 1-3 años; 0,6 mg/día para las edades de 4-8 años; 1,0 mg/día para las edades de 9-13 años, y 1,2-1,3 mg/día para las edades de 14-18 años. Los lactantes cuyas madres han recibido altas dosis de piridoxina durante el embarazo tienen un riesgo elevado de sufrir convulsiones por dependencia de la misma y se debe plantear

booksmedicos.org

Bibliografía

Brown TM: Pellagra: an old enemy of timeless importance, *Psychosomatics* 51:93-97, 2010.

Lanska DJ: Chapter 30: historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: the water-soluble B vitamins, *Handb Clin Neurol* 95:445-476, 2010.

Piqué-Duran E, Pérez-Cejudo JA, Cameselle D, et al: Pellagra: a clinical, histopathological, and epidemiological study of 7 cases, *Actas Dermosifiliogr* 103:51-58, 2012.

Steffen C: Pellagra, *Skinmed* 10:174-179, 2012.

Wan P, Moat S, Anstey A: Pellagra: a review with emphasis on photosensitivity, *Br J Dermatol* 164:1188-1200, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

administrar suplementos durante las primeras semanas de vida del bebé. Cualquier niño que reciba antagonistas de piridoxina, como isoniazida, debería ser vigilado de forma estrecha por si desarrolla complicaciones neurológicas, y si éstas aparecieran, debería recibir vitamina B_6 o bien reducirse la dosis del antagonista.

Tratamiento

La administración intramuscular o intravenosa de 100 mg de piridoxina se usa para tratar las convulsiones secundarias a deficiencia de vitamina B_6. Una dosis debería resultar suficiente si se consigue después una ingesta adecuada en la dieta. En los niños dependientes de piridoxina se deben administrar dosis diarias de 2-10 mg intramusculares o 10-100 mg orales.

TOXICIDAD

No se han descrito efectos adversos tras la ingesta de una gran cantidad de vitamina B_6 de origen alimentario. Sin embargo, se han descrito casos de ataxia y neuropatía sensitiva tras la administración de dosis de tan sólo 100 mg/día a adultos que han recibido suplementos de vitamina B_6 durante varios meses.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

49.5 Biotina

H.P.S. Sachdev y Dheeraj Shah

La biotina funciona como cofactor para enzimas implicadas en las reacciones de carboxilación dentro y fuera de la mitocondria. Estas carboxilasas dependientes de biotina catalizan reacciones clave en la gluconeogénesis, el metabolismo de los ácidos grasos y el catabolismo de los aminoácidos.

Se dispone de información limitada acerca del contenido en biotina de los alimentos, aunque se cree que su distribución es amplia, lo que dificulta la aparición de deficiencias. La avidina de la clara de huevo cruda se comporta como un antagonista de la biotina. Los signos de deficiencia de biotina se han descrito en personas que consumen gran cantidad de clara de huevo no cocinada durante largos períodos de tiempo. También se ha descrito deficiencia en lactantes y niños sometidos a nutrición enteral y parenteral con formulaciones carentes de este compuesto. El tratamiento con ácido valproico puede producir una disminución de la actividad de la biotinidasa y/o un déficit de biotina.

La clínica asociada a la deficiencia de biotina incluye dermatitis escamosa periorificial, conjuntivitis, cabello muy fino y alopecia (fig. 49-5). Las alteraciones del sistema nervioso central observadas con la deficiencia de biotina son la letargia, la hipotonía, convulsiones, ataxia y la conducta retraída. La deficiencia de biotina puede ser tratada satisfactoriamente con 1-10 mg diarios de biotina oral. Los valores de ingesta dietética adecuada para la biotina son de 5 µg/día para 0-6 meses de edad; 6 µg/día para 7-12 meses de edad; 8 µg/día para edades de 1-3 años; 12 µg/día para edades de 4-8 años; 20 µg/día para edades de 9-13 años, y 25 µg/día para edades de 14-18 años. No se han registrado efectos tóxicos con dosis muy elevadas.

La enfermedad de los **ganglios basales sensible a la biotina** es un trastorno neurológico infrecuente en la infancia caracterizado por encefalopatía, convulsiones y manifestaciones extrapiramidales. En el capítulo 85.6 se describen trastornos que cursan con deficiencia de las enzimas holocarboxilasa sintetasa y biotinidasa que responden al tratamiento con biotina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

49.6 Folato

H.P.S. Sachdev y Dheeraj Shah

El folato existe en diversas formas químicas. El ácido fólico (ácido pteroilglutámico) es la forma sintética que se utiliza en los alimentos y suplementos reforzados. Los folatos naturales del alimento retienen la estructura química central del ácido pteroilglutamato pero varían en su estado de reducción, en el radical de carbono único que portan o en la longitud de la cadena de glutamato. Estos poliglutamatos son destruidos y reducidos en el intestino delgado para formar dihidro- y tetrahidrofolatos, que participan como coenzimas en el metabolismo de los aminoácidos y los nucleótidos como receptores y donantes de unidades de 1 carbono. El folato es importante para el desarrollo del sistema nervioso central durante la embriogénesis.

El arroz y los cereales son **fuentes dietéticas** ricas en folato, especialmente si están enriquecidos. Las legumbres, las verduras de hoja

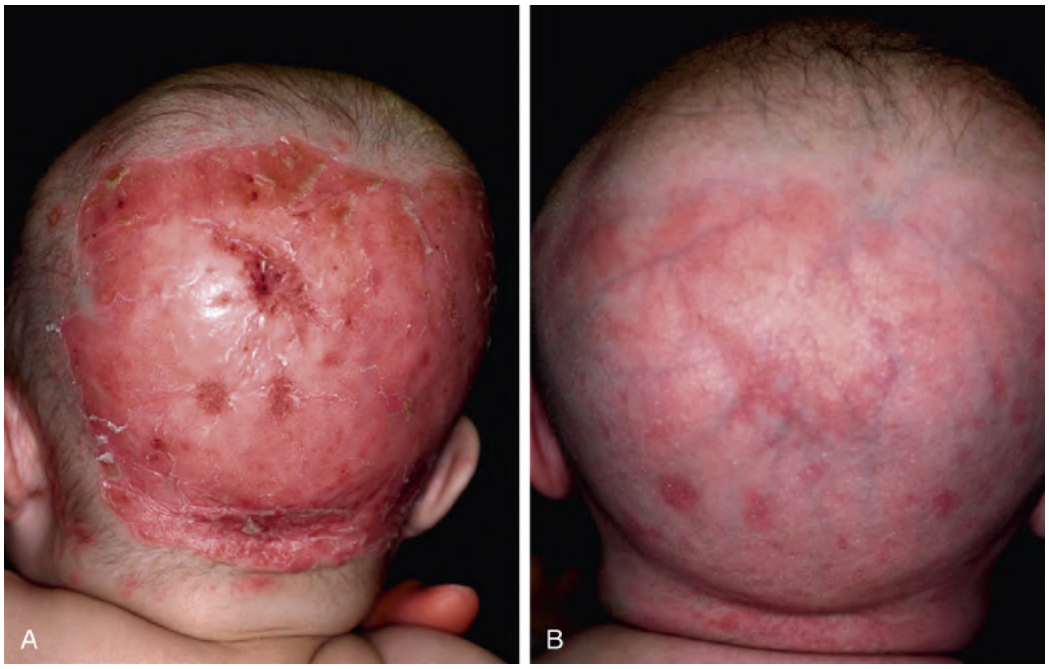

Figura 49-5 Dermatitis en el cuero cabelludo *(A)* Antes del tratamiento con biotina, *(B)* Después de 3 semanas de tratamiento con biotina. (*De Ito T, Nishie W, Fujita Y y cols.: Infantile eczema caused by formula milk.* Lancet *381:1958, 2013.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bowling FG: Pyridoxine supply in human development, *Semin Cell Dev Biol* 22:611-618, 2011.

Mills PB, Footitt EJ, Mills KA, et al: Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency), *Brain* 133(Pt 7):2148-2159, 2010.

Mintzer S, Skidmore CT, Sperling MR: B-vitamin deficiency in patients treated with antiepileptic drugs, *Epilepsy Behav* 24:341-344, 2012.

Schmitt B, Baumgartner M, Mills PB, et al: Seizures and paroxysmal events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency, *Dev Med Child Neurol* 52:e133-e142, 2010.

Bibliografía

Imai T, Ebisawa M: Problem of biotin deficiency associated with milk allergic child, *Arerugi* 60:1614-1620, 2011.

Ito T, Nishie W, Fujita Y, et al: Infantile eczema caused by formula milk, *Lancet* 381:1958, 2013.

Ogundele MO: Question 2. What is the incidence of biotin deficiency in preschool children with global developmental delay, *Arch Dis Child* 96:895-897, 2011.

Tabarki B, Al-Shafi S, Al-Shahwan S, et al: Biotin-responsive basal ganglia disease revisited: clinical, radiologic, and genetic findings, *Neurology* 80:261-267, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

verde y las frutas como las naranjas y la papaya son también buenas fuentes. La vitamina se absorbe fácilmente en el intestino delgado y se descompone en derivados monoglutamato por parte de las hidrolasas de poliglutamato de la mucosa. Parece que un transportador de alta afinidad de folato acoplado a protones (PCFT) es esencial para la absorción del folato en el intestino y en diferentes tipos de células en situaciones de pH bajo. La vitamina también se sintetiza en las bacterias del colon, y la vida media de la vitamina se prolonga mediante recirculación enterohepática.

DEFICIENCIA

Debido a su función en la síntesis de proteínas, ADN y ARN, el riesgo de deficiencia aumenta en los períodos de crecimiento rápido o aumento del metabolismo celular. Puede existir deficiencia de folato debido a una dieta escasa en este nutriente, una absorción inadecuada (enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal), un aumento de los requerimientos (drepanocitosis, psoriasis, neoplasias, períodos de crecimiento rápido en la lactancia y la adolescencia) o una utilización inadecuada (tratamiento a largo plazo con antiinflamatorios no esteroideos a dosis altas, antiepilépticos como fenitoína y fenobarbital, metotrexato). Causas infrecuentes de deficiencia son la malabsorción hereditaria del folato (deficiencias de metilen tetrahidrofolato reductasa, metionina sintasa reductasa y glutamato formiminotransferasa) y la deficiencia de folato cerebral. Una mutación del gen que codifica el PCFT y que causa una pérdida de función del mismo es la base molecular de la malabsorción hereditaria de folato. Un autoanticuerpo de alta afinidad que bloquea el receptor de folato ligado a membrana en el plexo coroideo y que impide su transporte a través de la barrera hematoencefálica es la causa más probable de la deficiencia cerebral de folato en el lactante.

Manifestaciones clínicas

La deficiencia de ácido fólico causa anemia megaloblástica e hipersegmentación de los neutrófilos. Las manifestaciones no hematológicas incluyen la glositis, la letargia y el retraso del crecimiento no asociados a la anemia. Existe una asociación entre un déficit de ácido fólico materno y defectos del tubo neural, principalmente espina bífida y anencefalia, y la función del ácido fólico periconcepcional en su prevención ha quedado bien establecida.

La malabsorción hereditaria de folato debuta a los 1-3 meses de vida con diarrea de repetición o crónica, retraso del crecimiento, úlceras orales, deterioro neurológico, anemia megaloblástica e infecciones oportunistas. La deficiencia cerebral de folato aparece a los 4-6 meses de edad con irritabilidad, microcefalia, retraso del desarrollo, ataxia cerebelosa, signos de la vía piramidal, coreoatetosis, balismo, convulsiones y ceguera por atrofia del nervio óptico. Las concentraciones séricas y en los hematíes de 5-metiltetrahidrofolato son normales, pero están muy reducidas en el LCR.

Diagnóstico

El diagnóstico de la anemia por deficiencia de ácido fólico se realiza en presencia de macrocitosis junto con bajas concentraciones séricas y en los hematíes de ácido fólico. El nivel normal de ácido fólico en plasma es de 5-20 ng/ml; en el caso de deficiencia, este nivel es <3 ng/ml. Los niveles de folato en hematíes son un mejor indicador de deficiencia crónica. El nivel normal de folato en hematíes es de 150-600 ng/ml de concentrado de hematíes. La médula ósea es hipercelular debido a la hiperplasia eritroide y son evidentes los cambios megaloblásticos. También se observan formas neutrofílicas anormales de gran tamaño (metamielocitos gigantes) con vacuolación citoplasmática.

La deficiencia cerebral de folato se asocia a niveles bajos de 5-metilentetrahidrofolato en LCR y a niveles normales en plasma y hematíes. En la malabsorción hereditaria de folato se demuestran mutaciones en el gen del PCFT.

Prevención

Los lactantes alimentados con leche materna tienen un mejor aporte de folato que los que reciben leche artificial. El consumo de alimentos ricos en folato y los programas de enriquecimiento de los alimentos son importantes para asegurar una ingesta adecuada en niños y en mujeres en edad fértil. Las IDR del folato son de 65 μg de equivalente dietético del folato (EDF) para los lactantes de 0-6 meses de edad y de 80 μg de EDF para los lactantes con edades entre 6 y 12 meses. (1 EDF = 1 μg de folato en alimentos = 0,6 μg de folato en alimentos enriquecidos o en forma de suplementos consumidos con alimentos = 0,5 μg de un suplemento tomado con el estómago vacío). Para los niños mayores, las IDR son de 150 μg de EDF para las edades de 1-3 años; 200 μg de EDF para las edades de 4-8 años; 300 μg de EDF para las edades de 9-13 años, y 400 μg de EDF para las edades de 14-18 años. Todas las mujeres con deseo de embarazo deberían consumir 400-800 μg de ácido fólico al día; la dosis es de 4 mg/día en aquellas que han tenido un hijo con un defecto del tubo neural. Para que sea eficaz, el suplemento debería iniciarse al menos un mes antes de la concepción, y continuarse durante los primeros 2-3 meses de embarazo. Puede haber un mínimo beneficio de los suplementos periconcepcionales de folato en la prevención de los trastornos del espectro autista. En las poblaciones de alto riesgo la estrategia habitual es proporcionar comprimidos de hierro y ácido fólico para prevenir la anemia en niños y mujeres embarazadas. El enriquecimiento obligatorio de las harinas de cereales con ácido fólico combinado con los programas de educación sanitaria se ha asociado a una importante reducción de la incidencia de defectos del tubo neural en muchos países.

Tratamiento

Cuando se establece el diagnóstico de la deficiencia de folato puede administrarse ácido fólico por vía oral o parenteral a 0,5-1,0 mg/día. El tratamiento con ácido fólico debería continuarse durante 3-4 semanas o hasta que se haya producido una respuesta hematológica definida. Es adecuado un tratamiento de mantenimiento con 0,2 mg de folato. En la deficiencia de folato cerebral se requiere un tratamiento prolongado con ácido folínico, y la respuesta puede no ser completa. El tratamiento de la malabsorción hereditaria de folato puede realizarse con ácido folínico intramuscular; algunos pacientes responden al tratamiento con ácido folínico a dosis elevadas por vía oral.

TOXICIDAD

No se han registrado efectos adversos con el consumo de las cantidades de folato encontradas normalmente en los alimentos enriquecidos. La ingesta excesiva de suplementos de folato podría enmascarar y posiblemente retrasar el diagnóstico de la deficiencia de vitamina B_{12}. Las dosis masivas administradas por vía parenteral pueden producir neurotoxicidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

49.7 Vitamina B_{12} (cobalamina)

H.P.S. Sachdev y Dheeraj Shah

La vitamina B_{12} en su forma desoxiadenosilcobalamina funciona como cofactor en la isomerización de la metilmalonil-CoA a succinil-CoA, una reacción esencial para el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono. La metilcobalamina es otra forma circulante de vitamina B_{12} y es esencial para la transferencia del grupo metilo durante la conversión de homocisteína a metionina. Esta reacción también requiere un cofactor de ácido fólico y es importante para la biosíntesis de proteínas y ácidos nucleicos. La vitamina B_{12} es importante para la hematopoyesis, la mielinización del sistema nervioso central y el desarrollo mental y psicomotor.

Las **fuentes dietéticas** de la vitamina B_{12} son casi exclusivamente de origen animal. Las vísceras, la carne del músculo, los mariscos (moluscos, ostras, pescado), las aves y la yema de huevo son fuentes ricas en esta vitamina. Para los vegetarianos, los cereales listos para comer y los lácteos enriquecidos constituyen las fuentes más importantes. La leche humana es una fuente adecuada para los lactantes si los niveles plasmáticos maternos de B_{12} son adecuados. La vitamina se absorbe en el íleon a pH alcalino tras unirse al factor intrínseco. La circulación enterohepática, la absorción directa y la síntesis por parte de las bacterias intestinales son mecanismos adicionales que contribuyen a mantener el aporte de B_{12}.

booksmedicos.org

Bibliografía

Berry RJ, Bailey L, Mulinare J, et al: Folic Acid Working Group: Fortification of flour with folic acid, *Food Nutr Bull* 31(Suppl 1):S22-S35, 2010.

Breimer LH, Nilsson TK: Has folate a role in the developing nervous system after birth and not just during embryogenesis and gestation, *Scand J Clin Lab Invest* 72:185-191, 2012.

Fekete K, Berti C, Cetin I, et al: Perinatal folate supply: relevance in health outcome parameters, *Matern Child Nutr* 6(Suppl 2):23-38, 2010.

Gordon N: Cerebral folate deficiency, *Dev Med Child Neurol* 51:180-182, 2009.

Heseker H: Folic acid and other potential measures in the prevention of neural tube defects, *Ann Nutr Metab* 59:41-45, 2011.

Lohner S, Fekete K, Berti C, et al: Effect of folate supplementation on folate status and health outcomes in infants, children and adolescents: a systematic review, *Int J Food Sci Nutr* 63:1014-1020, 2012.

Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, et al: Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study, *Am J Clin Nutr* 96:80-89, 2012.

Skórka A, Gieruszczak-Białek D, Pieścik M, et al: Effects of prenatal and/or postnatal (maternal and/or child) folic acid supplementation on the mental performance of children, *Crit Rev Food Sci Nutr* 52:959-964, 2012.

Surén P, Roth C, Bresnahan M, et al: Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children, *JAMA* 309:570-577, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DEFICIENCIA

La deficiencia de vitamina B_{12} debida a una ingesta dietética inadecuada se presenta principalmente en personas que consumen una dieta vegetariana estricta o vegana. La prevalencia de esta deficiencia es elevada en las poblaciones predominantemente vegetarianas o lacto-vegetarianas. Los lactantes con lactancia materna de madres con déficit de B_{12} también tienen riesgo de deficiencia significativa. En la enfermedad celiaca, las resecciones ileales, la enfermedad de Crohn, la infección por *Helicobacter pylori* y la gastritis atrófica autoinmune (anemima perniciosa) existe malabsorción de B_{12}. El uso de inhibidores de la bomba de protones y/o antagonistas del receptor 2 de la histamina puede aumentar el riesgo de deficiencia. La deficiencia hereditaria de factor intrínseco y la enfermedad de Imerslund-Gräsbeck son metabolopatías congénitas que causan malabsorción de B_{12}. Las mutaciones en el gen del factor intrínseco causan una deficiencia hereditaria del factor, mientras que las mutaciones en cualquiera de las 2 subunidades (cubilina y *amnionless*) del receptor del factor intrínseco causan la enfermedad de Imerslund-Gräsbeck.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones hematológicas de la deficiencia de vitamina B_{12} son similares a las de la deficiencia de folato y se analizan en el capítulo 454.2. En los lactantes y los niños los síntomas neurológicos frecuentes son la irritabilidad, la hipotonía, el retraso o la regresión del desarrollo y los movimientos involuntarios, mientras que en los adultos se observan déficits sensitivos, parestesias y neuritis periférica. La hiperpigmentación de los nudillos (fig. 49-6) y las palmas es otro signo observado con frecuencia en la deficiencia de B_{12} en niños. La deficiencia materna de B_{12} también puede ser un factor de riesgo independiente para los defectos fetales del tubo neural.

Diagnóstico

Véase el capítulo 454.2.

Tratamiento

Los síntomas hematológicos responden rápidamente a la administración parenteral de 250-1.000 μg de vitamina B_{12}. Los niños con deficiencia grave y aquellos con síntomas neurológicos requieren dosis repetidas; diarias o a días alternos durante la primera semana seguidos de dosis semanales durante los primeros 1-2 meses y a partir de entonces dosis mensuales. Los niños que sólo presentan manifestaciones hematológicas se recuperan completamente en 2-3 meses, mientras que aquellos con enfermedad neurológica requieren al menos 6 meses de tratamiento.

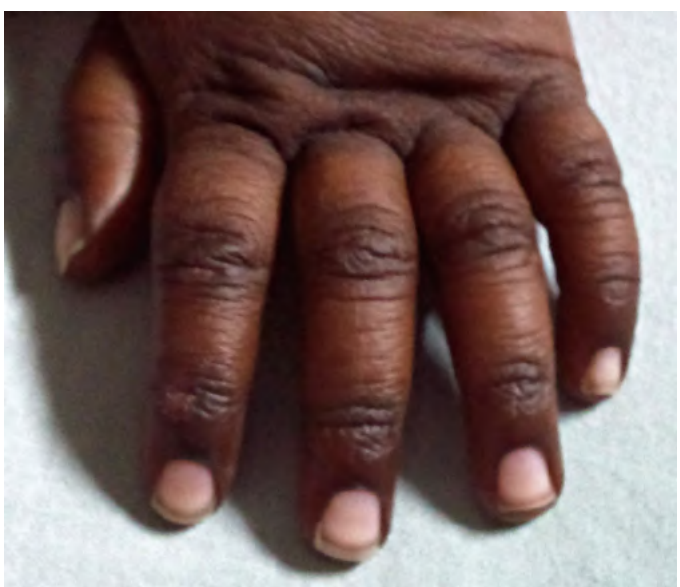

Figura 49-6 Hiperpigmentación de los nudillos en un lactante con deficiencia de vitamina B_{12} y anemia megaloblástica.

Los niños con estados continuados de malabsorción y aquellos con metabolopatías congénitas que conllevan malabsorción de B_{12} requieren tratamiento de por vida. También se ha demostrado que el tratamiento diario prolongado con dosis altas (1.000-2.000 μg) de preparaciones orales de vitamina B_{12} es igualmente eficaz en el logro de respuestas hematológicas y neurológicas en ancianos, pero los datos son poco consistentes en niños y adultos jóvenes.

Prevención

Las IDR son de 0,4 μg/día a la edad de 0-6 meses, 0,5 μg/día a la edad de 6-12 meses, 0,9 μg/día a la edad de 1-3 años, 1,2 μg/día a la edad de 4-8 años, 1,8 μg/día a la edad de 9-13 años, 2,4 μg/día a la edad de 14-18 años, y en adultos, 2,6 μg/día en el embarazo y 2,8 μg/día en la lactancia. Las mujeres embarazadas y lactantes deberían asegurarse un consumo adecuado de productos animales para evitar la deficiencia en los lactantes. Los vegetarianos estrictos, especialmente los veganos, deberían asegurar un consumo regular de vitamina B_{12}. El enriquecimiento de los alimentos con la vitamina contribuye a evitar la deficiencia en las poblaciones predominantemente vegetarianas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **50**

Vitamina C (ácido ascórbico)

Dheeraj Shah y H.P.S. Sachdev

La vitamina C es importante para la síntesis de colágeno en el paso de la hidroxilación de lisina y prolina en el precolágeno. También está implicada en el metabolismo de los neurotransmisores (conversión de dopamina a noradrenalina y de triptófano a serotonina), el metabolismo del colesterol (conversión del colesterol en hormonas esteroideas y en ácidos biliares) y la biosíntesis de carnitina. La vitamina C funciona para mantener los átomos de hierro y cobre, cofactores de los metaloenzimas, en estado reducido (activo). La vitamina C es un antioxidante (donante de electrones) importante en el medio acuoso corporal. La vitamina C estimula la absorción del hierro distinto del hemo, la transferencia del hierro de la transferrina a la ferritina y la formación del ácido tetrahidrofólico, y por tanto puede afectar las funciones celulares e inmunológicas del sistema hematopoyético.

NECESIDADES Y FUENTES DIETÉTICAS

Los humanos dependen de las fuentes dietéticas de la vitamina C. Una ingesta adecuada es de 40 mg para la edad de 0-6 meses y de 50 mg para la edad de 6-12 meses. Para los niños mayores, la cantidad diaria recomendada (CDR) es de 15 mg para la edad de 1-3 años, 25 mg para la edad de 4-8 años, 45 mg para la edad de 9-13 años y 65-75 mg para la edad de 14-18 años. Las cantidades diarias recomendadas durante el embarazo y la lactancia son de 85 mg/día y de 120 mg/día, respectivamente. Las necesidades de vitamina C están aumentadas durante las enfermedades infecciosas y las diarreas. Los niños que sufren tabaquismo pasivo también requieren una mayor cantidad de alimentos ricos en vitamina C. Las mejores fuentes alimentarias de vitamina C son los cítricos, los pimientos, los frutos rojos, los melones, los tomates, la coliflor y las verduras de hoja verde. La vitamina C se destruye fácilmente por el almacenamiento prolongado, el exceso de cocción y el procesamiento de los alimentos.

La absorción de la vitamina C se produce en la primera porción del intestino delgado mediante un proceso activo o por difusión simple cuando se ingieren grandes cantidades de la misma. La vitamina C no se almacena dentro del cuerpo, pero es captada por todos los tejidos y su máxima concentración se encuentra en la hipófisis y las glándulas suprarrenales. El contenido cerebral de ascorbato en el feto y el recién

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bjørke-Monsen AL, Ueland PM: Cobalamin status in children, *J Inherit Metab Dis* 34:111-119, 2011.

Boina Abdallah A, Ogier de Baulny H, Kozyraki R, et al: How can cobalamin injections be spaced in long-term therapy for inborn errors of vitamin B(12) absorption, *Mol Genet Metab* 107:66-71, 2012.

CDC: Vitamin B12 deficiency in resettled Bhutanese refugees—United States, 2008-2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60(11):343-346, 2011.

Cuffe K, Stauffer W, Painter J, et al: Update: Vitamin B12 deficiency among Bhutanese refugees resettling in the United States, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:607, 2014.

Favrat B, Vaucher P, Herzig L, et al: Oral vitamin B12 for patients suspected of subtle cobalamin deficiency: a multicentre pragmatic randomised controlled trial, *BMC Fam Pract* 12:2, 2011.

Gräsbeck R, Tammer SM: Juvenile selective vitamin B12 malabsorption: 50 years after its description—10 years of genetic testing, *Pediatr Res* 70(3):222-228, 2011.

Honzik T, Adamovicova M, Smolka V, et al: Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency—what have we learned? *Eur J Paediatr Neurol* 14:488-495, 2010.

Hudson B: Vitamin B-12 deficiency, *BMJ* 340, 2010, c2305.

Hunt A, Harrington D, Robinson S: Vitamin B12 deficiency, *BMJ* 349, 2014, g5226.

Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al: Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency, *JAMA* 310:2435-2442, 2013.

Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, et al: How prevalent is vitamin B(12) deficiency among vegetarians, *Nutr Rev* 71:110-117, 2013.

Stabler SP: Clinical practice. Vitamin B12 deficiency, *N Engl J Med* 368:149-160, 2013.

Strand TA, Taneja S, Ueland PM, et al: Cobalamin and folate status predicts mental development scores in North Indian children 12-18 mo of age, *Am J Clin Nutr* 97:310-317, 2013.

Wang ZP, Shang XX, Zhao ZT: Low maternal vitamin B(12) is a risk factor for neural tube defects: a meta-analysis, *J Matern Fetal Neonatal Med* 25:389-394, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

nacido es muchas veces superior al del cerebro adulto, un hallazgo probablemente relacionado con su función en la síntesis de neurotransmisores.

Cuando la ingesta materna de vitamina C durante el embarazo y la lactancia resulta adecuada, el recién nacido mostrará una concentración tisular adecuada de la misma asociada al transporte activo de la placenta, que posteriormente se mantendrá por la vitamina C en la leche materna o en la leche artificial comercial. La leche materna contiene suficiente vitamina C para evitar la deficiencia a lo largo de la lactancia. Los lactantes que consumen leche animal pasteurizada o hervida tienen un riesgo significativo de desarrollar una deficiencia si se carece de otras fuentes de vitamina C. Los recién nacidos cuya alimentación se haya retrasado debido a problemas médicos también pueden sufrir una deficiencia de ácido ascórbico. En el caso de los pacientes con nutrición parenteral total se recomienda una dosis parenteral de 80 mg/día para los lactantes a término y de 25 mg/kg/día para los lactantes pretérmino. Los niños que tienen una dieta restrictiva o aquellos que siguen dietas milagro tienen riesgo de deficiencia de vitamina C.

DEFICIENCIA

La deficiencia de vitamina C ocasiona la presentación clínica del **escorbuto,** la enfermedad nutricional más antiguamente reconocida. Los niños alimentados predominantemente con leche tratada térmicamente (con temperatura ultra-elevada o pasteurizada) o con leche artificial no enriquecida y que no reciben frutas y zumos de frutas tienen un riesgo significativo de presentar la enfermedad sintomática. En el escorbuto existe una alteración en la formación de tejidos conjuntivos y de colágeno en la piel, el cartílago, la dentina, el hueso y los vasos sanguíneos, lo cual conlleva su fragilidad. En los huesos largos, los osteoblastos no depositan osteoide, la corteza es fina y las trabéculas son quebradizas y se fracturan fácilmente.

Características clínicas

Las manifestaciones iniciales son la irritabilidad, la pérdida de apetito, la febrícula, el dolor musculoesquelético y el dolor en las piernas. A estos signos y síntomas les sigue el edema en las piernas (más importante en las rodillas y los tobillos) y la **seudoparálisis.** El lactante puede permanecer tumbado con las caderas y las rodillas semiflexionadas y los pies en rotación externa. Las hemorragias subperiósticas en los huesos de las extremidades inferiores en ocasiones aumentan el edema y el dolor, y la entidad puede simular una osteomielitis o una artritis aguda. Otras características típicas son el «rosario» en las articulaciones costocondrales y la depresión del esternón (fig. 50-1). El ángulo de las cuentas escorbúticas es más agudo que en el rosario raquítico. Los cambios en las encías suelen resultar más notables cuando ya han salido los dientes, y cursan con un edema esponjoso azulado de la mucosa, sobre todo en la región de los incisivos superiores (fig. 50-2). La anemia, que se produce sobre todo en lactantes y niños pequeños con escorbuto, puede deberse a una absorción alterada del hierro y a deficiencias nutricionales hematopoyéticas coexistentes que incluyen el hierro, la vitamina B_{12} y el folato. Las manifestaciones hemorrágicas del escorbuto comprenden las petequias, la púrpura y las equimosis en los puntos de presión, epistaxis, gingivorragia y las características hemorragias perifoliculares (fig. 50-3). Otras manifestaciones son la mala cicatrización de las heridas y la lenta consolidación de las fracturas, la hiperqueratosis de los folículos pilosos, las artralgias y la debilidad muscular.

Figura 50-1 Rosario escorbútico. *(Cortesía del Dr. J.D. MacLean, McGill Centre for Tropical Diseases, Montreal.)*

Pruebas complementarias y diagnóstico

El diagnóstico de la deficiencia de vitamina C generalmente está basado en el cuadro clínico característico, la apariencia radiológica de los huesos largos y los antecedentes de escasa ingesta de vitamina C. Los **cambios radiológicos** típicos se producen en los extremos distales de los huesos largos y son especialmente frecuentes en las rodillas. Las diáfisis de los huesos largos tienen una apariencia de vidrio esmerilado debido a la atrofia trabecular. La corteza es fina y densa, dando lugar a la apariencia de *perfil con lápiz* de la diáfisis y la epífisis. La *línea blanca de Fränkel,* una línea blanca irregular pero engrosada en la metáfisis, representa la zona de cartílago bien calcificado. Los centros epifisarios de osificación también tienen apariencia de vidrio esmerilado y están rodeados por un anillo esclerosado (fig. 50-4). La característica radiológica más específica pero también más tardía del escorbuto es una zona de rarefacción bajo la línea blanca en la metáfisis. Esta zona de rarefacción *(zona de Trümmerfeld),* una rotura lineal del hueso, proximal y paralela a la línea blanca, representa un área de residuos de trabéculas óseas y tejido conjuntivo destruidos. El *espolón de Pelkan* es una prolongación lateral de la línea blanca y puede estar presente en los extremos corticales. A lo largo de la línea de destrucción puede observarse una separación epifisaria, con desplazamiento lineal o compresión de la epífisis contra la diáfisis (fig. 50-5). Las hemorragias subperiósticas no se ven en la radiografía durante las fases activas del escorbuto. Sin embargo, en la fase de cicatrización el periostio elevado se

Figura 50-2 Lesiones gingivales en un escorbuto evolucionado. (*De* Nutrition, *4.ª ed., Kalamazoo, MI, 1980, The Upjohn Company, pág. 80. Reproducida con autorización de Pfizer, Inc.*)

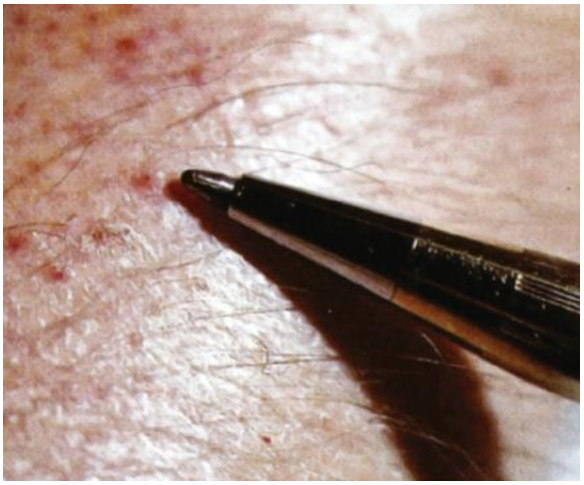

Figura 50-3 Petequias perifoliculares en un caso de escorbuto. (*De Weinsier RL, Morgan SL:* Fundamentals of clinical nutrition, *St Louis, 1993, Mosby, pág. 85.*)

booksmedicos.org

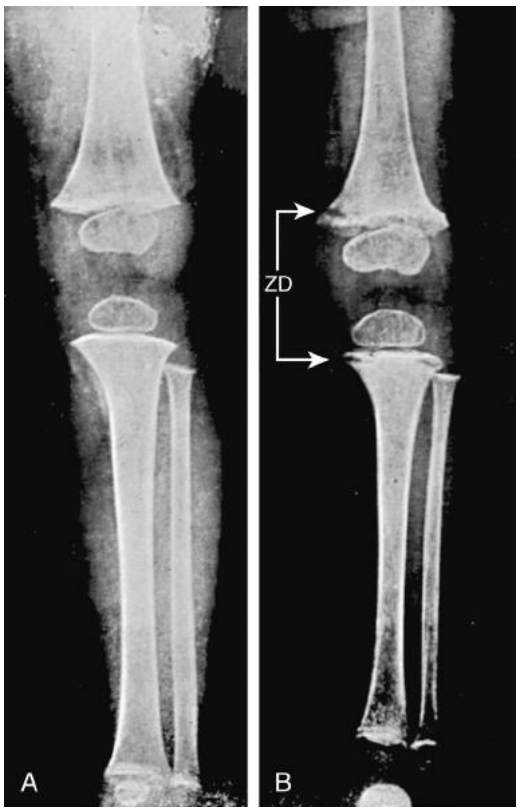

Figura 50-4 Radiografía de una pierna. *A,* Se puede ver una «línea blanca» en una fase precoz del escorbuto en los extremos de las diáfisis de la tibia y el peroné; se reconocen anillos esclerosados (signo de Wimberger) alrededor de las epífisis del fémur y la tibia. *B,* Cambios por escorbuto más evolucionado; son evidentes zonas de destrucción (ZD) en el fémur y la tibia. También se aprecia un espolón de Pelkan en la cortical distal.

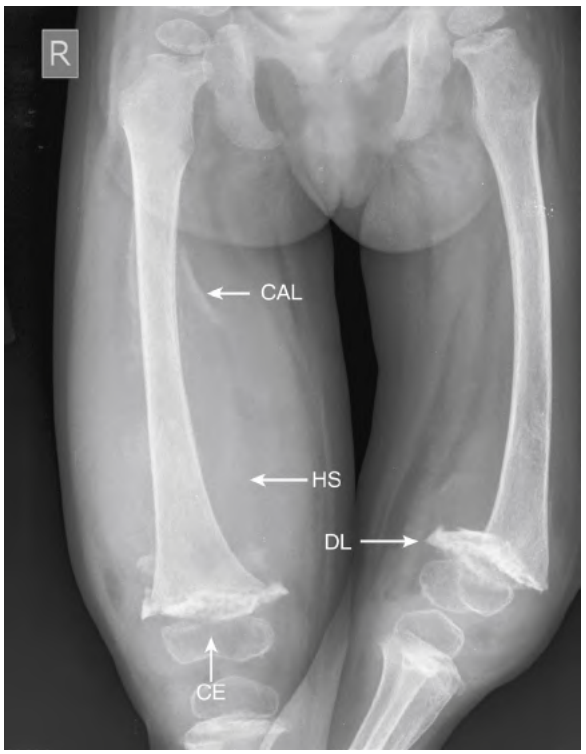

Figura 50-5 Se observa un hematoma subperióstico (HS) de gran tamaño con áreas de calcificación (CAL) a lo largo de la diáfisis del fémur izquierdo de un niño con escorbuto avanzado. Se aprecia separación epifisaria en ambas rodillas con desplazamiento lineal (DL) en la izquierda y compresión (CE) de la diáfisis en la derecha.

calcifica y se vuelve radiopaco (fig. 50-5), en ocasiones el hueso afectado adopta una forma de reloj de arena o de bastón. La RM puede mostrar hematomas subperiósticos agudos y en fase de curación, además de periostitis, cambios metafisarios y una intensidad heterogénea de señal en la médula ósea, incluso en ausencia de cambios en las radiografías simples. Se ha documentado la transformación gelatinosa de la médula ósea en la aspiración medular de niños en los que se realizó esta técnica por sospecha de neoplasia.

Las determinaciones bioquímicas no son muy útiles en el diagnóstico del escorbuto porque no reflejan el estado de los tejidos. Una concentración plasmática de ascorbato de <0,2 mg/dl generalmente se considera deficiente. La concentración leucocitaria de vitamina C es un mejor indicador de los depósitos corporales, pero esta medición es técnicamente más difícil de realizar. Las concentraciones leucocitarias de ≤10 μg/10^8 leucocitos se consideran deficientes e indican escorbuto latente, incluso en ausencia de signos clínicos de deficiencia. La saturación de los tejidos con vitamina C puede estimarse a partir de la excreción urinaria de la vitamina tras una dosis de prueba con ácido ascórbico. En los niños sanos, 80% de la dosis de prueba aparece en la orina a las 3-5 horas de la administración parenteral. La aminoaciduria generalizada inespecífica es frecuente en el escorbuto, mientras que los niveles plasmáticos de aminoácidos se mantienen normales.

Diagnóstico diferencial

El escorbuto con frecuencia se diagnostica erróneamente como artritis, osteomielitis, traumatismos no accidentales (maltrato infantil) o acrodinia. La irritabilidad precoz y el dolor óseo con frecuencia se atribuyen a dolores inespecíficos o a otras deficiencias nutricionales. La deficiencia de cobre determina también una imagen radiológica muy similar a la del escorbuto. En los niños que debutan con manifestaciones hemorrágicas en ocasiones se sospecha una púrpura de Henoch-Schönlein, una púrpura trombocitopénica o una leucemia.

Tratamiento

Los suplementos de vitamina C de 100-200 mg/día orales o parenterales aseguran una curación rápida y completa. La mejoría clínica se observa en una semana en la mayoría de los casos, pero el tratamiento debería continuarse durante hasta 3 meses para la recuperación completa.

Prevención

La lactancia materna protege frente a la deficiencia de vitamina C a lo largo de la lactancia. En los niños que consumen leche artificial debe asegurarse su enriquecimiento con vitamina C. Los niños que consumen leche tratada térmicamente deberían consumir alimentos ricos en vitamina C durante la lactancia. En los niños con desnutrición grave, con enfermedades crónicas debilitantes como neoplasias y enfermedades neurológicas se requieren suplementos dietéticos o farmacológicos.

TOXICIDAD

Las ingestas diarias de vitamina C inferiores a 2 g no suelen asociarse a efectos adversos en adultos. Dosis más altas pueden ser origen de problemas digestivos, como dolor abdominal o diarrea osmótica. Las megadosis de vitamina C deberían evitarse en los pacientes con antecedentes de litiasis renal o con enfermedades asociadas a un depósito excesivo de hierro como la talasemia o la hemocromatosis. Existen datos limitados acerca de la toxicidad de la vitamina C en niños. Los siguientes valores de ingesta máxima tolerada se han extrapolado de datos de adultos en función de las diferencias de peso: niños de 1-3 años, 400 mg; niños de 4-8 años, 650 mg; niños de 9-13 años, 1.200 mg, y niños de 14-18 años, 1.800 mg.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ben-Zvi GT, Tidman MJ: Be vigilant for scurvy in high-risk groups, *Practitioner* 256:23-25, 2012.

Brennan CM, Atkins KA, Druzgal CH, et al: Magnetic resonance imaging appearance of scurvy with gelatinous bone marrow transformation, *Skeletal Radiol* 41:357-360, 2012.

Carpenter KJ: The discovery of vitamin C, *Ann Nutr Metab* 61:259-264, 2012.

Choh CTP, Rai S, Abdelhamid M, et al: Unrecognised scurvy, *BMJ* 340:150-151, 2010.

Geber J, Murphy E: Scurvy in the Great Irish Famine: evidence of vitamin C deficiency from a mid-19th century skeletal population, *Am J Phys Anthropol* 148:512-524, 2012.

Maggini S, Wenzlaff S, Hornig D: Essential role of vitamin C and zinc in child immunity and health, *J Int Med Res* 38:386-414, 2010.

Monárrez-Espino J, López-Alarcón M, Greiner T: Randomized placebo-controlled trial of guava juice as a source of ascorbic acid to reduce iron deficiency in Tarahumara indigenous schoolchildren of northern Mexico, *J Am Coll Nutr* 30:191-200, 2011.

Oliveira KF, Cunha DF, Weffort VR: Analysis of serum and supplemented vitamin C and oxidative stress in HIV-infected children and adolescents, *J Pediatr (Rio J)* 87:517-522, 2011.

Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, et al: Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), *Am J Clin Nutr* 90:1252-1263, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 51

Raquitismo e hipervitaminosis D

Larry A. Greenbaum

RAQUITISMO

El hueso está constituido por una matriz proteica llamada *osteoide* y una fase mineral, principalmente compuesta de fosfato y calcio, que se encuentra sobre todo en forma de hidroxiapatita. La osteomalacia se produce cuando la mineralización del osteoide es insuficiente y afecta a niños y a adultos. El raquitismo es una enfermedad del hueso en crecimiento que se debe a una falta de mineralización de la matriz en las placas de crecimiento y se produce exclusivamente en niños antes de la fusión de las epífisis. Como los cartílagos de la placa de crecimiento y el osteoide siguen expandiéndose, pero su mineralización resulta inadecuada, se produce un engrosamiento de la placa de crecimiento. También incrementa el perímetro de la placa y la metáfisis, lo que aumenta la anchura del hueso a nivel de las placas de crecimiento. Esto provoca algunos de los síntomas clínicos clásicos, como el ensanchamiento de las muñecas y tobillos. En general se ablandan los huesos, de forma que se comban con facilidad si se someten a fuerzas como el peso o la tracción muscular. Este ablandamiento produce diversas deformidades óseas.

El raquitismo se debe principalmente a una deficiencia de vitamina D (tabla 51-1) y era muy frecuente en el norte de Europa y Estados Unidos durante los primeros años del siglo xx. Aunque este problema se corrigió en gran parte gracias a las medidas de salud pública que aportaban a los niños cantidades adecuadas de vitamina D, el raquitismo sigue representando un problema en los países desarrollados, en los que siguen existiendo muchos casos secundarios a una deficiencia de vitamina D en la dieta. En los países en vías de desarrollo sigue siendo un problema importante y puede ser secundario a deficiencia nutricional de vitamina D y a una ingesta inadecuada de calcio.

Etiología

Existen muchas causas de raquitismo (tabla 51-2), entre las que se incluyen los trastornos de la vitamina D, la deficiencia de calcio, la deficiencia de fósforo y la acidosis tubular renal distal.

Manifestaciones clínicas

La mayor parte de las manifestaciones del raquitismo se debe a cambios esqueléticos (tabla 51-3). La **craneotabes** es un ablandamiento de los huesos del cráneo y se puede detectar presionando sobre el occipucio o los huesos parietales. La sensación es parecida a la que se percibe al apretar una pelota de ping-pong y luego soltarla. La craneotabes puede ser secundaria también a una osteogenia imperfecta, hidrocefalia y sífilis. Se trata de un hallazgo normal en muchos recién nacidos, sobre todo cerca de las suturas, pero desaparece de forma típica a los pocos meses del parto. El ensanchamiento de las uniones condrocostales se traduce en el **rosario raquítico,** que se percibe como las cuentas de un rosario cuando el explorador mueve los dedos a lo largo de las uniones condrocostales de una costilla a la siguiente (fig. 51-1). El ensanchamiento de las **placas de crecimiento** también explica la hipertrofia de los tobillos y las muñecas. La depresión horizontal en la parte inferior anterior del tórax denominada **hendidura de Harrison** se debe a que el diafragma tira de las costillas ablandadas durante la inspiración (fig. 51-2). El ablandamiento de las costillas altera también el movimiento del aire y predispone a los pacientes a desarrollar atelectasias y neumonía.

Existen algunas variaciones en la clínica del raquitismo según la causa. Los cambios en las extremidades inferiores son el rasgo predominante en el raquitismo hipofosfatémico ligado al X, mientras que los síntomas

Tabla 51-1 Propiedades físicas y metabólicas y fuentes alimentarias de las vitaminas (D, E y K)

NOMBRES Y SINÓNIMOS	CARACTERÍSTICAS	ACCIÓN BIOQUÍMICA	EFECTOS DE LA DEFICIENCIA	EFECTOS DEL EXCESO	FUENTES
VITAMINA D Vitamina D_3 (3-colecalciferol), que se sintetiza en la piel, y vitamina D_2 (derivada de plantas o levaduras) son biológicamente equivalentes; 1 μg = 40 UI de vitamina D	Liposoluble, estable frente al calor, los ácidos, los álcalis y la oxidación; la bilis es necesaria para su absorción; la hidroxilación en el hígado y el riñón es necesaria para su actividad biológica	Necesaria para la absorción digestiva del calcio; también aumenta la absorción de fosfato; acciones directas sobre el hueso, incluida la resorción	Raquitismo en niños en crecimiento; osteomalacia; la hipocalcemia puede ocasionar tetania y convulsiones	Hipercalcemia, que puede causar emesis, anorexia, pancreatitis, hipertensión, arritmias, efectos sobre el SNC, poliuria, litiasis renal e insuficiencia renal	Exposición a la luz solar (luz UV), aceites de pescado, pescados grasos, yema de huevo, fórmulas reforzadas con vitamina D, leche, cereales, pan
VITAMINA E Grupo de compuestos relacionados de actividades biológicas parecidas; el más potente y el más frecuente es el α-tocoferol	Liposoluble; se oxida con facilidad por oxígeno, hierro, grasas rancias; los ácidos biliares son necesarios para su absorción	Antioxidante; protección de las membranas celulares de la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres	Hemólisis de hematíes en lactantes prematuros; disfunción cerebelosa y de la columna posterior; retinopatía pigmentaria	Desconocidos	Aceites vegetales, semillas, nueces, verduras de hoja verde, margarina
VITAMINA K Grupo de naftoquinonas con actividades biológicas parecidas; K_1 (filoquinona) procede de la dieta; K_2 (menaquinonas), de las bacterias intestinales	Los compuestos naturales son liposolubles; estables frente al calor y los agentes reductores; lábiles a los oxidantes, ácidos fuertes, álcalis, luz; las sales biliares son necesarias para su absorción intestinal	Las proteínas dependientes de vitamina K incluyen los factores de la coagulación II, VII, IX y X; las proteínas C, S y Z; la proteína Gla de la matriz, osteocalcina	Manifestaciones hemorrágicas; salud vascular y ósea a largo plazo	No se han establecido; los análogos (que ya no se utilizan) producían anemia hemolítica, ictericia, kernicterus y muerte	Verduras de hoja verde, hígado, determinadas legumbres y aceites vegetales; ampliamente distribuida

SNC, sistema nervioso central; UV, ultravioleta.

booksmedicos.org

Tabla 51-2 Causas de raquitismo

TRASTORNOS DE LA VITAMINA D
Deficiencia nutricional de vitamina D
Deficiencia congénita de vitamina D
Deficiencia secundaria de vitamina D
Malabsorción
Aumento de la degradación
Reducción de la 25-hidroxilasa hepática
Raquitismo dependiente de la vitamina D tipo 1 A y B
Raquitismo dependiente de la vitamina D tipo 2 A y B
Enfermedad renal crónica
DEFICIENCIA DE CALCIO
Baja ingesta
Dieta
Lactantes prematuros (raquitismo de los prematuros)
Malabsorción
Enfermedad primaria
Inhibidores de la absorción de calcio en la dieta
DEFICIENCIA DE FÓSFORO
Ingesta inadecuada
Lactantes prematuros (raquitismo de los prematuros)
Antiácidos que contienen aluminio
PÉRDIDAS RENALES
Raquitismo hipofosfatémico ligado al X*
Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante*
Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo (1 y 2)*
Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria
Hiperproducción de factor 23 de crecimiento de los fibroblastos
Raquitismo secundario a tumor*
Síndrome de McCune-Albright*
Síndrome del nevo epidérmico*
Neurofibromatosis*
Síndrome de Fanconi
Enfermedad de Dent
Acidosis tubular renal distal

*Trastornos secundarios a un exceso de factor 23 de crecimiento de los fibroblastos.

Tabla 51-3 Características clínicas del raquitismo

GENERALES
Retraso del crecimiento
Apatía
Abdomen protruyente
Debilidad muscular (sobre todo proximal)
Fracturas
CABEZA
Craneotabes
Abombamiento frontal
Cierre retrasado de las fontanelas
Retraso de la dentición; caries
Craneosinóstosis
TÓRAX
Rosario raquítico
Hendidura de Harrison
Infecciones respiratorias y atelectasia*
ESPALDA
Escoliosis
Cifosis
Lordosis
EXTREMIDADES
Aumento de tamaño de las muñecas y tobillos
Deformidades en valgo o varo
Deformidad «barrida por el viento» (combinación de deformidad en valgo de una pierna con deformidad en varo de la otra)
Arqueamiento anterior de la tibia y el fémur
Coxa vara
Dolor de pierna
SÍNTOMAS DE HIPOCALCEMIA†
Tetania
Convulsiones
Estridor debido a espasmo laríngeo

*Estas características se asocian con mayor frecuencia a los trastornos por deficiencia de vitamina D.
†Estos síntomas se desarrollan sólo en los niños con trastornos que producen hipocalcemia (v. tabla 51-4).

secundarios a hipocalcemia se producen sólo en las formas de raquitismo ligadas a una hipocalcemia (tabla 51-4).

El síntoma principal de los niños con raquitismo es bastante variable. Muchos consultan por deformidades esqueléticas, mientras que otros desarrollan dificultades para deambular por la combinación de deformidad y debilidad, y otros más consultan por retraso del crecimiento o hipocalcemia sintomática (v. cap. 572).

Radiología

Los cambios raquíticos se visualizan con mayor facilidad en las radiografías posteroanteriores de la muñeca, aunque se pueden ver cambios raquíticos típicos en otras placas de crecimiento (figs. 51-3 y 51-4). La menor calcificación condiciona un engrosamiento de la lámina de crecimiento. El margen de la metáfisis pierde su borde neto, lo que se describe como *deshilachado.* El margen de la metáfisis cambia de una superficie convexa o plana a otra más cóncava, lo que se denomina *forma de copa* y se reconoce con mayor facilidad en los extremos distales del cúbito, el radio o el peroné. Se produce ensanchamiento del extremo distal de la metáfisis, lo que se corresponde con el engrosamiento de tobillos y muñecas observado clínicamente, además del rosario raquítico. Otros rasgos radiológicos incluyen trabeculación grosera de la diáfisis y rarefacción generalizada.

Diagnóstico

La mayor parte de los casos de raquitismo se diagnostica por la presencia de alteraciones radiológicas clásicas. El diagnóstico se confirma con la exploración física (v. tabla 51-3) y la anamnesis y resultados de laboratorio compatibles con una etiología específica.

Valoración clínica

Dado que la mayor parte de los niños que sufren raquitismo presentan una deficiencia nutricional, la valoración inicial se debe centrar en la historia dietética, con énfasis en la ingesta de vitamina D y calcio. La

Figura 51-1 Rosario raquítico en un lactante.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mayor parte de los niños de países industrializados reciben vitamina D en las fórmulas de leche artificiales, las leches reforzadas o los suplementos vitamínicos. Además de la cantidad, es importante conocer la composición exacta de la fórmula o la leche porque se han descrito casos de raquitismo en niños que han recibido productos a los que se llama *leche* (p. ej., leche de soja), pero que tienen deficiencias de vitamina D, minerales o ambas sustancias.

Figura 51-2 Deformidades en el raquitismo, con curvatura de las extremidades, abdomen en jarra y hendidura de Harrison.

La **síntesis cutánea** mediada por la exposición a la luz solar es una fuente importante de vitamina D. Hay que preguntar cuánto tiempo pasa el niño en la calle, si usa protección solar y el tipo de ropa, sobre todo si existen motivos culturales para tapar mucho la piel. Como la luz del sol invernal resulta ineficaz para estimular la síntesis cutánea de vitamina D, la estación es otro aspecto importante. Los niños de piel muy pigmentada tienen mayor riesgo de deficiencia de vitamina D porque la síntesis cutánea disminuye.

La existencia de **factores de riesgo maternos** de deficiencia de vitamina D, como la dieta y la exposición al sol, es otro aspecto importante en los lactantes o neonatos con rasgos raquíticos, sobre todo cuando se alimentan al pecho. Determinar la ingesta infantil de productos lácteos, la principal fuente de calcio de la dieta, nos orienta sobre la ingesta general de calcio. Una dieta rica en fibra puede interferir con la absorción del calcio.

Los **medicamentos** que recibe el niño son importantes porque algunos, como los antiepilépticos fenobarbital y fenitoína, aumentan la degradación de la vitamina D, y los antiácidos que contienen aluminio dificultan la absorción del fosfato.

Se debe sospechar una **malabsorción** de vitamina D por los antecedentes de enfermedad hepática o intestinal. Se debe sospechar una

Tabla 51-4 Hallazgos de laboratorio en diferentes trastornos que producen raquitismo

TRASTORNO	Ca	Pi	PTH	25-(OH)D	1,25-$(OH)_2$D	Fos Alc	Ca ORINA	Pi ORINA
Deficiencia de vitamina D	N, ↓	↓	↑	↓	↓, N, ↑	↑	↓	↑
Enfermedad renal crónica	N, ↓	↑	↑	N	↓	↑	N, ↓	↓
Deficiencia de Pi en la dieta	N	↓	N, ↓	N	↑	↑	↑	↓
Raquitismo secundario a tumor	N	↓	N	N	RD	↑	↓	↑
Síndrome de Fanconi	N	↓	N	N	RD o ↑	↑	↓ o ↑	↑
Deficiencia de Ca en la dieta	N, ↓	↓	↑	N	↑	↑	↓	↑

↑, aumentado; ↓, disminuido; ↑↑, extremadamente aumentado; 1,25-$(OH)_2$D, 1,25-dihidroxivitamina D; 25-(OH)D, 25-hidroxivitamina D; Ca, calcio; Fos Alc, fosfatasa alcalina; N, normal; Pi, fósforo inorgánico; PTH, hormona paratiroidea; RD, relativamente disminuido (porque debería aumentar dada la hipofosfatemia asociada).

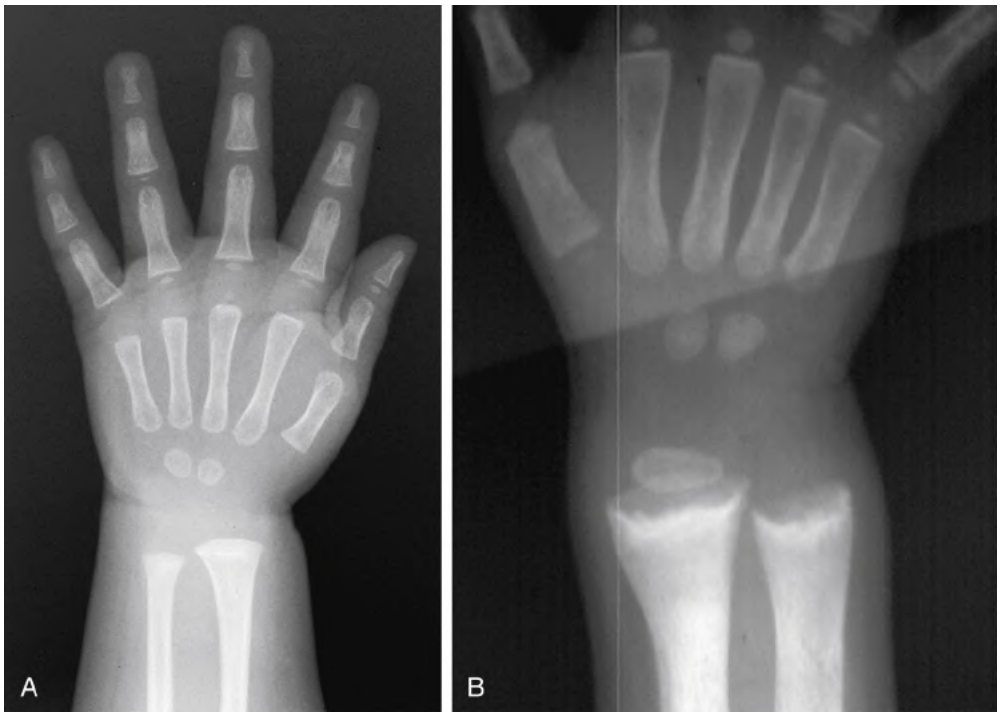

Figura 51-3 Radiografía de muñeca de un niño normal *(A)* y un niño con raquitismo *(B)*. El niño con raquitismo tiene una metáfisis de aspecto deshilachado con forma de copa de la parte distal de cúbito y radio.

booksmedicos.org

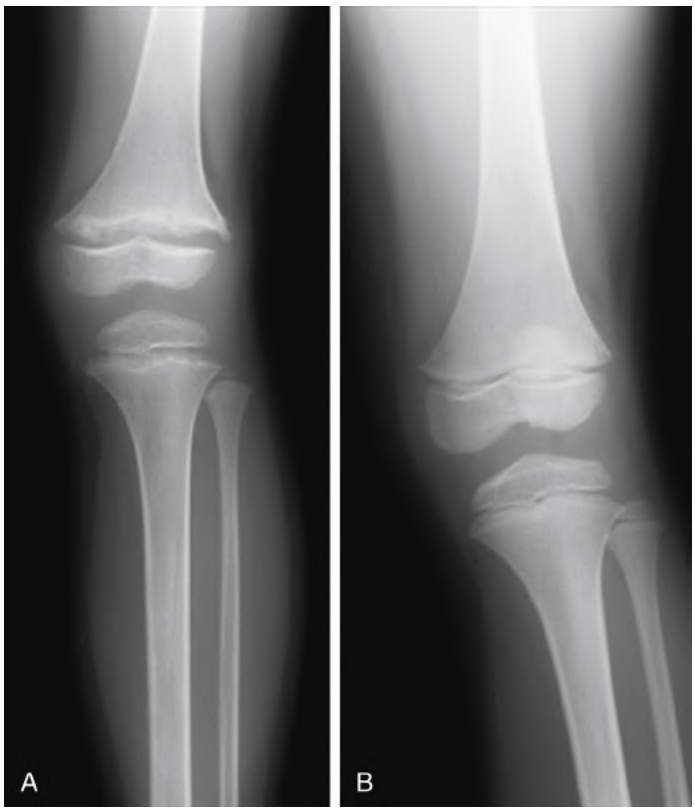

Figura 51-4 Radiografía de las rodillas de una niña de 7 años con acidosis tubular renal distal y raquitismo. **A,** En el momento de presentación se observa ensanchamiento de la placa de crecimiento con aspecto deshilachado de la metáfisis. **B,** Mejoría drástica tras 4 meses de tratamiento con álcalis.

enfermedad hepática o intestinal no diagnosticada en niños con síntomas digestivos, aunque en ocasiones el síntoma de presentación puede ser el raquitismo. La malabsorción de grasas se suele asociar a diarrea o heces oleosas y pueden aparecer otros signos o síntomas sugestivos de deficiencias de otras vitaminas liposolubles (A, E y K; v. caps. 48, 52 y 53).

Los antecedentes de **nefropatía** (proteinuria, hematuria o infecciones urinarias) son otro aspecto clave dada la importancia de la enfermedad renal crónica como causa de raquitismo. La poliuria puede encontrarse en niños con enfermedad renal crónica o síndrome de Fanconi.

Los niños con raquitismo pueden tener antecedentes de caries dental, retraso del crecimiento, retraso en la capacidad de deambulación, marcha de pato, neumonía o síntomas de hipocalcemia.

Los antecedentes familiares resultan fundamentales, dado el gran número de **causas genéticas** de raquitismo, aunque la mayor parte de ellas es infrecuente. Además de la enfermedad ósea, es importante preguntar por deformidades de las piernas, dificultades para deambular o una talla baja inexplicada, porque algunos padres no son conscientes del diagnóstico. No es raro que la madre no esté diagnosticada en la hipofosfatemia ligada al X. Los antecedentes de muertes súbitas inexplicadas de hermanos durante la lactancia se recogen en los niños con cistinosis, la causa más frecuente de síndrome de Fanconi en los niños.

La exploración física se centra en la detección de las manifestaciones del raquitismo (v. tabla 51-3). Es importante observar la marcha del niño, auscultarle los pulmones para identificar atelectasias o neumonías y representar el crecimiento del enfermo. La alopecia indica un raquitismo dependiente de la vitamina D tipo 2.

Las **pruebas iniciales de laboratorio** en los niños con raquitismo incluyen calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea (PTH), 25-hidroxivitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D (1,25-D), creatinina y electrólitos séricos (v. interpretación en las tablas 51-4 y 51-5). El análisis de orina resulta útil para detectar la glucosuria y aminoaciduria (prueba de la tira reactiva positiva para proteínas) en el síndrome de Fanconi. La valoración de la excreción urinaria de calcio (calcio en orina de 24 h o cociente calcio-creatinina) resulta útil cuando se sospecha un raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria o síndrome de Fanconi. La determinación directa de otras vitaminas liposolubles (A, E y K) o las medidas indirectas de su deficiencia (tiempo de protrombina para la deficiencia de vitamina K) son adecuadas si se plantea una malabsorción.

TRASTORNOS DE LA VITAMINA D

Fisiología de la vitamina D

La vitamina D se puede sintetizar en las células epiteliales de la piel y a nivel técnico no se considera una vitamina. La síntesis cutánea es la fuente más importante de esta vitamina D y depende de la conversión de 7-dehidrocolesterol a vitamina D_3 (colecalciferol) por la radiación ultravioleta B del sol. La eficiencia de este proceso se reduce por la melanina; por tanto, es necesaria una mayor exposición a la luz solar para que se sintetice vitamina D en personas de pigmentación cutánea intensa. Las medidas orientadas a reducir la exposición al sol, como taparse la piel con ropa o aplicarse protector solar, también disminuyen la síntesis de vitamina D. Los niños que pasan menos tiempo en la calle también tienen una menor síntesis de esta vitamina. El sol invernal alejado del ecuador no resulta eficaz para la síntesis de vitamina D.

Existen pocas fuentes naturales de vitamina D en la dieta. Los aceites de hígado de pescado son ricos en esta vitamina. Otras fuentes dietéticas son los pescados grasos y las yemas de huevo. La mayor parte de los niños de los países industrializados reciben vitamina D en los alimentos reforzados, sobre todo fórmulas y leche (ambos contienen 400 UI/l) y en algunos cereales y panes para desayuno. Los suplementos de vitamina D pueden ser en forma de vitamina D_2 (procedente de plantas o levaduras) o vitamina D_3. La leche materna es pobre en vitamina D_3, unos 12-60 UI/l.

La vitamina D se transporta unida a la proteína transportadora de vitamina D al hígado, en donde la 25-hidroxilasa convierte la vitamina D en 25-hidroxivitamina D (25-D), que es la forma circulante más abundante de esta vitamina. Como la regulación de este paso de hidroxilación hepática es escasa, la determinación de 25-D es la forma habitual de determinar el estado de vitamina D en un paciente. El paso final de la activación tiene lugar en el riñón, en donde la 1α-hidroxilasa añade un segundo grupo hidroxilo, consiguiendo la 1,25-D. Esta enzima 1α-hidroxilasa está regulada al alza por la PTH y la hipofosfatemia, mientras que la hiperfosfatemia y 1,25-D la inhiben. La mayor parte de 1,25-D circula unida a la proteína transportadora de vitamina D.

La 1,25-D actúa tras unirse a su receptor intracelular y el complejo afecta a la expresión genética mediante la interacción con los elementos de respuesta a la vitamina D. En el intestino esta unión se traduce en un aumento marcado de la absorción de calcio, que depende en gran medida de la 1,25-D. También aumenta la absorción de fósforo, pero este efecto es menos significativo porque la mayor parte de la absorción del fósforo de la dieta es independiente de la vitamina D. La 1,25-D también ejerce una acción directa sobre el hueso, mediando en su reabsorción. La 1,25-D suprime de forma directa la secreción de PTH por la glándula paratiroides y completa el circuito de retroalimentación negativa. La secreción de PTH también se suprime por un aumento de la calcemia mediado por la 1,25-D. Este compuesto también inhibe su propia síntesis a nivel renal, aumentando la síntesis de sus metabolitos inactivos.

Deficiencia nutricional de vitamina D

La deficiencia de vitamina D sigue siendo la causa más frecuente de raquitismo de forma global y es prevalente, incluso en países industrializados. Como la vitamina D se puede obtener de la dieta o por síntesis cutánea, la mayor parte de los pacientes de países industrializados presentan una combinación de factores de riesgo que culminan en la deficiencia de esta vitamina.

Etiología

La deficiencia de vitamina D aparece principalmente durante la lactancia por una combinación de ingesta escasa y síntesis cutánea inadecuada. El transporte transplacentario de vitamina D, sobre todo 25-D, aporta típicamente suficiente vitamina D para los dos primeros meses de vida, salvo que la madre sufra una deficiencia grave. Los lactantes que ingieren

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 51-5 Cambios bioquímicos en las causas genéticas de raquitismo

	BIOQUÍMICA PLASMÁTICA							BIOQUÍMICA URINARIA		
	Fosfato	**Calcio**	**PTH**	**250HD**	**1,250H$_2$D**	**FGF23**	**Fos Alc**	**Fosfato**	**Calcio**	**OTRAS CARACTERÍSTICAS**
DEFECTOS DE LA VÍA DE LA VITAMINA D QUE CAUSAN HIPOCALCEMIA										
Deficiencia de vitamina D	Bajo	Variable	Alta	Baja	Puede estar elevada	DND	Aumentada	Aumentado	Bajo	Aminoaciduria variable
RDVD1B	Bajo	Bajo	Alta	Muy baja	Variable	DND	Aumentada	Aumentado	Bajo	250HD no aumenta tras la administración de vitamina D
RDVD1A	Bajo	Bajo	Alta	Normal o alto	Muy baja o ND	DND	Aumentada	Aumentado	Bajo	250HD sí aumenta tras la administración de vitamina D
RDVD2A	Bajo	Bajo	Alta	Normal o alta	Alta	DND	Aumentada	Aumentado	Bajo	—
RDVD2B	Bajo	Bajo	Alta	Normal o alta	Alta	DND	Aumentada	Aumentado	Bajo	—
RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO CON FGF23 ELEVADO										
HLX	Bajo	Normal	Normal o ligeramente elevada	Normal	Baja	Alto	Aumentada	Aumentado	Variable	Calcio: creatinina en orina para controlar el tratamiento
RHAD	Bajo	Normal	Normal	Normal	Baja	Alto	Aumentada	Aumentado	Variable	—
RHAR1	Bajo	Normal	Normal	Normal	Baja	Alto	Aumentada	Aumentado	Variable	—
RHAR2	Bajo	Normal	Normal	Normal	Baja	Alto	Aumentada	Aumentado	Variable	—
RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO SIN FGF23 ELEVADO										
Enfermedad de Dent*	Bajo	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Aumentado	Aumentado	Alto	Proteinuria de bajo peso molecular
RHHH	Bajo	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Aumentado	Aumentado	Alto	Sin pérdida de proteínas de bajo peso molecular
Mutación de αKlotho	Bajo	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Aumentado	Aumentado	Variable	—
OTROS TRASTORNOS HEREDITARIOS QUE CAUSAN RAQUITISMO										
HPP (grave)	Alto	Alto	Baja	Normal	Normal	Normal	Muy bajo	Normal o elevado	Alto	Concentraciones elevadas de inhibidores de la mineralización
HPP (leve)	Normal o alto	Normal o alto	Baja o normal	Normal	Normal	Normal	Bajo	Normal	Variable	Concentraciones elevadas de inhibidores de la mineralización

De Elder CJ, Bishop NJ: Rickets. Lancet *383:1665-1674, 2014.*
1,25OH$_2$D, calcitriol; 250HD, calcidiol; DND, datos no disponibles; FGF23, factor 23 de crecimiento de los fibroblastos; Fos Alc, fosfatasa alcalina; HLX, raquitismo ligado al X debido a mutaciones en *PHEX*; HPP, hipofosfatasia; ND, no detectable; PTH, hormona paratiroidea; RDVD1A, raquitismo dependiente de vitamina D debido a defectos en CYP27BI, que codifica la 1alfa-hidroxilasa de 25-hidroxivitamina D; RDVD1B, raquitismo dependiente de vitamina D debido a defectos en CYP2R1, que codifica la 25-hidroxilasa de vitamina D; RDVD2A, raquitismo dependiente de vitamina D debido a defectos en VDR, que codifica el receptor de vitamina D; RDVD2B, raquitismo dependiente de vitamina D debido a defectos en *HNRNPC*, que codifica hnRNPC1 y hnRNPC2; RHAD, raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante debido a mutaciones en *FGF23;* RHAR1, raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo debido a mutaciones en DMP1; RHAR2, raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo debido a mutaciones en *ENPP1;* RHHH, raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria debido a mutaciones en *SLC34A3*
*La enfermedad de Dent está causada por mutaciones en CLCN$_5$.

leche artificial reciben suficiente vitamina D, aunque no tengan síntesis cutánea. Los lactantes alimentados al pecho, dado el bajo contenido en vitamina D de la leche materna, dependen de la síntesis cutánea o los suplementos. La síntesis cutánea se puede limitar por la ineficacia del sol invernal para estimular la síntesis de vitamina D, porque se evite la exposición al sol ante el temor al cáncer, por la seguridad de los vecindarios o por prácticas culturales, y también por una menor síntesis cutánea secundaria a una mayor pigmentación.

Los efectos de la pigmentación de la piel explican por qué la mayor parte de los casos de raquitismo de origen nutricional en Estados Unidos y el norte de Europa afectan a lactantes alimentados al pecho de origen africano o de poblaciones de raza oscura. El impacto adicional del sol invernal se confirma porque estos lactantes suelen acudir a finales de invierno o en primavera. En algunos grupos la práctica de tapar por completo a los lactantes o no sacarlos al exterior es importante, y esto justifica que se produzca raquitismo en zonas de sol abundante, como Oriente Medio. Como las madres de algunos de estos lactantes muestran los mismos factores de riesgo, también puede influir una baja cantidad de vitamina D en la madre, lo que reduce el contenido de la misma en la leche materna y el aporte transplacentario. El raquitismo secundario a deficiencia de vitamina D puede deberse a prácticas alimentarias poco frecuentes, como dietas veganas que consuman leche de soja o de arroz no reforzada.

Manifestaciones clínicas

Los rasgos clínicos son los típicos del raquitismo (v. tabla 51-3) y una minoría importante cursa con síntomas de hipocalcemia; el laringoespasmo prolongado puede resultar mortal en algunos casos. Estos niños tienen un mayor riesgo de neumonía y debilidad muscular, con retraso del desarrollo motor.

Hallazgos de laboratorio

Las tablas 51-4 y 51-5 resumen los principales datos de laboratorio. La hipocalcemia es un hallazgo variable como consecuencia de las acciones de la PTH elevada para incrementar la calcemia. La hipofosfatemia se debe a la pérdida renal de fosfato inducida por PTH, que se combina con una menor absorción intestinal.

La amplia variación de las concentraciones de 1,25-D (bajas, normales o elevadas) es secundaria a la regulación al alza de la 1α-hidroxilasa renal por la hipofosfatemia e hiperparatiroidismo simultáneos. Como las concentraciones séricas de 1,25-D son muy inferiores a las de 25-D, aunque la concentración de 25-D sea baja, suele existir suficiente cantidad para convertirse en precursor para la síntesis de 1,25-D en presencia de una 1α-hidroxilasa regulada al alza. Las concentraciones de 1,25-D serán bajas sólo cuando la deficiencia de vitamina D sea grave.

Algunos enfermos sufren una acidosis metabólica secundaria a la pérdida de bicarbonato inducida por PTH a nivel renal. Puede existir una aminoaciduria generalizada.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de deficiencia nutricional de vitamina D se basa en la combinación de antecedentes de mala ingesta de la misma y factores de riesgo para una menor síntesis cutánea cuando existen cambios radiológicos compatibles con raquitismo y hallazgos de laboratorio típicos (v. tablas 51-4 y 51-5). Casi nunca existen concentraciones normales de PTH en la deficiencia de vitamina D, y si existen se debería sospechar un trastorno primario del fosfato.

Tratamiento

Los niños con una deficiencia nutricional de vitamina D deberían recibir esta vitamina y un aporte nutricional adecuado de calcio y fósforo. Existen dos estrategias para la administración de vitamina D. En la primera se administran 300.000-600.000 UI de vitamina D orales o intramusculares en forma de 2-4 dosis en un día. Como se vigila la administración, esta pauta de choque resulta ideal para situaciones en las que se duda del cumplimiento terapéutico. La alternativa es la administración de dosis altas diarias de vitamina D, que oscilan entre 2.000 y 5.000 UI/día en 4-6 semanas. Ambas opciones deben seguirse de la administración de 400 UI/día de vitamina D si son <1 año de edad o de 600 UI/día si son >1 año de edad. Es importante asegurarse de que los niños reciban un aporte adecuado de calcio y fósforo en la dieta, lo cual se consigue mediante la leche, la fórmula artificial u otros productos lácteos.

Los niños con hipocalcemia sintomática pueden necesitar calcio intravenoso de forma aguda, seguido de suplementos orales de este compuesto, que se pueden reducir a lo largo de 2-6 semanas en los niños que reciben un aporte adecuado de calcio en la dieta. El uso transitorio de 1,25-D intravenosa u oral (calcitriol) suele resultar útil para revertir la hipocalcemia en la fase aguda hasta que la vitamina D suplementaria se convierte en vitamina D activa. La dosis de calcitriol típica es 0,05 μg/kg/día. El calcio intravenoso se administra como una embolada aguda para la hipocalcemia sintomática (20 mg/kg de cloruro cálcico o 100 mg/kg de gluconato cálcico). Algunos pacientes necesitan un goteo continuo de calcio intravenoso que se ajusta para mantener la calcemia deseada. Estos pacientes deben pasarse al calcio enteral, del que la mayor parte de los lactantes necesita unos 1.000 mg en forma de calcio elemental.

Pronóstico

La mayor parte de los niños responden de forma excelente al tratamiento y se produce la curación radiológica en pocos meses. Las pruebas de laboratorio se deberían normalizar con rapidez. Muchas de las malformaciones óseas mejoran de forma espectacular, pero los niños con enfermedad grave pueden desarrollar deformidades y talla baja permanentes. En raras ocasiones los pacientes se benefician de intervenciones ortopédicas por la deformidad de la pierna, aunque en general no se realizan hasta que se cura la enfermedad metabólica ósea; existen pruebas evidentes de que la deformidad no se va a resolver por sí sola, y se observan problemas funcionales secundarios a la misma.

Prevención

La mayor parte de casos de raquitismo de origen nutricional se puede prevenir mediante la administración universal de 400 UI de vitamina D a los lactantes maternos. Los niños mayores deberían recibir 600 UI/día. La vitamina D puede ser administrada como componente de un multivitamínico o como suplemento de vitamina D.

Deficiencia de vitamina D congénita

El **raquitismo congénito** es bastante raro en países industrializados y se produce por una deficiencia grave de vitamina D materna durante el embarazo. Los factores de riesgo maternos incluyen una mala ingesta de vitamina D, la falta de exposición solar y los embarazos demasiado seguidos. Estos recién nacidos pueden desarrollar una hipocalcemia sintomática, retraso del crecimiento intrauterino y una menor osificación del hueso, además de los cambios clásicos del raquitismo. Una deficiencia menos aparente de vitamina D en la madre puede influir de forma negativa sobre la densidad ósea y el peso al nacer del recién nacido, ocasionar un defecto del esmalte dental y predisponer al lactante a la tetania hipocalcémica neonatal. El tratamiento del raquitismo congénito incluye suplementos de vitamina D y una ingesta adecuada de calcio y fósforo. El uso de vitaminas prenatales que contengan vitamina D previene este proceso.

Deficiencia secundaria de vitamina D

Etiología

Además de por una ingesta inadecuada, la deficiencia de vitamina D se puede producir por una absorción inadecuada, por una hidroxilación hepática reducida y por una mayor degradación. Como la vitamina D es liposoluble, la absorción puede estar reducida en pacientes con diversas enfermedades hepáticas o digestivas, como hepatopatías colestásicas, defectos del metabolismo de los ácidos biliares, fibrosis quística u otras causas de disfunción pancreática, enfermedad celíaca y enfermedad de Crohn. La malabsorción de vitamina D se observa también en las linfangiectasias intestinales y tras una resección intestinal.

Las hepatopatías graves, que se suelen asociar a malabsorción, también pueden disminuir la formación de 25-D por mala actividad enzimática. Dada la gran reserva de actividad 25-hidroxilasa en el hígado, la deficiencia de vitamina D debido a enfermedad hepática generalmente requiere haber perdido >90% de la función hepática. Diversos fármacos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

inductores del sistema del citocromo p450 aumentan la degradación de la vitamina D. El raquitismo por deficiencia de vitamina D puede afectar a niños tratados con antiepilépticos como fenobarbital y fenitoína o con antituberculosos como isoniazida y rifampicina.

Tratamiento

El tratamiento de la deficiencia de vitamina D atribuible a malabsorción necesita dosis altas de la misma. Dado que se absorbe mejor, se recomienda administrar 25-D (25-50 μg/día o 5-7 μg/kg/día) mejor que vitamina D_3. La dosis se ajusta en función de las concentraciones séricas de 25-D. Como alternativa los pacientes pueden ser tratados con 1,25-D, que se absorbe mejor en presencia de malabsorción de grasas o con vitamina D parenteral. Los niños con raquitismo secundario a un aumento de la degradación de la vitamina D por el sistema del citocromo p450 necesitan el mismo tratamiento agudo indicado en la deficiencia nutricional (v. antes), seguido de la administración a largo plazo de dosis altas de vitamina D (p. ej., 1.000 UI/día) que se deberán ajustar en función de las concentraciones séricas de 25-D. Algunos enfermos llegan a precisar dosis de hasta 4.000 UI/día.

Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1

Los niños con raquitismo dependiente de la vitamina D tipo 1, un trastorno autosómico recesivo, tienen mutaciones en el gen que codifica la 1α-hidroxilasa renal, lo que impide la conversión de 25-D en 1,25-D. Estos enfermos suelen consultar durante los dos primeros años de vida y pueden sufrir cualquiera de los rasgos típicos de raquitismo (v. tabla 51-3), incluida la hipocalcemia sintomática. Muestran concentraciones normales de 25-D, pero bajas de 1,25-D (v. tabla 51-5). En ocasiones las concentraciones de 1,25-D están en el límite bajo de la normalidad, inadecuadamente bajas dado que las concentraciones de PTH son altas y las de fósforo sérico bajas, situaciones ambas que deberían incrementar la actividad de la 1α-hidroxilasa renal y aumentar las concentraciones de 1,25-D. Igual que sucede en la deficiencia nutricional de vitamina D, la disfunción tubular renal puede originar una acidosis metabólica con aminoaciduria generalizada.

Tratamiento

Estos pacientes responden al tratamiento a largo plazo con 1,25-D (calcitriol). Las dosis iniciales son de 0,25-2 μg/día y se reducen cuando se cura el raquitismo. Durante el tratamiento inicial es importante asegurarse de que la ingesta de calcio es adecuada. La dosis de calcitriol se ajusta para mantener una concentración de calcio sérica normal o baja, un fósforo sérico normal y una PTH normal o alta. Tratar de conseguir una concentración de calcio normal o baja y una PTH normal o alta evita una dosificación excesiva de calcitriol, que podría originar hipercalciuria y nefrocalcinosis. Por eso, dentro de la monitorización del paciente se incluye la determinación periódica de la excreción urinaria de calcio, con el objetivo de que sea <4 mg/kg/día.

Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 2

Los pacientes con raquitismo dependiente de vitamina D tipo 2 tienen mutaciones en el gen que codifica el receptor de la vitamina D, lo que impide la respuesta fisiológica normal frente a 1,25-D. Las concentraciones de 1,25-D son extremadamente elevadas en este trastorno autosómico recesivo (v. tabla 51-4). La mayor parte de los pacientes acuden en la lactancia, aunque los casos menos afectados pueden diagnosticarse en la edad adulta. Las formas menos graves de enfermedad se asocian a un receptor de vitamina D parcialmente funcional. Un 50-70% de los niños sufren **alopecia,** que se suele asociar a la forma más grave de enfermedad y puede ir de la alopecia areata a la total. Los quistes epidérmicos son una manifestación menos frecuente del cuadro.

Tratamiento

Algunos pacientes, sobre todo los que no sufren alopecia, responden a dosis extremadamente elevadas de vitamina D_2, 25-D o 1,25-D, y esta respuesta se debe a que el receptor de vitamina D funciona de forma parcial. Todos los enfermos con este trastorno deberían recibir un tratamiento de prueba durante 3-6 meses con dosis altas de vitamina D y calcio oral. La dosis inicial de 1,25-D debería ser de 2 μg/día, pero algunos enfermos necesitan dosis de hasta 50-60 μg/día. Las dosis de calcio son de 1.000-3.000 mg/día. Los enfermos que no responden a las dosis altas de vitamina D pueden ser tratados con calcio intravenoso a largo plazo y después pasarlos a suplementos orales de calcio a dosis altas. El tratamiento de los enfermos que no responden a la vitamina D resulta difícil.

Enfermedad renal crónica (v. cap. 535.2)

En la enfermedad renal crónica se reduce la actividad de la 1α-hidroxilasa en el riñón, lo que disminuye la producción de 1,25-D. En este proceso, a diferencia de lo que sucede con otras causas de deficiencia de vitamina D, los enfermos desarrollan hiperfosfatemia por una menor excreción renal (v. tabla 51-4).

Tratamiento

El tratamiento obliga a usar la forma de la vitamina D que no necesita la 1-hidroxilación renal (calcitriol), lo que permitirá una absorción adecuada del calcio y suprimirá de forma directa la glándula paratiroidea. Como la hiperfosfatemia es un estímulo para la secreción de PTH, la normalización del fósforo sérico, mediante una combinación de restricción del fósforo en la dieta y uso de quelantes de fosfato orales, es igual de importante que la administración de vitamina D activada.

DEFICIENCIA DE CALCIO

Fisiopatología

El raquitismo secundario a una ingesta de calcio inadecuada en la dieta es un problema importante en algunos países de África, aunque se describen casos en otras regiones del mundo, incluidos los países industrializados. Como la leche materna y la fórmula son excelentes aportes de calcio, esta forma de raquitismo se desarrolla cuando los niños son destetados de este tipo de alimentación y es más probable en niños que se destetan de forma precoz. El raquitismo aparece porque la dieta tiene poco calcio, típicamente <200 mg/día. Se ingieren pocos lácteos u otras fuentes de calcio. Además, la dieta que se basa en cereales o verduras de hojas verdes es rica en fitato, oxalato y fosfato, que reducen la absorción del calcio de la dieta. En los países industrializados, el raquitismo por deficiencia de calcio aparece en niños que consumen dietas poco habituales. Un ejemplo puede ser los niños con alergia a la leche que reciben poco calcio en la dieta y los niños que pasan de la leche materna o artificial a recibir bebidas de soja pobres en calcio, zumos o refrescos sin que se les aporte una fuente alternativa de calcio.

Este tipo de raquitismo se produce en niños alimentados por vía intravenosa sin aporte de calcio adecuado. Se observa una malabsorción de calcio en la enfermedad celíaca, la abetalipoproteinemia intestinal y tras la resección del intestino delgado. Puede observarse una malabsorción simultánea de vitamina D.

Manifestaciones clínicas

Los niños tienen signos y síntomas clásicos de raquitismo (v. tabla 51-3). La presentación puede suceder durante la lactancia o la primera infancia, aunque algunos casos se diagnostican en adolescentes. Como la deficiencia de calcio aparece cuando se interrumpe la lactancia, suele aparecer más tarde que la deficiencia de vitamina D que se debe a la lactancia. En Nigeria la deficiencia nutricional de vitamina D es más frecuente a los 4-15 meses de edad, mientras que el raquitismo por deficiencia de calcio aparece típicamente a los 15-25 meses de vida.

Diagnóstico

Los hallazgos de laboratorio incluyen concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina, 1,25-D y PTH (v. tabla 51-4). Las concentraciones de calcio pueden ser normales o bajas, aunque es rara la hipocalcemia sintomática. Se reduce la excreción urinaria de calcio y el fósforo sérico puede ser bajo por la pérdida renal de fosfato debida al hiperparatiroidismo secundario. En algunos niños se observa una deficiencia de vitamina D de origen nutricional asociada a concentraciones bajas de 25-D.

Tratamiento

El tratamiento se centra en aportar el calcio adecuado, típicamente en forma de suplementos para la dieta (dosis de 700 [1-3 años], 1.000 [4-8 años],

booksmedicos.org

1.300 [9-18 años] mg/día de calcio elemental resultan eficaces). Los suplementos de vitamina D son necesarios cuando existe una deficiencia asociada de esta sustancia (v. antes). Las estrategias de prevención incluyen desaconsejar la interrupción precoz de la lactancia materna y aumentar la fuente dietética de calcio. En países como Kenia, donde muchos niños siguen una dieta rica en cereales que casi no contiene leche de vaca, los programas de leche realizados en los colegios han reducido de forma eficaz la prevalencia de raquitismo.

DEFICIENCIA DE FÓSFORO

Ingesta inadecuada

Salvo en el ayuno o la anorexia grave, es casi imposible que la dieta tenga poco fósforo, dado que este compuesto aparece en la mayor parte de los alimentos. Se produce una menor absorción de fósforo en procesos asociados a malabsorción (enfermedad celíaca, fibrosis quística, hepatopatía colestásica), pero si se desarrolla un raquitismo, el problema fundamental será la malabsorción de vitamina D, de calcio o de ambos.

La malabsorción aislada de fósforo se describe en pacientes que consumen antiácidos que contengan aluminio a largo plazo. Estos compuestos quelan de forma muy eficaz el fosfato del tubo digestivo, lo que reduce la absorción y determina una hipofosfatemia con osteomalacia secundaria en adultos y raquitismo en niños. Este proceso responde a la interrupción de los antiácidos y el aporte a corto plazo de suplementos de fósforo.

Factor 23 de crecimiento de los fibroblastos

El factor 23 de crecimiento de los fibroblastos (FGF-23) es un mediador humoral que reduce la reabsorción tubular renal de fosfato y el fósforo sérico. El FGF-23, sintetizado por los osteocitos, también reduce la actividad de la 1α-hidroxilasa renal, lo que se traduce en una reducción de la producción de 1,25-D. El aumento de la concentración de FGF-23 produce muchos de los trastornos por pérdida renal de fosfato (v. tabla 51-2).

Raquitismo hipofosfatémico ligado al X

Dentro de los trastornos genéticos que producen raquitismo por hipofosfatemia, el raquitismo hipofosfatémico ligado al X (HLX) es el más frecuente, con una prevalencia de 1/20.000. El gen defectuoso se localiza en el cromosoma X, pero las mujeres portadoras están afectadas porque se trata de un trastorno dominante ligado al X.

Fisiopatología

El gen defectuoso se llama *PHEX* porque se trata de un gen regulador de **f**osfato con homología por las **e**ndopeptidasas del cromosoma **X.** El producto de este gen parece tener una acción indirecta sobre la inactivación del FGF-23. Las mutaciones en el gen *PHEX* producen un aumento en los niveles de FGF-23. Como entre las acciones de esta sustancia se incluye la inhibición de la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal, la excreción de fosfato aumenta. FGF-23 también inhibe la 1α-hidroxilasa renal, lo que reduce la producción de 1,25-D.

Manifestaciones clínicas

Estos pacientes desarrollan raquitismo, pero predominan las alteraciones de los miembros inferiores y un retraso del crecimiento. El retraso de la dentición y los abscesos dentarios son también frecuentes. Algunos enfermos sufren una hipofosfatemia con talla baja sin evidencias clínicas de enfermedad ósea.

Hallazgos de laboratorio

Los pacientes muestran una elevada excreción renal de fosfato, hipofosfatemia y aumento de la fosfatasa alcalina; la PTH y la calcemia son normales (v. tabla 51-4). La hipofosfatemia normalmente regula al alza la 1α-hidroxilasa renal y debería asociarse a un aumento de 1,25-D, pero estos pacientes muestran concentraciones de este compuesto bajas o inadecuadamente normales.

Tratamiento

Los pacientes responden bien a la combinación de fósforo oral y 1,25-D (calcitriol). Las necesidades diarias de suplementos de fósforo son de 1-3 g de fósforo elemental divididos en 4-5 dosis. La dosificación frecuente ayuda a prevenir una reducción prolongada del fósforo sérico porque se produce una disminución rápida tras cada dosis. Además, la dosificación frecuente reduce la diarrea, una complicación de las dosis altas de fósforo oral. Se administra calcitriol en 2 dosis divididas hasta un total de 30-70 ng/kg/día.

Se producen complicaciones del tratamiento cuando no se consigue el equilibrio adecuado entre los suplementos de fósforo y calcitriol. El exceso de fósforo reduce la absorción enteral de calcio, lo que se traduce en un hiperparatiroidismo secundario que empeora las lesiones óseas. Por el contrario, el exceso de calcitriol produce hipercalciuria y nefrocalcinosis, llegando incluso a la hipercalcemia. Por eso, dentro del control de laboratorio durante el tratamiento se debe incluir la calcemia, el fósforo sérico, la fosfatasa alcalina, la PTH y el calcio urinario, además de la realización de ecografías renales periódicas para descartar una nefrocalcinosis. Dadas la variación en las concentraciones de fósforo sérico y la importancia de evitar el exceso de dosis de fósforo, la normalización de las concentraciones de fosfatasa alcalina es un método más útil de valoración de la respuesta terapéutica que medir el fósforo sérico. Para los niños con talla baja importante, la administración de hormona de crecimiento es una opción eficaz. Los niños con deformidades graves pueden precisar osteotomías, pero estas técnicas sólo se deben realizar cuando el tratamiento haya resuelto la enfermedad ósea.

Pronóstico

La respuesta al tratamiento suele ser buena, aunque las dosificaciones frecuentes pueden causar problemas de cumplimiento. Las niñas suelen tener una forma menos grave de enfermedad que los varones, posiblemente por tratarse de una herencia ligada al X. La talla baja puede persistir a pesar de la curación del raquitismo. Los adultos suelen responder bien a un tratamiento menos agresivo y algunos sólo reciben calcitriol. Los adultos con dolor óseo u otros síntomas pueden mejorar con suplementos de fósforo y calcitriol orales.

Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante

El raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (RHAD) es mucho menos frecuente que el HLX. Su penetración es incompleta y aparece a una edad variable. Los pacientes con RHAD tienen una mutación del gen que codifica FGF-23 (*FGF-23*). La mutación impide la degradación de FGF-23 por las proteasas, con el consiguiente aumento de su concentración. Las acciones de FGF-23 incluyen una reabsorción reducida de fosfato en el túbulo proximal renal, lo que determina hipofosfatemia, e inhibición de la 1α-hidroxilasa en el riñón, con la consiguiente reducción de la síntesis de 1,25-D.

En el RHAD, igual que en el HLX, las alteraciones de laboratorio incluyen hipofosfatemia, aumento de la fosfatasa alcalina y una concentración de 1,25-D baja o indebidamente normal (v. tabla 51-4). El tratamiento es similar al del HLX.

Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo

El raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo (RHAR) tipo 1 es un trastorno extremadamente infrecuente debido a mutaciones en el gen que codifica la proteína 1 de la matriz de la dentina (*DMP1*). El RHAR tipo 2 aparece en los pacientes con mutaciones del gen *ENPP1*. Las mutaciones en este gen también causan una calcificación arterial generalizada en la lactancia. Ambos tipos de RHAR se asocian a elevación de los niveles de FGF-23 y pérdida renal de fósforo, hipofosfatemia y niveles bajos o inadecuadamente normales de 1,25-D. El tratamiento es similar al del HLX, aunque es prudente controlar de forma estrecha la calcificación arterial en los pacientes con mutaciones de *ENPP1*.

Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria

El raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria es un trastorno raro, que se ha encontrado sobre todo en Oriente Medio.

Fisiopatología

Este trastorno autosómico recesivo se debe a mutaciones en el gen de un cotransportador sodio-fosfato en el túbulo proximal (*SLC34A3*).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La fuga de fosfato renal produce hipofosfatemia, que estimula a su vez la producción de 1,25-D. Las elevadas concentraciones de 1,25-D aumentan la absorción intestinal de calcio y suprimen la PTH. Se produce una hipercalciuria por la elevada absorción de calcio y las bajas concentraciones de PTH, que reducen en condiciones normales la excreción renal de calcio.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas predominantes son alteraciones de tipo raquítico en las piernas (v. tabla 51-3), debilidad muscular y dolor óseo. Los pacientes pueden tener talla baja, con una reducción desproporcionada de la longitud de las extremidades inferiores. La gravedad de la enfermedad es variable y algunos miembros de la familia no presentan rasgos de raquitismo, pero sufren cálculos renales por la hipercalciuria.

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio incluyen hipofosfatemia, pérdida renal de fosfato, aumento de las concentraciones de fosfatasa alcalina sérica y también aumento de 1,25-D. Las concentraciones de PTH (v. tabla 51-4) son bajas.

Tratamiento

El tratamiento consiste en la reposición oral de fósforo (1-2,5 g/día de fósforo elemental en 5 dosis orales divididas). El tratamiento de la hipofosfatemia reduce las concentraciones séricas de 1,25-D y corrige la hipercalciuria. La respuesta al tratamiento suele ser excelente, y el dolor, la debilidad y los datos radiológicos de raquitismo se resuelven.

Hiperproducción de FGF-23

La **osteomalacia inducida por tumores** es más frecuente en adultos que en niños, en los cuales puede provocar alteraciones clásicas de raquitismo. La mayor parte de los tumores son mesenquimales y suelen ser benignos, pequeños y localizarse en el hueso. Estos tumores secretan FGF-23 y producen un fenotipo bioquímico similar a la HLX, que incluye pérdida urinaria de fosfato, hipofosfatemia, aumento de la fosfatasa alcalina y unas concentraciones bajas o indebidamente normales de 1,25-D (v. tabla 51-4). El tratamiento curativo consiste en la resección del tumor. Si no se consigue resecar el tumor, el tratamiento será idéntico al aplicado en la HLX.

La pérdida renal de fosfato determina hipofosfatemia y raquitismo (osteomalacia en adultos), lo que supone una complicación posible del **síndrome de McCune-Albright,** una entidad que incluye la tríada de displasia fibrosa poliostótica, máculas hiperpigmentadas y poliendocrinopatía (v. cap. 563.6). Los pacientes afectados muestran concentraciones inadecuadamente bajas de 1,25-D y un aumento de la fosfatasa alcalina sérica. La pérdida de fosfato renal y la inhibición de la síntesis de 1,25-D se relacionan con la displasia fibrosa poliostótica. Los enfermos tienen concentraciones elevadas de FGF-23, posiblemente producidas en el hueso displásico. El raquitismo hipofosfatémico se puede producir también en niños con displasia fibrosa poliostótica aislada. Aunque son pocos los casos en que resulta factible, la eliminación del hueso anormal puede curar este trastorno en los niños afectados por el síndrome de McCune-Albright. La mayor parte de los pacientes reciben el mismo tratamiento que los niños con HLX. El tratamiento con bifosfonatos reduce el dolor y el riesgo de fracturas asociados a las lesiones óseas.

El raquitismo es una complicación rara en el **síndrome del nevo epidérmico** (v. cap. 651). Los pacientes sufren raquitismo hipofosfatémico por la pérdida renal de fosfato y también tienen concentraciones bajas o indebidamente normales de 1,25-D como consecuencia de una producción excesiva de FGF-23. El momento de debut del raquitismo varía entre la lactancia y los primeros años de la adolescencia. La resolución de la hipofosfatemia y el raquitismo se ha descrito tras la resección de los nevos epidérmicos en algunos casos, pero no en todos. En la mayor parte de los casos, las lesiones cutáneas son demasiado generalizadas para poder extirparlas, por lo que se necesitan suplementos de fósforo y 1,25-D como tratamiento. El raquitismo secundario a la pérdida de fosfato es una complicación extremadamente infrecuente en niños con **neurofibromatosis** (v. cap. 596.1).

Síndrome de Fanconi

El síndrome de Fanconi es secundario a una disfunción generalizada del túbulo proximal renal (cap. 529.1). Se produce pérdida renal de fosfato, aminoácidos, bicarbonato, glucosa, uratos y otras moléculas que normalmente se reabsorben en el túbulo proximal. Algunos pacientes pueden tener una disfunción parcial con pérdidas menos generalizadas. Las consecuencias más importantes a nivel clínico son la hipofosfatemia por pérdida de fosfato y la acidosis tubular renal proximal por pérdida de bicarbonato. Los pacientes tienen raquitismo como consecuencia de la hipofosfatemia, con agudización debido a la acidosis metabólica crónica, que determina una disolución del hueso. El retraso del crecimiento es consecuencia del raquitismo y de la acidosis tubular renal. El tratamiento depende de la etiología (v. cap. 529).

Enfermedad de Dent (v. cap. 531.3)

La enfermedad de Dent es un trastorno ligado al X causado generalmente por mutaciones en el gen que codifica un canal de cloro que se expresa en el riñón (CLCN5). Algunos pacientes tienen mutaciones en el gen *OCRL 1,* lo cual también puede causar síndrome de Lowe (v. cap. 530.1). Los varones afectados muestran manifestaciones variables, como hematuria, nefrolitiasis, nefrocalcinosis, raquitismo e enfermedad renal crónica. Casi todos los pacientes desarrollan una proteinuria de bajo peso molecular e hipercalciuria. Otras alteraciones menos frecuentes son aminoaciduria, glucosuria, hipofosfatemia e hipopotasemia. Aparece un raquitismo aproximadamente en un 25% de los pacientes, que responde a los suplementos orales de fósforo. Algunos pacientes necesitan también 1,25-D, pero este tratamiento se debe emplear con precaución ante el peligro de que agrave la hipercalciuria.

RAQUITISMO DE LA PREMATURIDAD (v. cap. 106)

El raquitismo de los lactantes de muy bajo peso se ha convertido en un problema importante al mejorar la supervivencia de este grupo de lactantes.

Patogenia

La transferencia de calcio y fósforo de la madre al feto se produce durante todo el embarazo, aunque un 80% tiene lugar en el tercer trimestre. El nacimiento prematuro interrumpe este proceso y el lactante prematuro desarrolla un raquitismo porque carece de un aporte suficiente de fósforo y calcio para mantener la mineralización del esqueleto en crecimiento.

La mayor parte de los casos de raquitismo de los prematuros se producen en lactantes que pesan menos de 1.000 g al nacer. Es más probable en niños de bajo peso y menor edad gestacional. El raquitismo se debe a que la leche materna no tiene suplementos y las fórmulas artificiales convencionales no tienen suficiente calcio ni fósforo para mantener las necesidades del prematuro. Otros factores de riesgo incluyen la ictericia colestásica, una evolución complicada del neonato, el uso prolongado de la nutrición parenteral, el uso de fórmulas con soja y algunos fármacos, como diuréticos o corticosteroides.

Manifestaciones clínicas

El raquitismo de los prematuros aparece 1-4 meses después del parto. Los lactantes pueden sufrir fracturas no ligadas a traumatismos, sobre todo de las piernas, los brazos y las costillas. La mayor parte de estas fracturas no se sospecha clínicamente. Como las fracturas y el ablandamiento de las costillas reducen la distensibilidad del tórax, algunos niños sufren dificultad respiratoria por atelectasia y mala ventilación. Esta dificultad respiratoria asociada al raquitismo se suele producir pasadas 5 semanas de vida, lo que permite su distinción de las enfermedades respiratorias de comienzo precoz en lactantes prematuros. Estos lactantes muestran un mal crecimiento lineal, y los efectos negativos a este nivel persisten pasado el primer año de vida. Un efecto adicional a largo plazo es la hipoplasia del esmalte. La mala mineralización ósea puede contribuir a la dolicocefalia. Pueden encontrarse alteraciones del raquitismo clásicas, como abombamiento frontal, rosario raquítico, craneotabes y ensanchamiento de tobillos y muñecas (v. tabla 51-3). La mayor parte de los lactantes con raquitismo del prematuro no tienen manifestaciones clínicas y el diagnóstico se realiza con datos de laboratorio y radiológicos.

booksmedicos.org

Hallazgos de laboratorio

Debido a la ingesta inadecuada, el fósforo sérico será bajo o en el límite bajo de la normalidad en el raquitismo del prematuro. La respuesta renal es adecuada y la conservación del fosfato condiciona un fosfato urinario bajo con una reabsorción tubular superior al 95%. La mayor parte de los niños tienen unas concentraciones de 25-D normales, salvo que la ingesta sea inadecuada o la absorción mala (v. antes). La hipofosfatemia estimula a la 1α-hidroxilasa renal, de forma que las concentraciones de 1,25-D son altas o en el límite alto de la normalidad. Este aumento puede contribuir a la desmineralización ósea porque 1,25-D estimula la reabsorción ósea. Las concentraciones séricas de calcio son bajas, normales o elevadas y es frecuente encontrar hipercalciuria. La hipercalcemia e hipercalciuria son secundarias a una mayor absorción intestinal con disolución ósea por la elevación de 1,25-D y la incapacidad de depositar calcio en el hueso por el aporte inadecuado de fósforo. La hipercalciuria indica que el fósforo es el nutriente limitante de la mineralización ósea, aunque un mero aporte mayor de fósforo no suele ser capaz de resolver el defecto de mineralización y es preciso aumentar también el calcio. Por tanto, existe un aporte inadecuado de calcio y fósforo, pero la deficiencia de fósforo es más importante.

La fosfatasa alcalina suele estar elevada, pero algunos lactantes tienen concentraciones normales. En algunos casos estas concentraciones normales se deben a la resolución de la desmineralización ósea por un aporte adecuado de minerales a pesar de la existencia mantenida de cambios radiológicos, que tardan más en resolverse. Sin embargo, las concentraciones de fosfatasa alcalina pueden ser normales incluso en la enfermedad activa. No existe una prueba en sangre con una sensibilidad del 100% para el diagnóstico de raquitismo y se debe sospechar el diagnóstico en lactantes con una fosfatasa alcalina >5-6 veces por encima del límite superior de la normalidad para adultos (salvo que exista una hepatopatía asociada) o una concentración de fósforo <5,6 mg/dl. El diagnóstico se confirma ante la evidencia radiológica de raquitismo, que se reconoce mejor en las radiografías de las muñecas y tobillos. Las radiografías de brazos y piernas pueden mostrar fracturas. La radiografía de tórax puede mostrar el rosario raquítico. Por desgracia, la radiografía no puede mostrar una desmineralización precoz del hueso porque los cambios no son evidentes hasta que se ha reducido >20-30% el contenido mineral óseo.

Diagnóstico

Como muchos lactantes prematuros no tienen clínica franca de raquitismo, se recomiendan pruebas de detección selectiva, que deben incluir determinaciones semanales de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina. La determinación periódica de la concentración de bicarbonato sérico también es importante porque la acidosis metabólica condiciona la disolución del hueso. Al menos se debe realizar una radiografía de detección selectiva para descartar un raquitismo en los lactantes de 6-8 semanas con alto riesgo de enfermedad; pueden estar indicados estudios radiológicos adicionales en pacientes con riesgo especialmente elevado.

Prevención

La provisión de cantidades adecuadas de calcio, fósforo y vitamina D reduce de forma significativa el riesgo de raquitismo del prematuro. La nutrición parenteral suele ser necesaria de forma inicial en lactantes muy prematuros. Antes era difícil administrar cantidades adecuadas de calcio y fósforo parenteral porque la insolubilidad de estos iones cuando se aumenta su concentración era una limitación. Los actuales preparados de aminoácidos permiten administrar concentraciones más elevadas de calcio y fosfato, lo que reduce el riesgo de raquitismo. La transición precoz a la alimentación enteral también resulta útil. Estos lactantes deberían recibir leche materna reforzada con calcio o fórmula para lactantes prematuros o rica en fósforo, que cuenta con unas concentraciones más elevadas de fósforo y calcio que la fórmula convencional. Se deberían evitar los compuestos de soja porque ésta reduce la biodisponibilidad de calcio y fósforo. Se deberían mantener unas ingestas ricas en minerales hasta que el lactante llegue a los 3-3,5 kg de peso. Deben administrarse 400 UI/día de vitamina D en la fórmula o los suplementos vitamínicos.

Tratamiento

El tratamiento del raquitismo de la prematuridad se basa en asegurar un aporte adecuado de calcio, fósforo y vitamina D. Si el aporte es adecuado pero no se encuentran signos de curación, es importante descartar la deficiencia de vitamina D mediante la determinación del 25-D sérico. En algunos casos puede ser útil determinar PTH, 1,25-D y calcio y fósforo urinarios.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL (v. cap. 530)

La acidosis tubular renal distal suele asociarse a un retraso del crecimiento. Los pacientes desarrollan acidosis metabólica con incapacidad de acidificar la orina de forma correcta. Existen típicamente hipercalciuria y nefrocalcinosis. Existen muchas posibles causas, como las formas autosómica recesiva y autosómica dominante. El raquitismo es variable y responde al tratamiento con álcalis (v. fig. 51-4).

HIPERVITAMINOSIS D

Etiología

La hipervitaminosis D es secundaria a una ingesta excesiva de vitamina D. Puede observarse tras una ingesta importante a largo plazo o con una ingesta aguda importante (v. tabla 51-1). La mayor parte de los casos son secundarios a un mal uso de suplementos de vitamina D prescritos o de venta sin receta, pero otros casos se deben a un refuerzo accidental excesivo de la leche, contaminación del azúcar de mesa y uso inadvertido de suplementos de vitamina D como aceite para cocinar. La cantidad máxima recomendada de vitamina D para consumo a largo plazo es de 1.000 UI para niños <1 año de edad y 2.000 UI para los niños mayores y adultos. La hipervitaminosis D se puede deber también a una ingesta excesiva de análogos sintéticos de la vitamina D (25-D, 1,25-D). La intoxicación por vitamina D nunca es secundaria a una exposición excesiva a la luz solar, posiblemente porque la radiación ultravioleta puede transformar la vitamina D_3 y sus precursores en metabolitos inactivos.

Patogenia

Aunque la vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio, el mecanismo fundamental de la hipercalcemia es una reabsorción ósea excesiva.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de la intoxicación por vitamina D se deben a la hipercalcemia. Las manifestaciones digestivas incluyen náuseas, vómitos, mala ingesta, estreñimiento, dolor abdominal y pancreatitis. A nivel cardíaco se pueden encontrar arritmias, hipertensión y acortamiento del intervalo Q-T. Los efectos a nivel del sistema nervioso central de la hipercalcemia incluyen obnubilación, hipotonía, confusión, desorientación, depresión, psicosis, alucinaciones y coma. La hipercalcemia altera los mecanismos de concentración renales, lo que se asocia a poliuria, deshidratación e hipernatremia. La hipercalcemia puede ocasionar una insuficiencia renal aguda, nefrolitiasis y nefrocalcinosis, que se asocian a insuficiencia renal crónica. Las muertes se deben a arritmias o deshidratación.

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos clásicos en la intoxicación por vitamina D incluyen hipercalcemia y concentraciones extremadamente altas de 25-D (>150 ng/ml). También es frecuente encontrar hiperfosfatemia. Las concentraciones de PTH están reducidas de forma adecuada por la hipercalcemia. La hipercalciuria es un hallazgo universal y puede ser causa de nefrocalcinosis, que se ve en la ecografía renal. La hipercalcemia y la nefrocalcinosis pueden ser causa de insuficiencia renal.

Es sorprendente que las concentraciones de 1,25-D sean en general normales. Esto se puede explicar por una regulación a la baja de la 1α-hidroxilasa, por la combinación de baja PTH, hiperfosfatemia y el efecto directo de 1,25-D. Existen datos que sugieren que las concentraciones de 1,25-D libres pueden estar elevadas por desplazamiento de las proteínas transportadoras de esta vitamina por la 25-D. La ecografía y la TC muestran la nefrocalcinosis. En ocasiones se produce una anemia, cuyo mecanismo se ignora.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico se basa en la presencia de hipercalcemia con una concentración de 25-D sérica elevada, aunque los niños que toman una cantidad excesiva de 1,25-D u otros preparados sintéticos de vitamina D tienen unas concentraciones normales de 25-D. Una anamnesis detallada muestra antecedentes de una ingesta excesiva de vitamina D, aunque en algunos casos (refuerzo excesivo de la leche en la fábrica) puede que ni el paciente ni su familia sean conscientes de ello.

El **diagnóstico diferencial** de la intoxicación por vitamina D se centra en otras causas de hipercalcemia. El **hiperparatiroidismo** produce hipofosfatemia, mientras que la intoxicación por vitamina D se asocia en general a hiperfosfatemia. Se debe sospechar un **síndrome de Williams** por los rasgos fenotípicos y las alteraciones cardíacas asociadas. La **hipercalcemia infantil idiopática** se presenta en los niños que toman dosis adecuadas de vitamina D. La **necrosis de la grasa subcutánea** es otra causa frecuente de hipercalcemia en lactantes pequeños, pero suelen identificarse las alteraciones de la piel. La hipercalcemia de la **hipercalcemia familiar benigna hipocalciúrica** suele ser leve y asintomática y se asocia a hipocalciuria. La hipercalcemia asociada a los **tumores malignos** es otra causa importante. Una ingesta elevada de calcio, sobre todo en presencia de insuficiencia renal, es otra causa de hipercalcemia. Se debería interrogar a los pacientes con hipercalcemia sobre su ingesta de calcio. En ocasiones los pacientes toman de forma intencionada dosis altas de calcio y vitamina D.

Tratamiento

El tratamiento de la intoxicación por vitamina D se centra en controlar la hipercalcemia. Muchos enfermos con este trastorno están deshidratados como consecuencia de la poliuria ligada a la diabetes insípida nefrogénica, una baja ingesta oral y los vómitos. La rehidratación reduce por dilución la calcemia y corrige la azoemia prerrenal. El aumento consiguiente de la diuresis aumenta la excreción urinaria de calcio. Esta excreción urinaria de calcio también aumenta al hacerlo la excreción urinaria de sodio. La base fundamental del tratamiento inicial es el uso agresivo de salino normal, a menudo combinado con un diurético de asa para aumentar todavía más la excreción de calcio.

El salino normal, asociado o no a un diurético de asa, suele resultar adecuado para el tratamiento de una hipercalcemia leve o moderada. Una hipercalcemia más grave suele exigir otros tratamientos. Los glucocorticoides reducen la absorción intestinal de calcio al bloquear la acción de 1,25-D. También disminuyen las concentraciones de 25-D y 1,25-D. La dosis habitual de prednisona es de 1-2 mg/kg/día.

La calcitonina, que reduce las concentraciones de calcio al inhibir la reabsorción del hueso, es un complemento útil, aunque su efecto no suele ser espectacular. Se consigue una respuesta excelente con bifosfonatos orales o intravenosos en la intoxicación por vitamina D. Los bifosfonatos inhiben la reabsorción ósea por su acción sobre los osteoclastos. La hemodiálisis usando un dializado pobre o exento de calcio permite reducir con rapidez la calcemia en pacientes con hipercalcemias graves que no responden a otras medidas.

Además de controlar la hipercalcemia, es obligado eliminar el motivo del exceso de vitamina D. Se deberían eliminar o reducir los aportes adicionales de vitamina D, como polivitamínicos o alimentos reforzados. Evitar la exposición al sol, por ejemplo usando protectores solares, resulta prudente. El paciente debería limitar su ingesta de calcio.

Pronóstico

La mayor parte de los niños se recuperan por completo, pero la hipervitaminosis D puede resultar mortal o ser origen de una enfermedad renal crónica. Como la vitamina D se almacena en la grasa, su concentración puede seguir elevada durante meses, lo que obliga a monitorizar de forma regular 25-D, calcio sérico y calcio urinario.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **52**

Deficiencia de vitamina E

Larry A. Greenbaum

La vitamina E es una vitamina liposoluble que se comporta como un antioxidante, pero se desconocen sus funciones bioquímicas. La deficiencia de vitamina E puede ser causa de hemólisis o manifestaciones neurológicas y se encuentra en lactantes prematuros, en pacientes con malabsorción y en trastornos autosómicos recesivos que afectan al transporte de vitamina E. Como se comporta como antioxidante, se ha investigado mucho sobre la posible utilidad de administrar suplementos de vitamina E en las enfermedades crónicas.

PATOGENIA

El término *vitamina E* alude a un grupo de 8 compuestos de estructura y actividad antioxidante similar. El miembro más potente de este grupo es α-tocoferol, que también es la forma fundamental en las personas. La mejor fuente dietética de vitamina E son los aceites vegetales, las semillas, las nueces, las verduras de hoja verde y la margarina (v. tabla 51-1).

La mayor parte de la vitamina E se localiza dentro de las membranas celulares, donde impide la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres. Otros antioxidantes, como el ácido ascórbico, potencian la actividad antioxidante de la vitamina E. La importancia de otras funciones de la vitamina E se sigue definiendo todavía.

Los lactantes prematuros muestran una especial susceptibilidad a la deficiencia de vitamina E porque se produce una transferencia importante de esta vitamina en el último trimestre de la gestación. La deficiencia de vitamina E en lactantes prematuros produce trombocitosis, edema y hemólisis, que puede asociarse a anemia. El riesgo de deficiencia sintomática de vitamina E aumenta cuando se utilizan fórmulas para lactantes prematuros con alto contenido en AGPI. Estas fórmulas condicionan un aumento de la concentración de estos AGPI en las membranas de los eritrocitos y los hace susceptibles de sufrir estrés oxidativo, algo que podría reducirse por la vitamina E. El estrés oxidativo aumenta al usar de forma agresiva suplementos de hierro, dado que el hierro aumenta la producción de radicales libres del oxígeno. La incidencia de hemólisis por deficiencia de vitamina E en lactantes prematuros se redujo usando fórmulas con menor contenido de ácidos grasos poliinsaturados, administrando hierro de forma menos agresiva y aportando una cantidad de vitamina E adecuada.

Como la vitamina E es abundante en los alimentos habituales, es raro que se produzca una deficiencia, salvo en lactantes prematuros y en casos de malnutrición generalizada grave. Se produce deficiencia de vitamina E en niños con malabsorción de las grasas dada la necesidad de ácidos biliares para su absorción. Aunque la enfermedad sintomática es más frecuente en niños con hepatopatía colestásica, se puede encontrar también en la fibrosis quística, la enfermedad celíaca, el síndrome del intestino corto o enfermedad de Crohn. La enfermedad autosómica recesiva llamada **abetalipoproteinemia** (v. cap. 86) determina una malabsorción de las grasas con deficiencia de vitamina E como complicación frecuente.

En la **ataxia con deficiencia aislada de vitamina E (ADVE),** un trastorno autosómico recesivo poco frecuente, se producen mutaciones en el gen de la proteína transportadora del α-tocoferol (*TTPA*). Los pacientes con este trastorno no consiguen incorporar la vitamina E a las lipoproteínas antes de liberarlas del hígado, de forma que tienen concentraciones bajas en suero de esta vitamina. No se observa una malabsorción de las grasas y la absorción intestinal de vitamina E se produce con normalidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se produce un trastorno neurológico grave y progresivo en los pacientes con una deficiencia de vitamina E prolongada. La clínica no aparece hasta el primer año de edad, incluso en niños con colestasis desde el nacimiento. Los pacientes pueden desarrollar una enfermedad cerebelosa,

booksmedicos.org

Bibliografía

Abrams SA: Committee on Nutrition: Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants, *Pediatrics* 131:e1676-e1683, 2013.

Ahmed SF, Franey C, McDevitt H, et al: Recent trends and clinical features of childhood vitamin D deficiency presenting to a children's hospital in Glasgow, *Arch Dis Child* 96:694-696, 2011.

Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, et al: Mutational analysis of PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets, *J Hum Genet* 57:453-458, 2012.

Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, et al: Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial, *Am J Clin Nutr* 97:774-781, 2013.

Carpenter TO: The expanding family of hypophosphatemic syndromes, *J Bone Miner Metab* 30:1-9, 2012.

Chehade H, Girardin E, Rosato L, et al: Acute life-threatening presentation of vitamin D deficiency rickets, *J Clin Endocrinol Metab* 96:2681-2683, 2011.

Chesney RW: The decade of ideas leading to a cure for rickets, *J Pediatr* 160:508-510, 2012.

Clarke NMP, Page JE: Vitamin D deficiency: a paediatric orthopaedic perspective, *Curr Opin Pediatr* 24:46-49, 2012.

Gallo S, Comeau K, Vanstone C, et al: Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants, *JAMA* 309:1785-1792, 2013.

Hartmann L, Sponholz B: Spatial distribution of calcium in food, water and soil and its possible influence on rickets disease in Northern Nigeria, *Environ Geochem Health* 34:503-512, 2012.

Harvey NC, Cooper C: Vitamin D: some perspective please, *BMJ* 345:e4695, 2012.

Lee JY, Imel EA: The changing face of hypophosphatemic disorders in the FGF-23 era, *Pediatr Endocrinol Rev* 10:367-379, 2013.

Martineau AR, Nhamoyebonde S, Oni T, et al: Reciprocal seasonal variation in vitamin D status and tuberculosis notifications in Cape Town, South Africa, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:19013-19017, 2011.

Morey M, Castro-Feijoo L, Barreiro J, et al: Genetic diagnosis of X-linked dominant Hypophosphatemic Rickets in a cohort study: tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH)2D serum levels are associated with PHEX mutation type, *BMC Med Genet* 12:116, 2011.

Moy RJ, McGee E, Debelle GD, et al: Successful public health action to reduce the incidence of symptomatic vitamin D deficiency, *Arch Dis Child* 97:952-954, 2012.

Narazaki R, Ihara K, Namba N, et al: Linear nevus sebaceous syndrome with hypophosphatemic rickets with elevated FGF-23, *Pediatr Nephrol* 27:861-863, 2012.

Prentice A: Nutritional rickets around the world, *J Steroid Biochem Mol Biol* 136:201-206, 2013.

Quinlan C, Guegan K, Offiah A, et al: Growth in PHEX-associated X-linked hypophosphatemic rickets: the importance of early treatment, *Pediatr Nephrol* 27:581-588, 2012.

Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al: Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia, *N Engl J Med* 365:410-421, 2011.

Shore RM, Chesney RW: Rickets: part I, *Pediatr Radiol* 43:140-151, 2013.

Shore RM, Chesney RW: Rickets: part II, *Pediatr Radiol* 43:152-172, 2013.

Steer PJ: Is vitamin D supplementation in pregnancy advisable? *Lancet* 381:2143-2145, 2013.

Thacher TD, Fischer PR, Isichei CO, et al: Prevention of nutritional rickets in Nigerian children with dietary calcium supplementation, *Bone* 50:1074-1080, 2012.

Thacher TD, Fischer PR, Tebben PJ, et al: Increasing incidence of nutritional rickets: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, *Mayo Clin Proc* 88:176-183, 2013.

Vanstone MB, Oberfield SE, Shader L, et al: Hypercalcemia in children receiving pharmacologic doses of vitamin D, *Pediatrics* 129:e1060-e1063, 2012.

Veilleux LN, Cheung M, Ben Amor M, et al: Abnormalities in muscle density and muscle function in hypophosphatemic rickets, *J Clin Endocrinol Metab* 97:E1492-E1498, 2012.

Zhu H, Wang X, Shi H, et al: A genome-wide methylation study of severe vitamin D deficiency in African American adolescents, *J Pediatr* 162:1004-1009, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abrams SA: Committee on Nutrition: Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants, *Pediatrics* 131:e1676-e1683, 2013.

Ahmed SF, Franey C, McDevitt H, et al: Recent trends and clinical features of childhood vitamin D deficiency presenting to a children's hospital in Glasgow, *Arch Dis Child* 96:694-696, 2011.

Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, et al: Mutational analysis of PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets, *J Hum Genet* 57:453-458, 2012.

Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, et al: Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial, *Am J Clin Nutr* 97:774-781, 2013.

Carpenter TO: The expanding family of hypophosphatemic syndromes, *J Bone Miner Metab* 30:1-9, 2012.

Chehade H, Girardin E, Rosato L, et al: Acute life-threatening presentation of vitamin D deficiency rickets, *J Clin Endocrinol Metab* 96:2681-2683, 2011.

Chesney RW: The decade of ideas leading to a cure for rickets, *J Pediatr* 160:508-510, 2012.

Clarke NMP, Page JE: Vitamin D deficiency: a paediatric orthopaedic perspective, *Curr Opin Pediatr* 24:46-49, 2012.

Gallo S, Comeau K, Vanstone C, et al: Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants, *JAMA* 309:1785-1792, 2013.

Hartmann L, Sponholz B: Spatial distribution of calcium in food, water and soil and its possible influence on rickets disease in Northern Nigeria, *Environ Geochem Health* 34:503-512, 2012.

Harvey NC, Cooper C: Vitamin D: some perspective please, *BMJ* 345:e4695, 2012.

Lee JY, Imel EA: The changing face of hypophosphatemic disorders in the FGF-23 era, *Pediatr Endocrinol Rev* 10:367-379, 2013.

Martineau AR, Nhamoyebonde S, Oni T, et al: Reciprocal seasonal variation in vitamin D status and tuberculosis notifications in Cape Town, South Africa, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:19013-19017, 2011.

Morey M, Castro-Feijoo L, Barreiro J, et al: Genetic diagnosis of X-linked dominant Hypophosphatemic Rickets in a cohort study: tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH)2D serum levels are associated with PHEX mutation type, *BMC Med Genet* 12:116, 2011.

Moy RJ, McGee E, Debelle GD, et al: Successful public health action to reduce the incidence of symptomatic vitamin D deficiency, *Arch Dis Child* 97:952-954, 2012.

Narazaki R, Ihara K, Namba N, et al: Linear nevus sebaceous syndrome with hypophosphatemic rickets with elevated FGF-23, *Pediatr Nephrol* 27:861-863, 2012.

Prentice A: Nutritional rickets around the world, *J Steroid Biochem Mol Biol* 136:201-206, 2013.

Quinlan C, Guegan K, Offiah A, et al: Growth in PHEX-associated X-linked hypophosphatemic rickets: the importance of early treatment, *Pediatr Nephrol* 27:581-588, 2012.

Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al: Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia, *N Engl J Med* 365:410-421, 2011.

Shore RM, Chesney RW: Rickets: part I, *Pediatr Radiol* 43:140-151, 2013.

Shore RM, Chesney RW: Rickets: part II, *Pediatr Radiol* 43:152-172, 2013.

Steer PJ: Is vitamin D supplementation in pregnancy advisable? *Lancet* 381:2143-2145, 2013.

Thacher TD, Fischer PR, Isichei CO, et al: Prevention of nutritional rickets in Nigerian children with dietary calcium supplementation, *Bone* 50:1074-1080, 2012.

Thacher TD, Fischer PR, Tebben PJ, et al: Increasing incidence of nutritional rickets: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, *Mayo Clin Proc* 88:176-183, 2013.

Vanstone MB, Oberfield SE, Shader L, et al: Hypercalcemia in children receiving pharmacologic doses of vitamin D, *Pediatrics* 129:e1060-e1063, 2012.

Veilleux LN, Cheung M, Ben Amor M, et al: Abnormalities in muscle density and muscle function in hypophosphatemic rickets, *J Clin Endocrinol Metab* 97:E1492-E1498, 2012.

Zhu H, Wang X, Shi H, et al: A genome-wide methylation study of severe vitamin D deficiency in African American adolescents, *J Pediatr* 162:1004-1009, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

disfunción de las columnas posteriores y enfermedad retiniana. La pérdida de reflejos tendinosos profundos es el dato inicial más frecuente, pero posteriormente se desarrolla ataxia de los miembros (temblor intencional, disdiadococinesia), ataxia del tronco (marcha de base de sustentación amplia e inestable), disartria, oftalmoplejía (limitación de la mirada hacia arriba), nistagmo, menor propiocepción (prueba de Romberg positiva), disminución de la sensibilidad vibratoria y disartria. Algunos enfermos presentan una retinopatía pigmentaria. La limitación del campo visual evoluciona a la ceguera. Pueden apreciarse alteraciones cognitivas y de la conducta. Otras alteraciones menos frecuentes son la miopatía y las arritmias cardíacas.

En los lactantes prematuros, la hemólisis por deficiencia de vitamina E se produce típicamente durante el segundo mes de vida. Puede aparecer también edema.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Las concentraciones séricas de vitamina E aumentan cuando los lípidos séricos están aumentados, incluso en presencia de una deficiencia de la vitamina. Por eso, la situación de la vitamina E se determina mejor midiendo el cociente entre la vitamina E y los lípidos séricos; se considera patológico un cociente <0,8 mg/g en niños mayores y adultos, y <0,6 mg/g es anormal en lactantes <1 año de edad. Los lactantes prematuros con hemólisis por deficiencia de vitamina suelen tener aumentadas las plaquetas.

La afectación neurológica puede asociarse a alteraciones de los potenciales evocados somatosensitivos y las pruebas de conducción nerviosa. Las alteraciones de la electrorretinografía pueden anteceder a las alteraciones físicas en pacientes con afectación de la retina.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los lactantes prematuros que sufren una anemia hemolítica no explicada después del primer mes de vida, sobre todo si muestran trombocitosis, deberían recibir tratamiento empírico con vitamina E o someterse a una determinación de las concentraciones séricas de vitamina E y lípidos. Los niños con alteraciones neurológicas y un cuadro de malabsorción de grasas deberían someterse a la valoración de vitamina E.

Como los niños con ADVE no tienen síntomas de malabsorción, el diagnóstico exige un elevado índice de sospecha. Algunos enfermos se diagnostican por error de **ataxia de Friedreich** (v. cap. 597.1). Los niños con una ataxia no explicada deberían ser estudiados para descartar una deficiencia de vitamina E.

TRATAMIENTO

Para corregir la deficiencia en los neonatos, la dosis de vitamina E es de 25-50 unidades/día durante 1 semana, seguido de una ingesta adecuada en la dieta. Los niños con deficiencia debida a malabsorción deberían recibir 1 unidad/kg/día, con ajuste de la dosis en función de los niveles; es necesario un tratamiento continuado. Los niños con ADVE consiguen normalizar sus concentraciones de vitamina E sérica mediante la administración de dosis altas de esta vitamina y requieren tratamiento continuado.

PRONÓSTICO

La anemia hemolítica de los lactantes se resuelve con la corrección de la deficiencia de vitamina E. Algunas manifestaciones neurológicas de la deficiencia de vitamina E pueden ser reversibles con el tratamiento precoz, pero algunas no mejoran o lo hacen poco, aunque es importante destacar que su tratamiento previene la progresión.

PREVENCIÓN

Los lactantes prematuros deberían recibir cantidades suficientes de vitamina E a través de un enriquecimiento de la leche artificial o de la leche materna y fórmulas ricas en AGPI. Los niños con riesgo de sufrir una deficiencia de vitamina E por malabsorción deberían ser estudiados para descartarla y recibir los suplementos adecuados de esta vitamina. Se comercializan preparados vitamínicos ricos en todas las vitaminas liposolubles.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **53**

Deficiencia de vitamina K

Larry A. Greenbaum

La vitamina K es necesaria para la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X; su deficiencia puede condicionar una hemorragia con repercusión clínica. La deficiencia de vitamina K afecta de forma característica a los lactantes que sufren una deficiencia transitoria en relación con una ingesta inadecuada, o a pacientes de cualquier edad que presentan una reducción de la absorción de esta vitamina. La deficiencia leve de vitamina K puede afectar a largo plazo a la salud ósea y vascular (v. caps. 103.4 y 480).

PATOGENIA

La vitamina K es un grupo de compuestos que comparten una estructura de anillo de naftoquinona. La filoquinona, llamada *vitamina K1,* aparece en diversas fuentes dietéticas, destacando por su máximo contenido las verduras de hoja verde, el hígado, algunas legumbres y los aceites vegetales. La vitamina K_1 es la forma que se emplea para reforzar los alimentos y como medicamento en Estados Unidos. La vitamina K_2 es un grupo de compuestos, llamados *menaquinonas,* que se producen por las bacterias intestinales. No se conoce la importancia relativa de la vitamina K_2 producida a nivel intestinal. Las menaquinonas también aparecen en las carnes, sobre todo el hígado, y el queso. Una menaquinona se emplea como fármaco en algunos países.

La vitamina K es un cofactor de γ-glutamil carboxilasa, una enzima que realiza la carboxilación tras la traducción, convirtiendo los residuos de glutamato de las proteínas de γ-carboxiglutamato (GIa). Los residuos de GIa, que facilitan la unión del calcio, son necesarios en la función de las proteínas.

Las clásicas proteínas que contienen GIa e implicadas en la coagulación de la sangre y que están disminuidas en la deficiencia de vitamina K son los factores II (protrombina), VII, IX y X. La deficiencia de vitamina K se asocia a una reducción de las proteínas C y S, que inhiben la coagulación de la sangre, y de la proteína Z, que influye también en la coagulación. Todas estas proteínas se sintetizan de forma exclusiva en el hígado, salvo la proteína S, que se elabora en diversos tejidos.

Las proteínas que contienen GIa participan también en la biología del hueso (p. ej., osteocalcina y proteína S) y de los vasos (GIa de la matriz, proteína S). Dada la existencia de concentraciones reducidas de GIa, parece que estas proteínas son más sensibles a la deficiencia de vitamina K sutil que las proteínas de la coagulación. Existen pruebas de que una deficiencia leve de vitamina K podría tener efectos negativos sobre la resistencia del hueso y la salud vascular a largo plazo.

Como la vitamina K es liposoluble, necesita de la presencia de sales biliares para su absorción. A diferencia de otras vitaminas liposolubles, las reservas corporales de vitamina K son limitadas. Además, sufre un importante recambio y los factores de la coagulación dependientes de vitamina K tienen una semivida corta. Por eso, se puede desarrollar una deficiencia sintomática de vitamina K en semanas cuando el aporte es inadecuado por baja ingesta o malabsorción.

Existen tres variantes de **hemorragia asociada a la deficiencia de vitamina K** (HDVK) en el recién nacido (v. cap. 103.4). La HDVK precoz antes se llamaba *enfermedad hemorrágica clásica del recién nacido* y se produce a los 1-14 días de edad. La HDVK precoz se debe a las escasas reservas de vitamina K en el momento del nacimiento por la escasa cantidad de esta vitamina que atraviesa la placenta y la ingesta inadecuada durante los primeros días de vida. Además no se produce síntesis intestinal de vitamina K_2 porque el intestino del neonato es estéril. La HDVK precoz se produce sobre todo en lactantes alimentados al pecho dado el escaso contenido en vitamina K de la leche materna (la fórmula está reforzada). El retraso en la ingesta es otro factor de riesgo.

La HDVK tardía suele aparecer a las 2-12 semanas de edad, aunque se describen casos hasta los 6 meses de vida. Casi todos los casos afectan a lactantes alimentados al pecho por el bajo contenido en vitamina K

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arruda MM, Mecabo G, Rodrigues CA, et al: Antioxidant vitamins C and E supplementation increases markers of haemolysis in sickle cell anaemia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Br J Haematol* 160:688-700, 2013.

Breidenassel C, Valtuena J, Gonzalez-Gross M, et al: Antioxidant vitamin status (A, E, C, and beta-carotene) in European adolescents-the HELENA Study, *Int J Vitam Nutr Res* 81:245-255, 2011.

Kositamongkol S, Suthutvoravut U, Chongviriyaphan N, et al: Vitamin A and E status in very low birth weight infants, *J Perinatol* 31:471-476, 2011.

Shneider BL, Magee JC, Bezerra JA, et al: Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia, *Pediatrics* 130:e607-e614, 2012.

Stagnaro-Green A, Pearce EN: Iodine and pregnancy: a call to action, *Lancet* 382:292-293, 2013.

Su HJ, Chang CH, Chen HL: Effects of vitamin C and E intake on peak expiratory flow rate of asthmatic children exposed to atmospheric particulate matter, *Arch Environ Occup Health* 68:80-86, 2013.

Vos MB, Colvin R, Belt P, et al: Correlation of vitamin E, uric acid, and diet composition with histologic features of pediatric NAFLD, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54:90-96, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de la leche materna. Otro factor de riesgo es una malabsorción oculta de vitamina K en niños con fibrosis quística o hepatopatía colestásica (p. ej., atresia biliar, deficiencia de α_1-antitripsina) no diagnosticadas. Si no se administra la profilaxis de vitamina K, la incidencia será de 4-10/100.000 recién nacidos.

La tercera forma de HDVK en neonatos se produce al nacer o poco después. Es secundaria a que la madre ha recibido medicamentos (warfarina, fenobarbital, fenitoína) que atraviesan la placenta e interfieren con la función de la vitamina K.

La HDVK secundaria a la malabsorción de la grasa puede aparecer en niños de cualquier edad. Las causas fundamentales son la hepatopatía colestásica, la enfermedad pancreática y los trastornos intestinales (esprúe celíaco, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino corto). Una diarrea prolongada, sobre todo en lactantes alimentados al pecho, puede originar una deficiencia de vitamina K. Los niños con fibrosis quística son los que más riesgo presentan de sufrir una deficiencia de vitamina K en presencia de insuficiencia pancreática y hepatopatía.

Después de la lactancia, una baja ingesta en la dieta nunca causa de forma aislada una deficiencia de vitamina K. Sin embargo, la combinación de mala ingesta y uso de antibióticos de amplio espectro que eliminan las bacterias intestinales productoras de vitamina K_2 puede producir deficiencia de vitamina K, algo especialmente frecuente en las unidades de cuidados intensivos. La deficiencia de esta vitamina puede aparecer también en pacientes sometidos a nutrición parenteral total sin suplementos de vitamina K.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la HDVK precoz los orígenes más frecuentes del sangrado son el aparato digestivo, la piel y las mucosas, el muñón umbilical y el lecho de la circuncisión; las hemorragias intracraneales son menos frecuentes. Las pérdidas digestivas de sangre pueden ser tan graves que necesiten una transfusión. Por el contrario, las hemorragias más frecuentes en la HDVK tardía son intracraneales, aunque pueden manifestarse inicialmente como un sangrado cutáneo y digestivo. La hemorragia intracraneal puede ser origen de convulsiones, secuelas neurológicas permanentes o la muerte. En algunos casos de HDVK tardía se puede sospechar un trastorno de base asociado por la ictericia o el retraso del crecimiento. Los niños mayores con deficiencia de vitamina K pueden presentar hematomas, hemorragias mucocutáneas o hemorragias de mayor gravedad.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

En los pacientes con sangrado por deficiencia de vitamina K, el tiempo de protrombina (TP) está prolongado. Este TP se debe interpretar en función de la edad del paciente porque está prolongado en los neonatos normales (v. cap. 476). El tiempo de tromboplastina parcial suele estar prolongado, pero puede ser normal en las deficiencias precoces; el factor VII tiene la semivida más corta de todos los factores de la coagulación y es el primero en verse afectado por la deficiencia de vitamina K, pero la deficiencia aislada de este factor no afecta al tiempo de tromboplastina parcial. El recuento de plaquetas y el fibrinógeno son normales.

Cuando existe una deficiencia leve de vitamina K, el TP es normal, pero existen concentraciones elevadas de las formas infracarboxiladas de las proteínas que se carboxilan en condiciones normales en presencia de la vitamina K. Estas proteínas infracarboxiladas se llaman *proteínas inducidas por la ausencia de vitamina K* (PIVKA). Es posible emplear la determinación del factor II infracarboxilado (PIVKA-II) para detectar una deficiencia leve de vitamina K. La medición de las concentraciones sanguíneas de vitamina K es menos útil porque pueden existir variaciones notables según la ingesta dietética reciente; las concentraciones no siempre reflejan las reservas en tejido.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se establece por la presencia de un TP prolongado, que se corrige con rapidez tras administrar vitamina K, lo cual detiene también las hemorragias activas. Otras causas posibles de hemorragia y prolongación del TP incluyen la **coagulación intravascular diseminada** (CID), la insuficiencia hepática y las deficiencias hereditarias de los factores de la coagulación poco frecuentes. La CID, que suele ser secundaria a una sepsis, se asocia a trombocitopenia, baja concentración de fibrinógeno y elevación de los dímeros D. La mayor parte de los pacientes con CID presentan inestabilidad hemodinámica, que no se corrige al recuperar la volemia. La hepatopatía grave se traduce en una menor producción de factores de la coagulación; el TP no se corrige del todo tras administrar vitamina K. Los niños con un trastorno hereditario muestran una deficiencia específica de un factor de la coagulación (I, II, V, VII, X).

Los derivados de la cumarina inhiben la acción de la vitamina K al impedir que se recicle a su forma activa tras actuar como cofactor para la γ-glutamil carboxilasa. La hemorragia se puede producir tras una sobredosis del anticoagulante de uso habitual warfarina o al ingerir raticidas, que contienen derivados de la cumarina. Las dosis altas de salicilatos también inhiben la regeneración de la vitamina K, lo que puede prolongar el TP y causar hemorragias clínicas.

TRATAMIENTO

Los lactantes con HDVK deberían recibir 1 mg de vitamina K parenteral. El TP debería reducirse en 6 horas y normalizarse en 24 horas. Para conseguir una corrección rápida en adolescentes, la dosis parenteral debería ser de 2,5-10 mg. Además de vitamina K, en los pacientes con hemorragias graves con riesgo vital se debería administrar una infusión de plasma fresco congelado, que corrige con rapidez la coagulopatía. Los niños con deficiencia de vitamina K secundaria a una malabsorción necesitan de la administración crónica de dosis altas orales de vitamina K (2,5 mg dos veces por semana: 5 mg/día). La vitamina K parenteral puede ser necesaria si la oral no resulta eficaz.

PREVENCIÓN

La administración de vitamina K oral o parenteral nada más nacer previene la HDVK precoz del recién nacido. Por el contrario, una dosis única de vitamina K oral no previene un número importante de casos de HDVK tardía. Sin embargo, una inyección intramuscular única de vitamina K (1 mg), que es la práctica habitual en Estados Unidos, previene de forma casi universal este cuadro, salvo en niños con malabsorción muy grave. Este aumento de la eficacia de la forma intramuscular se considera debido a su efecto depot. Las preocupaciones por la posible asociación entre la administración al nacer de vitamina K parenteral y el posterior desarrollo de tumores malignos no tienen fundamento.

Suspender los fármacos responsables antes del parto puede prevenir la HDVK atribuible al consumo de medicamentos materno. Si no se puede, se debería administrar vitamina K a la madre. Además, el neonato debería recibir vitamina K parenteral nada más nacer. Si la vitamina K parenteral no corrige la coagulopatía con rapidez, el niño debería recibir plasma fresco congelado.

Los niños que tienen alto riesgo de malabsorción de vitamina K deberían recibir suplementos de esta vitamina y someterse a mediciones periódicas del TP.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **54**

Deficiencias de micronutrientes minerales

Larry A. Greenbaum

Los micronutrientes incluyen las vitaminas (v. caps. 48-53) y los oligoelementos. Por definición, un oligoelemento representa <0,01% del peso corporal. Los oligoelementos realizan diversas funciones esenciales (v. tabla 54-1). Salvo la deficiencia de hierro, la deficiencia de los demás oligoelementos es infrecuente en los países desarrollados (v. tabla 54-1), aunque algunas de ellas tienen importancia como problemas de salud

booksmedicos.org

Bibliografía

Anderst JD, Carpenter SL, Abshire TC, et al: Evaluation for bleeding disorders in suspected child abuse, *Pediatrics* 131:e1314-e1322, 2013.

Bauman ME, Black K, Bauman ML, et al: Warfarin induced coagulopathy in children: assessment of a conservative approach, *Arch Dis Child* 96:164-167, 2011.

Busfield A, Samuel R, McNinch A, et al: Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konakion Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study, 2006-2008, *Arch Dis Child* 98:41-47, 2013.

Krzyzanowska P, Ksiazyk J, Kocielinska-Klos M, et al: Vitamin K status in patients with short bowel syndrome, *Clin Nutr* 31:1015-1017, 2012.

Mager DR, Qiao J, Turner J: Vitamin D and K status influences bone mineral density and bone accrual in children and adolescents with celiac disease, *Eur J Clin Nutr* 66:488-495, 2012.

Shneider BL, Magee JC, Bezerra JA, et al: Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia, *Pediatrics* 130:e607-e614, 2012.

Vanakker OM, De Coen K, Costrop L, et al: Functional polymorphism in gamma-glutamylcarboxylase is a risk factor for severe neonatal hemorrhage, *J Pediatr* 159:347-349, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 54-1 Oligoelementos

ELEMENTO	FISIOLOGÍA	EFECTOS DE LA DEFICIENCIA	EFECTOS DEL EXCESO	FUENTES DIETÉTICAS
Cobre	Se absorbe mediante un transportador intestinal específico Circula ligado a la ceruloplasmina Cofactor de enzimas (superóxido dismutasa, citocromo oxidasa y enzimas implicadas en el metabolismo del hierro y la formación del tejido conjuntivo)	Anemia microcítica, osteoporosis, neutropenia, síntomas neurológicos, despigmentación del pelo y la piel	Agudos: náuseas, vómitos, dolor abdominal, coma y necrosis hepática Toxicidad crónica (lesiones cerebrales y hepáticas) se encuentra en la enfermedad de Wilson (v. cap. 357.2) y secundaria a una ingesta excesiva (v. cap. 357.3)	Verduras, cereales, nueces, hígado, margarina, legumbres, aceite de maíz
Cromo	Potencia la acción de la insulina	Intolerancia a la glucosa, neuropatía periférica y encefalopatía	Desconocidos	Carne, cereales, frutas y verduras
Flúor	Se incorpora al hueso	Caries dental (v. cap. 312)	Crónicos: fluorosis dental (v. cap. 307)	Pasta de dientes, agua fluorada
Hierro	Componente de la hemoglobina, la mioglobina, los citocromos y otras enzimas	Anemia (v. cap. 456), reducción del nivel de alerta, alteraciones del aprendizaje	Agudos (v. cap. 63): náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal e hipotensión El exceso crónico se suele deber a trastornos hereditarios (v. caps. 463.9 y 357.4); determina disfunción orgánica	Carne, alimentos enriquecidos La deficiencia se puede deber a una pérdida de sangre (infestación por gusanos, menorragia)
Manganeso	Cofactor de enzimas	Hipercolesterolemia, pérdida de peso, disminución de las proteínas de la coagulación*	Manifestaciones neurológicas, ictericia colestásica	Nueces, carne, cereales con grano, té
Molibdeno	Cofactor de enzimas (xantina oxidasa y otras)	Taquicardia, taquipnea, ceguera nocturna, irritabilidad, coma*	Hiperuricemia y aumento del riesgo de gota	Legumbres, cereales, hígado
Selenio	Cofactor de enzimas (impide los daños oxidativos)	Cardiomiopatía (enfermedad de Keshan), miopatía	Náuseas, diarrea, manifestaciones neurológicas, cambios en las uñas y el cabello, olor a ajo	Carne, marisco, cereales integrales, ajo
Yodo	Componente de la hormona tiroidea (cap. 564)	Hipotiroidismo (caps. 566 y 568)	Hipotiroidismo y bocio (caps. 566 y 568); el exceso en la madre puede ser origen de hipotiroidismo congénito y bocio (cap. 568.1)	Pescado de mar, sal yodada
Zinc	Cofactor de enzimas Elemento que forma parte de las proteínas del dedo de zinc, que regulan la transcripción de los genes	Retraso del crecimiento, dermatitis de las extremidades y periorificial, alteraciones inmunitarias, mala cicatrización de las heridas, hipogonadismo, diarrea Los suplementos resultan beneficiosos para la diarrea y mejoran la evolución en términos de desarrollo neurológico	Dolor abdominal, diarrea, vómitos Puede empeorar la deficiencia de cobre	Carne, marisco, cereales integrales, legumbres, queso

*Estas situaciones de deficiencia sólo se han descrito en casos clínicos de nutrición parenteral o cuando se consumen dietas muy raras.

pública en algunos países en vías de desarrollo (yodo, zinc, selenio). Dadas las escasas demandas y el elevado aporte, las deficiencias de algunos oligoelementos son extremadamente infrecuentes en las personas y aparecen típicamente en pacientes que ingieren dietas poco frecuentes o están sometidos a nutrición parenteral total con escaso aporte de un oligoelemento específico. También pueden presentarse en niños con intestino corto o malabsorción. Una ingesta excesiva de estos oligoelementos (v. tabla 54-1) también es rara, aunque puede ser la consecuencia de una exposición ambiental o de un consumo excesivo de suplementos.

Por una serie de motivos, los niños resultan especialmente susceptibles a estas deficiencias. En primer lugar, el crecimiento aumenta las necesidades de la mayor parte de los oligoelementos. En segundo lugar, algunos órganos tienen más riesgo de sufrir lesiones permanentes por estas deficiencias durante la infancia. El encéfalo en desarrollo tiene un riesgo especial de sufrir daños por determinadas deficiencias (hierro, yodo). También resulta esencial aportar flúor a los niños para el desarrollo dental sano. En tercer lugar, los niños, sobre todo de los países en desarrollo, tienen más tendencia a sufrir trastornos digestivos que produzcan deficiencias de oligoelementos secundarias a la malabsorción.

Una dieta normal aporta una cantidad suficiente de la mayor parte de estos oligoelementos. Sin embargo, la ingesta de algunos varía de forma notable en distintas zonas geográficas. Los alimentos ricos en yodo abundan cerca del océano, pero las regiones del interior suelen aportar cantidades inadecuadas, lo que ocasiona bocio e **hipotiroidismo.** Esta deficiencia de yodo no supone un problema en Estados Unidos por el uso masivo de sal yodada, pero la deficiencia sintomática de yodo (bocio e hipotiroidismo) es frecuente en muchos países en vías de desarrollo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El contenido en selenio de la tierra y de los alimentos varía mucho. La deficiencia de selenio en la dieta (que se asocia a miocardiopatía) está descrita en algunas zonas, como ciertas partes de China.

Las consecuencias de una deficiencia grave aislada de algunos oligoelementos minerales se ilustran en determinados trastornos genéticos. Las manifestaciones de la **enfermedad de Menkes** (v. cap. 357.5 y 599) se deben a mutaciones en el gen que codifica una proteína que facilita la absorción intestinal del cobre y se asocia a una deficiencia grave de cobre; el tratamiento eficaz es cobre subcutáneo. El trastorno recesivo llamado **acrodermatitis enteropática** (v. cap. 671) es secundario a la malabsorción de zinc y los enfermos responden de forma espectacular a la administración de esta sustancia.

Los niños pueden sufrir deficiencias en apariencia asintomáticas de algunos oligoelementos, pero se benefician de la administración de suplementos. Por ejemplo, el zinc es muy eficaz en el tratamiento de los niños antes y durante las diarreas en los países en vías de desarrollo.

La deficiencia de zinc es bastante frecuente en el mundo en desarrollo y se asocia en general a malnutrición y deficiencias de otros micronutrientes (hierro). La deficiencia crónica de zinc se asocia a enanismo, hipogonadismo, dermatitis e inmunodeficiencia de linfocitos T. Las dietas ricas en fitatos quelan el zinc, alterando su absorción. La administración de suplementos de zinc a los niños de riesgo reduce la incidencia y gravedad de la diarrea, la neumonía y posiblemente el paludismo. En los países en desarrollo, el tratamiento con zinc de los niños que sufren diarrea pueden beneficiarse de los suplementos de zinc, especialmente si existe desnutrición subyacente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bath SC, Steer CD, Golding J, et al: Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), *Lancet* 382:331-3317, 2013.

Blackmer AB, Bailey E: Management of copper deficiency in cholestatic infants: review of the literature and a case series, *Nutr Clin Pract* 28:75-86, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Notes from the field: Zinc deficiency dermatitis in cholestatic extremely premature infants after a nationwide shortage of injectable zinc-Washington, DC, December 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:136-137, 2013.

Dembinski K, Gargasz AE, Dabrow S, et al: Three distinct cases of copper deficiency in hospitalized pediatric patients, *Clin Pediatr (Phila)* 51:759-762, 2012.

Dutta P, Mitra U, Dutta S, et al: Zinc, vitamin A, and micronutrient supplementation in children with diarrhea: a randomized controlled clinical trial of combination therapy versus monotherapy, *J Pediatr* 159:633-637, 2011.

Lazarchick J: Update on anemia and neutropenia in copper deficiency, *Curr Opin Hematol* 19:58-60, 2012.

Lazzerini M, Ronfani L: Oral zinc for treating diarrhoea in children, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD005436, 2013.

Liu J, Ai YX, Hanlon A, et al: Micronutrients deficiency and associated sociodemographic factors in Chinese children, *World J Pediatr* 7:217-223, 2011.

Loscalzo J: Keshan disease, selenium deficiency, and the selenoproteome, *N Engl J Med* 370:1756-1760, 2014.

Marquardt ML, Done SL, Sandrock M, et al: Copper deficiency presenting as metabolic bone disease in extremely low birth weight, short-gut infants, *Pediatrics* 130:e695-e698, 2012.

Rayman MP: Selenium and human health, *Lancet* 379:1256-1266, 2012.

Sirikonda NS, Patten WD, Phillips JR, et al: Ketogenic diet: rapid onset of selenium deficiency-induced cardiac decompensation, *Pediatr Cardiol* 33:834-838, 2012.

Vanderpump MPJ, Lazarus JH, Smyth PP, et al: Iodine status of UK schoolgirls: a cross-sectional survey, *Lancet* 377:2007-2012, 2011.

Walker CLF, Black RE: Zinc treatment for serious infections in young infants, *Lancet* 379:2013-2033, 2012.

Wei HL, Pei JR, Jiang CX, et al: Analysis of glutathione peroxidase 1 gene polymorphism and Keshan disease in Heilongjiang Province, China, *Genet Mol Res* 10:2996-3001, 2011.

Yan AC, Jen MV: Skin signs of pediatric nutritional disorders, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 42:212-217, 2012.

Zoni S, Lucchini RG: Manganese exposure: cognitive, motor and behavioral effects on children: a review of recent findings, *Curr Opin Pediatr* 25:255-260, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Fisiopatología de los líquidos corporales y tratamiento hidroelectrolítico

PARTE VII

Capítulo 55

Trastornos electrolíticos y acidobásicos

55.1 Composición de los líquidos corporales

Larry A. Greenbaum

AGUA CORPORAL TOTAL

El agua corporal total (ACT) como porcentaje del peso corporal varía en función de la edad (fig. 55-1). El feto tiene un ACT muy elevada, que disminuye de manera gradual hasta aproximadamente el 75% del peso en el momento del nacimiento a término de un bebé. Los niños prematuros tienen un contenido de ACT mayor que el de los nacidos a término. Durante el primer año de vida, el ACT disminuye hasta el 60% del peso corporal y en general se mantiene a ese nivel hasta la pubertad. En ese momento, el contenido en grasa de las chicas aumenta más que en los chicos, quienes adquieren mayor masa muscular. Como la grasa tiene un contenido en agua muy bajo y el músculo muy alto, al final de la pubertad el ACT en los niños se mantiene en el 60%, pero en las niñas disminuye hasta el 50% del peso corporal. El alto contenido en grasa de los niños con sobrepeso da lugar a un descenso del ACT como porcentaje del peso corporal. Durante la deshidratación el ACT disminuye y supone, por tanto, un menor porcentaje del peso corporal.

COMPARTIMENTOS LÍQUIDOS

El ACT se distribuye en dos compartimentos principales: el líquido intracelular (LIC) y el líquido extracelular (LEC). En el feto y el recién nacido, el volumen del LEC es mayor que el del LIC (fig. 55-1). La diuresis posnatal da lugar a un descenso inmediato del volumen del LEC. Ello va seguido de una expansión continua del volumen del LIC, que es resultado del crecimiento celular. Hacia el año de vida, el cociente entre el volumen del LIC y el del LEC se aproxima a los niveles del adulto. El volumen del LEC es aproximadamente el 20-25% del peso corporal y el del LIC es alrededor del 30-40% del peso corporal, cerca del doble del volumen del LEC (fig. 55-2). Con la pubertad, el aumento de la masa muscular en los chicos hace que éstos tengan un volumen de LIC mayor que el de las chicas. No hay diferencia significativa en el volumen del LEC entre chicas y chicos tras la pubertad.

El LEC se divide, a su vez, en el agua del plasma y el líquido intersticial (fig. 55-2). El agua plasmática supone aproximadamente el 5% del peso corporal. El volumen sanguíneo, para un hematocrito del 40%, supone alrededor del 8% del peso corporal, aunque es más alto en recién nacidos y lactantes pequeños; en los recién nacidos prematuros constituye aproximadamente el 10% del peso corporal. El volumen del agua plasmática puede verse alterado en una serie de situaciones patológicas, como deshidratación, anemia, policitemia, insuficiencia cardíaca, osmolalidad plasmática anormal e hipoalbuminemia. El líquido intersticial, normalmente alrededor del 15% del peso corporal, puede aumentar de forma espectacular en enfermedades asociadas con edema, como insuficiencia cardíaca, enteropatía con pérdida de proteínas, insuficiencia hepática, síndrome nefrótico y sepsis. Cuando los pacientes presentan ascitis o derrames pleurales tiene lugar un aumento del líquido intersticial.

Existe un equilibrio muy delicado entre los líquidos intravascular e intersticial. El balance entre las fuerzas hidrostáticas y oncóticas regula el volumen intravascular, el cual resulta crítico para una adecuada perfusión tisular. El líquido intravascular tiene una mayor concentración de albúmina que el intersticial, y la fuerza oncótica resultante atrae agua hacia el espacio intravascular. El mantenimiento de este gradiente depende de la limitada permeabilidad de la albúmina a través de los capilares. Por el contrario, la presión hidrostática del espacio intravascular, que es debida a la acción de bombeo del corazón, arrastra líquido fuera del espacio intravascular hacia el espacio intracelular. Estas fuerzas favorecen el movimiento hacia el espacio intersticial en el extremo arterial de los capilares. El descenso de las fuerzas hidrostáticas y el aumento de las fuerzas oncóticas, que resulta del aumento dilucional de la concentración de albúmina, desplaza el líquido hacia el interior de los capilares en la porción venosa de los mismos. De forma global, suele haber un movimiento neto de líquido fuera del espacio intersticial, pero este líquido retorna a la circulación a través de los **vasos linfáticos.** Un desequilibrio de estas fuerzas puede causar expansión del volumen intersticial a expensas del volumen intravascular. En niños con hipoalbuminemia, el descenso de la presión oncótica del líquido intravascular contribuye a la aparición de **edema.** La pérdida de líquido del espacio intravascular puede comprometer el volumen intravascular, y esto puede suponer para el niño el peligro de sufrir un flujo inadecuado de sangre a sus órganos vitales. Esto es especialmente probable en enfermedades en las que existe una fuga capilar, porque la pérdida de albúmina del espacio intravascular se asocia con un aumento en la concentración de albúmina en el espacio intersticial, comprometiendo aún más las fuerzas oncóticas que suelen mantener el volumen intravascular. Por el contrario, en la **insuficiencia cardíaca** hay un aumento de la presión hidrostática venosa debido a la expansión del volumen intravascular, originada por un fallo de bomba del corazón, y el aumento de la presión venosa permite el paso de líquido del espacio intravascular al intersticial. La expansión del volumen intravascular y el aumento de la presión intravascular también causan el edema que aparece en la glomerulonefritis aguda.

COMPOSICIÓN ELECTROLÍTICA

La composición de los solutos del LIC y el LEC es muy diferente (fig. 55-3). El sodio y el cloruro son los cationes y aniones predominantes, respectivamente, en el LEC. Las concentraciones de sodio y cloruro en el LIC son mucho más bajas. El potasio es el catión más abundante en el LIC y su concentración intracelular es aproximadamente 30 veces mayor que en el LEC. Las proteínas, los aniones orgánicos y los fosfatos son los aniones más abundantes del LIC. Esta disparidad entre los aniones del LIC y el LEC está determinada en gran parte por la presencia de moléculas intracelulares que no atraviesan la membrana celular, la barrera que separa el LEC del LIC. Por el contrario, la diferencia en la distribución de los cationes (sodio y potasio) es resultado de la actividad de la bomba Na^+,K-adenosintrifosfatasa (ATPasa) que utiliza energía de la célula para extraer sodio de las células e introducir potasio en las mismas. El gradiente químico entre la concentración de potasio intracelular y la extracelular crea un gradiente eléctrico a través de la membrana celular. La salida de potasio de la célula dependiente de concentración hace que el espacio intracelular sea eléctricamente negativo en relación con el espacio extracelular.

La diferencia en las composiciones electrolíticas del LEC y el LIC tiene importantes implicaciones al evaluar y tratar los trastornos electrolíticos. La concentración sérica de un electrólito, medida clínicamente, no siempre refleja el contenido corporal. Esto se debe al mayor volumen

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

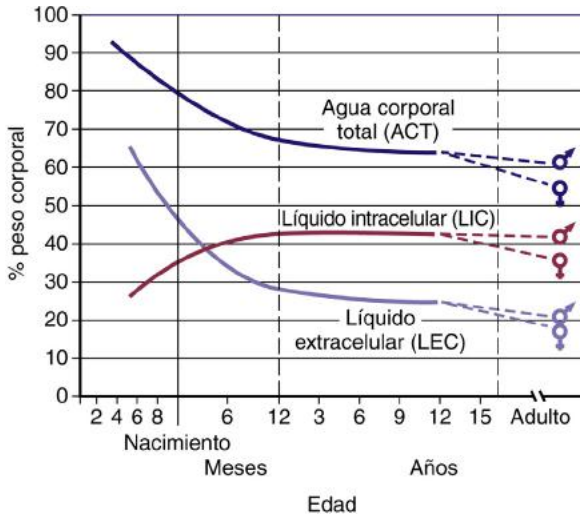

Figura 55-1 Agua corporal total, líquido intracelular y líquido extracelular como porcentaje del peso corporal y en función de la edad. *(De Winters RW: Water and electrolyte regulation. En Winters RW, editor: The body fluids in pediatrics, Boston, 1973, Little, Brown.)*

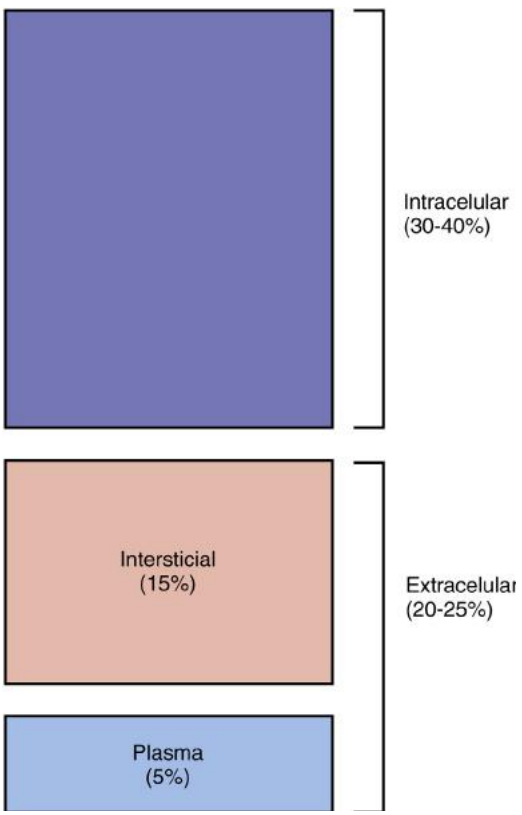

Figura 55-2 Compartimentos del agua corporal total, expresados como porcentajes del peso corporal, en el niño mayor o en el adulto.

del LIC comparado con el LEC y a la variación de las concentraciones de electrólitos entre ambos compartimentos. La concentración intracelular de potasio es mucho mayor que la concentración sérica. Un desplazamiento de potasio desde el espacio intracelular puede mantener una concentración normal o incluso elevada de potasio sérico, a pesar de las pérdidas masivas de potasio del espacio intracelular. Esto se ve de forma llamativa en la cetoacidosis diabética, en la que a menudo se enmascara una situación de depleción significativa de potasio debido a un desplazamiento transmembrana de éste del LIC al LEC. Para el potasio y el fósforo, electrólitos con una alta concentración intracelular, el nivel

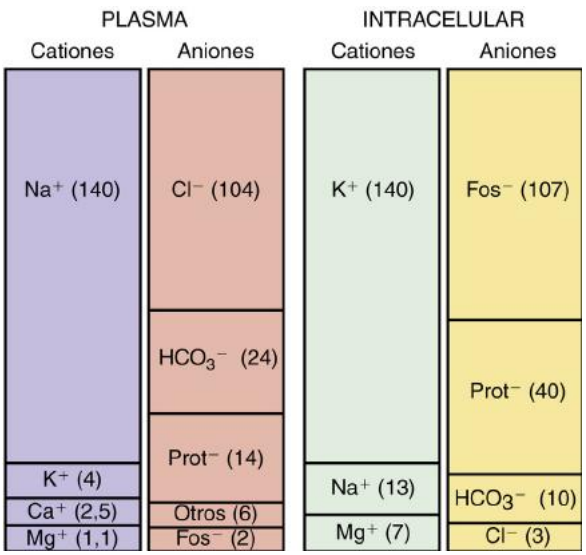

Figura 55-3 Concentraciones de los principales cationes y aniones del espacio intracelular y del plasma, expresadas en mEq/l.

sérico puede no reflejar el contenido corporal total. De forma similar, la concentración sérica de calcio no predice el contenido corporal de éste, que se encuentra fundamentalmente en el hueso.

OSMOLALIDAD

El LIC y el LEC están en **equilibrio osmótico** porque la membrana celular es permeable al agua. Si la osmolalidad de uno de los compartimentos cambia, el movimiento del agua igualará rápidamente la osmolalidad. Esto puede dar lugar a movimientos significativos de agua entre el espacio intracelular y el extracelular. Clínicamente, el proceso primario suele ser un cambio en la osmolalidad del LEC, con un movimiento resultante de agua hacia el LIC si disminuye la osmolalidad del LEC o fuera del LIC si la osmolalidad del LEC aumenta. La osmolalidad del LEC puede calcularse y suele ser igual a la del LIC. La osmolalidad normal del plasma es de 285-295 mOsm/kg, y se mide a través del grado de depresión del punto de congelación. La osmolalidad del plasma también puede calcularse según la siguiente ecuación:

$$\text{Osmolalidad} = 2\times[\text{Na}]+[\text{glucosa}]/18+[\text{BUN}]/2{,}8$$

La glucosa y el nitrógeno ureico en sangre (BUN) se miden en mg/dl. La división entre 18 y 2,8, respectivamente, convierte estas unidades en mmol/l. La multiplicación del sodio por 2 obedece a sus aniones acompañantes, sobre todo cloruro y bicarbonato. La osmolalidad calculada suele ser ligeramente inferior a la osmolalidad medida.

La glucosa y la urea normalmente contribuyen poco a la osmolalidad plasmática; la multiplicación por 2 del sodio proporciona una aproximación de la osmolalidad. La urea no está confinada al espacio extracelular, porque atraviesa con facilidad las membranas celulares y su concentración intracelular iguala aproximadamente a su concentración extracelular. Mientras que una elevada concentración de sodio causa desplazamiento de agua desde el espacio intracelular, con la uremia no hay gradiente osmolar entre los dos compartimentos y en consecuencia no hay movimiento de agua. La única excepción se produce durante la **hemodiálisis,** cuando el descenso de la urea extracelular es tan rápido que la urea intracelular no tiene tiempo para equilibrar. Esto puede dar lugar al **síndrome de desequilibrio,** en el cual el agua se desplaza al interior de las neuronas, y puede causar síntomas graves. El etanol, al cruzar libremente las membranas celulares, es otro osmol inefectivo. La osmolalidad efectiva puede calcularse de la siguiente manera:

$$\text{Osmolalidad efectiva} = 2\times[\text{Na}]+[\text{glucosa}]/18$$

La osmolalidad efectiva (también llamada *tonicidad*) determina la fuerza osmótica que condiciona el desplazamiento de agua entre el LEC y el LIC.

booksmedicos.org

La **hiperglucemia** incrementa la osmolalidad plasmática porque la glucosa no está en equilibrio con el espacio intracelular. Durante la hiperglucemia se produce un desplazamiento de agua desde el espacio intracelular al extracelular. Esto es clínicamente relevante en niños con hiperglucemia durante la cetoacidosis diabética. El desplazamiento del agua causa dilución del sodio en el espacio extracelular y da lugar a hiponatremia a pesar de una elevada osmolalidad plasmática. La magnitud de este efecto se calcula de la siguiente forma:

$$[Na]_{corregido} = [Na]_{medido} + 1{,}6 \times ([glucosa] - 100\ mg/dl)/100$$

donde el $[Na]_{medido}$ es igual a la concentración de sodio medida por el laboratorio clínico y el $[Na]_{corregido}$ es igual a la concentración de sodio corregida (la concentración de sodio si la concentración de glucosa fuese normal y si el agua acompañante regresara al interior de la célula). La $[Na]_{corregido}$ es el indicador más fiable del índice verdadero del sodio corporal total del paciente en relación con el ACT, el determinante normal de la concentración de sodio.

En general, la osmolalidad medida y la calculada difieren en unos 10 mOsm/kg. Sin embargo, hay algunas situaciones clínicas en las que esto no ocurre. La presencia de «**osmoles no medidos**» hace que la osmolalidad medida esté significativamente elevada en comparación con la calculada. Esa diferencia es el **hiato osmolal,** que está presente cuando la osmolalidad medida supera en más de 10 mOsm/kg a la calculada. Algunos ejemplos de osmoles no medidos son el etanol, el etilenglicol, el metanol, la sacarosa, el sorbitol y el manitol. Estas sustancias aumentan la osmolalidad medida pero no forman parte de la ecuación de la osmolalidad calculada. La presencia de un hiato osmolal es una pista clínica de la presencia de osmoles no medidos y puede ser útil desde el punto de vista diagnóstico cuando hay sospecha clínica de intoxicación con metanol o etilenglicol.

La **seudohiponatremia** es la segunda situación en la cual existe discordancia entre la osmolalidad medida y la calculada. Los lípidos y las proteínas son los sólidos del suero. En pacientes con elevación de los lípidos o las proteínas séricas, el contenido en agua del suero disminuye porque el agua se ve desplazada por la mayor cantidad de sólidos. Algunos instrumentos miden la concentración de sodio determinando la cantidad de sodio por litro de suero, incluyendo el componente sólido. Cuando éste aumenta, se produce un descenso en la concentración de sodio por litro de suero, a pesar de la concentración normal de sodio en base a la cantidad de sodio por litro de agua sérica. Es la concentración de sodio en el agua sérica la que tiene relevancia fisiológica. Un problema similar se produce al utilizar instrumentos que requieren la dilución de la muestra antes de la medición del sodio (potenciometría indirecta). En ambas situaciones, la osmolalidad plasmática es normal a pesar de la presencia de seudohiponatremia debido a que el método para medir la osmolalidad no se ve influido de forma apreciable por el porcentaje de suero que está compuesto por lípidos y proteínas. La seudohiponatremia se diagnostica encontrando una osmolalidad plasmática medida normal a pesar de la hiponatremia. Este artefacto de laboratorio no ocurre si la concentración de sodio en agua se mide de manera directa con un electrodo específico de iones, como los instrumentos utilizados para determinar los gases en sangre arterial. Se puede observar **seudohipernatremia** en pacientes con niveles muy bajos de proteínas séricas.

Cuando no hay osmoles no medidos y la seudohiponatremia no es una preocupación, la osmolalidad calculada proporciona una estimación precisa de la osmolalidad del plasma. La medición de la osmolalidad plasmática es útil para detectar o monitorizar osmoles no medidos y confirmar la presencia de hiponatremia verdadera. Mientras muchos niños con una osmolalidad plasmática alta están deshidratados, como se ve en la deshidratación hipernatrémica o en la cetoacidosis diabética, la osmolalidad plasmática alta no siempre equivale a deshidratación. Por ejemplo, un niño con **intoxicación por sal** o **uremia** tiene una osmolalidad plasmática elevada, pero puede estar sobrecargado de volumen. En muchas ocasiones es mejor centrarse en los componentes de la osmolalidad plasmática y analizarlos de manera individual para sacar una conclusión clínica correcta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

55.2 Regulación de la osmolalidad y el volumen

Larry A. Greenbaum

La regulación de la osmolalidad plasmática y del volumen intravascular está controlada por sistemas independientes para el balance del agua, lo que determina la osmolalidad, y para el balance del sodio, lo que determina el estado de volumen. El mantenimiento de una osmolalidad normal depende del control del balance de agua, y el control del estado de volumen, de la regulación del balance del sodio. Cuando hay depleción de volumen, tiene preferencia sobre la regulación de la osmolalidad, y la retención de agua contribuye al mantenimiento del volumen intravascular.

REGULACIÓN DE LA OSMOLALIDAD

La osmolalidad plasmática se controla de manera estrecha para mantenerla entre 285 y 295 mOsm/kg. La modificación de la ingesta y excreción de agua mantiene una osmolalidad plasmática normal. En estado estacionario, la combinación de la ingesta de agua y del agua producida por el cuerpo en la oxidación equilibra las pérdidas de agua por la piel, los pulmones, la orina y el tracto gastrointestinal. Sólo la ingesta de agua y las pérdidas urinarias pueden regularse.

Los osmorreceptores del hipotálamo detectan la osmolalidad plasmática (v. cap. 556). Una osmolalidad efectiva elevada estimula la secreción de hormona antidiurética (ADH) por las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular en el hipotálamo. Los axones de estas neuronas terminan en la hipófisis posterior. La ADH circulante se une a sus receptores V_2 en las células del tubo colector del riñón y, a través de la producción de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), da lugar a la inserción de canales de agua (acuaporina-2) en los tubos colectores del riñón. Esto produce un aumento de la permeabilidad al agua, que permite la reabsorción de ésta hacia la médula renal hipertónica. El resultado final es que la concentración de la orina aumenta y la excreción de agua disminuye. Las pérdidas urinarias de agua no pueden eliminarse del todo, porque hay una excreción obligada de solutos con la orina, como la urea y el sodio. La regulación de la secreción de ADH está muy unida a la osmolalidad plasmática y se registran respuestas con variaciones de la osmolalidad del 1%. La secreción de ADH desaparece casi por completo cuando la osmolalidad plasmática es baja, y ello permite excreción de orina con máxima dilución. La consiguiente pérdida de **agua libre** (agua sin sodio) corrige la osmolalidad plasmática. La secreción de ADH no es una respuesta de «todo o nada»; hay un ajuste gradual a medida que la osmolalidad cambia.

La producción de orina concentrada bajo el control de la ADH requiere una médula renal hipertónica. Los multiplicadores contracorriente, producidos por el asa de Henle y los vasos rectos, generan esta hipertonicidad. La ADH estimula el transporte de sodio en el asa de Henle y ayuda a mantener este gradiente cuando se necesita retener necesariamente.

La ingesta de agua está controlada por osmorreceptores hipotalámicos, aunque éstos son diferentes de los osmorreceptores que determinan la secreción de ADH. Estos osmorreceptores hipotalámicos, a través de conexiones con la corteza cerebral, estimulan la sed cuando la osmolalidad sérica aumenta. Esto ocurre incluso con un pequeño aumento de la osmolalidad sérica.

El control de la osmolalidad está subordinado al mantenimiento de un volumen intravascular adecuado. Cuando hay depleción de volumen se estimulan tanto la secreción de ADH como la sed, independientemente de la osmolalidad del plasma. La sensación de sed requiere una depleción de volumen moderada, pero sólo un cambio del 1-2% en la osmolalidad del plasma. Aunque no todos estos mecanismos están claros, se sabe que la angiotensina II, que está aumentada en la depleción de volumen, estimula la sed. Los barorreceptores, cuando detectan la depleción de volumen, también pueden estimular la sed.

Existe una serie de trastornos que pueden limitar la capacidad del riñón para excretar agua de forma correcta con el fin de corregir la osmolalidad plasmática baja. En el **síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH),** la ADH continúa siendo producida a pesar de la baja osmolalidad plasmática. En presencia de esta hormona,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dhatt G, Talor Z, Kazory A: Direct ion-selective electrode method is useful in diagnosis of pseudohyponatremia, *J Emerg Med* 43:348-349, 2012.

Dimeski G, Morgan TJ, Presneill JJ, et al: Disagreement between ion selective electrode direct and indirect sodium measurements: estimation of the problem in a tertiary referral hospital, *J Crit Care* 27:326e9-326e16, 2012.

Fortgens P, Pillay TS: Pseudohyponatremia revisited: a modern-day pitfall, *Arch Pathol Lab Med* 135:516-519, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la dilución de la orina no ocurre y no se excreta la suficiente cantidad de agua (v. caps. 55.3 y 559).

El filtrado glomerular (FG) afecta a la capacidad del riñón para eliminar agua. Cuando disminuye el FG llega menos agua al tubo colector, con lo que se limita la cantidad de agua que puede ser excretada. El deterioro del FG debe ser bastante significativo para que se vea limitada la capacidad del riñón de responder a un exceso de agua.

La **mínima osmolalidad de la orina** es de unos 30-50 mOsm/kg. Esto establece un límite superior de la capacidad del riñón para excretar agua; debe haber suficiente cantidad de soluto presente para permitir la pérdida de agua. La intoxicación masiva por agua puede exceder este límite, mientras que es necesaria una menor cantidad de agua en el niño con una dieta con muy poca cantidad de soluto. Esto se ve ocasionalmente y puede producir hiponatremia grave en niños que reciben poca sal y tienen poca producción de urea como resultado de una inadecuada ingesta de proteínas. La depleción de volumen es una causa extremadamente importante de disminución de la pérdida de agua por el riñón a pesar de una osmolalidad plasmática baja. Esta secreción «apropiada» de ADH ocurre debido a que la depleción de volumen se prioriza sobre la osmolalidad en la regulación de la ADH.

La respuesta normal a la elevación de la osmolalidad plasmática es la conservación de agua por el riñón. En la **diabetes insípida central** esto no ocurre por ausencia de secreción de la ADH (v. caps. 55.3 y 558). Los pacientes con **diabetes insípida nefrogénica** son incapaces de responder a la ADH y producen orina diluida (v. caps. 55.3 y 530).

La **máxima osmolalidad de la orina** es de aproximadamente 1.200 mOsm/kg. La pérdida obligatoria de solutos establece el volumen mínimo de orina que debe producirse, incluso con la máxima concentración. Las pérdidas obligatorias de agua aumentan en pacientes con alta ingesta de sal o con altas pérdidas de urea, como puede ocurrir tras la resolución de una obstrucción urinaria o en la fase de recuperación de una necrosis tubular aguda. Un aumento en los solutos de la orina, y en consecuencia en las pérdidas de agua, ocurre con la **diuresis osmótica,** que se produce clásicamente en la diabetes mellitus debido a glucosuria, así como de forma iatrogénica tras la administración de manitol. Se producen cambios durante el desarrollo en la capacidad del riñón para concentrar la orina. La máxima osmolalidad urinaria en un recién nacido, y en especial en un prematuro, es menor que la de un lactante de más edad o de un niño. Esto limita la capacidad de conservar el agua y hace que estos pacientes se vuelvan más vulnerables a la deshidratación hipernatrémica. Una gran ingesta de líquidos, como la que se ve en la **polidipsia psicógena,** puede diluir la alta osmolalidad en la médula renal, la cual es necesaria para conseguir una concentración máxima de la orina. Si se restringe la ingesta de líquidos en pacientes con este trastorno, puede haber un cierto deterioro de la capacidad del riñón para concentrar la orina, aunque este defecto se corrige tras unos pocos días sin polidipsia. Esto puede ocurrir también durante el tratamiento inicial de la diabetes insípida central con acetato de desmopresina; la médula renal necesita tiempo para alcanzar su osmolalidad máxima normal. Los diuréticos de asa, como la furosemida, al inhibir la reabsorción de sodio en la porción ascendente del asa de Henle disminuyen la hipertonicidad de la médula, lo cual impide la excreción de orina con concentración máxima.

REGULACIÓN DEL VOLUMEN

Un volumen intravascular adecuado es crítico para la supervivencia; tanto la depleción como la sobrecarga de volumen pueden causar una morbilidad y mortalidad significativas. Debido a que el sodio es el principal catión extracelular y que está restringido al LEC, es necesario un sodio corporal adecuado para el mantenimiento del volumen intravascular. El principal anión extracelular, el cloruro, es también necesario, pero, para simplificar, el balance del sodio se considera el principal regulador del estado de volumen porque el contenido corporal de sodio y cloruro suele cambiar de forma proporcional, debido a la necesidad de un número igual de aniones que de cationes. En algunas situaciones, la depleción de cloruro se considera el principal trastorno causante de la depleción de volumen (p. ej., la alcalosis metabólica con depleción de volumen). En otras situaciones, como la depleción de volumen con acidosis metabólica, la depleción de sodio puede exceder a la de cloruro.

El riñón determina el balance de sodio porque hay poco control homeostático de la ingesta de sodio, aunque la avidez por la sal ocurre de forma ocasional, por lo general en niños con pérdidas crónicas de sal por el riñón. Éste regula el balance del sodio modificando el porcentaje de sodio filtrado que se reabsorbe a lo largo de la nefrona. Normalmente, el riñón excreta menos del 1% del sodio filtrado en el glomérulo. En ausencia de enfermedad, las pérdidas extrarrenales y urinarias igualan a la ingesta y el riñón tiene la capacidad de adaptarse a grandes variaciones en la ingesta de sodio. Cuando es necesario, la excreción urinaria de sodio puede reducirse hasta niveles casi indetectables o aumentar de forma espectacular.

La excreción urinaria de sodio está regulada por mecanismos intra y extrarrenales. El determinante principal de la excreción renal de sodio es el estado de volumen del niño. Más concretamente, es el volumen intravascular *efectivo* el que influye en la excreción urinaria de sodio. El volumen intravascular efectivo es el estado de volumen percibido por los mecanismos reguladores del organismo. Por ejemplo, la insuficiencia cardíaca es un estado de sobrecarga de volumen, pero el volumen intravascular efectivo es bajo porque la mala función cardíaca evita la adecuada perfusión del riñón y de otros órganos. Este hecho explica la ávida retención de sodio por el riñón que presentan a menudo los pacientes con insuficiencia cardíaca.

La reabsorción de sodio ocurre a lo largo de toda la nefrona. Mientras que la mayor parte del sodio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal y en el asa de Henle, el túbulo distal y el tubo colector son las zonas principales para una precisa regulación del balance del sodio. Aproximadamente el 65% del sodio filtrado es captado en el túbulo proximal, que es el lugar principal de reabsorción de bicarbonato, glucosa, fosfato, aminoácidos y otras sustancias filtradas por el glomérulo. El transporte de todas estas sustancias está ligado a la reabsorción de sodio por cotransportadores o por un intercambiador sodio-hidrogeno en el caso del bicarbonato. Esta asociación tiene relevancia clínica para el bicarbonato y el fosfato porque su reabsorción va en paralelo a la reabsorción de sodio. Por ejemplo, en pacientes con **alcalosis metabólica y depleción de volumen,** la corrección de la alcalosis metabólica requiere una pérdida de bicarbonato por orina, pero la depleción de volumen estimula la retención de sodio y bicarbonato, impidiendo la corrección de la alcalosis. De forma similar, la expansión de volumen causa un aumento de las pérdidas urinarias de fosfato, incluso cuando hay depleción de fosfato. Además, la reabsorción de ácido úrico y urea ocurre en el túbulo proximal y aumenta cuando la retención de sodio se incrementa. Esto explica la elevación de los niveles de ácido úrico y BUN que habitualmente acompaña a la deshidratación, la cual es un estímulo para la retención de sodio en el túbulo proximal. Las células de este túbulo son permeables al agua y por ello la reabsorción de agua en este segmento acompaña a la reabsorción de sodio.

El asa de Henle es, en términos de cantidad absoluta, el segundo sitio en importancia en la reabsorción de sodio a lo largo de la nefrona. El cotransportador de Na^+,K^+,$2Cl^-$ en el lado luminal de la membrana retiene sodio filtrado y cloruro, mientras que la mayor parte del potasio es excretada de nuevo a la luz. Éste es el transportador inhibido por la furosemida y otros diuréticos de asa, que son muy eficaces aumentando la excreción de sodio. La porción ascendente del asa de Henle no es permeable al agua y permite la retención de sodio sin agua. La ADH estimula la retención de sodio en este segmento; esto ayuda a crear una médula más hipertónica, lo que maximiza la conservación de agua cuando la ADH actúa en el tubo colector medular. Como los diuréticos de asa inhiben la retención de sodio en este segmento, su uso da lugar a una médula menos hipertónica y ello impide la excreción de orina con una concentración máxima en presencia de la ADH.

La retención de sodio en el túbulo distal está mediada por el cotransportador de Na^+,Cl^- sensible a tiazidas. Este segmento de la nefrona es relativamente impermeable al agua y, además de ser importante para la retención de sodio y cloruro, el túbulo distal resulta fundamental en el aporte de líquido con un bajo contenido de sodio al tubo colector. Esto permite la excreción de agua sin sodio en pacientes que dejan de secretar ADH debido a una baja osmolalidad plasmática. Los diuréticos tiazídicos, al inhibir la retención de sodio y cloruro en este segmento, impiden la excreción de agua sin electrólitos, lo cual explica parcialmente

booksmedicos.org

la hiponatremia grave que aparece de manera ocasional en pacientes que reciben tratamiento crónico con diuréticos tiazídicos.

El tubo colector, que es el segmento distal de la nefrona, es importante para la regulación de la excreción de agua, potasio, ácido y sodio. Aunque la cantidad de sodio reabsorbida en este segmento es menor que en cualquiera de las otras porciones, éste es el sitio crítico para la regulación del balance del sodio. Su reabsorción tiene lugar a través de un canal de sodio regulado por la aldosterona. Cuando estos canales están abiertos por influencia de la aldosterona, casi todo el sodio puede reabsorberse. La captación de sodio crea una carga negativa en la luz del tubo colector, lo que facilita la secreción de potasio e hidrogeniones. Los diuréticos ahorradores de potasio, amilorida y triamtereno, bloquean estos canales de sodio, y la inhibición de la captación de sodio disminuye la excreción de potasio. El diurético ahorrador de potasio, espironolactona, bloquea la unión de la aldosterona a su receptor, y así indirectamente disminuye la actividad de los canales de sodio. El tubo colector es importante para la regulación del balance del agua porque responde a la ADH mediante la inserción de canales de agua que aumentan la permeabilidad a la misma, y la hipertonicidad de la médula renal permite la máxima concentración de la orina.

La cantidad de sodio filtrada en el glomérulo es directamente proporcional al FG. Si la reabsorción de sodio en la nefrona fuera constante, se produciría una reabsorción completa de sodio con pequeños descensos del FG y una pérdida renal significativa de sodio con pequeños aumentos de aquélla. Esto no ocurre, sin embargo, porque la reabsorción de sodio en la nefrona es proporcional a su aporte, un principio llamado **equilibrio glomerular tubular.**

El **sistema renina-angiotensina** es un regulador importante de la excreción renal de sodio. El aparato yuxtaglomerular produce renina en respuesta a un descenso del volumen intravascular efectivo. Los estímulos específicos para la liberación de la renina son una disminución de la presión de perfusión en la arteriola aferente, un descenso del aporte de sodio a la nefrona distal y los agonistas β_1-adrenérgicos, que aumentan en respuesta la depleción del volumen intravascular. La renina, una enzima proteolítica, fragmenta el angiotensinógeno dando lugar a angiotensina I. La enzima convertidora de la angiotensina convierte la angiotensina I en angiotensina II. Los efectos de la angiotensina II son la estimulación directa del túbulo proximal para aumentar la reabsorción de sodio y la estimulación de la glándula suprarrenal para aumentar la secreción de aldosterona. A través de estas acciones en la nefrona distal, específicamente en la última porción del túbulo contorneado distal y en el tubo colector, la aldosterona aumenta la reabsorción de sodio. También estimula la excreción de potasio, dando lugar a un aumento de las pérdidas urinarias. Además de producir una disminución de la pérdida urinaria de sodio, la angiotensina II es un vasoconstrictor que ayuda a mantener una adecuada presión arterial en presencia de depleción de volumen.

La expansión de volumen estimula la síntesis del péptido natriurético auricular (PNA), que se produce por las aurículas en respuesta a la distensión de su pared. Además de aumentar el FG, el PNA inhibe la reabsorción de sodio en la porción medular del tubo colector, facilitando un aumento de la excreción urinaria de sodio.

La **sobrecarga de volumen** ocurre cuando la ingesta de sodio excede las pérdidas. Los niños con insuficiencia renal tienen disminuida su capacidad de excretar sodio. Esta alteración tiende a ser proporcional al descenso del FG, aunque en algunas enfermedades renales, como la displasia renal y la nefronoptisis juvenil, el daño tubular causa una pérdida significativa de sodio hasta que el FG es bastante bajo. En general, a medida que el FG desciende, la restricción de la ingesta de sodio se vuelve cada vez más necesaria. El FG es bajo al nacer, lo que limita la capacidad del recién nacido de excretar una carga de sodio. En otras situaciones hay una pérdida de la regulación adecuada de la excreción renal de sodio. Esta pérdida ocurre en pacientes con exceso de aldosterona, como se ve en el hiperaldosteronismo primario o en la estenosis de la arteria renal, donde la excesiva producción de renina conduce a unos niveles altos de aldosterona. En la glomerulonefritis aguda, incluso sin una reducción significativa del FG, los mecanismos intrarrenales normales que regulan la excreción de sodio funcionan de manera defectuosa, causando una excesiva retención renal de sodio y sobrecarga de volumen.

La retención renal de sodio ocurre durante la depleción de volumen, pero esta respuesta *apropiada* da lugar a la excesiva cantidad de sodio corporal total que aparece en la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia hepática, el síndrome nefrótico y otras causas de hipoalbuminemia. En estas enfermedades, el volumen intravascular efectivo está disminuido, lo que desencadena la respuesta del riñón y de otros sistemas reguladores. Esto produce retención renal de sodio y formación de edema.

La **depleción de volumen** suele producirse cuando las pérdidas de sodio exceden a los aportes. La causa más habitual en los niños es la gastroenteritis. Las pérdidas excesivas de sodio pueden provenir también de la piel en niños con quemaduras, del sudor en pacientes con fibrosis quística o tras un ejercicio vigoroso. El aporte inadecuado de sodio es poco común, excepto en casos de abandono, hambruna o elección inadecuada de una dieta líquida en un niño que no puede tomar sólidos. Las excesivas pérdidas de sodio en la orina pueden ocurrir en diversas enfermedades renales, desde la displasia renal hasta las tubulopatías, como el síndrome de Bartter. El recién nacido, en especial si es prematuro, tiene ligeramente disminuida la capacidad de retener sodio. La pérdida iatrogénica excesiva de sodio por el riñón tiene lugar durante el tratamiento con diuréticos. La pérdida renal de sodio ocurre como resultado del trastorno de los sistemas normales de regulación. La ausencia de aldosterona, que aparece con más frecuencia en niños con **hiperplasia suprarrenal congénita** causada por el déficit de 21-hidroxilasa, da lugar a pérdidas excesivas de sodio (v. cap. 576).

Los trastornos aislados del balance del agua pueden afectar al estado de volumen y al balance del sodio. Como la membrana celular es permeable al agua, los cambios en el ACT influyen tanto en el volumen extracelular como en el intracelular. En las pérdidas aisladas de agua, como ocurre en la diabetes insípida, el impacto es mayor en el espacio intracelular debido a que su volumen es más grande que el del espacio extracelular, por lo que, en comparación con otros tipos de deshidratación, la hipernatrémica tiene menor impacto sobre el volumen plasmático; la mayor parte de la pérdida de líquido proviene del espacio intracelular. Sin embargo, una pérdida significativa de agua puede afectar finalmente al volumen intravascular y estimular la retención renal de sodio, incluso aunque el contenido corporal total de sodio sea normal. De forma similar, en la intoxicación aguda de agua o SIADH hay un exceso de ACT, pero la mayor parte se encuentra en el espacio intracelular. Sin embargo, existe cierto efecto sobre el volumen intravascular, y ello da lugar a la excreción renal de sodio. Los niños con SIADH o intoxicación por agua tienen una alta concentración urinaria de sodio a pesar de la hiponatremia. Este hallazgo refuerza el concepto de que hay sistemas de control independientes para el agua y el sodio, aunque los dos sistemas interactúan cuando los procesos fisiopatológicos lo requieren, y el control del volumen intravascular efectivo siempre tiene preferencia sobre el control de la osmolalidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

55.3 Sodio

Larry A. Greenbaum

METABOLISMO DEL SODIO

Contenido corporal y función fisiológica

El sodio es el catión dominante del LEC (v. fig. 55-3) y el principal determinante de la osmolalidad extracelular. Por tanto, es necesario para el mantenimiento del volumen intravascular. Menos del 3% se encuentra en el espacio intracelular. Más del 40% del sodio corporal total está en el hueso; el restante se ubica en los espacios intersticial e intravascular. La baja concentración intracelular de sodio, alrededor de 10 mEq/l, se mantiene por la Na^+,K^+-ATPasa, que intercambia sodio intracelular por potasio extracelular.

Aporte

La dieta de un niño determina la cantidad de sodio ingerida, una determinación predominantemente cultural en niños más mayores. De forma ocasional un niño puede presentar avidez por la sal debido a una enfermedad subyacente renal con pérdida de sal o una insuficiencia suprarrenal. En Estados Unidos, los niños tienden a tener aportes de sodio muy

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arai S, Stotts N, Puntillo K: Thirst in critically ill patients: From physiology to sensation, *Am J Crit Care* 22:328-335, 2013.

Bie P, Damkjaer M: Renin secretion and total body sodium: Pathways of integrative control, *Clin Exp Pharmacol Physiol* 37:e34-e42, 2010.

Hannon MJ, Finucane FM, Sherlock M, et al: Clinical review: Disorders of water homeostasis in neurosurgical patients, *J Clin Endocrinol Metab* 97:1423-1433, 2012.

Noda Y, Sohara E, Ohta E, et al: Aquaporins in kidney pathophysiology, *Nat Rev Nephrol* 6:168-178, 2010.

Pedersen SF, Kapus A, Hoffmann EK: Osmosensory mechanisms in cellular and systemic volume regulation, *J Am Soc Nephrol* 22:1587-1597, 2011.

Schweda F, Kurtz A: Regulation of renin release by local and systemic factors, *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 161:1-44, 2011.

Sinke AP, Deen PM: The physiological implication of novel proteins in systemic osmoregulation, *FASEB J* 25:3279-3289, 2011.

Stockand JD: Vasopressin regulation of renal sodium excretion, *Kidney Int* 78:849-856, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

altos porque sus dietas incluyen una gran cantidad de «comida basura» o «comida rápida». Los lactantes reciben sodio de la leche materna (unos 7 mEq/l) y de leches artificiales (7-13 mEq/l para fórmulas de 1 cal/g).

El sodio se absorbe con facilidad a lo largo del tracto gastrointestinal. Los mineralocorticoides aumentan el transporte de sodio al organismo, aunque este efecto tiene escasa significación clínica. La presencia de glucosa mejora la absorción de sodio debido a la presencia de un sistema de cotransporte. Ésta es la razón de incluir sodio y glucosa en las soluciones de rehidratación oral (v. cap. 340).

Excreción

La excreción de sodio tiene lugar a través de las heces y el sudor, pero el riñón regula el balance del sodio y es el principal lugar de excreción del mismo. Hay una ligera pérdida de sodio en las heces, pero es mínima a menos que haya diarrea. Normalmente, el sudor contiene 5-40 mEq/l de sodio. La concentración de sodio en el sudor está aumentada en los niños con fibrosis quística, deficiencia de aldosterona o seudohipoaldosteronismo. Las mayores pérdidas por el sudor en estas afecciones pueden dar lugar o contribuir a la depleción de sodio.

El sodio es único entre los electrólitos porque es el balance del agua, y no el del sodio, el que suele determinar su concentración. Cuando la concentración de sodio aumenta, el incremento resultante de la osmolalidad del plasma da lugar a la aparición de sed y a un aumento en la secreción de ADH, lo que lleva a la conservación de agua por el riñón. Ambos mecanismos aumentan el contenido corporal de agua y la concentración de sodio vuelve a la normalidad. Durante la hiponatremia, el descenso en la osmolalidad plasmática detiene la secreción de ADH, y la consiguiente excreción renal de agua lleva a un aumento de la concentración de sodio. Aunque por lo común el balance del agua está regulado por la osmolalidad, la depleción de volumen estimula la sed, la secreción de ADH y la conservación renal de agua. De hecho, la depleción de volumen tiene preferencia sobre la osmolalidad; dicha depleción estimula la secreción de ADH aunque el paciente tenga hiponatremia.

La excreción renal de sodio *no* está regulada por la osmolalidad plasmática. El volumen plasmático efectivo del paciente determina la cantidad de sodio en la orina. Esto está mediado por varios sistemas de control, incluido el sistema renina-angiotensina-aldosterona y mecanismos intrarrenales. En la hiponatremia o en la hipernatremia es la fisiopatología subyacente, no la concentración sérica de sodio, la que determina la cantidad de éste en orina.

HIPERNATREMIA

La hipernatremia es una concentración de sodio mayor de 145 mEq/l, aunque a veces se define como mayor de 150 mEq/l. La hipernatremia leve es bastante común en niños, en especial entre los lactantes con gastroenteritis. En pacientes hospitalizados puede ser iatrogénica (causada por una inadecuada administración de agua o, en menos casos, por una excesiva administración de sodio). La hipernatremia grave o moderada tiene una morbilidad significativa, que resulta de la enfermedad de base, de los efectos de la hipernatremia sobre el cerebro y de los riesgos de una corrección excesivamente rápida.

Etiología y fisiopatología

Hay tres mecanismos básicos de hipernatremia (tabla 55-1). La intoxicación por sodio es con frecuencia iatrogénica en el ámbito hospitalario como resultado de la corrección de acidosis metabólica con bicarbonato sódico. El bicarbonato de soda, un supuesto remedio casero para la dispepsia, es otra fuente de bicarbonato sódico. La hipernatremia se acompaña de una intensa alcalosis metabólica. En el hiperaldosteronismo hay una excesiva retención renal de sodio, con la consiguiente hipertensión; la hipernatremia suele ser moderada o puede estar ausente.

Las causas clásicas de hipernatremia debida a déficit de agua son la **diabetes insípida, nefrogénica** y **central** (v. caps. 530 y 558). La hipernatremia de la diabetes insípida se desarrolla sólo cuando el paciente no tiene acceso al agua o no puede beber de manera adecuada por inmadurez, daño neurológico, vómitos o anorexia. Los lactantes presentan un gran riesgo debido a su incapacidad para controlar su propia ingesta de agua. La diabetes insípida central y las formas genéticas de la diabetes insípida nefrogénica causan de forma típica pérdidas urinarias masivas de agua y una orina muy diluida. En contraste, las pérdidas de agua son menos marcadas y la orina tiene a menudo la misma osmolalidad que el plasma cuando la diabetes insípida nefrogénica es secundaria a patología renal intrínseca como la uropatía obstructiva, la displasia renal o la drepanocitosis.

Tabla 55-1 Causas de hipernatremia

EXCESO DE SODIO
Fórmula mal preparada
Exceso de bicarbonato sódico
Ingesta de agua de mar o cloruro sódico
Intoxicación intencionada por sal (malos tratos o síndrome de Munchausen por poderes)
Suero salino hipertónico intravenoso
Hiperaldosteronismo
DÉFICIT DE AGUA
Diabetes insípida nefrogénica
Adquirida
Ligada al cromosoma X (OMIM 304800)
Autosómica recesiva (OMIM 222000)
Autosómica dominante (OMIM 125800)
Diabetes insípida central
Adquirida
Autosómica recesiva (OMIM 125700)
Autosómica dominante (OMIM 125700)
Síndrome de Wolfram (OMIM 222300/598500)
Aumento de pérdidas insensibles
Lactantes prematuros
Lámparas de calor radiante
Fototerapia
Aporte inadecuado:
Lactancia materna ineficaz
Abandono o malos tratos infantiles
Adipsia (falta de sed)
DÉFICIT DE AGUA Y SODIO
Pérdidas gastrointestinales
Diarrea
Vómitos/succión nasogástrica
Catárticos osmóticos (p. ej., lactulosa)
Pérdidas cutáneas
Quemaduras
Sudoración excesiva
Pérdidas renales
Diuréticos osmóticos (p. ej., manitol)
Diabetes mellitus
Enfermedad renal crónica (p. ej., displasia y uropatía obstructiva)
Fase poliúrica de la necrosis tubular aguda
Diuresis postobstructiva

OMIM hace referencia al número en la base de datos online de la Herencia Mendeliana en el ser Humano (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)

Las otras causas de déficit de agua son también secundarias a un desequilibrio entre las pérdidas y la ingesta. Los recién nacidos, en especial los prematuros, tienen elevadas pérdidas insensibles de agua. Las pérdidas aumentan aún más bajo el efecto de una lámpara de calor radiante o si se emplea fototerapia por hiperbilirrubinemia. Los mecanismos renales de concentración no son óptimos al nacimiento y dan lugar a una fuente adicional de pérdida de agua. Un amamantamiento ineficaz, con frecuencia en primíparas, puede causar una deshidratación hipernatrémica grave. La adipsia, ausencia de sed, suele ser secundaria a una lesión hipotalámica por traumatismo, tumor, hidrocefalia o histiocitosis. La adipsia primaria es infrecuente.

Cuando la hipernatremia ocurre en situaciones en las que hay déficit de sodio y agua, el déficit de agua excede al de sodio. Esto sólo sucede si el paciente no puede ingerir una cantidad adecuada de agua. La diarrea tiene como consecuencia una depleción de agua y sodio. Como la diarrea es hipotónica (la concentración típica de sodio es de 35-65 mEq/l) las pérdidas de agua exceden a las de sodio y pueden causar hipernatremia. La mayoría de los niños con gastroenteritis no desarrollan hipernatremia porque beben suficiente cantidad de líquido hipotónico para compensar las pérdidas de agua por las heces (v. cap. 340). Los líquidos como el agua, los zumos y las fórmulas lácteas son más hipotónicos que las pérdidas en heces, lo que

booksmedicos.org

permite la corrección del déficit de agua y pueden causar incluso hiponatremia. La hipernatremia es más probable en niños con diarrea y que tienen un aporte inadecuado, ya sea por vómitos, falta de acceso al agua o anorexia.

Los agentes osmóticos, como el manitol y la glucosa en la diabetes mellitus, producen excesivas pérdidas renales de agua y sodio. Como la orina es hipotónica durante la diuresis osmótica (la concentración de sodio es de alrededor de 50 mEq/l), las pérdidas de agua exceden a las de sodio y puede aparecer hipernatremia si la ingesta de agua es inadecuada. Algunas enfermedades renales crónicas, como la displasia renal y la uropatía obstructiva, se asocian a disfunción tubular y provocan pérdidas excesivas de agua y sodio. Muchos niños con estas enfermedades tienen una pérdida desproporcionada de agua y presentan riesgo de deshidratación hipernatrémica, en especial si les sobreviene una gastroenteritis. Mecanismos similares ocurren durante la fase poliúrica de la necrosis tubular aguda y durante la mejoría siguiente a la obstrucción urinaria (diuresis postobstructiva). Los pacientes con alguno de estos trastornos pueden tener diuresis osmótica debido a las pérdidas urinarias de urea e incapacidad para conservar el agua debido a la disfunción tubular.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los niños con hipernatremia sufren deshidratación y tienen los típicos signos y síntomas de esta situación (v. cap. 57). Los niños con deshidratación hipernatrémica tienden a preservar mejor el volumen intravascular debido al paso de agua desde el espacio intracelular hasta el extracelular. Este desplazamiento mantiene la presión arterial y la producción de orina, y permite a los lactantes hipernatrémicos estar menos sintomáticos al inicio y deshidratarse más antes de buscar atención médica. Los lactantes alimentados con leche materna y que presentan hipernatremia están a menudo bastante deshidratados, con retraso del crecimiento. Probablemente debido a la pérdida de agua intracelular, el pellizco de la piel del abdomen de un lactante deshidratado e hipernatrémico presenta una consistencia pastosa.

La hipernatremia, incluso sin deshidratación, da lugar a síntomas del sistema nervioso central (SNC), que tienden a ir en paralelo al grado de elevación del sodio y a la rapidez del aumento. Los pacientes se muestran irritables, inquietos, débiles y letárgicos. Algunos lactantes tienen un llanto agudo e hiperpnea. Los pacientes conscientes están muy sedientos, aun cuando presentan náuseas. La hipernatremia puede dar lugar a fiebre, aunque muchos pacientes pueden tener un proceso subyacente que contribuye a ella. La hipernatremia se asocia con hiperglucemia e hipocalcemia leve; los mecanismos son desconocidos. Más allá de las secuelas de la deshidratación, no hay un efecto claro directo de la hipernatremia sobre otros órganos o tejidos excepto el cerebro.

La **hemorragia cerebral** es la consecuencia más devastadora de la hipernatremia no tratada. A medida que aumenta la osmolalidad extracelular, el agua sale de las neuronas, lo cual produce una disminución del volumen cerebral. Esto puede provocar desgarros de venas intracerebrales y tracción de vasos sanguíneos a medida que el cerebro se separa del cráneo y de las meninges. Los pacientes pueden tener hemorragia subdural, subaracnoidea y parenquimatosa. Las convulsiones y el coma son posibles secuelas de la hemorragia, aunque las convulsiones son más comunes durante la corrección de la hipernatremia. El contenido proteico del líquido cefalorraquídeo está a menudo elevado en lactantes con hipernatremia significativa, probablemente debido a pérdidas de los vasos sanguíneos dañados. Los recién nacidos, en especial los prematuros, son muy vulnerables a la hipernatremia y al excesivo aporte de sodio. Existe una relación entre la administración de bicarbonato sódico de forma rápida o hiperosmolar y el desarrollo de hemorragias intraventriculares en recién nacidos. Aunque la mielinólisis pontina central (MPC) se ha asociado clásicamente a una corrección demasiado rápida de una hiponatremia, tanto la MPC como la mielinólisis extrapontina pueden ocurrir en niños con hipernatremia. Las complicaciones trombóticas aparecen en la deshidratación hipernatrémica grave; consisten en ictus, trombosis del seno dural, trombosis periférica y trombosis de la vena renal. Ello es secundario a la deshidratación y posiblemente a la hipercoagulabilidad asociada a hipernatremia.

Diagnóstico

La etiología de la hipernatremia se deduce en general de la historia clínica. La hipernatremia debida a pérdida de agua sólo ocurre si el paciente no tiene acceso al agua o no puede beber. En ausencia de deshidratación, es importante preguntar por la ingesta de sodio. Los niños con una excesiva ingesta de sodio no presentan signos de deshidratación, a no ser que otro proceso esté presente. La intoxicación grave por sodio causa signos de sobrecarga de volumen, como edema pulmonar y ganancia de peso. La **intoxicación por sal** se asocia a una elevación de la excreción fraccionada de sodio, mientras que la deshidratación hipernatrémica provoca una disminución de la excreción fraccionada de sodio. En el hiperaldosteronismo, la hipernatremia suele ser leve o está ausente y se asocia a edema, hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Cuando hay pérdida aislada de agua, los signos de depleción de volumen suelen ser menos graves al principio, porque gran parte de la pérdida es del espacio intracelular. Cuando la pérdida de agua pura causa signos de deshidratación, la hipernatremia y el déficit de agua son en general graves. En el niño con pérdida renal de agua, ya sea por diabetes insípida central o nefrogénica, la orina no está bien diluida y el volumen de orina no es bajo. La orina está concentrada al máximo y su volumen es bajo si las pérdidas son extrarrenales o debidas a una ingesta inadecuada. Con pérdidas extrarrenales de agua, la osmolalidad de la orina debería ser superior a 1.000 mOsm/kg. Cuando se sospeche diabetes insípida, la valoración debe incluir medición de la ADH y una prueba de privación de agua, incluida una prueba con acetato de desmopresina (análogo sintético de la ADH) para diferenciar la diabetes insípida nefrogénica de la central (v. caps. 530 y 558). La prueba de privación de agua no es necesaria si el paciente tiene documentadas de forma simultánea hipernatremia y orina poco concentrada (osmolalidad menor a la del plasma). En niños con diabetes insípida central, la administración de acetato de desmopresina aumenta la osmolalidad de la orina por encima de la del plasma, aunque la osmolalidad máxima no tenga lugar de forma inmediata debido a la osmolalidad disminuida de la médula renal resultante del déficit crónico de ADH. En niños con diabetes insípida nefrogénica no existe respuesta al acetato de desmopresina.

En los casos de déficit combinado de agua y sodio, el análisis de la orina permite diferenciar las causas renales de las extrarrenales. Cuando las pérdidas son extrarrenales, el riñón responde a la depleción de volumen con un volumen urinario bajo, una orina concentrada y retención de sodio (sodio urinario menor de 20 mEq/l, excreción fraccionada de sodio menor del 1%). En las causas renales, el volumen de orina no es apropiadamente bajo, la orina no está concentrada al máximo y el sodio urinario puede estar inapropiadamente alto.

Tratamiento

A medida que aparece la hipernatremia, el cerebro produce **idioosmoles** para incrementar la osmolalidad intracelular y evitar la pérdida de agua cerebral. Este mecanismo no es instantáneo y es más prominente cuando la hipernatremia se ha desarrollado de forma gradual. Si la concentración sérica de sodio desciende con rapidez, hay movimiento de agua desde el suero al interior de las neuronas para igualar la osmolalidad en los dos compartimentos (fig. 55-4). La hinchazón resultante del cerebro se manifiesta en forma de convulsiones o coma.

Debido a los peligros asociados, la hipernatremia no debe corregirse con rapidez. El objetivo es disminuir el sodio sérico en menos de 12 mEq/l cada 24 horas, a razón de 0,5 mEq/l/hora. El aspecto fundamental en la corrección de la hipernatremia moderada o grave es la monitorización frecuente del valor del sodio sérico para que la fluidoterapia pueda ser ajustada con el fin de conseguir una corrección adecuada, ni demasiado lenta ni demasiado rápida. Si un niño desarrolla convulsiones por edema cerebral secundario a una corrección demasiado rápida, la administración de líquido hipotónico debe interrumpirse y la infusión de suero salino al 3% puede aumentar de forma aguda el sodio sérico, revirtiendo el edema cerebral.

En el niño con deshidratación hipernatrémica, como en cualquier paciente con deshidratación, la **prioridad es restaurar el volumen intravascular** con líquidos isotónicos (v. cap. 57). Se prefiere el suero salino fisiológico a la solución Ringer lactato porque la menor concentración de sodio de esta solución puede hacer descender el sodio sérico demasiado rápido, en especial si se administran múltiples bolos. Pueden requerirse bolos repetidos de suero salino fisiológico (10-20 ml/kg) para tratar la hipotensión, la taquicardia y los signos de hipoperfusión (pulsos periféricos, tiempo de relleno capilar) (v. caps. 57 y 70).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

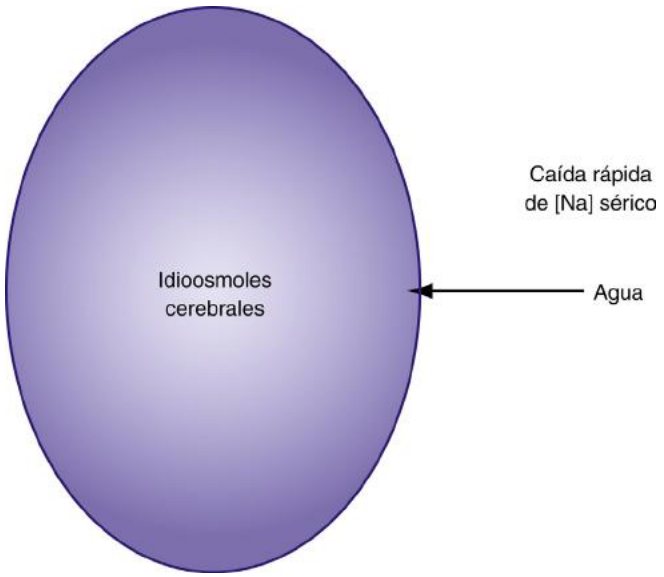

Figura 55-4 Mecanismo del edema cerebral durante la corrección de la hipernatremia. Un descenso rápido de la concentración sérica durante el tratamiento de la hipernatremia da lugar a movimiento del agua hacia el interior de las neuronas, lo que produce edema cerebral. La presencia de idioosmoles en las neuronas es responsable del gradiente osmótico.

La concentración de sodio del líquido de reposición, la velocidad de la administración de éste y la presencia de pérdidas continuas de agua determinan el ritmo de descenso de la concentración de sodio. La siguiente fórmula se cita con frecuencia para calcular el déficit de agua:

$$\text{Déficit de agua} = \text{Peso corporal} \times 0{,}6(1 - 145 / [\text{sodio actual}])$$

Este cálculo equivale a entre 3 y 4 ml de agua por kg por cada 1 mEq en que el sodio actual supere los 145 mEq. La utilidad de estas fórmulas nunca ha sido probada en la práctica clínica. La mayoría de los pacientes con deshidratación hipernatrémica evolucionan bien con concentraciones de sodio en los líquidos de la mitad de suero salino fisiológico, pero con una velocidad de infusión que es sólo un 20-30% superior a la del suero de mantenimiento. El uso de esta concentración evita un excesivo aporte de agua libre y un descenso demasiado rápido de la concentración de sodio. Los pacientes con pérdida de agua pura pueden requerir un líquido más hipotónico (1/5 suero salino fisiológico). Puede ser necesario también reponer las pérdidas excesivas de sodio y agua. Si aparecen signos o síntomas de depleción de volumen, el paciente debe recibir bolos adicionales de salino isotónico. La monitorización del ritmo de descenso de la concentración sérica de sodio permite el ajuste del ritmo de infusión y de la concentración de sodio de los fluidos que recibe el paciente, evitando una corrección demasiado rápida de la hipernatremia (v. cap. 57 para más detalles). Muchos pacientes con una deshidratación hipernatrémica leve o moderada como resultado de una gastroenteritis pueden tratarse con rehidratación oral (v. cap. 340).

La hipernatremia aguda grave, por lo general secundaria a administración de sodio, puede ser corregida con mayor rapidez porque los idioosmoles no han tenido tiempo de acumularse. Este hecho equilibra la alta morbilidad y mortalidad por la hipernatremia con los peligros de la corrección demasiado rápida. Cuando la hipernatremia está causada por la intoxicación por sodio y es grave, puede ser imposible administrar la cantidad de agua suficiente para corregir con rapidez la hipernatremia sin empeorar la sobrecarga de volumen. En esta situación, la diálisis permite retirar el exceso de sodio, dependiendo la estrategia concreta del tipo de diálisis. En casos menos graves, la asociación de un diurético de asa aumenta la eliminación del exceso de sodio y agua, disminuyendo el riesgo de sobrecarga de volumen. En la sobrecarga de sodio, la hipernatremia se corrige con líquidos intravenosos sin sodio (p. ej., glucosado al 5%).

La hiperglucemia resultante de la hipernatremia no suele ser un problema y no se trata con insulina porque el descenso agudo de la glucosa, al disminuir la osmolalidad del plasma, puede precipitar edema cerebral. Raramente debe reducirse la concentración de glucosa de los líquidos intravenosos (p. ej., cambiar de glucosado al 5% a glucosado al 2,5%). La hipocalcemia secundaria se trata si es necesario.

Es importante, si es posible, establecer la causa subyacente de la hipernatremia. El niño con diabetes insípida central debería recibir acetato de desmopresina. Debido a que este tratamiento reduce la excreción renal de agua, se debe evitar en consecuencia una ingesta excesiva de agua para impedir tanto una corrección demasiado rápida de la hipernatremia como la aparición de hiponatremia. Un descenso a largo plazo de la ingesta de sodio y algunos fármacos pueden de algún modo disminuir las pérdidas de agua en la diabetes insípida nefrogénica (v. cap. 530). La ingesta diaria de agua de un niño con nutrición enteral puede tener que aumentarse para compensar las altas pérdidas. Los pacientes con pérdidas significativas continuadas, como ocurre en la diarrea, pueden necesitar suplementos de electrólitos y agua (v. cap. 56). La ingesta de sodio debe reducirse si ésta contribuyó a la hipernatremia.

HIPONATREMIA

La hiponatremia, una alteración electrolítica muy común en pacientes hospitalizados, se define por un nivel de sodio sérico por debajo de 135 mEq/l. El sodio corporal total y el ACT determinan la concentración sérica de sodio. La hiponatremia aparece cuando la proporción entre agua y sodio está aumentada a favor de la primera. *Esta alteración puede ocurrir con niveles de sodio corporal bajos, normales o altos.* De forma similar, el agua corporal puede ser baja, normal o alta.

Etiología y fisiopatología

La tabla 55-2 enumera las causas de la hiponatremia. La seudohiponatremia es un artefacto de laboratorio que está presente cuando el plasma contiene concentraciones muy altas de proteínas (mieloma múltiple, infusión intravenosa de inmunoglobulina) o de lípidos (hipertriglicеridemia, hipercolesterolemia). Esto no ocurre si la concentración de sodio se determina con un electrodo directo con selectividad iónica en el plasma no diluido, una técnica que usan los analizadores de gases de los sistemas a pie de cama. En la hiponatremia verdadera, la osmolalidad medida es baja, mientras que en la seudohiponatremia es normal. La hiperosmolalidad, como puede ocurrir con la hiperglucemia, da lugar a una concentración sérica de sodio baja porque el agua se mueve siguiendo el gradiente osmótico del espacio intracelular al extracelular, diluyendo la concentración de sodio. Sin embargo, como las manifestaciones de la hiponatremia son el resultado de la baja osmolalidad plasmática, los pacientes con hiponatremia causada por hiperosmolalidad no presentan síntomas de hiponatremia. Cuando la causa de la hiperosmolalidad se resuelve, como la hiperglucemia en la diabetes mellitus, el agua regresa al interior de las células y la concentración de sodio aumenta a su valor «verdadero». El manitol o la sacarosa, un componente de las preparaciones de inmunoglobulinas por vía intravenosa, pueden causar hiponatremia debida a hiperosmolalidad.

La clasificación de la hiponatremia se basa en el estado de volumen del paciente. En la **hiponatremia hipovolémica,** el niño ha perdido sodio corporal. El balance de agua puede ser positivo o negativo, pero ha habido una pérdida de sodio mayor que la de agua. La patogenia de la hiponatremia se debe en general a una combinación de pérdida de sodio y retención de agua para compensar la depleción de volumen. El paciente presenta un aumento patológico de la pérdida de líquidos, y este líquido contiene sodio. Sin embargo, la mayoría del líquido que se pierde tiene una concentración de sodio menor que la del plasma. Por ejemplo, la diarrea vírica tiene, en promedio, una concentración de sodio de 50 mEq/l. Al reponer el líquido diarreico, que tiene una concentración de sodio de 50 mEq/l, con fórmula, que posee sólo unos 10 mEq/l de sodio, hay una reducción de la concentración de sodio. La depleción del volumen intravascular interfiere con la excreción renal de agua, que es el mecanismo habitual del organismo para prevenir la hiponatremia. La depleción de volumen estimula la síntesis de la ADH, dando lugar a la retención de agua. Además, la depleción de volumen disminuye el FG y aumenta la reabsorción de agua en el túbulo proximal, lo que reduce el aporte de agua al tubo colector.

La diarrea causada por gastroenteritis es la causa más común de **hiponatremia hipovolémica** infantil. Los vómitos causan hiponatremia si el paciente toma líquidos hipotónicos, ya sea por vía intravenosa o

booksmedicos.org

Tabla 55-2 Causas de hiponatremia

SEUDOHIPONATREMIA
Hiperlipidemia
Hiperproteinemia
HIPEROSMOLALIDAD
Hiperglucemia
Iatrogénica (manitol, sacarosa, glicina)
HIPONATREMIA HIPOVOLÉMICA
PÉRDIDAS EXTRARRENALES
Gastrointestinales (vómitos, diarrea)
Piel (sudor o quemaduras)
Pérdidas por tercer espacio (obstrucción intestinal, peritonitis, sepsis)
PÉRDIDAS RENALES
Diuréticos tiazídicos o de asa
Diuresis osmótica
Diuresis postobstructiva
Fase poliúrica de la necrosis tubular aguda
Nefronoptisis juvenil (OMIM 256100/606966/602088/604387/611498)
Enfermedad poliquística renal autosómica recesiva (OMIM 263200)
Nefritis tubulointersticial
Uropatía obstructiva
Pérdida cerebral de sal
Acidosis tubular renal proximal (tipo II) (OMIM 604278)*
Falta de efecto de la aldosterona (potasio sérico alto):
Ausencia de aldosterona (p. ej., déficit de 21-hidroxilasa [OMIM 201910])
Seudohipoaldosteronismo tipo I (OMIM 264350 /177735)
Obstrucción y/o infección del tracto urinario
HIPONATREMIA ISOVOLÉMICA
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
Síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada (OMIM 304800)
Acetato de desmopresina
Déficit de glucocorticoides
Hipotiroidismo
Intoxicación por agua:
Iatrogénica (p. ej., exceso de líquidos intravenosos hipotónicos)
Alimentación de los lactantes con productos acuosos excesivos
Clases de natación
Enemas con agua del grifo
Maltrato infantil
Polidipsia psicógena
Fórmulas diluidas
Potomanía de cerveza
Hiponatremia inducida por ejercicio
HIPONATREMIA HIPERVOLÉMICA
Insuficiencia cardíaca
Cirrosis
Síndrome nefrótico
Lesión renal aguda, crónica
Fuga capilar por sepsis
Hipoalbuminemia secundaria a enfermedades gastrointestinales (enteropatía con pérdida de proteínas)

*La mayoría de los casos de acidosis tubular renal no se deben a este trastorno genético primario. La ATR proximal suele formar parte del síndrome de Fanconi, que tiene múltiples causas.

OMIM hace referencia al número en la base de datos online de la Herencia Mendeliana en el ser Humano (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

enteral, a pesar de los vómitos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con vómitos tienen una concentración de sodio normal o hipernatremia. Las quemaduras pueden ocasionar pérdidas masivas de líquido isotónico y depleción de volumen subsiguiente. La hiponatremia aparece si el paciente recibe líquidos hipotónicos. Las pérdidas de sodio por el sudor son especialmente altas en niños con fibrosis quística, déficit de aldosterona o seudohipoaldosteronismo, aunque las pérdidas altas pueden ocurrir simplemente en un clima caluroso. Las pérdidas en un tercer espacio son isotónicas y pueden causar una hipovolemia significativa, dando lugar a la producción de ADH y retención de agua, lo que causa hiponatremia si el paciente recibe líquidos hipotónicos. En enfermedades con depleción de volumen debida a pérdidas extrarrenales de sodio, el sodio urinario debe ser bajo (<10 mEq/l) como parte de la respuesta renal para mantener el volumen intravascular. La única excepción la constituyen las enfermedades con pérdidas de sodio tanto extrarrenales como renales: insuficiencia suprarrenal y seudohipoaldosteronismo.

La pérdida renal de sodio puede ocurrir en varias situaciones. En algunos casos, la concentración urinaria de sodio es mayor de 140 mEq/l, y por ello la hiponatremia puede aparecer sin ingesta de ningún líquido. Con frecuencia el sodio en orina es menor que la concentración sérica, y por eso la ingesta de líquidos hipotónicos es necesaria para la aparición de la hiponatremia. En enfermedades con pérdida urinaria de sodio, su concentración en orina es mayor de 20 mEq/l a pesar de la depleción de volumen. Esto puede no ser cierto si la pérdida de sodio en orina no continúa, como ocurre a menudo cuando se dejan de tomar los diuréticos. Como los diuréticos de asa evitan la generación de una médula renal con hipertonicidad máxima, el paciente no puede ni concentrar ni diluir la orina al máximo. La incapacidad de retener agua al máximo proporciona cierta protección frente a la hiponatremia grave. El paciente que recibe diuréticos tiazídicos pueden concentrar la orina y tiene mayor riesgo de sufrir hiponatremia grave. Los diuréticos osmóticos, como la glucosa durante la cetoacidosis diabética, causan pérdida de agua y sodio. La urea se acumula en la insuficiencia renal y entonces actúa como un diurético osmótico tras la resolución de la obstrucción urinaria o en la fase poliúrica de la necrosis tubular aguda. El daño tubular transitorio en estas afecciones deteriora aún más la conservación de sodio. La concentración sérica de sodio en estas enfermedades depende de la concentración de sodio en el líquido usado para reemplazar las pérdidas. La hiponatremia aparece cuando el líquido es hipotónico respecto de las pérdidas urinarias.

La **pérdida renal de sal** ocurre en enfermedades renales hereditarias, como la nefronoptisis juvenil y la enfermedad poliquística renal autosómica recesiva. La uropatía obstructiva, comúnmente una consecuencia de válvulas uretrales posteriores, produce pérdida de sal, pero los pacientes con la enfermedad también pueden desarrollar hipernatremia como consecuencia de la alteración de la capacidad de concentrar la orina y a una mayor pérdida de agua. La nefritis tubulointersticial adquirida, por lo general secundaria a fármacos o infecciones, puede dar lugar a pérdida de sal, junto con otra evidencia de disfunción tubular. El daño del SNC puede producir pérdida cerebral de sal, que teóricamente se debe a la producción de un péptido natriurético que causa pérdida renal de sal. En la acidosis tubular renal (ATR) tipo II, habitualmente asociada al síndrome de Fanconi (v. cap. 529), hay una excreción urinaria de sodio y bicarbonato aumentada. Los pacientes con síndrome de Fanconi presentan también glucosuria, aminoaciduria e hipofosfatemia causada por pérdida renal de fosfato.

La aldosterona es necesaria para la retención renal de sodio y para la excreción de potasio y ácido. En la hiperplasia suprarrenal congénita causada por déficit de 21-hidroxilasa, el bloqueo de la producción de aldosterona da lugar a hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica. En el seudohipoaldosteronismo, los niveles de aldosterona están elevados, pero no hay respuesta ya sea por un canal de sodio defectuoso o por déficit de receptores de aldosterona. La respuesta tubular a la aldosterona puede faltar en niños con obstrucción del tracto urinario, en especial durante una infección aguda de dicho tracto.

En la **hiponatremia hipervolémica** hay un exceso de ACT y sodio, aunque el incremento del agua es mayor que el del sodio. En la mayoría de las afecciones que causan hiponatremia hipervolémica hay un descenso del volumen sanguíneo efectivo, como resultado de la existencia de pérdida de líquido a un tercer espacio, vasodilatación o un bajo gasto cardíaco. Los sistemas reguladores del cuerpo detectan este descenso e intentan retener agua y sodio para corregir el problema. La ADH da lugar a retención de agua por el riñón y éste, por influencia de la aldosterona y otros mecanismos intrarrenales, retiene sodio. La concentración de sodio del paciente disminuye porque la ingesta de agua excede a la de sodio y la ADH evita la pérdida normal del exceso de agua.

En estos trastornos hay una concentración urinaria de sodio baja (<10 mEq/l) y un exceso tanto de ACT como de sodio. La única excepción la constituyen los pacientes con insuficiencia renal e hiponatremia. Estos pacientes tienen un volumen intravascular aumentado, y la hiponatremia puede por tanto suprimir de manera adecuada la producción de ADH. El agua no puede ser excretada porque la producción de orina es muy escasa. El sodio sérico se diluye al ingerir agua. Debido a la disfunción renal, la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

concentración urinaria de sodio puede estar elevada, pero el volumen de orina es tan bajo que la excreción urinaria de sodio no se equipara con su ingesta, por lo que existe una sobrecarga del mismo. La concentración urinaria de sodio en la insuficiencia renal varía; en los pacientes con glomerulonefritis aguda, al no afectar a los túbulos, el sodio en orina es habitualmente bajo, mientras que en pacientes con necrosis tubular aguda, está elevado debido a la disfunción tubular.

Los pacientes con hiponatremia y sin evidencia de sobrecarga o depleción de volumen presentan **hiponatremia euvolémica.** Estos pacientes tienen de forma característica un exceso de ACT y un ligero descenso del sodio corporal total. Algunos aumentan de peso, lo que implica que tienen una sobrecarga de volumen. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, en general tienen una apariencia normal o sólo signos sutiles de sobrecarga de líquidos.

En el SIADH, la secreción de ADH no se inhibe ni por la baja osmolalidad sérica ni por el volumen intravascular expandido (v cap. 559). El resultado es que el niño con SIADH es incapaz de excretar agua. Esto da lugar a dilución del sodio sérico e hiponatremia. Además, la expansión del volumen extracelular resultante de la retención de agua causa un ligero aumento del volumen intravascular. El riñón aumenta la excreción de sodio en un esfuerzo por disminuir el volumen intravascular hasta su valor normal y, por ello, el paciente tiene un ligero descenso del sodio corporal. El SIADH ocurre con más frecuencia en trastornos del SNC (infecciones, hemorragias, traumatismos, tumores, trombosis), pero las enfermedades pulmonares (infecciones, asma, ventilación con presión positiva) y los tumores malignos (productores de ADH) son otras causas potenciales. Además, varios medicamentos pueden causar SIADH, incluido el consumo recreativo de 3,4-metilenedioximetilanfetamina (MDMA o «éxtasis»), los opiáceos, los fármacos anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbazepina, valproato), los antidepresivos tricíclicos, la vincristina, la ciclofosfamida y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. El diagnóstico de este síndrome es de exclusión, porque deben descartarse otras causas de hiponatremia (tabla 55-3). Como el SIADH implica una expansión del volumen intravascular, los niveles séricos bajos de ácido úrico y BUN apoyan este diagnóstico.

Una mutación infrecuente con ganancia de función del receptor renal de ADH causa un **síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada.** Los pacientes con este trastorno ligado al X parecen tener un SIADH, pero sus niveles de ADH son indetectables.

La hiponatremia en pacientes hospitalizados con frecuencia está causada por una producción inapropiada de ADH y la administración de líquidos intravenosos hipotónicos. Las causas de producción inapropiada de ADH son el estrés, fármacos como los opiáceos y los anestésicos, las náuseas y las enfermedades respiratorias. El análogo sintético de la ADH, el acetato de desmopresina, causa retención de agua y puede dar lugar a hiponatremia si no se limita de forma apropiada la ingesta de líquido. El acetato de desmopresina se utiliza fundamentalmente en niños para el tratamiento de la diabetes insípida central y de la enuresis nocturna.

La **ingestión excesiva de agua** puede producir hiponatremia. En estos casos, la concentración de sodio disminuye como resultado de la dilución. Esta disminución suprime la secreción de ADH y hay una marcada diuresis acuosa por el riñón. La hiponatremia sólo aparece porque la ingesta de agua supera la capacidad del riñón de eliminarla. Esta alteración es más probable que ocurra en lactantes debido a que su menor FG limita su capacidad para excretar agua.

Puede desarrollarse hiponatremia en lactantes menores de 6 meses de edad cuando sus cuidadores ofrecen agua al niño como suplemento, cuando hace calor, o si se quedan sin fórmula. La hiponatremia puede dar lugar a convulsiones, hipotermia o disminución del tono muscular transitorios. Cuando se interrumpe el aporte de agua, la hiponatremia se corrige rápidamente. Los lactantes menores de 6 meses de edad no deben beber agua; entre los 6 y los 12 meses, los lactantes no deben recibir más de 30-60 ml de agua. Si el niño parece tener sed, se le debe ofrecer fórmula o leche materna.

En algunas situaciones, la intoxicación por agua da lugar a hiponatremia aguda como consecuencia de una sobrecarga aguda masiva de agua. Esta sobrecarga de agua se produce, por ejemplo, en las lecciones de natación en lactantes, cuando se administran de forma inapropiada líquidos intravenosos hipotónicos, en enemas de agua y por la ingesta forzada de agua como una forma de maltrato infantil. La hiponatremia crónica ocurre en niños que reciben agua, pero una cantidad limitada de sodio y proteínas. La osmolalidad urinaria mínima es aproximadamente de 50 mOsm/kg, el riñón sólo puede excretar 1 litro de agua si hay soluto suficiente ingerido para producir 50 mOsm para la excreción urinaria. Como el sodio y la urea (un producto de degradación de las proteínas) son los principales solutos de la orina, la falta de ingesta de proteínas o de sodio impiden una excreción adecuada de agua. Esto ocurre con fórmulas diluidas u otras dietas inapropiadas. Subsistir a base de cerveza, una fuente pobre de sodio y proteínas, causa hiponatremia debido a la incapacidad para excretar la alta carga de agua («potomanía de la cerveza»). La **hiponatremia inducida por ejercicio**, observada frecuentemente en corredores de maratón, está causada por un exceso de ingesta de agua, pérdida de sal por el sudor y secreción de ADH.

La patogenia de la hiponatremia en el déficit de glucocorticoides es multifactorial e incluye un aumento de la secreción de ADH. En el hipotiroidismo existe una retención inapropiada de agua por el riñón, pero los mecanismos no han sido dilucidados de manera precisa.

Tabla 55-3 Criterios diagnósticos del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

Ausencia de:
Insuficiencia renal, suprarrenal o tiroidea
Insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico o cirrosis
Toma de diuréticos
Deshidratación
Osmolalidad urinaria >100 mOsm/kg (generalmente > plasma)
Osmolalidad sérica <280 mOsm/kg y sodio sérico <135 mEq/l
Sodio en orina >30 mEq/l
Corrección de la «pérdida de sodio» y de la hiponatremia mediante la restricción de agua

Manifestaciones clínicas

La hiponatremia produce un descenso de la osmolalidad del espacio extracelular. Como el espacio intracelular tiene entonces una mayor osmolalidad, el agua se mueve del espacio extracelular al intracelular para mantener el equilibrio osmótico. El aumento del agua intracelular hace que las células se hinchen. La hinchazón de las células no es problemática en la mayor parte de los tejidos del cuerpo. Sin embargo es peligrosa para el cerebro, el cual está limitado por el cráneo. A medida que las células cerebrales se hinchan, se produce un aumento de la presión intracraneal, que altera el flujo sanguíneo cerebral. La hiponatremia aguda grave puede causar una herniación del tronco del encéfalo y apnea; con frecuencia es necesario soporte respiratorio. La hinchazón de las células cerebrales es responsable de la mayoría de los síntomas de la hiponatremia. Los síntomas neurológicos de este trastorno son anorexia, náuseas, vómitos, malestar general, letargo, confusión, agitación, cefalea, convulsiones, coma e hiporreflexia. Los pacientes pueden presentar hipotermia y respiración de Cheyne-Stokes. La hiponatremia puede causar también calambres musculares y debilidad; en la intoxicación por agua puede producirse rabdomiólisis.

La mayor parte de estos síntomas resultan del descenso de la osmolalidad extracelular y del movimiento resultante de agua siguiendo el gradiente osmótico hacia el espacio intracelular. Sin embargo, la hinchazón cerebral puede ser obviada de forma significativa si la hiponatremia se instaura de manera gradual, porque las células del cerebro se adaptan al descenso de la osmolalidad extracelular disminuyendo la intracelular. Esta reducción se logra mediante la salida de los principales iones intracelulares (potasio y cloruro) y varias moléculas orgánicas de pequeño tamaño. Este proceso explica por qué el grado de síntomas de la hiponatremia se relaciona con el nivel sérico de sodio y su ritmo de descenso. Un paciente con hiponatremia crónica puede tener sólo alteraciones neurológicas sutiles con una natremia de 110 mEq/l, pero otro paciente puede tener convulsiones debido a un descenso agudo en el sodio plasmático de 140 a 125 mEq/l.

booksmedicos.org

Diagnóstico

La historia clínica suele orientar hacia una probable etiología de la hiponatremia. La mayoría de los pacientes con este trastorno tienen un antecedente de depleción de volumen. La diarrea y el uso de diuréticos son causas muy comunes de hiponatremia en niños. Una historia clínica de poliuria, quizá con enuresis y/o avidez por la sal, es común en niños con enfermedades primarias del riñón o ausencia de efecto de la aldosterona. Los niños pueden tener signos o síntomas que apoyen el diagnóstico de hipotiroidismo o insuficiencia suprarrenal (v. caps. 565 y 575). El daño cerebral aumenta la probabilidad de un SIADH o de pérdida cerebral de sal, con la salvedad de que el SIADH es mucho más probable. La enfermedad hepática, el síndrome nefrótico, la insuficiencia renal o la insuficiencia cardíaca congestiva pueden ser trastornos agudos o crónicos. La historia clínica debe incluir una revisión de la ingesta del paciente, tanto intravenosa como enteral, con especial atención a la cantidad de agua, sodio y proteínas.

Habitualmente el primer paso en el proceso diagnóstico es la determinación de la osmolalidad plasmática. Esto se hace porque algunos pacientes con un sodio sérico bajo no tienen una osmolalidad baja. Los efectos clínicos de la hiponatremia son secundarios a la baja osmolalidad asociada. Sin una osmolalidad baja, no hay movimiento de agua al espacio intracelular.

Un paciente con hiponatremia puede tener osmolalidad baja, normal o alta. En la seudohiponatremia, la osmolalidad es normal y hay hiponatremia. Los niños con una elevada concentración de glucosa en suero o de otro osmol efectivo (manitol) presentan alta osmolalidad plasmática e hiponatremia. La presencia de baja osmolalidad indica una «verdadera» hiponatremia. Los pacientes con baja osmolalidad tienen riesgo de presentar síntomas neurológicos y requieren una evaluación ulterior para determinar la etiología de la hiponatremia.

En algunas situaciones se produce una verdadera hiponatremia a pesar de una osmolalidad plasmática normal o elevada. La presencia de un osmol inefectivo, en general la urea, aumenta la osmolalidad del plasma, pero, como el osmol tiene la misma concentración en el espacio intracelular, no da lugar a movimiento de líquido al espacio extracelular. No hay dilución del sodio sérico por el agua y la concentración de sodio permanece inalterada si el osmol inefectivo es eliminado. Y lo que es más relevante, el osmol inefectivo no protege al cerebro del edema causado por la hiponatremia. Por ello, un paciente puede desarrollar síntomas de hiponatremia a pesar de tener una osmolalidad normal o aumentada debido a la uremia.

En pacientes con hiponatremia verdadera, el siguiente paso en el proceso diagnóstico es evaluar clínicamente la situación del volumen. Las personas que presentan hiponatremia pueden estar hipovolémicas, hipervolémicas o euvolémicas. El diagnóstico de la depleción de volumen se basa en los signos habituales de deshidratación (v. cap. 57), aunque una depleción sutil de volumen puede no ser clínicamente evidente. En un paciente con depleción sutil de volumen, la administración de un bolo de líquido produce una disminución en la osmolalidad urinaria y un aumento en la concentración plasmática de sodio. Los niños con hipervolemia están **edematosos** en la exploración física. Pueden tener ascitis, edema pulmonar, derrame pleural o hipertensión.

La hiponatremia hipovolémica puede ser tanto de causa renal como extrarrenal. La concentración urinaria de sodio es muy útil para diferenciar entre ambas causas. Cuando las pérdidas son extrarrenales y los riñones funcionan de manera adecuada, hay retención renal de sodio, una respuesta homeostática normal a la depleción de volumen. Por ello, la concentración de sodio en orina es baja, típicamente menor de 10 mEq/l, aunque la conservación de sodio en recién nacidos es menos marcada. Por el contrario, cuando el riñón es el responsable de la pérdida de sodio, la concentración de sodio en la orina será mayor de 20 mEq/l, mostrando el defecto en la retención renal de sodio. La interpretación de la concentración urinaria de sodio en pacientes bajo tratamiento diurético es difícil, porque es alta mientras se usan diuréticos pero baja una vez que el efecto del diurético ha desaparecido. Esto supone un problema sólo cuando el uso de diuréticos es subrepticio. La concentración de sodio en orina no es útil si hay alcalosis metabólica y hay que usar la concentración de cloruro urinario en su lugar (v. cap. 55.7).

La diferenciación entre causas renales y extrarrenales de hiponatremia hipovolémica suele facilitarse al conocer la historia clínica. Las causas renales son más difíciles de distinguir, aunque el valor del potasio sérico elevado se asocia con trastornos en los que la pérdida de sodio se debe a la ausencia o ineficacia de la aldosterona.

En el paciente con hiponatremia hipervolémica, la concentración urinaria de sodio constituye un parámetro útil. Normalmente es <10 mEq/l, excepto en la insuficiencia renal.

Tratamiento

El tratamiento de la hiponatremia se basa en la fisiopatología de la causa específica. Además, el manejo de todas las causas requiere que la monitorización se realice de manera juiciosa y que se evite una normalización demasiado rápida de la concentración de sodio sérico. Sin embargo, un paciente con síntomas graves (convulsiones), con independencia de la causa, debería recibir un bolo de suero salino hipertónico para producir un pequeño pero rápido aumento del sodio sérico. La hipoxia empeora el edema cerebral, y la hiponatremia puede causar hipoxia. Por ello, debería monitorizarse la pulsioximetría y corregir la hipoxia de forma intensiva.

En todas las causas de hiponatremia se debe evitar una corrección «demasiado rápida» de la hiponatremia, ya que esto puede causar MPC. Este síndrome, que se produce en los siguientes días a la corrección rápida de la hiponatremia, produce síntomas neurológicos, como confusión, agitación, tetraparesia flácida o espástica e incluso la muerte. Suele haber cambios patológicos y radiológicos característicos en el encéfalo, en especial en la protuberancia, pero es bastante frecuente que existan lesiones extrapontinas que pueden producir síntomas adicionales. Pese a tener síntomas severos, algunos pacientes se recuperan por completo.

La MPC es más frecuente en pacientes tratados por hiponatremia crónica que por hiponatremia aguda. Se supone que esta diferencia se debe a la adaptación de las células cerebrales a la hiponatremia. La disminución de la osmolalidad intracelular, que es un mecanismo adaptativo a la hiponatremia crónica, hace que el cerebro se vuelva susceptible a la deshidratación durante la corrección rápida de la hiponatremia, y éste puede ser el mecanismo de la MPC. Aunque la MPC es infrecuente en pacientes pediátricos, se recomienda evitar corregir la concentración sérica de sodio en más de 12 mEq/l/24 h o más de 18 mEq/l/48 h. La desmopresina es una opción potencial si el nivel plasmático de sodio aumenta demasiado rápidamente. Esta guía no se aplica a la hiponatremia aguda, como puede ocurrir en la intoxicación por agua, porque la hiponatremia es más a menudo sintomática y no ha habido tiempo para el descenso adaptativo de la osmolalidad cerebral. Las consecuencias del edema cerebral en la hiponatremia aguda exceden el bajo riesgo de la MPC.

Los pacientes con hiponatremia pueden presentar síntomas neurológicos graves, como convulsiones y coma. Las convulsiones de la hiponatremia suelen responder mal a los anticomiciales. El niño con hiponatremia y síntomas graves necesita recibir un tratamiento que reduzca con rapidez el edema cerebral. Este objetivo se consigue mejor aumentando la osmolalidad extracelular para que el agua se mueva siguiendo el gradiente osmolar del espacio intracelular al extracelular.

El suero salino hipertónico intravenoso aumenta con rapidez el sodio sérico, y el efecto sobre la osmolalidad sérica disminuye el edema cerebral. Cada mililitro/kg de cloruro sódico al 3% aumenta el sodio sérico en aproximadamente 1 mEq/l. Un niño con síntomas agudos a menudo mejora tras recibir 4-6 ml/kg de cloruro sódico al 3%.

El niño con **hiponatremia hipovolémica** tiene déficit de sodio y quizá también de agua. La piedra angular del tratamiento consiste en reponer el déficit de sodio y cualquier déficit de agua presente. El primer paso terapéutico en cualquier paciente deshidratado es restaurar el volumen intravascular con suero salino isotónico. Finalmente, la reposición completa del volumen intravascular suprime la producción de ADH, lo que permite la excreción del exceso de agua. En el capítulo 57 se revisan los detalles del tratamiento de la deshidratación hiponatrémica.

El tratamiento de la **hiponatremia hipervolémica** es difícil. Los pacientes con este trastorno presentan un exceso de agua y de sodio. La administración de sodio empeora la sobrecarga de volumen y el edema. Además, estas personas retienen agua y sodio debido al volumen intravascular ineficaz o a insuficiencia renal. La piedra angular del tratamiento es la restricción de sodio y agua porque estos pacientes presentan una sobrecarga de volumen. Los diuréticos pueden ser útiles al producir excreción de sodio y agua. Los antagonistas de la vasopresina, que bloquean la acción de la ADH y causan diuresis acuosa, son

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

eficaces en la corrección de la hiponatremia hipervolémica causada por insuficiencia cardíaca o cirrosis.

Algunos pacientes con una albúmina baja secundaria a un síndrome nefrótico tienen mejor respuesta a los diuréticos tras la infusión de albúmina al 25%; la concentración de sodio suele normalizarse por la expansión del volumen intravascular. Un niño con insuficiencia cardíaca puede tener un aumento de la excreción renal de agua y sodio si mejora el gasto cardíaco. Esta mejoría «apagará» las hormonas reguladoras que causan retención de agua (ADH) y sodio (aldosterona). El paciente con insuficiencia renal puede no responder a ninguno de estos tratamientos, excepto a la restricción de líquidos. Las pérdidas insensibles de líquidos pueden dar lugar al final a un aumento de la concentración de sodio siempre que las pérdidas insensibles y urinarias sean mayores que los aportes. Un enfoque más definitivo en niños con insuficiencia renal es la realización de diálisis, que eliminará agua y sodio.

En la **hiponatremia euvolémica** suele producirse un exceso de agua y un ligero déficit de sodio. El tratamiento va dirigido a eliminar el exceso de agua. El niño con una excesiva ingesta aguda de agua la pierde a través de la orina porque la producción de ADH está suprimida como resultado de la osmolalidad plasmática baja. Los niños pueden corregir su hiponatremia de forma espontánea en 3-6 h. En la hiponatremia aguda sintomática resultante de la intoxicación por agua, el suero salino hipertónico puede ser necesario para revertir el edema cerebral. En la hiponatremia crónica por un escaso aporte de soluto, el niño necesita recibir una fórmula adecuada, y el exceso de aporte de agua debe ser eliminado.

Los niños con hiponatremia iatrogénica causada por la administración de líquidos intravenosos isotónicos deberían recibir suero salino al 3% si presentan síntomas. El tratamiento subsiguiente está determinado por el estado de volumen del paciente. Los niños con hipovolemia deberían recibir líquidos intravenosos isotónicos. Los pequeños con estímulos no fisiológicos para la producción de ADH deberían someterse a restricción de líquidos. La prevención de esta complicación iatrogénica requiere un uso sensato de los líquidos intravenosos (v. cap. 56).

El reemplazo hormonal específico es la piedra angular del tratamiento en la hiponatremia del hipotiroidismo o por déficit de cortisol. La corrección del defecto subyacente permite la eliminación apropiada del exceso de agua.

El SIADH implica una situación de exceso de agua con una capacidad limitada del riñón para excretarla. El punto fundamental de su tratamiento consiste en la restricción de líquidos. La furosemida es más eficaz en pacientes con SIADH e hiponatremia grave. Incluso en pacientes con SIADH, la furosemida aumenta la excreción de agua y sodio. La pérdida de este último es de alguna manera contraproducente, pero este sodio puede ser restituido con suero salino hipertónico. Como el paciente tiene una pérdida neta de agua y las pérdidas urinarias de sodio han sido restituidas, se produce un aumento de la concentración de sodio, pero no un incremento significativo de la presión arterial. Los antagonistas de la vasopresina (conivaptán, lixivaptán, tolvaptán), que bloquean la acción de la ADH y causan diuresis acuosa, son eficaces en la corrección de la hiponatremia euvolémica, pero una corrección demasiado rápida es una complicación potencial.

El tratamiento crónico del SIADH es muy complejo. La restricción de líquidos en niños es difícil por razones nutricionales y conductuales. Otra opción es el tratamiento a largo plazo con furosemida y suplementos de sodio, un antagonista de la vasopresina (tolvaptan) o la urea por vía oral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

55.4 Potasio

Larry A. Greenbaum

METABOLISMO DEL POTASIO

Contenido corporal y función fisiológica

La concentración intracelular de potasio, aproximadamente 150 mEq/l, es mucho mayor que la concentración plasmática (v. fig. 55-3). La mayor parte del potasio corporal está contenido en los músculos. A medida que aumenta la masa corporal, hay un incremento del potasio corporal. Por ello durante la pubertad se produce un aumento del potasio corporal, el cual es más significativo en los varones. La mayor parte del potasio extracelular está en el hueso, y menos del 1% del potasio corporal se encuentra en el plasma.

Debido a que la mayor parte del potasio es intracelular, la concentración plasmática no siempre refleja el contenido corporal de potasio. Una serie de trastornos alteran la distribución del potasio entre el compartimiento intracelular y el extracelular. La NA^+,K^+-ATPasa mantiene la alta concentración intracelular de potasio bombeando sodio fuera de la célula y potasio al interior. Esta actividad equilibra la salida normal de potasio fuera de la célula a través de los canales de potasio, motivada por el gradiente químico favorable. La insulina aumenta la entrada de potasio en la célula al activar la Na^+,K^+-ATPasa. La hiperpotasemia estimula la secreción de insulina, lo cual ayuda a compensar la hiperpotasemia. El estado acidobásico afecta a la distribución de potasio, probablemente a través de los canales de potasio y la Na^+,K^+-ATPasa. Un descenso del pH lleva a una salida de potasio al espacio extracelular; un aumento del pH tiene el efecto contrario. Los agonistas β-adrenérgicos estimulan la Na^+,K^+-ATPasa, aumentando la captación celular de potasio. Este aumento es protector en la hiperpotasemia porque estimula la liberación suprarrenal de catecolaminas. Los agonistas α-adrenérgicos y el ejercicio provocan un movimiento neto de potasio hacia fuera del espacio intracelular. Un aumento de la osmolalidad plasmática, como en la infusión de manitol, produce movimiento de agua fuera de las células y el potasio le sigue como resultado del arrastre del solvente. La concentración sérica de potasio aumenta aproximadamente en 0,6 mEq/l por cada 10 mOsm de aumento de la osmolalidad del plasma.

La alta concentración intracelular de potasio, el principal catión intracelular, se mantiene a través de la Na^+,K^+-ATPasa. El gradiente químico resultante se usa para producir el potencial de membrana de reposo de las células. El potasio es necesario para la respuesta eléctrica de las células nerviosas y musculares, así como para la contractilidad del músculo cardíaco, esquelético y liso. Los cambios en la polarización de la membrana que ocurren durante la contracción muscular o la conducción nerviosa hacen que estas células se vuelvan susceptibles a los cambios en los niveles séricos de potasio. El cociente entre el potasio intracelular y extracelular determina el umbral para que una célula genere un potencial de acción y el ritmo de repolarización celular. La concentración intracelular de potasio afecta a las enzimas celulares. El potasio es necesario para el mantenimiento del volumen celular debido a su importante contribución a la osmolalidad intracelular.

Aporte

El potasio es abundante en muchos alimentos. Su consumo en la dieta varía de manera considerable, aunque la cantidad recomendada es de 1-2 mEq/kg. El intestino absorbe por lo general el 90% del potasio ingerido. La mayor parte de esta absorción tiene lugar en el intestino delgado, mientras que el colon intercambia potasio corporal por sodio de la luz intestinal. La regulación de las pérdidas intestinales suele tener un papel mínimo en el mantenimiento de la homeostasis del potasio, aunque la insuficiencia renal, la aldosterona y los glucocorticoides aumentan la secreción de potasio en el colon. El aumento de las pérdidas intestinales en el seno de una insuficiencia renal con hiperpotasemia, que estimula la producción de aldosterona, es clínicamente significativo y sirve como ayuda contra la propia hiperpotasemia.

Excreción

Se produce una ligera pérdida de potasio en el sudor, pero en general es mínima. El colon tiene la capacidad de eliminar algo de potasio. Además, tras una sobrecarga aguda de potasio, gran parte de éste, más del 40%, pasa al interior de la célula, a través de los efectos de la adrenalina y la insulina, que se producen en respuesta a la hiperpotasemia. Este proceso da lugar a una protección transitoria frente a la hiperpotasemia, pero la mayor parte del potasio ingerido se acaba excretando a través de la orina. Los riñones son el principal regulador del balance a largo plazo del potasio y alteran su excreción en respuesta a una variedad de señales. El potasio se filtra libremente en el glomérulo, pero el 90% es reabsorbido antes del túbulo distal y del tubo colector, los principales sitios de la regulación del potasio. El túbulo distal y el tubo colector tienen la capacidad de absorber y secretar potasio. Es la cantidad de

booksmedicos.org

Bibliografía

Adrogue HJ, Madias NE: The challenge of hyponatremia, *J Am Soc Nephrol* 23:1140-1148, 2012.

Amin A, Meeran K: New drugs for hyponatraemia, *BMJ* 341:c6219, 2010.

Belot A, Ranchin B, Fichtner C, et al: Pseudohypoaldosteronisms, report on a 10-patient series, *Nephrol Dial Transplant* 23:1636-1641, 2008.

Borne RT, Krantz MJ: Lixivaptan for hyponatremia—the numbers game, *JAMA* 308:2345-2346, 2012.

Brenkert TE, Estrada CM, McMorrow SP, et al: Intravenous hypertonic saline use in the pediatric emergency department, *Pediatr Emerg Care* 29:71-73, 2013.

Carpentier E, Greenbaum LA, Rochdi D, et al: Identification and characterization of an activating f229v substitution in the V2 vasopressin receptor in an infant with NSIAD, *J Am Soc Nephrol* 23:1635-1640, 2012.

Cohen D: The truth about sports drinks, *BMJ* 345:e4737, 2012.

Gankam-Kengne F, Ayers C, Khera A, et al: Mild hyponatremia is associated with an increased risk of death in an ambulatory setting, *Kidney Int* 83:700-706, 2013.

Gorelick MH, Gould L, Nimmer M, et al: Perceptions about water and increased use of bottled water in minority children, *Arch Pediatr Adolesc Med* 165:928-932, 2011.

Hoorn EJ, Zietse R: Hyponatremia and mortality: moving beyond associations, *Am J Kidney Dis* 62:139-149, 2013.

Lehrich RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, et al: Role of vaptans in the management of hyponatremia, *Am J Kidney Dis* 62:364-376, 2013.

Lindner G, Funk GC: Hypernatremia in critically ill patients, *J Crit Care* 28:216e11-216e20, 2013.

Pfennig CL, Slovis CM: Sodium disorders in the emergency department: a review of hyponatremia and hypernatremia, *Emerg Med Pract* 14:1-26, 2012.

Ranger AM, Chaudhary N, Avery M, et al: Central pontine and extrapontine myelinolysis in children: a review of 76 patients, *J Child Neurol* 27:1027-1037, 2012.

Shchekochikhin D, Tkachenko O, Schrier RW: Hyponatremia: An update on current pharmacotherapy, *Expert Opin Pharmacother* 14:747-755, 2013.

Vandergheynst F, Brachet C, Heinrichs C, et al: Long-term treatment of hyponatremic patients with nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: Personal experience and review of published case reports, *Nephron* 120:c168-c172, 2012.

Wakil A, Ng JM, Atkin SL: Investigating hyponatraemia, *BMJ* 342:d1118, 2011.

Yanagawa Y, Jo T, Yoshihara T, et al: A patient with demyelination, laminar cortical necrosis, and rhabdomyolysis associated with hypernatremia, *Am J Emerg Med* 31:269e3-269e5, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

secreción tubular la que regula la cantidad de potasio que aparece en la orina. La concentración plasmática de potasio influye de manera directa en la secreción en la nefrona distal. A medida que aumenta la concentración de potasio, también se incrementa la secreción.

La principal hormona reguladora de la secreción de potasio es la aldosterona, que se libera por la corteza suprarrenal en respuesta al aumento del potasio plasmático. Su principal sitio de acción es el tubo colector cortical, donde la aldosterona estimula el movimiento de sodio desde el túbulo al interior de las células. Este movimiento crea una carga negativa en la luz tubular, que facilita la excreción de potasio. Además, el aumento del sodio intracelular estimula la Na^+,K^+-ATPasa basolateral, causando un mayor movimiento de potasio dentro de las células que revisten el tubo colector cortical. La excreción urinaria de potasio también aumenta por los glucocorticoides, la ADH, el alto flujo urinario y por el alto aporte de sodio a la nefrona distal. Por el contrario, la excreción de potasio disminuye con la insulina, las catecolaminas y el amoníaco urinario. A pesar de que la ADH aumenta la secreción de potasio, también produce reabsorción de agua, disminuyendo el flujo de orina. El efecto neto es que la ADH tiene un efecto escaso en el balance del potasio. La alcalosis hace que el potasio entre en las células, incluidas las que revisten el tubo colector. Este movimiento aumenta la secreción de potasio, y como la acidosis tiene el efecto opuesto, disminuye su secreción.

El riñón puede variar de manera muy significativa la excreción de potasio en respuesta a cambios en la ingesta. Normalmente, un 10-15% de la carga filtrada se excreta. En un adulto, la excreción de potasio puede variar entre 5 y 1.000 mEq al día.

HIPERPOTASEMIA

La hiperpotasemia es una de las alteraciones electrolíticas más preocupantes debido a su capacidad de inducir arritmias mortales.

Etiología y fisiopatología

Existen tres mecanismos básicos que causan hiperpotasemia (tabla 55-4). En un paciente concreto, la etiología es a veces multifactorial.

La **hiperpotasemia espúrea o seudohiperpotasemia** es muy común en niños debido a la dificultad para obtener muestras de sangre. Este resultado de laboratorio generalmente está causado por la hemólisis durante la punción en el talón o la flebotomía, pero puede ser resultado de la aplicación de un torniquete prolongado o de la compresión firme del puño, lo que da lugar a liberación local de potasio por el músculo.

El nivel de potasio sérico suele ser 0,4 mEq/l más alto que el del valor plasmático, de forma secundaria a la liberación de potasio desde las células durante la formación del coágulo. Este fenómeno se exagera por la trombocitosis debido a la liberación de potasio desde las plaquetas. Por cada aumento de 100.000 plaquetas/mm^3, el potasio sérico se incrementa aproximadamente en 0,15 mEq/l. Este fenómeno también ocurre con los aumentos significativos de los leucocitos, como se ve en la leucemia. El incremento de los leucocitos, en general superior a 200.000/mm^3, puede producir una llamativa elevación de la concentración de potasio sérico. El análisis de una muestra de plasma suele dar un resultado preciso. Es esencial analizar la muestra con rapidez para evitar la liberación de potasio por las células, lo cual ocurre si la muestra se almacena en la nevera, o captación de potasio por las células y falsa hipopotasemia si la conservación se produce a temperatura ambiente.

Ocasionalmente, la heparina causa lisis de las células leucémicas y una falsa elevación en la muestra plasmática; una jeringa de gasometría tiene menos heparina y puede proporcionar un resultado más preciso que un tubo estándar. Existen trastornos genéticos poco frecuentes que causan la salida de potasio de los hematíes, dando lugar a seudohiperpotasemia familiar.

Debido a la capacidad del riñón para excretar potasio, no es habitual que la mera ingesta excesiva de potasio cause hiperpotasemia. Esta alteración puede producirse en un paciente que recibe grandes cantidades de potasio oral o intravenoso por pérdidas excesivas que ya no están presentes. Las transfusiones rápidas o frecuentes de sangre pueden aumentar de forma aguda el nivel de potasio debido al contenido en potasio de la sangre, el cual está elevado de manera variable. Un aumento de la ingesta puede precipitar la hiperpotasemia si hay un defecto subyacente en la excreción de potasio.

Tabla 55-4 Causas de hiperpotasemia

VALORES DE LABORATORIO FALSOS
Hemólisis
Isquemia tisular durante la toma de sangre
Trombocitosis
Leucocitosis
Seudohiperpotasemia familiar (OMIM 609153/611184/612126)
AUMENTO DEL APORTE
Intravenoso u oral
Transfusiones de sangre
DESPLAZAMIENTO TRANSCELULAR
Acidosis
Rabdomiólisis
Síndrome de lisis tumoral
Necrosis tisular
Hemólisis/hematomas/hemorragia digestiva
Succinilcolina
Intoxicación digitálica
Intoxicación por flúor
Bloqueantes β-adrenérgicos
Ejercicio
Hiperosmolalidad
Déficit de insulina
Hipertermia maligna (OMIM 145600/601887)
Parálisis periódica hiperpotasémica (OMIM 170500)
EXCRECIÓN DISMINUIDA
Insuficiencia renal
Trastorno suprarrenal primario:
Enfermedad de Addison adquirida
Déficit de 21-hidroxilasa (OMIM 201910)
Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (OMIM 201810)
Hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea (OMIM 201710)
Hipoplasia suprarrenal congénita (OMIM 300200)
Déficit de aldosterona sintasa (OMIM 203400/610600)
Adrenoleucodistrofia (OMIM 300100)
Hipoaldosteronismo hiporreninémico:
Obstrucción del tracto urinario
Drepanocitosis (OMIM 603903)
Trasplante renal
Nefritis lúpica
Tubulopatía renal:
Seudohipoaldosteronismo tipo I (OMIM 264350/177735)
Seudohipoaldosteronismo tipo II (OMIM 145260)
Síndrome de Bartter tipo 2 (OMIM 241200)
Obstrucción del tracto urinario
Trasplante renal
Fármacos:
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
Antagonistas de la angiotensina II
Diuréticos ahorradores de potasio
Inhibidores de la calcineurina
Antiinflamatorios no esteroideos
Trimetoprima
Heparina
Drospirenona (en algunos anticonceptivos orales)

OMIM hace referencia al número en la base de datos online de la Herencia Mendeliana en el ser Humano (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

El espacio intracelular tiene una concentración de potasio muy alta, por lo que el movimiento de potasio desde el espacio intracelular al extracelular puede tener un efecto significativo sobre el potasio plasmático. Este desplazamiento ocurre en la acidosis metabólica, pero el efecto es mínimo con un ácido orgánico (p. ej., la acidosis láctica o la cetoacidosis). La acidosis respiratoria tiene menos impacto que la metabólica. La destrucción celular, como la que se ve en la rabdomiólisis, en el síndrome de lisis tumoral, en la necrosis tisular o en la hemólisis, libera potasio al espacio extracelular. El potasio de los glóbulos rojos en las hemorragias internas, como los hematomas, se reabsorbe y entra en el espacio extracelular.

Las dosis normales de suxametonio, los β-bloqueantes, el fluoruro o la intoxicación digitálica son causas de movimiento del potasio fuera del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

compartimento intracelular. El suxametonio no debería usarse durante la anestesia en pacientes con riesgo de desarrollar hiperpotasemia. Los β-bloqueantes evitan la captación celular normal de potasio mediada por la unión de los β-agonistas a los receptores β_2-adrenérgicos. La liberación de potasio de las células musculares ocurre durante el ejercicio, y los niveles pueden aumentar en 1-2 mEq/l con la actividad intensa. Con una osmolalidad plasmática aumentada, el agua se mueve desde el espacio intracelular y el potasio le sigue. Este proceso ocurre en la hiperglucemia, aunque en pacientes no diabéticos el aumento resultante de la insulina da lugar a movimiento intracelular de potasio. En la cetoacidosis diabética, la ausencia de insulina hace que el potasio abandone el espacio intracelular, y este problema es agravado por la hiperosmolalidad. El efecto de esta última causa un movimiento transcelular de potasio hacia el espacio extracelular tras la infusión de manitol o de suero salino hipertónico. La **hipertermia maligna,** desencadenada por algunos anestésicos inhalatorios, da lugar a liberación de potasio por el músculo (v. cap. 611.2). La **parálisis periódica hiperpotasémica** es un trastorno autosómico dominante causado por una mutación en un canal de sodio y produce liberación episódica de potasio desde las células, así como ataques de parálisis (v. cap. 611.1).

El riñón excreta la mayor parte de la ingesta diaria de potasio, por lo que una disminución en la función renal puede causar hiperpotasemia. Los recién nacidos en general, y en especial los prematuros, tienen la función renal disminuida al nacer y por ello presentan un riesgo de desarrollar hiperpotasemia, a pesar de la ausencia de una enfermedad renal intrínseca. Los recién nacidos también tienen una expresión reducida de los canales de potasio, lo cual limita la excreción de potasio.

Una amplia variedad de **trastornos primarios de la glándula suprarrenal,** tanto hereditarios como adquiridos, pueden disminuir la producción de aldosterona, con hiperpotasemia secundaria (v. caps. 575 y 576). Los pacientes con estos trastornos tienen típicamente acidosis metabólica y pérdida de sal con hiponatremia. Los niños con insuficiencia suprarrenal más sutil pueden presentar problemas electrolíticos sólo durante enfermedades agudas. La forma más común de **hiperplasia suprarrenal congénita,** el déficit de 21-hidroxilasa, se manifiesta por lo general en lactantes varones mediante hiperpotasemia, acidosis metabólica, hiponatremia y depleción de volumen. Las niñas con este trastorno son diagnosticadas habitualmente al nacer por sus genitales ambiguos; el tratamiento evita la aparición de problemas electrolíticos.

La renina, a través de la angiotensina II, estimula la producción de aldosterona. Un déficit de renina, resultado de un daño renal, puede conducir a un descenso de la producción de aldosterona. La hiporreninemia ocurre en muchas enfermedades renales; algunas de las causas pediátricas más comunes se enumeran en la tabla 55-4. Estos pacientes presentan de forma característica hiperpotasemia y acidosis metabólica, sin hiponatremia. Algunos tienen insuficiencia renal, que es responsable en parte de la hiperpotasemia, pero la alteración en la excreción de potasio resulta más extrema de lo esperado por el grado de insuficiencia renal.

Una serie de **trastornos tubulares renales** empeoran la excreción renal de potasio. Los niños con **seudohipoaldosteronismo tipo 1** presentan hiperpotasemia, acidosis metabólica y pérdida de sal que causa hiponatremia y depleción de volumen; los valores de aldosterona están elevados. En la variante autosómica recesiva existe un defecto en el canal renal de sodio que es activado normalmente por la aldosterona. Los pacientes con esta variante tienen síntomas graves ya desde la lactancia. Los pacientes con la forma autosómica dominante presentan un defecto en el receptor de la aldosterona y la enfermedad es más leve, y los síntomas a menudo remiten en la edad adulta. El **seudohipoaldosteronismo tipo 2 (hipertensión hiperpotasémica familiar),** también llamado **síndrome de Gordon,** es un trastorno autosómico dominante caracterizado por hipertensión causada por retención de sal y alteración de la excreción de potasio y ácido, que da lugar a hiperpotasemia y acidosis metabólica. El síndrome de Gordon se produce por mutaciones activadoras de las serina-treonina cinasas, WNK1 o WNK4, localizadas en la nefrona distal. En el **síndrome de Bartter,** causado por mutaciones en el canal de potasio ROMK (síndrome de Bartter tipo 2), puede haber hiperpotasemia transitoria en recién nacidos, pero a continuación se desarrolla una hipopotasemia (v. cap. 531).

La disfunción tubular renal adquirida, con una alteración de la capacidad de excretar potasio, ocurre en una serie de trastornos, caracterizados por enfermedad tubulointersticial, y que se asocian a menudo con alteración en la secreción de ácido y una acidosis metabólica secundaria. En algunos niños afectados, la acidosis metabólica es la característica predominante, aunque una alta ingesta de potasio puede desenmascarar el defecto en el control del potasio. La disfunción tubular puede producir pérdida renal de sal y, en algunos casos, hiponatremia. Debido al daño tubulointersticial, estas situaciones pueden causar también hiperpotasemia como resultado del hipoaldosteronismo hiporreninémico.

El riesgo de hiperpotasemia secundario a fármacos es máximo en pacientes con insuficiencia renal subyacente. El mecanismo predominante de la hiperpotasemia inducida por fármacos es el deterioro de la excreción renal, aunque los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina pueden empeorar la hiperpotasemia en pacientes con anuria, probablemente al inhibir las pérdidas gastrointestinales de potasio, que suelen estar aumentadas en la insuficiencia renal. La hiperpotasemia producida por la trimetoprima suele ocurrir con las altas dosis utilizadas para tratar la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con SIDA. Los diuréticos ahorradores de potasio pueden causar hiperpotasemia con facilidad, en especial porque se utilizan con frecuencia en pacientes que reciben suplementos orales de potasio. Los anticonceptivos orales que contienen drospirenona, que bloquea la acción de la aldosterona pueden producir hiperpotasemia y no se deben emplear en pacientes con deterioro de la función renal.

Manifestaciones clínicas

Los efectos más destacados de la hiperpotasemia resultan del papel del potasio en la polarización de la membrana. El sistema de conducción cardíaco es habitualmente el más afectado. Los cambios en el electrocardiograma (ECG) comienzan con la aparición de ondas T picudas. A medida que los niveles de potasio aumentan, esto se sigue de un descenso del ST, un incremento del intervalo PR, un aplanamiento de la onda P y un ensanchamiento del complejo QRS. Este proceso puede progresar al final a fibrilación ventricular. También puede producirse asistolia. Algunos pacientes tienen parestesias, fasciculaciones, debilidad e incluso parálisis ascendente, pero la toxicidad cardíaca suele preceder a estos síntomas clínicos, enfatizando el peligro de asumir que la falta de síntomas implica la ausencia de peligro. La hiperpotasemia crónica generalmente se tolera mejor que la aguda.

DIAGNÓSTICO

La etiología de la hiperpotasemia suele ser aparente con claridad. La falsa hiperpotasemia es muy común en los niños, por lo que suele ser apropiado realizar una segunda determinación. Si existe una elevación significativa de leucocitos o plaquetas, la segunda determinación debería realizarse en una muestra plasmática que sea valorada con rapidez. Al comienzo, la historia clínica debe focalizarse en la ingesta de potasio, los factores de riesgo de los movimientos transcelulares de potasio, los fármacos que producen hiperpotasemia y la presencia de signos de insuficiencia renal, como oliguria y edema. La **evaluación inicial de laboratorio** debería constar de creatinina, BUN y valoración del estado acidobásico. Muchas causas de hiperpotasemia dan lugar a acidosis metabólica, y ésta empeora la hiperpotasemia debido al movimiento transcelular de potasio fuera de las células. La insuficiencia renal es una causa común de la combinación de acidosis metabólica e hiperpotasemia. Esta asociación se ve también en enfermedades asociadas a déficit de aldosterona o resistencia a esta hormona. Los niños con ausencia de aldosterona o aldosterona ineficaz presentan a menudo hiponatremia y depleción de volumen debido a la pérdida de sal. Las enfermedades genéticas como la hiperplasia suprarrenal congénita y el seudohipoaldosteronismo se manifiestan en general durante la lactancia y deben ser consideradas en el lactante con hiperpotasemia y acidosis metabólica, en especial si existe hiponatremia. Es esencial considerar las diversas etiologías del movimiento transcelular del potasio. En algunos de estos trastornos, el potasio continúa aumentando aunque se elimine todo el aporte de potasio, sobre todo cuando hay insuficiencia renal concurrente. Este aumento se puede ver en el síndrome de lisis tumoral, hemólisis, rabdomiólisis y otras causas de muerte celular. Todas estas entidades pueden producir hiperfosfatemia e hiperuricemia concomitantes. La rabdomiólisis produce una elevación de la creatina fosfocinasa (CPK)

booksmedicos.org

e hipocalcemia, mientras que los niños con hemólisis presentan hemoglobinuria y un descenso del hematocrito. En el niño con diabetes, la hiperglucemia sugiere un movimiento transcelular de potasio.

Tratamiento

El nivel plasmático de potasio, el ECG y el riesgo de empeoramiento del problema determinan la intensidad del enfoque terapéutico. Una alta concentración sérica de potasio y la presencia de cambios en el ECG requieren un tratamiento más vigoroso. Una situación adicional de consideración es el paciente en el que los niveles de potasio en plasma se elevan a pesar de contar con un aporte mínimo. Esta situación puede ocurrir si hay liberación celular de potasio (p. ej., síndrome de lisis tumoral), sobre todo en el contexto de una excreción disminuida (p. ej., insuficiencia renal).

La primera actuación en un niño con elevación de potasio en plasma es detener cualquier fuente adicional de potasio (oral o intravenoso). Se pueden usar hematíes lavados en pacientes que requieran transfusiones de sangre. Si el nivel de potasio es mayor de 6,5 mEq/l, se debe obtener un ECG para ayudar a establecer la urgencia de la situación. Las ondas T picudas son el primer signo de hiperpotasemia, seguido por una prolongación del intervalo PR y, cuando es más grave, una prolongación del complejo QRS. También pueden desarrollarse arritmias ventriculares potencialmente mortales. El tratamiento de la hiperpotasemia tiene dos objetivos básicos: a) estabilizar el corazón para prevenir arritmias potencialmente mortales y b) eliminar potasio del organismo. Los tratamientos que previenen las arritmias de forma aguda tienen la ventaja de actuar rápido (en minutos), pero no eliminan potasio del cuerpo. El calcio estabiliza la membrana de las células cardíacas, evitando las arritmias. Se administra de forma intravenosa durante algunos minutos y su efecto es casi inmediato. El calcio debe administrarse en un período superior a los 30 minutos en pacientes que reciben digitálicos porque de lo contrario podría causar arritmias. El bicarbonato hace que el potasio entre en el interior de la célula, disminuyendo el potasio plasmático. Es especialmente eficaz en pacientes con acidosis metabólica. La insulina hace que el potasio se mueva hacia el interior de la célula, pero debe ser administrada con glucosa para evitar hipoglucemias. La combinación de glucosa e insulina ejerce su efecto en 30 minutos. El salbutamol nebulizado, al estimular los receptores β_1, produce un desplazamiento rápido de potasio al interior de la célula. Esto tiene la ventaja de no requerir la vía de administración intravenosa, por lo que puede administrarse junto con otra serie de medidas.

Es fundamental comenzar las medidas que eliminen potasio del organismo. En pacientes que no presentan anuria, un diurético de asa aumenta la excreción renal de potasio. Pueden requerirse altas dosis en un paciente con insuficiencia renal significativa. El sulfonato poliestireno sódico es una resina de intercambio que se administra por vía rectal u oral. El sodio de la resina se intercambia por potasio corporal y el potasio contenido en la resina se excreta entonces fuera del organismo. Algunos pacientes requieren diálisis para la eliminación aguda de potasio, medida que es a menudo necesaria si el paciente tiene insuficiencia renal grave o una tasa especialmente alta de liberación endógena de potasio, como en el síndrome de lisis tumoral o en la rabdomiólisis. La hemodiálisis baja con rapidez los niveles plasmáticos de potasio. La diálisis peritoneal no es tan rápida ni fiable, aunque en general es adecuada mientras el problema agudo pueda controlarse con fármacos y la liberación endógena de potasio no sea elevada.

El tratamiento de la hiperpotasemia a largo plazo consiste en la reducción de la ingesta a través de cambios en la dieta y la eliminación o reducción de los fármacos que causan hiperpotasemia (v. cap. 535). Algunos pacientes requieren fármacos para aumentar la excreción renal de potasio, como el sulfonato poliestireno sódico y diuréticos de asa o tiazídicos. Algunos lactantes con insuficiencia renal crónica pueden necesitar diálisis para permitir un aporte calórico adecuado sin hiperpotasemia. Es poco frecuente que un niño más mayor requiera diálisis para el control de la hiperpotasemia crónica. Los trastornos causados por deficiencia de aldosterona responden al tratamiento sustitutivo con fludrocortisona.

HIPOPOTASEMIA

La hipopotasemia es común en niños y la mayoría de los casos están relacionados con gastroenteritis.

Etiología y fisiopatología

Hay cuatro mecanismos básicos de hipopotasemia (tabla 55-5). La falsa hipopotasemia ocurre en pacientes con leucemia y elevación muy significativa de los leucocitos si el plasma para analizar se deja a temperatura ambiente, lo que permite el paso de potasio al interior de los leucocitos desde el plasma. Unos leucocitos elevados pueden causar falsa hiperpotasemia si se analiza una muestra del suero o se almacena

Tabla 55-5 Causas de hipopotasemia

FALSAS
Leucocitosis
DESPLAZAMIENTOS TRANSCELULARES
Alcalemia
Insulina
Agonistas α-adrenérgicos
Fármacos/tóxicos (teofilina, bario, tolueno, cloruro de cesio, hidroxicloroquina)
Parálisis periódica hipopotasémica (OMIM 170400)
Parálisis periódica tirotóxica
Síndrome de reintroducción de alimentación
DISMINUCIÓN DEL APORTE
Anorexia nerviosa
PÉRDIDAS EXTRARRENALES
Diarrea
Abuso de laxantes
Sudoración
Sulfonato de poliestireno sódico o ingestión de arcilla
PÉRDIDAS RENALES
Con acidosis metabólica
Acidosis tubular renal distal (OMIM 179800/602722/267300)
Acidosis tubular renal proximal (OMIM 604278)*
Ureterosigmoidostomía
Cetoacidosis diabética
Sin trastorno ácido-base específico
Toxinas tubulares: anfotericina, cisplatino, aminoglucósidos
Nefritis intersticial
Fase diurética de la necrosis tubular aguda
Diuresis postobstructiva
Hipomagnesemia
Aniones en alta concentración en orina (p. ej., penicilina o derivados)
Con alcalosis metabólica
Bajo cloruro en orina:
Vómitos o aspiración nasogástrica
Diarrea con pérdida de cloruro (OMIM 214700)
Fibrosis quística (OMIM 219700)
Fórmula con bajo contenido en cloro
Posthipercapnia
Uso anterior de diuréticos de asa o tiazídicos
Con alto cloruro en orina y presión arterial normal:
Síndrome de Gitelman (OMIM 263800)
Síndrome de Bartter (OMIM 607364/602522/241200/601678)
Hipoparatiroidismo autosómico dominante (OMIM 146200)
Síndrome de EAST (OMIM 612780)
Diuréticos de asa y tiazídicos
Con alto cloruro en orina y presión arterial alta:
Hiperplasia o adenoma suprarrenal
Aldosteronismo remediable con glucocorticoides (OMIM 103900)
Enfermedad vasculorrenal
Tumor secretor de renina
Déficit de 17β-hidroxilasa (OMIM 202110)
Déficit de 11β-hidroxilasa (OMIM 202010)
Síndrome de Cushing
Déficit de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (OMIM 218030)
Ingesta de regaliz
Síndrome de Liddle (OMIM 177200)

*La mayoría de los casos de acidosis tubular renal no se deben a este trastorno genético primario. La ATR proximal suele formar parte del síndrome de Fanconi, que tiene múltiples causas.

EAST, epilepsia, ataxia, hipoacusia neurosensorial y tubulopatía; OMIM hace referencia al número en la base de datos online de la Herencia Mendeliana en el ser Humano (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la muestra de plasma en el frigorífico. Con un desplazamiento transcelular no hay cambio en el potasio corporal total, aunque puede haber depleción concomitante de potasio debido a otros factores. La baja ingesta, las pérdidas renales y las extrarrenales se asocian a depleción del potasio corporal total.

Como la concentración intracelular de potasio es mucho más alta que su nivel plasmático, se puede desplazar una cantidad significativa de potasio hacia el interior de la célula sin que cambie mucho la concentración de potasio intracelular. La alcalosis es una de las causas más comunes de movimiento transcelular. El efecto es mucho mayor con una alcalosis metabólica que con una alcalosis respiratoria. El impacto de la insulina exógena en el movimiento de potasio hacia el interior de la célula es sustancial en pacientes con cetoacidosis diabética. La causa puede ser la propia insulina endógena cuando a un paciente se le da un bolo de glucosa. Tanto los agonistas β-adrenérgicos endógenos (adrenalina en el estrés) como los exógenos (p. ej., el salbutamol) estimulan la captación celular de potasio. La sobredosis de teofilina, la intoxicación por bario, la administración de cloruro de cesio (un remedio homeopático contra el cáncer) o por tolueno al inhalar pegamento o pintura pueden causar una hipopotasemia por movimiento transcelular, a menudo con manifestaciones clínicas graves. Los niños con **parálisis periódica hipopotasémica,** un raro trastorno autosómico dominante, tienen captación celular aguda de potasio, que da lugar a la aparición de sintomatología (v. cap. 611). La **parálisis periódica hipopotasémica,** que es más frecuente en personas de procedencia asiática, es una manifestación inicial poco habitual del hipertiroidismo. Los pacientes afectados presentan una hipopotasemia espectacular como consecuencia de un desplazamiento transcelular de potasio.

En el síndrome de reintroducción de alimentación puede producirse una hipopotasemia (v. cap. 338.8). La ingesta inadecuada de potasio ocurre en la **anorexia nerviosa;** la bulimia acompañante y el abuso de laxantes o diuréticos exacerban el déficit de potasio. Las pérdidas de potasio en el sudor pueden ser significativas durante el ejercicio vigoroso en un clima cálido. La depleción de volumen asociada y el hiperaldosteronismo aumentan las pérdidas renales de potasio (v. texto más adelante). El líquido de la diarrea tiene una alta concentración de potasio y la hipopotasemia resultante de la diarrea se asocia habitualmente con acidosis metabólica como consecuencia de las pérdidas fecales del bicarbonato. Por el contrario, con el abuso de laxantes se ve un equilibrio acidobásico normal o una alcalosis metabólica ligera. La ingesta de sulfonato de poliestireno sódico o de arcilla por pica aumenta las pérdidas fecales de potasio.

La **pérdida urinaria de potasio** puede ir acompañada de acidosis metabólica (ATR proximal o distal). En la cetoacidosis diabética, aunque se asocia a menudo con potasio plasmático normal debido a desplazamientos transcelulares, hay una depleción significativa del potasio corporal total debido a pérdidas urinarias por la diuresis osmótica, y el nivel de potasio puede descender de forma marcada por la terapia con insulina (v. cap. 589). Tanto la fase poliúrica de la necrosis tubular aguda como la diuresis postobstructiva causan pérdidas transitorias y altamente variables de potasio, y pueden asociarse con acidosis metabólica. El daño tubular, que se produce ya sea directamente por fármacos o secundario a nefritis intersticial, se acompaña a menudo de otras pérdidas tubulares de nutrientes, como magnesio, sodio y agua. Ese daño tubular puede causar una ATR secundaria con acidosis metabólica. El déficit aislado de magnesio da lugar a pérdida renal de potasio. La penicilina es un anión que se excreta en la orina y que produce un aumento de la excreción de potasio porque el anión penicilina debe ir acompañado de un catión. La hipopotasemia debida al tratamiento con penicilina ocurre únicamente con la sal sódica de la penicilina, no con la sal potásica.

La pérdida urinaria de potasio se acompaña a menudo de alcalosis metabólica. Este trastorno se asocia en general con aumento de aldosterona, lo que incrementa el potasio urinario y las pérdidas de ácido, y contribuye a la hipopotasemia y a la alcalosis metabólica. Otros mecanismos favorecen a menudo tanto las pérdidas de potasio como la alcalosis metabólica. Con los vómitos o la aspiración nasogástrica hay pérdida gástrica de potasio, pero ésta es mínima debido al bajo contenido en potasio del líquido gástrico (≈10 mEq/l). Más importante es la pérdida gástrica de ácido clorhídrico (HCl), que causa una alcalosis metabólica y un estado de depleción de volumen. El riñón compensa la alcalosis metabólica excretando bicarbonato en la orina, pero con el bicarbonato se produce una pérdida obligada de potasio y sodio. La depleción de volumen aumenta los niveles de aldosterona, lo cual incrementa las pérdidas urinarias de potasio y evita la corrección de la alcalosis metabólica y de la hipopotasemia hasta que se corrija la depleción de volumen. El cloruro urinario es bajo en respuesta a la depleción de volumen. Como esta última es secundaria a la pérdida de cloruro, éste es un estado de déficit de cloruro. Hubo casos de deficiencia de cloruro debido a una fórmula para lactantes deficiente en cloruro, que causó una alcalosis metabólica con hipopotasemia y cloruro bajo en orina. La fórmula actual de los lactantes no es deficitaria en cloruro. Un mecanismo similar ocurre en la fibrosis quística debido a pérdida de cloruro en el sudor. En **la diarrea congénita perdedora de cloruro,** un trastorno autosómico recesivo, se produce una pérdida fecal elevada de cloruro que conduce a alcalosis metabólica, que es una secuela inusual de la diarrea. Debido a las pérdidas fecales de potasio, el déficit de cloruro y la alcalosis metabólica, estos pacientes presentan hipopotasemia. Durante la acidosis respiratoria, hay compensación renal con retención de bicarbonato y excreción de cloruro. Una vez corregida la acidosis respiratoria, los pacientes tienen déficit de cloruro y alcalosis posthipercápnica con hipopotasemia secundaria. Los pacientes con déficit de cloruro, alcalosis metabólica e hipopotasemia presentan una concentración urinaria de cloruro menor de 10 mEq/l. Los diuréticos de asa y tiazídicos causan hipopotasemia, alcalosis metabólica y déficit de cloruro. Durante el tratamiento, estos pacientes tienen un cloruro en orina alto debido al efecto del diurético. Sin embargo, cuando los diuréticos se suspenden hay un déficit residual de cloruro, el cloruro en orina es apropiadamente bajo y ni la hipopotasemia ni la alcalosis se resuelven hasta que se corrige el déficit de cloruro.

La combinación de alcalosis metabólica, hipopotasemia, cloruro en orina alto y presión arterial normal es característica de los **síndromes de Bartter y de Gitelman,** así como del **uso de diuréticos.** Los pacientes en estas situaciones tienen pérdidas urinarias altas de potasio y de cloruro a pesar de una situación de depleción relativa de volumen con hiperaldosteronismo secundario. Los síndromes de Bartter y Gitelman son trastornos autosómicos recesivos debidos a defectos en los transportadores tubulares (v. cap. 531). El síndrome de Bartter se asocia habitualmente a hipercalciuria y a menudo con nefrocalcinosis, mientras que el síndrome de Gitelman presenta pérdidas bajas de calcio en orina, pero tiene hipomagnesemia como consecuencia de las pérdidas urinarias de magnesio. Algunos pacientes con síndrome de Bartter tienen hipomagnesemia.

Algunos pacientes con hipoparatiroidismo e hipocalcemia causados por una mutación activadora del receptor sensor de calcio (hipoparatiroidismo autosómico dominante) tienen hipopotasemia, hipomagnesemia y alcalosis metabólica. Esto se debe a que la activación del receptor sensor de calcio en el asa de Henle altera la reabsorción tubular de sodio y cloruro, lo que causa una depleción de volumen y un hiperaldosteronismo secundario. El **síndrome de EAST,** un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen de un canal de potasio presente en el riñón, el oído interno y el cerebro, consiste en *e*pilepsia, *a*taxia, hipoacusia neurosensitiva y *t*ubulopatía (hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipomagnesemia e hipocalciuria).

En presencia de niveles elevados de aldosterona hay pérdida urinaria de potasio, hipopotasemia, alcalosis metabólica y valores elevados de cloro en orina. Además, la retención renal de sodio produce hipertensión. El hiperaldosteronismo primario por un adenoma o hiperplasia es mucho menos común en niños que en adultos (v. cap. 578). El aldosteronismo remediable con glucocorticoides, un trastorno autosómico dominante que causa una elevación de los niveles de aldosterona, a menudo se diagnostica en la infancia, aunque no siempre existe hipopotasemia.

El incremento en la aldosterona puede ser secundario a una producción de renina aumentada. La estenosis de la arteria renal produce hipertensión debido al aumento de renina y al hiperaldosteronismo secundario. El aumento de aldosterona puede producir hipopotasemia y alcalosis metabólica, aunque la mayoría de los pacientes tienen electrólitos normales. Los tumores productores de renina, que son extremadamente infrecuentes, pueden dar lugar a hipopotasemia.

Hay una variedad de trastornos que causan hipertensión e hipopotasemia sin aumento de los niveles de aldosterona. Algunos resultan del aumento de niveles de mineralocorticoides diferentes de la aldosterona. Estas elevaciones ocurren en dos formas de la **hiperplasia suprarrenal**

booksmedicos.org

congénita (v. cap. 576). En el déficit de 11β-hidroxilasa, que se asocia con virilización, la 11-desoxicorticosterona está elevada, lo que origina hipertensión variable e hipopotasemia. Un mecanismo similar, con aumento de 11-desoxicorticosterona, ocurre en el déficit de 17α-hidroxilasa, pero los pacientes con este trastorno son hipertensos e hipopotasémicos de manera más uniforme y tienen defectos en la producción de hormonas sexuales. El síndrome de Cushing, en general asociado con hipertensión, causa con menos frecuencia alcalosis metabólica e hipopotasemia. Ello es secundario a la actividad mineralocorticoide del cortisol. En el déficit de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, un trastorno autosómico recesivo, el defecto enzimático evita la conversión del cortisol en cortisona en el riñón. Como el cortisol se une al receptor de aldosterona y lo activa, los niños con este déficit presentan todas las características del exceso de mineralocorticoides, como hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica. Los pacientes con este trastorno, también llamado *exceso aparente de mineralocorticoides,* responden al tratamiento con espironolactona, que bloquea el receptor mineralocorticoide. Una forma adquirida del déficit de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa se produce por la ingesta de sustancias que inhiben esta enzima. Un ejemplo clásico es el ácido glicirrícico, que se encuentra en el regaliz natural. El **síndrome de Liddle** es un trastorno autosómico dominante secundario a una mutación activadora del canal de sodio de la nefrona distal que es generalmente estimulado por la aldosterona. Los pacientes presentan las características del hiperaldosteronismo (hipertensión, hipopotasemia y alcalosis) pero bajos niveles séricos de aldosterona. Estos pacientes responden a los diuréticos ahorradores de potasio (triamtereno y amilorida) que inhiben este canal de sodio (v. cap. 531.3).

Manifestaciones clínicas

El corazón y el músculo esquelético son especialmente vulnerables a la hipopotasemia. Los cambios del ECG consisten en aplanamiento de las ondas T, depresión del segmento ST y aparición de onda U que se localiza entre la onda T, si es que es aún visible, y la onda P. Pueden producirse fibrilación ventricular y torsades de pointes, aunque en general sólo en el contexto de cardiopatía subyacente. La hipopotasemia hace que el corazón sea especialmente susceptible a las arritmias inducidas por digital, tales como taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular y bloqueo cardíaco (v. cap. 435).

Las consecuencias clínicas de la hipopotasemia en el músculo esquelético son debilidad y calambres. La parálisis es una posible complicación, en general sólo con niveles de potasio inferiores a 2,5 mEq/l. Suele comenzar en las piernas y continúa en los brazos. La parálisis respiratoria requiere en ocasiones ventilación mecánica. Algunos pacientes desarrollan rabdomiólisis; el riesgo aumenta con el ejercicio. La hipopotasemia enlentece la motilidad gastrointestinal. Este efecto se manifiesta como estreñimiento o como íleo cuando los niveles de potasio son inferiores a 2,5 mEq/l. La hipopotasemia altera la función de la vejiga y puede ocasionar retención urinaria.

La hipopotasemia causa **poliuria** y **polidipsia** por la alteración en la capacidad de concentración de la orina, lo que produce diabetes insípida nefrogénica. La hipopotasemia estimula la producción renal de amoníaco, efecto que es clínicamente significativo si hay insuficiencia hepática porque el hígado no puede metabolizar el amoníaco. Por tanto, la hipopotasemia puede empeorar la encefalopatía hepática. La hipopotasemia crónica puede producir lesión renal, incluyendo nefritis intersticial y quistes renales.

Diagnóstico

La mayoría de las causas se infieren con facilidad a partir de la historia clínica. Se debe revisar la dieta del niño, las pérdidas gastrointestinales y los fármacos. Tanto los vómitos como el uso de diuréticos pueden ser subrepticios. La presencia de hipertensión sugiere exceso de mineralocorticoides. Las anomalías electrolíticas concomitantes constituyen pistas útiles. La combinación de hipopotasemia y acidosis metabólica es característica de la diarrea y de la ATR distal o proximal. La alcalosis metabólica concurrente es característica de los vómitos o pérdidas nasogástricas, exceso de aldosterona, uso de diuréticos y de los síndromes de Bartter y Gitelman. En la figura 55.5 se muestra un abordaje de la hiperpotasemia persistente.

Si no hay una etiología clara aparente, la determinación de potasio en orina distingue entre las pérdidas renales y las extrarrenales. Los riñones deberían conservar potasio en presencia de pérdidas extrarrenales. Las pérdidas de potasio en orina pueden determinarse en una muestra de orina de 24 horas, en la proporción potasio/creatinina en una muestra puntual, en una excreción fraccionada de potasio o mediante el cálculo del gradiente transtubular de potasio (GTTK), que es el método más usado en niños:

$$GTTK = [K]_{orina} / [K]_{plasma} \times (\text{osmolalidad del plasma} / \text{osmolalidad de la orina})$$

donde $[K]_{orina}$ es la concentración de potasio en la orina y $[K]_{plasma}$ es la concentración de potasio en plasma.

La osmolalidad de la orina debe ser superior a la del suero para que el resultado de este cálculo sea válido. Un GTTK mayor de 4 en presencia de hipopotasemia sugiere pérdidas urinarias excesivas de potasio. El valor de la excreción urinaria de potasio puede ser engañoso si el estímulo de las pérdidas renales, como el diurético, no continúa presente.

Tratamiento

Los factores que influyen en el tratamiento de la hipopotasemia son el nivel de potasio, los síntomas clínicos, la función renal, la presencia de desplazamientos transcelulares de potasio, pérdidas continuadas y la capacidad del paciente para tolerar el potasio oral. La hipopotasemia grave sintomática requiere un tratamiento más agresivo. La corrección mediante suplementos debe ser más cauta si la función renal está disminuida por la capacidad limitada del riñón para excretar el exceso de potasio. El nivel de éste en plasma no siempre da una idea precisa del déficit de potasio corporal total porque puede haber desplazamientos de potasio desde el espacio intracelular hasta el plasma. En los contextos clínicos, este desplazamiento ocurre con más asiduidad en la acidosis metabólica y en el déficit de insulina de la cetoacidosis diabética; la medición del potasio plasmático subestima el grado de depleción corporal total de potasio. Cuando estos problemas son corregidos, el potasio se mueve hacia el espacio intracelular, por lo que estos pacientes requieren más aporte de potasio para corregir su hipopotasemia. Asimismo, la presencia de desplazamiento de potasio transcelular al interior de las células indica que la depleción de potasio corporal total es menos grave. En un desplazamiento transcelular aislado, como sucede en la parálisis periódica hipopotasémica, los suplementos de potasio deben usarse con cautela, debido al riesgo de hiperpotasemia cuando se resuelve el desplazamiento transcelular. Esta precaución es especialmente necesaria en la parálisis periódica tirotóxica, que responde de forma espectacular al propranolol, con corrección de la debilidad y la hipopotasemia. Los pacientes que sufren pérdidas continuas de potasio necesitan corregir el déficit y reemplazar las pérdidas persistentes.

Debido al riesgo de hiperpotasemia, el potasio intravenoso debe usarse con gran precaución. El potasio oral es más seguro, aunque no tan rápido en situaciones urgentes. Las preparaciones líquidas tienen un sabor amargo; las formulaciones microencapsuladas o en matriz de cera son menos irritativas para la mucosa gástrica que los comprimidos (dosis oral: 2-4 mEq/kg/día con un máximo de 120-240 mEq/día en varias dosis). La dosis de potasio intravenoso es de 0,5-1,0 mEq/kg, y se administra habitualmente en más de 1 hora. La dosis máxima en adultos es de 40 mEq. En general se prefieren dosis conservadoras. El cloruro potásico suele ser la elección habitual para la corrección, aunque la presencia de otras anomalías electrolíticas puede dictar opciones diferentes. Los pacientes con acidosis e hipopotasemia pueden recibir acetato potásico o citrato potásico. Si hay hipofosfatemia, entonces parte del déficit de potasio puede reemplazarse con fosfato potásico. A veces es posible disminuir las pérdidas continuadas de potasio. Los diuréticos ahorradores de potasio son eficaces para los pacientes con excesivas pérdidas urinarias, pero deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Si hay hipopotasemia, alcalosis metabólica y depleción de volumen (p. ej., en pérdidas gástricas), entonces la restauración del volumen intravascular con el cloruro sódico necesario disminuirá las pérdidas de potasio por la orina. La corrección de la hipomagnesemia coexistente es importante porque ésta puede causar hipopotasemia. Un tratamiento específico para la enfermedad es eficaz en muchos de los trastornos tubulares genéticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

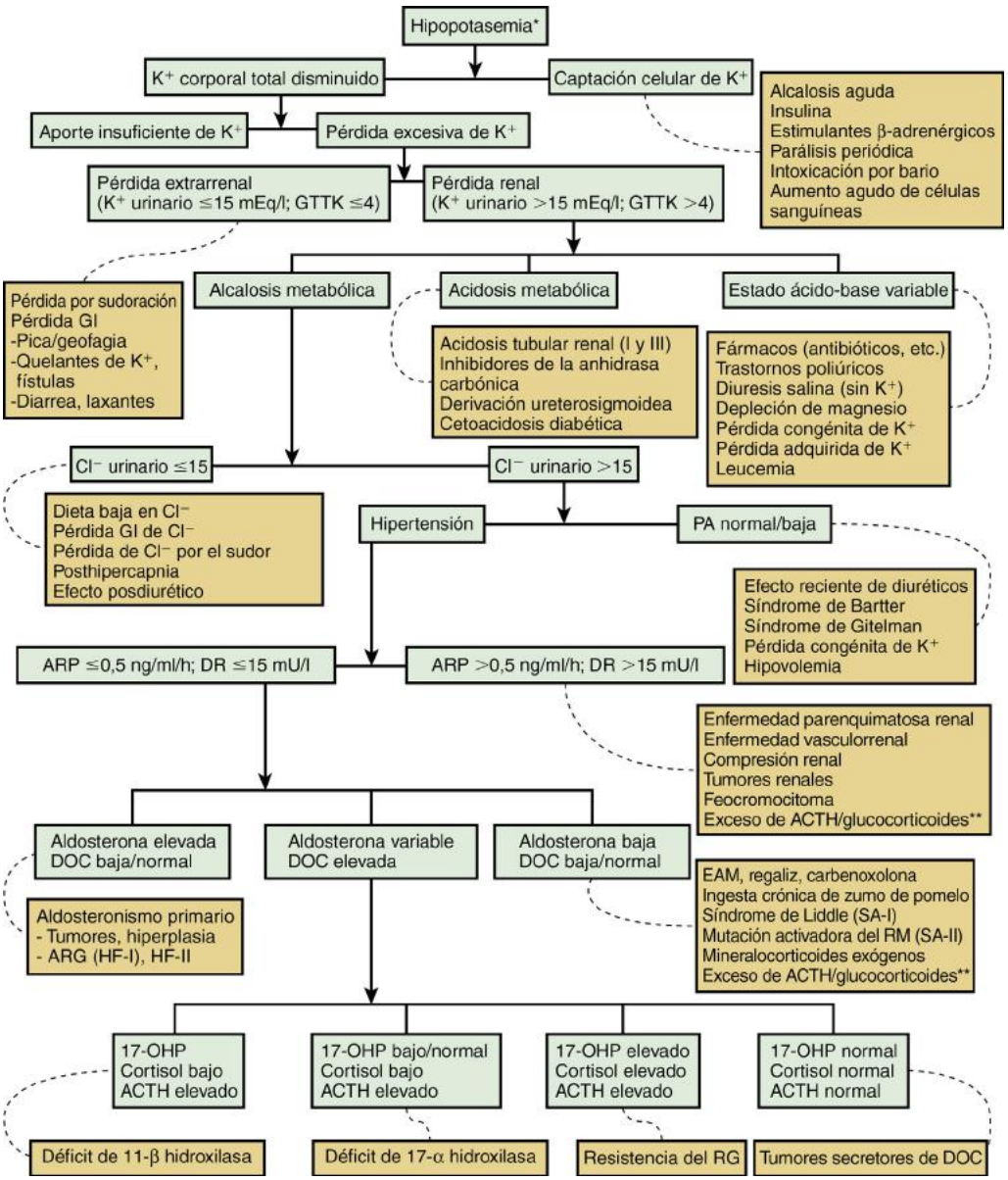

Figura 55-5 Algoritmo diagnóstico de evaluación de la hipopotasemia persistente. *Debe descartarse la falsa hipopotasemia. **La hipopotasemia es infrecuente en los trastornos edematosos no complicados y en las entidades asociadas al exceso de glucocorticoides. Los trastornos asociados a niveles circulantes elevados de glucocorticoides con frecuencia tienen una actividad normal de la renina. 17-OHP, 17-hidroxiprogesterona; ACTH, hormona adrenocorticotropa; EAM, exceso aparente de mineralocorticoides; PA, presión arterial; Cl^-, cloruro; DOC, 11-desoxicorticosterona; DR, análisis directo de la renina; GI, gastrointestinal; HF-II, hiperaldosteronismo familiar tipo II; RG, receptor de glucocorticoides; ARG (HF-I), aldosteronismo remediable con glucocorticoides (hiperaldosteronismo familiar tipo I); K^+, potasio; RM, receptor de mineralocorticoides; SA-I, seudoaldosteronismo tipo I; ARP, actividad de la renina plasmática; GTTK, gradiente transtubular de potasio. *(De Shoemaker LR, Eaton BV, Buchino JJ: A three-year-old with persistent hypokalemia, J Pediatr 151:696-699, 2007.)*

55.5 Magnesio

Larry A. Greenbaum

METABOLISMO DEL MAGNESIO

Contenido corporal y función fisiológica

El magnesio es el cuarto catión más común del cuerpo y el tercer catión intracelular más frecuente (v. fig. 55-3). El 50-60% del magnesio corporal se encuentra en el hueso, donde sirve como reserva porque un 30% es intercambiable, permitiendo el movimiento al espacio extracelular. La mayor parte del magnesio intracelular está unido a proteínas; sólo un 25% es intercambiable. Debido a que las células con mayor tasa metabólica tienen concentraciones de magnesio más altas, la mayor parte del magnesio intracelular se encuentra en el músculo y en el hígado.

La concentración plasmática normal de magnesio es de 1,5-2,3 mg/dl (1,2-1,9 mEq/l; 0,62-0,94 mmol/l), con algunas variaciones entre los laboratorios clínicos. Los lactantes tienen concentraciones plasmáticas de magnesio ligeramente superiores a las de los niños más mayores y los adultos. Sólo el 1% del magnesio corporal es extracelular (60% ionizado, 15% formando complejos, 25% unido a proteínas). En Estados Unidos, el magnesio sérico se expresa en mg/dl (tabla 55-6). Los valores en la columna de la izquierda son transformados en los de la columna derecha multiplicando por un factor de conversión (p. ej., un calcio de 10 mg/dl multiplicado por 0,25 es igual a 2,5 mmol/l). La división de los valores de la columna de la derecha por el factor de conversión transforma dichas unidades en las de la columna izquierda.

El magnesio es un cofactor necesario para cientos de enzimas. Es importante para la estabilización de la membrana y la conducción nerviosa. La

booksmedicos.org

Bibliografía

Andolfo I, Alper SL, Delaunay J, et al: Missense mutations in the ABCB6 transporter cause dominant familial pseudohyperkalemia, *Am J Hematol* 88:66-72, 2013.

Bawazir WM, Gevers EF, Flatt JF, et al: An infant with pseudohyperkalemia, hemolysis, and seizures: cation-leaky GLUT1-deficiency syndrome due to a SLC2A1 mutation, *J Clin Endocrinol Metab* 97:E987-E993, 2012.

Fremont OT, Chan JC: Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome, *World J Pediatr* 8:25-30, 2012.

Gereda JE, Bonilla-Felix M, Kalil B, et al: Neonatal presentation of Gordon syndrome, *J Pediatr* 129:615-617, 1996.

Harel Z, Harel S, Shah PS, et al: Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review, *Am J Med* 126:264e9-264e24, 2013.

Hubert EL, Teissier R, Fernandes-Rosa FL, et al: Mineralocorticoid receptor mutations and a severe recessive pseudohypoaldosteronism type 1, *J Am Soc Nephrol* 22:1997-2003, 2011.

Lin SH, Huang CL: Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis, *J Am Soc Nephrol* 23:985-988, 2012.

Lehnhardt A, Kemper MJ: Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia, *Pediatr Nephrol* 26:377-384, 2011.

Masilamani K, van der Voort J: The management of acute hyperkalaemia in neonates and children, *Arch Dis Child* 97:376-380, 2012.

Oram RA, McDonald TJ, Vaidya B: Investigating hypokalaemia, *BMJ* 347:f5137, 2013.

Pepin J, Shields C: Advances in diagnosis and management of hypokalemic and hyperkalemic emergencies, *Emerg Med Pract* 14:1-17, 2012.

Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG: Pathophysiology and management of hypokalemia: A clinical perspective, *Nat Rev Nephrol* 7:75-84, 2011.

von Vigier RO, Ortisi MT, La Manna A, et al: Hypokalemic rhabdomyolysis in congenital tubular disorders: A case series and a systematic review, *Pediatr Nephrol* 25:861-866, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 55-6 Factores de conversión para calcio, magnesio y fósforo

	UNIDAD	FACTOR DE CONVERSIÓN	UNIDAD
Calcio	mg/dl	0,25	mmol/l
	mEq/l	0,5	mmol/l
	mg/dl	0,5	mEq/l
Magnesio	mg/dl	0,411	mmol/l
	mEq/l	0,5	mmol/l
	mg/dl	0,822	mEq/l
Fósforo	mg/dl	0,32	mmol/l

adenosina trifosfato y la guanosina trifosfato (GTP) necesitan magnesio asociado cuando son usados por las adenosina trifosfatasas, ciclasas y cinasas.

Aporte

El 30-50% del magnesio de la dieta se absorbe. Buenas fuentes de magnesio en la dieta son las verduras, los cereales, las nueces, las carnes y el agua dura, aunque muchos alimentos contienen magnesio. La leche humana contiene alrededor de 35 mg/l de magnesio; la fórmula, 40-70 mg/l. El intestino delgado es el principal lugar de absorción del magnesio, aunque la regulación de su absorción no se conoce muy bien. Hay absorción pasiva, lo que permite una alta absorción en presencia de ingesta excesiva. Esto se realiza probablemente a través de un mecanismo paracelular. La absorción está disminuida en presencia de sustancias que forman complejos con el magnesio (p. ej., ácidos grasos libres, fibra, fitato, fosfato y oxalato); el aumento de la motilidad intestinal y el calcio también disminuyen la absorción de magnesio. La vitamina D y la hormona paratiroidea (PTH) pueden incrementar la absorción, aunque este efecto es limitado. La absorción intestinal aumenta cuando la ingesta disminuye, posiblemente a través de un sistema de transporte activo saturable. Sin embargo, si no hay aporte oral de magnesio, las pérdidas secretoras obligatorias impiden la eliminación completa de las pérdidas intestinales.

Excreción

La excreción renal es el principal regulador del balance del magnesio. No hay ningún sistema hormonal regulador definido, aunque la PTH puede aumentar la reabsorción tubular. Aproximadamente el 15% de la reabsorción se produce en el túbulo proximal, y el 70% en la rama ascendente gruesa (RAG) del asa de Henle. La reabsorción proximal puede ser mayor en recién nacidos. El magnesio sérico elevado inhibe la reabsorción en la RAG, sugiriendo la participación de un sistema activo de transporte. Cerca del 5-10% del magnesio filtrado se reabsorbe en el túbulo distal. La hipomagnesemia aumenta la absorción en la RAG y el túbulo distal.

HIPOMAGNESEMIA

La hipomagnesemia es relativamente frecuente en pacientes hospitalizados, aunque la mayoría de los casos son asintomáticos. La detección requiere un alto grado de sospecha, ya que el magnesio no se mide en la mayoría de los análisis básicos.

Etiología y fisiopatología

Las principales causas de hipomagnesemia son las pérdidas gastrointestinales y renales (tabla 55-7). El líquido de la diarrea tiene hasta 200 mg/l de magnesio; los contenidos gástricos tienen sólo alrededor de 15 mg/l, pero pérdidas elevadas pueden producir depleción. La esteatorrea causa pérdida de magnesio como resultado de la formación de sales de magnesio-lípidos; la restricción de grasa en la dieta puede disminuir las pérdidas.

La **hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria,** un trastorno autosómico recesivo infrecuente, está causada por la malabsorción intestinal de magnesio y la pérdida renal del mismo. Los pacientes con esta alteración tienen mutaciones de un gen *(TRPM6),* que se expresa en el intestino y el riñón. Este gen codifica un canal catiónico de potencial receptor transitorio. Dichos pacientes presentan convulsiones, tetania, temblor o agitación a las 2-8 semanas de vida como consecuencia de la hipomagnesemia grave (0,2-0,8 mg/dl) e hipocalcemia secundaria.

Tabla 55-7 Causas de hipomagnesemia

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES
Diarrea
Vómitos o aspiración nasogástrica
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedad celíaca
Fibrosis quística
Linfangiectasia intestinal
Resección o derivación de intestino delgado
Pancreatitis
Malnutrición proteico-calórica
Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (OMIM 602014)*
TRASTORNOS RENALES
Fármacos:
Anfotericina
Cisplatino
Ciclosporina
Diuréticos de asa
Manitol
Pentamidina
Aminoglucósidos
Diuréticos tiazídicos
Inhibidores del factor de crecimiento epidérmico
Diabetes
Necrosis tubular aguda (fase de recuperación)
Nefropatía postobstructiva
Enfermedades renales crónicas:
Nefritis intersticial
Glomerulonefritis
Postransplante renal
Hipercalcemia
Líquidos intravenosos
Aldosteronismo primario
Enfermedades genéticas:
Síndrome de Gitelman (OMIM 263800)
Síndrome de Bartter (OMIM 607364/601678)
Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis (OMIM 248250)
Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria, nefrocalcinosis y afectación ocular grave (OMIM 248190)
Pérdida renal de magnesio autosómica recesiva con normocalciuria (OMIM 611718)
Síndrome de quistes renales y diabetes (OMIM 137920)
Hipomagnesemia autosómica dominante (OMIM 160120/613882/154020)
Síndrome de EAST (OMIM 612780)
Hipoparatiroidismo autosómico dominante (OMIM 146200)
Trastornos mitocondriales (OMIM 500005)
VARIOS
Escaso aporte
Síndrome del hueso hambriento
Administración de insulina
Pancreatitis
Crecimiento intrauterino retardado
Lactantes hijos de madres diabéticas
Exanginotransfusión

*Este trastorno también se asocia con pérdida renal de magnesio.
EAST, epilepsia, ataxia, hipoacusia neurosensorial y tubulopatía; OMIM hace referencia al número en la base de datos online de la Herencia Mendeliana en el ser Humano (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

Las pérdidas renales pueden ocurrir debido a fármacos que son tóxicos directos para los túbulos. La anfotericina con frecuencia causa pérdida significativa de magnesio y se suele asociar a otros defectos tubulares (en especial pérdida de potasio). El cisplatino produce pérdidas renales llamativas de magnesio. Los diuréticos afectan al control tubular del magnesio. Mientras que los de asa producen un ligero aumento de la excreción de magnesio, los diuréticos tiazídicos tienen aún menor efecto. El empleo crónico de inhibidores de la bomba de protones puede causar hipomagnesemia. Los diuréticos ahorradores de potasio disminuyen las pérdidas de magnesio. Los agentes osmóticos, como el manitol, la glucosa en la diabetes mellitus y la urea en la fase de recuperación de una necrosis tubular

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

aguda, incrementan las pérdidas urinarias de magnesio. Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico causan pérdida renal de magnesio. Los líquidos intravenosos, al expandir el volumen intravascular, disminuyen la reabsorción renal de sodio y agua, lo que aminora la reabsorción de magnesio. La hipercalcemia inhibe la reabsorción de magnesio en el asa de Henle, aunque esta inhibición no se produce en la hipercalcemia causada por hipocalciuria hipercalcémica familiar o por litio.

Varias enfermedades genéticas raras causan pérdida renal de magnesio. Los **síndromes de Gitelman y de Bartter,** trastornos autosómicos recesivos, son las entidades más comunes (v. cap. 531). El síndrome de Gitelman, que está causado por un defecto en el cotransportador Na^+-Cl^- sensible a tiazidas del túbulo distal, suele asociarse con hipomagnesemia. En una minoría de pacientes con el síndrome de Bartter se produce hipomagnesemia, y dicho síndrome puede ser causado por mutaciones de múltiples genes que son necesarios para la reabsorción de sodio y cloro en el asa de Henle. En ambos trastornos existe alcalosis metabólica hipopotasémica y, por lo general, la hipomagnesemia no es grave y suele ser asintomática, aunque en ocasiones puede desarrollarse tetania como resultado de la hipomagnesemia.

La **hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis (síndrome de Michelis-Castrillo)** es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen de la claudina 16 (paracelina-1), que está localizado en las uniones estrechas de la RAG del asa de Henle. Los pacientes con esta enfermedad tienen pérdidas renales graves de magnesio y calcio con hipomagnesemia secundaria y nefrocalcinosis; los niveles séricos de calcio son normales. La insuficiencia renal crónica ocurre con frecuencia durante la infancia. Otras características son cálculos renales, infecciones del tracto urinario, hematuria, aumento de los niveles de PTH, tetania, convulsiones, ATR distal incompleta, hiperuricemia, poliuria y polidipsia. Los pacientes con **hipomagnesemia e hipercalciuria familiar, nefrocalcinosis y afectación ocular grave** tienen mutaciones en el gen de la claudina 19.

La **pérdida renal de magnesio con normocalciuria autosómica recesiva** está causada por mutaciones en el gen del factor de crecimiento epidérmico. Las manifestaciones clínicas incluyen convulsiones, retraso psicomotor de leve a moderado y reflejos tendinosos exaltados.

La **pérdida renal de magnesio autosómica dominante** está causada por mutaciones en una serie de genes diferentes. Una mutación negativa-dominante del gen que codifica la subunidad gamma de la Na^+,K^+-adenosina trifosfatasa se asocia con hipomagnesemia, aumento de las pérdidas urinarias de magnesio, hipocalciuria y normocalcemia. Los pacientes pueden presentar convulsiones; la mayoría están asintomáticos a pesar de niveles de magnesio de 0,8-1,5 mg/dl. Las mutaciones en *CNNM2,* que codifica una proteína mediadora de las corrientes de sodio sensibles al magnesio, causan hipomagnesemia aislada. Una mutación de *KCNA1*, un gen que codifica un canal de potasio, también causa una forma de hipomagnesemia autosómica dominante; los síntomas pueden ser graves.

El **síndrome de quistes renales y diabetes,** que está causado por mutaciones en el gen del factor nuclear hepatocitario 1β, se asocia a hipomagnesemia, a pesar de la frecuente presencia de insuficiencia renal. La hipomagnesemia generalmente es leve, pero puede causar hipocalcemia sintomática.El **síndrome de EAST** está causado por mutaciones en un canal de potasio, y los pacientes con este trastorno autosómico recesivo tienen hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipomagnesemia. El **hipoparatiroidismo autosómico dominante** se debe a una mutación activadora en el receptor sensor de calcio, que también detecta los niveles de magnesio en el riñón (v. cap. 571). El receptor mutado percibe inapropiadamente que los niveles de calcio y magnesio están elevados, dando lugar a pérdidas urinarias de ambos cationes. En caso de existir hipomagnesemia, suele ser leve. Una mutación de un ARN de transferencia codificado en el ADN mitocondrial se asocia a hipomagnesemia, hipertensión e hipercolesterolemia. La hipomagnesemia aparece de forma ocasional en niños con otros trastornos mitocondriales.

El aporte escaso es una causa infrecuente de hipomagnesemia, aunque se puede ver en niños hospitalizados que sólo reciben líquidos intravenosos sin magnesio. En el **síndrome del hueso hambriento,** que surge con mayor frecuencia tras paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo, el magnesio se introduce en el hueso como resultado de una formación ósea acelerada. Estos pacientes suelen presentar hipocalcemia e hipofosfatemia por el mismo mecanismo. Un proceso similar puede darse durante la **fase de reintroducción de alimentos en la desnutrición proteico-calórica** en niños con una alta utilización de magnesio durante el crecimiento celular, que causa una depleción de las limitadas reservas del paciente. La insulinoterapia estimula la captación de magnesio por las células y en la cetoacidosis diabética, en la que el magnesio corporal total está disminuido debido a las pérdidas osmóticas, ocurre con frecuencia hipomagnesemia. En la **pancreatitis** existe una saponificación del magnesio y del calcio en la grasa necrótica que causa tanto hipomagnesemia como hipocalcemia.

La **hipomagnesemia transitoria en los recién nacidos,** que es a veces idiopática, se ve más comúnmente en lactantes de madres diabéticas, presumiblemente como consecuencia de una depleción materna por pérdidas osmóticas. Otras enfermedades maternas que causan pérdidas de magnesio predisponen a los lactantes a la hipomagnesemia. Este trastorno es más común en lactantes con crecimiento intrauterino retardado. La hipomagnesemia puede desarrollarse en lactantes recién nacidos que precisan exanguinotransfusiones debido a la captación del magnesio por el citrato de la sangre almacenada.

Manifestaciones clínicas

La hipomagnesemia causa secundariamente hipocalcemia debido a la disminución de la liberación de PTH por las glándulas paratiroides y a la disminución de la respuesta tisular a la PTH. Por tanto, este trastorno forma parte del diagnóstico diferencial de hipocalcemia (v. cap. 571). Esto suele ocurrir sólo con niveles de magnesio inferiores a 0,7 mg/dl. Las principales manifestaciones de la hipomagnesemia están causadas por la hipocalcemia: tetania, presencia de los signos de Chvostek y Trousseau, y convulsiones. Sin embargo, con hipomagnesemia grave estos mismos signos y síntomas pueden estar presentes a pesar de que haya normocalcemia. La hipocalcemia persistente secundaria a hipomagnesemia es una causa infrecuente de raquitismo.

Muchas causas de hipomagnesemia también producen hipopotasemia. Sin embargo, la hipomagnesemia puede producir pérdida renal de potasio e hipopotasemia que sólo se corrige con aporte de magnesio. Los cambios del ECG con la hipomagnesemia consisten en aplanamiento de las ondas T y prolongación del intervalo ST. Pueden aparecer arritmias casi siempre en el seno de una cardiopatía subyacente.

Diagnóstico

La etiología de la hipomagnesemia se intuye a menudo a partir de la situación clínica. Se deben buscar en los niños enfermedades gastrointestinales, aporte adecuado y enfermedades renales, con especial atención a fármacos que puedan causar pérdidas renales de magnesio. Cuando el diagnóstico es incierto, la evaluación de las pérdidas urinarias de magnesio distingue entre causas renales y extrarrenales. La excreción fraccionada de magnesio (EF_{Mg}) se calcula a partir de la siguiente fórmula:

$$EF_{Mg} = (U_{Mg} \times P_{Cr}) / ([0{,}7 \times P_{Mg}] \times U_{Cr}) \times 100$$

donde U_{Mg} es la concentración urinaria de magnesio, P_{Cr} la concentración plasmática de creatinina, P_{Mg} la concentración plasmática de magnesio y U_{Cr} la concentración de creatinina en orina. La concentración de magnesio en plasma se multiplica por 0,7 porque aproximadamente el 30% está unido a la albúmina y no se filtra en el glomérulo.

La EF_{Mg} no se modifica con la edad, pero cambia en función de la concentración sérica de magnesio. La EF_{Mg} varía entre el 1% y el 8% en niños con niveles normales de magnesio. En presencia de hipomagnesemia producida por causas extrarrenales debe ser baja debido al ahorro por parte del riñón, que suele ser menor del 2%. La EF_{Mg} está inapropiadamente elevada en el seno de pérdidas renales del ion; los valores son casi siempre mayores del 4% y con frecuencia superiores al 10%. La medición no debería realizarse durante la infusión de magnesio debido a que el aumento brusco del magnesio sérico produce un incremento del magnesio urinario. Otros enfoques para valorar la pérdida de magnesio en la orina son el cálculo de las pérdidas urinarias de magnesio de 24 horas y el cociente entre magnesio urinario:creatinina en orina, siendo ambos variables con la edad.

Las causas genéticas de pérdida renal de magnesio se distinguen en función de la medición de otros electrólitos en suero y en orina.

booksmedicos.org

Los niños con síndromes de Gitelman y de Bartter presentan hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Tratamiento

La hipomagnesemia grave se trata con magnesio parenteral. El sulfato de magnesio se administra a dosis de 25-50 mg/kg (0,05-0,1 ml/kg de una solución al 50%; 2,5-5 mg/kg de magnesio elemental). Se administra en infusión intravenosa lenta, aunque en los recién nacidos se suele administrar por vía intramuscular. La velocidad de administración intravenosa debe reducirse si los pacientes presentan diaforesis, rubefacción o sensación de calor. La dosis se repite a menudo cada 6 horas (cada 8-12 h en recién nacidos) con un total de 2-3 dosis antes de volver a medir la concentración de magnesio en plasma. En niños con insuficiencia renal se emplean dosis más bajas.

El tratamiento a largo plazo se administra habitualmente por vía oral. Los preparados son gluconato de magnesio (5,4 mg de magnesio elemental/100 mg), óxido de magnesio (60 mg de magnesio elemental/100 mg) y sulfato de magnesio (10 mg de magnesio elemental/100 mg). Además, existen preparados de liberación sostenida. Las dosis orales de magnesio deben fraccionarse para evitar los efectos catárticos colaterales. Las alternativas al magnesio oral son las inyecciones intramusculares y las infusiones nasogástricas nocturnas, ambas diseñadas para minimizar la diarrea. Los suplementos de magnesio se deben usar con precaución en el contexto de insuficiencia renal.

HIPERMAGNESEMIA

La hipermagnesemia clínicamente significativa es casi siempre secundaria a un aporte excesivo. Es infrecuente, excepto en recién nacidos de madres que reciben aportes intravenosos de magnesio por preeclampsia o eclampsia (v. cap. 106).

Etiología y fisiopatología

No existe mecanismo de retroalimentación para prevenir la absorción gastrointestinal de magnesio. Éste se encuentra en grandes cantidades en algunos laxantes, enemas, catárticos empleados para tratar sobredosis y antiácidos. También está presente de forma habitual en nutrición parenteral total, y los recién nacidos pueden recibir altas cantidades a través de la placenta si los niveles maternos son elevados. En general los riñones excretan el exceso de magnesio, pero esta capacidad está disminuida en pacientes con insuficiencia renal crónica. Además, los recién nacidos y lactantes pequeños son vulnerables a la excesiva ingesta de magnesio por su reducido filtrado glomerular. La mayoría de los casos pediátricos no relacionados con la hipermagnesemia materna se producen en lactantes por el uso excesivo de antiácidos o laxantes. La hipermagnesemia leve puede aparecer en la insuficiencia renal crónica, en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, en la cetoacidosis diabética, en la ingesta de litio, en el síndrome de leche y alcalinos, y en el síndrome de lisis tumoral. La hipermagnesemia en la cetoacidosis diabética ocurre a pesar de la intensa depleción intracelular de magnesio como resultado de las pérdidas urinarias; la hipomagnesemia se presenta a menudo tras insulinoterapia.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas no aparecen habitualmente hasta que el magnesio en plasma es mayor de 4,5 mg/dl. La hipermagnesemia inhibe la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular produciendo hipotonía, hiporreflexia y debilidad; la parálisis ocurre con altas concentraciones. Los efectos neuromusculares pueden exacerbarse por los antibióticos aminoglucósidos. La depresión directa del SNC causa letargo y somnolencia; los lactantes presentan una succión débil. El magnesio elevado se asocia a hipotensión por vasodilatación, que también causa enrojecimiento. La hipotensión puede ser profunda a concentraciones superiores, debido a un efecto directo sobre la función cardíaca. Los cambios en el ECG consisten en prolongación de los intervalos PR, QRS y QT. La hipermagnesemia grave (>15 mg/dl) causa bloqueo cardíaco completo y parada cardíaca. Otras manifestaciones de la hipermagnesemia son náuseas, vómitos e hipocalcemia.

Diagnóstico

Excepto en el caso de los recién nacidos con exposición a través de la placenta, se necesita un alto índice de sospecha y una buena historia clínica para hacer el diagnóstico. La prevención es esencial; los compuestos que contengan magnesio deben ser utilizados juiciosamente en niños con insuficiencia renal.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con función renal normal eliminan rápidamente el exceso de magnesio. La hidratación intravenosa y los diuréticos de asa pueden acelerar este proceso. En casos graves, especialmente en pacientes con insuficiencia renal de base, puede ser necesaria la diálisis. La hemodiálisis actúa con mayor rapidez que la diálisis peritoneal. La exanguinotransfusión es otra alternativa en recién nacidos. Las medidas de soporte consisten en monitorización cardiorrespiratoria, aporte de líquidos y, si es necesario, drogas vasopresoras para la hipotensión y monitorización de los electrólitos. En emergencias agudas, sobre todo en el contexto de manifestaciones neurológicas o cardíacas graves, el uso de 100 mg/kg de gluconato cálcico intravenoso tiene una eficacia transitoria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

55.6 Fósforo

Larry A. Greenbaum

Alrededor del 65% del fósforo plasmático forma parte de los fosfolípidos, pero estos compuestos son insolubles en ácidos y no se pueden medir en laboratorios clínicos. Lo que se determina es el contenido en fósforo del fosfato plasmático. El resultado se expresa tanto en forma de fosfato como de fósforo, aunque cuando se usa el término *fosfato* es realmente la concentración de fósforo la que se mide y se informa. El resultado final es que *fosfato* y *fósforo* son términos a menudo intercambiables. Se prefiere el término *fósforo* en referencia a la concentración plasmática. La conversión desde las unidades utilizadas en Estados Unidos (mg/dl) a mmol/l es sencilla (v. tabla 55-6).

METABOLISMO DEL FÓSFORO

Contenido corporal y función fisiológica

La mayor parte del fósforo se encuentra en el hueso o es intracelular, y menos del 1% se halla en el plasma. En un pH fisiológico existen formas monovalentes y divalentes de fosfato porque el pK de estas formas es 6,8. Aproximadamente el 80% es divalente y el resto monovalente a un pH de 7,4. Un pequeño porcentaje del fosfato plasmático, alrededor de un 15%, se halla unido a proteínas. El resto puede filtrarse por el glomérulo, la mayor parte en forma de fosfato libre y un pequeño porcentaje formando complejos con calcio, magnesio o sodio. El fosfato es el anión intracelular más abundante, aunque la mayoría forma parte de un compuesto más grande (p. ej., ATP).

La concentración de fósforo varía con la edad más que la de otros electrólitos (tabla 55-8). La explicación teleológica para las altas concentraciones durante la infancia es la necesidad de fósforo para favorecer el crecimiento. Existen variaciones diurnas en la concentración plasmática de fósforo, con un pico durante el sueño.

El fósforo, como componente del ATP y otros trinucleótidos, resulta fundamental para el metabolismo energético de la célula. Es necesario para la señalización celular y la síntesis de ácidos nucleicos, y constituye un componente de membranas celulares y otras estructuras. Junto con

Tabla 55-8 Niveles de fósforo sérico durante la infancia

EDAD	NIVEL DE FÓSFORO (mg/dl)
0-5 días	4,8-8,2
1-3 años	3,8-6,5
4-11 años	3,7-5,6
12-15 años	2,9-5,4
16-19 años	2,7-4,7

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ayuk J, Gittoes NJ: How should hypomagnesaemia be investigated and treated? *Clin Endocrinol (Oxf)* 75:743-746, 2011.

Danziger J, William JH, Scott DJ, et al: Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations, *Kidney Int* 83:692-699, 2013.

Dimke H, Monnens L, Hoenderop JG, et al: Evaluation of hypomagnesemia: lessons from disorders of tubular transport, *Am J Kidney Dis* 62:377-383, 2013.

Godron A, Harambat J, Boccio V, et al: Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: phenotype-genotype correlation and outcome in 32 patients with CLDN16 or CLDN19 mutations, *Clin J Am Soc Nephrol* 7:801-809, 2012.

Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al: Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related hypomagnesemia: Systematic review and pooled analysis of randomized studies, *Expert Opin Drug Saf* 11:S9-S19, 2012.

Rosanoff A, Weaver CM, Rude RK: Suboptimal magnesium status in the united states: Are the health consequences underestimated? *Nutr Rev* 70:153-164, 2012.

Stuiver M, Lainez S, Will C, et al: CNNM2, encoding a basolateral protein required for renal Mg+ handling, is mutated in dominant hypomagnesemia, *Am J Hum Genet* 88:333-343, 2011.

Tatsumi H, Masuda Y, Imaizumi H, et al: A case of cardiopulmonary arrest caused by laxatives-induced hypermagnesemia in a patient with anorexia nervosa and chronic renal failure, *J Anesth* 25:935-938, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el calcio, el fósforo es necesario para la mineralización del esqueleto. Hay una importante necesidad de un balance neto positivo de fósforo durante el crecimiento, y el esqueleto en crecimiento es especialmente vulnerable al déficit.

Aporte

El fósforo se encuentra fácilmente en los alimentos. La leche y los productos lácteos son las mejores fuentes de fósforo, pero en la carne y el pescado se encuentra también en concentraciones altas. Las verduras tienen más fósforo que las frutas y los cereales. La absorción gastrointestinal del fósforo es bastante proporcional a la ingesta; se absorbe aproximadamente el 65% del fósforo ingerido, incluida una pequeña cantidad que es secretada. La absorción, que tiene lugar casi exclusivamente en el intestino delgado, ocurre a través de un proceso de difusión paracelular y una vía transcelular regulada por la vitamina D. Sin embargo, el impacto sobre el cambio en la absorción de fósforo causado por esta vitamina es relativamente pequeño comparado con el efecto de las variaciones de la ingesta de fósforo.

Excreción

A pesar de la amplia variación de la absorción de fósforo en función del aporte oral, la excreción iguala a la ingesta, a excepción de las necesidades para el crecimiento. El riñón regula el equilibrio del fósforo, el cual viene determinado por mecanismos intrarrenales y acciones hormonales sobre la nefrona.

Cerca del 90% del fosfato plasmático se filtra en el glomérulo, aunque existe cierta variación en función de las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato. No hay secreción significativa de fosfato a lo largo de la nefrona. La reabsorción de fosfato ocurre sobre todo en el túbulo proximal, aunque una pequeña cantidad puede ser reabsorbida en el túbulo distal. En general, cerca del 85% de la carga filtrada es reabsorbida. Un cotransportador sodio-fosfato media la captación de fosfato por las células del túbulo proximal.

El fósforo de la dieta determina la cantidad de fosfato reabsorbido en las células de la nefrona. Hay cambios agudos y crónicos en la reabsorción de fosfato en función de la ingesta. Muchos de estos cambios parecen estar mediados por mecanismos intrarrenales que son independientes de hormonas reguladoras. El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) inhibe la reabsorción renal de fósforo en el túbulo proximal y sus niveles aumentan en situaciones de hiperfosfatemia. El FGF-23 también inhibe la síntesis de calcitriol en el riñón mediante el aumento de la actividad de la 1α-hidroxilasa.

La PTH, segregada en respuesta a un calcio plasmático bajo, disminuye la reabsorción de fosfato, aumentando el nivel de fosfato urinario. Este proceso parece tener un efecto mínimo durante la variación fisiológica normal de los niveles de PTH; sin embargo, sí influye en el contexto de cambios patológicos en la síntesis de esta hormona.

El fósforo plasmático bajo estimula la 1-α hidroxilasa en el riñón que convierte la 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol). El calcitriol aumenta la absorción intestinal de fósforo y es necesario para la reabsorción máxima de fosfato en el riñón. El efecto de un cambio en el calcitriol sobre el fosfato urinario sólo es significativo cuando el nivel de calcitriol es inicialmente bajo, lo que va en contra de un papel del calcitriol en situaciones no patológicas.

HIPOFOSFATEMIA

Debido a la amplia variación de las concentraciones fisiológicas de fósforo plasmático, la definición de hipofosfatemia depende de la edad (tabla 55-8). El intervalo reflejado en un informe de laboratorio puede estar basado en valores normales para el adulto y, por tanto, ser engañoso en los niños. Por ejemplo, un fósforo sérico de 3 mg/dl, un valor normal en el adulto, es una hipofosfatemia clínicamente significativa en un lactante.

El fósforo plasmático no siempre refleja la reserva corporal total, ya que sólo el 1% del fósforo es extracelular. Por ello, un niño puede presentar un déficit significativo de fósforo a pesar de tener una concentración de fósforo en plasma normal. Esta situación es especialmente frecuente en afecciones en las que se produce desplazamiento de fósforo desde el espacio intracelular.

Etiología y fisiopatología

Varios mecanismos pueden causar hipofosfatemia (tabla 55-9). Un desplazamiento transcelular de fósforo hacia el interior de las células ocurre en procesos que estimulan la utilización celular de fósforo (p. ej., la glucólisis). En general, este desplazamiento sólo produce un descenso leve y transitorio del fósforo en plasma, pero si existe déficit de fósforo intracelular, el fósforo plasmático puede disminuir de manera significativa dando lugar a síntomas de hipofosfatemia aguda. La infusión de glucosa estimula la liberación de insulina, lo que lleva a la entrada de glucosa y fósforo al interior de las células. El fósforo se utiliza entonces durante la glucólisis y otros procesos metabólicos. Un fenómeno similar puede ocurrir durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética, y estos pacientes suelen tener una depleción de fósforo debido a pérdidas urinarias de éste. La **reintroducción de alimentos** en pacientes con malnutrición proteico-calórica da lugar a anabolismo, lo que ocasiona una demanda celular significativa de fósforo. El aumento de la captación de fósforo para ser incorporado a los nuevos compuestos sintetizados que lo contienen causa hipofosfatemia, que puede ser grave y sintomática. La hipofosfatemia tras la reintroducción de alimentos ocurre con frecuencia durante el tratamiento de la anorexia nerviosa. Puede producirse durante el tratamiento de niños con malnutrición de cualquier causa, como la fibrosis quística, la enfermedad de Crohn, quemaduras, abandono, infección crónica o inanición. La hipofosfatemia suele tener lugar durante

Tabla 55-9 Causas de hipofosfatemia

DESPLAZAMIENTOS TRANSCELULARES
Infusión de glucosa
Insulina
Realimentación
Nutrición parenteral total
Alcalosis respiratoria
Crecimiento tumoral
Trasplante de médula ósea
Síndrome del hueso hambriento
DISMINUCIÓN DEL APORTE
Nutricional
Lactantes prematuros
Fórmula con bajo contenido en fósforo
Antiácidos y otros quelantes de fósforo
PÉRDIDAS RENALES
Hiperparatiroidismo
Péptido relacionado con la hormona paratiroidea
Raquitismo hipofosfatémico ligado al X (OMIM 307800)
Hiperproducción del factor de crecimiento fibroblástico-23
Raquitismo inducido por tumor
Síndrome de McCune-Albright
Síndrome del nevus epidérmico
Neurofibromatosis
Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (OMIM 193100)
Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo (OMIM 241520)
Síndrome de Fanconi
Enfermedad de Dent (OMIM 300009/300555)
Raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria (OMIM 241530)
Nefrolitiasis/osteoporosis hipofosfatémica tipo 1 (OMIM 612286)
Nefrolitiasis/osteoporosis hipofosfatémica tipo 2 (OMIM 612287)
Expansión de volumen y líquidos intravenosos
Acidosis metabólica
Diuréticos
Glucosuria
Glucocorticoides
Trasplante renal
MULTIFACTORIAL
Déficit de vitamina D
Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1 (OMIM 264700)
Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 2 (OMIM 277440)
Alcoholismo
Sepsis
Diálisis

OMIM hace referencia al número en la base de datos online de la Herencia Mendeliana en el ser Humano (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

booksmedicos.org

los primeros 5 días posteriores a la reanudación de la alimentación y se previene mediante un aumento gradual de la nutrición con suplementos adecuados. La nutrición parenteral total sin el fósforo adecuado puede dar lugar a hipofosfatemia.

El fósforo se desplaza hacia el espacio intracelular durante la alcalosis respiratoria y durante la recuperación de una acidosis respiratoria. Un descenso agudo de la concentración de dióxido de carbono, al aumentar el pH intracelular, estimula la glucólisis, dando lugar a la utilización intracelular de fósforo e hipofosfatemia. Como la alcalosis metabólica tiene menos efecto sobre el pH intracelular (el dióxido de carbono difunde a través de las membranas celulares mucho más rápido que el bicarbonato), hay un mínimo desplazamiento transcelular del fósforo con la alcalosis metabólica.

Los **tumores** que crecen con rapidez, como los asociados a leucemias y linfomas, pueden dar lugar a una significativa utilización de fósforo y a hipofosfatemia. Un fenómeno similar puede ocurrir durante la reconstitución hematopoyética que sigue a un trasplante de médula ósea. En el **síndrome del hueso hambriento,** el hueso capta con avidez fósforo, junto con calcio y magnesio, lo que puede producir déficit plasmático de los tres iones. Este síndrome es más frecuente tras paratiroidectomía por hiperparatiroidismo debido a que el estímulo para la disolución de hueso es eliminado de forma aguda, pero la síntesis de hueso continúa.

La deficiencia nutricional de fósforo es poco frecuente, ya que la mayoría de los alimentos lo contiene. Sin embargo, los lactantes son especialmente susceptibles debido a su alta demanda de fósforo necesario para el crecimiento, sobre todo del esqueleto. Los lactantes de muy bajo peso al nacer tienen un crecimiento del esqueleto especialmente rápido y pueden desarrollar déficit de fósforo y raquitismo si son alimentados con leche materna o con fórmula para lactantes a término. Hay también un déficit relativo de calcio. Un aporte adicional de calcio y fósforo, utilizando complementos con la leche materna o una fórmula especial para prematuros, evita esta complicación. El déficit de fósforo, en ocasiones concomitante con déficit de calcio y vitamina D, ocurre en lactantes a los que no se les da suficiente leche o que reciben un sustituto de la leche nutricionalmente inadecuado.

Los **antiácidos** que contienen hidróxido de aluminio se unen al fósforo de la dieta y al fósforo secretado, y evitan su absorción. Este proceso puede causar déficit de fósforo y raquitismo en niños en plena etapa de desarrollo. Un mecanismo similar causa hipofosfatemia en pacientes tratados en exceso por hiperfosfatemia con quelantes del fósforo. En niños con insuficiencia renal, que en general tienen hiperfosfatemia, la adición de la diálisis a los quelantes del fósforo aumenta el riesgo de hipofosfatemia iatrogénica. Esta complicación, más común en lactantes, puede empeorar la osteodistrofia renal.

Las pérdidas renales excesivas de fósforo ocurren en varios trastornos, tanto adquiridos como hereditarios. Debido a que la PTH inhibe la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal, el **hiperparatiroidismo** produce hipofosfatemia (v. cap. 573). Sin embargo, la manifestación clínica predominante es la hipercalcemia, y la hipofosfatemia suele ser asintomática. El nivel de fósforo en el hiperparatiroidismo no es excesivamente bajo y no existe una pérdida continua de fósforo, porque se alcanza un nuevo equilibrio estacionario con el nivel plasmático más bajo de fósforo. La excreción renal, por tanto, no supera a la ingesta a largo plazo. Algunas enfermedades malignas producen en ocasiones un péptido relacionado con la PTH, que provoca los mismos efectos que esta hormona y causa hipofosfatemia e hipercalcemia.

Varias enfermedades pueden causar pérdida de fósforo, hipofosfatemia y raquitismo como resultado de un exceso de FGF-23 (v. cap. 51). Estos trastornos comprenden el **raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X,** la **osteomalacia inducida por tumores,** el **raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante** y el **autosómico recesivo.** Las mutaciones heterocigotas en un transportador de potasio o en un regulador del transporte de fosfato en el túbulo proximal causan hipofosfatemia, osteoporosis y nefrolitiasis **(nefrolitiasis/osteoporosis hipofosfatémica tipo 1 o 2).**

El **síndrome de Fanconi** es un defecto generalizado del túbulo proximal que provoca una pérdida urinaria de bicarbonato, fósforo, aminoácidos, ácido úrico y glucosa (v. cap. 529). Las secuelas clínicas son el resultado de la acidosis metabólica y a la hipofosfatemia. En niños, una enfermedad genética subyacente, en general la cistinosis, causa a menudo síndrome de Fanconi, pero puede ser secundario a varios tóxicos y enfermedades adquiridas. Algunos pacientes presentan un síndrome de Fanconi incompleto, y la pérdida de fósforo puede ser una de sus manifestaciones.

La **enfermedad de Dent,** un trastorno ligado al cromosoma X, puede producir pérdida renal de fósforo e hipofosfatemia, aunque esto no suele estar presente en la mayoría de los casos. Otras posibles manifestaciones de esta enfermedad son proteinuria tubular, hipercalciuria, nefrolitiasis, raquitismo e insuficiencia renal crónica. La enfermedad de Dent puede ser secundaria a mutaciones en un gen que codifica un canal de cloro o gen *OCRL1,* que también puede causar el síndrome de Lowe (v. cap. 529.1). El **raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria** es un trastorno raro, descrito sobre todo en personas emparentadas de Oriente Medio. Las mutaciones de un cotransportador de sodio-fosfato causan hipofosfatemia en este síndrome, y puede haber complicaciones como nefrolitiasis y osteoporosis; el trastorno es autosómico dominante.

La acidosis metabólica inhibe la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal; además, produce un desplazamiento transcelular de fósforo fuera de las células debido al catabolismo intracelular. Este fósforo liberado se pierde después en la orina, dando lugar a una depleción de fósforo significativa, incluso aunque el fósforo plasmático sea normal. Esto suele ocurrir en la cetoacidosis diabética, en la que la pérdida renal de fósforo se ve aumentada por la diuresis osmótica. Con la corrección de la acidosis metabólica y la administración de insulina, que dan lugar a un desplazamiento transcelular de fósforo al interior de las células, se produce un descenso marcado del fósforo plasmático.

La expansión de volumen de cualquier etiología, como el hiperaldosteronismo o el SIADH, inhibe la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal. Este efecto se produce también con la administración de líquidos intravenosos a alto flujo. Los diuréticos tiazídicos y de asa pueden aumentar la excreción renal de fósforo, pero este aumento rara vez es clínicamente significativo. La glucosuria y los glucocorticoides inhiben la conservación renal de fósforo. La hipofosfatemia es frecuente tras el trasplante renal debido a pérdidas urinarias de fósforo. Las posibles explicaciones incluyen el hiperparatiroidismo secundario preexistente por la insuficiencia renal crónica, tratamiento con glucocorticoides y estimulación de FGF-23 antes del trasplante. La hipofosfatemia se resuelve generalmente en pocos meses.

Tanto las causas adquiridas como las congénitas de **déficit de vitamina D** se asocian con hipofosfatemia (v. cap. 51). La patogenia es multifactorial. El déficit de vitamina D, que disminuye la absorción intestinal de calcio, causa hiperparatiroidismo secundario que conduce a un aumento de la pérdida urinaria de fosfato. La ausencia de vitamina D disminuye la absorción intestinal de fósforo y reduce de forma directa la reabsorción renal de fósforo. La manifestación clínica dominante es el raquitismo, aunque algunos pacientes presentan una debilidad muscular que puede estar relacionada con la deficiencia de fósforo.

El alcoholismo es la causa más común de hipofosfatemia grave en los adultos. Afortunadamente, muchos de los factores de riesgo que predisponen a los alcohólicos adultos a la hipofosfatemia no suelen estar presentes en los adolescentes (p. ej., malnutrición, abuso de antiácidos, episodios recurrentes de cetoacidosis diabética). La hipofosfatemia ocurre a menudo en la sepsis, aunque el mecanismo no está claro. La hemodiálisis agresiva y prolongada, como la utilizada para el tratamiento de la ingesta de metanol o etilenglicol, puede producir hipofosfatemia.

Manifestaciones clínicas

Existen manifestaciones agudas y crónicas de hipofosfatemia. El raquitismo se produce en niños con déficit prolongado de fósforo. Las características clínicas del raquitismo se describen en el capítulo 51.

La hipofosfatemia grave, típicamente inferior a 1,0-1,5 mg/dl, puede afectar a cualquier órgano corporal porque el fósforo tiene un papel crítico en el mantenimiento de la energía celular adecuada. El fósforo es un componente del ATP y es necesario para la glucólisis. Con un fósforo inadecuado, los niveles de 2,3-difosfoglicerato de los eritrocitos disminuyen, alterando la liberación de oxígeno a los tejidos. La hipofosfatemia grave puede producir hemólisis y disfunción de los leucocitos. La hipofosfatemia crónica causa debilidad muscular proximal y atrofia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En la unidad de cuidados intensivos, el déficit de fósforo puede retardar la retirada de la ventilación mecánica o causar insuficiencia respiratoria aguda. La **rabdomiólisis** es la complicación más común de la hipofosfatemia aguda, generalmente en el contexto de un desplazamiento transcelular agudo de fósforo al interior de las células en un niño con depleción crónica de fósforo (p. ej., anorexia nerviosa). La rabdomiólisis es en cierto modo protectora en tanto existe liberación celular de fósforo. Otras manifestaciones de la hipofosfatemia grave son disfunción cardíaca y síntomas neurológicos, como temblor, parestesias, ataxia, convulsiones, delirio y coma.

Diagnóstico

La historia clínica y los datos básicos de laboratorio sugieren a menudo la etiología de la hipofosfatemia. La historia clínica debe investigar la nutrición, los fármacos y los trastornos familiares. La hipofosfatemia y el raquitismo en niños pequeños por lo demás sanos sugieren un defecto genético de la conservación renal de fósforo, síndrome de Fanconi, uso inapropiado de antiácidos, mala nutrición, déficit de vitamina D o un defecto genético en el metabolismo de esta vitamina. El paciente con síndrome de Fanconi suele tener acidosis metabólica, glucosuria, aminoaciduria y un nivel bajo de ácido úrico en plasma. La medición de la 25-hidroxivitamina D y la 1,25-dihidroxivitamina D, del calcio y de la PTH diferencia los diversos trastornos que cursan con déficit de vitamina D de la pérdida renal primaria de fósforo (v. cap. 51). El hiperparatiroidismo se distingue con facilidad por la presencia de PTH y de valores de calcio en plasma elevados.

Tratamiento

El nivel plasmático de fósforo, la presencia de síntomas, la probabilidad de depleción crónica y la presencia de pérdidas continuas marcan el enfoque terapéutico. La hipofosfatemia leve no requiere tratamiento, a menos que la situación clínica sugiera la presencia de depleción crónica de fósforo o que haya pérdidas persistentes. El fósforo oral puede producir diarrea, por lo que las dosis deben fraccionarse. El tratamiento intravenoso es eficaz en pacientes que tienen déficit grave o que no toleran la medicación oral. El fósforo intravenoso se encuentra disponible como fosfato sódico o fosfato potásico; la elección se basa habitualmente en el nivel plasmático de potasio del paciente. Las dosis iniciales son de 0,08-0,16 mmol/kg a pasar en 6 horas. Los preparados orales de fósforo están disponibles con cantidades variables de sodio y potasio. Ésta es una consideración importante, porque algunos pacientes pueden no tolerar la carga de potasio, mientras que el suplemento de éste puede ser útil en enfermedades como el síndrome de Fanconi y la malnutrición. Las dosis orales de mantenimiento son de 2-3 mmol/kg, fraccionadas.

La única intervención necesaria en lactantes con aporte inadecuado es el aumento de fósforo en la dieta. También otros pacientes pueden beneficiarse de este aumento de fósforo, que se adquiere con facilidad a partir de productos lácteos. Se deben suprimir los antiácidos quelantes de fósforo en pacientes con hipofosfatemia. Algunas enfermedades requieren tratamiento específico (v. cap. 51).

HIPERFOSFATEMIA

Etiología y fisiopatología

La insuficiencia renal es la causa más común de hiperfosfatemia y su gravedad es proporcional al grado de deterioro de la función renal (v. cap. 535). Esto ocurre porque la absorción gastrointestinal de la amplia ingesta de fósforo en la dieta no está regulada y los riñones en general excretan este fósforo. A medida que se deteriora la función renal, el descenso de la reabsorción de fósforo puede verse compensado. Cuando la función renal es inferior a un 30% de la normal, suele aparecer hiperfosfatemia, aunque el momento en el que se desarrolla puede variar considerablemente en función de la ingesta de fósforo en la dieta. Muchas de las otras causas de hiperfosfatemia tienen más posibilidad de aparecer en el contexto de insuficiencia renal (tabla 55-10).

El contenido celular de fósforo es alto en relación con el fósforo plasmático, y la lisis celular puede liberar cantidades sustanciales de fósforo. Ésta es la causa de la hiperfosfatemia en el **síndrome de lisis tumoral,** la **rabdomiólisis** y la **hemólisis aguda.** Estos trastornos provocan además una liberación concomitante de potasio y un riesgo de hiperpotasemia. La hiperuricemia y la hipocalcemia son características adicionales de la lisis tumoral y de la rabdomiólisis, mientras que la hiperbilirrubinemia indirecta y los niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) están a menudo presentes en la hemólisis. Un aumento de la creatinina fosfocinasa (CPK) es sugerente de rabdomiólisis. Durante la acidosis láctica o la cetoacidosis diabética se produce una disminución de la utilización del fósforo por parte de las células y el fósforo se desplaza al espacio extracelular. Esto se resuelve al corregir el problema subyacente y sobre todo en la cetoacidosis diabética, en la que los pacientes pueden sufrir hipofosfatemia como resultado de la pérdida renal previa de fósforo.

Tabla 55-10 Causas de hiperfosfatemia

DESPLAZAMIENTOS TRANSCELULARES
Síndrome de lisis tumoral
Rabdomiólisis
Hemólisis aguda
Cetoacidosis diabética y acidosis láctica
AUMENTO DEL APORTE
Enemas y laxantes
Leche de vaca en lactantes
Tratamiento de la hipofosfatemia
Intoxicación por vitamina D
EXCRECIÓN DISMINUIDA
Insuficiencia renal
Hipoparatiroidismo o seudohipoparatiroidismo (OMIM 146200/603233/103580/241410/203330)
Acromegalia
Hipertiroidismo
Calcinosis tumoral con hiperfosfatemia (OMIM 211900)

OMIM hace referencia al número en la base de datos online de la Herencia Mendeliana en el ser Humano (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

La excesiva ingesta de fósforo es especialmente peligrosa en niños con insuficiencia renal. Los recién nacidos tienen mayor riesgo porque su función renal en general se encuentra disminuida durante los primeros meses de vida. Además, se les pueden administrar de forma errónea dosis de fósforo indicadas para niños más grandes o adultos. Los lactantes alimentados con leche de vaca, que tiene un mayor contenido en fósforo que la leche materna o la fórmula, pueden desarrollar hiperfosfatemia. Algunos **enemas rápidos** tienen un alto contenido en fósforo que puede ser absorbido, sobre todo en los pacientes con íleo. Los lactantes y niños con enfermedad de Hirschsprung son especialmente vulnerables. Suele haber hipernatremia asociada debido a la absorción de sodio y a la pérdida de agua por diarrea. Los laxantes de fósforo sódico pueden producir hiperfosfatemia si la dosis es excesiva o si hay insuficiencia renal. La hiperfosfatemia puede ocurrir en niños que reciben un tratamiento demasiado agresivo para la hipofosfatemia. La intoxicación por vitamina D produce una excesiva absorción gastrointestinal tanto de calcio como de fósforo, y la supresión de la PTH por la hipercalcemia disminuye la excreción renal de fósforo.

La ausencia de PTH en el **hipoparatiroidismo** o la falta de respuesta a esta hormona en el **seudohipoparatiroidismo** producen hiperfosfatemia debido a un aumento en la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal del riñón (v. caps. 571 y 572). La hipocalcemia asociada es responsable de los síntomas clínicos. La hiperfosfatemia en el hipertiroidismo o en la acromegalia suele ser leve. Es secundaria a un aumento de la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal por efecto de la tiroxina o la hormona del crecimiento. El exceso de tiroxina puede producir también reabsorción ósea, que puede contribuir a la hiperfosfatemia y causar hipercalcemia. Los pacientes con **calcinosis tumoral familiar** (un raro trastorno autosómico recesivo) tienen hiperfosfatemia como resultado de una disminución renal de la excreción de fosfato y calcificaciones heterotópicas. La enfermedad puede ser secundaria a mutaciones en los genes de una glucosiltransferasa, de la fosfatonina FGF-23 o el gen de Klotho, que codifica el correceptor de FGF-23.

booksmedicos.org

Manifestaciones clínicas

Las principales consecuencias clínicas de la hiperfosfatemia son la hipocalcemia y las calcificaciones sistémicas. Es probable que la hipocalcemia se deba al depósito tisular de sales de calcio-fósforo, a la inhibición de la producción de 1,25-dihidroxivitamina D y a la disminución de la reabsorción ósea. La hipocalcemia sintomática ocurrirá con mayor probabilidad cuando el nivel de fósforo aumente rápidamente o cuando estén presentes trastornos que predispongan a la hipocalcemia (p. ej., insuficiencia renal crónica, rabdomiólisis). La calcificación sistémica se produce porque se sobrepasa la solubilidad del calcio y del fósforo en el plasma. Se piensa que esto ocurre cuando el producto calcio plasmático × fósforo plasmático, medidos ambos en mg/dl, es > 70. Desde el punto de vista clínico, este trastorno suele ser aparente en la conjuntiva, donde se manifiesta como sensación de cuerpo extraño, eritema e inyección conjuntival. La hipoxia por la calcificación pulmonar y la insuficiencia renal por la nefrocalcinosis constituyen manifestaciones más graves.

Diagnóstico

Es necesario determinar la creatinina plasmática y el BUN en cualquier paciente con hiperfosfatemia. La historia clínica se debe centrar en la ingesta de fósforo y en la presencia de enfermedades crónicas que puedan causar hiperfosfatemia. Puede estar indicada la determinación del potasio, ácido úrico, calcio, LDH, bilirrubina, hemoglobina y CPK en caso de sospecha de rabdomiólisis, lisis tumoral o hemólisis. Con hiperfosfatemia leve e hipocalcemia significativa, la determinación del nivel sérico de PTH sirve para distinguir entre hipoparatiroidismo y seudohipoparatiroidismo.

Tratamiento

El tratamiento de la hiperfosfatemia aguda depende de su gravedad y de la causa. La hiperfosfatemia leve en un paciente con una función renal razonable se resuelve sola, aunque la resolución también puede acelerarse restringiendo el fósforo en la dieta. Si la función del riñón no está deteriorada, los líquidos intravenosos pueden mejorar la excreción renal de fósforo. En casos de hiperfosfatemia más significativa o en una situación como la lisis tumoral o la rabdomiólisis, en la que la generación endógena de fósforo es probable que continúe, la asociación de algún quelante oral de fósforo evita la absorción del fósforo de la dieta y puede eliminarlo del organismo uniéndose al que es normalmente secretado y absorbido en el tracto gastrointestinal. Los quelantes del fósforo son más eficaces cuando se administran con la comida. Los que contienen hidróxido de aluminio son especialmente eficaces, pero el carbonato cálcico es una buena alternativa y puede preferirse si hay que tratar una hipocalcemia concomitante. La preservación de la función renal, por ejemplo con diuresis elevada en la rabdomiólisis o en la lisis tumoral, es una ayuda significativa porque permite la excreción continua de fósforo. Si la hiperfosfatemia no responde al tratamiento conservador, en especial si se desarrolla insuficiencia renal, puede ser necesaria la diálisis para aumentar la eliminación de fósforo.

La restricción de fósforo en la dieta es necesaria para aquellas enfermedades que ocasionan hiperfosfatemia crónica. Sin embargo, dichas dietas suelen ser difíciles de seguir debido a la abundancia de fósforo en diversos alimentos. La restricción en la dieta es a menudo suficiente en enfermedades como el hipoparatiroidismo y la insuficiencia renal leve. Para la hiperfosfatemia más problemática, como en casos de insuficiencia renal moderada y nefropatía terminal, los quelantes del fósforo suelen ser necesarios. Éstos incluyen el carbonato cálcico, el acetato de calcio, el sevelámero y el lantano. Los quelantes del fósforo que contienen aluminio ya no se usan en la insuficiencia renal crónica debido al riesgo de toxicidad por aluminio. La diálisis elimina directamente fósforo de la sangre en los pacientes con nefropatía terminal, pero es sólo un tratamiento añadido a la restricción de la dieta y a los quelantes de fósforo, ya que la eliminación de éste por la diálisis no es lo suficientemente eficaz como para mantener una ingesta normal con la dieta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

55.7 Equilibrio acidobásico

Larry A. Greenbaum

FISIOLOGÍA ACIDOBÁSICA

Introducción y terminología

Los trastornos crónicos leves del estado acidobásico pueden interferir con el crecimiento y desarrollo normal, mientras que los cambios agudos graves del pH pueden ser mortales. El control del equilibrio acidobásico depende de los riñones, los pulmones y de los tampones intra y extracelulares.

Un pH normal oscila entre 7,35 y 7,45. Existe una relación inversa entre el pH y la concentración de iones hidrógeno. A un pH de 7,40, la concentración de iones hidrógeno es de 40 nanomoles/l. En contraste, una concentración de sodio sérica normal, 140 mEq/l, es más de 1 millón de veces mayor. El mantenimiento de un pH normal es necesario porque los iones hidrógeno son muy reactivos y tienen una tendencia especial a combinarse con proteínas, alterando su función.

Un **ácido** es una sustancia que libera («dona») un ion hidrógeno (H^+). Una base es una sustancia que acepta un ion hidrógeno. Un ácido (HA) puede disociarse en un ion hidrógeno y una base conjugada (A^-), como se muestra a continuación:

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

Un ácido fuerte está altamente disociado; así, en esta reacción hay poca cantidad de HA. Un ácido débil se encuentra poco disociado; no todos los iones hidrógeno son liberados de un HA. A^- actúa como una base cuando la reacción química de arriba se desplaza hacia la izquierda. Estas reacciones están en equilibrio. Cuando se añade HA al sistema, hay disociación de parte de HA hasta que las concentraciones de H^+ y A^- aumenten lo suficiente como para alcanzar un nuevo equilibrio. La adición de iones hidrógeno da lugar a un descenso de A^- y a un aumento de HA. La adición de A^- produce una disminución de iones hidrógeno y un aumento de HA.

Los **tampones** o **amortiguadores** son sustancias que atenúan el cambio en el pH que ocurre cuando se añaden ácidos o bases al organismo. Dada la extremadamente baja concentración de iones hidrógeno en el cuerpo a un pH fisiológico, sin tampones una pequeña cantidad de iones hidrógeno podría causar un descenso muy marcado del pH. Los tampones evitan el descenso del pH uniéndose a los iones hidrógeno añadidos, como se muestra a continuación:

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

El aumento en la concentración de iones hidrógeno desplaza esta reacción a la derecha. De forma similar, cuando se añaden bases al organismo, los tampones evitan el aumento del pH liberando iones hidrógeno, como se muestra a continuación:

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

Los mejores tampones son ácidos y bases débiles. Ello se debe a que un tampón actúa mejor cuando está disociado al 50% (p. ej., la mitad HA y la mitad A^-). El pH al cual el tampón está disociado al 50% es su *pK* (constante de ionización de un ácido). Los mejores tampones fisiológicos tienen un pK cercano a 7,40. La concentración de un tampón y su pK determinan su eficacia (capacidad de tamponamiento). Cuando el pH es menor que el pK de un tampón, hay más HA que A^-. A un pH mayor que el pK, hay más A^- que HA.

Tampones fisiológicos

Los tampones bicarbonato y no bicarbonato protegen al organismo frente a cambios intensos de pH. El **sistema tampón de bicarbonato** se monitoriza clínicamente de manera rutinaria. Este sistema se basa en la relación existente entre el dióxido de carbono (CO_2) y el bicarbonato (HCO_3^-):

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

El dióxido de carbono actúa como un ácido, el cual, tras combinarse con el agua, libera un ion hidrógeno; el bicarbonato actúa como su base conjugada, aceptando un ion hidrógeno. El pK de esta reacción es 6,1.

booksmedicos.org

Bibliografía

Carpenter TO: The expanding family of hypophosphatemic syndromes, *J Bone Miner Metab* 30:1-9, 2012.

Cupisti A, Kalantar-Zadeh K: Management of natural and added dietary phosphorus burden in kidney disease, *Semin Nephrol* 33:180-190, 2013.

Felsenfeld AJ, Levine BS: Approach to treatment of hypophosphatemia, *Am J Kidney Dis* 60:655-661, 2012.

Gattineni J, Baum M: Genetic disorders of phosphate regulation, *Pediatr Nephrol* 27:1477-1487, 2012.

Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al: Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: An updated systematic review and meta-analysis, *Lancet* 382:1268-1277, 2013.

Ladenhauf HN, Stundner O, Spreitzhofer F, et al: Severe hyperphosphatemia after administration of sodium-phosphate containing laxatives in children: Case series and systematic review of literature, *Pediatr Surg Int* 28:805-814, 2012.

Lee JY, Imel EA: The changing face of hypophosphatemic disorders in the FGF-23 era, *Pediatr Endocrinol Rev* 10:367-379, 2013.

Skipper A: Refeeding syndrome or refeeding hypophosphatemia: A systematic review of cases, *Nutr Clin Pract* 27:34-40, 2012.

Turnbull J, Lumsden D, Siddiqui A, et al: Osmotic demyelination syndrome associated with hypophosphataemia: 2 cases and a review of literature, *Acta Paediatr* 102:e164-e168, 2013.

Wesseling-Perry K, Salusky IB: Chronic kidney disease: Mineral and bone disorder in children, *Semin Nephrol* 33:169-179, 2013.

Wilson FP, Berns JS: Onco-nephrology: tumor lysis syndrome, *Clin J Am Soc Nephrol* 7:1730-1739, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La ecuación de Henderson-Hasselbalch expresa la relación entre pH, pK y las concentraciones de un ácido y su base conjugada. Esta relación es válida para cualquier tampón. La ecuación de Henderson-Hasselbalch para el bicarbonato y el dióxido de carbono es la siguiente:

$$pH = 6{,}1 + \log [HCO_3^-] / [CO_2]$$

La ecuación de Henderson-Hasselbalch para el sistema tampón del bicarbonato tiene tres variables: pH, $[HCO_3^-]$ y $[CO_2]$. Por ello, si se conocen dos de estas tres variables se puede calcular la tercera. Al usar la ecuación de Henderson-Hasselbalch es importante que el dióxido de carbono y el bicarbonato se presenten en las mismas unidades. El dióxido de carbono se expresa clínicamente en mmHg y debe multiplicarse por su constante de solubilidad, 0,03 mmol/l/mmHg, antes de usar la ecuación de Henderson-Hasselbalch. La manipulación matemática de esta ecuación da lugar a la siguiente relación:

$$[H^+] = 24 \times PCO_2 / [HCO_3^-]$$

A una concentración normal de iones hidrógeno de 40 nanomoles (pH 7,40), la presión parcial de dióxido de carbono (P_{CO_2}), que se expresa en mmHg en esta ecuación, es 40 cuando la concentración de bicarbonato es 24 mEq/l. Esta ecuación pone de manifiesto que la concentración de iones hidrógeno, y por tanto el pH, pueden determinarse a partir del cociente entre la P_{CO_2} y la concentración de bicarbonato.

El sistema tampón del bicarbonato es muy eficaz debido a la alta concentración de bicarbonato en el cuerpo (24 mEq/l) y al hecho de que éste es un sistema abierto. El resto de los tampones corporales se encuentran en un sistema cerrado. El sistema tampón del bicarbonato es abierto porque los pulmones aumentan la excreción de dióxido de carbono cuando se incrementa la concentración sanguínea de dióxido de carbono. Cuando se añade ácido al organismo tiene lugar la siguiente reacción:

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

En un sistema cerrado, el CO_2 aumentaría. La mayor concentración de CO_2 conduciría a un aumento en la reacción inversa:

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

Esto incrementaría la concentración de iones hidrógeno, limitando la capacidad de tamponamiento del bicarbonato. Sin embargo, como los pulmones eliminan el exceso de dióxido de carbono, la reacción inversa no aumenta; este hecho mejora la capacidad de tamponamiento del bicarbonato. El mismo principio rige la adición de bases, porque el pulmón disminuye la eliminación de dióxido de carbono evitando la disminución del nivel de éste. La ausencia de cambio en la concentración de CO_2 aumenta de forma considerable la capacidad de tamponamiento del sistema del bicarbonato.

Los **tampones no bicarbonato** son las proteínas, el fosfato y el hueso. Los tampones proteicos son proteínas extracelulares, en su mayoría albúmina, y proteínas intracelulares, como la hemoglobina. Las proteínas son tampones eficaces en gran parte por la presencia del aminoácido histidina, que tiene una cadena lateral que puede unir o liberar iones hidrógeno. El pK de la histidina varía un poco dependiendo de su posición en la molécula proteica, pero su pK medio es de aproximadamente 6,5, bastante parecido a un pH normal (7,4) para hacer que la histidina sea un tampón eficaz. La hemoglobina y la albúmina tienen 34 y 16 moléculas de histidina, respectivamente.

El fosfato puede unir hasta 3 moléculas de hidrógeno, de manera que puede existir en forma de PO_4^{3-}, HPO_4^{2-}, $H_2PO_4^{1-}$ o H_3PO_4. Sin embargo, a un pH fisiológico, la mayor parte del fosfato existe en forma de HPO_4^{2-} o $H_2PO_4^{1-}$. El $H_2PO_4^{1-}$ es un ácido y el HPO_4^{2-} es su base conjugada:

$$H_2PO_4^{1-} \leftrightarrow H^+ + HPO_4^{2-}$$

El pK de esta reacción es 6,8, por lo que el fosfato es un tampón eficaz. La concentración de fosfato en el espacio extracelular es relativamente baja, lo que limita la capacidad global de tampón del fosfato; es menos importante que la albúmina. Sin embargo, el fosfato se encuentra a una concentración más alta en la orina, donde constituye un tampón significativo. En el espacio intracelular, la mayor parte del fosfato está unida covalentemente a moléculas orgánicas (p. ej., ATP), pero todavía actúa como un tampón eficaz.

El hueso es un tampón importante; actúa como base (está compuesto por sustancias como el bicarbonato sódico y el carbonato cálcico) y por ello su disolución da lugar a liberación de bases. Esta liberación puede tamponar una carga de ácido, aunque a expensas de la densidad ósea si tiene lugar durante un período prolongado. Por el contrario, la formación de hueso, al consumir bases, ayuda a tamponar un exceso de las mismas.

Clínicamente se mide el pH extracelular, pero es el pH intracelular el que afecta a la función de la célula. Es innecesario medir el pH intracelular porque sus cambios van en paralelo a las variaciones del pH extracelular. Sin embargo, el cambio del pH intracelular tiende a ser menor que el producido en el extracelular, debido a la mayor capacidad de tamponamiento del espacio intracelular.

EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO NORMAL

Los pulmones y los riñones mantienen un equilibrio acidobásico normal. El dióxido de carbono generado durante el metabolismo normal es un ácido débil. Los pulmones evitan un aumento de la P_{CO_2} en la sangre al eliminar el CO_2 que produce el organismo. Su producción varía en función de las necesidades metabólicas del organismo y aumenta, por ejemplo, con la actividad física. La rápida respuesta pulmonar a los cambios de la concentración de CO_2 ocurre a través de una detección central de la P_{CO_2} y el consiguiente aumento o disminución de la ventilación para mantener una P_{CO_2} normal (35-45 mmHg). Un aumento de la ventilación disminuye la P_{CO_2} y una disminución de la ventilación la aumenta.

Los riñones excretan ácidos endógenos. Un adulto produce normalmente 1-2 mEq/kg/24 horas de iones hidrógeno. Los niños producen en general 2-3 mEq/kg/24 horas. Las tres fuentes principales de iones hidrógeno son el metabolismo de las proteínas de la dieta, el metabolismo incompleto de los carbohidratos y la grasa, y las pérdidas de bicarbonato en las heces. Como el metabolismo de las proteínas genera iones hidrógeno, la producción endógena de ácido varía con la ingesta proteica. La oxidación completa de los carbohidratos y la grasa a dióxido de carbono y agua no genera iones hidrógeno; los pulmones eliminan el dióxido de carbono. Sin embargo, el metabolismo incompleto de los hidratos de carbono y las grasas produce iones hidrógeno. Por ejemplo, el metabolismo incompleto de la glucosa puede generar ácido láctico y el metabolismo incompleto de los triglicéridos puede producir cetoácidos como el ácido β-hidroxibutírico y el ácido acetoacético. Siempre existe cierto metabolismo basal incompleto que contribuye a la producción endógena de ácido. Este factor aumenta en situaciones patológicas, como la acidosis láctica y la cetoacidosis diabética. La pérdida de bicarbonato en las heces es la tercera fuente en importancia de producción endógena de ácido. El estómago secreta iones hidrógeno, pero la mayor parte del tracto gastrointestinal restante secreta bicarbonato y el efecto neto es una pérdida corporal de éste. Para secretar bicarbonato, las células del intestino producen iones hidrógeno que son liberados al torrente sanguíneo. Por cada molécula de bicarbonato que se pierde por las heces, el cuerpo gana un ion hidrógeno. Esta fuente de producción endógena de ácido suele ser mínima, pero puede aumentar de forma significativa en un paciente con diarrea.

Los iones hidrógeno que provienen de la producción endógena de ácido son neutralizados por el bicarbonato y pueden producir un descenso de la concentración de HCO_3^-. Los riñones regeneran este bicarbonato secretando iones hidrógeno. Los pulmones no pueden regenerar el HCO_3^- aunque la pérdida de dióxido de carbono disminuye la concentración de iones hidrógeno, como se indica en la siguiente reacción:

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

Un descenso de la concentración de CO_2 hace que la reacción se desplace hacia la derecha, lo que disminuye la concentración de iones hidrógeno, pero también reduce la concentración de bicarbonato. Durante una acidosis metabólica, la hiperventilación puede disminuir la concentración de CO_2 y de iones hidrógeno y, por tanto, aumentar el pH. Sin embargo, la acidosis metabólica subyacente sigue presente.

booksmedicos.org

De forma similar, los riñones no pueden corregir una concentración de CO_2 anormalmente alta, como se indica en la siguiente reacción:

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

Un aumento de la concentración de bicarbonato también provoca que la reacción se desplace hacia la derecha, lo que aumenta la concentración de CO_2 mientras disminuye de forma simultánea la concentración de iones hidrógeno. Durante una acidosis respiratoria, el aumento de la producción renal de bicarbonato puede disminuir la concentración de iones hidrógeno y aumentar el pH, pero no puede solucionar la acidosis respiratoria. Tanto los pulmones como los riñones pueden afectar a la concentración de iones hidrógeno y en consecuencia también al pH. Sin embargo, sólo los pulmones pueden regular la concentración de CO_2 y sólo los riñones la de bicarbonato.

Mecanismos renales

Los riñones regulan la concentración de bicarbonato sérico modificando la excreción de ácido en la orina. Esto requiere un proceso en dos etapas. En primer lugar, los túbulos renales reabsorben el bicarbonato que se filtra en los glomérulos. En segundo lugar, hay secreción tubular de iones hidrógeno. La excreción urinaria de iones hidrógeno genera bicarbonato que neutraliza la producción endógena de ácido. Las acciones tubulares necesarias para la excreción renal de ácido ocurren a lo largo de la nefrona (fig. 55-6).

La reabsorción del bicarbonato filtrado es un primer paso necesario en la regulación renal del equilibrio acidobásico. Un adulto normal tiene un FG de aproximadamente 180 l/24 horas. Este líquido entra en el espacio de Bowman con una concentración de bicarbonato que es esencialmente idéntica a la concentración plasmática, en general 24 mEq/l. Al multiplicar 180 l por 24 mEq/l se observa que más de 4.000 mEq de bicarbonato penetran todos los días en el espacio de Bowman. Este bicarbonato, si no fuera recuperado a lo largo de la nefrona, se perdería por la orina y provocaría una profunda acidosis metabólica.

El túbulo proximal recupera aproximadamente el 85% del bicarbonato filtrado (fig. 55-7). El 15% restante se recupera en zonas distales al túbulo proximal, la mayor parte en la rama ascendente del asa de Henle. Las moléculas de bicarbonato no son transportadas desde el líquido tubular al interior de las células del túbulo proximal, sino que se secretan iones hidrógeno al líquido tubular dando lugar a la transformación del bicarbonato filtrado en CO_2 y agua. La secreción de iones hidrógeno por las células del túbulo proximal lleva emparejada la generación de bicarbonato intracelular, que es transportado a través de la membrana basolateral de la célula del túbulo proximal y penetra en los capilares. El bicarbonato producido en la célula reemplaza al bicarbonato filtrado en el glomérulo.

El aumento de la reabsorción de bicarbonato por las células del túbulo proximal (resultado de un aumento de la secreción de iones hidrógeno) ocurre en una serie de situaciones clínicas. La depleción de volumen aumenta la reabsorción de bicarbonato. Ello está mediado parcialmente por la activación del sistema renina-angiotensina; la angiotensina II aumenta la reabsorción de bicarbonato. El aumento de la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal es uno de los mecanismos que intervienen en la alcalosis metabólica, que puede ocurrir en algunos pacientes con depleción de volumen. Otros estímulos que aumentan la reabsorción de bicarbonato son la hipopotasemia y un aumento de la P_{CO_2}. Ello explica en parte las observaciones de que la hipopotasemia causa alcalosis metabólica y que la acidosis respiratoria conduce a un aumento compensador de la concentración sérica de bicarbonato.

Los estímulos que disminuyen la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal pueden producir un descenso en la concentración sérica de HCO_3^-. Un descenso de la P_{CO_2} (alcalosis respiratoria) disminuye la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal, mediando en parte el descenso de la concentración sérica de HCO_3^- que compensa la alcalosis respiratoria. La hormona paratiroidea disminuye la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal; el hiperparatiroidismo puede causar una acidosis metabólica leve. Una serie de fármacos y enfermedades causan acidosis metabólica alterando la reabsorción de HCO_3^- en el túbulo proximal. Un ejemplo es el fármaco acetazolamida, que inhibe directamente la anhidrasa carbónica, y muchos trastornos que causan una ATR proximal (v. cap. 329).

Una vez recuperado el bicarbonato filtrado, los riñones llevan a cabo un segundo paso en la regulación renal del equilibrio acidobásico: la excreción de la producción endógena de ácido. Ésta ocurre fundamentalmente en el tubo colector; el túbulo distal desempeña un papel menor.

Junto con la secreción de iones hidrógeno por parte de las células tubulares que revisten el tubo colector, la excreción adecuada de ácido endógeno requiere la presencia de tampones en la orina. Las bombas de hidrogeniones en el tubo colector no pueden disminuir el pH urinario por debajo de 4,5. La concentración de iones hidrógeno a un pH de 4,5 es menor de 0,04 mEq/l; se requerirían más de 25 l de agua con un pH

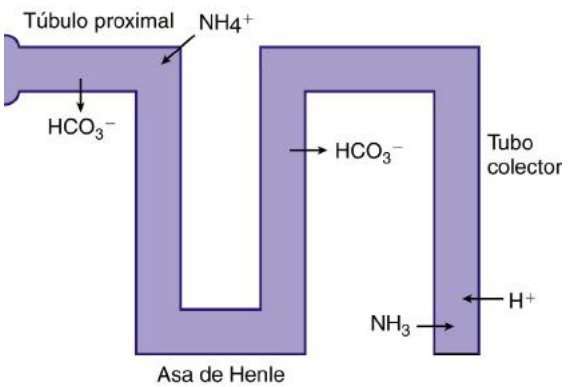

Figura 55-6 Regiones del túbulo implicadas en el equilibrio acidobásico. El túbulo proximal es el sitio donde se recupera la mayor parte del bicarbonato filtrado, a pesar de que otros tramos a lo largo de la nefrona, especialmente la rama gruesa ascendente del asa de Henle, reabsorben parte del bicarbonato filtrado. El conducto colector es la zona principal para la secreción de iones de hidrógeno que acidifican la orina. El túbulo proximal genera el amoníaco que sirve como tampón urinario en el conducto colector.

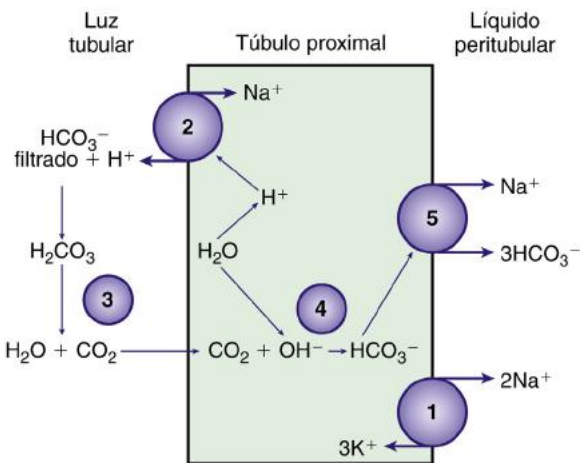

Figura 55-7 Reabsorción del bicarbonato filtrado en el túbulo proximal. La Na^+, K^+-ATPasa *(1)* excreta sodio a través de la membrana celular basolateral, manteniendo una baja concentración de sodio intracelular. La baja concentración de sodio intracelular proporciona la energía para el antiportador Na^+,K^+ *(2)*, que intercambia el sodio de la luz tubular por iones de hidrógeno intracelulares. Los iones de hidrógeno que se secretan en el lumen tubular se combinan a continuación con el bicarbonato filtrado para generar ácido carbónico. A partir del ácido carbónico (H_2CO_3) se produce CO_2 y agua. Esta reacción es catalizada por la anhidrasa carbónica luminal *(3)*. El CO_2 difunde al interior de la célula y se combina con los iones OH^- para generar bicarbonato. Esta reacción es catalizada por una anhidrasa carbónica intracelular *(4)*. La disociación del agua genera un ion OH^- y un ion H^+. El antiportador Na^+,K^+ *(2)* segrega los iones de hidrógeno. Los iones bicarbonato atraviesan la membrana basolateral y entran en la sangre a través del cotransportador $3HCO_3^-/1Na^+$ *(5)*. La energía para el cotransportador $3HCO_3^-/1Na^+$ proviene del interior negativamente cargado de la célula, lo que hace que sea eléctricamente favorable para el transporte de una carga neta negativa (es decir, 3 bicarbonatos y sólo 1 sodio) fuera de la célula.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de 4,5 para excretar 1 mEq de iones hidrógeno. Un niño de 10 kg, con una producción endógena de ácido de 20 mEq de iones hidrógeno por día, necesitaría tener una diuresis diaria de más de 500 l en ausencia de tampones urinarios. Al igual que ocurre en la sangre, los tampones de la orina atenúan el descenso del pH que se produce con la incorporación de iones hidrógeno. Los dos principales tampones en la orina son el fosfato y el amoníaco.

El fosfato en la orina es proporcional al aportado en la dieta. Aunque la mayor parte del fosfato filtrado en el glomérulo es reabsorbido en el túbulo proximal, la concentración urinaria de fosfato suele ser mucho mayor que su concentración sérica. Esto permite que esta molécula sirva como tampón eficaz a través de la siguiente reacción:

$$H^+ + HPO_4^{2-} \rightarrow H_2PO_4^{1-}$$

El pK de esta reacción es 6,8, lo que hace que el fosfato sea un tampón eficaz cuando el pH de la orina desciende de 7 a 5 en el tubo colector. Aunque el fosfato es un tampón eficaz, su capacidad de tamponamiento está limitada por su concentración; no hay ningún mecanismo para aumentar la excreción urinaria de fosfato en respuesta a cambios del estado acidobásico.

En contraste, la producción de amoníaco puede modificarse, permitiendo el control de la excreción de ácido. La capacidad de tamponamiento del amoníaco se basa en su reacción con los iones hidrógeno para formar amonio:

$$NH_3 + H^+ \rightarrow NH_4^+$$

Las células del túbulo proximal son la fuente del amoníaco excretado, la mayor parte mediante el metabolismo de la glutamina, a través de las siguientes reacciones:

$$\text{Glutamina} \rightarrow NH_4^+ + \text{glutamato}^-$$
$$\text{Glutamato}^- \rightarrow NH_4^+ + \alpha\text{-cetoglutarato}^{2-}$$

El metabolismo de la glutamina genera dos iones amonio. Además, el metabolismo del α-cetoglutarato genera dos moléculas de bicarbonato. Los iones amonio son secretados a la luz del túbulo proximal mientras que las moléculas de bicarbonato salen de las células del túbulo proximal a través del cotransportador basolateral $Na^+,3HCO_3^-$ (fig. 55-6). Esto parece conseguir el objetivo de excretar iones hidrógeno (en forma de NH_4^+) y regenerar moléculas de bicarbonato. Sin embargo, los iones amonio secretados en el túbulo proximal no permanecen en la luz del túbulo. Las células de la RAG del asa de Henle reabsorben los iones amonio. El resultado final es que hay una alta concentración intersticial medular de amonio, pero el líquido tubular que entra en el tubo colector no tiene cantidades significativas de iones amonio. Es más, los iones hidrógeno que fueron secretados con el amoníaco, como iones amonio, entran al torrente sanguíneo en el túbulo proximal, anulando el efecto del bicarbonato generado en dicho túbulo. La excreción de iones amonio, y por consiguiente de iones hidrógeno, depende de las células del tubo colector.

Estas células secretan iones hidrógeno y regeneran bicarbonato, que retorna al torrente sanguíneo (fig. 55-8). El bicarbonato neutraliza la producción endógena de ácido. El fosfato y el amoníaco tamponan los iones hidrógeno secretados en el tubo colector. El amoníaco es un tampón eficaz debido a sus altas concentraciones en el intersticio medular y a que las células del tubo colector son permeables a él, pero no al amonio. A medida que el amoníaco penetra en la luz del tubo colector, el bajo pH urinario hace que casi todo el amoníaco se convierta en amonio. Este proceso mantiene una baja concentración luminal de amoníaco. Como el pH de la luz es más bajo que el del intersticio medular, hay una mayor concentración de amoníaco en el intersticio medular que en la luz tubular, lo que favorece el movimiento del amoníaco hacia dicha luz. Aunque la concentración de amonio en la luz tubular es mayor que en el intersticio, las células del tubo colector son impermeables al amonio; de esta manera se evita la difusión del amonio de forma retrógrada fuera de la luz tubular y se permite que el amoníaco sea un tampón eficaz.

Los riñones ajustan la excreción de iones hidrógeno en función de las necesidades fisiológicas. Hay variación en la producción endógena de ácido, en gran parte como resultado de la dieta y de situaciones de estrés

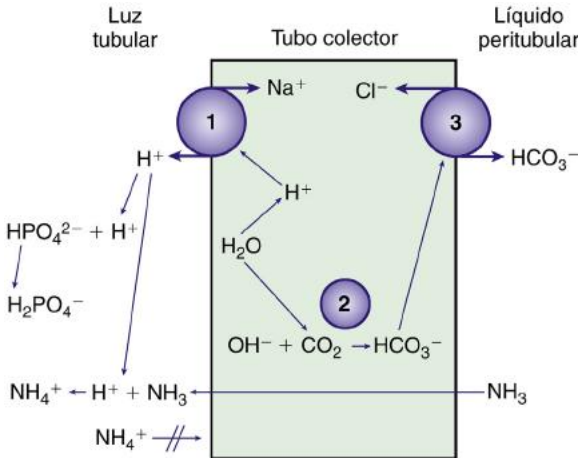

Figura 55-8 Secreción de iones de hidrógeno en el conducto colector. La disociación del agua genera un ion OH^- y un ion H^+. La H^+-ATPasa *(1)* segrega iones de hidrógeno en el lumen tubular. El bicarbonato se forma cuando un ion OH^- se combina con CO_2 en una reacción mediada por la anhidrasa carbónica *(2)*. Los iones bicarbonato atraviesan la membrana basolateral y entran en la sangre a través del intercambiador HCO_3^-/ Cl^- *(3)*. Los iones de hidrógeno en la luz tubular son tamponados por el fosfato y el amoníaco (NH_3). El NH_3 puede difundir desde el fluido peritubular a la luz tubular, pero el amonio (NH_4^+) no puede pasar a través de las células del conducto colector.

fisiopatológico, como las pérdidas de bicarbonato por la diarrea, que aumentan la necesidad de excreción de ácido. La excreción de hidrógeno aumenta por el incremento de la secreción de iones hidrógeno en el tubo colector, lo cual hace que el pH de la orina disminuya. Esta respuesta es bastante rápida y tiene lugar en el curso de las primeras horas tras una carga de ácido, pero está limitada por la capacidad de tamponamiento de la orina; las bombas de hidrógeno del tubo colector no pueden disminuir el pH por debajo de 4,5. Un aumento más significativo en la excreción de ácido requiere un incremento de la producción de amoníaco por parte del túbulo proximal para que haya más amoníaco disponible que sirva de tampón en la luz tubular del tubo colector. Esta respuesta a un pH sérico bajo alcanza su máximo en 5-6 días; la excreción de amoníaco puede aumentar aproximadamente 10 veces sobre su valor basal.

La excreción de ácido por el tubo colector aumenta en una serie de situaciones clínicas diferentes. El pH extracelular es el regulador principal de la excreción renal de ácido. Un descenso del pH extracelular, ya sea por una acidosis respiratoria o metabólica, da lugar a un aumento de la excreción renal de ácido. La aldosterona estimula la excreción de iones hidrógeno en el tubo colector, dando lugar a un aumento de la concentración sérica de bicarbonato. Esto explica la alcalosis metabólica que ocurre en el hiperaldosteronismo primario o secundario causado por depleción de volumen. La hipopotasemia aumenta la secreción de ácido, estimulando la producción de amoníaco en el túbulo proximal y aumentando la secreción de iones hidrógeno en el tubo colector. La hipopotasemia, por tanto, tiende a producir alcalosis metabólica. La hiperpotasemia tiene un efecto contrario, lo que puede conducir a una acidosis metabólica.

En pacientes con un pH aumentado, el riñón tiene dos mecanismos principales para corregir el problema. En primer lugar, se reabsorbe menos bicarbonato en el túbulo proximal, dando lugar a un aumento de las pérdidas de bicarbonato en la orina. En segundo lugar, en un número limitado de células especializadas, el proceso de secreción de iones hidrógeno por parte del tubo colector (v. fig. 55-8) puede invertirse, produciendo una secreción de bicarbonato a la luz tubular y de iones hidrógeno al líquido peritubular, de donde pasan al torrente sanguíneo.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LOS TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS

La siguiente ecuación, una modificación de la de Henderson-Hasselbalch, hace hincapié en la relación entre la P_{CO_2}, la concentración de bicarbonato y la concentración de iones hidrógeno:

booksmedicos.org

$$[H^+] = 24 \times PCO_2/[HCO_3^-]$$

Un aumento de la P_{CO_2} o un descenso de la concentración de bicarbonato incrementan la concentración de iones hidrógeno; el pH desciende. Un descenso de la P_{CO_2} o un aumento de la concentración de bicarbonato disminuyen la concentración de iones hidrógeno; el pH aumenta.

Terminología

El término **acidemia** indica un pH por debajo de lo normal (<7,35) y el término **alcalemia,** un pH por encima del normal (>7,45). Una *acidosis* es un proceso patológico que da lugar a un aumento de la concentración de iones hidrógeno y una *alcalosis* es un proceso patológico que origina un descenso de la concentración de iones hidrógeno. Mientras que la acidemia siempre se acompaña de una acidosis, un paciente puede tener acidosis y un pH bajo, normal o alto. Por ejemplo, una persona puede presentar una acidosis metabólica leve pero una alcalosis respiratoria grave de forma simultánea; el resultado neto puede ser una alcalemia. La acidemia y la alcalemia indican una alteración del pH; acidosis y alcalosis indican el proceso patológico que tiene lugar.

Un **trastorno acidobásico simple** es una alteración primaria aislada. Durante un trastorno metabólico simple hay compensación respiratoria. Con la acidosis metabólica, el descenso del pH aumenta el estímulo respiratorio, produciendo un descenso de la P_{CO_2}. El descenso de la concentración de CO_2 aumenta el pH. Se espera esta compensación respiratoria apropiada en la acidosis metabólica primaria. A pesar del descenso de la concentración de CO_2, la compensación respiratoria apropiada no es una alcalosis respiratoria, aunque en ocasiones se denomina de forma errónea *alcalosis respiratoria compensadora*. Una P_{CO_2} baja puede ser el resultado bien de una alcalosis respiratoria primaria o de una compensación respiratoria apropiada de una acidosis metabólica. Con la alcalosis metabólica primaria también tiene lugar una compensación respiratoria apropiada, aunque en este caso la concentración de CO_2 aumenta para atenuar el incremento del pH. La compensación respiratoria de un proceso metabólico ocurre con rapidez y es completa dentro de las primeras 12-24 horas; no puede sobrecompensar o normalizar el pH.

Durante un proceso respiratorio primario hay compensación metabólica, mediada por los riñones. Éstos responden a una acidosis respiratoria aumentando la excreción de iones hidrógeno, incrementando así la producción de bicarbonato y la concentración de bicarbonato sérico. Los riñones aumentan la excreción de bicarbonato para compensar una alcalosis respiratoria; la concentración sérica de bicarbonato disminuye. A diferencia de la compensación respiratoria, que se produce con rapidez, los riñones tardan 3-4 días en completar la compensación metabólica apropiada. Existe, sin embargo, un cambio compensatorio pequeño y rápido de la concentración de bicarbonato durante un proceso respiratorio primario. La compensación metabólica apropiada que se espera ante un trastorno respiratorio depende de si el proceso es agudo o crónico.

Un **trastorno acidobásico mixto** está presente cuando hay algo más que una alteración acidobásica primaria. Por ejemplo, un lactante con displasia broncopulmonar puede tener acidosis respiratoria por la enfermedad pulmonar crónica y alcalosis metabólica debida al uso de furosemida para tratar la enfermedad pulmonar crónica. De forma más llamativa, un niño con neumonía y sepsis puede presentar acidemia grave como resultado de la combinación de acidosis metabólica debida a ácido láctico y acidosis respiratoria por la insuficiencia ventilatoria.

Existen fórmulas para calcular la compensación metabólica o respiratoria apropiada para los seis trastornos simples acidobásicos primarios (tabla 55-11). En un trastorno simple se espera que haya una compensación apropiada; no es opcional. Si un paciente no tiene la compensación apropiada, se trata de un trastorno acidobásico mixto. Por ejemplo, un paciente presenta una acidosis metabólica primaria con una concentración sérica de bicarbonato de 10 mEq/l. La compensación respiratoria esperada es una concentración de CO_2 de 23 mmHg ± 2 (1,5 ×10 + 8 ± 2 = 23 ± 2; v. tabla 55-11). Si la concentración de CO_2 del paciente es superior a 25 mmHg, hay una acidosis respiratoria concomitante; la concentración de CO_2 es superior a la esperada. Un paciente puede tener una acidosis respiratoria a pesar de presentar un nivel de CO_2 por debajo del nivel «normal» de 35-45 mmHg. En este ejemplo, una concentración de dióxido de carbono por debajo de 21 mmHg indica una alcalosis respiratoria concurrente; la concentración de dióxido de carbono es inferior a la esperada.

Tabla 55-11 Compensación apropiada durante los trastornos acidobásicos

TRASTORNO	COMPENSACIÓN ESPERADA
Acidosis metabólica	$P_{CO_2} = 1,5 \times [HCO_3^-] + 8 \pm 2$
Alcalosis metabólica	P_{CO_2} aumenta 7 mmHg por cada 10 mEq/l de aumento de la $[HCO_3^-]$ sérica
ACIDOSIS RESPIRATORIA	
Aguda	$[HCO_3^-]$ aumenta 1 unidad por cada 10 mmHg de incremento de la P_{CO_2}
Crónica	$[HCO_3^-]$ aumenta 3,5 unidades por cada 10 mmHg de incremento de la P_{CO_2}
ALCALOSIS RESPIRATORIA	
Aguda	$[HCO_3^-]$ disminuye 2 unidades por cada 10 mmHg de descenso de la P_{CO_2}
Crónica	$[HCO_3^-]$ disminuye 4 unidades por cada 10 mmHg de descenso de la P_{CO_2}

Tabla 55-12 Valores normales de una gasometría arterial

pH	7,35-7,45
$[HCO_3^-]$	20-28 mEq/l
P_{CO_2}	35-45 mmHg

Diagnóstico

La realización sistemática de una gasometría arterial, junto con la historia clínica, permiten explicar por lo general el trastorno acidobásico del paciente. La valoración de la gasometría arterial requiere conocer los valores normales (tabla 55-12). En la mayoría de los casos, esto se consigue siguiendo un procedimiento en tres pasos (fig. 55-9):

- Determinar si hay acidemia o alcalemia.
- Determinar la causa de la acidemia o la alcalemia.
- Determinar si hay un trastorno mixto.

La mayoría de los pacientes con un trastorno acidobásico tienen un pH anómalo, aunque existen dos excepciones. La primera ocurre en el paciente con un trastorno mixto, en donde los dos procesos tienen efectos opuestos sobre el pH (p. ej., acidosis metabólica y alcalosis respiratoria) y causan cambios en la concentración de iones hidrógeno comparables en magnitud, aunque contrarios. La segunda excepción se da en el paciente con alcalosis respiratoria crónica simple; la compensación metabólica apropiada es, en algunas ocasiones, suficiente para normalizar el pH. En cada una de estas dos situaciones, la presencia de un trastorno acidobásico se deduce por los niveles anómalos de CO_2 y/o bicarbonato. Para determinar el trastorno acidobásico en estas situaciones se requiere pasar al tercer nivel de este proceso.

El segundo paso requiere estudiar la concentración sérica de bicarbonato y la de dióxido de carbono para establecer la causa del pH anómalo (fig. 55-9). En la mayoría de los casos existe sólo una explicación obvia de la anomalía del pH. En algunos trastornos mixtos, sin embargo, puede haber dos posibilidades (p. ej., una P_{CO_2} alta y una $[HCO_3^-]$ baja en un paciente con acidemia). En esos casos el paciente tiene dos causas de su pH anómalo (una acidosis metabólica y una acidosis respiratoria en este ejemplo), y no es necesario proceder al tercer paso.

El tercer paso requiere determinar si la compensación del paciente es apropiada. Se asume que el trastorno primario fue diagnosticado en el segundo paso y que se ha calculado ya la compensación esperada (tabla 55-11). Si la compensación es apropiada, hay un trastorno acidobásico simple. Si no es adecuada, se trata de un trastorno mixto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

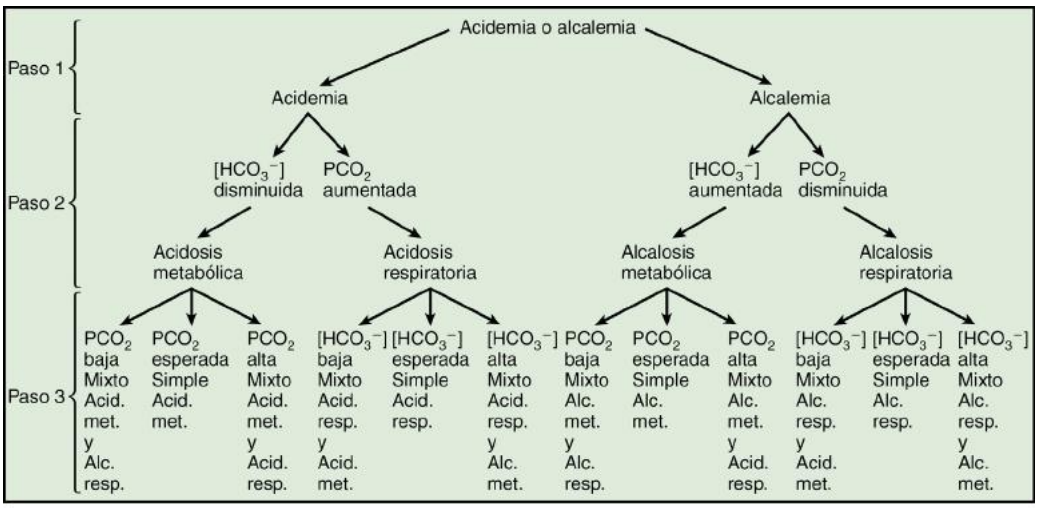

Figura 55-9 Proceso en tres pasos para interpretar los trastornos acidobásicos. En el primer paso, determinar si el pH está bajo (acidemia) o alto (alcalemia). En el segundo paso, establecer una explicación para la acidemia o la alcalemia. En el tercer paso, calcular la compensación esperada (v. tabla 55-11) y determinar si existe un trastorno mixto. Acid. met., acidosis metabólica; Acid. resp., acidosis respiratoria; Alc. met., alcalosis metabólica; Alc. resp., alcalosis respiratoria.

La identidad del trastorno secundario se establece al decidir si la compensación es demasiado pequeña o demasiado grande respecto de la esperada (fig. 55-9).

La historia clínica siempre es útil a la hora de valorar y diagnosticar pacientes con trastornos acidobásicos. Es especialmente útil en los trastornos respiratorios. La compensación metabólica esperada para un proceso respiratorio varía en función de si el proceso es agudo o crónico, lo cual sólo puede deducirse a partir de la historia clínica. Por ejemplo, la compensación metabólica para una acidosis respiratoria aguda es menor que la compensación para una acidosis respiratoria crónica. En un paciente con una acidosis respiratoria, un pequeño aumento de la concentración de bicarbonato puede ser compatible con una acidosis respiratoria aguda simple o con un trastorno mixto (una acidosis respiratoria crónica y una acidosis metabólica). Sólo la historia clínica permite diferenciar entre estas posibilidades. Conocer la duración del proceso respiratorio y la presencia o ausencia de un factor de riesgo para acidosis metabólica (p. ej., diarrea) permite llegar a la conclusión correcta.

ACIDOSIS METABÓLICA

La acidosis metabólica ocurre con frecuencia en niños hospitalizados; la diarrea es la causa más común. En un paciente con un problema médico desconocido, la presencia de acidosis metabólica sirve a menudo de ayuda desde el punto de vista diagnóstico, ya que sugiere un diagnóstico diferencial relativamente pequeño.

Los pacientes con acidosis metabólica tienen una concentración de bicarbonato sérico baja, aunque no todos los pacientes con una concentración de bicarbonato sérico baja tienen acidosis metabólica. La excepción es el paciente con alcalosis respiratoria, que origina un descenso del nivel sérico de bicarbonato como parte de la compensación renal adecuada. En un paciente con acidosis metabólica aislada se produce un descenso predecible de la concentración sanguínea de CO_2, como se muestra a continuación:

$$PCO_2 = 1{,}5 \times [HCO_3^-] + 8 \pm 2$$

Si la compensación respiratoria no es apropiada, se trata de un trastorno acidobásico mixto. Si la P_{CO_2} es mayor que la prevista, entonces el paciente tiene una acidosis respiratoria concurrente. Una P_{CO_2} inferior a la esperada indica una alcalosis respiratoria concurrente o, menos frecuentemente, una alcalosis respiratoria aislada. Como la compensación respiratoria apropiada de una acidosis metabólica **nunca normaliza** el pH del paciente, la presencia de un pH normal y una concentración baja de bicarbonato sólo ocurren si existe cierto grado de alcalosis respiratoria. En esta situación, distinguir una alcalosis respiratoria crónica aislada de una acidosis metabólica mixta y una alcalosis respiratoria aguda puede ser posible sólo desde un punto de vista clínico. Por el contrario, la combinación de un pH sérico bajo y una concentración de bicarbonato baja sólo se produce si hay una acidosis metabólica.

Etiología y fisiopatología

Existen muchas causas de acidosis metabólica (tabla 55-13), que se producen mediante tres mecanismos básicos:

- Pérdida de bicarbonato corporal.
- Alteración de la capacidad del riñón para excretar ácido.
- Aporte de ácido al organismo (exógeno o endógeno).

La **diarrea,** que es la causa más frecuente de acidosis metabólica en niños, causa pérdida de bicarbonato del organismo. La cantidad de bicarbonato que se pierde en las heces depende del volumen de la diarrea y de la concentración de bicarbonato en las heces, que tiende a aumentar con la gravedad de la diarrea. El riñón intenta equilibrar las pérdidas aumentando la secreción de ácido, pero la acidosis metabólica aparece cuando esta compensación es inadecuada. La diarrea causa a menudo depleción de volumen como resultado de las pérdidas de sodio y agua, y puede exacerbar la acidosis al producir shock y acidosis láctica. Además, las pérdidas de potasio por la diarrea conducen a hipopotasemia. Por otra parte, la depleción de volumen da lugar a un aumento de la producción de aldosterona. Este aumento estimula la retención renal de sodio, ayudando a mantener el volumen intravascular, pero también conduce a un aumento de las pérdidas urinarias de potasio, exacerbando la hipopotasemia.

Hay tres formas de ATR: distal (tipo I), proximal (tipo II) e hiperpotasémica (tipo IV) (v. cap. 529). En la ATR distal, los niños pueden asociar hipopotasemia, hipercalciuria, nefrolitiasis y nefrocalcinosis. El retraso en el crecimiento por la acidosis metabólica crónica es la forma de manifestación más frecuente. Los pacientes con ATR distal no pueden acidificar su orina, por lo que tienen un pH urinario >5,5 a pesar de la acidosis metabólica.

La ATR proximal se presenta pocas veces de forma aislada. En la mayoría de los pacientes forma parte del síndrome de Fanconi, una disfunción generalizada del túbulo proximal. Esta alteración conduce a glucosuria, aminoaciduria y pérdidas urinarias excesivas de fosfato y ácido úrico. La presencia de un nivel sérico de ácido úrico bajo, glucosuria y aminoaciduria es útil de cara al diagnóstico. La hipofosfatemia crónica conduce al raquitismo en niños (v. cap. 51). Este último trastorno o el retraso del crecimiento pueden ser la forma de presentación. La capacidad de acidificar la orina se mantiene intacta en la ATR proximal; por ello, los pacientes no tratados presentan un pH urinario <5,5. Sin embargo, el tratamiento con bicarbonato aumenta las pérdidas de éste en orina y el pH urinario aumenta.

booksmedicos.org

Tabla 55-13 Causas de acidosis metabólica

CON HIATO ANIÓNICO NORMAL
Diarrea
Acidosis tubular renal (ATR):
ATR distal (tipo I) (OMIM 179800/602722/267300)*
ATR proximal (tipo II) (OMIM 604278)†
ATR hiperpotasémica (tipo IV) (OMIM 201910/264350/177735/145260)‡
Derivaciones del tracto urinario
Posthipocapnia
Ingesta de cloruro de amonio
CON HIATO ANIÓNICO AUMENTADO
Acidosis láctica
Hipoxia tisular:
Shock
Hipoxemia
Anemia grave
Insuficiencia hepática
Neoplasia maligna
Sobrecrecimiento de bacterias intestinales
Errores innatos del metabolismo
Fármacos:
Inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos
Metformina
Propofol
Cetoacidosis:
Cetoacidosis diabética
Cetoacidosis por inanición
Cetoacidosis alcohólica
Insuficiencia renal
Intoxicación:
Etilenglicol
Metanol
Salicilatos
Tolueno
Paraldehído

*Junto con estos trastornos genéticos, la ATR distal puede ser secundaria a enfermedad renal o a fármacos.

†La mayoría de los casos de ATR proximal no se deben a este trastorno genético primario. La ATR proximal suele formar parte del síndrome de Fanconi, que tiene múltiples etiologías.

‡La ATR hiperpotasémica puede ser secundaria a un trastorno genético (se enumeran algunos de los más frecuentes) o a otras etiologías.

OMIM hace referencia al número en la base de datos online de la Herencia Mendeliana en el ser Humano (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

En la ATR hiperpotasémica, la excreción renal de ácido y de potasio están alteradas. La ATR hiperpotasémica es el resultado bien de la ausencia de aldosterona o a la incapacidad del riñón de responder a esta hormona. En el déficit grave de aldosterona, como ocurre con la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21α-hidroxilasa, la hiperpotasemia y la acidosis metabólica se acompañan de hiponatremia y depleción de volumen por la pérdida renal de sal. El déficit incompleto de aldosterona causa alteraciones electrolíticas menos graves; los niños pueden tener ATR hiperpotasémica aislada, hiperpotasemia sin acidosis o hiponatremia aislada. Los pacientes pueden presentar déficit de aldosterona causado por una disminución de la producción de renina por el riñón; la renina normalmente estimula la síntesis de aldosterona. Los niños con hipoaldosteronismo hiporreninémico suelen tener hiperpotasemia aislada o ATR hiperpotasémica. Las manifestaciones de la resistencia a la aldosterona dependen de la gravedad de la resistencia. En la forma autosómica recesiva del seudohipoaldosteronismo tipo I, que es el resultado de la ausencia del canal de sodio que normalmente responde a la aldosterona, existen a menudo pérdidas graves de sal e hiponatremia. Por el contrario, la resistencia a la aldosterona en pacientes trasplantados de riñón suele producir hiperpotasemia aislada o ATR hiperpotasémica; la hiponatremia es poco habitual. De forma similar, los fármacos que causan ATR hiperpotasémica no provocan hiponatremia. El seudohipoaldosteronismo tipo II, un trastorno autosómico recesivo llamado **síndrome de Gordon,** es una causa única de ATR hiperpotasémica, porque el defecto genético produce expansión de volumen e hipertensión.

Los niños con **anomalías del tracto urinario,** generalmente secundarias a malformaciones congénitas, pueden requerir derivación de la orina a través de segmentos intestinales. La ureterosigmoidostomía, que es la anastomosis de un uréter al colon sigmoide, produce casi siempre acidosis metabólica e hipopotasemia. Por ello, los conductos ileales son el procedimiento más utilizado en la actualidad, aunque existe todavía riesgo de acidosis metabólica.

La **compensación metabólica adecuada de una alcalosis respiratoria crónica** es una disminución de la excreción renal de ácido. El descenso resultante de la concentración sérica de bicarbonato disminuye la alcalemia causada por la alcalosis respiratoria. Si ésta se resuelve rápidamente, el paciente sigue teniendo una concentración sérica de bicarbonato disminuida, lo que ocasiona acidemia como resultado de la acidosis metabólica. Esto se resuelve en 1-2 días a través de un aumento de la excreción renal de ácido.

La **acidosis láctica** ocurre con mayor frecuencia cuando el aporte inadecuado de oxígeno a los tejidos da lugar a un metabolismo anaerobio y exceso de producción de ácido láctico. Puede ser secundaria a shock, anemia grave o hipoxemia. Cuando mejora la causa subyacente de la acidosis láctica, el hígado puede metabolizar el lactato acumulado y transformarlo en bicarbonato, corrigiendo la acidosis metabólica. Por lo general hay cierta producción tisular de lactato que se metaboliza por el hígado. En niños con disfunción hepática grave, la alteración del metabolismo del lactato puede producir acidosis láctica. Pocas veces una tumoración maligna metabólicamente activa crece tan rápido que su aporte sanguíneo es inadecuado, con el metabolismo anaeróbico y aparición de acidosis láctica consiguientes. Los pacientes con intestino corto como resultado de una resección de intestino delgado pueden tener sobrecrecimiento bacteriano. En estos pacientes el excesivo metabolismo bacteriano de la glucosa en ácido D-láctico puede producir acidosis láctica. Ésta ocurre en una serie de errores innatos del metabolismo, sobre todo en aquellos que afectan a la oxidación mitocondrial (v. cap. 87.4). Por último, hay fármacos que pueden causar acidosis láctica. Los inhibidores de la transcriptasa inversa que se usan para tratar la infección por VIH inhiben la replicación mitocondrial; la acidosis láctica es una complicación infrecuente, aunque resulta bastante común una elevación del lactato sérico sin acidosis. La metformina, usada comúnmente en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, puede causar acidosis láctica con mayor probabilidad en pacientes que padecen insuficiencia renal. El propofol a dosis altas y utilizado de forma prolongada puede causar acidosis láctica. El propilenglicol es un disolvente empleado en distintos fármacos por vía oral e intravenosa; su aporte excesivo causa acidosis láctica, principalmente por la acumulación de ácido D-láctico.

En la **diabetes mellitus insulinodependiente,** el aporte inadecuado de insulina causa hiperglucemia y cetoacidosis diabética (v. cap. 589). La producción de ácido acetoacético y ácido β-hidroxibutírico produce acidosis metabólica. La administración de insulina corrige el problema metabólico subyacente y permite la transformación de acetoacetato y β-hidroxibutirato en bicarbonato, lo que ayuda a corregir la acidosis metabólica. Sin embargo, en algunos pacientes las pérdidas urinarias de acetoacetato y β-hidroxibutirato pueden ser sustanciales e impedir la rápida regeneración de bicarbonato. En estos pacientes, la corrección completa de la acidosis metabólica requiere la regeneración renal de bicarbonato, que es un proceso más lento. La hiperglucemia da lugar a diuresis osmótica y produce habitualmente depleción de volumen, junto con pérdidas sustanciales de potasio, sodio y fosfato.

En la **cetoacidosis secundaria a inanición,** la falta de glucosa da lugar a la producción de cetoácido, lo cual a su vez puede producir acidosis metabólica, aunque suele ser leve debido al aumento de la secreción de ácido por el riñón. En la cetoacidosis alcohólica, mucho menos frecuente en niños que en adultos, la acidosis suele seguir a una combinación de intoxicación etílica con vómitos y escasa ingesta de alimentos. La acidosis es potencialmente más grave que en la inanición aislada, y el nivel de glucosa en sangre puede estar bajo, normal o alto. La hipoglucemia y la acidosis también sugieren un error innato del metabolismo.

La **insuficiencia renal** causa acidosis metabólica debido a la necesidad de que los riñones excreten el ácido producido por el metabolismo normal. En la insuficiencia renal ligera o moderada, las nefronas restantes suelen ser capaces de compensar aumentando la excreción de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ácido. Cuando el FG es menor del 20-30% de lo normal, la compensación es inadecuada y aparece la acidosis metabólica. En algunos niños, especialmente en aquellos con insuficiencia renal crónica por daño tubular, la acidosis aparece con un FG más alto debido a un defecto concurrente en la secreción de ácido por el túbulo distal (ATR distal).

Varias **intoxicaciones** producen acidosis metabólica (v. cap. 63). La intoxicación por **salicilatos** es ahora mucho menos común porque la aspirina no se recomienda para el control de la fiebre en los niños. La intoxicación aguda por salicilatos ocurre tras una gran sobredosis. La intoxicación crónica es posible con un aumento gradual del fármaco. Especialmente en los adultos, la alcalosis respiratoria puede ser el trastorno acidobásico predominante. En niños, la acidosis metabólica suele ser el hallazgo más significativo. Otros síntomas de la intoxicación por salicilatos son fiebre, convulsiones, letargo y coma. La hiperventilación puede ser especialmente marcada. El tinnitus, el vértigo y los trastornos de audición son más probables en la intoxicación crónica por salicilatos.

El **etilenglicol,** un componente de los anticongelantes, se transforma en el hígado en ácido glioxílico y oxálico, dando lugar a una acidosis metabólica grave. La excesiva excreción de oxalato provoca la aparición de cristales de oxalato cálcico en la orina y la precipitación de éstos en los túbulos renales puede producir insuficiencia renal. La toxicidad de la ingestión de metanol también depende del metabolismo hepático; el ácido fórmico es el producto tóxico final que causa acidosis metabólica y otras secuelas, entre las que se incluyen el daño del nervio óptico y del SNC. Los síntomas consisten en náuseas, vómitos, trastornos de la visión y alteración del nivel de conciencia. La inhalación de tolueno y la ingestión de paraldehído son otras posibles causas de acidosis metabólica.

Muchos **errores innatos del metabolismo** producen acidosis metabólica (v. caps. 84-87). La acidosis metabólica puede ser el resultado de una excesiva producción de cetoácidos, ácido láctico y/o de otros aniones orgánicos. Algunos pacientes tienen hiperglucemia o hiperamoniemia acompañantes. En la mayoría de las personas, la acidosis sólo ocurre de forma episódica durante las descompensaciones agudas, que pueden precipitarse por la ingesta de sustratos específicos con la dieta, el estrés de una enfermedad leve o por el mal cumplimiento de la dieta o el tratamiento médico. En unos pocos errores innatos del metabolismo, los pacientes tienen acidosis metabólica crónica.

Manifestaciones clínicas

El trastorno subyacente es el que suele producir la mayoría de los signos y síntomas en niños con acidosis metabólica leve o moderada. Las manifestaciones clínicas de la acidosis se relacionan con el grado de acidemia; los pacientes con una adecuada compensación respiratoria y acidemia menos grave tienen menos manifestaciones que los que presentan una acidosis respiratoria concomitante. Con un pH sérico inferior a 7,2 puede haber un deterioro de la contractilidad cardíaca y un aumento del riesgo de arritmias, en especial si hay una enfermedad cardíaca subyacente u otras alteraciones electrolíticas predisponentes. Con la acidemia puede producirse un descenso de la respuesta cardiovascular a las catecolaminas y se puede exacerbar la hipotensión en niños con depleción de volumen o shock. La acidemia produce vasoconstricción de los vasos pulmonares, lo que resulta especialmente problemático en recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente (v. cap. 101.7).

La respuesta respiratoria normal a la acidosis metabólica (hiperventilación compensadora) puede ser sutil en la acidosis metabólica leve, pero causa un apreciable aumento del esfuerzo respiratorio con el empeoramiento de la acidemia. Los efectos metabólicos agudos de la acidemia incluyen resistencia a la insulina, aumento de la degradación de las proteínas y disminución de la síntesis de ATP. La acidosis metabólica crónica produce retraso del crecimiento en los niños. La acidemia hace que el potasio se desplace del espacio intracelular al extracelular, aumentando la concentración sérica de potasio. Este efecto es mayor en la acidosis no orgánica que en la orgánica (p. ej., acidosis láctica o cetoacidosis) o en la acidosis respiratoria. La acidemia grave altera el metabolismo cerebral y puede llegar a producir letargo y coma.

Diagnóstico

La etiología de la acidosis metabólica es a menudo evidente a partir de la historia clínica y la exploración física. Cuando se produce de forma aguda, la diarrea y el shock son causas comunes de acidosis metabólica. El shock, que causa acidosis láctica, suele ser evidente en la exploración física y puede ser secundario a deshidratación, hemorragia aguda, sepsis o cardiopatía. El retraso del crecimiento sugiere una acidosis metabólica crónica, como ocurre en la insuficiencia renal o la ATR. La poliuria de reciente comienzo se produce en niños con diabetes mellitus no diagnosticada y cetoacidosis diabética. La acidosis metabólica con convulsiones y/o disminución del nivel de conciencia, especialmente en un lactante, debe orientar hacia un error innato del metabolismo. Sin embargo, la meningitis y la sepsis con acidosis láctica son una explicación más frecuente para la acidosis metabólica con signos y síntomas neurológicos. La identificación de ingestión de tóxicos, como el etilenglicol o el metanol, resulta de especial importancia, ya que con un tratamiento específico se puede obtener una respuesta excelente. Varios medicamentos pueden causar acidosis metabólica, tanto si fueron prescritos como ingeridos de forma accidental. La hepatomegalia y la acidosis metabólica pueden aparecer en niños con sepsis, cardiopatías congénitas o adquiridas, insuficiencia hepática o errores innatos del metabolismo.

Las pruebas de laboratorio básicas en un niño con acidosis metabólica deberían incluir determinaciones de BUN, creatinina plasmática, glucosa sérica, análisis de orina y electrólitos en plasma. Un BUN y una creatinina elevados están presentes en la insuficiencia renal, mientras que un cociente BUN:creatinina alto (>20:1) apoya el diagnóstico de azoemia prerrenal y la posibilidad de hipoperfusión con acidosis láctica. La acidosis metabólica, la hiperglucemia, la glucosuria y la cetonuria apoyan el diagnóstico de cetoacidosis diabética. La inanición causa cetosis, pero la acidosis metabólica, en caso de estar presente, es leve (HCO_3^- >18). En la mayoría de los niños con cetosis por escasa ingesta existe un trastorno concomitante, como gastroenteritis con diarrea, que explica la acidosis metabólica. De forma alternativa, la acidosis metabólica con o sin cetosis aparece en los errores innatos del metabolismo; los pacientes con estos trastornos pueden tener hiperglucemia, normoglucemia o hipoglucemia. La insuficiencia suprarrenal puede producir acidosis metabólica e hipoglucemia. La acidosis metabólica con hipoglucemia tiene lugar también en la insuficiencia hepática. La acidosis metabólica con normoglucemia y glucosuria se da en niños con ATR tipo II como parte del síndrome de Fanconi; el defecto de la reabsorción de la glucosa por el túbulo proximal del riñón causa glucosuria.

El nivel de potasio sérico suele ser anómalo en niños con acidosis metabólica. Aunque la acidosis metabólica produce un desplazamiento del potasio desde el espacio intracelular al extracelular, muchos pacientes con acidosis metabólica tienen un nivel de potasio sérico bajo debido a pérdidas excesivas de potasio del organismo. En la diarrea se producen pérdidas altas de potasio con las heces y a menudo pérdidas renales secundarias de potasio, mientras que en la ATR tipo I o II hay un aumento de las pérdidas urinarias de potasio. En la cetoacidosis diabética, las pérdidas de potasio en orina son altas, pero el desplazamiento del potasio fuera de las células por la falta de insulina y a la acidosis metabólica es especialmente significativo. En consecuencia, el potasio sérico inicial puede ser bajo, normal o alto, aunque el potasio corporal total se encuentra casi siempre disminuido. El potasio sérico está a menudo elevado en pacientes con acidosis debida a insuficiencia renal; la excreción de potasio en orina se ve alterada. La combinación de acidosis metabólica, hiperpotasemia e hiponatremia ocurre en pacientes con déficit grave de aldosterona (síndrome adrenogenital) o resistencia a esta hormona. Los pacientes con ATR tipo IV menos grave tienen a menudo sólo hiperpotasemia y acidosis metabólica. Los niños muy enfermos con acidosis metabólica pueden presentar un nivel de potasio sérico elevado como resultado de la combinación de insuficiencia renal, daño tisular y desplazamiento de potasio del espacio intracelular al extracelular de forma secundaria a la acidosis metabólica.

El **hiato aniónico plasmático** es útil para valorar a pacientes con acidosis metabólica. Divide a los pacientes en dos grupos diagnósticos: aquellos que presentan hiato aniónico normal y aquellos que tienen hiato aniónico elevado. La siguiente fórmula calcula el hiato aniónico:

$$\text{Hiato aniónico} = [Na^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$$

Un hiato aniónico normal oscila entre 4 y 11, aunque existen variaciones en función del laboratorio. El número de aniones séricos debe igualar al número de cationes séricos para mantener la neutralidad

booksmedicos.org

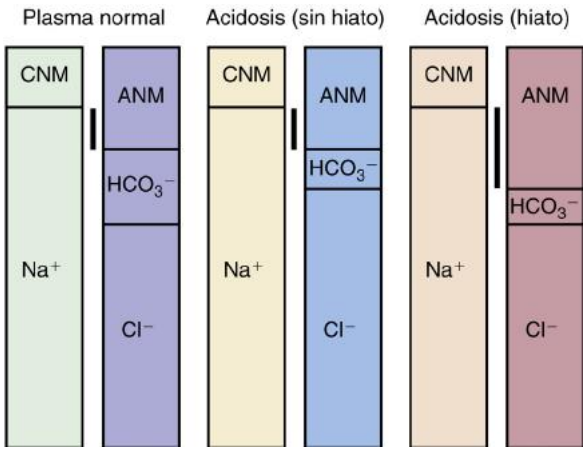

Figura 55-10 El hiato aniónico es la diferencia entre la concentración de sodio y la suma de las concentraciones de cloruro y bicarbonato *(líneas verticales)*. En la acidosis metabólica con y sin hiato aniónico se produce un descenso de la concentración de bicarbonato. Hay un aumento de los aniones no medidos (ANM) en pacientes que presentan acidosis metabólica con hiato aniónico. En la acidosis metabólica sin hiato aniónico existe un aumento de la concentración sérica de cloruro. CNM, cationes no medidos.

eléctrica (fig. 55-10). El hiato aniónico es la diferencia entre los cationes medidos (sodio) y los aniones medidos (cloruro + bicarbonato). El hiato aniónico también es la diferencia entre los cationes no medidos (p. ej., potasio, magnesio, calcio) y los aniones no medidos (p. ej., albúmina, fosfato, urato, sulfato). Existe un incremento del hiato aniónico cuando aumentan los aniones no medidos. Por ejemplo, con la acidosis láctica hay una producción endógena de ácido láctico, que se compone de iones hidrógeno cargados positivamente y de aniones lactato cargados negativamente. Los iones hidrógeno son tamponados en gran medida por el bicarbonato sérico, dando lugar a una disminución de la concentración de bicarbonato. Los iones hidrógeno que no son tamponados por el bicarbonato hacen que el pH descienda. Los aniones lactato permanecen, y ello provoca que aumente al hiato aniónico.

Hay un aumento de los aniones no medidos, junto con la generación de iones hidrógeno, en todas las causas de acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado (v. tabla 55-13). En la cetoacidosis diabética, los cetoácidos β-hidroxibutirato y acetoacetato son los aniones no medidos. En la insuficiencia renal hay retención de aniones no medidos, como el fosfato, urato y sulfato. Sin embargo, el aumento en aniones no medidos en la insuficiencia renal suele ser menor que el descenso de la concentración de bicarbonato. La insuficiencia renal es, por tanto, una mezcla de acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado o normal. La acidosis metabólica con hiato aniónico normal es especialmente prominente en niños con insuficiencia renal secundaria a daño tubular, como ocurre con la displasia renal o la uropatía obstructiva, debido a que estos pacientes tienen una ATR concurrente. Los aniones no medidos en la ingesta de tóxicos son variables: formato en la intoxicación por metanol, glicolato en la intoxicación por etilenglicol y lactato y cetoácidos en la intoxicación por salicilatos. En los errores innatos del metabolismo, los aniones no medidos dependen de la etiología específica y pueden incluir cetoácidos, lactato y otros aniones orgánicos. En unos pocos errores innatos del metabolismo, la acidosis ocurre sin generar aniones no medidos y, por tanto, el hiato aniónico es normal.

La acidosis metabólica con **hiato aniónico normal** se produce cuando hay un descenso de la concentración de bicarbonato, sin un aumento de los aniones no medidos. Por ejemplo, con la diarrea hay pérdida de bicarbonato en las heces, lo que da lugar a una disminución del pH sérico y de la concentración de bicarbonato; la concentración sérica de cloruro aumenta para mantener la neutralidad eléctrica (v. fig. 55-10). Acidosis metabólica hiperclorémica es un término alternativo al de acidosis metabólica con hiato aniónico normal. El cálculo del hiato aniónico es más preciso que utilizar la concentración de cloruro para diferenciar una acidosis metabólica con hiato aniónico normal de otra con hiato aniónico alto en la que el hiato aniónico determina directamente la presencia de aniones no medidos. La neutralidad eléctrica establece que la concentración de cloruro aumenta o disminuye en función de la concentración sérica de sodio. Esto hace de la concentración de cloruro un factor predictivo menos fiable de aniones no medidos que la medida más directa, el cálculo del hiato aniónico.

Aproximadamente 11 mEq del hiato aniónico suelen ser secundarios a la albúmina. Un descenso de la concentración de albúmina de 1g/dl disminuye el hiato aniónico en unos 2,5 mEq/l. De forma similar, un aumento de los cationes no medidos, como el calcio, potasio y magnesio, disminuye el hiato aniónico. Por el contrario, un descenso de los cationes no medidos es una causa muy poco común de aumento del hiato aniónico. Debido a estas variables y al amplio rango del hiato aniónico normal, así como a otros factores, la presencia de un hiato aniónico normal o aumentado no siempre es fiable a la hora de diferenciar las causas de la acidosis metabólica, en especial cuando la acidosis metabólica es leve. En algunos pacientes existe más de una explicación para su acidosis metabólica, como ocurre en el niño con diarrea y acidosis láctica resultante de hipoperfusión. El hiato aniónico no debe interpretarse de forma aislada y dogmática; considerar otras alteraciones analíticas y de la historia clínica mejora su utilidad diagnóstica.

Tratamiento

El enfoque terapéutico más eficaz en pacientes con acidosis metabólica es curar el trastorno subyacente, siempre que sea posible. Por ejemplo, la administración de insulina en la cetoacidosis diabética y restaurar una adecuada perfusión mediante fluidoterapia intravenosa en la acidosis láctica por hipovolemia o a shock pueden dar lugar a la normalización del equilibrio acidobásico. En otros trastornos, el tratamiento con bicarbonato está indicado porque la enfermedad subyacente es irreparable. Los niños con acidosis metabólica causada por ATR o a insuficiencia renal crónica requieren un tratamiento alcalinizante a largo plazo. Los pacientes con insuficiencia renal aguda y acidosis metabólica necesitan terapia alcalinizante hasta que se normalice la capacidad de su riñón para excretar iones hidrógeno. En otras enfermedades, la causa de la acidosis metabólica finalmente se resuelve, pero es necesaria una terapia alcalinizante durante la fase aguda de la enfermedad. En la intoxicación por salicilatos, la administración de sustancias alcalinas aumenta el aclaramiento renal del salicilato y disminuye la cantidad de éste en las células cerebrales. La terapia alcalinizante a corto plazo es necesaria a menudo en otras intoxicaciones (p. ej., etilenglicol o metanol) y errores innatos del metabolismo (p. ej., déficit de piruvato decarboxilasa o acidemia propiónica). Algunos errores innatos del metabolismo requieren terapia alcalinizante de forma crónica.

El uso de terapia alcalinizante en la cetoacidosis diabética y en la acidosis láctica es controvertido; existe escasa evidencia de que mejore el pronóstico del paciente, y tiene una serie de posibles efectos secundarios. Los riesgos de administrar bicarbonato sódico incluyen la posibilidad de causar hipernatremia y sobrecarga de volumen. Es más, el paciente puede sufrir una excesiva corrección de la acidosis metabólica una vez que el trastorno subyacente se resuelve, ya que el metabolismo del lactato o de los cetoácidos genera bicarbonato. El cambio rápido de acidemia a alcalemia puede causar varios problemas, como hipopotasemia e hipofosfatemia. El tratamiento con bicarbonato aumenta la producción de CO_2, que puede acumularse en pacientes con insuficiencia respiratoria. Como el CO_2 difunde con rapidez al interior de las células, la administración de bicarbonato puede disminuir el pH intracelular alcalinizante y empeorar así la función celular. A pesar de las complicaciones potenciales, la terapia alcalinizante se administra a menudo a niños con acidosis láctica aguda y cetoacidosis diabética graves.

El **tratamiento con alcalinos por vía oral** se administra a niños con acidosis metabólica crónica. Los comprimidos de bicarbonato sódico están disponibles para los niños más mayores. Los más pequeños suelen tomar soluciones de citrato; el hígado produce bicarbonato a partir de éste. Se dispone de soluciones de citrato en forma de citrato sódico, citrato potásico y una mezcla 1:1 de citrato de sodio y potasio. Las necesidades de potasio que tiene el paciente determinan la elección. Los niños con ATR tipo I o tipo II pueden tener hipopotasemia y beneficiarse de los suplementos de potasio, mientras que la mayoría de los niños con insuficiencia renal crónica no toleran el potasio adicional.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Se pueden utilizar alcalinos por vía oral o intravenosa en la acidosis metabólica aguda; generalmente se emplea la vía intravenosa cuando se necesita una respuesta rápida. El bicarbonato sódico puede administrarse en forma de bolo, por lo común a dosis de 1 mEq/kg, en una situación de emergencia. Otra posibilidad consiste en añadir bicarbonato sódico o acetato de sodio a los líquidos intravenosos del paciente; es preciso eliminar una cantidad equivalente de cloruro sódico de la solución para evitar la administración de una carga excesiva de sodio. Una monitorización cuidadosa resulta fundamental para ajustar adecuadamente la dosis de álcali. El trihidroximetil aminometano (THAM) es una opción en pacientes con acidosis metabólica y acidosis respiratoria, porque neutraliza los ácidos sin liberar CO_2. El THAM también difunde a las células y por tanto actúa como tampón intracelular.

La hemodiálisis es otra opción para corregir la acidosis metabólica, y resulta apropiada en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si hay uremia o hiperpotasemia significativas. La hemodiálisis aporta ventajas para corregir la acidosis metabólica causada por intoxicación por metanol o etilenglicol, porque elimina el tóxico. Además, estos pacientes tienen a menudo una acidosis metabólica grave que no responde fácilmente al tratamiento con bicarbonato intravenoso. La diálisis peritoneal es otra opción para corregir la acidosis metabólica debida a insuficiencia renal, aunque, como depende del lactato como fuente de bases, puede no corregir la acidosis metabólica en pacientes con insuficiencia renal y acidosis láctica concomitantes.

Muchas causas de acidosis metabólica requieren un tratamiento específico. En pacientes con insuficiencia suprarrenal es necesario administrar un glucocorticoide y un mineralocorticoide. Los pacientes con cetoacidosis diabética requieren tratamiento con insulina, mientras que los que tienen acidosis láctica responden a las medidas que alivian la hipoxia tisular. Junto con la corrección de la acidosis, los pacientes con intoxicación por metanol o etilenglicol deberían recibir un agente que evite la degradación de éstos en sus metabolitos tóxicos. El fomepizol ha sustituido al etanol como el tratamiento de elección. Estos agentes actúan inhibiendo la alcohol deshidrogenasa, la enzima que lleva a cabo el primer paso en el metabolismo del etilenglicol o del metanol. Existe una serie de tratamientos específicos frente a determinadas enfermedades para pacientes con acidosis metabólica resultado de errores innatos del metabolismo.

ALCALOSIS METABÓLICA

La alcalosis metabólica en niños suele ser secundaria a vómitos o al uso de diuréticos. En la alcalosis metabólica, la concentración de bicarbonato sérico está aumentada, aunque una acidosis respiratoria también conduce a un incremento compensatorio de dicha concentración. En la alcalosis metabólica simple, sin embargo, el pH está elevado; hay alcalemia. Los pacientes con acidosis respiratoria están acidémicos. Una alcalosis metabólica, al disminuir la ventilación, da lugar a una adecuada compensación respiratoria. La P_{CO_2} aumenta en 7 mmHg por cada 10 mEq/l de incremento en la concentración sérica de bicarbonato. Una compensación respiratoria adecuada nunca excede los 55-60 mmHg de P_{CO_2}. El paciente tiene una alcalosis respiratoria concurrente si la P_{CO_2} es menor que la esperada por la compensación. Una P_{CO_2} mayor de la esperada tiene lugar cuando hay acidosis respiratoria concurrente.

Etiología y fisiopatología

Los riñones responden normalmente con rapidez a una alcalosis metabólica aumentando la excreción de bases. Por tanto, suele haber dos procesos presentes para producir una alcalosis metabólica. El primero es la generación de alcalosis metabólica, lo cual requiere la adición de álcali al organismo. El segundo es el mantenimiento de la alcalosis metabólica, que precisa una alteración en la capacidad del riñón para excretar bases.

Las causas de la alcalosis metabólica se dividen en dos categorías en función de la concentración urinaria de cloruro (tabla 55-14). La alcalosis en pacientes con **cloruro urinario bajo** se mantiene por **depleción de volumen** y, por tanto, es necesaria una reposición de volumen para la corrección de la alcalosis. La depleción de volumen en estos pacientes está causada por pérdidas de sodio y potasio, pero la pérdida de cloruro suele ser mayor que las pérdidas de sodio y potasio combinadas. Como las pérdidas de cloruro son la causa predominante de la depleción de volumen, estos pacientes requieren cloruro para corregir la depleción de volumen y su alcalosis metabólica; se denominan **alcalosis metabólicas sensibles al cloruro.** En contraste, las alcalosis en un paciente con una concentración elevada de cloruro en orina no responden a la reposición de volumen; por lo que se denominan **alcalosis metabólicas resistentes al cloruro.**

Tabla 55-14 Causas de alcalosis metabólica

SENSIBLE AL CLORURO (CLORURO EN ORINA <15 MEQ/L)
Pérdidas gástricas:
Vómitos
Aspiración nasogástrica
Diuréticos (de asa o tiazídicos)
Diarrea perdedora de cloruro (OMIM 214700)
Fórmula con escasez de cloruro
Fibrosis quística (OMIM 219700)
Posthipercapnia
RESISTENTE AL CLORURO (CLORURO EN ORINA >20 MEQ/L)
Presión arterial alta:
Hiperplasia o adenoma suprarrenal
Aldosteronismo remediable con glucocorticoides (OMIM 103900)
Enfermedad vasculorrenal
Tumor secretor de renina
Déficit de 17β-hidroxilasa (OMIM 202110)
Déficit de 11β-hidroxilasa (OMIM 202010)
Síndrome de Cushing
Déficit de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (OMIM 218030)
Ingesta de regaliz
Síndrome de Liddle (OMIM 177200)
Presión arterial normal:
Síndrome de Gitelman (OMIM 263800)
Síndrome de Bartter (OMIM 607364/602522/241200/601678)
Hipoparatiroidismo autosómico dominante (OMIM 146200)
Síndrome de EAST (OMIM 612780)
Administración de álcalis

EAST, epilepsia, ataxia, hipoacusia neurosensorial y tubulopatía; OMIM hace referencia al número en la base de datos online de la Herencia Mendeliana en el ser Humano (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

Los vómitos o la aspiración nasogástrica dan lugar a **pérdida de líquido gástrico** que tiene un alto contenido de HCl. La producción de iones hidrógeno por la mucosa gástrica causa de forma simultánea liberación de bicarbonato al torrente sanguíneo. En general los iones hidrógeno del líquido gástrico se recuperan en el intestino delgado (al neutralizar el bicarbonato secretado); por tanto, no hay pérdida neta de ácido. Con la pérdida de jugo gástrico esto no ocurre y el paciente desarrolla una alcalosis metabólica. Ésta es la fase de generación de la alcalosis metabólica.

La fase de mantenimiento de la alcalosis metabólica por pérdidas gástricas se debe a depleción de volumen («depleción de cloruro» por pérdidas gástricas de HCl). La depleción de volumen interfiere con la pérdida urinaria de bicarbonato, la respuesta renal normal a una alcalosis metabólica. Durante la depleción de volumen hay una serie de mecanismos que impiden la pérdida renal de bicarbonato. En primer lugar, hay una reducción del FG, por lo que se filtra menos bicarbonato. En segundo lugar, la depleción de volumen aumenta la reabsorción de sodio y bicarbonato en el túbulo proximal, limitando la cantidad de bicarbonato que puede ser excretada en la orina. Este efecto está mediado por la angiotensina II y la estimulación adrenérgica del riñón, las cuales aparecen aumentadas en respuesta a la depleción de volumen. En tercer lugar, el aumento de la aldosterona durante la depleción de volumen incrementa la reabsorción de bicarbonato y la secreción de iones hidrógeno en el tubo colector.

Además de la depleción de volumen, las pérdidas gástricas suelen estar asociadas con hipopotasemia como resultado tanto de las pérdidas gástricas de potasio como, de manera más importante, del aumento de las pérdidas urinarias de potasio. Este aumento está mediado por la aldosterona, mediante depleción de volumen, y por el incremento del potasio intracelular secundario a la alcalosis metabólica, lo que hace que el potasio se mueva al interior de las células del riñón dando lugar

booksmedicos.org

a un aumento de la excreción de potasio. La hipopotasemia contribuye al mantenimiento de la alcalosis metabólica al disminuir la pérdida de bicarbonato; de manera más específica, aumenta la secreción de iones hidrógeno en la nefrona distal y estimula la producción de amoníaco en el túbulo proximal. La producción de amoníaco, por su parte, incrementa la excreción renal de iones hidrógeno.

Los pacientes que reciben **diuréticos de asa** o **tiazídicos** pueden desarrollar alcalosis metabólica. El uso de diuréticos conduce a depleción de volumen, lo que aumenta la angiotensina II, la aldosterona y la estimulación adrenérgica del riñón. Los diuréticos incrementan el aporte de sodio a la nefrona distal aumentando aún más la excreción de ácido. Es más, los diuréticos producen hipopotasemia, la cual incrementa la excreción de ácido por el riñón. Este último aumento produce alcalosis metabólica, que se mantiene por la disminución de la pérdida de bicarbonato. Además, los pacientes en tratamiento diurético tienen una «alcalosis de contracción». El uso de diuréticos produce pérdida de líquidos sin bicarbonato y por tanto el bicarbonato corporal restante queda contenido en un compartimento de líquido corporal total menor. La concentración de bicarbonato aumenta ayudando a producir alcalosis metabólica.

Los diuréticos se usan a menudo en pacientes con edema, como aquellos con síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca o insuficiencia hepática. En muchos de estos pacientes, la alcalosis metabólica que resulta del uso de diuréticos aparece a pesar de la presencia continuada de edema. Esto se debe a que el volumen intravascular efectivo está bajo, y es el volumen intravascular efectivo el que estimula los mecanismos compensatorios que causan y mantienen una alcalosis metabólica. Muchos de estos pacientes tienen un volumen intravascular efectivo disminuido antes de empezar el tratamiento diurético, lo que aumenta la probabilidad de alcalosis metabólica inducida por diuréticos.

El uso de diuréticos incrementa la excreción urinaria de cloruro. En consecuencia, mientras un paciente está recibiendo diuréticos, el cloruro en orina suele ser alto (>20 mEq/l). Una vez que ha cesado el efecto del diurético, el cloruro en orina es bajo (<15 mEq/l) debido a una retención renal de cloruro apropiada en respuesta a una depleción de volumen. Por tanto, la clasificación de los diuréticos basada en el cloruro urinario depende del momento en que se efectúe la medición. Sin embargo, la alcalosis metabólica debida al uso de diuréticos responde claramente al cloruro; se corrige tras una reposición adecuada de volumen. Ésta es la razón para incluir este proceso entre las causas de alcalosis metabólica sensibles al cloruro.

La mayoría de los pacientes con diarrea desarrollan acidosis metabólica como resultado de las pérdidas de bicarbonato en las heces. En la **diarrea con pérdida de cloruro,** un trastorno autosómico recesivo, hay un defecto en el intercambio intestinal normal de bicarbonato por cloruro, lo que da lugar a pérdidas excesivas de cloruro en las heces (v. cap. 338). Además, las pérdidas fecales de iones hidrógeno y de potasio producen alcalosis metabólica e hipopotasemia, exacerbándose las dos por el aumento de las pérdidas renales de hidrógeno y potasio por la depleción de volumen. El tratamiento consiste en suplementos orales de potasio y cloruro sódico. La utilización de un inhibidor de la bomba de protones gástrica, al disminuir la producción gástrica de HCl, disminuye tanto el volumen de la diarrea como la necesidad de suplementos electrolíticos.

Una fórmula para lactantes con un contenido extremadamente bajo de cloruro ha dado lugar a déficit de cloruro y depleción de volumen. Los lactantes alimentados con esta fórmula, que ya no está disponible, desarrollaron alcalosis metabólica e hipopotasemia. La **fibrosis quística** puede raramente producir alcalosis metabólica, hipopotasemia e hiponatremia por pérdidas excesivas de cloruro sódico por el sudor (v. cap. 403). La depleción de volumen causa alcalosis metabólica e hipopotasemia debido al aumento de las pérdidas urinarias, mientras que la hiponatremia, un hallazgo menos frecuente, es secundaria a pérdida de sodio combinada con conservación renal de agua en un intento por proteger el volumen intravascular (producción «apropiada» de ADH).

La **alcalosis metabólica posthipercápnica** ocurre tras la corrección de una acidosis respiratoria crónica. Esto se suele ver en pacientes con enfermedad pulmonar crónica que inician un tratamiento con ventilación mecánica. Durante la acidosis respiratoria crónica, la compensación renal adecuada aumenta la concentración sérica de bicarbonato. La elevada concentración de bicarbonato, como sigue presente tras la corrección aguda de la acidosis respiratoria, produce alcalosis metabólica. Ésta persiste porque el paciente con una acidosis respiratoria crónica tiene depleción del volumen intravascular por la pérdida de cloruro que ocurrió durante la compensación metabólica inicial de la acidosis respiratoria primaria. Además, muchos niños con acidosis respiratoria crónica reciben diuréticos, lo que disminuye aún más el volumen intravascular. La alcalosis metabólica responde a la corrección del déficit de volumen intravascular.

Las causas de alcalosis metabólica **resistente al cloruro** pueden subdividirse en función de la presión arterial. Los pacientes con **hipertensión** tienen niveles aumentados de aldosterona o se comportan como si los tuvieran. Los niveles de esta hormona están elevados en niños con adenomas o hiperplasia suprarrenales. La aldosterona produce retención renal de sodio, con hipertensión como resultado. La alcalosis metabólica y la hipopotasemia resultan de la excreción renal de iones hidrógeno y de potasio mediadas por esta hormona. El cloruro en orina no está bajo, ya que estos pacientes presentan sobrecarga de volumen y no depleción. La expansión de volumen y la hipertensión permiten una excreción normal de sodio y cloruro a pesar de la presencia de aldosterona. Esto se conoce como *fenómeno de escape mineralocorticoide*.

En el **aldosteronismo remediable con glucocorticoides,** un trastorno autosómico dominante, hay una producción excesiva de aldosterona debido a la presencia de un gen de la aldosterona sintasa que es regulado por la hormona adrenocorticotropa (ACTH) (v. cap. 576.8). Los glucocorticoides tratan eficazmente este trastorno al inhibir la producción de ACTH por la hipófisis disminuyendo la producción inadecuada de aldosterona. La enfermedad vasculorrenal y los tumores secretores de renina dan lugar a una producción excesiva de renina, que conduce a un aumento de la aldosterona, aunque la alcalosis metabólica y la hipopotasemia son hallazgos menos comunes que la hipertensión. En dos formas de la **hiperplasia suprarrenal congénita,** el déficit de 11β-hidroxilasa y de 17α-hidroxilasa, hay una producción excesiva del mineralocorticoide 11-desoxicorticosterona (v. caps. 576.2 y 576.4). La hipertensión, la hipopotasemia y la alcalosis metabólica son más probables en el déficit de 17α-hidroxilasa que en el de 11β-hidroxilasa. Estos trastornos responden a los glucocorticoides porque la producción excesiva de 11-desoxicorticosterona está bajo el control de la ACTH.

El **síndrome de Cushing** causa frecuentemente hipertensión. El cortisol tiene cierta actividad mineralocorticoide y los niveles altos pueden producir hipopotasemia y alcalosis metabólica en pacientes con este síndrome.

El cortisol se puede unir a los receptores mineralocorticoides en el riñón y funcionar como un mineralocorticoide. Normalmente esta unión no se produce porque la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa del riñón transforma el cortisol en cortisona, la cual no se une al receptor mineralocorticoide. En el déficit de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, también denominado **exceso aparente de mineralocorticoides,** el cortisol no es transformado en cortisona en el riñón, por lo que está disponible para unirse al receptor mineralocorticoide en el riñón y actuar como un mineralocorticoide. Los pacientes con este déficit, a pesar de presentar niveles bajos de aldosterona, están hipertensos e hipopotasémicos y tienen alcalosis metabólica. El mismo fenómeno puede ocurrir con una ingesta excesiva de regaliz natural, un componente del cual, el ácido glicirrícico, inhibe la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. El trastorno autosómico dominante **síndrome de Liddle** es secundario a una mutación activadora del canal de sodio en la nefrona distal (v. cap. 531.3). El incremento de este canal de sodio es uno de los principales efectos de la aldosterona. Como este canal está continuamente abierto, los niños con síndrome de Liddle presentan las características del hiperaldosteronismo, como hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica, pero con niveles séricos de aldosterona bajos.

Los **síndromes de Bartter y de Gitelman** son trastornos autosómicos recesivos con **presión arterial normal,** elevación del nivel de cloruro en orina, alcalosis metabólica e hipopotasemia (v. cap. 531). En el síndrome de Bartter, los pacientes tienen un defecto de la reabsorción de sodio y cloruro en el asa de Henle. Esto causa pérdidas urinarias excesivas de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cloruro y sodio, y, como ocurre en pacientes tratados con diuréticos de asa, hay depleción de volumen e hiperaldosteronismo secundario, lo que origina hipopotasemia y alcalosis metabólica. El síndrome de Gitelman suele ser más leve que el de Bartter. Los pacientes tienen pérdida renal de sodio y cloruro con depleción de volumen debido a mutaciones en el gen que codifica el transportador sodio-cloruro sensible a tiazidas en el túbulo distal. Al igual que los pacientes en tratamiento con diuréticos tiazídicos, desarrollan depleción de volumen e hiperaldosteronismo secundario con hipopotasemia y alcalosis metabólica. Los niños con síndrome de Gitelman tienen hipocalciuria e hipomagnesemia. Algunos pacientes con hipoparatiroidismo autosómico dominante tienen hipopotasemia y alcalosis metabólica debido a una alteración de la reabsorción de sodio y cloruro en el asa de Henle. El **síndrome de EAST** causa hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipomagnesemia.

Una **ingesta excesiva de bases** puede producir alcalosis metabólica. Los pacientes afectados no tienen cloruro en orina bajo, a menos que haya una depleción de volumen asociada. En ausencia de depleción de volumen, el exceso de bases se corrige rápidamente a través de la excreción renal de bicarbonato. Es raro que la ingesta masiva de bases produzca alcalosis metabólica al sobrepasar la capacidad renal de excretar bicarbonato. Esto puede ocurrir en lactantes a los que se da bicarbonato de soda como un remedio casero para los cólicos o la dispepsia. Cada cucharada de té de bicarbonato contiene 42 mEq de bicarbonato sódico. Los lactantes son más vulnerables debido a su menor FG, lo que limita la velocidad de excreción renal compensadora de bicarbonato. También puede ocurrir alcalosis metabólica en pacientes que reciben gran cantidad de bicarbonato sódico durante la reanimación cardiopulmonar. Los hemoderivados se anticoagulan con citrato, el cual es transformado en bicarbonato por el hígado. Los pacientes que reciben grandes cantidades de hemoderivados pueden desarrollar alcalosis metabólica. Puede aparecer alcalosis metabólica iatrogénica como consecuencia del acetato en la nutrición parenteral total. El uso agresivo de bicarbonato en un niño con acidosis láctica o cetoacidosis diabética puede producir alcalosis metabólica. Esto es especialmente probable en un paciente en el que la causa subyacente de la acidosis láctica ha sido corregida con éxito (p. ej., restauración del volumen intravascular en un paciente con deshidratación grave). Una vez que se resuelve la causa de la acidosis láctica, el lactato puede ser transformado en bicarbonato por el hígado, lo cual combinado con la infusión de bicarbonato intravenoso puede producir alcalosis metabólica. Un fenómeno similar puede ocurrir en un niño con cetoacidosis diabética debido a que la administración de insulina permite que los cetoácidos sean metabolizados generando bicarbonato. Sin embargo, este fenómeno pocas veces ocurre debido al uso sensato del bicarbonato en la cetoacidosis diabética y porque suele haber pérdidas significativas de cetoácidos por la orina antes de empezar el tratamiento, lo que impide la regeneración masiva de bicarbonato. Es más probable que la administración de álcalis produzca alcalosis metabólica en pacientes con una capacidad alterada de excretar bicarbonato en la orina. Esta alteración ocurre en pacientes con depleción de volumen o insuficiencia renal concurrentes.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas en pacientes con alcalosis metabólica están a menudo relacionados con la enfermedad subyacente y con los trastornos electrolíticos asociados. Los niños con causas de alcalosis metabólica sensibles al cloruro tienen a menudo síntomas relacionados con la depleción de volumen, como sed y letargo. En contraste, los niños con causas que no responden al cloruro pueden tener síntomas relacionados con la hipertensión.

La alcalemia hace que el potasio se desplace hacia el espacio intracelular produciendo un descenso de la concentración extracelular de potasio. Es más, la alcalemia lleva a un aumento de las pérdidas urinarias de potasio. Finalmente, el aumento de las pérdidas de potasio está presente en muchos de los trastornos que causan alcalosis metabólica. Por tanto, la mayoría de los pacientes con alcalosis metabólica tienen hipopotasemia y sus síntomas pueden estar relacionados con ésta (v. cap. 55.4).

Los síntomas de una alcalosis metabólica están causados por la alcalemia asociada. La magnitud de la alcalemia se relaciona con la gravedad de la alcalosis metabólica y con la presencia de trastornos acidobásicos respiratorios concurrentes. Durante la alcalemia, la concentración de calcio iónico disminuye como resultado de un aumento de la unión del calcio a la albúmina. El descenso de la concentración de calcio iónico puede producir síntomas de **tetania** (p. ej., espasmo carpopedal).

Las arritmias son una complicación potencial de la alcalosis metabólica y su riesgo aumenta si hay hipopotasemia concomitante. La alcalemia aumenta el riego de toxicidad digitálica y los fármacos antiarrítmicos son menos eficaces en presencia de alcalemia. Además, la alcalemia puede disminuir el gasto cardíaco. La alcalosis metabólica causa un aumento compensatorio de la P_{CO_2} al disminuir la ventilación. En pacientes con enfermedad pulmonar subyacente, el descenso del estímulo ventilatorio puede producir hipoxia. En pacientes con pulmones normales, la hipoventilación de la alcalosis metabólica grave puede dar lugar a hipoxia.

Diagnóstico

La medición de la concentración urinaria de cloruro es la prueba más útil a la hora de diferenciar entre las causas de una alcalosis metabólica. El cloruro en orina está bajo en pacientes con alcalosis metabólica debida a una depleción de volumen, a no ser que exista un defecto en el control renal del cloruro. El cloruro en orina es superior al sodio en orina a la hora de valorar el estado de volumen en pacientes con alcalosis metabólica, porque la respuesta normal del riñón a una alcalosis metabólica es excretar bicarbonato. Como éste se halla cargado negativamente, sólo puede excretarse con un catión, en general sodio o potasio. Por tanto, un paciente con alcalosis metabólica puede excretar sodio en la orina a pesar de la presencia de depleción de volumen, lo que normalmente origina una retención ávida de sodio. *El cloruro en orina suele ser un buen indicador del estado de volumen y sirve para diferenciar entre las causas de alcalosis metabólica resistentes o sensibles al cloruro.*

Los diuréticos y las pérdidas gástricas son las causas más comunes de alcalosis metabólica y suelen deducirse con facilidad con la historia clínica del paciente. En ocasiones, la alcalosis metabólica, generalmente con hipopotasemia, puede ser una pista que oriente a la presencia de bulimia o al uso subrepticio de diuréticos (v. cap. 28). Los pacientes con bulimia tienen un cloruro urinario bajo, que indica una depleción de volumen de causa extrarrenal, pero no hay otra explicación alternativa para esa depleción de volumen. El uso subrepticio de diuréticos puede diagnosticarse mediante un estudio toxicológico en orina en busca de su presencia. El cloruro en orina aparece aumentado mientras un paciente utiliza diuréticos, pero es bajo cuando el paciente deja de tomarlos. Es infrecuente que niños con síndrome de Bartter leve o de Gitelman sean mal diagnosticados de bulimia o de abuso de diuréticos. El cloruro urinario siempre está alto en ambos síndromes y el estudio toxicológico de la orina en busca de diuréticos tiene resultado negativo. La alcalosis metabólica con hipopotasemia es en ocasiones la manifestación inicial de la fibrosis quística. El hallazgo de un cloruro alto en el sudor es diagnóstico.

Los pacientes con alcalosis metabólica y un cloruro urinario alto se dividen a su vez en función de la presión arterial. Los niños con una presión arterial normal pueden presentar un síndrome de Bartter o de Gitelman. La administración excesiva de bases es otra posibilidad diagnóstica, pero suele deducirse con facilidad a partir de la historia clínica. En pacientes con ingesta de bicarbonato sódico (bicarbonato doméstico), que puede no ser comunicada por el progenitor, la alcalosis metabólica suele ocurrir con una hipernatremia significativa. Además, a menos que haya una depleción de volumen sobreañadida, la alcalosis metabólica que deriva de la ingestión de álcalis se resuelve espontáneamente una vez que se elimina la fuente de ésta.

La medición de las concentraciones séricas de renina y aldosterona sirve para diferenciar a niños con alcalosis metabólica, una alta concentración elevada de cloruro en orina e hipertensión arterial. Tanto la renina como la aldosterona se encuentran elevadas en niños con enfermedad vasculorrenal o tumor secretor de renina. La aldosterona está alta y la renina baja en pacientes con adenomas suprarrenales o hiperplasia suprarrenal y en el aldosteronismo remediable con glucocorticoides. La renina y la aldosterona están bajas en niños con síndrome de Cushing, síndrome de Liddle, ingesta de regaliz, déficit de 17α-hidroxilasa, déficit de 11β-hidroxilasa y déficit de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Un nivel de cortisol en orina de 24 horas elevado es diagnóstico de síndrome de Cushing, que debe sospecharse por la presencia de otras características típicas de esta enfermedad (v. cap. 577). Los niveles de 11-desoxicorticosterona están elevados en el déficit de 17α-hidroxilasa y 11β-hidroxilasa.

booksmedicos.org

Tratamiento

El enfoque terapéutico de la alcalosis metabólica depende de la gravedad de la alcalosis y de la causa subyacente. En niños con una alcalosis metabólica leve ($[HCO_3^-]$ <32) no suele ser necesario el tratamiento, aunque depende de las circunstancias específicas. En un niño con cardiopatía congénita que recibe dosis estables de un diurético de asa, una alcalosis leve no requiere tratamiento. En contraste puede estar indicado tratar a un niño con una alcalosis metabólica leve que va empeorando por aspiración nasogástrica. La presencia de un trastorno respiratorio acidobásico concurrente también influye a la hora de tomar una decisión terapéutica. Un paciente con una acidosis respiratoria concurrente debería tener cierto aumento del bicarbonato por la compensación metabólica, y por ello es más importante la gravedad del aumento del pH que la concentración de bicarbonato. Por el contrario, un paciente con alcalosis respiratoria y alcalosis metabólica tiene riesgo de sufrir una alcalemia grave; el tratamiento puede estar indicado, aunque el aumento del valor del bicarbonato sea solamente leve.

El tratamiento suele ser necesario en niños con alcalosis metabólica moderada o grave. El planteamiento más eficaz es dirigirse siempre a la causa subyacente. En algunos niños, la aspiración nasogástrica puede disminuirse o suspenderse. De forma alternativa, añadir un inhibidor de la bomba gástrica de protones reduce la secreción gástrica y las pérdidas de HCl. Los diuréticos son una causa significativa de alcalosis metabólica y, si se tolera el cambio, sería conveniente suprimirlos o reducir la dosis. También es útil añadir un suplemento adecuado de potasio o un diurético ahorrador de potasio en un niño con alcalosis metabólica por diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio no sólo disminuyen las pérdidas renales de potasio, sino que, al bloquear la acción de la aldosterona, disminuyen la secreción de iones hidrógeno en la nefrona distal, aumentando la excreción de bicarbonato en orina. Muchos niños pueden no tolerar la supresión del tratamiento diurético, por lo que los suplementos de potasio y los diuréticos ahorradores de potasio son el principal método terapéutico. El hidrocloruro de arginina también puede usarse para tratar la acidosis metabólica sensible a cloruro si no es adecuado emplear sales sódicas o potásicas. Esta sustancia puede elevar la concentración sérica de potasio durante su administración. En pocas ocasiones, la acetazolamida puede ser una opción en casos de alcalosis metabólica grave. La acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, disminuye la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal, produciendo una pérdida significativa de bicarbonato por la orina. El paciente que recibe tratamiento con este fármaco debe ser monitorizado de forma estrecha porque la acetazolamida produce pérdidas significativas de potasio por la orina y aumenta las pérdidas de líquidos, pudiendo precisar la reducción de la dosis de otros diuréticos.

La mayoría de los niños con alcalosis metabólica tienen una de las causas que responden al cloruro. En estas situaciones, para corregir la alcalosis metabólica es necesario administrar suficiente cloruro sódico y potásico para corregir el déficit de volumen y de potasio. Este abordaje puede no ser válido en un niño que tenga depleción de volumen secundaria a diuréticos, porque la reposición de volumen puede estar contraindicada. La adecuada reposición de las pérdidas gástricas de sodio y potasio en un niño con sonda nasogástrica puede minimizar o evitar el desarrollo de alcalosis metabólica. Con un adecuado volumen intravascular y una concentración sérica de potasio normal, el riñón es capaz de excretar el exceso de bicarbonato en un par de días.

En niños con causas de alcalosis metabólica resistentes al cloruro que se asocian a hipertensión, la repleción de volumen está contraindicada porque agravaría la hipertensión y no corregiría la alcalosis metabólica. Idealmente, el tratamiento va enfocado a eliminar el efecto del exceso de aldosterona. Los adenomas suprarrenales pueden resecarse, la ingesta de regaliz puede suprimirse y la enfermedad vasculorrenal puede repararse. El aldosteronismo remediable con glucocorticoides, el déficit de 17α-hidroxilasa y el de 11β-hidroxilasa responden a la administración de glucocorticoides. El efecto mineralocorticoide del cortisol en el déficit de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa puede ser disminuido utilizando espironolactona, que bloquea el receptor mineralocorticoide. En contraste, la alcalosis metabólica en los niños con síndrome de Liddle no responde a la espironolactona; sin embargo, tanto el triamtireno como la amilorida son un tratamiento eficaz porque ambos bloquean el canal de sodio que está constitutivamente activo en el síndrome de Liddle.

En niños con síndrome de Bartter o de Gitelman, el tratamiento consta de suplementos orales de potasio y diuréticos ahorradores de potasio. Los niños con síndrome de Gitelman requieren a menudo suplementos de magnesio, mientras que los que tienen síndrome de Bartter grave se benefician con frecuencia de la indometacina.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

La acidosis respiratoria es un aumento inapropiado de CO_2 en sangre (P_{CO_2}). El dióxido de carbono es un subproducto del metabolismo y se elimina del organismo a través de los pulmones. Durante una acidosis respiratoria, hay un descenso de la eficacia pulmonar para eliminar el CO_2. Una acidosis respiratoria es secundaria a enfermedades pulmonares, como la bronquiolitis grave, o no pulmonares, como la sobredosis de opiáceos. Aunque la producción de CO_2 por el organismo puede variar, los pulmones normales pueden hacer frente a esta variación; la excesiva producción de CO_2 nunca es una causa aislada de acidosis respiratoria. Con una ventilación alveolar alterada, el ritmo de producción de CO_2 por el organismo puede afectar a la gravedad de la acidosis respiratoria, pero éste no suele ser un factor significativo.

Una acidosis respiratoria produce un descenso del pH sanguíneo, pero suele haber una respuesta metabólica que compensa parcialmente, minimizando la gravedad de la acidemia. La respuesta metabólica aguda a una acidosis respiratoria tiene lugar en minutos. La compensación metabólica de una acidosis respiratoria aguda es secundaria a la titulación de ácido por los tampones nobicarbonato. Este tamponamiento de los iones hidrógeno da lugar a un aumento predecible de la concentración de bicarbonato sérico: el bicarbonato plasmático aumenta en 1 unidad por cada 10 mmHg de incremento de la P_{CO_2} (compensación aguda).

En la acidosis respiratoria crónica hay una compensación metabólica más significativa y, por tanto, una acidemia menos grave que en una acidosis respiratoria aguda con el mismo aumento de la P_{CO_2}. Durante una acidosis respiratoria crónica, los riñones aumentan la excreción de ácido. Esta respuesta tiene lugar a los 3-4 días y da lugar a un incremento predecible de la concentración de bicarbonato sérico: el bicarbonato plasmático aumenta en 3,5 unidades por cada 10 mmHg de aumento de la P_{CO_2} (compensación crónica).

El incremento de la concentración de bicarbonato sérico durante la acidosis respiratoria crónica se asocia a un descenso del cloruro corporal. Tras la corrección aguda de una acidosis respiratoria crónica, el bicarbonato plasmático continúa aumentando y el paciente tiene una alcalosis metabólica. Debido al déficit de cloruro, es una alcalosis metabólica sensible al cloruro; se corrige cuando se repone el déficit de cloruro del paciente.

Si la compensación metabólica es inadecuada, se trata de un trastorno mixto. Un bicarbonato más alto de lo esperado aparece en el contexto de una alcalosis metabólica concurrente y un bicarbonato menor de lo esperado ocurre en el seno de una acidosis metabólica concurrente. Para valorar si la compensación durante una acidosis respiratoria es adecuada, se requiere un conocimiento clínico de la rapidez de instauración del proceso porque la compensación esperada difiere en función de si el proceso es agudo o crónico.

La P_{CO_2} no puede interpretarse de forma aislada para determinar si un paciente tiene acidosis respiratoria. Si un paciente tiene acidemia y una P_{CO_2} elevada, siempre habrá acidosis respiratoria. Sin embargo, una P_{CO_2} alta también aparece como compensación respiratoria adecuada de una alcalosis metabólica simple. Si el paciente se encuentra alcalémico, no se trata de una acidosis respiratoria. En un trastorno mixto, un paciente puede presentar una acidosis respiratoria y una P_{CO_2} normal o incluso baja. Esta situación puede ocurrir en un paciente con acidosis metabólica; hay acidosis respiratoria si el paciente no tiene la compensación respiratoria adecuada (p. ej., la P_{CO_2} es más alta que la esperada en función de la gravedad de la acidosis metabólica).

Etiología y fisiopatología

Las causas de acidosis respiratoria son tanto pulmonares como no pulmonares (tabla 55-15). Los trastornos del SNC pueden disminuir la actividad del centro respiratorio, disminuyendo el impulso ventilatorio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 55-15 Causas de acidosis respiratoria

DEPRESIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Encefalitis
Traumatismo craneal
Tumor cerebral
Apnea del sueño central
Hipoventilación pulmonar primaria (mal de Ondina)
Ictus
Daño cerebral hipóxico
Obesidad-hipoventilación (síndrome de Pickwick)
Hipertensión intracraneal
Fármacos:
Opiáceos
Barbitúricos
Anestesia
Benzodiazepinas
Propofol
Alcoholes
TRASTORNOS DE LA MÉDULA ESPINAL, NERVIOS PERIFÉRICOS O DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR
Parálisis diafragmática
Síndrome de Guillain-Barré
Poliomielitis
Atrofia muscular espinal
Parálisis por garrapatas
Botulismo
Miastenia
Esclerosis múltiple
Lesión de la médula espinal
Fármacos:
Vecuronio
Aminoglucósidos
Organofosforados (pesticidas)
DEBILIDAD DE LA MUSCULATURA RESPIRATORIA
Distrofia muscular
Hipotiroidismo
Malnutrición
Hipopotasemia
Hipofosfatemia
Fármacos:
Succinilcolina
Corticoides
ENFERMEDAD PULMONAR
Neumonía
Neumotórax
Asma
Bronquiolitis
Edema pulmonar
Hemorragia pulmonar
Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Síndrome de dificultad respiratoria neonatal
Fibrosis quística
Displasia broncopulmonar
Hipoplasia pulmonar
Aspiración de meconio
Tromboembolia pulmonar
Fibrosis intersticial
ENFERMEDAD DE LAS VÍAS AÉREAS SUPERIORES
Aspiración
Laringoespasmo
Angioedema
Apnea obstructiva del sueño
Hipertrofia amigdalar
Parálisis de cuerda vocal
Tumor extrínseco
Hemangioma extrínseco o intrínseco
VARIOS
Tórax inestable
Parada cardíaca
Cifoescoliosis
Disminución del movimiento del diafragma debido a ascitis o diálisis peritoneal

Además, una serie de fármacos y drogas ilegales suprimen el centro respiratorio. Las señales de este centro necesitan ser transmitidas a los músculos respiratorios a través del sistema nervioso. Un fallo de la musculatura respiratoria puede ser secundario a una alteración de la señal proveniente del SNC en la médula espinal, el nervio frénico o la unión neuromuscular. Los trastornos que afectan directamente a los músculos de la respiración pueden impedir una adecuada ventilación y dar lugar a acidosis respiratoria.

Una enfermedad pulmonar leve o moderada produce a menudo alcalosis respiratoria como resultado de la hiperventilación secundaria a la hipoxia o por estimulación de los mecanorreceptores o los quimiorreceptores pulmonares. Sólo las enfermedades pulmonares más graves producen acidosis respiratoria. Los trastornos de las vías respiratorias superiores, al dificultar la entrada de aire a los pulmones, pueden disminuir la ventilación, produciendo acidosis respiratoria.

El aumento de la producción de CO_2 no es nunca la causa única de acidosis respiratoria, pero puede aumentar la gravedad de la enfermedad en un paciente con disminución de la ventilación de CO_2. El aumento de la producción de CO_2 se produce en pacientes con fiebre, hipertiroidismo, una excesiva ingesta calórica y en aquellos que realizan una actividad física intensa. El aumento del trabajo de la musculatura respiratoria también incrementa la producción de CO_2.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con acidosis respiratoria están a menudo taquipneicos debido al intento de corregir una ventilación inadecuada. Las excepciones incluyen a aquellos pacientes con una acidosis respiratoria secundaria a una depresión del SNC y a pacientes que están al borde de una insuficiencia respiratoria completa por fatiga de los músculos respiratorios.

Los síntomas de la acidosis respiratoria se relacionan con la gravedad de la hipercapnia. La acidosis respiratoria aguda suele ser más sintomática que la crónica. Los síntomas pueden verse aumentados por la hipoxia concurrente o la acidosis metabólica. En un paciente que respira aire ambiental, la hipoxia está siempre presente si hay acidosis respiratoria. Las posibles manifestaciones sobre el SNC de la acidosis respiratoria consisten en ansiedad, mareo, cefalea, confusión, asterixis, sacudidas mioclónicas, alucinaciones, psicosis, coma y convulsiones.

La acidemia, independientemente de su etiología, afecta al sistema cardiovascular. Un pH arterial inferior a 7,2 deteriora la contractilidad cardíaca y la respuesta normal a las catecolaminas, tanto a nivel cardíaco como en los vasos periféricos. La hipercapnia produce vasodilatación, más llamativa en los vasos cerebrales, pero también vasoconstricción en la circulación pulmonar. La acidosis respiratoria aumenta el riesgo de arritmias cardíacas, sobre todo en niños con cardiopatía subyacente.

Diagnóstico

La historia clínica y la exploración física apuntan a menudo a una causa clara. En el paciente obnubilado con un escaso esfuerzo respiratorio suele estar indicada una valoración del SNC. Ello puede incluir estudios de imagen (p. ej., TC o RM) y en ocasiones una punción lumbar para analizar el líquido cefalorraquídeo. También puede ser adecuado un estudio toxicológico en busca de drogas de uso ilícito. Una respuesta a la naloxona es tanto diagnóstica como terapéutica. En muchas de las enfermedades que afectan a la musculatura respiratoria hay evidencia de debilidad en otros músculos. El estridor es una pista que puede orientar a enfermedades de las vías respiratorias superiores en el niño. Junto con la exploración física, una radiografía de tórax a menudo resulta útil en el diagnóstico de enfermedad pulmonar.

En muchos pacientes, la acidosis respiratoria puede ser multifactorial. Por ejemplo, un niño con displasia broncopulmonar, una afección intrínseca del pulmón, puede empeorar debido a disfunción de la musculatura respiratoria causada por una hipopotasemia grave secundaria al tratamiento crónico con diuréticos. Por el contrario, un niño con distrofia muscular, una miopatía, puede empeorar por una neumonía aspirativa.

En un paciente con acidosis respiratoria, el cálculo del gradiente entre la concentración alveolar de oxígeno y la concentración arterial del mismo (gradiente A-A O_2) es útil para distinguir entre un escaso esfuerzo respiratorio y una enfermedad intrínseca del pulmón. El gradiente A-A O_2

booksmedicos.org

aparece aumentado si la hipoxemia está causada por una enfermedad pulmonar intrínseca (v. cap. 373).

Tratamiento

La mejor manera de tratar la acidosis respiratoria es abordar la causa subyacente. En algunos casos, la respuesta es muy rápida, como después de la administración de naloxona a un paciente con sobredosis de opiáceos. En contraste, en los niños con neumonía se pueden requerir varios días de tratamiento antibiótico antes de que mejore la situación respiratoria. En muchos niños con acidosis respiratoria crónica no hay tratamiento curativo, aunque una enfermedad respiratoria aguda superpuesta a su situación respiratoria crónica es a menudo reversible.

Todos los pacientes con una acidosis respiratoria aguda presentan hipoxia y por tanto necesitan recibir oxígeno suplementario. En algunos niños con acidosis respiratoria se requiere ventilación mecánica. Los niños con una acidosis respiratoria significativa causada por una enfermedad del SNC requieren en general ventilación mecánica porque es poco probable que estos trastornos respondan al tratamiento con rapidez. Además, la hipercapnia produce vasodilatación cerebral, y el aumento de la presión intracraneal puede ser peligroso en un niño con una enfermedad subyacente del sistema nervioso central. La depresión del SNC fácilmente reversible, como la de la sobredosis de opiáceos, puede no requerir ventilación mecánica. La decisión sobre la ventilación mecánica en otros pacientes depende de una serie de factores. Los pacientes con hipercapnia grave (P_{CO_2} >75 mmHg) suelen requerir ventilación mecánica (v. cap. 71). El umbral para la intubación es menor si hay acidosis metabólica concomitante, una enfermedad subyacente que responda lentamente, hipoxia que responda mal al oxígeno o si el paciente parece estar agotándose y la parada respiratoria resulta probable.

En pacientes con una acidosis respiratoria crónica, el estímulo respiratorio es a menudo menos sensible a la hipercapnia y más a la hipoxia. Por ello, en la acidosis respiratoria crónica, el uso excesivo de oxígeno puede atenuar el estímulo respiratorio y, por tanto, aumentar la P_{CO_2}. En estos pacientes, el oxígeno debe utilizarse con precaución.

En la medida de lo posible debe evitarse la ventilación mecánica en un paciente con acidosis respiratoria crónica porque la extubación es a menudo difícil. Sin embargo, una enfermedad aguda puede requerir ventilación mecánica en un niño con acidosis respiratoria crónica. Si la intubación es necesaria, la P_{CO_2} debe descenderse sólo hasta los valores basales normales del paciente, y de manera gradual. Estos pacientes suelen tener una concentración elevada de bicarbonato sérico como resultado de la compensación metabólica de su acidosis respiratoria. Un descenso rápido de la P_{CO_2} puede producir una alcalosis metabólica grave, que puede dar lugar a complicaciones, como arritmias cardíacas, disminución del gasto cardíaco y reducción del flujo sanguíneo cerebral. Además, la ventilación mecánica prolongada con una P_{CO_2} normal hace que la compensación metabólica desaparezca. Cuando el paciente es extubado, no se beneficiará de la compensación metabólica, dando lugar a una acidemia más grave debida a la acidosis respiratoria.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

La alcalosis respiratoria es una reducción inapropiada de la concentración sanguínea de CO_2. Suele ser secundaria a hiperventilación, provocando en un principio una eliminación de CO_2 que supera la producción de éste. Al final se alcanza un nuevo equilibrio estacionario, de tal manera que la eliminación iguala a la producción, aunque a una presión de CO_2 (P_{CO_2}) más baja. Una alcalosis respiratoria no secundaria a hiperventilación puede aparecer en niños que reciben oxigenación por membrana extracorpórea o hemodiálisis, con pérdida de CO_2 directamente desde la sangre al circuito extracorpóreo.

En una alcalosis respiratoria simple, el pH aumenta pero hay una respuesta metabólica normal que atenúa parte del cambio del pH sanguíneo. La respuesta metabólica a una alcalosis respiratoria aguda tiene lugar en cuestión de minutos, mediada por la liberación de iones hidrógeno desde tampones no bicarbonato. La respuesta metabólica a una alcalosis respiratoria aguda es predecible: el bicarbonato plasmático disminuye 2 unidades por cada 10 mmHg de descenso en la P_{CO_2} (compensación aguda).

Una alcalosis respiratoria crónica conduce a una compensación metabólica más significativa debido a la acción de los riñones, que disminuyen la secreción de ácido, produciendo una reducción de la concentración de bicarbonato sérico. Tanto el túbulo proximal como el distal disminuyen la secreción de ácido. La compensación metabólica de una alcalosis respiratoria se desarrolla gradualmente y producir el efecto completo lleva 2-3 días: el bicarbonato plasmático cae 4 unidades por cada 10 mmHg de descenso de la P_{CO_2} (compensación crónica).

La alcalosis respiratoria crónica es el único trastorno acidobásico en el que una apropiada compensación puede normalizar el pH, aunque por encima de 7,4.

Si la compensación metabólica es inadecuada, hay un trastorno mixto. Un bicarbonato más alto de lo esperado ocurre en el seno de una alcalosis metabólica concurrente y un bicarbonato menor de lo previsto tiene lugar en el contexto de una acidosis metabólica concurrente. Para valorar si la compensación es apropiada en una alcalosis respiratoria se requiere un conocimiento clínico sobre lo agudo del proceso, porque la compensación esperada difiere en función de si el proceso es agudo o crónico.

Un valor bajo de P_{CO_2} no siempre indica una alcalosis respiratoria. La P_{CO_2} también disminuye como parte de la compensación respiratoria apropiada de una acidosis metabólica; eso no es una alcalosis respiratoria. La acidosis metabólica es el trastorno acidobásico dominante en un paciente con acidemia y una P_{CO_2} baja, aunque podría haber una alcalosis respiratoria concurrente. En contraste, una alcalosis respiratoria siempre está presente en un paciente con alcalemia y una P_{CO_2} baja. Incluso un valor normal de P_{CO_2} puede ser compatible con alcalosis respiratoria en un paciente con alcalosis metabólica porque se espera una P_{CO_2} elevada como parte de la compensación respiratoria apropiada de la alcalosis metabólica.

Etiología y fisiopatología

Diversos estímulos pueden aumentar el impulso ventilatorio y producir alcalosis respiratoria (tabla 55-16). La hipoxemia arterial o la hipoxia tisular estimulan los quimiorreceptores periféricos para indicar al centro respiratorio del bulbo raquídeo que incremente la ventilación. El aumento resultante del esfuerzo respiratorio incrementa el contenido de oxígeno de la sangre, pero disminuye la P_{CO_2}. El efecto de la hipoxemia sobre la ventilación comienza cuando la saturación de oxígeno disminuye a cerca del 90% (P_{O_2} = 60 mmHg) y la hiperventilación aumenta a medida que empeora la hipoxemia. La hipoxia aguda es un estímulo más potente para la hiperventilación que la hipoxia crónica y por ello la hipoxia crónica, como la que ocurre en las cardiopatías cianóticas, da lugar a una alcalosis respiratoria mucho menos grave que el grado equivalente de hipoxia aguda. Hay muchas causas de hipoxemia o de hipoxia tisular, como las enfermedades pulmonares primarias, la anemia grave y la intoxicación por monóxido de carbono.

Los pulmones contienen quimiorreceptores y mecanorreceptores que responden a irritantes y a la distensión, y mandan señales al centro respiratorio para aumentar la ventilación. Por ejemplo, la aspiración o la neumonía pueden estimular los quimiorreceptores, mientras que el edema pulmonar puede hacerlo con los mecanorreceptores. La mayoría de las enfermedades que activan estos receptores pueden causar también hipoxemia y conducir a la hiperventilación potencialmente por estos dos mecanismos. Los pacientes con una enfermedad pulmonar primaria pueden tener al principio una alcalosis respiratoria, pero el empeoramiento de la enfermedad, combinado con la fatiga de la musculatura respiratoria, da lugar a menudo a insuficiencia respiratoria y aparición de acidosis respiratoria.

La **hiperventilación en ausencia de enfermedad pulmonar** se produce con la estimulación directa del centro respiratorio. Esto ocurre en enfermedades del SNC, como la meningitis, la hemorragia y los traumatismos. La hiperventilación central debida a lesiones, como infartos o tumores cerca del centro respiratorio central en el mesencéfalo, aumenta la frecuencia y profundidad del esfuerzo respiratorio. Este patrón respiratorio conlleva un mal pronóstico porque estas lesiones del mesencéfalo suelen ser mortales. Algunos procesos sistémicos pueden causar hiperventilación mediada por el sistema nervioso central. Aunque los mecanismos exactos no están claros, las enfermedades hepáticas producen alcalosis respiratoria que suele ser proporcional al grado de insuficiencia hepática. El embarazo produce una alcalosis respiratoria crónica, probablemente mediada por el efecto de la progesterona sobre los centros respiratorios. Los salicilatos, aunque causan a menudo una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 55-16 Causas de alcalosis respiratoria

HIPOXEMIA O HIPOXIA TISULAR
Neumonía
Edema pulmonar
Cardiopatía cianótica
Insuficiencia cardíaca congestiva
Asma
Anemia grave
Altitud
Laringoespasmo
Aspiración
Intoxicación por monóxido de carbono
Embolia pulmonar
Enfermedad pulmonar intersticial
Hipotensión
ESTIMULACIÓN DE LOS RECEPTORES PULMONARES
Neumonía
Edema de pulmón
Asma
Embolia pulmonar
Hemotórax
Neumotórax
Síndrome de dificultad respiratoria (adulto o infantil)
ESTIMULACIÓN CENTRAL
Enfermedad del sistema nervioso central:
Hemorragia subaracnoidea
Encefalitis o meningitis
Traumatismo
Tumor cerebral
Ictus
Fiebre
Dolor
Ansiedad (ataque de pánico)
Hiperventilación psicógena o ansiedad
Insuficiencia hepática
Sepsis
Embarazo
Ventilación mecánica
Hiperamoniemia
Oxigenación por membrana extracorpórea o hemodiálisis
Fármacos:
Intoxicación por salicilatos
Teofilina
Progesterona
Catecolaminas exógenas
Cafeína

acidosis metabólica concurrente, estimulan directamente el centro respiratorio y producen una alcalosis respiratoria. Durante la sepsis, dicha alcalosis se debe probablemente a la liberación de citocinas.

La **hiperventilación puede ser secundaria a una enfermedad subyacente** que cause dolor, estrés o ansiedad. En la hiperventilación psicógena o en las crisis de ansiedad no hay ninguna enfermedad que explique la hiperventilación. Este trastorno puede ocurrir en un niño que ha tenido una experiencia emocional estresante. De forma alternativa, puede formar parte de un trastorno de pánico, sobre todo si hay episodios repetidos de hiperventilación. En estos pacientes, los síntomas de la alcalemia aguda aumentan la ansiedad y pueden llegar a perpetuar la hiperventilación.

La alcalosis respiratoria es bastante común en niños sometidos a ventilación mecánica porque el centro respiratorio no controla la ventilación. Además, estos niños pueden tener una menor tasa metabólica y por ello una menor producción de CO_2 debido a la medicación sedante y relajante. En general, el descenso de la producción de CO_2 y la hipocapnia resultante disminuyen la ventilación, pero esta respuesta fisiológica no puede darse en un niño que no es capaz de disminuir el esfuerzo ventilatorio.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad que causa la alcalosis respiratoria suele ser más preocupante que las manifestaciones clínicas de la propia alcalosis. La alcalosis respiratoria crónica es generalmente asintomática porque la compensación metabólica disminuye la magnitud de la alcalemia.

La alcalosis respiratoria aguda puede producir opresión torácica, palpitaciones, mareo, entumecimiento perioral y parestesias en las extremidades. Entre las manifestaciones menos comunes aparecen tetania, convulsiones, calambres musculares y síncope. El mareo y el síncope probablemente se deban a una disminución del flujo sanguíneo cerebral por la hipocapnia. La reducción de este flujo justifica el uso de la hiperventilación en el tratamiento de niños con aumento de la presión intracraneal. Las parestesias, la tetania y las convulsiones pueden estar parcialmente relacionadas con la reducción del calcio iónico que se produce porque la alcalemia da lugar a una mayor unión del calcio a la albúmina. La alcalosis respiratoria también genera una ligera disminución del nivel sérico del potasio. Los pacientes con hiperventilación psicógena tienden a estar más sintomáticos por su alcalosis respiratoria, lo que, junto a su sensación de dificultad para respirar, exacerba la hiperventilación.

Diagnóstico

En muchas personas, la hiperventilación que produce alcalosis respiratoria no es detectable clínicamente, incluso con una estrecha observación del esfuerzo respiratorio del paciente. La compensación metabólica de la alcalosis respiratoria produce una baja concentración sérica de bicarbonato. Cuando no se aprecia la hiperventilación y sólo se valoran los electrólitos en suero, suele haber un diagnóstico de presunción de acidosis metabólica. Si se sospecha una alcalosis respiratoria, sólo la realización de una gasometría sanguínea permite establecer el diagnóstico.

La hiperventilación no siempre indica un trastorno respiratorio primario; en algunos pacientes es una compensación respiratoria apropiada de una acidosis metabólica. Con una acidosis metabólica primaria, hay acidemia y el bicarbonato sérico suele estar bastante bajo si existe una hiperventilación detectable desde el punto de vista clínico. En contraste, el bicarbonato sérico nunca desciende de 17 mEq/l en la compensación metabólica de una alcalosis respiratoria aguda, y la alcalosis respiratoria aguda simple produce alcalemia.

La causa de la alcalosis respiratoria suele ser evidente a partir de la historia clínica y la exploración física, como en el caso de enfermedad pulmonar, enfermedad neurológica o cardiopatía cianótica. La hipoxemia es una causa común de hiperventilación, y se debe diagnosticar porque sugiere una enfermedad subyacente significativa que requiere un tratamiento rápido. La hipoxemia puede detectarse en la exploración física (cianosis) o por la pulsioximetría. Sin embargo, una pulsioximetría normal no descarta por completo la hipoxemia como causa de la hiperventilación. Hay dos razones por las que la pulsioximetría no es adecuada para eliminar la hipoxemia como causa de alcalosis respiratoria. La primera es que la pulsioximetría no es muy sensible para detectar una presión parcial de O_2 arterial (pO_2) ligeramente baja. La segunda es que la hiperventilación durante una alcalosis respiratoria hace que la pO_2 suba, probablemente hasta un nivel que no es identificado como anómalo por el pulsioxímetro. Sólo una gasometría arterial puede descartar por completo la hipoxia como explicación de la alcalosis respiratoria. Junto con la hipoxemia, se deben considerar los procesos que producen **hipoxia tisular sin causar necesariamente hipoxemia**. La intoxicación por monóxido de carbono, la anemia grave y la insuficiencia cardíaca constituyen algunos ejemplos.

La enfermedad pulmonar sin hipoxemia puede producir hiperventilación. Aunque esta enfermedad pulmonar suele ser evidente a partir de la historia clínica y la exploración física, la radiografía de tórax es capaz de detectar una enfermedad más sutil. Los pacientes con embolia pulmonar pueden tener una radiografía de tórax sin alteraciones, pO_2 normal y alcalosis respiratoria aislada, aunque al final puede aparecer hipoxia. El diagnóstico de una embolia pulmonar requiere un alto índice de sospecha y debe ser considerado en niños sin otra explicación para la alcalosis respiratoria, en especial si existen factores de riesgo como encamamiento prolongado y estados de hipercoagulabilidad (p. ej., síndrome nefrótico o anticoagulante lúpico).

Tratamiento

No es habitual que haya necesidad de tratamiento específico para la alcalosis respiratoria. En su lugar, el tratamiento se centra en la enfermedad

booksmedicos.org

subyacente. Los parámetros de la ventilación mecánica se ajustan para corregir la alcalosis respiratoria iatrogénica, a menos que la hiperventilación tenga un propósito terapéutico (p. ej., tratamiento de la hipertensión intracraneal).

En los casos de hiperventilación secundaria a ansiedad se deben hacer esfuerzos por tranquilizar al niño, generalmente implicando a los padres. Además de la tranquilidad, los pacientes con hiperventilación psicógena pueden beneficiarse de las benzodiazepinas. Durante un episodio agudo de hiperventilación psicógena, la respiración en una bolsa de papel aumenta la P_{CO_2} del paciente. La utilización de una bolsa de papel, y no de plástico, permite una adecuada oxigenación a la vez que posibilita que la concentración de CO_2 en la bolsa aumente. El incremento resultante de la P_{CO_2} del paciente disminuye los síntomas de la alcalosis respiratoria que tienden a perpetuar la hiperventilación. Esta técnica se debe utilizar sólo cuando se hayan descartado otras causas de hiperventilación; es prudente usar el pulsioxímetro durante la respiración con la bolsa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **56**

Terapia de mantenimiento y de reposición

Larry A. Greenbaum

Los líquidos intravenosos de mantenimiento se usan en los niños que no pueden ser alimentados por vía enteral. Junto con estos líquidos, los niños pueden precisar a la vez **líquidos de reposición** si tienen pérdidas continuas excesivas, como puede ocurrir debido al drenaje por una sonda nasogástrica (SNG) o a una diuresis elevada secundaria a diabetes insípida nefrogénica. Además, si existe deshidratación, el paciente necesita también recibir tratamiento de reposición del **déficit** (v. cap. 57). Un niño en espera de cirugía puede precisar sólo líquidos de mantenimiento, mientras que uno con deshidratación por diarrea necesita tratamiento de mantenimiento y del déficit, y puede requerir además líquidos de reposición si persiste una diarrea significativa.

TERAPIA DE MANTENIMIENTO

Los niños tienen normalmente grandes variaciones en su ingesta diaria de agua y electrólitos. Las únicas excepciones son los pacientes que reciben regímenes dietéticos fijos por vía oral, a través de una sonda gástrica o en forma de nutrición parenteral total (NPT) intravenosa. Los niños sanos pueden tolerar variaciones significativas de la ingesta debido a los múltiples mecanismos homeostáticos que ajustan la absorción y la excreción de agua y electrólitos (v. cap. 55). Las necesidades calculadas de agua y electrólitos que constituyen la base de la terapia de mantenimiento no son requerimientos absolutos, sino que estos cálculos aportan unas guías razonables para un punto de partida a la hora de estimar la terapia intravenosa. Los niños no necesitan recibir líquidos intravenosos simplemente porque se estén controlando sus aportes en un hospital y no tomen «líquidos de mantenimiento» por vía oral, a menos que exista un proceso patológico que requiera un alto aporte de líquidos.

Los líquidos de mantenimiento son necesarios más frecuentemente en pacientes quirúrgicos, tanto en el preoperatorio como en el postoperatorio. Sin embargo, muchos pacientes no quirúrgicos también necesitan estos líquidos. Es esencial reconocer cuándo es necesario empezar a administrarlos. Un adolescente sano al que se mantiene en dieta absoluta (DA) una noche debido a que se le realizará un procedimiento por la mañana, no requiere líquidos de mantenimiento, ya que un paciente sano a esa edad puede tolerar fácilmente un ayuno de 12-18 horas sin aporte oral. En contraste, un lactante de 6 meses en espera de una cirugía debería recibir líquidos intravenosos en las primeras 8 horas después de su última comida. Los lactantes se deshidratan más rápido que los niños de más edad. Un niño con una diuresis obligatoriamente alta como consecuencia de una diabetes insípida nefrogénica debe empezar a recibir líquidos intravenosos de forma precoz tras el establecimiento de la dieta absoluta.

Los líquidos de mantenimiento se componen en general de una solución de agua, glucosa, sodio y potasio. Esta solución tiene las ventajas de la simplicidad, la caducidad a largo plazo, el bajo coste y la compatibilidad con la administración por vía venosa periférica. Una solución de este tipo cumple los principales objetivos de los líquidos de mantenimiento (tabla 56-1). Los pacientes pierden agua, sodio y potasio en la orina y las heces; el agua se pierde también a través de la piel y los pulmones. Los líquidos de mantenimiento reemplazan estas pérdidas impidiendo, por tanto, la aparición de deshidratación y de déficit de sodio o potasio.

La glucosa de los líquidos de mantenimiento aporta aproximadamente el 20% de las necesidades calóricas normales del paciente, evita el desarrollo de cetoacidosis por inanición y disminuye la degradación de proteínas que tendría lugar si el paciente no recibiera ninguna caloría. La glucosa también proporciona osmoles adicionales, lo que evita la administración de líquidos hipotónicos que podrían causar hemólisis.

Los líquidos de mantenimiento no aportan las calorías, proteínas, grasa, minerales ni vitaminas adecuadas. Este hecho no suele ser problemático para un paciente que recibe líquidos intravenosos durante unos pocos días, pero se debe recordar que un paciente con líquidos intravenosos de mantenimiento recibe un aporte calórico inadecuado y que perderá entre el 0,5% y el 1% de su peso cada día. Por ello es fundamental que los pacientes no estén con terapia de mantenimiento de forma indefinida; se debe utilizar la NPT en niños que no puedan ser alimentados por vía enteral más de unos pocos días, sobre todo en pacientes con malnutrición de base.

El prototipo de terapia líquida de mantenimiento no aporta electrólitos como calcio, fósforo, magnesio y bicarbonato. Para la mayoría de los pacientes, esta carencia no supone un problema durante unos días; sin embargo, hay pacientes que no tolerarán esta falta de aporte, generalmente debido a pérdidas excesivas. Por ejemplo, un niño con acidosis tubular renal pierde bicarbonato en la orina. Este tipo de paciente desarrollará acidemia con rapidez, a menos que se añada bicarbonato (o acetato) a los líquidos de mantenimiento. Se deben recordar las limitaciones de la fluidoterapia de mantenimiento.

AGUA DE MANTENIMIENTO

El agua es un componente crucial de la fluidoterapia de mantenimiento debido a las pérdidas obligatorias diarias de agua. Estas pérdidas son tanto medibles (orina y heces) como no medibles (pérdidas insensibles a través de la piel y los pulmones). Si no se compensan estas pérdidas, el niño estará sediento, incómodo y, finalmente, deshidratado.

El objetivo del agua de mantenimiento es aportar el agua suficiente para reemplazar estas pérdidas. Las pérdidas urinarias representan aproximadamente el 60% del total. Sin embargo, el riñón normal tiene la capacidad de modificar de forma marcada las pérdidas de agua, de modo que el volumen diario de orina puede variar en más de 20 veces. El agua de mantenimiento está pensada para aportar la suficiente cantidad para que el riñón no necesite diluir ni concentrar la orina de forma significativa. Esto proporciona además un margen de seguridad para que los mecanismos homeostáticos normales puedan ajustar las pérdidas de agua por la orina con el fin de evitar la hiperhidratación y la deshidratación. Esta adaptabilidad obvia la necesidad de una precisión absoluta a la hora de determinar los requerimientos de agua. Este hecho es importante dada la ausencia de fórmulas exactas para calcular las necesidades de agua. La tabla 56-2 aporta un sistema para calcular el agua de mantenimiento en función del peso del paciente. Este sistema hace hincapié en los altos requerimientos de agua de los pacientes de menor tamaño y menos maduros. Este planteamiento es muy fiable,

Tabla 56-1 Objetivos de los líquidos de mantenimiento

Evitar la deshidratación
Evitar los trastornos electrolíticos
Evitar la cetoacidosis
Evitar el catabolismo proteico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Batlle D, Haque SK: Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis, *Nephrol Dial Transplant* 27:3691-3704, 2012.

Cox K, Cocchi MN, Salciccioli JD, et al: Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis, *J Crit Care* 27:132-137, 2012.

Gennari FJ: Pathophysiology of metabolic alkalosis: a new classification based on the centrality of stimulated collecting duct ion transport, *Am J Kidney Dis* 58:626-636, 2011.

Glisson JK, Vesa TS, Bowling MR: Current management of salicylate-induced pulmonary edema, *South Med J* 104:225-232, 2011.

Haque SK, Ariceta G, Batlle D: Proximal renal tubular acidosis: A not so rare disorder of multiple etiologies, *Nephrol Dial Transplant* 27:4273-4287, 2012.

Hewitt J, Uniacke M, Hansi NK, et al: Sodium bicarbonate supplements for treating acute kidney injury, *Cochrane Database Syst Rev*(6):CD009204, 2012.

Kraut JA, Madias NE: Differential diagnosis of nongap metabolic acidosis: Value of a systematic approach, *Clin J Am Soc Nephrol* 7:671-679, 2012.

Kraut JA, Madias NE: Treatment of acute metabolic acidosis: A pathophysiologic approach, *Nat Rev Nephrol* 8:589-601, 2012.

Kraut JA, Xing SX: Approach to the evaluation of a patient with an increased serum osmolal gap and high-anion-gap metabolic acidosis, *Am J Kidney Dis* 58:480-484, 2011.

Lu J, Zello GA, Randell E, et al: Closing the anion gap: contribution of D-lactate to diabetic ketoacidosis, *Clin Chim Acta* 412:286-291, 2011.

Palmer BF: Evaluation and treatment of respiratory alkalosis, *Am J Kidney Dis* 60:834-838, 2012.

Simonetti GD, Mohaupt MG, Bianchetti MG: Monogenic forms of hypertension, *Eur J Pediatr* 171:1433-1439, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 56-2 Método del peso corporal para el cálculo del volumen diario del líquido de mantenimiento

PESO CORPORAL	LÍQUIDO AL DÍA
0-10 kg	100 ml/kg
11-20 kg	1.000 ml + 50 ml/kg por cada kg >10 kg
>20 kg	1.500 ml + 20 ml/kg por cada kg >20 kg*

*La cantidad máxima diaria de líquido suele ser de 2.400 ml.

Tabla 56-3 Ritmo de infusión del agua de mantenimiento

Peso corporal de 0-10 kg: 4 ml/kg/h
Peso corporal de 10-20 kg: 40 ml/h + 2 ml/kg/h × (peso − 10 kg)
Peso corporal de >20 kg: 60 ml/h + 1 ml/kg/h × (peso − 20 kg)*

*La velocidad máxima de infusión suele ser de 100 ml/h.

aunque los cálculos basados en el peso sobreestiman las necesidades de agua en los niños con sobrepeso, en quienes es mejor basar los cálculos en la masa magra corporal del niño, que puede estimarse usando el percentil 50 del peso corporal para la talla del niño. También se debe recordar que hay un límite superior de 2,4 l/24 horas en pacientes de talla adulta. Los líquidos intravenosos vienen expresados en ritmos de infusión horaria. Las fórmulas de la tabla 56-3 permiten calcular rápidamente la velocidad de infusión de los líquidos de mantenimiento.

SOLUCIONES INTRAVENOSAS

Los componentes de las soluciones más comúnmente disponibles se muestran en la tabla 56-4. El suero salino fisiológico (SSF) y el Ringer lactato (RL) son soluciones isotónicas; tienen aproximadamente la misma tonicidad que el plasma. Los líquidos isotónicos sin glucosa se usan para la corrección aguda de la depleción de volumen intravascular (v. cap. 57). En los niños suele escogerse el suero salino isotónico diluido a la mitad (½ SSF) y el suero salino fisiológico para la terapia de mantenimiento con líquidos. Estas soluciones están disponibles con suero glucosado al 5% (G5%) o sin glucosa, así como con 20 mEq/l de cloruro potásico, 10 mEq/l de cloruro potásico o sin potasio. La farmacia del hospital puede preparar soluciones a medida del paciente con diferentes concentraciones de sodio o potasio. Además, se pueden añadir a las soluciones intravenosas otros electrólitos como calcio, magnesio, fosfato, acetato y bicarbonato. Las soluciones hechas a medida necesitan tiempo para prepararse y son mucho más caras que las comerciales. El uso de soluciones a medida sólo es necesario en pacientes con enfermedades subyacentes que producen desequilibrios electrolíticos significativos. Las soluciones ya preparadas permiten ahorrar tiempo y dinero.

La osmolalidad plasmática normal es de 285-295 mOsm/kg. Si se infunde una solución intravenosa por vía periférica con una osmolalidad mucho menor, el agua puede pasar al interior de los eritrocitos y producir hemólisis. Por eso, los líquidos intravenosos en general suelen diseñarse para tener una osmolalidad cercana a 285 o mayor (los líquidos con una osmolalidad moderadamente más alta no crean problemas). Así pues, 1/5 SSF (osmolalidad = 68) no debería administrarse por vía periférica, pero G5% 1/5 SSF (osmolalidad = 346) o G5% SSF + 20 mEq/l KCl (osmolalidad = 472) sí puede administrarse.

Existe controversia sobre el contenido apropiado de sodio que deben tener los líquidos de mantenimiento, considerando la observación de que una cantidad excesiva de líquidos hipotónicos puede causar hiponatremia, que puede tener secuelas graves. Los líquidos hipotónicos parecen más fisiológicos, dado el bajo contenido en sodio de la leche materna y la fórmula. Sin embargo, los niños hospitalizados con frecuencia presentan una alteración de la excreción de agua, bien como resultado de la depleción de volumen, o por estímulo no osmótico de la producción de hormona antidiurética (ADH), como patologías respiratorias o del sistema nervioso central, estrés, dolor, náuseas, fármacos como los narcóticos. Los líquidos hipotónicos aumentan el riesgo de hiponatremia:

Tabla 56-4 Composición de las soluciones intravenosas

LÍQUIDO	[Na]	[Cl^-]	[K^+]	[Ca^{2+}]	[Lactato$^-$]
Suero salino fisiológico (0,9% NaCl)	154	154	—	—	—
1/2 Suero salino fisiológico (0,45% NaCl)	77	77	—	—	—
1/5 Suero salino fisiológico (0,2% NaCl)	34	34	—	—	—
Ringer lactato	130	109	4	3	28

ya no se recomienda el 1/5 SSF como líquido de mantenimiento estándar, y su uso está restringido en muchos hospitales.

GLUCOSA

Los líquidos de mantenimiento suelen contener G5%, que aporta 17 calorías por cada 100 ml y cerca del 20% de las necesidades calóricas diarias. Este nivel es suficiente para evitar la producción de cetona y ayuda a minimizar la degradación de proteínas, pero el niño perderá peso con este régimen. Esta pérdida de peso es la razón principal por la que un paciente necesita recibir NPT tras unos días de líquidos de mantenimiento, si todavía no es posible la nutrición enteral. Los líquidos de mantenimiento tampoco aportan nutrientes cruciales, como proteínas, grasa, vitaminas y minerales.

SELECCIÓN DE LOS LÍQUIDOS DE MANTENIMIENTO

En el niño que está a dieta absoluta y no tiene depleción de volumen o factores de riesgo para la producción no osmótica de ADH, se recomienda G5% SSF + 20 mEq/l KCl. Los niños con depleción de volumen, hiponatremia basal, o en riesgo de producción no osmótica de ADH (infecciones pulmonares como la bronquiolitis o neumonía, infección del sistema nervioso central) deben recibir G5% 1/5 SSF + 20 mEq/l KCl. Los pacientes quirúrgicos suelen recibir líquidos isotónicos (SSF, RL) durante la cirugía y en la sala de recuperación durante 6-8 horas después de la operación; la velocidad es típicamente unos dos tercios de la tasa de mantenimiento calculada, añadiendo glucosa si existe una indicación clínica. Los líquidos de mantenimiento posteriores deben ser G5% SSF o LR, con la adición de 10-20 mEq /l de KCl en función del nivel de potasio en suero y la situación clínica. Los electrólitos se deben medir por lo menos una vez al día en todos los niños que reciben más del 50% de su aporte de líquidos por vía intravenosa, a menos que el niño está recibiendo líquidos intravenosos de forma prolongada (TPN).

Estas recomendaciones asumen que no hay un proceso patológico presente que haga necesario un ajuste en el volumen o la composición electrolítica de los líquidos de mantenimiento. Los recién nacidos, y especialmente los prematuros, quedan fuera del alcance de estas directrices dada su fisiología. Los niños con insuficiencia renal pueden tener hiperpotasemia o no ser capaces de excretar el potasio y pueden no tolerar 10 o 20 mEq/l de potasio. Los pacientes con producción persistente de ADH debida a un proceso patológico subyacente (síndrome de secreción inadecuada de ADH, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, enfermedad hepática) deben recibir menos líquido que las necesidades de mantenimiento. Los niños con meningitis tienen restricción del aporte de líquidos a menos que exista depleción de volumen intravascular (v. cap. 603.1). El tratamiento es individualizado, y es fundamental una monitorización cuidadosa.

En niños con trastornos fisiopatológicos complicados puede ser necesario realizar un ajuste empírico de la composición electrolítica y del ritmo de infusión de los líquidos de mantenimiento en función de las mediciones de los electrólitos y la valoración del balance de líquidos. **En todos los niños es fundamental monitorizar estrechamente el peso, la diuresis y los electrólitos para identificar la hiperhidratación o la hipohidratación, la hiponatremia y otros trastornos electrolíticos,**

booksmedicos.org

para ajustar en consecuencia la velocidad o composición de la solución intravenosa.

VARIACIONES EN EL AGUA Y LOS ELECTRÓLITOS DE MANTENIMIENTO

El cálculo del agua de mantenimiento se basa en unos supuestos normales en relación con las pérdidas de agua. Hay pacientes, sin embargo, para los que estos supuestos son incorrectos. Para identificar esas situaciones es útil comprender la fuente y magnitud de las pérdidas normales de agua. La tabla 56-5 enumera las tres fuentes principales de pérdida normal de agua.

La orina es el factor que más contribuye a la pérdida normal de agua. Las pérdidas insensibles representan aproximadamente un tercio del total del agua de mantenimiento (40% en lactantes y cerca del 25% en adolescentes y adultos). Las pérdidas insensibles se componen de pérdidas por evaporación a través de la piel y los pulmones que no pueden ser cuantificadas. Las pérdidas por evaporación a través de la piel no incluyen el sudor, que debe ser considerado como una fuente adicional (sensible) de pérdida de agua. Las heces representan normalmente una fuente menos importante de esta pérdida.

El agua de mantenimiento debe ser aumentada o disminuida en función de la situación clínica. Esto puede resultar obvio en el caso de un lactante con diarrea profusa, o sutil en el de un paciente que tenga unas pérdidas insensibles disminuidas mientras se encuentra con ventilación mecánica. Resulta útil tener en cuenta las fuentes de pérdida normal de agua y electrólitos, y determinar si alguna de estas fuentes se ha modificado en un paciente concreto. Es necesario entonces ajustar el agua de mantenimiento y los cálculos de los electrólitos.

La tabla 56-6 enumera una serie de situaciones clínicas que modifican las pérdidas normales de agua y electrólitos de mantenimiento. A través de la piel puede haber una pérdida de agua muy significativa, sobre todo en recién nacidos, especialmente en lactantes prematuros, que están bajo el efecto de lámparas de calor radiante o que reciben fototerapia. Los lactantes prematuros de muy bajo peso pueden tener pérdidas insensibles de 100-200 ml/kg/24 h. Las quemaduras pueden producir pérdidas masivas de agua y electrólitos, y existen guías específicas para la administración de líquidos en niños con quemaduras (v. cap. 75). Las pérdidas de agua y electrólitos por el sudor, especialmente en un clima cálido, también pueden ser significativas. Los niños con fibrosis quística tienen una mayor pérdida de sodio a través de la piel. Algunos niños con seudohipoaldosteronismo presentan también un aumento de las pérdidas cutáneas de sal.

La fiebre aumenta las pérdidas por evaporación a través de la piel. Estas pérdidas son en cierto modo predecibles y conducen a un aumento del 10-15% en las necesidades de agua de mantenimiento por cada 1 °C (1,8 °F) de incremento de la temperatura por encima de los 38 °C (100,4 °F). Estas guías son útiles para un paciente con fiebre persistente; un pico febril de 1 hora no causa un aumento apreciable de las necesidades de agua.

La taquipnea o la traqueostomía aumentan las pérdidas por evaporación a través de los pulmones. Un ventilador humidificado produce un descenso en las pérdidas insensibles a través de los pulmones y puede llevar incluso a la absorción de agua por éstos. Por ello, un paciente ventilado tiene menos requerimientos de agua de mantenimiento. En todas estas situaciones puede ser difícil cuantificar los cambios que tienen lugar en un paciente concreto.

Tabla 56-5 Formas de pérdida de agua

Orina: 60%
Pérdidas insensibles: ≈35% (piel y pulmones)
Heces: 5%

Tabla 56-6 Ajustes en el agua de mantenimiento

FUENTE	CAUSAS DE AUMENTO DE LAS NECESIDADES DE AGUA	CAUSAS DE DISMINUCIÓN DE LAS NECESIDADES DE AGUA
Piel	Calor radiante Fototerapia Fiebre Sudor Quemaduras	Incubadora (lactante prematuro)
Pulmones	Taquipnea Traqueostomía	Ventilador humidificado
Tracto gastrointestinal	Diarrea Vómitos Aspiración nasogástrica	—
Renal	Poliuria	Oliguria/anuria
Varios	Drenaje quirúrgico Tercer espacio	Hipotiroidismo

LÍQUIDOS DE REPOSICIÓN

El tracto gastrointestinal (GI) es una fuente potencial de pérdida considerable de agua. Las pérdidas GI de agua se acompañan de electrólitos y, por ello, pueden causar alteraciones del volumen intravascular y de la concentración de los electrólitos. Las pérdidas GI se asocian a menudo a pérdida de potasio y conducen a hipopotasemia. Debido a la alta concentración de bicarbonato en las heces, los niños con diarrea suelen desarrollar acidosis metabólica, que puede acentuarse si la depleción de volumen produce hipoperfusión y una acidosis láctica concurrente. Los vómitos o las pérdidas por una SNG pueden producir alcalosis metabólica (v. cap. 55).

En ausencia de vómitos, diarrea o drenaje por SNG, las pérdidas GI de agua y electrólitos suelen ser bastante pequeñas. Por tanto, todas las pérdidas GI se consideran excesivas y el aumento en los requerimientos de agua es igual al volumen de las pérdidas de líquido. Como las pérdidas GI de agua y electrólitos pueden ser medidas de forma precisa, es posible usar una solución de reposición apropiada.

Es imposible predecir las pérdidas para las 24 horas siguientes y es mejor reponer las pérdidas GI excesivas a medida que vayan ocurriendo. El niño debe recibir un líquido de mantenimiento adecuado sin considerar las pérdidas GI. Éstas deben ser repuestas a medida que vayan ocurriendo mediante una solución que posea una concentración similar de electrólitos que el líquido GI. Las pérdidas se suelen reponer cada 1-6 horas dependiendo de la velocidad de la pérdida; las muy rápidas se reponen con mayor frecuencia.

La **diarrea** es una causa frecuente de pérdida de líquido en niños. Puede producir deshidratación y trastornos electrolíticos. En casos infrecuentes de pacientes con diarrea significativa y una capacidad limitada de tomar líquido por vía oral, se debe contar con un plan para reponer las pérdidas excesivas por las heces. Se debería medir el volumen de las mismas y administrar un volumen igual de solución de reposición. Se dispone de datos de la composición electrolítica media de la diarrea en los niños (tabla 56-7). Es posible diseñar una solución de reposición adecuada utilizando esa información. La solución que se muestra en la tabla 56-7 reemplaza las pérdidas de sodio, potasio, cloruro y bicarbonato por las heces. Cada mililitro de heces debe reponerse con 1 ml de esta solución. La composición electrolítica media de la diarrea es justamente eso, una media, y puede haber una variación considerable. Por tanto, es aconsejable medir la composición electrolítica de la diarrea del paciente si la cantidad de la diarrea es especialmente grande o si los niveles séricos de electrólitos del paciente son problemáticos.

Es probable que la **pérdida de líquido gástrico,** a través de vómitos o de aspiración NG, cause deshidratación, ya que muchos de los pacientes con estos trastornos tienen una ingesta oral de líquidos deficiente. Son también frecuentes los trastornos electrolíticos, sobre todo la hipopotasemia y la alcalosis metabólica. Estas complicaciones pueden evitarse mediante el uso sensato de una solución de reposición. La composición del líquido gástrico que se muestra en la tabla 56-8 sirve como punto de partida para diseñar una solución de reposición.

Los pacientes con pérdidas gástricas desarrollan con frecuencia hipopotasemia, aunque la concentración de potasio en el líquido gástrico es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 56-7 Reposición mediante fluidoterapia en la diarrea

COMPOSICIÓN MEDIA DEL LÍQUIDO DE LA DIARREA
Sodio: 55 mEq/l
Potasio: 25 mEq/l
Bicarbonato: 15 mEq/l
REPOSICIÓN DE LAS PÉRDIDAS MANTENIDAS
Solución: G5% ½ SSF + 30 mEq/l bicarbonato sódico + 20 mEq/l KCl
Reponer las pérdidas por heces ml/ml cada 1-6 h

Tabla 56-8 Fluidoterapia en los vómitos o pérdidas nasogástricas

COMPOSICIÓN MEDIA DEL LÍQUIDO GÁSTRICO
Sodio: 60 mEq/l
Potasio: 10 mEq/l
Cloruro: 90 mEq/l
REPOSICIÓN DE LAS PÉRDIDAS MANTENIDAS
Solución: SSF + 10 mEq/l KCl
Reponer las pérdidas ml/ml cada 1-6 h

relativamente baja. La pérdida asociada de potasio por la orina es una causa destacada de hipopotasemia en esta situación (v. cap. 55). Estos pacientes pueden necesitar potasio adicional, ya sea en los líquidos de mantenimiento o en los de reposición para compensar las pérdidas urinarias previas o actuales. La restauración del volumen intravascular del paciente, al disminuir la síntesis de aldosterona, reduce la pérdida de potasio por la orina.

La diuresis suele ser la causa principal de pérdida de agua. Enfermedades como la insuficiencia renal o el síndrome de secreción inadecuada de ADH pueden conducir a un descenso de la diuresis. El paciente con oliguria o anuria tiene una menor necesidad de agua y electrólitos; si se continúa con los líquidos de mantenimiento se produce una sobrecarga de volumen. En contraste, la diuresis postobstructiva, la fase poliúrica de la necrosis tubular aguda, la diabetes mellitus y la diabetes insípida producen un aumento del volumen de orina. Cuando la diuresis es excesiva, el paciente debe recibir una cantidad mayor que los líquidos normales de mantenimiento para no deshidratarse. Las pérdidas electrolíticas en pacientes con poliuria son variables. En la diabetes insípida, la concentración urinaria de electrólitos suele ser baja, mientras que los niños con enfermedades como la nefronoptisis juvenil y la uropatía obstructiva suelen tener pérdidas aumentadas tanto de agua como de sodio.

El planteamiento ante una diuresis disminuida o aumentada es similar (tabla 56-9). El paciente recibe un líquido de mantenimiento a un ritmo de infusión que reponga las pérdidas insensibles. Esto se consigue usando una velocidad de infusión del 25-40% de la del líquido normal de mantenimiento, en función de la edad del paciente. La reposición de las pérdidas insensibles en un niño con anuria mantendrá en teoría un balance equilibrado de líquidos, suponiendo que un 25-40% de la velocidad normal de mantenimiento constituye tan sólo una estimación de las pérdidas insensibles. En el paciente individual, este ritmo de infusión se ajusta en función del control de su peso y de su estado de volumen. La mayoría de los niños con insuficiencia renal reciben poco potasio o nada porque los riñones son el principal lugar de excreción del potasio.

En el niño oligúrico se debe añadir una solución de reposición de la orina para evitar la deshidratación. Este aspecto es fundamental en el paciente con insuficiencia renal aguda, en el cual la diuresis puede aumentar con lentitud y causar potencialmente depleción de volumen y empeoramiento de la insuficiencia renal si se mantiene al paciente sólo con la reposición de las pérdidas insensibles. Al principio suele ser apropiada una solución de reposición de G5% SSF, aunque su composición puede tener que ajustarse si la diuresis aumenta de forma significativa.

La mayoría de los niños con poliuria (excepto en la diabetes mellitus; v. cap. 589) debe recibir también la reposición de las pérdidas insensibles junto con las pérdidas por la orina. Este abordaje evita tener que intentar calcular el volumen de diuresis que es «normal», de modo que puede administrarse al paciente la reposición del exceso. En estos pacientes,

Tabla 56-9 Adaptación de la fluidoterapia a la función renal alterada

OLIGURIA/ANURIA
Reponer las pérdidas insensibles del paciente (25-40% del mantenimiento) con G5% ½ SSF
Reponer el volumen de orina ml/ml con G5% ½ SSF ± ClK
POLIURIA
Reponer las pérdidas insensibles del paciente (25-40% del mantenimiento) con G5% ½ SSF ± ClK
Medir los electrólitos en orina
Reponer el volumen de orina ml/ml con una solución en función de los electrólitos medidos en orina

la diuresis es por definición excesiva, y se debe medir la concentración urinaria de sodio y potasio para ayudar a formular la solución de reposición de la orina.

Los drenajes quirúrgicos y los tubos de tórax pueden producir la pérdida de una cantidad de líquido medible. Éstas deben compensarse cuando sean significativas. Pueden ser medidas y reemplazadas con una solución de reposición adecuada. Las pérdidas por tercer espacio, que se manifiestan con edema y ascitis, se deben al desplazamiento de líquido desde el espacio intravascular hasta el intersticial. Estas pérdidas no son fácilmente cuantificables; sin embargo, pueden ser masivas y producir depleción de volumen intravascular, a pesar de la ganancia de peso del paciente. La reposición del líquido del tercer espacio es empírica, pero debería anticiparse en pacientes con riesgo, como los niños con quemaduras o sometidos a cirugía abdominal. Las pérdidas por tercer espacio y por los tubos de tórax son isotónicas, y, por tanto, suelen requerir su reposición con un líquido isotónico como el SSF o el Ringer lactato. Los ajustes en la cantidad del líquido de reposición de las pérdidas por tercer espacio se basan en una evaluación continua del estado del volumen intravascular del paciente. Las pérdidas de proteínas por el drenaje de los tubos de tórax pueden ser significativas y en ocasiones se precisa albúmina al 5% como solución de reposición.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **57**

Tratamiento del déficit

Larry A. Greenbaum

La deshidratación, con mayor frecuencia causada por gastroenteritis, es un problema común en los niños. La mayoría de los casos puede tratarse con rehidratación oral (v. cap. 340). **Incluso los niños con deshidratación hipo o hipernatrémica leve o moderada pueden tratarse con rehidratación oral.**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El primer paso en el tratamiento del niño con deshidratación es establecer el grado de la misma (tabla 57-1), lo cual determina tanto la urgencia de la situación como el volumen de líquido necesario para la rehidratación. El lactante con una deshidratación leve (del 3-5% del peso corporal) tiene pocos síntomas o signos clínicos. Puede estar sediento y un progenitor atento puede notar una disminución de la diuresis. La anamnesis es de gran ayuda. El lactante con deshidratación moderada presenta síntomas y signos físicos claros. Hay depleción del espacio intravascular evidenciada por un aumento de la frecuencia cardíaca y una reducción de la diuresis. Este paciente necesita una intervención rápida. El lactante con una deshidratación intensa está gravemente enfermo. El descenso de la presión arterial indica que los órganos vitales pueden estar recibiendo una perfusión inadecuada. Se necesita una intervención inmediata y agresiva. En la medida de lo posible, el

booksmedicos.org

Bibliografía

Akech S, Ledermann H, Maitland K: Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: Systematic review, *BMJ* 341:c4416, 2010.

Choong K, Arora S, Cheng J, et al: Hypotonic versus isotonic maintenance fluids after surgery for children: a randomized controlled trial, *Pediatrics* 128:857-866, 2011.

Foster BA, Tom D, Hill V: Hypotonic versus isotonic fluids in hospitalized children: a systematic review and meta-analysis, *J Pediatr* 165:163-169, 2014.

Moritz ML, Ayus JC: Prevention of hospital-acquired hyponatremia: Do we have the answers? *Pediatrics* 128:980-983, 2011.

Robroch AH, van Heerde M, Markhorst DG: Should isotonic infusion solutions routinely be used in hospitalised paediatric patients? *Arch Dis Child* 96:608-610, 2011.

Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, et al: Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte, *Ann Surg* 255:821-829, 2012.

Simpson JN, Teach SJ: Pediatric rapid fluid resuscitation, *Curr Opin Pediatr* 23:286-292, 2011.

Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al: Clinical practice guidelines on diagnosis and treatment of hyponatraemia, *Eur J Endocrinol* 170:G1-G47, 2014.

Wang J, Xu E, Xiao Y: Isotonic versus hypotonic maintenance IV fluids in hospitalized children: a meta-analysis, *Pediatrics* 133:105-113, 2014.

Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al: Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults, *JAMA* 308:1566-1572, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 57-1 Evaluación clínica de la deshidratación

Deshidratación leve (<5% en un lactante; <3% en un niño mayor o un adulto): pulso normal o aumentado; disminución de la diuresis; sediento; exploración física normal

Deshidratación moderada (5-10% en un lactante; 3-6% en un niño mayor o un adulto): taquicardia; diuresis escasa o nula; irritabilidad/letargo; ojos y fontanela hundidos; disminución de las lágrimas; mucosas secas; signo del pliegue positivo de la piel (turgencia cutánea); retraso del relleno capilar (>1,5 s); piel fría y pálida

Deshidratación grave (>10% en un lactante; >6% en un niño mayor o un adulto): pulsos periféricos rápidos y débiles o ausentes; descenso de la presión arterial; anuria; ojos y fontanela muy hundidos; ausencia de lágrimas; mucosas resecas; signo del pliegue positivo (escasa turgencia cutánea); relleno capilar muy lento (>3 s); piel fría y moteada; flacidez; depresión del nivel de conciencia

niño con deshidratación grave debe recibir en un principio tratamiento intravenoso. En niños más mayores y en adultos, las deshidrataciones leve, moderada y grave representan un porcentaje menor de pérdida del peso corporal. Esta diferencia se debe a que el agua supone un porcentaje mayor del peso corporal en los lactantes (v. cap. 55).

La valoración clínica de la deshidratación es sólo una estimación y el paciente debe ser reevaluado continuamente durante el tratamiento. El grado de deshidratación se subestima en la deshidratación hipernatrémica debido a que el movimiento de agua del espacio intracelular al extracelular ayuda a preservar el volumen intravascular.

La historia clínica suele sugerir la causa de la deshidratación y puede predecir si el paciente tendrá una concentración de sodio normal (deshidratación isotónica) o si se tratará de una deshidratación hiponatrémica o hipernatrémica. El recién nacido con deshidratación debida a una escasa ingesta de leche materna tiene a menudo deshidratación hipernatrémica. Este tipo de deshidratación es probable en cualquier niño con pérdidas de líquido hipotónico y escasa ingesta de agua, como puede ocurrir con la diarrea y la escasa ingesta oral por anorexia o vómitos. En contraste, la deshidratación hiponatrémica ocurre en el niño con diarrea que está tomando grandes cantidades de líquido con bajo contenido en sal, como agua o fórmula.

Algunos niños con deshidratación tienen sed de forma adecuada, pero en otros la falta de ingesta forma parte de la fisiopatología de la deshidratación. Aunque en la mayoría de los niños con deshidratación existe una disminución de la diuresis, es posible que ésta sea engañosamente adecuada en niños con un problema renal subyacente, como diabetes insípida o una nefropatía perdedora de sal, o en lactantes con deshidratación hipernatrémica.

Los hallazgos de la exploración física suelen ser proporcionales al grado de deshidratación. Los padres pueden ser de utilidad al valorar la presencia de ojos hundidos en el niño, porque este hallazgo puede ser muy sutil. Pellizcar y retorcer con suavidad la piel de la pared abdominal o torácica permite detectar el signo del pliegue de la piel (turgencia, elasticidad). Cuando el signo del pliegue está presente, la piel permanece en la misma posición tras ser pellizcada en vez de volver con rapidez a su situación normal. Es difícil valorar de manera adecuada el signo del pliegue en lactantes prematuros o en niños gravemente malnutridos. La activación del sistema nervioso simpático produce taquicardia en niños con depleción del volumen intravascular; también puede haber diaforesis. Los cambios posturales en la presión arterial suelen ser útiles para valorar y establecer la respuesta al tratamiento en niños con deshidratación. La taquipnea en estos niños puede estar presente de forma secundaria a acidosis metabólica por pérdidas de bicarbonato en las heces o debido a acidosis láctica por shock (v. cap. 70).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Varias pruebas de laboratorio son útiles para valorar al niño con deshidratación. La concentración sérica de sodio determina el tipo de deshidratación. La acidosis metabólica puede ser debida a pérdidas de bicarbonato en las heces en niños con diarrea, a insuficiencia renal secundaria o a acidosis láctica por shock. El hiato aniónico es útil para diferenciar entre las distintas causas de acidosis metabólica (v. cap. 55). Las pérdidas por vómitos o nasogástricas suelen causar alcalosis metabólica. La concentración sérica de potasio puede estar baja como consecuencia de las pérdidas por la diarrea. En niños con deshidratación debida a vómitos, la combinación de pérdidas gástricas de potasio, alcalosis metabólica y pérdidas de potasio en orina contribuye a la hipopotasemia. En cambio, la acidosis metabólica, que da lugar a un desplazamiento de potasio fuera de las células, y la insuficiencia renal pueden causar hiperpotasemia. A menudo hay varios mecanismos presentes y, por ello, puede ser difícil predecir la situación acidobásica del niño o el potasio sérico basándose sólo en la historia clínica.

El valor del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la concentración sérica de creatinina son útiles a la hora de valorar al niño con deshidratación. La depleción de volumen sin lesión renal parenquimatosa puede producir un aumento desproporcionado del BUN con un cambio pequeño o nulo de la concentración de creatinina. Esta situación es secundaria a un aumento de la reabsorción pasiva de urea en el túbulo proximal como resultado de una adecuada conservación renal de sodio y agua. El aumento del BUN en la deshidratación grave o moderada puede estar ausente o atenuado en el niño con escasa ingesta proteica, ya que la producción de urea depende de la degradación de proteínas. Al contrario, el BUN puede estar desproporcionadamente aumentado en el niño con un aumento en la producción de urea, como ocurre en caso de hemorragia digestiva o en los tratamientos con glucocorticoides, que incrementan el catabolismo. Una elevación significativa de la concentración de creatinina sugiere insuficiencia renal, aunque puede producirse un aumento pequeño y transitorio en caso de deshidratación. La **necrosis tubular aguda** (lesión renal aguda) (v. cap. 535) secundaria a depleción de volumen es la causa más común de insuficiencia renal en un niño que presenta depleción de volumen, pero en ocasiones puede haber previamente una insuficiencia renal crónica no diagnosticada o una explicación alternativa para la insuficiencia renal aguda. Por ejemplo, la trombosis de la vena renal es una secuela descrita de la deshidratación grave en lactantes; los hallazgos posibles son trombopenia y hematuria (v. cap. 519.7).

La hemoconcentración secundaria a deshidratación causa un aumento en el hematocrito, la hemoglobina y las proteínas plasmáticas. Estos valores se normalizan con la rehidratación. Una concentración normal de hemoglobina durante la deshidratación aguda puede enmascarar una anemia subyacente. Un nivel disminuido de albúmina en un paciente deshidratado sugiere una enfermedad crónica, como una desnutrición, un síndrome nefrótico o una hepatopatía, o un proceso agudo, como la fuga capilar. Una enteropatía pierde-proteínas aguda o crónica puede también causar una baja concentración sérica de albúmina.

CÁLCULO DEL DÉFICIT DE LÍQUIDOS

Para determinar el déficit de líquidos se necesita determinar el porcentaje de deshidratación y multiplicar este porcentaje por el peso del paciente; un niño que pesa 10 kg y tiene una deshidratación del 10% tiene un déficit de líquidos de 1 l.

ESTRATEGIA ANTE LA DESHIDRATACIÓN GRAVE

El niño con deshidratación requiere una intervención rápida para asegurar que existe una adecuada perfusión tisular. Esta fase de reanimación requiere la restauración rápida del volumen intravascular circulante y el tratamiento del shock con una solución isotónica como el suero salino fisiológico (SSF) o el Ringer lactato (RL) (v. cap. 70). Se administra un bolo de líquido isotónico, generalmente 20 ml/kg, en unos 20 minutos. El niño con una deshidratación grave puede requerir múltiples bolos de líquido y necesitar que éstos sean administrados de la forma más rápida posible. En los niños con una alcalosis conocida o probable (p. ej., con vómitos aislados) no debería usarse Ringer lactato, porque el lactato empeoraría la alcalosis.

En pocas ocasiones se requieren coloides, como sangre, albúmina al 5% o plasma, como bolos de líquido. Sin embargo, una solución de cristaloides (SSF o Ringer lactato) es satisfactoria e implica un menor riesgo infeccioso y menos coste. La transfusión de sangre está indicada, evidentemente, en el niño con anemia significativa o pérdida aguda

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de sangre. El plasma es útil para niños con coagulopatía. El niño con hipoalbuminemia puede beneficiarse de albúmina al 5%, aunque existe evidencia de que las infusiones de albúmina aumentan la mortalidad en adultos. El volumen y la velocidad de infusión de los coloides suelen modificarse en comparación con los cristaloides (v. cap. 473).

La fase inicial de reanimación y rehidratación se completa cuando el niño tiene un volumen intravascular adecuado. En líneas generales, el niño experimentará cierta mejoría clínica, con un descenso de la frecuencia cardíaca, normalización de la presión arterial y una mejoría de la perfusión, de la diuresis y del nivel de conciencia.

Cuando el volumen intravascular es adecuado, se debe planear la fluidoterapia para las 24 horas siguientes. El planteamiento general se resume en la tabla 57-2, con la advertencia de que hay muchas alternativas distintas para corregir la deshidratación. En la deshidratación iso o hiponatrémica, el déficit total de líquido se corrige en 24 horas; en la deshidratación hipernatrémica se emplea una estrategia más lenta (v. más adelante). El volumen de los líquidos isotónicos que ha recibido el paciente se resta de este total. El volumen de líquido restante se administra a continuación en 24 horas. Es posible que sea necesario disminuir la concentración de potasio o, en menos ocasiones, aumentarla, en función de la situación clínica. El potasio no suele incluirse en los líquidos intravenosos hasta que el paciente comience a orinar y se documente una función renal normal mediante la determinación del BUN y la creatinina. Los niños con pérdidas copiosas continuas deben recibir una solución de reposición adecuada (v. cap. 56).

CONTROL Y AJUSTE DEL TRATAMIENTO

La formulación de un plan para corregir la deshidratación de un niño es sólo el principio del tratamiento. **Todos los cálculos en fluidoterapia son sólo aproximaciones.** Esta afirmación es especialmente cierta en la valoración del porcentaje de deshidratación. También es importante controlar al paciente durante el tratamiento y modificar éste en función de la situación clínica. La tabla 57-3 enumera las bases de la monitorización del paciente. Los signos vitales del paciente son indicadores útiles del estado del volumen intravascular. Probablemente, el niño con un descenso de la presión arterial y una frecuencia cardíaca aumentada se beneficiará de un bolo de líquido. La presión venosa central es un excelente indicador de la situación de los líquidos en un niño gravemente enfermo con shock.

Los ingresos y salidas del paciente son fundamentales en el niño deshidratado. El niño que tras 8 horas de tratamiento tiene más salidas que entradas debido a una diarrea persistente debe recibir una solución de reposición. Pueden consultarse las guías del capítulo 56 para seleccionar una solución de reposición adecuada. La diuresis es útil para evaluar el éxito del tratamiento. La presencia de una diuresis adecuada indica que la rehidratación ha sido satisfactoria.

La presencia de signos de deshidratación en la exploración física sugiere la necesidad de continuar la rehidratación. En contraste, los signos de sobrecarga de líquidos, como el edema y la congestión pulmonar, están presentes en el niño sobrehidratado. Una medición diaria precisa del peso es fundamental para el tratamiento del niño deshidratado. Con un tratamiento adecuado debe haber una ganancia de peso.

Se debe realizar al menos una determinación diaria de los niveles séricos de electrólitos en cualquier niño que esté recibiendo rehidratación intravenosa. Estos niños tienen riesgo de presentar alteraciones del sodio, el potasio y acidobásicas. Siempre es importante observar la evolución. Por ejemplo, un valor de sodio de 144 mEq/l es normal, pero si la concentración de sodio 12 horas antes era de 136 mEq/l, hay un claro riesgo de que el niño desarrolle hipernatremia en las 12-24 horas siguientes. Es aconsejable ajustar la fluidoterapia de forma proactiva.

Tanto la hipopotasemia como la hiperpotasemia son potencialmente graves (v. cap. 55). Como la deshidratación puede asociarse con insuficiencia renal aguda e hiperpotasemia, no se añade potasio a los líquidos intravenosos hasta que el paciente haya comenzado a orinar. La concentración de potasio en los líquidos intravenosos del paciente no se prescribe de forma rígida. Más bien, se utilizan el potasio sérico del paciente y la función renal subyacente para modificar el aporte de potasio. Por ejemplo, el paciente con una creatinina alta y un nivel de potasio de 5 mEq/l no recibe potasio hasta que el potasio sérico baje. Por el contrario, el paciente con un nivel de potasio de 2,5 mEq/l puede requerir potasio adicional.

La acidosis metabólica puede ser bastante grave en niños deshidratados. Aunque los riñones normales corregirán finalmente este problema, puede que un niño con insuficiencia renal no sea capaz de corregir la acidosis metabólica y tal vez sea necesario reponer una porción del cloruro sódico intravenoso del paciente con bicarbonato o acetato sódicos.

El nivel de potasio sérico se ve modificado por el estado acidobásico del paciente. La acidosis aumenta el potasio sérico haciendo que el potasio intracelular se desplace al espacio extracelular. Por ello, cuando se corrige la acidosis, la concentración de potasio desciende. De nuevo, es mejor anticipar este problema y controlar la concentración sérica de potasio, ajustando su administración de forma apropiada.

Tabla 57-2 Tratamiento de la deshidratación con líquidos

Restablecer el volumen intravascular:
Suero salino fisiológico: 20 ml/kg en 20 min
Repetir mientras sea necesario
Calcular las necesidades de líquido en 24 h: mantenimiento + déficit
Restar el líquido isotónico ya administrado de las necesidades de líquidos en 24 h
Administrar el resto del volumen en 24 h usando glucosa al 5% SSF + 20 mEq/l KCl
Reponer las pérdidas continuas a medida que se produzcan

Tabla 57-3 Monitorización del tratamiento

Signos vitales:
Pulso
Presión arterial
Entradas y salidas:
Balance de líquidos
Diuresis
Exploración física:
Peso
Signos clínicos de depleción o sobrecarga
Electrólitos

DESHIDRATACIÓN HIPONATRÉMICA

La patogenia de la deshidratación hiponatrémica generalmente implica una combinación de pérdida de sodio y agua con retención de esta última para compensar la depleción de volumen. El paciente presenta un aumento patológico de la pérdida de líquido, y este líquido perdido contiene sodio. Sin embargo, la mayor parte del líquido que se pierde tiene una baja concentración de sodio, por lo que los pacientes con pérdida exclusiva de líquido tendrían hipernatremia. Por ejemplo, en la diarrea hay, por término medio, una concentración de sodio de 50 mEq/l. Si se repone el líquido diarreico con agua, que casi no tiene sodio, se produce una reducción de la concentración sérica de sodio. La depleción de volumen estimula la síntesis de hormona antidiurética, dando lugar a una disminución de la excreción renal de agua. Por tanto, queda bloqueado el mecanismo corporal habitual para evitar la hiponatremia: la excreción renal de agua. El riesgo de hiponatremia aumenta aún más si la depleción de volumen se debe a pérdida de líquido con una alta concentración de sodio, como puede ocurrir en la pérdida renal de sal, pérdidas por tercer espacio o diarrea con alto contenido en sodio (p. ej., cólera).

El objetivo inicial en el tratamiento de la hiponatremia es corregir la depleción de volumen intravascular con líquido isotónico (SSF o Ringer lactato). Una corrección demasiado rápida (>12 mEq/l en las primeras 24 h) o la sobrecorrección de la concentración sérica de sodio (>135 mEq/l) se asocia a un aumento del riesgo de **mielinólisis pontina central** (v. cap. 55). La mayoría de los pacientes con deshidratación hiponatrémica responden bien a la misma estrategia básica resumida en la tabla 57-2. De nuevo, el aporte de potasio se ajusta en función del

booksmedicos.org

potasio sérico inicial y de la función renal del paciente. No se administra potasio hasta que el paciente empieza a orinar.

La concentración de sodio del paciente se monitoriza estrechamente para asegurar la corrección apropiada y ajustar adecuadamente la concentración de sodio del líquido. Los pacientes con pérdidas persistentes requieren una solución de reposición adecuada (v. cap. 56). Aquellos que padecen síntomas neurológicos (p. ej., convulsiones) por la hiponatremia necesitan recibir una infusión rápida de suero salino hipertónico (3%) para aumentar rápidamente la concentración sérica de sodio (v. cap. 55).

DESHIDRATACIÓN HIPERNATRÉMICA

La deshidratación hipernatrémica es la forma más peligrosa de deshidratación a causa de las complicaciones de la hipernatremia y del tratamiento. La hipernatremia puede producir daño neurológico grave, como hemorragia y trombosis del sistema nervioso central. Esta afectación parece ser secundaria al desplazamiento del agua desde las células cerebrales al líquido extracelular hipertónico, lo que produce contracción de las células cerebrales y ruptura de vasos sanguíneos intracerebrales (v. cap. 55).

El desplazamiento de agua del espacio intracelular al extracelular durante la deshidratación hipernatrémica protege en parte el volumen intravascular. Por desgracia, las manifestaciones más leves hacen que estos niños con deshidratación hipernatrémica lleguen a menudo al médico con deshidrataciones más graves.

Los niños con deshidratación hipernatrémica están a menudo letárgicos pero irritables al tocarlos. La hipernatremia puede producir fiebre, hipertonicidad e hiperreflexia. Pueden aparecer síntomas neurológicos más graves si se produce hemorragia o trombosis cerebral.

El tratamiento demasiado rápido de la deshidratación hipernatrémica puede causar morbilidad y mortalidad significativas. Hay generación de idioosmoles dentro del cerebro durante el desarrollo de la hipernatremia. Estos idioosmoles aumentan la osmolalidad dentro de las células del cerebro, proporcionando protección frente a la contracción de las células cerebrales debida al desplazamiento del agua fuera de las células hacia el líquido extracelular hipertónico. Estos idioosmoles se disipan lentamente durante la corrección de la hipernatremia. Con un descenso excesivamente rápido de la osmolalidad extracelular durante la corrección de la hipernatremia se puede crear un gradiente osmótico que dé lugar a movimiento de agua desde el espacio extracelular hacia el interior de las células del cerebro, produciendo edema cerebral. Los síntomas del edema cerebral resultante pueden ir desde convulsiones hasta herniación cerebral y muerte.

Para minimizar el riesgo de edema cerebral durante la corrección de la deshidratación hipernatrémica, la concentración sérica de sodio no debería disminuir más de 12 mEq/l cada 24 horas. Los déficits de la deshidratación hipernatrémica grave pueden necesitar 2-4 días para corregirse (tabla 57-4).

La reanimación inicial de la deshidratación hipernatrémica requiere la restauración del volumen intravascular con SSF. *No se debería usar Ringer lactato porque es más hipotónico que el SSF y puede hacer disminuir demasiado rápido la concentración sérica de sodio, en especial si se requieren múltiples bolos de líquido.*

Para evitar el edema cerebral al corregir la deshidratación hipernatrémica, el déficit de líquido debe corregirse lentamente. La velocidad de corrección depende de la concentración inicial de sodio (v. tabla 57-4). No hay un acuerdo general en la elección del líquido ni en la velocidad de su infusión para corregir la deshidratación hipernatrémica. La elección y la velocidad de infusión del líquido no son tan esenciales como la monitorización de la concentración sérica de sodio y el ajuste del tratamiento basado en su resultado (v. tabla 57-4). El ritmo de disminución de la concentración sérica de sodio está relacionado más o menos con el aporte de «agua libre», aunque existe una variación considerable entre los pacientes. El agua libre es agua sin sodio. Por ejemplo, el SSF no contiene agua libre, el SSF diluido a la mitad (½ SSF) tiene un 50% de agua libre y el agua es 100% agua libre. Los pacientes más pequeños, para alcanzar el mismo descenso en la concentración de sodio, tienden a necesitar mayores cantidades de aporte de agua libre por kilogramo debido a las mayores pérdidas insensibles de líquido. La combinación de suero glucosado al 5% (G5%) con ½ SSF suele ser una buena solución inicial en los pacientes con deshidratación hipernatrémica. Algunos pacientes, sobre todo los lactantes con **pérdidas insensibles de agua elevadas y continuas,** pueden necesitar el aporte de G5% ½ SSF que se debe emplear con gran cuidado y monitorización constante. Otros requieren G5% SSF. Un niño con deshidratación secundaria a pérdida pura de agua libre, como suele ocurrir en la diabetes insípida, suele necesitar un líquido más hipotónico que un niño con depleción tanto de sodio como de agua debida a diarrea.

Tabla 57-4 Tratamiento de la deshidratación hipernatrémica

- Reposición del volumen intravascular:
  - Suero salino fisiológico: 20 ml/kg en 20 min (repetir hasta reponer el volumen intravascular)
  - Determinar el tiempo para la corrección en función de la concentración inicial de sodio:
    - [Na] 145-157 mEq/l: 24 h
    - [Na] 158-170 mEq/l: 48 h
    - [Na] 171-183 mEq/l: 72 h
    - [Na] 184-196 mEq/l: 84 h
- Administrar líquido a una velocidad constante durante el tiempo de corrección:
  - Líquidos habituales: glucosa al 5% ½ SSF (con 20 mEq/l de KCl, a menos que exista contraindicación)
  - Velocidad habitual de infusión: 1,25-1,5 veces la del mantenimiento
- Vigilar la concentración sérica de sodio
- Adaptar los líquidos en función de la situación clínica y de la concentración sérica de sodio:
  - Signos de depleción de volumen: administrar SSF (20 ml/kg)
  - Descenso excesivamente rápido del sodio:
    - Aumentar la concentración de sodio del líquido intravenoso, o
    - Disminuir la velocidad de infusión del líquido intravenoso
  - Descenso excesivamente lento del sodio:
    - Disminuir la concentración de sodio del líquido intravenoso, o
    - Aumentar la velocidad de infusión del líquido intravenoso
- Reponer las pérdidas progresivas a medida que se vayan produciendo

Ajustar la concentración de sodio de los líquidos intravenosos es el planteamiento más frecuente para modificar la velocidad de disminución de la concentración sérica (v. tabla 57-4). Para pacientes difíciles de manejar con hipernatremia grave, tener dos soluciones intravenosas (p. ej., G5% ½ SSF y G5% SSF, ambas con la misma concentración de potasio) junto a la cama del enfermo puede facilitar este planteamiento al permitir ajustes rápidos de la velocidad de infusión de ambos líquidos. Si la concentración sérica de sodio desciende demasiado rápido, la velocidad de infusión del G5% SSF puede aumentarse y disminuir la del G5% ½ SSF en la misma cantidad. Otra forma de planteamiento de la modificación del aporte de agua libre consiste en ajustar la velocidad total del aporte de líquido. Por ejemplo, si la concentración sérica de sodio desciende con demasiada lentitud, puede aumentarse la velocidad de infusión del líquido intravenoso, aumentando así el aporte de agua libre. Existe una flexibilidad limitada a la hora de modificar la velocidad de infusión del líquido intravenoso porque los pacientes deberían recibir 1,25-1,5 veces la velocidad de infusión normal del líquido de mantenimiento; sin embargo, en algunas situaciones éste puede ser un ajuste útil.

Como al aumentar la velocidad de infusión de los líquidos intravenosos aumenta la velocidad de descenso de la concentración de sodio, los signos de depleción de volumen se tratan con bolos adicionales de líquido. La concentración sérica de potasio y el nivel de función renal determinan la concentración de potasio en el líquido intravenoso; el potasio no se administra hasta que el paciente empiece a orinar. Los pacientes con deshidratación hipernatrémica necesitan una solución de reposición adecuada si tienen pérdidas excesivas continuas (v. cap. 56).

Las **convulsiones** son la manifestación más frecuente del **edema cerebral** secundario a un descenso excesivamente rápido de la concentración sérica de sodio durante la corrección de la deshidratación hipernatrémica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los signos de aumento de la presión intracraneal o de herniación inminente pueden desarrollarse con gran rapidez (v. cap. 68). De forma aguda, un aumento de la concentración sérica mediante la infusión de cloruro sódico al 3% puede revertir el edema cerebral. Cada ml/kg de cloruro sódico al 3% incrementa la concentración sérica de sodio en aproximadamente 1 mEq/l. Una infusión de 4 ml/kg suele lograr la resolución de los síntomas. Esta estrategia es similar a la utilizada para tratar la hiponatremia sintomática (v. cap. 55).

En pacientes con hipernatremia grave, los líquidos orales deben utilizarse con precaución. Por ejemplo, la fórmula para lactantes, debido a su baja concentración de sodio, tiene un alto contenido de agua libre y, especialmente si se añade al tratamiento intravenoso, puede contribuir a un descenso rápido de la concentración sérica de sodio. Al comienzo puede ser más apropiado un líquido menos hipotónico, como la solución de rehidratación oral (v. cap. 340). Si se permite la ingesta oral, debe tenerse en cuenta su contribución al aporte de agua libre y suele ser apropiado realizar un ajuste en el líquido intravenoso. Es fundamental la monitorización de la concentración sérica de sodio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **58**

Tratamiento hidroelectrolítico de trastornos específicos

DIARREA AGUDA

Véase el capítulo 340.

ESTENOSIS PILÓRICA

Véase el capítulo 329.1.

LÍQUIDOS PERIOPERATORIOS

Véase el capítulo 61.

booksmedicos.org

Bibliografía

Akech S, Ledermann H, Maitland K: Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: systematic review, *BMJ* 341:c4416, 2010.

Chisti MJ, Pietroni MA, Alom MS, et al: Use of only oral rehydration salt solution for successful management of a young infant with serum sodium of 201 mmol/L in an urban diarrhoeal diseases hospital, Bangladesh, *J Health Popul Nutr* 30:371-376, 2012.

Di Somma S, Gori CS, Grandi T, et al: Fluid assessment and management in the emergency department, *Contrib Nephrol* 164:227-236, 2010.

Freedman SB, Parkin PC, Willan AR, et al: Rapid versus standard intravenous rehydration in paediatric gastroenteritis: pragmatic blinded randomised clinical trial, *BMJ* 343:d6976, 2011.

Kalantari K, Chang JN, Ronco C, et al: Assessment of intravascular volume status and volume responsiveness in critically ill patients, *Kidney Int* 83:1017-1028, 2013.

Kinlin LM, Freedman SB: Evaluation of a clinical dehydration scale in children requiring intravenous rehydration, *Pediatrics* 129:e1211-e1219, 2012.

Moritz ML, Ayus JC: Intravenous fluid management for the acutely ill child, *Curr Opin Pediatr* 23:186-193, 2011.

Myburgh JA, Mythen MG: Resuscitation fluids, *N Engl J Med* 369:1243-1250, 2013.

Niescierenko M, Bachur R: Advances in pediatric dehydration therapy, *Curr Opin Pediatr* 25:304-309, 2013.

Pearse RM, Ackland GL: Perioperative fluid therapy, *BMJ* 344:41-44, 2012.

Seymour CW, Angus DC: Making pragmatic choice for fluid resuscitation in critically ill patients, *JAMA* 301:1803-1804, 2013.

Waikar SS, Winkelmayer WC: Saving the kidneys by sparing intravenous chloride? *JAMA* 308:1583-1585, 2012.

Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al: Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults, *JAMA* 308:1566-1572, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Farmacoterapia pediátrica

PARTE VIII

Capítulo 59

Farmacogenética, farmacogenómica y farmacoproteómica pediátricas

Kathleen A. Neville y J. Steven Leeder

El papel de los factores genéticos en el manejo y la respuesta a los fármacos, la **farmacogenética,** ha dado lugar a numerosos ejemplos de cómo las variaciones en los genes humanos pueden provocar diferencias interindividuales en la farmacocinética y la respuesta a fármacos de cada paciente. La variabilidad farmacogenética contribuye a un amplio espectro de respuesta a fármacos en niños de cualquier edad o etapa de desarrollo. Se espera que los niños se beneficien en el futuro de una **medicina personalizada:** identificando el fármaco adecuado para el paciente correcto en el momento apropiado (v. fig. 59-1). Numerosos procesos de maduración se producen desde el nacimiento hasta la adolescencia, de forma que para emplear la información obtenida del Proyecto Genoma Humano e iniciativas relacionadas se deben tener en cuenta los cambios en los patrones de la expresión génica que ocurren durante el desarrollo para mejorar la terapia farmacológica en niños.

FARMACOGENÉTICA, FARMACOGENÓMICA Y EL CONCEPTO DE MEDICINA PERSONALIZADA

Los términos *farmacogenómica* y *farmacogenética* suelen utilizarse indistintamente, y resulta difícil de establecer definiciones precisas consensuadas. La **farmacogenética** se define clásicamente como el estudio o las pruebas clínicas de las variaciones genéticas que dan lugar a diferencias interindividuales en la respuesta a fármacos. Los primeros ejemplos de características farmacogenéticas incluyen reacciones adversas específicas, como la parálisis muscular respiratoria inusualmente prolongada producida por succinilcolina, la hemólisis asociada a la terapia antimalárica y la neurotoxicidad inducida por isoniazida, todas ellas consecuencia de variaciones hereditarias en la actividad de enzimas. La importancia de las diferencias farmacogenéticas se comprende mejor y se demuestra por el hecho de que la semivida de varios medicamentos es más parecida en gemelos monocigóticos que en dicigóticos. Sin embargo, es importante recordar que, además de las diferencias farmacogenéticas, los factores ambientales (dieta, hábito tabáquico, fármacos concomitantes o exposición a tóxicos), las variables fisiológicas (edad, sexo, enfermedad, embarazo) y el cumplimiento terapéutico de los pacientes contribuyen a variaciones en el metabolismo y la respuesta a fármacos. El origen étnico es otro factor genético determinante de esta variabilidad. Por ejemplo, los pacientes chinos que son HLA-B*1502 positivos y los pacientes caucásicos que son positivos para HLA-A*3101 tienen un mayor riesgo de síndrome de Stevens-Johnson inducido por carbamazepina; los pacientes caucásicos que son HLA-B*5701 positivos tienen un riesgo incrementado de hipersensibilidad a abacavir (tabla 59-1).

La **farmacogenómica** representa la unión entre la farmacología y la genómica. Puede definirse como la aplicación más amplia de las tecnologías y las estrategias pangenómicas para identificar los procesos de enfermedades que representan nuevas dianas para el desarrollo de fármacos y los factores que predicen la eficacia y el riesgo de reacciones adversas a medicamentos.

La **farmacocinética** describe los aspectos temporales sobre la actuación de un fármaco en el organismo. Con frecuencia se estudia conjuntamente con la **farmacodinámica,** que examina cómo actúa un fármaco sobre el cuerpo. Las propiedades **farmacocinéticas** de un medicamento están determinadas por los genes que controlan su manejo dentro del cuerpo (absorción, distribución, metabolismo, excreción). Las enzimas que metabolizan los fármacos y sus proteínas transportadoras desempeñan un papel importante en este proceso (tabla 59-2), y las consecuencias funcionales de las variaciones genéticas en muchas de estas enzimas han sido descritas entre individuos tanto de grupos étnicos similares como diferentes. La manifestación clínica más frecuente de variabilidad farmacogenética en la biotransformación de fármacos es un mayor riesgo de toxicidad dependiente de la concentración resultado de una disminución de la eliminación y la consiguiente acumulación del fármaco. Por otro lado, el metabolismo rápido puede hacer que se acumule un metabolito tóxico, como sucedió tras la conversión de la codeína en morfina en 4 niños de 2-5 años que recibieron este fármaco como tratamiento del dolor tras una amigdalectomía o una adenoidectomía. Esta variación de la farmacocinética resultó en tres fallecimientos y el otro niño estuvo cerca de fallecer por una depresión respiratoria. Este problema hace que se recomiende a los médicos prescribir cualquier fármaco en la mínima dosis eficaz, durante el menor período de tiempo posible y solo en función de la necesidad. Una manifestación igualmente importante de esta variabilidad es la falta de eficacia resultante de las variaciones en el metabolismo de los profármacos. La farmacogenética de receptores de fármacos y otras proteínas diana implicadas en la transducción de señales o en la patogenia de enfermedades pueden también contribuir significativamente a variaciones interindividuales en la disposición y respuesta a medicamentos.

Los **programas de monitorización farmacoterapéutica** reconocen que todos los pacientes son únicos y que los datos de concentraciones séricas-tiempo para un paciente individual pueden ser usados en teoría para optimizar la farmacoterapia. Estos programas han sido la aplicación más precoz de la medicina personalizada; sin embargo, una monitorización farmacoterapéutica de rutina no se traduce necesariamente en mejores resultados de cara al paciente para todas las situaciones.

El concepto de **medicina personalizada** está basado en la premisa de que la gran cantidad de información vinculada a la aplicación de las tecnologías genómicas a problemas relacionados con los pacientes permite: 1) la estratificación de poblaciones de pacientes según su respuesta a una medicación concreta (p. ej., falta de eficacia de un fármaco o una toxicidad excesiva) y 2) la estratificación de enfermedades en subtipos específicos clasificados según criterios genómicos y su respuesta a los tratamientos.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS FARMACOGENÉTICOS

Los **polimorfismos genéticos** (variaciones) se producen cuando las copias de un gen específico existentes en una población no tienen idénticas secuencias de nucleótidos. El término **alelo** se refiere a una serie de secuencias de ADN alternativo para un gen concreto. En los seres humanos, hay 2 copias de cada gen. El genotipo de un individuo para un gen está determinado por el conjunto de alelos que ese individuo posee. La forma más común de variación genética implica un cambio de una única base en una determinada localización, lo que se conoce como **polimorfismos de base única** (**SNP,** por sus siglas en inglés) (v. cap. 81). En el otro extremo del espectro están las **variaciones en el número de copias,** que son las deleciones o duplicaciones de secuencias de ADN idénticas o casi idénticas que pueden implicar a millares o millones de bases. Las variaciones en el número de copias son menos frecuentes que los SNP, pero pueden constituir del 0,5% al 1% del genoma de un individuo y, por ello, contribuir significativamente a la variación fenotípica. Los **haplotipos** son colecciones de SNP y otras variantes alélicas que se encuentran próximas entre sí y, cuando son heredados conjuntamente, crean un catálogo de haplotipos, o **HapMap.** Cuando los alelos en el

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

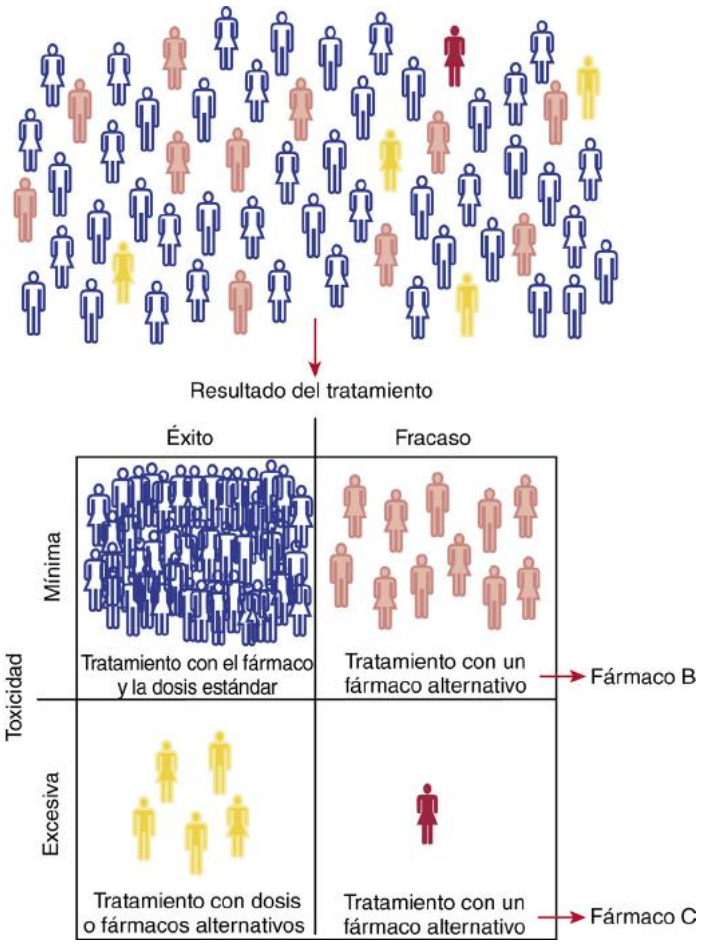

Figura 59-1 La promesa de una medicina genómica para la salud y la enfermedad humanas. El objetivo de una medicina personalizada se conseguirá mediante la identificación de subgrupos de pacientes que respondan favorablemente a un fármaco determinado con un mínimo de efectos secundarios, así como de los que no respondan o muestren una toxicidad excesiva a la dosis estándar. Otra ventaja más de la farmacogenómica será la posibilidad de seleccionar la alternativa más apropiada para pacientes que no puedan ser tratados satisfactoriamente con los fármacos o las dosis convencionales. *(Adaptada de Yaffe SJ, Aranda JV:* Neonatal and pediatric pharmacology, *3.ª ed., Filadelfia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins.)*

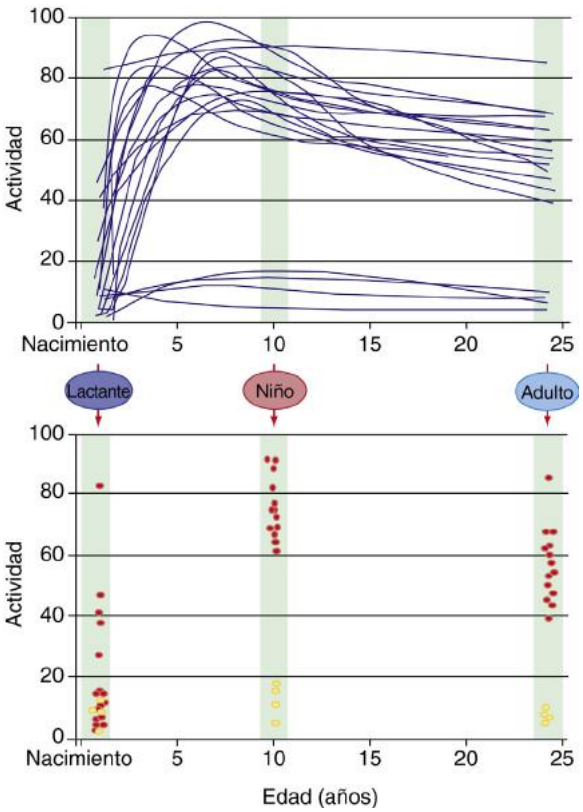

Figura 59-2 Fenotipos adquiridos. La variabilidad en los cambios durante el desarrollo en la expresión génica y la actividad funcional enzimática se superponen con los determinantes farmacogenéticos. La *gráfica superior* muestra el perfil del desarrollo de una enzima que metaboliza un fármaco en 20 individuos en un lapso de 25 años. La *gráfica inferior* muestra que, en la madurez (adultos), las variaciones alélicas en la región codificante del gen dan lugar a 2 fenotipos distintos, de alta actividad en el 92% de la población («metabolizadores rápidos»; *círculos rojos*) y de baja actividad en el 8% de la población («metabolizadores lentos»; *círculos amarillos*). Sin embargo, también existe una variabilidad interindividual en el ritmo al que se adquiere la actividad funcional tras el nacimiento. Por ejemplo, los dos fenotipos pueden no ser fácilmente distinguidos en los recién nacidos inmediatamente tras el parto, y puede haber períodos durante la infancia en los que la relación genotipo-fenotipo difiera de la observada en adultos (p. ej., etapas del desarrollo en las que la actividad enzimática es mayor en niños que en adultos). *(Adaptada de Leeder JS: Translating pharmacogenetics and pharmacogenomics into drug development for clinical pediatric and beyond.* Drug Discov Today *9:567-573, 2004.)*

locus de un gen concreto en ambos cromosomas son idénticos, se considera un estado **homocigoto,** mientras que el término **heterocigoto** se refiere a la situación en la que diferentes alelos están presentes en el mismo locus. El término **genotipo** se refiere a la constitución genética de un individuo, mientras que las características observables o las manifestaciones físicas constituyen el **fenotipo,** que es la consecuencia neta de la genética y los efectos ambientales (v. caps. 77-80). La farmacogenética se centra en las consecuencias fenotípicas de las variaciones alélicas en genes individuales. Los **polimorfismos farmacogenéticos** son rasgos monogénicos que son funcionalmente relevantes en la disposición de medicamentos y en su actividad y son causados por la presencia (dentro de una población) de más de un alelo (en el mismo locus del gen) y más de un fenotipo con respecto a la interacción de los fármacos con el organismo. Los elementos clave de los polimorfismos farmacogenéticos son la heredabilidad, la implicación de un único locus, la relevancia funcional y el hecho de que distintos fenotipos son observados en la población sólo tras la administración del fármaco.

FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA PEDIÁTRICAS Y DEL DESARROLLO

Nuestro conocimiento actual sobre los principios de la farmacogenética implica a las enzimas responsables de la **biotransformación** de medicamentos. Los individuos se clasifican como metabolizadores «rápidos», «veloces» o «extensos» en un extremo del espectro y metabolizadores «lentos» o «pobres» en el otro extremo del continuo. Podría incluirse o no un grupo metabolizador «intermedio» en casos de enzimas concretas. Respecto a la biotransformación, los niños son más complejos que los adultos porque los fetos y los neonatos pueden ser fenotípicamente metabolizadores lentos o pobres para determinados fármacos por su estado de desarrollo, y pueden adquirir un fenotipo compatible con su genotipo en algún punto posterior de su crecimiento a medida que maduran. Algunos ejemplos de vías metabólicas de fármacos que se ven significativamente afectadas por la ontogenia incluyen la glucuronidación y algunas actividades del citocromo P450 (CYP) (v. caps. 60, 96 y 97). También es evidente que no todos los niños adquieren a la misma velocidad la capacidad para metabolizar fármacos. Esto se puede explicar por las interacciones entre factores genéticos y ambientales. La variabilidad interindividual en el curso (es decir, velocidad y alcance) de adquisición de la capacidad para la biotransformación de fármacos puede ser considerada un **fenotipo adquirido** (fig. 59-2), y explica la importante variabilidad observada en algunas actividades de CYP inmediatamente tras el nacimiento.

booksmedicos.org

Tabla 59-1 Ejemplos de los efectos de los polimorfismos genéticos en la respuesta a fármacos

GEN	ENZIMA/DIANA	FÁRMACO	RESPUESTA CLÍNICA
BCHE	Butirilcolinesterasa	Succinilcolina	Parálisis prolongada
CYP2C9	Citocromo P450 2C9	Warfarina	Los individuos con uno o más alelos con una función reducida requieren menos dosis de warfarina para una anticoagulación óptima, sobre todo en el control anticoagulante inicial
CYP2C19	Citocromo P450 2C19	Clopidogrel	Los individuos con uno o más alelos con pérdida de función tienen una capacidad reducida para constituir el metabolito farmacológicamente activo del clopidogrel y un efecto antiplaquetario reducido
CYP2D6	Citocromo P450 2D6	Codeína	Los individuos con 2 alelos con pérdida de función (metabolizadores lentos) no metabolizan la codeína a morfina y de este modo no sienten un efecto analgésico; los metabolizadores ultrarrápidos (3 o más alelos funcionales) pueden presentar toxicidad a la morfina
G6PD	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	Primaquina (otros)	Hemólisis
*HLA-A*3101*	Antígeno leucocitario humano A31	Carbamazepina	Los portadores del alelo *HLA-A*3101* tienen un mayor riesgo de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica por carbamazepina
*HLA-B*1502*	Antígeno leucocitario humano B15	Alopurinol	Los chinos Han portadores del alelo *HLA-B*1502* tienen un mayor riesgo de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica por carbamazepina
*HLA-B*5701*	Antígeno leucocitario humano B57	Abacavir Flucloxacilina	Los portadores del alelo *HLA-B*5701* tienen un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad por abacavir y de daño hepático por abacavir y flucloxacilina
*HLA-B*5801*	Antígeno leucocitario humano B58	Alopurinol	Los portadores del alelo *HLA-B*5801* tienen un mayor riesgo de reacciones cutáneas graves por alopurinol, incluidas reacciones de hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
NAT2	*N*-acetiltransferasa 2	Isoniazida, hidralazina	Los individuos homocigotos para polimorfismos de «acetilación lenta» son más susceptibles a la toxicidad por isoniazida o al lupus eritematoso sistémico inducido por hidralazina
SLCO1B1	Proteína transportadora de aniones orgánicos (OATP) 1B1	Simvastatina	Los portadores del alelo *SLCO1B1*5* tienen mayor riesgo de efectos secundarios musculoesqueléticos por simvastatina
TPMT	Tiopurina *S*-metiltransferasa	Azatioprina 6-mercaptopurina	Los individuos homocigotos para una mutación inactivadora tienen toxicidad grave si son tratados con las dosis convencionales de azatioprina o 6-mercaptopurina; un metabolismo rápido provoca un infratratamiento
UGT1A1	Uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A1	Irinotecán	El alelo *UGT1A1*28* está asociado con una disminución en la glucuronidación de SN-38, el metabolito activo del irinotecán, y un mayor riesgo de neutropenia
VKORC1	Complejo 1 de la vitamina K oxidorreductasa	Warfarina	Los individuos con un haplotipo asociado con una expresión reducida de la proteína VKORC1, la diana terapéutica de la warfarina, requieren menos dosis de medicación para una anticoagulación estable

Farmacogenética, farmacogenómica y farmacoproteómica y herramientas metabolómicas

Varias plataformas de genotipado han sido aprobadas por la Food and Drug Administration y están empezando a incorporarse al ámbito clínico. El Test AmpliChip CYP450 de Roche fue el primero de estos dispositivos en recibir la aprobación de la FDA, y otros muchos productos más se han comercializado desde entonces (https://www.pharmgkb.org/views/viewGeneticTests.action). En general, las aplicaciones están limitadas a 1 o 2 genes, como los genotipados de *CYP2C9* y *VKORC1* para guiar el tratamiento con warfarina o el genotipado de *UGT1A1* para disminuir el riesgo de toxicidad por irinotecán. Un chip más completo que cubre >90% de los marcadores de absorción, distribución, metabolismo y excreción definidos por el grupo PharmaADME (http://pharmaadme.org) está disponible para el desarrollo de fármacos y para trabajos de investigación, y la red de farmacogenómica patrocinada por el National Institute of General Medicine Sciences ha desarrollado una lista de genes de interés de alta prioridad (http://pgrn.org/download/attachments/131165/PGRN-seq%20Gene%20List%2010-15-12%20Scherer%20Genes.pdf?version=1&modificationDate=1350681059000&api=v2).

En contraste con los estudios de farmacogenética que suelen tener como objetivo un solo gen, los análisis farmacogenómicos tienen un alcance más amplio y se centran en fenotipos relacionados con fármacos complejos y muy variables, con muchos genes diana. Las tecnologías de genotipado pangenómico han superado los «chips de SNP» y actualmente permiten evaluar las variaciones genéticas en más de un millón de sitios del genoma de un individuo para el análisis de SNP y de las variaciones del número de copias, al incluir tecnologías de «secuenciación de la siguiente generación» masivas en paralelo. Se han realizado estudios de asociación pangenómicos en varias situaciones pediátricas, en la leucemia linfoblástica aguda y en la enfermedad inflamatoria pediátrica. Uno de los objetivos de este tipo de estudios es identificar nuevos genes implicados en la patogenia de enfermedades que puedan conducir a nuevas dianas terapéuticas. Los estudios de asociación pangenómicos (GWAS, por sus siglas en inglés) también están siendo utilizados para identificar asociaciones genéticas con la respuesta a fármacos, como la warfarina y el clopidogrel, y el riesgo de toxicidad por medicamentos, incluyendo la miopatía inducida por estatinas y la hepatotoxicidad por flucloxacilina. Es frecuente encontrar en las revistas médicas el diagrama de Manhattan, una forma de presentar los datos de la asociación pangenómica (fig. 59-3*A*). La secuenciación de la siguiente generación se está aplicando con rapidez para el diagnóstico de los trastornos mendelianos y de algunas patologías de presumible origen genético cuando han fracasado todos los demás abordajes diagnósticos.

Al investigar la diferente expresión de genes antes y después de la exposición a un fármaco se puede correlacionar la expresión génica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 59-2 Algunas relaciones importantes entre fármacos e isoenzimas del citocromo P450* y la proteína transportadora glucoproteína P (P-gp)

ENZIMA	FÁRMACOS SUSTRATO	INHIBIDORES	INDUCTORES
CYP1A2	Cafeína, clomipramina†, clozapina†, teofilina	Cimetidina† Fluvoxamina† Ciprofloxacino	Omeprazol† Tabaco
CYP2C9	Diclofenaco†, ibuprofeno†, piroxicam†, losartán, irbesartán, celecoxib, tolbutamida†, warfarina†, fenitoína	Fluconazol Fluvastatina Amiodarona Zafirlukast	Rifampicina†
CYP2C19	Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, *S*-mefenitoína, escitalopram; nelfinavir, diazepam†, voriconazol	Cimetidina Fluvoxamina	Rifampicina
CYP2D6	**Agentes que actúan sobre el SNC:** atomoxetina, amitriptilina†, desipramina†, imipramina†, paroxetina, haloperidol†, risperidona, tioridazina† **Agentes antiarrítmicos:** mexiletina, propafenona **β-bloqueantes:** propranolol†, metoprolol†, timolol† **Narcóticos:** codeína, dextrometorfano, hidrocodona† **Otros:** tamoxifeno	Fluoxetina† Paroxetina Amiodarona† Quinidina† Terbinafina Cimetidina Ritonavir	
CYP3A4	**Bloqueantes de los canales del calcio:** diltiazem†, felodipino, nimodipino, nifedipino†, nisoldipino, nitrendipino, verapamilo† **Agentes inmunosupresores:** ciclosporina†, tacrolimús **Esteroides:** budesonida, cortisol, 17β-estradiol, progesterona, testosterona **Antibióticos macrólidos:** claritromicina, eritromicina†, troleandomicina (TAO) **Agentes anticancerosos:** ciclofosfamida†, gefitinib, ifosfamida, tamoxifeno, vincristina†, vinblastina† **Benzodiazepinas:** alprazolam†, midazolam†, triazolam† **Opioides:** alfentanilo†, fentanilo†, sufentanilo† **Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:** lovastatina†, simvastitina, atorvastatina **Inhibidores de la proteasa VIH:** indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir **Otros:** quinidina, sildenafilo, eletriptán, ziprasidona	Amiodarona Fluconazol Ketoconazol† Itraconazol Claritromicina Eritromicina Troleandomicina Imatinib Ritonavir‡ Indinavir Zumo de pomelo Nefazodona	Barbitúricos Carbamazepina† Fenitoína† Efavirenz Nevirapina Rifampicina Ritonavir‡ Hierba de San Juan
P-gp	Aldosterona, amprenavir, atorvastatina, ciclosporina, dexametasona†, digoxina†, diltiazem, domperidona, doxorubicina†, eritromicina, etopósido, fexofenadina, hidrocortisona, indinavir, ivermectina, lovastatina, loperamida†, nelfinavir, ondansetrón, paclitaxel, quinidina, saquinavir, simvastatina, verapamilo, vinblastina, vincristina	Amiodarona Carvedilol Claritromicina Ciclosporina Eritromicina Itraconazol Ketoconazol Quinidina Ritonavir‡ Tamoxifeno Verapamilo	Amprenavir Clotrimazol† Fenotiazina Rifampicina Ritonavir‡ Hierba de San Juan

*www.drug-interactions.com.
†También existe un fármaco genérico
‡Puede ser un inhibidor y un inductor.
HMG-CoA, β-hidroxi-β-metilglutaril-coenzima A; SNC, sistema nervioso central.
De Drug Interactions. Med Lett *2003;45(1158):47.*

con respuestas variables a dicho fármaco y posiblemente descubrir los mecanismos de toxicidad de un medicamento en un tejido específico. Este tipo de estudios utiliza **tecnología de micromatrices** o RNA-Seq (que se basan en la tecnología de secuenciación de la siguiente generación) para monitorizar simultáneamente los cambios en la expresión de miles de genes (el **transcriptoma**). La hipótesis subyacente de estos estudios de perfiles genéticos es que la intensidad de señal medida para cada gen en la matriz representa su nivel de expresión relativo. RNA-Seq permite una cuantificación absoluta de la expresión génica y también la detección de acontecimientos de corte-empalme alternativo. Los datos de los perfiles de expresión génica son utilizados para mejorar la clasificación de enfermedades y la estratificación del riesgo y son usados comúnmente en oncología. Por ejemplo, este abordaje se empleó mucho para hacer frente a las resistencias al tratamiento en la leucemia linfoblástica aguda y ha proporcionado información clínicamente relevante de los mecanismos de resistencia a los medicamentos y la base genómica de la variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos. Los subconjuntos de transcritos, o «firma» de expresión génica, están siendo investigados como potenciales indicadores pronósticos para identificar pacientes con riesgo de fracaso terapéutico (fig. 59-3*B*).

Los **estudios proteómicos** utilizan diferentes técnicas para detectar, cuantificar e identificar proteínas en una muestra **(proteómica de expresión)** y para caracterizar la función proteica en términos de actividad y las interacciones entre proteínas o entre proteínas y ácidos

booksmedicos.org

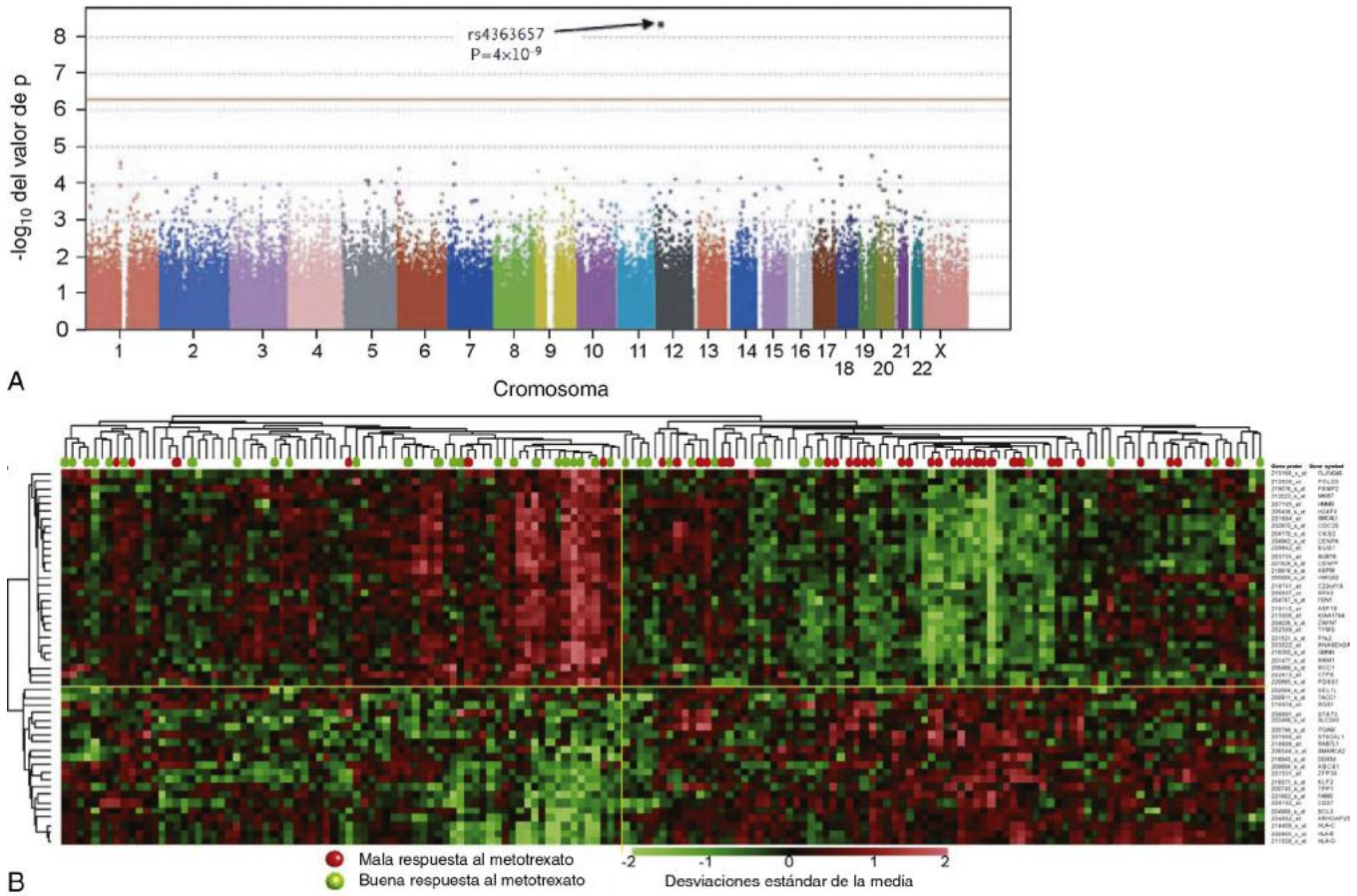

Figura 59-3 Presentaciones de datos farmacogenómicos. **A,** Diagrama de Manhattan de un estudio de asociación pangenómica (GWAS). El nombre de diagrama de Manhattan deriva de la similitud de estos diagramas con la silueta de Manhattan en el horizonte y expone la importancia en el genoma completo de varios cientos de miles de SNP distribuidos por todo el genoma con el rasgo o fenotipo de interés. En este ejemplo, cada SNP incluido en el chip está representado en el eje *x* según sus coordenadas cromosómicas, y cada color representa un cromosoma individual desde el cromosoma 1 hasta el cromosoma X. El eje *y* representa el inverso del $\log_{10}$ del valor de *p* para la asociación: cuanto mayor es el valor en el eje *y,* menor es el valor de *p*. Un valor de 15 corresponde a un valor de *p* de 10^{-15}. Los SNP que superen un umbral determinado son sometidos a una verificación y validación adicionales. **B,** «Mapa de calor» elaborado a partir de los datos de expresión génica. En un mapa de calor se presenta el nivel de expresión de muchos genes obtenido a partir del análisis de micromatrices en una matriz bidimensional de valores. Cada columna representa un paciente concreto y cada fila, el transcrito de ARN individual designado según el nombre del gen. El nivel de expresión génica está indicado por el color de cada rectángulo, en una escala continua que va desde la expresión alta *(rojo)* a la baja *(verde).* En este ejemplo, los pacientes con LLA se agrupan según la respuesta al metotrexato, de forma que los pacientes que responden al fármaco muestran patrones muy distintos de expresión génica en comparación con los no respondedores. Un objetivo de la medicina personalizada es emplear la información genómica, como los datos de las micromatrices, para identificar firmas de respuesta a fármacos (o el riesgo de toxicidad farmacológica) para seleccionar el fármaco más adecuado dentro de las opciones disponibles. (***A*** *reproducida con autorización de Search Collaborative Group: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study.* N Engl J Med *359:789-99, 2008;* ***B*** *de Sorich MJ, Pottier N, Pei D y cols.: In vivo response to methotrexate forecasts outcome of acute lymphoblastic leukemia and has a distinct gene expression profile.* PLoS Med *5(4):e83, 2008.)*

nucleicos **(proteómica funcional).** La electroforesis bidimensional, junto con la espectrometría de masas, es la base de la proteómica de expresión. Los puntos o «spots» de proteínas de interés son «seleccionados», son digeridos con enzimas proteolíticas, como la tripsina, y son identificados por el espectrómetro de masas. Los datos generados son comparados con bases de datos de masas de péptidos para la identificación de las proteínas.

La metabolómica y la metabonómica usan sofisticadas plataformas de análisis, como la espectroscopia de resonancia magnética y la cromatografía líquida o de gases junto con la detección por espectrometría de masas para medir las concentraciones de todas las moléculas presentes en una muestra. La **metabolómica** es el estudio del conjunto completo de moléculas de bajo peso molecular (metabolitos) presentes en un sistema vivo (célula, tejido, órgano u organismo) en un estado particular del desarrollo o en estados patológicos. La **metabonómica** se define como el estudio de cómo el perfil metabólico de los sistemas biológicos cambia en respuesta a las alteraciones derivadas de estímulos fisiopatológicos, exposición a tóxicos y cambios en la dieta, entre otros. La **farmacometabonómica** se ha definido como la previsión de los resultados, de eficacia o toxicidad, de un fármaco o xenobióticos en un individuo basándose en un modelo matemático de huellas metabólicas previas a la intervención. En el futuro, la integración de la metabolómica con la farmacogenómica y la transcriptómica tendrá como resultado una mayor comprensión de los procesos celulares «basada en los sistemas», especialmente en el contexto de eficacia y toxicidad de medicamentos.

FARMACOGENÉTICA DEL DESARROLLO DE LA BIOTRANSFORMACIÓN DE FÁRMACOS: APLICACIONES PARA LA PRÁCTICA TERAPÉUTICA PEDIÁTRICA

La consecuencia más importante de los polimorfismos farmacogenéticos de las enzimas que metabolizan medicamentos es la toxicidad dependiente de la concentración derivada de una alteración en la eliminación del fármaco. En algunos casos, una conversión reducida del profármaco al componente terapéuticamente activo es también clínicamente importante (v. tabla 59-2). La modificación química de los fármacos mediante reacciones de biotransformación generalmente resulta en la terminación de la actividad biológica por disminución de la afinidad por sus receptores

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

u otras dianas celulares, así como por una eliminación más rápida del cuerpo. La biotransformación de fármacos puede ser un proceso muy complejo, pero está caracterizado por 3 aspectos importantes. En primer lugar está el concepto de amplia **especificidad de sustrato,** según el cual una única isoenzima puede metabolizar una gran variedad de compuestos químicamente diversos. En segundo lugar, muchas enzimas diferentes pueden estar implicadas en la biotransformación de un único fármaco **(multiplicidad de enzimas).** Finalmente, un fármaco concreto puede sufrir diferentes tipos de reacciones. Un ejemplo de esta **multiplicidad de producto** ocurre con la warfarina racémica, de la que se producen al menos 7 metabolitos hidroxilados diferentes por distintas isoformas de CYP.

Las reacciones de **biotransformación de medicamentos** se han clasificado en 2 tipos principales, reacciones de fase I y de fase II, que ocurren secuencialmente y sirven para terminar su actividad biológica y favorecer su eliminación (v. cap. 57). Las reacciones de fase I introducen o revelan (a través de oxidación, reducción o hidrólisis) un grupo funcional dentro de la molécula del fármaco sustrato que sirve como sitio para las reacciones de conjugación de fase II. Las reacciones de fase II implican la conjugación con sustratos endógenos, como acetato, ácido glucurónico, glutatión, glicina y sulfato. Estas reacciones incrementan la polaridad de un metabolito intermedio, hacen el compuesto más soluble en agua y, por ello, aumentan su excreción renal. La variabilidad interindividual en la actividad de la biotransformación de fármacos (para reacciones de fase I y de fase II) es una consecuencia de la compleja interacción entre factores genéticos (genotipo, sexo, raza u origen étnico) y ambientales (dieta, enfermedad, medicación concomitante, exposición a otros xenobióticos). La vía y el ritmo de biotransformación de un determinado compuesto son una función del fenotipo único de cada individuo con respecto al tipo y la cantidad de enzimas metabolizadoras del fármaco expresadas.

Las enzimas **CYP** son las **enzimas de fase I** cuantitativamente más importantes. Estas proteínas portadoras del grupo hemo catalizan el metabolismo de muchas sustancias lipofílicas endógenas (esteroides, ácidos grasos, vitaminas liposolubles, prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos), así como compuestos exógenos, incluyendo numerosos fármacos y toxinas ambientales. La nomenclatura de las CYP está basada en consideraciones evolutivas y emplea el prefijo *CYP,* que significa *citocromo P450.* Las enzimas CYP que comparten al menos un 40% de homología son agrupadas en familias e identificadas por números arábigos detrás de la raíz CYP. Las subfamilias, designadas por una letra, representan grupos de genes muy relacionados. Los miembros de la familia CYP2, por ejemplo, comparten >67% de la secuencia de aminoácidos. Las CYP individuales de cada subfamilia se numeran secuencialmente (es decir, CYP3A4, CYP3A5). Las CYP que han sido identificadas como importantes para el metabolismo de fármacos en los seres humanos se encuentran predominantemente en las familias de genes CYP1, CYP2 y CYP3. En gran medida, la actividad enzimática puede ser inducida o inhibida por varios agentes (v. tabla 59-2).

Para la mayoría de CYP, las relaciones entre genotipo y fenotipo están influenciadas por el desarrollo, de modo que la expresión fetal está limitada (con la excepción de CYP3A7) y la actividad funcional es adquirida posnatalmente con patrones específicos para cada isoforma.

Entre las **enzimas de fase II** se incluyen arilamina *N*-acetiltransferasas (NAT1, NAT2), glucuronosiltransferasas (UGT), epóxido hidrolasa, glutatión *S*-transferasas, sulfotransferasas y metiltransferasas (catecol *O*-metiltransferasa, tiopurina *S*-metiltransferasa, varias *N*-metiltransferasas). Como las CYP, las UGT, las sulfotransferasas y las glutatión *S*-transferasas son familias de genes con múltiples isoformas individuales, cada una con su propio sustrato preferido, modo de regulación y patrón de expresión específico en los tejidos.

Parece que la eliminación de algunos compuestos es más importante en niños que en adultos y la correlación entre genotipo y fenotipo desde el período neonatal a la adolescencia puede quedar oculta por estos fenómenos del desarrollo.

CYP2D6

El locus del gen *CYP2D6* es altamente polimórfico, con más de 100 variantes alélicas identificadas hasta la fecha (http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm; v. tabla 59-2). Los alelos individuales son designados por el nombre del gen *(CYP2D6)* seguido de un asterisco y un número arábigo. Por convención, *CYP2D6*1* designa al alelo de tipo salvaje completamente funcional. Las variantes alélicas son la consecuencia de mutaciones puntuales, deleciones o inserciones de pares de bases, reordenamiento de genes o la deleción del gen entero, lo que determina una disminución o la pérdida completa de su actividad. La herencia recesiva de 2 alelos con pérdida de función determina un **fenotipo metabolizador lento,** que se encuentra aproximadamente en un 5-10% de los caucásicos y en un 1-2% de los asiáticos. En la población caucásica, los alelos *3, *4, *5 y *6 son los alelos con pérdida de función más comunes y representan aproximadamente el 98% de los fenotipos metabolizadores lentos. En cambio, la actividad de CYP2D6 en una población base tiende a ser más baja en poblaciones asiáticas y afroamericanas debido a una menor frecuencia de alelos no funcionales (*3, *4, *5 y *6) y a una frecuencia relativamente elevada de alelos que están asociados con una disminución de la actividad en relación con el alelo salvaje *CYP2D6*1.* El alelo *CYP2D6*10* se encuentra aproximadamente en el 50% de los asiáticos, mientras que *CYP2D6*17* y *CYP2D6*29* aparecen con relativa frecuencia en sujetos de origen africano.

CYP2D6 está implicada en la transformación de más de 40 entidades terapéuticas, incluyendo varios β-bloqueantes, antiarrítmicos, antidepresivos, antipsicóticos y derivados de la morfina (para una lista actualizada, v. http://static.medicine.iupui.edu/divisions/clinpharm/content/p450_Table_Oct_11_2009.pdf; v. tabla 59-2). Los sustratos de CYP2D6 más comunes en pediatría son los inhibidores selectivos de la serotonina (ISRS; fluoxetina, paroxetina, sertralina), la risperidona, la atomoxetina, la prometazina, el tramadol y la codeína. Además, los fármacos antigripales de venta sin receta como el dextrometorfano, la difenhidramina y la clorfeniramina, son también sustratos de CYP2D6. Un análisis de la ontogenia de CYP2D6 in vitro con un amplio número de muestras reveló que la proteína y la actividad de CYP2D6 se mantienen relativamente constantes desde la semana de vida hasta los 18 años. Del mismo modo, los resultados de un estudio fenotípico longitudinal in vivo con más de 100 niños durante el primer año de vida demostró una importante variabilidad interindividual en la actividad de CYP2D6 pero no una relación entre la actividad de CYP2D6 y la edad entre las 2 semanas y el año de vida. Además, un estudio transversal de 586 niños comunicó que la distribución de los fenotipos de CYP2D6 en niños de al menos 10 años era comparable al observado en adultos. Por tanto, los datos disponibles in vivo e in vitro, aunque basados en los datos del fenotipo más que en la información de la eliminación del medicamento de estudios farmacocinéticos, concluyen que en niños la variación genética es más importante que los factores asociados al desarrollo como determinantes de la variabilidad de CYP2D6.

Una consecuencia de la farmacogenética del desarrollo de CYP2D6 puede ser el síndrome de irritabilidad, la taquipnea, los temblores, el nerviosismo, el incremento del tono muscular y la inestabilidad térmica en los recién nacidos de madres que reciben ISRS durante el embarazo. En la actualidad existe controversia sobre si estos síntomas reflejan un estado de abstinencia (hiposerotoninérgico) neonatal o representan las manifestaciones de la toxicidad por serotonina similares al estado hiperserotoninérgico asociado al síndrome serotoninérgico inducido por ISRS de los adultos (v. cap. 106.1). La expresión tardía de CYP2D6 (y de CYP3A4) en las primeras semanas de vida es compatible con un estado hiperserotoninérgico debido al retraso en la eliminación de paroxetina y fluoxetina (CYP2D6) o sertralina (CYP3A4) en los neonatos expuestos a estos compuestos durante el embarazo. La disminución de las concentraciones de ISRS en plasma y la resolución de los síntomas serían esperables con el aumento de la edad posnatal y la maduración de estas vías. Dado que el tratamiento de un cuadro de abstinencia puede incluir la administración de un ISRS, hay una posibilidad importante de incrementar la toxicidad en los neonatos afectados. La resolución de la cuestión sobre si los síntomas se deben a abstinencia o a un estado hiperserotoninérgico es esencial para un manejo apropiado de los síndromes neonatales inducidos por ISRS. Hasta que estén disponibles más datos, sería prudente considerar a los neonatos de menos de 28 días de vida como metabolizadores genotípicos lentos de CYP2D6.

En niños mayores, la acumulación de fármacos y la consiguiente toxicidad dependiente de la concentración en los metabolizadores lentos de CYP2D6 deberían preverse de la misma manera que se hace en adultos debido al riesgo significativo de morbilidad y mortalidad. Aunque se ha

booksmedicos.org

comunicado la muerte por fluoxetina de un niño de 9 años con un genotipo metabolizador lento de CYP2D6, la experiencia con paroxetina indica que el riesgo de acumulación de este fármaco también puede ocurrir, bajo ciertas condiciones, en personas en el extremo opuesto del espectro de actividad. La farmacocinética de la paroxetina y la nefazodona, ambas sustratos de CYP2D6, se correlaciona con el fenotipo de CYP2D6 en niños y adolescentes de 7-17 años. Sin embargo, la administración crónica de paroxetina puede conducir a una acumulación del fármaco mayor de lo previsto en niños clasificados como metabolizadores extensos de CYP2D6. En niños y adolescentes deprimidos, así como en adultos, hay un aumento desproporcionado en las concentraciones máximas y el área bajo la curva (AUC) de las concentraciones séricas-tiempo con dosis mayores. Sin embargo, la no linealidad es más marcada en los pacientes que son metabolizadores extensos de CYP2D6, especialmente en aquéllos con duplicaciones de genes y 3 o más alelos funcionales. Los mayores descensos en la eliminación de paroxetina observados con dosis crecientes se observan en los pacientes que tienen una eliminación máxima a la dosis inicial (10 mg/día) y que se prevé que tienen la mayor actividad de CYP2D6 basada en el genotipo CYP2D6. Este efecto aparentemente paradójico se explica mejor con datos de los estudios in vitro. Un mecanismo propuesto consiste en que la oxidación de la paroxetina en el sitio activo de CYP2D6 para formar un reactivo intermedio está asociada con modificaciones irreversibles de la proteína de CYP2D6 en dicho sitio activo o cerca del mismo. En teoría, cuanto mayor es la actividad inicial de CYP2D6, mayor será la cantidad del metabolito reactivo que se forma y, por tanto, la pérdida de la actividad catalítica de CYP2D6. En consecuencia, como la dosis de paroxetina se aumenta en los pacientes con una mayor eliminación inicial, el riesgo de una acumulación excesiva del fármaco se incrementa de forma desproporcionada.

Teóricamente, los niños pequeños pueden experimentar una disminución de la eficacia o un fracaso del tratamiento con medicamentos como la codeína y el tramadol que dependen de la actividad de CYP2D6 para la conversión a las especies farmacológicamente activas. CYP2D6 cataliza la *O*-desmetilación de codeína inactiva a morfina activa. Los lactantes y los niños son capaces de convertir codeína en morfina y conseguir cocientes morfina:codeína comparables a los de los adultos. Sin embargo, en un estudio, la morfina y sus metabolitos no se detectaron en un 36% de los niños que recibían codeína, lo que hizo que los niveles de analgesia con codeína fuesen poco fiables en la población pediátrica estudiada. Curiosamente, en este estudio los niveles de morfina y sus metabolitos no estaban relacionados con el fenotipo de CYP2D6. Finalmente, un metabolismo ultrarrápido de la codeína de CYP2D6 puede dar lugar a una intoxicación por opiáceos, incluido el metabolismo ultrarrápido de la codeína por parte de la madre, que puede determinar altas concentraciones de morfina en el suero y en la leche materna y puede tener efectos adversos en el neonato amamantado.

CYP2C9

Aunque varios compuestos de utilidad clínica son sustratos de CYP2C9 (http://static.medicine.iupui.edu/divisions/clinpharm/content/p450_Table_Oct_11_2009.pdf; v. tabla 59-2), los efectos de la variación alélica son más marcados para fármacos con un estrecho índice terapéutico, como la fenitoína, la warfarina y la tolbutamida. Los estudios in vitro muestran un incremento progresivo en la expresión de CYP2C9 desde un 1-2% de los niveles definitivos en el primer trimestre hasta aproximadamente un 30% a término. Se aprecia una variabilidad considerable (de aproximadamente 35 veces) en la expresión durante los 5 primeros meses de vida, y aproximadamente la mitad de las muestras estudiadas presentan valores similares a los observados en adultos. Una interpretación de estos datos es que hay una amplia variabilidad interindividual en el ritmo al que se adquiere la expresión de CYP2C9 tras el nacimiento, y, en general, la ontogenia de la actividad de CYP2C9 in vivo, como se deduce de los estudios farmacocinéticos de fenitoína en neonatos, es compatible con los resultados in vitro. La semivida de la fenitoína es prolongada (aproximadamente 75 horas) en prematuros, pero disminuye hasta aproximadamente 20 horas en los recién nacidos a término. A las 2 semanas de edad, la semivida se ha reducido hasta las 8 horas. La aparición de un metabolismo dependiente de la concentración (saturable) de la fenitoína, que refleje la adquisición funcional de la actividad de CYP2C9, no aparece hasta los 10 días de vida. La máxima velocidad del metabolismo de fenitoína disminuye desde una media de 14 mg/kg/día en lactantes hasta los 8 mg/kg/día en adolescentes, lo que puede reflejar los cambios en la relación entre la masa hepática y la masa corporal total observados en este período del desarrollo, como se ha visto para la warfarina.

Se han descrito al menos 56 variantes alélicas de *CYP2C9,* pero no se han evaluado sus consecuencias funcionales en todas ellas. El alelo *CYP2C9*2* está asociado con una disminución de aproximadamente 5,5 veces en la eliminación de la *S*-warfarina en relación con la enzima de tipo salvaje. Las variaciones alélicas resultantes de cambios en aminoácidos en el sitio activo de la enzima, como los alelos *CYP2C9*3, CYP2C9*4* y *CYP2C9*5,* están asociadas con una actividad de aproximadamente un 5% de la proteína de tipo salvaje. Aproximadamente un tercio de la población caucásica es portador de una variante del alelo *CYP2C9* (alelos *2 y *3, sobre todo), mientras que los alelos *2 y *3 son virtualmente inexistentes en poblaciones afroamericanas, chinas, japonesas y coreanas. En cambio, el alelo *5 ha sido detectado en afroamericanos, pero no en caucásicos. El riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con warfarina y toxicidad dependiente de la concentración en pacientes tratados con fenitoína es más importante en personas con un genotipo *CYP2C9*3/*3*.

En comparación con los adultos, la farmacogenética de la dosificación de warfarina no ha sido muy estudiada en niños. En adultos, CYP2C9 y la diana de warfarina VKORC1 y la edad, sexo y peso del paciente pueden explicar un 50-60% de la variación en los requerimientos de la dosis de warfarina. La causa de una gran parte de esta variación es aún desconocida, pero puede ser parcialmente atribuida a interacciones con otros fármacos y con alimentos. Los estudios en niños demuestran que la contribución de los genotipos de *VCKORC1* y *CYP2C9* a la variabilidad en las dosis de warfarina en conseguir un cociente normalizado internacional estable es bastante variable, con valores que oscilan desde menos del 5% a aproximadamente un 30%, y en todos los estudios se confirma que la edad o una variable de desarrollo relacionada con ella (talla o peso) explican la mayor parte de la variabilidad. En este momento no están claros los factores que contribuyen a las diferencias entre niños y adultos y sobre todo a las diferencias observadas entre los distintos estudios publicados en pediatría.

CYP2C19

In vitro, la proteína CYP2C19 y su actividad catalítica pueden ser detectadas desde las 8 semanas de gestación con unos niveles un 12-15% de los valores definitivos y permanecen sin cambios durante la gestación y el parto. Durante los 5 primeros meses de vida posnatal, la actividad de CYP2C19 se incrementa de modo lineal. Los niveles adultos se alcanzan a los 10 años de vida, aunque se estima una variabilidad en su expresión de aproximadamente 21 veces entre los 5 meses y los 10 años de vida. El origen principal de esta variabilidad es probablemente de naturaleza farmacogenética. El fenotipo metabolizador lento de CYP2C19 (también conocido como *deficiencia de mefenitoína hidroxilasa*) está presente en el 3-5% de la población caucásica y en el 20-25% de los asiáticos. Aunque se han descrito hasta la fecha 25 variantes alélicas, las 2 más comunes, *CYP2C19*2* y *CYP2C19*3,* son el resultado de sustituciones de bases que introducen un codón de terminación prematuro y, como consecuencia, cadenas polipeptídicas truncadas que no poseen actividad funcional. A pesar de los incrementos constantes en la actividad de CYP2C19 observados in vitro durante los primeros 5 meses de vida, los resultados de un estudio fenotípico in vivo con omeprazol en niños mexicanos revelaron un amplio rango de actividad y que el 17% de los niños menores de 4 meses podrían ser clasificados como metabolizadores lentos (no se detectaron metabolizadores lentos por encima de esta edad). En cambio, un 20% de los niños de entre 3 y 9 meses fueron clasificados como metabolizadores ultrarrápidos, en comparación con el 6% de los niños de 1-3 meses. De un modo parecido, una serie de estudios que han analizado las características farmacocinéticas de pantoprazol en recién nacidos, niños y adolescentes ha demostrado que la aparente eliminación oral de pantoprazol es independiente del genotipo CYP2C19 en los primeros 2-3 meses de vida, pero a los 4-6 meses de edad ya es posible diferenciar a los metabolizadores lentos de los rápidos. Para el omeprazol, los parámetros farmacocinéticos comparables a los observados en adultos eran alcanzados a los 2 años de vida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

CYP2C19 también desempeña un papel importante en el metabolismo del lansoprazol. En los adultos japoneses tratados con lansoprazol, amoxicilina y claritromicina para la infección por *Helicobacter pylori,* la tasa de erradicación para los metabolizadores lentos de CYP2C19 (97,8%) y los metabolizadores extensos heterocigotos (1 alelo *CYP2C19* funcional; 92,1%) era significativamente mayor que la observada en los metabolizadores extensos homocigotos (72,7%). De los 35 pacientes en los que el tratamiento inicial no erradicó *H. pylori,* 34 tenían al menos un alelo *CYP2C19* funcional, y la erradicación pudo conseguirse con dosis mayores de lansoprazol en casi todos los casos. Dado que la frecuencia del alelo *CYP2C19*1* funcional es considerablemente mayor en sujetos caucásicos (alrededor de 0,84 [84%]) en comparación con sujetos japoneses (alrededor de 0,55 [55%]), se espera que el fallo en la erradicación ocurra con más frecuencia en caucásicos. Como los inhibidores de la bomba de protones son ampliamente usados en niños, las consideraciones farmacogenéticas y del desarrollo deberían guiar las estrategias de dosificación pediátricas.

CYP3A4, CYP3A5 y CYP3A7

La subfamilia CYP3A consta en los seres humanos de 4 miembros (CYP3A4, 3A5, 3A7 y 3A43) y es cuantitativamente el grupo más importante de enzimas CYP en cuanto a la biotransformación de medicamentos en el hígado. Estas isoformas catalizan la oxidación de muchas entidades terapéuticas diferentes, algunas de las cuales son importantes para la práctica pediátrica (para una lista actualizada, v. http://static.medicine.iupui.edu/divisions/clinpharm/content/p450_Table_Oct_11_2009.pdf; v. tabla 59-2). CYP3A7 es la isoforma CYP predominante en el hígado fetal y puede detectarse en el embrión a los 50-60 días de gestación. CYP3A4, la isoforma principal en adultos, está ausente en el hígado fetal pero se incrementa de modo gradual durante la infancia. Sobre los 6 meses de vida, la expresión de CYP3A7 supera a la de CYP3A4, aunque su actividad catalítica hacia la mayoría de los sustratos de CYP3A está bastante limitada en comparación con la de CYP3A4. CYP3A4 se expresa también abundantemente en el intestino, donde contribuye significativamente al metabolismo de primer paso de los fármacos administrados oralmente que son sustratos (p. ej., midazolam). CYP3A5 está polimórficamente expresada y está presente en aproximadamente un 25% de las muestras hepáticas de adultos estudiadas in vitro.

Se han propuesto algunos métodos para medir la actividad de CYP3A. Usando varias sondas fenotípicas, se ha documentado que la actividad de CYP3A4 varía ampliamente (hasta 50 veces) entre individuos, pero que la distribución en la población es unimodal y que es difícil encontrar evidencias de una actividad polimórfica. Aunque se han identificado 24 variantes alélicas (http://www.cypalleles.ki.se/cyp3a4.htm), la mayoría ocurren con poca frecuencia y no parecen ser clínicamente importantes. De interés en pediatría es el alelo *CYP3A4*1B* presente en la región promotora *CYP3A4*. La importancia clínica de esta variante alélica respecto a la actividad biotransformadora de fármacos es limitada, a pesar de estar asociada a un aumento de la actividad 2 veces superior sobre el alelo *CYP3A4*1* de tipo salvaje en los ensayos in vitro. Aunque no hay una asociación entre el alelo *CYP3A4*1B* y la edad de la menarquia, existe una relación significativa entre el número de alelos de *CYP3A4*1B* y la edad de inicio de la pubertad, definida por el desarrollo mamario de Tanner. En un estudio, el 90% de las niñas de 9 años con un genotipo *CYP3A4*1B/*1B* tenían un desarrollo mamario de Tanner ≥2, en comparación con el 56% de las niñas heterocigotas *CYP3A4*1A/*1B* y el 40% de las niñas homocigotas para el alelo *CYP3A4*1A*. Dado que CYP3A4 desempeña un papel importante en el catabolismo de la testosterona, los autores de este último estudio propusieron que la relación estradiol:testosterona puede desplazarse hacia valores más altos en presencia del alelo *CYP3A4*1B* y desencadenar la cascada hormonal que acompaña a la pubertad. La actividad intestinal de CYP3A4 está inhibida por el zumo de pomelo y puede dar lugar a niveles más elevados de los fármacos metabolizados por esta enzima; el zumo de pomelo en grandes cantidades también puede inhibir la CYP3A4 hepática.

El alelo *CYP3A4*22* ha recibido atención por su asociación con una menor eliminación de las estatinas en adultos y también de inmunosupresores, como ciclosporina y tacrólimus, tanto en niños como en adultos. Se ha publicado una mejor respuesta a la fluticasona inhalada en niños asmáticos portadores del alelo *CYP3A4*22.*

La expresión polimórfica de *CYP3A5* se debe en gran medida a un SNP en el intrón 3 que crea un sitio de corte y empalme críptico y da lugar a variantes de ARN mensajero que retienen parte del intrón 3 con un codón de terminación prematuro. Los transcritos truncados de ARN mensajero asociados con este alelo, *CYP3A5*3,* no pueden ser traducidos a una proteína funcional. Los individuos con al menos 1 alelo *CYP3A5*1* de tipo salvaje expresan una proteína CYP3A5 funcional, mientras que aquellos homocigotos para *CYP3A5*3 (CYP3A5*3/*3)* no expresan cantidades apreciables de la proteína activa. Aproximadamente el 60% de los afroamericanos muestran actividad funcional hepática de CYP3A5, en comparación con sólo un 33% de los americanos de origen europeo. Las consecuencias clínicamente importantes de la variación alélica de *CYP3A5* se han documentado en niños. En los pacientes pediátricos con un trasplante cardíaco con un genotipo *CYP3A5*1/*3,* las concentraciones de tacrolimús fueron aproximadamente el 50% de las observadas en los pacientes con genotipos *CYP3A5*3/*3,* cuando fueron corregidas para la dosis, 3 meses, 6 meses y 12 meses después del trasplante. Por tanto, se requieren mayores dosis de tacrolimús en pacientes con una proteína CYP3A5 funcional para alcanzar niveles en sangre adecuados y minimizar el riesgo de rechazo.

Glucuronosiltransferasas

La superfamilia del gen UGT cataliza la conjugación (con ácido glucurónico) de varios medicamentos de uso pediátrico, incluyendo la morfina, el paracetamol, los antiinflamatorios no esteroideos y las benzodiazepinas. El efecto del desarrollo en la capacidad de glucuronidación ha sido bien descrito y se ilustra por la hiperbilirrubinemia, el **síndrome del niño gris** (el colapso cardiovascular asociado con altas dosis de cloranfenicol en neonatos) y el incremento de 3,5 veces de la eliminación de morfina observado en prematuros a las 24-39 semanas de edad posconcepcional. Como pasa con las CYP, hay múltiples isoformas de UGT, y la adquisición de una actividad funcional de UGT parece ser específica de la isoforma y el sustrato.

UGT1A1 es el producto principal del gen UGT responsable de la glucuronidación de la bilirrubina, y se han descrito más de 100 alteraciones genéticas (v. tabla 59-3), la mayoría de las cuales son raras y más propiamente consideradas como mutaciones que como polimorfismos genéticos (v. cap. 102 y 357.1). La herencia de 2 alelos defectuosos está asociada con una disminución de la conjugación de la bilirrubina y da lugar a trastornos clínicos, como el síndrome de Crigler-Najjar y el síndrome de Gilbert. Más frecuentes son los polimorfismos que implican repetición de un dinucleótido (TA) en la caja TATA atípica del promotor de *UGT1A1*. El alelo *UGT1A1*1* de tipo salvaje tiene 6 repeticiones (TA_6), y las variantes TA_5 *(UGT1A1*33),* TA_7 *(UGT1A1*28)* y TA_8 *(UGT1A1*34)* están todas asociadas con una actividad disminuida. *UGT1A1*28,* la variante más frecuente, es un factor que contribuye a la ictericia neonatal prolongada. Esta variante también está asociada a una glucuronidación disminuida y a toxicidad por el metabolito activo SN-38 del agente quimioterápico irinotecán. Las variaciones alélicas en *UGT1A7* y *UGT1A9* también se han asociado a toxicidad por irinotecán en adultos con cáncer colorrectal.

Las consecuencias de una variación alélica en la familia *UGT2B* son menos claras. Las vías predominantes de la eliminación de la morfina incluyen la biotransformación al farmacológicamente activo 6-glucorónido (M6G) y al inactivo 3-glurónido (M3G). La formación de 6-glucurónido está casi exclusivamente catalizada por UGT2B7, mientras que varias UGT de las subfamilias UGT1A y UGT2B7 contribuyen a la formación de 3-glucurónido. Un aumento de la relación 6-glucurónido:morfina se ha documentado en las personas homocigotas para los SNP que constituyen el alelo *UGT2B7*2*. Aunque las personas genotipadas como *UGT2B7*2/*2* pueden producir mayores concentraciones de las previstas de la morfina farmacológicamente activa y sus metabolitos, los estudios prospectivos farmacogenéticos que abordan las correlaciones entre genotipo y fenotipo y las consecuencias de la analgesia con morfina han tenido resultados contradictorios.

Arilamina *N*-acetiltransferasas

Uno de los polimorfismos genéticos que se describieron en primer lugar y son más ampliamente reconocidos es el polimorfismo NAT2. Aproximadamente el 50% de los caucásicos y afroamericanos en Norteamérica

booksmedicos.org

Tabla 59-3 Fuentes de internet sobre farmacogenética y farmacogenómica*

INTRODUCCIÓN A LA FARMACOGENÓMICA	
http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/medical-science/genetics-molecular-medicine/current-topics/pharmacogenomics.shtml	
http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/genomicresearch/pharmacogenomics	
http://learn.genetics.utah.edu/content/pharma/	
http://pgrn.org/display/pgrnwebsite/PGRN+Home	
http://www.pharmgkb.org/	
FARMACOGENÉTICA: VARIANTES ALÉLICAS DE ENZIMAS METABOLIZADORAS DE MEDICAMENTOS	
CYP2C9	http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c9.htm
CYP2C19	http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm
CYP2D6	http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm
CYP3A4	http://www.cypalleles.ki.se/cyp3a4.htm
CYP3A5	http://www.cypalleles.ki.se/cyp3a5.htm
UGT	http://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/cms/ugt_alleles/
NAT1 y NAT2	http://nat.mbg.duth.gr/
FARMACOGENÉTICA: SUSTRATOS DE ENZIMAS METABOLIZADORAS DE MEDICAMENTOS	
http://static.medicine.iupui.edu/divisions/clinpharm/content/p450_Table_Oct_11_2009.pdf	
RECOMENDACIONES DE DOSIFICACIÓN BASADAS EN LA FARMACOGENÉTICA	
Las recomendaciones de dosificación que incorporan los datos farmacogenómicos desarrollados por el Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium están disponibles en la página web de la National Guidelines Clearinghouse, un recurso de uso público de recomendaciones clínicas basadas en la evidencia patrocinado por la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), U.S. Department of Health Services:	
CYP2D6, CYP2C19 y antidepresivos tricíclicos	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=43954
CYP2D6 y codeína	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=39534
TPMT y tiopurinas	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=43955
HLA-B y alopurinol	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=39536
HLA-B y abacavir	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=39535
SLCO1B1 y simvastatina	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=39537

*Todas las páginas estaban accesibles el 30 de noviembre de 2014.
HLA, antígeno leucocitario humano; TPMT, tiopurina metiltransferasa.

son fenotípicamente metabolizadores lentos, por lo que un gran número de personas tiene riesgo de desarrollar efectos adversos a medicamentos, como la hemólisis inducida por sulfasalazina, la neuropatía periférica inducida por hidrazina o arilamina, el lupus eritematoso sistémico inducido por isoniazida o procainamida, y el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica con la administración de sulfamida. La función de NAT2 es heredada de modo autosómico dominante, y se requieren 2 alelos «lentos» para la expresión del fenotipo metabolizador lento. La proporción relativa de metabolizadores rápidos y lentos varía de forma considerable con el origen étnico o geográfico. El porcentaje de acetiladores lentos entre los esquimales canadienses es del 5%, pero se acerca al 90% en algunas poblaciones mediterráneas.

In vivo, con el uso de cafeína como sonda fenotípica, todos los lactantes de 0-55 días de vida eran fenotípicamente metabolizadores lentos, mientras que el 50% y el 62% de los lactantes de 122-224 y 225-342 días de vida, respectivamente, podían ser caracterizados como metabolizadores rápidos. Algunos estudios independientes indican que la maduración del fenotipo NAT2 tiene lugar durante los 4 primeros años de vida. La discordancia entre genotipo y fenotipo es más evidente durante los primeros 2-4 meses de vida, y los fármacos que sean muy dependientes de la función de NAT2 para su eliminación deberían utilizarse con precaución.

Tiopurina *S*-metiltransferasa

La tiopurina *S*-metiltransferasa (TPMT) es una enzima citosólica que cataliza la *S*-metilación de compuestos aromáticos y heterocíclicos con azufre, como la 6-mercaptopurina (6MP), la azatioprina y la 6-tioguanina, utilizados en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis idiopática juvenil y para prevenir el rechazo de injerto renal. Para ejercer sus efectos citotóxicos, la 6MP requiere metabolizarse a tioguanina por un proceso de múltiples etapas que es iniciado por la hipoxantino guanina fosforribosil transferasa. La TPMT previene la producción de tioguanina mediante la metilación de 6MP (fig. 59-4*A*). La actividad de la TPMT es medida normalmente en eritrocitos y refleja la actividad que se encuentra en otros tejidos, incluyendo el hígado y los blastos leucémicos. Aunque aproximadamente un 89% de los caucásicos y afroamericanos tienen una actividad de TPMT alta y un 11% tienen una actividad intermedia, 1 de cada 300 personas hereda una deficiencia de TPMT de modo autosómico recesivo (fig. 59-4*B*). En neonatos, la actividad de TPMT en sangre periférica es un 50% mayor que en adultos de la misma raza y muestra una distribución compatible con el polimorfismo característico de adultos. Actualmente no hay datos que indiquen cuánto tiempo se mantiene esta actividad alta, aunque los niveles de actividad de la TPMT en niños coreanos de 7-9 años era comparable a los valores conocidos de adultos. En los pacientes con una actividad intermedia o baja, se desvía más fármaco hacia la producción de nucleótidos de tioguanina citotóxicos. La TPMT también puede metilar la 6-tioinosina 5′-monofosfato para generar un metabolito metilado que es capaz de inhibir la síntesis de purinas de novo (fig. 59-4*C*). Se han identificado tres mutaciones en el gen TPMT (*2, *3A, *3C), que representan el 98% de los sujetos caucásicos con una actividad baja. Estas mutaciones codifican proteínas que sufren una rápida proteólisis y determinan una actividad enzimática baja.

*TPMT*3A* es el alelo mutante más común y está caracterizado por 2 mutaciones de transición de nucleótidos, G460A y A719G, que dan lugar a 2 sustituciones de aminoácidos, Ala154Thr y Tyr240Cys (fig. 59-4*D*). Aunque el alelo *3A sólo tiene una frecuencia del 0,03% en la población general, representa el 55% de los alelos mutados. Cada mutación da lugar a una pérdida de la actividad funcional a través de la producción de proteínas inestables que sufren una degradación proteolítica acelerada. Las variantes alélicas menos frecuentes implican a SNP que determinan sustituciones de aminoácidos en la región codificante y a un corte y empalme intrón-exón defectuoso. Se ha identificado un locus polimórfico en la región promotora del gen TPMT que implica 4-8 repeticiones de una secuencia específica de nucleótidos en tándem. Aunque estas repeticiones parecen modular la actividad de TPMT cuando son expresadas in vitro, su papel para regular la actividad in vivo no se ha establecido con claridad.

Los relativamente pocos pacientes con actividad de TPMT baja o ausente (0,3%) tienen un mayor riesgo para una **inmunosupresión grave** si son tratados con las dosis habituales de tiopurinas; en consecuencia, requieren una disminución de la dosis de 10-15 veces para minimizar el riesgo. Por otra parte, si el fármaco no se administra adecuadamente, los pacientes pueden tener más riesgo de recaída como resultado de un tratamiento con tiopurinas inadecuado o ausente. Dado el uso cada vez mayor de 6MP y azatioprina en pediatría para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

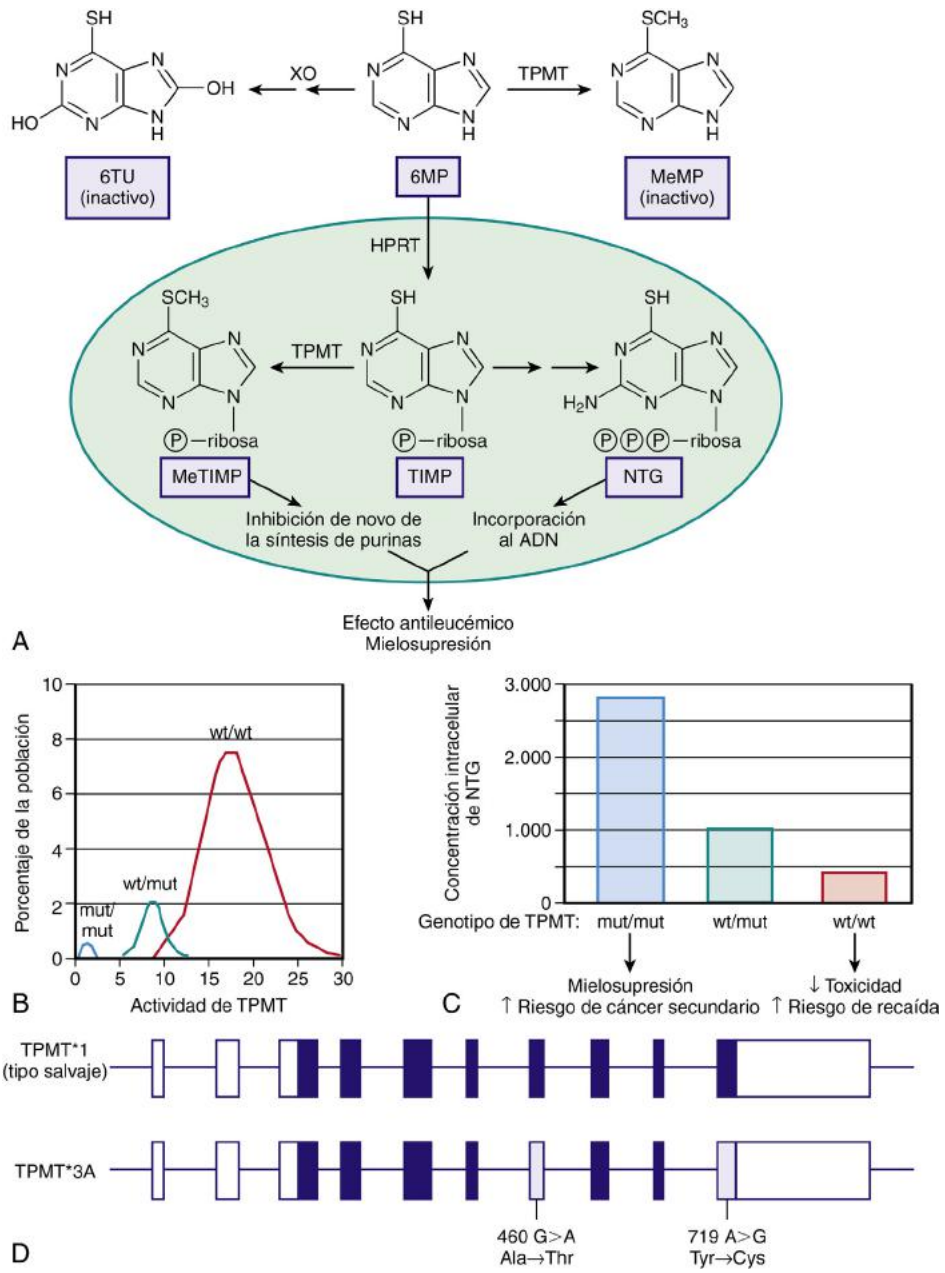

Figura 59-4 Polimorfismo de la tiopurina *S*-metiltransferasa (TPMT). **A,** La 6-mercaptopurina (6MP) se metaboliza a nucleótidos de tioguanina (NTG) para ejercer sus efectos citotóxicos. La TPMT y la xantina oxidasa reducen la cantidad de 6MP disponible para la activación de la vía hacia NTG. La TPMT también puede metilar a la 6-tioinosina 5′-monofosfato (TIMP) para generar compuestos metilados que pueden inhibir de novo la síntesis de purinas. **B,** Distribución de la actividad de la TPMT en los seres humanos. De la población, un 89% tiene una actividad elevada y un 11%, una actividad intermedia. Aproximadamente 1 de cada 300 individuos homocigotos para 2 alelos con pérdida de función tiene una actividad muy baja. **C,** Correlación entre el genotipo de TPMT y las concentraciones intracelulares de NTG. En los metabolizadores lentos de TPMT, hay más 6MP disponible para formar NTG; esta situación está asociada con un mayor riesgo de mielosupresión. **D,** La variante más frecuente del alelo de TPMT es el resultado de 2 mutaciones que dan lugar a una proteína inestable que sufre una degradación proteolítica. *6TU,* ácido 6-tioúrico; *HPRT,* 6-tiometilinosina 5-monofosfato; *MeMP,* 6-metilmercaptopurina; *MeTIMP,* hipoxantino-guanina fosforribosil transferasa; *mut,* mutante; *wt,* tipo salvaje, del inglés *wild type. (Modificada con autorización de Relling MV, Dervieux T: Pharmacogenetics and cancer therapy.* Nat Rev Cancer *11:99-108, 2001; copyright 2001, Macmillan Magazines Ltd.)*

intestinal y la artritis idiopática juvenil y para prevenir el rechazo de injerto renal, la farmacogenética de TPMT no es un asunto trivial.

La introducción de la determinación del genotipo o el fenotipo TPMT en la práctica pediátrica permitirá un tratamiento más eficaz y seguro en los pacientes pediátricos. Aunque la mayor parte de las investigaciones se han realizado en pacientes con una leucemia linfoblástica aguda, la observación de que los pacientes con una actividad intermedia de TPMT tienen más probabilidad de mostrar intolerancia a 6MP o azatioprina y posiblemente necesiten reducciones de dosis más frecuentes en relación con la mielosupresión inducida por el fármaco puede aplicarse igual a otros grupos de pacientes pediátricos (p. ej., pacientes con enfermedad de Crohn) tratados con esta familia de compuestos.

FARMACOGENÉTICA DE PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE FÁRMACOS

Hay varios tipos principales de proteínas transportadoras de membrana, incluidos los transportadores de aniones orgánicos (OAT), los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP), las proteínas transportadoras de cationes orgánicos (OCT) y los transportadores con cassette de unión a la adenosina trifosfato (ATP) (transportadores ABC,

booksmedicos.org

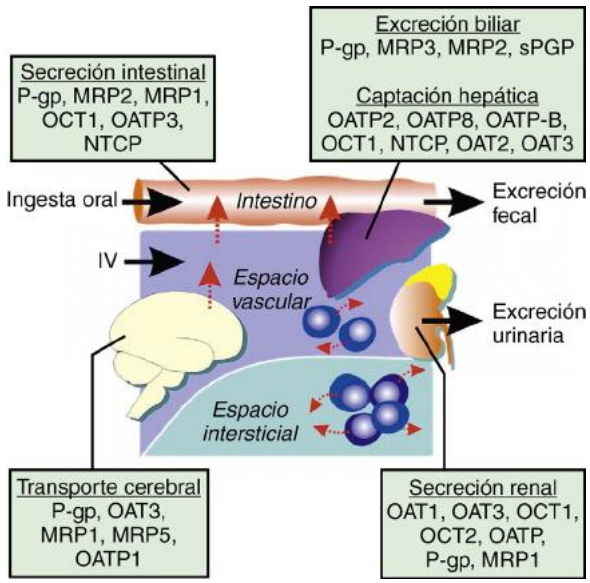

Figura 59-5 Diagrama esquemático de proteínas transportadoras de importancia y sus localizaciones conocidas en los seres humanos. Las *esferas* corresponden a moléculas de fármacos. *(Reproducida con autorización de American Pharmacists Association. Ritschel WA, Kearns GL, editores:* Handbook of basic pharmacokinetics including clinical applications, *7.ª ed., Washington, DC, 2009, American Pharmacists Association, pág. 45.)*

por sus siglas en inglés), como la glucoproteína P y las proteínas relacionadas con resistencia a múltiples fármacos (MRP). Las proteínas transportadoras de membrana están muy implicadas en la disposición de fármacos y transportan activamente los fármacos sustrato entre órganos y tejidos. Los transportadores de fármacos están expresados en numerosas barreras epiteliales, como las células epiteliales intestinales, los hepatocitos, las células tubulares renales y la barrera hematoencefálica (fig. 59-5). Los transportadores son a menudo los determinantes de la resistencia a fármacos, y muchos fármacos actúan alterando la función de estos transportadores. Por tanto, los polimorfismos en los genes que codifican estas proteínas pueden tener un efecto significativo en la absorción, distribución, metabolismo y excreción y también en la farmacodinámica de una extensa variedad de compuestos.

La superfamilia del cassette de unión a la adenosina trifosfato

Los transportadores de membrana ABC pertenecen a la mayor familia genética conocida de transportadores y traslocan una gran variedad de sustratos, incluidos los agentes quimioterápicos. La expresión de los transportadores ABC se ha relacionado con la alteración en la disposición de los tratamientos oncológicos, la resistencia de las células tumorales a la terapia anticancerosa y los efectos adversos tóxicos asociados con la quimioterapia. De forma más reciente, se ha descrito una heterogeneidad genética en numerosos genes de los transportadores ABC; aparte de tener al menos un dominio de unión a la adenosina trifosfato (ATP), estos transportadores se caracterizan por una secuencia específica de residuos de aminoácidos dentro de ese dominio. En los seres humanos, la función de los transportadores ABC como bombas de expulsión, junto con la de las enzimas detoxificadoras, constituye un sistema de defensa integrado químico-inmunológico frente a fármacos y otros compuestos químicos externos. Diversas barreras epiteliales, como el riñón, el hígado y la barrera hematoencefálica, tienen una abundante expresión de los transportadores ABC, como la glucoproteína P (P-gp; también conocida como *MDR1*), y las MRP 1, 2 y 3. Impulsados por ATP, estos transportadores extraen activamente sustratos de las células y los órganos correspondientes.

Los estudios realizados en niños también necesitan considerar la ontogenia de la expresión de la P-gp. En estudios con linfocitos humanos, se encuentra que la actividad de la P-gp es alta al nacimiento, disminuye entre los 0 y los 6 meses, y se estabiliza entre los 6 meses y los 2 años de vida. En cambio, la P-gp puede detectarse en células madre/progenitoras neuronales y disminuye con la diferenciación. Se ha propuesto la P-gp como un marcador endotelial para el desarrollo de la barrera hematoencefálica, y que su expresión aumenta con la edad según madura la barrera hematoencefálica. Por tanto, los patrones de desarrollo de la expresión de P-gp son probablemente específicos para cada tejido, pero los datos son muy limitados en este aspecto. No obstante, es probable que la expresión de la P-gp a una edad temprana en el intestino y el hígado represente un mecanismo de protección por el que las toxinas endógenas y exógenas sean excretadas del cuerpo de un modo eficiente. Sin embargo, los patrones de desarrollo de expresión en los tejidos de la respuesta a medicamentos, como en linfocitos y tumores, pueden también afectar a la eficacia de los fármacos intracelulares. Por ejemplo, los polimorfismos en el gen han demostrado predecir la capacidad para disminuir los esteroides después de un trasplante cardíaco, así como la susceptibilidad al tratamiento para la LLA en pediatría y su resultado clínico. Por otro lado, la inmadurez en la expresión de la P-gp en la barrera hematoencefálica en desarrollo puede contribuir a períodos en los que se incremente la susceptibilidad a la toxicidad por medicamentos en el sistema nervioso central. Sin embargo, para la mayoría de fármacos, incluidos los inmunosupresores y los inhibidores de proteasa, los estudios que investigan el efecto de los polimorfismos de *ABCB1* en su disposición y respuesta han ofrecido resultados contradictorios. En un estudio que analizó la relación entre el genotipo ABCB1 y la farmacocinética de la ciclosporina, sólo se encontró efecto del genotipo sobre la disponibilidad oral en los niños mayores de 8 años.

Polipéptidos transportadores de aniones orgánicos

Dentro de los transportadores de solutos OAT (SLCO, por sus siglas en inglés), los OATP representan una familia de glucoproteínas transportadoras con 12 dominios transmembrana y están expresadas en varias células epiteliales. Hay 11 OATP en los seres humanos, algunos de los cuales están expresados de forma ubicua y otros cuya expresión está restringida a tejidos específicos. Entre los sustratos típicos se incluyen las sales biliares, las hormonas y sus conjugados, las toxinas y varios fármacos. El portador soluble, OATP1A2 (OATP-A, OATP1 y OATP), tiene una alta expresión en el intestino, el riñón, los colangiocitos y la barrera hematoencefálica y puede ser importante en la absorción, distribución y excreción de una amplia variedad de fármacos clínicamente importantes. Varios polimorfismos no sinónimos han sido identificados en el gen que codifica OATP1A2, SLCO1A2 (SLC21A3), y alguna de estas variantes demuestra cambios funcionales en el transporte de sustratos de OATP1A2.

OATP1B1 (SLCO1B1) y OATP1B3 (SLCO1B3) son transportadores específicos del hígado y promueven la absorción celular de sustratos endógenos, como bilirrubina, ácidos biliares, sulfato de deshidroepiandrosterona y leucotrienos C4, así como de varios fármacos, incluidas varias estatinas, metotrexato y enalaprilo. Las variaciones alélicas en OATP1B1 (específicamente, el alelo *SLCO1B1*5*) determinan una disminución de la eliminación y un incremento de la exposición sistémica de varias estatinas (atorvastatina, pravastatina y simvastatina) y se asocian a un mayor riesgo de efectos adversos musculoesqueléticos por simvastatina. La ontogenia de OATP1B1 no ha sido muy estudiada en niños, pero los resultados de un estudio farmacogenético reducido realizado en niños con hipercolesterolemia familiar y pacientes pediátricos con un trasplante cardíaco reveló una asociación entre *SLCO1B1*5* y las concentraciones de pravastatina, al contrario de lo observado en adultos. Varios estudios confirman que los 2 SNP que determinan los haplotipos SLCO1B1 más frecuentes (**1a, *1b, *5* y **15*), rs4149056 y rs2306283, se asocian a una menor eliminación de las dosis altas de metotrexato en niños con LLA. El genotipado de SLCO1B1 puede resultar útil para identificar a los pacientes con un aumento del riesgo de toxicidad por una disminución de la eliminación/aumento de la acumulación de metotrexato, aunque todavía no se han realizado estudios prospectivos.

Transportadores de cationes orgánicos

Los OCT de la subfamilia SCL22A están expresados principalmente en la membrana basolateral de los epitelios polarizados e intervienen en la secreción renal de pequeños cationes orgánicos. Inicialmente, se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

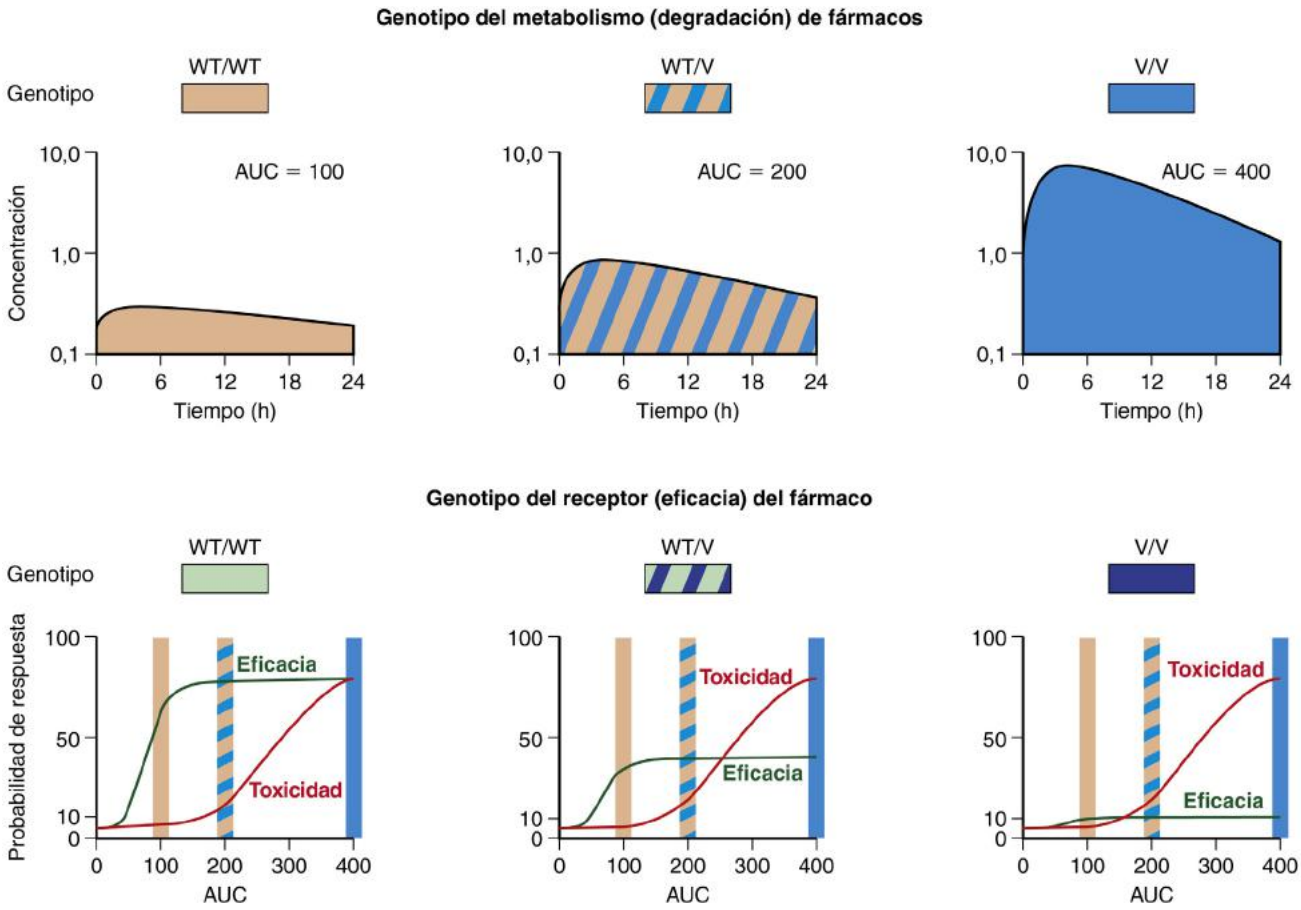

Respuesta poligénica de fármacos

Genotipo del metabolismo		Genotipo del receptor	Probabilidad de respuesta: Eficacia	Probabilidad de respuesta: Toxicidad	Índice terapéutico	Valoración riesgo:beneficio individual: Beneficio frente a riesgo
■	+	■	65%	5%	13,0	Beneficio >>>> Riesgo
■	+	◪	32%	5%	6,0	Beneficio >>> Riesgo
■	+	■	10%	5%	2,0	Beneficio > Riesgo
◪	+	■	75%	15%	5,0	Beneficio >> Riesgo
◪	+	◪	40%	15%	2,7	Beneficio > Riesgo
◪	+	■	10%	15%	0,7	Riesgo > Beneficio
■	+	■	80%	80%	1,0	Beneficio ≈ Riesgo
■	+	◪	40%	80%	0,5	Riesgo >> Beneficio
■	+	■	10%	80%	0,1	Riesgo >>>> Beneficio

Figura 59-6 **Determinantes poligénicos de la respuesta a fármacos.** Se ilustra el efecto de 2 polimorfismos genéticos. En cada panel hay un perfil para los sujetos con 2 alelos de tipo salvaje *(wild-type)* (WT/WT), aquéllos que son heterocigotos para un alelo de tipo salvaje y una variante (V) alélica (WT/V) y aquéllos con 2 variantes alélicas (V/V) para el gen representado. El *panel superior* muestra el polimorfismo de una enzima metabolizadora de fármacos donde las variantes alélicas determinan un descenso del metabolismo de ese fármaco y una mayor exposición (como se muestra por el incremento del área bajo la curva concentración-tiempo (AUC). El *segundo panel* muestra el polimorfismo de un receptor de un fármaco y representa las variantes alélicas que determinan una disminución de la sensibilidad del receptor. Para cada tipo de receptor, hay 3 posibilidades para una exposición al fármaco. En la *parte inferior* encontramos la tabla que muestra las 9 combinaciones resultantes de los genotipos del metabolismo del fármaco y sus receptores y los correspondientes fenotipos de respuesta al fármaco calculados a partir de los datos mostrados en el segundo panel. Estos fenotipos permiten el cálculo de un índice terapéutico (es decir, eficacia:toxicidad; en este ejemplo varía desde 13 [65%:5%] hasta 0,1 [10%:80%]), que permite realizar una valoración individualizada riesgo:beneficio. *(Adaptada de Evans WE, McLeod HL: Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects.* N Engl J Med *348:538-549, 2003.)*

booksmedicos.org

pensaba que OCT1 (también conocido como SLC22A1) se expresaba principalmente en el hígado, pero estudios recientes han localizado su expresión en el polo apical de los túbulos renales proximales y distales. OCT2 (SLC22A2) se expresa de forma predominante en la superficie basolateral de los túbulos renales proximales. En adultos, la variación alélica en OCT1 y OCT2 está asociada con un incremento en la eliminación renal de metformina. El papel de las variaciones genéticas de OCT1 y OCT2 no se ha estudiado en niños, pero parecen actuar factores asociados al desarrollo. Por ejemplo, los neonatos poseen una capacidad muy limitada para eliminar cationes orgánicos, pero esta función se incrementa rápidamente durante los primeros meses de vida, y cuando se estandariza para el peso o la superficie corporal, tiende a superar los niveles de adulto durante la primera infancia.

FARMACOGENÉTICA DE LA RESPUESTA A FÁRMACOS: POLIMORFISMOS EN LOS RECEPTORES, LOS CANALES IÓNICOS Y OTRAS DIANAS TERAPÉUTICAS DURANTE EL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO

Los receptores son las dianas de fármacos y transmisores endógenos debido a sus sitios de reconocimiento molecular inherentes. Los fármacos y los transmisores se unen a su receptor para producir un efecto farmacológico. La variabilidad en la proteína receptora o en el canal iónico determina la magnitud de la respuesta farmacológica. Por ejemplo, los polimorfismos del gen del receptor β_2-adrenérgico *(ADRB2)* se han asociado con respuestas variables a los broncodilatadores.

Las respuestas a medicamentos son rara vez eventos monogénicos porque, en la unión del fármaco a su diana farmacológica y en los acontecimientos posteriores a la transducción de la señal que finalmente se manifiestan como un efecto terapéutico, están implicados múltiples genes. Aunque los genotipos de un locus concreto pueden mostrar un efecto estadísticamente significativo en un resultado de interés, sólo podrían explicar una cantidad relativamente pequeña de la variabilidad en la población general para ese resultado. Por ejemplo, un grupo particular de SNP en el gen del receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina *(CRHR1)* está asociado con un incremento estadísticamente significativo en el volumen espiratorio máximo en un segundo (VEMS), pero supone sólo un 6% de la variabilidad en la respuesta a corticoides inhalados (v. cap. 144). Una serie de estudios posteriores ha determinado que la variación alélica en varios genes de la vía esteroidea contribuye a la respuesta global a esta forma de tratamiento.

El listado y la clasificación de los receptores son una iniciativa de la International Union of Pharmacology. El listado de los receptores y los canales iónicos dependientes del voltaje está disponible en la página web de la International Union of Pharmacology (http://www.guidetopharmacology.org/).

APLICACIONES ACTUALES Y FUTURAS DE LA FARMACOGENÉTICA Y LA FARMACOGENÓMICA EN PEDIATRÍA

El progreso alcanzado en el tratamiento de la LLA es un ejemplo destacado de cómo la aplicación de los principios de la farmacogenómica puede mejorar la farmacoterapéutica pediátrica (v. cap. 495). Sin embargo, a pesar de una mejor comprensión de los determinantes genéticos de la respuesta a fármacos, necesitan resolverse muchas cuestiones. Los pacientes con LLA que tienen un alelo de tipo salvaje y una actividad intermedia de TPMT presentan una mejor respuesta al tratamiento con 6MP que los pacientes con 2 alelos de tipo salvaje y una actividad completa. Una actividad reducida de TPMT también hace que los pacientes estén en riesgo de sufrir tumores cerebrales secundarios a radiación y leucemias mieloides agudas inducidas por etopósido. Los polimorfismos genéticos de varios genes adicionales también pueden influir en el éxito del tratamiento de la LLA. Múltiples factores genéticos y relacionados con el tratamiento interactúan para crear subgrupos de pacientes con grados variables de riesgo, y representan una oportunidad para las propuestas farmacogenómicas para identificar a subgrupos de pacientes que se beneficiarán de regímenes de tratamiento específicos y a aquéllos que tendrán riesgo de toxicidades a corto y largo plazo (fig. 59-6).

El 20% de los pacientes con LLA que no responden a la quimioterapia representan un desafío adicional para la investigación farmacogenómica. Los estudios de expresión génica (micromatrices) en blastos de LLA pueden discriminar entre subtipos de fenotipos e identificar a los pacientes que tengan riesgo de fracaso terapéutico. Un análisis de los cambios inducidos por el tratamiento en la respuesta genética de los blastos de LLA obtenidos un día después de iniciar 6MP o metotrexato de forma aislada y combinaciones de dosis de metotrexato altas o bajas y 6MP proporcionó una información importante de la respuesta celular a estos tratamientos. Los cambios en la expresión génica fueron específicos para cada pauta de tratamiento y podían discriminar con precisión entre todos ellos. Las células de LLA de los diferentes subtipos moleculares compartían las mismas respuestas celulares al tratamiento, lo que sugiere que puede ser posible personalizar las estrategias terapéuticas en la LLA.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 60

Principios de farmacoterapia

Jennifer A. Lowry, Bridgette L. Jones, Tracy L. Sandritter y Gregory L. Kearns

La farmacología clínica de un medicamento determinado refleja el conjunto de propiedades polifacéticas correspondientes a la disposición y acción de los fármacos y la respuesta (p. ej., efectos adversos, efectos terapéuticos y resultado terapéutico) a su administración. Los tres aspectos más importantes de la farmacología clínica de un fármaco son la farmacocinética, la farmacodinámica y la implicación de la variabilidad genética en la medida en que puede condicionar la disposición o acción del fármaco (es decir, la farmacogenómica) (v. cap. 59).

La **farmacocinética** describe el movimiento de un fármaco a través del cuerpo y las concentraciones (o las cantidades) que alcanzan un determinado espacio corporal y/o tejido y su permanencia en ellos. La farmacocinética de un fármaco considera el conjunto de características determinantes de forma colectiva de la relación dosis-concentración-efecto, es decir, absorción, distribución, metabolismo y excreción.

La **farmacodinámica** describe la relación entre la dosis o concentración del fármaco y la respuesta que origina. Esta respuesta puede ser conveniente *(efectividad)* o perjudicial *(toxicidad)*. Aunque en la práctica clínica la respuesta a los fármacos en diferentes poblaciones de pacientes suele describirse por una dosis o un rango de concentración estándar, la respuesta se conceptualiza mejor a lo largo de un continuo donde la relación entre dosis y respuesta(s) no es lineal.

La **farmacogenética** es el estudio de cómo las variaciones en los genes humanos contribuyen a la variabilidad interindividual en la disposición (p. ej., variantes de los alelos de un gen que controlan la expresión de un transportador de fármacos) y/o la respuesta a los fármacos (p. ej., variantes de los alelos que modifican la interacción entre el fármaco y su receptor). El hallazgo de que esta respuesta puede estar influenciada por el perfil genético del paciente ha ofrecido grandes esperanzas para realizar farmacoterapia individualizada cuando la relación entre genotipo y fenotipo (enfermedad y/o respuesta al medicamento) predice la respuesta a los fármacos (v. cap. 59). En el niño en desarrollo, la ontogenia tiene el potencial de modular la respuesta farmacológica al modificar la farmacocinética y la farmacodinámica.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA FARMACOCINÉTICA Y LA FARMACODINÁMICA

El efecto farmacológico sólo se produce cuando la exposición (tanto en cantidad como en duración) a un fármaco es suficiente para producir una interacción con su receptor capaz de influir sobre el medio celular e inducir una respuesta biológica. Por tanto, la relación exposición-respuesta para un fármaco representa el punto de contacto entre farmacocinética

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

AmpliChip CYP450 test: *Med Lett Drugs Ther* 47:71-72, 2005.

Bailey DG: Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction, *Br J Clin Pharmacol* 70:645-655, 2010.

Blake MJ, Gaedigk A, Pearce RE, et al: Ontogeny of dextromethorphan *O*- and *N*-demethylation in the first year of life, *Clin Pharmacol Ther* 81:510-516, 2007.

Dolgin E: Preemptive genotyping trialed to prevent adverse drug interactions, *Nat Med* 17:1323, 2011.

Eliasson E: Ethnicity and adverse drug reactions, *BMJ* 332:1163-1164, 2006.

Freund CL, Gregory DF, Clayton EW: Evaluating pharmacogenetic tests, *Arch Pediatr Adolesc Med* 158:276-279, 2004.

Hines RN: The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events, *Pharmacol Ther* 118:250-267, 2008.

Hines RN, McCarver DG: Pharmacogenomics and the future of drug therapy, *Pediatr Clin North Am* 53(4):591-619, 2006.

Johnson JA, Lima JJ: Drug receptor/effector polymorphisms and pharmacogenetics: current status and challenges, *Pharmacogenetics* 13:525-534, 2003.

Petrochko C: FDA Warns of deaths with postop codeine in children. *MedPage Today* Available at: http://www.medpagetoday.com/PublicHealthPolicy/FDAGeneral/34212. Aug 15 2012.

Koren G, Cairns J, Chitayat D, et al: Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother, *Lancet* 368:704-705, 2006.

Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M, et al: ABC1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research, *Pharmacogenomics J* 7:154-179, 2007.

Pirmohamed M: Drug-grapefruit juice interactions, *BMJ* 346:f1, 2013.

Search Collaborative Group: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study, *N Engl J Med* 359:789-799, 2008.

Sorich MJ, Pottier N, Pei D, et al: In vivo response to methotrexate forecasts outcome of acute lymphoblastic leukemia and has a distinct gene expression profile, *PLoS Med* 5(4):e83, 2008.

Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, et al: A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose, *PLoS Genet* 5(3):e1000433, 2009.

The Medical Letter: CYP3A and drug interactions, *Med Lett Drugs Ther* 47:54-55, 2005.

Vinks A: Important role of population pharmacokinetic/pharmacodynamics modeling in pediatric therapeutics, *J Pediatr* 159:361-363, 2011.

Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM: Genomics and drug response, *N Engl J Med* 364:1144-1152, 2011.

Wang L, Weinshilboum R: Thiopurine *S*-methyltransferase pharmacogenetics: insights, challenges and future directions, *Oncogene* 25:1629-1638, 2006.

Wilkinson GR: Drug metabolism and variability among patients in drug response, *N Engl J Med* 352:2211-2221, 2005.

Witzman FA, Grant RA: Pharmacoproteomics in drug development, *Pharmacogenomics J* 3:69-76, 2003.

Yang JJ, Cheng C, Yang W, et al: Genome-wide interrogation of germline genetic variation associated with treatment response in childhood acute lymphoblastic leukemia, *JAMA* 301:393-403, 2009.

Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, et al: Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation, *Anal Bioanal Chem* 392:1093-1108, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pensaba que OCT1 (también conocido como SLC22A1) se expresaba principalmente en el hígado, pero estudios recientes han localizado su expresión en el polo apical de los túbulos renales proximales y distales. OCT2 (SLC22A2) se expresa de forma predominante en la superficie basolateral de los túbulos renales proximales. En adultos, la variación alélica en OCT1 y OCT2 está asociada con un incremento en la eliminación renal de metformina. El papel de las variaciones genéticas de OCT1 y OCT2 no se ha estudiado en niños, pero parecen actuar factores asociados al desarrollo. Por ejemplo, los neonatos poseen una capacidad muy limitada para eliminar cationes orgánicos, pero esta función se incrementa rápidamente durante los primeros meses de vida, y cuando se estandariza para el peso o la superficie corporal, tiende a superar los niveles de adulto durante la primera infancia.

FARMACOGENÉTICA DE LA RESPUESTA A FÁRMACOS: POLIMORFISMOS EN LOS RECEPTORES, LOS CANALES IÓNICOS Y OTRAS DIANAS TERAPÉUTICAS DURANTE EL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO

Los receptores son las dianas de fármacos y transmisores endógenos debido a sus sitios de reconocimiento molecular inherentes. Los fármacos y los transmisores se unen a su receptor para producir un efecto farmacológico. La variabilidad en la proteína receptora o en el canal iónico determina la magnitud de la respuesta farmacológica. Por ejemplo, los polimorfismos del gen del receptor β_2-adrenérgico *(ADRB2)* se han asociado con respuestas variables a los broncodilatadores.

Las respuestas a medicamentos son rara vez eventos monogénicos porque, en la unión del fármaco a su diana farmacológica y en los acontecimientos posteriores a la transducción de la señal que finalmente se manifiestan como un efecto terapéutico, están implicados múltiples genes. Aunque los genotipos de un locus concreto pueden mostrar un efecto estadísticamente significativo en un resultado de interés, sólo podrían explicar una cantidad relativamente pequeña de la variabilidad en la población general para ese resultado. Por ejemplo, un grupo particular de SNP en el gen del receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina *(CRHR1)* está asociado con un incremento estadísticamente significativo en el volumen espiratorio máximo en un segundo (VEMS), pero supone sólo un 6% de la variabilidad en la respuesta a corticoides inhalados (v. cap. 144). Una serie de estudios posteriores ha determinado que la variación alélica en varios genes de la vía esteroidea contribuye a la respuesta global a esta forma de tratamiento.

El listado y la clasificación de los receptores son una iniciativa de la International Union of Pharmacology. El listado de los receptores y los canales iónicos dependientes del voltaje está disponible en la página web de la International Union of Pharmacology (http://www.guidetopharmacology.org/).

APLICACIONES ACTUALES Y FUTURAS DE LA FARMACOGENÉTICA Y LA FARMACOGENÓMICA EN PEDIATRÍA

El progreso alcanzado en el tratamiento de la LLA es un ejemplo destacado de cómo la aplicación de los principios de la farmacogenómica puede mejorar la farmacoterapéutica pediátrica (v. cap. 495). Sin embargo, a pesar de una mejor comprensión de los determinantes genéticos de la respuesta a fármacos, necesitan resolverse muchas cuestiones. Los pacientes con LLA que tienen un alelo de tipo salvaje y una actividad intermedia de TPMT presentan una mejor respuesta al tratamiento con 6MP que los pacientes con 2 alelos de tipo salvaje y una actividad completa. Una actividad reducida de TPMT también hace que los pacientes estén en riesgo de sufrir tumores cerebrales secundarios a radiación y leucemias mieloides agudas inducidas por etopósido. Los polimorfismos genéticos de varios genes adicionales también pueden influir en el éxito del tratamiento de la LLA. Múltiples factores genéticos y relacionados con el tratamiento interactúan para crear subgrupos de pacientes con grados variables de riesgo, y representan una oportunidad para las propuestas farmacogenómicas para identificar a subgrupos de pacientes que se beneficiarán de regímenes de tratamiento específicos y a aquéllos que tendrán riesgo de toxicidades a corto y largo plazo (fig. 59-6).

El 20% de los pacientes con LLA que no responden a la quimioterapia representan un desafío adicional para la investigación farmacogenómica. Los estudios de expresión génica (micromatrices) en blastos de LLA pueden discriminar entre subtipos de fenotipos e identificar a los pacientes que tengan riesgo de fracaso terapéutico. Un análisis de los cambios inducidos por el tratamiento en la respuesta genética de los blastos de LLA obtenidos un día después de iniciar 6MP o metotrexato de forma aislada y combinaciones de dosis de metotrexato altas o bajas y 6MP proporcionó una información importante de la respuesta celular a estos tratamientos. Los cambios en la expresión génica fueron específicos para cada pauta de tratamiento y podían discriminar con precisión entre todos ellos. Las células de LLA de los diferentes subtipos moleculares compartían las mismas respuestas celulares al tratamiento, lo que sugiere que puede ser posible personalizar las estrategias terapéuticas en la LLA.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 60

Principios de farmacoterapia

Jennifer A. Lowry, Bridgette L. Jones, Tracy L. Sandritter y Gregory L. Kearns

La farmacología clínica de un medicamento determinado refleja el conjunto de propiedades polifacéticas correspondientes a la disposición y acción de los fármacos y la respuesta (p. ej., efectos adversos, efectos terapéuticos y resultado terapéutico) a su administración. Los tres aspectos más importantes de la farmacología clínica de un fármaco son la farmacocinética, la farmacodinámica y la implicación de la variabilidad genética en la medida en que puede condicionar la disposición o acción del fármaco (es decir, la farmacogenómica) (v. cap. 59).

La **farmacocinética** describe el movimiento de un fármaco a través del cuerpo y las concentraciones (o las cantidades) que alcanzan un determinado espacio corporal y/o tejido y su permanencia en ellos. La farmacocinética de un fármaco considera el conjunto de características determinantes de forma colectiva de la relación dosis-concentración-efecto, es decir, absorción, distribución, metabolismo y excreción.

La **farmacodinámica** describe la relación entre la dosis o concentración del fármaco y la respuesta que origina. Esta respuesta puede ser conveniente *(efectividad)* o perjudicial *(toxicidad)*. Aunque en la práctica clínica la respuesta a los fármacos en diferentes poblaciones de pacientes suele describirse por una dosis o un rango de concentración estándar, la respuesta se conceptualiza mejor a lo largo de un continuo donde la relación entre dosis y respuesta(s) no es lineal.

La **farmacogenética** es el estudio de cómo las variaciones en los genes humanos contribuyen a la variabilidad interindividual en la disposición (p. ej., variantes de los alelos de un gen que controlan la expresión de un transportador de fármacos) y/o la respuesta a los fármacos (p. ej., variantes de los alelos que modifican la interacción entre el fármaco y su receptor). El hallazgo de que esta respuesta puede estar influenciada por el perfil genético del paciente ha ofrecido grandes esperanzas para realizar farmacoterapia individualizada cuando la relación entre genotipo y fenotipo (enfermedad y/o respuesta al medicamento) predice la respuesta a los fármacos (v. cap. 59). En el niño en desarrollo, la ontogenia tiene el potencial de modular la respuesta farmacológica al modificar la farmacocinética y la farmacodinámica.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA FARMACOCINÉTICA Y LA FARMACODINÁMICA

El efecto farmacológico sólo se produce cuando la exposición (tanto en cantidad como en duración) a un fármaco es suficiente para producir una interacción con su receptor capaz de influir sobre el medio celular e inducir una respuesta biológica. Por tanto, la relación exposición-respuesta para un fármaco representa el punto de contacto entre farmacocinética

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

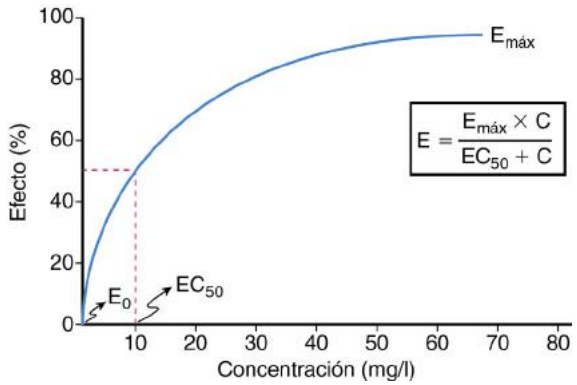

Figura 60-1 **Curva de concentraciones plasmáticas-efecto.** El efecto porcentual se mide en función del aumento de la concentración plasmática del fármaco. La dosis a la que no se observa ningún efecto en la población es E_0. La dosis requerida para producir un efecto específico en el 50% de la población es EC_{50}. La concentración asociada con el efecto máximo es $E_{máx}$. *(De Abdel-Rahman SM, Kearns GL: The pharmacokinetic-pharmacodynamic interface: determinants of anti-infective drug action and efficacy in pediatrics. En Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, editores:* Textbook of pediatric infectious disease, *6.ª ed., Filadelfia, 2009, WB Saunders, págs. 3156-3178, reproducido con autorización.)*

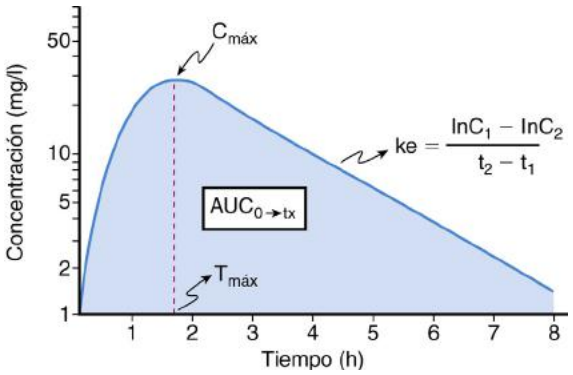

Figura 60-2 **Diagrama semilogarítmico de la curva de la concentración plasmática en función del tiempo para un fármaco teórico tras su administración extravascular.** El área bajo la curva (AUC) de los niveles plasmáticos-tiempo es una medida dependiente de la concentración y el tiempo de la exposición sistémica al fármaco. Después de su administración, el fármaco es absorbido y alcanza la concentración máxima ($C_{máx}$) en su tiempo pico ($T_{máx}$). Una vez finalizada la absorción y distribución del fármaco, las concentraciones plasmáticas disminuyen de un modo monoexponencial, donde la pendiente de la fase de eliminación representa la constante de velocidad de eliminación (ke). *(De Abdel-Rahman SM, Kearns GL: The pharmacokinetic-pharmacodynamic interface: determinants of anti-infective drug action and efficacy in pediatrics. En Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, editores:* Textbook of pediatric infectious disease, *6.ª ed., Filadelfia, 2009, WB Saunders, págs. 3156-3178, reproducido con autorización.)*

y farmacodinámica que puede visualizarse de una forma simple mediante la consideración de dos perfiles: 1) concentración plasmática frente a efecto (fig. 60-1) y 2) concentración plasmática frente a tiempo (fig. 60-2).

La relación entre concentración y efecto para la mayoría de los fármacos no es lineal (v. fig. 60-1). Cuando la concentración es cero, el efecto del fármaco es generalmente cero o no perceptible (E_0). Tras la administración del fármaco y/o al aumentar la dosis, la concentración aumenta, así como el efecto, primero de un modo aparentemente lineal (a bajas concentraciones del fármaco) y después con un aumento del efecto no lineal hasta un punto asintótico en la relación donde se alcanza un efecto máximo ($E_{máx}$) que no cambia de forma perceptible con mayores incrementos de la concentración del fármaco. El punto en la relación concentración-efecto donde el efecto observado representa el 50% de $E_{máx}$ se define como EC_{50}, un término farmacodinámico común utilizado para comparar la relación concentración-efecto entre pacientes (o sujetos investigados) o entre fármacos de una determinada clase. En la práctica, el $E_{máx}$ puede obtenerse por la interpolación visual del perfil concentración-efecto o a través del ajuste matemático de la curva de la relación.

Dado que rara vez es posible medir concentraciones del fármaco a nivel del receptor o cerca de él, es necesario utilizar medidas indirectas para valorar la relación entre exposición y respuesta. En la mayoría de los casos, esta medida está representada por la curva de las concentraciones plasmáticas del fármaco frente a tiempo. Para fármacos cuyas propiedades farmacocinéticas se describen mejor como procesos de primer orden (en oposición a orden 0 o mixto), una gráfica semilogarítmica de las concentraciones plasmáticas frente a tiempo para un determinado fármaco administrado por una vía extravascular (p. ej., intramuscular, subcutánea, intrarraquídea, peroral, transmucosa, transdérmica, rectal) origina un patrón similar al representado en la figura 60-2. La porción ascendente de la curva representa el tiempo durante el que la liberación del fármaco desde su formulación, su disolución en un líquido biológico (p. ej., jugo gástrico o intestinal, líquido intersticial; una condición previa para la absorción) y su absorción tienen un ritmo limitado en relación con su eliminación. Después del tiempo ($T_{máx}$) donde se observan las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$), la concentración plasmática disminuye a medida que el metabolismo y la eliminación del fármaco se vuelven predominantes, y la porción terminal de este segmento de la curva de las concentraciones plasmáticas frente a tiempo es representativa de la eliminación del fármaco del cuerpo. Finalmente, el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas frente a tiempo (AUC), un parámetro dependiente de la concentración y el tiempo que refleja el grado de la exposición sistémica a un fármaco, puede determinarse al integrar los datos de las concentraciones plasmáticas en el tiempo. Si es capaz de caracterizar la farmacocinética de un medicamento específico, el clínico puede emplear estos datos para individualizar los regímenes de dosificación para los pacientes que, debido al desarrollo y/o enfermedad, deben ser sometidos a ajustes de la dosis y/o el intervalo de dosificación para conseguir el grado de exposición sistémica asociado con el efecto farmacológico deseado. Para los fármacos con un rango de concentración plasmática y/o exposición sistémica «diana» (es decir, AUC) conocidos, un conocimiento a priori de los parámetros farmacocinéticos para una determinada población o para un paciente dentro de esa población puede ayudar a seleccionar una pauta de dosificación de dichos fármacos. Cuando se une a la información relacionada con el comportamiento farmacodinámico del fármaco y el estado del paciente (p. ej., edad, función de los órganos, estado de la enfermedad, medicaciones asociadas), la aplicación de la farmacocinética permite al médico ejercer cierto grado de control sobre la decisión terapéutica haciendo que pueda seleccionar el fármaco y la pauta de administración con la mayor eficacia y seguridad posibles.

EL IMPACTO DE LA ONTOGENIA EN LA DISPOSICIÓN DE FÁRMACOS

El desarrollo representa un continuo de eventos biológicos que permiten la adaptación, el crecimiento somático, la maduración neurocognitiva y finalmente la reproducción. El impacto del desarrollo en la farmacocinética de un fármaco está determinado, en gran medida, por cambios asociados a la edad en la composición corporal y la adquisición de funciones en órganos y sistemas orgánicos que son importantes en el metabolismo y la excreción de medicamentos. Aunque a menudo es conveniente clasificar a los pacientes pediátricos en función de la edad posnatal para administrar fármacos (p. ej., neonato = ≤1 mes de edad; lactante = 1-24 meses de edad; niño = 2-12 años de edad; adolescente = 12-18 años de edad), es importante reconocer que los cambios fisiológicos no están relacionados con la edad de una forma lineal y que pueden no corresponder a estos puntos de corte definidos por la edad. Los cambios más importantes en la disposición de fármacos acontecen durante los primeros 18 meses de vida, cuando la adquisición de funciones orgánicas es más dinámica. Adicionalmente, es importante recordar que la farmacocinética de un fármaco puede estar alterada en pacientes pediátricos como consecuencia de factores intrínsecos (p. ej., género, genotipo, etnicidad, enfermedades hereditarias) o extrínsecos (p. ej., enfermedades adquiridas, exposición a xenobióticos, dieta, varia-

booksmedicos.org

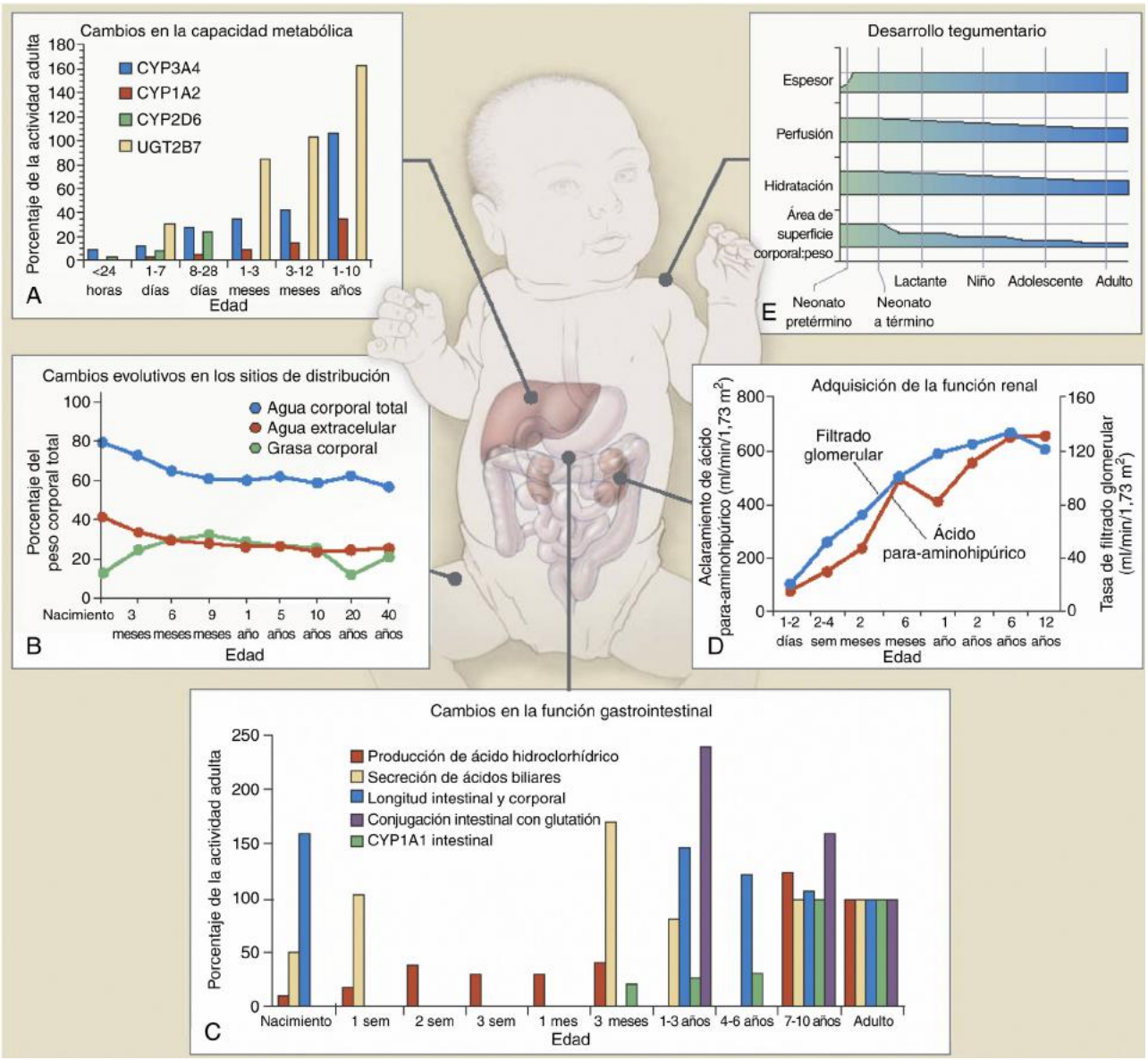

Figura 60-3 **Cambios evolutivos en factores fisiológicos que influyen en la disposición de fármacos en lactantes, niños y adolescentes.** Los cambios fisiológicos en múltiples sistemas de órganos durante el desarrollo son los responsables de las diferencias en la disposición de fármacos asociadas con la edad. **A,** Como muestra este gráfico, la actividad de muchas isoenzimas del citocromo P450 (CYP) y una única isoforma de glucuronosiltransferasa (UGT) está profundamente disminuida durante los 2 primeros meses de vida. Además, la adquisición de la actividad adulta con el tiempo es específica de cada enzima e isoforma. **B,** Este gráfico muestra los cambios en la composición corporal dependientes de la edad, que influyen en el volumen de distribución aparente de los medicamentos. Los lactantes durante los 6 primeros meses de vida tienen muy expandidos el agua corporal total y el agua extracelular, expresados como un porcentaje del peso corporal total, en comparación con niños mayores y adultos. **C,** Este gráfico resume los cambios en la estructura y función del tracto gastrointestinal con la edad. Como con las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos **(A),** la actividad de CYP1A1 en el intestino es baja durante los primeros días de vida. **D,** Este gráfico muestra el efecto del desarrollo posnatal en los procesos de secreción tubular activa, representados por el aclaramiento de ácido para-aminohipúrico y la tasa del filtrado glomerular, ambas con una actividad aproximada a la del adulto sobre los 6-12 meses de edad. **E,** Este gráfico muestra la dependencia de la edad del espesor, grado de perfusión y grado de hidratación de la piel y el tamaño relativo de la superficie de la piel (reflejado por la relación entre superficie corporal y peso corporal). Aunque el espesor de la piel es similar en lactantes y en adultos, el grado de perfusión y de hidratación disminuye desde la infancia hasta la edad adulta. *(De Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW y cols.: Developmental pharmacology—drug disposition, action, therapy in infants and children.* N Engl J Med *349:1157-1167, 2003. Reproducido con autorización.)*

bilidad en el cumplimiento terapéutico) que pueden aparecer durante las 2 primeras décadas de la vida.

Durante el desarrollo, determinados estadios de la vida condicionan de forma importante la respuesta y disposición de los fármacos. Se producen importantes cambios farmacocinéticos, farmacodinámicos y psicosociales cuando los niños prematuros maduran, cuando los lactantes maduran durante los primeros años de vida y cuando los niños alcanzan la pubertad y la adolescencia (fig. 60-3). Es más útil conceptualizar la influencia de la ontogenia sobre la disposición de los fármacos considerando algunos aspectos específicos de los mismos, como la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco, y también valorando la influencia que la ontogenia tiene sobre la acción de los fármacos.

Absorción de fármacos

La absorción suele producirse mediante difusión pasiva, pero el transporte activo o la difusión facilitada pueden ser también necesarios para la entrada del fármaco en las células. Varios factores fisiológicos afectan a este proceso, uno o más de los cuales pueden estar alterados en ciertas enfermedades (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea) y, en consecuencia, producir cambios en la biodisponibilidad del fármaco. La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 60-1 Alteraciones evolutivas en la absorción intestinal de fármacos

ALTERACIÓN FISIOLÓGICA	NEONATOS	LACTANTES	NIÑOS
pH gástrico	>5	2 a 4	Normal (2-3)
Tiempo de vaciado gástrico	Irregular	Aumentado	Ligeramente aumentado
Motilidad intestinal	Reducida	Aumentada	Ligeramente aumentada
Superficie intestinal	Reducida	Casi como en adultos	Patrón adulto
Colonización bacteriana	Reducida	Casi como en adultos	Patrón adulto
Función biliar	Inmadura	Casi como en adultos	Patrón adulto

La dirección de la alteración se ofrece en relación con el patrón normal esperado en adultos.

Datos de Morselli PL: Development of physiological variables important for drug kinetics. En Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK, editores: Antiepileptic drug therapy in pediatrics, *Nueva York, 1983, Raven Press, págs. 1-12.*

velocidad y el grado de absorción pueden estar significativamente afectados como consecuencia del crecimiento y el desarrollo normal del niño.

Absorción peroral

Los factores más importantes que influyen en la absorción de fármacos desde el tracto digestivo están relacionados con la fisiología del estómago, el intestino y el tracto biliar (v. fig. 60-3*C* y tabla 60-1). La velocidad y el grado de la absorción oral de fármacos dependen principalmente de la difusión pasiva dependiente del pH y de la motilidad del estómago y el tracto intestinal, porque ambos factores influyen en el tiempo de tránsito del medicamento. El pH gástrico cambia de forma significativa durante el desarrollo, y los valores más elevados (alcalinos) ocurren durante el período neonatal. En el neonato completamente maduro, el pH gástrico varía entre 6 y 8 al nacimiento y cae a entre 2 y 3 pocas horas después. Sin embargo, después de las primeras 24 horas de vida, el pH gástrico se incrementa debido a la inmadurez de las células parietales. A medida que maduran las células parietales, la capacidad secretora ácida gástrica aumenta (el pH disminuye) durante los primeros meses de vida hasta alcanzar los valores adultos sobre los 3-7 años de edad. Como resultado, la biodisponibilidad oral de los fármacos inestables en medio ácido, como la penicilina o la ampicilina, está incrementada. En cambio, la absorción de ácidos orgánicos débiles (p. ej., fenobarbital y fenitoína) está relativamente disminuida, una condición que puede obligar a administrar mayores dosis para alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos.

El tiempo de vaciado gástrico es prolongado durante la lactancia y la niñez debido a la motilidad reducida, lo que puede retardar el paso del fármaco al intestino, donde tiene lugar la mayor parte de la absorción. La velocidad de vaciado gástrico alcanza o supera los valores adultos sobre los 6-8 años de vida. Así pues, la motilidad intestinal es importante para el ritmo de la absorción de los medicamentos y, como otros factores, depende de la edad del niño. Por tanto, la velocidad de absorción de los fármacos con solubilidad limitada en agua (p. ej., fenitoína, carbamazepina) puede alterarse de forma importante debido a cambios en la motilidad digestiva. En lactantes mayores y niños pequeños, un mayor ritmo del tránsito intestinal puede disminuir la biodisponibilidad de algunos fármacos (p. ej., fenitoína) y/o las formulaciones de fármacos (p. ej., de liberación sostenida) al reducirse el tiempo de estancia en las superficies absortivas del intestino delgado.

Por último, los neonatos, en particular los prematuros, tienen una función biliar y unas reservas de ácidos biliares reducidas, lo que da lugar a una capacidad disminuida para solubilizar y absorber fármacos lipofílicos. Aunque la función biliar se desarrolla durante los primeros meses de vida, puede ser difícil para el neonato y el lactante pequeño absorber vitaminas liposolubles por las bajas concentraciones de ácidos biliares necesarias para su absorción.

Tabla 60-2 Influencia de la ontogenia en la absorción de fármacos

ALTERACIÓN FISIOLÓGICA	NEONATOS	LACTANTES	NIÑOS
Absorción oral	Errática	Aumentada	Casi como en adultos
Absorción intramuscular	Variable	Aumentada	Casi como en adultos
Absorción percutánea	Aumentada	Aumentada	Casi como en adultos
Absorción rectal	Muy eficiente	Eficiente	Casi como en adultos

La dirección de la alteración se ofrece en relación con el patrón normal esperado en adultos.

Adaptada de Morselli PL: Development of physiological variables important for drug kinetics. En Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK, editores: Antiepileptic drug therapy in pediatrics, *Nueva York, 1983, Raven Press, págs. 1-12.*

Absorción extravascular de fármacos

Se asume que la administración intravenosa es la vía más fiable y precisa para la administración de medicamentos, con una biodisponibilidad del 100%. La absorción de fármacos desde tejidos y órganos (p. ej., intramuscular, transdérmica y rectal) también puede verse afectada por el desarrollo (tabla 60-2). El flujo sanguíneo intramuscular cambia con la edad, lo que puede dar lugar a una absorción variable e impredecible. El reducido flujo sanguíneo muscular durante los primeros días de vida, la ineficacia relativa de las contracciones musculares (útiles para dispersar una dosis intramuscular de un fármaco) y un aumento del porcentaje de agua por unidad de masa muscular pueden retrasar la velocidad y/o el grado de los fármacos administrados por vía intramuscular en el neonato. El flujo sanguíneo muscular se incrementa durante la infancia y, como consecuencia, la biodisponibilidad de los fármacos administrados por vía intramuscular es comparable a la de los niños y los adolescentes.

En cambio, la permeabilidad mucosa (rectal y bucal) en el neonato está incrementada y, por tanto, puede provocar un aumento de la absorción por esta vía. La absorción transdérmica en el neonato y el lactante pequeño está incrementada debido a un estrato córneo más delgado y más hidratado (v. fig. 60-3*E*). Además, la relación entre el área de superficie corporal y el peso corporal es mayor en lactantes y niños que en adultos. En conjunto, estas diferencias evolutivas pueden predisponer al niño a una exposición y un riesgo de toxicidad incrementados para medicamentos o productos químicos aplicados sobre la piel (p. ej., sulfadiazina argéntica, corticoides tópicos, benzocaína, difenhidramina), y esta toxicidad sucede con mayor probabilidad durante los 12 primeros meses de vida.

Las diferencias evolutivas normales en la absorción de medicamentos para la mayoría de las vías de administración extravascular pueden influir en la relación dosis-concentración plasmática de un modo suficiente para alterar su farmacodinámica. Hay que reconocer que la presencia de una enfermedad que influya sobre una barrera fisiológica para la absorción y/o el tiempo que un medicamento invierte en su lugar de absorción puede alterar aún más su biodisponibilidad y su efecto.

Distribución de fármacos

La **distribución de fármacos** está influenciada por varios factores fisicoquímicos específicos del fármaco (p. ej., tamaño y peso molecular, coeficiente de partición aparente, pK_a), por la presencia de transportadores de fármacos, la unión a proteínas de la sangre/tejido, el pH de la sangre y el tejido y la perfusión. Sin embargo, los cambios asociados con la edad en la distribución de fármacos están principalmente relacionados con cambios evolutivos en la composición corporal y la cantidad de proteínas plasmáticas capaces de unirse a dichos fármacos. Los cambios dependientes de la edad en el tamaño relativo del agua corporal (agua corporal total [ACT] y el agua extracelular) y los compartimentos adiposos pueden alterar el volumen de distribución (Vd) aparente para un fármaco. Las cantidades absolutas y la distribución del agua y la grasa corporales dependen de la edad del niño y del estado nutricional. Además, ciertas enfermedades (p. ej., ascitis, deshidratación, quemaduras, trastornos del tegumento que afectan a un área

booksmedicos.org

de gran superficie) pueden influir en el tamaño de los compartimentos de agua corporal y, por ello, afectar más al Vd de algunos fármacos.

Los recién nacidos tienen una proporción de masa corporal en forma de agua mucho mayor (el ACT supone aproximadamente el 75%) que los lactantes mayores y los niños (v. fig. 60-3*B*). También, el porcentaje de cambios en el agua extracelular disminuye desde la etapa neonatal (aproximadamente el 45%) hasta la edad adulta (aproximadamente el 20-30%). De hecho, el incremento del ACT en el neonato es atribuible al agua extracelular. La reducción en el ACT es rápida durante el primer año de vida, y los valores adultos (aproximadamente el 55%) se alcanzan hacia los 12 años de edad. En cambio, el porcentaje de líquido intracelular como una función de la masa corporal permanece estable desde los primeros meses de vida hasta la edad adulta. El impacto de los cambios evolutivos en los espacios de agua corporal está ejemplificado por medicamentos como los antibióticos aminoglucósidos, compuestos que se distribuyen predominantemente a través del agua extracelular y tienen un mayor Vd (0,4-0,7 l/kg) en neonatos y lactantes que en adultos (0,2-0,3 l/kg).

La composición y el porcentaje de la grasa corporal se incrementan durante el desarrollo normal. El porcentaje de grasa corporal neonatal es aproximadamente del 16% (57% agua y 35% lípidos). A pesar del contenido de grasa corporal relativamente bajo en el neonato, es importante observar que el contenido de lípidos en el sistema nervioso central (SNC) en desarrollo es alto, lo que tiene repercusiones en la distribución de los fármacos lipofílicos y sus efectos en el SNC (p. ej., propranolol) durante este período de tiempo. El porcentaje de grasa corporal tiende a incrementarse aproximadamente hasta los 10 años de edad y entonces cambia su composición durante la pubertad en función del sexo para aproximarse a la composición de grasa corporal del adulto (26% agua y 71% lípidos). Además, existe una diferencia entre sexos según avanza el niño hacia la adolescencia. Mientras que la grasa corporal total en los chicos se reduce en un 50% entre los 10 y los 20 años de vida, la reducción en las chicas no es tan marcada y disminuye aproximadamente un 25%.

La albúmina, las proteínas totales y las globulinas totales (p. ej., la α_1-glucoproteína ácida) son las proteínas circulantes más importantes responsables de la unión de fármacos en el plasma. La concentración absoluta de estas proteínas está influenciada por la edad, la nutrición y las enfermedades (tabla 60-3). Las concentraciones de la mayoría de las proteínas plasmáticas circulantes están disminuidas en el neonato y el lactante pequeño (aproximadamente el 80% de las del adulto) y alcanzan los valores adultos sobre el año de edad. Un patrón similar de maduración se observa con la α_1-glucoproteína ácida (un reactante de fase aguda capaz de unirse a medicamentos básicos), donde las concentraciones plasmáticas neonatales son aproximadamente 3 veces más bajas que en el plasma materno y alcanzan valores adultos sobre el año de vida.

El grado de unión de los fármacos a las proteínas en el plasma puede influir en las características de su distribución. Sólo el fármaco libre, no ligado, puede distribuirse desde el espacio vascular hacia otros líquidos corporales y, por último, a los tejidos donde se produce la interacción fármaco-receptor. La unión entre fármaco y proteína depende de numerosas variables asociadas con la edad, incluida la cantidad absoluta de proteínas y de los sitios de unión disponibles, la estructura conformacional de la proteína de unión (p. ej., unión reducida de los fármacos acídicos a la albúmina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus mal controlada), la constante de afinidad del fármaco para la proteína, la influencia de condiciones fisiopatológicas que reduzcan las concentraciones de proteínas circulantes (p. ej., ascitis, grandes quemados, malnutrición crónica, fallo hepático) o alteren su estructura (p. ej., diabetes, uremia) y la presencia de sustancias endógenas o exógenas que compitan por la unión a proteínas.

Los cambios asociados al desarrollo en la unión a fármacos pueden producirse como consecuencia de alteraciones en las concentraciones de proteínas y/o en su afinidad de unión. Por ejemplo, la albúmina fetal circulante en el neonato tiene una afinidad de unión significativamente reducida para medicamentos ácidos como la fenitoína, que está ampliamente (94-98%) ligada a la albúmina en adultos, en comparación con un 80-85% en el neonato. La diferencia resultante 6-8 veces mayor en la fracción libre puede dar lugar a efectos adversos en el SNC en el neonato cuando las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína se encuentran dentro del rango terapéutico generalmente aceptado (10-20 mg/l). La importancia de la disminución de la capacidad de unión a fármacos de la albúmina en el neonato está ejemplificada por las interacciones entre ligandos endógenos (p. ej., bilirrubina, ácidos grasos libres) y medicamentos con mayor afinidad de unión (p. ej., la capacidad de las sulfamidas para producir kernícterus).

Tabla 60-3 Factores que influyen en la unión de fármacos en pediatría

ALTERACIÓN FISIOLÓGICA	NEONATOS	LACTANTES	NIÑOS
Albúmina plasmática	Reducida	Casi como en adultos	Casi como en adultos
Albúmina fetal	Presente	Ausente	Ausente
Proteínas totales	Reducidas	Disminuidas	Casi como en adultos
Globulinas totales	Reducidas	Disminuidas	Casi como en adultos
Bilirrubina sérica	Aumentada	Normal	Patrón adulto
Ácidos grasos libres séricos	Aumentados	Normales	Patrón adulto

La dirección de la alteración se ofrece en relación con el patrón normal esperado en adultos.

Adaptada de Morselli PL: Development of physiological variables important for drug kinetics. En Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK, editores: Antiepileptic drug therapy in pediatrics, *Nueva York, 1983, Raven Press, págs. 1-12.*

Los transportadores de fármacos, como la glucoproteína P, MDR1 y MDR2 (resistencia a múltiples fármacos 1 o 2), pueden influir en su distribución. Estos transportadores pueden influir de forma importante en el grado en el que los medicamentos atraviesan las membranas en el cuerpo y en si los fármacos pueden penetrar o son secretados en los sitios diana (dentro de células tumorales o microorganismos, o atravesando la barrera hematoencefálica). Por tanto, la resistencia a la quimioterapia, los antibióticos o los antiepilépticos puede atribuirse a estas proteínas transportadoras y sus efectos en la distribución de medicamentos. Aunque hay datos limitados en la ontogenia de estas proteínas transportadoras, la información disponible demuestra que están presentes desde las 22 semanas de gestación y que los niveles bajos en el período neonatal parecen aumentar rápidamente hasta valores adultos entre el primer y el segundo año de vida.

Metabolismo de los fármacos

El **metabolismo** refleja la biotransformación de una molécula endógena o exógena por una o más enzimas a fracciones que son más hidrofílicas y así pueden ser eliminadas más fácilmente mediante excreción, secreción o exhalación. Aunque generalmente el metabolismo de un fármaco disminuye su capacidad para producir una acción farmacológica, puede dar lugar a metabolitos que tengan una potencia significativa, de forma que contribuyen a su perfil farmacodinámico global (p. ej., la biotransformación del antidepresivo tricíclico amitriptilina a nortriptilina; la cefotaxima a desacetilcefotaxima; la teofilina a cafeína), o en algunos casos puede ocasionar una toxicidad significativa (p. ej., la biotransformación de la codeína a morfina). En el caso de los profármacos (p. ej., zidovudina, enalaprilo, fosfenitoína) o de algunas sales/ésteres de fármacos (p. ej., cefuroxima axetilo, clindamicina fosfato), la biotransformación es necesaria para producir la fracción farmacológicamente activa. Por último, para algunos medicamentos el daño celular y las reacciones adversas asociadas son el resultado de su metabolismo (como la hepatotoxicidad por paracetamol o el síndrome de Stevens-Johnson asociado con el sulfametoxazol).

El órgano principal responsable del metabolismo de los fármacos es el hígado, aunque los riñones, el intestino, los pulmones, las glándulas suprarrenales, la sangre (fosfatasas, esterasas) y la piel también pueden biotransformar ciertos compuestos. El metabolismo de los medicamentos tiene lugar principalmente en el retículo endoplasmático de las células a través de dos clases generales de procesos enzimáticos: **fase I,** o reacciones de funcionalización, y **fase II,** o reacciones de síntesis. Las reacciones de fase I incluyen reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis e hidroxilación, y las reacciones de fase II implican principalmente reacciones de conjugación con un ligando endógeno (p. ej., glicina, ácido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 60-4 Impacto del desarrollo en el metabolismo de fármacos

ALTERACIÓN FISIOLÓGICA	NEONATOS	LACTANTES	NIÑOS
Actividad del citocromo P450	Reducida	Aumentada	Ligeramente aumentada
Actividad de enzimas de fase II	Reducida	Aumentada	Cercana a la del adulto
Actividad de la esterasa plasmática	Reducida	Normal (al año)	Patrón adulto
Actividad de enzimas presistémicas	Reducida	Aumentada	Cercana a la del adulto

La dirección de la alteración se ofrece en relación con el patrón normal esperado en adultos.
Adaptada de Morselli PL: Development of physiological variables important for drug kinetics. En Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK, editores: Antiepileptic drug therapy in pediatrics, *Nueva York, 1983, Raven Press, págs. 1-12.*

glucurónico, glutatión o sulfato). Como se ilustra en la figura 60-3*A*, muchas enzimas metabolizadoras de medicamentos muestran un perfil ontogénico, en general con baja actividad presente al nacimiento y maduración posterior en un período de meses a años (tabla 60-4).

Hay muchas enzimas capaces de catalizar la biotransformación de fármacos y xenobióticos, pero las más importantes cuantitativamente están representadas por la familia supergénica del citocromo P450 (CYP450), que tiene al menos 16 enzimas principales. Las isoformas específicas de CYP450 responsables del metabolismo de la mayoría de los fármacos en los seres humanos están representadas por CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. Estas enzimas representan el producto de genes que en algunos casos son expresados polimórficamente, con variantes alélicas que dan lugar generalmente a enzimas con una actividad catalítica reducida o suprimida (una excepción notable es el alelo *17 de CYP2C19, que confiere una actividad incrementada) (v. cap. 59). Al nacimiento, la concentración de enzimas capaces de oxidar fármacos en el hígado fetal (corregida para el peso hepático) es similar a la del hígado adulto. Sin embargo, la actividad de estos sistemas enzimáticos oxidantes es reducida, lo que da lugar a un aclaramiento lento (y una eliminación prolongada) de muchos fármacos que son sus sustratos, incluidas la fenitoína, la cafeína, el diazepam y muchos más. Después del nacimiento, parece que las enzimas del CYP hepático maduran a diferentes velocidades. Horas después del nacimiento, la actividad de CYP2E1 se incrementa rápidamente, y CYP2D6 es detectable poco después. CYP2C (CYP2C9 y CYP2C19) y CYP3A4 están presentes en los primeros meses de vida, y unos pocos meses más tarde, CYP1A2. La actividad de CYP3A4 en niños pequeños puede superar la observada en adultos, como se refleja por la eliminación de los fármacos que son sustratos para esta enzima (p. ej., la ciclosporina o el tacrolimús).

En comparación con las enzimas metabolizadoras de fármacos de fase I, el impacto del desarrollo en la actividad de las enzimas de fase II (acetilación, glucuronidación, sulfación) no está tan bien caracterizado. En términos generales, la actividad de las enzimas de fase II está disminuida en el recién nacido y se incrementa hasta la infancia. Por ejemplo, la conjugación de compuestos metabolizados por isoformas de la glucuronosiltransferasa (UGT) (p. ej., morfina, bilirrubina y cloranfenicol) es reducida al nacimiento, pero puede superar los valores adultos sobre los 3-4 años de edad. Además, la ontogenia de la expresión de UGT es específica de cada isoforma. Los recién nacidos y los lactantes metabolizan sobre todo el analgésico paracetamol mediante su conjugación con sulfatos porque las isoformas de UGT responsables de su glucuronidación (UGT1A1 y UGT1A9) tienen una actividad marcadamente reducida. A medida que los niños crecen, la conjugación con ácido glucurónico se vuelve predominante en el metabolismo de dosis terapéuticas de paracetamol. En cambio, la glucuronidación de la morfina (un sustrato de UGT2B7) puede detectarse a las 24 semanas de gestación.

La actividad de ciertas enzimas hidrolíticas, incluidas las esterasas sanguíneas, también está reducida durante el período neonatal. La menor actividad de estas esterasas plasmáticas en el recién nacido podría explicar el retraso en el metabolismo (efecto prolongado) de los anestésicos locales en los neonatos. Además, esto explicaría el efecto prolongado que tiene la cocaína en el feto con las exposiciones prenatales. La actividad de la esterasa adulta se alcanza sobre los 10-12 meses de edad.

El desarrollo del aclaramiento presistémico o del metabolismo del primer paso no está claro dada la participación de múltiples enzimas y transportadores en el intestino delgado, muchos de los cuales tienen patrones de expresión evolutivos que pueden ser más o menos concordantes. Sin embargo, dado que la actividad de casi todas las enzimas que metabolizan fármacos está marcadamente reducida en el neonato, el grado de biodisponibilidad de los medicamentos administrados por vía oral que pueden estar sujetos a un aclaramiento presistémico significativo en niños mayores y adultos estaría notablemente incrementado durante los primeros días o semanas de vida. Es importante para el médico reconocer que los cálculos de la biodisponibilidad para un gran número de medicamentos disponibles en textos de referencia y compendios de terapéutica están basados en estudios realizados en adultos jóvenes. Por tanto, esta información puede no ser predictiva de la velocidad y/o el grado de absorción del fármaco oral en un neonato o un lactante.

Por último, con relación al impacto del desarrollo en el metabolismo de fármacos, hay que reconocer que la mayoría de ellos son sustratos polifuncionales para un gran número de enzimas y/o transportadores. El perfil ontogénico específico de cada isoforma (v. fig. 60-3) debe ser considerado en el contexto para deducir cómo puede afectar el desarrollo per se a la parte metabólica de la eliminación de fármacos. La verdadera dependencia del desarrollo en el aclaramiento de fármacos (CL) también debe considerar el papel de la constitución farmacogenética en la actividad de enzimas/ transportadores (v. cap. 59) y el impacto de la ontogenia de las vías no metabólicas (p. ej., excreción renal, excreción salivar y biliar, excreción pulmonar) que contribuyen al aclaramiento total del fármaco ($CL_{total} = CL_{hepático} + CL_{renal} + CL_{no\ renal}$).

Eliminación renal de fármacos

El riñón es el órgano responsable principal de la excreción de fármacos y sus metabolitos. El desarrollo de la función renal comienza pronto durante el desarrollo fetal y se completa sobre la primera infancia

Tabla 60-5 Impacto del desarrollo en la eliminación renal de fármacos

ALTERACIÓN FISIOLÓGICA	NEONATOS	LACTANTES	NIÑOS
Filtrado glomerular	Reducido	Normal (al año)	Patrón adulto
Secreción tubular activa	Reducida	Casi normal	Patrón adulto
Reabsorción tubular activa	Reducida	Casi normal	Patrón adulto
Excreción activa de fármacos	Reducida	Casi normal	Patrón adulto
Excreción pasiva de fármacos	Reducida	Aumentada	Patrón adulto
Excreción de fármacos básicos	Aumentada	Aumentada	Casi normal

La dirección de la alteración se ofrece en relación con el patrón normal esperado en adultos.
Adaptada de Morselli PL: Development of physiological variables important for drug kinetics. En Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK, editores: Antiepileptic drug therapy in pediatrics, *Nueva York, 1983, Raven Press, págs. 1-12.*

booksmedicos.org

(v. fig. 60-3*D*; tabla 60-5). El aclaramiento total renal de un fármaco (CL_{renal}) puede conceptualizarse considerando la siguiente ecuación:

$$Cl_{renal} = (FG + STA) - RTA$$

donde el filtrado glomerular *(FG),* la secreción tubular activa *(STA)* y la reabsorción tubular activa *(RTA)* pueden contribuir al aclaramiento total. Como ocurre con el metabolismo hepático, sólo los fármacos y/o metabolitos libres (no ligados) pueden ser filtrados por un glomérulo normal y/o ser secretados o reabsorbidos a través de una proteína transportadora tubular renal.

El aclaramiento renal está limitado en el recién nacido debido a la inmadurez funcional y anatómica de la unidad nefrona. En neonatos a término y prematuros, el FG promedio es de 2-4 ml/min/1,73 m^2 al nacimiento. Durante los primeros días de vida, se produce una caída de la resistencia vascular renal, que da lugar a un incremento neto en el flujo sanguíneo renal y una redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal desde una distribución predominantemente medular hasta una distribución cortical. Todos estos cambios están asociados con un incremento proporcional en el FG. En los neonatos a término, el FG se incrementa rápidamente durante los primeros meses de vida y se aproxima a los valores adultos sobre los 10-12 meses de vida (v. fig. 60-3*D*). La velocidad para adquirir el FG está atenuada en los neonatos pretérmino como consecuencia de la nefrogénesis continuada, que ocurre en el período posnatal temprano. En niños pequeños de 2 a 5 años, el FG puede superar los valores adultos, especialmente durante períodos con un aumento de la demanda metabólica (p. ej., fiebre).

Además, hay un desequilibrio glomerular/tubular relativo debido a una maduración glomerular más avanzada. Este desequilibrio puede persistir hasta los 6 meses de vida y explicaría la disminución de la STA de fármacos de uso habitual en neonatos y lactantes (p. ej., antibióticos β-lactámicos). Finalmente, hay alguna evidencia de que la RTA está reducida en neonatos y que madura a un ritmo más lento que el FG.

La alteración en la eliminación renal de fármacos en neonatos y lactantes da lugar a diferentes recomendaciones de dosificación en pediatría. El antibiótico aminoglucósido gentamicina proporciona un ejemplo ilustrativo. En adolescentes y adultos jóvenes con valores normales de FG (85-130 ml/min/1,73 m^2), el intervalo entre dosis recomendado es de 8 horas. En niños pequeños, que pueden tener un FG > 130 ml/min/1,73 m^2, puede ser necesario un intervalo entre dosis de gentamicina de 6 horas en pacientes seleccionados con infecciones graves y que requieran el mantenimiento de concentraciones plasmáticas de equilibrio en pico y valle cerca del límite superior del rango terapéutico recomendado. En cambio, para mantener concentraciones plasmáticas «terapéuticas» en neonatos durante las primeras semanas de vida, se requiere un intervalo entre dosis de 18-24 horas.

El impacto de las diferencias evolutivas en el FG sobre las características de eliminación de un fármaco determinado puede valorarse calculando la constante de velocidad de eliminación (Kel) del fármaco utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Kel}(\text{con disminución de la función renal}) = \text{Kel}_{normal} \times \{[(FG_{observado}/FG_{normal}) - 1] \times \text{Fel}\} + 1$$

donde *Fel* representa la fracción del fármaco excretado sin cambios en un adulto con una función renal normal, $FG_{observado}$ es el valor calculado (por el aclaramiento de creatinina o una ecuación de cálculo apropiada para la edad) para el paciente (en ml/min/1,73 m^2), FG_{normal} es el valor promedio considerado para un adulto sano (120 ml/min/1,73 m^2) y Kel_{normal} se calcula por la eliminación media $T_{1/2}$ (semivida terminal) para un fármaco tomado de la literatura médica usando la siguiente ecuación:

$$\text{Kel}_{normal}\,[h^{-1}] = 0{,}693 / T_{½ normal}\,[h]$$

Del mismo modo, la eliminación $T_{1/2}$ para un fármaco en pacientes con una función renal disminuida puede calcularse de esta forma:

$$T_{½}(\text{con disminución de la función renal}) = 0{,}693/\text{Kel}\,(\text{con función disminuida})$$

Una estimación de la eliminación $T_{1/2}$ del fármaco en pacientes con una disminución de la función renal con el conocimiento de la oscilación deseable entre dosis en las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio puede proporcionar la capacidad para determinar el intervalo de dosis deseado.

Impacto de la ontogenia en la farmacodinámica

Aunque se acepta en general que existen diferencias evolutivas en la acción de los medicamentos, hay escasa evidencia de verdaderas diferencias farmacodinámicas asociadas a la edad entre niños de distintos grupos de edad y adultos. La acción de los fármacos está típicamente mediada por la interacción de pequeñas moléculas con uno o más receptores que pueden estar localizados en la superficie o en el interior de las células. El efecto del fármaco está mediado a nivel del receptor por 4 mecanismos bioquímicos principales implicados en la señalización celular. La unión a dichos receptores activa una vía de señales descendentes que media una acción celular específica. Algunos receptores actúan como enzimas donde, tras la unión al ligando, las enzimas fosforilan una cascada de proteínas efectoras, con lo que se activa o inhibe una señal celular. Las proteínas reguladoras de unión a la guanosina trifosfato (GTP), también conocidas como receptores ligados a proteínas G, son la diana de muchos fármacos. Tras la unión al ligando, la guanosina trifosfato se une y activa la proteína G, lo que permite a su vez activar proteínas reguladoras segundos mensajeros intracelulares, que de nuevo median la señalización celular. Otros receptores median sus acciones a través de canales iónicos donde, tras la unión al ligando, se modifica el potencial de membrana celular o su composición iónica, permitiendo la activación o inhibición celular. Por último, algunos receptores actúan como factores de transcripción que, tras su unión al ligando, activan la transcripción de genes específicos dentro de la célula. La acción del fármaco es dependiente de su concentración, y su comienzo y su finalización están normalmente asociados con la aparición y desaparición, respectivamente, del fármaco en el receptor o los receptores en una cantidad suficiente para iniciar la cascada de efectos biológicos que terminan en la acción del fármaco. La concentración efectiva mínima de un fármaco es la observada con el comienzo inmediato del efecto, y la duración de la acción está basada en el mantenimiento de sus concentraciones a nivel del receptor en un rango asociado con la acción o las acciones farmacológicas deseables. La unión al receptor de un fármaco puede tener varias consecuencias. Los fármacos que son **agonistas** se unen y activan al receptor, alcanzando el efecto deseado directa o indirectamente. Al unirse un agonista a su receptor da lugar al mismo efecto biológico que origina la unión del ligando endógeno. La unión de un **agonista parcial** da lugar a la activación del receptor, pero el efecto máximo no es alcanzado ni siquiera en presencia de la saturación del receptor. Los **antagonistas** se unen a un receptor, evitando la unión de otras moléculas, lo que impide la activación de dicho receptor.

Las variaciones farmacocinéticas asociadas a la edad provocan alteraciones en la disposición de fármacos que pueden dar lugar a más o menos fármaco disponible a nivel del receptor o los receptores como consecuencia de si su eliminación está disminuida o incrementada en relación con los valores de los adultos. La alteración resultante en el perfil dosis-concentración puede dar lugar en niños a una respuesta atenuada (inefectiva) o exagerada (toxicidad), lo que es especialmente relevante para los fármacos con un índice terapéutico estrecho (fig. 60-4). Así, en algunas circunstancias, las diferencias evolutivas aparentes en la respuesta a un fármaco y su efecto pueden ser explicadas simplemente sobre una base farmacocinética.

Hay evidencias que apoyan las diferencias evolutivas en el número de receptores, su densidad, distribución, función y afinidad por algunos fármacos. Dado que los datos en humanos son limitados, muchos de los conocimientos disponibles derivan de estudios en animales. En el SNC, los aspectos evolutivos únicos de la interacción fármaco-receptor afectan a la eficacia terapéutica de medicamentos analgésicos y sedantes en neonatos. Por ejemplo, el número de receptores para el ácido γ-aminobutírico, que median la señal de transducción inhibitoria en el SNC, está reducido en los recién nacidos en comparación con los adultos. También se han observado diferencias funcionales entre los cerebros neonatales y de adultos tras la activación de los receptores del ácido γ-aminobutírico. Estos cambios pueden explicar las diferencias observadas en la dosificación de algunos fármacos, como el midazolam, en lactantes y explicar parcialmente las convulsiones que pueden desarrollar los lactantes tratados con benzodiazepinas. Otro ejemplo en el SNC se muestra por el receptor opioide μ, cuyo número está reducido en los recién nacidos, y también existen diferencias en la distribución de los receptores entre los neonatos y los adultos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

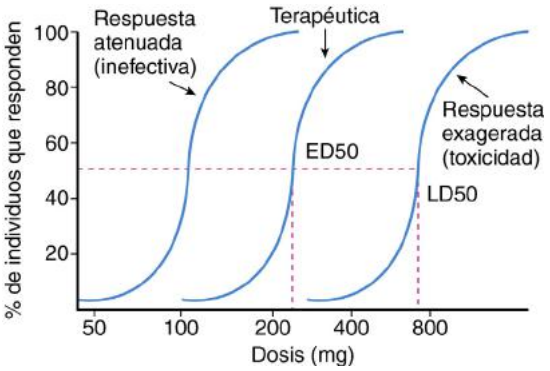

Figura 60-4 Curva dosis-efecto cuantal. La variación farmacocinética asociada a la edad puede dar lugar a una alteración en la concentración del fármaco a nivel del receptor, lo que produce resultados inefectivos, terapéuticos o tóxicos. LD_{50} representa la dosis letal en el 50% de la población. La relación de LD_{50} con ED_{50} es una indicación del índice terapéutico, que es un reflejo de la potencia del fármaco en relación con su concentración.

Para el clínico, la consideración de diferencias farmacodinámicas dependientes de la edad adquiere especial importancia cuando están asociadas con reacciones adversas (p. ej., mayor incidencia de hepatotoxicidad asociada con el ácido valproico en niños pequeños; mayor frecuencia de reacciones paradójicas del SNC a difenhidramina en lactantes; ganancia de peso asociada con el uso de antipsicóticos atípicos en adolescentes) o cuando los fármacos tienen un índice terapéutico estrecho. Esta última situación está ejemplificada por el agente inmunomodulador ciclosporina y el anticoagulante warfarina. En niños menores de 1 año, la concentración media de ciclosporina requerida para inhibir la proliferación de monocitos y la expresión de la citocina inflamatoria interleucina (IL)-2 es menor que la requerida en niños mayores. Las diferencias farmacodinámicas asociadas a la edad de la warfarina en niños con cardiopatías congénitas están, en gran medida, asociadas con diferencias evolutivas en las concentraciones séricas de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX, X) entre niños y adultos. También se han observado diferencias evolutivas en la acción de fármacos entre niños prepuberales y adultos con respecto a la acción de la warfarina. Los niños prepuberales muestran una respuesta más marcada que los adultos, como se demuestra por las menores concentraciones de proteína C y los fragmentos de protrombina 1 y 2 y un mayor incremento del índice normalizado internacional (INR), a dosis comparables de warfarina. Por tanto, cuando sea evidente que la farmacodinámica de un fármaco determinado depende de la edad, el uso de un abordaje alométrico sencillo para calcular la dosis pediátrica a partir de la dosis adulta habitual puede no producir los efectos farmacológicos deseados.

Criterios indirectos de evaluación

La evaluación de la farmacodinámica de lactantes y niños se ha visto dificultada históricamente por una incapacidad relativa para utilizar métodos invasivos para la valoración directa del efecto de los medicamentos. Como resultado, se han analizado medidas indirectas de evaluación y biomarcadores y, en algunos casos, utilizado con éxito para evaluar el impacto de la ontogenia en la farmacodinámica.

Los biomarcadores y las medidas indirectas de evaluación (marcadores) son idealmente sencillos, fiables, baratos y medidas fácilmente obtenibles de una respuesta biológica o un fenotipo de enfermedad que pueden utilizarse para facilitar la investigación clínica o la atención del paciente. Los National Institutes of Health han definido **biomarcador** como «una característica que es medida y evaluada objetivamente como un indicador de un proceso biológico normal, un proceso patogénico o una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica». Se define **medida indirecta de evaluación** como «un biomarcador por el que se pretende sustituir un resultado clínico específico. Se espera que esta medida pronostique un beneficio clínico (o daño o falta de beneficio) basándose en la evidencia científica epidemiológica, terapéutica, fisiopatológica o de otro tipo». Las medidas indirectas de evaluación fiables predicen un evento fisiológico específico (p. ej., pH intraesofágico para predecir el reflujo gastroesofágico), que puede usarse para establecer el diagnóstico o el pronóstico o predecir la respuesta específica a un fármaco (terapéutica, subterapéutica o adversa) o, potencialmente, para evaluar el impacto de la ontogenia en la farmacodinámica. Algunos ejemplos específicos de medidas indirectas de evaluación utilizadas en farmacología pediátrica son la medición del pH esofágico para evaluar la acción de un fármaco procinético o modificador de la acidez gástrica, la realización de una gammagrafía gástrica y los compuestos de isótopos estables (p. ej., ^{13}C-acetato, ^{13}C-ácido octanoico) para valorar el ritmo del vaciado gástrico, y las pruebas de función pulmonar (p. ej., volumen espiratorio máximo en un segundo) para evaluar los efectos de los fármacos en la función pulmonar en pacientes con enfermedades como asma y fibrosis quística. Entre los ejemplos de biomarcadores que se han utilizado en estudios pediátricos para valorar la disposición o el efecto de fármacos se incluyen la concentración plasmática de hemoglobina A_{1c} (para evaluar la eficacia de los antidiabéticos orales), las concentraciones de leucotrienos urinarios (para evaluar los efectos de los antiinflamatorios no esteroideos), la concentración mínima inhibitoria (CMI) y la concentración mínima bactericida (CMB) de agentes antiinfecciosos seleccionados, y el uso de pruebas de genotipado selectivas (p. ej., estimación de las necesidades de dosis terapéuticas de warfarina usando *CYP2C9* [gen que controla la expresión de la enzima implicada en el metabolismo de la warfarina] y *VKORC1* [gen que controla la expresión de las enzimas implicadas en la regulación los efectos de la warfarina sobre los factores de la coagulación dependientes de vitamina K]).

Consideraciones adicionales en la terapéutica pediátrica

El uso de la modificación de la dosis en adultos para predecir la dosis pediátrica se basa en la asociación entre el tamaño/composición corporal y los determinantes fisiológicos de la disposición del fármaco en el espectro de edad. Aunque este abordaje puede tener cierta utilidad clínica en niños >8 años y en adolescentes, en los que la función de los órganos y la composición corporal se aproxima a la de los adultos jóvenes, su utilidad está muy limitada en neonatos, lactantes y niños menores de 2 años, en los que la ontogenia produce diferencias importantes en la disposición de fármacos. Esto es especialmente problemático para medicamentos cuyas dosis no puedan ser fácilmente individualizadas utilizando datos farmacocinéticos específicos obtenidos de la monitorización farmacoterapéutica.

Se han descrito más de 20 aproximaciones diferentes para seleccionar la dosis inicial de un fármaco en los pacientes pediátricos. La mayoría de éstas utilizan el peso corporal total (PC) o el área de superficie corporal (SC) como sustitutos para reflejar los cambios evolutivos en la composición corporal o la función de órganos, que en conjunto son los principales factores determinantes de la disposición de fármacos. La selección de una dosis en función del PC o la SC generalmente produce una relación similar entre la dosis del fármaco y la concentración plasmática resultante, excepto para fármacos cuyo Vd aparente corresponda al espacio de agua extracelular (es decir, Vd <0,3 l/kg), en los que es preferible la aproximación por SC. En cambio, para fármacos cuyo Vd aparente supere el espacio de agua extracelular (es decir, Vd >0,3 l/kg), es preferible la aproximación por PC para seleccionar la dosis y éste es el método más comúnmente utilizado en pediatría. Cuando la dosis pediátrica para un fármaco no se conoce, pueden emplearse estos principios para una mejor aproximación a la dosis apropiada para iniciar el tratamiento, como se muestra en las siguientes ecuaciones:

Dosis en niños (si Vd <0,3 l/kg)
= (SC del niño en m^2/1,73 m^2) × dosis en adultos
Dosis en lactantes (si Vd ≥0,3 l/kg)
= (PC del lactante en kg/70 kg) × dosis en adultos

Se debe destacar que esta aproximación asume que el peso, la talla y la composición corporal del niño son apropiados a la edad y normales y que un adulto normal de «referencia» tiene 70 kg de PC y 1,73 m^2 de SC. Sólo es útil para seleccionar la cantidad de la dosis y no proporciona información referente al intervalo de dosificación porque las ecuaciones no contienen variables específicas que describan posibles diferencias asociadas a la edad en la eliminación de fármacos.

booksmedicos.org

En recién nacidos y niños pequeños con inmadurez en el desarrollo del FG o la STA, a menudo es necesario ajustar el intervalo entre dosis «normal» (es decir, el que se usa en lactantes mayores y niños que han alcanzado un desarrollo competente de la función renal) para fármacos con una eliminación renal significativa (>50%) para prevenir su excesiva acumulación (y posible toxicidad asociada) con la administración de múltiples dosis. Para conseguir este objetivo terapéutico, es necesario calcular la eliminación aparente $T_{1/2}$ del fármaco.

Monitorización de niveles de medicamentos

La respuesta a fármacos (tóxica o terapéutica) ocurre sólo como consecuencia de la exposición a ellos. Clínicamente, la exposición sistémica a fármacos habitualmente se evalúa a través de la valoración de las concentraciones plasmáticas, una medida indirecta del fármaco que alcanza a su(s) receptor(es) farmacológico(s).

En un paciente, la monitorización de los niveles del fármaco puede usarse para facilitar 2 enfoques para la evaluación de la relación dosis-concentración-efecto: la monitorización farmacoterapéutica y la individualización de la dosis basada en la farmacocinética (farmacocinética clínica). La **monitorización farmacoterapéutica** supone en gran medida un enfoque retrospectivo, reactivo, por el que las concentraciones del fármaco en plasma (principalmente) o en otros líquidos biológicos son medidas en algún punto durante una infusión intravenosa a ritmo constante o durante un intervalo entre dosis para fármacos administrados según un calendario de dosificación intermitente. Estos niveles se comparan entonces con los niveles deseados para un fármaco determinado basados en la información publicada y se usan para ajustar la dosis o el régimen de dosificación de un modo cuasi empírico. Cuando se emplea este abordaje para la monitorización de un fármaco, se debería tener en consideración que para muchos fármacos que son monitorizados en la práctica clínica (p. ej., antibióticos aminoglucósidos, vancomicina, fenitoína, fenobarbital, ciclosporina, tacrolimús, micofenolato mofetilo, antirretrovirales seleccionados, aciclovir) las concentraciones plasmáticas «deseadas» se determinan generalmente a partir de estudios en pacientes adultos, y la disposición del fármaco y las enfermedades pueden ser bastante diferentes de las de lactantes y niños.

A diferencia de las monitorizaciones farmacoterapéuticas, la **farmacocinética clínica** representa un enfoque prospectivo, proactivo, donde las concentraciones plasmáticas de un fármaco se utilizan para estimar los parámetros farmacocinéticos (p. ej., Kel aparente, $T_{1/2}$ de eliminación, Vd aparente, aclaramiento plasmático total, AUC), que son entonces utilizados para calcular un régimen de dosificación para lograr un nivel deseado de exposición sistémica (p. ej., AUC, estado de equilibrio pico y/o a través de las concentraciones plasmáticas) que presagia la respuesta farmacológica deseada. De estos 2 métodos, el uso de los datos de los niveles de un fármaco para realizar farmacocinética clínica proporciona la aproximación óptima para individualizar la dosis y el régimen de dosificación y mantener un control adaptativo sobre la relación dosis-concentración-efecto. Este planteamiento es particularmente útil para pacientes que por su edad y/o enfermedad tienen una farmacocinética «anormal». Los abordajes empleados para conseguir rendimiento de la farmacocinética clínica incluyen fórmulas establecidas para calcular los parámetros farmacocinéticos manualmente (generalmente usando un modelo abierto unicompartimental consecuente con las observaciones de los niveles plasmáticos de pocos fármacos obtenidos en el contexto de la asistencia clínica de los pacientes) o usando algoritmos informáticos (p. ej., estimación bayesiana, métodos farmacocinéticos basados en la población).

Estos métodos tienen en común la necesidad de valorar con exactitud las concentraciones plasmáticas de un fármaco en un determinado paciente. La figura 60-5 representa el perfil teórico de la concentración plasmática de equilibrio en función del tiempo para un fármaco administrado por una vía extravascular. Se proporciona para mostrar los siguientes principios generales que deben reconocerse y seguirse cuando se monitorizan los niveles plasmáticos de un fármaco como una herramienta para individualizar el tratamiento:

- Cuando un fármaco alcanza el estado de equilibrio farmacocinético (un período correspondiente a 5 veces la eliminación aparente $T_{1/2}$ de un fármaco determinado), el recorrido entre el pico ($C_{máx}$) y el valle ($C_{mín}$) de la concentración plasmática y el AUC son idénticos entre intervalos de dosis siempre que 1) no se cambie la dosis, 2) se mantenga un intervalo exacto entre dosis para la administración del fármaco y 3) no se cambie la vía o la velocidad de administración del fármaco entre los intervalos de dosis.
- Las concentraciones plasmáticas de equilibrio proporcionan el mejor sustituto para evaluar la relación exposición-respuesta para un fármaco. Cuando se usan para apoyar métodos farmacocinéticos para diseñar un régimen de dosis, proporcionan la estimación más exacta de los parámetros farmacocinéticos específicos de un paciente. Las concentraciones plasmáticas valoradas antes de alcanzar el estado de equilibrio pueden ser útiles para evaluar una respuesta exagerada al fármaco o para predecir los niveles eventuales del fármaco en el estado de equilibrio y su exposición.

Para interpretar de un modo fiable la concentración plasmática de un fármaco, es necesario que el médico conozca y considere: 1) el perfil farmacocinético esperado para un determinado fármaco (p. ej., tiempo tras la dosis para completar su absorción [para fármacos administrados por una vía extravascular] y distribución); 2) el tiempo exacto en el que el fármaco es administrado; 3) para fármacos administrados por vía intravenosa, la duración total de la infusión (incluido el tiempo requerido para lavar la dosis del catéter intravenoso); 4) las limitaciones pertinentes del método analítico utilizado para medir los niveles plasmáticos del fármaco, como el rango de linealidad, las potenciales interferencias analíticas por medicamentos concomitantes; 5) el método empleado para obtener las muestras sanguíneas utilizadas para determinar los niveles plasmáticos, como punción venosa frente a punción cutánea o uso de un catéter vascular que fuera distinto del empleado para administrar el fármaco; 6) si la muestra sanguínea fue adecuada para medir con exactitud los niveles del fármaco (p. ej., volumen suficiente, presencia o ausencia de hemólisis o lipemia); y 7) el tiempo *exacto* en el que la muestra sanguínea fue obtenida en relación con el tiempo de administración del fármaco y su intervalo de dosificación. Este último punto se muestra en la figura 60-5, que caracteriza el «verdadero» pico ($C_{máx}$) y valle ($C_{mín}$) de las concentraciones plasmáticas en relación con los valores aparentes, una situación que se produce a menudo cuando los niveles en sangre «pico» y «valle» son ordenados y los procedimientos de enfermería o flebotomía permiten un período de margen sobre cuándo se pueden obtener. Cuando aparece esta discrepancia y se conoce el momento exacto de las muestras en relación con la administración de la dosis, se pueden hacer correcciones para asegurarse de que los parámetros farmacocinéticos estimados de los datos son correctos. Si no se ha señalado esta discrepancia, la estimación de los parámetros

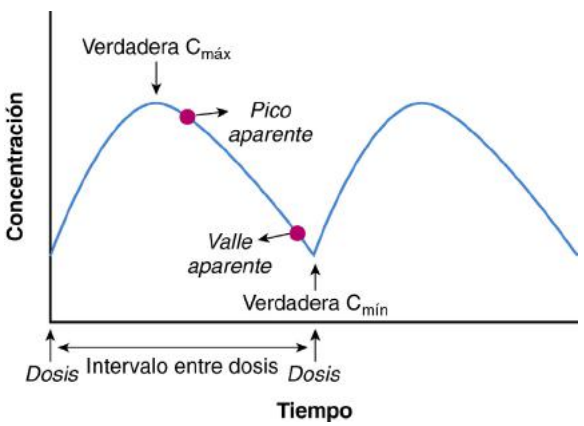

Figura 60-5 Perfil de concentraciones plasmáticas frente a tiempo para un fármaco teórico en el estado de equilibrio. Cuando permanecen constantes el tamaño de la dosis, la vía de administración, el tiempo de administración y el intervalo entre dosis, las concentraciones plasmáticas resultantes verdaderas en el pico ($C_{máx}$) y el valle ($C_{mín}$) y el área bajo la curva (AUC) de una dosis a otra son idénticos. Se indican los valores aparentes de $C_{máx}$ y $C_{mín}$ para mostrar las diferencias potenciales con los valores verdaderos que pueden producirse cuando los momentos reales en los que se obtienen muestras para la monitorización farmacoterapéutica o las aplicaciones farmacocinéticas clínicas no se cumplen.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y el cálculo de régimen/determinación de la dosificación pueden ser erróneos, comprometiendo así la seguridad y/o eficacia del tratamiento.

Formulación y administración de medicamentos

Una de las dificultades más peculiares en la terapéutica pediátrica es la **formulación de fármacos** por sí misma. Aunque los investigadores son cada vez más sensibles a la necesidad de estudiar medicamentos en niños antes de que sean usados en ellos y de tener formulaciones adaptadas a la edad, muchos productos farmacéuticos que están formulados sólo para su utilización en adultos se administran de forma rutinaria a pacientes pediátricos. Su uso puede dar lugar a una dosificación incorrecta (p. ej., administración de una dosis fija a niños con una amplia variedad de pesos corporales), la pérdida de las características funcionales deseadas de la formulación (p. ej., triturar un comprimido de liberación sostenida o cortar un parche transdérmico) y la exposición a lactantes y niños a excipientes (p. ej., aglutinantes, conservantes) en cantidades capaces de producir efectos adversos.

Administración por vía oral

Uno de los condicionantes principales de la administración por vía oral en los niños es la capacidad para conseguir introducir realmente el fármaco en el cuerpo. Los niños escupen a menudo formulaciones orales porque tienen sabores o texturas desagradables. Éste es un tema importante, especialmente si se tiene en cuenta que la sensación del gusto varía con la etapa de desarrollo y entre individuos. Las formulaciones sólidas, como los comprimidos y las cápsulas, no son fácilmente administradas a la mayoría de lactantes y niños porque no pueden tragarlas de una manera cómoda y segura. Por ejemplo, un desarrollo incompleto de la coordinación para la deglución puede provocar atragantamientos o la aspiración de los medicamentos cuando se administran preparados sólidos a lactantes y niños pequeños. Por último, las formulaciones orales sólidas limitan la capacidad de ajuste de la dosis y la flexibilidad en la dosificación. Las compañías farmacéuticas en EE.UU. y otros países están trabajando para solucionar esta limitación mediante el desarrollo de nuevas técnicas adecuadas para la administración de fármacos orales, que engloban a la formulación de productos (p. ej., comprimidos orales dispersables, películas orales, gránulos titulables, preparados de disolución oral) y dispositivos para la administración (p. ej., pajitas dosificadoras, cilindros graduados para gránulos orales).

Con respecto a la precisión de la dosis con las formulaciones orales, las líquidas (p. ej., gotas, soluciones, jarabes, suspensiones, elixires) son las preferidas para los lactantes y los niños pequeños. La utilidad de estas formulaciones está limitada con frecuencia por la palatabilidad cuando el enmascaramiento del sabor del ingrediente activo no puede lograrse de una forma efectiva. En el caso de las suspensiones, una inadecuada reconstitución y/o resuspensión antes de la dosificación puede introducir problemas en relación con la precisión de la dosis. Otras posibles limitaciones de las formulaciones líquidas orales (incluidas aquellas compuestas de forma extemporánea por el farmacéutico a partir de formas sólidas o en polvo de una determinada medicación) son los posibles problemas relacionados con la estabilidad del fármaco, la contaminación (química o bacteriana), la portabilidad y, en algunos casos, la necesidad de refrigeración para asegurar la estabilidad del compuesto.

La administración de medicaciones líquidas puede estar asociada con riesgos si el dispositivo para administrar la medicación no es apropiado (p. ej., uso de cucharillas de café en lugar de una cuchara dosificadora de 5,0 ml) o no se usa adecuadamente cuando se mide si la dosis del medicamento es adecuada para el peso o edad del paciente. El bajo coste y la comodidad de las jeringas hipodérmicas ha llevado a muchos médicos y farmacéuticos a dispensarlas con las medicaciones líquidas para mejorar la precisión de las dosis. Aunque este enfoque parece asociarse a una mayor precisión en la dosificación, puede que los padres o cuidadores encuentren dificultades para leer las graduaciones en la jeringa y, además, el tapón de plástico del émbolo de la jeringa puede tener riesgo de asfixia para lactantes y niños pequeños. Estos problemas pueden obviarse mediante la educación de padres y cuidadores en cómo usar de forma fiable las jeringas dosificadoras para administración oral, que los farmacéuticos deberían dispensar con cada formulación líquida.

Administración parenteral

Al contrario que en adultos, en los que un acceso vascular es relativamente fácil de conseguir, la administración parenteral en lactantes y niños pequeños es a menudo difícil. Las dificultades se deben al menor diámetro de los vasos periféricos (en relación con el tamaño de la cánula intravenosa), las diferencias en la composición corporal asociadas al desarrollo (p. ej., distribución de la grasa corporal) y el uso de anestésicos tópicos que pueden producir una vasoconstricción venosa. El pequeño tamaño de los vasos periféricos en lactantes y niños pequeños también puede limitar el volumen y la velocidad de administración intravenosa de fármacos debido a problemas de capacidad y en el caso de medicamentos que producen una irritación venosa, porque ocasionan dolor durante la infusión.

Un aspecto infraestimado y que puede complicar la administración parenteral de los fármacos en lactantes ocurre cuando la concentración de un compuesto farmacológico determinado no permite una determinación exacta de la dosis. No son raros los errores por la dilución inadecuada de formulaciones usadas en adultos a una osmolaridad y un volumen no adecuados para la administración i.v. (el más habitual es administrar una dosis 10 veces mayor). Por ejemplo, la morfina, un fármaco frecuentemente usado en neonatos, lactantes y niños, está disponible en una concentración de 2 mg/ml. Una dosis de morfina de 0,1 mg/kg para un niño de 1 kg que usa esta formulación requeriría que la enfermera o el farmacéutico retiraran con exactitud 0,05 ml y que lo administraran en un tramo de catéter i.v. con un volumen de espacio muerto que podría superar en más de 100 veces a la dosis. En este caso, la precisión de la dosis y el tiempo de infusión pueden estar comprometidos de forma significativa. Aunque la infradosificación es a menudo un serio problema cuando se trata de administrar volúmenes muy pequeños, las sobredosis también pueden producirse debido a la inexactitud de las soluciones extemporáneas. Además, los intentos de compensar los volúmenes presentes en el catéter i.v. predisponen al paciente a recibir una dosis incorrecta y potencialmente insegura. Siempre que estas formulaciones concentradas sean el único recurso para uso pediátrico, la farmacia debería modificar y preparar de forma adecuada la solución parenteral estándar. Además, pueden evitarse muchos errores usando diluciones estándar que sean conocidas por todos los profesionales y mediante el uso de métodos estandarizados para la administración de fármacos por vía parenteral que minimicen las complicaciones asociadas con diluciones y tiempos de infusión incorrectos (p. ej., bombas de infusión pediátricas conectadas a catéteres de bajo volumen).

Aunque utilizada infrecuentemente, la vía intramuscular es apropiada para muchos fármacos cuando el acceso venoso no está inmediatamente disponible o cuando un régimen terapéutico requiere una dosis o un número limitado de las mismas. Aunque la inmediatez de esta vía es atractiva, puede estar asociada a problemas (daño muscular, lesiones nerviosas, formación de abscesos estériles y variaciones en la velocidad de absorción del fármaco como consecuencia de diferencias evolutivas en la perfusión vascular del lecho muscular), especialmente en el neonato y el lactante pequeño. Por último, la decisión de utilizar la vía intramuscular debe tener en consideración las propiedades fisicoquímicas (p. ej., pH, osmolaridad, solubilidad) de la formulación del fármaco y/o los diluyentes usados para prepararlo.

Otras vías de administración

Los neonatos, lactantes, niños y adolescentes con enfermedades pulmonares (p. ej., hiperreactividad bronquial, bronquiolitis inducida por virus, asma, fibrosis quística) con frecuencia reciben fármacos (p. ej., corticoides, agonistas β-adrenérgicos, agentes antimicrobianos, mucolíticos) por vía inhalada. La superficie pulmonar en pacientes pediátricos de todas las edades es una barrera muy efectiva, fácilmente transitable para la absorción de medicamentos. Entre los factores limitantes de la velocidad para la absorción pulmonar de fármacos se incluyen factores fisicoquímicos asociados con el fármaco y su forma de suministro (p. ej., tamaño de las partículas, coeficiente de difusión, estabilidad química de las moléculas del fármaco en el pulmón) y factores físicos que influyen sobre el depósito intrapulmonar del fármaco (p. ej., suministro activo o pasivo hacia el árbol traqueobronquial, volumen respiratorio por minuto, diámetro interno de la vía aérea), muchos de los cuales están determinados por el desarrollo.

booksmedicos.org

Para fármacos formulados para suministrarse mediante inhaladores de dosis medida (de polvo seco o de partículas en suspensión en un gas transportador), factores asociados al desarrollo (p. ej., descoordinación entre la activación del dispositivo y la inhalación, incapacidad para seguir las instrucciones para despejar la vía aérea y la inhalación pasiva con la activación del dispositivo de suministro) impiden su uso (como en lactantes y niños pequeños) o limitan la biodisponibilidad del fármaco administrado. En estos casos, pueden utilizarse dispositivos (p. ej., mascarillas, cámaras espaciadoras) y/o técnicas de administración (p. ej., nebulización continua con mascarilla) específicos para mejorar la eficiencia del suministro del fármaco y, por tanto, su eficacia.

En los pacientes pediátricos, la administración percutánea de medicamentos se reserva normalmente para agentes destinados a producir un efecto local en la dermis. El desarrollo tiene un impacto en la barrera de la piel que, si no se reconoce y controla, puede provocar situaciones en las que puede aparecer toxicidad sistémica (v. «Absorción de fármacos» antes). Aparecen dificultades en el tratamiento similares cuando se utilizan vías transmucosas (p. ej., bucal, sublingual, rectal) para la administración de fármacos. Específicamente, una biodisponibilidad sistémica impredecible puede complicar el tratamiento cuando varía la velocidad y/o extensión de la absorción del fármaco. Por último, la administración intraósea directa a través de la punción tibial se usa de forma ocasional en lactantes y niños pequeños para la administración de cristaloides y fármacos durante intentos de reanimación. Es particularmente útil cuando el acceso vascular necesario para la administración de fármacos no puede lograrse inmediatamente, porque el inicio de acción por esta vía es comparable al de la administración i.v.

Adherencia y cumplimiento

Además de depender de la individualización adecuada de las dosis de los fármacos en función de consideraciones del desarrollo y de la influencia de la enfermedad/tratamiento concomitante y la selección de la formulación correcta del fármaco, el éxito del tratamiento farmacológico en un paciente pediátrico está vinculado de forma inexorable a la correcta administración del medicamento. La falta de madurez física y mental hace que los lactantes y los niños sean dependientes en casi todos los aspectos, incluidos aquellos relacionados con los fármacos. Hasta que los niños alcanzan una edad a la que ellos mismos puedan administrarse un medicamento de una manera precisa y competente y puedan asumir mentalmente la responsabilidad para ello (normalmente 7-14 años de edad, dependiendo de cada niño), el cumplimiento de un régimen terapéutico es responsabilidad de un adulto. En el entorno hospitalario, el cumplimiento se asegura por las actuaciones de médicos, enfermeros y farmacéuticos, que, colectivamente en un sistema integral de atención médica, asumen esta responsabilidad. Tras el alta, la responsabilidad es transferida a un cuidador adulto en un ambiente generalmente no médico. En este momento, el cumplimiento terapéutico se vuelve una función de la adherencia definida por las exigencias encontradas (p. ej., varios cuidadores; diferentes ambientes externos, como casa, guardería, colegio; padres con varios niños a su cargo) que pueden introducir variabilidad (anticipada e imprevisible) en la administración de fármacos. Si el tratamiento es para una enfermedad de corta duración (p. ej., administración de antibióticos) o una enfermedad crónica (p. ej., asma, diabetes), los retos para una adherencia terapéutica pueden actuar como determinantes fundamentales de la seguridad y eficacia de medicamentos en lactantes y niños pequeños.

A diferencia del período que abarca la primera infancia y la niñez, la adolescencia plantea sus propios desafíos a la adherencia terapéutica. Durante este período, la maduración psicosocial casi siempre está retrasada respecto a la maduración física. El desarrollo de las habilidades físicas y mentales permite que la mayoría de los adolescentes se administren ellos mismos la medicación prescrita con poca o ninguna supervisión. Sin embargo, los problemas psicodinámicos que ocurren en un importante número de adolescentes (comprensión completa de las consecuencias del infratratamiento, progresión de la enfermedad y/o implicación en la prevención de la enfermedad y/o el mantenimiento de la salud; la sensación de inmortalidad y la consiguiente ausencia de necesidad de tratamiento; los patrones de pensamiento desorganizados que pueden confundir los esquemas terapéuticos, y la actitud desafiante/de oposición hacia las figuras de autoridad) pueden con frecuencia ocasionar un fracaso terapéutico, a través de un infratratamiento o de un sobretratamiento, dando lugar esto último a toxicidad farmacológica. Desafortunadamente, la única maniobra que se puede emplear para favorecer el cumplimiento terapéutico en los pacientes pediátricos es la combinación de vigilancia (por parte de los cuidadores) y una educación repetitiva asociadas con un refuerzo positivo (p. ej., la realización de técnicas de entrevista motivadoras). Cuando los niños llegan a la edad de asentimiento (normalmente sobre los 7 años en niños con un desarrollo neuroconductual normal), empiezan a tener una comprensión básica acerca de su enfermedad y de cómo pueden mejorar su vida mediante un tratamiento efectivo. A través de una educación y reeducación diligentes, los niños mayores y adolescentes pueden asumir un nivel de responsabilidad para la participación activa en su manejo médico general, que será más madura cuando se realicen de forma regular las actividades educacionales orientadas por un deseo compartido de conseguir el resultado óptimo. El papel del pediatra es clave en este proceso, dados sus conocimientos sobre el desarrollo y las interacciones habituales entre el paciente y sus progenitores desde el nacimiento hasta la adolescencia.

Interacciones medicamentosas

Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de un fármaco pueden alterarse cuando se administran dos o más medicamentos de forma simultánea (v. tabla 60-6). Aunque muchas de las interacciones se producen a nivel del metabolismo del fármaco, también pueden producirse a nivel de su absorción (p. ej., inhibición de la actividad de CYP3A4 intestinal por zumo de pomelo o hierba de San Juan y consiguiente disminución de la eliminación presistémica de los sustratos de CYP3A4), distribución (p. ej., desplazamiento de la warfarina unida a las proteínas plasmáticas por ibuprofeno con el consiguiente aumento del riesgo de hemorragia) o eliminación (p. ej., inhibición de la STA de los antibióticos β-lactámicos por probenecid). Las interacciones medicamentosas pueden ocurrir a nivel del receptor (a través de un antagonismo competitivo); muchas de éstas son intencionadas y producen un beneficio terapéutico en pacientes pediátricos (p. ej., inversión de los efectos de la histamina por los antihistamínicos, inversión de los efectos de los opiáceos por la naloxona).

Las interacciones medicamentosas que aparecen a nivel del metabolismo de fármacos pueden preverse basándose en el conocimiento previo del perfil de biotransformación de un medicamento determinado. Aunque es posible obtener esta información a partir de la literatura previa, puede que la traducción inmediata a un contexto clínico útil no sea posible dadas las limitaciones asociadas a la extrapolación de los datos in vitro a in vivo, que pueden ser las siguientes: 1) el uso de modelos animales para caracterizar el metabolismo; 2) la extrapolación de la cinética enzimática derivada de los agregados de microsomas hepáticos humanos o de las enzimas metabolizadoras de fármacos humanas para estimar la eliminación in vivo de un fármaco; 3) la extrapolación de los datos in vitro obtenidos a partir de microsomas hepáticos totalmente competentes (actividad adulta) para la estimación de la eliminación en pacientes que tienen una limitación de la actividad enzimática por motivos de desarrollo y/o enfermedad; 4) no tener bien en cuenta la variación farmacogenética de la actividad metabolizadora de fármacos (actividad constitutiva); 5) la contribución de múltiples enzimas metabolizadoras de fármacos distintas a la biotransformación global de un fármaco concreto (sustrato farmacológico polifuncional), y 6) la posible implicación de la inducción o inhibición enzimática in vivo, que no queda reflejada en las condiciones empleadas para los estudios de metabolismo in vitro.

A pesar de estas limitaciones, la información relativa a la interacción fármaco-sustrato puede ser útil para averiguar la dirección (p. ej., inhibición enzimática → disminución de la eliminación → mayores concentraciones plasmáticas del fármaco → efecto aumentado frente a inducción enzimática → incremento de la eliminación → menores concentraciones plasmáticas del fármaco → efecto disminuido) de la interacción medicamentosa. Aunque existen múltiples fuentes que describen las interacciones medicamentosas específicas, puede que esta información no esté completa o actualizada. Cuando analizamos las múltiples fuentes de información relacionadas con este tema, encontramos que la recopilación de datos de la Universidad de Indiana (http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis) es la más completa y útil clínicamente. Se debería

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 60-6 Tabla de interacciones medicamentosas basadas en el mecanismo

	COMBINACIÓN DE FÁRMACOS A MODO DE EJEMPLO	RESULTADO
FARMACODINÁMICA		
Aditivo	a. Fentanilo y midazolam b. Antiarrítmico de clase 1A con eritromicina c. Vancomicina más aminoglucósido	El uso de múltiples fármacos con perfiles de efectos secundarios parecidos puede producir efectos aditivos, como aumento de la sedación (a), mayor prolongación de QT (b) y aumento del riesgo de nefrotoxicidad (c)
Sinergia	Penicilina más aminoglucósido	Aumento de la eficacia bactericida frente a algunos microorganismos grampositivos. El uso de penicilina inhibe la síntesis de la pared bacteriana, lo que en algunos gérmenes grampositivos podría mejorar la penetración intracelular de los aminoglucósidos, que inhiben la síntesis de proteínas en la célula bacteriana mediante la unión a las subunidades 30S y 50S del ribosoma
Antagonismo	Opiáceo más naloxona	Antagonismo competitivo por el receptor: menor eficacia de los opiáceos, con mejora del esfuerzo respiratorio
FARMACOCINÉTICA		
Absorción	*Inhibición de MDR1:* amiodarona y digoxina	Aumento de la concentración de digoxina, toxicidad de digoxina (↓ digoxina 50%)
	Formación de complejos: Antibióticos de tipo quinolona y tetraciclina con cationes divalentes/trivalentes (p. ej., Ca^{2+}, Mg^{2+}, Fe^{3+}, Al^{3+})	Menor absorción de los antibióticos
	Micofenolato mofetilo más antiácidos	Menor absorción de micofenolato mofetilo
	Preparaciones farmacéuticas: Ceftriaxona con líquidos i.v. con calcio	Depósitos cristalinos en los pulmones/riñones de los neonatos
Distribución	Ceftriaxona + bilirrubina endógena	Desplazamiento de la bilirrubina del sitio de unión a la albúmina, aumento del riesgo de kernícterus en neonatos
	AINE más warfarina	Desplazamiento de la warfarinas del sitio de unión a la albúmina con la consiguiente exageración de la respuesta anticoagulante
Metabolismo	*Inducción:* rifampicina más antirretrovirales	Menor concentración sérica del antirretroviral por inducción del metabolismo CYP
	Inhibición: antifúngicos azoles más sustratos de CYP3A4	↑ Concentraciones del fármaco por inhibición del metabolismo mediado por CYP3A4 con la consiguiente toxicidad farmacológica
Eliminación	Penicilina más probenecid	Menor secreción tubular de penicilina, con aumento de las concentraciones séricas
	Metotrexato más ácido acetilsalicílico	Inhibición de la secreción tubular renal de metotrexato, con aumento de la concentración del mismo

Esta tabla no tiene intención de incluir todas las interacciones medicamentosas posibles. Se debería tener cuidado a la hora de prescribir todos los fármacos y tener en consideración todas las posibles interacciones. Se recomienda a los médicos valorar la posibilidad de todas las interacciones a la hora de prescribir fármacos.
AINE, antiinflamatorios no esteroideos.
Modificada de Rizack M, Hillman C: The Medical Letter handbook of adverse drug interactions, *New Rochelle, NY, 1989, The Medical Letter.*

valorar el uso de literatura fundamental cuando no exista información en fuentes de internet.

Las interacciones medicamentosas también pueden ocurrir a nivel farmacéutico como resultado de una incompatibilidad fisicoquímica de 2 fármacos cuando se utilizan de forma combinada. Estas interacciones generalmente alteran la estructura química de uno o ambos constituyentes, haciéndolos inactivos y potencialmente peligrosos (p. ej., infusión intravenosa de un precipitado cristalino o una suspensión inestable). Por ejemplo, la ceftriaxona debería evitarse en niños menores de 28 días si están recibiendo o se espera que reciban productos que contengan calcio por vía intravenosa porque han muerto neonatos como resultado de depósitos cristalinos en los pulmones y los riñones. También, 2 fármacos administrados por vía oral de forma simultánea pueden formar un complejo que puede inhibir su absorción (p. ej., coadministración de doxiciclina con alimentos o fármacos que contengan cationes divalentes).

Los medicamentos sin receta, los suplementos de plantas medicinales y ciertos alimentos también pueden producir interacciones con fármacos. Éstos son a menudo un notable desafío para el médico, sobre todo las terapias alternativas, porque su composición (o potencia) puede no ser apreciable en el prospecto de los productos y porque muchos de ellos no se han estudiado ni en niños ni en adultos. Muchos pacientes y sus padres no consideran las terapias alternativas (incluidas las nutricéuticas) como «medicinas» (y por eso no revelan su utilización al realizar la historia clínica convencional), sino más bien como «suplementos nutricionales» seguros a pesar de la ausencia de normas legales que lo confirmen. En consecuencia, la evaluación del paciente debería comenzar con una anamnesis exhaustiva sobre las medicaciones que incluya un análisis de los preparados sin receta y productos de herbolario que se usen y con cuánta frecuencia. Esto permite al médico identificar los ingredientes primarios que contienen estos productos y consultar su potencial para producir interacciones medicamentosas clínicamente significativas. Esto se puede conseguir de forma eficiente mediante dispositivos de búsqueda en internet disponibles (como la Natural Medicines Comprehensive Database, http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/home.aspx).

Uno de los retos más difíciles para el médico no es determinar si existe una interacción fármaco-fármaco o fármaco-alimentaria, sino decidir si tiene una importancia suficiente como para resultar clínicamente significativa. Existen extensas bases de datos de interacciones medicamentosas comunicadas y/o potenciales (p. ej., mecanismo teórico o basado en el metabolismo) y están ampliamente disponibles en internet (p. ej., http://www.medscape.com/druginfo/druginterchecker; http://www.drugs.com; http://www.umm.edu/adam/drug_checker.htm), algunas de las cuales valoran su importancia potencial. Muchos sistemas informáticos de información utilizados por las farmacias de hospitales y de la comunidad examinan de forma rutinaria la medicación de un paciente (normalmente restringido a los fármacos prescritos) con las prescripciones nuevas para evaluar posibles interacciones medicamentosas.

Para proporcionar un tratamiento farmacológico óptimo e individualizado, el médico debe valorar las potenciales interacciones medicamentosas y su importancia. Esto requiere el conocimiento de la interacción, la enfermedad del paciente, los tratamientos concomitantes (prescripciones, medicamentos sin receta, medicinas alternativas), la repercusión del desarrollo en la relación dosis-concentración-respuesta y la consideración del perfil riesgo:beneficio del fármaco prescrito. El médico debe ser consciente de que, cuando considera una posible

booksmedicos.org

interacción medicamentosa como una contraindicación para usar un fármaco, la elección de una alternativa terapéutica podría producir menos beneficio o mayor riesgo. Aunque muchos medicamentos pueden causar interacciones, no todos los casos demostrados se consideran clínicamente relevantes. *Para pacientes con historias complejas que requieren múltiples medicaciones, consultar con un farmacólogo clínico o un farmacéutico puede ayudar a proporcionar una orientación sobre las interacciones medicamentosas y su potencial para afectar a la terapia.*

Reacciones adversas a medicamentos

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) han sido definidas por la Organización Mundial de la Salud como «una respuesta a un fármaco que es nociva y no intencionada y que ocurre a dosis usadas de forma habitual en humanos para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades o la modificación de una función fisiológica». Existen dos clasificaciones farmacológicas tradicionales de las RAM; las de tipo A y B. Las reacciones de tipo A son dependientes de la dosis, predecibles y suponen un 85-90% de todas las RAM. Estas reacciones se suelen considerar «efectos secundarios» de los medicamentos. Las reacciones de tipo B no dependen de la dosis, son impredecibles y suponen un 10-15% de todas las reacciones adversas. Estas reacciones se suelen considerar de hipersensibilidad (alérgicas), aunque algunas pueden no tener una base inmunológica. Históricamente no se han utilizado de forma habitual estas definiciones estandarizadas para describir los efectos adversos. Además, los pacientes malinterpretan en ocasiones algunos efectos secundarios como alergias (p. ej., la diarrea asociada a la amoxicilina/clavulánico), algo que puede quedar reflejado de forma permanente en la historia clínica del paciente y limita el uso de un fármaco útil y potencialmente necesario.

En la población pediátrica, las RAM son frecuentes y una carga para los pacientes y el sistema de salud. Los estudios sobre RAM en pacientes pediátricos indican lo siguiente: 1) aproximadamente un 9% de todos los pacientes pediátricos ingresados en el hospital experimentan una RAM durante su tratamiento; 2) la incidencia aparente de RAM en niños en consultas externas es aproximadamente de un 1,5%; 3) se ha descrito que las RAM son responsables de >2% de los ingresos pediátricos en hospitales infantiles, y 4) en torno al 40% de las RAM que ocurren en niños hospitalizados son potencialmente mortales. Considerando estas «estadísticas» se debe reconocer que la verdadera incidencia de RAM en niños es desconocida porque son infranotificadas de forma generalizada por los profesionales sanitarios (médicos > enfermeros > farmacéuticos), padres/cuidadores y pacientes (que pueden no reconocer signos y síntomas y/o no ser capaces de informar sobre ellos) y en muchos países (incluido EE.UU.) carecen de un sistema estandarizado de vigilancia e información a tiempo real. En consecuencia, la estimación de la incidencia de RAM depende de los avisos espontáneos en los sistemas de notificación voluntarios que carecen de uniformidad y evaluación crítica y que no proporcionan los datos necesarios del numerador y del denominador para determinar la verdadera incidencia de una RAM específica en una subpoblación específica de pacientes.

A pesar de las limitaciones asociadas con la determinación de la incidencia de RAM en niños, se estima que su aparición en pacientes de entre 0 y 4 años de edad (3,8%) es más del doble de la que se aprecia en otras etapas de la infancia y la adolescencia. Las razones de esto no se conocen actualmente, pero pueden implicar diferencias evolutivas en farmacocinética y/o farmacodinámica (es decir, alteraciones en la relación dosis-concentración-respuesta), diferencias asociadas a la edad en «sistemas» fisiológicos que modulan el daño celular mediado por fármacos y/o metabolitos (p. ej., el sistema inmunitario) y/o el uso de medicamentos conocidos por tener una incidencia relativamente alta de RAM (p. ej., reacciones de hipersensibilidad retardada asociadas con antibióticos β-lactámicos). También es importante saber que los niños pueden experimentar RAM por fármacos no administrados con una finalidad terapéutica sino por una exposición incidental (por su paso transplacentario, durante la lactancia). Algunos ejemplos son el síndrome de abstinencia neonatal asociado con el uso materno de opiáceos, la producción de un estado hiperserotoninérgico en recién nacidos de madres que han recibido inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el embarazo y la toxicidad a opiáceos en los niños alimentados con lactancia materna cuyas madres están tomando codeína por dolor. En estos casos, la acumulación del fármaco puede producirse por una actividad reducida de las enzimas encargadas de su metabolismo asociada con el desarrollo y, potencialmente, con cambios fenotípicos determinados de un modo farmacogenético que, en conjunto, pueden producir niveles de exposición sistémica a un fármaco suficientes como para provocar una respuesta exagerada o una toxicidad franca.

Existen algunas RAM específicas que aparecen mucho más frecuentemente en lactantes y niños que en adultos. Ejemplos son el síndrome de Reye asociado a la aspirina, las reacciones tipo enfermedad del suero asociadas con cefaclor, la toxicidad cutánea inducida por lamotrigina y la hepatotoxicidad inducida por ácido valproico en niños menores de 2 años. No está claro si la predilección de la edad por estas RAM específicas está asociada con diferencias evolutivas en la biotransformación de fármacos relacionadas con la formación de metabolitos y la detoxificación o tiene una base farmacogenética. Por último, se debería reconocer que los niños, como los adultos, experimentan reacciones de hipersensibilidad a fármacos. Como ejemplos se incluyen las reacciones de hipersensibilidad a antiepilépticos (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), sulfamidas (p. ej., sulfametoxazol, sulfasalazina), minociclina, cefaclor y abacavir. Estas RAM específicas no son característicamente reacciones de hipersensibilidad de tipo I (es decir, inmediatas) (p. ej., verdadera alergia a penicilina) o reacciones anafilactoides; parece más bien que corresponden a reacciones de hipersensibilidad tardía clasificadas como idiosincrásicas. Una constelación de síntomas relativamente frecuente (fiebre, exantema y linfadenopatía) sugiere que la anormal activación/regulación del sistema inmunitario es un componente predominante en su patogenia. Los datos de estudios in vitro de la hipersensibilidad a sulfametoxazol también apoyan esta afirmación. La bioactivación metabólica (para antiepilépticos, sulfametoxazol, cefaclor) y, posiblemente, factores genéticos como las variantes alélicas en HLA-B (p. ej., HLA-B*5701 y HLA-B*1502 asociados con reacciones de hipersensibilidad a abacavir y carbamazepina) también parecen estar implicados en su etiología.

MEDICINA PERSONALIZADA

Véase también el capítulo 59.

El concepto general de medicina personalizada consiste en la aplicación de la información genómica para predecir la enfermedad, su gravedad y la respuesta terapéutica. Esta «nueva visión de la medicina» se ha descrito como las 3 P: predictiva, personalizada y preventiva. Sin embargo, en los niños se debería tener en cuenta la ontogenia a la hora de comentar los abordajes terapéuticos personalizados. Por tanto, el objetivo de la medicina pediátrica personalizada es combinar de forma única la variación genética con la fase del desarrollo para conseguir un abordaje a medida que permita evitar un fármaco (si se predice un riesgo significativo de RAM) o elegirlo como tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **61**

Anestesia, tratamiento perioperatorio y sedación

Randall C. Wetzel

La finalidad primordial de la anestesia general es suprimir la percepción consciente y la respuesta fisiológica a los estímulos nocivos y dejar al paciente inconsciente. Se emplean fármacos potentes para amortiguar las respuestas fisiológicas que de otra manera constituirían un traumatismo potencialmente letal (cirugía). Durante el período intraoperatorio, el anestesiólogo es el responsable de proporcionar analgesia y estabilidad fisiológica y metabólica (v. tabla 61-1). Esta responsabilidad viene facilitada por la obtención de la historia preanestésica (tabla 61-2). Aunque el riesgo anestésico se ha reducido mucho, el aumento de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abdel-Rahman SM, Kearns GL: The pharmacokinetic-pharmacodynamic interface: Determinants of anti-infective drug action and efficacy in pediatrics. In Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, et al, editors: *Textbook of pediatric infectious disease*, ed 6, Philadelphia, 2009, WB Saunders, pp 3156-3178.

Bailey DG: Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction, *Br J Clin Pharmacol* 70:645-655, 2012.

Hines RN: The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events, *Pharmacol Ther* 118:250-267, 2008.

Johnson TN, Thomson M: Intestinal metabolism and transport of drugs in children: the effects of age and disease, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47:3-10, 2008.

Mooij MG, de Koning BAE, Huijsman ML, et al: Ontogeny of oral drug absorption processes in children, *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 8:1293-1303, 2012.

Neville KA, Becker ML, Goldman GL, et al: Developmental pharmacogenomics, *Paediatr Anaesth* 21:255-265, 2011.

Pirmohamed M: Drug-grapefruit juice interactions, *BMJ* 346:f1, 2013.

Ritschel WA, Kearns GL, editors: *EHandbook of Basic Pharmacokinetics…Including Clinical Applications*, ed 7, Washington, D.C, 2009, American Pharmacists Association.

Vinks AA: Important role of population pharmacokinetic/pharmacodynamics modeling in pediatric therapeutics, *J Pediatr* 159:361-363, 2011.

Yaffe SJ, Aranda JV, editors: *Neonatal and Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles in Practice*, ed 4, Philadelphia, PA, 2011, Lippincott Williams and Wilkins.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

interacción medicamentosa como una contraindicación para usar un fármaco, la elección de una alternativa terapéutica podría producir menos beneficio o mayor riesgo. Aunque muchos medicamentos pueden causar interacciones, no todos los casos demostrados se consideran clínicamente relevantes. *Para pacientes con historias complejas que requieren múltiples medicaciones, consultar con un farmacólogo clínico o un farmacéutico puede ayudar a proporcionar una orientación sobre las interacciones medicamentosas y su potencial para afectar a la terapia.*

Reacciones adversas a medicamentos

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) han sido definidas por la Organización Mundial de la Salud como «una respuesta a un fármaco que es nociva y no intencionada y que ocurre a dosis usadas de forma habitual en humanos para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades o la modificación de una función fisiológica». Existen dos clasificaciones farmacológicas tradicionales de las RAM; las de tipo A y B. Las reacciones de tipo A son dependientes de la dosis, predecibles y suponen un 85-90% de todas las RAM. Estas reacciones se suelen considerar «efectos secundarios» de los medicamentos. Las reacciones de tipo B no dependen de la dosis, son impredecibles y suponen un 10-15% de todas las reacciones adversas. Estas reacciones se suelen considerar de hipersensibilidad (alérgicas), aunque algunas pueden no tener una base inmunológica. Históricamente no se han utilizado de forma habitual estas definiciones estandarizadas para describir los efectos adversos. Además, los pacientes malinterpretan en ocasiones algunos efectos secundarios como alergias (p. ej., la diarrea asociada a la amoxicilina/clavulánico), algo que puede quedar reflejado de forma permanente en la historia clínica del paciente y limita el uso de un fármaco útil y potencialmente necesario.

En la población pediátrica, las RAM son frecuentes y una carga para los pacientes y el sistema de salud. Los estudios sobre RAM en pacientes pediátricos indican lo siguiente: 1) aproximadamente un 9% de todos los pacientes pediátricos ingresados en el hospital experimentan una RAM durante su tratamiento; 2) la incidencia aparente de RAM en niños en consultas externas es aproximadamente de un 1,5%; 3) se ha descrito que las RAM son responsables de >2% de los ingresos pediátricos en hospitales infantiles, y 4) en torno al 40% de las RAM que ocurren en niños hospitalizados son potencialmente mortales. Considerando estas «estadísticas» se debe reconocer que la verdadera incidencia de RAM en niños es desconocida porque son infranotificadas de forma generalizada por los profesionales sanitarios (médicos > enfermeros > farmacéuticos), padres/cuidadores y pacientes (que pueden no reconocer signos y síntomas y/o no ser capaces de informar sobre ellos) y en muchos países (incluido EE.UU.) carecen de un sistema estandarizado de vigilancia e información a tiempo real. En consecuencia, la estimación de la incidencia de RAM depende de los avisos espontáneos en los sistemas de notificación voluntarios que carecen de uniformidad y evaluación crítica y que no proporcionan los datos necesarios del numerador y del denominador para determinar la verdadera incidencia de una RAM específica en una subpoblación específica de pacientes.

A pesar de las limitaciones asociadas con la determinación de la incidencia de RAM en niños, se estima que su aparición en pacientes de entre 0 y 4 años de edad (3,8%) es más del doble de la que se aprecia en otras etapas de la infancia y la adolescencia. Las razones de esto no se conocen actualmente, pero pueden implicar diferencias evolutivas en farmacocinética y/o farmacodinámica (es decir, alteraciones en la relación dosis-concentración-respuesta), diferencias asociadas a la edad en «sistemas» fisiológicos que modulan el daño celular mediado por fármacos y/o metabolitos (p. ej., el sistema inmunitario) y/o el uso de medicamentos conocidos por tener una incidencia relativamente alta de RAM (p. ej., reacciones de hipersensibilidad retardada asociadas con antibióticos β-lactámicos). También es importante saber que los niños pueden experimentar RAM por fármacos no administrados con una finalidad terapéutica sino por una exposición incidental (por su paso transplacentario, durante la lactancia). Algunos ejemplos son el síndrome de abstinencia neonatal asociado con el uso materno de opiáceos, la producción de un estado hiperserotoninérgico en recién nacidos de madres que han recibido inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el embarazo y la toxicidad a opiáceos en los niños alimentados con lactancia materna cuyas madres están tomando codeína por dolor. En estos casos, la acumulación del fármaco puede producirse por una actividad reducida de las enzimas encargadas de su metabolismo asociada con el desarrollo y, potencialmente, con cambios fenotípicos determinados de un modo farmacogenético que, en conjunto, pueden producir niveles de exposición sistémica a un fármaco suficientes como para provocar una respuesta exagerada o una toxicidad franca.

Existen algunas RAM específicas que aparecen mucho más frecuentemente en lactantes y niños que en adultos. Ejemplos son el síndrome de Reye asociado a la aspirina, las reacciones tipo enfermedad del suero asociadas con cefaclor, la toxicidad cutánea inducida por lamotrigina y la hepatotoxicidad inducida por ácido valproico en niños menores de 2 años. No está claro si la predilección de la edad por estas RAM específicas está asociada con diferencias evolutivas en la biotransformación de fármacos relacionadas con la formación de metabolitos y la detoxificación o tiene una base farmacogenética. Por último, se debería reconocer que los niños, como los adultos, experimentan reacciones de hipersensibilidad a fármacos. Como ejemplos se incluyen las reacciones de hipersensibilidad a antiepilépticos (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), sulfamidas (p. ej., sulfametoxazol, sulfasalazina), minociclina, cefaclor y abacavir. Estas RAM específicas no son característicamente reacciones de hipersensibilidad de tipo I (es decir, inmediatas) (p. ej., verdadera alergia a penicilina) o reacciones anafilactoides; parece más bien que corresponden a reacciones de hipersensibilidad tardía clasificadas como idiosincrásicas. Una constelación de síntomas relativamente frecuente (fiebre, exantema y linfadenopatía) sugiere que la anormal activación/regulación del sistema inmunitario es un componente predominante en su patogenia. Los datos de estudios in vitro de la hipersensibilidad a sulfametoxazol también apoyan esta afirmación. La bioactivación metabólica (para antiepilépticos, sulfametoxazol, cefaclor) y, posiblemente, factores genéticos como las variantes alélicas en HLA-B (p. ej., HLA-B*5701 y HLA-B*1502 asociados con reacciones de hipersensibilidad a abacavir y carbamazepina) también parecen estar implicados en su etiología.

MEDICINA PERSONALIZADA

Véase también el capítulo 59.

El concepto general de medicina personalizada consiste en la aplicación de la información genómica para predecir la enfermedad, su gravedad y la respuesta terapéutica. Esta «nueva visión de la medicina» se ha descrito como las 3 P: predictiva, personalizada y preventiva. Sin embargo, en los niños se debería tener en cuenta la ontogenia a la hora de comentar los abordajes terapéuticos personalizados. Por tanto, el objetivo de la medicina pediátrica personalizada es combinar de forma única la variación genética con la fase del desarrollo para conseguir un abordaje a medida que permita evitar un fármaco (si se predice un riesgo significativo de RAM) o elegirlo como tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **61**

Anestesia, tratamiento perioperatorio y sedación

Randall C. Wetzel

La finalidad primordial de la anestesia general es suprimir la percepción consciente y la respuesta fisiológica a los estímulos nocivos y dejar al paciente inconsciente. Se emplean fármacos potentes para amortiguar las respuestas fisiológicas que de otra manera constituirían un traumatismo potencialmente letal (cirugía). Durante el período intraoperatorio, el anestesiólogo es el responsable de proporcionar analgesia y estabilidad fisiológica y metabólica (v. tabla 61-1). Esta responsabilidad viene facilitada por la obtención de la historia preanestésica (tabla 61-2). Aunque el riesgo anestésico se ha reducido mucho, el aumento de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 61-1 Objetivos de la anestesia

Analgesia
Amnesia y disminución del nivel de consciencia
Acinesia: ausencia de movimiento en respuesta a estímulos dolorosos
Apoyo psicológico y control homeostático durante todo el proceso perioperatorio
Vigilancia

morbimortalidad que se produce durante el período perioperatorio demanda el máximo esfuerzo en la vigilancia. El riesgo es aún mayor en ciertos estados patológicos (tabla 61-3).

ANESTESIA GENERAL

Analgesia

Proporcionar analgesia para distintos procedimientos, tanto en el quirófano como fuera de éste, es una responsabilidad importante y se lleva a cabo dentro de un espectro de cuidados (tabla 61-4). Existen técnicas para proporcionar un alivio intenso del dolor durante los procedimientos quirúrgicos para todos los pacientes, incluidos los lactantes en estado más crítico. La amortiguación de las respuestas fisiológicas a los estímulos dolorosos inhibe las respuestas de estrés y sus diversas consecuencias perjudiciales, tanto metabólicas como fisiológicas. La respuesta a estímulos dolorosos y estresantes es un potente estímulo del **síndrome de respuesta inflamatoria sistémica,** que da lugar a un aumento del catabolismo, inestabilidad fisiológica e incremento de la mortalidad (v. cap. 70). El uso de la medicación adecuada, como la anestesia con fentanilo en neonatos, reduce la incidencia de bradicardia postoperatoria, hipotensión, acidosis, hemorragia intraventricular, trastornos de la coagulación, hipoglucemia y muerte.

Hipnosis y amnesia

La disminución de la consciencia **(hipnosis)** y del recuerdo consciente **(amnesia)** es una característica crucial del tratamiento anestésico pediátrico. La consciencia de las situaciones dolorosas, estresantes y generadoras de ansiedad es para los niños tan perjudicial, desde el punto de vista físico y psicológico, como los propios procedimientos dolorosos. El tratamiento va encaminado a mitigar el miedo y las respuestas emocionales durante la cirugía, los procedimientos dolorosos (aspiración de médula ósea, punciones lumbares) o los no dolorosos pero que generan ansiedad (RM, TC). Existen muchos fármacos que proporcionan ansiólisis, disminución del recuerdo y amnesia de tales acontecimientos (tabla 61-5). La obnubilación de la consciencia puede acompañar a la prestación de analgesia. La alteración de la consciencia puede inducirse con hipnóticos y sedantes sin producir ninguna analgesia; los términos *analgesia* y *obnubilación de la consciencia* no son sinónimos. También es posible proporcionar analgesia local, espinal o epidural sin obnubilar la consciencia.

La **sedación** describe un estado inducido médicamente que es un proceso continuo entre el estado de vigilia completa, la consciencia y la anestesia general (v. tabla 61-4). Además de inducir inconsciencia y amnesia, la anestesia general disminuye o suprime determinados reflejos fisiológicos; los más importantes son los **reflejos protectores de la vía respiratoria:** tusígenos, nauseosos y de la deglución. También reduce los reflejos cardiorrespiratorios; la depresión respiratoria y el compromiso hemodinámico pueden aparecer y ser intensos. Conforme la sedación profundiza hacia la anestesia general se pierde la permeabilidad de la vía respiratoria, los reflejos protectores de la misma y la estabilidad cardiovascular. La *sedación superficial (mínima)* tiene efectos ansiolíticos sin producir la pérdida de estos reflejos ni de la permeabilidad de la vía respiratoria. La *sedación profunda* se produce cuando se amortiguan o se pierden estos reflejos (v. tabla 61-4). **En los niños, la sedación adecuada puede venir acompañada de la pérdida real o potencial de los reflejos vitales.** Es obligatorio que los profesionales que proporcionan sedación a niños sepan detectar la transición hacia la sedación profunda y la anestesia general y estén preparados para controlar la vía respiratoria y el estado circulatorio del niño, así como para realizar una RCP si fuera necesario.

Tabla 61-2 Historia clínica preanestésica

Procedimientos anestésicos y quirúrgicos previos del niño:
- Revisión de los antecedentes anestésicos en cuanto a información sobre el tamaño de la mascarilla y del tubo endotraqueal; el tipo y el tamaño del laringoscopio utilizado; dificultades de la ventilación con mascarilla o en la intubación; despertar prolongado de la anestesia; vómitos postoperatorios; agitación y trastornos de la conducta postoperatorios en los días posteriores a la anestesia/cirugía. Además, se deben valorar los antecedentes de hipertermia o acidosis en el niño o sus familiares.

Problemas perinatales (en especial en lactantes):
- Necesidad de hospitalización prolongada
- Necesidad de oxígeno complementario o intubación y ventilación
- Antecedentes de apnea y bradicardia
- Antecedentes de compromiso cardiovascular

Otras enfermedades importantes e ingresos
Antecedentes familiares de complicaciones anestésicas, hipertermia maligna o déficit de seudocolinesterasa
Problemas respiratorios:
- Exposición crónica al humo ambiental del tabaco
- Apnea obstructiva, irregularidades respiratorias o cianosis (en especial en lactantes menores de 6 meses)
- Antecedentes de ronquidos o patrón respiratorio obstructivo
- Infección reciente de las vías respiratorias altas
- Infecciones respiratorias recurrentes
- Laringotraqueítis (crup) o laringomalacia previas
- Asma o sibilancias durante las infecciones respiratorias
- Anomalías de las vías respiratorias, anomalías faciales, mucopolisacaridosis

Problemas cardíacos:
- Soplos o antecedentes de cardiopatías congénitas: solicitar los detalles
- Arritmias
- Intolerancia al ejercicio
- Síncope
- Cianosis

Problemas gastrointestinales:
- Reflujo y vómitos
- Dificultades para la alimentación
- Retraso del crecimiento
- Hepatopatía

Exposición a enfermedades exantemáticas o a patógenos potencialmente infecciosos
Problemas neurológicos:
- Convulsiones
- Retraso del desarrollo
- Enfermedades neuromusculares
- Hipertensión intracraneal

Problemas hematológicos:
- Anemia
- Diátesis hemorrágica
- Tumor
- Inmunodepresión
- Transfusiones y reacciones sanguíneas previas

Problemas renales:
- Insuficiencia renal, oliguria, anuria
- Anomalías hidroelectrolíticas

Consideraciones psicosociales:
- Estrés postraumático
- Consumo de drogas, tabaco o alcohol
- Maltrato físico o sexual
- Disfunción familiar
- Experiencias médicas y quirúrgicas traumáticas previas
- Psicosis, ansiedad, depresión

Consideraciones ginecológicas:
- Antecedentes sexuales (enfermedades de transmisión sexual)
- Posibilidad de embarazo

Medicación actual:
- Administración previa de corticoides

Alergias:
- Fármacos
- Yodo
- Productos de látex
- Esparadrapos quirúrgicos
- Alimentos (especialmente soja y albúmina del huevo)

Estado dental (dientes móviles o rotos)
Cuándo y qué comió el niño por última vez (especialmente en procedimientos de urgencia)

booksmedicos.org

Tabla 61-3 Enfermedades pediátricas específicas y sus implicaciones anestésicas

ENFERMEDAD	IMPLICACIONES
SISTEMA RESPIRATORIO	
Asma	Broncoespasmo intraoperatorio que puede ser grave e incluso mortal
	Es esencial el control preoperatorio
	Neumotórax o atelectasias
	Es esencial un control médico preoperatorio óptimo; pueden necesitarse corticoides en el preoperatorio
Vía respiratoria difícil	Puede necesitarse personal y material especializado
	Debe preverse en niños con rasgos dismórficos u obstrucción aguda de la vía respiratoria, como en la epiglotitis o la laringotraqueítis o con la presencia de un cuerpo extraño en las vías respiratorias
	Los pacientes con síndrome de Down pueden precisar un estudio de la articulación occipito-atlantoidea
	Los pacientes con tesaurismosis pueden tener un riesgo alto
Displasia broncopulmonar	Barotrauma con ventilación con presión positiva
	Toxicidad por oxígeno, riesgo de neumotórax
Fibrosis quística	Hiperreactividad de las vías respiratorias, broncorrea, aumento de la comunicación pulmonar intraoperatoria e hipoxia
	Riesgo de neumotórax, hemorragia pulmonar
	Atelectasias, riesgo de ventilación postoperatoria prolongada
	Debe valorarse la posibilidad de cor pulmonale
Apnea del sueño	Debe descartarse hipertensión pulmonar y cor pulmonale
	Requiere una observación postoperatoria cuidadosa para detectar obstrucción
CARDÍACAS	
	Necesidad de profilaxis antibiótica para endocarditis bacteriana
	Uso de filtros de aire; eliminación cuidadosa de aire de los equipos intravenosos
	El médico debe conocer los efectos de los diferentes anestésicos sobre la hemodinámica de lesiones concretas
	Optimización de la precarga y evitación de estados de hiperviscosidad en pacientes cianóticos
	Posible necesidad de evaluación preoperatoria de la función miocárdica y de la resistencia vascular pulmonar
	Proporcionar información sobre el funcionamiento del marcapasos y de los dispositivos de asistencia ventricular
HEMATOLÓGICAS	
Drepanocitosis	Posible necesidad de transfusión simple o exanguinotransfusión basada en la concentración de hemoglobina preoperatoria y en el porcentaje de hemoglobina S
	Importancia de evitar acidosis, hipoxemia, hipotermia, deshidratación y estados de hiperviscosidad
Oncología	Evaluación pulmonar de los pacientes que han recibido bleomicina, *bis*-cloroetil-nitrosourea, cloroetil-ciclohexil-nitrosourea, metotrexato o irradiación torácica
	Evitación de concentraciones altas de oxígeno
	Evaluación cardíaca de los pacientes que han recibido antraciclinas; riesgo de depresión miocárdica grave con anestésicos volátiles
	Posibilidad de coagulopatía
REUMATOLÓGICAS	
	Movilidad limitada de la articulación temporomandibular, la columna cervical y los cartílagos aritenoides
	Necesidad de evaluación preoperatoria cuidadosa
	Posibilidad de dificultad de la vía respiratoria
GASTROINTESTINALES	
Esofágicas, gástricas	Posibilidad de reflujo y aspiración
Hepáticas	Morbimortalidad global alta en pacientes con disfunción hepática
	Metabolismo alterado de muchos fármacos anestésicos
	Posibilidad de coagulopatía y hemorragia intraoperatoria incontrolable
RENALES	
	Alteración del equilibrio acidobásico y electrolítico
	Alteración de la eliminación de muchos fármacos anestésicos
	Necesidad de diálisis preoperatoria en casos seleccionados
	La succinilcolina debe usarse con mucha precaución y sólo cuando se haya demostrado recientemente la normalidad de los valores séricos de potasio
NEUROLÓGICAS	
Trastornos epilépticos	Evitación de anestésicos que puedan rebajar el umbral epiléptico
	Garantizar un control óptimo preoperatorio
	Determinaciones preoperatorias de las concentraciones séricas de los antiepilépticos
Hipertensión intracraneal	Evitación de fármacos que aumenten el flujo sanguíneo cerebral
	Evitación de hipercapnia
Enfermedad neuromuscular	Evitación de relajantes despolarizantes; riesgo de hiperpotasemia
	El paciente puede tener riesgo de desarrollar hipertermia maligna
Retraso del desarrollo	El paciente puede no colaborar durante la inducción y el despertar
Psiquiátricas	Los inhibidores de la monoaminooxidasa (o la cocaína) pueden interaccionar con la meperidina, dando lugar a hipertermia y convulsiones
	Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden inducir o inhibir diferentes enzimas hepáticas que pueden alterar la eliminación de anestésicos
	Las drogas ilícitas pueden tener efectos adversos sobre la homeostasis cardiorrespiratoria y potenciar la acción de los anestésicos
ENDOCRINAS	
Diabetes	El mayor riesgo es no detectar una hipoglucemia en el período intraoperatorio; si se administra insulina, es preciso monitorizar la glucemia en el período intraoperatorio; se debe ajustar la administración de glucosa e insulina a la situación de ayuno y al estrés quirúrgico
CUTÁNEAS	
Quemaduras	Dificultad de la vía respiratoria
	Riesgo de rabdomiólisis e hiperpotasemia con la administración de succinilcolina durante muchos meses después de las quemaduras
	Desplazamiento de líquidos
	Hemorragias
	Coagulopatía
INMUNOLÓGICAS	
	Los antirretrovirales pueden inhibir la eliminación de las benzodiazepinas
	La inmunodeficiencia exige un control cuidadoso de las infecciones
	Puede ser necesario administrar hemoderivados libres de citomegalovirus, irradiados o con filtro para leucocitos
METABÓLICAS	
	Valoración cuidadosa de la homeostasis de la glucosa en los lactantes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 61-4 Definiciones de cuidados anestésicos

CUIDADOS ANESTÉSICOS MONITORIZADOS
Es un servicio específico de anestesia en el que al anestesista se le pide participar en la atención a un paciente que va a ser sometido a un procedimiento diagnóstico o terapéutico
El cuidado anestésico monitorizado incluye todos los aspectos del cuidado anestésico: una consulta previa al procedimiento, atención durante el procedimiento y tratamiento anestésico posterior
Durante el cuidado anestésico monitorizado, el anestesista, o un miembro de su equipo, proporciona diversos servicios específicos, entre los que se incluyen todos o alguno de los siguientes, aunque no se limitan a ellos: • Hablar del cuidado anestésico con la familia y el niño, obtener el consentimiento, calmar la ansiedad y responder a las preguntas relacionadas con la anestesia • Monitorización de las constantes vitales, mantenimiento de la vía respiratoria del paciente y evaluación continua de las funciones vitales • Diagnóstico y tratamiento de los problemas clínicos que aparecen durante el procedimiento • Administración de sedantes, analgésicos, hipnóticos, anestésicos u otras medicaciones, según se necesite, para garantizar la seguridad y la comodidad del paciente • Prestación de otros servicios médicos según las necesidades para poder completar con seguridad el procedimiento
Los cuidados anestésicos también incluyen la administración de medicamentos con los que es probable la pérdida de los reflejos protectores normales o la pérdida de la consciencia
El *cuidado anestésico monitorizado* hace referencia a las situaciones clínicas en las que el paciente mantiene la capacidad de proteger la vía respiratoria durante la mayor parte del procedimiento
Si el paciente se mantiene inconsciente durante un período prolongado de tiempo y/o pierde los reflejos protectores normales, se considerará una anestesia general
SEDACIÓN SUPERFICIAL
Administración de ansiolíticos y/o analgésicos que alteran la consciencia pero no los reflejos protectores normales (reflejos de la tos, nauseoso, de la deglución y hemodinámicos) ni la respiración espontánea
SEDACIÓN PROFUNDA
Sedación que disminuye la consciencia y los reflejos protectores normales o representa un riesgo significativo de abolición de los reflejos protectores normales (reflejos de la tos, nauseoso, de la deglución y hemodinámicos) y en la que puede aparecer una insuficiencia hemodinámica y respiratoria
ANESTESIA GENERAL
Administración de hipnosis, sedación y analgesia que tiene como consecuencia la pérdida de los reflejos protectores normales
ANESTESIA REGIONAL
Inducción de bloqueo nervioso (central, neuroaxial, epidural o espinal; o bloqueo nervioso periférico, como el bloqueo del nervio digital o del plexo braquial) que proporciona analgesia y se asocia con bloqueo motor regional
La consciencia no se obnubila por la anestesia regional
Se requiere experiencia
Con frecuencia, en niños también es necesario el uso de ansiolíticos y sedación para que esta técnica tenga éxito
La anestesia regional (p. ej., bloqueo epidural caudal) se usa para complementar la anestesia general y proporcionar analgesia posquirúrgica
ANESTESIA LOCAL
Administración de analgesia mediante la infiltración local de un anestésico adecuado
No es necesaria la presencia o la implicación del anestesista, aunque un anestesista puede proporcionar los servicios de anestesia local
SIN ANESTESIA
No hay un anestesista relacionado de ninguna manera con los cuidados del niño

Acinesia (inmovilidad o relajación muscular)

La *acinesia* es la ausencia de movimiento y es necesaria para asegurar unas condiciones quirúrgicas seguras y adecuadas y para proporcionar las condiciones ideales para la cirugía avanzada y meticulosa. La acinesia se suele conseguir mediante el uso de relajantes musculares (v. tabla 61-5), que facilitan el control respiratorio en el período perioperatorio y en los pacientes en estado crítico. Hay que tener en cuenta que la ausencia de movimiento no significa ni ausencia de dolor ni presencia de amnesia. **Por tanto, siempre que se usen relajantes neuromusculares hay que proporcionar analgesia y sedación.**

Soporte fisiológico

La necesidad de anestesia incrementa la necesidad de vigilancia y soporte de la integridad fisiológica y de la homeostasis. La sedación y la anestesia tienen consecuencias fisiológicas significativas potencialmente letales (v. tablas 61-4 y 61-5). El mantenimiento de una adecuada función cardiorrespiratoria, el control de los líquidos, el control electrolítico, la termorregulación y la preocupación por todos los aspectos relacionados con la salud del niño son fundamentales durante la anestesia.

Vigilancia

Los médicos deben prestar una atención crítica y constante, ya que conocen las necesidades de la intervención quirúrgica, así como los cambios en el estado fisiológico y sus implicaciones, con el fin de proporcionar una atención perioperatoria a todos los niños. La atención cuidadosa de la situación preoperatoria del niño es imprescindible para poder reducir al mínimo el riesgo del tratamiento perioperatorio (v. tablas 61-3 y 61-4).

INDUCCIÓN DE LA ANESTESIA GENERAL

El objetivo de la inducción de la anestesia general es conseguir una anestesia quirúrgica rápida mediante el uso de fármacos inductores por vía i.v. o, más habitual en los niños, por vía inhalatoria. En los niños que son demasiado pequeños como para permitir una canalización vascular es habitual inducir la anestesia mediante inhalación de anestésicos volátiles a través de una mascarilla. En el quirófano, el niño suele estar acompañado por sus padres (presencia paterna durante la inducción [PPI]) y se le coloca sobre la mesa de operaciones. Antes de la inducción, la monitorización suele realizarse con un pulsioxímetro, electrodos de electrocardiograma y un manguito de presión. A continuación se le adapta a la cara con cuidado la mascarilla con un flujo de gas elevado (5-7 l/min de oxígeno), mezclado habitualmente con óxido nitroso. La inhalación de esta mezcla durante 60-90 segundos induce un estado de euforia. En este momento, las respuestas de la vía respiratoria a los anestésicos inhalatorios se encuentran mitigadas y se puede introducir sevoflurano en la mezcla gaseosa inhalada, lo que lleva a la inconsciencia en 30-60 segundos mientras el niño sigue respirando de forma espontánea.

El niño está ahora «dormido» y se puede pedir a los padres que salgan del quirófano. Después se empieza a canalizar una vía i.v. y a realizar

booksmedicos.org

Tabla 61-5 Algunos fármacos utilizados en anestesia

FÁRMACO	USOS E IMPLICACIONES
RELAJANTES MUSCULARES	
Succinilcolina	Se usa para facilitar la intubación endotraqueal y mantener la relajación muscular en situaciones urgentes; en la actualidad no se administra nunca de rutina
	Relajante neuromuscular despolarizante con comienzo y finalización de acción rápidos
	Se asocia al desarrollo de hipertermia maligna en los pacientes susceptibles
	Es degradada por la colinesterasa plasmática, la cual puede ser deficiente en algunos individuos; dicha deficiencia puede prolongar su efecto
	Las fasciculaciones pueden asociarse a incrementos inmediatos de las presiones intracraneal e intraocular, así como a mialgias postoperatorias
Vecuronio, rocuronio, mivacurio, *cis*-atracurio, todos los aminoesteroides	Relajantes neuromusculares no despolarizantes
	Tienen un inicio más lento que la succinilcolina, pero una duración mayor
	El ingreso prolongado en la UCI puede producir una intensa debilidad muscular
	El vecuronio y el rocuronio se metabolizan en el hígado y se excretan por la bilis; son los bloqueantes neuromusculares más frecuentemente utilizados
	El *cis*-atracurio se metaboliza por la colinesterasa plasmática y, por tanto, puede ser beneficioso en los pacientes con hepatopatías o nefropatías
HIPNÓTICOS	
Propofol	Hipnótico de acción rápida; amnésico, no analgésico; anestésico general
	Al igual que el pentotal, puede provocar hipotensión
	Provoca depresión respiratoria
	Puede elevar el umbral epiléptico
	Gran utilidad en dosis ajustadas para sedación y junto a anestésicos locales y opiáceos de acción corta para procedimientos ambulatorios
	Puede suprimir las náuseas
	Se asocia a veces al síndrome de infusión de propofol mortal cuando se utiliza en infusión intravenosa prolongada (>24 horas), por lo que no se utiliza en la UCI para la sedación de los niños
Etomidato	Estabilidad cardiovascular durante la inducción sin aumento de la presión intracraneal
	Inhibe la síntesis de corticoides y aumenta la mortalidad en la UCI
	Se asocia a mioclonías, posible dificultad con la ventilación asistida y dolor a la inyección
Ketamina	Hipnótico, analgésico y amnésico
	Provoca sialorrea y debe acompañarse de la administración de un antisialogogo, como atropina o glicopirrolato
	Puede asociarse a laringoespasmo
	Provoca liberación de catecolaminas endógenas, taquicardia y broncodilatación
	Aumenta las presiones intracraneal e intraocular
	Disminuye el umbral epiléptico
SEDANTES-ANSIOLÍTICOS	
Benzodiazepinas	Producen sedación, ansiólisis o hipnosis, según la dosis
	Pueden producir amnesia anterógrada, pero no retrógrada
	Todas elevan el umbral epiléptico, se metabolizan en el hígado y deprimen la respiración, sobre todo cuando se administran junto a opiáceos
	Se administran a menudo como premedicación
	El diazepam puede provocar dolor a la inyección y posee metabolitos activos
	El midazolam puede administrarse por diferentes vías y tiene una semivida corta
	El lorazepam no tiene metabolitos activos
	La sedación alcanzada con todas las benzodiazepinas puede antagonizarse con flumazenilo, pero la depresión respiratoria no se antagoniza de modo fiable
Dexmedetomidina	Produce ansiólisis, sedación y simpatólisis por la estimulación de los receptores centrales α_2; tiene propiedades analgésicas leves
	Entre los efectos adversos están hipotensión y bradicardia
	Cada vez se usa más para sedación durante procedimientos y en la UCI
	Puede administrarse en infusión continua para sedación en la UCI; actualmente se limita su uso a 24 horas
ANALGÉSICOS-SEDANTES	
Opiáceos	Fármacos de referencia para conseguir analgesia
	Todos ellos producen depresión respiratoria
	La morfina y, en menor medida, la hidromorfona pueden provocar liberación de histamina
	Los opiáceos sintéticos fentanilo, sufentanilo y el de acción corta alfentanilo pueden tener mayor propensión a generar rigidez de la pared torácica cuando se administran rápido o en dosis altas y también se asocian al desarrollo rápido de tolerancia; estos 3 fármacos tienen una utilidad concreta en cirugía cardíaca gracias a la estabilidad hemodinámica asociada a su uso
	El remifentanilo es un opiáceo sintético de acción ultracorta que es metabolizado por la colinesterasa plasmática; puede tener una utilidad concreta cuando se necesita sedación profunda y analgesia con la posibilidad de valorar el estado neurológico intermitentemente
INHALATORIOS	
Óxido nitroso	Produce amnesia y analgesia leve en concentraciones bajas
	Peligro de mezcla hipóxica si no se vigila la concentración de oxígeno y no se adoptan las medidas de seguridad preventivas
Vapores potentes, sevoflurano, desflurano, isoflurano	«Anestésicos completos»: inducen un estado de hipnosis, analgesia y amnesia
	Todos son depresores miocárdicos y algunos son vasodilatadores
	Pueden desencadenar hipertermia maligna en individuos susceptibles
	El sevoflurano se emplea de forma casi universal para la inducción de la anestesia mediante inhalación en niños
	Todos son broncodilatadores en concentraciones equipotentes
	El isoflurano y sobre todo el desflurano se asocian a una mayor incidencia de laringoespasmo, cuando se emplean para inducir la anestesia, que el sevoflurano

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la monitorización intraoperatoria completa. La anestesia quirúrgica puede mantenerse mediante ventilación espontánea con mascarilla; esta técnica solamente es segura cuando la vía respiratoria está protegida y es permeable, el estómago está vacío y el niño es mayor de 6 meses. Los procedimientos que duran más de 1 hora no suelen realizarse con anestesia inhalatoria por mascarilla. Si no se cumplen estas condiciones, si el cirujano necesita abordar la vía respiratoria o si se requiere parálisis muscular, es necesario asegurar la vía respiratoria mediante intubación endotraqueal. Aunque la intubación endotraqueal puede realizarse bajo anestesia inhalatoria profunda con depresión respiratoria y disminución de los reflejos tusígeno y nauseoso, la profundidad de la anestesia requerida para anular los reflejos de la vía respiratoria está muy cercana al punto en el que se induce inestabilidad hemodinámica. Por tanto, la relajación muscular con relajantes musculares no despolarizantes intravenosos se induce para facilitar la intubación endotraqueal. *La succinilcolina se usa en pocas o ninguna ocasión*. Después de inducir la parálisis se pueden llevar a cabo la laringoscopia directa y la intubación. La colocación endotraqueal correcta del tubo se confirma mediante laringoscopia directa, medición del CO_2 teleespiratorio, el empañamiento del tubo o la presencia de murmullo vesicular bilateral simétrico durante la ventilación con presión positiva. Si fuera necesario se realizarían una fibrobroncoscopia y una radiografía de tórax, además de estas medidas, para comprobar la correcta colocación del tubo endotraqueal.

Después de la intubación endotraqueal se puede permitir la ventilación espontánea si no se han utilizado relajantes musculares o su efecto ya ha finalizado; no obstante, lo habitual es usar ventilación mecánica controlada. La cirugía puede comenzar cuando el niño está completamente anestesiado, en una posición adecuada para la cirugía, hemodinámicamente estable y se ha conseguido una anestesia de mantenimiento.

Anestésicos inhalatorios

La anestesia general puede inducirse y mantenerse por vía inhalatoria o intravenosa. Entre los anestésicos inhalatorios utilizados en los niños están el isoflurano, el sevoflurano y el desflurano. Aunque el halotano es el prototipo de anestésico inhalatorio para su uso pediátrico, ha dejado de usarse en EE.UU. y se ha sustituido por el sevoflurano.

La *concentración alveolar mínima* (CAM) de un anestésico inhalatorio es la concentración alveolar (expresada como porcentaje a 1 atmósfera) que proporciona una anestesia lo bastante profunda para realizar la cirugía en el 50% de los pacientes. Para los inhalatorios potentes, la concentración alveolar de un anestésico refleja la concentración arterial de anestésico en la sangre que riega el cerebro. Así pues, el valor de la CAM es un indicador de la potencia anestésica y es análogo a la DE_{50} (dosis eficaz en el 50% de los receptores) de un fármaco. La CAM depende de la edad, es menor en prematuros que en neonatos a término y disminuye de forma progresiva desde la infancia hasta la preadolescencia. En la adolescencia, la CAM aumenta de nuevo, para descender después. Los anestésicos inhalatorios son poco solubles en sangre, pero se equilibran rápidamente entre el gas alveolar y la sangre.

Efectos respiratorios

Las ventajas de la anestesia inhalatoria son la rapidez de comienzo y de final de sus efectos, la comodidad de la vía de administración y la excreción (respiratoria), y su capacidad para proporcionar analgesia profunda y amnesia. Todos los inhalatorios irritan la vía respiratoria y, a dosis bajas, pueden causar laringoespasmo. Todos deprimen la ventilación en función de la dosis, con el consiguiente aumento del CO_2 y la $Paco_2$ (presión parcial arterial de dióxido de carbono) espirados en los niños que respiran de forma espontánea. Además, la anestesia también disminuye el volumen pulmonar teleespiratorio. Los volúmenes pulmonares pequeños reducen la distensibilidad pulmonar, aumentan la resistencia pulmonar total, el trabajo respiratorio y el cortocircuito arteriovenoso intrapulmonar, y producen un defecto pulmonar restrictivo. Los anestésicos inhalatorios también desplazan a la derecha la curva de respuesta del CO_2, lo que disminuye, pero no anula, el incremento de la ventilación minuto con una $Paco_2$ creciente.

Los anestésicos inhalatorios pueden inducir apnea e hipoxia en niños prematuros y neonatos y se utilizan menos en prematuros y niños. En los recién nacidos y los lactantes pequeños, la anestesia general siempre requiere intubación endotraqueal y ventilación mecánica. Para intervenciones cortas en niños mayores se puede utilizar la respiración espontánea mediante mascarilla facial o mascarilla laríngea sin ventilación mecánica. El descenso del volumen pulmonar teleespiratorio y el aumento del trabajo respiratorio siempre requieren un incremento en la tensión de oxígeno inspirado.

Efectos cardiovasculares

Los efectos cardiovasculares de la anestesia inhalatoria consisten en disminución del gasto cardíaco y vasodilatación periférica; la hipotensión es frecuente. *Esto se acentúa en pacientes hipovolémicos.* Este efecto hipotensor es más notable en neonatos que en niños mayores y en adultos. Los anestésicos inhalatorios también disminuyen las respuestas de los barorreceptores y de la frecuencia cardíaca. Asimismo, la anestesia inhalatoria disminuye la respuesta vasomotora pulmonar hipóxica en la circulación pulmonar, lo que puede contribuir a la hipoxemia.

El efecto neto de la anestesia inhalatoria es la disminución del aporte de oxígeno. En el período perioperatorio hay un aumento del catabolismo y de las demandas de oxígeno, por lo que puede haber un profundo desequilibrio entre estas últimas y el aporte, que se puede reflejar en la aparición de acidosis metabólica intraoperatoria. Dado que los efectos depresores cardiovasculares de la anestesia inhalatoria son mayores en prematuros y recién nacidos, su uso en estos pacientes es limitado.

Todos los anestésicos inhalatorios causan *vasodilatación cerebral,* siendo la potencia del sevoflurano mayor que la del isoflurano. Por tanto, en niños con hipertensión intracraneal, perfusión cerebral alterada o traumatismo craneoencefálico y en neonatos prematuros con riesgo de hemorragia intravascular, los anestésicos inhalatorios se deben usar con la máxima precaución. Aunque los anestésicos inhalatorios disminuyen el consumo cerebral de oxígeno, pueden reducir de modo desproporcionado el flujo sanguíneo, lo que empeoraría el aporte de oxígeno.

Anestésicos específicos

Sevoflurano

El sevoflurano es el anestésico inhalatorio más frecuentemente utilizado en los niños, tanto para la inducción como para el mantenimiento de la anestesia general. No produce una irritación significativa de la vía respiratoria y consigue una inducción más suave que el isoflurano. La recuperación tras su administración es bastante rápida; sin embargo, hay una cantidad significativa de casos de **delirium emergente,** sobre todo si el dolor no se ha controlado de forma adecuada o la inducción ha sido tormentosa y la ansiedad preoperatoria elevada. Esto puede evitarse mediante un tratamiento previo con midazolam y una dosis adecuada de opiáceos, aunque estos últimos retrasan el despertar tras la anestesia. El metabolismo del sevoflurano libera fluoruro libre, que puede producir daño renal, por lo que la FDA ha limitado su uso a <2 CAM/h, preferiblemente con velocidades de flujo de gas fresco >2 l/min.

Isoflurano

El isoflurano mantiene el gasto cardíaco y la perfusión cerebral de manera más eficaz que el sevoflurano. Es picante y un irritante significativo de la vía respiratoria y, además, tiene una incidencia de complicaciones inaceptablemente elevada, como laringoespasmo durante la inducción. La recuperación de la anestesia es bastante suave, aunque más lenta que con sevoflurano. El flujo sanguíneo cerebral se ve afectado sólo levemente y se mantiene el aporte de oxígeno cerebral. Dado que el isoflurano no es un fármaco adecuado para la inducción, es una práctica habitual en la anestesia pediátrica la inducción con sevoflurano o con un fármaco intravenoso y el mantenimiento con isoflurano.

Desflurano

El desflurano es un irritante importante de las vías respiratorias y desencadena tos, contención de la respiración y laringoespasmo durante la inducción, por lo que no es adecuado para ésta. Se utiliza con frecuencia para el mantenimiento de la anestesia y el despertar, que con este anestésico es bastante rápido.

Óxido nitroso

El óxido nitroso (N_2O) es un gas incoloro, inodoro e insípido con propiedades analgésicas potentes. Induce un estado de euforia (de ahí su apodo «gas de la risa»). La CAM del N_2O es >100, por lo que no es adecuado

booksmedicos.org

como fármaco único para el mantenimiento de la anestesia. Sin embargo, produce pocas complicaciones y apenas depresión hemodinámica o respiratoria. Por lo general, durante el mantenimiento de la anestesia la mezcla de gas inhalado es de un 70% de N_2O y un 30% de oxígeno, con la adición de un anestésico inhalatorio o la potenciación de la analgesia con un opiáceo o un hipnótico. Entre sus efectos perjudiciales se encuentran un posible aumento de las náuseas y los vómitos postoperatorios y, con el uso a largo plazo (días), depresión medular. No hay pruebas de secuelas dañinas por el uso de N_2O en la anestesia sistemática, pero su utilización ha disminuido debido a la elevada incidencia de náuseas y vómitos asociados a él. Es un analgésico potente que se usa de forma segura en una mezcla al 50% con oxígeno en obstetricia y servicios de urgencia. Aunque esta combinación parece ser bastante segura, potencia los efectos depresores de los opiáceos sobre el sistema respiratorio, y su uso, combinado con cualquier otro sedante, hipnótico u opiáceo, requiere una monitorización estrecha, porque puede producir anestesia general.

Anestésicos intravenosos

La anestesia puede inducirse y mantenerse mediante bolos intermitentes o con perfusión continua de anestésicos intravenosos. Entre ellos se incluyen barbitúricos, opiáceos, benzodiazepinas y diversos fármacos como propofol y ketamina. Los anestésicos intravenosos pueden inducir anestesia con más rapidez que los inhalatorios y con menos complicaciones. Se necesita canalizar una vía venosa y, a menos que ya se tenga un acceso intravenoso, la inducción inhalatoria es la vía de elección. Cuando los niños llegan al quirófano con un acceso venoso se debe realizar la inducción intravenosa, porque induce el paso del niño del estado de alerta al de anestesia con rapidez y con menor compromiso respiratorio y hemodinámico que el que se produce con la inducción inhalatoria. Todos los anestésicos intravenosos afectan a la función cardiorrespiratoria, aunque la ketamina puede ser la única excepción a esto, dado que a dosis bajas induce liberación de catecolaminas, que mantienen la función cardíaca y la presión arterial.

Propofol

El propofol es el fármaco de inducción intravenosa más utilizado en anestesia pediátrica y tiene un inicio de acción rápido. A dosis de 2-3 mg/kg, el propofol induce depresión respiratoria e hipotensión. A veces puede causar prurito y quemazón cuando se inyecta. Está formulado en una solución de soja al 10% con emulsionantes de huevo, por lo que está contraindicado en los niños con alergias al huevo o a la soja. Después de la inducción de la anestesia también es útil para mantener la hipnosis y la amnesia, y puede usarse como anestésico único para procedimientos no dolorosos como radioterapia, RM y TC. Combinado con opiáceos proporciona una excelente anestesia de duración breve para procedimientos dolorosos como la punción lumbar y la aspiración medular. El propofol es un anestésico general y disminuye los reflejos de la vía respiratoria, la respiración y la función hemodinámica, y no debe considerarse un «sedante». Aunque la estabilidad hemodinámica e incluso la respiración espontánea pueden mantenerse mediante sedación con propofol, su uso para conseguir una sedación prolongada de horas a días de duración en niños menores de 12 años se asocia a insuficiencia hemodinámica, bradicardia, acidosis metabólica, insuficiencia cardíaca, rabdomiólisis, hiperlipidemia, shock profundo y muerte **(síndrome de infusión de propofol),** por lo que su utilización en este caso (>12 horas) en cuidados intensivos pediátricos está contraindicada.

Barbitúricos

El barbitúrico más utilizado para la inducción i.v. es el tiopental sódico, aunque en la actualidad apenas se emplea. Aunque la pérdida de consciencia es rápida, los barbitúricos no proporcionan analgesia. El tiopental deprime la respiración, induce apnea y puede provocar hipotensión en el paciente hipovolémico. La inducción con una dosis de 3-5 mg/kg de tiopental suele lograr una inconsciencia en segundos de una duración de 5-10 minutos. Después de la inducción intravenosa con tiopental sódico se pueden utilizar benzodiazepinas, opiáceos intravenosos o anestésicos inhalatorios para el mantenimiento de la anestesia.

El pentobarbital se usa con frecuencia para la sedación en niños. Es un fármaco intravenoso que induce pérdida de conocimiento y también es un depresor respiratorio potente, particularmente cuando se combina con opiáceos y benzodiazepinas. Tiene un efecto muy prolongado. No es analgésico y los procedimientos dolorosos no pueden realizarse con sedación con pentobarbital sin administrar analgesia complementaria. Cuando la sedación con pentobarbital es lo bastante profunda como para conseguir ansiólisis y realizar procedimientos no dolorosos, suele provocar un sueño prolongado. Su potencia y su acción de larga duración dificultan su dosificación. No es un fármaco ideal para la sedación en procedimientos cortos o dolorosos.

El metohexital sódico es otro fármaco de inducción intravenoso. Es similar al tiopental sódico y tiene un espectro similar de depresión respiratoria.

Etomidato

El etomidato es un derivado imidazólico utilizado para la inducción de la anestesia, sobre todo en situaciones de urgencia. Su inicio de acción no es tan rápido como el del propofol. No produce depresión cardiovascular, por lo que se emplea en pacientes con compromiso hemodinámico, cardiopatías y shock séptico. Desafortunadamente, deprime la síntesis de los mineralocorticoides y los glucocorticoides durante 24-72 horas después de una dosis única a través de la inhibición de la 11-β-hidroxilasa. Aumenta la mortalidad cuando se utiliza como sedante en las UCI (su uso está contraindicado para este fin) y cuando se utiliza en pacientes que reciben meramente una dosis de inducción. La supresión suprarrenal producida por el etomidato complica aún más el tratamiento de los pacientes con compromiso hemodinámico en los que está indicado este fármaco. La decisión de continuar con este fármaco debe sopesarse entre los riesgos graves y los beneficios a corto plazo sobre la estabilidad hemodinámica durante la inducción de la anestesia y la sedación.

Ketamina

La ketamina induce anestesia con rapidez y dura 15-30 minutos cuando se administra a una dosis de 1-3 mg/kg por vía intravenosa. Tiene pocos efectos secundarios y puede mantener una presión arterial y un gasto cardíaco adecuados. También es eficaz por vía subcutánea, intramuscular, nasal o incluso oral, aunque por estas vías debe administrarse a dosis mayores. Disocia las conexiones entre la corteza y el sistema límbico *(anestesia disociativa)* al inhibir los receptores de la *N*-metil-D-aspartato, produciendo un estado anestésico inigualable. No es sólo un hipnótico que provoca obnubilación y pérdida de conocimiento, sino que también es analgésico y puede actuar como fármaco intravenoso único para la consecución de anestesia general. A dosis bajas pueden mantenerse los reflejos de la vía respiratoria y la ventilación espontánea; a dosis mayores puede haber pérdida de estos reflejos, apnea y depresión respiratoria, por lo que no parece sensato confiar en la ketamina para prevenir la aspiración de contenido gástrico durante la sedación profunda. Por vía intravenosa es un anestésico general útil para procedimientos cortos.

La ketamina produce pesadillas y alucinaciones en el momento del despertar de la anestesia y hasta semanas después, con una incidencia en adultos del 30-50% y en niños prepuberales del 5-10%. La premedicación con una benzodiazepina, como el midazolam, reduce de modo importante estas secuelas, de modo que de rutina suele administrarse una benzodiazepina a los niños que reciben anestesia con ketamina. El otro efecto secundario de este fármaco es el aumento de las secreciones orales y bronquiales debido a sus potentes efectos secretagogos. Por eso se administra un fármaco secante como la atropina o el glicopirrolato antes de la administración de la ketamina.

La ketamina es un relajante de la musculatura lisa bronquial (broncodilatador) útil para sedar a pacientes asmáticos y a otros en la UCI. Por otra parte, aumenta la presión intracraneal, por lo que no está indicada en enfermos con riesgo de elevación de la misma. Puede incrementar la demanda miocárdica de oxígeno y debe usarse con precaución en pacientes con alteraciones del aporte miocárdico de oxígeno o con obstrucción al tracto de salida cardíaco.

Opiáceos

Los opiáceos son analgésicos excelentes durante y después de la realización de procedimientos dolorosos (v. cap. 62). La morfina a dosis elevadas (0,5-2 mg/kg), combinada con N_2O, proporciona una analgesia adecuada para procedimientos dolorosos y cirugía. Los opiáceos suprimen la respuesta al CO_2, pueden inducir apnea y son depresores respiratorios.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La morfina se suele asociar a hipotensión y broncoespasmo por liberación de histamina; se recomienda precaución al usarla en niños con asma. Es un fármaco de acción prolongada, y una dosis equivalente por kilogramo proporciona niveles sanguíneos mucho más elevados en neonatos que en niños mayores, que triplica las concentraciones plasmáticas de los adultos. Esto se debe a que la semivida de eliminación es más prolongada en los niños (14 horas) que en los adultos (2 horas). A causa de la actividad prolongada y la inestabilidad hemodinámica inducida por la morfina, el fentanilo (un tipo de opiáceo sintético) la ha reemplazado ampliamente.

El **fentanilo** es un fármaco muy eficaz para aliviar el dolor y como analgésico y sedante en procedimientos dolorosos, con una duración más corta de su acción y un perfil hemodinámico más estable que la morfina. A dosis analgésicas equipotentes, todos los opiáceos son depresores respiratorios potentes. Otros anestésicos, ya sean inhalatorios o barbitúricos o benzodiazepinas intravenosos, potencian esta depresión respiratoria.

El fentanilo a una dosis de 30-50 μg/kg amortigua las respuestas hemodinámicas a la cirugía y proporciona condiciones estables para la misma. La analgesia y la anestesia eficaces pueden conseguirse con fentanilo intravenoso en bolo de 2-3 μg/kg seguido de una perfusión continua de 1-3 μg/kg/h. Los efectos hemodinámicos pueden estar amortiguados y abolir por completo el recuerdo usando una técnica de anestesia con N_2O y opiáceos (técnica balanceada), aunque es posible que el tono muscular permanezca elevado y que haya movimientos espontáneos. La técnica balanceada suele complementarse con un relajante muscular no despolarizante durante el mantenimiento de la anestesia. Si se va a extubar al paciente para que reanude la ventilación espontánea es necesario revertir la relajación muscular.

Existen otros opiáceos sintéticos (sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo) que cada vez son más usados, pero el fentanilo es el opiáceo de uso más frecuente. Tanto el sufentanilo como el alfentanilo se han usado en la anestesia cardíaca, aunque tienen una potencia distinta a la del fentanilo. Con el uso de alfentanilo parece aumentar la incidencia de rigidez muscular, convulsiones y depresión respiratoria prolongada en comparación con el fentanilo, y no se utiliza en niños.

El **remifentanilo** tiene un inicio y un final de acción muy rápidos. A dosis de 0,25 μg/kg/min puede mantenerse una anestesia quirúrgica. Su corta semivida y la rapidez de su inicio de acción constituyen ventajas para una recuperación temprana. Por desgracia, la rapidez con que finaliza su efecto tiene como consecuencia la aparición de dolor después del procedimiento o la cirugía y requiere la administración de un analgésico complementario, con frecuencia un opiáceo, que elimina la ventaja de la anestesia con un opiáceo de acción corta. El remifentanilo puede desempeñar un papel para conseguir una anestesia profunda con rapidez en procedimientos particularmente dolorosos o para inducir analgesia rápidamente. También se utiliza intraoperatoriamente en infusión continua para mantener la anestesia. Es un potente depresor respiratorio y no proporciona analgesia postoperatoria, lo que limita su uso.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas inducen hipnosis, ansiólisis, sedación y amnesia y tienen acción anticonvulsiva. A dosis mayores causan depresión respiratoria y apnea, y tienen efecto sinérgico con los opiáceos y los barbitúricos en cuanto a sus efectos depresores respiratorios. Las benzodiazepinas son agonistas del ácido γ-aminobutírico.

La benzodiazepina más usada en anestesia pediátrica es el midazolam. Tiene un efecto corto, es hidrosoluble y puede inyectarse por vía intravenosa sin producir dolor. Es un potente hipnótico-ansiolítico-anticonvulsivo y es alrededor de cuatro veces más potente que el diazepam. A dosis ansiolíticas, el midazolam (0,15 mg/kg) no tiene efectos sobre las frecuencias respiratoria y cardíaca ni sobre la presión arterial y proporciona una sedación preoperatoria excelente que suele acompañarse de amnesia. Puede administrarse por vía oral, nasal, rectal, intravenosa o intramuscular. El uso de midazolam oral a una dosis de 0,5-1 mg/kg, mezclado en un jarabe dulce, induce ansiólisis en aproximadamente el 90% de los niños. Aunque a esta dosis no tiene efectos hemodinámicos, depresores respiratorios o de la oxigenación, cuando se usa como fármaco único, los niños pueden perder con frecuencia el equilibrio y el control de la cabeza, presentar visión borrosa y, en muy raras ocasiones, mostrarse disfóricos. Un niño sedado con midazolam no debe dejarse desatendido y no está seguro caminando. La mayoría de los niños aceptan con rapidez una mascarilla por la que suministrar un anestésico inhalatorio después de recibir medicación oral previa con midazolam. La generalización del uso de midazolam oral en el preoperatorio ha disminuido la práctica de la PPI para calmar a los niños más pequeños.

Dexmedetomidina

La dexmedetomidina es un fármaco intravenoso que disminuye el nivel de consciencia mediante la estimulación de los receptores centrales α_2, de forma parecida a la clonidina. No provoca depresión respiratoria y entre sus efectos están la ansiólisis, la sedación y una analgesia leve. Es simpaticolítico y entre sus efectos secundarios destacan la hipotensión y la bradicardia. Este fármaco se emplea con mucha frecuencia para la sedación en pacientes ingresados en la UCI y para otros procedimientos; se está estudiando su utilización como complemento de la anestesia general, sobre todo en los pacientes cardíacos.

Complicaciones durante la inducción de la anestesia

El período entre el estado de consciencia completa, en el que el niño controla los reflejos de la vía respiratoria, y el de anestesia general, con la pérdida total del control de dichos reflejos, está lleno de dificultades. Durante la inducción, el laringoespasmo, el broncoespasmo, el vómito, la aspiración del contenido gástrico y la consecuente neumonitis aspirativa suponen una amenaza constante, aunque son muy poco frecuentes. El temor a los vómitos y la aspiración dicta las directrices de la dieta absoluta preoperatoria y la indicación de la inducción de secuencia rápida de la anestesia.

El **laringoespasmo** es la complicación más frecuente. Durante la inducción de la anestesia, en especial con la anestesia inhalatoria, puede haber un período de excitación que se asocia a un aumento de los reflejos de la vía respiratoria que puede producir tos, náuseas, laringoespasmo y broncoespasmo. El laringoespasmo es el cierre reflejo de la laringe que imposibilita la respiración del niño o que pueda ventilarse de forma asistida. El niño puede realizar esfuerzos respiratorios violentos contra una glotis cerrada, que originan una presión intratorácica significativamente negativa que tiene consecuencias sobre la función cardiovascular y un mayor riesgo de edema pulmonar postobstructivo. El laringoespasmo puede ser prolongado y se puede llegar a la hipoxia. Esta complicación puede producirse en hasta el 2% de todas las inducciones anestésicas en niños menores de 9 años y es la mitad de frecuente en pacientes mayores. Su incidencia se duplica en niños con una infección de las vías respiratorias superiores reciente o actual. Los antecedentes de fumador pasivo del humo del tabaco ambiental (de los padres) multiplican la probabilidad de laringoespasmo por 10 e incluso más si quien fuma es la madre del niño.

El laringoespasmo puede solucionarse profundizando la anestesia aumentando la dosis, ya sea por vía intravenosa o inhalatoria (aunque con la glotis cerrada no es posible inhalar más anestesia). La relajación muscular aliviará el laringoespasmo, y en una situación aguda puede ser una indicación para la administración de succinilcolina. La presión positiva constante administrada por un experto en el manejo de la vía respiratoria para asegurar la permeabilidad de los tejidos blandos de la orofaringe puede ser beneficiosa para aliviar el laringoespasmo. También puede ocurrir durante la recuperación de la anestesia, momento en el que se vuelve a pasar por un estado de excitación entre la anestesia profunda y el estado de consciencia plena.

El **broncoespasmo** puede suceder durante la inducción, tanto en respuesta a la liberación de histamina secundaria a muchos de los anestésicos administrados o como parte de una etapa de hiperexcitabilidad. La intubación endotraqueal también puede provocar broncoespasmo durante la inducción, algo que es especialmente frecuente en niños con asma. El broncoespasmo secundario a la intubación en un paciente con hiperreactividad bronquial puede ser grave y asociarse a una hipoxemia potencialmente letal e impedir la ventilación del niño. Se ha asociado al uso de anestésicos que liberan histamina con obstrucción total de la vía respiratoria, insuficiencia respiratoria y parada cardíaca. El humo ambiental del tabaco es un factor de riesgo.

Otros problemas pulmonares en la inducción de la anestesia son las atelectasias masivas con hipoxemia, las alteraciones de la ventilación y

booksmedicos.org

la perfusión, la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica y el aumento de las secreciones de la vía respiratoria con disminución de la función broncociliar. La **hipersecreción** se puede prevenir mediante el uso sistemático de antisialogogos, como la atropina. Los anestésicos inhalatorios más recientes tienen menos potencia secretagoga, y la utilización de medicación previa con atropina es menos frecuente, pero probablemente está indicada si se usa ketamina.

Entre las complicaciones hemodinámicas durante la inducción de la anestesia se encuentran la **hipotensión,** que puede ser importante en pacientes hipovolémicos, el descenso de la función miocárdica, que en pacientes con una función cardíaca comprometida puede ser grave, las taquicardias y las arritmias. Algunos anestésicos inhalatorios sensibilizan el miocardio a las catecolaminas circulantes, y la inducción y la excitación se asocian con un aumento de las mismas.

Presencia de los padres durante la inducción de la anestesia

Los padres pueden desear permanecer con su hijo durante la inducción de la anestesia (PPI). Retirar a un niño asustado de los brazos de sus padres puede resultar estresante para el niño, los padres y los cuidadores. Si no se puede conseguir esta separación de modo tranquilo mediante psicoprofilaxis preoperatoria y modificación conductual, incluyendo la educación y la desensibilización al entorno quirúrgico, o con ayuda farmacológica mediante el uso de benzodiazepinas o barbitúricos preoperatorios, puede ser necesario diferir la separación entre padres e hijo hasta que se haya inducido la anestesia general. La medicación preoperatoria con benzodiazepinas orales antes de la cirugía suele proporcionar calma y condiciones de inducción más suaves que la PPI sin preparación farmacológica. Aunque la presencia de los padres cuando el anestesista es competente y está seguro de sí mismo puede reemplazar la necesidad de medicación preoperatoria, no predice de un modo fiable una inducción suave. Además, la presencia de los padres durante la inducción no parece reducir los fenómenos de la recuperación ni la incidencia de cambios conductuales en el postoperatorio, ni parece añadir ninguna ventaja superior a la proporcionada por la medicación sedante preoperatoria, como el midazolam oral.

MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA

El mantenimiento de la anestesia es el período entre la inducción y la recuperación. El niño debe estar dormido, inconsciente del dolor, arreactivo a los estímulos dolorosos tanto en lo relativo a movimientos como a respuestas hemodinámicas, y con soporte homeostático. En este estado, el niño está comatoso, no posee reflejos protectores de la vía respiratoria y la respiración está suprimida o ausente, y ha recibido fármacos que suprimen las respuestas hemodinámicas adaptativas. Está también expuesto al traumatismo quirúrgico y puede sufrir pérdida de sangre y desplazamientos importantes de líquidos (tercer espacio), descenso del volumen intravascular e hipotermia.

La anestesia se suele mantener con N_2O, un anestésico inhalatorio como isoflurano o sevoflurano, y un opiáceo para la analgesia intraoperatoria, la potenciación y profundización de la anestesia y la analgesia postoperatoria. Se añade una benzodiazepina, ya sea como medicación previa o de modo intraoperatorio, para complementar la hipnosis y la amnesia. El mantenimiento farmacológico de la anestesia se completa con la adición de un relajante muscular no despolarizante (vecuronio o rocuronio). Estos fármacos se pueden administrar mediante inhalación continua o por vía intravenosa, en bolos o en perfusión.

Durante el mantenimiento, el niño puede respirar de modo espontáneo mediante una mascarilla de anestesia o un tubo endotraqueal o recibir ventilación mecánica. Todos los anestésicos generales reducen el volumen teleespiratorio, por lo general menor que la capacidad residual funcional, con un incremento de la capacidad de cierre pulmonar y del cortocircuito pulmonar. Habrá hipoxia si no se administra oxígeno adicional. Estos efectos empeoran por los efectos depresores respiratorios y la disminución de la curva de respuesta del CO_2. Por tanto, se suele considerar que la anestesia de más de 1 hora de duración requiere intubación endotraqueal y ventilación con presión positiva. Para procedimientos largos es posible la respiración espontánea con una mascarilla; sin embargo, en los niños más pequeños, en los que el campo quirúrgico y la vía respiratoria pueden estar muy cercanos, la necesidad de mantener la vía respiratoria permeable obliga a la intubación endotraqueal.

Durante algún tiempo, la **relajación muscular** para facilitar la intubación endotraqueal se realizaba con succinilcolina. Este fármaco tiene un perfil de riesgo elevado y se asocia a dolor postoperatorio (espasmos musculares), hiperpotasemia, elevación de la presión intracraneal, intraocular y gástrica, hipertermia maligna y mioglobinuria y daño renal, por lo que se utiliza poco, excepto para aliviar con rapidez un laringoespasmo. La intubación de la vía respiratoria se facilita mediante la administración de un relajante muscular no despolarizante de corta duración. El rocuronio es el fármaco más usado para facilitar la intubación. Para procedimientos que duran menos de 40 minutos es adecuado administrar vecuronio y alcuronio. Después de la intubación se debe decidir si se mantiene la relajación muscular para facilitar la cirugía o si se debe permitir al niño que recupere la respiración espontánea. El uso prolongado de relajantes musculares no despolarizantes es una práctica habitual, aunque puede contribuir al compromiso respiratorio postoperatorio si no se revierte completamente con los fármacos adecuados.

El **antagonismo del bloqueo neuromuscular** es la práctica anestésica estándar. Los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes se antagonizan aumentando la concentración de acetilcolina con neostigmina (inhibidor de la esterasa de la acetilcolina) y atropina o glicopirrolato para prevenir los efectos vagales. Con el abandono virtual de la succinilcolina, en la actualidad sólo se utilizan relajantes musculares no despolarizantes para lograr la intubación. La finalización de su efecto depende de su metabolismo y de su eliminación desde la unión neuromuscular. Este proceso, incluso para los relajantes musculares de acción más breve (rocuronio), puede tardar varios minutos. Una dosis de intubación de rocuronio para inducir una parálisis rápida tarda en revertirse espontáneamente 20 minutos o más (frente a los cerca de 3 minutos para la succinilcolina). Si no se puede asegurar la vía respiratoria en un niño que es incapaz de respirar espontáneamente y en el que no se puede revertir el bloqueo, puede producirse un desastre.

La **termorregulación** es fundamental durante la anestesia. La ausencia de movimiento y la inhibición de los escalofríos dificultan la termogénesis. Durante la anestesia se pueden dar todos los factores implicados en la pérdida de calor: convección, radiación, evaporación y conducción. Es necesario humidificar y calentar el aire inspirado. Con mucha frecuencia se usan dispositivos de calentamiento adicionales como mantas de calor. Los anestésicos generales aumentan el intervalo entre umbrales (el cambio mínimo de temperatura que originará una respuesta simpática, por lo general 0,3°C). Aunque la sensibilidad a la temperatura puede permanecer normal, la respuesta autónoma a la hipotermia no se dispara. Los anestésicos causan vasoparesia, lo que altera aún más la termorregulación e incrementa la pérdida de calor. En los neonatos, los anestésicos inhalatorios inhiben la termogénesis no regulada por escalofríos de la grasa parda, aumentando el riesgo de hipotermia.

Fluidoterapia de mantenimiento durante la cirugía y la anestesia

Los pacientes inconscientes e inmóviles pierden los mecanismos venosos de bombeo y sufren una acumulación venosa en la periferia. Los anestésicos causan vasodilatación y los pacientes desarrollan una hipovolemia relativa. Con frecuencia es necesario expandir el volumen intravascular después de la inducción de la anestesia para mantener una perfusión, una oxigenación tisular, una diuresis y una presión arterial adecuadas. Esta expansión de volumen se puede realizar con una solución salina isotónica, como el suero salino fisiológico o la solución de Ringer lactato. La cirugía puede aumentar las respuestas autónomas como parte de la respuesta al estrés quirúrgico, con vasoconstricción y contracción del volumen intravascular por diuresis y pérdida del volumen intravascular por hemorragia, evaporación (pérdidas insensibles aumentadas durante la cirugía) y pérdidas de líquido hacia el tercer espacio (espacio intersticial) causadas por la respuesta inflamatoria al estrés. Las alteraciones en la distribución del flujo sanguíneo renal y la secreción de hormona antidiurética complican aún más la regulación del volumen intravascular.

La preocupación por la **hipoglucemia** secundaria al ayuno preoperatorio condujo a la recomendación de que los lactantes y los niños pequeños recibiesen soluciones isotónicas con glucosa al 5%. La aparición de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 61-6	Fluidoterapia pediátrica intraoperatoria
4 ml/kg/h	1-10 kg
2 ml/kg/h	10-20 kg
1 ml/kg/h	por kg >20 kg
Ejemplo: un niño de 22 kg necesita: (4 × 10) + (2 × 10) + (1 × 2) = 62 ml/h	

hiperglucemia y la posible lesión neurológica durante la circulación extracorpórea, o durante la neurocirugía y otras situaciones en las que puede haber lesión del sistema nervioso central, junto con el reconocimiento de que la hipoglucemia es rara en niños no neonatos, ha hecho que se cuestione el uso sistemático de soluciones con glucosa. En los recién nacidos está indicada la monitorización de la glucemia durante y tras la anestesia. En niños mayores con un estado nutricional normal es adecuado administrar soluciones salinas isotónicas sin glucosa adicional. En los niños alimentados por vía parenteral con una solución que contiene una concentración elevada de glucosa (>10%), debe asegurarse la continuación de estas concentraciones para evitar la hipoglucemia de rebote cuando se suprimen.

La fluidoterapia de mantenimiento intraoperatoria consiste en: 1) fluidoterapia de mantenimiento y reposición del déficit habitual mientras dure el ayuno, 2) reposición de las pérdidas por tercer espacio y 3) reposición de pérdidas extraordinarias (hemorragia). En lactantes se deben utilizar líquidos isotónicos con glucosa, como el glucosado al 5% con suero salino fisiológico al 0,25% o soluciones cristaloides isotónicas. Las directrices para determinar el déficit de líquidos y los requerimientos de mantenimiento en el quirófano se muestran en la tabla 61-6. La reposición del déficit de líquidos debe realizarse durante las primeras 2-3 horas del tratamiento intraoperatorio. El déficit se suele calcular como el número de horas que el niño estuvo en ayunas por la fluidoterapia de mantenimiento horaria. La mitad de esta cantidad se repone durante la primera hora y la otra mitad durante las 2 horas siguientes. En caso de que aparezca o persista hipotensión o taquicardia en los primeros estadios de la anestesia está indicada una reposición más rápida del déficit mediante soluciones cristaloides isotónicas.

Las pérdidas por tercer espacio se reponen con soluciones salinas isotónicas. En intervenciones largas, como las torácicas o abdominales, donde hay una importante pérdida por evaporación, así como pérdidas por tercer espacio, se suelen suministrar 8-10 ml/kg/h como reposición de líquidos por vía intravenosa. En intervenciones menores, como herniorrafias, piloromiotomías y otras, está indicado suministrar 3-5 ml/kg/h como fluidoterapia de reposición para las pérdidas por tercer espacio. Incluso en los casos de cirugía de las extremidades y de pérdidas por tercer espacio menores resulta adecuado administrar 1-2 ml/kg/h adicionales para reponer estas pérdidas.

Los cristaloides están indicados para la pérdida de sangre a un ritmo de 3 ml de cristaloide por mililitro de sangre perdida. Esta fórmula puede reducirse algo si la sangre se repone mililitro por mililitro con concentrados de hematíes o sangre total. El uso de albúmina u otros coloides adecuados, como el plasma fresco congelado en la cirugía de neonatos, también disminuye la cantidad de reposición con cristaloides para la pérdida sanguínea. Durante el mantenimiento de la anestesia, si se necesitan grandes volúmenes de transfusión, el calentamiento de la sangre y las soluciones cristaloides evitan la hipotermia. Con la cirugía mayor y la respuesta inflamatoria sistémica resultante se pierde la integridad capilar y son frecuentes las pérdidas hacia el tercer espacio. Cuando no se consiguen reponer las pérdidas por tercer espacio ni el volumen intravascular, se produce hipotensión, shock, acidemia e insuficiencia renal y se prolonga la estimulación de la respuesta inflamatoria sistémica.

RECUPERACIÓN DE LA ANESTESIA

La recuperación de la anestesia incluye el despertar y la recuperación postoperatoria de la cirugía y la anestesia. El **despertar** describe el tiempo y la respuesta fisiológica a la disminución de la profundidad de la anestesia durante el retorno a la consciencia. Durante este período, los pacientes experimentan la disminución del efecto anestésico y el aumento de las respuestas de estrés, fisiológicas y psicológicas a los estímulos dolorosos, de excitación y ansiedad. La consciencia del dolor puede causar respuestas fisiológicas durante el despertar. En esta etapa se reanudan las funciones fisiológicas normales, como la ventilación espontánea y la mejoría de la función hemodinámica. Después de intervenciones quirúrgicas programadas, antes de abandonar el quirófano, el niño debe estar totalmente consciente, con los reflejos de la vía respiratoria intactos, con capacidad de obedecer órdenes sencillas, con reversión de los efectos de los relajantes musculares y con la permeabilidad de la vía respiratoria mantenida. Si el niño va a ir a la UCI, o si por motivos quirúrgicos se decide dejarlo intubado, se deben mantener la analgesia y la sedación junto con la ventilación mecánica en el período postoperatorio. De forma ideal, el despertar debe ser tan breve como sea posible, con mantenimiento de la analgesia y la ansiólisis y restauración de la función cardiorrespiratoria. Los anestésicos inhalatorios abandonan rápidamente el sistema durante la ventilación y la acción de los relajantes musculares puede revertirse; sin embargo, los efectos de los opiáceos, las benzodiazepinas y los hipnóticos intravenosos pueden ser prolongados.

Durante el despertar se debe tomar la decisión de revertir la relajación muscular. Los efectos de los relajantes no despolarizantes de acción prolongada (vecuronio y pancuronio) se revierten invariablemente. Si el niño parece estar débil o tiene depresión respiratoria en la fase postoperatoria, está indicado considerar la posibilidad de un bloqueo neuromuscular prolongado.

UNIDAD DE REANIMACIÓN POSTANESTESIA

En la unidad de reanimación postanestesia (URPA), el niño queda en observación hasta que se recupera adecuadamente de la anestesia y la sedación. A los padres se les permite estar en esta unidad para confortar a sus hijos. La consecución de la respiración espontánea, una saturación arterial adecuada (mayor del 95%) y la estabilidad hemodinámica son los criterios de valoración claves de la recuperación. El niño debe ser capaz de despertarse y mostrarse reactivo y orientado antes de recibir el alta de este servicio. El tiempo de permanencia en reanimación depende de si el niño va a ingresar en una unidad de ingreso normal, una UCI, un área de cuidados intermedios o se trasladará directamente a casa. El alta desde la URPA depende del estado funcional global del niño, no sólo de los criterios de valoración fisiológicos, y también de criterios conductuales, la provisión adecuada de analgesia, así como el control postoperatorio de las náuseas y los vómitos. Existen diversos sistemas de puntuación (tabla 61-7) para determinar si un niño está en condiciones de recibir el alta de la URPA.

Complicaciones en la unidad de recuperación postanestesia

Depresión respiratoria

Los opiáceos o un antagonismo inadecuado de los relajantes neuromusculares pueden prolongar la recuperación de la anestesia y provocar depresión respiratoria. El dolor puede causar una hipoventilación significativa, en especial después de una cirugía torácica o abdominal. La recuperación puede retrasarse por la retención de anestésicos inhalatorios y empeorar por la hipoventilación. La hipotermia, sobre todo en los recién nacidos, retrasa el metabolismo y la excreción de los anestésicos y agrava también el bloqueo neuromuscular. Si la depresión respiratoria es intensa, puede estar indicada la colocación de una cánula respiratoria. Si la depresión es grave, están indicadas la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica.

Sólo en casos excepcionales, en los que se sospecha **depresión por opiáceos,** está indicado revertir su acción con naloxona. Esta neutralización no sólo revierte la depresión respiratoria, sino también la analgesia. Un niño somnoliento con depresión respiratoria puede mostrarse excitado, agitado por el dolor, incontrolable e hipertenso tras la administración de naloxona. La reversión de opiáceos requiere una atención a pie de cama por parte del médico para monitorizar el comportamiento del niño y su estado hemodinámico y respiratorio. *La naloxona tiene un tiempo de acción más corto que la mayoría de los opiáceos.*

Las **atelectasias** son otra complicación respiratoria que sucede en las primeras 48 horas tras la anestesia. Aunque la atelectasia hace sospechar la aspiración de un cuerpo extraño, es más probable que se deba

booksmedicos.org

Tabla 61-7 Puntuaciones de la recuperación

PUNTUACIÓN DE LA RECUPERACIÓN DE ALDRETE	SE NECESITA UNA PUNTUACIÓN >9 PARA EL ALTA
ACTIVIDAD: VOLUNTARIA O A ÓRDENES	
Mueve las 4 extremidades	2
Mueve 2 extremidades	1
Ausencia de movimiento	0
RESPIRACIÓN	
Respiración profunda, tos, llanto	2
Disnea o respiración superficial	1
Apnea	0
PRESIÓN ARTERIAL	
Dentro del 20% del valor preanestésico	2
Dentro del 20-50% del valor preanestésico	1
>50% por fuera del valor preanestésico	0
COLOR	
Sonrosado	2
Pálido, parcheado, oscuro	1
Cianótico	0
CONSCIENCIA	
Completamente despierto, responde	2
Despierta ante un estímulo	1
Insensible	0
PUNTUACIÓN DE LA RECUPERACIÓN DE STEWARD	**SE NECESITA UN 6 PARA EL ALTA**
ACTIVIDAD	
Mueve los miembros de manera intencionada	2
Movimientos no intencionados	1
Quieto	0
CONSCIENCIA	
Despierto	2
Reactivo	1
Arreactivo	0
VÍA RESPIRATORIA	
Tose cuando se le ordena o llora	2
Mantiene la vía respiratoria permeable	1
Necesita el mantenimiento de la vía respiratoria	0

a secreciones y al descenso del esfuerzo respiratorio secundario al dolor. Las microatelectasias pueden causar infecciones postoperatorias. La neumonía aspirativa es otra complicación postoperatoria.

El **estridor postoperatorio** sucede hasta en el 2% de todos los pacientes pediátricos. El uso de tubos endotraqueales sin globo, atraumáticos y no irritantes ha hecho que descienda la incidencia del traumatismo de la vía respiratoria. La utilización de tubos endotraqueales del tamaño adecuado y el hecho de asegurar una fuga de presión menor de 30 cmH_2O disminuye el riesgo de traumatismo de la vía respiratoria. Los antecedentes de estridor aumentan la posibilidad de complicaciones postoperatorias. Tras la extubación, el estridor puede ser lo bastante grave como para requerir una nueva intubación. Las retracciones y la dificultad respiratoria en el período postoperatorio deben sugerir esta complicación, y el estridor y las sibilancias confirman el diagnóstico. Los aerosoles con adrenalina racémica son un tratamiento eficaz; su uso requiere una observación prolongada debido al riesgo potencial de recurrencia de la obstrucción de la vía respiratoria. El estridor en los niños debe sugerir la necesidad de que permanezcan en observación hasta el día siguiente.

La inestabilidad hemodinámica es mucho menos habitual en la URPA. Puede ser necesaria la expansión de la volemia para mantener una presión arterial, una perfusión periférica y una diuresis adecuadas. La necesidad de una reposición excesiva de volumen (>30 ml/kg) para mantener estos parámetros en el período postoperatorio es indicativa de shock y hemorragia oculta, y obliga a una consulta quirúrgica.

El **delirium emergente** se presenta en menos del 3% de los niños y es más frecuente entre los 3 y los 9 años. En las horas inmediatas a la cirugía, el niño puede mostrarse demasiado inquieto, agresivo, desorientado, gritando, llorando de forma inconsolable y poco comunicativo. Estos niños suponen un peligro para ellos mismos. Este fenómeno es más habitual cuando se usan barbitúricos como parte de la medicación previa o de la inducción y si los anestésicos inhalatorios o la ketamina forman parte del mantenimiento de la anestesia. Aunque la desorientación es frecuente en la fase postanestésica, el comportamiento errático y delirante requiere atención con sujeción suave, un entorno tranquilo y consuelo. Se deben descartar posibles complicaciones postoperatorias, como hipoglucemia e hipoxemia. En ocasiones es necesario sedar al niño con benzodiazepinas, aunque esto prolongue el tiempo de recuperación postanestésica, y cuando su efecto se desvanece pueden aparecer episodios de delirio.

Consciencia durante la anestesia

Uno de los principales objetivos de la anestesia es conseguir una disminución de la consciencia para eliminarla durante las operaciones y recuperarla después. En los adultos, algunas técnicas anestésicas se asocian con una incidencia alta e inaceptable de recuerdos durante la anestesia. La consciencia y la memoria de acontecimientos durante una intervención quirúrgica pueden ser desagradables y aterradores; se desconocen las secuelas a largo plazo de esta memoria en los niños. Se recomienda la monitorización continua de la función electroencefalográfica cerebral mediante el índice biespectral. Desafortunadamente, como los datos en niños no confirman la eficacia de la monitorización del índice biespectral como medio para determinar la profundidad de la anestesia y no existen datos significativos sobre la consciencia intraoperatoria y la memoria en lactantes y niños, no se puede apoyar la utilización rutinaria de la monitorización del índice biespectral.

Náuseas y vómitos postoperatorios

Después de la anestesia general, hasta el 40-50% de los niños puede sufrir náuseas y vómitos. Más del 80% de todos los niños de alto riesgo que reciben anestesia inhalatoria sufren náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO). Pueden ocurrir en el postoperatorio inmediato, en las 2 primeras horas o varias horas después de la cirugía y la anestesia. La etiología se puede relacionar con el estrés y el traumatismo quirúrgico, combinados con los efectos eméticos de los anestésicos. El dolor es una causa importante de náuseas y vómitos, al igual que los opiáceos. El ayuno preoperatorio no disminuye su incidencia. De hecho, la hidratación y los complementos de glucosa parecen ser factores de importancia en la reducción de las NVPO. El uso de analgésicos distintos a los opiáceos (paracetamol, ketorolaco) y de anestesia local o regional se asocia con menos NVPO.

Esta complicación prolonga los tiempos de recuperación, requiere bastante atención y aumenta el uso de antieméticos potentes (ondansetrón, otros antagonistas serotoninérgicos). El ondansetrón es muy eficaz como fármaco profiláctico y terapéutico para las NVPO. Éste y otros antagonistas serotoninérgicos se recomiendan para los pacientes de alto riesgo (cirugía de estrabismo) o para el tratamiento de dichas complicaciones. Están contraindicados en niños que toman inhibidores de la recaptación de serotonina para tratar las migrañas. La metoclopramida es útil como profiláctico. El droperidol (que en la actualidad tiene una etiqueta negra de advertencia en su envase aprobada por la FDA) puede utilizarse con precaución por la aparición, aunque inusual, de un intervalo QT prolongado y arritmias ventriculares.

Termorregulación e hipertermia maligna

En la unidad de reanimación, la termorregulación permanece alterada durante varias horas. Los escalofríos son frecuentes en el postoperatorio y es habitual que el niño tenga una sensación de frío extremo. Las mantas calientes son muy confortables y parecen disminuir los escalofríos. La **hipotermia,** en especial en los recién nacidos, causa hipotensión, bradicardia, acidosis, apnea y prolongación del efecto de los opiáceos y los relajantes neuromusculares. Aunque la hipotermia tiene efectos perjudiciales, el recalentamiento debe ser cuidadoso para evitar quemaduras e **hipertermia** cutánea, que cuando supera los 39 °C en el período postoperatorio es motivo de preocupación. Si ocurre unas horas después de una anestesia inhalatoria, sobre todo si se utilizó succinilcolina, se debe sospechar hipertermia maligna.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La **hipertermia maligna** es un síndrome hipermetabólico agudo desencadenado por anestésicos inhalatorios y succinilcolina. Recuerda al síndrome neuroléptico maligno. Su inicio puede ser agudo y su evolución fulminante y rápidamente fatal. Esta enfermedad, aunque rara (alrededor de 1:60.000 pacientes pediátricos que reciben anestesia), es una preocupación constante. Es una enfermedad familiar, de modo que antecedentes de muertes en la familia o la historia de una reacción febril durante la anestesia deben alertar de su posibilidad al anestesista. Su evolución clínica se caracteriza por un comienzo rápido de fiebre, acidosis, hipercapnia y aumento en la cantidad de CO_2 espirado. Puede haber fiebre elevada (38,5-46 °C, que aumenta 1 °C cada 5 minutos), rigidez muscular, acidosis metabólica e insuficiencia hemodinámica. La muerte se produce como resultado del shock y de las arritmias cardíacas con fibrilación ventricular refractaria al tratamiento. La tasa de mortalidad de la hipertermia maligna llegó a ser superior al 70%. El tratamiento intensivo, en el que se incluye la supresión de toda administración de anestesia inhalatoria, la corrección de la acidosis metabólica y el tratamiento con el relajante muscular dantroleno sódico, ha reducido la mortalidad a menos del 5%. En todo lugar donde se administre una anestesia pediátrica deben estar disponibles dantroleno y un maletín con el material necesario para tratar la hipertermia maligna.

Es probable que la hipertermia maligna sea genéticamente heterogénea, con más de 10 genes implicados en su susceptibilidad. Se han descrito mutaciones genéticas en el receptor rianodino (el canal del calcio del retículo sarcoplásmico) en el 20-40% de los seres humanos con hipertermia maligna. **Ciertas miopatías** se asocian con riesgo de hipertermia maligna; entre ellas se incluyen la distrofia muscular de Duchenne, el fenotipo Noonan y, en niños con antecedentes de ptosis, estrabismo, escoliosis y calambres musculares. Parece sensato evitar el uso de succinilcolina en niños con miopatías.

Esta enfermedad parece desencadenarse por una asociación masiva de excitación-contracción, liberación de calcio del sarcolema y propagación de la contracción mediante un complejo proceso bioquímico. La contracción isquémica prolongada origina una miólisis que libera mioglobina, y da lugar a niveles muy elevados de creatina fosfocinasa en plasma e insuficiencia renal secundaria a mioglobinuria. La hipertermia maligna suele producirse durante las primeras 2 horas de anestesia, aunque en raras ocasiones puede verse hasta 24 horas más tarde.

Ciertos fenómenos proporcionan pistas sobre el riesgo de hipertermia maligna. La aparición de espasmo del masetero durante la inducción, con rigidez de estos músculos e incapacidad para abrir la boca, puede presagiar una enfermedad en todo su esplendor. La mioglobinuria aguda asociada a un desencadenante de hipertermia maligna es otra pista. No es necesario que el niño este hipermetabólico o febril, pero puede tener una diuresis oscura y valores séricos de creatina fosfocinasa altos, con el riesgo consiguiente de nefropatía tubular inducida por la mioglobina. La aparición de orina oscura tras la administración de un anestésico debe incitar al estudio para descartar hipertermia maligna. Un valor de creatina fosfocinasa alto y orina con grupo hemo positivo en ausencia de eritrocitos en la orina indican la necesidad de protección renal con manitol y diuresis alcalina.

La rapidez en el tratamiento es esencial. Se deben suspender todos los desencadenantes conocidos y administrar por vía intravenosa dantroleno sódico a una dosis inicial de 2,5 mg/kg por vía intravenosa tan pronto como sea posible. Está indicada la administración de dosis repetidas si persiste rigidez muscular, acidosis y taquicardia, hasta un máximo de 10 mg/kg. Tras el control de los síntomas, el paciente debe permanecer en observación durante al menos 24 horas después de que los valores de laboratorio hayan retornado a la normalidad, para vigilar una posible recidiva.

La prevención de la hipertermia maligna en pacientes susceptibles requiere evitar el uso de fármacos desencadenantes, entre los que se incluyen los anestésicos inhalatorios. La mayoría de los servicios de anestesiología pueden suministrar anestesia general usando aparatos de los que se ha eliminado todo resto de vapores anestésicos. La anestesia intravenosa y la técnica balanceada con N_2O y opiáceos son seguras. No se recomienda la profilaxis con dantroleno porque la enfermedad se puede tratar con rapidez y este fármaco causa depresión respiratoria y debilidad muscular. En EE.UU., ante un niño con sospecha de hipertermia maligna, debe contactarse con el número de teléfono 1-800-MHHYPER (1-800-644-9737) para notificar el caso a la Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS). Esta asociación registra a los pacientes susceptibles y facilita información sobre el diagnóstico y el tratamiento. Las pruebas de susceptibilidad preanestésica consisten en análisis genéticos del gen del receptor rianodino, biopsias musculares, estudios de contracción in vitro, o la posibilidad de medir la producción de CO_2 muscular en respuesta a la cafeína intramuscular.

Apnea postoperatoria

La apnea dentro de las 24-48 horas posteriores a la cirugía y la anestesia es frecuente en lactantes prematuros, y puede ser tanto obstructiva como central (apnea mixta). El uso de depresores respiratorios puede alterar el control respiratorio en los recién nacidos. Asimismo, la apnea es una respuesta al estrés en neonatos, y la anestesia inadecuada se asocia a un incremento de la misma, así como a complicaciones respiratorias.

El riesgo de apnea postoperatoria en neonatos prematuros es inversamente proporcional a la edad posterior a la concepción en el momento de la cirugía. Este riesgo es mínimo cuando el lactante prematuro ha alcanzado una edad posterior a la concepción de 60 semanas. La apnea es más frecuente en las primeras 12 horas tras la cirugía y se ha informado de casos de apnea postanestésica en prematuros hasta 48 horas más tarde. Su incidencia en recién nacidos a término es discutible y no se ha demostrado con claridad. Existe consenso en cuanto a la conveniencia de evitar la anestesia general, salvo en casos de cirugía urgente, en niños a término menores de 44 semanas de edad posterior a la concepción. Si fuera necesaria una cirugía en el primer mes, están indicadas la monitorización y la observación hasta el día siguiente. Las teofilinas disminuyen la incidencia de apnea postoperatoria; no la eliminan y, por tanto, no se utilizan de modo sistemático. El procedimiento más seguro es monitorizar, durante al menos 24 horas tras la anestesia, a los prematuros con menos de 60 semanas de edad posterior a la concepción y a los recién nacidos a término menores de 1 mes.

EVALUACIÓN PREANESTÉSICA

La mayoría de los niños previamente sanos requieren una valoración preoperatoria mínima. El sistema de clasificación para el tratamiento anestésico de la American Society of Anesthesiologists (ASA) es la clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiologists (tabla 61-8).

En los pacientes estado físico de la American Society of Anesthesiologists 1 es suficiente realizar una breve anamnesis en la que figuren las alergias medicamentosas y una exploración física centrada en la vía respiratoria, los pulmones y la función cardíaca. En los niños en los que se valora el riesgo anestésico deben obtenerse los antecedentes familiares sobre reacciones a la anestesia, alergias medicamentosas y muertes súbitas intraoperatorias o hipertermia posquirúrgica, que pueden ser indicativas de riesgo de hipertermia maligna. En niños que se han sometido a anestesias previas se debe preguntar por cualquier complicación anestésica intraoperatoria. La historia debe centrarse en determinar si el niño tiene riesgo de estrés anestésico o quirúrgico además de enfermedad cardiorrespiratoria y compromiso de la vía respiratoria.

Tabla 61-8 Clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiology

Clase 1: paciente sano, sin enfermedad sistémica
Clase 2: enfermedad sistémica leve sin limitación funcional (insuficiencia renal crónica leve, anemia ferropénica, asma leve)
Clase 3: enfermedad sistémica grave con limitación funcional (hipertensión, asma o diabetes mal controladas, cardiopatías congénitas y fibrosis quística)
Clase 4: enfermedad sistémica grave que es una amenaza constante para la vida (pacientes enfermos agudos y/o en estado crítico con enfermedad sistémica grave)
Clase 5: pacientes moribundos que no se espera que sobrevivan más de 24 horas, con o sin cirugía
Clasificación adicional: «E» = cirugía de urgencia

Copyright de la American Society of Anesthesiology, http://www.asahq.org. Empleada con autorización.

booksmedicos.org

Deben anotarse los episodios recientes de IRA. Una IRA es una infección respiratoria de las vías altas asociada a fiebre, secreción nasal mucopurulenta verde o amarilla, tos productiva, inyección conjuntival y aumento de la secreción mucosa. La rinorrea clara no suele ser preocupante. La IRA puede incrementar la reactividad de la vía respiratoria hasta 6 semanas tanto en niños sanos como en niños con antecedentes de problemas de hiperreactividad de la vía respiratoria. También puede aumentar el riesgo de laringoespasmo y broncoespasmo, disminuir el aclaramiento mucociliar e incrementar el riesgo de atelectasias e hipoxemia intraoperatorias. Habitualmente se recomienda evitar la anestesia general para casos programados durante 4-6 semanas tras una IRA. En pacientes con sinusitis crónica y pólipos nasales, la infección debe curarse del todo antes de someter al niño a una anestesia programada.

En niños con asma, durante la inducción de la anestesia y la intubación endotraqueal rutinaria en cirugía de poca trascendencia, puede ocurrir un broncoespasmo agudo mortal. Los niños asmáticos con un riesgo especial de complicaciones durante la anestesia son los que 1) han ingresado en el hospital durante el año anterior a causa de su asma, 2) han sido atendidos en un servicio de urgencias en los 6 meses anteriores, 3) han ingresado en una UCI o 4) han sido tratados con corticoides sistémicos parenterales. El niño debe estar libre de sibilancias durante varios días antes de la cirugía, incluso si para conseguirlo se necesitase aumentar los β-agonistas y añadir corticoides. Los corticoides preoperatorios están indicados en todos los niños con asma que han recibido o están en tratamiento para el asma el último año. La prednisona a una dosis de 1 mg/kg administrada 24 y 12 horas antes de la cirugía disminuye de modo significativo la reactividad perioperatoria de la vía respiratoria. Las sibilancias activas son indicación de suspensión de la cirugía. Si no se pueden controlar con tratamiento ambulatorio con β-agonistas, corticoides y otros tratamientos para el asma, está indicado el ingreso para una terapia más intensiva previa a la cirugía.

La displasia broncopulmonar también conlleva riesgos intraoperatorios significativos, y lo mismo se puede decir de los niños con fibrosis quística y otras enfermedades crónicas pulmonares, en los que hay que hacer todo lo posible para asegurar que estén en las mejores condiciones respiratorias antes de la cirugía. Se deben tratar las infecciones así como la reactividad de la vía respiratoria de modo que queden libres de sibilancias.

Evaluación de las vías respiratorias

Dado que la inducción de la anestesia se asocia a pérdida de la ventilación espontánea y de los reflejos protectores, es crucial predecir la imposibilidad de intubación endotraqueal o de ventilación con mascarilla y bolsa reservorio antes de la anestesia. El anestesista debe estar al tanto de los niños con malformaciones congénitas que afectan a la vía respiratoria (tabla 61-9). Entre ellas se incluyen los síndromes con micrognatia o macroglosia y algunas anomalías torácicas. Antes de la cirugía deben diagnosticarse las anomalías congénitas relacionadas con un compromiso de la vía respiratoria. Deben tenerse en cuenta las situaciones que alteran la apertura de la boca (enfermedades de la articulación temporomandibular). Los antecedentes de sibilancias o estridor pueden indicar complicaciones postoperatorias de la vía respiratoria y dificultar su manejo intraoperatorio.

Tabla 61-9 Síndromes con vía respiratoria difícil

Acondroplasia
Artritis reumatoide juvenil
Atresia de coanas
Fractura mandibular
Higroma quístico/teratoma
Mucopolisacaridosis
Síndrome de Apert
Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Síndrome de Cornelia de Lange
Síndrome de DiGeorge
Síndrome de Goldenhar
Síndrome de Pierre Robin
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Síndrome de Treacher-Collins
Síndrome de Turner
Trisomía 21
Tumores de la vía respiratoria, hemangiomas

Masas mediastínicas

Los niños con masas mediastínicas anteriores, como linfomas y tumores mediastínicos primarios, tienen un elevado riesgo de compromiso de la vía respiratoria, taponamiento cardíaco y obstrucción vascular. La inducción de la anestesia general e incluso una sedación suave pueden provocar rápidamente la pérdida total del control de la vía respiratoria con imposibilidad para ventilar al niño e insuficiencia cardiovascular. Estos pacientes a menudo se presentan de modo semiurgente con la necesidad de realizar una biopsia tisular antes de iniciar el tratamiento y la canalización de una vía central mediante cirugía.

La compresión significativa de estructuras vitales puede asociarse a síntomas aparentemente leves. La presencia de taquipnea, ortopnea, sibilancias y alteraciones del sueño o el evitar las posiciones de decúbito prono o supino son indicaciones significativas de riesgo grave. El taponamiento cardíaco o los síndromes de la vena cava superior son los hallazgos más preocupantes. Una TC que muestre una compresión mayor del 50% de la vía respiratoria a la altura de la carina es una indicación para prohibir la anestesia general y realizar sólo una sedación suave. Los signos de taponamiento cardíaco, compresión del ventrículo derecho o compresión de la arteria pulmonar mediante ecocardiografía o TC sugieren un riesgo grave. La biopsia con anestesia local puede estar indicada. Si se necesita anestesia, se debe considerar la posibilidad de circulación extracorpórea en caso de que resulte imposible ventilar al niño durante la cirugía. En niños de alto riesgo se debe considerar la instauración de un tratamiento con corticoides, radioterapia y quimioterapia antes de obtener una biopsia.

Síndrome de Down

Los niños con síndrome de Down en ocasiones presentan un comportamiento difícil y se asustan especialmente con el personal sanitario (v. cap. 81). Sus anomalías cardíacas, la macroglosia y la obstrucción de la vía respiratoria superior pueden suponer un reto. Pueden presentar inestabilidad atloaxoidea causada por hipoplasia de la odontoides, así como laxitud articular (v. cap. 680.3). En niños pequeños, la extensión del cuello, usada de forma sistemática para mantener e intubar la vía respiratoria, puede ocasionar luxación cervical y traumatismo medular. Algunos anestesistas recomiendan realizar radiografías laterales del cuello en extensión y flexión para detectar dicha inestabilidad antes de la anestesia. En los niños con este síndrome resulta prudente estabilizar la columna cervical de modo sistemático, así como evitar la flexión y la extensión.

Aparato cardiovascular

Debido a los efectos depresores de los anestésicos y a la mayor demanda metabólica de la cirugía, cualquier compromiso de la función miocárdica debe delimitarse con claridad antes de la intervención quirúrgica. Está indicada la realización preoperatoria de un electrocardiograma, una ecocardiografía y una consulta de cardiología en niños con antecedentes de cardiopatía. La presencia de un cortocircuito intracardíaco afectará a la oxigenación intraoperatoria. Debido al impacto significativo de la anestesia general y el estrés quirúrgico sobre la relación entre el suministro y la demanda de oxígeno, las lesiones obstructivas, como la estenosis valvular, también deben definirse con claridad. Asimismo, deben investigarse los antecedentes de arritmias cardíacas, porque la anestesia inhalatoria es arritmógena.

En neonatos, la presencia de conducto arterioso, compromiso miocárdico, edema pulmonar o cardiopatía congénita puede complicar de modo significativo el aporte de oxígeno durante la anestesia. Es fundamental el diagnóstico preciso de los soplos cardíacos en los neonatos. Cualquier compromiso cardiovascular preoperatorio empeorará durante la intervención y puede complicar la evolución perioperatoria de modo catastrófico.

La **anemia** debe diagnosticarse y tratarse antes de la operación, si fuese posible. Un hematocrito superior al 30% suele ser aceptable para la anestesia programada de rutina. Si existen razones para esperar una pérdida significativa de sangre o una convalecencia prolongada, se debe corregir la anemia antes de la cirugía. En una situación urgente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

puede ser necesario realizar una transfusión. Aunque los niños que no están en situación inestable pueden tolerar hematocritos más bajos, la amenaza para el aporte de oxígeno que suponen la anestesia y la cirugía, en especial si se prevé pérdida de sangre, obliga al mantenimiento perioperatorio de una concentración adecuada de hemoglobina.

Se deben buscar signos de coagulopatía y se debe investigar la facilidad para sufrir hematomas, si el niño ha ingerido ácido acetilsalicílico o si existen alteraciones familiares de la coagulación. La hemorragia intraoperatoria puede ser difícil de controlar; la transfusión masiva de sangre en el período perioperatorio tiene un riesgo de morbimortalidad significativo. La corrección preoperatoria de las alteraciones de la coagulación está indicada. En los neonatos es crítico garantizar la profilaxis con vitamina K y un estado de la coagulación adecuado antes de cualquier cirugía importante. En neonatos y niños en estado crítico se debe asegurar un valor adecuado del recuento plaquetario y, cuando esté indicado, de los factores de la coagulación, el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial.

Aspectos neuroconductuales

Se deben buscar y evaluar las convulsiones, las alteraciones neurológicas significativas y del nivel de consciencia, el compromiso de la vía respiratoria secundario a enfermedad neurológica y las enfermedades neuromusculares. El metabolismo de los antiepilépticos se suele alterar perioperatoriamente, lo que puede variar sus concentraciones. Los anticomiciales también pueden complicar el manejo anestésico. Es importante mantener un tratamiento anticomicial adecuado durante el postoperatorio para evitar nuevas convulsiones. La producción de líquido cefalorraquídeo aumenta durante la cirugía y la anestesia general. Esto es importante en pacientes en los que se sospecha hipertensión intracraneal o en niños con derivación ventriculoperitoneal. En lactantes o niños mayores con estas derivaciones, deben asegurarse la permeabilidad y la función de las mismas antes de la cirugía.

La enfermedad y la necesidad de cirugía o de procedimientos médicos dolorosos son hechos psicológicamente traumáticos para los niños y sus familias. Los niños son también muy sensibles a las señales de estrés de sus padres y cuidadores. Muchos niños que necesitan anestesia pueden desarrollar niveles significativos de miedo y ansiedad. La mayoría de los que son sometidos a una cirugía desarrollan cambios conductuales negativos nuevos que aparecen en el período postoperatorio, como respuestas conductistas maladaptativas que consisten en ansiedad generalizada, enuresis, aumento de la ansiedad por la separación, llanto nocturno, rabietas y miedo ante extraños, médicos y hospitales. Alrededor del 20% muestran estas adaptaciones conductuales negativas durante más de 6 meses tras la cirugía. También se altera la calidad del sueño después de la operación, comprometiendo aún más la conducta.

Entre los factores de riesgo que causan cambios posquirúrgicos en el comportamiento se incluyen la ansiedad y las conductas que indiquen estrés extremo durante el preoperatorio o la inducción, así como excitación durante la recuperación. El tipo de cirugía puede ser importante, con un aumento de la incidencia de alteraciones postoperatorias del comportamiento en la amigdalectomía y la cirugía genitourinaria, mientras que los procedimientos simples (tubos de timpanostomía) parecen estar asociados con menos cambios. Otro factor de riesgo son los procedimientos recurrentes, como la anestesia para cirugía por láser, la cirugía de estrabismo o las exploraciones oculares repetidas, que originan cambios de comportamiento difíciles y tienen un efecto significativo en la dinámica familiar.

Los programas de preparación psicológica preoperatorios disminuyen la incidencia de cambios de conducta postoperatorios, que pueden durar hasta 1 mes. La PPI no mejora el comportamiento posquirúrgico. El midazolam oral (0,5 mg/kg) puede reducir los cambios conductuales negativos tras la cirugía. Este fármaco tiene la ventaja de proporcionar no sólo un inicio rápido de ansiólisis en 10-20 minutos, sino también una amnesia muy eficaz y rápida (10 minutos).

Preparación preoperatoria

El niño debe estar en la mejor situación nutricional posible y puede ser recomendable administrar complementos nutritivos, incluso hiperalimentación en niños con una enfermedad crónica.

Ayuno preoperatorio

La aspiración del contenido gástrico es un desastre perioperatorio y, si se superpone a una enfermedad pulmonar, puede ser rápidamente mortal. La aspiración puede causar laringoespasmo y broncoespasmo con hipoxemia y encefalopatía hipóxica isquémica. También puede producir atelectasias intraoperatorias y neumonía postoperatoria. Es vital asegurar que el estómago esté tan vacío como sea posible antes de la inducción de la anestesia. La aspiración de ácido es menos probable con el estómago vacío. Las directrices para el ayuno preoperatorio se muestran en la tabla 61-10.

Los líquidos claros y dulces (glucosado al 5%) facilitan el vaciamiento gástrico, ayudan a evitar la hipoglucemia y pueden darse hasta 2 horas antes de la anestesia en cualquier niño. En el caso de lactantes mayores y niños, un período de ayuno de líquidos de 4 horas proporciona una seguridad óptima y una incomodidad mínima. Se debe evitar administrar sólidos durante al menos 8 horas antes de la cirugía. Dado que la mayoría de las veces ésta se realiza por la mañana, por facilidad y claridad de comprensión, la recomendación general es el ayuno preoperatorio para sólidos desde la medianoche del día anterior. Hay muchas enfermedades que retrasan el vaciamiento gástrico y es probable que se requieran períodos prolongados de ayuno en caso de estrés, ansiedad, enfermedad, traumatismos, obesidad extrema o atresia biliar, o en niños con retraso del vaciamiento gástrico por otras razones.

Estómago lleno

A causa de las graves complicaciones de la aspiración del contenido gástrico, es deseable asegurar la vía respiratoria tan rápido como sea posible tras la obnubilación en pacientes que puedan tener el estómago lleno. El vaciamiento gástrico puede estar retrasado hasta 96 horas tras un episodio agudo de traumatismo o enfermedad quirúrgica. En estas circunstancias, la inducción de la anestesia general y la intubación endotraqueal se realizan mediante una secuencia rápida **(inducción de secuencia rápida)** (v. cap. 67).

Entre los riesgos de la inducción de secuencia rápida se incluyen la posibilidad de que no se pueda intubar la vía respiratoria, de modo que el niño queda paralizado sin protección de la vía respiratoria y la ventilación puede ser difícil o imposible. La inducción de secuencia rápida la debe realizar quien vaya a conseguir de modo definitivo una intubación endotraqueal rápida. Debe evitarse en pacientes con antecedentes de intubaciones endotraqueales fallidas o con uno o varios de los múltiples síndromes (micrognatia) asociados a intubación difícil. Bajo estas circunstancias, puede estar indicada la intubación mediante fibrobroncoscopia con el niño despierto.

Antes de la inducción de secuencia rápida, el niño debe recibir preoxigenación con oxígeno al 100% durante 2 minutos para proporcionar un margen extra de seguridad en caso de que la intubación sea difícil. El niño no debe recibir ventilación asistida ni antes ni después de la administración de fármacos, porque esto puede aumentar la cantidad de aire en el estómago y, de hecho, incrementar la probabilidad de vómitos, regurgitación y aspiración.

Un régimen estándar para la inducción de secuencia rápida incluye la administración de 1,5-3 mg/kg de propofol junto con 0,9-1,2 mg/kg de rocuronio o 1,5 mg/kg de vecuronio. Inmediatamente después de la administración de la sedación y de los relajantes musculares se debe realizar la maniobra de Sellick (presión cricoidea) mediante la aplicación

Tabla 61-10 Normas para el ayuno preoperatorio («regla 2-4-6-8»)*

TIEMPO ANTES DE LA CIRUGÍA (h)	INGESTA ORAL
2	Líquidos claros, dulces
4	Leche materna
6	Fórmula infantil, zumos de frutas, gelatina
8	Alimentos sólidos

*Son normas generales que pueden variar de un hospital a otro.

booksmedicos.org

de una presión firme en dirección posterior contra el cartílago cricoides, para desplazarlo hacia el esófago y formar un esfínter artificial que impida el reflujo del contenido gastroesofágico. La presión cricoidea debe mantenerse hasta que se tenga la seguridad de que el tubo endotraqueal está correctamente colocado mediante visualización directa, comprobando si el tubo se empaña y, en todos los casos, mediante CO_2 teleespiratorio positivo.

TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Tras la cirugía o los procedimientos dolorosos (v. cap. 62) debe mantenerse la analgesia y la ansiólisis. La supresión total del dolor no es posible. Para algunos niños y familias puede ser útil una educación preoperatoria acerca de la cirugía, un plan de tratamiento del dolor, desarrollar habilidades para disminuir la ansiedad previa y una mayor participación en la planificación del tratamiento. El tratamiento complementario, como la realidad virtual, la hipnosis, la terapia con mascotas y la ludoterapia, también puede disminuir la necesidad del uso de analgésicos potentes después de la operación.

La combinación de analgésicos opiáceos y no opiáceos y la comprensión de los riesgos y beneficios constituyen la base del tratamiento del dolor. Una combinación prudente de antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), paracetamol intravenoso, opiáceos y analgesia regional tiene su papel en el tratamiento del dolor postoperatorio. Por otra parte, la evaluación repetida es tan importante como la modalidad terapéutica utilizada. Las pequeñas dosis continuas y repetitivas de analgésicos puntuales son más eficaces para reducir el dolor que los intervalos intermitentes de dosis ocasionales con la orden «a demanda».

La analgesia controlada por el paciente (PCA), por el personal de enfermería o por los padres se utiliza en el postoperatorio (v. cap. 62). La PCA proporciona tratamiento continuo del dolor y automedicación (frente al control del dolor intermitente o a demanda), además de control y comodidad en una circunstancia que de otro modo sería personalmente incontrolable. La PCA proporciona, además, tanto un ritmo de infusión de base continuo y lento de un opiáceo como la posibilidad de complementar la analgesia con bolos, según las necesidades. El médico puede determinar el ritmo de infusión continua, la dosis y la frecuencia del bolo, y el número de bolos que el paciente puede recibir por unidad de tiempo. La PCA se basa en la teoría de que los pacientes no pueden sobredosificarse o no lo harán porque la somnolencia desciende la autoadministración repetida. En los niños pequeños, el uso del *botón del dolor* (para calmarlo) puede ser más difícil de asegurar; niños de tan sólo 5 años han sido capaces de usar la PCA con éxito. En niños mayores y adolescentes, la PCA debe ser una modalidad estándar de tratamiento postoperatorio del dolor.

Anestesia regional

La anestesia regional consiste en la utilización de anestésicos locales para bloquear la conducción de impulsos nerviosos aferentes al sistema nervioso central. Puede realizarse mediante técnicas de anestesia local, bloqueo nervioso periférico, bloqueo del plexo nervioso o bloqueo nervioso epidural o subaracnoideo (medular). Se puede administrar con una sola inyección (dosis única) o mediante perfusión continua, como es frecuente en el bloqueo epidural y, en ocasiones, en el subaracnoideo. Se puede utilizar como anestesia intraoperatoria y analgesia postoperatoria y tiene la capacidad potencial de reducir el uso de analgesia y anestesia intraoperatorias, además de proporcionar tratamiento analgésico después de la operación. El uso creciente de catéteres continuos regionales para proporcionar una analgesia continua ha acortado los tiempos de recuperación y la estancia hospitalaria de los niños.

La analgesia aplicada en el lugar necesario puede ser valiosa sin que produzca efectos depresores sobre el sistema cardiorrespiratorio. La anestesia local, con inyección de lidocaína o bupivacaína en la zona afectada, puede proporcionar analgesia para el procedimiento durante varias horas. La infiltración del foco de la herida y en los bordes de una incisión disminuye el dolor postoperatorio en las horas inmediatamente posteriores a la cirugía. Puede ser inyectada por el cirujano al final de la intervención y complementar la analgesia postoperatoria.

La **analgesia epidural** es frecuente en la práctica pediátrica. El espacio epidural se sitúa entre la duramadre y la piamadre y la aracnoides, una zona por la que pasan todas las raíces nerviosas. El baño de estas raíces nerviosas en anestésicos locales inhibe la conducción de los impulsos dolorosos centralmente. Una sola dosis de anestesia epidural puede aliviar el dolor durante horas y la perfusión continua puede proporcionar un alivio eficaz durante horas o días. La inyección epidural de opiáceos puede proporcionar analgesia durante 12-24 horas y es un complemento potencial de la analgesia postoperatoria.

La anestesia epidural lumbar se aplica en la zona lumbar para proporcionar analgesia para el parto y cualquier cirugía por debajo del tórax. La analgesia epidural caudal se aplica a través del hiato sacro, por debajo del extremo distal de la médula. Es el lugar usado con más frecuencia para la anestesia y analgesia regional en niños y es eficaz para proporcionar anestesia pélvica y de extremidades inferiores y útil en la cirugía ortopédica y urológica. La perfusión continua de bupivacaína es el método más frecuente para proporcionar alivio del dolor postoperatorio epidural; puede mezclarse con un opiáceo (fentanilo o morfina sin conservantes). También se puede proporcionar PCA epidural mediante una bomba de perfusión continua y la capacidad del paciente de automedicarse mediante bolos intermitentes a demanda. La analgesia epidural también puede aliviar el dolor en pacientes con dolor crónico o causado por neoplasias malignas avanzadas.

Las complicaciones más graves de la anestesia neuroaxial consisten en distribución cefálica del bloqueo con depresión respiratoria, parálisis de los músculos respiratorios y, en casos extremos, analgesia y depresión del tronco del encéfalo. Entre las complicaciones más frecuentes de la analgesia neuroaxial se incluyen malestar leve; sensación de entumecimiento y hormigueo; prurito, que, si se usan opiáceos, puede llegar a ser bastante angustioso, y náuseas y vómitos ocasionales. La infección y el hematoma epidural son muy infrecuentes. Los opiáceos neuroaxiales, sobre todo cuando se administran intratecalmente, pueden causar depresión respiratoria; su uso requiere monitorización postoperatoria. El empleo de opiáceos neuroaxiales a menudo requiere tratamiento farmacológico del prurito, además de antieméticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

61.1 Sedación y procedimientos dolorosos

Randall C. Wetzel

Los mismos fármacos que inducen anestesia general se utilizan con frecuencia para proporcionar sedación (v. tabla 61-5). Al igual que la anestesia, la sedación exige una valoración previa, monitorización durante el procedimiento y recuperación posterior. La sedación es un proceso continuo que abarca desde la consciencia total a la anestesia general (v. tabla 61-4). El término **sedación consciente** se refiere al estado en el que el paciente está adormecido, cómodo y puede cooperar, pero mantiene los reflejos protectores de las vías respiratorias y de la ventilación. Desafortunadamente, para la mayoría de los niños este nivel de sedación aporta poca analgesia o ninguna y persisten las respuestas a los estímulos dolorosos, tanto psicológicas como fisiológicas. Lo más probable es que la sedación suficiente para reducir las respuestas al dolor sea la sedación profunda. La **sedación profunda** es un estado de ausencia de reacción a la voz que se acompaña de supresión de los reflejos. El manejo del niño sedado requiere vigilancia y conocimiento para garantizar su seguridad y se basa en las mismas directrices que los cuidados anestésicos (v. tabla 61-11). Una dosis de sedantes que causa sedación mínima en un paciente puede producir inconsciencia completa y apnea en otro. Es obligatorio prestar una gran atención a las directrices para realizar una monitorización correcta y una buena sedación en los niños. Para procedimientos peligrosos y no dolorosos, a menudo es suficiente con la ansiólisis o la sedación suave. Para procedimientos dolorosos (p. ej., aspiración de la médula ósea, inserción de un catéter intravenoso percutáneo, punción lumbar), la combinación de sedación y analgesia necesaria en los niños produce sedación profunda.

Numerosos especialistas se encargan de proporcionar sedación y anestesia a los niños. La administración de anestésicos no está limitada a los anestesiólogos, pero el servicio de anestesia del hospital brinda

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Al-alami AA, Zestos MM, Baraka AS: Pediatric laryngospasm: prevention and treatment, *Curr Opin Anaesthesiol* 22(3):388-395, 2009.

Allam S, Anderson KJ, O'Brien C, et al: Patient-maintained propofol sedation using reaction time monitoring: a volunteer safety study, *Anaesthesia* 68:154-158, 2013.

Bosenberg A: Benefits of regional anesthesia in children, *Paediatr Anaesth* 22(1):10-18, 2012.

Brady M, Kinn S, Ness V, et al: Preoperative fasting for preventing perioperative complications in children, *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD005285, 2009.

Brown EN, Lydic R, Schiff ND: General anesthesia, sleep, and coma, *N Engl J Med* 363(27):2638-2650, 2010.

Campagna JA, Miller KW, Forman SA: Mechanisms of actions of inhaled anesthetics, *N Engl J Med* 348(21):2110-2124, 2003.

Ceelie I, de Wildt SN, van Dijk M, et al: Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery, *JAMA* 309:149-154, 2013.

Chorney JM, Kain ZN: Family-centered pediatric perioperative care, *Anesthesiology* 112(3):751-755, 2010.

Chrysostomou C, Schulman SR, Castellanos MH, et al: A phase II/III multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates, *J Pediatr* 164:276-282, 2014.

Dahmani S, Michelet D, Abback PS, et al: Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies, *Paediatr Anaesth* 21(6):636-652, 2011.

De Oliveria GS Jr, Agarwal D, Benzon HT: Perioperative single dose ketorolac to prevent postoperative pain: a meta-analysis of randomized trials, *Anesth Analg* 114:424-433, 2012.

Gurnaney H, Brown A, Litman RS: Malignant hyperthermia and muscular dystrophies, *Anesth Analg* 109(4):1043-1048, 2009.

Kam PCA, Cardone D: Propofol infusion syndrome, *Anaesthesia* 62:690-701, 2007.

Klein EJ, Brown JC, Kobayashi A, et al: A randomized clinical trial comparing oral, aerosolized intranasal, and aerosolized buccal midazolam, *Ann Emerg Med* 58:323-329, 2011.

Kovac AL: Management of postoperative nausea and vomiting in children, *Paediatr Drugs* 9(1):47-69, 2007.

Mason KP, Lubisch N, Robinson F, et al: Intramuscular dexmedetomidine: an effective route of sedation preserves background activity for pediatric electroencephalograms, *J Pediatr* 161:927-932, 2012.

Niezgoda J, Morgan PG: Anesthetic considerations in patients with mitochondrial defects, *Pediatr Anaesth* 23:785-793, 2013.

Norman E, Wikström S, Hellesträm-Westas L, et al: Rapid sequence induction is superior to morphine for intubation of preterm infants: a randomized controlled trial, *J Pediatr* 159:893-898, 2011.

Strøm S: Preoperative evaluation, premedication, and induction of anesthesia in infants and children, *Curr Opin Anaesthesiol* 25(3):321-325, 2012.

Strøm T, Stylsvig M, Toft P: Long-term psychological effects of a no-sedation protocol in critically ill patients, *Crit Care* 15:R293, 2011.

Suresh S, Birmingham PK, Kozlowski RJ: Pediatric pain management, *Anesthesiol Clin* 30(1):101-117, 2012.

Tobias JD: Dexmedetomidine and ketamine: an effective alternative for procedural sedation? *Pediatr Crit Care Med* 13(4):423-427, 2012.

Walther-Larsen S, Rasmussen LS: The former preterm infant and risk of post-operative apnoea: recommendations for management, *Acta Anaesthesiol Scand* 50:888-893, 2006.

Wolf AR: Effects of regional analgesia on stress responses to pediatric surgery, *Paediatr Anaesth* 22(1):19-24, 2012.

Wong JM: Propofol infusion syndrome, *Am J Ther* 17(5):487-491, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 61-11 Estrategia sistemática para la sedación en los niños

Historia clínica detallada, prever los problemas médicos subyacentes que pueden predisponer a problemas con la sedación
Exploración física cuidadosa centrada en el sistema cardiopulmonar y en la vía respiratoria
Ayuno adecuado
Consentimiento informado
Dosificación pediátrica de la medicación (mg/kg)
Material del tamaño adecuado
Un observador específico para monitorizar pacientes sedados con posible compromiso de la vía respiratoria (inducido o preexistente)
Documentación de las constantes vitales y el estado en un registro basado en tiempo
Sistema de apoyo de urgencias, equipo de reanimación y carro de parada
Un área de reanimación completamente equipada y con personal adecuado
Criterios de alta que documenten la recuperación tras la sedación

experiencia para la elaboración y el manejo de los cuidados anestésicos, entre los que se incluye la sedación. Con la generalización del uso del propofol como fármaco sedante, los hospitales, los pediatras y otros profesionales sanitarios deben garantizar que la comprobación de las credenciales, los descuidos, la garantía de calidad y los protocolos para la administración de los anestésicos proporcionan una asistencia segura. La implicación de los anestesiólogos en la organización de los servicios, en el adiestramiento de otros profesionales, en la supervisión de la seguridad, los sistemas y la calidad y en la prestación de dicha asistencia es una práctica sólida. Los elementos de un sistema seguro para prestar sedación a los niños para cualquier procedimiento son los siguientes:

- Definir los conocimientos necesarios.
- Definir las habilidades necesarias.
- Determinar los requisitos de adiestramiento apropiados.
- Garantizar la comprensión adecuada de los fármacos y sus efectos (deseados e indeseados) y sus interacciones.
- Acreditar a los profesionales.
- Garantizar el mantenimiento de las habilidades.
- Revisar las prácticas.
- Garantizar que los lugares en los que se presta la anestesia cumplen los estándares reconocidos.
- Y, por último, pero no menos importante, supervisar un proceso de mejora de calidad continuo.

La sedación con hidrato de cloral (no aprobada por la FDA de EE.UU. ni tampoco por la European Medicines Agency de la Unión Europea), pentobarbital o benzodiazepinas a menudo es adecuada para procedimientos indoloros. Sin embargo, puede haber una elevada tasa de fallos y complicaciones, como sedación prolongada (desde horas hasta el día siguiente), ataxia, náuseas y vómitos, desaturación y necesidad ocasional de una intervención rápida. La tentación de añadir opiáceos y profundizar la sedación aumenta el riesgo de complicaciones. La utilización de dexmedetomidina para la sedación es segura; el tiempo de recuperación puede ser prolongado y el éxito variable. El modo más rápido de asegurar una sedación reversible segura es con anestésicos potentes. Los anestésicos de acción ultracorta (p. ej., metohexital, remifentanilo, propofol) proporcionan una sedación eficaz, pero tienen más riesgo de sobresedación inadvertida e inducción de anestesia general. Estos anestésicos brindan una sedación eficaz y rápidamente reversible. Sin embargo, su uso requiere la presencia de un anestesista y/o un médico experto y cualificado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

61.2 Neurotoxicidad anestésica

Randall C. Wetzel

Hay datos experimentales convincentes de que las crías de los animales sufren neurodegeneración inducida por la anestesia con deterioro del desarrollo. Los anestesiólogos pediátricos se han preocupado profundamente por la demostración de muerte celular apoptósica inducida por la anestesia, por los cambios neurodegenerativos en el sistema nervioso central y por sus efectos sobre el cerebro en desarrollo. Estos estudios demuestran cambios anatomopatológicos y defectos del desarrollo por anestésicos inhalatorios e intravenosos como isoflurano, ketamina, benzodiazepinas y propofol administrados a crías de animales. Las combinaciones de fármacos pueden ocasionar más lesión. Los datos experimentales existentes implican a las vías de la *N*-metil-D-aspartato y el ácido γ-aminobutírico en la apoptosis y la muerte celular en los neonatos.

Los estudios en los que se mencionan estos resultados se llevaron a cabo en animales (principalmente roedores), si bien existe una considerable controversia sobre la dosis, la duración del tratamiento, las diferencias entre las especies y el diseño experimental. Aunque hay motivo para la preocupación y para un estudio adicional, no existen alternativas a la anestesia general para muchos procedimientos en los lactantes. Quizás aumente el uso de técnicas de anestesia regional y basadas en opiáceos. Merece la pena señalar que la dexmedetomidina parece bloquear los efectos neurotóxicos de otros anestésicos. No hay datos suficientes para sugerir la seguridad de una estrategia anestésica frente a otra. El potencial de neurotoxicidad debe sopesarse con la necesidad de proporcionar una anestesia adecuada para los recién nacidos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **62**

Tratamiento del dolor en los niños

Lonnie K. Zeltzer, Elliot J. Krane y Tonya M. Palermo

El dolor es una experiencia sensitiva y emocional que, cuando no se reconoce ni se trata, conlleva un peaje fisiológico, bioquímico y psicológico significativo. Numerosos cuadros patológicos y la mayoría de los procedimientos intervencionistas se asocian a dolor.

DEFINICIÓN Y CATEGORÍAS DEL DOLOR

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor describe el dolor como «una experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada a una lesión tisular potencial o real o descrita en función de dicha lesión». Los elementos importantes de esta definición sobre los que debe hacerse hincapié son: 1) que el dolor abarca a componentes fisiológicos periféricos y cognitivos y emocionales centrales, y 2) que el dolor puede asociarse o no a una lesión tisular existente, es decir, que el dolor puede existir en ausencia de una patología somática demostrable, y puede ser más bien la consecuencia de alteraciones adquiridas o genéticas en la transmisión de señales nerviosas periféricas, la modulación central o el procesamiento cerebral de las sensaciones periféricas o la nocicepción.

En la tabla 62-1 se especifican las categorías importantes del dolor (somático, visceral y neuropático) cuyo tratamiento es habitual y se definen los elementos y las características de la nocicepción, es decir, el aspecto fisiológico periférico de la percepción del dolor (fig. 62-1). La *nocicepción* hace referencia a la forma en la que las fibras especializadas (principalmente fibras A delta y C amielínicas, aunque sin limitarse a ellas) en el sistema nervioso periférico transmiten los impulsos nerviosos (a menudo originados en mecanorreceptores y quimiorreceptores periféricos) mediante sinapsis en el asta dorsal de la médula a través de (aunque sin exclusividad) los haces espinotalámicos hasta los centros superiores cerebrales, donde la nocicepción se convierte en dolor con todas sus ramificaciones cognitivas y emocionales.

booksmedicos.org

Bibliografía

Cramton REM, Gruchala NE: Managing procedural pain in pediatric patients, *Curr Opin Pediatr* 24:530-538, 2012.

Doctor K, Roback MG, Teach SJ: An update on pediatric hospital-based sedation, *Curr Opin Pediatr* 25:310-316, 2013.

Harrison D, Beggs S, Stevens B: Sucrose for procedural pain management in infants, *Pediatrics* 130:918-925, 2012.

Havidich JE, Cravero JP: The current status of procedural sedation for pediatric patients in out-of-operating room locations, *Curr Opin Anaesthesiol* 25(4):453-460, 2012.

Langhan ML, Mallory M, Hertzog J, et al: Physiologic monitoring practices during pediatric procedural sedation: a report from the Pediatric Sedation Research Consortium, *Arch Pediatr Adolesc Med* 166(11):990-998, 2012.

Sahyoun C, Krauss B: Clinical implications of pharmacokinetics and pharmacodynamics of procedural sedation agents in children, *Curr Opin Pediatr* 24:225-232, 2012.

Tobias JD: Dexmedetomidine and ketamine: an effective alternative for procedural sedation? *Pediatr Crit Care Med* 13(4):423-427, 2012.

Wetzel RC: Who is doing what to whom: a large prospective study of propofol anesthesia in children, *Anesth Analg* 108(3):695-698, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, et al: Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery, *Pediatrics* 128(5):e1053-e1061, 2011.

Sun L: Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development, *Br J Anaesth* 105(Suppl 1):i61-i68, 2010.

booksmedicos.org

Tabla 61-11 Estrategia sistemática para la sedación en los niños

Historia clínica detallada, prever los problemas médicos subyacentes que pueden predisponer a problemas con la sedación
Exploración física cuidadosa centrada en el sistema cardiopulmonar y en la vía respiratoria
Ayuno adecuado
Consentimiento informado
Dosificación pediátrica de la medicación (mg/kg)
Material del tamaño adecuado
Un observador específico para monitorizar pacientes sedados con posible compromiso de la vía respiratoria (inducido o preexistente)
Documentación de las constantes vitales y el estado en un registro basado en tiempo
Sistema de apoyo de urgencias, equipo de reanimación y carro de parada
Un área de reanimación completamente equipada y con personal adecuado
Criterios de alta que documenten la recuperación tras la sedación

experiencia para la elaboración y el manejo de los cuidados anestésicos, entre los que se incluye la sedación. Con la generalización del uso del propofol como fármaco sedante, los hospitales, los pediatras y otros profesionales sanitarios deben garantizar que la comprobación de las credenciales, los descuidos, la garantía de calidad y los protocolos para la administración de los anestésicos proporcionan una asistencia segura. La implicación de los anestesiólogos en la organización de los servicios, en el adiestramiento de otros profesionales, en la supervisión de la seguridad, los sistemas y la calidad y en la prestación de dicha asistencia es una práctica sólida. Los elementos de un sistema seguro para prestar sedación a los niños para cualquier procedimiento son los siguientes:

- Definir los conocimientos necesarios.
- Definir las habilidades necesarias.
- Determinar los requisitos de adiestramiento apropiados.
- Garantizar la comprensión adecuada de los fármacos y sus efectos (deseados e indeseados) y sus interacciones.
- Acreditar a los profesionales.
- Garantizar el mantenimiento de las habilidades.
- Revisar las prácticas.
- Garantizar que los lugares en los que se presta la anestesia cumplen los estándares reconocidos.
- Y, por último, pero no menos importante, supervisar un proceso de mejora de calidad continuo.

La sedación con hidrato de cloral (no aprobada por la FDA de EE.UU. ni tampoco por la European Medicines Agency de la Unión Europea), pentobarbital o benzodiazepinas a menudo es adecuada para procedimientos indoloros. Sin embargo, puede haber una elevada tasa de fallos y complicaciones, como sedación prolongada (desde horas hasta el día siguiente), ataxia, náuseas y vómitos, desaturación y necesidad ocasional de una intervención rápida. La tentación de añadir opiáceos y profundizar la sedación aumenta el riesgo de complicaciones. La utilización de dexmedetomidina para la sedación es segura; el tiempo de recuperación puede ser prolongado y el éxito variable. El modo más rápido de asegurar una sedación reversible segura es con anestésicos potentes. Los anestésicos de acción ultracorta (p. ej., metohexital, remifentanilo, propofol) proporcionan una sedación eficaz, pero tienen más riesgo de sobresedación inadvertida e inducción de anestesia general. Estos anestésicos brindan una sedación eficaz y rápidamente reversible. Sin embargo, su uso requiere la presencia de un anestesista y/o un médico experto y cualificado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

61.2 Neurotoxicidad anestésica

Randall C. Wetzel

Hay datos experimentales convincentes de que las crías de los animales sufren neurodegeneración inducida por la anestesia con deterioro del desarrollo. Los anestesiólogos pediátricos se han preocupado profundamente por la demostración de muerte celular apoptósica inducida por la anestesia, por los cambios neurodegenerativos en el sistema nervioso central y por sus efectos sobre el cerebro en desarrollo. Estos estudios demuestran cambios anatomopatológicos y defectos del desarrollo por anestésicos inhalatorios e intravenosos como isoflurano, ketamina, benzodiazepinas y propofol administrados a crías de animales. Las combinaciones de fármacos pueden ocasionar más lesión. Los datos experimentales existentes implican a las vías de la *N*-metil-D-aspartato y el ácido γ-aminobutírico en la apoptosis y la muerte celular en los neonatos.

Los estudios en los que se mencionan estos resultados se llevaron a cabo en animales (principalmente roedores), si bien existe una considerable controversia sobre la dosis, la duración del tratamiento, las diferencias entre las especies y el diseño experimental. Aunque hay motivo para la preocupación y para un estudio adicional, no existen alternativas a la anestesia general para muchos procedimientos en los lactantes. Quizás aumente el uso de técnicas de anestesia regional y basadas en opiáceos. Merece la pena señalar que la dexmedetomidina parece bloquear los efectos neurotóxicos de otros anestésicos. No hay datos suficientes para sugerir la seguridad de una estrategia anestésica frente a otra. El potencial de neurotoxicidad debe sopesarse con la necesidad de proporcionar una anestesia adecuada para los recién nacidos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **62**

Tratamiento del dolor en los niños

Lonnie K. Zeltzer, Elliot J. Krane y Tonya M. Palermo

El dolor es una experiencia sensitiva y emocional que, cuando no se reconoce ni se trata, conlleva un peaje fisiológico, bioquímico y psicológico significativo. Numerosos cuadros patológicos y la mayoría de los procedimientos intervencionistas se asocian a dolor.

DEFINICIÓN Y CATEGORÍAS DEL DOLOR

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor describe el dolor como «una experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada a una lesión tisular potencial o real o descrita en función de dicha lesión». Los elementos importantes de esta definición sobre los que debe hacerse hincapié son: 1) que el dolor abarca a componentes fisiológicos periféricos y cognitivos y emocionales centrales, y 2) que el dolor puede asociarse o no a una lesión tisular existente, es decir, que el dolor puede existir en ausencia de una patología somática demostrable, y puede ser más bien la consecuencia de alteraciones adquiridas o genéticas en la transmisión de señales nerviosas periféricas, la modulación central o el procesamiento cerebral de las sensaciones periféricas o la nocicepción.

En la tabla 62-1 se especifican las categorías importantes del dolor (somático, visceral y neuropático) cuyo tratamiento es habitual y se definen los elementos y las características de la nocicepción, es decir, el aspecto fisiológico periférico de la percepción del dolor (fig. 62-1). La *nocicepción* hace referencia a la forma en la que las fibras especializadas (principalmente fibras A delta y C amielínicas, aunque sin limitarse a ellas) en el sistema nervioso periférico transmiten los impulsos nerviosos (a menudo originados en mecanorreceptores y quimiorreceptores periféricos) mediante sinapsis en el asta dorsal de la médula a través de (aunque sin exclusividad) los haces espinotalámicos hasta los centros superiores cerebrales, donde la nocicepción se convierte en dolor con todas sus ramificaciones cognitivas y emocionales.

booksmedicos.org

VALORACIÓN Y MEDICIÓN DEL DOLOR EN LOS NIÑOS

Siempre que sea factible, el médico deberá preguntar al niño acerca del carácter, la localización, la calidad, la duración, la frecuencia y la intensidad del dolor. Algunos niños no comunican su dolor por temor (a menudo justificado) a hablar con extraños o miedo de decepcionar o molestar a otros, de recibir una inyección si lo comunican, de volver al hospital si admiten su existencia y de otras posibles reacciones negativas. En los lactantes y los niños que no saben hablar, sus padres, sus pediatras, el personal de enfermería y otros cuidadores se enfrentan constantemente al desafío de interpretar si las reacciones de angustia de los niños se deben a dolor, miedo, hambre o cualquier otra percepción u emoción. Los estudios terapéuticos sobre medidas del bienestar (mimos, alimentación) y de medicación analgésica pueden ser de gran ayuda para aclarar los desencadenantes de estas conductas.

El comportamiento y los signos fisiológicos son de gran ayuda, pero pueden malinterpretarse. Un niño que empieza a andar puede chillar y gesticular durante una exploración de oídos por miedo más que por dolor. Por el contrario, los niños con un dolor persistente que no se ha aliviado convenientemente por un cáncer, drepanocitosis, un traumatismo o una cirugía pueden retraerse del entorno que les rodea y mostrarse tranquilos, lo que lleva a los observadores a concluir erróneamente que están cómodos o sedados. En dichas situaciones, un aumento en la dosificación de los analgésicos puede hacer que el niño se relacione más y esté más alerta, no menos. De forma similar, los recién nacidos y los lactantes pequeños pueden cerrar los ojos, fruncir el ceño y cerrar los puños en respuesta al dolor. Una analgesia adecuada hace que abran más los ojos e interaccionen más con su entorno. Un niño que está experimentando un dolor crónico importante puede estar jugando con normalidad como una manera de distraerse de su dolor. Esta conducta de afrontamiento se malinterpreta en ocasiones como una prueba de que el niño finge dolor o lo exagera en otras ocasiones,

Medidas específicas según la edad y el grado de desarrollo

Como los lactantes, los niños pequeños y los que no saben hablar no son capaces de expresar la magnitud del dolor que están experimentando, se han diseñado diversas escalas de dolor para intentar cuantificarlo en estos grupos de edad (fig. 62-2; tabla 62-2).

Tabla 62-1 Categorías y características del dolor

CATEGORÍA DEL DOLOR	DEFINICIÓN Y EJEMPLOS	CARACTERÍSTICAS
Somático	Dolor secundario a lesión o inflamación de los tejidos (piel, músculo, hueso, articulaciones, aponeurosis, vasculatura, etc.) *Ejemplos:* quemaduras, laceraciones, fracturas, infecciones, cuadros inflamatorios	*En la piel y las estructuras superficiales:* agudo; pulsátil; bien localizado *En estructuras somáticas profundas:* sordo; continuo; pulsátil; no bien localizado
Visceral	Dolor secundario a lesión o inflamación de las vísceras *Ejemplos:* angina, distensión hepática, distensión o hipermovilidad intestinal, pancreatitis	Continuo y cólico; no pulsátil; poco localizado (p. ej., dolor apendicular percibido alrededor del ombligo) o referido a focos a distancia (p. ej., angina percibida en el hombro)
Neuropático	Dolor secundario a lesión o inflamación del sistema nervioso central o a disfunción del mismo *Ejemplos:* síndrome de dolor regional complejo (SDRC), dolor de miembro fantasma, síndrome de Guillain-Barré, ciática	Espontáneo; quemante; lancinante o fulgurante; disestesias (hormigueo, sensaciones eléctricas); hiperalgesia (amplificación de los estímulos nocivos); hiperpatía (dolor diseminado en respuesta a un estímulo nocivo discreto); alodinia (dolor en respuesta a una estimulación indolora); el dolor puede percibirse distal o proximal al foco de la lesión, correspondiendo habitualmente a las vías de inervación (p. ej., ciática)

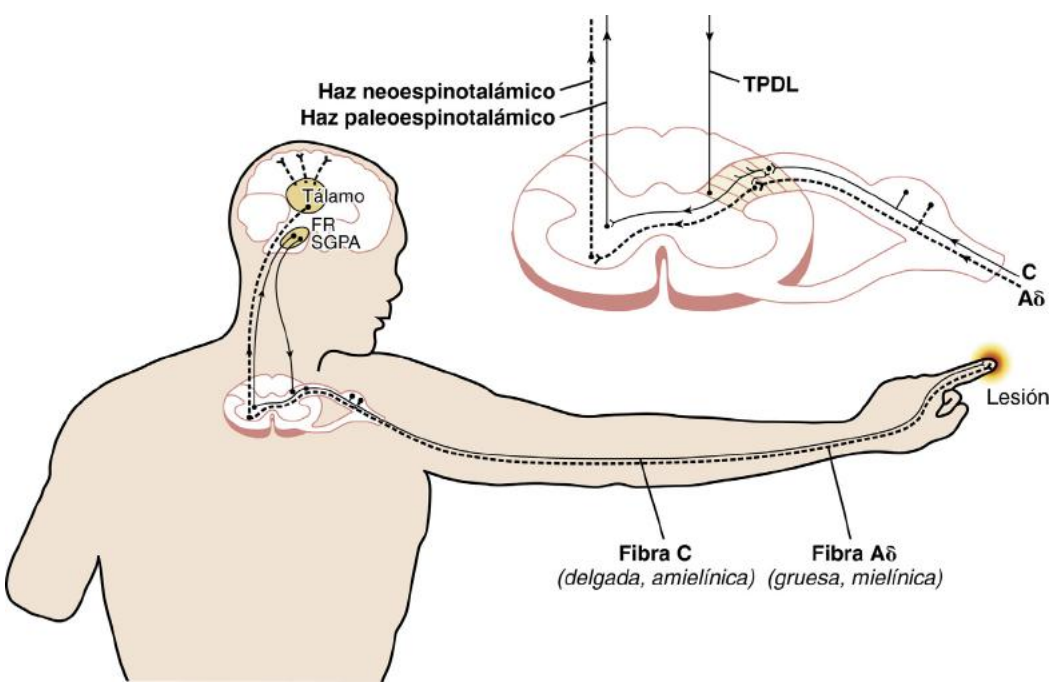

Figura 62-1 Vías nerviosas típicas de la nocicepción que muestran además la mayor proyección de la nocicepción hacia la corteza, donde la percepción de la nocicepción se traduce en el fenómeno consciente y emocional del dolor. *FR,* formación reticular; *SGPA,* sustancia gris periacueductal; *TPDL,* tegmento pontino dorsolateral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Indicadores conductuales

Muecas faciales: el Neonatal Facial Coding System utiliza diferentes respuestas faciales que pueden ser indicativas de dolor. El dolor se caracteriza por pliegues tensos y sobresalientes en la frente, párpados firmemente apretados, un pliegue nasolabial profundamente fruncido, una boca muy abierta y una lengua tensa que puede estremecerse al unísono con la barbilla.

Llanto: puede ser un indicador de dolor.

Actividad: la retirada o la inmovilización de una extremidad puede ser un indicador de dolor.

Respuesta a medidas confortantes: dar de comer, envolver en mantillas, mecer al niño y asegurarse de que no está mojado ni tiene frío puede ayudar a discriminar entre la presencia de dolor u otros cuadros.

Indicadores fisiológicos: las alteraciones en la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la SpO_2 o la frecuencia respiratoria o las alteraciones en el patrón de la respiración pueden ser indicadores inespecíficos de dolor.

Instrumento multidimensional

Sistema de puntuación FLACC: puede usarse en pacientes que no saben hablar, sometidos a ventilación mecánica o con deterioro cognitivo; es un acrónimo que consta de cinco indicadores, cada uno de los cuales se puntúa de 0 a 2 y cuya suma da lugar a una escala que va desde «0» (ausencia de dolor) hasta «10» (peor dolor imaginable).

FLACC: se puntúa cada categoría de 0 a 2. La suma total puede ser cualquier número de 0 a 10.

Puntuación:	0	1	2
Cara *(**F**ace)*	Inexpresiva	Expresión puntual	Expresión frecuente
Piernas *(**L**egs)*	Normales	Inquietas o tensas	Patalea, retira las piernas
Actividad	Tranquilo	Cambiante o tensa	Rígido, encorvado, sacudidas
Llanto *(**C**ry)*	Ausente	Gemido, lloriqueo	Llanto mantenido, gritos, sollozos o lamentos frecuentes
Consolabilidad	Contento	Consolable	Inconsolable

Autoevaluación del dolor

Descripción categórica: a los niños que empiezan a andar o a los niños pequeños se les pide que digan si tienen «un poquito», «una cantidad intermedia» o «mucho» dolor.

Escalas de caras: a los niños que carecen de apreciación de la numeración ordinal se les pide que cataloguen su dolor basándose en dibujos que representan caras con indicadores de sufrimiento.

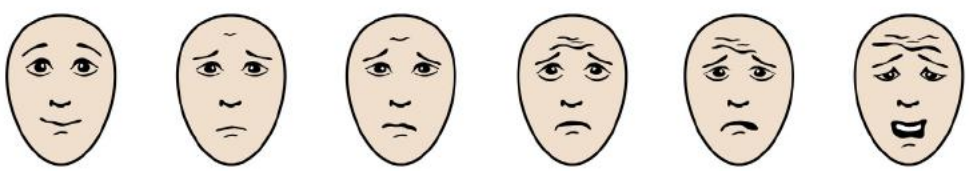

0 2 4 6 8 10

NRS: a los niños mayores y a los adolescentes se les pide que cataloguen su dolor sobre una escala de «0» (ausencia de dolor) a «10» (peor dolor imaginable).

EVA: a los niños y a los adolescentes se les pide que muevan un indicador a lo largo de un dispositivo deslizante para representar el grado de dolor; el médico lee un número a lo largo de un indicador de 10 cm por la parte de atrás para determinar el valor numérico.

Figura 62-2 Instrumentos de valoración del dolor de utilidad en la clínica. *(Adaptada de Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA y cols., editores:* Current pediatric therapy, *18.ª ed., Filadelfia, 2006, WB Saunders, pág. 16; y Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford P y cols.: The Faces Pain Scale—revised: toward a common metric in pediatric pain measurement,* Pain *93:173-183, 2001.)*

El recién nacido y el lactante

Hay una gama de escalas de sufrimiento conductuales para los lactantes y los niños pequeños que hacen hincapié sobre todo en las expresiones faciales, el llanto y el movimiento corporal. Las medidas de expresión facial parecen ser las de mayor utilidad y las más específicas en los recién nacidos. Las constantes vitales y autónomas pueden indicar dolor, pero, al ser inespecíficas, pueden reflejar otros procesos, como fiebre, hipoxemia o disfunción cardíaca o renal.

Niños mayores

Los niños de 3 a 7 años van adquiriendo poco a poco mayor capacidad para expresar la intensidad, la localización y la calidad del dolor. Éste puede referirse en ocasiones a zonas próximas; un dolor de cadera referido a la pierna o la rodilla es habitual en este grupo de edad. Los niños de estas edades pueden cuantificar el dolor ayudándose de dibujos, fotos de caras o con colores de intensidad graduada. Los niños a partir de los 8 años pueden utilizar escalas verbales de valoración numérica o escalas de dolor visuales

booksmedicos.org

Tabla 62-2 Instrumentos para medir el dolor

NOMBRE	CARACTERÍSTICAS	INTERVALO DE EDAD	VENTAJAS	VALIDEZ Y APLICACIONES	LIMITACIONES
Escala visual analógica (EVA)	Línea horizontal de 10 cm; el sujeto hace una marca en la línea entre las referencias de «ausencia de dolor» (o cara neutra) y el «máximo dolor imaginable» (o cara triste)	6-8 años y en adelante	Propiedades psicométricas buenas; validado con fines experimentales	Dolor agudo Dolor quirúrgico Dolor crónico	No puede usarse en niños pequeños ni en aquéllos con limitaciones cognitivas Requiere habilidades de lenguaje y de procesamiento numérico; el límite superior de «máximo dolor imaginable» exige una referencia experimental que está ausente en la mayoría de los niños
Escala de Likert	Números enteros del 0 al 10, incluidos ambos, que se corresponden con un intervalo que va desde la ausencia de dolor hasta el máximo dolor	6-8 años y en adelante	Propiedades psicométricas buenas; validado con fines experimentales	Dolor agudo Dolor quirúrgico Dolor crónico	Mismas que en la EVA
Escala de caras (p. ej., escalas FACES-R, Wong-Baker, Oucher, Bieri, McGrath)	Los individuos califican el dolor identificándolo con dibujos de caras o fotos de niños	4 años y en adelante	Puede usarse a edades más tempranas que la EVA y la escala de Likert	Dolor agudo Dolor quirúrgico	La elección de la cara «sin dolor» afecta a las respuestas (neutra frente a sonriente); no es universal culturalmente
Escala conductual o psicológica y conductual combinada (p. ej., FLACC, N-PASS, CHEOPS, OPS, FACS, NIPS)	Puntuación de los comportamientos observados (p. ej., expresión facial, movimiento de la extremidad) ± frecuencia cardíaca y presión arterial	Algunas funcionan para cualquier edad; algunas funcionan para grupos de edades concretas, incluyendo a los lactantes pretérmino	Puede usarse en lactantes y en niños que no verbalizan	FLACC, N-PASS: Dolor agudo Dolor quirúrgico	Inespecífica; sobrevalora el dolor en los niños que empiezan a andar y en los preescolares; infravalora el dolor persistente; algunas mediciones son sencillas, pero otras exigen una cinta de vídeo y un procesamiento complejo; pueden producirse cambios en las constantes vitales no relacionados con el dolor que pueden afectar a la puntuación total
Determinaciones autónomas (p. ej., frecuencia cardíaca, presión arterial, análisis espectral de la frecuencia cardíaca)	Puntúa los cambios en la frecuencia cardíaca, la presión arterial o las determinaciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (p. ej., «tono vagal»)	Todas las edades	Pueden usarse en todas las edades; utilidad en pacientes que reciben ventilación mecánica		Inespecíficas; pueden aparecer cambios en las constantes vitales no relacionados con el dolor que pueden aumentar o disminuir engañosamente la puntuación
Determinaciones hormonales y metabólicas	Muestras de plasma o de saliva de hormonas de «estrés» (p. ej., cortisol, adrenalina)	Todas las edades	Pueden usarse en todas las edades		Inespecíficas; pueden producirse cambios no relacionados con el dolor; molestas; no pueden proporcionar información en «tiempo real»; no hay valores normales estándar para cada grupo de edad

analógicas con mayor exactitud (v. fig. 62-2). Las escalas numéricas son las preferidas y se consideran el criterio de valoración; se considera que estas escalas son válidas y fiables a partir de los 8 años. La escala numérica del dolor consta de números del 0 al 10, donde 0 representa ausencia de dolor y 10 un dolor muy intenso. Existe un debate sobre la clasificación de dolor más alto, si bien actualmente se ha llegado al acuerdo de *no* utilizar el calificativo «peor dolor imaginable», ya que los niños siempre pueden imaginarse un dolor mayor. En EE.UU., actualmente se requieren valoraciones documentadas del dolor realizadas con regularidad en los niños ingresados y en aquéllos a los que se atiende con carácter ambulatorio y en los servicios de urgencias. Las puntuaciones del dolor no siempre se correlacionan con cambios en la frecuencia cardíaca o en la presión arterial.

Niños con deterioro cognitivo

La cuantificación del dolor en los niños con alteraciones cognitivas sigue siendo un reto. La comprensión de las expresiones y la experiencia del dolor en esta población son importantes porque los comportamientos pueden malinterpretarse como indicativos de que los niños con alteraciones cognitivas son más insensibles al dolor que aquéllos con competencia en este campo. Los niños con síndrome de Down pueden expresar el dolor con menor precisión y más lentitud que la población general. El dolor en individuos autistas puede ser difícil de valorar porque estos niños pueden ser tanto *hiposensibles* como *hipersensibles* a tipos de estímulos sensitivos muy diferentes y es posible que sus habilidades para comunicarse sean limitadas. Aunque pueden realizarse autoevaluaciones del dolor en niños con deterioro cognitivo, en ellos las mediciones de la observación tienen más validez. Para los niños de hasta 18 años se recomienda la versión posquirúrgica de la lista de verificación del dolor en niños con dificultades de comunicación *(Non-communicating Child's Pain Checklist—Postoperative Version)*. Un comportamiento inadaptado y una disminución funcional también pueden indicar la presencia de dolor. Los niños con deterioro cognitivo intenso experimentan dolor con frecuencia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

UN MARCO CONCEPTUAL PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR PEDIÁTRICO

Se ha desarrollado una serie de modelos para comprender los diversos factores que influyen en el dolor infantil. Muchas de estas teorías se centran en los factores que explican la variabilidad interindividual en la percepción del dolor y la cronicidad y la disfunción producidas por el dolor. Clave para estos modelos son las interrelaciones entre los factores biológicos, cognitivos, afectivos y sociales, que condicionan el dolor y la discapacidad del niño y que se suelen denominar modelos biopsicosociales del dolor. Entre los factores biológicos se incluyen la salud física del niño, los factores del sistema nervioso central (procesamiento del dolor), el sexo, el estado puberal y los factores genéticos. Entre los factores cognitivos y afectivos individuales del niño que se relacionan con la percepción del dolor incluyen la ansiedad, el temor, el afecto negativo, las conductas dolorosas y la discapacidad funcional, mientras que entre los factores sociales se incluyen aspectos como la cultura, el estado socioeconómico, el ambiente escolar, las interacciones sociales y con los compañeros y los factores parentales y familiares.

El marco que tiene en consideración la interacción de los factores biológicos, psicológicos y sociales resulta útil para comprender el dolor pediátrico y orientar su valoración y la utilización de estrategias farmacológicas y no farmacológicas. Es de prever que muchas intervenciones simples diseñadas para promover la relajación y el control del paciente actúen sinérgicamente con la medicación analgésica para mitigar de forma óptima el dolor y la angustia asociada a él. Además, las intervenciones psicológicas se suelen asociar a las intervenciones de fisioterapia para ayudar a manejar el dolor crónico discapacitante.

Tratamiento farmacológico del dolor

Farmacología del desarrollo

La farmacocinética y la farmacodinámica de los analgésicos varían con la edad; las respuestas a los fármacos en los lactantes y los niños pequeños difieren de las que se producen en niños mayores y adultos. La semivida de eliminación de la mayoría de los analgésicos está prolongada en los lactantes pequeños por la inmadurez de sus enzimas hepáticas y de la filtración glomerular. El aclaramiento de los analgésicos también puede ser variable en los lactantes pequeños y los niños. El flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y la secreción tubular aumentan de modo espectacular en las primeras semanas, acercándose a los valores del adulto hacia los 3-5 meses de vida. El aclaramiento renal de los analgésicos suele ser mayor en los niños que empiezan a andar y en los niños en edad escolar que en los adultos, mientras que en los lactantes prematuros está disminuido. También hay diferencias en la composición corporal y en la unión a las proteínas según la edad. El agua corporal total, como fracción del peso corporal, es mayor en los recién nacidos que en los niños o los adultos. Los tejidos más perfundidos, como el cerebro y el corazón, representan una proporción mayor de masa corporal en los recién nacidos que otros tejidos, como el músculo o el tejido adiposo. La menor concentración sérica de albúmina y glucoproteínas ácidas α_1 en los recién nacidos disminuye la unión de los fármacos a las proteínas, con lo que hay una mayor cantidad de fármaco libre, no ligado a proteínas y farmacológicamente activo.

Paracetamol, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos y fármacos coxib

El paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han sustituido al ácido acetilsalicílico (AAS) como antipiréticos y analgésicos no opiáceos de uso más frecuente por vía oral (tabla 62-3).

El **paracetamol,** un analgésico y antipirético, generalmente seguro, tiene la ventaja de que puede administrarse por vía oral, intravenosa y rectal. No se asocia a los efectos antiplaquetarios ni digestivos de los AINE y del AAS, lo que lo convierte en un fármaco particularmente útil en los pacientes con cáncer, y, a diferencia de ellos, su efecto antiinflamatorio es leve.

La toxicidad por paracetamol puede deberse a dosis únicas elevadas o a dosis acumuladas, con una dosificación excesiva a lo largo de días o semanas (v. caps. 63 y 363). Una sobredosis masiva única supera la capacidad normal de las vías metabólicas de la glucuronidación y la sulfatación en el hígado, mientras que la sobredosificación prolongada agota las reservas de glutatión donante de grupo sulfhidrilo, lo que provoca la activación de un metabolismo oxidativo alternativo catalizado por el citocromo P450 y la producción del metabolito hepatotóxico *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina. La toxicidad se manifiesta en forma de necrosis e insuficiencia hepática fulminantes en lactantes, niños y adultos. Los procesos de biotransformación del fármaco están inmaduros en los recién nacidos, muy activos en los niños pequeños y algo menos en los adultos. Los niños pequeños son más resistentes a la hepatotoxicidad inducida por paracetamol que los adultos gracias a diferencias metabólicas: la sulfatación predomina sobre la glucuronidación en los niños pequeños, lo que provoca una disminución de la producción de *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina.

El **AAS** está indicado para ciertos cuadros reumatológicos y para inhibir la adhesividad plaquetaria, como en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki. Las preocupaciones por el síndrome de Reye han generado un declive sustancial en la utilización del AAS en pediatría (v. cap. 357).

Los **AINE** se utilizan ampliamente para el dolor o la fiebre en niños. Los AINE son inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) no selectivos (coxib), dado que son fármacos que bloquean de forma no selectiva la actividad de las enzimas COX-1 (presente en la mucosa gástrica y las plaquetas) y COX-2 (activa en las vías inflamatorias y en la regulación del flujo de sangre cortical renal), que sintetizan prostaglandinas. En los niños con artritis reumatoide juvenil, el ibuprofeno y el AAS tienen la misma eficacia, pero el primero se asocia a menos efectos secundarios y mejor cumplimiento. Los AINE y los coxib utilizados como tratamiento complementario en pacientes quirúrgicos reducen la necesidad de opiáceos (y sus efectos secundarios) hasta incluso el 35-40%. Aunque los AINE pueden ser útiles en el postoperatorio, no deben usarse como excusa para no administrar opiáceos en pacientes con dolor de moderado a intenso.

El ketorolaco, un AINE i.v. o intranasal, es útil para tratar el dolor agudo de moderado a intenso cuando los pacientes son incapaces de tragar AINE por vía oral o no están dispuestos a ello. El ibuprofeno i.v. está aprobado para su uso en EE.UU. para el tratamiento del dolor y la fiebre de 5 días o menos de evolución, si bien no hay indicaciones pediátricas en su prospecto, pero en Europa sí se utiliza para tratar el dolor en los niños.

Los efectos adversos de los AINE son poco frecuentes, pero pueden ser graves si aparecen; entre ellos están inhibición del crecimiento y la cicatrización de los huesos; gastritis con dolor y sangrado digestivo; disminución del flujo sanguíneo renal, que puede reducir la filtración glomerular y potenciar la reabsorción de sodio, dando lugar en ocasiones a necrosis tubular; disfunción e insuficiencia hepática; inhibición de la función plaquetaria, y aumento de la incidencia de episodios cardiovasculares en pacientes predispuestos al ictus o el infarto de miocardio. Aunque la incidencia global de hemorragia es muy baja, la hemorragia digestiva es la causa de muerte más frecuente en relación con esta clase de analgésicos.

No se deben emplear AINE en niños con diátesis hemorrágica o con riesgo de hemorragia, o cuando la hemostasia quirúrgica constituya una preocupación, como sucede después de la amigdalectomía. Esta clase de fármacos se suele evitar en situaciones de cicatrización ósea, salvo quizá durante los primeros días tras la cirugía.

La lesión renal por el uso a corto plazo de ibuprofeno en niños euvolémicos también parece ser bastante infrecuente; el riesgo aumenta si existe hipovolemia o disfunción cardíaca. La seguridad del uso a corto plazo de ibuprofeno y paracetamol está bien establecida (v. tabla 62-3).

El fármaco coxib disponible en EE.UU. es exclusivamente el celecoxib oral, mientras que en Europa y otras zonas del mundo también se dispone de parecoxib parenteral y rofecoxib oral (el parecoxib no ha sido aprobado para uso en EE.UU., mientras que el rofecoxib fue aprobado y retirado del mercado por el aumento del riesgo de ataques cardíacos e ictus, aunque posteriormente se ha visto que este riesgo se asocia también a todos los coxib y AINE). Los fármacos coxib son inhibidores selectivos de la enzima COX-2, por lo que son moléculas antiinflamatorias y analgésicas eficaces que no suelen producir inhibición de las plaquetas ni sangrado y tampoco se asocian a inflamación ni úlcera gástrica, algo que sí se encuentra en los inhibidores de la COX no selectivos de la clase AINE. Sin embargo, los fármacos coxib inhiben la regulación

booksmedicos.org

Tabla 62-3 Fármacos no opiáceos de uso frecuente

FÁRMACO	DOSIS	COMENTARIOS
Paracetamol	10-15 mg/kg v.o. cada 4 h 10 mg/kg i.v. cada 4 h 15 mg/kg i.v. cada 6 h 10 mg/kg i.v. cada 6 h (<2 años) 20-30 mg/kg v.r. cada 4 h 40 mg/kg v.r. cada 6-8 h Dosis máxima diaria: 90 mg/kg/24 h (niños) 60 mg/kg/24 h (<2 años) 30-45 mg/kg/24 h (neonatos)	Escasa acción antiinflamatoria; sin efectos adversos antiplaquetarios o gástricos; la sobredosificación puede provocar insuficiencia hepática fulminante
Ácido acetilsalicílico	10-15 mg/kg v.o. cada 4 h Dosis máxima diaria: 120 mg/kg/24 h (niños)	Antiinflamatorio; efectos antiplaquetarios prolongados; puede provocar gastritis; se asocia a síndrome de Reye
Ibuprofeno	8-10 mg/kg v.o. cada 6 h	Antiinflamatorio; efectos antiplaquetarios transitorios; puede provocar gastritis; experiencia extensa en cuanto a seguridad pediátrica
Naproseno	5-7 mg/kg v.o. cada 8-12 h	Antiinflamatorio; efectos antiplaquetarios transitorios; puede provocar gastritis; duración más prolongada que la del ibuprofeno
Ketorolaco	Dosis de carga de 0,5 mg/kg, y a continuación 0,25-0,3 mg/kg i.v. cada 6 h hasta un máximo de 5 días; dosis máxima de carga de 30 mg con una dosis máxima de 15 mg cada 6 h	Antiinflamatorio; efectos antiplaquetarios reversibles; puede provocar gastritis; utilidad para situaciones a corto plazo en las que no es factible la dosificación por v.o.
Celecoxib	3-6 mg/kg v.o. cada 12-24 h	Antiinflamatorio; carece de efectos antiplaquetarios o gástricos; reactividad cruzada con alergias a sulfamidas
Salicilato de magnesio colina	10-20 mg/kg v.o. cada 8-12 h	Antiinflamatorio débil; riesgo menor de sangrado y de gastritis que con los AINE convencionales
Nortriptilina, amitriptilina, desipramina	0,1-0,5 mg/kg v.o. al acostarse	Indicación en el dolor neuropático; facilitan el sueño; pueden potenciar el efecto de los opiáceos; pueden ser útiles en el dolor drepanocítico; riesgo de arritmias en el síndrome de QTc prolongado; las sobredosis pueden provocar arritmias mortales; la FDA afirma que pueden aumentar las ideas suicidas
Gabapentina	100 mg dos o tres veces al día ajustados hasta 3.600 mg/24 h	Indicación en el dolor neuropático; se asocia a sedación, mareos, ataxia, cefaleas y cambios de conducta
Quetiapina, risperidona, clorpromazina, haloperidol	Quetiapina: 6,25 o 12,5 mg v.o. al acostarse; puede usarse cada 6 h si agitación aguda con dolor. Aumentar la dosis hasta los 25 mg/dosis si fuera necesario Risperidona: utilidad para los TGD o los trastornos con tics y dolor crónico; 0,25-1 mg (en incrementos de 0,25 mg) una o dos veces al día; consúltese vademécum para otras dosificaciones	Utilidad cuando el despertar amplifica el dolor; suelen usarse cuando el paciente empieza con ISRS y luego se suspenden, al menos, al cabo de 2 semanas; comprobar que el QTc es normal antes de instaurarlos; los efectos secundarios comprenden reacciones extrapiramidales (puede usarse difenhidramina para tratarlos) y sedación; a dosis altas pueden reducir el umbral epiléptico
Fluoxetina	10-20 mg v.o. al día (normalmente por la mañana)	ISRS para niños con trastornos de ansiedad en los que el despertar amplifica la señalización sensitiva; utilidad en los TGD a dosis muy bajas; es mejor usarla con una evaluación psiquiátrica previa
Solución de sacarosa en un chupete o en un dedo enguantado	*Lactantes pretérmino (edad gestacional):* 28 semanas: 0,2 ml untados en la boca 28-32 semanas: 0,2-2 ml, dependiendo de la succión y la deglución >32 semanas: 2 ml *Lactantes a término:* 1,5-2 ml v.o. en 2 minutos	Dejar que transcurran 2 minutos antes de iniciar el procedimiento; la analgesia puede durar hasta 8 minutos; la dosis puede repetirse una vez

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; FDA, Food and Drug Administration; i.v., por vía intravenosa; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; QTc, intervalo QT corregido en un electrocardiograma; TGD, trastornos generalizados del desarrollo; v.r., por vía rectal.

del flujo cortical renal y por eso se asocian al mismo riesgo de disfunción renal y necrosis tubular aguda. El celecoxib es, por tanto, un fármaco analgésico principal o complementario adecuado para uso en niños después de una cirugía, en niños que tienen patología de la mucosa gástrica y también en pacientes oncológicos en los que los problemas de hemostasia contraindican los AINE convencionales.

Opiáceos

Son sustancias analgésicas derivadas de la amapola de opio (opiáceos) o de origen sintético (opioides) para lograr una estructura química y un mecanismo de acción similares. Antiguamente se les conocía peyorativamente como narcóticos, pero este término no debe aplicarse, ya que denota criminalidad y carece de especificidad descriptiva farmacológica. Se suelen emplear en el tratamiento del dolor de moderado a intenso, como el dolor postoperatorio agudo, el de las crisis drepanocíticas y el oncológico. Se pueden administrar por vía oral, rectal, transmucosa oral, transdérmica, intranasal, i.v., epidural, subaracnoidea, subcutánea e intramuscular. Históricamente, los lactantes y los niños pequeños a menudo han recibido dosis demasiado bajas de opiáceos por temor a que se produzcan efectos secundarios respiratorios importantes. Por el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

contrario, no existen evidencias sobre el uso de opioides en el dolor no oncológico moderado-grave, a diferencia de lo que sucede en el dolor oncológico. Existe el temor de que un uso inadecuado de los opiáceos incremente la incidencia de efectos secundarios. Gracias a los adelantos en el conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinámica de los opiáceos, puede mitigarse de forma eficaz el dolor y el sufrimiento en niños con un buen margen de seguridad (tablas 62-4 a 62-7).

Los opiáceos actúan imitando las acciones de los péptidos opiáceos endógenos al unirse a los receptores del cerebro, el tronco del encéfalo, la médula espinal y el sistema nervioso periférico, inhibiendo de este modo la nocicepción. Estos fármacos ejercen efectos depresores respiratorios dependientes de la dosis y alteran las respuestas ventilatorias a la hipoxia y la hipercapnia. Los efectos depresores respiratorios de los opiáceos pueden aumentar con la administración simultánea de otros fármacos sedantes, como benzodiazepinas o barbitúricos. Antiguamente se creía que los lactantes tenían una sensibilidad particular a los efectos depresores respiratorios de los opiáceos, pero ahora sabemos que su ritmo de aclaramiento metabólico es menor y que las dosificaciones frecuentes elevan las concentraciones sanguíneas.

Para que los opiáceos consigan su efecto óptimo debe adoptarse una estrategia proactiva y anticipatoria de los efectos secundarios (v. tabla 62-6). Entre los más frecuentes están estreñimiento, náuseas, retención urinaria y prurito. El efecto secundario más frecuente, problemático pero subsanable, es el estreñimiento. Los ablandadores fecales y los laxantes deberían administrarse a la mayoría de los pacientes con un tratamiento de más de unos pocos días a base de opiáceos. El estreñimiento también es un problema con el tratamiento a largo plazo. La metilnaltrexona, un antagonista del receptor opiáceo μ de acción periférica, revierte con celeridad y eficacia el estreñimiento inducido por los opiáceos en los pacientes con dolor crónico y tratamiento diario con opiáceos. Además, se ha aprobado el uso de la lubiprostona, un agente de los canales de cloruro epiteliales, como tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en adultos con dolor crónico no oncológico. Las náuseas suelen ceder normalmente con la dosificación a largo plazo, pero pueden requerir tratamiento con antieméticos como fenotiazina, butirofenonas, antihistamínicos o antagonistas del receptor de la serotonina, como ondansetrón o granisetrón. El prurito y otras complicaciones durante la analgesia controlada por el paciente (PCA, por sus siglas en inglés) con opiáceos pueden tratarse eficazmente con naloxona por vía i.v. a dosis bajas (v. tabla 62-6).

Una de las barreras para que el tratamiento del dolor con opiáceos resulte eficaz es el temor irreal a la posibilidad de adicción defendida por muchos pediatras y padres. Los pediatras deben comprender los fenómenos de tolerancia, dependencia, abstinencia y adicción (v. tabla 62-5) y deben saber que el uso racional a corto y largo plazo de opiáceos en los niños no conlleva una predilección ni el riesgo de adicción en éstos, por lo demás exento de riesgos por sus connotaciones genéticas o sociales. Es importante que los pediatras comprendan que incluso los pacientes con diagnósticos de drogadicción reconocidos tienen derecho a un tratamiento analgésico eficaz, en el que a menudo se incluye el uso de opiáceos. En los casos en los que haya una preocupación legítima relativa a la adicción en un paciente, lo mejor es que el tratamiento eficaz y seguro con estos fármacos sea planificado por especialistas en el tratamiento del dolor y/o en adicciones.

No hay motivos para seguir administrando opiáceos por vía intramuscular. La infusión i.v. continua constituye una opción eficaz que permite alcanzar concentraciones plasmáticas y efectos clínicos más constantes que las dosificaciones i.v. intermitentes, sin el dolor asociado a la inyección intramuscular. La estrategia terapéutica más común en los centros pediátricos consiste en administrar una infusión basal de opiáceos a dosis baja, permitiendo a los pacientes utilizar un dispositivo de analgesia controlada por el paciente (PCA) para ajustar la dosis adicional a la infusión (v. cap. 61; fig. 62-3). Los niños que utilizan una PCA, comparados con aquéllos que son tratados con bolos intermitentes de morfina por vía intramuscular, mencionan puntuaciones de dolor mejores. La PCA tiene otra serie de ventajas: 1) la dosificación puede ajustarse para adaptarse a las variaciones farmacocinética y farmacodinámica de cada paciente y a la intensidad cambiante del dolor a lo largo del día; 2) desde un punto de vista psicológico, el paciente siente que tiene más control sobre el dolor, enfrentándose de manera activa a él; 3) el consumo global de opiáceos es menor; 4) hay menos efectos secundarios, y 5) la satisfacción del paciente es, por lo general, más alta. Niños de tan sólo 5-6 años pueden usar eficazmente la PCA. El dispositivo lo pueden activar los padres o las enfermeras, práctica que se conoce como PCA delegada; la PCA delegada consigue una analgesia de forma segura y eficaz en niños que no pueden activar el botón de demanda de la PCA por sí solos porque son demasiado pequeños o porque intelectualmente o físicamente están incapacitados. Las sobredosis con la PCA pueden producirse cuando padres bien intencionados, pero inadecuadamente formados, aprietan el botón de la PCA ante situaciones médicas complicadas, con o sin el uso de la PCA delegada, lo cual destaca la necesidad de educar al paciente y a la familia, de usar protocolos y de una supervisión de enfermería adecuada.

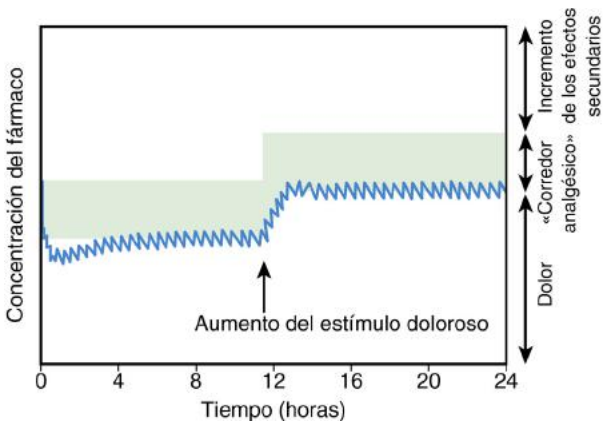

Figura 62-3 La analgesia controlada por el paciente tiene más probabilidades de mantener concentraciones sanguíneas de opiáceos dentro del «corredor analgésico» y permite un ajuste rápido en caso de que aumente el estímulo doloroso que requiera concentraciones sanguíneas de opiáceos mayores para mantener la analgesia. *(De Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA y cols., editores:* Current pediatric therapy, *18.ª ed., Filadelfia, 2006, WB Saunders, pág. 16.)*

Anestésicos locales

Los anestésicos locales se utilizan frecuentemente en niños para aplicación tópica, infiltración cutánea, bloqueo nervioso periférico, bloqueos neuroaxiales epidurales, infusiones intratecales e infusiones i.v. (v. cap. 61; tabla 62-8). Pueden utilizarse con una excelente seguridad y eficacia. Los anestésicos locales interfieren en la transmisión neural mediante el bloqueo de los canales de sodio. Una dosis sistémica excesiva puede producir convulsiones, depresión del sistema nervioso central (SNC) y, mediante el bloqueo de los canales de sodio cardíacos y arteriolares, hipotensión, arritmias o depresión cardíaca y colapso cardiovascular. Por tanto, a diferencia de los opiáceos, existe una dosificación máxima estricta y los pediatras deben ser conscientes de la necesidad de calcular las dosis y de cumplir las recomendaciones.

Los preparados de anestésicos locales para uso tópico no suelen determinar concentraciones medibles en sangre sistémica y tienen diversas aplicaciones en relación con el alivio del dolor, entre las que se incluyen la sutura de laceraciones, la colocación de un catéter i.v., las punciones lumbares y las vías centrales. La aplicación de tetracaína, epinefrina (adrenalina) y cocaína proporciona una buena anestesia para suturar heridas, pero no se debe utilizar en mucosas. Las combinaciones de tetracaína y fenilefrina o lidocaína-epinefrina-tetracaína son igualmente eficaces, lo que elimina la necesidad de una sustancia controlada (cocaína). La EMLA es una mezcla tópica eutéctica de lidocaína y prilocaína que se utiliza para anestesiar la piel intacta y suele aplicarse para venopunción, punción lumbar y otros procedimientos en los que se utilizan agujas. Esta mezcla es segura para su uso en neonatos, pero se ha asociado a metahemoglobinemia inducida por prilocaína. En la circuncisión, la EMLA es más eficaz que el placebo como analgésico, pero probablemente menos que el bloqueo en anillo del pene. En esta última indicación debe utilizarse con precaución, porque hay informes

booksmedicos.org

Tabla 62-4 Normas de dosificación pediátrica para los analgésicos opiáceos

FÁRMACO	DOSIS EQUIANALGÉSICAS i.v.	DOSIS EQUIANALGÉSICAS ORAL	DOSIFICACIÓN PARENTERAL (PESO) <50 kg	DOSIFICACIÓN PARENTERAL (PESO) >50 kg	COCIENTE ENTRE DOSIS i.v.:v.o.	DOSIFICACIÓN ORAL (PESO) <50 kg	DOSIFICACIÓN ORAL (PESO) >50 kg	COMENTARIOS
Fentanilo	10 µg	100 µg	0,5-1 µg/kg cada 1-2 h 0,5-1,5 µg/kg/h	0,5-1 µg/kg cada 1-2 h 0,5-1,5 µg/kg/h	Transmucosa oral: 1:10 Transdérmico: 1:1	Transmucosa oral: 10 µg/kg Transdérmico: 12,5-50 µg/h	Existen parches transdérmicos; los parches alcanzan una concentración de equilibrio a las 24 horas y deben cambiarse cada 72 horas	Entre 70 y 100 veces más potente que la morfina con inicio de acción rápido y duración más breve Con dosis altas y administración rápida puede provocar rigidez de la pared torácica Utilidad en procedimientos breves; la formulación transdérmica debe usarse solamente en pacientes con tolerancia a opiáceos con dolor crónico
Hidrocodona	N/D	1,5 mg	N/D	N/D	N/D	0,15 mg/kg	10 mg	Opiáceo débil; preferible a la codeína; disponible sólo en formulación junto con paracetamol
Hidromorfona	0,2 mg	0,6 mg	0,01 mg cada 2-4 h 0,002 mg/kg/h	0,01 mg cada 2-4 h 0,002 mg/kg/h	1:3	0,04-0,08 mg/kg cada 3-4 h	2-4 mg cada 3-4 h	Cinco veces más potente que la morfina; no libera histamina y presenta menos efectos adversos que la morfina
Meperidina	10 mg	30 mg	0,5 mg/kg cada 2-4 h	0,5 mg/kg cada 2-4 h	1:4	2-3 mg/kg cada 3-4 h	100-150 mg cada 3-4 h	La indicación principal a dosis bajas es para el tratamiento de los escalofríos y la tiritona después de la anestesia o con la administración de anfotericina o hemoderivados No es adecuada para dosis repetidas
Metadona	1 mg	2 mg	0,1 mg/kg cada 8-24 h	0,1 mg/kg cada 8-24 h	1:2	0,2 mg/kg v.o. cada 8-12 h; disponible en formulación líquida y en comprimidos	5-10 mg cada 6-8 h	Duración de 12-24 horas; útil en ciertos tipos de dolor crónico; requiere una vigilancia adicional, ya que se acumulará a lo largo de 72 horas y produce sedación tardía Cuando los pacientes con tolerancia a los opiáceos son cambiados a metadona muestran una tolerancia cruzada incompleta y mejor eficacia; dado que se asocia a un QTc prolongado, es preciso monitorizar a los niños que reciben dosis elevadas y ampliadas
Morfina	1 mg	3 mg	0,05 mg/kg cada 2-4 h 0,01-0,03 mg/kg/h	*Bolo:* 5-8 mg cada 2-4 h	1:3	Liberación inmediata: 0,3 mg/kg cada 3-4 h Liberación mantenida: 20-35 kg: 10-15 mg cada 8-12 h 35-50 kg: 15-30 mg cada 8-12 h	Liberación inmediata: 15-20 mg cada 3-4 h Liberación mantenida: 30-90 mg cada 8-12 h	Opiáceo potente para dolor moderado a intenso; puede liberar histamina La formulación de liberación mantenida debe tragarse entera; si se aplasta pasa a tener una acción inmediata, lo que da lugar a una sobredosis aguda
Oxicodona	N/D	3 mg	N/D	N/D	N/D	0,1-0,2 mg cada 3-4 h; disponible en formulación líquida (1 mg/ml)	Liberación inmediata: 5-10 mg cada 4 h Liberación mantenida: 10-120 mg cada 8-12 h	Opiáceo potente sólo disponible como compuesto oral en EE.UU. y preferible a la hidrocodona La formulación de liberación mantenida debe tragarse entera; si se aplasta pasa a tener una acción inmediata, lo que da lugar a una sobredosis aguda

N/D, no disponible.

Tabla 62-5 Aspectos prácticos de la prescripción de opiáceos

- La morfina, la hidromorfona y el fentanilo se suelen considerar de elección para el dolor intenso.
- La dosificación debe ajustarse individualmente. No hay una dosis «correcta» para todo el mundo.
- La dosis correcta es aquélla que alivia el dolor con un margen de seguridad bueno.
- La dosificación debe ser más prudente en lactantes pequeños, en pacientes con enfermedades intercurrentes que aumentan el riesgo o alteran la eliminación del fármaco y cuando se administran sedantes de forma simultánea.
- Prevención y tratamiento de los efectos secundarios periféricos, entre ellos el estreñimiento, las náuseas y el prurito.
- Administrar las dosis con una frecuencia suficiente para evitar la reaparición del dolor intenso antes de la siguiente dosis.
- Utilizar un método de administración, como la analgesia controlada por el paciente o las infusiones continuas, para evitar la necesidad de dosis a demanda.
- Cuando se administran opiáceos durante más de una semana hay que disminuirlos de forma gradual para evitar síntomas de abstinencia.
- Cuando se realizan conversiones entre dosis de opiáceos de vía parenteral a oral deben utilizarse las relaciones de potencia adecuadas (v. tabla 62-4).
- La *tolerancia* hace referencia a la disminución de los efectos por la administración continua de un fármaco o la necesidad de incremento de dosis para conseguir los mismos efectos; la tolerancia a la sedación y a la depresión respiratoria se desarrolla antes que la tolerancia a la acción analgésica; por tanto, con mayores dosis los pacientes no desarrollan depresión respiratoria o una sedación excesiva.
- La *dependencia* hace referencia a la necesidad de dosis continuas de opiáceos para prevenir el síndrome de abstinencia cuando se suspende bruscamente un fármaco o se disminuye su dosis. El síndrome de abstinencia se caracteriza por irritabilidad, agitación, activación neurovegetativa, congestión nasal, piloerección, diarrea y/o temblor y bostezos. Se produce por la administración de opiáceos potentes durante más de 5-7 días.
- La *adicción*, una patología psiquiátrica, hace referencia al deseo psicológico con un comportamiento compulsivo de búsqueda del fármaco y su consumo a pesar de los efectos nocivos. La adicción tiene determinantes genéticos sólidos. La terapia con opiáceos no conduce a adicción en los individuos no susceptibles, ni la infradosificación de los opiáceos previene la adicción; de hecho, puede incrementar el comportamiento de búsqueda del fármaco para aliviar el dolor (como mirar continuamente el reloj), lo que se conoce como «seudoadicción».

Tabla 62-6 Tratamiento de los efectos adversos inducidos por los opiáceos

Depresión respiratoria	*Naloxona:* 0,01-0,02 mg/kg hasta la dosis de antagonización completa de 0,1 mg/kg. Puede administrarse por vía i.v., i.m., subcutánea (s.c.) o a través de un tubo endotraqueal. La dosis de antagonización completa debe usarse inicialmente para la apnea en pacientes no tratados previamente con opiáceos. En los pacientes con tolerancia a los opiáceos debe administrarse una dosis menor, ajustándola al alza lentamente para tratar los síntomas, pero para prevenir una abstinencia aguda. Durante el proceso puede que sea necesario apoyar la ventilación. La dosis puede repetirse cada 2 minutos hasta un total de 10 mg. La dosis máxima del adulto es de 2 mg/dosis. Administrar con precaución en pacientes que están en tratamiento con opiáceos de larga duración, ya que puede precipitar una abstinencia aguda. La duración del efecto es de 1-4 horas; por tanto, es esencial una observación estrecha para evitar la renarcotización.
Sedación excesiva sin datos de insuficiencia respiratoria	*Metilfenidato**: 0,3 mg/kg por dosis v.o. (típicamente 10-20 mg/dosis en un adolescente) antes del desayuno o de la comida. No administrar a pacientes que reciben clonidina, ya que pueden desarrollarse arritmias. *Dextroanfetamina*: 2,5-10 mg al despertarse y al mediodía. No se debe usar en niños pequeños ni en pacientes con patología cardiovascular o hipertensión. *Modafinilo:* no está establecida la dosis pediátrica. Puede ser de utilidad en pacientes seleccionados. Dosis típica del adulto: 50-200 mg/día. Cambiar de opiáceo o disminuir la dosis.
Náuseas y vómitos	*Metoclopramida*†: 0,15 mg/kg i.v. hasta 10 mg/dosis cada 6-12 horas al día. *Trimetobenzamida:* v.o. o vía rectal (v.r.); si pesa <15 kg, 100 mg cada 6 horas; si >15 kg, 200 mg cada 6 horas. (Nota: los supositorios contienen benzocaína al 2%.) No debe usarse en recién nacidos ni en lactantes prematuros. Antagonistas de la $5\text{-}HT_3$: *Ondansetrón:* 0,15 mg/kg hasta 8 mg i.v. cada 6-8 horas sin superar los 32 mg/día (también disponible en comprimido sublingual). *Granisetrón:* 10 a 20 μg/kg i.v. cada 12-24 horas. *Proclorperazina**: >2 años o >20 kg, 0,1 mg/kg por dosis cada 8 horas i.m. o v.o. hasta 10 mg/dosis. Cambiar de opiáceo.
Prurito	*Hidroxizina*: 0,5 mg/kg v.o. cada 6 horas. *Nalbufina:* 0,1 mg/kg i.v. cada 6 horas para el prurito secundario a opiáceos intraaxiales, sobre todo fentanilo. Administrar lentamente a lo largo de 15-20 minutos. Puede provocar una antagonización aguda de los efectos sistémicos sobre el receptor μ y dejar intacto el agonismo κ. *Naloxona:* 0,003-0,1 mg/kg/h en infusión i.v. (ajustar al alza para disminuir el prurito y el ritmo de infusión si aumenta el dolor). *Ondansetrón:* 0,05-0,1 mg/kg i.v. o v.o. cada 8 horas. *Ciproheptadina*†: 0,1-0,2 mg/kg v.o. cada 8-12 horas. Dosis máxima de 12 mg. Cambiar de opiáceo.
Estreñimiento	Fomentar el consumo de agua, dieta rica en fibra y fibra vegetal. *Laxantes formadores de masa.* *Lubricantes:* aceite mineral 15-30 ml v.o. al día según necesidades (no se debe utilizar en lactantes por riesgo de aspiración). *Tensioactivos:* docusato sódico: <3 años: 10 mg v.o. cada 8 horas. 3-6 años: 15 mg v.o. cada 8 horas. 6-12 años: 50 mg v.o. cada 8 horas. >12 años: 100 mg v.o. cada 8 horas. *Estimulantes:* Supositorio de bisacodilo: <2 años: 5 mg v.r. al acostarse. >2 años: 10 mg v.r. al acostarse. *Jarabe de Senna* (218 mg/5 ml): >3 años, 5 ml al acostarse. *Enema:* enema de fosfato hipertónico de Fleet (niños mayores; riesgo de hiperfosfatemia). *Electrolíticos/osmóticos:* leche de magnesia; para impactación grave: polietilenglicol.
Retención urinaria	Cateterismo directo, sonda permanente.

*Evitar en pacientes que toman inhibidores de la monoaminooxidasa.
†Puede asociarse a efectos secundarios extrapiramidales, que pueden verse más frecuentemente en niños que en adultos.
Modificada de Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA y cols., editores: Current Pediatric Therapy, 18ª ed, Filadelfia, 2006, WB Saunders, pág. 16.

booksmedicos.org

Tabla 62-7 Dosis equianalgésicas y semividas ($T_{1/2\beta}$) de algunos opiáceos de uso frecuente

OPIÁCEO	DOSIS i.m./i.v. (mg)	DOSIS ORAL (mg)	$T_{1/2\beta}$ (h)
Morfina	10	30	2-3
Meperidina	100	400	3-4
Oxicodona	15	20-30	2-3
Fentanilo	0,15-0,2	—	3-5
Alfentanilo	0,75-1,5	—	1-2
Sufentanilo	0,02	—	2-3
Diamorfina	5	60	0,5*
Metadona	10	10-15	15-40
Hidromorfona	1,5	7,5	3-4
Tramadol†	100	100	5-7
Buprenorfina	0,4	0,8 (sublingual)	3-5
Pentazocina	60	150	3-5
Nalbufina	10-20	—	2-4
Butorfanol	2	—	2-3

NOTAS:
- Los artículos publicados varían en las dosis sugeridas que se consideran equianalgésicas a la morfina. Por tanto, es preciso ajustar la dosis en función de la respuesta clínica de cada paciente.
- Las dosis sugeridas son resultado de estudios con dosis únicas. Así pues, puede que no sea apropiado el uso de estos datos para calcular las necesidades de la dosis diaria total y de las dosis repetidas o continuas.
- Puede haber tolerancia cruzada incompleta entre estos fármacos. En los pacientes que han estado recibiendo un opiáceo durante un período prolongado, suele ser necesario usar una dosis menor que la dosis equianalgésica esperada al cambiar a otro opiáceo y ajustar en función del efecto.

*Se hidroliza rápidamente a morfina.
†Sólo parte de su acción analgésica se debe a la acción sobre los receptores opiáceos μ.
Modificada de Macintyre PE, Ready LB: Acute pain management: a practical guide, *2.ª ed., Filadelfia, 2001, WB Saunders, pág. 19.*

Tabla 62-8 Clases de anestésicos locales

Amidas: se metabolizan en el hígado y sus semividas de eliminación varían entre 1,5 y 3,5 horas	Lidocaína Bupivacaína Prilocaína Dibucaína Mepivacaína Etidocaína Ropivacaína
Ésteres: son metabolizados en el plasma (y en menor medida en el hígado) por seudocolinesterasas; así pues, sus semividas en la circulación son más breves que las de las amidas	Procaína Cloroprocaína Cocaína Tetracaína Benzocaína

Modificada de Macintyre PE, Ready LB: Acute pain management: a practical guide, *2.ª ed., Filadelfia, 2001, WB Saunders, pág. 19.*

de enrojecimiento y ampollas en el pene. Antes de usar la crema en una zona amplia debe realizarse una prueba en una pequeña zona para ver si existe hipersensibilidad. La crema de lidocaína al 5% ha reemplazado a la EMLA en numerosos centros pediátricos. La lidocaína es el anestésico local usado con más frecuencia para las infiltraciones cutáneas. Las dosis máximas seguras son de 5 mg/kg sin adrenalina y de 7 mg/kg con adrenalina. Aunque las farmacias hospitalarias pueden suministrar soluciones concentradas (2%), las soluciones diluidas al 0,25% y al 0,5% tienen la misma eficacia que al 1-2%. Las soluciones diluidas generan menos molestias de ardor a la inyección y permiten administrar volúmenes mayores de las soluciones diluidas sin alcanzar dosis tóxicas. En el entorno quirúrgico, la infiltración cutánea se lleva a cabo

Tabla 62-9 Ejemplos de síndromes de dolor neuropático

LESIONES FOCALES Y MULTIFOCALES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO
Neuralgia postherpética
Neuralgias craneales (como neuralgia del trigémino, neuralgia glosofaríngea)
Mononeuropatía diabética
Síndromes de atrapamiento nervioso
Plexopatía por neoplasia o irradiación
Dolor de miembro fantasma
Neuralgia postraumática (como compresión de raíz nerviosa o tras toracotomía)
Neuropatía isquémica
POLINEUROPATÍAS GENERALIZADAS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO
Metabólicas/nutricionales: diabetes mellitus, pelagra, beriberi, déficit nutricional múltiple, hipotiroidismo
Tóxicas: quimioterapia basada en alcohol, platino o taxano, isoniazida, antirretrovirales
Infecciosas/autoinmunitarias: VIH, polineuropatía inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré), neuroborreliosis (síndrome de Bannwarth)
Hereditarias: enfermedad de Fabry
Neoplasias: carcinomatosis
Otras: neuropatía idiopática de fibra pequeña
LESIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Lesión medular
Prolapso discal
Ictus (infarto cerebral, infarto raquídeo)
Esclerosis múltiple
Lesiones quirúrgicas (como rizotomía, cordotomía)
Trastornos neuropáticos complejos
Síndromes de dolor regional complejo tipos I y II

Modificada de Freynhagen R, Bennett MI: Diagnosis and management of neuropathic pain, BMJ *339:b3002, 2009.*

más frecuentemente con bupivacaína al 0,25% o ropivacaína al 0,2%, porque su duración es mayor. La dosis máxima de estas dos amidas de larga duración es de 2-3 mg/kg.

El **dolor neuropático** puede responder bien a la aplicación local de un parche tópico de lidocaína durante 12 horas al día (tabla 62-9). El *dolor neuropático periférico* también suele responder bien a las infusiones de lidocaína i.v., que pueden usarse en el entorno hospitalario para el dolor refractario, los síndromes de dolor regional complejo y el dolor asociado a neoplasias o al tratamiento de éstas, como las mucositis posteriores al trasplante de médula ósea. En dichas situaciones debe administrarse una infusión a un ritmo de 1-2 mg/kg/hora, ajustándola para alcanzar la concentración sanguínea de lidocaína en el intervalo de 2-5 μg/ml, con una monitorización sanguínea terapéutica dos veces al día. En la tabla 62-10 se enumeran las estrategias para el *dolor neuropático central.*

MEDICACIÓN NO CONVENCIONAL EN EL DOLOR PEDIÁTRICO

La *medicación analgésica no convencional* hace referencia a una amplia gama de medicamentos que fueron diseñados para otras indicaciones, pero en los que se demostraron propiedades analgésicas. Estos fármacos son los antidepresivos, los antiepilépticos y los neurotrópicos.

Los analgésicos poco convencionales suelen usarse para tratar cuadros de dolor neuropático, trastornos migrañosos, síndrome de fibromialgia y algunas variantes de síndromes dolorosos abdominales crónicos, pero no suelen emplearse para mitigar el dolor quirúrgico, somático u osteoarticular. En la figura 62-4 se presenta un árbol de toma de decisiones que ayudará al médico a seleccionar la categoría analgésica apropiada para los diferentes tipos de dolor. El antiepiléptico gabapentina consigue analgesia y también efectos beneficiosos porque reduce la dosis de opiáceos tras una cirugía mayor en adultos y, según un ensayo clínico bien realizado, en adolescentes sometidos a cirugía vertebral.

Aunque varios analgésicos poco convencionales han sido aprobados por la FDA con fines analgésicos, ninguno ha sido aprobado específicamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 62-10 Recomendaciones terapéuticas para el dolor neuropático central adaptadas de la literatura actual basada en la evidencia

CLASE DE MEDICACIÓN/FÁRMACO	FASE RECOMENDADA DEL TRATAMIENTO
ANTIDEPRESIVOS	
Tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina)	Primera o segunda
Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (duloxetina, venlafaxina)	Primera o segunda
ANTIEPILÉPTICOS	
Pregabalina	Primera o segunda
Gabapentina	Primera o segunda
Lamotrigina	Segunda o tercera (en el dolor posterior al ictus)
Valproato	Tercera
OPIÁCEOS*	
Levorfanol	
MISCELÁNEA	
Cannabinoides	Segunda (en la esclerosis múltiple)
Mexiletina	Tercera

*Segunda o tercera (sin especificar).

De Freynhagen R, Bennett MI: Diagnosis and management of neuropathic pain, BMJ 339:b3002, 2009.

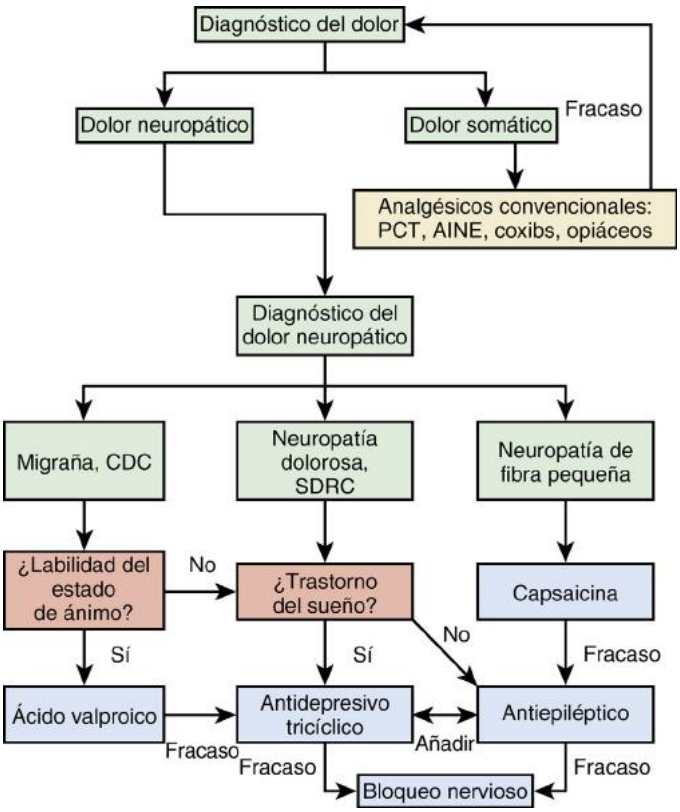

Figura 62-4 Árbol de toma de decisiones para la selección de analgésicos convencionales y no convencionales. *AINE,* antiinflamatorios no esteroideos; *CDC,* cefaleas diarias crónicas; *PCT,* paracetamol; *SDRC,* síndromes de dolor regional complejo.

para su uso en jóvenes con dolor crónico. Por este motivo, estos fármacos deben usarse con precaución, de modo que reduzcan al máximo el dolor del niño para que pueda participar bien en el resto de terapias y volver a su actividad normal lo antes posible. El uso de fármacos psicotrópicos en los niños debe seguir los mismos principios que se aplican al tratamiento de cualquier síntoma o enfermedad. Deben identificarse los síntomas y monitorizarse los efectos secundarios. Para establecer los regímenes de dosificación, el médico debe tener en cuenta el peso del niño y el efecto de una determinada enfermedad y del resto de medicación que pueda estar tomando sobre el metabolismo de los fármacos psicotrópicos. Siempre que sea posible se monitorizarán las concentraciones sanguíneas terapéuticas. Hay que comentar con detalle los efectos secundarios con los padres y el niño, y dar instrucciones precisas sobre cómo actuar si se producen acontecimientos adversos. Puede ser necesario abordar directamente las cuestiones de adicción, dependencia y tolerancia para disminuir la ansiedad asociada al tratamiento y estimular el cumplimiento.

Fármacos antidepresivos

Se ha demostrado que los fármacos antidepresivos son útiles en los adultos con dolor crónico, incluyendo el dolor neuropático, las cefaleas y la artritis reumatoide, con independencia de sus efectos sobre los trastornos depresivos. Las propiedades analgésicas de los antidepresivos inhiben la recaptación de noradrenalina en el SNC. En los niños escasean los ensayos clínicos y el médico debe tener cuidado con el uso de antidepresivos, tanto para el tratamiento del dolor crónico como para los síntomas de la depresión y la ansiedad asociados. La FDA estadounidense publicó una «advertencia de recuadro negro», la de nivel más alto, sobre el aumento pequeño, pero importante, de pensamientos e intentos suicidas en niños y adolescentes que recibían tratamiento antidepresivo. Un metaanálisis que incluía a niños y adolescentes que recibían tratamiento antidepresivo no encontró suicidios consumados. El pediatra debe abordar esta posible complicación con los padres de los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos y desarrollar planes de monitorización coherentes con las recomendaciones vigentes de la FDA.

Antidepresivos tricíclicos

Se ha estudiado sobre todo el uso de los antidepresivos tricíclicos (ATC) en el dolor crónico en niños y se ha observado que son eficaces para aliviar los síntomas del dolor crónico neuropático y el dolor abdominal funcional y para la profilaxis de las migrañas. Su efecto puede deberse a la inhibición de las vías neuroquímicas implicadas en la recaptación de noradrenalina y serotonina y su interferencia con otras sustancias neuroquímicas implicadas en la percepción o la conducción nerviosa del dolor. Dado que la sedación es el efecto secundario más frecuente de los ATC, estos fármacos también son eficaces para tratar los trastornos del sueño que acompañan con frecuencia a los síndromes dolorosos pediátricos. Como la biotransformación de los ATC es alta en los niños sanos, el tratamiento debe iniciarse con una dosis a la hora de acostarse, que se puede ir ajustando hasta una dosis diaria repartida en dos tomas, manteniendo la dosis más alta a la hora de acostarse. Sin embargo, los ATC suelen administrarse sólo a la hora de acostarse. Es importante saber que los síntomas del dolor suelen remitir con dosis inferiores a las recomendadas para el tratamiento de la depresión en niños. La mayoría de los niños y adolescentes no necesitan más de 0,25 mg/kg de amitriptilina o nortriptilina una vez al día, administrados a la hora de dormir.

Debe prestarse atención al metabolismo de las enzimas microsomales hepáticas, porque los inhibidores de CYP2D6, como la cimetidina y la quinidina, pueden aumentar las concentraciones de los ATC. Los efectos secundarios anticolinérgicos, sumamente inusuales en los niños en comparación con los adultos, suelen remitir con el paso del tiempo. El estreñimiento, la hipotensión ortostática y las caries dentales se deben a la sequedad de boca, que debe tratarse haciendo hincapié en la importancia de la hidratación y la higiene oral. Otros efectos secundarios pueden ser la ganancia de peso, la supresión de la médula ósea y la disfunción hepática. Algunos médicos recomiendan monitorizar el hemograma y las pruebas de función hepática al principio del tratamiento y con regularidad. Los niveles séricos de ATC también pueden medirse, pero la monitorización debe decidirse de forma individualizada cuando se observen problemas de cumplimiento, sobredosis o cambios repentinos en el estado mental.

Todos los ATC inhiben las vías de conducción cardíacas y prolongan el intervalo QT. Se han descrito casos de muerte súbita cardíaca en niños que tomaban ATC, sobre todo desipramina, posiblemente por la prolongación de QTc. No existe un acuerdo generalizado para monitorizar los efectos electrofisiológicos de estos fármacos, aunque es prudente

booksmedicos.org

realizar una buena anamnesis personal y familiar sobre arritmias cardíacas, cardiopatías y síncopes antes de iniciar el tratamiento. Si hay antecedentes personales o familiares, debe realizarse un electrocardiograma de referencia, comprobando que el QTc sea inferior a 445 ms. Nosotros recomendamos que en caso de que tenga que aumentarse la dosis de amitriptilina o de nortriptilina a más de 0,5 mg/kg/día se repita el electrocardiograma con cada cambio de dosis. Al igual que con el resto de antidepresivos, puede aparecer un cuadro de dependencia y un conocido síndrome de abstinencia, que incluye agitación, alteraciones del sueño, cambios del apetito y síntomas gastrointestinales. Debe disminuirse poco a poco la dosis de estos fármacos para distinguir entre efecto rebote, síndrome de abstinencia y síntomas que indican necesidad de continuar con la medicación.

Inhibidores de la recaptación de serotonina y serotonina-noradrenalina

Los estudios han demostrado que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) tienen una eficacia mínima en el tratamiento de los síndromes con dolor en los adultos, por lo que se supone que las vías noradrenérgicas son más importantes en el tratamiento del dolor que las serotoninérgicas. Los ISRS están indicados cuando destacan los síntomas depresivos o la ansiedad y no pueden tratarse adecuadamente por medios no farmacológicos. Aunque se usan muchos ISRS en los niños, sólo la fluoxetina ha sido aprobada por la FDA estadounidense para su uso en niños y adolescentes. Estos fármacos tienen un perfil de efectos secundarios menos grave que los ATC (los efectos secundarios frecuentes son transitorios) y carecen de efectos secundarios anticolinérgicos. Los principales efectos secundarios consisten en síntomas gastrointestinales, cefaleas, agitación, insomnio, disfunción sexual y ansiedad. Menos frecuentes son la hiponatremia o el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Pueden producirse interacciones con otros fármacos con efectos serotoninérgicos (tramadol, trazodona, triptófano y triptanes contra la migraña). Cuando estos fármacos se usan de manera combinada con otros fármacos, aumenta la probabilidad de aparición del grave **síndrome serotoninérgico.** Este síndrome se asocia a síntomas de mioclonías, hiperreflexia, inestabilidad del sistema autónomo, rigidez muscular y delirio. También hay un **síndrome de interrupción** asociado con los ISRS de acción corta (paroxetina), que consiste en mareo, letargia, parestesias, irritabilidad y sueños vívidos. Se debe disminuir lentamente la dosis de estos fármacos durante varias semanas.

Se ha demostrado que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina, como la duloxetina y la venlafaxina, son eficaces en el dolor neuropático crónico y otros síndromes dolorosos porque inhiben la recaptación tanto de serotonina como de noradrenalina y pueden bloquear directamente los receptores del dolor. La venlafaxina no tiene indicaciones para el dolor en su prospecto, pero la duloxetina está aprobada por la FDA para el tratamiento del dolor neuropático (neuropatía diabética) y el síndrome de fibromialgia.

Tanto los ISRS como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina tienen menos propiedades anticolinérgicas que los ATC y el cumplimiento es mejor que para éstos en la población psiquiátrica. Los efectos secundarios de ambos fármacos consisten en síntomas gastrointestinales, hiperhidrosis, mareo y agitación, pero suelen desvanecerse con el paso del tiempo. Puede observarse hipertensión e hipotensión ortostática; además, la presión arterial del paciente debe valorarse de forma continua y se debe hacer hincapié en la hidratación. Hay que señalar que, mientras que la estimulación del apetito y la ganancia de peso se asocian a todos los ATC, la duloxetina suele asociarse a pérdida de peso, un efecto secundario frecuentemente deseable, especialmente en las adolescentes con problemas de peso.

Fármacos antiepilépticos

Parece que los fármacos antiepilépticos tradicionales, como la carbamazepina y el ácido valproico, alivian el dolor crónico al bloquear los canales de sodio (valproato y gabapentinoides) o calcio (carbamazepina y oxcarbazepina) a nivel de la neurona, suprimiendo la actividad eléctrica espontánea y restableciendo el umbral normal de la despolarización en las neuronas nociceptivas hipersensibles, sin afectar a la conducción nerviosa normal. Estos fármacos son especialmente útiles en pacientes con trastornos del estado de ánimo y dolor neuropático. En los adultos, la FDA ha aprobado el uso del ácido valproico para la prevención de las migrañas y el uso de la carbamazepina para la neuralgia del trigémino, y la pregabalina está autorizada como tratamiento de adultos con dolor neuropático como complicación de una diabetes, herpes zóster y fibromialgia. Los efectos secundarios gastrointestinales suelen ser frecuentes con los antiepilépticos, además de sedación, anemia, ataxia, eritema y hepatotoxicidad, con una mayor incidencia del síndrome de Stevens-Johnson, mortal, asociado con carbamazepina y oxcarbazepina. Deben realizarse pruebas de función hepática y un hemograma de referencia, con monitorización posterior de los resultados. Estos fármacos tienen una ventana terapéutica estrecha y pueden presentar una gran variabilidad en las concentraciones sanguíneas terapéuticas, así como múltiples interacciones medicamentosas, hepatopatía e insuficiencia renal, de modo que con cada aumento de la dosis deben analizarse las concentraciones del fármaco y con regularidad posteriormente. La carbamazepina provoca autoinducción de las enzimas microsomales hepáticas, lo que puede complicar la obtención de una concentración terapéutica. Se deben realizar pruebas de embarazo frecuentes en las adolescentes que toman valproato, ya que se han asociado varios defectos del tubo neural con este fármaco.

Otros antiepilépticos menos tóxicos han reemplazado al ácido valproico y la carbamazepina en los pacientes con dolor. Estos fármacos tienen sus propios perfiles de efectos secundarios, en ocasiones problemáticos, pero son bastante menos tóxicos que sus predecesores y no requieren monitorización de la función hepática, de la médula ósea o de las concentraciones sanguíneas terapéuticas. También son bastante menos letales en las sobredosificaciones accidentales o intencionadas.

La **gabapentina** es el antiepiléptico más frecuentemente prescrito en el tratamiento de los trastornos dolorosos y se ha confirmado su eficacia en el tratamiento de los niños con dolor crónico, especialmente del dolor neuropático; además, desempeña cada vez un papel más importante en el tratamiento del dolor quirúrgico habitual. También se ha demostrado su eficacia para tratar las cefaleas crónicas y muchos síndromes de dolor neuropático, como los síndromes de dolor regional complejo, la neuropatía inducida por quimioterapia, la neuralgia postherpética y la neuropatía diabética en niños y adultos. Tiene un perfil de efectos secundarios relativamente benigno y pocas interacciones farmacológicas. Entre los efectos secundarios se observa somnolencia, mareo y ataxia. Los niños manifiestan en ocasiones efectos secundarios que no se mencionan en los adultos, como un comportamiento impulsivo u opositor intenso, agitación y, en ocasiones, depresión. No parece que estos efectos secundarios estén relacionados con la dosis.

Otro antiepiléptico parecido a nivel molecular, la **pregabalina,** actúa por mecanismos similares a los de la gabapentina, aunque parece tener un perfil de efectos secundarios mejor. Como prácticamente no sufre metabolismo hepático, no tiene interacciones farmacológicas significativas, lo cual supone una preocupación en los pacientes con dolor crónico que toman varios fármacos, tanto para el dolor como para los cuadros médicos subyacentes que lo ocasionan.

Los estudios con topiramato han demostrado que este fármaco tiene mayor éxito que los antiepilépticos tradicionales para el tratamiento de la neuralgia del trigémino en adultos y la prevención de las migrañas. El topiramato puede causar con frecuencia disfunción cognitiva y pérdida de memoria a corto plazo en comparación con la gabapentina o la pregabalina, y estos efectos neurocognitivos pueden resultar problemáticos en el caso de los niños en edad escolar. El pediatra debe tener en cuenta que en mujeres adolescentes el topiramato se asocia con disminución de peso, mientras que otros anticomiciales se asocian de forma característica con un aumento de peso significativo.

Benzodiazepinas

Los niños y los adolescentes con dolor crónico pueden tener trastornos psicológicos asociados, como cuadros depresivos, trastornos del sueño o ansiedad, incluida ansiedad generalizada, ansiedad por separación, trastornos de estrés postraumático y crisis de pánico. Los trastornos del desarrollo dominantes también son frecuentes en este grupo de población. Los factores psicológicos pueden influir en la capacidad de los jóvenes para enfrentarse a un trastorno doloroso; la respuesta condicionada al dolor puede descontrolarse, lo que da lugar a un aumento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de la ansiedad y del dolor. Por el contrario, el sentimiento de impotencia puede sensibilizar al niño ante grados crecientes de dolor, haciendo que persevere en su dolor, que tenga sentimientos de catastrofismo y se sienta desamparado. Los cambios en las costumbres habituales del niño, con una repercusión negativa en la participación en las actividades que le gustan, pueden incrementar todavía más la sensación de desamparo, con lo que aumenta su experiencia dolorosa y se desarrolla un trastorno depresivo.

Las benzodiazepinas son fármacos ansiolíticos y también tienen efectos relajantes. Son fármacos particularmente adecuados en situaciones agudas como complementos valiosos para el tratamiento del dolor en el ámbito hospitalario, ya que inhiben los espasmos musculares dolorosos en los pacientes quirúrgicos y, lo que es más importante, suprimen la ansiedad que experimenta la práctica totalidad de los niños ingresados, que interfiere en el sueño reconstituyente y amplifica la percepción que éstos tienen del dolor. Las benzodiazepinas son útiles para calmar al niño con ansiedad ante procedimientos dolorosos programados.

Las benzodiazepinas no suelen prescribirse para el tratamiento de rutina del *dolor crónico,* ya que el uso prolongado puede causar dependencia, tolerancia y síndrome de abstinencia. Combinadas con la psicoterapia ayudan a controlar los síntomas de ansiedad que amplifican la percepción dolorosa. En contadas ocasiones pueden causar desinhibición de la conducta, comportamientos seudopsicóticos y, a dosis altas, depresión respiratoria. A la hora de establecer la dosis, el médico debe pensar que muchas de las benzodiazepinas se metabolizan mediante el sistema enzimático microsomal P450 antes de la conjugación. Estas diferencias pueden ser menos importantes en benzodiazepinas como el lorazepam y el oxazepam, que sufren un efecto de primer paso hepático. Los efectos secundarios frecuentes de las benzodiazepinas son sedación, ataxia, anemia, aumento de la secreción bronquial y ánimo deprimido. Si se administra una benzodiazepina durante varios días consecutivos, debe disminuirse lentamente la dosis a lo largo de una o varias semanas, ya que si se suprimen bruscamente puede aparecer inestabilidad del sistema autónomo, delirio, convulsiones e insomnio intenso. Existen datos que sugieren que el uso de benzodiazepinas durante el ingreso hospitalario por una enfermedad grave, como un trasplante de órganos, puede incrementar el riesgo de desarrollo de un trastorno por estrés postraumático.

Antipsicóticos y sedantes mayores

Para tratar la ansiedad grave y la agitación asociadas con frecuencia al dolor crónico en los jóvenes suelen usarse fármacos antipsicóticos, aunque este uso no está claro, ya que los efectos secundarios asociados pueden ser graves. Los fármacos antipsicóticos típicos, como la tioridazina, el haloperidol y la clorpromazina, se asocian con una disminución del umbral de convulsiones, agranulocitosis, aumento de peso, alteraciones de la conducción cardíaca, discinesia tardía, hipotensión ortostática, hepatopatía y distonía laríngea que puede ser mortal. Estos efectos secundarios suelen ser menos graves con los fármacos antipsicóticos atípicos, pero pueden aparecer, por lo que es esencial realizar un hemograma, un electrocardiograma y pruebas de función hepática de referencia con seguimientos posteriores. Con los fármacos antipsicóticos típicos también debe llevarse a cabo un estudio de referencia de las alteraciones del movimiento, como la prueba de la escala de movimientos involuntarios anormales, y posteriormente en cada visita de seguimiento, porque los síntomas pueden ser irreversibles y empeorar con una retirada brusca de la medicación.

Los fármacos **antipsicóticos atípicos** suelen asociarse a perfiles de efectos secundarios menos graves, en especial en lo referente a las discinesias y las distonías. Con la olanzapina, que puede ser muy útil para tratar el insomnio y la ansiedad grave, debe analizarse la glucemia y los niveles de colesterol y triglicéridos, porque la diabetes y la hipercolesterolemia son posibles efectos secundarios de este fármaco, así como el gran aumento de peso que se asocia con su consumo. Los efectos secundarios anticolinérgicos relacionados con la quetiapina requieren un seguimiento de la presión arterial. La risperidona, a dosis mayores de 6 mg, puede causar efectos secundarios similares a los de los antipsicóticos típicos. La clozapina tiene una mayor incidencia de agranulocitosis que puede ser mortal y debería evitarse como tratamiento del dolor crónico en niños y adolescentes. El aripiprazol se ha usado en la ansiedad grave y para la depresión resistente al tratamiento. Todos los fármacos antipsicóticos se asocian con el infrecuente, pero potencialmente mortal, **síndrome neuroléptico maligno,** que consiste en inestabilidad grave del sistema autónomo, rigidez muscular, hipertermia, catatonia y alteración del estado mental.

Tratamiento no farmacológico del dolor

Numerosos métodos no farmacológicos para aliviar el dolor, el miedo y la ansiedad y para mejorar el rendimiento han sido fundamentales para el tratamiento del dolor pediátrico y han demostrado perfiles de seguridad excelente con eficacia demostrada. En el ámbito del dolor agudo y asociado a procedimientos, se han empleado durante mucho tiempo estrategias no farmacológicas para reducir el malestar en los niños sometidos a intervenciones médicas y quirúrgicas. Muchos de los distintos métodos conductuales tratan de ayudar a los niños a desviar su atención del dolor y modificar su percepción del dolor (distracción, hipnosis, imaginería). En el tratamiento del dolor crónico, las terapias cognitivo-conductuales (TCC) son la opción no farmacológica más empleada. Las TCC se desarrollaron con la finalidad de modificar los factores sociales/ambientales y conductuales, que pueden agravar la experiencia dolorosa del niño y la discapacidad provocada por el dolor. Actualmente se dispone de investigaciones realizadas durante varias décadas sobre la TCC en el dolor pediátrico crónico. Los metaanálisis de los ensayos clínicos controlados aleatorizados sobre las intervenciones de TCC han demostrado efectos positivos importantes de la intervención psicológica sobre la reducción del dolor en los niños con cefalea, dolor abdominal y fibromialgia. Las estrategias eficaces incluyen el entrenamiento de las habilidades cognitivo-conductuales, el entrenamiento de los padres, la relajación y la biorretroalimentación. Diversos estudios sobre la cefalea y el dolor abdominal en niños han evaluado la eficacia relativa o comparada de distintas intervenciones. Se ha demostrado que la biorretroalimentación y la relajación tienen mejores efectos que los tratamientos farmacológicos en el control de las cefaleas en niños y adolescentes. De un modo parecido, en el dolor abdominal de repetición se ha demostrado un efecto positivo de la TCC en comparación con las intervenciones farmacéuticas, botánicas y dietéticas (que se asocian a una evidencia muy débil).

Los tratamientos no farmacológicos del dolor pueden generalizarse a otras necesidades terapéuticas. Un niño con cáncer que aprende autohipnosis para mitigar su ansiedad por las punciones lumbares puede aplicar satisfactoriamente esta habilidad a otras situaciones médicas y no médicas estresantes. Cuando se va a decidir si se van a incorporar técnicas antiálgicas no farmacológicas, el médico debería: 1) prestar atención al entorno del paciente, a su posición óptima y a su bienestar físico; 2) tratar de integrar las técnicas no farmacológicas con los analgésicos adecuados; 3) proporcionar a los niños (y a sus familiares) la información adecuada en función del grado de desarrollo y de la situación sobre lo que debe esperarse, dado el estado médico del niño, los procedimientos y los tratamientos; 4) implicar a los pacientes y a sus familias en la toma de decisiones para garantizar una elección terapéutica apropiada y para optimizar el cumplimiento de los protocolos terapéuticos, y 5) sobre todo, desarrollar un **plan de comunicación** entre los diferentes terapeutas, designando al pediatra como coordinador general, de modo que los mensajes que se den al niño y a sus padres sean coherentes y se organicen las modalidades terapéuticas dentro de una **estrategia de equipo integrada.**

Las **estrategias cognitivo-conductuales** son técnicas que enseñan a los niños a manejar el dolor mediante el aprendizaje de nuevas formas de pensar acerca del mismo y el cambio de las conductas asociadas al dolor. Se incluyen estrategias orientadas a mejorar la confianza y autoeficacia del niño, reducir el miedo al dolor y fomentar la exposición a las actividades que antes evitaba. Además, las habilidades de afrontamiento del dolor pueden alejar el centro de atención del niño del dolor y los estímulos dolorosos. Las estrategias conductuales centradas en la modificación de las situaciones presentes en el entorno del niño (como las respuestas de los padres ante las conductas del dolor) pueden influir sobre la expresión del dolor y conseguir cambios en la respuesta o conducta del niño ante el mismo. Las estrategias pueden tratar también de modificar el afrontamiento individual y familiar (dificultades en las relaciones sociales, malestar psicosocial).

booksmedicos.org

Se ha demostrado que la **educación de los padres y la familia y/o la psicoterapia,** sobre todo los abordajes familiares de tipo cognitivo-conductual, son eficaces para tratar el dolor crónico. Los padres pueden aprender a afrontar su propio malestar y comprender los mecanismos del dolor y el tratamiento adecuado del mismo. Las estrategias fundamentales incluyen enseñar a los padres a modificar los patrones familiares que pueden exacerbar de forma inadvertida el dolor mediante el desarrollo de planes conductuales. Se enseña a los padres a crear planes para que el niño maneje sus propios síntomas y mejore su funcionamiento independiente. Con frecuencia es preciso orientar a todos los cuidadores adultos (padres y profesores) para que desarrollen un plan de incentivos conductuales que ayude al niño a volver al colegio, a aumentar de forma gradual la asistencia y a recibir tutorías tras una ausencia prolongada en relación con el dolor.

Otros tratamientos psicológicos o psiquiátricos

Además del dolor, pueden aparecer otros trastornos psicológicos (trastornos por ansiedad, depresión mayor) que deberían ser identificados y tratados como parte del plan de manejo del dolor o fuera del mismo. Puede estar indicada la psicoterapia individual o la intervención psiquiátrica para tratar de forma adecuada una comorbilidad.

Las **técnicas de relajación** estimulan la relajación muscular y mitigan la ansiedad que a menudo acompaña al dolor y lo incrementa. El control de la respiración y la relajación muscular progresiva son técnicas de relajación utilizadas de forma habitual en niños en edad escolar y mayores. Puede ayudarse a inducir la respiración controlada pidiendo al niño que se centre en su respiración y que intente inflar un globo grande a la vez que frunce los labios y espira lentamente.

La **distracción** ayuda a los niños de cualquier edad a desviar su atención del dolor hacia otras actividades. Los elementos del entorno que mantienen la atención son las burbujas, la música, los videojuegos, la televisión, el teléfono, las conversaciones, el colegio y los juegos. Otros elementos de distracción consisten en pedir al niño que cuente una historia, o pedir a los padres que le lean al niño, o incluso que se cuenten historias entre ellos. El niño con dolor crónico puede recuperar su funcionalidad implicándose en actividades sociales, escolares, físicas o de otro tipo.

La **hipnoterapia** ayuda al niño a centrarse en una experiencia imaginativa agradable, segura, divertida o intrigante. Esta técnica actúa para captar la atención del niño, alterar las experiencias sensoriales, reducir la ansiedad, reelaborar las experiencias del dolor, crear distorsiones temporales, ayudar al niño a disociarse del dolor y reforzar los sentimientos de dominio y autocontrol. Los niños con dolor crónico pueden usar metáforas, como, por ejemplo, imaginarse que han superado algo temido por el dolor en la vida real. A medida que el niño va mejorando su control sobre las experiencias imaginadas, este aumento de control puede aplicarlo durante la rehabilitación de un dolor real. La hipnoterapia es más aconsejable para niños en edad escolar o mayores.

La **biorretroalimentación** implica el control de la respiración, la relajación o técnicas hipnóticas con un dispositivo mecánico que proporciona una «retroalimentación» auditiva o visual al niño cuando se aproxima la acción deseada. Entre los objetivos habituales se incluyen la tensión muscular, la temperatura cutánea periférica mediante vasodilatación periférica y el control anal mediante la contracción y relajación de la musculatura rectal. La biorretroalimentación también refuerza los sentimientos de dominio y autocontrol y es especialmente útil para el niño que necesite más «pruebas» del cambio que las generadas sólo por la hipnosis.

El **yoga Iyengar** es un tipo específico de yoga desarrollado para conseguir un equilibrio entre la mente, el cuerpo y el espíritu. Esta forma de yoga terapéutico es especialmente eficaz para el dolor crónico y también para mejorar el estado de ánimo, la energía y el sueño, así como ansiolítico. El yoga Iyengar incluye una serie de *asanas* (posturas corporales) que son específicas de la enfermedad o de los síntomas. Se utilizan accesorios como mantas, almohadas, bloques y cinturones para sostener el cuerpo y permitir al paciente adoptar posturas curativas. Se estimula un sentido de la energía, de la relajación, de la fuerza, del equilibrio y de la flexibilidad, y con el tiempo potencia un sentido del dominio y del control. En una fase más avanzada se pueden aprender diferentes tipos de respiración *(pranayama)* que aportan más ventajas. Esta forma de yoga permite al niño aprender control mental o a estar presente y en el momento. Al concentrarse en la respiración y el cuerpo, el niño puede desarrollar estrategias que le impidan rumiar sobre el pasado o preocuparse por el futuro.

El **masaje terapéutico** supone el tacto y la aplicación de presiones diferentes sobre los músculos del niño por parte de un terapeuta. Puede ser muy útil en los niños con dolor crónico y sobre todo en pacientes con fibromialgia. Entre los diversos tipos de masaje se encuentra la terapia craneosacra. En los niños pequeños puede ser útil contar con la presencia de los padres para que aprendan a realizar un masaje breve a sus hijos antes de acostarlos.

La **fisioterapia** puede ser muy útil, sobre todo en niños con dolor crónico osteoarticular o que han perdido forma física a causa de la inactividad. El ejercicio parece producir beneficios específicos relacionados con el funcionamiento muscular, la circulación y la postura, así como beneficios más generalizados en relación con la mejora de la imagen y la mecánica corporal, el sueño y el estado de ánimo. El fisioterapeuta puede diseñar un plan de ejercicios gradual para mejorar el rendimiento global del niño.

La **acupuntura** consiste en la colocación de agujas en puntos de acupuntura concretos a lo largo de un meridiano o un campo de energía una vez que se ha establecido el diagnóstico de un déficit o un exceso de energía en dicho meridiano como causa del dolor. La acupuntura es una parte importante y popular del tratamiento del dolor en niños con dolor crónico. Los estudios han demostrado su utilidad en las náuseas crónicas, la fatiga y muchos estados de dolor crónico, como las migrañas, las cefaleas diarias crónicas, el dolor abdominal y las fibromialgias. Los estudios con adultos también han demostrado su eficacia para la fibromialgia, la dismenorrea primaria, el dolor producido por las crisis drepanocíticas y el dolor de garganta. El especialista en acupuntura debe establecer empatía con el niño para que la experiencia no resulte traumática, ya que el estrés añadido puede deshacer los beneficios logrados.

La **neuroestimulación eléctrica transcutánea (TENS)** consiste en la aplicación sobre el cuerpo de un dispositivo que funciona con pilas y que envía impulsos eléctricos al cuerpo a determinadas frecuencias fijadas por la máquina. Es bastante segura y puede probarse en muchos tipos de dolor localizado. Los niños a menudo encuentran esta técnica útil y eficaz.

La **terapia con música y arte** puede ser especialmente útil en niños pequeños y que no saben hablar y que de otro modo tendrían dificultades con las psicoterapias de lenguaje habituales. Además, muchos niños creativos pueden expresar con más facilidad sus temores y emociones negativas a través de su expresión creativa, con la ayuda del terapeuta, aprendiendo sobre ellos mismos en el proceso.

Las **terapias a base de danza, movimientos, mascotas y la aromaterapia** también se han usado y pueden resultar de gran ayuda, pero no se han estudiado en los niños para el control del dolor.

Intervenciones invasivas para el tratamiento del dolor

Los bloqueos nerviosos neuroaxiales y periféricos proporcionan anestesia intraoperatoria, analgesia posquirúrgica (v. cap. 61) y tratamiento para el dolor agudo (p. ej., fracturas de huesos largos y dolor de pancreatitis aguda) y contribuyen al tratamiento del dolor crónico (p. ej., cefaleas, dolor abdominal, síndrome de dolor regional complejo [SDRC] y dolor oncológico). Aunque estas intervenciones invasivas no se suelen emplear mucho en el dolor crónico no oncológico en niños, se describen aquí para que el pediatra conozca los distintos tipos de procedimientos que se realizan con más frecuencia en adultos y que no se suelen describir en los libros de texto pediátricos.

La anestesia regional proporciona varios beneficios: 1) es una alternativa y aumenta el control analgésico basado en opiáceos, minimizando de este modo los efectos secundarios de estos últimos, como náuseas, vómitos, somnolencia, depresión respiratoria, prurito, estreñimiento y dependencia física; 2) suele proporcionar una analgesia de mejor calidad porque interrumpe las vías nociceptivas e inhibe más profundamente las respuestas de estrés endocrinas; 3) permite una deambulación más precoz en la recuperación de los pacientes quirúrgicos; 4) ayuda a prevenir las atelectasias en los cuadros de dolor torácico intenso, y 5) suele acortar la estancia hospitalaria y acelera el alta. En teoría, la interrupción de las vías nociceptivas en la periferia con anestésicos regionales prevendrá o revertirá el proceso de amplificación de las señales dolorosas inducidas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por la nocicepción («encendido» del SNC, activación de las células gliales, etc.). En el dolor postoperatorio, la anestesia regional eficaz y una buena analgesia reducen los riesgos de que el dolor agudo se cronifique.

La anestesia regional se considera segura y eficaz si la pone en práctica personal con la suficiente formación y con el equipo adecuado. La mayoría de los bloqueos nerviosos los realiza un anestesiólogo o un médico especializado en el tratamiento del dolor; algunos son puestos en práctica por personal ajeno a la anestesista si cuenta con la formación adecuada.

Bloqueos de la cabeza y el cuello

Los síndromes dolorosos primarios de la cabeza, como la neuralgia del trigémino, suelen ser inusuales en la población pediátrica, y pocos procedimientos quirúrgicos en la cabeza y el cuello son susceptibles de tratamiento con anestesia regional. El dolor que aparece después de las amigdalectomías no es susceptible de la realización de bloqueos nerviosos y el dolor de la incisión neuroquirúrgica suele mitigarse mediante infiltración local de anestésicos locales en los márgenes de la herida por parte del cirujano. Los trastornos con cefaleas, sumamente frecuentes en el grupo de edad pediátrica, suelen responder bien al bloqueo de los nervios occipitales mayor y menor, que inervan sensitivamente gran parte de las estructuras craneales, desde la línea del cabello anterior hasta la región cervical. El nervio occipital mayor puede bloquearse pegado a la arteria occipital, la cual suele identificarse en el reborde occipital, entre la prominencia occipital y la apófisis mastoides, mediante palpación, estudio de amplificación con Doppler o visualmente mediante ecografía. Los nervios occipitales menores se originan desde capas más profundas, entre el nervio occipital mayor y la apófisis mastoides, donde la infiltración subcutánea suele ser eficaz.

Bloqueos de la extremidad superior

El bloqueo del plexo braquial controla el dolor durante los procedimientos quirúrgicos u otras lesiones de las extremidades superiores. Este bloqueo protege además a la extremidad del movimiento, disminuye el espasmo arterial y bloquea el flujo de salida simpático hacia la extremidad superior. El plexo braquial, responsable de la inervación motora y cutánea de la extremidad superior, consta de una serie de fibras nerviosas que se originan desde C5 hasta C8 y T1, extendiéndose desde el cuello hacia la axila, el brazo y la mano. El plexo braquial inerva a la totalidad de la extremidad superior, salvo al músculo trapecio y a una zona cutánea cercana a la axila. Si el dolor se localiza proximal al codo, el plexo braquial puede bloquearse por encima de la clavícula (raíces y troncos); si el dolor se localiza distal al codo, el plexo braquial puede bloquearse por debajo de él (cordones y nervios). El bloqueo puede realizarse con una inyección única con un anestésico de larga duración (bupivacaína o ropivacaína, a veces potenciada con clonidina o dexametasona para prolongar la duración e intensidad del bloqueo) para proporcionar hasta 12 horas de analgesia, o bien a través de un catéter (para infundir anestésicos locales) acoplado a una bomba que puede suministrar una analgesia continua a lo largo de días o incluso semanas.

Los anestesiólogos utilizan a menudo un bloqueo regional i.v. (bloqueo de Bier) con un anestésico local asociado a un vasodilatador como fentolamina y un AINE (habitualmente ketorolaco) para controlar el dolor del SDRC. Para realizar la técnica es necesario colocar una cánula i.v. en la parte distal de la extremidad afectada y exanguinarla mediante elevación de la misma y compresión con la ayuda de una venda elástica (Esmarch) y colocando un torniquete neumático doble, que posteriormente se infla. El anestésico local con sus aditivos se inyecta a continuación por la cánula i.v. rellenando la vasculatura exanguinada. El torniquete debe permanecer inflado al menos 30 minutos para que el anestésico local pueda fijarse a los tejidos, con lo que disminuye la concentración sanguínea máxima y la toxicidad al desinflar el torniquete. Aunque el efecto del anestésico queda limitado al tiempo durante el que permanece inflado el torniquete, la analgesia para los trastornos dolorosos persiste durante días, semanas o incluso meses después del bloqueo.

Bloqueos del tronco y de las vísceras abdominales

Los bloqueos del tronco proporcionan analgesia somática y visceral para el dolor y la cirugía del tórax y la región abdominal. Pueden lograrse bloqueos simpáticos, motores y sensitivos. Estos bloqueos suelen realizarse combinados para potenciar el alivio analgésico. Los bloqueos intercostales y paravertebrales pueden ser beneficiosos en los pacientes en los que están contraindicados la inyección o los catéteres epidurales, como, por ejemplo, en aquéllos con coagulopatías. La función respiratoria se mantiene bien y se eliminan los efectos secundarios del tratamiento con opiáceos.

Los bloqueos intercostales, paravertebrales, de la vaina del recto y del plano abdominal transversal son los más útiles para el dolor torácico y abdominal pediátrico. El bloqueo del plexo celíaco es el de mayor utilidad para el dolor visceral secundario a una neoplasia o a pancreatitis. Un pediatra puede realizar un bloqueo intercostal, pero otros bloqueos es mejor que los lleve a cabo un anestesiólogo o un especialista en dolor.

El bloqueo intercostal se utiliza para bloquear los nervios intercostales, los ramos anteriores de los nervios torácicos desde T1 a T11. Estos nervios discurren por debajo y por detrás de cada costilla, y entre los músculos intercostales internos e interiores, junto a su vena y arteria correspondientes, donde pueden bloquearse, generalmente por detrás de la línea axilar posterior. La imagen ecográfica de los nervios intercostales ayuda a no lesionar los vasos intercostales y a impedir que se introduzca la aguja a través de la pleura, lo que produce un neumotórax.

El bloqueo paravertebral, una alternativa al bloqueo nervioso intercostal o a la analgesia epidural, es útil para el dolor asociado a la toracotomía o la cirugía abdominal unilateral, como la nefrectomía o la esplenectomía. Esencialmente, este bloqueo genera, a su vez, varios bloqueos intercostales con una sola inyección. El espacio paravertebral torácico, lateral a la columna vertebral, contiene la cadena simpática, los ramos comunicantes y las raíces dorsales y ventrales de los nervios raquídeos. Como es un espacio continuo, la inyección del anestésico local proporcionará bloqueo sensitivo, motor y simpático en varios dermatomas. El bloqueo paravertebral puede realizarse con una inyección única o, para que el efecto sea más prolongado, mediante la infusión continua a lo largo de varios días o semanas a través de un catéter insertado en el espacio paravertebral. Es mejor que este bloqueo lo realice un anestesiólogo o un especialista en el tratamiento del dolor.

Los bloqueos nerviosos ilioinguinal e iliohipogástrico están indicados para las herniorrafias, los hidroceles o las orquidopexias, así como para el dolor crónico posterior a estos procedimientos. El primer nervio lumbar se divide en los nervios iliohipogástrico e ilioinguinal, los cuales emergen desde el borde lateral del músculo psoas mayor. El nervio iliohipogástrico inerva la región suprapúbica al atravesar el músculo abdominal transverso y discurrir profundo con respecto al músculo oblicuo interno. El nervio ilioinguinal inerva la cara superointerna del muslo y la región inguinal superior al atravesar el músculo abdominal transverso y discurre a través del conducto inguinal. La guía ecográfica ha permitido que este bloqueo sea casi siempre satisfactorio.

El **bloqueo del plexo celíaco** está indicado para la cirugía o el dolor del páncreas y las vísceras abdominales superiores. El plexo celíaco se localiza a ambos lados del cuerpo vertebral de L1 y contiene de 1 a 5 ganglios. La aorta se sitúa por detrás, el páncreas por delante y la vena cava inferior lateral a estos nervios. El plexo celíaco recibe fibras simpáticas de los nervios esplácnicos mayor, menor e inferior, así como fibras parasimpáticas desde el nervio vago. Las fibras autónomas desde el hígado, la vesicular biliar, el páncreas, el estómago, el bazo, los riñones, el intestino y las glándulas suprarrenales se originan en el plexo celíaco. Para realizar este bloqueo se necesita guía de TC o de radioscopia para mejorar la visualización directa de las referencias adecuadas y poder confirmar la colocación correcta de la aguja. La íntima proximidad de estructuras como la aorta y la vena cava obliga a que el procedimiento lo lleve a cabo un anestesiólogo, un radiólogo intervencionista o un especialista en el tratamiento del dolor.

Bloqueos de la extremidad inferior

Los bloqueos del plexo lumbar y del nervio ciático proporcionan control analgésico para cuadros o procedimientos quirúrgicos dolorosos de las extremidades inferiores, con el beneficio añadido de proporcionar analgesia a una sola extremidad, preservando las funciones motora y sensitiva de la otra. A diferencia de algunos bloqueos epidurales caudales o lumbares, el paciente todavía puede cargar peso sobre la pierna afectada. El plexo lumbosacro es un conjunto de fibras nerviosas que

booksmedicos.org

se origina a partir de las raíces raquídeas de L2-L4 y S1-S3. El plexo lumbar se origina desde L2-L4 y se divide en los nervios femorocutáneo lateral, femoral y obturador. Estos nervios proporcionan inervación motora y sensitiva al muslo, con una rama sensitiva del nervio femoral extendiéndose por debajo de la rodilla para inervar la cara medial de la pierna, el tobillo y el pie (nervio safeno). El plexo sacro se origina desde L4-S3 y se divide en las ramas principales de los nervios ciático, tibial y peroneo común. Estos nervios, a su vez, proporcionan inervación a la cara posterior del muslo, la pierna y el pie. A diferencia de los bloqueos del plexo braquial, cuyas dianas son accesibles, para bloquear toda la extremidad inferior se necesita más de una inyección, ya que la vaina lumbosacra no está accesible. Es preciso realizar inyecciones separadas para las ramas posterior (ciático) y anterior (plexo lumbar), y las inyecciones pueden realizarse a diferentes alturas durante el trayecto del nervio, en función de las necesidades clínicas. El plexo lumbar puede bloquearse en la espalda, logrando analgesia de los nervios femoral, femorocutáneo y obturador. Como alternativa, cualquiera de estos tres nervios puede anestesiarse por separado en función de la localización del dolor. Del mismo modo, el nervio ciático puede anestesiarse proximalmente cuando sale de la pelvis o más distalmente en la cara posterior del muslo, o bien se pueden bloquear independientemente sus ramas principales (nervios tibial y peroneo). Estos bloqueos nerviosos suelen realizarlos los anestesiólogos o los especialistas en dolor o radiología intervencionista.

Bloqueos simpáticos

Antes se consideraba que los bloqueos simpáticos eran útiles en el diagnóstico y el tratamiento del dolor con mediación simpática, el SDRC y otros cuadros de dolor neuropático, aunque más recientemente amplios metaanálisis han demostrado que la utilidad es escasa. El tronco simpático periférico está formado por las ramas de los segmentos raquídeos torácico y lumbar y se extiende desde el cráneo hasta el cóccix. La cadena simpática, que consta de ganglios separados que contienen nervios y fibras autónomas con plexos independientes, puede bloquearse de un modo diferente. Estos plexos independientes comprenden el ganglio estrellado en la zona cervical inferior y torácica alta, el plexo celíaco en el abdomen, el segundo plexo lumbar para las extremidades inferiores y el ganglio impar para la pelvis. Cuando se bloquean estos plexos, se logra una simpatectomía sin anestesia motora o sensitiva acompañante.

El **bloqueo del ganglio estrellado** está indicado para el dolor en la cara o la extremidad superior, así como para el SDRC, el dolor del miembro fantasma, el dolor del muñón de una amputación o la insuficiencia circulatoria de las extremidades superiores. El ganglio estrellado se origina a partir de los nervios raquídeos C7-T1 y descansa por delante de la primera costilla. Contiene fibras ganglionares para la cabeza y las extremidades superiores. Algunas estructuras en íntima proximidad son las arterias subclavia y vertebral por delante, el nervio laríngeo recurrente y el nervio frénico. El tubérculo de Chassaignac, la apófisis transversa del cuerpo vertebral de C6 por encima del ganglio estrellado, es una referencia fácilmente palpable y de gran utilidad para llevar a cabo el bloqueo, pero es más típico realizar una radiografía o una ecografía en lugar de recurrir a la anatomía de superficie y la palpación.

El bloqueo simpático lumbar trata el dolor de la extremidad inferior, el SDRC, el dolor del miembro fantasma, el dolor del muñón de la amputación y el dolor secundario a insuficiencia circulatoria. La cadena simpática lumbar contiene fibras ganglionares hacia la pelvis y las extremidades inferiores. Descansa a lo largo de la superficie anterolateral de los cuerpos vertebrales lumbares y la inyección suele realizarse normalmente entre los cuerpos vertebrales de L2 y L4.

La analgesia alcanzada por los bloqueos simpáticos periféricos suele perdurar más allá de la duración de los anestésicos locales, persistiendo a menudo durante semanas o indefinidamente. Si la analgesia es transitoria, el bloqueo puede llevarse a cabo introduciendo un catéter para administrar una infusión continua de anestesia local en la cadena simpática a lo largo de días o semanas. Para que el bloqueo sea seguro y satisfactorio se necesita una guía radiológica que ayude a realizar la inyección o la colocación del catéter con precisión, por lo que este tipo de bloqueos los suele realizar un anestesiólogo, un radiólogo intervencionista o un especialista en dolor.

Anestesia epidural (torácica, lumbar y caudal)

La anestesia y la analgesia epidural están indicadas para el dolor por debajo de las clavículas, el tratamiento del SDRC, el dolor oncológico que no responde a opiáceos sistémicos y el dolor limitado por los efectos secundarios de los opiáceos.

Las 3 capas de las meninges raquídeas, duramadre (externa), aracnoides (intermedia) y piamadre (interna), envuelven al tejido nervioso raquídeo. El espacio subaracnoideo contiene líquido cefalorraquídeo entre la aracnoides y la piamadre. El espacio epidural se extiende desde el agujero mayor hasta el hiato sacro. El espacio epidural, que contiene grasa, vasos linfáticos, vasos sanguíneos y los nervios raquídeos cuando abandonan la médula, separa la duramadre del periostio de los cuerpos vertebrales circundantes. En los niños, la grasa en el espacio epidural no es tan densa como en los adultos, lo que predispone a una distribución más amplia de los anestésicos locales desde su lugar de inyección.

Los anestésicos locales epidurales bloquean tanto las fibras sensitivas como las simpáticas y, si su concentración es suficiente, también bloquean las fibras motoras. Puede producirse una hipotensión leve, si bien es inusual en los niños menores de 8 años. La anestesia epidural torácica alta también puede anestesiar los nervios simpáticos que van al corazón (fibras aceleradoras cardíacas), produciendo bradicardia. Además de usar anestésicos locales, también suelen usarse de manera rutinaria en el espacio epidural opiáceos y agonistas α. Estos fármacos actúan principalmente en la médula, hacia la cual difunden desde su depósito epidural. Entre los efectos secundarios de la administración de opiáceos por vía epidural está la depresión respiratoria tardía, sobre todo cuando se utilizan opiáceos hidrófilos como morfina. El riesgo de este efecto obliga a monitorizar con pulsioximetría continua y observación de enfermería a aquellos niños que hayan recibido opiáceos por vía epidural en inyección intermitente o en infusión continua, sobre todo durante las primeras 24 horas del tratamiento o después de aumentos significativos en las dosis. La depresión respiratoria que aparece después de las primeras 24 horas de la administración de opiáceos por vía epidural es claramente inusual.

La clonidina, un agonista α_2 con propiedades analgésicas de tipo μ opioide, se asocia por vía epidural a un riesgo y a efectos secundarios mínimos. Aunque en su prospecto se indica que sólo debe usarse en niños con un dolor oncológico intenso, suele usarse para el dolor postoperatorio rutinario y en síndromes como el SDRC. El efecto secundario más común de la clonidina por vía epidural es una sedación leve, y no se asocia a depresión respiratoria.

Debido a que la realización del bloqueo epidural requiere una gran habilidad técnica y puede provocar lesiones medulares, es mejor que lo realice un anestesiólogo o un especialista en el tratamiento del dolor con habilidad en la técnica.

ANALGESIA INTRATECAL

En algunos niños que padecen un dolor intratable por cáncer u otros cuadros, se colocan en ocasiones catéteres intratecales a través de los cuales se infunden opiáceos, clonidina, ziconotida y anestésicos locales. Típicamente, los catéteres intratecales se acoplan a una bomba electrónica implantada que contiene un reservorio del fármaco suficiente para varios meses de dosificación. La técnica exige una gran habilidad, por lo que es mejor que la realice un especialista en el tratamiento del dolor.

ABLACIÓN NERVIOSA Y NEURÓLISIS

En pocos casos pediátricos, el dolor es refractario al tratamiento, a pesar de alcanzar la dosis máxima oral o i.v. de medicación y de haber realizado bloqueos nerviosos. En dichos casos puede realizarse la destrucción transitoria (ablación) o permanente (lisis) de uno o varios nervios. Estas situaciones son sumamente extraordinarias en los niños y las técnicas deben sopesarse cuidadosamente, teniendo en cuenta la importancia que supone la destrucción nerviosa permanente en un niño que está creciendo y con décadas de vida por delante. Por otra parte, cuando el dolor es intenso en cuadros patológicos que limitan la expectativa de vida, las consideraciones a largo plazo son menos preocupantes y estas técnicas deben comentarse con un especialista en el tratamiento del dolor con la formación apropiada para su realización.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

CONSIDERACIONES EN POBLACIONES PEDIÁTRICAS CONCRETAS

Percepción y efectos del dolor en los recién nacidos y los lactantes

Durante el período neonatal existen varias fuentes de dolor, como el dolor agudo (procedimientos diagnósticos y terapéuticos, cirugía menor, monitorización), dolor continuo (dolor por quemaduras térmicas o químicas, dolor posquirúrgico e inflamatorio) y dolor crónico o asociado a enfermedades (punciones repetidas en el talón, catéteres permanentes, enterocolitis necrosante, neuropatías, cuadros crónicos, tromboflebitis). Las fuentes de dolor más frecuentes en los lactantes sanos son los procedimientos agudos, como los pinchazos en el talón, las intervenciones quirúrgicas y, en los varones, la circuncisión.

Los lactantes prematuros ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) se someten a muchos procedimientos. En la primera semana de vida, aproximadamente el 94% de los lactantes pretérmino de menos de 28 semanas se someten a ventilación. Otros procedimientos son los pinchazos del talón (el procedimiento más frecuente) y la aspiración de las vías respiratorias. Muy pocas de estas intervenciones van precedidas de la administración de algún tipo de analgesia. La manipulación repetida y los episodios de dolor agudo sensibilizan al recién nacido hacia una mayor reactividad y más respuestas de estrés a procedimientos posteriores a los que se someterán como recién nacidos o como niños. Entre las respuestas de estrés típicas están los incrementos en la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, la presión arterial y la presión intracraneal. El tono vagal cardíaco, la saturación de oxígeno transcutánea, los valores de dióxido de carbono y el flujo sanguíneo periférico están disminuidos. Los signos autónomos consisten en cambios en el color de la piel, vómitos, náuseas, hipo, diaforesis, midriasis y sudoración en las palmas y la frente.

Para valorar el dolor en los recién nacidos es sumamente importante observar su expresión facial, sus movimientos corporales, el llanto y cualquier otro comportamiento funcional atípico. El observador debe tener en cuenta el contexto en el cual se experimenta el comportamiento. El estado del lactante (agitado, alerta, dormido) y las edades gestacional y posgestacional también influyen en las respuestas de estrés conductuales.

El dolor no tratado en el recién nacido tiene consecuencias importantes a corto y largo plazo. En los últimos años se ha producido un cambio en las prácticas de las UCIN hacia un uso más liberal de opiáceos. No obstante, la morfina, el fármaco de referencia tradicional para la analgesia en el dolor agudo, es posible que no sea muy eficaz y puede tener consecuencias adversas a largo plazo. No se han apreciado diferencias en la incidencia de hemorragia intraventricular grave o en la tasa de mortalidad cuando se comparaban los niños que recibían morfina con el grupo placebo, y no hay cambios en el dolor por la aspiración de la tráquea en los lactantes ventilados que recibían morfina comparados con los que recibían una infusión de placebo. Es posible que la morfina no mitigue el dolor agudo en los neonatos pretérmino ventilados, si bien hay pocos datos sobre los efectos de la morfina y el fentanilo en los recién nacidos no ventilados. La ausencia de efectos de los opiáceos para el dolor agudo en los recién nacidos puede deberse a la inmadurez de los receptores de los opiáceos; el dolor agudo puede provocar un desacoplamiento de los receptores opiáceos μ en el prosencéfalo. Asimismo, el dolor agudo repetitivo puede generar cambios nerviosos centrales en el recién nacido que pueden tener consecuencias a largo plazo, como una vulnerabilidad posterior al dolor, efectos cognitivos y el desarrollo de tolerancia. Los efectos adversos del estrés neonatal, entre los que destaca el dolor, condicionan manifestaciones anatómicas y conductuales sobre el desarrollo cerebral. La mayoría de los neonatólogos utilizan opiáceos en las situaciones dolorosas. La sacarosa y los chupetes también se utilizan en las UCIN. Los efectos de la sacarosa (sabor dulce) parece que están mediados por los opiáceos, ya que son antagonizados por la naloxona; el alivio del estrés y del dolor está integrado a través del sistema opiáceo endógeno. La sacarosa, con o sin un chupete, puede ser eficaz para controlar el dolor agudo y el estrés. Otras estrategias no farmacológicas para controlar el estrés y el dolor son los cuidados de enfermería individualizados, los estímulos táctiles y cinestésicos (masajes), los «cuidados tipo canguro» y la saturación sensorial tranquilizadora.

Tabla 62-11 Escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud para el dolor oncológico

PRIMER ESCALÓN Los pacientes que padecen un dolor leve a moderado deben tratarse con un fármaco no opiáceo
SEGUNDO ESCALÓN Los pacientes que padecen un dolor moderado a intenso o en los que fracasa el régimen del primer escalón deben tratarse con un opiáceo por vía oral para el dolor moderado combinado con un analgésico no opiáceo
TERCER ESCALÓN Los pacientes que padecen un dolor muy intenso o en los que fracasa el régimen del segundo escalón deben tratarse con un opiáceo para el dolor intenso, con o sin un analgésico no opiáceo

Niños con dolor oncológico

La Organización Mundial de la Salud propuso un modelo de terapia analgésica para el dolor oncológico conocido como *escalera analgésica* (tabla 62-11). Diseñada para guiar la terapia en el Tercer Mundo, esta escalera consta de intervenciones farmacológicas por vía oral para tratar el dolor de magnitud creciente. La jerarquía ignora modalidades como el uso de analgésicos no convencionales y procedimientos intervencionistas, los cuales están dentro de la capacidad de los médicos en los países desarrollados. No obstante, dado que la medicación por vía oral es simple y eficaz, especialmente para su uso domiciliario, la escalera representa un entramado de uso racional antes de prescribir otros fármacos o técnicas de administración de fármacos.

La medicación por vía oral es el primer escalón del tratamiento analgésico. Como los AINE afectan a la agregación plaquetaria, no suelen utilizarse. La terapia con opiáceos es el enfoque de elección en el caso de dolor moderado a intenso. Los analgésicos no opiáceos se emplean para el dolor leve, se añade un opiáceo débil para el dolor moderado y los opiáceos fuertes se emplean para el dolor más intenso. También pueden añadirse analgésicos complementarios, además de tratar activamente los efectos secundarios y los síntomas comórbidos. La determinación del tipo y de las fuentes del dolor ayudará a elaborar un plan analgésico eficaz. Ciertos tratamientos, como la administración de vincristina, un fármaco antineoplásico, se asocian a dolor neuropático. Este tipo de dolor puede requerir la administración de antiepilépticos o de ATC. El dolor de distensión orgánica secundario al crecimiento tumoral podría obligar a administrar opiáceos fuertes y/o radioterapia si el tumor fuese radiosensible. La obstrucción de órganos, como la obstrucción intestinal, debe diagnosticarse para su alivio o derivación.

Es importante tener en consideración las estrategias farmacológicas y no farmacológicas (p. ej., terapia cognitivo-conductual, apoyo familiar y parental) para tratar el dolor en los niños con cáncer.

Niños con dolor asociado a una enfermedad avanzada

Los pacientes con enfermedades muy avanzadas, como cáncer, SIDA, enfermedades neurodegenerativas y fibrosis quística, necesitan un tratamiento focalizado en los cuidados paliativos para optimizar la calidad de vida. El tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico, del dolor y otros síntomas que generan ansiedad es un componente clave del tratamiento paliativo. Hay que destacar que los «cuidados paliativos» se deberían ofrecer a todos los niños con enfermedades graves, independientemente de que éstas sean curables o no y de que la esperanza de vida sea larga o no. Entre los ejemplos destacan la leucemia linfoblástica aguda en niños pequeños (esperanza de vida tras el tratamiento superior al 90%) y en niños sometidos a un trasplante de órganos. El tratamiento paliativo en pediatría alude a aquel tratamiento centrado en la reducción de los síntomas, la calidad de vida y el logro de una buena comunicación entre la familia y el equipo clínico; no se limita a designar el tratamiento de los pacientes que reciben cuidados compasivos en residencias o que están a punto de morir. Los planes terapéuticos individuales deben

booksmedicos.org

establecerse atendiendo a las diferencias entre las distintas enfermedades en relación con la progresión de la enfermedad subyacente, los síntomas asociados y las respuestas emocionales habituales (v. cap. 43). En relación con el cuidado al final de la vida, más del 90% de los niños y adolescentes con cáncer pueden sentirse aliviados con el aumento progresivo de los opiáceos según el protocolo de la Organización Mundial de la Salud. En un pequeño subgrupo (5%) aumentará extraordinariamente la dosis de opiáceos de forma escalonada hasta más de 100 veces las tasas habituales de infusión de morfina u otro opiáceo. En la mayoría de estos casos, los tumores sólidos se propagan a la médula, las raíces o los plexos y los signos de dolor neuropático son evidentes. La metadona por vía oral suele utilizarse en los cuidados paliativos, no sólo en los cuidados al final de la vida, por su semivida larga y porque actúa tanto sobre los receptores opiáceos como sobre el del *N*-metil-D-aspartato. El tipo de dolor que el paciente experimenta (neuropático, miofascial) debe determinar la necesidad de fármacos complementarios. En los cuidados paliativos también deben tenerse en cuenta medidas complementarias, como el masaje, la hipnoterapia o la atención espiritual. Aunque debe promoverse la administración de opiáceos por vía oral, sobre todo para facilitar el tratamiento domiciliario, algunos niños son incapaces de ingerir los opiáceos por esta vía. La siguiente elección es la vía transdérmica y sublingual, además de la infusión intravenosa con un dispositivo de PCA. Las bombas de infusión pequeñas y portátiles son las más convenientes para uso domiciliario. Cuando el acceso venoso está limitado, una alternativa útil consiste en administrar los opiáceos (especialmente la morfina o la hidromorfona, pero no la metadona o la meperidina) mediante infusiones subcutáneas continuas, con o sin la opción de bolos. Se coloca una cánula pequeña (p. ej., del calibre 22 G) bajo la piel y se fija en el tórax, el abdomen o los muslos. Estas localizaciones pueden cambiarse cada 3-7 días, en función de las necesidades. Como ya se ha comentado, otras vías alternativas para los opiáceos son la transdérmica y la transmucosa oral. Estas dos últimas son preferibles a la i.v. o la subcutánea cuando el paciente va a ser tratado en el domicilio.

Ejemplos de síndromes de dolor crónico y recurrente

El dolor crónico se define como dolor recidivante o persistente que dura más que el tiempo normal de curación de un tejido, aproximadamente 3-6 meses. Los niños pueden sufrir dolor secundario a una lesión (quemaduras) o en relación con una patología de base (cáncer, artritis); el dolor puede ser en sí mismo un proceso crónico (SDRC, fibromialgia, dolor abdominal funcional). Durante la infancia, el dolor abdominal y musculoesquelético y la cefalea son los procesos más frecuentes. Sin embargo, las definiciones de dolor crónico no tienen en consideración los criterios convencionales para valorar los síntomas dolorosos concretos o para evaluar la intensidad o la repercusión del dolor, por lo que incluyen a pacientes con síntomas y experiencias variados. En consecuencia, en las encuestas epidemiológicas, las estimaciones de prevalencia son muy variables. La prevalencia global de los distintos tipos de dolor infantil oscila entre el 4% y el 88%. Por ejemplo, una media de 13,5-31,8% de los adolescentes en una muestra comunitaria refieren haber sufrido dolor abdominal o musculoesquelético o cefalea todas las semanas. La mayor parte de los estudios epidemiológicos describen la prevalencia, pero no informan sobre la gravedad o la repercusión del dolor. Las investigaciones indican que sólo un subgrupo de niños y adolescentes con dolor crónico (aproximadamente un 5%) sufren una discapacidad moderada a grave, y ésta posiblemente sea la población estimada en la que se necesita ayuda para tratar el dolor y los problemas asociados.

SÍNDROMES DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO

El dolor neuropático está causado por la excitabilidad anormal del sistema nervioso central o periférico que puede persistir tras la curación de una herida o la normalización de una inflamación. El dolor, que puede ser agudo o crónico, se describe a menudo como una quemazón o una puñalada, y puede asociarse a hipersensibilidad cutánea (alodinia), distorsión de la sensibilidad (disestesia) y amplificación de las sensaciones nocivas (hiperalgesia e hiperpatía). El dolor neuropático puede ser responsable de más del 35% de las derivaciones a consultas de tratamiento del dolor crónico y suele suponer lesiones de nervios periféricos postraumáticas y posquirúrgicas, dolor de miembro fantasma tras una amputación, dolor tras la lesión de la médula y durante las neuropatías metabólicas. Por lo general, el dolor neuropático responde mal a los opiáceos. En los adultos, la evidencia sugiere la eficacia de los ATC (nortriptilina, amitriptilina) y los antiepilépticos (carbamazepina, gabapentina) para tratar este tipo de dolor (v. tablas 62-9 y 62-10).

El **SDRC tipo 1,** antes conocido como distrofia simpática refleja, está bien descrito en la población pediátrica. El SDRC tipo 1 es un síndrome de dolor neuropático que aparece típicamente después de un antecedente de lesión menor en una extremidad sin una lesión nerviosa identificable. Este síndrome comprende un dolor neuropático espontáneo intenso, hiperpatía, hiperalgesia, alodinia cutánea intensa al tacto y al frío, cambios en el flujo sanguíneo (típicamente cianosis de la extremidad) y sudoración. En casos más avanzados, los síntomas consisten en cambios en el vello, las uñas y la piel, inmovilidad de la extremidad (distonía) y atrofia muscular. Además, en este tipo de casos puede aparecer anquilosis de las articulaciones de la extremidad. Los factores etiológicos específicos en el SDRC tipo 1, tanto en niños como en adultos, siguen sin conocerse, si bien pueden coincidir algunos hechos. El **SDRC tipo 2,** conocido antiguamente como causalgia, es menos frecuente.

Los SDRC tipo 1 y tipo 2 son prácticamente idénticos, salvo por el hecho de que el segundo se asocia a una lesión nerviosa periférica bien definida. El tratamiento del SDRC en los niños se ha extrapolado del tratamiento de los adultos, con evidencias de poco nivel sobre la eficacia de la fisioterapia, la terapia cognitivo-conductual, los bloqueos nerviosos, los ATC, la gabapentina y algunos fármacos relacionados. Todos los expertos en tratamiento del dolor pediátrico están de acuerdo en el valor de la fisioterapia intensiva. Algunos centros proporcionan una terapia intensiva sin tratamiento farmacológico o bloqueos nerviosos intervencionistas; desafortunadamente, pueden verse episodios recurrentes hasta en el 50% de los pacientes. La fisioterapia puede ser extraordinariamente dolorosa como para que la resistan los niños; sólo la toleran los pacientes más estoicos y motivados. Si los niños tienen dificultades para resistir el dolor está bien establecido el uso de fármacos, con o sin bloqueos nerviosos periféricos o neuroaxiales centrales, para analgesiar lo suficiente a la extremidad de manera que la fisioterapia pueda tolerarse. Las intervenciones farmacológicas incluyen la administración de antiepilépticos como la gabapentina y ATC como la amitriptilina (v. fig. 62-4). Aunque hay pruebas claras de un componente inflamatorio periférico en el SDRC, con liberación de citocinas y otros mediadores inflamatorios desde el sistema nervioso periférico en la extremidad afectada, el tratamiento con antiinflamatorios ha sido desalentador. Entre las técnicas de bloqueo nervioso más frecuentemente utilizadas están los bloqueos nerviosos simpáticos, la anestesia regional i.v., la analgesia epidural y los bloqueos nerviosos periféricos. En los casos extremos y refractarios se han intentado estrategias más invasivas como la simpatectomía quirúrgica y la estimulación medular. Aunque diferentes tratamientos han obtenido beneficios, la piedra angular del tratamiento sigue siendo la fisioterapia, haciendo hincapié en la desensibilización, el fortalecimiento y la mejoría funcional. Asimismo, las terapias farmacológicas, psicológicas y complementarias son componentes importantes del plan terapéutico. Las técnicas invasivas, aunque no son curativas, son valiosas si permiten la realización de una fisioterapia intensiva y frecuente que de otro modo no podría llevarse a cabo. Algunos niños con SDRC se sensibilizan fácilmente, de manera que pueden desarrollar dolor persistente y molesto en la zona intervenida. Una evaluación biopsicosocial buena ayudará a determinar la orientación de los componentes del tratamiento. En este momento no se dispone de datos suficientes sugestivos del valor superior de los bloqueos intervencionistas, como la anestesia epidural, en los niños con SDRC tipo 1 en comparación con las intervenciones físicas y psicológicas, asociadas o no a tratamiento farmacológico.

TRASTORNOS DE DOLOR MIOFASCIAL Y FIBROMIALGIA

Los trastornos de dolor miofascial se asocian a puntos dolorosos a la palpación en los músculos afectados, así como a espasmos musculares (músculos tensos). El tratamiento va encaminado a la relajación de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

dichos músculos mediante fisioterapia, yoga Iyengar, masajes y acupuntura. En contadas ocasiones, los relajantes musculares resultan de ayuda, aparte de generar cansancio nocturno para dormir. Se ha aconsejado la colocación de agujas o las inyecciones de anestésicos locales en los puntos sensibles, pero los datos no respaldan su utilización como tratamiento estándar. Del mismo modo, aunque pueden usarse inyecciones de toxina botulínica, ningún dato respalda dicho tratamiento en niños. El dolor se desencadena a menudo por posturas corporales inadecuadas, por el uso repetitivo de una parte del cuerpo no habituada a dicho movimiento o por la carga de mochilas demasiado pesadas. Cuando el dolor se generaliza con infinidad de puntos dolorosos, el diagnóstico es de fibromialgia juvenil, que puede evolucionar o no a una fibromialgia del adulto. Del mismo modo, hay varios subtipos de síndromes dolorosos generalizados, y la fisioterapia es la clave del tratamiento. Las intervenciones psicológicas pueden ser importantes para ayudar al niño a recuperar sus actividades normales y tratar cualquier comorbilidad psicológica existente. Cualquier programa de rehabilitación debería fomentar el regreso a una función completa. Debido a la elevada incidencia de dolor crónico en los padres de los niños que manifiestan un cuadro doloroso crónico, sobre todo de fibromialgia, es importante prestar atención a los factores parentales y familiares. El entrenamiento parental trata de enseñar a los progenitores a desarrollar conductas de afrontamiento del dolor más apropiadas y a reconocer los intentos independientes del niño de manejar el dolor y la función de forma adaptativa. Los padres también pueden necesitar una derivación para recibir el tratamiento adecuado de su propio cuadro doloroso.

Los fármacos pregabalina y duloxetina han sido aprobados para el tratamiento de la fibromialgia en adultos en EE.UU., pero no existen estudios clínicos que confirmen su eficacia en niños y adolescentes.

ERITROMELALGIA

La eritromelalgia en los niños suele ser primaria, mientras que en los adultos puede ser primaria o secundaria a una neoplasia u otro trastorno hematológico, como la policitemia vera. Los pacientes con este trastorno muestran extremidades enrojecidas, calientes y con hipoperfusión distal. El trastorno suele ser bilateral y puede evolucionar hasta afectar tanto a las manos como a los pies. Los pacientes perciben un dolor quemante y normalmente buscan alivio sumergiendo las extremidades en agua helada, a veces tan a menudo y con tanta frecuencia que desarrollan una patología cutánea. Recientemente se ha demostrado que la eritromelalgia primaria se debe a una mutación genética del gen del canal de sodio neuronal NaV1.7 de las fibras nociceptivas C periféricas, que determina una despolarización espontánea de los mismos y la consiguiente sensación de dolor urente continuo. La mutación más frecuente identificada se localiza en el gen *SCN9A,* aunque existen varias mutaciones que afectan al canal NaV1.7. Hay que destacar que otra mutación del canal NaV1.7 produce un trastorno genético poco frecuente pero devastador, la indiferencia congénita al dolor.

Resulta sencillo distinguir la eritromelalgia (u otros síndromes relacionados) del SDRC. La extremidad afectada con SDRC está normalmente fría y cianótica, la enfermedad es típicamente unilateral y los niños con SDRC tienen alodinia fría, con lo que la inmersión en agua helada les resulta sumamente dolorosa; en la eritromelalgia, la inmersión en agua helada es analgésica, el proceso es bilateral y simétrico y se asocia a hiperperfusión de la extremidad distal. La evaluación de las extremidades hipoperfundidas con dolor quemante debería constar de la prueba genética para la enfermedad de Fabry y del cribado de neoplasias hematológicas, de manera que el diagnóstico de eritromelalgia primaria sea de exclusión. En la actualidad son pocos los laboratorios clínicos certificados para realizar el análisis del ADN necesario para identificar las mutaciones frecuentes de NaV1.7.

El tratamiento definitivo de la enfermedad de Fabry consiste en la reposición enzimática como terapia modificadora de la enfermedad y en la administración de medicación analgésica neuropática, como gabapentina, aunque el exceso de analgésicos antineuropáticos en las neuropatías de fibras pequeñas no ha logrado buenos resultados. El tratamiento de la eritromelalgia es bastante más problemático. Habitualmente se prescribe medicación analgésica antineuropática, como antiepilépticos y ATC, pero rara vez resulta de ayuda (v. fig. 62-4). Aunque cabría esperar que los antiepilépticos bloqueantes de los canales de sodio fueran eficaces en esta canalopatía del sodio, no se ha demostrado que la oxcarbazepina sea una opción terapéutica especialmente eficaz. El dolor responde bien a los bloqueos nerviosos regionales, pero reaparece inmediatamente cuando se desvanece el efecto de dicho bloqueo. Por el contrario, en otros síndromes neuropáticos, la analgesia suele persistir inexplicablemente una vez resuelto el bloqueo nervioso farmacológico. El AAS y las infusiones de nitroprusiato han logrado ciertos beneficios en la eritromelalgia secundaria, pero no han logrado buenos resultados en la primaria. Se han publicado casos en adultos y se tiene alguna experiencia en niños que sugiere que el tratamiento periódico con crema de capsaicina a dosis altas alivia de manera eficaz el dolor quemante y la discapacidad de la eritromelalgia. La crema de capsaicina (componente de la guindilla) es un agonista del receptor vanilloide (TRPV1) que agota la sustancia P, un neurotransmisor, de las terminaciones nerviosas periféricas de las fibras pequeñas, lo cual es un importante neurotransmisor en la génesis y la transmisión de los impulsos nociceptivos. Una vez agotadas de esta sustancia, las terminaciones nerviosas dejan de ser capaces de generar dolor espontáneo hasta que los receptores se regeneran, un proceso que puede tardar muchos meses.

OTROS CUADROS DOLOROSOS CRÓNICOS EN NIÑOS

Hay que destacar que existe una serie de trastornos genéticos y médicos/quirúrgicos de otro tipo que se asocian a menudo a dolor crónico. Entre ellos destacan la enfermedad de Fabry, la malformación de Chiari/siringomielia, la artritis idiopática juvenil, los trastornos mitocondriales, las enfermedades neurológicas degenerativas, la parálisis cerebral, los trastornos del espectro del autismo, la seudoobstrucción intestinal, la enfermedad inflamatoria intestinal, la migraña crónica y las cefaleas crónicas diarias y el síndrome del intestino irritable. En muchos casos, el tratamiento de la enfermedad de base, como la sustitución enzimática en la enfermedad de Fabry y en otros trastornos lisosomales, reducirá lo que podría ser la progresión de los síntomas, aunque puede que el dolor y el sufrimiento no se reduzcan del todo y sean precisas otras modalidades terapéuticas. Por último, el dolor que persiste y no se trata bien puede producir una sensibilización central con dolor generalizado, como ocurre en niños con una fuente dolorosa, que al final desarrollan una fibromialgia.

TRATAMIENTO DE LOS PROBLEMAS DE DOLOR CRÓNICO COMPLEJO

Algunos pacientes con dolor crónico son sometidos a una evaluación prolongada en un intento de encontrar lo que se espera es la «causa» singular del dolor y por eso pueden recibir muchos tratamientos fallidos. Los padres se preocupan porque los médicos todavía no han descubierto la causa, que puede ser grave y poner en riesgo la vida, y con frecuencia los niños creen que no les hacen caso, que todo el mundo considera que se están inventando el dolor o que están «locos». Puede que no exista un trastorno identificable o susceptible de diagnóstico y las familias pueden buscar opiniones en muchos centros terapéuticos en un intento de encontrar ayuda para su hijo enfermo. De hecho, muchos casos que pueden haber comenzado como una lesión aguda o episodio infeccioso pueden culminar en un síndrome de dolor crónico infantil con cambios en la neurobiología del sistema de transmisión de señales.

Cuando existe dolor crónico discapacitante, es muy importante para el pediatra 1) evitar la sobremedicación, porque puede exacerbar el dolor y la discapacidad asociada, 2) mantener una mentalidad abierta para reevaluar el diagnóstico si la presentación clínica cambia y 3) comprender y comunicar a la familia que el dolor tiene una base biológica (probablemente relacionada con la desregulación de la señalización nerviosa y de los neurotransmisores) y está naturalmente alterando al niño y a la familia. Todos los pacientes y las familias deben recibir una explicación simple de la fisiología del dolor que les ayude a comprender 1) la importancia de la rehabilitación funcional para normalizar la señal dolorosa, 2) el riesgo bajo de causar más lesiones con el incremento sistemático del funcionamiento normal y 3) la probabilidad de fracaso del tratamiento si el dolor se maneja como si fuera agudo. Para la mayoría de la gente es ilógico mover una parte del cuerpo que duele, y muchos pacientes con dolor crónico presentan atrofia o contracturas de

booksmedicos.org

una extremidad dolorosa debido a la falta de uso. Además, el aumento asociado de preocupación y ansiedad puede empeorar el dolor y dejar el cuerpo aún más vulnerable a futuras enfermedades, lesiones y discapacidades. El dolor puede tener una repercusión significativa sobre muchos aspectos de la funcionalidad normal y la actividad habitual de los niños, y el absentismo escolar y las consecuencias provocadas por la falta de escolarización suelen ser problemas importantes. La valoración y evaluación adecuada de un niño con dolor crónico y su familia es el primer paso clave para desarrollar un plan terapéutico.

Los programas interdisciplinares para el dolor pediátrico se han convertido en la base de la asistencia de los problemas de dolor crónico complejo en jóvenes. Reconocer la gravedad y complejidad del dolor y la discapacidad en algunos casos ha llevado a explorar diversas situaciones y modelos de aplicación de tratamiento para conseguir controlar el dolor. Una opción es el ingreso hospitalario y los programas de tratamiento en hospital de día. Estos programas suelen evitar las barreras existentes para acceder a los tratamientos ambulatorios y la coordinación de la asistencia. Además, permiten realizar un tratamiento intensivo en niños que no evolucionan de forma adecuada con el tratamiento ambulatorio o que presentan una discapacidad significativa por el dolor. Los primeros programas desarrollados en la década de 1990 se centraron en el tratamiento del SDRC mediante una rehabilitación intensiva y programas basados en el ejercicio hospitalarios. Los programas que se desarrollaron después se ampliaron a otras poblaciones clínicas y también ampliaron el ámbito terapéutico e incorporaron una serie de tratamientos de rehabilitación y psicológicos, que se podían aplicar de forma individual o en grupos. La duración típica del ingreso hospitalario de los niños con dolor crónico para estos programas es de 3-4 semanas y se están acumulando evidencias sobre el beneficio de estos programas.

Otra opción de asistencia son los tratamientos a distancia, que hacen referencia a aquellas intervenciones sobre el dolor que se realizan fuera de la clínica/hospital y que llegan a niños en sus domicilios o comunidades. Estas intervenciones suelen aplicarse a través de algún tipo de tecnología, como internet, o dependen de otros medios, como el asesoramiento telefónico o el uso de materiales de autoayuda impresos. El tratamiento a distancia suele incluir monitorización, asesoramiento y/o aplicación de intervenciones conductulaes o TCC. Las intervenciones a través de internet han generado el máximo interés de investigación y se han publicado ejemplos para distintos procesos de dolor crónico pediátrico con prometedores resultados en la reducción del dolor. La telemedicina, que se emplea de forma generalizada en muchos trastornos de salud pediátricos, no ha sido todavía evaluada de manera formal en el dolor pediátrico. En una comunidad, el pediatra tendrá que localizar fuentes de referencia adecuadas para derivar a los pacientes con dolor crónico complejo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **63**

Intoxicaciones

Mark A. Kostic

Las intoxicaciones son la principal causa de muerte accidental en EE.UU., incluso por delante de los accidentes de tráfico. La mayor parte de las muertes no son intencionadas (no se trata de suicidios). En los adolescentes, la intoxicación es la tercera causa más frecuente de muerte accidental. De las más de 2 millones de intoxicaciones comunicadas anualmente a los National Poison Data Systems de la American Association of Poison Control Centers (AAPCC), aproximadamente un 50% ocurren en niños menores de 6 años. En casi todos estos casos, las intoxicaciones son accidentales y reflejan la tendencia de los niños pequeños a llevarse casi cualquier cosa a la boca. Por suerte, los niños menores de 6 años representan menos del 2% de todas las muertes accidentales notificadas a los National Poison Data Systems.

Más del 90% de las exposiciones a tóxicos en niños ocurren en el hogar y en la mayoría sólo está implicada una sustancia. La gran mayoría de estas exposiciones son ingestiones, y son una minoría las que ocurren a través de las vías dérmica, inhalatoria u oftalmológica. Aproximadamente en el 50% de los casos se trata de sustancias no farmacológicas, como cosméticos, artículos de cuidado personal, soluciones de limpieza, plantas y cuerpos extraños. Los preparados farmacéuticos comprenden el resto de las exposiciones, y los analgésicos, los preparados tópicos, los productos para la tos y el resfriado y las vitaminas son las categorías más frecuentemente comunicadas.

La mayoría de las intoxicaciones en los niños menores de 6 años se pueden tratar sin intervención médica directa (salvo llamar al centro regional de control de intoxicaciones), ya sea porque el producto en cuestión no sea tóxico o la cantidad de la sustancia no sea suficiente para producir efectos tóxicos clínicamente relevantes. Sin embargo, muchas sustancias son potencialmente muy tóxicas para los niños pequeños en dosis bajas (tabla 63-1). En 2012, el monóxido de carbono y los analgésicos (paracetamol y salicilato) fueron las principales causas de fallecimiento relacionadas con intoxicaciones en niños pequeños menores de 6 años. Además, los opiáceos, los antidepresivos y los fármacos cardiovasculares de venta con receta y los hidrocarburos alifáticos fueron causas importantes de mortalidad.

La educación en la prevención de intoxicaciones debe ser una parte integral de todas las revisiones del niño sano, a partir de la revisión de los 6 meses. Asesorar a los padres y otros cuidadores acerca de los riesgos potenciales de intoxicación, cómo modificar los riesgos de intoxicación en el entorno del niño y qué hacer en caso de una ingestión o exposición a tóxicos hace que disminuya la probabilidad de morbilidad grave o de mortalidad. Los materiales educativos para la prevención de intoxicaciones están disponibles en la Academia Americana de Pediatría y los centros toxicológicos regionales. En EE.UU. existe una red de centros toxicológicos y cualquier persona en cualquier momento puede ponerse en contacto con uno de estos centros llamando a este número de teléfono gratuito: 1-800-222-1222 (en España, el número del Servicio de Información Toxicológica es el 91 562 04 20). Se debe animar a los padres a compartir este número con los abuelos, parientes, niñeras y demás cuidadores.

El pronóstico de los niños pequeños mejora mediante la aplicación de medidas de seguridad del producto, educación para la prevención de las intoxicaciones, reconocimiento precoz de las exposiciones y acceso continuo a los centros toxicológicos regionales. Las exposiciones a tóxicos en niños de 6-12 años son mucho menos frecuentes y constituyen aproximadamente sólo un 6% de todas las intoxicaciones pediátricas comunicadas. Un segundo pico de exposiciones pediátricas se produce en la adolescencia. Las intoxicaciones en el grupo de los adolescentes son casi siempre voluntarias (suicidio, maltrato o uso indebido de sustancias), por lo que suelen provocar una toxicidad más grave (v. cap. 114). Las familias deben ser informadas y recibir orientación preventiva de que tanto los medicamentos sin receta como los recetados e incluso los productos para el hogar (p. ej., inhalantes) son fuentes habituales de intoxicación en los adolescentes. Los adolescentes (13-19 años) representaron 45 de las 73 muertes infantiles relacionadas con intoxicaciones en 2012 comunicadas a los National Poison Data Systems. Los pediatras deben estar alerta a los signos de abuso de sustancias o ideas de suicidio en esta población y deben intervenir de forma enérgica (v. cap. 114).

PREVENCIÓN

Las muertes causadas por una intoxicación involuntaria se han reducido de forma espectacular en niños pequeños durante las 2 últimas décadas, sobre todo en menores de 5 años. En 1970, cuando se aprobó la ley de prevención en el empaquetado de los tóxicos, se produjeron 226 muertes por esta causa en niños menores de 5 años; en 2012, sólo 21. La prevención de las intoxicaciones demuestra la eficacia de las estrategias pasivas, incluido el uso de embalajes a prueba de niños y dosis limitadas en cada envase. Las dificultades de uso de los embalajes a prueba de niños por los adultos son una causa importante de intoxicaciones en niños pequeños en la actualidad; en un 18,5% de los hogares en los que se produjo la intoxicación de un niño menor de 5 años se había eliminado el cierre a prueba de niños y un 65% de los embalajes empleados no funcionaban bien. Casi un 20% de las ingestas se relacionan con fármacos propiedad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Acupuncture, *Med Lett Drugs Ther* 48:38, 2006.

American Pain Society: *Guideline for the management of cancer pain in adults and children*, Glenview, IL, 2005, American Pain Society.

American Pain Society Task Force on Pediatric Chronic Pain Management (2012). Assessment and management of children with chronic pain. http://www.americanpainsociety.org/uploads/pdfs/aps12-pcp.pdf and http://www.americanpainsociety.org/membership/content/sharedinterestgroupspainininfantchildandadolescents.html.

Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al: Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials, *Lancet* 382:769-778, 2013.

Becker G, Blum HE: Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus, *Lancet* 373:1198-1206, 2009.

Breau LM, Camfield CS, Symons FJ, et al: Relation between pain and self-injurious behavior in nonverbal children with severe cognitive impairments, *J Pediatr* 142:498-503, 2003.

Brousseau DC, McCarver DG, Drendel AL, et al: The effect of CYP2D6 polymorphisms on the response to pain treatment for pediatric sickle cell pain crisis, *J Pediatr* 150:623-626, 2007.

Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al: Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain, *J Pain* 10:113-130, 2009.

Cohen LL, Lemanek K, Blount RL, et al: Evidence-based assessment of pediatric pain, *J Pediatr Psychol* 33(9):939-955, 2008.

Colvin L, Forbes K, Fallon M: Difficult pain, *BMJ* 332:1081-1083, 2006.

Cregg R, Momin A, et al: Pain channelopathies, *J Physiol* 588:1897-1904, 2010.

Dart RC, Rumack BH: Intravenous acetaminophen in the United states: Iatrogenic dosing errors, *Pediatrics* 129:349-353, 2012.

Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, et al: Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition, *Hum Mol Genet* 14(1):135-143, 2005.

Drendel AL, Gorelick MH, Weisman SJ, et al: A randomized clinical trial of ibuprofen vs acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain, *Ann Emerg Med* 54:553-560, 2009.

Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based-recommendations, *Pain* 132:237-251, 2007.

Eccleston C, Malleson PN, Clinch J, et al: Chronic pain in adolescents: evaluation of a programme of interdisciplinary cognitive behaviour therapy, *Arch Dis Child* 88(10):881-885, 2003.

Fentanyl sublingual tablets (Abstral) for breakthrough cancer pain, *Med Lett Drugs Ther* 53:1364, 2011.

Filho EM, de Carvalho WB, Gilio AE, et al: Aerosolized intranasal midazolam for safe and effective sedation for quality computed tomography imaging in infants and children, *J Pediatr* 163:1217-1219, 2013.

Finnerup NB, Baastrup C: Angiotensin II: from blood pressure to pain control, *Lancet* 383:1613-1614, 2014.

Freynhagen R, Bennett MI: Diagnosis and management of neuropathic pain, *BMJ* 339:b3002, 2009.

Hechler T, Dobe M, Kosfelder J, et al: Effectiveness of a 3-wk multimodal inpatient pain treatment for adolescents suffering from chronic pain: statistical and clinical significance, *Clinical Journal of Pain* 25(2):156-166, 2009.

Hilario MO, Terreri MT, et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors, *J Pediatr (Rio J)* 82:S206-S212, 2006.

Hoftun GB, Romundstad PR, Rygg M: Association of parental chronic pain with chronic pain in the adolescent and young adult: family linkage data from the HUNT study, *JAMA Pediatr* 167(1):61-69, 2013.

Institute of Medicine: Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research, 2011. Available at: http://www.iom.edu/Reports/2011/Relieving-Pain-in-America-A-Blueprint-for-Transforming-Prevention-Care-Education-Research.aspx.

Intranasal ketoroiac (sprix), *Med Lett Drugs Ther* 54:7-8, 2012.

Intravenous acetaminophen (Ofirmev), *Med Lett Drugs Ther* 53:26-27, 2011.

Jones VM: Acetaminophen injection: a review of clinical information, *J Pain Palliat Care Pharmacother* 25:340-349, 2011.

Kalso E, Aldington DJ, Moore RA: Drugs for neuropathic pain, *BMJ* 348:34-37, 2014.

Kashikar-Zuck S, Vaught MH, Goldschneider KR, et al: Depression, coping, and functional disability in juvenile primary fibromyalgia syndrome, *J Pain* 3(5):412-419, 2002.

Kashikar-Zuck S, Ting TV, Arnold LM, et al: A randomized clinical trial of cognitive behavioral therapy for the treatment of juvenile fibromyalgia, *Arthritis Rheum* 64:297-305, 2012.

King S, Chambers CT, Huguet A, et al: The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: A systematic review, *Pain* 152(12):2729-2738, 2011.

Lubiprostone (Amitiza) for opioid-induced constipation, *Med Lett Drugs Ther* 56:47-48, 2013.

Mamie C, Rebsmen MC, Morris MA, et al: First evidence of a polygenic susceptibility to pain in a pediatric cohort, *Anesth Analg* 116:170-177, 2013.

Managing pain effectively, *Lancet* 377:2151, 2011.

Marco CA, Plewa MC, Buderer N, et al: Self-reported pain sores in the emergency department: lack of association with vital signs, *Acad Emerg Med* 13:974-979, 2006.

Maulidi H, McNair C, Seller N, et al: Arrhythmia associated with tetracaine in an extremely low birth weight premature infant, *Pediatrics* 130:e1704-e1707, 2012.

Mathiesen O, Moiniche S, et al: Gabapentin and postoperative pain: a qualitative and quantitative systematic review, with focus on procedure, *BMC Anesthesiol* 7:6, 2007.

Maxwell LG, Kaufmann SC, Bitzer S, et al: The effects of a small-dose naloxone infusion on opioid-induced side effects and analgesia in children and adolescents treated with intravenous patient-controlled analgesia: a double-blind, prospective, randomized, controlled study, *Anesth Analg* 100:953-958, 2005.

Moore RA, Derry S, Aldington D, et al: Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults (review), *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD008242, 2012.

Palermo TM, Eccleston C, Lewandowski AS, et al: Randomized controlled trials of psychologic therapies for management of chronic pain in children and adolescents: an updated meta-analytic review, *Pain* 148(3):387-397, 2010.

Palermo TM, Wilson AC, Peters M, et al: Randomized controlled trial of an Internet-delivered family cognitive-behavioral therapy intervention for children and adolescents with chronic pain, *Pain* 146(1–2):205-213, 2009.

Palermo TM: *Cognitive-behavioral therapy for chronic pain in children and adolescents*, New York, 2012, Oxford University Press.

Palermo TM, Holley AL: The importance of the family environment in pediatric chronic pain, *Arch Pediatr Adolesc Med* 167:93-94, 2013.

Physicians for Responsible Opioid Prescribing. Letter to the FDA on Opioid Prescribing (2012). http://www.citizen.org/documents/2048.pdf

Quigley C: The role of opioids in cancer pain, *BMJ* 331:825-829, 2005.

Ramamurthi RJ, Krane EJ: Local anesthetic pharmacology in pediatric anesthesia, *Tech Reg Anesth Pain Manag* 11:229-234, 2007.

Schwartz GE: Testing the biopsychosocial model: the ultimate challenge facing behavioral medicine?, *J Consult Clin Psychol* 50(6):1040-1053, 1982.

Shann F: Suckling and sugar reduce pain in babies, *Lancet* 369:721-722, 2007.

Sherry DD, Wallace CA, Kelley C, et al: Short- and long-term outcomes of children with complex regional pain syndrome type I treated with exercise therapy, *Clin J Pain* 15(3):218-223, 1999.

Slater SK, Kashikar-Zuck S, Allen JR, et al: Psychiatric comorbidity in pediatric chronic daily headache, *Cephalalgia* 32:1116-1122, 2012.

Stanford EA, Chambers CT, Biesanz JC, et al: The frequency, trajectories and predictors of adolescent recurrent pain: a population-based approach, *Pain* 138(1):11-21, 2008.

Straube S, Derry S, Moore RA, et al: Single dose oral gabapentin for established acute postoperative pain in adults, *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD008183, 2010.

Symons FJ, Harper VN, McGrath PJ, et al: Evidence of increased non-verbal behavioral signs of pain in adults with neurodevelopmental disorders and chronic self-injury, *Res Dev Disabil* 30:521-528, 2009.

Turk DC, Wilson HD, Cahana A: Treatment of chronic non-cancer pain, *Lancet* 377:2226-2234, 2011.

Uman LS, Chambers CT, McGrath PJ, et al: A systematic review of randomized controlled trials examining psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents: an abbreviated Cochrane review, *J Pediatr Psychol* 33:842-854, 2008.

Van den Anker JN, Tibboel D: Pain relief in neonates: when to use intravenous paracetamol, *Arch Dis Child* 96:573-574, 2011.

Viscusi ER: Patient-controlled drug delivery for acute postoperative pain management: a review of current and emerging technologies, *Reg Anesth Pain Med* 33:146-158, 2008.

Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR, et al: A comparison of the clinical utility of pain assessment tools for children with cognitive impairment, *Anesth Analg* 106:72-78, 2008.

Von Baeyer CL, Spagrud LJ, McCormick JC, et al: Three new datasets supporting use of the Numerical Rating Scale (NRS-11) for children's self-reports of pain intensity, *Pain* 143:223-227, 2009.

Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, et al: A fMRI-based neurologic signature of physical pain, *N Engl J Med* 369:1388-1396, 2013.

Walker SM: Pain in children: recent advances and ongoing challenges, *Br J Anaesth* 101:101-110, 2008.

Waterhouse M, Tsao JC, Zeltzer LK: Commentary on the use of acupuncture in chronic pediatric pain, *J Dev Behav Pediatr* 30(1):69-71, 2009.

Weydert JA, Ball TM, Davis MF: Systematic review of treatments for recurrent abdominal pain, *Pediatrics* 111(1):e1-e11, 2003.

White A, Cummings M: Does acupuncture relieve pain? *BMJ* 338:303-304, 2009.

Wu CL, Raja SN: Treatment of acute postoperative pain, *Lancet* 377:2215-2222, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

una extremidad dolorosa debido a la falta de uso. Además, el aumento asociado de preocupación y ansiedad puede empeorar el dolor y dejar el cuerpo aún más vulnerable a futuras enfermedades, lesiones y discapacidades. El dolor puede tener una repercusión significativa sobre muchos aspectos de la funcionalidad normal y la actividad habitual de los niños, y el absentismo escolar y las consecuencias provocadas por la falta de escolarización suelen ser problemas importantes. La valoración y evaluación adecuada de un niño con dolor crónico y su familia es el primer paso clave para desarrollar un plan terapéutico.

Los programas interdisciplinares para el dolor pediátrico se han convertido en la base de la asistencia de los problemas de dolor crónico complejo en jóvenes. Reconocer la gravedad y complejidad del dolor y la discapacidad en algunos casos ha llevado a explorar diversas situaciones y modelos de aplicación de tratamiento para conseguir controlar el dolor. Una opción es el ingreso hospitalario y los programas de tratamiento en hospital de día. Estos programas suelen evitar las barreras existentes para acceder a los tratamientos ambulatorios y la coordinación de la asistencia. Además, permiten realizar un tratamiento intensivo en niños que no evolucionan de forma adecuada con el tratamiento ambulatorio o que presentan una discapacidad significativa por el dolor. Los primeros programas desarrollados en la década de 1990 se centraron en el tratamiento del SDRC mediante una rehabilitación intensiva y programas basados en el ejercicio hospitalarios. Los programas que se desarrollaron después se ampliaron a otras poblaciones clínicas y también ampliaron el ámbito terapéutico e incorporaron una serie de tratamientos de rehabilitación y psicológicos, que se podían aplicar de forma individual o en grupos. La duración típica del ingreso hospitalario de los niños con dolor crónico para estos programas es de 3-4 semanas y se están acumulando evidencias sobre el beneficio de estos programas.

Otra opción de asistencia son los tratamientos a distancia, que hacen referencia a aquellas intervenciones sobre el dolor que se realizan fuera de la clínica/hospital y que llegan a niños en sus domicilios o comunidades. Estas intervenciones suelen aplicarse a través de algún tipo de tecnología, como internet, o dependen de otros medios, como el asesoramiento telefónico o el uso de materiales de autoayuda impresos. El tratamiento a distancia suele incluir monitorización, asesoramiento y/o aplicación de intervenciones conductulaes o TCC. Las intervenciones a través de internet han generado el máximo interés de investigación y se han publicado ejemplos para distintos procesos de dolor crónico pediátrico con prometedores resultados en la reducción del dolor. La telemedicina, que se emplea de forma generalizada en muchos trastornos de salud pediátricos, no ha sido todavía evaluada de manera formal en el dolor pediátrico. En una comunidad, el pediatra tendrá que localizar fuentes de referencia adecuadas para derivar a los pacientes con dolor crónico complejo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **63**

Intoxicaciones

Mark A. Kostic

Las intoxicaciones son la principal causa de muerte accidental en EE.UU., incluso por delante de los accidentes de tráfico. La mayor parte de las muertes no son intencionadas (no se trata de suicidios). En los adolescentes, la intoxicación es la tercera causa más frecuente de muerte accidental. De las más de 2 millones de intoxicaciones comunicadas anualmente a los National Poison Data Systems de la American Association of Poison Control Centers (AAPCC), aproximadamente un 50% ocurren en niños menores de 6 años. En casi todos estos casos, las intoxicaciones son accidentales y reflejan la tendencia de los niños pequeños a llevarse casi cualquier cosa a la boca. Por suerte, los niños menores de 6 años representan menos del 2% de todas las muertes accidentales notificadas a los National Poison Data Systems.

Más del 90% de las exposiciones a tóxicos en niños ocurren en el hogar y en la mayoría sólo está implicada una sustancia. La gran mayoría de estas exposiciones son ingestiones, y son una minoría las que ocurren a través de las vías dérmica, inhalatoria u oftalmológica. Aproximadamente en el 50% de los casos se trata de sustancias no farmacológicas, como cosméticos, artículos de cuidado personal, soluciones de limpieza, plantas y cuerpos extraños. Los preparados farmacéuticos comprenden el resto de las exposiciones, y los analgésicos, los preparados tópicos, los productos para la tos y el resfriado y las vitaminas son las categorías más frecuentemente comunicadas.

La mayoría de las intoxicaciones en los niños menores de 6 años se pueden tratar sin intervención médica directa (salvo llamar al centro regional de control de intoxicaciones), ya sea porque el producto en cuestión no sea tóxico o la cantidad de la sustancia no sea suficiente para producir efectos tóxicos clínicamente relevantes. Sin embargo, muchas sustancias son potencialmente muy tóxicas para los niños pequeños en dosis bajas (tabla 63-1). En 2012, el monóxido de carbono y los analgésicos (paracetamol y salicilato) fueron las principales causas de fallecimiento relacionadas con intoxicaciones en niños pequeños menores de 6 años. Además, los opiáceos, los antidepresivos y los fármacos cardiovasculares de venta con receta y los hidrocarburos alifáticos fueron causas importantes de mortalidad.

La educación en la prevención de intoxicaciones debe ser una parte integral de todas las revisiones del niño sano, a partir de la revisión de los 6 meses. Asesorar a los padres y otros cuidadores acerca de los riesgos potenciales de intoxicación, cómo modificar los riesgos de intoxicación en el entorno del niño y qué hacer en caso de una ingestión o exposición a tóxicos hace que disminuya la probabilidad de morbilidad grave o de mortalidad. Los materiales educativos para la prevención de intoxicaciones están disponibles en la Academia Americana de Pediatría y los centros toxicológicos regionales. En EE.UU. existe una red de centros toxicológicos y cualquier persona en cualquier momento puede ponerse en contacto con uno de estos centros llamando a este número de teléfono gratuito: 1-800-222-1222 (en España, el número del Servicio de Información Toxicológica es el 91 562 04 20). Se debe animar a los padres a compartir este número con los abuelos, parientes, niñeras y demás cuidadores.

El pronóstico de los niños pequeños mejora mediante la aplicación de medidas de seguridad del producto, educación para la prevención de las intoxicaciones, reconocimiento precoz de las exposiciones y acceso continuo a los centros toxicológicos regionales. Las exposiciones a tóxicos en niños de 6-12 años son mucho menos frecuentes y constituyen aproximadamente sólo un 6% de todas las intoxicaciones pediátricas comunicadas. Un segundo pico de exposiciones pediátricas se produce en la adolescencia. Las intoxicaciones en el grupo de los adolescentes son casi siempre voluntarias (suicidio, maltrato o uso indebido de sustancias), por lo que suelen provocar una toxicidad más grave (v. cap. 114). Las familias deben ser informadas y recibir orientación preventiva de que tanto los medicamentos sin receta como los recetados e incluso los productos para el hogar (p. ej., inhalantes) son fuentes habituales de intoxicación en los adolescentes. Los adolescentes (13-19 años) representaron 45 de las 73 muertes infantiles relacionadas con intoxicaciones en 2012 comunicadas a los National Poison Data Systems. Los pediatras deben estar alerta a los signos de abuso de sustancias o ideas de suicidio en esta población y deben intervenir de forma enérgica (v. cap. 114).

PREVENCIÓN

Las muertes causadas por una intoxicación involuntaria se han reducido de forma espectacular en niños pequeños durante las 2 últimas décadas, sobre todo en menores de 5 años. En 1970, cuando se aprobó la ley de prevención en el empaquetado de los tóxicos, se produjeron 226 muertes por esta causa en niños menores de 5 años; en 2012, sólo 21. La prevención de las intoxicaciones demuestra la eficacia de las estrategias pasivas, incluido el uso de embalajes a prueba de niños y dosis limitadas en cada envase. Las dificultades de uso de los embalajes a prueba de niños por los adultos son una causa importante de intoxicaciones en niños pequeños en la actualidad; en un 18,5% de los hogares en los que se produjo la intoxicación de un niño menor de 5 años se había eliminado el cierre a prueba de niños y un 65% de los embalajes empleados no funcionaban bien. Casi un 20% de las ingestas se relacionan con fármacos propiedad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 63-1 Fármacos potencialmente tóxicos en niños pequeños (<6 años) a dosis bajas*

SUSTANCIA	TOXICIDAD
Alcanfor	Convulsiones
Antidepresivos tricíclicos	Depresión del SNC, convulsiones, arritmias cardíacas, hipotensión
Antidiabéticos orales (sulfonilureas y meglitinidas)	Hipoglucemia, convulsiones
Antipalúdicos (cloroquina, quinina)	Convulsiones, arritmias cardíacas
Benzocaína	Metahemoglobinemia
β-bloqueantes (los liposolubles [p. ej., propranolol] son más tóxicos que los hidrosolubles [p. ej., atenolol])	Bradicardia, hipotensión
Bloqueantes de los canales de calcio	Bradicardia, hipotensión, hiperglucemia
Cápsulas de detergente concentrado	Problemas de vía aérea, dificultad respiratoria, alteración del estado mental
Cáusticos (pH <2 o >12)	Quemaduras en la vía aérea, esófago y estómago
Clonidina	Letargia, bradicardia, hipotensión
Difenoxilato y atropina	Depresión del SNC, depresión respiratoria
Fenotiazinas (sobre todo clorpromazina, tioridazina)	Convulsiones, arritmias cardíacas
Hidrocarburos alifáticos (p. ej., gasolina, queroseno, aceite de lámpara)	Daño pulmonar agudo
Inhibidores de la monoaminooxidasa	Hipertensión seguida por un posterior colapso cardiovascular
Lindano	Convulsiones
Metilsalicilatos	Taquipnea, acidosis metabólica, convulsiones
Opiáceos (especialmente metadona, buprenorfina)	Depresión del SNC, depresión respiratoria
Pesticidas organofosforados	Crisis colinérgica
Teofilina	Convulsiones, arritmias cardíacas

*La «dosis baja» habitualmente implica 1 o 2 comprimidos o 5 ml.
SNC, sistema nervioso central.

de los abuelos, que son un colectivo con dificultad para emplear los contenedores a prueba de niños tradicionales.

Aunque se han obtenido algunos éxitos en la prevención en niños pequeños, se ha observado un incremento llamativo en las muertes por intoxicación entre los adolescentes durante los 20 últimos años. Este aumento se produce en paralelo al creciente uso de opioides recetados por los profesionales sanitarios.

APROXIMACIÓN AL PACIENTE INTOXICADO

El enfoque inicial del paciente con una intoxicación presenciada o sospechada no debe ser diferente del de cualquier otro niño enfermo, empezando con la estabilización y la evaluación rápida de la vía aérea, la respiración, la circulación y el estado mental (v. cap. 67). En cualquier paciente con alteraciones del estado mental, se debe medir de forma inmediata una glucemia y valorar la administración de naloxona. Una historia y una exploración física dirigidas son la base para un diagnóstico diferencial meditado, que puede ser ajustado a través de pruebas de laboratorio y otros estudios diagnósticos.

EVALUACIÓN INICIAL

Historia

Es de suma importancia la obtención de una historia precisa y orientada al problema. Las intoxicaciones voluntarias (intentos de suicidio, malos tratos o uso indebido) son generalmente más graves que las ingestas accidentales y las exploratorias. En los pacientes sin testigos de la exposición, los datos de la historia como la edad del niño (pequeño o adolescente), el inicio agudo de los síntomas sin pródromos, la alteración repentina del estado mental, la disfunción de múltiples órganos o altos niveles de estrés en el hogar deben sugerir un posible diagnóstico de intoxicación.

Descripción de la exposición

En los productos del hogar y los laborales, los nombres (marcas, genéricos, químicos) y los componentes específicos, junto con sus concentraciones, suelen aparecer en las etiquetas. Los especialistas en los centros toxicológicos también pueden ayudar a identificar los posibles ingredientes y revisar las toxicidades potenciales de cada componente. En los casos de una supuesta ingestión, los especialistas del centro toxicológico pueden ayudar a identificar las píldoras basándose en las marcas, la forma y el color. Si el paciente es referido al hospital para su evaluación, se debe dar instrucciones a los padres para que lleven los productos, las pastillas y/o los recipientes con el objetivo de ayudar en la identificación y cuantificación de la exposición. Si se encuentra a un niño con una pastilla desconocida en la boca, la historia debe incluir una lista de todos los medicamentos en el entorno del niño (incluidos los medicamentos que los abuelos, padres, hermanos, cuidadores u otros visitantes podrían haber llevado a su casa). En el caso de una exposición desconocida, especificar dónde se encontró al niño (p. ej., garaje, cocina, lavandería, baño, patio trasero, lugar de trabajo) puede ayudar a generar un listado de posibles tóxicos.

A continuación, es importante concretar el momento de la ingestión y obtener una estimación de la cantidad de la sustancia que ha sido ingerida. Es mejor sobreestimar la cantidad ingerida con el fin de prepararse para el peor de los casos. Para realizar estos cálculos, a veces puede ser útil contar comprimidos o medir el volumen restante de un líquido ingerido. Debe determinarse, si es posible, la concentración del agente y la duración del tiempo de contacto para las exposiciones por inhalación, oculares o dérmicas.

Síntomas

Obtener una descripción de los síntomas experimentados después de la ingestión, que incluya el tiempo de inicio en relación con el momento de la ingestión y su progresión, puede ayudar a generar una lista de posibles tóxicos y predecir la gravedad de la ingestión. Junto con los hallazgos de la exploración física, los síntomas descritos ayudan a los médicos a identificar síndromes tóxicos reconocibles, sugestivos de una intoxicación por sustancias o clases de sustancias específicas (tablas 63-2, 63-3 y 63-4).

Antecedentes personales

Las enfermedades subyacentes pueden hacer a un niño más susceptible a los efectos de un tóxico. El tratamiento farmacológico concomitante también puede aumentar esta susceptibilidad, ya que algunos medicamentos pueden interactuar con tóxicos. El embarazo es un factor desencadenante frecuente en los intentos de suicidio de los adolescentes y puede influir tanto en la evaluación del paciente como en el tratamiento posterior. El antecedente de enfermedad psiquiátrica puede hacer a los pacientes más propensos al abuso de sustancias, a un uso indebido, a ingestiones voluntarias y a las complicaciones derivadas de la polimedicación. El desarrollo del niño es importante para asegurar que la historia clínica proporcionada es apropiada para su etapa de desarrollo (p. ej., la historia de un niño de 6 meses de edad que ha cogido un envase de detergente para la ropa y se lo ha bebido debe levantar sospechas).

Antecedentes sociales

El conocimiento del entorno social del niño ayuda a identificar posibles fuentes de exposición (cuidadores, visitas, abuelos, fiestas recientes o reuniones sociales) y factores estresantes ambientales (un nuevo bebé, una enfermedad de los padres, dificultades económicas) que podrían haber contribuido a la ingestión. Desafortunadamente, algunas intoxicaciones ocurren por una negligencia grave o por un maltrato voluntario.

booksmedicos.org

Tabla 63-2 Hallazgos seleccionados en la historia y la exploración física en las intoxicaciones

SIGNO	TÓXICO
OLOR	
Almendras amargas	Cianuro
Acetona	Alcohol isopropílico, metanol, paraldehído, salicilatos
Alcohol	Etanol
Gaulteria	Metilsalicilato
Ajo	Arsénico, talio, organofosforados, selenio
SIGNOS OCULARES	
Miosis	Opiáceos (excepto propoxifeno, meperidina y pentazocina), organofosforados y otros colinérgicos, clonidina, fenotiazinas, sedantes-hipnóticos, olanzapina
Midriasis	Anticolinérgicos (antihistamínicos, ATC, atropina), simpaticomiméticos (cocaína, anfetaminas, PCP), encefalopatía postanóxica, síndrome de abstinencia de opiáceos
Nistagmo	Antiepilépticos, sedantes-hipnóticos, alcoholes, PCP, ketamina, dextrometorfano
Lagrimeo	Organofosforados, vapores o gases irritantes
Hiperemia retiniana	Metanol
SIGNOS CUTÁNEOS	
Diaforesis	Colinérgicos (organofosforados), simpaticomiméticos, síndromes de abstinencia
Alopecia	Talio, arsénico
Eritema	Ácido bórico, mercurio elemental, cianuro, monóxido de carbono, disulfiram, escombroidosis, anticolinérgicos, vancomicina
Cianosis (que no responde al oxígeno)	Metahemoglobinemia (p. ej., benzocaína, dapsona, nitritos, fenazopiridina), amiodarona, plata
SIGNOS ORALES	
Salivación	Organofosforados, salicilatos, corrosivos, ketamina, PCP, estricnina
Quemazón oral	Corrosivos, plantas que contengan oxalatos
Líneas en las encías	Plomo, mercurio, arsénico, bismuto
SIGNOS GASTROINTESTINALES	
Diarrea	Antimicrobianos, arsénico, hierro, ácido bórico, colinérgicos, colchicina, síndromes de abstinencia de opiáceos
Hematemesis	Arsénico, hierro, cáusticos, AINE, salicilatos
Estreñimiento	Plomo
SIGNOS CARDÍACOS	
Taquicardia	Simpaticomiméticos, anticolinérgicos, antidepresivos, antipsicóticos, metilxantinas (teofilina, cafeína), salicilatos, asfixiantes celulares (cianuro, monóxido de carbono, sulfuro de hidrógeno), síndromes de abstinencia (etanol, sedantes, clonidina, opiáceos), síndrome serotoninérgico, síndrome neuroléptico maligno
Bradicardia	β-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, digoxina, clonidina, organofosforados, opiáceos, sedantes-hipnóticos
Hipertensión	Simpaticomiméticos, anticolinérgicos, inhibidores de la monoaminooxidasa, síndrome serotoninérgico, síndrome neuroléptico maligno, síndrome de abstinencia de clonidina
Hipotensión	β-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, antidepresivos tricíclicos, hierro, antipsicóticos, barbitúricos, clonidina, opiáceos, arsénico, amatoxinas, asfixiantes celulares (cianuro, monóxido de carbono, sulfuro de hidrógeno), veneno de serpiente
SIGNOS RESPIRATORIOS	
Depresión respiratoria	Opiáceos, sedantes-hipnóticos, alcohol, clonidina, barbitúricos
Taquipnea	Salicilatos, simpaticomiméticos, cafeína, acidosis metabólica, monóxido de carbono, aspiración de hidrocarburos
SIGNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
Ataxia	Alcohol, antiepilépticos, sedantes-hipnóticos, litio, dextrometorfano, monóxido de carbono, inhalantes
Coma	Opiáceos, sedantes-hipnóticos, antiepilépticos, antidepresivos, antipsicóticos, etanol, anticolinérgicos, clonidina, GHB, alcoholes, salicilatos, barbitúricos
Convulsiones	Simpaticomiméticos, anticolinérgicos, antidepresivos (especialmente ATC, bupropión, venlafaxina), colinérgicos (organofosforados), isoniazida, alcanfor, lindano, salicilatos, plomo, nicotina, tramadol, cicuta, síndrome de abstinencia
Delirium/psicosis	Simpaticomiméticos, anticolinérgicos, LSD, PCP, alucinógenos, litio, dextrometorfano, esteroides, síndrome de abstinencia
Neuropatía periférica	Plomo, arsénico, mercurio, organofosforados

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ATC, antidepresivos tricíclicos; GHB, γ-hidroxibutirato; LSD, dietilamida de ácido lisérgico; PCP, fenciclidina.

Exploración física

Una exploración física dirigida es importante para identificar el posible tóxico y evaluar la gravedad de la exposición. Los esfuerzos iniciales deben dirigirse a la evaluación y estabilización de la vía aérea, la respiración, la circulación y el estado mental. Una vez que nos hemos asegurado de que la vía aérea está permeable y el paciente se encuentra estable desde el punto de vista cardiopulmonar, una exploración física más exhaustiva puede ayudar a identificar las características de tóxicos o clases de tóxicos específicos.

En un paciente intoxicado, los puntos clave de la exploración física son las constantes vitales, el estado mental, las pupilas (tamaño, reactividad, nistagmo), la piel, los ruidos intestinales y los olores. En conjunto, estos resultados podrían sugerir un síndrome tóxico reconocible, que puede orientar el diagnóstico diferencial y el tratamiento inicial.

Pruebas complementarias

Para determinadas sustancias (salicilatos, algunos antiepilépticos, paracetamol, hierro, digoxina, metanol, litio, etilenglicol, monóxido de carbono, plomo), las concentraciones cuantitativas en sangre son esenciales para confirmar el diagnóstico y formular un plan de tratamiento. Para la mayoría de las exposiciones a tóxicos, estas determinaciones no están fácilmente disponibles y no suelen modificar el tratamiento. Todas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 63-3 Síndromes tóxicos reconocibles

SÍNDROME TÓXICO	SIGNOS						TÓXICOS POSIBLES
	VITALES	ESTADO MENTAL	PUPILAS	PIEL	RUIDOS INTESTINALES	OTROS	
Simpaticomimético	Hipertensión, taquicardia, hipertermia	Agitación, psicosis, delirium, violencia	Dilatadas	Sudorosa	Normales o incrementados		Anfetaminas, cocaína, PCP, sales de baño (catinonas), fármacos para el TDA/HA
Anticolinérgico	Hipertensión, taquicardia, hipertermia	Agitación, delirium, coma, convulsiones	Dilatadas	Seca, caliente	Disminuidos	Íleo, retención urinaria	Antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, atropina, estramonio
Colinérgico	Bradicardia, PA y temp. típicamente normales	Confusión, coma, fasciculaciones	Pequeñas	Sudorosa	Hiperactivos	Diarrea, micción, broncorrea, broncoespasmo, vómitos, lagrimeo, salivación	Organofosforados (insecticidas, gases nerviosos), carbamatos (fisostigmina, neostigmina, piridostigmina), fármacos para el Alzheimer, tratamientos de la miastenia
Opiáceos	Depresión respiratoria, bradicardia, hipotensión, hipotermia	Depresión, coma, euforia	Puntiformes	Normal	Normales o incrementados		Metadona, buprenorfina, morfina, oxicodona, heroína, etc.
Sedantes-hipnóticos	Depresión respiratoria, FC normal o disminuida, PA normal o disminuida, temp. normal o disminuida	Somnolencia, coma	Pequeñas o normales	Normal	Normales		Barbitúricos, benzodiazepinas, etanol
Síndrome serotoninérgico (hallazgos similares en el síndrome neuroléptico maligno)	Hipertermia, taquicardia, hipertensión o hipotensión (labilidad autonómica)	Agitación, confusión, coma	Dilatadas	Sudorosa	Incrementados	Hiperexcitabilidad neuromuscular: clonus, hiperreflexia (extremidades inferiores > extremidades superiores)	ISRS, litio, IMAO, linezolid, tramadol, meperidina, dextrometorfano
Salicilatos	Taquipnea, hiperpnea, taquicardia, hipertermia	Agitación, confusión, coma	Normales	Sudorosa	Normales	Náuseas, vómitos, acúfenos, GAB con alcalosis respiratoria y acidosis metabólica; acúfenos o dificultad auditiva	Aspirina y productos que contienen aspirina, metilsalicilatos
Síndrome de abstinencia (sedantes-hipnóticos)	Taquicardia, taquipnea, hipertermia	Agitación, temblor, convulsiones, alucinaciones, delirium tremens	Dilatadas	Sudorosa	Incrementados		Abstinencia de etanol, benzodiazepinas, barbitúricos, GHB o uso excesivo de flumazenilo
Síndrome de abstinencia (opiáceos)	Taquicardia	Inquietud, ansiedad	Dilatadas	Sudorosa	Incrementados	Náuseas, vómitos, diarrea	Falta de acceso de los opiáceos o uso excesivo de naloxona

FC, frecuencia cardíaca; GAB, gasometría arterial basal; IMAO, inhibidores de la monoaminooxidasa; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; PA, presión arterial; temp., temperatura, TDA/HA, trastorno por deficiencia de atención/hiperactividad.

Descargado de ClinicalKey.es desde Univ Pontificia Bolivariana noviembre 06, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 63-4 Mini síndromes tóxicos

SÍNDROME TÓXICO	SÍNTOMAS Y SIGNOS	EJEMPLOS
Antagonistas α_1	Depresión del SNC, taquicardia, miosis	Clorpromazina, quetiapina, clozapina, olanzapina, risperidona
Agonistas α_2	Depresión del SNC, bradicardia, hipertensión (precoz), hipotensión (tardía), miosis	Clonidina, oximetazolina, tetrahidrozolina, tizanidina
Clonus/mioclonías	Depresión del SNC, mioclonías, clonus, hiperreflexia	Carisoprodol, litio, fármacos serotoninérgicos, bismuto, plomo orgánico, mercurio orgánico
Bloqueantes de los canales de sodio	Toxicidad del SNC, QRS ancho	Antidepresivos tricíclicos y fármacos relacionados a nivel estructural, propoxifeno, quinidina/quinina, amantadina, antihistamínicos, bupropión, cocaína
Bloqueantes de los canales de potasio	Toxicidad del SNC, QT largo	Butirofenonas, metadona, fenotiazinas, ziprasidona

SNC, sistema nervioso central
De Ruha AM, Levine M: Central nervous system toxicity. Emerg Med Clin North Am *32(1):205-221, 2014, tabla 2 , pág. 208.*

las concentraciones de tóxicos deberían ser interpretadas a la luz de la historia. Por ejemplo, una concentración de metanol de 20 mg/dl a la hora de la ingesta puede no ser tóxica, mientras que una concentración parecida a las 24 horas de la misma indica una intoxicación importante. En general, los pacientes con exposiciones múltiples o crónicas a un fármaco u otra sustancia química presentarán más síntomas con menores concentraciones de fármacos que aquéllos con una sola exposición.

Los análisis para cribado de las drogas adictivas en orina y los análisis más completos de detección de drogas varían mucho en su capacidad para detectar tóxicos y normalmente añaden poca información a la valoración clínica, sobre todo si el agente es conocido y los síntomas del paciente son compatibles con dicho agente. Si se solicita una prueba de detección rápida de drogas, es importante saber que los componentes estudiados en el cribado y los límites inferiores de detección varían de hospital a hospital. Además, la interpretación de la mayoría de las pruebas de detección rápida de drogas está dificultada por la presencia de resultados falsos positivos y falsos negativos. La mayoría de las pruebas de detección rápida para opiáceos no son positivas después de la exposición a un opiáceo sintético (p. ej., metadona, buprenorfina, fentanilo). El cribado de las drogas adictivas en orina tiene una utilidad típicamente limitada en relación con el tratamiento médico, aunque es útil para la evaluación por parte de los psiquiatras de los pacientes adolescentes. Además de la utilidad psiquiátrica, las pruebas de cribado de las drogas adictivas en orina pueden resultar útiles en pacientes con alteración del estado mental de etiología desconocida, taquicardia persistente no aclarada, isquemia miocárdica aguda o ictus en edades precoces y para la valoración de niños abandonados o maltratados. La consulta con un toxicólogo puede ayudar en la interpretación de las pruebas de detección rápida de drogas y a la hora de solicitar los niveles específicos de drogas o metabolitos que puedan ayudar en el manejo del paciente.

En la evaluación de niños abandonados o con sospecha de abuso, un resultado positivo del cribado toxicológico puede añadir un peso sustancial a una demanda de abuso o negligencia. En estos casos y en cualquier otro con implicaciones médico-legales, cualquier resultado positivo en el cribado *debe* ser confirmado con la cromatografía de gases/espectrometría de masas, que se considera la prueba de referencia para fines legales.

El paracetamol es un medicamento ampliamente disponible y frecuentemente detectado simultáneamente en intoxicaciones por otras sustancias con potencial para causar una toxicidad grave. Existe un antídoto eficaz frente a la intoxicación por paracetamol, que depende del tiempo. Teniendo en cuenta que los pacientes pueden estar asintomáticos inicialmente y no informar de la ingesta asociada de paracetamol, los niveles de paracetamol deben comprobarse en todos los pacientes que se presentan después de una exposición o ingestión voluntaria. El panel de bioquímica básico (electrólitos, función renal, glucosa) es necesario en todos los pacientes intoxicados o con riesgo de intoxicación. En todos los pacientes con acidosis (concentración baja de bicarbonato sérico en el estudio bioquímico) se debe calcular el hiato aniónico porque los diagnósticos diferenciales asociados a un aumento del mismo en la acidosis metabólica son más específicos. En los pacientes con una sobredosis conocida de paracetamol se deberían medir las concentraciones de transaminasas y el INR (índice normalizado internacional). La concentración de creatina cinasa sérica está indicada en todos los pacientes con un tiempo de inmovilización prolongado, dado que se puede producir una rabdomiólisis tras una posición en decúbito supino sobre una superficie dura sin moverse durante unas pocas horas. La osmolalidad sérica sólo es útil como marcador indirecto de la exposición tóxica al alcohol cuando no resulte posible obtener una concentración sérica de alcohol en un período de tiempo razonable. Por supuesto, también es obligada la prueba de embarazo en orina en todas las mujeres adolescentes. Basándose en la presentación clínica y el tóxico que se sospeche, pueden ser útiles algunas determinaciones de laboratorio adicionales (tabla 63-5).

Pruebas diagnósticas adicionales

Un electrocardiograma (ECG) es una prueba clínica rápida y no invasiva que puede dar importantes pistas para el diagnóstico y el pronóstico. Los toxicólogos prestan especial atención a los intervalos del ECG (tabla 63-6). Un intervalo QRS ensanchado, que representa un riesgo de taquicardia ventricular monomorfa para el paciente, sugiere el bloqueo de los canales rápidos de sodio, como se puede ver después de la ingestión de antidepresivos tricíclicos, difenhidramina y cocaína. Un intervalo QTc ensanchado sugiere efectos en los canales rectificadores de potasio y presagia un riesgo de *torsades de pointes* (taquicardia ventricular polimorfa).

La radiografía de tórax puede revelar signos de neumonitis (p. ej., ingestión de hidrocarburos), edema pulmonar no cardiógeno (p. ej., toxicidad por salicilatos) o un cuerpo extraño. La radiografía abdominal es la prueba de cribado más útil para detectar la presencia de residuos de pintura con plomo u otros cuerpos extraños. Permite detectar la presencia de un bezoar, mostrar comprimidos radiopacos o revelar la presencia de paquetes de droga en un «mulero». La endoscopia alta puede ser útil para determinar el pronóstico después de ingestiones importantes de cáusticos. Otras pruebas diagnósticas adicionales se basan en el diagnóstico diferencial y el patrón de presentación del cuadro.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

El tratamiento del paciente intoxicado se basa en la descontaminación, el aumento de la eliminación del tóxico, el uso de antídotos y el tratamiento de soporte. Pocos pacientes cumplen los criterios para todas estas intervenciones, aunque los médicos deben considerar cada opción en todos los pacientes intoxicados para no perder posibilidades de tratamiento. Hay antídotos disponibles para relativamente pocos tóxicos (tabla 63-7), por lo que se hace hincapié en la importancia de un buen tratamiento de soporte y una estrecha monitorización clínica.

Los centros toxicológicos disponen de personal específicamente cualificado para proporcionar sus conocimientos en el tratamiento de intoxicaciones. Los padres deben ser aleccionados para llamar a un centro toxicológico (1-800-222-1222 en EE.UU.) para cualquier exposición preocupante. Los especialistas en intoxicaciones pueden ayudar a los padres en la evaluación de la toxicidad potencial y de la gravedad de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 63-5 Claves en las pruebas analíticas en el diagnóstico toxicológico

ACIDOSIS METABÓLICA CON ELEVACIÓN DEL HIATO ANIÓNICO
Metanol, metformina
Uremia
Cetoacidosis diabética
Propilenglicol
Isoniazida, hierro, ibuprofeno en gran cantidad
Acidosis Láctica
Etilenglicol
Salicilatos
Asfixiantes Celulares (cianuro, monóxido de carbono, sulfuro de hidrógeno)
Cetoacidosis alcohólica
Paracetamol
INTERVALO OSMOLAR ELEVADO
Alcoholes: etanol, isopropílico, metanol, etilenglicol
HIPOGLUCEMIA (MNEMOTÉCNICA = HOBBIES)
Hipoglucemiantes orales: sulfonilureas, meglitinidas
Otros: quinina, fruta no madura de *Blighia sapida*
Beta-**b**loqueantes
Insulina
Etanol
Salicilatos (tardío)
HIPERGLUCEMIA
Salicilatos (al inicio)
Bloqueantes de los canales de calcio
Cafeína
HIPOCALCEMIA
Etilenglicol
Flúor
RABDOMIÓLISIS
Síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico
Estatinas
Setas *(Tricholoma equestre)*
Cualquier tóxico que provoque una inmovilización prolongada (p. ej., opiáceos, antipsicóticos) o una actividad muscular excesiva o convulsiones (p. ej., simpaticomiméticos)
SUSTANCIAS RADIOPACAS EN RUV
Carbonato cálcico, hidrato de cloral
Metales pesados (plomo, zinc, bario, arsénico, litio, bismuto)
Hierro
Fenotiazinas
Play-Doh, clorato potásico
Comprimidos con recubrimiento entérico
Empastes dentales, envases de droga

RUV, radiografía de riñón-uréter-vejiga.

Tabla 63-6 Hallazgos electrocardiográficos en intoxicaciones

PROLONGACIÓN DEL INTERVALO PR
Digoxina
Litio
PROLONGACIÓN DEL QRS
Antidepresivos tricíclicos
Bupropión, venlafaxina (raro)
Carbamazepina
Cloroquina, hidroxicloroquina
Cocaína
Difenhidramina
Fenotiazinas
Glucósidos cardíacos
Lamotrigina
Propoxifeno
Propranolol
Quinidina, quinina, procainamida, disopiramida
PROLONGACIÓN DEL QTc*
Amiodarona
Antipsicóticos (típicos y atípicos)
Arsénico
Cisaprida
Citalopram y otros ISRS
Claritromicina, eritromicina
Disopiramida, dofetilida, ibutilida
Fenotiazinas
Fluconazol, ketoconazol, itraconazol
Metadona
Pentamidina
Sotalol

*Es una lista seleccionada de tóxicos importantes, pero hay otros fármacos que también se asocian a prolongación del QTc.
ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

la intoxicación y pueden llegar a determinar si los niños pueden ser controlados de forma segura en su domicilio o si deben ser remitidos a urgencias para una valoración y cuidados adicionales. Un 90% de las exposiciones en niños menores de 6 años que se comunican a los centros de intoxicaciones se tratan en el domicilio. La American Academy of Clinical Toxicology ha generado unas declaraciones de consenso para el tratamiento extrahospitalario de las intoxicaciones frecuentes (p. ej., paracetamol, hierro, antagonistas del calcio) que sirven como guía para las recomendaciones de los centros toxicológicos respecto a qué pacientes se deben derivar a urgencias. Hasta un tercio de las llamadas a los centros toxicológicos tienen que ver con pacientes hospitalizados.

CUIDADOS DE SOPORTE

Se debe prestar atención al ABC de la vía aérea, respiración *(breathing)* y circulación; se debería tener un umbral bajo para el tratamiento agresivo de la vía aérea de un paciente intoxicado porque éste tiene tendencia a entrar con rapidez en coma. De hecho, la intubación endotraqueal es con frecuencia la única intervención importante necesaria en muchos pacientes intoxicados, sobre todo los que han tomado neurolépticos. Un error importante se produce con el paciente taquipneico con unos campos pulmonares limpios a la exploración y saturación de oxígeno normal. Este tipo de paciente debería hacer al clínico sospechar que puede estar compensando una acidemia. Paralizar a este paciente e infraventilarlo puede resultar mortal. Si la intubación fuera absolutamente necesaria para proteger la vía aérea o porque el paciente se está agotando, una buena regla es ajustar los datos del respirador a la ventilación minuto del paciente antes de la intubación.

En los pacientes hipotensos se debería recordar que los pacientes no suelen estar hipovolémicos, pero están intoxicados y una reanimación agresiva con líquidos puede ocasionar una sobrecarga de líquidos. Si persiste la hipotensión tras administrar 1-2 bolos convencionales de cristaloides, será preferible la infusión de un vasopresor de acción directa como la noradrenalina o la adrenalina. Las arritmias se tratan de forma convencional, salvo las causadas por los fármacos que bloquean los canales rápidos de sodio del corazón, en los que se debe emplear tratamiento con bicarbonato sódico.

Las convulsiones se tratan principalmente con fármacos que potencian el complejo del ácido γ-aminobutírico, como benzodiazepinas o barbitúricos. Se deberían determinar las concentraciones de creatina cinasa en todos los pacientes encontrados inconscientes. El objetivo del tratamiento de soporte es mantener las funciones vitales del paciente hasta que consiga eliminar la toxina.

Antídotos

Existen antídotos para relativamente pocas toxinas (v. tablas 63-7 y 63-8), pero un uso precoz y adecuado de un antídoto es un elemento clave del tratamiento del paciente intoxicado.

Descontaminación

La mayoría de las intoxicaciones en los niños se deben a una ingestión del tóxico, aunque el contacto también puede ocurrir por vía inhalatoria, dérmica y ocular. El objetivo de la descontaminación es reducir

booksmedicos.org

Tabla 63-7 Antídotos habituales para intoxicaciones

TÓXICO	ANTÍDOTO	DOSIS	VÍA	EFECTOS ADVERSOS, ADVERTENCIAS, COMENTARIOS
Anticolinérgicos	Fisostigmina	0,02 mg/kg durante 5 min; se puede repetir cada 5-10 min hasta un máximo de 2 mg	i.v./i.m.	Bradicardia, convulsiones, broncoespasmo *Nota:* no administrar si se aprecian retrasos en la conducción en el ECG
Antidepresivos tricíclicos	Bicarbonato sódico	Bolos de 1-2 mEq/kg; bolos repetidos según demanda para mantener QRS <110 ms	i.v.	Indicaciones: ensanchamiento del QRS (>100 ms); inestabilidad hemodinámica; monitorización del potasio
Benzodiazepinas	Flumazenilo	0,2 mg durante 30 s; si la respuesta es inadecuada, repetir cada 1 min hasta un máximo de 1 mg	i.v.	Agitación, convulsiones; no utilizar para intoxicaciones de causa desconocida
β-bloqueantes	Glucagón	0,15 mg/kg en bolo seguido de una infusión de 0,05-0,15 mg/kg/h	i.v.	Hiperglucemia, vómitos
Bloqueantes de los canales de calcio	Insulina	1 U/kg en bolo seguido de una infusión de 0,5-1 U/kg/h	i.v.	Hipoglucemia Monitorización estrecha de potasio y glucosa en sangre
	Sales de calcio	La dosis depende de la sal de calcio específica	i.v.	
Cianuro	Kit para cianuro:			
	Nitrato de amilo	1 ampolla rompible; inhalar 30 s de cada min	Inhalación	Metahemoglobinemia
	Nitrato sódico	0,33 ml/kg de la solución al 3% si los niveles de hemoglobina no se conocen; en otros casos, basándose en las tablas del producto	i.v.	Metahemoglobinemia Hipotensión
	Tiosulfato sódico	1,6 ml/kg de la solución al 25%; puede repetirse cada 30-60 min hasta un máximo de 50 ml	i.v.	Si se induce metahemoglobinemia está contraindicado; considerar sólo la utilización del tiosulfato del kit
	Hidroxicobalamina	70 mg/kg (adultos: 5 g) administrados durante 15 min	i.v.	Rubor/eritema, náuseas, exantema, cambios en la coloración de la orina, hipertensión, cefalea
Digoxina	Fragmentos Fab de anticuerpos específicos antidigoxina	1 vial se une a 0,6 mg del glucósido digitálico; n.° de viales = concentración de digital × peso en kg/100	i.v.	Reacciones alérgicas (raro), reaparición de la enfermedad tratada con el glucósido digitálico
Etilenglicol, metanol	Fomepizol	15 mg/kg de carga; 10 mg/kg cada12 h × 4 dosis; 15 mg/kg cada 12 h hasta que los niveles de EG sean <20 mg/dl	i.v.	Infundir lentamente durante 30 min Si no se dispone de fomepizol, tratar con etanol oral (40%)
Hierro	Deferoxamina	Infusión de 5-15 mg/kg/h (máx., 6 g/24 h)	i.v.	Hipotensión (minimizada evitando un ritmo rápido de la infusión)
Isoniazida (INH)	Piridoxina	Dosis empírica: 70 mg/kg (dosis máxima = 5 g) Si se conoce la dosis ingerida: 1 g por gramo de INH	i.v.	También puede usarse para las intoxicaciones por setas *Gyromitra*
Metahemoglobinemia	Azul de metileno, solución al 1%	0,1-0,2 ml/kg (1-2 mg/kg) durante 5-10 min; puede repetirse cada 30-60 min	i.v.	Vómitos, cefalea, mareos, discoloración azul de la orina
Monóxido de carbono	Oxígeno	FiO_2 al 100% a través de una mascarilla con reservorio (o TE si intubado)	Inhalación	Algunos pacientes pueden beneficiarse de una cámara hiperbárica de oxígeno (v. texto)
Opiáceos	Naloxona	0,01-0,1 mg/kg; adolescentes/adultos: 0,4-2 mg, puede repetirse según se precise; puede administrarse en infusión continua	i.v.	Síntomas de abstinencia aguda si se administra a pacientes adictos También puede ser útil para las intoxicaciones por clonidina (respuesta variable)
Organofosforados	Atropina	0,05-0,1 mg/kg repetidos cada 5-10 min según se precise	i.v./TE	Taquicardia, sequedad oral, visión borrosa, retención urinaria
	Pralidoxima (2-PAM)	25-50 mg/kg durante 5-10 min (máximo 200 mg/min); puede repetirse tras 1-2 h, entonces cada 10-12 h según se precise	i.v./i.m.	Náuseas, mareos, cefalea, taquicardia, rigidez muscular, broncoespasmo (con la administración rápida)
Paracetamol	*N*-acetilcisteína	140 mg/kg de carga, seguido de 70 mg/kg cada 4 h	v.o.	Vómitos (pautas en función del paciente)
	N-acetilcisteína	150 mg/kg durante 1 h, seguido de 50 mg/kg durante 4 h, seguido de 100 mg/kg durante 16 h	i.v.	Reacciones anafilácticas (sobre todo con la dosis de carga) (A veces se recomiendan dosis mayores en función del nivel de paracetamol y del grado de lesión)

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 63-7 Antídotos habituales para intoxicaciones *(cont.)*

TÓXICO	ANTÍDOTO	DOSIS	VÍA	EFECTOS ADVERSOS, ADVERTENCIAS, COMENTARIOS
Plomo y otros metales pesados (p. ej., arsénico, mercurio inorgánico)	Ácido dimercaptosuccínico (DMSA)	10 mg/kg/dosis cada 8 h × 5 días, entonces 10 mg/kg cada 12 h × 14 días	v.o.	Vómitos, elevación de transaminasas, exantemas
	BAL (dimercaprol)	3-5 mg/kg/dosis cada 4 h, durante el primer día; las siguientes dosis dependen del tóxico	i.m. profunda	Dolor local en el sitio de inyección y abscesos estériles, vómitos, fiebre, salivación, nefrotoxicidad *Advertencia:* preparado en aceite de cacahuete; contraindicado en pacientes con alergia al cacahuete
	EDTA disódico cálcico	35-50 mg/kg/día × 5 días; puede administrarse como una infusión continua o dividida en 2 dosis/día	i.v.	Vómitos, fiebre, hipertensión, artralgias, reacciones alérgicas, inflamación local, nefrotoxicidad (mantener una adecuada hidratación, monitorizar AO y función renal)
Salicilatos	Bicarbonato sódico	Bolos de 1-2 mEq/kg seguidos de una infusión continua	i.v.	Monitorización estrecha del potasio y reponer si fuera necesario Objetivo pH urinario 7,5-8,0
Sulfonilureas	Octreótido y dextrosa	1-2 μg/kg/dosis (adultos 50-100 μg) cada 6-8 h	i.v./s.c.	

AO, análisis de orina; BAL, antilewisita británica o dimercaprol; ECG, electrocardiograma; EDTA, ácido etilendiaminotetraacético; EG, etilenglicol; máx., máximo; TE, tubo endotraqueal.

Tabla 63-8 Antídotos adicionales

ANTÍDOTOS	TOXINA O VENENO
Antiveneno *Latrodectus*	Araña viuda negra
Antitoxina botulínica	Toxina botulínica
Insulina y glucosa	Bloqueantes de los canales de calcio
Difenhidramina y/o benztropina	Reacciones distónicas
Sales de calcio	Flúor, bloqueantes de los canales de calcio
Protamina	Heparina
Ácido folínico	Metotrexato, trimetoprima, pirimetamina
Anticuerpos Fab específicos para crótalos	Envenenamiento por serpiente de cascabel
Bicarbonato sódico	Bloqueantes de los canales de sodio (antidepresivos tricíclicos, antiarrítmicos de clase I)

al mínimo la absorción de la sustancia tóxica. El método específico empleado depende de las propiedades del tóxico y de la vía de exposición. Independientemente del método de descontaminación utilizado, la eficacia de la intervención disminuye al aumentar el tiempo desde la exposición. *La descontaminación no debe emplearse de forma rutinaria para todos los pacientes intoxicados.* En lugar de eso, se deben tomar decisiones sobre la utilidad de la descontaminación para cada paciente con precaución, y se deben considerar la toxicidad y las propiedades farmacológicas de la exposición al tóxico, la vía de contacto, el tiempo transcurrido desde la intoxicación y sopesar los riesgos y los beneficios del método de descontaminación.

La descontaminación dérmica y ocular comienza con la retirada de toda la ropa y partículas contaminadas, seguida por el lavado de la zona afectada con agua tibia o suero salino fisiológico. Los médicos responsables del tratamiento deben usar un equipo de protección adecuado cuando realizan esta irrigación. Se recomienda lavar un mínimo de 10-20 minutos para la mayoría de las exposiciones a tóxicos, aunque algunos productos químicos (p. ej., corrosivos alcalinos) requieren períodos de lavado mucho más largos. La descontaminación dérmica, especialmente después de la exposición a agentes adherentes o lipófilos (p. ej., organofosforados), debe incluir una limpieza a fondo con agua y jabón. El agua *no* debe usarse para la descontaminación después de la exposición a agentes altamente reactivos, como sodio elemental, fósforo, óxido de calcio y tetracloruro de titanio. Después de una exposición por vía inhalatoria, la descontaminación consiste en trasladar al paciente al aire fresco y administrar oxígeno si está indicado.

La descontaminación gastrointestinal (GI) es un tema controvertido entre los toxicólogos. *Las estrategias de descontaminación gastrointestinal tienen mayor posibilidad de ser efectivas en la primera hora después de una ingestión aguda.* La absorción gastrointestinal puede retrasarse después de ingerir agentes que enlentecen la motilidad gastrointestinal (medicamentos anticolinérgicos, opiáceos), ingestiones masivas de pastillas, preparaciones de liberación sostenida y la ingestión de agentes que pueden formar bezoares farmacológicos (p. ej., salicilatos con cubierta entérica). Por tanto, la descontaminación gastrointestinal más de 1 hora después de la ingestión puede considerarse en pacientes que ingieran sustancias tóxicas con estas propiedades. Incluso un inicio rápido de la descontaminación digestiva con carbón activado consigue como máximo unir un 30% de la sustancia ingerida. La descontaminación gastrointestinal nunca debería sustituir a un cuidado de soporte excelente y no se debería utilizar en pacientes inestables o con vómitos persistentes. Los métodos de descontaminación gastrointestinal descritos son la inducción del vómito con jarabe de ipecacuana, el lavado gástrico, los catárticos, el carbón activado y el lavado intestinal total (LIT). De ellos, sólo el carbón activado y el LIT pueden obtener un beneficio clínico.

Jarabe de ipecacuana

El jarabe de ipecacuana contiene 2 alcaloides eméticos que actúan tanto en el sistema nervioso central (SNC) como localmente en el tracto GI para provocar el vómito. En la década de 1960, la Academia Americana de Pediatría presionó para lograr la disponibilidad de la ipecacuana sin receta médica y en la década de 1980 recomendó que se diese la ipecacuana a los padres en la revisión del niño sano de los 6 meses, junto con un documento sobre estrategias de prevención de intoxicaciones. Desde ese momento, los estudios no han podido demostrar un impacto clínico significativo del uso de ipecacuana y han documentado múltiples efectos adversos con su uso.

Después de una revisión de la evidencia y la evaluación de los riesgos y beneficios del uso de la ipecacuana, la American Academy of Pediatrics, la American Academy of Clinical Toxicology y la American Association

booksmedicos.org

of Poison Control Centers han publicado recomendaciones que sugieren **abandonar el uso del jarabe de ipecacuana.**

Lavado gástrico

El lavado gástrico consiste en colocar una sonda en el estómago para aspirar el contenido, seguido de un lavado con alícuotas de líquido, normalmente agua o un suero salino fisiológico. Aunque el lavado gástrico se ha utilizado de forma rutinaria durante muchos años, los datos objetivos no muestran ni apoyan una eficacia clínicamente significativa. Esto es así en los niños, en los que solamente pueden usarse sondas de pequeño diámetro. El lavado lleva mucho tiempo, es doloroso y puede inducir bradicardia a través de una respuesta vagal a la colocación de la sonda. Puede retrasar la administración de un tratamiento más definitivo (carbón activado) y, en las mejores circunstancias, sólo elimina una fracción del contenido gástrico. *Por tanto, en la mayoría de las situaciones clínicas, no se recomienda el uso del lavado gástrico.*

Dosis única de carbón activado

Se considera al carbón activado como el método de descontaminación potencialmente más útil, aunque los datos clínicos que respaldan esta afirmación son limitados. El carbón se «activa» a través de su calentamiento a temperaturas extremas, creando una extensa red de poros que proporciona una gran superficie de adsorción. Muchos tóxicos, pero no todos, son adsorbidos en su superficie, evitando así su absorción por el tracto GI. *Hay más probabilidad de que el carbón activado sea eficaz cuando se administra dentro de la primera hora tras la ingestión.* Las moléculas cargadas (como los metales pesados, el hierro, el litio) y los líquidos no se unen bien al carbón activado (tabla 63-9). También debe evitarse la administración de carbón activado después de la ingestión de cáusticos, debido a que la presencia del carbón puede impedir una evaluación endoscópica posterior. Puede estar indicado repetir la dosis de carbón activado en los casos de ingestión de un producto de liberación prolongada o, con más frecuencia, en las intoxicaciones importantes por salicilatos como consecuencia de un patrón de absorción tardío y errático.

La dosis de carbón activado es de 1 g/kg en niños o de 50-100 g en adolescentes y adultos. Antes de la administración del carbón, se *debe* asegurar que la vía respiratoria del paciente está intacta o protegida y que la exploración abdominal es normal. En adolescentes o niños conscientes que no colaboran y se niegan a beberse el carbón activado, no resulta muy útil forzarlos a ingerirlo a través de una sonda nasogástrica (puede ocasionar morbilidad), por lo que esta práctica debería evitarse. Aproximadamente el 20% de los niños vomitan después de recibir una dosis de carbón, lo que subraya la importancia de una vía aérea intacta y evita la administración de carbón activado después de la ingestión de sustancias que son particularmente tóxicas cuando se aspiran (p. ej., hidrocarburos). Si el carbón se administra a través de una sonda nasogástrica en el paciente intubado, debe verificarse la colocación de la sonda antes de administrar el carbón activado, ya que la instilación de carbón dentro de los pulmones puede ocasionar unos efectos desastrosos. Otro efecto secundario frecuente del carbón activado es el estreñimiento; y en casos extremos se han comunicado perforaciones intestinales.

En los niños pequeños, los médicos pueden tratar de mejorar la palatabilidad mediante la adición de aromas (chocolate o jarabe de cereza) o administrando la mezcla sobre helado. Se han usado catárticos (sulfato de sorbitol, magnesio, citrato de magnesio) asociados con el carbón activado para evitar el estreñimiento y acelerar la evacuación del complejo carbón-tóxico. No hay evidencia que demuestre su valor y hay numerosos informes de los efectos adversos de estos purgantes. Los catárticos deben utilizarse con precaución en niños pequeños y nunca deben usarse en dosis múltiples debido al riesgo de deshidratación y desequilibrio electrolítico.

Lavado intestinal total

El LIT consiste en la administración de grandes volúmenes (35 ml/kg/h en niños o 1-2 l/h en adolescentes) de una solución electrolítica equilibrada de polietilenglicol para «limpiar» todo el tracto GI. Esta técnica puede tener un cierto éxito después de la ingestión de sustancias de absorción lenta (preparaciones de liberación sostenida), sustancias no adsorbidas por el carbón (p. ej., litio, hierro), parches transdérmicos y paquetes de droga. El LIT puede combinarse con el uso de carbón activado, si es apropiado (portadores de cocaína o heroína). En los niños, el LIT es la forma más útil para descontaminar el intestino de un niño que tiene múltiples residuos de pintura con plomo en la radiografía abdominal. Se debe prestar especial atención a la evaluación de la vía aérea y a la exploración abdominal antes de iniciar el LIT, que nunca se debería realizar en un paciente sin ruidos intestinales o que tenga signos de obstrucción o íleo o que no tenga una buena protección de la vía aérea. Teniendo en cuenta la velocidad de administración y el volumen necesario para limpiar el sistema, el LIT se administra habitualmente a través de una sonda nasogástrica. El LIT se mantiene hasta que el contenido rectal sea claro. Las complicaciones del LIT son vómitos, dolor abdominal y distensión abdominal. La formación de bezoares puede responder al LIT, pero puede requerir endoscopia o cirugía.

Tabla 63-9 Sustancias escasamente adsorbidas por el carbón activado

Alcoholes
Cáusticos: ácidos y alcalinos
Cianuro
Hidrocarburos
Hierro
Litio
Metales pesados (p. ej., plomo)

Facilitación de la eliminación

Aumentar la excreción sólo es útil para unos pocos tóxicos; en estos casos, la facilitación de la eliminación es una intervención que pude salvar vidas, ya que mejora la eliminación de un tóxico que ya se ha absorbido.

Alcalinización urinaria

Una molécula cargada, que es polar e hidrófila, no atraviesa con facilidad una membrana grasa. Éste es el mecanismo por el que alcalinizar la orina aumenta la eliminación de algunos fármacos que son ácidos débiles al formar partículas cargadas que son «atrapadas» dentro de los túbulos renales y, por tanto, excretadas. La alcalinización urinaria se logra con una infusión continua de bicarbonato de sodio por vía intravenosa, con el objetivo de un pH en orina de 7,5-8. La alcalinización de la orina es sobre todo útil en el tratamiento de la toxicidad por salicilatos y por metotrexato.

El pH sérico debe monitorizarse estrechamente porque un pH sérico de >7,55 es potencialmente peligroso para las funciones celulares. Otras complicaciones de la alcalinización urinaria son las alteraciones electrolíticas, como la hipopotasemia y la hipocalcemia. Este método para aumentar la eliminación está contraindicado en pacientes que no son capaces de tolerar los grandes volúmenes de fluidos necesarios para alcanzar la alcalinización, como los pacientes con insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, edema pulmonar o edema cerebral.

Hemodiálisis

Algunos fármacos o tóxicos son retirados por la diálisis en cantidades suficientes para justificar sus riesgos y dificultades. Los tóxicos que son susceptibles de diálisis tienen las siguientes propiedades: bajo volumen de distribución (<1 l/kg), bajo peso molecular, bajo grado de unión a proteínas y un alto grado de solubilidad en agua. Algunos ejemplos de tóxicos para los que la diálisis puede ser útil son el metanol, el etilenglicol, los salicilatos, la teofilina, el bromuro, el litio y, potencialmente, el ácido valproico. Además de aumentar la eliminación del tóxico, la hemodiálisis puede ser útil para corregir los graves trastornos electrolíticos y alteraciones ácido-base resultado de su ingestión (p. ej., acidosis láctica asociada a metformina).

Dosis múltiples de carbón activado

Aunque la administración de una sola dosis de carbón activado es un método de descontaminación, las dosis múltiples de carbón activa-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

do (DMCA) pueden ayudar a eliminar algunas toxinas. Las DMCA se administran típicamente como dosis de 0,5 g/kg cada 4-6 horas (durante 24 h o menos) y se mantienen hasta que se observa una mejoría clínica significativa, incluida una disminución satisfactoria de las concentraciones séricas de fármacos. Las DMCA fomentan la eliminación a través de dos mecanismos propuestos: interrupción de la recirculación enterohepática y «diálisis digestiva», que emplea la mucosa intestinal como membrana de diálisis y lleva las toxinas desde el torrente circulatorio al espacio intraluminal, donde se adsorben al carbón. La declaración de la American Academy of Clinical Toxicology/European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists recomienda usar las DMCA en el tratamiento de las ingestiones significativas de carbamazepina, dapsona, fenobarbital, quinina y teofilina. Igual que sucede con las dosis únicas de carbón activado, entre las contraindicaciones de las DMCA se incluyen la vía aérea no protegida y una exploración abdominal preocupante (íleo, distensión, signos peritoneales), de forma que *antes de administrar cada dosis* se debería realizar una exploración abdominal. Se puede administrar un catártico (como sorbitol) con la primera dosis, pero no con las siguientes ante el riesgo de deshidratación y trastornos electrolíticos. Aunque las DMCA reducen la concentración del tóxico con más rapidez que cuando éstas no se emplean, no se ha demostrado que influyan de forma significativa en el pronóstico.

Tratamiento de emulsión de Intralipid

Una intervención que puede salvar la vida de los pacientes es realizar infusiones de emulsiones de Intralipid como método para secuestrar los fármacos liposolubles y reducir la repercusión sobre los órganos diana. La experiencia inicial sobre esta intervención la han obtenido los anestesistas como fármaco para revertir la asistolia causada por una inyección intravenosa accidental de bupivacaína. Existen docenas de casos publicados que confirman una recuperación espectacular y rápida de los pacientes intoxicados que reciben una dosis de Intralipid. Usando el mismo compuesto de Intralipid al 20% empleado en la nutrición parenteral total, se administra una dosis en bolo de 1,5 ml/kg en 3 minutos, seguida de una infusión de 0,25 ml/kg/min hasta que se recupere el paciente o se haya infundido un total de 10 ml/kg. Los fármacos lipófilos (LogP >2), como los antagonistas del calcio (verapamilo y diltiazem) y los antidepresivos tricíclicos, pueden ligarse a las emulsiones de Intralipid.

ALGUNOS COMPUESTOS FRECUENTEMENTE IMPLICADOS EN LAS INTOXICACIONES PEDIÁTRICAS

Las plantas medicinales (v. cap. 64), las drogas de abuso (v. cap. 114) y los peligros ambientales para la salud (v. caps. 718-725) se exponen en otros capítulos.

Compuestos farmacéuticos

Analgésicos

Paracetamol. El paracetamol es el analgésico y antipirético más frecuentemente utilizado en pediatría. Está disponible en múltiples formulaciones, dosis y combinaciones. Como consecuencia, el paracetamol está presente habitualmente en las casas, donde puede ser ingerido accidentalmente por niños pequeños, tomado en sobredosis voluntarias por adolescentes y adultos o dosificado incorrectamente en todas las edades. La toxicidad por paracetamol sigue siendo la causa más frecuente de fallo hepático en EE.UU. y es la principal causa de muerte por intoxicación voluntaria en EE.UU.

Fisiopatología. La toxicidad por paracetamol está determinada por la formación de un metabolito intermedio altamente reactivo, la *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina. A dosis terapéuticas, sólo un pequeño porcentaje de la dosis (aproximadamente un 5%) es metabolizado por la enzima CYP2E1 del citocromo P450 hepático a *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina, que es entonces inmediatamente conjugado con glutatión para formar un conjugado de ácido mercaptúrico no tóxico. En sobredosis, las reservas de glutatión se ven desbordadas, y la NAPQI libre está disponible para combinarse con macromoléculas hepáticas y producir necrosis celular. Se considera tóxica una única dosis de paracetamol de >200 mg/kg en niños y de >7,5-10 g en adolescentes y adultos. La administración repetida de paracetamol a dosis supraterapéuticas (>90 mg/kg/día durante días consecutivos) puede provocar una lesión hepática o una insuficiencia hepática en algunos niños, especialmente si se asocian fiebre, deshidratación, malnutrición y otras enfermedades que puedan disminuir las reservas de glutatión.

Cualquier niño con el antecedente de una ingestión aguda de >200 mg/kg (poco frecuente en niños <6 años) o de una ingestión voluntaria de cualquier cantidad debe ser referido a un centro médico para su valoración clínica y la determinación de los niveles séricos de paracetamol.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Clásicamente se han descrito 4 etapas en las intoxicaciones por paracetamol (tabla 63-10). Los signos iniciales son inespecíficos (incluidas náuseas y vómitos) y pueden no aparecer. Por tanto, el diagnóstico de toxicidad por paracetamol no puede basarse sólo en los síntomas clínicos, sino que requiere la valoración en conjunto de la historia del paciente, los síntomas y los hallazgos analíticos.

Si se sospecha una ingestión tóxica, los niveles séricos de paracetamol deben medirse 4 horas después de la ingestión. Para pacientes que se presenten en urgencias >4 horas después de la ingestión, los niveles de paracetamol deben obtenerse tan pronto como sea posible. *Los niveles de paracetamol obtenidos <4 horas después de la ingestión, salvo que sean «no detectables», son difíciles de interpretar y no pueden ser utilizados para calcular la toxicidad potencial.* Otras importantes determinaciones analíticas basales son las transaminasas hepáticas, las pruebas de función renal y los parámetros de coagulación.

Tratamiento. Cuando se plantea el tratamiento de un paciente intoxicado o con sospecha de intoxicación por paracetamol y una vez valorado el ABC, resulta útil incluirlo en una de las cuatro categorías siguientes.

1. ***Profiláctico:*** por definición, estos pacientes presentan una aspartato aminotransferasa (GOT) normal. Si se conoce la concentración de paracetamol y la ingestión se ha producido en las 24 horas previas a la determinación de la misma, las decisiones terapéuticas se basan en que la concentración disminuya en el nomograma de Rumack-Matthew (fig. 63-1). Cualquier paciente con unos niveles séricos de paracetamol en el rango de toxicidad posible o probable según el nomograma de Rumack-Matthew debe ser tratado con *N*-acetilcisteína (NAC). Este nomograma sólo puede utilizarse para pacientes que se presentan en las primeras 24 horas tras una ingestión única de paracetamol *aguda* en la que se conoce el momento exacto de la ingestión. Si se recomienda tratamiento, deberían recibir *N*-acetilcisteína oral o i.v. durante 24 o 21 horas, respectivamente. Al final de este intervalo se debería

Tabla 63-10 Etapas clásicas en el curso clínico de la intoxicación por paracetamol

ETAPA	TIEMPO TRAS LA INGESTA	CARACTERÍSTICAS
I	0,5-24 horas	Anorexia, vómitos, malestar, Análisis típicamente normales, excepto por los niveles de paracetamol
II	24-48 horas	Resolución de los síntomas previos; sensibilidad a la palpación y dolor en el cuadrante abdominal superior derecho; elevación de las transaminasas hepáticas (aspartato aminotransferasa > alamina aminotransferasa), INR
III	3-5 días	Incremento máximo de las transaminasas; desarrollo de un fallo hepático; fallo multiorgánico; posible fallecimiento o inicio de la recuperación
IV	4 días-2 semanas	Resolución de las alteraciones de la función hepática La recuperación clínica precede a la recuperación histológica

booksmedicos.org

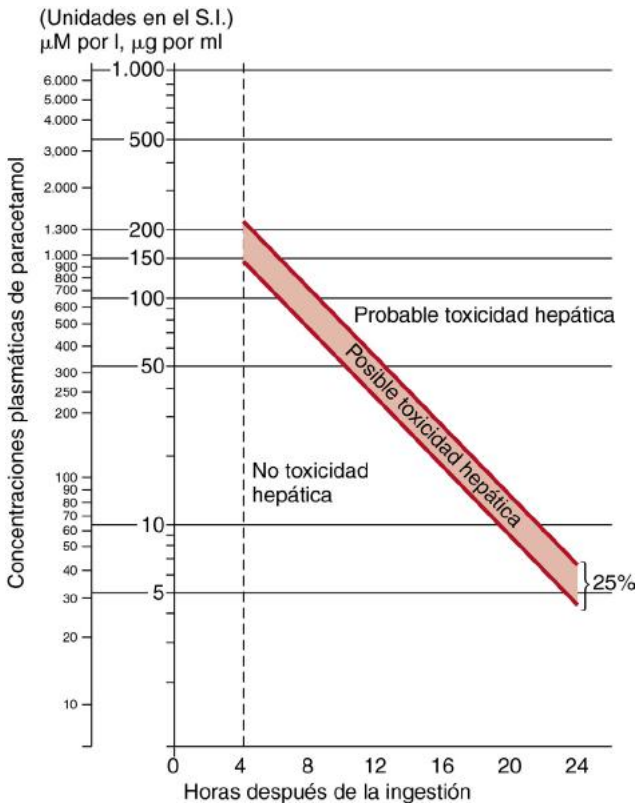

Figura 63-1 Nomograma de Rumack-Matthew para la intoxicación por paracetamol, una gráfica semilogarítmica de las concentraciones plasmáticas de paracetamol en función del tiempo. Precauciones para la utilización de esta gráfica: las coordenadas de tiempo se refieren al tiempo tras la ingestión, las concentraciones séricas obtenidas antes de 4 horas no son interpretables y la gráfica debe usarse sólo en relación con una ingestión aguda única con un tiempo conocido de ingestión. Este nomograma no es útil para las exposiciones crónicas o con tiempo desconocido de ingestión y debe usarse con precaución si se han ingerido otros productos que puedan enlentecer la motilidad gastrointestinal. La *línea sólida inferior* es la utilizada habitualmente en EE.UU. para definir toxicidad y tratar directamente; la *línea superior* es la que se utiliza en Europa. *(De Rumack BH, Hess AJ, editores: Poisindex, Denver, 1995, Micromedix. Adaptado de Rumack BH, Matthew H: Acetaminophen poisoning and toxicity,* Pediatrics *55:871-876, 1975.)*

medir de nuevo la concentración de GOT y paracetamol. Si la GOT es normal y el paracetamol deja de ser detectable, se puede suspender el tratamiento, pero si la GOT se eleva, entonces el paciente debe ser cambiado a la siguiente categoría de tratamiento (lesión). Si todavía persiste el paracetamol, el tratamiento se debería continuar hasta que su concentración sea indetectable. En un paciente con una concentración conocida de paracetamol, GOT normal y en el que se desconoce el momento de la ingestión, se debería mantener el tratamiento hasta que la concentración sea indetectable con transaminasas normales.

No se debe olvidar la importancia de iniciar el tratamiento con NAC i.v. u oral antes de que pasen 8 horas desde la ingestión. Ningún paciente que reciba NAC en las primeras 8 horas desde la sobredosis debería morir por una insuficiencia hepática, sea cual sea el volumen ingerido. Cuanto más tiempo se tarde en iniciar el tratamiento desde esas 8 horas, mayor será el riesgo de insuficiencia hepática aguda. Cualquier paciente que consulte por una sobredosis de paracetamol cerca de 8 horas antes o transcurrido más tiempo debería recibir tratamiento empírico con NAC mientras llegan los resultados analíticos.

2. ***Lesión hepática:*** los pacientes presentan evidencias de necrosis hepatocelular, que se manifiesta inicialmente con un incremento de las transaminasas hepáticas (primero aumenta la GOT y luego la alanina aminotransferasa), seguido de un incremento del INR. Cualquier paciente de esta categoría necesita tratamiento con NAC (i.v. u oral). Se sigue discutiendo cuándo se debe interrumpir el tratamiento en los pacientes que están bien a nivel clínico, pero en general las transaminasas y el INR deberían haber alcanzado valores máximos y disminuido hasta aproximarse a la normalidad (no es preciso que sean totalmente normales). La mayoría de los pacientes presentan el máximo de enzimas hepáticas a los 3-4 días de la ingestión.
3. ***Insuficiencia hepática aguda:*** se emplean los criterios del King's College para determinar qué pacientes deberían ser derivados para valoración de un trasplante hepático. Estos criterios incluyen acidemia (pH sérico <7,3) tras una reanimación adecuada con líquidos, coagulopatía (INR >6), disfunción renal (creatinina >3,4 mg/dl) y encefalopatía hepática grados III o IV (v. cap. 364). La concentración de ácido láctico sérico >3 mmol/l (tras la administración i.v. de líquidos) mejora la sensibilidad y especificidad de los criterios para predecir la muerte si no se realiza el trasplante hepático. El grado de elevación de las transaminasas no influye en este proceso de toma de decisiones.
4. ***Ingestas supraterapéuticas repetidas:*** el paracetamol es un fármaco con especial riesgo de sobredosis accidental por la ingestión de múltiples compuestos que lo contienen o sencillamente porque muchas personas creen que es seguro a cualquier dosis. La ingestión de cantidades significativamente superiores a las recomendadas diarias durante varios días se asocia a riesgo de daño hepático. Dado que en esta situación no resulta útil el nomograma de Rumack-Matthew, está indicado un manejo conservador de este cuadro. Si el paciente está asintomático, la GOT es normal y la concentración de paracetamol es <10 µg/ml, no estará indicado el tratamiento. Una GOT normal con una concentración elevada de paracetamol obliga a administrar dosis de NAC durante al menos el tiempo necesario para que se metabolice el fármaco siempre que la GOT siga normal. El incremento de GOT condiciona que el paciente se encuentre dentro de la categoría de «lesión hepática» comentada antes. Un paciente que presenta síntomas (dolor en el cuadrante superior derecho, vómitos, ictericia) debería recibir tratamiento empírico con NAC hasta que lleguen los resultados analíticos.

La NAC está disponible en forma oral e intravenosa, y ambas son igual de eficaces (v. tabla 63-7 para las pautas de dosificación de las formas orales e intravenosas). Se emplea la forma intravenosa en pacientes con vómitos incoercibles, aquéllos con evidencia de fallo hepático y en embarazadas. La NAC oral tiene un sabor y un olor desagradables y puede mezclarse en refrescos o zumos de frutas o administrarse a través de una sonda nasogástrica para mejorar la tolerabilidad del régimen oral. La administración de la NAC por vía intravenosa (como una solución estándar al 3% para evitar el exceso de agua libre, habitualmente en un glucosado al 5%), especialmente la dosis de carga inicial, está asociada en algunos pacientes con el desarrollo de reacciones anafilácticas (no mediadas por inmunoglobulina E [IgE]). Estas reacciones se tratan habitualmente parando la infusión, administrando difenhidramina, salbutamol y/o adrenalina, según se precise, y restaurando la infusión a un ritmo más lento una vez se han resuelto los síntomas. La NAC intravenosa se asocia también a una elevación leve en el INR medido (rango de 1,2-1,5). Sin embargo, las dosis i.v. aportan menos fármaco al hígado que las orales. En consecuencia, muchos toxicólogos recomiendan actualmente emplear compuestos i.v. en dosis más altas en pacientes con sobredosis importantes.

Las transaminasas, la función sintética y la función renal deben seguirse diariamente mientras los pacientes sean tratados con la NAC. Los pacientes con un empeoramiento de la función hepática o del estado clínico pueden requerir determinaciones analíticas más frecuentes. El abordaje individualizado es la norma a la hora de decidir la interrupción del tratamiento con NAC, para seleccionar quién debe ser derivado para valoración del trasplante, y con frecuencia también para determinar las dosis de NAC i.v. en pacientes con concentraciones de paracetamol muy elevadas o signos de daño significativo. Consultar con el centro toxicológico regional y con un toxicólogo médico puede facilitar la asistencia de estos pacientes y además contribuir a acortar el ingreso hospitalario y posiblemente mejorar el pronóstico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Salicilatos. La incidencia de la intoxicación por salicilatos en niños pequeños ha disminuido significativamente desde que el paracetamol y el ibuprofeno han sustituido a la aspirina como los analgésicos y antipiréticos más frecuentemente utilizados en pediatría. Sin embargo, los salicilatos continúan estando ampliamente disponibles, no sólo en productos que contengan aspirina sino también en medicaciones antidiarreicas, agentes tópicos (p. ej., queratolíticos, cremas deportivas), aceite de gaulteria y algunos productos de herbolario. El aceite de gaulteria contiene 5 g de salicilato en una cucharilla (5 ml), lo que implica que la ingestión de volúmenes muy pequeños de este producto puede causar una toxicidad grave.

Fisiopatología. Los salicilatos producen toxicidad interaccionando con una amplia variedad de procesos fisiológicos como la estimulación directa del centro respiratorio, el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, la inhibición del ciclo del ácido tricarboxílico y la estimulación de la glucólisis y la gluconeogénesis. Se considera como tóxica una dosis aguda de salicilatos >150 mg/kg. Una toxicidad más importante se ve después de ingestiones de >300 mg/kg y una toxicidad grave y potencialmente letal aparece tras ingestiones de >500 mg/kg.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Las ingestiones de salicilatos se clasifican como agudas o crónicas, y la toxicidad aguda es bastante más frecuente en pediatría. Los signos precoces de salicilismo agudo son náuseas, vómitos, diaforesis y acúfenos. La toxicidad moderada por salicilatos puede manifestarse como taquipnea e hiperpnea, taquicardia y alteración del estado mental. La taquicardia resulta en gran medida de las pérdidas insensibles originadas por los vómitos, la taquipnea, la diaforesis y el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. Por tanto, debe prestarse una especial atención al estado de la volemia y realizar una fluidoterapia enérgica en el paciente gravemente intoxicado. Los signos de toxicidad grave por salicilatos son hipertermia, coma y convulsiones. El salicilismo crónico puede tener una presentación más insidiosa y los pacientes pueden presentarse con una toxicidad notable con niveles de salicilatos significativamente más bajos que en la intoxicación aguda.

Clásicamente, los datos analíticos de los pacientes intoxicados por salicitatos muestran una alcalosis respiratoria y una acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado. En las fases precoces del salicilismo agudo predomina la alcalosis respiratoria, pero, conforme disminuye la estimulación respiratoria, el paciente empieza a tener más acidosis metabólica. Se ha descrito hiperglucemia (precoz) e hipoglucemia (tardía). También puede verse una alteración en los tiempos de coagulación y daño renal agudo, pero no son frecuentes.

Los niveles séricos de salicilatos deben monitorizarse estrechamente (inicialmente cada 2-3 horas) hasta que la tendencia sea descendente. La absorción de salicilatos en sobredosis es a menudo impredecible y errática, sobre todo si se trata de un producto con cubierta entérica, y los niveles pueden aumentar rápidamente hasta el rango de toxicidad muy elevada, incluso muchas horas después de la ingestión. El nomograma de Done es de poco valor y no debe utilizarse. Deben monitorizarse estrechamente el pH y los electrólitos en sangre y orina. Deben determinarse los niveles de paracetamol en todos los pacientes que han ingerido una sobredosis voluntaria de salicilatos, porque el paracetamol es frecuentemente ingerido de forma simultánea y porque a menudo la gente confunde o combina medicaciones analgésicas sin receta. La intoxicación por salicilatos puede provocar un edema pulmonar no cardiogénico; por tanto, se recomienda una radiografía de tórax en cualquier paciente con dificultad respiratoria.

Tratamiento. Para el paciente que acude pronto tras una ingestión aguda, el tratamiento inicial debe ser la descontaminación gástrica con carbón activado. Los comprimidos de salicilatos ocasionalmente forman concreciones llamadas bezoares, que deben sospecharse si las concentraciones séricas de salicilatos continúan aumentando muchas horas después de la ingestión o están persistentemente elevadas a pesar de un tratamiento adecuado. La descontaminación gástrica no suele ser útil en intoxicaciones crónicas.

La terapia inicial se centra en una fluidoterapia enérgica y el inicio inmediato de tratamiento con bicarbonato sódico en el paciente sintomático, incluso antes de obtener los niveles de salicilatos. Los niveles terapéuticos de salicilatos son 10-20 mg/dl, y los niveles >30 mg/dl precisan tratamiento.

El tratamiento principal de la toxicidad por salicilatos es la **alcalinización urinaria.** La alcalinización urinaria facilita la eliminación de salicilatos mediante la conversión de éstos a su forma ionizada, «atrapándola» en los túbulos renales y, por tanto, favoreciendo su eliminación. Además, manteniendo un pH sérico alcalémico se disminuye la penetración de los salicilatos en el SNC porque las partículas cargadas son menos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. La alcalinización se alcanza mediante la administración de una infusión de bicarbonato sódico de aproximadamente 1,5 veces las necesidades basales de líquidos. *El objetivo del tratamiento es un pH urinario de 7,5-8, un pH sérico de 7,45-7,55 y la disminución de los niveles de los salicilatos.* En general, el estado de los pacientes con intoxicación por ácido acetilsalicílico que tienen acidosis puede guardar una relación directa con el pH sérico del mismo. Cuanto menor es el pH, mayor será la cantidad relativa de salicilato en la forma no cargada/apolar y mayor el grado de penetración de la barrera hematoencefálica por el fármaco. También se debe prestar especial atención a los niveles de potasio sérico, porque la hipopotasemia dificulta la alcalinización de la orina. Es frecuente que las tiras reactivas de bicarbonato tengan añadido potasio. Pueden ser útiles múltiples dosis de carbón activado por la absorción tardía y a menudo errática del ácido acetilsalicílico. Se debería administrar glucosa parenteral a todos los pacientes con intoxicación por salicilatos que presenten una alteración del estado mental, dado que pueden presentar una hipoglucemia del SNC no identificada en las pruebas de glucemia en sangre periférica.

Puede ser necesaria la diálisis en los casos de toxicidad grave. Las indicaciones para la diálisis son las alteraciones acido-básicas graves (en concreto la acidosis grave y la acidemia), el aumento de las concentraciones de salicilatos a pesar de la descontaminación adecuada y de una correcta alcalinización de la orina, el edema pulmonar, el edema cerebral, las convulsiones y la insuficiencia renal. Siempre se deberían interpretar las concentraciones de salicilatos séricos en el contexto de la situación clínica del paciente, porque de forma aislada no indican claramente la necesidad de diálisis.

Ibuprofeno y otros antiinflamatorios no esteroideos. El ibuprofeno y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) están frecuentemente implicados en sobredosis accidentales y voluntarias debido a su gran disponibilidad y a su uso habitual como analgésicos y antipiréticos. Afortunadamente, son raros los efectos graves por una sobredosis de AINE debido a su amplio índice terapéutico.

Fisiopatología. Los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición reversible de la actividad de la ciclooxigenasa (COX), la principal enzima responsable de la biosíntesis de prostaglandinas. A dosis terapéuticas, los efectos adversos son irritación GI, disminución del flujo sanguíneo renal y alteraciones plaquetarias. En un intento por minimizar estos efectos adversos, se han desarrollado análogos de AINE que son más específicos para la forma inducible de la COX (la isoforma COX-2) que para la forma constitutiva, COX-1. Sin embargo, la sobredosis de los inhibidores más selectivos de la COX-2 (p. ej., celecoxib) se trata de la misma forma que la sobredosis de inhibidores menos específicos de la COX (p. ej., ibuprofeno) porque, a mayores dosis, los fármacos selectivos para la COX-2 pierden su inhibición selectiva.

El ibuprofeno, el principal AINE usado en pediatría, se tolera bien, incluso en sobredosis. En niños, las dosis agudas de <200 mg/kg rara vez causan toxicidad, pero las ingestiones de >400 mg/kg pueden producir efectos graves, como alteración del estado mental y acidosis metabólica.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Los síntomas se desarrollan habitualmente en las primeras 4-6 horas tras la ingestión y se resuelven en 24 horas. Si aparece toxicidad, se manifiesta como náuseas, vómitos y dolor abdominal. Aunque se han descrito hemorragias GI y úlceras con el uso crónico, son raras en el contexto de la ingestión aguda. Después de ingestiones masivas, los pacientes pueden desarrollar una marcada depresión del SNC, acidosis metabólica con un hiato aniónico aumentado, insuficiencia renal y (raras veces) depresión respiratoria. También se han descrito convulsiones, especialmente tras sobredosis de ácido mefenámico. Los niveles específicos de cada fármaco no están fácilmente disponibles ni proporcionan información acerca de las decisiones terapéuticas. Después de grandes ingestiones deben monitorizarse las pruebas de función renal, el equilibrio ácido-base, el hemograma y los tiempos de coagulación. Debe descartarse la ingestión

booksmedicos.org

simultánea de otras sustancias, especialmente el paracetamol, después de cualquier ingestión voluntaria de salicilatos.

Tratamiento. El tratamiento principal para la intoxicación por AINE es un buen tratamiento de soporte, que incluya el uso de antieméticos y antiácidos según se precise. Debe considerarse la descontaminación gástrica con carbón activado si el paciente acude en las primeras 1-2 horas después de una ingestión potencialmente tóxica. No hay un antídoto específico para esta clase de fármacos. Dado el alto grado de unión a proteínas y el patrón de excreción de los AINE, ninguna de las modalidades usadas para facilitar la eliminación son particularmente útiles en el tratamiento de estas sobredosis. A diferencia de la intoxicación por salicilatos, la alcalinización urinaria no es útil para las intoxicaciones por AINE. Debe ingresarse a los pacientes que desarrollan signos clínicos de toxicidad importante para observación y un tratamiento de soporte continuado. Los pacientes que permanecen asintomáticos durante 4-6 horas después de la ingestión pueden recibir el alta.

Opiáceos orales. Los opiáceos son una clase de fármacos con frecuentes conductas de abuso (v. cap. 114), tanto en la forma intravenosa como en la forma oral. Dos opiáceos orales específicos, la buprenorfina y la metadona, merecen una mención especial dado su potencial para una toxicidad letal en niños pequeños con la ingestión de tan sólo 1 comprimido. Ambos fármacos se utilizan principalmente en el tratamiento de la dependencia a opiáceos, aunque la buprenorfina es el fármaco de elección. La metadona también se utiliza de forma generalizada en el tratamiento del dolor crónico, lo que implica que se pueden hacer recetas para varios días. Ambos fármacos están fácilmente disponibles para su adquisición ilegal y su potencial abuso. Los dos fármacos tienen un gran riesgo de toxicidad para los niños pequeños, sobre todo la buprenorfina, dado que tiene una semivida prolongada y una elevada potencia.

Fisiopatología. La metadona es un opiáceo sintético lipofílico con un efecto agonista potente a nivel de los receptores μ, lo que da lugar tanto a los efectos analgésicos deseados como a los efectos adversos no deseados como sedación, depresión respiratoria y alteración de la motilidad GI. Se piensa que la metadona provoca una prolongación del intervalo QTc a través de interacciones con los canales rectificadores de potasio codificados por hERG (del inglés *human ether-a-go-go-related gene*). La metadona tiene una semivida de >25 horas, que puede extenderse hasta >50 horas en las sobredosis.

La buprenorfina es un opiáceo potente con una acción agonista parcial a nivel de los receptores opioides μ y un antagonismo débil a nivel de los receptores opioides κ. La naloxona tiene una pobre biodisponibilidad oral, pero se asocia con la buprenorfina para disuadir de su uso intravenoso, que puede precipitar un síndrome de abstinencia. La buprenorfina/naloxona está formulada para su administración bucal o sublingual; como consecuencia, los niños pequeños pueden absorber cantidades importantes del fármaco incluso al chupar el comprimido. La buprenorfina tiene una semivida de 37 horas.

Manifestaciones clínicas y analíticas. En niños, las ingestiones de metadona y buprenorfina pueden manifestarse con el síndrome opiáceo clásico de depresión respiratoria, sedación y miosis. Pueden aparecer signos de toxicidad más grave como bradicardia, hipotensión e hipotermia. Incluso a dosis terapéuticas, la metadona se asocia con prolongación del intervalo QTc y con riesgo de *torsades de pointes*. En consecuencia, se debe realizar un ECG en la evaluación inicial tras una ingesta de metadona o cualquier opiáceo desconocido. Ninguno de los fármacos se detecta en las pruebas de detección rápida en orina habituales, aunque algunos centros disponen de una prueba en orina específica para la detección de metadona. Se pueden medir los niveles de ambos fármacos, aunque rara vez se determinan en la práctica clínica y esto es de poca ayuda en la fase aguda. Una excepción pueden ser los casos con sospecha de negligencia o abuso, en los que debe enviarse una muestra de orina para una cromatografía de gases/espectroscopia de masas, la prueba de referencia legal, para confirmar y documentar la presencia del fármaco.

Tratamiento. Los pacientes con una importante depresión respiratoria o depresión del SNC deben ser tratados con el antídoto de los opiáceos, la naloxona (v. tabla 63-7). En los pacientes pediátricos que no reciben opiáceos de forma crónica, debe usarse una dosis de 0,1 mg/kg (máx., 2 mg/dosis). En cambio, los pacientes dependientes de opiáceos deben ser tratados con una dosis inicial menor (0,01 mg/kg), que puede repetirse según sea necesario hasta alcanzar la respuesta clínica deseada, esperando evitar la inducción de un síndrome de abstinencia. Debido a que la semivida de la metadona y la buprenorfina es mayor que la de la naloxona, los pacientes pueden necesitar múltiples dosis de naloxona. Estos pacientes pueden beneficiarse de una infusión continua de naloxona, habitualmente iniciada a 2/3 de la dosis de reversión/hora y posteriormente ajustada para mantener una frecuencia respiratoria y un nivel de consciencia adecuados. En los pacientes que han ingerido metadona se debe realizar una monitorización cardíaca y ECG seriados para vigilar la aparición de un intervalo QTc prolongado. Si el paciente desarrolla un QTc prolongado, el tratamiento consiste en una monitorización cardíaca estrecha, en la reposición de electrólitos (potasio, calcio y magnesio) y en tener magnesio y un desfibrilador disponibles por si el paciente desarrolla *torsades de pointes*.

Dado el potencial para una toxicidad clínicamente importante y prolongada, cualquier niño que haya ingerido metadona, incluso estando asintomático, debe ser ingresado en el hospital para observación durante al menos 24 horas. Algunos expertos recomiendan un enfoque similar para el manejo de las ingestiones de buprenorfina, incluso en el paciente asintomático. Cuando se adquiera más experiencia con las intoxicaciones pediátricas por buprenorfina/naloxona, algunos pacientes que permanezcan absolutamente asintomáticos durante 6-8 horas tras la ingestión y *tengan un entorno social estable* pueden ser candidatos para ser dados de alta antes. Mientras tanto, estos casos deben ser comentados con un centro toxicológico o un toxicólogo antes de tomar una decisión.

Fármacos cardiovasculares

Bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos. Los β-bloqueantes inhiben competitivamente la acción de las catecolaminas a nivel del receptor β. Los β-bloqueantes se usan para el tratamiento de numerosas enfermedades, como hipertensión, enfermedad arterial coronaria, taquiarritmias, trastornos por ansiedad, migrañas, temblor esencial e hipertiroidismo. Debido a su lipofilidad y al bloqueo de los canales rápidos de sodio, el propranolol se considera como el más tóxico entre todos los β-bloqueantes. Las sobredosis por los β-bloqueantes hidrosolubles (p. ej., atenolol) están asociadas con síntomas más leves.

Fisiopatología. En sobredosis, los β-bloqueantes producen un efecto cronotrópico e inotrópico negativo además de disminuir la velocidad de conducción a través del nodo auriculoventricular. Clínicamente, estos efectos se manifiestan como bradicardia, hipotensión y bloqueo cardíaco. Los pacientes con hiperreactividad bronquial pueden experimentar un broncoespasmo debido al bloqueo de la broncodilatación mediada por los receptores β_2. Los bloqueantes β_2 interfieren en la glucogenólisis y la gluconeogénesis, lo que puede provocar en ocasiones una hipoglucemia, especialmente en pacientes con escasas reservas de glucógeno (p. ej., niños pequeños).

Manifestaciones clínicas y analíticas. La toxicidad se desarrolla habitualmente en las 6 primeras horas tras la ingestión, aunque puede retrasarse en el caso del sotalol o de preparados de liberación sostenida. Las manifestaciones más características de la intoxicación grave son la bradicardia y la hipotensión. Los agentes lipofílicos, como el propranolol, pueden entrar en el SNC y originar alteraciones del estado mental, coma y convulsiones. La sobredosis de β-bloqueantes con propiedades estabilizadoras de membrana (p. ej., propranolol) puede causar ensanchamiento del intervalo QRS y arritmias ventriculares.

La evaluación tras la sobredosis de β-bloqueantes debe incluir un ECG, frecuentes revaloraciones del estado hemodinámico y determinación de la glucemia. Los niveles séricos de los β-bloqueantes no están fácilmente disponibles en la práctica clínica habitual y no son útiles en el manejo del paciente intoxicado.

Tratamiento. Además del tratamiento de soporte y la descontaminación GI si está indicada, el glucagón es el antídoto de elección para la intoxicación por β-bloqueantes (v. tabla 63-7). El glucagón estimula la adenilciclasa e incrementa los niveles de adenosina monofosfato cíclico independiente del receptor β. El glucagón es habitualmente administrado en forma de bolo y, si es efectivo, seguido de una infusión continua. Sin embargo, en la práctica la eficacia del glucagón es a menudo marginal y se ve limitada por sus efectos proeméticos, sobre todo en las dosis que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

se necesitan típicamente. Otras intervenciones potencialmente útiles son la atropina, el calcio, los vasopresores y altas dosis de insulina. Las convulsiones se controlan con benzodiazepinas y el ensanchamiento del QRS debe tratarse con bicarbonato sódico. Los niños que ingieren 1 o 2 comprimidos de β-bloqueantes hidrosolubles tienen poca probabilidad de desarrollar toxicidad y habitualmente pueden recibir el alta si permanecen asintomáticos después de 6 horas de observación. Los niños que ingieren productos de liberación sostenida, agentes altamente liposolubles y sotalol pueden necesitar mayores períodos de observación antes de ser dados de alta con seguridad. Cualquier niño con síntomas debe ingresarse para monitorización y realizar un tratamiento dirigido.

Bloqueantes de los canales de calcio. Los bloqueantes de los canales de calcio (BCC) se usan para numerosas indicaciones terapéuticas y pueden causar toxicidad grave, incluso tras ingestiones exploratorias. Los agentes específicos son el verapamilo, el diltiazem y las dihidropiridinas (p. ej., el amlodipino y el nifedipino). De éstos, el diltiazem y el verapamilo son los más peligrosos en sobredosis.

Fisiopatología. Los BCC antagonizan los canales de calcio de tipo L, inhibiendo el flujo de calcio hacia el miocardio y las células de músculo liso vascular. El verapamilo funciona principalmente enlenteciendo la inotropia y la cronotropia y no actúa a nivel de la resistencia vascular sistémica (RVS). El diltiazem tiene efectos sobre el corazón y la vasculatura periférica. Las dihidropiridinas reducen exclusivamente la RVS. El verapamilo y el diltiazem pueden reducir de forma significativa la contractilidad miocárdica y de la conducción y el diltiazem también disminuye la RVS. Por el contrario, las dihidropiridinas reducirán la RVS, lo que se traduce en vasodilatación y taquicardia refleja (aunque esta selectividad de receptor puede perderse en las sobredosis importantes). Dado que los canales de calcio de tipo L que se bloquean por los BCC también se encuentran en las células de los islotes pancreáticos, los pacientes que tienen una intoxicación significativa por estos fármacos presentarán siempre hiperglucemia.

Manifestaciones clínicas y analíticas. El inicio de los síntomas es habitualmente rápido tras la ingestión, aunque puede retrasarse en los productos de liberación sostenida. La sobredosis de BCC provoca hipotensión acompañada de bradicardia, un ritmo cardíaco normal o incluso taquicardia, dependiendo del fármaco. Una característica única de la sobredosis por BCC es que los pacientes muestran una marcada hipotensión con preservación de la conciencia.

La evaluación inicial debe incluir un ECG, una monitorización hemodinámica continua y estrecha y la determinación precoz de la glucemia. Tanto el valor absoluto del grado de hiperglucemia como el incremento porcentual de la glucemia se han correlacionado con la gravedad de la intoxicación por BCC en adultos. El desarrollo de hiperglucemia puede incluso preceder a la aparición de inestabilidad hemodinámica. Los niveles en sangre de BCC no están fácilmente disponibles y no son útiles para dirigir el tratamiento.

Tratamiento. Una vez se ha instaurado el tratamiento de soporte, la descontaminación GI debe iniciarse con carbón activado según corresponda. El LIT puede ser beneficioso en un paciente estable tras la ingestión de productos de liberación sostenida. El bloqueo de los canales de calcio en el músculo liso del tracto GI puede provocar una gran disminución de la motilidad; por tanto, cualquier forma de descontaminación intestinal debe realizarse tras exploraciones abdominales repetidas exhaustivas.

La administración de sales de calcio, por una vía i.v. periférica como gluconato cálcico o por una vía central como cloruro cálcico, ayuda a superar el bloqueo de los canales de calcio. *El tratamiento euglucémico con altas dosis de insulina se considera el antídoto de elección para la intoxicación por BCC.* Un bolo inicial de 1 U/kg de insulina regular se sigue de una infusión de 0,5-1 U/kg/h (v. tabla 63-6). El principal mecanismo de la euglucemia con dosis altas de insulina es mejorar la eficiencia metabólica de los corazones intoxicados que necesitan hidratos de carbono para obtener energía (en lugar de emplear los ácidos grasos libres habituales), pero tienen un nivel mínimo de insulina circulante. Se debe monitorizar la glucemia estrechamente y administrar glucosa para mantener la euglucemia, aunque esto último es rara vez necesario en el paciente gravemente intoxicado. Otros tratamientos son los bolos de líquidos intravenosos empleados con buen criterio y los vasopresores (a menudo en dosis muy elevadas). Los marcapasos cardíacos no suelen tener utilidad. El tratamiento con emulsión de lípidos (comentado antes) es una intervención que puede salvar la vida de los pacientes intoxicados con los BCC más liposolubles, verapamilo y diltiazem. En casos extremos, la bomba con balón intraaórtico o la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) pueden emplearse como posibles dispositivos de rescate. Dado el potencial para una toxicidad importante y a veces retardada en niños pequeños tras la ingestión de 1 o 2 comprimidos de BCC, se recomienda el ingreso hospitalario y la observación de estos pacientes durante 24 horas.

Clonidina. Aunque inicialmente diseñada para su uso como un antihipertensivo, las prescripciones de clonidina en la población pediátrica han aumentado enormemente debido a su eficacia en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, tics y otros trastornos del comportamiento. Con este aumento de su uso ha venido ligado un incremento significativo de las ingestiones pediátricas accidentales y los errores terapéuticos. La clonidina está disponible en forma de comprimidos y parches transdérmicos.

Fisiopatología. La clonidina, junto con el fármaco relacionado guanfacina, es un agonista central α_2 con un estrecho índice terapéutico. La acción agonista a nivel de los receptores α_2 centrales disminuye las descargas simpáticas, produciendo letargia, bradicardia, hipotensión y apnea. La toxicidad puede desarrollarse tras la ingesta de tan sólo 1 comprimido o después de chupar o tragar un parche transdérmico desechado. Incluso un parche transdérmico «usado» puede contener hasta un tercio o la mitad de la cantidad de fármaco original.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Las manifestaciones más frecuentes de intoxicación por clonidina son letargia, miosis y bradicardia. Puede verse hipotensión, depresión respiratoria y apnea en los casos más graves. Muy poco después de la ingestión, los pacientes pueden estar hipertensos por la acción agonista sobre los receptores α periféricos y la vasoconstricción resultante. Los síntomas se desarrollan relativamente pronto tras la ingestión y se resuelven habitualmente en las primeras 24 horas. Las concentraciones séricas de clonidina no están fácilmente disponibles y no son de utilidad clínica en urgencias. Aunque los signos de toxicidad clínica son frecuentes tras las sobredosis de clonidina, la muerte por clonidina es extremadamente rara.

Tratamiento. Dado el potencial para una toxicidad importante, la mayoría de los niños pequeños deben ser remitidos a un centro médico para observación tras ingestas accidentales de clonidina. La descontaminación gástrica es de poco valor debido a las pequeñas cantidades ingeridas y el rápido inicio de los síntomas graves. Es fundamental una buena terapia de soporte, que es la base del tratamiento. La naloxona, a menudo a dosis altas, ha demostrado una eficacia variable en el tratamiento de la intoxicación por clonidina. Otras posibles terapias útiles son la atropina, los bolos de líquidos intravenosos y los vasopresores. Los niños sintomáticos deben ser ingresados en el hospital para una estrecha monitorización cardíaca y neurológica. Hay que destacar también que, en los pacientes que toman de forma crónica clonidina o guanfacina, un abandono rápido del fármaco o incluso el olvido de 1-2 dosis podría provocar una elevación peligrosa de la presión arterial.

Digoxina. La digoxina es un glucósido cardíaco extraído de las hojas de *Digitalis lanata*. Otras fuentes naturales de glucósidos cardíacos son *Digitalis purpura* (dedalera), *Nerium oleander* (adelfa), *Convallaria majalis* (lirio de los valles), el ginseng siberiano y el sapo *Bufo marinus*. La digoxina se utiliza en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y algunas taquiarritmias supraventriculares. La sobredosis aguda puede ocurrir por errores en la dosificación (especialmente en niños pequeños), ingestiones accidentales o voluntarias o la exposición a las partes de la planta que contienen los glucósidos cardíacos. En lo que respecta a la exposición a estas plantas, la toxicidad es infrecuente, salvo que se concentre el tóxico en forma de té. La toxicidad crónica puede aparecer por alteraciones en la dosis de la digoxina, por alteraciones en la eliminación de digoxina por trastornos renales o por interacciones medicamentosas.

Fisiopatología. La digoxina bloquea la bomba Na^+,K^+-ATPasa (adenosina trifosfatasa), provocando una pérdida intracelular de K^+ y una ganancia de Na^+ y Ca^{2+}. Esto da como resultado un aumento del Ca^{2+} disponible para el miocardio contráctil para aumentar su inotropía.

booksmedicos.org

El incremento del automatismo miocárdico provoca extrasístoles auriculares, nodales y ventriculares. La digoxina también afecta a la conducción nodal, que da lugar a un período refractario prolongado, una disminución de la frecuencia de disparo sinusal y un enlentecimiento de la conducción a través del nodo auriculoventricular. La alteración del intercambio Na-K provoca niveles peligrosamente altos de potasio sérico. En general, la sobredosis de digoxina se manifiesta como una combinación de un enlentecimiento o un bloqueo en la conducción y el aumento de la presencia de extrasístoles.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Las náuseas y los vómitos son los síntomas iniciales habituales de la intoxicación aguda por digoxina, que aparecen en las primeras 6 horas de la sobredosis. Las manifestaciones cardiovasculares son bradicardia, bloqueo cardíaco y una amplia variedad de arritmias. Las manifestaciones del SNC consisten en letargia, confusión y debilidad. La toxicidad crónica es más insidiosa y se manifiesta por síntomas GI, alteración del estado mental y trastornos visuales.

La evaluación inicial debe incluir un ECG, los niveles séricos de digoxina, el potasio sérico y pruebas de función renal. Los niveles séricos de digoxina deben valorarse 6 horas después de la ingestión e interpretarse en conjunto con los síntomas clínicos porque los niveles de digoxina de forma aislada no reflejan enteramente la gravedad de la intoxicación. En las ingestiones agudas, el potasio sérico es un marcador independiente de morbilidad y mortalidad, y los niveles >5,5 mEq/l son predictores de un mal pronóstico. En intoxicaciones crónicas, el potasio sérico es menos útil como marcador pronóstico y puede estar alterado debido a la utilización concomitante de diuréticos.

La digoxina tiene un índice terapéutico muy estrecho. Las concentraciones plasmáticas terapéuticas de digoxina son 0,5-2 ng/ml; una concentración superior a 2 ng/ml se considera tóxica y una superior a 6 ng/ml se considera potencialmente mortal (en las intoxicaciones crónicas). Numerosas interacciones medicamentosas afectan a las concentraciones de digoxina plasmática. Los medicamentos que aumentan la concentración sérica de digoxina incluyen los macrólidos, la eritromicina y la claritromicina, la espironolactona, el verapamilo, la amiodarona y el itraconazol.

Tratamiento. El tratamiento inicial consiste en unos buenos cuidados de soporte y la descontaminación gástrica con carbón activado si la ingestión fue reciente. Está disponible un antídoto para la digoxina, los fragmentos de anticuerpo Fab específicos para digoxina (Digibind o DigiFab) (v. tabla 63-8). Los fragmentos Fab se unen a la digoxina libre tanto en el espacio intravascular como en el intersticial para formar un complejo farmacológicamente inactivo que posteriormente es eliminado por el riñón. Las indicaciones para los fragmentos Fab son arritmias potencialmente letales, un valor de K^+ >5-5,5 mEq/l en una sobredosis aguda, unos niveles séricos de digoxina >15 ng/ml en cualquier momento o >10 ng/ml 6 horas después de la ingestión, una ingestión >4 mg en niños o >10 mg en adultos, hipotensión con repercusión clínica u otra inestabilidad cardiovascular, alteración del estado mental e insuficiencia renal. La atropina es potencialmente útil en el tratamiento de la bradicardia sintomática. Aunque las recomendaciones indican que en los pacientes tratados con digoxina que tienen hiperpotasemia grave y ensanchamiento del QRS en el ECG no se deberían administrar sales de calcio, este hecho no ha sido apoyado por la literatura. Tras estabilizar al paciente, se recomienda consultar con un cardiólogo en los pacientes con un tratamiento crónico con digoxina, ya que la administración de los fragmentos Fab puede provocar una recurrencia de la disfunción o arritmia subyacente del paciente.

Hierro. Históricamente, el hierro era una causa habitual de muertes por envenenamiento en la infancia. Sin embargo, medidas preventivas como los envases con cierre de seguridad a prueba de niños han disminuido significativamente la tasa de toxicidad grave por hierro en niños pequeños. Los productos con hierro siguen siendo muy habituales, y los de mayor potencial tóxico son los suplementos de hierro para adultos y las vitaminas prenatales. La gravedad de una exposición está relacionada con la cantidad de *hierro elemental* ingerida. El sulfato ferroso contiene un 20% de hierro elemental, el gluconato ferroso, un 12%, y el fumarato ferroso, un 33%. Los preparados multivitamínicos y las vitaminas para niños rara vez contienen la suficiente cantidad de hierro elemental para causar una toxicidad importante.

Fisiopatología. El hierro es un corrosivo de la mucosa GI que da lugar a hematemesis, melenas, úlceras, infartos y una posible perforación. La hipotensión precoz inducida por hierro se debe a pérdidas de volumen masivas, un aumento de la permeabilidad de las membranas capilares y la dilatación venosa mediada por el hierro libre. El hierro se acumula en los tejidos, especialmente en las células de Kupffer del hígado y las células miocárdicas, y provoca hepatotoxicidad, coagulopatía y disfunción cardíaca. La acidosis metabólica se desarrolla en el contexto de la hipotensión, la hipovolemia y la interferencia directa del hierro con la fosforilación oxidativa y el ciclo de Krebs. Los pacientes pediátricos que ingieren >40 mg/kg de hierro elemental deben ser referidos a un centro médico para evaluación, aunque la toxicidad moderada a grave se ve habitualmente con ingestiones >60 mg/kg.

Manifestaciones clínicas y analíticas. La toxicidad por hierro se describe clásicamente en 4 etapas, que a menudo se solapan. La etapa inicial, entre 30 minutos y 6 horas después de la ingestión, consiste en vómitos abundantes y diarrea (a menudo sanguinolenta), dolor abdominal y pérdidas importantes de volumen que pueden terminar en shock hipovolémico. Los pacientes que no desarrollan síntomas GI en las 6 primeras horas tras la ingesta tienen pocas probabilidades de desarrollar toxicidad grave. La segunda etapa, entre 6 y 24 horas después de la ingestión, se suele denominar «fase quiescente»; en ella habitualmente se han resuelto los síntomas GI. Sin embargo, un examen clínico cuidadoso puede revelar signos sutiles de hipoperfusión, como taquicardia, palidez y fatiga. Durante la tercera etapa, que ocurre entre 12 y 36 horas después de la ingestión, los pacientes desarrollan un fallo multiorgánico, shock, disfunción hepática y cardíaca, lesión pulmonar aguda o síndrome de dificultad respiratoria aguda y acidosis metabólica grave. La muerte ocurre habitualmente durante esta etapa. En los pacientes que sobreviven, la cuarta etapa (entre 4 y 6 semanas después de la ingestión) está marcada por la formación de estenosis y signos de obstrucción GI.

En los pacientes sintomáticos y los pacientes con el antecedente de una gran exposición deben medirse los niveles de hierro 4-6 horas después de la ingestión. Las concentraciones de hierro sérico <500 μg/dl 4-8 horas después de la ingestión sugieren un bajo riesgo de toxicidad importante, mientras que las concentraciones >500 μg/dl indican que es muy probable una toxicidad grave. Otras determinaciones analíticas que deben realizarse en el paciente son una gasometría arterial, un hemograma, una glucemia, un perfil hepático y unos tiempos de coagulación. Debe prestarse una especial atención a la monitorización continua del estado hemodinámico del paciente. Una radiografía abdominal puede mostrar la presencia de los comprimidos de hierro, aunque no todas las formulaciones de hierro son radiopacas.

Tratamiento. En el tratamiento de la intoxicación por hierro es esencial una monitorización clínica estrecha en combinación con un tratamiento sintomático y de soporte enérgicos. El carbón activado no absorbe el hierro y el LIT continúa siendo el método de descontaminación de elección. La deferoxamina, un quelante específico del hierro, es el antídoto para las intoxicaciones por hierro moderadas y graves (v. tabla 63-7). Las indicaciones para el tratamiento con deferoxamina son una concentración de hierro sérico >500 mg/dl o síntomas moderados o graves de toxicidad independientemente de la concentración sérica. La deferoxamina se administra preferiblemente por vía intravenosa en una infusión continua a un ritmo de 15 mg/kg/h. La hipotensión es un efecto adverso habitual de la infusión de deferoxamina y se controla disminuyendo el ritmo de la infusión y administrando líquidos y/o vasopresores según se precise. Las infusiones prolongadas de deferoxamina (>24 horas) se han asociado con toxicidad pulmonar (SDRA) y sepsis por *Yersinia*. El complejo hierro-deferoxamina puede dar a la orina una coloración rojiza («vino rosado»), aunque esto no es un indicador fiable de la excreción de hierro. No están bien definidos unos objetivos claros para finalizar la quelación con deferoxamina, pero el tratamiento se suele continuar hasta la resolución de los síntomas clínicos. Consultar con un centro toxicológico o un toxicólogo puede proporcionar las pautas para la discontinuación de la deferoxamina.

Antidiabéticos orales

Los fármacos orales utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2 son las sulfonilureas, las biguanidas (p. ej., metformina), las tiazolidinodionas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y las meglitinidas. De éstos, sólo las sulfonilureas y las meglitinidas tienen el potencial para causar una hipoglucemia grave tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos. Estas clases de fármacos son ampliamente prescritas y, por tanto, fácilmente disponibles tanto para exposiciones accidentales como voluntarias. En niños pequeños, la ingestión de un único comprimido de una sulfonilurea puede provocar una toxicidad importante.

Fisiopatología. El mecanismo de acción principal de las sulfonilureas es el aumento de la secreción endógena de insulina. Al unirse a su receptor, estos fármacos inducen el cierre de los canales de potasio, provocando una despolarización de la membrana, que abre los canales de calcio y estimula la liberación de insulina mediada por calcio. Incluso a dosis terapéuticas, la duración de la hipoglucemia puede durar hasta 24 horas.

Manifestaciones clínicas y analíticas. La hipoglucemia y los síntomas asociados con la hipoglucemia son las manifestaciones clínicas principales de la toxicidad por sulfonilureas. Estos signos y síntomas pueden incluir diaforesis, taquicardia, letargia, irritabilidad, coma, convulsiones e incluso signos de focalidad neurológica. Como ocurre con otros estados hiperinsulinémicos, las sobredosis de sulfonilurea están asociadas con una hipoglucemia no cetósica. En la mayoría de los casos, la hipoglucemia se desarrolla en las primeras 6 horas, aunque puede retrasarse hasta 16-18 horas después de la ingestión. Los niños pequeños son particularmente sensibles a la hipoglucemia durante el ayuno nocturno.

Tratamiento. Los pacientes con una hipoglucemia sintomática deben ser tratados con glucosa rápidamente. En pacientes con síntomas leves, puede ser suficiente la administración oral de glucosa. Sin embargo, los pacientes con síntomas graves o una hipoglucemia importante deben ser tratados con bolos de glucosa por vía intravenosa. Las infusiones continuas de glucosa y los bolos repetidos de glucosa intravenosa deben evitarse en lo posible, porque pueden estimular aún más la liberación de insulina y provocar una hipoglucemia recurrente y prolongada. En su lugar, el antídoto preferido para las intoxicaciones sintomáticas por sulfonilureas es el octreótido (v. tabla 63-7). El octreótido es un análogo de la somatostatina que actúa inhibiendo la liberación de insulina. El octreótido se administra por vía intravenosa o subcutánea, habitualmente en dosis de 1-2 μg/kg (50-100 μg en adultos) cada 6-8 horas.

Dada la posibilidad de una hipoglucemia importante, los niños pequeños con ingestiones de sulfonilureas presenciadas o sospechadas deben ser ingresados en el hospital para observación y determinaciones seriadas de glucemia, al menos durante 12 horas, incluido el ayuno nocturno. Los pacientes de cualquier edad que desarrollen hipoglucemia también son candidatos para el ingreso dada la duración prolongada de la actividad hipoglucémica. No se recomiendan las infusiones intravenosas de glucosa profilácticas porque pueden ocultar los síntomas de toxicidad y estimular aún más la secreción de insulina. Los pacientes que requieran glucosa intravenosa y/u octreótido deben ser monitorizados hasta que puedan mantener glucemias normales al menos durante 8-12 horas sin tratamiento.

Dado el aumento del número de adolescentes con diabetes tipo 2, los pediatras deberían estar familiarizados con los efectos tóxicos de la metformina. Aunque este fármaco no produce hipoglucemia, su asociación a la acidosis láctica está bien demostrada (acidosis láctica asociada a metformina). Este estado suele aparecer tras una gran sobredosis en la que el agente interfiere en la capacidad del hígado de eliminar el ácido láctico. Esto puede provocar unas concentraciones de lactato sérico peligrosamente elevadas, lo que se traduce en inestabilidad hemodinámica. La hemodiálisis suele ser la mejor opción en pacientes con acidosis láctica asociada a metformina.

Medicamentos psiquiátricos: antidepresivos

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS; p. ej., fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram) son la clase de antidepresivos que se prescribe más frecuentemente. Esta tendencia se debe en gran medida a su amplio índice terapéutico y a su perfil de efectos adversos más favorable en comparación con fármacos más antiguos como los antidepresivos tricíclicos (ATC; amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, nortriptilina, imipramina) y los inhibidores de la monoaminooxidasa. Los fármacos más modernos son los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (p. ej., venlafaxina) y otros antidepresivos atípicos (p. ej., bupropión).

Antidepresivos tricíclicos. Aunque los ATC se prescriben ahora para la depresión menos frecuentemente, siguen usándose aún para el tratamiento de varias enfermedades, incluidos los síndromes de dolor crónico, la enuresis, el trastorno por déficit de atención/hiperactividad y el trastorno obsesivo compulsivo. Los ATC pueden causar una toxicidad importante en niños, incluso con la ingestión de 1 o 2 comprimidos (10-20 mg/kg).

Fisiopatología. Los ATC alcanzan su efecto terapéutico deseado principalmente a través del bloqueo de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Los ATC tienen interacciones complejas con otro tipo de receptores. El antagonismo sobre los receptores muscarínicos de acetilcolina da lugar a las manifestaciones clínicas del síndrome anticolinérgico. El antagonismo sobre los receptores α periféricos provoca hipotensión y síncopes. La clave de la toxicidad de los ATC es su capacidad para bloquear los canales rápidos de sodio, lo que produce una alteración en la conducción cardíaca y arritmias.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Los síntomas cardiovasculares y del SNC dominan la presentación clínica de la intoxicación por ATC. Los síntomas se desarrollan típicamente en 1-2 horas tras su ingesta, y la toxicidad grave normalmente aparece a las 6 horas de la ingesta. Los pacientes pueden tener una progresión extremadamente rápida desde síntomas leves hasta arritmias graves. Los pacientes desarrollan a menudo manifestaciones del síndrome anticolinérgico, como delirium, midriasis, sequedad de mucosas, taquicardia, hipertermia, retención urinaria y enlentecimiento de la motilidad GI. La toxicidad del SNC puede incluir letargia, coma, mioclonías y convulsiones. La taquicardia sinusal es la manifestación de toxicidad cardiovascular más frecuente; sin embargo, los pacientes pueden desarrollar ensanchamiento del complejo QRS, extrasístoles ventriculares y arritmias ventriculares. La hipotensión refractaria es un indicador de mal pronóstico y es la causa más habitual de muerte en la sobredosis por ATC.

El ECG es una prueba fácilmente disponible que puede ayudar a determinar el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes intoxicados por ATC (v. fig. 63-2). Una duración del QRS >100 ms identifica a los pacientes en riesgo de convulsiones y arritmias cardíacas. Una onda R en la derivación aVR >3 mm es también un factor pronóstico independiente de toxicidad. Ambos parámetros ECG son superiores a las concentraciones séricas de ATC para identificar a los pacientes con riesgo de toxicidad grave, y obtener niveles rara vez ayuda en el manejo de los pacientes gravemente enfermos.

Tratamiento. La atención inicial debe estar dirigida al mantenimiento de las funciones vitales, incluido el soporte de la vía aérea y la ventilación según se precise. La descontaminación gástrica se puede conseguir con carbón activado en los pacientes apropiados. Los médicos deben obtener un ECG tan pronto como sea posible y realizar ECG seriados para monitorizar la progresión de la toxicidad.

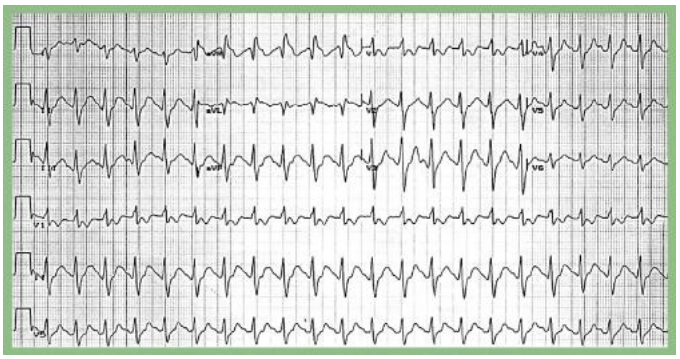

Figura 63-2 Hallazgos electrocardiográficos en la intoxicación por antidepresivos tricíclicos. Destaca la taquicardia, el ensanchamiento del intervalo QRS (144 ms) y las ondas R prominentes en la derivación aVR. Estos hallazgos son compatibles con un bloqueo de los canales rápidos de sodio.

booksmedicos.org

A continuación se enumeran cuatro efectos principales que se pueden observar a la cabecera del paciente, junto con las recomendaciones terapéuticas:

1. ***Alteraciones del estado mental:*** los pacientes intoxicados por ATC pueden desarrollar un coma profundo con relativa rapidez, de forma que es especialmente importante prestar atención inmediata y detenida a la vía aérea y colocar un tubo endotraqueal. La vía aérea debe estar asegurada antes de realizar ningún esfuerzo de descontaminación digestiva.
2. ***Ensanchamiento del QRS en el ECG:*** los ATC (junto con otras sustancias como la difenhidramina, la cocaína, etc.) bloquean los canales rápidos de sodio de las células miocárdicas, enlenteciendo la pendiente ascendente del complejo QRS. Dado que los efectos sobre los canales de sodio son máximos en las primeras 6 horas, es importante realizar ECG frecuentes (cada 20-30 minutos) durante este período temporal. Cuando el QRS se aproxima a 160 ms, el riesgo de que el paciente desarrolle una taquicardia ventricular monomorfa aumenta hasta un 30%. El sodio, generalmente en forma de bicarbonato sódico, es el antídoto de elección. *Las indicaciones para el uso de bicarbonato sódico son un QRS ≥110 ms, arritmias ventriculares e hipotensión.* Pueden necesitarse múltiples bolos de bicarbonato sódico de 1-2 mEq/kg cada uno para conseguir que el QRS sea <110 ms. Algunos autores prefieren emplear una infusión de bicarbonato sódico, aunque esta medida puede resultar innecesaria si se presta atención detenida al QRS tras las dosis iniciales y se van aportando bolos repetidos según sea necesario en las primeras 6-12 horas. El tratamiento con suero salino hipertónico (3%) y/o emulsiones lipídicas puede ser beneficioso en los casos refractarios.
3. ***Hipotensión:*** los fármacos de elección son los vasopresores de acción directa, como la noradrenalina y la adrenalina. Se deberían emplear con cuidado los bolos de líquidos cristaloides intravenosos para prevenir la sobrecarga de líquido.
4. ***Convulsiones:*** como probable consecuencia de los efectos de los ATC, aparecen con relativa frecuencia convulsiones, que suelen ser de corta duración y deberían tratarse con fármacos que actúen sobre el complejo receptor del ácido γ-aminobutírico. Las benzodiazepinas son el fármaco de elección.

Los niños asintomáticos deben ser sometidos a la descontaminación adecuada y quedarse en observación con una monitorización cardíaca continua y ECG seriados durante al menos 6 horas. Si aparece algún signo de toxicidad, el niño debe ser ingresado en una unidad de cuidados intensivos. Los niños que permanecen completamente asintomáticos con ECG seriados normales pueden ser candidatos para el alta tras 6 horas de observación.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. En sobredosis, los ISRS son considerablemente menos tóxicos que los ATC. Los ISRS no suelen causar una toxicidad importante en ingestiones exploratorias. Algunos datos sugieren que el inicio del tratamiento con ISRS está asociado con un aumento del riesgo de conducta e ideas suicidas (cap. 21).

Fisiopatología. Los ISRS bloquean selectivamente la recaptación de serotonina en el SNC. A diferencia de los ATC y los antidepresivos atípicos, los ISRS no interaccionan de un modo directo con otro tipo de receptores.

Manifestaciones clínicas y analíticas. En sobredosis, las manifestaciones principales de toxicidad son la sedación y la taquicardia. Se han descrito alteraciones en la conducción cardíaca (principalmente prolongación del QTc) y convulsiones en sobredosis importantes, especialmente tras la ingesta de citalopram. Debe realizarse un ECG como parte de la evaluación inicial tras la ingesta de ISRS. Los niveles de creatina cinasa sérica suelen estar aumentados casi siempre en los pacientes con un síndrome serotoninérgico con repercusión clínica.

Aunque el desarrollo del **síndrome serotoninérgico** se ve más a menudo después de dosis terapéuticas o la sobredosis de una combinación de varios agentes serotoninérgicos, también se ha descrito con las ingestiones de ISRS aislados (tabla 63-11). Clínicamente, el síndrome serotoninérgico es un espectro caracterizado por alteración del estado mental, labilidad autonómica, fiebre e hiperactividad muscular (hiperreflexia, temblores, clonus en las extremidades inferiores más que en las superiores). Uno o todos estos signos pueden aparecer en grados variables.

Tabla 63-11 Fármacos asociados con el síndrome serotoninérgico

CLASE DE FÁRMACO	FÁRMACOS
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram
Antidepresivos	Trazodona, nefazodona, buspirona, clomipramina, venlafaxina
Inhibidores de la monoaminooxidasa	Fenelzina, moclobemida, clorgilina, isocarboxazida
Antiepilépticos	Valproato
Analgésicos	Meperidina, fentanilo, tramadol, pentazocina
Agentes antieméticos	Ondansetrón, granisetrón, metoclopramida
Antimigrañosos	Sumatriptán
Medicaciones bariátricas	Sibutramina
Antibióticos	Linezolid (un inhibidor de la monoaminooxidasa), ritonavir (a través de la inhibición de la isoforma 3A4 del citocromo P450)
Preparados antigripales sin prescripción médica	Dextrometorfano
Drogas de abuso	Metilendioximetanfetamina (MDMA, o «éxtasis»), dietilamida del ácido lisérgico (LSD), 5-metoxidiisopropiltriptamina, ruda de Siria (contiene harmina y harmalina, ambos inhibidores de la monoaminooxidasa)
Suplementos dietéticos y productos de herbolario	Triptófano, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan), *Panax ginseng* (ginseng)
Otros	Litio

De Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome, N Engl J Med *352: 1112-1120, 2005.*

Tratamiento. El tratamiento inicial incluye una evaluación detallada de los signos y síntomas del síndrome serotoninérgico y un ECG. La mayoría de los pacientes sólo requieren tratamiento de soporte y observación hasta que mejora el estado mental y la taquicardia, si está presente, se resuelve. El tratamiento del síndrome serotoninérgico está dirigido por la gravedad de los síntomas; las posibles intervenciones terapéuticas incluyen el uso de benzodiazepinas en casos leves y la intubación, la sedación y la parálisis en pacientes con manifestaciones graves (p. ej., hipertermia significativa). Como se piensa que la acción agonista a nivel del receptor de serotonina 5-HT_{2A} es la responsable principal en el desarrollo del síndrome serotoninérgico, el uso de ciproheptadina, un antagonista del receptor $5HT_{2A}$, también es beneficioso. La ciproheptadina sólo está disponible en formulación oral.

Antidepresivos atípicos. Entre los antidepresivos atípicos se incluyen agentes como la venlafaxina y la duloxetina (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina), el bupropión (bloqueo de la recaptación de dopamina, noradrenalina y parcialmente de serotonina) y la trazodona (bloqueo de la recaptación de serotonina y antagonismo del receptor α periférico). Las afinidades de receptor variables de estos agentes dan lugar a algunas distinciones en sus manifestaciones clínicas y su tratamiento.

Manifestaciones clínicas y analíticas. En sobredosis, la venlafaxina y otros inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina se asocian a alteraciones de la conducción cardíaca, que incluyen prolongación del QRS y del QTc y convulsiones. El bupropión es una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de las causas más frecuentes de convulsiones inducidas por tóxicos en EE.UU. Tras la ingesta de preparados de liberación sostenida o retardada, las convulsiones pueden aparecer hasta 18-20 horas después. Además, el bupropión puede provocar taquicardia, agitación y prolongación del QRS y del QTc. La estructura del bupropión contiene una fracción de anfetamina, lo que puede originar falsos positivos en las pruebas de detección de anfetaminas en orina. Además de la sedación y los signos del exceso de serotonina, la sobredosis de trazodona puede estar asociada con hipotensión debido al bloqueo de los receptores α periféricos.

Tratamiento. El tratamiento está dirigido a los signos y síntomas clínicos. La prolongación del intervalo QRS puede tratarse con bicarbonato sódico por vía intravenosa, como se ha descrito con detalle anteriormente. Las convulsiones son a menudo de corta duración y autolimitadas, pero pueden tratarse con benzodiazepinas si fuera necesario. La hipotensión asociada con trazodona responde a fluidos, aunque puede requerir el uso de vasopresores en casos extremos. Debido a la posibilidad de convulsiones tardías, los pacientes que han ingerido preparados de liberación sostenida de bupropión deben ser ingresados para observación y monitorización durante al menos 20-24 horas.

Inhibidores de la monoaminooxidasa. Los inhibidores de la monoaminooxidasa se utilizan terapéuticamente en raras ocasiones en la actualidad; sin embargo, permanecen como importantes agentes que hay que conocer dado su potencial para una toxicidad grave y retardada. Las ingestiones de tan sólo 1 o 2 comprimidos (6 mg/kg) se asocian a toxicidad en niños. Entre las manifestaciones clínicas iniciales se incluyen hipertensión, hipertermia, taquicardia, rigidez muscular y convulsiones seguidas hasta 24 horas después por inestabilidad hemodinámica y colapso cardiovascular. *Todos los niños que hayan ingerido un inhibidor de la monoaminooxidasa deben ser ingresados para monitorización durante al menos 24 horas, independientemente de los síntomas.* El tratamiento incluye el control de la presión arterial, enfriamiento y benzodiazepinas para la hipertermia, monitorización seriada de la función renal y la creatina cinasa y fluidoterapia y vasopresores para la inestabilidad hemodinámica.

Medicamentos psiquiátricos: antipsicóticos

Los médicos prescriben cada vez más fármacos antipsicóticos en la población pediátrica. Los antipsicóticos se clasifican habitualmente como típicos o atípicos. En general, los agentes típicos están asociados con más efectos adversos y más toxicidad que los agentes atípicos.

Fisiopatología. Los antipsicóticos típicos o tradicionales (es decir, haloperidol, droperidol, tioridazina, clorpromazina y flufenazina) se caracterizan por su antagonismo de los receptores de dopamina D_2. A dosis terapéuticas, estos agentes están asociados con síntomas extrapiramidales, discinesia tardía y el desarrollo del síndrome neuroléptico maligno (SNM). Los agentes atípicos (es decir, aripiprazol, clozapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona) fueron desarrollados con un menor efecto antagonista sobre los receptores dopaminérgicos (receptor D_2) en un esfuerzo por evitar estos efectos adversos y mejorar su eficacia en el manejo de los síntomas «negativos» de la esquizofrenia. En su lugar, estos agentes tienen interacciones complejas y variadas con múltiples tipos de receptores, incluidos los receptores α, los receptores de serotonina, los receptores muscarínicos de acetilcolina y los receptores de histamina.

Manifestaciones clínicas y analíticas. La toxicidad de los antipsicóticos típicos habitualmente consiste en sedación, taquicardia y prolongación del intervalo QTc. Los pacientes pueden presentar una distonía aguda, acatisia y SNM, aunque éstos se ven menos frecuentemente en las sobredosis que con dosis terapéuticas. Las fenotiazinas (p. ej., tioridazina) pueden causar ensanchamiento del intervalo QRS debido al bloqueo de los canales rápidos de sodio. Es difícil distinguir clínicamente el SNM del síndrome serotoninérgico.

Aunque la presentación de la toxicidad por los antipsicóticos atípicos puede variar en función de las afinidades de receptor del agente específico, la sedación, la taquicardia y la prolongación del QTc son comunes. El bloqueo periférico del receptor α (p. ej., con quetiapina) está asociado con hipotensión. A dosis terapéuticas, la clozapina está asociada con agranulocitosis.

Las pruebas diagnósticas deben incluir un ECG. En los pacientes con hipertermia o rigidez muscular deben determinarse los niveles de creatina cinasa por una posible rabdomiólisis. Los niveles de antipsicóticos no están fácilmente disponibles y no son de ayuda en el manejo de la intoxicación aguda.

Tratamiento. El tratamiento inicial consiste en la valoración y el soporte de las funciones vitales. En algunos pacientes, la depresión del SNC puede ser tan profunda que llegue a requerir la intubación para el control de la vía aérea. La distonía aguda se trata con difenhidramina, benztropina y, algunas veces, con benzodiazepinas. El tratamiento del SNM se basa en el tratamiento de soporte, la fluidoterapia intravenosa, el enfriamiento, las benzodiazepinas y la bromocriptina o el dantroleno en los casos graves. La prolongación del QTc se trata con la reposición de electrólitos (especialmente calcio, magnesio y potasio), la monitorización cardíaca continua, un marcapasos temporal, sulfato de magnesio i.v. y/o desfibrilación si el paciente desarrolla *torsades de pointes*. Las convulsiones normalmente se controlan bien con benzodiazepinas. La hipotensión responde habitualmente a bolos de fluidos por vía intravenosa, aunque en algunos casos es necesario realizar terapia vasopresora.

Productos domésticos

Cáusticos

Los cáusticos pueden ser ácidos y álcalis, así como unos pocos agentes oxidantes comunes (cap. 327). Los ácidos y álcalis fuertes pueden producir una lesión grave con ingestiones de escaso volumen.

Fisiopatología. Los álcalis producen una necrosis por licuefacción, permitiendo una mayor penetración en el tejido del tóxico y favoreciendo la aparición de una posible perforación. Los ácidos producen una necrosis coagulativa, lo que limita una mayor penetración en el tejido, aunque la perforación todavía pueda ocurrir. La gravedad de la lesión corrosiva depende del pH y de la concentración del producto, así como del tiempo de contacto con el mismo. Los agentes con un pH <2 o >12 tienen mayor probabilidad de provocar una lesión importante.

Manifestaciones clínicas. La ingestión de materiales cáusticos puede producir lesiones en la mucosa oral, esofágica y gástrica. Los pacientes pueden tener una lesión esofágica incluso en la ausencia de quemaduras orales visibles. Entre los síntomas se incluyen dolor, babeo, vómitos, dolor abdominal y dificultad o rechazo a la deglución. Las lesiones laríngeas se pueden manifestar como estridor y dificultad respiratoria, lo que hace necesaria la intubación. En los casos más graves, los pacientes pueden presentarse en shock tras la perforación de una víscera hueca. Las quemaduras circunferenciales del esófago tienen mayor probabilidad de causar estenosis cuando curan, lo que puede requerir dilataciones repetidas o una corrección quirúrgica y un seguimiento a largo plazo para detectar cambios neoplásicos en la edad adulta (cap. 327). Los cáusticos en la piel o en los ojos pueden causar un daño tisular importante.

Tratamiento. El tratamiento inicial tras la exposición a cáusticos consiste en la retirada del producto de la piel y los ojos mediante el lavado con agua. Provocar el vómito y los lavados gástricos están contraindicados. El carbón activado no debe usarse porque no se une a estos agentes y puede predisponer al paciente al vómito y provocar una aspiración. El estridor u otros signos de dificultad respiratoria deberían alertar al responsable del paciente sobre la necesidad de evaluar de forma exhaustiva la vía aérea por si fuera preciso intubar al paciente o realizar un manejo quirúrgico de la vía aérea. La endoscopia se puede realizar en las 12-24 horas siguientes a la ingestión en pacientes sintomáticos o en aquéllos en los que se sospecha lesión basándose en la anamnesis y las características conocidas del producto ingerido. La endoscopia está contraindicada en todos los pacientes con signos de peritonitis. El uso de corticoides o antibióticos profilácticos no tiene beneficios.

Insecticidas inhibidores de la colinesterasa

Los insecticidas más frecuentemente usados son los organofosforados y los carbamatos; ambos son inhibidores de las enzimas colinesterasas (acetilcolinesterasa, seudocolinesterasa y eritrocito acetilcolinesterasa). La mayoría de las intoxicaciones pediátricas son consecuencia de exposiciones accidentales a los insecticidas dentro y fuera de la casa o la granja. Las armas químicas denominadas «agentes nerviosos» son también compuestos organofosforados con un mecanismo de acción parecido, aunque de mucho mayor potencia.

booksmedicos.org

Fisiopatología. Los organofosforados y los carbamatos producen toxicidad al unirse e inhibir a la acetilcolinesterasa, impidiendo la degradación de la acetilcolina y dando lugar a su acumulación en la sinapsis nerviosa. Sin tratamiento, los organofosforados se unen de forma irreversible a la acetilcolinesterasa, inactivando a la enzima de forma permanente. Este proceso, llamado *maduración,* aparece durante un período de tiempo variable dependiendo de las características de cada organofosforado específico. Después, se requiere un período de semanas a meses para regenerar a las enzimas inactivadas. En cambio, los carbamatos forman una unión temporal con las enzimas, permitiendo habitualmente la reactivación de la acetilcolinesterasa en 24 horas.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por organofosforados y carbamatos están relacionadas con la acumulación de acetilcolina a nivel de las sinapsis nicotínicas y muscarínicas periféricas y en el SNC. Los síntomas de la intoxicación por carbamatos son habitualmente menos graves que los que se ven con los organofosforados. Una regla mnemotécnica utilizada para los síntomas del exceso colinérgico en los receptores muscarínicos es ***DUMBBELS,*** a saber: *d*iarrea/defecación, micción (*u*rination), *m*iosis, *b*roncorrea/*b*roncoespasmo, *b*radicardia, *e*mesis, *l*agrimeo y *s*alivación. Los signos y síntomas nicotínicos son debilidad muscular, fasciculaciones, temblores, hipoventilación (debilidad diafragmática), hipertensión, taquicardia y arritmias. Las manifestaciones graves son coma, convulsiones, shock, arritmias e insuficiencia respiratoria.

El diagnóstico de intoxicación se basa principalmente en la anamnesis y en los hallazgos de la exploración física. El nivel de actividad de la colinesterasa y la seudocolinesterasa en los hematíes puede medirse en el laboratorio, aunque sólo es útil cuando se compara con la actividad basal conocida del paciente. Por eso, este tipo de valoración sólo se emplea en granjeros que se someten a una vigilancia mantenida por motivos profesionales.

Tratamiento. Debe realizarse una descontaminación básica, que incluya el lavado de toda la piel expuesta con agua y jabón y la retirada inmediata de toda la ropa expuesta. El carbón activado no suele producir beneficios porque estos líquidos se absorben con rapidez. Se debe proporcionar un tratamiento de soporte básico, que incluya la reposición de líquidos y electrólitos y la intubación y ventilación si fuera necesario. Se debería evitar el uso de succinilcolina en la intubación de secuencia rápida porque este agente paralizante se metaboliza por las mismas enzimas colinesterasa que están intoxicadas en estos casos, lo que daría lugar a una prolongada parálisis.

Dos antídotos son útiles para tratar la intoxicación por inhibidores de la colinesterasa: atropina y pralidoxima (v. tabla 63-7). La atropina, que antagoniza el receptor muscarínico de acetilcolina, es útil para la intoxicación por organofosforados y carbamatos. A menudo, grandes dosis de atropina deben administrarse en bolos intermitentes o mediante una infusión continua para controlar los síntomas. Las dosis de atropina están principalmente dirigidas a reducir las secreciones respiratorias. La pralidoxima rompe la unión entre el organofosforado y la enzima, reactivando la acetilcolinesterasa. La pralidoxima sólo es efectiva si se usa antes de que la unión madure y se vuelva permanente. La pralidoxima no es necesaria para la intoxicación por carbamatos porque la unión entre el insecticida y la enzima se degrada espontáneamente.

Sin tratamiento, los síntomas de la intoxicación por organofosforados pueden persistir durante semanas, lo que requiere cuidados de soporte continuados. Incluso con tratamiento, algunos pacientes desarrollan una polineuropatía tardía y una variedad de síntomas neuropsiquiátricos crónicos.

Hidrocarburos

Los hidrocarburos son una amplia colección de sustancias químicas que se encuentran en miles de productos comerciales. Las características específicas de cada producto determinan si la exposición producirá una toxicidad sistémica, una toxicidad local, ambas o ninguna. En cualquier caso, la aspiración de pequeñas cantidades de ciertos hidrocarburos puede provocar una toxicidad potencialmente letal.

Fisiopatología. La manifestación más importante de la intoxicación por hidrocarburos es la neumonitis por aspiración a través de la inactivación de los neumocitos de tipo II y la deficiencia de surfactante resultante (cap. 397). La aspiración ocurre habitualmente durante la tos o las arcadas en el momento de la ingesta o por vómitos después del intento de ingesta de un hidrocarburo alifático. La tendencia de un hidrocarburo a causar neumonitis por aspiración es inversamente proporcional a su viscosidad y directamente proporcional a la volatilidad. Los compuestos con una baja viscosidad y alta volatilidad, como aguarrás, nafta, queroseno, gasolina y aceite de lámpara, se distribuyen rápidamente sobre las superficies y cubren mayores áreas de los pulmones cuando se aspiran. Sólo es necesario aspirar pequeñas cantidades (<1 ml) de estas sustancias para producir una lesión significativa. La neumonitis no resulta de la absorción cutánea de hidrocarburos o de su ingestión en ausencia de aspiración. La gasolina y el queroseno se absorben muy poco, pero a menudo originan una irritación considerable de la mucosa GI cuando pasan a través del intestino.

Ciertos hidrocarburos tienen efectos tóxicos exclusivos y pueden causar síntomas después de su ingestión, inhalación o contacto con la piel. Algunos disolventes clorados, especialmente el tetracloruro de carbono, pueden producir toxicidad hepática. El cloruro de metileno, encontrado en disolventes de pinturas, se metaboliza a monóxido de carbono. Se sabe que el benceno causa cáncer, sobre todo leucemia mieloide aguda, después de exposiciones prolongadas. El nitrobenceno, la anilina y los compuestos relacionados pueden producir metahemoglobinemia.

Numerosos hidrocarburos volátiles, como el tolueno, los propelentes, los refrigerantes y los nitritos volátiles, son susceptibles de conductas de abuso por inhalación. Algunas de estas sustancias, principalmente los hidrocarburos halogenados (que contienen cloro, bromo o flúor), pueden sensibilizar el miocardio a los efectos de las catecolaminas endógenas. Esto puede provocar arritmias y «muerte súbita por inhalación». El abuso crónico de estos agentes puede producir atrofia cerebral, cambios neuropsicológicos, neuropatía periférica y enfermedad renal (cap. 114).

Manifestaciones clínicas y analíticas. Una depresión del SNC leve y transitoria es habitual tras la ingesta o inhalación de hidrocarburos. La aspiración se caracteriza por tos, que es normalmente el primer hallazgo clínico. Las radiografías de tórax pueden ser normales inicialmente, pero a menudo ya muestran alteraciones a las 6 horas en los pacientes que han aspirado. Los síntomas respiratorios pueden seguir siendo leves o progresar rápidamente a un SDRA y a insuficiencia respiratoria. La fiebre y la leucocitosis son los signos asociados habituales en los pacientes con neumonitis y no implican necesariamente la presencia de una sobreinfección bacteriana. Las radiografías de tórax pueden continuar alteradas largo tiempo después de que el paciente esté clínicamente normal. Pueden aparecer neumatoceles en la radiografía de tórax 2-3 semanas tras la exposición.

Después de una inhalación de hidrocarburos halogenados, los pacientes pueden presentar arritmias ventriculares, a menudo refractarias al tratamiento convencional. La inhalación repetida del hidrocarburo aromático tolueno puede producir una acidosis tubular renal de tipo IV.

Tratamiento. Están contraindicados la provocación del vómito y el lavado gástrico por el riesgo de aspiración. El carbón activado no es útil porque no se une a los hidrocarburos habituales y además puede inducir el vómito. Si se desarrolla una neumonitis inducida por hidrocarburos, se realiza un tratamiento de soporte respiratorio (cap. 397). Ni los corticoides ni los antibióticos profilácticos han demostrado un claro beneficio. La ventilación mecánica convencional, la ventilación de alta frecuencia y la oxigenación con membrana extracorpórea se han utilizado para el manejo de la insuficiencia respiratoria y el SDRA asociado con la neumonitis grave inducida por hidrocarburos.

Los pacientes con arritmias por inhalación de hidrocarburos halogenados deben ser tratados con β-bloqueantes (normalmente esmolol) para bloquear los efectos de las catecolaminas endógenas en el miocardio sensibilizado.

Alcoholes tóxicos

El *metanol* se encuentra en los líquidos limpiaparabrisas, los anticongelantes, los disolventes de pintura, los aditivos de combustibles, los bidones de combustibles líquidos y los disolventes industriales. El *etilenglicol* se encuentra en los anticongelantes. La ingesta accidental es la causa más habitual de intoxicación en niños, y las ingestiones de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pequeñas cantidades de los productos concentrados pueden en teoría causar una toxicidad grave. La fisiopatología, las alteraciones ácido-base y el tratamiento de ambas sustancias químicas son similares, aunque difieren en la toxicidad principal de los órganos diana. En ambos casos, los metabolitos de los compuestos originales son los responsables de los efectos clínicos graves que siguen a su exposición.

El *alcohol isopropílico* (alcohol para fricciones, desinfectantes de manos) origina una intoxicación similar a las asociadas con etanol pero también puede causar una gastritis hemorrágica y una depresión miocárdica con ingestas masivas. A diferencia del etilenglicol y el metanol, el alcohol isopropílico se metaboliza a una cetona y no provoca una acidosis metabólica. El tratamiento es muy similar al de la ingesta de etanol (cap. 114) y no será comentado más aquí.

Metanol

Fisiopatología. El metanol es oxidado en el hígado por la alcohol deshidrogenasa a formaldehído, que es posteriormente oxidado a ácido fórmico por la aldehído deshidrogenasa. La toxicidad está causada principalmente por el ácido fórmico, que inhibe la respiración mitocondrial.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Tras la ingesta aparecen precozmente somnolencia, embriaguez leve, náuseas y vómitos. El inicio de los efectos graves, como acidosis metabólica y alteraciones visuales, se retrasa a menudo hasta 12-24 horas después durante las que el metanol se metaboliza a sus metabolitos tóxicos. Este metabolismo se retrasa todavía más cuando se ha ingerido etanol, dado que el hígado metaboliza de forma preferente esta sustancia. Las alteraciones visuales consisten en visión borrosa o turbia, disminución de los campos visuales y de la agudeza visual y la «sensación de estar en una tormenta de nieve» y aparecen sólo cuando existe una acidosis bien establecida. Estos defectos visuales pueden ser reversibles si se tratan precozmente, pero sin tratamiento pueden provocar una ceguera permanente. En la exploración pueden encontrase pupilas dilatadas, edema de retina e hiperemia del disco óptico. Inicialmente, los pacientes tienen un intervalo osmolar elevado y después desarrollan acidosis metabólica con un hiato aniónico aumentado a medida que el compuesto original se metaboliza a ácido fórmico.

Con niños pequeños, es difícil determinar si ha ocurrido una exposición importante basándose en la historia clínica. Los niveles de metanol en sangre están disponibles en algunos laboratorios y deben enviarse muestras tras una exposición. Si los niveles de metanol en sangre no están fácilmente disponibles, el cálculo del intervalo osmolar puede utilizarse como una medida indirecta, aunque un valor normal no descarta la ingestión de cualquier alcohol. La osmolalidad sérica se mide por el método del descenso del punto de congelación y se compara con la osmolaridad sérica calculada.

Tratamiento. El tratamiento es como se plantea en la toxicidad por etilenglicol.

Etilenglicol

Fisiopatología. El etilenglicol es oxidado por la alcohol deshidrogenasa en el hígado a glicoaldehído, que es posteriormente convertido a ácido glicólico por la aldehído deshidrogenasa. El ácido glicólico es responsable de la acidosis metabólica y se metaboliza a ácido glioxílico y luego a ácido oxálico. El ácido oxálico se combina con el calcio sérico y tisular, generando cristales de oxalato cálcico por todo el cuerpo, sobre todo en el parénquima renal, lo que produce una necrosis tubular aguda.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Entre los síntomas precoces se incluyen náuseas, vómitos, depresión del SNC y embriaguez. Las manifestaciones tardías son acidosis metabólica con un hiato aniónico aumentado, hipocalcemia y daño renal agudo. Incluso más adelante, los pacientes pueden desarrollar parálisis de los nervios craneales.

Tanto el etilenglicol como el metanol pueden producir una grave acidosis metabólica y acidemia con riesgo vital, en la que el bicarbonato puede llegar a ser indetectable. La aparición de la acidosis se retrasa hasta 4-12 horas tras la ingestión de etilenglicol y puede hacerlo aún más cuando se ingiere de forma simultánea etanol. Las concentraciones de etilenglicol en sangre son difíciles de medir por motivos técnicos y sólo se realizan en grandes laboratorios de referencia. Si no se dispone fácilmente de ellas, el cálculo del intervalo osmolar puede utilizarse como una medida indirecta.

El examen de la orina con una lámpara de Wood no es sensible ni específico para las ingestas de etilenglicol. El signo más precoz de la intoxicación por etilenglicol en el análisis de orina es en general la hematuria. Pueden verse cristales de oxalato cálcico en el examen microscópico de orina, pero pueden no ser evidentes en los primeros momentos tras la intoxicación. Deben monitorizarse estrechamente los electrólitos (calcio incluido), el estado ácido-base, la función renal y el ECG en los pacientes intoxicados.

Tratamiento. La descontaminación gástrica no suele ser útil porque el metanol y el etilenglicol son absorbidos rápidamente. El antídoto clásico para la intoxicación por metanol y etilenglicol era el etanol, un sustrato preferente para la alcohol deshidrogenasa, que impedía el metabolismo de ambos a sus metabolitos tóxicos. El *fomepizol* (v. tabla 63-7), un potente inhibidor competitivo de la alcohol deshidrogenasa, ha reemplazado casi de forma completa el uso de etanol por su facilidad de administración, por la falta de efectos metabólicos y en el SNC y sobre todo por un excelente perfil de tolerabilidad para el paciente. Igual que sucede con todos los tóxicos, la concentración sérica debe interpretarse en función del tiempo que había transcurrido desde la exposición cuando se extrajo. Un paciente con una concentración de metanol de 20 mg/dl a las 24 horas de la exposición ha recibido una dosis mucho mayor que otro que tiene la misma concentración a la hora de la ingestión. Las indicaciones para el fomepizol son niveles de etilenglicol o metanol >20 mg/dl, el antecedente de una ingestión potencialmente tóxica (cualquier sobredosis voluntaria) o el antecedente de ingestión con acidosis. No hay muchos inconvenientes en administrar una dosis inicial de fomepizol a pacientes con el antecedente de una ingesta o hallazgos de laboratorio compatibles, y, dada la posología del fomepizol (cada 12 horas), esta estrategia permite ganar tiempo para confirmar o excluir el diagnóstico antes de dar una segunda dosis. El tratamiento adyuvante incluye folato (en las intoxicaciones por metanol), piridoxina (en las intoxicaciones por etilenglicol) e infusiones de bicarbonato sódico para ambas (si existe acidemia). Cuando un niño sufre una exposición accidental y no se puede medir la concentración de alcohol, un abordaje razonable es realizar bioquímicas séricas seriadas cada 4 horas hasta que hayan pasado 12 horas desde la exposición. Si el nivel de bicarbonato en el análisis bioquímico no disminuye durante este período de tiempo, será poco probable la exposición tóxica (siempre que no haya ingerido etanol).

La hemodiálisis retira de forma efectiva el etilenglicol, el metanol y sus metabolitos (salvo el oxalato cálcico) y corrige las alteraciones electrolíticas y ácido-base. Se debería administrar fomepizol antes e inmediatamente después de la diálisis. Las indicaciones para diálisis son niveles de metanol >50 mg/dl, acidosis, trastornos electrolíticos graves e insuficiencia renal. Sin embargo, en ausencia de acidosis y fallo renal, incluso las ingestiones masivas de etilenglicol pueden ser manejadas sin diálisis. No ocurre lo mismo con el metanol, ya que su eliminación es muy prolongada por la inhibición de la alcohol deshidrogenasa, lo que a menudo justifica la diálisis para retirar el componente original. El tratamiento (con fomepizol y/o diálisis) debe continuarse hasta que los niveles de etilenglicol y metanol sean <20 mg/dl. Aunque los efectos visuales de la intoxicación por metanol suelen ser permanentes, la lesión renal por etilenglicol no lo es. Los pacientes que necesitan hemodiálisis tras una intoxicación por etilenglicol casi siempre recuperan por completo la función renal en 2-6 semanas. Consultar con un centro toxicológico o un toxicólogo y un nefrólogo puede ser de ayuda en el tratamiento de ingestiones de alcoholes tóxicos.

Plantas

El contacto con plantas, tanto dentro de la casa como en patios y jardines, es una de las causas más frecuentes de intoxicación accidental en niños. Afortunadamente, la mayoría de las ingestiones de partes de plantas (hojas, semillas, flores) o no producen toxicidad o sólo una toxicidad leve, con efectos autolimitados. Sin embargo, la ingestión de ciertas plantas (en la tabla 63-12 se describen algunas de las plantas más tóxicas) puede causar una toxicidad grave.

La toxicidad potencial de una planta en particular es muy variable; depende de la parte de la planta implicada (las flores son generalmente menos tóxicas que las raíces o las semillas), la época del año, las

booksmedicos.org

condiciones de crecimiento y la forma de contacto. La evaluación de la posible gravedad tras una exposición se complica también por la dificultad para identificar la planta de una forma adecuada. Muchas plantas son conocidas por varios nombres comunes, que pueden variar entre comunidades. Los centros toxicológicos tienen acceso a profesionales que pueden ayudar a la identificación correcta de las plantas. También conocen bien las plantas venenosas más comunes en su área de servicio y las estaciones en las que son más abundantes. Por estas razones, consultar con el centro toxicológico local puede ser de mucha utilidad en el tratamiento de estas ingestiones.

Para las ingestiones de plantas potencialmente tóxicas, hay que considerar la descontaminación con carbón activado en pacientes que se presentan entre 1 y 2 horas después de la ingestión; de lo contrario, el tratamiento es principalmente de soporte y sintomático. La manifestación más frecuente de toxicidad tras la ingestión de plantas es una alteración GI, que puede ser tratada con antieméticos y reposición de líquidos y electrólitos. Las estrategias terapéuticas para algunas intoxicaciones específicas se describen en la tabla 63-12.

Gases tóxicos

Monóxido de carbono

Aunque muchos de los gases industriales y de origen natural suponen un riesgo para la salud al inhalarlos, el más frecuentemente implicado en las intoxicaciones pediátricas es el monóxido de carbono (CO). El CO es un gas incoloro e inodoro producido durante la combustión de cualquier combustible que contenga carbón. Cuanto menos eficiente

Tabla 63-12 Plantas de considerable potencial tóxico ingeridas frecuentemente

PLANTA	SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
Acónito (especies de *Aconitum*)	Entumecimiento y hormigueo de los labios/lengua Vómitos Bradicardia	Atropina para bradicardia Tratamiento de soporte
Alcaloides de belladona: estramonio *(Datura stramonium)*	Síndrome anticolinérgico	Tratamiento de soporte, benzodiazepinas
Azafrán silvestre *(Colchicum autumnlae)*	Vómitos Diarrea Leucocitosis inicial seguida de fallo de la médula ósea Fracaso multiorgánico	Descontaminación con carbón activado Fluidoterapia agresiva y tratamiento de soporte
Belladona («solano furioso»; *Atropa belladonna*)	Convulsiones	Considerar fisostigmina si el paciente es una amenaza para sí mismo o para otros; utilizar sólo si no hay retrasos en la conducción en el ECG
Cicuta *(Conium maculatum)*	Vómitos Agitación seguida de depresión del SNC Parálisis Insuficiencia respiratoria	Tratamiento de soporte
Especies de *Cicuta*	Dolor abdominal Vómitos Delirium Convulsiones	Tratamiento de soporte, incluyendo benzodiazepinas para las convulsiones
Hierba carmín	Gastroenteritis hemorrágica Quemazón en boca y garganta	Tratamiento de soporte
Plantas que contienen glucósidos cardíacos (dedalera, lirio de los valles, adelfa, etc.)	Náuseas Vómitos Bradicardia Arritmias (bloqueo AV, extrasistolia ventricular) Hiperpotasemia	Fragmentos Fab específicos de digoxina
Plantas que contienen oxalato: *Philodendron, Diffenbachia, Colocasia* («oreja de elefante»)	Lesión local de tejidos Dolor oral Vómitos	Tratamiento de soporte, control del dolor
Regaliz indio y otras especies que contienen abrina (p. ej., regaliz americano, peronilla)	Dolor oral Vómitos Diarrea Shock Hemólisis Fallo renal	Tratamiento de soporte, incluyendo un aporte de fluidos y la corrección de las alteraciones electrolíticas
Rhododendron	Vómitos Diarrea Bradicardia	Atropina para la bradicardia sintomática Tratamiento de soporte
Tabaco	Vómitos Agitación Diaforesis Fasciculaciones Convulsiones	Tratamiento de soporte
Tejos (especies de *Taxus*)	Síntomas GI Ensanchamiento del QRS Hipotensión Colapso CV	Tratamiento de soporte Atropina para la bradicardia El bicarbonato sódico no parece ser efectivo

AV, auriculoventricular; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiograma; Fab, fragmento de unión al antígeno; GI, gastrointestinal; SNC, sistema nervioso central.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sea la combustión, mayor cantidad de CO se produce. Las estufas de leña, los calentadores de queroseno, los hornos antiguos, las calderas y los automóviles son algunas fuentes potenciales de CO, igual que todos los fuegos en un espacio cerrado.

Fisiopatología. El CO se une a la hemoglobina con una afinidad 200 veces superior a la del oxígeno, formando carboxihemoglobina (HbCO). De esta manera, el CO desplaza al oxígeno y crea un cambio conformacional en la hemoglobina que dificulta la distribución de oxígeno a los tejidos, lo que provoca hipoxia tisular. Los niveles de HbCO no se correlacionan bien con los signos clínicos de toxicidad, probablemente porque el CO interacciona con otras proteínas, además de con la hemoglobina. El CO se une a la citocromo oxidasa y esto altera la respiración celular. El CO desplaza al óxido nítrico (NO) de proteínas, lo que permite al NO su unión con radicales libres para formar el metabolito tóxico peroxinitrato. El NO es también un potente vasodilatador, en parte responsable de síntomas clínicos como cefalea, síncope e hipotensión.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Los síntomas precoces son inespecíficos y entre ellos se incluyen cefalea, malestar, náuseas y vómitos. Estos síntomas son a menudo mal diagnosticados como gripe o una intoxicación alimentaria. A mayores niveles de exposición, los pacientes pueden desarrollar cambios en el estado mental, confusión, ataxia, síncope, taquicardia y taquipnea. La intoxicación grave se manifiesta por coma, convulsiones, isquemia miocárdica, acidosis, colapso cardiovascular y, en ocasiones, fallecimiento. En la exploración, los pacientes pueden tener la piel de color rojo cereza. La evaluación en urgencias debe incluir una gasometría en sangre arterial o venosa y la medida de HbCO mediante cooximetría y los niveles de creatina cinasa en los pacientes gravemente intoxicados, y un ECG en cualquier paciente con síntomas cardíacos.

Tratamiento. Además de un tratamiento de soporte general, se requiere la administración de oxígeno al 100% para favorecer la eliminación del CO. Con aire ambiente, la semivida de la HbCO es de 4-6 horas. Ésta se reduce marcadamente a 60-90 minutos proporcionando oxígeno al 100% a una presión atmosférica normal a través de una mascarilla sellada con reservorio. Los pacientes gravemente intoxicados pueden beneficiarse del tratamiento con *oxígeno hiperbárico (OHB),* que disminuye la semivida de la HbCO hasta 20-30 minutos. A pesar de que los beneficios clínicos y las guías de referencia para el tratamiento con OHB siguen siendo controvertidos, las indicaciones habitualmente citadas son síncope, coma, convulsiones, alteración del estado mental, síndrome coronario agudo, niveles de HbCO >25%, una exploración cerebelosa anormal y embarazo. Consultar con un centro toxicológico, un toxicólogo o un centro con cámara hiperbárica puede ayudar a los médicos a determinar qué pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con OHB. Las secuelas de la intoxicación con CO son efectos cognitivos persistentes y tardíos y efectos cerebelosos. Los defensores del HBO consideran que el riesgo de estas secuelas se reduce mediante la administración de oxígeno al 100% con 3 atmósferas de presión. Los pacientes suelen recibir tratamiento con oxígeno, mediante un sistema de cámara hiperbárica o un sistema de no retorno, durante 6-24 horas. La prevención de la intoxicación por CO debe comprender iniciativas educacionales y detectores de CO en las casas.

Cianuro de hidrógeno

Fisiopatología. El cianuro inhibe la citocromo oxidasa, una parte de la cadena de transporte electrónico, interrumpiendo la respiración celular y provocando una profunda hipoxia tisular. Los pacientes pueden exponerse al cianuro de hidrógeno en forma de gas en el lugar de trabajo (producción de fibras sintéticas, nitrilos y plásticos) o mediante la inhalación de humo en un incendio.

Manifestaciones clínicas y analíticas. El inicio de los síntomas es rápido después de la exposición clínica. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación son cefalea, agitación y confusión, pérdida súbita de la consciencia, taquicardia, arritmias cardíacas y acidosis metabólica. Los niveles de cianuro pueden medirse en sangre, pero no están fácilmente disponibles en la mayoría de los centros. Una acidosis láctica grave (lactato >10 mmol/l) en las víctimas de un incendio sugiere una toxicidad por cianuro. La alteración de la extracción de oxígeno por los tejidos se objetiva por una elevación de la saturación venosa mixta de oxígeno, otro de los hallazgos analíticos que sugiere toxicidad por cianuro.

Tratamiento. El tratamiento consiste en la retirada de la fuente de exposición, la administración rápida de altas concentraciones de oxígeno y la administración del antídoto. El kit de antídotos para el cianuro incluye nitritos (nitrito de amilo y nitrito sódico) que se utilizan para producir metahemoglobina, que tiende a reaccionar con el cianuro en forma de cianometahemoglobina (v. tabla 63-7). La tercera parte del kit es el tiosulfato sódico, que se administra para acelerar el metabolismo de cianometahemoglobina a hemoglobina y tiocianato, que es menos tóxico. En pacientes en los que la inducción de metahemoglobinemia puede originar más riesgo que beneficio, el tiosulfato sódico puede administrarse en monoterapia. La FDA ha aprobado el uso de la hidroxicobalamina (una forma de vitamina B_{12}) para las intoxicaciones sospechadas o confirmadas por cianuro. Este antídoto reacciona con el cianuro para formar cianocobalamina, no tóxica, que se elimina posteriormente por la orina. Los efectos secundarios de la hidroxicobalamina son la coloración rojiza de la piel y la orina, una hipertensión transitoria y la interferencia en las pruebas colorimétricas de laboratorio. *En general, la seguridad del perfil de la hidroxicobalamina es superior al del kit de antídotos para el cianuro, por lo que ésta se ha convertido en el antídoto preferido para la intoxicación por cianuro.*

Otros tóxicos presentes en el domicilio

Detergentes en monodosis

Estos detergentes pueden recordar a un caramelo a muchos niños. Cuando se muerden, se produce la salida de una dosis relativamente alta de detergente concentrado a presión hacia la parte posterior de la faringe y las cuerdas vocales del niño. Esto puede producir estridor y otros signos de dificultad respiratoria. En algunos casos y por motivos desconocidos, los niños pueden desarrollar una alteración del estado mental. Está indicado el cuidado de soporte con atención a la vía aérea y la respiración. A menudo está indicado el ingreso hospitalario. Hay que recordar que no se considera una ingestión de cáusticos. El pH de estos productos es neutro. Por eso, no suele estar indicada la endoscopia digestiva alta. Curiosamente, si un niño bebe un trago de detergente de un envase, no suele tener ningún problema.

Detergente de lavavajillas

Estos productos son muy alcalinos (pH >13), sobre todo cuando tienen forma de cristales, y la ingestión puede producir quemaduras importantes en las cuerdas vocales y el tubo digestivo. Suele estar indicado el ingreso para realizar una endoscopia digestiva alta.

Imanes

La mayoría de los cuerpos extraños consiguen atravesar todo el tubo digestivo cuando ya consiguen atravesar el estómago. Sin embargo, la ingestión de 2 o más imanes (salvo que sean los débiles que se colocan en los frigoríficos por motivos decorativos) puede producir una obstrucción y/o perforación intestinal. Se debe plantear el ingreso para tratar de extraerlo por endoscopia o la eliminación mediante LIT.

Pilas

Toda pila de botón alojada en el esófago o la vía aérea debe considerarse una urgencia real que debe derivarse de forma inmediata a endoscopias para su extracción. Estas pilas pueden producir necrosis del tejido cuando se quedan atascadas porque generan una descarga eléctrica continua y/o se produce la fuga de su contenido (aunque la principal forma de lesión es la primera). El contacto con la mucosa durante sólo 2 horas produce necrosis. Cuando la pila consigue superar el esfínter esofágico inferior, en general conseguirá atravesar todo el resto del tubo digestivo, tanto si es de botón como si es más grande (pilas AA, AAA), y se debe realizar un seguimiento estrecho.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention: Poison treatment in the home, Pediatrics 112:1182-1185, 2003.

Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HKR, et al: Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomized controlled trial, *Lancet* 383:697-704, 2014.

Benzonatate warning, *Med Lett Drugs Ther* 53:9-10, 2011.

Beuhler MC, Gala PK, Wolfe HA, et al: Laundry detergent "pod" ingestions: a case series and discussion of recent literature, *Pediatr Emerg Care* 29(6):743-747, 2013.

Boehnert MT, Lovejoy FH Jr: Value of the QRS duration vs the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants, *N Engl J Med* 313:474-479, 1985.

Boyer EW: Management of opioid analgesic overdose, *N Engl J Med* 367:146-154, 2012.

Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome, *N Engl J Med* 352:1112-1120, 2005.

Brent J: Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning, *N Engl J Med* 360:2216-2223, 2009.

Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK: Serotonin syndrome, *BMJ* 347:f4572, 2013.

Carlsson M, Cortes D, Jepsen S, et al: Severe iron intoxication treated with exchange transfusion, *Arch Dis Child* 93:321-322, 2008.

Centers for Disease Control and Prevention: Occupational phosphine gas poisoning at veterinary hospitals from dogs that ingested zinc phosphide–Michigan, Iowa, and Washington, 2006-2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:286-288, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Carbon monoxide exposures reported to poison centers and related hurricane Sandy–Northeastern United States, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61(905), 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: CDC grand rounds: Prescription drug overdoses–a U.S. epidemic, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:10-12, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Emergency department visits and hospitalizations for buprenorphine ingestion by children–United States, 2010-2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(56), 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Vital signs: Overdoses of prescription opioid pain relievers and other drugs among women–United States, 1999-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:537-542, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Acetyl fentanyl overdose fatalities–Rhode Island, March–May 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:703-704, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Community-based opioid overdose prevention programs providing naloxone–United States, 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:101-105, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Carbon monoxide exposures after Hurricane Ike: Texas, September 2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:845-849, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention: Carbon monoxide related deaths—United States, 1999-2004, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 56:1309-1312, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention: Gastrointestinal injuries from magnet ingestion in children–United States, 2003-2006, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55(48):1296-1300, 2006.

Centers for Disease Control and Prevention: Jimsonweed poisoning associated with a homemade stew—Maryland, 2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:102-104, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Health Statistics (HCHS), National Vital Statistics System. http://www.cdc.gov/injury/wisqars/leadingcauses_images.html.

Dart RC, Borron SW, Caravati EM, et al: Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care, *Ann Emerg Med* 54:386-391, 2009.

Dart RC, Rumack BH: Patient-tailored acetylcysteine administration, *Ann Emerg Med* 50:280-281, 2007.

Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, et al: Management of acute organophosphorus pesticide poisoning, *Lancet* 371:597-606, 2008.

Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, et al: Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial, *Lancet* 371:579-587, 2008.

Geib AJ, Babu K, Ewald MB, et al: Adverse effects in children after unintentional buprenorphine exposure, *Pediatrics* 118:1746-1751, 2006.

Geller RJ, Barthold C, Saiers JA, et al: Pediatric cyanide poisoning: causes, manifestations, management, and unmet needs, *Pediatrics* 118:2146-2158, 2006.

Hampton LM, Nguyen DB, Edwards JR, et al: Cough and cold medication adverse events after market withdrawal and labeling revision, *Pediatrics* 132:1047-1054, 2013.

Heard K: Acetylcysteine for acetaminophen poisoning, *N Engl J Med* 359:285-292, 2008.

Hendron D, Menagh G, Sandilands EA, et al: Tricyclic antidepressant overdose in a toddler treated with intravenous lipid emulsion, *Pediatrics* 128:e1628-e1632, 2011.

Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, et al: More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children, *Pediatrics* 129:e1343-e1347, 2012.

Khine H, Weiss D, Graber N, et al: A cluster of children with seizures caused by camphor poisoning, *Pediatrics* 123:1269-1272, 2009.

Kim HK, Smiddy M, Hoffman RS, et al: Buprenorphine may not be as safe as you think: a pediatric fatality from unintentional exposure, *Pediatrics* 130:e1700-e1703, 2012.

Kivistö JE, Mattilia VM, Arvola T, et al: Secular trends in poisoning leading to hospital admission among Finnish children and adolescents between 1971 and 2005, *J Pediatr* 153:820-824, 2008.

Klein-Schwartz W: Trends and toxic effects from pediatric clonidine exposures, *Arch Pediatr Adolesc Med* 156:392-396, 2002.

Koren G: Protecting young children from life-threatening drug toxicity, *J Pediatr* 163:1249-1250, 2013.

Kostic MA, Gorelick M: Review of the use of lipid emulsion in non-local anesthetic poisoning, *Pediatr Emerg Care* 30(6):427-433, 2014.

Lavonas EJ, Banner W, Brandt P, et al: Root causes, clinical effects, and outcomes of unintentional exposures to buprenorphine by young children, *J Pediatr* 163:1377-1383, 2013.

Levine M, Boyer EW, Pozner CN, et al: Assessment of hyperglycemia after calcium channel blocker overdoses involving diltiazem or verapamil, *Crit Care Med* 35:2071-2075, 2007.

Levine M, Brooks DE, Franken A, et al: Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treated with intravenous lipid emulsion therapy, *Pediatrics* 130:e432-e438, 2012.

Liebelt EL, Francis PD, Woolf AD: ECG lead aVR versus QRS interval in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity, *Ann Emerg Med* 26:195-201, 1995.

Litovitz T, Whitaker N, Clark L, et al: Emerging battery-ingestion hazard: clinical implications, *Pediatrics* 125(6):1168-1177, 2010.

Lynch RE, Hack RA: Methadone-induced rigid-chest syndrome after substantial overdose, *Pediatrics* 126:e232-e234, 2010.

Madadi P, Hildebrandt D, Gong IY, et al: Fatal hydrocodone overdose in a child: pharmacogenetics and drug interactions, *Pediatrics* 126:e986-e989, 2010.

MacDonald N, MacLeod SM: Has the come to phase out codeine? *CMAJ* 183(1):84-85, 2010.

Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al: 2008 annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report, *Clin Toxicol (Phila)* 51:949-11229, 2013.

Okie S: A flood of opioids, a rising tide of deaths, *N Engl J Med* 363:1981-1983, 2010.

Osterhoudt KC, Durbin D, Alpern ER, et al: Risk factors for emesis after therapeutic use of activated charcoal in acutely poisoned children, *Pediatrics* 113:806-810, 2004.

Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, et al: Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomized controlled trial, *Lancet* 368:2136-2140, 2006.

Rimsza ME, Newberry S: Unexpected infant deaths associated with use of cough and cold medications, *Pediatrics* 122:e318-e322, 2008.

Roberts DM, Aaron CK: Managing acute organophosphorus pesticide poisoning, *BMJ* 334:629-634, 2007.

Schillie SF, Shehab N, Thomas KE, et al: Medication overdoses leading to emergency department visits among children, *Am J Prev Med* 37:181-187, 2009.

Shehab N, Schaefer MK, Kegler SR, et al: Adverse events from cough and cold medications after market withdrawal of products labeled for infants, *Pediatrics* 126:1100-1107, 2010.

Walley AY, Xuan Z, Hackman HH, et al. Opioid overdose rates and implementation of overdose education and nasal naloxone distribution in Massachusetts: interrupted time series analysis.

Weaver LK: Carbon monoxide poisoning, *N Engl J Med* 360:1217-1224, 2009.

Williams JF, Kokotailo PK: Abuse of proprietary (over-the-counter) drugs, *Adolesc Med Clin* 17(3):733-750, 2006, abstract xiii.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 64

Terapias complementarias y medicina integrativa

Kathi J. Kemper y Paula M. Gardiner

La medicina integrativa se centra en la promoción del bienestar físico, mental, emocional, espiritual, social, educativo y laboral en el contexto de una asistencia sanitaria global en un entorno familiar y comunitario sano. Los fundamentos de la medicina integrativa son las prácticas que promueven la salud: una nutrición óptima y los suplementos dietéticos para evitar carencias; evitar el consumo de sustancias adictivas, como nicotina y drogas de abuso; la actividad física, un sueño adecuado, un medio ambiente saludable y las relaciones sociales de apoyo. Otras terapias complementarias basadas en la evidencia que se pueden utilizar son plantas medicinales y otros suplementos dietéticos, masajes, quiropraxia y otras formas de terapias corporales, yoga, taichi, meditación, hipnosis, imaginería dirigida, biorretroalimentación y acupuntura. A pesar de que las oraciones y los rituales de curación a veces se incluyen bajo el título de las terapias complementarias e integrativas, no están incluidos en este capítulo.

Sin incluir los complejos multivitamínicos ni los suplementos de minerales (como hierro o calcio), la prevalencia estimada de uso de la medicina alternativa y complementaria en EE.UU. era de 8,7 millones de personas menores de 18 años en 2007; los tratamientos más frecuentes son productos naturales, quiropraxia y control de la respiración. El uso de terapias complementarias es más frecuente en pacientes jóvenes con trastornos crónicos incurables o recidivantes, como asma, autismo, cáncer, depresión y dolor. Por ejemplo, un 42-71% de los pacientes pediátricos empleaban terapias complementarias en un estudio realizado en 2013 sobre pacientes ambulatorios en consultas de especialidad en Canadá, y las terapias más empleadas en estos casos eran los suplementos dietéticos. Los efectos secundarios fueron infrecuentes y la mayor parte, menores.

SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

Según la ley sobre suplementos dietéticos de origen natural de 1994, el suplemento dietético es un producto ingerido por vía oral que contiene un *ingrediente dietético* con el fin de complementar la dieta. Pueden incluir vitaminas, sustancias minerales, hierbas u otros elementos de origen vegetal, aminoácidos y sustancias como enzimas, tejidos orgánicos, glándulas o metabolitos. Los suplementos dietéticos son las terapias complementarias más empleadas en niños y adolescentes (tabla 64-1). Algunos son de uso común y están recomendados, como los suplementos de vitamina D para los lactantes y los probióticos para prevenir la diarrea asociada a *Clostridium difficile,* mientras que el uso de otros es más controvertido, como la utilización de equinácea para el tratamiento de las otitis medias.

En EE.UU., los suplementos dietéticos no están sometidos a la misma evaluación estricta ni a la vigilancia poscomercialización que los fármacos de venta con receta. Aunque no pretenden prevenir o tratar trastornos médicos específicos, las etiquetas de los productos pueden incluir afirmaciones sobre *estructura-función*. Por ejemplo, en la etiqueta se puede afirmar que un producto *fomenta un sistema inmunitario saludable,* pero no puede afirmar que cura el resfriado.

Según la National Health Interview Survey de 2007, un 37% de los niños de EE.UU. emplean suplementos dietéticos y la mayoría usan multivitamínicos y productos minerales (31%) exclusivamente. El uso de suplementos dietéticos es más habitual entre los niños cuyas familias tienen mayores ingresos y educación y cuyos padres los utilizan, así como en los niños mayores y en aquéllos que sufren enfermedades crónicas.

A pesar de este uso generalizado, muchos pacientes y los padres que consumen estos suplementos dietéticos no hablan con su médico sobre su uso. Varias recomendaciones han reclamado que los profesionales sanitarios obtengan una anamnesis más completa sobre el uso de suplementos dietéticos. La Joint Commission recomienda a los clínicos que pregunten de forma habitual a los pacientes por los suplementos dietéticos y que incorporen esta información como una parte del proceso de registro de la medicación.

Tabla 64-1 Suplementos dietéticos más empleados en pediatría

PRODUCTO	USOS
VITAMINAS	
B_2 (riboflavina)	Profilaxis de la migraña
B_6 (piridoxina)	Epilepsia dependiente de piridoxina; neuropatía; náuseas asociadas al embarazo
B_9 (folato)	Prevención de los defectos del tubo neural
D	Prevención del raquitismo; tratamiento de las deficiencias
Polivitamínicos	Mejora general de la salud, TDAH
MINERALES	
Yoduro (sales)	Prevención del bocio y el retraso mental
Hierro	Prevención y tratamiento de la deficiencia de hierro
Zinc	Diarrea en poblaciones mal nutridas
HIERBAS	
Aloe vera	Quemaduras leves
Manzanilla	Sedante ligero, dispepsia
Equinácea	Prevención de las infecciones respiratorias altas
Jengibre	Náuseas
Lavanda (aromaterapia)	Sedante suave
Menta	Síndrome del intestino irritable
Aceite del árbol del té	Antibacteriano (remedio contra el acné), pediculicida (piojos)
OTROS	
Melatonina	Insomnio
Ácidos grasos omega 3 (aceite de pescado)	TDAH, alergias, inflamación, ansiedad y trastornos del estado de ánimo
Probióticos	Diarrea asociada a antibióticos; diarrea asociada a *Clostridium difficile;* estreñimiento; síndrome del intestino irritable; pouchitis; trastornos inflamatorios del intestino

TDAH, trastornos por deficiencia de atención/hiperactividad.

SEGURIDAD DE LOS SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

Los suplementos dietéticos pueden plantear problemas de seguridad en niños, aunque la toxicidad es mucho menos frecuente con los suplementos dietéticos de venta libre que con los fármacos con receta. La toxicidad depende de la dosis, el uso de cotratamientos y el proceso médico de base en el niño. El uso moderno de un suplemento dietético (p. ej., efedra para adelgazar) puede no corresponderse con su uso tradicional (p. ej., la efedra como componente de los tés en la medicina china tradicional permite en dosis pequeñas mejorar los síntomas alérgicos o respiratorios). Además, las hierbas que parecen seguras en la mayor parte de los adultos pueden tener algunos riesgos en situaciones específicas (recién nacidos, pacientes con trastornos de la función renal o hepática) o en circunstancias especiales (tras el trasplante de órganos u otra cirugía) o cuando se combinan con otros fármacos con receta. Algunos productos naturales son tóxicos en sí mismos (tabla 64-2). La toxicidad hepática aguda y la muerte pueden ser el resultado de la ingestión de pequeñas cantidades de setas *Amanita*. Incluso si un producto es seguro cuando se utiliza correctamente, puede causar toxicidad leve o grave cuando se usa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 64-2 Plantas potencialmente tóxicas

PLANTA	CONSTITUYENTES TÓXICOS	USOS TÍPICOS	POSIBLES EFECTOS ADVERSOS AGUDOS	CÓMO TRATAR UNA SOBREDOSIS
Aconitum (acónito, luparia)	**Alcaloides diésteres:** hipaconitina y aconitina (la aconitina incrementa la permeabilidad a los iones de sodio y retrasa la repolarización, dando lugar a la parálisis del nervio)	Neuralgia facial y ciática Cefalea y migrañas Dolor reumático, artritis, gota Pericarditis seca	Nauseas, vómitos, hipersalivación **SNC:** parestesias, debilidad muscular, mareo, ataxia, convulsiones, coma **Cardíacos:** bradicardia, hipotensión, trastornos del ritmo	Tratamiento de soporte Anticuerpos específicos para digoxina, a menos que la historia excluya los glucósidos cardíacos No dar ipecacuana El carbón activado y el lavado gástrico pueden ser de ayuda Evitar los antiarrítmicos de tipo 1
Artemisia absinthium (ajenjo)	**Tuyona e isotuyona:** neurotoxinas	Anorexia Dispepsia Trastornos hepáticos y de la vesicular biliar	**Cambios en el estado mental:** inquietud, vértigo, nerviosismo, agitación, convulsiones, cefalea Vómitos; dolor cólico estomacal e intestinal Rabdomiólisis y fallo renal	Tratamiento de soporte Benzodiazepinas
Atropa belladonna (belladona)	**Alcaloides:** hiosciamina (el L-isómero de la atropina)	Síntomas gastrointestinales Insuficiencia cardíaca y arritmia Asma	**Reacción anticolinérgica:** taquicardia, hipertermia, midriasis, retención urinaria y fecal, inquietud Depresión del sistema nervioso y respiratoria	Lavado gástrico Fisostigmina tras consultar con un especialista en intoxicaciones Enfriamiento externo si la temperatura es >38,9 °C Benzodiazepinas Hidratación
Digitalis purpurea (dedalera)	**Glucósidos cardioactivos:** digitoxina	Úlceras, forúnculos, cefalea, abscesos, parálisis, insuficiencia cardíaca	Náuseas y vómitos, cefalea, pérdida de apetito Trastornos del ritmo cardíaco **SNC:** estupor, confusión, desórdenes visuales, depresión, psicosis, alucinaciones	Tratamiento de soporte Lavado gástrico Carbón activado Tratamiento de los síntomas
Ephedra sinica (ma huang) Nombres comunes: té mormón, té mexicano, hierba del desierto	**Alcaloides:** efedrina, seudoefedrina (estimula los receptores simpaticomiméticos y el SNC)	Descongestionante para infecciones de vías respiratorias altas Asma Pérdida de peso Estimulante	**Cardíacos:** hipertensión, cardiomiopatía, infarto de miocardio, arritmias **SNC:** mareo, inquietud, cefalea, ansiedad, alucinaciones, temblores, convulsiones, psicosis, ataques Náuseas y vómitos Contraindicada en diabetes o hipertensión, glaucoma de ángulo cerrado, ansiedad, adenoma de próstata, enfermedades tiroideas, feocromocitoma	Carbón activado Benzodiazepinas para convulsiones y sedación Vasodilatadores para hipertensión Lidocaína y β-bloqueantes para arritmias Enfriamiento externo si la temperatura es >38,9 °C Hidratación
Hierbas medicinales ayurvédicas	Contaminadas con plomo, mercurio o arsénico	Medicina tradicional de India; muchos usos	Toxicidad aguda o crónica por metales pesados	Depende del metal pesado
Illicium anisatum (anís estrellado japonés)	Anisatinas; bloqueo del ácido γ-aminobutírico	Cólicos en poblaciones latinas y caribeñas	Convulsiones, posturas tónicas, mioclonías, hiperexcitabilidad, irritabilidad	Recuperación con tratamiento de soporte en 48 horas
Lobelia inflata (lobelia)	**Alcaloide de piperidina:** L-lobelina (estimula los receptores nicotínicos)	Expectorante Asma Espasmolítico Emético Para inducir claridad mental y sensación de bienestar	**Gastrointestinales:** náuseas y vómitos, dolor abdominal, diarrea **SNC:** ansiedad, cefalea, mareo, temblores, convulsiones, parestesias, euforia **Cardíacos:** arritmias, bradicardia, aumento transitorio de la presión arterial, disminución de la frecuencia respiratoria En sobredosis, la lobelina puede causar hipotensión Diaforesis, fasciculaciones y debilidad musculares, temblores, depresión respiratoria Dermatitis	Tratamiento de soporte Lavado gástrico Carbón activado Benzodiazepinas

booksmedicos.org

Tabla 64-2 Plantas potencialmente tóxicas *(cont.)*

PLANTA	CONSTITUYENTES TÓXICOS	USOS TÍPICOS	POSIBLES EFECTOS ADVERSOS AGUDOS	CÓMO TRATAR UNA SOBREDOSIS
Longdan xieganwan	Ácido aristolóquico	Mejorar la salud	Fibrosis renal intersticial Fallo renal terminal Carcinoma de células renales	Tratamiento de soporte
Mentha pulegium (menta poleo)	El aceite esencial tiene un efecto hepatotóxico La intoxicación aguda no se encuentra con la administración correcta de la dosis terapéutica designada de la hoja de menta poleo; sin embargo, no se recomienda su uso por la hepatotoxicidad	Repelente de insectos Enfermedades respiratorias Trastornos digestivos Emenagogo Abortivo Tratamiento de heridas Gota	Contracciones uterinas **Gastrointestinales:** náuseas, vómitos, dolor abdominal, hepatitis **Neurotóxicos:** delirios, mareo, convulsiones, parálisis, encefalopatía, coma Fallo renal e hipertensión Shock y coagulación intravascular diseminada Contraindicada en el embarazo	Tratamiento de soporte *N*-acetilcisteína
Pausinystalia yohimbe (yohimbe)	Alcaloides indólicos **Yohimbina:** antagonista del receptor α_2-adrenérgico	Trastornos sexuales Agotamiento Mejorar la función muscular	**Reacciones adversas:** mareo, cefalea, ansiedad, hipertensión, indigestión, exantemas, insomnio, taquicardia, temblores, vómitos, alucinaciones, nerviosismo, parestesias, hipotermia, salivación, midriasis, diarrea, palpitaciones, taquicardia Contraindicado en enfermedades renales y hepáticas	Lavado gástrico Carbón activado Antiarrítmicos Hidratación
Phytolacca americana (hierba carmín, belladona americana)	Saponina de triterpenoides (irrita las membranas mucosas) Lectinas (tóxicas)	Antiinflamatorio Artritis Cáncer Emético y catártico Reumatismos	Mareo, somnolencia, náuseas, vómitos, diarrea, taquicardia, gastritis hemorrágica, hipotensión, linfocitosis, cefalea, depresión respiratoria, convulsiones	Hidratación, corrección de electrólitos, lavado gástrico Carbón activado Reposición de electrólitos No inducir el vómito si el paciente está experimentando síntomas de sobredosis
Stramonium folium (estramonio)	**Alcaloides:** hiosciamina (el L-isómero de la atropina)	Asma y tos Enfermedades del sistema nervioso autónomo	En altas dosis, origina inquietud, manía, alucinaciones, delirios **Sobredosis:** taquicardia, midriasis, rubor facial, sequedad de boca, disminución de la sudoración, micción, estreñimiento	Tratamiento de soporte Lavado gástrico Disminución de la temperatura Fisostigmina Benzodiazepinas
Viscum album (muérdago)	Alcaloides Las viscotoxinas *(Viscum album)* originan hipotensión, bradicardia y vasoconstricción arterial Lectinas	Adyuvante antineoplásico Antihipertensivo Trastornos nerviosos: agente calmante Reumatismos Antiespasmódico	Fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, bradicardia, angina, cambios en la presión arterial, convulsiones, confusión, alucinaciones, reacciones alérgicas, miosis, midriasis, escalofríos, coma 2 muertes en los últimos 35 años; la mayoría de las ingestas dan lugar a reacciones leves	Tratamiento de soporte No hay datos concluyentes para inducir el vómito Carbón activado

SNC, sistema nervioso central.

de forma incorrecta. Aunque la menta es un espasmolítico gastrointestinal de uso común y por lo general sin problemas en forma de pastillas digestivas, puede exacerbar el reflujo gastroesofágico. Los probióticos son generalmente seguros cuando se toman por vía oral, pero, en un paciente inmunodeprimido en una UCI, pueden en raras ocasiones causar una sepsis.

Aunque las prácticas de envasado de los suplementos dietéticos son buenas en EE.UU., las etiquetas de los productos pueden no reflejar fielmente el contenido o las concentraciones de sus ingredientes. Debido a la variabilidad natural, se han encontrado variaciones de 10 a 1.000 veces para varias plantas de uso generalizado, incluso en lotes producidos por el mismo fabricante. Los productos de herbolario pueden ser contaminados involuntariamente con pesticidas, microbios o malas hierbas que hayan sido mal identificadas durante su recogida. Los productos de los países en desarrollo (p. ej., productos ayurvédicos del sur de Asia) pueden contener niveles tóxicos de mercurio, cadmio, arsénico o plomo, ya sea por contaminación accidental durante la fabricación o por añadidos intencionales de los productores, que creen que estos metales tienen un valor terapéutico. Aproximadamente el 30-40% de los medicamentos patentados de Asia incluyen productos farmacéuticos potentes, como analgésicos, antibióticos, hipoglucemiantes o corticoides; por regla general, las etiquetas de estos productos no están en inglés y no informan de la inclusión de estos agentes farmacéuticos. Incluso los suplementos minerales, como el calcio, han sido contaminados con plomo o han tenido problemas importantes con la variabilidad del producto.

Muchas familias usan estos suplementos simultáneamente con medicamentos, lo que plantea un riesgo de interacciones (tabla 64-3). La hierba de San Juan induce la actividad de CYP3A4 del sistema enzimático

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 64-3 Interacciones SDH-fármacos de gravedad importante* (distintas de la hierba de San Juan)

SHD	FÁRMACOS	POSIBLES CONSECUENCIAS/REACCIONES†
Acacia	Amoxicilina	↓absorción de amoxicilina
Ajo	Ritonavir Saquinavir Warfarina	↓efecto del ritonavir ↓efecto del saquinavir ↑riesgo de hemorragia
Alfalfa	Warfarina	↓efecto de la warfarina
Aloe vera	Digoxina	↑toxicidad de la digoxina
Arginina	Enalapril, nitroglicerina Espironolactona	↑efectos hipotensores ↑riesgo de hiperpotasemia
Asclepias tuberosa	Digoxina	↑toxicidad de la digoxina
Beleño	Clorfeniramina, clemastina, dimenhidrinato, difenhidramina, doxilamina, prometazina	↑riesgo de efectos secundarios anticolinérgicos
Dan Shen	Aspirina, ticlopidina, warfarina Digoxina	↑riesgo de hemorragia ↑toxicidad de la digoxina
Digital	Bendroflumetiazida, clorotiazida, clortalidona, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, meticlotiazida, metolazona, politiazida, triclormetiazida Digoxina	↑toxicidad de la digoxina ↑toxicidad de la digoxina
Dong quai	Aspirina, heparina, ticlopidina, warfarina	↑riesgo de hemorragia
Espino	Digoxina	↑toxicidad de la digoxina
Ginkgo	Aspirina, cilostazol, clopidogrel, dipiridamol, heparina, ibuprofeno, naproxeno, ticlopidina, warfarina Risperidona Trazodona	↑riesgo de hemorragia ↑riesgo de efectos adversos de la risperidona Sedación excesiva y posible coma
Ginseng americano	Warfarina	↓efecto de la warfarina
Glucosamina	Warfarina	↑riesgo de hemorragia
Guaraná	Efedrina	↑riesgo de efectos adversos estimuladores
5-hidroxitriptófano	Fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina	↑riesgo de síndrome serotoninérgico
Kava	Alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, lorazepam, midazolam, morfina, oxazepam, fenobarbital, quazepam, temazepam, triazolam Droperidol	↑depresión del sistema nervioso central ↑depresión del sistema nervioso central
Levadura de arroz rojo	Ciclosporina	↑concentración de creatina fosfocinasa
L-triptófano	Citalopram, duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, isocarboxazida, paroxetina, fenelzina, selegilina, sertralina, sibutramina, tranilcipromina, venlafaxina Zolpidem	↑riesgo de síndrome serotoninérgico ↑efectos secundarios inducidos por zolpidem
Melatonina	Zolpidem	↑efectos sedantes
Mucuna pruriens	Metildopa	↑efectos hipotensores
N-acetilcisteína	Nitroglicerina	Hipotensión grave, cefaleas intolerables
Naranja amarga	Fenelzina	↑riesgo de crisis hipertensiva
Niacina	Atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, rosuvastatina, simvastatina	↑riesgo de miopatía o rabdomiólisis
Onagra	Warfarina	↑riesgo de hemorragia
PABA	Dapsona, sulfametoxazol	↓efecto antibacteriano
Potasio	Amilorida, benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, indometacina, lisinopril, moexipril, quinapril, ramipril, espironolactona, trandolapril, triamtereno	↑riesgo de hiperpotasemia
Regaliz	Warfarina	↑riesgo de hemorragia
Retama negra	Haloperidol Fenelzina	↑posible toxicidad ↑riesgo de crisis hipertensiva
S-adenosilmetionina	Clomipramina	↑riesgo de síndrome serotoninérgico
Sauce	Diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, ticlopidina, warfarina	↑riesgo de hemorragia
Té verde	Efedrina	↑riesgo de efectos adversos estimuladores
Valeriana	Alprazolam, fenobarbital	↑depresión del sistema nervioso central

booksmedicos.org

Tabla 64-3 Interacciones SDH-fármacos de gravedad importante* (distintas de la hierba de San Juan) *(cont.)*

SHD	FÁRMACOS	POSIBLES CONSECUENCIAS/REACCIONES†
Vitamina A	Acitretina, bexaroteno, etretinato, isotretinoína, tretinoína	↑riesgo de toxicidad por vitamina A
Vitamina B_6	Altretamina	↓respuesta a altretamina
Vitamina E	Dicumarol	↑riesgo de hemorragia
Vitamina K	Warfarina	↓efecto de la warfarina

*Cualquier interacción entre SDH y fármacos con una gravedad catalogada como importante o contraindicada o en la base de datos de MicroMedex o NMCD se ha incluido en esta tabla.

†Las posibles consecuencias o reacciones se han documentado en la base de datos mencionada antes con una gravedad catalogada como importante o contraindicada.

↓,reducción; ↑, aumento; PABA, ácido para-aminobenzoico; SDH, suplementos dietéticos de hierbas.

Adaptada de Tsai HH, Lin HW, Pickard AS y cols.: Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. Int J Clin Pract *66:1056-1078, 2012, tabla 4, pág. 1065.*

Tabla 64-4 Medicinas populares frecuentes según su origen cultural

NOMBRE	COMPOSICIÓN	POSIBLE TOXICIDAD
HISPANO		
Siete jarabes	Almendra, aceite de ricino, tolú, cereza salvaje, regaliz, cocillana, miel	Molestias digestivas, catarsis, trastornos electrolíticos
Agua maravilla	Leche de bruja, etanol	Toxicidad de etanol
Jarabe maguey	Maguey (*Agave* spp.)	Molestias digestivas
Alcanfor	Alcanfor	Toxicidad por alcanfor
Azarcón	Plomo	Toxicidad por plomo
Greta	Plomo	Toxicidad por plomo
Azogue	Mercurio elemental	Intoxicación por mercurio
Ipecacuana	Ipecacuana	Vómitos, miopatía
SUDESTE ASIÁTICO		
Paulooah	Plomo	Toxicidad por plomo
INDIO Y AYURVÉDICO		
Surma	Plomo	Toxicidad por plomo
Deshi Dawa	Plomo	Toxicidad por plomo

De Kingston RL, Foley C. Herbal, traditional, and alternative medicines. En Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, editores. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose, *4.ª ed., Filadelfia, 2007, WB Saunders, tabla 68-3.*

P450 y, por tanto, puede aumentar la eliminación de la mayor parte de los fármacos, incluida la digoxina, la ciclosporina, los inhibidores de la proteasa, los anticonceptivos orales y numerosos antibióticos, lo que provoca niveles séricos infraterapéuticos. Por el contrario, la hierba de San Juan puede *aumentar* el riesgo de síndrome serotoninérgico en pacientes tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, aumentar la sedación por los opioides, agravar las reacciones de fotosensibilidad ante determinados fármacos y aumentar la toxicidad de propofol y sevoflurano.

La medicina popular puede denominar a las sustancias con su idioma de origen (tablas 64-4 y 64-5), algo que se debe tener en consideración a la hora de tratar a determinadas poblaciones étnicas.

EFICACIA DE LOS SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

La evidencia sobre la eficacia de los suplementos dietéticos para prevenir o tratar problemas pediátricos es desigual, dependiendo del producto utilizado y la enfermedad tratada. Algunos productos a base de hierbas pueden ser útiles como tratamientos adyuvantes para problemas comunes de la infancia. Algunas plantas han demostrado ser útiles para los cólicos (hinojo y la combinación de manzanilla, hinojo, verbena, regaliz y melisa), las náuseas (jengibre), el síndrome del intestino irritable (menta) y la diarrea (probióticos).

MASAJE Y QUIROPRAXIA

El masaje es normalmente proporcionado en casa por los padres y por masajistas titulados, fisioterapeutas y enfermeros en centros clínicos. El masaje infantil es una práctica de rutina en muchas unidades de cuidados intensivos neonatales para promover el crecimiento y el desarrollo de los recién nacidos prematuros. También se ha demostrado que el masaje es beneficioso para los pacientes pediátricos que padecen asma, insomnio, cólicos, fibrosis quística y artritis idiopática juvenil. La masoterapia es generalmente segura. La práctica de la masoterapia está regulada por los gobiernos estatales; más de 40 estados otorgan licencias a los masajistas y 3 ofrecen una certificación independiente con validez nacional.

En EE.UU. hay más de 50.000 quiroprácticos autorizados, incluidos los 50 estados. La quiropraxia está cubierta por la mayoría de las aseguradoras principales. Hasta un 14% de todas las visitas al quiropráctico son de pacientes pediátricos, si se excluyen los quiroprácticos que asisten a los departamentos atléticos o equipos profesionales. Aunque los quiroprácticos pueden ser útiles para tratar las lesiones musculoesqueléticas menores, es preciso aconsejar a los padres que no confíen en la quiropraxia como tratamiento principal para enfermedades graves, como las deficiencias neurológicas, el cáncer o el autismo. Algunos datos sugieren que son posibles complicaciones graves.

TERAPIAS MENTE-CUERPO

Las terapias mente-cuerpo son la respiración profunda y lenta, la meditación, la imaginería, la biorretroalimentación, la hipnosis, el taichi y el yoga, y son el segundo grupo de terapias complementarias más empleadas en pediatría. Es posible aprender estas prácticas de forma informal a través de libros, vídeos de YouTube, CD, DVD, aplicaciones para los teléfonos inteligentes o clases o en sesiones terapéuticas con profesionales sanitarios, como psicólogos o trabajadores sociales (tabla 64-6). Numerosas investigaciones sugieren que estas prácticas pueden contribuir a reducir la ansiedad, el insomnio y los trastornos causados por estrés, incluidas las migrañas y el dolor abdominal funcional. También pueden ayudar a los pacientes a luchar contra el dolor crónico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 64-5 Tabla de traducción español-inglés de nombres botánicos

NOMBRE EN ESPAÑOL	NOMBRE EN INGLÉS	NOMBRE BOTÁNICO
Ajo	Garlic	*Allium sativum*
Canela	Cinnamon	*Cinnamomum aromaticum*
Cebolla	Onion	*Allium cepa*
Clavo	Cloves	*Eugenia aromatica*
Comino	Cumin	*Cuminum cyminum*
Epazote o hierba Santa María	Wormseed	*Chenopodium anthelminticum*
Estafiate	Wormwood	*Artemisia absinthium*
Eucalipto	Eucalyptus	*Eucalyptus globulus*
Granada	Pomegranate	*Punica granatum*
Hierbabuena	Spearmint	*Mentha spicata*
Jengibre	Ginger	*Zingiber officinale*
Limón	Lemon	*Citrus limon*
Manzanilla	Chamomile	*Anthemis nobilis* o *Chamomilla recutita* o *Matricaria chamomilla*
Orégano	Oregano	*Origanum vulgare*
Pelos de elote	Corn silk	*Zea mays*
Sábila o aloe	Aloe vera	*Aloe vera*
Tomillo	Thyme	*Thymus vulgaris*
Uña de gato	Cat's claw	*Uncaria tomentosa*
Valeriana	Valerian	*Valeriana officinalis*

Tabla 64-6 Prácticas mente-cuerpo usadas con frecuencia en pediatría

PRÁCTICA	USOS
Biorretroalimentación	Prevención de las migrañas; reducción del estrés y la ansiedad; tratamiento de la encopresis/estreñimiento; tratamiento de la incontinencia de esfuerzo; la neurorretroalimentación es experimental para el TDAH
Hipnosis	Corrección de hábitos patológicos; prevención de las cefaleas; manejo del dolor
Imaginería	Tratamiento del estrés, ansiedad, alivio del dolor
Meditación	Tratamiento del estrés, mejora de la concentración
Respiración profunda	Relajación, tratamiento del estrés
Taichi	Mejora del equilibrio, coordinación, concentración, disciplina
Yoga	Mejora del equilibrio, coordinación, concentración

ACUPUNTURA

La acupuntura moderna incorpora los tratamientos tradicionales de China, Japón, Corea, Francia y otros países. En EE.UU., los acupunturistas están autorizados para ejercer en 43 estados y se ofrecen servicios de acupuntura en más de un 30% de los programas de tratamiento del dolor pediátrico en los centros académicos de Norteamérica. La técnica que ha sido más estudiada de un modo científico implica penetrar la piel con agujas finas, sólidas y metálicas, que son manipuladas con la mano o mediante estimulación eléctrica. Las variantes incluyen la estimulación de los puntos de acupuntura por roce (shiatsu), calor (moxibustión), láseres, imanes, presión (acupresión) o corrientes eléctricas.

Aunque la mayoría de los pacientes pediátricos tienen aversión a las agujas, los pacientes que sufren de dolor crónico grave o náuseas pueden ser susceptibles de probar la acupuntura y a menudo refieren que les es de ayuda. La acupuntura puede ofrecer beneficios significativos en el tratamiento de la cefalea recurrente, la ansiedad, la lumbalgia y otros dolores, la depresión y las náuseas. Como con cualquier terapia que incluye agujas, pueden aparecer infecciones y hemorragias, pero las complicaciones más graves, como el neumotórax, se producen en <1 de cada 30.000 tratamientos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Recursos de internet

American Academy of Pediatrics Section on Integrative Medicine: http://www2.aap.org/sections/chim/default.cfm
Consortium of Academic Health Centers for Integrative Medicine: http://www.imconsortium.org/
National Institutes of Health's National Center for Complementary and Integrative Medicine: http://nccam.nih.gov
Natural Medicines Comprehensive Database (requires subscription): http://www.naturaldatabase.com
Natural Standard (requires subscription): http://www.naturalstandard.com
US Department of Defense Total Force Fitness: http://hprc-online.org/total-force-fitness

booksmedicos.org

Bibliografía

Barnes PM, Bloom B, Nahin RL: Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007, *Natl Health Stat Report* 12:1-23, 2008.

Birdee GS, et al: Factors associated with pediatric use of complementary and alternative medicine, *Pediatrics* 125(2):249-256, 2010.

Birdee GS, Phillips RS, Davis RB, et al: Clinical applications of yoga for the pediatric population: a systematic review, *Acad Pediatr* 9(4):212-220, 2009, e1-9.

Cohen PA: Hazards of hindsight–monitoring the safety of nutritional supplements, *N Engl J Med* 37:1277-1280, 2014.

Dwyer J, Nahin RL, Rogers GT, et al: Prevalence and predictors of children's dietary supplement use: the 2007 National Health Interview Survey, *Am J Clin Nutr* 97(6):1331-1337, 2013.

Field T, Diego M, Hernandez-Reif M: Preterm infant massage therapy research: a review, *Infant Behav Dev* 33(2):115-124, 2010.

Gardiner P, Filippelli AC, Nasser H, et al: Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis, *Ann Intern Med* 157(12):878-888, 2012.

Gilmour J, Harrison C, Asadi L, et al: Natural health product–drug interactions: evolving responsibilities to take complementary and alternative medicine into account, *Pediatrics* 128:S155-S160, 2011.

Kemper KJ, Breuner CC: Complementary, holistic, and integrative medicine: headaches, *Pediatr Rev* 31(2):e17-e23, 2010.

Kemper KJ, Vohra S, Walls R: American Academy of Pediatrics. The use of complementary and alternative medicine in pediatrics, *Pediatrics* 122(6):1374-1386, 2008.

Levi JR, Brody RM, McKee-Cole K, et al: Complementary and alternative medicine for pediatric otitis media, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 77(6):926-931, 2013.

Miroddi M, Carni A, Mannucci C, et al: Hot flashes in a young girl: a wake-up call concerning Serenoa repens use in children, *Pediatrics* 130:e1374-e1376, 2012.

Morrow JD, Edeki TI, El Mouelhi M, et al: American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics position statement on dietary supplement safety and regulation, *Clin Pharmacol Ther* 77(3):113-122, 2005.

Shen J, Oraka E: Complementary and alternative medicine (CAM) use among children with current asthma, *Prev Med* 54(1):27-31, 2012.

Sibinga EM, Kemper KJ: Complementary, holistic, and integrative medicine: meditation practices for pediatric health, *Pediatr Rev* 31(12):e91-e103, 2010.

Tsai HH, Lin HW, Pickard AS, et al: Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review, *Int J Clin Pract* 66:1056-1078, 2012.

Gardiner P, Adams D, Filippelli AC, et al: A systematic review of the reporting of adverse events associated with medical herb use among children, *Glob Adv Health Med* 2(2):46-55, 2013.

Vohra S, Surette S, Mittra D, et al: Pediatric integrative medicine: pediatrics' newest subspecialty? *BMC Pediatr* 12:123, 2012.

Young L, Kemper KJ: Integrative care for pediatric patients with pain, *J Altern Complement Med*, 2013.

Zorzela L, Vohra S: Children and spinal manipulation therapy: Ask your patients about all the therapies they seek, *Paediatr Child Health* 14(6):388, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El niño con patología aguda

PARTE IX

Capítulo 65

Evaluación del niño enfermo en la consulta y el hospital

Patrick C. Drayna y Marc H. Gorelick

Los niños con patología aguda suponen un reto para las ya de por sí ajetreadas consultas de los pediatras. Estos cuadros pueden abarcar desde infecciones virales banales hasta urgencias de riesgo vital. Es imprescindible que los pediatras distingan a los pacientes que pueden tratarse con un estrecho seguimiento ambulatorio y aquellos que deben ser estabilizados y trasladados a centros asistenciales de mayor nivel. Los pacientes de todas las edades pueden manifestar síntomas similares, pero la etiología de la enfermedad dependerá de la edad. La estrategia inicial debe centrarse en la evaluación general y en la estabilización del lactante y el niño con patología aguda.

ANAMNESIS

Para llegar a un diagnóstico correcto es imprescindible realizar una anamnesis minuciosa. En los niños más pequeños es sumamente difícil obtener una anamnesis precisa, de modo que son los progenitores los que deben interpretar «cómo se siente» su hijo. Basándose en el motivo de consulta principal, el pediatra debe formular preguntas abiertas que le ayuden a distinguir entre entidades comunes u otras de riesgo vital potencial. Algunos de los motivos de consulta frecuentes que suscitan visitas para tratamiento urgente son **la fiebre, la alteración del nivel de consciencia, los vómitos, la dificultad respiratoria y el dolor abdominal.**

La **fiebre** constituye el motivo más frecuente de consulta de los niños enfermos. La mayoría de los cuadros febriles son consecuencia de infecciones virales que se resuelven espontáneamente. Sin embargo, los pediatras deben estar alerta de posibles infecciones bacterianas graves en función de la edad (infecciones del aparato urinario, sepsis, meningitis, diarrea, infección osteoarticular). Durante los 2-3 primeros meses de vida, el recién nacido puede sufrir sepsis por patógenos que son infrecuentes en niños mayores. Entre estos microorganismos se encuentran estreptococos del grupo B, *Escherichia coli, Listeria monocytogenes* y virus herpes simple. En los recién nacidos, la anamnesis debe abarcar información materna y obstétrica y sobre el parto. Los factores de riesgo para la sepsis comprenden la colonización materna por estreptococos del grupo B, la prematuridad, la corioamnionitis y la rotura de membranas prolongada. En caso de antecedentes maternos de infecciones de transmisión sexual, el diagnóstico diferencial debería ampliarse para incluir dichos patógenos. Los lactantes sépticos pueden presentar letargia, rechazo del alimento, quejido respiratorio, extremidades frías y mal perfundidas, además de fiebre (o hipotermia). En los lactantes con fiebre, irritabilidad y fontanela abombada hay que descartar una meningitis. A medida que el lactante va madurando más allá de los 3 meses de vida, los patógenos potenciales que suelen provocar bacteriemia, sepsis y meningitis son *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* del tipo b (Hib) y *Neisseria meningitidis*. También hay que considerar la posibilidad de sepsis urinaria secundaria a una infección por *E. coli*. La inmunización contra algunos serotipos de *S. pneumoniae* ha disminuido de forma importante la aparición de bacteriemia oculta y de infecciones graves secundarias a dicho microorganismo, al igual que la vacunación contra el Hib. Otras enfermedades que se manifiestan con fiebre son la artritis séptica y la osteomielitis, la artritis reumatoide juvenil y la enfermedad de Kawasaki. Los niños con artritis séptica suelen acudir con una única articulación dolorida y a menudo con seudoparálisis de dicha articulación. Por el contrario, los pacientes con artritis reumatoide juvenil pueden acudir con dolor, rigidez, tumefacción y calor en varias articulaciones. Se debe considerar el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki si el paciente cumple los criterios diagnósticos para dicha enfermedad, aunque algunos pacientes pueden tener un cuadro atípico o incompleto (v. cap. 166).

En los niños que acuden con **alteración del nivel de consciencia,** el médico deberá indagar sobre la presencia de otros síntomas, como fiebre o cefalea, además de preguntar sobre cambios en la alimentación, medicamentos en el hogar o la posibilidad de traumatismos. Los padres suelen describir a un niño febril como «letárgico», pero al profundizar en la anamnesis se descubrirá a un niño de aspecto cansado que interacciona adecuadamente con el medio cuando la fiebre disminuye. Los niños con fiebre deben diferenciarse de los pacientes letárgicos que acuden con sepsis o meningitis. Los lactantes con meningitis o sepsis pueden presentar antecedentes de irritabilidad y un llanto inconsolable, rechazo del alimento, quejido respiratorio, convulsiones y disminución de la diuresis, así como cambios de coloración como palidez, cutis reticular o cianosis. Los pacientes intoxicados o con errores congénitos del metabolismo pueden presentarse también con letargia, rechazo del alimento, olores inusuales, convulsiones y vómitos. En todo niño letárgico debería descartarse siempre la posibilidad de un traumatismo no accidental. Los niños de más edad pueden acudir con alteración del nivel de consciencia secundaria a meningitis o encefalitis, traumatismos o ingestión de sustancias tóxicas o medicamentos. Los niños con meningitis pueden presentar antecedentes de fiebre y dolor cervical, u otros síntomas asociados como exantema, cefalea, fotofobia y vómitos. Los que han ingerido sustancias tóxicas o medicamentos pueden acudir con otras alteraciones neurológicas, como ataxia, lenguaje incomprensible o un conjunto característico de constantes vitales y otros hallazgos físicos (toxidromes).

Los **vómitos** constituyen un signo muy frecuente de patología de origen intestinal, abdominal (p. ej., páncreas, hígado) o no digestivo (p. ej., hiperamoniemia, hipertensión intracraneal, intoxicación) y pueden ser un signo inespecífico de una enfermedad sistémica. Se debe indagar sobre la presencia de vómitos biliosos o sanguinolentos, distensión abdominal, cambios de peso, presencia de diarrea, estreñimiento o hematoquezia, antecedentes de traumatismos y presencia de cefalea. Aunque el reflujo gastroesofágico y la gastroenteritis viral son causas frecuentes de vómitos, el pediatra debe tener presentes otras etiologías más graves. En el lactante, los vómitos biliosos y la distensión y el dolor abdominal, o ambos, sugieren la posibilidad de una obstrucción y pueden aparecer en los defectos de rotación intestinal con un vólvulo del yeyuno o en la enfermedad de Hirschsprung. Es importante considerar también la posibilidad de causas extraabdominales del vómito en los recién nacidos, como hidrocefalia, hernia incarcerada, errores congénitos del metabolismo y traumatismos no accidentales. Un aumento marcado del perímetro craneal o una fontanela abombada pueden tener su origen en una hidrocefalia congénita, o bien puede ser una señal de la presencia de hematomas subdurales por traumatismos intencionados. Un lactante que parece hambriento inmediatamente después de tener un vómito en escopetazo sugiere el diagnóstico diferencial de estenosis pilórica. En los niños mayores el diagnóstico diferencial abarca la invaginación, la hernia incarcerada, la cetoacidosis diabética, la apendicitis, las intoxicaciones y los traumatismos. Los pacientes con invaginación pueden presentarse con vómitos y dolor abdominal tipo cólico. Una historia de aumento de la diuresis en presencia de vómitos puede indicar el diagnóstico de diabetes mellitus. La presencia de cefalea y vómitos sugiere la posibilidad de una elevación de la presión intracraneal, por lo que habría que indagar sobre cambios neurológicos, meningismo y fiebre.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Los padres pueden interpretar diferentes síntomas como **dificultad respiratoria.** La taquipnea secundaria a la fiebre es una causa de ansiedad paterna. Los padres de los recién nacidos a veces se alarman por la presencia de una respiración periódica. Deben distinguirse las variaciones normales en el patrón respiratorio de una dificultad respiratoria verdadera. Hay que preguntar a los padres sobre la existencia de síntomas asociados como fiebre, rigidez cervical, babeo, atragantamiento y la presencia de estridor o sibilancias. Una historia de apnea o cianosis justifica un estudio adicional. Aunque las sibilancias suelen ser secundarias a broncoespasmo, también pueden deberse a cardiopatías o anomalías congénitas, como los anillos vasculares. Los lactantes con cardiopatías congénitas pueden estar taquipneicos y carecer de signos de dificultad respiratoria como mecanismo compensador del shock o la acidosis metabólica. Los padres se confunden a menudo e interpretan el estridor como sibilancias, pero hay que diferenciarlo bien. La causa más frecuente de estridor es la laringitis. Sin embargo, también puede deberse a anomalías anatómicas, como membranas laríngeas, laringomalacia, estenosis subglótica y parálisis de las cuerdas vocales. En los preescolares que acuden con sibilancias o estridor tras un episodio de tos o de atragantamiento debe descartarse la aspiración de un cuerpo extraño. En los niños de aspecto séptico con estridor, el pediatra debería descartar la posibilidad de epiglotitis, traqueítis bacteriana o un absceso retrofaríngeo de expansión rápida. La incidencia de epiglotitis ha disminuido de manera espectacular gracias a la introducción de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib), pero se debe seguir considerando su diagnóstico en el paciente no vacunado o parcialmente inmunizado. Los niños con abscesos retrofaríngeos pueden presentar babeo y limitación del movimiento cervical, sobre todo de la hiperextensión, después de una infección reciente de las vías respiratorias altas o de una lesión penetrante en la boca.

El **dolor abdominal** es otra queja frecuente. A menudo se debe a afecciones leves como estreñimiento, dolor abdominal funcional, infecciones urinarias o gastroenteritis. Hay que preguntar a los padres sobre la presencia de síntomas asociados, como el hábito de deposición, la distensión abdominal, fiebre, síntomas urinarios y vómitos. En los recién nacidos, el dolor a la palpación del abdomen puede sugerir una obstrucción del intestino delgado, y los niños suelen estar bastante afectados. Puede haber antecedentes de vómitos con deposiciones escasas o nulas. Los pediatras también deben ser cautelosos ante un cuadro de dolor a la palpación abdominal y heces sanguinolentas en un neonato, ya que hasta un 10% de los casos de enterocolitis necrosante se produce en recién nacidos a término. Los lactantes con intolerancia a proteínas de la leche debutan también con heces sanguinolentas, pero su aspecto es bueno y no presentan dolor a la palpación abdominal. En los niños mayores, el diagnóstico diferencial del dolor abdominal debe ampliarse a la invaginación y la apendicitis. Los que padecen invaginación suelen debutar con un cuadro variable, desde episodios de dolor abdominal tipo cólico con períodos sin dolor entre las crisis, hasta un estado similar al shock. El diagnóstico de apendicitis en los niños menores de 3 años es extremadamente difícil, ya que los niños de este grupo etario no localizan bien el dolor. El diagnóstico se establece a menudo cuando el apéndice ya se ha perforado.

Se debe interrogar sobre los **antecedentes médicos** del niño. Es importante conocer la existencia de problemas crónicos subyacentes que pudieran predisponer al niño a enfermedades agudas graves. El niño con anemia drepanocítica corre mayor riesgo de bacteriemia y de crisis vasooclusivas dolorosas. Un examen meticuloso por sistemas puede ayudar a identificar la naturaleza de la enfermedad aguda, así como de cualquier complicación que precise intervención, como la deshidratación asociada a una enfermedad viral banal.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La **observación** es sumamente importante durante el estudio de un niño con un cuadro agudo. La mayoría de los datos de la observación que recaba el pediatra durante una afección aguda deben centrarse en valorar la respuesta del niño a los estímulos. ¿Cómo responde el niño que llora al consuelo proporcionado por los padres? ¿Con qué rapidez se despierta un niño ante un estímulo? ¿Sonríe el niño cuando el examinador interacciona con él? La valoración de las respuestas a los estímulos exige el conocimiento de cuáles son las respuestas normales para cada grupo de edad, la forma en la que se provocan las respuestas normales y en qué grado puede estar deteriorada una respuesta. Así pues, el pediatra debe estar orientado, tanto desde el punto de vista clínico como del desarrollo.

Durante la **exploración física** el pediatra busca evidencias de enfermedad. En primer lugar se completan las partes de la exploración física en las que se requiere la colaboración óptima del niño. Al principio, lo mejor es sentar al niño sobre el regazo de uno de los progenitores; los niños mayores pueden sentarse sobre la camilla de exploración. Es importante valorar la iniciativa del niño para moverse y la facilidad con la que lo hacen. Es tranquilizador comprobar que el niño se mueve en el regazo de uno de sus padres con facilidad y sin molestias. Normalmente suelen pasarse por alto las constantes vitales pero son de gran valor en la valoración del niño enfermo. El grado de fiebre, la presencia de taquicardia desproporcionada para la fiebre y la coexistencia de taquipnea e hipotensión sugieren una infección grave. La evaluación respiratoria debe incluir la determinación de la frecuencia respiratoria, la presencia o ausencia de hipoxia mediante pulsioximetría y la observación de cualquier signo de estridor inspiratorio, sibilancias espiratorias, quejido o tos. Deben buscarse signos de aumento del trabajo respiratorio, como retracción, aleteo nasal y utilización de la musculatura abdominal. Dado que las infecciones agudas en los niños suelen deberse sobre todo a virus, debe anotarse la presencia de exudado nasal. En ese momento puede valorarse la presencia de exantema cutáneo. Con frecuencia, las infecciones virales provocan una erupción cutánea y muchas de estas erupciones son diagnósticas (el exantema reticulado y el aspecto de «mejillas abofeteadas» de las infecciones por parvovirus o el aspecto típico de la enfermedad mano-pie-boca [MPB] ocasionado por el virus coxsackie). La exploración de la piel también puede aportar pruebas de infecciones más graves (celulitis bacteriana o petequias y púrpuras asociadas a la bacteriemia). El grado de perfusión cutánea se valora mediante el calor de la piel y el tiempo de relleno capilar. Con el niño sentado y tranquilo se puede valorar la fontanela y determinar si está deprimida, aplanada o abombada.

La auscultación del corazón y los pulmones debe llevarse a cabo durante esta parte inicial de la exploración física, cuando el niño se siente más cómodo. En el niño con un cuadro febril agudo, dada la relativa frecuencia de afecciones respiratorias, es importante valorar la presencia de buena entrada de aire en los pulmones, la simetría de los ruidos respiratorios y la evidencia de ruidos respiratorios sobreañadidos, en especial sibilancias, crepitantes y roncus. El sonido rudo del aire moviéndose a través de unas fosas nasales congestionadas se transmite a menudo hasta los pulmones. El examinador puede valorar estos ruidos rudos colocando el estetoscopio cerca de la nariz del niño, considerando a continuación este sonido durante la auscultación del pecho. A continuación se realiza la auscultación cardíaca; la presencia de roce pericárdico, soplos audibles y ruidos cardíacos alejados puede sugerir un proceso infeccioso que afecte al corazón. Los ojos se exploran en busca de datos que pudieran indicar un proceso infeccioso. Con frecuencia, las infecciones virales dan lugar a exudados acuosos o a enrojecimiento de las conjuntivas. Las infecciones bacterianas superficiales provocan exudado purulento; si la infección afecta a tejidos más profundos suele acompañarse de dolor a la palpación, tumefacción y enrojecimiento de los tejidos perioculares, además de proptosis, disminución de la agudeza visual y alteración de los movimientos extraoculares. Posteriormente puede explorarse la facilidad de movimiento de las extremidades, así como la presencia de tumefacción, calor o dolor a la palpación; dichas anomalías pueden sugerir infecciones focales.

Los componentes de la exploración física que molestan más al niño son los que se llevan a cabo en último lugar. Esta parte de la exploración es mejor realizarla sobre la camilla de exploración. Inicialmente se examina el cuello en busca de zonas de tumefacción, enrojecimiento o dolor a la palpación, como sucede en las adenitis cervicales. A continuación se flexiona el cuello para evaluar la flexibilidad; la resistencia a la flexión es indicativa de irritación meníngea (es decir, signos de Kernig y Brudzinski) o de un absceso retrofaríngeo. Durante la exploración del abdomen es preciso retirar el pañal, para descartar la presencia de distensión abdominal. A continuación se ausculta el abdomen para valorar los ruidos intestinales, y finalmente se realiza la palpación. El niño suele protestar cuando se ausculta y se palpa el abdomen, de modo que habrá que intentar tranquilizarlo; si no fuese posible, el incremento del forcejeo

booksmedicos.org

durante la palpación del abdomen podría indicar dolor, sobre todo si este hallazgo se reproduce. Aparte de focalización del dolor, la palpación puede provocar una defensa involuntaria o dolor de rebote (incluyendo dolor a la percusión); estos hallazgos sugieren irritación peritoneal, como la que aparece en la apendicitis. A continuación se exploran secuencialmente la zona inguinal y la de los genitales. El niño se coloca posteriormente en decúbito prono en busca de anomalías en la espalda. Se percute sobre la columna y sobre los ángulos costovertebrales en busca de cualquier punto doloroso; la aparición de dolor puede ser indicativa de osteomielitis o discitis vertebral y de pielonefritis, respectivamente.

La exploración física se completa con el examen de los oídos y la garganta. Esta exploración suele ser la más molesta para el niño, de manera que resulta sumamente valiosa la ayuda de los padres para evitar que el niño mueva la cabeza. Durante la exploración orofaríngea es importante documentar la presencia de enantemas, los cuales pueden verse en infinidad de procesos infecciosos, como la enfermedad boca-mano-pie causada por el virus coxsackie. Esta parte de la exploración también es importante para documentar la presencia de inflamación o exudados amigdalinos, los cuales pueden ser de origen viral o bacteriano.

En ocasiones está indicado repetir alguna parte de la exploración. Si el niño llora de continuo durante la evaluación clínica inicial puede que el examinador no esté seguro de si el llanto se debe a la fiebre alta, a la ansiedad generada por una persona extraña o a dolor, o bien si es sugestivo de una enfermedad grave o localizada. Un llanto constante dificulta determinadas partes de la exploración, como la auscultación del tórax. Antes de repetir una parte de la exploración habrá que intentar calmar al niño lo máximo posible.

Los niños febriles pueden tener aspecto de estar muy enfermos. La temperatura elevada suele acompañarse a menudo de apatía, taquicardia y taquipnea. Estos pacientes deberían recibir medicación antipirética, y se les debería valorar de nuevo una vez que la fiebre haya cedido. En la mayoría de los niños con enfermedades virales no complicadas las constantes vitales se normalizan. La persistencia de constantes vitales anormales debería suscitar en el médico la necesidad de investigar con más detalle el origen de la fiebre. La taquicardia mantenida y la hipoperfusión pueden ser secundarias a miocarditis. La taquipnea puede ser el único síntoma en los pacientes con neumonía, sobre todo en niños cuya queja principal es la presencia de dolor abdominal debido a neumonía del lóbulo inferior. La irritabilidad persistente sugiere meningitis/encefalitis.

FACTORES DE RIESGO

La valoración clínica, la observación, la anamnesis y la exploración física detalladas tienen una sensibilidad prácticamente del 90% para descartar una enfermedad grave. Es preciso recabar otros datos para mejorar este grado de sensibilidad. En el niño con una enfermedad febril aguda otros datos complementarios de importancia son la edad, la temperatura corporal y los resultados de las pruebas analíticas de cribado. Los niños febriles en sus primeros 3 meses de vida no han alcanzado la madurez inmunitaria y, por tanto, son más propensos a padecer infecciones graves. Así pues, el lactante con fiebre está expuesto a un riesgo mayor de infecciones bacterianas graves que los de más de 3 meses de vida, lo cual justifica una evaluación minuciosa. Los datos previos a la era de vacunación generalizada contra *Haemophilus influenzae* tipo b y neumococo sugieren que el riesgo de bacteriemia en los lactantes aumentaba a medida que lo hacía el grado de fiebre, pero no está claro el valor de este dato en la actualidad.

Las pruebas analíticas de cribado pueden ser de gran ayuda para identificar al niño febril con un riesgo más alto de padecer determinadas enfermedades graves. Los protocolos prácticos de la era previa a la vacunación sugerían que el recuento de leucocitos podría ser de gran ayuda para establecer un riesgo mayor de bacteriemia. La incidencia de bacteriemia neumocócica oculta en los niños febriles está disminuyendo gracias a la introducción de la vacuna neumocócica conjugada, de manera que la utilidad del recuento leucocitario en niños pequeños febriles mayores de 2-3 meses, por lo demás sanos, es cuestionable. Los análisis y los cultivos de orina deben tenerse siempre en cuenta cuando no se detecte con facilidad el foco de la fiebre, sobre todo en los grupos de alto riesgo: niñas y varones menores de 2 años no circuncidados y todos los niños menores de 1 año. La presencia de esterasa leucocitaria, más de 5 leucocitos por campo de alta resolución en una muestra de orina centrifugada o la detección de bacterias mediante tinción de Gram en una muestra de orina no centrifugada sugieren una infección urinaria, pero la sensibilidad de estos indicadores es, por término medio, solamente del 75-85%, y el cultivo de orina es la prueba definitiva. Se está investigando el papel de la procalcitonina, la proteína C reactiva y la interleucina 6 como posibles biomarcadores para distinguir también una infección bacteriana grave de una viral benigna en los niños.

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes que acude a la consulta del pediatra con un cuadro agudo no precisa reanimación. No obstante, el pediatra debe estar preparado para evaluar e iniciar la reanimación en los niños gravemente enfermos o inestables. La consulta del pediatra debe estar equipada con el material necesario para estabilizar a un niño críticamente enfermo. Es preciso un mantenimiento del equipo y que el personal de la consulta se recicle continuamente tanto en conocimientos como en los procedimientos (v. cap. 66). La evaluación debería comenzar con la valoración ABC (vía respiratoria [*airway*], respiración *[breathing]* y circulación). Durante la evaluación de las vías respiratorias debe explorarse el tórax en busca de signos que sugieran un aumento del trabajo respiratorio. El examinador debe asegurarse de que la tráquea se encuentra en la línea media. Si las vías respiratorias están permeables y no hay signos de obstrucción, puede permitirse al niño que adopte una posición cómoda. Si el niño muestra signos de obstrucción de la vía respiratoria, la recolocación de la cabeza con la maniobra de tracción mandibular puede aliviar la obstrucción. En los pacientes en los que no puede mantenerse la permeabilidad de la vía respiratoria puede ser preciso colocar una cánula oral o nasal. Estos dispositivos no se toleran bien en los pacientes conscientes y pueden inducir náuseas o vómitos, y lo más habitual es que se utilicen para mejorar la ventilación con mascarilla y bolsa reservorio. Una vez establecida la permeabilidad de la vía respiratoria habrá que evaluar la idoneidad de la respiración. La cianosis o una frecuencia respiratoria lenta pueden apuntar hacia insuficiencia respiratoria. Si la vía respiratoria está permeable, pero se considera que el esfuerzo respiratorio del niño no es el adecuado, debería instaurarse una ventilación con presión positiva mediante un dispositivo de mascarilla y bolsa reservorio, administrando oxígeno a los niños hipóxicos o gravemente enfermos a través de una cánula nasal o una mascarilla. Al auscultar los pulmones debe valorarse la entrada de aire, la simetría de los ruidos respiratorios y la presencia de ruidos respiratorios anormales como crepitantes y sibilancias. Puede instaurarse un tratamiento broncodilatador para mitigar el broncoespasmo. La administración de adrenalina racémica está indicada en presencia de estridor en reposo en un paciente con laringotraqueítis. Una vez valorada la vía respiratoria y la respiración se pasa a evaluar la circulación. Esto incluye valorar el gasto cardíaco. Los síntomas de shock consisten en taquicardia, frialdad de las extremidades, retraso del tiempo de relleno capilar, piel pálida o cutis reticular y taquipnea sin esfuerzo. *La hipotensión es un signo tardío de shock e indica que se ha producido una descompensación*. Es preciso canalizar un acceso venoso para reponer la volemia en los pacientes con deterioro de la circulación, y debe considerarse la posibilidad de una vía intraósea con rapidez en caso de dificultades para el acceso vascular en pacientes que requieren reanimación. Después de cada intervención el médico debe reevaluar al niño.

Si el niño febril tiene más de 3 meses de vida, parece estar bien y la anamnesis y la exploración física no sugieren una enfermedad grave, debe adoptarse una actitud expectante. Este perfil se aplica a la mayoría de los niños con enfermedades febriles agudas. Por otra parte, si el niño tiene aspecto de gravedad o si la anamnesis y la exploración física sugieren una infección grave, estaría indicado solicitar pruebas analíticas definitivas acordes a los hallazgos (p. ej., radiografía de tórax en un niño con quejido). En caso de necesitarse modalidades de imagen más avanzadas (ecografía o TC en casos de sospecha de apendicitis), lo prudente sería retrasarlas si se ha adoptado la decisión de remitir al niño a un centro asistencial de mayor nivel. La mayor controversia surge en la solicitud de pruebas analíticas en el niño febril, aparentemente sano y sin anomalías en la anamnesis y la exploración física, pero cuya edad es menor de 3 meses o con fiebre alta. Muchos estarían de acuerdo en la necesidad de realizar un cribado de sepsis en los niños febriles menores de 1 mes, y posiblemente también en menores de 3 meses.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ACTUACIÓN

La mayoría de los niños evaluados en la consulta por cuadros agudos pueden tratarse de forma ambulatoria. Para ello se debe asegurar una exploración física tranquilizadora, unas constantes vitales estables y un seguimiento adecuado. Un paciente con una deshidratación leve puede ser dado de alta a su domicilio para probar con la rehidratación por vía oral. Los pacientes con afecciones respiratorias leves pueden ser vigilados en sus casas, programando una nueva exploración para el día siguiente. En función del estado del niño, la comodidad de los padres y las relaciones del médico con la familia, puede que sea suficiente un seguimiento telefónico.

Si el médico no tiene inconveniente en realizar el seguimiento de forma ambulatoria de un niño en el que no se ha establecido un diagnóstico específico, la exploración posterior puede aclararlo. Durante la primera visita, o de una consulta a otra durante una enfermedad aguda, los cambios en los síntomas o en los hallazgos de la exploración física con el paso del tiempo pueden aportar pistas diagnósticas. En el niño en el que se ha establecido un diagnóstico y no requiere ingreso hospitalario, podría aplicarse el seguimiento por vía telefónica o en la consulta para vigilar la evolución de la enfermedad y para educar y apoyar a los padres.

Sin embargo, cuando se considera que el niño necesita una asistencia más especializada, es responsabilidad del pediatra decidir cuál es el método de traslado más conveniente. Los médicos pueden ser reacios a solicitar ayuda debido a que creen, erróneamente, que una llamada al teléfono de emergencias debería activarse únicamente con los pacientes que precisan reanimación. El traslado por los servicios médicos de urgencias (SMU) debería activarse ante cualquier niño inestable desde el punto de vista fisiológico (esto es, con dificultad respiratoria grave, hipoxia, signos de shock o alteración del nivel de consciencia). El paciente debe ser trasladado también por los SMU en caso de que se dude de la capacidad de la familia para acatar con celeridad la recomendación de una evaluación en el SMU. Algunos médicos y familias pueden diferir la llamada a los SMU pensando que ellos mismos pueden trasladarles más rápido al hospital en su coche. Aunque debería tenerse en consideración la celeridad del transporte, la necesidad de intervenciones adicionales durante el traslado y el riesgo de descompensación clínica son otros factores importantes que hay que tener en cuenta a la hora de activar a los SMU. Finalmente, la responsabilidad legal de un paciente recae en el médico que solicita el traslado hasta que se transfiere oficialmente dicha responsabilidad a otro profesional.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **66**

Servicios médicos de urgencia pediátricos

Joseph L. Wright y Steven E. Krug

La inmensa mayoría de los 30 millones de niños que acude anualmente para una asistencia urgente en EE.UU. son valorados en servicios de urgencia (SU) de hospitales comunitarios. Las visitas a los SU de hospitales infantiles representan solamente el 11% de todas las visitas a los SU. Esta distribución sugiere que la mejor oportunidad para optimizar la asistencia a los pacientes pediátricos con enfermedades o lesiones agudas, desde un punto de vista poblacional, se debe en gran medida al acceso a los SU basados en sistemas, estrategia en la cual se incorporan las necesidades exclusivas de los niños dentro de cada nivel asistencial. Desde un punto de vista conceptual, los servicios médicos de urgencia pediátricos (SMUP) se caracterizan por un modelo asistencial continuo e integrado (fig. 66-1). Este modelo está diseñado de manera que la asistencia del paciente fluye sin fisuras desde la presencia del médico de atención domiciliaria hasta su traslado y tratamiento definitivo en el hospital. Este modelo abarca las siguientes 5 áreas principales de actividad:

Figura 66-1 Modelo asistencial continuo de los servicios médicos de urgencia pediátricos (SMUP). Los niños con enfermedades o traumatismos graves interactúan con un número elevado de personal sanitario durante su avance por el sistema de SMUP.

1. Prevención, primaria y secundaria.
2. Asistencia extrahospitalaria, tanto en forma de respuesta de urgencia como de transporte prehospitalario.
3. Asistencia intrahospitalaria: SU e ingreso.
4. Traslado entre centros, según las necesidades, para el tratamiento definitivo o de subespecialidades (v. cap. 66.1).
5. Rehabilitación.

El programa de SMUP del Health Resources and Services Administration's Maternal and Child Health Bureau a nivel federal ha gestionado mejoras en la asistencia pediátrica en el contexto de este modelo asistencial continuo. La finalidad práctica del programa de SMUP es la siguiente:

- Garantizar la asistencia médica de urgencia de referencia para el niño y el adolescente enfermo o politraumatizado.
- Garantizar la plena integración de los servicios pediátricos dentro del sistema de servicios médicos de urgencia (SMU) y el respaldo de recursos óptimos.
- Garantizar que se proporciona a los lactantes, niños, adolescentes y adultos jóvenes la totalidad del espectro de SU, incluyendo la prevención primaria de las enfermedades y traumatismos, el tratamiento agudo y la rehabilitación.

La financiación de los SMUP a los estados y territorios estadounidenses ha creado una red a nivel nacional sobre la que se están llevando a cabo los avances necesarios en cuanto a educación, asesoramiento e investigación. Los beneficiarios, los usuarios y las personas implicadas en los SMUP, así como las organizaciones profesionales como la Academia Americana de Pediatría (AAP), han colaborado conjuntamente en la puesta en marcha de actividades y proyectos para elaborar recomendaciones específicas para la población pediátrica que tienen su origen en el informe del Instituto de Medicina (IOM) *The Future of Emergency Care in the United States Health System*.

MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA Y PLANIFICACIÓN DE LA CONSULTA

El médico de atención primaria (MAP) desempeña un papel importante en los SMUP. A través de la orientación preventiva, el MAP puede ayudar a modelar actitudes, conocimientos y comportamientos de los progenitores y del niño con la finalidad primordial de prevenir problemas médicos agudos, como traumatismos y status asmático. El punto de inicio del tratamiento para muchos problemas agudos suele ser a menudo la consulta del MAP. Desde el punto de vista del personal, del equipamiento, de la formación y de los protocolos, la consulta del MAP debe estar convenientemente preparada para iniciar el tratamiento

booksmedicos.org

Bibliografía

Avner JR, Baker MD: Occult bacteremia in the post-pneumococcal conjugate vaccine era: does the blood culture stop here? *Acad Emerg Med* 16(3):258-260, 2009.

Berg MD, Schexnayder SM, Chameides L, et al: Part 13: pediatric basic life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care, *Circulation* 122(18 Suppl 3):S862-S875, 2010.

Choi J, Lee GL: Common pediatric respiratory emergencies, *Emerg Med Clin North Am* 30(2):529-563, 2012.

Hamilton JL, John SP: Evaluation of fever in infants and young children, *Am Fam Physician* 87(4):254-260, 2013.

Jhaveri R, Byington CL, Klein JO, et al: Management of the non-toxic-appearing acutely febrile child: a 21st century approach, *J Pediatr* 159(2):181-185, 2011.

Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, et al: Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care, *Circulation* 122(18 Suppl 3):S876-S908, 2010.

Klig JE, O'Malley PJ: Pediatric office emergencies, *Curr Opin Pediatr* 19:591-596, 2007.

Marin JR, Alpern ER: Abdominal pain in children, *Emerg Med Clin North Am* 29(2):401-428, 2011.

Wilkinson M, Bulloch B, Smith M: Prevalence of occult bacteremia in children aged 3 to 36 months presenting to the emergency department with fever in the postpneumococcal conjugate vaccine era, *Acad Emerg Med* 16(3):220-225, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de exacerbaciones agudas y urgentes de cuadros pediátricos comunes, como la dificultad respiratoria y las convulsiones. Asimismo, en contadas ocasiones, la consulta del MAP puede enfrentarse a un niño en situación crítica en la que sea imprescindible la instauración del protocolo de reanimación y su posterior estabilización. Por tanto, el MAP no sólo está encargado de garantizar el acceso a los SMU, sino también de garantizar que el personal cuenta con la suficiente capacidad para enfrentarse a situaciones de tal calibre. Para la preparación de la consulta es imprescindible el adiestramiento y la formación continuada de los miembros de la misma, la existencia de protocolos de actuación en casos de urgencia, la disponibilidad inmediata de fármacos y material adecuados para llevar a cabo la reanimación, y conocimientos de los recursos de los SMU locales y de la capacidad de los SU.

Adiestramiento y formación continuada del personal

Es una expectativa razonable que todo el personal de la consulta, incluidos los recepcionistas y los auxiliares, sea adiestrado en los protocolos de reanimación cardiopulmonar (RCP) y que su certificación se mantenga con periodicidad anual. El personal de enfermería y los médicos deben formarse también en la reanimación pediátrica siguiendo una estrategia sistemática. El grueso de estos conocimientos puede adquirirse a través de cursos normalizados sobre soporte vital avanzado (SVA) ofertados por asociaciones médicas y organizaciones profesionales a nivel nacional. Es sumamente importante renovar dichas certificaciones, tanto para refrescar los conocimientos como para mantener las habilidades técnicas. Algunos ejemplos de cursos son el «Soporte vital avanzado pediátrico» y la «Valoración, reconocimiento y estabilización de urgencias pediátricas» (*Pediatric Advanced Life Support* [PALS] y *Pediatric Emergency Assessment, Recognition and Stabilization* [PEARS]) patrocinados por la American Heart Association, el «Soporte vital pediátrico avanzado» (*Advanced Pediatric Life Support* [APLS]) patrocinado por la American Academy of Pediatrics (AAP) y el American College of Emergency Physicians (ACEP), y el «Curso de enfermería pediátrica de urgencias» (*Emergency Nurses Pediatric Course* [ENPC]) patrocinado por la Emergency Nurses Association (ENA).

Protocolos

Es esencial la elaboración de protocolos telefónicos estandarizados de priorización de los niños con enfermedades o traumatismos graves. Cuando se duda del estado del niño y se dispone de asistencia prehospitalaria, siempre es preferible su traslado en ambulancia con personal adiestrado en este tipo de situaciones al transporte en un vehículo privado. De este modo se evitan potenciales consecuencias médicas al dejar en manos de padres angustiados y no preparados, sin capacidad para proporcionar medidas de soporte vital básico (SVB), a un niño inestable durante su traslado al SU. Los profesionales pueden trabajar junto a sus centros asistenciales pediátricos de urgencia locales (p. ej., hospitales infantiles o departamentos de pediatría universitarios) para desarrollar y mantener protocolos por escrito para el tratamiento en la consulta de una amplia variedad de cuadros, como la anafilaxia, la parada cardiorrespiratoria, los traumatismos craneoencefálicos, las intoxicaciones, el shock, el status asmático, el status epiléptico y la obstrucción de las vías respiratorias altas. La práctica regular con simulacros mejora la confianza y la seguridad del médico para enfrentarse a estos problemas y solucionarlos en la consulta.

Equipo de reanimación

La disponibilidad del material necesario es un elemento vital para una respuesta urgente. Todas las consultas deben disponer de un equipo de reanimación esencial y de medicación envasada en un carro o un maletín de reanimación pediátrica (tabla 66-1). Este carro o maletín debe comprobarse con regularidad y mantenerse en una ubicación accesible y conocida por todo el personal de la consulta. La medicación caducada, un laringoscopio con una fuente de luz defectuosa o una bombona de oxígeno vacía representan una catástrofe potencial ante una situación de reanimación. Un incidente de este tipo puede evitarse fácilmente poniendo en práctica una lista de comprobación y un programa de mantenimiento. Un maletín pediátrico que incluya carteles, tarjetas plastificadas o etiquetas de reanimación de longitudes y colores diferentes en los que se especifique la dosis del fármaco y el tamaño del equipo

Tabla 66-1 Fármacos y material recomendado para las emergencias en la consulta de pediatría

	PRIORIDAD
FÁRMACOS	
Oxígeno	E
Salbutamol para inhalación	E
Adrenalina (1:1.000)	E
Carbón activado	R
Antibióticos	R
Antiepilépticos (diazepam/lorazepam)	R
Corticoides (vía parenteral/oral)	R
Glucosa (25%)	R
Difenhidramina (parenteral, 50 mg/ml)	R
Adrenalina (1:10.000)	R
Sulfato de atropina (0,1 mg/ml)	R
Naloxona (0,4 mg/ml)	R
Bicarbonato sódico (4,2%)	R
LÍQUIDOS INTRAVENOSOS	
Solución salina fisiológica (SF) o Ringer lactato (bolsas de 500 ml)	R
Solución glucosalina (glucosa al 5%, SF al 0,45) (bolsas de 500 ml)	R
EQUIPO PARA CONTROL DE LA VÍA AÉREA	
Oxígeno y sistema de administración	E
Sistema de mascarilla y bolsa autoinflable (450 y 1.000 ml)	E
Mascarillas de oxígeno transparentes, de reinhalación y no reinhalación, con reservorio (lactante, niño, adulto)	E
Dispositivo de aspiración, sonda rígida de Yankauer y pera de goma	E
Nebulizador (o inhalador dosimétrico con espaciador o mascarilla)	E
Cánulas orofaríngeas (tamaños 00-5)	E
Pulsioxímetro	E
Cánulas nasofaríngeas (tamaños 12-30F)	R
Pinzas de Magyll (pediátricas, adulto)	R
Sondas de aspiración (tamaños 5-16F y de punta de tipo Yankauer)	R
Sondas nasogástricas (tamaños 6-14F)	R
Mango de laringoscopio (pediátrico, adulto) con pilas y bombillas de repuesto	R
Palas de laringoscopio (rectas 0-2; curvas 2-3)	R
Tubos endotraqueales (sin globo 2,5-5,5; con globo 6,0-8,0)	R
Fiadores (pediátricos, adulto)	R
Detector de intubación esofágico o detector de dióxido de carbono teleespiratorio	R
MATERIAL PARA CANALIZACIÓN VASCULAR Y ADMINISTRACIÓN DE LÍQUIDOS	
Agujas de mariposa (calibres 19-25)	R
Dispositivos de catéter sobre agujas (calibres 14-24)	R
Reposabrazos, esparadrapo, torniquete	R
Agujas intraóseas (calibres 16, 18)	R
Sistemas de goteo intravenosos o de microgoteo	R
OTROS EQUIPOS Y MATERIALES	
Etiquetas codificadas por colores o dosis farmacológicas impresas de antemano	E
Tabla o respaldo de parada cardíaca	E
Esfigmomanómetro (lactante, niño, adulto, manguitos para el muslo)	E
Férulas, apósitos estériles	E
Desfibrilador externo automático con capacidad pediátrica	R
Dispositivo de medición de glucemia capilar	R
Collarines rígidos (pequeño/grande)	R
Fuente de calor (calentador/lámpara de infrarrojos)	R

E, esencial; R, recomendado.

De la American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine; Frush K: Preparation for emergencies in the offices of pediatricians and pediatric primary care providers, Pediatrics *120:200–212, 2007. Reafirmado en* Pediatrics *128:e748,2011.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

resulta casi imprescindible para evitar errores terapéuticos críticos durante la reanimación.

Para facilitar la respuesta urgente cuando un niño requiere una intervención rápida en la consulta, todo el personal debe tener asignado su papel concreto. La organización del «equipo de reanimación» dentro de la consulta garantiza la disponibilidad de todo el material necesario para el médico a cargo del proceso, el registro médico apropiado en el que se detallen todas las intervenciones y la respuesta generada en el niño, y que se ha efectuado la llamada a los SMU o al equipo de transporte en el momento oportuno.

Transporte

Una vez estabilizado el niño, hay que decidir cómo trasladarlo a la institución capaz de proporcionarle el tratamiento definitivo. Si ha precisado soporte respiratorio o cardiovascular, si tiene alterado el nivel de consciencia o sus constantes vitales son inestables, o si tiene posibilidades de deteriorarse en el camino, no sería conveniente enviarlo en un coche particular, independientemente de la proximidad al hospital. Incluso en el caso de que se solicite una ambulancia, es responsabilidad del MAP iniciar las medidas de soporte vital esenciales y tratar de estabilizarlo antes de trasladarlo.

En centros urbanos con infinidad de empresas de ambulancias públicas y privadas, el MAP debe conocer el grado de asistencia que proporciona cada una de ellas. La disponibilidad de servicios de SVB y SVA, la configuración del equipo de transporte y la experiencia en pediatría es variable en cada empresa y según las jurisdicciones. Los servicios de SVB proporcionan un soporte básico de la vía aérea, de la respiración y de la circulación, mientras que las unidades de SVA son capaces de administrar fármacos y medidas de reanimación. Algunas comunidades disponen únicamente de servicios de SVB, mientras que otras pueden tener un sistema en dos escalones, que proporciona SVB y SVA. En ocasiones podría considerarse la posibilidad de un trasporte aéreo cuando no se dispone de asistencia definitiva o especializada dentro de la comunidad o cuando los tiempos de transporte terrestre son excesivos. En tales casos, podría considerarse el transporte inicial por vía terrestre hasta la zona de aterrizaje del helicóptero o hasta el hospital local para la estabilización inicial del paciente, a la espera de la llegada del equipo de transporte aéreo. Con independencia de que el niño vaya a ser transportado por vía terrestre o aérea, deben adjuntarse copias de los registros médicos pertinentes y de cualquier estudio radiológico o analítico, además de llamar a los médicos que van a recibirlo para avisarles del traslado y de cualquier fármaco que se haya administrado. Dicha notificación no es un mero acto de cortesía; la comunicación directa de un médico a otro es esencial para garantizar una adecuada transmisión de la información asistencial del paciente, para poder movilizar los recursos necesarios en el SU y para redirigir el traslado si los médicos del SU consideran que el niño podría tratarse mejor en un centro especializado.

ASISTENCIA PEDIÁTRICA PREHOSPITALARIA

La *asistencia pediátrica prehospitalaria* hace referencia a la asistencia urgente prestada por personal médico de urgencias con la formación necesaria antes de que el niño llegue a una institución médica. Los objetivos de la asistencia prehospitalaria son minimizar en la medida de lo posible las consecuencias de la afección o la lesión mediante una serie de actuaciones oportunas y bien definidas y adoptar las medidas que garanticen la seguridad del paciente. La mayoría de las comunidades en EE.UU. dispone de un sistema de SMU formalizado; la estructura organizativa y la respuesta médica urgente dependen en gran medida de la demografía local y de la población del área de salud. Los SMU pueden ser proporcionados por voluntarios o por profesionales autorizados dentro de un sistema de respuesta de «tercer servicio» independiente o con una base funcional. Los puntos fundamentales que deben conocerse en la gestión de la relación entre el MAP y el sistema de SMU local son el acceso al sistema sanitario, la competencia de los profesionales y el destino final del paciente.

Acceso al sistema de SMU

La práctica totalidad de los estadounidenses tiene acceso al servicio telefónico 911, el cual proporciona acceso directo a un encargado que coordina las respuestas de la policía, los bomberos y los SMU. Algunas comunidades disponen de un sistema 911 reforzado, en el que el coordinador recibe automáticamente la localización de la persona que realiza la llamada, lo que permite que pueda activarse la respuesta urgente con independencia de que el autor de la llamada sea un niño que no pueda decir la dirección a la que acudir. El grado de formación médica de estos coordinadores varía de una comunidad a otra, al igual que los protocolos mediante los cuales estas personas asignan una respuesta urgente determinada (SVB o SVA). En las comunidades más pequeñas no existen este tipo de coordinadores y las llamadas de urgencias médicas son gestionadas por departamentos jurídicos locales.

Al activar el sistema 911, el médico debe dejar claro al coordinador la naturaleza de la urgencia y el estado del niño. En muchas comunidades, los coordinadores de urgencias médicas están formados para formular una serie de preguntas protocolizadas mediante las que poder establecer el perfil del profesional que debe enviarse.

Capacidad de los profesionales

Los profesionales de los SMU prehospitalarios pueden tener grados de formación diferentes, desde trabajadores capaces de proporcionar solamente primeros auxilios, hasta aquéllos formados y autorizados a proporcionar SVA. Todo el personal de los SMU, ya sean técnicos en emergencias médicas (TEM) básicas o paramédicos, recibe formación en urgencias pediátricas; sin embargo, los casos pediátricos constituyen apenas el 10% de los traslados de los SMU.

El personal de primera respuesta puede estar integrado por bomberos o agentes del orden que son movilizados para proporcionar asistencia médica urgente o bien a solicitud de los transeúntes. El personal de seguridad ciudadana cuenta con un mínimo de 40 horas de formación en primeros auxilios y RCP. Su papel es actuar con rapidez y estabilizar a la víctima hasta la llegada de personal con más formación. En las comunidades más pequeñas puede que ésta sea la única respuesta de urgencia médica prehospitalaria disponible.

En EE.UU. la inmensa mayoría de las respuestas médicas urgentes es realizada por TEM, que pueden ser voluntarios o profesionales remunerados. Los TEM pueden entrar a formar parte de la dotación de una ambulancia después de realizar un programa de capacitación de aproximadamente 100 horas. Están autorizados para prestar servicios de SVB, pero pueden recibir un adiestramiento adicional en algunas jurisdicciones para ampliar su campo de actuación para canalizar vías y administrar fluidos, manejar dispositivos complementarios para la vía aérea y para usar un desfibrilador externo automático.

Los paramédicos representan el grado máximo de respuesta de los TME, ya que cuentan con formación médica y una experiencia de campo supervisada de aproximadamente 1.000 horas. Entre las actuaciones que pueden llevar a cabo están medidas avanzadas de control de la vía aérea, como intubación endotraqueal; canalización de vías periféricas, centrales o intraóseas; administración intravenosa de fármacos; administración de aerosoles nebulizados; colocación de agujas de toracostomía; y cardioversión y desfibrilación. Estos profesionales proporcionan medidas de SVA y actúan como parte del personal de ambulancias equipadas a modo de unidades de cuidados intensivos (UCI) móviles. En la declaración política de consenso titulada *Equipment for Ground ambulances,* la AAP, el ACEP, el American College of Surgeons Committee on Trauma, EMSC, la National Association of EMS Physicians y la National Association of EMS officials han publicado una guía de estándares sobre el material esencial de las ambulancias, la medicación y el material necesario para proporcionar servicios de SVB y SVA en varios grupos de edad. Esta lista de material esencial representa uno de los estándares de referencia que el programa SMUP federal ha adoptado como medida de rendimiento para la disponibilidad operativa a nivel nacional relativa a la asistencia de los niños en un sistema de SMU.

Tanto los TEM como los paramédicos trabajan bajo la autoridad delegada y supervisada del director médico del SMU. Esta vigilancia de la práctica prehospitalaria se engloba bajo el término genérico *control médico*. El **control médico directo, o en línea,** hace referencia a la dirección médica en el lugar de los hechos o bien en tiempo real a través de una transmisión de audio o de vídeo. El **control médico indirecto, fuera de línea,** hace referencia a la dirección médica que se efectúa antes y después de haber llevado a cabo la asistencia. Las actividades indirectas, como la educación y el adiestramiento del profesional, la

booksmedicos.org

elaboración de protocolos y programas de garantía/mejora de calidad del liderazgo médico, representan campos en los que se necesita una mayor formación pediátrica. Como una medida del grado con que se ha establecido la permanencia del SMUP dentro de los sistemas de SMU estatales, el programa de SMUP federal ha exigido la demostración de una participación en actividades por parte de la dirección médica, fuera de línea o en línea, en pacientes pediátricos y el establecimiento de un comité consultivo del SMUP a nivel estatal. Estos organismos consultivos están en buena posición para respaldar a los departamentos de los SMUP sobre su capacidad pediátrica, además de proporcionar un foro para la implicación activa de expertos en asistencia pediátrica en el sistema.

Determinación del destino

El destino al que se traslada a un niño puede estar definido por las preferencias de los padres, por las del profesional o por los protocolos jurisdiccionales, que suelen basarse normalmente en la valoración de criterios anatómicos y fisiológicos en el lugar de los hechos y, en el caso de los traumatismos, por el mecanismo de la lesión. En comunidades con un sistema de atención al politraumatizado o un sistema de SMU que incorpora la asignación pediátrica basada en la capacidad objetiva de cada hospital de la región, los niños con lesiones o enfermedades graves pueden ser clasificados según protocolos y trasladados en un plazo razonable al centro más preparado. El objetivo es proporcionar al niño **«la asistencia correcta en el momento oportuno»,** incluso aunque esto suponga pasar de largo de hospitales más cercanos. Una excepción la constituye el niño en parada cardíaca, en cuyo caso siempre está justificado el traslado más expeditivo posible al centro más próximo. En 2012, la modificación de las directrices sobre priorización en el campo de los politraumatismos de los CDC incluía una corrección de los criterios de valoración de las constantes vitales en función de la edad para reflejar con mayor precisión la respuesta fisiológica singular de los niños politraumatizados. Las directrices de los CDC constituyen un recurso valioso para los pediatras implicados en la dirección médica de los SMU y están accesibles en forma de un programa de múltiples opciones, incluyendo una página de Internet educativa y una aplicación para descargar en teléfonos inteligentes en http://www.cdc.gov/.

La *regionalización,* en el contexto de los SMU, se define como el sistema de servicios organizado geográficamente que garantice el acceso al nivel asistencial adecuado para las necesidades del paciente, manteniendo a la vez un uso eficiente de los recursos disponibles. Este concepto de sistema está especialmente relacionado con la asistencia pediátrica, dada la relativa escasez de centros capaces de abarcar la totalidad de cuadros pediátricos (fig. 66-2). Los sistemas asistenciales regionalizados, coordinados con los SMU, la clasificación en el lugar de los hechos y el transporte de los SMU ha demostrado su eficacia para mejorar los resultados de los niños politraumatizados, y sobre todo de los niños más pequeños y de aquéllos con traumatismos craneales aislados. Cada vez es más evidente también la consecución de beneficios similares en niños en estado de shock identificados en el lugar de los hechos que son trasladados directamente a SU hospitalarios con competencia documentada en SVA pediátricos. La existencia de sistemas estandarizados regionales y estatales en los que se reconozca formalmente la competencia de un hospital para estabilizar y tratar urgencias médicas pediátricas es otra medida del SMUP sobre la capacidad operativa para prestar una asistencia pediátrica de urgencias óptima que se está utilizando en este país en la actualidad.

En comunidades que carecen de un hospital con los recursos materiales y humanos para prestar un tratamiento pediátrico definitivo intrahospitalario, debe trasladarse al niño hasta un centro regional, una vez lograda su estabilización (v. cap. 66.1). Cuando se va a realizar un traslado entre centros se deben documentar claramente en el informe médico las indicaciones para el mismo, el consentimiento de los padres y la conformidad del médico que recibe al paciente.

EL SERVICIO DE URGENCIAS

La capacidad de los SU hospitalarios para responder a la asistencia urgente de niños varía y depende de muchos factores, entre los que se incluyen la disponibilidad de equipo y material, la formación, el adiestramiento y la experiencia de la plantilla y la disponibilidad de pediatras y de subespecialistas médicos y quirúrgicos pediátricos. La mayoría de los niños que

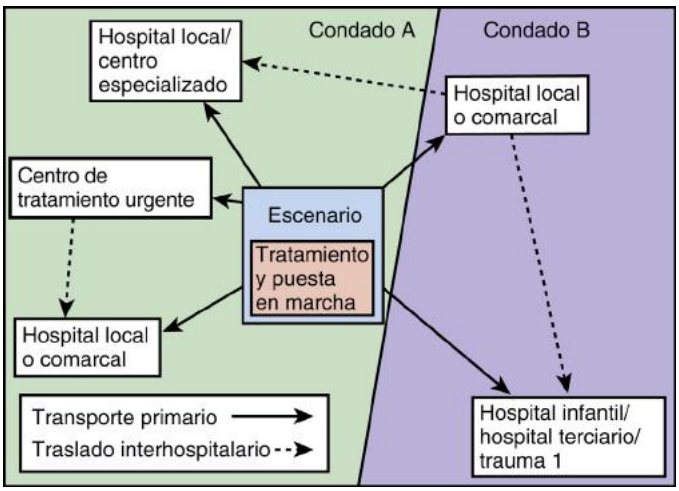

Figura 66-2 Alternativas para el transporte dentro de un modelo de servicio médico de urgencias coordinado y por regiones. El objetivo es garantizar el acceso al tratamiento definitivo en el nivel adecuado para satisfacer las necesidades del paciente. *Líneas continuas,* transporte primario; *líneas discontinuas,* transporte interhospitalario. *(Adaptada del Institute of Medicine, Committee on the Future of Emergency Care in the U.S. Health System:* Hospital-based emergency care: at the breaking point, *Washington, DC, 2006, National Academies Press.)*

requieren cuidados urgentes son evaluados en hospitales comunitarios por médicos, enfermeras u otros profesionales sanitarios con grados variables de experiencia y formación pediátrica. Los niños suponen el 25-30% de todas las visitas a SU, pero sólo una parte de ellos representa auténticas urgencias. Dado que el volumen de niños en estado crítico es bajo, los médicos y las enfermeras de urgencias que trabajan en hospitales de la comunidad suelen tener pocas ocasiones de reforzar sus conocimientos y competencias en la valoración de los niños enfermos, con traumatismos y en la reanimación pediátrica. Cuando un niño gravemente enfermo o con un traumatismo acude a los SU, se puede consultar a los pediatras de atención primaria y éstos deberían tener un protocolo para la evaluación y el tratamiento iniciales en un niño inestable de cualquier edad, independientemente del diagnóstico subyacente. La detección precoz de alteraciones de la oxigenación, de la ventilación, de la perfusión y del funcionamiento del sistema nervioso central potencialmente letales y la rápida intervención para corregir estas alteraciones son claves para el éxito de la reanimación y la estabilización del paciente pediátrico.

En su informe, *The Future of Emergency Care in the U.S. Health System,* el IOM recomienda fervientemente que los hospitales y los SMU nombren a coordinadores cualificados para las urgencias pediátricas, recomendación que concuerda con las directrices de preparación para emergencias pediátricas aconsejadas por la AAP y la ACEP. Solamente el 18% de los SU en EE.UU. dispone en la actualidad de un coordinador médico, y tan sólo el 12% tiene nombrado un coordinador de enfermería para la asistencia pediátrica de urgencia. Los SU con dichos coordinadores suelen estar mejor preparados y cumplen mejor las directrices publicadas a nivel nacional sobre la asistencia de los niños en los SU.

Los SU comunitarios deben cumplir unos estándares mínimos para garantizar que los niños reciben la mejor asistencia urgente posible. Se han publicado directrices actualizadas para la asistencia pediátrica en los SU y están avaladas por la AAP, el ACEP y la ENA. Estas guías proporcionan información actualizada sobre políticas, procedimientos, protocolos, métodos para garantizar la calidad, así como equipos y materiales considerados esenciales para atender urgencias pediátricas. Existen listados de recomendaciones específicas sobre equipamiento, materiales y medicación para los SU, así como actualizaciones de las mismas en la página de internet de la AAP. En la tabla 66-2 se muestran ejemplos de políticas, procedimientos y protocolos en los que se abordan específicamente las necesidades de los niños en los SU.

La forma en la que una familia apoya al niño durante una crisis y, consecuentemente, el apoyo que recibe la familia en el SU durante el tratamiento del niño son aspectos cruciales para la recuperación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 66-2	Directrices sobre políticas, procedimientos y protocolos pediátricos en el servicio de urgencias
Clasificación de la enfermedad y la lesión	
Valoración y reevaluación del paciente pediátrico	
Determinación de las constantes vitales pediátricas, constantes vitales anormales y actuaciones que se deben adoptar ante dichas anomalías	
Valoración del estado de vacunación y tratamiento del paciente parcialmente inmunizado	
Sedación y analgesia para procedimientos, como pruebas de imagen	
Consentimiento (incluyendo situaciones en las que no pueda disponerse de inmediato de uno de los progenitores)	
Aspectos sociales y de salud mental	
Limitaciones físicas o químicas de los pacientes	
Criterios, requisitos y procesos que obligan a denunciar los malos tratos infantiles (malos tratos físicos y sexuales, agresiones sexuales y negligencia)	
Fallecimiento de un niño en el servicio de urgencias	
Órdenes de no reanimación	
Los cuidados centrados en la familia abarcan: 1. Implicación de las familias en la toma de decisiones terapéuticas del paciente y en los procesos de seguridad de la medicación. 2. Presencia de la familia en todos los procedimientos de asistencia urgente, incluida la reanimación. 3. Educación del paciente, la familia y los cuidadores habituales. 4. Planificación e instrucciones para el alta. 5. Psicoterapia del duelo.	
Comunicación con el centro médico del paciente o con su médico de atención primaria	
Políticas de obtención de imágenes médicas que aborden la dosificación adecuada para la edad y el peso en los niños que se someten a estudios en los que se utiliza radiación ionizante, compatible con los principios ALARA (tan bajo como sea razonablemente posible, del inglés, *as low as reasonably achievable*)	
Plan de desastres en el que se tengan en cuenta los aspectos pediátricos siguientes: a. Disponibilidad de medicación, vacunas, equipo y profesionales convenientemente formados para el tratamiento de los niños durante los desastres. b. Capacidad de atención masiva pediátrica, tanto para niños lesionados como no lesionados. c. Descontaminación, aislamiento y cuarentena de las familias y los niños de cualquier edad. d. Plan para minimizar la separación del niño de sus padres con un sistema de seguimiento de los pacientes pediátricos que permita una reunificación programada de los niños separados con sus familias. e. Acceso a tratamientos médicos y de salud mental específicos, así como a los servicios sociales, para los niños en caso de cualquier desastre. f. Simulacros de desastres en los que se incluyan incidentes con víctimas pediátricas en masa, al menos cada 2 años. g. Tratamiento de los niños con necesidades sanitarias especiales. h. Un plan que incluya la evacuación de unidades pediátricas y de unidades de especialidades pediátricas.	

Datos del American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric Emergency Medicine; American College of Emergency Physicians Pediatric Committee; Emergency Nurses Association Pediatric Committee: Joint policy statement—guidelines for care of children in the emergency department, Pediatrics *124:1233–1243, 2009. Reafirmada en* Pediatrics *132:e281, 2013*

del paciente, para lograr la satisfacción de la familia y para mitigar el estrés postraumático. El compromiso de una asistencia enfocada tanto al paciente como a la familia en el SU garantiza que la experiencia de ambos guíe la práctica de una asistencia sensible con el aspecto cultural, y promueva la dignidad, la comodidad y la autonomía del paciente. En el SU, determinados aspectos como la presencia de la familia merecen una atención especial. Las encuestas realizadas a los padres indican que la mayoría quiere estar con su hijo durante los procedimientos invasivos e incluso durante la reanimación. Se ha demostrado que esto reduce la ansiedad, tanto de los padres como del paciente, y no interfiere en la realización del procedimiento. La asistencia enfocada tanto al paciente como a la familia también se asocia a una mejora de la calidad asistencial y de la seguridad del propio paciente.

ASPECTOS NUEVOS EN LOS SMUP

De todas las recomendaciones específicamente pediátricas promulgadas por el IOM en su informe publicado en el año 2006 sobre el futuro de la asistencia de urgencias, tres de ellas han adquirido una importancia relevante para los SMUP. La primera tiene que ver con el incremento de los fondos federales para el programa de SMUP, que respalda más de 80 subvenciones con una presencia establecida en 49 estados de EE.UU., 5 territorios estadounidenses y el Distrito de Columbia, así como en los estados libremente asociados de Micronesia, Palau y las Islas Marshall. El montante de las subvenciones cubre 5 categorías diferentes, desde estudios experimentales y clínicos hasta programas para reforzar la capacidad del sector público, centros de asistencia técnica a nivel nacional y estudios multicéntricos dentro de una red de investigación a gran escala. Gracias a la diversidad de actividad generada dentro del programa, y en colaboración con los patrocinadores, el programa de los SMUP proporciona una actividad sinérgica para profundizar en el progreso llevado a cabo en los 30 años de vigencia del programa. La reautorización realizada en el Congreso en 2014, con varios años de recortes presupuestarios y apropiaciones tumultuosas, garantizará la estabilidad del programa de SMUP, al menos a corto plazo.

Aparte del respaldo de recursos para los SMUP, el IOM recomienda también que: 1) los departamentos federales, junto con los organismos de planificación regionales y estatales, y las organizaciones profesionales de la asistencia en urgencias reúnan un panel de expertos con experiencia multidisciplinaria con la finalidad de elaborar estrategias que aborden las necesidades pediátricas en casos de desastres, y 2) que el Departamento de Sanidad y Servicios Sociales estadounidense lleve a cabo un estudio con el fin de explorar posibles carencias y generar oportunidades para la investigación relativa a la asistencia en los SU, incluyendo la asistencia urgente pediátrica, y recomienda una estrategia para organizar y subvencionar de forma óptima el esfuerzo de investigación. Estas dos recomendaciones han generado una actividad de suma importancia para la comunidad asistencial de urgencias, y más concretamente en los SMUP, por lo que merece la pena mencionarla.

Preparación ante desastres

Los niños constituyen cerca del 30% de la población. En catástrofes, ya sean de origen humano o naturales, existen una serie de factores que ponen a los niños en una situación de riesgo desproporcionadamente mayor. Durante el día, grandes grupos de niños son clasificados y separados de sus familias en escuelas o guarderías en las que pueden producirse víctimas en masa, y la reunificación supone un reto. Además, en los casos de ataques biológicos o químicos, las características anatómicas, del desarrollo y fisiológicas exclusivas de los niños les convierten en pacientes especialmente vulnerables a la absorción e inhalación de sustancias tóxicas. En los días y las semanas posteriores a los huracanes Katrina y Rita de la Costa del Golfo a principios del siglo XXI, el Congreso desarrolló la National Commission on Children and Disasters con un mandato para llevar a cabo un estudio integral para examinar y valorar las necesidades de los niños en lo relativo a la preparación y la respuesta ante cualquier emergencia, así como su recuperación, incluyendo a los grandes desastres naturales y a las urgencias. Los resultados y las recomendaciones de dicha comisión se han presentado al Presidente y al Congreso a finales de 2010 y han establecido una red amplia para estar continuamente preparados no sólo para la salud física de los niños, sino lo que es más importante, para su bienestar emocional y conductual. Además, están vigilándose los recursos pertinentes relacionados con temas pediátricos preocupantes como la evacuación, la separación y la reunificación, el refugio, contramedidas, capacidad de actuación y

booksmedicos.org

de priorización; se describen en el PEDPrepared Disaster Clearinghouse de la página de Internet del EMSC National Resource Center (http://resources.emscnrc.org/pedprepared/).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

66.1 Traslado interhospitalario del paciente pediátrico con cuadros o lesiones graves*

Elizabeth A. Edgerton y Bruce L. Klein

Los pacientes buscan a menudo atención en centros que carecen de la experiencia suficiente para solucionar sus patologías, por lo que es preciso trasladarlos a centros hospitalarios más apropiados con especialidades, lo cual es especialmente importante en el campo de la pediatría. Los profesionales de los SMU o los padres suelen llevar a los niños en primer lugar a los SU locales, donde se evalúa su situación y su estabilidad fisiológica. Aunque desde un punto de vista logístico podría parecer apropiado llevar al niño directamente a los SU locales, puede que estas instalaciones no sean las ideales en el caso de emergencias pediátricas. Las visitas de los niños a todos los SU representan solamente el 27% del total, y solamente el 6% de los SU dispone de material imprescindible para este tipo de emergencias. Además, lo más probable es que los SU generales carezcan de experiencia pediátrica o de planes de acción para el tratamiento de los niños. Los resultados de los niños en estado crítico tratados en UCI pediátricas (UCIP) son mejores que los que son tratados en UCI de adultos. El traslado de los niños a una UCIP regional está indicado cuando se necesitan cuidados intensivos pediátricos. Además, es frecuente que el tipo de subespecialidad médica necesaria (p. ej., ortopedia infantil) solamente esté disponible en el hospital pediátrico.

La *medicina de transporte pediátrico* consiste en el traslado entre centros asistenciales de lactantes, niños y adolescentes, desde hospitales comunitarios hasta hospitales pediátricos que puedan prestar el grado de experiencia necesario. El transporte lo realizan profesionales del transporte pediátrico en ambulancias terrestres, helicópteros o aviones equipados para la edad del paciente. La medicina de transporte pediátrico es un campo multidisciplinario compuesto de médicos de cuidados intensivos pediátricos y de medicina de emergencias pediátricas (y a veces, en el caso de lactantes muy pequeños, de neonatólogos), enfermeras, terapeutas respiratorios y paramédicos con formación avanzada para el transporte pediátrico y especialistas en comunicaciones. El objetivo es prestar una asistencia pediátrica de calidad a los niños de la región, optimizando a la vez la utilización de los recursos regionales. En el caso de los niños la meta es estabilizarlo y, cuando sea posible, tratarlos sin demora en el SU local o durante el traslado, antes de la llegada al centro de referencia.

La Section on Transport Medicine de la AAP, la Association of Air Medical Services, la Federal Aviation Administration (FAA) y otras organizaciones han publicado recomendaciones relativas a los programas de transporte. Los modelos de los servicios de transporte pediátrico varían en función de las necesidades y de los recursos disponibles en una región geográfica, pero todos ellos deben tener ciertos componentes básicos: una red de hospitales comunitarios y de centros pediátricos regionales; un sistema de comunicaciones y de coordinación establecido que facilite los traslados hasta centros pediátricos mediante ambulancias terrestres o por vía aérea, o por ambos medios; ambulancias terrestres, aéreas, o ambas; responsables médicos o de enfermería procedentes de cuidados intensivos pediátricos o de medicina de emergencias pediátricas (o de neonatología); médicos con experiencia en el control médico pediátrico; un equipo multidisciplinar de profesionales del transporte pediátrico con un adiestramiento especial para prestar una asistencia del nivel apropiado durante el transporte; políticas y procedimientos operativos que garanticen un traslado de cuidados críticos pediátricos seguro, de vanguardia y en el momento oportuno; y una base de datos para poder valorar la calidad y el rendimiento.

CENTRO DE COMUNICACIONES Y DE COORDINACIÓN

Las comunicaciones representan uno de los elementos más importantes del sistema de transporte regional. Para la mayoría de los médicos de atención primaria el tratamiento de un niño con una enfermedad o una lesión aguda es un acontecimiento sumamente inusual. Por este motivo, necesitan saber a *quién, cómo* y *cuándo* llamar solicitando ayuda para la estabilización y el traslado de un paciente pediátrico. El centro de comunicaciones y coordinación proporciona un número de teléfono exclusivo para dichas llamadas.

Este centro coordina las comunicaciones entre el centro remoto, la unidad receptora, el médico de control, el equipo de transporte y otros. Dicho centro puede formar parte de una unidad hospitalaria (p. ej., SU, UCIP), ser independiente en una única institución (p. ej., Emergency Communications and Information Center) o con una base externa como centro autónomo coordinando las comunicaciones y la coordinación de varios programas de transporte.

La composición del equipo varía según el tipo de centro. Cuando el volumen de llamadas es escaso, las enfermeras y los médicos de guardia pueden recibir las llamadas en modelos basados en la propia unidad. Por el contario, los especialistas en comunicaciones a tiempo completo suelen ser personal de centros independientes o autónomos, que suelen estar más ocupados. El especialista en comunicaciones tiene numerosas responsabilidades, como responder con celeridad a la llamada del médico que remite al paciente, documentar la información demográfica esencial del paciente, concertar una consulta inmediata con el médico de control, coordinar de forma expeditiva al equipo de transporte hasta el centro de destino, poner al día a la institución que va a recibir al paciente sobre cualquier cambio en la hora de llegada y coordinar el control médico y otras llamadas necesarias relacionadas con el traslado. El equipo de transporte debe estar equipado con un teléfono móvil o un equipo de radio para poder contactar directamente con el centro remitente y el receptor.

MÉDICO COORDINADOR

El médico coordinador está implicado en la asistencia clínica y en la seguridad del transporte del paciente desde el momento en que se remite al hospital receptor hasta su llegada a la unidad correspondiente en este último. La vigilancia del médico coordinador aumenta una vez que el equipo de transporte llega al hospital remitente. Debería tener experiencia en cuidados críticos pediátricos y en medicina de emergencias pediátricas (o a veces en neonatología). Además de tener los conocimientos necesarios para estabilizar al niño con una enfermedad o una lesión grave, el médico coordinador debe estar familiarizado con todo lo que rodea al transporte, la competencia de los integrantes del equipo de transporte, las políticas y los procedimientos del programa y la geografía regional, los recursos médicos y las regulaciones que rigen el traslado interhospitalario. Debe poseer, asimismo, buenas habilidades interpersonales y de comunicación y ser capaz de mantener una buena relación con los colegas del hospital remitente ante situaciones potencialmente difíciles y estresantes.

Una vez que recibe la llamada solicitando el traslado, el médico coordinador debe estar inmediatamente disponible para contactar con el médico que lo solicita. Aunque el médico coordinador puede tener otras responsabilidades, las relativas al transporte se convierten en prioritarias para evitar demoras indebidas en el traslado de un niño en estado crítico. A menudo, el médico coordinador recomienda pruebas o intervenciones terapéuticas adicionales que pueden llevarse a cabo por parte del hospital remitente antes de la llegada del equipo de transporte. El médico coordinador puede solicitar el asesoramiento adicional de otros especialistas si lo considera necesario. Como la situación del niño puede variar con suma rapidez, el médico coordinador debe estar preparado para prestar cualquier asesoramiento adicional. Deben documentarse todas las conversaciones y recomendaciones relativas al tratamiento del paciente. Algunos centros graban dichas conversaciones.

Tras discutirlo con el médico remitente, y si es posible con el equipo de transporte, el médico coordinador determinará la mejor composición posible del equipo y cuál es el vehículo de transporte más conveniente. El médico coordinador no suele acompañar al equipo, pero permanece a su disposición, bien por radio o por teléfono, para supervisar la asistencia.

*Adaptado del capítulo del Dr. Lorry R. Frankel en la 18.ª edición de este libro.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics, American College of Emergency Physicians, American College of Surgeons, Committee on Trauma, Emergency Medical Services for Children, Emergency Nurses Association, National Association of EMS Physicians, National Association of State EMS Officials: Joint policy statement-equipment for ground ambulances, *Prehosp Emerg Care* 18:92-97, 2014.

American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine, Frush K: Policy statement-preparation for emergencies in the offices of pediatricians and pediatric primary care providers, *Pediatrics* 120:200-212, 2007, Reaffirmed Pediatrics 128: e748, 2011.

American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine, American College of Emergency Physicians, Pediatric Committee, Emergency Nurses Association, Pediatric Committee, Gausche-Hill M, Krug SE: Joint policy statement—guidelines for care of children in the emergency department, *Pediatrics* 124:1233-1243, 2009, *Reaffirmed Pediatrics* 132: e281 2013.

Brown KM, Hirshon JM, Alcorta RA, et al: Implementation and evaluation of an evidence-based prehospital pain management protocol developed using the national prehospital model process, *Prehosp Emerg Care* 18(Suppl 1):45-51, 2014.

Carcillo J, Kuch B, Han Y, et al: Use of PALS/APLS by community physicians to reverse all-cause pediatric shock is associated with reduced mortality and functional morbidity: a multicenter cohort study, *Pediatrics* 124:500-508, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention, Ambulatory and Hospital Care Statistics Branch: National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2010 *Emergency Department Summary Tables (website)*. http://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/nhamcs_emergency/2010_ed_web_tables.pdf.

Chamberlain JM, Krug SE, Shaw KN: Emergency care for children in the United States, *Health Aff (Millwood)* 32:109-115, 2013.

Cichon M, Lyons E, Fuchs S, et al: A statewide model program to improve emergency department readiness for pediatric care, *Ann Emerg Med* 54:198-204, 2009.

Foltin GL, Dayan P, Tunick M, Prehospital Working Group of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN): et al: Priorities for prehospital research, *Pediatr Emerg Care* 26:773-777, 2010.

Institute of Medicine: *Committee on the Future of Emergency Care in the US Health System: Emergency care for children: growing pains*, Washington, DC, 2006, National Academies Press.

Jabre P, Belpomme V, Azoulay E, et al: Family presence during cardiopulmonary resuscitation, *N Engl J Med* 368:1008-1018, 2013.

Kim EG, Brown KM, Leonard JC, C-Spine Study Group of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN): et al: Variability of prehospital spinal immobilization in children at risk for cervical spine injury, *Pediatr Emerg Care* 29:413-418, 2013.

Lerner EB, Dayan PS, Brown K, et al: Characteristics of the pediatric patients treated by the Pediatric Emergency Care Applied Research Network's affiliated EMS agencies, *Prehosp Emerg Care* 18:52-59, 2014.

Mace SE, Doyle C, Fuchs S, et al: Pediatric patients in a disaster: part of the all-hazard, comprehensive approach to disaster management, *Am J Disaster Med* 7:111-125, 2012.

National Commission on Children and Disasters: 2010 Report to the President and Congress, AHRQ Pub No 10-M037, Rockville, MD, 2010, Agency for Healthcare Research and Quality. http://www.ahrq.gov/prep/nccdreport.

Pellegrini C, Krug SE, Wright JL: Saving emergency medical services for children, *Clin Pediatr Emerg Med* 15:3-8, 2014.

Remick K, Caffrey S, Adelgais K: Prehospital provider scope of practice and implications for pediatric prehospital care, *Clin Pediatr Emerg Med* 15, 2014, 9-7.

Sasser SM, Hunt RC, Faul M, Centers for Disease Control and Prevention: et al: Guidelines for field triage of injured patients: recommendations of the National Expert Panel on Field Triage, 2011, *MMWR Recomm Rep* 61:1-20, 2012.

Shah MI, Macias CG, Dayan PS, et al: An evidence-based guideline for pediatric prehospital seizure management using GRADE methodology, *Prehosp Emerg Care* 18(Suppl 1):15-24, 2014.

Wright JL: Evidence-based guidelines for prehospital practice: a process whose time has come, *Prehosp Emerg Care* 18(Suppl 1):1-2, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

EQUIPO DE TRANSPORTE

La composición del equipo de transporte varía de un programa a otro, y a veces dentro del mismo programa. Depende de una serie de factores, como la gravedad de la enfermedad o la lesión del paciente, la distancia hasta el centro remitente, las competencias prácticas avanzadas de los miembros del equipo, de la insistencia, razonable o irracional, por parte del responsable que remite al paciente acerca de la necesidad de que haya un médico presente, de la estructura profesional histórica del programa y de las regulaciones regionales sobre la composición. El equipo debería estar compuesto de médicos, enfermeras, terapeutas respiratorios y paramédicos con experiencia en cuidados críticos pediátricos o en medicina de urgencias pediátricas (MUP) (o de neonatología en algunos casos), así como una formación avanzada y adiestramiento en aquellos campos del conocimiento y de los procedimientos que resulten importantes para el traslado de pacientes pediátricos en estado crítico. La incidencia de la morbilidad relacionada con el transporte en los niños en estado crítico por una enfermedad o un traumatismo es menor cuando lo realizan equipos especializados en pediatría que cuando son transportados por equipos generalistas.

Se han desarrollado varios sistemas de puntuación para predecir la necesidad de un médico durante el traslado. Asimismo, parece que la experiencia, la formación y la habilidad de los miembros del equipo en el cuidado de pacientes críticos son más importantes que el grado académico de los mismos. Los integrantes del equipo deben comprender la fisiopatología pediátrica básica y ser capaces de valorar en su conjunto al niño con una enfermedad o una lesión crítica, controlar la vía aérea y proporcionar apoyo respiratorio, canalizar vías, realizar una primera valoración en el punto de asistencia y administrar la medicación que suele utilizarse durante el traslado de pacientes pediátricos en estado crítico. Deben estar familiarizados con las alteraciones fisiológicas y con las dificultades prácticas del entorno del traslado y, lo que es más importante, deben sentirse seguros trabajando en un entorno extrahospitalario. Los médicos no suelen ser movilizados en los equipos de transporte, en parte por el adiestramiento avanzado que reciben otros profesionales sanitarios del equipo de transporte.

El equipo de transporte debe tener un líder designado que, aparte de las numerosas responsabilidades inherentes al líder, debe ser la persona encargada de relacionarse con el médico coordinador durante el traslado. Una vez que el equipo llega al centro remitente debe reevaluar el estado del niño, revisar todos los estudios diagnósticos y las terapias pertinentes, y comentar la situación con el personal de dicho centro y con los padres. Si el estado del paciente ha variado de manera significativa, puede que el líder deba contactar con el médico coordinador para solicitar asesoramiento adicional. Al margen de eso, el líder debería notificar al médico coordinador la salida del niño hacia el centro receptor. Debería documentarse cualquier tratamiento prestado al niño durante el traslado, y llevar hasta el centro receptor copias de todos los registros médicos, como datos analíticos, radiografías y TAC. La unidad receptora debe estar al corriente antes de la llegada, de manera que pueda dar los últimos toques a los preparativos para recibir al paciente.

AMBULANCIA TERRESTRE FRENTE A AÉREA

Las opciones para el transporte pueden ser ambulancias terrestres, helicópteros o aviones. La elección del vehículo depende de las necesidades urgentes del niño, de la competencia del equipo de transporte, de las necesidades de personal y equipo extraordinarios (p. ej., oxigenación de membrana extracorpórea, óxido nítrico o heliox), de las competencias del centro remitente, de la distancia, del terreno, de los patrones de tráfico, de la disponibilidad de ambulancia terrestre o aérea, de la disponibilidad de una zona de aterrizaje para el helicóptero o de acceso al aeropuerto, de las condiciones meteorológicas y de los costes.

El vehículo de transporte debe estar equipado con un generador, oxígeno y aspiración, y debe disponer del espacio suficiente para el equipo y el material que trae consigo el personal, como camilla, monitor, respirador, balas de oxígeno, bolsas de medicamentos, bombas de infusión, etc. Comparadas con los helicópteros, las ambulancias son más espaciosas y capaces de transportar más peso, de manera que pueden acomodar equipos más voluminosos y más material. Otra ventaja del transporte en ambulancia terrestre es su capacidad para detenerse en ruta si el estado del paciente se deteriora; esta peculiaridad facilita enormemente la realización de ciertas intervenciones, como la intubación.

Un avión puede volar hasta un destino cuando la distancia (240 km), la altitud o las condiciones meteorológicas impiden el vuelo de un helicóptero. No obstante, el uso de aviones lleva implícita la utilización de varios traslados en ambulancias, con los consiguientes retrasos y complicaciones potenciales. También hay retrasos cuando el avión debe volar desde una base remota hasta la jurisdicción del programa.

FISIOLOGÍA DURANTE EL TRANSPORTE

Siempre que sea posible, el equipo de transporte intentará prestar durante el traslado los mismos cuidados que el paciente recibiría en el centro de especialidades. Esto puede resultar difícil debido a las limitaciones de personal, de equipo o de espacio, además de otros obstáculos del entorno.

Tanto el equipo como el niño están sometidos a niveles de ruido de fondo y vibraciones de una intensidad variable durante el trayecto en la cabina del vehículo. El ruido puede dificultar la capacidad del personal para auscultar los ruidos respiratorios, los ruidos cardíacos y la tensión arterial, lo cual es otro motivo para monitorizar las constantes vitales mecánicamente o bien confiar en otras modalidades de valoración, como el grado de consciencia, el color de la piel o el relleno capilar. Para mitigar el ruido, la tripulación del helicóptero y el paciente deben llevar cascos o auriculares (o cualquier otro dispositivo que pueda atenuarlo como el MiniMuffs [Natus Medical Incorporated, San Carlos, CA]). El movimiento y la vibración pueden aumentar el índice metabólico, la disnea y la fatiga en el paciente, aparte de generar cinetosis, tanto en éste como en el personal.

En los aviones o en los helicópteros, el paciente puede sufrir los efectos fisiológicos adversos derivados de la altitud. Al aumentar la altitud disminuye la presión barométrica (atmosférica) y los gases se expanden. A medida que disminuye la presión barométrica y se expanden los gases, se reducen las presiones parciales de oxígeno ambiental (P_{O_2}) y, consecuentemente, disminuye el contenido de oxígeno arterial (P_{AO_2}). Por ejemplo, a 2.500 m de altitud, a la que pueden volar los aparatos sin presurización de la cabina, y a 11.000-13.000 m, a la que vuelan los aviones con cabinas presurizadas, la presión barométrica, la P_{O_2}, la PA_{O_2} y la saturación de oxígeno arterial disminuyen a 565 mmHg, 118 mmHg, 61 mmHg y el 93%, respectivamente. (En comparación, la presión barométrica, la P_{O_2}, la PA_{O_2} y la saturación de oxígeno arterial a nivel del mar es de 760 mmHg, 159 mmHg, 95 mmHg y el 100%.) Los individuos sanos suelen tolerar bien estos cambios, pero a los pacientes con insuficiencia respiratoria, pérdidas de sangre importantes o shock se les debe administrar oxígeno suplementario.

Los gases se expanden un 10-15% a los pocos cientos de metros de altura a los que suelen volar los helicópteros y aproximadamente un 30% a los 2.500 m. Los gases contenidos en el interior del cuerpo también se expanden a medida que aumenta la altitud. La expansión de los gases debe tenerse en cuenta durante el traslado aéreo de un paciente con neumoencéfalo, neumotórax, obstrucción intestinal o cualquier otro cuadro que suponga la existencia de gas atrapado. Los neumotórax deben descomprimirse antes del traslado y también resulta conveniente introducir una sonda nasogástrica en los casos de íleo.

SEGURIDAD

La seguridad es de suma importancia y obliga a una vigilancia constante por parte de cada uno de los implicados. La tasa de accidentes en los traslados pediátricos por vía aérea o terrestre se cifra aproximadamente en 1/1.000 traslados. El equipo debe obedecer las instrucciones del piloto, además de realizar las inspecciones de seguridad de los vehículos y del material con la ayuda de listas de comprobación. En caso de duda, el médico de control debe solicitar información al personal sobre la idoneidad del transporte terrestre o aéreo o sobre la necesidad de emplear luces y sirenas, decisiones que no deben tomarse a la ligera. El sentido común del piloto o del conductor con respecto a la seguridad del traslado en condiciones de inclemencias meteorológicas o con problemas mecánicos no debe desautorizarse.

Las organizaciones, como la FAA y la National Transportation Safety Board, desempeñan un papel importante para garantizar un traslado interhospitalario seguro. La Commission on Accreditation of Medical Transport Systems (CAMTS) es una organización independiente de

booksmedicos.org

revisión externa fundada en el año 1990 en respuesta al número de accidentes médicos aéreos acaecidos en la década de 1980. La CAMTS, mediante una participación voluntaria, audita y acredita a los servicios de transporte médico interhospitalario terrestres en helicóptero o en avión.

CUIDADOS CENTRADOS EN LA FAMILIA

Los cuidados centrados en la familia representan una filosofía que respeta la importancia del papel de los familiares en el tratamiento del niño. Reconoce a los familiares y a los profesionales sanitarios como compañeros en su cuidado. La presencia de la familia durante el traslado resulta beneficiosa, ya que proporciona apoyo al niño y ayuda a los profesionales sanitarios a prestar asistencia a los niños con problemas médicos crónicos, complejos, o de ambas índoles.

Durante la transición desde el hospital remitente, el equipo de transporte se convierte en el responsable de los cuidados centrados en la familia. El equipo se reúne con los familiares para explicarles el proceso del traslado, para obtener su consentimiento y para comentar el tratamiento previsto. Siempre que sea posible, el equipo de transporte debe acomodar a bordo a un miembro de la familia. Sin embargo, en ocasiones es preciso separar al niño de su familia cuando la situación del paciente es crítica y el traslado rápido se convierte en la prioridad, o si hay limitaciones de espacio o de peso en la ambulancia terrestre o aérea. En dichas situaciones es importante que los familiares comprendan con claridad cómo se llevará a cabo el tratamiento del niño durante la separación.

RESPONSABILIDADES DEL HOSPITAL REMITENTE

El traslado de un paciente a otro centro obliga al médico remitente a documentar por escrito la necesidad y los motivos del traslado, incluyendo una declaración que especifique que se han comentado con los padres los riesgos y los beneficios, así como cualquier otra alternativa. También debe obtenerse el consentimiento informado de los padres para el traslado.

La ley federal incluida en la Emergency Medical Treatment and Active Labor Act (EMTALA), parte del Consolidated Omnibus Budget Reconciliation Act (COBRA), dicta los requisitos para que cualquier paciente que acuda a un SU reciba una exploración médica de cribado, con independencia de que pueda pagarla o no. En caso de detectar un cuadro médico urgente después de la exploración, el hospital está obligado a estabilizar o trasladar al paciente a otro centro cuando les resulte imposible estabilizarlo o a petición del propio paciente. El requisito principal es que el médico remitente debe certificar que se han sopesado los riesgos médicos del traslado con sus beneficios potenciales. El hospital receptor debe estar de acuerdo en aceptar al paciente y debe disponer del personal y del espacio suficientes para prestarle el tratamiento necesario. El hospital remitente tiene la responsabilidad de disponer todo lo necesario para el traslado y asegurarse de que éste es llevado a cabo por personal médico cualificado con el equipo apropiado. Asimismo, debe enviar copias de los registros médicos y de los resultados de las pruebas efectuadas al paciente, incluso aunque se disponga de éstas una vez completado el traslado.

Algunos hospitales han entrado a formar parte de acuerdos de traslados con centros de especialidades con el fin de facilitar un traslado del paciente pediátrico seguro y sin dificultades. Todo este proceso se agiliza teniendo formularios preparados de antemano para todos los fines mencionados anteriormente.

Cada hospital debe revisar sus propias directrices, y en caso de que no existan, los SMUP, en colaboración con la Emergency Nurses Association y la Society of Trauma Nurses, ha elaborado el «equipo para los traslados interhospitalarios en pacientes pediátricos» (disponible en la página www.pediatricreadiness.org). Este equipo describe los elementos esenciales para un traslado integral y seguro del paciente pediátrico hasta el nivel asistencial más apropiado en el momento oportuno.

FORMACIÓN

Además de un traslado rápido y seguro, los programas de transporte pediátrico regionales (y sus centros de especialidades) tienen la obligación de proporcionar formación a los profesionales sanitarios de la comunidad para que puedan adquirir las competencias necesarias para evaluar y estabilizar a los niños con lesiones o patología crítica hasta la llegada del equipo de transporte. Estas actividades de aprendizaje pueden constar de revisiones de casos de traslados, lecturas de temas sobre cuidados críticos pediátricos, programas de reanimación como el curso de RCP avanzada pediátrica y el programa STABLE (por sus siglas en ingles, glucosa y cuidados seguros, temperatura, vía aérea, presión arterial, estudio analítico y apoyo emocional) y rotaciones en SU pediátricos de centros de especialidades y en UCIP. Dichas actividades ayudan a cimentar las relaciones con el personal del centro remitente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

66.2 Resultados y evaluación del riesgo

Evaline A. Alessandrini

La investigación de los servicios sanitarios ha documentado una amplia variabilidad en las probabilidades que tienen los pacientes de recibir una asistencia de calidad basada en la evidencia, y esto puede influir de forma negativa sobre la salud de los niños y los jóvenes. La complejidad de proporcionar una asistencia sanitaria de alta calidad se magnifica en los SU. Los pacientes están en una situación crítica, los SU a menudo están atestados de gente, las relaciones entre el médico y el paciente se limitan a encuentros breves y la variedad de quejas y diagnósticos es inmensa.

CUANTIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS EN LOS SERVICIOS MÉDICOS DE URGENCIA PEDIÁTRICOS

En un informe del año 2007 del IOM sobre el futuro del tratamiento urgente, *Emergency Care for Children: Growing Pains,* se recomienda que los sistemas médicos de urgencias pediátricas respalden específicamente el desarrollo de estándares de cuantificación del rendimiento en los SMU a nivel nacional. El modelo Donabediano de estructura-proceso-resultado ha establecido la base para llevar a cabo la mayor parte de las cuantificaciones contemporáneas de calidad y actividades de mejora. Los elementos estructurales proporcionan medidas indirectas de la calidad asistencial relacionadas con el entorno físico y los recursos. Los indicadores del proceso proporcionan una medida de la calidad asistencial y de los servicios mediante la evaluación del método o el proceso a través del cual se presta la asistencia, incluyendo aspectos técnicos e interpersonales. Los indicadores de los resultados describen valores tasados asociados a la prolongación de la vida, el alivio del dolor, la reducción de discapacidades y la satisfacción del consumidor.

Resulta difícil definir resultados relevantes en el tratamiento urgente pediátrico. Una estrategia «basada en resultados» verdadera describe valores observables como la mortalidad, el riesgo de fracaso de un órgano y la discapacidad. Una estrategia alternativa es la «basada en los recursos», en la cual la variable cuantificable está asociada al grado asistencial requerido. En general, los niños que están más graves necesitan más recursos. Así pues, el uso de los recursos en distintos grupos de pacientes refleja la gravedad relativa de la enfermedad en dichos grupos. Algunos ejemplos de resultados basados en los recursos son la necesidad de ingreso hospitalario (disposición del SU), la duración de la estancia en el SU, los costes y las intervenciones diagnósticas y terapéuticas practicadas en dicho SU. En la tabla 66-3 se muestra una lista de medidas de resultados para la asistencia urgente pediátrica elaborada por los participantes en SUMP durante dos reuniones de consenso independientes.

AJUSTE DEL RIESGO

La cuantificación de los resultados proporciona oportunidades para que los SU y otros componentes del sistema sanitario realicen mejoras efectivas con el tiempo, establezcan puntos de referencia y comparen sus resultados con los de otros centros. Las comparaciones significativas entre diferentes SU o dentro de un mismo SU a lo largo del tiempo exigen, por lo general, un ajuste del riesgo en forma de características del paciente como la edad, o de procesos previos asociados al resultado de interés. El ajuste del riesgo «iguala las condiciones para todos», de modo que la comparación de los resultados es lo más equitativa y significativa posible. Dado que los niños acuden a los SU con enfermedades agudas, subagudas o crónicas, desde exantemas y resfriados hasta una parada cardíaca, hay una conexión estre-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ajizian SJ, Nakagawa TA: Interfacility transport of the critically ill pediatric patient, *Chest* 132:1361-1367, 2007.

American Academy of Pediatrics, Section on Transport Medicine, Woodward GA, Insoft RM, Kleinman ME, editors: *Air and ground transport of neonatal and pediatric patients*, Chicago, 2007, American Academy of Pediatrics.

Institute of Medicine Committee on the Future of Emergency Care in the United States Health System: *Emergency care for children: growing pains*, Washington, DC, 2007, National Academies Press.

King BR, King TM, Foster RL, et al: Pediatric and neonatal transport teams with and without a physician: a comparison of outcomes and interventions, *Pediatr Emerg Care* 23:77-82, 2007.

King BR, Woodward GA: Pediatric critical care transport: the safety of the journey; a five-year review of vehicular collisions involving pediatric and neonatal transport teams, *Prehosp Emerg Care* 6:449-454, 2002.

Orr RA, Felmet KA, Han Y, et al: Pediatric specialized transport teams are associated with improved outcomes, *Pediatrics* 124:40-48, 2009.

Philpot C, Day S, Marcdante K, et al: Pediatric interhospital transport: diagnostic discordance and hospital mortality, *Pediatr Crit Care Med* 9:15-19, 2008.

Ramnarayan P, Thiru K, Parslow RC, et al: Effect of specialist retrieval teams on outcomes in children admitted to paediatric intensive care units in England and Wales: a retrospective cohort study, *Lancet* 376:698-704, 2010.

Woodward GA, Insoft RM, Pearson-Shaver AL, et al: The state of pediatric interfacility transport: consensus of the second national pediatric and neonatal interfacility transport medicine leadership conference, *Pediatr Emerg Care* 18:38-43, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 66-3 Medidas de resultados avaladas por los participantes sobre la asistencia pediátrica de urgencia

- Satisfacción global del paciente con las visitas al SU: enfermeras
- Satisfacción global del paciente con las visitas al SU: médicos
- Comprensión del paciente/cuidador de las instrucciones al alta del SU
- Duración de la estancia en el SU de los pacientes <18 años
- Porcentaje de pacientes <18 años sin haber sido valorados
- Sedación eficaz del paciente en procedimientos invasivos
- Pacientes con fracturas agudas con una disminución documentada del dolor en los 90 minutos siguientes a la llegada al SU
- Mejoría de la puntuación de gravedad del asma en pacientes con exacerbaciones agudas
- Reingreso en el SU en las 48 horas siguientes al ingreso
- Tasa de errores de medicación
- Incidentes globales que nunca deben suceder
- Reingresos imprevistos en las 72 horas siguientes por la misma exacerbación del asma o relacionada con ella
- Incapacidad para controlar eficazmente las convulsiones en los 30 minutos posteriores a la llegada al SU
- Reingresos en el SU en las 48 posteriores que condicionan el ingreso del niño para todos los pacientes de urgencias

cha de la gravedad con los resultados. La gravedad tipifica el concepto de «riesgo», de manera que cuanto mayor sea la gravedad, mayor es el riesgo de un resultado en concreto. Sin ajustar el riesgo puede parecer que los SU con pacientes más graves tienen peores resultados.

Se han desarrollado numerosos instrumentos para ajustar la gravedad o el riesgo en la investigación clínica y en actividades para mejorar la calidad. El más usado es la escala PRISM (Pediatric Risk of Mortality) pero no es el más idóneo para los SMUP, dada la tasa de mortalidad extremadamente baja. Para los SMUP se dispone de varios sistemas en los que se puntúa el carácter agudo, subagudo o crónico de varias enfermedades concretas. La mayoría de estos sistemas se elaboró para aplicarse en politraumatizados, como el Injury Severity Score, el Trauma Score y el Pediatric Trauma Score.

INSTRUMENTOS PARA AJUSTAR EL RIESGO EN LOS SMUP

La selección de un instrumento para ajustar el riesgo depende de varios factores, como la población de estudio, el entorno y los resultados de interés. Se han elaborado dos instrumentos de ajuste del riesgo específicos para la MUP, la escala del riesgo de ingreso pediátrico de segunda generación (PRISA II) y el instrumento de valoración de emergencias pediátricas revisado (RePEAT).

Riesgo de ingreso pediátrico de segunda generación

La PRISA II utiliza componentes de la historia médica aguda y crónica y de la fisiología para calcular la probabilidad de ingreso hospitalario. La variable de interés es el ingreso hospitalario obligatorio (ingresos en los que los tratamientos se administran mejor en el hospital). En la tabla 66-4 se enumeran las cualidades asociadas a los pacientes que contribuyen a la escala de ajuste del riesgo PRISA II. Los modelos analíticos con la escala PRISA II tenían una calibración (nivel de correlación entre las probabilidades previstas a partir del modelo con los resultados observados en la población) y una discriminación (capacidad para clasificar a los individuos correctamente dentro de cada categoría de interés) buenas con respecto al ingreso hospitalario obligatorio. La validez de la escala PRISA se demostró midiendo las tasas de resultados secundarios: ingreso obligatorio, ingreso en la UCIP y mortalidad. A medida que aumentaba la probabilidad de ingreso hospitalario también aumentaba la proporción de pacientes con estos requisitos asistenciales crecientes. Este dato respalda sólidamente la utilización de la escala PRISA II como medida válida de la gravedad de la enfermedad. Además, la PRISA II se usaba para demostrar las diferencias raciales y étnicas en las tasas de hospitalización ajustadas a la gravedad, y confirmaban también que los hospitales universitarios tenían una tasa de ingresos ajustados a la gravedad mayor de lo esperado, comparada con los hospitales no universitarios.

Tabla 66-4 Elementos de la escala PRISA II

- Edad <90 días
- Lesión menor
- Dolor abdominal en el adolescente
- Inmunodeficiencia
- Dispositivo médico permanente
- Controlador de medicación para el asma
- Estado de la remisión
- Temperatura
- Disminución del nivel de consciencia
- Presión arterial sistólica baja (<70 en recién nacidos y lactantes; <83 en niños; <100 en adolescentes)
- Presión arterial diastólica alta (>59 en recién nacidos y lactantes; >70 en niños; >90 en adolescentes)
- Valor sérico de bicarbonato bajo (<20 mEq/l)
- Valor de potasio alto (>4,9 mEq/l)
- Valor de urea nitrogenada en sangre alto (>80 mg/dl)
- Recuento de leucocitos alto (>20.000/mm^3)
- Oxigenoterapia, aparte de la administrada durante los tratamientos broncodilatadores inhalados
- Valores de bicarbonato bajo y de potasio alto

Tabla 66-5 Elementos de la escala RePEAT

- Edad
- Motivo de consulta principal
- Categoría de la clasificación
- Tratamiento actual prescrito
- Llegada a través de un SMU (terrestre/aéreo)
- Frecuencia cardíaca
- Frecuencia respiratoria
- Temperatura

Instrumento de valoración de emergencias pediátricas revisado

El RePEAT utiliza un conjunto limitado de datos recabados en el momento de la clasificación de la gravedad de la enfermedad definida por el grado de asistencia prestado en el SU. Este instrumento se desarrolló para predecir el grado de asistencia proporcionado: valoración de rutina (exploración clínica ± medicina sin prescripción), tratamiento específico del SU (pruebas diagnósticas y terapéuticas, o ambas, en el SU) o ingreso hospitalario, con la suposición implícita de que los pacientes con mayor grado asistencial tienen enfermedades más graves. Los atributos asociados al paciente que contribuyen a la escala de ajuste del riesgo RePEAT se enumeran en la tabla 66-5. Al igual que sucede con la PRISA, los modelos analíticos que incluyen el RePEAT tenían una calibración y una discriminación buenas en la relativo a la predicción del tratamiento en el SU y al ingreso hospitalario. Además, los modelos analíticos que comparan los costes y la duración de la estancia en el SU entre varios SU diferentes están mejorados por el ajuste para la gravedad de la enfermedad empleando el RePEAT. Estos resultados demuestran que el RePEAT constituye un marcador razonable de la gravedad de la enfermedad y que la inclusión de este índice de gravedad mejora sustancialmente la capacidad para comparar resultados entre SU diferentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

66.3 Principios aplicables a los países en vías de desarrollo

Jennifer I. Chapman y David M. Walker

La medicina de urgencias pediátricas internacionales (MUPI) es un campo académico en expansión cuyos profesionales están comprometidos a una colaboración internacional encaminada a mejorar la calidad asistencial de los niños fuera de sus fronteras nacionales (tabla 66-6).

booksmedicos.org

Bibliografía

Chamberlain JM, Joseph JG, Pollack MM: Differences in severity-adjusted pediatric hospitalization rates are associated with race/ethnicity, *Pediatrics* 119:e1319-e1324, 2007.

Chamberlain JM, Patel KM, Pollack MM: The pediatric risk of hospital admission score: a second-generation severity-of-illness score for pediatric emergency patients, *Pediatrics* 115:388-395, 2005.

Chamberlain JM, Patel KM, Pollack MM: The association of emergency department care factors with admission and discharge decisions for pediatric patients, *J Pediatr* 149:644-649, 2006.

Defining quality performance measures for pediatric emergency care. Available at www.childrensnational.org/EMSC/PubRes/toolbox.aspx.

Donabedian A: The quality of care: how can it be assessed? *JAMA* 260:1743-1748, 1988.

Gorelick MH, Alessandrini EA, Cronan K, et al: Revised pediatric emergency assessment tool (RePEAT): a severity index for pediatric emergency care, *Acad Emerg Med* 14:316-323, 2007.

Institute of Medicine: *To err is human: building a safer health care system*, Washington, DC, 2000, National Academy Press.

Institute of Medicine: *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century*, Washington, DC, 2001, National Academy Press.

Institute of Medicine: *The future of emergency care in the United States health system*, Washington, DC, 2006, National Academies Press.

MacKenzie EJ: Injury severity scales: overview and directions for future research, *Am J Emerg Med* 2:537-549, 1984.

Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE: PRISM III: an updated pediatric risk of mortality score, *Crit Care Med* 24:743-752, 1996.

Stang AS, Straus SE, Crotts J, et al: Quality indicators for high acuity pediatric conditions, *Pediatrics* 132:752-762, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 66-6 Organizaciones profesionales de medicina de urgencias pediátricas (MUP)

Pediatric Emergency Medicine Society of Australia and New Zealand (PEMS)	Australia, Nueva Zelanda
PEM Section, Canadian Association of Emergency Physicians (CAEP)	Canadá
PEM Section, Canadian Paediatric Society (CPS) Página de internet: www.cps.ca/en/sections/section/emergency-medicine	Canadá
Groups Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP) Página de internet: http://gfrup.sfpediatrie.com/	Francia
Society for Trauma and Emergency Pediatrics (STEP) Página de internet: http://stepindia.org.in/	India
Pediatric Emergency Medicine Israel (PEMI) Página de internet: www.pemi.org.il	Israel
Società Italiana di Medicine di Emergenza ed Urgenza Pediatric (SIMEUP) Página de internet: www.simeup.com	Italia
Asociación Nacional Mexicana de Urgencias/Emergencias Pediátricas (ANMUEP) Página de internet: https://anmuep-public.sharepoint.com/.	México
Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP) Página de internet: www.seup.org	España
Pediatric Emergency Medicine Switzerland (PEMS) Página de internet: www.pems.ch	Suiza
Çocuk Acil Tp ve Yoğun Bakm Derneği (Society of Pediatric Emergency and Intensive Care Medicine) Página de internet: www.cayd.org.tr	Turquía
PEM Section, European Society for Emergency Medicine (EuSEM) Página de internet: http://www.eusem.org/sectionpaediatric/	Europa
Association of Paediatric Emergency Medicine (APEM) Página de internet: www.apem.me.uk	Reino Unido
PEM Interest Group, Society for Academic Emergency Medicine (SAEM) Página de internet: http://community.saem.org/communities/community-home?CommunityKey=3dc973c2-35fd-42c2-9dcf-99e69a20d206	EE.UU.
Section on Emergency Medicine, American Academy of Pediatrics (AAP) Página de internet: www.aap.org/sections/pem	EE.UU.
PEM Section, American College of Emergency Physicians (ACEP) Página de internet: http://www.acep.org/pediatricsection	EE.UU.

Existen en la actualidad numerosos modelos para la prestación de tratamientos de urgencia. El modelo del **clasificador *(triaje)*** es aquél en el cual un profesional que trabaja en el SU realiza un breve contacto con todos los pacientes y llama a los especialistas para que les presten el tratamiento definitivo según la naturaleza del motivo de consulta. El modelo de **médico múltiple** describe un escenario en el que los pacientes son divididos según sus quejas principales en grupos médicos, quirúrgicos y pediátricos. El campo de la medicina de urgencias proporciona un especialista con competencia en el reconocimiento, la estabilización y el tratamiento definitivo de una amplia gama de patologías y lesiones agudas. Esta estrategia de tratamiento en el SU es más eficiente, se basa principalmente en la disponibilidad del especialista y requiere un menor número de profesionales con gran formación para actuar. Los niños y los adolescentes constituyen una subpoblación dentro de los pacientes de urgencias que merecen una atención especial, debido a la exclusividad de algunas patologías pediátricas, de la anatomía y del desarrollo, el momento del desarrollo y las interacciones con los progenitores.

La madurez de la MUP en un área concreta depende de las prioridades de la asistencia sanitaria y de los recursos en un entorno físico y geográfico concreto. Los lugares en los que se lleva a cabo el tratamiento de urgencia pueden ir desde SU comunitarios (para aquéllos sin acceso a una asistencia médica organizada) hasta SU de vanguardia en centros poblados. Su campo de actuación va desde el tratamiento de pacientes individuales hasta poblaciones de niños implicadas en desastres a gran escala. Las barreras de la calidad asistencial son diferentes en cada situación y en cada parte del mundo, de manera que un profesional de la MUPI competente debe enfocar las soluciones en función del contexto local de la asistencia sanitaria en un entorno concreto.

SMUP Y MODELO ASISTENCIAL CONTINUO

Los SMUP son una iniciativa federal de EE.UU. diseñada para disminuir la discapacidad infantil y juvenil y la mortalidad secundaria a enfermedades o lesiones graves. El programa de los SMUP ha desarrollado una red operativa para conceptualizar una estrategia de sistemas para la asistencia urgente de los niños conocida como *modelo asistencial continuo*. El modelo se refiere específicamente a la asistencia sin interrupción de los niños enfermos o politraumatizados desde la comunidad y los centros de salud hasta el tratamiento definitivo y su regreso a la comunidad. Tiene 5 componentes principales:

1. Prevención.
2. Asistencia extrahospitalaria, tanto en forma de respuesta de urgencia como de transporte prehospitalario.
3. Asistencia intrahospitalaria: SU e ingreso.
4. Traslado entre centros, según las necesidades, para el tratamiento definitivo o de subespecialidades (v. cap. 66.1).
5. Rehabilitación.

Este esquema puede aplicarse también a la descripción de la asistencia de urgencias pediátricas a nivel global. Como las infraestructuras médicas pueden ser inconsistentes y estar mal organizadas, o bien encontrarse debilitadas como consecuencia de guerras civiles, desastres naturales y ruinas económicas, el eje de la salud infantil en los países en vías de desarrollo se ha centrado en la prevención y el tratamiento agudo.

APLICACIÓN DEL MODELO ASISTENCIAL CONTINUO A LOS PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO

Prevención

Enfermedades infecciosas

La salud infantil internacional se ha centrado fundamentalmente en reducir las enfermedades infantiles evitables, sobre todo a base de los programas de vacunación. Se han logrado grandes avances en la reducción del sarampión, el tétanos neonatal y la poliomielitis; la viruela se erradicó en 1978. Aunque hay defensores de la prestación de intervenciones de asistencia primaria (p. ej., vacunaciones) en el SU, el papel del profesional de MUP en este campo de la prevención ha sido limitado.

Traumatismos

Los traumatismos son la principal causa de morbimortalidad infantil. Las lesiones no intencionadas son los principales contribuyentes de la mortalidad en niños de 5 a 19 años y son la causa del 9% de la mortalidad mundial. Las lesiones intencionadas, un fenómeno infravalorado y pocas veces declarado, contribuyen en menor medida, pero también de forma significativa. Las lesiones no intencionadas provocan unas 2.000 muertes infantiles al día o, lo que es lo mismo, unas 950.000 muertes anuales en todo el mundo. La mayoría de ellas se produce en niños de países con rentas medias o bajas, donde ocurren más del 95% de las muertes. Por cada una de estas muertes un número mucho mayor de niños queda con secuelas permanentes e incluso un número todavía mayor es tratado y dado de alta sin secuelas permanentes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) han elaborado varias estrategias de prevención de lesiones que deberían conocer los profesionales sanitarios de la comunidad global. Las 3 causas principales de mortalidad traumática son las lesiones asociadas al tráfico, las quemaduras y los ahogamientos. Hay 7 estrategias específicas para disminuir las **lesiones secundarias al tráfico rodado:** edad mínima a la que está permitido el consumo de alcohol, idoneidad de los asientos y cinturones de seguridad infantiles, uso del casco en motoristas y ciclistas, limitación de la velocidad cerca de escuelas y zonas residenciales, luces de cruce en las motocicletas, permisos para conducir y separación entre los diferentes tipos de usuarios de las carreteras. No hay pruebas suficientes para demostrar que los programas escolares sobre alcohol al volante, aumento de visibilidad de los peatones o programas para los conductores sean eficaces. Aunque estas estrategias han demostrado su eficacia, los datos de los estudios se han llevado a cabo en EE.UU. y puede que no sean generalizables a otros países. Puede resultar complicado disminuir la velocidad del tráfico rodado cerca de las escuelas cuando hay carencias de infraestructuras para las señales de tráfico. Por otro lado, la falta de separación de los carriles para vehículos y autobuses con el carril para bicicletas y peatones contribuye a que las condiciones de la carretera sean inseguras y peligrosas. Esto resulta más problemático en países con rentas bajas, donde las bicicletas y los vehículos motorizados de dos ruedas se utilizan para transportar niños, además de ser lugares desde los cuales los conductores negocian rápidamente entre ellos mientras conducen. Al aumentar las rentas, estos países han sido testigos de un incremento en el número de vehículos de dos ruedas y de coches, con el aumento correspondiente en el número de lesiones asociadas al tráfico.

Para disminuir las **muertes por ahogamientos,** las estrategias que han demostrado su eficacia se centran en la creación de barreras entre los niños y los espacios con agua, como tapar los pozos, depósitos y otras fuentes de agua, así como colocar vallas altas alrededor de las piscinas (v. cap. 74). Las **quemaduras** se han intentado solucionar aconsejando la instalación de detectores de humos y disminuyendo la temperatura del agua de los calentadores (v. cap. 75).

La implicación del MUP en la prevención depende en gran medida de la epidemiología local de las lesiones y de los factores que contribuyen a su aparición. Dicha implicación puede consistir en la educación de los padres y del paciente o en medidas activas para modificar prácticas locales mediante leyes y estándares comunitarios nuevos. Además, se puede trabajar con grupos de especialistas o centros asistenciales para incrementar su capacidad de asistencia a los niños politraumatizados. También pueden trabajar a mayor escala en proyectos iniciados por grupos como la OMS, UNICEF o Safe Kids Worldwide para desarrollar y evaluar estrategias de intervención enfocadas hacia lesiones evitables específicas.

Tratamiento extrahospitalario

El tratamiento extrahospitalario abarca el acceso a los SU, el tratamiento prehospitalario y el traslado interhospitalario de los pacientes. La morbilidad y la mortalidad surgen como consecuencia del retraso o la limitación del acceso a los SU, la falta de asistencia prehospitalaria, un traslado sin la monitorización adecuada o sin personal formado, o la demora en el traslado a un centro hospitalario de mayor nivel. El traslado seguro de los niños con afecciones graves es un tema de salud global que se ha descuidado. Un sistema de respuesta de urgencias debe abordar los nexos siguientes en el tratamiento del paciente: un sistema de comunicación con una activación rápida de los SMU, la valoración y el tratamiento inicial correctos del paciente, y el traslado rápido hasta el centro asistencial definitivo.

Acceso al tratamiento

Cuando un niño se lesiona o enferma, uno de los progenitores o un cuidador debe ser capaz de solicitar ayuda y de activar los SMU. Muchos países en todo el mundo disponen de números de teléfono de emergencia para coordinar con rapidez a los servicios médicos, de policía y a los bomberos. El número de emergencias «112» ha sido adoptado en todos los estados de la Unión Europea para acceder a los servicios médicos, de bomberos y de policía junto a los números de acceso de urgencias regionales secundarios. El número universal en EE.UU. es el sistema 911, que actualmente cubre a la mayor parte del país (98%), y sus servicios se han mejorado de manera que automáticamente relacionan el número de teléfono desde el que se realiza la llamada con la dirección. Sin embargo, sigue habiendo limitaciones al acceso universal por la ausencia de teléfonos en algunas casas, direcciones poco claras en zonas rurales y un alcance insuficiente del sistema de urgencias. En los países con rentas medias y bajas no se han establecido estos números universales de urgencias, de modo que es necesario marcar directamente para solicitar la presencia de una ambulancia, en caso de que existan estos servicios privados. En la mayoría de los países de rentas medias y bajas, la familia es la encargada de llevar al niño enfermo o lesionado hasta el centro sanitario para su estabilización y tratamiento. Para ello, las familias deben superar barreras económicas y geográficas que pueden demorar su llegada al centro sanitario. Este retraso aumenta la gravedad de la enfermedad, de las lesiones y de las complicaciones asociadas, y reduce la probabilidad de una recuperación completa y satisfactoria, e incluso de la supervivencia.

Tratamiento prehospitalario

En regiones con SMU en fase de maduración debe haber personal convenientemente formado para estabilizar y trasladar al niño hasta el centro médico. La calidad y el grado de adiestramiento de este personal prehospitalario varían muchísimo de un país a otro y dentro de las regiones de un mismo país. En las zonas metropolitanas hay una mayor concentración de asistencia médica y, por tanto, mayores oportunidades para que el adiestramiento prehospitalario sea sólido. En la mayor parte de Asia y de las regiones subsaharianas de África el personal formado se utiliza fundamentalmente para trasladar a los pacientes entre centros asistenciales, y no desde el lugar original de la enfermedad o la lesión. En la mayoría de países con rentas altas los SMU son enviados hasta el paciente.

Una estrategia diferente al trabajo extrahospitalario es la del SMU francés, denominado Service d'Aide Médicale d'Urgence (SAMU). En este sistema un médico forma parte del equipo prehospitalario. Un médico, por lo general especialista en urgencias médicas, revisa cada llamada y envía un equipo liderado por un médico que se desplaza al domicilio del paciente para valorarlo, estabilizarlo e iniciar el tratamiento. Este sistema franco-alemán se aplica en otros países de Latinoamérica y Europa. No hay datos claros sobre la rentabilidad y los resultados cuando se traslada al paciente al centro más cercano o al que le corresponde frente a la aproximación de los recursos hospitalarios al paciente. Algunas investigaciones sugieren, no obstante, que es difícil para los médicos de las ambulancias mantener sus habilidades, dada la frecuencia relativamente escasa de casos de gran complejidad y gravedad.

En el mundo, el esfuerzo por establecer estrategias estandarizadas para la asistencia prehospitalaria se plasma principalmente en forma de cursos de formación para el personal de los SMU y hospitalario sobre el tratamiento urgente de los pacientes. En el caso del tratamiento a los politraumatizados, los manuales de la OMS *Prehospital Trauma Care Systems* y *Guidelines for Essential Trauma Care* se centran en las directrices para los sistemas de tratamiento prehospitalario y del politraumatizado que son asequibles y sostenibles. El curso de la AAP *Pediatric Education for Prehospital Professionals* (PEPP) es un instrumento de enseñanza dinámico y dividido en módulos para proporcionar una educación prehospitalaria pediátrica específica que puede adaptarse a cualquier sistema de SMU. En la tabla 66-7 se enumeran otros recursos prehospitalarios pediátricos.

Aunque la mayoría de los países de rentas medias y altas disponen de un sistema de profesionales de SMU formados, los países de rentas bajas carecen de este escalón avanzado de la asistencia de urgencia. En dichos países, los primeros en responder pueden ser conductores comerciales, voluntarios y transeúntes. Parece necesario el adiestramiento de este personal de primera respuesta que puede confiarse a las redes asistenciales existentes. Esta primera línea podría proceder de poblaciones concretas como estudiantes, soldados y funcionarios públicos. En el adiestramiento es necesario hacer hincapié en las intervenciones básicas que pueden salvar la vida o la extremidad de cualquier individuo, como la forma de detener una hemorragia y proporcionar apoyo a la respiración, el acceso a un soporte avanzado y cómo inmovilizar extremidades rotas. En Ghana, por ejemplo, 335 taxistas participaron en un curso de primeros auxilios que se centraba principalmente en cuestiones prácticas, en lugar de transmitir conocimientos a base de sesiones didácticas. Se eligieron los taxistas porque de hecho ya se ocupaban del traslado de numerosas

booksmedicos.org

Tabla 66-7	Recursos de la medicina de urgencias pediátricas (MUP)
Prehospitalarios	Advanced Medical Life Support (AMLS) Curso más novedoso diseñado por la National Association of Emergency Medical Technicians (NAEMT) para proporcionar formación y fundamentos sobre problemas médicos emergentes. El curso está abierto a médicos, enfermeras, TMU y paramédicos. Página de Internet: http://www.naemt.org/education/amls.aspx
	Prehospital Trauma Life Support Disponible en 33 países, el PHTLS es el programa líder en educación continua para la asistencia prehospitalaria de urgencia a los politraumatizados. Página de internet: www.phtls.org
	International Trauma Life Support Curso de formación para el tratamiento prehospitalario de los politraumatizados. Página de internet: www.itrauma.org
	The Sphere Project Módulos descargables sobre la preparación ante desastres. Página de internet: www.sphereproject.org
	Pediatric Education for Prehospital Professionals (PEPP) Currículo diseñado específicamente para enseñar a los profesionales prehospitalarios cómo valorar y tratar a los niños enfermos o politraumatizados. Página de internet: www.peppsite.com/
	Pocket Book of Hospital Care for Children Una publicación de la OMS que proporciona directrices para el tratamiento de enfermedades frecuentes con recursos limitados. Incorpora normas tanto del Emergency Triage Assessment and Treatment (ETAT) como del Integrated Management of Childhood Illness (IMCI). Página de internet: www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241546700/en/index.html
Tratamiento hospitalario	*Where There Is No Doctor: A Village Health Handbook* Manual asistencial para trabajadores sanitarios, médicos y otros profesionales implicados en la atención sanitaria primaria y en programas de promoción de la salud en todo el mundo. Disponible para su compra o su descarga libre. Página de internet: www.hesperian.org
	CHILDisaster Network Registro para aquéllos con educación y experiencia en emergencias humanitarias en el momento de un desastre. Página de internet: www.aap.org/disaster
	Management of Complex Humanitarian Emergencies: Focus on Children and Families Curso de formación ofertado por el Children in Disasters Project, patrocinado por el Rainbow Center for Global Child Health (RCGCH) en Cleveland, Ohio. Emitido anualmente el mes de junio.
Emergencias humanitarias	*Manual for the Health Care of Children in Humanitarian Emergencies* Publicación de la OMS que proporciona una guía integral sobre el tratamiento de los niños durante las urgencias; incluye información sobre el tratamiento de lesiones traumáticas y urgencias de salud mental. Página de internet: www.who.int/child_adolescent_health/documents/9789241596879/en/index.html
	PEMdatabase.org Página de internet dedicada a la medicina de urgencias pediátricas. Contiene enlaces a conferencias, revisiones de medicina basada en pruebas, redes de investigación y organizaciones profesionales. Página de internet: www.pemdatabase.org/
Acceso a publicaciones académicas relevantes para la MUP	HINARI Access to Research Initiative Programa establecido por la OMS y otras organizaciones para permitir que los países en vías de desarrollo puedan acceder a una de las colecciones más grandes del mundo sobre bibliografía médica y biomédica. Página de internet: www.who.int/hinari/en
	ACEP Ambassador Program Proporciona los nombres de médicos del SU colegiados en EE.UU. que pueden proporcionar asesoramiento e información sobre temas relativos al progreso y el estado de la medicina de urgencias en sus países asignados. Página de internet: www.acep.org/content.aspx?id=25138
Implicación	International EM section, American College of Emergency Physicians Este grupo mantiene una lista de oportunidades clínicas no estadounidenses, muchas de las cuales suponen la asistencia urgente a los niños. Página de internet: www.acep.org/_InternationalSection/International-Emergency-Medicine-Related-Resources
	Section of International Child Health, American Academy of Pediatrics Lista de oportunidades clínicas no estadounidenses, muchas de las cuales suponen la asistencia urgente. Página de internet: http://www2.aap.org/sections/ich/index.htm
	U.S. Agency for International Development (USAID) Agencia gubernamental que proporciona ayuda económica y humanitaria en todo el mundo. Página de internet: www.usaid.gov
	World Health Organization (WHO) Publicación con catálogos, recursos audiovisuales, artículos de salud y noticias sanitarias actualizadas. Página de internet: www.who.int/topics/child_health/en
Organizaciones sanitarias implicadas en actividades de la MUP	United National Children's Fund (UNICEF) Organización dedicada a prestar ayuda que salva vidas a los niños afectados por desastres y para proteger sus derechos en cualquier circunstancia. Página de internet: www.unicef.org
	Safe Kids Worldwide La primera y la única organización internacional sin ánimo de lucro dedicada exclusivamente a prevenir lesiones no intencionadas en la infancia. Página de internet: www.safekids.org

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

personas lesionadas, de forma voluntaria o pagados por las familias. Dos años después del curso, los evaluadores externos calificaron la calidad de su asistencia, comparada con la de un grupo de conductores sin formación. En las zonas rurales, estos conductores se convierten en individuos vitales para la prestación de tratamientos urgentes cuando los centros asistenciales definitivos se encuentran a mucha distancia. Así pues, un sistema compuesto de personas que puedan prestar primeros auxilios constituye la base de un sistema prehospitalario eficaz.

Métodos de transporte

En muchos países de rentas bajas no hay medios de transporte, aparte de los vehículos familiares o de otro tipo. Puede que los centros asistenciales dispongan solamente de un vehículo de transporte para realizar los traslados interhospitalarios. Este vehículo puede ser utilizado además para los proyectos de asistencia primaria, como ofrecer vacunaciones y para recoger fármacos y material de los depósitos centrales, y, en ocasiones, pueden ser usados indebidamente por parte de funcionarios o políticos locales por motivos personales. En las ciudades grandes, los taxis y los carromatos a motor se usan a menudo por su rápida disponibilidad y su amplia implantación por toda la ciudad. En zonas donde hay sistemas prehospitalarios organizados se adaptan diferentes tipos de vehículos para el transporte de las emergencias, desde ambulancias completamente equipadas hasta un transporte básico con personal entrenado. La OMS recomienda identificar de antemano los vehículos de transporte, eligiendo aquellos que pueden repararse y mantenerse a nivel local y equipándolos según una serie de estándares reconocidos. Por tanto, el abastecimiento de vehículos de transporte equipados y con personal adiestrado es un elemento crucial para llevar a la práctica los planes de asistencia recomendados en casos de emergencias.

Tratamiento intrahospitalario

Una vez que el niño ha llegado a la institución médica para ser tratado de su enfermedad o de su lesión, el centro debe disponer de los SU adecuados. En muchos países, los SU actúan únicamente como lugar de clasificación, donde se cataloga a los pacientes y se establece su cuadro clínico más probable, para trasladarlos a continuación directamente para su ingreso en la unidad correspondiente dentro del hospital. El fortalecimiento de los SU consiste en contemplarlos como una unidad en la que puede prestarse un tratamiento definitivo al niño enfermo o politraumatizado. Los niños en estado crítico no sólo deben recibir una asistencia rápida, sino también la más correcta. Esta rapidez y precisión deben garantizarse mediante la implantación de un sistema de clasificación eficaz, trasladando a los pacientes más graves para su tratamiento inmediato y protocolizando el tratamiento inicial en los casos urgentes.

Clasificación

Es frecuente que los niños que necesitan tratamiento urgente no sean detectados con rapidez. Con demasiada frecuencia los niños que acuden a los SU son tratados según el orden de llegada, siguiendo una estrategia que genera tiempos de espera largos para niños en estado crítico, lo cual contribuye a una mortalidad innecesaria. Los centros médicos deben adoptar un sistema de clasificación eficiente y eficaz para intentar responder con prontitud a las necesidades de los pacientes y asignarles los recursos apropiados. Para este fin, la OMS ha elaborado un curso titulado *Emergency Triage Assessment and Treatment* (ETAT). Este curso enseña a los profesionales sanitarios a clasificar a los pacientes a su llegada en casos urgentes, prioritarios o no urgentes y a proporcionar tratamiento para cuadros potencialmente mortales. El curso ETAT recalca la evaluación del estado ABCD del paciente para identificar las situaciones de emergencia, donde (A) es la permeabilidad de la vía aérea, (B) la calidad de la respiración, (C) la calidad de la circulación y la presencia de coma o convulsiones y (D) la presencia de deshidratación grave.

Uno de los beneficios de las normas del curso ETAT es que pueden adaptarse a centros con recursos limitados y aplicarse a zonas con una morbimortalidad elevada por meningitis, deshidratación, paludismo, enfermedades respiratorias y desnutrición. Otro beneficio es que los algoritmos terapéuticos se basan en estudios diagnósticos limitados, es decir, en la determinación del valor de hemoglobina, un frotis sanguíneo para el paludismo y glucemias capilares a pie de cama. Las normas para la valoración de la clasificación tienen una amplia aceptación y pueden enseñarse al personal del SU, y su adopción puede mejorar la organización dentro de un centro sanitario. En el Queen Elizabeth Central Hospital de Blantyre, Malawi, por ejemplo, la instauración de una clasificación y un tratamiento rápido en su SU disminuyó en un 50% la mortalidad de los niños en las primeras 24 horas posteriores a su llegada al hospital, con una reducción adicional del 50% a medida que han seguido implantándose los sistemas de clasificación de los pacientes.

Además de la clasificación, la educación sobre la organización global de un centro de urgencias es una intervención de bajo coste que puede obviar algunos de los obstáculos de la prestación de una asistencia de calidad. Asimismo, la disposición de áreas de corta estancia (salas de hidratación e infusión) puede aminorar la carga de las unidades de ingreso hospitalario.

Centros de urgencias pediátricas

Las descripciones relativas a los centros de urgencias pediátricas son insuficientes. Anecdóticamente, la mayoría de los países ha desarrollado al menos un centro con capacidad pediátrica, habitualmente como parte de un centro médico universitario. Los SU de dichos centros pueden ser un punto de partida desde el que mejorar la asistencia urgente pediátrica.

Profesionales sanitarios

Por todo el mundo, las enfermeras, los paramédicos y los médicos generales prestan la mayor parte de la asistencia a niños con enfermedades o lesiones agudas. La mayoría de los niños enfermos acude a clínicas locales u hospitales de distrito o centrales, donde no siempre se equiparan los recursos económicos y humanos con la urgencia potencial de los cuadros con los que acuden los pacientes. La supervisión nominal la proporciona el personal que atiende a estos pacientes. Los SU pediátricos ubicados en hospitales terciarios suelen estar integrados por personal en prácticas con una supervisión universitaria escasa o nula, los cuales pueden tener a su vez una experiencia o un adiestramiento limitado como MUP. Los hospitales generales carecen de personal exclusivamente pediátrico; las normas que rigen el traslado hasta centros de mayor nivel asistencial a menudo no están estandarizadas y dependen de las influencias locales o de las creencias culturales sobre la salud y la enfermedad.

Normas clínicas

La OMS y UNICEF desarrollaron el cuadro de normas Integrated Management of Childhood Illnesses (IMCI) para proporcionar asistencia durante la clasificación inicial de los signos y síntomas de presentación de los cuadros mortales más importantes en la población de menos de 5 años en centros sanitarios del primer nivel (p. ej., clínicas, centros de salud y departamentos ambulatorios hospitalarios). Las gráficas de flujo dentro de cada capítulo de los manuales del IMCI permiten un fácil acceso a materiales que pueden potenciar la educación y llegar hasta los trabajadores sanitarios con menos experiencia.

Las evaluaciones en diversos países con la puesta en práctica de las normas IMCI han confirmado la mejoría en el rendimiento y la calidad asistencial prestada por los trabajadores sanitarios, así como una disminución en los retrasos terapéuticos y en la mortalidad de los niños de menos de 5 años. Estas normas disminuyen también de manera espectacular los costes sanitarios. La página de internet de la OMS proporciona además todos los instrumentos necesarios, incluidos los manuales para los cursos y los instrumentos de evaluación.

Traumatismos

La morbilidad y la mortalidad derivada de los traumatismos es uno de los problemas de mayor prevalencia en los niños en cualquier parte del mundo. La asistencia a los politraumatizados plantea el reto de la instauración de intervenciones secuenciales, a menudo simples, que deben ponerse en práctica en el momento oportuno para limitar la gravedad de las secuelas. Sin embargo, sin una formación específica, los signos y los síntomas de los traumatismos pediátricos pueden pasar desapercibidos o infravalorarse. Los cursos sobre traumatismos, como el SVA, son instrumentos educativos que pueden difundirse para mejorar la calidad de la asistencia en los centros de urgencias de todo el mundo. En países de rentas bajas, la OMS ha diseñado el *Integrated Management for Emergency*

booksmedicos.org

and Essential Surgical Care, que proporciona direcciones y fundamentos claros para el tratamiento inicial de los pacientes politraumatizados. En el curso de SVAP no se especifica expresamente la preocupación sobre los malos tratos infantiles como posible etiología de los traumatismos. Éste es un campo de la asistencia pediátrica que muchos países no han abordado todavía en su formación médica, en el cumplimiento de la ley o en sus sistemas judiciales. La necesidad epidemiológica de registros fiables de traumatismos es enorme, al igual que la necesidad de identificar a personal con competencias en el tratamiento del paciente politraumatizado y centros de politraumatizados que sirven de hospitales de referencias de alto nivel.

Equipo

Los libros de texto sobre emergencias pediátricas, las organizaciones profesionales de pediatría y de medicina de urgencias, la OMS y organizaciones sanitarias gubernamentales y no gubernamentales han publicado normas sobre el material necesario en urgencias pediátricas en diversos contextos de enfermedades o lesiones infantiles. Dichas normas pueden representar el material mínimo imprescindible para tratar una amplia gama de urgencias pediátricas, pero la sustitución y la improvisación consiguen a menudo una función equivalente del material recomendado.

Servicios intrahospitalarios

Tras la estabilización inicial, los niños que requieren un tratamiento continuo son ingresados en el hospital. La calidad de los servicios intrahospitalarios varía sustancialmente en función de la experiencia del centro y del profesional, de la confianza en el tratamiento de cuadros pediátricos y de los recursos disponibles para tratarlos. La OMS ha publicado el *Pocket Book of Hospital Care for Children,* que se basa en las normas IMCI y que se centra en el tratamiento intrahospitalario de enfermedades frecuentes en países en vías de desarrollo de alta morbimortalidad.

EMERGENCIAS HUMANITARIAS

Los niños constituyen una población vulnerable que experimenta un sufrimiento desproporcionado durante las emergencias humanitarias, ya sean naturales (terremotos, tsunamis, huracanes, inundaciones y sequías) o causadas por el hombre (conflictos armados, ataques terroristas). Los menores de 5 años son especialmente propensos a padecer enfermedades infecciosas, desnutrición o traumatismos tras estos desastres. El Rainbow Center for Global Child Health en el Case Western Reserve University School of Medicine ofrece un curso de formación, el *Management of Humanitarian Emergencies: Focus on Children and Families,* que se centra en las necesidades de los niños en los desastres. La finalidad del centro es educar y formar a los profesionales sanitarios, a las personas que trabajan en campos de refugiados y a los legisladores para reconocer y solucionar las necesidades de los niños que se ven afectados por desastres naturales o causados por el hombre en todo el mundo. La AAP mantiene además una CHILDisaster Network, que funciona como base de datos electrónica de los profesionales sanitarios pediátricos con formación y experiencia en emergencias humanitarias. Las organizaciones no gubernamentales pueden acceder a la base de datos para solicitar la ayuda de profesionales ante cualquier desastre.

El *Manual for the Health Care of Children in Humanitarian Emergencies* de la OMS se basa en las normas IMCI y aborda la asistencia urgente de los niños en situaciones de desastres en las que no hay instalaciones o recursos hospitalarios de disponibilidad inmediata. Va más allá del campo de aplicación de las normas IMCI, al hacer frente a la valoración y el tratamiento inicial de los traumatismos, las quemaduras y las intoxicaciones. Las normas IMCI previas asumían la existencia de un sistema sanitario en funcionamiento que facilitase el traslado de los niños, lo cual puede faltar en todas las situaciones de emergencia. Este manual incluye además el tratamiento inicial de cuadros graves, como traumatismos, quemaduras, enfermedades neonatales y problemas psicosociales que se consideran una prioridad en centros de asistencia urgente.

Intercambio y difusión de la información

La OMS estableció el programa HINARI (Health InterNetwork Access to Research Initiative) para permitir el acceso libre y con el menor coste posible a más de 6.200 publicaciones periódicas. Este acceso a internet está disponible para 108 países con rentas per cápita nacionales menores de 3.500 dólares. Para los países de rentas intermedias que no reúnen los requisitos económicos el acceso a internet sigue siendo una barrera, y los recursos pueden estar limitados a libros de texto y publicaciones no actualizadas.

Otro instrumento valioso es la página de internet Pemdatabase.org. Este sitio de internet sin derechos de propiedad empezó como un recurso en línea para profesionales de MUP. Contiene enlaces con resúmenes y artículos de MUP, revisiones basadas en la evidencia, páginas de internet sobre reanimación pediátrica, publicaciones de relevancia, así como organizaciones profesionales y congresos sobre MUP.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **67**

Emergencias y reanimación pediátrica

Mary E. Hartman y Ira M. Cheifetz

Los traumatismos son la principal causa de muerte en los niños y los adultos jóvenes estadounidenses y son responsables de un mayor número de muertes infantiles que la suma del resto de causas (v. cap. 5.1). Los niños son especialmente propensos a los traumatismos por numerosas razones, como su pequeño tamaño, la descoordinación física relativa y su capacidad limitada para prever o comprender el peligro. Además, la inmadurez de sus huesos, ligamentos y músculos, la delgadez de su pared corporal y el tamaño relativamente grande de su cabeza, comparada con el área de superficie corporal total, les convierte en víctimas propensas de traumatismos graves e incluso mortales secundarios a caídas y colisiones.

La mayoría de los traumatismos en la infancia no son intencionados y en gran parte son evitables. Las lesiones relacionadas con los vehículos son la causa más frecuente de las muertes pediátricas en EE.UU. cada año, y muchas de ellas están relacionadas con una velocidad excesiva, una conducción agresiva, la no utilización de sujeciones adecuadas para los pasajeros y el consumo de alcohol. El cumplimiento de la utilización de los cascos para bicicletas podría disminuir la gravedad de los traumatismos craneoencefálicos en más del 80%, los cuales son la principal causa de muerte cuando una bicicleta es arrollada por un coche. El vallado integral de las piscinas y la utilización de dispositivos de flotación para cada uno de los pasajeros de un barco podrían disminuir sustancialmente el riesgo de ahogamientos, los cuales son la segunda causa de muerte accidental en los niños menores de 5 años y la tercera causa de muerte en los adolescentes. Los traumatismos graves pueden convertirse en mortales cuando se retrasa el tratamiento médico apropiado.

Una reanimación cardiopulmonar (RCP) rápida y eficaz practicada por un testigo del accidente se asocia a tasas de supervivencia de hasta un 70%, con resultados neurológicos aceptables. Sin embargo, este tipo de RCP prestada por testigos del incidente sólo la recibe menos del 50% de los niños que experimenta una parada cardíaca en entornos extrahospitalarios. Esto ha conducido a que las tasas de supervivencia a largo plazo sean menores del 40%, y la mayoría de los que sobreviven al incidente desarrolla, a la larga, secuelas neurológicas.

ESTRATEGIA DE LA EVALUACIÓN DE URGENCIA DE UN NIÑO

La primera respuesta a una emergencia pediátrica de cualquier etiología consiste en una **valoración general** rápida y sistemática del escenario y del niño para identificar las amenazas inmediatas que rodean el caso, quiénes son los profesionales encargados y otros aspectos. Cuando se detecta una emergencia debe activarse inmediatamente el sistema de respuesta de emergencias (servicios médicos de urgencia [SMU]). Los profesionales deben proceder a continuación con las **valoraciones primaria, secundaria** y **terciaria,** según lo permita el estado del niño, la seguridad del escenario y los recursos disponibles. Esta estrategia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dick WF: Anglo-American vs Franco-German emergency medical services system, *Prehosp Disaster Med* 18:29-35, 2003.

Duke T, Kelly J, Weber M, et al: Hospital care for children in developing countries: clinical guidelines and the need for evidence, *J Trop Pediatr* 52:1-2, 2006.

Gries A, Zink W, Berhard M, et al: Realistic assessment of the physician-staffed emergency services in Germany, *Anaesthesist* 55:1080-1086, 2006.

HINARI Access to Research Initiative: About HINARI, http://www.who.int/hinari/about/en.

International Federation of Emergency Medicine: About IFEM, http://www.ifem.cc/about/about.htm.

Khan AN, Rubin DH: International pediatric emergency care: establishment of a new specialty in a developing country, *Pediatr Emerg Care* 19:181-184, 2003.

Molyneux E, Ahmad S, Roberston A: Improved triage and emergency care for children reduces inpatient mortality in a resource-constrained setting, *Bull World Health Org* 84:314-319, 2006.

Molyneux E: Emergency care for children in resource-constrained countries, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 103:11-15, 2009.

Molyneux E: Triaging children- keep it simple, swift and safe, *S Afr Med J* 103:158-159, 2012.

Moss WJ, Ramakrishnan M, Storms D, et al: Child health in complex emergencies, *Bull World Health Org* 84:58-64, 2006.

Nielsen K, Mock C, Joshipura M, et al: Assessment of the status of prehospital care in 13 low- and middle-income countries, *Prehosp Emerg Care* 16:381-389, 2012.

Nolan T, Angos P, Cunha AJLA, et al: Quality of hospital care for seriously ill children in less-developed countries, *Lancet* 357:106-110, 2001.

Norton R, Hyder AA, Bishai D, et al: Unintentional injuries. In Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al, editors: *Disease control priorities in developing countries*, ed 2, New York, 2006, Oxford University Press and the World Bank, pp 737-753, This book can be downloaded from www.dcp2.org/pubs.

Peden M, Oyegbite K, Ozannr-Smith J, et al, editors: *World report on child injury prevention*, Geneva, 2009, WHO Press, This report can be downloaded from www.who.int/violence_injury_prevention/child/injury/world_report/en/index.html.

Siddiqui EU, Razzak JA: Pediatric emergency medicine—an evolving sub-speciality in Pakistan, *J Coll Physicians Surg Pak* 18:135-136, 2008.

United Nations Children's Fund (UNICEF): *Progress for children: a world fit for children statistical review, No 6*, New York, 2007, UNICEF, This booklet can be downloaded from www.unicef.org/publications/index.html.

United States Agency for International Development: The first modern pediatric ER in the region opens in Georgia, www.usaid.gov/stories/georgia/ss_ge_er.html.

Walker DM, Tolentino VR, Teach SJ: Trends and challenges in international pediatric emergency medicine, *Curr Opin Pediatr* 19:247-252, 2007.

World Health Organization (WHO): Integrated management for emergency and essential surgical care (IMEESC) toolkit. Available at http://www.who.int/surgery/publications/imeesc/en.

World Health Organization (WHO): Guidelines for essential trauma care, Geneva, 2004, WHO Press. This book can be downloaded from www.who.int/violence_injury_prevention/publications/services/guidelines_traumacare/en/index.html.

World Health Organization (WHO): Emergency triage assessment and treatment (ETAT): manual for participants, Geneva, 2005, WHO Press. This manual is available for download from www.who.int/child_adolescent_health/documents/9241546875/en/index.html.

World Health Organization (WHO): Prehospital trauma care systems, Geneva, 2005, WHO Press. This book can be downloaded from www.who.int/violence_injury_prevention/publications/services/39162_oms_new.pdf.

World Health Organization (WHO): Integrated management of childhood illness (IMCI), Geneva, 2007, WHO Press. This book can be downloaded from www.who.int/child_adolescent_health/topics/prevention_care/child/imci/en/index.html.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

estandarizada pone orden en lo que de otro modo podría ser una situación caótica y confusa, y refuerza el proceso de pensamiento organizado de los profesionales médicos. Si el cuidador identifica un problema potencialmente mortal en cualquier momento de estas valoraciones interrumpirá la valoración y pondrá en práctica las intervenciones que podrían salvar la vida del niño. Las valoraciones e intervenciones adicionales deberían demorarse hasta la llegada de otros profesionales o hasta que se resuelva satisfactoriamente la situación.

Valoración general

La primera tarea del cuidador a su llegada al escenario donde se encuentra un niño comprometido es valorar rápidamente el escenario con sus propios ojos. ¿Está el rescatador o el niño ante una situación de peligro inminente por las circunstancias en la escena del accidente (fuego, electricidad de alto voltaje)? En caso afirmativo, ¿puede trasladarse al niño hasta un lugar seguro para su valoración y tratamiento? ¿Puede trasladarse con seguridad al niño con las precauciones convenientes (esto es, protección de la columna cervical) si estuviera indicado? El rescatador debería proceder únicamente si se cumplen estas condiciones de seguridad.

Una vez garantizada la seguridad del reanimador y del paciente, el primero de ellos ha de realizar una **evaluación visual rápida** del niño, valorando su **aspecto general y la función cardiopulmonar.** Esta actuación debe ser sumamente rápida (en pocos segundos) y debería abarcar: 1) la valoración del aspecto general (determinando el color, el tono, el grado de alerta y el grado de respuesta); 2) la idoneidad de la respiración (distinguiendo entre respiraciones normales y cómodas y dificultad respiratoria o apnea) y 3) la idoneidad de la circulación (identificando la presencia de cianosis, palidez o moteado cutáneo). La mejor forma de abordar a un niño que no responde después de una caída *sin testigos* debería ser tocándole suavemente y preguntándole si se encuentra bien. Si no se obtiene respuesta el reanimador debería gritar inmediatamente pidiendo ayuda, enviar a alguien para que active el sistema de respuesta de urgencias (SMU) y localizar un desfibrilador externo automático (DEA) (fig. 67-1). A continuación debe determinar si el niño respira, y en

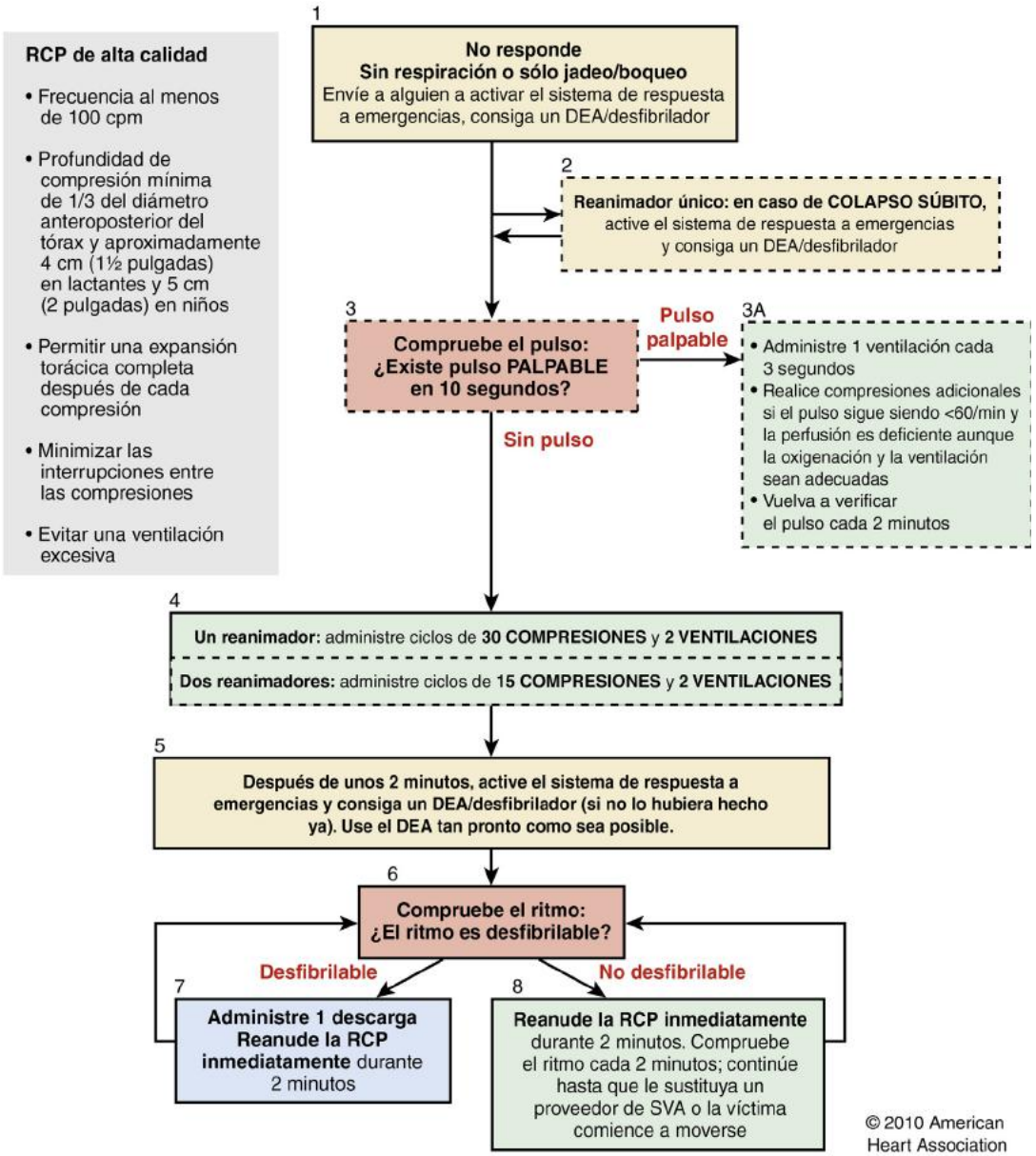

Nota: Las acciones descritas en los cuadros de líneas discontinuas son realizadas por profesionales de la salud y no por reanimadores legos

Figura 67-1 Algoritmo del soporte vital básico pediátrico. DEA, desfibrilador externo automático; RCP, reanimación cardiopulmonar; SVA, soporte vital avanzado. *(De Berg MD, Schexnayder SM, Chameides L y cols.: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, part 13,* Circulation *122[suppl 3]: S862–S875, 2010, fig. 3, pág. S866.)*

booksmedicos.org

caso negativo proporcionarle dos insuflaciones respiratorias, tal y como se describe más adelante en la sección «Reconocimiento y tratamiento de la dificultad y la insuficiencia respiratorias». Si el niño respira correctamente se valorará con rapidez el estado de la circulación. Cualquier niño con una frecuencia cardíaca menor de 60 latidos/minuto o sin pulso necesita una RCP inmediata, tal y como se describe en la sección «Reconocimiento y tratamiento de la parada cardíaca». Si el reanimador *presencia* el desmayo del niño, deberá sospechar la posibilidad de un incidente cardíaco súbito. En este caso, la obtención de un DEA adquiere una importancia crucial. El reanimador debe demorar brevemente el tratamiento del niño para activar el SMU y localizar el DEA más próximo.

Valoración primaria

Una vez activado el sistema de respuesta de urgencias y determinado que el niño no precisa RCP, el reanimador puede proceder con la valoración primaria, la cual consiste en una **valoración breve de la función y de la estabilidad cardiopulmonar y neurológica.** Esta valoración incluye una exploración física breve, la evaluación de las constantes vitales y la medición del valor de pulsioximetría, si fuese posible. De nuevo, la estrategia estandarizada es la mejor. La American Heart Association, en su plan sobre soporte vital avanzado pediátrico (SVAP), propone un formato estructurado para la **vía Aérea, la respiración *(Breathing)*, la Circulación, la Discapacidad y la Exposición (ABCDE).** La finalidad de la valoración primaria es obtener una evaluación de las lesiones del niño por sistemas, de manera que los esfuerzos puedan dirigirse hacia dichas zonas; si el reanimador identifica una anomalía potencialmente mortal, se pospondrá la evaluación adicional hasta que se haya puesto en marcha la intervención correctora apropiada.

La exploración y los datos de las constantes vitales sólo pueden interpretarse si el reanimador posee un conocimiento detallado de los valores normales. En pediatría, la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca y la presión arterial (PA) normales varían con la edad (tabla 67-1). Estos valores pueden ser difíciles de recordar, sobre todo si no se usan con asiduidad. Sin embargo, pueden aplicarse varios principios: 1) la frecuencia respiratoria del niño no debería superar nunca las 60 respiraciones/minuto de forma mantenida, 2) la frecuencia cardíaca normal es aproximadamente 2-3 veces la frecuencia respiratoria normal para la edad y 3) una guía simple para la PA pediátrica es que el límite inferior de la PA sistólica debería ser ≥60 mmHg para los recién nacidos, ≥70 mmHg entre el primer mes y el año de vida, ≥70 mmHg + (2 × edad) entre el primer y el décimo año de vida y ≥90 mmHg para cualquier niño mayor de 10 años.

Vía aérea y respiración

El factor que con mayor frecuencia precipita una inestabilidad cardíaca en los niños es la insuficiencia respiratoria. Por tanto, la valoración rápida de la insuficiencia respiratoria y el restablecimiento inmediato de una ventilación y una oxigenación adecuadas sigue siendo la prioridad en la reanimación de un niño. Aplicando una estrategia sistemática, el reanimador debe valorar en primer lugar la permeabilidad de la vía aérea y la capacidad para mantener dicho estado. Una vía aérea permeable y sana está abierta y sin obstrucciones, y permite una respiración normal sin ruidos ni esfuerzos. Una vía aérea sostenible es aquella que ya está permeable o que puede recobrar su permeabilidad con una maniobra simple. Para valorar la permeabilidad de la vía aérea deben observarse los movimientos respiratorios del tórax y el abdomen del niño, escuchar los ruidos respiratorios y percibir el movimiento del aire en la boca y la nariz. Los ruidos respiratorios anormales (p. ej., ronquido o estridor), el incremento del trabajo respiratorio y la apnea son signos potencialmente compatibles con una obstrucción de la vía aérea. En presencia de signos de obstrucción de la vía aérea deben ponerse en práctica maniobras para aliviar la obstrucción antes de proceder con la evaluación de la respiración del niño (v. en la sección «Reconocimiento y tratamiento de la dificultad y la insuficiencia respiratorias»).

La valoración de la respiración incluye la evaluación de la frecuencia respiratoria, el esfuerzo respiratorio, la presencia de ruidos anormales y el valor de la pulsioximetría. Una respiración normal se realiza de forma natural, tranquila y con una frecuencia apropiada para la edad. Las frecuencias respiratorias anormales abarcan la apnea y frecuencias demasiado bajas (bradipnea) o demasiado altas (taquipnea). **La bradipnea y los patrones respiratorios irregulares merecen una atención urgente, ya que suelen ser signos de una insuficiencia respiratoria inminente y de apnea.** Los signos de aumento del esfuerzo respiratorio consisten en aleteo nasal, quejido, retracciones de los músculos del tórax o del cuello, oscilaciones de la cabeza y respiraciones «oscilantes». La desaturación del oxígeno de la hemoglobina, medida mediante pulsioximetría, suele acompañar a la apnea secundaria a neumopatías parenquimatosas o a obstrucción de las vías respiratorias. Sin embargo, los reanimadores deben tener siempre presente la necesidad de una perfusión adecuada para lograr una medición fiable de la saturación de oxígeno. Un niño con una saturación de oxígeno baja está en riesgo. La cianosis central es un signo de hipoxia grave e indica la necesidad de oxígeno y apoyo respiratorio urgente.

Tabla 67-1 Constantes vitales normales según la edad

EDAD	FRECUENCIA CARDÍACA (latidos/minuto)	PRESIÓN ARTERIAL (mmHg)	FRECUENCIA RESPIRATORIA (respiraciones/minuto)
Prematuros	120-170*	55-75/35-45†	40-70‡
0-3 meses	100-150*	65-85/45-55	35-55
3-6 meses	90-120	70-90/50-65	30-45
6-12 meses	80-120	80-100/55-65	25-40
1-3 años	70-110	90-105/55-70	20-30
3-6 años	65-110	95-110/60-75	20-25
6-12 años	60-95	100-120/60-75	14-22
+12 años	55-85	110-135/65-85	12-18

*Durante el sueño la frecuencia cardíaca en los lactantes puede descender notablemente, pero si se mantiene la perfusión no se necesita ninguna actuación.
†El manguito de la presión arterial debería abarcar aproximadamente 2/3 del brazo; un manguito demasiado pequeño proporciona lecturas de presión falsamente elevadas, y los manguitos demasiado grandes lecturas falsamente bajas.
‡Numerosos lactantes prematuros necesitan soporte de ventilación mecánica, con lo que su frecuencia respiratoria espontánea es menos relevante.

Circulación

La función cardiovascular se valora examinando el color de la piel y la temperatura, la frecuencia y el ritmo cardíacos, los pulsos, el tiempo de relleno capilar y la PA. En ambientes extrahospitalarios puede obtenerse información midiendo la PA; la falta de datos sobre la PA no debería impedir que el profesional determine la idoneidad de la circulación y ponga en marcha una respuesta que pueda salvar la vida del niño. El aspecto moteado y la palidez de la piel, el relleno capilar enlentecido, la cianosis, los pulsos débiles y la frialdad de las extremidades son signos de hipoperfusión y de compromiso del gasto cardíaco. La taquicardia es el primer signo de shock y el más fiable, pero suele ser bastante inespecífico y debería correlacionarse con otros componentes de la exploración, como la debilidad y los pulsos filiformes o la ausencia de los mismos. Los mejores resultados se obtienen mediante una estrategia de valoración del pulso específica para la edad.

Discapacidad

En el contexto de una emergencia pediátrica, la *discapacidad* hace referencia a la función neurológica del niño en términos de nivel de consciencia y función cortical. La evaluación estándar del estado neurológico del niño puede determinarse con rapidez valorando la respuesta pupilar a la luz (si se dispone de ella) y mediante una serie de puntuaciones estándar empleadas en pediatría: la escala de respuesta pediátrica AVDA (alerta, respuesta a órdenes verbales, respuesta a estímulos dolorosos, ausencia de respuesta) y la Escala de Coma de Glasgow (GCS) (tablas 67-2, 67-3 y 68-1). Hay numerosas causas por las que el nivel de consciencia de un niño puede estar disminuido, como la insuficiencia respiratoria con hipoxia o hipercapnia, la hipoglucemia, las intoxicaciones o las sobredosis farmacológicas, los traumatismos, las convulsiones, la infección y el shock. **Lo más frecuente es que los niños enfermos o traumatizados muestren una alteración del nivel de consciencia por un compromiso respiratorio, por un compromiso**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 67-2 Valoración neurológica AVDA

A	El niño está despierto, alerta y se relaciona con sus padres y sus cuidadores
V	El niño responde solamente si su cuidador o sus padres le llaman por su nombre o le hablan en voz alta
D	El niño responde solamente a estímulos dolorosos, como apretar en el lecho ungueal de un dedo del pie o de la mano
A	El niño no responde a ningún estímulo

De Ralston M, Hazinski MF, Zaritsky AL y cols., editores: Pediatric advanced life support course guide and PALS provider manual: *provider manual, Dallas, 2007, American Heart Association.*

Tabla 67-3 Escala de coma de Glasgow

APERTURA DE LOS OJOS (PUNTUACIÓN TOTAL POSIBLE = 4)			
Espontánea	4		
A la voz	3		
Al dolor	2		
Ausente	1		
RESPUESTA VERBAL (PUNTUACIÓN TOTAL POSIBLE = 5)			
NIÑOS MAYORES		**LACTANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS**	
Orientada	5	Palabras apropiadas; sonríe, fija y sigue con la mirada	5
Confusa	4	Llanto consolable	4
Inapropiada	3	Irritabilidad persistente	3
Incomprensible	2	Inquietud, agitado	2
Ausente	1	Ausente	1
RESPUESTA MOTORA (PUNTUACIÓN TOTAL POSIBLE = 6)			
Obedece	6		
Localiza el dolor	5		
Retirada	4		
Flexión	3		
Extensión	2		
Ausente	1		

Adaptada y modificada de Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale, Lancet *2:81–84, 1974.*

circulatorio, o por ambos. Cualquier niño con una disminución del nivel de consciencia debe ser valorado inmediatamente para descartar anomalías del estado cardiorrespiratorio.

Escala de respuesta pediátrica AVDA. El sistema de puntuación AVDA se utiliza para determinar tanto el nivel de consciencia del niño como la función cortical cerebral. A diferencia de la GCS, la escala AVDA no depende del desarrollo, de modo que el niño no tiene por qué entender lo que se le dice ni obedecer órdenes, sino que meramente responde a estímulos. La puntuación del niño se determina en función de la magnitud del estímulo necesario para obtener una respuesta, desde un estado de alerta (sin estímulos, el niño está despierto y se relaciona con el entorno) hasta insensible (el niño no responde a ningún estímulo) (v. tabla 67-2).

Escala de Coma de Glasgow (GCS). Aunque la GCS no se ha validado como sistema de puntuación pronóstica para lactantes y niños pequeños de la misma forma que en los adultos, se aplica con frecuencia durante la valoración de los pacientes pediátricos con alteración del nivel de consciencia. La GCS es el método de evaluación de la función neurológica del niño más ampliamente utilizado y consta de 3 componentes. Las puntuaciones individuales para la apertura de los ojos, la respuesta verbal y la respuesta motora se suman hasta un máximo de 15 puntos (v. tabla 67-3). Los pacientes con una puntuación de GCS ≤8 necesitan un tratamiento intensivo, con estabilización de la vía aérea y de la respiración mediante intubación endotraqueal y ventilación mecánica, respectivamente, y si estuviese indicado con la colocación de un dispositivo para monitorizar la presión intracraneal. La puntuación del perfil completo de la falta de respuesta a estímulos (*Full Outline of Unresponsiveness* [FOUR]) es otro instrumento de valoración y monitorización útil (v. tabla 68-1).

Exposición

La exposición es el último componente de la valoración pediátrica primaria. A este elemento del examen se llega únicamente cuando se han completado la valoración de la vía aérea, la respiración y la circulación del niño, y se ha determinado su grado de estabilidad o se ha alcanzado éste mediante intervenciones simples. En este contexto, la *exposición* representa la doble responsabilidad del profesional de exponer al niño para valorar lesiones previamente no identificadas y considerar la exposición prolongada en un ambiente frío como causa posible de hipotermia e inestabilidad cardiopulmonar. El profesional debe desvestir al niño (lo posible y razonable) para llevar a cabo una exploración física dirigida, valorando la presencia de quemaduras, hematomas, hemorragias, laxitud articular y fracturas. Siempre que sea posible se tomará la temperatura del niño. Todas las maniobras deben llevarse a cabo manteniendo cuidadosamente las precauciones sobre la columna cervical.

Valoración secundaria

El traspaso del tratamiento de un niño al personal de urgencias u hospitalario puede producirse antes de que el personal sanitario de los centros comarcales o ambulatorios haya completado la valoración secundaria. Sin embargo, antes de que el niño sea trasladado de la escena del accidente y separado de los testigos o de sus familiares debe obtenerse una anamnesis breve para transmitirla al personal del centro receptor. **Los componentes de la valoración secundaria consisten en una anamnesis y una exploración física dirigidas.**

La anamnesis debe enfocarse hacia la información que pudiera explicar la disfunción cardiorrespiratoria o neurológica y debería recabarse siguiendo el acrónimo **SAMPLE (Signos/síntomas, Alergias, Medicamentos, antecedentes médicos Previos, hora de la última *[Last]* ingesta y Eventos que condujeron a la situación).** El personal médico que no esté implicado en los esfuerzos de reanimación puede encargarse de recabar la historia de los testigos o de los parientes. La exploración física durante la valoración secundaria es un examen completo de la cabeza a los pies, aunque la gravedad de la enfermedad o del traumatismo del niño podría obligar a recortar algunas partes de la exploración o a posponer los elementos no esenciales hasta más adelante.

Valoración terciaria

La valoración terciaria se lleva a cabo en el ámbito hospitalario, donde las pruebas analíticas y radiográficas complementarias contribuyen a profundizar en el conocimiento detallado del estado del niño. El perfil de bioquímica básico, un hemograma completo, las pruebas funcionales hepáticas, los estudios de coagulación y las gasometrías arteriales proporcionan un cálculo bastante aproximado (pero en cierto modo inespecífico) de la función renal, del equilibrio acidobásico, de la función cardiorrespiratoria y de la presencia o ausencia de shock. Las radiografías de tórax pueden ser de gran ayuda para evaluar el corazón y los pulmones, si bien puede recabarse una información más detallada de la función y del gasto cardíacos con la ayuda de la ecocardiografía. Pueden colocarse catéteres arteriales y venosos centrales para monitorizar la PA y la presión venosa central, respectivamente (v. en la sección «Acceso vascular»).

RECONOCIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LA DIFICULTAD Y LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIAS

Las metas del tratamiento inicial de la dificultad o la insuficiencia respiratorias son estabilizar rápidamente la vía aérea y la respiración del niño e identificar la causa del problema para que los esfuerzos terapéuticos adicionales puedan dirigirse convenientemente.

Obstrucción de la vía aérea

Los niños menores de 5 años son especialmente propensos a aspirar cuerpos extraños y a atragantarse. Los líquidos son la causa más frecuente de atragantamiento en los lactantes, mientras que los objetos y los alimentos pequeños (p. ej., uvas, cacahuetes, caramelos) son la

booksmedicos.org

fuente más habitual de cuerpos extraños en la vía aérea de los niños que empiezan a andar y en los de más edad. Una historia compatible con aspiración de un cuerpo extraño se considera diagnóstica. Debe considerarse que cualquier niño en el contexto adecuado con un comienzo súbito de atragantamiento, estridor o sibilancias ha aspirado un cuerpo extraño hasta que no se demuestre lo contrario.

La obstrucción de la vía aérea se trata mediante una estrategia secuencial, comenzando por la maniobra de inclinación de la cabeza y elevación de la barbilla para abrir y mantener la vía aérea, seguida de la inspección ocular para descartar la presencia de un cuerpo extraño y del barrido de la boca con el dedo o la aspiración del cuerpo extraño si se visualiza (fig. 67-2). La aspiración a ciegas o los barridos digitales de la boca **no están recomendados.** Para mantener la permeabilidad de la vía aérea puede introducirse una cánula nasofaríngea (CNF) u orofaríngea (COF) si estuviese indicado. A un niño consciente con sospecha de una obstrucción parcial por un cuerpo extraño se le debe permitir que tosa espontáneamente hasta que la tos deje de ser eficaz, hasta que la dificultad respiratoria o el estridor aumenten, o hasta que el niño se quede inconsciente.

Si el niño se queda inconsciente hay que colocarlo con suavidad en el suelo en decúbito supino. En ese momento, el reanimador abrirá la vía aérea mediante la maniobra de frente-mentón e intentará la ventilación boca a boca (figs. 67-3 y 67-4). Si la ventilación es ineficaz, recolocará la vía aérea e intentará ventilar otra vez al niño. Si aun así no se consigue elevar el tórax, estaría indicado intentar extraer el cuerpo extraño. En los lactantes menores de 1 año se combinarán 5 golpes en la espalda con cinco compresiones torácicas (fig. 67-5). Después de cada ciclo de golpes en la espalda y compresiones torácicas se volverá a inspeccionar la boca del niño en busca del cuerpo extraño. Si se localiza al alcance del dedo se intentará sacar con un barrido digital. En caso de no visualizarlo se volverá a intentar la ventilación. Si después la ventilación sigue siendo ineficaz, se recolocará la cabeza y se volverá a probar la ventilación. Si sigue sin lograrse la elevación del tórax, se repetirán las series de golpes en la espalda y de compresiones torácicas.

En los niños conscientes mayores de 1 año, los reanimadores deben realizar una serie de 5 compresiones abdominales (maniobra de Heimlich) con el niño erguido o en sedestación (fig. 67-6); esta maniobra deberá realizarse con el niño tumbado si está inconsciente (fig. 67-7).

Figura 67-2 Apertura de la vía aérea con la maniobra frente-mentón. Con una mano se inclina la cabeza y se extiende el cuello. Con el dedo índice de la otra mano del reanimador se subluxa la mandíbula hacia afuera elevando la barbilla. La inclinación de la cabeza no debe realizarse si se sospecha una lesión cervical. *(De Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part V. Pediatric basic life support,* JAMA *268:2251–2261, 1992.)*

Después de las compresiones abdominales se examina la vía aérea en busca del cuerpo extraño, el cual se extraerá en caso de visualizarse. Si no se viese el cuerpo extraño, se recolocaría la cabeza y se intentaría la ventilación. Si esta última fuese ineficaz, se recolocaría la cabeza y se volvería a intentar la ventilación. La secuencia de Heimlich se repetirá si todos los esfuerzos anteriores fueron en vano.

Estrechamiento de las vías respiratorias

La obstrucción de la vía aérea puede deberse a un estrechamiento, tanto en las vías respiratorias altas como en las bajas. La *obstrucción de las vías respiratorias altas* hace referencia al estrechamiento de la porción extratorácica de las mismas, incluyendo la orofaringe, la laringe y la tráquea. La causa más frecuente de estrechamiento de las vías respiratorias altas es la presencia de edema en la zona (laringotraqueítis o anafilaxia). La afectación de las vías respiratorias bajas afecta a la totalidad de las vías respiratorias intratorácicas, pero sobre todo a los bronquios y los bronquiolos.

Figura 67-3 Ventilación en un lactante. La boca del reanimador cubre la boca y la nariz del lactante, creando un sellado lo más hermético posible. Con una mano se inclina la cabeza, mientras con la otra se levanta la mandíbula del niño. Evitar la maniobra de inclinación de la cabeza si se sospecha un traumatismo craneal o cervical. *(De Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part V. Pediatric basic life support,* JAMA *268:2251–2261, 1992.)*

Figura 67-4 Ventilación en un niño. La boca del reanimador cubre la boca del niño, creando un sello boca a boca. Una mano mantiene la inclinación de la cabeza; el pulgar y el dedo índice de la misma mano se usan para pinzar la nariz del niño. *(De Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part V. Pediatric basic life support,* JAMA *268:2251–2261, 1992.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 67-5 Golpes en la espalda (arriba) y compresiones torácicas *(abajo)* para desobstruir la vía aérea por un cuerpo extraño en un lactante. *(De Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part V. Pediatric basic life support,* JAMA *268:2251–2261, 1992.)*

Figura 67-6 Compresiones abdominales con la víctima en bipedestación o en sedestación (consciente). *(De Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part V. Pediatric basic life support,* JAMA *268:2251–2261, 1992.)*

Figura 67-7 Compresiones abdominales con la víctima tumbada (consciente o inconsciente). *(De Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part V. Pediatric basic life support,* JAMA *268:2251–2261, 1992.)*

Los contribuyentes principales de la obstrucción de las vías respiratorias intratorácicas son la bronquiolitis y las exacerbaciones del asma aguda, que provocan un estrechamiento de la vía mediante una combinación de tumefacción de las vías respiratorias, producción de moco y constricción del músculo liso circunferencial de las vías respiratorias más pequeñas.

Las medidas de apoyo de la vía aérea para estos procesos vienen dictadas por el cuadro subyacente y por la gravedad clínica del problema. En los casos de obstrucción de las vías respiratorias altas el niño muestra un trabajo respiratorio ligeramente elevado (que se manifiesta en forma de taquipnea o retracciones leves y escasas). El estridor, en caso de estar presente, sólo debería auscultarse con la tos o la actividad. Los niños con estos signos pueden tratarse con vapores fríos nebulizados y oxígeno suplementario, según las necesidades. En los casos de obstrucción moderada, en los que el trabajo respiratorio del niño sea mayor, con un estridor más intenso, puede añadirse adrenalina racémica nebulizada y dexametasona oral o intravenosa (i.v.). Los niños con obstrucciones graves de las vías respiratorias altas muestran retracciones notables, estridor llamativo y una disminución de la entrada de aire al auscultar ambos campos pulmonares. La mayoría de los niños con una obstrucción significativa también manifiestan hipoxia y pueden estar disneicos o agitados. Los niños con dificultad respiratoria grave deben ser vigilados de cerca, ya que los signos de una insuficiencia respiratoria inminente pueden confundirse inicialmente con una mejoría. El estridor se vuelve más silencioso y las retracciones menos notorias cuando empieza a disminuir el esfuerzo respiratorio del niño. El niño en insuficiencia respiratoria puede distinguirse del que está mejorando por la disminución del movimiento de aire en la auscultación y por la letargia o la disminución del nivel de consciencia por la hipercapnia, la hipoxia, o ambas. Cuando se sospecha que el edema de las vías respiratorias altas se debe a anafilaxia, los reanimadores deben administrar una dosis de adrenalina por vía intramuscular (i.m.) o i.v., según las necesidades (v. cap. 149). Con independencia de la causa, cualquier niño en una situación de insuficiencia respiratoria inminente debe prepararse para someterse a intubación endotraqueal y apoyo respiratorio.

En los casos de obstrucción de las vías respiratorias bajas, los tratamientos van dirigidos a aliviar la obstrucción y a disminuir el trabajo respiratorio del niño. Los broncodilatadores inhalados, como el salbutamol, potenciados con la administración de corticoides por vía oral o i.v., siguen siendo la piedra angular de la terapia en los casos de dificultad aguda, leve o moderada, por obstrucción de las vías respiratorias bajas. Los niños con una obstrucción más significativa aparecen disneicos,

booksmedicos.org

con taquipnea, retracciones y sibilancias fácilmente audibles. En dichos casos, la administración simultánea de un anticolinérgico, como el bromuro de ipratropio nebulizado, o un relajante del músculo liso, como el sulfato de magnesio, puede potenciar el alivio, aunque las pruebas de dichas medidas siguen siendo controvertidas (v. cap. 144). Los suplementos de oxígeno y la hidratación con líquidos i.v. también pueden ser medidas complementarias de utilidad. Al igual que en los casos de obstrucción de las vías respiratorias altas, la insuficiencia respiratoria inminente en los niños con obstrucción de las vías respiratorias bajas puede tener un comienzo insidioso. Cuando se diagnostica pronto en un niño en edad escolar y colaborador, la insuficiencia respiratoria puede prevenirse gracias a la aplicación prudente de medidas no invasivas, con un dispositivo de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), un dispositivo de presión inspiratoria y espiratoria positiva en la vía aérea (BiPAP) o heliox (terapia combinada de helio y oxígeno). La intubación endotraqueal sólo deben realizarla profesionales experimentados, preferiblemente en un entorno hospitalario, debido al riesgo elevado de compromiso respiratorio y circulatorio durante el procedimiento en los pacientes con obstrucción de las vías respiratorias bajas.

Enfermedades pulmonares parenquimatosas

Las enfermedades pulmonares parenquimatosas abarcan una lista heterogénea de cuadros, como neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonitis, displasia broncopulmonar, fibrosis quística y edema pulmonar. Las características comunes a estos cuadros son sus efectos sobre los alvéolos, incluyendo la inflamación y el exudado, que conducen a consolidaciones del tejido pulmonar, disminución del intercambio gaseoso y aumento del trabajo respiratorio. El tratamiento de estos cuadros se basa en una terapia específica según las necesidades (p. ej., antibióticos para la neumonía bacteriana) y medidas de apoyo en forma de oxígeno suplementario, soporte respiratorio no invasivo (con CPAP o BiPAP) o ventilación mecánica invasiva.

Técnicas avanzadas de control de la vía aérea

Ventilación con presión positiva mediante mascarilla-válvula-bolsa reservorio

La ventilación con un dispositivo de mascarilla-válvula-bolsa reservorio puede ser tan eficaz como la intubación endotraqueal y más segura cuando el reanimador carece de suficiente experiencia en la técnica de la intubación. La ventilación con este tipo de dispositivo también requiere entrenamiento, de manera que el profesional sepa elegir la mascarilla del tamaño correcto, abrir la vía aérea del niño, lograr un sellado hermético entre la mascarilla y la cara del niño, proporcionar una ventilación eficiente y valorar su idoneidad y eficacia. La mascarilla correcta es aquella que se acopla sobre la boca y la nariz del niño sin extenderse más allá de la barbilla ni sobrepasar los ojos (fig. 67-8). Un sellado adecuado se consigue combinando un agarre en «C-E» sobre la mascarilla, de manera que el pulgar y el dedo índice forman la letra «C» en la parte alta de la mascarilla, presionándola contra la cara del niño, mientras los tres dedos restantes forman una «E» bajo la mandíbula, sosteniéndola hacia delante y extendiendo la cabeza hacia la mascarilla. Gracias a este método, el profesional puede asegurar la mascarilla contra la cara del niño con una mano y utilizar la otra para comprimir la bolsa reservorio (fig. 67-9).

Puede que el profesional tenga que mover la cabeza y el cuello hasta encontrar la posición en la que pueda mantener mejor la permeabilidad de la vía aérea y le permita la ventilación máxima. En los lactantes y los niños pequeños, la ventilación óptima suele proporcionarse cuando la cabeza del niño está en la posición de «olfateo» neutra sin hiperextensión de la cabeza (fig. 67-10). La ineficacia de la ventilación viene indicada por una escasa elevación de la pared torácica y la persistencia de valores bajos de la saturación de oxígeno. En este contexto habrá que volver a comprobar el sellado contra la cara del niño, recolocar la cabeza y considerar la necesidad de aspirar dentro de la vía aérea, si estuviese indicado. Si con dichas maniobras no se logra restablecer la ventilación, deberá plantearse seriamente la necesidad de intubación endotraqueal.

Intubación endotraqueal

La intubación de un niño es necesaria cuando se cumple al menos uno de los puntos siguientes: 1) el niño es incapaz de mantener la permeabilidad

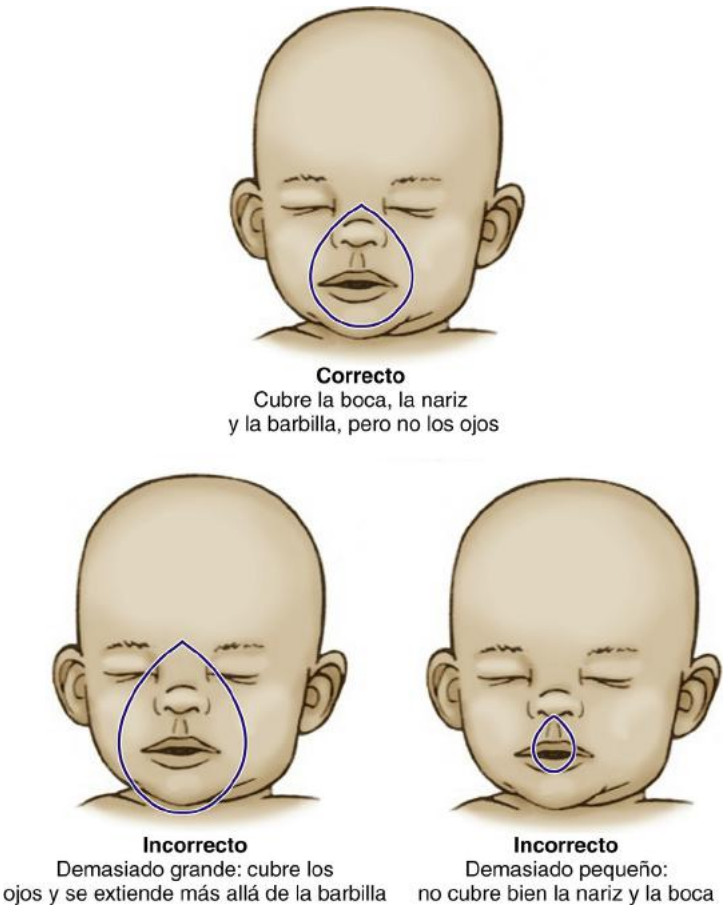

Figura 67-8 Técnica para calcular el tamaño apropiado del dispositivo de bolsa-válvula-mascarilla. *(De American Academy of Pediatrics and the American Heart Association; Kattwinkel J [editor]:* Textbook of neonatal resuscitation, *6.ª ed., Elk Grove, IL, American Academy of Pediatrics, 2011, fig. 3-17.)*

Figura 67-9 Agarre en «C–E» para asegurar la bolsa-válvula-mascarilla a la cara del niño con un sellado adecuado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

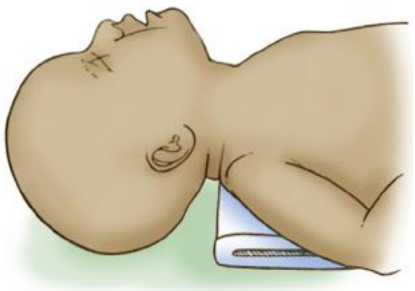

Figura 67-10 Posición correcta de la cabeza para la ventilación con bolsa-válvula-mascarilla. *(De American Academy of Pediatrics and the American Heart Association; Kattwinkel J [editor]:* Textbook of neonatal resuscitation, *6.ª ed., Elk Grove, IL, 2011, American Academy of Pediatrics, fig. 3-19.)*

de la vía aérea o de protegerla frente a la aspiración (como sucede cuando hay un compromiso neurológico), 2) el niño no logra mantener una oxigenación adecuada, 3) el niño no logra controlar los valores en sangre de dióxido de carbono (CO_2) ni un equilibrio acidobásico seguro, 4) si se necesita sedación, relajación muscular, o ambas, para un procedimiento concreto y 5) cuando el reanimador prevé un deterioro progresivo que pueda conducir a cualquiera de los 4 primeros apartados. Hay pocas *contraindicaciones absolutas* a la intubación traqueal, pero los expertos suelen estar de acuerdo en que, en el contexto de una obstrucción completa y conocida de la vía aérea, debería evitarse el intento de intubación endotraqueal y practicarse en su lugar una cricotiroidotomía de urgencia. Otra consideración importante es que los reanimadores garanticen convenientemente la protección de la columna cervical durante el proceso de la intubación cuando se sospecha una lesión medular o cervical.

La fase más importante del procedimiento de la intubación son los preparativos, cuando el profesional se asegura de que todo el material y el personal necesario para una intubación segura está presente y en funcionamiento. Una regla nemotécnica sencilla es **SOAP MM**: aspiración (*suction;* sonda de aspiración de Yankauer conectada a la aspiración de la pared); oxígeno (tanto para la preoxigenación del paciente y los dispositivos necesarios para suministrar el oxígeno, como el dispositivo de bolsa-válvula-mascarilla); vía aérea (*airway;* tubo endotraqueal y laringoscopio del tamaño adecuados); personal (todo el personal que se necesita durante el procedimiento e inmediatamente después, como terapeutas respiratorios y enfermeras); monitorización (para vigilar la saturación de oxígeno, la frecuencia cardíaca y la PA del niño), y medicación (para sedar al niño y poder controlar adecuadamente la vía aérea). Una fórmula simple para seleccionar el tubo endotraqueal (ET) del tamaño apropiado es la siguiente:

$$\text{Tamaño del tubo ET sin globo (en mm)} = \left(\frac{\text{edad en años}}{4}\right) + 4$$

Se recomienda administrar analgesia para disminuir el estrés metabólico, las molestias y la ansiedad durante la intubación. Asimismo, se recomienda la premedicación con un sedante, un analgésico y, posiblemente, con un relajante muscular, a menos que la situación constituya una emergencia (esto es, apnea, asistolia, ausencia de respuesta) y la administración de los fármacos supusiese una demora inaceptable.

Como muchas intubaciones de niños en estado crítico constituyen procedimientos de emergencia, los reanimadores deben tener experiencia suficiente en la intubación de secuencia rápida (ISR) (fig. 67-11; tabla 67-4). Los objetivos de la ISR son inducir la anestesia y la parálisis para completar la intubación con rapidez. Gracias a esta estrategia se minimizan las elevaciones de la presión intracraneal, que pueden asociarse a la intubación en los pacientes despiertos o con una sedación superficial. Dado que el estómago no siempre está vacío antes de la ISR, debe usarse la maniobra de Sellick (presión sobre el cartílago cricoides para comprimir el esófago contra la columna vertebral) para evitar la aspiración de contenido gástrico.

Una vez intubado el paciente, debe verificarse la colocación correcta del tubo auscultando los ruidos respiratorios, comprobando la elevación simétrica del tórax y analizando el CO_2 espirado mediante un dispositivo

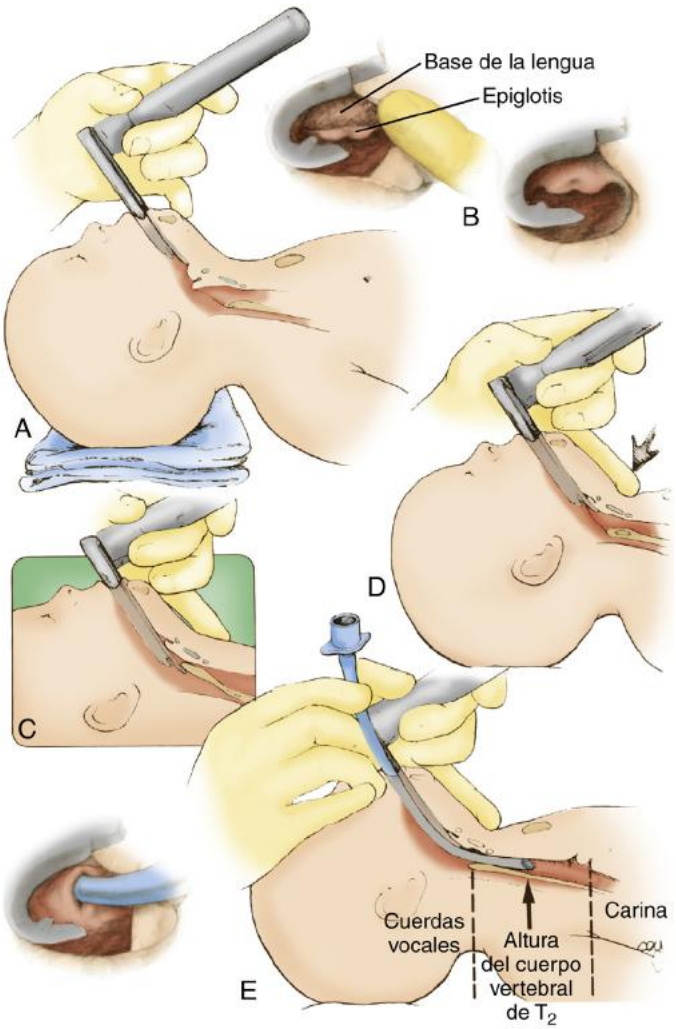

Figura 67-11 ***A-E,*** Técnica de la intubación. *(De Fleisher G, Ludwig S:* Textbook of pediatric emergency medicine. *Baltimore, 1983, Williams & Wilkins, pág. 1250.)*

colorimétrico colocado dentro de la tubuladura respiratoria cercana al tubo endotraqueal, o mediante un dispositivo que mide directamente la eliminación de CO_2 (es decir, capnograma o capnografía). Para confirmar la posición correcta del tubo es necesario hacer una radiografía de tórax.

RECONOCIMIENTO Y TRATAMIENTO DEL SHOCK

En términos simples, el shock se produce cuando el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos es inadecuado para satisfacer las demandas metabólicas (v. cap. 70). La definición de shock no incluye la hipotensión, y es importante que los reanimadores comprendan que **el shock no comienza cuando desciende la PA, sino que meramente se agrava, y su tratamiento se dificulta una vez que la PA es anormal.**

El shock inicial *compensado,* en el cual el aporte de oxígeno está conservado principalmente por mecanismos compensadores, se define por la presencia de una PA normal. Cuando fracasan los mecanismos compensadores el shock progresa hasta el shock *descompensado,* el cual se define por hipotensión y disfunción orgánica. En el shock *irreversible* progresa el fracaso orgánico y sobreviene la muerte.

El shock suele describirse también en función de la fisiopatología subyacente, la cual dicta la respuesta terapéutica apropiada. El *shock hipovolémico* es el tipo más frecuente de shock en los niños en todo el mundo, y por lo general se asocia a pérdidas de líquidos por diarreas graves. La hemorragia es una causa de shock hipovolémico secundaria a traumatismos o hemorragia intestinal. Cuando la hipovolemia se debe al desarrollo de un tercer espacio por el desplazamiento de líquidos intravasculares hacia el compartimento extravascular, el shock se define como *distributivo.*

booksmedicos.org

Tabla 67-4 Intubación de secuencia rápida

PASO	PROCEDIMIENTO	COMENTARIOS/EXPLICACIONES
1	Obtener una anamnesis breve y realizar la valoración	Descartar alergias farmacológicas; examinar la anatomía de la vía respiratoria (p. ej., micrognatia, paladar hendido)
2	Preparar el equipo, la medicación, etc.	Ver las listas más adelante
3	Preoxigenar al paciente	Con bolsa/mascarilla, cánula nasal, carpa o con flujo directo
4	Premedicar al paciente con lidocaína, atropina	La lidocaína minimiza la elevación de la PIC con la intubación y puede aplicarse por vía tópica sobre las mucosas de la vía respiratoria como anestésico local La atropina amortigua la bradicardia asociada a la manipulación de las vías respiratorias altas y disminuye las secreciones de las vías respiratorias
5	Inducir la sedación y la analgesia	Sedantes: *Tiopental* (2-5 mg/kg): comienzo muy rápido; puede provocar hipotensión *Diazepam* (0,1 mg/kg): comienzo de acción en 2-5 minutos; eliminación en 30-60 minutos o más *Ketamina* (2 mg/kg): comienzo de acción en 1-2 minutos; eliminación en 30-40 minutos. Puede provocar alucinaciones si no se administran otros fármacos; aumenta la PIC, las secreciones mucosas, las constantes vitales y produce broncodilatación Analgésicos: *Fentanilo* (3-10 μg/kg, puede repetirse 3-4 veces): la administración rápida aumenta el riesgo de «rigidez torácica», dificultando la ventilación. Los efectos desaparecen en 20-30 minutos *Morfina* (dosis de 0,05-0,1 mg/kg): su efecto puede durar 30-60 minutos; puede dar lugar a hipotensión en los pacientes hipovolémicos
6	Tratamiento previo con relajantes musculares no despolarizantes	Dosis pequeña de relajante muscular no despolarizante (v. más adelante), con la intención de disminuir el efecto despolarizante de la succinilcolina, que se administra a continuación
7	Administrar relajantes musculares	La dosis de succinilcolina es de 1-2 mg/kg; provoca inicialmente contracción muscular y a continuación relajación. Sin embargo, esta despolarización puede elevar la PIC y la presión arterial. Comienzo de la relajación en 30-40 segundos; duración de 5-10 minutos Cada vez se utiliza más el tratamiento previo con un relajante no despolarizante, y en especial con rocuronio (1 mg/kg), cuyo inicio de acción es muy rápido y su duración breve. Otros relajantes no despolarizantes son vecuronio y pancuronio, ambos a una dosis de 0,1 mg/kg
8	Realizar la maniobra de Sellick	Presión sobre el cartílago cricoides para obstruir el esófago y evitar la regurgitación o la aspiración
9	Realizar la intubación endotraqueal	TE: seleccionar el tamaño apropiado para la edad y el peso del niño Palas del laringoscopio: existen numerosas palas de Miller y de Macintosh Paciente en decúbito supino; el cuello se extiende moderadamente hasta la posición de «olfateo»
10	Fijar el tubo y verificar su posición con una radiografía	TE fijado con esparadrapo a las mejillas y al labio superior o mediante un parche adhesivo a la piel cercana a la boca
11	Comenzar la ventilación mecánica	Verificar la colocación del tubo antes de ventilar con presión positiva; puede provocarse un barotrauma si el TE se introduce en uno de los bronquios

PIC, presión intracraneal; TE, tubo endotraqueal.

Las causas más frecuentes de shock distributivo son la sepsis y las quemaduras, en las cuales la liberación de citocinas inflamatorias provoca una fuga capilar masiva de líquido y proteínas, que da lugar a una disminución de la presión oncótica y del volumen intravascular. Cuando hay una disfunción miocárdica intensa, el niño presenta hipoperfusión secundaria al *shock cardiogénico*. Las causas más comunes de shock cardiogénico son las cardiopatías congénitas, la miocarditis y las miocardiopatías. El *shock obstructivo* se produce cuando el gasto cardíaco disminuye debido a la obstrucción del flujo sanguíneo hasta el resto del cuerpo, como sucede cuando se cierra un conducto arterioso en un niño con un flujo sanguíneo sistémico dependiente del conducto, en el taponamiento pericárdico, el neumotórax a tensión o el tromboembolismo pulmonar masivo.

La evaluación de un niño en shock debe llevarse a cabo tal y como se ha descrito en las secciones previas sobre las valoraciones primaria, secundaria y terciaria. Si el niño se encuentra ingresado en el hospital, los cuidadores deben canalizar una vía venosa central y una vía arterial para obtener valoraciones analíticas más detalladas de todos los órganos, incluyendo estudios de las funciones renal y hepática, del equilibrio acidobásico y de la presencia de acidosis láctica, de hipoxemia o hipercapnia, o de ambas, y pruebas de coagulopatías o de coagulación intravascular diseminada (CID). La radiografía de tórax y otros estudios más sofisticados, como la ecocardiografía, también pueden ser de gran ayuda. En los casos necesarios se procederá a prestar soporte respiratorio y cardiovascular.

El tratamiento del shock se centra en los determinantes modificables del aporte de oxígeno y en la reducción del desequilibrio entre la demanda y el aporte del mismo. Se recomienda una estrategia a varios niveles que consiste en la optimización del contenido de oxígeno de la sangre, la mejora del volumen y la distribución del gasto cardíaco, la corrección de las alteraciones metabólicas y la disminución de la demanda de oxígeno. El contenido de oxígeno en la sangre se maximiza cuando los valores de hemoglobina son normales y el 100% de la que está disponible se satura con oxígeno. Debe plantearse la necesidad de transfusión en presencia de shock hemorrágico o distributivo, en el cual la reposición de la volemia con cristaloides ha dado lugar a hemodilución y anemia. Pueden alcanzarse saturaciones de oxígeno altas con maniobras simples como la administración de oxígeno a través de gafas nasales o una mascarilla facial, pero en ocasiones es preciso utilizar medidas de soporte que proporcionen presión positiva, como la CPAP, la BiPAP o incluso la ventilación mecánica. Deben seleccionarse las terapias para incrementar el gasto cardíaco según la fisiopatología subyacente. En el shock hipovolémico y distributivo, la reposición intensiva de la volemia, guiada por las presiones arterial y venosa central, constituye la piedra angular del tratamiento. En el shock obstructivo el aspecto crítico es el alivio de la obstrucción. El conducto arterial puede reabrirse a menudo mediante la administración de prostaglandinas, mientras que la fisiología del taponamiento puede mitigarse con la colocación de un drenaje apropiado, tal y como se describe en la sección de «Procedimientos de urgencia no vasculares».

RECONOCIMIENTO DE LAS BRADIARRITMIAS Y LAS TAQUIARRITMIAS

En el contexto del soporte vital avanzado, las arritmias suelen clasificarse según la frecuencia cardíaca observada (lenta o rápida) y sus efectos sobre la perfusión (adecuada o deficiente). Si el reanimador se encuentra durante la valoración primaria con un niño con una frecuencia cardíaca

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

anormal e hipoperfusión, asociada o no a trastornos del estado mental, el ritmo es inadecuado, independientemente de si es rápido o lento. En dichos casos se establece el diagnóstico de shock y se interrumpe la evaluación adicional hasta que se haya iniciado la reanimación.

Bradiarritmias

Por definición, un niño está *bradicárdico* cuando la frecuencia cardíaca es menor del rango normal para su edad (v. tabla 67-1). La bradicardia sinusal puede ser un hallazgo accidental inocuo en una persona por lo demás sana y no suele asociarse a compromiso cardíaco. Se dice que hay una bradicardia relativa cuando la frecuencia cardíaca es demasiado lenta para satisfacer las necesidades metabólicas o de actividad del niño. La bradicardia adquiere relevancia clínica cuando la frecuencia cardíaca es lenta y hay signos de hipoperfusión sistémica (esto es, palidez, alteración del estado mental, hipotensión, acidosis). La bradicardia sintomática suele producirse sobre todo en el contexto de hipoxia, pero también puede deberse a hipoglucemia, hipocalcemia, otras anomalías electrolíticas e hipertensión intracraneal. Las bradiarritmias suelen ser los ritmos previos a la parada cardíaca más frecuentes en los niños pequeños.

El tratamiento inicial de la bradicardia sintomática abarca el mantenimiento o la apertura de la vía aérea, así como la confirmación y el establecimiento de una oxigenación y una ventilación adecuadas (fig. 67-12). Una vez asegurada la respiración del niño debe reevaluarse la persistencia de la bradicardia o de la hipoperfusión. Si el compromiso cardíaco se debía meramente a insuficiencia respiratoria, el apoyo a la vía aérea y a la respiración del niño puede ser suficiente para restablecer la hemodinámica normal. Si el soporte respiratorio no corrige las anomalías de la perfusión, el tratamiento adicional se basa en la calidad de dicha perfusión y en el grado de bradicardia. **Una frecuencia cardíaca**

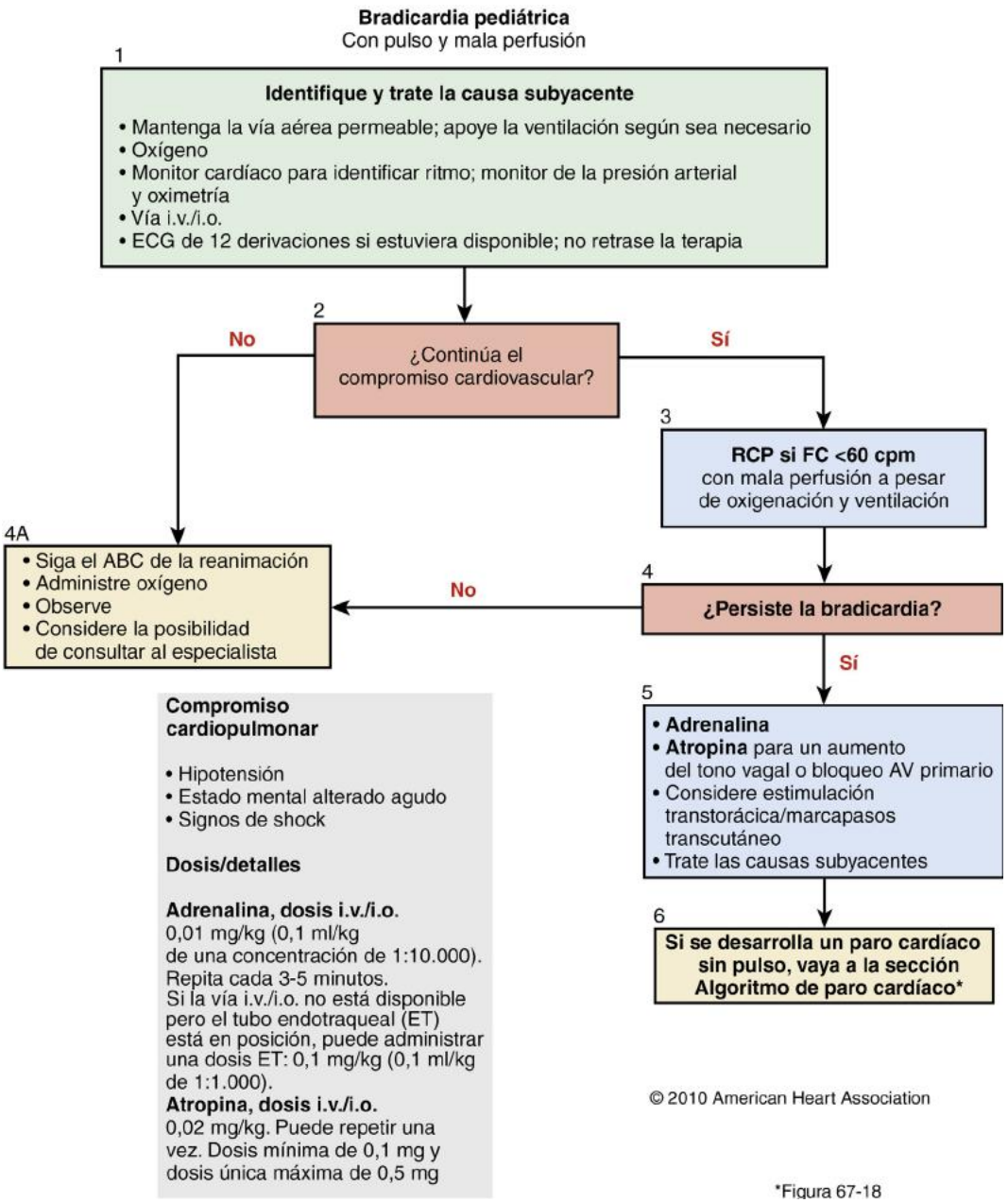

Figura 67-12 Algoritmo del soporte vital avanzado pediátrico para la bradicardia. ABC, vía aérea *(airway)*, respiración *(breathing)*, circulación; AV, auriculoventricular (conductor); ECG, electrocardiograma; FC, frecuencia cardíaca; RCP, reanimación cardiopulmonar; ET, tubo endotraqueal. *(De Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM y cols.: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, part 14,* Circulation *122 [suppl 3]:S876–S908, 2010, fig. 2, pág. S887.)*

booksmedicos.org

menor de 60 latidos/minuto con hipoperfusión es una indicación para comenzar las compresiones torácicas. Si persiste la bradicardia, debe lograrse un acceso vascular; ha de administrarse adrenalina, cuya dosis se repetirá cada 3-5 minutos en caso de bradicardia sintomática. Si se sospecha hipertonía vagal (p. ej., en el caso de un traumatismo con hipertensión intracraneal) o un bloqueo auriculoventricular primario también puede administrarse atropina. En los casos de bradicardia refractaria debe considerarse la colocación de un marcapasos. Durante la reanimación de un niño con bradicardia los cuidadores deben valorar y tratar los factores que provocan dicha arritmia, que en conjunto se denominan las **6 H** (hipoxia, hipovolemia, hidrogeniones [acidosis], hipopotasemia o hiperpotasemia, hipoglucemia e hipotermia), y las **5 T** (toxinas, taponamiento, neumotórax a tensión, trombosis [tanto en la circulación pulmonar como en la cardíaca] y traumatismos [causantes de hipovolemia, hipertensión intracraneal, compromiso o taponamiento cardíaco]) (tabla 67-5).

Tabla 67-5 Cuadros potencialmente tratables asociados a parada cardíaca

CUADROS	CONTEXTOS CLÍNICOS FRECUENTES	ACTUACIONES CORRECTORAS
Acidosis	Acidosis preexistente, diabetes, diarrea, fármacos y toxinas, reanimación prolongada, nefropatía y shock	Reevaluar la idoneidad de la reanimación cardiopulmonar, la oxigenación y la ventilación; reconfirmar la colocación del tubo endotraqueal Hiperventilar Considerar la administración de bicarbonato intravenoso si el pH es <7,20 después de haber adoptado las actuaciones anteriores
Taponamiento cardíaco	Diátesis hemorrágica, cáncer, pericarditis, traumatismos, postoperatorio de cirugía cardíaca y después de un infarto de miocardio	Administrar líquidos; realizar un ecocardiograma en la cabecera de la cama, si está disponible Practicar una pericardiocentesis; la intervención quirúrgica urgente está indicada si la pericardiocentesis no es efectiva y se confirma o se tiene sospecha elevada de taponamiento cardíaco
Hipotermia	Alcoholismo, quemaduras, enfermedad del sistema nervioso central, paciente debilitado, ahogamiento, fármacos y toxinas, enfermedad endocrina, antecedentes de exposición, personas sin hogar, enfermedad cutánea extensa, enfermedad medular y traumatismos	Si la hipotermia es intensa (temperatura <30 °C), limitar a 3 las descargas iniciales para la fibrilación ventricular o la taquicardia ventricular sin pulso; iniciar el recalentamiento interno activo y el apoyo cardiopulmonar Si la hipotermia es moderada (temperatura 30-34 °C), proceder con la reanimación (espaciar la medicación a intervalos más largos de los habituales), recalentar pasivamente al niño y recalentar activamente la zona del tronco
Hipovolemia, hemorragia, anemia	Grandes quemados, diabetes, pérdidas gastrointestinales, hemorragia, diátesis hemorrágica, cáncer, embarazo, shock y traumatismos	Administrar líquidos Transfundir concentrados de hematíes en caso de hemorragia o anemia intensa La toracotomía es adecuada cuando un paciente presenta parada cardíaca por un traumatismo penetrante y el ritmo cardíaco y la duración de la reanimación cardiopulmonar antes de la toracotomía es <10 minutos
Hipoxia	Considerarla en todos los pacientes con parada cardíaca	Reevaluar la calidad técnica de la reanimación cardiopulmonar, la oxigenación y la ventilación; reconfirmar la colocación del tubo endotraqueal
Hipomagnesemia	Alcoholismo, quemaduras, cetoacidosis diabética, diarrea grave, diuréticos y fármacos (p. ej., cisplatino, ciclosporina, pentamidina)	Administrar 1-2 g de sulfato de magnesio por vía i.v. en 2 minutos
Intoxicaciones	Alcoholismo, comportamiento anormal o presentación metabólica, síndrome toxicológico clásico, exposición laboral o industrial y enfermedad psiquiátrica	Solicitar el asesoramiento de urgencia de un toxicólogo sobre la reanimación y el tratamiento definitivo, incluyendo el antídoto apropiado Los esfuerzos de reanimación prolongados pueden ser apropiados; debe considerarse la circulación extracorpórea inmediata, si está disponible
Hiperpotasemia	Acidosis metabólica, administración excesiva de potasio, fármacos y toxinas, ejercicio intenso, hemólisis, nefropatías, rabdomiólisis, síndrome de lisis tumoral y lesiones tisulares clínicamente significativas	Si se diagnostica o se tiene una sospecha importante de hiperpotasemia, tratar* con todo lo siguiente: cloruro cálcico al 10% (5-10 ml en infusión i.v. lenta; no usar si la hiperpotasemia es secundaria a intoxicación digitálica), glucosa e insulina (50 ml de suero glucosado al 50% y 10 unidades de insulina regular i.v.), bicarbonato sódico (50 mmol por vía i.v.; más eficaz si hay acidosis metabólica concomitante) y salbutamol (15-20 mg nebulizados o 0,5 mg en infusión i.v.)
Hipopotasemia	Alcoholismo, diabetes, uso de diuréticos, fármacos y toxinas, pérdidas gastrointestinales intensas, hipomagnesemia	Si la hipopotasemia intensa (<2-2,5 mmol de potasio por litro) se acompaña de parada cardiorrespiratoria, iniciar reposición i.v. urgente (2 mmol/minuto por vía i.v. hasta 10-15 mmol*); luego reevaluar
Embolia pulmonar	Paciente hospitalizado, procedimientos quirúrgicos recientes, periparto, factores de riesgo conocidos para tromboembolia venosa, antecedentes de tromboembolia venosa, o presentación previa a la parada compatible con un diagnóstico de embolia pulmonar aguda	Administrar líquidos; aumentar con vasopresores según necesidades Confirmar el diagnóstico, si es posible; considerar la circulación extracorpórea inmediata para mantener la viabilidad del paciente Considerar tratamiento definitivo (p. ej., trombolíticos, embolectomía mediante radiología intervencionista o cirugía)
Neumotórax a tensión	Colocación de un catéter venoso central, ventilación mecánica, enfermedad pulmonar (como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y neumonía necrosante), toracocentesis y traumatismos	Descompresión con aguja, seguida de introducción de tubo de tórax

*Dosis de adulto. Ajustar para el tamaño del niño. Véase la tabla 67-6.

De Eisenbery MS, Mengert TJ: Cardiac resuscitation, N Engl J Med *344:1304–1313, 2001.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Taquiarritmias

Las taquiarritmias representan una variedad de trastornos del ritmo, tanto de origen auricular como ventricular (v. cap. 435). La taquicardia sinusal es una respuesta fisiológica normal a la necesidad del cuerpo de incrementar el gasto cardíaco y el aporte de oxígeno, como sucede en la fiebre, el ejercicio o el estrés. También puede suceder en cuadros más patológicos, como hipovolemia, anemia, dolor, ansiedad y estrés metabólico. Las taquiarritmias que no se originan en el nodo sinusal suelen clasificarse como ritmos de complejo estrecho (cuando se originan en la aurícula, como el flúter auricular y la taquicardia supraventricular [TSV]) y ritmos de complejo ancho (ritmos con origen ventricular, como la taquicardia ventricular [TV]).

El tratamiento inicial de la taquicardia abarca la confirmación de que la vía aérea del niño se encuentra en la situación adecuada y que la respiración y la circulación son suficientes para mantener su vida (fig. 67-13). En los niños con síntomas persistentes el tratamiento adicional se basa en la amplitud estrecha (≤0,09 s) o ancha (>0,09 s) del complejo QRS en el electrocardiograma (ECG). En la taquicardia de complejo estrecho los médicos deben distinguir entre una taquicardia sinusal y una TSV. En la taquicardia sinusal, 1) los antecedentes y el inicio

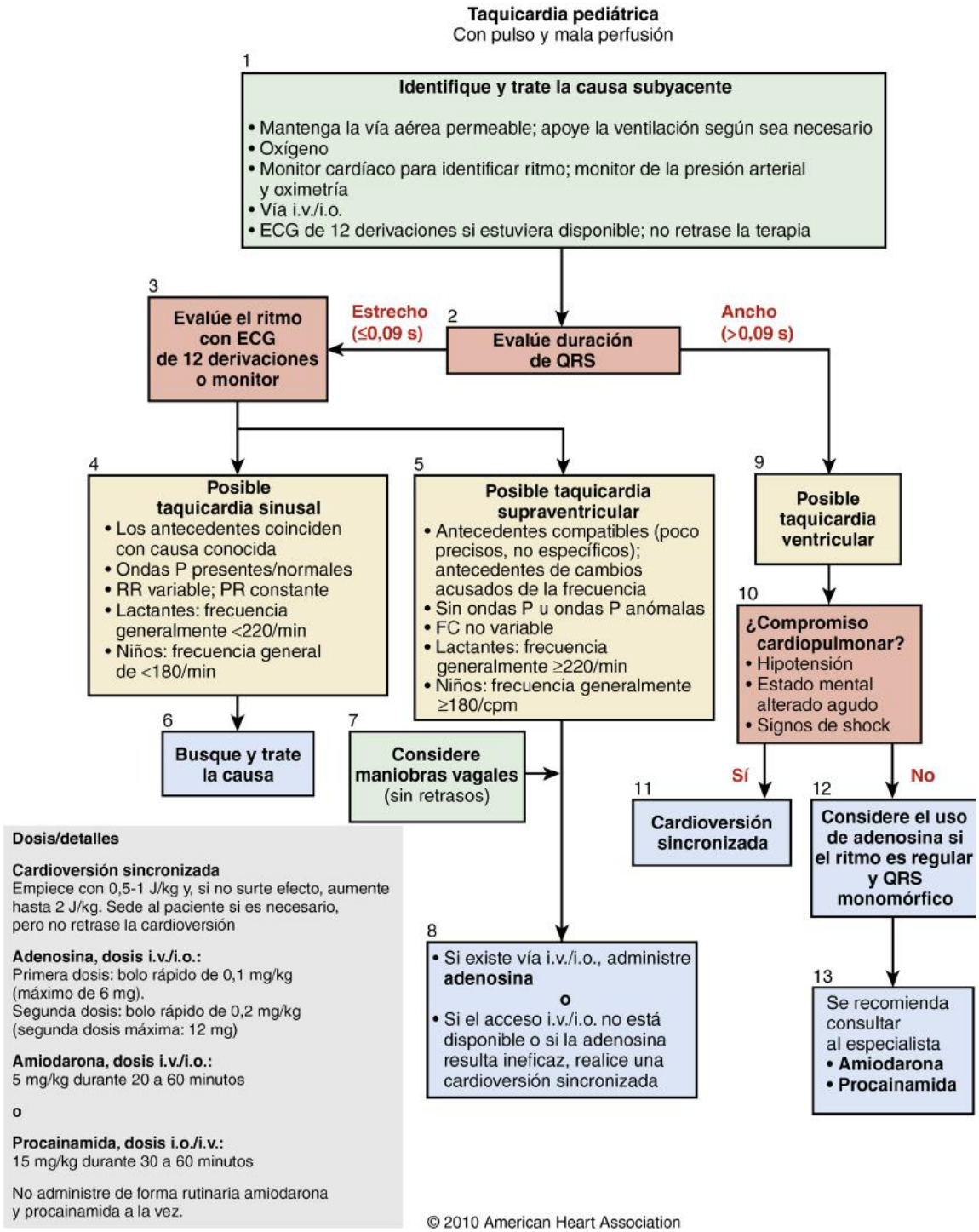

Figura 67-13 Algoritmo del soporte vital avanzado pediátrico para la taquicardia. AV, auriculoventricular (conductor); ECG, electrocardiograma; FC, frecuencia cardíaca. *(De Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM y cols.: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, part 14,* Circulation *122[suppl 3]:S876–S908, 2010, fig. 3, pág. S888.)*

booksmedicos.org

son compatibles con una causa conocida de taquicardia, como fiebre o deshidratación, y 2) las ondas P siempre están presentes, tienen una morfología normal y la frecuencia es variable. En la TSV, 1) el comienzo suele ser abrupto, sin pródromos, y 2) las ondas P están ausentes o son polimórficas, y cuando están presentes su frecuencia suele mantenerse bastante estable en o por encima de 220/minuto. En los niños con TSV y buena perfusión pueden intentarse maniobras vagales. Cuando la TSV se asocia a hipoperfusión se debe actuar con rapidez para reconvertir el ritmo cardíaco a ritmo sinusal. Si el niño tiene un acceso i.v. puede administrarse adenosina en una «embolada» rápida. La adenosina tiene una semivida extremadamente corta, de manera que la administración i.v. proximal es la mejor, además de administrarse a través de una llave de tres pasos para que pueda purgarse inmediatamente el sistema y que el fármaco llegue a la circulación. Si el niño carece de acceso i.v., o si la adenosina fracasa en su intento de conversión a ritmo sinusal, deberá llevarse a cabo una **cardioversión sincronizada** con 0,5-1 julios/kg. En los casos de taquicardia de complejo ancho se debe pasar inmediatamente a la cardioversión y aumentar la descarga hasta 2 julios/kg si la dosis de 1 julio/kg no resulta efectiva. Al igual que en los casos de bradicardia, los médicos deben revisar las 6 H y las 5 T para identificar los factores que pudieran contribuir a la aparición de la taquicardia (v. tabla 67-5).

RECONOCIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LA PARADA CARDÍACA

La parada cardíaca se produce cuando el corazón deja de funcionar como una bomba eficaz y cesa el flujo de la sangre. Por fuera, el paciente en parada cardíaca no responde a estímulos y está apneico, sin pulsos palpables. Por dentro, el cese del flujo de nutrientes provoca una isquemia tisular progresiva y disfunción orgánica. Si no se revierte con celeridad, la parada cardíaca conduce a un deterioro progresivo de la función cardíaca y cerebral, de modo que impiden el posible éxito de la reanimación.

La parada cardíaca pediátrica rara vez se debe a un episodio coronario súbito o a una arritmia. Más bien, la parada cardíaca en los niños suele ser el resultado final de una asfixia progresiva secundaria a hipoxia tisular, acidosis y agotamiento de nutrientes en los estadios finales del deterioro respiratorio, el shock o la insuficiencia cardíaca. Por tanto, **el tratamiento más importante de la parada cardíaca es la anticipación y la prevención: la intervención, cuando un niño manifiesta dificultad respiratoria o los estadios iniciales del shock, puede prevenir el deterioro hasta una parada en toda regla.** Cuando se produce una parada cardíaca súbita suele asociarse sobre todo a una arritmia, y en especial a fibrilación ventricular (FV) o a TV sin pulso. En estos casos súbitos, la clave de la reanimación es la detección precoz de la arritmia y el tratamiento puntual con una RCP de alta calidad y desfibrilación.

El pilar de la RCP de alta calidad es que las compresiones torácicas adecuadas, es decir, aquellas que hacen circular la sangre alrededor del cuerpo con una presión del pulso buena, constituyen el componente más importante de la RCP. El profesional que realiza las compresiones ***debe presionar con fuerza, con rapidez y dejar que el tórax retroceda por completo, reduciendo al mínimo las interrupciones.*** Lo ideal sería que las compresiones torácicas se interrumpiesen únicamente para realizar la ventilación, para comprobar la existencia de ritmo o para administrar una descarga del desfibrilador.

La parada cardíaca se reconoce por los datos generales y la evaluación primaria compatibles con un niño pálido o cianótico que no responde, que está apneico y sin pulso. Incluso los profesionales con más experiencia tienen una tasa de errores relativamente alta cuando se les pide que determinen la presencia o la ausencia de pulso en un niño. Por tanto, puede suponerse que un niño que no responde y está apneico padece una parada cardíaca, y el reanimador debe responder con celeridad. **Un único reanimador ante una parada cardíaca pediátrica *no presenciada,* en un entorno extrahospitalario, debería tratarla como si su origen fuera asfíctico y debería iniciar inmediatamente la RCP.** El reanimador debería comenzar por las ventilaciones y 2 minutos de compresiones y ventilaciones antes de abandonar al niño para activar el sistema de respuesta de emergencias. En el caso de una parada intrahospitalaria, el profesional debería solicitar ayuda y enviar a alguien para activar el sistema de respuesta de emergencias mientras comienza la RCP. **Un único reanimador ante una parada cardíaca extrahospitalaria *presenciada* de un niño que se ha desvanecido bruscamente debería tratarla como si su origen fuese arritmógeno, activando inmediatamente el sistema del SMU y localizando un DEA.** Al volver con el niño el reanimador debería confirmar la ausencia de pulso, encender el DEA, colocar las palas sobre su pecho y seguir las órdenes verbales del desfibrilador.

El paso inicial en la RCP de un niño de cualquier edad es restablecer la ventilación y la oxigenación lo antes posible. Una vez confirmada la falta de respuesta, la apnea y la ausencia de pulso, el profesional debería abrir la vía aérea mediante la maniobra frente-mentón (o mediante la maniobra de la tracción mandibular si se sospecha un traumatismo cervical) e insuflar 2 veces los pulmones del niño (fig. 67-14). Dichas ventilaciones han de ser profundas y lentas, con una duración aproximada de 2 segundos por cada respiración. Las insuflaciones son eficaces si consiguen elevar y descender el tórax y mejoran el color del niño. Si las respiraciones no parecen las idóneas, habrá que recolocar al niño y volver a repetir las insuflaciones. Si las ventilaciones siguen siendo ineficaces habrá que descartar la posibilidad de la aspiración de un cuerpo extraño. Tras 2 insuflaciones eficaces se volverá a valorar el pulso del niño. Si el niño tiene pulso pero permanece apneico (o con una respiración ineficaz), el reanimador debe seguir proporcionándole ventilación asistida a la frecuencia adecuada para su edad. La frecuencia de las ventilaciones en los lactantes y los niños de 8 años o menos debe rondar aproximadamente las 15-20 respiraciones/minuto, o lo que es lo mismo, 1 ventilación cada 3-5 segundos. En los niños mayores de 8 años debería ser de 10-12 respiraciones/minuto, o una ventilación cada 5-6 segundos.

Si el niño sigue sin pulso deben iniciarse las compresiones torácicas. En los lactantes menores de 1 año las compresiones torácicas pueden realizarse colocando los dos pulgares sobre la zona media del esternón, con las manos rodeando el tórax, o bien colocando 2 dedos sobre la zona media del esternón y presionando hacia abajo (figs. 67-15 y 67-16). En los niños mayores de 1 año el reanimador debe realizar las compresiones torácicas sobre la mitad inferior del esternón con el talón de una mano, o con 2 manos como en la reanimación de los adultos (fig. 67-17). En todos los casos debe tenerse la precaución de no comprimir sobre la apófisis xifoides y las costillas. Siempre que esté disponible, se colocará una tabla de reanimación cardíaca debajo de la espalda del niño para que el rendimiento de las compresiones sea el máximo. Cuando la RCP la realiza un solo reanimador se utilizará la proporción universal de 30 compresiones por cada 2 insuflaciones pulmonares. Parece que la mejor probabilidad de supervivencia de los pacientes pediátricos en parada cardíaca se logra si la frecuencia de insuflaciones es mayor. Por tanto, la proporción debe reducirse a 15 compresiones y 2 insuflaciones pulmonares para los niños de 8 años o menos tan pronto como se disponga de un segundo reanimador. En un contexto extrahospitalario, los esfuerzos de la reanimación deben detenerse periódicamente para que el reanimador pueda valorar el posible retorno de la frecuencia

Figura 67-14 Maniobra combinada de tracción mandibular y estabilización de la columna en el niño víctima de un traumatismo. *(De Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part V. Pediatric basic life support,* JAMA *268:2251–2261, 1992.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 67-15 **Compresiones cardíacas.** *Arriba*, Lactante en decúbito supino encima de la mano del reanimador. *Abajo*, Realización de la reanimación cardiopulmonar mientras se traslada a un lactante o un niño pequeño. Obsérvese que la cabeza se mantiene a la misma altura que el torso. *(De Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part V. Pediatric basic life support,* JAMA *268:2251–2261, 1992.)*

cardíaca espontánea, del pulso y de las respiraciones. La finalidad de la RCP es restablecer la circulación espontánea a un nivel compatible con la supervivencia. Si los esfuerzos reanimadores no logran restablecer una respiración y una circulación que puedan mantener al paciente con vida, el equipo médico deberá decidir la justificación de mantener la reanimación o si debe detenerse. Si el SMU está en camino, con el consiguiente potencial de pasar a los escalones asistenciales siguientes, como la intubación endotraqueal, la canalización vascular y la administración de medicamentos, la RCP debe mantenerse mientras sea posible o mientras los reanimadores lo consideren razonable.

En el ámbito intrahospitalario el ECG debería dictar los esfuerzos de la reanimación. En los niños sin pulso y en asistolia o disociación electromecánica (actividad eléctrica sin pulso [AESP]), los reanimadores deben continuar con la ventilación y la RCP, obtener un acceso vascular y administrar adrenalina por vía i.v. (fig. 67-18). En la asistolia o la AESP mantenida, la dosis de adrenalina puede repetirse cada 3-5 minutos.

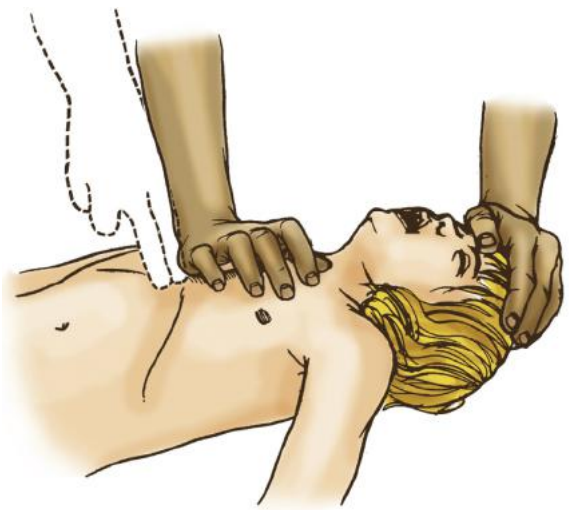

Figura 67-17 **Emplazamiento de la mano para la compresión torácica en un niño.** Obsérvese que la otra mano del reanimador se utiliza para mantener la posición de la cabeza para facilitar la ventilación. *(De Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part V. Pediatric basic life support,* JAMA *268:2251–2261, 1992.)*

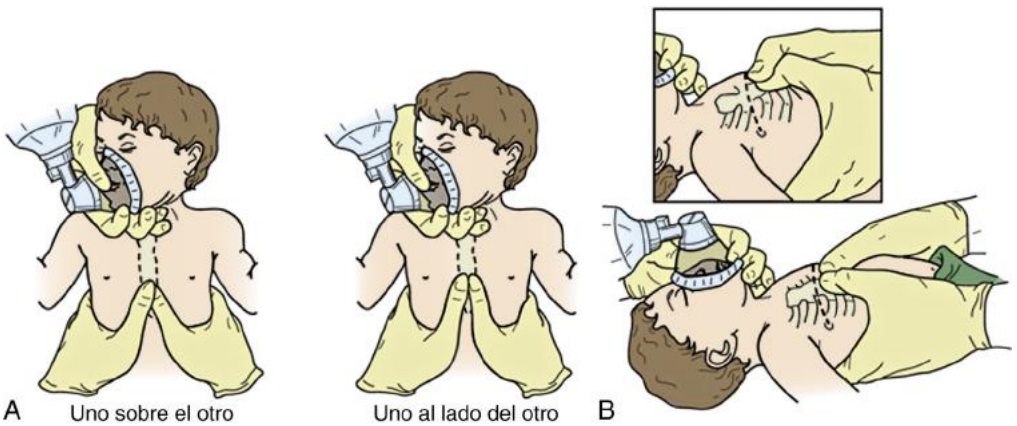

Figura 67-16 **Método de compresiones torácicas con el pulgar.** ***A,*** Compresiones torácicas con el pulgar un través de dedo por debajo de la línea del pezón y con las manos rodeando el tórax. ***B,*** Posición de la mano para rodear el tórax y realización de las compresiones torácicas en los recién nacidos. Los pulgares están uno al lado del otro sobre el tercio inferior del esternón. En los recién nacidos pequeños puede ser necesario superponer los pulgares *(recuadro)*. El reanimador debe ponerse guantes durante la reanimación. *(De Fleisher GR, Ludwig S, editores:* Textbook of pediatric emergency medicine, *Filadelfia, 2010, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, fig. 2.2.)*

booksmedicos.org

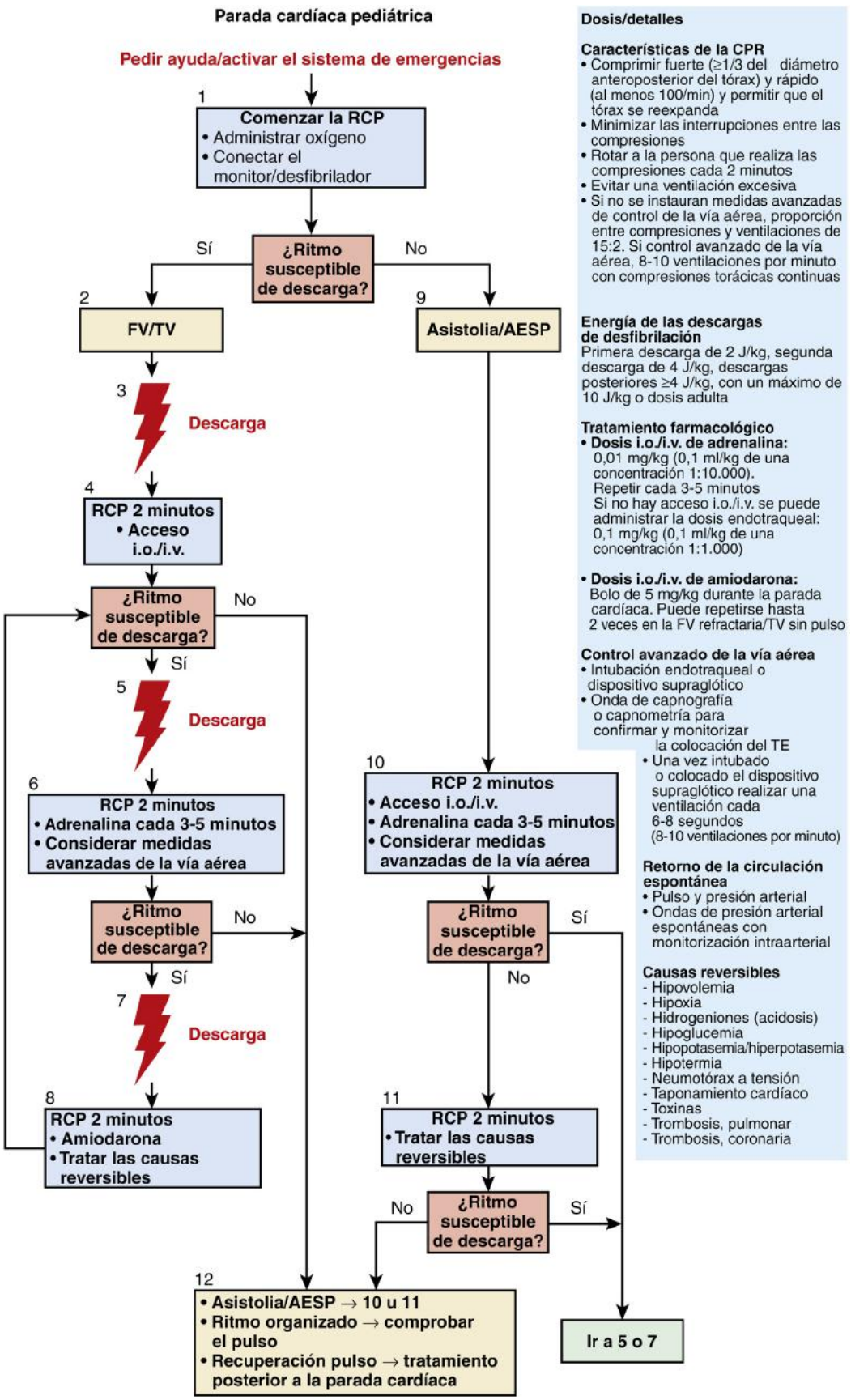

Figura 67-18 Algoritmo del soporte vital avanzado pediátrico para la parada cardíaca sin pulso. *(De Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM y cols.: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, part 14,* Circulation *122 [suppl 3]:S876–S908, 2010, fig. 1, pág. S885.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Debe usarse el historial del paciente, los datos de la exploración física y los resultados analíticos para recabar las causas de la parada corregibles (como las 6 H y las 5 T) (v. tabla 67-5). La RCP debe continuarse después de la administración de adrenalina para que el fármaco circule por todo el cuerpo. Después de 5 ciclos de RCP, los reanimadores deben reevaluar la presencia de pulso en el niño o cualquier cambio en el ritmo del ECG que dictase una respuesta diferente.

En los niños con TV o FV sin pulso está indicada la desfibrilación de urgencia (v. fig. 67-18). Los reanimadores deben colocar las palas sobre el pecho y la espalda desnudos del niño y seguir las instrucciones verbales proporcionadas por el DEA. En los niños más pequeños debe usarse un equipo de desfibrilación (si estuviese disponible) a una dosis de 4 julios/kg. En condiciones ideales, el DEA empleado en los niños de 8 años o menos debe estar equipado con una descarga de adulto atenuada o bien estar diseñado para su uso pediátrico; en caso de no disponer de ningún aparato pediátrico específico deberá utilizarse el DEA de adulto estándar. La RCP debe reanudarse inmediatamente tras la desfibrilación. También puede administrarse una dosis de urgencia de adrenalina con otros 5 ciclos de RCP para garantizar su circulación por todo el cuerpo del niño. Si el ritmo del ECG continúa mostrando una TV o una FV, la desfibrilación puede alternarse con dosis de adrenalina. En la TV o la FV refractarias puede administrarse un antiarrítmico por vía i.v., como amiodarona o lidocaína (tablas 67-6 y 67-7).

En los planteamientos más modernos para la RCP en los adultos se ha destacado el valor potencial de la compresión torácica por parte de los testigos en los intentos de reanimación extrahospitalarios. Además, la combinación de vasopresina, metilprednisolona y adrenalina durante una parada cardíaca intrahospitalaria, seguida de la administración de hidrocortisona durante el período de shock posterior a la reanimación, ha logrado mejores resultados que los pacientes tratados únicamente con adrenalina. Aún está por determinar si estas observaciones pueden aplicarse a los niños, cuya etiología de la parada cardíaca suele ser diferente.

Tradicionalmente, se ha considerado que una RCP durante más de 20 minutos en niños que han sufrido una parada cardíaca intrahospitalaria no tiene ningún sentido. Con las prácticas vigentes sobre RCP, la supervivencia tras una parada cardíaca intrahospitalaria ronda el 40% con una RCP durante menos de 15 minutos, comparado con el 12% en reanimaciones durante más de 35 minutos. Los supervivientes tenían resultados neurológicos favorables en el 70% de los casos con una RCP de menos de 15 minutos de duración, frente al 60% de aquellos que necesitaban una reanimación durante más de 35 minutos.

ACCESO VASCULAR

Acceso venoso

Son numerosas las venas adecuadas para su canalización, si bien hay una variación anatómica considerable de un paciente a otro. En las

Tabla 67-6 Medicación para reanimación y arritmias pediátricas

MEDICACIÓN	DOSIS	COMENTARIOS
Adenosina	0,1 mg/kg (máximo de 6 mg) Repetir: 0,2 mg/kg (máximo de 12 mg)	Monitorizar el ECG Bolo i.v./i.o. rápido
Adrenalina	0,01 mg/kg (0,1 ml/kg 1:10.000) i.v./i.o. 0,1 mg/kg (0,1 ml/kg 1:1.000) TE* Dosis máxima: 1 mg i.v./i.o.; 10 mg TE	Se puede repetir cada 3-5 minutos
Amiodarona	5 mg/kg i.v./i.o.; repetir hasta 15 mg/kg Máximo: 300 mg	Monitorizar el ECG y la presión arterial Ajustar la velocidad de la administración a la urgencia (administración más lenta cuando hay ritmo de perfusión) Utilizar con precaución cuando se administra con otros fármacos que prolongan el intervalo QT (considerar una consulta con expertos)
Atropina	0,02 mg/kg i.v./i.o. 0,03 mg/kg TE* Repetir una vez según necesidad Dosis mínima: 0,1 mg Dosis única mínima: Niños, 0,5 mg Adolescentes, 1 mg	Pueden usarse dosis más altas en la intoxicación por organofosforados
Bicarbonato sódico	1 mEq/kg/dosis i.v./i.o. lentamente	Después de una ventilación adecuada
Cloruro cálcico (10%)	20 mg/kg i.v./i.o. (0,2 ml/kg)	Lentamente Dosis de adulto: 5-10 ml
Glucosa	0,5-1 g/kg i.v./i.o.	Suero glucosado al 10%: 5-10 ml/kg Suero glucosado al 25%: 2-4 ml/kg Suero glucosado al 50%: 1-2 ml/kg
Lidocaína	Bolo: 1 mg/kg i.v./i.o. Dosis máxima: 100 mg Infusión: 20-50 μg/kg/minuto TE*: 2-3 mg	
Naloxona	<5 años o ≤20 kg: 0,1 mg/kg i.v./i.o./TE* ≥5 años o >20 kg: 2 mg i.v./i.o./TE*	Usar dosis más bajas para revertir la depresión respiratoria asociada a la administración terapéutica de opiáceos (1-15 μg/kg)
Procainamida	15 mg/kg i.v./i.o. en 30-60 minutos Dosis de adulto: infusión i.v. de 20 mg/min hasta una dosis máxima total de 17 mg/kg	Monitorizar el ECG y la presión arterial Utilizar con precaución cuando se administra con otros fármacos que prolongan el intervalo QT (considerar una consulta con expertos)
Sulfato de magnesio	25-50 mg/kg i.v./i.o. en 10-20 minutos; más rápido en *torsades de pointes* Dosis máxima: 2 g	

*Lavar con 5 ml de suero salino fisiológico y seguir con 5 ventilaciones.
ECG, electrocardiograma; i.o., intraóseo; i.v., intravenoso; TE, tubo endotraqueal.
Del ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association: 2005 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, Circulation *112:IV1–203, 2005.*

booksmedicos.org

Tabla 67-7 Medicación para mantener el gasto cardíaco y para la estabilización posterior a la reanimación*

MEDICACIÓN	INTERVALO DE DOSIS	COMENTARIO
Adrenalina	0,1-1 μg/kg/min i.v./i.o.	Inotrópico; cronotrópico; vasodilatador a dosis bajas; vasopresor a dosis mayores
Dobutamina	2-20 μg/kg/min i.v./i.o.	Inotrópico; vasodilatador
Dopamina	2-20 μg/kg/min i.v./i.o. en dosis bajas; vasopresor a dosis mayores	Inotrópico; cronotrópico; vasodilatador renal y esplácnico
Inamrinona	0,75-1 mg/kg i.v./i.o. en 5 minutos; puede repetirse 2 veces; a continuación: 2-20 μg/kg/min	Inodilatador
Milrinona	50-75 μg/kg i.v./i.o. en 10-60 minutos, luego 0,5-0,75 μg/kg/min	Inodilatador
Nitroprusiato sódico	1-8 μg/kg/min	Vasodilatador; preparar sólo en suero glucosado al 5%
Noradrenalina	0,1-2 μg/kg/min	Inotrópico; vasopresor

*Fórmula alternativa para calcular una infusión: ritmo de infusión (ml/hora) = [peso (kg) × dosis (μg/kg/min) × 60 (min/h)]/concentración μg/ml).
i.o., intraóseo; i.v., intravenoso.
Del ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association: 2005 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, Circulation *112:IV1–203, 2005.*

extremidades superiores, la vena mediana antecubital, localizada en la fosa antecubital, suele ser la más grande y la más sencilla de canalizar (fig. 67-19). Muchas venas del dorso de la mano también son idóneas para su canalización, ya que suelen ser grandes y se localizan fácilmente sobre la superficie plana del dorso de la mano, y su canalización se tolera bien. La vena cefálica suele canalizarse en la muñeca, a lo largo del antebrazo o a la altura del codo. La vena mediana del antebrazo también puede canalizarse, ya que discurre sobre una superficie plana del antebrazo. En la extremidad inferior, la vena safena mayor, situada inmediatamente por delante del maléolo interno, está fácilmente accesible en la mayoría de los pacientes. El dorso del pie suele tener una vena grande en la línea media, cruzando la articulación del tobillo, pero resulta complicado mantener los catéteres en dicha localización porque la dorsiflexión del pie suele desplazarlos. Es preferible utilizar una segunda vena grande en la cara externa del pie, que discurre en un plano horizontal, situada habitualmente entre 1 y 2 cm dorsal al borde inferior del pie (fig. 67-20). Las venas del cuero cabelludo más notables son la temporal superficial (inmediatamente por delante de la oreja) y la auricular posterior (justo por detrás de la oreja).

Las venas más grandes y profundas pueden proporcionar un acceso más fiable y de mayor calibre para la administración de fármacos, soluciones nutritivas y para la extracción de muestras sanguíneas que las vías periféricas. Pueden canalizarse percutáneamente o mediante su exposición quirúrgica. En los lactantes y los niños pequeños la vena femoral suele ser la de acceso y canalización más sencillos, pero también se pueden usar la yugular interna y la subclavia (figs. 67-21 y 67-22). Dada su proximidad al nervio mediano, la vena braquial no suele recomendarse para su canalización.

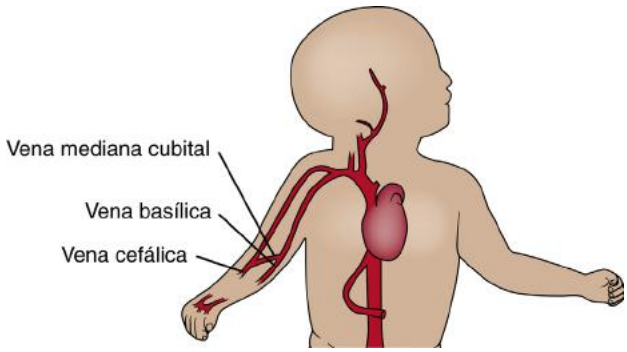

Figura 67-19 Venas de la extremidad superior. *(De Roberts JR, Hedges JR, editores:* Clinical procedures in emergency medicine, *4.ª ed., Filadelfia, 2004, Saunders.)*

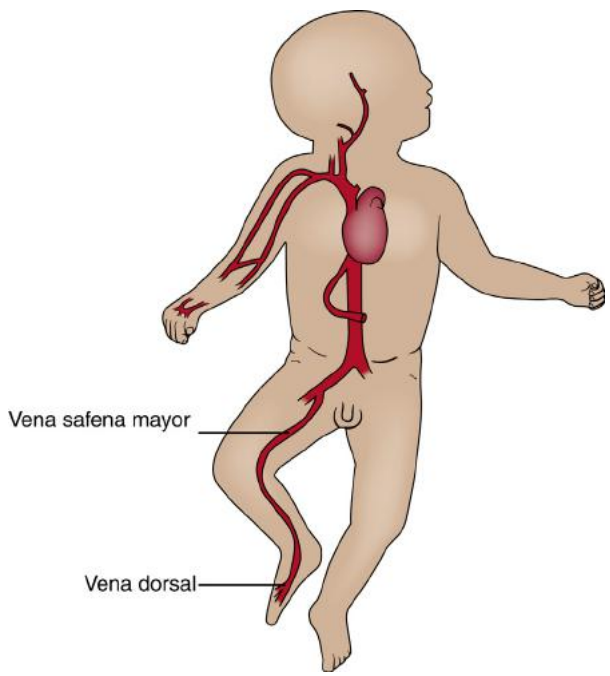

Figura 67-20 Venas de la extremidad inferior. *(De Roberts JR., Hedges JR., editores:* Clinical procedures in emergency medicine, *4.ª ed., Filadelfia, 2004, Saunders.)*

Acceso intraóseo

Las agujas intraóseas (i.o.), para acceder a los plexos venosos intramedulares, son agujas especiales, rígidas y de gran calibre, similares a las que se utilizan para la aspiración de médula ósea. La canalización i.o. se recomienda en los pacientes en los que el acceso i.v. resulta difícil o imposible, incluso en niños mayores. Si no se consigue un acceso venoso en 1 minuto en un niño en parada cardiopulmonar, debe colocarse una aguja i.o. en la parte anterior de la tibia (con cuidado de no atravesar la placa epifisaria). La aguja debería atravesar la capa anterior de hueso compacto, avanzando su punta hacia el interior esponjoso del hueso (fig. 67-23). Existen equipos de canalización i.o. que a menudo contienen dispositivos mecánicos tipo taladro que obvian las complicaciones de la colocación de la aguja asociadas a la colocación manual. Cualquier medicación, hemoderivado o líquido puede administrarse por esta vía, incluyendo todo lo que se administra en las reanimaciones de urgencia. Las complicaciones son infrecuentes, pero incluyen osteomielitis en los casos de infusiones prolongadas y fracturas tibiales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

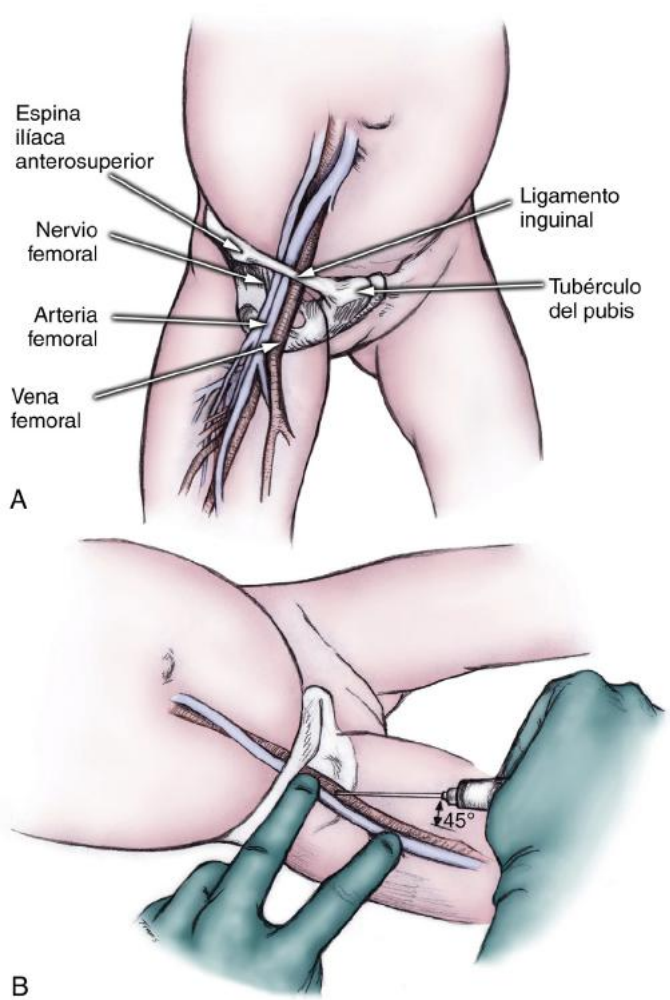

Figura 67-21 Abordaje de la vena femoral. Se debe recordar la regla nemotécnica NAVEL para nervio, arteria, vena, espacio vacío y linfáticos. *(De Putigna F, Solenberger R:* Central venous acces. http://emedicine.medscape.com/article/940865-overview.*)*

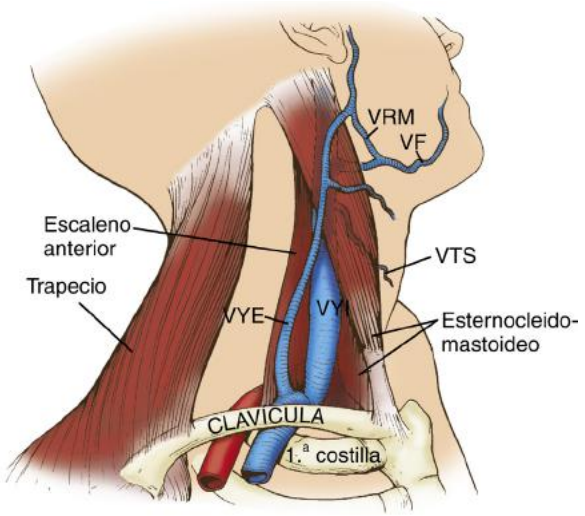

Figura 67-22 Venas yugulares interna y externa. VF, vena facial; VRM, vena retromandibular; VTS, vena tiroidea superior; VYE, vena yugular externa; VYI, vena yugular interna. Los dos vientres del músculo esternocleidomastoideo están indicados por las *líneas. (De Mathers LW, Smith DW, Frankel L: Anatomic considerations in placement of central venous catheters,* Clin Anat *5:89, 1992. Reimpresa con autorización de Wiley-Liss.)*

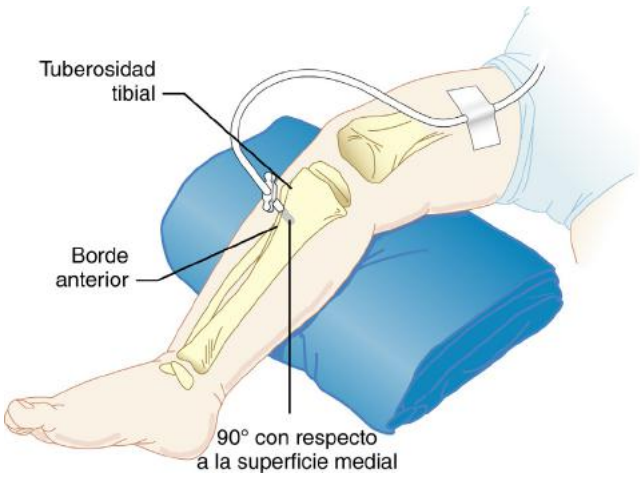

Figura 67-23 Técnica de canalización intraósea. *(De Zwass MS, Gregory GA: Pediatric and neonatal intensive care. En Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA y cols., editores:* Miller's anesthesia, *7.ª ed., Filadelfia, 2009, Churchill Livingstone, fig. 84-1.)*

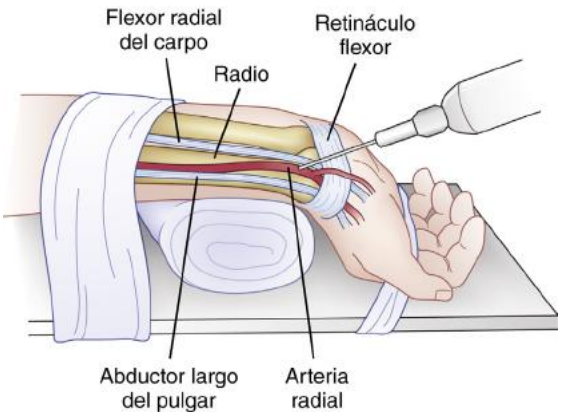

Figura 67-24 Anatomía y canalización de la arteria radial.

Acceso arterial

El acceso arterial se recomienda cuando los profesionales necesitan obtener muestras frecuentes de sangre, sobre todo para valorar la adecuación de la oxigenación, la ventilación o el equilibrio acidobásico y para la monitorización continua de la PA. La arteria que se canaliza con más frecuencia es la radial, que discurre en la cara anteroexterna de la muñeca, inmediatamente por dentro de la apófisis estiloides del radio (fig. 67-24). La arteria cubital, situada inmediatamente lateral al tendón del flexor cubital del carpo, se utiliza con menos frecuencia debido a su proximidad al nervio cubital. En las extremidades inferiores, y en particular en los recién nacidos y los lactantes, están la arteria dorsal del pie, en el dorso del pie entre los tendones del tibial anterior y el extensor del dedo gordo, y la arteria tibial posterior, por detrás del maléolo interno. Los catéteres arteriales necesitan un cuidado especial para su inserción y su conservación posterior, porque el flujo sanguíneo a los tejidos puede comprometerse y el punto de entrada puede sangrar profusamente si se sale el catéter.

PROCEDIMIENTOS DE URGENCIA NO VASCULARES

Toracocentesis y colocación de un tubo de tórax

La *toracocentesis* consiste en la colocación de una aguja o un catéter en el interior del espacio pleural para evacuar líquido, sangre o aire. La mayoría de las inserciones se realiza en uno de los espacios intercostales situados entre la cuarta y la novena costilla, en el plano de la línea axilar media. Tras una anestesia/sedación sistémica y local adecuadas, en función de las necesidades clínicas, se practica una incisión cutánea

booksmedicos.org

y se disecan los planos tisulares a través de la pared torácica empleando técnicas de disección roma. La aguja (y más tarde el tubo de tórax) que accede al interior del espacio pleural debe atravesar el espacio intercostal, pasando por encima del borde superior de la costilla inferior, ya que hay vasos grandes a lo largo del borde inferior de la costilla. Lo ideal sería que el tubo de tórax se localizase anterior en el espacio pleural para la acumulación de aire, y posterior para la acumulación de líquido. Debe realizarse una radiografía de tórax para verificar la colocación del tubo y la evacuación del espacio pleural.

Pericardiocentesis

Cuando se acumula líquido, sangre o gas en el saco pericárdico existe el peligro de que el corazón se comprima y no sea capaz de llenarse y vaciarse con volúmenes de sangre normales, con lo que disminuye el gasto cardíaco. Los signos principales de dicho derrame pericárdico restrictivo son taquicardia, hipotensión y disminución de la saturación de oxígeno. La pericardiocentesis consiste en la aspiración, mediante una aguja, del saco pericárdico, a menudo seguida de la colocación de un catéter para su drenaje continuo. Al igual que en la toracocentesis, debe obtenerse una radiografía de tórax para confirmar la localización del catéter y para evaluar la presencia de cualquier complicación, como neumotórax o hemotórax.

CUIDADOS TRAS LA REANIMACIÓN

Después de una reanimación satisfactoria resulta esencial vigilar al niño de cerca en una unidad de cuidados intensivos en la que puedan someterse a valoraciones continuas multiorgánicas y recibir el soporte necesario. Para que esta asistencia tras la reanimación sea óptima es preciso seguir apoyando la función de los sistemas respiratorio y cardiovascular en función de las necesidades e identificar y tratar disfunciones de otros sistemas que puedan haber contribuido o dado lugar a la inestabilidad cardiopulmonar del niño. Debe contar además con servicios de apoyo para los padres, hermanos, familiares y amigos.

La hipotermia inducida (32-34 °C durante aproximadamente 48 horas) puede mejorar la supervivencia y la función neurológica en los supervivientes adultos y pediátricos de una RCP. Es un tratamiento controvertido cuyos beneficios no se han demostrado completamente en los adultos comatosos que han sobrevivido a una parada cardíaca. *Además, debe evitarse la hipertermia*. La encefalopatía hipóxico-isquémica, con el desarrollo posterior de convulsiones, deterioro intelectual y espasticidad, es una complicación grave de la parada cardíaca. *Asimismo, deben evitarse la hiperglucemia y la hipoglucemia*.

El tratamiento después de la reanimación consta generalmente de dos fases, de un modo similar al tratamiento reanimador de urgencia inicial. En primer lugar, hay que valorar la vía aérea y la respiración del niño, suministrándole la oxigenación y la ventilación que precise. Si el niño presenta una insuficiencia respiratoria mantenida y ha recibido apoyo ventilatorio mediante un dispositivo de bolsa-válvula-mascarilla hasta ese momento, habrá que pensar en la necesidad de intubarle. Una vez intubado, se instaura la ventilación mecánica y se valora la respiración mediante una radiografía de tórax y determinaciones de gasometría y otros datos de laboratorio. Habrá que valorar el sistema circulatorio y proporcionar las medidas de apoyo necesarias. La monitorización continua de la PA puede ayudar a determinar la necesidad de medicación inotrópica o cronotrópica y la respuesta a ella (v. tabla 67-7). Una vez solucionados los aspectos de los apartados ABC puede avanzarse hacia las valoraciones del resto de sistemas. Debe usarse una estrategia sistemática con una exploración física completa y un estudio analítico para poner de relieve la función de los sistemas respiratorio, cardiovascular, neurológico, gastrointestinal, renal y hematológico del niño.

La comunicación con la familia es un elemento esencial del tratamiento tras la reanimación. El *médico de mayor rango disponible* debe ser el encargado de comunicar a la familia, de forma resumida pero detallada, los elementos de la reanimación realizada, el estado del niño, las preocupaciones médicas futuras, las incertidumbres u otros temas. Este médico debe estar disponible para responder las dudas de la familia, aclarar la información y prestar consuelo. Habrá que contactar con otros profesionales sanitarios, como los asistentes sociales y los capellanes, según los deseos de la familia, para prestarles un apoyo y un consuelo adicionales. En los casos en los que continúa la reanimación y es de prever que el niño no sobreviva, la Academia Americana de Pediatría recomienda que el médico haga todo lo posible por contar con la presencia de la familia a la cabecera de la cama, si es su deseo. La presencia de la familia durante la RCP u otros intentos de reanimación urgentes, aunque el niño fallezca, se asocia a una experiencia médica más positiva que si los familiares se ven excluidos. En los casos en los que el niño se encuentra en una situación crítica, pero estable, la familia debe ser llevada a la cabecera de la cama en cuanto el equipo médico lo estime seguro y conveniente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **68**

Urgencias y estabilización neurológica

Patrick M. Kochanek y Michael J. Bell

FUNDAMENTOS DE LOS CUIDADOS CRÍTICOS NEUROLÓGICOS

El cerebro tiene demandas metabólicas altas, que aumentan más durante el crecimiento y el desarrollo. La preservación del aporte de nutrientes al cerebro constituye la piedra angular del tratamiento de los niños con lesiones cerebrales en evolución. La *dinámica intracraneal* describe la física de las interacciones del contenido intracraneal (parénquima cerebral, sangre [arterial, venosa, capilar] y el líquido cefalorraquídeo [LCR]). Normalmente, el parénquima cerebral constituye hasta el 85% del contenido de la bóveda craneal, y el 15% restante se divide entre el LCR y la sangre. El cerebro se aloja en el interior de una bóveda craneal relativamente rígida cuya distensibilidad disminuye con la edad, a medida que los centros de osificación craneales van sustituyendo gradualmente el cartílago por hueso. La **presión intracraneal (PIC)** depende del volumen de sus componentes y de la distensibilidad ósea. La **presión de perfusión** del cerebro (presión de perfusión cerebral [PPC]), en la mayoría de los casos, es igual a la presión de la sangre que accede al cráneo (presión arterial media [PAM]) menos la PIC.

Los incrementos en el volumen intracraneal pueden deberse a inflamación, masas o aumentos en los volúmenes de sangre y LCR. A medida que aumentan dichos volúmenes los mecanismos compensadores disminuyen la PIC: 1) disminuyendo el volumen de LCR (el LCR se desplaza hacia el canal medular o se absorbe por las vellosidades aracnoideas), 2) disminuyendo el volumen sanguíneo cerebral (aumenta el retorno venoso al tórax) y 3) aumentando el volumen craneal (las suturas se expanden patológicamente o se remodela el hueso). Una vez agotados los mecanismos compensadores (el incremento en el volumen craneal es demasiado grande), pequeños incrementos en el volumen dan lugar a aumentos notables de la PIC o a hipertensión intracraneal (fig. 68-1). Si la PIC sigue aumentando, puede producirse isquemia cerebral cuando disminuye la PPC. Los incrementos adicionales en la PIC pueden, a la larga, desplazar el cerebro en dirección caudal, hacia el agujero mayor, en un proceso denominado **herniación cerebral,** que puede adquirir un carácter irreversible y dar lugar a una discapacidad grave o incluso a la muerte; en la figura 68-2 se muestran otros lugares de herniación cerebral.

Las células cerebrales necesitan oxígeno y glucosa para funcionar con normalidad, y dichos nutrientes deben ser aportados de forma continua por el flujo sanguíneo cerebral (FSC). Normalmente, el FSC es constante dentro de un amplio intervalo de presiones arteriales (presión arterial de autorregulación del FSC) a través de acciones que se producen principalmente en el interior de las arteriolas cerebrales. Éstas se encuentran dilatadas al máximo en las presiones más bajas y muestran su constricción máxima a las presiones más altas, de modo que el FSC no varía durante las fluctuaciones normales (fig. 68-3). El equilibrio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric Emergency Medicine, American Academy of Pediatrics Section on Cardiology, Cardiac Surgery, Markenson D: Ventricular fibrillation and the use of automated external defibrillators on children, *Pediatrics* 120:1159-1161, 2007.

American Heart Association: American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: pediatric advanced life support, *Pediatrics* 117:e1005-e1028, 2006.

Arrich J, Holzer M, Havel C, et al: Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation (review), *Cochrane Database Syst Rev*(9):CD004128, 2012.

Bae K, Shin S, Ro Y, et al. The effect of mild therapeutic hypothermia on good neurologic recovery after out-of-hospital arrest according to location of return of spontaneous circulation; a nationwide observational study, Resuscitation 2015. http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.01.024.

Berg MD, Schexnayder SM, Chameides L, et al: Pediatric basic life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care, *Pediatrics* 126:e1345-e1360, 2010.

Carcillo JA, Kuch BA, Han YY, et al: Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians, *Pediatrics* 124:500-508, 2009.

Doherty DR, Parshuram CS, Gaboury I, et al: Hypothermia therapy after pediatric cardiac arrest, *Circulation* 119:1492-1500, 2009.

Dumas F, Rea T, Fahrenbruch C, et al: Chest compression alone cardiopulmonary resuscitation is associated with better long-term survival compared with standard cardiopulmonary resuscitation, *Circulation* 127:435-441, 2013.

Eelco FM, Wijdicks MD, Kramer AA, et al: Comparison of the full outline of unresponsiveness score and the Glasgow coma scale in predicting mortality in critically ill patients, *Crit Care Med* 43:439-444, 2015.

Hegenbarth MA: American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Preparing for pediatric emergencies: drugs to consider, *Pediatrics* 121:433-443, 2008.

Horton MA, Beamer C: Powered intraosseous insertion provides safe and effective vascular access for pediatric emergency patients, *Pediatr Emerg Care* 24:347-350, 2008.

Jabre P, Belpomme V, Azoulay E, et al: Family presence during cardiopulmonary resuscitation, *N Engl J Med* 368:1008-1018, 2013.

Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, et al: Pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, *Pediatrics* 126:e1361-e1399, 2010.

Kleinman ME, de Caen AR, Chameides L, et al: Pediatric basic and advanced life support: 2010 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations, *Pediatrics* 126:e1261-e1318, 2010.

Lopez-Herce J, Alvarez AC: Bystander CPR for paediatric out-of-hospital cardiac arrest, *Lancet* 375:1321-1322, 2010.

Markenson D, Pyles L, Neish S, et al: Ventricular fibrillation and use of automated external defibrillators on children, *Pediatrics* 120:e1368-e1379, 2007.

Matos RI, Watson S, Nadkarni VM, et al: Duration of cardiopulmonary resuscitation and illness category impact survival and neurologic outcomes for in-hospital pediatric cardiac arrests, *Circulation* 127:442-451, 2013.

McNally B, Robb R, Mehta M, et al: Out-of-hospital cardiac arrest surveillance–cardiac arrest registry to enhance survival (CARES). United States, October 1, 2005-December 31, 2010, *MMWR* 60:1-19, 2011.

The Medical Letter: Intraosseous infusion for rapid vascular access, *Med Lett Drugs Ther* 54:50, 2012.

Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, et al: Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest, *JAMA* 310:270-279, 2013.

Mentzelopoulos SD, Zakynthinos SG, Tzoufi M, et al: Vasopressin, epinephrine, and corticosteroids for in-hospital cardiac arrest, *Arch Intern Med* 169:15-24, 2009.

Morley P: New international guidelines on resuscitation, *BMJ* 341:902, 2010.

Nagele P: Augmented CPR: rescue after the ResQ trial, *Lancet* 377:276-277, 2011.

Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al: Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest, *N Engl J Med* 369:2197-2206, 2013.

Nolan JP, Soar J, Perkins GD: Cardiopulmonary resuscitation, *BMJ* 345:e6122, 2012.

Ogawa T, Akahane M, Koike S, et al: Outcomes of chest compression only CPR versus conventional CPR conducted by lay people in patients with out of hospital cardiopulmonary arrest witnessed by bystanders: nationwide population based observational study, *BMJ* 342:321, 2011.

Padman R, Lawless ST, Kettrick RG: Noninvasive ventilation via bilevel positive airway pressure support in pediatric practice, *Crit Care Med* 26:169-173, 1998.

Perkins GD, Nolan JP: Early adrenaline for cardiac arrest, *BMJ* 348:7, 2014.

Rea TD, Fahrenbruch C, Calley L, et al: CPR with chest compression alone or with rescue breathing, *N Engl J Med* 363(5):423-432, 2010.

Rittenberger JC, Callaway CW: Temperature management and modern post-cardiac arrest care, *N Engl J Med* 369:2262-2264, 2013.

Robinson SM, Mackenzie-Ross S, Campbell Hewson GL, et al: Psychological effect of witnessed resuscitation on bereaved relatives, *Lancet* 352:614-617, 1998.

Samson RA, Berg RA, Bingham R, et al: Use of automated external defibrillators for children: an update: an advisory statement from the Pediatric Advanced Life Support Task Force, International Liaison Committee on Resuscitation, *Circulation* 107:3250-3255, 2003.

Scholefield BR, Perkins GD, Duncan HP, et al: Should children who have a cardiac arrest be treated with therapeutic hypothermia? *BMJ* 348:36-37, 2014.

Sharek PJ, Parast LM, Leong K, et al: Effect of a rapid response team on hospital-wide mortality and code rates outside the ICU in a children's hospital, *JAMA* 298:2267-2274, 2007.

Vilke GM, Smith AM, Ray LU, et al: Airway obstruction in children aged less than 5 years: the prehospital experience, *Prehosp Emerg Care* 8:196-199, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

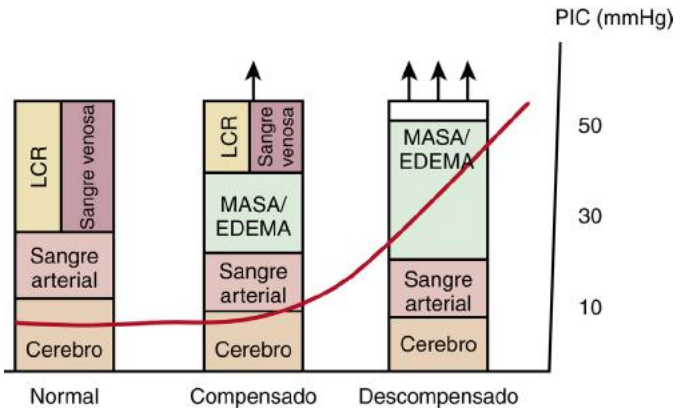

Figura 68-1 La doctrina de Munro-Kellie describe la dinámica intracraneal en el contexto de una masa en expansión (p. ej., hemorragia, tumor) o de edema cerebral. En un estado normal, el parénquima cerebral, la presión arterial, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la sangre venosa ocupan la bóveda craneal a una presión baja, generalmente inferior a 10 mmHg. Cuando hay una masa en expansión o edema cerebral, inicialmente hay un estado compensado como consecuencia de la disminución del volumen del LCR y de la sangre venosa, de modo que la presión intracraneal (PIC) permanece baja. No obstante, la expansión adicional de la lesión da lugar a un estado de descompensación cuando se agotan los mecanismos compensadores, de modo que aumenta la PIC. Véanse los detalles en el texto.

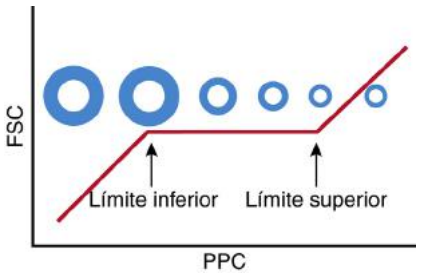

Figura 68-3 Esquema de la relación entre el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la presión de perfusión cerebral (PPC). También se muestra el diámetro de la arteriola cerebral representativa en el centro del eje y para comprender mejor la respuesta vascular a lo largo de los valores de la PPC que subyace en la presión arterial de autorregulación del FSC. La PPC se define generalmente como la presión arterial media (PAM) menos la presión intracraneal (PIC). A valores de PIC normales esto representa generalmente la PAM. Así pues, en condiciones normales, el FSC se mantiene constante entre los límites inferior y superior de la autorregulación; en los adultos normales estos valores se acercan a los 50 y 150 mmHg, respectivamente. En los niños, es probable que el límite superior de la autorregulación sea proporcionalmente más bajo que el valor del adulto con respecto a la PAM normal para la edad. Sin embargo, según el estudio de Vavilala y cols. (2003), los valores del límite inferior son sorprendentemente más bajos y similares en los lactantes y en los niños mayores. Así pues, los lactantes y los niños pequeños pueden tener menos reserva para una PPC adecuada. Véanse los detalles en el texto.

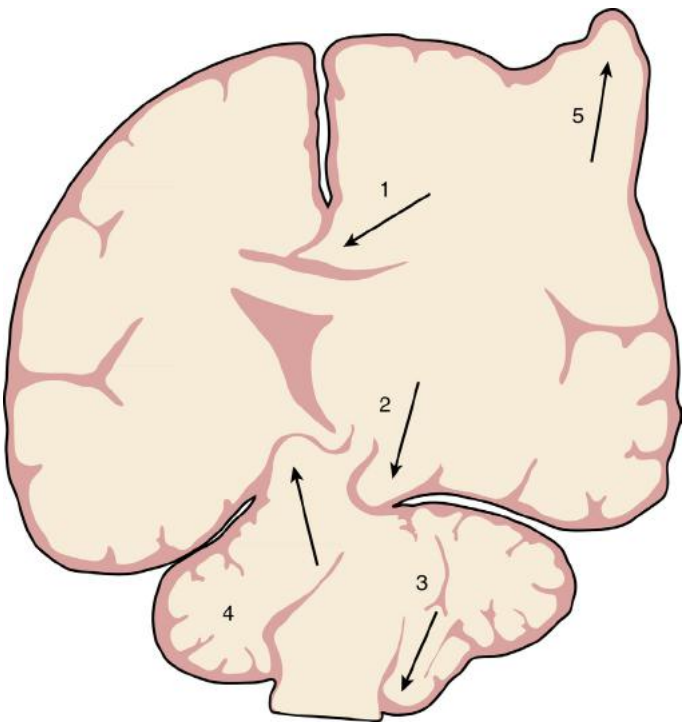

Figura 68-2 Diferentes formas de herniación cerebral. *1*, Circunvolución cingular. *2*, Circunvolución uncal. *3*, Amígdala cerebelosa. *4*, Cerebelosa ascendente. *5*, Transcraneal. *(De Fishman RA:* Cerebrospinal fluid in Diseases of the nervous system. *Filadelfia, 1980, Saunders).*

acidobásico del LCR (reflejado a menudo por cambios agudos en la $Paco_2$), la temperatura corporal/cerebral, la utilización de glucosa y otros mediadores vasoactivos (p. ej., adenosina, óxido nítrico) también pueden afectar a la vasculatura cerebral.

Es de suma utilidad comprender estos conceptos para prevenir las lesiones cerebrales secundarias. Los incrementos en el pH del LCR que se producen por una hiperventilación inadvertida (disminución de la $Paco_2$) pueden dar lugar a isquemia cerebral. Los incrementos en las demandas metabólicas cerebrales producidos por la hipertermia pueden dañar regiones cerebrales vulnerables tras la lesión. La hipoglucemia puede provocar la muerte neuronal cuando fracasa la compensación del LCR. Las convulsiones prolongadas pueden conducir a lesiones permanentes si la hipoxemia se debe a la pérdida de control de la vía aérea.

Uno de los componentes fundamentales del tratamiento de los niños con lesiones neurológicas agudas es la reevaluación detallada y constante del paciente. Entre los instrumentos más valiosos para llevar a cabo las valoraciones seriadas y objetivas del estado neurológico está la escala de coma de Glasgow (GCS) (v. tabla 67-3 en el cap. 67). Originalmente se elaboró para valorar el nivel de consciencia después de un traumatismo craneoencefálico (TCE) en los adultos, pero también se ha comprobado su utilidad en pediatría. Se han planteado modificaciones de la GCS en niños que no saben hablar y existen variantes para lactantes y niños que empiezan a andar (v. tabla 67-3 en el cap. 67). Las valoraciones seriadas de la puntuación de la GCS, junto con una exploración neurológica dirigida, son de un valor incalculable para detectar las lesiones antes de que se produzca un daño permanente en el cerebro vulnerable.

La puntuación del perfil completo de ausencia de respuesta a estímulos (FOUR, *full outline of unresponsiveness*) (tabla 68-1) es una modificación de la GCS en la que se elimina la respuesta verbal, pero se añaden dos valoraciones funcionales del tronco encefálico (reflejos pupilar, corneal y tusígeno y patrones respiratorios).

El dispositivo de monitorización mejor estudiado en la práctica clínica es el **monitor de PIC.** La monitorización se lleva a cabo mediante un catéter insertado en el ventrículo cerebral (drenaje ventricular externalizado) o en el parénquima cerebral (transductor parenquimatoso). Las terapias basadas en la PIC constituyen el estándar asistencial en los TCE y se aplican en otros cuadros como la hemorragia intracraneal, el síndrome de Reye, y en ciertos casos de encefalopatía, meningitis y encefalitis. Otros dispositivos que se han estudiado son los catéteres que miden la presión tisular de O_2 cerebral ($Ptio_2$), sondas externas que valoran de forma no invasiva la oxigenación cerebral mediante la absorción de luz infrarroja (espectroscopia cuasi infrarroja [NIRS]), monitores de la actividad eléctrica cerebral (electroencefalografía [EEG] continua o potenciales somatosensitivos, visuales o auditivos provocados) y monitores del FSC (Doppler transcraneal, TC de xenón, RM de perfusión o sondas tisulares). En las guías vigentes sobre TCE, la monitorización de la presión tisular de O_2 cerebral recibió un apoyo de nivel III, y por tanto debería tenerse en cuenta.

booksmedicos.org

Tabla 68-1 Puntuaciones de coma de uso más frecuente

ESCALA DE COMA DE GLASGOW

Apertura de ojos
1 = no abre los ojos
2 = abre los ojos en respuesta a estímulos dolorosos
3 = abre los ojos en respuesta a órdenes verbales
4 = abre los ojos espontáneamente

Comunicación verbal
1 = no articula sonidos
2 = articula sonidos incomprensibles
3 = pronuncia palabras inapropiadas
4 = confuso y desorientado
5 = habla con normalidad y está orientado

Respuesta motora (mejor)
1 = ausencia de movimientos
2 = extensión ante estímulos dolorosos
3 = flexión anormal ante estímulos dolorosos
4 = flexión/retirada ante estímulos dolorosos
5 = localiza los estímulos dolorosos
6 = obedece órdenes

PERFIL COMPLETO DE AUSENCIA DE RESPUESTA A ESTÍMULOS (FOUR)

Respuesta ocular
4 = párpados abiertos, los abre ante una orden, sigue la mirada y parpadea
3 = párpados abiertos pero no sigue con la mirada
2 = párpados cerrados pero los abre ante un ruido intenso
1 = párpados cerrados pero los abre ante un estímulo doloroso
0 = párpados que permanecen cerrados ante un estímulo doloroso

Respuesta motora
4 = pulgares hacia arriba, puño en alto o signo de la paz
3 = localizada ante un estímulo doloroso
2 = respuesta de flexión ante un estímulo doloroso
1 = respuesta de extensión ante un estímulo doloroso
0 = ausencia de respuesta ante un estímulo doloroso o status mioclónico generalizado

Reflejos del tronco encefálico
4 = reflejos pupilares y corneales presentes
3 = una pupila ancha y fija
2 = reflejos pupilares o corneales ausentes
1 = reflejos pupilares y corneales ausentes
0 = ausencia de reflejo pupilar, corneal o tusígeno

Respiración
4 = no intubado, patrón respiratorio regular
3 = no intubado, patrón respiratorio de Cheyne-Stokes
2 = no intubado, respiración irregular
1 = respiración por encima de la frecuencia ventilatoria
0 = respiración a la frecuencia ventilatoria o apnea

De Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, Wijdicks EFM: Diagnosis of reversible causes of coma. Lancet 384:2064-2076, 2014.

TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS

Etiología

Los mecanismos de los TCE incluyen los accidentes en vehículos a motor, las caídas, las agresiones y los traumatismos craneales por malos tratos. La mayoría de los TCE en los niños son traumatismos craneales cerrados.

Epidemiología

Los TCE constituyen uno de los problemas de salud pública pediátricos más importantes, ya que anualmente se producen por este motivo en EE.UU. unos 37.000 casos, de los que mueren unos 7.000 niños.

Anatomía patológica

Pueden producirse hemorragias intracraneales epidurales, subdurales y parenquimatosas. También son frecuentes las lesiones de la sustancia gris y la sustancia blanca, que consisten en contusiones cerebrales, edema cerebral difuso, lesiones axonales y lesiones del cerebelo y del tronco del encéfalo. Los pacientes con TCE graves muestran a menudo múltiples hallazgos; es frecuente el edema cerebral difuso potencialmente diferido.

Patogenia

Los TCE dan lugar a lesiones primarias y secundarias. Las lesiones primarias por el impacto producen una desestructuración tisular irreversible. En contraste, el objetivo del tratamiento intensivo neurológico está en los dos tipos de lesiones secundarias que se pueden producir. En primer lugar, algunos de los daños finales observados en el cerebro lesionado evolucionan a lo largo de horas o días, y los mecanismos implicados subyacentes (edema, apoptosis y axotomía secundaria) son las dianas terapéuticas. En segundo lugar, el cerebro lesionado es vulnerable a agresiones adicionales, ya que la lesión desorganiza los mecanismos de defensa autorreguladores normales; la desestructuración de la autorregulación del FSC puede dar lugar a isquemia por hipotensión, que de otro modo sería bien tolerada por un cerebro sano.

Manifestaciones clínicas

El rasgo distintivo del **TCE grave** es el coma **(puntuación de la GCS 3-8).** A menudo, el coma se aprecia inmediatamente después del traumatismo y se mantiene. En algunas ocasiones, como en el caso del hematoma epidural, el niño puede estar inicialmente alerta y deteriorarse al cabo de unas horas. Un cuadro similar puede verse en los niños con edema difuso, donde se ha descrito un escenario conocido como *período lúcido seguido del fallecimiento*. Los médicos no deben confiarse infravalorando el posible deterioro de un niño con un TCE moderado **(puntuación de la GCS 9-12)** con una contusión significativa, ya que el edema progresivo puede dar lugar a complicaciones devastadoras. En el niño comatoso con un TCE grave, la segunda manifestación clave es el desarrollo de hipertensión intracraneal. El desarrollo de hipertensión intracraneal con una herniación inminente, puede anunciarse por la aparición o el empeoramiento de cefalea, la disminución del nivel de consciencia, los cambios en las constantes vitales (hipertensión, bradicardia, respiraciones irregulares) y los signos de compresión del sexto par craneal (parálisis del recto externo) o del tercer par craneal (anisocoria [pupila dilatada], ptosis, mirada hacia abajo y hacia afuera por parálisis de músculo recto). El aumento de la PIC puede manejarse adecuadamente sólo con una monitorización continua de la PIC. El desarrollo del edema cerebral es progresivo. Un aumento importante de la PIC (>20 mmHg) puede aparecer después de un TCE grave, pero el valor máximo de la PIC suele verse, por lo general, en las 48-72 horas siguientes al mismo. La necesidad de control de la PIC puede persistir más de una semana. Unos pocos niños pueden presentar coma secundario a lesión axonal o del tronco del encéfalo sin aumento de la PIC. *Junto con el traumatismo craneoencefálico, resulta crucial identificar las lesiones potenciales de la columna vertebral cervical asociadas.*

Datos de laboratorio

Debe realizarse una TC craneal inmediatamente después de la reanimación y la estabilización cardiorrespiratoria (figs. 68-4 a 68-10). En algunos casos, la resonancia magnética puede ser diagnóstica (fig. 68-11). Por lo general, otros datos de laboratorio son normales en el TCE aislado, aunque en ocasiones se observa una coagulopatía o el desarrollo de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) o, más rara vez, un síndrome de pérdida de sal cerebral. En el contexto de un TCE con politraumatismo, otras lesiones pueden ser las responsables de las anomalías analíticas, por lo que a todos los pacientes con un TCE grave se les debe realizar un estudio completo (v. cap. 72).

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

En el TCE grave el diagnóstico suele ser obvio a partir de la historia y la presentación clínica. En ocasiones, la gravedad del TCE puede sobrevalorarse por el consumo simultáneo de alcohol o por una intoxicación farmacológica o de otro tipo. El diagnóstico de TCE puede ser problemático en el maltrato o después de un incidente anóxico, como un casi ahogamiento o la inhalación de humo.

Tratamiento

Los lactantes y los niños con TCE graves o moderados (puntuaciones de la GCS de 3-8 o 9-12, respectivamente) se deben monitorizar en la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

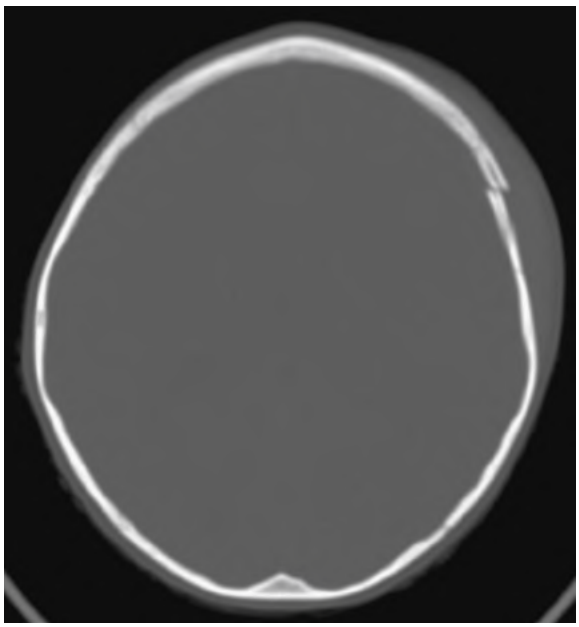

Figura 68-4 Fractura de cráneo levemente desplazada apreciable en la TC (visión de ventana ósea) en una niña de 4 años que se golpeó la cabeza con la acera.

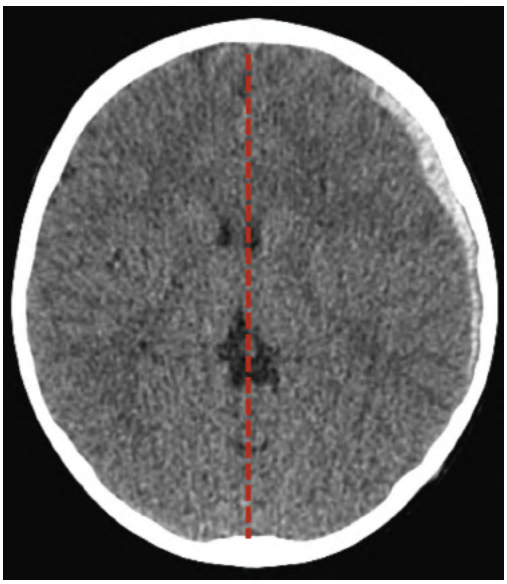

Figura 68-6 **Hematoma subdural izquierdo visible en una TC en un niño de 10 años después de un accidente de coche.** Obsérvese el borramiento del ventrículo lateral izquierdo y el desplazamiento de la línea media (la referencia de la línea media está señalada por la línea de puntos).

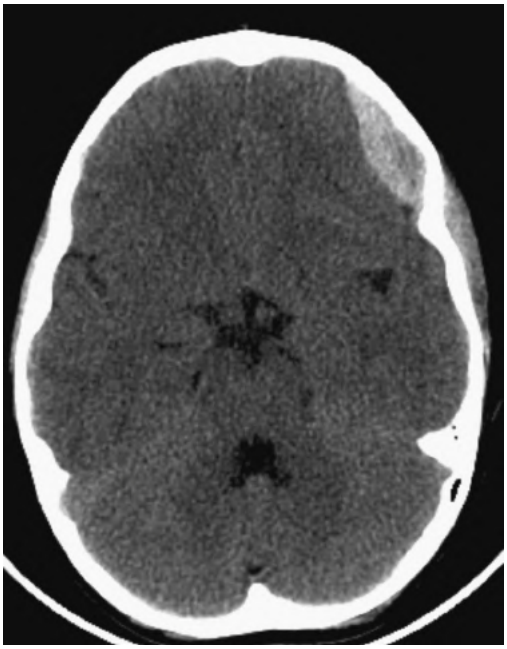

Figura 68-5 Hematoma epidural frontal izquierdo visible en una TC en un niño de 12 años que se cayó de la bicicleta sobre el asfalto.

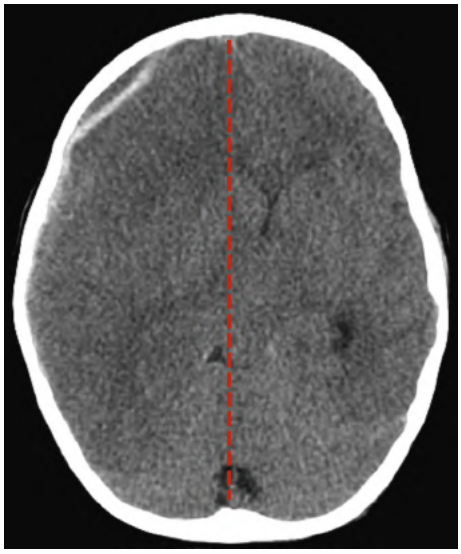

Figura 68-7 **Hematoma subdural frontal derecho hiperagudo visible en una TC en un niño de 5 años después de un accidente de coche.** Obsérvese que el aspecto hiperagudo del hematoma es oscuro en la TC en la etapa inmediatamente posterior al traumatismo. Obsérvese también que hay un desplazamiento notorio de la línea media del contenido intracraneal, ya que ambos ventrículos están desplazados hacia el lado izquierdo del cráneo.

unidad de cuidados intensivos (UCI). Se han publicado guías basadas en la evidencia para el manejo de los TCE graves (fig. 68-12). Esta estrategia terapéutica basada en el control de la PIC también es razonable para otros cuadros en los que ésta se monitoriza. El tratamiento corre a cargo de un equipo multidisciplinar de pediatras, neurocirujanos, intensivistas, cirujanos y rehabilitadores, y está dirigido a prevenir lesiones secundarias y a controlar la hipertensión intracraneal. La estabilización inicial de los lactantes y los niños con un TCE grave consiste en la intubación de secuencia rápida, adoptando las precauciones habituales para la columna, junto con el mantenimiento de una situación hemodinámica extracerebral normal, incluyendo valores normales de la gasometría (Pao_2, $Paco_2$), la PAM y la temperatura. La hipotensión puede tratarse con bolos de líquidos intravenosos (i.v.). El objetivo es conseguir un estado de euvolemia y los líquidos hipotónicos deben evitarse rigurosamente; el suero salino fisiológico es el líquido de elección. La monitorización de la presión venosa central (PVC) puede guiar la administración de vasopresores, evitando de este modo la sobrecarga de líquido y el empeoramiento del edema cerebral. Debe realizarse el estudio completo del paciente politraumatizado. Una vez estabilizado, debe llevarse a la sala de tomografía para descartar la necesidad de una intervención neuroquirúrgica de urgencia. En caso de que no sea preciso intervenir, se colocará un monitor de PIC para guiar el tratamiento de la hipertensión intracraneal. La valoración seriada del edema cerebral en la TC también puede servir de ayuda en la estrategia terapéutica.

booksmedicos.org

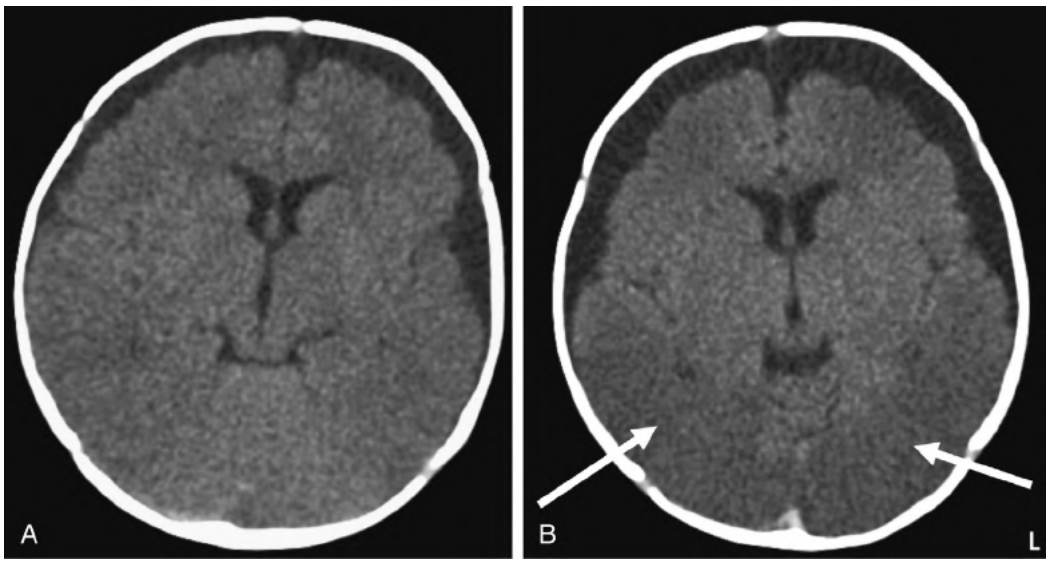

Figura 68-8 TC inicial *(A)* de un lactante de 3 meses que sufrió un traumatismo craneoencefálico por malos tratos en la que se aprecia un hematoma subdural crónico bilateral. Tres días después de la hospitalización *(B)* los hematomas subdurales tienen un tamaño ligeramente mayor, pero se aprecian infartos en las zonas posteriores del parénquima cerebral (v. *flechas*).

Figura 68-9 TC en un niño de 16 años que se cayó de su bicicleta en la que se aprecia una hemorragia intraparenquimatosa y un edema circundante significativo *(flecha)*.

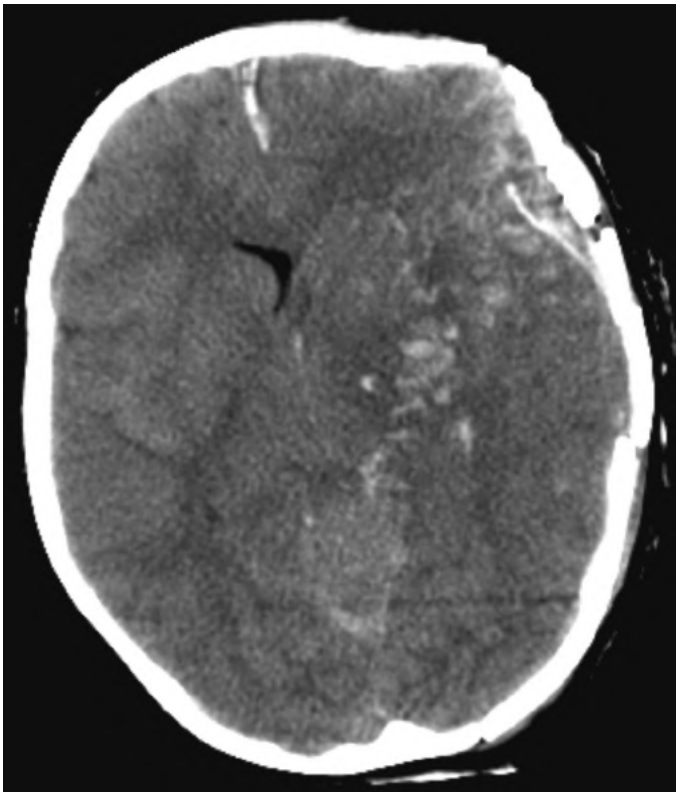

Figura 68-10 TC en un niño de 11 años que fue golpeado en la cabeza por un caballo en la que se aprecian varias fracturas conminutas del cráneo con fragmentos óseos en el interior del parénquima cerebral, áreas multifocales de hemorragia intraparenquimatosa y obliteración del ventrículo lateral izquierdo.

Durante la estabilización, o en cualquier momento durante el tratamiento, los pacientes pueden manifestar signos y síntomas de **herniación** cerebral (dilatación pupilar, hipertensión arterial sistémica, bradicardia y postura de descerebración en extensión). Como la herniación y sus consecuencias devastadoras pueden revertirse en ocasiones si se actúa con rapidez, debe tratarse como una urgencia médica mediante hiperventilación con una FIO_2 de 1, dosis de intubación de tiopental o pentobarbital y manitol (0,25-1,0 g/kg i.v.) o suero salino hipertónico (solución al 3%, 5-10 ml/kg i.v.).

La PIC debe mantenerse por debajo de 20 mmHg; la PPC en función de la edad es 50 mmHg en los niños de 2-6 años, 55 mmHg en niños de 7-10 años y 65 mmHg para los de 11-16 años. Las primeras medidas de tratamiento consisten en elevar el cabecero de la cama, garantizar la posición de la cabeza en la línea media, ventilación mecánica controlada

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

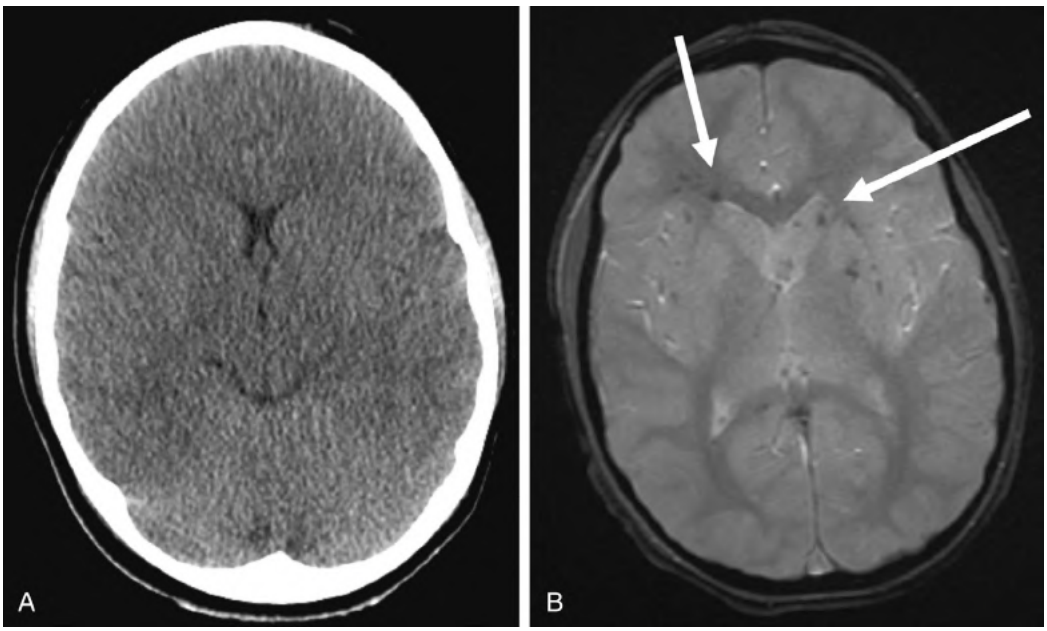

Figura 68-11 TC inicial en un niño de 6 años que fue atropellado por un coche mientras montaba en bicicleta; no se aprecian anomalías obvias (A). Sin embargo, en la RM inmediata se aprecian varias áreas de hemorragias puntiformes (brillos) compatibles con una lesión axonal difusa (***B,*** *flechas).*

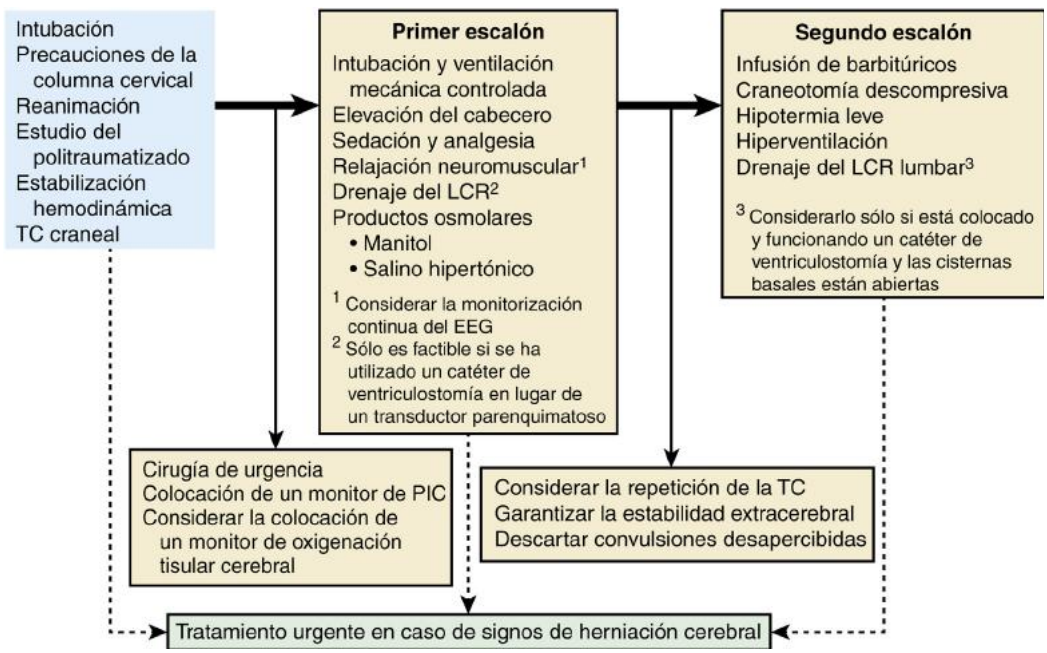

Figura 68-12 **Esquema de la estrategia de tratamiento de un niño con un traumatismo craneoencefálico (TCE) grave.** Está basado en las normas del año 2012 para el tratamiento del TCE grave, junto con algunas modificaciones menores de la bibliografía más reciente. En el texto se comentan los valores de la presión intracraneal (PIC) y de la presión de perfusión cerebral (PPC) que quieren alcanzarse. Este esquema está diseñado especialmente para el TCE grave, donde se tiene la máxima experiencia con la terapia enfocada a la PIC. No obstante, la estrategia general aquí presentada es relevante para el tratamiento de la hipertensión intracraneal en otros cuadros, para los cuales no hay datos basados en la evidencia sobre la monitorización de la PIC y sobre la terapia encaminada a la PIC. Consúltense los detalles en el texto.

y sedación y analgesia (p. ej., benzodiazepinas y opiáceos). En caso de necesitar relajación neuromuscular podría ser aconsejable monitorizar continuamente el EEG por la posibilidad de que se produzca un *status epiléptico;* esta complicación no se detectará en el paciente paralizado y se asocia a una PIC elevada y a consecuencias desfavorables. Si se utiliza un catéter ventricular en lugar de uno parenquimatoso para controlar la PIC, puede practicarse un drenaje terapéutico del LCR, bien de forma continua (con el objetivo de mantener la PIC >5 mmHg) o bien de forma intermitente en respuesta a los picos de la PIC, por lo general de 20 mmHg. Otros tratamientos de primera línea son la administración de productos osmolares como el manitol (0,25-1,0 g/kg i.v. en 20 minutos) en respuesta a los picos de la PIC >20 mmHg o con un intervalo de dosificación fijo (cada 4-6 horas) y suero salino hipertónico (que a menudo se administra en infusión continua de suero salino al 3% a una dosis de 0,1-1,0 ml/kg/h). La elección del producto osmolar depende de las preferencias del centro. Estos dos productos pueden administrarse simultáneamente. Se recomienda evitar una osmolaridad sérica >320 mOsm/l. Debe colocarse una sonda de Foley urinaria para monitorizar la diuresis.

Si la PIC no responde al tratamiento habrá que reevaluar cuidadosamente al paciente para descartar la presencia no detectada de

booksmedicos.org

hipercapnia, hipoxemia, fiebre, hipotensión, hipoglucemia, dolor y convulsiones. Se deben repetir las pruebas de imagen para descartar una lesión quirúrgica. Existe en las guías un segundo escalón del tratamiento para la hipertensión intracraneal refractaria, pero la evidencia a su favor es limitada. En algunos centros se practica una craneotomía descompresiva. Otros administran una infusión de pentobarbital con una dosis de carga de 5-10 mg/kg a lo largo de 30 minutos, seguida de dosis de 5 mg/kg cada hora durante 3 horas, y después una infusión de mantenimiento de 1 mg/kg/h. Es preciso monitorizar cuidadosamente la presión arterial por la posibilidad de hipotensión farmacológica y la frecuente necesidad de apoyo con líquidos, vasopresores, o ambos. Puede inducirse una hipotermia leve (32-34 °C) para controlar la PIC refractaria, manteniéndola mediante modalidades de enfriamiento periférico. La sedación y la relajación neuromuscular se emplean para prevenir los escalofríos, y el recalentamiento debe hacerse lentamente, a una velocidad inferior a 1 °C cada 4-6 horas. Debe prevenirse la hipotensión durante el recalentamiento. La hipertensión intracraneal refractaria puede tratarse también mediante hiperventilación ($Paco_2$ = 25-30 mmHg). Otras terapias de segunda línea (p. ej., drenaje lumbar del LCR) pueden ser también una opción.

Tratamiento de soporte

Debe mantenerse la euvolemia, recomendándose los líquidos isotónicos hasta la resolución de la hipertensión intracraneal. Puede desarrollarse un síndrome de SIADH y de pérdida de sal, que es importante diferenciar, ya que el tratamiento del primero consiste en la restricción de líquido y el del segundo es la reposición de sodio. La hiperglucemia (glucemia >200 mg/dl) debería evitarse y tratarse. El valor de la glucemia debe monitorizarse con frecuencia. También es aconsejable instaurar rápidamente nutrición enteral. Los corticoides no suelen utilizarse, a menos que se demuestre una insuficiencia suprarrenal. La aspiración traqueal puede aumentar la PIC. Para evitarlo, puede ser de gran ayuda programar la sedación en el momento de llevar a cabo las aspiraciones o usar lidocaína i.v. o endotraqueal, o ambas cosas. Las convulsiones son frecuentes después de un TCE grave. Las convulsiones postraumáticas precoces (en el plazo de una semana) complicarán el tratamiento del TCE y a menudo son difíciles de tratar. Una opción terapéutica común es la profilaxis antiepiléptica con fenitoína, carbamazepina o levetiracetam. Las convulsiones postraumáticas tardías (a partir de la semana del TCE) y las que se repiten, epilepsia postraumática tardía, no se evitan con profilaxis antiepiléptica, mientras que las postraumáticas precoces sí pueden prevenirse instaurando rápidamente los antiepilépticos poco después del TCE. Los antifibrinolíticos (ácido tranexámico) disminuyen la magnitud de la hemorragia y el desarrollo de lesiones cerebrales isquémicas focales nuevas, y mejoran la supervivencia en los adultos con lesiones cerebrales traumáticas graves.

Pronóstico

Las tasas de mortalidad de los niños con TCE graves que ingresan en la UCI pediátrica (UCIP) oscilan entre el 10% y el 30%. La capacidad para controlar la PIC se relaciona con la supervivencia, y la magnitud de las lesiones craneales y sistémicas con la calidad de vida. Las secuelas motoras y cognitivas derivadas de los TCE graves se benefician de modalidades de rehabilitación que minimizan las discapacidades a largo plazo. La recuperación de un TCE puede tardar meses en lograrse. La terapia física y, en algunos centros, la administración de metilfenidato, facilitan la recuperación motora y de la conducta. La insuficiencia hipofisaria es una complicación infrecuente, pero importante, de los TCE.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

68.1 Muerte cerebral

K. Jane Lee

La **muerte cerebral** es el cese irreversible de todas las funciones del cerebro en su conjunto, incluido el tronco del encéfalo. También se conoce como la determinación de la muerte aplicando criterios neurológicos. Aunque en EE.UU. se acepta legalmente la muerte cerebral como equivalente de la muerte por el cese irreversible de las funciones circulatoria y respiratoria, sigue siendo un concepto en ocasiones difícil de comprender y no está aceptado universalmente.

EPIDEMIOLOGÍA

La causa más frecuente de muerte cerebral en los niños son los TCE (incluidas las lesiones cerebrales secundarias a traumatismos no accidentales) o las lesiones asfícticas. La patogenia es multifactorial, y la consecuencia final es la pérdida irreversible de la función cerebral y del tronco del encéfalo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las directrices para declarar la muerte cerebral en los niños las publicó por primera vez la Special Task Force to the American Academy of Pediatrics en 1987. Fueron revisadas por primera vez en 2011 por un grupo formado por la Society of Critical Care Medicine, la American Academy of Pediatrics y la Child Neurology Society.

La muerte cerebral es fundamentalmente un diagnóstico clínico. Aunque en ocasiones se utilizan el EEG y estudios para valorar el FSC y así confirmar el diagnóstico, la exploración clínica repetida es el criterio de referencia empleado para su diagnóstico. Los tres componentes esenciales del diagnóstico clínico de muerte cerebral son **la demostración de coma irreversible con una causa conocida, la ausencia de reflejos del tronco del encéfalo** y **la apnea.**

Antes de que pueda establecerse el diagnóstico de muerte cerebral es de suma importancia establecer la causa del coma mediante datos de la historia clínica, radiológicos y de laboratorio para descartar un cuadro reversible. Las causas potencialmente reversibles de coma abarcan los trastornos metabólicos, las toxinas, los sedantes, los relajantes musculares, la hipotermia, la hipoxia, la hipotensión y el shock, una reanimación cardiopulmonar reciente, la hipoglucemia y la hiperglucemia, la hiponatremia y la hipernatremia, la hipercalcemia, la hipermagnesemia, el status epiléptico no convulsivo, el hipotirodismo, el hipocortisolismo, la hipercapnia, la insuficiencia hepática o renal, la sepsis, las meningitis, la hemorragia subaracnoidea y las lesiones del tronco del encéfalo tratables quirúrgicamente. Antes de iniciar la evaluación de una muerte cerebral deben corregirse los factores que puedan generar confusión.

Coma

El estado de **coma** exige que el paciente no responda a estímulos, ni siquiera a los dolorosos. Cualquier respuesta motora intencionada, como la localización, no constituye un coma. Del mismo modo, cualquier postura (descerebración o descorticación) no es compatible con un coma, y, por tanto, tampoco lo es con la muerte cerebral. La presencia de reflejos medulares, incluidos los reflejos complejos, no impide el diagnóstico de muerte cerebral.

Reflejos del tronco del encéfalo

Los **reflejos del tronco del encéfalo** deben estar ausentes. En la tabla 68-2 se enumera un listado de los reflejos del tronco del encéfalo cuya ausencia debe comprobarse, así como la localización de cada reflejo en el tronco del encéfalo y el resultado de cada una de las pruebas compatibles con el diagnóstico de muerte cerebral.

Apnea

La **apnea** es la ausencia de esfuerzo respiratorio en respuesta a un estímulo adecuado. Un valor de Pco_2 mayor o igual a 60 mmHg *y* un valor de Pco_2 más de 20 mmHg por encima del valor de base se considera suficiente. La apnea se confirma clínicamente mediante la prueba de apnea. Con dicha prueba puede desestabilizarse al paciente, sólo debe realizarse si se han confirmado los dos primeros criterios de la muerte cerebral (coma irreversible y ausencia de reflejos del tronco del encéfalo).

La **prueba de la apnea** valora la función de la médula para controlar la ventilación. Se realiza asegurando en primer lugar una situación hemodinámica y de temperatura idóneas, y la ausencia de efectos farmacológicos generadores de apnea o de trastornos metabólicos significativos. Para llevarla a cabo, en primer lugar se preoxigena al paciente con oxígeno al

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al: A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury, *N Engl J Med* 367:2471-2481, 2012.

Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al: Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury, *N Engl J Med* 364:1493-1502, 2011.

Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, et al: Diagnosis of reversible causes of coma, *Lancet* 384:2064-2076, 2014.

Fink EL, Kochanek PM, Clark RS, et al: Fever control and application of hypothermia using intravenous cold saline, *Pediatr Crit Care Med* 13:80-84, 2012.

Heather N, Cutfield W: Traumatic brain injury: is the pituitary out of harm's way? *J Pediatr* 159:686-690, 2011.

Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, et al: Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children, *N Engl J Med* 358:2447-2456, 2008.

Hutchinson PJ, Kolias AG, Czosnyka M, et al: Intracranial pressure monitoring in severe traumatic brain injury, *BMJ* 346:f1000, 2013.

Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, et al: Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure a meta-analysis of randomized clinical trials, *Crit Care Med* 39:554-559, 2011.

Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, et al: Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents—second edition, *Pediatr Crit Care Med* 13(Suppl 1):S1-S82, 2012.

Liesemer K, Bratton SL, Zebrack CM, et al: Early post-traumatic seizures in moderate to severe pediatric traumatic brain injury: rates, risk factors, and clinical features, *J Neurotrauma* 28:755-762, 2011.

MacDonald CL, Johnson AM, Cooper D, et al: Detection of blast-related traumatic brain injury in U.S. military personnel, *N Engl J Med* 364:2091-2100, 2011.

Mellion SA, Bennett KS, Ellsworth GL, et al: High-dose barbiturates for refractory intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injury, *Pediatr Crit Care Med* 14:239-247, 2013.

Rabiner JE, Friedman LM, Khine H, et al: Accuracy of point-of-care ultrasound for diagnosis of skull fractures in children, *Pediatrics* 131:e1757-e1764, 2013.

Rhee CJ, Kobler KK, Brady KM, et al: Detection of neurologic injury using vascular reactivity monitoring and glial fibrillary acidic protein, *Pediatrics* 131:e950-e954, 2013.

Roos YB: Tranexamic acid for traumatic brain injury, *BMJ* 343:d3958, 2011.

Ropper AH: Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure, *N Engl J Med* 367:746-752, 2012.

Rosenfeld JV, Maas AI, Bragge P, et al: Early management of severe traumatic brain injury, *Lancet* 380:1088-1096, 2012.

Ruff RL, Riechers IIRG: Effective treatment of traumatic brain injury, *JAMA* 308:2032-2033, 2012.

Shein SL, Bell MJ, Kochanek PM, et al: Risk factors for mortality in children with abusive head trauma, *J Pediatr* 161:716-722, 2012.

Smith RL, Lin JC, Adelson PD, et al: Relationship between hyperglycemia and outcome in children with severe traumatic brain injury, *Pediatr Crit Care Med* 13:85-91, 2012.

Talving P, Lustenberger T, Inaba K, et al: Erythropoiesis-stimulating agent administration and survival after severe traumatic brain injury, *Arch Surg* 147:251-255, 2012.

Vavilala M, Lee LA, Lam AM: The lower limit of cerebral autoregulation in children during sevoflurane anesthesia, *J Neurosurg Anesthesiol* 15:307-312, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 68-2 Pruebas de reflejos del tronco del encéfalo para determinar la muerte cerebral

REFLEJO DEL TRONCO DEL ENCÉFALO	ÁREA DEL TRONCO DEL ENCÉFALO COMPROBADA	CÓMO REALIZAR LA EXPLORACIÓN	EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS
Reflejo pupilar a la luz	Pares craneales II y III, mesencéfalo	Encender una luz delante de los ojos mientras se vigila de cerca el tamaño pupilar	Las pupilas de tamaño intermedio (4-6 mm) o completamente dilatadas que no reaccionan a la luz son compatibles con muerte cerebral. Las pupilas puntiformes, incluso aunque no sean reactivas, sugieren una función intacta del núcleo de Edinger-Westphal en el mesencéfalo y, por tanto, no concuerdan con el diagnóstico de muerte cerebral
Reflejo oculocefálico (reflejo de los ojos de muñeca)	Pares craneales III, VI y VIII, mesencéfalo, puente	Rotar manualmente la cabeza de un lado a otro y vigilar de cerca la posición de los ojos No debe realizarse en un paciente con una lesión cervical	En un paciente sano los ojos permanecen fijos en un punto a distancia, como si el ojo mantuviese el contacto visual con el punto. En un resultado compatible con el diagnóstico de muerte cerebral los ojos se mueven en concordancia con el movimiento de la cabeza del paciente
Reflejo corneal	Pares craneales III, V y VII, puente	Tocar la córnea del paciente con una torunda de algodón	En el paciente sano el tacto provoca el cierre del párpado, y el ojo puede rotar hacia arriba. En un resultado compatible con el diagnóstico de muerte cerebral no hay respuesta
Reflejo oculovestibular	Pares craneales III, IV, VI y VIII, puente, mesencéfalo	Irrigar la membrana timpánica con agua helada o suero salino helado y observar el movimiento de los ojos	La ausencia de movimiento ocular es compatible con la muerte cerebral
Reflejo faríngeo y tusígeno	Pares craneales IX y X, médula	Tocar la hipofaringe con un depresor lingual o una torunda de algodón para estimular las náuseas. Introducir una sonda de aspiración a través del tubo endotraqueal hasta la carina para estimular la tos	La ausencia de tos y de náuseas es compatible con la muerte cerebral

100% durante aproximadamente 10 minutos, ajustando la ventilación hasta alcanzar un valor de P_{CO_2} cercano a 40 mmHg. El resultado de la gasometría de base documenta los valores de inicio. Durante la prueba debe mantenerse la oxigenación con oxígeno al 100% mediante una pieza en T acoplada al tubo endotraqueal o mediante una bolsa reservorio como el circuito Mapleson. Durante la prueba se valora la situación hemodinámica y de saturación de oxígeno del niño mientras el médico observa la aparición de esfuerzos respiratorios. Aproximadamente a los 10 minutos de haber comenzado la prueba se realiza una gasometría, y a continuación se repite cada 5 minutos hasta sobrepasar el valor de la P_{CO_2} deseado; en dicho momento se reanuda el soporte respiratorio. Si en cualquier momento durante la prueba el paciente desarrolla hipoxia o hipotensión, se abortará la prueba y se reanudará el soporte respiratorio. La ausencia de esfuerzos respiratorios con un valor de P_{CO_2} mayor o igual a 60 mmHg o más de 20 mmHg por encima del valor de base es compatible con el diagnóstico de muerte cerebral.

PERÍODOS DE OBSERVACIÓN

Para declarar la muerte cerebral los hallazgos deben permanecer constantes durante 2 exploraciones separadas por un período de observación. Los períodos de observación recomendados son de 24 horas para los recién nacidos desde la semana 37 de gestación hasta lactantes a término de 30 días de vida, y de 12 horas para los lactantes y los niños de más de 30 días de vida. Se recomienda un período de observación de 24-48 horas antes de iniciar la valoración de muerte cerebral después de una RCP o una lesión cerebral aguda grave.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

No se necesitan pruebas complementarias para diagnosticar la muerte cerebral a menos que la exploración clínica, incluida la prueba de apnea, no pueda completarse con seguridad y fiabilidad. Algunos ejemplos son la lesión medular cervical, la presencia de concentraciones de sedantes por encima de los valores terapéuticos, o la inestabilidad hemodinámica o desaturación durante la prueba de apnea. También pueden usarse para acortar el período de observación recomendado. En este caso, deben completarse dos exploraciones clínicas completas, incluida la prueba de apnea, y adjuntarse al estudio complementario.

Las dos pruebas de confirmación empleadas más frecuentemente son el EEG y los estudios del flujo sanguíneo cerebral con radioisótopos. Debe realizarse un EEG válido para confirmar la sospecha de muerte cerebral según los requisitos técnicos aceptados, en condiciones de normotermia y en ausencia de concentraciones farmacológicas suficientes para suprimir la respuesta del EEG. Un EEG que demuestre **silencio electrocerebral** durante 30 minutos de registro, en las condiciones mencionadas, respalda el diagnóstico de muerte cerebral. Las ventajas de este estudio son su amplia disponibilidad y su bajo riesgo. Entre las desventajas están los posibles factores de confusión, como los artefactos en los trazados, y la presencia de concentraciones farmacológicas supresoras, como la de barbitúricos.

La **gammagrafía isotópica del flujo sanguíneo cerebral (FSC)** consiste en la inyección de un radiofármaco seguida de la obtención de imágenes del cerebro para observar su captación. Al igual que el EEG, el uso de aparatos de medicina nuclear está generalizado y conllevan un riesgo bajo. A diferencia del EEG, las gammagrafías isotópicas no se ven influidas por las concentraciones farmacológicas. Un estudio que demuestre ausencia de captación en el cerebro confirma la ausencia de FSC, y, por tanto, de muerte cerebral. Antiguamente se usaba la angiografía con contraste de cuatro vasos intracraneales como prueba complementaria, pero las dificultades técnicas prácticas y los riesgos favorecieron el cambio hacia la gammagrafía isotópica.

La interpretación del EEG y de la gammagrafía isotópica del FSC debe realizarla personal formado y cualificado. Si los estudios demuestran actividad eléctrica o presencia de FSC, no puede declararse la muerte cerebral. Se recomienda esperar 24 horas antes de repetir la exploración clínica o el estudio complementario.

DOCUMENTACIÓN

La documentación también es un aspecto importante del diagnóstico de muerte cerebral. La documentación completa debería incluir declaraciones de lo siguiente:

1. Etiología e irreversibilidad del coma.
2. Ausencia de factores de confusión: hipotermia, hipotensión, hipoxia, alteración metabólica significativa, concentraciones farmacológicas significativas.

booksmedicos.org

3. Ausencia de respuesta motora a estímulos dolorosos.
4. Ausencia de reflejos del tronco del encéfalo: reflejo pupilar a la luz, reflejo oculocefálico/oculovestibular, reflejo corneal, reflejo faríngeo y reflejo tusígeno.
5. Ausencia de esfuerzo respiratorio ante un estímulo adecuado; deben documentarse los valores de la gasometría al principio y al final de la prueba de apnea.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Después del diagnóstico de muerte cerebral, el tratamiento de soporte puede continuar durante horas o días hasta que la familia adopta las decisiones pertinentes sobre la posibilidad de que su familiar sea donante de órganos y se adapta al diagnóstico. Puede que la familia no acepte el diagnóstico de muerte cerebral por motivos personales, religiosos o culturales. Es importante que los profesionales sanitarios tengan paciencia con la familia y que la apoyen para afrontar esta difícil situación.

OBJECIONES A LA IDEA DE MUERTE CEREBRAL

Aunque el concepto de muerte cerebral está ampliamente aceptado y es de suma utilidad para facilitar el trasplante de órganos, no todo el mundo lo acepta. Varios países no reconocen la muerte cerebral y muchas personas, tanto del mundo sanitario como no sanitario, plantean objeciones a la idea de la muerte cerebral.

Se ha señalado que algunos pacientes que cumplen criterios de muerte cerebral siguen mostrando signos de funcionamiento integrador, como el control sobre la homeostasis de agua libre (ausencia de diabetes insípida), la presencia de cierta actividad eléctrica en el EEG, el control de la regulación de la temperatura, la capacidad de crecimiento y cicatrización de las heridas, y la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial en respuesta a estímulos. Aparte de los argumentos científicos, también hay argumentos filosóficos sobre lo que constituye la muerte, y si una persona que carece de funciones cerebrales, pero no corporales, está realmente muerta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 69

Síncope

George F. Van Hare

El síncope se define como la pérdida brusca y transitoria de la consciencia asociada a la incapacidad para mantener el tono postural. La causa más frecuente en la población pediátrica es el **síncope neurocardiogénico,** conocido también como síncope vasovagal (tabla 69-1). Aunque este tipo es sumamente frecuente en la adolescencia y su pronóstico es excelente, existen otras causas de pérdida de consciencia más peligrosas donde el síncope puede ser el primer signo de cuadros más graves (tabla 69-2). De hecho, su aparición puede representar la mejor oportunidad que tiene el pediatra para diagnosticar una afección potencialmente mortal antes de que el paciente pueda fallecer. Por tanto, la tarea del médico no sólo es asesorar a la familia y al propio paciente sobre los síncopes habituales, sino descartar también una serie de problemas cardíacos potencialmente mortales.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los síncopes se manifiesta en la adolescencia, normalmente entre los 11 y los 13 años, y la incidencia es algo mayor en las niñas que en los niños. Aproximadamente el 25% de todos los adultos jóvenes experimentará, al menos, un episodio de síncope neurocardiogénico.

MECANISMOS

El síncope, independientemente del mecanismo que lo origina, se debe a la falta de flujo sanguíneo cerebral adecuado, con pérdida de consciencia e incapacidad para mantenerse erguido. No se conocen en profundidad los mecanismos que subyacen en el síncope neurocardiogénico, pero parecen estar implicados algunos factores desencadenantes que condicionan la aparición de vasodilatación y estancamiento de sangre venosa en el hemicuerpo inferior, exacerbado por una bipedestación prolongada, disminución del llenado del corazón con taquicardia sinusal compensadora y actividad del sistema nervioso simpático y, finalmente, activación de las fibras C cardíacas, que condicionan una bradicardia refleja. El cuadro típico es desencadenado por una serie de factores, como disgustos, visión de sangre, otras reacciones emocionales, olores concretos o simplemente una bipedestación prolongada (v. tabla 69-1). La mayoría de los pacientes manifiesta un cuadro mixto, con cambios de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. La presión arterial disminuye antes del síncope, mientras que la frecuencia cardíaca aumenta, y al perderse la consciencia a menudo hay una bradicardia significativa. Otros pacientes manifiestan una respuesta fundamentalmente vasodepresora, con un descenso de la presión arterial como su rasgo más notorio. Otros manifiestan principalmente una respuesta cardioinhibidora, en la cual se produce una bradicardia intensa brusca o asistolia, con cambios mínimos o nulos en la presión arterial antes del incidente. Es importante distinguir entre estos patrones que conducen al síncope por motivos terapéuticos. En cualquier caso, con la pérdida de consciencia y la adopción de una posición en decúbito supino, aumenta de forma

Tabla 69-1 Causas no cardíacas de síncope

Síncope vasodepresor reflejo
Neurocardiogénico (vasovagal)
Emocional (visión de sangre)
Dolor (fobia a agujas)
Reflejo de situación de otro tipo
Tusígeno
Estornudos
Ejercicio/postejercicio
Deglución
Estiramiento
Defecación
Micción
Valsalva (aumento de la presión intratorácica)
Períodos voluntarios de apnea
Enfermedad generalizada
Hipoglucemia
Anemia
Infección
Hipovolemia, deshidratación
Insuficiencia suprarrenal
Narcolepsia/cataplexia
Embolia pulmonar
Rotura de embarazo ectópico
Sistema nervioso central
Convulsiones (atónicas, crisis de ausencia, mioclónicas-astáticas)
Ictus/crisis isquémica transitoria
Hemorragia subaracnoidea
Disautonomía
Migraña de la arteria basilar
Efectos farmacológicos
Betabloqueantes
Vasodilatadores
Opiáceos
Sedantes
Fármacos que prolongan el intervalo QT
Diuréticos
Antiepilépticos
Antihistamínicos
Antidepresivos
Ansiolíticos
Drogadicciones
Insulina, hipoglucemiantes orales
Monóxido de carbono
Otras etiologías
Sensibilidad del seno carotídeo
Robo subclavio
Crisis de pánico/ansiedad
Trastorno de conversión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, et al: Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 Task Force recommendations, *Crit Care Med* 39:2139-2155, 2011.

Report of Special Task Force: Guidelines for the determination of brain death in children, American Academy of Pediatrics Task Force on Brain Death in Children, *Pediatrics* 80:298-300, 1987.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 69-2 Causas cardíacas de síncope potencialmente mortales

Síndrome de QT largo (congénito e inducido farmacológicamente)
Miocardiopatías
Miocardiopatía hipertrófica
Miocardiopatía dilatada
Displasia arritmogénica del ventrículo derecho
Síndrome de Brugada
Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
Miocarditis
Síndrome de Wolff-Parkinson-White
Anomalías coronarias
Arritmias postoperatorias tardías
Bloqueo auriculoventricular completo adquirido o congénito
Estenosis valvular aórtica, mitral o pulmonar
Hipertensión pulmonar primaria
Síndrome de Eisenmenger
Aneurisma de aorta disecante (síndrome de Marfan)
Tumor cardíaco

Tabla 69-3 Señales de alarma en la evaluación de los pacientes con síncope

Síncope con la actividad, el ejercicio o en decúbito supino
Síncope no asociado a bipedestación prolongada
Síncope precipitado por un ruido intenso o una emoción extrema
Ausencia de presíncope o de mareos
Antecedentes familiares de síncope, ahogamiento, muerte súbita, síndromes de arritmia ventricular familiar*, miocardiopatía
Síncope que precise RCP
Traumatismo con el síncope
Anemia
Otros síntomas cardíacos
Dolor torácico
Disnea
Palpitaciones
Antecedentes de cirugía cardíaca
Antecedentes de enfermedad de Kawasaki
Marcapasos implantado
Exploración física anormal
Soplo
Ritmo de galope
Segundo ruido cardíaco único y fuerte
Clic sistólico
Aumento del impulso apical (taquicardia)
Ritmo irregular
Hipotensión o hipertensión
Acropaquias
Cianosis

*Síndrome de QT largo, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, displasia arritmogénica del ventrículo derecho.

espectacular el retorno venoso y el llenado auricular y la presión arterial recupera rápidamente sus valores normales.

Entre las causas cardíacas del síncope (v. tabla 69-2) están las arritmias (v. cap. 435) como el **síndrome de QT largo, el síndrome de Wolff-Parkinson-White** (sobre todo con fibrilación auricular), la taquicardia ventricular y en ocasiones la taquicardia supraventricular. La taquicardia ventricular puede asociarse a **miocardiopatía hipertrófica, cardiopatías congénitas** intervenidas o causas genéticas, como la **taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.** Otras arritmias que pueden dar lugar a la aparición de síncope son bradiarritmias, como la **disfunción del nodo sinusal** y los bloqueos auriculoventriculares (AV) avanzados de segundo y tercer grado. Los pacientes con **bloqueo AV completo congénito** pueden debutar con síncope. El síncope también puede deberse a lesiones cardíacas obstructivas, como la **estenosis aórtica crítica,** o a anomalías de arterias coronarias, como la **arteria coronaria izquierda aberrante que se origina en el seno de Valsalva derecho.** Finalmente, los pacientes con **hipertensión pulmonar primaria** o **síndrome de Eisenmenger** pueden presentar síncope. En todas las causas obstructivas de síncope, el ejercicio o el esfuerzo incrementan la probabilidad de que se produzca un episodio, ya que la obstrucción altera la capacidad del corazón para aumentar el gasto cardíaco en respuesta a dicho esfuerzo.

Entre las causas no cardíacas de pérdida de consciencia están la epilepsia, pero también la migraña de la arteria basilar, el síncope histérico y las seudoconvulsiones (v. tabla 69-1). En ocasiones, los pacientes con narcolepsia pueden debutar con un episodio sincopal, al igual que la hipoglucemia y la hiperventilación.

EVALUACIÓN

La finalidad más importante de la evaluación de un paciente nuevo con un cuadro sincopal es diagnosticar causas potencialmente letales para que puedan tratarse convenientemente. Muchos pacientes que debutan con una parada cardíaca súbita secundaria a un síndrome de QT largo habrán experimentado previamente un episodio sincopal, de modo que el episodio sincopal supone una oportunidad para prevenir la muerte súbita.

El instrumento más valioso de la evaluación es una anamnesis detallada. El paciente con síncope neurocardiogénico será capaz de describir las circunstancias del episodio y los síntomas prodrómicos concretos. Lo más habitual es que el paciente refiera haber estado de pie durante un período prolongado, a menudo en un día caluroso, o que se haya despertado o levantado bruscamente desde una posición en decúbito supino. También es frecuente que el episodio ocurra en la ducha, presumiblemente por la bipedestación y la vasodilatación causada por el agua caliente. En ocasiones se mencionan episodios sincopales en niños al orinar de pie. En las niñas, también se han mencionado episodios mientras se cepillan el pelo sentadas o de pie. Los síntomas prodrómicos típicos previos al síncope son mareo, vahídos, náuseas, vómitos, sudoración y sensación de calor o frío. Los pacientes pueden referir cambios del campo visual y «acúfenos». Los testigos observarán a menudo una palidez extrema o un cambio de coloración grisáceo de la piel. No es frecuente que los episodios habituales de síncope se asocien a traumatismos importantes, ya que el paciente suele tener síntomas prodrómicos adecuados para evitar lesionarse. La pérdida de consciencia suele ser transitoria y se recupera una vez que el paciente se tumba; la pérdida de consciencia se recupera con rapidez (en segundos o minutos) y no suele haber un estado de adormecimiento claro tras el episodio. A menudo los pacientes describen síntomas prodrómicos similares que no les produjeron una pérdida completa de la consciencia, ya que consiguieron abortarla al lograr tumbarse. Algunos pacientes presentan movimientos tonicoclónicos escasos mientras están inconscientes, que se resuelven en cuestión de segundos y que no implican un trastorno epiléptico.

Las características de un síncope cardíaco no originado por mecanismos neurocardiogénicos suelen ser bastantes diferentes. Pueden identificarse una serie de «señales de alarma» que deberían suscitar la sospecha del médico sobre una posible causa cardíaca potencialmente mortal más que un simple desvanecimiento (tabla 69-3). La aparición durante el ejercicio sugiere una arritmia o una obstrucción coronaria. Los traumatismos secundarios a un episodio sincopal sugieren la aparición súbita sin los síntomas prodrómicos adecuados, y sugiere una arritmia. Los episodios sincopales en decúbito supino son bastante inusuales en los pacientes con síncope neurocardiogénico y, por tanto, suscitan la posibilidad de una causa cardíaca o neurológica. En ocasiones, un paciente con síncope por una taquiarritmia referirá la sensación de que el corazón se acelera antes del episodio, aunque este hecho es bastante inusual.

En la evaluación del síncope es muy importante realizar una historia familiar cuidadosa. La presencia de enfermedades hereditarias como el síndrome de QT largo o la miocardiopatía hipertrófica en familiares de primer grado debe condicionar una evaluación más específica del paciente. Además, si tiene parientes cercanos que han fallecido a edades tempranas sin una causa clara y convincente, también debería sospecharse la posibilidad de arritmias cardíacas o miocardiopatías congénitas.

Los pacientes con antecedentes de cardiopatía, y en especial de cirugía cardíaca, pueden tener causas relacionadas con la misma. La disfunción del nodo sinusal es frecuente tras los procedimientos de Senning

booksmedicos.org

o Mustard para la transposición de los grandes vasos. Después de la reparación de la tetralogía de Fallot puede aparecer una taquicardia ventricular. En un paciente con antecedentes de reparación de un defecto del tabique debe evaluarse la posibilidad de que aparezca tardíamente un bloqueo AV, y en los pacientes con un marcapasos implantado debe revisarse su funcionamiento.

La exploración física también aporta algunas pistas (v. tabla 69-3). Los pacientes con miocardiopatía hipertrófica o con estenosis aórtica, pueden tener un impulso cardíaco aumentado y/o un soplo de eyección. Los que padecen hipertensión pulmonar primaria tendrán un segundo ruido cardíaco único y aumentado, además de un chasquido de eyección y un soplo de insuficiencia pulmonar. Serán evidentes las cicatrices en los casos de cirugía cardíaca previa o de implantación de marcapasos.

En todos los pacientes con un primer episodio sincopal debe realizarse un electrocardiograma, en busca fundamentalmente de una prolongación del intervalo QT, una preexcitación, hipertrofia ventricular, anomalías de la onda T y trastornos de la conducción. Otras pruebas que podrían necesitarse dependerán de la evaluación inicial y podrían consistir en una ecocardiografía, una RM cardíaca o una monitorización Holter durante 24 horas. La modalidad diagnóstica más eficaz en los pacientes con una sospecha fundada de arritmia paroxística es la implantación de un dispositivo para registro de eventos.

Los militares desarrollaron originalmente la prueba de la mesa basculante, que se aplicó más tarde a individuos, por lo demás sanos, que habían experimentado un episodio sincopal. Los pacientes con síncope neurocardiogénico experimentarán a menudo un episodio sincopal durante dicha prueba, pero su capacidad de reproducción es escasa y carece prácticamente de sensibilidad y de especificidad. La prueba de la mesa basculante no se recomienda de forma rutinaria para adolescentes con un único episodio sincopal no complicado. Algunos cardiólogos pediátricos la siguen usando en los individuos con cuadros graves y que no responden al tratamiento convencional como un medio para planificar un tratamiento más intensivo.

Tanto la anamnesis como la exploración física dictarán la necesidad de otras pruebas para anemia, hipoglucemia, drogadicciones y otras etiologías descritas en la tabla 69-1.

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes con síncope neurocardiogénico experimentará finalmente la resolución del cuadro al llegar a la edad adulta; muchos mejoran incluso espontáneamente en unos pocos meses o años. Se han probado numerosos tratamientos, pero es difícil determinar cuáles son realmente eficaces por la falta de estudios prospectivos aleatorizados. No obstante, a menudo se recomiendan inicialmente suplementos de sal y agua, sobre todo en aquéllos con dietas pobres en sal o con una ingesta hídrica limitada. Un segundo paso razonable es el tratamiento con fludrocortisona, un mineralocorticoide que favorece la retención de agua y sodio con pérdida de potasio. En los pacientes con una respuesta notable de hipotensión puede ser de utilidad la administración de midodrina, un agonista α. Tanto la administración de midodrina como de fludrocortisona debe vigilarse de cerca monitorizando la presión arterial en decúbito supino, ya que ambos pueden provocar hipertensión en decúbito supino. Algunos autores han aconsejado la administración de betabloqueantes, como pindolol, que aporta algunas ventajas por su actividad simpaticomimética intrínseca; los estudios prospectivos aleatorizados no han avalado la eficacia de los betabloqueantes. En ciertos pacientes ha sido de utilidad la administración de inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina. En otros que manifiestan bradicardia intensa o asistolia, puede ser de suma utilidad la implantación de un marcapasos transvenoso de doble cámara con histéresis programada (electroestimulación rápida en respuesta a un descenso brusco de la frecuencia cardíaca).

El paso terapéutico más importante es la educación. Una vez que el joven se da cuenta de la relevancia que tienen los síntomas prodrómicos, puede adoptar las medidas necesarias para cambiar de posición y no tratar de mantenerse de pie. En muchos, esto es todo lo necesario para controlar eficazmente sus síntomas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

69.1 Trastornos de intolerancia ortostática

George F. Van Hare

El **síndrome de taquicardia ortostática postural** (STOP) es un cuadro de predominio en el sexo femenino, en el que la paciente experimenta una elevación notable y sintomática de la frecuencia cardíaca al ponerse de pie. Este trastorno de intolerancia ortostática se manifiesta en forma de síntomas presincopales, mareos, vahídos, palpitaciones, debilidad de las piernas y temblores en bipedestación. El diagnóstico viene sugerido por una frecuencia cardíaca ortostática >120 latidos/minuto y una elevación de la frecuencia cardíaca de 30 latidos/minuto o más con 5 minutos de bipedestación. *Este cuadro no debe confundirse con el síncope neurocardiogénico*. Los pacientes con STOP se quejan a menudo de otros síntomas, como fatiga, dolor torácico, cefaleas, dolor abdominal, distensión abdominal, náuseas, vómitos y trastornos del sueño. Existe un solapamiento entre los síntomas del STOP y el síndrome de fatiga crónico o con los trastornos digestivos funcionales. Muchos pacientes son evaluados en programas de disautonomía y en algunos se detectan signos de **polineuropatía de fibras pequeñas.** El tratamiento del STOP es sintomático y habitualmente con escaso éxito. La administración de betabloqueantes puede ser de ayuda y algunos médicos aconsejan aumentar la actividad física mediante rehabilitación cardíaca.

Los **síndromes de dolor generalizado de inicio juvenil** asociados a polineuropatía de fibras pequeñas (disautonomía) se acompañan de síntomas digestivos, cardiovasculares, fatiga y cefalea, así como eritromelalgia. Para tratar este trastorno se han usado corticoides e inmunoglobulinas intravenosas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **70**

Shock

David A. Turner y Ira M. Cheifetz

El shock es un proceso agudo caracterizado por la incapacidad del organismo para aportar el oxígeno adecuado para satisfacer las demandas metabólicas de órganos y tejidos vitales. Una cantidad de oxígeno insuficiente para el metabolismo celular aeróbico normal en los tejidos produce un cambio hacia un metabolismo anaeróbico, menos eficiente. A medida que progresa el shock, el incremento en la extracción de oxígeno tisular es incapaz de compensar este déficit en el aporte de oxígeno, lo que conduce a una acidosis láctica progresiva y, posiblemente, a un deterioro clínico. Si persiste la hipoperfusión tisular, las respuestas vasculares, inflamatorias, metabólicas, celulares, endocrinas y sistémicas adversas agravan la inestabilidad fisiológica.

Para compensar el aporte inadecuado de oxígeno se ponen en marcha una serie compleja de respuestas que intentan preservar la oxigenación de los órganos vitales (esto es, cerebro, corazón, riñones, hígado) a expensas de otros órganos (p. ej., piel, aparato digestivo, músculos). Es importante destacar que el cerebro es especialmente sensible a períodos de aporte disminuido de oxígeno dada su incapacidad para el metabolismo anaeróbico. Inicialmente, el shock puede compensarse bien, pero puede progresar rápidamente hacia una situación de descompensación que obliga a la instauración de medidas más radicales para lograr la recuperación o la mejoría clínica. La combinación de la presencia continuada de un factor desencadenante y de respuestas neurohumorales, inflamatorias y celulares del organismo exageradas y potencialmente nocivas facilita la progresión del shock. Independientemente de la causa del shock, el patrón de respuesta específico, la fisiopatología, las manifestaciones clínicas y los tratamientos pueden variar notablemente en función de la etiología concreta (que puede ser desconocida), las circunstancias clínicas y la respuesta biológica de cada paciente al estado de shock. El shock no tratado provoca lesiones orgánicas y tisulares irreversibles (es decir, shock irreversible) y finalmente la muerte del paciente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Al Dhahri KN, Potts JE, Chiu CC, et al: Are implantable loop recorders useful in detecting arrhythmias in children with unexplained syncope? *Pacing Clin Electrophysiol* 32:1422-1427, 2009.

Anderson JB, Czosek RJ, Cnota J, et al: Pediatric syncope: National hospital ambulatory medical care survey results, *J Emerg Med* 43:575-583, 2012.

Dovgalyuk J, Holstege C, Mattu A, et al: The electrocardiogram in the patient with syncope, *Am J Emerg Med* 25:688-701, 2007.

Evans WN, Acherman R, Kip K, et al: Hair-grooming syncope in children, *Clin Pediatr (Phila)* 48:834-836, 2009.

Frangini PA, Cecchin F, Jordao L, et al: How revealing are insertable loop recorders in pediatrics? *Pacing Clin Electrophysiol* 31:338-343, 2008.

Friedman KG, Alexander ME: Chest pain and syncope in children: a practical approach to the diagnosis of cardiac disease, *J Pediatr* 163:896-901, 2013.

MacCormick JM, Crawford JR, Chung SK, et al: Symptoms and signs associated with syncope in young people with primary cardiac arrhythmias, *Heart Lung Circ* 20:593-598, 2011.

Singer W, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, et al: Postural tachycardia in children and adolescents: what is abnormal? *J Pediatr* 160:222-226, 2012.

Strieper MJ: Distinguishing benign syncope from life-threatening cardiac causes of syncope, *Semin Pediatr Neurol* 12:32-38, 2005.

Tan C, Sim TB, Thng SY: Validation of the San Francisco syncope rule in two hospital emergency departments in an Asian population, *Acad Emerg Med* 20:487-497, 2013.

Tretter JT, Kavey REW: Distinguishing cardiac syncope from vasovagal syncope in a referral population, *J Pediatr* 163:1618-1623, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Oaklander AL, Klein MM: Evidence of small-fiber polyneuropathy in unexplained juvenile-onset, widespread pain syndromes, *Pediatrics* 131:e1091-e1100, 2013.

Ojha A, Chelimsky TC, Chelimsky G: Comorbidities in pediatric patients with postural orthostatic tachycardia syndrome, *J Pediatr* 158:20-23, 2011.

Stewart JM: Common syndromes of orthostatic intolerance, *Pediatrics* 131:968-980, 2013.

Yang J, Zhao J, Du S, et al: Postural orthostatic tachycardia syndrome with increased erythrocytic hydrogen sulfide and response to midodrine hydrochloride, *J Pediatr* 163:1169-1173, 2013.

booksmedicos.org

EPIDEMIOLOGÍA

El shock se produce aproximadamente en el 2% de todos los lactantes, niños y adultos en los países industrializados y la tasa de mortalidad varía según las circunstancias etiológicas y clínicas. La mayoría de los pacientes que fallecen no lo hace durante la fase hipotensiva aguda del shock, sino más bien como resultado de las complicaciones asociadas y del **síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO).** El SDMO se define como cualquier alteración de la función orgánica que obligue a la instauración de medidas de soporte, y la presencia de SDMO en los pacientes con shock aumenta de un modo sustancial la probabilidad de muerte. En pediatría, la tasa de mortalidad por shock está disminuyendo gracias a los esfuerzos educativos y a la utilización de guías terapéuticas estandarizadas que hacen hincapié en el reconocimiento y la intervención precoces, junto con el traslado rápido de los pacientes en estado crítico a las unidades de cuidados intensivos pediátricos (fig. 70-1).

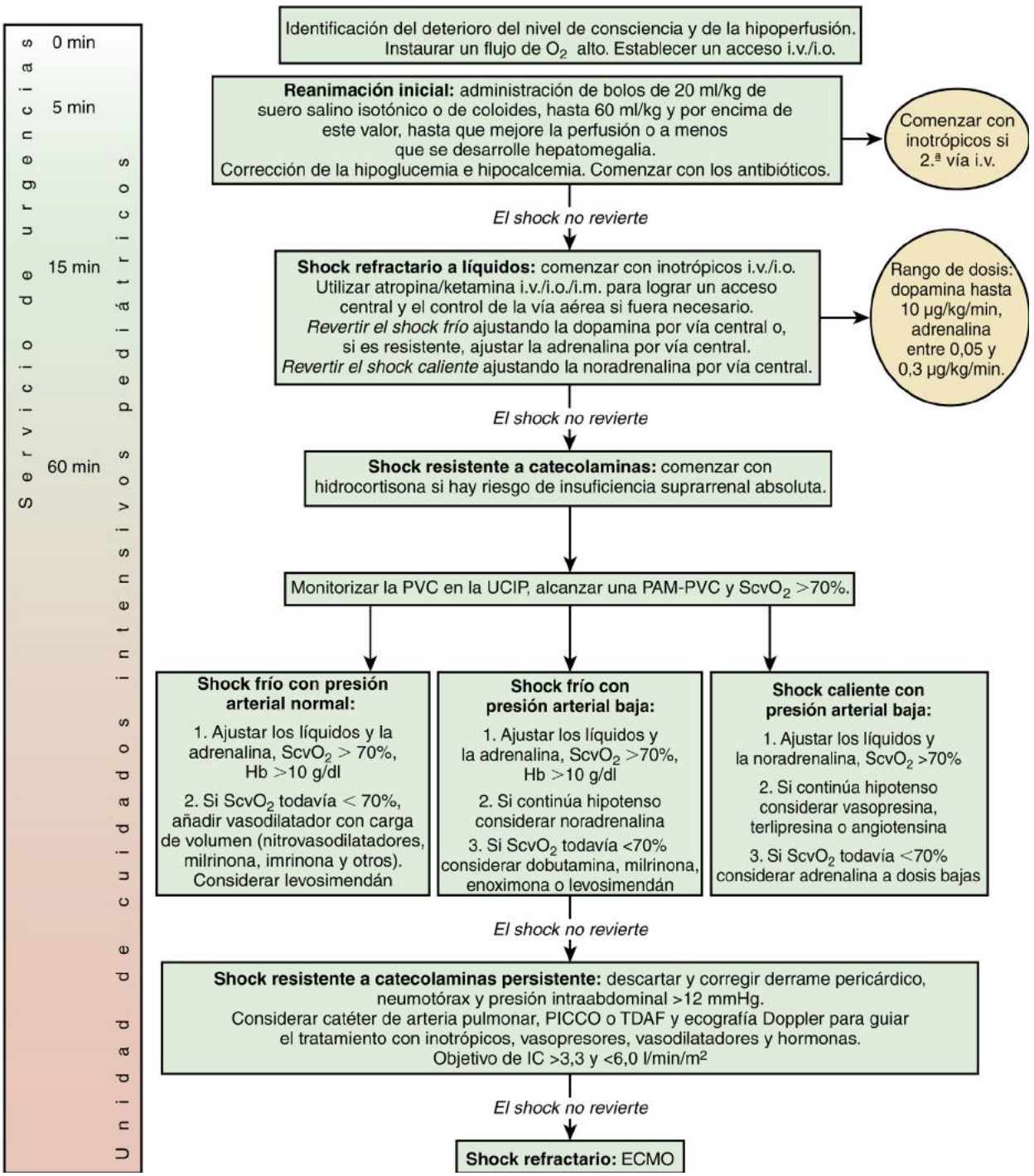

Figura 70-1 Algoritmo para el tratamiento escalonado, guiado por el tiempo y dirigido por objetivos, para el soporte hemodinámico en los lactantes y los niños. ECMO, oxigenación con membrana extracorpórea; Hb, hemoglobina; IC, índice cardíaco; i.m., intramuscular; i.o., intraósea; i.v., intravenosa; PAM, presión arterial media; PICCO, contorno del gasto cardíaco inducido por el pulso; PVC, presión venosa central; TDAF, termodilución de la arteria femoral; UCIP, unidad de cuidados intensivos pediátricos. *(De Brierly J, Carcillo JA, Choong K y cols.: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine,* Crit Care Med *37:666–688, 2009. Copyright 2009, Society of Critical Care Medicine and Lippincott Williams & Wilkins.)*

booksmedicos.org

Tabla 70-1 Tipos de shock

HIPOVOLÉMICO	CARDIOGÉNICO	DISTRIBUTIVO	SÉPTICO	OBSTRUCTIVO
Disminución de la precarga secundaria a pérdidas internas o externas	Fallo de la bomba cardíaca secundario a hipofunción miocárdica	Anomalías del tono vasomotor secundarias a la pérdida de capacidad venosa y arterial	Abarca múltiples formas de shock Hipovolémico: de tercer espacio en el espacio intersticial extracelular Distributivo: fase inicial del shock con disminución de la poscarga Cardiogénico: depresión de la función miocárdica por endotoxinas	Disminución del gasto cardíaco secundaria al impedimento directo al flujo de salida de las cavidades cardíacas derechas e izquierdas o a la restricción de todas las cámaras cardíacas
ETIOLOGÍAS POTENCIALES				
Pérdidas de sangre: hemorragias Pérdidas de plasma: quemaduras, síndrome nefrótico Pérdidas de agua y electrólitos: vómitos, diarreas	Cardiopatías congénitas Miocardiopatías: infecciosas o adquiridas, dilatadas o restrictivas Isquemia Arritmias	Anafilaxia Neurológicas: pérdida del tono vascular simpático secundaria a lesión medular o del tronco del encéfalo Fármacos	Bacteriana Viral Micótica (los pacientes inmunodeprimidos tienen más riesgo)	Neumotórax a tensión Taponamiento pericárdico Tromboembolismo pulmonar Masas en el mediastino anterior Coartación de aorta crítica

DEFINICIÓN

Los sistemas de clasificación del shock definen por lo general 5 tipos principales: hipovolémico, cardiogénico, distributivo, obstructivo y séptico (tabla 70-1). El **shock hipovolémico,** la causa más frecuente de shock en los niños en todo el mundo, se debe en la mayoría de los casos a diarreas, vómitos o hemorragias. El **shock cardiogénico** se observa en pacientes con cardiopatías congénitas (antes o después de la cirugía cardíaca, incluido el trasplante cardíaco) o con miocardiopatías congénitas o adquiridas, incluida la miocarditis aguda. El **shock obstructivo** deriva de cualquier lesión que genere una barrera mecánica que impida un gasto cardíaco adecuado; algunos ejemplos de este proceso obstructivo son el taponamiento pericárdico, el neumotórax a tensión, el tromboembolismo pulmonar y las cardiopatías congénitas dependientes del conducto arterioso. El **shock distributivo** se debe a un tono vasomotor inadecuado que conduce a fugas capilares y a trastornos de la distribución del líquido en el intersticio. El **shock séptico** se describe a menudo como sinónimo del shock distributivo, pero el proceso séptico supone, por lo general, una interacción más compleja del shock distributivo, hipovolémico y cardiogénico.

FISIOPATOLOGÍA

Una agresión inicial desencadena el shock, dando lugar a un aporte inadecuado de oxígeno a los órganos y tejidos. Los mecanismos compensadores tratan de mantener la presión arterial aumentando el gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica (RVS). El organismo también intenta optimizar el aporte de oxígeno a los tejidos aumentando la extracción de oxígeno y redistribuyendo el flujo sanguíneo hacia el cerebro, el corazón y los riñones a expensas de la piel y del aparato digestivo. Estas respuestas dan lugar a un estado inicial de **shock compensado** en la que se mantiene la presión arterial. Si no se instaura el tratamiento, o si no es el más adecuado durante este período, el shock evoluciona hacia una situación de **shock descompensado,** con hipotensión y lesiones tisulares que pueden conducir a **disfunción multiorgánica** y finalmente a la muerte (fig. 70-2, tablas 70-2 y 70-3).

En las fases iniciales del shock actúan numerosos mecanismos fisiológicos compensadores para mantener la presión arterial y preservar la perfusión tisular y el aporte de oxígeno. Estos mecanismos incluyen aumento de la frecuencia cardíaca, del volumen sistólico y del tono del músculo liso vascular, que se regulan a través de la activación del sistema nervioso simpático y de respuestas neurohormonales. El incremento de la frecuencia respiratoria, con una mayor eliminación de CO_2, es una respuesta compensadora a la acidosis metabólica y al aumento de la producción de CO_2 secundario a la hipoperfusión tisular. También aumenta la excreción renal de hidrogeniones y la retención de bicarbonato en un intento por mantener normal el pH corporal (cap. 55.7). El

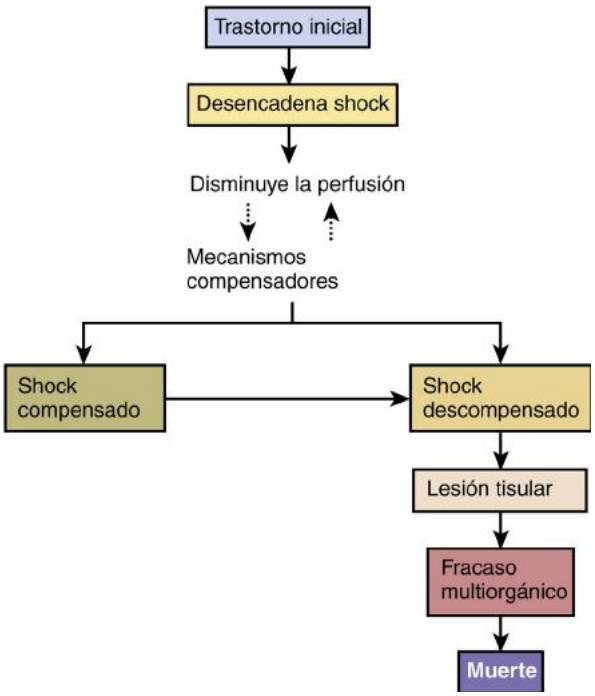

Figura 70-2 Algoritmo para el shock descompensado.

mantenimiento del volumen intravascular se ve facilitado a través de la regulación del sodio por medio de los ejes del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del factor natriurético atrial, la síntesis y liberación de cortisol y catecolaminas y la secreción de hormona antidiurética. A pesar de estos mecanismos compensadores, el shock subyacente y la respuesta del huésped desembocan en una lesión celular del endotelio vascular y en una fuga significativa de líquidos intravasculares hacia el espacio extracelular intersticial.

Otro aspecto importante de la fisiopatología inicial del shock es su impacto sobre el gasto cardíaco. Todas las formas de shock afectan al gasto cardíaco a través de varios mecanismos, con cambios en la frecuencia cardíaca, la precarga, la poscarga y la contractilidad miocárdica que pueden aparecer de forma aislada o asociados (tabla 70-4). El **shock hipovolémico** se caracteriza fundamentalmente por una pérdida de líquido y disminución de la precarga. La taquicardia y un aumento en la RVS son las respuestas compensadoras iniciales para mantener el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 70-2 Criterios de disfunción orgánica

SISTEMA	CRITERIOS DE DISFUNCIÓN
Cardiovascular	A pesar de la administración de un bolo intravenoso de líquido isotónico ≥60 ml/kg en 1 hora: disminución de la PA (hipotensión), PA sistólica <90 mmHg, de la presión arterial media <70 mmHg y percentil <5 para la edad o PA sistólica <2 DE por debajo de lo normal para la edad *o* Necesidad de fármaco vasoactivo para mantener la PA dentro del intervalo normal (dopamina >5 µg/kg/min o dobutamina, adrenalina o noradrenalina a cualquier dosis) *o* Dos de los siguientes: Acidosis metabólica inexplicada: déficit de base >5,0 mEq/l Aumento del lactato arterial: >1 mmol/l o >2× límite superior de la normalidad Oliguria: diuresis <0,5 ml/kg/h Relleno capilar prolongado: >5 s Diferencia entre temperatura central y periférica >3 °C
Respiratorio	Cociente PaO_2/FIO_2 <300 en ausencia de cardiopatía cianótica o neumopatía previa *o* $PaCO_2$ >65 torr o 20 mmHg por encima de la $PaCO_2$ de base *o* Necesidad demostrada de una FIO_2 >50% para mantener una saturación ≥92% *o* Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva no programada
Neurológico	Puntuación de la GCS ≤11 *o* Cambio agudo en el nivel de consciencia con descenso en la puntuación de la GCS ≥3 puntos desde el valor basal anormal
Hematológico	Recuento de plaquetas <100.000/mm^3 o un descenso del 50% en el recuento de plaquetas desde el valor máximo registrado durante los 3 últimos días (en pacientes con trastornos hematológicos u oncológicos crónicos) *o* INR >1,5 *o* Tiempo de protrombina activada >60 s
Renal	Creatinina sérica >0,5 mg/dl, ≥2× límite superior para la edad o aumento por 2 en el valor de creatinina de base
Hepático	Bilirrubina total ≥4 mg/dl (no aplicable al recién nacido) Valor de alanina transaminasa 2× límite superior de lo normal para la edad

DE, desviación estándar; FIO_2, fracción inspirada de oxígeno; GCS, escala de coma de Glasgow; INR, índice internacional normalizado; PA, presión arterial; $PaCO_2$, presión parcial arterial de dióxido de carbono; PaO_2, presión parcial de oxígeno arterial.

gasto cardíaco y la presión arterial sistémica. Sin una reposición de la volemia adecuada se produce hipotensión, seguida de isquemia tisular y deterioro clínico adicional. Cuando la presión oncótica del plasma es baja previamente (por un síndrome nefrótico, malnutrición, disfunción hepática, quemaduras graves agudas, etc.) puede perderse aún más volumen y empeorar el shock debido al fallo endotelial y al agravamiento de la fuga capilar.

Por el contrario, el mecanismo fisiopatológico subyacente que da lugar al **shock distributivo** es un estado de vasodilatación anormal y de disminución de la RVS. La sepsis, la hipoxia, las intoxicaciones, la anafilaxia, las lesiones medulares o la disfunción mitocondrial pueden provocar un shock vasodilatador (fig. 70-3). El descenso de la RVS se acompaña inicialmente de una distribución errónea del flujo sanguíneo, que lo aleja de los órganos vitales, y de un aumento compensador en el gasto cardíaco. Este proceso da lugar a descensos significativos, tanto de la precarga como de la poscarga. Los tratamientos del shock distributivo deben afrontar estos problemas de forma simultánea.

El **shock cardiogénico** puede observarse en pacientes con miocarditis, miocardiopatía, cardiopatías congénitas, arritmias o después de una cirugía cardíaca (v. cap. 434). En dichos casos se ve afectada la contractilidad miocárdica, desencadenando disfunción sistólica, diastólica, o ambas. Las últimas fases de todos los tipos de shock tienen, con frecuencia, un impacto negativo sobre el miocardio, lo que da lugar al desarrollo del componente cardiogénico del shock.

El **shock séptico** suele ser una combinación singular de shock distributivo, hipovolémico y cardiogénico. La hipovolemia secundaria a las pérdidas de líquido intravascular se debe a fugas capilares. El shock

Tabla 70-4 Fisiopatología del shock

PÉRDIDA EXTRACORPÓREA DE LÍQUIDOS
El shock hipovolémico puede deberse en parte a pérdidas sanguíneas directas por hemorragias o a pérdidas anormales de líquidos corporales (diarrea, vómitos, quemaduras, diabetes mellitus o insípida, nefrosis)

DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN ONCÓTICA DEL PLASMA
El shock hipovolémico también puede deberse a hipoproteinemia (lesión hepática o como complicación progresiva del aumento de la permeabilidad capilar)

VASODILATACIÓN ANORMAL
El shock distributivo (neurogénico, anafilaxia o shock séptico) se produce cuando hay una pérdida del tono vascular venoso, arterial, o de ambos (bloqueo simpático, sustancias locales que afectan a la permeabilidad, acidosis, efectos farmacológicos, sección medular)

AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR
La sepsis puede modificar la permeabilidad capilar en ausencia de cualquier cambio en la presión hidrostática capilar (endotoxinas de la sepsis, exceso de histamina liberada en la anafilaxia)

DISFUNCIÓN CARDÍACA
La hipoperfusión periférica puede deberse a cualquier cuadro que afecte a la capacidad del corazón para bombear la sangre de forma eficiente (isquemia, acidosis, fármacos, pericarditis constrictiva, pancreatitis, sepsis)

Tabla 70-3 Signos de hipoperfusión

SISTEMA	↓ PERFUSIÓN	↓↓ PERFUSIÓN	↓↓↓ PERFUSIÓN
Sistema nervioso central	—	Intranquilidad, apatía, ansiedad	Agitación/confusión, estupor, coma
Respiración	—	↑ Ventilación	↑↑ Ventilación
Metabolismo	—	Acidosis metabólica compensada	Acidosis metabólica descompensada
Intestino	—	↓ Motilidad	Íleo
Riñón	↓ Volumen de orina ↑ Densidad específica de la orina	Oliguria (<0,5 ml/kg/h)	Oliguria/anuria
Piel	Relleno capilar enlentecido	Extremidades frías	Extremidades frías, cianóticas, moteadas
Sistema cardiovascular	↑ Frecuencia cardíaca	↑↑ Frecuencia cardíaca ↓ Pulsos periféricos	↑↑ Frecuencia cardíaca ↓ Presión arterial, solamente pulsos centrales

booksmedicos.org

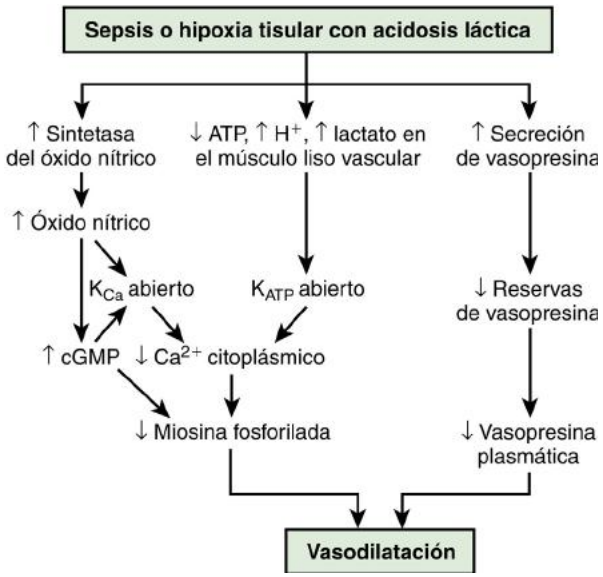

Figura 70-3 **Mecanismos del shock vasodilatador.** El shock séptico y los estados de shock prolongado que provocan hipoxia tisular con acidosis láctica aumentan la síntesis de óxido nítrico, activan los canales de potasio sensibles a la adenosina trifosfato (ATP) y a los regulados por el calcio (K_{ATP} y K_{Ca}, respectivamente) en el músculo liso vascular, y dan lugar a un consumo de vasopresina. cGMP, monofosfato de guanosina cíclico. *(De Landry DW, Oliver JA: The pathogenesis of vasodilatory shock,* N Engl J Med *345:588–595, 2001.)*

cardiogénico se debe a los efectos depresores de la sepsis sobre el miocardio, y el shock distributivo es el resultado de la disminución de la RVS. El grado con el que cada paciente manifiesta cada una de estas respuestas es variable, pero con frecuencia hay alteraciones en la precarga, la poscarga y la contractilidad miocárdica.

En el shock séptico es importante distinguir entre la infección desencadenante y las respuestas inflamatorias del huésped. Normalmente, la inmunidad del huésped evita el desarrollo de sepsis mediante la activación del sistema reticuloendotelial, junto con la de los sistemas inmunológicos celular y humoral. Esta respuesta inmunitaria del huésped produce una cascada inflamatoria de mediadores tóxicos, como hormonas, citocinas y enzimas. Si la cascada inflamatoria se descontrola, el trastorno de la microcirculación produce disfunción orgánica y celular posterior.

El **síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)** es una cascada inflamatoria que se inicia por la respuesta del huésped a un desencadenante infeccioso o no infeccioso (tabla 70-5). Esta cascada inflamatoria se pone en marcha cuando el sistema de defensa del huésped no reconoce adecuadamente el incidente desencadenante, no lo elimina, o ambas cosas. La cascada inflamatoria iniciada por el shock puede dar lugar a hipovolemia, insuficiencia cardíaca y vascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), resistencia a la insulina, disminución de la actividad del citocromo P450 (CYP450) (disminución de la síntesis de esteroides), coagulopatía e infección secundaria o no resuelta. El factor de necrosis tumoral (TNF) y otros mediadores inflamatorios aumentan la permeabilidad vascular, provocando fugas capilares difusas, disminución del tono vascular y desequilibrio entre la perfusión y las demandas metabólicas de los tejidos. El TNF y la interleucina 1 (IL-1) estimulan la liberación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, ocasionando fiebre y vasodilatación. Entre los mediadores proinflamatorios están la IL-6, la IL-12, el interferón γ y el factor inhibidor de la migración de los macrófagos; las citocinas antiinflamatorias abarcan a la IL-10, el factor transformador del crecimiento β y la IL-4. Los metabolitos del ácido araquidónico conducen al desarrollo de fiebre, taquipnea, desequilibrios de ventilación y perfusión y acidosis láctica. El óxido nítrico, liberado desde el endotelio o las células inflamatorias, es uno de los contribuyentes principales a la hipotensión. La depresión miocárdica se debe a factores depresores del miocardio, al

Tabla 70-5 Diagnóstico diferencial del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

INFECCIÓN
Bacteriemia o meningitis (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis, Streptococcus* del grupo A, *S. aureus*)
Enfermedades virales (gripe, enterovirus, grupo de la fiebre hemorrágica, virus herpes simple, virus sincitial respiratorio, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr)
Encefalitis (arbovirus, enterovirus, virus herpes simple)
Rickettsias (fiebre moteada de las Montañas Rocosas, *Ehrlichia,* fiebre Q)
Sífilis
Reacciones vacunales (tos ferina, gripe, sarampión)
Reacción mediada por toxinas (shock tóxico, síndrome de la piel escaldada estafilocócica)
CARDIOPULMONAR
Neumonía (bacterias, virus, micobacterias, hongos, reacción alérgica)
Tromboembolismo pulmonar
Insuficiencia cardíaca
Arritmias
Pericarditis
Miocarditis
METABÓLICO-ENDOCRINO
Insuficiencia suprarrenal (síndrome adrenogenital, enfermedad de Addison, retirada de corticoides)
Trastornos electrolíticos (hiponatremia o hipernatremia; hipocalcemia o hipercalcemia)
Diabetes insípida
Diabetes mellitus
Errores congénitos del metabolismo (acidosis orgánica, ciclo de la urea, déficit de carnitina, trastornos mitocondriales)
Hipoglucemia
Síndrome de Reye
GASTROINTESTINAL
Gastroenteritis con deshidratación
Vólvulo
Invaginación
Apendicitis
Peritonitis (espontánea, asociada a perforación o diálisis peritoneal)
Enterocolitis necrosante
Hepatitis
Hemorragias
Pancreatitis
HEMATOLÓGICO
Anemia (drepanocitosis, hemorragias, nutricional)
Metahemoglobinemia
Crisis de secuestro esplénico
Leucemia o linfoma
Síndromes hemofagocíticos
NEUROLÓGICO
Intoxicación (fármacos, monóxido de carbono, sobredosis intencionada o accidental)
Hemorragia intracraneal
Botulismo del lactante
Traumatismos (malos tratos infantiles, accidentales)
Síndrome de Guillain-Barré
Miastenia gravis
OTROS
Anafilaxia (alimentos, fármacos, picaduras de insectos)
Síndrome hemolítico-urémico
Enfermedad de Kawasaki
Eritema multiforme
Síndrome de encefalopatía y shock hemorrágico
Intoxicaciones
Tóxicos
Síndrome de activación de los macrófagos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

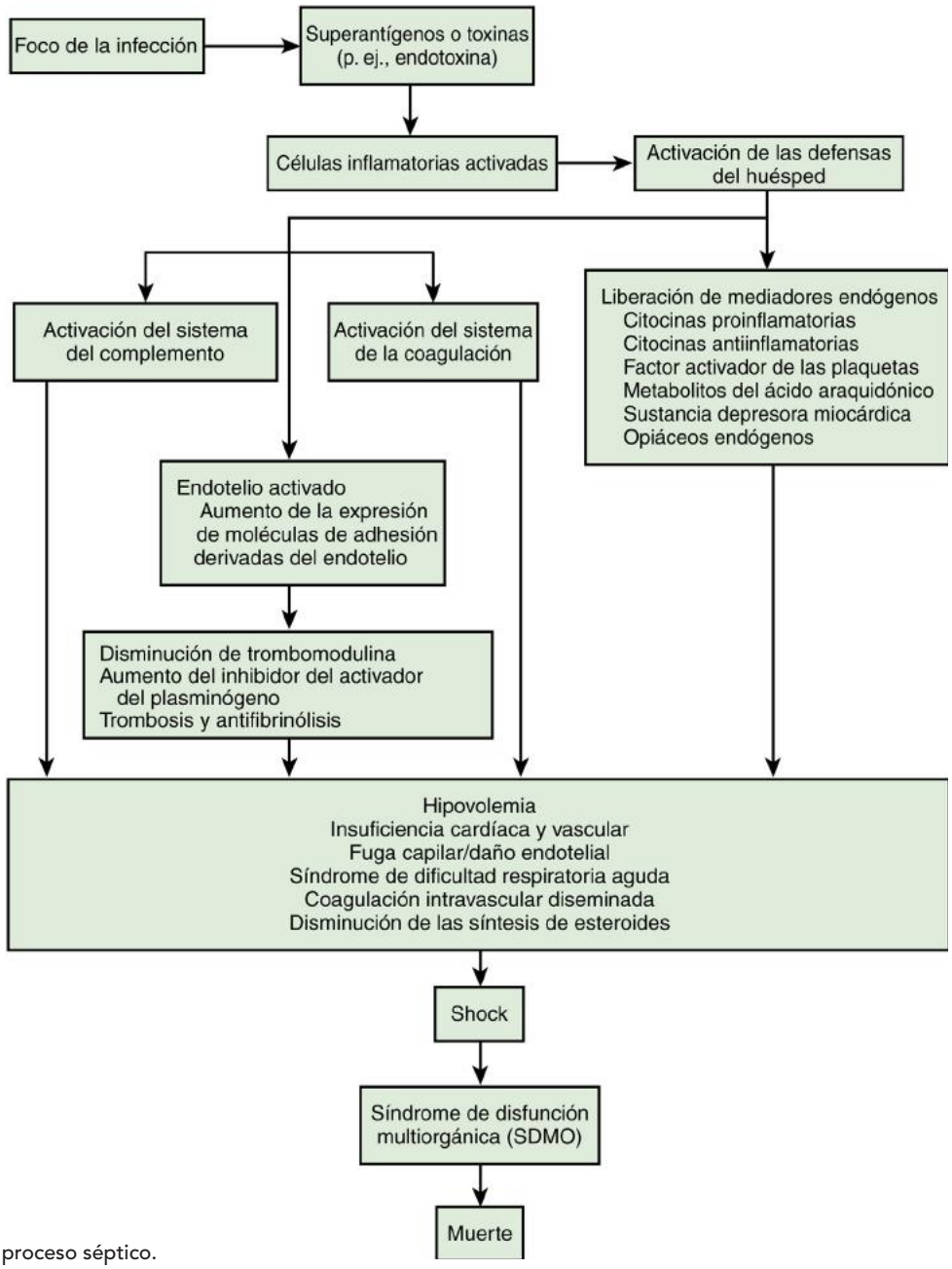

Figura 70-4 Fisiopatología hipotética del proceso séptico.

TNF y a ciertas interleucinas a través de la lesión miocárdica directa, el consumo de catecolaminas, el aumento de β-endorfinas y la producción de óxido nítrico miocárdico.

La cascada inflamatoria (fig. 70-4) es iniciada por toxinas o superantígenos a través de la unión a los macrófagos o la activación de los linfocitos. El endotelio vascular se convierte a la vez en diana de la lesión tisular y en fuente de mediadores que pueden ocasionar lesiones adicionales. Las respuestas bioquímicas abarcan la producción de metabolitos del ácido araquidónico, la liberación de factores depresores del miocardio, la liberación de opiáceos endógenos, la activación del sistema del complemento, así como la producción y la liberación de otros muchos mediadores, que pueden ser proinflamatorios o antiinflamatorios. El equilibrio entre estos grupos de mediadores en un paciente en concreto contribuye a la progresión de la enfermedad e influye en la probabilidad de la supervivencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la tabla 70-1 se muestra un sistema de clasificación del shock. La subdivisión es importante, si bien puede haber un solapamiento significativo entre estos grupos, y en especial en el shock séptico. La presentación clínica del shock depende en parte de la etiología subyacente. Si no se reconocen ni se tratan, todos los tipos de shock siguen una progresión común y desfavorable de los signos clínicos y los cambios fisiopatológicos que, a la larga, pueden conducir a un shock irreversible y a la muerte del paciente (v. fig. 70-2).

Inicialmente el shock puede manifestarse sólo en forma de taquicardia, con o sin taquipnea. La progresión del cuadro conduce a disminución de la diuresis, hipoperfusión periférica, dificultad o insuficiencia respiratoria, alteración del nivel de consciencia e hipotensión (v. tabla 70-3). Un error frecuente es pensar que el shock aparece solamente con una presión arterial baja. Gracias a los mecanismos compensadores, la hipotensión es a menudo un signo tardío y no constituye un criterio para el diagnóstico de shock, ya que una serie de mecanismos compensadores intenta preservar la presión arterial. La hipotensión refleja un estado avanzado del shock descompensado y se asocia a un aumento de la morbimortalidad.

El **shock hipovolémico** suele manifestarse inicialmente en forma de hipotensión ortostática y se asocia a sequedad de las mucosas, sequedad de las axilas, disminución de la turgencia cutánea y disminución de la

booksmedicos.org

Tabla 70-6 Variables hemodinámicas en los diferentes estados del shock

TIPO DE SHOCK	GASTO CARDÍACO	RESISTENCIA VASCULAR SISTÉMICA	PRESIÓN ARTERIAL MEDIA	PRESIÓN DE ENCLAVAMIENTO CAPILAR	PRESIÓN VENOSA CENTRAL
Hipovolémico	↓	↑	↔ o ↓	↓↓↓	↓↓↓
Cardiogénico*					
Sistólica	↓↓	↑↑↑	↔ o ↓	↑↑	↑↑
Diastólica	↔	↑↑	↔	↑↑	↑
Obstructivo	↓	↑	↔ o ↓	↑↑†	↑↑†
Distributivo	↑↑	↓↓↓	↔ o ↓	↔ o ↓	↔ o ↓
Séptico:					
Precoz	↑↑↑	↓↓↓	↔ o ↓‡	↓	↓
Tardío	↓↓	↓↓	↓↓	↑	↑ o ↔

*Disfunción sistólica o diastólica.
†La presión de enclavamiento, la presión venosa central y la presión diastólica de la arteria pulmonar son las mismas.
‡Presión de pulso amplia.

diuresis. Según el grado de deshidratación, el paciente con shock hipovolémico puede presentar extremidades distales normales o ligeramente frías, y los pulsos pueden estar normales, disminuidos o ausentes en función de la gravedad de la enfermedad. Debido a la disminución del gasto cardíaco y a la vasoconstricción periférica compensadora, los signos iniciales del **shock cardiogénico** son taquipnea, extremidades frías, relleno capilar enlentecido, pulsos periféricos y centrales disminuidos, disminución del nivel de consciencia y de la diuresis (v. cap. 442.1). El **shock obstructivo** suele manifestarse con un gasto cardíaco insuficiente debido a la restricción física del flujo sanguíneo anterógrado; la presentación aguda puede evolucionar rápidamente hacia parada cardíaca. El **shock distributivo** se manifiesta inicialmente en forma de vasodilatación periférica y un gasto cardíaco aumentado pero insuficiente.

Independientemente de la etiología, el shock descompensado, con hipotensión, resistencias vasculares sistémicas altas, disminución del gasto cardíaco, insuficiencia respiratoria, confusión y oliguria, aparece de forma tardía en la evolución de la enfermedad. En la tabla 70-6 se enumeran los signos hemodinámicos en diversos estados de shock. Otros signos clínicos en el shock son lesiones cutáneas como petequias, eritema difuso, equimosis, ectima gangrenoso y gangrena periférica. Puede haber ictericia, bien como un signo de infección o como resultado del **SDMO.**

La **sepsis** se define como un **SRIS** como consecuencia de una etiología infecciosa sospechada o demostrada. El cuadro clínico de la sepsis comienza como una infección sistémica (p. ej., bacteriemia, rickettsiosis, fungemia, viremia) o localizada (p. ej., meningitis, neumonía, pielonefritis) que progresa desde una sepsis leve hasta una **sepsis grave** (sepsis combinada con disfunción orgánica). Un deterioro adicional conduce a **shock séptico** (sepsis grave más persistencia de hipoperfusión o hipotensión, a pesar de una reposición adecuada de la volemia o la necesidad de fármacos vasoactivos), **SDMO** y, posiblemente, la muerte (tabla 70-7). Es un espectro de problemas clínicos complejo que constituye una de las principales causas de mortalidad infantil en todo el mundo. Los resultados mejoran con un reconocimiento y un tratamiento precoces.

Aunque el **shock séptico** tiene una naturaleza principalmente distributiva, otros muchos elementos están representados en este proceso patológico. Los signos y síntomas iniciales de la sepsis consisten en alteraciones de la regulación de la temperatura (hipertermia o hipotermia), taquicardia y taquipnea. En los estadios iniciales (fase hiperdinámica, RVS baja o shock «caliente»), el gasto cardíaco aumenta intentando mantener un aporte de oxígeno adecuado y satisfacer el aumento de las demandas metabólicas de los órganos y los tejidos. A medida que va progresando el shock séptico, el gasto cardíaco disminuye en respuesta a los efectos de numerosos mediadores inflamatorios, provocando una elevación compensadora de la RVS y el desarrollo de shock «frío».

DIAGNÓSTICO

El shock se diagnostica clínicamente por una anamnesis y una exploración física detalladas (v. tablas 70-2 y 70-3). Merece la pena señalar que el shock séptico posee una definición de consenso específica (v. tabla 70-7). En los casos en los que se sospeche un shock séptico, debe investigarse la posibilidad de una etiología infecciosa mediante el cultivo de muestras orientadas desde el punto de vista clínico y la instauración a tiempo de un tratamiento antimicrobiano empírico basado en la edad del paciente, la enfermedad subyacente y la localización geográfica, sabiendo que el período de incubación de los cultivos lleva su tiempo y sus resultados no siempre son positivos. Otras pruebas para identificar una etiología infecciosa como causa del SRIS son los hallazgos de la exploración física, los datos de las pruebas de imagen, la presencia de leucocitos en líquidos corporales normalmente estériles y la presencia de exantemas sugestivos, como petequias y púrpuras. Los niños afectados deben ingresar en una unidad de cuidados intensivos o en otras unidades con disponibilidad de monitorización, en función de la situación clínica y de los recursos del centro médico, en las que pueda llevarse a cabo una monitorización continua, combinando métodos no invasivos (pulsioximetría, capnografía, espectroscopia cuasi infrarroja) con invasivos (presión venosa central y presión arterial) en función de las necesidades clínicas.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los datos de laboratorio suelen mostrar anomalías hematológicas y desequilibrios electrolíticos. Entre las primeras están trombocitopenia, prolongación de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial, disminución de la concentración de fibrinógeno, elevaciones de los productos de degradación de la fibrina y anemia. En la infección pueden apreciarse una elevación del recuento de neutrófilos y un aumento de las formas inmaduras (esto es, cayados, mielocitos, promielocitos), vacuolización de los neutrófilos, granulaciones tóxicas y la presencia de cuerpos de Döhle. La neutropenia o la leucopenia pueden constituir un signo de mal pronóstico de una sepsis devastadora.

Los trastornos de regulación de la glucosa, una respuesta de estrés frecuente, pueden manifestarse en forma de hiperglucemia o hipoglucemia. Otras anomalías electrolíticas son hipocalcemia, hipoalbuminemia y acidosis metabólica. También puede haber anomalías de la función renal, hepática, o de ambas. Los pacientes con SDRA o neumonía presentan un deterioro de la oxigenación (disminución de la Pa_{O_2}) y de la ventilación (aumento de la Pa_{CO_2}) en los estadios finales de la lesión pulmonar (v. cap. 71).

La característica que distingue el shock descompensado es el desequilibrio entre el aporte de oxígeno (D_{O_2}) y el consumo de oxígeno (V_{O_2}). El aporte de oxígeno, en condiciones normales, es el triple del consumo de oxígeno. La proporción de extracción de oxígeno es aproximadamente del 25%, produciendo de este modo una **saturación venosa mixta de oxígeno** (Sv_{O_2}) normal del 75-80%. Un descenso en el valor de la Sv_{O_2}, cuantificado mediante cooximetría, refleja un incremento en la proporción de extracción del oxígeno y confirma el descenso en el aporte de oxígeno con respecto al consumo. Dicho incremento en la extracción de oxígeno por parte de los órganos terminales es un intento por mantener un aporte de oxígeno adecuado a nivel celular. Este estado se manifiesta clínicamente por un aumento de la producción de ácido láctico (hiato aniónico alto,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 70-7 Definiciones de consenso internacionales para la sepsis pediátrica

Infección	Infección sospechada o comprobada o un síndrome clínico asociado a una probabilidad de infección alta
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)	Dos de 4 criterios, 1 de los cuales debe ser una temperatura anormal o un recuento de leucocitos anormal: 1. Temperatura central >38,5 °C o <36 °C (catéter rectal, vesical, oral o central) 2. Taquicardia: Frecuencia cardíaca media >2 DE por encima del valor normal para la edad en ausencia de estímulos externos, tratamiento farmacológico crónico o estímulos dolorosos *o* Elevación persistente inexplicada a lo largo de 0,5-4 horas *o* En niños menores de 1 año bradicardia persistente durante 0,5 horas (frecuencia cardíaca media < percentil 10 para la edad en ausencia de estímulos vagales, tratamiento β-bloqueante o cardiopatías congénitas) 3. Frecuencia respiratoria >2 DE por encima del valor normal para la edad o necesidad aguda de ventilación mecánica no relacionada con enfermedad neuromuscular o anestesia general 4. Recuento de leucocitos elevado o deprimido para la edad (no secundario a quimioterapia) o neutrófilos inmaduros >10%
Sepsis	SRIS más infección sospechada o comprobada
Sepsis grave	Sepsis más 1 de los siguientes: 1. Disfunción orgánica cardiovascular definida como: • A pesar de bolo de líquido intravenoso isotónico >40 ml/kg en 1 hora: • Hipotensión < percentil 5 para la edad o presión arterial sistólica <2 DE por debajo de lo normal para la edad *o* • Necesidad de fármaco vasoactivo para mantener la presión arterial *o* • Dos de los siguientes: • Acidosis metabólica inexplicada: déficit de base >5 mEq/l • Aumento del lactato arterial: >2 veces el límite superior de la normalidad • Oliguria: diuresis <0,5 ml/kg/h • Relleno capilar prolongado: >5 s • Diferencia entre la temperatura central y la periférica >3 °C 2. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) definido por la presencia de un cociente PaO_2/FIO_2 ≤300 mmHg, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax y ausencia de datos de insuficiencia cardíaca izquierda *o* Sepsis más 2 o más disfunciones orgánicas (respiratoria, renal, neurológica, hematológica o hepática)
Shock séptico	Sepsis más disfunción orgánica cardiovascular, según la definición anterior
Síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO)	Presencia de función orgánica alterada, de modo que no puede mantenerse la homeostasis sin intervención médica

DE, desviación estándar; FIO_2, fracción inspirada de oxígeno, PaO_2, presión parcial de oxígeno arterial.

acidosis metabólica) secundario al metabolismo anaeróbico y al aumento compensador en la extracción de oxígeno tisular. El valor de referencia para medir la SvO_2 se obtiene a partir de mediciones con un catéter arterial pulmonar, aunque dicha localización a menudo no es factible desde el punto de vista clínico. A menudo se utilizan otras localizaciones secundarias para llevar a cabo las mediciones de la sangre venosa mixta, como el ventrículo derecho, la aurícula derecha, la vena cava superior ($SvcO_2$) o la vena cava inferior, con la finalidad de vigilar la idoneidad del aporte de oxígeno y la eficacia de las intervenciones terapéuticas. *En todas las formas de shock se observa una elevación de las cifras séricas de lactato que refleja un aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos.*

TRATAMIENTO

Tratamiento inicial

El reconocimiento precoz y la intervención a tiempo son de suma importancia para tratar todos los tipos de shock (tablas 70-8 a 70-12). **(Las metas de las constantes vitales y las recomendaciones posológicas de las tablas 70-9 a 70-11 deben ajustarse a los pacientes pediátricos.)** La mortalidad basal es mucho menor en el shock pediátrico que en el del adulto, y las mejoras adicionales se han relacionado con las intervenciones precoces (v. fig. 70-1). La valoración inicial y el tratamiento del niño en estado de shock deberían consistir en la estabilización de la vía aérea, la respiración *(breathing)* y la circulación (ABC), según lo establecido en las guías de soporte vital avanzado pediátrico (SVAP) y de soporte vital avanzado neonatal (SVAN) de la American Heart Association (v. cap. 67). Según la gravedad del shock, puede ser necesaria una intervención adicional sobre la vía aérea, como la intubación y la ventilación mecánica, para aminorar la carga de trabajo de la respiración y disminuir las demandas metabólicas globales del cuerpo.

Dado el predominio de la sepsis y de la hipovolemia como causas más frecuentes del shock en la población pediátrica, la mayoría de los regímenes terapéuticos se basan en las normas establecidas en estos contextos. Inmediatamente después de lograr un acceso intravenoso (i.v.) o intraóseo (i.o.) debe instaurarse un tratamiento precoz dirigido por objetivos, a menos que haya sospecha de que el shock cardiogénico sea la fisiopatología subyacente. Debe iniciarse la administración rápida por vía i.v. de 20 ml/kg de suero salino isotónico para intentar invertir el estado de shock. Este bolo de líquido debería repetirse hasta 60-80 ml/kg; no es infrecuente que los pacientes más graves necesiten esta cantidad de volumen durante la primera hora.

La reposición rápida de la volemia con 60-80 ml/kg o más se asocia a una mejoría de la supervivencia sin que aumente la incidencia de edema pulmonar. La reposición de líquido en incrementos de 20 ml/kg debería ajustarse para normalizar la frecuencia cardíaca (según las frecuencias cardíacas basadas en la edad), la diuresis (hasta 1 ml/kg/h), el tiempo de relleno capilar (a menos de 2 segundos) y el nivel de consciencia. La reposición de la volemia puede obligar en ocasiones a administrar hasta 200 ml/kg. Hay que hacer hincapié en que la hipotensión suele ser un signo tardío y de mal pronóstico y que la normalización de la presión arterial, por sí sola, no es un criterio de valoración fiable para determinar la eficacia de la reanimación. Aunque el tipo de líquido (cristaloide frente a coloide) es un tema de debate continuo, la reposición de la volemia en la primera hora es esencial de forma incuestionable para la supervivencia en el shock séptico, con independencia del líquido administrado.

booksmedicos.org

Tabla 70-8 Terapia dirigida por objetivos de la disfunción orgánica en el shock

SISTEMA	TRASTORNOS	OBJETIVOS	TERAPIAS
Respiratorio	Síndrome de dificultad respiratoria aguda Fatiga de la musculatura respiratoria Apnea central	Prevenir/tratar: hipoxia y acidosis respiratoria Prevenir el barotrauma Disminuir el trabajo de la respiración	Oxígeno Ventilación no invasiva Intubación endotraqueal precoz y ventilación mecánica Presión teleespiratoria positiva (PEEP) Hipercapnia permisiva Ventilación de alta frecuencia Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)
Renal	Insuficiencia prerrenal Insuficiencia renal	Prevenir/tratar: hipovolemia, hipervolemia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, hipernatremia/hiponatremia e hipertensión Monitorizar los electrólitos séricos	Reposición de líquidos prudente Establecimiento de diuresis y presión arterial normales para la edad Furosemida Diálisis, ultrafiltración, hemofiltración
Hematológico	Coagulopatía (coagulación intravascular diseminada) Trombosis	Prevenir/tratar: hemorragia Prevenir/tratar: coagulación anormal	Vitamina K Plasma fresco congelado Plaquetas Heparinización
Gastrointestinal	Úlceras de estrés Íleo Translocación bacteriana	Prevenir/tratar: hemorragia gástrica Evitar aspiración, distensión abdominal Evitar la atrofia de la mucosa	Antagonistas del receptor de la histamina H_2 o inhibidores de la bomba de protones Sonda nasogástrica Nutrición enteral precoz
Endocrino	Insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria a tratamiento crónico con corticoides	Prevenir/tratar: crisis suprarrenales	Dosis de estrés de corticoides en pacientes tratados previamente con corticoides Dosis fisiológica para una insuficiencia primaria supuesta en la sepsis
Metabólico	Acidosis metabólica	Corregir la etiología Normalizar el pH	Tratamiento de la hipovolemia (líquidos), disminución de la función cardíaca (líquidos, inotrópicos) Mejoría de la excreción renal de ácidos Bicarbonato a dosis baja (0,5-2 mEq/kg) si el paciente no responde, el pH <7,1 y la ventilación (eliminación de CO_2) es adecuada

En un estudio realizado en Kenia y Tanzania, la reposición sistemática de la volemia con bolos de líquido en los niños febriles y gravemente enfermos con hipoperfusión, se asociaba a una mortalidad inesperadamente mayor que la de aquellos niños que no recibían estos bolos de líquidos. Los niños de dicho estudio presentaban una incidencia elevada de paludismo, anemia grave, hipoxia y coma; en la mayoría se pensaba en una etiología infecciosa bacteriana. No hubo niños con shock por dengue o hipovolemia secundaria a gastroenteritis. La definición de shock de la Organización Mundial de la Salud, que obliga a administrar bolos de líquidos (manos frías, tiempo de relleno capilar >3 segundos, pulsos rápidos y débiles) no estaba presente en todos los pacientes; solamente el 6% de ellos presentaba hipotensión. Este estudio suscita dudas sobre la reposición de la volemia con bolos de líquidos en áreas con pocos recursos, y sobre todo en niños con una prevalencia alta de paludismo y anemia.

Si el shock continúa sin responder tras la administración de 60-80 ml/kg de líquidos, deberá instaurarse un tratamiento con vasopresores (noradrenalina o adrenalina), mientras siguen administrándose más líquidos. Las normas actuales recomiendan administrar estos fármacos vasoactivos a través de vías intravenosas periféricas, monitorizando de cerca las zonas de punción intravenosa mientras se intenta lograr un acceso venoso central basándose en los datos que demuestran que el retraso en la instauración de los inotrópicos en el shock se asocia a un aumento de la mortalidad.

Consideraciones iniciales adicionales

La administración precoz de antibióticos de amplio espectro, sobre todo en el **shock séptico,** se asocia a una disminución de la mortalidad. La elección de estos antibióticos depende de los factores de riesgo predisponentes y de la situación clínica. Los patrones de resistencia bacteriana extrahospitalaria e intrahospitalaria deben tenerse en cuenta durante la selección del tratamiento antimicrobiano óptimo. Los recién nacidos deberían tratarse con ampicilina más cefotaxima o gentamicina. El aciclovir debería añadirse si se sospechase la posibilidad clínica de una infección por herpes simple. En los lactantes y los niños, las infecciones extrahospitalarias por *Neisseria meningitidis* pueden tratarse empíricamente con una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima). Las infecciones por *Haemophilus influenzae* pueden tratarse empíricamente con una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima). La prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente obliga a menudo a añadir vancomicina. La sospecha de una infección extrahospitalaria o intrahospitalaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina obliga a administrar una cobertura con vancomicina, en función de los patrones de resistencia locales. Si se sospecha un cuadro intraabdominal, la cobertura para anaerobios debería constar de un fármaco como metronidazol, clindamicina o piperacilina-tazobactam.

Por lo general, la sepsis nosocomial debe tratarse al menos con una cefalosporina de 3.ª o 4.ª generación, o con una penicilina de espectro ampliado a gramnegativos (es decir, piperacilina-tazobactam). Debe añadirse un aminoglucósido si la situación clínica lo justifica. La vancomicina debe añadirse al régimen si el paciente tiene un dispositivo intravenoso (v. cap. 179), si se aíslan cocos grampositivos de la sangre, si se sospecha una infección por *S. aureus* resistente a meticilina o como cobertura empírica para *S. pneumoniae* en pacientes con meningitis. La cobertura empírica para las infecciones micóticas debe considerarse en los pacientes inmunodeprimidos seleccionados (v. cap. 178). Hay que señalar que se trata de recomendaciones generales amplias que deben ajustarse al escenario clínico concreto y a los patrones de resistencia locales de la comunidad, del hospital o de ambos.

El **shock distributivo** que no es secundario a sepsis se debe a una anomalía primaria del tono vascular. El gasto cardíaco en los pacientes afectados se mantiene y al principio puede ser mayor de lo normal. Estos pacientes pueden beneficiarse transitoriamente de una reposición de la volemia, pero la instauración precoz de un fármaco vasoconstrictor para aumentar la RVS es un elemento importante del tratamiento clínico. Los pacientes con una lesión medular y shock medular pueden beneficiarse de la administración de fenilefrina o vasopresina para aumentar la RVS. La adrenalina es el fármaco de elección en los pacientes con anafilaxia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 70-9 Recomendaciones: reanimación inicial y aspectos infecciosos: adultos

REANIMACIÓN INICIAL

1. Reanimación cuantitativa y protocolizada de los pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis (definida en este documento como hipotensión persistente después de una sobrecarga de líquido inicial o una concentración sérica de lactato ≥4 mmol/l). Metas durante las primeras 6 horas de la reanimación:
   a) Presión venosa central de 8-12 mmHg
   b) Presión arterial media (PAM) ≥65 mmHg
   c) Diuresis ≥0,5 ml/kg/h
   d) Saturación en sangre venosa central (vena cava superior) o sangre venosa mixta del 70% o el 65%, respectivamente
2. En pacientes con cifras de lactato elevadas, encaminar la reanimación a la normalización del lactato lo más rápidamente posible.

CRIBADO DE SEPSIS Y MEJORÍA DEL RENDIMIENTO

1. Cribado sistemático de pacientes gravemente enfermos y con sospecha de infección para descartar sepsis grave que permita la instauración precoz del tratamiento oportuno.
2. Esfuerzos en los casos de sepsis grave para mejorar el rendimiento intrahospitalario.

DIAGNÓSTICO

1. Cultivos, cuando se considere oportuno desde el punto de vista clínico, antes de instaurar el tratamiento antimicrobiano si no retrasan (>45 min) el inicio de dicho tratamiento. Deben obtenerse al menos 2 series de hemocultivos (en frascos para aerobios y anaerobios) antes de instaurar el tratamiento antibiótico, extrayendo al menos 1 muestra por vía percutánea y otra de una vía de acceso vascular, a menos que el dispositivo lleve insertado poco tiempo (<48 h).
2. Cuando estén disponibles, usar análisis de 1,3 β-D-glucano, manano y antimanano e incluir la candidiasis invasiva en el diagnóstico diferencial de la etiología infecciosa.
3. Realizar pruebas de imagen lo antes posible para confirmar el foco potencial de la infección.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

1. El objetivo del tratamiento consiste en administrar antibióticos intravenosos eficaces en la primera hora posterior al reconocimiento del shock séptico y de un cuadro de sepsis grave sin shock séptico.

2a. Tratamiento antibiótico empírico inicial con uno o más fármacos con actividad contra todos los patógenos probables (bacterias, hongos o virus) y que penetren en los tejidos en las concentraciones adecuadas para el foco de sepsis supuesto.

2b. El régimen de antibióticos debe reevaluarse a diario para ir desescalando en la medida de lo posible.

3. Uso de los valores de procalcitonina o de biomarcadores similares para facilitar al médico la interrupción de la antibioterapia empírica en pacientes que inicialmente parecían sépticos, pero que después no muestran pruebas de infección.

4a. Tratamiento empírico combinado para pacientes neutropénicos con sepsis grave y en pacientes con patógenos bacterianos multirresistentes difíciles de tratar, como *Acinetobacter* y especies de *Pseudomonas*.
En los pacientes con infecciones graves asociadas a insuficiencia respiratoria y shock séptico, el tratamiento combinado con un betalactámico de espectro extendido y o bien un aminoglucósido o una fluoroquinolona tiene por objetivo la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. Combinación de betalactámico y macrólido para pacientes con shock séptico por infecciones bacteriémicas secundarias a *Streptococcus pneumoniae*.

4b. El tratamiento combinado empírico no debería administrarse durante más de 3-5 días. Debe ajustarse lo antes posible el tratamiento hacia la monoterapia más conveniente en cuanto se conozca el perfil de sensibilidad.

5. El tratamiento suele durar normalmente 7-10 días; puede ser conveniente administrar ciclos más largos en pacientes con una respuesta clínica lenta, con focos de infección que no pueden drenarse, bacteriemia por *Staphylococcus aureus*; algunas infecciones micóticas y virales o deficiencias inmunológicas, como la neutropenia.

6. Instaurar el tratamiento antiviral lo antes posible en pacientes con sepsis grave o shock séptico de origen viral.

7. No deben usarse antimicrobianos en pacientes con estados inflamatorios graves que sean secundarios a una causa no infecciosa.

CONTROL DEL FOCO

1. Debe controlarse, y diagnosticarse o descartarse lo más rápidamente posible, el foco emergente de infección basándose en un diagnóstico clínico específico y poner en marcha las intervenciones para controlarlo en las primeras 12 horas posteriores al diagnóstico, si fuese posible.
2. Cuando se identifique una necrosis pancreática infectada como fuente posible de la infección, lo mejor sería retrasar la intervención definitiva hasta que se haya delimitado adecuadamente la viabilidad o no de los tejidos.
3. Cuando sea preciso controlar un foco en un paciente con sepsis grave, debe instaurarse la intervención más eficaz asociada a la menor agresión fisiológica (p. ej., drenaje percutáneo en lugar de drenaje quirúrgico de un absceso).
4. Cuando el foco posible de la sepsis grave o del shock séptico sea un dispositivo de acceso intravascular, debe retirarse lo antes posible, una vez establecidos otros accesos vasculares.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN

1a. Debe introducirse e investigarse la descontaminación oral y digestiva selectivas como métodos para reducir la incidencia de neumonía asociada al respirador; esta medida de control de la infección puede instaurarse posteriormente en entornos y regiones asistenciales en las que este método resulte eficaz.

1b. Se puede usar gluconato de clorhexidina por vía oral como descontaminante orofaríngeo para disminuir el riesgo de neumonía asociada al respirador en los pacientes de UCI con sepsis grave.

Adaptada de Dellinger PR, Levy MM, Rhodes A, y cols: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med *41(2):580-637,2013, tabla 5, pág. 589.*

(tabla 70-13). Este fármaco tiene efectos α-adrenérgicos periféricos e inotrópicos que pueden mejorar la depresión miocárdica que se observa con la anafilaxia y su respuesta inflamatoria asociada (v. cap. 149).

Los pacientes con **shock cardiogénico** muestran un gasto cardíaco deficiente secundario a depresión miocárdica sistólica, diastólica, o ambas, a menudo con una elevación compensadora de la RVS. Estos pacientes pueden manifestar una respuesta débil a la reposición intensiva con líquido y, de hecho, pueden descompensarse rápidamente cuando se administran líquidos. En el shock cardiogénico deben proporcionarse bolos más pequeños (5-10 ml/kg). En cualquier paciente en shock cuya situación clínica se deteriore con la reposición de volumen debe considerarse una etiología cardiogénica, y la administración de más líquido por vía i.v. debe hacerse con precaución. La instauración precoz de soporte miocárdico con dopamina o adrenalina para mejorar el gasto cardíaco es importante en este contexto. Puede plantearse la administración de un inhibidor de la fosfodiesterasa, como milrinona, en las fases iniciales de este proceso.

A pesar de que el gasto cardíaco sea adecuado con el apoyo de fármacos inotrópicos, en el shock cardiogénico puede persistir una RVS

booksmedicos.org

Tabla 70-10 Paquetes asistenciales de la campaña para supervivencia de la sepsis

A completar en 3 horas:
1. Medir el valor de lactato
2. Obtener hemocultivos antes de la administración de antibióticos
3. Administrar antibióticos de amplio espectro
4. Administrar 30 ml/kg de cristaloides en caso de hipotensión o lactato ≥4 mmol/lA completar en 6 horas:
5. Administrar vasopresores (en caso de hipotensión refractaria a la reposición hídrica inicial) para mantener una presión arterial media (PAM) ≥65 mmHg
6. En el caso de hipotensión persistente a pesar de la reposición de la volemia (shock séptico) o con un valor inicial de lactato ≥4 mmol/l (36 mg/dl):
   Medir la presión venosa central (PVC)*
   Medir la saturación de oxígeno venoso central ($ScvO_2$*)
7. Volver a medir si el lactato inicial estaba elevado*

*Los objetivos para la reanimación cuantitativa incluidos en las guías son una PVC ≥8 mmHg, una $ScvO_2$ ≥70% y la normalización del lactato.

Adaptada de Dellinger PR, Levy MM, Rhodes A, y cols.: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med *41(2):580-637,2013, figura 1, pág. 591.*

alta con hipoperfusión periférica y acidosis. Por tanto, el tratamiento con milrinona, si no se ha instaurado ya, puede mejorar la función sistólica y disminuir la RVS sin provocar un incremento significativo en la frecuencia cardíaca. Además, este fármaco tiene el beneficio añadido de potenciar la relajación diastólica. La dobutamina, u otros vasodilatadores como el nitroprusiato, también pueden considerarse en este contexto (tabla 70-14). Los ajustes en la dosificación de estos fármacos tienen el objetivo de alcanzar los criterios clínicos, como el aumento de la diuresis, la mejoría de la perfusión periférica, la resolución de la acidosis y la normalización del nivel de consciencia. Los fármacos que mejoran la presión arterial al aumentar la RVS, como la adrenalina y la vasopresina, deben evitarse, por lo general, en los pacientes con shock cardiogénico, aunque pueden resultar útiles en otras causas de shock. Estos fármacos pueden provocar descompensación y precipitar una parada cardíaca como resultado del aumento de la poscarga y del trabajo adicional que imponen al miocardio. La combinación de fármacos inotrópicos y vasoactivos debe ajustarse a la fisiopatología de cada paciente en concreto. Es esencial reevaluar con frecuencia la situación cardiovascular del paciente.

En los pacientes con **shock obstructivo,** la reposición de la volemia puede proporcionar algo de tiempo manteniendo el gasto cardíaco, pero debe solucionarse lo antes posible la etiología principal. Algunos ejemplos de intervenciones terapéuticas cruciales para salvar la vida de dichos pacientes son la pericardiocentesis para el derrame pericárdico,

Tabla 70-11 Recomendaciones: soporte hemodinámico y tratamiento complementario: adultos

FLUIDOTERAPIA EN LA SEPSIS GRAVE
1. Cristaloides como líquido de elección inicial en la reanimación de la sepsis grave y el shock séptico.
2. En contra de la administración de hidroxietil almidones para la reposición de la volemia en la sepsis grave y el shock séptico.
3. Albúmina en la reposición de la volemia de la sepsis grave y el shock séptico cuando los pacientes necesiten cantidades importantes de cristaloides.
4. Sobrecarga inicial de líquido en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis con sospecha de hipovolemia para lograr un mínimo de 30 ml/kg de cristaloides (una parte de esto puede ser un equivalente de la albúmina). En algunos pacientes puede ser preciso administrar una cantidad mayor de líquido y más rápido.
5. La técnica de la sobrecarga de volumen puede aplicarse cuando la administración de líquido se mantenga siempre y cuando mejore la situación hemodinámica basándose en variables dinámicas (p. ej., cambio en la presión de pulso, variación en el volumen sistólico) o estáticas (p. ej., presión arterial, frecuencia cardíaca).

VASOPRESORES
1. El tratamiento con vasopresores se instaura inicialmente para lograr una presión arterial media (PAM) de 65 mmHg.
2. La noradrenalina es el primer vasopresor de elección.
3. Añadir adrenalina (junto a noradrenalina o potencialmente sustituirla) cuando se precise otro fármaco para mantener la presión arterial.
4. Pueden añadirse 0,03 unidades/min de vasopresina a la noradrenalina con la finalidad de elevar la PAM o de disminuir la dosis de noradrenalina.
5. No se recomienda una dosis baja de vasopresina como único vasopresor inicial para el tratamiento de la hipotensión inducida por la sepsis y las dosis de vasopresina mayores de 0,03-0,04 unidades/min deben reservarse para la terapia de rescate (incapacidad para lograr una PAM adecuada con otros vasopresores).
6. La dopamina como alternativa a la noradrenalina sólo se recomienda en pacientes muy concretos (p. ej., pacientes con riesgo bajo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa).
7. La fenilefrina no se recomienda en el tratamiento del shock séptico, salvo en circunstancias en las que a) la noradrenalina se asocie a arritmias graves, b) el gasto cardíaco sea elevado y la presión arterial sea persistentemente baja, o c) como terapia de rescate cuando las combinaciones de fármacos inotrópicos/vasopresores y una dosis baja de vasopresina no logren alcanzar la PAM deseada.
8. No debe usarse una dosis baja de dopamina como protección renal.
9. Todos los pacientes que necesiten vasopresores deben tener colocado un catéter arterial tan pronto como los recursos estén disponibles.

TRATAMIENTO INOTRÓPICO
1. En presencia de a) disfunción miocárdica sugerida por elevación de las presiones de llenado cardíacas y un gasto cardíaco bajo o b) signos mantenidos de hipoperfusión, a pesar de un volumen intravascular y de una PAM adecuadas, puede probarse a administrar una infusión de dobutamina de hasta 20 μg/kg/min.
2. No utilizar una estrategia para incrementar el índice cardíaco hasta valores supranormales determinados de antemano.

CORTICOIDES
1. No usar hidrocortisona intravenosa para tratar a pacientes adultos con shock séptico si la fluidoterapia y la terapia vasopresora son capaces de restablecer la estabilidad hemodinámica (v. los objetivos de Reanimación inicial). En caso de que no se lograse, sugerimos administrar solamente hidrocortisona a una dosis de 200 mg/día.
2. No usar la prueba de estimulación con ACTH para identificar a los adultos con shock séptico que podrían recibir hidrocortisona.
3. En los pacientes tratados, ir disminuyendo la dosis de hidrocortisona cuando dejen de necesitarse vasopresores.
4. Los corticoides no deberían administrarse para el tratamiento de la sepsis en ausencia de shock.
5. Al administrar hidrocortisona, usarla en perfusión continua.

Adaptada de Dellinger PR, Levy MM, Rhodes A, y cols.: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med *41(2):580-637,2013, tabla 6, pág. 596.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 70-12 Recomendaciones: consideraciones especiales en pacientes pediátricos

REANIMACIÓN INICIAL

1. En caso de dificultad respiratoria e hipoxia, empezar con oxígeno mediante mascarilla facial o en caso de necesidad, y si estuviese disponible, oxigenoterapia de alto flujo mediante cánulas nasales o CPAP nasofaríngea (NP CPAP). Para mejorar la circulación pueden usarse vías de acceso periféricas intravenosas o intraóseas para la reposición de la volemia e infusión de inotrópicos cuando no se disponga de una vía central. Cuando se necesite ventilación mecánica, es menos probable la inestabilidad cardiovascular durante la intubación después de una reanimación cardiovascular adecuada.
2. Los objetivos terapéuticos iniciales de la reanimación del shock séptico son: tiempo de relleno capilar ≤2 segundos, presión arterial normal para la edad, pulsos normales sin diferencias entre pulsos periféricos y centrales, extremidades calientes, diuresis >1 ml/kg/min y normalidad del nivel de consciencia. Posteriormente debe intentarse una $ScvO_2$ ≥70% y un índice cardíaco entre 3,3-6,0 l/min/m^2.
3. Seguir las directrices del American College of Critical Care Medicine-Pediatric Life Support (ACCM-PALS) para el tratamiento del shock séptico.
4. Evaluar y revertir el neumotórax, el taponamiento pericárdico o las urgencias endocrinas en los pacientes con shock refractario.

ANTIBIÓTICOS Y CONTROL DE LOS FOCOS

1. La antibioterapia empírica debe instaurarse en la hora posterior a la identificación de una sepsis grave. Deben obtenerse hemocultivos antes de administrar los antibióticos siempre que sea posible, aunque esto no debería retrasar la instauración de la antibioterapia. El fármaco de elección empírico debería modificarse en función de las ecologías epidémicas y endémicas (p. ej., H1N1, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina [SARM], paludismo resistente a cloroquina, neumococos resistentes a penicilina, estancia reciente en una UCI, neutropenia).
2. Administrar clindamicina y antitoxinas en los síndromes de shock tóxico con hipotensión refractaria.
3. Control precoz e intensivo del foco.
4. La colitis por *Clostridium difficile* debe tratarse con antibióticos enterales si se tolera. En la enfermedad grave es preferible la vancomicina oral.

FLUIDOTERAPIA DE REPOSICIÓN

1. En los países industrializados con acceso a inotrópicos y ventilación mecánica, la reanimación inicial del shock hipovolémico se inicia mediante una infusión de cristaloides isotónicos o albúmina con bolos de hasta 20 ml/kg de cristaloides (o el equivalente de albúmina) en 5-10 minutos, ajustando el ritmo para revertir la hipotensión, aumentar la diuresis y lograr un relleno capilar normal, pulsos periféricos normales y restablecer el nivel de consciencia sin inducir hepatomegalia ni crepitantes. En caso de hepatomegalia o crepitantes, debe instaurarse un soporte inotrópico, no seguir administrando líquidos. En los niños sin hipotensión y con anemia hemolítica grave (paludismo grave o crisis drepanocíticas), hay que considerar la transfusión sanguínea antes que la administración de cristaloides o bolos de albúmina.

INOTRÓPICOS/VASOPRESORES/VASODILATADORES

1. Comenzar con un soporte inotrópico periférico hasta lograr un acceso central en niños que no respondan a la fluidoterapia de reposición.
2. Los pacientes con bajo gasto cardíaco y resistencia vascular sistémica elevada con presión arterial normal, asociar vasodilatadores a los inotrópicos.

OXIGENACIÓN MEDIANTE MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO)

1. Considerar la ECMO en el shock séptico pediátrico refractario y la insuficiencia respiratoria.

CORTICOIDES

1. Administrar hidrocortisona en el momento oportuno en los niños con shock refractario a líquidos y resistente a catecolaminas y con sospecha o demostración de insuficiencia suprarrenal (clásica).

PROTEÍNA C Y CONCENTRADOS DE PROTEÍNAS ACTIVADOS

Ya no se recomiendan.

HEMODERIVADOS Y PLASMA

1. Metas de hemoglobina similares a las de los adultos. Durante la reanimación del shock con saturación de oxígeno baja en la vena cava superior (<70%), se intentan lograr valores de Hb de 10 g/dl. Tras la estabilización y la recuperación del shock y la hipoxia, puede ser razonable un objetivo de Hb menor (>7,0 g/dl).
2. Las metas de la transfusión de plaquetas son iguales en los niños que en los adultos.
3. Usar transfusiones de plasma en los niños para corregir los trastornos de púrpura trombótica inducida por sepsis, como la coagulación intravascular diseminada, la microangiopatía trombótica secundaria y la púrpura trombocitopénica trombótica.

VENTILACIÓN MECÁNICA

1. Estrategias de protección pulmonar durante la ventilación mecánica.

SEDACIÓN/ANALGESIA/TOXICIDADES FARMACOLÓGICAS

1. Recomendamos fijar el objetivo de la sedación en los pacientes en estado crítico con ventilación mecánica y sepsis.
2. Monitorización de la toxicidad farmacológica, ya que el metabolismo de los fármacos está disminuido en la sepsis grave, con lo que los niños corren más riesgo de desarrollar reacciones adversas farmacológicas.

CONTROL DE LA GLUCEMIA

1. Controlar la hiperglucemia fijando las mismas metas que en los adultos (≤180 mg/dl). La infusión de glucosa debe acompañarse de insulina en los recién nacidos y en los niños porque algunos niños hiperglucémicos no generan insulina y otros son resistentes a la insulina.

DIURÉTICOS Y TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO

1. Usar diuréticos para revertir la sobrecarga de líquidos cuando se haya resuelto el shock, y en caso de no lograrse resultados, iniciar una hemofiltración venovenosa continua (HVVC) o una diálisis intermitente para evitar una sobrecarga de líquido >10% del peso corporal total.

PROFILAXIS DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)

No se recomienda la profilaxis de TVP en los niños prepúberes con sepsis grave.

PROFILAXIS DE ÚLCERAS DE ESTRÉS

No se recomienda la profilaxis de úlceras de estrés en niños prepúberes con sepsis grave.

NUTRICIÓN

1. Nutrición enteral a niños que pueden alimentarse por vía enteral y por vía parenteral a los que no pueden (grado 2C).

CPAP, presión positiva continua en las vías respiratorias.

Adaptada de Dellinger PR, Levy MM, Rhodes A, y cols.: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med *41(2):580-637,2013, tabla 9, pág. 614.*

booksmedicos.org

Tabla 70-13 Tratamiento farmacológico cardiovascular del shock

FÁRMACO	EFECTO(S)	INTERVALO DE DOSIS	COMENTARIO(S)
Dopamina	↑ Contractilidad cardíaca Vasoconstricción periférica significativa a >10 μg/kg/min	3-20 μg/kg/min	↑ Riesgo de arritmias a dosis altas
Adrenalina	↑ Frecuencia cardíaca y ↑ contractilidad cardíaca Vasoconstrictor potente	0,05-3,0 μg/kg/min	Puede ↓ la perfusión renal a dosis altas ↑ Consumo de O_2 miocárdico Riesgo de arritmias a dosis altas
Dobutamina	↑ Contractilidad cardíaca Vasodilatador periférico	1-10 μg/kg/min	—
Noradrenalina	Vasoconstricción potente Sin efectos significativos sobre la contractilidad cardíaca	0,05-1,5 μg/kg/min	↑ Presión arterial secundaria a ↑ resistencia vascular sistémica ↑ Poscarga del ventrículo izquierdo
Fenilefrina	Vasoconstricción potente	0,5-2,0 μg/kg/min	Puede provocar hipertensión súbita ↑ Consumo de O_2

Tabla 70-14 Vasodilatadores/reductores de la poscarga

FÁRMACO	EFECTO(S)	INTERVALO DE DOSIS	COMENTARIO(S)
Nitroprusiato	Vasodilatador (principalmente arterial)	0,5-4,0 μg/kg/min	Efecto rápido Riesgo de toxicidad por cianuro con el uso prolongado (>96 horas)
Nitroglicerina	Vasodilatador (principalmente venoso)	1-20 μg/kg/min	Efecto rápido Riesgo de aumento de la presión intracraneal
Prostaglandina E_1	Vasodilatador Mantiene abierto el conducto arterioso en el recién nacido con una cardiopatía congénita dependiente del conducto	0,01-0,2 μg/kg/min	Puede dar lugar a hipotensión Riesgo de apnea
Milrinona	Aumenta la contractilidad cardíaca Mejora la función diastólica cardíaca Vasodilatación periférica	Dosis de carga de 50 μg/kg en 15 min 0,5-1 μg/kg/min	Inhibidor de la fosfodiesterasa: ralentiza la degradación del AMPc

la pleurocentesis o la colocación de un tubo de tórax en caso de neumotórax, la trombectomía o la trombólisis en el tromboembolismo pulmonar y la instauración de una infusión de prostaglandinas en cardiopatías dependientes del conducto. A menudo hay un fenómeno de «última gota» asociado a algunas lesiones obstructivas, de modo que cantidades pequeñas adicionales de depleción del volumen intravascular pueden dar lugar a un deterioro rápido, incluyendo la parada cardíaca, si no se corrige la lesión obstructiva.

Independientemente de la etiología del shock, debe mantenerse escrupulosamente el estado metabólico (v. tabla 70-8). Las concentraciones de los electrólitos deben monitorizarse estrechamente y corregirse según las necesidades. La hipoglucemia es frecuente y debe tratarse con rapidez. Los recién nacidos y los lactantes en particular pueden presentar un alteración importante de la regulación de la glucosa junto con el shock. Las cifras de glucosa deben vigilarse sistemáticamente y tratarse según las necesidades, sobre todo en las primeras fases de la enfermedad. La hipocalcemia, que puede contribuir a la disfunción miocárdica, debe tratarse con el objetivo de normalizar la concentración de calcio iónico. No hay pruebas de que las concentraciones de calcio supranormales supongan algún beneficio al miocardio, y, en realidad, la hipercalcemia puede asociarse a un aumento de la toxicidad miocárdica.

La función suprarrenal es otro aspecto de suma importancia en el shock, y la administración de hidrocortisona puede ser beneficiosa. Hasta un 50% de los pacientes en estado crítico pueden tener una insuficiencia suprarrenal absoluta o relativa. Los pacientes con riesgo de insuficiencia suprarrenal son aquéllos con hipoplasia suprarrenal congénita, anomalías del eje hipotalámico-hipofisario y un tratamiento reciente con corticoides (incluidos aquéllos con asma, enfermedades reumáticas, neoplasias y enfermedad inflamatoria intestinal). Este tipo de niños están expuestos a un riesgo alto de disfunción suprarrenal y deberían tratarse con dosis de estrés de hidrocortisona. Los corticoides también pueden considerarse en los pacientes en shock que no responden a la reposición de líquido y a las catecolaminas. Aunque hay un subgrupo de pacientes pediátricos con shock séptico que se benefician del tratamiento con hidrocortisona, los datos pediátricos disponibles actualmente no demuestran una mejoría global de la supervivencia en los pacientes con shock tratados con hidrocortisona. Puede ser beneficioso determinar las concentraciones basales de cortisol antes de administrar los corticoides para que guíen el tratamiento, aunque esta idea sigue siendo controvertida.

Consideraciones para continuar el tratamiento

Después de la primera hora de tratamiento y de los intentos por revertir el shock, las terapias deben centrarse en criterios dirigidos hacia objetivos y llevarse a cabo en la unidad de cuidados intensivos (v. fig. 70-1 y tabla 70-8). Estos criterios clínicos de valoración sirven de marcadores globales de la perfusión orgánica y de la oxigenación. Los parámetros de laboratorio como la Svo_2 (o la $Scvo_2$), la concentración sérica de lactato, el índice cardíaco y el valor de hemoglobina sirven de medidas complementarias del aporte de oxígeno tisular. La hemoglobina debería mantenerse por encima de 10 g/dl, la Svo_2 (o la $Scvo_2$) superior al 70% y el índice cardíaco en 3,3-6 l/min/m^2 para optimizar el aporte de oxígeno en la fase aguda del shock, aunque habría que señalar que rara vez se monitoriza el índice cardíaco en la clínica debido al uso limitado de catéteres de arteria pulmonar y a la falta de monitores de gasto cardíaco no invasivos fiables en los lactantes y los niños. La concentración sanguínea de lactato y el cálculo del exceso de bases a partir de los valores de la gasometría arterial son marcadores muy útiles de la idoneidad del aporte de oxígeno. Es importante señalar que estos parámetros tradicionales son indicadores del aporte y la utilización global de oxígeno

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y que en la actualidad hay un interés creciente en las determinaciones de la oxigenación tisular local, como la espectroscopia cuasi infrarrojos del cerebro, el flanco o el abdomen.

El soporte respiratorio debe iniciarse cuando el cuadro clínico lo indique. Cuando el shock conduce a un SDRA que obligue a ventilación mecánica, se ha demostrado que las estrategias de protección pulmonar para mantener la presión de meseta por debajo de 30 cmH_2O y mantener el volumen corriente en 6 ml/kg mejoran la mortalidad en los pacientes adultos (v. cap. 71). Estos datos se extrapolan a los pacientes pediátricos por la ausencia de estudios definitivos sobre este campo en esta población. Asimismo, una vez que se ha invertido el estado de shock inicial, la administración juiciosa de líquidos, la terapia de sustitución renal y eliminación de líquidos pueden ser de gran ayuda en los niños con anuria u oliguria y sobrecarga hídrica (v. cap. 535). Otras intervenciones son la corrección de la coagulopatía con plasma fresco congelado o crioprecipitados y las transfusiones de plaquetas en función de las necesidades, especialmente en presencia de una hemorragia activa.

Si el shock sigue siendo refractario, a pesar del máximo de intervenciones terapéuticas, podría estar indicado el soporte mecánico con **membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO)** o un **dispositivo de asistencia ventricular (DAV).** La ECMO puede salvar la vida del niño en los casos de shock refractario, independientemente de la etiología subyacente. Del mismo modo, los DAV pueden estar indicados en el shock cardiogénico refractario en el contexto de una miocardiopatía o una cirugía cardíaca reciente. La anticoagulación sistémica, obligatoria cuando los pacientes se someten a soporte mecánico, puede resultar complicada, dada la coagulopatía significativa que a menudo se observa en el shock refractario, especialmente cuando la etiología de fondo es una sepsis. El soporte mecánico en el shock refractario supone la adopción de riesgos importantes, pero puede mejorar la supervivencia en poblaciones concretas de pacientes.

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad en el shock séptico son bajas, hasta de un 3% en niños previamente sanos y del 6-9% en niños con enfermedades crónicas (comparado con el 25-30% en los adultos). La detección y el tratamiento precoces continúan mejorando la tasa de mortalidad en el shock pediátrico, pero tanto el shock como el SDMO siguen siendo una de las causas principales de mortalidad en los lactantes y los niños. El riesgo de muerte depende de una interacción compleja de factores, como la etiología subyacente, la presencia de enfermedades crónicas, la respuesta inmunitaria del huésped y el momento de la detección y del tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **71**

Dificultad e insuficiencia respiratorias

Ashok P. Sarnaik, Jeff A. Clark y Ajit A. Sarnaik

El término **dificultad respiratoria** suele emplearse para señalar la presencia de signos y síntomas de un patrón respiratorio anormal. Habitualmente, se dice que un niño presenta dificultad respiratoria si manifiesta aleteo nasal, taquipnea, retracciones de la pared torácica, estridor, quejido, disnea y sibilancias. La magnitud de estos hallazgos se utiliza para juzgar la gravedad clínica de la dificultad respiratoria. Aunque el aleteo nasal es un signo inespecífico, el resto de signos pueden ser de gran ayuda para localizar el foco de la patología (v. caps. 373 y 374). La insuficiencia respiratoria se define por la incapacidad de los pulmones para aportar el oxígeno suficiente (insuficiencia respiratoria hipóxica) o para eliminar el dióxido de carbono (insuficiencia ventilatoria) para satisfacer las demandas metabólicas. Mientras que la dificultad respiratoria es una impresión clínica, el diagnóstico de **insuficiencia respiratoria** indica la falta de idoneidad de la oxigenación, de la ventilación o de ambas. La dificultad respiratoria puede aparecer en pacientes sin una neumopatía asociada, y la insuficiencia respiratoria en ocasiones no se acompaña de dificultad respiratoria.

DIFICULTAD RESPIRATORIA

Una exploración física meticulosa es imprescindible para tratar a un niño con dificultad respiratoria. El aleteo nasal es un signo muy importante de dificultad, sobre todo en los lactantes. Indica malestar, dolor, fatiga o dificultad para respirar. El grado de reactividad es otro signo crucial. La letargia, el desinterés por el entorno y la debilidad del llanto son sugestivos de agotamiento, hipercapnia e insuficiencia respiratoria inminente. Las anomalías en la frecuencia y en la profundidad de las respiraciones pueden aparecer por causas pulmonares o extrapulmonares de dificultad respiratoria. En las enfermedades con disminución de la distensibilidad pulmonar, como la neumonía y el edema pulmonar, las respiraciones son característicamente rápidas y superficiales (disminución del volumen corriente [V_T]). En las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, como el asma y la laringotraqueítis, las respiraciones son profundas (aumento del V_T), pero menos rápidas. Las respiraciones rápidas y profundas, sin otros signos respiratorios, deberían alertar al médico sobre la posibilidad de causas no respiratorias de dificultad respiratoria, como la respuesta a la acidosis metabólica (cetoacidosis diabética, acidosis tubular renal) o la estimulación del centro respiratorio (encefalitis, ingestión de estimulantes del sistema nervioso central [SNC]). Las retracciones de la pared torácica, supraesternales y subcostales, son manifestaciones de un aumento del esfuerzo respiratorio, de debilidad de la pared torácica, o de ambas. El estridor inspiratorio indica obstrucción de las vías respiratorias por encima de su entrada en el tórax, mientras que las sibilancias espiratorias se deben a una obstrucción de las vías respiratorias a nivel intratorácico. El quejido suele escucharse sobre todo en enfermedades con disminución de la capacidad residual funcional (CRF) (p. ej., neumonía, edema pulmonar) y obstrucción de las vías respiratorias distales (p. ej., bronquiolitis).

Enfermedad respiratoria que se manifiesta en forma de dificultad respiratoria

La exploración clínica es de suma importancia para determinar la localización de la patología (v. cap. 373). La obstrucción extratorácica de la vía aérea se produce en cualquier punto por encima de la entrada torácica. El estridor inspiratorio, las retracciones supraesternales y subcostales de la pared torácica, y la prolongación de la inspiración son las características distintivas de una obstrucción extratorácica de la vía aérea. Por contra, las características de la obstrucción intratorácica de la vía aérea son la prolongación de la espiración y las sibilancias espiratorias. Las manifestaciones típicas de la patología alvéolo-intersticial son las respiraciones rápidas y superficiales, las retracciones de la pared torácica y el quejido. El origen de la patología y el diagnóstico diferencial se pueden establecer basándose en los signos y síntomas clínicos (tablas 71-1 y 71-2).

Dificultad respiratoria sin enfermedad respiratoria

Las causas más frecuentes de dificultad respiratoria son las enfermedades pulmonares, de las vías respiratorias y de la pared torácica, si bien otras patologías en otros sistemas orgánicos pueden manifestarse en forma de «dificultad respiratoria» y conducir a un diagnóstico erróneo y a un tratamiento inadecuado (tabla 71-3). La dificultad respiratoria secundaria a insuficiencia cardíaca o a cetoacidosis diabética puede confundirse con el asma y tratarse incorrectamente con salbutamol, con lo que empeora el estado hemodinámico de la cetoacidosis. Una anamnesis y una exploración física meticulosas aportarán las pistas esenciales para evitar estos errores diagnósticos.

Enfermedad cardiovascular que se manifiesta en forma de dificultad respiratoria

Un niño con patología cardiovascular puede manifestar dificultad respiratoria por dos mecanismos: 1) disminución de la distensibilidad

booksmedicos.org

Bibliografía

Angus CD, van der Poll T: Severe sepsis and septic shock, *N Engl J Med* 369:840-850, 2013.

Annane D, Siami S, Jaber S, et al: Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock, *JAMA* 310:1809-1817, 2013.

Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, et al: Reduced cortisol metabolism during critical illness, *N Engl J Med* 368:1477-1488, 2013.

Casserly B, Gerlach H, Phillips GS, et al: Low-dose steroids in adult septic shock: results of the surviving sepsis campaign, *Intensive Care Med* 38:1946-1954, 2012.

Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, et al: The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis, *Crit Care Med* 39:386-391, 2011.

Dellinger PR, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012, *Crit Care Med* 41(2):580-637, 2013.

Duke T: What the African fluid-bolus trial means, *Lancet* 378:1685-1687, 2011.

Haase N, Perner A, Hennings LI, et al: Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis, *BMJ* 346:f839, 2013.

Havel C, Arrich J, Losert H, et al: Vasopressors for hypotensive shock (review), *Cochrane Database Syst Rev*(5):CD003709, 2011.

Kim YA, Ha EJ, Jhang WK, et al: Early blood lactate area as a prognostic marker in pediatric septic shock, *Intensive Care Med* 39:1818-1823, 2013.

Larsen GY, Mecham N, Grenberg R: An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage, *Pediatrics* 127:e1585-e1592, 2011.

Levy B, Perez P, Perny J, et al: Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study, *Crit Care Med* 39:450-455, 2011.

Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al: Mortality after fluid bolus in African children with severe infection, *N Engl J Med* 364:2483-2495, 2011.

The Medical Letter: Vasopressors and inotropes, *Med Lett Drugs Ther* 53:90-92, 2011.

Menon K, McNally D, Choong K, et al: A systematic review and meta-analysis on the effect of steroids in pediatric shock, *Pediatr Crit Care Med* 14(5):474-480, 2013.

Mickiewicz B, Vogel HJ, Wong HR, et al: Metabolomics as a novel approach for early diagnosis of pediatric septic shock and its mortality, *Am J Respir Crit Care Med* 187(9):967-976, 2013.

Mtaweh H, Trakas EV, Su E, et al: Advances in monitoring and management of shock, *Pediatr Clin North Am* 60(3):641-654, 2013.

Parker MJ, Parshuram CS: Sodium bicarbonate use in shock and cardiac arrest: attitudes of pediatric acute care physicians, *Crit Care Med* 41:2188-2195, 2013.

Pinsky MR: Is there a role for β-blockade in septic shock? *JAMA* 310:1677-1678, 2013.

Prowle JR, Pearse RM: Is it the end of the road for synthetic starches in critical illness? *BMJ* 346:f1805, 2013.

Ramar K, Gajic O: Early recognition and treatment of severe sepsis, *Am J Respir Crit Care Med* 188:7-8, 2013.

Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al: Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock, *N Engl J Med* 366:2055-2064, 2012.

Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al: Fever control using external cooling in septic shock, *Am J Respir Crit Care Med* 185:1088-1095, 2012.

Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, et al: Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: A comparative meta-analysis, *Crit Care Med*, 2013, e-pub ahead of print.

Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, et al: Norepinephrine or dopamine for septic shock: A systematic review of randomized clinical trials, *J Intensive Care Med* 27:172-178, 2011.

Vincent JL, De Backer D: Circulatory shock, *N Engl J Med* 369:1726-1734, 2013.

Wong HR: Genetics and genomics in pediatric septic shock, *Crit Care Med* 40(5):1618-1626, 2012.

Wong HR, Salisbury S, Xiao Q, et al: The pediatric sepsis biomarker risk model, *Crit Care* 16(5):R174, 2012.

Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al: Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation, *JAMA* 309:678-688, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 71-1 Signos de localización típicos para la patología pulmonar

FOCO DE LA PATOLOGÍA	FRECUENCIA RESPIRATORIA	RETRACCIONES	RUIDOS AUDIBLES
Vía aérea extratorácica	↑	↑↑↑↑	Estridor
Intratorácicas extrapulmonares	↑	↑↑	Sibilancias
Intratorácicas intrapulmonares	↑↑	↑↑	Sibilancias
Alvéolo-intersticial	↑↑↑	↑↑↑	Quejido

Tabla 71-2 Ejemplos de focos de lesiones que provocan insuficiencia respiratoria

PULMÓN	BOMBA RESPIRATORIA
OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS CENTRALES Atresia de coanas Hipertrofia de adenoides y amígdalas Absceso retrofaríngeo/periamigdalino Laringomalacia Epiglotitis Parálisis de cuerdas vocales Laringotraqueítis Estenosis subglótica Anillo vascular/cuasi estrangulación Masa mediastínica Aspiración de cuerpo extraño Apnea obstructiva del sueño	CAJA TORÁCICA Cifoescoliosis Hernia diafragmática Volet costal Eventración del diafragma Displasia torácica asfixiante Síndrome de abdomen en ciruela pasa Dermatomiositis Distensión abdominal
OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS PERIFÉRICAS Asma Bronquiolitis Aspiración de cuerpo extraño Neumonía por aspiración Fibrosis quística Déficit de α_1-antitripsina	TRONCO DEL ENCÉFALO Malformación de Arnold-Chiari Síndrome de hipoventilación central Depresores del SNC Traumatismos Hipertensión intracraneal Infecciones del SNC
ENFERMEDAD ALVÉOLO-INTERSTICIAL Neumonía lobular SDRA/enfermedad de la membrana hialina Neumonía intersticial Neumonía por hidrocarburos Hemorragia pulmonar/hemosiderosis	MÉDULA ESPINAL Traumatismos Mielitis transversa Atrofia muscular espinal Poliomielitis Tumores/abscesos
	NEUROMUSCULAR Lesión del nervio frénico Traumatismos del parto Botulismo del lactante Síndrome de Guillain-Barré Distrofia muscular Miastenia gravis Intoxicación por organofosforados

SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; SNC, sistema nervioso central.

Tabla 71-3 Causas extrapulmonares de dificultad respiratoria

	EJEMPLO(S)	MECANISMO(S)
Cardiovasculares	Cortocircuito de izquierda a derecha Insuficiencia cardíaca congestiva Shock cardiogénico	↑ Contenido pulmonar de sangre/agua Acidosis metabólica Estimulación de barorreceptores
Sistema nervioso central	Aumento de la presión intracraneal Encefalitis Edema pulmonar neurogénico Encefalopatía tóxica	Estimulación de los centros respiratorios del tronco del encéfalo
Metabólicas	Cetoacidosis diabética Acidemia orgánica Hiperamoniemia	Estimulación de los quimiorreceptores centrales y periféricos
Renales	Acidosis tubular renal Hipertensión	Estimulación de los quimiorreceptores centrales y periféricos Disfunción del ventrículo izquierdo → aumento del contenido pulmonar de sangre/agua
Sepsis	Síndrome del shock tóxico Meningococemia	Estimulación de los centros respiratorios por citocinas Estimulación de barorreceptores por el shock Acidosis metabólica

pulmonar y 2) shock cardiogénico (tabla 71-4). Las enfermedades que aumentan el flujo sanguíneo arterial pulmonar (p. ej., cortocircuitos de izquierda a derecha) o que aumentan la presión venosa pulmonar (p. ej., disfunción del ventrículo izquierdo por hipertensión o miocarditis, obstrucción en el retorno venoso pulmonar anómalo completo) provocan un aumento en la presión capilar pulmonar y la trasudación de líquido hacia el intersticio pulmonar y los alvéolos. El aumento del contenido de sangre y agua en los pulmones provoca una disminución de la distensibilidad pulmonar y determina la aparición de respiraciones rápidas y superficiales.

Es importante reconocer que el edema pulmonar intersticial puede no manifestarse sólo como líquido alveolar, sino también como obstrucción de las vías respiratorias de pequeño calibre. Las sibilancias, como un signo de insuficiencia cardíaca congestiva, son frecuentes en los lactantes y en los niños pequeños, y deben diagnosticarse. Los pacientes con lesiones cardíacas que suponen bajo gasto cardíaco, como las lesiones obstructivas de las cavidades cardíacas izquierdas y las miocardiopatías congénitas o adquiridas, a menudo debutan con shock con hipoperfusión tisular y acidosis metabólica. Estos niños manifiestan dificultad respiratoria debido a la estimulación de los quimiorreceptores por la acidosis metabólica y la estimulación de los barorreceptores por la disminución de la presión arterial. La probabilidad de que una enfermedad cardiovascular concreta se manifieste en forma de dificultad respiratoria depende de la edad de presentación (tabla 71-5).

Enfermedades neurológicas que se manifiestan en forma de dificultad respiratoria

La disfunción del SNC puede dar lugar a alteraciones en los patrones respiratorios. El aumento de la presión intracraneal (PIC) puede manifestarse en forma de dificultad respiratoria. La elevación precoz en la PIC estimula los centros respiratorios, aumentando la frecuencia (taquipnea) y la profundidad (hiperpnea) de la respiración. El descenso resultante en la $Paco_2$ y la elevación del pH del líquido cefalorraquídeo provocan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 71-4 Patología cardiovascular que se manifiesta en forma de dificultad respiratoria

I. DISMINUCIÓN DE LA DISTENSIBILIDAD PULMONAR
  A. Cortocircuitos de izquierda a derecha
    1. Comunicación interventricular, comunicación interauricular, conducto arterioso persistente, canal auriculoventricular, tronco arterioso
    2. Fístulas arteriovenosas cerebrales o hepáticas
  B. Insuficiencia ventricular
    1. Lesiones obstructivas de cavidades cardíacas izquierdas
      a) estenosis aórtica
      b) coartación de aorta
      c) estenosis mitral
      d) interrupción del cayado aórtico
      e) síndrome del corazón izquierdo hipoplásico
    2. Infarto de miocardio
      a) origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar
    3. Hipertensión
      a) glomerulonefritis aguda
    4. Inflamatorias/infecciosas
      a) miocarditis
      b) derrame pericárdico
    5. Idiopáticas
      a) miocardiopatía dilatada
      b) miocardiopatía obstructiva hipertrófica
  C. Obstrucción venosa pulmonar
    1. Retorno venoso pulmonar total anómalo con obstrucción
    2. Cor triatriatum
II. ACIDOSIS METABÓLICA SECUNDARIA A SHOCK
  A. Lesiones obstructivas de cavidades cardíacas izquierdas
  B. Insuficiencia ventricular aguda
    1. Miocarditis, infarto de miocardio

Tabla 71-5 Cronología típica de la presentación de la cardiopatía en los niños

EDAD	MECANISMO	ENFERMEDAD
Recién nacidos (1-10 días)	↑Diferencia de presión arteriovenosa	Fístula arteriovenosa (cerebro, hígado)
	Cierre del conducto	Lesiones de ventrículo único u obstrucción grave de la salida del infundíbulo ventricular
	Flujos sanguíneos sistémico y pulmonar independientes	Transposición de grandes vasos
	Obstrucción venosa pulmonar	Retorno venoso pulmonar anómalo total (RVPAT)
Lactantes pequeños (1-6 meses)	↓Resistencia vascular pulmonar	Cortocircuito de izquierda a derecha
	↓Presión de la arteria pulmonar	Arteria coronaria izquierda anómala hacia la arteria pulmonar
Cualquier edad	Trastornos del ritmo	Taquiarritmias o bradiarritmias
	Infección	Miocarditis, pericarditis
	Miocitos cardíacos anómalos	Miocardiopatía
	Exceso de poscarga	Hipertensión

vasoconstricción cerebral y mejoría de la hipertensión intracraneal. Las lesiones mesencefálicas y hemisféricas cerebrales a menudo dan lugar a hiperpnea y taquipnea. En dichas situaciones, las mediciones de la gasometría muestran típicamente alcalosis respiratoria sin hipoxemia. La patología que afecta al puente y a la médula se manifiesta en forma de patrones respiratorios irregulares, como respiración apnéustica (inspiración prolongada con períodos de espiración breves), respiración de Cheyne-Stokes (períodos alternantes de respiración rápida y lenta) y respiración ineficaz e irregular o apnea. El nivel de consciencia suele estar deteriorado cuando hay un patrón respiratorio anormal por un trastorno del tronco del encéfalo. Junto con los cambios respiratorios puede haber otras manifestaciones de disfunción del SNC y del aumento de la PIC, como signos neurológicos focales, cambios pupilares, hipertensión y bradicardia (v. cap. 63). En ocasiones, una disfunción grave del SNC puede dar lugar a **edema pulmonar neurogénico** (EPN) y dificultad respiratoria; esta última puede deberse a una descarga simpática excesiva, con la consiguiente elevación en la presión hidrostática venosa pulmonar y de la permeabilidad capilar pulmonar. La **hiperventilación neurogénica central** se observa de forma característica en la afectación del SNC por enfermedades como defectos en el ciclo de la urea y la encefalitis. La **bradicardia y la apnea** pueden deberse a fármacos depresores del SNC, intoxicaciones, hipoxia prolongada, traumatismos o infecciones (v. tabla 71-2).

Trastornos tóxicos y metabólicos que se manifiestan en forma de dificultad respiratoria

La estimulación directa de los centros respiratorios, con la alcalosis resultante, se observa en ciertas intoxicaciones, como las producidas por los salicilatos y la teofilina. Del mismo modo, la intoxicación con estimulantes del SNC, como la cocaína y las anfetaminas, puede manifestarse con un aumento de las respiraciones. La presencia de toxinas endógenas y exógenas, como las acidemias orgánicas, la ingestión de metanol o etilenglicol y los estadios finales del salicilismo, provocan acidosis metabólica e hiperventilación compensadora, que pueden manifestarse en forma de dificultad respiratoria. Las gasometrías muestran un descenso del pH e hipocapnia compensadora con una oxigenación normal. Por otra parte, los trastornos metabólicos que provocan hiperamoniemia dan lugar a alcalosis respiratoria (disminución de la $Paco_2$ con aumento del pH), ya que el amoníaco es un estimulante de los centros respiratorios.

Otros cuadros extrapulmonares que se manifiestan en forma de dificultad respiratoria

La sepsis y el shock séptico pueden manifestarse en forma de dificultad respiratoria al ocasionar un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), estimulación de los barorreceptores por la hipovolemia, estimulación de los centros respiratorios por las citocinas y acidosis láctica. Otras causas indirectas de lesión pulmonar son procesos inflamatorios sistémicos, traumatismos, lesiones pulmonares agudas asociadas a transfusión y pancreatitis. Del mismo modo, las nefropatías pueden manifestarse en forma de dificultad respiratoria al provocar acidosis metabólica (p. ej., acidosis tubular renal o insuficiencia renal) o fallo del ventrículo izquierdo por hipertensión y sobrecarga de líquido.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

La insuficiencia respiratoria se produce cuando la oxigenación y la ventilación son insuficientes para satisfacer las demandas metabólicas del organismo. Puede deberse a una anomalía 1) en el pulmón y las vías respiratorias, 2) en la pared torácica y en los músculos de la respiración o 3) en los quimiorreceptores centrales y periféricos. Las manifestaciones clínicas dependen en gran medida del origen de la patología (tabla 71-6). Aunque tradicionalmente se ha definido la insuficiencia respiratoria como una disfunción que provoca una Pao_2 <60 mmHg en aire ambiente y una $Paco_2$ >50 mmHg ocasionando acidosis, el estado general del paciente, el esfuerzo respiratorio y el potencial de agotamiento inminente son indicadores más importantes que los valores de la gasometría.

La **lesión pulmonar aguda** secundaria a neumonía, sepsis, aspiración, ahogamiento, embolia, traumatismos, inhalación de humos o sobredosis farmacológica conduce a menudo a un **SDRA** (tablas 71-7 y 71-8; fig. 71-1).

Fisiopatología de la insuficiencia respiratoria

La insuficiencia respiratoria puede dividirse en dos categorías: 1) insuficiencia respiratoria hipóxica (fracaso de la oxigenación) y 2) insuficiencia respiratoria hipercápnica (fracaso de la ventilación). La sangre venosa sistémica (arterial pulmonar) se arterializa después de equilibrarse con el gas alveolar en los capilares pulmonares y se transporta de vuelta al corazón por las venas pulmonares. La composición del gas arterial depende de la composición del gas inspirado y de la eficacia de

booksmedicos.org

Tabla 71-6 Manifestaciones clínicas típicas de la insuficiencia respiratoria

LOCALIZACIÓN DE LA PATOLOGÍA	SÍNTOMA
Pulmón y vías respiratorias	Aleteo nasal, retracciones, taquipnea, sibilancias, estridor, quejido
Pared torácica y músculos respiratorios	Aleteo nasal, taquipnea, respiraciones paradójicas
Control de la respiración	Respiraciones lentas y superficiales, patrones respiratorios anormales, apnea

Tabla 71-7 Definición de consenso simplificada de la lesión pulmonar aguda

- Comienzo agudo (<7 días)
- Hipoxemia grave (PaO_2/FIO_2 <300 para la lesión pulmonar aguda, o <200 para el síndrome de dificultad respiratoria aguda)
- Infiltrados pulmonares bilaterales difusos en la radiografía anteroposterior compatible con edema pulmonar (pueden ser parcheados o asimétricos, y puede haber derrame pleural)
- Ausencia de hipertensión de la aurícula izquierda (presión de enclavamiento de la arteria pulmonar <18 mmHg si se mide)

De Wheeler AP, Bernard GR: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review, Lancet *369:1553–1564, 2007.*

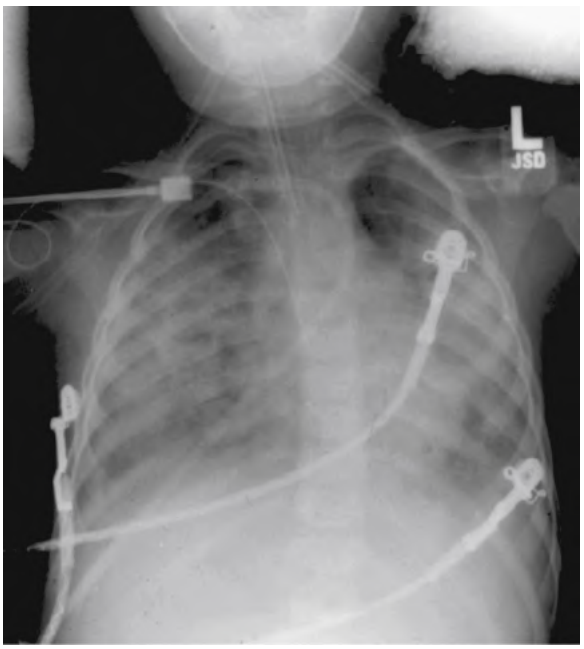

Figura 71-1 Radiografía de tórax anteroposterior en la que se aprecian infiltrados bilaterales difusos compatibles con una lesión pulmonar aguda. *(De Wheeler AP, Bernard GR: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review,* Lancet *369:1553–1564, 2007.)*

Tabla 71-8 Nueva definición de Berlín del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en el lactante y el preescolar

	CRITERIOS DE LA DEFINICIÓN DE BERLÍN	APLICACIÓN EN LOS LACTANTES
Cronología	En la primera semana de una agresión clínica conocida o síntomas respiratorios nuevos o agravados	Se especifica el marco del tiempo
Radiografía de tórax o tomografía computarizada	Opacidades bilaterales no explicadas del todo por derrames, colapso de un pulmón o un lóbulo, o por nódulos. (Se han proporcionado casos clínicos y radiografías de tórax ilustrativas)	Es importante incluir radiografías ilustrativas, ya que el aspecto del SDRA puede ser diferente en los niños y los adultos
Origen del edema	Insuficiencia respiratoria no explicada por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquido. Se necesita una valoración objetiva (p. ej., ecocardiografía) para descartar edema hidrostático, si no existen factores de riesgo para SDRA	El uso de la ecocardiografía está generalizado, mientras que los catéteres de Swan-Ganz rara vez se usan en los niños pequeños. Es importante incluir la existencia de factores de riesgo en el SDRA, ya que puede ser diferente en los niños y los adultos
Oxigenación*		
Leve Moderada Grave	200 mmHg <PaO_2/FIO_2 ≤300 mmHg con PEEP o CPAP ≥5 cmH_2O† 100 mmHg <PaO_2/FIO_2 ≤200 mmHg con PEEP ≥5 cmH_2O PaO_2/FIO_2 <100 mmHg con PEEP ≥5 cmH_2O	La utilización de la CPAP no invasiva está sumamente generalizada en los niños pequeños. El umbral de PEEP (5 cmH_2O) es un valor de uso común durante la primera infancia

*Si la altitud es mayor de 1.000 metros, debe calcularse el factor de corrección del modo siguiente: [PaO_2/FIO_2 × (presión atmosférica/760)].
†Puede suministrarse de modo no invasivo en el grupo del síndrome de dificultad respiratoria aguda leve.
CPAP, presión positiva continua en la vía aérea; FIO_2, fracción de oxígeno inspirado; PaO_2, presión parcial de oxígeno arterial; PEEP, presión teleespiratoria positiva.

la ventilación alveolar (V_A), la perfusión capilar pulmonar y la difusión a través de la membrana alvéolo-capilar. Una anomalía en cualquiera de estos pasos puede provocar insuficiencia respiratoria. La insuficiencia respiratoria hipóxica puede deberse al cortocircuito intrapulmonar, a la mezcla venosa o a la difusión insuficiente de oxígeno desde los alvéolos hasta los capilares pulmonares. Esto puede deberse a procesos como la obstrucción de las vías respiratorias de pequeño calibre, a un aumento de la barrera a la difusión (como edema intersticial o fibrosis) o a procesos en los que los alvéolos se colapsan o se llenan de líquido (p. ej., SDRA, neumonía, atelectasias o edema pulmonar). En la mayoría de los casos, la insuficiencia respiratoria hipóxica se asocia a una disminución de la capacidad residual funcional y puede tratarse mediante maniobras de reclutamiento con ventilación a presión positiva. La insuficiencia respiratoria hipercápnica se debe a una disminución de la ventilación alveolar por minuto (volumen corriente multiplicado por la frecuencia respiratoria). Esto puede suceder en trastornos centrales del impulso respiratorio, por aumento del espacio muerto o por enfermedades obstructivas de la vía aérea. Las dos entidades pueden coexistir en forma de una insuficiencia combinada de la oxigenación y la ventilación.

Desequilibrio del cociente ventilación-perfusión, mezcla venosa, cortocircuito intrapulmonar

Para que se produzca el intercambio de O_2 y CO_2, el gas alveolar debe exponerse a la sangre en los capilares pulmonares. Tanto la ventilación como la perfusión son menores en las áreas no dependientes del pulmón y mayores en las áreas dependientes. La diferencia en la perfusión ($\dot{Q}$) es mayor que la diferencia en la ventilación ($\dot{V}$). Una perfusión superior a la ventilación da lugar a una «arterialización» incompleta de la sangre venosa sistémica (arterial pulmonar) y se denomina *mezcla venosa*. La perfusión de áreas no ventiladas se denomina *cortocircuito intrapulmo-*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

nar de la sangre venosa sistémica a la circulación arterial sistémica. Por el contrario, una ventilación superior a la perfusión se «desperdicia»; esto es, no contribuye al intercambio gaseoso y se denomina *espacio muerto (VD)*. El espacio muerto contribuye a que una mayor cantidad de gas atmosférico (que no ha participado en el intercambio gaseoso y cuya concentración de CO_2 es despreciable) sea devuelta a la atmósfera durante la espiración. El resultado final es un descenso en la P_{CO_2} espirada mixta (P_{ECO_2}) y un aumento en el gradiente Pa_{CO_2}-P_{ECO_2}. La fracción de VT que ocupa el espacio muerto (VD/VT) se calcula del modo siguiente:

$$V_D/V_T = (Pa_{CO_2} - P_{ECO_2}) \div Pa_{CO_2}$$

El cociente VD/VT normal es aproximadamente de 0,33. Dicho cociente aumenta en estados que disminuyen la perfusión pulmonar, como la hipertensión pulmonar, la hipovolemia y la disminución del gasto cardíaco. La mezcla venosa y el cortocircuito intrapulmonar afectan predominantemente a la oxigenación, dando lugar a un gradiente P_{AO_2}-Pa_{O_2} (A-a_{O_2}) sin elevación de la Pa_{CO_2}. El motivo es la mayor ventilación de las áreas perfundidas, la cual es suficiente para normalizar la Pa_{CO_2}, pero no la Pa_{O_2}, debido a sus respectivas curvas de disociación (v. cap. 365). La relación relativamente lineal de la disociación de la hemoglobina y el CO_2 permite promediar la P_{CO_2} desde las áreas hiperventiladas e hipoventiladas. Como la asociación entre la tensión de oxígeno y la saturación de la hemoglobina alcanza un valor de meseta con Pa_{O_2} crecientes, la disminución de saturación de O_2 de la hemoglobina en las áreas mal ventiladas no puede compensarse por las áreas bien ventiladas, en las que la saturación de O_2 de la hemoglobina ha alcanzado prácticamente su máximo. Esto provoca una disminución de la saturación de oxihemoglobina arterial (Sa_{O_2}) y la Pa_{O_2}. La elevación de la Pa_{CO_2} en tales situaciones es indicativa de una hipoventilación alveolar acompañante. Algunos ejemplos de enfermedades que dan lugar a mezcla venosa son el asma y la neumonía por aspiración, y las del cortocircuito intrapulmonar son la neumonía lobular y el SDRA.

Difusión

Incluso si la ventilación y la perfusión están acopladas, el intercambio gaseoso requiere la difusión a través del espacio intersticial entre los alvéolos y los capilares pulmonares. En condiciones normales, hay tiempo suficiente para que la sangre capilar pulmonar se equilibre con el gas alveolar a través del espacio intersticial. La difusión se deteriora cuando el espacio intersticial está lleno de células inflamatorias o líquido. Como la capacidad de difusión del CO_2 es 20 veces mayor que la del O_2, los defectos de difusión se manifiestan en forma de hipoxemia, en lugar de hacerlo como hipercapnia. Incluso con la administración de oxígeno al 100%, la P_{AO_2} aumenta hasta cerca de 660 mmHg desde 100 mmHg a nivel del mar, y el gradiente de concentración para la difusión del O_2 aumenta solamente 6,6 veces. Por tanto, con defectos de difusión, se establecerá una hipoxemia letal antes de que se produzca una retención clínicamente significativa de CO_2. De hecho, en dichas situaciones la P_{CO_2} suele estar disminuida debido a la hiperventilación que acompaña a la hipoxemia. La presencia de hipercapnia en enfermedades que alteran la difusión es un signo de hipoventilación alveolar secundaria a obstrucción de las vías respiratorias, agotamiento o depresión del SNC. Algunos ejemplos de enfermedades que alteran la difusión son la neumonía intersticial, el SDRA, la esclerodermia y la linfangiectasia pulmonar.

MONITORIZACIÓN DEL NIÑO CON DIFICULTAD E INSUFICIENCIA RESPIRATORIAS

Exploración clínica

No hay que insistir en el hecho de que la observación clínica es el componente más importante de la monitorización. La presencia y la magnitud de los signos clínicos anormales, su progresión en el tiempo y su relación temporal con las intervenciones terapéuticas sirven de guía para el diagnóstico y el tratamiento (v. cap. 373). El niño con dificultad o insuficiencia respiratoria se debe mantener en la posición más cómoda y en el entorno menos agresivo posible.

La **pulsioximetría** es la técnica utilizada más frecuentemente para monitorizar la oxigenación. Es no invasiva y segura, y constituye la modalidad de monitorización de referencia a pie de cama de los niños durante los traslados, la sedación para cualquier procedimiento, durante la cirugía y en las enfermedades críticas. Mide indirectamente la saturación de O_2 de la hemoglobina, distinguiendo la oxihemoglobina de la hemoglobina desoxigenada, gracias a sus absorciones de luz respectivas a longitudes de onda de 660 nm (luz roja) y 940 nm (infrarrojos). Se necesita una circulación pulsátil para detectar la sangre oxigenada que entra en el lecho capilar. El porcentaje de oxihemoglobina se indica como la Sa_{O_2}; sin embargo, la descripción correcta es la saturación de la oxihemoglobina medida mediante pulsioximetría (Sp_{O_2}). Esto se debe a que la Sp_{O_2} no refleja la Sa_{O_2} en determinadas situaciones. Es importante estar familiarizado con la curva de disociación de la oxihemoglobina (v. cap. 373) para intentar calcular la Pa_{O_2} a una saturación de oxihemoglobina concreta. Debido a la configuración de la curva de disociación de la oxihemoglobina, los cambios en la Pa_{O_2} por encima de 70 mmHg no se identifican fácilmente mediante pulsioximetría. Además, para un mismo valor de Pa_{O_2} puede haber un cambio significativo en la Sp_{O_2} con un valor de pH sanguíneo diferente. En la mayoría de las situaciones un valor de Sp_{O_2} mayor del 95% es una meta razonable, especialmente en situaciones de urgencia. Hay algunas excepciones, como los pacientes con lesiones cardíacas de ventrículo único, en los que las circulaciones pulmonar y sistémica estén recibiendo flujo sanguíneo desde el mismo ventrículo (p. ej., después de un procedimiento de Norwood para un síndrome de corazón izquierdo hipoplásico), o con cortocircuitos de izquierda a derecha grandes (p. ej., comunicación interventricular [CIV] o conducto arterioso permeable). En estas situaciones fisiopatológicas es deseable un valor de Sp_{O_2} menor para evitar un flujo sanguíneo excesivo hacia los pulmones y el desarrollo consiguiente de edema pulmonar por los efectos vasodilatadores pulmonares del oxígeno, y en el paciente con un ventrículo único, desviando el flujo sanguíneo de la circulación sistémica. Como el pulsioxímetro reconoce todos los tipos de hemoglobina, ya sea oxihemoglobina o hemoglobina desoxigenada, proporciona una información imprecisa en presencia de carboxihemoglobina o metahemoglobina. La saturación de oxígeno se sobrevalora en la intoxicación por monóxido de carbono, ya que la carboxihemoglobina absorbe la luz en la misma longitud de onda (roja) que la oxihemoglobina. La metahemoglobina absorbe la luz en las longitudes de onda oxigenada y desoxigenada, lo que puede condicionar una sobrevaloración o una infravaloración de la saturación de oxígeno. Los datos sugieren que las concentraciones de metahemoglobina crecientes tienden a llevar la SpO_2 hacia el 85%, con independencia del porcentaje real de oxihemoglobina. A concentraciones menores de metahemoglobina, la lectura de la pulsioximetría es falsamente baja, mientras que las concentraciones altas dan lugar a lecturas falsamente elevadas. Los pulsioxímetros modernos tienen la capacidad de distinguir las dishemoglobinemias y de prevenir las lecturas falsas, aunque su uso aún no se ha generalizado. Hay que recordar que puede haber valores peligrosos de hipercapnia en pacientes con insuficiencia ventilatoria, que tienen un valor de Sp_{O_2} satisfactorio si reciben oxígeno complementario. La pulsioximetría no debería ser el único método de monitorización en los pacientes con insuficiencia ventilatoria primaria, como la debilidad neuromuscular y la depresión del SNC. Tampoco es fiable en los pacientes con hipoperfusión o un flujo pulsátil débil hacia las extremidades. A pesar de dichas limitaciones, la pulsioximetría es un medio no invasivo, eficaz y de fácil aplicación para evaluar el porcentaje de oxihemoglobina en la mayoría de los pacientes.

La **capnografía** (medición del CO_2 teleespiratorio) es de gran ayuda para determinar la eficacia de la ventilación y la circulación pulmonar. Este método es especialmente útil para monitorizar el grado de ventilación en los pacientes intubados. Debe tenerse en cuenta que un aumento del espacio muerto o un descenso del flujo sanguíneo pulmonar dan lugar a una disminución del valor de CO_2 teleespiratorio y a una sobrevaloración de la idoneidad de la ventilación.

Anomalías de los gases sanguíneos en la dificultad y la insuficiencia respiratorias

Los datos de la gasometría arterial son de gran ayuda para el diagnóstico, la monitorización y el tratamiento de un niño con dificultad e insuficiencia respiratoria. Dadas las dificultades técnicas que entraña la obtención de una muestra arterial en los niños, suele obtenerse una muestra de gasometría capilar (GMC) en las situaciones urgentes.

booksmedicos.org

Una muestra de GMC «arterializada» adecuadamente obtenida calentando el dedo y dejando que fluya libremente la sangre sería aceptable. Es preciso procesar la muestra sin demoras. La GMC proporciona una buena estimación de la $Paco_2$ y del pH arterial, pero menos de la Pao_2. Cuando los pacientes necesitan monitorización principalmente de su ventilación (especialmente aquéllos cuya oxigenación está monitorizándose mediante pulsioximetría), una muestra de sangre venosa proporciona una estimación fiable del pH arterial y de los valores de Pco_2, siempre y cuando la perfusión tisular sea razonablemente adecuada. La Pco_2 venosa es aproximadamente 6 mmHg mayor y el pH es aproximadamente 0,03 menor que los valores arteriales. La Po_2 venosa guarda una correlación escasa con la Pao_2. La saturación de oxígeno venosa mixta obtenida a partir de un catéter venoso central en la aurícula derecha constituye un marcador excelente del equilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno. En pacientes con un contenido de O_2 arterial y un consumo de O_2 constantes, la saturación de O_2 venosa mixta ofrece una información sumamente valiosa con respecto al gasto cardíaco.

El análisis de la gasometría no sólo tiene importancia para dirimir la idoneidad de la oxigenación y la ventilación, sino también para determinar el origen de la patología respiratoria y planificar el tratamiento (v. cap. 373). En breves palabras, en presencia de una hipoventilación alveolar pura (como una obstrucción de la vía aérea por encima de la carina, una disminución de la respuesta al CO_2 y debilidad neuromuscular), la gasometría mostrará acidosis respiratoria con una Pco_2 elevada, pero una oxigenación relativamente conservada. El desequilibrio entre $\dot{V}/\dot{Q}$ (obstrucción de las vías respiratorias distales, bronconeumonía) se reflejará en una hipoxia creciente y cifras variables de Pco_2 (bajas, normales o altas), en función de la gravedad de la enfermedad. Los cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda y los defectos de la difusión (enfermedades alvéolo-intersticiales, como el edema pulmonar y el SDRA) se asociarán a un gradiente A-aO_2 amplio y a hipoxia, con una conservación relativa de la eliminación del CO_2 a menos que exista simultáneamente fatiga o depresión del SNC.

Anomalías en el equilibrio ácido-base en el niño con dificultad e insuficiencia respiratorias

Resulta crucial analizar la magnitud y la idoneidad de los cambios en el pH, la Pco_2 y el bicarbonato (HCO_3), ya que aportan datos útiles sobre la fisiopatología subyacente y la presencia de más de un trastorno. Para hacerlo, es de gran ayuda asumir valores de referencia de pH 7,40, Pco_2 40 mmHg y HCO_3 24 mEq/l. Los recién nacidos tienen un umbral más bajo para el bicarbonato y, por tanto, tienen unos valores de referencia ligeramente diferentes de pH 7,38, Pco_2 35 mmHg y HCO_3 20 mEq/l.

Acidosis metabólica con compensación respiratoria

Los pacientes con acidosis metabólica tienen un pH bajo secundario a la disminución de bicarbonato sérico. La estimulación de los quimiorreceptores da lugar a hiperventilación y compensación respiratoria, que se puede manifestar clínicamente en forma de dificultad respiratoria. Hay que saber que una compensación normal no corrige por completo el pH, sino más bien minimiza el cambio en el pH que ocurriría sin compensación. La idoneidad de la compensación respiratoria se juzga por la magnitud del descenso en la $Paco_2$ en respuesta al descenso del HCO_3 o del pH. Una compensación normal para la acidosis metabólica da lugar a una disminución de la $Paco_2$ de 1,2 mmHg por cada mEq/l de descenso del HCO_3. El método usado con más frecuencia para analizar la idoneidad de la compensación respiratoria es la fórmula de Winter: $Paco_2 = (HCO_3 \times 1{,}5) + 8 \pm 2$. Un método rápido consiste en mirar los dos últimos dígitos del pH (siempre que no esté por debajo de 7,10), que deberían estar a no más de 2 mmHg de Pco_2. Por ejemplo, un pH de 7,27, una Pco_2 de 26 mmHg, y un bicarbonato de 12 mEq/l representan una acidosis metabólica con una respuesta compensadora respiratoria normal. Por otra parte, un pH de 7,15, una Pco_2 de 30 mmHg y un HCO_3 de 10 mEq/l representan una acidosis metabólica sin una compensación respiratoria adecuada. Los motivos para una compensación inadecuada son la disminución de la respuesta al CO_2 (p. ej., intoxicación por opiáceos, edema cerebral), las anomalías en los pulmones y las vías respiratorias, y la debilidad neuromuscular. Un descenso en la $Paco_2$ mayor del que cabría esperar en una respuesta compensadora normal a la acidosis metabólica indica un trastorno mixto. Por ejemplo, un pH de 7,20, una Pco_2 de 15 mmHg y un HCO_3 de 7,5 mEq/l representan una acidosis metabólica con una alcalosis respiratoria simultánea, ya que el descenso de la Pco_2 es mayor del que cabría esperar en una compensación normal. A menudo se observa una acidosis metabólica junto a una alcalosis respiratoria en procesos graves como el shock cardiogénico (ansiedad, estimulación de los barorreceptores), la sepsis o los estados metabólicos tóxicos (salicilatos, acidemia orgánica).

Acidosis respiratoria con compensación metabólica

Los pacientes con acidosis respiratoria tienen un pH bajo secundario a la elevación de la $Paco_2$. Un aumento agudo en la Pco_2 de 10 mmHg da lugar a un descenso del pH de 0,08. Así pues, un niño con un status asmático grave y una $Paco_2$ de 60 mmHg tendrá un pH sanguíneo de alrededor de 7,24. Una $Paco_2$ elevada crónicamente (más de 3-5 días) se acompaña de compensación renal y un aumento en el bicarbonato sérico, que limita el descenso del pH a 0,03 por cada 10 mmHg de ascenso en la $Paco_2$. Así pues, un lactante con displasia broncopulmonar con una $Paco_2$ basal de 60 mmHg tendrá un pH de alrededor de 7,34. Estos datos facilitan la diferenciación entre cambios agudos y crónicos de la $Paco_2$. Además, para un valor concreto de retención de CO_2, un descenso del pH mayor del esperado es indicativo de acidosis metabólica simultánea y un descenso del pH menor del esperado se debe a alcalosis metabólica acompañante.

Valoración de los defectos de oxigenación y ventilación

Se han propuesto los siguientes indicadores para el tratamiento estandarizado, el seguimiento del progreso clínico y la determinación del pronóstico de los pacientes con defectos en la oxigenación o la ventilación:

Gradiente A-ao_2: calculado al restar la Po_2 arterial de la Po_2 alveolar ($Pao_2 - Pao_2$). Para que la comparación sea válida debe ser con la misma Fio_2.

El cociente *Pao_2/Fio_2* se calcula dividiendo la Po_2 arterial entre la io_2. En la insuficiencia respiratoria hipóxica, un valor de $Pao_2/Fio_2 < 300$ es compatible con una lesión pulmonar aguda, y un valor < 200 es compatible con un SDRA. Aunque la intención es medir el desequilibrio del cociente V/Q, el cortocircuito intrapulmonar y el defecto de difusión, el estado de hipoventilación alveolar podría tener un impacto significativo sobre el cociente Pao_2/Fio_2.

El cociente *Pao_2/Pao_2* se calcula dividiendo la Po_2 arterial entre la Po_2 alveolar. El nivel de ventilación alveolar queda representado en el cálculo de la Pao_2. Por tanto, el cociente Pao_2/Pao_2 es más indicativo de un desequilibrio del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ y de la integridad capilar alveolar.

El *índice de oxigenación (IO)* tiene la finalidad de estandarizar la oxigenación en función de las intervenciones terapéuticas como la presión media de la vía respiratoria (PMVR) y la Fio_2, que van dirigidas a mejorar la oxigenación. Ninguno de los indicadores de la oxigenación mencionados anteriormente tiene en cuenta el grado de soporte respiratorio con presión positiva. El IO se calcula del modo siguiente:

$$IO = ([PMVR \times Fio_2] \div Pao_2) \times 100$$

La limitación del IO es que en su valoración no valora el grado de ventilación.

El *índice de ventilación (IV)* intenta estandarizar la Va con las intervenciones terapéuticas (como la presión inspiratoria máxima [PIM] y la frecuencia del respirador) encaminadas a disminuir la $Paco_2$. El IV se calcula del modo siguiente:

$$IV = ([PIM - PEEP] \times \text{frecuencia del ventilador} \times Paco_2) \div 1.000$$

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la dificultad y la insuficiencia respiratorias es garantizar la permeabilidad de las vías respiratorias y proporcionar el apoyo necesario para lograr una oxigenación adecuada de la sangre y eliminar el CO_2. Comparada con la hipercapnia, la hipoxemia es un cuadro potencialmente mortal, de modo que la terapia inicial debe ir encaminada a garantizar una oxigenación adecuada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Administración de oxígeno

La administración de oxígeno suplementario es la terapia menos invasiva y más fácilmente tolerable para la insuficiencia respiratoria hipoxémica. Las *gafas nasales* proporcionan niveles bajos de oxígeno suplementario y se colocan con facilidad. El oxígeno se humidifica dentro de un humidificador de burbujas y se administra a través de gafas nasales que se introducen en las narinas. En los niños suele administrarse un flujo <5 l/minuto, ya que con flujos más altos aumenta la irritación nasal. Una fórmula frecuente para calcular la F_{IO_2} proporcionada por las gafas nasales en los niños mayores y los adultos es la siguiente:

$$F_{IO_2} = 21\% + (\text{flujo de las gafas nasales [l/min]} \times 3)$$

El valor habitual de la F_{IO_2} aplicando este método se sitúa entre el 23% y el 40%, aunque varía en función del tamaño del niño, la frecuencia respiratoria y el volumen de aire desplazado con cada respiración. En un niño pequeño, como los flujos habituales en gafas nasales representan un porcentaje mayor de la ventilación por minuto total, puede aportarse una F_{IO_2} notablemente mayor. Otra alternativa consiste en la utilización de una *mascarilla simple,* que consiste en una mascarilla con orificios laterales y una fuente de oxígeno desprovista de válvula. A través de los orificios y alrededor de la máscara entra una cantidad variable de aire ambiente, según el grado de acoplamiento, el tamaño y el volumen por minuto del niño. Los flujos de oxígeno varían entre 5 y 10 l/minuto, proporcionando valores de F_{IO_2} habituales de 0,30 a 0,65. En caso de desear un aporte de oxígeno más preciso deben utilizarse otros tipos de mascarillas.

La *mascarilla Venturi* aporta fracciones de oxígeno predeterminadas a través de un sistema de mascarilla y bolsa reservorio que hace entrar cantidades precisas de aire ambiente dentro del reservorio con un flujo alto de oxígeno. La cantidad de aire ambiente que entra y la F_{IO_2} consiguiente se determinan gracias a un adaptador en el extremo de cada reservorio de la mascarilla. Puede seleccionarse en el adaptador la posición adecuada para proporcionar concentraciones de oxígeno entre el 30% y el 50%. Para conseguir la F_{IO_2} deseada y evitar la reinhalación se recomienda utilizar flujos de oxígeno de 5-10 l/minuto. Las mascarillas con *reinhalación parcial* o *sin reinhalación* utilizan una bolsa reservorio acoplada a la mascarilla para proporcionar fracciones de oxígeno mayores. Las mascarillas con reinhalación parcial disponen de dos orificios de espiración abiertos y contienen una bolsa reservorio de oxígeno desprovista de válvula. Parte del gas espirado puede mezclarse con el gas del reservorio durante la exhalación, aunque la mayoría sale de la mascarilla a través de los orificios de exhalación. A través de estos orificios el aire ambiente entra también durante la inspiración. Una mascarilla de reinhalación parcial proporciona una F_{IO_2} de hasta 0,6, siempre y cuando el flujo de oxígeno sea adecuado para evitar que la bolsa se colapse (normalmente 10-15 l/minuto). Al igual que con las gafas nasales, en los niños más pequeños con volúmenes corrientes menores entrará menos aire ambiente, y sus valores de F_{IO_2} serán mayores. Las mascarillas sin reinhalación constan de dos válvulas unidireccionales, una entre la bolsa reservorio de oxígeno y la mascarilla y otra en uno de los orificios de exhalación. Esta disposición reduce al mínimo la mezcla de gas fresco y espirado y la entrada de aire ambiente durante la inspiración. El segundo orificio de exhalación no tiene válvula, de manera que es un mecanismo de seguridad para permitir que entre cierta cantidad de aire ambiente en la mascarilla en el caso de que se produzca una desconexión de la fuente de oxígeno. Una mascarilla sin reinhalación puede proporcionar una F_{IO_2} de hasta 0,95. La utilización de este tipo de mascarilla, junto con un mezclador de oxígeno, permite aportar fracciones de oxígeno de entre 0,50 y 0,95. Cuando el oxígeno suplementario no es capaz por sí solo de mejorar la oxigenación, o cuando existen problemas de ventilación, puede ser necesario aplicar otras terapias.

Complementos de la vía aérea

El mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea es un paso crucial para preservar una oxigenación y una ventilación adecuadas. Las cánulas faríngeas pueden ser útiles en los pacientes con obstrucción orofaríngea o nasofaríngea y en aquéllos con debilidad neuromuscular, en los que la resistencia extratorácica de la vía aérea contribuye al compromiso respiratorio. Una *cánula orofaríngea* consiste en un separador de plástico rígido con hendiduras a ambos lados que puede colocarse en la boca, discurriendo desde los dientes hasta la base de la lengua, inmediatamente por encima de la vallécula. Este separador impide que la lengua choque contra la porción posterior de la faringe y obstruya la vía aérea. Como su punta se asienta en la base de la lengua, no suele tolerarse bien en los pacientes despiertos o con fuerte reflejo nauseoso. Las *cánulas nasofaríngeas,* o tubos nasales, son tubos flexibles que pueden introducirse en la nariz, desde la apertura nasal, a lo largo del paladar duro y blando, de manera que la punta finaliza en la hipofaringe. Puede resultar útil para vencer una obstrucción secundaria a hipertrofia de adenoides o por el contacto del paladar blando con la parte posterior de la nasofaringe. Como se introduce más allá de las adenoides, debe utilizarse con cautela en los pacientes con tendencia al sangrado.

Gases inhalados

La *mezcla de helio y oxígeno (heliox)* es útil para vencer una obstrucción de la vía aérea y mejorar la ventilación. El helio es mucho menos denso y ligeramente más viscoso que el nitrógeno. Cuando sustituye al nitrógeno, el helio ayuda a mantener el flujo laminar a través de una vía aérea obstruida, disminuye la resistencia de las vías respiratorias y mejora la ventilación. Es especialmente útil en enfermedades con obstrucción de la vía aérea principal en las que el flujo de aire turbulento es más frecuente, como la laringotraqueobronquitis aguda, la estenosis subglótica y los anillos vasculares. También se utiliza en los pacientes con status asmático grave. Para que sea eficaz, el helio debe administrarse en concentraciones de hasta un 60%, de modo que la hipoxemia asociada puede limitar su uso en los pacientes que necesitan más de un 40% de oxígeno. El *óxido nítrico (NO)* es un vasodilatador pulmonar inhalado potente. Su administración puede mejorar el flujo sanguíneo pulmonar y el desequilibrio del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ en los pacientes con enfermedades que aumentan la resistencia vascular pulmonar, como la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), la hipertensión pulmonar primaria y la hipertensión pulmonar secundaria a un hiperaflujo pulmonar (p. ej., CIV), o a enfermedades vasculares del colágeno. El NO se administra a dosis de entre 5 y 20 partes por millón (ppm). Aunque es posible administrarlo a pacientes no intubados, suele administrarse a aquéllos con ventilación mecánica a través de tubos endotraqueales, por la necesidad de la precisión en su dosificación.

Soporte respiratorio con presión positiva

El soporte respiratorio no invasivo con presión positiva es útil para tratar la insuficiencia respiratoria hipoxémica e hipoventilatoria. La presión positiva en la vía aérea ayuda a airear los alvéolos ocupados o parcialmente atelectásicos, impide el colapso de los alvéolos al final de la espiración y aumenta la CRF. De este modo se mejoran la distensibilidad pulmonar y la hipoxemia y disminuye el cortocircuito intrapulmonar. Además, la ventilación con presión positiva es de utilidad para impedir el colapso de la vía aérea extratorácica al mantener la presión positiva durante la inspiración. La mejoría de la distensibilidad y de la resistencia de la vía aérea mejora también el V_T, y por tanto la ventilación. Las **gafas nasales de alto flujo** suministran un flujo de gas de 4-16 l/minuto, proporcionando presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). La magnitud de la CPAP suministrada no puede cuantificarse y varía con cada paciente según el porcentaje de flujo inspiratorio total suministrado por las gafas, la anatomía de la vía aérea y el grado de respiración bucal. En los niños pequeños, la magnitud de CPAP relativa para un flujo concreto suele ser mayor que en los niños mayores y puede proporcionar una presión positiva significativa. La F_{IO_2} puede ajustarse mediante el suministro del flujo a través de un mezclador de oxígeno. Otra de las ventajas de los sistemas de gafas nasales de alto flujo es la eliminación de CO_2 de la nasofaringe, con lo que disminuye la reinhalación de CO_2 y el espacio muerto. Cuando se administra un flujo de aire o de oxígeno alto es esencial que el gas esté correctamente humidificado, lo cual se logra utilizando una cámara de humidificación caliente independiente. La CPAP puede suministrarse también a través de gafas nasales ajustadas, o de una mascarilla facial con un sellado lo más hermético posible, acopladas a un respirador o a cualquier otro dispositivo de presión positiva. La CPAP no invasiva es más útil en las enfermedades con una

booksmedicos.org

disminución leve de la distensibilidad pulmonar y una CRF baja, como las atelectasias y la neumonía. Las enfermedades con obstrucción de la vía aérea extratorácica, en las que la presión negativa sobre dicha vía durante la inspiración provocan su estrechamiento (p. ej., laringotraqueítis, apnea obstructiva del sueño, edema de la vía aérea postextubación), también pueden beneficiarse de la aplicación de CPAP. Entre sus riesgos potenciales están la irritación nasal, la hiperinsuflación secundaria a una CPAP excesiva en los pacientes de menor tamaño y la distensión abdominal por el aire deglutido.

Los dispositivos de **presión positiva en la vía aérea durante la inspiración y la espiración (BiPAP)** proporcionan una presión positiva durante ambas fases del ciclo respiratorio. El dispositivo de BiPAP permite fijar la presión positiva espiratoria (EPAP) y la presión positiva inspiratoria (IPAP). La presión positiva adicional durante la inspiración ayuda a aumentar el VT y mejora la VA en las neumopatías obstructivas y con distensibilidad pulmonar baja. Las presiones inspiratoria y espiratoria pueden ajustarse independientemente para adaptarse a las necesidades de cada paciente y a su comodidad. Debido al soporte adicional durante la inspiración, los pacientes con debilidad neuromuscular, en concreto, suelen beneficiarse del soporte con BiPAP. La BiPAP también puede ser de utilidad en enfermedades con obstrucción intratorácica de la vía aérea. Durante la espiración, la presión espiratoria positiva puede reducir los efectos del cierre de la vía aérea al elevar la presión intraluminal y aminorar el colapso. Durante la inspiración, la presión inspiratoria positiva puede descargar los músculos inspiratorios y disminuir el trabajo de la respiración (fig. 71-2).

Intubación endotraqueal y ventilación mecánica

Cuando persiste una hipoxemia o una hipoventilación significativas a pesar de las intervenciones descritas, está indicada la intubación traqueal e instaurar ventilación mecánica. Otras indicaciones para la intubación son el mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea en los pacientes con un compromiso potencial de la misma como deterioro neurológico potencial o real y en los pacientes con inestabilidad hemodinámica.

Para que la intubación endotraqueal resulte segura y satisfactoria se necesita una monitorización adecuada. La monitorización de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y con pulsioximetría son obligatorias y sólo pueden obviarse en situaciones de intubación de urgencia. Todo el material necesario, como bolsa reservorio y mascarilla, el laringoscopio, el tubo endotraqueal con su fiador y el equipo de aspiración, debe estar a mano y funcionando correctamente antes de empezar el procedimiento. El diámetro interno (DI) adecuado para el tubo traqueal puede calcularse aplicando la fórmula siguiente:

$$DI = (\text{edad [años]}/4) + 4$$

En la tabla 71-9 se muestran los valores medios para la edad, el tamaño y la profundidad de inserción de los tubos traqueales. La preoxigenación del paciente con fracciones altas de oxígeno inspirado es esencial y proporcionará el tiempo máximo para el procedimiento antes de que comience a aparecer hipoxemia.

Aunque la intubación puede llevarse a cabo sin sedación y parálisis farmacológica en algunos pacientes, los beneficios fisiológicos de dichas medidas para el paciente, y la mayor facilidad para llevar a cabo el procedimiento, suelen pesar más que los riesgos; la sedación y la parálisis deben considerarse como una medida estándar, a menos que estén contraindicadas. La administración de un sedante y un analgésico, seguida del relajante muscular, es el régimen farmacológico habitual para facilitar la intubación. El tipo y la dosis concreta de cada fármaco dependen de la enfermedad subyacente y de las preferencias del médico. En la tabla 71-10 se enumeran los fármacos utilizados habitualmente. Una alternativa a esta estrategia farmacológica, especialmente cuando la intubación es urgente o cuando se sospecha que el paciente tiene el «estómago lleno», lo que aumenta el riesgo de aspiración, es la intubación de secuencia rápida (v. cap. 67).

Una vez lograda la sedación y la parálisis adecuadas hay que ventilar con bolsa reservorio y mascarilla. La intubación puede llevarse a cabo después de una preoxigenación óptima. El médico ha de utilizar su mano dominante para abrir la boca e introducir la pala del laringoscopio, deslizándola por la lengua hasta su base. La glotis puede visualizarse elevando y desplazando hacia delante el mango del laringoscopio. Si se utiliza un laringoscopio de pala recta (Miller), la epiglotis se levanta en sentido anterior con la punta de la pala para visualizar la glotis. Si se utiliza un laringoscopio de pala curva (Macintosh), la punta de la pala debe avanzarse hasta la vallécula, levantándola a continuación para visualizar la glotis. Las secreciones suelen entorpecer la visualización en este paso y deben eliminarse con la ayuda del aspirador. Una vez que se consigue

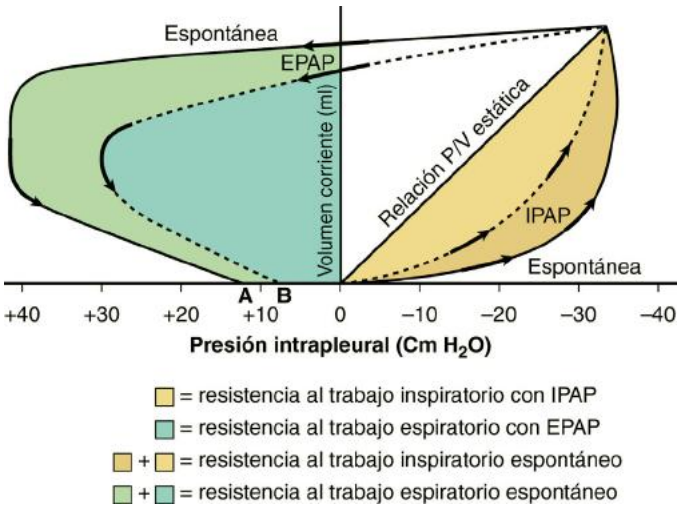

Figura 71-2 **Trabajo respiratorio en el status asmático, con y sin ventilación con presión positiva no invasiva.** En la rama espiratoria del ciclo respiratorio, el punto de igualdad de presión se desplaza distalmente, condicionando que las vías respiratorias empiecen a acercarse a un volumen pulmonar mayor (capacidad de cierre aumentada), lo que da lugar a hiperinsuflación dinámica y a presión teleespiratoria positiva intrínseca (auto-PEEP) *(A)*. La aplicación de presión espiratoria positiva en las vías respiratorias actúa a modo de endoprótesis, reduciendo el colapso de las vías respiratorias intratorácicas, la hiperinsuflación dinámica y la auto-PEEP *(B)* y el trabajo respiratorio. En la rama inspiratoria, el paciente necesita generar menos presión negativa para iniciar la inspiración, ya que la auto-PEEP es menor. Los músculos inspiratorios están sometidos a menos tensión gracias a la presión inspiratoria positiva en las vías respiratorias (IPAP) durante toda la inspiración para un volumen corriente concreto. Tanto el trabajo respiratorio espiratorio como el inspiratorio se reducen gracias a la aplicación de la ventilación con presión positiva no invasiva. *(De Sarnaik AA, Sarnaik AP: Noninvasive ventilation in pediatric status asthmaticus: Sound physiologic rationale but is it really safe, effective, and cost-efficient?* Pediatr Crit Care Med *13:484-485, 2012.)*

Tabla 71-9 Promedio de tamaño y profundidad de los tubos endotraqueales

EDAD DEL PACIENTE	DIÁMETRO INTERNO (mm)	PROFUNDIDAD OROTRAQUEAL (cm)	PROFUNDIDAD NASOTRAQUEAL (cm)
Prematuro	2,0-3,0	8-9	9-10
Recién nacido a término	3,0-3,5	10	11
6 meses	4,0	11	13
12-24 meses	4,5	13-14	16-17
4 años	5,0	15	17-18
6 años	5,5	17	19-20
8 años	6,0	19	21-22
10 años	6,5	20	22-23
12 años	7,0	21	23-24
14 años	7,5	22	24-25
Adultos	8,0-9,0	23-25	25-28

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 71-10 Medicación de uso frecuente en la intubación

	FÁRMACO	DOSIS	COMIENZO (min)	DURACIÓN (min)	COMENTARIOS
Sedantes/anestésicos	Midazolam	0,1 mg/kg i.v.	3-5	60-120	Amnesia Depresión respiratoria
	Lorazepam	0,1 mg/kg i.v.	3-5	120-240	Amnesia Depresión respiratoria
	Ketamina	1-2 mg/kg i.v. 4-6 mg/kg i.m.	2-3	10-15	↑ FC, PA y PIC Broncodilatación
	Propofol	1-3 mg/kg i.v.	0,5-2	10-15	↓ PA Apnea
	Tiopental	4-7 mg/kg i.v.	0,5-1	5-10	↓ PA Apnea
Analgésicos	Fentanilo	2-5 μg/kg i.v.	3-5	30-90	Depresión respiratoria Rigidez de la pared torácica
	Morfina	0,1 mg/kg i.v.	5-15	120-240	↓ PA Depresión respiratoria
Relajantes neuromusculares	Vecuronio	0,1 mg/kg i.v.	2-3	30-75	↑ FC Eliminación renal
	Rocuronio	0,6-1,2 mg/kg i.v. 1 mg/kg i.m.	5-15	15-60	↑ FC Eliminación renal
	Cisatracurio	0,1 mg/kg i.v.	2-3	25-30	Liberación de histamina Eliminación no renal

FC, frecuencia cardíaca; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; PA, presión arterial; PIC, presión intracraneal.

ver con claridad las cuerdas vocales el tubo se introduce entre ellas. Es esencial confirmar rápidamente la colocación del tubo, valorándola con el mayor número de elementos disponibles: auscultación de ambos campos pulmonares, así como del epigastrio, buscando la igualdad de los ruidos respiratorios y un buen movimiento del aire, vigilando que no se produzca distensión del abdomen. La colocación correcta del tubo se deduce por una expansión torácica bilateral adecuada y por el empañamiento del interior del tubo. Un aumento de la frecuencia cardíaca, si la frecuencia ha disminuido durante el intento, y un aumento o una normalización del valor de pulsioximetría sugieren una colocación satisfactoria del tubo. La preoxigenación puede demorar notablemente el descenso de la Spo_2 con un tubo colocado incorrectamente, retrasando significativamente su detección. La confirmación de la presencia de CO_2 espiratorio es obligatoria. Puede confirmarse utilizando un detector colorimétrico desechable de CO_2 o un capnógrafo. En situaciones con perfusión pulmonar baja, como la parada cardíaca, es posible que no se detecte CO_2 espirado. Debe solicitarse una radiografía de tórax para confirmar la colocación correcta del tubo traqueal, el cual debería quedar aproximadamente a mitad de camino entre la glotis y la carina (v. cap. 62).

Ventilación manual transitoria inmediatamente antes y después de la intubación

Antes de trasladar al paciente a una unidad de cuidados intensivos (UCI) se debe ventilar al paciente con bolsa reservorio y mascarilla o con una bolsa reservorio conectada a un tubo traqueal. La técnica de la ventilación manual debe tener en consideración la patología subyacente. La ventilación de los pacientes con enfermedades caracterizadas por una CRF baja (neumonías, edema pulmonar, SDRA, etc.) debería incluir la aplicación de presión teleespiratoria positiva (PEEP) para impedir el colapso alveolar. Esto puede lograrse utilizando una válvula de PEEP en la bolsa reservorio autoinflable o manipulando cuidadosamente la salida de gases con una bolsa de anestesia. Dichas enfermedades se caracterizan además por una constante de tiempo (CT) breve, y por tanto lo mejor sería manejarlas con volúmenes corrientes relativamente pequeños y frecuencias de ventilación altas. Las enfermedades caracterizadas por obstrucción de las vías respiratorias tienen constantes de tiempo prolongadas, y por tanto se manejan mejor con frecuencias relativamente lentas y volúmenes corrientes altos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

71.1 Ventilación mecánica

Ashok P. Sarnaik y Christopher Mastropietro

La decisión de instaurar la ventilación mecánica se basa principalmente en la necesidad de asistir la función pulmonar; otras indicaciones son el apoyo del rendimiento del ventrículo izquierdo y el tratamiento de la hipertensión intracraneal. Aunque no existen criterios absolutos sobre el trastorno del intercambio gaseoso, una Pao_2 <60 mmHg respirando una concentración de oxígeno >60%, una $Paco_2$ >60 mmHg y un pH <7,25 suelen ser motivos para iniciar la ventilación mecánica. La impresión clínica de fatiga del paciente y de un agotamiento inminente también son indicaciones para la aplicación del soporte ventilatorio, incluso en presencia de un intercambio gaseoso adecuado. La ventilación con presión positiva es un medio potente para disminuir la poscarga del ventrículo izquierdo, y se aplica con esta finalidad en los pacientes con shock cardiogénico con disfunción ventricular izquierda. También se utiliza en los pacientes cuya respiración no es fiable (p. ej., pacientes inconscientes, aquéllos con disfunción neuromuscular) y cuando se desea inducir hiperventilación, como en los pacientes con hipertensión intracraneal.

La ventilación mecánica ni intenta normalizar el intercambio gaseoso ni es un tratamiento curativo. Sus objetivos son mantener una oxigenación y una ventilación suficientes para garantizar la viabilidad tisular hasta que se haya resuelto el proceso patológico y minimizar las complicaciones inevitables de la propia intervención terapéutica. Los valores de Pao_2, $Paco_2$ y pH se mantienen en rangos que proporcionen un entorno seguro para el paciente, protegiendo a la vez los pulmones de las complicaciones derivadas de la toxicidad del oxígeno, la presión (barotrauma), la sobredistensión del V_T (volutrauma), del atelectrauma y de la liberación de citocinas (biotrauma) (figs. 71-3 y 71-4).

CONCEPTOS BÁSICOS DEL TRATAMIENTO CON UN RESPIRADOR

Ecuación del movimiento

Se necesita un gradiente de presión para mover el aire de un sitio a otro (fig. 71-5). Durante la ventilación espontánea natural, la inspiración se debe a la génesis de una presión intrapleural negativa por la contracción del diafragma y los músculos intercostales, extrayendo aire de la atmósfera a través de las vías respiratorias hacia el interior de los alvéolos. Durante la ventilación mecánica, la inspiración se debe a la presión positiva creada por los gases comprimidos a través del respirador, los cuales empujan el aire a través de las vías respiratorias hacia el interior de

booksmedicos.org

Bibliografía

The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group:: Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock, *N Engl J Med* 371:1496-1506, 2014.

Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al: High versus low blood-pressure target in patients with septic shock, *N Engl J Med* 370:1583-1592, 2014.

Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al: Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock, *N Engl J Med* 370:1412-1421, 2014.

Chernick V, West J: The functional basis of respiratory disease. In Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, et al, editors: *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*, ed 7, Philadelphia, 2006, Saunders, pp 29-64.

de Caen A, et al: Airway management. In Nichols DG, Ackerman AD, Carcillo JA, et al, editors: *Rogers' textbook of pediatric intensive care*, ed 4, Philadelphia, 2008, Lippincott Williams & Wilkins, pp 303-322.

De Luca D, Piastra M, Chidini G, et al: The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: multicenter evaluation and expert consensus, *Intensive Care Med* 39:2083-2091, 2013.

Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al: Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock, *N Engl J Med* 371:1381-1390, 2014.

Kilpatrick FA, Wilson W: Arterial and capillary blood gas analysis. In Barnhart S, Czervinske M, editors: *Perinatal and pediatric respiratory care*, Philadelphia, 1995, Saunders, pp 114-129.

Leaver SK, Evans TW: Acute respiratory distress syndrome, *BMJ* 335:389-394, 2007.

Lumb AM: *Pulmonary ventilation. In Nunn's applied respiratory physiology*, ed 6, Philadelphia, 2005, Elsevier/Butterworth Heinemann, pp76-91.

The ProCESS Investigators: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock, *N Engl J Med* 370:1683-1692, 2014.

Ranieri VN, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al: ARDS Definition Task Force: Acute respiratory distress syndrome–The Berlin definition, *JAMA* 307:2526-2533, 2012.

Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al: Fluid resuscitation in sepsis, *Ann Intern Med* 161:347-355, 2014.

Oxygen delivery systems, inhalational therapy and respiratory therapy. In Vender J, Clemency M, Benumof J, editors: *Airway management: principles and practice*, Philadelphia, 1996, Mosby, pp 205-227.

Wheeler AP, Bernard GR: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review, *Lancet* 369:1553-1564, 2007.

Wratney A, Hamel D, Cheifetz I: Inhaled gases. In Nichols DG, Ackerman AD, Carcillo JA, et al, editors: *Rogers' textbook of pediatric intensive care*, ed 4, Philadelphia, 2008, Lippincott Williams & Wilkins, pp 532-543.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

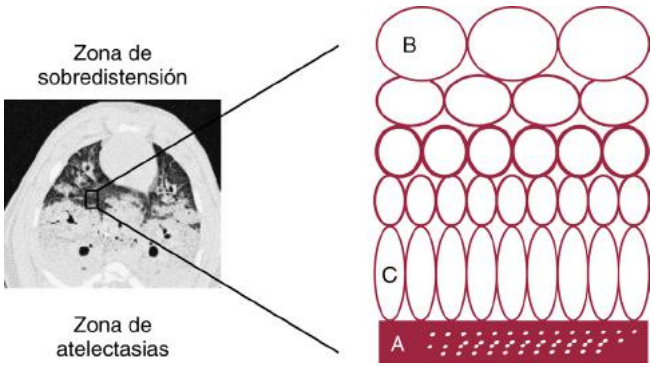

Figura 71-3 Atelectrauma. La interfase entre unidades pulmonares consolidadas *(A)* y sobredistendidas *(B)* es heterogénea e inestable. En función de las condiciones ambientales, esta región es propensa a un reclutamiento y a un desreclutamiento cíclico, y a un estiramiento asimétrico localizado de unidades pulmonares *(C)* en la vecindad de las regiones pulmonares colapsadas. *(De Pinhu L, Whitehead T, Evans T y cols.: Ventilator-associated lung injury,* Lancet *361:332–340, 2003.)*

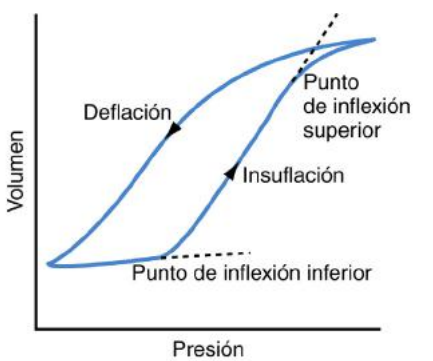

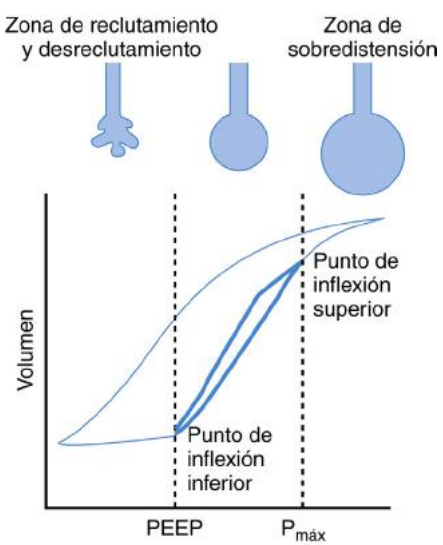

Figura 71-4 Relación entre la presión y el volumen pulmonar en un paciente con una lesión pulmonar aguda. *Arriba,* El punto de inflexión inferior se sitúa típicamente en 12-18 cmH_2O, y el punto de inflexión superior en 26-32 cmH_2O. *Abajo,* Las estrategias de ventilación protectora específicas obligan a fijar la presión teleespiratoria positiva justo por encima del punto de inflexión inferior y el límite de presión ($P_{máx}$) justo por debajo del punto de inflexión superior. De este modo, el pulmón es ventilado en la zona de seguridad, entre la zona de reclutamiento y de desreclutamiento y la zona de sobredistensión, evitando de esta manera las lesiones pulmonares por volúmenes altos y bajos. *(De Pinhu L, Whitehead T, Evans T y cols.: Ventilator-associated lung injury,* Lancet *361:332–340, 2003.)*

1. Se necesita un gradiente de presión para mover el aire de un lado a otro
2. El movimiento del aire se realiza en contra de las propiedades elásticas y de resistencia al flujo del sistema

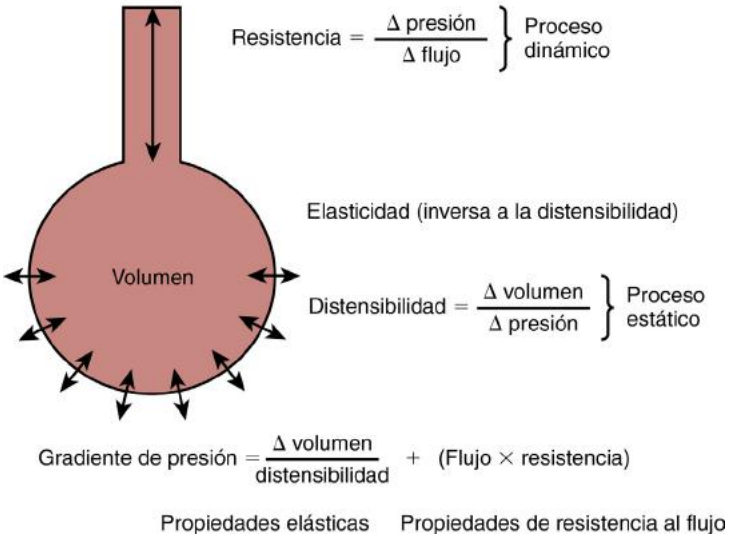

Figura 71-5 Ecuación del movimiento. Se necesita un gradiente de presión para desplazar el aire de un lugar a otro. En los pulmones, el gradiente de presión necesario debe vencer la elasticidad de éstos y de la pared torácica (componente estático) y la resistencia al flujo (componente dinámico). El componente estático está aumentado en las enfermedades alvéolo-intersticiales y de rigidez de la pared torácica, mientras que el componente dinámico está aumentado en la obstrucción de las vías respiratorias.

los alvéolos. Tanto en la respiración espontánea como en la ventilación mecánica, la espiración se produce por la presión alveolar generada por el retroceso elástico del pulmón y de la pared torácica. La presión necesaria para mover una cantidad concreta de aire hacia el interior del pulmón está determinada por dos factores: la elasticidad del pulmón y la pared torácica y la resistencia de las vías respiratorias. La relación entre el gradiente de presión, la distensibilidad y la resistencia se describe en la figura 71-5. La *elasticidad,* definida como el cambio de presión (ΔP) dividido entre el cambio de volumen (ΔV), hace referencia a la propiedad de una sustancia para oponerse a la deformación. Es lo contrario de la *distensibilidad* (ΔV ÷ ΔP), la propiedad de una sustancia para permitir su distensión o alargamiento cuando se somete a una presión. Por tanto, la distensibilidad *(compliance)* (C) se expresa como 1/elasticidad.

La presión necesaria para superar la elasticidad tisular se mide en condiciones en las que no hay flujo (al final de la espiración y de la inspiración) y, por tanto, es un reflejo de las condiciones estáticas del pulmón. Está influenciada por el VT y por la distensibilidad (P = ΔV ÷ C). Aumenta con un VT alto y una distensibilidad baja. Este gradiente de presión se utiliza para calcular la distensibilidad estática del sistema respiratorio (C_{STAT}).

La *resistencia* (R) se refiere a la oposición a la generación de un flujo. Se mide como la cantidad de presión necesaria para generar una unidad de flujo (ΔP ÷ ΔFlujo). La presión necesaria para vencer la resistencia de las vías respiratorias se calcula multiplicando el flujo por la resistencia. Como dicha presión sólo es necesaria cuando se está produciendo flujo a través de las vías respiratorias, se denomina *componente dinámico*. La presión para vencer la resistencia al flujo se calcula cuando éste es máximo, y por tanto en condiciones dinámicas. Está aumentada en cuadros en los que la resistencia de las vías respiratorias y el flujo es mayor. El flujo depende del tiempo permitido para la inspiración y para la espiración. Con frecuencias respiratorias altas hay menos tiempo para cada fase de la respiración, por lo que se necesitan flujos mayores; por tanto, se precisa más presión para vencer resistencias que se oponen al flujo. El gradiente de presión necesario para mover aire de un lugar a otro es la suma de la presión necesaria para vencer las propiedades elásticas y de oposición al flujo de los pulmones. Este gradiente de presión se tiene en cuenta para calcular la distensibilidad dinámica del sistema

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

respiratorio (C_{DYN}). La diferencia en el cambio de presión entre las condiciones estáticas y las condiciones dinámicas puede atribuirse a la resistencia de las vías respiratorias.

Capacidad residual funcional

Véase también el capítulo 373.

Durante la inspiración entra en los alvéolos gas enriquecido en oxígeno. Durante la espiración continúa retirándose oxígeno por la circulación capilar pulmonar. La *capacidad residual funcional* es el volumen de gas que queda en los alvéolos al final de la espiración. Es la única fuente de gas disponible para el intercambio gaseoso durante la espiración. En las enfermedades con una CRF disminuida (p. ej., SDRA, edema pulmonar), las concentraciones de oxígeno alveolares disminuyen bruscamente durante la espiración, provocando hipoxemia. Dos estrategias del respirador empleadas con frecuencia para mejorar la oxigenación en dichas situaciones son la aplicación de PEEP y el aumento del tiempo inspiratorio (TI) (fig. 71-6). La PEEP aumenta la CRF, mientras que un TI más largo permite una exposición más prolongada de la sangre capilar pulmonar a una concentración de O_2 mayor durante la inspiración.

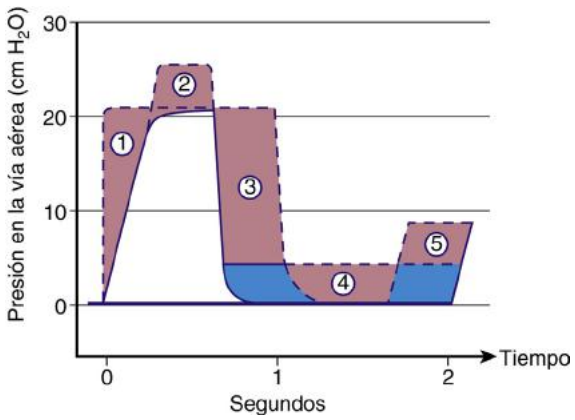

Figura 71-6 Cinco maneras diferentes de incrementar la presión en las vías respiratorias: *(1)* aumentar el flujo respiratorio, produciendo un patrón inspiratorio de onda cuadrada; *(2)* aumentar la presión inspiratoria máxima; *(3)* invertir el cociente inspiración/espiración o prolongar el tiempo inspiratorio sin variar la frecuencia; *(4)* aumentar la presión teleespiratoria positiva, y *(5)* aumentar la frecuencia ventilatoria disminuyendo el tiempo espiratorio sin cambiar el tiempo inspiratorio. *(De Harris TR, Wood BR: Physiologic principles. En Goldsmith JP, Karotkin EH, editores:* Assisted ventilation of the neonate, *3.ª ed., Filadelfia, 1996, WB Saunders.)*

Constante de tiempo

Al comienzo de la inspiración la presión atmosférica es mayor que la presión en los alvéolos, con lo que el aire se mueve hacia el interior de estos últimos. Durante la ventilación mecánica el circuito del respirador sirve como atmósfera del paciente. A medida que los alvéolos se expanden con aire aumenta la presión alveolar durante toda la inspiración hasta que se equilibra con la presión del respirador, momento en el cual cesa el flujo de aire. La espiración comienza cuando la presión del respirador desciende por debajo de la presión alveolar. Ésta disminuye a lo largo de la espiración hasta que alcanza la presión del respirador, momento en el cual deja de salir aire desde los alvéolos. Si la inspiración y la espiración finalizan antes de que se equilibre la presión entre los alvéolos y el respirador, la expansión alveolar durante la inspiración y el vaciamiento alveolar durante la espiración serán incompletos. Una inspiración incompleta da lugar a una disminución del VT, mientras que una espiración incompleta se asocia a atrapamiento aéreo y a la presencia de una PEEP residual en los alvéolos que es mayor que la presión del respirador, lo que se conoce como *auto-PEEP*. Se necesita algo de tiempo para que se equilibre la presión entre los alvéolos y la atmósfera, y este tiempo es la denominada constante de tiempo (CT). Para que se equilibre la presión al 95% se necesitan 3 CT y 5 CT para el 99%. La CT depende de la distensibilidad y de la resistencia, y su relación se representa en la figura 71-7. La CT se calcula como el producto de la distensibilidad por la resistencia (C × R) y se mide en segundos.

Las enfermedades con distensibilidad baja (elasticidad aumentada) se caracterizan por una presión de retroceso elástico alta, lo que conduce a un equilibrio más rápido de las presiones alveolar y del respirador, disminuyendo la CT. Las enfermedades con aumento de la resistencia en las vías respiratorias se asocian a flujos más lentos, necesitan más tiempo para mover el aire de un sitio a otro y, por tanto, tienen una CT aumentada. Las vías respiratorias se expanden durante la inspiración y se estrechan durante la espiración (v. cap. 373). Por tanto, la CT espiratoria (CTE) es más larga que la CT inspiratoria (CTI). En la obstrucción de las vías respiratorias intratorácicas (asma, bronquiolitis, síndromes de aspiración) el estrechamiento de las vías respiratorias es mucho más notorio durante la espiración. Por tanto, aunque tanto la CTE como la CTI están prolongadas en dichas enfermedades, la CTE está mucho más prolongada que la CTI. Por tal motivo, los pacientes con dichas enfermedades se ventilan mejor con frecuencias más bajas, volúmenes corrientes más altos y un tiempo espiratorio (TE) mayor

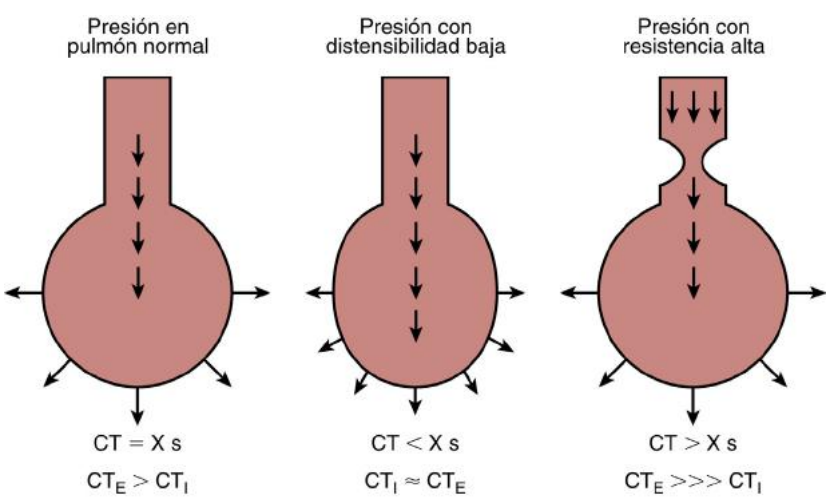

Figura 71-7 Constante de tiempo (CT). Se necesita una cierta cantidad de tiempo para que se equilibre la presión (y, por tanto, para que se complete el aporte de gas) entre las vías respiratorias proximales y los alvéolos. La CT, un reflejo del tiempo necesario para que se equilibre la presión, es el producto de la distensibilidad por la resistencia. En las enfermedades con disminución de la distensibilidad pulmonar se necesita menos tiempo para que se equilibre la presión, mientras que en las enfermedades con aumento de la resistencia de las vías respiratorias se necesita más tiempo. La CT espiratoria está mucho más aumentada que la CT inspiratoria en las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, ya que su estrechamiento está exagerado durante la espiración.

booksmedicos.org

que el TI. En las enfermedades caracterizadas por una disminución de la distensibilidad, tanto la CTE como la CTI son cortas; sin embargo, la CTE está más próxima a la CTI que en los pulmones normales debido a que el retroceso más rígido de los alvéolos se produce con más fuerza. Los pacientes con estas enfermedades se ventilan mejor con volúmenes corrientes pequeños para evitar lesiones pulmonares inducidas por el respirador y con un TI relativamente más largo en cada respiración para mejorar la oxigenación.

Presión de apertura crítica

Los alvéolos colapsados o atelectásicos necesitan una presión considerable para abrirse. Una vez abiertos necesitan relativamente menos presión para continuar con su expansión. El proceso de apertura de los alvéolos atelectásicos se denomina *reclutamiento*. En un pulmón normal, los alvéolos siguen abiertos al final de la espiración y, por tanto, el pulmón necesita menos presión para recibir su VT. En un cuadro patológico en el que los alvéolos se colapsan al final de la espiración (p. ej., SDRA) se necesita una cantidad sustancial de presión para abrirlos durante la inspiración. Esta presión provoca lesiones pulmonares inducidas por el respirador a través de dos mecanismos: 1) barotrauma en la unión de los alvéolos y las vías respiratorias terminales y 2) volutrauma secundario a sobredistensión de los alvéolos que ya están abiertos (v. figs. 71-3 y 71-4). Aunque los trastornos del parénquima pulmonar rara vez son uniformes, y cada uno de los millones de alvéolos puede tener sus características mecánicas propias, puede conceptualizarse una relación compuesta de presión y volumen para la totalidad del pulmón (fig. 71-8).

En estas situaciones, las porciones inferior y superior de la curva están relativamente horizontales, mientras que la porción intermedia está más vertical. Al comienzo de la inspiración se reclutan los alvéolos atelectásicos, que precisan una presión alta para un incremento de volumen relativamente pequeño. Una vez reclutados los alvéolos, los incrementos adicionales en el volumen requieren relativamente menos presión. La presión a la cual se abre la mayoría de los alvéolos se denomina *presión de apertura crítica;* este punto se denomina también punto de inflexión inferior (P_{FLEX} inferior). Después del P_{FLEX} inferior puede suministrarse más volumen con una presión relativamente menor hasta que se alcanza el P_{FLEX} superior, en el cual la curva de presión y volumen vuelve a adquirir una configuración relativamente horizontal. La finalidad de la ventilación mecánica en la patología intersticial alveolar es suministrar un VT entre los P_{FLEX} inferior y superior, en la denominada zona de ventilación segura. Si el VT se suministra con un cambio en la presión de insuflación en el que se incluye el P_{FLEX} inferior, es probable que los alvéolos se abran y se cierren durante cada respiración, en un proceso denominado *reclutamiento corriente,* que es lesivo para el pulmón, especialmente en la unión de los alvéolos con las vías respiratorias terminales. Si el VT se suministra con un cambio en la presión que incluya al P_{FLEX} superior, es probable que se produzca una sobredistensión de los alvéolos, ocasionando volutrauma y barotrauma. El mantenimiento de la ventilación corriente entre los valores de P_{FLEX} superior e inferior se consigue manteniendo un nivel de PEEP para lograr un reclutamiento alveolar de base y suministrando un VT relativamente pequeño (6 ml/kg). La denominada estrategia de «pulmón abierto» ha demostrado ser beneficiosa en enfermedades intersticiales alveolares como el SDRA.

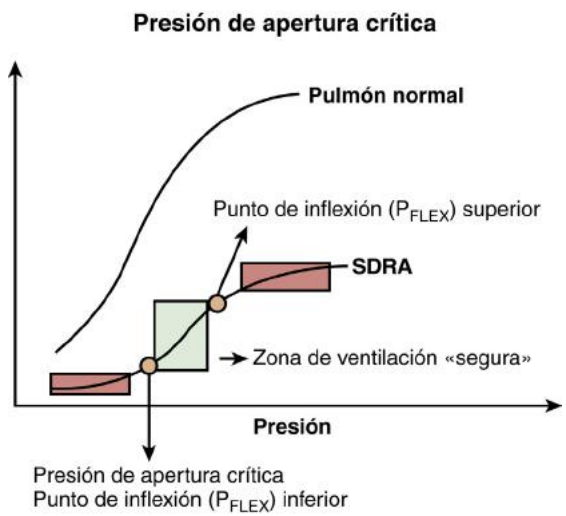

Figura 71-8 Relación entre volumen y presión en el pulmón normal y en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). En este síndrome, los alvéolos atelectásicos necesitan una cantidad de presión considerable para abrirse. La presión de apertura crítica, también denominada P_{FLEX} inferior, es la presión en las vías respiratorias por encima de la cual se produce una expansión alveolar adicional con una presión relativamente menor. La P_{FLEX} superior es la presión en las vías respiratorias por encima de la cual un aumento adicional en la presión da lugar a menos expansión alveolar; ésta es la zona de sobredistensión alveolar. La estrategia menos lesiva para el pulmón consiste en mantener el volumen corriente entre los valores de P_{FLEX} superior e inferior.

FASES DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

La planificación de la estrategia de la ventilación debe considerar las cuatro fases del ciclo respiratorio por separado, teniendo en cuenta las características clínicas del paciente. Estas fases son: 1) inicio de la respiración y una variable que está controlada, denominada a menudo como *modo;* 2) características de la fase inspiratoria, que determinan la duración de la inspiración y cómo se suministra la presión o el volumen; 3) finalización de la inspiración, denominada a menudo como *ciclo,* y 4) características de la fase espiratoria. En condiciones ideales, la ventilación mecánica no debe suplantar por completo al trabajo de la respiración, sino que debe ayudar al esfuerzo respiratorio propio del paciente. En ausencia de esfuerzo respiratorio del paciente puede producirse un desentrenamiento de la musculatura respiratoria, dificultando el destete de la ventilación mecánica.

Inicio de la inspiración y variable de control (modalidad)

El inicio de la inspiración puede fijarse para que ocurra a una frecuencia y a un intervalo determinados, con independencia del esfuerzo del paciente, o puede programarse en respuesta a dicho esfuerzo. Una vez iniciada la inspiración, la respiración pasa a ser controlada enteramente por el respirador (modalidad de control) o apoya el esfuerzo inspiratorio del paciente hasta un volumen inspiratorio o hasta una presión predeterminadas (modalidad de soporte). Los avances tecnológicos permiten que se consiga una mayor sincronía entre el respirador y el paciente. Puede fijarse el respirador para que se «dispare» cuando recibe la señal que indica un esfuerzo del paciente. Esto puede lograrse por el descenso de la presión (desencadenante de presión) o del flujo de aire (desencadenante de flujo) en el circuito del respirador generado por el esfuerzo inspiratorio del paciente. Si no se recibe dicha señal por ausencia de esfuerzo del paciente, el respirador suministra una respiración según el intervalo seleccionado por el técnico.

Modalidades de control

Modalidad de ventilación mandatoria intermitente

En la ventilación mandatoria intermitente (IMV), la inspiración se inicia a la frecuencia fijada con un mecanismo de tiempo independiente del esfuerzo del paciente. Entre las respiraciones suministradas por la máquina, el paciente puede respirar espontáneamente a partir de una fuente de gas fresco. La IMV permite ajustar el soporte del respirador en función de las necesidades del paciente y, por tanto, resulta de gran ayuda durante el proceso de destete. La falta de sincronía entre las respiraciones suministradas por la máquina y los esfuerzos del paciente puede abocar a una ventilación ineficaz y a que éste perciba molestias, especialmente cuando la IMV se fija a una frecuencia alta. En tales casos, puede que sea necesario sedar o paralizar farmacológicamente al paciente para suministrar un VT eficiente. Para obviar este problema se utiliza la *IMV sincronizada (SIMV),* en la que las respiraciones suministradas por la máquina se desencadenan por los esfuerzos inspiratorios del paciente (fig. 71-9). Entre las respiraciones suministradas por la máquina está disponible una fuente de gas fresco para las respiraciones espontáneas del paciente. En ausencia de esfuerzo por parte del paciente, éste recibe una frecuencia de base, como en el modo IMV. Incluso con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

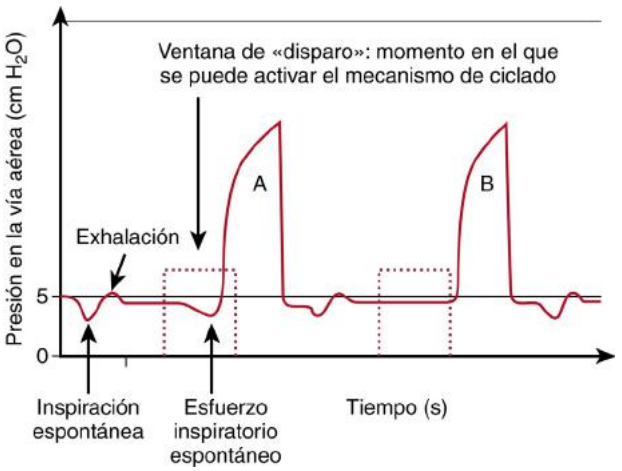

Figura 71-9 Ventilación mandatoria intermitente sincronizada. A los intervalos fijados, el circuito del respirador se activa y aparece una «ventana» de disparo *(área de la línea de puntos)*. Si el paciente inicia la respiración en la ventana de disparo, el respirador suministra una respiración mandatoria. Si no se produce un esfuerzo espontáneo, el respirador suministra una respiración mandatoria en el momento fijado después de la ventana de disparo. *(De Banner MJ, Gallagher TJ: Respiratory failure in the adult: ventilatory support. En Kirby RR, Smith RA, Desautels DA, editores:* Mechanical ventilation, *Nueva York, 1985, Churchill Livingstone.)*

SIMV puede producirse una asincronía entre el paciente y el respirador, ya que el VT, la presión de insuflación y el TI se determinan únicamente con el respirador.

Modalidad asistida controlada

En la modalidad asistida controlada, cada respiración del paciente es disparada por la presión o por el flujo generado por su esfuerzo y «asistida» con una presión inspiratoria o un volumen seleccionados de antemano. La frecuencia de las respiraciones, por tanto, viene determinada por la frecuencia espontánea del paciente. Se fija una frecuencia total de respaldo (paciente y respirador) para suministrar un número mínimo de respiraciones. En esta modalidad, con una frecuencia de respaldo de 20 respiraciones/minuto, todas las respiraciones de un paciente con una frecuencia respiratoria espontánea de 15 respiraciones/minuto serán asistidas por el respirador, y el paciente recibirá 5 respiraciones/minuto adicionales. Por otra parte, un paciente con una frecuencia espontánea de 25 respiraciones/minuto recibirá asistencia en las 25 respiraciones. Aunque resulta de utilidad en algunos pacientes, este modo no puede usarse en el proceso de destete, el cual supone una disminución gradual del soporte ventilatorio.

Variable de control

Una vez iniciada la respiración puede controlarse el VT o la presión suministrada por el respirador. La respiración suministrada por la máquina está entonces controlada por volumen o por presión (tabla 71-11).

En la *ventilación controlada por volumen* (VCV), el volumen suministrado por la máquina es el control principal, y la presión de insuflación generada depende de la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio. Los cambios en la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio se detectan fácilmente por los cambios observados en la presión de insuflación. En la *ventilación controlada por presión* (PCV), el cambio de presión por encima del basal supone el control principal, y el VT suministrado a los pulmones depende de la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio. Los cambios en la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio no afectan a la presión de insuflación y, por tanto, pueden pasar desapercibidos, a menos que se monitorice el VT espirado (VTE). La VCV y la PCV tienen sus propias ventajas y desventajas (v. tabla 71-11). Por lo general, la PCV es más eficiente que la VCV en términos de cantidad de VT suministrado para una presión de insuflación concreta durante la ventilación de un pulmón con constantes de tiempo no uniformes, como en el asma. En la VCV, las vías respiratorias con obstrucción parcial probablemente reciban más volumen suministrado por la máquina durante la inspiración que las vías respiratorias con una obstrucción relativamente mayor, con constantes de tiempo más largas (fig. 71-10*A*). Esta situación dará lugar a una ventilación asimétrica, a una PIP más alta y a un descenso de la distensibilidad dinámica. En la PCV, como se mantiene una presión de insuflación constante durante toda la inspiración, las unidades pulmonares relativamente menos obstruidas, con constantes de tiempo más breves, alcanzarán el equilibrio de la presión antes durante la inspiración que las áreas relativamente más obstruidas. Así pues, las unidades con constantes de tiempo más cortas alcanzarán su volumen final antes en la inspiración, y aquéllas con constantes de tiempo más largas seguirán recibiendo un volumen adicional más tarde en la inspiración (fig. 71-10*B*). Esta situación dará lugar a una distribución más uniforme del gas inspirado, a un aporte de más VT para la misma presión de insuflación y a una mejoría de la distensibilidad dinámica en comparación con la VCV.

El *control de volumen regulado por presión* (PRVC) combina las ventajas de la VCV y la PCV. En este modo, el VT y el TI se controlan como las variables primarias, pero el respirador determina la cantidad de presión necesaria para suministrar el VT deseado. De esta manera, la presión de insuflación se ajusta para suministrar el VT predeterminado a lo largo del TI, en función de la distensibilidad y la resistencia respiratoria del paciente.

Modalidades de soporte

La *ventilación con soporte de presión* (PSV) y la *ventilación con soporte de volumen* (VSV) están diseñadas para apoyar las respiraciones espontáneas del paciente. Con la PSV, el inicio de la inspiración lo desencadena la respiración espontánea del paciente, la cual es a continuación

Tabla 71-11 Características de los métodos de ventilación controlados por presión y por volumen

	VENTILACIÓN CONTROLADA POR PRESIÓN	VENTILACIÓN CONTROLADA POR VOLUMEN
Parámetros de control	Presión de insuflación Tiempo inspiratorio Tiempo de elevación	Volumen corriente Flujo Patrón del flujo inspiratorio (constante frente a decelerante)
Volumen suministrado por la máquina	Depende de la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio	Constante
Presión de insuflación	Constante	Depende de la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio
Fuga del tubo endotraqueal	En cierto modo compensada	El volumen fugado es parte del volumen corriente
Distribución de la ventilación	Más uniforme en los pulmones con unidades de constante de tiempo variables	Menos uniforme en los pulmones con unidades de constante de tiempo variables
Comodidad del paciente	Posiblemente comprometida	Posiblemente mejorada
Destete	Se necesita ajustar la presión de insuflación para suministrar el volumen corriente deseado	El volumen corriente permanece constante, la presión de insuflación va reduciéndose automáticamente

booksmedicos.org

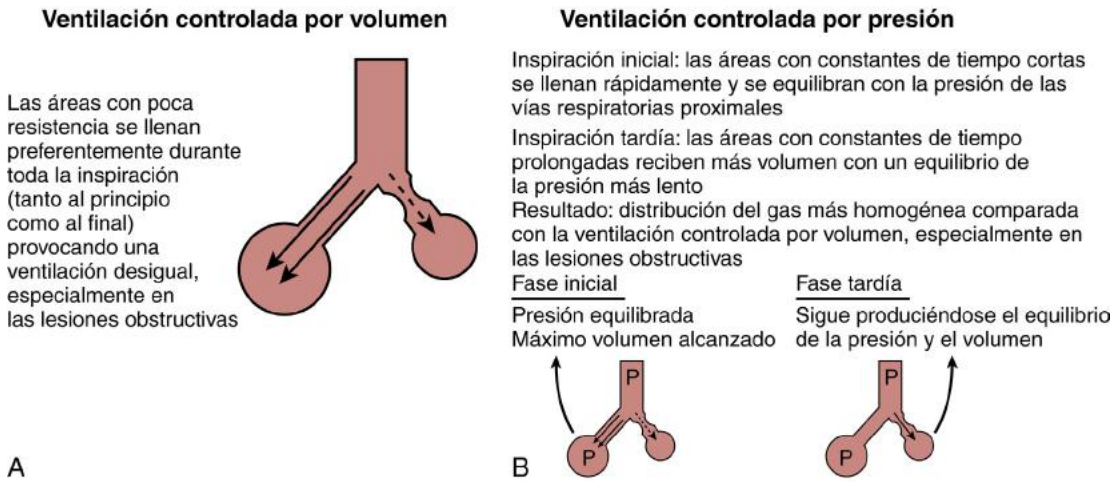

Figura 71-10 *A,* En la ventilación controlada por volumen, el volumen corriente se suministra a las áreas menos obstruidas durante toda la inspiración. Por tanto, las áreas obstruidas del pulmón reciben una proporción menor de volumen corriente, con lo que la ventilación es desigual. *B,* En la ventilación controlada por presión, las áreas menos obstruidas se equilibran con la presión de insuflación y, por tanto, reciben la mayor parte del volumen corriente al principio de la inspiración. Las áreas más obstruidas, con constantes de tiempo prolongadas, necesitan más tiempo para que se equilibre la presión, y por tanto para seguir recibiendo una proporción de su volumen corriente más tarde durante la inspiración. La totalidad del volumen corriente se distribuye más uniformemente que con la ventilación ciclada por volumen.

«apoyada» por una elevación rápida en la presión del respirador hasta un valor seleccionado de antemano. La inspiración continúa hasta que el flujo inspiratorio desciende hasta un valor fijado (generalmente el 25% del flujo máximo) a medida que se llenan los pulmones del paciente. De este modo, el TI está controlado por los propios esfuerzos del paciente. La PSV puede combinarse con SIMV, de manera que cada respiración por encima de la frecuencia de la SIMV es apoyada por la PSV. Un modo de ventilación mecánica más suave que la SIMV consiste en permitir que el paciente controle al máximo la frecuencia, el VT y el TI, de modo que el VT (o la presión de insuflación) y el TI se fijan de antemano. La PSV, como única fuente de soporte ventilatorio mecánico, no suele ser adecuada para los pacientes con neumopatías graves; sin embargo, resulta especialmente útil en los que están destetándose y en los que necesitan ventilación mecánica para neumopatías menos graves o con debilidad neuromuscular. La VSV es parecida a la PSV, ya que se apoyan todas las respiraciones espontáneas. En la VSV se ajusta la presión inspiratoria para apoyar las respiraciones espontáneas con el fin de garantizar un VT seleccionado de antemano. Si hay cambios en la mecánica respiratoria o en el esfuerzo del paciente, la presión inspiratoria para apoyar la respiración iniciada por el esfuerzo del paciente se ajusta automáticamente para suministrar el VT fijado.

Características de la fase inspiratoria

El TI, la onda de flujo inspiratorio y el tiempo de elevación de la presión pueden ajustarse en la fase inspiratoria para adaptarse a la mecánica respiratoria del paciente.

En la PCV, la duración del tiempo inspiratorio se establece directamente en segundos. En la VCV, el TI puede ajustarse programando el flujo inspiratorio (volumen/tiempo). La elección del valor del TI depende de la frecuencia respiratoria, lo que determina la duración total de cada respiración, y de la estimación de las constantes de tiempo inspiratoria y espiratoria. Al disminuir la tasa de flujo aportado aumenta el TI, y viceversa. Con un aumento en el TI, la sangre capilar pulmonar se ve expuesta a una mayor Po_2 alveolar durante más tiempo. Esto es beneficioso en enfermedades con disminución de la CRF, como el SDRA y el edema pulmonar. Un aumento en el T I incrementa también el VT sin elevar la presión de insuflación en la PCV si el flujo inspiratorio sigue produciéndose al final de la espiración. Hay que saber que para una frecuencia concreta del respirador, un aumento en el TI disminuye el TE. Por tanto, cualquier estrategia que utilice un aumento en el componente inspiratorio del ciclo respiratorio debería garantizar que el descenso del TE sigue siendo suficiente para completar la espiración.

La *onda del flujo inspiratorio* puede ajustarse en el modo VCV como un flujo constante (onda cuadrada) o como un flujo decelerado (onda con rampa descendente). En la onda cuadrada el flujo se mantiene constante durante toda la inspiración. En la onda de rampa descendente el flujo es máximo al comienzo de la inspiración y disminuye durante toda su duración. No se sabe qué patrón de flujo es mejor para una enfermedad concreta. En la PCV y la PSV, la PIP prescrita se alcanza a través del aporte de flujo de aire. El tiempo que necesita el respirador para alcanzar la PIP se refleja en el *tiempo de aumento de la presión,* el cual puede ajustarse controlando el flujo al inicio de la fase inspiratoria. El tiempo de aumento del flujo inspiratorio se ajusta para que el paciente despierto se sienta cómodo y también para prevenir una elevación en la presión inspiratoria excesivamente rápida, lo que podría ocasionar un barotrauma.

Conclusión de la inspiración (ciclo)

Los dos mecanismos de conclusión inspiratoria utilizados con más frecuencia en las modalidades de control son el ciclado por tiempo y el ciclado por volumen. En la respiración mecánica ciclada por tiempo, la inspiración finaliza una vez transcurrido un TI seleccionado de antemano, mientras que en la respiración ciclada por volumen, la inspiración finaliza una vez que la máquina ha suministrado un volumen fijado dentro del circuito del respirador. Una respiración ciclada por tiempo casi siempre está limitada por presión, de manera que la PIP se mantiene constante lo que dure la inspiración. Una respiración ciclada por volumen puede tener limitada la presión como mecanismo de seguridad para evitar el barotrauma. El mecanismo de finalización de la inspiración se fija de forma algo diferente en los modos de soporte. En la PSV, la inspiración se fija para concluir después de que el flujo inspiratorio disminuya por debajo de un porcentaje concreto (habitualmente el 25%) del flujo inspiratorio máximo. Esto sucede cuando el paciente ya no desea recibir un VT adicional. Dicha respiración puede denominarse *ciclada por flujo*. En la modalidad de soporte de volumen, la inspiración finaliza cuando el paciente ha recibido el VT deseado.

Maniobras de la fase espiratoria

La maniobra más útil durante la fase espiratoria es la aplicación de PEEP, la cual se aplica tanto con respiración controlada como asistida. Los beneficios clínicos más importantes de la PEEP son el reclutamiento de alvéolos atelectásicos y el aumento de la CRF en pacientes con enfermedades alvéolo-intersticiales, de manera que mejora la oxigenación. Cada vez se sabe mejor que incluso una desconexión breve del respirador, y por tanto una presión teleespiratoria nula, puede dar lugar a una disminución del reclutamiento alveolar y a un deterioro de la oxigenación. En los pacientes con lesiones obstructivas, en las que una espiración insuficiente provoca atrapamiento de aire y auto-PEEP, la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PEEP extrínseca (aplicada a través de un dispositivo mecánico) puede impedir el cierre de las vías respiratorias y mejorar la ventilación. Otros efectos beneficiosos de la PEEP son la redistribución del líquido pulmonar extravascular, desplazándolo de las zonas de intercambio gaseoso, la mejoría de la relación entre ventilación y perfusión, y la estabilización de la pared torácica. El efecto de la PEEP sobre la distensibilidad pulmonar es variable, según el grado de PEEP aplicada y la mecánica pulmonar del paciente. Cambiando la ventilación de VT a una parte más favorable de la curva de presión por volumen, la PEEP puede reclutar más alvéolos, retrasa el cierre de las vías respiratorias y mejora la distensibilidad pulmonar. Por otra parte, una PEEP excesiva puede provocar sobredistensión alveolar y disminuir la distensibilidad. El efecto de la PEEP en cada paciente puede confirmarse midiendo el VTE y calculando la distensibilidad dinámica. Otros efectos nocivos de la PEEP son la disminución del retorno venoso, el aumento de la resistencia vascular pulmonar y la disminución del gasto cardíaco.

OTRAS MODALIDADES DE VENTILACIÓN

Ventilación con liberación de presión en la vía aérea

La ventilación con liberación de presión en la vía aérea (APRV) mejora la oxigenación en los casos de insuficiencia respiratoria hipoxémica grave secundaria a una enfermedad alvéolo-intersticial. Esta modalidad aplica una CPAP, denominada $CPAP_{HIGH}$, para reclutar y mantener la CRF, con fases breves e intermitentes de liberación de $CPAP_{LOW}$ para permitir que salga el gas. La $CPAP_{HIGH}$ es análoga a la PIP y la $CPAP_{LOW}$ es similar a la PEEP. A diferencia del paciente que recibe una ventilación mecánica convencional, un paciente que recibe APRV invierte la mayoría del tiempo en la fase de $CPAP_{HIGH}$, la cual puede durar hasta 3-5 segundos, con un tiempo breve (0,3-0,5 segundos) en la fase de $CPAP_{LOW}$. Estos tiempos inspiratorios atípicamente largos pueden tolerarse gracias a una válvula espiratoria movible en el circuito del respirador que permite la respiración espontánea durante la fase de $CPAP_{HIGH}$. Por tanto, incluso aunque pueda considerarse la fase de $CPAP_{HIGH}$ como inspiratoria y la fase de $CPAP_{LOW}$ como espiratoria, en lo que respecta al respirador, el paciente es capaz de respirar espontáneamente durante ambas fases. Los tiempos inspiratorios del respirador más largos reclutan unidades pulmonares, y la capacidad para respirar espontáneamente durante esta fase permite que el flujo de gas se redistribuya hacia las regiones pulmonares atelectásicas. No se ha demostrado el beneficio de la APRV en la insuficiencia respiratoria hipoxémica pediátrica.

Ventilación de alta frecuencia

La ventilación mecánica a frecuencias suprafisiológicas y volúmenes corrientes bajos, conocida como ventilación de alta frecuencia (HFV), mejora el intercambio gaseoso en grupos de pacientes concretos que no responden a otras modalidades ventilatorias tradicionales. El mecanismo de la ventilación alveolar en la HFV es sumamente diferente del de la ventilación convencional, ya que la HFV depende menos del VT y más de las velocidades asimétricas y de la dispersión convectiva del gas inspirado. Los pacientes con insuficiencia hipóxica persistente grave son los que tienen más probabilidades de beneficiarse de la HFV. Esta modalidad también resulta de gran utilidad en los pacientes con fístulas broncopleurales y fugas de aire persistentes. La característica principal de la HFV es reclutar volumen pulmonar con una presión media alta en las vías respiratorias y lograr fluctuaciones menores en la presión alveolar durante la inspiración y la espiración, manteniendo de este modo una CRF satisfactoria y disminuyendo la distensión alveolar. Las dos técnicas de HFV más investigadas son la oscilación de alta frecuencia (HFO) y la ventilación con *jet* o «chorro» de alta frecuencia (HFJV).

La modalidad de HFV que se utiliza más frecuentemente es la HFO, que emplea un mecanismo para generar el movimiento del aire de un lado a otro. A través de un circuito paralelo, y mediante un efecto Venturi, puede arrastrarse (insuflarse) una cantidad de aire adicional. El aire es empujado hacia dentro durante la inspiración y aspirado activamente hacia fuera durante la espiración. Los determinantes principales de la oxigenación son la FIO_2 y la presión media en la vía aérea, mientras que la ventilación viene determinada por los cambios de la presión media en la vía aérea (amplitud). Las frecuencias respiratorias utilizadas con más frecuencia varían desde 5 Hz (300 respiraciones/minuto) en los adultos y los niños mayores, hasta 6-8 Hz (360-480 respiraciones/minuto) en los niños pequeños, 8-10 Hz (480-600 respiraciones/minuto) en los lactantes y 10-12 Hz (600-720 respiraciones/minuto) en los recién nacidos y en los prematuros.

En la HFJV se interpone un interruptor de alta frecuencia entre la fuente de gas a alta presión y una pequeña cánula que se incorpora al tubo endotraqueal (TE). La cánula impulsa mínimas cantidades de gas (chorros) a gran velocidad y alta frecuencia a través del TE. Se insufla una cantidad adicional de gas desde un circuito paralelo. A diferencia de la HFO, la espiración se produce de forma pasiva gracias a la recuperación elástica del pulmón y de la pared torácica. La PEEP se ajusta a través del circuito paralelo mediante un respirador convencional en línea. La frecuencia respiratoria suele fijarse normalmente a 420 respiraciones/minuto. Los determinantes principales de la oxigenación son la FIO_2 y la PEEP, y el determinante principal de la ventilación es la PIP.

PARÁMETROS CONVENCIONALES DEL RESPIRADOR

FIO_2

La forma de la curva de disociación de la oxihemoglobina es la que dicta el contenido de oxígeno en la sangre y no guarda una relación lineal con la PaO_2. Un valor PaO_2 que dé lugar a una saturación de la oxihemoglobina del 95% es razonable en la mayoría de las situaciones, ya que una PaO_2 mayor causaría un incremento mínimo en el contenido de oxígeno arterial, y un descenso modesto (≈10 mmHg) en la PaO_2 daría lugar a una bajada mínima en la saturación de la oxihemoglobina. En la mayoría de los casos, una meta razonable es un valor de PaO_2 de 70-75 mmHg. Los valores de la FIO_2 mayores de los necesarios para alcanzar saturaciones de la oxihemoglobina del 95% exponen al paciente a una toxicidad innecesaria por oxígeno. Siempre que sea posible, los valores de la FIO_2 deberían reducirse hasta ≤0,4, siempre y cuando la saturación de la oxihemoglobina se mantenga en 95% o más.

Modalidad

La elección de la modalidad de ventilación depende del grado de interacción deseado entre el respirador y el paciente, y de la entidad patológica que se vaya a tratar. La SIMV y la asistida controlada se eligen como modalidades controladas, la PCV, la VCV o la PRVC se eligen en función de las variables que quieren controlarse, y la PS y la VS son de elección como modalidades de soporte.

Volumen corriente y frecuencia

Como ya hemos comentado anteriormente, la ventilación alveolar (VA), el determinante principal de la $PaCO_2$, se calcula utilizando el VT, la frecuencia respiratoria y el volumen del espacio muerto. Un cambio en el VT provoca un cambio correspondiente en la VA sin afectar a la ventilación del espacio muerto. Un cambio en la frecuencia respiratoria afectará a la VA y a la ventilación del espacio muerto. Como ya hemos mencionado, la elección del VT y de la frecuencia depende de la CT. En un paciente con pulmones relativamente normales, una frecuencia del respirador apropiada para la edad y un VT de 7-10 ml/kg serían los parámetros iniciales apropiados. Las enfermedades asociadas a disminución de las constantes de tiempo (p. ej., disminución de la distensibilidad estática, como SDRA, neumonía o edema pulmonar) se tratan mejor con volúmenes corrientes pequeños (6 ml/kg) y frecuencias relativamente rápidas (25-40 respiraciones/minuto). Las enfermedades asociadas con constantes de tiempo prolongadas (aumento de la resistencia de las vías respiratorias, como asma y bronquiolitis) se tratan mejor con frecuencias relativamente lentas y volúmenes corrientes mayores (10-12 ml/kg). En la PCV, el VT suministrado depende de la distensibilidad y la resistencia de las vías respiratorias del paciente y debe monitorizarse para garantizar una magnitud adecuada para cada situación. Una presión de insuflación de 15-25 cmH_2O es suficiente para la mayoría de los pacientes, si bien puede ser preciso ajustarla según la cantidad de VTE observada. Hay que hacer hincapié en el hecho de que no es necesario alcanzar un valor de $PaCO_2$ normal con la ventilación mecánica. Podría ser aceptable una hipercapnia leve (hipercapnia permisiva), sobre todo cuando se intenta limitar una presión de insuflación o volúmenes corrientes nocivos.

booksmedicos.org

Tiempo inspiratorio y tiempo espiratorio

Tanto el TI como el TE se ajustan fijando el flujo inspiratorio en la VCV y el TI preciso en la PCV. Al aumentar el TI se incrementa la presión media en las vías respiratorias, mejora la oxigenación en las enfermedades con disminución de la CRF y se distribuye mejor el VT en la enfermedad pulmonar obstructiva. Debe proporcionarse un TE suficiente para garantizar un vaciamiento adecuado de los alvéolos.

Presión teleespiratoria positiva

El mejor nivel de PEEP depende de la entidad patológica que se vaya a tratar y puede variar en el mismo paciente de un momento a otro. Las decisiones suelen basarse en el cociente Pao_2/Fio_2 y en la medición de la distensibilidad dinámica.

ASINCRONÍA ENTRE EL PACIENTE Y EL RESPIRADOR

La asincronía entre el paciente y el respirador puede ocurrir cuando el patrón respiratorio del paciente no se acopla con el del respirador. Esto puede suceder durante todas las fases de la respiración. Entre los efectos adversos de la asincronía entre el paciente y el respirador están el gasto energético, el aporte ineficiente del VT deseado, la generación de una presión intratorácica excesiva que dé lugar a barotrauma y a consecuencias negativas sobre el gasto cardíaco, un aumento del trabajo respiratorio y molestias en el paciente. Aunque hay varios mecanismos para facilitar la sincronía entre el paciente y el respirador, es inevitable un cierto grado de asincronía, a menos que el paciente esté sedado y paralizado farmacológicamente.

Activación (trigger) *del respirador*

El paciente debe ser capaz de activar el respirador sin mucho esfuerzo. Los respiradores pueden dispararse por presión o por flujo. En el primer caso, se abre la válvula inspiratoria y se suministra el flujo cuando se genera la presión negativa fijada en el interior del circuito formado por el paciente y el respirador durante la inspiración y la espiración. La presión necesaria para desencadenar una inspiración depende de la sensibilidad del *trigger* por presión. En los respiradores que se disparan por flujo, el respirador proporciona un flujo de gas basal a través del circuito formado por el paciente y el respirador. Cuando un sensor de flujo en la rama espiratoria del circuito detecta un descenso en el flujo como consecuencia del esfuerzo inspiratorio del paciente, la válvula inspiratoria se abre y se suministra una respiración. La amplitud del cambio en el flujo necesaria para disparar una inspiración depende de la sensibilidad del *trigger* por flujo. El *trigger* por flujo se considera más confortable, sobre todo porque el paciente recibe cierta cantidad de flujo antes de disparar el respirador, a diferencia del *trigger* por presión, en el que no se administra flujo hasta que el respirador se activa. El trabajo de la respiración disminuye al aumentar la sensibilidad del *trigger,* reduciéndose el cambio en la presión o en el flujo necesarios para desencadenar una inspiración. Sin embargo, al disminuir excesivamente la presión o el flujo necesarios, podría provocarse un disparo accidental y respiraciones no deseadas por la turbulencia generada por la condensación en el circuito del respirador, fugas en el TE u oscilaciones cardíacas.

Selección del tiempo inspiratorio adecuado

La duración del TI debe equilibrarse con la fase inspiratoria propia del paciente. Si el TI es demasiado largo, el impulso del paciente para espirar puede empezar antes de que haya finalizado el ciclo del respirador. Cuando sucede esto, la espiración se produce contra el flujo inspiratorio y una válvula de espiración cerrada, lo que aumenta el trabajo respiratorio, eleva de forma excesiva la presión intratorácica y molesta al paciente. Si el TI es demasiado corto, el paciente puede estar inspirando todavía sin soporte del respirador. En términos generales, el TI suele iniciarse a los 0,5-0,7 segundos en los recién nacidos, a los 0,8-1 segundos en los niños mayores y a los 1-1,2 segundos en los adolescentes y los adultos. En ocasiones es necesario realizar ciertos ajustes en función de cada paciente y del tipo de neumopatía presente. En los pacientes con enfermedades pulmonares graves (tanto obstructivas como restrictivas) puede ser necesario seleccionar valores antinaturales de TI y de TE, como ya se ha comentado. En tales casos, puede necesitarse una analgesia o una sedación adecuadas, y en casos extremos relajación neuromuscular.

Selección del patrón del flujo inspiratorio

En la VCV, un flujo inadecuado puede ser otra causa de asincronía entre el paciente y el respirador. Tras el inicio de la inspiración, si la cantidad de flujo fijada es inadecuada para satisfacer las demandas del paciente se produce un estado de «hambre de flujo», lo que aumenta el trabajo de la respiración y genera molestias. Dichos casos pueden precisar un patrón de flujo inspiratorio decelerado, en el cual se proporciona un flujo mayor al comienzo de la inspiración y menor hacia el final, a medida que se llenan los pulmones. Por otra parte, este patrón puede resultarle incómodo al paciente que desea un llenado alveolar más gradual. La selección del patrón inspiratorio debería basarse en la mecánica respiratoria de cada paciente. En la PCV y la PSV, el tiempo de rampa inspiratoria determina el modo en el que se eleva la presión en la vía aérea y el VT suministrado. Las consideraciones a la hora de elegir una rampa adecuada en la PCV y la PSV son similares a las de la elección del patrón de flujo inspiratorio en la VCV.

Utilización de los modos de soporte

Mientras sea posible, al paciente consciente se le debe permitir que respire espontáneamente, apoyando la respiración con PSV o VSV. Con esta estrategia se minimizan las respiraciones mandatorias generadas por el respirador que se escapan del control de modulación del paciente. Por tanto, el paciente debe ser valorado de forma continuada para determinar si es capaz de mantener los requisitos ventilatorios, más en modos de soporte y menos en modos de control.

Utilización de sedación y de parálisis farmacológica

Una de las metas deseables durante la ventilación mecánica es lograr que el paciente esté consciente pero cómodo. Las respiraciones espontáneas con un tono muscular bueno y la presencia de tos son importantes para eliminar correctamente las secreciones traqueobronquiales. La capacidad del paciente para señalar un malestar también es importante, ya que ayuda a identificar y a prevenir factores potencialmente lesivos. En ciertas situaciones, el tratamiento de la asincronía entre el paciente y el respirador asume mucha más importancia cuando la asincronía está ocasionando un deterioro inaceptable del intercambio gaseoso y lesiones pulmonares inducidas por el respirador. Tanto la patología pulmonar alvéolo-intersticial como las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias pueden precisar parámetros no fisiológicos e incómodos de la frecuencia respiratoria, el TI y las presiones de insuflación. En dichas situaciones, a menudo suele necesitarse una sedación profunda. Las benzodiazepinas y los opiáceos son los fármacos que se suelen administrar para este propósito. En situaciones extremas se necesita una parálisis farmacológica con un relajante no despolarizante, como vecuronio, para abolir cualquier esfuerzo del paciente y el tono de la musculatura respiratoria. Cuando se utiliza parálisis farmacológica debe garantizarse una sedación profunda para que los pacientes no sientan dolor ni molestias. La sedación y la parálisis farmacológica pueden asegurar el control total de la ventilación del paciente por medios mecánicos y pueden mejorar el intercambio gaseoso hasta niveles vitales, disminuyendo las presiones de insuflación. Sin embargo, la utilización a largo plazo de estos fármacos puede asociarse a consecuencias indeseables y aumentar la morbilidad. El riesgo de acúmulo de secreciones traqueobronquiales y de atelectasias puede ser mayor. La sedación farmacológica prolongada puede asociarse a dependencia química y a manifestaciones de abstinencia, y el bloqueo neuromuscular prolongado se asocia a neuromiopatía en los pacientes en estado crítico. Los beneficios de la sedación y la parálisis farmacológica, por tanto, deben sopesarse con los riesgos, y deberán hacerse valoraciones periódicas para determinar su mantenimiento.

Interacciones cardiopulmonares

La ventilación mecánica puede tener efectos beneficiosos y nocivos sobre el rendimiento cardíaco. El aporte de oxígeno a los órganos vitales mejora al disminuirse el consumo de oxígeno necesario para el trabajo respiratorio. La respiración con presión positiva disminuye la poscarga del ventrículo izquierdo, potenciando de este modo el volumen sistólico y el gasto cardíaco en los pacientes con deterioro miocárdico (p. ej., miocarditis). Por otra parte, la disminución del retorno venoso

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sistémico puede comprometer aún más el volumen sistólico en los pacientes hipovolémicos, de manera que estos últimos necesitarán una carga de líquido intravascular. Además, un aumento en la resistencia vascular pulmonar (RVP) como resultado de la presión intratorácica positiva puede descompensar aún más el rendimiento del ventrículo derecho, ya deteriorado. La RVP está en su valor más bajo a la CRF óptima. Cuando la CRF es demasiado baja o demasiado alta, aumenta la RVP (y por tanto la poscarga del ventrículo derecho). Los efectos beneficiosos y nocivos de las interacciones cardiopulmonares pueden coexistir y obligan a realizar valoraciones continuas y determinadas intervenciones.

MONITORIZACIÓN DE LA MECÁNICA RESPIRATORIA

Volumen corriente espirado

El volumen corriente espirado (VTE) se mide con un neumotacómetro en el circuito del respirador durante la espiración. En la VCV, parte del volumen suministrado por la máquina se puede fugar durante la inspiración y, por tanto, nunca le llega al paciente. Una medición más precisa del VTE describe el VT que está contribuyendo a la VA del paciente. En la PCV, el VTE depende de la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio del paciente y, por tanto, proporciona datos diagnósticos valiosos. Un descenso en el VTE durante la PCV indica un descenso en la distensibilidad o un aumento en la resistencia, y es útil para orientar al médico hacia los estudios y el tratamiento más adecuados. Un aumento en el VTE es indicativo de mejoría, y puede indicar el destete del paciente de las presiones de insuflación para ajustar el VTE.

Presión inspiratoria máxima

En la VCV y la PRVC, la PIP es la variable secundaria determinada por la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio del paciente. Un incremento en la PIP en estas modalidades es indicativo de una disminución de la distensibilidad (p. ej., atelectasia, edema pulmonar, neumotórax) o de un aumento de la resistencia (p. ej., broncoespasmo, obstrucción del TE). Durante la VCV y la PRVC, la disminución de la frecuencia respiratoria o la prolongación del TI disminuirán la PIP en los pacientes con constantes de tiempo prolongadas, ya que hay más tiempo para que se rellenen los alvéolos. En estos pacientes, un descenso en la PIP sugiere un aumento de la distensibilidad o un descenso de la resistencia del sistema respiratorio.

Distensibilidad dinámica y estática del sistema respiratorio

Los cambios en la PIP durante la VCV y la PRVC, y en el VTE durante la PCV, están determinados por la distensibilidad dinámica (C_{DYN}) del sistema respiratorio (pulmón y pared torácica). La distensibilidad dinámica se calcula con la fórmula siguiente:

$$C_{DYN} = V_{TE} \div (PIP - PEEP)$$

Tiene en cuenta tanto las propiedades elásticas como las de resistencia al flujo del sistema respiratorio. Los cambios en la C_{DYN} pueden usarse para valorar los efectos de niveles de PEEP diferentes, ya que la ventilación corriente se desplaza a lo largo de la pendiente de la curva de volumen y presión (v. fig. 71-8). Después de un incremento en la PEEP en las enfermedades alvéolo-intersticiales (aumento de la elasticidad), un incremento en la C_{DYN} sugiere reclutamiento alveolar, mientras que un descenso en la C_{DYN} puede sugerir una sobredistensión. Del mismo modo, en las enfermedades obstructivas (aumento de la resistencia) el ajuste de los valores de PEEP para evitar el colapso alveolar durante la espiración puede guiarse mediante la monitorización de la C_{DYN}. Cuando no hay flujo de aire, es preciso medir la distensibilidad estática (C_{STAT}) para valorar la recuperación elástica del pulmón. Dicha medición se realiza manteniendo la inspiración con el paciente bajo bloqueo neuromuscular y observando la forma de las ondas de presión y tiempo y de flujo y tiempo (fig. 71-11). Durante esta maniobra, el flujo inspiratorio cesa mientras la válvula espiratoria continúa cerrada, permitiendo de este modo que la presión se equilibre a lo largo del circuito del respirador y los pulmones del paciente. Esta presión, denominada *presión meseta* (P_{plat}) es un reflejo de la presión alveolar. La C_{STAT} se calcula con la fórmula siguiente:

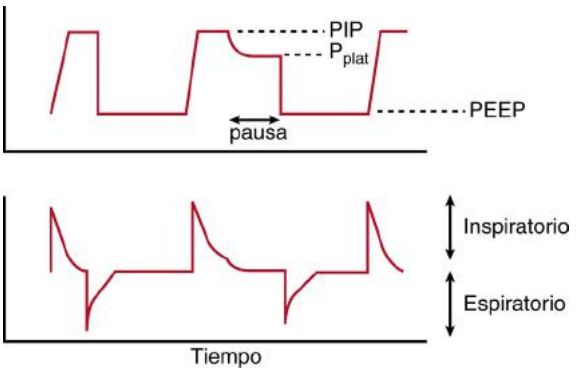

Figura 71-11 La mejor forma de determinar la presión alveolar es midiendo la presión de meseta (Pplat). La inspiración cesa durante un período prolongado, dejando que la presión alveolar se equilibre con la presión del circuito del ventilador. La presión en las vías respiratorias al final de la pausa inspiratoria es la P_{plat}. La diferencia entre la presión inspiratoria máxima (PIP) y la P_{plat} es para vencer la resistencia al flujo del pulmón, mientras que la P_{plat} refleja la presión necesaria para vencer las propiedades elásticas del pulmón y de la pared torácica.

$$C_{STAT} = V_{TE} \div (P_{plat} - PEEP)$$

La diferencia entre la C_{DYN} y la C_{STAT} es atribuible a la resistencia de las vías respiratorias. Esta diferencia es mínima en las enfermedades alvéolo-intersticiales, pero es sustancial en la obstrucción de las vías respiratorias.

Valoración de la auto-PEEP

La auto-PEEP se valora usando una maniobra de pausa espiratoria en la cual la inspiración se retrasa y se deja que la presión alveolar se equilibre con la vía aérea. En las enfermedades con obstrucción de las vías respiratorias, el vaciamiento alveolar puede ser insuficiente si el tiempo de espiración no es el adecuado. Una presión alveolar superior a la PEEP fijada al final de la pausa espiratoria se denomina auto-PEEP o PEEP intrínseca. La auto-PEEP puede tener consecuencias adversas sobre la ventilación y la hemodinámica. Puede solucionarse disminuyendo la frecuencia respiratoria o el TI, dando más tiempo para la espiración. La auto-PEEP puede tratarse también aumentando la PEEP fijada (PEEP «extrínseca»), retrasando de este modo el cierre de las vías respiratorias durante la espiración y mejorando el vaciamiento alveolar.

Valoración de la ventilación del espacio muerto

La ventilación con presión positiva y la aplicación de PEEP pueden provocar un descenso del retorno venoso, del gasto cardíaco y, por tanto, de la perfusión pulmonar. La ventilación de los alvéolos hipoperfundidos da lugar al espacio muerto (VD), que no contribuye al intercambio gaseoso. La fracción del VT del VD puede calcularse con la ecuación siguiente:

$$V_D/V_T = (Paco_2 - PECO_2) \div Paco_2$$

El cociente VD/VT normal es de 0,33. Un aumento del cociente VD/VT es indicativo de alvéolos hipoperfundidos. Los pacientes con aumento del cociente VD/VT pueden precisar infusión de volumen u otras medidas para incrementar el gasto cardíaco con el fin de mejorar la perfusión pulmonar. La fracción VD/VT se calcula y se muestra en los capnógrafos disponibles en el mercado, que miden la P_{CO_2} endotraqueal de forma continua.

LESIÓN PULMONAR INDUCIDA POR EL RESPIRADOR

Como la mayoría de los tratamientos médicos, la ventilación mecánica puede ser nociva si no se cumplen los principios adecuados. Deben evitarse volúmenes pulmonares demasiado altos o demasiado bajos. Para intentar reclutar y mantener la CRF, se debe intentar evitar sobredistender los alvéolos. Una PIP o un VT excesivos pueden dar lugar a un estrés y una tensión no deseados sobre las paredes alveolares. Estos volutrauma y barotrauma pueden desestructurar las uniones herméticas

booksmedicos.org

entre las células epiteliales alveolares y endoteliales capilares, provocando un trasudado de líquido y proteínas hacia los alvéolos. Se liberan mediadores inflamatorios y citocinas que exacerban la lesión y favorecen la formación de líquido exudativo. La disminución de la producción y la inactivación del agente tensioactivo dan lugar a la formación de atelectasias y a un deterioro adicional del intercambio gaseoso. Las pruebas demuestran que si se evitan un $V_T \geq 10$ ml/kg y una $P_{plat} \geq 30$ cmH_2O en los pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda grave se limita el daño alveolar difuso.

Una PEEP insuficiente es otro mecanismo importante de la lesión inducida por el respirador. Los alvéolos que son reclutados durante la inspiración deben permanecer abiertos durante la espiración; en caso contrario se produce atelectrauma, el cual se define como un estrés de cizallamiento indeseable sobre las paredes alveolares al abrirse y cerrarse repetidamente. Por tanto, la PEEP ideal para un paciente debería maximizar el número de alvéolos abiertos y minimizar el número de alvéolos sobredistendidos. Los ajustes cuidadosos de la PEEP pueden permitirle también al médico bajar una concentración inspirada de oxígeno alta, la cual es otra fuente potencial de lesión pulmonar (oxitrauma). Aunque la mayoría de los pacientes recibe una concentración de oxígeno inspirada del 100% durante la intubación endotraqueal y en la fase inicial de la ventilación mecánica, el incremento de la PEEP para reclutar alvéolos sin provocar sobredistensión debe instaurarse rápidamente para mejorar la oxigenación y poder disminuir la F_{IO_2}. Se desconoce cuál es el valor de la F_{IO_2} por debajo del cual no hay riesgo de toxicidad por oxígeno, pero la mayoría de los médicos está de acuerdo en situarlo en <0,6.

Neumonía asociada al respirador

La fisiopatología de la neumonía asociada al respirador (NAR) es multifactorial y podría abarcar la aspiración de secreciones orales, gástricas, o de ambas, la colonización del TE y la supresión de los reflejos tusígenos con la sedación. La fiebre de nueva aparición y la leucocitosis, junto con la demostración de un proceso infiltrativo en las radiografías de tórax, son datos compatibles con el diagnóstico de NAR. Esta complicación puede empeorar el intercambio gaseoso, aumenta la duración de la ventilación e incluso provoca la muerte. La elevación del cabecero de la cama hasta 30 grados después de la instauración de la ventilación mecánica y el uso de un protocolo para la descontaminación oral durante la ventilación mecánica son dos métodos para disminuir el riesgo de NAR. La estrategia más eficaz para minimizar cualquiera de las complicaciones mencionadas es la valoración regular de las condiciones para la extubación y el destete de la ventilación mecánica lo antes posible según los condicionantes clínicos.

Destete

El destete de la ventilación mecánica debería plantearse en cuanto comience a mejorar la insuficiencia respiratoria del paciente. La mayoría de los pediatras está a favor de un destete gradual del soporte ventilatorio. Con la SIMV, la frecuencia de la ventilación se va reduciendo lentamente, dejando que el paciente respire espontáneamente (normalmente asistido con soporte de presión o de volumen) para asumir una proporción mayor de la ventilación por minuto. Cuando la frecuencia del respirador es baja (<5 respiraciones/minuto), de manera que su contribución a la ventilación por minuto es mínima, se examina la idoneidad para llevar a cabo la extubación. Un método alternativo de destete gradual es la transición a un modo de PSV. En este modo, no se fija ninguna frecuencia en el respirador, dejando que todas las respiraciones disparadas sean asistidas con soporte de presión. El médico disminuye lentamente el soporte de presión hasta un valor bajo (<5-10 cmH_2O), y en dicho momento se valora si el paciente está listo para ser extubado. Durante cada técnica, el destete debe interrumpirse si aparece taquipnea, aumento del trabajo respiratorio, hipoxemia, acidosis, diaforesis, taquicardia o hipotensión.

El método más objetivo para valorar si el paciente está listo para ser extubado es la prueba de respiración espontánea (PRE). Antes de realizar una PRE el paciente debe estar despierto y con sus reflejos de las vías respiratorias intactos, debería ser capaz de manejar las secreciones orofaríngeas y presentar una situación hemodinámica estable. Además, el intercambio gaseoso debe ser adecuado, lo cual viene definido por una Pa_{O_2} >60 mmHg recibiendo una F_{IO_2} <0,4 y una PEEP ≤5 cmH_2O. Si se cumplen estos criterios debería empezarse un tratamiento con CPAP o sin soporte de presión (≤5 cmH_2O). Si se tolera esta PRE sin episodios de descompensación respiratoria o cardiovascular, lo más probable es que la extubación resulte satisfactoria. Algunos recién nacidos y niños pequeños no pueden calmarse ni consolarse lo suficiente para llevar a cabo la PRE. En este caso, la posibilidad de extubación debe valorarse basándose en el grado de soporte ventilatorio. Los datos sugieren que el riesgo de fracaso de la extubación es bajo si el paciente está cómodo y muestra una situación hemodinámica estable con un intercambio gaseoso adecuado y un V_T espontáneo >6,5 ml/kg mientras recibe menos del 20% de la ventilación por minuto total del respirador. Ciertos grupos de pacientes están expuestos a un mayor riesgo de fracaso de la extubación, como los lactantes pequeños, los niños sometidos a ventilación mecánica durante >7 días y los pacientes con cuadros respiratorios o neurológicos crónicos. Estos niños a menudo se benefician de una transición a una modalidad no invasiva de ventilación con presión positiva (p. ej., gafas nasales con alto flujo, CPAP o BiPAP) suministrada a través de gafas nasales o de una mascarilla facial para aumentar la probabilidad de éxito de la extubación. La probabilidad de obstrucción de la vía aérea después de la extubación, que es la causa más frecuente de fracaso de la extubación en los niños, no puede predecirse basándose en el resultado de la PRE o midiendo variables fisiológicas a la cabecera de la cama. La intubación endotraqueal traumática y el edema subglótico secundario a irritación por el TE, sobre todo en los pacientes que muestran agitación durante la ventilación mecánica, son causas frecuentes de estrechamiento de la vía aérea después de la extubación. Se ha demostrado que la administración de corticoides por vía intravenosa (dexametasona, 0,5 mg/kg cada 6 horas durante 4 dosis antes de la extubación) minimiza la incidencia de obstrucción de la vía aérea después de la extubación. Cuando se desarrolla este tipo de obstrucción puede obviarse la necesidad de reintubación administrando adrenalina racémica nebulizada y una mezcla de oxígeno y helio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

71.2 Ventilación mecánica a largo plazo

Véase el capítulo 418.

Capítulo 72

Tratamiento agudo del niño politraumatizado

Cindy Ganis Roskind, Peter S. Dayan y Bruce L. Klein

EPIDEMIOLOGÍA

Los traumatismos son la causa más frecuente de muerte y discapacidad de los niños en todo el mundo (v. cap. 5.1). Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre prevención de traumatismos infantiles, los traumatismos accidentales son una de las causas principales de muerte en los menores de 20 años y la causa principal de muerte en los niños de 10 a 20 años en todo el mundo. Los accidentes de tráfico, los ahogamientos, los incidentes relacionados con el fuego y las caídas están entre las causas principales de muerte y discapacidad en los niños. En Asia, los traumatismos son responsables de más del 50% de las muertes en niños menores de 18 años, y de ellos, los ahogamientos representan casi la mitad. En EE.UU. fallecen cada año más de 12.000 niños como consecuencia de traumatismos accidentales; las lesiones asociadas a vehículos a motor son las más importantes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Albuali WH, Singh RN, Frasier DD, et al: Have changes in ventilation practices improved outcome in children with acute lung injury? *Pediatr Crit Care Med* 8:324-330, 2007.

Bronicki RA, Anas NG: Cardiopulmonary interactions, *Pediatr Crit Care Med* 10:313-322, 2009.

Burns KEA, Meade MO, Lessard MR, et al: Wean earlier and automatically with new technology (the WEAN study), *Am J Respir Crit Care Med* 187:1203-1211, 2013.

Camporota L, Hart N: Lung protective ventilation, *BMJ* 344:e2491, 2012.

Dessap AM, Roche-Campo F, Kouatchet A, et al: Natriuretic peptide-driven fluid management during ventilator weaning, *Am J Respir Crit Care Med* 186:1256-1263, 2012.

Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al: High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome, *N Engl J Med* 368:795-804, 2013.

Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, et al: Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD000456, 2008.

Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome, *N Engl J Med* 368:2159-2168, 2013.

Jubran A, Grant BJB, Dufner LA, et al: Effect of pressure support vs. unassisted breathing through a tracheostomy collar on weaning duration in patients requiring prolonged mechanical ventilation, *JAMA* 309:671-676, 2013.

McConville JF, Kress JP: Weaning patients from the ventilator, *N Engl J Med* 367:2233-2238, 2013.

Neto AS, Cardoso SO, Manetta JA, et al: Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome, *JAMA* 308:1651-1658, 2012.

Newth CJ, Venkataraman S, Willson DF, et al: Weaning and extubation readiness in pediatric patients, *Pediatr Crit Care Med* 10:1-11, 2009.

Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome, *N Engl J Med* 363(12):1107-1116, 2010.

Randolph A: Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children, *Crit Care Med* 37:2448-2454, 2009.

Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized controlled trial, *Lancet* 373:1874-1882, 2009.

Slutsky AS, Ranieri VM: Ventilator-induced lung injury, *N Engl J Med* 369:2126-2134, 2013.

Srinivasan R, Asselin J, Gildengorin G, et al: A prospective study of ventilator-associated pneumonia in children, *Pediatrics* 123:1108-1115, 2009.

Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al: High-frequency ventilation versus conventional ventilation for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (review), *Cochrane Database Syst Rev*(2):CD004085, 2013.

Trof RJ, Beishuizen A, Cornet AD, et al: Volume-limited versus pressure-limited hemodynamic management in septic and nonseptic shock, *Crit Care Med* 40:1177-1185, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las muertes representan sólo una pequeña fracción del total de traumatismos. Aproximadamente 9,2 millones de niños son tratados anualmente en los servicios de urgencias (SU) estadounidenses por traumatismos, y en especial por caídas. Muchos supervivientes sufren limitaciones funcionales permanentes o transitorias. Las lesiones asociadas a vehículos a motor y a caídas están entre las 15 causas más importantes de discapacidad ajustada a los años de vida en los niños en todo el mundo.

El traumatismo se clasifica normalmente en función del número de las partes del cuerpo lesionadas de modo significativo (una o más), la gravedad de las lesiones (leve, moderada o grave) y el mecanismo etiológico (cerrado, penetrante). En la infancia predomina el traumatismo cerrado, que es responsable de la mayoría de las lesiones. En la adolescencia aumenta la frecuencia de traumatismos penetrantes, que son responsables de aproximadamente el 15% de las lesiones, y su tasa de mortalidad asociada es mayor.

REGIONALIZACIÓN Y EQUIPOS TRAUMATOLÓGICOS

Las tasas de morbimortalidad han descendido en regiones geográficas con sistemas globales coordinados de atención al niño politraumatizado. De modo particular, la existencia de centros de traumatología de referencia se ha asociado con un descenso de la mortalidad. En el lugar de los hechos, los paramédicos deben proporcionar el soporte vital avanzado necesario y realizar la clasificación (fig. 72-1; tablas 72-1 y 72-2). Generalmente, es preferible obviar los hospitales locales y transportar con rapidez al niño grave directamente a un centro de traumatología pediátrica (o a un centro traumatológico con atención pediátrica). Las tasas de mortalidad infantiles después de traumatismos cerrados son menores cuando las víctimas son tratadas en centros de traumatología pediátricos o en hospitales que disponen de unidades de cuidados intensivos pediátricos.

Tabla 72-1 Cambios en los criterios del esquema de decisión de la clasificación en el lugar de los hechos de la versión de 2006 a la de 2011*

Paso uno: criterios fisiológicos
Cambio en la GCS de <14 a ≤13
Se añade «o necesidad de soporte ventilatorio» a los criterios respiratorios
Paso dos: criterios anatómicos
Se cambia «extremidad aplastada, desguantada o mutilada» por «extremidad aplastada, desguantada o mutilada sin pulso»
Se cambia «todas las lesiones penetrantes de cráneo, cuello, torso y extremidades proximales al codo y la rodilla» por «todas las lesiones penetrantes de cráneo, cuello, torso y extremidades proximales al codo o la rodilla»
Se cambia «volet costal» por «tórax con inestabilidad o deformidad (p. ej., volet costal)»
Se cambia «amputación proximal a la muñeca y el tobillo» por «amputación proximal a la muñeca o al tobillo»
Paso tres: criterios del mecanismo de lesión
Se añade «incluido el tejado» a los criterios de inclusión
Paso cuatro: consideraciones especiales
Se añaden los criterios siguientes a los criterios antiguos:
Una PAS <110 podría representar shock a partir de los 65 años
Los mecanismos de poco impacto (p. ej., caídas a la altura del suelo) podrían dar lugar a lesiones graves
Se añade «los pacientes con traumatismos craneoencefálicos tienen un riesgo alto de deterioro rápido» a los criterios de anticoagulación y de trastornos hemorrágicos
Se elimina «nefropatía terminal que requiere diálisis» y «lesión de extremidad sensible al tiempo»
Cuadros de transición
Se cambia el esquema de la figura
Modificación del lenguaje específico de los cuadros de transición

GCS, escala de coma de Glasgow; PAS, presión arterial sistólica.

De Sasser SM, Hunt RC, Faul M y cols.: Guidelines for field triage of injured patients: recommendations of the National Expert Panel on Field Triage, 2011, MMWR Recomm Rep 61(RR-1):1–20, 2012 (cuadro 2, pág. 8)

Cuando se avisa al SU receptor antes de que el niño llegue, debe movilizarse el equipo traumatológico. Cada miembro tiene una serie de funciones definidas. El equipo debe estar liderado por un cirujano experimentado (coordinador quirúrgico) o, a veces, por un médico de urgencias. La composición del equipo varía algo de un hospital a otro; el modelo utilizado en el Children's National Medical Center (Washington, DC) se describe en la figura 72-2. Otros especialistas, sobre todo neurocirujanos y cirujanos ortopédicos, deben estar inmediatamente disponibles, y debe avisarse al personal de quirófano.

La situación hemodinámica, las localizaciones anatómicas y los mecanismos de la lesión, o todo ello, determinan la clasificación de la víctima en el lugar de los hechos y si se debe activar al equipo de atención al politraumatizado. La atención debe centrarse en el compromiso fisiológico y no tanto en el mecanismo de la lesión. Se han desarrollado escalas de puntuación, como la escala abreviada de lesiones (AIS), la escala de gravedad de las lesiones (ISS), la puntuación de traumatismos pediátricos (tabla 72-3) y la puntuación de traumatismos revisada, que usan parámetros similares con el fin de predecir la evolución del paciente. La AIS y la ISS se usan conjuntamente. En primer lugar se usa la AIS para puntuar numéricamente las lesiones (1, lesiones menores; 2, lesiones moderadas; 3, lesiones serias; 4, lesiones graves; 5, lesiones críticas, o 6, lesiones probablemente mortales) en cada una de las 6 regiones corporales de la ISS: cabeza y cuello, cara, tórax, abdomen, extremidades y externas. La ISS es la suma de los cuadrados de las puntuaciones de las 3 regiones de AIS más altas.

EVALUACIÓN PRIMARIA

Durante la evaluación primaria el médico realiza una valoración rápida y trata cualquier lesión potencialmente mortal. Las principales causas de muerte poco después de un traumatismo son la obstrucción de la vía aérea, la insuficiencia respiratoria, el shock por hemorragia y la lesión del sistema nervioso central. La evaluación primaria se guía por el ABCDE: vía aérea *(Airway)*, respiración *(Breathing)*, Circulación, Déficit neurológico y Exposición del paciente y control del entorno.

Vía aérea y columna cervical

Mientras se protege la columna cervical de un daño potencial posterior, es de capital importancia optimizar la ventilación y la oxigenación. Inicialmente, en cualquier niño con traumatismos cerrados múltiples hay que sospechar una lesión de la columna cervical. Los niños tienen riesgo de sufrir estas lesiones debido al tamaño relativamente grande de sus cabezas, que aumenta las fuerzas de flexoextensión, y a la debilidad

Tabla 72-2 Niños que necesitan asistencia en un centro traumatológico pediátrico

Pacientes con lesiones graves en más de 1 órgano o sistema
Pacientes con lesión en un sistema que necesitan tratamiento crítico o monitorización en una unidad de cuidados intensivos
Pacientes con signos de shock que requieren más de 1 transfusión
Pacientes con fractura complicada por una posible lesión neurovascular o compartimental
Pacientes con fractura del esqueleto axial
Pacientes con fracturas de 2 o más huesos largos
Pacientes con reimplantación potencial de una extremidad
Pacientes con sospecha o demostración de lesión medular o de lesión de la columna vertebral
Pacientes con traumatismos craneoencefálicos con cualquiera de lo siguiente:
Fractura de hueso facial u orbitario
Fugas de líquido cefalorraquídeo
Alteración del nivel de consciencia
Signos neurológicos cambiantes
Traumatismos craneales abiertos
Fractura deprimida
Necesidad de monitorización de la presión intracraneal
Pacientes con sospecha de necesitar soporte ventilatorio

Modificada de Krug SE: The acutely ill or injured child. En Behrman RE, Kliegman RM, editores: Nelson essentials of pediatrics, *4.ª ed., Filadelfia, 2002, WB Saunders, pág. 96.*

booksmedicos.org

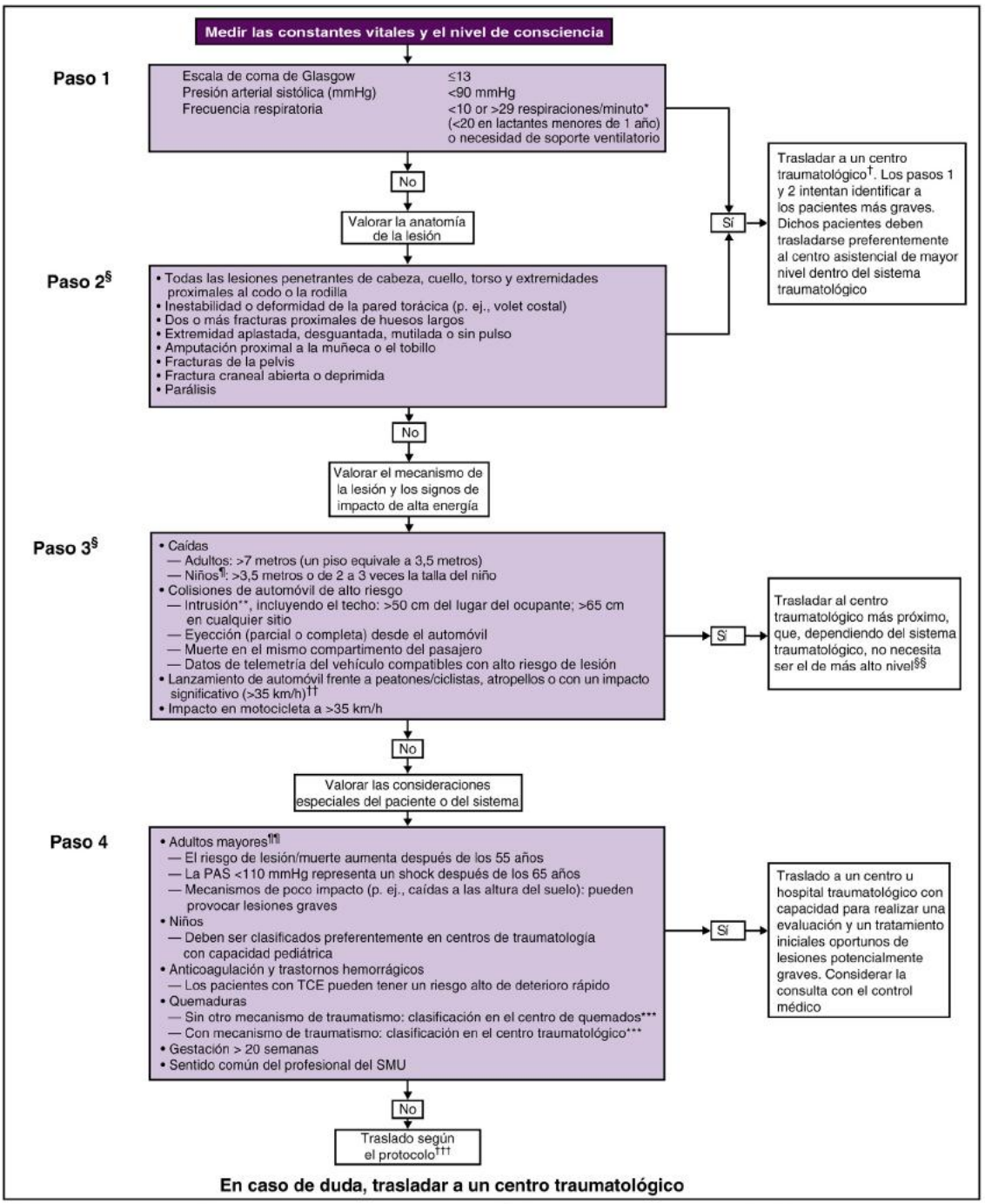

* El límite superior de la frecuencia respiratoria en los lactantes es >29 respiraciones/minuto para mantener un grado de clasificación mayor en los lactantes.
† Los centros de traumatología se designan de nivel I-IV. El nivel I es el que dispone de los recursos y el personal máximos para el tratamiento del paciente traumatizado y proporciona el liderazgo regional en cuanto a programas de educación, investigación y prevención. Un centro de nivel II ofrece los mismos recursos que el de nivel I, y posiblemente sólo se diferencien en la disponibilidad continua de ciertas subespecialidades o con actividades de prevención, educación e investigación suficientes para que se designe como de nivel I; no es necesario que los centros de nivel II tengan residentes o becarios. Un centro de nivel III es capaz de valorar, reanimar y realizar una cirugía de urgencia en pacientes con traumatismos graves que van a trasladarse a centros de nivel I o II. Un centro de nivel IV es capaz de proporcionar una cobertura médica, reanimación y estabilización del paciente durante 24 horas a pacientes con traumatismos graves antes de su traslado a un centro traumatológico de un nivel superior.
§ Cualquier lesión señalada en los pasos 2 y 3 desencadena una respuesta afirmativa.
¶ Edad <15 años.
** La intrusión hace referencia a la intrusión del compartimento interior, a diferencia de la deformación, que se refiere al daño exterior.
†† Incluye a peatones o ciclistas lanzados o arrollados por un vehículo a motor o a aquéllos con un impacto estimado mayor de 35 km/h con un vehículo a motor.
§§ Deben usarse protocolos locales o regionales para establecer el nivel del centro traumatológico más apropiado dentro del sistema traumatológico definido; el centro apropiado no tiene por qué ser de nivel I.
¶¶ Edad >55 años.
*** Los pacientes con quemaduras y traumatismos asociados en los que las quemaduras representan el riesgo principal de morbimortalidad deberían trasladarse a un centro de quemados. Si el traumatismo, y no la quemadura, representa el riesgo inmediato más importante, el paciente puede estabilizarse en un centro traumatológico y trasladarse posteriormente a un centro de quemados.
††† Los pacientes que no cumplen ninguno de los criterios de clasificación en los pasos 1-4 deben ser trasladados al centro médico más apropiado, esbozado en los protocolos del SMU.

Figura 72-1 Esquema de decisión para la clasificación de pacientes lesionados en el lugar de los hechos, EE.UU, 2011. *(Adaptada de Guidelines for Field Triage of Injured Patients: recommendations of the National Expert Panel on Field Triage.* MMWR *61:6, 2012.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 72-2 Miembros del núcleo central del equipo de atención al politraumatismo en el Children's National Medical Center (Washington, DC). Entre los miembros externos se incluyen un administrador de enfermería, un asistente social, un técnico de radiología, un técnico en transporte y un oficial de seguridad. UCI, unidad de cuidados intensivos.

Tabla 72-3 Puntuación de traumatismos pediátricos

	CATEGORÍA		
Componente	+2	+1	−1
Tamaño	≥20 kg	10-12 kg	<10 kg
Vías respiratorias	Normales	Mantenibles	No mantenibles
Presión arterial sistólica	≤90 mmHg	50-90 mmHg	<50 mmHg
Sistema nervioso central	Despierto	Obnubilado/ inconsciencia	Coma/ descerebración
Herida abierta	Ninguna	Menor	Mayor/penetrante
Esqueleto	Ninguno	Fractura cerrada	Fracturas abiertas/ múltiples
Suma total de puntos			

Una puntuación total ≤6 indica un riesgo elevado de morbimortalidad.
De Tepas JJ, Mollitt DL, Talbert JL, y cols.: The pediatric trauma score as a predictor of injury severity in the injured child. J Pediatr Surg *22:14-18, 1987, tabla 1, pág. 15.*

de los músculos cervicales, que predispone a la lesión de ligamentos. Para evitar lesiones medulares adicionales, el estándar vigente consiste en inmovilizar la columna cervical (además de la torácica y la lumbar) en posición neutra mediante un collarín cervical rígido, inmovilizadores laterales para la cabeza, y unas cintas sobre la frente, el torso y los muslos que sujeten al niño a una tabla rígida.

La obstrucción de la vía aérea, se manifiesta como ronquido, borboteo, ronquera, estridor y disminución de los ruidos respiratorios, o todo ello (a pesar de la existencia de un esfuerzo respiratorio aceptable). La obstrucción de la vía aérea es más frecuente en niños que en adultos porque su cavidad oral y nasal es más pequeña, su lengua es proporcionalmente más grande y la cantidad de tejido amigdalino y adenoideo es mayor, la apertura glótica es más alta y anterior y la laringe y la tráquea son más estrechas. La obstrucción es frecuente en pacientes con traumatismos craneales graves, debido en parte al descenso del tono muscular, que permite que la lengua caiga hacia atrás y obstruya la vía aérea. Con el traumatismo, la oclusión también puede deberse a fracturas mandibulares o de los huesos de la cara, lesiones de la laringe o la tráquea por aplastamiento, secreciones como sangre o vómito, o por aspiración de un cuerpo extraño.

Si es necesario abrir la vía aérea, se recomienda la maniobra de tracción mandibular **sin extender la cabeza.** Este procedimiento reduce al mínimo la movilización de la columna cervical. En un niño inconsciente se puede insertar una cánula orofaríngea para prevenir el desplazamiento de los tejidos mandibulares hacia atrás. Un niño semiconsciente tendrá náuseas al colocarle una cánula orofaríngea, pero puede tolerar una cánula nasofaríngea. *La cánula nasofaríngea está contraindicada ante la posibilidad de una fractura de la lámina cribiforme*. Si estas maniobras, junto con la aspiración, no despejan la vía aérea, está indicada la intubación endotraqueal oral. Cuando se estime que la intubación endotraqueal va a resultar complicada puede utilizarse una mascarilla laríngea como alternativa transitoria. La mascarilla laríngea consta de un tubo con un manguito hinchable que se apoya por encima de la laringe, por lo que no es necesario introducirla en la tráquea. La cricotiroidotomía urgente sólo se necesita en menos del 1% de las víctimas de traumatismos.

Respiración

La respiración se valora determinando la frecuencia respiratoria, visualizando el movimiento de la pared torácica para valorar la simetría, la profundidad y el uso de la musculatura accesoria y auscultando los ruidos respiratorios en ambas axilas. La monitorización continua de la forma de la onda de capnografía puede usarse como ayuda, pero no es fiable en los pacientes en estado de shock. Además de buscar visualmente cianosis, la pulsioximetría constituye el estándar de valoración. Si la respiración es inadecuada, hay que iniciar de inmediato la ventilación con mascarilla y bolsa reservorio con oxígeno al 100%, seguida de intubación endotraqueal. Los detectores de dióxido de carbono (CO_2) teleespiratorio ayudan a verificar la colocación adecuada del tubo.

El traumatismo craneoencefálico es la causa más frecuente de insuficiencia respiratoria. En un niño inconsciente con una lesión craneoencefálica grave pueden apreciarse diferentes alteraciones de la respiración, como la respiración de Cheyne-Stokes, respiraciones lentas irregulares o apnea.

Aunque menos frecuentes que la contusión pulmonar, el neumotórax a tensión y el hemotórax masivo amenazan la vida de forma inmediata (tablas 72-4 y 72-5). El **neumotórax a tensión** se produce cuando el aire se acumula a tensión en el espacio pleural. El pulmón adyacente se colapsa, empuja el mediastino hacia el hemitórax opuesto y se comprimen o se acodan el corazón, los grandes vasos y el pulmón contralateral (v. cap. 411). Se alterarán tanto la ventilación como el gasto cardíaco. Entre los hallazgos característicos se puede encontrar cianosis, taquipnea, retracciones, asimetría de la elevación torácica, desviación contralateral de la tráquea, disminución del murmullo vesicular homolateral (más que en el contralateral) y signos de shock. La toracocentesis con aguja, seguida de toracostomía con inserción de un tubo torácico, es diagnóstica y salva la vida. El **hemotórax** se produce por la lesión de los vasos intercostales, los pulmones, el corazón o los grandes vasos. Cuando la ventilación es adecuada, la reposición con líquidos debe comenzar antes de la evacuación, porque se puede drenar una gran cantidad de sangre a través del tubo de tórax y provocar un shock.

Circulación

El tipo más frecuente de shock en el traumatismo es el hipovolémico por hemorragia. Entre los signos del shock se puede encontrar taquicardia, pulso débil, relleno capilar lento, piel fría, moteada y pálida, y alteración del nivel de consciencia (v. cap. 70). En fases precoces la presión arterial se mantiene normal gracias a un aumento compensador de la frecuencia cardíaca y de las resistencias vasculares periféricas (tabla 72-6). Algunos individuos pueden perder hasta un 30% del volumen sanguíneo antes de que descienda la presión arterial. *Es importante tener presente que el 25% del volumen sanguíneo es igual a 20 ml/kg, lo cual representa sólo 200 ml en un niño de 10 kg*. Las pérdidas mayores del 40% causan una hipotensión grave que, si es prolongada, puede hacerse irreversible. Para controlar una hemorragia externa debe aplicarse presión directa. El pinzamiento a ciegas de los vasos sangrantes no es recomendable, por el riesgo de lesionar estructuras adyacentes.

La canalización de una vena grande, como la antecubital, suele ser la forma más rápida de conseguir un acceso intravenoso. Un catéter corto

booksmedicos.org

Tabla 72-4 Lesiones torácicas potencialmente mortales

NEUMOTÓRAX A TENSIÓN
Fuga valvular unidireccional desde el parénquima pulmonar o el árbol traqueobronquial
Hipotensión con desplazamiento mediastínico y traqueal hacia el lado contrario de la fuga
Compromiso del retorno venoso y disminución de la ventilación del otro pulmón
Clínicamente se manifiesta como dificultad respiratoria, ausencia unilateral de ruidos respiratorios, desviación traqueal, distensión de las venas del cuello, timpanismo a la percusión en el lado afectado y cianosis
Se alivia en primer lugar mediante aspiración con aguja y posteriormente mediante drenaje con tubo de tórax

NEUMOTÓRAX ABIERTO (HERIDA TORÁCICA ASPIRATIVA)
El efecto sobre la ventilación depende del tamaño

VOLET COSTAL MAYOR
Suele deberse a un traumatismo romo que provoca múltiples fracturas
Pérdida de la estabilidad ósea de la caja torácica
Desestructuración importante del movimiento sincrónico de la pared torácica
Se necesita ventilación mecánica y presión teleespiratoria positiva

HEMOTÓRAX MASIVO
Debe drenarse con un tubo de gran calibre
Iniciar el drenaje solamente con reposición simultánea de la volemia

TAPONAMIENTO CARDÍACO
Tríada de Beck:
1. Ruidos cardíacos disminuidos o amortiguados
2. Distensión de las venas del cuello por el aumento de la presión venosa
3. Hipotensión con pulso paradójico (disminución de la presión del pulso durante la inspiración)

Debe drenarse

Modificada de Krug SE: The acutely ill or injured child. En Behrman RE, Kliegman RM, editores: Nelson essentials of pediatrics, *4.ª ed., Filadelfia, 2002, WB Saunders, pág. 97.*

y grueso ofrece menos resistencia al flujo y permite una administración de líquido más rápida. Lo ideal sería insertar un segundo catéter en los primeros minutos de reanimación en un niño con lesiones graves. Si el acceso intravenoso es crucial y resulta difícil, se puede insertar un catéter intraóseo, a través del cual se pueden administrar todas las medicaciones y líquidos. Otras alternativas pueden ser un acceso venoso central usando la técnica de Seldinger (p. ej., en la vena femoral) o, en raras ocasiones, mediante disección quirúrgica (p. ej., en la vena safena). El uso del ecógrafo puede ayudar a colocar el catéter venoso.

La reposición agresiva con líquidos intravenosos es esencial en las primeras etapas del shock para prevenir un deterioro posterior. Se debe realizar una infusión rápida con una solución cristaloide isotónica, como Ringer lactato o suero salino fisiológico (20 ml/kg). No existe consenso para respaldar el uso rutinario de coloides o suero salino hipertónico (v. cap. 70). Cuando sea necesario, se pueden administrar bolos repetidos de cristaloides. La mayoría de los niños se estabiliza solamente con la administración de soluciones cristaloides. Sin embargo, si el paciente está todavía en shock después de bolos que alcancen un total de 40-60 ml/kg de solución cristaloide, se deben transfundir 10-15 ml/kg de concentrados de hematíes de sangre cruzada. Aunque no es lo ideal, se puede usar sangre isogrupo u O-Rh negativo a la espera de la sangre cruzada. Cuando persiste el shock a pesar de estas medidas, suele estar indicada la cirugía para detener la hemorragia interna.

Déficit neurológico

En la evaluación primaria, el estado neurológico se evalúa brevemente valorando el nivel de consciencia y determinando el tamaño y la reactividad pupilar. El nivel de consciencia se puede valorar usando el acrónimo AVDA: Alerta, respuesta a órdenes Verbales, respuesta a estímulos Dolorosos o Ausencia de respuesta.

Los traumatismos craneoencefálicos son responsables de alrededor del 75% de las muertes pediátricas por traumatismos cerrados. La lesión cerebral primaria directa ocurre en segundos y es irreversible; la lesión secundaria se debe a la anoxia o a la isquemia subsiguientes. El objetivo es reducir al mínimo la lesión secundaria asegurando una oxigenación, ventilación y perfusión adecuadas y manteniendo una presión intracraneal (PIC) normal. Un niño con disfunción neurológica grave, es

Tabla 72-5 Diagnóstico diferencial de las lesiones cardiopulmonares con potencial letal inmediato

	NEUMOTÓRAX A TENSIÓN	HEMOTÓRAX MASIVO	TAPONAMIENTO CARDÍACO
Ruidos respiratorios	Disminución homolateral más que contralateral	Disminución homolateral	Normales
Percusión	Hiperresonancia	Mate	Normal
Localización de la tráquea	Desplazada contralateralmente	Línea media o desplazada	Línea media
Venas del cuello	Distendidas	Aplanadas	Distendidas
Tonos cardíacos	Normales	Normales	Amortiguados

Modificada de Cooper A, Foltin GL: Thoracic trauma. En Barkin RM, editor: Pediatric emergency medicine, *2.ª ed., St. Louis, 1997, Mosby, pág. 325.*

Tabla 72-6 Respuestas sistémicas a la pérdida sanguínea en los pacientes pediátricos

SISTEMA	PÉRDIDA SANGUÍNEA LEVE (<30%)	PÉRDIDA SANGUÍNEA MODERADA (30-45%)	PÉRDIDA SANGUÍNEA GRAVE (>45%)
Cardiovascular	Aumento de la frecuencia cardíaca; pulsos periféricos débiles y filiformes; presión arterial sistólica normal; presión del pulso normal	Aumento notable de la frecuencia cardíaca; pulsos centrales filiformes; pulsos periféricos ausentes; presión arterial sistólica normal o baja	Taquicardia seguida de bradicardia; pulsos centrales muy débiles o ausentes; pulsos periféricos ausentes; hipotensión; la presión arterial diastólica puede ser indetectable
Sistema nervioso central	Ansiedad; irritabilidad; confusión	Letargo; respuesta al dolor amortiguada	Coma
Piel	Fría, moteada; relleno capilar enlentecido	Cianótica; relleno capilar notablemente enlentecido	Pálida y fría
Diuresis	Baja o muy baja	Mínima	Anuria

Adaptada del American College of Surgeons Committee on Trauma: Advanced trauma life support for doctors: student course manual, *Chicago, 2008, American College of Surgeons, pág. 234.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

decir, con una puntuación de la escala de coma de Glasgow (GCS) (v. tabla 67-3 en el cap. 67) igual o menor a 8, debería intubarse.

Los signos de aumento de PIC, como el deterioro neurológico progresivo o los signos de herniación transtentorial, requieren un tratamiento inmediato (v. cap. 68). La hiperventilación disminuye la $Paco_2$, lo que da lugar a vasoconstricción cerebral, reducción del flujo sanguíneo cerebral y descenso de la PIC. La hiperventilación breve sigue siendo una opción inmediata para pacientes en los que se ha producido un incremento agudo de la PIC. No se recomienda una hiperventilación profiláctica o enérgica y prolongada, ya que la vasoconstricción consiguiente puede disminuir en exceso la perfusión cerebral y la oxigenación. El manitol disminuye la PIC y puede mejorar la supervivencia, pero dado que actúa a través de diuresis osmótica, puede exacerbar la hipovolemia y debe utilizarse con cautela. El suero salino hipertónico puede ser útil para controlar la PIC en pacientes con lesión craneoencefálica grave y posiblemente puede disminuir la mortalidad cuando se compara con el manitol. La consulta con el neurocirujano es obligatoria. Si persisten los signos de hipertensión intracraneal, el neurocirujano debe decidir si intervenir quirúrgicamente de modo urgente.

Control de la exposición y del entorno

Ha de cortarse toda la ropa para dejar al descubierto cualquier lesión; es lo más rápido y reduce al mínimo la movilización innecesaria del paciente.

Los niños a menudo llegan algo hipotérmicos debido a que la proporción entre el área de superficie corporal y la masa es mayor. Se les puede calentar con calor radiante además de arroparles con mantas calientes y con la administración de líquidos intravenosos calentados.

EVALUACIÓN SECUNDARIA

Durante la evaluación secundaria el médico completa una exploración física detallada de la cabeza a los pies.

Traumatismos craneoencefálicos

Se debe asignar una puntuación de la GCS o de la GCS pediátrica (v. tabla 67-3 en el cap. 67) a todo niño con un traumatismo craneoencefálico significativo. Esta escala valora la apertura de ojos y las respuestas verbal y motora. En la GCS pediátrica la respuesta verbal está modificada según la edad, clasifica la alteración neurológica y las valoraciones seriadas de la misma pueden detectar mejoría o deterioro en el tiempo. Los pacientes con una puntuación baja entre 6 y 24 horas después de la lesión tienen un pronóstico sombrío.

En el SU, la TC craneal sin contraste se ha convertido en la prueba estándar para determinar el tipo de lesión. Cuando ésta es grave, la lesión cerebral difusa con edema es un hallazgo grave y frecuente en la TC. Las lesiones hemorrágicas focales susceptibles de evacuación (p. ej., hematoma epidural) son menos habituales, aunque muchas requieren una intervención quirúrgica inmediata (fig. 72-3).

La monitorización de la PIC debe recomendarse encarecidamente en los niños con lesiones cerebrales graves, particularmente en aquéllos con una GCS igual o menor de 8 y hallazgos patológicos en la TC (v. cap. 68). Una ventaja del catéter intraventricular frente al dispositivo intraparenquimatoso es que se puede drenar el líquido cefalorraquídeo para tratar elevaciones agudas de la PIC. Deben tratarse de forma agresiva la hipotensión, la hipercapnia, la hipoxia y la hipertermia para prevenir una lesión cerebral secundaria. La presión de perfusión cerebral debe mantenerse por encima de 40 mmHg (algunos expertos recomiendan un mínimo incluso mayor).

Un niño con lesión cerebral grave debe recibir tratamiento intensivo en el SU, porque es muy difícil predecir con exactitud las consecuencias neurológicas de la lesión a largo plazo. Si se comparan con adultos con lesiones similares, parece que los niños tienen mejores resultados funcionales.

Traumatismos cervicales

Las lesiones de la columna cervical ocurren en menos del 3% de los niños con traumatismos cerrados, aunque el riesgo es notablemente mayor en aquéllos con una puntuación de la GCS igual o menor de 8, pero se asocian a una morbimortalidad significativa. Las lesiones óseas afectan sobre todo a las vértebras desde C1 hasta C4 en niños menores de 8 años. En niños mayores ocurren por igual en la zona superior e inferior de la columna cervical; sin embargo, los índices de mortalidad son superiores en pacientes con lesiones cervicales altas. *Puede haber lesiones de la médula espinal sin alteraciones óseas radiológicas (cuerpo vertebral) (Spinal cord injury without radiographic abnormalities; SCIWORA) en las radiografías simples o en la TC.* Los pacientes con SCIWORA tienen síntomas neurológicos persistentes y anomalías de la médula espinal en la resonancia magnética. Aproximadamente un 30% de todos los pacientes con lesiones de la columna cervical tiene déficits neurológicos permanentes.

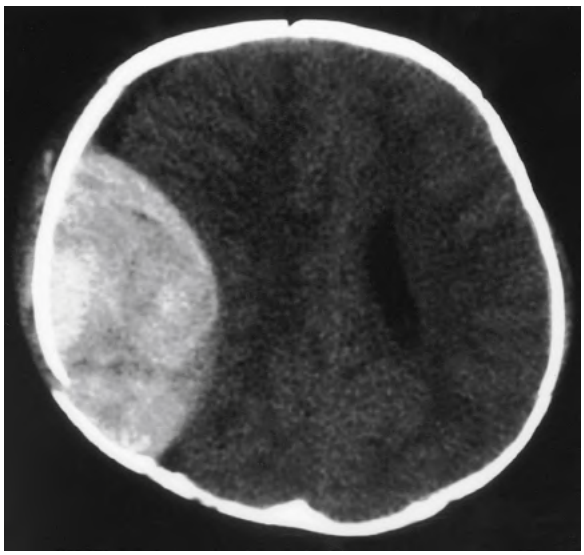

Figura 72-3 **De acuerdo con la anamnesis proporcionada, esta niña de 7 meses, cuya TC se muestra aquí, no se despertó para su cena y empezó a vomitar por la mañana.** El novio de la madre indicó que la niña se había caído de la silla el día anterior. La TC muestra un gran hematoma epidural a la derecha del cerebro y una importante desviación de la línea media de derecha a izquierda. El ventrículo lateral derecho está comprimido debido al efecto de masa y el ventrículo lateral izquierdo destaca ligeramente. La niña fue sometida a una evacuación quirúrgica de urgencia del hematoma epidural y se recuperó sin secuelas. *(De O'Neill JA Jr:* Principles of pediatric surgery, *2.ª ed., St. Louis, 2003, Mosby, pág. 191.)*

La evaluación comienza con una anamnesis y una exploración neurológica detalladas. La identificación del mecanismo de la lesión ayuda a estimar la probabilidad de una lesión cervical. Habría que preguntar tanto al paciente como a los paramédicos si hubo algún síntoma o signo neurológico, como debilidad o sensibilidad anormales, antes de la llegada al SU. En un niño con síntomas neurológicos y datos normales en la radiografía simple o la TC hay que considerar la posibilidad de SCIWORA.

Siempre que la anamnesis, la exploración física o el mecanismo de la lesión sugieran una lesión de la columna cervical deben realizarse radiografías tras la reanimación inicial. La regla de la columna cervical del National Emergency X-Radiography Utilization Study (NEXUS) ayuda a identificar a los pacientes con riesgo bajo y que no requieren radiografía (tabla 72-7). La serie estándar de radiografías simples abarca las proyecciones lateral, anteroposterior y de la odontoides. Algunos centros usan la TC cervical como herramienta diagnóstica principal, sobre todo en los pacientes con una puntuación anormal de la GCS o con mecanismos etiológicos significativos, o en ambos casos, teniendo en cuenta que la TC es más sensible en la detección de lesiones óseas que las radiografías simples. La TC también es de gran ayuda cuando se sospecha una fractura de odontoides, ya que los niños pequeños cooperan poco para poder obtener una radiografía simple de la «boca abierta» (odontoides). La utilización de la TC cervical debe sopesarse con el riesgo de exposición del tejido tiroideo a una cantidad de radiación que supera en 90-200 veces la radiación de las radiografías simples. La resonancia magnética es especialmente útil en niños con sospecha de SCIWORA y también puede ser de utilidad en la evaluación de los niños que permanecen obnubilados.

booksmedicos.org

Tabla 72-7 Regla NEXUS (National Emergency X-Ray Utilization Study) para descartar una lesión de la columna cervical después de un traumatismo cerrado

Si no está presente nada de lo siguiente, el paciente presenta un riesgo sumamente bajo de padecer una lesión de la columna cervical clínicamente significativa:
Dolor a la palpación en la línea media cervical
Datos de intoxicación
Nivel de alerta alterado
Déficit neurológico focal
Lesión sumamente dolorosa

Modificada de Hoffman JR, Mower WR, Wolfson AB y cols.: Validity of a set of clinical criteria to rule out injury to the cervical spine in patients with blunt trauma, N Engl J Med *343:94-99, 2000, y Viccellio P, Simon H, Pressman BD y cols.: A prospective multicenter study of cervical spine injury in children,* Pediatrics *108(2):e20, 2001.*

Es esencial el diagnóstico rápido de la lesión medular, ya que se ha demostrado que la instauración de un tratamiento con dosis altas de metilprednisolona intravenosa en las primeras 8 horas de la lesión medular puede mejorar los resultados motores, y se mantiene como tratamiento habitual.

Traumatismos torácicos

La contusión pulmonar se produce con frecuencia en niños pequeños con traumatismo torácico cerrado. La pared torácica de un niño es relativamente flexible, por lo que la parrilla costal absorbe menos fuerza y se transmite más a los pulmones. La insuficiencia respiratoria se puede detectar en el SU o durante las primeras 24 horas posteriores al traumatismo.

Las fracturas costales son consecuencia de una fuerza externa significativa, se observan en pacientes con lesiones más graves y se asocian a una tasa de mortalidad más elevada. El volet costal, causado por fracturas costales múltiples, es raro en niños. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico en los traumatismos torácicos se enumeran en la tabla 72-8. En la tabla 72-5 se enumera el diagnóstico diferencial de las lesiones cardiopulmonares con riesgo vital.

Traumatismos abdominales

Las contusiones, los hematomas y las laceraciones hepáticas y esplénicas representan la mayoría de las lesiones intraabdominales por traumatismos cerrados. Los riñones, el páncreas y el duodeno se encuentran relativamente protegidos debido a su localización retroperitoneal. Las lesiones pancreáticas y duodenales son más frecuentes tras un impacto con el manillar de una bicicleta o un golpe directo en el abdomen (tabla 72-9).

Aunque es fundamental realizar una exploración minuciosa para descartar lesiones intraabdominales, a veces resulta difícil. Puede haber hallazgos engañosos debidos a la distensión gástrica, por el llanto o por la falta de cooperación de un niño en edad preescolar. La exploración requiere tranquilizar al niño, distraerlo y realizar una palpación suave y persistente. Entre los hallazgos importantes se encuentra la distensión, contusiones y el dolor a la palpación. La presencia de signos y síntomas específicos es útil para que el médico se haga una idea del mecanismo de la lesión y de la posibilidad de que se hayan producido determinadas lesiones. El dolor localizado en el hombro izquierdo puede sugerir un traumatismo esplénico. La marca de un cinturón de seguridad en el abdomen sugiere una lesión intestinal o mesentérica. La presencia de otras lesiones, como fracturas lumbares o del fémur, aumenta la probabilidad de lesiones intraabdominales.

Una TC abdominal con contraste identifica con rapidez la presencia de alteraciones estructurales y funcionales y es el método diagnóstico de elección en un niño estable. Tiene una sensibilidad y una especificidad excelentes para lesiones esplénicas (fig. 72-4), hepáticas (fig. 72-5) y renales, pero no es tan sensible para lesiones intestinales, diafragmáticas y pancreáticas. La presencia de pequeñas cantidades de líquido o aire libre, o de un hematoma mesentérico, pueden ser los únicos signos de una lesión intestinal. La administración de contraste oral no suele recomendarse de rutina en todas las TC abdominales, pero a veces ayuda a identificar una lesión intestinal, sobre todo duodenal.

Tabla 72-8 Indicaciones quirúrgicas en los traumatismos torácicos

TORACOTOMÍA INMEDIATAMENTE O POCO DESPUÉS DEL TRAUMATISMO
Neumotórax masivo continuado o fuga de aire grande por traumatismo traqueobronquial (no puede expandirse el pulmón ni ventilarse)
Taponamiento cardíaco
Neumotórax abierto
Traumatismo esofágico
Traumatismo aórtico o de otros vasos
Rotura aguda del diafragma
TORACOTOMÍA RETRASADA
Rotura crónica del diafragma
Hemotórax coagulado
Quilotórax persistente
Defectos intracardíacos traumáticos
Evacuación de cuerpos extraños grandes
Atelectasias crónicas por estenosis bronquial traumática

Modificada de O'Neill JA Jr: Principles of pediatric surgery, *2.ª ed., St. Louis, 2003, Mosby, pág. 157.*

Tabla 72-9 Frecuencia de lesiones de órganos abdominales según el mecanismo de lesión

CERRADO		PENETRANTE	
Órgano	**%**	**Órgano**	**%**
Bazo	30	Aparato digestivo	70
Hígado	28	Hígado	27
Riñones	28	Vasos sanguíneos	19
Aparato digestivo	14	Riñones	10
Vejiga/uretra/uréteres	4	Bazo	9
Páncreas	3	Vejiga/uretra/uréteres	8
Vasos sanguíneos	3	Páncreas	6

Modificada de O'Neill JA Jr: Principles of pediatric surgery, *2.ª ed., St. Louis, 2003, Mosby, pág. 159.*

La *ecografía abdominal orientada al trauma (ecografía FAST)* en caso de traumatismos puede ayudar a detectar hemoperitoneo; la sensibilidad baja, aunque variable, de esta prueba en niños sugiere que no debe usarse para descartar una lesión intraabdominal en pacientes con una probabilidad de lesión alta antes de la prueba. Este tipo de ecografías FAST deben repetirse a lo largo del tiempo por parte de ecografistas experimentados para descartar una lesión que deba intervenirse. Esta prueba es más útil en los pacientes con traumatismos cerrados y hemodinámicamente inestables o en pacientes que requieren una intervención quirúrgica por lesiones extraabdominales, ya que en estos casos resulta sumamente difícil realizar una TC.

El tratamiento conservador se ha convertido en la estrategia estándar para las lesiones esplénicas, hepáticas y renales secundarias a un traumatismo cerrado en niños hemodinámicamente estables. La mayoría de ellos puede tratarse sin necesidad de cirugía. Además de evitar las complicaciones perioperatorias, el tratamiento conservador disminuye la necesidad de transfusión sanguínea y acorta el tiempo de estancia hospitalaria. La reparación esplénica, si es posible, es preferible a la esplenectomía.

Traumatismos pélvicos

Las fracturas pélvicas en los niños son mucho menos frecuentes que en los adultos y se producen aproximadamente en el 4% de los niños con traumatismos cerrados graves. Suelen deberse a fuerzas intensas (p. ej., choques con vehículos a motor a altas velocidades o impactos a peatones) y suelen asociarse a lesiones intraabdominales, vasculares, o ambas. La pelvis forma un anillo, y los impactos de alta energía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

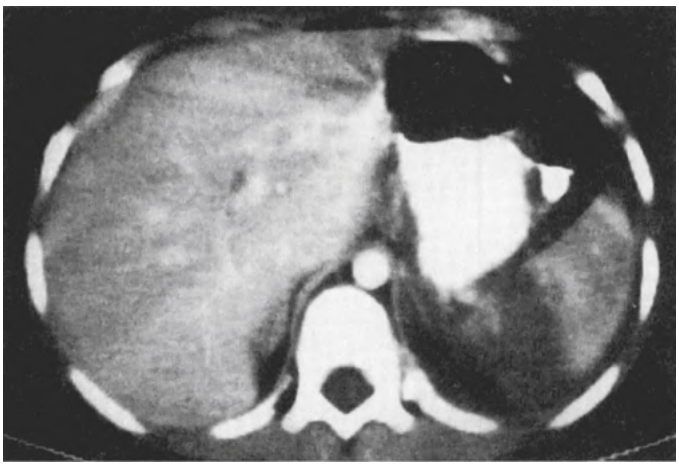

Figura 72-4 La TC con material de contraste intravenoso y contraste gastrointestinal muestra una rotura esplénica aislada debida a un traumatismo cerrado. Este paciente respondió a tratamiento conservador, como la mayoría de los pacientes con lesiones esplénicas. *(De O'Neill JA Jr:* Principles of pediatric surgery, *2.ª ed., St. Louis, 2003, Mosby, pág. 166.)*

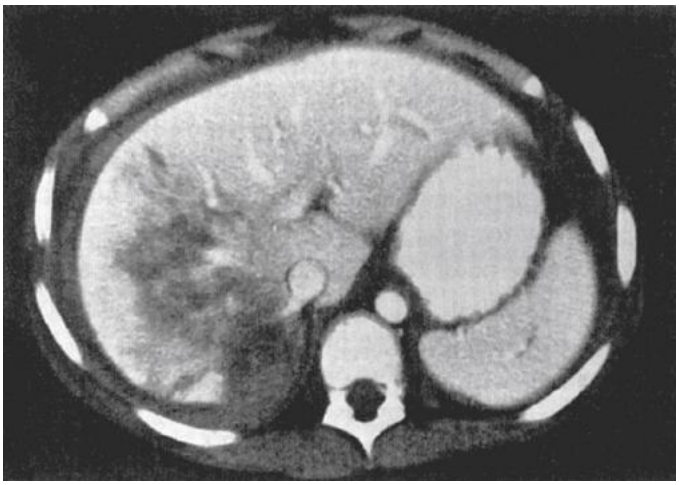

Figura 72-5 La TC realizada tras una grave lesión cerrada del abdomen muestra una lesión en estallido del hígado. El paciente estaba estable y no necesitó ninguna intervención quirúrgica. La decisión de practicar una cirugía debería basarse en la estabilidad fisiológica de cada paciente. *(De O'Neill JA Jr:* Principles of pediatric surgery, *2.ª ed., St. Louis, 2003, Mosby, pág. 168.)*

pueden romperlo. Cuando se rompe en más de un foco, como en la sínfisis del pubis y en la articulación sacroilíaca, el anillo puede perder su estabilidad y desplazarse, pudiendo lesionar a vasos grandes de la pelvis, ocasionando hemorragias masivas. Puede ser necesaria una embolización mediante catéter en el servicio de radiología para controlar el sangrado.

La evaluación de la estabilidad de la pelvis se realiza mediante maniobras de compresión y separación. En caso de apreciarse inestabilidad, debe aplicarse de inmediato una fijación externa con un dispositivo estabilizador de la pelvis o una sábana, aparte de solicitar una consulta de ortopedia. La mayoría de los pacientes politraumatizados deben someterse a una radiografía anteroposterior de la pelvis en la sala de urgencias, o bien a una TC en los casos sumamente sospechosos. Los niños sin datos clínicos de alto riesgo (es decir, puntuación de la GCS <14; dolor abdominal espontáneo o a la palpación, palpación dolorosa de la pelvis, laceraciones, equimosis, abrasiones; análisis de orina positivo o fractura de fémur) o con un mecanismo de lesión de alto riesgo (p. ej., colisiones en vehículos a motor sin cinturón de seguridad, colisiones en vehículos a motor con expulsión del habitáculo, atropellos a peatones o atropellos a ciclistas) tienen un riesgo bajo de fracturas pélvicas importantes.

Traumatismos del aparato genitourinario inferior

Se debe inspeccionar el periné y evaluar la estabilidad de los huesos pélvicos. Las lesiones uretrales son más frecuentes en varones. Entre los hallazgos sugerentes de una lesión uretral se encuentran la equimosis escrotal o labial, la presencia de sangre en el meato uretral, la hematuria franca y una próstata en posición superior en el tacto rectal (en un varón adolescente). Ciertas fracturas de la pelvis aumentan también el potencial de lesiones genitourinarias. Cualquiera de estos hallazgos supone una contraindicación de sondaje uretral y justifica la consulta con un urólogo. La uretrocistografía retrógrada y la TC de pelvis y abdomen se usan para determinar la extensión de la lesión.

Traumatismos de las extremidades

Los médicos pueden pasar por alto inicialmente las fracturas de las extremidades porque al principio se centran en lesiones potencialmente mortales. La exploración meticulosa de las extremidades es esencial porque sus fracturas se encuentran entre las lesiones que con más frecuencia pasan desapercibidas en los niños con politraumatismos. Se deben inspeccionar todas las extremidades en busca de deformidades, hinchazón y contusiones, dolor a la palpación, además de evaluar su movilidad activa y pasiva, así como su sensibilidad y perfusión.

Antes de realizar radiografías se deben inmovilizar los posibles esguinces y fracturas, y administrar analgesia. La colocación de una férula en una fractura de fémur ayuda a aliviar el dolor y puede disminuir la pérdida de sangre. Se debe consultar con un cirujano ortopédico de inmediato para evaluar a un niño con síndrome compartimental u otra causa de compromiso neurovascular, con una fractura abierta y en la mayoría de las amputaciones traumáticas.

Evaluación radiológica y de laboratorio

Para evitar diagnósticos erróneos, algunos expertos recomiendan la realización rutinaria de una gran cantidad de estudios en el SU, como una radiografía lateral de columna cervical y la anteroposterior de tórax y pelvis, una gasometría arterial, determinaciones séricas de lactato, un hemograma completo, la determinación en plasma de electrólitos, glucemia, urea, creatinina, amilasa y lipasa, pruebas de función hepática, tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial, grupo sanguíneo y pruebas cruzadas, y análisis de orina. Un aspecto positivo de la estandarización de la evaluación de los pacientes con politraumatismo es que se necesitan tomar pocas decisiones de forma individual, lo que a veces facilita el manejo en un SU.

Algunos de estos estudios tienen relevancia en el pronóstico. Un déficit de base elevado se asocia a una tasa de mortalidad mayor, y los valores de lactato elevados se correlacionan con un pronóstico infausto.

Estos estudios de laboratorio y radiológicos tienen ventajas y limitaciones. La radiografía lateral de columna cervical puede pasar por alto lesiones significativas. Los valores de hemoglobina y hematocrito proporcionan indicadores de referencia en el SU, pero pueden no haberse equilibrado después de una hemorragia en el momento de su determinación. Unas pruebas de función hepática anormales o unos niveles de amilasa y lipasa en plasma elevados se pueden encontrar en pacientes con un traumatismo abdominal importante, pero la mayoría de los enfermos con un traumatismo abdominal cerrado tiene indicaciones clínicas de TC o cirugía. En la mayoría de los niños previamente sanos las pruebas de coagulación son normales; pueden alterarse después de un traumatismo craneoencefálico importante. Aunque se recomiendan de forma rutinaria los análisis de orina o el uso de tiras reactivas para niños, los datos de estudios realizados en adultos sugieren que pueden ser innecesarios en pacientes sin hematuria franca, hipotensión u otras lesiones abdominales asociadas.

Se han elaborado normas de predicción clínicas que combinan los datos de la anamnesis y de la exploración física para identificar a los individuos con un riesgo de lesión bajo en los que pueden no necesitarse estudios radiológicos y de laboratorio. La regla canadiense de la columna cervical NEXUS es una norma de fácil aplicación que se ha validado para los adultos y los niños, aunque la población más joven es menor (v. tabla 72-7). Se han elaborado varias reglas pronósticas para identificar a los niños con bajo riesgo de lesión cerebral traumática (tabla 72-10).

booksmedicos.org

Tabla 72-10 Regla de predicción para la identificación de niños con riesgo muy bajo de lesiones cerebrales clínicamente importantes después de un traumatismo craneoencefálico

Los niños <2 años tienen un riesgo sumamente bajo de lesión cerebral traumática clínicamente importante si NO presentan nada de lo siguiente:	*Los niños de 2-18 años tienen un riesgo sumamente bajo de lesión cerebral traumática clínicamente importante si NO presentan nada de lo siguiente:*
Mecanismo de lesión grave	Mecanismo de lesión grave
Antecedente de pérdida de consciencia >5 segundos	Antecedente de pérdida de consciencia
GCS ≤14 u otros signos de alteración del nivel de consciencia	Antecedente de vómitos
Según los padres no actúa con normalidad	GCS ≤14 u otros signos de alteración del nivel de consciencia
Fractura craneal palpable	Cefalea intensa en el SU
Hematoma del cuero cabelludo occipital/parietal/temporal	Signos de fractura de la base del cráneo

Modificada de Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, y cols.: Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study, Lancet *374:1160–1170, 2009.*

Tabla 72-11 Regla de predicción para la identificación de los niños con riesgo de lesiones intraabdominales clínicamente importantes después de un traumatismo cerrado

Si no existe cualquiera de los siguientes, el paciente presenta un riesgo bajo de padecer una lesión intraabdominal clínicamente significativa:
- GCS <14
- Vómitos
- Evidencias de traumatismo de la pared torácica
- Disminución de los ruidos respiratorios
- Evidencias de traumatismo de la pared abdominal o signo del cinturón de seguridad
- Dolor abdominal
- Dolor a la palpación abdominal

Modificada de Holmes JF, Lillis K, Monroe D y cols.: Identifying children at very low risk of clinically important blunt abdominal injuries, Ann Emerg Med *62(2):107-116e2, 2013.*

También se ha validado una norma de predicción clínica para identificar a aquéllos con riesgo muy bajo de lesiones intraabdominales clínicamente relevantes después de un traumatismo cerrado (tabla 72-11). Aunque esta regla tiene un valor pronóstico negativo del 99,9%, debe validarse externamente antes de aplicarla de manera generalizada.

Apoyo psicológico y social

El traumatismo multisistémico grave puede tener como consecuencia dificultades psicológicas y sociales significativas a largo plazo, tanto para el niño como para su familia, en particular cuando hay un traumatismo craneoencefálico grave. Al igual que los adultos, los niños tienen riesgo de desarrollar síntomas depresivos y un trastorno de estrés postraumático. Los cuidadores se enfrentan a un estrés persistente y se ha visto que tienen más síntomas psicológicos. Por tanto, el apoyo psicológico y social durante la reanimación y posteriormente es muy importante. Los padres suelen preferir que se les ofrezca la posibilidad de estar presentes durante los intentos de reanimación. Un miembro del equipo reanimador debe ser el encargado de responder a las preguntas de la familia y de apoyarla en la sala de politraumatizados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

72.1 Tratamiento de las abrasiones y las laceraciones menores

Joanna S. Cohen y Bruce L. Klein

LACERACIONES Y CORTES

Las laceraciones son desgarros cutáneos por fuerzas romas o de cizallamiento. Un corte (o una punzada), por el contrario, es una lesión infligida por un objeto afilado. La distinción entre estas dos lesiones puede ser importante desde el punto de vista forense, pero tanto su evaluación como su tratamiento es similar. En este capítulo las laceraciones abarcan los cortes y las punzadas.

Epidemiología

Más de la mitad de los 12 millones de heridas tratadas anualmente en los SU estadounidenses son laceraciones. Aproximadamente el 30% de ellas se produce en pacientes menores de 18 años. Cerca del 2% de las consultas pediátricas están relacionadas con el tratamiento de este tipo de heridas.

Evaluación

La anamnesis debe incluir el mecanismo de lesión, la magnitud de la fuerza y el momento en el que se produjo. El mecanismo ayuda a determinar si puede haber un cuerpo extraño en el interior de la herida, lo cual podría aumentar el riesgo de infección. Es esencial, sobre todo en los niños, determinar si la lesión se infligió intencionadamente. En caso de sospechar un traumatismo voluntario, debe avisarse a los servicios locales o estatales de protección del menor. El tipo de fuerza que provocó la laceración también influye en el riesgo de infección, ya que una lesión por aplastamiento importante tiene más probabilidades de infectarse que una por cizallamiento. Los traumatismos cerrados, como los cabezazos, son una causa frecuente de laceraciones en los niños y es menos frecuente que se infecten. Teóricamente, la cantidad de bacterias en la herida debería aumentar exponencialmente con el tiempo que tarda en repararse la herida; sin embargo, no está claro cuánto tiempo debe transcurrir para que el aumento en la infección de la herida sea clínicamente significativo. Hay que preguntar al paciente o a los padres acerca de cualquier factor especial del huésped que pudiera predisponer a una infección o que impida la cicatrización, como diabetes, malnutrición, obesidad o tratamiento con corticoides, así como el estado de vacunación, prestando una atención especial a la administración de la vacuna antitetánica.

En la exploración física debe observarse el tamaño y la profundidad de la herida, así como otras lesiones vasculares, neurológicas, tendinosas y tisulares. También es importante la localización de la laceración, tanto para el riesgo de infección como para los resultados estéticos. Comparadas con las laceraciones en los adultos, las de los niños se producen con más frecuencia en la cara y en el cuero cabelludo, y menos en las extremidades superiores. Como la cara y el cuero cabelludo están muy vascularizados, las heridas que se producen en dichas zonas tienen menos probabilidades de infectarse. Las laceraciones sobre articulaciones tienen más posibilidades de desarrollar cicatrices más amplias como consecuencia de la tensión generada durante la cicatrización.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son minimizar el riesgo de infección, restablecer la integridad de la piel y de los tejidos subyacentes, y conseguir los resultados más aceptables desde el punto de vista estético y funcional. Las heridas se complican en el 8% de los niños y consisten en infecciones, formación de cicatrices hipertróficas y limitaciones funcionales.

Debe controlarse cualquier hemorragia significativa (habitualmente con presión externa) antes de evaluar a fondo la herida. *En caso de que haya un colgajo cutáneo, deberá recolocarse en su posición original antes de aplicar presión.* En ocasiones es necesario aplicar un torniquete si no puede controlarse la hemorragia con una simple compresión directa. La ropa que recubre la herida debe retirarse para minimizar la contaminación de la misma. Las joyas que rodean a una extremidad lesionada deben quitarse para evitar que formen una banda de constricción cuando la extremidad se edematice.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Section on Orthopaedics, American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric Emergency Medicine, American Academy of Pediatrics Section on Critical Care, American Academy of Pediatrics Section on Surgery, American Academy of Pediatrics Section on Transport Medicine, American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric Emergency Medicine, Pediatric Orthopaedic Society of North America, Krug SE, Tuggle DW: Management of pediatric trauma, *Pediatrics* 121:849-854, 2008.

American College of Surgeons Committee on Trauma:: *Advanced trauma life support for doctors: student course manual*, Chicago, 2012, American College of Surgeons.

Balogh ZJ, Reumann MK, Gruen RL, et al: Advances and future directions for management of trauma patients with musculoskeletal injuries, *Lancet* 380:1109-1118, 2012.

Borse NN, Gilchrist J, Dellinger AM, et al. CDC childhood injury report: patterns of unintentional injuries among 0-19 year olds in the United States. 2000-2006, Atlanta, 2008, U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, Division of Unintentional Injury Prevention. http://www.cdc.gov/SafeChild/ChildhoodInjuryReport/b_Summary.html.

Bracken MB: Steroids for acute spinal cord injury, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD001046, 2012.

Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, *J Neurotrauma* 24:S7-S95, 2007.

Bulger EM, May S, Kerby JD, et al: Out-of-hospital hypertonic resuscitation after traumatic hypovolemic shock: a randomized, placebo controlled trial, *Ann Surg* 253:431-441, 2011.

The CRASH-2 Collaborators: The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial, *Lancet* 377:1096-1102, 2011.

Davis DH, Localio AR, Stafford PW, et al: Trends in operative management of pediatric splenic injury in a regional trauma system, *Pediatrics* 115:89-94, 2005.

Demetriades D, Karaiskakis M, Velmahos GC, et al: Pelvic fractures in pediatric and adult trauma patients: are they different injuries? *J Trauma* 54:1146-1151, 2003.

Feliz A, Shultz B, McKenna C, et al: Diagnostic and therapeutic laparoscopy in pediatric abdominal trauma, *J Pediatr Surg* 41:72-77, 2006.

Flynn JM, Closkey RF, Mahboubi S, et al: Role of magnetic imaging in the assessment of pediatric cervical spine injuries, *J Pediatr Orthop* 22:573-577, 2002.

Frenk J, Gomez-Dantes O: Whole-body CT in multiple trauma, *Lancet* 373:1408-1409, 2009.

Gruen RL, Brohi K, Schreiber M, et al: Haemorrhage control in severely injured patients, *Lancet* 380:1099-1106, 2012.

Gruen RL, Mitra B: Tranexamic acid for trauma, *Lancet* 377:1052-1054, 2011.

Harris T, Thomas GOR, Brohi K: Early fluid resuscitation in severe trauma, *BMJ* 345:e5752, 2012.

Hildebrand DR, Ben-sassi A, Ross NP, et al: Modern management of splenic trauma, *BMJ* 348:g1864, 2014.

Hoffman JR, Mower WR, Wolfson AB, et al: Validity of a set of clinical criteria to rule out injury to the cervical spine in patients with blunt trauma, *N Engl J Med* 343:94-99, 2000.

Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, et al: Resuscitation strategies in trauma, *JAMA* 309:2270-2271, 2013.

Holmes JF, Gladman A, Chang CH: Performance of abdominal ultrasonography in pediatric blunt trauma patients: a meta-analysis, *J Pediatr Surg* 42:1588-1594, 2007.

Holmes JF, Lillis K, Monroe D, et al: Identifying children at very low risk of clinically important blunt abdominal injuries, *Ann Emerg Med* 62(2):107-116, e2, 2013.

Inaba K, Okoye OT, Rosenheck R, et al: Prospective evaluation of the role computed tomography in the assessment of abdominal stab wounds, *JAMA Surg* 148:810-816, 2013.

Jansen JO, Thomas R, Louden MA, et al: Damage control resuscitation for patients with major trauma, *BMJ* 338:1436-1440, 2009.

Jansen JO, Yule SR, Louden MA: Investigation of blunt abdominal trauma, *BMJ* 36:938-942, 2008.

Karam O, Sanchez O, Chardot C, et al: Blunt abdominal trauma in children: a score to predict the absence of organ injury, *J Pediatr* 154:912-917, 2009.

Kristoffersen KW, Mooney DP: Long-term outcome of nonoperative pediatric splenic injury management, *J Pediatr Surg* 42:1038-1042, 2007.

Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, et al: Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study, *Lancet* 374:1160-1170, 2009.

Lagisetty J, Slovis T, Thomas R, et al: Are routine pelvic radiographs in major pediatric blunt trauma necessary? *Pediatr Radiol* 42:853-858, 2012.

Mathen R, Inaba K, Munera F, et al: Prospective evaluation of multislice computed tomography versus plain radiographic cervical spine clearance in trauma patients, *J Trauma* 62:1427-1431, 2007.

Nance ML, Rotondo MF, Fildes JJ, editors: *National trauma data bank pediatric report*, Chicago, 2012, American College of Surgeons.

Nishijima DK, Simel DL, Wisner DH, et al: Does this adult patient have a blunt intra-abdominal injury? *JAMA* 307:1517-1526, 2012.

Pracht EE, Tepas JJ, Langland-Orban B, et al: Do pediatric patients with trauma in Florida have reduced mortality rates when treated in designated trauma centers? *J Pediatr Surg* 43:212-221, 2008.

Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, et al: Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma, *JAMA* 305:1201-1209, 2011.

Sasser SM, Hunt RC, Faul M, et al: Guidelines for field triage of injured patients: recommendations of the National Expert Panel on Field Triage 2011, *MMWR Recomm Rep* 61(RR–1):1-20, 2012.

Schonfeld D, Lee LK: Blunt abdominal trauma in children, *Curr Opin Pediatr* 24:314-318, 2012.

Suson KD, Gupta AD, Wang MH: Bloody urine after minor trauma in a child: isolated renal injury versus congenital anomaly? *J Pediatr* 159:870, 2011.

van der Wilden GM, Velmahos GC, Emhoff T, et al: Successful nonoperative management of the most severe blunt liver injuries, *Arch Surg* 147:423-428, 2012.

Viccellio P, Simon H, Pressman BD, et al: A prospective multicenter study of cervical spine injury in children, *Pediatrics* 108(2):e20, 2001.

Wakai A, Roberts IG, Schierhout G: Mannitol for acute traumatic brain injury, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD001049, 2007.

Warner KJ, Cuschieri J, Garland B, et al: The utility of early end-tidal capnography in monitoring ventilation status after severe injury, *J Trauma* 66:26-31, 2009.

Wolf SJ, Bebarta VS, Bonnett CJ, et al: Blast injuries, *Lancet* 376:405-414, 2009.

Yanchar NL, Woo K, Brennan M, et al: Chest x-ray as a screening toll for blunt thoracic trauma in children, *J Trauma Acute Care Surg* 75:613-619, 2013.

Yen K, Kuppermann N, Lillis K, et al: Interobserver agreement in the clinical assessment of children with blunt abdominal trauma, *Acad Emerg Med* 20:426-432, 2013.

Zealley IA, Chakraverty S: The role of interventional radiology in trauma, *BMJ* 340:356-360, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Lo mejor es administrar un anestésico local con celeridad, antes de explorar la herida y de realizar una limpieza más a fondo de la misma. Este anestésico puede aplicarse tópicamente (p. ej., lidocaína, adrenalina o gel de tetracaína) o infiltrarse localmente o en forma de un bloqueo nervioso regional (p. ej., lidocaína o bupivacaína), según la localización de la laceración y la complejidad de la reparación. El dolor provocado por la infusión de lidocaína puede mitigarse tamponando la lidocaína con bicarbonato sódico. A veces se necesita sedar y analgesiar a los niños pequeños poco colaboradores y asustados con métodos farmacológicos o no farmacológicos adicionales. La herida debe examinarse bajo la luz adecuada para poder identificar la presencia de cuerpos extraños o lesiones de los vasos, nervios o tendones.

Muchas laceraciones, y en especial las muy contaminadas, se benefician de irrigaciones con agua estéril o suero salino para disminuir el riesgo de infección. Es importante reconocer que muchas laceraciones traumáticas tratadas en los SU o en la consulta sólo tienen una contaminación mínima, con menos de 10^2 colonias de bacterias. De hecho, en uno de los pocos estudios sobre irrigación en seres humanos, la irrigación no disminuía la tasa de infección de las laceraciones faciales o del cuero cabelludo mínimamente contaminadas en pacientes que acudieron al SU en las 6 primeras horas tras la lesión. Otra preocupación es que la irrigación a presiones altas puede, en realidad, aumentar el daño tisular, incrementando la susceptibilidad de la herida y de los tejidos adyacentes a la infección y al retraso en la cicatrización. A pesar de estas advertencias, la irrigación reporta algunos beneficios, si bien queda por determinar qué técnica debe emplearse, es decir, el tipo de dispositivo, el tamaño de la jeringa, el tamaño de la aguja, el tipo de solución, cuánto volumen y con cuánta presión. Estas características pueden variar de una laceración a otra. En las heridas sumamente contaminadas, el beneficio de la irrigación a alta presión probablemente supera a los riesgos de lesión tisular. En las laceraciones muy contaminadas suele recomendarse la utilización de una jeringa de 35 a 65 ml acoplada a una protección de plástico de salpicadura, o a una aguja del calibre 19 G si no se dispone del dispositivo de salpicadura, e irrigar con 100ml de suero salino fisiológico por cada centímetro de herida. Por el contrario, en las heridas relativamente limpias, la irrigación a menos presión minimiza el daño tisular, lo cual podría ser más importante para el resultado que cualquier descenso en la eliminación bacteriana que pudiera lograrse. El desbridamiento del tejido desvitalizado con irrigación a alta presión, cepillado o resección quirúrgica también puede ser necesario en ciertos casos, como en las lesiones por aplastamiento.

La mayoría de las laceraciones que se ven en el SU o en la consulta de pediatría deberían cerrarse por primera intención. Existen contraindicaciones al cierre por primera intención (p. ej., ciertas heridas por mordeduras) (v. cap. 724). Aunque, por lo general, se acepta que el tiempo que ha de transcurrir desde la lesión hasta la reparación debe ser el menor posible para minimizar el riesgo de infección, no hay una guía universalmente aceptada sobre qué cantidad de tiempo se considera demasiado larga para el cierre por primera intención. Además, este tiempo varía de una laceración a otra. Una recomendación prudente es que las heridas de mayor riesgo deben cerrarse hasta las primeras 6 horas posteriores a la lesión, pero algunas heridas de bajo riesgo (p. ej., laceraciones faciales limpias) pueden tardar en cerrarse hasta 12-24 horas.

Muchas laceraciones pueden cerrarse con puntos sueltos simples reabsorbibles de 4-0, 5-0 o 6-0. En las laceraciones a tensión pueden usarse puntos de colchonero horizontales o verticales, que proporcionan una fuerza añadida y evierten mejor los bordes de la herida. En las laceraciones situadas en áreas estéticamente importantes, una sutura continua intradérmica puede ocasionar una cicatriz menos llamativa y estéticamente más aceptable que los puntos sueltos o de colchonero, ya que éstos dejan marcas poco atractivas. Las laceraciones más profundas pueden tener que repararse con una capa dérmica o aponeurótica reabsorbible. Otras laceraciones complejas, como las que afectan a la oreja, el párpado, la nariz, los labios, la lengua, los genitales o las yemas de los dedos, a veces requieren técnicas más avanzadas y la consulta con especialistas en este campo.

Las grapas, los adhesivos cutáneos tópicos y los esparadrapos quirúrgicos son alternativas aceptables a los puntos de sutura, según la localización de la laceración y las preferencias del profesional sanitario. Las grapas son especialmente útiles para las laceraciones del cuero cabelludo, donde el aspecto de las cicatrices suele ser menos importante. Los adhesivos cutáneos tópicos (p. ej., octil cianoacrilatos o butil cianoacrilatos) son ideales para las laceraciones lineales, relativamente superficiales, con bordes que se aproximan con facilidad y que no están a tensión, sobre todo cuando estas laceraciones se sitúan en áreas donde las marcas de las cicatrices son especialmente indeseables.

La cicatrización de la herida se acelera manteniendo un ambiente de la herida cálido y húmedo después de la reparación, sin aumentar el riesgo de infección. Una pomada antimicrobiana tópica (p. ej., bacitracina o una mezcla de bacitracina, neomicina y polimixina B) y un apósito de gasa convencional proporcionan dicho entorno y también disminuyen la tasa de infecciones. Si se comparan con los apósitos convencionales, los vendajes oclusivos (p. ej., hidrocoloides, hidrogeles, películas de poliuretano) pueden acelerar la cicatrización de las heridas, disminuyen las infecciones y mitigan el dolor, pero resultan más caros; los vendajes oclusivos adherentes (p. ej., hidrocoloides o películas de poliuretano) son poco prácticos en las laceraciones con suturas que sobresalen. Si la laceración recubre una articulación o está próxima a ella, las férulas ayudan a limitar la movilidad y pueden acelerar la cicatrización y minimizar las dehiscencias.

En la mayoría de las laceraciones que se evalúan en el SU o en la consulta y que se reparan con facilidad y cuidadosamente, resulta innecesaria la administración profiláctica de antibióticos sistémicos, ya que no disminuyen la tasa de infecciones. La profilaxis antibiótica está o puede estar indicada en las mordeduras humanas o de muchos animales, en fracturas abiertas y articulaciones, y en heridas con contaminación macroscópica, así como en pacientes inmunodeprimidos o con dispositivos protésicos. Debe administrarse profilaxis antitetánica, si estuviera indicado, siguiendo las normas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (v. cap. 211).

ABRASIONES

Una *abrasión* es una erosión de la epidermis, y en ocasiones de la dermis, que suele deberse a la fricción de la piel contra una superficie rugosa. Las «erupciones de la carretera» es un término coloquial para las abrasiones que se deben a la fricción de la piel contra el pavimento. Las colisiones de vehículos a motor con los peatones y los accidentes ciclistas son causas frecuentes de estas lesiones en los niños. Estas abrasiones pueden ser extensas, afectando a varias áreas del cuerpo. También pueden ser profundas y a menudo contienen restos incrustados. Una «quemadura por fricción» es una abrasión que se produce al deslizarse a través de una alfombra. Algunas abrasiones muestran patrones específicos y se denominan *huellas de abrasiones*. Las marcas de ligaduras son un tipo de huella de abrasión provocada por una cuerda o un cordón que se ha atado alrededor de una parte del cuerpo y que ha rozado contra la piel. Estas lesiones deberían alertar al médico sobre la posibilidad de un traumatismo intencionado (incluso autoinfligido).

Tratamiento

Todas las abrasiones deben limpiarse a fondo, eliminando cualquier resto o cuerpo extraño presente. Si no se eliminan los restos puede producirse una pigmentación anormal de la piel, conocida como tatuaje postraumático, que puede ser difícil de tratar. Debe aplicarse un apósito oclusivo no adherente o un antibiótico tópico con un apósito convencional. La profilaxis antitetánica debería administrarse en los casos necesarios (v. cap. 211). Las abrasiones grandes y profundas, o ambas, que no hayan cicatrizado en unas pocas semanas deben consultarse con el cirujano plástico para un tratamiento más avanzado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Brown DJ, Jaffe JE, Henson JK: Advanced laceration management, *Emerg Med Clin North Am* 25:83-99, 2007.

Chatterjee JS: A critical review of irrigation techniques in acute wounds, *Int Wound J* 2:258-265, 2005.

Cummings P, Del Beccaro MA: Antibiotics to prevent infection of simple wounds: a meta-analysis of randomized studies, *Am J Emerg Med* 13:396-400, 1995.

Fernandez R, Griffiths R: Water for wound cleansing (review), *Cochrane Database Syst Rev*(2):CD003861, 2012.

Field FK, Kerstein MD: Overview of wound healing in a moist environment, *Am J Surg* 167(Suppl 1A):2S-6S, 1994.

Hines EQ, Cohen JS, Klein BL: Glue adhesives for repairing minor skin lacerations, *Contemp Pediatr* 30:25-34, 2013.

Hollander JE, Singer AJ, Valentine SM, et al: Risk factors for infection in patients with traumatic lacerations, *Acad Emerg Med* 8:716-720, 2001.

Lammers RL, Hudson DL, Seaman ME: Prediction of traumatic wound infection with a neural network-derived decision model, *Am J Emerg Med* 21:1-7, 2003.

Luck RP, Flood R, Eyal D, et al: Cosmetic outcomes of absorbable versus nonabsorbable sutures in pediatric facial lacerations, *Pediatr Emerg Care* 24: 137-142, 2008.

Nakamura Y, Daya M: Use of appropriate antimicrobials in wound management, *Emerg Med Clin North Am* 25:159-176, 2007.

Singer AJ, Dagum AB: Current management of acute cutaneous wounds, *N Engl J Med* 359:1037-1046, 2008.

Singer AJ, Hollander JE, Quinn JV: Evaluation and management of traumatic lacerations, *N Engl J Med* 337:1142-1148, 1997.

Singer AJ, Kinariwala M, Lirov R, et al: Patterns of use of topical skin adhesives in the emergency department, *Acad Emerg Med* 17:670-672, 2010.

Singer AJ, Thode HC, Hollander JE: National trends in ED lacerations between 1992 and 2002, *Am J Emerg Med* 24:183-188, 2006.

Sinha M, Christopher NC, Fenn R, et al: Evaluation of nonpharmacologic methods of pain and anxiety management for laceration repair in the pediatric emergency department, *Pediatrics* 117:1162-1168, 2006.

Spiro DM, Zonfrillo MR, Meckler GD: Wounds, *Pediatr Rev* 31:326-334, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 73

Enfermedad asociada a la altitud en los niños (mal agudo de montaña, mal de altura)

Susan Niermeyer y Michael Yaron

La enfermedad de grandes alturas representa un espectro de entidades clínicas con manifestaciones neurológicas y pulmonares que se solapan en sus presentaciones y comparten elementos comunes de la fisiopatología. El **mal agudo de montaña (MAM)** es la presentación autolimitada y relativamente benigna, mientras que el **edema pulmonar de grandes alturas (EPGA)** y el **edema cerebral de grandes alturas (ECGA)** representan las manifestaciones potencialmente mortales. Los niños tienen riesgo de desarrollar estos procesos cuando viajan a zonas montañosas con sus familias con fines de ocio al aire libre, de turismo, o al reubicarse a comunidades situadas a grandes alturas.

En 1987 se calculó que más de 1 millón de visitantes de todas las edades viajaban anualmente a regiones montañosas remotas de Asia, África y Sudamérica, y unos 35 millones de visitantes viajaron anualmente a zonas de ocio situadas a gran altitud en la zona occidental de EE.UU.; lo más probable es que estas cifras hayan aumentado notablemente. Dado el gran número de familias que viajan a localidades de montaña situadas a grandes alturas en todo el mundo, y al potencial de que el 25% de los que viajan a altitudes moderadas desarrollen síntomas relacionados con la altura, esta entidad se ha convertido en un problema de salud pública. La notable morbilidad entre los niños que viajan con sus familias a localizaciones situadas a grandes alturas justifica que se mejore la educación de las poblaciones de riesgo y de los médicos que se ocupan de su tratamiento.

ETIOLOGÍA

Definiciones

El umbral de altitud al que empiezan a manifestarse los síntomas clínicos se sitúa en 1.500 m. A esta altitud empieza a aparecer un deterioro leve del transporte de oxígeno, aunque el mal de altura es relativamente infrecuente hasta que no se alcanzan altitudes mucho mayores. Los niños con problemas médicos de base que alteran el transporte de oxígeno pueden estar predispuestos a desarrollar mal de altura a estas altitudes más bajas. A alturas moderadas, entre 2.500-3.500 m, la saturación de oxígeno arterial (SaO_2) suele mantenerse bien; sin embargo, puede aparecer una hipoxia tisular leve como resultado de la presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) baja y el mal de altura aumenta de frecuencia tras un ascenso rápido por encima de 2.500 m. Éste es el intervalo de altitud al que viaja la mayoría de la gente y a la que están situados la mayor parte de los centros turísticos de esquí en Estados Unidos, y por tanto es el intervalo más frecuente en el que se diagnostican la mayor parte de los casos de mal de altura. A altitudes mayores, 3.500-5.000 m, el mal de altura es más grave, ya que la SaO_2 disminuye por debajo del 90%, disminuyendo sobre todo en la porción más pronunciada de la curva de disociación de la oxihemoglobina, de modo que con incrementos de altitud relativamente pequeños, pueden producirse desaturaciones importantes. A estas altitudes se observa hipoxia durante el sueño, el ejercicio y la enfermedad. El EPGA y el ECGA son más frecuentes en este entorno. El *mal de altura extremo,* por encima de los 5.500 m, normalmente da lugar a un mal de altura grave durante las ascensiones rápidas sin oxígeno suplementario. Para llegar a estas altitudes se necesita un período de aclimatación a altitudes intermedias. La aclimatación completa es imposible, y las estancias prolongadas a estas altitudes provocan un deterioro progresivo.

Consideraciones ambientales

La presión parcial de oxígeno (pO_2) en la atmósfera disminuye logarítmicamente a medida que aumenta la altitud geográfica, pero el oxígeno se mantiene constante al 20,93% de la presión barométrica. El grado de hipoxia guarda relación con la altitud geográfica y con la variabilidad local de la presión barométrica. La Tierra es levemente más plana en los polos y más sobresaliente en el ecuador. La capa de la atmósfera que rodea a la Tierra tiene una configuración similar, de modo que la presión barométrica y la altitud relativa son menores a latitudes mayores que la del ecuador. La atmósfera también sufre variaciones estacionales en su grosor local, condicionando presiones barométricas menores y altitudes relativas mayores durante la estación invernal. El tiempo de cada zona también modifica notablemente la presión barométrica de un día para otro. Un frente de presiones muy bajas puede disminuir la presión barométrica unos 10-20 mmHg y dar lugar a un incremento transitorio significativo (150-500 m) de la altitud relativa.

EFECTOS GENERALES DE LA HIPOXIA HIPOBÁRICA

La saturación arterial de oxígeno disminuye a medida que aumenta la altitud, desencadenando con el tiempo respuestas de los quimiorreceptores centrales para hiperventilar con la intención de normalizar la saturación de oxígeno; una hipoventilación relativa exacerba la hipoxia de la exposición a grandes alturas. Durante el sueño, la respiración periódica asociada a la exposición a grandes alturas puede dar lugar a períodos de apnea, condicionando una desaturación de oxígeno arterial adicional. La homeostasia hídrica se desplaza a menudo en altura, provocando una retención hídrica generalizada y redistribución hacia los espacios intracelular e intersticial que se manifiesta en forma de edema periférico, disminución de la diuresis y deterioro del intercambio gaseoso.

Aclimatación

Los ascensos graduales que permiten ir aclimatándose a la altura a lo largo de varias semanas han permitido hacer cima en muchos de los picos más altos del mundo sin necesidad de oxígeno suplementario. Sin este enfoque gradual, la exposición rápida a altitudes extremas da lugar a pérdida de consciencia y a asfixia en cuestión de minutos. Los niños pueden aclimatarse igual, o incluso mejor que los adultos, si se comparan la frecuencia cardíaca y la saturación arterial en niños de 7-9 años y sus padres durante un ascenso lento.

Algunas de las respuestas a la hipoxia están determinadas a nivel molecular por el factor inducible por hipoxia (HIF). Este activador de la transcripción organiza la expresión de cientos de genes responsables de cuadros hipóxicos agudos y crónicos.

La aclimatación empieza a la altura que condiciona que la saturación de oxígeno de la sangre arterial disminuya por debajo de los valores a nivel del mar. La mayoría de turistas sanos que ascienden a grandes alturas sin aclimatación no experimentará un descenso significativo de la saturación de oxígeno (SaO_2 <90%) hasta que asciendan por encima de los 2.500 m. Los niños con patologías previas que disminuyan el transporte de oxígeno pueden manifestar intolerancia a la altitud y estrés hipóxico a altitudes menores, y a este respecto son de especial relevancia las enfermedades cardíacas y respiratorias agudas y crónicas. También es importante la capacidad inherente de cada individuo para aclimatarse a la altura. Algunos lo consiguen con facilidad sin desarrollar síntomas clínicos, mientras que otros desarrollan MAM transitoriamente durante la aclimatación y unos pocos manifiestan reacciones notables al exponerse a estas alturas, no pueden aclimatarse y desarrollan un mal de altura grave. Las aclimataciones previas satisfactorias predicen las respuestas futuras de los adultos en condiciones similares, pero es posible que no suceda lo mismo en los niños.

La respuesta más importante a la hipoxia aguda es un aumento de la ventilación por minuto. Los quimiorreceptores periféricos situados en los cuerpos carotídeos responden a la hipoxia enviando señales al centro de control respiratorio de la médula para aumentar la ventilación. De este modo, se disminuye la presión parcial de dióxido de carbono alveolar, con el consiguiente aumento de la tensión de oxígeno alveolar y de la oxigenación arterial. Este incremento de la ventilación se conoce como **respuesta ventilatoria hipóxica (RVH),** cuya magnitud varía de un individuo a otro, puede estar determinada genéticamente y guarda

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

relación con la capacidad de aclimatación. En la patogenia del MAM y el EPGA están implicadas una RVH baja y una hipoventilación relativa, mientras que una RVH fuerte favorece la aclimatación. A medida que aumenta la ventilación va produciéndose una alcalosis respiratoria, que envía señales negativas hacia el control respiratorio central, limitando un incremento adicional de la ventilación. Los riñones excretan bicarbonato intentando compensar la alcalosis. La ventilación aumenta lentamente a medida que va normalizándose el pH, que alcanza su máximo al cabo de 4-7 días. *Este proceso está potenciado por la acetazolamida, que induce la eliminación de bicarbonato por la orina*.

La hiperactividad simpática y la liberación de catecolaminas durante las ascensiones elevan la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el gasto cardíaco y el tono venoso. Salvo a altitudes extremas, la aclimatación consigue que la frecuencia cardíaca en reposo recupere casi los valores presentes a nivel del mar. *Una aclimatación defectuosa se manifiesta clínicamente por una taquicardia en reposo relativa*.

La aclimatación hematopoyética consiste en un aumento de la hemoglobina y del número de eritrocitos, así como del 2,3-difosfoglicerato. Después de una ascensión rápida se produce un incremento inicial de hasta un 15% en la concentración de la hemoglobina, principalmente por un desplazamiento de líquidos hacia el espacio extravascular. La aclimatación aumenta el volumen plasmático y el volumen sanguíneo total. En las primeras horas de la ascensión se secreta eritropoyetina como una respuesta mediada por el HIF a la hipoxia, lo que estimula la producción de nuevos eritrocitos que empiezan a circular en cuestión de 4-5 días. La hipoxia aumenta también la concentración de 2,3-difosfoglicerato, que condiciona un desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina, favoreciendo la liberación de oxígeno desde la sangre hacia los tejidos. Esto se contrarresta por una desviación hacia la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina por la alcalosis respiratoria secundaria a la hiperventilación. El resultado es un cambio neto nulo en la curva de disociación de la oxihemoglobina y un aumento en la unión del oxígeno a la hemoglobina en el pulmón, elevando la SaO_2. Los escaladores que suben a altitudes extremas responden con una hiperventilación notoria, alcalosis y desviación de la curva de disociación hacia la izquierda, lo que favorece la descarga de oxígeno en los entornos hipóxicos y aumenta la SaO_2. Algunos individuos con mutaciones de la hemoglobina y con hemoglobinas con afinidades altas por el oxígeno se aclimatan con mayor eficacia a altitudes moderadas que sus compañeros normales.

MAL AGUDO DE MONTAÑA

Epidemiología y factores de riesgo

La incidencia del mal de gran altura depende de diferentes variables, como el ritmo de ascensión, la exposición previa a la altura y la susceptibilidad genética individual. Otros factores de riesgo claramente implicados en el desarrollo de MAM son pernoctar a grandes alturas, la altitud final alcanzada y la duración de la estancia a dichas alturas. El MAM es sumamente frecuente durante las ascensiones rápidas. Su incidencia es sumamente alta (27-83%) en cualquier escalador que ascienda rápidamente (1-2 días) desde el nivel del mar hasta altitudes de 4.000-6.000 m. El perfil de ascenso rápido asociado a los viajes en avión hasta localizaciones situadas a grandes alturas también puede dar lugar a tasas altas de crisis de MAM. Los senderistas que vuelan hasta la región de Khumbu para explorar la zona del Monte Everest tienen una mayor incidencia de MAM (47%) comparado con los que acceden allí caminando (23%). Por lo general, los esquiadores que acuden a centros de esquí en la zona occidental de Estados Unidos desde el nivel del mar lo hacen por avión o por coche hasta dicha región, pero pernoctan a altitudes relativamente moderadas (2.000-3.000 m). La incidencia de MAM en esta población ronda el 25%.

Los niños tienen la misma incidencia de MAM que los adultos. La susceptibilidad individual (genética) para la aparición de este cuadro desempeña un papel crucial en la valoración del riesgo. La mayoría de individuos con antecedentes previos de MAM después de una ascensión rápida probablemente experimenten los mismos síntomas al volver a las mismas altitudes. La experiencia clínica que avala este concepto en los niños es puramente anecdótica, y hay pocos datos respecto al MAM recurrente en los niños. El sexo no modifica la incidencia de MAM.

Fisiopatología

Los síntomas de MAM empiezan a aparecer varias horas después de subir a grandes alturas, mientras que el desarrollo de EPGA y ECGA requiere normalmente que el individuo pase varios días expuesto a dicha altitud. La hipoxia aparece a los pocos minutos de la ascensión, por lo que no puede ser una causa directa del mal de altura, sino el factor iniciador.

Las manifestaciones clínicas del MAM/EPGA suelen ser sobre todo el resultado de la disfunción del sistema nervioso central por factores mecánicos hemodinámicos y mediadores bioquímicos de la permeabilidad. La respuesta vasodilatadora del sistema nervioso central (SNC) a la hipoxia provoca un aumento del flujo de sangre y del volumen de sangre del cerebro. En el MAM y el EPGA moderado o grave se aprecia una elevación notable del volumen cerebral, pero no se ha confirmado en el MAM leve. La alteración hipóxica de la autorregulación vascular del SNC y la hipertensión por el esfuerzo pueden aumentar la transmisión de presión a los lechos capilares cerebrales, condicionando la aparición de fugas transcapilares y edema vasogénico. El factor de crecimiento endotelial vascular mediado por el HIF, la forma inducible de la sintasa de óxido nítrico, las citocinas reactivas y la formación de radicales libres pueden aumentar la permeabilidad. La activación mecánica y bioquímica del sistema trigémino vascular se ha propuesto como causa de la cefalea de grandes alturas, uno de los síntomas principales del MAM. El edema vasogénico se ha relacionado con el MAM y el EPGA graves, pero las imágenes de resonancia magnética revelan cambios de señal en individuos con y sin MAM clínico.

Muchas de las respuestas a la hipoxia y la exposición a la altitud ocurren tanto en individuos que desarrollan síntomas como en aquellos libres de MAM. Para explicar dicha discrepancia se propuso la hipótesis del «ajuste rígido», en la que se sugiere que el desarrollo de MAM/EPGA es el resultado de la falta de espacio intracraneal para acomodar el volumen creciente del contenido por la tumefacción y el edema cerebral que se desarrollan a dichas alturas. El concepto fundamental es la idoneidad del espacio intracraneal e intrarraquídeo para amortiguar los cambios en el volumen cerebral y del líquido cefalorraquídeo (LCR). La amortiguación se logra desplazando LCR intracraneal a través del agujero mayor hacia el espacio disponible en el canal raquídeo, seguido de un incremento en la absorción de LCR y de una disminución de su producción. Los individuos con menos capacidad de amortiguar el LCR tienen menos distensibilidad y en teoría desarrollarían más síntomas (manifestarían MAM).

Diagnóstico

En los adultos, los síntomas de MAM leve son parecidos a los de cualquier síndrome viral, una «resaca» de alcohol o un simple agotamiento físico. Para diagnosticar el MAM, el adulto debe haber ascendido recientemente a gran altura, haber permanecido a una altitud nueva varias horas y referir cefalea *más,* al menos, uno de los síntomas siguientes: molestias digestivas (anorexia, náuseas, vómitos), debilidad generalizada o fatiga, mareos o vahídos, o dificultades para dormir. Estos síntomas constituyen los criterios de Lake Louise del adulto para el MAM. La cefalea puede ser leve o intensa; son frecuentes la anorexia con náuseas, con o sin vómitos. Los trastornos del sueño ocasionados por la respiración periódica son frecuentes en todos aquellos que visitan zonas de gran altitud, pero se exacerban en el contexto del MAM. La gravedad de todos los síntomas de MAM puede variar entre leve e incapacitante. Los síntomas se desarrollan en las horas inmediatas a la ascensión y por lo general alcanzan su máxima gravedad entre las 24 y las 48 horas posteriores y se resuelven a continuación de forma gradual. La mayoría de los adultos deja de presentar síntomas a los 3-4 días. La naturaleza imprecisa de esta presentación ha dado lugar a numerosos errores diagnósticos y morbilidad en los adultos. En el contexto de una exposición reciente a grandes alturas, estos síntomas justifican un diagnóstico de presunción de MAM y deben condicionar que se interrumpa la ascensión. Los casos leves de MAM carecen de signos físicos diagnósticos. Cualquier signo de disfunción del SNC, como ataxia leve o alteración del estado mental, es un signo inicial de EPGA. Del mismo modo, aunque la disnea de esfuerzo es prácticamente universal a grandes alturas, la disnea de reposo es un indicador precoz de EPGA.

booksmedicos.org

En los lactantes y los niños pequeños que no saben hablar bien (hasta los 3 años), el MAM se diagnostica aplicando criterios no verbales. En este intervalo de edad se manifiesta en forma de aumento de la agitación *(fussiness)*, disminución de las ganas de jugar, disminución del apetito y trastornos del sueño. Todos estos síntomas suelen estar presentes en la práctica totalidad de los niños muy pequeños. Los episodios de agitación se definen como un estado de irritabilidad que no puede explicarse fácilmente por una causa, como cansancio, hambre, erupción de los dientes o el dolor por un traumatismo y pueden consistir en llanto, intranquilidad o tensión muscular. La falta de ganas de jugar puede ser muy notable. Las alteraciones del apetito pueden progresar hasta vómitos francos. Los trastornos del sueño pueden manifestarse por un aumento o una disminución de las ganas de dormir comparado con los patrones normales, y la mayoría muestra menos ganas de dormir y de tumbarse para la siesta.

El diagnóstico de MAM en los niños mayores con habilidades de comunicación incipientes (4-11 años) puede establecerse con precaución aplicando los criterios de Lake Louise para el adulto. El lenguaje utilizado en este cuestionario del adulto puede resultarle demasiado complejo al niño y puede infravalorar los casos de MAM si no llegan a comprenderlo. Este aspecto es especialmente cierto en las preguntas relativas a la cefalea (el síntoma clave del MAM) y a los síntomas digestivos. Se ha propuesto una puntuación de Lake Louise modificada apropiada para la edad que se usa en contextos de investigación (fig. 73-1). La evaluación de la presencia de cefalea puede lograrse preguntando si le «duele la cabeza» o usando escalas de dolor visuales «con caras». Los síntomas digestivos se evalúan preguntando al niño «si tiene hambre», más que tratando de evaluar su apetito.

Muchos de los síntomas manifestados por el MAM en los niños pueden explicarse también por la alteración de sus rutinas habituales como consecuencia del viaje. Un cambio de entorno, de acomodación del sueño, o de las opciones para comer puede explicar parte de la agitación. Para justificar estas variaciones de la normalidad se han modificado los umbrales de puntuación de los criterios diagnósticos del MAM. Los padres pueden aprender fácilmente a reconocer un MAM en los niños que aún no hablan bien usando la puntuación de Lake Louise pediátrica con el fin de que estén atentos a la constelación de alteraciones consistentes en agitación (equivalente de la cefalea) y cambios en el apetito, las ganas de jugar y el sueño en sus hijos pequeños (v. fig. 73-1). También es importante reconocer los síntomas de MAM en uno mismo, ya que un padre enfermo puede, indirectamente, comprometer la seguridad de su hijo.

Otras enfermedades agudas pueden imitar al MAM en los niños pequeños. Hay que recalcar que la alteración del nivel de consciencia, las anomalías neurológicas, la dificultad respiratoria o la cianosis no forman parte de un MAM no complicado. **Cualquiera de estos signos justificaría una asistencia médica inmediata.** En caso de sospecharse una enfermedad bacteriana grave, un problema quirúrgico u otro proceso que mereciese una intervención específica, se recomienda descender a una menor altitud para eliminar la variable de confusión del mal de altura.

Respiración periódica

La respiración periódica en altura es frecuente a cualquier edad durante el sueño, y da lugar a episodios repetidos de desaturación de oxihemoglobina. Los niños prepúberes (9-12 años) tienen desaturaciones de oxígeno nocturnas parecidas a las de sus padres, si bien sus patrones de respiración son algo más estables y con menos periodicidad. La respiración periódica no es un signo de MAM, pero la exacerbación de la hipoxia durante el sueño desempeña un papel crucial en su desarrollo. Los recién nacidos tienen normalmente un patrón respiratorio periódico y esta periodicidad aumenta durante el sueño y al exponerse a grandes alturas. Las saturaciones de oxígeno de los recién nacidos despiertos que nacen en Colorado a 3.100 m de altitud varían entre el 88-91%.

Figura 73-1 Escala de Lake Louise en los niños (CLLS). Los episodios de agitación *(fussiness)* se definen como un estado de irritabilidad que no puede explicarse fácilmente por una causa, como cansancio, hambre, erupción de los dientes o dolor por un traumatismo. Un comportamiento de este tipo puede consistir en llanto, intranquilidad o tensión muscular. Califique la agitación del niño *durante al menos 24 horas* sin actuar de ninguna manera.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Durante el sueño, al aumentar la respiración periódica, la saturación de oxígeno puede disminuir hasta el 81% durante la primera semana de vida. La cantidad y la magnitud de la periodicidad respiratoria disminuyen a medida que el niño va madurando y la saturación durante el sueño aumenta hasta el 86% al cabo de 2 meses. A los 6 meses de vida normalmente ya se ha alcanzado un patrón maduro estable. Los recién nacidos pretérmino pueden mostrar una periodicidad notable con desaturaciones prolongadas como resultado de su inmadurez. Ante una ascensión rápida con un recién nacido pretérmino, lo mejor sería retrasar la escalada hasta alcanzar la madurez, cuando pueda demostrarse una función respiratoria y un impulso respiratorio normales. Los padres de recién nacidos normales pueden angustiarse si aprecian en sus hijos patrones de respiración periódica notorios después de ascender a una altitud moderada. Los médicos pueden tranquilizar a los padres, asegurándoles que normalmente no se trata de un indicador de una apnea verdadera; sin embargo, la respiración periódica durante el sueño puede acompañarse de desaturaciones, sobre todo a grandes alturas.

Tratamiento

El tratamiento del MAM debe consistir en el cumplimiento estricto de la contraindicación de continuar una ascensión para pernoctar a mayor altitud si aparecen síntomas de mal de altura. La interrupción de la ascensión o de la actividad para permitir una mayor aclimatación puede revertir los síntomas; sin embargo, la ascensión agrava los procesos patológicos de base y puede dar lugar a consecuencias desastrosas. La mayor parte de los casos de MAM se resuelven en 1-4 días interrumpiendo la ascensión y aclimatándose. Si existe un médico fiable, los casos leves pueden tratarse sin descender. Además de descansar, el tratamiento sintomático consiste en analgésicos y antieméticos. El MAM que empeora o que no responde al mantenimiento de la altitud, al reposo y a la intervención farmacológica obliga a descender. El descenso (500-1.000 m) es el tratamiento eficaz para todas las formas de mal de altura y debe ajustarse a la respuesta de cada individuo. *La presencia de anomalías neurológicas (ataxia o alteración del estado mental) o de signos de edema pulmonar (disnea de reposo) obliga a descender, ya que estos signos indican una progresión del MAM a un mal de altura grave.*

La administración de oxígeno suplementario alivia los síntomas del MAM, incluidas las pequeñas cantidades (1-2 l/min) administradas durante el sueño. En la montaña, el peso de las bombonas de oxígeno es poco práctico y por lo general no está disponible en las cantidades adecuadas; por tanto, el tratamiento con oxígeno suele reservarse para los casos con manifestaciones más graves del mal de grandes alturas. En los centros turísticos puede haber mayor disponibilidad de oxígeno para usarlo en el hotel o en el recinto, pero el uso en niños suele ser difícil. También es eficaz la terapia hiperbárica que simula el descenso.

El tratamiento de la cefalea y las náuseas puede ser beneficioso en el transcurso de un MAM leve, y en muchos casos es lo único necesario. El ibuprofeno y el paracetamol son de gran ayuda para la cefalea del mal de altura; las pruebas avalan este enfoque conservador también en los niños. Para las náuseas y los vómitos pueden administrarse pastillas de ondansetrón disueltas por vía oral.

La acetazolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que induce la eliminación renal del bicarbonato, provocando una acidosis metabólica que incrementa la ventilación y la oxigenación arterial. Este estímulo respiratorio mejora el sueño cuando la hipoxia secundaria a la respiración periódica puede suprimirse con acetazolamida. La acetazolamida acelera la aclimatación, y si se administra pronto en el transcurso del MAM, resuelve rápidamente los síntomas. La dosis en los niños es de 2,5 mg/kg/dosis 2 veces al día hasta una dosis máxima de 250 mg/dosis (tabla 73-1). Normalmente los síntomas se resuelven con un tratamiento durante 48 horas.

Las reacciones adversas más frecuentes de la acetazolamida en los adultos consisten en parestesias, poliuria y trastornos gustativos, mientras que otras menos habituales son náuseas, mareos, acúfenos, miopía transitoria y, en contadas ocasiones, exantema. La acetazolamida es un compuesto de sulfamida no antibiótico que lleva asociado un riesgo bajo de reactividad cruzada en los individuos que son alérgicos a las sulfamidas, de modo que un antecedente de anafilaxia o de reacciones cutáneas graves a cualquier compuesto de sulfamida contraindica la administración de acetazolamida. También debería evitarse en madres lactantes y en mujeres embarazadas.

La dexametasona es un tratamiento alternativo eficaz para el MAM en los adultos. Aunque puede resolver los síntomas de esta afección, no tiene ningún cometido en la aclimatación y los síntomas pueden volver a aparecer cuando se suspende el tratamiento. Algunas reacciones adversas de la dexametasona preocupantes en la población pediátrica son la pancreatitis, el seudotumor cerebral y la interferencia con el crecimiento normal. Aunque estas reacciones suelen verse con una administración prolongada, la dexametasona debería evitarse en los niños como profilaxis y usarse solamente para el tratamiento en situaciones extremas, donde

Tabla 73-1 Fármacos para el tratamiento del mal agudo de montaña (mal de altura) en los niños (no se han realizado estudios en niños para indicaciones de mal de altura)

FÁRMACO	CLASIFICACIÓN	INDICACIONES	DOSIS Y VÍA	EFECTOS ADVERSOS
Acetazolamida	Inhibidor de la anhidrasa carbónica	Prevención del MAM*	2,5 mg/kg v.o. cada 12 h; máximo 125 mg/dosis	Los efectos colaterales consisten en parestesias y trastornos gustativos
		Tratamiento del MAM	2,5 mg/kg v.o. cada 12 h; máximo 250 mg/dosis	
Dexametasona	Corticoide	Prevención del MAM†		El riesgo de efectos adversos limita su uso como profiláctico
		Tratamiento del EPGA y del MAM‡	0,15 mg/kg v.o./i.m./i.v. cada 6 h; máximo 4 mg/dosis	Hipertensión, hemorragia digestiva, pancreatitis, inhibición del crecimiento
Nifedipino	Antagonista del canal del calcio	Tratamiento del EPGA (niños pequeños)§	0,5 mg/kg v.o. cada 4-8 h; máximo 20 mg/dosis	Hipotensión
		Tratamiento del EPGA (>60 kg)§	30 mg v.o. cada 12 h o 20 mg v.o. cada 8 h	
		Prevención del EPGA de reentrada	Mismas dosis que para el tratamiento del EPGA	
Sildenafilo	Inhibidor de la 5-fosfodiesterasa	EPGA¶	0,5 mg/kg/dosis v.o. cada 4-8 h; máximo 50 mg/dosis cada 8 h	Advertencia de la FDA sobre su uso crónico en niños

*La profilaxis del MAM no se recomienda de rutina en los niños. Está indicada cuando es inevitable una ascensión rápida o con antecedentes de mal de altura en el niño que va a realizar una ascensión parecida. En algunos niños se han logrado efectos satisfactorios con dosis bajas de hasta 1,25 mg/kg cada 12 horas.

†Su uso no está justificado debido al riesgo de efectos adversos. Ascender lentamente o usar acetazolamida.

‡El oxígeno y el descenso son los pilares del tratamiento de elección para el MAM grave. Puede administrarse dexametasona en caso de no tolerarse la acetazolamida. En el EPGA debe combinarse descenso, oxígeno y dexametasona.

§La administración de nifedipino estaría indicada en situaciones de urgencia en las que no hay oxígeno ni se puede descender.

¶En las situaciones de urgencia en las que no hay oxígeno ni se puede descender y el nifedipino no se tolera bien, el sildenafilo puede ser una alternativa.

booksmedicos.org

no se dispone de otras alternativas como el descenso o la oxigenoterapia. La dosis de dexametasona es de 0,15 mg/kg/dosis por vía oral cada 6 horas hasta un máximo de 4 mg por dosis.

Prevención

En los individuos con una propensión conocida a desarrollar MAM y aquellos que no pueden ascender lentamente, puede plantearse la administración de medicación profiláctica. *La acetazolamida sigue siendo el compuesto de elección para la profilaxis del MAM*. Numerosos estudios han demostrado su eficacia en los adultos, y se recomienda una dosis de 125 mg, dos veces al día, empezando las 24 horas previas al ascenso y manteniéndolo durante los dos primeros días a gran altitud. La dosis recomendada de acetazolamida para la profilaxis del MAM en los niños es de 2,5 mg/kg/dosis por vía oral hasta un total de 125 mg dos veces al día. La eficacia del ibuprofeno para prevenir la cefalea en los adultos es casi la misma que la de la acetazolamida. La dexametasona también previene el MAM. Sin embargo, el potencial de efectos adversos en los niños descarta su administración como profilaxis en este grupo de edad. En la bibliografía popular se citan con frecuencia recomendaciones de hiperhidratación, aunque ninguna prueba avala este consejo. La ingestión de cantidades excesivas de agua libre puede provocar la aparición de hiponatremia y posiblemente puede complicar el mal de altura.

EDEMA CEREBRAL DE GRANDES ALTURAS

Epidemiología y factores de riesgo

El ECGA es infrecuente en los niños, pero su evolución es rápidamente mortal si no se detecta. Por lo general suele verse en adultos con estancias prolongadas por encima de los 3.000 m. El ECGA suele asociarse con un MAM o un EPGA simultáneo, aunque también puede aparecer por separado.

Fisiopatología

El ECGA se considera la expresión extrema de la misma fisiopatología que subyace en el MAM. Los estudios de RM en estos pacientes revelan cambios de la sustancia blanca compatibles con edema vasogénico que guarda relación con los síntomas; también se han descrito signos de edema citotóxico.

Diagnóstico

El ECGA se distingue del MAM por la presencia de signos neurológicos; los más frecuentes son la ataxia y la alteración del nivel de consciencia, caracterizada por confusión, disminución progresiva de la capacidad de reacción y finalmente coma. Menos frecuentes son las parálisis focales de pares craneales, las deficiencias motoras y sensitivas y las convulsiones. Las imágenes de TC son compatibles con edema e hipertensión intracraneal. En la RM se muestra una señal potenciada en T2 alta en la sustancia blanca, sobre todo en el borde posterior engrosado del cuerpo calloso, con la técnica potenciada en difusión.

Tratamiento

El descenso sigue siendo el tratamiento más eficaz para el ECGA. La posibilidad de administrar oxígeno suplementario es de suma utilidad en caso de no poder descender o tener que demorarlo. El tratamiento hiperbárico portátil es beneficioso, pero su uso no debería retrasar un descenso factible. La dexametasona debe administrarse a una dosis de 0,15 mg/kg/dosis por vía oral cada 6 horas. Los pocos casos leves de ECGA publicados en niños se han recuperado con dexametasona y descenso.

EDEMA PULMONAR DE GRANDES ALTURAS

Epidemiología y factores de riesgo

El EPGA es un *edema pulmonar no cardiogénico* caracterizado por la extravasación de líquido intravascular hacia el espacio extravascular del pulmón. Aparece por lo general en el contexto de un ascenso reciente, sobre todo por encima de los 2.500 m, pero en algunos casos a alturas tan bajas como 1.740 m. En los niños, el EPGA aparece en dos contextos diferentes. El **EPGA de tipo I** (o simplemente EPGA) ocurre en los niños que residen a altitudes bajas y viajan a grandes alturas. El **EPGA de tipo II** (también denominado EPGA de reentrada o de reascensión) afecta a los niños que residen a grandes altitudes y desarrollan síntomas cuando vuelven a sus casas después de haber descendido a alturas menores. Esta entidad también puede aparecer en niños que desarrollan enfermedades respiratorias agudas que exacerban la hipoxia a grandes alturas. Se han mencionado casos mortales de EPGA en los niños. La mayoría de los casos leves o moderados se resuelven sin dificultades, pero si no se detectan y no se tratan, pueden progresar rápidamente hasta la muerte, sobre todo cuando procesos infecciosos o cardíacos complican la enfermedad.

La incidencia del EPGA es sumamente variable, ya que no sólo depende de la altitud alcanzada, sino también de la velocidad de ascensión y de los antecedentes previos de EPGA. Su incidencia es notablemente menor que la del MAM, y en los niños que residen a bajas alturas parece ser la misma que la de los adultos que residen en los mismos sitios. La incidencia en niños y niñas es prácticamente la misma, mientras que en los adultos se observa un predominio masculino, al parecer secundario a actividades deportivas extenuantes y a tareas militares. La aparición e incluso la fisiopatología del EPGA pueden variar en función de la población y del trasfondo genético. Los descendientes de tibetanos, los que residen en la meseta del Himalaya y los que tienen una mezcla mínima con otras poblaciones, muestran la adaptación más extrema a las grandes alturas y rara vez experimentan EPGA. Otras poblaciones oriundas que residen a grandes alturas, como los andinos, no parecen estar protegidos contra el EPGA, y ciertas poblaciones pueden tener polimorfismos genéticos asociados al edema pulmonar. Varios procesos pueden predisponer al niño a desarrollar EPGA (tabla 73-2). Las infecciones respiratorias virales previas se han relacionado con el EPGA, sobre todo en los niños. Otras entidades cardiorrespiratorias asociadas a hipertensión pulmonar, como comunicaciones interauriculares e interventriculares, estenosis de la vena pulmonar, ausencia congénita de la arteria pulmonar y apnea obstructiva del sueño, también predisponen a este cuadro. El síndrome de Down también es un factor de riesgo para el desarrollo de EPGA, al igual que los defectos cardíacos congénitos reparados previamente y la

Tabla 73-2 Situaciones asociadas a un aumento del riesgo de EPGA

Ambientales
Ascensión por encima de 2.500 m
Ritmo de ascensión rápido (generalmente 1.000 m/día)
Exposición al frío
Cardíacas
Anomalías que causan un aumento del flujo sanguíneo pulmonar o un aumento de la presión arterial pulmonar
Comunicaciones interventriculares e interauriculares, permeabilidad del agujero oval o del conducto arterioso
Retorno venoso pulmonar anómalo o estenosis venosa pulmonar
Arteria pulmonar unilateral ausente o arteria pulmonar aislada de origen ductal
Coartación de aorta
Insuficiencia cardíaca congestiva
Pulmonares
Enfermedad pulmonar crónica
Displasia broncopulmonar
Hipoplasia pulmonar
Necesidad de oxígeno suplementario a nivel del mar
Hipertensión pulmonar
Dificultad respiratoria perinatal
Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
Asfixia o depresión perinatal
Apnea del sueño
Infecciosas
Infección de vías respiratorias altas
Bronquitis/bronquiolitis
Neumonitis
Otitis media
Farmacológicas
Cualquier fármaco que provoque depresión respiratoria o del sistema nervioso central
Alcohol
Simpaticomiméticos
Sistémicas
Síndrome de Down (trisomía 21)
Antecedente de parto prematuro o bajo peso al nacer

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

presencia de pulmones hipoplásicos. Las anomalías cardiopulmonares estructurales no diagnosticadas pueden provocar hipoxia aguda, mal de altura al ascender, o ambas cosas.

Fisiología

La hipoxia alveolar provoca vasoconstricción de las arteriolas pulmonares en la zona inmediatamente proximal al lecho capilar alveolar. La vasoconstricción pulmonar hipóxica es una respuesta fisiológica para optimizar el equilibrio del cociente ventilación/perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$) al redistribuir el flujo sanguíneo pulmonar hacia las áreas de mayor ventilación, optimizando de este modo la oxigenación arterial. En condiciones que conducen a hipoxia alveolar generalizada, una vasoconstricción pulmonar extensa condicionará la aparición de elevaciones significativas de la presión arterial pulmonar; una vasoconstricción pulmonar desequilibrada puede dar lugar a zonas de hiperperfusión localizadas, aumento de las presiones capilares, distensión y fugas en los vasos restantes. Esto explica el edema parcheado y heterogéneo que se observa normalmente en el EPGA. La combinación de hipertensión pulmonar y una vasoconstricción pulmonar heterogénea parece imprescindible en la patogenia del EPGA. Los niños y los adolescentes expuestos de forma aguda a la hipoxia de las grandes alturas mostraban hipertensión pulmonar y los aumentos en la presión de la arteria pulmonar guardaban una relación inversa con la edad. Una vez que se producen las fugas vasculares y va acumulándose líquido en los alvéolos, un defecto en el transporte transepitelial de sodio altera la eliminación de líquido alveolar y contribuye al desarrollo de EPGA.

Diagnóstico

El diagnóstico de EPGA se basa en los signos clínicos y en su evolución en el contexto de una ascensión reciente desde altitudes menores. No existe una única prueba diagnóstica o una constelación de datos analíticos. Los síntomas suelen desarrollarse a lo largo de 24-96 horas, y empiezan a aparecer durante la primera o la segunda noche en altura, cuando la hipoxia puede exacerbarse durante el sueño. Por lo general no se observa una vez transcurridos 5 días desde la ascensión a grandes alturas (a menos que se suba más), ya que se ha producido la remodelación vascular pulmonar y la aclimatación. Los criterios mínimos para diagnosticar el EPGA son: exposición reciente a grandes alturas, disnea de reposo, datos radiológicos de infiltrados alveolares y una resolución casi completa, tanto de los signos clínicos como de los radiológicos, en las 48 horas posteriores al descenso o a la instauración de oxigenoterapia. Los ecógrafos portátiles han demostrado su utilidad para diagnosticar el EPGA al detectar artefactos en «cola de cometa» generados por las microrreflexiones del haz de ultrasonidos en el interior de los tabiques interlobulares engrosados por el edema intersticial y alveolar, o de ambos.

Los síntomas de MAM y de EPGA están bastante solapados y el primero precede al desarrollo del segundo en cerca de la mitad de los pacientes. Con frecuencia, los pacientes muestran en primer lugar malestar general que puede evolucionar hacia signos más específicos de disnea de reposo y posteriormente de dificultad cardiorrespiratoria. Los niños jóvenes pueden mostrar agitación y debilidad general. Los de más edad a menudo se quejan de cefalea y los de cualquier edad experimentan a menudo náuseas y vómitos. La tos es un signo pulmonar frecuente. Un agravamiento del cuadro puede presagiarse por la aparición de disnea de reposo, ortopnea, cianosis, taquicardia y dolor torácico, que puede progresar en cuestión de horas con la producción de esputo de color rosado.

Los datos de la exploración física con frecuencia son menos graves que los previstos por la radiografía del paciente y por las lecturas de hipoxia en la pulsioximetría. Los niños a menudo tienen un aspecto pálido, con o sin cianosis visible. Es frecuente la presencia de febrícula (<38,5 °C) y normalmente la frecuencia respiratoria está aumentada. La auscultación demuestra típicamente la existencia de crepitantes, normalmente más intensos en el pulmón derecho que en el izquierdo en el momento de su presentación. El patrón radiológico del edema pulmonar es sumamente variable, desde parcheado y periférico hasta más homogéneo en los casos graves (fig. 73-2). A menudo, el pulmón derecho muestra más cambios radiográficos de edema que el izquierdo. La cardiomegalia no es frecuente, pero sí lo son los manguitos perivasculares y peribronquiales, así como el aumento de tamaño de la silueta pulmonar y la dilatación de más arterias pulmonares periféricas. Una desaturación notable del oxígeno arterial, cuantificada mediante pulsioximetría, es un hallazgo compatible, y las saturaciones a menudo se sitúan por debajo del 75%. El hemograma completo suele poner de relieve leucocitosis con desviación a la izquierda de la serie granulocítica.

El **diagnóstico diferencial** del EPGA abarca neumonías, bronquitis/bronquiolitis, asma y otros tipos de edema pulmonar cardiogénico y no

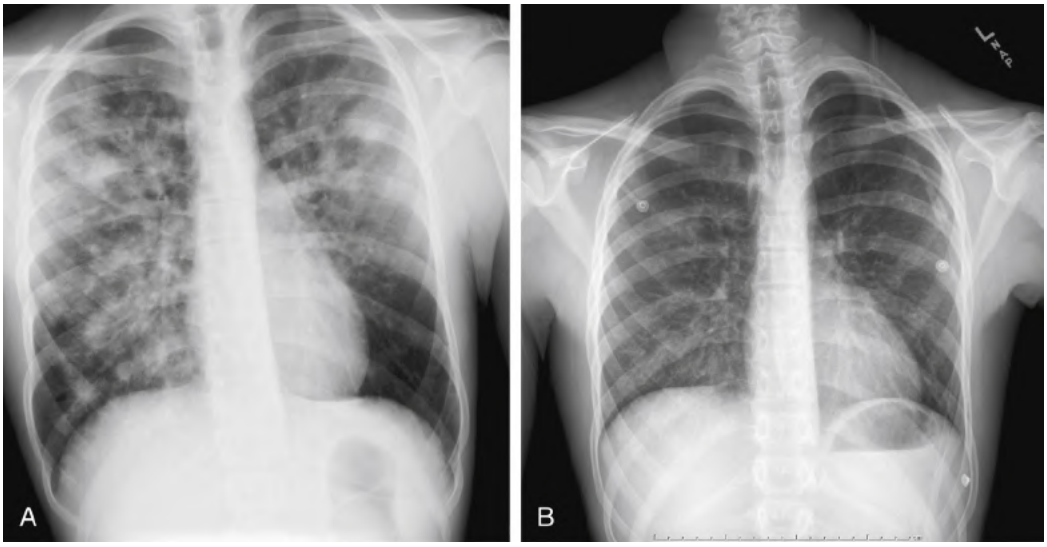

Figura 73-2 MAM y EPGA. Un varón sano de 15 años voló desde Buffalo, Nueva York, hasta Denver, Colorado, e inmediatamente se trasladó en coche con sus compañeros de instituto desde el aeropuerto hasta una estación de esquí a 2.800 metros de altitud en las Montañas Rocosas. Al día siguiente se sintió mareado y se quejaba de cefalea. La cefalea y el mareo se mantuvieron y comenzó con vómitos durante 2 días. El entrenador de snowboard le llevó al servicio de urgencias local al día siguiente porque empezó a presentar disnea, tos, cefalea, vómitos y fatiga. El valor de pulsioximetría marcaba 51%. En la radiografía de tórax se apreciaba edema pulmonar difuso *(A)*. El paciente fue trasladado a Denver (1.600 m) en una ambulancia con oxígeno a 15 l/min a través de una mascarilla sin reinhalación. Las saturaciones mejoraron al descender y a su llegada al servicio de urgencias del Children's Hospital Colorado eran del 94%. Los ruidos respiratorios seguían siendo rudos y el paciente estaba taquicárdico y taquipneico. Se redujo el flujo de oxígeno hasta 1 l/min poco después de su ingreso. Dos días después de su llegada, la exploración pulmonar había mejorado y ya no presentaba crepitantes. Al repetirle la radiografía de tórax había desaparecido el edema *(B)*. El paciente mantuvo saturaciones adecuadas sin oxígeno suplementario y fue dado de alta. *(Cortesía del Departamento de Radiología, Children's Hospital of Colorado.)*

booksmedicos.org

cardiogénico, así como la embolia pulmonar. El EPGA suele diagnosticarse incorrectamente como una neumonía o una enfermedad respiratoria vírica, sobre todo cuando no hay una altitud lo suficientemente alta como para sospechar la patología asociada a la altura. Los primeros síntomas de tos, disnea y ortopnea, seguidos de la producción de esputo, pueden malinterpretarse fácilmente con una neumonía, impresión que se refuerza por la frecuencia de la febrícula acompañante. Las infecciones respiratorias víricas aumentan el riesgo de desarrollar EPGA, lo cual puede confundir aún más el diagnóstico.

Las complicaciones del EPGA en los niños a menudo se relacionan con procesos cardiorrespiratorios de base, a veces no diagnosticados, o con infecciones víricas simultáneas que potencian la gravedad del edema pulmonar y de la hipertensión pulmonar. La exposición aguda a grandes alturas en tales circunstancias puede dar lugar a presentaciones graves que progresan rápidamente hasta una hipoxia extrema o insuficiencia cardíaca y muerte. Los niños con trisomía 21, con o sin anomalías cardíacas estructurales, muestran una mayor predisposición a desarrollar EPGA y una rápida progresión de los síntomas. La dificultad respiratoria neonatal con hipertensión pulmonar se ha relacionado con una vasorreactividad pulmonar hipóxica exagerada en los primeros años de la edad adulta y, por tanto, con una predisposición teórica al EPGA. Otros procesos relacionados con hiperaflujo pulmonar (comunicaciones interauriculares e interventriculares, agujero oval permeable, conducto arterioso permeable), un lecho vascular pulmonar de un área de sección transversal pequeña (arteria pulmonar ausente unilateral, hipoplasia pulmonar), la obstrucción del retorno venoso pulmonar (retorno venoso pulmonar anómalo total, estenosis venosa pulmonar) o la obstrucción de las cavidades cardíacas izquierdas (coartación de aorta) potencian el EPGA. Los procesos inflamatorios, como las infecciones víricas, predisponen a la aparición de EPGA y pueden agravar la hipoxia. En concreto, la infección por el virus sincitial respiratorio puede desencadenar una hipertensión pulmonar grave.

Tratamiento

El descenso y la administración de oxígeno suplementario constituyen el tratamiento de elección para el EPGA en los niños. En los casos factibles, o en ausencia de asistencia médica, un descenso rápido de al menos 500-1.000 m suele lograr una recuperación rápida. Como sucede con todos los males de altura, la magnitud del descenso se adapta a la resolución de los síntomas. La oxigenoterapia y el reposo en cama sin tener que descender puede ser una alternativa terapéutica eficaz en los casos leves en niños en los que se dispone de una vigilancia médica a pie de cama. El EPGA leve en los niños y los adultos jóvenes a 3.750 m de altura se ha tratado únicamente con reposo en cama, aunque la recuperación clínica puede ser más lenta que cuando se administra oxigenoterapia.

La administración suplementaria de oxígeno en altura debe hacerse a un flujo de 2-6 l/min mediante gafas nasales durante 48-72 horas para mantener una saturación de oxígeno igual o superior al 90%. No se consigue reducir más la presión de la arteria pulmonar aumentando la saturación de oxígeno por encima del 90% ni tampoco se acelera la resolución del edema en los adultos. El flujo de oxígeno puede ir retirándose a medida que mejoran los síntomas y la saturación; a flujos por debajo de 2-4 l/min, los niños pueden permanecer lo suficientemente estables y cómodos para continuar el tratamiento en su casa bajo la vigilancia de su familia. Deben darse instrucciones para evitar esfuerzos físicos y la exposición al frío con el fin de reducir la exposición a los factores de riesgo que se sabe que elevan la presión de la arteria pulmonar. La mayoría de los niños experimenta una resolución completa del EPGA leve en 24-72 horas con oxigenoterapia cuando se tratan en altitud al empezar los síntomas.

La farmacoterapia para el EPGA pediátrico rara vez es necesaria, ya que el oxígeno y el descenso son medidas eficaces, pero sí lo es en las situaciones urgentes sin opciones de oxigenoterapia suplementaria ni de descenso. El nifedipino se ha estudiado extensamente para el tratamiento del EPGA en adultos. Al extrapolar las dosis para los niños se recomiendan posologías de 0,5 mg/kg/dosis por vía oral cada 4-8 horas y ajustadas a la respuesta (máximo de 10 mg/dosis). Las cápsulas de nifedipino llenas de líquido (10 mg/0,34 ml) se pueden pinchar para obtener las dosis para niños de menos de 20 kg; las formulaciones de liberación mantenida no pueden romperse para obtener dosis menores fiables. Con la administración de nifedipino debe vigilarse la aparición de hipotensión. Los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 se han estudiado para la prevención del EPGA en adultos. El sildenafil y el tadalafil han demostrado su eficacia en los adultos, pero persiste la preocupación sobre la administración de esta clase de fármacos en los niños pequeños después de que la FDA estadounidense advirtiese contra la administración de sildenafil para la hipertensión pulmonar pediátrica entre el año y los 17 años, debido a un incremento aparente de la mortalidad durante el tratamiento a largo plazo. La eliminación del líquido alveolar está regulada al alza por los agonistas β-adrenérgicos y los agonistas β inhalados pueden prevenir y tratar de forma satisfactoria el EPGA.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

EPGA de reentrada

Los niños que residen a grandes altitudes pueden experimentar un tipo de EPGA denominado de reentrada o de reascensión. Ocurre al volver a ascender hasta la altitud de residencia habitual después de una estancia temporal a menor altura. Aunque las estancias de menos de 24 horas a bajas altitudes pueden ser suficientes como para desencadenar este cuadro, la mayoría de casos ocurre después de pasar varios días a dichas altitudes. Los niños de 4-18 años tienen más probabilidades de desarrollar EPGA de reentrada que los adultos.

El EPGA de reentrada muestra una probabilidad notable de recurrencia y podría justificar una profilaxis farmacológica para evitar la carga acumulada de morbilidad. La acetazolamida se ha utilizado empíricamente basándose en su capacidad para amortiguar la vasoconstricción pulmonar hipóxica en los adultos y por el riesgo de hipotensión y de taquicardia refleja con la administración de nifedipino. El salmeterol, un agonista betaadrenérgico, ha demostrado su eficacia para la profilaxis en los adultos. El nifedipino puede ser una alternativa profiláctica razonable en niños mayores y adolescentes con antecedentes de episodios múltiples de EPGA.

Hipertensión pulmonar sintomática a grandes alturas

Los lactantes y los niños pequeños que residen a gran altura también pueden experimentar hipertensión pulmonar sintomática a grandes alturas, conocida también como **mal de montaña infantil subagudo.** Todos los lactantes, con independencia de la altitud de la gestación y del alumbramiento, muestran un engrosamiento y una transformación muscular de las arterias pulmonares interlobulares e intralobulares y un aumento de la presión de la arteria pulmonar que inicialmente es casi similar a la sistémica. La regresión muscular y la disminución de la presión de la arteria pulmonar ocurren con rapidez a nivel del mar, pero los lactantes que residen permanentemente a grandes alturas muestran una regresión más lenta de estas características a lo largo de la lactancia e incluso de la infancia. Ciertos lactantes desarrollan síntomas con hipoxemia exagerada y signos de hipertensión pulmonar subaguda; estos signos guardan relación con los hallazgos anatomopatológicos de hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho, aumento de la capa muscular del lecho arterial pulmonar y, a la larga, insuficiencia cardíaca congestiva de cavidades derechas. El tratamiento puede consistir en reubicar al niño a menor altitud.

Viajes con lactantes pequeños

Los recién nacidos conservan parte de las características circulatorias de su reciente vida fetal, lo cual les coloca en una situación de riesgo singular cuando se exponen a grandes altitudes. La circulación fetal tiene una resistencia pulmonar alta, un flujo sanguíneo pulmonar bajo y cortocircuitos intracardíacos y extracardíacos que optimizan la oxigenación a través de la placenta, en lugar de hacerlo a través de los pulmones fetales. Después del nacimiento comienza una transición en la que se cierran los cortocircuitos fetales y se establece la circulación pulmonar y el transporte de oxígeno normales. **La exposición a una hipoxia notable puede dar lugar a la inversión de los patrones de cortocircuitos fetales, a pesar de la ausencia de la placenta.** Los lactantes normales a nivel del mar completan estos cambios en 4-6 semanas, mientras que los lactantes nacidos a altitudes moderadas o altas tardan en hacerlo 3 meses o más. Los viajes a grandes altitudes con lactantes pequeños suelen ser normalmente seguros a partir de las 4-6 semanas de vida,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cuando ya se han producido los cambios circulatorios, cuando ya se ha establecido la lactancia materna y cuando se han podido detectar anomalías congénitas.

Los viajes en avión con lactantes pequeños suscitan dudas sobre los efectos de la exposición a hipoxia hipobárica, ya que la presurización en las cabinas de los aviones puede variar hasta una altitud equivalente a 2.600 m. Los vuelos transoceánicos por lo general no duran lo suficiente como para desencadenar un MAM o un EPGA; los lactantes pueden experimentar desaturaciones transitorias durante las tomas en el vuelo y es probable que experimenten molestias por la sequedad del aire y el estrés generado por el ruido y la vibración. Los lactantes pretérmino sin patología pulmonar crónica que han alcanzado los 3 meses de edad gestacional corregida no parecen experimentar más hipoxia durante los viajes en avión que los lactantes a término; en aquéllos con una patología pulmonar más significativa merece la pena someterles a una prueba de hipoxia y suministrarles oxígeno suplementario durante el vuelo.

Rasgo drepanocítico/drepanocitosis

Los niños con drepanocitosis o con rasgo drepanocítico deberían evitar viajar a grandes alturas, ya que la hipoxia puede desencadenar crisis drepanocíticas y dolorosas, incluyendo crisis esplénicas. Hasta el 20% de los pacientes pediátricos con drepanocitosis y talasemia drepanocítica puede experimentar una crisis vasooclusiva a una altitud moderada o en un avión presurizado. Se aconseja administrar oxígeno a los afectados por drepanocitosis que vayan a viajar en avión. Aunque la mayoría de los niños con rasgo drepanocítico permanecen asintomáticos, pueden experimentar isquemia o infartos esplénicos, con un dolor intenso en el cuadrante superior izquierdo. El infarto esplénico puede ser más frecuente en personas no negras (a menudo de origen mediterráneo) con rasgo drepanocítico.

PREVENCIÓN

Un planteamiento integral de los viajes a grandes alturas con niños debe centrarse en tres fases: planificación de la ascensión y valoración del riesgo, reconocimiento y tratamiento de las enfermedades asociadas a la altitud, y seguimiento de cualquier enfermedad en relación al futuro viaje o las pruebas diagnósticas necesarias.

Durante la planificación del viaje a grandes alturas con niños debería considerarse el ritmo de ascensión, el diseño de un plan de emergencia sobre comunicaciones y evacuación, y la disponibilidad de asistencia médica en el destino situado a dicha altitud. La mejor forma de prevenir todos los males de altura consiste en una ascensión lenta y con aclimatación. En condiciones ideales, la primera noche debería pasarse a una altitud no superior a 2.800 m y deberían pasarse a continuación 2-3 noches a una altitud de 2.500-3.000 m, con un incremento posterior (hasta una nueva altitud de pernoctación) de no más de 500 m cada noche. Por cada 1.000 m ascendidos debe pasarse una noche extra de aclimatación (a la misma altitud donde se pernocta). La ascensión rápida por aire puede evitarse tomando rutas alternativas u otros medios de transporte. Las situaciones de descenso difíciles (en las que sería necesario ascender un poco más antes de poder descender) deberían evitarse con niños. La disponibilidad de asistencia médica y de medios de evacuación desde zonas de gran altura determinará el grado de preparación necesario del personal. Una cobertura de comunicación buena, tanto por teléfono móvil como vía satélite, puede dar una falsa sensación de seguridad en regiones remotas en las que la orografía y el clima pueden limitar la llegada de la ayuda definitiva.

Para valorar el riesgo médico debe tenerse en cuenta la edad, los males de altura previos y las circunstancias predisponentes posibles para desarrollarlo. Es posible que los lactantes muy pequeños (menos de 4-6 semanas) no hayan completado la transición circulatoria posnatal y sean más vulnerables a desarrollar desaturaciones asociadas a la altitud con la respiración periódica, los cortocircuitos de derecha a izquierda a través de un agujero oval permeable y la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Los lactantes que necesitaron oxigenoterapia suplementaria durante el período neonatal, sobre todo por hipertensión pulmonar, pueden correr riesgo de desarrollar hipoxia durante exposiciones prolongadas a grandes alturas. La anamnesis y la exploración física son de gran ayuda para identificar los factores predisponentes al EPGA, como las infecciones víricas recientes, las malformaciones cardíacas o la apnea obstructiva del sueño. Los niños de bajo riesgo no necesitan medicación profiláctica y deben ascender de forma gradual para prevenir la enfermedad.

La detección precoz del mal de altura exige conocer el contexto en el cual puede aparecer la enfermedad y estar familiarizados con sus signos y síntomas. Los padres suelen reconocer con facilidad la desviación de la normalidad del comportamiento de sus hijos. Los médicos deberían recalcar a los padres que la dificultad respiratoria, la cianosis, la tos productiva con esputo rosado, la alteración del nivel de consciencia o las anomalías neurológicas *no* forman parte de un MAM no complicado, sino más bien son signos graves de un posible EPGA o de un ECGA que merecerían una atención médica inmediata.

El descenso constituye el pilar del tratamiento para todas las variantes del mal de altura en los niños. Cuando no es factible o cuando la afección es leve, puede optarse por otras medidas terapéuticas. El mal de altura grave o la muerte pueden evitarse en los niños cumpliendo estrictamente tres principios fundamentales:

1. Reconocimiento de los primeros signos del mal de altura y capacidad de los adultos para detectarlos.
2. No seguir ascendiendo, y sobre todo no pernoctar a una altitud superior, al experimentar signos o síntomas menores del mal de altura.
3. Descender inmediatamente si los signos o los síntomas empeoran mientras se descansa y se instaura el tratamiento a la altitud en la que empezaron a manifestarse los síntomas.

Un MAM no complicado en el que se resuelven los síntomas al descender o al instaurar tratamiento no obliga a profundizar en el estudio diagnóstico, pero puede obligar a considerar una ascensión más lenta, a diseñar planes de tratamiento específicos o incluso a considerar una profilaxis para futuros viajes. Los signos de EPGA o de hipoxia grave en un niño desproporcionados para la altitud que se ha alcanzado deben obligar a profundizar el estudio diagnóstico con celeridad, incluyendo la posibilidad de un ecocardiograma. Es posible que las afecciones cardíacas de base no sean evidentes durante la exploración física a bajas alturas; puede que sea necesario realizar una ecocardiografía cardíaca o un cateterismo cardíaco en condiciones de hipoxia controlada o de esfuerzo hipóxico. A los familiares de niños propensos a desarrollar EPGA se les debe aconsejar que eviten viajar durante una infección vírica o poco después de que la hayan padecido.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **74**

Ahogamiento y lesiones por inmersión

Derya Caglar y Linda Quan

El ahogamiento es una de las causas principales de morbimortalidad infantil en todo el mundo. La prevención es el paso más importante para disminuir el impacto de las lesiones por ahogamiento, seguida de la instauración precoz de la reanimación cardiopulmonar (RCP) en el lugar de los hechos.

ETIOLOGÍA

Los niños están en riesgo de ahogarse cuando se exponen a un elemento acuático en su entorno. La definición del Congreso Mundial sobre Ahogamiento es la siguiente: «el ahogamiento es el proceso de experimentar deterioro respiratorio por sumersión o inmersión en un líquido». El término *ahogamiento* no implica cuál es el resultado final, si la muerte o la supervivencia; este resultado debe subdividirse en ahogamiento mortal o no mortal. La aplicación de dicha terminología debería mejorar la consistencia de las notificaciones y de la investigación; la utilización de terminología confusa como «casi», «húmedo», «seco», «secundario»,

booksmedicos.org

Bibliografía

Abman SH, Kinsella JP, Rosenzweig EB, et al: Implications of the U.S. Food and Drug Administration warning against the use of sildenafil for the treatment of pediatric pulmonary hypertension, *Am J Respir Crit Care Med* 187(6):572-575, 2013.

Allemann Y, Stuber T, de Marchi SF, et al: Pulmonary artery pressure and cardiac function in children and adolescents after rapid ascent to 3,450 m, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302(12):H2646-H2653, 2012.

Alvaro R, Alvarez J, Kwiatkowski K, et al: Small preterm infants (<1500 g) have only a sustained decrease in ventilation in response to hypoxia, *Pediatr Res* 32:403-406, 1992.

Asano K, Mazzeo RS, McCullough RE, et al: Relation of sympathetic activation in man at 4300 meters altitude, *Aviat Space Environ Med* 68:104-110, 1997.

Bailey DM, Bartsch P, Knauth M, et al: Emerging concepts in acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema: from the molecular to the morphological, *Cell Mol Life Sci* 66(22):3583-3594, 2009.

Bärtsch P, Maggiorini M, Ritter M, et al: Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine, *N Engl J Med* 325(18):1284-1289, 1991.

Bärtsch P, Mairbaurl H, Swenson ER, et al: High altitude pulmonary oedema, *Swiss Med Wkly* 133(27–28):377-384, 2003.

Bärtsch P, Swenson ER: Acute high-altitude illness, *N Engl J Med* 368:2294-2302, 2013.

Berger MM, Hesse C, Dehnert C, et al: Hypoxia impairs systemic endothelial function in individuals prone to high-altitude pulmonary edema, *Am J Respir Crit Care Med* 172(6):763-767, 2005.

Bloch J, Duplain H, Rimoldi SF, et al: Prevalence and time course of acute mountain sickness in older children and adolescents after rapid ascent to 3450 meters, *Pediatrics* 123(1):1-5, 2009.

Bossley CJ, Cramer D, Mason B, et al: Fitness to fly testing in term and ex-preterm babies without bronchopulmonary dysplasia, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 97(3):F199-F203, 2012.

Carpenter TC, Stenmark KR: Predisposition of infants with chronic lung disease to respiratory syncytial virus-induced respiratory failure: a vascular hypothesis, *Pediatr Infect Dis J* 23(Suppl 1):S33-S40, 2004.

Claster S, Godwin MJ, Embury SH: Risk of altitude exposure in sickle cell disease, *West J Med* 135:364-367, 1981.

Das BB, Wolfe RR, Chan KC, et al: High-altitude pulmonary edema in children with underlying cardiopulmonary disorders and pulmonary hypertension living at altitude, *Arch Pediatr Adolesc Med* 158(12):1170-1176, 2004.

Dehnert C, Berger MM, Mairbaurl H, et al: High altitude pulmonary edema: a pressure-induced leak, *Respir Physiol Neurobiol* 158(2–3):266-273, 2007.

Durmowicz AG: Pulmonary edema in 6 children with Down syndrome during travel to moderate altitudes, *Pediatrics* 108(2):443-447, 2001.

Eldridge MW, Podolsky A, Richardson RS, et al: Pulmonary hemodynamic response to exercise in subjects with prior high-altitude pulmonary edema, *J Appl Physiol* 81(2):911-921, 1996.

Evans AM, Dipp M: Hypoxic pulmonary vasoconstriction: cyclic adenosine diphosphate-ribose, smooth muscle Ca(2 +) stores and the endothelium, *Respir Physiol Neurobiol* 132(1):3-15, 2002.

Fagenholz PJ, Gutman JA, Murray AF, et al: Treatment of high altitude pulmonary edema at 4240 m in Nepal, *High Alt Med Biol* 8(2):139-146, 2007.

Fagenholz PJ, Gutman JA, Murray AF, et al: Chest ultrasonography for the diagnosis and monitoring of high-altitude pulmonary edema, *Chest* 131(4):1013-1018, 2007.

Gertsch JH, Lipman GS, Holck PS, et al: Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of acetazolamide versus ibuprofen for prophylaxis against high altitude headache: the Headache Evaluation at Altitude Trial (HEAT), *Wilderness Environ Med* 21(3):236-243, 2010.

Grunig E, Mereles D, Hildebrandt W, et al: Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema, *J Am Coll Cardiol* 35(4):980-987, 2000.

Hackett PH, Rennie ID, Levine HD: The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness, *Lancet* 2:1149-1154, 1976.

Hackett PH, Roach RC: High altitude cerebral edema, *High Alt Med Biol* 5(2):136-146, 2004.

Hackett PH, Yarnell PR, Hill R, et al: High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging: clinical correlation and pathophysiology, *JAMA* 280(22):1920-1925, 1998.

Hackett PH: High altitude cerebral edema and acute mountain sickness. A pathophysiology update, *Adv Exp Med Biol* 474:23-45, 1999.

Imray C: Acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness, *BMJ* 345:e7077, 2012.

Jackson SJ, Varley J, Sellers C, et al: Incidence and predictors of acute mountain sickness among trekkers on Mount Kilimanjaro, *High Alt Med Biol* 11(3):217-222, 2010.

Kallenberg K, Bailey DM, Christ S, et al: Magnetic resonance imaging evidence of cytotoxic cerebral edema in acute mountain sickness, *J Cereb Blood Flow Metab* 27(5):1064-1071, 2007.

Kelly TE, Hackett PH: Acetazolamide and sulfonamide allergy: a not so simple story, *High Alt Med Biol* 11(4):319-323, 2010.

Kohler M, Kriemler S, Wilhelm EM, et al: Children at high altitude have less nocturnal periodic breathing than adults, *Eur Respir J* 32(1):189-197, 2008.

Lane PA, Githens JH: Splenic syndrome at mountain altitudes in sickle cell trait: Its occurrence in nonblack persons, *JAMA* 253:2252-2254, 1985.

Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, et al: Wilderness Medical Society consensus guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness, *Wilderness Environ Med* 21(2):146-155, 2010.

Luks AM, Swenson ER: Medication and dosage considerations in the prophylaxis and treatment of high-altitude illness, *Chest* 133(3):744-755, 2008.

MacInnis MJ, Koehle MS, Rupert JL: Evidence for a genetic basis for altitude illness: 2010 update, *High Alt Med Biol* 11(4):349-368, 2010.

Macinnis MJ, Wang P, Koehle MS, et al: The genetics of altitude tolerance: the evidence for inherited susceptibility to acute mountain sickness, *J Occup Environ Med* 53(2):159-168, 2011.

Maggiorini M, Brunner-La Rocca HP, Peth S, et al: Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema: a randomized trial, *Ann Intern Med* 145(7):497-506, 2006.

Mahoney BS, Githens JH: Sickling crisis and altitude: Occurrence in the Colorado patient population, *Clin Pediatr (Phila)* 18:431-438, 1979.

Marticorena E, Hultgren HN: Evaluation of therapeutic methods in high altitude pulmonary edema, *Am J Cardiol* 43:307-312, 1979.

Moore LG: Altitude-aggravated illness: examples from pregnancy and prenatal life, *Ann Emerg Med* 16(9):965-973, 1987.

Nerin MA, Palop J, Montano JA, et al: Acute mountain sickness: influence of fluid intake, *Wilderness Environ Med* 17(4):215-220, 2006.

Niermeyer S, Shaffer EM, Thilo E, et al: Arterial oxygenation and pulmonary arterial pressure in healthy neonates and infants at high altitude, *J Pediatr* 123(5):767-772, 1993.

Niermeyer S: Cardiopulmonary transition in the high altitude infant, *High Alt Med Biol* 4(2):225-239, 2003.

Niermeyer S: Going to high altitude with a newborn infant, *High Alt Med Biol* 8(2):117-123, 2007.

Otto C, Hamilton DR, Levine BD, et al: Into thin air: extreme ultrasound on Mt Everest, *Wilderness Environ Med* 20(3):283-289, 2009.

Pollard AJ, Niermeyer S, Barry P, et al: Children at high altitude: an international consensus statement by an ad hoc committee of the International Society for Mountain Medicine, March 12, 2001, *High Alt Med Biol* 2(3):389-403, 2001.

Qi Y, Niu W, Zhu T, et al: Synergistic effect of the genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system on high-altitude pulmonary edema: a study from Qinghai-Tibet altitude, *Eur J Epidemiol* 23(2):143-152, 2008.

Rexhaj E, Garcin S, Rimoldi SF, et al: Reproducibility of acute mountain sickness in children and adults: a prospective study, *Pediatrics* 127(6):e1445-e1448, 2011.

Roach RC, Bärtsch P, Oelz O, et al: The Lake Louise acute mountain sickness scoring system. In Sutton JR, Houston CS, Coates G, editors: *Hypoxia and Molecular Medicine*, Burlington, VT, 1993, Queen City Press, pp 272-274.

Roach RC, Icenogle M, Hinghofer-Szalkay H, et al: Exercise exacerbates acute mountain sickness at simulated high altitude, *J Appl Physiol* 88(2):581-585, 2000.

Sanchez del Rio M, Moskowitz MA: High altitude headache. Lessons from headaches at sea level, *Adv Exp Med Biol* 474:145-153, 1999.

Schneider M, Bernasch D, Weymann J, et al: Acute mountain sickness: influence of susceptibility, preexposure, and ascent rate, *Med Sci Sports Exerc* 34(12):1886-1891, 2002.

Schoonman GG, Sandor PS, Nirkko AC, et al: Hypoxia-induced acute mountain sickness is associated with intracellular cerebral edema: a 3 T magnetic resonance imaging study, *J Cereb Blood Flow Metab* 28(1):198-206, 2008.

Scoggin CH, Hyers TM, Reeves JT, et al: High-altitude pulmonary edema in the children and young adults of Leadville, Colorado, *N Engl J Med* 297:1269-1272, 1977.

Southard A, Niermeyer S, Yaron M: Language used in Lake Louise Scoring System underestimates symptoms of acute mountain sickness in 4- to 11-year-old children, *High Alt Med Biol* 8(2):124-130, 2007.

Steinacker JM, Tobias P, Menold E, et al: Lung diffusing capacity and exercise in subjects with previous high altitude pulmonary oedema, *Eur Respir J* 11(3):643-650, 1998.

Sui GJ, Liu YH, Cheng XS, et al: Subacute infantile mountain sickness, *J Pathol* 155:161-170, 1988.

Swenson ER: Carbonic anhydrase inhibitors and hypoxic pulmonary vasoconstriction, *Respir Physiol Neurobiol* 151(2–3):209-216, 2006.

Theis MK, Honigman B, Yip R, et al: Acute mountain sickness in children at 2835 meters, *Am J Dis Child* 147(2):143-145, 1993.

Tuggy ML, Sarjeant P, Litch JA, et al: Acclimatization of genetically related adults and children, *Wilderness Environ Med* 11(4):292-295, 2000.

Yaron M, Niermeyer S, Lindgren KN, et al: Physiologic response to moderate altitude exposure among infants and young children, *High Alt Med Biol* 4(1):53-59, 2003.

Yaron M, Niermeyer S: Travel to high altitude with young children: an approach for clinicians, *High Alt Med Biol* 9(4):265-269, 2008.

Yaron M, Waldman N, Niermeyer S, et al: The diagnosis of acute mountain sickness in preverbal children, *Arch Pediatr Adolesc Med* 152(7):683-687, 1998.

Yu-Jing S, Ming-Wu F, Wen-Quan N, et al: Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms associated with susceptibility to high altitude pulmonary edema in Chinese railway construction workers at Qinghai-Tibet over 4 500 meters above sea Level, *Chin Med Sci J* 25(4):215-222, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

«silente», «pasivo» y «activo» debería abandonarse. La lesión posterior a un incidente de ahogamiento es la hipoxia.

EPIDEMIOLOGÍA

En el período 2005-2009, una media de 3.880 personas al año fueron víctimas de un ahogamiento mortal, y se cifró en 5.789 el número de personas tratadas en los servicios de urgencia de hospitales estadounidenses por casos de ahogamientos no mortales. Si se compara con otros tipos de lesiones, el ahogamiento tiene una de las tasas de mortalidad más altas. Las tasas de mortalidad más altas por ahogamientos se observaban en niños de 1 a 4 años y de 15 a 19 años (2,55 y 1,29/100.000, respectivamente). En los niños, el ahogamiento ocupa el segundo lugar, por detrás de las lesiones por vehículos a motor, como etiología de la mortalidad por lesiones accidentales en EE.UU. Las tasas de hospitalización pediátrica asociadas a los ahogamientos oscilaron entre 4,7 y 2,4 por 100.000 entre 1993 y 2008, mientras que en el mismo período la tasa de hospitalización por ahogamientos mortales disminuyó de 0,5 a 0,3 fallecimientos por 100.000. La morbilidad en los casos no mortales de ahogamiento está menos estudiada.

El riesgo de ahogamiento y las circunstancias que conducen a él varían según la edad (fig. 74-1). El riesgo de ahogamiento se relaciona también con otros factores del huésped, como el sexo masculino, el consumo de alcohol, un antecedente de convulsiones y lecciones de natación. Estos factores están relacionados en el contexto de la geografía, el clima, el nivel socioeconómico y la cultura.

Niños menores de 1 año

La mayoría (71%) de los fallecimientos por ahogamiento en niños menores de 1 año se produce en las bañeras, cuando se deja al lactante a solas o bajo la «supervisión» de un hermano mayor. Los asientos o aros de la bañera para los lactantes pueden aumentar el riesgo, al transmitirles a los cuidadores una falsa sensación de seguridad de que el niño está a salvo de problemas en dichos dispositivos. El siguiente factor de riesgo para este grupo de edad son los barreños grandes (15-20 litros), implicados en el 16% de las muertes de lactantes ahogados. Estos barreños tienen unos 30 cm de alto y están diseñados para no volcar cuando están a medio llenar. Un niño de unos 9 meses suele estar descompensado por el peso de la cabeza, de manera que puede caer de cabeza en el barreño a medio llenar, quedar atrapado y ahogarse en cuestión de minutos.

Niños de 1 a 4 años

Las tasas de ahogamiento más altas se mantienen de forma constante en los niños de 1 a 4 años, probablemente por su naturaleza curiosa pero inconsciente, junto con la rápida progresión de sus aptitudes físicas. Las tasas estadounidenses son más altas en las regiones del sur, en algunas áreas llegan a 7,62/100.000, la cual se acerca a las tasas observadas en los países en vías de desarrollo. Un factor frecuente en muchas de estas muertes es un lapso en la vigilancia por parte de un adulto, a menudo 5 minutos. La mayoría de los ahogamientos en EE.UU. se produce en piscinas residenciales. Por lo general, el niño está en su propia casa y su cuidador no espera que el niño se encuentre cerca de la piscina.

En las áreas rurales, los niños de este grupo de edad suelen ahogarse en canales de regadío o cerca de estanques y ríos. Las circunstancias son similares a las ya señaladas, en una masa de agua que está próxima a la casa. El ahogamiento es una de las causas principales de muerte infantil asociadas a lesiones en las granjas.

Niños en edad escolar

Los niños en edad escolar tienen mayor riesgo de ahogarse en masas de agua naturales como lagos, estanques, ríos y canales. Aunque los ahogamientos en las piscinas son responsables de la mayoría de los casos no mortales, las aguas abiertas son responsables de la mayor tasa de mortalidad en este grupo de edad y durante la adolescencia. A diferencia de los niños en edad preescolar, la natación o las actividades náuticas son factores importantes en las lesiones por ahogamiento en niños en edad escolar.

Adolescentes

El segundo pico en las tasas de mortalidad por ahogamiento se produce en adolescentes mayores, de 15 a 19 años. Casi el 70% se ahoga en aguas

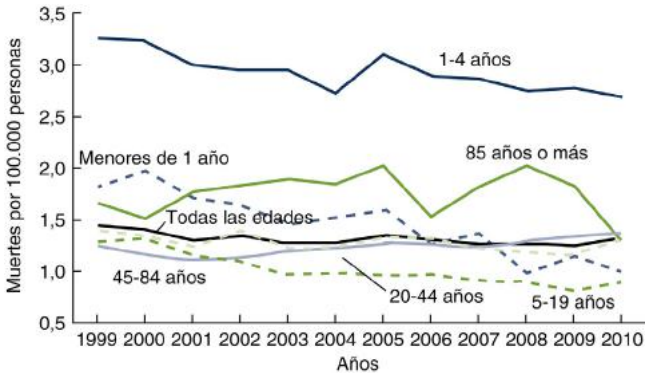

Figura 74-1 Tasas de mortalidad por ahogamientos accidentales por grupos de edad: Estados Unidos, 1999-2010. Durante el período 1999-2010 se produjeron un total de 46.419 fallecimientos por ahogamientos accidentales, con una media de 3.868 fallecimientos cada año. Fuente: CDC/NCHS, National Vital Statistics System, Mortality. *(De Xu JQ: Unintentional drowning deaths in the United States, 1999-2010. NCHS Data Brief 149. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2014.)*

naturales. En este grupo de edad en particular, hay disparidades sorprendentes en las tasas de ahogamiento en función del sexo y la etnia. El 80% de los casos de ahogamiento mortales se produce en los varones. Las tasas de ahogamiento en los varones adolescentes son casi 10 veces mayores que en las mujeres de su misma edad. Esta diferencia por sexos probablemente esté relacionada con la conducta de los varones, que toman más riesgos y que consumen más alcohol. También se ha mencionado que los varones tienen una menor percepción de los riesgos asociados al ahogamiento, además de confiar en exceso en sus capacidades natatorias, que las mujeres. En el año 2009, al igual que en años previos, las tasas de ahogamiento en varones de raza negra de 15 a 19 años casi duplicaban a las de los varones de raza blanca de la misma edad. Las diferencias raciales se explican en parte por el nivel socioeconómico, si bien también influyen otros factores culturales. Los niños de raza negra tienen más probabilidades de ahogarse en piscinas públicas, como las de los moteles, mientras que la probabilidad de los de raza blanca es mayor en piscinas residenciales. Los niños de origen hispano o nacidos en el extranjero tienen tasas de ahogamiento notablemente mayores que sus homólogos de raza blanca. Las diferencias en la exposición, en las clases de natación, la actitud cultural y los temores sobre la natación, así como en la experiencia acuática, pueden contribuir al riesgo de ahogamiento.

Condiciones subyacentes

Diversos cuadros médicos subyacentes se asocian al ahogamiento a cualquier edad. En varios estudios se ha confirmado un aumento del riesgo, hasta 19 veces mayor, en individuos que padecen epilepsia. El riesgo de ahogamiento en niños con convulsiones es máximo en las bañeras y en las piscinas. Las etiologías cardíacas, como arritmias, miocarditis y síndromes de QT largo, se han detectado en algunos niños que fallecen súbitamente en el agua (v. cap. 435.5), sobre todo en aquéllos con antecedentes familiares de síncope, parada cardíaca, ahogamientos previos o prolongación del QT. Algunos niños con síndrome de QT largo son diagnosticados erróneamente como epilépticos.

El ahogamiento también puede ser intencionado. La historia del incidente, que cambia o que es incompatible con el estado de desarrollo del niño, es la clave para reconocer un ahogamiento intencionado. La exploración física y otras lesiones físicas rara vez proporcionan pistas. Los malos tratos infantiles suelen reconocerse más en los ahogamientos que se producen en las bañeras. Los suicidios suelen producirse en nadadores que practican a solas en aguas abiertas.

Alcoholismo

El consumo de alcohol y de drogas aumenta notablemente el riesgo de ahogamiento. Entre el 30% y el 40% de los adolescentes y los adultos que fallecen tienen valores de alcohol positivos en sangre. El alcohol puede deteriorar el juicio, conduciendo a la adopción de comportamientos de riesgo, disminuye el sentido del equilibrio y la coordinación y amortigua

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la capacidad de respuesta cuando alguien se encuentra en problemas. Además, un adulto intoxicado puede vigilar peor a los niños que están cerca del agua.

Deporte y ocio

La mayoría de los casos de ahogamiento mortal se producen en el transcurso de actividades de ocio. El ahogamiento es la causa más importante de muerte asociada al deporte sin origen cardíaco. Los estudios confirman que el consumo de alcohol es frecuente durante el ocio en el agua, al igual que la falta de uso de dispositivos de flotación personales (DFP) durante actividades náuticas. En 2012, el Servicio de Guardacostas de EE.UU. mencionó que casi el 90% de las personas que se ahogaron en accidentes náuticos en este país no llevaban puesto un DFP.

Impacto global del ahogamiento

La lesión por ahogamiento es un problema infantil importante en todo el mundo, y la inmensa mayoría (96%) de los fallecimientos se producen en países de rentas bajas o intermedias en Asia. Dado el tamaño relativamente grande de la población pediátrica en muchos de estos países, el ahogamiento es una de las causas más importantes de muerte a nivel global. En un estudio reciente de UNICEF se calculaba que, en esta región, fallecieron aproximadamente unos 77.000 niños ahogados entre 2004 y 2008. Esta cifra infravalora ampliamente la tasa de ahogamiento global, ya que muchos casos de ahogamiento en estas regiones no se declaran, y un 64-100% de los fallecimientos inmediatos no se detectan. Además, estos datos excluyen cualquier caso de ahogamiento secundario a lesiones o agresiones intencionadas, accidentes en embarcaciones de recreo o de transporte náutico y ahogamientos relacionados con fuerzas de la naturaleza o tormentas cataclísmicas, que por lo general provocan un gran número de fallecidos en cada incidente; así pues, las cifras reales de ahogamientos mortales probablemente sean mucho mayores.

Algunos patrones del ahogamiento pediátrico son similares en todos los países. Con mucho, las tasas más altas se ven en varones y en niños de 1 a 4 años.

Mientras que las bañeras y los lugares de ocio (es decir, piscinas, balnearios) son localizaciones importantes para el ahogamiento en EE.UU., prácticamente son lugares que pasan desapercibidos en los países en vías de desarrollo. En lugar de ello, los incidentes suelen producirse cerca o alrededor del domicilio, en masas de agua utilizadas para actividades de la vida diaria. Entre ellas están los sistemas recolectores de agua, los estanques, las canalizaciones de agua, los riachuelos y los abrevaderos. En las regiones tropicales las tasas de mortalidad aumentan durante la estación monzónica, cuando se llenan rápidamente los estanques y los abrevaderos con agua de lluvia, y alcanzan su máximo durante el día, cuando los cuidadores están ocupados con sus tareas habituales.

Los ahogamientos por desastres naturales, como tormentas e inundaciones, son importantes en cualquier parte del mundo. Las cifras más altas de fallecimientos asociados a inundaciones se producen en los países en vías de desarrollo y la mayoría se debe a ahogamientos durante las marejadas ciclónicas. En EE.UU. y gran parte de Europa, los adelantos en la vigilancia meteorológica y en los sistemas de alarma han reducido dichas cifras. Los análisis de las inundaciones más recientes y de mayor escala en EE.UU., como los huracanes Katrina y Sandy, demostraron que los ahogamientos fueron responsables de la mayoría de los fallecimientos, sobre todo cuando las personas quedaban atrapadas en sus vehículos, rechazaban abandonar su domicilio o eran incapaces de hacerlo, o cuando intentaban rescatar a otras.

FISIOPATOLOGÍA

La mayoría de los niños que se ahogan lo hacen en silencio y no avisan de su dificultad ni piden ayuda. Esta llamada de auxilio está impedida por los esfuerzos para obtener el volumen pulmonar máximo o para mantener la cabeza fuera del agua, o como consecuencia del laringoespasmo secundario a la aspiración. Los niños pequeños sólo pueden luchar durante 10-20 segundos, frente a los 30-60 segundos de los adolescentes, antes de que suceda una inmersión final. Un nadador en dificultades está vertical en el agua, moviendo sus brazos arriba y abajo. Los esfuerzos de una víctima de ahogamiento por respirar o su chapoteo pueden confundirse con meros «juegos» en el agua, hasta que la víctima se hunde.

Lesión anóxico-isquémica

Después de una inmersión experimental, un animal consciente sentirá pánico al principio, luchando por mantenerse a flote. En esta fase entran pequeñas cantidades de agua en la hipofaringe, lo que provoca laringoespasmo. Se produce una disminución progresiva de la saturación de oxígeno de la sangre arterial (Sao_2) y el animal pierde pronto la consciencia debido a la hipoxia. La hipoxia intensa y la depresión del tronco cerebral conducen a apnea terminal. Al mismo tiempo, las respuestas cardiovasculares conducen a un descenso progresivo del gasto cardíaco y del aporte de oxígeno. A los 3-4 minutos se produce un fallo circulatorio causado por la hipoxia miocárdica. El corazón puede seguir contrayéndose de modo ineficaz con actividad eléctrica durante un breve intervalo, pero no hay una perfusión eficiente (actividad eléctrica sin pulso). La circulación espontánea puede recuperarse satisfactoriamente si se instaura rápidamente el protocolo de RCP. La magnitud de la lesión hipóxico-isquémica global determina las consecuencias y se vuelve más evidente en las horas siguientes.

Con los cuidados intensivos modernos, las consecuencias cardiorrespiratorias de la reanimación de las víctimas de ahogamiento suelen ser tratables y causan menos mortalidad que la lesión irreversible anóxico-isquémica del sistema nervioso central (SNC) (v. cap. 68), que es la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad a largo plazo. Aunque no se conoce la duración exacta que debe tener la anoxia para que comience la lesión irreversible del SNC, es probable que sea del orden de 3-5 minutos. El 90% de las víctimas con inmersiones de menos de 5 minutos sobrevive sin secuelas evidentes al alta hospitalaria.

Varias horas después de una parada cardiopulmonar puede aparecer edema cerebral, si bien no se conoce a fondo cuál es su mecanismo. Un edema cerebral grave puede aumentar la presión intracraneal (PIC), lo que contribuye aún más a la isquemia; la hipertensión intracraneal es un signo fatídico de lesión intensa del SNC.

Durante la hipoxia y la isquemia también pueden producirse alteraciones en otros órganos y tejidos. En los pulmones, las lesiones del endotelio vascular pulmonar pueden dar lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA; v. cap. 71). La aspiración también puede agravar la lesión pulmonar. Asimismo, puede haber disfunción miocárdica (llamada fulgurante), hipotensión arterial, descenso del gasto cardíaco, arritmias e infarto agudo de miocardio. La necrosis tubular aguda, la necrosis cortical y la insuficiencia renal son complicaciones frecuentes de los episodios graves de hipoxia-isquemia (v. cap. 535.1). La lesión vascular endotelial puede desencadenar coagulación intravascular diseminada (CID), hemólisis y trombocitopenia. Hay muchos factores que contribuyen a la lesión gastrointestinal; puede observarse diarrea sanguinolenta profusa con desprendimiento de la mucosa, que suele presagiar una lesión mortal. Suele haber una elevación aguda de transaminasas y enzimas pancreáticas en suero. Por otra parte, la agresión que sufren las barreras protectoras mucosas normales predispone a la víctima a bacteriemia y sepsis.

Lesión pulmonar

En la gran mayoría de las víctimas de ahogamiento se produce aspiración pulmonar (v. cap. 397), aunque la cantidad aspirada suele ser pequeña. El agua aspirada no obstruye las vías respiratorias y se desplaza rápidamente hacia la circulación pulmonar mediante la ventilación con presión positiva. Puede eliminar el surfactante y provocar inestabilidad alveolar, desequilibrios de ventilación y perfusión, y cortocircuitos intrapulmonares. En los seres humanos, la aspiración de pequeñas cantidades (1-3 ml/kg) puede conducir a una hipoxemia notable y a una disminución de un 10-40% de la distensibilidad pulmonar. La composición del material aspirado puede afectar a la evolución clínica del paciente; el contenido gástrico, los microorganismos patógenos, los tóxicos químicos y otros cuerpos extraños pueden lesionar los pulmones y obstruir las vías respiratorias. El tratamiento clínico no difiere notablemente, con independencia de que el agua aspirada sea salada o dulce, ya que la mayoría de las víctimas no aspira suficiente cantidad de líquido para establecer una diferencia clínica. Unos pocos niños pueden padecer una aspiración masiva, que aumenta la probabilidad de disfunción pulmonar grave.

booksmedicos.org

Lesión en agua fría

El ahogamiento debe distinguirse de la **lesión en agua fría,** en la que la víctima permanece a flote con la cabeza por encima del agua sin afectación respiratoria. El agua fría se define como aquella que se encuentra a una temperatura de 15-20 °C.

La pérdida de calor por conducción y convección es más eficiente en el agua que en el aire. Los niños tienen un riesgo mayor de presentar hipotermia debido a que su cociente superficie/masa corporal es relativamente elevado, a la menor cantidad de grasa subcutánea y a la limitación de la capacidad termogénica. La hipotermia puede producirse por el contacto de la superficie corporal con el agua fría durante la inmersión mientras la cabeza está por encima del agua o con la sumersión. La hipotermia en las víctimas pediátricas de ahogamiento puede apreciarse tras los casos de ahogamiento en aguas y climas relativamente templados.

Los efectos inmediatos de la inmersión en agua fría son respiratorios y cardiovasculares. Las víctimas experimentan el denominado **shock por agua fría,** que consta de una serie de respuestas fisiológicas cardiorrespiratorias que pueden provocar ahogamiento. En los adultos, la inmersión en agua helada desencadena una hiperventilación refleja involuntaria intensa y una disminución de la capacidad para contener la respiración a menos de 10 segundos, con lo que la víctima aspira agua. En los adultos aparece una bradicardia intensa pero transitoria, el denominado reflejo de zambullida, que se sigue rápidamente de taquicardia supraventricular y ectópica e hipertensión. No hay pruebas de que el reflejo de zambullida tenga ningún efecto protector.

Incluso después de sobrevivir a los minutos caóticos del shock por agua fría, tras otros 5-10 minutos adicionales de inmersión en agua fría, la víctima puede verse incapacitada. El enfriamiento de los músculos grandes y pequeños imposibilita a la víctima para sujetarse a algo, para nadar o para intentar protegerse a sí misma. En función de la temperatura del agua, del aislamiento, del área de superficie corporal, de la capacidad termogénica, de la forma física, de los esfuerzos natatorios o de corrientes fuertes de agua, la pérdida de calor durante una inmersión prolongada puede disminuir notablemente la temperatura central hasta valores hipotérmicos en 30-60 minutos.

Los síntomas y la gravedad de la hipotermia se clasifican en función de la temperatura corporal. La víctima con una hipotermia leve presenta una temperatura de 34-36 °C, con sus mecanismos termogénicos intactos (termogénesis con y sin tiritona, vasoconstricción) y movimientos activos. Los mecanismos compensadores suelen intentar restablecer la normotermia a temperaturas corporales >32 °C. Una temperatura central menor deteriora la función cognitiva, la coordinación y la fuerza muscular y, por tanto, la capacidad para salvarse a uno mismo. Puede fallar la termorregulación y no se producirá el recalentamiento espontáneo. Cuando la hipotermia es moderada (30 °C hasta menos de 34 °C), se pierde la consciencia y empieza a aspirarse agua. La bradicardia progresiva, la alteración de la contractilidad miocárdica y la pérdida del tono vasomotor contribuyen a que la perfusión no sea adecuada, a hipotensión y posiblemente a que aparezca shock. A temperaturas por debajo de 28 °C suele haber una bradicardia extrema, que se manifiesta con disminución del gasto cardíaco, y hay una gran tendencia a la aparición espontánea de fibrilación ventricular (FV) o de asistolia. La depresión del centro respiratorio que acompaña a la hipotermia moderada o intensa produce hipoventilación y, en último término, apnea. Cuando la temperatura corporal es muy baja (<25-29 °C) el coma profundo, con pupilas dilatadas y fijas y con ausencia de reflejos, puede dar la falsa impresión de muerte.

El cerebro puede enfriarse hasta valores neuroprotectores si el proceso de enfriamiento se realiza con rapidez y el gasto cardíaco dura lo suficiente para que se produzca una pérdida de calor suficiente antes de la aparición de la hipoxia grave. Sin embargo, si la sumersión condicionó que el ahogamiento se produjese antes de alcanzar un nivel de hipotermia neuroprotector, la anoxia intensa tiene consecuencias devastadoras para los órganos. Las ventajas, implicaciones y consecuencias teóricas de la hipotermia en las víctimas de ahogamiento son objeto de una importante controversia. Se conocen los efectos adversos asociados a la hipotermia y deben ser comparados con los posibles beneficios observados en los datos experimentales. Se debe diferenciar claramente entre 1) hipotermia controlada, como la usada en el quirófano antes de empezar con la hipoxia o la isquemia; 2) hipotermia accidental, como la que sucede en el ahogamiento, que no puede controlarse y es variable, y se inicia durante el fenómeno de hipoxia-isquemia o poco después de éste, y 3) hipotermia terapéutica, que implica la disminución y el mantenimiento de la temperatura corporal (o cerebral) de manera controlada y con una finalidad concreta poco tiempo después del fenómeno hipóxico-isquémico.

En las víctimas de ahogamiento con hipotermia accidental no controlada asociada con inmersión en agua helada, se han publicado unos pocos casos de recuperación neurológica tras una parada cardiorrespiratoria prolongada (10-150 minutos). Prácticamente la mayoría de estos pocos supervivientes habían estado sumergidos en agua a una temperatura de congelación (<5 °C) y tenían una temperatura central inferior a 30 °C, y habitualmente mucho menor. Estos afortunados debieron desarrollar una hipotermia rápida y suficientemente intensa antes de que se produjera la lesión hipóxico-isquémica irreversible.

La mayoría de las veces la hipotermia suele ser un signo de mal pronóstico y no se ha demostrado el efecto neuroprotector. En King County, Washington, donde el agua está fría pero rara vez helada, el 92% de los supervivientes de ahogamientos con buenos resultados neurológicos presentaba temperaturas corporales iniciales ≥34 °C, mientras que el 61% de los que fallecieron o sufrieron lesiones neurológicas graves mostró temperaturas inferiores a 34 °C. En otro estudio en pacientes comatosos víctimas de ahogamiento admitidos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), falleció el 65% de los pacientes hipotérmicos (temperatura corporal <35 °C), en comparación con una tasa de mortalidad del 27% en las víctimas no hipotérmicas. De modo similar, en Finlandia, donde la mediana de la temperatura del agua era de 16 °C, y en Estados Unidos no se pudo probar el efecto beneficioso de la hipotermia en víctimas pediátricas de inmersión; la duración de la inmersión inferior a 10 minutos, más que la temperatura del agua, guardaba más relación con un desenlace favorable.

TRATAMIENTO

La evolución clínica y el desenlace de una víctima de inmersión están determinados principalmente por la duración de la inmersión, la velocidad del rescate y la eficacia de los esfuerzos en la reanimación del niño. Se pueden distinguir dos grupos según la respuesta en el lugar de los hechos. El primero está formado por los niños que necesitaron una reanimación mínima en el lugar de los hechos y que recuperaron pronto la respiración espontánea y la consciencia. Suelen tener buenos resultados y experimentan una incidencia baja de complicaciones. Estas víctimas deben trasladarse a un SU para su evaluación.

El segundo grupo lo forman las víctimas con parada cardíaca que requieren una reanimación prolongada o intensiva, con un elevado riesgo de sufrir complicaciones multiorgánicas, importante morbilidad neurológica o muerte. Si se compara con las paradas cardíacas por otras causas, la secundaria al ahogamiento tiene una tasa de supervivencia mayor.

El tratamiento inicial de las víctimas de ahogamiento requiere una atención prehospitalaria coordinada y experta que siga el protocolo ABC de la reanimación de urgencia (v. cap. 67). La reanimación cardiorrespiratoria de las víctimas de ahogamiento debe incluir su ventilación. Los niños con lesión hipóxica grave y síntomas suelen permanecer comatosos y carecen de los reflejos troncoencefálicos, a pesar de la restauración de la oxigenación y la circulación. Los cuidados posteriores en el SU y la UCIP exigen estrategias de soporte vital avanzado y el tratamiento de la disfunción multiorgánica.

Evaluación inicial y reanimación

Véase el capítulo 67.

Una vez que ha tenido lugar la inmersión, es indispensable instaurar de forma inmediata la RCP en el lugar del suceso. El objetivo es revertir la anoxia de la inmersión y evitar la lesión hipóxica secundaria tras la misma. Cada minuto que pasa sin el restablecimiento de una respiración y circulación adecuadas disminuye de modo espectacular la posibilidad de que se produzca un desenlace favorable. Cuando se hace de forma segura para la víctima y el reanimador, la instauración de la reanimación en el agua de las víctimas que no respiran por parte de personal formado puede mejorar la probabilidad de supervivencia. Suele ser necesario sacar a la víctima del medio lo antes posible, de modo que puedan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

aplicarse las medidas de RCP. Los niños con un desenlace favorable suelen compartir una duración breve del incidente y una instauración lo más rápida posible de la RCP, antes de la llegada de los servicios médicos de urgencia (SMU).

La reanimación inicial debe centrarse en restaurar rápidamente la oxigenación, la ventilación y una circulación adecuadas. La vía aérea debe estar libre de vómitos o material extraño que pueda provocar obstrucción o aspiración. Las **compresiones abdominales no deben utilizarse** para sacar el líquido de los pulmones, dado que muchas víctimas tienen el abdomen distendido por haber tragado agua; las compresiones abdominales pueden incrementar el riesgo de regurgitación y aspiración. En caso de sospecha de presencia de cuerpo extraño es preferible realizar maniobras de compresiones torácicas o golpes en la espalda.

Se debe proteger la columna cervical en todos los pacientes con una posible lesión traumática de la misma (v. caps. 68 y 72). Las lesiones cervicales son inusuales en las víctimas de ahogamientos. Sólo el 0,5% de las víctimas de inmersión tiene lesiones de la columna cervical. El relato del incidente y la edad de la víctima pueden guiar la sospecha de una lesión cervical. Las víctimas de ahogamientos con lesiones cervicales suelen ser preadolescentes o adolescentes cuyo ahogamiento tuvo que ver con actividades de zambullidas, colisión de vehículos a motor, caída desde una altura, accidentes mientras practicaban un deporte acuático, malos tratos infantiles u otros signos clínicos de una lesión traumática grave. En esos casos, el cuello debe mantenerse en posición neutra y protegerse con un collarín cervical bien ajustado. También se debe tener precaución con la columna cervical en los pacientes rescatados de circunstancias desconocidas. En las inmersiones de bajo impacto las lesiones de columna son muy raras y la inmovilización de ésta no está justificada de manera rutinaria.

Si la víctima tiene una respiración ineficaz o está en apnea, se debe iniciar el soporte ventilatorio de inmediato (v. cap. 67). La respiración boca a boca o boca-nariz realizada por algún testigo capacitado consigue muchas veces restablecer la respiración espontánea. Tan pronto como sea posible se debe administrar oxígeno suplementario a todas las víctimas. En pacientes con insuficiencia respiratoria hay que instaurar una ventilación con presión positiva mediante un dispositivo de mascarilla-bolsa reservorio con una fracción de oxígeno inspirado al 100%. Si la apnea, la cianosis, la hipoventilación o la dificultad respiratoria persisten, una persona con experiencia debe realizar una intubación con un tubo endotraqueal (TET) lo antes posible. La intubación también está indicada para proteger la vía aérea en pacientes con disminución del nivel de consciencia o inestabilidad hemodinámica. La hipoxia debe corregirse rápidamente para optimizar las posibilidades de recuperación.

Junto al mantenimiento de la oxigenación, la ventilación y el control de la vía aérea es preciso evaluar el estado cardiocirculatorio y tratar las alteraciones según las guías y los protocolos de reanimación habituales. La evaluación de la frecuencia y el ritmo cardíacos, la presión arterial, la temperatura y la perfusión de los órganos debe realizarse de inmediato y la RCP debe instaurarse rápidamente ante un niño sin pulso, bradicárdico o con hipotensión grave. La monitorización continua del electrocardiograma (ECG) es útil para el diagnóstico y tratamiento de las arritmias. El relleno capilar lento, las extremidades frías o el nivel de consciencia alterado son indicadores potenciales de shock (v. cap. 70).

La detección y el tratamiento de la hipotermia son aspectos singulares de la reanimación cardíaca en las víctimas de ahogamientos (tabla 74-1). Debe evaluarse también la temperatura central, en especial en niños, porque la hipotermia grave puede deprimir la función miocárdica y provocar arritmias. Hay que quitar la ropa mojada para evitar que siga perdiéndose calor, aunque en los pacientes hemodinámicamente estables, el recalentamiento debe iniciarse en un entorno controlado en el SU o en la UCIP. Los pacientes inestables (con arritmias) deben recalentarse hasta 34 °C, con cuidado de no excederse. Se está investigando si la hipotermia terapéutica podría ser de ayuda o si bastará con evitar la hipertermia como elemento clave para mejorar la supervivencia a largo plazo.

A menudo se necesitan líquidos intravenosos (i.v.) y fármacos vasoactivos para mejorar la circulación y la perfusión. Se debe establecer un acceso venoso tan pronto como sea posible para la administración de líquidos o sustancias presoras. Una aguja intraósea es una técnica de acceso vascular que puede salvar la vida de la víctima al evitar el retraso que se suele asociar con los múltiples intentos de establecer un acceso i.v. en niños en estado crítico. La adrenalina suele ser el fármaco de elección inicial en víctimas con parada cardiorrespiratoria (la dosis i.v. es de 0,01 mg/kg de una solución 1:10.000 cada 3-5 minutos en función de las necesidades). La adrenalina se puede administrar a través del TET (la dosis por el TET

Tabla 74-1 Estrategias para la prevención de los ahogamientos

	DOMICILIO	OCIO	VECINDARIO
Peligros acuáticos	Piscinas Estanques Bañeras Barreños grandes	Juegos en piscinas o vadeos de zonas de agua Juegos cerca del agua Náutica	Canales de regadío Abrevaderos Drenajes
Riesgos comunes	Lapso en la supervisión Exposición inesperada del niño que empieza a andar Descubrimiento tardío del niño Confianza en manguitos o en juguetes de piscina Confianza en la supervisión de un hermano o en asientos para la bañera	Lapso en la supervisión Cambio meteorológico Falta de familiaridad o cambio en las condiciones del agua: • Declive pronunciado • Corrientes/mareas • Baja temperatura Consumo de alcohol Presión por parte de los amigos	Lapso en la supervisión, sobre todo cuando el cuidador está entablando relaciones sociales Conducta de riesgo cuando están con amigos
Estrategias de prevención	Educar a las familias sobre los peligros y los riesgos Supervisar constantemente a los lactantes y los niños pequeños Instalar un vallado de aislamiento en las piscinas Instalar un equipo de rescate y un teléfono cerca de la piscina Aprender a nadar y técnicas de supervivencia en el agua Evitar las bañeras, en lugar de las duchas, si el niño tiene un trastorno comicial Aprender técnicas de primeros auxilios y de RCP	Supervisión constante por parte de adultos Nadar en áreas con socorristas Llevar puesto un dispositivo de flotación personal aprobado por el Servicio de Guardacostas de EE.UU. Evitar el consumo de alcohol y de drogas Aprender a nadar y técnicas de supervivencia en el agua Enseñar a los niños las normas de seguridad en el agua Conocer el estado del tiempo y las condiciones del agua Aprender técnicas de primeros auxilios y de RCP	Identificar las masas de agua peligrosas Evitar el acceso al agua mediante barreras Acotar mediante un vallado una «zona de seguridad» para que jueguen los niños Acotar zonas de baño provistas de socorristas Proporcionar el acceso a lecciones baratas de natación y a lecciones de supervivencia en el agua

RCP, reanimación cardiopulmonar.

booksmedicos.org

es de 0,1-0,2 mg/kg de una solución a una concentración 1:1.000) si no está disponible el acceso i.v. La administración intravascular de un bolo de solución Ringer lactato o de suero salino al 0,9% (10-20 ml/kg) se usa a menudo para aumentar la precarga; puede ser necesario repetir las dosis. No deberían usarse soluciones hipotónicas o que contengan glucosa para aumentar el volumen intravascular en las víctimas de ahogamiento.

Evaluación y tratamiento intrahospitalario

Todas las víctimas pediátricas de inmersión probablemente deberían ingresar en el hospital para su observación durante al menos 6-8 horas, incluso aunque estén asintomáticas cuando llegan al SU. En todas ellas debe realizarse, como mínimo, una monitorización de las constantes vitales (frecuencias respiratoria y cardíaca, presión arterial y temperatura) y de la oxigenación mediante pulsioximetría, un examen pulmonar y uno neurológico meticuloso y seriado. También se pueden realizar otros estudios en función de circunstancias específicas (p. ej., posibilidad de malos tratos o negligencia, posibles lesiones traumáticas o sospecha de intoxicación). Casi la mitad de los niños que al principio están asintomáticos o con muy pocos síntomas (aquellos que no requieren soporte vital avanzado antes de la hospitalización o que tienen una puntuación inicial en la escala de coma de Glasgow [GCS] de 13 o más) experimenta cierto grado de dificultad respiratoria o de hipoxemia que progresa hacia edema pulmonar, por lo general durante las primeras 4-8 horas tras la inmersión. La mayoría de los niños en estado de alerta con síntomas respiratorios precoces responde bien al oxígeno y, a pesar de que las radiografías iniciales pueden ser anormales, dejan de presentar síntomas y vuelven a tener una Sao_2 normal con aire ambiente y una exploración pulmonar también normal a las 4-6 horas, por lo que no es probable que sufran un deterioro respiratorio posterior. Se puede considerar dar el alta a pacientes seleccionados de bajo riesgo que están alerta y asintomáticos, con una exploración y oxigenación normales, tras 6-8 horas de observación y siempre que se pueda asegurar un seguimiento adecuado.

Tratamiento cardiorrespiratorio

En los niños que no están en parada cardíaca, el grado de soporte respiratorio debe ser el adecuado para su estado y es una continuación del instaurado antes de su llegada al hospital. Es preciso realizar valoraciones seriadas para garantizar que la oxigenación y la ventilación son las adecuadas y que se mantiene el control de la vía aérea (v. cap. 71). *Por lo general, debería evitarse la hipercapnia en los niños con una lesión cerebral potencial.* Los pacientes con hipoventilación potencial o real, o con un trabajo respiratorio marcado, deben recibir ventilación mecánica para evitar el desarrollo de hipercapnia y para disminuir el gasto energético que supone el esfuerzo respiratorio.

También deberían mantenerse las medidas para estabilizar la situación cardiovascular. Las condiciones que contribuyen a la insuficiencia miocárdica son la lesión hipóxico-isquémica, la hipoxia mantenida, la hipotermia, la acidosis, la elevación de las presiones en la vía respiratoria durante la ventilación mecánica, las alteraciones del volumen intravascular y los trastornos electrolíticos. Pueden desarrollarse insuficiencia cardíaca, shock, arritmias y parada cardíaca. La monitorización continua del ECG es mandatoria para detectar y tratar las arritmias (v. cap. 435).

Una oxigenación y ventilación adecuadas son un requisito para mejorar la función miocárdica. La reposición de la volemia y la administración de inotrópicos suele ser necesaria para mejorar la función cardíaca y restablecer la perfusión tisular (v. cap. 67). El aumento de la precarga con líquidos puede resultar beneficioso al mejorar el volumen sistólico y el gasto cardíaco. Una administración excesiva de líquidos, especialmente en presencia de una función miocárdica defectuosa, puede agravar el edema pulmonar.

En los pacientes con parada cardiorrespiratoria persistente a su llegada al SU tras un ahogamiento en *agua no helada,* la decisión de continuar o detener los intentos de reanimación puede tomarse revisando la historia y la respuesta al tratamiento. Como se han publicado casos de buenos resultados manteniendo la RCP en el SU, la mayoría de las víctimas de ahogamiento deben tratarse enérgicamente a su llegada. Sin embargo, en el caso de los niños que no responden de forma rápida a la reanimación intensiva, la necesidad de RCP prolongada tras la inmersión en agua no helada predice de forma casi invariable la muerte o un estado vegetativo persistente. Por tanto, en la mayoría de los casos, debe suspenderse la RCP en el SU en las víctimas de inmersión en agua no helada que no responden al soporte vital avanzado e intensivo durante 25-30 minutos. La decisión final sobre la interrupción de los intentos de reanimación y cuándo adoptarla debe individualizarse, sabiendo que una prolongación de los esfuerzos generalmente no dará como resultado un superviviente con un buen pronóstico.

Tratamiento neurológico

Las víctimas de ahogamiento que llegan al hospital despiertas y alertas suelen tener buen pronóstico neurológico. En las víctimas en estado de coma, la lesión irreversible del SNC es altamente probable. El tratamiento neurológico intensivo más eficaz en el ahogamiento se centra en el restablecimiento rápido y el mantenimiento de una oxigenación, una ventilación y una perfusión adecuadas. La temperatura central y el control de la glucemia pueden ser moduladores importantes de la lesión neurológica tras el fenómeno de hipoxia-isquemia.

Los pacientes en estado de coma tienen riesgo de hipertensión intracraneal. Aunque la monitorización de la PIC y el tratamiento para reducir la hipertensión intracraneal probablemente podrían preservar la perfusión cerebral y prevenir la herniación, hay pocas pruebas de que mejoren el pronóstico de las víctimas del ahogamiento. Los pacientes con una PIC elevada suelen tener malos resultados, ya sea su fallecimiento o un estado vegetativo persistente. Los niños con una PIC normal también pueden tener un mal pronóstico, aunque con menor frecuencia. Todavía no se ha demostrado que los tratamientos neurológicos intensivos convencionales, como la administración de productos osmóticos, los diuréticos, la restricción de líquidos, los relajantes musculares, la hiperventilación, los barbitúricos y los corticoides sean beneficiosos para las víctimas del ahogamiento, ni solos ni combinados. De hecho, existen algunas pruebas de que estos tratamientos pueden reducir la mortalidad global, pero sólo a costa del incremento del número de supervivientes con morbilidad neurológica grave.

La monitorización electroencefalográfica tiene un valor limitado en las víctimas de ahogamiento y no suele recomendarse, excepto para detectar las convulsiones o como medida adicional para la evaluación clínica del estado de muerte cerebral (v. cap. 68.1). Las convulsiones deben tratarse en la medida de lo posible, aunque tienden a no responder al tratamiento. No hay pruebas de que el tratamiento anticomicial tras el ahogamiento mejore el pronóstico. Puede optarse por la fosfenitoína o la fenitoína (dosis de carga de 10-20 mg de equivalentes de fenitoína/kg, seguida por la dosis de mantenimiento de 5-8 mg de equivalentes de fenitoína/kg/día repartidos en 2-3 dosis; deben monitorizarse las concentraciones); pueden tener ciertos efectos neuroprotectores y pueden reducir el edema pulmonar neurogénico. Las benzodiazepinas, los barbitúricos y otros anticomiciales también pueden desempeñar un papel en el tratamiento de estos pacientes.

Con un tratamiento óptimo, muchos niños inicialmente en coma pueden experimentar una mejoría neurológica espectacular, que suele tener lugar en las primeras 24-72 horas. Por desgracia, casi la mitad de los niños en estado de coma profundo ingresados en una UCIP morirá a causa de su lesión cerebral hipóxica o sobrevivirá con un daño neurológico intenso. Muchos niños sufren muerte cerebral. En las víctimas de ahogamiento en estado de coma profundo, en las que no se produce una mejora sustancial de su estado neurológico al cabo de 24-72 horas, y cuyo coma no se puede explicar por otras causas, debe considerarse seriamente la conveniencia de limitar o suspender las medidas de soporte.

Otros aspectos del tratamiento

Unas pocas víctimas de inmersión pueden tener lesiones traumáticas (v. cap. 72), sobre todo si estaban participando en deportes acuáticos como la navegación, el submarinismo o la práctica del surf, y para detectarlas es necesario un elevado índice de sospecha. Deben mantenerse las normas de protección de la columna y la médula espinal en las víctimas con alteración del nivel de consciencia y una posible lesión traumática. Una anemia significativa sugiere la existencia de un traumatismo y una hemorragia interna.

La lesión hipóxico-isquémica puede producir muchos efectos sistémicos, si bien es infrecuente que tenga lugar una disfunción orgánica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

duradera con importancia clínica si no hay lesiones del SNC. La hiperglucemia se asocia a mal pronóstico en las víctimas de ahogamiento pediátricas. Se desconoce su etiología, pero probablemente sea una respuesta de estrés.

Pueden verse manifestaciones de insuficiencia renal aguda después de la lesión hipóxico-isquémica (v. cap. 535). Rara vez son necesarios los diuréticos, la restricción de líquidos o la diálisis para tratar la sobrecarga hídrica o los trastornos electrolíticos; lo habitual es que la lesión renal se normalice en los supervivientes. Se han descrito casos de rabdomiólisis tras el ahogamiento.

La diarrea sanguinolenta profusa y la formación de tejido necrótico en las mucosas suelen indicar un pronóstico sombrío; el tratamiento conservador consiste en reposo del intestino, aspiración nasogástrica y neutralización del pH gástrico. El apoyo nutricional en las víctimas de ahogamiento no suele ser difícil, porque la mayoría de los niños fallece o se recupera con rapidez y reanuda una dieta normal en unos días; en ocasiones están indicadas la alimentación por sonda intestinal o la nutrición parenteral en niños que no se recuperan con prontitud.

La hipertermia tras el ahogamiento u otros tipos de lesión cerebral pueden aumentar el riesgo de mortalidad y exacerbar el daño hipóxico-isquémico del SNC. Casi la mitad de las víctimas de ahogamiento tiene fiebre durante las primeras 48 horas tras la inmersión. La hipertermia no se debe, por lo general, a una infección y suele remitir sin antibióticos en alrededor del 80% de los pacientes, y no está recomendada la administración profiláctica de los mismos. Sin embargo, se ha llegado al consenso de que debería evitarse en todo momento en el período de recuperación agudo (al menos en las primeras 24-48 horas) la fiebre o la hipertermia (temperatura central >37,5 °C) en las víctimas comatosas de ahogamientos reanimadas de una parada cardíaca.

Las secuelas psiquiátricas y psicosociales en la familia de un niño ahogado son frecuentes. Son habituales el duelo, la culpabilidad y la ira entre los familiares, incluidos los hermanos. Se han publicado tasas de divorcio de hasta el 80% a los pocos años de una lesión grave de los niños y los padres a menudo refieren tener dificultades en sus puestos de trabajo y problemas de drogadicciones. Los amigos y la familia pueden culpar a los padres del suceso. Se debe considerar el asesoramiento profesional, la atención de un sacerdote o el apoyo de un asistente social para todas las víctimas de un ahogamiento y sus familias.

Tratamiento de la hipotermia

Se debe prestar atención a la temperatura central del cuerpo en el lugar de los hechos, durante el traslado y a su llegada al hospital. El objetivo es prevenir o tratar una hipotermia moderada o grave. Es muy importante despojar a las víctimas de ahogamiento de la ropa húmeda. Las medidas de recalentamiento suelen clasificarse en pasivas, externas activas o internas activas (v. cap. 76). Las medidas de recalentamiento pasivo pueden aplicarse antes del traslado al hospital, o en el hospital, y consisten en abrigar al niño con mantas secas, proporcionar un entorno caliente y evitar una mayor pérdida de calor. Las medidas de recalentamiento deben instaurarse lo antes posible en las víctimas de ahogamiento hipotérmicas que no hayan tenido una parada cardíaca.

La RCP completa con compresiones torácicas está indicada en las víctimas con hipotermia si no se puede encontrar pulso o en el ECG no existen complejos QRS de morfología estrecha (v. caps. 67 y 76). Si la temperatura central es inferior a 30 °C, se deben realizar los intentos de reanimación según las directrices actuales de la American Heart Association para la RCP, pero puede administrarse medicación i.v. con una frecuencia menor en la hipotermia moderada debido a la disminución de la rapidez de eliminación de los fármacos. Cuando una víctima con hipotermia intensa (temperatura central <30 °C) presenta FV se deben realizar hasta tres intentos de desfibrilación, pero no se debe volver a intentar hasta que la temperatura central sea igual o mayor de 30 °C, que es cuando la desfibrilación tiene más probabilidades.

Hay una gran controversia acerca de la suspensión de los intentos de reanimación prolongados en las víctimas hipotérmicas de ahogamiento. Antes de dar por finalizados los intentos de reanimación, debe tenerse en cuenta la temperatura corporal. Otras consideraciones que hay que tener en cuenta son si el agua estaba helada o si el enfriamiento se produjo rápidamente con agua fría a gran flujo. Las víctimas con hipotermia intensa pueden parecer clínicamente muertas, si bien es posible aún la recuperación neurológica completa, aunque es inusual. Los intentos de reanimación no deberían suspenderse basándose en la presentación clínica inicial, a menos que la víctima esté obviamente muerta (con livideces en zonas dependientes o rigidez cadavérica). Las maniobras de recalentamiento, en general, deben mantenerse hasta que la temperatura central sea de al menos 32-34 °C; si por entonces la víctima sigue sin tener un ritmo cardíaco eficaz y sigue sin responder a una RCP intensiva, se pueden suspender los intentos de reanimación.

No está indicado el recalentamiento completo en todas las víctimas antes de suspender los intentos de reanimación. En la mayoría de los casos probablemente esté justificado suspender las maniobras de reanimación en las víctimas de inmersión en agua no helada que siguen en asistolia después de 30 minutos de una RCP avanzada enérgica. El médico debe emplear su propio criterio clínico cuando tiene que decidir el cese de los intentos de reanimación, teniendo en cuenta las circunstancias concretas de cada caso.

Una vez se ha realizado la reanimación cardiorrespiratoria satisfactoria en una víctima de ahogamiento que había sufrido parada cardíaca, debe tenerse en cuenta la temperatura corporal y controlarse de manera continua. En las víctimas con períodos de reanimación breves y que despiertan pronto después de la reanimación, están justificados los intentos para restaurar y mantener la normotermia. Es necesaria una monitorización cuidadosa para no pasar por alto un empeoramiento de la hipotermia que tendría consecuencias desastrosas.

En las víctimas que permanecen en coma tras una reanimación cardiorrespiratoria satisfactoria, los problemas más importantes son el recalentamiento y aplicar de manera controlada la hipotermia terapéutica. Aunque no haya consenso, muchos investigadores recomiendan actualmente que no se apliquen medidas de recalentamiento activo para alcanzar temperaturas corporales normales en las víctimas hipotérmicas que no responden debido a una encefalopatía hipóxica-isquémica tras la restauración de la circulación espontánea adecuada. El recalentamiento activo debe limitarse a las víctimas con temperaturas centrales inferiores a 32 °C, pero debe permitirse una temperatura de 32-37,5 °C sin medidas de recalentamiento adicionales.

Existe mayor controversia acerca de la inducción de la hipotermia terapéutica en las víctimas de ahogamiento que permanecen en coma debido a una encefalopatía hipóxico-isquémica tras la reanimación cardiorrespiratoria por una parada cardíaca. En el Congreso Mundial sobre Ahogamiento del año 2002 se recomendó la instauración de hipotermia (32-34 °C) lo antes posible tras la reanimación y mantenerla durante 12-24 horas. Estos pacientes deberían intubarse, someterse a ventilación mecánica y ser tratados con sedantes y analgésicos, o ambos (con o sin relajantes neuromusculares) para prevenir los escalofríos y mantener la hipotermia. Después debería iniciarse el recalentamiento de manera muy gradual.

Todavía no existe una recomendación específica para la hipotermia terapéutica, sobre todo en los niños. La Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (2002) no recomendó la hipotermia en niños reanimados tras una parada cardiorrespiratoria, alegando insuficiencia de pruebas y citando estudios antiguos que demostraban un posible efecto negativo en estas víctimas. En varios estudios posteriores relativos a la circulación con membrana extracorpórea, recalentamiento e hipotermia terapéutica en ahogados de edad pediátrica y adulta no se ha demostrado una mejoría de los resultados neurológicos ni de las tasas de mortalidad.

PRONÓSTICO

Los resultados de las víctimas de ahogamiento son notablemente bimodales: en la gran mayoría de las víctimas son buenos (intactos o secuelas neurológicas leves) o malos (secuelas neurológicas graves, estado vegetativo persistente o muerte), mientras que muy pocos casos presentan lesiones neurológicas intermedias al alta hospitalaria. La evaluación posterior de los supervivientes con buenos resultados puede identificar a aquéllos con un déficit cognitivo persistente. De los niños ahogados hospitalizados, el 15% fallece y hasta un 20% sobrevive con daños neurológicos graves permanentes.

Algunos indicadores sólidos del pronóstico se basan en el incidente y en la respuesta al tratamiento en el lugar de los hechos. Se comprobó

booksmedicos.org

una supervivencia sin alteraciones o con un deterioro neurológico leve en el 91% de los niños con una inmersión inferior a 5 minutos de duración y en el 87% de aquéllos en los que la reanimación duró menos de 10 minutos. Los niños con un ritmo sinusal normal, reactividad pupilar o reactividad neurológica en el lugar del suceso tuvieron casi siempre (99%) un desenlace satisfactorio. El pronóstico probablemente sea malo en los pacientes con coma profundo, apnea, ausencia de respuestas pupilares e hiperglucemia en el SU, con inmersiones de duración superior a 10 minutos y falta de respuesta a medidas de RCP realizadas durante 25 minutos. En un estudio integral de casos clínicos, todas las víctimas pediátricas con *medidas de reanimación >25 minutos* fallecieron o bien presentaron una morbilidad neurológica grave, y todas las víctimas de una *inmersión de más de 25 minutos* fallecieron. La calidad de vida asociada a largo plazo y el rendimiento escolar en aquellos que recibieron RCP por los testigos del incidente o por personal del servicio médico de urgencias fue mejor cuando la duración de la inmersión fue menor de 10 minutos, mientras que cuando superaba los 10 minutos, la morbimortalidad era mayor y la calidad de vida era peor. En otros estudios de ahogamientos pediátricos, la duración de la inmersión era el indicador pronóstico más fiable de los resultados, pero no la temperatura del agua. Sin embargo, hay casos clínicos de recuperación intacta después de un ahogamiento en agua no congelada con inmersiones de mayor duración o con esfuerzos de reanimación más prolongados.

La puntuación de la GCS tiene cierta utilidad para pronosticar la recuperación. Los niños con una puntuación mayor o igual a 6 en el momento del ingreso suelen tener un desenlace favorable, mientras que aquellos que tienen 5 o menos tienen una probabilidad mucho mayor de un resultado neurológico malo. Sin embargo, en algunas ocasiones se han visto niños con una puntuación de 3 o 4 en la GCS en el SU que se recuperan por completo. La mejoría progresiva de la puntuación de la GCS en las primeras horas de hospitalización puede indicar un mejor pronóstico. En general, la GCS no permite diferenciar de modo adecuado los niños que sobrevivirán sin secuelas de aquellos que lo harán con una lesión neurológica importante.

En la actualidad, la exploración neurológica y la evolución durante las primeras 24-72 horas son los datos que mejor indican el pronóstico neurológico a largo plazo. Es poco probable que los niños que recuperan la consciencia en 48-72 horas, incluso después de una reanimación prolongada, tengan secuelas neurológicas graves. En una pequeña serie de víctimas de ahogamiento en agua no helada en estado de coma se comprobó que todos aquellos que sobrevivieron con un estado satisfactorio tuvieron movimientos espontáneos voluntarios y una función normal del tronco del encéfalo a las 24 horas del suceso; no se obtuvo ninguna recuperación buena en niños con alteración de las funciones del tronco del encéfalo y ausencia de movimientos voluntarios en ese plazo de 24 horas. En otra serie pequeña de víctimas de ahogamiento que permanecieron inconscientes durante más de 24 horas y sobrevivieron durante al menos un año, el 73% permaneció en estado vegetativo persistente y el resto presentó un deterioro neurológico grave. Estas víctimas continuaron teniendo muchas complicaciones y una tasa de mortalidad elevada: el 45% murió durante el período de seguimiento tras 1 año.

En una serie retrospectiva más amplia de 274 víctimas de ahogamiento pediátricas, de aquéllas con una puntuación inicial en la GCS de 3 en el SU, sólo sobrevivió con funciones intactas el 14%. Casi el 95% de las víctimas que demostraron una actividad neurológica voluntaria en 48 horas sobrevivió con las funciones intactas y el 100% de los pacientes que tuvieron una primera actividad neurológica voluntaria en las primeras 6 horas sobrevivió sin secuelas. Los métodos tecnológicos y de laboratorio para mejorar el pronóstico no se han mostrado mejores que la exploración neurológica. Después de la RCP deben realizarse evaluaciones neurológicas seriadas en las 48-72 siguientes, teniendo en cuenta la limitación o la interrupción del soporte vital en los pacientes sin una recuperación neurológica significativa, aunque ésta pueda producirse antes de disponer de una certeza pronóstica absoluta.

PREVENCIÓN

La mejor manera de disminuir la carga de lesiones asociadas al ahogamiento es la prevención. El ahogamiento es un problema con muchos aspectos, pero varias estrategias preventivas resultan eficaces. Los pediatras son los que tienen la oportunidad de identificar e informar a las familias de riesgo mediante un asesoramiento de anticipación. En 2010, el Committee on Injury, Violence and Poison Prevention de la Academia Americana de Pediatría revisó su política sobre la prevención de ahogamientos para aconsejar una guía más previsora respecto a la supervisión apropiada de los niños, el acceso a las lecciones de natación, la presencia de salvavidas, las barreras para el acceso a las piscinas y el uso de DFP. Una estrategia de prevención centrada en la familia para mejorar la seguridad en el entorno acuático consiste en explorar e identificar los peligros acuáticos a los que se expone cada uno de los miembros de la familia en su entorno, con las actividades relacionadas con el agua, y según la fase de desarrollo de sus hijos. A continuación, el médico puede comentar cuáles son los mejores instrumentos y estrategias para la prevención que pudieran ser relevantes para esa familia en concreto. Es importante identificar los riesgos, tanto dentro de la casa como alrededor de ella, y en otras localizaciones habituales de la familia, como cuando se van de vacaciones, ya sea en casas de parientes o ajenas. En algunas familias el eje podría girar en torno a la seguridad con las bañeras o los barreños; en otras, las piscinas privadas o los jacuzzis pueden ser los riesgos más importantes. Si la familia disfruta de ratos de ocio en aguas abiertas o cerca de éstas, deben aprender también normas de seguridad náuticas y de aguas abiertas. En los entornos rurales, los sistemas de recolección de agua y las masas de agua pueden ser los peligros principales.

Los padres deben levantar sistemas de protección acuática alrededor de sus hijos. En la tabla 74-1 se describe una estrategia frente a los peligros y una serie de estrategias preventivas relevantes para las fuentes de agua más habituales implicadas en los ahogamientos infantiles. Las clases de natación son beneficiosas y proporcionan cierto grado de protección a los niños pequeños. En un estudio de Bangladesh, donde los ahogamientos suponen casi el 20% de los fallecimientos en niños de 1-4 años, se demostró que las lecciones de natación y los dispositivos de seguridad acuática son rentables y han logrado disminuir dicha mortalidad. Al igual que con cualquier intervención de seguridad acuática, los padres deben saber que las clases de natación y la adquisición de habilidades natatorias no pueden ser las únicas medidas en las que debe basarse la prevención del ahogamiento. Ningún niño está «a prueba de ahogamientos». La persona que se encargue de la supervisión debe saber dónde u cómo conseguir ayuda y saber cómo puede rescatar con garantías a un niño en problemas. El personal entrenado en rescates acuáticos es el único que puede llevarlo a cabo con garantías, de modo que las familias deben animar a sus hijos para que naden en las zonas destinadas a ello y sólo en presencia de un socorrista en activo.

Los niños y los adolescentes nunca deben nadar solos, independientemente de sus capacidades natatorias. Aunque van adquiriendo mayor independencia y participan en actividades de ocio sin sus padres, se les debe aconsejar que busquen áreas vigiladas por socorristas. Estos profesionales rescatan a más de 100.000 estadounidenses al año de ahogamientos, y probablemente evitan millones más mediante advertencias verbales e intervenciones oportunas en caso de necesidad. Es importante recalcar que, aunque se considere al niño un nadador avezado, la capacidad para nadar en una piscina no se traduce en la misma seguridad en aguas abiertas, donde la temperatura del agua, las corrientes y los obstáculos submarinos suponen retos adicionales con los que no están familiarizados. La supervisión de los socorristas reduce el riesgo de ahogamiento de los nadadores, ya que estos profesionales también vigilan las conductas de riesgo y están adiestrados en las tareas difíciles y potencialmente peligrosas de rescatar a víctimas de ahogamientos.

Dos de las estrategias enumeradas en la tabla 74-1 merecen una atención especial. La intervención más evaluada y eficaz contra el ahogamiento se aplica a las piscinas. Los vallados de aislamiento que rodean por completo las piscinas, con una puerta de seguridad de cierre automático, disminuyen el riesgo de ahogamiento. Las normas que debería cumplir un vallado adecuado son muy específicas y están elaboradas por la Consumer Product Safety Commission estadounidense; se elaboraron utilizando a niños que empezaban a gatear y caminar de manera activa en un programa gimnástico, midiendo su capacidad para trepar por barreras de materiales y alturas diferentes y estudios recientes demuestran su eficacia para la prevención de ahogamientos de niños pequeños. En las familias que disponen de una piscina privada en su propiedad,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los cuidadores suelen creer erróneamente que si su hijo se cayese en el agua haría mucho ruido o salpicaría para avisarles. Tristemente, estos episodios suelen ser silentes, lo que aumenta el tiempo hasta que se descubre la caída del niño en el agua. Este hecho destaca la importancia de la norma en la que se especifica que la valla debe separar realmente la piscina de la casa, y no rodear solamente la parcela. El uso de chalecos salvavidas o DFP aprobados por los guardacostas estadounidenses debe aconsejarse a todas las familias que vayan a adentrarse en aguas abiertas o a estar cerca de ellas, sin limitarse a los implicados en deportes náuticos. Este hecho es particularmente importante para las familias que van a participar en actividades acuáticas durante sus vacaciones. Debe elegirse el DFP en relación al peso del niño y a la actividad propuesta. Los niños pequeños deben llevar puesto un DFP que mantenga su cabeza por fuera del agua. A los padres también se les debe urgir a que lleven el suyo, ya que al hacerlo sirven de ejemplo para sus hijos. No hay que confiar la vida de los niños a juguetes, como flotadores y manguitos, como medidas de prevención frente a los ahogamientos.

Los esfuerzos preventivos deben tener también en cuenta las prácticas culturales. Cada grupo étnico puede tener ciertas actitudes, creencias, vestimentas u otro tipo de costumbres que pueden afectar a su seguridad en el agua. Debe estudiarse el mayor riesgo de los niños de las minorías étnicas mediante programas de prevención comunitarios.

Aparte de las guías de prevención, los pediatras pueden desempeñar un papel activo en la prevención del ahogamiento participando en programas de asesoramiento para mejorar la legislación del vallado de las piscinas, del uso de los DFP y del consumo de alcohol en diferentes actividades acuáticas. Varios condados en EE.UU., Australia y Nueva Zelanda disponen de leyes que exigen el vallado de las piscinas. Su eficacia se ha visto limitada por la falta de ejecución. Del mismo modo, todos los estados disponen de leyes contra la navegación bajo la influencia de alcohol o sustancias estupefacientes, pero al igual que antes, falta ponerlas en práctica. Asimismo, pueden necesitarse programas comunitarios para garantizar la disponibilidad de clases de natación en grupos marginados y áreas de natación con socorristas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **75**

Quemaduras

Alia Y. Antoon y Mary K. Donovan

Las quemaduras son una de las principales causas de muerte accidental en niños, superada tan sólo por las debidas a accidentes de tráfico. En la última década ha descendido la incidencia de quemaduras que requieren tratamiento médico. Esto ha coincidido con un aumento en la atención prestada al tratamiento y la prevención de las quemaduras, más programas de formación en prevención de incendios y quemaduras, la mayor disponibilidad de centros de tratamiento regionales, el uso extendido de detectores de humo, la mayor regulación de los productos de consumo y de seguridad laboral, así como con ciertos cambios sociales, como la reducción del tabaquismo y del abuso de alcohol.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE.UU. alrededor de 2 millones de personas requieren asistencia médica por quemaduras cada año. Alrededor del 50% de estos pacientes son menores de 5 años, con una media de edad de 32 meses. La causa más importante son las escaldaduras, y una de sus causas es el uso del microondas para calentar líquidos. La causa principal de quemaduras en niños de 5-14 años son las lesiones por llamas. Entre los niños de 5-10 años suelen deberse a jugar con cerillas, mientras que en los de más edad suele ser debido a ignición de gasolina. Los incendios siguen siendo la etiología principal de la mortalidad y provocan hasta el 34% de las lesiones mortales en los menores de 16 años. Las escaldaduras suponen el 85% de las lesiones totales y predominan en niños menores de 4 años. Aunque la incidencia de escaldaduras por agua caliente se ha reducido gracias a que la legislación obliga a regular los calentadores nuevos a 48,9 °C, estas lesiones siguen siendo la primera causa de hospitalización por quemaduras. La inhalación de vapores usada como remedio casero para tratar las infecciones respiratorias es otra posible causa de quemaduras. Las quemaduras por llama suponen el 13%, el resto son eléctricas y químicas. La combustión de la ropa ha descendido desde la aprobación de la Federal Flammable Fabric Act, que obliga a que los pijamas sean ignífugos; sin embargo, la Consumer Product Safety Commission votó a favor de relajar la norma de inflamabilidad de las prendas de dormir infantiles recogidas en la Federal Flammable Fabric Act. El poliéster es el tejido más resistente a la ignición por una fuente de calor pequeña. Este tejido no quema en profundidad a medida que se funde, sino que se extingue por sí solo a medida que se elimina la fuente de ignición. Por otra parte, el algodón sigue quemando una vez que se ha extinguido la llama, con lo que las quemaduras son más profundas. El poliéster se funde hacia abajo, respetando la cara y la vía aérea; el algodón quema hacia arriba, hacia la cara. Las estufas de cartuchos de madera, las acristaladas por delante y las de superficie superior plana están convirtiéndose en fuentes frecuentes de quemaduras de las manos en los niños. Cerca del 18% de las quemaduras se produce como consecuencia de malos tratos a menores (normalmente escaldaduras), lo que hace que sea importante valorar el patrón y el lugar de la quemadura y su congruencia con la historia del paciente (v. cap. 40). Las quemaduras por fricción en tapiz rodante son también un problema importante. Las manos son las localizaciones más frecuentes de las lesiones, y la lesión por fricción de segundo grado y profunda se asocia a veces a fracturas de los dedos. La anoxia, no la quemadura, es la principal causa de morbimortalidad en los incendios en las casas.

La revisión de la historia suele indicar un patrón común: escaldaduras en un lado de la cara, el cuello y el brazo, si el líquido ha caído de una mesa o un fogón; quemaduras en la zona de la pierna tapada por el pantalón, si se incendió la ropa; quemaduras en salpicaduras dispersas, si se trata de lesiones producidas al cocinar, y quemaduras en la palma de la mano al contactar con un horno caliente. Sin embargo, las quemaduras en «guante o calcetín» de manos y pies, las quemaduras profundas en una sola área del tronco, las nalgas o la espalda, y las quemaduras en regiones pequeñas y del grosor total (quemaduras de cigarrillo) en niños pequeños deben plantear la sospecha de malos tratos a menores (v. cap. 40).

El tratamiento de las quemaduras conlleva una serie de actividades: prevención, cuidados inmediatos y reanimación, tratamiento de la herida, alivio del dolor, reconstrucción, rehabilitación y adaptación psicosocial. Los niños con quemaduras masivas necesitan un apoyo psicosocial adecuado y precoz, además de la reanimación. El desbridamiento quirúrgico, el cierre de la herida y los esfuerzos rehabilitadores deben instaurarse de forma simultánea para obtener una rehabilitación óptima. Para lograr la máxima supervivencia deben extirparse con cirugía los tejidos necróticos, controlar la infección, usar los antibióticos con prudencia, además de instaurar una nutrición precoz y aplicar con prudencia la intubación y la ventilación mecánica. El aspecto que presentan los niños que han sufrido quemaduras es distinto al de sus compañeros y es preciso recurrir a medidas de apoyo para que las víctimas reanuden su asistencia al colegio, sus actividades sociales y deportivas.

PREVENCIÓN

El objetivo de las medidas preventivas es la disminución progresiva del número de quemados graves (tabla 75-1). Unos primeros auxilios y una clasificación eficaces pueden reducir tanto la extensión (área) como la gravedad (profundidad) de las lesiones. El uso de ropas ignífugas, detectores de humo y el control de la temperatura del agua caliente (regulación de termostatos) hasta 48,9 °C en los edificios, así como la prohibición de fumar, han sido medidas que han tenido cierto éxito en la disminución de la incidencia de quemaduras. El tratamiento de los niños con quemaduras importantes en los centros de quemados específicos tiene la ventaja de que se presta una asistencia médica eficaz al paciente, se mejora la supervivencia y se consigue aumentar la rentabilidad. La supervivencia de al menos un 80% de los pacientes con quemaduras en el 90% de la superficie corporal (SC) es posible; la supervivencia total de los niños con quemaduras de todos los tamaños es del 99%. La muerte es

booksmedicos.org

Bibliografía

Albertella L, Crawford J, Skinner JR: Presentation and outcome of water-related events in children with long QT syndrome, *Arch Dis Child* 96:704-707, 2011.

Bowman SM, Aitken ME, Robbins JM, et al: Trends in US pediatric drowning hospitalizations, 1993-2008, *Pediatrics* 129:275-281, 2012.

Brenner RA, Taneja GS, Haynie DL, et al: Association between swimming lessons and drowning in childhood: a case-control study, *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:203-210, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Drowning—United States, 2005-2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:344, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Deaths associated with Hurricane Sandy—October-November 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(20):393-397, 2013.

Cohen RH, Matter KC, Sinclair SA, et al: Unintentional pediatric submersion-injury-related hospitalizations in the United States, 2003, *Inj Prev* 14:131-135, 2008.

Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention: Policy Statement—prevention of drowning, *Pediatrics* 126:178-185, 2010.

Diplock S, Jamrozik K: Legislative and regulatory measures for preventing alcohol-related drownings and near-drownings, *Aust N Z J Public Health* 30:314-317, 2006.

Irwin CC, Irwin RL, Ryan TD, et al: The legacy of fear: is fear impacting fatal and non-fatal drowning of African American children? *J Black Stud* 42(4):561-576, 2011.

Irwin CC, Irwin RL, Ryan TD: Urban minority youth swimming (in)ability in the United States and associated demographic characteristics: toward a drowning prevention plan, *Inj Prev* 15:234-239, 2009.

Kenny D, Martin R: Drowning and sudden cardiac death, *Arch Dis Child* 96:5-8, 2011.

Mao SJ, McKenzie LB, Xiang H, et al: Injuries associated with bathtubs and showers among children in the United States, *Pediatrics* 124:541-547, 2009.

McCool J, Ameratunga S, Moran K, et al: Taking a risk perception approach to improving beach swimming safety, *Int J Behav Med* 16:360-366, 2009.

Quan L, Mack CD, Schiff MA: Association of water temperature and submersion duration and drowning outcome, *Resuscitation* 85:790-794, 2014.

Rahman F, Bose S, Linnan M, et al: Cost-effectiveness of an injury and drowning prevention program in Bangladesh, *Pediatrics* 130(6):e1621-e1628, 2012.

Runyan CW, Casteel C, Perkis D, et al: Unintentional injuries in the home in the United States part I: mortality, *Am J Prev Med* 28:73-79, 2005.

Saluja G, Brenner RA, Trumble AC, et al: Swimming pool drownings among US residents aged 5-24 yr: understanding racial/ethnic disparities, *Am J Public Health* 96:728-733, 2006.

Suominen PK, et al: Health-related quality of life after a drowning incident as a child, *Resuscitation* 82(10):1318-1322, 2011.

Szpilman D, Bierens JJLM, Handley AJ, et al: Drowning, *N Engl J Med* 366:2102-2108, 2012.

Taneja G, van Beeck E, Brenner R, et al: Drowning. In Peden M, Oyegbite K, Ozanne-Smith J, editors: *World report on child injury prevention*, Geneva, 2008, World Health Organization, pp 58-73.

Thompson DC, Rivara F: Pool fencing for preventing drowning of children, *Cochrane Database System Rev Issue* 1, 1998.

Xu JQ: *Unintentional drowning deaths in the United States, 1999-2010. NCHS Data Brief 149*, Hyattsville, MD, 2014, National Center for Health Statistics.

Yang L, Nong QQ, Li CL, et al: Risk factors for childhood drowning in rural regions of a developing country: a case-control study, *Inj Prev* 13:178-182, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

más probable en los niños con lesiones cerebrales anóxicas irreversibles producidas en el momento de la quemadura. Es de sobra conocido que las quemaduras siguen patrones previsibles. Entre las fuentes de patrones estacionales están:

Invierno
- Las chimeneas o las estufas acristaladas y los radiadores aumentan el número de quemaduras en las manos.
- Las lesiones en cinta rodante, debido al incremento deportivo de interior; los niños imitan a los adultos y los niños pequeños tocan las cintas.

Verano
- Hogueras, fuegos artificiales, donde las temperaturas pueden alcanzar los 537,8 °C.
- Quemaduras por contacto con parrillas calientes; quemaduras en manos y pies por las ascuas.
- Cortacéspedes.

Primavera/Otoño
- Quema de rastrojos.
- Quemaduras de gasolina.
- Escaldaduras con el agua corriente, que pueden evitarse combinando cambios de comportamiento y del entorno.

Los pediatras pueden desempeñar un papel importante en la prevención de las quemaduras más habituales en niños formando a los padres y a los médicos de atención primaria. El uso de ropa adecuada, de detectores de humo y la planificación de salidas de emergencia en la casa son medidas preventivas simples, efectivas, eficaces y rentables. La National Fire Protection Association (NFPA) recomienda cambiar las pilas de los detectores de humo anualmente y la alarma de dichos detectores cada 10 años (o antes, si viene especificado en el dispositivo). Hay que tener en cuenta los problemas de abandono y malos tratos a menores, sobre todo cuando la historia de las lesiones no concuerda con la distribución de las quemaduras.

TRATAMIENTO AGUDO, REANIMACIÓN Y VALORACIÓN

Indicaciones para el ingreso

Las quemaduras que afectan a más del 10% de la SC, las que se asocian a inhalación de humo, las causadas por corrientes eléctricas de alta tensión (voltaje) y cuando se sospeche malos tratos, deben atenderse con carácter urgente y con su ingreso correspondiente (tabla 75-2). Las quemaduras pequeñas de primer y segundo grado en manos, pies, cara, periné y superficies articulares también requieren ingreso ante la dificultad de realizar un seguimiento cercano. Los niños implicados en incendios en espacios cerrados y los que presentan quemaduras en cara y cuello deben ingresar para su observación durante al menos 24 horas para descartar la aparición de efectos de la anoxia por la toxicidad del monóxido de carbono sobre el sistema nervioso central (SNC) o los efectos en los pulmones de la inhalación de humo.

Tabla 75-1 Profilaxis de las quemaduras

PREVENCIÓN DE INCENDIOS
Instalar y usar detectores de humo
Regular el termostato del agua caliente: en edificios públicos, la temperatura máxima del agua debería ser de 48,9 °C
Mantener el fuego, las cerillas y los encendedores fuera del alcance de los niños
Evitar fumar cigarrillos, especialmente en la cama
No dejar velas encendidas sin control
Utilizar prendas de vestir tratadas con productos ignífugos
Ir con cuidado a la hora de cocinar, sobre todo con aceite
Alejar los trapos de los fuegos de la cocina
PREVENCIÓN DE LAS LESIONES
Si se prende fuego en la ropa: rodar, no correr y envolver en una manta
Realizar simulacros de incendio
Si está en un local cerrado, avanzar arrastrándose por debajo del humo
Usar material informativo*

*Folletos y vídeos de la National Fire Protection Association.

Primeros auxilios

El tratamiento agudo debe consistir en las medidas siguientes:
1. Apagar las llamas haciendo rodar al niño en el suelo. Cubrir al quemado con una manta, un abrigo o una alfombra.
2. Una vez comprobada la permeabilidad de la vía aérea, hay que despojar al paciente de la ropa que siga en combustión lenta o que esté impregnada de líquido caliente. Deben retirarse las joyas, en especial anillos y pulseras, incluso cortándolos, para evitar la constricción y el compromiso vascular durante la fase edematosa en las primeras 24-72 horas siguientes a la quemadura.
3. En caso de quemaduras químicas sacudir con un cepillo cualquier resto químico en polvo o sólido, y a continuación realizar una copiosa irrigación o lavar la zona afectada con agua. Llamar al centro de toxicología local para conocer el agente neutralizante para tratar una ingestión química.
4. Cubrir la zona quemada con paños secos y limpios y aplicar compresas húmedas y frías (no heladas) sobre las lesiones pequeñas. Las lesiones por quemaduras en zonas extensas (>15% de SC) disminuyen la regulación de la temperatura corporal y contraindican la aplicación de compresas frías.
5. Si la quemadura es causada por alquitrán caliente, usar aceite mineral para eliminarlo.
6. Administrar analgésicos.

Tratamiento de urgencia

Las medidas de soporte vital son las siguientes (tabla 75-3):
1. Revisar rápidamente el estado cardiovascular y pulmonar, y documentar las patologías preexistentes (asma, cardiopatía congénita, enfermedad hepática o renal).
2. Asegurar y mantener una vía aérea adecuada y proporcionar oxígeno humidificado mediante mascarilla o intubación endotraqueal (fig. 75-1). Esto último puede ser necesario en niños con quemaduras faciales o con quemaduras sufridas en un espacio cerrado, antes de que aparezca edema facial o faríngeo. Si se sospecha hipoxia o intoxicación por monóxido de carbono, debe utilizarse oxígeno al 100% (v. caps. 67 y 71).

Tabla 75-2 Indicaciones para la hospitalización por quemaduras

Quemaduras que afectan a más del 10% de la superficie corporal
Quemaduras que afectan a más del 10-20% de la superficie corporal en adolescentes/adultos
Quemaduras de tercer grado
Quemaduras eléctricas por corriente de alta tensión o por fulguración
Quemaduras por sustancias químicas
Lesiones por inhalación, con independencia de la superficie corporal quemada
Entorno domiciliario o social inadecuado
Sospecha de malos tratos o abandono de menores
Quemaduras en cara, manos, pies, periné, genitales o articulaciones mayores
Quemaduras en pacientes con cuadros médicos preexistentes que pudieran complicar la fase de recuperación aguda
Lesiones asociadas (fracturas)
Embarazo

Tabla 75-3 Tratamiento agudo de las quemaduras

Primeros auxilios, incluido el lavado de las heridas y la resección del tejido desvitalizado
Reanimación con líquidos
Administración de las demandas energéticas
Control del dolor
Profilaxis de las infecciones: extirpación precoz e injerto
Prevenir un gasto metabólico excesivo
Control de la flora bacteriana en la herida
Apósitos biológicos y sintéticos para cerrar la herida

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

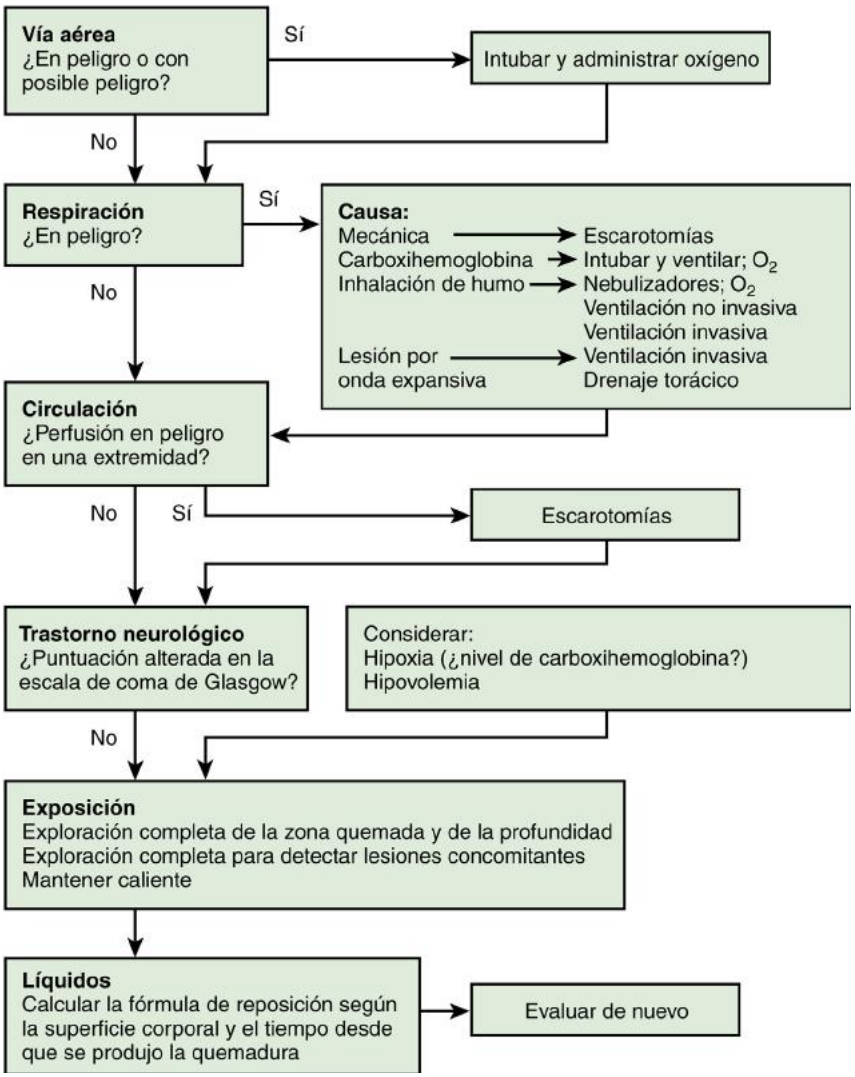

Figura 75-1 Algoritmo para el estudio primario de una quemadura importante. O_2, oxígeno. *(De Hettiaratchy S, Papini R: Initial management of a major burn I: overview.* BMJ *328:1555–1557, 2004.)*

3. Los niños con quemaduras que afectan a más del 15% de SC requieren reanimación con líquidos intravenosos para mantener una perfusión adecuada. En las situaciones de urgencia, y en caso de que no sea accesible una vía i.v., debería intentarse colocar una vía intraósea. Durante la colocación de vías venosas centrales para la administración de grandes volúmenes de líquido, debe prestarse especial atención para usar un catéter de calibre muy pequeño en los niños pequeños con el fin de evitar lesionar el revestimiento vascular, lo que podría predisponer a la formación de coágulos. En todas las lesiones por inhalación, al margen de la SC afectada, debe canalizarse una vena para controlar la administración de líquidos. Todas las lesiones eléctricas y las causadas por voltajes de alta tensión exigen también un acceso venoso para forzar una diuresis alcalina cuando existen lesiones musculares, con el fin de evitar una lesión renal por mioglobinuria. Puede administrarse inicialmente una solución de Ringer lactato a 10-20 ml/kg/h (si no se dispone de él se puede utilizar suero salino fisiológico), mientras se calcula la cantidad exacta de líquidos que hay que reponer. Se consultará con la unidad especializada de quemados para coordinar la fluidoterapia, el tipo de líquido, la fórmula más adecuada para calcular la cantidad y las preferencias respecto al uso de soluciones coloidales, sobre todo si se prevé el traslado a un centro de quemados.
4. Evaluar las lesiones asociadas, frecuentes en los pacientes con antecedentes de quemaduras por corrientes de alta tensión, en especial si la víctima sufrió una caída desde una altura. Puede haber lesiones de la columna vertebral, de otros huesos o de órganos intratorácicos o intraabdominales (v. cap. 72). Hay que proteger la columna cervical del niño hasta que se descarten lesiones a este nivel. Existe un riesgo muy elevado de alteraciones cardíacas, como taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, secundarias a la conductividad de las corrientes eléctricas de alto voltaje. La reanimación cardiopulmonar debe practicarse con rapidez en el lugar del suceso y debe conectarse al paciente a un monitor cardíaco en cuanto llegue al servicio de urgencias (v. cap. 67).
5. Los niños con quemaduras en más del 15% de SC no deben recibir líquidos orales (al principio) porque pueden desarrollar distensión gástrica. En ellos es necesaria la inserción de una sonda nasogástrica en el servicio de urgencias para prevenir la aspiración.
6. Se debe insertar un catéter de Foley para monitorizar la diuresis en todos los niños que necesitan reanimación con líquidos intravenosos.
7. Todas las lesiones deben cubrirse con paños estériles hasta que se adopte la decisión de tratar al paciente en régimen ambulatorio o enviarlo a un centro de tratamiento especializado.
8. Debe medirse el nivel de monóxido de carbono (carboxihemoglobina [COHb]) en todas las víctimas de incendios y administrarse oxígeno al 100% hasta que se conozca el resultado.
9. Debe revisarse el estado vacunal del niño: en las quemaduras de menos del 10% de SC no se necesita profilaxis antitetánica, pero sí en las que afectan a más del 10% de SC. Para la profilaxis antitetánica en niños menores de 11 años se administrará la DTPa (difteria, toxoide tetánico y tos ferina acelular) y en los mayores de 11 años Tdpa (tétanos, difteria y tos ferina) (v. cap. 211).

booksmedicos.org

Tabla 75-4 Categorías de las quemaduras según la profundidad

	QUEMADURA DE PRIMER GRADO	QUEMADURA DE SEGUNDO GRADO O DE GROSOR PARCIAL	QUEMADURA DE TERCER GRADO O DE GROSOR TOTAL
Aspecto de la superficie	Seca, sin ampollas Edema mínimo o ausente Eritematosa Palidece, sangra	Vesículas húmedas, ampollas El tejido subyacente muestra un moteado blanco y rosa con buen relleno capilar Sangra	Seca, escaras coriáceas Mezcla de colores blanco, céreo, caqui, caoba, hollín No blanquean ni sangran
Dolor	Muy dolorosa	Muy dolorosa	Insensibilidad
Profundidad histológica	Sólo capas epidérmicas	Epidermis, capas papilar y reticular de la dermis Puede incluir cúpulas de capas subcutáneas	En dirección descendente pudiendo incluir la grasa, el tejido subcutáneo, la fascia, el músculo y el hueso
Tiempo de cicatrización	2-5 días sin dejar cicatriz	Superficial: 5-21 días sin injerto Profundidad parcial: 21-35 días sin infección. Si se infecta se convierte en una quemadura de grosor total	Las zonas grandes requieren injertos, pero las pequeñas pueden cicatrizar desde los bordes al cabo de semanas

Clasificación de las quemaduras

La clasificación y el tratamiento adecuados de las quemaduras obliga a valorar la extensión y profundidad de la lesión (tabla 75-4 y fig. 75-2). Las **quemaduras de primer grado** afectan sólo a la epidermis y se caracterizan por inflamación, eritema y dolor (similar a una quemadura solar leve). El daño tisular suele ser mínimo y no se forman ampollas. El dolor desaparece en 48-72 horas y, en un pequeño porcentaje de pacientes, el epitelio dañado se desprenderá posteriormente sin dejar cicatrices residuales.

Las **quemaduras de segundo grado** afectan a toda la epidermis y a una porción variable de la dermis (la formación de vesículas y ampollas es característica de estas quemaduras). Una quemadura de segundo grado **superficial** es muy dolorosa porque quedan expuestas numerosas terminaciones nerviosas viables. Estas quemaduras superficiales de segundo grado curan en 7-14 días, a medida que se regenera el epitelio en ausencia de infección. Las quemaduras de segundo grado intermedias o profundas cicatrizan de forma espontánea si las lesiones se mantienen limpias y sin infección. El dolor es menor que en las quemaduras más superficiales, porque hay pocas terminaciones nerviosas que sigan siendo viables. La pérdida de líquidos y los efectos metabólicos de las quemaduras dérmicas profundas (de segundo grado) son esencialmente iguales que en las de tercer grado.

Las **quemaduras de todo el espesor de la piel, o de tercer grado,** suponen la destrucción de toda la epidermis y la dermis, sin que queden células epidérmicas residuales que puedan regenerar la zona lesionada. Estas zonas quemadas no pueden epitelizarse y sólo curan mediante la retracción de la herida o con un injerto cutáneo. La ausencia de dolor y de relleno capilar demuestra la pérdida de los elementos nerviosos y capilares. La aplicación del Doppler se ha convertido en una herramienta valiosa para la valoración de la profundidad de la quemadura y para valorar su potencial de curación.

Cálculo del área de superficie corporal de una quemadura

Para calcular el área de SC afectada por una quemadura se deben utilizar las gráficas de quemaduras adecuadas correspondientes a los distintos grupos de edad de los niños. El volumen de líquido necesario para la reanimación se calcula una vez determinadas la extensión y la profundidad de la quemadura. La morbimortalidad de una quemadura también depende de la extensión y la profundidad. La tasa de crecimiento variable de la cabeza y los miembros durante la infancia obliga a utilizar gráficas específicas de SC, como la gráfica modificada de Lund y Brower o la gráfica del Shriners Hospital for Children de Boston (fig. 75-3). La **regla de los nueves** usada en adultos puede utilizarse sólo en niños mayores de 14 años, o como cálculo aproximado para iniciar el tratamiento antes de trasladar al paciente a un centro de quemados. En las quemaduras pequeñas que afectan a menos del 10% de SC se puede emplear la **regla de la palma,** sobre todo en los pacientes tratados en régimen ambulatorio. En los niños, la superficie comprendida entre el borde de la muñeca y la base de los dedos (la palma de la mano) corresponde al 1% de SC.

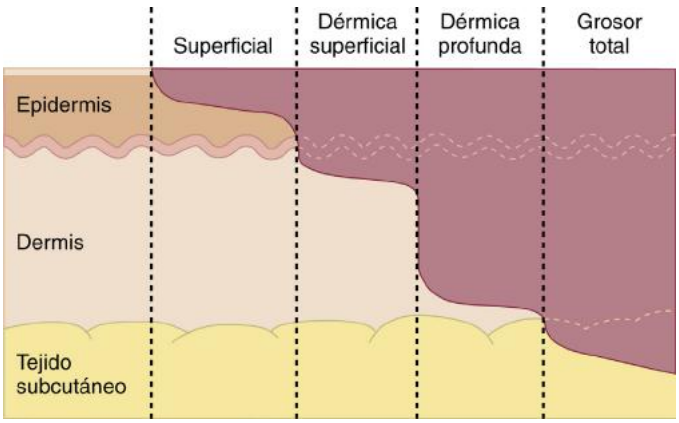

Figura 75-2 Diagrama de las diferentes profundidades de las quemaduras. *(De Hettiaratchy S, Papini R: Initial management of a major burn II: assessment and resuscitation,* BMJ *329:101–103, 2004.)*

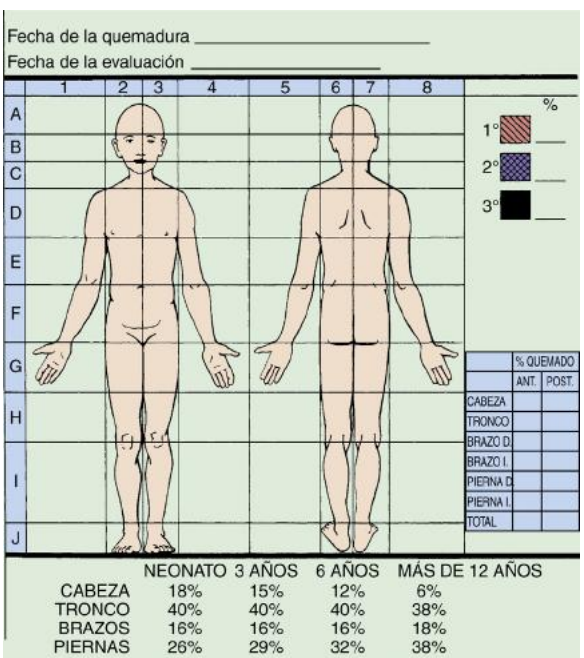

Figura 75-3 Gráfica para determinar la extensión de una quemadura según el porcentaje de la superficie corporal asociado al grado de desarrollo. ANT., anterior; D., derecha; I., izquierda; POST., posterior. *(Cortesía del Shriners Hospital for Crippled Children, Burn Institute, Boston Unit.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tratamiento ambulatorio de las quemaduras menores

Un paciente con quemaduras de primer y segundo grado que afectan a menos del 10% de SC puede tratarse en régimen ambulatorio, a menos que no se cuente con un apoyo familiar adecuado o existan problemas de malos tratos o abandono del niño. Estos pacientes ambulatorios no precisan recibir la dosis de recuerdo de la vacuna antitetánica (a menos que no estén realmente inmunizados) ni la administración profiláctica de penicilina. No se deben tocar las ampollas y hay que cubrirlas con crema de bacitracina o sulfadiazina argéntica. Los apósitos se deben cambiar una vez al día, después de lavar la herida con agua tibia, para eliminar cualquier resto de crema de la aplicación anterior. Las lesiones muy pequeñas, sobre todo las situadas en la cara, pueden tratarse con pomada de bacitracina y dejarse al descubierto. El desbridamiento de la piel desvitalizada está indicado cuando se rompen las ampollas. Existen en el mercado apósitos y membranas para las heridas (p. ej., el apósito AQUACEL Ag [ConvaTec USA, Skillman, NJ], que es un material suave de tipo fieltro impregnado con ion de plata) que se envuelven con una venda seca estéril para las quemaduras de segundo grado. También existen membranas parecidas para las heridas que controlan el dolor, evitan la desecación de la herida y disminuyen la colonización (tabla 75-5). Estos apósitos suelen mantenerse entre 7 y 10 días, pero se comprueban dos veces por semana.

Las quemaduras de la palma de la mano con grandes ampollas suelen cicatrizar por debajo de éstas, y basta con vigilarlas estrechamente en régimen ambulatorio. La inmensa mayoría de las quemaduras superficiales cura en 10-20 días. Las de segundo grado profundas tardan más en cicatrizar y se pueden beneficiar del uso de una pomada de desbridamiento enzimático (pomada de colagenasa) que se aplica a diario y ayuda a eliminar el tejido necrótico. Estas pomadas no deben aplicarse sobre la cara para que no entren en los ojos.

Inicialmente es difícil evaluar la profundidad de las lesiones por escaldadura, por lo que es conveniente realizar primero un tratamiento conservador y determinar su extensión y profundidad antes de proceder al injerto (fig. 75-4). Así se evita el riesgo de la anestesia y de un injerto innecesarios.

Tabla 75-5 Listado parcial de algunas membranas de uso frecuente para las heridas y algunas características seleccionadas

MEMBRANA	CARACTERÍSTICAS
Xenoinjerto porcino	Se adhiere al coágulo Excelente control del dolor
Biobrane	Bilaminada Crecimiento fibrovascular hacia la capa interna
Acticoat	Apósito no adherente que libera plata
AQUACEL Ag	Hidrofibra de absorción que libera plata
Diferentes membranas semipermeables	Proporciona vapor y una barrera bacteriana
Diferentes apósitos hidrocoloides	Proporciona vapor y una barrera bacteriana Absorbe exudado
Diferentes gasas impregnadas	Proporciona una barrera mientras permite el drenaje

Figura 75-4 Escaldadura por té en el pecho y el hombro de un niño que demuestra la heterogeneidad en la profundidad de la quemadura. P, profunda; I, intermedia; S, superficial. *(De Enoch S, Roshan A, Shah M: Emergency and early management of burns and scalds,* BMJ *338:937–941, 2009.)*

Reanimación con líquidos

La reposición hídrica debería comenzar lo antes posible tras la lesión, en el servicio de urgencias antes del traslado del niño a un centro de quemados. Para la mayoría de los niños, la fórmula de Parkland es una buena guía inicial para orientar la reanimación con líquidos (4 ml de Ringer lactato/kg/% de SC quemada). La mitad del líquido se administra en las primeras 8 horas, contadas a partir del momento en que ocurrió la lesión. La mitad restante se administra a velocidad uniforme durante las siguientes 16 horas. La velocidad de la infusión se ajusta según la respuesta del paciente al tratamiento. El pulso y la presión arterial deben normalizarse y debe conseguirse una diuresis adecuada (>1 ml/kg/h en niños; 0,5-1 ml/kg/h en adolescentes) variando la velocidad de infusión intravenosa de líquidos. Las constantes vitales, el equilibrio ácido-base y el nivel de consciencia reflejan la idoneidad de la reanimación. Debido al edema intersticial y al secuestro de líquidos en las células musculares, los pacientes pueden ganar hasta un 20% de peso respecto al que tenían antes de sufrir las quemaduras. Aquéllos con un 30% de superficie corporal quemada requieren un acceso venoso de grueso calibre (vía venosa central) para administrar el líquido necesario en las primeras 24 horas, que son decisivas. En los pacientes con quemaduras de una extensión superior al 60% de la SC puede ser necesario colocar un catéter venoso central con varias luces; es preferible que la asistencia de estos pacientes se realice en una unidad especial de quemados. Además de la reanimación con líquidos, los niños deben recibir un tratamiento habitual con líquidos de mantenimiento (v. cap. 56).

Durante las segundas 24 horas tras la quemadura, los pacientes empiezan a reabsorber el edema y a eliminarlo por la orina. La mitad del líquido necesario el primer día se administra en forma de solución de Ringer lactato en glucosa al 5%. En niños menores de 5 años es posible que sea necesario añadir glucosa al 5% durante las primeras 24 horas de reanimación. Existe cierta controversia respecto a si deben administrarse coloides en las primeras etapas de la reanimación del quemado. Una de las preferencias consiste en utilizar soluciones coloidales simultáneamente si la extensión de las quemaduras supera el 85% de SC total. En general, los coloides suelen instaurarse entre 8-24 horas después de producirse las quemaduras. En los niños menores de 12 meses la tolerancia al sodio es limitada, por lo que si las concentraciones de sodio en orina se elevan, debe disminuirse el volumen y la concentración del mismo en la solución administrada durante la reanimación. La idoneidad de la reanimación debe valorarse constantemente midiendo las constantes vitales, la diuresis, la gasometría, el hematocrito y las concentraciones de proteínas. En algunos pacientes es preciso colocar vías arteriales y venosas centrales, tanto para la monitorización como para la reposición, sobre todo si van a ser sometidos a varias escisiones e injertos. Puede estar indicada la monitorización de la presión venosa central para valorar la circulación en pacientes con inestabilidad hemodinámica o cardiorrespiratoria. La canalización de la vena femoral es un acceso seguro para la reanimación con líquidos, en especial en lactantes y niños. Los pacientes quemados que requieren monitorización frecuente de la gasometría se benefician de la canalización de la arteria radial o femoral.

La administración de complementos por vía oral puede iniciarse incluso a las 48 horas de producirse la quemadura. Se pueden suministrar preparados lácteos, alimentos artificiales, leche homogeneizada o productos elaborados a base de soja mediante infusión en bolo o continua con una sonda nasogástrica o una sonda de alimentación intestinal. A medida que el paciente tolera los líquidos por vía oral, la

booksmedicos.org

administración intravenosa de éstos se reduce de forma proporcional para mantener constante el aporte total de líquidos, especialmente si hay alteraciones de la función pulmonar.

Se pueden administrar infusiones de albúmina al 5% para mantener los valores de albúmina sérica en los 2 g/l deseables. Las siguientes infusiones son eficaces: en las quemaduras que afectan al 30-50% de SC, 0,3 ml de albúmina al 5%/kg/% de SC quemada en un período de 24 horas; si la superficie quemada es del 50-70%, 0,4 ml/kg/% de SC quemada en un período de 24 horas, y para las quemaduras que afectan al 70-100%, 0,5 ml/kg/% de SC quemada en 24 horas. Se recomienda administrar concentrados de hematíes si el hematocrito desciende por debajo del 24% (hemoglobina de 8 g/dl). Algunos expertos recomiendan dicho tratamiento cuando el hematocrito es menor del 30% o la hemoglobina inferior a 10 g/dl en pacientes con infecciones sistémicas, hemoglobinopatía, enfermedad cardiorrespiratoria o hemorragia previa (o activa), o cuando resulta necesario practicar una escisión precoz y un injerto en las quemaduras que abarcan todo el espesor de la piel. El plasma fresco congelado está indicado si en la valoración clínica o analítica se descubre un déficit de los factores de la coagulación, un tiempo de protrombina 1,5 veces mayor que el valor control o un tiempo de tromboplastina parcial superior a 1,2 veces el valor de control en los niños con hemorragia o en los que se ha programado una técnica cruenta o un injerto que puede causar una pérdida de sangre mayor que la mitad de la volemia total del paciente. El plasma fresco congelado puede utilizarse en la reanimación con volumen en las primeras 72 horas de la lesión en los pacientes menores de 2 años con quemaduras en más del 20% de SC y lesiones por inhalación asociadas.

Puede ser necesario administrar suplementos de sodio en niños con quemaduras que afectan a más del 20% de SC, sobre todo si se utiliza una solución de nitrato de plata al 0,5% como antibacteriano tópico para curar la herida. Con el nitrato de plata las pérdidas pueden ser de hasta 350 mmol de sodio/m^2 de superficie quemada. Suelen tolerarse bien los suplementos de cloruro sódico por vía oral a dosis diarias de 4 g/m^2 de superficie quemada, distribuidos en 4-6 tomas iguales para evitar la diarrea osmótica. El objetivo es mantener los niveles plasmáticos de sodio por encima de 130 mEq/l y la concentración de sodio en orina por encima de 30 mEq/l. Los niños menores de 5 años son especialmente propensos a desarrollar hiponatremia y edema cerebral. Se suministran suplementos de potasio por vía intravenosa para mantener los valores de potasio sérico por encima de 3 mEq/l. Las pérdidas de potasio pueden aumentar de manera significativa cuando se utiliza una solución de nitrato de plata al 0,5% como antibacteriano tópico o cuando es preciso administrar aminoglucósidos, diuréticos o anfotericina.

Prevención de la infección y tratamiento quirúrgico de las quemaduras

Existe cierta controversia sobre el uso profiláctico de penicilina en los pacientes quemados hospitalizados con quemaduras agudas y en el cambio periódico de los catéteres venosos centrales para prevenir la infección. En algunas unidades de quemados se utiliza un tratamiento con ciclos de 5 días de penicilina en todos los quemados en la fase aguda; se administra por vía oral o intravenosa una dosis estándar de penicilina G sódica, repartida en cuatro dosis. En los niños con alergia a la penicilina puede administrarse eritromicina como alternativa. Otras unidades han suspendido la administración profiláctica de penicilina sin que se haya observado un aumento de las tasas de infección. De igual forma, existen datos contradictorios sobre si el cambio de localización del catéter intravenoso cada 48-72 horas reduce o aumenta la incidencia de sepsis relacionada con el catéter. Algunos recomiendan retirar y cambiar de sitio el catéter venoso central cada 5-7 días, aunque el lugar no esté inflamado y no haya signos de sepsis relacionada con el catéter.

La mortalidad relacionada con las quemaduras no se asocia con los efectos tóxicos de la piel dañada por el calor, sino con las consecuencias metabólicas y bacterianas de una herida grande abierta, con la reducción de las defensas del huésped y con la malnutrición. Estas alteraciones son las que preparan el terreno para que se produzca una infección bacteriana que puede poner en peligro la vida del paciente. El tratamiento de la herida y la prevención de la infección también estimulan la cicatrización precoz y mejoran el pronóstico desde un punto de vista funcional y estético. El tratamiento tópico de la quemadura con solución de nitrato de plata al 0,5%, crema de sulfadiazina argéntica o crema de acetato de mafenida o una solución tópica a una concentración del 2,5-5% tiene como objetivo la prevención de la infección en las heridas por bacterias multirresistentes (tabla 75-6). Los últimos tres productos tienen capacidad de penetración en los tejidos. Con independencia del antimicrobiano local que se elija, es fundamental eliminar por completo el tejido de una quemadura de tercer grado antes de que se produzca la colonización bacteriana y realizar el injerto lo antes posible para evitar la sepsis en las heridas profundas. Los niños con quemaduras en más del 30% de SC deben ingresar en una unidad con control bacteriano para prevenir las contaminaciones cruzadas y mantener al paciente en un ambiente con humedad y temperatura controladas para reducir al mínimo el hipermetabolismo.

Las quemaduras de segundo grado profundas mayores del 10% de SC se benefician de una escisión e injerto precoces. En los grandes quemados con quemaduras profundas de segundo y de tercer grado es necesario realizar una escisión secuencial y un injerto para mejorar el pronóstico. La escisión precoz con cierre inmediato de la herida se consigue mediante autoinjertos, a menudo engranados para incrementar la eficacia de la cobertura. Existen alternativas para el cierre de la herida como los aloinjertos, los xenoinjertos e Integra (Integra LifeSciences) u otras coberturas de piel sintética (membrana bilaminada compuesta por una malla porosa de 6-sulfato de condroitina con enlaces cruzados que se ha desarrollado para inducir neovascularización a medida que se biodegrada) que pueden ser importantes para cubrir la herida en pacientes con lesiones extensas, con el fin de limitar la pérdida de líquidos, electrólitos y proteínas, y para aliviar el dolor y reducir al mínimo la pérdida de calor. Las células epidérmicas cultivadas (queratinocitos autólogos) son una alternativa costosa y no siempre eficaz. Un equipo de expertos en quemaduras puede realizar sin riesgos la escisión precoz escalonada o total, al mismo tiempo que continúa el aporte de líquidos para la reanimación. Las claves importantes para el éxito consisten en: 1) determinación exacta de la profundidad de la quemadura en los períodos preoperatorio e intraoperatorio, 2) elección del área de escisión y su ejecución en el momento adecuado, 3) control intraoperatorio de la pérdida de sangre, 4) utilización de instrumental específico, 5) selección y uso de antibióticos perioperatorios y 6) elección del vendaje adecuado para la herida. Este procedimiento puede lograr la cobertura precoz de la herida sin el uso de hormona de crecimiento recombinante humana.

Soporte nutricional

Es prioritario cubrir los requerimientos aumentados de energía de un quemado. Las quemaduras ocasionan una respuesta hipermetabólica que

Tabla 75-6 Productos tópicos para las quemaduras

PRODUCTO	EFICACIA	FACILIDAD DE USO
Crema de sulfadiazina argéntica	Buena penetración	Cambio una vez al día Los residuos *deben* lavarse con cada cambio de apósito
Crema de acetato de mafenida*	Amplio espectro, incluida *Pseudomonas* Penetración rápida y profunda en la herida	Apósitos cerrados Cambios dos veces al día Los residuos *deben* lavarse con cada cambio de apósito
Solución de nitrato de plata al 0,5%	Bacteriostática Amplio espectro, incluidos algunos hongos Penetración superficial	Apósitos cerrados y voluminosos empapados cada 2 horas y cambiados una vez al día
AQUACEL Ag	Apósito impregnado de plata	Aplicación directa en las quemaduras de segundo grado; apósito oclusivo mantenido durante 10 días

*Solución de acetato de mafenida a concentraciones del 2,5-5% para su uso ante contaminaciones intensas por microorganismos multirresistentes y para usar solamente hasta 5 días.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

se caracteriza por el catabolismo de las grasas y las proteínas. Según el tiempo transcurrido desde la quemadura, los niños con quemaduras en el 40% de SC requieren alrededor del 50-100% más del gasto energético basal (consumo de oxígeno) correspondiente a su edad. La escisión precoz y el injerto pueden reducir estas necesidades energéticas. El dolor, la ansiedad y la inmovilización aumentan las necesidades fisiológicas, a lo que hay que añadir los gastos adicionales de energía causados por el estrés debido al frío si no se controlan la humedad y la temperatura; esto es especialmente cierto en lactantes pequeños, cuyo mayor cociente superficie/masa corporal permite una pérdida proporcionalmente mayor de calor que en adolescentes y adultos. Las necesidades calóricas pueden reducirse manteniendo la temperatura ambiental a 28-33 °C, cubriendo de forma adecuada al paciente durante el traslado y administrando, cuando sea necesario, analgésicos y ansiolíticos. En niños con grandes superficies quemadas puede ser necesario usar unidades especiales para controlar la temperatura y humedad ambientales. Se necesitan períodos adecuados de sueño, que deben formar parte del régimen terapéutico. La sepsis aumenta el metabolismo y el estrés metabólico se reduce con una nutrición enteral inicialmente rica en hidratos de carbono y un gran aporte calórico de proteínas (1.800 cal/m^2/24 horas de mantenimiento más 2.200 cal/m^2 de superficie quemada/24 horas).

El objetivo de los complementos calóricos es mantener el peso corporal y reducir al máximo la pérdida de peso cubriendo las demandas metabólicas para impedir la pérdida de masa corporal magra. El aporte de calorías es alrededor de 1,5 veces la tasa metabólica basal, con 3-4 g/kg de proteínas al día. El objetivo del tratamiento nutricional es apoyar y compensar las necesidades metabólicas. También es necesario administrar vitaminas, sobre todo las del grupo B, vitaminas C y A, y zinc.

La alimentación se debe iniciar tan pronto como sea posible, ya sea por vía enteral o parenteral, para cubrir todas las necesidades calóricas y mantener el sistema digestivo activo e intacto después de la fase de reanimación. Los pacientes con quemaduras de más del 40% de superficie corporal requieren alimentación con sonda nasogástrica o intestinal para facilitar la administración continua de calorías sin que exista riesgo de aspiración. La alimentación parenteral se debe interrumpir en cuanto sea posible, cuando se consiga administrar la suficiente cantidad de calorías por vía enteral, para disminuir las complicaciones infecciosas. La alimentación gastrointestinal continua es esencial, aunque haya que interrumpirla, si hay que someter al paciente a varias intervenciones hasta que tenga lugar la totalidad del injerto. El uso de productos anabolizantes (hormona de crecimiento, oxandrolona, insulina a dosis bajas) o anticatabólicos (propranolol) sigue siendo una cuestión de controversia, aunque los β-bloqueantes pueden reducir el estrés metabólico. El tratamiento de las quemaduras grandes (tercer grado o más del 50%) en pacientes que pudieran estar malnutridos puede complementarse con un anabolizante esteroideo, como exandrolona, a una dosis de 0,1-0,2 mg/kg/día por vía oral para promover la síntesis proteica, manteniendo la alimentación por vía nasogástrica y la hiperalimentación por vía intravenosa.

Tratamiento tópico

El tratamiento tópico se utiliza ampliamente y resulta eficaz contra la mayoría de los patógenos de las quemaduras (v. tabla 75-6). Se usan varios productos tópicos: solución de nitrato de plata al 0,5%, crema o solución de acetato de sulfacetamida, crema de sulfadiazina argéntica y la pomada de Accuzyme o AQUACEL Ag^+. La pomada de Accuzyme es un agente de desbridamiento enzimático que puede causar una sensación de escozor 15 minutos después de su aplicación. Las preferencias varían entre las distintas unidades de quemados. Cada agente tópico tiene ventajas y desventajas en su aplicación, comodidad y espectro bacteriostático. El acetato de sulfacetamida es un producto de amplio espectro muy eficaz, con capacidad para difundir a través de las escaras de la quemadura, y es, por tanto, el tratamiento de elección en lesiones de zonas cartilaginosas como las orejas. La solución de acetato de mafenida a una concentración del 5% es útil para el tratamiento de las quemaduras intensamente contaminadas por bacterias multirresistentes (su uso debería limitarse a 5 días). La inhibición de la anhidrasa carbónica por parte del acetato de mafenida puede alterar el equilibrio acidobásico si se tratan grandes superficies, y las reacciones adversas a los productos que contienen azufre pueden producir una leucopenia transitoria. Esta última reacción se observa sobre todo con el uso de la crema de sulfadiazina argéntica cuando se aplica sobre grandes superficies en niños menores de 5 años. Este fenómeno es transitorio, se resuelve por sí solo y es reversible. No debe usarse ningún fármaco que contenga el grupo sulfa si el niño tiene antecedentes de alergias a estos compuestos.

Lesiones por inhalación

La lesión por inhalación es grave en lactantes y niños, en especial si existen alteraciones pulmonares previas (v. cap. 71). Deben sospecharse estas lesiones en los pacientes confinados en espacios cerrados (edificios), con antecedentes de una explosión o de disminución del nivel de consciencia, o con signos de depósitos de carbón en la orofaringe o la nariz, vello facial chamuscado y esputo carbonáceo. La mortalidad estimada varía en función de los criterios diagnósticos, pero es del 45-60% en adultos; no se dispone de cifras exactas para niños. La evaluación va encaminada a la identificación precoz de la lesión de la vía respiratoria por inhalación, que puede suceder por: 1) acción directa del calor (los problemas son mayores cuando las quemaduras son por vapor), 2) asfixia aguda, 3) intoxicación por monóxido de carbono y 4) humos tóxicos, como los cianuros de los plásticos combustibles. Los óxidos de azufre y nitrógeno y los álcalis que se forman durante la combustión de los materiales sintéticos originan sustancias químicas corrosivas que pueden erosionar la mucosa y causar una descamación tisular significativa. La exposición al humo puede ocasionar la degradación del surfactante y la disminución de su producción, lo que produce atelectasias. Las lesiones por inhalación y las quemaduras son sinérgicas y la combinación de sus efectos puede incrementar la morbilidad y la mortalidad.

Las complicaciones pulmonares de las quemaduras y la inhalación pueden dividirse en tres síndromes, con manifestaciones clínicas y evolución en el tiempo diferentes:

1. Las complicaciones precoces son la intoxicación por monóxido de carbono, la obstrucción de la vía aérea y el edema pulmonar.
2. Los signos clínicos del síndrome de dificultad respiratoria aguda suelen aparecer más tarde, a las 24-48 horas, aunque en ocasiones pueden ocurrir incluso después (v. cap. 71).
3. Las complicaciones tardías (entre días y semanas) consisten en neumonía y embolia pulmonar.

La lesión por inhalación debe evaluarse observando la presencia de lesiones evidentes (inflamación o residuos de carbón en las fosas nasales), sibilancias, crepitantes o mala entrada de aire, y mediante determinaciones analíticas (COHb) y de la gasometría.

El tratamiento inicial se centra en el establecimiento y mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea del paciente mediante intubación nasotraqueal u orotraqueal precoz y rápida, así como en una ventilación y una oxigenación adecuadas. Las sibilancias son frecuentes y la administración de β-agonistas en aerosol o de corticoides inhalados es de utilidad. En los casos de intubación nasotraqueal prolongada, o en las pocas ocasiones en las que se ha realizado una traqueotomía, es preciso realizar una higiene broncopulmonar enérgica y fisioterapia respiratoria. Un tubo endotraqueal se puede mantener durante meses sin necesidad de practicar una traqueostomía. En caso de que deba practicarse una traqueostomía, ésta debería posponerse hasta que las quemaduras situadas a ese nivel o en sus proximidades hayan cicatrizado y, a continuación, practicar la intervención programada con anestesia y usando hemostasia y una posición traqueal óptimas. Los niños con lesiones por inhalación o quemaduras en la cara y el cuello pueden desarrollar rápidamente una obstrucción de la vía aérea, con lo que la intubación endotraqueal se convierte en una intervención para salvarle la vida. La extubación debe demorarse hasta que el paciente cumpla los criterios de mantenimiento de la vía aérea.

Los signos que indican lesión del SNC por hipoxemia secundaria a asfixia o a intoxicación por monóxido de carbono pueden variar entre la irritabilidad y la depresión. La intoxicación por monóxido de carbono puede ser leve (<20% de COHb), con disnea ligera, cefaleas, náuseas y disminución de la agudeza visual y de las funciones cerebrales superiores; moderada (20-40% de COHb), con irritabilidad, agitación, náuseas, visión borrosa, deterioro del juicio y fatiga rápida; o intensa (40-60% de COHb), en cuyo caso produce confusión, alucinaciones, ataxia, shock, acidosis

booksmedicos.org

y coma. Para el diagnóstico y el pronóstico es importante determinar la COHb. La Pao_2 puede ser normal y los valores de saturación de la oxihemoglobina pueden llevar a error porque la COHb no se detecta en las pruebas habituales que miden la saturación de oxígeno. Se supone que existe intoxicación por monóxido de carbono hasta que se realizan las pruebas y se trata con oxígeno al 100%. Si la intoxicación por monóxido de carbono es significativa requiere tratamiento con oxígeno hiperbárico (v. cap. 63).

Los pacientes con lesiones graves por inhalación o con otras causas de deterioro respiratorio que causan síndrome de dificultad respiratoria y que no mejoran con la ventilación convencional controlada por presión (fallo progresivo de la oxigenación manifestado por una saturación de oxígeno <90% con una Fio_2 entre 0,9-1 y una presión teleespiratoria positiva de al menos 12,5 cmH_2O) pueden mejorar con ventilación de alta frecuencia o el tratamiento con óxido nítrico. Este último se suele administrar a través del respirador a 5 partes por millón (ppm) y se incrementa hasta 30 ppm. Este método terapéutico reduce la necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea.

Analgesia y adaptación psicológica

Véase el capítulo 62.

Para reducir el estrés metabólico precoz, disminuir el posible síndrome de estrés postraumático y permitir una futura estabilización y rehabilitación física y psicológica es importante administrar una analgesia adecuada, ansiolíticos y soporte psicológico. Los pacientes y los familiares necesitan el apoyo del equipo para superar el proceso de duelo y aceptar el cambio de aspecto de la víctima a largo plazo.

Los niños con quemaduras muestran fluctuaciones variables y frecuentes en la intensidad del dolor. La percepción del dolor depende de la profundidad de la quemadura, su fase de curación, la edad del paciente, la etapa de desarrollo emocional, los conocimientos, la eficiencia y la experiencia del equipo terapéutico, el uso de analgésicos y otros fármacos, el umbral del dolor del paciente y de factores interpersonales y culturales. Desde el inicio del tratamiento es de primordial importancia **aliviar el dolor de forma preventiva** cada vez que se realiza un cambio de apósito. También es necesario revisar el uso de diversas intervenciones, tanto farmacológicas como no farmacológicas, durante el tratamiento. Es esencial prescribir los opiáceos a las dosis y en el momento adecuados para que el efecto analgésico coincida con el momento de realizar las curas. La presencia de una persona que apoye al paciente de un modo constante y que «conozca» el perfil personal de la víctima puede ayudarla a que se integre y participe con ánimo en la curación de sus lesiones. El problema de una medicación insuficiente es más prevalente en adolescentes, en los que el temor a la dependencia de fármacos puede influir de modo negativo en el tratamiento. Un problema relacionado es que la experiencia específica del dolor del niño puede interpretarse de modo erróneo; los pacientes ansiosos, los que están confusos o solos, o los que antes padecían trastornos emocionales pueden sufrir un dolor intenso incluso con heridas pequeñas. Por lo general, resulta útil la administración de ansiolíticos junto con analgésicos, ya que dicha combinación posee algo más que un efecto sinérgico. Es necesario prestar la misma atención para disminuir la tensión del paciente intubado. Otros sistemas para aliviar el dolor y la ansiedad (técnicas de relajación) pueden reducir la respuesta fisiológica al estrés. Se recomienda administrar sulfato de morfina por vía oral (liberación inmediata) a dosis regulares de 0,3-0,6 mg/kg cada 4-6 horas al principio y hasta que se cubra la herida. Los bolos intravenosos de sulfato de morfina se administran a una dosis de 0,05-0,1 mg/kg, con un máximo de 2-5 mg cada 2 horas. Los supositorios de sulfato de morfina se pueden utilizar a una dosis complementaria de 0,3-0,6 mg/kg cada 4 horas cuando no es factible la vía oral. La administración de preparados de codeína debería limitarse a los niños mayores de 6 años por el «metabolismo ultrarrápido» de la codeína a la morfina. Para la ansiedad se prescribe lorazepam según una pauta regular de 0,05-0,1 mg/kg/dosis cada 6-8 horas. Para controlar el dolor durante una cura (cambio de apósitos o desbridamiento) se administra morfina oral a dosis de 0,3-0,6 mg/kg 1-2 horas antes, complementada con un bolo de morfina intravenosa a una dosis de 0,05-0,1 mg/kg inmediatamente antes del procedimiento. El lorazepam a una dosis de 0,04 mg/kg se administra por vía oral o, si es necesario, intravenosa para tratar la ansiedad antes del procedimiento. El midazolam también es muy útil para la sedación consciente a una dosis de 0,01-0,02 mg/kg en pacientes no intubados y de 0,05-0,1 mg/kg en pacientes intubados en perfusión o bolos, que puede repetirse a los 10 minutos. Durante el proceso de retirada de los analgésicos se disminuye la dosis de opiáceos orales en un 25% durante 1-3 días, añadiendo algunas veces paracetamol mientras se reduce la cantidad de opiáceos de forma progresiva. Los ansiolíticos se retiran reduciendo las dosis de benzodiazepinas en un 25-50% de la dosis diaria durante 1-3 días.

En los pacientes con ventilación asistida, el control del dolor se trata con sulfato de morfina de modo intermitente en forma de bolo intravenoso a una dosis de 0,05-0,1 mg/kg cada 2 horas. Puede ser necesario incrementar las dosis de modo gradual y algunos niños pueden requerir una perfusión continua; se administra una dosis inicial de 0,05 mg/kg/h que se incrementa paulatinamente a medida que cambian las necesidades del paciente. Rara vez es necesario administrar naloxona, aunque debe estar disponible de modo inmediato para revertir el efecto de la morfina si fuera necesario; si hace falta, en caso de depresión respiratoria, se debe administrar a una dosis de 0,1 mg/kg hasta un total de 2 mg, bien por vía intramuscular o intravenosa. En los pacientes con respiración asistida que requieren tratamiento para la ansiedad se utiliza midazolam en bolo intravenoso intermitente (0,04 mg/kg, en inyección lenta cada 4-6 horas) o en perfusión continua. No es necesario interrumpir la administración de opiáceos en los pacientes intubados que van a ser desconectados del respirador. La dosis de benzodiazepinas debe reducirse a alrededor de la mitad 24-72 horas antes de la extubación, ya que la supresión demasiado brusca puede producir convulsiones.

Se ha generalizado la utilización de medicación psicotrópica en el tratamiento de los niños con quemaduras, como la prescripción de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como antidepresivos, el uso de haloperidol como neuroléptico en el entorno de los cuidados intensivos y el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT) con benzodiazepinas. Otro campo en expansión es el uso de la sedación consciente con ketamina o propofol para realizar los cambios de los apósitos.

Reconstrucción y rehabilitación

Para asegurar el mejor resultado estético y funcional, se debe comenzar la terapia ocupacional y física el mismo día del ingreso y mantenerla durante toda la hospitalización y, en algunos pacientes, incluso tras el alta. La rehabilitación física incluye la adopción de posturas adecuadas del cuerpo y las extremidades, inmovilización y ejercicios (movimientos activos y pasivos), ayuda para realizar las actividades de la vida diaria y una deambulación progresiva. Estas medidas mantienen una actividad articular y muscular con una amplitud de movimientos tan normal como sea posible tras la curación o la reconstrucción. Es necesario realizar presoterapia para disminuir la formación de cicatrices hipertróficas. Existen prendas de ropa prefabricadas y a medida que pueden usarse en las distintas zonas que están cicatrizando para prevenir la cicatrización hipertrófica. Estas prendas a medida producen una compresión homogénea sobre las zonas en proceso de cicatrización y reducen el tiempo que tardan en madurar las cicatrices, disminuyen su grosor y el enrojecimiento y prurito asociados. Es preciso un ajuste constante de los recursos terapéuticos en las zonas de formación de cicatrices (liberación de la cicatriz, injertos, reconfiguración), así como numerosas intervenciones menores de cirugía estética para mejorar el aspecto y optimizar la capacidad funcional a largo plazo. Se han conseguido repoblar las zonas alopécicas y las cicatrices mediante técnicas de expansión tisular. El uso del láser de ultrapulsos para reducir las cicatrices constituye un complemento para su tratamiento.

Reincorporación al colegio y pronóstico a largo plazo

Es mejor para el niño volver al colegio de inmediato después del alta. En algunos casos es posible que tenga que asistir media jornada durante algunos días (debido a la rehabilitación). Sin embargo, es importante que retome su rutina normal de asistencia al colegio y convivencia con sus compañeros. La planificación del retorno a casa y al colegio a menudo requiere un *programa escolar de reincorporación* individualizado. En el caso de los niños en edad escolar, la planificación del regreso al colegio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ocurre de forma simultánea con la planificación del alta. El profesor del hospital debe contactar con el colegio del niño para establecer el programa junto con el profesorado, el personal de enfermería, los asistentes sociales, los terapeutas infantiles (de actividades habituales y de ocio) y los rehabilitadores. Este equipo debe trabajar con los estudiantes y el personal del colegio para tratar la ansiedad, responder a las preguntas que puedan plantearse y proporcionar información. Las quemaduras y cicatrices asustan a quienes no están familiarizados con este tipo de lesiones, y pueden condicionar una tendencia al distanciamiento o al rechazo del quemado. El programa de reincorporación al colegio debe estar adaptado al desarrollo del niño y a las necesidades educativas cambiantes.

Los adelantos médicos han hecho posible que se salve la vida a niños con quemaduras masivas; mientras que algunos niños presentan dificultades físicas persistentes, la mayoría tiene una calidad de vida satisfactoria. El cuidado integral de las quemaduras, que incluye un cuidado posterior multidisciplinar experimentado, desempeña un papel importante en la recuperación. Las complicaciones a largo plazo de las quemaduras se enumeran en la tabla 75-7.

SITUACIONES ESPECIALES

Quemaduras eléctricas

Existen tres tipos de quemaduras eléctricas. Las **quemaduras eléctricas menores** suelen producirse al morder el cable de un alargador. Estas lesiones producen quemaduras localizadas en la boca, que suelen afectar a partes de los labios superior e inferior, es decir, a los puntos que han entrado en contacto con el cable, y, en ocasiones, a las comisuras bucales. La hospitalización no es necesaria, porque son lesiones no conductoras (no se extienden más allá del lugar de la lesión) y el tratamiento se centra en el área dañada visible en la boca. El tratamiento local con cremas antibióticas es suficiente hasta que el paciente es atendido en la consulta externa de una unidad de quemados o por un cirujano plástico.

Tabla 75-7 Trastornos frecuentes a largo plazo en los pacientes con quemaduras

TRASTORNOS QUE AFECTAN A LA PIEL Y A LAS PARTES BLANDAS
Cicatrices hipertróficas
Susceptibilidad a traumatismos menores
Piel seca
Contracturas
Prurito y dolor neuropático
Alopecia
Heridas abiertas crónicas
Neoplasias cutáneas
TRASTORNOS ORTOPÉDICOS
Amputaciones
Contracturas
Osificación heterotópica
Reducción transitoria de la densidad ósea
TRASTORNOS METABÓLICOS
Sensibilidad al calor
Obesidad
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y NEUROLÓGICOS
Trastornos del sueño
Trastornos de la adaptación
Síndrome de estrés postraumático
Depresión
Aspectos de la imagen corporal
Neuropatía y dolor neuropático
Síntomas neurológicos a largo plazo por intoxicación con monóxido de carbono
Lesión cerebral anóxica
COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO INTENSIVO
Trombosis venosa profunda, insuficiencia venosa o venas varicosas
Estenosis traqueal, trastornos de las cuerdas vocales o de la deglución
Disfunción renal o suprarrenal
Enfermedad hepatobiliar o pancreática
Enfermedad cardiovascular
Hiperreactividad de las vías respiratorias o poliposis bronquial
TRASTORNOS PREVIOS QUE CONTRIBUYEN A LAS LESIONES
Conducta de alto riesgo
Trastorno psiquiátrico sin tratamiento o mal tratado

Modificada de Sheridan RL, Schultz JT, Ryan CM y cols.: Case records of the Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises: case 6-2004: a 35-year-old woman with extensive, deep burns from a nightclub fire, N Engl J Med *350:810–821, 2004.*

Un tipo de quemadura eléctrica más grave son las **quemaduras eléctricas por cables de alta tensión,** que obligan a ingresar al paciente para observación, con independencia de la extensión de la superficie quemada. Es típico que se produzca una lesión muscular profunda que no puede evaluarse inicialmente de modo preciso. Estas lesiones están causadas por un voltaje elevado (>1.000 V) y suelen producirse en instalaciones de alto voltaje, como estaciones de energía eléctrica o vías férreas; los jóvenes escalan los postes eléctricos llevados por la curiosidad y accidentalmente tocan un registro eléctrico o el cable de alta tensión. Estas lesiones son mortales en el 3-15% de los niños que llegan al hospital para recibir tratamiento. Los supervivientes tienen una elevada morbilidad, que incluye la amputación de un miembro. Los puntos de entrada y salida de la corriente a través de la piel muestran un aspecto característico que se relaciona con la densidad de la corriente y el calor que genera. La mayoría de las veces la lesión de entrada se encuentra en las extremidades superiores, y hay lesiones de salida pequeñas en las inferiores. El trayecto de la descarga sigue el camino más corto entre ambos puntos y puede afectar a cualquier órgano o tejido que la corriente encuentre en su camino. Algunos pacientes presentan heridas múltiples a la salida de la corriente que indican la posibilidad de que ésta haya seguido distintos trayectos en el organismo, poniendo en peligro prácticamente cualquier estructura corporal (tabla 75-8). La lesión de vísceras abdominales, de estructuras torácicas y del sistema nervioso en áreas alejadas de la lesión evidente en la extremidad ocurre y debe buscarse, sobre todo en la lesión con varios trayectos o en los casos en los que la víctima cae de un poste. En algunas ocasiones se producen **cortocircuitos** que originan quemaduras por llama que también pueden prender la ropa. Las alteraciones a nivel cardíaco que se manifiestan por fibrilación ventricular o parada cardíaca son frecuentes; los pacientes que sufren descargas eléctricas de alta tensión requieren monitorización cardíaca hasta que se estabilicen y se hayan evaluado de forma completa. Los pacientes con alto riesgo tienen un electrocardiograma alterado y una historia con pérdida de consciencia previa. Otra posible complicación es la lesión renal causada por necrosis muscular y la posterior mioglobinuria; estos pacientes requieren una diuresis forzada alcalina para reducir al mínimo esta lesión. Las lesiones de partes blandas (músculo) de una extremidad pueden dar lugar a un síndrome compartimental. La eliminación drástica de todos los tejidos muertos y desvitalizados, incluso con riesgo de pérdida funcional, sigue siendo la clave para el tratamiento eficaz de la extremidad lesionada por la electricidad. El desbridamiento precoz facilita el cierre de la herida. Los vasos grandes dañados deben aislarse y enterrarse en el seno de un músculo viable para evitar su exposición. La supervivencia depende de los cuidados intensivos inmediatos, mientras que el resultado funcional depende del tratamiento a largo plazo y de la cirugía reparadora posterior.

Las **quemaduras por fulguración** se producen cuando una corriente de alto voltaje descarga directamente sobre una persona (lo más peligroso) o cuando lo hace sobre el terreno o un objeto cercano (en contacto con la víctima). Se observa una quemadura por voltaje escalonado cuando la descarga se produce en el suelo, asciende por una pierna y desciende por la otra (la vía de menor resistencia). Las quemaduras por fulguración dependen del camino seguido por la corriente, el tipo de ropa, la existencia de objetos metálicos y la humedad de la piel. Puede haber lesiones a la entrada, a la salida y en el trayecto de la descarga; las de peor pronóstico son las lesiones que se producen en la cabeza o las piernas. Es frecuente el daño de los órganos internos atravesados por la corriente y su gravedad no está relacionada con la de las quemaduras cutáneas. En los sitios en los que existe sudoración se observan quemaduras lineales, que suelen ser de primer o segundo grado. El patrón en forma de plumas o arborescente es característico de las lesiones por fulguración. Los rayos pueden prender la ropa o producir quemaduras

booksmedicos.org

Tabla 75-8 Lesión eléctrica: consideraciones clínicas

	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	TRATAMIENTO
Generales	—	Liberación del paciente; ABC de la reanimación; inmovilizar la columna Anamnesis: voltaje, tipo de corriente Hemograma completo con plaquetas, electrólitos, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, glucosa
Cardíacas	Arritmias: asistolia, fibrilación ventricular, taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares, extrasístoles auriculares, alteraciones en la conducción, fibrilación auricular, cambios en el ST y en la onda T	Tratar las arritmias Monitorización cardíaca, electrocardiograma y radiografías en sospecha de lesión torácica Creatina fosfocinasa con determinaciones de isoenzimas si estuviese indicado
Pulmonares	Parada respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de aspiración	Proteger y mantener la permeabilidad de la vía aérea Ventilación mecánica si estuviese indicado, radiografía de tórax, gasometría arterial
Renales	Insuficiencia renal aguda, mioglobinuria	Fluidoterapia intensiva a menos que haya una lesión del sistema nervioso central Mantener una diuresis adecuada, >1 ml/kg/h Considerar la monitorización venosa central o la presión de la arteria pulmonar Medir la mioglobina en orina; análisis de orina; medir BUN y creatinina
Neurológicas	Inmediatas: pérdida de conocimiento, parálisis motora, alteraciones visuales, amnesia, agitación; hematoma intracraneal Secundarias: dolor, paraplejia, lesión del plexo braquial, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), trastornos autonómicos, edema cerebral Tardías: parálisis, convulsiones, cefalea, neuropatía periférica	Tratar las convulsiones Restricción de líquidos si estuviese indicada Considerar la realización de radiografías de columna, especialmente cervicales TC cerebral, si estuviese indicada
Cutáneas/orales	Quemaduras de la comisura bucal, lesiones en lengua y dientes; quemaduras dérmicas por ignición de la ropa, quemaduras de entrada y salida y quemaduras por cortocircuitos Las quemaduras eléctricas en la boca podrían afectar a las comisuras bucales y los labios, quemaduras eléctricas de bajo voltaje secundarias a la capacidad de conducción de la saliva	Buscar herida de entrada y de salida Tratar las quemaduras cutáneas; determinar el estado de vacunación antitetánica Consulta con cirugía plástica o con otorrinolaringólogo, si estuviese indicado Sin heridas de entrada y de salida y sin compromiso cardíaco. Todas las lesiones se tratan mediante observación hasta que desprende la escara y se rellena de tejido de granulación. Evaluación por parte de un cirujano plástico tras la primera cura y una vez que se ha producido la cicatriz
Abdominales	Perforación visceral y lesión de órganos sólidos; íleo; lesión abdominal rara sin quemaduras abdominales visibles	Colocar una sonda nasogástrica si hubiera compromiso de la vía aérea o íleo Medición de glutamato oxaloacetato transaminasa o aspartato aminotransferasa, glutamato piruvato transaminasa, alanina aminotransferasa, amilasa, BUN y creatinina y TC si estuviese indicado
Musculoesqueléticas	Síndrome compartimental por necrosis subcutánea, edema de miembros y quemaduras profundas Fracturas de huesos largos, lesiones de la columna	Monitorización ante posibilidad de síndrome compartimental Radiografías y consulta con cirugía ortopédica o general, si estuviese indicado
Oculares	Cambios visuales, neuritis óptica, cataratas, parálisis de la musculatura extraocular	Consulta con oftalmología, si estuviese indicado

Modificada de Hall ML, Sills RM: Electrical and lightning injuries. En Barkin RM, editor: Pediatric emergency medicine, *St. Louis, 1997, Mosby, pág. 484.*

cutáneas graves por el calentamiento de las piezas de metal de la ropa. Entre las complicaciones internas de las quemaduras por fulguración se encuentran la parada cardíaca por asistolia, la hipertensión transitoria, las extrasístoles ventriculares, la fibrilación ventricular y la isquemia miocárdica. La mayoría de las complicaciones cardíacas se resuelve si se proporciona soporte vital al paciente mediante reanimación cardiopulmonar (v. cap. 67). Las complicaciones que afectan al SNC consisten en edema cerebral, hemorragia, convulsiones, cambios de humor, depresión y parálisis de las extremidades inferiores. También se producen rabdomiólisis y mioglobinuria (con posible insuficiencia renal). Entre las manifestaciones oculares están la hemorragia vítrea, la iridociclitis, los desgarros retinianos y el desprendimiento de retina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **76**

Lesiones por frío

Alia Y. Antoon y Mary K. Donovan

La participación de los niños y jóvenes en actividades de ocio con motos de nieve, montañismo, senderismo en invierno, escalada y esquí ha tenido como consecuencia un aumento del riesgo de sufrir lesiones por frío. Éstas pueden afectar localmente a los tejidos, en cuyo caso el tipo de lesión depende de si hubo exposición a frío húmedo (congelación mínima, pie de inmersión o de trinchera) o a frío seco (que produce

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ali SN, O'Toole G, Tyler M: Milk bottle burns, *J Burn Care Rehabil* 25:461-462, 2004.

Anderson RR, Donelan M, Hivnor C, et al: Laser treatment of traumatic scars with an emphasis on ablative fractional laser resurfacing: consensus report, *JAMA Dermatol*, 2013 [Epub ahead of print].

Arnoldo B, Purdue GF, Kowalske K, et al: Electrical injuries: a 20-year review, *J Burn Care Rehabil* 25:479-484, 2004.

Bracco D, Eggimann P: Prophylaxis with systemic antibiotics in patients with severe burns, *BMJ* 340:487-488, 2010.

Chen EH, Sareen A: Do children require ECG evaluation and inpatient telemetry after household electrical exposures? *Ann Emerg Med* 49:64-67, 2007.

Ciszkowski C, Madadi P, Phillips MS, et al: Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death, *N Engl J Med* 361:827-828, 2009.

Collier ML, Ward RS, Saffle JR, et al: Home treadmill friction injuries: a five-year review, *J Burn Care Rehabil* 25:441-444, 2004.

Enoch S, Roshan A, Shah M: Emergency and early management of burns and scalds, *BMJ* 338:937-941, 2009.

Greene MA: Comparison of the characteristics of fire and non-fire households in the 2004-2005 survey of fire department-attended and unattended fires, *Inj Prev* 18:170-175, 2012.

Hart DW, Wolf SE, Ramzy PI, et al: Anabolic effects of oxandrolone after severe burn, *Ann Surg* 233:556-564, 2001.

Hermanns-Clausen M, Weinmann W, Auwarter V, et al: Drug dosing error with drops: severe clinical course of codeine intoxication in twins, *Eur J Pediatr* 168:819-824, 2009.

Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, et al: Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns, *N Engl J Med* 345:1223-1229, 2001.

Herndon DN, Tompkins RG: Support of the metabolic response to burn injury, *Lancet* 363:1895-1902, 2004.

Hohlfeld J, de Buys Roessingh A, Hiti-Burri N, et al: Tissue engineered fetal skin constructs for paediatric burns, *Lancet* 366:840-842, 2006.

Jeschke MG, Herndon DN: Burns in children: standard and new treatments, *Lancet* 383:1168-1176, 2014.

Juurlink DN, Buckley NA, Stanbrook MB, et al: Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD002041, 2005.

Kai-Yang L, Zhao-Fan X, Luo-Man Z, et al: Epidemiology of pediatric burns requiring hospitalization in China: a literature review of retrospective studies, *Pediatrics* 122:132-142, 2008.

Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, et al: More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children, *Pediatrics* 129(5):e1343-e1347, 2012.

Kraft R, Herndon DN, Al-Mousawi AM, et al: Burn size and survival probability in paediatric patients in modern burn care: a prospective observational cohort study, *Lancet* 379:1013-1020, 2012.

Lowell G, Quinlan K, Gottleib LJ: Preventing unintentional scald burns: moving beyond tap water, *Pediatrics* 122:799-804, 2008.

Monstrey S, Hoeksema H, Verbelen J, et al: Assessment of burn depth and burn wound healing potential, *Burns* 34:761-769, 2008.

Musgrave MA, Fingland R, Gomez M, et al: The use of inhaled nitric oxide as adjuvant therapy in patients with burn injuries and respiratory failure, *J Burn Care Rehabil* 21:551-557, 2000.

Niazi ZB, Essex TJ, Papini R, et al: New laser Doppler Scanner, a valuable adjunct in burn depth assessment, *Burns* 19:485-489, 1993.

Orgill DP: Excision and skin grading of thermal burns, *N Engl J Med* 360:893-900, 2009.

Prelack K, Dylewski M, Sheridan RL: Practical guidelines for nutritional management of burn injury and recovery, *Burns* 33:14-24, 2007.

Sanghavi P, Bhalla K, Das V: Fire-related deaths in India in 2001: a retrospective analysis of data, *Lancet* 373:1282-1288, 2009.

Sheridan RL: Thermal injuries. In McInerny TK, Adam HM, Campbell DE, editors: *American Academy of Pediatrics pediatric textbook of pediatric care*, Elk Grove Village, IL, 2008, American Academy of Pediatrics.

Sheridan RL, Hinson M, Liang MH, et al: Long-term outcomes of children surviving massive burns, *JAMA* 283:69-73, 2000.

Singer AJ, Dagum AB: Current management of acute cutaneous wounds, *N Engl J Med* 359:1037-1046, 2008.

Stoddard FJ, Usher CT, Abrams AJ: Psychopharmacology in pediatric critical care, *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 15:611-655, 2006.

Tompkins RG: Survival of children with burn injuries, *Lancet* 379:983-984, 2012.

Volinsky J, Hanson J, Lustig J: Lightning burns, *Arch Pediatr Adolesc Med* 148:529-530, 1994.

Walker A: Emergency department management of house fire burns and carbon monoxide poisoning in children, *Curr Opin Pediatr* 8:239-242, 1996.

Wasiak J, Cleland H, Campbell F, et al: Dressings for superficial and partial thickness burns (review), *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD002106, 2013.

Wiechman SA, Patterson DR: Psychosocial aspects of burn injuries, *BMJ* 329:391-393, 2004.

Wolf SE, Thomas SJ, Dasu MR, et al: Improved net protein balance, lean mass, and gene expression changes with oxandrolone treatment in the severely burned, *Ann Surg* 237:801-810, discussion 810-811, 2003.

Enlaces de interés

www.ameriburn.org.
www.cpsc.gov.
www.safekids.org.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ali SN, O'Toole G, Tyler M: Milk bottle burns, *J Burn Care Rehabil* 25:461-462, 2004.

Anderson RR, Donelan M, Hivnor C, et al: Laser treatment of traumatic scars with an emphasis on ablative fractional laser resurfacing: consensus report, *JAMA Dermatol*, 2013 [Epub ahead of print].

Arnoldo B, Purdue GF, Kowalske K, et al: Electrical injuries: a 20-year review, *J Burn Care Rehabil* 25:479-484, 2004.

Bracco D, Eggimann P: Prophylaxis with systemic antibiotics in patients with severe burns, *BMJ* 340:487-488, 2010.

Chen EH, Sareen A: Do children require ECG evaluation and inpatient telemetry after household electrical exposures? *Ann Emerg Med* 49:64-67, 2007.

Ciszkowski C, Madadi P, Phillips MS, et al: Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death, *N Engl J Med* 361:827-828, 2009.

Collier ML, Ward RS, Saffle JR, et al: Home treadmill friction injuries: a five-year review, *J Burn Care Rehabil* 25:441-444, 2004.

Enoch S, Roshan A, Shah M: Emergency and early management of burns and scalds, *BMJ* 338:937-941, 2009.

Greene MA: Comparison of the characteristics of fire and non-fire households in the 2004-2005 survey of fire department-attended and unattended fires, *Inj Prev* 18:170-175, 2012.

Hart DW, Wolf SE, Ramzy PI, et al: Anabolic effects of oxandrolone after severe burn, *Ann Surg* 233:556-564, 2001.

Hermanns-Clausen M, Weinmann W, Auwarter V, et al: Drug dosing error with drops: severe clinical course of codeine intoxication in twins, *Eur J Pediatr* 168:819-824, 2009.

Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, et al: Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns, *N Engl J Med* 345:1223-1229, 2001.

Herndon DN, Tompkins RG: Support of the metabolic response to burn injury, *Lancet* 363:1895-1902, 2004.

Hohlfeld J, de Buys Roessingh A, Hiti-Burri N, et al: Tissue engineered fetal skin constructs for paediatric burns, *Lancet* 366:840-842, 2006.

Jeschke MG, Herndon DN: Burns in children: standard and new treatments, *Lancet* 383:1168-1176, 2014.

Juurlink DN, Buckley NA, Stanbrook MB, et al: Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD002041, 2005.

Kai-Yang L, Zhao-Fan X, Luo-Man Z, et al: Epidemiology of pediatric burns requiring hospitalization in China: a literature review of retrospective studies, *Pediatrics* 122:132-142, 2008.

Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, et al: More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children, *Pediatrics* 129(5):e1343-e1347, 2012.

Kraft R, Herndon DN, Al-Mousawi AM, et al: Burn size and survival probability in paediatric patients in modern burn care: a prospective observational cohort study, *Lancet* 379:1013-1020, 2012.

Lowell G, Quinlan K, Gottleib LJ: Preventing unintentional scald burns: moving beyond tap water, *Pediatrics* 122:799-804, 2008.

Monstrey S, Hoeksema H, Verbelen J, et al: Assessment of burn depth and burn wound healing potential, *Burns* 34:761-769, 2008.

Musgrave MA, Fingland R, Gomez M, et al: The use of inhaled nitric oxide as adjuvant therapy in patients with burn injuries and respiratory failure, *J Burn Care Rehabil* 21:551-557, 2000.

Niazi ZB, Essex TJ, Papini R, et al: New laser Doppler Scanner, a valuable adjunct in burn depth assessment, *Burns* 19:485-489, 1993.

Orgill DP: Excision and skin grading of thermal burns, *N Engl J Med* 360:893-900, 2009.

Prelack K, Dylewski M, Sheridan RL: Practical guidelines for nutritional management of burn injury and recovery, *Burns* 33:14-24, 2007.

Sanghavi P, Bhalla K, Das V: Fire-related deaths in India in 2001: a retrospective analysis of data, *Lancet* 373:1282-1288, 2009.

Sheridan RL: Thermal injuries. In McInerny TK, Adam HM, Campbell DE, editors: *American Academy of Pediatrics pediatric textbook of pediatric care*, Elk Grove Village, IL, 2008, American Academy of Pediatrics.

Sheridan RL, Hinson M, Liang MH, et al: Long-term outcomes of children surviving massive burns, *JAMA* 283:69-73, 2000.

Singer AJ, Dagum AB: Current management of acute cutaneous wounds, *N Engl J Med* 359:1037-1046, 2008.

Stoddard FJ, Usher CT, Abrams AJ: Psychopharmacology in pediatric critical care, *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 15:611-655, 2006.

Tompkins RG: Survival of children with burn injuries, *Lancet* 379:983-984, 2012.

Volinsky J, Hanson J, Lustig J: Lightning burns, *Arch Pediatr Adolesc Med* 148:529-530, 1994.

Walker A: Emergency department management of house fire burns and carbon monoxide poisoning in children, *Curr Opin Pediatr* 8:239-242, 1996.

Wasiak J, Cleland H, Campbell F, et al: Dressings for superficial and partial thickness burns (review), *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD002106, 2013.

Wiechman SA, Patterson DR: Psychosocial aspects of burn injuries, *BMJ* 329:391-393, 2004.

Wolf SE, Thomas SJ, Dasu MR, et al: Improved net protein balance, lean mass, and gene expression changes with oxandrolone treatment in the severely burned, *Ann Surg* 237:801-810, discussion 810-811, 2003.

Enlaces de interés

www.ameriburn.org.
www.cpsc.gov.
www.safekids.org.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

congelación local). La lesión por frío también puede producir efectos sistémicos (hipotermia).

FISIOPATOLOGÍA

Entre las células o en su interior se pueden formar cristales de hielo, que interfieren en la bomba de sodio y pueden dar lugar a la ruptura de las membranas celulares. Además pueden producirse otras lesiones derivadas de la acumulación de hematíes o plaquetas que causan microembolias o trombosis. Es posible que la sangre de la zona afectada se desvíe debido a respuestas vasculonerviosas secundarias a la lesión por frío, lo que aumenta la lesión de la parte afectada, a la vez que mejora la perfusión de otros tejidos. El espectro de las lesiones producidas es variable, desde leves hasta graves, y refleja los trastornos estructurales y funcionales que experimentan los vasos sanguíneos de pequeño calibre, los nervios y la piel.

ETIOLOGÍA

En general, el calor corporal puede perderse por conducción (ropa mojada, contacto con metales u objetos sólidos conductores), por convección (viento frío), por evaporación y por irradiación. La susceptibilidad a la lesión por frío puede aumentar a causa de la deshidratación, el alcoholismo o la drogadicción, el deterioro del nivel de consciencia, el agotamiento físico, el hambre, la anemia, el déficit circulatorio por enfermedades cardiovasculares y por la sepsis, así como en personas muy jóvenes o de edad avanzada. Ciertos fármacos pueden contribuir a la hipotermia, mientras que otros muestran un metabolismo o una eliminación reducida durante la hipotermia (tabla 76-1).

La hipotermia aparece cuando el organismo no puede mantener por más tiempo la temperatura central normal mediante mecanismos fisiológicos como la vasoconstricción, los escalofríos, la contracción muscular y la termogénesis sin escalofríos. Cuando cesan los escalofríos, el cuerpo es incapaz de mantener su temperatura central y cuando ésta desciende por debajo de 35 °C aparece el síndrome de hipotermia. El viento frío, la ropa mojada o inapropiada y otros factores aumentan la lesión local y pueden causar una hipotermia peligrosa, incluso en presencia de una temperatura ambiente no inferior a 17-20 °C.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Congelación mínima

Este trastorno produce zonas pálidas, firmes y frías en la cara, las orejas o las extremidades. En las siguientes 24-72 horas pueden formarse ampollas y producirse descamación que, en ocasiones, deja un ligero aumento de la sensibilidad al frío que dura unos días o semanas. El tratamiento consiste en calentar la zona con una mano caliente o un objeto templado antes de que la lesión llegue a la fase en la que aparecen pinchazos o dolor y antes de que se produzca entumecimiento. El recalentamiento en una bañera de agua (40-42,2 °C) es una medida eficaz.

Pie de inmersión (pie de trinchera)

El pie de inmersión se produce en épocas frías cuando los pies permanecen en botas húmedas o mojadas y mal ventiladas. Los pies se vuelven fríos, entumecidos, pálidos, edematosos y húmedos. Es probable que se produzcan maceración tisular e infección, y también es frecuente que existan trastornos autonómicos prolongados. Estos últimos causan una intensa sudoración, dolor e hipersensibilidad a los cambios de temperatura que pueden persistir durante años. El tratamiento consiste en secar el pie, un recalentamiento suave y la administración de antiinflamatorios no esteroideos para mitigar el dolor. La prevención consiste en el uso de calzado que se ajuste de modo adecuado, aislante, impermeable y que no oprima. Una vez que la lesión se ha producido, los pacientes deben elegir ropas y calzado más apropiados, secos y que se ajusten bien. Las alteraciones de la integridad cutánea se tratan manteniendo la zona afectada seca y bien ventilada, y previniendo o tratando la infección. Para controlar los síntomas vegetativos sólo se pueden aplicar medidas de soporte.

Tabla 76-1 Fármacos que muestran una reducción en su metabolismo o su excreción en la hipotermia

Atropina	Procaína
Digoxina	Propranolol
Fenobarbital	Sulfanilamida (crema AVC)
Fentanilo	Succinilcolina
Gentamicina	D-Tubocurarina
Lidocaína	

Modificada de Bope ET, Kellerman RD, editores, Conn's current therapy *2014, Filadelfia, 2014, Elsevier/Saunders, cuadro 3, pág. 1135.*

Congelación

Con la congelación, los pinchazos y el dolor cutáneo iniciales empeoran hasta originar zonas frías, blancas, duras, insensibles y entumecidas. Sobre las zonas expuestas pueden aparecer vesículas claras o hemorrágicas. Cuando la zona afectada se calienta aparecen manchas y prurito, y a menudo se enrojece, se inflama y duele. La lesión puede abarcar desde una completa normalidad hasta un daño tisular extenso, incluso gangrena, si no se instaura el tratamiento oportuno.

El **tratamiento** consiste en el calentamiento de la zona dañada. Es importante no causar nuevas lesiones al frotar la zona con nieve o hielo. Puede calentarse la zona con una mano templada o colocándola en el abdomen o la axila mientras se traslada al paciente a un centro donde pueda realizarse un calentamiento más rápido con un baño de agua caliente, si es posible. Si la piel se vuelve dolorosa e insensible, la administración de fármacos antiinflamatorios es útil, y es necesario un analgésico. Es muy probable que los ciclos de congelación y descongelación sucesivos causen una lesión tisular permanente y es posible que se deba retrasar el calentamiento definitivo, y aplicar sólo remedios suaves, si es necesario que el paciente camine sobre los pies lesionados hasta llegar al lugar donde se pueda realizar un tratamiento definitivo. En el hospital se debe sumergir la zona afectada en agua caliente (alrededor de 42 °C), con cuidado de no quemar la piel anestesiada. Las ampollas rotas pueden desbridarse, pero no deben romperse las que estén intactas. Puede ser útil emplear vasodilatadores, como prazosina y fenoxibenzamina. Los anticoagulantes (heparina, dextrano) han tenido resultados contradictorios, al igual que la simpatectomía química y quirúrgica. El oxígeno es útil sólo en las grandes alturas. Las medidas que tienen mejores resultados son los cuidados locales meticulosos, la profilaxis de la infección y el mantenimiento de la zona recalentada seca, al descubierto y en un ambiente estéril. La recuperación puede ser completa y está justificada la observación prolongada con tratamiento conservador antes de plantearse cualquier extirpación o amputación de tejidos. Es preciso administrar analgesia y mantener un estado nutricional adecuado durante el período de espera prolongado.

Hipotermia

La hipotermia puede observarse en los deportes de invierno cuando una lesión, el equipamiento insuficiente o el agotamiento disminuyen la intensidad del ejercicio físico, sobre todo si no se presta suficiente atención al viento frío. Las inmersiones en agua helada y el viento húmedo y frío producen hipotermia con rapidez. A medida que desciende la temperatura corporal central, poco a poco aparecen de modo insidioso letargo extremo, fatiga, descoordinación y apatía, seguidos de confusión mental, torpeza de movimientos, irritabilidad, alucinaciones y, por último, bradicardia. En el diagnóstico diferencial deben tenerse en cuenta diversas enfermedades como cardiopatías, diabetes mellitus, hipoglucemia, sepsis, sobredosis de β-bloqueantes y sobredosis de drogas. El descenso de la temperatura rectal por debajo de 34 °C es el dato diagnóstico más útil. La hipotermia asociada a ahogamiento se analiza en el capítulo 74.

En estos casos la prioridad es la prevención. Es de suma importancia para quienes practican deportes de invierno llevar varias capas de ropa de abrigo, guantes y calcetines con botas aislantes, pero que no impidan la circulación, además de una prenda de abrigo para la cabeza. También es importante protegerse de forma adecuada del agua y del viento. El 30% de las pérdidas de calor se produce por la cabeza. Durante el ejercicio es importante el aporte de líquido y comida abundantes. Quienes realizan deporte deben vigilar la aparición de entumecimiento o frialdad en cualquier parte del cuerpo, sobre todo en la nariz, las orejas y las extremidades, deben disponer de métodos para generar

booksmedicos.org

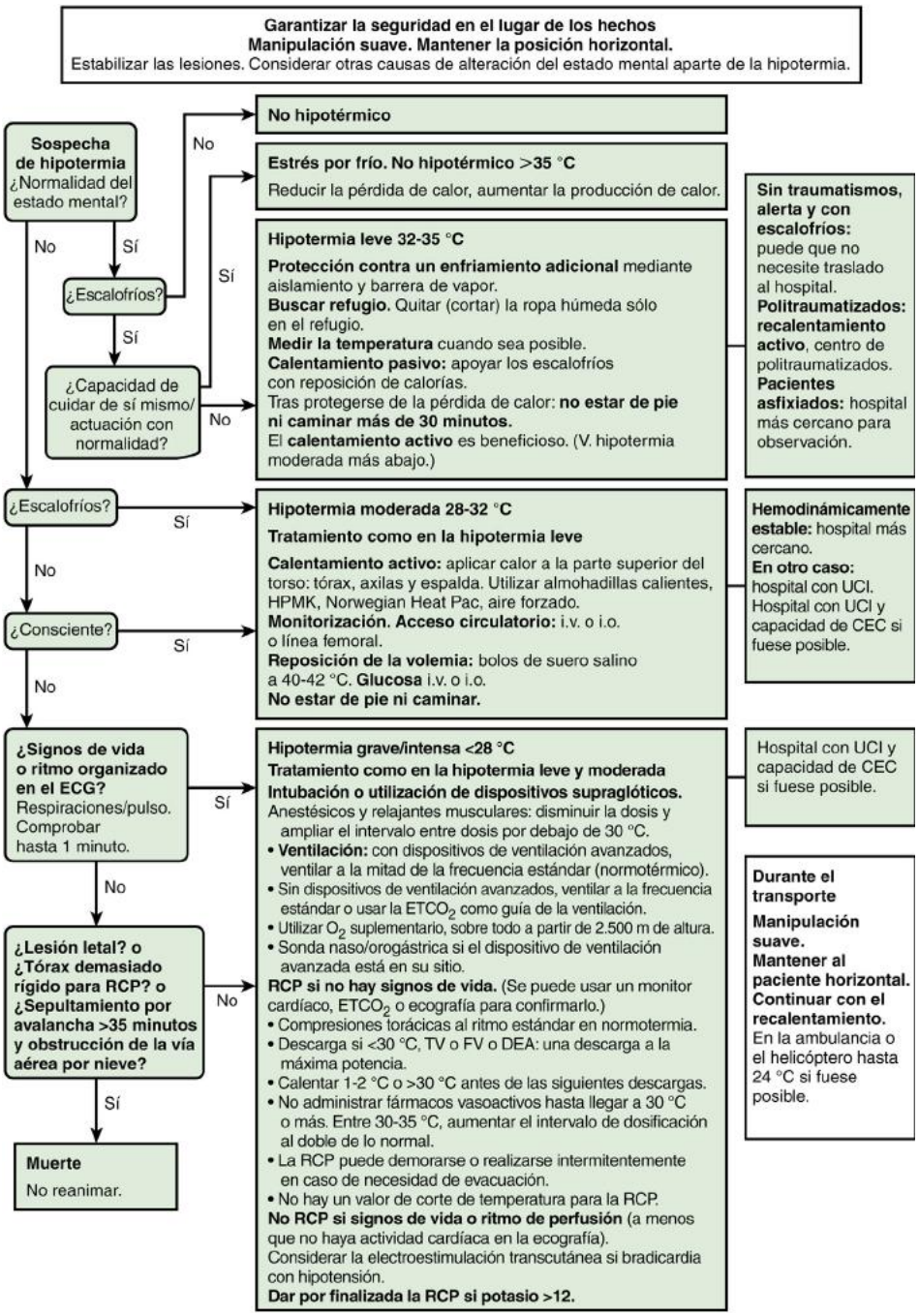

Figura 76-1 Recomendaciones para la evaluación extrahospitalaria y el tratamiento de la hipotermia accidental. CEC, circulación extracorpórea; DEA, desfibrilador externo automático; ECG, electrocardiograma; $ETCO_2$, dióxido de carbono espiratorio final; FV, fibrilación ventricular; HPMK, maletín de tratamiento de prevención de la hipotermia (por sus siglas en inglés, *Hypothermia Prevention Management Kit*); i.o., intraósea; i.v., intravenosa; RCP, reanimación cardiopulmonar; TV, taquicardia ventricular; UCI, unidad de cuidados intensivos. *(De Zafren K, Giesbrecht GG, Danzl DF y cols.: Wilderness Medical Society Practice Guidelines for the Out-of-Hospital Evaluation and Treatment of Accidental Hypothermia: 2014 Update,* Wilderness Environ Med *25:S66-S85, 2014, fig. 2.)*

calor local y ser conscientes de que han de buscar un refugio si detectan síntomas de una lesión local por frío. La aplicación de vaselina en la nariz y en las orejas puede proporcionar algún grado de protección frente a la congelación.

El tratamiento en el lugar del suceso tiene como objetivo prevenir nuevas pérdidas de calor y transportar al paciente con rapidez a un refugio adecuado (tabla 76-2). Se debe proporcionar ropa seca lo antes posible y el traslado debe realizarse siempre que el paciente tenga pulso. Si no se detecta pulso en la evaluación inicial está indicada la reanimación cardiopulmonar (v. cap. 67; fig. 76-1). Durante el traslado se deben evitar los movimientos bruscos y las sacudidas, ya que pueden causar arritmias ventriculares. Durante la hipotermia suele ser difícil obtener un ritmo sinusal normal.

Si el paciente está consciente hay que estimular el ejercicio muscular suave y administrar una bebida caliente; si está inconsciente debe iniciarse el calentamiento de inmediato con mantas y un saco de dormir, con un compañero que aporte calor para aumentar la eficacia del calentamiento. Al llegar a un centro donde se pueda proporcionar un tratamiento definitivo, mientras se prepara un baño caliente a 45-48 °C de temperatura, el paciente debe calentarse mediante inhalación de aire u oxígeno húmedo y caliente o con edredones calientes o mantas térmicas. Es necesario vigilar los parámetros bioquímicos en suero y el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 76-2 Tratamiento de la hipotermia

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA
Manipulación suave del paciente para evitar arritmias
ABCDE: reanimación cardiopulmonar para la fibrilación ventricular y la asistolia
Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de base
Constantes vitales, pulsioximetría, electrocardiograma
Quitar las ropas húmedas o frías y colocar al paciente en un entorno caliente
PRUEBAS DE LABORATORIO
Gasometría arterial corregida para la temperatura
Electrólitos, BUN, creatinina, Ca, Mg, P
Hemograma completo con fórmula, TP/TTP, fibrinógeno
Glucosa, amilasa/lipasa
Pruebas funcionales hepáticas
Pruebas adicionales, si se consideran convenientes, como panel de toxicología
RECALENTAMIENTO PASIVO
≥32 °C en pacientes que tienen capacidad termogénica espontánea
RECALENTAMIENTO ACTIVO
<32 °C, inestabilidad cardiovascular, pacientes con riesgo de desarrollar hipotermia
Monitorización estrecha de los descensos de la temperatura central
Aguda: recalentamiento externo e interno, o ambos
Crónica (<32 °C durante más de 24 h): recalentamiento interno
Oxigenación con membrana extracorpórea
Disponibilidad de despliegue rápido

ABCDE, vía aérea y posiblemente antibióticos, respiración, circulación, discapacidad o deterioro neurológico y posiblemente glucosa, circulación extracorpórea si fracasa todo lo anterior; BUN, urea nitrogenada en sangre; Ca, calcio; Mg, magnesio; P, fósforo; TP, tiempo de protrombina; TTP, tiempo de tromboplastina parcial.

De Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA (editores): Current pediatric therapy, *18.ª ed., Filadelfia, 2006, Saunders/Elsevier, tabla 4, pág. 174.*

electrocardiograma hasta que la temperatura central supere los 35 °C y pueda estabilizarse. En las primeras fases del período de calentamiento y reanimación es necesario controlar los líquidos, el pH, la presión arterial y la concentración de oxígeno. En la hipotermia grave puede haber una combinación de acidosis metabólica y respiratoria. La hipotermia puede elevar falsamente el pH; no obstante, la mayoría de los expertos recomienda calentar la muestra de gases arteriales hasta 37 °C antes de analizarla y considerar los resultados como en un paciente normotermo. En los pacientes con alteraciones intensas deben plantearse otras medidas de calentamiento, como la irrigación del estómago y el colon con suero salino templado o la diálisis peritoneal, aunque se desconoce la eficacia de estas medidas en el tratamiento de la hipotermia. En la hipotermia profunda accidental (temperatura central de 28 °C) con parada cardiocirculatoria, el recalentamiento con circulación extracorpórea puede salvar la vida de los pacientes jóvenes previamente sanos. Si el recalentamiento no tiene éxito a pesar de la instauración de las medidas convenientes, debe sospecharse la posibilidad de infección, sobredosis farmacológica, trastornos endocrinos o una reanimación ineficaz.

Sabañones (eritema pernio)

El sabañón (eritema pernio) es una forma de lesión por frío que se caracteriza por la presencia de lesiones eritematosas, ampollosas o ulcerativas. Se supone que las lesiones tienen un origen vascular o por vasoconstricción. A menudo son pruriginosas y pueden resultar dolorosas y producir inflamación y costras. Son más frecuentes en las orejas, las puntas de los dedos de las manos y los pies, y en las zonas expuestas de las piernas. Las lesiones duran 1-2 semanas, pero pueden persistir más tiempo. El tratamiento consiste en profilaxis, evitando la exposición prolongada al frío y protegiendo las áreas potencialmente susceptibles con gorros, guantes y calcetines. La prazosina y la fenoxibenzamina pueden ayudar a mejorar la circulación si se trata de un problema recurrente. Cuando hay prurito significativo pueden ser de utilidad las preparaciones con corticoides para uso local.

NECROSIS GRASA INDUCIDA POR FRÍO (PANICULITIS)

Esta lesión frecuente, por lo general benigna, aparece por exposición al aire frío, la nieve o el hielo y se manifiesta en superficies expuestas (o con menos frecuencia en zonas cubiertas) en forma de lesiones maculoeritematosas (en algunos casos violáceas o azuladas), papulosas o nodulares. El tratamiento consiste en la administración de antiinflamatorios no esteroideos. Las lesiones pueden durar entre 10 días y 3 semanas (v. cap. 660), aunque pueden persistir más tiempo. Hay una posibilidad de coagulopatía grave asociada a mal pronóstico en algunas lesiones por frío graves, que justifica un tratamiento anticoagulante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Brown DJA, Brugger H, Boyd J, et al: Accidental hypothermia, *N Engl J Med* 367:1930-1938, 2012.

Bruen KJ, Ballard JR, Morris SE, et al: Reduction of the incidence of amputation in frostbite injury with thrombolytic therapy, *Arch Surg* 142:546-551, 2007.

Hallam MJ, Cubison T, Dheansa B, et al: Managing frostbite, *BMJ* 341:1151-1156, 2010.

Kieboom JK, Verkade HJ, Burgerhof JG, et al: Outcome after resuscitation beyond 30 minutes in drowned children with cardiac arrest and hypothermia: Dutch nationwide retrospective cohort study, *BMJ* 350:h418, 2015.

Shephard RJ: Metabolic adaptations to exercise in the cold: an update, *Sports Med* 16:266-289, 1993.

Twomey JA, Peltier GL, Zera RT: An open-label study to evaluate the safety and efficacy of tissue plasminogen activator in treatment of severe frostbite, *J Trauma* 59:1350-1354, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Genética humana

PARTE X

Capítulo 77

Integración de la genética en la práctica pediátrica

Brendan Lee

Las pruebas genéticas consisten en el análisis del material genético para obtener información relacionada con el estado de salud de una persona utilizando el análisis cromosómico (citogenético) (v. cap. 81) o pruebas basadas en el ADN.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Las pruebas genéticas diagnósticas ayudan a explicar una serie de signos y/o síntomas de una enfermedad. La lista de trastornos para los que se dispone de pruebas genéticas específicas es amplia. La página de internet http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/ proporciona una base de datos de las pruebas disponibles que recoge la información de los fabricantes, por lo que las afirmaciones no están validadas por los responsables de la página, los National Institutes of Health.

Las enfermedades monogénicas pueden analizarse según tres estrategias distintas: análisis de ligamiento, hibridación genómica comparativa sobre matrices (aCGH, de *array comparative genomic hybridization*) y análisis directo de mutaciones (basado en secuencias de ADN), generalmente por secuenciación de ADN (tabla 77-1). El primero se emplea si el gen responsable se ha mapeado pero aún no se ha identificado, o si es poco práctico encontrar mutaciones específicas, por lo general debido al gran tamaño y al mayor número de mutaciones diferentes en algunos genes. La aCGH puede usarse para detectar grandes deleciones o multigénicas o duplicaciones **(variaciones del número de copias).** Además, debido al incremento de la resolución, mediante aCGH pueden detectarse deleciones o duplicaciones monogénicas o intragénicas menores. *El análisis directo de la mutación es la opción preferida y es posible gracias a la disponibilidad de la secuencia completa del genoma humano.* Una característica novedosa es la identificación cada vez con más frecuencia de enfermedades oligogénicas en las que hay más de un gen patológico que contribuye a un fenotipo complejo. La capacidad de secuenciar de cientos a miles de genes a la vez ha aportado nueva información a esta capa adicional de complejidad en la patogenia de las enfermedades.

El **análisis de ligamiento** implica rastrear un rasgo genético en una familia utilizando marcadores polimórficos estrechamente ligados como sustituto del rasgo (fig. 77-1). Requiere analizar una familia extensa y es vulnerable a varios errores, como la recombinación genética, la heterogeneidad genética y el diagnóstico incorrecto del probando. La **recombinación genética** se produce entre cualquier par de loci, de modo que la frecuencia es proporcional a la distancia entre ellos. Este problema puede mejorarse por el uso de marcadores muy estrechamente ligados y, si es posible, empleando marcadores que flanquean el gen específico. La **heterogeneidad genética** puede ser problemática para un análisis basado en el ligamiento si existen múltiples loci genómicos distintos que puedan provocar el mismo fenotipo, lo que conlleva el riesgo de que el locus estudiado no sea el responsable de la enfermedad en la familia. Un **diagnóstico incorrecto** del probando también lleva a rastrear el gen equivocado. El análisis de ligamiento sigue siendo útil para varias enfermedades genéticas, aunque se está sustituyendo cada vez más por la disponibilidad de la secuenciación directa del ADN. Es fundamental ofrecer consejo genético a la familia para explicar las complejidades de interpretación de los resultados del análisis.

La **aCGH** (v. cap. 81) puede detectar una variación del número de copias en el ADN de un paciente mediante su comparación con un ADN de control estándar. De este modo, proporciona un nivel de resolución genética entre el que está disponible con la secuenciación de ADN y el posible mediante análisis cromosómico. Mientras que las primeras tecnologías sólo podían identificar deleciones grandes o duplicaciones que podrían englobar múltiples genes, la aCGH puede resolver deleciones o duplicaciones de varias kilobases en un gen. En teoría, este método puede detectar mutaciones de tipo deleción y duplicación que se habrían pasado por alto por el análisis cromosómico o el análisis directo de mutaciones mediante secuenciación de ADN. Sin embargo, debido a que la resolución específica y la cobertura de las distintas plataformas de aCGH pueden variar en gran medida para las diferentes regiones génicas, la sensibilidad para detectar las deleciones y duplicaciones puede variar según las distintas enfermedades y laboratorios.

El **análisis directo de la mutación basado en ADN** evita los errores de los análisis de ligamiento mediante la detección de la mutación específica del gen (es decir, cambio de secuencia). La estrategia concreta utilizada se adapta a la biología del gen que se está analizando. En algunas enfermedades se producen una o varias mutaciones distintas en todas las personas afectadas. Esto es lo que sucede en la drepanocitosis, en la que la misma sustitución individual de una base se produce en todas las personas que tienen la enfermedad. En otras enfermedades puede haber muchas mutaciones posibles que explican el trastorno en distintas personas. La fibrosis quística es un ejemplo de ello: se han encontrado más de 1.000 mutaciones distintas del gen *CFTR*. El análisis de mutaciones sería difícil, porque ninguna técnica individual detectará todas las mutaciones posibles. Sin embargo, una vez completada la secuencia del genoma humano, y gracias a la tecnología de secuenciación de ADN de alto rendimiento, el método de elección consiste en secuenciar directamente el ADN que se produce mediante amplificación por **reacción en cadena de la polimerasa** del ADN aislado de leucocitos de sangre periférica. La limitación de esta estrategia consiste en que sólo se secuencia el ADN que se amplifica, y éste suele limitarse a las regiones codificantes o *exónicas* de un gen. Debido a que las mutaciones en ocasiones se producen en las regiones no codificantes o *intrónicas,* el hecho de no detectar una mutación no descarta el diagnóstico. Además, los genes en una región delecionada no se detectarán. Aunque la secuenciación del ADN puede ser muy específica, no es del todo sensible debido a las limitaciones prácticas de las técnicas comercializadas. Sin embargo, esto está cambiando rápidamente debido a los avances tecnológicos.

El avance más útil en el diagnóstico clínico basado en ADN es la aplicación de la tecnología de **secuenciación de última generación** para analizar paneles de genes dirigidos a los síntomas de la enfermedad (p. ej., masa ósea baja, ataxia) o el **exoma completo (secuenciación del exoma completo [WES, de *whole exome sequencing*]).** En este caso, los avances de la metodología de secuenciación han permitido la secuenciación masiva en paralelo de cientos de genes de todas las secuencias génicas codificantes (alrededor de 20.000 genes) a partir de una única muestra. La dificultad no radica tanto en la generación de la secuencia de ADN, sino en la interpretación de la enorme variación genética dentro de una única muestra. La secuenciación directa de decenas a cientos de genes en los paneles de secuenciación de última generación ofrece una sensibilidad potencialmente mayor puesto que la «profundidad» de lectura es mayor sin que se vea complicada por una alta tasa de descubrimiento de variantes de secuencias desconocidas **(VUS, de *variants of unknown sequences*).** La WES también permite la identificación de nuevas asociaciones entre enfermedades y genes, así como de los fenotipos causados por más de un gen patológico (es decir, fenotipos oligogénicos). Una consideración ética importante es la notificación de hallazgos casuales en un paciente, susceptibles de una actuación médica o no médica; la WES puede identificar mutaciones que causan hipoacusia sensible a aminoglucósidos, lo que

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Tabla 77-1 Estrategias para las pruebas genéticas

TIPO DE ANÁLISIS DE MUTACIONES	RESOLUCIÓN	VENTAJAS	INCONVENIENTES	REQUISITOS DE LA MUESTRA
Ligamiento	Depende de la localización de marcadores polimórficos cerca del supuesto gen enfermo	Posible cuando la mutación genética causante de la enfermedad específica no es identificable o no se encuentra	Puede que sólo proporcione una probabilidad diagnóstica basada en la posibilidad de la recombinación genética entre la supuesta mutación del ADN y los marcadores polimórficos	Requiere múltiples familiares con un patrón documentado de herencia mendeliana en la familia
aCGH	De varias kilobases a varios cientos de kilobases	Puede detectar pequeñas deleciones o duplicaciones en uno o más genes	Puede pasar por alto pequeñas deleciones o inserciones, dependiendo de la resolución de la matriz usada	Basta con una muestra en un único paciente, aunque contar con muestras de los progenitores biológicos puede ayudar con la interpretación
Análisis directo basado en el ADN (p. ej., secuenciación del ADN)	Cambios únicos de pares de bases	Alta especificidad si se encuentra una mutación perjudicial descrita previamente	Puede pasar por alto la deleción o duplicación de un segmento de un gen	Basta con una muestra en un único paciente, aunque contar con muestras de los progenitores biológicos puede ayudar con la interpretación

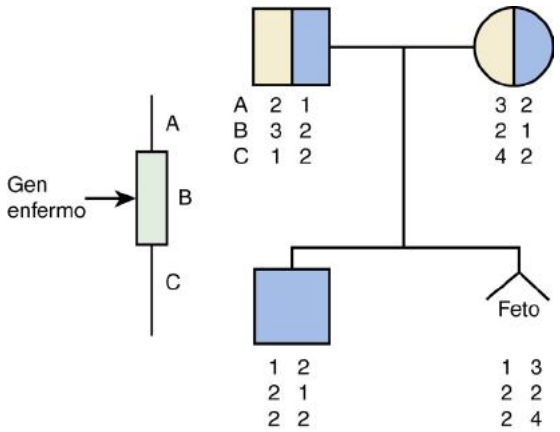

Figura 77-1 Utilización del análisis de ligamiento en el diagnóstico prenatal de una enfermedad autosómica recesiva. Ambos progenitores son portadores y tienen un hijo afectado. Los números que aparecen bajo los símbolos indican los alelos en 3 loci polimórficos: A, B y C. El locus B se encuentra en el gen enfermo. El hijo afectado heredó el cromosoma 1-2-2 de su padre y el 2-1-2 de su madre. El feto ha heredado el mismo cromosoma del padre, pero el cromosoma 3-2-4 de la madre, por lo que lo más probable es que sea un portador.

Tabla 77-2 Las variantes que son hallazgos casuales se asignan a una de las siguientes cuatro categorías posibles

Inicio en la infancia	Susceptible de actuación médica*
Inicio en la infancia	No susceptible de actuación médica†
Inicio en la edad adulta	Susceptible de actuación médica*
Inicio en la edad adulta	No susceptible de actuación médica†

*«Susceptible de actuación médica» se refiere a una variante de un gen en la que el conocimiento de la variante en particular influirá en la toma de decisiones, como el inicio de un tratamiento, planificación familiar, etcétera.

†«No susceptible de actuación médica» se refiere a variantes que incrementan el riesgo del individuo de desarrollar una enfermedad en la que ningún tratamiento ha demostrado modificar significativamente la toma de decisiones médicas.

De Bick D, Dimmock D: Whole exome and whole genome sequencing. Curr Opin Pediatr *2011;23:594-600, tabla 2, pág. 597.*

sería susceptible de una actuación médica. Asimismo, el descubrimiento de variantes de la apolipoproteína E en un niño que aumentan el riesgo de susceptibilidad a la enfermedad de Alzheimer tal vez no sería susceptible de actuación médica. Por tanto, el asesoramiento de los pacientes en quienes se va a utilizar la WES es importante para que sólo se les notifiquen los resultados deseados. En la actualidad, el American College of Medical Genetics (www.acmg.net) está desarrollando directrices para la notificación de los hallazgos casuales de la WES. La práctica varía entre las distintas instituciones y las recomendaciones difieren entre las organizaciones genéticas internacionales en lo referente a revelar hallazgos casuales a los pacientes. Muchas dejan al paciente/familia la elección respecto a revelar hallazgos casuales de la WES/secuenciación del genoma completo. La mayoría requiere revelar al paciente/familia las enfermedades importantes (susceptibles de actuación) que tengan una estrategia específica y satisfactoria de tratamiento/prevención (tabla 77-2).

Las pruebas genéticas se interpretan a la luz de tres factores: validez analítica, validez clínica y utilidad clínica. La **validez analítica** es la precisión de la prueba: ¿detecta la prueba correctamente la presencia o ausencia de la mutación? La mayoría de las pruebas genéticas tiene una validez analítica muy elevada, suponiendo que no se haya producido un error humano, como una mezcla de la muestra. Tales errores son posibles y, a diferencia de la mayoría de las pruebas médicas, es improbable que una prueba genética se repita, puesto que se asume que el resultado no variará a lo largo del tiempo. Por tanto, los errores humanos pueden pasarse por alto durante períodos prolongados.

La **validez clínica** es el grado en el que la prueba predice correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad. Pueden producirse resultados de la prueba tanto falsos positivos como falsos negativos. Los **resultados falsos positivos** son más probables en las pruebas predictivas que en las de tipo diagnóstico. Un factor contributivo destacado es la **no penetrancia:** una persona con un genotipo de riesgo puede que no exprese la enfermedad. Otro factor es el hallazgo de una variante genética de significado desconocido. La detección de una variación de la secuencia de bases en una persona afectada no demuestra que sea la causa de su enfermedad. En la secuenciación exómica, puede haber más de 30.000 VUS; en la secuenciación del genoma completo, puede haber más de 3.000.000 VUS. Se emplean varias líneas de evidencia para establecer la patogenicidad. Entre ellas pueden citarse: encontrar la variante sólo en las personas afectadas, inferir que la variante altera la función del producto génico, determinar si el aminoácido alterado por la mutación se conserva en la evolución y establecer si la mutación se segrega con la enfermedad en la familia. En algunos casos, es posible estar seguro de si la variante es patógena o accidental. A pesar de todas estas estrategias, puede que aún sea imposible asignar la causalidad con un 100% de confianza.

Los **resultados falsos negativos** reflejan la incapacidad de detectar una mutación en una persona afectada. Esto se produce sobre todo en las enfermedades donde la heterogeneidad genética (heterogeneidad **alélica** [distintas mutaciones se producen en un gen causal] o del **locus** génico [más de un gen puede producir una enfermedad]) es la norma. Es difícil detectar todas las mutaciones posibles en el seno de un gen, puesto que éstas pueden variar tanto en localización dentro del gen como en el tipo

booksmedicos.org

de mutación. La secuenciación directa puede pasar por alto las deleciones o reorganizaciones de los genes, y las mutaciones pueden encontrarse en secuencias no codificantes, como intrones o en el promotor; una prueba negativa de ADN no excluye necesariamente un diagnóstico.

La **utilidad clínica** es el grado en el que los resultados de una prueba guían el tratamiento clínico. Para las pruebas genéticas, la utilidad clínica consiste en establecer un diagnóstico que obvie la necesidad de una investigación adicional o que guíe la vigilancia o el tratamiento. Los resultados de las pruebas también pueden utilizarse como base para el consejo genético. Existen algunas enfermedades en las que es posible realizar pruebas genéticas, pero en las que su resultado no añade nada a la valoración clínica. Si el diagnóstico y las implicaciones genéticas ya están claras puede que no sea necesario continuar las pruebas genéticas.

PRUEBAS PREDICTIVAS

Las pruebas genéticas predictivas consisten en la realización de pruebas en una persona que esté en situación de riesgo de desarrollar una enfermedad genética **(presintomática),** por lo general basándose en los antecedentes familiares, aunque no manifieste signos ni síntomas. Esto suele realizarse en enfermedades que muestran una penetrancia dependiente de la edad; la probabilidad de manifestar signos y síntomas se incrementa con la edad, como en el cáncer o en la enfermedad de Huntington.

Hay que tener una precaución especial con las pruebas predictivas, porque la presencia de una mutación génica no significa necesariamente que se desarrollará la enfermedad. Muchas de las enfermedades con penetrancia dependiente de la edad presentan una *penetrancia incompleta.* Una persona que herede una mutación puede que nunca desarrolle signos de la enfermedad. Han surgido preocupaciones porque una prueba de ADN positiva puede provocar la estigmatización de una persona y tal vez no proporcione información que oriente el tratamiento médico. La estigmatización podría causar estrés psicológico, pero también discriminación, consistente en la negación de seguros de salud, de vida o de discapacidad, o bien de un empleo (v. cap. 78).

Suele aceptarse que las pruebas genéticas predictivas deberían realizarse en los niños si los resultados beneficiasen a su tratamiento médico. De lo contrario, la prueba debería diferirse hasta que el niño haya crecido y sea capaz de comprender los riesgos y beneficios de la prueba y pueda conceder su consentimiento informado. Cada estado y cada país ofrecen grados variables de protección contra la discriminación basada en las pruebas genéticas. En Estados Unidos, la aprobación de la ley GINA (Genetic Information Nondiscrimination Act) en 2008 supuso un hito crucial en la prevención de la discriminación genética. Se trata de una ley federal que prohíbe la discriminación en la cobertura sanitaria o en el trabajo basada en la información genética; no protege contra la denegación de los seguros de vida.

PRUEBAS DE PREDISPOSICIÓN

Es de esperar que pueda disponerse de pruebas genéticas que predecirán el riesgo de enfermedad. Las enfermedades comunes tienen una etiología multifactorial; puede haber muchos genes distintos que contribuyan al riesgo de cualquier enfermedad específica (v. cap. 82). La mayoría de las variantes genéticas en las que se ha encontrado una correlación con el riesgo de una enfermedad común añaden pequeños incrementos de riesgo relativo, que probablemente en la mayoría de los casos sea demasiado pequeño para orientar el tratamiento. Sin embargo, es posible que a medida que se descubran más genes que contribuyen a las enfermedades comunes se pongan de manifiesto ejemplos de variantes que confieren niveles más significativos de riesgo. También es posible que, si se analizan varios genes juntos, se obtenga más información sobre el riesgo de lo que cualquier variante de un gen individual ofrecería. Los fundamentos de las pruebas de predisposición consisten en que los resultados llevarían a estrategias orientadas a la reducción del riesgo como parte de una *estrategia personalizada* para el mantenimiento de la asistencia sanitaria. Esto podría incluir la evitación de las exposiciones ambientales que incrementarían el riesgo de enfermedad (tabaquismo y deficiencia de α_1-antitripsina), la vigilancia médica (cáncer de mama familiar y mamografía) o, en algunos casos, un tratamiento farmacológico (estatinas e hipercolesterolemia). La utilidad de las pruebas de predisposición deberá valorarse de forma crítica mediante estudios pronósticos a medida que se desarrollen estas pruebas.

Tabla 77-3 Indicaciones de consejo genético

Edad avanzada de los progenitores
- Edad materna ≥35 años
- Edad paterna ≥50 años

Hijo previo con o antecedentes familiares de:
- Anomalía congénita
- Dismorfia
- Discapacidad intelectual
- Defecto congénito aislado
- Trastorno metabólico
- Anomalía cromosómica
- Enfermedad monogénica

Enfermedad genética de inicio en la edad adulta (análisis presintomático)
- Cáncer
- Enfermedad de Huntington

Consanguinidad
Exposición a teratógenos (laboral, consumo)
Abortos recidivantes o infertilidad
Anomalías en el cribado prenatal
- α-Fetoproteína materna plasmática
- Triple o cuádruple cribado materno o variante de esta prueba
- Ecografía fetal
- Cariotipo fetal

Cribado de heterocigotos basado en el riesgo étnico
- Drepanocitosis
- Enfermedades de Tay-Sachs, Canavan o Gaucher
- Talasemias

Seguimiento de análisis genéticos neonatales anómalos
Previo a la secuenciación del genoma o exoma completo
Previo al análisis genético preimplantación

PRUEBAS FARMACOGENÉTICAS

Los polimorfismos de los genes del metabolismo de fármacos pueden dar lugar a patrones característicos de absorción, metabolismo, excreción o eficacia de fármacos (v. caps. 59 y 82). El conocimiento de los genotipos individuales orientará el tratamiento farmacológico, lo que permitirá personalizar la elección del fármaco y la posología para evitar la toxicidad y ofrecer una respuesta terapéutica. Un ejemplo de esto lo constituyen las pruebas para detectar los polimorfismos en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) para evaluar la susceptibilidad de una toxicidad potencialmente mayor al tratamiento con el antimetabolito metotrexato en la terapia de la leucemia linfoblástica aguda.

77.1 Consejo genético

Brendan Lee

El consejo genético es un proceso de comunicación en el que se explica la contribución genética a la salud, junto con los riesgos específicos de transmisión de un rasgo, y las opciones para tratar la enfermedad y su herencia (tabla 77-3). Es de esperar que quien ofrece el consejo presente la información de un modo neutro y no directivo, y que ofrezca apoyo a la persona o familia para afrontar las decisiones que deben adoptarse.

El consejo genético ha evolucionado a partir de un modelo de atención que se desarrolló en el contexto del diagnóstico prenatal y la pediatría (v. tabla 77-3). En el diagnóstico prenatal la tarea consiste en valorar el riesgo de que una pareja tenga un niño con una enfermedad genética y aconsejar a la pareja sobre las alternativas para controlar ese riesgo, tales como las opciones reproductivas (inseminación artificial, diagnóstico genético prenatal o preimplantación). En pediatría la tarea consiste en establecer un diagnóstico en un niño, proporcionarle asistencia a lo largo del tiempo y aconsejar a los pacientes sobre el riesgo de recidiva, así como sobre las opciones para enfrentarse a dicho riesgo.

El papel del consejo genético se ha ampliado, sobre todo con los avances realizados en la comprensión de la genética de las enfermedades de inicio en la edad adulta o comunes. El consejo genético tiene un papel fundamental en la valoración del riesgo de cáncer, sobre todo en el de mama y ovario, o en el de colon, para los que se dispone de pruebas genéticas bien definidas destinadas a valorar el riesgo en una persona concreta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

COMUNICACIÓN CON LAS FAMILIAS

El tipo de información que se proporciona a una familia depende de la urgencia de la situación, de la necesidad de tomar decisiones y de la necesidad de recopilar información adicional. Existen cuatro situaciones en las que el consejo genético es especialmente relevante.

La primera es en el **diagnóstico prenatal** de una anomalía congénita o enfermedad genética. La necesidad de obtener la información es urgente porque la familia a menudo debe decidir si continúa o si interrumpe el embarazo. También deben considerarse los riesgos para la madre. El segundo tipo de situación se produce cuando un niño nace con una anomalía congénita o enfermedad genética potencialmente mortal. Se deben tomar decisiones de inmediato respecto al soporte que debe proporcionarse al niño y sobre si deberían aplicarse ciertos tipos de tratamiento. La tercera situación surge más adelante en la vida cuando se establece un diagnóstico con implicaciones genéticas; una pareja está planeando tener hijos y hay antecedentes familiares de un problema genético, como el hecho de que un miembro de la pareja porte una translocación o un gen anómalo de una enfermedad autosómica recesiva o ligada al X; un adolescente o adulto joven tiene antecedentes familiares de una enfermedad genética de inicio en la edad adulta (enfermedad de Huntington, cáncer de mama); existen características poco habituales y falta o no es posible un diagnóstico, y se sospecha una exposición a una sustancia tóxica o teratógena. Suele ser necesario tener varias entrevistas con la familia implicada en esta tercera categoría. La urgencia no es un problema tan preocupante como asegurarse de que tendrán toda la información y las opciones de las que se disponga. La cuarta situación es el consejo previo a la secuenciación del genoma, donde se ofrece a la familia las opciones de lo que quiere que se les comunique sobre los resultados de las pruebas (hallazgos casuales susceptibles o no de actuación frente a un diagnóstico específico).

CONSEJO GENÉTICO

Proporcionar la información precisa a las familias requiere:

- Recopilar una historia familiar cuidadosa y elaborar un árbol genealógico que recoja los familiares del paciente (incluidos los abortos, mortinatos y personas fallecidas) con su sexo, edad y estado de salud, hasta los parientes de tercer grado incluidos.
- Obtener información de las historias clínicas sobre la persona afectada (en algunos casos también sobre otros familiares).
- Documentar los antecedentes prenatales, del embarazo y del parto.
- Revisar la última información médica, de laboratorio y genética disponible respecto a la enfermedad.
- Realizar una exploración física cuidadosa de la persona afectada (fotografías, determinaciones) y de las personas aparentemente no afectadas de la familia.
- Establecer o confirmar el diagnóstico mediante las pruebas diagnósticas disponibles.
- Ofrecer a la familia información sobre grupos de ayuda.
- Proporcionar nueva información a la familia a medida que se disponga de ella (es necesario establecer un mecanismo de actualización).

Las sesiones de consejo genético deben englobar la enfermedad específica, conocer el diagnóstico de la enfermedad concreta, su historia natural, los aspectos genéticos de la enfermedad y el riesgo de recidiva, el diagnóstico y prevención prenatales, los tratamientos y la derivación, los grupos de ayuda, así como un consejo no directivo.

Enfermedad o enfermedades específicas

Si se establece y se confirma un diagnóstico específico, debería discutirse con la familia y ofrecerle información por escrito. Sin embargo, el diagnóstico a menudo corresponde a un espectro (p. ej., uno de muchos tipos de artrogriposis) o es clínico en lugar de basado en pruebas de laboratorio. En estas situaciones la familia debe comprender los límites de los conocimientos actuales y qué investigaciones adicionales probablemente ofrecerán una información mejor en el futuro.

Conocimiento del diagnóstico de la enfermedad concreta

Aunque no siempre es posible establecer un diagnóstico exacto, lograr la mayor precisión posible es esencial. Las estimaciones del riesgo de recurrencia para varios familiares dependen de un diagnóstico preciso. Cuando no puede establecerse éste (como sucede con muchos casos de anomalías congénitas múltiples), deberían discutirse los diversos diagnósticos diferenciales con la familia y ofrecer una información empírica. Si se dispone de pruebas diagnósticas específicas deberían comentarse. A menudo, los riesgos empíricos de recurrencia pueden ofrecerse incluso sin un diagnóstico específico basado en pruebas de laboratorio. De forma simultánea, incluso las pruebas de laboratorio negativas pueden modificar aún más este riesgo.

Historia natural de la enfermedad

Es fundamental comentar la historia natural de la enfermedad genética concreta en la familia. Las personas afectadas y sus familias tendrán preguntas sobre el pronóstico y el posible tratamiento que pueden responderse sólo si se conoce la historia natural. Si existen otros posibles diagnósticos diferenciales también debe discutirse su historia natural. Si la enfermedad se asocia a un espectro de pronósticos clínicos o complicaciones se deben comentar la peor y la mejor de todas las posibilidades, así como el tratamiento y la derivación al especialista apropiado.

Aspectos genéticos de la enfermedad y riesgo de recurrencia

Esta información es relevante para la familia porque todos sus miembros deben conocer sus opciones reproductivas. La genética del trastorno puede explicarse con ayudas visuales (imágenes de cromosomas). Se debe proporcionar una estimación precisa de los riesgos de incidencia y recurrencia para distintos miembros de la familia, incluidas las personas no afectadas. Si no puede establecerse un diagnóstico definitivo es necesario utilizar riesgos de recurrencia empíricos. El consejo genético debería ofrecer a las personas la información necesaria para comprender las distintas opciones y dejar a los pacientes que tomen sus propias decisiones informadas sobre el embarazo, la adopción, la inseminación artificial, el diagnóstico prenatal, la detección selectiva, la detección de portadores y la interrupción del embarazo. Puede ser necesario realizar más de una sesión de consejo genético.

Diagnóstico prenatal y prevención

Se dispone de muchos métodos distintos de diagnóstico prenatal, que dependen del trastorno genético específico (v. cap. 96). El uso de la ecografía permite el diagnóstico prenatal de anomalías anatómicas como las cardiopatías congénitas. La amniocentesis y la toma de muestras de vellosidades coriónicas se utilizan para obtener tejido fetal destinado al análisis de anomalías cromosómicas, trastornos bioquímicos y estudios de ADN. El muestreo de la sangre o el plasma materno se emplea para algunos tipos de detección selectiva. Se pueden recuperar células fetales del cordón umbilical o de la sangre materna (ADN fetal libre) para su análisis aunque las madres pueden albergar células de todos los embarazos previos.

Tratamientos y derivación

Varias enfermedades genéticas requieren una atención especializada. Las pacientes con síndrome de Turner suelen necesitar una evaluación por parte de un endocrinólogo. La prevención de las complicaciones conocidas es una prioridad. El ajuste psicológico de la familia podría requerir una intervención específica. Escoger el momento para comentar el diagnóstico de una enfermedad crónica con el paciente siempre es una decisión difícil. La determinación de realizarlo siempre debe implicar a los progenitores y hay que evaluar la madurez y capacidad del niño o adolescente.

Los progenitores suelen dirigir la atención a medicinas alternativas o las terapias no tradicionales después de una búsqueda exhaustiva en internet. Estos tratamientos no tienen que dejarse de lado necesariamente porque el médico y el asesor deberían actuar como un recurso básico para ayudar a los progenitores a navegar entre el laberinto de tratamientos no convencionales. En su lugar, los méritos relativos de los tratamientos deberían enmarcarse en el contexto del coste y el beneficio, el fundamento científico, la evidencia de estudios controlados y/o de tipo observacional, el efecto placebo, la seguridad del tratamiento y las lagunas en nuestra base de conocimiento científico.

Grupos de ayuda

Se han constituido numerosos grupos de autoapoyo para proporcionar información y para sufragar la investigación sobre enfermeda-

booksmedicos.org

des genéticas y no genéticas específicas. Una parte significativa del consejo genético consiste en informar sobre estos grupos a los pacientes y en sugerir una persona de contacto para las familias. Muchos grupos han abierto páginas de internet con información muy útil. Es esencial destacar a las familias que la evolución de su enfermedad concreta será única.

Seguimiento

Se debería alentar a las familias para continuar haciendo preguntas y para mantenerse informados con las novedades sobre la enfermedad específica. Los nuevos descubrimientos suelen influir en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades genéticas específicas. Los grupos de autoapoyo son una fuente adecuada de nueva información.

Consejo no directivo

El consejo genético suele ser no directivo; las opciones sobre la reproducción se dejan a criterio de las familias para que decidan lo que es adecuado para ellas. El papel del consejero (médico, asesor genético, enfermera, genetista médico) consiste en informar en términos comprensibles y subrayar el abanico de las opciones disponibles.

77.2 Tratamiento de las enfermedades genéticas

Brendan Lee

Las enfermedades genéticas suelen ser de tipo crónico; pocas son susceptibles de tratamientos curativos. Sin embargo, se dispone de muchas opciones terapéuticas. Todas las personas/familias deberían recibir información sobre la enfermedad, consejo genético, orientación anticipativa y un seguimiento médico adecuado. Se dispone de tratamiento quirúrgico para muchas enfermedades que se asocian a anomalías congénitas o a predisposición a tumores.

Entre los recursos disponibles pueden citarse la National Organization of Rare Disorders (www.rarediseases.org), Genetic Alliance (www.geneticalliance.org), National Library of Medicine (www.nlm.nih.gov/medlineplus/geneticdisorders.html) y un gran número de páginas de internet sobre enfermedades específicas. Un listado actualizado de ensayos clínicos financiados con fondos federales y privados, incluidos muchos para las enfermedades genéticas, está disponible en la página de internet *www.clinicaltrials.gov*.

Los tratamientos médicos específicos para los trastornos genéticos pueden clasificarse en tratamientos fisiológicos y tratamientos sustitutivos. En la actualidad se están llevando a cabo grandes esfuerzos para desarrollar terapias génicas y celulares.

TRATAMIENTOS FISIOLÓGICOS

Los tratamientos fisiológicos intentan mejorar el fenotipo de una enfermedad genética mediante la modificación de la fisiología de la persona afectada. El propio defecto subyacente no se altera por el tratamiento. Los tratamientos fisiológicos se emplean en los **errores innatos del metabolismo** (v. cap. 84). Consisten, entre otros, en las modificaciones de la dieta (p. ej., evitación de la fenilalanina en las personas con fenilcetonuria), suplementación con coenzimas para algunos pacientes con acidemia metilmalónica y enfermedades mitocondriales, estimulación de vías alternativas para excretar amoníaco en los pacientes con trastornos del ciclo de la urea, tratamiento con bifosfonatos para los que tienen osteogénesis imperfecta con el fin de reducir las fracturas óseas y evitar el consumo de cigarrillos en las personas con déficit de α_1-antitripsina. Los tratamientos fisiológicos pueden ser muy eficaces, pero suele ser necesario mantenerlos de por vida puesto que no afectan al trastorno genético subyacente. Muchos de estos tratamientos son más eficaces cuando se inician a una edad temprana, antes de que se haya producido un daño irreversible, lo que constituye el fundamento de la detección selectiva neonatal para los errores innatos del metabolismo.

Muchos tratamientos fisiológicos utilizan fármacos de pequeña molécula (p. ej., para eliminar el amoníaco en pacientes con trastornos del ciclo de la urea). Los tratamientos farmacológicos se destinan directamente a una vía celular defectuosa que se ve alterada por un producto génico anómalo o defectivo. Sin embargo, existen relativamente pocos tratamientos de este tipo. Un ejemplo es el desarrollo del imatinib, una pequeña molécula inhibidora de la tirosina cinasa desarrollada específicamente para actuar sobre la vía biológica alterada en la leucemia mielógena crónica (LMC). La LMC suele asociarse con una translocación cromosómica 9;22 (cromosoma Filadelfia) que crea una fusión de la proteína BCR y el oncogén *Abl*. El imatinib es una pequeña molécula que bloquea la unión de adenosina trifosfato a la proteína de fusión; es altamente eficaz en el tratamiento de la LMC y de otros tumores malignos. Otros ejemplos son los agentes biológicos de molécula grande, como los anticuerpos monoclonales «humanizados».

TRATAMIENTOS SUSTITUTIVOS

Los tratamientos sustitutivos consisten en la reposición de un metabolito, una enzima, un órgano o incluso un gen específico ausente.

Reposición enzimática

La **terapia de reposición enzimática** es un componente del tratamiento de la fibrosis quística para controlar la malabsorción intestinal. Las enzimas pancreáticas se administran fácilmente por vía oral puesto que deben llegar al tubo digestivo.

Las estrategias de reposición enzimática son eficaces para algunas enfermedades por depósito lisosómico. Las enzimas actúan sobre el lisosoma mediante la modificación con manosa-6-fosfato, que se une a un receptor específico. Este receptor también está presente en la superficie celular, de modo que las enzimas lisosómicas con residuos manosa-6-fosfato expuestos pueden infundirse en la sangre, de donde pasan a las células y se transportan a los lisosomas. Se dispone de tratamientos sustitutivos enzimáticos para las enfermedades de Gaucher y de Fabry, algunas mucopolisacaridosis (I, II, VI), la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C y la enfermedad de Pompe.

Una complicación de esta terapia es la respuesta de anticuerpos contra la enzima. La magnitud de esta respuesta no siempre es predecible y varía dependiendo del preparado enzimático y de la enfermedad. En la mayoría de los casos la respuesta de anticuerpos del paciente no afecta a la eficacia del tratamiento (p. ej., enfermedad de Gaucher), pero en otras situaciones puede ser un obstáculo significativo (p. ej., en la enfermedad de Pompe).

Trasplante

El **trasplante de células y órganos** es una estrategia potencialmente eficaz para sustituir un gen defectivo. Además de realizar el trasplante para sustituir los tejidos dañados, el trasplante de células progenitoras, hepático o de médula ósea también se emplea en varias enfermedades, sobre todo en errores innatos del metabolismo, y trastornos hematológicos o inmunitarios. Un trasplante con éxito es esencialmente curativo, aunque puede conllevar riesgos y efectos secundarios significativos (v. caps. 135-139). Los trasplantes celular y de tejidos son eficaces en muchos contextos clínicos, pero siempre hay morbilidad a corto plazo, a menudo asociada con cualquiera de los regímenes quirúrgicos (hígado) o preparatorios (médula ósea), y morbilidad a largo plazo relacionada con la inmunosupresión crónica y el fracaso del injerto. El trasplante de médula ósea es el mejor ejemplo de la terapia con células progenitoras, pero muchos esfuerzos se centran en identificar, caracterizar, expandir y emplear otras células progenitoras de tejidos para terapias regenerativas.

Por otra parte, la investigación se ha centrado en la sustitución de un gen defectivo (terapia génica). En teoría, si es posible dirigirse al tejido específico que tiene una deficiencia en el gen o producto génico, esto puede ofrecer un medio menos invasivo de lograr la curación de una enfermedad genética. En última instancia, la terapia génica depende de la interacción única entre la fisiopatología de la enfermedad, que es específica para el paciente, y el vehículo de transporte del gen.

Los vehículos de transferencia de genes engloban estrategias virales y no virales. La mayoría de los ensayos clínicos en humanos ha utilizado vectores virales debido a su eficacia en la transducción de tejidos. En algunas enfermedades, como la inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X y con deficiencia de adenosina desaminasa, la terapia génica clínica es una opción viable y eficaz (v. cap. 126.1). Los resultados preliminares sugieren que la terapia génica (aporte intraocular) puede ser eficaz para la amaurosis congénita de Leber.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abdul-Karim R, Berkman BE, Wendler D, et al: Disclosure of incidental findings from next-generation sequencing in pediatric genomic research, *Pediatrics* 131:564-571, 2013.

ACMG Board of Directors: Points to consider in the clinical application of genomic sequencing, *Genet Med* 14:759-761, 2012.

Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, et al: Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency, *N Engl J Med* 360:447-458, 2009.

Ali-Khan SE, Daar AS, Shuman C, et al: Whole genome scanning: resolving clinical diagnosis and management amidst complex data, *Pediatr Res* 66:357-363, 2009.

Alkan C, Kidd JM, Marques-Bonet T, et al: Personalized copy number and segmental duplication maps using next-generation sequencing, *Nat Genet* 41:1061-1067, 2009.

Alliance of Genetic Support Groups: Directory of National Genetic Voluntary Organizations. 35 Wisconsin Circle, Suite 440, Chevy Chase, MD 20815-27015.

Bartels DM, LeRoy BS, McCarthy P, et al: Nondirectiveness in genetic counseling: a survey of practitioners, *Am J Med Genet* 72:172-179, 1997.

Bick D, Dimmock D: whole exome and whole genome sequencing, *Curr Opin Pediatr* 23:594-600, 2011.

Bowles-Biesecker B, Marteau TM: The future of genetic counseling: an international perspective, *Nat Genet* 22:133-137, 1999.

Brunner HG: The variability of genetic disease, *N Engl J Med* 367:1350-1352, 2012.

Burn J, Flinter F: Should we sequence everyone's genome? *BMJ* 346:16-17, 2013.

Caga-anan ECF, Smith L, Sharp RR, et al: Testing children for adult-onset genetic diseases, *Pediatrics* 129:163-167, 2012.

Collins FS, Hamburg MA: First FDA authorization for next-generation sequencer, *N Engl J Med* 369:2369-2371, 2013.

Dietz HC: New therapeutic approaches to Mendelian disorders, *N Engl J Med* 363:852-863, 2010.

Evans JP, Berg JS: Next-generation DNA sequencing, regulation, and the limits of paternalism, *JAMA* 306:2376-2377, 2011.

Fallat ME, Katz AL, Mercurio MR, et al: Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children, *Pediatrics* 131:620-622, 2013.

Farrell MH, Certain LK, Farrell PM: Genetic counseling and risk communication services of newborn screening programs, *Arch Pediatr Adolesc Med* 155:120-126, 2001.

GeneTests: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/?db = GeneTests. Accessed February 8, 2011.

Green RC, Lupski JR, Biesecker LG: Reporting genomic sequencing results to ordering clinicians, *JAMA* 310:365-366, 2013.

Hardy J, Singleton A: Genomewide association studies and human disease, *N Engl J Med* 360:1759-1768, 2009.

Hirschorn JN: Genomewide association studies—illuminating biologic pathways, *N Engl J Med* 360:1699-1701, 2009.

Holtzman NA, Watson MS: *Promoting safe and effective genetic testing in the United States: final report of the task force on genetic testing*, Bethesda, MD, 1997, Human Genome Research Institute.

Jacob HJ, Abrams K, Bick DP, et al: Genomics in clinical practice: lessons from the front lines, *Sci Transl Med* 5:194cm5, 2013.

Klitzman R, Appelbaum PS, Chung W: Return of secondary genomic findings vs patient autonomy, *JAMA* 310:369-370, 2013.

Korf BR, Rehm HL: New approaches to molecular diagnosis, *JAMA* 309:1511-1520, 2013.

Kuehn BM: Growing use of genomic data reveals need to improve consent and privacy standards, *JAMA* 309:2083-2084, 2013.

Li MM, Andersson HC: Clinical application of microarray-based molecular cytogenetics: an emerging new era of genomic medicine, *J Pediatr* 155:311-317, 2009.

Manolio TA: Cohort studies and genetics of complex disease, *Nat Genet* 41:5-6, 2009.

May T, Zusevics KL, Strong KA: On the ethics of clinical whole genome sequencing of children, *Pediatrics* 132:207-209, 2013.

Morain S, Greene MF, Mello MM: A new era in noninvasive prenatal testing, *N Engl J Med* 369:499-501, 2013.

O'Donovan MC, Kirov G, Owen MJ: Phenotypic variations on the theme of CNVs, *Nat Genet* 40:1392-1393, 2008.

Presidental Commission for the Study of Bioethical Issues: Anticipate and communicate: ethical management of incidental and secondary findings in the clinical, research, and direct-to-consumer contexts. December 2013 http://bioethics.gov/sites/default/files/FINALAnticipateCommunicate_PCSBI_0.pdf.

Press N, Browner CH: Characteristics of women who refuse an offer of prenatal diagnosis: data from the California maternal serum alpha fetoprotein blood test experience, *Am J Med Genet* 78:433-445, 1998.

Qasim W, Gaspar HB, Thrasher AJ: Update on clinical gene therapy in childhood, *Arch Dis Child* 92:1028-1031, 2007.

Ross LF, Rothstein MA, Clayton EW: Mandatory extended searches in all genome sequencing: incidental findings, patient autonomy, and shared decision making, *JAMA* 310:367-368, 2013.

Sermon K, Van Steirteghem A, Liebaers I: Preimplantation genetic diagnosis, *Lancet* 363:1633-1640, 2004.

Solomon BD, Hadley DW, Pineda-Alvarez DE, et al: Incidental medical information in whole-exome sequencing, *Pediatrics* 129:e1605-e1611, 2012.

Verlinsky Y, Rechitsky S, Sharapova T, et al: Preimplantation HLA testing, *JAMA* 291:2079-2085, 2004.

Wright CF, Middleton A, Burton H, et al: Policy challenges of clinical genome sequencing, *BMJ* 347:20-23, 2013.

Yazdi SMZ, Robin NH: We need to know our limitations: genetic testing for complex traits, *Curr Opin Pediatr* 25:643-644, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 78

Implicaciones genéticas en la práctica pediátrica

Daryl A. Scott y Brendan Lee

Desde que se finalizó el Proyecto Genoma Humano, hemos asistido a una expansión sin precedentes en nuestra comprensión de las influencias que las variaciones de la secuencia genómica y los cambios epigenéticos (no basados en la secuencia) que afectan a la expresión génica tienen sobre la salud del ser humano. Esta época también ha sido testigo del desarrollo e implementación de nuevas pruebas clínicas que han facilitado a los médicos detectar tales cambios. Además, en este período se ha asistido a un aumento espectacular de la disponibilidad de información sobre los aspectos genéticos de los trastornos pediátricos, en especial en internet (tabla 78-1).

RELEVANCIA DE LOS TRASTORNOS GENÉTICOS EN LA INFANCIA

Los problemas médicos asociados con enfermedades genéticas pueden presentarse a cualquier edad. Los más evidentes y graves suelen manifestarse en la infancia. Se estima que 53/1.000 niños y adultos jóvenes tendrán enfermedades con un componente genético significativo. Si se incluyen las anomalías congénitas la tasa aumenta a 79/1.000. En 1978, se estimó que alrededor de la mitad de los ingresos en hospitales pediátricos se debió a enfermedades genéticas. En 1996, debido a los cambios en la provisión de la asistencia sanitaria y a la mayor comprensión de la base genética de muchas enfermedades, este porcentaje aumentó al 71% en un gran hospital pediátrico estadounidense y el 96% de los trastornos crónicos causantes de hospitalización tenían un componente genético evidente o estaban influidos por susceptibilidad genética. Las categorías principales de los trastornos genéticos son las enfermedades monogénicas, genómicas, cromosómicas y multifactoriales.

De forma individual, **las enfermedades monogénicas** son infrecuentes, pero colectivamente representan una contribución significativa a la patología pediátrica. El signo distintivo de una enfermedad monogénica es que el fenotipo está determinado en su inmensa mayoría por cambios que afectan a un único gen. Los fenotipos asociados con los trastornos monogénicos pueden variar entre los distintos pacientes dependiendo de la gravedad del cambio que afecta al gen y de modificaciones adicionales causadas por factores genéticos, ambientales y/o estocásticos. Esta característica de la enfermedad genética se denomina **expresividad variable.** Algunos trastornos monogénicos comunes son la anemia drepanocítica y la fibrosis quística.

Los trastornos monogénicos tienden a producirse cuando los cambios en un gen tienen un efecto profundo sobre la cantidad del producto génico sintetizado (demasiado o demasiado poco) o sobre la función del producto génico (una pérdida de función o una ganancia perjudicial de función). Los trastornos monogénicos pueden producirse por cambios de novo que no están presentes en los progenitores no afectados del individuo afectado o pueden deberse a cambios hereditarios. Cuando se sabe que un trastorno monogénico está causado por cambios en un único gen o en un pequeño número de genes individuales, la búsqueda de los cambios perjudiciales se realiza en la mayoría de los casos mediante la secuenciación directa de ese gen y, en ocasiones, con la búsqueda de pequeñas deleciones y/o duplicaciones. Cuando múltiples genes pueden causar un trastorno en particular, en ocasiones es más eficaz y rentable buscar un gran número de genes causantes de la enfermedad utilizando un panel específico de la enfermedad que use tecnología de secuenciación de última generación, en lugar de buscar los genes de forma individual. Cuando no se dispone de estos paneles, o cuando el diagnóstico es dudoso, los médicos pueden optar por la búsqueda de las regiones codificantes de proteínas de todos los genes mediante **secuenciación del exoma completo** basándose en los datos clínicos. De hecho, en muchos casos, la secuenciación del exoma completo es más barata que la secuenciación de múltiples genes individuales. En el futuro, la secuenciación del genoma completo (en la que se secuencia todo el genoma de un individuo) puede que se convierta en una opción clínica válida a medida que el coste de estas pruebas disminuya y nuestra capacidad de interpretar las consecuencias clínicas de los miles de cambios que se identifican en estas pruebas mejore.

El riesgo de tener un hijo con un trastorno monogénico específico varía según las distintas poblaciones. En algunos casos esto se debe al **efecto fundador,** en el que una mutación específica que afecta a un gen causante de una enfermedad se vuelve relativamente frecuente en una población derivada de un pequeño número de fundadores. Esta alta frecuencia se mantiene cuando existe un intercambio genético relativamente escaso con personas ajenas a la población debido a barreras sociales, religiosas o físicas. Esto es lo que sucede con la enfermedad de Tay-Sachs en los judíos ashkenazíes y en la población canadiense francófona. Otras mutaciones pueden deberse a una selección positiva del estado de portador heterocigoto. En este caso, los portadores de un cambio genético (heterocigotos) tienen una ventaja de supervivencia sobre los no portadores. Esto puede producirse incluso cuando los individuos que heredan 2 copias del cambio (homocigotos) tienen problemas médicos graves. Este tipo de selección positiva es evidente en individuos de África subsahariana que son portadores de una mutación de la hemoglobina que confiere una resistencia relativa al paludismo, pero que causa anemia drepanocítica en homocigotos.

Los **trastornos genómicos** son un grupo de enfermedades causadas por alteraciones del genoma, como deleciones (pérdida del número de copias), duplicaciones (ganancia del número de copias), inversiones (alteración de la orientación de una región genómica) y reordenamientos cromosómicos (alteración de la localización de una región genómica). Los **trastornos génicos contiguos** se deben a cambios que afectan a dos o más genes que contribuyen al fenotipo clínico y que se localizan próximos entre sí en un cromosoma. El síndrome de DiGeorge, que se debe a deleciones de genes localizados en el cromosoma 22q11, es un ejemplo común. Algunos trastornos genómicos se asocian con fenotipos específicos cuyo patrón puede reconocerse clínicamente. Otros trastornos genómicos no tienen un patrón específico de anomalías, pero pueden causar retraso del desarrollo, deterioro cognitivo, malformaciones congénitas estructurales, anomalías de los patrones del crecimiento y cambios del aspecto físico. La hibridación in situ fluorescente (FISH) puede proporcionar información sobre el número de copias y la localización de una región genómica específica. Los análisis de detección del número de copias basados en matrices pueden utilizarse para detectar las deleciones cromosómicas (grandes y pequeñas) y las duplicaciones en todo el genoma, pero no proporcionan información sobre la orientación o localización de las regiones genómicas. Los análisis cromosómicos (cariotipado) pueden detectar deleciones y duplicaciones cromosómicas relativamente grandes y también pueden ser útiles para identificar inversiones y reordenamientos cromosómicos, incluso cuando son cambios neutros respecto al número de copias que no provocan una deleción o duplicación de material genómico.

Las deleciones, duplicaciones y reordenamientos cromosómicos que afectan a cromosomas completos, o a grandes porciones de un cromosoma, suelen denominarse **trastornos cromosómicos.** Uno de los trastornos cromosómicos más habituales es el síndrome de Down, que se asocia en la mayoría de los casos con una copia adicional **(trisomía)** de un cromosoma 21 completo. Cuando falta todo o una parte de un cromosoma, el trastorno se denomina **monosomía.** Las translocaciones son un tipo de reordenamiento cromosómico, en el que una región genómica de un cromosoma se transfiere a una localización diferente en el mismo cromosoma o en un cromosoma no homólogo. Las translocaciones pueden ser equilibradas, lo que significa que no se ha perdido ni ganado material genético, o pueden ser desequilibradas, cuando se ha delecionado o duplicado parte del material genético. Los trastornos cromosómicos suelen poder identificarse mediante un análisis cromosómico (cariotipo) o mediante FISH. También es posible obtener datos de un trastorno cromosómico mediante análisis de detección del número de copias basados en matrices si se ha ganado o perdido material genético.

En algunos casos, sólo una porción de las células que constituyen el cuerpo de una persona están afectadas por el defecto monogénico,

booksmedicos.org

Tabla 78-1 Páginas de internet útiles como referencia en temas genéticos

RECURSO	DIRECCIÓN DE INTERNET
National Center for Biotechnology Information. Referencia general mantenida por la National Library of Medicine.	www.ncbi.nlm.nih.gov
Online Mendelian Inheritance in Man. Un recurso muy útil para los médicos que contiene información sobre todos los trastornos mendelianos conocidos y más de 12.000 genes. La información se centra en la relación entre fenotipo y genotipo.	www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
Genetic Testing Registry. Recurso que proporciona información sobre genes individuales, pruebas genéticas, laboratorios clínicos y enfermedades médicas. Este recurso también permite acceder a GeneReviews, una recopilación de revisiones realizadas por expertos sobre diversos trastornos genéticos.	www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/
Genetics Home Reference. Recurso que proporciona información fácilmente comprensible sobre los efectos de las variaciones genéticas en la salud del ser humano.	www.ghr.nlm.nih.gov
National Human Genome Research Institute. Recurso de información sobre genética humana y aspectos éticos.	www.genome.gov
Human Gene Mutation Database. Índice de todas las mutaciones descritas en genes humanos donde se pueden hacer búsquedas, con fenotipos y referencias.	www.hgmd.cf.ac.uk
DECIPHER. Base de datos diseñada para ayudar a los médicos a determinar las posibles consecuencias de deleciones y duplicaciones cromosómicas.	http://decipher.sanger.ac.uk
Database of Genomic Variants. Base de datos de alteraciones cromosómicas observadas en controles sanos.	http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home
Gene Letter. Revista online de genética.	www.geneletter.com
American Society of Human Genetics	www.ashg.org
American College of Medical Genetics	www.acmg.net

el trastorno genómico o el defecto cromosómico. Esta situación se denomina **mosaicismo** e indica que el cuerpo del individuo está constituido por dos o más poblaciones celulares diferentes.

Los trastornos poligénicos están causados por los efectos acumulados de cambios o variaciones de más de un gen. Los trastornos multifactoriales se deben a los efectos acumulados de cambios o variaciones de múltiples genes y/o a los efectos combinados de factores genéticos y ambientales. La espina bífida y el labio leporino/fisura palatina aislados son malformaciones congénitas comunes que presentan patrones de herencia multifactorial. La herencia multifactorial se observa en muchos trastornos pediátricos frecuentes, como el asma y la diabetes mellitus. Estos rasgos pueden agruparse en las familias, pero no tienen un patrón mendeliano de herencia (v. cap. 80). En la mayoría de los casos, los cambios genéticos o variaciones que contribuyen a un caso particular se desconocen y el consejo genético se basa en datos empíricos.

EL PARADIGMA CAMBIANTE DE LA GENÉTICA EN MEDICINA

Cada vez se dispone de un mayor número de análisis genéticos para una amplia variedad de trastornos, tanto infrecuentes como relativamente habituales. Estos análisis suelen utilizarse en pediatría para resolver la incertidumbre sobre la etiología subyacente de los problemas médicos de un niño y proporcionan una base para mejorar el consejo genético y posiblemente para proporcionar un tratamiento específico. Incluso cuando no se dispone de un tratamiento específico, identificar una causa genética puede ayudar a los médicos a proporcionar a los individuos y a las familias una información precisa sobre el pronóstico y el riesgo de recidiva, y suele ayudar a aliviar los sentimientos infundados de culpa y/o a refrenar la culpa mal dirigida.

En última instancia, las pruebas genéticas llegarán a sustentar una proporción elevada de todas las decisiones médicas y se incorporarán sin fisuras a la asistencia médica rutinaria. Aunque la mayoría de las pruebas genéticas tienen como finalidad actualmente identificar o confirmar un diagnóstico, en el futuro, puede que las pruebas genéticas tengan una aplicación más amplia como método de determinar si un individuo presenta una predisposición a desarrollar una enfermedad particular. Una de las áreas en las que estas pruebas probablemente tengan un impacto significativo es el tratamiento farmacológico individualizado. Se sabe desde hace mucho tiempo que la variación genética de las enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos justifica las diferencias del efecto terapéutico y la toxicidad de ciertos fármacos. A medida que se identifiquen los cambios genéticos que subyacen a estas variaciones, puede que se desarrollen nuevas pruebas genéticas que permitan a los médicos ajustar los tratamientos basándose en las variaciones individuales en el metabolismo de los fármacos, la respuesta a los mismos y la susceptibilidad a la toxicidad (v. cap. 59). Es probable que la expansión de estas pruebas dependa, al menos en parte, del grado en el que puedan vincularse con estrategias para prevenir la enfermedad o mejorar el pronóstico (v. cap. 77). Si se pudiese lograr esta vinculación, se podría entrar en una nueva era de tratamiento médico personalizado.

Existen programas de cribado de portadores que llevan implantados mucho tiempo con un éxito considerable, como los de la enfermedad de Tay-Sachs y de muchos otros trastornos monogénicos infrecuentes que tienen una alta prevalencia en poblaciones específicas. A las parejas se les suele ofrecer la realización del cribado de diversas enfermedades, en parte basado en sus antecedentes familiares (enfermedad de Tay-Sachs, hemoglobinopatías, fibrosis quística). En las parejas de riesgo se puede ofrecer la realización de pruebas previas al embarazo o prenatales, que se basan en análisis genéticos dirigidos a detectar mutaciones específicas causantes del trastorno.

Se suele ofrecer la realización de pruebas de cribado prenatal para detectar enfermedades cromosómicas, como la trisomía 13, trisomía 18 y síndrome de Down. Cada vez se detectan más embarazos afectados por estos y otros trastornos genéticos mediante pruebas de cribado no invasivo del suero materno en el primer y segundo trimestres, y por ecografía fetal. Cuando se sospecha la presencia de trastornos genéticos, la biopsia de vellosidades coriónicas a las 10-12 semanas de gestación o la amniocentesis a las 16-18 semanas de gestación puede proporcionar material para el análisis genético. También se están desarrollando estrategias de diagnóstico prenatal no invasivo mediante la toma de muestras de células fetales o de ADN fetal libre en sangre materna. En las parejas con riesgo de tener un defecto genético específico, el **diagnóstico genético preimplantación** puede usarse en ocasiones para seleccionar embriones iniciales no afectados para su implantación como parte de un procedimiento de fecundación in vitro.

Aunque el material genético obtenido en la etapa prenatal se puede utilizar para identificar trastornos monogénicos, trastornos genómicos y anomalías cromosómicas, la información obtenida en cualquier embarazo depende de las pruebas que se solicitan. Es importante que los médicos seleccionen las pruebas prenatales más apropiadas y que las parejas comprendan tanto las limitaciones de estas pruebas como que ningún número determinado de pruebas genéticas puede garantizar el nacimiento de un niño sano.

Aunque no se dispone de tratamientos específicos para la mayoría de los trastornos genéticos, hay algunas excepciones significativas. Los errores congénitos del metabolismo fueron los primeros trastornos genéticos que se identificaron; muchos pueden tratarse mediante variación de la dieta (v. cap. 84). Estas enfermedades se deben al déficit determinado genéticamente de enzimas específicas, lo que ocasiona la acumulación de sustratos tóxicos y/o la deficiencia de productos finales fundamentales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los trastornos metabólicos individuales tienden a ser muy infrecuentes, pero su impacto combinado sobre la población pediátrica es considerable. La espectrometría de masas en tándem ha abaratado relativamente el cribado de gran número de estos trastornos en el período neonatal. El uso de esta tecnología no sólo aumenta drásticamente el número de los trastornos metabólicos identificados en una población sino que también permite iniciar el tratamiento en un estadio mucho más precoz del desarrollo (v. caps. 77 y 84).

Otra área donde se han realizado progresos en lo referente a las terapias genéticas ha sido el tratamiento de los trastornos de almacenamiento lisosómico. Se trata de un grupo de enfermedades metabólicas causadas por defectos de la función lisosómica. Los lisosomas son orgánulos celulares que contienen enzimas digestivas específicas. Algunos de estos trastornos que eran mortales o que se asociaban a una enfermedad crónica intratable se pueden tratar en la actualidad con enzimas especialmente modificadas que se administran por infusión intravenosa. Estas enzimas después se absorben por las células y se incorporan en los lisosomas. Trastornos como la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Fabry suelen tratarse mediante **reposición enzimática,** y se están desarrollando terapias similares para otras enfermedades lisosómicas.

Los avances terapéuticos se están extendiendo también a otras enfermedades genéticas no metabólicas. Las mejoras en el tratamiento quirúrgico y en la medicina de cuidados intensivos están aumentando la supervivencia de niños con malformaciones congénitas potencialmente mortales, como la hernia diafragmática congénita y las malformaciones cardíacas graves. En muchos casos, la esperanza de vida de los niños con enfermedades genéticas debilitantes también está aumentando. Un buen ejemplo es el incremento de la esperanza de vida de personas con fibrosis quística, debido en gran medida a las mejoras del tratamiento antibiótico, así como a las medidas terapéuticas tanto de la enfermedad pulmonar crónica como de la malabsorción. Una consecuencia fundamental de estos avances es que cada vez más pacientes sobreviven hasta la edad adulta, lo que crea una necesidad de transferir su asistencia desde los profesionales pediátricos a los de medicina de adultos.

Los tratamientos de reposición génica se esperan desde hace mucho tiempo, aunque ha resultado difícil desarrollar estrategias seguras y eficaces para insertar genes en tejidos patológicos de modo que permita mantener unos niveles fisiológicamente significativos de expresión génica durante períodos prolongados. La aparición de tratamientos basados en el uso de células progenitoras también ofrece la posibilidad de tratar enfermedades que antes no tenían una solución, pero aún se debe conseguir una evidencia clara de la eficacia de estos tratamientos.

ASPECTOS ÉTICOS

Al igual que toda la asistencia médica, las pruebas, el diagnóstico y el tratamiento genéticos deben realizarse con confidencialidad. No hay nada tan personal como la propia información genética y debe hacerse todo lo posible para evitar cualquier estigma al paciente. Muchas personas temen que los resultados de las pruebas genéticas les supongan a ellos o a sus hijos un riesgo de discriminación genética. Este tipo de discriminación se produce cuando las personas son tratadas de forma injusta debido a diferencias en su ADN que sugieren que pueden tener un trastorno genético o que tienen mayor riesgo de desarrollar una determinada enfermedad. En Estados Unidos, la ley GINA (Genetic Information Nondiscrimination Act) de 2008 protege a las personas de la discriminación genética por parte de aseguradoras sanitarias y empresarios, pero no extiende la protección contra la discriminación por los proveedores de seguros de vida, discapacidad o cuidados crónicos.

Las decisiones sobre las pruebas genéticas deben basarse en una evaluación cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos, como sucede en toda la toma de decisiones en medicina. En el contexto pediátrico, estas decisiones pueden ser más difíciles porque los médicos y los progenitores a menudo deben tomarlas en nombre de un niño que no puede participar directamente en las conversaciones sobre las pruebas. Los análisis de diagnóstico molecular suelen usarse para diagnosticar los síndromes malformativos, el retraso cognitivo u otras discapacidades cuando existe un beneficio claro para el niño. En otros casos, como las pruebas genéticas para la susceptibilidad a las enfermedades de inicio en la edad adulta, es adecuado esperar hasta que el niño o adolescente sea lo bastante maduro para sopesar los pros y los contras, y tomar sus propias decisiones sobre las pruebas genéticas.

Las políticas referentes a los análisis genéticos en niños han sido desarrolladas de forma colaborativa por la American Academy of Pediatrics (AAP) y el American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG; *Pediatrics* 2013;131[3]:620-2). Estas recomendaciones se resumen a continuación:

1. Las decisiones sobre si se deben ofrecer las pruebas y el cribado genéticos deberían tomarse en función de los mejores intereses del niño.
2. Lo mejor es ofrecer las pruebas genéticas en el contexto del consejo genético, que pueden realizarlo genetistas clínicos, asesores genéticos o cualquier otro profesional sanitario con una formación y experiencia apropiadas. La AAP y el ACMG apoyan la expansión de las oportunidades educativas en genómica y genética humana para estudiantes de medicina, residentes y pediatras de atención primaria en ejercicio.

Pruebas diagnósticas

3. En los niños con síntomas de una enfermedad genética, el fundamento de las pruebas genéticas es similar al de otras evaluaciones diagnósticas médicas. Se debería informar a los progenitores o tutores sobre los riesgos y beneficios de las pruebas, y se debería obtener su permiso. Idealmente, y siempre que sea apropiado, se debería obtener el consentimiento del niño.
4. La realización de análisis farmacogenéticos es aceptable si se efectúa con fines terapéuticos, con el permiso de los progenitores o tutores y, cuando sea apropiado, con el consentimiento del niño. Si el resultado de un análisis farmacogenético conlleva implicaciones que van más allá de la utilización selectiva de fármacos o de la sensibilidad a la dosis, dichas implicaciones más amplias deberían comentarse antes de realizar el análisis.

Cribado neonatal

5. La AAP y el ACMG respaldan que se ofrezca de forma obligatoria el cribado neonatal a todos los niños. Después de informar y asesorar sobre los beneficios sustanciales del cribado neonatal, sus riesgos remotos y los siguientes pasos cuando se obtiene un resultado positivo del cribado, los progenitores deberían tener la posibilidad de rechazar el procedimiento, y un rechazo informado debería respetarse.

Análisis de portadores

6. La AAP y el ACMG no respaldan el análisis de portadores sistemático cuando estas pruebas no proporcionen beneficios para la salud en los niños. La AAP y el ACMG desaconsejan los programas de análisis o de cribado realizados a nivel escolar porque no es probable que el entorno escolar permita una participación voluntaria, un consentimiento reflexivo, privacidad, confidencialidad o un asesoramiento apropiado sobre los resultados de las pruebas.
7. Se debería ofrecer las pruebas genéticas y el cribado a las adolescentes embarazadas o que estén planteándose tener descendencia, según las indicaciones clínicas, y los riesgos y beneficios deberían explicarse con claridad.

Pruebas genéticas predictivas

8. Los progenitores o tutores pueden autorizar la realización de pruebas genéticas predictivas para niños asintomáticos con riesgo de desarrollar enfermedades de inicio en la infancia. Lo ideal es obtener el consentimiento del niño.
9. Las pruebas genéticas predictivas para enfermedades que se inician en la edad adulta deberían diferirse a menos que una intervención iniciada en la infancia pueda reducir la morbilidad o mortalidad. Se podría realizar una excepción para familias en quienes la incertidumbre diagnóstica causase una carga psicosocial significativa, en particular cuando un adolescente y sus progenitores coincidieran en su interés por las pruebas predictivas.
10. Por motivos éticos y legales, los profesionales sanitarios deberían mostrarse cautelosos a la hora de ofrecer las pruebas genéticas predictivas a menores sin la participación de sus progenitores o tutores, aunque el menor sea maduro. Los resultados de esas pruebas pueden tener implicaciones médicas, psicológicas y sociales significativas, no sólo para el menor, sino también para otros familiares.

booksmedicos.org

Pruebas de histocompatibilidad

11. Las pruebas de compatibilidad tisular en los menores de cualquier edad están permitidas para beneficiar a los familiares inmediatos, pero sólo deberían realizarse después de una evaluación exhaustiva de las implicaciones psicosociales, emocionales y físicas del menor que vaya a actuar como donante potencial de células progenitoras. Se debería instaurar un defensor del donante u otro mecanismo similar desde el principio para evitar la coerción y para salvaguardar los intereses del niño.

Adopción

12. La justificación de la realización de pruebas genéticas de niños en las familias biológicas deberían aplicarse a los niños adoptados y a aquéllos en espera de adopción. Si un niño tiene un riesgo genético conocido, los futuros progenitores adoptivos deben ser conscientes de esta posibilidad. En casos infrecuentes, la realización de pruebas genéticas predictivas de un riesgo conocido antes de la adopción puede ir a favor de los mayores intereses del niño para asegurar su asignación a una familia capaz y dispuesta a aceptar las posibles dificultades médicas y de desarrollo del niño. Cuando no existen estas indicaciones, las pruebas genéticas no se deben realizar como condición para la adopción.

Revelación de la información

13. Cuando se realicen las pruebas genéticas, se debe alentar a los progenitores o tutores a que informen a sus hijos de los resultados de las mismas a una edad apropiada. Se debe advertir a los progenitores o tutores de que, en la mayoría de los casos, cuando un adolescente maduro solicita que se le informe de los resultados de las pruebas, se le deben comunicar.
14. Los resultados de las pruebas genéticas de un niño pueden tener implicaciones para los progenitores y otros familiares. Los profesionales sanitarios tienen la obligación de informar a los progenitores y al niño, cuando sea apropiado, sobre estas posibles implicaciones. Los profesionales sanitarios deben alentar a los pacientes y las familias a compartir esta información y ofrecerse a ayudar a explicar los resultados a la familia ampliada o remitirlos para recibir consejo genético.
15. Siempre que se realizan pruebas genéticas, pueden descubrirse «por casualidad» paternidades mal atribuidas, el uso de gametos de donante, adopción u otras cuestiones sobre las relaciones familiares, sobre todo cuando se realizan pruebas a múltiples familiares. Este riesgo debería comentarse y se debería instaurar un plan sobre la revelación o no de esta información antes de realizar las pruebas.

Pruebas directas al consumidor

16. La AAP y el ACMG desaconsejan encarecidamente el uso de pruebas genéticas directas al consumidor y basadas en kits domiciliarios en niños debido a la falta de supervisión del contenido, precisión e interpretación de las pruebas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **79**

El genoma humano

Daryl A. Scott y Brendan Lee

El Proyecto Genoma Humano culminó con la secuenciación del genoma de nuestra especie y ha ampliado en gran medida nuestra capacidad de estudiar los genes humanos y explorar las funciones de los genes en las enfermedades infrecuentes y habituales. Con el tiempo, se ha hecho evidente también que el genoma es algo más que un almacenamiento codificado de información para producir proteínas.

El genoma humano consta de unos 25.000 genes, que codifican la amplia variedad de proteínas presentes en el cuerpo humano. Las células reproductivas o de la línea germinal contienen una copia (N) de este complemento genético y son **haploides,** mientras que las células somáticas (de la línea no germinal) contienen dos copias completas (2N) y son **diploides.** Los genes se organizan en largos segmentos de ADN que, durante la división celular, se compactan en estructuras intrincadas junto con proteínas para formar los cromosomas. Cada célula somática tiene 46 cromosomas (22 pares de autosomas, o cromosomas no sexuales, y 1 par de cromosomas sexuales [XY en el varón, XX en la mujer]). Las células germinales (óvulo o espermatozoide) contienen 22 autosomas y 1 cromosoma sexual, lo que suma un total de 23. En la fecundación se reconstituye el complemento cromosómico diploide completo de 46 en el embrión.

La mayor parte del material genético está contenido en el núcleo celular. Las mitocondrias (los orgánulos celulares productores de energía) contienen su propio genoma específico. El **cromosoma mitocondrial** consiste en una porción circular de ADN bicatenario, que contiene 16.568 pares de bases (pb) de ADN y está presente en múltiples copias en cada célula. Las proteínas que se encuentran en la mitocondria se sintetizan en la misma mitocondria (usando la información contenida en el genoma mitocondrial) o se producen fuera de la mitocondria (usando la información contenida en el genoma nuclear) y se transportan al orgánulo. El espermatozoide no suele aportar mitocondrias al embrión en desarrollo, por lo que todas las mitocondrias proceden de la madre y la dotación genética mitocondrial de un niño deriva exclusivamente de su madre biológica.

FUNDAMENTOS DE GENÉTICA MOLECULAR

El dogma central de la genética molecular afirma que la información codificada en el ADN, localizado predominantemente en el núcleo celular, se transcribe a un ARN mensajero (ARNm), que a continuación se transporta al citoplasma, donde se traduce en proteínas. Un gen es una unidad que consta de una región reguladora y una región codificante donde se almacena la información correspondiente a la secuencia de aminoácidos de una proteína específica.

El ADN consiste en un par de cadenas de un esqueleto de monosacárido-fosfato unidas por bases púricas y pirimidínicas para formar una **doble hélice** (fig. 79-1). El monosacárido del ADN es la desoxirribosa. Las pirimidinas son la citosina (C) y la timina (T), mientras que las purinas son la guanina (G) y la adenina (A). Las bases están unidas por puentes de hidrógeno, de modo que la A siempre se empareja con la T y la G con

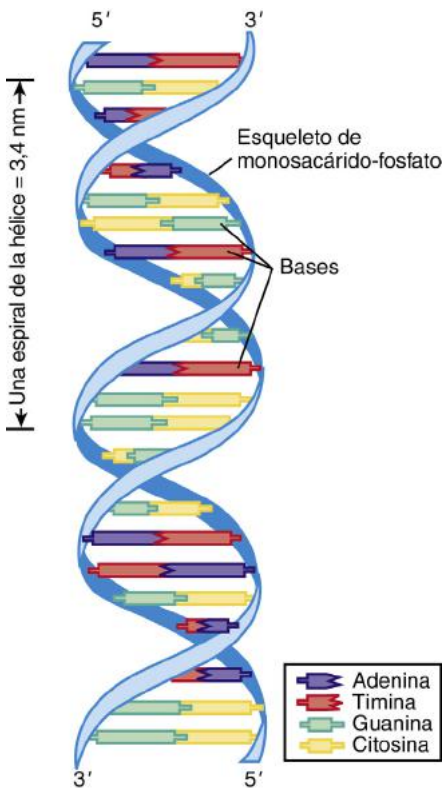

Figura 79-1 Doble hélice del ADN con el esqueleto de monosacárido-fosfato y las bases nitrogenadas. *(De Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ y cols., editores:* Medical genetics, *2.ª ed., St. Louis, 1999, Mosby, pág. 8.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics, Committee on Genetics, The American College of Medical Genetics and Genomics, Social, Ethical and Legal Issues Committee: Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children, *Pediatrics* 131:620-622, 2013.

Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, et al: Genetic disorders in children and young adults: a population study, *Am J Hum Genet* 42:677-693, 1988.

Boright AP, Kere J, Scherer SW: The genetics of childhood disease and development: a series of review articles, *Pediatr Res* 53:4-9, 2003.

Braude P: Preimplantation diagnosis for genetic susceptibility, *N Engl J Med* 355:541-543, 2006.

Brezina PR, Brezina DS, Kearns WG: Preimplantation genetic testing, *BMJ* 345: 38-43, 2012.

Burton PR, Tobin MD, Hopper JL: Key concepts in genetic epidemiology, *Lancet* 366:941-950, 2005.

Centers for Disease Control, Prevention: CDC Grand rounds: newborn screening and improved outcomes, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:390-393, 2012.

Dauber A, Stoler J, Hechter E, et al: Whole exome sequencing reveals a novel mutation in CUL7 in a patient with an undiagnosed growth disorder, *J Pediatr* 162:202-204, 2013.

Fischer A, Cavazzana-Calvo M: Gene therapy of inherited diseases, *Lancet* 371:2044-2047, 2008.

Goldstein DB: Common genetic variation and human traits, *N Engl J Med* 360: 1696-1698, 2009.

Greely HT: Banning genetic discrimination, *N Engl J Med* 353:865-867, 2005.

Hahn S, Hösli I, Lapaire O: Non-invasive prenatal diagnostics using next generation sequencing: technical, legal and social challenges, *Expert Opin Med Diagn* 6(6):517-528, 2012.

Hall JG, Powers EK, McLlvaine RT, et al: The frequency and financial burden of genetic disease in a pediatric hospital, *Am J Med Genet* 1:417, 1978.

Kraft P, Hunter DJ: Genetic risk prediction—are we there yet? *N Engl J Med* 360:1701-1703, 2009.

McCandless SE, Brunger JW, Cassidy SB: The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital, *Am J Hum Genet* 74:121-127, 2004.

Miller JW: Preliminary results of gene therapy for retinal degeneration, *N Engl J Med* 358:2282-2284, 2008.

Qasim W, Gaspar HB, Thrasher AJ: Update on clinical gene therapy in childhood, *Arch Dis Child* 92:1028-1031, 2007.

Stankiewicz P, Lupski JR: Structural variation in the human genome and its role in disease, *Annu Rev Med* 61:437-455, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la C. Cada hebra de la doble hélice tiene polaridad, con un fosfato libre en un extremo (5′) y un grupo hidroxilo no unido en el monosacárido situado en el otro extremo (3′). Las dos hebras están orientadas con una polaridad opuesta entre sí en la doble hélice.

La replicación del ADN sigue el emparejamiento de bases de la hebra paterna de ADN. Las dos hebras originales se desdoblan mediante la rotura de los puentes de hidrógeno existentes entre los pb. Los nucleótidos libres, consistentes en una base unida a un monosacárido-fosfato, forman nuevos puentes de hidrógeno con sus bases complementarias en la hebra paterna; la enzima **ADN polimerasa** crea nuevos enlaces fosfodiéster. La replicación de los cromosomas comienza simultáneamente en múltiples sitios, formando burbujas de replicación que se expanden en ambas direcciones hasta que toda la molécula de ADN (cromosoma) se replica. Los errores en la replicación del ADN, o mutaciones inducidas por mutágenos ambientales, como la radiación o las sustancias químicas, se detectan y pueden corregirse por los sistemas de reparación del ADN.

Un gen prototípico consta de una región reguladora, segmentos denominados **exones** que codifican la secuencia de aminoácidos de una proteína y segmentos interpuestos denominados **intrones** (fig. 79-2). La **transcripción** comienza en la región promotora y continúa a lo largo de toda la longitud del gen para formar un ARNm. A continuación, los intrones se eliminan y los exones se empalman juntos para formar un mensajero maduro, que seguidamente se exporta al citoplasma, donde el ARNm se une a los ribosomas y se traduce en una proteína.

La transcripción se inicia con la unión de la ARN polimerasa a la región promotora 5′ al comienzo de la secuencia codificante. Varias proteínas específicas se unen a la región para reprimir o activar la transcripción mediante el despliegue de la cromatina, que es un complejo de ADN y proteínas histónicas. La acción de estas proteínas reguladoras **(factores de transcripción)** es lo que determina en gran medida cuándo un gen se encuentra activado o desactivado. Algunos genes también se activan o desactivan mediante metilación de las bases citosina que están adyacentes a las guaninas (bases CpG [citosina-fosfato-guanina]). La metilación es un ejemplo de cambio **epigenético,** es decir, una modificación que afecta a la expresión génica y posiblemente a las características de una célula u organismo, pero que no implica una variación de la secuencia genética subyacente. La regulación génica es flexible y sensible, de modo que los genes se activan o desactivan durante el desarrollo o en respuesta a condiciones ambientales y estímulos internos y externos.

La transcripción se produce a lo largo de toda la longitud del gen, sintetizando el ARNm en dirección 5′ a 3′. El ARN, al igual que el ADN, es una cadena de monosacárido-fosfato con pirimidinas y purinas. En el ARN, el monosacárido es la ribosa y el uracilo sustituye a la timina que está presente en el ADN. La ARN polimerasa lee una hebra de ADN para copiar una secuencia complementaria de ARN. En el extremo 5′ del ARN se añade una «capucha» consistente en una molécula de 7-metilguanosina, con un enlace 5′-5′, y en la mayoría de los transcritos se añaden de forma enzimática varios cientos de bases adenina en el extremo 3′ después de la transcripción.

El **procesamiento** del ARNm tiene lugar en el núcleo y consiste en la escisión de los intrones y el empalme de los exones entre sí. Unas secuencias específicas en el inicio y el final de los intrones marcan los sitios donde la maquinaria de empalme actuará sobre el transcrito. En algunos casos puede haber patrones con especificidad tisular para el empalme, de modo que el mismo transcrito primario puede producir múltiples proteínas diferentes.

El transcrito procesado se exporta a continuación al citoplasma, donde se une a los ribosomas, que son complejos de ARN y proteínas. El código genético se lee a continuación en tripletes de bases, de modo que cada triplete corresponde a un aminoácido específico o proporciona una señal que termina la **traducción.** Los codones tripletes son reconocidos por los ARN de transferencia que contienen un anticodón complementario y se unen al aminoácido correspondiente, tras lo que lo llevan al péptido

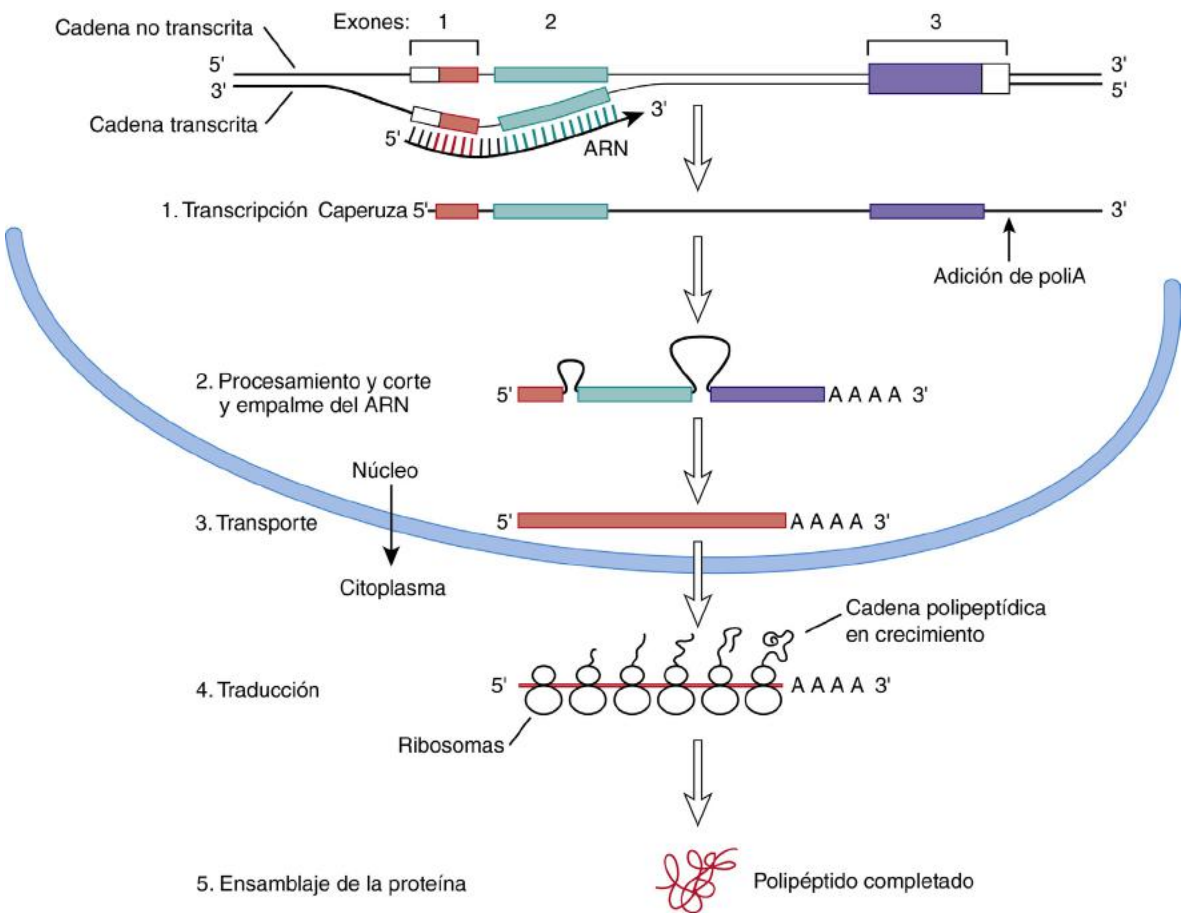

Figura 79-2 Flujo de información del ADN al ARN y a las proteínas para un gen hipotético con tres exones y dos intrones. En los exones, el color azul indica las secuencias codificantes. Los pasos son la transcripción, procesamiento y corte y empalme del ARN, transporte del ARN del núcleo al citoplasma y traducción. *(De Nussbaum RL, McInnis RR, Willard HF, Hamosh A, editores:* Thompson & Thompson genetics in medicine, *7.ª ed., Filadelfia, 2007, Saunders/Elsevier, fig. 3.5, pág. 31.)*

booksmedicos.org

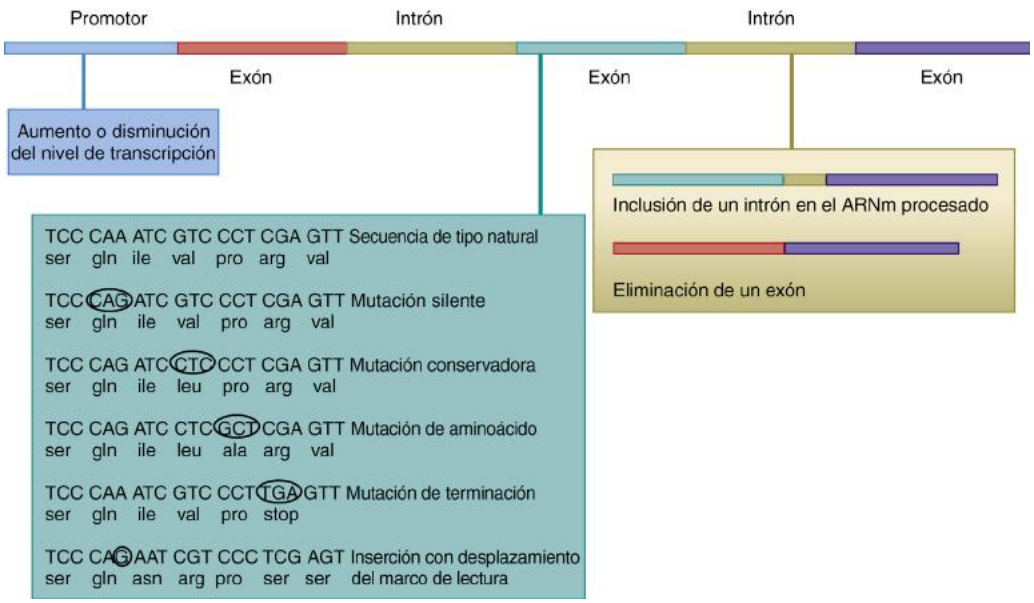

Figura 79-3 Varios tipos de mutaciones intragénicas. Las mutaciones del promotor alteran la velocidad de transcripción o la regulación génica. Los cambios de bases en los exones pueden tener varios efectos, como se muestra en la figura. Las mutaciones en los intrones pueden motivar la inclusión de algunas secuencias intrónicas en el ARNm procesado final o pueden provocar que se elimine algún exón.

en crecimiento. Cada aminoácido nuevo se une de forma enzimática al péptido y, cada vez que esto sucede, el ribosoma avanza un paso de un codón triplete a lo largo del ARNm. Al final se alcanza un codón de terminación, punto en el que la traducción finaliza y el péptido se libera. En algunas proteínas puede haber **modificaciones postraduccionales,** como la unión de glúcidos (glucosilación); a continuación, la proteína se transporta a su destino intra o extracelular mediante mecanismos de transporte que reconocen distintas porciones del péptido.

Se está empezado ahora a dilucidar la complejidad de los ARN no codificantes, que también intervendrían en la regulación genética. Se trata de ARN que se transcriben a partir del ADN, pero que no se traducen en proteínas. Los ARN no codificantes intervienen como mediadores del corte y empalme y del procesamiento de ARN codificantes en el núcleo y de la traducción de los ARN codificantes en los ribosomas. Los papeles de los ARN no codificantes grandes (>200 pb) y de los ARN no codificantes cortos (<200 pb) van más allá de estos procesos e influyen en varias funciones biológicas, como la regulación de la expresión génica. Por ejemplo, los microARN (miARN) son una clase de pequeños ARN que controlan la expresión génica en la célula al actuar directamente sobre conjuntos específicos de ARN codificantes mediante unión directa ARN-ARN. Esta interacción ARN-ARN puede dar lugar a la degradación del ARN codificante diana o a la inhibición de la traducción de la proteína especificada por ese ARN codificante. Los miARN, en general, regulan y actúan sobre varios cientos de ARNm.

VARIACIÓN GENÉTICA

El proceso de síntesis proteica a partir de un gen está sujeto a perturbaciones en múltiples niveles debido a alteraciones de la secuencia codificante (fig. 79-3). Los cambios en la región reguladora pueden alterar la expresión génica, como un aumento o disminución de la tasa de transcripción, una incapacidad de activar el gen o una activación del mismo en un momento inadecuado o en las células incorrectas. Los cambios en la secuencia codificante pueden provocar una **sustitución** de un aminoácido por otro (**mutación de aminoácido** o **no sinónima** *[missense]*) o dar lugar a un codón de terminación en lugar del codón de un aminoácido. De forma global, las mutaciones de aminoácido o de terminación son las más frecuentes (~56% de las mutaciones); las pequeñas deleciones o inserciones suponen alrededor del 24% de las mutaciones (tabla 79-1). Algunos cambios de bases aisladas no afectan al aminoácido (mutación silente), pues puede haber varios codones de tripletes que correspondan a un mismo aminoácido. Las sustituciones de aminoácidos pueden tener un grave efecto sobre la función de la proteína si las propiedades químicas del aminoácido que sustituye son muy distintas a las del habitual, o bien pueden tener un efecto sutil o nulo sobre dicha función, sobre todo si el aminoácido sustituido presenta una similitud química con el original.

Los cambios genéticos también pueden consistir en **inserciones** o **deleciones.** Cuando estas alteraciones afectan a un múltiplo no íntegro de tres bases en la secuencia codificante, se produce un **desplazamiento del marco de lectura,** lo que modifica el agrupamiento de las bases en tripletes. Esto da lugar a que se traduzca una secuencia incorrecta de aminoácidos y a menudo a una interrupción prematura de la traducción. La inserción o deleción de un múltiplo íntegro de tres bases en la secuencia codificante insertará o provocará la deleción del número correspondiente de aminoácidos en la proteína, de modo que se producirán alteraciones en el marco que mantienen la secuencia de aminoácidos aparte de los aminoácidos eliminados o duplicados. Las inserciones o deleciones a mayor escala pueden alterar una secuencia codificante o provocar la deleción completa de todo un gen o grupo de genes.

Las mutaciones suelen clasificarse en dos grupos: las que producen un aumento de la función o las que causan una pérdida de la misma. Las **mutaciones con pérdida de función** causan una reducción del nivel de función de la proteína debido a la menor expresión o producción de una proteína, que no trabaja de un modo tan eficaz. En algunos casos, la pérdida de la función de la proteína de un gen basta para producir una enfermedad. La **haploinsuficiencia** es la situación en la que el mantenimiento de un fenotipo normal requiere la producción de proteínas por ambas copias de un gen, de modo que una reducción del 50% de la función del mismo provoca un fenotipo patológico. Por tanto, los fenotipos haploinsuficientes se heredan, por definición, de forma dominante. Las mutaciones con pérdida de función pueden tener un efecto negativo dominante cuando el producto proteico anómalo interfiere con la función del producto proteico normal. Ambas situaciones causan enfermedades heredadas de forma dominante (v. cap. 80). En otros casos, la mutación con pérdida de función debe estar presente en ambas copias de un gen antes de que aparezca un fenotipo anómalo. Esta situación suele producir enfermedades que se heredan de forma recesiva (v. cap. 80).

Una **mutación con ganancia de función** suele causar enfermedades heredadas de forma dominante. Estas mutaciones pueden dar lugar a la síntesis de una molécula proteica con una mayor capacidad para realizar una función normal o pueden conferir una nueva propiedad a la proteína. La mutación con ganancia de función que se produce en la **acondroplasia,** la forma más frecuente de las displasias con talla baja y extremidades cortas, ejemplifica el aumento de la función de una proteína normal. La acondroplasia se debe a una mutación del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico *(FGFR3),* que produce la activación del receptor, incluso en ausencia del factor de crecimiento fibroblástico. En

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 79-1 Principales clases, grupos y tipos de mutaciones, y sus efectos sobre los productos proteicos

CLASE	GRUPO	TIPO	EFECTO SOBRE EL PRODUCTO PROTEICO
Sustitución	Sinónima	Silente*	Mismo aminoácido
	No sinónima	De aminoácido*	Distinto aminoácido; puede afectar a la función o estabilidad de la proteína
		De terminación*	Codón de terminación; pérdida de función o expresión debido a la degradación del ARNm
		Sitio de corte y empalme	Corte y empalme aberrante; salto de exón o retención de intrón
		Promotor	Alteración de la expresión génica
Deleción	Múltiplo de 3 (codón)		Deleción en marco de lectura de 1 o más aminoácido(s); puede afectar a la función o estabilidad de la proteína
	No múltiplo de 3	Del marco de lectura	Probablemente provoque la terminación prematura con pérdida de la función o de la expresión
	Deleción grande	Deleción parcial de un gen	Puede causar la terminación prematura con pérdida de la función o de la expresión
		Deleción del gen completo	Pérdida de expresión
Inserción	Múltiplo de 3 (codón)		Inserción en marco de lectura de 1 o más aminoácido(s); puede afectar a la función o estabilidad de la proteína
	No múltiplo de 3	Del marco de lectura	Probablemente provoque la terminación prematura con pérdida de la función o de la expresión
	Inserción grande	Duplicación parcial de un gen	Puede causar la terminación prematura con pérdida de la función o de la expresión
		Duplicación del gen completo	Puede tener un efecto debido al aumento de la dosis génica
	Expansión de repetición de trinucleótidos	Mutación dinámica	Alteración de la expresión génica o alteración de la estabilidad o función de la proteína

*Se ha demostrado que algunas provocan un corte y empalme aberrante.
De Turnpenny P, Ellard S (editores): Emery's elements of medical genetics, *14.ª ed., Filadelfia, 2012, Elsevier/Churchill Livingstone, tabla 2.2, pág. 23.*

la **drepanocitosis,** un aminoácido se sustituye en la molécula de hemoglobina, con una mínima modificación de la capacidad de la proteína para transportar oxígeno. Sin embargo, las cadenas de hemoglobina patológica tienen una nueva propiedad. A diferencia de las cadenas de hemoglobina normal, las de la patológica se agregan en condiciones de desoxigenación, formando fibras que deforman los eritrocitos.

Otra categoría de mutaciones con ganancia de función da lugar a la sobreexpresión o expresión inapropiada de un producto génico. Muchos genes causantes de cáncer **(oncogenes)** son reguladores normales de la proliferación celular durante el desarrollo. Sin embargo, cuando se expresan en la vida adulta y/o en células en las que no suelen expresarse pueden dar lugar a una neoplasia.

En algunos casos, los cambios en la expresión génica se deben a **variaciones del número de copias** (VNC) de un gen que está presente en el genoma (fig. 79-4). Aunque algunas VNC son frecuentes y no parecen causar enfermedades ni predisponer a ellas, otras son claramente patógenas. La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (la forma más frecuente de neuropatía periférica crónica infantil hereditaria) se debe a duplicaciones del gen de la proteína de la mielina periférica 22, que dan lugar a una sobreexpresión, debido a la existencia de 3 copias activas de este gen. Las deleciones de este mismo gen (que dejan una sola copia) provocan un trastorno distinto, la neuropatía hereditaria con propensión a la parálisis por presión.

Las deleciones y duplicaciones pueden tener una extensión variable e, incluso cuando no son visibles con un análisis cromosómico tradicional, pueden afectar a varios genes. Estos cambios suelen denominarse **microdeleciones** y **microduplicaciones.** Cuando la deleción o duplicación de dos o más genes en la misma región cromosómica desempeñan funciones distintas en las características clínicas resultantes, el cuadro final puede denominarse también **trastorno de genes contiguos.**

En algunos casos, la identificación de una serie específica de características hace sospechar al clínico un síndrome de microdeleción o microduplicación específico. Algunos ejemplos de estos trastornos son los síndromes de Smith-Magenis, DiGeorge y Williams. En otros casos, el clínico debe estar alerta ante esta posibilidad cuando se presenta una serie inusualmente diversa de características clínicas en un paciente o ante la presencia de características adicionales a un proceso conocido. Por ejemplo, debido a la íntima proximidad física de una serie de genes, distintas deleciones que afectan al brazo corto del cromosoma X pueden producir individuos con diferentes combinaciones de las siguientes características: ictiosis, síndrome de Kallmann, albinismo ocular, discapacidad intelectual, condrodisplasia punteada y talla baja.

Las reorganizaciones del ADN también se producen en las células somáticas (las que no producen óvulos ni espermatozoides). Las reorganizaciones que tienen lugar en las células linfoides son necesarias para la formación de inmunoglobulina funcional en los linfocitos B y los receptores para el reconocimiento de antígenos en los linfocitos T. Unos segmentos de gran tamaño de ADN, que codifican las regiones variables y constantes de las inmunoglobulinas o del receptor del linfocito T, se encuentran físicamente unidos en un estadio específico durante el desarrollo del linfocito inmunocompetente. Las reorganizaciones tienen lugar durante el desarrollo de la estirpe celular linfoide en el ser humano y dan lugar a la gran diversidad de moléculas de inmunoglobulina y de receptor del linfocito T. Debido a esta reorganización del ADN posterior a la línea germinal, no hay dos personas, ni siquiera gemelos monocigóticos, que sean verdaderamente idénticas porque los linfocitos maduros de cada uno habrán experimentado reordenaciones aleatorias del ADN en estos loci.

Los estudios de la secuencia del genoma humano revelan que dos personas cualesquiera difieren en alrededor de una de cada 1.000 bases. Algunas de estas diferencias son silentes; otras dan lugar a los cambios que explican diferencias fenotípicas (color del pelo o de los ojos, aspecto físico); algunas tienen relevancia médica, al causar trastornos monogénicos como la drepanocitosis o al explicar la susceptibilidad a enfermedades pediátricas habituales como el asma. Las variantes genéticas en un solo gen que se producen con una frecuencia mayor al 1% en la población se suelen denominar **polimorfismos.** Pueden ser silentes o sutiles, o bien causar efectos fenotípicos significativos.

CORRELACIONES GENOTIPO-FENOTIPO EN LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

El **genotipo** es la información heredable, codificada internamente, de una persona y se refiere a qué versión alternativa concreta **(alelo)** de un gen está presente en una localización específica **(locus)** en un cromosoma. El **fenotipo** es el conjunto de características estructurales, bioquímicas y fisiológicas observadas en una persona, determinas por

booksmedicos.org

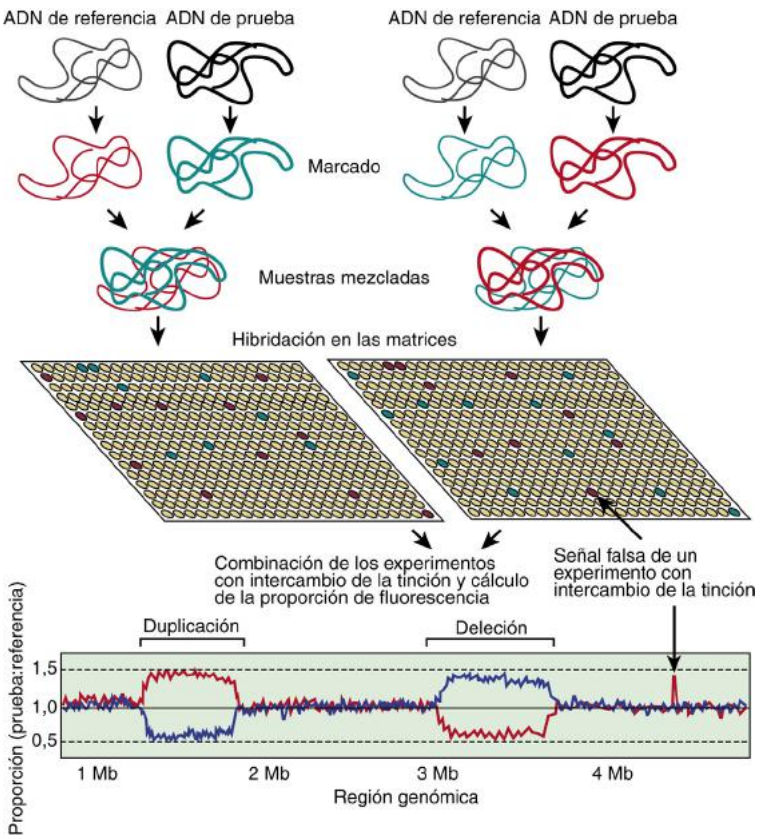

Figura 79-4 Hibridación genómica comparativa basada en micromatriz. Las muestras de ADN de prueba y de referencia se marcan de forma distinta y se pasan por una matriz diana de sondas (p. ej., clones de cromosoma artificial bacteriano u oligonucleótidos) que contienen fragmentos de ADN de todo el genoma humano. El experimento suele repetirse intercambiando las tinciones de prueba y de referencia para detectar los efectos de la tinción o para identificar señales falsas. Las muestras de ADN se hibridan con su sonda correspondiente y la proporción de fluorescencia de cada sonda (prueba:referencia) se usa para detectar las regiones que varían en el número de copias entre la muestra de prueba y la de referencia (*línea roja:* hibridación original; *línea azul:* hibridación con cambio de la tinción). La igualdad en el número de copias de los ADN de prueba y de referencia se identifica por una unión igual, que da lugar a una proporción 1:1. La duplicación en una región genómica de la muestra de prueba se identifica por una proporción mayor, mientras que una deleción se detecta por una reducción de la proporción, pero una deleción en la muestra de prueba es indistinguible de una duplicación en la muestra de referencia. Estas proporciones suelen convertirse en una escala $\log_2$ para su análisis posterior. *(Adaptada de Feuk L, Carson AR, Scherer SW: Structural variation in the human genome,* Nat Rev Genet *2006;7:85-97, con autorización de* Nature Reviews Genetics.*)*

el genotipo, y se refiere también a los efectos estructurales y funcionales observados de un alelo mutante en un locus específico. Muchas mutaciones provocan fenotipos predecibles. En estos casos, los médicos pueden predecir la evolución clínica y planificar las estrategias terapéuticas apropiadas basándose en el genotipo del paciente.

El **síndrome del QT largo** ejemplifica un trastorno con unas correlaciones genotipo-fenotipo predecibles (v. cap. 435.5). Este síndrome presenta una heterogeneidad genética, lo que significa que las mutaciones de distintos genes pueden causar el mismo trastorno. El riesgo de complicaciones cardíacas (síncope, parada cardíaca abortada o muerte súbita) es mayor con las mutaciones que afectan al gen *KCNQ1* (63%) o al gen *KCNH2* (46%) que entre los pacientes con mutaciones en el gen *SCN5A* (18%). Además, los pacientes con mutaciones del gen *KCNQ1* padecen la mayoría de sus episodios durante el ejercicio y pocas veces durante el reposo o el sueño. Por el contrario, los que tienen las mutaciones de *KCNH2* y *SCN5A* son más propensos a presentar episodios durante el sueño o el reposo, y pocas veces durante el ejercicio. Por tanto, las mutaciones en genes específicos (genotipo) se correlacionan con manifestaciones concretas (fenotipo) del síndrome del QT largo. Estos tipos de relaciones suelen denominarse *correlaciones genotipo-fenotipo.*

Las mutaciones del gen de la fibrilina 1 asociadas al **síndrome de Marfan** representan otro ejemplo de correlaciones predecibles entre genotipo y fenotipo (v. cap. 702). Este síndrome se caracteriza por la combinación de manifestaciones esqueléticas, oculares y aórticas. La forma más grave de su evolución consiste en la disección de la raíz aórtica y muerte súbita. El gen de la fibrilina 1 está compuesto por 65 exones y se han encontrado mutaciones en casi todos ellos. La localización de la mutación en el seno del gen (genotipo) puede desempeñar un papel significativo a la hora de determinar la gravedad de la enfermedad (fenotipo). El síndrome de Marfan neonatal está causado por mutaciones en los exones 24-27 y 31-32, mientras que las formas más leves se deben a mutaciones de los exones 59-65 y 37 y 41.

Las correlaciones genotipo-fenotipo se han observado también en algunas complicaciones de la **fibrosis quística** (FQ) (cap. 403). Aunque la enfermedad pulmonar es la causa principal de morbimortalidad, la FQ es una enfermedad multisistémica que afecta no sólo a los epitelios del aparato respiratorio, sino también al páncreas exocrino, intestino, aparato reproductor masculino, sistema hepatobiliar y glándulas sudoríparas exocrinas. La FQ está causada por mutaciones en el gen del regulador de la conductancia transmembrana *(CFTR)* de la FQ. Se han identificado más de 1.600 mutaciones distintas. La más frecuente es una deleción de tres nucleótidos que elimina el aminoácido fenilalanina (F) en la posición 508 en la proteína (mutación ΔF508), que supone alrededor del 70% de todas las mutaciones y se asocia a un cuadro de enfermedad grave. Las mejores correlaciones genotipo-fenotipo en la FQ se observan en el contexto de la función pancreática, de modo que las mutaciones más frecuentes se clasifican como con suficiencia o insuficiencia pancreática. Las personas con suficiencia pancreática suelen tener 1 o 2 alelos de suficiencia pancreática, lo que indica que dichos alelos son dominantes. Por el contrario, la correlación genotipo-fenotipo en la enfermedad pulmonar es mucho más débil y las personas con genotipos idénticos tienen grandes variaciones en la gravedad de su enfermedad pulmonar. Este hallazgo puede explicarse en parte por modificadores genéticos o factores ambientales.

Hay muchos trastornos en los que los efectos de las mutaciones sobre el fenotipo pueden modificarse por cambios en el otro alelo del mismo gen, por modificaciones en **genes modificadores** específicos y/o por variaciones de un número de genes no especificados **(trasfondo genético).** Cuando la anemia drepanocítica se cohereda con el gen de la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, la expresión fenotípica de la drepanocitosis es menos grave. Los genes modificadores de la FQ pueden influir en el desarrollo del íleo meconial congénito o en la colonización por *Pseudomonas aeruginosa.* Los genes modificadores también pueden afectar a las manifestaciones de la enfermedad de Hirschsprung, la neurofibromatosis de tipo 2, la craneosinostosis y la hiperplasia suprarrenal congénita. La combinación de mutaciones genéticas que producen un déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y versiones más largas del elemento TATAA en el promotor del gen de la uridina difosfato-glucuronosiltransferasa agravan la hiperbilirrubinemia fisiológica neonatal.

PROYECTO GENOMA HUMANO

Se puede realizar un mapeo génico rudimentario mediante análisis de ligamiento, que se basa en el principio de que los alelos situados en dos loci genéticos localizados próximos entre sí se segregarán juntos en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

una familia a menos que se separen por **recombinación** genética. La frecuencia de recombinación entre los loci puede usarse para estimar la distancia física entre dos puntos. Algunos de los primeros mapas del genoma humano fueron mapas de ligamiento basados en un conjunto de loci genéticos polimórficos, que se encuentran a lo largo de todo el genoma humano. El análisis de ligamiento aún se emplea para mapear la localización de los cambios genéticos responsables de rasgos fenotípicos y trastornos genéticos que se heredan de forma mendeliana.

A diferencia de los mapas de ligamiento, que se basan en frecuencias de recombinación, los mapas físicos aprovechan fragmentos solapantes de ADN para determinar la localización de los loci entre sí. Se pueden usar varias estrategias para crear mapas físicos de una región cromosómica. En una estrategia, los segmentos de la región de interés, con longitudes que van de cientos o miles hasta unos cuantos millones de pares de bases, se aíslan y se insertan en microorganismos como bacterias o levaduras. Las regiones comunes contenidas en distintos microorganismos se pueden identificar y esta información se puede usar para componer un mapa constituido por fragmentos solapantes de ADN, cada uno contenido en un microorganismo diferente. Los fragmentos contenidos en cada microorganismo se pueden secuenciar a continuación para obtener la secuencia de ADN de toda la región. Una estrategia alternativa consiste en fragmentar todo el genoma en porciones aleatorias, secuenciar los fragmentos y después utilizar un ordenador para clasificarlos en función de los segmentos solapantes. Esta estrategia de «genoma completo», combinada con las tecnologías de secuenciación de «última generación», ha permitido una reducción drástica del coste de la secuenciación del genoma completo de un individuo.

El análisis del genoma humano ha producido también varios hallazgos sorprendentes. El número de genes aún no se conoce con precisión, pero parece estar alrededor de los 25.000. Esto es menor de lo esperado y está en el mismo rango de muchos organismos más simples. Sin embargo, el número de proteínas codificadas por el genoma es mucho mayor debido a la presencia de regiones promotoras alternativas en algunos genes, al corte y empalme alternativo, y a las modificaciones postraducción, lo que permite que un único gen codifique varios productos proteicos.

También resulta evidente que la mayor parte del genoma humano no codifica proteínas (menos del 5% se transcribe y se traduce, aunque un porcentaje mucho mayor puede transcribirse sin traducción). Muchas secuencias transcritas no se traducen, sino que representan genes que codifican ARN dotados de un papel regulador. Una elevada proporción del genoma consiste en secuencias repetidas que se intercalan entre los genes. Algunas de ellas son elementos genéticos transponibles que tienen la capacidad de moverse de un sitio a otro del genoma. Otros son elementos estáticos que se expandieron y dispersaron en el pasado durante la evolución humana. Otras secuencias repetidas pueden desempeñar un papel estructural. También hay regiones de duplicaciones genómicas. Estas duplicaciones son sustratos para la evolución y permiten que los motivos genéticos se copien y modifiquen para que desempeñen nuevas funciones en la célula. Las duplicaciones también pueden intervenir en la reorganización cromosómica al permitir que los segmentos de los cromosomas no homólogos se emparejen durante la meiosis e intercambien material. Ésta es otra fuente de cambio evolutivo y un origen potencial de inestabilidad cromosómica, dando lugar a anomalías congénitas o a cáncer. Las repeticiones de bajo número de copias también desempeñan un papel destacado como causa de trastornos genómicos. Cuando estas repeticiones de bajo número de copias flanquean segmentos genómicos únicos, estas regiones pueden duplicarse o sufrir deleción mediante un proceso denominado *recombinación homóloga no alélica.*

La disponibilidad de la secuencia de todo el genoma humano permite el estudio de grandes grupos de genes, así como la búsqueda de patrones de expresión génica o de alteración del genoma. Las micromatrices permiten el análisis de la expresión de miles de genes en un pequeño fragmento de vidrio. Cada vez se realizan más estudios de expresión génica con técnicas de secuenciación de última generación para obtener información sobre todos los transcritos de ARN en una muestra tisular. En algunos casos, los patrones de expresión génica proporcionan el rasgo característico de estados patológicos especiales, como el cáncer, o de respuesta a un tratamiento (fig. 79-5).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

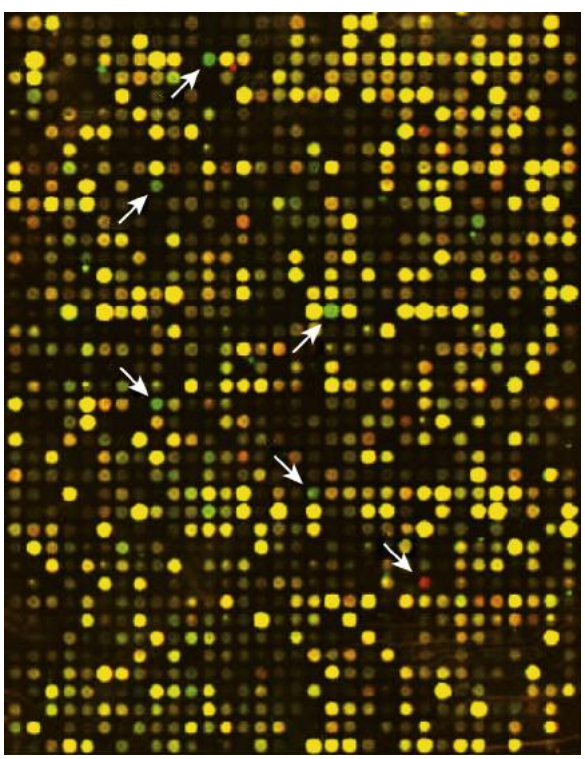

Figura 79-5 **Micromatriz con 36.000 oligonucleótidos.** La micromatriz se expuso al ARN de fibroblastos normales (marcados en *rojo*; v. *flechas*) y de fibroblastos de un paciente con una enfermedad de Niemann-Pick tipo C (marcados en *verde*). Las *flechas* indican las regiones en las que existía una intensa señal de hibridación con ARN normal o patológico. Esta micromatriz se empleó para buscar genes con una elevada expresión en los fibroblastos de los pacientes. *(De Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ y cols., editores:* Medical genetics, *3.ª ed, St. Louis, 2006, Mosby, pág. 116.)*

Capítulo **80**

Patrones de herencia genética

Daryl A. Scott y Brendan Lee

HISTORIA FAMILIAR Y NOTACIÓN DEL ÁRBOL GENEALÓGICO

La historia familiar sigue siendo la herramienta fundamental de cribado para los pediatras a la hora de identificar el riesgo que presenta un paciente de desarrollar un amplio rango de enfermedades, desde trastornos multifactoriales, como la diabetes y el trastorno por déficit de atención, a afecciones monogénicas, como la anemia drepanocítica y la fibrosis quística. Mediante una historia familiar detallada el médico puede a menudo determinar el modo de transmisión genética y los riesgos de los miembros de la familia. Dado que no todo el agrupamiento familiar de la enfermedad se debe a factores genéticos, la historia familiar también puede identificar factores ambientales y conductuales comunes que influyan en la aparición de la enfermedad. El objetivo principal de la historia familiar es identificar la susceptibilidad genética y la piedra angular de dicha historia es un árbol genealógico sistemático y estandarizado.

Un **árbol genealógico** proporciona una representación gráfica de la estructura y los antecedentes médicos de una familia. Cuando se recoge la información se debe ser sistemático y utilizar símbolos y configuraciones estándar (figs. 80-1 a 80-4), de modo que cualquier persona

booksmedicos.org

Bibliografía

Ali-khan SE, Daar AS, Shuman C, et al: Whole genome scanning: resolving clinical diagnosis and management amidst complex data, *Pediatr Res* 66:357-363, 2009.

Alkan C, Kidd JM, Marques-Bonet T, et al: Personalized copy number and segmental duplication maps using next-generation sequencing, *Nat Genet* 41:1061-1067, 2009.

Ashley EA, Butte AJ, Wheeler MT, et al: Clinical assessment incorporating a personal genome, *Lancet* 375:1525-1535, 2010.

Bredenoord A, Braude P: Ethics of mitochondrial gene replacement: from bench to bedside, *BMJ* 342:87-89, 2011.

Christensen K, Murray JC: What genome-wide association studies can do for medicine, *N Engl J Med* 356:1094-1097, 2007.

Cordell HJ, Clayton DG: Genetic association studies, *Lancet* 366:1121-1130, 2005.

Crotwell PL, Hoyme HE: Advances in whole-genome genetic testing: from chromosomes to microarrays, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 42:47-73, 2012.

Ellison JW, Ravnan B, Rosenfeld JA, et al: Clinical utility of chromosomal microarray analysis, *Pediatrics* 130:e1085-e1095, 2012.

Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS: Genomic medicine-an updated primer, *N Engl J Med* 362:2001-2011, 2010.

Goldstein DB: Common genetic variation and human traits, *N Engl J Med* 360: 1696-1698, 2009.

Hamburg MA, Collins FS: The path to personalized medicine, *N Engl J Med* 363:301-304, 2010.

Hardy J, Singleton A: Genomewide association studies and human disease, *N Engl J Med* 360:1759-1768, 2009.

Hingorani AD, Shah T, Kumari M, et al: Translating genomics into improved healthcare, *BMJ* 341:1037-1042, 2010.

Jacob HJ, Abrams K, Bick DP, et al: Genomics in clinical practice: lessons from the frontlines, *Sci Translational Med* 5:194cm5, 2013.

Lucassen A, Parker M: Confidentiality and sharing genetic information with relatives, *Lancet* 375:1507-1509, 2010.

McCarroll SA: Copy number variation and human genome maps, *Nat Genet* 42: 365-366, 2010.

McGhee SA, McCabe ERB: Genome-wide testing: genomic medicine, *Pediatr Res* 60:243-244, 2006.

Moskowitz SA, Chmiel JF, Sternen DL, et al. CFTR-related disorders. In GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online), 2008. www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=cf#cf. Accessed March 9, 2009.

Shaw CJ, Lupski JR: Implications of human genome architecture for rearrangement-based disorders: the genomic basis of disease, *Hum Mol Genet* 13:R57-R64, 2004.

Teare MD, Barrett JH: Genetic linkage studies, *Lancet* 366:1036-1044, 2005.

Veltman JA, Brunner HG: Understanding variable expressivity in microdeletion syndromes, *Nat Genet* 42:192-193, 2010.

Wain LV, Armour JAL, Tonin MD: Genomic copy number variation, human health, and disease, *Lancet* 374:340-350, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Instrucciones:
— La clave debería contener toda la información relevante para la interpretación del árbol genealógico (p. ej., definir los colores)
— Para los árboles genealógicos clínicos (no públicos), consta de:
a) Nombre del probando/consultando
b) Apellidos/iniciales de los familiares para su identificación, según sea apropiado
c) Nombre y cargo de la persona que realiza el árbol genealógico
d) Nombre de la persona que proporciona la información de la historia familiar
e) Fecha de realización/actualización
f) Razón para realizar el árbol genealógico (p. ej., ecografía anómala, cáncer familiar, retraso del desarrollo, etc.)
g) Ascendencia de ambas ramas de la familia
— Orden recomendado de la información indicada bajo los símbolos (o en la parte inferior derecha)
a) Edad
b) Evaluación (v. fig. 80-4)
c) Número del árbol genealógico (p. ej., I-1, I-2, I-3)
— Limitar la información que permita la identificación para mantener la confidencialidad e intimidad

	Varón	Mujer	Sexo no especificado	Comentarios
1. Individuo	nac. 1925	30 a	4 m	Asignar el sexo según el fenotipo (v. el texto para los trastornos del desarrollo sexual, etc.). No escribir la edad en el símbolo
2. Individuo afectado				Usar la clave/leyenda para definir el color u otro tipo de relleno (p. ej., rayado, puntos, etc.). Usar sólo cuando haya afectación clínica
				Con ≥2 enfermedades, el símbolo del individuo puede partirse en consonancia, coloreando cada segmento con un color distinto, que se define en la leyenda
3. Múltiples individuos, número conocido	5	5	5	Número de hermanos escrito en el interior del símbolo. (Los individuos afectados no deben agruparse)
4. Múltiples individuos, número desconocido o no indicado	n	n	n	Usar «n» en lugar de «?»
5. Individuo fallecido	f. 35 a	f. 4 m	f. 60-70 a	Indicar la causa de la muerte si se conoce. No utilizar una cruz (†) para indicar el fallecimiento para evitar su confusión con una evaluación positiva (+)
6. Consultando				Individuo que solicita consejo/pruebas genéticas
7. Probando	P	P		Miembro de la familia afectado que solicita atención médica con independencia de otros familiares
8. Mortinato (MN)	MN 28 sem	MN 30 sem	MN 34 sem	Incluir la edad gestacional y el cariotipo si se conocen
9. Embarazo (E)	P FUR: 7/1/2007 47,XY,+21	P 20 sem 46, XX	P	Edad gestacional y cariotipo debajo del símbolo. Puede usarse un sombreado claro para los afectados; definir en la clave/leyenda

Embarazos no llegados a término	Afectado	No afectado	
10. Aborto espontáneo (AE)	17 sem mujer higroma quístico	<10 sem	Si se conoce la edad gestacional/sexo, escribirlo debajo del símbolo. Usar la clave/leyenda para definir el sombreado
11. Interrupción del embarazo (IE)	18 sem 47,XY,+18		Otras abreviaturas (p. ej., AT, IVE) no se usan para mantener la homogeneidad
12. Embarazo ectópico (EE)	EE		Escribir EE debajo del símbolo

Figura 80-1 Símbolos, definiciones y abreviaturas habituales de los árboles genealógicos. *(De Bennett RL, French KS, Resta RG y cols.: Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors,* J Genet Couns *2008;17:424-33.)*

pueda leer y comprender la información. En el contexto pediátrico, el **probando** suele ser el niño o adolescente que se está evaluando y se indica en el árbol genealógico con una flecha.

Se debería obtener un árbol genealógico de 3-4 generaciones en cada nuevo paciente como método de cribado inicial para los posibles trastornos genéticos que se segregan en el seno de la familia. Este árbol puede aportar pistas sobre el patrón de herencia de estos trastornos y ayudar al clínico a determinar el riesgo para el probando y otros familiares. Cuanto más cercana sea la relación del probando con la persona de la familia que presenta el trastorno genético, mayor será el complemento genético compartido. Los familiares de **primer grado,** como un progenitor, un hermano por parte de ambos padres o un hijo, comparten un promedio de ½ de su información genética; los primos hermanos comparten 1/8. En ocasiones, la persona que proporciona la historia familiar puede mencionar un pariente lejano

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

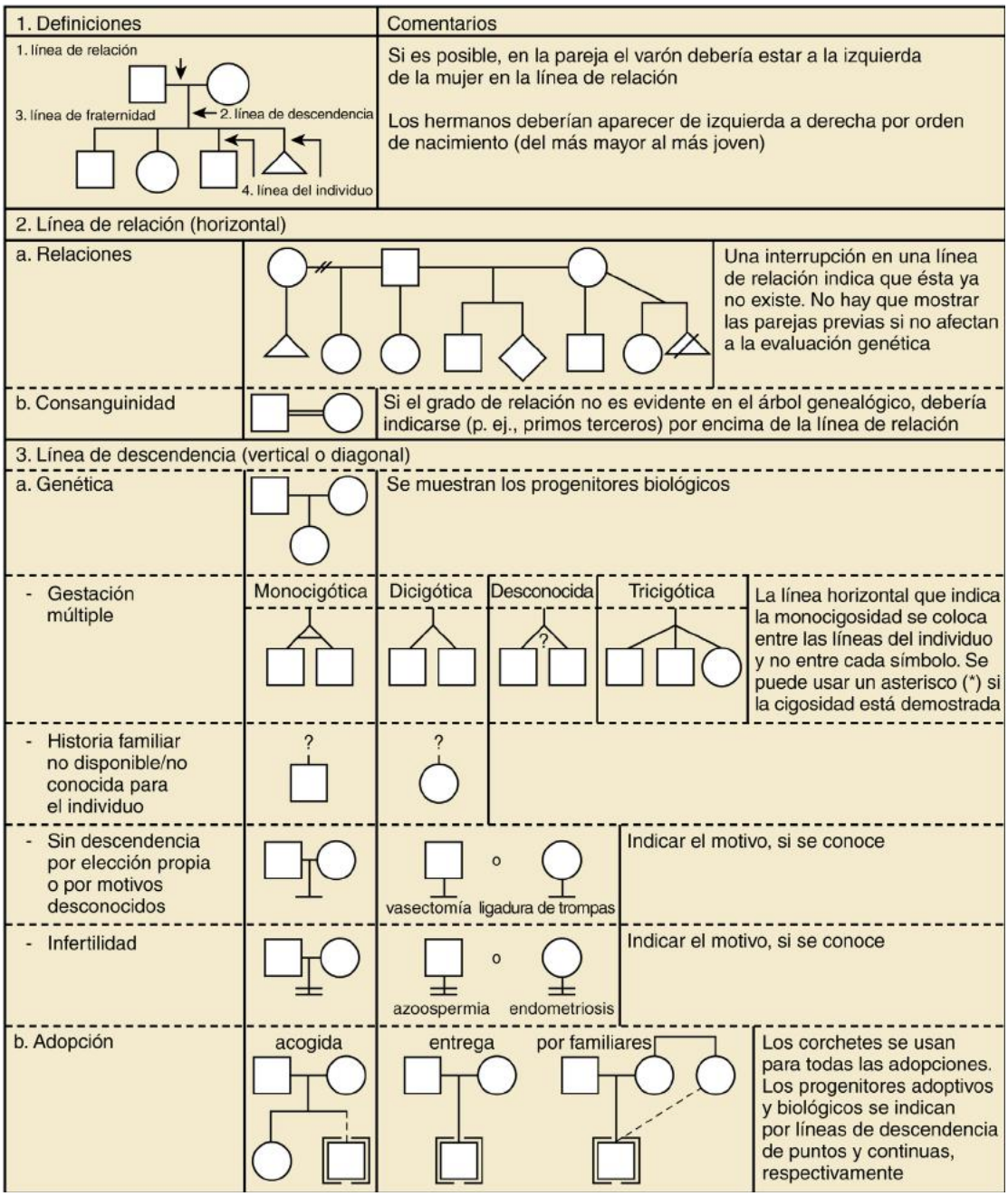

Figura 80-2 Definiciones de las líneas del árbol genealógico. *(De Bennett RL, French KS, Resta RG y cols.: Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors,* J Genet Couns *2008;17:424-33.)*

que está afectado por un trastorno genético. En estos casos puede ser necesario establecer un árbol genealógico más extenso para identificar el riesgo de otros familiares. Por ejemplo, unos antecedentes de un primo materno lejano con retraso mental por un síndrome del X frágil pueden significar que un niño varón presenta un riesgo elevado de sufrir dicho síndrome.

HERENCIA MENDELIANA

Existen tres formas clásicas de herencia genética: **autosómica dominante, autosómica recesiva** y **ligada al X.** Estas variedades se denominan *formas de herencia mendeliana* debido a Gregor Mendel, el monje del siglo XIX cuyos experimentos llevaron a establecer las leyes de **segregación de las características, dominancia** y **mezcla independiente.** Estas leyes siguen siendo los fundamentos de la herencia monogénica.

Herencia autosómica dominante

La herencia autosómica dominante está determinada por la presencia de un gen anómalo en uno de los autosomas (cromosomas 1-22). Los genes situados en estos cromosomas aparecen en parejas, de modo que cada progenitor aporta una copia. En los rasgos autosómicos dominantes un cambio en uno de los genes emparejados influye en el fenotipo, que puede referirse no sólo a las manifestaciones físicas, sino también a las características conductuales o a las diferencias detectables mediante pruebas de laboratorio, incluso aunque la otra copia del gen funcione correctamente.

El árbol genealógico de un trastorno autosómico dominante (fig. 80-5) presenta varias características. El trastorno se transmite según un patrón vertical (de progenitores a hijos) y aparece en múltiples generaciones. Esto se ilustra por el individuo I.1 (v. fig. 80-5), que transmite el gen mutado a II.2 y II.5. Un individuo afectado tiene un 50% (1/2) de posibilidades de transmitir los genes perjudiciales en *cada* gestación y, por tanto, de tener un hijo afectado por el trastorno. Esto se denomina **riesgo de recurrencia** del trastorno. Los individuos no afectados (familiares que no manifiestan el rasgo) no transmiten la enfermedad a sus hijos. Los varones y las mujeres se ven afectados por igual. Aunque no es una

booksmedicos.org

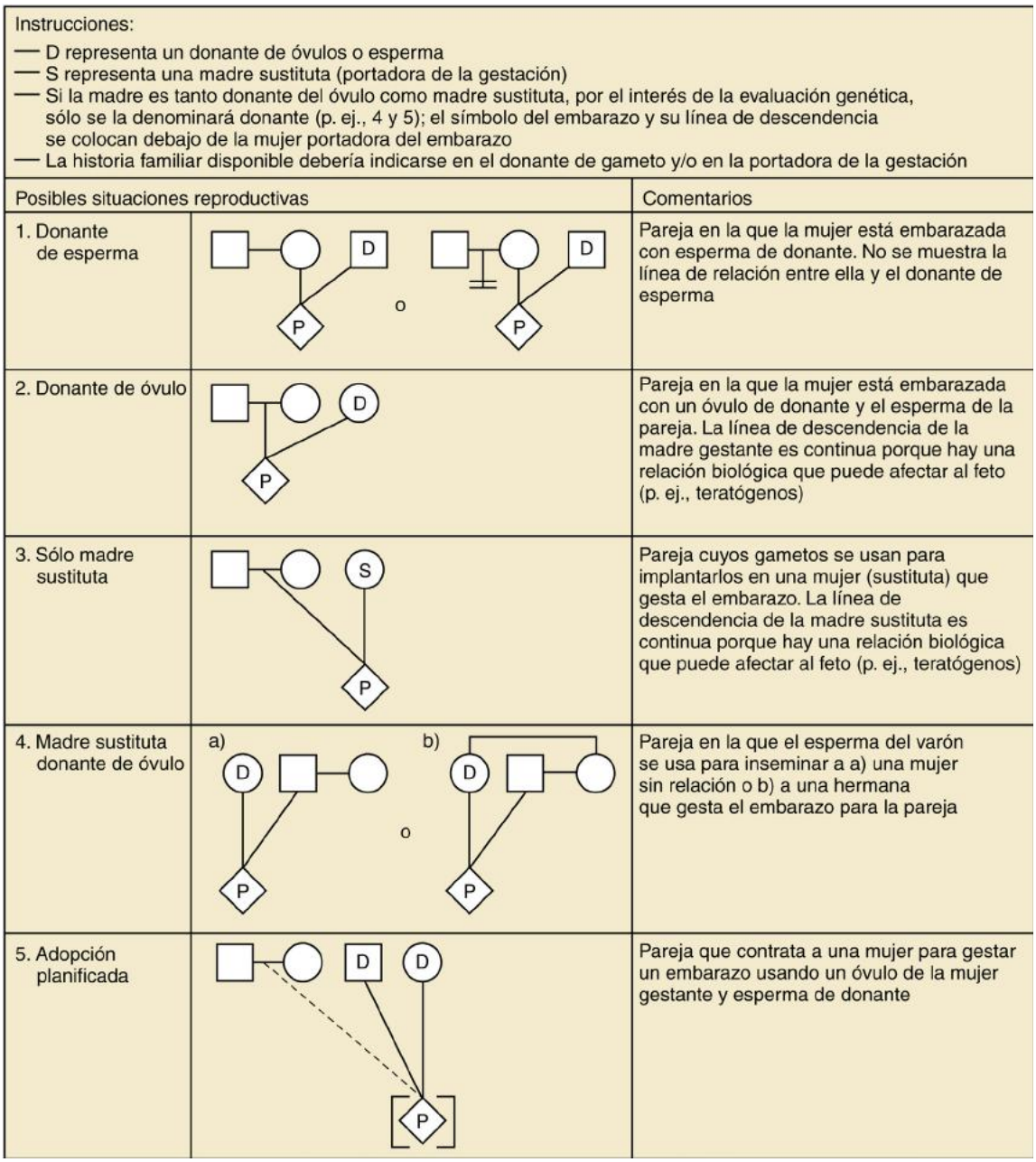

Figura 80-3 Símbolos y definiciones correspondientes a las técnicas de reproducción asistida. *(De Bennett RL, French KS, Resta RG y cols.: Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors,* J Genet Couns *2008;17:424-33.)*

característica en sí misma, el hallazgo de una transmisión de varón a varón confirma esencialmente la herencia autosómica dominante. La transmisión vertical también puede observarse en los rasgos ligados al X. Sin embargo, dado que un padre transmite su cromosoma Y a su hijo varón, la transmisión de varón a varón no puede observarse en los rasgos ligados al X. Por tanto, la transmisión de varón a varón descarta una herencia ligada al X como explicación posible. Aunque la transmisión de varón a varón también puede producirse en los genes ligados al Y, existen muy pocos trastornos de este tipo en comparación con los miles de ellos que tienen un patrón de herencia autosómica dominante.

Aunque la transmisión de los progenitores a los hijos es característica de la herencia autosómica dominante, en muchos pacientes con un trastorno autosómico dominante no hay antecedentes de afectación en miembros de la familia. Esto tiene varias posibles razones: en primer lugar, el paciente puede representar una **mutación de novo** producida en el ADN del óvulo o espermatozoide que se han unido para formar al nuevo individuo. En segundo lugar, muchas enfermedades autosómicas dominantes tienen una **penetrancia incompleta,** lo que significa que no todas las personas que portan la mutación tienen manifestaciones fenotípicas. En un árbol genealógico esto puede aparecer como el **salto de una generación,** en la que el individuo no afectado vincula a dos personas afectadas (fig. 80-6). Existen muchas posibles razones por las que un trastorno puede mostrar una penetrancia incompleta, como el efecto de genes modificadores, factores ambientales, el sexo y la edad. En tercer lugar, las personas con la misma mutación autosómica dominante manifestarán el trastorno en distintos grados. Esto se denomina **expresión variable** y es una característica de muchas enfermedades autosómicas dominantes. En cuarto lugar, algunas mutaciones genéticas espontáneas no se producen en el óvulo o el espermatozoide que forman el cigoto, sino en una célula del embrión en desarrollo. Estos fenómenos se denominan **mutaciones somáticas,** y como no todas las células están afectadas, el cambio se denomina *mosaico.* El fenotipo resultante provocado por una mutación somática puede ser variable, pero suele ser más leve que si todas las células contuviesen la mutación. En el **mosaicismo de la línea germinal**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Instrucciones:
— E se utiliza en la evaluación para representar la información clínica y/o de pruebas complementarias sobre el árbol genealógico
  a. E debe definirse en la clave/leyenda
  b. Si se realiza más de una evaluación, utilizar subíndices (E_1, E_2, E_3) e indicarlo en la clave
  c. Los resultados de las pruebas deben indicarse entre paréntesis o definirse en la clave/leyenda
— Un símbolo sólo se sombrea cuando el individuo tiene síntomas clínicos
— Para los estudios de ligamiento, la información del haplotipo se escribe debajo del individuo. El haplotipo de interés debería estar a la izquierda y destacado de forma apropiada. Las secuencias repetitivas, trinucleótidos y números de las expansiones se escriben con el alelo afectado en primer lugar y entre paréntesis
— Si se conoce la mutación, identificarla entre paréntesis

Definición	Símbolo	Ejemplo
1. Evaluación documentada (*) Usarlo sólo si el individuo ha sido explorado/evaluado por el médico o su equipo de investigación/clínico o si la evaluación externa se ha revisado y verificado	*	Mujer con ecocardiograma negativo E− (eco)
2. Portador (no es probable que manifieste la enfermedad con independencia del patrón de herencia)		Varón portador de la enfermedad de Tay-Sachs por indicación del paciente (no se usa * porque no se han verificado los resultados)
3. Portador asintomático/ presintomático (clínicamente no afectado en la actualidad, pero podría presentar síntomas más adelante)		Mujer de 25 años con mamografía negativa y prueba de ADN positiva para BRCA1 25 a E_1− (mamografía) E_2+ (5385insC BRCA1)
4. Estudio no informativo (ni)	Eni	Varón de 25 años con exploración física normal y prueba de ADN no informativa de enfermedad de Huntington (E_2) 25 a E_1− (exploración física) E_2+ni (36n/18n)
5. Individuo afectado con evaluación positiva (E+)	E+	Individuo con fibrosis quística y estudio de mutación positivo; sólo se ha identificado una mutación en la actualidad E+(ΔF508) Eni E+(ΔF508/u)
		Feto masculino de 10 semanas con cariotipo de trisomía 18 P 10 sem E+(BVC) 47,XY,+18

Figura 80-4 Símbolos del árbol genealógico para la evaluación genética e información de las pruebas complementarias. *(De Bennett RL, French KS, Resta RG y cols.: Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors,* J Genet Couns *2008;17:424-33.)*

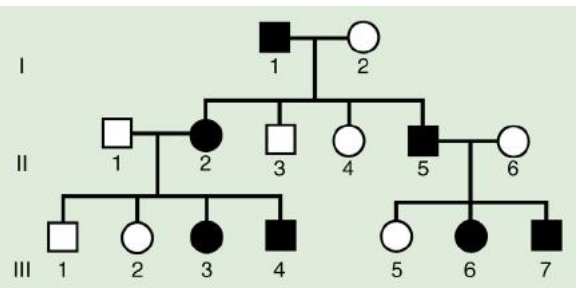

Figura 80-5 Árbol genealógico de la herencia autosómica dominante, donde se muestra la herencia típica de una forma de acondroplasia (gen *FGFR3*) que sigue este patrón. En *negro* se muestran los pacientes afectados.

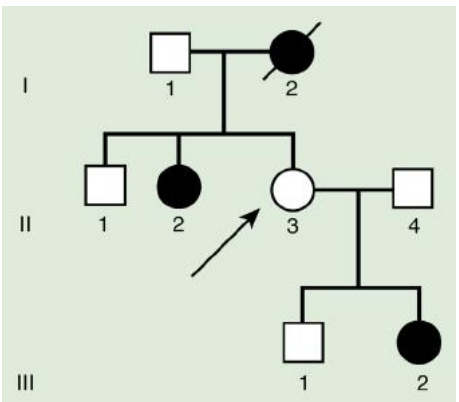

Figura 80-6 Penetrancia incompleta. Esta familia segrega un síndrome de cáncer familiar, la poliposis adenomatosa familiar. El individuo II.3 es un portador obligado, pero no hay signos que sugieran la enfermedad. Se denomina no penetrante.

booksmedicos.org

la mutación se produce en las células que componen la línea germinal de la que derivan los óvulos o espermatozoides. Un mosaico de la línea germinal no tendrá manifestaciones de la enfermedad, sino que producirá múltiples óvulos o espermatozoides que portan la mutación.

Herencia autosómica recesiva

La herencia autosómica recesiva implica la existencia de mutaciones en ambas copias de un gen. Son ejemplos de este tipo de herencia la fibrosis quística y la drepanocitosis. Las características de los rasgos autosómicos recesivos (fig. 80-7) son la **transmisión horizontal,** es decir, la observación de múltiples miembros afectados de una fratría en la misma generación, pero la ausencia de familiares afectados en otras generaciones; un riesgo de recurrencia del 25% para los progenitores que ya tengan un hijo afectado; los varones y las mujeres se ven afectados por igual, aunque algunos rasgos exhiben una expresión diferente entre ambos sexos, y mayor frecuencia de consanguinidad de los progenitores, sobre todo para los rasgos infrecuentes. La **consanguinidad** implica la existencia de una relación a través de un antepasado común y aumenta la probabilidad de que ambos progenitores porten un gen afectado por una mutación idéntica que han heredado. La consanguinidad entre los progenitores de un niño con sospecha de tener un trastorno genético implica (pero no demuestra) una herencia autosómica recesiva. Aunque las uniones consanguíneas son infrecuentes en la sociedad occidental, en otras partes del mundo (sur de India, Japón, Oriente Medio) son habituales; la incidencia puede ser de hasta el 50%. El riesgo de presentar un trastorno genético para la descendencia de un matrimonio entre primos hermanos (6-8%) es alrededor del doble que el riesgo de la población general (3-4%).

Es probable que todas las personas tengan varias mutaciones recesivas perjudiciales infrecuentes. Debido a que la mayoría de las mutaciones que porta la población general se producen con una frecuencia muy baja, no tiene sentido desde el punto de vista económico realizar un cribado de toda la población para identificar el pequeño número de personas que portan estas mutaciones. Como resultado, estas mutaciones suelen permanecer sin detectar, a menos que una pareja cuyos dos miembros portan mutaciones que afectan al mismo gen tenga un hijo afectado.

Sin embargo, en algunas poblaciones genéticamente aisladas (pequeñas poblaciones separadas por la geografía, motivos religiosos, culturales o del idioma) los trastornos recesivos infrecuentes son mucho más habituales que en la población general. Incluso aunque puede que no haya una consanguinidad mayor, las parejas de estas poblaciones genéticamente aisladas tienen una mayor probabilidad de compartir alelos mutantes heredados de un antepasado común. Se han desarrollado programas de cribado en algunos de estos grupos para detectar a las personas portadoras de mutaciones frecuentes causantes de enfermedad y, por tanto, con mayor riesgo de tener hijos afectados. Diversas enfermedades autosómicas recesivas son más frecuentes entre los judíos ashkenazi que en la población general. A las parejas con antepasados judíos ashkenazi se les debería ofrecer el cribado prenatal o preconcepcional para la enfermedad de Gaucher tipo 1 (tasa de portadores 1:14), fibrosis quística (1:25), enfermedad de Tay-Sachs (1:25), disautonomía familiar (1:30), enfermedad de Canavan (1:40), glucogenosis tipo 1A (1:71), enfermedad de la orina del jarabe de arce (1:81), anemia de Fanconi tipo C (1:89), enfermedad de Niemann-Pick tipo A (1:90), síndrome de Bloom (1:100), mucolipidosis IV (1:120) y posiblemente la hipoglucemia hiperinsulinémica familiar neonatal.

La prevalencia de portadores de algunos genes autosómicos recesivos en ciertas poblaciones más amplias es inusualmente elevada. En tales casos se supone la existencia de una ventaja del heterocigoto. Por ejemplo, las frecuencias de portadores de la drepanocitosis en la población africana y de fibrosis quística en la población de Europa del norte son mucho más elevadas de lo que sería de esperar por mutaciones de novo. Es posible que los portadores heterocigotos hayan tenido una ventaja en términos de supervivencia y de reproducción sobre los no portadores. En la drepanocitosis se ha propuesto que el estado de portador puede conferir cierta resistencia al paludismo; en la fibrosis quística sucede algo similar frente al cólera o a las infecciones por *Escherichia coli* enteropatógena. Se recomienda realizar el cribado del estado de portador basado en la población para la fibrosis quística en las personas del norte de Europa y con ascendencia judía ashkenazi, así como la de la drepanocitosis en aquéllas con ascendencia africana.

Si se conoce la frecuencia de una enfermedad autosómica recesiva, la frecuencia del estado heterocigoto o portador puede calcularse a partir de la **fórmula de Hardy-Weinberg:**

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

donde *p* es la frecuencia de un alelo del par y *q* es la frecuencia del otro. Por ejemplo, si la frecuencia de la fibrosis quística en los estadounidenses de raza blanca es de 1/2.500 (p^2), entonces puede calcularse la frecuencia del heterocigoto (2pq): si $p^2 = 1/2.500$, entonces p = 1/50 y q = 49/50; $2pq = 2 \times 1/50 \times 49/50 = 98/2.500$, es decir, un 3,92%.

Herencia seudodominante

La *herencia seudodominante* se refiere a la observación de una transmisión aparentemente dominante (de un progenitor a un hijo) de un trastorno autosómico recesivo conocido (fig. 80-8). Esto sucede cuando una persona homocigota afectada tiene una pareja que es un portador heterocigoto, y es más probable que suceda con rasgos relativamente comunes, como la anemia drepanocítica o la hipoacusia congénita debida a una mutación en el gen *GJB2,* que codifica la conexina 26.

Herencia ligada al X

Las características de esta herencia (fig. 80-9) son las siguientes:

- Los varones se ven afectados con más frecuencia y gravedad que las mujeres.
- Las mujeres portadoras no suelen verse afectadas o, si lo están, es de un modo más leve que los varones.
- Las mujeres portadoras tienen un 25% de riesgo de tener un hijo afectado, un 25% de riesgo de tener una hija portadora y un 50% de posibilidades de tener un hijo que no herede el gen mutado ligado al X.

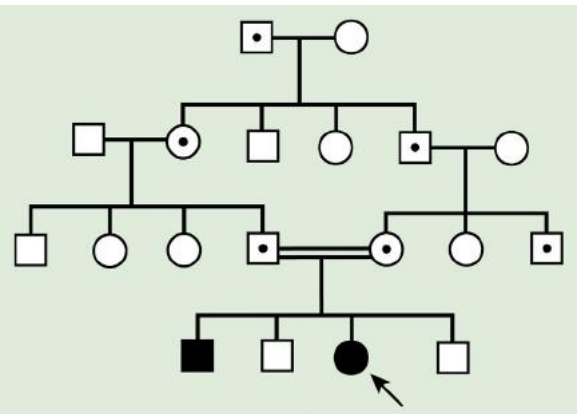

Figura 80-7 Árbol genealógico de la herencia autosómica recesiva con consanguinidad parental. El *punto central* indica los portadores; en color *negro* aparecen los pacientes afectados.

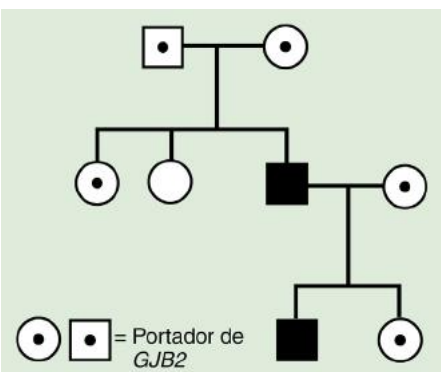

Figura 80-8 Herencia seudodominante. Los pacientes afectados se representan en *negro* (hipoacusia). El *punto central* indica el portador asintomático (no afectado).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

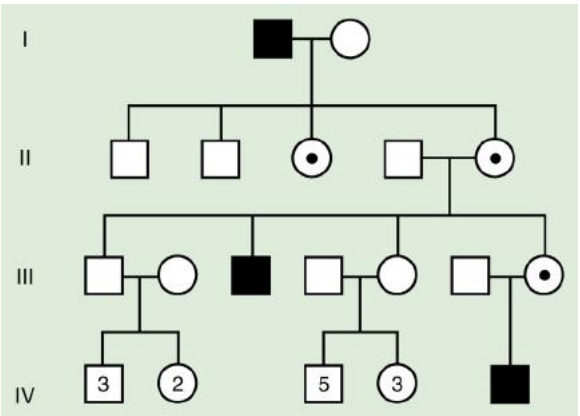

Figura 80-9 Árbol genealógico que muestra una herencia recesiva ligada al X.

- Los varones afectados tienen hijas portadoras e hijos no afectados porque transmiten su cromosoma X a todas sus hijas y su cromosoma Y a todos sus hijos. La transmisión de varón a varón excluye la herencia ligada al X, pero se observa en la herencia autosómica dominante y ligada al Y.

Una mujer puede presentar en ocasiones signos de un rasgo ligado al X de forma similar a los varones. Esto puede suceder por la homocigosidad de un rasgo ligado al X, por la presencia de una anomalía de un cromosoma sexual (mujer 45,X o 46,XY), o por una inactivación no aleatoria del cromosoma X. La **inactivación del cromosoma X** se produce en una fase precoz del desarrollo e implica la inactivación aleatoria e irreversible de la mayoría de los genes presentes en un cromosoma X de las células femeninas (fig. 80-10). En algunos casos, un número predominante de células inactiva el mismo cromosoma X, lo que da lugar a la expresión fenotípica de una mutación ligada al X si ésta reside en el cromosoma activo. Esto puede suceder debido al azar o a la selección contra las células que hayan inactivado el cromosoma X que tiene el gen normal, o por anomalías del cromosoma X que causan la inactivación del cromosoma X que porta el gen normal.

Existen algunos trastornos ligados al cromosoma X que se heredan de forma **dominante ligada al X,** en los que las mujeres portadoras suelen manifestar signos anómalos. Un varón afectado tendrá sólo hijas afectadas e hijos sanos, y la mitad de la descendencia de una mujer afectada también lo estará (fig. 80-11). Algunos trastornos dominantes ligados al X son mortales en un porcentaje elevado de los varones. Un ejemplo es la incontinencia de pigmento (cap. 596.7). El árbol genealógico sólo muestra mujeres afectadas y una relación global de 2:1 de mujeres respecto a varones con un mayor número de abortos (fig. 80-12).

HERENCIA LIGADA AL Y

Existen pocos rasgos ligados al Y, que presentan *sólo* una transmisión de varón a varón y únicamente se ven afectados los varones (fig. 80-13). La mayoría de los genes ligados al Y están relacionados con la determinación del sexo masculino y la reproducción, y se asocian a infertilidad. Por tanto, es infrecuente observar una transmisión familiar de un trastorno ligado al Y. Sin embargo, los avances en las tecnologías de reproducción asistida pueden permitir la transmisión familiar de la infertilidad masculina.

Hay que hacer una reseña especial sobre las regiones seudoautosómicas del cromosoma Y que tienen homología compartida tanto por Xp como por Yp. En esta región se encuentran muy pocos genes. Uno de ellos es *SHOX*. Las mutaciones heterocigotas del gen *SHOX* provocan la **discondrosteosis de Leri-Weil,** una displasia esquelética infrecuente que implica el arqueamiento bilateral de los antebrazos con luxaciones del cúbito en la muñeca y talla baja generalizada. Las mutaciones homocigotas provocan el cuadro mucho más grave de **enanismo mesomélico de Langer.**

HERENCIA DIGÉNICA

Este tipo de herencia explica la aparición de **retinitis pigmentaria** (RP) en los hijos de progenitores que portan cada uno un gen distinto asociado a la RP. Ambos progenitores tienen una visión normal, como sería de esperar, pero los hijos que sean **dobles heterocigotos** (que han heredado ambas mutaciones) desarrollan RP. Los árboles genealógicos digénicos (fig. 80-14) presentan características de herencia tanto autosómica dominante (transmisión vertical) como autosómica recesiva (riesgo de recurrencia del 25%). Una pareja en la que ambos progenitores sanos sean portadores de la mutación en dos genes distintos asociados a RP que presenten herencia digénica tienen un riesgo del 25% de tener hijos afectados, a semejanza de lo que sucede en la herencia autosómica recesiva. Sin embargo, sus hijos afectados y los hijos afectados de las generaciones posteriores tienen un riesgo del

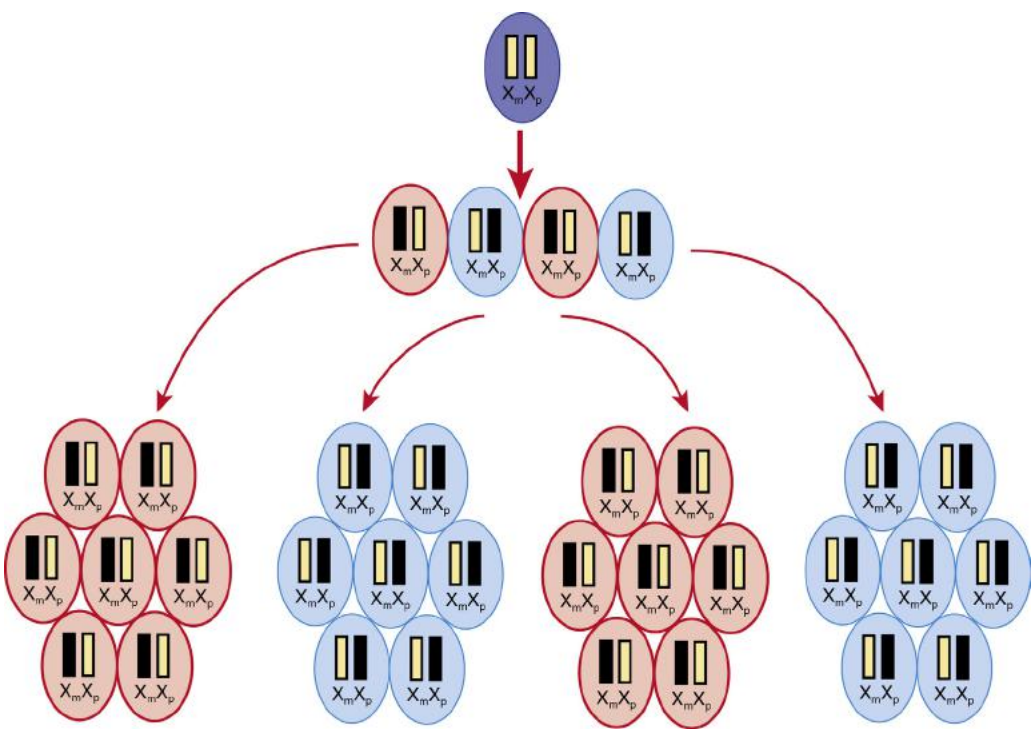

Figura 80-10 Inactivación del cromosoma X. En *negro* se marca el cromosoma X activo. El color de la célula representa que su cromosoma X activo deriva del padre (Xp, *azul*) o de la madre (Xm *rosa*).

booksmedicos.org

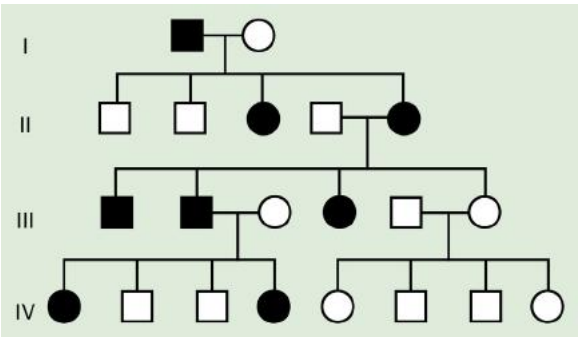

Figura 80-11 Árbol genealógico con un patrón que demuestra una herencia dominante ligada al X. Obsérvese que no hay transmisión de padre a hijo varón en esta situación, y la hemicigosidad (es decir, gen ligado al X en un varón) no es mortal. En algunas enfermedades dominantes ligadas al X, los varones ligados al X tienen un fenotipo más grave y puede que no sobrevivan. En este caso, sólo las mujeres manifiestan la enfermedad (v. fig. 80-12).

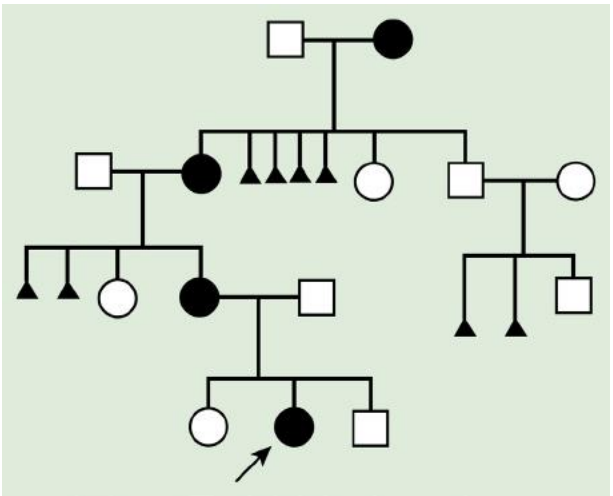

Figura 80-12 Árbol genealógico de una enfermedad dominante ligada al X con letalidad masculina, como la incontinencia de pigmento.

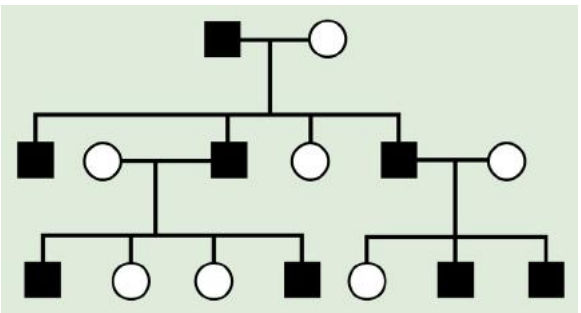

Figura 80-13 Herencia ligada al Y. Los pacientes afectados se representan en *negro*.

25% de transmitir ambas mutaciones a su descendencia, que estaría afectada (transmisión vertical).

HERENCIA SEUDOGENÉTICA Y AGRUPAMIENTO FAMILIAR

En ocasiones, hay razones no genéticas para la aparición de una enfermedad concreta en varios miembros de una familia, lo que puede simular una transmisión genética. Entre los factores no genéticos se encuentran los de tipo ambiental identificables, la exposición a teratógenos y la existencia de factores aún no determinados e indefinidos. Como ejemplo de factores identificables, puede que varios hermanos de una familia tengan asma debido a la exposición al humo de cigarrillos de sus progenitores, o bien talla baja, retraso del desarrollo y un aspecto facial anómalo debido al consumo de alcohol durante la gestación.

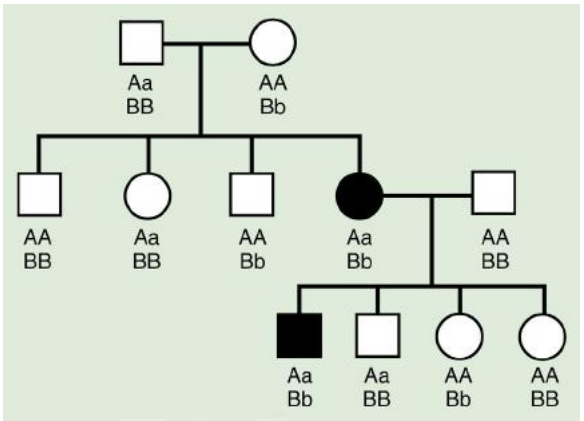

Figura 80-14 Árbol genealógico digénico. En este caso, los alelos de la enfermedad son *a* y *b*, que residen en loci genéticos o genes distintos. Para que una persona desarrolle la enfermedad se requiere la heterocigosidad de los alelos mutantes en ambos genes (A/a;B/b).

En otros casos, la enfermedad es lo bastante frecuente en la población general como para que un cierto agrupamiento familiar pueda producirse simplemente por azar. El cáncer de mama afecta al 11% de todas las mujeres y puede que varias mujeres de una misma familia desarrollen cáncer de mama incluso sin predisposición genética. Sin embargo, el cáncer de mama hereditario asociado con mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2* debería sospecharse en cualquier mujer con antecedentes personales de cáncer de mama aparecido antes de los 50 años, cáncer de mama y ovario de inicio precoz a cualquier edad, cáncer de mama bilateral o multifocal, antecedentes familiares de cáncer de mama, o cáncer de mama y ovario compatible con una herencia autosómica dominante, así como en casos de antecedentes personales o familiares de cáncer de mama en el varón.

HERENCIA NO TRADICIONAL

Algunas enfermedades genéticas se heredan de un modo que no sigue los patrones mendelianos clásicos. Este patrón no tradicional de herencia engloba las enfermedades mitocondriales, las enfermedades por expansión de repeticiones de tripletes y los defectos por impronta.

Herencia mitocondrial

El genoma mitocondrial de una persona deriva por completo de su madre porque el espermatozoide contiene pocas mitocondrias, que suelen desprenderse después de la fecundación. Por tanto, las enfermedades mitocondriales presentan una herencia materna. Una mujer con una enfermedad mitocondrial sólo tendrá hijos afectados de ambos sexos, mientras que un varón afectado no tendrá descendencia con la enfermedad (fig. 80-15). Las mutaciones del ADN mitocondrial suelen ser deleciones o mutaciones puntuales; de forma global, 1 de cada 400 personas tiene una mutación heredada y patógena del ADN mitocondrial.

En familias concretas la herencia mitocondrial puede ser difícil de distinguir de una herencia autosómica dominante o ligada al X, pero en muchos casos, si se presta atención al sexo de los progenitores que transmiten y que no transmiten la enfermedad, se puede sospechar una base mitocondrial (tabla 80-1).

Las mitocondrias son la fuente celular de energía, de modo que los órganos más afectados por la presencia de mitocondrias anómalas son los que tienen mayores necesidades energéticas, como el cerebro, el músculo, el corazón y el hígado (v. caps. 87.4, 361, 598.2 y 611.4). Las manifestaciones comunes son retraso del desarrollo, crisis comiciales, insuficiencia cardíaca, disminución de la fuerza e hipotonía, así como problemas auditivos y visuales. Entre los ejemplos se encuentran los síndromes **MELAS** (*m*iopatía, *e*ncefalopatía, *a*cidosis *l*áctica y episodios de *s*eudoictus), **MERRF** (*e*pilepsia *m*ioclónica asociada a *f*ibras *r*ojas *r*asgadas) y de **Kearns-Sayre** (oftalmoplejía, retinopatía pigmentaria y miocardiopatía) (v. caps. 598.2 y 611.4).

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades mitocondriales pueden ser muy variables, debido en parte a que las células pueden

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

contener múltiples mitocondrias, de las que cada una tiene varias copias del genoma mitocondrial. Por tanto, una célula puede tener una mezcla de genomas sanos y patológicos, lo que se denomina **heteroplasmia.** La segregación desigual de mitocondrias mutantes y normales y la ventaja replicativa pueden producir grados variables de heteroplasmia en las células de una persona afectada, incluido cada óvulo individual de la mujer afectada. Debido a esto, la madre puede ser asintomática y aun así tener niños con una afectación grave. El nivel de heteroplasmia en el que suelen aparecer los síntomas de la enfermedad también puede variar dependiendo del tipo de mutación mitocondrial. La detección de mutaciones del genoma mitocondrial puede requerir tomar muestras del tejido afectado para analizar el ADN; las pruebas para detectar las mutaciones del ADN mitocondrial pueden ser inadecuadas en algunos tejidos, como la sangre, porque la mutación puede encontrarse sobre todo en los tejidos afectados, como el músculo.

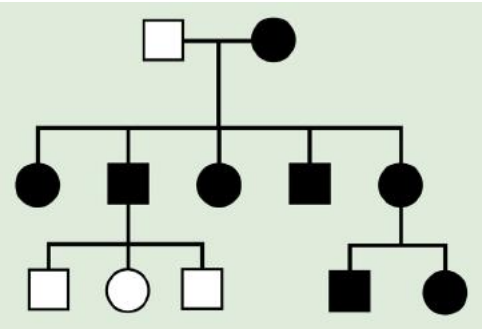

Figura 80-15 Árbol genealógico de una enfermedad mitocondrial que muestra una herencia materna. Los pacientes afectados se representan en *negro*.

Enfermedades por expansión de repeticiones de tripletes

Estas enfermedades se distinguen por la naturaleza dinámica especial de la mutación causante de la enfermedad. Algunas de las enfermedades por expansión de repeticiones de tripletes son el síndrome del X frágil, la distrofia miotónica, la enfermedad de Huntington, las ataxias espinocerebelosas y algunas otras (tabla 80-2). Estas enfermedades se deben a la expansión del número de repeticiones de tres pares de bases. El **gen del X frágil,** *FMR1,* tiene normalmente entre 5 y 40 tripletes CGG. Un error en la replicación puede dar lugar a la expansión de este número hasta un nivel en la zona gris de 41-58 repeticiones, o a un nivel denominado **premutación,** que consta de 59-200 repeticiones. Algunos portadores masculinos de la premutación desarrollan un síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil (FXTAS) en la edad adulta, y las mujeres portadoras de la premutación tienen un riesgo de sufrir una insuficiencia ovárica primaria asociada con el X frágil *(FXPO1).* Las personas con una premutación también tienen un riesgo de presentar una mayor expansión del gen en las meiosis posteriores, de modo que se entra en el rango de mutación completa en la descendencia. En el X frágil este límite se encuentra por encima de las 200 repeticiones. Cuando se alcanza este valor, el gen *FMR1* se hipermetila y se pierde la producción de la proteína que codifica.

Algunas expansiones de tripletes asociadas con otros genes pueden producir enfermedad mediante un mecanismo distinto a la disminución de producción proteica. En la **enfermedad de Huntington** la expansión provoca que el producto génico tenga un efecto nuevo y tóxico sobre las neuronas de los ganglios basales. En la mayoría de los trastornos de repetición de tripletes existe una correlación clínica con el tamaño de la expansión, de modo que una expansión más extensa provoca una mayor gravedad y/o que la enfermedad aparezca a una edad más temprana. La observación de una mayor gravedad del trastorno y de una edad más temprana de inicio en las generaciones posteriores se denomina

Tabla 80-1 Ejemplos representativos de enfermedades debidas a mutaciones del ADN mitocondrial y su herencia

ENFERMEDAD	FENOTIPO	MUTACIÓN MÁS FRECUENTE DE LA MOLÉCULA DEL ADNmt	HOMOPLASMIA FRENTE A HETEROPLASMIA	HERENCIA
Neuropatía óptica hereditaria de Leber	Muerte rápida del nervio óptico que provoca ceguera en adultos jóvenes	Sustitución Arg340His en el gen *ND1* del complejo I de la cadena de transporte de electrones; otras mutaciones de aminoácidos del complejo I	Homoplásmica (generalmente)	Materna
NARP, enfermedad de Leigh	*N*europatía, *a*taxia, *r*etinitis *p*igmentaria, retraso del desarrollo, retraso mental, acidosis láctica	Mutaciones puntuales en el gen de la subunidad 6 de la ATPasa	Heteroplásmica	Materna
MELAS	*E*ncefalopatía *m*itocondrial, *a*cidosis *l*áctica, *s*eudoictus; puede manifestarse sólo como diabetes mellitus	Mutación puntual en el $ARNt^{Leu}$	Heteroplásmica	Materna
MERRF	*E*pilepsia *m*ioclónica, *f*ibras *r*ojas *r*asgadas en el músculo, ataxia, hipoacusia neurosensorial	Mutación puntual en el $ARNt^{Lys}$	Heteroplásmica	Materna
Hipoacusia	Hipoacusia neurosensorial progresiva, a menudo inducida por antibióticos aminoglucósidos	Mutación A1555G en el ARNr 12S	Homoplásmica	Materna
	Hipoacusia neurosensorial no sindrómica	Mutación A7445G en el ARNr 12S	Homoplásmica	Materna
Oftalmoplejía externa progresiva crónica (OEPC)	Debilidad progresiva de los músculos extraoculares	Mutación puntual común MELAS en el $ARNt^{Lys}$; amplias deleciones similares al SKS	Heteroplásmica	Materna si mutaciones puntuales
Síndrome de Pearson	Insuficiencia pancreática, pancitopenia, acidosis láctica	Deleciones amplias	Heteroplásmica	Esporádica, mutaciones somáticas
Síndrome de Kearns-Sayre (SKS)	OEP de inicio precoz con bloqueo cardíaco, pigmentación retiniana	Gran deleción de 5 kb	Heteroplásmica	Esporádica, mutaciones somáticas

ADNmt, ADN mitocondrial; ARNr, ARN ribosómico; ARNt, ARN de transferencia.
De Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editores: Thompson & Thompson genetics in medicine, *6.ª ed., Filadelfia, 2001, WB Saunders, pág. 246.*

booksmedicos.org

Tabla 80-2 Enfermedades asociadas a las expansiones de repeticiones de polinucleótidos

ENFERMEDAD	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA REPETIDA	RANGO NORMAL	RANGO ANÓMALO	PROGENITOR EN EL QUE SUELE PRODUCIRSE LA EXPANSIÓN	LOCALIZACIÓN DE LA EXPANSIÓN
CATEGORÍA 1						
Enfermedad de Huntington	Pérdida del control motor, demencia, trastorno afectivo	CAG	6-34	36-100 o más	Más a menudo a través del padre	Exón
Atrofia muscular espinal y bulbar	Enfermedad de la motoneurona de inicio adulto asociada a insensibilidad a los andrógenos	CAG	11-34	40-62	Más a menudo a través del padre	Exón
Ataxia espinocerebelosa tipo 1	Ataxia, disartria y dismetría progresivas	CAG	6-39	41-81	Más a menudo a través del padre	Exón
Ataxia espinocerebelosa tipo 2	Ataxia y disartria progresivas	CAG	15-29	35-59	—	Exón
Ataxia espinocerebelosa tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph)	Distonía, atrofia muscular distal, ataxia, oftalmoplejía externa	CAG	13-36	68-79	Más a menudo a través del padre	Exón
Ataxia espinocerebelosa tipo 6	Ataxia, disartria y nistagmo progresivos	CAG	4-16	21-27	—	Exón
Ataxia espinocerebelosa tipo 7	Ataxia, disartria y degeneración retiniana progresivas	CAG	7-35	38-200	Más a menudo a través del padre	—
Ataxia espinocerebelosa tipo 17	Ataxia, demencia, bradicinesia y dismetría progresivas	CAG	29-42	47-55	—	Exón
Atrofia dentadorubral-palidoluysiana/ síndrome de Haw-River	Atrofia cerebelosa, ataxia, epilepsia mioclónica, coreoatetosis, demencia	CAG	7-25	49-88	Más a menudo a través del padre	Exón
CATEGORÍA 2						
Seudoacondroplasia/ displasia epifisaria múltiple	Talla baja, laxitud articular, artropatía degenerativa	GAC	5	6-7	—	Exón
Distrofia muscular oculofaríngea	Debilidad proximal de las extremidades, disfagia, ptosis	GCG	6	7-13	—	Exón
Displasia cleidocraneal	Talla baja, suturas craneales abiertas con cráneo prominente, hipoplasia clavicular, dedos cortos, anomalías dentales	GCG, GCT, GCA	17	27 (expansión observada en 1 familia)	—	Exón
Simpolidactilia	Polidactilia y sindactilia	GCG, GCT, GCA	15	22-25	—	Exón
CATEGORÍA 3						
Distrofia miotónica (DM1; cromosoma 19)	Atrofia muscular, arritmia cardíaca, cataratas, alopecia frontal	CTG	5-37	100 a varios miles	Cualquiera de los progenitores, pero la expansión a la forma congénita a través de la madre	Región no traducida 3′
Distrofia miotónica (DM2; cromosoma 3)	Atrofia muscular, arritmia cardíaca, cataratas, alopecia frontal	CCTG	<75	80-11.000	—	Región no traducida 3′
Ataxia de Friedreich	Ataxia progresiva de las extremidades, disartria, miocardiopatía hipertrófica, debilidad piramidal en las piernas	GAA	7-2	200-900 o más	Herencia autosómica recesiva, de forma que los alelos enfermos se heredan de ambos progenitores	Intrón
Síndrome del X frágil (FRAXA)	Retraso mental, orejas y mandíbula grandes, macroorquidia en los varones	CGG	6-52	200-2.000 o más	Exclusivamente a través de la madre	Región no traducida 5′
Sitio frágil (FRAXE)	Retraso mental leve	GCC	6-35	>200	Más a menudo a través de la madre	Región no traducida 5′

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 80-2 Enfermedades asociadas a las expansiones de repeticiones de polinucleótidos *(cont.)*

ENFERMEDAD	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA REPETIDA	RANGO NORMAL	RANGO ANÓMALO	PROGENITOR EN EL QUE SUELE PRODUCIRSE LA EXPANSIÓN	LOCALIZACIÓN DE LA EXPANSIÓN
Ataxia espinocerebelosa tipo 8	Ataxia de inicio adulto, disartria, nistagmo	CTG	16-37	107-127	Más a menudo a través de la madre	Región no traducida 3′
Ataxia espinocerebelosa tipo 10	Ataxia y crisis comiciales	ATTCT	12-16	800-4.500	Más a menudo a través del padre	Intrón
Ataxia espinocerebelosa tipo 12	Ataxia, trastornos de los movimientos oculares; edad variable en el momento del inicio	CAG	7-28	66-78	—	Región no traducida 5′
Epilepsia mioclónica progresiva tipo 1	Convulsiones de inicio en la juventud, mioclonía, demencia	Motivo repetido de 12 pb	2-3	30-75	Herencia autosómica recesiva, de forma que los alelos enfermos se heredan de ambos progenitores	Región no traducida 5′

De Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ y cols.: Medical genetics, *3.ª ed., St. Louis, 2006, Mosby, pág. 82.*

anticipación genética y es una característica definitoria de las enfermedades por expansión de repeticiones de tripletes (fig. 80-16).

Impronta genética

Las dos copias de la mayoría de los genes autosómicos son equivalentes desde el punto de vista funcional. Sin embargo, en un pequeño número, sólo una de ellas se transcribe y la otra se silencia. Este silenciamiento génico suele asociarse a la metilación del ADN, que es una **modificación epigenética,** es decir, sin modificación de la secuencia de nucleótidos del ADN (fig. 80-17). En la **impronta,** la expresión génica depende del progenitor del que proviene el cromosoma (v. cap. 81.8). Las enfermedades por impronta se deben a un desequilibrio de las copias activas de un gen determinado, lo que puede ocurrir por varios motivos. Los **síndromes de Prader-Willi** y de **Angelman,** que son dos enfermedades distintas asociadas a una alteración del desarrollo, son ilustrativos. Ambos se asocian a microdeleciones del cromosoma 15q11-12. La microdeleción que se produce en el síndrome de Prader-Willi siempre se encuentra en el cromosoma 15 de origen paterno, mientras que en el síndrome de Angelman se

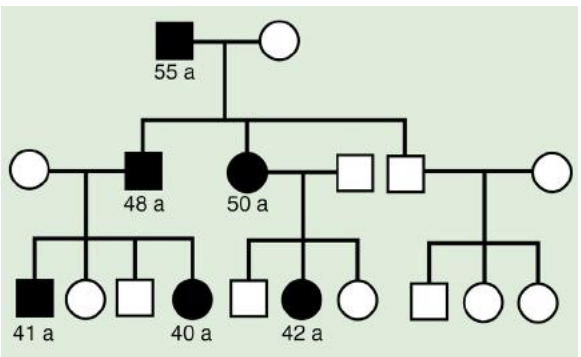

Figura 80-16 Árbol genealógico de la distrofia miotónica que ilustra el fenómeno de anticipación. En este caso, la edad de inicio en los miembros afectados de la familia con una enfermedad autosómica dominante es menor en las generaciones más recientes. En *negro,* los pacientes afectados.

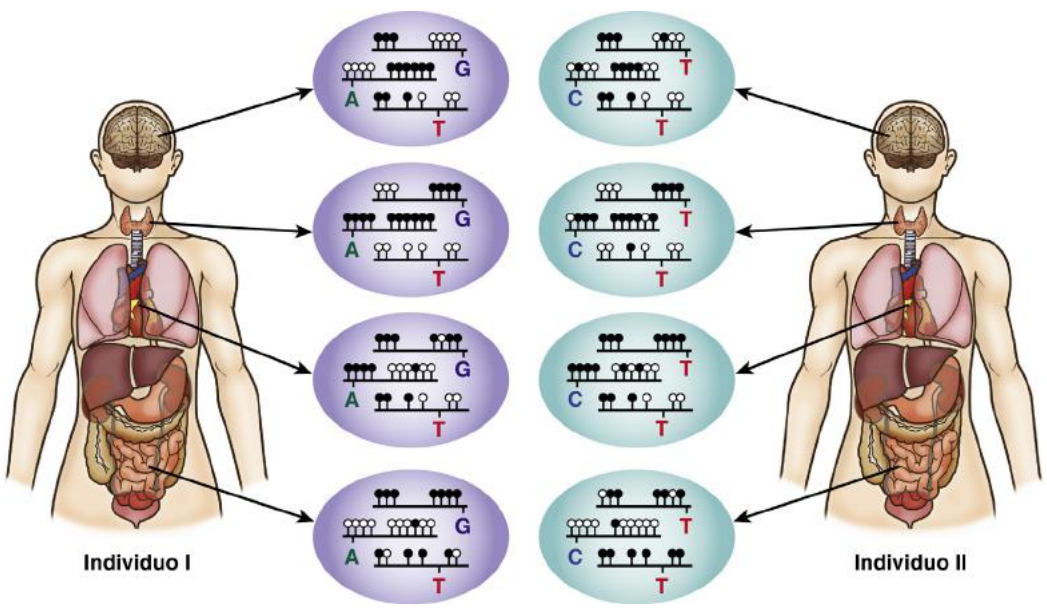

Figura 80-17 Metilación del ADN con especificidad tisular y heterogeneidad epigenética entre los individuos. Un subgrupo de los patrones de metilación del ADN en una célula es característico de ese tipo celular. La metilación del ADN con especificidad del tipo celular y tisular se ilustra por las variaciones entre los distintos órganos en los grupos de CpGs metilados en el mismo individuo. A pesar de la homogeneidad global en cuanto a los patrones de metilación del ADN específicos de cada tejido, existen variaciones de dichos patrones entre las distintas personas. Los CpGs metilados se indican con *círculos negros* y los no metilados, con *círculos blancos.* Los SNP se indican por la base correspondiente. *(Redibujada de Brena RM, Huang THM, Plass C: Toward a human epigenome,* Nat Genet *2006;38:1359-60.)*

booksmedicos.org

trata de la copia materna. El gen *UBE3A* es el gen responsable del síndrome de Angelman. La copia paterna del gen *UBE3A* se silencia por mecanismos transcripcionales en el cerebro, mientras que la copia materna se sigue transcribiendo. Si una persona tiene una deleción materna se produce una cantidad insuficiente de proteína UBE3A en el cerebro, lo que provoca los déficits neurológicos observados en este síndrome.

La **disomía uniparental** (DUP), un fenómeno infrecuente en el que un niño hereda ambas copias de un cromosoma del mismo progenitor, es otro mecanismo genético que puede provocar los síndromes de Prader-Willi y de Angelman. La herencia de ambos cromosomas 15 de la madre es una situación funcionalmente idéntica a la deleción de la región 15q12 paterna y producirá un síndrome de Prader-Willi. Alrededor del 30% de los casos de Prader-Willi se deben a una DUP15 paterna, mientras que la DUP15 materna supone sólo el 3% de los casos de síndrome de Angelman (v. cap. 81.8).

Una mutación en un gen con impronta es otra causa. Las mutaciones del gen *UBE3A* suponen casi el 11% de los pacientes con síndrome de Angelman y también dan lugar a una transmisión familiar. La causa más infrecuente es una mutación en el centro de impronta, que origina una incapacidad para establecer la impronta. En una mujer la incapacidad de restablecer la impronta del cromosoma 15 paterno dará lugar a un riesgo del 50% de transmisión de una copia metilada de forma incorrecta del gen*UBE3A* a un niño que presentará un síndrome de Angelman.

Aparte de la región 15q12, otras regiones con impronta de interés clínico son las del brazo corto del cromosoma 11 (donde se encuentran los genes del síndrome de Beckwith-Wiedemann y de la nesidioblastosis) y el brazo largo del cromosoma 7 con DUP materna de la región 7q, que se ha asociado a algunos casos de talla baja idiopática y de síndrome de Russell-Silver.

La impronta de un gen puede producirse durante la gametogénesis o en la fase inicial del desarrollo embrionario (reprogramación). Los genes pueden inactivarse o activarse por varios mecanismos, como la metilación o desmetilación del ADN (o la acetilación o desacetilación de las histonas) con distintos patrones de (des)metilación observados en las regiones cromosómicas paternas o maternas susceptibles de impronta. Algunos genes muestran una impronta con especificidad tisular (v. fig. 80-17). Varios estudios sugieren que puede haber una incidencia pequeña, pero significativamente aumentada, de trastornos por impronta (en concreto, los síndromes de Beckwith-Wiedemann y Angelman) asociados a las técnicas de reproducción asistida, como la fecundación in vitro y la inyección intracitoplásmica de espermatozoides. Sin embargo, es probable que la incidencia global de estos trastornos en los niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida sea menor del 1%.

HERENCIA MULTIFACTORIAL Y POLIGÉNICA

La herencia multifactorial implica a los rasgos que se deben a una combinación de factores heredados, ambientales y estocásticos (fig. 80-18). Los rasgos multifactoriales difieren de la herencia poligénica, que se aplica a los rasgos resultantes de los efectos aditivos de múltiples genes.

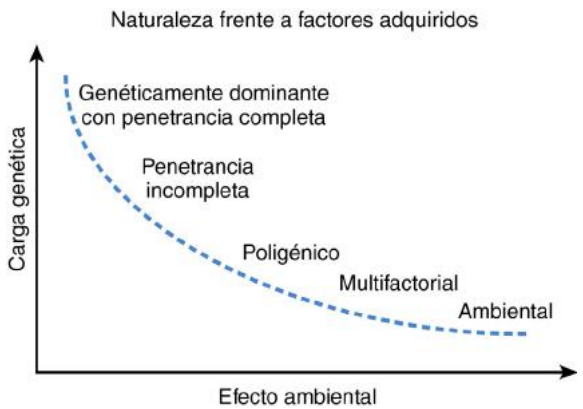

Figura 80-18 La disminución progresiva de la carga genética que contribuye al desarrollo de una enfermedad crea una transición suave en la distribución de las enfermedades en un diagrama etiológico. En teoría, ninguna enfermedad está completamente libre de la influencia de los factores genéticos y ambientales. *(De Bomprezzi R, Kovanen PE, Martin R: New approaches to investigating heterogeneity in complex traits,* J Med Genet *2003;40:553-9. Reproducida con autorización del BMJ Publishing Group.)*

Los rasgos multifactoriales se segregan en el seno de las familias, pero no presentan un patrón de herencia constante o reconocible. Sus características son las siguientes:

- Existe una tasa similar de recurrencia entre todos los familiares de primer grado (progenitores, hermanos, hijos del niño afectado). Es infrecuente encontrar un incremento sustancial del riesgo en los familiares más lejanos que el segundo grado respecto al caso índice.
- El riesgo de recurrencia se relaciona con la incidencia de la enfermedad.
- Algunos trastornos tienen una predilección por uno de los sexos, como lo indica una incidencia desigual entre varones y mujeres. La estenosis pilórica es más habitual en varones, mientras que la luxación congénita de cadera es más frecuente en mujeres. Cuando existe una alteración de la proporción entre sexos, el riesgo es mayor en los familiares de un caso índice cuyo sexo se ve afectado con menos frecuencia que los familiares de un caso índice del sexo afectado con más frecuencia. Por ejemplo, el riesgo de un hijo varón de una mujer afectada con estenosis pilórica del lactante es del 18%, en comparación con un valor del 5% en los hijos varones de un varón afectado. Se supone que la mujer tiene una mayor susceptibilidad genética que puede transmitir a su descendencia.
- La probabilidad de que ambos gemelos monocigóticos estén afectados por la misma malformación es menor del 100%, pero es mucho mayor que la posibilidad de que ambos miembros de una pareja de gemelos dicigóticos estén afectados. Esto contrasta con el patrón de la herencia mendeliana, en la que los gemelos monocigóticos casi siempre comparten los trastornos genéticos con penetrancia completa.
- El riesgo de recurrencia aumenta cuando están afectados varios miembros de la familia. Un ejemplo sencillo es que el riesgo de recurrencia de labio leporino y paladar hendido unilaterales para una pareja con un hijo afectado es del 4%, que aumenta al 9% si tiene dos hijos afectados. En ocasiones es difícil distinguir entre una etiología multifactorial y mendeliana en las familias con múltiples personas afectadas.
- El riesgo de recurrencia puede ser mayor cuando la enfermedad es más grave. Por ejemplo, un lactante que tenga una enfermedad de Hirschsprung de segmento largo tiene mayor probabilidad de tener un hermano afectado que el que tiene una forma de la enfermedad de segmento corto.

Existen dos tipos de rasgos multifactoriales. Uno muestra una variación continua en la que las personas «normales» están dentro de un rasgo estadístico (definido a menudo como el rango comprendido entre 2 desviaciones estándar por encima y por debajo de la media) y las personas que quedan fuera de dicho rango se consideran «anómalas». Algunos ejemplos son la inteligencia, presión arterial, talla y el perímetro craneal. Para muchos de estos rangos, los valores de la descendencia pueden estimarse en función de una media modificada de los valores de los progenitores, y los factores nutricionales y ambientales desempeñan una función significativa.

En el caso de otros rasgos multifactoriales, la distinción entre lo normal y lo anómalo se basa en la presencia o ausencia de un rasgo concreto, como en la estenosis pilórica, defectos del tubo neural, cardiopatías congénitas y labio leporino-paladar hendido. Tales rasgos siguen un modelo de umbral (v. fig. 80-15). Se ha propuesto la existencia de una distribución de predisposición debida a factores genéticos y no genéticos en la población. Las personas que exceden una predisposición umbral se ven afectadas por el rasgo, mientras que las que están por debajo no.

El balance entre factores genéticos y ambientales se demuestra en los **defectos del tubo neural.** Los factores genéticos están implicados por el mayor riesgo de recurrencia que tienen los progenitores de un hijo afectado en comparación con la población general. Este riesgo es del 3%, menor del que sería de esperar si el rasgo estuviese causado por un único gen con penetrancia completa. El papel de los factores ambientales no genéticos se ve aún más respaldado por el hecho de que el riesgo de recurrencia puede disminuirse hasta un 87% si la futura madre ingiere 4 mg/día de ácido fólico desde 3 meses antes de la concepción.

Muchas enfermedades que aparecen en la edad adulta se comportan como si estuviesen causadas por herencia multifactorial. La diabetes, la arteriopatía coronaria y la esquizofrenia son ejemplos de ello.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

ACOG Committee on Genetics: ACOG committee opinion. Number 298, August 2004. Prenatal and preconceptional carrier screening for genetic diseases in individuals of Eastern European Jewish descent, *Obstet Gynecol* 104:425-428, 2004.

Allegrucci C, Denning C, Priddle H, et al: Stem-cell consequences of embryo epigenetic defects, *Lancet* 364:206-208, 2004.

Bennett RL, French KS, Resta RG, et al: Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors, *J Genet Couns* 17:424-433, 2008.

Bittles AH: Consanguineous marriages and congenital anomalies, *Lancet* 382: 1316-1317, 2013.

Bjornsson HT, Sigurdsson MI, Falin MD, et al: Intra-individual change over time in DNA methylation with familial clustering, *JAMA* 299:2877-2883, 2008.

Bowdin S, Allen C, Kirby G, et al: A survey of assisted reproductive technology births and imprinting disorders, *Hum Reprod* 22:3237-3240, 2007.

Brena RM, Huang THM, Plass C: Toward a human epigenome, *Nat Genet* 38: 1359-1360, 2006.

Choi JK, Kim YJ: Epigenetic regulation and the variability of gene expression, *Nat Genet* 40:141-147, 2008.

Cree LM, Samuels DC, Chuva de Sousa Lopes S, et al: A reduction of mitochondrial DNA molecules during embryogenesis explains the rapid segregation of genotypes, *Nat Genet* 40:249-254, 2008.

Gosden RG, Feinberg AP: Genetics and epigenetics—nature's pen-and-pencil set, *N Engl J Med* 356:731-733, 2007.

Jacob S, Moley KH: Gametes and embryo epigenetic reprogramming affect developmental outcome: implication for assisted reproductive technologies, *Pediatr Res* 58:437-446, 2005.

Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA, et al: Penetrance of the fragile X–associated tremor/ataxia syndrome in a permutation carrier population, *JAMA* 291:460-468, 2004.

JAMA: Glossary of genomics terms, *JAMA* 309:1533-1535, 2013.

Kaminsky ZA, Tang T, Wang SC, et al: DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins, *Nat Genet* 41:240-245, 2009.

Kerkel K, Spadola A, Yuan E, et al: Genomic surveys by methylation-sensitive SNP analysis identify sequence-dependent allele-specific DNA methylation, *Nat Genet* 40:904-908, 2008.

Krishnan KJ, Reeve AK, Samuels DC, et al: What causes mitochondrial DNA deletions in human cells? *Nat Genet* 40:275-279, 2008.

Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC, et al: Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART), *J Med Genet* 40:62-64, 2003.

Nelson DL, Orr HT, Warren ST: The unstable repeats—three evolving faces of neurologic disease, *Neuron* 77:825-843, 2013.

Poulton J, Oakeshott P: Preventing maternal transmission of mitochondrial DNA disease, *BMJ* 345:e6651, 2012.

Petrucelli N, Daly MB, Bars Culver JO, et al. BRCA1 and BRCA2 hereditary breast/ovarian cancer. In GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online), 2007. www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=cf#cf. Accessed March 9, 2009.

Poulton J, Kennedy S, Oakeshott P, et al: Preventing transmission of maternally inherited mitochondrial DNA diseases, *BMJ* 338:b94, 2009.

Saul RA, Tarleton J: FMR1-related disorders. In GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online), 2008. www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=cf#cf. Accessed March 9, 2009.

Schapira AHV: Mitochondrial diseases, *Lancet* 379:1825-1832, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 81

Citogenética

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

La citogenética clínica es el estudio de los cromosomas: su estructura, función, herencia y anomalías. Las anomalías cromosómicas son muy frecuentes y se encuentran en alrededor del 1-2% de los nacidos vivos, el 5% de los mortinatos y alrededor del 50% de los abortos precoces en el primer trimestre del embarazo (tabla 81-1). Las anomalías cromosómicas son más frecuentes en las personas con discapacidad intelectual y desempeñan un papel significativo en el desarrollo de algunas neoplasias.

El análisis cromosómico está indicado en personas con anomalías congénitas múltiples, rasgos dismórficos y/o discapacidad intelectual. Las indicaciones específicas para estos estudios engloban la edad materna avanzada (>35 años) o la presencia de múltiples anomalías en la ecografía fetal (pruebas prenatales), anomalías congénitas múltiples, retraso del crecimiento inexplicado en el feto o problemas posnatales de crecimiento y desarrollo, genitales ambiguos, discapacidad intelectual inexplicada con o sin anomalías anatómicas asociadas, amenorrea primaria o infertilidad, abortos de repetición (≥3) o antecedentes de mortinatos y muertes neonatales, un familiar de primer grado con una anomalía cromosómica estructural conocida o sospechada, hallazgos clínicos compatibles con una anomalía conocida, algunas neoplasias malignas, así como síndromes de rotura cromosómica (p. ej., síndrome de Bloom, anemia de Fanconi).

Tabla 81-1 Incidencia de anomalías cromosómicas en estudios neonatales

TIPO DE ANOMALÍA	NÚMERO	INCIDENCIA APROXIMADA
ANEUPLOIDÍA DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES		
Varones (43.612 recién nacidos)		
47,XXY	45	1/1.000
47,XYY	45	1/1.000
Otra aneuploidía X o Y	32	1/1.350
Total	**122**	**1/360 varones nacidos**
Mujeres (24.547 recién nacidas)		
45,X	6	1/4.000
47,XXX	27	1/900
Otra aneuploidía X	9	1/2.700
Total	**42**	**1/580 mujeres nacidas**
ANEUPLOIDÍA AUTOSÓMICA (68.159 RECIÉN NACIDOS)		
Trisomía 21	82	1/830
Trisomía 18	9	1/7.500
Trisomía 13	3	1/22.700
Otra aneuploidía	2	1/34.000
Total	**96**	**1/700 nacidos vivos**
ANOMALÍAS ESTRUCTURALES (68.159 RECIÉN NACIDOS)		
Reordenaciones equilibradas		
Robertsonianas	62	1/1.100
Otras	77	1/885
Reordenaciones no equilibradas		
Robertsonianas	5	1/13.600
Otras	38	1/1.800
Total	**182**	**1/375 nacidos vivos**
Todas las anomalías cromosómicas	**442**	**1/154 nacidos vivos**

Datos de Hsu LYF: Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. En Milunsky A, editor: Genetic disorders and the fetus, *4.ª ed., Baltimore, 1998, Johns Hopkins University Press, págs. 179-248.*

81.1 Métodos de análisis cromosómico

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

Los estudios citogenéticos suelen realizarse en linfocitos de la sangre periférica, aunque también pueden utilizarse los fibroblastos cultivados. Los estudios cromosómicos prenatales (fetales) se efectúan con células obtenidas del líquido amniótico, del tejido de las vellosidades coriónicas y de la sangre fetal, o bien mediante diagnóstico preimplantación, con el análisis de un blastómero. Los estudios citogenéticos de la médula ósea tienen un papel significativo en el control de los tumores, sobre todo en los pacientes con leucemia. Son útiles para determinar la inducción de la remisión y el éxito del tratamiento o, en algunos casos, la aparición de recidivas.

Las anomalías cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales y se deben a errores en la división celular. Existen dos tipos de división celular: mitosis, que se produce en la mayoría de las células somáticas, y meiosis, que se limita a la producción de células germinales. En la **mitosis** se producen dos células hijas genéticamente idénticas a partir de una única célula progenitora. La duplicación del ADN ya se ha producido durante la **interfase** en la fase S del ciclo celular (síntesis de ADN), por lo que al comienzo de la mitosis el cromosoma consta de dos hebras de ADN unidas por el centrómero, denominadas *cromátidas hermanas.* La mitosis tiene cuatro fases: **profase, metafase, anafase** y **telofase.** La profase se caracteriza por la condensación del ADN. También durante la profase la membrana nuclear y el nucléolo desaparecen, y se forma el huso mitótico. En la metafase los cromosomas están compactados al máximo y son claramente visibles como estructuras diferenciadas. Los cromosomas se alinean en el centro de la célula y las fibras del huso conectan los centrómeros de cada cromosoma y se extienden hasta los centriolos situados en ambos polos del huso mitótico. En la anafase los cromosomas se dividen a lo largo de sus ejes longitudinales para formar dos cromátidas hijas, que a continuación migran a los polos opuestos de la célula. La telofase se caracteriza por la formación de las dos nuevas membranas nucleares y los nucléolos, la duplicación de los centriolos y la división citoplásmica para formar las dos células hijas.

La **meiosis** comienza en el ovocito femenino durante la vida fetal y se completa años o décadas después. En los varones comienza en una célula espermatogónica concreta en algún momento entre la adolescencia y la vida adulta, y se completa en unos pocos días. La meiosis está precedida por la replicación del ADN, de modo que al final cada uno de los 46 cromosomas consta de dos cromátidas. En la meiosis, una **célula diploide** (2n = 46 cromosomas) se divide para formar **células haploides** (n = 23 cromosomas). La meiosis consiste en dos ciclos principales de división celular. En la meiosis I cada uno de los pares de cromosomas homólogos se empareja con precisión, de modo que puede producirse una **recombinación genética,** que implica un intercambio entre dos hebras de ADN **(entrecruzamiento).** Esto da lugar a una redistribución de la información genética contenida en los cromosomas recombinados y permite la existencia de una mayor diversidad genética. A continuación, cada célula hija recibe uno de cada uno de los 23 cromosomas homólogos. En la ovogénesis una de las células hijas recibe la mayor parte del citoplasma y se convierte en el óvulo, mientras que la otra célula más pequeña se convierte en el primer corpúsculo polar. La meiosis II es similar a una división mitótica, pero sin la fase previa de duplicación del ADN (replicación). Cada uno de los 23 cromosomas se divide en sentido longitudinal y las cromátidas homólogas migran a los polos opuestos de la célula. Esto origina cuatro espermatogonias en los varones, o un óvulo y un segundo corpúsculo polar en las mujeres, cada uno de ellos con una dotación haploide (n = 23 cromosomas). Por consiguiente, la meiosis cumple dos funciones cruciales: reduce el número de cromosomas de diploide (46) a haploide (23), de modo que tras la fertilización se recupera un número diploide y permite que se produzca la recombinación genética.

Durante la meiosis o la mitosis suelen producirse dos errores de la división celular, que pueden dar lugar a un número anómalo de cromosomas. El primero es la **no disyunción,** en el que dos cromosomas no se separan durante la meiosis, por lo que migran juntos a una de las nuevas células, lo que da lugar a una célula con dos copias del cromosoma y a otra sin ninguna copia. El segundo es el **retraso de la anafase,** en el que una cromátida o cromosoma se pierde porque no logra moverse con la suficiente rapidez durante la anafase para incorporarse a una de las nuevas células hijas (fig. 81-1).

booksmedicos.org

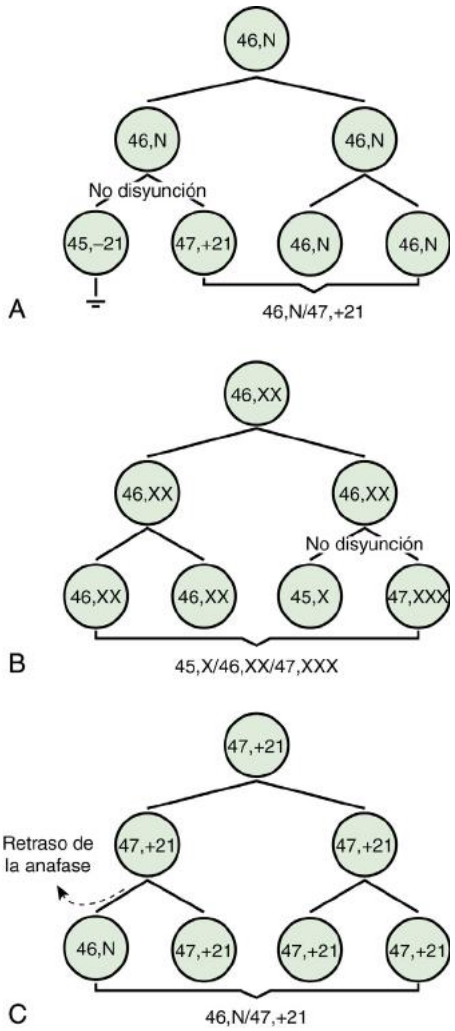

Figura 81-1 **Generación de mosaicismo.** *A,* No disyunción poscigótica en una concepción inicialmente normal. En este ejemplo, 1 línea celular (con monosomía 21) se pierde más adelante, de modo que el cariotipo final es 46,N/47,+21. *B,* No disyunción poscigótica en una concepción inicialmente 46,XX, lo que da lugar a un mosaicismo 45,X/46,XX/47,XXX. *C,* Retraso de la anafase poscigótico en una concepción inicialmente 47,+21. *(De Gardner RJM, Sutherland GR.* Chromosome abnormalities and genetic counseling, *3.ª ed., New York, 2003, Oxford University Press, pág. 33, figura 43.1. Con autorización de Oxford University Press, Inc.,* www.oup.com.*)*

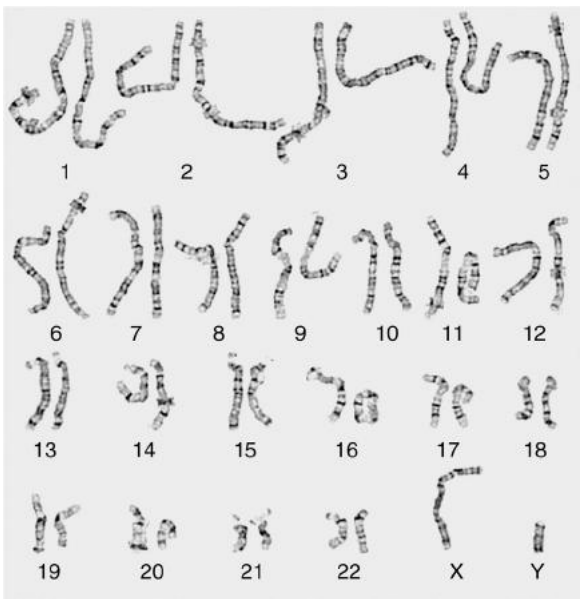

Figura 81-2 **Cariotipo de un varón normal a nivel de 550-600 bandas.** Cuanto mayores son los cromosomas cuando se capturan en metafase o en ocasiones en prometafase, más bandas pueden visualizarse.

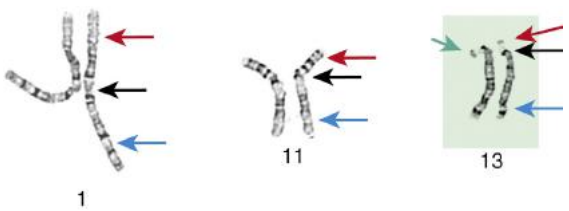

Figura 81-3 **Ejemplo de distintos tipos de cromosomas según la posición del centrómero.** A la *izquierda* está un par del cromosoma 1 con el centrómero equidistante entre los brazos corto y largo (metacéntrico). En el *centro* está un par del cromosoma 11, que es submetacéntrico. A la *derecha* se muestra un par del cromosoma 13, que es un ejemplo de cromosoma acrocéntrico. Los cromosomas acrocéntricos contienen un brazo corto muy pequeño, tallos y ADN satélite. La *flecha negra* indica la posición del centrómero. La *flecha azul* muestra el brazo largo de un cromosoma. La *flecha roja* muestra el brazo corto de un cromosoma. La *flecha verde* destaca la región satélite, que está constituida por repeticiones de ADN. El *área clara* entre el brazo corto y el satélite se denomina tallo.

Para el análisis cromosómico las células se cultivan (durante períodos variables según el tipo celular), con o sin estimulación, se detienen artificialmente en mitosis durante la metafase (o prometafase), se exponen a una solución hipotónica para permitir la rotura de la membrana nuclear y una dispersión adecuada de los cromosomas con el fin de analizarlos, se fijan, se induce el bandeo y por último se tiñen. El método más frecuente de bandeo y tinción es el GTG (bandas G con tripsina-Giemsa) denominado también bandeo G, que produce una combinación específica de bandas oscuras (G-positivas) y claras (G-negativas), lo que permite identificar los 23 pares de cromosomas individuales para su análisis.

Se dispone de otras técnicas de bandeo, como la quinacrina (bandeo Q), bandeo inverso (bandeo R) con naranja de acridina y bandeo C (heterocromatina constitutiva) con hidróxido de bario para su empleo en determinadas circunstancias, pero están perdiendo terreno frente a las tecnologías moleculares. Las extensiones de cromosomas metafásicos se evalúan en primer lugar mediante el microscopio y a continuación sus imágenes se fotografían o capturan mediante una cámara de vídeo y se almacenan en un ordenador para su análisis posterior. El ser humano tiene 46 cromosomas o 23 pares, que se clasifican como autosomas (pares 1-22) y los cromosomas sexuales, denominados a menudo complemento sexual: XX para las mujeres y XY para los varones. Los cromosomas homólogos de una extensión metafásica pueden emparejarse y ordenarse de forma sistemática en un cariotipo, según convenciones estándar bien definidas, como las establecidas por el International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN), de modo que el cromosoma 1 es el más grande y el 22 el más pequeño. Según la nomenclatura, la descripción del cariotipo consta del número de cromosomas seguido de la dotación de los cromosomas sexuales. Un cariotipo normal es 46,XX para las mujeres y 46,XY para los varones (fig. 81-2). Las anomalías se anotan después de la dotación de los cromosomas sexuales.

Aunque el sistema aceptado a nivel internacional para la clasificación de los cromosomas humanos se basa en gran medida en la longitud y el patrón de bandas de cada cromosoma, la posición del centrómero respecto a los extremos del cromosoma también es una característica distintiva útil (fig. 81-3). El centrómero divide el cromosoma en dos, de modo que el brazo corto se denomina **brazo p** y el largo, **brazo q.** Un signo más o menos antes del número de un cromosoma indica que existe un cromosoma extra o ausente, respectivamente. En la tabla 81-2 se muestran algunas de las abreviaturas utilizadas para la descripción de los cromosomas y sus anomalías. Una extensión cromosómica en metafase suele mostrar 450-550 bandas. Los cromosomas en profase y prometafase son más largos, están menos condensados y suelen mostrar 550-850 bandas. El análisis de alta resolución es útil para detectar anomalías cromosómicas sutiles que de otra forma podrían no reconocerse.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 81-2 Algunas abreviaturas utilizadas para la descripción de los cromosomas y sus anomalías

ABREVIATURA	SIGNIFICADO	EJEMPLO	ENTIDAD
XX	Mujer	46,XX	Cariotipo femenino normal
XY	Varón	46,XY	Cariotipo masculino normal
[##]	Número [#] de células	46,XY[12]/47,XXY[10]	Número de células en cada clon, suele indicarse entre corchetes Mosaicismo en el síndrome de Klinefelter con 12 células normales y 10 células con un cromosoma X extra
cen	Centrómero		
del	Deleción	46,XY,del(5p)	Varón con deleción de una parte del brazo corto del cromosoma 5
der	Derivado	46,XX,der(2),t(2p127q13)	Mujer con reordenación estructural del cromosoma 2 secundaria a una translocación entre los cromosomas 2 y 7
dup	Duplicación	46,XY,dup(15)(q11-13)	Varón con duplicación intersticial en el brazo largo del cromosoma 15 en la región de los síndromes de Prader-Willi/Angelman
ins	Inserción	46,XY,ins(3)(p13q21q26)	Varón con una inserción en el cromosoma 3 Un fragmento entre q21q26 se ha reinsertado en p13
inv	Inversión	46,XY,inv(2)(p21q31)	Varón con inversión pericéntrica del cromosoma 2 con puntos de rotura en las bandas p21 y q31
ish	FISH en metafase	46,XX.ish del(7)(q11.23q11.23)	Mujer con deleción en la región del síndrome de Williams detectado por hibridación in situ
nuc ish	FISH en interfase	nuc ish(DXZ1 × 3)	Hibridación in situ en interfase que muestra 3 señales de la región centromérica del cromosoma X
mar	Marcador	47,XY,+mar	Varón con material cromosómico extra, no identificado
mos	Mosaico	mos 45,X[14]/46,XX[16]	Mosaicismo del síndrome de Turner (el análisis de 30 células demostró que 14 células eran 45,X y 16 células eran 46,XX)
p	Brazo corto	46,XY,del(5)(p12)	Varón con una deleción en el brazo corto del cromosoma 5, banda p12 (nomenclatura corta)
q	Brazo largo	46,XY,del(5)(q14)	Varón con una deleción en el brazo largo del cromosoma 5, banda p14
r	Cromosoma en anillo	46,X,r(X)(p21q27)	Mujer con un cromosoma X normal y un cromosoma X en anillo
t	Translocación	t(2;8)(q33;q24.1)	Intercambio de material entre los cromosomas 2 y 8 con puntos de rotura en las bandas 2q33 y 8q24.1
ter	Terminal	46,XY,del(5)(p12-pter)	Varón con una deleción en el cromosoma 5, entre p12 y el final del brazo corto (nomenclatura larga)
/	Separación	45,X/46,XY	Líneas o clones distintos Mosaicismo para la monosomía X y una línea celular masculina
+	Ganancia	47,XX,+21	Mujer con trisomía 21
−	Pérdida	45,XY,−21	Varón con monosomía 21

Las técnicas moleculares, como la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) y los estudios de hibridación genómica basados en matriz (CGH convencional y CGH en matriz [aCGH]) han llenado un vacío significativo para el diagnóstico de las anomalías cromosómicas crípticas. Estas técnicas identifican anomalías sutiles que suelen estar por debajo de la resolución de los estudios citogenéticos estándar. La **FISH** se usa para identificar la presencia, ausencia o reordenación de segmentos de ADN *específicos* y se realiza con sondas de ADN específicas de genes o de regiones. En el contexto clínico se utilizan varias sondas de FISH: sondas de secuencia única o de copia sencilla, sondas de secuencia repetitiva (satélites alfa en las regiones pericentroméricas) y sondas de copias múltiples (específicas de cromosoma o pintura cromosómica) (fig. 81-4*A* y *B*). La FISH consiste en el uso de una única secuencia de ADN marcada con un colorante fluorescente, que es complementaria de la región estudiada de interés patológico. La sonda marcada se expone a un ADN en un portaobjetos de microscopio, por lo general, ADN cromosómico de metafase o interfase. Cuando la sonda se empareja con su secuencia complementaria de ADN puede visualizarse mediante microscopia de fluorescencia (fig. 81-5). En las extensiones de cromosomas en metafase puede documentarse la localización cromosómica exacta de cada copia de la sonda y a menudo también el *número de copias* (deleciones, duplicaciones) de la secuencia de ADN. Cuando los segmentos analizados (como sucede en las duplicaciones genómicas) están próximos, sólo las células en interfase pueden determinar con precisión la presencia de dos o más copias o señales puesto que, en las células en metafase, algunas duplicaciones podrían aparecer de forma falsa como una señal única.

Mediante el análisis cromosómico de alta resolución es muy difícil reconocer deleciones menores de 5 millones de pares de bases (5-10 Mpb); la FISH puede detectar con fiabilidad deleciones de tan sólo 50-200 kb de ADN. Esto ha permitido la caracterización clínica de varios *síndromes de microdeleción*. Otras sondas se hibridan con secuencias repetitivas localizadas en las regiones pericentroméricas. Las sondas pericentroméricas se utilizan todavía de forma generalizada para la identificación rápida de algunas trisomías en células en interfase o frotis de sangre, o incluso en el análisis rápido de muestras prenatales de células obtenidas mediante amniocentesis. Dichas sondas están disponibles para los cromosomas 13, 18 y 21, así como para el par sexual X e Y (v. fig. 81-4*C* y *D*). En lo que respecta a la detección de trastornos genómicos, la FISH ya no es la prueba de primera línea y ha pasado a ser, en gran medida, una técnica de confirmación de los hallazgos obtenidos mediante micromatrices.

El **cariotipo espectral** y la **FISH multicolor** son técnicas citogenéticas moleculares similares que emplean 24 sondas de pintura cromosómica distintas y 5 fluorocromos para visualizar simultáneamente cada cromosoma en una extensión metafásica. Cada una de las 24 pinturas cromosómicas distintas se marca con una combinación diferente de las 5 tinciones fluorescentes (que emiten a distintas longitudes de onda). Cada uno de los 22 autosomas y los cromosomas X e Y tienen sus propios espectros específicos de longitudes de onda de fluorescencia. Se requiere

booksmedicos.org

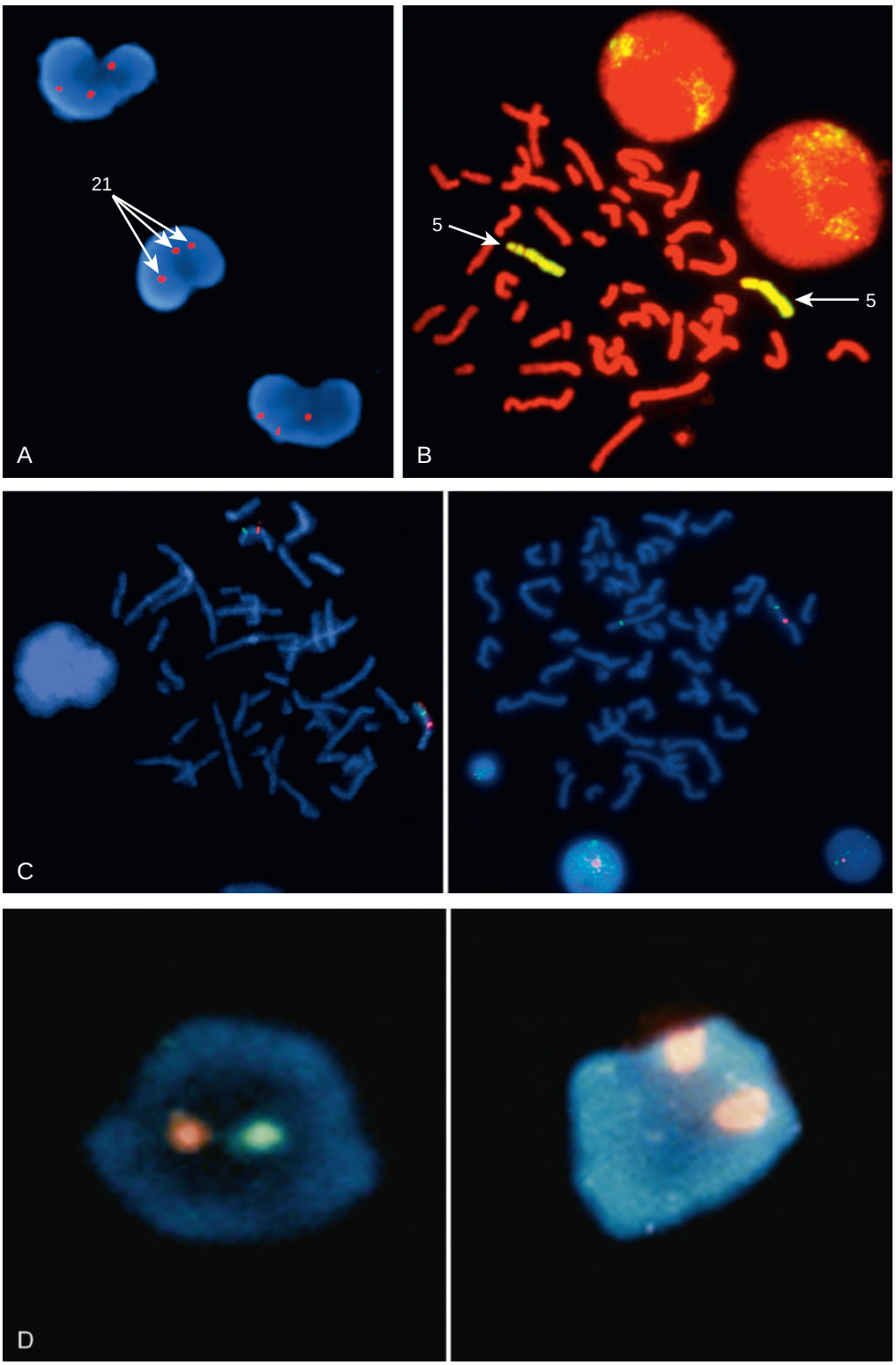

Figura 81-4 *A,* Análisis mediante hibridación in situ con fluorescencia (FISH) de células de sangre periférica en interfase procedentes de un paciente con síndrome de Down, utilizando una sonda específica del cromosoma 21. Las tres señales rojas marcan la presencia de 3 cromosomas 21. *B,* Análisis mediante FISH de una extensión de cromosomas metafásicos de una persona clínicamente normal utilizando una pintura cromosómica total específica para el cromosoma 5. Ambos cromosomas 5 aparecen totalmente marcados *(amarillo)* en toda su longitud. *C,* FISH de células en metafase utilizando una sonda de secuencia única que se hibrida con el gen de la elastina en el cromosoma 7q11.23 en el interior de las regiones críticas del síndrome de Williams. La sonda de la elastina está marcada en *rojo* y una sonda de control para el cromosoma 7 está marcada en *verde.* La imagen de la *izquierda* muestra la hibridación normal con el cromosoma 7, con 2 señales de la región de la elastina y 2 para la sonda control. La imagen de la *derecha* muestra un cromosoma normal a la *derecha* con las señales control y de la elastina, y un cromosoma 7 con deleción a la *izquierda,* puesto de manifiesto por una única señal para la sonda control. Esta imagen corresponde a un paciente con deleción de la región del síndrome de Williams. *D,* FISH en células en interfase usando sondas de ADN que se hibridan con secuencias satélites α repetitivas en la región pericentromérica para los cromosomas sexuales. *Izquierda,* células en interfase con 2 señales, una marcada en *rojo* para el cromosoma X y otra en *verde* para el cromosoma Y, lo que es compatible con un complemento cromosómico masculino normal. *Derecha*, células en interfase que muestran 2 señales *rojas* para el cromosoma X, compatible con un complemento cromosómico femenino normal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

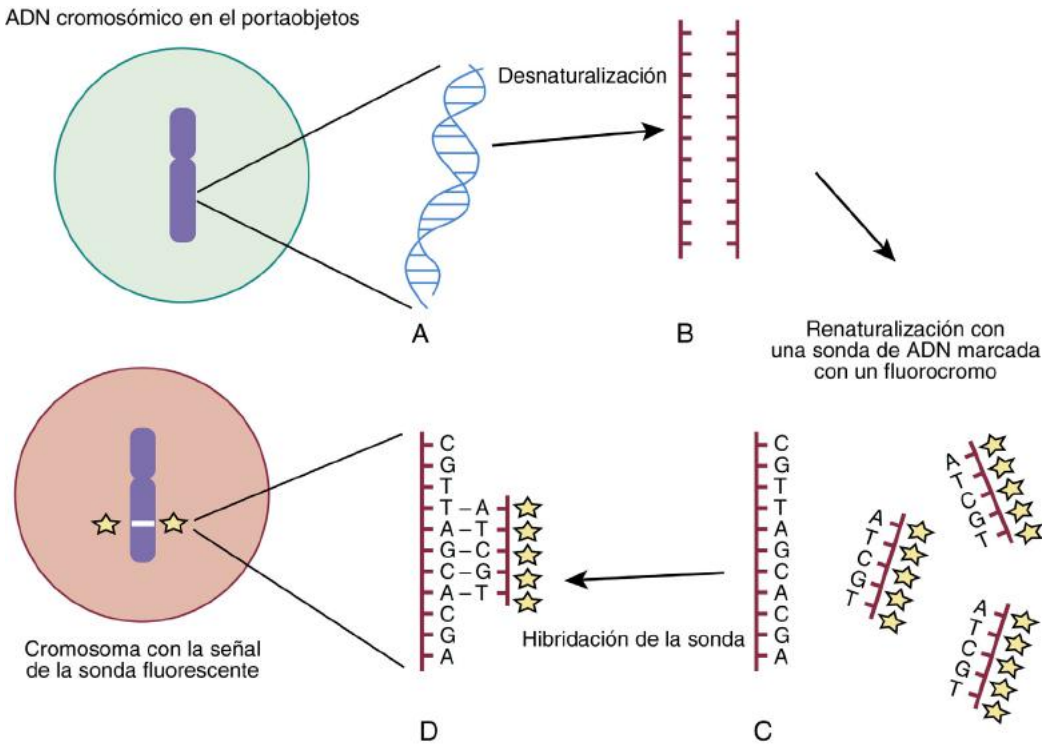

Figura 81-5 La FISH consiste en la desnaturalización del ADN bicatenario que se encuentra en los cromosomas en metafase o en los núcleos en interfase en preparaciones citogenéticas situadas en portaobjetos *(A)* para dar lugar a ADN monocatenario *(B)*. El ADN unido al portaobjetos (in situ) se renaturaliza o se vuelve a unir a continuación en presencia de un exceso de copias de una secuencia o sonda monocatenaria de pares de bases de ADN marcadas con un fluorocromo *(C)*. La sonda se une o se «hibrida» a los sitios donde existe una secuencia de ADN complementario *(D)* en el genoma cromosómico. La señal de la sonda se visualiza y se obtiene su imagen en el cromosoma mediante microscopia de fluorescencia. *(De Lin RL, Cherry AM, Bangs CD y cols.: FISHing for answers: the use of molecular cytogenetic techniques in adolescent medicine practice. En Hyme HE, Greydanus D, editores:* Genetic disorders in adolescents: state of the art reviews. Adolescent medicine, *Filadelfia, 2002, Hanley and Belfus, págs. 305-13.)*

el uso de filtros, cámaras y programas informáticos de procesamiento especiales para identificar cada cromosoma. Las técnicas de cariotipo espectral y FISH multicolor son especialmente útiles para identificar las reorganizaciones cromosómicas complejas que se observan en muchos tumores. Esta técnica requiere unos equipos muy especiales y caros, y se está viendo desplazada por la aCGH comparativa.

La CGH es un método basado en técnicas moleculares que consiste en marcar de forma diferencial el ADN de un paciente con una tinción fluorescente (verde) y el ADN normal de referencia con otra tinción fluorescente (rojo; fig. 81-6). Se mezclan cantidades iguales de las muestras de ADN con los dos marcados y a continuación se emplean como sonda de pintura para la FISH con cromosomas metafásicos normales. La relación entre la fluorescencia verde y la roja se mide a lo largo de cada cromosoma. Las regiones de amplificación del ADN del paciente mostrarán un exceso de fluorescencia verde, mientras que las regiones de pérdida de ADN del paciente mostrarán un exceso de fluorescencia roja. Si el ADN del paciente y el control están representados por igual, la relación verde:rojo será de 1:1 y los cromosomas tendrán un aspecto amarillo.

Una versión modificada de esta tecnología, la aCGH, utiliza ADN dispuesto sobre un portaobjetos o en una gradilla de **micromatriz.** En este caso, en lugar de cromosomas metafásicos los segmentos de ADN están representados por oligonucleótidos (segmentos cortos de ADN) distribuidos en una micromatriz que se parece a los cromosomas en metafase. En la actualidad, la detección es posible con un nivel de resolución de un único exón, dependiendo de las matrices utilizadas.

La aCGH ofrece muchas ventajas. Permite analizar todas las regiones críticas causantes de enfermedades en el genoma de una sola vez; la FISH requiere conocer los datos clínicos y sólo analiza un área cada vez. La aCGH puede detectar duplicaciones y deleciones que no se identifican en la actualidad como las regiones causantes de enfermedades recidivantes detectadas por FISH. También puede detectar síndromes de deleción de genes únicos o contiguos. La aCGH no requiere siempre un cultivo celular para generar suficiente ADN, algo que puede ser esencial en el contexto del diagnóstico prenatal debido a las exigencias de tiempo. No obstante, también presenta inconvenientes: no detecta translocaciones balanceadas, inversiones o niveles muy bajos de mosaicismo.

Hay distintos tipos de aCGH: algunos de ellos son más dirigidos, mientras que otros abarcan el genoma completo. La **aCGH dirigida** es una técnica efectiva y eficiente para detectar aberraciones cromosómicas crípticas conocidas en clínica que suelen asociarse con fenotipos patológicos conocidos; muchas de estas matrices han expandido la detección a áreas potencialmente susceptibles de deleción o duplicación recurrente. Las **matrices de genoma completo** se dirigen a todo el genoma. La ventaja de esta última técnica es que permite una cobertura mejor y más densa de todo el genoma en porciones con un espaciado uniforme; su inconveniente es que la interpretación de deleciones o duplicaciones puede ser difícil si engloba áreas de las que previamente no se conocía su implicación en una enfermedad. Se está utilizando un nuevo tipo de matriz en el contexto clínico: la matriz de polimorfismo de un único nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism)*. Los SNP son variaciones polimórficas entre 2 nucleótidos que, cuando se analizan de forma paralela masiva, pueden proporcionar información clínica muy útil. El genoma humano suele contener varios millones de SNP. Las matrices de SNP pueden ayudar a detectar disomías uniparentales y la consanguinidad. Muchas matrices que se utilizan actualmente en la práctica clínica combinan el uso de oligonucleótidos para la detección de variaciones del número de copias junto con SNP.

Hay muchas **variaciones del número de copias** que causan deleción o duplicación en el genoma humano. Por tanto, la mayoría de las anomalías genéticas detectadas, a menos que se asocien con fenotipos clínicos muy bien conocidos, requieren investigaciones parentales porque la detección de estas variaciones que se hereden podría resultar una variante fenotípica accidental. Una anomalía de novo (es decir, que sólo se observe en el niño y no en los progenitores) suele ser más significativa si se asocia con un fenotipo anómalo observado sólo en el niño y si engloba genes con funciones relevantes. La aCGH es una tecnología muy útil sola o cuando se combina con la FISH o con estudios cromosómicos convencionales (fig. 81-7).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

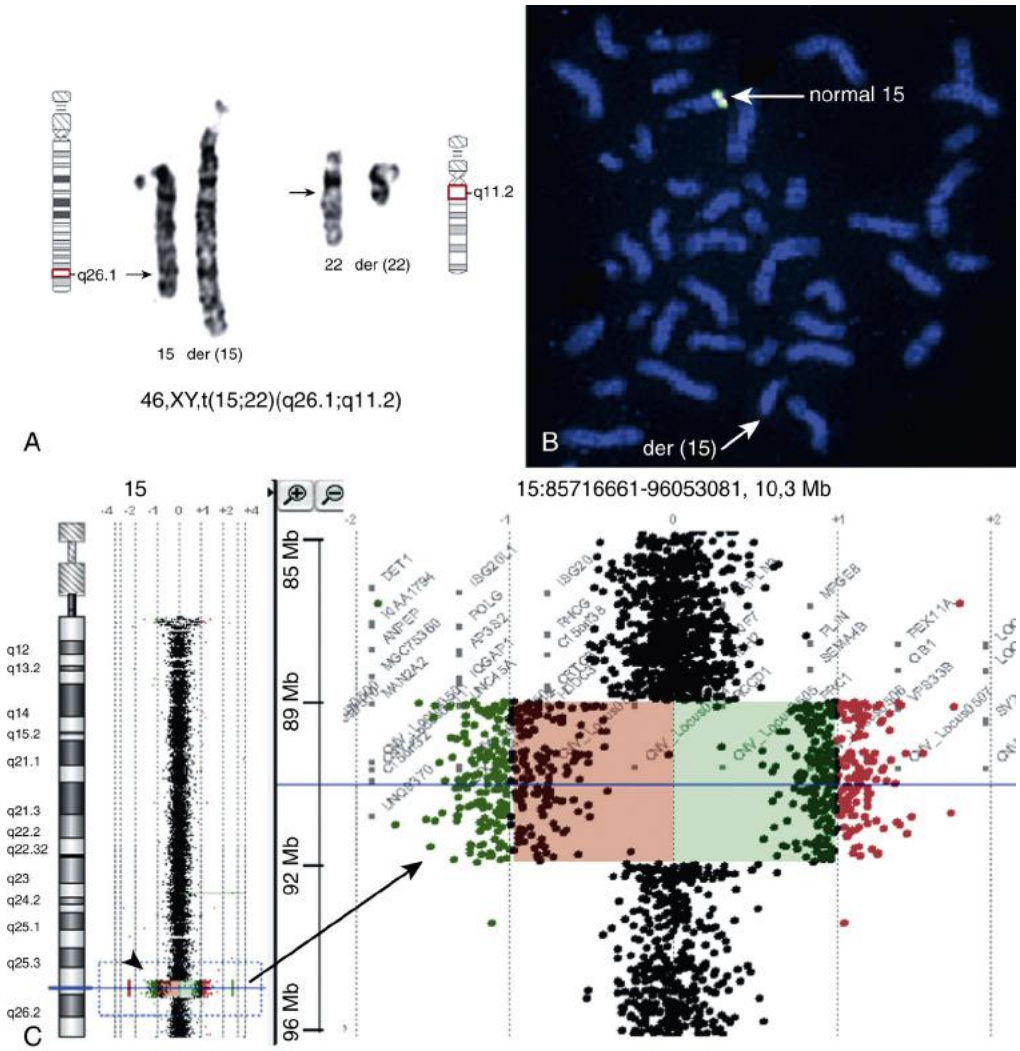

Figura 81-6 Ejemplo de una microdeleción críptica en un punto de rotura de translocación de una translocación aparentemente equilibrada, en un paciente con DD y defecto de crecimiento. *A,* Cariotipo parcial que muestra t(15;22)(q26.1;q11.2). *B,* FISH con clones 2O19 *(verde)* y 354M14 *(rojo)* en 15q26.1; las *flechas* indican las señales que sólo están presentes en el cromosoma 15 normal, lo que sugiere una deleción en der(15). *C,* aCGH con dos colores con intercambio de la tinción con sondas de oligonucleótidos 244 K; la *punta de flecha* indica una deleción de 3,3 Mpb en el cromosoma 15q26.1-q26.2, la *flecha* señala una imagen más cercana de la deleción. *(De Li MM, Andersson HC: Clinical application of microarray-based molecular cytogenetics: an emerging new era of genomic medicine,* J Pediatr *2009;155:311-7, con autorización del autor y el editor.)*

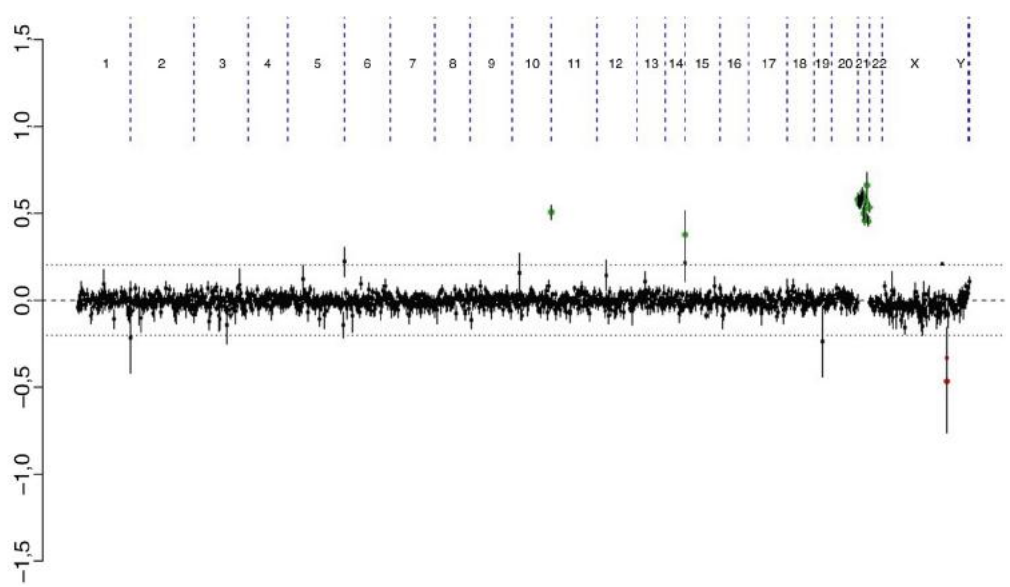

Figura 81-7 aCGH en una paciente con síndrome de Down. Cada *punto negro* representa un fragmento de segmento de ADN específico para una localización cromosómica diferente. La mayoría de los puntos que se muestran en el eje entre 0,0 y 0,2 se consideran dentro del rango normal. Las excepciones suelen deberse a las variaciones polimórficas. Un grupo de puntos de color *verde* se agrupan en el cromosoma 21 y por encima de 0,5. Representan una *ganancia* del número de copias de segmentos de ADN para el cromosoma 21, como se ve en el síndrome de Down, y concuerda con una trisomía 21.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

ACOG Practice Bulletin: Screening for fetal chromosomal abnormalities, *Obstet Gynecol* 109:217-227, 2007.

Bejjani BA, Saleki R, Ballif BC, et al: Use of targeted array-based CGH for the clinical diagnosis of chromosomal imbalance: is less more? *Am J Med Genet* 134A:259-267, 2005.

Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, et al: Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing, *Obstet Gynecol* 119:890-901, 2012.

Dugoff L: Application of genomic technology in prenatal diagnosis, *N Engl J Med* 367:2249-2251, 2012.

Li MM, Andersson HC: Clinical application of microarray-based molecular cytogenetics: an emerging new era of genomic medicine, *J Pediatr* 155:311-317, 2009.

Papenhausen P, Schwartz S, Risheg H, et al: UPD detection using homozygosity profiling with a SNP genotyping microarray, *Am J Med Genet A* 155A:757-768, 2011.

Petherick A: Cell-free DNA screening for trisomy is rolled out in Israel, *Lancet* 382:846, 2013.

Saugier-Veber P, Girard-Lemaire F, Rudolf G, et al: Genetic compensation in a human genomic disorder, *N Engl J Med* 360:1211-1216, 2009.

Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al: Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis, *N Engl J Med* 367:2175-2184, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

81.2 Síndrome de Down y otras anomalías del número cromosómico

Brendan Lee

ANEUPLOIDÍA Y POLIPLOIDÍA

Las células humanas contienen un múltiplo de 23 cromosomas (n = 23). Una célula haploide (n) tiene 23 cromosomas (óvulo o espermatozoide). Si los cromosomas de una célula son un múltiplo exacto de 23 (46, 69, 92 en el ser humano) la célula se denomina euploide. Las células **poliploides** son células euploides con una cantidad superior al número **diploide** de 46 (2n) cromosomas: 3n, 4n. Aunque las concepciones poliploides no suelen ser viables, la presencia de mosaicismo con una línea normal desde el punto de vista cariotípico puede permitir la supervivencia. El mosaicismo es una anomalía definida como la presencia de dos o más líneas celulares en un mismo individuo. La poliploidía es una anomalía frecuente que se observa en abortos del primer trimestre. Las **células triploides,** que cuentan con tres juegos de cromosomas (3n), son viables sólo en forma de mosaico. Los lactantes triploides pueden nacer vivos, pero no sobreviven mucho tiempo. La triploidía suele deberse a la fertilización por dos espermatozoides (dispermia). El fallo de una de las divisiones meióticas, que da lugar a un óvulo o espermatozoide diploide, también puede producir una triploidía. El fenotipo de una concepción triploide depende del origen del juego extra de cromosomas. Si es de origen **paterno** dará lugar a una mola hidatiforme parcial con un escaso desarrollo embrionario, pero las concepciones que tienen un juego extra de cromosomas **maternos** dan lugar a un retraso grave del embrión, con una placenta fibrosa pequeña, lo que suele culminar en un aborto espontáneo.

Las células anómalas que no contienen un múltiplo de un número haploide de cromosomas se denominan células **aneuploides.** La aneuploidía es la anomalía cromosómica humana más frecuente y más relevante desde el punto de vista clínico y aparece en al menos el 3-4% de todos los embarazos reconocidos con medios clínicos. Las **monosomías** tienen lugar cuando sólo está presente uno en vez de los dos cromosomas normales en una célula que, por lo demás, es diploide. En el ser humano, la mayoría de las monosomías autosómicas parecen ser letales al principio del desarrollo; la supervivencia es posible en las **formas mosaico** o mediante rescate cromosómico (restauración del número normal por duplicación del cromosoma monosómico único). Una excepción es la monosomía del cromosoma X (45,X), que se observa en el síndrome de Turner; se ha estimado que la mayoría de las concepciones 45,X acaba en abortos espontáneos por motivos aún no explicados.

La causa más frecuente de aneuploidía es la **no disyunción,** es decir, la incapacidad de los cromosomas para separarse normalmente durante la meiosis (v. fig. 81-1). La no disyunción puede producirse durante la meiosis I o II, o durante la mitosis. Después de una no disyunción meiótica, el gameto resultante carece de un cromosoma o bien tiene 2 copias en lugar de 1 copia normal, lo que da lugar a un cigoto monosómico o trisómico, respectivamente.

La **trisomía** se caracteriza por la presencia de 3 copias de un cromosoma concreto en lugar de las 2 normales y es la forma más frecuente de aneuploidía. La trisomía puede presentarse en todas las células o aparecer en forma de mosaico. La mayoría de las personas con trisomía muestra un fenotipo constante y específico, que depende del cromosoma implicado.

La FISH es una técnica que puede utilizarse para el diagnóstico rápido en la detección prenatal de las aneuploidías fetales comunes, incluidos los cromosomas 13, 18 y 21, así como los cromosomas sexuales (v. fig. 81-4*C* y *D*). Las anomalías numéricas más frecuentes en los niños nacidos vivos son las trisomías 21 (síndrome de Down), 18 (síndrome de Edwards) y 13 (síndrome de Patau), así como las aneuploidías de los cromosomas sexuales: síndrome de Turner (generalmente 45,X), síndrome de Klinefelter (47,XXY), 47,XXX y 47,XYY. El tipo más frecuente con gran diferencia de trisomía en nacidos vivos es la trisomía 21 (47,XX,+21 o 47,XY,+21) (v. tabla 81-1). Las trisomías 18 y 13 son relativamente menos frecuentes y se asocian a una serie característica de anomalías congénitas y discapacidad intelectual grave (tabla 81-3). La aparición de la trisomía 21 y de otras trisomías aumenta a medida que avanza la edad materna (≥35 años). Debido a este incremento del riesgo, a las mujeres ≥35 años en el momento del parto se les debería ofrecer consejo genético y diagnóstico prenatal (incluido el cribado sérico, la ecografía y amniocentesis o la biopsia de vellosidades coriónicas; v. cap. 96).

SÍNDROME DE DOWN

La trisomía 21 es la causa genética más común de discapacidad intelectual moderada. La incidencia de síndrome de Down en nacidos vivos es de alrededor de 1/733; la incidencia en la concepción es más del doble de esa cifra; la diferencia se explica por los abortos precoces. Además de deterioro cognitivo, el síndrome de Down se asocia a anomalías congénitas y rasgos dismórficos característicos (figs. 81-8 y 81-9; tabla 81-4). Aunque las características clínicas son variables, el conjunto de características fenotípicas es bastante homogéneo y permite la identificación clínica de la trisomía 21. Las personas afectadas son más propensas a tener cardiopatías congénitas (50%), como comunicación auriculoventricular, comunicación interventricular, comunicación interauricular aislada de tipo ostium secundum, conducto arterioso permeable y tetralogía de Fallot. Las anomalías gastrointestinales congénitas y adquiridas, y el hipotiroidismo son comunes (tabla 81-5). Otras anomalías son la leucemia megacarioblástica, disfunción inmunitaria, diabetes mellitus

Tabla 81-3 Trisomías cromosómicas y sus signos clínicos

SÍNDROME	INCIDENCIA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Trisomía 13, síndrome de Patau	1/10.000 nacimientos	Labio leporino a menudo en la línea media; dedos flexionados con polidactilia postaxial; hipertelorismo ocular, nariz bulbosa; orejas malformadas de implantación baja; microcefalia; malformaciones cerebrales, sobre todo holoprosencefalia; microftalmía, malformaciones cardíacas; defectos del cuero cabelludo; hipoplasia o ausencia de las costillas; anomalías viscerales y genitales Mortalidad precoz en la mayoría de los casos, con una mediana de supervivencia de 7 días; alrededor del 91% fallece al año. Los supervivientes tienen un retraso del neurodesarrollo significativo
Trisomía 18, síndrome de Edwards	1/6.000 nacimientos	Bajo peso al nacer, puños cerrados con el dedo índice solapado sobre el 3.er dedo y el 5.° solapado sobre el 4.°, caderas estrechas con limitación de la abducción, esternón corto, pies en mecedora, microcefalia, occipucio prominente, micrognatia, malformaciones cardíacas y renales, discapacidad intelectual Alrededor del 92% de los niños fallece en el 1.er año; con soporte completo, alrededor del 25% puede sobrevivir un año. Los supervivientes tienen un retraso del neurodesarrollo significativo
Trisomía 8, mosaicismo	1/20.000 nacimientos	Cara larga, frente alta y prominente, nariz ancha respingona, labio inferior grueso y evertido, microrretrognatia, orejas de implantación baja, paladar ojival y en ocasiones hendido; anomalías osteoarticulares frecuentes (camptodactilia de los dedos 2.°-5.° de la mano, rótula pequeña); pliegues plantares y palmares profundos; discapacidad intelectual moderada

booksmedicos.org

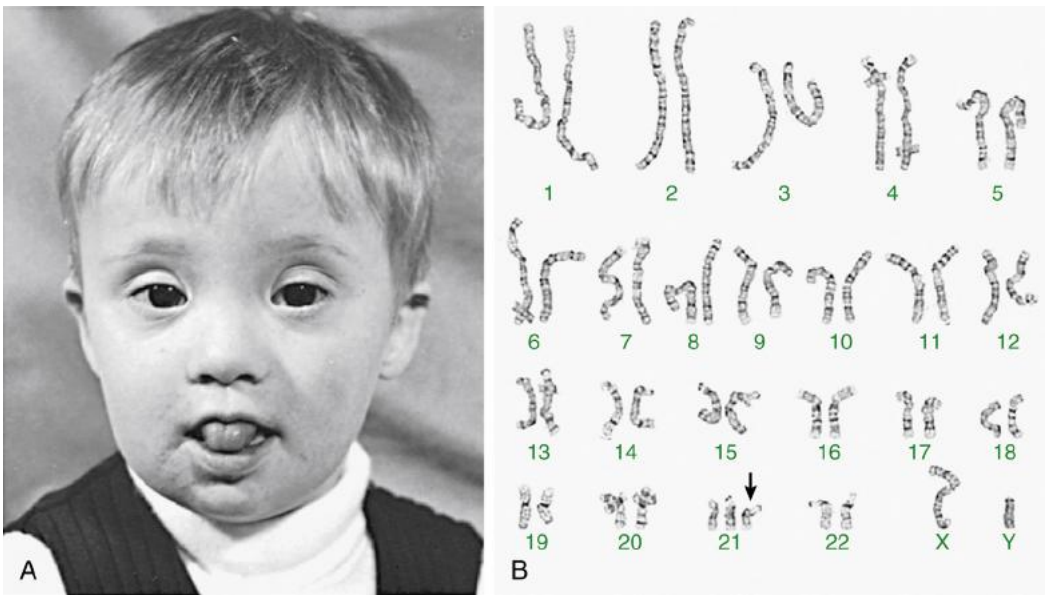

Figura 81-8 *A,* Niño con síndrome de Down. *B,* Cariotipo de un varón con trisomía 21, como la que se observa en el síndrome de Down. Este cariotipo muestra 47 cromosomas en lugar de 46, con un cromosoma extra en el par 21.

Figura 81-9 Pie prensil en un niño de 1 mes con síndrome de Down. *(De Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H:* Atlas of clinical syndromes: a visual guide to diagnosis, *3.ª ed., St. Louis, 1989, Mosby.)*

y los problemas auditivos y visuales (tabla 81-5). La demencia de tipo Alzheimer es una complicación conocida que se produce ya en la cuarta década y tiene una incidencia 2-3 veces mayor que la enfermedad de Alzheimer esporádica. La mayoría de los varones con síndrome de Down son estériles, pero algunas mujeres han sido capaces de procrear, con una probabilidad del 50% de tener embarazos con trisomía 21. Dos genes *(DYRK1A, DSCR1)* de la supuesta región crítica del cromosoma 21 pueden ser dianas terapéuticas.

El retraso del desarrollo es universal (tablas 81-6 y 81-7; fig. 81-10). La alteración cognitiva no afecta por igual a todas las áreas del desarrollo. El desarrollo social está relativamente respetado, pero los niños con síndrome de Down tienen dificultades considerables para usar el lenguaje expresivo. Comprender los puntos fuertes del desarrollo de estos niños maximizará su proceso educativo. Las personas con este síndrome suelen beneficiarse de los programas dirigidos a la estimulación, el desarrollo y la educación. Estos programas alcanzan su máxima eficacia cuando se centran en las habilidades sociales, que suelen estar más desarrolladas en comparación con el retraso intelectual. Los niños con síndrome de Down también se benefician de la orientación anticipadora, que establece el protocolo para el cribado, la evaluación y asistencia de los pacientes con síndromes genéticos y trastornos crónicos (tabla 81-8). Hasta el 15% de los niños con síndrome de Down presentan un alineamiento incorrecto de la vértebra cervical C1, lo que conlleva un riesgo de lesión de la médula espinal con la hiperextensión o flexión extrema del cuello. La organización Special Olympics recomienda la participación en deportes y el entrenamiento, pero requiere una exploración radiológica (proyecciones de extensión y flexión completas) del cuello antes de la participación en deportes que puedan conllevar la hiperextensión o flexión radical, o una presión sobre el cuello o la columna cervical; estos deportes son las salidas con salto en natación, nadar a estilo mariposa, buceo, pentatlón, salto de altura, equitación, gimnasia, fútbol americano, fútbol, esquí alpino y ejercicios de calentamiento que causen tensión en la cabeza y el cuello. Si se diagnostica una inestabilidad atlantoaxoidea, Special Olympics permitirá la participación si los progenitores o tutores lo solicitan y sólo después de obtener una certificación por escrito de un médico y el reconocimiento de los riesgos por el progenitor o tutor.

La mayoría de los niños con síndrome de Down no tiene problemas conductuales. Se estima que esta población tiene enfermedades psiquiátricas concurrentes en el 18-38% de los casos. Estas estimaciones son mayores que en los niños no afectados, pero menores que en los niños con niveles similares de discapacidad intelectual debido a otras etiologías. Se cree que todas las conductas maladaptativas en personas con síndrome de Down tienen una relación intrínseca con la alteración cognitiva. Los niños con este síndrome suelen presentar dificultades conductuales, como falta de atención y testarudez, y necesidad de rutinas y monotonía. La agresión y la conducta autolesiva son menos frecuentes en esta población. Todas estas conductas pueden responder a intervenciones educativas o farmacológicas.

La esperanza de vida de los niños con síndrome de Down es menor, por lo general de unos 50-55 años. Hay poca información prospectiva sobre los problemas médicos secundarios de los adultos con síndrome de Down. Los estudios retrospectivos han demostrado un envejecimiento prematuro y un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer en los adultos con síndrome de Down. Estos estudios también han demostrado asociaciones negativas inesperadas entre el síndrome de Down y otras enfermedades médicas concurrentes. Las personas con síndrome

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 81-4 Características clínicas del síndrome de Down en el período neonatal

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Hipotonía*
Retraso del desarrollo
Reflejo de Moro inadecuado*
CRANEOFACIALES
Braquicefalia con occipucio plano
Cara plana*
Fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba*
Pliegues epicánticos
Iris moteados (puntos de Brushfield)
Tres fontanelas
Retraso del cierre de las fontanelas
Hipoplasia del seno frontal y del tercio medio facial
Microcefalia leve
Paladar duro corto
Nariz pequeña, puente nasal plano
Protrusión lingual, boca abierta
Orejas pequeñas y displásicas*
CARDIOVASCULARES
Defectos de los cojines endocárdicos
Comunicación interventricular
Comunicación interauricular
Conducto arterioso permeable
Arteria subclavia aberrante
Hipertensión pulmonar
MUSCULOESQUELÉTICAS
Hiperlaxitud articular*
Cuello corto, piel redundante*
Metacarpianos y falanges cortos
Quinto dedo de la mano corto con clinodactilia*
Pliegues palmares transversos únicos*
Amplia separación entre el 1.er y 2.° dedos de los pies
Displasia pélvica*
Esternón corto
Dos centros de osificación del mango esternal
GASTROINTESTINALES
Atresia duodenal
Páncreas anular
Fístula traqueoesofágica
Enfermedad de Hirschsprung
Ano imperforado
Colestasis neonatal
CUTÁNEAS
Cutis marmorata

*Criterios de Hall para ayudar al diagnóstico.

Tabla 81-5 Características adicionales del síndrome de Down que pueden desarrollarse o producir síntomas con el tiempo

NEUROPSIQUIÁTRICAS
Retraso del desarrollo
Crisis comiciales
Trastornos del espectro autista
Trastornos conductuales (agresivos)
Depresión
Enfermedad de Alzheimer
SENSORIALES
Hipoacusia congénita o adquirida
Otitis media serosa
Errores de refracción (miopía)
Cataratas congénitas o adquiridas
Nistagmo
Estrabismo
Glaucoma
Bloqueo de los conductos lagrimales
CARDIOPULMONARES
Insuficiencia adquirida mitral, tricúspide o aórtica
Endocarditis
Apnea obstructiva del sueño
MUSCULOESQUELÉTICAS
Inestabilidad atlantoaxoidea
Displasia de cadera
Epifisiólisis de la cabeza femoral
Necrosis avascular de la cadera
Luxaciones articulares recidivantes (hombro, rodilla, codo, pulgar)
ENDOCRINAS
Hipotiroidismo congénito o adquirido
Diabetes mellitus
Esterilidad
Obesidad
Hipertiroidismo
HEMATOLÓGICAS
Síndrome mieloproliferativo transitorio
Leucemia linfocítica aguda
Leucemia mielógena aguda
GASTROINTESTINALES
Enfermedad celíaca
Retraso de la erupción dental
RESPIRATORIAS
Apnea obstructiva del sueño
Infecciones frecuentes (sinusitis, rinofaringitis, neumonía)
CUTÁNEAS
Hiperqueratosis
Seborrea
Xerosis
Foliculitis perigenital

de Down tienen una mortalidad menor de la esperada por tumores sólidos y cardiopatía isquémica. En este mismo estudio se ha observado un mayor riesgo de muertes de adultos debido a cardiopatía congénita, crisis comiciales y leucemia. En un estudio a gran escala, las leucemias representaron el 60% de todos los cánceres en personas con síndrome de Down y el 97% de todos los cánceres en niños con este síndrome. Hubo menor riesgo de tumores sólidos en todos los grupos de edad, incluidos los neuroblastomas y nefroblastomas en niños con síndrome de Down y los tumores epiteliales en adultos con este síndrome.

La mayoría de los adultos con síndrome de Down puede realizar actividades de la vida diaria. Sin embargo, la mayor parte de los adultos con dicho síndrome tiene dificultades con las decisiones económicas, legales o médicas difíciles. En la mayoría de los casos se designa un tutor para los adultos con síndrome de Down.

El riesgo de tener un hijo con trisomía 21 es máximo en mujeres que conciben por encima de los 35 años. Incluso aunque las mujeres más jóvenes tienen un riesgo menor, representan la mitad de todas las madres con bebés afectados por el síndrome debido a su mayor natalidad global. *A todas las mujeres se les debería ofrecer el cribado del síndrome de Down* en su segundo trimestre mediante 4 análisis séricos maternos (gonadotropina coriónica humana-β [β-hCG] libre, estriol no conjugado, inhibina y α-fetoproteína). Esto se denomina *cuádruple cribado,* que puede detectar hasta el 80% de los embarazos con síndrome de Down, frente al 70% con el triple cribado. Ambas pruebas tienen una tasa del 5% de falsos positivos. Hay un método de cribado durante el primer trimestre que utiliza el grosor de la translucencia nucal (TN) del feto, que puede efectuarse por separado o junto con la β-hCG y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A). En el primer trimestre, la TN por sí sola puede detectar ≤70% de los embarazos con síndrome de Down, pero con la β-hCG y la PAPP-A la detección llega al 87%. Si ambos cribados del primer y segundo trimestres se combinan utilizando TN y perfiles bioquímicos (cribado integrado), la tasa de detección llega al 95%. Si sólo se realiza el cribado cuádruple del primer trimestre se recomienda la α-fetoproteína en suero materno (que aparece disminuida en los embarazos afectados) como método de seguimiento en el segundo trimestre.

booksmedicos.org

Tabla 81-6 Hitos del desarrollo

Hito	NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN		NIÑOS SANOS	
	Media (meses)	Rango (meses)	Media (meses)	Rango (meses)
Sonrisa social	2	1,5-3	1	1,5-3
Darse la vuelta	6	2-12	5	2-10
Sedestación	9	6-18	7	5-9
Gateo	11	7-21	8	6-11
Reptación	13	8-25	10	7-13
Bipedestación	10	10-32	11	8-16
Caminar	20	12-45	13	8-18
Hablar, palabras	14	9-30	10	6-14
Hablar, frases	24	18-46	21	14-32

De Levine MD, Carey WB, Crocker AC, editores: Developmental-behavioral pediatrics, *2.ª ed., Filadelfia, 1992, Saunders.*

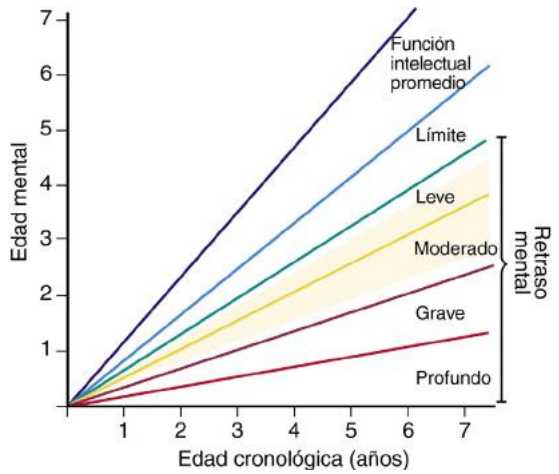

Figura 81-10 El área sombreada en amarillo indica el rango de función intelectual de la mayoría de los niños con síndrome de Down. *(De Levine MD, Carey WB, Crocker AC, editores:* Developmental-behavioral pediatrics, *2.ª ed., Filadefia, 1992, WB Saunders, pág. 226.)*

Tabla 81-7 Habilidades de autoayuda

Habilidad	NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN		NIÑOS SANOS	
	Media (meses)	Rango (meses)	Media (meses)	Rango (meses)
COMER				
Con los dedos	12	8-28	8	6-16
Con cuchara/ tenedor	20	12-40	13	8-20
CONTROL DE ESFÍNTERES				
Vesical	48	20-95	32	18-60
Intestinal	42	28-90	29	16-48
VESTIRSE				
Desvestirse	40	29-72	32	22-42
Vestirse	58	38-98	47	34-58

De Levine MD, Carey WB, Crocker AC, editores: Developmental-behavioral pediatrics, *2.ª ed., Filadelfia, 1992, Saunders.*

La detección del ADN libre fetal en el plasma materno también es diagnóstica. La detección no invasiva de la trisomía 21 fetal mediante el análisis del ADN libre fetal en el suero materno es un avance importante en el diagnóstico prenatal del síndrome de Down. La secuenciación de ADN de última generación ha reducido el coste de este procedimiento, que tiene una precisión y aplicabilidad elevadas (tasa de detección del 98%). Los cribados neonatales también son útiles para otras trisomías, aunque las tasas de detección pueden ser distintas a las del síndrome de Down.

En alrededor del 95% de los casos de síndrome de Down hay 3 copias del cromosoma 21. El origen del cromosoma supernumerario es materno en el 97% de los casos debido a errores en la meiosis. La mayoría de ellos se produce en la meiosis I materna (90%). Alrededor del 1% de las personas son mosaicos, en los que algunas células tienen 46 cromosomas, mientras que otro 4% de personas tiene una **translocación** que implica al cromosoma 21. La mayoría de las translocaciones en el síndrome de Down son fusiones en el centrómero entre los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22, denominadas *translocaciones robertsonianas.* Las translocaciones pueden ser de novo o heredadas. De forma excepcional se han diagnosticado casos de síndrome de Down en pacientes con sólo una parte del brazo largo del cromosoma 21 triplicada **(trisomía parcial).** Los isocromosomas y los cromosomas en anillo son otras causas menos frecuentes de trisomía 21. Los pacientes con síndrome de Down sin anomalías cromosómicas visibles son los menos frecuentes. No es posible

Tabla 81-8 Controles de salud para los niños con síndrome de Down

AFECCIÓN	MOMENTO PARA REALIZAR EL CRIBADO	COMENTARIOS
Cardiopatía congénita	Al nacer; por un cardiólogo pediátrico En la edad adulta joven para las valvulopatías adquiridas	Riesgo del 50% de cardiopatía congénita; mayor riesgo de hipertensión pulmonar
Estrabismo, cataratas, nistagmo	Al nacer o a los 6 meses; por un oftalmólogo pediátrico **Comprobar la visión anualmente**	Las cataratas aparecen en el 15% de los pacientes; errores de refracción en el 50%
Hipoacusia	Al nacer o a los 3 meses con potenciales evocados del tronco del encéfalo u otoemisiones acústicas; comprobar la audición cada 6 meses hasta los 3 años si no se visualiza la membrana timpánica; **después anualmente**	Riesgo de hipoacusia congénita más riesgo del 50-70% de otitis media serosa
Estreñimiento	Al nacer	Mayor riesgo de enfermedad de Hirschsprung
Enfermedad celíaca	A los 2 años o si hay síntomas	Cribado con IgA y anticuerpos anti-transglutaminasa tisular
Enfermedades hematológicas	Al nacer y en la adolescencia o si aparecen síntomas	Mayor riesgo de policitemia neonatal (18%), reacción leucemoide, leucemia (<1%)
Hipotiroidismo	Al nacer; repetir a los 6-12 meses y **anualmente**	Congénito (1%) y adquirido (5%)
Crecimiento y desarrollo	En cada visita Utilizar las curvas de crecimiento para el síndrome de Down	Comentar las opciones de ubicación en la escuela Dieta adecuada para evitar la obesidad

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 81-8 Controles de salud para los niños con síndrome de Down *(cont.)*

AFECCIÓN	MOMENTO PARA REALIZAR EL CRIBADO	COMENTARIOS
Apnea obstructiva del sueño	Comenzar al año y en cada visita	Monitorizar la presencia de ronquido o sueño inquieto
Subluxación o inestabilidad atlantoaxoidea (incidencia, 10-30%)	En cada visita mediante anamnesis y exploración física Radiografías a los 3-5 años o cuando se prevea participar en deportes de contacto Las radiografías están indicadas siempre que haya síntomas neurológicos incluso aunque sean transitorios (dolor cervical, tortícolis, trastornos de la marcha, debilidad) Muchos están asintomáticos	Las recomendaciones de Special Olympics están destinadas a detectar los deportes de alto riesgo, como buceo, la natación o los deportes de contacto
Atención ginecológica	Mujeres adolescentes	Aspectos relativos a la menstruación y anticoncepción
Infecciones recidivantes	Cuando aparezcan	Comprobar las concentraciones de subclases de IgG y de IgA
Trastornos psiquiátricos y conductuales	En cada visita	Depresión, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia en el 10-17% Trastornos del espectro autista en el 5-10% Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz

IgA, inmunoglobulina A; IgG, inmunoglobulina G.
Datos de Committee on Genetics: Health supervision for children with Down syndrome, Pediatrics 2001;107:442-9; y Baum RA, Spader M, Nash PL y cols.: Primary care of children and adolescents with Down syndrome: an update, Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care *2008;38:235-68.*

Tabla 81-9 Genes localizados en el cromosoma 21 que pueden causar alteraciones del desarrollo cerebral, pérdida neuronal y neuropatología de tipo Alzheimer

SÍMBOLO	NOMBRE	POSIBLE EFECTO EN EL SÍNDROME DE DOWN	FUNCIÓN
SIM2	Homólogo 2 de la proteína *single-minded*	Desarrollo cerebral	Necesario para la división celular sincronizada y el establecimiento de una estirpe celular adecuada
DYRK1A	Cinasa 1A de doble especificidad regulada por fosforilación en tirosina-(Y)	Desarrollo cerebral	Se expresa durante la proliferación neuroblástica Se cree que es un homólogo relevante para regular la cinética del ciclo celular durante la división celular
GART	Fosforribosilglicinamida formiltransferasa Fosforribosilglicinamida sintetasa Fosforribosilaminoimidazol sintetasa	Desarrollo cerebral	Se expresa durante el desarrollo prenatal del cerebelo
PCP4	Proteína 4 de la célula de Purkinje	Desarrollo cerebral	Función desconocida, pero se encuentra sólo en el cerebro y es más abundante en el cerebelo
DSCAM	Molécula de adhesión celular del síndrome de Down	Desarrollo cerebral y posible gen candidato para la cardiopatía congénita	Se expresa en todas las regiones moleculares del cerebro y se cree que interviene en el crecimiento axonal durante el desarrollo del sistema nervioso
GRIK1	Receptor de glutamato, kainato 1 ionotrópico	Pérdida neuronal	Función desconocida en la corteza cerebral en la vida fetal y posnatal precoz, así como en primates adultos, se concentra sobre todo en las células piramidales en la corteza
APP	Proteína precursora del amiloide beta (A4) (proteasa nexina-II, enfermedad de Alzheimer)	Neuropatía de tipo Alzheimer	Parece participar en la plasticidad, crecimiento de neuritas y neuroprotección
S100B	Proteína β de unión al calcio S100 (neural)	Neuropatía de tipo Alzheimer	Estimula la formación glial
SOD1	Superóxido dismutasa 1, soluble (esclerosis lateral amiotrófica, adultos)	¿Envejecimiento acelerado?	Elimina las moléculas superóxido libres en la célula y podría acelerar el envejecimiento al producir peróxido de hidrógeno y oxígeno

distinguir los fenotipos de personas con trisomía 21 completa de las que tienen una translocación. La tabla 81-9 recoge genes representativos en la trisomía 21 y sus efectos potenciales sobre el desarrollo. Los pacientes que son mosaicos tienden a presentar un fenotipo más leve.

El análisis cromosómico está indicado en todas las personas en quienes se sospeche un síndrome de Down. Si se identifica una translocación deben realizarse estudios cromosómicos en los progenitores para determinar cuál de ellos es el portador de la translocación, que conlleva un riesgo elevado de recurrencia de tener otro hijo afectado. Este progenitor también puede tener otros familiares en riesgo. Los portadores de la translocación (21;21) presentan un riesgo de recurrencia del 100% de tener un niño con anomalías cromosómicas y otras translocaciones robertsonianas, así como t(14;21) tienen un riesgo de recurrencia del 5-7% cuando las transmiten las mujeres. Un desequilibrio de la dotación genómica contribuye de forma directa e indirecta al fenotipo del síndrome de Down y a su variación fenotípica.

Las tablas 81-10 y 81-11 ofrecen más información sobre otras aneuploidías y aneuploidías autosómicas parciales (figs. 81-11 a 81-14).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Tabla 81-10 Otras aneuploidías infrecuentes y aneuploidías autosómicas parciales

TRASTORNO	CARIOTIPO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Trisomía 8	47,XX/XY,+8	Los retrasos del crecimiento y mental son variables La mayoría de los pacientes son mosaicos La presencia de pliegues plantares y palmares profundos es característica
Trisomía 9	47,XX/XY,+9	La mayoría de los pacientes son mosaicos Las características clínicas consisten en malformaciones craneofaciales (frente alta, microftalmía, orejas malformadas y de implantación baja, nariz bulbosa) y esqueléticas (contracturas articulares) y defectos cardíacos (60%)
Trisomía 16	47,XX/XY,+16	Es la aneuploidía autosómica observada con más frecuencia en abortos espontáneos; el riesgo de recurrencia es inapreciable
Tetrasomía 12p	46,XX[12]/46,XX,+i(12p)[8] (mosaicismo para un isocromosoma 12p)	Denominada síndrome de Pallister-Killian. Pelo escaso en la parte anterior del cuero cabelludo, las cejas y las pestañas, frente prominente, mejillas rechonchas, filtro largo con labio superior fino y configuración en arco de Cupido, polidactilia y bandas de hiper/hipopigmentación

Tabla 81-11 Hallazgos que pueden encontrarse en las trisomías 13 y 18

TRISOMÍA 13	TRISOMÍA 18
CRANEOFACIALES	
Defectos del cuero cabelludo (p. ej., aplasia del cutis)	Aspecto pequeño y prematuro
Microftalmía, anomalías corneales	Fisuras palpebrales muy juntas
Labio leporino y paladar hendido en el 60-80% de los casos	Nariz estrecha y alas nasales hipoplásicas
Microcefalia	Diámetro bifrontal estrecho
Microftalmía	Occipucio prominente
Frente inclinada hacia atrás	Micrognatia
Holoprosencefalia (arrinencefalia)	Labio leporino o paladar hendido
Hemangiomas capilares	Microcefalia
Hipoacusia	
TÓRAX	
Cardiopatía congénita (p. ej., CIV, CAP y CIA) en el 80% de los casos	Cardiopatía congénita (p. ej., CIV, CAP y CIA)
Costillas posteriores delgadas (ausencia de costillas)	Esternón corto, pezones pequeños
EXTREMIDADES	
Solapamiento de los dedos de las manos y de los pies (clinodactilia)	Abducción limitada de las caderas
Polidactilia	Clinodactilia y solapamiento de los dedos de la mano; índice sobre el 3.° y 5.° sobre el 4.°; puño cerrado
Hipoplasia ungueal, uñas hiperconvexas	Pie en mecedora
	Hipoplasia ungueal
GENERAL	
Retraso del desarrollo grave y retraso del crecimiento pre y posnatal	Retraso grave del desarrollo y retraso del crecimiento pre y posnatal
Anomalías renales	Parto prematuro, polihidramnios
Sólo el 5% vive más de 6 meses	Hernias inguinal o abdominal
	Sólo el 5% vive más de 1 año

CAP, conducto arterioso persistente; CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular.

De Behrman RE, Kliegman RM: Nelson essentials of pediatrics, *4.ª ed., Filadelfia, 2002, WB Saunders, pág. 142.*

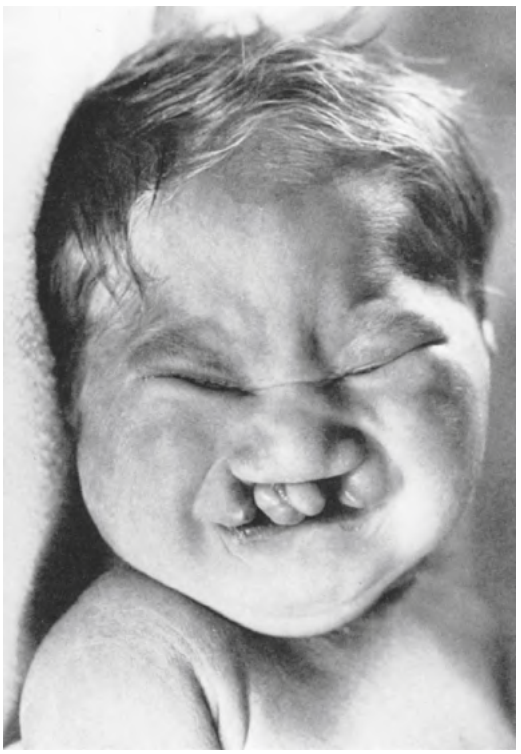

Figura 81-11 Aspecto facial de un niño con trisomía 13. *(De Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H:* Atlas of clinical syndromes: a visual guide to diagnosis, *3.ª ed., St. Louis, 1989, Mosby.)*

Figura 81-12 Trisomía 18: solapamiento de los dedos de las manos e hipoplasia ungueal. *(De Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H:* Atlas of clinical syndromes: a visual guide to diagnosis, *3.ª ed., St. Louis, 1989, Mosby.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 81-13 Trisomía 18: pie en mecedora (protrusión de los calcáneos). *(De Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H:* Atlas of clinical syndromes: a visual guide to diagnosis, *3.ª ed., St. Louis, 1989, Mosby.)*

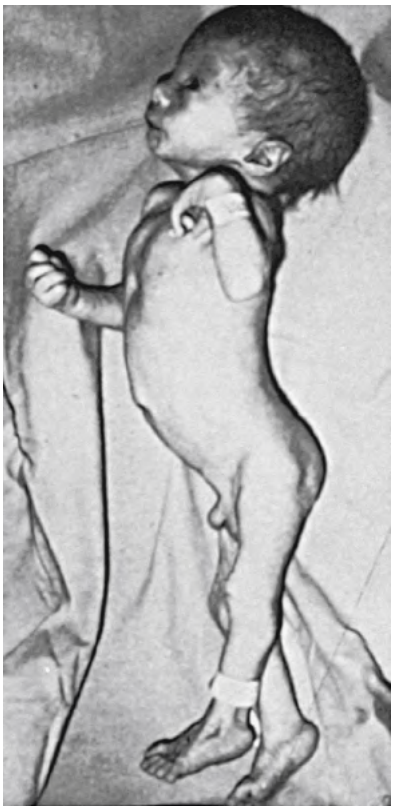

Figura 81-14 Lactante varón con trisomía 18 a los 4 días de edad. Obsérvese el occipucio prominente, la micrognatia, las orejas de implantación baja, el esternón corto, la pelvis estrecha, el calcáneo prominente y las anomalías en flexión de los dedos de las manos.

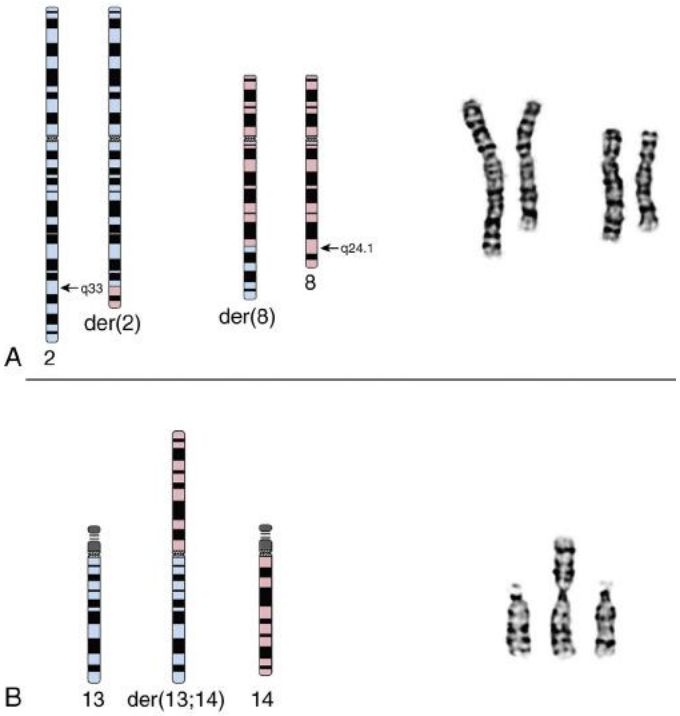

Figura 81-15 *A,* Diagrama esquemático *(izquierda)* y cariotipo parcial con bandeo G *(derecha)* de una translocación recíproca entre el cromosoma 2 *(azul)* y el cromosoma 8 *(rosa).* Los puntos de rotura se encuentran en el brazo largo (q) de ambos cromosomas, en las bandas 2q33 y 8q24.1 con el intercambio recíproco de material entre los cromosomas derivados (der) 2 y 8. Esta translocación se encuentra equilibrada, sin ganancia ni pérdida netas de material. La nomenclatura de este intercambio es t(2;8)(q33:q24.1). *B,* Diagrama esquemático *(izquierda)* y cariotipo parcial con bandeo G *(derecha)* de una translocación robertsoniana entre los cromosomas 13 *(azul)* y 14 *(rosa).* Los puntos de rotura se encuentran en el centrómero (banda q10) de ambos cromosomas con fusión de los brazos largos en un único cromosoma derivado y pérdida del material del brazo corto (p). La nomenclatura de este intercambio es der(13;14)(q10;q10).

81.3 Anomalías de la estructura cromosómica

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

TRANSLOCACIONES

Las translocaciones, que consisten en la transferencia de material de un cromosoma a otro, se producen con una frecuencia de 1/500 lactantes humanos nacidos vivos. Pueden heredarse de un progenitor portador o aparecer de novo, sin que existan otros familiares afectados. Las translocaciones pueden ser recíprocas o robertsonianas, en las que participan 2 cromosomas (fig. 81-15).

Las **translocaciones recíprocas** se deben a roturas de cromosomas no homólogos con intercambio recíproco de los segmentos rotos. Los portadores de una translocación recíproca suelen tener un fenotipo normal, pero presentan un mayor riesgo de aborto debido a la transmisión de una translocación recíproca no equilibrada y de tener descendencia con anomalías cromosómicas. Las translocaciones no equilibradas se deben a anomalías de la segregación/entrecruzamiento de los cromosomas portadores de la translocación en las células germinales.

Las **translocaciones robertsonianas** implican a dos cromosomas acrocéntricos (cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22) que se fusionan cerca de la región centromérica, con la pérdida subsiguiente de los brazos cortos. Debido a que los brazos cortos de los 5 pares de cromosomas acrocéntricos tienen múltiples copias de genes del ARN ribosómico, la pérdida del brazo corto de 2 cromosomas acrocéntricos no tiene efectos perjudiciales. El cariotipo resultante tiene sólo 45 cromosomas, incluido el cromosoma translocado, que está compuesto por el brazo largo de los dos cromosomas fusionados. Los portadores de translocaciones robertsonianas suelen presentar un fenotipo normal. Sin embargo, tienen un mayor riesgo de aborto y de tener translocaciones no equilibradas en una descendencia con anomalías fenotípicas.

De forma infrecuente, las translocaciones pueden implicar a 3 o más cromosomas, como se observa en las reorganizaciones complejas. Otro tipo menos frecuente es la translocación de inserción, que se debe al desprendimiento de un fragmento de material cromosómico, con su reinserción posterior en el mismo cromosoma, pero en un sitio diferente, o en otro cromosoma.

INVERSIONES

Una inversión requiere que un único cromosoma se rompa en dos puntos; a continuación, el fragmento roto se invierte y se une en el mismo cromosoma. Las inversiones se producen en 1 de cada 100 nacidos

booksmedicos.org

Bibliografía

Arnell H, Fischler B: Population-based study of incidence and clinical outcome of neonatal cholestasis in patients with Down syndrome, *J Pediatr* 161:899-902, 2012.

Baum RA, Nash PL, Foster JEA, et al: Primary care of children and adolescents with Down syndrome: an update, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 38:235-268, 2008.

Bull MJ: Committee on Genetics: Clinical report–health supervision for children with Down syndrome, *Pediatrics* 128:393-406, 2011.

Carey JC: Perspectives on the care and management of infants with trisomy 18 and trisomy 13: striving for balance, *Curr Opin Pediatr* 24:672-678, 2012.

Carter M, McCaughey E, Annaz D, et al: Sleep problems in a Down syndrome population, *Arch Dis Child* 94:308-310, 2009.

Chiu RWK, Akolekar R, Zheng YWL, et al: Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study, *BMJ* 342:217, 2011.

Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, et al: Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free β-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks, *Prenat Diagn* 23:306-310, 2003.

Dennis J, Archer N, Ellis J, et al: Recognising heart disease in children with Down syndrome, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 95:98-104, 2010.

Dykens EM: Psychiatric and behavioral disorders in persons with Down syndrome, *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 13:272-278, 2007.

Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, et al: Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting, *Am J Obstet Gynecol* 204:205e1-205e11, 2011.

Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA: Risk of death for children with Down syndrome and sepsis, *J Pediatr* 147:748-752, 2005.

Gibson PA, Newton RW, Selby K, et al: Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades, *Arch Dis Child* 90:574-578, 2005.

Hanney M, Prasher V, Williams N, et al: Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 379:528-536, 2012.

Irving C, Basu A, Richmond S, et al: Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome, *Eur J Hum Genet* 16:1336-1340, 2008.

Janvier A, Farlow B, Wilfond BS: The experience of families with children with trisomy 13 and 18 in social networks, *Pediatrics* 130:293-298, 2012.

Juj H, Emery H: The arthropathy of Down syndrome: an undiagnosed and under-recognized condition, *J Pediatr* 154:234-238, 2009.

Kaneko Y, Kobayashi J, Achiwa I, et al: Cardiac surgery in patients with trisomy 18, *Pediatr Cardiol* 30:729-734, 2009.

Kennedy JP Jr, Foundation for the Benefit of Persons with Intellectual Disabilities: Special Olympics coaching guides, 2004, www.specialolympics.org.

Kumada T, Miyajima T, Fujii T: Whorled eyebrows: a common facial feature of children with trisomy 18, *J Pediatr* 161:962-963, 2012.

Lin HY, Lin SP, Chen YJ, et al: Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988-2004, *Am J Med Genet A* 140A:945-951, 2006.

Mårild K, Stephansson O, Grahnquist L, et al: Down syndrome is associated with elevated risk of celiac disease: a nationwide case-control study, *J Pediatr* 163: 237-242, 2013.

McCabe LL, Hickey F, McCabe ERB: Down syndrome: addressing the gaps, *J Pediatr* 159:525-526, 2011.

McDowell KM, Craven DI: Pulmonary complications of Down syndrome during childhood, *J Pediatr* 158:319-325, 2011.

Merritt TA, Catlin A, Wool C, et al: Trisomy 18 and trisomy 13: treatment and management decisions, *Neoreviews* 13:e40-e48, 2012.

Nelson KE, Hexem KR, Feudtner C: Inpatient hospital care of children with trisomy 13 and trisomy 18 in the United States, *Pediatrics* 129:869-876, 2012.

Nicolaides KH, Wright D, Poon C, et al: First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing, *Ultrasound Obstet Gynecol* 42:41-50, 2013.

Papageorgiou EA, Karagrigoriou A, Tsaliki E, et al: Fetal-specific DNA methylation ratio permits noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21, *Nat Med* 17:510-514, 2011.

Rasmussen SA, Whitehead N, Collier SA, et al: Setting a public health research agenda for Down syndrome: summary of a meeting sponsored by the CDC and the national Down syndrome society, *Am J Med Genet* 46A:2998-3010, 2008.

Shin M, Besser LM, Kucik JE, et al: Prevalence of Down syndrome among children and adolescents in 10 regions of the United States, *Pediatrics* 124:1565-1571, 2009.

Shott SR, Amin R, Chini B, et al: Obstructive sleep apnea: should all children with Down syndrome be tested? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132:432-436, 2006.

van Gameren-Oosterom HBM, Fekkes M, van Wouwe JP, et al: Problem behavior of individuals with Down syndrome in a nationwide cohort assessed in late adolescence, *J Pediatr* 163:1396-1401, 2013.

Webb D, Roberts I, Vyas P: Haematology of Down syndrome, *Arch Dis Child* 92:F503-F507, 2007.

Weijerman ME, Van Furth M, Noordegraaf AV, et al: Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study, *J Pediatr* 152:15-19, 2008.

Wouters J, Weijerman ME, Van Forth AM, et al: Prospective human leukocyte antigen, endomysium immunoglobulin A antibodies, and transglutaminase antibodies testing for celiac disease in children with Down syndrome, *J Pediatr* 154:239-242, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

vivos. Existen dos tipos de inversiones: pericéntricas y paracéntricas. En las **inversiones pericéntricas** las roturas se encuentran en los dos brazos opuestos del cromosoma e incluyen al centrómero. Suelen descubrirse porque modifican la posición del centrómero. Las roturas en las **inversiones paracéntricas** sólo se producen en un brazo. Los portadores de inversiones suelen mostrar un fenotipo normal, pero tienen un mayor riesgo de aborto (por lo general en las inversiones paracéntricas) y de descendencia con anomalías cromosómicas (en las inversiones pericéntricas).

DELECIONES Y DUPLICACIONES

Las deleciones implican la pérdida de material cromosómico y, dependiendo de su localización, pueden clasificarse como **terminales** (en los extremos de los cromosomas) o **intersticiales** (en los brazos de un cromosoma). Pueden aparecer de forma aislada o junto con una duplicación de otro segmento del cromosoma, lo que da lugar a una translocación cromosómica recíproca no equilibrada, que suele deberse a una anomalía del entrecruzamiento o de la segregación en un portador de una translocación o inversión.

Un portador de una deleción es monosómico para la información genética del segmento perdido. Las deleciones suelen asociarse a discapacidad intelectual y malformaciones. Las deleciones más frecuentes en las preparaciones cromosómicas habituales son 1p-, 4p-, 5p-, 9p-, 11p-, 13q-, 18p-, 18q- y 21q- (tabla 81-12 y fig. 81-16), que son todas ellas deleciones distales o proximales de los brazos corto o largo de los cromosomas. Las deleciones pueden observarse en las preparaciones cromosómicas habituales; las deleciones y translocaciones mayores de 5-10 Mpb suelen visualizarse al microscopio.

Las técnicas de bandeo de alta resolución, la FISH y los estudios moleculares, como la aCGH, pueden revelar deleciones que son demasiado pequeñas para observarse en las extensiones cromosómicas rutinarias (fig. 81-7). Las **microdeleciones** implican la pérdida de pequeñas regiones cromosómicas, de las que la mayor sólo puede detectarse con estudios cromosómicos en profase y/o con métodos moleculares. En las deleciones submicroscópicas el fragmento perdido sólo puede detectarse utilizando métodos moleculares, como estudios de ADN (p. ej., aCGH o FISH). La presencia de material genético extra del mismo cromosoma se denomina **duplicación.** Las duplicaciones también pueden ser esporádicas o deberse a una segregación anómala en portadores de translocación o de inversión.

Las microdeleciones y microduplicaciones suelen afectar a regiones que incluyen varios genes, de forma que las personas afectadas tienen un fenotipo característico dependiendo del número de genes implicados. Cuando una deleción de este tipo afecta a más de un único gen el trastorno se denomina **síndrome de deleción del gen contiguo** (tabla 81-13). Con la aparición de la aCGH como técnica disponible en clínica se ha descubierto un gran número de duplicaciones, la mayoría de ellas microduplicaciones. La mayor parte de estos **síndromes de microduplicación** son las duplicaciones recíprocas de sus contrapartidas de deleción o microdeleción y tienen características clínicas específicas (tabla 81-14).

Las **regiones subteloméricas** suelen estar implicadas en reorganizaciones cromosómicas que no pueden visualizarse con técnicas habituales de citogenética. Los telómeros, que son los extremos distales de los cromosomas, son regiones con una gran cantidad de genes. La estructura distal de los telómeros es básicamente igual en todos los cromosomas, pero en la porción proximal a ellos hay regiones específicas denominadas subtelómeros, que suelen verse implicadas en deleciones y en la mayoría de las demás reorganizaciones cromosómicas. Las pequeñas deleciones/duplicaciones o reorganizaciones (translocaciones, inversiones) subteloméricas pueden ser relativamente comunes en la discapacidad intelectual inespecífica asociado a anomalías leves. Las reorganizaciones subteloméricas se han encontrado en el 3-7% de los niños con discapacidad intelectual moderada-leve y en el 0,5% de los niños con discapacidad intelectual leve.

Las características clínicas (>30%) consisten en talla baja, microcefalia, hipertelorismo, anomalías nasales y óticas, así como criptorquidia. Este grupo también se caracteriza por antecedentes familiares de discapacidad intelectual y una mayor probabilidad de retraso del crecimiento de comienzo en el período prenatal. Las mutaciones teloméricas se han asociado también a disqueratosis congénita a otros síndromes de anemia aplásica, así como a fibrosis pulmonar o hepática. Tanto los síndromes de reorganizaciones subteloméricas como los de microdeleción/microduplicación se suelen diagnosticar mediante técnicas moleculares como aCGH, FISH y amplificación de cebador dependiente de ligasa de múltiples sondas. Varios estudios recientes demuestran que la aCGH puede detectar un 14-18% de anomalías en pacientes en quienes los estudios cromosómicos previos habían sido normales.

INSERCIONES

Las inserciones se producen cuando un fragmento de un cromosoma roto en dos puntos se incorpora a una rotura en otra parte de un cromosoma. Por tanto, se requiere un total de tres roturas, que pueden producirse entre dos cromosomas distintos o en el mismo. Las inserciones, que son una forma de translocación no recíproca, son infrecuentes. Los

Tabla 81-12 Deleciones frecuentes y sus manifestaciones clínicas

DELECIÓN	ANOMALÍAS CLÍNICAS
4p−	Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Las características principales son una cara típica de «casco griego», con hipertelorismo ocular, glabela prominente y prominencia frontal; microcefalia, dolicocefalia, hipoplasia orbitaria, ptosis, estrabismo, nistagmo, pliegues epicánticos bilaterales, labio leporino y paladar hendido, nariz picuda con puente prominente, hipospadias, malformaciones cardíacas y discapacidad intelectual
5p−	Síndrome del maullido de gato. Las principales características son hipotonía, talla baja, llanto típico en las primeras semanas de vida (similar a un maullido de gato), microcefalia con protrusión de la sutura metópica, hipertelorismo, pliegues epicánticos bilaterales, paladar ojival, puente nasal ancho y plano, y discapacidad intelectual
9p−	Las características principales son dismorfia craneofacial con trigonocefalia, fisuras palpebrales inclinadas, exoftalmos discreto debido a hipoplasia orbitaria, cejas arqueadas, puente nasal plano y ancho, cuello corto con implantación baja del pelo, anomalías genitales, dedos de las manos y de los pies largos con pliegues de flexión adicionales, malformaciones cardíacas y discapacidad intelectual
13q−	Las características principales son peso bajo al nacer, retraso del crecimiento, microcefalia y discapacidad intelectual grave. Las características faciales son puente nasal plano y ancho, hipertelorismo, ptosis y micrognatia. Las malformaciones oculares son frecuentes (retinoblastoma). Las manos tienen pulgares hipoplásicos o ausentes y sindactilia
18p−	Algunos pacientes (15%) tienen una afectación grave y presentan malformaciones cefálicas y oculares: holoprosencefalia, labio leporino y paladar hendido, ptosis, pliegues epicánticos, así como grados variables de discapacidad intelectual. La mayoría (80%) sólo tiene malformaciones menores y discapacidad intelectual leve
18q−	Deficiencia del crecimiento, hipotonía con posición «de rana», con las piernas flexionadas, en rotación lateral y en hiperabducción. La cara es típica, con depresión de su tercio medio y protrusión aparente de la mandíbula, ojos en situación profunda, labio superior corto, labio inferior evertido (boca de «carpa»); el antihélix de las orejas es muy prominente; grados variables de discapacidad intelectual y personalidad beligerante. Anomalías de la mielinización en el sistema nervioso central

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

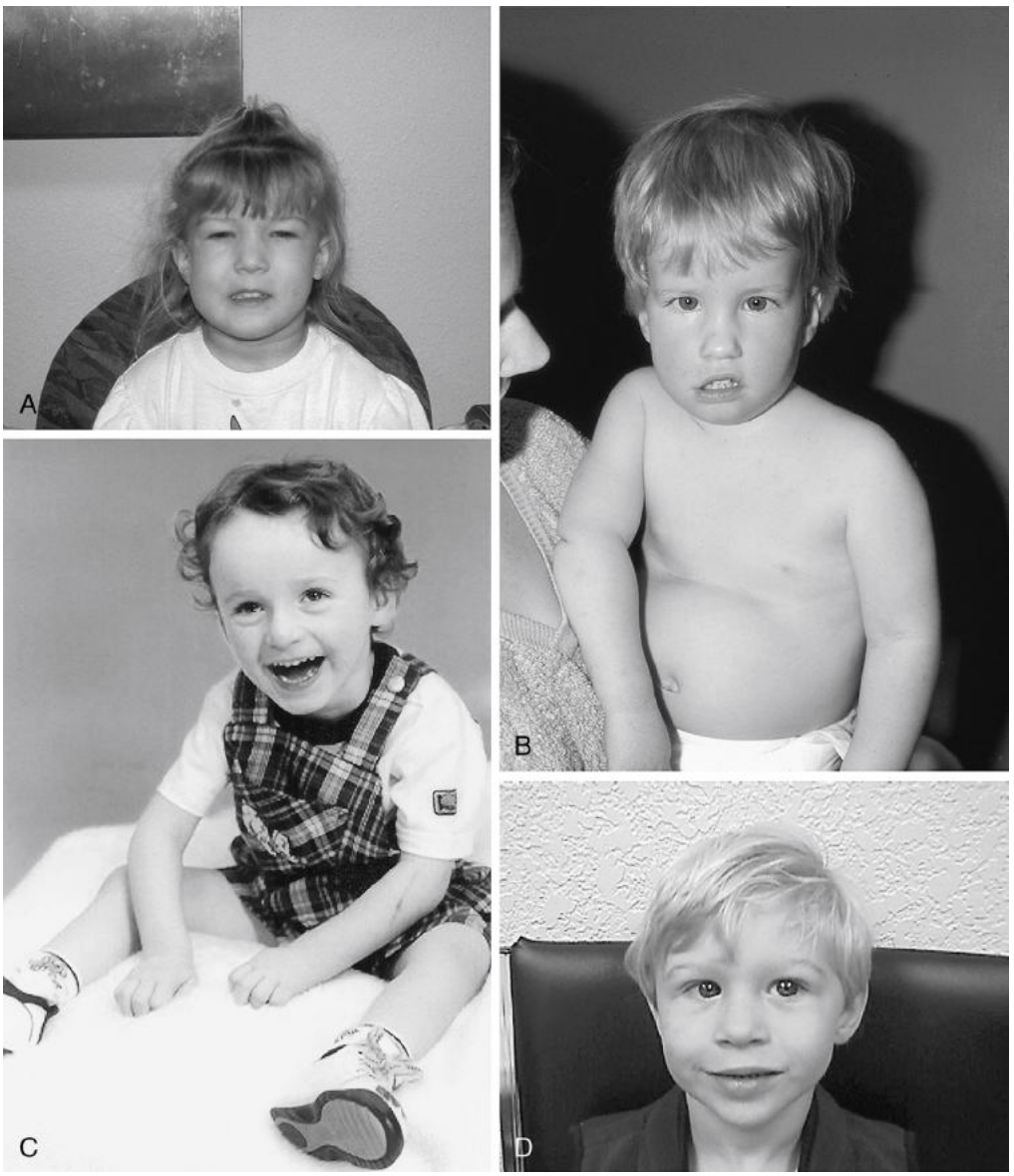

Figura 81-16 *A*, Niña con síndrome velocardiofacial (deleción 22q11.2). *B*, Niño con síndrome de Prader-Willi (deleción 15q11-13). *C*, Niño con síndrome de Angelman (deleción 15q11-13). *D*, Niño con síndrome de Williams (deleción 7q11.23). *(De Lin RL, Cherry AM, Bangs CD y cols.: FISHing for answers: the use of molecular cytogenetic techniques in adolescent medicine practice. En Hyme HE, Greydanus D, editores:* Genetic disorders in adolescents: state of the art reviews. Adolescent medicine, *Philadelphia, 2002, Hanley and Belfus, págs. 305-13.)*

portadores de una inserción tienen un riesgo de que su descendencia presente deleciones o duplicaciones del segmento insertado.

ISOCROMOSOMAS

Los isocromosomas consisten en dos copias del mismo brazo cromosómico unidas mediante un único centrómero y que forman una imagen especular entre sí. Los isocromosomas autosómicos descritos con más frecuencia tienden a implicar a cromosomas con brazos cortos. Algunos de los brazos cromosómicos más frecuentes implicados en esta formación son 5p, 8p, 9p, 12p, 18p y 18q. También hay una anomalía frecuente de tipo isocromosoma que se observa en el brazo largo del cromosoma X y que se asocia con el síndrome de Turner. Las personas con 46 cromosomas de los que uno es un isocromosoma son monosómicas para los genes situados en el brazo corto perdido y trisómicas para los que se encuentran en el brazo largo del cromosoma X.

CROMOSOMAS MARCADORES Y EN ANILLO

Los cromosomas marcadores son infrecuentes y suelen consistir en fragmentos cromosómicos que son demasiado pequeños para poder identificarse con citogenética convencional; suelen asociarse a los 46 cromosomas normales. La mayoría son esporádicos (70%); a menudo se observa mosaicismo (50%) debido a la inestabilidad mitótica del cromosoma marcador. La incidencia en lactantes recién nacidos es de 1/3.300 y en personas con discapacidad intelectual de 1/300. Su fenotipo varía de la normalidad a la presencia de anomalías graves, dependiendo de la cantidad de material cromosómico y del número de genes asociados con el fragmento.

Los **cromosomas en anillo,** que se encuentran para todos los cromosomas humanos, son infrecuentes. Un cromosoma en anillo se forma cuando ambos extremos del cromosoma sufren una deleción y los extremos restantes se unen para formar un anillo. En función de la cantidad de material cromosómico que falta o que sobra (si el anillo se añade a los cromosomas normales), un paciente con un cromosoma en anillo puede tener un fenotipo normal o casi normal, o bien presentar discapacidad intelectual y múltiples anomalías congénitas.

Los cromosomas marcadores y en anillo pueden estar presentes en las células de tumores sólidos de niños, en quienes las células de sus órganos no contienen este material cromosómico adicional.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Tabla 81-13 Síndromes de microdeleción/gen contiguo y sus manifestaciones clínicas

DELECIÓN	SÍNDROME	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
1p36	Deleción 1p	Retraso del crecimiento, rasgos dismórficos con hipoplasia del tercio medio facial, cejas finas rectas, barbilla puntiaguda, hipoacusia neurosensorial, miocardiopatía progresiva, hipotiroidismo, crisis comiciales, discapacidad intelectual
5q35	Sotos (el 50% son deleciones del gen *NSD1* en asiáticos, pero sólo un 6% en personas de raza blanca)	Hipercrecimiento, macrocefalia, frente prominente, prominencia de los espacios líquidos extraaxiales en las pruebas de imagen cerebrales, manos y pies grandes, hipotonía, bradipsiquia, discapacidades mentales
6p25	Axenfeld-Rieger	Malformación de Axenfeld-Rieger, hipoacusia, cardiopatías congénitas, anomalías dentales, retraso del desarrollo, dismorfia facial
7q11.23	Williams	Cara redonda con mejillas y labios rellenos, filtro largo, iris estrellado, estrabismo, estenosis aórtica supravalvular y otras malformaciones cardíacas, grados variables de discapacidad intelectual, personalidad amigable
8p11	8p11	Síndrome de Kallmann tipo 2 (hipogonadismo hipogonadotrópico y anosmia), esferocitosis (deleciones de anquirina 1), anomalías congénitas múltiples, discapacidad intelectual
8q24.1-q24.13	Langer-Giedion o tricorrinofalángico tipo II	Pelo escaso, epífisis cónicas múltiples, exostosis cartilaginosas múltiples, punta de la nariz bulbosa, cartílago alar engrosado, nariz respingona, filtro prominente, orejas grandes protruyentes, discapacidad intelectual leve
9q22	Gorlin	Carcinomas basocelulares múltiples, queratoquistes odontogénicos, punteado palmoplantar, calcificación de la hoz del cerebro
9q34	Deleción 9q34	Cara típica con sinofris, narinas antevertidas, labio superior en tienda, protrusión lingual, hipoplasia mediofacial, defectos cardíacos del troncocono, discapacidad intelectual
10p12-p13	DiGeorge 2	Muchas de las características de los síndromes de DiGeorge 1 y velocardiofacial 1 (defectos del troncocono, inmunodeficiencia, hipoparatiroidismo, rasgos dismórficos)
11p11.2	Potocki-Shaffer	Exostosis múltiples, agujeros parietales agrandados, craneosinostosis, dismorfia facial, sindactilia, discapacidad intelectual
11p13	WAGR	Hipernefroma (tumor de Wilms), aniridia, hipoplasia genital masculina de grados variables, gonadoblastoma, cara larga, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, ptosis, nariz picuda, orejas escasamente formadas y de implantación baja, discapacidad intelectual
11q24.1-11qter	Jacobsen	Retraso del crecimiento, discapacidad intelectual, anomalías cardíacas y digitales, trombocitopenia
15q11-q13 (paterno)	Prader-Willi	Hipotonía grave y dificultades de alimentación al nacer, obesidad y voracidad en la lactancia, talla baja (sensible a la hormona del crecimiento), manos y pies pequeños, hipogonadismo, discapacidad intelectual
15q11-q13 (materno)	Angelman	Hipotonía, dificultades de alimentación, reflujo gastroesofágico, pelo y piel claros, hipoplasia mediofacial, prognatismo, crisis comiciales, temblores, ataxia, trastornos del sueño, risa inadecuada, habla escasa o ausente, discapacidad intelectual grave
16p13.3	Rubinstein-Taybi	Microcefalia, ptosis, nariz picuda con filtro bajo, pulgares anchos y dedos de los pies grandes, discapacidad intelectual
17p11.2	Smith-Magenis	Braquicefalia, hipoplasia mediofacial, prognatismo, miopía, paladar hendido, talla baja, problemas conductuales graves, discapacidad intelectual
17p13.3	Miller-Dieker	Microcefalia, lisencefalia, paquigiria, frente estrecha, genitales externos masculinos hipoplásicos, retraso del crecimiento, crisis comiciales, discapacidad intelectual profunda
20p12	Alagille	Escasez de conductos biliares con colestasis; defectos cardíacos, en especial estenosis de la arteria pulmonar; anomalías oculares (embriotoxón posterior); defectos esqueléticos, como vértebras en mariposa; nariz larga
22q11.2	Velocardiofacial-DiGeorge	Anomalías cardíacas del troncocono, paladar hendido, incompetencia velofaríngea, hipoplasia o agenesia del timo y las glándulas paratiroides, hipocalcemia, hipoplasia de la oreja, discapacidades del aprendizaje, trastornos psiquiátricos
22q13.3 deleción		Hipotonía, retraso del desarrollo, crecimiento normal o acelerado, déficits graves del lenguaje expresivo, conducta autista
Xp21.2-p21.3		Distrofia muscular de Duchenne, retinitis pigmentaria, hipoplasia suprarrenal, discapacidad intelectual, déficit de glicerol cinasa
Xp22.2-p22.3		Ictiosis, síndrome de Kallmann, discapacidad intelectual, condrodisplasia punteada
Xp22.3	Microftalmía con defectos lineales (MLS)	Microftalmía, defectos cutáneos lineales, poiquilodermia, cardiopatías congénitas, crisis comiciales, discapacidad intelectual

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 81-14 Microduplicaciones y sus manifestaciones clínicas

REGIÓN DE DUPLICACIÓN CROMOSÓMICA	REGIÓN PATOLÓGICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
1q21.1		Macrocefalia, RD, discapacidades del aprendizaje
3q29		DI leve o moderada, microcefalia
7q11.23	Síndrome de Williams	RD y trastorno grave del lenguaje expresivo, características autistas, dismorfias sutiles
15q13.3	Región del síndrome de Prader-Willi/Angelman	RD, DI, características autistas en las duplicaciones de origen materno
15q24		RC, RD, microcefalia, anomalías digitales, hipospadias, anomalías del tejido conjuntivo
16p11.2		RC, RD grave, talla baja, deficiencia de GH, características dismórficas
17p11.2	Síndrome de Potocki-Lupski	Hipotonía, anomalías cardiovasculares, RC, RD, apraxia verbal, autismo, ansiedad
17q21.31		RD grave, microcefalia, dedos de las manos cortos y anchos, características dismórficas
22q11.2	Síndrome velocardiofacial-DiGeorge	Defectos cardiovasculares, insuficiencia velofaríngea
Xq28	Región del gen *MECP2* (síndrome de Rett)	En varones: hipotonía del lactante, inmunodeficiencia, características dismórficas, RD, retraso del habla, conducta autista, regresión en la infancia

DI, discapacidad intelectual; GH, hormona del crecimiento; RC, retraso del crecimiento; RD, retraso del desarrollo.

81.4 Aneuploidía de los cromosomas sexuales

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

Alrededor de 1/400 varones y 1/650 mujeres tienen alguna forma de anomalía de los cromosomas sexuales. Consideradas en conjunto, éstas son las anomalías cromosómicas sexuales más frecuentes que se observan en lactantes nacidos vivos, niños y adultos. Pueden ser tanto estructurales como numéricas y pueden estar presentes en todas las células o en forma de mosaico. Las personas afectadas con estas anomalías pueden tener pocos o ningún problema físico o del desarrollo (tabla 81-15).

SÍNDROME DE TURNER

El síndrome de Turner es un trastorno consistente en la monosomía completa o parcial del segundo cromosoma X y se define por una combinación de características fenotípicas (tabla 81-16). La mitad de las pacientes con síndrome de Turner tiene una dotación cromosómica 45,X. La otra mitad presenta mosaicismo y anomalías estructurales diversas de los cromosomas X o Y. La edad materna no es un factor predisponente en la aparición de la anomalía 45,X. El síndrome de Turner aparece en alrededor de 1/5.000 mujeres nacidas vivas. En el 75% de las pacientes el cromosoma sexual perdido es de origen paterno (ya sea X o Y). La anomalía 45,X es una de las alteraciones cromosómicas asociadas con más frecuencia a aborto espontáneo. Se ha estimado que el 95-99% de las concepciones 45,X sufre un aborto.

El fenotipo de la recién nacida puede consistir en talla baja para la edad gestacional, cuello alado, orejas prominentes y linfedema de las manos y los pies, pero muchas recién nacidas tienen un fenotipo normal (fig. 81-17). Las niñas mayores y las mujeres adultas tienen talla baja y

Tabla 81-15 Anomalías de los cromosomas sexuales

TRASTORNO	CARIOTIPO	INCIDENCIA APROXIMADA
Síndrome de Klinefelter	47,XXY	1/575-1/1.000 varones
	48,XXXY Otros (48,XXYY; 49,XXXYY; mosaicos)	1/50.000-1/80.000 varones nacidos
Síndrome XYY	47,XYY	1/800-1.000 varones
Otras anomalías del cromosoma X o Y		1/1.500 varones
Varones XX	46,XX	1/20.000 varones
Síndrome de Turner	45,X Variantes y mosaicos	1/2.500-1/5.000 mujeres
Trisomía X	47,XXX	1/1.000 mujeres
	48,XXXX y 49,XXXXX	Infrecuente
Otras anomalías del cromosoma X		1/3.000 mujeres
Mujeres XY	46,XY	1/20.000 mujeres

Tabla 81-16 Signos asociados con el síndrome de Turner

- Talla baja
- Linfedema congénito
- Riñón en herradura
- Luxación rotuliana
- Aumento del ángulo de carga de transporte del codo (cúbito valgo)
- Deformidad de Madelung (condrodisplasia de la epífisis radial distal)
- Luxación congénita de cadera
- Escoliosis
- Pezones separados
- Tórax en escudo
- Pliegue nucal redundante (higroma quístico intrauterino)
- Implantación baja del pelo en la zona posterior de la cabeza
- Coartación aórtica
- Válvula aórtica bicúspide
- Anomalías de la conducción cardíaca
- Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico y otras anomalías del corazón izquierdo
- Disgenesia gonadal (infertilidad, amenorrea primaria)
- Gonadoblastoma (mayor riesgo si existe material del cromosoma Y)
- Discapacidades del aprendizaje (habilidades motoras perceptivas no verbales y visuoespaciales) (en el 70%)
- Retraso del desarrollo (en el 10%)
- Torpeza social
- Hipotiroidismo (adquirido en el 15-30%)
- Diabetes mellitus tipo 2 (resistencia a la insulina)
- Estrabismo
- Cataratas
- Daltonismo para el rojo-verde (al igual que en los varones)
- Otitis media recidivante
- Hipoacusia neurosensorial
- Enfermedad intestinal inflamatoria
- Enfermedad celíaca (aumento de la incidencia)

booksmedicos.org

Bibliografía

Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al: Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome, *J Pediatr* 159:332-339, 2011.

Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B, et al: Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation, *Pediatrics* 121:404-410, 2008.

Calado RT, Young NS: Telomere diseases, *N Engl J Med* 361:2353-2365, 2009.

Fillion M, Deal C, Van Vliet G: Retrospective study of the potential benefits and adverse events during growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome, *J Pediatr* 154:230-233, 2009.

Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, et al: Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome, *Nat Genet* 37:1003-1007, 2005.

Mefford H, Shapr A, Baker C, et al: Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes, *N Engl J Med* 359:1685-1698, 2008.

Peters J: Prader-Willi and snoRNAs, *Nat Genet* 40:688-689, 2008.

Rappold GA, Shanske A, Saenger P: All shook up by SHOX deficiency, *J Pediatr* 147:422-424, 2005.

Robin NH, Shprintzen RJ: Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2, *J Pediatr* 147:90-96, 2005.

Sahoo T, del Gaudio D, German JR, et al: Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster, *Nat Genet* 40:719-721, 2008.

Sharp AJ, Mefford HC, Li K, et al: A recurrent 15q13.3 microdeletion syndrome associated with mental retardation and seizures, *Nat Genet* 40:322-328, 2008.

Stafler P, Wallis C: Prader-Willi syndrome: who can have growth hormone? *Arch Dis Child* 93:341-345, 2008.

Vissers LELM, van Ravenswaaji CMA, Admiraal R, et al: Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome, *Nat Genet* 36:955-957, 2004.

Walter S, Sandig K, Hinkel GK, et al: Subtelomere FISH in 50 children with mental retardation and minor anomalies, identified by a checklist, selects 10 rearrangements including a de novo balanced translocation of chromosomes 17p13.3 and 20q13.33, *Am J Med Genet* 128A:364-373, 2004.

Youings S, Ellis K, Ennis S, et al: A study of reciprocal translocations and inversions detected by light microscopy with special reference to origin, segregation, and recurrent abnormalities, *Am J Med Genet* 126A:46-60, 2004.

Yu S, Graf WD, Shprintzen RJ: Genomic disorders on chromosome 22, *Curr Opin Pediatr* 24:665-671, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 81-17 Piel nucal redundante (A) y edema de las manos (B) y pies (C) en el síndrome de Turner. *(De Sybert VP, McCauley E: Turner's syndrome,* N Engl J Med *2004;351:1227-38. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society.)*

presentan varios rasgos dismórficos. Es frecuente que existan cardiopatías (40%) y anomalías renales estructurales (60%). Las cardiopatías más habituales son la válvula aórtica bicúspide, la coartación aórtica, la estenosis aórtica y el prolapso de la válvula mitral. Las gónadas suelen ser cintillas de tejido fibroso **(disgenesia gonadal).** Existe una amenorrea primaria y una ausencia de caracteres sexuales secundarios. Estas niñas deberían someterse a análisis endocrinológicos periódicos (v. cap. 586). La mayoría de las pacientes tiende a presentar una inteligencia normal, pero hasta el 6% de las niñas afectadas tiene discapacidad intelectual. También cuentan con un mayor riesgo de tener problemas conductuales y déficits de la percepción espacial y motora. La Academia Americana de Pediatría ha publicado directrices para la supervisión sanitaria de las niñas con síndrome de Turner, que incluyen la inducción de la pubertad y el tratamiento con hormona del crecimiento y oxandrolona.

Las pacientes con **mosaicismo 45,X/46,XY** pueden tener síndrome de Turner, aunque esta forma de mosaicismo también se puede asociar a seudohermafroditismo masculino, genitales masculinos o femeninos asociados a disgenesia gonadal mixta, o un fenotipo masculino normal. Se estima que esta variante representa alrededor del 6% de las pacientes con síndrome de Turner mosaico. Algunas de las pacientes con fenotipo de síndrome de Turner y una línea celular Y presentarán masculinización. Las mujeres fenotípicas con mosaicismo 45,X/46,XY tienen un 15-30% de riesgo de desarrollar un **gonadoblastoma.** El riesgo de los pacientes con fenotipo masculino y testículos externos no es tan elevado, pero se recomienda seguir una vigilancia de la aparición de tumores. La Academia Americana de Pediatría ha recomendado el uso de análisis mediante FISH para buscar un mosaicismo del cromosoma Y en todas las pacientes 45,X. Si se identifica material del cromosoma Y se recomienda realizar una gonadectomía laparoscópica.

El síndrome de Noonan comparte muchas características clínicas con el síndrome de Turner (antes se denominaba seudosíndrome de Noonan), aunque es un trastorno autosómico dominante debido a mutaciones en varios genes que intervienen en la vía RAS-MAPK (proteína cinasa activada por mitógeno). El más frecuente de ellos es el gen *PTPN11* (50%), que codifica una proteína-tirosina fosfatasa (SHP-2) en el cromosoma 12q24.1. Otros genes son *SOS1* en el 10-13%, *RAF1* en el 3-17%, *KRAS* en menos del 5%, *BRAF* en menos del 2% y *MAP2K* en menos del 2%. Se observan fenotipos solapados en el síndrome LEOPARD (lentigos, anomalías electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías de los genitales, retraso del crecimiento, sordera), el síndrome cardiofaciocutáneo y el síndrome de Costello, que son trastornos relacionados con el síndrome de Noonan. Las características comunes con el síndrome de Noonan son talla baja, implantación baja del pelo en la zona posterior de la cabeza, tórax en escudo, cardiopatía congénita y cuello corto o alado (tabla 81-17). A diferencia del síndrome de Turner, el de Noonan afecta a ambos sexos y tiene un patrón distinto de cardiopatías congénitas que suele implicar lesiones derechas.

Tabla 81-17 Signos asociados con el síndrome de Noonan

Talla baja
Retraso del crecimiento (utilizar una gráfica de crecimiento para este síndrome)
Frente alta
Pliegues epicánticos
Ptosis
Iris de color azul-verdoso
Hipertelorismo
Puente nasal bajo, nariz respingona
Fisuras palpebrales con inclinación descendente
Miopía
Nistagmo
Orejas de implantación baja
Maloclusión dental
Implantación baja del pelo en la parte posterior de la cabeza
Cuello corto alado (exceso de piel nucal), higroma quístico
Tórax en escudo
Pectus carinatum a nivel superior
Escoliosis
Sinovitis villonodular pigmentada (poliarticular)
Cúbito valgo
Estenosis de la válvula pulmonar (displasia valvular)
Miocardiopatía hipertrófica
Comunicación interauricular, comunicación interventricular
Linfedema
Nevos, lentigos, manchas café con leche
Criptorquidia
Micropene
Retraso de la pubertad
Trastornos hemorrágicos, como trombocitopenia y deficiencias de factores
Leucemia, trastornos mieloproliferativos, otras neoplasias malignas
Retraso del desarrollo (mutación de *KRAS*)

SÍNDROME DE KLINEFELTER

Las personas con síndrome de Klinefelter tienen un fenotipo masculino; este síndrome es la causa más habitual de hipogonadismo e infertilidad en varones, así como la aneuploidía de los cromosomas sexuales más frecuente en el ser humano (v. cap. 583). El 80% de los niños con síndrome de Klinefelter tiene un cariotipo masculino con un cromosoma X extra (47,XXY); el 20% restante tiene un grado mayor de aneuploidía sexual cromosómica (48,XXXY, 48,XXYY, 49,XXXXY), mosaicismo (46,XY/47,XXY) o cromosomas X con anomalías estructurales. Cuanto mayor sea la aneuploidía, más grave será la alteración mental y la dismorfia. Los primeros estudios mostraron que la prevalencia al nacer es de alrededor de 1/1.000 varones. La prevalencia actual de 47,XXY parece haber aumentado a alrededor de 1/580 varones recién nacidos; las razones de este incremento aún se ignoran. Los errores de no disyunción paterna en la meiosis I suponen el 50% de los casos.

La pubertad se produce a la edad normal, pero los testículos mantienen un tamaño pequeño. Los pacientes desarrollan tarde las características sexuales secundarias; el 50% tendrá ginecomastia. Tienen una talla más alta. Debido a que muchos pacientes con síndrome de Klinefelter tienen un fenotipo normal hasta la pubertad, no suelen diagnosticarse hasta la edad adulta, cuando su infertilidad ayuda a realizar la identificación clínica. Las personas con una dotación 46,XY/47,XXY tienen un mejor pronóstico de función testicular. Su inteligencia es variable y oscila de niveles por encima

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

o por debajo de la media. Las personas con síndrome de Klinefelter pueden presentar problemas conductuales, dificultades del aprendizaje y déficits del lenguaje. Suelen tener problemas de autoestima en la adolescencia y la edad adulta. El consumo de sustancias, depresión y ansiedad se han descrito en adolescentes con este síndrome. Los que tienen un mayor número de cromosomas X presentan alteraciones cognitivas. Se ha estimado que cada cromosoma X adicional reduce el CI en 10-15 puntos, al comparar a estas personas con hermanos sanos. El principal efecto se produce sobre las habilidades lingüísticas y en el ámbito social.

47,XYY

La incidencia de 47,XYY es de alrededor de 1/800-1.000 varones. Muchos casos quedan sin diagnosticar, pues la mayoría de las personas afectadas tiene un aspecto y una fertilidad normales. El cromosoma Y extra se debe a una no disyunción en la meiosis II paterna. Las personas con esta anomalía tienen una inteligencia normal, pero presentan un riesgo de padecer dificultades del aprendizaje. Se han descrito anomalías conductuales, como una conducta hiperactiva, trastorno generalizado del desarrollo y conducta agresiva. Las primeras descripciones que asignaron un estigma de criminalidad a este trastorno se han refutado hace mucho.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

81.5 Sitios cromosómicos frágiles

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

Los sitios frágiles son regiones de los cromosomas que muestran una tendencia a la separación, rotura o atenuación bajo condiciones de crecimiento concretas. Su aspecto en la tinción es el de una discontinuidad. Se han identificado al menos 120 loci cromosómicos, muchos de ellos heredables, como sitios frágiles en el genoma humano (v. tabla 80-2).

Un sitio frágil que tiene relevancia clínica es el que se encuentra en el brazo largo del cromosoma Xq27.3, asociado al **síndrome del X frágil.** Este síndrome supone el 3% de los casos de varones con discapacidad intelectual. Existe otro sitio frágil en el cromosoma X (FRAXE en Xq28) que también se ha implicado en casos de discapacidad intelectual leve. Los puntos de rotura del FRA11B (11q23.3) se asocian al síndrome de Jacobsen (afección debida a la deleción del brazo largo distal del cromosoma 11). Los sitios frágiles también pueden estar implicados en la oncogénesis. La expansión de la repetición de CGG silencia el gen que produce la proteína del retraso mental del X frágil (FMRP) que regula la traducción de múltiples ARNm en proteínas específicas, lo que afecta a la función sináptica. La deficiencia de FMRP estimula la vía del receptor de glutamato metabotrópico (mGluR) 5 y también altera la expresión de la metaloproteinasa de la matriz (MMP) 9.

Las principales **manifestaciones clínicas** del síndrome del X frágil en los varones afectados son la discapacidad intelectual, conducta autista, macroorquidia, hiperextensibilidad de las articulaciones interfalángicas y rasgos faciales característicos (tabla 81-18). La macroorquidia puede no ser evidente hasta la pubertad. Los rasgos faciales, que consisten en cara y orejas alargadas y prognatismo, se hacen más evidentes con la edad. Las mujeres afectadas con X frágil presentan grados variables de discapacidad intelectual y/o problemas de aprendizaje. El X frágil puede diagnosticarse mediante análisis de ADN que muestra una expansión de tripletes de ADN en el gen *FMR1* en el cromosoma X mayor de 200 repeticiones. La expansión afecta a un área del gen que contiene un número variable de repeticiones de nucleótidos (CGG). Cuanto mayor sea la expansión de repetición de tripletes, más grave será la discapacidad intelectual. Cuando la expansión es grande, las mujeres también pueden presentar grados diversos de discapacidad intelectual. Los varones con expansiones de repetición de tripletes en el rango de la premutación (50-200 repeticiones) presentan un trastorno neurodegenerativo progresivo de inicio tardío en la edad adulta, denominado **síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil.** El tratamiento de las diversas manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas con el síndrome del X frágil se indica en la tabla 81-19. Los inhibidores de mGluR (sobreexpresado en el X frágil) se están evaluando en ensayos clínicos. En ensayos preliminares, la minociclina (que disminuye el MMP9) ha producido mejoras a corto plazo de la ansiedad, el estado de ánimo y la puntuación en la Escala de Impresión Global clínica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 81-18 Características clínicas de la mutación completa y la premutación de los alelos de *FMR1*

Trastorno	FENOTIPO: Cognitivo o conductual	FENOTIPO: Signos clínicos y de las pruebas de imagen	Inicio	Penetrancia
MUTACIÓN COMPLETA				
SXF	Retraso del desarrollo: CI media = 42 en V; el CI es mayor si se produce una proteína FMRP residual significativa (p. ej., mujeres y varones mosaicos o mutaciones completas no metiladas) Autismo, 20-30% TDAH, 80% Ansiedad, 70-100%	Disfunción hipotalámica: macroorquidia, 40%* Características faciales, 60%*, orejas en taza grandes, cara elongada, paladar ojival Anomalías del tejido conjuntivo: prolapso de la válvula mitral, escoliosis, laxitud articular, pies planos Otras: crisis comiciales (20%), otitis media recidivante (60%), estrabismo (8-30%)	Neonatal	V 100%
PREMUTACIÓN				
Síntomas reproductivos femeninos		IOP (<40 años)	Edad adulta/ infancia	M 20%†
		Menopausia precoz (<45 años)		M 30%†
STAXF	Deterioro cognitivo, demencia, apatía, desinhibición, irritabilidad, depresión	Ataxia de la marcha, temblor intencional, parkinsonismo, neuropatía, disfunción neurovegetativa	>50 años	V 33%‡ M desconocida
Trastorno del neurodesarrollo	TDAH, autismo o retraso del desarrollo	Características leves de SXF	Infancia	8% (1/13)*

*Frecuencia de estos signos en varones prepuberales; 1/3 de los varones con SXF no presenta las características faciales clásicas. La macroorquidia está presente en el 90% de los varones.

†Máxima penetrancia descrita para un tamaño del alelo de alrededor de 80-90 repeticiones CGG.

‡La penetrancia se correlaciona con la edad y el tamaño de la repetición.

IOP, insuficiencia ovárica prematura; M, mujer; STAXF, síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil; SXF, síndrome del X frágil; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; V, varón

De Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ y cols.: Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMRI, Lancet Neurol *2007;6:45-55, tabla 1.*

booksmedicos.org

Bibliografía

Bardsley MZ, Kowal K, Levy C, et al: 47, XYY syndrome: clinical phenotype and timing of ascertainment, *J Pediatr* 163:1085-1094, 2013.

Binder G, Grathwol S, von Loeper K, et al: Health and quality of life in adults with Noonan syndrome, *J Pediatr* 161:501-505, 2012.

Gault EJ, Perry RJ, Cole TJ, et al: Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner's syndrome: randomized, double blind, placebo controlled trial, *BMJ* 342:907, 2011.

Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al: Klinefelter's syndrome, *Lancet* 364:273-283, 2004.

Lee BH, Kim JM, Jin HY, et al: Spectrum of mutations in Noonan syndrome and their correlation with phenotypes, *J Pediatr* 159:1029-1035, 2011.

Lin AE: Focus on the heart and aorta in Turner syndrome, *J Pediatr* 150:572-574, 2007.

Massa G, Verlinde F, De Schepper J, et al: Trends in age at diagnosis of Turner syndrome, *Arch Dis Child* 90:267-268, 2005.

Mazzanti L, Cicognani A, Baldazzi L, et al: Gonadoblastoma in Turner syndrome and Y-chromosome–derived material, *Am J Med Genet* 135A:150-154, 2005.

Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, et al: Noonan syndrome, *Lancet* 381:333-340, 2013.

Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al: Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines, *Pediatrics* 126:746-759, 2010.

Sybert VP, McCauley E: Turner's syndrome, *N Engl J Med* 351:1227-1238, 2004.

Zeger MPD, Zinn AR, Lahlou N, et al: Effect of ascertainment and genetic features on the phenotype of Klinefelter syndrome, *J Pediatr* 152:716-722, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 81-19 Tratamiento para los trastornos asociados al gen *FMR1*

TRASTORNO	SÍNTOMA	TRATAMIENTO E INTERVENCIONES	POSIBLES TRATAMIENTOS FUTUROS
MUTACIÓN COMPLETA			
SXF*	TDAH	Estimulantes	Antagonistas de mGluR5
	Ansiedad, hiperexcitación, ataques agresivos	ISRS, antipsicóticos atípicos, terapia ocupacional, terapia conductual, asesoramiento	Antagonistas de mGluR5
	Crisis comiciales	Carbamazepina, ácido valproico	Antagonistas de mGluR5
	Déficit cognitivo	Terapia ocupacional, logopedia, soporte educativo especial	Antagonistas de mGluR5
PREMUTACIÓN			
IOP	Insuficiencia ovárica prematura	Asesoramiento reproductivo, donación de óvulos	Criopreservación de tejido ovárico
		Tratamiento hormonal sustitutivo	
STAXF†	Temblor intencional	β-bloqueantes	
	Parkinsonismo	Carbidopa/levodopa	
	Deterioro cognitivo, demencia	Inhibidores de la acetilcolinesterasa	
	Ansiedad, apatía, desinhibición, irritabilidad, depresión	Venlafaxina, ISRS	
	Dolor neuropático	Gabapentina	

*Estos datos se basan en un estudio realizado en 2 grandes centros de referencia. Los fármacos para la ansiedad se prescribieron con más frecuencia que los dirigidos a los signos neurológicos.

†No se han realizado estudios controlados para evaluar los fármacos en el STAXF. Estos datos se recopilaron mediante un estudio basado en cuestionarios (n = 56).

IOP, insuficiencia ovárica prematura; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; STAXF, síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil; SXF, síndrome del X frágil; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

De Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ y cols.: Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMRI, Lancet Neurol *2007;2006:45-55, tabla 2.*

81.6 Mosaicismo

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

El mosaicismo describe a una persona que tiene dos o más líneas celulares distintas derivadas de un único cigoto y suele deberse a una no disyunción mitótica (v. fig. 81-1). El estudio del tejido placentario procedente de muestras de vellosidades coriónicas tomadas la 10.ª semana de gestación o antes ha demostrado que el 2% o más de todas las concepciones son mosaicos para una anomalía cromosómica. Con excepción de los cromosomas 13, 18 y 21, las trisomías autosómicas completas suelen ser inviables; la presencia de una línea celular normal puede permitir que estas otras concepciones trisómicas sobrevivan hasta el parto. Dependiendo del punto en el que surge la nueva línea celular durante la fase inicial de la embriogénesis, el mosaicismo puede estar presente en algunos tejidos, pero no en otros. El mosaicismo de la línea germinal, que consiste en la presencia de mosaicismo en las líneas germinales de la gónada, se asocia a un mayor riesgo de recurrencia de tener hijos afectados si las células germinales presentan una anomalía cromosómica o una mutación génica específica.

SÍNDROME DE PALLISTER-KILLIAN

Este trastorno se caracteriza por cara tosca (mejillas llenas y prominentes), anomalías de los lóbulos de la oreja, alopecia localizada, anomalías de la pigmentación cutánea, hernia diafragmática, anomalías cardiovasculares, politelia, crisis comiciales y discapacidad intelectual profunda. El síndrome se debe al mosaicismo del isocromosoma 12p. La presencia del isocromosoma 12p en las células da lugar a la existencia de 4 copias del brazo corto del cromosoma 12 en las células afectadas. El isocromosoma 12p se cultiva preferentemente en fibroblastos (que pueden obtenerse con facilidad mediante una biopsia cutánea en sacabocados) y pocas veces se encuentra en los linfocitos. Las anomalías observadas en las personas afectadas reflejan probablemente la presencia de células anómalas durante la fase precoz de la embriogénesis.

HIPOMELANOSIS DE ITO

Esta entidad se caracteriza por la presencia de lesiones hipopigmentadas maculares uni o bilaterales en forma de remolinos, franjas y parches (v. cap. 653). En ocasiones, estos defectos pigmentarios siguen las líneas de Blaschko. Las anomalías del pelo y de los dientes son habituales. También puede haber anomalías oculares, del sistema musculoesquelético (asimetría del crecimiento, sindactilia, polidactilia, clinodactilia) y del sistema nervioso central (microcefalia, crisis comiciales, discapacidad intelectual). Los pacientes con hipomelanosis de Ito pueden tener dos líneas celulares distintas desde el punto de vista genético. Las anomalías cromosómicas en mosaico que se han observado afectan tanto a los autosomas como a los cromosomas sexuales y se han demostrado en alrededor del 50% de los pacientes. Puede que el mosaicismo no sea visible en los estudios cromosómicos derivados de linfocitos; es más probable encontrarlos cuando los cromosomas se analizan a partir de fibroblastos cutáneos. Es posible que las distintas líneas celulares no siempre se deban a anomalías cromosómicas observables, sino a mutaciones monogénicas o a otros mecanismos.

81.7 Síndromes de inestabilidad cromosómica

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

Estos síndromes, que antes se denominaban síndromes de rotura cromosómica, se caracterizan por un mayor riesgo de neoplasias malignas y de fenotipos específicos. Muestran una herencia autosómica recesiva y tienen una mayor frecuencia de rotura y/o reorganización cromosómicas, tanto espontánea como inducida. Se deben a defectos específicos de la reparación del ADN, del control del ciclo celular y de la apoptosis. La inestabilidad cromosómica resultante da lugar a un mayor riesgo de desarrollar neoplasias. Los síndromes clásicos de inestabilidad cromosómica son la anemia de Fanconi, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Nijmegen, el síndrome ICF (inmunodeficiencia, inestabilidad del centrómero, anomalías faciales) y los síndromes de Roberts, de Werner y de Bloom.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abrams L, Cronister A, Brown WT, et al: Newborn, carrier, and early childhood screening recommendations for fragile X, *Pediatrics* 130:1126-1135, 2012.

Dobkin C, Radu G, Ding XH, et al: Fragile X prenatal analyses show full mutation females at high risk for mosaic Turner syndrome: fragile X leads to chromosome loss, *Am J Med Genet* 149A:2152-2157, 2009.

Hersh JH, Saul RA: Committee on Genetics: Clinical report—health supervision for children with fragile X syndrome, *Pediatrics* 127:994-1006, 2011.

Jacquemont S, Curie A, des Portes V, et al: Epigenetic modification of the FMR1 gene in fragile X syndrome is associated with differential response to the mGluR5 antagonist AFQ056, *Sci Transl Med* 3:64ra1, 2011.

Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ, et al: Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMRI, *Lancet Neurol* 6:45-55, 2007.

Kidd SA, Lachiewicz A, Barbouth D, et al: Fragile X syndrome: a review of associated medical problems, *Pediatrics* 134:995-1005, 2014.

Leigh MJS, Nguyen DV, Mu Y, et al: A randomized double-blind, placebo-controlled trial of minocycline in children and adolescents with fragile X syndrome, *J Dev Behav Pediatr* 34:147-155, 2013.

Michalon A, Sidorov M, Ballard TM, et al: Chronic pharmacological mGlu5 inhibition corrects fragile X in adult mice, *Neuron* 74:49-56, 2012.

Paribello C, Tao L, Folino A, et al: Open-label add-on treatment trial of minocycline in fragile X syndrome, *BMC Neurol* 10:91, 2010.

Rooms L, Kooy RF: Advances in understanding fragile X syndrome and related disorders, *Curr Opin Pediatr* 23:601-606, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

81.8 Disomía uniparental e impronta

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

DISOMÍA UNIPARENTAL

La disomía uniparental (DUP) se produce cuando ambos cromosomas de un par o áreas de un cromosoma de una persona diploide normal se han heredado de un único progenitor. La DUP puede ser de dos tipos: isodisomía uniparental o heterodisomía uniparental. La **isodisomía uniparental** significa que los dos cromosomas son idénticos (por lo general, debido a un rescate de la monosomía por duplicación), mientras que en la **heterodisomía uniparental** los dos cromosomas son distintos miembros de un par, heredados ambos de un progenitor. Esto se debe a una trisomía que después se reduce a disomía, dejando dos copias de un progenitor. El resultado fenotípico de la DUP varía según el cromosoma implicado, el progenitor que contribuya a los cromosomas y si se trata de una isodisomía o de una heterodisomía. En la DUP se observan tres tipos de efectos fenotípicos: los relacionados con los genes que tienen impronta (es decir, la ausencia de un gen que se expresa sólo cuando se hereda de un progenitor de un sexo concreto), los relacionados con enfermedades autosómicas recesivas y los relacionados con una aneuploidía vestigial que produce mosaicismo (v. cap. 80).

En la isodisomía uniparental ambos cromosomas o regiones (y, por tanto, los genes) del par son idénticos. Esto es especialmente relevante cuando el progenitor es portador de una enfermedad autosómica recesiva. Si la descendencia de un progenitor portador tiene una DUP con isodisomía para un cromosoma que porta un gen anómalo, habrá dos copias de este gen y el fenotipo corresponderá al de la enfermedad autosómica recesiva; el niño tiene una enfermedad autosómica recesiva incluso aunque sólo un progenitor sea portador de dicha enfermedad. Se estima que todos los seres humanos son portadores de unos 20 genes autosómicos recesivos anómalos. Se han descrito casos de varias enfermedades autosómicas recesivas debidas a DUP, como atrofia muscular espinal, fibrosis quística, hipoplasia del cartílago y el pelo, α y β-talasemias y síndrome de Bloom. La posibilidad de isodisomía uniparental también debería considerarse cuando una persona esté afectada por más de una enfermedad recesiva porque los genes anómalos de ambas enfermedades podrían portarse en el mismo cromosoma isodisómico. La isodisomía uniparental es una causa *infrecuente* de trastornos con herencia recesiva. Los casos de isodisomía uniparental también pueden detectarse mediante micromatrices de SNP.

La **DUP materna** que afecta a los cromosomas 2, 7, 14 y 15, así como la **DUP paterna** que afecta a los cromosomas 6, 11, 15 y 20 se asocian a anomalías fenotípicas del crecimiento y la conducta. La DUP del cromosoma 7 materno se asocia a un fenotipo similar al síndrome de Russell-Silver con crecimiento intrauterino retardado. Estos efectos fenotípicos pueden estar relacionados con la impronta (v. Impronta, más adelante) (fig. 81-18).

La DUP del cromosoma 15 se encuentra en algunos casos de síndrome de Prader-Willi y de síndrome de Angelman. En el **síndrome de Prader-Willi** alrededor del 25-29% de los casos tiene una DUP materna (pérdida del cromosoma 15 paterno). En cerca del 5% de las personas con **síndrome de Angelman** se observa una DUP del cromosoma 15 paterno (falta el cromosoma 15 materno). Se piensa que el fenotipo de ambos síndromes (Prader-Willi [fig. 81-19] y Angelman) en los casos de DUP se debe a la falta de la contribución funcional del cromosoma 15 de un progenitor concreto. En el síndrome de Prader-Willi la contribución paterna está ausente, como sucede con la contribución materna en el síndrome de Angelman. El síndrome de Prader-Willi puede deberse a la deficiencia paterna de HB11-85 snoRNAs (ARN nucleolares pequeños). Estos hallazgos sugieren que existen diferencias en la función de algunas regiones del cromosoma 15, dependiendo de si se heredan de la madre o del padre.

Lo más probable es que la DUP se produzca cuando un embarazo se inicia como una **concepción trisómica seguida de rescate de la triso-**

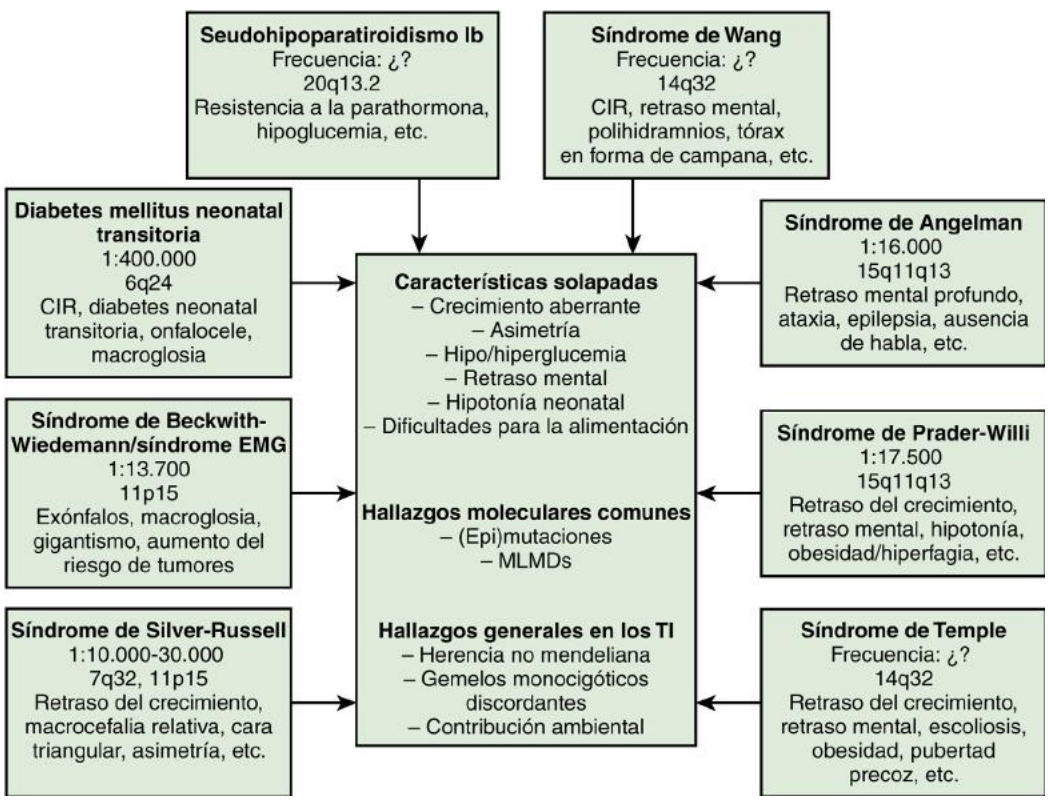

Figura 81-18 Esquema de los hallazgos clínicos y moleculares frecuentes en los 8 trastornos por impronta (TI) conocidos, incluidas las características específicas, frecuencias y localización cromosómica principal. *6q24*, cromosoma 6q24; *EMG*, exónfalos-macroglosia-gigantismo; *CIR*, crecimiento intrauterino retardado; *MLMD*, defectos de metilación multi-locus *(De Eggermann T, Elbracht M, Schröder C y cols.: Congenital imprinting disorders: a novel mechanism linking seemingly unrelated disorders.* J Pediatr *2013;163:1202-7, fig. 2, pág. 1204.)*

booksmedicos.org

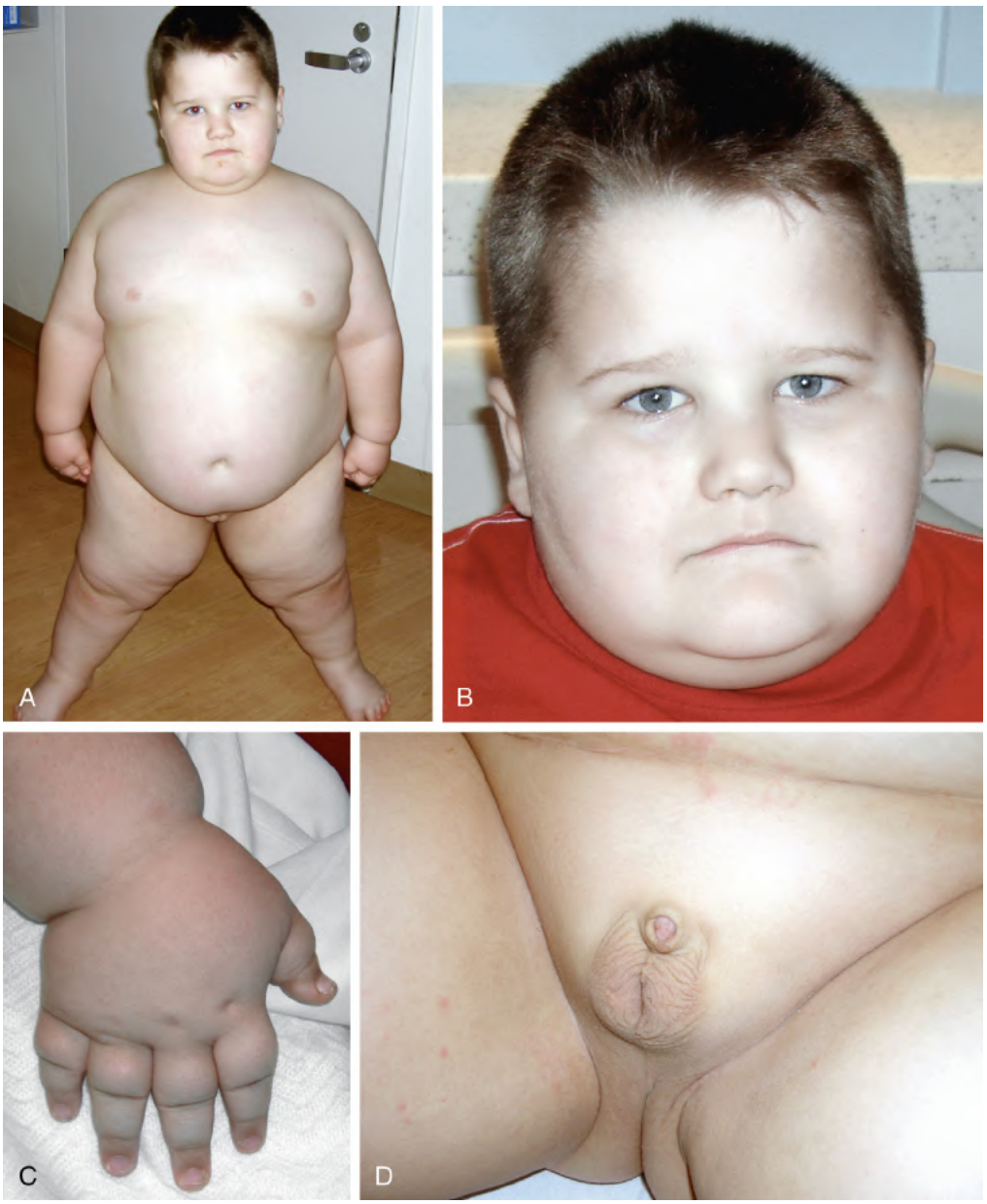

Figura 81-19 *A* y *B*, Paciente con obesidad mórbida con características faciales típicas. *C*, Las extremidades superiores destacan por unas manos pequeñas en relación con el tamaño del cuerpo. *D*, Genitales externos tras una orquidopexia laparoscópica a los 13 meses. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres, según lo aprobado por el Baylor College of Medicine Institutional Review Board, para la publicación de las fotografías. *(De Sahoo T, del Gaudio D, German JR y cols.: Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster,* Nat Genet *2008;40:719-21.)*

mía. La mayoría de las trisomías son mortales, y el feto sólo sobrevive si una línea celular pierde uno de los cromosomas extra para revertirse al estado disómico. En el 33% de las ocasiones la línea celular disómica es uniparental. Éste es el mecanismo típico para el síndrome de Prader-Willi y suele asociarse a una edad materna avanzada. El embrión comienza como una trisomía 15 debido a una no disyunción materna en meiosis I, seguida por una pérdida aleatoria del cromosoma paterno. En este caso, la línea celular disómica se convierte en la más viable y crece más que la línea celular trisómica. Cuando la trisomía mosaico se encuentra en el diagnóstico prenatal, debe tenerse cuidado para determinar si se ha producido una DUP y si el cromosoma implicado es una de las disomías en las que se conoce la asociación con anomalías fenotípicas. Siempre hay que recordar que algunas células residuales trisómicas estarán presentes en algunos tejidos, dando lugar a malformaciones o a disfunción. La presencia de agregados de células trisómicas puede justificar el espectro de anomalías que se observan en las personas con DUP.

IMPRONTA

La genética tradicional ha sugerido durante muchos años que la mayoría de los genes se expresan por igual con independencia de que se hereden de estirpes maternas o paternas. La única excepción a esta regla eran los genes del cromosoma X, que están sujetos a inactivación, y los de las inmunoglobulinas, sometidos a exclusión alélica (fenómeno que da lugar a la expresión monoalélica de una cadena concreta de inmunoglobulina por activación o desactivación de la expresión de los alelos parentales). La impronta genómica se produce cuando la expresión fenotípica de un gen depende del origen parental de algunos genes o, en algunos casos, de regiones cromosómicas completas. La expresión del material genético depende del sexo del progenitor del que se deriva. La impronta genómica se sospecha en ocasiones a partir de un árbol genealógico. En estos árboles, la enfermedad se transmite siempre a partir de uno de los sexos y puede ser transmitida de forma silente durante varias generaciones por el sexo contrario (figs. 81-20 y 81-21). Es probable que la impronta se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

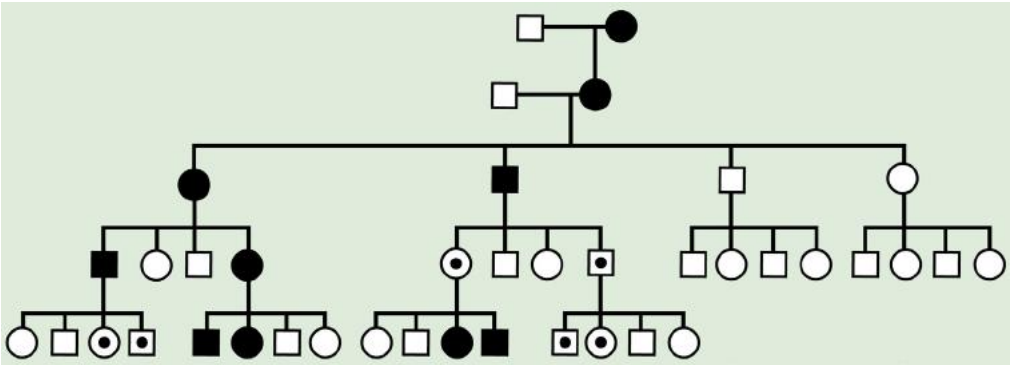

Figura 81-20 **En este árbol genealógico hipotético sugerente de impronta, los efectos fenotípicos se producen sólo cuando el gen mutante se transmite por la madre, pero no si se transmite por el padre, es decir, deficiencia materna.** Se ven afectados el mismo número de varones y de mujeres sin que haya afectación fenotípica en cada generación. Un transmisor que no manifiesta el rasgo da una pista del sexo del progenitor que transmite la información genética expresada; en otras palabras, en los trastornos con deficiencia materna (denominados también impronta paterna) se «saltan» mujeres que no manifiestan el rasgo. Esto es teórico porque en la mayoría de los casos clínicos de deficiencia materna, como el síndrome de Angelman, las personas afectadas no se reproducen.

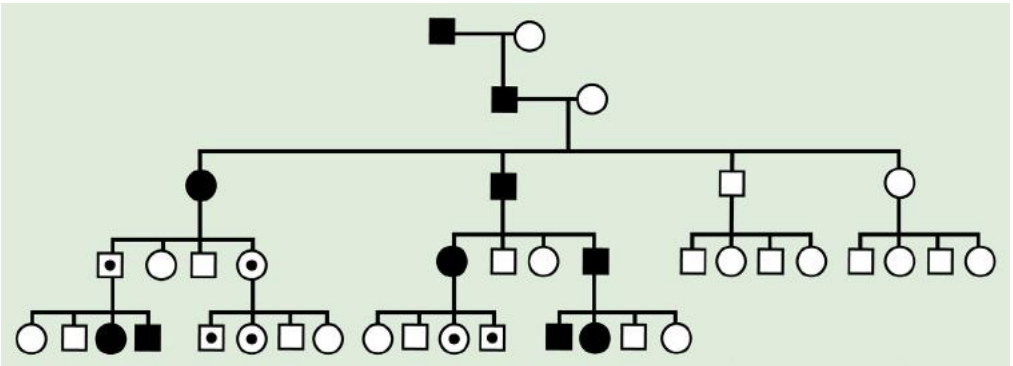

Figura 81-21 **En este árbol genealógico hipotético sugerente de deficiencia paterna (impronta materna), los efectos fenotípicos se producen sólo cuando el gen mutante se transmite por el padre, pero no si se transmite por la madre.** Se ven afectados el mismo número de varones y de mujeres sin que haya afectación fenotípica en cada generación. En una situación teórica, un transmisor que no manifiesta el rasgo da una pista del sexo del progenitor que transmite la información genética expresada; en otras palabras, en la deficiencia paterna (impronta materna) se «saltan» varones que no manifiestan el rasgo. En la vida real, en los casos clínicos de síndrome de Prader-Willi, las personas afectadas no se reproducen.

Tabla 81-20 Mecanismos moleculares que causan los síndromes de Prader-Willi y Angelman

	SÍNDROME DE PRADER-WILLI	SÍNDROME DE ANGELMAN
Deleción 15q11-q13	~70% (paterna)	~70% (materna)
Disomía uniparental	~30% (materna)	~5% (paterna)
Mutación monogénica	Ninguna detectada	E6-AP ubiquitina-proteína ligasa (10% del total, pero sólo se ve en casos familiares)
Mutación del centro de impronta	5%	5%
No identificado	<1%	10-15%

Datos de Nicholls RD, Knepper JL: Genome organization, function and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. Annu Rev Genomics Hum Genet *2001;2:153-75; y Horsthemke B, Buiting K: Imprinting defects on human chromosome 15.* Cytogenet Genome Res *2006;113:292-9.*

produzca en muchas partes distintas del genoma humano, pero se piensa que es especialmente relevante en la expresión de los genes relacionados con el desarrollo, el crecimiento, el cáncer e incluso la conducta; se han clasificado alrededor de 60 genes como susceptibles de impronta. Los trastornos por impronta pueden surgir por DUP, deleciones o duplicaciones, patrones de metilación epigenética aberrantes, o mutaciones puntuales en un gen específico.

Un ejemplo clásico de trastorno por impronta se observa en los síndromes de Prader-Willi y de Angelman, que son dos trastornos clínicos muy diferentes. Estos síndromes se suelen asociar a la deleción de la misma región del brazo largo proximal del cromosoma 15. Una deleción del cromosoma derivado del padre provoca el síndrome de Prader-Willi, en el que la copia materna está intacta, pero algunos de los genes con impronta de esa región normalmente permanecen silentes. Por el contrario, una deleción materna de la misma región provoca el síndrome de Angelman, en el que queda intacta la copia paterna, que tiene genes normalmente silentes. En otras situaciones, la UPD puede dar lugar al mismo diagnóstico. La UPD materna para el cromosoma 15 da lugar al síndrome de Prader-Willi, debido a la falta de la contribución paterna del cromosoma 15. Por el contrario, en el síndrome de Angelman la UPD siempre es paterna, sin contribución materna (tabla 81-20). Otros muchos trastornos se asocian con este tipo de efecto dependiente del progenitor de origen, como en algunos casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Russell-Silver y diabetes neonatal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Butler MG, Sturich J, Lee J, et al: Growth standards of infants with Prader-Willi syndrome, *J Pediatr* 127:687-695, 2011.

Eggermann T, Elbracht M, Schröder C, et al: Congenital imprinting disorders: a novel mechanism linking seemingly unrelated disorders, *J Pediatr* 163: 1202-1207, 2013.

Eggermann T: Russell-Silver syndrome, *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 154C:355-364, 2010.

McCandless SE: Committee on Genetics: Clinical report–health supervision for children with Prader-Willi syndrome, *Pediatrics* 127:195-204, 2011.

Spengler S, Begemann M, Brüchle NO, et al: Molecular karyotyping as a relevant diagnostic tool in children with growth retardation with Silver-Russell features, *J Pediatr* 161:933-942, 2012.

Whitman BY, Myers SE: Prader-Willi syndrome and growth hormone therapy: take a deep breath and weight the data, *J Pediatr* 162:224-226, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo **82**

La genética en las enfermedades comunes

John W. Belmont y Brendan Lee

Los estudios genéticos son útiles para establecer el diagnóstico y el tratamiento de trastornos pediátricos infrecuentes, a menudo permiten aliviar el sufrimiento, ampliar la esperanza de vida y, en el caso del cribado neonatal metabólico y presintomático, evitar las lesiones antes de que se desarrollen los síntomas. Los estudios genéticos también pueden contribuir a comprender las enfermedades más frecuentes, como el asma y la diabetes. Es fundamental conocer las complejas y múltiples vías que llevan al desarrollo de nuevos tratamientos y estrategias preventivas.

Las enfermedades pediátricas comunes suelen ser multifactoriales, de modo que la combinación de muchos genes y factores ambientales desencadena una secuencia compleja de acontecimientos que desemboca en la enfermedad. Todas las personas tienen variaciones en su dotación genética; los efectos acumulados de las variantes génicas de dicha persona entre sí y con el ambiente determinan la susceptibilidad a la enfermedad, la respuesta a varios fármacos y la susceptibilidad a toxicidades farmacológicas específicas. La complejidad de la combinación de los factores contribuyentes incrementa la dificultad de encontrar las variantes que provocan la enfermedad. Las herramientas genéticas disponibles son la secuencia completa del genoma humano, las bases de datos públicas de las variantes genéticas y el mapa del haplotipo humano. Además de las bases de datos genéticas públicas, la reducción drástica del coste de la genotipificación y secuenciación del ADN ha permitido que se analicen cantidades muy grandes de variantes genéticas en un gran número de pacientes. La mayoría de estos estudios se centran en variantes frecuentes (con frecuencias mayores del 5%). Las nuevas tecnologías para secuenciar el ADN ya permiten una secuenciación del exoma completo en muchas personas a un coste muy bajo. Esta tecnología se está usando para investigar el papel de las variantes raras de secuencias codificantes en enfermedades frecuentes. La incorporación de estas herramientas a estudios de población amplios y bien diseñados constituye el campo de la **epidemiología genética.** Se han desarrollado muchos métodos nuevos para analizar los datos genéticos, lo que ha estimulado un renacimiento de la genética de poblaciones aplicada. Hasta el momento, estos métodos de investigación se han utilizado en menor medida en las enfermedades pediátricas que en las originadas en la edad adulta. Esto se ha debido a la falta relativa de grupos de muestras de ADN a gran escala para muchas enfermedades infantiles.

En la actualidad puede preverse que la realización de un «perfil genómico» será algo rutinario por cualquier tipo de técnica en cada niño. Estos métodos aportarán su utilidad clínica en los algoritmos de decisión para el cribado de las enfermedades y el inicio del tratamiento, selección de fármacos, así como estrategias preventivas dirigidas. Los resultados tendrán una complejidad sin precedentes, por lo que los médicos y progenitores cada vez confiarán más en la combinación de los datos genéticos con las herramientas de apoyo de la toma de decisiones asociadas a la historia clínica electrónica.

82.1 Principales estrategias genéticas en el estudio de los trastornos pediátricos habituales

John W. Belmont y Brendan Lee

En la figura 82-1 se muestra un modelo de la contribución genética a la salud. La variación genética que puede tener un impacto sobre la susceptibilidad a las infecciones está presente en todas las personas. En ocasiones, las enfermedades monogénicas causan una afección como la fibrosis quística o la drepanocitosis, pero otros tipos de variaciones genéticas pueden contribuir en mucha menor medida a la aparición de una enfermedad específica, y el efecto puede depender de la exposición a determinados factores ambientales. Un objetivo de la genética médica es identificar los genes que contribuyen a la enfermedad con la esperanza de impedir la aparición de la enfermedad, ya sea evitando los factores ambientales desencadenantes o instaurando tratamientos que reduzcan el riesgo. En las personas que cruzan el umbral de la enfermedad el objetivo consiste en comprender mejor la patogenia, con la esperanza de que esto sugerirá mejores estrategias terapéuticas. Las variaciones genéticas comunes también pueden influir en la respuesta a los fármacos y en el riesgo de toxicidad de varios medicamentos y toxinas ambientales.

Los rasgos complejos pueden presentar dificultades intrínsecas para su estudio si existen problemas con la precisión del diagnóstico clínico. Esto es especialmente cierto para los rasgos conductuales. Un punto de partida en el análisis genético de un rasgo complejo es obtener evidencias que respalden una contribución genética y estimar el peso relativo de los factores genéticos y ambientales. Los rasgos complejos suelen presentar un agrupamiento familiar, pero no se transmiten según un patrón regular, como la herencia autosómica dominante o recesiva. Los rasgos complejos suelen mostrar variación entre los distintos grupos étnicos o raciales, lo que posiblemente refleje las diferencias en las variantes génicas entre estos grupos.

La evaluación de la posible contribución genética comienza con la determinación de si el rasgo se observa entre individuos emparentados con más frecuencia que en la población general. Una medida habitual de la **familiaridad** es el riesgo de los familiares de primer grado (que suele designarse con el símbolo λ_s), que es igual a la proporción entre la prevalencia en hermanos y/o progenitores y la tasa de prevalencia en la población general. Por ejemplo, la λ_s para la diabetes tipo 1 es de alrededor de 15. La fuerza relativa de los factores de riesgo genéticos y no genéticos puede estimarse por el análisis de los componentes de la varianza, y la **heredabilidad** de un rasgo es la estimación de la fracción de la varianza total a la que contribuyen los factores genéticos (fig. 82-2).

No es infrecuente que una minoría de casos de enfermedades frecuentes como la diabetes esté causada por mutaciones monogénicas (herencia mendeliana), trastornos cromosómicos y otros trastornos genómicos. A menudo, estas causas menos frecuentes de la enfermedad

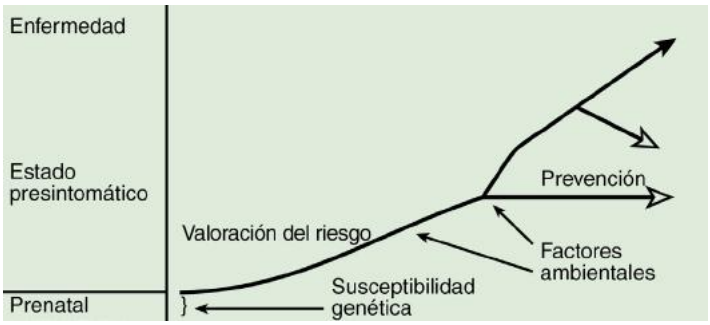

Figura 82-1 Modelo de la influencia de la genética en la salud. Cada persona hereda cierta predisposición genética a tener un riesgo de enfermedad, pero en las enfermedades multifactoriales esto no es suficiente para producir la enfermedad por sí misma. A lo largo del tiempo, la exposición a los factores ambientales lleva de un estado presintomático a otro patológico. La identificación de los genes responsables del riesgo puede permitir el desarrollo de estrategias de prevención o de tratamientos.

Varianza fenotípica		Varianza genética		Varianza ambiental		Varianza de medición
V_F	=	V_G	+	V_A	+	V_M

$h^2 = V_G / V_F$

Heredabilidad

Figura 82-2 Concepto de heredabilidad. La varianza fenotípica de un rasgo concreto puede subdividirse en las contribuciones de la varianza genética, varianza ambiental y la varianza de la medición. Esto suele determinarse de forma empírica. La heredabilidad se define como la proporción de varianza fenotípica explicada por la varianza genética. Se puede estimar la heredabilidad a partir de la correlación de un rasgo cuantitativo entre familiares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

suelen proporcionar una información relevante acerca de las principales vías moleculares implicadas. Las regiones cromosómicas con genes que podrían contribuir a la susceptibilidad a la enfermedad podrían en teoría localizarse mediante **mapeo de ligamiento** que localiza las regiones del ADN que se heredan en las familias con la enfermedad específica. No obstante, en la práctica, esto ha resultado ser bastante difícil para los rasgos más complejos, ya sea por una escasez de familias o porque el efecto de los loci genéticos individuales es débil.

Los **estudios de asociación** genética tienen una mayor potencia a la hora de identificar variantes génicas habituales (>5% de la población) que confieren un mayor riesgo de enfermedad, pero no logran su objetivo si las variantes génicas causantes de enfermedad son relativamente infrecuentes. La detección del efecto modesto de cada variante y las interacciones con los factores ambientales requiere estudios de un poder estadístico adecuado, que suelen incluir miles de personas. También se han desarrollado varios métodos paralelos para analizar los efectos conjuntos de las variantes raras de genes. Estos métodos de asociación de variantes raras también parecen requerir grandes tamaños muestrales porque los efectos génicos han demostrado ser relativamente débiles.

Tanto el mapeo de ligamiento como los estudios de asociación requieren marcadores a lo largo del ADN que puedan determinarse o **genotipificarse** con técnicas de laboratorio a gran escala y de alto rendimiento. Los marcadores que suelen usarse son los microsatélites y los **polimorfismos de nucleótidos únicos** (SNP, de *single-nucleotide polymorphisms;* fig. 82-3). Aunque todos los seres humanos tienen el mismo material genético, el genoma de cada persona es ligeramente diferente. Una muestra de la misma región del genoma de 50 personas revelará que alrededor de 1 de cada 200 bases varía respecto de la forma más común. Aunque la mayoría de los SNP carecen de una función evidente, algunos alteran la secuencia de aminoácidos de la proteína o afectan a la regulación de la expresión génica. Algunas de estas alteraciones funcionales afectan directamente a la susceptibilidad a la enfermedad. Un **fenotipo** clínico complejo puede definirse por la presencia o ausencia de una enfermedad como **rasgo dicotómico,** o por la selección de una variable con relevancia clínica, como la glucemia en la diabetes tipo 2, que es un **rasgo cuantitativo** o continuo.

Aunque tal vez sea imposible definir subgrupos de pacientes de antemano basándose en mecanismos patológicos comunes, cuanto más uniforme sea el fenotipo, más probable es que un estudio genético sea satisfactorio. La **heterogeneidad de locus** es la situación en la que un rasgo se debe a la acción independiente de más de un gen. La **heterogeneidad alélica** indica que más de una variante en un gen particular puede contribuir al riesgo de enfermedad. El desarrollo de un rasgo o de una enfermedad a partir de un mecanismo no genético da lugar a una **fenocopia.** Estos tres factores suelen contribuir a la dificultad a la hora de identificar genes individuales de susceptibilidad a la enfermedad porque reducen el tamaño efectivo de la población del estudio.

Una persona portadora de cualquier variante o **alelo** (unidad heredada, segmento de ADN o cromosoma) en un gen tiene una cierta probabilidad de estar afectada con una enfermedad asociada a una variante génica específica. Esto se denomina **penetrancia.** Algunas enfermedades manifiestan sus signos sólo en una etapa avanzada de la vida (penetrancia relacionada con la edad), lo que podría hacer que se clasificase de forma errónea a los niños que en realidad tienen el gen causante de la enfermedad como no afectados. Los trastornos monogénicos suelen estar ocasionados por mutaciones con una penetrancia relativamente alta, pero algunas variantes comunes tienen una penetrancia muy baja porque su contribución global a la enfermedad es pequeña. Muchas de estas variantes comunes pueden contribuir al riesgo de padecer una enfermedad para un rasgo complejo. Por ejemplo, hay más de 400 genes que influyen en la estatura humana normal.

De forma ideal, las exposiciones ambientales relevantes deberían medirse y contabilizarse en una población porque puede haber una interacción de dependencia entre el factor ambiental y la variante genética específica. Un ejemplo de ello es la probable necesidad de que una infección viral preceda al inicio de la diabetes tipo 1. Aunque se sospecha con fuerza que las **interacciones entre un gen y el ambiente** desempeñan un papel destacado en las enfermedades comunes, es difícil identificarlas y medirlas. Los estudios muy extensos con una recopilación uniforme de información sobre las exposiciones ambientales son infrecuentes. Los nuevos métodos, como el análisis a nivel de todo el genoma de la metilación del ADN, pueden mostrar datos de los efectos ambientales (la denominada **programación del desarrollo**). Esta información podría utilizarse para descubrir y validar las interacciones entre genes y ambiente.

MAPEO DE LIGAMIENTO

Los estudios de ligamiento se usaron en el pasado para aislar los genes que provocan síndromes genéticos infrecuentes; se han utilizado métodos modificados para identificar las regiones cromosómicas ligadas a enfermedades más comunes. Los estudios de ligamiento consisten en marcar segmentos del genoma de una persona con marcadores que permitan la identificación de segmentos que se han heredado en la familia junto con una enfermedad. Los marcadores suelen ser **microsatélites** o **SNP** que definen y ayudan a distinguir cuál es el tipo de alelo que porta cualquier persona. El tipo de un alelo se denomina **genotipo.** Los análisis de ligamiento de las enfermedades comunes han mostrado resultados desiguales. Los factores como la heterogeneidad, la pleiotropía, la expresividad variable y una penetrancia reducida, además de la variabilidad de la exposición ambiental, debilitan la potencia de los estudios de ligamiento en los rasgos complejos.

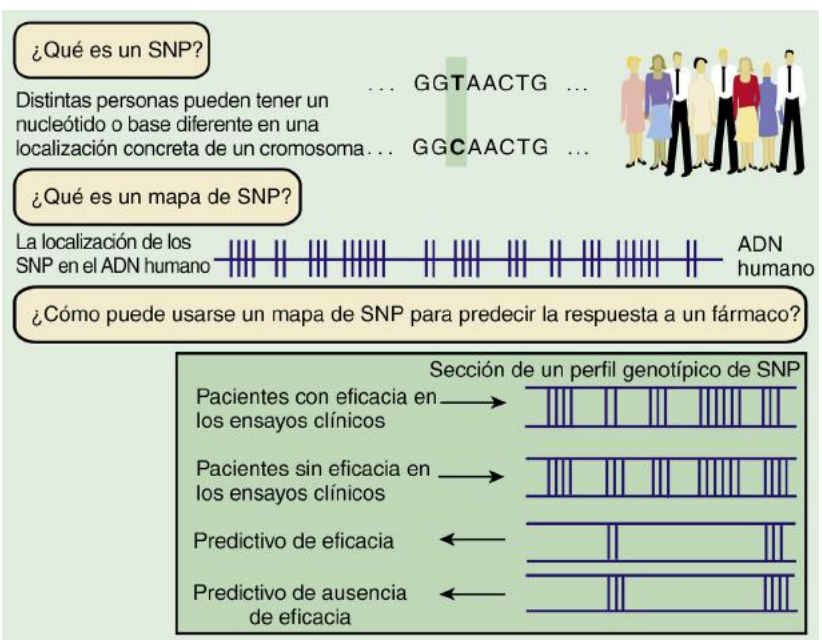

Figura 82-3 Distintas combinaciones de polimorfismos de nucleótido único (SNP) se encuentran en diferentes personas. Las localizaciones de estos SNP pueden precisarse en mapas de genes humanos. Después se pueden utilizar para crear perfiles que se asocian con diferencias de la respuesta a un fármaco, como la eficacia y la ausencia de eficacia. *(Adaptada de Roses A: Pharmacogenetics and the practice of medicine,* Nature *2000;405:857-65. Copyright 2000. Reimpresa con autorización de Macmillan Publishers Ltd.)*

booksmedicos.org

ASOCIACIÓN GENÉTICA

En las enfermedades comunes multifactoriales los análisis de asociación pueden utilizarse para identificar los genes con un papel causal relevante. Hay dos tipos de estudios de asociación: **asociación directa,** en los que la propia variante causal se analiza para ver si su presencia se correlaciona con la enfermedad, y la **asociación indirecta,** en la que se utilizan marcadores que tienen una proximidad física a la variante con relevancia biológica a modo de sustitutos. La correlación de los marcadores con otras variantes genéticas en pequeñas regiones del genoma se denomina **desequilibrio de ligamiento.** La asociación indirecta es posible gracias a la construcción de un mapa genético detallado en tres poblaciones de referencia (europeos, asiáticos, personas de África occidental) mediante el International HapMap Project. Se han identificado SNP que marcan la mayor parte del genoma y pueden genotipificarse a bajo coste utilizando micromatrices especialmente diseñadas.

Se emplean tres diseños básicos para el análisis de la asociación: un diseño de casos-controles, donde se compara la frecuencia de un alelo en el grupo de personas afectadas con su frecuencia en el grupo de personas no afectadas, un estudio de controles basado en familias, en el que los progenitores o hermanos de un individuo afectado se usan como controles, así como un diseño de cohortes, en el que un gran número de personas se evalúan y después se siguen para detectar el inicio de varias enfermedades. El análisis de cohortes es muy caro y hay pocos estudios de cohortes verdaderos.

Los estudios de controles basados en familias tienen cierto atractivo para las enfermedades pediátricas porque suele ser posible incluir a los progenitores. Estos estudios resuelven un problema fundamental a la hora de evaluar la asociación porque los progenitores tienen una correspondencia perfecta en cuanto a su trasfondo genético. Cuando se incluye a los progenitores, la prueba estadística usada para estos estudios se denomina **análisis de desequilibrio de transmisión** (TDT, de *transmission disequilibrium test*). El TDT compara el genotipo transmitido con el genotipo no transmitido que se deduce. El éxito de todos los análisis de asociación depende del diseño de un estudio dotado de una potencia estadística adecuada, con el número suficiente de personas, y con la medición precisa de un rasgo para evitar una clasificación fenotípica errónea. En los estudios amplios basados en la población, la confusión debida al origen étnico o a la **estratificación de la población** podría distorsionar los resultados. Algunas variantes genéticas son más frecuentes en personas de un grupo étnico concreto, lo que puede provocar una asociación aparente de una variante con una enfermedad cuando la tasa de la enfermedad resulta ser superior en ese grupo. Esta asociación no sería una auténtica asociación entre un alelo y la enfermedad, pues la asociación se confundiría por el trasfondo genético. Los análisis basados en la familia que emplean el TDT son inmunes a la estratificación de la población. Sin embargo, el TDT y los diseños relacionados de los estudios tienen una eficacia intrínsecamente menor que los estudios de casos y controles. Los métodos más novedosos para medir un desajuste sutil entre los casos y controles que utilizan muchos miles de marcadores genotipificados de forma rutinaria en estudios de asociación del genoma completo permiten explicar este efecto.

Los estudios de asociación deberían convertirse en una herramienta potente para encontrar la variación genética que confiere el riesgo a una persona; el efecto de cualquier variante genética será una contribución muy pequeña a la compleja vía de la enfermedad. Se han encontrado variantes genéticas que implican a un gen nuevo en un proceso, lo que ha motivado investigaciones más profundas sobre los sistemas que afectarán a la evolución de la enfermedad. Muchos estudios han señalado asociaciones, como la de la variante *ApoE4,* con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer. Muchos resultados publicados de asociación no son reproducibles; puede que los datos incoherentes se deban a una potencia estadística y a una estratificación insuficientes. Hasta principios de 2014 se habían descubierto más de 6.000 asociaciones de enfermedades para más de 600 rasgos con relevancia médica y se habían replicado en estudios a gran escala.

Los nuevos métodos de bajo coste para secuenciar exomas y genomas completos de personas permitirán en breve una evaluación más exhaustiva de todo el rango de variantes genéticas implicadas en enfermedades comunes. El objetivo de que un genoma cueste 1.000 dólares parecía lejano hace tiempo, pero puede que se alcance pronto. Las variantes genéticas raras, incluidas pequeñas inserciones o deleciones, podrían resultar fundamentales para explicar el impacto de los factores genéticos en enfermedades pediátricas relevantes, como el autismo, malformaciones cardiovasculares y otros defectos congénitos. Otros rasgos comunes, como la obesidad, diabetes y enfermedades autoinmunitarias también podrían afectarse por variantes raras. En las enfermedades graves frecuentes, como la discapacidad intelectual y las malformaciones cardíacas complejas, es probable que las mutaciones de novo (es decir, las que no están presentes en ninguno de los progenitores) desempeñen un papel importante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **83**

Métodos genéticos para el estudio de las enfermedades raras y no diagnosticadas

William A. Gahl, David R. Adams, Thomas C. Markello, Neal F. Boerkoel y Cynthia J. Tifft

Las enfermedades raras y novedosas a menudo comienzan en la infancia y plantean dificultades diagnósticas que pueden abordarse mediante técnicas genéticas avanzadas.

ÁMBITO DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

Se estima que se conocen unas 7.000 enfermedades raras y la existencia de alrededor de 23.000 genes humanos sugiere que se descubrirán muchas más enfermedades genéticas en el futuro. Estas enfermedades genéticas comprenden una serie de enfermedades susceptibles de estudiarse mediante diversos métodos diagnósticos. Los conocimientos sobre el genoma humano brindan una nueva oportunidad para diagnosticar trastornos extremadamente raros y descubrir nuevas enfermedades. Uno de los métodos es el que se emplea en el programa de enfermedades no diagnosticadas (*Undiagnosed Diseases Program,* UDP) de los National Institutes of Health (NIH).

Algunas de las posibles razones por las que puede haber pacientes aún sin diagnosticar a pesar de haber realizado investigaciones previas exhaustivas son:

- La mutación genética no se ha asociado previamente con el fenotipo de la enfermedad.
- Existe heterogeneidad alélica (mismo gen, pero diferente mutación causante de un fenotipo diferente).
- Existe heterogeneidad de locus (distintos genes producen un fenotipo similar).
- Presentación de un solo síntoma o de características inusuales de una enfermedad polisintomática o rara.

Las 3.000 solicitudes de pacientes recibidas en el UDP han requerido la colaboración entre el equipo de salud que remite al paciente y el grupo de los NIH. Las investigaciones previas se describen en una carta resumen del médico remitente y se documentan con las historias clínicas que incluyen fotografías, vídeos, pruebas de imagen y preparaciones histológicas de material de biopsia. Unos consultores especializados revisan las historias clínicas y los directores del UDP determinan los siguientes pasos. Los pacientes que son aceptados acuden al Centro Clínico, donde están ingresados una semana. Alrededor de la mitad de los pacientes con enfermedades no diagnosticadas tiene una enfermedad neurológica; los problemas cardiovasculares, reumatológicos, inmunológicos y pulmonares son también frecuentes. Alrededor del 40% de los pacientes aceptados son niños, que presentan con frecuencia anomalías congénitas múltiples desconocidas y trastornos neurológicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bracken MB, Belanger K, Cookson WO, et al: Genetic and perinatal risk factors for asthma onset and severity: a review and theoretical analysis, *Epidemiol Rev* 24:176-189, 2002.

Carroll W: Asthma genetics: pitfalls and triumphs, *Paediatr Respir Rev* 6:68-74, 2005.

Hirschhorn JN: Genetic epidemiology of type 1 diabetes, *Pediatr Diabetes* 4:87-100, 2003.

International HapMap Consortium: A haplotype map of the human genome, *Nature* 437:1299-1320, 2005.

Lyon HN, Hirschhorn JN: Genetics of common forms of obesity: a brief overview, *Am J Clin Nutr* 82:215S-217S, 2005.

Onengut-Gumuscu S, Concannon P: The genetics of type 1 diabetes: lessons learned and future challenges, *J Autoimmun* 25:S34-S39, 2005.

Thompson R, Drew CJ, Thomas RH: Next generation sequencing in the clinical domain: clinical advantages, practical, and ethical challenges, *Adv Protein Chem Struct Biol* 89:27-63, 2012.

Weiss ST, Raby BA: Asthma genetics 2003, *Hum Mol Genet* 13(Spec No 1):R83-R89, 2004.

Welter D, MacArthur J, Morales J, et al: The NHGRI GWAS catalog, a curated resource of SNP-trait associations, *Nucleic Acids Res* 42(database issue):D1001-D1006, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

EVALUACIÓN CLÍNICA

El término no diagnosticado hace referencia a los pacientes que permanecen sin un diagnóstico definitivo después de un estudio diagnóstico exhaustivo. Esto se debe en parte a que cada individuo tiene una base genética y ambiental única, mientras que las enfermedades se expresan según patrones ilimitados. Las afecciones no diagnosticadas engloban aquellas que nunca han sido vistas por un médico, las presentaciones inusuales de enfermedades por lo demás reconocibles y las combinaciones de enfermedades que modifican las características de cada una. Una investigación clínica minuciosa le permite al médico ampliar el diagnóstico diferencial mediante la investigación, las consultas, las pruebas clínicas y la valoración de presentaciones atípicas de enfermedades previamente conocidas. La determinación del fenotipo, así como las pruebas de imagen y de otro tipo permiten documentar mejor la presentación y hacer que el caso esté disponible para la asociación con futuras enfermedades recientemente descubiertas, variantes genéticas y cohortes de pacientes.

Una anamnesis completa permite organizar los datos y engloba los hallazgos prenatales y neonatales, los hitos del desarrollo, el patrón de crecimiento, la aparición y progresión de los síntomas y signos, las influencias precipitantes, la respuesta a los fármacos y un árbol genealógico para determinar qué familiares están afectados. Entre los hallazgos pertinentes de la exploración física se incluyen las dismorfias, organomegalia, alteraciones neurológicas, afectación ósea y hallazgos dermatológicos. Debido a que muchas enfermedades raras y novedosas son multisistémicas, los consultores desempeñan un papel fundamental en todas las evaluaciones diagnósticas. En la tabla 83-1 se presentan los estudios habituales que se realizan para abordar los posibles diagnósticos. La evaluación de un caso neurológico pediátrico implica estudios incluso más extensos (tabla 83-2).

El ingreso hospitalario permite una interacción estrecha entre expertos de diferentes campos, hace posible realizar las pruebas para los casos complejos y, a menudo, permite centrar el caso en el descubrimiento de una nueva enfermedad. En esta situación se debe evaluar a otros familiares para determinar definitivamente si están afectados con la enfermedad que se está estudiando.

Tabla 83-1 Estudios iniciales para elaborar nuevas hipótesis diagnósticas

PRUEBA(S)	TRASTORNOS O GRUPOS DE TRASTORNOS RELACIONADOS
Electrólitos, lactato, piruvato	Defectos del metabolismo energético, incluidas las enfermedades mitocondriales
Aminoácidos plasmáticos	Enfermedades renales, enfermedades de los aminoácidos
Ácidos orgánicos urinarios	Enfermedades renales, enfermedades del metabolismo energético, deficiencias vitamínicas
Aldolasa, creatina fosfocinasa	Miopatías
Carnitina (libre, total, acil, panel)	Enfermedades de la oxidación de los ácidos grasos, enfermedades del metabolismo de la carnitina
Análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR)	Enfermedades de los neurotransmisores, errores congénitos del metabolismo, enfermedades específicas que pueden presentarse sólo en el LCR
RM/espectroscopia por resonancia magnética cerebral	Pistas estructurales que informen de enfermedades que afectan al sistema nervioso central
Espectrometría de masas para detectar anomalías de proteoglucanos con enlaces *N*- y *O*-	Enfermedades congénitas de la glucosilación
Análisis de enzimas lisosómicas	Enfermedades por almacenamiento lisosómico
Microscopia electrónica de leucocitos y de la piel	Enfermedades por almacenamiento lisosómico; lipofuscinosis neuronales
Evaluación anatomopatológica de los tejidos afectados con tinciones especiales, hibridación del ADN	Cualquiera
Eco-/electrocardiograma	Defectos cardíacos
Velocidad de conducción nerviosa/electromiograma	Defectos neurológicos
Línea celular fibroblástica	Cualquiera
Polimorfismo de un único nucleótido/exoma/genoma/cariotipo	Cualquiera
Velocidad de sedimentación globular, proteína C-reactiva	Enfermedades inflamatorias

ESTUDIOS GENÉTICOS DE LABORATORIO DISPONIBLES A NIVEL COMERCIAL

Una vez que se ha completado la determinación del fenotipo, se puede elaborar una lista diferencial de los posibles trastornos genéticos. Se dispone de pruebas moleculares de laboratorio para un espectro cada vez más amplio de trastornos moleculares. En muchos casos, varias enfermedades relacionadas se incluyen en un panel de pruebas moleculares. Entre los ejemplos, pueden citarse el deterioro cognitivo ligado al cromosoma X, la paraplejía espástica hereditaria, la paraplejía y marcha espásticas, las ataxias espinocerebelosas, las distonías y las enfermedades mitocondriales. Algunas de estas pruebas individuales y paneles son caros y, en conjunto, pueden superar el coste de la secuenciación del exoma.

MATRICES DE POLIMORFISMO DE UN ÚNICO NUCLEÓTIDO

Hay 2 tecnologías que son rentables para su uso médico y que permiten examinar el genoma completo con una resolución a nivel de un único par de bases. Se trata de las matrices de polimorfismo de un único nucleótido (SNP, de *single-nucleotide polymorphism*) (micromatrices o chips) y la secuenciación de última generación. El genoma humano consta de 3.200 millones de bases, de las que muchas son polimórficas. Los polimorfismos son bases que no son las habituales en una posición determinada y que, sin embargo, aparecen con una frecuencia superior al 1% en una población dada. Para un par cualquiera de personas que no estén estrechamente relacionadas, hay alrededor de $2{,}5 \times 10^6$ SNP que varían entre ellas (y entre cada individuo y la referencia humana canónica), o alrededor de 1 polimorfismo por cada 1.000 bases del genoma en promedio. En una única población étnica, hay alrededor de 1 SNP frecuente por cada 3.000-7.000 bases, donde frecuente significa una probabilidad mayor del 10% de que un paciente cualquiera tenga un polimorfismo (será heterocigoto) en esa posición. Un número de entre varios cientos de miles y unos pocos millones de estos SNP frecuentes pueden incluirse en una matriz de hibridación de ADN y evaluarse simultáneamente en una misma prueba de laboratorio. Esta técnica produce resultados a escala del genoma completo que revelan variaciones del número de copias; el mosaicismo también se pone de manifiesto, al igual que las regiones de identidad en función de la descendencia. Estos resultados son muy útiles para complementar los resultados de la secuenciación de última generación. Un ejemplo de esto es el uso de las regiones de deleción de SNP para indicar dónde se debe buscar una mutación puntual en la secuenciación de última generación del niño (para detectar el emparejamiento recesivo heterocigoto compuesto de una deleción con una mutación puntual).

SECUENCIACIÓN EXÓMICA

Los avances técnicos han permitido la secuenciación masiva del ADN a un precio razonable, por lo que es factible determinar la secuencia de las regiones codificantes de casi todos los genes humanos. Debido a que esto supone el 1,7% de los 3,2 millones de bases del genoma humano, las **secuencias exómicas** comprenden alrededor de 60 millones de bases, lo que abarca el 80-85% de los genes conocidos y se determinan mediante la

booksmedicos.org

Tabla 83-2 Evaluación diagnóstica de niños con alteraciones neurológicas

CONSULTAS
Genética/consejo genético
Neurología
Endocrinología
Inmunología
Reumatología
Dermatología
Cardiología
Neuropsicología
Nutrición
Medicina de rehabilitación
Fisioterapia
Terapia ocupacional
Logopedia

PROCEDIMIENTOS
Estudio de la deglución para evaluar la aspiración
Ecografía abdominal (hepatoesplenomegalia)
Estudio esquelético (disostosis)
Densitometría ósea (pacientes no ambulatorios o con retraso del crecimiento)
Edad ósea
Electroencefalograma
Biopsia muscular para evaluar la función de la cadena de transporte de electrones y la histología
Biopsia nerviosa

PRUEBAS DE LABORATORIO
Hemograma completo con fórmula leucocitaria y frotis periférico
Panel metabólico exhaustivo
Tiempo de protrombina/tiempo de tromboplastina parcial (para la sedación-anestesia)
Tirotropina, tiroxina
Vitaminas A, E, 1,25-dihidroxivitamina D
Lactato/piruvato
Amoníaco
Aminoácidos (plasma y orina)
Ácidos orgánicos (orina)
Perfil de acilcarnitina
Carnitina total y libre
Análisis de enzimas lisosómicas en leucocitos y/o fibroblastos
Coenzima Q leucocitaria
Purinas y pirimidinas (orina)
α-Glucosidasa (plasma y orina)
Panel peroxisómico
Oxisteroles
Ácido metilmalónico y homocistina (plasma)
Cobre/ceruloplasmina
Vitaminas A y E
Isoelectroenfoque de transferrina
N- y *O*-glucanos (plasma)
Oligosacáridos y glucanos libres (orina)
Glucosaminoglucanos (orina)

PRUEBAS ADICIONALES SI HAY INDICACIONES CLÍNICAS
Microscopia electrónica de la capa leucocitaria para buscar cuerpos de inclusión
Microscopia electrónica de una biopsia cutánea para buscar signos de enfermedades de depósito
Heces para buscar huevos y parásitos, sangre oculta, grasa fecal o calprotectina fecal
Anticuerpos antiinmunitarios
Títulos de respuesta a vacunas
C3/C4
Inmunoglobulinas cuantitativas
Subtipos de linfocitos T
Biopsia de glándula conjuntival o salival

MUESTRAS PARA ESTUDIO
Líquido cefalorraquídeo
Suero
Plasma
Biopsia cutánea para el estudio de fibroblastos y/o melanocitos
ADN/ARN aislado
Orina

ESTUDIOS REALIZADOS CON SEDACIÓN
RM 3T/espectroscopia por resonancia magnética cerebral (y de la columna vertebral si está indicado)
Biopsia cutánea
Exploración oftalmológica
Potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo
Electrorretinograma
Punción lumbar en busca de biopterina, neopterina, neurotransmisores, folato y marcadores inflamatorios
Exploración dental
Grandes muestras de sangre
Sondaje para obtener orina
Cualquier parte de la exploración física difícil de realizar en un niño despierto incluidas las determinaciones de la dismorfología y la exploración genital y rectal
Electromiografía y estudios de conducción nerviosa

secuenciación de «lecturas» cortas (fragmentos de ADN) y su alineación con una secuencia de referencia compuesta del genoma humano. Debido en parte a la interferencia de los SNP con la hibridación, las ambigüedades de alineamiento y las tasas de errores químicos, el exoma promedio tiene alrededor de 20.000 bases (0,03%) que difieren de la secuencia de «referencia» y de cualquier otra secuencia humana individual del mismo grupo étnico, sin relación de parentesco. La mayoría de estas variantes son polimorfismos sin relevancia. El problema es que cada una de las 20.000 variantes de significado desconocido es una **posible** variante causante de enfermedad, aunque sólo una es ***la*** mutación causante de la enfermedad para un trastorno monogénico (quizá con 2-3 loci adicionales que modifican la gravedad). La tarea del médico es reducir las variantes posibles de 20.000 a un número manejable, como 5.

Este proceso implica el uso de «filtros» o programas que eliminan variantes falsas positivas sin eliminar las variantes verdaderas. El mejor filtro individual utiliza la secuenciación exómica (SE) de los miembros de la familia nuclear (es decir, progenitores y hermanos), pero sólo si se está seguro de su verdadero estatus de afectado o no afectado. Si, por ejemplo, el gen de un hermano no afectado tiene 2 variantes en alelos opuestos que son los mismos que los del probando afectado, esas variantes pueden descartarse como causantes de la enfermedad del probando. Esto pone de relieve la importancia de la recogida de ADN de la familia y de realizar una evaluación meticulosa de los familiares. En general, contar con el probando, ambos progenitores y un hermano proporciona la potencia suficiente para reducir las variantes candidatas a un número razonable para todos los modelos de herencia mendeliana, suponiendo una penetrancia completa.

A modo de ejemplo, si se supone una herencia autosómica recesiva, el análisis de SE debería requerir que hubiese mutaciones en ambos alelos del probando, con la presencia de 1 de las 2 mutaciones en 1 progenitor y de la otra mutación en el otro progenitor. Los hermanos afectados deben tener ambas mutaciones y los no afectados deben tener 1 o ninguna. Se han obtenido buenos resultados mediante programas informáticos que utilizan un modelo recesivo heterocigoto, y para las variantes significativamente perjudiciales, con un modelo recesivo heterocigoto compuesto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los cambios de bases que producen cambios de aminoácidos (mutaciones de sentido o *missense*) se evalúan con programas que estiman la patogenicidad del cambio. Esto conlleva el cálculo de estimaciones del grado de conservación de la base a lo largo de la evolución, de si el aminoácido cambia la carga, el tamaño o la conformación y, a veces, del lugar de la proteína donde se sitúa el cambio de aminoácido. El análisis de la influencia que tienen los cambios del código genético sobre la función de la proteína sigue siendo una ciencia inexacta, pero se han utilizado aproximaciones con cierto éxito. Los programas informáticos, como PolyPhen-2, SIFT y MutationTaster, estiman la patogenicidad de los cambios de aminoácidos. Además, la constancia evolutiva de una base puede ser una indicación de lo perjudicial que sería un cambio de esa base, incluso si no está implicada en un cambio de aminoácido (dominios de unión a promotor, sitios de metilación). Por último, algunos filtros comparan las variantes con bases de datos que recogen los cambios considerados benignos (base de datos de polimorfismos de un único nucleótido), con otros que se sabe que causan enfermedades distintas de las investigadas, o simplemente que se encuentran con frecuencia en muchos genomas aleatorios (base de datos *1000 Genomes*). Estas bases de datos pueden ser muy útiles, pero no son totalmente fiables debido a que sus entradas no se han seleccionado en todos los casos según un nivel de confianza médicamente útil.

El análisis de las secuencias exómicas está avanzando rápidamente, basado en el desarrollo de nuevos filtros y de bases de datos más grandes, mejores y más informativas. Sin embargo, se deben tener en cuenta varios puntos clave cuando se emplea la secuenciación a escala genómica para el diagnóstico clínico.

El **valor predictivo positivo** indica la probabilidad de que una prueba positiva sea verdaderamente positiva. Este valor es mayor en una población en la que una enfermedad es frecuente y menor en una población donde la enfermedad es rara. Una persona que se está evaluando mediante SE no mostrará signos ni síntomas clínicos de la mayoría de las enfermedades genéticas para las que se realiza la evaluación mediante SE. Por tanto, muchos resultados aparentemente positivos serán falsos positivos. Esto se refleja como la existencia frecuente de variaciones del ADN en los genes que se asocian con fenotipos que no concuerdan con la persona que se está evaluando. Tales variantes son difíciles de interpretar.

La elección entre **estudios individuales o familiares** es relevante, pues los datos de la familia permiten filtrar sustancialmente las variantes. Esta ventaja debe sopesarse frente a los costes económicos de estudiar a las familias frente a los individuos. Además, los estudios familiares carecen de utilidad si una persona afectada se clasifica como no afectada o viceversa. Por tanto, *es fundamental determinar el fenotipo de los miembros de la familia.* Para las enfermedades de aparición más tardía, puede que no sea adecuado incluir a los hermanos menores en un estudio del exoma, a menos que su estatus de afectados se pueda determinar de forma inequívoca.

Se deben establecer **políticas de revisión de datos.** La secuenciación del genoma a gran escala genera datos para muchos genes aparte de los que están directamente implicados en el estudio diagnóstico actual. Los datos de secuenciación pueden ser utilizados en la asistencia futura del paciente. A pesar de que no se informa de la presencia de algunos genes mutados porque no están asociados actualmente con ninguna enfermedad, los futuros avances pueden implicar a estos genes en una enfermedad humana. Quien solicite el estudio del exoma debe conocer la política de reutilización de datos del laboratorio que realice las pruebas. En el contexto actual de estas pruebas, la limitación temporal para reutilizar los datos y/o las tasas de reutilización son cada vez más frecuentes.

Una conversación temprana con un especialista en genética es fundamental. El consejo genético se debe solicitar antes de remitir un estudio del exoma en lugar de hacerlo después de que se disponga de los resultados. Obtener el consentimiento adecuado para los estudios del exoma es un proceso complicado, que incluye la información sobre los factores de riesgo de la enfermedad, las afecciones médicas no relacionadas, los estados de portador y la susceptibilidad al cáncer. Los individuos que otorgan su consentimiento deberían tener la oportunidad de considerar qué tipos de resultados les gustaría recibir.

Prever los hallazgos que son difíciles de utilizar clínicamente es una parte importante del asesoramiento. El problema de las variantes de significado desconocido es habitual para cualquier tipo de pruebas genéticas. La secuenciación a escala del genoma amplifica este problema para incluir una amplia variedad de resultados que son difíciles de utilizar para la toma de decisiones médicas. Dependiendo de la amplitud de los análisis y del informe clínico derivado de él, el médico solicitante recibirá una cantidad variable de estos hallazgos. Comentar estas variantes con las familias puede ser difícil; el asesoramiento a las familias sobre la probabilidad de recibir este tipo de resultado antes de realizar las pruebas puede ayudar a la familia a afrontar la situación cuando reciba el informe (v. cap. 77).

Cuando la SE se utiliza como un panel de genes, permite *confirmar,* pero no *descartar.* Un estudio del exoma es una manera rentable de evaluar muchos genes a la vez. Sin embargo, las series de datos pueden variar respecto a la cobertura de cualquier exón en particular. Por tanto, aunque los estudios del exoma son una herramienta potente para el descubrimiento de variantes, no siempre son suficientes para descartar variantes en un panel de genes. Mediante un análisis cuidadoso que implique la validación de laboratorio en muchos individuos analizados de manera similar, se puede evaluar la cobertura exómica de cualquier gen en particular. Sin embargo, los centros de análisis comerciales/clínicos pueden no estar dispuestos a realizar dicho análisis cuando se debe tener en cuenta un gran conjunto de genes. Por tanto, el uso de un panel de genes todavía tiene indicaciones cuando existe un alto índice de sospecha de un trastorno causado por un gen perteneciente a un gran conjunto de genes. La ataxia cerebelosa y la paraparesia espástica hereditaria son ejemplos de ello.

Proporcionar información al centro donde se realiza el análisis mejora la probabilidad de lograr un diagnóstico. La interpretación de la SE se beneficiará en gran medida de la incorporación de una información clínica precisa y detallada sobre el fenotipo de presentación. Cuanta más información clínica se proporcione al laboratorio de análisis, más específico y útil será el informe clínico.

ESTUDIOS DE FUNCIÓN GÉNICA

A pesar de realizar un filtrado en función de la frecuencia y la nocividad, una variante identificada por secuenciación genómica no se puede interpretar como la causa de la enfermedad de un individuo a menos que se haya demostrado previamente que cause una enfermedad con un fenotipo similar. Para demostrar la causalidad, la genética médica se basa en la asociación (la recurrencia de mutaciones en un gen entre los individuos con un fenotipo similar). En el caso de las enfermedades raras, puede haber muy pocos pacientes afectados para demostrar una asociación estadísticamente significativa. En este contexto, se requerirá otra evidencia para vincular una variante genética específica con un fenotipo aislado. Un método consiste en acumular datos diagnósticos adicionales sobre el paciente que puedan utilizarse para priorizar las variantes genéticas (ontologías fenotípicas, metabolómica, glucómica, proteómica y lipidómica). Un segundo método consiste en crear modelos que desarrollen la enfermedad en cuestión, como ratones, pez cebra, moscas de la fruta, levaduras y células cultivadas. En tercer lugar, la variante en cuestión puede relacionarse con un proceso biológico o vía que se sabe que causa un fenotipo similar cuando se altera. Por último, los datos fenotípicos y genómicos estandarizados y correlacionados se depositan en una base de datos para identificar a otros individuos con un fenotipo similar y mutaciones en el mismo gen.

Los médicos pueden proyectar sus prejuicios a un grupo de variantes que podrían ser causantes de enfermedades, pero esto es a menudo motivo de error. Sería preferible un método computacional estandarizado. Por ejemplo, la organización Human Phenotype Ontology estandarizará la descripción de una enfermedad y, debido a que los elementos descriptivos se han asignado a otras enfermedades humanas y a organismos modelo mutantes, identificará los posibles genes candidatos y redes genéticas causantes de la enfermedad. De forma similar, las pruebas de cribado de laboratorio no dirigidas permiten realizar un estudio no sesgado de la biología celular y la fisiología del paciente y una priorización más informada de las variantes que causan la enfermedad del paciente.

La prueba definitiva de la causalidad consiste en mejorar el proceso patológico mediante la corrección del defecto genético, y esto a veces se puede demostrar en un sistema modelo donde se desarrolle la enfermedad humana. Si los sistemas modelo no logran identificar la causa genética de la enfermedad de un individuo, se deben buscar otros pacientes con un fenotipo similar y mutaciones en el mismo gen. Esto se puede lograr utilizando bases de datos públicas que se interpretan utilizando estándares estadísticos y biológicos estrictos.

booksmedicos.org

ASPECTOS PEDIÁTRICOS

Durante sus primeros 4 años, el UDP de los NIH recibió 500 solicitudes pediátricas. En más del 10% de los casos, más de 1 miembro de la familia, por lo general un hermano, presentaba una afectación similar. Hubo 2 picos en la distribución por edades de los niños: uno a los 4,5 años, lo que refleja a los pacientes con trastornos congénitos, y otro a los 16-18 años, que representa los trastornos cuyos síntomas se inician al comienzo de la edad escolar. La mayoría de los solicitantes habían pasado por un arduo proceso para lograr un diagnóstico durante más de 5 años. De los 200 casos pediátricos aceptados, 175 fueron evaluados hasta la fecha y el 25% recibió un diagnóstico. La mitad de los diagnósticos se obtuvieron utilizando métodos diagnósticos convencionales, incluida la sospecha clínica con confirmación molecular, pruebas bioquímicas con confirmación molecular o interpretación radiográfica. En el resto de los casos, el diagnóstico se obtuvo utilizando el análisis de SNP y la secuenciación de última generación; todos ellos correspondían a enfermedades raras.

Las historias clínicas pediátricas requieren que se preste atención a lo que se ha completado previamente y a lo que no. La historia clínica electrónica es una herramienta importante para la práctica médica, pero las funciones de copia sucesiva pueden perpetuar errores, como clasificar una prueba como normal cuando en realidad fue recomendada o solicitada, pero cancelada. La copia repetitiva también fomenta la desidia respecto al pensamiento crítico, la no realización de una historia adecuada y que se pasen por alto los matices de la progresión de los síntomas. *Se debe repetir la anamnesis y la exploración física y confirmar todos los resultados de las pruebas anteriores mediante copias de los informes de laboratorio originales.*

Los procedimientos prolongados y dolorosos se deben realizar bajo sedación, pero los riesgos asociados a la sedación deben sopesarse frente a la utilidad de la información y de las muestras que se van a obtener (v. tabla 83-2).

CUESTIONES RELATIVAS A LAS FAMILIAS DE NIÑOS SIN DIAGNOSTICAR

Cuando un niño acude a una clínica para la evaluación genética, los progenitores quieren saber:

- ¿Qué tiene mi hijo? (diagnóstico).
- ¿Por qué se ha producido? (etiología/herencia).
- ¿Qué pasará en el futuro? (historia natural).
- ¿Existe un tratamiento? (terapia).
- ¿Podría ocurrir lo mismo a otros miembros de la familia? (riesgo de recurrencia).

Las respuestas a todas estas preguntas requieren un diagnóstico preciso. La falta de un diagnóstico también hace que la familia y el médico se sientan molestos, suscita sospechas entre los familiares y conocidos, y crea sentimientos de culpa por no haber realizado los esfuerzos necesarios para encontrar un diagnóstico. Como consecuencia, las familias consultan con más especialistas y a menudo se sienten frustradas por la falta de coordinación entre los profesionales sanitarios. Es útil para la familia guardar copias de todas las pruebas y consultas de cada centro y recopilarlas en una carpeta donde llevarlas en los desplazamientos entre los distintos centros. Un informe de 2-3 páginas que resuma la historia del niño, los fármacos, la lista de los profesionales sanitarios con la información de contacto, los principales problemas médicos, el nivel funcional en los días en los que se encuentra bien y cuando está enfermo, así como las intervenciones que fueron eficaces en el pasado, puede ser de gran utilidad cuando haya que acudir a urgencias. Una copia electrónica se actualiza fácilmente. Los progenitores siempre pueden ser quienes mejor velen por los intereses de sus hijos, sobre todo cuando aún no se ha llegado a un diagnóstico.

Las recomendaciones a los progenitores de un niño sin diagnosticar son similares a las que se aplican a cualquier niño con una enfermedad crónica:

- Se deben guardar copias de todas las historias clínicas, electrónicas y de otro tipo, y organizarlas del modo habitual, en especial las copias de los informes originales de los laboratorios a los que se han enviado muestras para su análisis.
- Hay que llevar consigo un informe actualizado para las situaciones urgentes.
- Se debe establecer un hogar médico, aunque se reciban muchas segundas opiniones.
- Se debe contactar con un fisiatra (médico rehabilitador) para coordinar la asistencia de rehabilitación.
- Hay que ser exigente con el sistema escolar acerca de los servicios que proporcionan, recurriendo a un representante legal si es necesario.
- Se debe contactar con los grupos de apoyo para progenitores para los trastornos desconocidos (p. ej., en Estados Unidos, *Syndromes Without a Name* o *National Organization for Rare Disorders*).
- Hay que comprobar periódicamente con los profesionales sanitarios (especialmente los genetistas) si se han publicado nuevos diagnósticos en la literatura médica.
- Hay que dedicar tiempo para uno mismo como cuidador, solicitando la participación de los miembros de la familia ampliada o de los servicios de cuidado de relevo.
- Hay que apoyar y estar atentos a los niños no enfermos de la familia.
- En el caso de los niños muy enfermos en fase terminal, se debe plantear la autopsia como un último intento para establecer un diagnóstico, sobre todo cuando existe la posibilidad de futuros embarazos.

ESPECTRO DIAGNÓSTICO

El grado en el que se determina el diagnóstico varía en gran medida, desde el simple reconocimiento de una entidad clínica a un diagnóstico esencialmente molecular, pudiendo llegar incluso a conocerse toda la patogenia. Además de los trastornos conocidos, los análisis de SNP y de SE también pueden identificar variantes en genes que sean candidatos a causar una nueva enfermedad.

Un ejemplo de un diagnóstico es el de dos hermanos cuyos progenitores eran primos hermanos. Los hermanos tenían un síndrome de ataxia espástica-neuropatía de inicio precoz, con espasticidad de las extremidades inferiores, neuropatía periférica, ptosis, apraxia oculomotora, distonía, atrofia cerebelosa y epilepsia mioclónica progresiva. Una mutación de aminoácido homocigota (c.1847G > A; p.Y616C) en el gen *AFG3L2*, que codifica una subunidad de una proteasa mitocondrial, se identificó mediante SE. La proteína AFG3L2 se puede unir a otra molécula AFG3L2 o a la paraplejina. Los colaboradores del UDP en Alemania utilizaron un sistema modelo de levadura para demostrar que la mutación de los pacientes afecta al aminoácido específico implicado en la formación de ambos de estos complejos. Como resultado, los hermanos presentaban los signos y síntomas de un defecto conocido de la proteína AFG3L2, la ataxia espinocerebelosa autosómica dominante tipo 28 (SCA28), y un defecto conocido de la paraplejina, la paraplejía espástica hereditaria tipo 7 (SPG7). También presentaban otras características de un trastorno mitocondrial (apraxia oculomotora, disfunción extrapiramidal, epilepsia mioclónica). Los 2 hermanos constituyen los primeros casos descritos de este trastorno en el mundo y amplían el fenotipo de la enfermedad de la proteína AFG3L2.

Un segundo ejemplo es el de dos hermanos de 5 y 10 años con hipotonía, retraso del desarrollo, dismorfia facial, hipoacusia, nistagmo, crisis comiciales y atrofia cerebral en la RM. En este caso, la pista principal para el diagnóstico fue de tipo bioquímico, y el análisis genético confirmó el diagnóstico. La cromatografía en capa fina de la orina para el análisis de oligosacáridos identificó una banda intensa que, en el análisis mediante espectrometría de masas, se identificó como correspondiente a un tetrasacárido compuesto por 3 moléculas de glucosa y una de manosa. Esto sugirió un defecto de glucosidasa I, la primera enzima implicada en la escisión en el retículo endoplásmico de las glucoproteínas con enlace *N*- para pasar de una molécula con un alto contenido en manosa a una forma compleja. El análisis de mutaciones confirmó la presencia de mutaciones heterocigotas compuestas en el gen de la glucosidasa I, lo que permitió establecer el diagnóstico de trastorno congénito de la glucosilación IIb; los 2 hermanos fueron el segundo y tercer pacientes descritos en todo el mundo con este trastorno.

El análisis genético de las enfermedades raras y no diagnosticadas también ha permitido definir diversos fenotipos únicos que muy probablemente representan nuevas enfermedades. Cuando existen variantes en múltiples genes a las que se puede atribuir la causa de un trastorno de este tipo, se requieren estudios funcionales para demostrar la causalidad. Esto se ha logrado con éxito en el caso de un nuevo trastorno de calcificación vascular, que se ha identificado y dilucidado gracias al UDP de los NIH. Dicho trastorno se debe a una deficiencia genética de CD73, una enzima de la superficie de las células vasculares que convierte la adenosina monofosfato en adenosina y fosfato inorgánico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Adams DR, Sincan M, Fuentes Fajardo K, et al: Analysis of DNA sequence variants detected by high-throughput sequencing, *Hum Mutat* 33:599-608, 2012.

ClinVar: *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine.* http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/.

Gahl WA: The power of an undiagnosed disease program in a clinical research enterprise, chapter 48. In Gallin JI, Ognibene F, editors: *Principles and practice of clinical research*, Philadelphia, 2012, Elsevier, pp 701-705.

Gahl WA, Markello TC, Toro C, et al: The NIH Undiagnosed Diseases Program: insights into rare diseases, *Genet Med* 14:51-59, 2012.

Gahl WA, Tifft CJ: The NIH Undiagnosed Diseases Program: lessons learned, *JAMA* 305:1904-1905, 2011.

Garwell KD, Shahmirzadi L, El-Khechen D, et al: Enhanced utility of family-centered diagnostic exome sequencing with inheritance model-based analysis: results from 500 unselected families with undiagnosed genetic conditions, *Genetics Med* E-pub. Nov 2014.

Lee H, Deignan JL, Dorrani N, et al: Clinical exome sequencing for genetic identification of rare mendelian disorders, *JAMA* 312:1880-1887, 2014.

Lu JT, Campeau PM, Lee BH: Genotype-phenotype correlation—promiscuity in the era of next-generation sequencing, *N Engl J Med* 371:593-596, 2014.

Markello TC, Carlson-Donohoe H, Sincan M, et al: Sensitive quantification of mosaicism using high-density SNP arrays and the cumulative distribution function, *Mol Genet Metab* 105:665-671, 2012.

Markello TC, Han T, Carlson-Donohoe H, et al: Recombination mapping using Boolean logic and high-density SNP genotyping for exome sequence filtering, *Mol Genet Metab* 105:382-389, 2012.

Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM: *McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD).* http://omim.org/.

Pierson TM, Adams D, Bonn F, et al: Whole-exome sequencing identifies homozygous AFG3L2 mutations in a spastic ataxia-neuropathy syndrome linked to mitochondrial m-AAA proteases, *PLoS Genet* 7(10):e1002325, 2011.

Sincan M, Simeonov D, Adams D, et al: VAR-MD: A tool to analyze whole exome/genome variants in small human pedigrees with Mendelian inheritance, *Hum Mut* 33:593-598, 2012.

St. Hilaire C, Ziegler SG, Markello T, et al: NT5E mutations and arterial calcifications, *N Engl J Med* 364:432-442, 2011.

Yang Y, Muzny DM, Xia F, et al: Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing, *JAMA* 312:1870-1878, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Trastornos del metabolismo

PARTE XI

Capítulo 84

Introducción a los errores congénitos del metabolismo

Iraj Rezvani y Geoffrey Rezvani

Muchas enfermedades de la infancia están causadas por mutaciones en genes individuales que codifican proteínas específicas. Estas mutaciones pueden traducirse en alteraciones de la estructura primaria de la proteína o de la cantidad de proteína sintetizada. La función de la proteína, tanto si es una enzima, un receptor, un medio de transporte, un componente de la membrana o un elemento estructural, puede encontrarse afectada o ausente. Estos trastornos bioquímicos hereditarios también se denominan en general **errores congénitos del metabolismo** o **trastornos metabólicos hereditarios.**

La mayoría de las mutaciones no tienen consecuencias clínicas y representan diferencias polimorfas que sirven para diferenciar a las personas *(polimorfismo genético)*. Algunas de ellas ocasionan estados mórbidos que oscilan desde leves hasta mortales. Las formas graves de estos trastornos suelen presentarse clínicamente en el período neonatal o poco tiempo después.

CARACTERÍSTICAS FRECUENTES DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

Aunque las manifestaciones de los errores congénitos del metabolismo son muy variables, las siguientes características se observan en la mayoría de estos trastornos:

1. El estado del lactante afectado es normal al nacer y los síntomas aparecen a lo largo de la vida. Esto diferencia a estos lactantes de los que se encuentran enfermos al nacer debido a traumatismos del parto, daño intrauterino, alteraciones cromosómicas u otras enfermedades genéticas.
2. La naturaleza de la mutación que produce la disfunción del gen suele variar de una familia a otra. Esto resulta en variaciones en la gravedad del fenotipo entre las diferentes familias. Una excepción a lo anterior se encuentra cuando una mutación específica se conserva en un grupo étnico, debido principalmente a la endogamia (el efecto fundador). Un ejemplo lo constituye la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce en los menonitas del Viejo Orden de EE.UU. (principalmente en el condado de Lancaster, PA), en la que todos los lactantes afectados tienen la misma mutación y, por tanto, el mismo fenotipo (v. cap. 85.6).
3. Las mutaciones que producen una disfunción grave del gen o de su producto producen manifestaciones clínicas al poco tiempo de nacer. Por lo general, cuanto antes aparezcan los síntomas clínicos, más grave será la enfermedad.
4. La mayoría de estas enfermedades se heredan de modo autosómico recesivo. Por tanto, los antecedentes de consanguineidad en los padres o de una muerte inexplicada de un miembro de la familia en el período neonatal debe suscitar la sospecha de que el lactante enfermo sufra un trastorno hereditario del metabolismo.
5. La mayor parte de los errores congénitos del metabolismo pueden controlarse de modo eficaz con algún tipo de tratamiento, y unos pocos pueden ser curados potencialmente mediante trasplante hepático o de médula ósea. Estos pacientes pueden disfrutar de una vida normal si son diagnosticados y tratados precozmente, antes de que los órganos sean dañados de modo irreversible, especialmente el cerebro. Esto subraya la importancia del diagnóstico precoz, que puede lograse mediante el empleo de pruebas de detección selectiva masivas en todos los lactantes recién nacidos.

PRUEBAS GENERALIZADAS DE DETECCIÓN SELECTIVA EN LOS RECIÉN NACIDOS

Las características comunes de los errores congénitos del metabolismo y la importancia del diagnóstico precoz son argumentos poderosos que justifican las pruebas de detección selectiva en todos los lactantes recién nacidos para descartar la presencia de estas enfermedades. Durante la segunda mitad del siglo anterior se han desarrollado métodos económicamente asequibles para el estudio de todos los lactantes con resultados rápidos y precisos. La espectrometría de masas en tándem es el último avance técnico en la materia. Para este estudio se debe mojar un papel de filtro con unas pocas gotas de sangre y enviarlo a un laboratorio central para su procesamiento. Este método puede identificar un gran número de enfermedades genéticas cuando se complementa con otros pocos ensayos igualmente eficaces para el diagnóstico de enfermedades específicas (tablas 84-1 y 84-2). Las formas graves de algunas de estas enfermedades pueden producir manifestaciones clínicas antes de disponer de los resultados de las pruebas de detección selectiva en el recién nacido. También debe tenerse en cuenta que estos métodos pueden identificar formas leves de los trastornos metabólicos hereditarios, algunas de las cuales puede que nunca produzcan manifestaciones clínicas a lo largo de la vida del paciente. Las posibles implicaciones psicosociales de estos hallazgos pueden ser devastadoras y se deben tener en cuenta. Un ejemplo de lo anterior es el déficit de 3-metilcrotonil coenzima A carboxilasa, que ha sido identificado inesperadamente con una elevada frecuencia en los programas de detección selectiva mediante espectrometría de masas en tándem. La mayoría de estos pacientes han permanecido asintomáticos (v. cap. 85.6).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS CONGÉNITAS

Los médicos y el resto de profesionales sanitarios que cuidan a los niños deben estar familiarizados con las manifestaciones precoces de los trastornos metabólicos hereditarios, porque 1) las formas graves de algunas de estas enfermedades pueden producir síntomas antes de disponer del resultado de las pruebas de detección selectiva y 2) los métodos de detección selectiva actuales, aunque son muy exhaustivos, identifican un número reducido de todos los trastornos metabólicos hereditarios. En los recién nacidos los hallazgos clínicos suelen ser inespecíficos y parecidos a los observados en los lactantes con septicemia. Los errores congénitos del metabolismo deben tenerse en cuenta al realizar el diagnóstico diferencial en los lactantes con estados graves y, cuando el índice de sospecha es elevado, se deben efectuar estudios especiales (fig. 84-1).

Los síntomas y los signos como el letargo, la dificultad de alimentación, las convulsiones y los vómitos pueden aparecer tan pronto como a las pocas horas de nacer. En ocasiones los vómitos pueden ser lo suficientemente graves como para sugerir el diagnóstico de estenosis pilórica, que habitualmente no está presente, aunque puede surgir de forma simultánea en estos lactantes. En los lactantes con hipoglucemia (v. caps. 92 y 107) o hipocalcemia (v. caps. 51 y 571) se observa también la existencia de letargo, dificultad de alimentación, convulsiones y coma. La determinación de la glucemia y la calcemia y la respuesta a la inyección intravenosa de glucosa o calcio confirman, generalmente, el diagnóstico de estas alteraciones. Algunas de estas alteraciones tienen una incidencia elevada en determinados grupos de población. La tirosinemia de tipo 1 es más frecuente entre los canadienses de origen francés de Quebec que en la población general. Por consiguiente, el conocimiento de este antecedente étnico del paciente ayuda a establecer el diagnóstico.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Tabla 84-1 Enfermedades recomendadas por el American College of Medical Genetics para ser incluidas en las pruebas de detección selectiva en el recién nacido («enfermedades primarias»)*

ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS ORGÁNICOS
Acidemia isovalérica
Aciduria glutárica de tipo I
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica
Déficit múltiple de carboxilasas
Acidemia metilmalónica, por deficiencia de mutasa
Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
Acidemia metilmalónica, formas cblA y cblB
Acidemia propiónica
Deficiencia de β-cetotiolasa
ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS
Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media
Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga
Déficit de L-3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga
Deficiencia de la proteína trifuncional
Defecto en la captación de carnitina
ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS
Fenilcetonuria
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
Homocistinuria
Citrulinemia
Acidemia argininosuccínica
Tirosinemia de tipo I
HEMOGLOBINOPATÍAS
Drepanocitosis (hemoglobina S)
Hemoglobina S-β-talasemia
Enfermedad por hemoglobina SC
OTRAS ENFERMEDADES
Hipotiroidismo congénito
Déficit de biotinidasa
Hiperplasia suprarrenal congénita
Galactosemia
Déficit auditivo
Fibrosis quística

*En la actualidad existen variaciones en las pruebas para la detección selectiva que se realizan en cada estado; en la dirección http://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf existe un listado de las enfermedades de las que se realiza la detección selectiva en cada estado.
cblA, defecto de cobalamina A; cblB, defecto de cobalamina B; CoA, coenzima A.

Tabla 84-2 Enfermedades secundarias recomendadas por el American College of Medical Genetics* para ser incluidas en las pruebas de detección selectiva en el recién nacido

ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS ORGÁNICOS
Acidemia metilmalónica, tipos cblC y cblD
Aciduria 2-metil 3-hidroxi butírica
Déficit de isobutiril-CoA deshidrogenasa
Déficit de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa
Aciduria 3-metilglutacónica
Acidemia malónica
ENFERMEDADES DE LA OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS
Déficit de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media/corta
Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta
Déficit de cetoacil-CoA tiolasa de ácidos grasos de cadena media
Acidemia glutárica tipo 2
Déficit de carnitina palmitoiltransferasa I
Déficit de carnitina palmitoiltransferasa II
Déficit de carnitina acilcarnitina translocasa
Déficit de dienoil-CoA reductasa
ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS
Hiperfenilalaninemia, benigna (no fenilcetonuria)
Tirosinemia de tipo II
Tirosinemia de tipo III
Defectos en la biosíntesis del cofactor biopterina
Defectos en la regeneración del cofactor biopterina
Argininemia
Hipermetioninemia
Citrulinemia de tipo II
HEMOGLOBINOPATÍAS
Variantes de hemoglobina (incluida la hemoglobina E)
OTRAS ENFERMEDADES
Déficit de galactosa epimerasa
Déficit de galactocinasa

*El American College of Medical Genetics recomendó declarar 25 enfermedades («objetivos secundarios») además de las enfermedades primarias que pueden detectarse a través de las pruebas de detección selectiva, pero que no cumplen los criterios de las enfermedades primarias.
cblC, defecto de cobalamina C; cblD, defecto de cobalamina D; CoA, coenzima A.

Tabla 84-3 Errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos asociados a un olor peculiar

ERROR CONGÉNITO DEL METABOLISMO	OLOR DE LA ORINA
Acidemia glutárica (tipo II)	Pies sudorosos, acre
Hawkinsinuria	Piscina
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica	Orina de gato
Acidemia isovalérica	Pies sudorosos, acre
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Jarabe de arce
Hipermetioninemia	Col hervida
Déficit múltiple de carboxilasas	Orina de gato
Enfermedad de la orina con olor a lúpulo	Similar al lúpulo
Fenilcetonuria	Moho o ratones
Trimetilaminuria	Pescado crudo
Tirosinemia	Col hervida, mantequilla rancia

Generalmente, la *exploración física* revela hallazgos inespecíficos, y la mayoría de los signos se relaciona con el sistema nervioso central. La hepatomegalia es un dato frecuente en una serie de errores congénitos del metabolismo. En ocasiones, un olor peculiar ofrece una inestimable ayuda para realizar el diagnóstico (tabla 84-3). El médico que trata a un lactante enfermo debe oler al paciente y sus excreciones; por ejemplo, los pacientes con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce desprenden un olor inconfundible a jarabe de arce en la orina y el cuerpo.

En ocasiones, la aparición del trastorno genético del metabolismo puede acontecer meses o años después del nacimiento. Estos niños, por lo general, sufren mutaciones que hacen que el gen sea parcialmente no funcional. Las *manifestaciones clínicas,* tales como discapacidad intelectual, déficit motor, síntomas regresivos, convulsiones, miopatía, vómitos recurrentes y miocardiopatía, deben hacer sospechar la posibilidad de un error hereditario del metabolismo en un niño pasado el período neonatal. Puede existir un patrón episódico o intermitente, con episodios de manifestaciones clínicas agudas separados por otros en los que parece que no existe enfermedad alguna. Generalmente, los episodios son desencadenados por el estrés o una lesión catabólica inespecífica, tal como una infección. El niño puede morir durante uno de estos episodios agudos. En cualquier niño con una o varias de las siguientes manifestaciones clínicas se debe considerar la presencia de errores congénitos del metabolismo: discapacidad intelectual sin causa aparente, retraso o regresión en el desarrollo, déficits motores, movimientos inesperados (p. ej., distonía, coreoatetosis), convulsiones, olor inusual (especialmente durante una enfermedad aguda), episodios intermitentes de vómitos sin

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

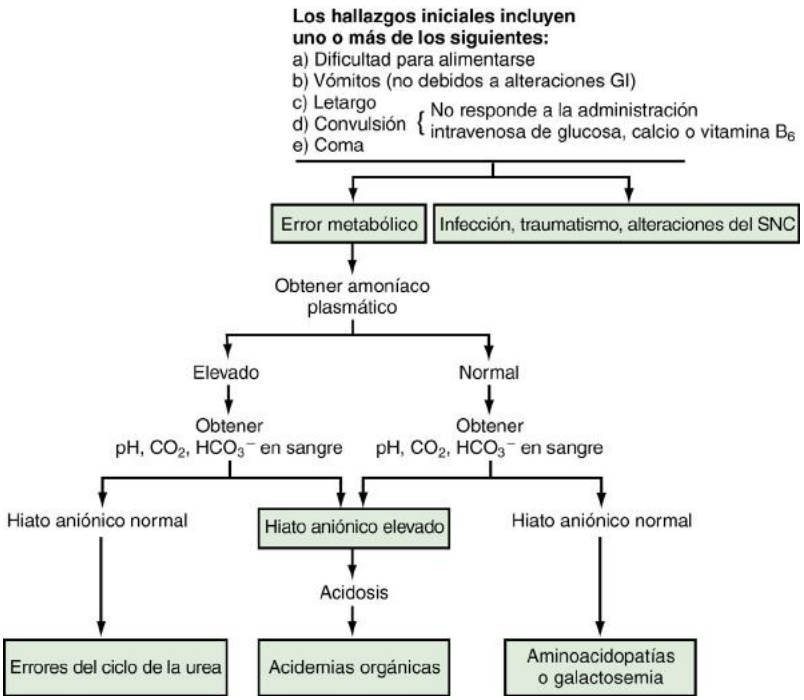

Figura 84-1 Abordaje clínico de un recién nacido a término con sospecha de padecer un trastorno metabólico genético. Este esquema es una guía para aclarar algunos de los trastornos metabólicos neonatales. Aunque existen algunas excepciones, resulta apropiado para la mayoría de los casos.

causa aparente, acidosis, deterioro mental, conducta psicótica o coma, hepatomegalia, litiasis renal o debilidad muscular o miocardiopatía. Por ejemplo, los defectos del ciclo de la urea pueden cursar con confusión, alteraciones conductuales, catatonía, alucinaciones, psicosis o depresión. La catatonía también puede observarse en los trastornos del metabolismo del folato, la porfiria, la enfermedad de Wilson y algunas tesaurismosis. Las convulsiones graves pueden presentarse en el déficit del cofactor del molibdeno, el déficit de biotinidasa, la lipofuscinosis ceroide neuronal, la hiperglucemia no cetósica o el déficit de creatina.

El diagnóstico suele precisar diversos *estudios analíticos* específicos. Las determinaciones de las concentraciones séricas de amoníaco, bicarbonato y pH son útiles inicialmente para diferenciar las principales causas de trastornos metabólicos genéticos (v. fig. 84-1). La elevación del amoníaco en sangre suele estar causada por errores de las enzimas del ciclo de la urea. Los lactantes con concentraciones sanguíneas elevadas de amoníaco por defectos en el ciclo de la urea tienen, a menudo, valores séricos de pH y bicarbonato normales; si no se determina la concentración de amoníaco en sangre pueden continuar sin ser diagnosticados y sucumbir a su enfermedad. La elevación de la cifra sérica de amoníaco se ha observado también en algunos lactantes con determinadas acidemias orgánicas. Estos lactantes presentan un cuadro de acidosis muy grave debido a la acumulación de ácidos orgánicos en los líquidos corporales.

Cuando los valores sanguíneos de amoníaco, pH y bicarbonato son normales, se debe tener en cuenta la presencia de otras aminoacidopatías (como hiperglicinemia) o galactosemia; los lactantes con galactosemia presentan también cataratas, hepatomegalia, ascitis e ictericia.

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes con errores congénitos del metabolismo responden a una o a todas las siguientes modalidades terapéuticas:

1. Las dietas especiales desempeñan un papel importante en el tratamiento de los niños afectados. Los cambios dietéticos deben ser individualizados según la fisiopatología de la enfermedad y varían mucho entre los diversos trastornos.
2. Diálisis peritoneal o hemodiálisis para la rápida eliminación de los compuestos nocivos acumulados. Se trata de una modalidad muy efectiva para el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad.
3. Administración del metabolito deficitario.
4. Administración del cofactor o de la coenzima para maximizar la actividad enzimática residual.
5. Activación de vías alternativas para reducir los compuestos nocivos acumulados debido a la mutación genética.
6. Administración de la enzima deficitaria.
7. Trasplante de médula ósea.
8. Trasplante hepático.

El trasplante de médula ósea y el trasplante hepático tienen el potencial de curar las alteraciones metabólicas. La sustitución del gen mutante por uno normal (terapia genética) todavía se encuentra en fase experimental.

El tratamiento de los errores congénitos del metabolismo es complejo y requiere conocimientos técnicos y médicos. El régimen terapéutico a menudo debe ser individualizado para cada paciente debido a importantes variaciones fenotípicas en la gravedad de la enfermedad, incluso dentro de una misma familia. Para lograr el éxito terapéutico a largo plazo es fundamental la educación y el apoyo de la familia. Incluso en los pacientes con mal pronóstico, se deben realizar todos los esfuerzos para establecer un diagnóstico correcto antes del fallecimiento, ya que con frecuencia los resultados de la autopsia no contribuyen al diagnóstico. La mejor forma de lograr un tratamiento eficaz es por medio de un equipo de especialistas (médicos especialistas en genética del metabolismo, nutricionistas, genetistas, neurólogos y psicólogos) en un centro médico importante.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

Capítulo **85**

Trastornos del metabolismo de los aminoácidos

85.1 Fenilalanina

Iraj Rezvani y Can H. Ficicioglu

La fenilalanina es un aminoácido esencial. La fenilalanina de la dieta que no se utiliza para la síntesis de proteínas se degrada normalmente mediante la vía metabólica de la tirosina (fig. 85-1). El déficit de la enzima fenilalanina hidroxilasa (FAH) o de su cofactor tetrahidrobiopterina (BH_4)

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of pediatrics: Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children, *Pediatrics* 131:620-622, 2013.

Bennett MJ: Newborn screening for metabolic diseases: saving children's lives and improving outcomes, *Clin Biochem* 47:693-694, 2014.

Baily MA, Murray TH, editors: *Ethics and newborn genetic screening: new technologies, new challenges*, Baltimore, 2009, Johns Hopkins University Press.

Landau YE, Lichter-Konecki U, Levy HL: Genomics in newborn screening, *J Pediatr* 164:14-19, 2014.

Plass AMC, van El CG, Pieters T, et al: Neonatal screening for treatable and untreatable disorders: prospective parents' opinions, *Pediatrics* 125:e99-e106, 2010.

Pollitt RJ: Newborn blood spot screening: new opportunities, old problems, *J Inherit Metab Dis* 32:395-399, 2009.

Shin SY, Fauman EB, Petersen AK, et al: An atlas of genetic influences on human blood metabolites, *Nat Genet* 46:543-550, 2014.

Sokal EM: Treating inborn errors of liver metabolism with stem cells: current clinical development, *J Inherit Metab Dis* 37(4):535-539, 2014.

Stevenson T, Millan MT, Wayman K, et al: Long-term outcome following pediatric liver transplant action for metabolic disorders, *Pediatr Transplant* 14:268-275, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

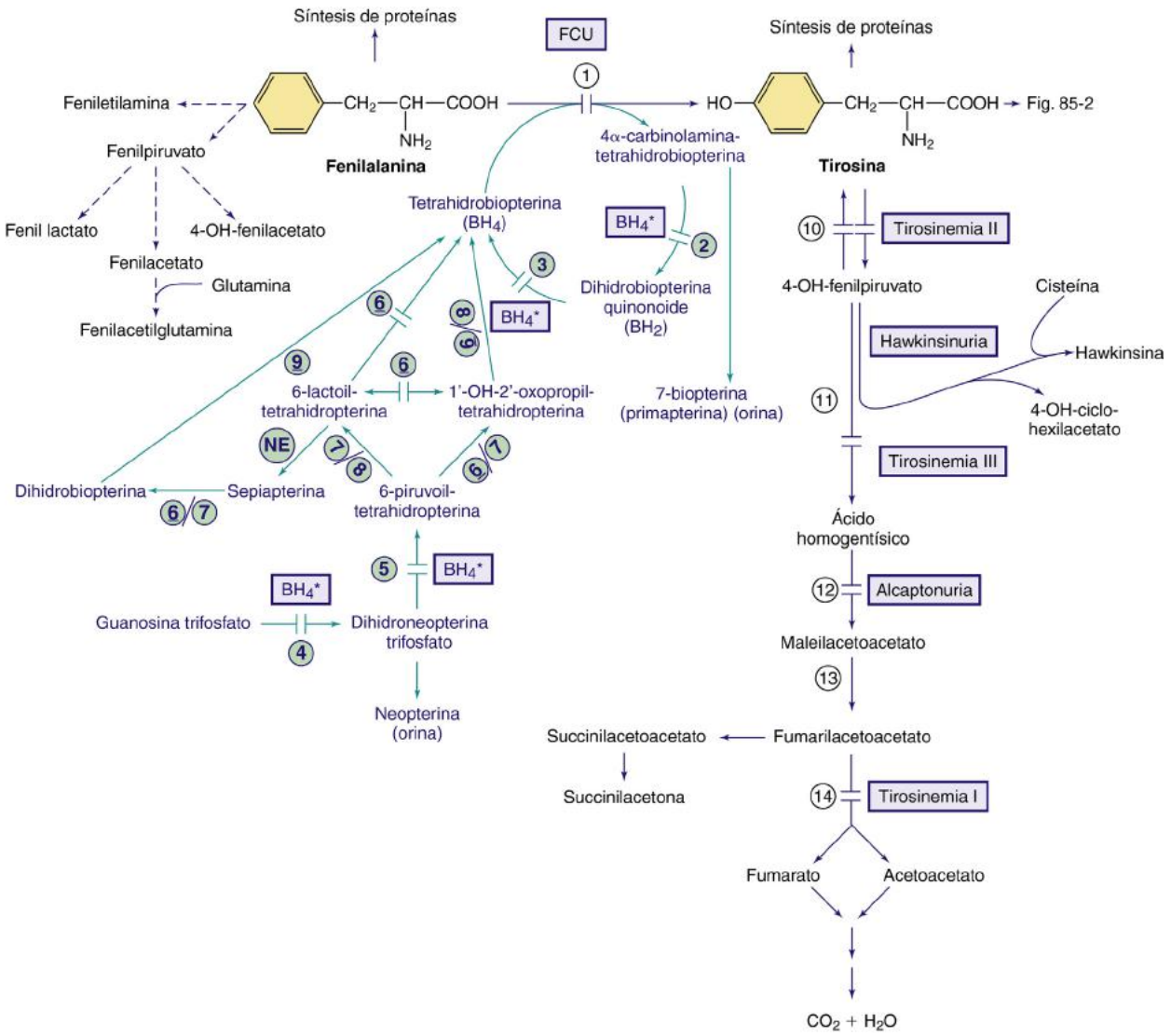

Figura 85-1 **Vías metabólicas de la fenilalanina y la tirosina.** Los defectos enzimáticos que causan errores congénitos se representan mediante líneas horizontales que cruzan la(s) flecha(s) de la reacción. Las vías metabólicas de la síntesis del cofactor BH_4 se representan en color violeta. FCU* se refiere a los errores del metabolismo de BH_4 que afectan a la fenilalanina, la tirosina y la triptófano hidroxilasa (v. figs. 85-2 y 85-5). **Enzimas:** *(1)* fenilalanina hidroxilasa, *(2)* pterina-carbinolamina deshidratasa, *(3)* dihidrobiopteridina reductasa, *(4)* guanosina trifosfato (GTP) ciclohidrolasa, *(5)* 6-piruvoiltetrahidropterina sintetasa (6-PTS), *(6)* sepiapterina reductasa, *(7)* carbonil reductasa, *(8)* aldolasa reductasa, *(9)* dihidrofolato reductasa, *(10)* tirosina aminotransferasa, *(11)* 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa, *(12)* dioxigenasa del ácido homogentísico, *(13)* maleilacetoacetato isomerasa, *(14)* fumarilacetoacetato hidrolasa, *(NE)* no enzimático.

causa una acumulación de fenilalanina en los líquidos corporales y el cerebro.

La hiperfenilalaninemia depende del grado de déficit de la enzima y puede oscilar desde concentraciones plasmáticas muy elevadas (>20 mg/dl o >1.200 μmol/l, **fenilcetonuria clásica**) hasta otras ligeramente elevadas (2-10 mg/dl o 120-600 μmol/l, **hiperfenilalaninemia leve**). En los lactantes afectados con cifras plasmáticas >20 mg/dl, el exceso de fenilalanina se metaboliza y origina fenilcetonas (fenilpiruvato y fenilacetato; v. fig. 85-1), que se excretan por la orina y dan origen al término *fenilcetonuria* (FCU). Estos metabolitos no desempeñan ningún papel en la patogenia de la lesión del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con FCU y su presencia en los líquidos corporales sólo pone de manifiesto la gravedad de la enfermedad. El término **hiperfenilalaninemia** implica niveles plasmáticos menores de fenilalanina (<20 mg/dl). El cerebro es el principal órgano afectado por la hiperfenilalaninemia. La lesión del SNC en los pacientes afectados se debe a la elevada concentración de fenilalanina en el tejido cerebral. La concentración elevada de fenilalanina en la FCU satura el sistema de transporte a través de la barrera hematoencefálica, lo que inhibe la captación cerebral de otros aminoácidos neutros de gran tamaño (como la tirosina y el triptófano). El mecanismo exacto del daño causado por los niveles elevados de fenilalanina intracerebral sigue sin conocerse. Existen algunos casos de adultos con FCU clásica e inteligencia normal que nunca han sido tratados con dieta con restricción de fenilalanina. Mediante técnicas de espectroscopia por resonancia magnética (ERM) se observó que el contenido de fenilalanina en el cerebro de estos pacientes era muy similar al de los sujetos normales.

FENILCETONURIA CLÁSICA

Cuando la hiperfenilalaninemia grave (concentraciones plasmáticas de fenilalanina >20 mg/dl) no se trata, se traduce invariablemente en la aparición de signos y síntomas de la FCU clásica, excepto en contadas ocasiones imprevisibles (v. antes).

Manifestaciones clínicas

El lactante afectado es normal en el momento del nacimiento. La discapacidad intelectual profunda se desarrolla gradualmente si el lactante no recibe tratamiento. El retraso cognitivo puede no ser evidente durante los primeros meses de vida. El cociente intelectual (CI) será inferior a 35 en el 50-70% de los pacientes no tratados, e inferior a 65 en el 88-90% de los casos. Tan sólo un 2-5% de los pacientes no tratados presentarán una inteligencia normal. Muchos pacientes requieren atención institucional si

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

su enfermedad sigue sin recibir tratamiento. En ocasiones, la presencia de vómitos graves que conducen al diagnóstico erróneo de estenosis pilórica es un síntoma inicial. Los niños más mayores que no han sido tratados se vuelven hiperactivos y presentan conductas autistas, como son los movimientos de las manos sin propósito alguno, el balanceo rítmico y la atetosis.

Los lactantes presentan una complexión más ligera que los hermanos sanos. Algunos manifiestan un exantema seborreico o eccematoso que suele ser leve y desaparece al crecer el niño. Estos niños tienen un olor desagradable a ácido fenilacético que se ha descrito como a ratones o moho. Entre los signos neurológicos se encuentran las convulsiones (aproximadamente el 25%), la espasticidad, la hiperreflexia y los temblores; más del 50% presenta alteraciones en el electroencefalograma. Otros hallazgos frecuentes en los niños no tratados son: microcefalia, maxilares prominentes con espaciamiento de los dientes, hipoplasia del esmalte y retraso del crecimiento. Las manifestaciones clínicas de la FCU clásica se observan en muy pocas ocasiones en los países que cuentan con programas de cribado neonatal de FCU.

Hiperfenilalaninemias sin fenilcetonuria (formas más leves de hiperfenilalaninemia)

En algunos programas de cribado de FCU se han identificado lactantes en los que la concentración plasmática inicial de fenilalanina es superior a la normal (es decir, >2 mg/dl o 120 μmol/l) pero <20 mg/dl (1.200 μmol/l). Estos lactantes no excretan fenilcetonas. Los pacientes con hiperfenilalaninemia sin FCU pueden seguir precisando tratamiento dietético en función de su concentración plasmática de fenilalanina no tratada. Se han realizado diferentes intentos para clasificar a estos pacientes en distintos subgrupos dependiendo del grado de hiperfenilalaninemia, aunque este sistema tiene pocas ventajas clínicas o terapéuticas. El déficit de BH_4 se debe investigar en todos los lactantes con formas leves de hiperfenilalaninemia (v. más adelante).

Diagnóstico

Debido a la aparición gradual y al carácter inespecífico de los síntomas clínicos tempranos, como los vómitos, el retraso del desarrollo o los exantemas eczematoides, la hiperfenilalaninemia suele diagnosticarse mediante programas de cribado aplicados a los recién nacidos en todos los países desarrollados. En los lactantes con resultado positivo en el cribado, el diagnóstico se debe confirmar mediante la determinación cuantitativa de la concentración de fenilalanina en plasma. La identificación y la determinación de fenilcetonas en orina no tienen cabida en ningún programa de cribado. En los países y lugares en los que no se desarrollan estos programas, la identificación de fenilcetonas en la orina mediante el uso de cloruro férrico es un método sencillo para diagnosticar a los lactantes con alteraciones neurológicas y del desarrollo. Una vez que el diagnóstico de hiperfenilalaninemia se ha establecido, se deben realizar estudios adicionales sobre el metabolismo de la BH_4 para descartar el déficit de BH_4 como la causa de la hiperfenilalaninemia (v. más adelante).

Cribado neonatal de la hiperfenilalaninemia

En EE.UU. y otros países, se han desarrollado métodos eficaces y relativamente baratos para efectuar programas masivos de cribado de hiperfenilalaninemia en los recién nacidos. Estos ensayos requieren unas pocas gotas de sangre, que se colocan en un papel de filtro y se envían a un laboratorio central para su análisis. El análisis de inhibición bacteriana de Guthrie, que fue el primer método utilizado para este fin, ha sido reemplazado por métodos cuantitativos más precisos (fluorométricos y espectrometría de masas en tándem). El método de elección es la espectrometría de masas en tándem, que identifica todas las formas de hiperfenilalaninemia con una baja tasa de falsos positivos y una exactitud y precisión excelentes. La determinación de la proporción fenilalanina/tirosina molar ha reducido aún más la tasa de resultados falsos positivos. El diagnóstico debe confirmarse mediante la medición de la concentración plasmática de fenilalanina. La fenilalanina sanguínea en los lactantes afectados por FCU puede alcanzar concentraciones diagnósticas ya al cabo de 4 horas después de nacer, incluso en ausencia de ingestión de proteínas. Se recomienda que la sangre para la prueba de detección se obtenga durante las primeras 24-48 horas de vida tras el consumo de proteínas para reducir la posibilidad de falsos negativos, especialmente en las formas más leves.

Tratamiento

El pilar del tratamiento de la FCU es una dieta baja en fenilalanina. El consenso general es comenzar el tratamiento dietético de modo inmediato en los pacientes con concentraciones séricas de fenilalanina superiores a 10 mg/dl (600 μmol/l). La mayoría de los médicos también aconsejan restricción de fenilalanina en la dieta en los pacientes con hiperfenilalaninemia leve con concentraciones persistentemente superiores a 6 mg/dl (360 μmol/l). Generalmente, se acepta que los lactantes con concentraciones plasmáticas de fenilalanina persistentes (más de unos pocos días) ≥6 mg/dl (360 μmol/l) deben ser tratados con dieta con restricción de fenilalanina igual que los que presentan FCU clásica. El objetivo del tratamiento consiste en reducir la concentración de fenilalanina en el plasma y en el cerebro. Existen en el mercado formulaciones con un contenido bajo o nulo de este aminoácido. La dieta se debe empezar tan pronto como se haya realizado el diagnóstico. Dado que la fenilalanina no se sintetiza endógenamente, se deben añadir pequeñas cantidades de fenilalanina a la dieta para evitar el *déficit de fenilalanina*. El déficit de este aminoácido en la dieta se manifiesta con letargo, retraso del desarrollo, anorexia, anemia, exantema, diarrea e incluso la muerte; además, la tirosina es un aminoácido esencial en esta alteración y se debe asegurar su aporte adecuado. En la actualidad se dispone en el mercado de alimentos especiales bajos en fenilalanina para el tratamiento dietético de los niños y adultos afectados.

No existe un acuerdo firme respecto a la concentración óptima de fenilalanina plasmática en los pacientes afectados en diferentes países o entre los centros de tratamiento en EE.UU. En 2001, el National Institutes of Health Consensus Development Panel recomendó que las concentraciones plasmáticas de fenilalanina se deben mantener entre 2 y 6 mg/dl desde el período neonatal hasta los 12 años de vida y entre 2 y 15 mg/dl en los pacientes de más edad. Como el desarrollo cerebral continúa en la adolescencia e incluso en la vida adulta, se recomienda encarecidamente mantener una concentración plasmática de fenilalanina más baja (2-10 mg/dl) incluso después de los 12 años de vida. La duración del tratamiento dietético también es motivo de controversia. La suspensión del tratamiento, incluso en la edad adulta, puede causar un deterioro del CI y de la función cognoscitiva. La recomendación actual, basada en el National Institutes of Health Consensus Development Panel de 2001, es que todos los pacientes mantengan de por vida una dieta con restricción de fenilalanina. El cumplimiento de por vida de una dieta baja en fenilalanina es sumamente difícil. Los pacientes que mantienen un buen control en la infancia pero que abandonan la dieta baja en fenilalanina durante la adolescencia o la vida adulta pueden sufrir depresión, labilidad emocional y grandes dificultades con la función ejecutiva de concentración. La disfunción ejecutiva también puede presentarse en los niños tratados de modo precoz a pesar del tratamiento dietético.

Debido a la dificultad para mantener de modo estricto una dieta baja en fenilalanina, se siguen investigando otras modalidades terapéuticas para estos pacientes. La administración de aminoácidos neutros de gran tamaño (AANGT) es otro método de tratamiento dietético. Los AANGT (tirosina, triptófano, arginina, leucina, isoleucina, valina, metionina, histidina, lisina, treonina y fenilalanina) comparten el mismo transportador de proteína (AANGT de tipo 1, TAG-1) para su tránsito a través de la membrana de las células intestinales y la barrera hematoencefálica. La unión de los AANGT a la proteína transportadora es un proceso competitivo. El motivo por el que se usan los AANGT es que estas moléculas compiten con la fenilalanina por el transporte a través de la barrera hematoencefálica, por lo que las concentraciones elevadas de otros AANGT en la luz intestinal y en sangre reducen la captación de fenilalanina en el torrente sanguíneo y en el cerebro. En la actualidad todavía no se han realizado ensayos clínicos que establezcan la eficacia de este tratamiento. La administración oral de BH_4, el cofactor de la fenilalanina hidroxilasa (FAH), puede lograr la reducción de la concentración plasmática de fenilalanina en algunos pacientes con déficit de FAH. La concentración plasmática de fenilalanina puede disminuir lo suficiente en estos pacientes como para permitir modificaciones considerables en la restricción dietética. La dieta puede abandonarse en los casos muy raros en los que la concentración de fenilalanina permanezca por debajo de los 6 mg/dl. La respuesta a la BH_4 no puede predecirse de manera consistente en función del genotipo, en especial en los pacientes heterocigotos

booksmedicos.org

compuestos. El dihidrocloruro de sapropterina, una forma sintética de la BH_4 que actúa como cofactor en los pacientes con actividad residual de la FAH, ha sido aprobado por la FDA para reducir la concentración de fenilalanina en la FCU. Administrado a una dosis de 10 mg/kg/día reduce la concentración de fenilalanina hasta en el 40% de los pacientes. Los ensayos clínicos preliminares con fenilalanina amoníaco liasa recombinante han sido prometedores y han demostrado la disminución de la concentración plasmática de fenilalanina durante el tratamiento.

La disminución de la densidad mineral ósea y la osteopenia se han observado en pacientes de todas las edades. Aunque el principal culpable parece ser la ingesta inadecuada de proteínas naturales, la patogenia exacta de esta secuela sigue siendo desconocida.

La mejor forma de lograr una buena asistencia a largo plazo en los pacientes con FCU es por medio de un equipo de profesionales con experiencia (médicos especialistas en metabolismo, nutricionistas y psicólogos) en un centro regional de tratamiento.

Embarazo en mujeres con hiperfenilalaninemia (fenilcetonuria materna)

Las mujeres embarazadas con hiperfenilalaninemia que no siguen una dieta con restricción de fenilalanina presentan un riesgo elevado de tener hijos con discapacidad intelectual, microcefalia, retraso del crecimiento, malformaciones congénitas y cardiopatías congénitas. Estas complicaciones se relacionan directamente con las elevadas concentraciones plasmáticas de fenilalanina en la madre durante el embarazo. Las madres que han sido tratadas con anterioridad por hiperfenilalaninemia deben mantener el tratamiento dietético antes del embarazo y durante el mismo. Los resultados más favorables se observan cuando se inicia el control estricto de la concentración plasmática de fenilalanina en la madre antes del embarazo o como muy tarde en la octava semana de gestación. En la actualidad se recomienda que las concentraciones sanguíneas de fenilalanina sean de 2 a 6 mg/dl (120-360 μmol/l) durante toda la gestación. A todas las mujeres con hiperfenilalaninemia en edad de procrear se les debe asesorar acerca de los riesgos de alteraciones congénitas en sus hijos.

HIPERFENILALANINEMIA POR DÉFICIT DEL COFACTOR TETRAHIDROBIOPTERINA

En el 1-3% de los lactantes con hiperfenilalaninemia la alteración reside en una de las enzimas necesarias para la síntesis o el reciclado del cofactor BH_4 (v. fig. 85-1). Si estos lactantes con FCU no se diagnostican correctamente, pueden sufrir un deterioro neurológico a pesar de un control adecuado de la fenilalanina plasmática. La BH_4 se sintetiza a partir de la guanosina trifosfato (GTP) a través de varias reacciones enzimáticas (v. fig. 85-1). Además de actuar como cofactor para la FAH, la BH_4 es también un cofactor de la tirosina hidroxilasa y de la triptófano hidroxilasa, enzimas implicadas en la biosíntesis de la dopamina (fig. 85-2) y la serotonina (v. fig. 85-5), respectivamente. Por tanto, los pacientes con hiperfenilalaninemia debida a déficit de BH_4 también presentan hallazgos neurológicos relacionados con deficiencias de los neurotransmisores dopamina y serotonina. El déficit de cuatro enzimas que conlleva un déficit de formación de BH_4 produce hiperfenilalaninemia y déficits asociados de dopamina y serotonina. Entre los mismos se encuentra el déficit de GTP ciclohidrolasa autosómico recesivo, el déficit de pterina-carbinolamina deshidratasa, el déficit de dihidropteridina reductasa y el déficit de 6-piruvoiltetrahidropterina sintetasa. Más de la mitad de los pacientes notificados tienen un déficit de 6-piruvoiltetrahidropterina sintetasa. La forma autosómica dominante de déficit de GTP y el déficit de sepiapterina reductasa resultan en déficits de neurotransmisores sin hiperfenilalaninemia (v. cap. 85.11 y fig. 85-1).

Manifestaciones clínicas

Los lactantes con déficit de cofactor se diagnostican durante los programas de cribado de FCU debido a la existencia de hiperfenilalaninemia. Las concentraciones plasmáticas de fenilalanina pueden ser tan altas como las observadas en la FCU clásica o estar dentro del intervalo de las presentes en las formas más leves de hiperfenilalaninemia. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de los trastornos de los neurotransmisores son muy diferentes a las de la FCU. Los síntomas neurológicos de los trastornos de los neurotransmisores a menudo se manifiestan en los primeros pocos meses de vida e incluyen signos extrapiramidales (movimientos de las extremidades coreoatetósicos o distónicos, hipotonía del tronco, hipocinesia), dificultades para la alimentación y problemas autonómicos. También pueden cursar con discapacidad intelectual, convulsiones, hipersalivación y dificultades para deglutir. Los síntomas suelen ser progresivos y a menudo presentan una importante fluctuación diurna. El pronóstico y el resultado dependen en gran parte de la edad a la que se establece el diagnóstico y se inicia el tratamiento, pero también del tipo específico de mutación y del defecto enzimático resultante.

Diagnóstico

A pesar de la baja incidencia de defectos de BH_4, se debe realizar un cribado de defectos de BH_4 en todos los recién nacidos en los que se haya detectado hiperfenilalaninemia en las pruebas de cribado del recién nacido.

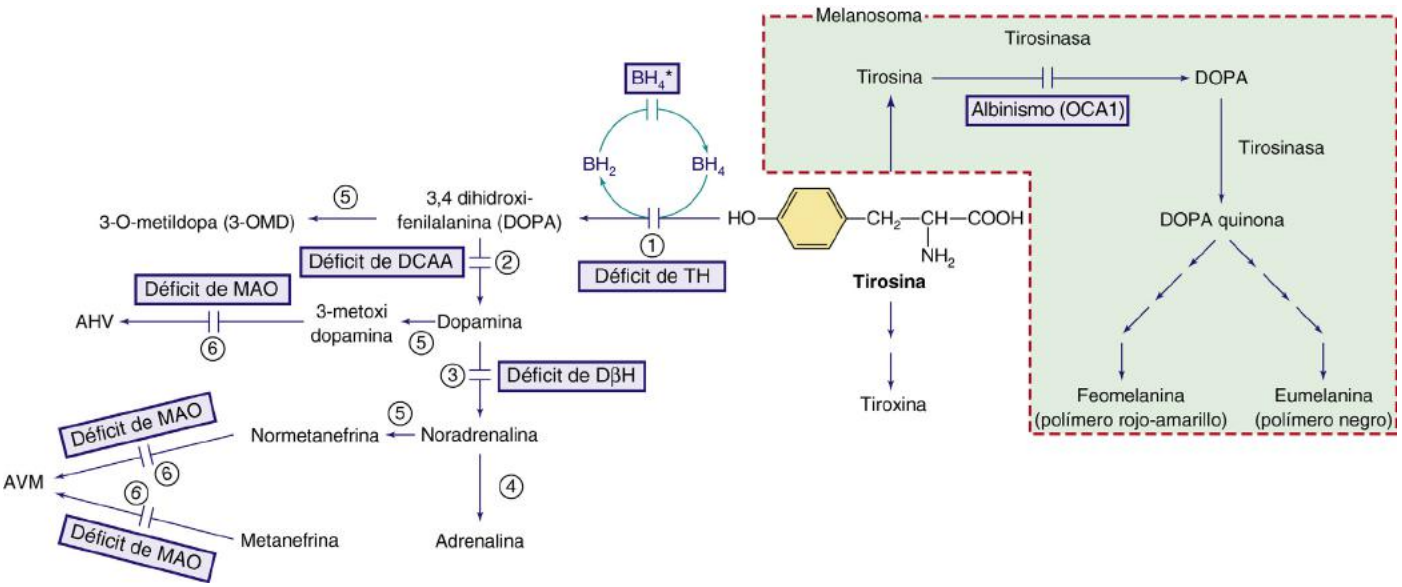

Figura 85-2 Otras vías metabólicas en las que interviene el metabolismo de la tirosina. FCU* indica hiperfenilalaninemia por un déficit de tetrahidrobiopterina (BH_4) (v. fig. 85-1). AHV, ácido homovanílico; AVM, ácido vanilmandélico. **Enzimas:** *(1)* tirosina hidroxilasa (TH), *(2)* descarboxilasa de L-aminoácido aromático (DCAA), *(3)* dopamina β-hidroxilasa (DβH), *(4)* feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (FNMT), *(5)* catecol *O*-metiltransferasa (COMT), *(6)* monoamino oxidasa (MAO).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El déficit de BH_4 y el error enzimático responsable se diagnostican mediante las siguientes pruebas:

1. Determinación de neopterina (producto de la oxidación de la dihidroneopterina trifosfato) y biopterina (producto de la oxidación de la dihidrobiopterina y la BH_4) en los líquidos corporales, especialmente en la orina (v. fig. 85-1). En los pacientes con déficit de GTP ciclohidrolasa, la excreción urinaria de ambos productos es muy baja. En los pacientes con déficit de 6-piruvoiltetrahidropterina sintetasa, existe una notable elevación de la excreción de neopterina y una disminución de la de biopterina. En los pacientes con déficit de dihidropteridina reductasa, la neopterina es normal, pero la biopterina se encuentra muy elevada. La excreción de biopterina está aumentada en el déficit de esta enzima, ya que la quinonoide dihidrobiopterina no puede ser reciclada a BH_4. Los pacientes con déficit de pterina-carbinolamina deshidratasa excretan 7-biopterina (un isómero poco frecuente de la biopterina) en la orina. Además, en el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) se observa una disminución de los niveles de dopamina, serotonina y sus metabolitos en todos los pacientes con déficit de BH_4 (v. cap. 85.11).
2. Prueba de sobrecarga de BH_4. Una dosis oral de BH_4 (20 mg/kg) normaliza la fenilalanina plasmática y la proporción fenilalanina/tirosina en los pacientes con déficit de BH_4 al cabo de 4-8 horas. La fenilalanina plasmática debe estar elevada (>400 μmol/l) para poder interpretar estos resultados. Esto se puede lograr mediante la suspensión del tratamiento dietético durante los 2 días anteriores a la prueba o la administración de una sobrecarga de fenilalanina (100 mg/kg) 3 horas antes de realizarla. En la FCU sensible a BH_4 debida a déficit de FAH, la concentración de fenilalanina plasmática puede disminuir durante la prueba de sobrecarga de BH_4, pero aumenta después incluso con suplementos de BH_4. Los pacientes con concentraciones de fenilalanina en niveles normales durante al menos una semana sin seguir una dieta con restricción en fenilalanina pueden seguir recibiendo el suplemento de BH_4 como único tratamiento de la hiperfenilalaninemia. Sin embargo, resulta fundamental determinar la concentración plasmática de fenilalanina de modo prospectivo para asegurar que permanece dentro de los valores normales.
3. Análisis enzimático. La actividad de la dihidropterina reductasa se puede medir en las manchas de sangre seca presentes en el papel de filtro utilizado para el cribado. La actividad de la 6-piruvoiltetrahidropterina sintetasa se puede medir en el hígado, el riñón y los hematíes. La actividad de la carbinolamina deshidratasa se puede determinar en el hígado y las células mononucleares estimuladas con citocinas (interferón γ) o los fibroblastos (la actividad de la enzima suele ser muy baja en las células no estimuladas).
4. Pruebas genéticas. Para confirmar el diagnóstico se dispone de pruebas para el análisis de mutaciones y estudios de duplicación/deleción de todos estos defectos enzimáticos.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento consisten en corregir la hiperfenilalaninemia y restaurar el déficit de neurotransmisores en el SNC. El control de la hiperfenilalaninemia es importante en los pacientes con déficit de cofactor, ya que las concentraciones elevadas de fenilalanina producen discapacidad intelectual y también interfieren en el transporte de los precursores (tirosina, triptófano) de los neurotransmisores en el cerebro. La cifra de fenilalanina plasmática se debe mantener lo más cerca posible de los valores normales (<6 mg/dl). Esto se puede lograr mediante la administración oral de BH_4 (5-20 mg/kg/día). El dihidrocloruro de sapropterina, una forma sintética de BH_4, está comercializado, aunque es costoso.

La administración de por vida de suplementos de **precursores de neurotransmisores** como la L-dopa y el 5-hidroxitriptófano, junto con carbidopa para inhibir la degradación de la L-dopa antes de que penetre al SNC, es necesaria en la mayoría de estos pacientes, incluso cuando el tratamiento con BH_4 normaliza la concentración plasmática de fenilalanina. La BH_4 no penetra fácilmente en el cerebro para restaurar la síntesis de neurotransmisores. Para minimizar los efectos adversos indeseados (especialmente la discinesia inducida por la L-dopa), el tratamiento debe iniciarse con dosis bajas de L-dopa/carbidopa y 5-hidroxitriptófano y se debe ajustar en función de la respuesta al tratamiento y la mejoría clínica de cada paciente concreto. En los pacientes con déficit de dihidropteridina reductasa se recomienda también la administración de ácido folínico. Desafortunadamente, los intentos por normalizar las concentraciones de neurotransmisores utilizando precursores de los mismos generalmente no elimina por completo los síntomas neurológicos debido a la incapacidad para lograr concentraciones normales de BH_4 en el cerebro. Los pacientes a menudo presentan discapacidad intelectual, alteraciones del tono fluctuantes, alteraciones en los movimientos oculares, trastornos del equilibrio y de la coordinación, disminución de la capacidad para deambular y convulsiones a pesar del aporte de precursores de los neurotransmisores.

En los pacientes con déficit de BH_4 se observa **hiperprolactinemia,** que puede deberse al déficit de dopamina en el hipotálamo. La determinación de las concentraciones séricas de prolactina es un método adecuado para controlar la adecuada reposición de los neurotransmisores en los pacientes afectados.

Algunos fármacos, como la trimetoprima-sulfametoxazol, el metotrexato y otros fármacos antileucémicos, son inhibidores de la actividad enzimática de la dihidropteridina y se deben utilizar con gran precaución en los pacientes con déficit de BH_4.

Genética y prevalencia

Todos los déficits que causan hiperfenilalaninemia son hereditarios y se transmiten con carácter autosómico recesivo. La prevalencia de FCU en EE.UU. está comprendida entre 1:14.000 y 1:20.000 nacidos vivos. La prevalencia de hiperfenilalaninemia sin FCU se estima que es de 1:50.000 recién nacidos vivos. La enfermedad es más frecuente en la raza blanca y los nativos norteamericanos, y es menos prevalente en la raza negra, los hispanoamericanos y los asiáticos.

El gen de la FAH está localizado en el cromosoma 12q23.2 y en las familias afectadas se han identificado numerosas mutaciones que originan la enfermedad. La mayoría de los pacientes son heterocigotos para 2 alelos mutados diferentes. El gen de la 6-piruvoil tetrahidropterina sintetasa *(PTS)*, la causa más frecuente de déficit de BH_4, reside en el cromosoma 11q23.1, el de la dihidropteridina reductasa *(QDPR)* en el cromosoma 4p15.2 y los de la carbinolamina deshidratasa *(PCBD1)* y GTP ciclohidrolasa *(GCH1)* en los cromosomas 10q22.1 y 14q22.2, respectivamente. En estos genes se han identificado numerosas mutaciones que originan la enfermedad. El diagnóstico prenatal es posible mediante sondas genéticas específicas en células de las vellosidades coriónicas obtenidas mediante biopsia.

DEFECTOS DE TETRAHIDROBIOPTERINA SIN HIPERFENILALANINEMIA

Véase el capítulo 85.11.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

85.2 Tirosina

Grant A. Mitchell y Iraj Rezvani

La tirosina deriva de las proteínas ingeridas o se sintetiza endógenamente a partir de la fenilalanina. Se usa para la síntesis proteica y es un precursor de la dopamina, la noradrenalina, la adrenalina, la melanina y la tiroxina. El exceso de tirosina se metaboliza a dióxido de carbono y agua (v. fig. 85-1). Entre las causas hereditarias de hipertirosinemia se encuentran el déficit de tirosina aminotransferasa, 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (4-HPPD) y fumaril-acetoacetato hidrolasa. La *hipertirosinemia adquirida* aparece en la disfunción hepatocelular grave (insuficiencia hepática), el escorbuto (la vitamina C es el cofactor de la 4-HPPD) y el hipertiroidismo. La hipertirosinemia es frecuente en las muestras sanguíneas obtenidas en el período posprandial precoz y en los lactantes prematuros.

TIROSINEMIA DE TIPO I (TIROSINOSIS, TIROSINEMIA HEREDITARIA, TIROSINEMIA HEPATORRENAL)

Esta grave enfermedad del hígado, el riñón y los nervios periféricos está causada por el déficit de la enzima fumarilacetato hidroxilasa. Se cree que el daño de los órganos se debe a la acumulación de los metabolitos

booksmedicos.org

Bibliografía

Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, et al: Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries, *Mol Genet Metab* 99:109-115, 2010.

Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL: Phenylketonuria, *Lancet* 376:1417-1427, 2010.

Blau N: Defining tetrahydrobiopterin (BH_4)-responsiveness in PKU, *J Inherit Metab Dis* 31:2-3, 2008.

Burton BK, Adams DJ, Grange DK, et al: Tetrahydrobiopterin therapy for phenylketonuria in infants and young children, *J Pediatr* 158:410-415, 2011.

Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, et al: Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs, *Mol Genet Metab* 112:87-122, 2014.

Cederbaum S: Tetrahydrobiopterin and PKU: into the future, *J Pediatr* 158:351-353, 2011.

Cleary M, Trefz F, Muntau AC, et al: Fluctuations in phenylalanine concentrations in phenylketonuria: a review of possible relationships with outcomes, *Mol Genet Metab* 110(4):418-423, 2013.

Committee on Genetics: Maternal phenylketonuria, *Pediatrics* 122:445-449, 2008.

Feillet F, van Spronsen FJ, MacDonald A, et al: Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria, *Pediatrics* 126:333-341, 2010.

Jahja R, Huijbregts SC, de Sonneville LM, et al: Mental health and social functioning in early treated Phenylketonuria: the PKU-COBESO study, *Mol Genet Metab* 110(Suppl):S57-S61, 2013.

Levy HL: Congenital heart disease in maternal PKU, *Mol Genet Metab* 107:648-649, 2012.

Mirás A, Bóveda MD, Leis MR, et al: Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients, *Mol Genet Metab* 108:149-154, 2013.

Mitchell JJ: Phenylalanine hydroxylase deficiency. January 10, 2000 [Updated January 31, 2013]. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 1993-2014, University of Washington, Seattle. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/.

van Spronsen FJ, de Groot MJ, Hoeksma M, et al: Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice, *J Inherit Metab Dis* 33(6):671-676, 2010.

van Spronsen FJ, Derks TGJ: Recombinant phenylalanine ammonia lyase in phenylketonuria, *Lancet* 384:6-8, 2014.

Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al: Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline, *Genet Med* 16(2):188-200, 2014.

Waisbren SE, White D, van Spronsen F: Phenylketonuria, psychology and the brain, *Mol Genet Metab* 99(Suppl):S1-S108, 2010.

Zurfluh MR, Zschocke J, Lindner M, et al: Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency, *Hum Mutat* 29:167-175, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de la degradación de la tirosina, especialmente el fumarilacetoacetato y la succinilacetona.

Manifestaciones clínicas y evolución natural

El lactante afectado suele parecer normal al nacer y si no se trata típicamente debuta entre los 2-6 meses de edad, y raramente presenta síntomas en el primer mes de vida o permanece sano durante el primer año de vida. Cuanto más precoz es la aparición de los síntomas, peor es el pronóstico. La mortalidad en el primer año de los niños no tratados es del 60% en los lactantes con síntomas antes de los 2 primeros meses de edad, pero disminuye al 4% en los que presentan síntomas tras los 6 primeros meses de vida.

Una **crisis hepática** aguda anuncia generalmente el inicio de la enfermedad y su desencadenante habitual es una enfermedad intercurrente que produce un estado catabólico. Es frecuente observar fiebre, irritabilidad, vómitos, hemorragia, hepatomegalia, ictericia, concentraciones séricas elevadas de transaminasas e hipoglucemia. También puede existir un olor que recuerda a la col cocida, debido al aumento de los metabolitos de la metionina. La mayoría de las crisis hepáticas se resuelven espontáneamente, aunque pueden progresar a insuficiencia hepática y muerte. Entre las crisis, con frecuencia persisten diferentes grados de retraso del crecimiento, hepatomegalia y alteraciones de la coagulación. La cirrosis y finalmente el carcinoma hepatocelular aparecen con el paso del tiempo. El carcinoma es poco frecuente antes de los dos años de edad.

Los episodios de **neuropatía periférica** aguda semejantes a la porfiria aguda se aprecian en alrededor del 40% de los niños afectados. Estas crisis, desencadenadas generalmente por una infección leve, se caracterizan por dolor intenso, a menudo en las piernas, asociado a hipertonía extensora del cuello y el tronco, vómitos, íleo paralítico y, ocasionalmente, lesiones autoinducidas en la lengua o la mucosa bucal. La debilidad intensa y la parálisis aparecen en cerca del 30% de los episodios y pueden conllevar una insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación mecánica. Estas crisis suelen durar 1-7 días, pero la recuperación de las crisis paralíticas puede tardar semanas o meses.

La **afectación renal** se manifiesta por un síndrome similar al de Fanconi con hiperfosfaturia, hipofosfatemia, acidosis metabólica con hiato aniónico normal y raquitismo resistente a la vitamina D. En el estudio ecográfico puede observarse nefromegalia y nefrocalcinosis. Los adolescentes y los pacientes de edad avanzada pueden sufrir insuficiencia glomerular.

En algunos lactantes se observa la existencia de miocardiopatía hipertrófica e hiperinsulinismo.

Pruebas complementarias

La presencia de una elevación de la concentración de succinilacetona en suero y orina es diagnóstica de tirosinemia de tipo I (v. fig. 85-1). En los pacientes no tratados, la concentración plasmática de α-fetoproteína se encuentra elevada, a menudo de manera importante, y los factores de coagulación sintetizados en el hígado se encuentran disminuidos en la mayoría de los pacientes. La concentración plasmática de transaminasas a menudo se encuentra elevada, y son posibles las elevaciones importantes durante los episodios hepáticos agudos. La concentración de bilirrubina sérica suele ser normal pero puede aumentar en la insuficiencia hepática. El aumento de la concentración de α-fetoproteína sérica se observa en la sangre del cordón umbilical de los lactantes afectados, lo que indica una lesión intrauterina del hígado. La concentración plasmática de tirosina suele encontrarse elevada en el momento del diagnóstico, pero es un hallazgo inespecífico y depende de la dieta. En los pacientes con daño hepático también pueden encontrarse elevadas las concentraciones plasmáticas de otros aminoácidos, en especial la metionina. Puede existir hiperfosfaturia, hipofosfatemia y aminoaciduria generalizada. La concentración de ácido 5-aminolevulínico en orina puede encontrarse elevada debido a la inhibición de la 5-aminolevulínico hidratasa por la succinilacetona.

El **diagnóstico** suele establecerse mediante la demostración del aumento de la concentración de succinilacetona en orina o sangre. Los métodos de detección selectiva para la hipertirosinemia neonatal detectan sólo una minoría de pacientes con tirosinemia de tipo I. La succinilacetona, que en la actualidad se detecta con algunos de los métodos de detección selectiva neonatal, posee una mayor sensibilidad y especificidad que la tirosina y es el metabolito que se prefiere evaluar para la detección selectiva. La tirosinemia de tipo I debe diferenciarse de otras causas de hepatitis e insuficiencia hepática en lactantes, tales como galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, enfermedad neonatal por depósito de hierro, hepatitis de células gigantes y citrulinemia de tipo II (v. cap. 85.12).

Tratamiento y resultado

La dieta baja en fenilalanina y tirosina puede retrasar, pero no detener, la progresión de la enfermedad. El **tratamiento de elección** es la nitisinona, que inhibe la degradación de la tirosina a 4-HPPD (v. fig. 85-1). Este tratamiento evita las crisis hepáticas y neurológicas. Aunque la nitisinona detiene o enlentece la progresión de la enfermedad, parte del daño hepático previo al tratamiento no es reversible. Por tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar la aparición de cirrosis o un **carcinoma hepatocelular.** En las pruebas de imagen, la presencia de un único nódulo hepático suele indicar la existencia de cirrosis. La mayoría de los nódulos hepáticos en los pacientes tirosinémicos son benignos, pero las técnicas de imagen actuales no diferencian de modo preciso todos los nódulos malignos. El trasplante hepático es un tratamiento eficaz para la tirosinemia de tipo I y reduce el riesgo de padecer un carcinoma hepatocelular. El impacto del tratamiento con nitisinona sobre la necesidad de realizar un trasplante hepático todavía es motivo de estudio, aunque el mayor efecto se produce en pacientes tratados precozmente, como en los niños detectados mediante las técnicas de detección selectiva neonatales, antes de la aparición de los síntomas clínicos. En los pacientes tratados precozmente, la nitisinona ha reducido de manera importante la necesidad de realizar un trasplante hepático. El tratamiento con nitisinona a cualquier edad elimina la aparición de episodios agudos de insuficiencia hepática y ataques neurológicos, aunque con riesgo de aparición de alteraciones de la función cognitiva. Como el tratamiento con nitisinona eleva la concentración plasmática de tirosina, se debe instaurar una dieta con restricción de tirosina y fenilalanina. Raramente, en los pacientes tratados con nitisinona aparecen cristales corneales, supuestamente de tirosina, que son reversibles si se sigue una dieta estricta. Este hallazgo, junto con la observación de retraso del desarrollo en algunos pacientes con tirosinemia de tipo II que presentan elevación crónica de la tirosina, sugiere que los pacientes tratados con nitisinona deben mantener una dieta baja en tirosina y fenilalanina. El tratamiento dietético de los pacientes con restricción de tirosina y fenilalanina debe ser controlado para asegurar una ingesta adecuada de otros nutrientes y aminoácidos.

Genética y prevalencia

La tirosinemia de tipo I es una enfermedad que se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen de la fumarilacetoacetato hidrolasa *(FAH)* se ha localizado en el cromosoma 15q25.1. Se han descrito numerosas mutaciones del gen causantes de enfermedades. El análisis del ADN resulta útil para el diagnóstico molecular prenatal en caso de conocer las mutaciones familiares y para el estudio de portador en los grupos de riesgo de sufrir mutaciones específicas, como los francocanadienses de la región de Saguenay-Lac Saint Jean de la provincia de Quebec. Se estima que la prevalencia de la enfermedad es de 1/1.846 nacidos vivos en la región de Saguenay-Lac Saint Jean. Se calcula que la prevalencia mundial es de aproximadamente 1/100.000. La tirosinemia de tipo I afecta a todas las razas; la ausencia de ascendencia escandinava o francocanadiense no excluye el diagnóstico. El diagnóstico prenatal suele conseguirse mediante la determinación de succinilacetona en el líquido amniótico; o mediante análisis del ADN en amniocitos o vellosidades coriónicas en caso de que se conozcan las mutaciones familiares.

TIROSINEMIA DE TIPO II (SÍNDROME DE RICHNER-HANHART, TIROSINEMIA OCULOCUTÁNEA)

Este raro trastorno autosómico recesivo se debe al déficit de la tirosina aminotransferasa y se traduce en hiperqueratosis punteada palmoplantar, úlceras corneales herpetiformes y discapacidad intelectual (v. fig. 85-1). Las **manifestaciones oculares,** que pueden presentarse tan pronto como a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los 6 meses de vida, consisten en lagrimeo excesivo, enrojecimiento, dolor y fotofobia. Las lesiones corneales se supone que se deben al depósito de tirosina. A diferencia de las úlceras herpéticas, las lesiones corneales de la tirosinemia de tipo II tiñen poco con fluoresceína y a menudo son bilaterales. Las **lesiones cutáneas,** que aparecen más tardíamente a lo largo de la vida, incluyen placas hiperqueratósicas dolorosas y no pruriginosas en las plantas de los pies y las palmas de las manos y en las yemas de los dedos. La discapacidad intelectual se observa en aproximadamente el 50% de los pacientes y suele oscilar entre leve y moderada.

El principal **hallazgo de las pruebas complementarias** en los pacientes no tratados es la hipertirosinemia importante (20-50 mg/dl; 1.110-2.750 μmol/l). Sorprendentemente, el ácido 4-hidroxifenilpirúvico y sus metabolitos también se encuentran aumentados en orina a pesar de encontrarse en una posición posterior al bloqueo metabólico (v. fig. 85-1). Se cree que ello es debido a la acción de otras transaminasas cuando existe una elevación de la concentración de tirosina, lo que produce ácido 4-hidroxifenilpirúvico en compartimentos celulares, como las mitocondrias, en los que no sufre más degradación. En contraste con la tirosinemia de tipo I, las funciones hepática y renal, así como las concentraciones séricas de otros aminoácidos y de succinilacetona, son normales. La tirosinemia de tipo II se debe a mutaciones del gen *TAT,* que causa un déficit de la actividad de la fracción citosólica de la tirosina aminotransferasa hepática.

El **diagnóstico** de la tirosinemia de tipo II se establece mediante el análisis de la concentración de tirosina plasmática en los pacientes con hallazgos sugestivos. Es posible realizar un diagnóstico molecular. El estudio de la actividad de la tirosina aminotransferasa hepática requiere una biopsia hepática y raramente está indicado.

El **tratamiento** con dieta con bajo contenido en tirosina y fenilalanina mejora las alteraciones bioquímicas y puede normalizar la piel y los ojos. La creencia de que la discapacidad intelectual puede evitarse con el tratamiento dietético precoz es razonable y es apoyada por algunos casos clínicos. El gen de la tirosina aminotransferasa *(TAT)* está localizado en el cromosoma 16q22.2 y se han identificado varias mutaciones causantes de la enfermedad. Casi la mitad de los casos notificados tienen ascendencia italiana.

TIROSINEMIA DE TIPO III (DÉFICIT PRIMARIO DE 4-HIDROXIFENILPIRUVATO DIOXIGENASA [4-HPPD])

Sólo se han notificado unos pocos casos; casi todos fueron detectados mediante la cromatografía de aminoácidos realizada por presentar diversos signos neurológicos. La edad en el momento de presentación de la enfermedad ha oscilado entre 1-17 meses. Los pacientes pueden presentar retraso del desarrollo, crisis convulsivas, ataxia intermitente y comportamiento autodestructivo. No se ha establecido formalmente una relación causal con el déficit de 4-HPPD. No cursa con alteraciones hepáticas o renales. Los programas de detección selectiva neonatal de hipertirosinemia han identificado a lactantes asintomáticos con déficit de 4-HPPD.

El **diagnóstico** se sospecha en niños con aumento moderado de forma mantenida de las concentraciones plasmáticas de tirosina (típicamente 350-700 μmol/l siguiendo una dieta normal) y la presencia en orina de ácido 4-hidroxifenilpirúvico y sus metabolitos (ácido 4-hidroxifeniláctico y ácido 4-hidroxifenilacético). El diagnóstico puede refinarse demostrando la presencia de mutaciones en el gen *(HPD)* de la 4-HPPD en el cromosoma 12q24.31 o, raramente, demostrando la baja actividad de la enzima 4-HPPD en la biopsia hepática, que por lo general no está indicada.

Dada la posible asociación con anomalías neurológicas, la reducción de la concentración plasmática de tirosina mediante restricciones dietéticas es una medida prudente. También resulta lógico administrar vitamina C, el cofactor de la 4-HPPD. La enfermedad se hereda con un patrón autosómico recesivo.

HAWKINSINURIA

Ciertas mutaciones sin sentido en el gen de la 4-HPPD dan lugar a una actividad enzimática anormal. La enzima mutante, incapaz de oxidar normalmente el 4-hidroxifenilpiruvato a ácido homogentísico, forma un producto intermedio que reacciona con la cisteína para formar hawkinsina ([ácido 2-L-cisteína-S-il-1-4-dihidroxiciclohex-5-en-1-il-acético]), un ácido orgánico poco frecuente, que recibe el nombre de la primera familia afectada (fig. 85.1). De modo secundario puede aparecer un déficit de glutatión. La hawkinsinuria se hereda con carácter autosómico dominante y se han identificado varias mutaciones sin sentido causales específicas. En los pacientes no emparentados con hawkinsinuria se ha identificado la misma mutación, una sustitución de treonina por el codón normal de alanina en la posición 33 del gen de la 4-HPPD. La prevalencia de este trastorno quizá sea más elevada de lo que se pensaba.

Los pacientes con esta alteración sólo son sintomáticos durante la infancia. Los síntomas suelen aparecer en los primeros meses de vida; generalmente después del destete con la introducción de una dieta con alto contenido proteico. Los hallazgos descritos son: acidosis metabólica grave, cetosis, retraso del desarrollo, hepatomegalia leve y un olor inusual (a piscina). El desarrollo mental suele ser normal.

Los lactantes sintomáticos y los niños y los adultos asintomáticos afectados excretan en la orina hawkinsina, ácido 4-hidroxifenilpirúvico y sus metabolitos (ácido 4-hidroxifeniláctico y ácido 4-hidroxifenilacético), ácido 4-hidroxiciclohexilacético y 5-oxoprolina (perteneciente al déficit secundario de glutatión). La concentración de tirosina plasmática, que se encuentra moderadamente elevada en los lactantes sintomáticos, puede ser normal en los pacientes asintomáticos. El **tratamiento** consiste en una dieta con bajo contenido proteico durante la infancia. Se recomienda la lactancia materna. También se recomienda administrar dosis elevadas de vitamina C (hasta 1.000 mg/24 h). La enzima mutante puede ser inhibida por la nitisinona, pero en la actualidad no se dispone de estudios clínicos que demuestren la eficacia de este fármaco en los lactantes asintomáticos, por lo que no se han establecido las indicaciones para su uso.

TIROSINEMIA TRANSITORIA DEL RECIÉN NACIDO

En un pequeño número de neonatos, la tirosina plasmática alcanza concentraciones elevadas de hasta 60 mg/dl (3.300 μmol/l) durante las 2 primeras semanas de vida. La mayoría de los lactantes afectados son prematuros y están recibiendo dietas con alto contenido proteico. Se cree que la tirosinemia transitoria se debe al retraso en la maduración de la 4-HPPD (v. fig. 85-1). En algunos pacientes aparece letargo, dificultad para la alimentación y disminución de la actividad motriz. La mayoría se encuentran asintomáticos y son identificados por la detección de una concentración sanguínea elevada de fenilalanina o tirosina durante el proceso de cribado rutinario. Los resultados de las pruebas complementarias incluyen una elevación notable de la tirosina plasmática con un aumento moderado de la fenilalanina plasmática. La presencia de hipertirosinemia diferencia esta enfermedad de la FCU. El ácido 4-hidroxifenilpirúvico y sus metabolitos (v. antes) están presentes en la orina. Generalmente, la hipertirosinemia desaparece espontáneamente en el primer mes de vida. Se corrige precozmente mediante la reducción de la cantidad de proteínas en la dieta a menos de 2 g/kg/24 h y la administración de vitamina C (200-400 mg/24 h). Se han notificado casos de déficit intelectual leve en algunos lactantes con esta enfermedad, pero no se ha comprobado una relación causal concluyente con la hipertirosinemia.

ALCAPTONURIA

Esta enfermedad es poco frecuente (incidencia aproximada de 1/250.000 nacidos vivos) y se transmite con carácter autosómico recesivo. Está originada por un déficit de la oxidasa del ácido homogentísico (1,2-homogentisato dioxigenasa). En la alcaptonuria se forman grandes cantidades de ácido homogentísico (v. fig. 85-1), que se excretan en la orina o se depositan en los tejidos.

Las **manifestaciones clínicas** principales de la alcaptonuria son ocronosis y artritis, que se manifiestan en la edad adulta. El único signo en los niños es el ennegrecimiento de la orina en bipedestación. Esto se debe a la oxidación y polimerización del ácido homogentísico. El hallazgo de manchas negras o grises en los pañales debe hacer sospechar el diagnóstico. Puede que este signo no se observe nunca, por lo que el diagnóstico a menudo se retrasa hasta la edad adulta. La *ocronosis* se manifiesta clínicamente en forma de manchas oscuras en la esclera o el cartílago auricular, y se debe a la acumulación del polímero negro del ácido homogentísico. La *artritis* también se debe a este depósito y puede ser discapacitante con el paso de los años. Afecta a las articulaciones grandes (columna vertebral, cadera y rodilla) y generalmente es más grave en los varones. Al igual que en la artritis reumatoide, la artritis alcaptonúrica presenta

booksmedicos.org

exacerbaciones agudas, pero los hallazgos radiológicos son típicos de la artrosis, con estrechamiento característico de los espacios intervertebrales y calcificación de los discos intervertebrales. Se ha observado la presencia de una elevada incidencia de cardiopatías (valvulitis mitral y aórtica, calcificación de las válvulas cardíacas e infarto de miocardio).

El **diagnóstico** se confirma mediante el hallazgo de una excreción masiva de ácido homogentísico al estudiar los ácidos orgánicos en la orina. La concentración de tirosina es normal. La enzima se expresa sólo en el hígado y los riñones.

El **tratamiento** de la artritis es sintomático. La nitisinona reduce de manera eficaz la síntesis de ácido homogentísico en la alcaptonuria. Si se detectan pacientes antes de que aparezcan los síntomas, parece razonable tratarlos con nitisinona combinada con una dieta con restricción de fenilalanina y tirosina, aunque su eficacia a largo plazo se desconoce.

El gen de la ácido homogentísico oxidasa *(HGD)* se ha localizado en el cromosoma 3q13.3, y se han identificado diferentes mutaciones que causan la enfermedad. La alcaptonuria es más frecuente en la República Dominicana y en Eslovaquia.

DÉFICIT DE TIROSINA HIDROXILASA

Véase el capítulo 85.11.

ALBINISMO (v. también caps. 622 y 653)

El albinismo está causado por déficit de melanina, el principal pigmento de la piel y el ojo (tabla 85-1). La melanina se sintetiza en los melanocitos a partir de la tirosina en el melanosoma, que es una organela intracelular rodeada de membrana. Los melanocitos proceden de la cresta neural embrionaria y migran a la piel, los ojos (coroides e iris), los folículos pilosos y el oído interno. La melanina del ojo se localiza en el estroma iridiano y el epitelio pigmentario retiniano, mientras que en la piel y los folículos pilosos se secreta hacia la epidermis y el tallo piloso. El albinismo puede deberse a déficit en la síntesis de melanina, a algunos defectos hereditarios de los melanosomas o a trastornos en la migración de los melanocitos. No se conocen con exactitud la vía biosintética de la melanina ni muchos de los aspectos de la biología celular de los melanocitos (v. fig. 85-2). Los productos finales son dos pigmentos: la *feomelanina,* que es un pigmento amarillo rojizo, y la *eumelanina,* que es un pigmento marrón negruzco.

Desde el punto de vista clínico, el albinismo primario puede ser generalizado o localizado. El albinismo generalizado primario puede ser ocular u oculocutáneo. Algunos síndromes cursan con albinismo asociado con trastornos plaquetarios, inmunitarios o neurológicos.

En el albinismo oculocutáneo generalizado la hipopigmentación puede ser completa o parcial. Los pacientes con albinismo completo no presentan pigmentación cutánea, bien sea generalizada (bronceado) o localizada (nevos pigmentados).

El diagnóstico de albinismo suele ser evidente, pero en el caso de algunos niños blancos cuyas familias tengan la piel especialmente clara, se debe considerar en el diagnóstico que se trate de una variante normal. A diferencia de los pacientes con albinismo, los niños normales de piel clara desarrollan pigmentación con el paso del tiempo, no presentan manifestaciones oculares de albinismo y pueden presentar un desarrollo pigmentario similar al de otros familiares. El diagnóstico clínico de albinismo oculocutáneo, a diferencia de otros tipos de hipopigmentación cutánea, requiere la presencia de los hallazgos oculares característicos.

Entre las *manifestaciones oculares del albinismo* se encuentran la hipopigmentación del iris y la retina, con hipoplasia foveal, disminución de la agudeza visual, defectos refractivos, nistagmo, estrabismo alternante y un reflejo rojizo (tonalidad rojiza difusa del iris producida durante la exploración ocular con la lámpara de hendidura o el oftalmoscopio). También existe una alteración en el trayecto de las fibras ópticas en el quiasma. A diferencia de las personas con una pigmentación normal, en los pacientes con albinismo la mayoría de las fibras nerviosas del lado temporal de la retina cruzan al hemisferio cerebral contralateral. Esto resulta en la pérdida de la visión binocular (estereoscópica) y de la percepción de la profundidad, y en cambios repetidos de la visión de un ojo a otro, lo que causa un estrabismo alternante. Este defecto también causa un patrón característico de potenciales visuales evocados. Estos hallazgos son muy específicos de albinismo y pueden utilizarse para establecer formalmente el diagnóstico clínico. A los pacientes con albinismo oculocutáneo se les recomiendan revisiones oftalmológicas periódicas. La corrección de los defectos refractivos puede maximizar la función visual. Normalmente, el estrabismo alternante no resulta en ambliopía y no precisa cirugía.

Se debe recomendar a los pacientes con albinismo que eviten la radiación UV utilizando prendas protectoras de manga larga y cremas protectoras solares con factor de protección solar mayor de 30. Todas las formas de albinismo oculocutáneo se heredan con carácter autosómico recesivo.

La melanina también está presente en la cóclea. Los sujetos albinos pueden ser más sensibles a los fármacos ototóxicos tales como la gentamicina.

Se han identificado numerosas formas clínicas de albinismo. Algunas de las formas clínicas aparentemente diferentes están causadas por distintas mutaciones en el mismo gen. Se han identificado varios genes localizados en diferentes cromosomas que participan en la melanogenia (v. tabla 85-1). Los intentos para diferenciar los tipos de albinismo basándose en la forma de herencia, la actividad de la tirosinasa y la extensión de la hipopigmentación han fracasado. La siguiente clasificación se basa en la distribución del albinismo en el organismo y en el tipo de gen mutado.

Clínicamente pueden detectarse las mutaciones en la mayoría de los genes asociados con el albinismo (v. tabla 85-1). El diagnóstico molecular posee poca importancia terapéutica en el albinismo aislado, pero puede resultar útil para proporcionar un consejo genético preciso a las familias.

Tabla 85-1 Clasificación de los principales tipos de albinismo

TIPO	GEN	CROMOSOMA
ALBINISMO OCULOCUTÁNEO (AOC)		
AOC1 (déficit de tirosinasa)	*TYR*	11q14-q21
AOC1A (déficit grave)	*TYR*	11q14-q21
AOC1B (déficit leve)*	*TYR*	11q14-q21
AOC2 (tirosinasa positivo)†	*OCA2*	15q12-q13
AOC3 (AOC rojizo)	*TYRP1*‡	9p23
AOC4	*SLC45A2*	5p13.3
Síndrome de Hermansky-Pudlak	*HPS1-9*	Diferentes cromosomas
Síndrome de Chédiak-Higashi	*LYST*	1q42.1
ALBINISMO OCULAR (AO)		
AO1 (tipo cascadas de Nettleship)	OA	Xp22.3
ALBINISMO LOCALIZADO		
Piebaldismo	*KIT*	4q12
Síndrome de Waardenburg (SW1-SW4)	Véase el texto	Véase el texto

*Incluye variantes amish, con mínima cantidad de pigmento, albinismo amarillo, platino y sensible a la temperatura.
†td:sup>Incluye AOC marrón.
‡Proteína relacionada con la tirosinasa-1.

Albinismo oculocutáneo (generalizado)

La ausencia de pigmento es generalizada, de modo que afecta a la piel, el cabello y los ojos. Se han identificado al menos 4 formas genéticamente distintas de albinismo oculocutáneo (AOC): AOC_1, AOC_2, AOC_3 y AOC_4. La falta de pigmento es completa en los pacientes con AOC_1 A; los otros tipos pueden ser indistinguibles entre sí. Todos los pacientes afectados presentan manifestaciones oculares de albinismo (v. antes). Todos se heredan con carácter autosómico recesivo.

AOC_1 (albinismo por déficit de tirosinasa)

El error en estos pacientes reside en el gen de la tirosinasa, *TYR,* localizado en el cromosoma 11q14.3. Se han identificado múltiples alelos mutados. La mayoría de los sujetos afectados son formas genéticas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

compuestas, heterocigotos para los dos alelos mutados diferentes. Un signo clínico que ayuda al diagnóstico del AOC_1 es la ausencia completa de pigmento al nacer. La enfermedad se subdivide en AOC_1 A y AOC_1 B en función de la actividad enzimática y las diferentes manifestaciones clínicas en función de la edad.

AOC_1 A (AOC tirosinasa negativo)

En estos pacientes, que presentan la forma más grave de AOC, ambos alelos *TYR* sufren mutaciones que inactivan la tirosinasa completamente. Clínicamente, la ausencia de pigmento en la piel (blanco lechosa), el cabello (blanco) y los ojos (iris rojo grisáceo) es evidente en el momento del nacimiento y permanece inalterable durante toda la vida. No se broncean y no aparecen nevos pigmentados ni pecas.

AOC_1 B

Estos pacientes sufren mutaciones del gen *TYR* que se traducen en enzimas con una cierta actividad residual. Clínicamente, estos pacientes carecen por completo de pigmento en el momento de nacer, pero con la edad se vuelven rubios claros, con ojos azul pálido o avellana. Aparecen nevos pigmentados y se pueden broncear. En el pasado, los pacientes con AOC_1 B se subdividieron en diferentes grupos, según el grado de pigmentación, y se creía que eran genéticamente diferentes.

AOC_2 (AOC tirosinasa positivo)

Es la forma más frecuente de AOC generalizado, especialmente en los sujetos negros de origen africano. Clínicamente el fenotipo es muy variable, los pacientes muestran alguna pigmentación de la piel y los ojos en el momento del nacimiento y continúan acumulando pigmento durante toda su vida. El cabello es amarillo al nacer y puede oscurecerse con la edad. Tienen nevos pigmentados y pecas, y algunos pacientes pueden broncearse. Desde el punto de vista clínico, es difícil distinguir esta forma de la AOC_1 B. Sin embargo, los pacientes con AOC_2 tienen una actividad de la tirosinasa normal en los folículos pilosos. El error está localizado en el gen *OCA_2*, homólogo al gen *p* (ojo rosa diluido) en el ratón. Este gen produce la proteína P, que es una proteína de la membrana del melanosoma. Los pacientes con formas de los síndromes de Prader-Willi y Angelman causadas por una microdeleción del cromosoma 15q12 que incluye el gen *OCA_2* presentan un déficit pigmentario leve (v. cap. 81.8).

AOC_3 (albinismo rojizo)

Esta forma se ha identificado sólo en africanos, afroamericanos y nativos de Nueva Guinea. Los pacientes tienen el cabello rojizo y la piel marrón rojiza al llegar a la edad adulta. El color de la piel es peculiar de esta forma. En la juventud, el color se puede confundir con el que aparece en el AOC_2. Los pacientes con AOC_3 pueden sintetizar feomelanina pero no eumelanina. La mutación tiene lugar en el gen de la proteína relacionada con la tirosinasa-1 *(TYRP1)* (localizado en el cromosoma 9p23), cuya función todavía no se conoce bien.

AOC_4

En los pacientes con mutaciones en el gen *SLC45A2* (denominado previamente *MATP*), localizado en el cromosoma 5p13.2, se han observado manifestaciones similares (mayoritariamente en Japón) al AOC_2 (tanto en la piel como en los ojos).

Albinismo ocular

El albinismo ocular (AO) se limita a los ojos. Todos los hallazgos oculares del albinismo están presentes en estos pacientes (v. antes). La mayoría son formas ligadas al cromosoma X (AO_1).

Albinismo ocular 1 (de tipo cascadas de Nettleship)

Sólo los varones homocigotos presentan las manifestaciones completas. En las mujeres heterocigotas pueden existir segmentos de pigmentación retiniana anormal. También se ha comunicado la existencia de un AO ligado al cromosoma X con sordera neurosensorial de inicio tardío. El diagnóstico de albinismo ocular 1 (AO_1) es evidente en los varones que presentan características del albinismo ocular, pigmentación cutánea normal y antecedentes familiares sugestivos de una transmisión recesiva ligada al cromosoma X. Puede cursar con hipopigmentación cutánea leve (en comparación con los hermanos no afectados). Se trata de un trastorno no progresivo y los hallazgos oculares, de hecho, a menudo mejoran con la edad. En los primeros pacientes afectados en una familia, resulta de utilidad la demostración mediante microscopia electrónica de los megamelanosomas característicos en las biopsias cutáneas o en las raíces de los cabellos, al igual que el análisis de mutaciones del gen *OA_1* en el cromosoma Xp22.2.

Formas sindrómicas de albinismo generalizado

Síndrome de Hermansky-Pudlak

Este grupo de trastornos autosómicos recesivos se debe a mutaciones de 1 de 9 genes diferentes localizados en diferentes cromosomas, de *HPS1* a *HPS9*. El síndrome de Hermansky-Pudlak se sospecha en los pacientes con albinismo y diátesis hemorrágica. Los estudios moleculares diferencian subtipos de la enfermedad.

Los genes *HPS* son necesarios para la normalidad de la estructura y la función de las organelas derivadas de los lisosomas, como los melanosomas y los cuerpos densos plaquetarios. Los pacientes presentan un AOC tirosinasapositivo de gravedad variable asociado a disfunción plaquetaria (debido a la ausencia de cuerpos densos plaquetarios). En los tejidos se acumula material de tipo ceroide. El síndrome de Hermansky-Pudlak es más prevalente en 2 regiones de Puerto Rico (tipo 1 en el noroeste y tipo 3 en la región central, debido a efectos fundadores diferentes). El síndrome cursa con síntomas de albinismo ocular y cutáneo. Los pacientes pueden presentar epistaxis, hemorragias posquirúrgicas o menstruaciones abundantes. El tiempo de hemorragia es prolongado pero el recuento plaquetario es normal. Las complicaciones más graves son la fibrosis pulmonar progresiva en los adultos jóvenes y una enfermedad intestinal inflamatoria parecida a la enfermedad de Crohn en los adolescentes y en los adultos jóvenes. Se han descrito casos de insuficiencia renal y miocardiopatía. En el tipo SHP2 se ha descrito neutropenia. El tratamiento es sintomático.

Síndrome de Chédiak-Higashi

Los pacientes con esta enfermedad autosómica recesiva poco frecuente (v. cap. 130) presentan un AOC parcial y predisposición a la infección. Las infecciones bacterianas cutáneas y de las vías respiratorias superiores son frecuentes. En los frotis sanguíneos pueden observarse gránulos lisosómicos gigantes peroxidasa positivos en el interior de los granulocitos. Estos pacientes tienen un número reducido de melanosomas que son anormalmente grandes (macromelanosomas). La tendencia hemorrágica suele ser leve. La complicación más grave y potencialmente mortal es la activación de los macrófagos con linfohistiocitosis hemofagocítica, que cursa con fiebre, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, citopenias y elevación de la concentración plasmática de ferritina. Los pacientes que sobreviven a la infancia pueden desarrollar atrofia cerebelosa, neuropatía periférica y retraso cognitivo. Las mutaciones en el gen *LYST*, localizado en el cromosoma 1q, son la única causa conocida de este síndrome.

La hipopigmentación es una característica de otros síndromes, algunos de los cuales cursan con alteraciones de la biogénesis de los lisosomas o de la biología de los melanosomas, como el *síndrome de Griscelli* (pelo gris plateado, dilución pigmentaria cutánea y acumulación de melanosomas en el tallo de los cabellos y en el centro de los melanocitos, con discapacidad intelectual o activación de macrófagos con hemofagocitosis en diferentes subtipos), el *síndrome de Vici* (inmunodeficiencia combinada, discapacidad intelectual, agenesia del cuerpo calloso, cataratas, labio leporino y hendidura palatina) y la deficiencia de proteínas MAPBPIP (estatura corta, infecciones recurrentes y neutropenia).

Albinismo localizado

El *albinismo localizado* hace referencia a la presencia de áreas localizadas de hipopigmentación de la piel y el cabello, que pueden estar presentes en el momento del nacimiento o desarrollarse a lo largo de la vida. Estos trastornos se deben a la migración anormal de los melanocitos durante el desarrollo embrionario.

Piebaldismo

El piebaldismo es una enfermedad hereditaria autosómica dominante en la que el paciente suele nacer con un mechón de pelo blanco. La

booksmedicos.org

piel subyacente está despigmentada y está desprovista de melanocitos. Además, generalmente existen máculas blancas en la cara, el tronco y las extremidades. En los pacientes afectados se ha observado la presencia de mutaciones en el gen *KIT*.

Síndrome de Waardenburg

En este síndrome, la presencia de un desplazamiento lateral de los ángulos internos de los ojos, un puente nasal ancho, una heterocromía del iris y una sordera neurosensorial se asocian a la existencia de un mechón de pelo blanco. Esta enfermedad se hereda con carácter autosómico dominante. Se han descrito cuatro tipos principales de este síndrome. Los pacientes con el tipo 1 (SW1, el tipo más frecuente) cursan con todas las características clínicas mencionadas anteriormente, incluyendo el desplazamiento lateral de los ángulos internos de los ojos. La enfermedad está causada por mutaciones (>90%) o deleciones en el gen *PAX3*. Los pacientes con el tipo 2 (SW2) presentan todas las características clínicas del SW1 excepto el desplazamiento lateral de los ángulos internos. Genéticamente, se trata de una enfermedad heterogénea causada por mutaciones en diferentes genes localizados en diferentes cromosomas. Los pacientes con el tipo 3 (SW3) manifiestan todos los hallazgos que se observan en el SW1, junto con hipoplasia y contracturas de las extremidades superiores. Se debe a mutaciones heterocigotas u homocigotas en el gen *PAX3*. El tipo 4 (SW4) se asocia a la enfermedad de Hirschsprung, es heterogéneo y en diferentes pacientes se han identificado mutaciones en diferentes genes (*EDN3, EDNRB* o *SOX10*).

En otros capítulos se abordan otras causas de hipopigmentación localizada (p. ej., la hipomelanosis de Ito, v. caps. 81 y 653; y el vitíligo, v. cap. 653).

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

85.3 Metionina

Iraj Rezvani y David S. Rosenblatt

El catabolismo normal del aminoácido esencial metionina genera *S*-adenosilmetionina (que actúa como donante de grupos metilo para la metilación de diferentes compuestos en el organismo) y cisteína, que se forma a través de una serie de reacciones denominadas en conjunto transulfuración (fig. 85-3).

HOMOCISTINURIA (HOMOCISTINEMIA)

Normalmente, la mayor parte de la homocisteína, un compuesto intermedio de la degradación de la metionina, se metila de nuevo para originar metionina. Esta reacción de ahorro de metionina está catalizada por la enzima metionina sintetasa, que requiere un metabolito del ácido fólico (5-metiltetrahidrofolato) como donante de grupos metilo y un metabolito de la vitamina B_{12} (metilcobalamina), así como la *S*-adenosilcobalamina como cofactores (v. fig. 85-3). Sólo alrededor del 20% de la homocisteína total (y su dímero homocistina) se encuentra libre en el plasma de las personas normales. El resto está unido a las proteínas plasmáticas como disulfuros mixtos. Se han identificado tres formas principales de homocistinemia y homocistinuria.

Homocistinuria debida al déficit de cistationina β-sintetasa (homocistinuria clásica)

Es la alteración congénita más frecuente del metabolismo de la metionina. Aproximadamente el 40% de los pacientes responde al tratamiento con dosis elevadas de vitamina B_6 y suele tener manifestaciones clínicas más leves que los que no responden a este tratamiento. Estos pacientes poseen una cierta actividad enzimática residual.

Los lactantes con esta enfermedad son normales en el momento del nacimiento. Las **manifestaciones clínicas** durante la lactancia son inespecíficas e incluyen retraso del crecimiento y del desarrollo. El diagnóstico se realiza generalmente después del tercer año de vida, cuando se produce la subluxación del cristalino **(ectopia del cristalino).** Esto causa una miopía grave e iridodonesis (temblor del iris). Posteriormente aparecen astigmatismo, glaucoma, estafiloma, cataratas, desprendimiento de retina y atrofia óptica. La **discapacidad intelectual** progresiva es frecuente. Se han notificado casos con inteligencia normal. En un estudio internacional en el que participaron más de 600 pacientes, los valores del CI oscilaron entre 10 y 135. Los valores de CI más altos se observaron en los pacientes sensibles a la vitamina B_6. En más del 50% de los casos se constató la presencia de **alteraciones psiquiátricas y del comportamiento.** Las convulsiones se presentan en alrededor del 20% de los pacientes. Los pacientes con homocistinuria presentan **alteraciones esqueléticas** que recuerdan a las del síndrome de Marfan (v. cap. 702); generalmente son altos y delgados, con extremidades alargadas y aracnodactilia. Es frecuente encontrar escoliosis, pectus excavatum o carinatum, genu valgo, pie cavo, arco del paladar elevado y apiñamiento de los dientes. A menudo, estos niños tienen una tez blanquecina, ojos azules y un rubor peculiar en la zona malar. La osteoporosis generalizada, especialmente de la columna vertebral, constituye el principal hallazgo radiográfico. Es frecuente la aparición de **episodios tromboembólicos** que afectan a los vasos tanto pequeños como grandes, en especial a los vasos cerebrales, y suceden a cualquier edad. La atrofia óptica, la parálisis, el *cor pulmonale* y la hipertensión grave (debida a los infartos renales) se encuentran entre las consecuencias graves de la tromboembolia, que está causada por alteraciones en las paredes vasculares y un aumento de la adhesividad de las plaquetas secundario a la elevación de las concentraciones de homocistina. El riesgo de tromboembolia aumenta tras las intervenciones quirúrgicas. El neumotórax espontáneo y la pancreatitis aguda son complicaciones raras.

La elevación tanto de metionina como de homocistina (u homocisteína) en los líquidos corporales constituye el **hallazgo analítico** diagnóstico. Se debe estudiar la orina recientemente excretada para detectar la presencia de homocistina, ya que esta sustancia es inestable y puede desaparecer al guardar la orina. La concentración de cistina es baja o ausente en el plasma. El diagnóstico se confirma mediante análisis de enzimas en muestras de biopsia hepática, cultivos de fibroblastos o linfocitos estimulados con fitohemaglutinina, o bien mediante análisis de ADN.

El **tratamiento** con dosis elevadas de vitamina B_6 (200-1.000 mg/24 h) produce una notable mejoría en la mayoría de los pacientes que responde a este tratamiento. El grado de respuesta a la vitamina B_6 puede ser diferente en las distintas familias afectadas. Algunos pacientes no responden debido a la depleción de folato. No se debe considerar que un paciente no es sensible al tratamiento con vitamina B_6 hasta que se ha añadido ácido fólico (1-5 mg/24 h) al régimen terapéutico. En los sujetos que no responden a la vitamina B_6 se recomienda la restricción del aporte de metionina, junto con la administración de cisteína. La necesidad de una dieta restrictiva y la duración de ésta en los pacientes con la forma sensible a la vitamina B_6 actualmente sigue siendo tema de debate. En algunos casos de esta variante, la adición de betaína evita la necesidad de una dieta restrictiva. La betaína (trimetilglicina, 6-9 g/24 h para adultos y 200-250 mg/kg/día en niños) disminuye la concentración de homocisteína en los líquidos corporales al remetilar la homocisteína a metionina (v. fig. 85-3), lo que puede resultar en una mayor elevación de la concentración de metionina plasmática. Este tratamiento consigue una mejoría clínica (evita los episodios vasculares) en pacientes insensibles a la vitamina B_6. Se ha descrito un caso de edema cerebral en un paciente con homocistinuria insensible a vitamina B_6 que no siguió las recomendaciones dietéticas durante el tratamiento con betaína. La administración de dosis elevadas de vitamina C (1 g/día) ha mejorado la función endotelial. La eficacia clínica a largo plazo se desconoce.

Se han notificado más de 100 embarazos en mujeres con la forma clásica de homocistinuria con resultados favorables tanto para la madre como para el niño. La mayoría de los niños nacieron a término y normales. En un número reducido de madres se produjeron episodios tromboembólicos posparto. Todos menos uno de los 38 varones afectados han tenido una descendencia normal.

El cribado neonatal de la homocistinuria clásica se realiza a nivel mundial y se ha estimado una prevalencia que oscila entre 1/200.000 y 1/350.000 nacidos vivos. La enfermedad parece ser más frecuente en Nueva Gales del Sur, Australia (1/60.000 nacidos vivos) e Irlanda. El tratamiento precoz de los pacientes identificados en el programa de cribado ha producido resultados favorables. La media del CI de 16 pacientes con la forma que no responde a la vitamina B_6 pero que fueron tratados precozmente en la infancia fue de 94 ± 4. La luxación del cristalino pudo evitarse en algunos pacientes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bendadi F, de Koning TJ, visser G, et al: Impaired cognitive functioning in patients with tyrosinemia type 1 receiving nitisinone, *J Pediatr* 164:398-401, 2014.

David CV: Oculocutaneous albinism, *Cutis* 91:E1-E4, 2013.

de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, et al: Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1, *Orphanet J Rare Dis* 8:8, 2013.

El-Karaksy H, Rashed M, El-Sayed R, et al: Clinical practice. NTBC therapy for tyrosinemia type 1: how much is enough? *Eur J Pediatr* 169:689-693, 2010.

Fernández RM, Núñez-Ramos R, Enguix-Riego MV, et al: Waardenburg syndrome type 4: report of two new cases caused by SOX10 mutations in Spain, *Am J Med Genet A* 164A:542-547, 2014.

Gahl WA, Huizing M: Hermansky-Pudlak Syndrome. July 24, 2000 [Updated February 28, 2013]. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 1993-2014, University of Washington, Seattle. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287/.

Heylen E, Scherer G, Vincent MF, et al: Tyrosinemia type III detected via neonatal screening: management and outcome, *Mol Genet Metab* 107(3):605-607, 2012.

Introne WJ, Perry MB, Troendle J, et al: A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria, *Mol Genet Metab* 103(4):307-314, 2011.

Introne WJ, Westbroek W, Golas GA, et al. Chediak-Higashi syndrome. March 3, 2009 [Updated February 16, 2012]. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 1993-2014, University of Washington, Seattle. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5188/.

Larochelle J, Alvarez F, Bussières JF, et al: Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Québec, *Mol Genet Metab* 107:49-54, 2012.

Lewis RA: Oculocutaneous albinism type 1. January 19, 2000 [Updated May 16, 2013]. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 1993-2014, University of Washington, Seattle. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1166/.

Lewis RA: Oculocutaneous albinism type 2. July 17, 2003 [Updated August 16, 2012]. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 1993-2014, University of Washington, Seattle. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1232/.

Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, et al: NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients, *J Inherit Metab Dis* 31:81-87, 2008.

Montoliu L, Grønskov K, Wei AH, et al: Increasing the complexity: new genes and new types of albinism, *Pigment Cell Melanoma Res* 27:11-18, 2014.

Oiso N, Fukai K, Kawada A, et al: Piebaldism, *J Dermatol* 40:330-335, 2013.

Pingault V, Ente D, Dastot-LeMoal F, et al: Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome, *Hum Mutat* 31:391-406, 2010.

Ranganath LR, Jarvis JC, Gallagher JA: Recent advances in management of alkaptonuria (invited review; best practice article), *J Clin Pathol* 66:367-373, 2013.

Rezvani I: 50 years ago in Journal of Pediatrics: Waardenburg's syndrome, *J Pediatr* 157:732, 2010.

Scott CR: The genetic tyrosinemias, *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 142C:121-126, 2006.

Seward SL Jr, Gahl WA: Hermansky-Pudlak syndrome: health care throughout life, *Pediatrics* 132:153-160, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La homocistinuria se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de la cistationina β-sintetasa *(CBS)* está localizado en el cromosoma 21q22.3. Es factible realizar el diagnóstico prenatal mediante la realización de un análisis enzimático en cultivos de células amnióticas o de vellosidades coriónicas, o mediante análisis del ADN. En diferentes familias se han identificado muchas mutaciones (>150) que causan la enfermedad. La mayoría de los pacientes son heterocigotos para 2 alelos diferentes. Los portadores heterocigotos suelen ser asintomáticos; las manifestaciones tromboembólicas y la cardiopatía coronaria son más frecuentes en este grupo que en la población general.

Homocistinuria por defectos en la formación de metilcobalamina

La metilcobalamina es el cofactor de la enzima metionina sintetasa que cataliza la remetilación de homocisteína a metionina. Existen al menos 7 errores distintos en el metabolismo intracelular de la cobalamina que interfieren en la formación de metilcobalamina. Para comprender mejor el metabolismo de la cobalamina se recomienda revisar la acidemia metilmalónica (fig. 85-4; v. cap. 85.6 y fig. 85-3). Los 7 errores se denominan *cbl*C, *cbl*D (que incluye la variante 1 de la *cbl*D), *cbl*E *(metionina sintetasa reductasa), cbl*G *(metionina sintetasa)*, *cbl*F, *cblJ* y *cbl*X. Los pacientes con los errores *cbl*C, *cbl*D (excluyendo los pacientes con la variante 1 o 2 de la *cbl*D), *cbl*F, *cblJ* y *cbl*X tienen, además de homocistinuria, acidemia metilmalónica debido a que la síntesis de adenosilcobalamina y metilcobalamina está alterada (v. cap. 85.6 para más información sobre estos defectos).

Los pacientes con los errores *cbl*D variante 1, *cbl*E y *cbl*G son incapaces de sintetizar metilcobalamina y manifiestan una homocistinuria sin acidemia metilmalónica (v. fig. 85-4); sólo se conoce la existencia de menos de 40 pacientes con cada una de estas enfermedades.

Las **manifestaciones clínicas** son similares en los pacientes que presentan todos estos errores. A los pocos meses de vida aparecen vómitos, dificultad para alimentarse, retraso del crecimiento, letargo, hipotonía, convulsiones y retraso del desarrollo. Sin embargo, una paciente con *cbl*G permaneció asintomática (salvo por un leve retraso del desarrollo) hasta los 21 años, cuando manifestó dificultad para caminar y entumecimiento de las manos. Los resultados de las **pruebas complementarias** ponen de manifiesto la existencia de anemia megaloblástica, homocistinuria e hipometioninemia. La presencia de anemia megaloblástica permite diferenciar estos procesos de la homocistinuria debida al déficit de metilenotetrahidrofolato reductasa (v. a continuación). La ausencia de hipermetioninemia permite diferenciar ambos procesos del déficit de cistationina β-sintetasa (v. antes). En algunos pacientes con estos defectos se ha descrito trombosis renal, síndrome urémico hemolítico, hipertensión pulmonar y atrofia del nervio óptico.

El **diagnóstico** se establece mediante la realización de estudios complementarios en cultivos de fibroblastos. El diagnóstico prenatal se efectúa mediante estudios en cultivos de células amnióticas. Estas enfermedades (*cbl*D variante 1, *cbl*E y *cbl*G) se heredan con un patrón autosómico recesivo. El gen *cbl*E es el gen *MTRR,* que codifica la metionina sintetasa reductasa (localizado en el cromosoma 5p15.3-p15.2) y el gen *cbl*G es el gen *MTR,* que codifica la metionina sintetasa (localizado en el cromosoma 1q43); la *cbl*D variante 1 se debe a mutaciones que afectan al extremo C-terminal del gen *MMADHC* (localizado en el cromosoma 2q23.2). Se han descrito diversas mutaciones que producen la enfermedad, como una frecuente mutación sin sentido (P1173L) en el gen *MTR*.

El **tratamiento** con vitamina B_{12} en la forma de hidroxicobalamina (1-2 mg/24 h) se usa para corregir los hallazgos clínicos y bioquímicos. Los resultados varían entre ambas enfermedades y entre hermanos.

En el capítulo 85.6 se exponen los defectos causantes de homocistinuria y acidemia metilmalónica.

Homocistinuria debida al déficit de metilenotetrahidrofolato reductasa

Esta enzima reduce el 5,10-metilenotetrahidrofolato a la forma de 5-metilenohidrofolato que proporciona el grupo metilo necesario para la remetilación de la homocisteína a metionina (v. fig. 85-3).

La intensidad del déficit enzimático y las manifestaciones clínicas varían ampliamente entre las diferentes familias afectadas. Los hallazgos clínicos varían desde apnea, crisis convulsivas, microcefalia, coma y muerte hasta retraso del desarrollo, ataxia, alteraciones motoras o incluso manifestaciones psiquiátricas. En algunos casos sólo se ha notificado la presencia de vasculopatía y neuropatía periférica prematuras. Los adultos con déficit enzimático grave pueden encontrarse completamente asintomáticos. La exposición al anestésico óxido nitroso (que inhibe la metionina sintetasa) puede resultar en deterioro neurológico y muerte en los pacientes con déficit de metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR).

Los resultados de las **pruebas complementarias** incluyen homocistinemia moderada y homocistinuria. La concentración de metionina es baja o inferior al límite normal. Este hallazgo permite diferenciar esta enfermedad de la homocistinuria clásica causada por el déficit de cistationina β-sintetasa. La ausencia de anemia megaloblástica permite diferenciar esta enfermedad de la homocistinuria debida a la síntesis de metilcobalamina (v. antes). En estos pacientes también se ha observado la presencia de tromboembolia vascular. El diagnóstico se puede confirmar mediante el análisis enzimático en cultivos de fibroblastos y leucocitos, o mediante el hallazgo de la mutación causal en el gen *MTHR*.

Se han descrito diferentes polimorfismos en el gen *MTHR*. Dos de ellos (677C → T y 1298A → C) pueden afectar a la concentración plasmática total de homocisteína y se han estudiado como posibles factores de riesgo para una gran variedad de trastornos médicos, desde defectos congénitos hasta enfermedad vascular e incluso riesgo de cáncer, enfermedad de Alzheimer y muerte por leucemia. Hasta la fecha, los estudios apoyan el papel del polimorfismo 677C → T como un factor de riesgo de sufrir defectos del tubo neural. Aunque se dispone de una prueba clínica para la detección del polimorfismo, todavía no se ha determinado su valor predictivo en un paciente dado.

Se ha intentado el **tratamiento** del déficit grave de MTHFR con una combinación de ácido fólico, vitamina B_6, vitamina B_{12}, metionina y betaína. De todos ellos, el tratamiento precoz con betaína parece ser el más beneficioso.

La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo; el gen de esta enzima se localiza en el cromosoma 1p36.3 y en el gen *MTHFR* se han descrito numerosas mutaciones que producen la enfermedad. El diagnóstico prenatal puede realizarse midiendo la actividad de la enzima MTHFR en cultivos de vellosidades coriónicas o amniocitos, mediante estudios de ligamiento familiares o mediante el análisis de ADN de la mutación.

HIPERMETIONINEMIA

Hipermetioninemia primaria (congénita)

La elevación de la concentración plasmática de metionina se produce en las siguientes enfermedades congénitas:

1. **Homocistinuria clásica (v. antes).**
2. **Déficit de metionina adenosiltransferasa hepática (MAT I/MAT III):** esta enzima, que posee 2 isoformas, MAT I (tetramérica) y MAT III (dimérica), está codificada por un solo gen *(MAT 1A)* y participa en el primer paso del catabolismo de la metionina (v. fig. 85-3). Otra enzima estructuralmente parecida, la MAT II es codificada por un gen diferente (*MAT 2A* en el cromosoma 2p11.2) y se expresa de modo predominante en tejidos no hepáticos (riñón, cerebro, linfocitos). El déficit de MAT I/MAT III produce hipermetioninemia sin homocistinuria. La mayoría de estos pacientes son diagnosticados en el período neonatal a través de las pruebas de cribado de homocistinuria. La mayor parte de los individuos afectados poseen una actividad enzimática residual y se encuentran asintomáticos a lo largo de la vida a pesar de presentar una hipermetioninemia persistente. Algunos se quejan de un olor inusual (col hervida). Unos pocos pacientes con déficit enzimático completo presentan alteraciones neurológicas relacionadas con desmielinización (discapacidad intelectual, distonía, dispraxia). Las pruebas de laboratorio revelan la elevación importante de la concentración de metionina plasmática con concentraciones bajas de *S*-adenosilmetionina y concentraciones normales de *S*-adenosilhomocisteína y homocisteína. Estos hallazgos diferencian esta enfermedad de otras causas de hipermetioninemia. Todavía no existe una pauta terapéutica aceptada universalmente. Las dietas pobres en metionina logran una disminución de la

booksmedicos.org

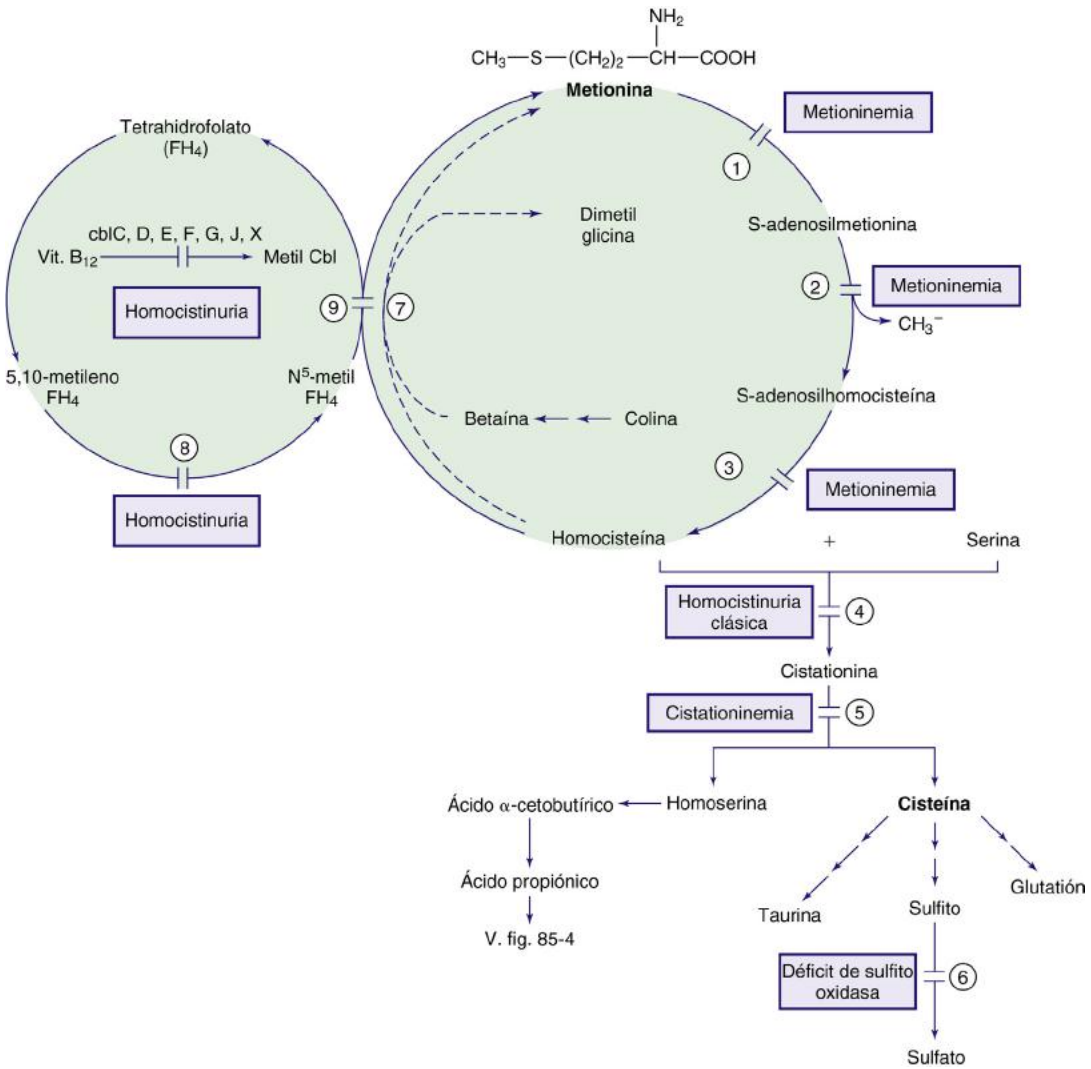

Figura 85-3 Vías metabólicas de los aminoácidos que contienen azufre. Enzimas: *(1)* metionina adenosiltransferasa (MAT I/III), *(2)* glicina-N-metiltransferasa, *(3)* adenosilhomocisteína hidrolasa, *(4)* cistationina sintetasa, *(5)* cistationasa, *(6)* sulfito oxidasa, *(7)* betaína homocisteína metiltransferasa, *(8)* metilenotetrahidrofolato reductasa, *(9)* metionina sintetasa (cblG).

metionina plasmática, pero su uso ha sido cuestionado ya que la disminución de la concentración de metionina plasmática produce una mayor disminución de la *S*-adenosilmetionina corporal. La administración de suplementos de *S*-adenosilmetionina junto a una dieta baja en metionina parece prudente, pero todavía no se dispone de una amplia experiencia clínica. Se han descrito embarazos normales con hijos normales en madres con déficit de MAT (MAT IA).
El trastorno se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de la MAT hepática se localiza en el cromosoma 10q22 y se han identificado varias mutaciones que ocasionan la enfermedad.

3. **Déficit de glicina *N*-metiltransferasa:** aunque en el organismo existen numerosas metiltransferasas, la glicina *N*-metiltransferasa resulta fundamental para el catabolismo de la *S*-adenosilmetionina en *S*-adenosilhomocisteína (v. fig. 85-3). Hasta la fecha se han descrito tres pacientes con déficit de esta enzima. Desde el punto de vista clínico, los pacientes se encontraban asintomáticos y únicamente presentaban una hepatomegalia leve y elevación de la concentración plasmática de transaminasas. Otros hallazgos en las pruebas complementarias fueron la hipermetioninemia y la elevación importante de la concentración plasmática de *S*-adenosilmetionina. Todavía no se ha identificado un tratamiento específico. Parece que la enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de la enzima *(GNMT)* se localiza en el cromosoma 6p21.1.
4. **Déficit de adenosilhomocisteína hidrolasa:** el déficit es esta enzima (v. fig. 85-3) se ha descrito en 6 pacientes de 5 familias diferentes. El retraso psicomotor y la hipotonía grave fueron hallazgos clínicos frecuentes en los individuos afectados. Las pruebas complementarias revelaron elevación de la concentración plasmática de creatinina cinasa, hipoalbuminemia (causante de hidrops fetal en una familia), hipoprotrombinemia y elevación importante de la concentración sérica de *S*-adenosilhomocisteína con elevación moderada de la concentración plasmática de metionina y *S*-adenosilmetionina. Se cree que la elevación importante en la concentración de *S*-adenosilhomocisteína produce inhibición de las metiltransferasas, incluidas las que participan en la síntesis de creatina (v. fig. 85-10) y colina, lo que resulta en sus déficits. En la RM cerebral se observó retraso de la mielinización de la sustancia blanca. El tratamiento con una dieta baja en metionina junto con creatinina y fostatidilcolina ha logrado resultados prometedores en algunos pacientes.
5. **Tirosinemia de tipo I** (v. cap. 85.2).
6. **Déficit de citrina** (v. cap. 85.12).

Hipermetioninemia adquirida (no congénita)

Se observa hipermetioninemia en niños prematuros y en algunos lactantes a término que reciben dietas con alto contenido proteico, en los que puede representar un retraso en la maduración de la enzima MAT. La disminución de la ingesta proteica suele resolver la alteración. También se observa con frecuencia en pacientes con diversos tipos de hepatopatía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

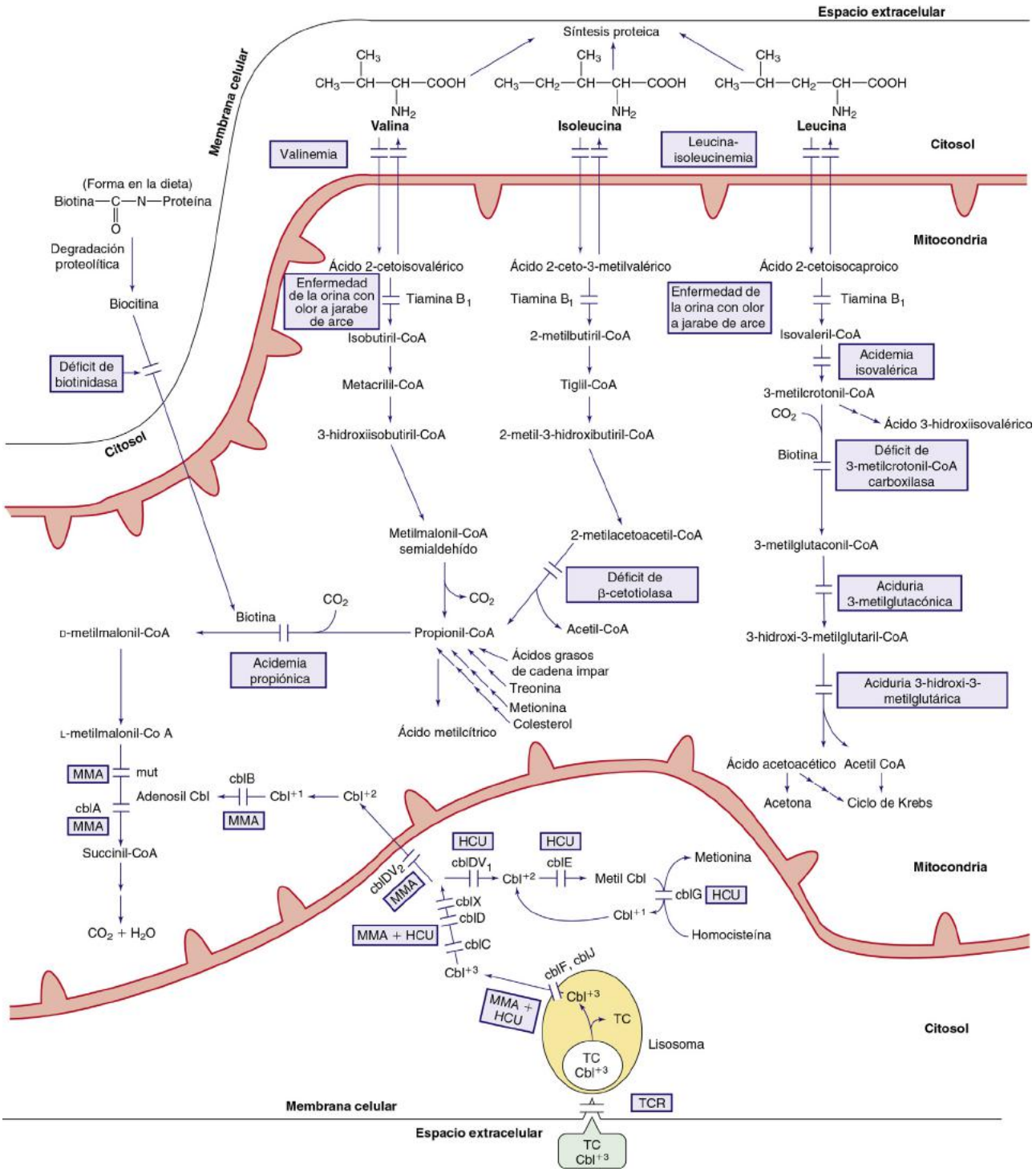

Figura 85-4 Vías metabólicas de los aminoácidos de cadena ramificada, biotina y vitamina B12 (cobalamina). Adenosil Cbl, adenosilcobalamina; AMM, acidemia metilmalónica; Cbl, cobalamina; cbl, defecto en el metabolismo de la cobalamina; $cblDV_1$, variante 1 de cblD; $cblDV_2$, variante 2 de cblD; HCU, homocistinuria; Metil Cbl, metilcobalamina; MUT, mutasa; OHCbl, hidroxicobalamina; RTC, receptor de transcobalamina; TC, transcobalamina. Consúltese el texto para ver el nombre de las enzimas.

CISTATIONINEMIA (CISTATIONINURIA)

La cistationinuria secundaria surge en pacientes con déficit de vitamina B_6 y B_{12}, hepatopatía (sobre todo lesión causada por galactosemia), tirotoxicosis, hepatoblastoma, neuroblastoma, ganglioblastoma y errores en la remetilación de la homocisteína.

El déficit de cistationasa se traduce en cistationinuria masiva y cistationinemia leve o moderada. La cistationina no se detecta normalmente en sangre. El déficit de esta enzima se transmite con carácter autosómico recesivo y se estima que su prevalencia afecta a alrededor de 1/14.000 recién nacidos vivos. En los sujetos afectados se ha notificado la presencia de una amplia gama de manifestaciones clínicas. La ausencia de un cuadro clínico constante y la existencia de cistationinuria en un determinado número de personas sin hallazgos clínicos indican que el déficit de cistationasa puede carecer de significado clínico. La mayor parte de los casos comunicados responden a la administración oral de vitamina B_6 (≥100 mg/24 h). Cuando se detecta cistationinuria en un paciente, el tratamiento con vitamina B_6 parece estar indicado, aunque todavía no se ha comprobado su efecto beneficioso. El gen que codifica la cistationasa *(CTH)* se localiza en el cromosoma 16 1p31.1.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Carrillo-Carrasco N, Adams D, Venditti CP: Disorders of intracellular cobalamin metabolism. February 25, 2008 [Updated November 21, 2013]. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 1993-2014, University of Washington, Seattle. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/.

Diekman EF, de Koning TJ, Verhoeven-Duif NM, et al: Survival and psychomotor development with early betaine treatment in patients with severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, *JAMA Neurol* 71:188-194, 2014.

Forges T, Chery C, Audonnet S, et al: Life-threatening methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency with extremely early onset: characterization of two novel mutations in compound heterozygous patients, *Mol Genet Metab* 100:143-148, 2010.

Holm PK, Hustad S, Ueland PM, et al: Modulation of the homocysteine-betaine relationship by methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T genotypes and B-vitamin status in a large-scale epidemiologic study, *J Clin Endocrinol Metab* 92:1535-1541, 2007.

Lawson-Yuen A, Levy HL: The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine, *Mol Genet Metab* 88:201-207, 2006.

Lin HJ, Neidich JA, Salazar D, et al: Asymptomatic maternal combined homocystinuria and methylmalonic aciduria (cblC) detected through low carnitine levels on newborn screening, *J Pediatr* 155:924-927, 2009.

Mudd SH: Hypermethioninemias of genetic and non-genetic origin: a review, *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 157(1):3-32, 2011.

Outteryck O, de Sèze J, Stojkovic T, et al: Methionine synthase deficiency: a rare cause of adult onset leukoencephalopathy, *Neurology* 79:386-388, 2012.

Paul EA, Guttenberg M, Kaplan P, et al: Atypical glomerulopathy associated with the cblE inborn error of vitamin B_{12} metabolism, *Pediatr Nephrol* 28:1135-1139, 2013.

Picker JD, Levy HL: Homocystinuria caused by cystathionine beta-synthase deficiency. January 15, 2004 [Updated April 26, 2011]. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 1993-2014, University of Washington, Seattle. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/.

Schiff M, Benoist JF, Tilea B, et al: Isolated remethylation disorders: do our treatments benefit patients? *J Inherit Metab Dis* 34:137-145, 2011.

Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH: A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency, *Mol Genet Metab* 99:1-3, 2010.

Strauss KA, Morton DH, Puffenberger EG, et al: Prevention of brain disease from severe 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, *Mol Genet Metab* 91:165-175, 2007.

Testai FD, Gorelick PB: Inherited metabolic disorders and stroke part 2: homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders, *Arch Neurol* 67:148-153, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

85.4 Cisteína/Cistina

Iraj Rezvani

La cisteína es un aminoácido no esencial que contiene azufre y se sintetiza a partir de la metionina (v. fig. 85-3). En presencia de oxígeno, 2 moléculas de cisteína se oxidan para formar cistina. Las alteraciones congénitas más frecuentes del metabolismo de la cisteína/cistina son la cistinuria (v. cap. 547) y la cistinosis (v. cap. 529.3).

Déficit de sulfito oxidasa (déficit de cofactor del molibdeno)

En el último paso del metabolismo de la cisteína, el sulfito se oxida a sulfato mediante la sulfito oxidasa y el sulfato se excreta en la orina (v. fig. 85-3). Esta enzima requiere un complejo molibdeno-pterina denominado cofactor del molibdeno. Este cofactor también es necesario para la función de otras 2 enzimas humanas, la xantina deshidrogenasa (que oxida la xantina y la hipoxantina a ácido úrico) y la aldehído oxidasa (que participa en la oxidación de diversos fármacos y compuestos naturales). En la síntesis del cofactor participan 3 enzimas, codificadas por 3 genes diferentes *(MOCS1, MOCS2* y *GPHN)*. Los genes que codifican estas enzimas se localizan en los cromosomas 6p21.2, 5q11.2 y 14q23.3, respectivamente. El déficit de cualquiera de las 3 enzimas produce un déficit del cofactor con un fenotipo idéntico. Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes diagnosticados de déficit de sulfito oxidasa padecía realmente un déficit del cofactor de molibdeno. Ambas enfermedades se transmiten con carácter autosómico recesivo. El gen de la sulfito oxidasa *(SUOX)* se localiza en el cromosoma 12q13.2.

Tanto el déficit de la enzima como el del cofactor producen las mismas **manifestaciones clínicas.** A las pocas semanas del nacimiento aparecen rechazo del alimento, vómitos, crisis convulsivas graves intratables (tónicas, clónicas, mioclónicas), atrofia cortical con lesiones multiquísticas subcorticales y retraso importante del desarrollo. La luxación bilateral del cristalino es un hallazgo frecuente en los pacientes que sobreviven al período neonatal. Las convulsiones intratables que se observan en esta enfermedad son en gran parte consecuencia de la dependencia secundaria de la vitamina B_6. La acumulación de sulfitos en los líquidos corporales en esta enfermedad inhibe la enzima antiquitina, que es necesaria para la conversión de semialdehído α-aminoadípico a ácido α-aminoadípico; la acumulación resultante de semialdehído α-aminoadípico y su forma cíclica P6C produce la inactivación de piridoxal-5-fosfato (forma activa de la vitamina B_6) y, por tanto, la epilepsia dependiente de vitamina B_6 (v. también cap. 85.14).

Estos niños excretan en la orina grandes cantidades de sulfito, tiosulfato, *S*-sulfocisteína, xantina e hipoxantina. Las concentraciones urinaria y sérica de ácido úrico y la urinaria de sulfato están disminuidas. Se debe usar orina fresca con fines diagnósticos y para la determinación cuantitativa de sulfito, ya que la oxidación de sulfito a sulfato a temperatura ambiente da lugar a resultados falsos negativos. En el LCR, el plasma y la orina se observa una elevación de la concentración de semialdehído α-aminoadípico y su forma cíclica, P6C, y ácido pipecólico.

El **diagnóstico** se confirma mediante la determinación de la sulfito oxidasa y del cofactor del molibdeno en fibroblastos y biopsias hepáticas, respectivamente, o mediante estudios de ADN. El diagnóstico prenatal es posible mediante la realización de un análisis de la actividad de la sulfito oxidasa en cultivos de células amnióticas y en muestras de vellosidades coriónicas o mediante estudios de ADN.

No existe ningún **tratamiento** eficaz. La administración de dosis elevadas de vitamina B_6 produce una mejoría muy importante de las convulsiones, pero no parece alterar el pronóstico neurológico devastador. La mayoría de los niños muere durante los 2 primeros años de vida. Un paciente respondió inicialmente a la piranopterina cíclica monofosfato (PMPc). Se desconoce la prevalencia de estos déficits en la población general.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

85.5 Triptófano

Iraj Rezvani

El triptófano es un aminoácido esencial y un precursor del ácido nicotínico (niacina) y la serotonina (fig. 85-5). Los trastornos genéticos del metabolismo de la serotonina, uno de los principales neurotransmisores, se abordan en el cap. 85.11.

ENFERMEDAD DE HARTNUP

En esta enfermedad autosómica recesiva, denominada según el apellido de la primera familia afectada, existe un defecto en el transporte de los aminoácidos monoamino-monocarboxílicos (aminoácidos neutros), incluido el triptófano, a través de la mucosa intestinal y los túbulos renales. La proteína transportadora de estos aminoácidos (B0AT1) está codificada por el gen *SLC6A19,* localizado en el cromosoma 5p15.33. Son necesarios dos factores de transcripción químicamente parecidos, la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) en el intestino y los túbulos renales, y la colectrina en los túbulos renales, para la expresión de la proteína transportadora B0AT1 por el gen *SLC6A19*. El gen mutado en los pacientes con la enfermedad de Hartnup, incapacidad de interaccionar con los factores de transcripción mencionados, resulta en déficit de la proteína B0AT1 en el intestino y/o los túbulos renales. Esto explica la ausencia de defectos en el transporte renal o intestinal en algunas familias afectadas. Se cree que la disminución de la absorción intestinal de triptófano junto con el aumento de las pérdidas renales produce disminución de la disponibilidad de triptófano para la síntesis de niacina en los individuos afectados. La mayoría de los niños con la enfermedad de Hartnup permanecen asintomáticos. La fotosensibilidad cutánea es la principal manifestación clínica en los casos sintomáticos inusuales. La piel se torna áspera y rojiza después de la exposición moderada al sol y, cuando la exposición es más prolongada, surge un exantema similar al de la pelagra. El exantema es pruriginoso y parece un eccema crónico. Estos cambios de la piel se han observado en lactantes muy pequeños, de tan sólo 10 días de edad. Algunos pacientes presentan una ataxia intermitente que se manifiesta como desequilibrio y deambulación con una base de sustentación amplia. La ataxia dura unos pocos días y generalmente se resuelve de forma espontánea. El desarrollo mental suele ser normal. Sin embargo, dos pacientes de la familia diagnosticada originalmente de esta enfermedad tenían alteraciones cognitivas. Se ha observado la presencia de manifestaciones psiquiátricas episódicas tales como irritabilidad, inestabilidad emocional, depresión y tendencias suicidas. Estos trastornos suelen asociarse a los brotes de ataxia. En algunos casos se han observado estatura baja y glositis atrófica.

La mayor parte de los niños diagnosticados de enfermedad de Hartnup como consecuencia del programa de cribado neonatal permanecen asintomáticos. Esto indica que existen otros factores que intervienen en la patogenia de esta enfermedad.

El principal **hallazgo analítico** es la aminoaciduria, que está limitada a los aminoácidos neutros (alanina, serina, treonina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina). La excreción urinaria de prolina, hidroxiprolina y arginina permanece normal. Esto sirve para diferenciar la enfermedad de Hartnup de otras causas de aminoaciduria generalizada, como el síndrome de Fanconi. Generalmente, la concentración plasmática de los aminoácidos neutros es normal. Este hallazgo aparentemente inesperado se debe a que estos aminoácidos se absorben como dipéptidos, y el sistema de transporte de péptidos de pequeño tamaño está intacto en la enfermedad de Hartnup. En algunos pacientes se pueden encontrar grandes cantidades de derivados del indol (especialmente, de indicán) debido a la descomposición del triptófano por las bacterias intestinales.

El **diagnóstico** se establece mediante la naturaleza intermitente de los síntomas y los hallazgos urinarios anteriormente descritos.

El **tratamiento** con ácido nicotínico o nicotinamida (50-300 mg/24 h) y una dieta rica en proteínas produce una respuesta favorable en los pacientes sintomáticos. Debido a la naturaleza intermitente de las manifestaciones clínicas, la eficacia de estos tratamientos es difícil de evaluar. La prevalencia de la enfermedad se estima entre 1/20.000 y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bayram E, Topcu Y, Karakaya P, et al: Molybdenum cofactor deficiency: review of 12 cases (MoCD and review), *Eur J Paediatr Neurol* 17:1-6, 2013.

Dhamija R, Gavrilova RH, Wirrell EC: Valproate-induced worsening of seizures: clues to underlying diagnosis, *J Child Neurol* 26:1319-1321, 2011.

Higuchi R, Sugimoto T, Tamura A, et al: Early features in neuroimaging of two siblings with molybdenum cofactor deficiency, *Pediatrics* 133:e267-e271, 2014.

Hitzert MM, Bos AF, Bergman KA, et al: Favorable outcome in a newborn with molybdenum cofactor type A deficiency treated with cPMP, *Pediatrics* 130:e1005-e1010, 2012.

Reiss J, Hahnewald R: Molybdenum cofactor deficiency: mutations in GPHN, MOCS1, and MOCS2, *Hum Mutat* 32:10-18, 2011.

Schwarz G, Mendel RR, Ribbe MW: Molybdenum cofactors, enzymes and pathways, *Nature* 460:839-847, 2009.

Struys EA, Nota B, Bakkali A, et al: Pyridoxine dependent epilepsy with elevated urinary α-amino adipic semialdehyde in molybdenum cofactor deficiency, *Pediatrics* 130:e1716-e1719, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

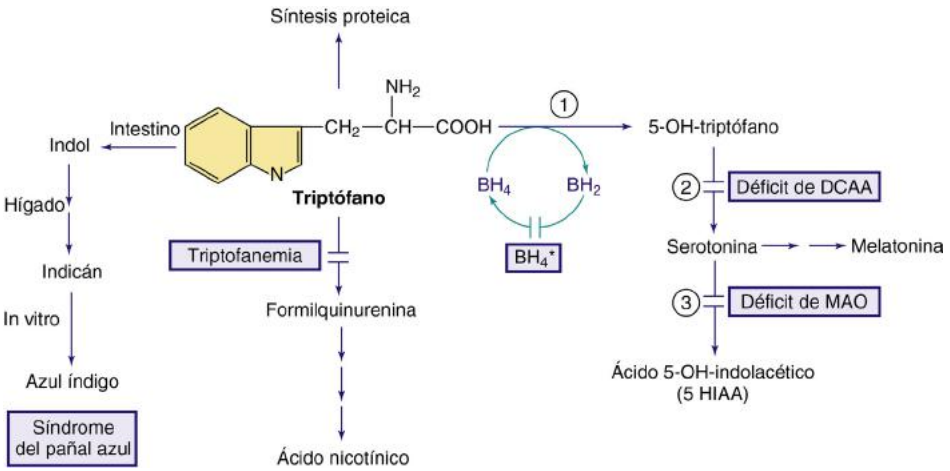

Figura 85-5 Vías metabólicas del triptófano. FCU* indica hiperfenilalaninemia debida a déficit de tetrahidrobiopterina (v. fig. 85-1). **Enzimas:** *(1)* triptófano hidrolasa; *(2)* descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos (DCAA); *(3)* monoamino oxidasa (MAO).

1/30.000 nacidos vivos. El pronóstico maternofetal es positivo en las mujeres embarazadas.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

85.6 Valina, leucina, isoleucina y acidemias orgánicas relacionadas

Iraj Rezvani y David S. Rosenblatt

Los primeros pasos de la degradación de estos 3 aminoácidos esenciales, los **aminoácidos de cadena ramificada,** son similares (v. fig. 85-4). Los metabolitos intermedios son ácidos orgánicos y el déficit de cualquiera de las enzimas que participan en este proceso causa acidosis, excepto en el caso de las transaminasas. En estas circunstancias, los ácidos orgánicos proximales al bloqueo enzimático se acumulan en los líquidos del organismo y se excretan por la orina. Estas alteraciones causan a menudo una acidosis metabólica, que generalmente aparece en los primeros días de vida. Aunque la mayoría de los hallazgos clínicos son inespecíficos, algunas manifestaciones clínicas proporcionan importantes pistas sobre la naturaleza del déficit enzimático. En la figura 85-6 se muestra la forma de abordar el diagnóstico de estos trastornos en los lactantes con sospecha de acidemia orgánica. El diagnóstico definitivo se realiza habitualmente mediante la identificación y determinación de los ácidos orgánicos específicos en los líquidos corporales (sangre, orina), el análisis enzimático y la identificación del gen mutado.

Las acidemias orgánicas no se limitan sólo a los errores de las vías catabólicas de los aminoácidos de cadena ramificada. Entre los trastornos que causan acumulación de otros ácidos orgánicos figuran los derivados de la lisina (v. cap. 85.14), los asociados al ácido láctico (v. cap. 87) y las acidemias dicarboxílicas asociadas a una degradación defectuosa de los ácidos grasos (v. cap. 86.1).

ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

La descarboxilación de la leucina, la isoleucina y la valina se lleva a cabo por un sistema enzimático complejo (deshidrogenasa de los α-cetoácidos de cadena ramificada [DHCCR]) que utiliza la tiamina pirofosfato (vitamina B_1) como coenzima. Esta enzima mitocondrial está formada por cuatro subunidades: $E_{1\alpha}$, $E_{1\beta}$, E_2 y E_3. La subunidad E_3 se comparte con otras 2 deshidrogenasas del organismo, la piruvato deshidrogenasa y la α-cetoglutarato deshidrogenasa. El déficit de cualquiera de estas subunidades causa la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOOJA) (v. fig. 85-4), denominada así por el olor dulce a jarabe de arce que desprenden los líquidos corporales, especialmente la orina. Los trastornos clínicos causados por

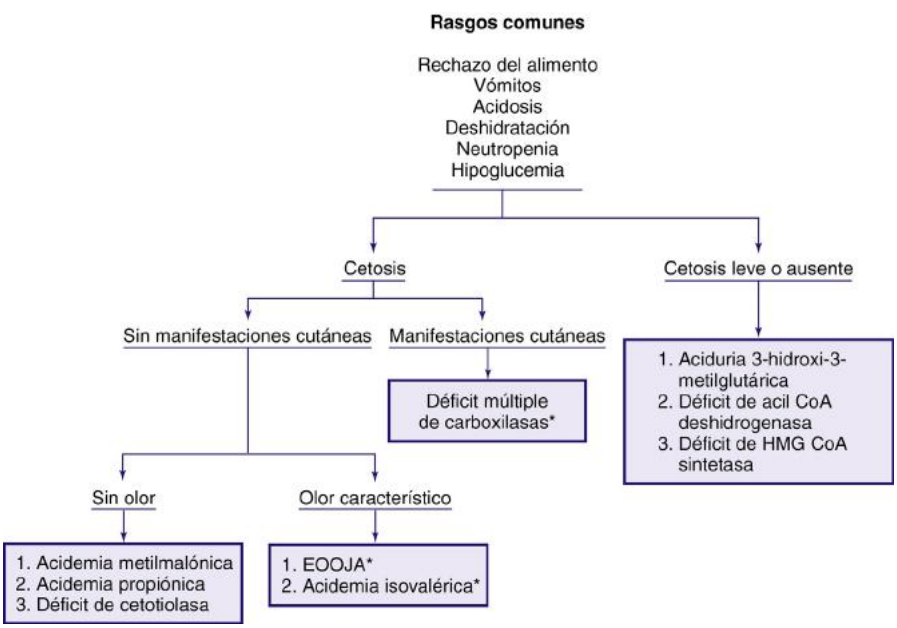

Figura 85-6 Abordaje clínico de los lactantes con **acidemia orgánica.** Los *asteriscos* indican enfermedades en las que los pacientes tienen un olor característico (v. texto y tabla 85-2). EOOJA, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.

booksmedicos.org

Bibliografía

Broer S: Diseases associated with general amino acid transporters of the solute carrier 6 family (SLC6), *Curr Mol Pharmacol* 6:74-87, 2013.

Camargo SM, Singer D, Makrides V, et al: Tissue-specific amino acid transporter partners ACE2 and collectrin differentially interact with Hartnup mutations, *Gastroenterology* 136:872-882, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

defectos en $E_{1\alpha}$, $E_{1\beta}$, E_2 y E_3 se denominan EOOJA de tipo IA, tipo IB, tipo 2 y tipo 3, respectivamente. Sin embargo, esta clasificación no es muy útil desde el punto de vista clínico porque la gravedad de las manifestaciones clínicas no se correlaciona ni se corresponde específicamente con un único tipo. Un lactante afectado con un defecto de tipo 1A puede presentar manifestaciones clínicas que oscilan de relativamente leves a muy graves. Una clasificación más útil, basada en los hallazgos clínicos y la respuesta a la administración de tiamina ha identificado los siguientes 5 fenotipos de EOOJA:

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce clásica

Esta forma presenta las manifestaciones clínicas más graves. Los lactantes afectados, que son normales en el momento de nacer, desarrollan dificultad para la alimentación y vómitos durante la primera semana de vida y al cabo de unos días presentan letargo y coma. La exploración física revela hipertonicidad y rigidez muscular con opistótonos grave. Los períodos de hipertonicidad alternan con momentos de flacidez, que se manifiestan como movimientos repetitivos de las extremidades (boxeo y montar en bicicleta). Los síntomas neurológicos se confunden generalmente con sepsis generalizada y meningitis. Puede producirse edema cerebral, la mayoría de los lactantes tiene convulsiones y también suele presentar hipoglucemia. A diferencia de la mayoría de estados hipoglucémicos, la corrección de la glucemia no mejora la enfermedad clínica. Aparte de la glucosa sérica, las pruebas complementarias sistemáticas no suelen ser reveladoras, excepto por una acidosis metabólica de grado variable. En los pacientes no tratados sobreviene la muerte durante las primeras semanas o meses de vida.

El **diagnóstico** se sospecha por el peculiar olor a jarabe de arce que se nota en la orina, el sudor y el cerumen (v. fig. 85-6). Generalmente, se confirma mediante el análisis de aminoácidos que muestra una notable elevación de las concentraciones plasmáticas de leucina, isoleucina, valina y aloisoleucina (estereoisómero de la leucina que normalmente no se encuentra en sangre) y una disminución de la alanina. La cifra de leucina suele ser mayor que la de los otros 3 aminoácidos. La orina contiene concentraciones elevadas de leucina, isoleucina y valina y de sus respectivos cetoácidos. Estos cetoácidos se pueden detectar cualitativamente al añadir a la orina unas gotas del reactivo 2,4-dinitrofenilhidracina (al 0,1% en HCl 0,1 N). En los casos positivos se forma un precipitado amarillo de 2,4-dinitrofenilhidrazona. Las pruebas de neuroimagen durante el estado agudo pueden mostrar la presencia de edema cerebral, que es más prominente en el cerebelo, el tronco del encéfalo dorsal, el pedúnculo cerebral y la cápsula interna. Tras la recuperación del estado agudo y con el paso de los años, en las pruebas de neuroimagen se aprecia hipomielinización y atrofia cerebral. La actividad enzimática puede medirse en los leucocitos y en los cultivos de fibroblastos.

El **tratamiento** del estado agudo está orientado a la hidratación y la eliminación rápida de los aminoácidos de cadena ramificada y de sus metabolitos de los tejidos y líquidos del organismo. Debido a que el aclaramiento renal de estas sustancias es escaso, la hidratación por sí sola no produce una mejoría rápida. La diálisis peritoneal o preferiblemente la hemodiálisis son los tratamientos más eficaces en los lactantes graves y se deben instaurar lo más precozmente posible. Al cabo de 24 horas se suele observar una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de leucina, isoleucina y valina. Se deben administrar calorías y nutrientes suficientes por vía intravenosa u oral tan pronto como sea posible para corregir el estado catabólico del paciente. El edema cerebral, en caso de existir, puede precisar tratamiento con manitol, diuréticos (p. ej., furosemida) o solución salina hipertónica.

El tratamiento tras la recuperación del proceso agudo requiere la administración de una dieta con bajo contenido en aminoácidos de cadena ramificada. En el mercado pueden adquirirse fórmulas sintéticas desprovistas de leucina, isoleucina y valina. Debido a que estos aminoácidos no se pueden sintetizar endógenamente, se deben añadir pequeñas cantidades de ellos en la dieta, y se debe calibrar cuidadosamente la cantidad administrada mediante la realización de análisis de su concentración plasmática. En los lactantes afectados cuya concentración plasmática de isoleucina resulta muy baja aparece un cuadro clínico que recuerda a la **acrodermatitis enteropática** (v. cap. 671). La adición de isoleucina a la dieta determina una recuperación rápida y completa. Los pacientes con EOOJA deben seguir la dieta durante toda su vida. El trasplante hepático realizado en algunos casos de EOOJA clásica ha logrado resultados prometedores. Estos niños son capaces de tolerar una dieta normal.

El pronóstico a largo plazo de los afectados sigue siendo reservado. En cualquier situación estresante, tal como una infección o una intervención quirúrgica, especialmente en la mitad de la infancia, puede aparecer una cetoacidosis grave, un edema cerebral y la muerte. Los déficits cognitivos y neurológicos de otro tipo constituyen secuelas frecuentes.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce leve (intermedia)

En esta forma, los niños afectados manifiestan una enfermedad leve tras el período neonatal. Las **manifestaciones clínicas** son insidiosas y se limitan al SNC. Los pacientes tienen discapacidad intelectual leve o moderada (generalmente después de los 5 meses de edad), con o sin crisis convulsivas. Presentan el olor típico a jarabe de arce y excretan en la orina pequeñas cantidades de aminoácidos de cadena ramificada y sus derivados cetoácidos. Las concentraciones plasmáticas de leucina, isoleucina y valina están moderadamente aumentadas, mientras que las de lactato y piruvato son normales. El diagnóstico se suele realizar durante una enfermedad intercurrente, cuando pueden aparecer los signos y síntomas de la EOOJA clásica. La actividad de la deshidrogenasa es del 3-40% de la normal. Dado que los pacientes con EOOJA sensible a la tiamina suelen tener manifestaciones similares a las que se observan en la variante clásica, se recomienda ensayar el tratamiento con tiamina. Es necesario administrar una dieta semejante a la que se aplica en la EOOJA clásica.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce intermitente

En esta forma de EOOJA, los niños aparentemente normales presentan vómitos, olor a jarabe de arce, ataxia, letargo y coma durante cualquier situación de estrés o catabólica, tal como una infección o una intervención quirúrgica. Durante estas crisis, las pruebas complementarias no se pueden diferenciar de las observadas en la forma clásica y el niño puede morir. El **tratamiento** de la crisis aguda de EOOJA intermitente es similar al de la forma clásica. Tras la recuperación, se recomienda administrar una dieta con bajo contenido en aminoácidos de cadena ramificada, aunque la dieta normal se tolera perfectamente. La actividad de la deshidrogenasa en los pacientes con la forma intermitente es mayor que en la variante clásica y puede alcanzar el 40% de la activad normal.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce sensible a la tiamina

Algunos niños con formas leves o intermedias de EOOJA tratados con dosis elevadas de tiamina presentan una mejoría importante, tanto clínica como bioquímica. Aunque algunos responden al tratamiento con tiamina a dosis de 10 mg/24 h, otros requieren dosis más elevadas, de hasta 200 mg/24 h durante al menos 3 semanas antes de presentar una respuesta favorable. Estos pacientes también precisan la administración de dietas con bajo contenido en aminoácidos de cadena ramificada. La actividad enzimática en estos casos es del 30-40% de la normal.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce debida al déficit de la subunidad E_3 (enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce de tipo 3)

Es un trastorno muy poco frecuente. Los pacientes presentan acidosis láctica, además de unos signos y síntomas similares a los de la EOOJA intermedia, ya que la subunidad E_3 también es un componente de la piruvato deshidrogenasa y la α-cetoglutarato deshidrogenasa. Después de los 2 meses de edad se observa la aparición de una lesión neurológica progresiva, que se manifiesta por hipotonía y retraso del desarrollo. Los movimientos anormales progresan a ataxia. La muerte puede ocurrir durante la primera infancia.

Los resultados de las **pruebas complementarias** incluyen acidosis láctica persistente con concentraciones plasmáticas elevadas de lactato, piruvato y alanina. Las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos de cadena ramificada están moderadamente aumentadas. Los pacientes excretan en la orina grandes cantidades de lactato, piruvato y α-glutarato, así como de los 3 cetoácidos de cadena ramificada.

No existe ningún **tratamiento** para esta enfermedad. La restricción en la dieta de los aminoácidos de cadena ramificada y los tratamientos con dosis elevadas de tiamina, biotina y ácido lipoico han demostrado ser ineficaces.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Genética y prevalencia de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Todas las formas de la EOOJA se heredan con carácter autosómico recesivo. El gen de cada subunidad reside en diferentes cromosomas. El gen de la subunidad $E_{1\alpha}$ *(DHCCRA)* se localiza en el cromosoma 19q13.1-q13.2, el de la subunidad $E_{1\beta}$ *(DHCCRB)* en el cromosoma 6q14.1, el de la subunidad E_2 *(DBT)* en el cromosoma 1p21.2 y el de la subunidad E_3 *(DLD)* en el cromosoma 7q31.1. En los pacientes con diferentes formas de EOOJA se han identificado numerosas mutaciones diferentes (>160) que provocan la enfermedad. Un determinado fenotipo clínico está causado por varios genotipos. Por ejemplo, se ha puesto de manifiesto que los pacientes de diferentes familias con la forma clásica de la EOOJA tienen mutaciones en los genes de las subunidades $E_{1\alpha}$, $E_{1\beta}$ y E_2. La excepción es la EOOJA sensible a tiamina, que se debe a mutaciones en el gen E_2 en todos los casos conocidos hasta la fecha. La mayoría de los afectados son heterocigotos compuestos y heredan 2 alelos mutados diferentes. Las mutaciones de los genes de $E_{1\alpha}$ (45%) y $E_{1\beta}$ (35%) representan alrededor del 80% de los casos.

La prevalencia se estima en 1/185.000 nacidos vivos. La forma clásica de la EOOJA es más prevalente en los menonitas del Viejo Orden en EE.UU. y se calcula que la prevalencia es de 1/380 nacidos vivos. Los pacientes de esta población son homocigotos para una determinada mutación (c.1312T > A) en el gen de la subunidad $E_{1\alpha}$.

La detección precoz de la EOOJA es posible mediante métodos de cribado neonatal. Sin embargo, en la mayoría de los casos (especialmente en aquéllos con la forma clásica de EOOJA) el lactante puede encontrarse muy enfermo cuando se reciben los resultados de la prueba de cribado (v. cap. 84). El diagnóstico prenatal se realiza mediante el análisis enzimático en cultivos de amniocitos, los cultivos de vellosidades coriónicas, el análisis directo de las vellosidades coriónicas y la identificación del gen mutado.

En mujeres con diferentes formas de EOOJA se han dado casos de embarazos normales sin que se hayan observado alteraciones en sus hijos. Durante el embarazo y el posparto se ha observado la aparición de episodios de descompensación metabólica en estas mujeres.

ACIDEMIA ISOVALÉRICA

Esta enfermedad se debe al déficit de la enzima isovaleril CoA deshidrogenasa (v. fig. 85-4). Clínicamente se reconocen dos formas de la enfermedad en los pacientes sintomáticos: la forma aguda y la forma intermitente crónica.

Las **manifestaciones clínicas** en la *forma aguda* consisten en vómitos y acidosis grave en las dos primeras semanas de vida. A continuación aparecen letargo, convulsiones y coma y puede producirse la muerte si no se instaura el tratamiento indicado. Los vómitos llegan a ser tan intensos que indican la presencia de una estenosis pilórica. El característico olor a «pies sudados» puede estar presente (en el sudor corporal y el cerumen, pero no en la orina; v. fig. 85-6). Los lactantes que sobreviven a este episodio agudo sufrirán la forma intermitente en etapas posteriores de la vida. En la *forma intermitente crónica* de la enfermedad, las primeras manifestaciones clínicas (vómitos, letargo, acidosis o coma) no aparecen hasta que el niño tiene unos cuantos meses o años. En ambas formas surgen episodios agudos de descompensación metabólica ante cualquier estado catabólico, como una infección. Los episodios agudos pueden confundirse con un cuadro de cetoacidosis diabética. Con el uso generalizado de técnicas de cribado del recién nacido (v. cap. 84), en la actualidad resulta claro que el espectro clínico en los pacientes afectados puede variar desde la forma totalmente asintomática hasta la forma aguda. Se han descrito hermanos más mayores de estos recién nacidos sintomáticos que poseían un genotipo y unas alteraciones bioquímicas idénticas, pero sin ninguna manifestación clínica.

Las **pruebas complementarias** durante las crisis agudas revelan cetoacidosis, neutropenia, trombocitopenia y, en ocasiones, pancitopenia. Algunos pacientes presentan hipocalcemia, hiperglucemia e hiperamoniemia moderada o grave. El aumento de la concentración plasmática de amoníaco indica una alteración en el ciclo de la urea (v. cap. 85.12). Sin embargo, en este último caso el lactante no está acidótico (v. fig. 85-6).

El **diagnóstico** se confirma al poner de manifiesto una notable elevación del ácido isovalérico y de sus metabolitos (isovalerilglicina, ácido 3-hidroxiisovalérico) en los líquidos corporales, especialmente la orina. La isovalerilcarnitina es la principal sustancia en plasma y se puede medir incluso a partir de unas gotas de sangre seca sobre un papel de filtro. El diagnóstico puede confirmarse determinando la actividad de la enzima en cultivos de fibroblastos cutáneos o identificando el gen mutante.

El **tratamiento** de la crisis aguda tiene como objetivo hidratar al paciente, corregir el estado catabólico (proporcionando la cantidad adecuada de calorías por vía oral o intravenosa), corregir la acidosis metabólica (mediante la perfusión de bicarbonato sódico) y eliminar el exceso de ácido isovalérico. Debido a que la isovalerilglicina tiene un aclaramiento renal elevado, se recomienda administrar glicina (250 mg/kg/24 h) para aumentar la formación de isovalerilglicina. La L-carnitina (100 mg/kg/24 h, v.o.) también incrementa la eliminación de ácido isovalérico mediante la generación de isovalerilcarnitina, que se excreta por la orina. En los pacientes con hiperamoniemia (amoníaco en sangre >200 μM) se deben usar métodos de eliminación del amoníaco sanguíneo (v. cap. 85.12). Cuando estas medidas terapéuticas fracasan, puede ser necesario utilizar una exanguinotransfusión o diálisis peritoneal. Tras recuperarse de una crisis aguda, el paciente debe recibir una dieta con bajo contenido en proteínas (1,0-1,5 g/kg/24 h) y recibir suplementos de glicina y carnitina. Se han notificado casos de pancreatitis (aguda o recurrente) en los supervivientes. La administración precoz del tratamiento adecuado permite un desarrollo normal del paciente.

El diagnóstico prenatal se ha realizado mediante la determinación de isovalerilglicina en el líquido amniótico, los análisis enzimáticos en cultivo de amniocitos y la identificación del gen mutado. Se han descrito casos de embarazo con resultados favorables tanto para la madre como para el niño. En EE.UU., así como en otros países, se usan métodos de cribado neonatal masivo para la detección de esta enfermedad (v. cap. 84). La acidemia isovalérica se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen *(IVD)* se encuentra en el cromosoma 15q15.1 y se han identificado numerosas mutaciones que producen la enfermedad. La prevalencia de la enfermedad se calcula entre 1/62.500 (en regiones de Alemania) y 1/250.000 nacidos vivos (en EE.UU.).

DÉFICIT MÚLTIPLE DE CARBOXILASAS (DEFECTOS DE LA UTILIZACIÓN DE BIOTINA)

La biotina es una vitamina hidrosoluble que actúa como un cofactor para las 4 enzimas carboxilasas: piruvato carboxilasa, acetil CoA carboxilasa, propionil CoA carboxilasa y 3-metilcrotonilCoA-carboxilasa. Estas 2 últimas participan en las vías metabólicas de la leucina, la isoleucina y la valina (v. fig. 85-4).

La biotina de la dieta está unida a las proteínas; la biotina libre se genera en el intestino por la acción de las enzimas digestivas, mediante las bacterias intestinales y quizá mediante la biotinidasa. Esta última enzima, que se encuentra en el suero y la mayoría de los tejidos del organismo, es también esencial para el reciclaje de la biotina en el organismo al liberarla de las apoenzimas (carboxilasas; v. fig. 85-4). La biotina libre debe formar un enlace peptídico covalente con la apoproteína de las 4 carboxilasas para formar la enzima activa (holocarboxilasa). Esta unión está catalizada por la holocarboxilasa sintetasa. El déficit de esta actividad enzimática o de la biotinidasa se traduce en un funcionamiento inadecuado de todas las carboxilasas y en acidemia orgánica.

Déficit de holocarboxilasa sintetasa (déficit múltiple de carboxilasas: forma infantil o precoz)

Los lactantes con esta enfermedad poco frecuente, que se transmite con carácter autosómico recesivo, presentan síntomas en las primeras semanas de vida. Estos síntomas aparecen durante un período que oscila desde unas pocas horas después del nacimiento hasta los 21 meses de vida. **Clínicamente**, los lactantes afectados que parecen normales en el momento de nacer manifiestan alteraciones respiratorias (taquipnea y apnea) poco después. Cuando la enfermedad no se trata, se observa un exantema eritematoso generalizado con exfoliación y alopecia (parcial o total), retraso del crecimiento, irritabilidad, crisis convulsivas, letargo y coma. El retraso del desarrollo es frecuente. La inmunodeficiencia se pone de manifiesto como una predisposición a las infecciones. La orina tiene un olor peculiar, que se ha descrito como similar al de la orina

booksmedicos.org

de gato. El exantema, cuando está presente, permite diferenciar esta enfermedad de las acidemias orgánicas (v. fig. 85-6).

Los resultados de las **pruebas complementarias** incluyen acidosis metabólica, cetosis, hiperamoniemia y la presencia en los líquidos corporales de varios ácidos orgánicos (ácido láctico, ácido 3-metilcrotónico, 3-metilcrotonglicina, tigliglicina, metilcitrato y ácido 3-hidroxiisovalérico). El diagnóstico se confirma mediante el análisis enzimático en linfocitos y cultivos de fibroblastos o mediante la identificación del gen mutado. La mayor parte de las mutaciones hacen que la enzima tenga un valor de K_m (constante de disociación de Michaelis-Menten) elevado para la biotina. La actividad enzimática se restablece en estos pacientes mediante la administración de dosis altas de biotina.

El **tratamiento** con biotina (10 mg/día, por vía oral) se suele traducir en una mejoría de las manifestaciones clínicas y puede normalizar las alteraciones bioquímicas. El diagnóstico y el tratamiento precoces son cruciales para prevenir la lesión neurológica irreversible. Sin embargo, en algunos casos no se logra la resolución completa ni siquiera con dosis elevadas de biotina (hasta 80 mg/día).

El gen de la holocarboxilasa sintetasa *(HLCS)* se localiza en el cromosoma 21q22.1 y en las familias afectadas se han identificado numerosas mutaciones que causan enfermedad. El diagnóstico prenatal se ha realizado analizando la actividad enzimática en cultivos de células amnióticas y midiendo los metabolitos intermedios (3-hidroxiisovalerato y metilcitrato) en líquido amniótico o mediante análisis del ADN. Las mujeres embarazadas que habían tenido previamente hijos con déficit de holocarboxilasa sintetasa recibieron tratamiento con biotina al final del embarazo. Sus hijos fueron normales al nacer, pero todavía no se conoce con seguridad la eficacia del tratamiento ni el resultado final.

Déficit de biotinidasa (déficit múltiple de carboxilasas: forma juvenil o tardía)

La ausencia de biotinidasa se traduce en un déficit de biotina. Los lactantes con este déficit presentan **manifestaciones clínicas** semejantes a las observadas en caso de déficit de holocarboxilasa sintetasa, pero, a diferencia de lo que ocurre en este último caso, los síntomas surgen tardíamente, cuando el niño tiene varios meses o años de edad, aunque también pueden aparecer precozmente al cabo de 1 semana de vida. Por tanto, el término «forma tardía» no se aplica a todos los casos y puede resultar erróneo. El retraso se debe probablemente a la presencia de una cantidad suficiente de biotina libre procedente de la madre o la dieta. Las manifestaciones clínicas se limitan principalmente a la piel y al sistema nervioso central. Pueden observarse dermatitis atópica o seborreica, candidiasis, alopecia, ataxia, crisis convulsivas (generalmente mioclónicas), hipotonía, retraso del desarrollo, atrofia óptica, sordera neurosensorial e inmunodeficiencia (debido a anomalías de los linfocitos T). Se ha descrito un pequeño número de niños con dermatitis seborreica resistente al tratamiento y déficit parcial (15-30% de actividad) de la enzima, asintomáticos por lo demás, en los que la dermatitis se resolvió con la administración de biotina. En los programas de cribado se han identificado niños y adultos asintomáticos con este déficit enzimático. En la mayoría de los casos se ha puesto de manifiesto un déficit parcial de la actividad de la enzima. Con la instauración del cribado neonatal masivo y la identificación y el tratamiento precoces de los pacientes afectados, se cree que la enfermedad clínica desaparecerá.

Las **pruebas complementarias** y el patrón de ácidos orgánicos en los líquidos corporales recuerdan a los asociados al déficit de holocarboxilasa sintetasa (v. antes). El diagnóstico se establece mediante la determinación de la actividad enzimática en suero o mediante la identificación del gen mutado.

El **tratamiento** con biotina libre (5-20 mg/24 h) origina una buena respuesta clínica y bioquímica. También se recomienda la administración de biotina en los casos de déficit parcial de biotinidasa.

Se estima que la prevalencia de esta enfermedad autosómica recesiva es de 1/60.000 nacidos vivos. El gen de la biotinidasa *(BTD)* está localizado en el cromosoma 3p25.1 y en las familias afectadas se han identificado numerosas mutaciones (aproximadamente 150) que producen la enfermedad. El diagnóstico prenatal es posible mediante la determinación de la actividad de la enzima en las células amnióticas y la identificación del gen mutado.

Déficit múltiple de carboxilasas debido al déficit de biotina en la dieta

El déficit adquirido de biotina puede surgir en lactantes que reciben nutrición parenteral sin adición de biotina, en pacientes que reciben anticonvulsivos de forma prolongada (fenitoína, primidona, carbamazepina) y en niños con síndrome de intestino corto o diarrea crónica que están recibiendo fórmulas con bajo contenido en biotina. La ingestión excesiva de huevos crudos también causa un déficit de biotina, ya que la proteína avidina de la clara del huevo fija la biotina y evita su absorción. Los lactantes con déficit de biotina presentan dermatitis, alopecia e infecciones cutáneas por *Candida*.

DÉFICIT AISLADO DE 3-METILCROTONIL COENZIMA A (CoA) CARBOXILASA

Esta enzima es 1 de las 4 carboxilasas del organismo que requieren biotina como cofactor (v. fig. 85-4). Se debe establecer el diagnóstico diferencial entre el déficit aislado de esta enzima y las alteraciones del metabolismo de la biotina (déficit múltiple de carboxilasas) que causan una disminución de la actividad de las 4 carboxilasas (v. antes). La 3-metilcrotonil CoA carboxilasa en una enzima heteromérica compuesta por las subunidades α (contiene biotina) y β.

Las **manifestaciones clínicas** son muy variables, y oscilan desde el inicio neonatal mortal (crisis convulsivas, hipotonía, acidosis) hasta los adultos completamente asintomáticos (incluyendo a las madres de los lactantes afectados). En la forma grave de la enfermedad, los lactantes afectados que han presentado una evolución normal desarrollan un episodio agudo de vómitos, hipotonía, letargo y convulsiones tras una infección leve. Suele aparecer entre las 3 semanas y los 3 años de vida. La muerte puede ocurrir durante el episodio agudo.

Los resultados de las **pruebas complementarias** durante el episodio agudo comprenden acidosis leve o moderada, cetosis, hipoglucemia intensa, hiperamoniemia y concentraciones séricas elevadas de transaminasas hepáticas. En la orina se encuentran grandes cantidades de ácido 3-hidroxiisovalérico y 3-metilcrotonilglicina. La excreción urinaria del ácido 3-metilcrotónico no suele estar aumentada en esta enfermedad debido a que el 3-metilcrotonil CoA se transforma en ácido 3-hidroxivalérico. Es frecuente hallar un déficit secundario grave de carnitina. Desde el punto de vista bioquímico, se debe diferenciar este trastorno del déficit múltiple de carboxilasas (v. antes), en que el ácido láctico y los metabolitos del ácido propiónico están presentes en los líquidos corporales, así como el ácido 3-hidroxiisovalérico. El diagnóstico se confirma mediante la determinación de la actividad enzimática en cultivos de fibroblastos o mediante análisis de ADN. Para establecer el diagnóstico definitivo es necesario documentar la actividad normal de las otras carboxilasas.

El **tratamiento** de los episodios agudos es similar al de la acidemia isovalérica (v. antes). La hidratación y las medidas para corregir la acidosis metabólica y la hipoglucemia (mediante la infusión de bicarbonato sódico y glucosa) deben iniciarse con rapidez. También se recomienda la administración de L-carnitina y glicina. Estos pacientes no responden al tratamiento con biotina. Lo más probable es que los pacientes descritos en el pasado como sensibles a la biotina sufriesen una deficiencia múltiple de carboxilasa debido a un déficit de biotinidasa (v. antes). El tratamiento a largo plazo incluye una dieta con bajo contenido en leucina, junto con la administración oral de L-carnitina (75-100 mg/kg/24 h) y la prevención de situaciones catabólicas. En estos pacientes se espera un crecimiento y un desarrollo normales.

La enfermedad se hereda con un carácter autosómico recesivo. El gen de la subunidad α *(MCC1)* se encuentra en el cromosoma 3q27.1 y el de la subunidad β *(MCC2)* en el cromosoma 5q13.2. La mutación en cualquiera de estos genes ocasiona un déficit de actividad de la enzima. Un fenotipo similar puede estar causado por un genotipo diferente. En las familias afectadas se han detectado varias mutaciones que provocan enfermedad. Los programas de cribado neonatal con espectrometría de masas en tándem han identificado un número inesperadamente alto de lactantes con déficit de 3-metilcrotonil CoA carboxilasa (1/50.000). Sólo un pequeño número (<10%) de los lactantes afectados se vuelven sintomáticos; pero ninguno de los síntomas descritos pudo atribuirse claramente al grado de deficiencia enzimática. Estos hallazgos han cues-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tionado la conveniencia de incluir esta enfermedad en los programas de detección selectiva rutinaria en los recién nacidos debido a que las implicaciones psicológicas y económicas pueden ser mayores que los beneficios potenciales.

ACIDURIA 3-METILGLUTACÓNICA

Se conocen seis enfermedades hereditarias que se asocian a la excreción excesiva de ácido 3-metilglutacónico por la orina. El déficit de la enzima 3-metilglutaconil CoA hidratasa (v. fig. 85-4) sólo se ha documentado en una de las enfermedades (tipo I). En las otras 5 enfermedades la actividad de la enzima es normal, a pesar de la existencia de una aciduria 3-metilglutacónica moderada. El motivo del aumento de la excreción urinaria de ácido 3-metilglutacónico en esta enfermedad no se conoce por completo; aunque estos trastornos son causados por mutaciones en diferentes genes, todos los productos de los genes resultan fundamentales para la función mitocondrial normal. A continuación sólo se exponen tres acidurias metilglutacónicas (los tipos I, II y III) porque los cuadros clínicos de los tipos IV y V (miocardiopatía dilatada con ataxia) no están muy bien delineados.

Aciduria 3-metilglutacónica de tipo I (déficit de 3-metil-glutaconil coenzima A hidratasa)

Véase la figura 85-4.

Se han descrito dos formas clínicas principales de esta enfermedad. La forma infantil puede cursar con hallazgos inespecíficos del neurodesarrollo, como retraso o regresión del habla, movimientos coreoatetoides, atrofia óptica y retraso psicomotriz leve. Durante un estado catabólico puede aparecer acidosis metabólica. En la forma del adulto, los individuos afectados permanecen asintomáticos hasta la segunda o tercera década de la vida, cuando aparece un cuadro clínico lentamente progresivo con leucoencefalopatía con atrofia óptica, disartria, ataxia, espasticidad y demencia. En la RM cerebral se observan típicamente alteraciones de la sustancia blanca que pueden aparecer años antes que los síntomas clínicos. También se ha descrito la existencia de niños y adultos afectados asintomáticos. Los pacientes excretan grandes cantidades de ácido 3-metilglutacónico y moderadas de ácido 3-hidroxiisovalérico y ácido 3-metilglutárico en la orina. El déficit de metilglutaconil CoA hidratasa se ha puesto de manifiesto en cultivos de fibroblastos y linfoblastos. Se ha recomendado administrar una dieta con bajo contenido en leucina como **tratamiento,** incluso en los individuos afectados asintomáticos. Los efectos beneficiosos de este tratamiento sobre el curso clínico de la enfermedad todavía deben ser determinados. En un paciente, la administración de L-carnitina se tradujo en una mejoría clínica. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de la enzima hidratasa *(AUH)* se localiza en el cromosoma 9q22.3.

Aciduria 3-metilglutacónica de tipo II (miocardiopatía ligada al cromosoma X, neutropenia, retraso del crecimiento y aciduria 3-metilglutacónica con 3-metilglutaconil coenzima A hidratasa normal, síndrome de Barth)

Esta enfermedad mitocondrial ligada al cromosoma X se debe al déficit de tafazina, una proteína (enzima) mitocondrial codificada por el gen *TAZ*. Esta enzima es necesaria para procesar la cardiolipina inmadura en la forma madura (remodelado de cardiolipina). La cardiolipina, un fosfolípido mitocondrial, resulta fundamental para la integridad de la membrana mitocondrial interna. Las **manifestaciones clínicas** de esta enfermedad, que generalmente aparecen en el primer año de vida en un lactante varón, incluyen miocardiopatía dilatada (se manifiesta como dificultad respiratoria e insuficiencia cardíaca), hipotonía, retraso del crecimiento, hipoglucemia y neutropenia cíclica moderada o grave. El comienzo de las manifestaciones clínicas puede ser tan tardío como a los 49 años, pero la mayoría de los individuos afectados se vuelven sintomáticos durante la adolescencia. Cuando el paciente sobrevive a la infancia, puede ocurrir una cierta mejoría con la edad. El desarrollo cognoscitivo suele ser normal, a pesar del retraso en la función motriz.

Los resultados de las **pruebas complementarias** incluyen un aumento leve o moderado de la excreción urinaria de los ácidos 3-metilglutacónico, 3-metilglutárico y 2-etilhidracrílico. A diferencia de lo que sucede en la aciduria 3-metilglutacónica de tipo I, la excreción urinaria de ácido 3-hidroxiisovalérico no está aumentada. La actividad de la enzima 3-metilglutaconil CoA hidratasa es normal. La neutropenia cíclica es un hallazgo frecuente. En algunos casos se observa acidosis láctica, hipoglucemia, hipocolesterolemia y una ultraestructura mitocondrial anormal. La cardiolipina total y las subclases de cardiolipina se encuentran muy reducidas en los cultivos de los fibroblastos cutáneos de estos pacientes. Este hallazgo puede resultar útil para establecer el diagnóstico.

Esta enfermedad se transmite ligada al cromosoma X con carácter recesivo. El gen *(TAZ)* se ha localizado en el cromosoma Xq28 y se han identificado varias mutaciones causantes de enfermedad. Se cree que la modesta aciduria 3-metilglutacónica observada en esta enfermedad está relacionada con el defecto de la membrana mitocondrial causante de la pérdida de este ácido orgánico. No existe ningún tratamiento efectivo para esta enfermedad. Los pacientes de más edad supervivientes pueden beneficiarse de un trasplante cardíaco. Existen motivos para creer que la enfermedad es quizás más frecuente de lo que se creía; la mayoría de los pacientes no son diagnosticados o son diagnosticados erróneamente como si sufriesen una miocardiopatía vírica.

Aciduria 3-metilglutacónica de tipo III (síndrome de atrofia óptica de Costeff)

Las **manifestaciones clínicas** en estos pacientes consisten en atrofia óptica de comienzo precoz y posterior aparición de movimientos coreoatetoides, espasticidad, ataxia, disartria y ligero retraso del desarrollo. Todos los pacientes descritos menos uno son judíos iraquíes que viven en Israel. Estos sujetos excretan cantidades moderadas de ácido 3-metilglutacónico y ácido 3-metilglutárico. La actividad de la enzima 3-metilglutaconil CoA hidratasa es normal. Todavía no se sabe la causa del aumento de la excreción de estos ácidos orgánicos. La enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen de esta enfermedad *(OPA3)* se halla en el cromosoma 19q13.2-q13.3. Se cree que la mutación de este gen causa disfunción mitocondrial. No existe ningún tratamiento eficaz disponible.

DÉFICIT DE β-CETOTIOLASA (3-OXOTIOLASA) (DÉFICIT DE ACETOACETIL COENZIMA A TIOLASA [T_2] MITOCONDRIAL)

Esta enzima mitocondrial reversible participa en los pasos finales del catabolismo de la isoleucina y también en la oxidación de los ácidos grasos. Escinde la 2-metilacetoacetil CoA a propionil-CoA y acetil-CoA en la vía catabólica de la isoleucina (v. fig. 85-4). En la vía oxidativa de los ácidos grasos, la enzima genera 2 moles de acetil-CoA a partir de 1 mol de acetoacetil-CoA (fig. 85-7). La misma enzima sintetiza 2-metilacetoacetato-CoA y acetoacetil-CoA en la dirección inversa (fig. 85-7).

Las **manifestaciones clínicas** son bastante variables y oscilan desde un curso asintomático en el adulto hasta episodios graves de acidosis que empiezan en el primer año de vida. Estos niños típicamente tienen episodios intermitentes de cetosis y acidosis sin causa aparente, que suelen aparecer tras infecciones intercurrentes y responden rápidamente al tratamiento con líquidos y bicarbonato administrados por vía intravenosa. Durante las crisis es posible observar una hiperamoniemia leve o moderada. En casos aislados, se ha notificado la presencia de hipoglucemia o hiperglucemia. Entre los episodios, el niño se encuentra completamente asintomático y tolera bien una dieta con contenido proteico normal. En la mayoría de los niños el desarrollo cognitivo es normal. Los episodios pueden ser diagnosticados erróneamente como una intoxicación por salicilatos debido a la similitud de los hallazgos clínicos y la interferencia de las concentraciones elevadas en sangre de acetoacetato con el análisis colorimétrico de salicilatos.

Las **pruebas complementarias** durante la crisis aguda revelan acidosis, cetosis e hiperamoniemia. La orina contiene grandes cantidades de 2-metilacetoacetato y de su producto de descarboxilación, butanona, 2-metil-3-hidroxibutirato y tigliglicina. Unas concentraciones más bajas de estos metabolitos urinarios persisten durante los períodos en que el paciente parece normal. El cribado neonatal masivo puede proporcionar resultados falsos negativos en los lactantes afectados que se encuentran bien en el momento de obtener la muestra de sangre. También puede estar presente una hiperglicinemia leve. Se deben diferenciar

booksmedicos.org

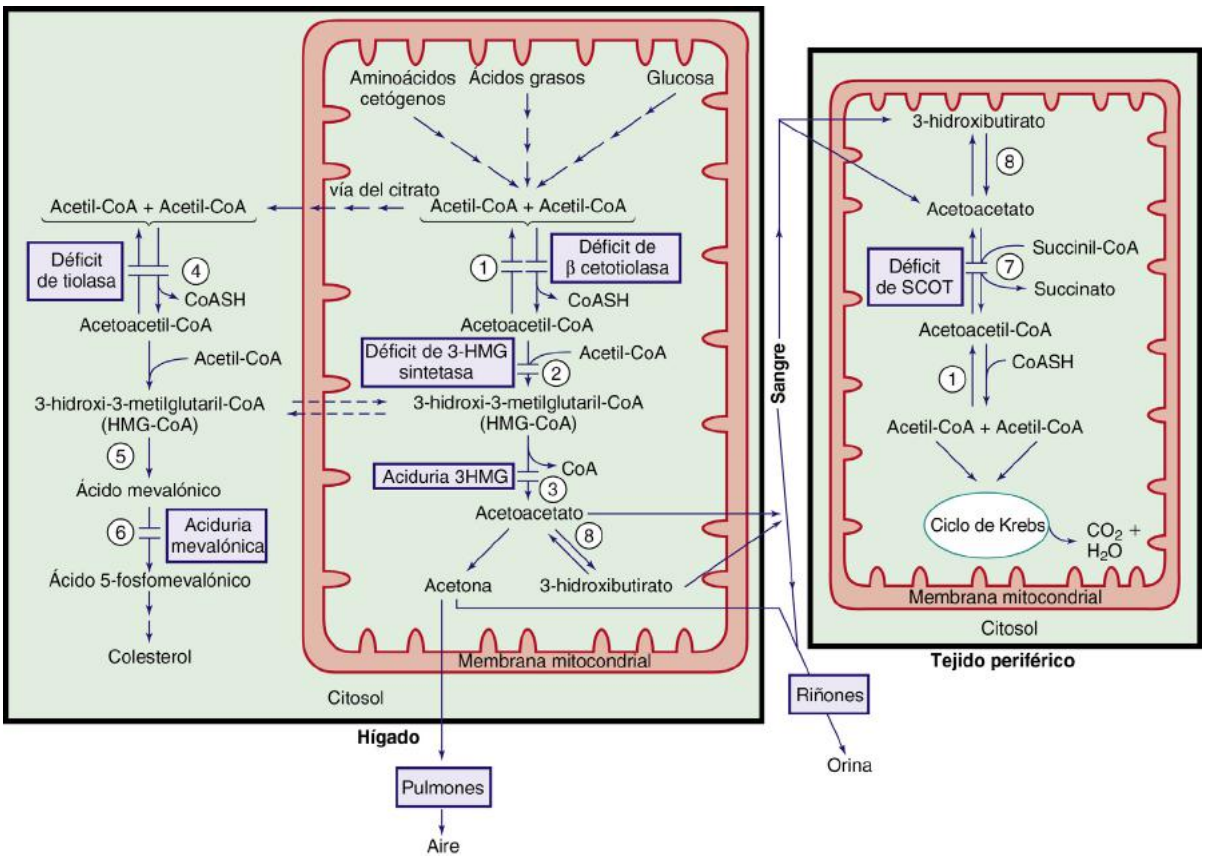

Figura 85-7 Síntesis (hígado) y metabolismo (tejidos periféricos) de los cuerpos cetónicos y el colesterol. Enzimas: *(1)* acetoacetil-CoA tiolasa mitocondrial, *(2)* HMG-CoA sintetasa, *(3)* HMG-CoA liasa, *(4)* acetoacetil-CoA tiolasa citosólica, *(5)* HMG-CoA reductasa, *(6)* mevalónico cinasa, *(7)* succinil CoA:3-cetoácido CoA transferasa (SCOT), *(8)* 3-hidroxibutirato deshidrogenasa.

los hallazgos clínicos y bioquímicos de los observados en las acidemias propiónica y metilmalónica (v. más adelante). El diagnóstico se define mediante el análisis enzimático en leucocitos, cultivos de fibroblastos o la identificación del gen mutado.

El **tratamiento** de los episodios agudos consiste en hidratación y perfusión de bicarbonato para corregir la acidosis; se puede usar una solución de glucosa al 10% para reducir al mínimo el estado catabólico. Se recomienda la restricción de la ingestión de proteínas en la dieta (1-2 g/kg/24 h) como tratamiento a largo plazo. También se recomienda la administración oral de L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h) para prevenir el posible déficit de carnitina secundario. El pronóstico a largo plazo para alcanzar una vida normal parece muy favorable. Existen tres casos de pacientes que fueron al instituto y uno a la universidad. Todos los pacientes presentaban metabolitos anómalos en los líquidos corporales. Se han comunicado embarazos con resultados excelentes tanto para la madre como para el hijo.

La patogenia de la cetosis en esta enfermedad no se ha explicado adecuadamente, ya que, en este déficit enzimático, cabe esperar una alteración de la síntesis de cetona (v. fig. 85-7). Se ha postulado que el exceso de acetoacetil CoA producido por otras fuentes se emplea como sustrato para la síntesis de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG) CoA en el hígado.

Esta enfermedad es hereditaria y se transmite con carácter autosómico recesivo y puede ser más prevalente de lo que se ha apreciado hasta este momento. Su prevalencia es mayor en Túnez. El gen *(ACAT1)* de esta enzima (T_2) se localiza en el cromosoma 11q22.3.

DÉFICIT DE ACETOACETIL CoA TIOLASA CITOSÓLICA

Esta enzima cataliza la síntesis citosólica de acetoacetil CoA a partir de 2 moles de acetil CoA (v. fig. 85-7). La acetoacetil CoA citosólica es el precursor de la síntesis hepática del colesterol. La acetoacetil CoA tiolasa es una enzima completamente diferente de la tiolasa mitocondrial (v. anteriormente y fig. 85-4). Las manifestaciones clínicas en los pacientes con este déficit enzimático tan poco frecuente son similares a las observadas en la acidemia mevalónica (v. más adelante). En los primeros meses de vida aparece un retraso grave y progresivo del desarrollo, hipotonía y movimientos coreoatetoides. Las pruebas complementarias son inespecíficas, y se pueden apreciar concentraciones elevadas de lactato, piruvato, acetoacetato y 3-hidroxibutirato en sangre y orina. Un paciente presentaba concentraciones normales de acetoacetato y 3-hidroxibutirato. El diagnóstico se confirma al demostrar el déficit de la actividad de la tiolasa citosólica en una biopsia hepática o cultivos de fibroblastos, o por el análisis del ADN. Todavía no hay ningún tratamiento disponible para esta enfermedad. El gen de este trastorno *(ACAT2)* se localiza en el cromosoma 6q25.3.

DÉFICIT DE 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL CoA SINTETASA MITOCONDRIAL

Esta enzima cataliza la síntesis de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG)-CoA a partir de acetoacetil CoA en la mitocondria. Este paso es de crucial importancia en la síntesis de los cuerpos cetónicos en el hígado (v. fig. 85-7). Se han descrito unos pocos pacientes con este déficit. Las formas de presentación y los resultados fueron similares en todos los pacientes. Los síntomas y los signos de hipoglucemia aguda se presentaron después de una enfermedad aguda (gastroenteritis). La edad en el momento de presentación osciló entre 18 meses y 6 años. Todos los niños estaban asintomáticos antes de los episodios y volvieron a la normalidad después de la recuperación (excepto por una leve hepatomegalia con infiltración grasa). Ninguno de los pacientes sufrió un segundo episodio, quizá como resultado de las medidas preventivas para evitar el ayuno prolongado durante las enfermedades intercurrentes subsiguientes. La hepatomegalia fue un hallazgo físico observado en todos los pacientes. En las pruebas complementarias se detectó hipoglucemia, acidosis con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cetosis leve o sin cetosis, elevación de las pruebas de función hepática y aciduria dicarboxílica masiva. Los hallazgos clínicos y de laboratorio pueden confundirse con los observados en pacientes con defectos en el metabolismo de los ácidos grasos (v. cap. 86.1). A diferencia de esta última enfermedad, las concentraciones plasmáticas de acilcarnitina conjugada son normales en los pacientes con déficit de HMG-CoA sintetasa. En estos pacientes el ayuno produce las alteraciones bioquímicas y clínicas descritas con anterioridad.

El **tratamiento** consiste en aportar las calorías adecuadas y evitar los períodos de ayuno prolongados. No se necesita restringir la ingestión de proteínas en la dieta.

Esta enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de esta enzima *(HMGCS2)* está localizado en el cromosoma 1p13-p12 y se han identificado varias mutaciones causantes de enfermedad. Se debe tener en cuenta esta enfermedad en cualquier niño con hipoglucemia en ayunas y quizá sea más frecuente de lo que se creía hasta ahora.

ACIDURIA 3-HIDROXI-3-METILGLUTÁRICA

Esta enfermedad se debe al déficit de HMG-CoA liasa (v. fig. 85-4). Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA en acetoacetato y es una enzima que limita la cetogenia (v. fig. 85-7). **Clínicamente,** >60% de los pacientes se vuelve sintomático entre los 3 y los 11 meses de edad (forma infantil), mientras que alrededor del 30% presenta síntomas en los primeros días de vida (forma neonatal). Un niño permaneció asintomático hasta los 15 años (forma juvenil). Los episodios de vómitos, hipoglucemia grave, hipotonía, acidosis con cetosis leve o sin ella y deshidratación conducen rápidamente a letargo, ataxia y coma. Estos episodios aparecen a menudo durante un estado catabólico, tal como el ayuno o una infección intercurrente. La hepatomegalia es frecuente. Estas manifestaciones pueden confundirse con el síndrome de Reye, o déficit de acil CoA deshidrogenasa de cadena media. Los pacientes suelen estar clínicamente asintomáticos entre las crisis; un paciente murió de miocardiopatía aguda a la edad de 7 meses durante una enfermedad febril. Generalmente, el desarrollo es normal, aunque en los pacientes con episodios prolongados de hipoglucemia se observa discapacidad intelectual y crisis convulsivas con alteraciones de la sustancia blanca en la RM.

Los resultados de las **pruebas complementarias** comprenden hipoglucemia, hiperamoniemia moderada o grave y acidosis. La cetosis, en caso de presentarse, es leve (v. fig. 85-7). La excreción urinaria de ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico y otros metabolitos intermedios del catabolismo de la leucina (ácidos 3-metilglutacónico y 3-hidroxiisovalérico) está muy aumentada, lo que confiere a la orina un olor a orina de gato. Estos ácidos orgánicos se excretan en la orina como conjugados de carnitina, lo que se traduce en un déficit secundario de ésta. Los ácidos glutárico y adípico también se encuentran elevados en la orina durante las crisis agudas. El **diagnóstico** se confirma mediante un análisis enzimático en cultivos de fibroblastos, leucocitos y muestras hepáticas, o por la identificación del gen mutado. El diagnóstico prenatal es posible con análisis de enzimas en cultivos de amniocitos y biopsias de vellosidades coriónicas o mediante análisis del ADN.

El **tratamiento** de los episodios agudos incluye hidratación, perfusión de glucosa para controlar la hipoglucemia, aportación de la cantidad adecuada de calorías y administración de bicarbonato para corregir la acidosis. La hiperamoniemia se debe tratar precozmente (v. cap. 85.12). En pacientes con hiperamoniemia grave puede ser necesario realizar una exanguinotransfusión o diálisis peritoneal. Se recomienda reducir la ingestión de proteínas y grasa para el tratamiento a largo plazo. La administración oral de L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h) previene el déficit secundario de carnitina. Se debe evitar el ayuno prolongado. Un niño murió tras la vacunación sistemática. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de la HMG-CoA liasa *(HNGCL)* reside en el cromosoma 1p36.11 y en las familias afectadas se han identificado varias mutaciones que causan la enfermedad. El defecto génico parece más frecuente en la población árabe, especialmente en Arabia Saudí.

DÉFICIT DE SUCCINIL CoA:3-CETOÁCIDO CoA TRANSFERASA (SCOT)

Esta enzima es necesaria para el metabolismo de los cuerpos cetónicos (acetoacetato y 3-hidroxibutirato) en los tejidos periféricos (v. fig. 85-7). El déficit de esta enzima se traduce en una menor utilización y una acumulación de los cuerpos cetónicos y en cetoacidosis. Hasta la fecha sólo se ha notificado un número reducido de pacientes con déficit de succinil coenzima A:3-cetoácido coenzima A transferasa. Sin embargo, no es infrecuente porque muchos casos no se diagnostican.

La **presentación** consiste en un episodio agudo de cetoacidosis grave, sin causa aparente, en un lactante que había tenido hasta ese momento un crecimiento y desarrollo normales. Aproximadamente la mitad de los pacientes se vuelven sintomáticos en la primera semana de vida y en todos aparecen síntomas antes de los 2 años. El episodio agudo está desencadenado generalmente por una infección intercurrente o un estado catabólico. Durante estos episodios el paciente puede morir. Entre las crisis suele persistir una cetosis subclínica crónica. El desarrollo suele ser normal.

Las **pruebas complementarias** durante el episodio agudo son inespecíficas e incluyen acidosis metabólica y cetonuria con concentraciones elevadas de acetoacetato 3-hidroxibutirato en sangre y orina. La glucemia suele ser normal, aunque en 2 recién nacidos afectados con cetoacidosis grave se describió la existencia de hipoglucemia. Los aminoácidos plasmáticos suelen ser normales. El **diagnóstico** se establece al demostrar el déficit de la actividad de la enzima en cultivo de fibroblastos o mediante el análisis del ADN.

El **tratamiento** de los episodios agudos se basa en la hidratación, la corrección de la acidosis y la administración de una dieta con un contenido adecuado de calorías. Se recomienda el tratamiento a largo plazo con una dieta con alto contenido en hidratos de carbono y evitar situaciones catabólicas. *Esta enfermedad debe tenerse en consideración en cualquier lactante con crisis de cetoacidosis sin causa aparente.* El trastorno se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de esta enzima *(OXCT1)* está localizado en el cromosoma 5p13 y en las familias afectadas se han detectado diversas mutaciones que causan la enfermedad.

ACIDURIA MEVALÓNICA

El ácido mevalónico es un metabolito intermedio de la síntesis del colesterol y se convierte en ácido 5-fosfomevalónico por la acción de la enzima mevalonato cinasa (MVK) (v. fig. 85-7). Existen 2 formas de la enfermedad, según las manifestaciones clínicas y el grado del déficit enzimático.

Forma grave de aciduria mevalónica

Las **manifestaciones clínicas** consisten en discapacidad intelectual, retraso del crecimiento, hipotonía, ataxia, hepatoesplenomegalia, cataratas y dismorfia facial (dolicocefalia, protuberancia frontal, pabellones auriculares caídos, inclinación descendente de los ojos y pestañas largas). En todos los pacientes se han observado crisis recurrentes caracterizadas por fiebre, vómitos, diarrea, artralgias, edema, linfadenopatía, un mayor aumento de la hepatoesplenomegalia y exantema morbiliforme. Estos episodios duran 4-5 días y recurren hasta 25 veces al año. Durante estas crisis el paciente puede morir.

Las **pruebas complementarias** deparan una elevación notable del ácido mevalónico en la orina, cuya concentración puede ser de hasta 56.000 μmol/mol de creatinina (normal <0,3). La concentración plasmática de ácido mevalónico también está aumentada (hasta 54 μmol/dl; normal <0,004). Éste es el único ácido orgánico anormal que se encuentra en estos pacientes. La concentración de ácido mevalónico tiende a correlacionarse con la gravedad de la enfermedad y aumenta durante las crisis. La cifra sérica de colesterol es normal o ligeramente baja. La concentración en suero de creatina cinasa está muy aumentada. La velocidad de sedimentación y el leucotrieno 4 sérico están elevados durante las crisis. La exploración seriada del cerebro con RM revela una atrofia progresiva del cerebelo.

El **diagnóstico** se confirma mediante análisis de la actividad de la MVK en linfocitos y cultivos de fibroblastos o mediante análisis de ADN. La actividad enzimática en esta forma de la enfermedad se encuentra por debajo del nivel de detección. No existe ningún tratamiento disponible. El **tratamiento** con dosis elevadas de prednisona (2 mg/kg/24 h) produce una mejoría de las crisis agudas. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El diagnóstico prenatal es posible mediante la determinación del ácido mevalónico en el líquido amniótico, por análisis de la actividad de la enzima en cultivos de amniocitos y muestras de vellosidades coriónicas o por la demostración del gen mutado. El gen de la enzima *(MVK)* se encuentra en el cromosoma 12q24.

booksmedicos.org

Fiebre periódica con hipergammaglobulinemia D (forma leve de aciduria mevalónica)

Véase el capítulo 163.

Algunas mutaciones del gen de la mevalónico cinasa (MVK) producen deficiencias leves de la enzima y dan lugar al cuadro clínico de fiebre periódica con hiperinmunoglobulinemia D. Estos pacientes sufren brotes periódicos de fiebre asociada a dolor abdominal, vómitos, diarrea, artralgias, artritis, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías y exantema morbiliforme (incluso petequias y púrpura) que suelen comenzar antes del primer año de vida. Los ataques pueden presentarse tras vacunaciones, traumatismos menores o estrés; por lo general se producen cada 1-2 meses y duran 2-7 días. Los pacientes se encuentran asintomáticos entre los ataques agudos. Las pruebas complementarias revelan la elevación de la concentración sérica de inmunoglobulina D (IgD); la IgA también se encuentra elevada en el 80% de los pacientes. Durante los ataques agudos puede observarse leucocitosis, elevación de la proteína C reactiva y aciduria mevalónica leve. La elevación de la concentración sérica de IgD diferencia esta enfermedad de la fiebre mediterránea familiar.

Tratamiento

Véase el capítulo 163.

ACIDEMIA PROPIÓNICA (DÉFICIT DE PROPIONIL CoA CARBOXILASA)

El ácido propiónico es un metabolito intermedio del catabolismo de isoleucina, valina, treonina, metionina, ácidos grasos de cadena impar y colesterol. Normalmente se carboxila a ácido metilmalónico por la enzima mitocondrial propionil CoA carboxilasa, que requiere biotina como cofactor (v. fig. 85-4). La enzima se compone de dos subunidades diferentes, α y β. La biotina se une a la subunidad α.

Los **hallazgos clínicos** son inespecíficos. En la forma grave de la enfermedad, los pacientes presentan síntomas en los primeros días o semanas de vida. La dificultad para alimentarse, los vómitos, la hipotonía, el letargo, la deshidratación y los signos clínicos de cetoacidosis grave progresan rápidamente hacia el coma y la muerte. Las crisis ocurren aproximadamente en el 30% de los lactantes afectados. Cuando sobreviven a la primera crisis, pueden surgir episodios similares durante una infección intercurrente, estreñimiento o tras la ingestión de una dieta con alto contenido proteico. La discapacidad intelectual moderada o grave y las alteraciones neurológicas indicativas de disfunción extrapiramidal (distonía, coreoatetosis, temblor) y piramidal (paraplejía) son secuelas frecuentes en los supervivientes de más edad. Mediante técnicas de neuroimagen se ha demostrado que estos trastornos, que generalmente ocurren tras un episodio de descompensación metabólica, se deben a la destrucción de los ganglios basales, especialmente el globo pálido. Este fenómeno se conoce en las publicaciones médicas como **accidente cerebrovascular metabólico.** Ésta es la causa principal de las secuelas neurológicas observadas en los niños afectados supervivientes.

En las formas más leves, los lactantes mayores tienen discapacidad intelectual sin crisis agudas de cetosis. Algunos de los afectados presentan episodios de cetoacidosis grave, sin causa aparente, separados por períodos aparentemente normales. Los programas de cribado neonatal masivo han identificado formas más leves de la enfermedad; algunos de estos lactantes se encontraban completamente asintomáticos en el momento del diagnóstico. La gravedad de las manifestaciones clínicas puede variar dentro de la misma familia; en un caso, un hermano fue diagnosticado a los 5 años mientras que la hermana de 13 años, con el mismo grado de déficit enzimático, permanecía asintomática.

Las **pruebas complementarias** durante la crisis aguda revelan acidosis metabólica grave con aumento del hiato aniónico, cetosis, neutropenia, trombocitopenia e hipoglucemia. La hiperamoniemia moderada o grave es frecuente; la concentración plasmática de amoníaco se suele correlacionar con la gravedad de la enfermedad. A diferencia de otras causas de hiperamoniemia, la concentración plasmática de glutamina se encuentra dentro de los límites normales, o incluso disminuida. La presencia de acidosis metabólica grave diferencia la acidemia propiónica de los estados de hiperamoniemia causados por defectos en el ciclo de la urea. La determinación del amoníaco en plasma es especialmente útil para determinar la estrategia terapéutica durante los episodios de exacerbación en los pacientes con diagnóstico establecido. La patogenia de la hiperamoniemia no se conoce bien. La concentración de glicina se encuentra elevada en todos los fluidos corporales (sangre, orina y líquido cefalorraquídeo) en casi todos los pacientes. Esto se debe a la inhibición de la enzima de escisión de la glicina (fig. 85-8) en el hígado. La hiperglicinemia también se observa en caso de acidemia metilmalónica. Antes de que se descubriera el déficit enzimático específico, esta enfermedad se denominaba en conjunto *hiperglicinemia cetósica*. La disminución de las concentraciones plasmáticas de aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina, valina) es un hallazgo frecuente. En estos pacientes también puede encontrarse una elevación leve o moderada de la concentración plasmática de lactato y lisina. Las concentraciones de ácido propiónico y metilcítrico (probablemente sintetizados a partir de la condensación del propionil CoA con ácido oxalacético) están notablemente elevadas en el plasma y la orina de los lactantes con acidemia propiónica. En la orina también se observa ácido 3-hidroxipropiónico, propionilglicina y otros metabolitos intermedios del catabolismo de la isoleucina, tales como ácido tíglico, tigliglicina y ácido 2-metiloacetoacético. Generalmente, en los períodos entre las crisis, persiste una elevación moderada de las concentraciones sanguíneas de amoníaco, glicina y los ácidos orgánicos mencionados anteriormente. La TC y la RM del cerebro revelan la presencia de atrofia cerebral, desmielinización y alteraciones en el globo pálido y los ganglios basales, signos del accidente cerebrovascular metabólico que se produce en esta enfermedad (v. antes).

El **diagnóstico** de la acidemia propiónica se debe diferenciar del déficit múltiple de carboxilasas (v. anteriormente y fig. 85-6). Los lactantes con esta última enfermedad tienen manifestaciones cutáneas y excretan grandes cantidades de ácido láctico, ácido 3-metilcrotónico y ácido 3-hidroxiisovalérico, además de cantidades importantes de ácido propiónico. La hiperamoniemia indica la existencia de un defecto genético en el ciclo de la urea. Los lactantes con trastornos en el ciclo de la urea no suelen estar acidóticos (v. fig. 85-1) y presentan elevación de la concentración plasmática de glutamina. El diagnóstico definitivo de la acidemia propiónica se establece mediante la determinación de la actividad de la enzima en leucocitos y cultivos de fibroblastos o mediante análisis del ADN.

El **tratamiento** de las crisis agudas incluye la hidratación, la corrección de la acidosis y la disminución de los estados catabólicos mediante la aportación de la cantidad adecuada de calorías a través de hiperalimentación parenteral. La cantidad mínima de proteínas (0,25 g/kg/24 h), preferentemente una proteína con poco contenido en precursores del propionato, se debe administrar en el líquido de alimentación parenteral muy precozmente en el curso del tratamiento. Para reducir la posible formación de ácido propiónico por las bacterias intestinales, se debe realizar precozmente la esterilización de la flora intestinal mediante el uso de antibióticos (neomicina o metronidazol por vía oral). También se debe tratar el estreñimiento. Los pacientes con acidemia propiónica pueden presentar un déficit de carnitina, debido probablemente a la pérdida por la orina de propionilcarnitina, formada a partir del ácido orgánico acumulado. La administración de L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h v.o. o 10 mg/kg/24 h i.v.) normaliza la oxidación del ácido graso y mejora la acidosis. En los casos con hiperamoniemia concomitante se deben usar medidas terapéuticas para reducir el amoníaco en sangre (v. cap. 85.12). Los pacientes graves con acidosis e hiperamoniemia intensas requieren diálisis peritoneal o hemodiálisis para eliminar el amoníaco y otras sustancias tóxicas de un modo rápido y eficaz. Aunque los lactantes con acidemia propiónica verdadera no suelen responder al tratamiento con biotina, ésta se debe administrar (10 mg/24 h, v.o.) a todos los lactantes durante la primera crisis y hasta que se confirme el diagnóstico definitivo.

El tratamiento a largo plazo consiste en una dieta con bajo contenido en proteínas (1,0-1,5 g/kg/24 h) y la administración de L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h, v.o.). Las proteínas sintéticas con escasos precursores del propionato (isoleucina, valina, metionina y treonina) se emplean para aumentar la cantidad de proteína en la dieta (hasta 1,5-2 g/kg/24 h), ya que causan mínimos cambios en la formación de propionato. El suplemento excesivo de estas proteínas puede causar un déficit de aminoácidos esenciales, especialmente isoleucina (lo que puede causar un cuadro parecido a la acrodermatitis enteropática; v. cap. 671). Para evitar este problema, las proteínas naturales deben conformar la mayor parte de las proteínas de la dieta (50-75%). Algunos pacientes pueden requerir

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

un tratamiento alcalino crónico para corregir la acidosis crónica. La concentración de amoníaco en la sangre se suele normalizar entre las crisis y generalmente no se precisa el tratamiento de la hiperamoniemia de forma crónica. Las situaciones catabólicas que desencadenan crisis agudas (infecciones, estreñimiento) deben tratarse precozmente y de forma intensiva. Para asegurar el equilibrio adecuado entre la dieta y el éxito del tratamiento, es necesario controlar el pH de la sangre, los aminoácidos, el contenido de propionato y sus metabolitos en orina y los parámetros de crecimiento.

El pronóstico a largo plazo es reservado. La muerte puede sobrevenir durante la crisis aguda. El desarrollo psicomotriz normal es posible, en especial en las formas leves identificadas por medio de los programas de detección selectiva, pero la mayoría de los niños identificados clínicamente presentan algún grado de déficit de desarrollo neurológico permanente, como temblor, distonía, corea y signos piramidales, a pesar del tratamiento adecuado. Estos hallazgos neurológicos pueden ser secuelas de un accidente cerebrovascular metabólico acaecido durante la descompensación aguda (v. antes). En los niños mayores afectados puede presentarse un cuadro de miocardiopatía con progresión potencial a la insuficiencia cardíaca y la muerte a pesar de un control metabólico adecuado. En estos pacientes también se han descrito casos de pancreatitis aguda.

El diagnóstico prenatal se realiza mediante la determinación de la actividad enzimática en cultivos de células amnióticas o en muestras de vellosidades coriónicas, mediante la determinación de metilcitrato en el líquido amniótico o mediante la identificación del gen mutado.

La acidemia propiónica se hereda con carácter autosómico recesivo y puede identificarse mediante los programas de cribado neonatal masivos. La prevalencia mundial es de 1:50.000 a 1:100.000 nacidos vivos. Es más prevalente en Arabia Saudí (1:2.000-1:5.000 nacidos vivos). El gen de la subunidad α *(PCCA)* se localiza en el cromosoma 13q32 y el de la subunidad β *(PCCB)* en el cromosoma 3q21-q22. La mutación de cualquiera de estos genes puede causar la enfermedad. Se han identificado numerosas mutaciones en cualquiera de los dos genes en distintos pacientes. En las mujeres afectadas se han descrito embarazos con evolución normal.

ACIDEMIA METILMALÓNICA

El ácido metilmalónico es un isómero del ácido succínico que normalmente deriva del ácido propiónico como parte del catabolismo de la isoleucina, la valina, la treonina, la metionina, el colesterol y los ácidos grasos de cadena impar. Dos enzimas intervienen en la conversión del ácido D-metilmalónico en ácido succínico, la metilmalonil CoA racemasa (que sintetiza el L-isómero) y la metilmalonil CoA mutasa (que convierte el ácido L-metilmalónico en ácido succínico) (v. fig. 85-4). Esta última enzima requiere adenosilcobalamina, un metabolito de la vitamina B_{12}, como coenzima. El déficit tanto de la mutasa como de su coenzima origina la acumulación de ácido metilmalónico y sus precursores en los líquidos corporales. El déficit de racemasa puede asociarse con elevaciones moderadas del ácido metilmalónico, pero no se conocen las consecuencias clínicas de dicho déficit.

Se han identificado al menos 2 formas de déficit de la apoenzima mutasa. Se han designado *mut*^{0}, que significa sin actividad enzimática detectable, y *mut*$^-$, que indica una actividad residual, aunque anormal, de la mutasa. La mayoría de los pacientes con acidemia metilmalónica que se han notificado tienen un déficit de la apoenzima mutasa (*mut*^{0} o *mut*$^-$). Estos sujetos no responden al tratamiento con vitamina B_{12}. En el resto de los casos con acidemia metilmalónica el déficit reside en la síntesis de adenosilcobalamina.

Defectos en el metabolismo de la vitamina B_{12} (cobalamina)

La vitamina B_{12} de la dieta requiere factor intrínseco, una glucoproteína secretada por las células parietales gástricas, para su absorción en el íleon terminal. En la sangre es transportada por la haptocorrina y la transcobalamina. El complejo de transcobalamina-cobalamina (TC-Cbl) es reconocido por un receptor específico de la membrana celular y penetra en la célula por endocitosis. El complejo TC-Cbl se hidroliza en el lisosoma, y se libera cobalamina libre en el interior del citosol (v. fig. 85-4). En el citoplasma, la cobalamina se une a la proteína MMACHC (v. *cbl*C más adelante), que reduce el cobalto de la molécula de 3 valencias (cob[III]alamina) a dos (cob[II]alamina) antes de que penetre en la mitocondria, en donde reacciona con la adenosina trifosfato y una reductasa desconocida para generar adenosilcobalamina (coenzima de la metilmalonil CoA mutasa). Por otro lado, la cobalamina parcialmente reducida en el citosol puede interaccionar con la metionina sintetasa y la metionina sintetasa reductasa para formar metilcobalamina (coenzima de la metionina sintetasa; v. fig. 85-3). La proteína MMADHC (v. *cbl*D) parece influir en la introducción de la cobalamina en la mitocondria o en su permanencia en el citoplasma.

La captación de TC-Cbl por las células se encuentra alterada en los individuos con mutaciones del receptor de transcobalamina, que se localiza en la superficie celular. Los individuos homocigotos para mutaciones del gen *CD320,* que codifica el receptor de transcobalamina, presentan elevación de la concentración sérica de ácido metilmalónico, que puede detectarse en el cribado neonatal masivo mediante espectrometría de masa en tándem, aunque se desconoce si existe un fenotipo clínico asociado con este trastorno.

Se han identificado nueve alteraciones diferentes en el metabolismo intracelular de la cobalamina. Se designan desde *cbl*A hasta *cbl*G, *cbl*J y *cbl*X (*cbl* representa una alteración en cualquier paso del metabolismo de la cobalamina). Los defectos *cbl*A, *cbl*B y la variante 2 de *cbl*D originan solamente acidemia metilmalónica. En los pacientes con defectos *cbl*C, la variante clásica de *cbl*D, *cbl*F, *cbl*J y *cbl*K está alterada la síntesis de adenosilcobalamina y metilcobalamina, lo que origina homocistinuria además de acidemia metilmalónica. Las anomalías de la variante 1 de *cbl*D, *cbl*E y *cbl*G afectan sólo a la síntesis de metilcobalamina y producen homocistinuria sin aciduria metilmalónica, aunque habitualmente con anemia megaloblástica (v. cap. 85.3).

Las **manifestaciones clínicas** de los pacientes con acidemia metilmalónica debida a *mut*^{0}, *mut*$^-$, *cbl*A, *cbl*B y la variante 2 de *cbl*D son similares. Existe una amplia variedad en la presentación clínica, que oscila desde recién nacidos muy graves hasta adultos asintomáticos, independientemente de la naturaleza de la alteración enzimática o las anomalías bioquímicas. En las formas graves aparece letargo, dificultad para la alimentación, vómitos, taquipnea (debida a acidosis) e hipotonía en los primeros días de vida, que progresan a coma y muerte si el paciente no recibe el tratamiento adecuado. Los lactantes que sobreviven a la primera crisis continúan presentando episodios metabólicos similares durante estados catabólicos (como infecciones) o después de la ingestión de dietas con alto contenido en proteínas. Entre las crisis agudas, el paciente generalmente sigue presentando hipotonía y dificultad para la alimentación con retraso del crecimiento. En las formas más leves, los pacientes pueden cursar más tardíamente con hipotonía, retraso del crecimiento y retraso del desarrollo. También se han publicado casos de pacientes asintomáticos con las alteraciones bioquímicas típicas de la acidemia metilmalónica. Es importante tener en cuenta que el desarrollo mental y el CI de los pacientes con acidemia metilmalónica permanecen dentro del intervalo de la normalidad a pesar de las crisis repetidas e independientemente de la naturaleza del déficit enzimático. En un estudio de pacientes con diferentes formas de enfermedad, el retraso mental se observó en el 47% de los casos. Una adolescente con déficit *mut*$^-$ tenía un CI de 129.

La naturaleza episódica de la enfermedad y sus alteraciones bioquímicas se confunden con las de la ingestión de etilenglicol (anticongelante). El valor máximo del propionato en una muestra de sangre de un lactante con acidemia metilmalónica se ha confundido con el del etilenglicol cuando la muestra fue analizada mediante cromatografía de gas sin espectrometría de masas.

Los resultados de las **pruebas complementarias** incluyen cetosis, acidosis, anemia, neutropenia, trombocitopenia, hiperglicinemia, hiperamoniemia, hipoglucemia y grandes cantidades de ácido metilmalónico en los líquidos corporales (v. fig. 85-6). El ácido propiónico y sus metabolitos, el 3-hidroxipropionato y el metilcitrato, también se encuentran en la orina. La hiperamoniemia indica la presencia de defectos genéticos de las enzimas del ciclo de la urea. Los pacientes que sufren defectos en las enzimas del ciclo de la urea no presentan acidosis (v. fig. 85-12). La patogenia de la hiperamoniemia no se conoce bien.

El **diagnóstico** se confirma mediante la determinación de la incorporación de propionato y el análisis de complementación en cultivos de fibroblastos, mediante mediciones de la actividad específica de la enzima

booksmedicos.org

mutasa en biopsias o en extractos celulares, o mediante la identificación de las mutaciones en el gen causal.

El **tratamiento** de las crisis agudas es semejante al que se usa para las crisis de los pacientes con acidemia propiónica (v. antes). La única diferencia es que, en lugar de biotina, se utilizan dosis elevadas (1 mg/24 h) de vitamina B_{12}. El tratamiento a largo plazo consiste en la administración de una dieta con bajo contenido en proteínas (1,0-1,5 g/kg/24 h) y L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h, v.o.) y vitamina B_{12} (1 mg/24 h en pacientes con defectos en el metabolismo de la vitamina B_{12}; la dosis se puede reducir en relación con la respuesta clínica). La composición proteica de la dieta es similar a la que se recomienda en los pacientes con acidemia propiónica. Habitualmente, es necesario administrar tratamiento alcalino de forma crónica para corregir la acidosis crónica, especialmente durante la lactancia y la primera infancia. Las concentraciones de amoníaco en sangre suelen normalizarse entre las crisis y en muy pocas ocasiones se precisa administrar tratamiento de la hiperamoniemia de forma crónica. Las situaciones de estrés que pueden desencadenar crisis agudas (p. ej., infecciones) deben tratarse precozmente.

La inadecuada ingestión oral secundaria a la falta de apetito es una complicación frecuente y molesta en el tratamiento a largo plazo de estos pacientes. Por tanto, en el inicio del tratamiento se debe considerar la posibilidad de aplicar alimentación entérica (mediante sonda nasogástrica o gastrostomía). Es necesario controlar estrechamente el pH de la sangre, las concentraciones plasmáticas de aminoácidos, las cifras plasmáticas y urinarias de metilmalonato y los parámetros de crecimiento para asegurar el adecuado equilibrio entre la dieta y el éxito del tratamiento. Se ha descrito un déficit de glutatión que responde a dosis elevadas de ascorbato. El trasplante de hígado, de riñón y el combinado de hígado y riñón se han intentado en un pequeño número de pacientes afectados. El trasplante hepático redujo, pero no eliminó, las alteraciones metabólicas, y no evitó la aparición de accidentes cerebrovasculares metabólicos. El trasplante renal aislado restableció la función renal, pero logró únicamente una leve mejoría de la acidemia metilmalónica.

El pronóstico depende de la gravedad de los síntomas y la aparición de complicaciones (v. más adelante). En general, los pacientes con déficit completo de apoenzima mutasa (mut^0) tienen el pronóstico menos favorable, y aquéllos con defectos mut^- y de *cbl*A tienen mejor evolución que los que presentan alteración de *cbl*B.

En los supervivientes se han observado algunas complicaciones. Se han descrito accidentes cerebrovasculares metabólicos en algunos pacientes durante los episodios agudos de descompensación metabólica. Estos pacientes han sobrevivido con importantes secuelas extrapiramidales (temblor, distonía) y piramidales (paraplejía).

En algunos pacientes más mayores afectados por la enfermedad se ha descrito el desarrollo de insuficiencia renal crónica que precisa trasplante renal. Esta complicación se ha observado en todas las formas genéticas de la enfermedad. En algunos de estos casos se ha constatado una **nefritis tubulointersticial,** que se considera la principal causa de la insuficiencia renal. Todavía no se conoce con exactitud su patogenia.

En pacientes afectados jóvenes, de tan sólo 13 meses, se ha descrito una pancreatitis aguda y recurrente. Esta complicación puede ser la causa de un número considerable de hospitalizaciones en estos niños.

La prevalencia de todas las formas de aciduria metilmalónica se estima en 1/48.000 nacidos vivos. Todas las alteraciones que causan acidemia metilmalónica aislada se heredan con carácter autosómico recesivo. Los eficaces programas de cribado neonatal masivo utilizan el método de espectrometría de masas en tándem. El gen de la mutasa *(MUT)* se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6p12.3 y se han identificado más de 220 mutaciones diferentes en el gen *MUT,* incluidas diversas mutaciones específicas de ciertos grupos étnicos. Se han descrito casos de neonatos con acidemia metilmalónica y diabetes grave debidas a la ausencia de células β, junto con una isodisomía uniparental paterna del cromosoma 6. En los pacientes afectados se han identificado mutaciones en el gen *cbl*A (*MMAA,* localizado en el cromosoma 4q31-q31.2), en el gen *cbl*B (*MMAB,* localizado en el cromosoma 12q24) y en todas las formas de *cbl*D (*MMADHC,* localizado en el cromosoma 2q23.2). El grupo descrito previamente como *cbl*H es idéntico a la variante 2 de *cbl*D.

También se han comunicado casos de embarazo con resultado normal tanto para la madre como para el niño.

ACIDURIA METILMALÓNICA COMBINADA Y HOMOCISTINURIA (DEFECTOS *CBLC, CBLD, CBLF, CBLJ* Y *CBLX*)

Se han notificado más de 550 pacientes con acidemia metilmalónica y homicistinuria por defectos *cbl*C. De hecho, con la instauración de las técnicas de detección selectiva neonatal, se observa que los defectos *cbl*C pueden ser tan frecuentes como el déficit de mutasa. Los otros defectos son mucho más raros: hasta la fecha se han identificado 17 pacientes con *cbl*D, 15 con *cbl*F, 3 con *cbl*J y 12 con *cbl*X (v. figs. 85-3 y 85-4). Los hallazgos neurológicos son prominentes en los pacientes con defectos *cbl*C y *cbl*D. La mayoría de los pacientes con la forma *cbl*C presenta síntomas en el primer año de vida, tales como retraso del crecimiento, letargo, dificultad para alimentarse, discapacidad intelectual y crisis convulsivas. La disminución del crecimiento intrauterino y la microcefalia pueden preceder a las manifestaciones posnatales en algunos lactantes afectados. Se han notificado casos con inicio tardío y desarrollo súbito de demencia y mielopatía, incluso con presentación en adultos. En los sujetos con la alteración *cbl*C era frecuente la anemia megaloblástica. En los líquidos del organismo se detectó a menudo un aumento de la concentración de ácido metilmalónico y homocisteína. A diferencia de los pacientes con homocistinuria clásica, la concentración plasmática de metionina es inferior a la normal. En estos casos no se ha observado hiperamoniemia ni hiperglicinemia. Al igual que los pacientes con defectos *cbl*C, los varones con defectos *cbl*X presentan elevaciones del ácido metilmalónico y la homocisteína, pero suelen presentan elevaciones más leves de estos metabolitos. Clínicamente los pacientes con defectos *cbl*X se parecen a aquéllos con defectos *cbl*C, pero presentan alteraciones neurológicas más graves.

Los **hallazgos clínicos** en el defecto *cbl*F son muy variables; los dos primeros pacientes presentaron dificultad para alimentarse, retraso del crecimiento y del desarrollo y estomatitis persistente, de aparición en las primeras 3 semanas de vida. Una paciente no fue diagnosticada hasta los 10 años y presentaba rasgos indicativos de artritis reumatoide, alteración de la pigmentación cutánea y encefalopatía. En los pacientes con defectos *cbl*F se ha observado malabsorción de vitamina B_{12}. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con defectos *cbl*J son idénticas a las de los pacientes con defectos *cbl*F.

La experiencia en el **tratamiento** de pacientes con defectos *cbl*C, *cbl*D, *cbl*F, *cbl*J y *cbl*X es limitada. La administración de dosis elevadas de hidroxicobalamina (1-2 mg/24 h) junto con betaína (6-9 g/24 h) parece producir una mejoría bioquímica, pero con un efecto clínico variable. En los pacientes con la forma *cbl*C, las principales complicaciones consisten en anemia hemolítica sin causa aparente, síndrome urémico hemolítico, hidrocefalia e insuficiencia cardíaca congestiva.

El defecto *cbl*C se debe a mutaciones del gen *MMACHC,* localizado en el cromosoma 1p34.1. Se han identificado aproximadamente 75 mutaciones diferentes, incluidas diversas mutaciones comunes y otras más frecuentes en ciertos grupos étnicos. El defecto *cbl*D se debe a mutaciones en el gen *MMADHC* del cromosoma 2q23.2. Las mutaciones que producen la variante 1 *cbl*D (que sólo causa homocistinuria) afectan al dominio C-terminal del producto del gen; las que producen la variante 2 *cbl*D (que sólo causa aciduria metilmalónica) afectan al extremo N-terminal. Los pacientes con la forma clásica de *cbl*D con homocistinuria y aciduria metilmalónica presentaban mutaciones que resultan en la disminución de la expresión de proteínas. El defecto *cbl*F es debido a mutaciones en el gen *LMBRD1* (localizado en el cromosoma 6p13), que codifica una proteína de la membrana lisosomal. El trastorno *cbl*J se acompaña del fenotipo del defecto *cbl*F y se asocia con mutaciones en el gen *ABCD4* (localizado en el cromosoma 14q24.3), que codifica una proteína casete fijadora de adenosina trifosfato localizada en la membrana lisosomal. Las mutaciones en los genes *LMBRD1* o *ABCD4* causan defectos en la liberación de cobalamina de los lisosomas. El trastorno *cbl*X se debe a mutaciones en el gen *HCFC1,* localizado en el cromosoma X, que codifica una proteína de unión al ADN que parece ser necesaria para la expresión del gen *MMACHC.*

Los pacientes con defectos *cbl*D (variante 1), *cbl*E y *cbl*G no tienen acidemia metilmalónica (v. cap. 85.3).

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Axler O, Holmquist P: Intermittent maple syrup urine disease: two case reports, *Pediatrics* 133:e458-e460, 2014.

Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, et al: Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients, *Pediatrics* 128:e152-e159, 2011.

Bailey LM, Ivanov RA, Jitrapakdee S, et al: Reduced half-life of holocarboxylase synthetase from patients with severe multiple carboxylase deficiency, *Hum Mutat* 29:e47-e57, 2008.

Carmel R, Watkins D, Rosenblatt DS: Megaloblastic anemia. In Orkin SH, Ginsburg D, Nathan DA, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, ed 8, Philadelphia, 2014, Elsevier.

Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP: Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentation, diagnosis and management, *J Inherit Metab Dis* 35:91-102, 2012.

Carrillo-Carrasco N, Venditti CP: Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. II. Complications, pathophysiology, and outcomes, *J Inherit Metab Dis* 35:103-114, 2012.

Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, et al: Acute management of propionic acidemia, *Mol Genet Metab* 105:16-25, 2012.

Coelho D, Kim JC, Miouse IR, et al: Mutations in ABCD4 cause a new inborn error of vitamin B_{12} metabolism, *Nat Genet* 44:1152-1155, 2012.

Coelho D, Suormala T, Stucki M, et al: Gene identification for the cblD defect of vitamin B_{12} metabolism, *N Engl J Med* 358:1454-1564, 2008.

Cosson MA, Benoist JF, Touati G, et al: Long-term outcome in methylmalonic aciduria: a series of 30 French patients, *Mol Genet Metab* 97:172-178, 2009.

Dercksen M, Duran M, Ijlst L, et al: Clinical variability of isovaleric acidemia in a genetically homogeneous population, *J Inherit Metab Dis* 35:1021-1029, 2012.

Eminoglu FT, Ozcelik AA, Okur I, et al: 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: phenotypic variability in a family, *J Child Neurol* 24:478-481, 2009.

Fukao T, Mitchell G, Sass JO, et al: Ketone body metabolism and its defects, *J Inherit Metab Dis* 37(4):541-551, 2014.

Fukao T, Sass JO, Kursula P, et al: Clinical and molecular characterization of five patients with succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency, *Biochim Biophys Acta* 1812:619-624, 2011.

Goldsmith DP: Periodic fever syndromes, *Pediatr Rev* 30:e34-e41, 2009.

Gomez AR, Couce ML, Garcia-Villoria J, et al: Clinical, genetic and therapeutic diversity in 2 patients with severe mevalonate kinase deficiency, *Pediatrics* 129:e535-e539, 2012.

Grünert SC, Stucki M, Morscher RJ, et al: 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals, *Orphanet J Rare Dis* 7:31, 2012.

Grünert SC, Wendel U, Lindner M, et al: Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia, *Orphanet J Rare Dis* 7:9, 2012.

Gunay-Aygun M, Huizing M, Anikster Y: OPA3-related 3-methylglutaconic aciduria. July 28, 2006 [Updated December 19, 2013]. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 1993-2014, University of Washington, Seattle. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1473/.

Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, et al: Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut −, cblA, cblB), *Pediatr Res* 62:225-230, 2007.

Knerr I, Weinhold N, Vockley J, et al: Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects, *J Inherit Metab Dis* 35:29-40, 2012.

Kraus JP, Spector E, Venezia S, et al: Mutation analysis in 54 propionic acidemia patients, *J Inherit Metab Dis* 35:51-63, 2012.

Lerner-Ellis JP, Anastasio N, Liu J, et al: Spectrum of mutations in MMACHC, allelic expression, and evidence for genotype-phenotype correlations, *Hum Mutat* 30:1072-1081, 2009.

Lerner-Ellis JP, Tirone JC, Pawelek PD, et al: Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type, *Nat Genet* 38:93-100, 2006.

Mazariegos GV, Morton DH, Sindhi R, et al: Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up in 37 patients and comparative United Network for Organ Sharing experience, *J Pediatr* 160:116-121, 2012.

Muelly ER, Moore GJ, Bunce SC, et al: Biochemical correlates of neuropsychiatric illness in maple syrup urine disease, *J Clin Invest* 123:1809-1820, 2013.

O'Shea CJ, Sloan JL, Wiggs EA, et al: Neurocognitive phenotype of isolated methylmalonic academia, *Pediatrics* 129:e1541-e1551, 2012.

Pena L, Franks J, Chapman KA, et al: Natural history of propionic acidemia, *Mol Genet Metab* 105:5-9, 2012.

Pié J, López-Viñas E, Puisac B, et al: Molecular genetics of HMG-CoA lyase deficiency, *Mol Genet Metab* 92:198-209, 2007.

Puckett RL, Lorey F, Rinaldo P, et al: Maple syrup urine disease: further evidence that newborn screening may fail to identify variant forms, *Mol Genet Metab* 100:136-142, 2010.

Ramos M, Menao S, Arnedo M, et al: New case of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency, *Functional analysis of eight mutations, Eur J Med Genet* 56:411-415, 2013.

Rela M, Battula N, Madanur M, et al: Auxiliary liver transplantation for propionic acidemia: a 10-year follow-up, *Am J Transplant* 7:2200-2203, 2007.

Romano S, Valayannopoulos V, Touati G, et al: Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation, *J Pediatr* 156:128-134, 2010.

Rutsch F, Gailus S, Miousse IR, et al: Identification of a putative lysosomal cobalamin exporter mutated in the cblF inborn error of vitamin B12 metabolism, *Nat Genet* 41:234-239, 2009.

Sarafoglou K, Matern D, Redlinger-Grosse K, et al: Siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency not identified by newborn screening, *Pediatrics* 128:e246-e250, 2011.

Scholl-Bürgi S, Haberlandt E, Gotwald T, et al: Stroke-like episodes in propionic academia caused by central focal metabolic decompensation, *Neuropediatrics* 40:76-81, 2009.

Scholl-Bürgi S, Sass JO, Zschocke J, et al: Amino acid metabolism in patients with propionic acidaemia, *J Inherit Metab Dis* 35:65-70, 2012.

Shafqat N, Turnbull A, Zschocke J, et al: Crystal structures of human HMG-CoA synthase isoforms provide insights into inherited ketogenesis disorders and inhibitor design, *J Mol Biol* 398:497-506, 2010.

Simon E, Flaschker N, Schadewaldt P, et al: Variant maple syrup urine disease (MSUD)–the entire spectrum, *J Inherit Metab Dis* 29:716-724, 2006.

Simon E, Schwarz M, Wendel U: Social outcome in adults with maple syrup urine disease (MSUD), *J Inherit Metab Dis* 30:264, 2007.

Skvorak KJ: Animal models of maple syrup urine disease, *J Inherit Metab Dis* 32:229-246, 2009.

Strauss KA, Mazariegos GV, Sindhi R, et al: Elective liver transplantation for the treatment of classical maple syrup urine disease, *Am J Transplant* 6:557-564, 2006.

Strauss KA, Wardley B, Robinson D, et al: Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design, *Mol Genet Metab* 99:333-345, 2010.

Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, et al: Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia, *Mol Genet Metab* 105:26-33, 2012.

Tammachote R, Janklat S, Tongkobpetch S, et al: Holocarboxylase synthetase deficiency: novel clinical and molecular findings, *Clin Genet* 78:88-93, 2010.

Tilbrook LK, Slater J, Agarwal A, et al: An unusual cause of interference in a salicylate assay caused by mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency, *Ann Clin Biochem* 45(Pt 5):524-526, 2008.

van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, et al: Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome, *Medicine (Baltimore)* 87:301-310, 2008.

Whited K, Baile MG, Currier P, et al: Seven functional classes of Barth syndrome mutation, *Hum Mol Genet* 22:483-492, 2013.

Wolf B: Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency, *Mol Genet Metab* 100:6-13, 2010.

Wolf B: The neurology of biotinidase deficiency, *Mol Genet Metab* 104:27-34, 2011.

Wortmann SB, Kluijtmans LA, Engelke UF, et al: The 3-methylglutaconic acidurias: what's new? *J Inherit Metab Dis* 35:13-22, 2012.

Wortmann SB, Kluijtmans LA, Rodenburg RJ, et al: 3-Methylglutaconic aciduria—lessons from 50 genes and 977 patients, *J Inherit Metab Dis* 36:913-921, 2013.

Yu HC, Sloan JL, Scharer G, et al: Mutations in the transcription factor HCFC1 cause a novel X-linked cobalamin disorder (cblX) with a severe neurological phenotype, *Am J Hum Genet* 93:506-514, 2013.

Zinnanti WJ, Lazovic J, Griffin K, et al: Dual mechanism of brain injury and novel treatment strategy in maple syrup urine disease, *Brain* 132:903-918, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

85.7 Glicina

Iraj Rezvani

La glicina es un aminoácido no esencial que se sintetiza principalmente a partir de la serina y la treonina. Estructuralmente es el aminoácido más sencillo. Participa en muchas reacciones corporales, especialmente en el sistema nervioso, donde actúa como neurotransmisor (excitatorio en la corteza e inhibitorio en el tronco del encéfalo y en la médula espinal; v. cap. 85.11). La principal vía catabólica requiere la compleja enzima que desdobla la glicina, la cual separa el primer carbono de la glicina y lo convierte en dióxido de carbono (v. fig. 85-8). La proteína que desdobla la glicina es una multienzima mitocondrial compuesta por 4 proteínas: proteína P (glicina descarboxilasa), proteína H, proteína T y proteína L, codificadas por 4 genes diferentes.

HIPOGLICINEMIA

Los defectos en la vía de la biosíntesis de la serina (v. cap. 85.8) causan deficiencia de glicina además del déficit de serina en los líquidos corporales, especialmente en el LCR. No se ha descrito el déficit primario aislado de glicina.

HIPERGLICINEMIA

La elevación de la concentración de glicina en los líquidos corporales se observa en las acidemias propiónica y metilmalónica y en ambos casos se denomina hiperglicinemia cetósica, debido a la coexistencia de acidosis y cetosis. La patogenia de la hiperglicinemia en estas alteraciones no se conoce por completo, aunque en algunos pacientes se ha comprobado que el sistema enzimático que desdobla la glicina está inhibido por diversos ácidos orgánicos. El término **hiperglicinemia no cetósica** (HNC) se reserva para la enfermedad causada por el déficit congénito del sistema enzimático que desdobla la glicina (v. fig. 85-8). En este trastorno existe hiperglicinemia sin cetosis.

HIPERGLICINEMIA NO CETÓSICA, ENCEFALOPATÍA POR GLICINA

Se han identificado cuatro formas de HNC: neonatal, infantil, de inicio tardío y transitoria.

Hiperglicinemia neonatal

Se trata de la forma más frecuente de HNC. Las **manifestaciones clínicas** aparecen durante los primeros días de vida (entre 6 horas y 8 días después del nacimiento). La dificultad para alimentarse, la incapacidad de succión, el letargo y la hipotonía profunda progresan rápidamente a coma profundo, apnea y muerte. Las convulsiones, especialmente las crisis mioclónicas y el hipo, son frecuentes.

Las **pruebas complementarias** revelan una hiperglicinemia moderada o grave (hasta 8 veces el valor normal) e hiperglicinuria. La inequívoca elevación de la concentración de glicina en el líquido cefalorraquídeo (15-30 veces su valor normal) y la alta proporción de glicina en el líquido cefalorraquídeo con respecto a su cifra plasmática (valor >0,08), son valores diagnósticos de HNC. El pH del suero es normal y la concentración plasmática de serina suele ser baja.

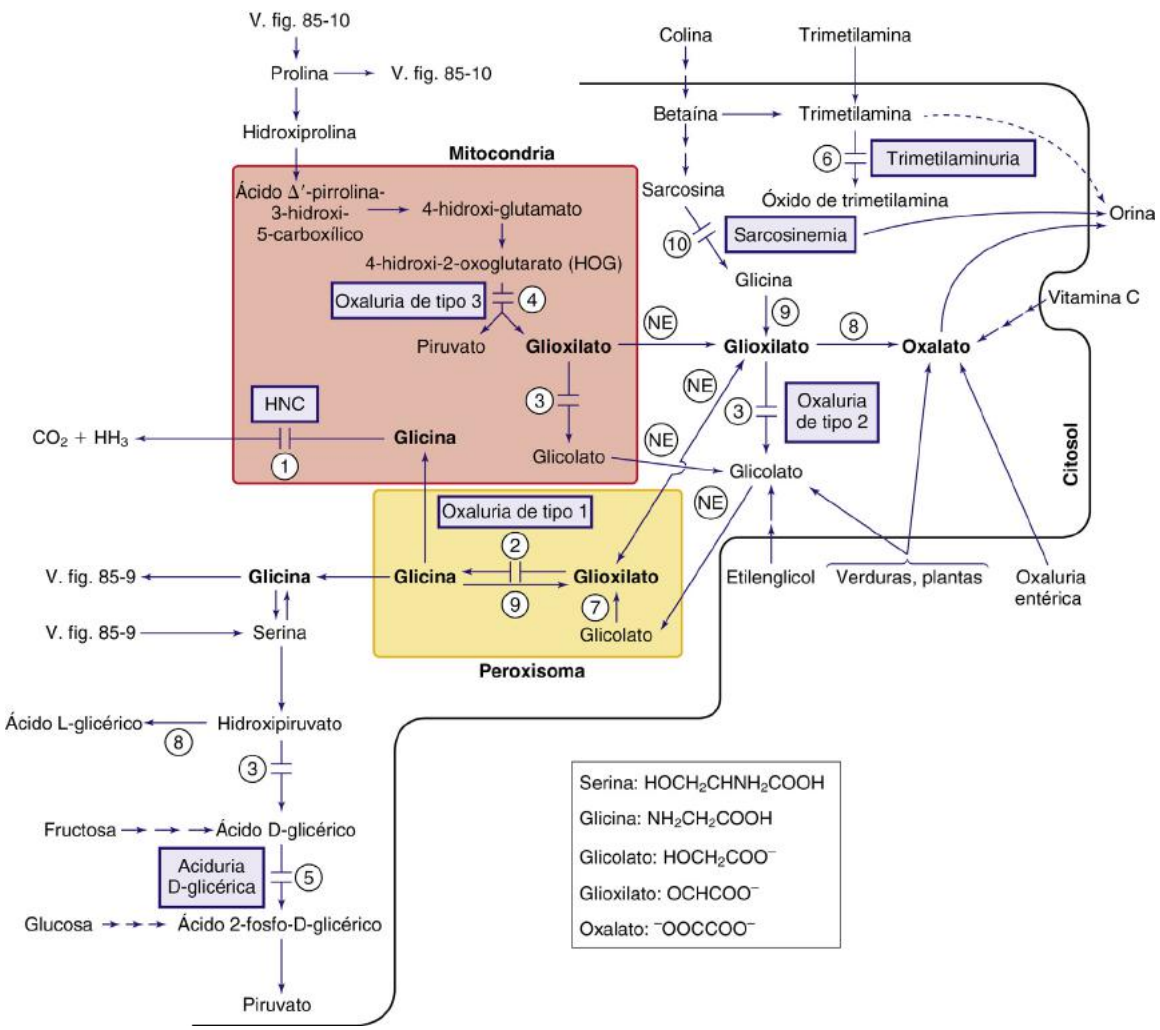

Figura 85-8 **Vías metabólicas de la glicina y el ácido glioxílico.** FH_4, tetrahidrofolato; HNC*, hiperglicinemia no cetósica; (NE), no enzimática. **Enzimas:** *(1)* enzima que desdobla la glicina, *(2)* alanina:glioxilato aminotransferasa, *(3)* glioxílico reductasa/hidroxipiruvato reductasa (GR/HRP), *(4)* hidroxioxoglutarato aldolasa (HOGA), *(5)* glicerato cinasa, *(6)* trimetilamina oxidasa, *(7)* glicolato oxidasa (D-aminoácido oxidasa), *(8)* lactato deshidrogenasa, *(9)* glicina oxidasa, *(10)* sarcosina deshidrogenasa.

booksmedicos.org

Aproximadamente el 30% de los lactantes afectados muere a pesar del tratamiento de apoyo que se les administra. Los que sobreviven presentan un retraso psicomotriz profundo y crisis convulsivas incurables (mioclónicas o tonicoclónicas generalizadas). En algunos supervivientes se ha observado hidrocefalia, que precisó derivación, e hipertensión pulmonar.

Hiperglicinemia no cetósica infantil

Estos lactantes previamente normales manifiestan **signos y síntomas** de HNC neonatal (v. antes) después de los 6 meses de edad. Las crisis convulsivas son a menudo el signo de presentación de la enfermedad. Este trastorno parece ser una forma más leve de hiperglicinemia neonatal y los lactantes suelen sobrevivir. La discapacidad intelectual no es tan profunda como en la variante neonatal.

Las **pruebas complementarias** en estos pacientes arrojan resultados idénticos a los de la variante neonatal.

Hiperglicinemia no cetósica de inicio tardío, forma episódica leve

Las principales **manifestaciones clínicas** consisten en diplejía espástica progresiva, atrofia óptica y movimientos coreoatetósicos. La edad de inicio oscila entre los 2 y los 33 años. En algunos pacientes pueden aparecer de forma episódica durante una infección intercurrente síntomas de delirio, corea y parálisis de la mirada vertical. El desarrollo mental suele ser normal, aunque en algunos pacientes se ha notificado un defecto cognitivo leve. Las crisis convulsivas sólo se han observado en un caso.

Los resultados de las **pruebas complementarias** son similares a los de la forma neonatal, pero menos pronunciados.

Hiperglicinemia no cetósica transitoria

La mayoría de las **manifestaciones clínicas y analíticas** de esta variante son indistinguibles de las que aparecen en la forma neonatal. Sin embargo, entre la 2.ª y la 8.ª semanas de vida se normalizan las concentraciones elevadas de glicina en el plasma y el LCR y puede tener lugar una recuperación clínica completa. La mayoría de estos pacientes se desarrolla normalmente sin alteraciones neurológicas, pero en algunos casos puede existir discapacidad intelectual. No se conoce la etiología de la enfermedad, aunque se cree que es debida a la inmadurez del sistema enzimático.

Se debe establecer el diagnóstico diferencial de todas las formas de HNC con la hiperglicinemia cetósica, la aciduria D-glicérica (v. más adelante) y la ingestión de ácido valproico. Este último origina un aumento moderado de las concentraciones de glicina en sangre y orina. La repetición del análisis tras la suspensión del fármaco confirma el diagnóstico.

El diagnóstico se realiza mediante el análisis de la enzima en muestras hepáticas o cerebrales o mediante la identificación de la mutación. En la variante neonatal, la actividad enzimática está próxima a cero, mientras que en las otras formas existe una cierta actividad residual. En la mayoría de los pacientes con la forma neonatal, la alteración de la enzima reside en la proteína P; el defecto en el resto de los casos radica en la proteína T. El análisis enzimático en 3 pacientes con las formas infantil y de inicio tardío ha revelado la presencia en 2 de ellos de una alteración en la proteína T y de un defecto de la proteína H en uno.

No existe **tratamiento** eficaz. La exanguinotransfusión, la restricción de glicina en la dieta y la administración de benzoato o folato sódico no han modificado el resultado neurológico. Los fármacos que neutralizan el efecto de la glicina sobre las células neuronales, tales como la estricnina, el diazepam y el dextrometorfano, sólo han mostrado algún efecto beneficioso en casos de formas leves de la enfermedad.

La HNC se hereda con carácter autosómico recesivo. La prevalencia no se conoce, pero la enfermedad es bastante frecuente en el norte de Finlandia (1/12.000 nacidos vivos). El método de detección selectiva en los recién nacidos que utiliza espectrometría de masas en tándem puede que no identifique a los lactantes afectados. El gen de la proteína P *(GLDC)* está localizado en el cromosoma 9p24.1, el de la proteína H *(GCSH)* en el cromosoma 16q23.2 y el de la proteína T *(AMT)* en el cromosoma 3p21.31. El gen de la proteína L *(DLD)* se localiza en el cromosoma 7q31.7. Se han identificado varias mutaciones causantes de la enfermedad. El diagnóstico prenatal se realiza mediante el análisis de la actividad de la enzima en muestras procedentes de la biopsia de vellosidades coriónicas o mediante la identificación del gen mutado.

SARCOSINEMIA

Se han observado concentraciones aumentadas de sarcosina (*N*-metilglicina) tanto en sangre como en orina, pero no se ha atribuido un cuadro clínico constante a esta alteración metabólica. Es un trastorno metabólico que se hereda con un patrón recesivo que afecta a la sarcosina deshidrogenasa, la enzima que transforma la sarcosina en glicina (v. fig. 85-8). El gen de esta enzima *(SARDH)* se localiza en el cromosoma 9q34.2.

ACIDURIA D-GLICÉRICA

El ácido D-glicérico es un metabolito intermedio del metabolismo de la serina y la fructosa. Esta rara enfermedad se debe al déficit de la enzima glicerato cinasa (v. fig. 85-8). Las **manifestaciones clínicas** son muy variables. En la forma grave de la enfermedad, los signos y síntomas de encefalopatía (hipotonía, crisis convulsivas y déficit mental y motor) y los datos analíticos de hiperglicinemia e hiperglicinuria sugirieron una HNC. Estos pacientes presentan elevación de la concentración de ácido D-glicérico en todos los líquidos corporales y excretan grandes cantidades de ácido D-glicérico en la orina. Esta sustancia no se encuentra en la orina en condiciones normales. También se han descrito formas leves de la enfermedad con retraso del habla leve o incluso con un desarrollo normal.

No existe un tratamiento eficaz disponible. La restricción de fructosa redujo la incidencia de crisis convulsivas en un paciente. El gen de la glicerato cinasa *(GLYCTK)* se localiza en el cromosoma 3p21.1.

TRIMETILAMINURIA

La trimetilamina se genera normalmente en el intestino a partir de la descomposición de la colina y el óxido de trimetilamina ingeridos en la dieta por las bacterias intestinales. Las yemas de los huevos y el hígado son las principales fuentes de colina y el pescado es la principal fuente de óxido de trimetilamina. La trimetilamina se absorbe y oxida en el hígado por la acción de la trimetilamina oxidasa (monooxigenasas que contienen flavina), transformándose en óxido de trimetilamina, que es inodoro y se excreta por la orina (v. fig. 85-8). El déficit de esta enzima se traduce en la excreción masiva de trimetilamina en la orina. Existe un olor corporal insoportable que recuerda al pescado podrido y que tiene importantes implicaciones sociales y psicosociales. Puede observarse una trimetilaminuria sintomática transitoria en individuos normales tras la ingesta de los alimentos mencionados anteriormente. La restricción de pescado, huevos, hígado y otras fuentes de colina (tales como nueces y semillas) en la dieta reduce de manera significativa el olor. El **tratamiento** con ciclos cortos por vía oral de metronidazol, neomicina o lactulosa causa una reducción temporal del olor corporal. El gen de la trimetilamina oxidasa *(FMO3)* reside en el cromosoma 1q24.3.

HIPEROXALURIA Y OXALOSIS

Normalmente, el ácido oxálico procede, en su mayor parte, de la oxidación del ácido glioxílico y, en menor medida, de la oxidación del ácido ascórbico (v. fig. 85-8). El ácido glioxílico se genera a partir de la oxidación del ácido glicólico y la glicina en los peroxisomas y del catabolismo de la hidroxiprolina en la mitocondria (figs. 85-8 y 85-9). Las verduras y los alimentos que contienen ácido oxálico, tales como la espinaca y el ruibarbo, son las principales fuentes *exógenas* de ácido glicólico y ácido oxálico. La mayor parte de los ácidos glioxílico y oxálico son de producción endógena. Normalmente, una parte importante del glioxilato producido en el cuerpo se transporta a los peroxisomas, donde se convierte en glicina por acción de la enzima alanina-glioxilato aminotransferasa. El déficit de esta enzima produce la hipeoxaluria de tipo 1. La mayor parte del glioxilato restante se reduce en el citoplasma a glicolato por acción de la enzima glioxilato reductasa/hidroxipiruvato reductasa. El déficit de esta enzima produce la hiperoxaluria de tipo 2. Estas dos vías protegen el organismo de una producción excesiva de ácido oxálico (v. fig. 85-8). El glioxilato que no puede ser eliminado por estas vías se convierte con rapidez en ácido oxálico por acción de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH). El ácido oxálico no puede sufrir

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

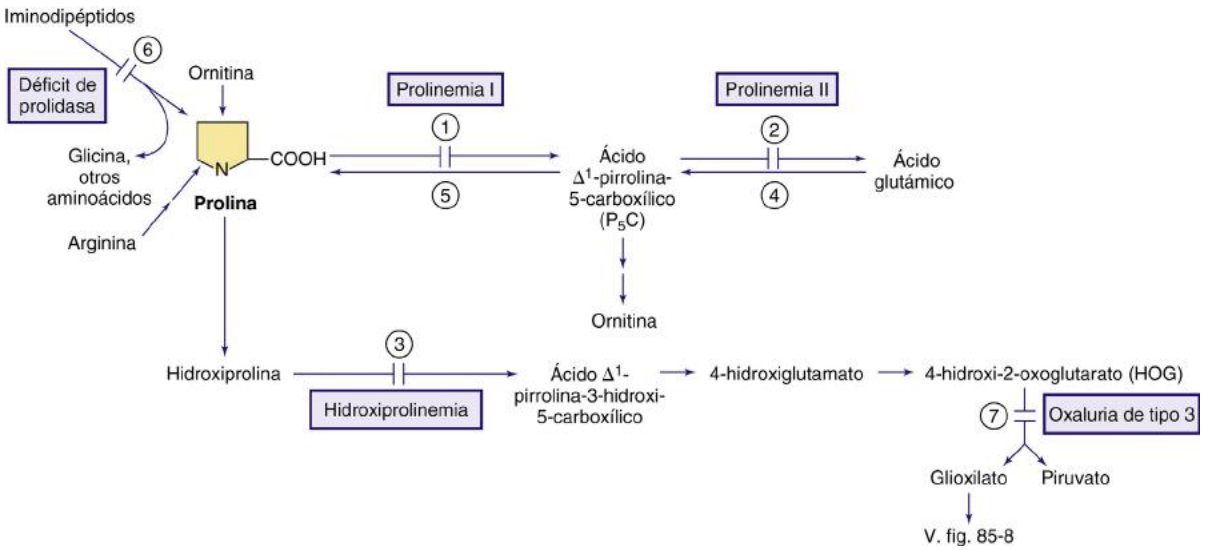

Figura 85-9 Vías metabólicas de la prolina. Enzimas: *(1)* prolina oxidasa (deshidrogenasa), *(2)* ácido Δ^1-pirrolina-5-carboxílico (P5C) deshidrogenasa, *(3)* hidroxiprolina oxidasa, *(4)* ácido Δ^1-pirrolina-5-carboxílico (P5C) sintetasa, *(5)* ácido Δ^1-pirrolina-5-carboxílico (P5C) reductasa, *(6)* prolidasa, *(7)* 4-hidroxioxoglutarato aldolasa (HOGA).

un mayor grado de metabolización en el ser humano y se elimina en la orina en forma de oxalatos. El oxalato cálcico es relativamente insoluble en agua y precipita en los tejidos (riñones y articulaciones) cuando su concentración aumenta en el organismo.

Se ha observado una **hiperoxaluria secundaria** en los casos de déficit de piridoxina (cofactor para la alanino-glioxilato aminotransferasa, v. fig. 85-8), en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria, tras resecciones extensas de intestino delgado o derivaciones yeyunoileales *(hiperoxaluria entérica),* tras la ingestión de etilenglicol o de dosis elevadas de vitamina C y tras la administración del anestésico metoxifluorano (que se oxida directamente a ácido oxálico). Una hiperoxaluria aguda mortal puede surgir tras la ingestión de plantas con alto contenido en ácido oxálico, tales como la acedera, o tras la ingesta intencional de ácido oxálico. La precipitación del oxalato cálcico en los tejidos causa hipocalcemia, necrosis hepática, insuficiencia renal, arritmias cardíacas y muerte. La dosis mortal de ácido oxálico se calcula que está comprendida entre 5 y 30 gramos.

La **hiperoxaluria primaria** es una alteración genética en la que se acumulan grandes cantidades de oxalatos en el organismo. Hasta la fecha se han identificado tres tipos de hiperoxaluria primaria. El término **oxalosis** se refiere al depósito de oxalato cálcico en el tejido parenquimatoso.

Hiperoxaluria primaria de tipo 1

Esta enfermedad poco común es la hiperoxaluria primaria más frecuente. Está causada por un déficit de la enzima alanino-glioxilato aminotransferasa peroxisómica, que se expresa sólo en los peroxisomas hepáticos y requiere piridoxina (vitamina B_6) como cofactor. En ausencia de esta enzima, el ácido glioxílico, que no puede ser transformado en glicina, se transfiere al citosol, en donde se transforma en ácido oxálico por un proceso de oxidación (v. anteriormente y fig. 85-8).

La edad de presentación es muy variable (4 meses a 25 años). La mayoría de los pacientes se vuelve sintomática en los últimos años de la infancia o al comienzo de la adolescencia. En el 19% de los casos, los síntomas surgen antes del primer año (oxaluria neonatal). Las **manifestaciones clínicas** iniciales están relacionadas con la litiasis renal y la nefrocalcinosis. El cólico renal y la hematuria asintomática conducen a un deterioro gradual de la función renal, que se manifiesta por retraso del crecimiento y uremia. Cuando la enfermedad no recibe tratamiento, la mayoría de los pacientes muere antes de los 20 años por insuficiencia renal. La artritis aguda es una manifestación muy poco frecuente y se puede realizar el diagnóstico erróneo de gota, ya que el ácido úrico suele estar elevado en los pacientes con hiperoxaluria de tipo 1. También se han descrito formas tardías de la enfermedad que aparecen durante la edad adulta. En algunos pacientes se produce pérdida visual por el desarrollo de retinopatía cristalina y neuropatía óptica.

El **hallazgo analítico** más importante es un aumento de la excreción urinaria de oxalato (excreción normal 10-50 mg/24 h). La presencia de cristales de oxalato en el sedimento urinario es de muy poca ayuda para el diagnóstico, ya que estos cristales se ven con frecuencia en sujetos normales. La excreción urinaria de ácido glicólico y ácido glioxílico está incrementada en la mayoría de los pacientes, pero no en todos. El **diagnóstico** se confirma por el análisis de la enzima en muestras hepáticas o mediante la identificación del gen mutado.

El **tratamiento** médico no ha tenido éxito. En algunos casos (especialmente en los que la enfermedad es debida a que la acción errónea de la enzima tiene como objetivo la mitocondria; v. más adelante), la administración de dosis elevadas de piridoxina reduce la excreción urinaria de oxalato. El trasplante renal en pacientes con insuficiencia renal no ha mejorado el resultado en la mayoría de los casos porque la oxalosis recidiva en el riñón trasplantado. El trasplante combinado de hígado y riñón se ha traducido en una disminución significativa del oxalato en sangre y orina, y éste puede ser el tratamiento más eficaz de esta enfermedad, especialmente en la infancia.

La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de esta enzima *(AGXT)* reside en el cromosoma 2q37.3. En los pacientes con esta enfermedad se han descrito varias mutaciones de este gen. La mutación más habitual hace que la enzima tenga como objetivo la mitocondria en lugar del peroxisoma. La actividad enzimática in vitro de estos pacientes puede alcanzar el nivel observado en los heterocigotos obligados. Sin embargo, la función sigue siendo deficiente in vivo. Aproximadamente el 30% de los pacientes con hiperoxaluria de tipo 1 presenta esta alteración.

El diagnóstico prenatal se efectúa mediante la determinación de la actividad de la enzima hepática fetal obtenida por biopsia con aguja y mediante el análisis del ADN de vellosidades coriónicas.

Hiperoxaluria primaria de tipo 2 (aciduria L-glicérica)

Esta enfermedad se debe al déficit del complejo enzimático D-glicerato deshidrogenasa glioxilato reductasa/hidroxipiruvato reductasa (v. fig. 85-8). La falta de actividad de esta enzima se traduce en la acumulación de 2 metabolitos intermedios, el hidroxipiruvato (cetoácido de la serina) y el ácido glioxílico. Ambas sustancias experimentan una metabolización posterior por la acción de la enzima LDH, transformándose en ácido D-glicérico y ácido oxálico, respectivamente. Alrededor del 30% de los pacientes declarados son indios saulteaux-ojibway de Manitoba.

Estos pacientes no se diferencian de los sujetos con hiperoxaluria de tipo 1. La litiasis renal, que cursa con cólicos renales y hematuria, puede aparecer antes de los 2 años. La insuficiencia renal es menos frecuente en

booksmedicos.org

esta enfermedad que en la hiperoxaluria de tipo 1; la orina contiene grandes cantidades de ácido L-glicérico, además de concentraciones elevadas de oxalato. En condiciones normales, el ácido L-glicérico no está presente en la orina. La excreción urinaria de ácido glicólico y ácido glioxílico no está aumentada. La presencia de ácido L-glicérico sin aumento de las concentraciones de ácido glicólico y glioxílico en orina permite diferenciar este tipo de la hiperoxaluria de tipo 1. El **diagnóstico** puede confirmarse mediante análisis enzimático en biopsia hepática o mediante la identificación del gen mutado. El gen *(GRHPR)* se localiza en el cromosoma 9p13.2.

No existe ningún **tratamiento** eficaz. Al igual que en la hiperoxaluria de tipo 1, el trasplante renal es curativo por la recurrencia de la oxalosis en el riñón trasplantado. En la actualidad no existe experiencia con el trasplante de hígado y riñón.

Hiperoxaluria primaria de tipo 3

Aproximadamente el 5% de los pacientes con hiperoxaluria primaria no presentan hiperoxaluria de tipo 1 ni de tipo 2. Los estudios genéticos revelan mutaciones en el gen de la enzima 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolasa. Esta enzima mitocondrial cataliza el paso final en la vía metabólica de la hidroxiprolina que genera piruvato y glioxilato a partir de 4-hidroxi-2-oxoglutarato (HOG; v. figs. 85-8 y 85-9). Los estudios in vitro muestran inhibición de la actividad de la enzima glioxilato reductasa/hidroxipiruvato reductasa por la concentración elevada de HOG (el compuesto que se acumula en los pacientes con hiperoxaluria de tipo 3). Esta inhibición resulta en un fenotipo bioquímico similar al de la hiperoxaluria de tipo 2 (v. fig. 85-8). También es posible que el HOG acumulado se transfiera al citosol y sea escindido en piruvato y glioxilato por la acción de una de las aldolasas citosólicas.

Todos los probandos de esta cohorte presentaron cálculos renales de oxalato cálcico en los primeros años de la infancia, pero también se identificaron hermanos mayores asintomáticos. La función renal ha permanecido normal en todos los pacientes. Se han encontrado concentraciones elevadas de HOG en la orina, el plasma y las biopsias hepáticas de estos pacientes. El gen de la enzima *(HOGA1)* se localiza en el cromosoma 10q24.2 y se han identificado varias mutaciones diferentes en diferentes familias. Este trastorno puede ser más frecuente que la hiperoxaluria de tipo 2.

Déficit de creatina

La creatina se sintetiza principalmente en el hígado, el páncreas y los riñones y en menor cuantía en el cerebro a partir de la arginina y la glicina (fig. 85-10) y se transporta a los músculos y el cerebro, en los que existe una actividad elevada de la enzima creatina cinasa. La fosforilización y desfosforilización de la creatina, junto con la adenosina trifosfato y difosfato, proporcionan reacciones fosfato de gran transferencia de energía en estos órganos. La creatina se transforma, sin participación de enzimas, en creatinina a una velocidad diaria constante, y se excreta por la orina. Se conocen tres enfermedades genéticas causantes de déficit de creatina en el cerebro y en otros tejidos. Dos se deben al déficit de las enzimas implicadas en la biosíntesis de creatina. Estas enzimas son la arginina-glicina amidinotransferasa (AGAT) y la guanidina-acetato metiltransferasa (GAMT) (v. fig. 85-10). Ambas enfermedades responden bien a la administración de suplementos de creatina. La tercera enfermedad, un defecto hereditario ligado al cromosoma X, está producida por el defecto en la proteína transportadora de la creatinina (CRTR) y no responde a la administración de creatina.

Las **manifestaciones clínicas** de los 3 defectos son similares, están relacionadas con el cerebro y los músculos y pueden aparecer en las primeras semanas o meses de vida. El retraso del desarrollo, la discapacidad intelectual, el retraso en el habla, los síntomas psiquiátricos (conducta autista, alucinaciones), la hipotonía, la ataxia y las crisis convulsivas son hallazgos comunes. En el déficit grave de GAMT se observan movimientos distónicos.

Los resultados de las **pruebas complementarias** incluyen una disminución de la creatina y la creatinina en sangre y orina en los pacientes con déficit de AGAT y GAMT. En los pacientes con defectos del CRTR existe un aumento de la proporción urinaria entre creatina y creatinina. La elevación notable de guanidinoacetato en sangre, en orina y, especialmente, en líquido cefalorraquídeo (LCR) es un dato diagnóstico del déficit de GAMT. En los pacientes con déficit de AGAT se observa una disminución de la concentración de guanidinoacetato en los líquidos corporales. La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) demuestra tanto la ausencia de creatina y de creatina fosfato (en los 3 trastornos) como la presencia de altas concentraciones de guanidinoacetato en el cerebro (en el déficit de GAMT). La RM cerebral revela una señal de hiperintensidad en el globo pálido. El **diagnóstico** del déficit de AGAT o GAMT se confirma mediante la determinación de la enzima en el hígado, cultivos de fibroblastos o linfoblastos estimulados o mediante el análisis del ADN para identificar el gen mutado. El diagnóstico de CRTR se confirma mediante análisis de ADN o estudio de la captación de creatina por los fibroblastos.

El **tratamiento** con monohidrato de creatina (350 mg-2 g/kg/día) por vía oral produce una mejoría llamativa del tono muscular y el desarrollo mental global y normaliza los hallazgos de la RM y electroencefalográfi-

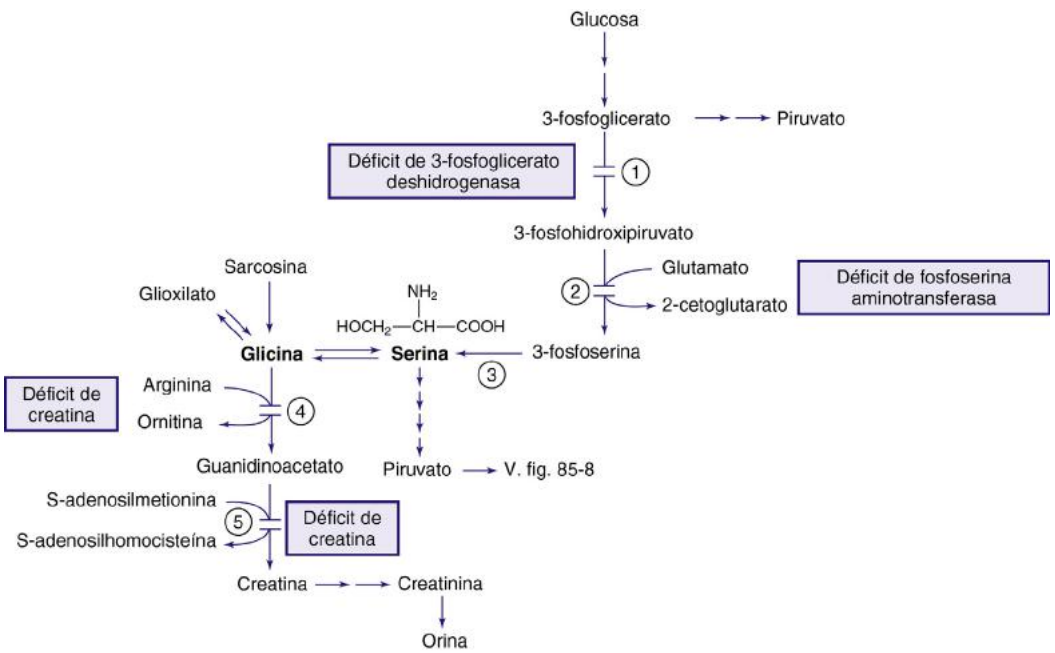

Figura 85-10 Vías metabólicas de la síntesis de serina y creatina. Enzimas: *(1)* 3-fosfoglicerato deshidrogenasa, *(2)* fosfoserina aminotransferasa, *(3)* fosfoserina fosfatasa, *(4)* arginina:glicina amidinotransferasa (AGAT), *(5)* guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cos en los pacientes con déficit de AGAT y GAMT. Se considera que el tratamiento precoz asegura un desarrollo normal. No existe tratamiento disponible para el déficit de CRTR. La administración de creatina y de sus precursores (arginina y glicina) no ha cambiado la evolución clínica de la enfermedad en los pacientes afectados. Los déficits de AGAT y GAMT se transmiten con carácter autosómico recesivo. El gen de la AGAT *(GATM)* se localiza en el cromosoma 15q21.1 y el de la GAMT *(GAMT)* en el cromosoma 19p13.3. El déficit de CRTR se transmite ligado al cromosoma X y el gen *(SLC6A8)* se localiza en el cromosoma Xq28. El déficit de CRTR es la causa más común de déficit de creatina, y representa hasta el 1% de los varones con discapacidad intelectual de causa desconocida. El déficit de AGAT es muy raro (sólo se han descrito 7 pacientes hasta la fecha). El déficit de creatinina se debe tener en cuenta en cualquier paciente con alteraciones cerebrales y musculares concomitantes, ya que el tratamiento puede conseguir una respuesta muy favorable en algunos casos.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

85.8 Serina

Iraj Rezvani

La serina es un aminoácido no esencial que se obtiene a partir de la dieta y de la síntesis endógena a partir de la glucosa y la glicina (v. fig. 85-10). La producción endógena de serina proporciona una parte importante de las necesidades diarias de este aminoácido, especialmente en las uniones sinápticas, donde actúa como neurotransmisor (v. cap. 85.11). Por tanto, el déficit de cualquiera de las enzimas implicadas en la biosíntesis de serina produce manifestaciones neurológicas. Los pacientes afectados responden favorablemente al suplemento oral con serina y glicina, siempre que el tratamiento se inicie en etapas muy tempranas de la vida. En la figura 85-8 se expone la vía metabólica para la síntesis y el catabolismo de la serina.

DÉFICIT DE 3-FOSFOGLICERATO DESHIDROGENASA

El déficit de esta enzima produce deficiencia corporal de serina y glicina. Se han identificado tres formas de la enfermedad: formas infantil, juvenil y del adulto. En la forma infantil, que es el fenotipo más común, las **manifestaciones clínicas** aparecen típicamente en la vida intrauterina y consisten en microcefalia y retraso del crecimiento intrauterino. Un lactante normocefálico al nacer presentó defectos en el crecimiento cefálico en el período posnatal. Poco tiempo después de nacer los problemas de alimentación, el retraso en el crecimiento, los vómitos, la irritabilidad, las convulsiones intratables, el retraso grave del desarrollo y la hipertonía con progresión a la tetraplejía espástica son hallazgos frecuentes. En algunos lactantes afectados se ha observado nistagmo, cataratas, hipogonadismo y anemia megaloblástica.

Las **pruebas complementarias** revelan unas concentraciones de serina y glicina bajas en el plasma y muy bajas en el LCR. En la orina no se encuentra ningún metabolito anormal de un ácido orgánico. La RM cerebral muestra atrofia cerebral con aumento de tamaño de los ventrículos, atenuación importante de la sustancia blanca y mielinización defectuosa.

Se ha descrito la forma juvenil de la enfermedad en dos hermanos de 5 y 9 años con discapacidad intelectual leve y ausencia de crisis convulsivas. El tamaño cefálico y la RM cerebral fueron normales.

Sólo se ha descrito un adulto con cataratas congénitas y discapacidad intelectual. El paciente presentó una polineuropatía progresiva parecida a la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo 2.

El **diagnóstico** se confirma mediante la determinación de la actividad de la enzima en cultivos de fibroblastos y mediante el análisis del ADN.

El **tratamiento** con dosis elevadas de serina (500-700 mg/kg/24 h, v.o.), de modo aislado o asociado con glicina (200-300 mg/kg/24 h) normaliza las concentraciones de serina en sangre y LCR. Este tratamiento produce una mejoría importante de todos los hallazgos clínicos, excepto del retraso psicomotor; las crisis convulsivas disminuyen a los pocos días de iniciar el tratamiento y pueden desaparecer por completo. La microcefalia mejora en los lactantes afectados más pequeños. Existen pruebas que indican que el retraso psicomotor puede prevenirse si el tratamiento se inicia en los primeros días de vida o, incluso mejor, de modo intrauterino.

La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de la enzima 3-fosfoglicerato deshidrogenasa *(PHGDH)* se halla en el cromosoma 1p12. En diferentes familias se han identificado algunas mutaciones causantes de la enfermedad. El diagnóstico prenatal se realiza mediante análisis del ADN en una familia con hijos afectados. Los estudios ecográficos han demostrado que la administración de serina a la madre corrigió la microcefalia en el feto afectado. El tratamiento con suplementos de serina se continuó en la vida posnatal y el paciente sigue normal desde el punto de vista neurológico a los 12 años de vida. La respuesta favorable de esta enfermedad a un tratamiento tan sencillo hace que se deba tener en consideración en cualquier niño con microcefalia y alteraciones neurológicas tales como retraso psicomotor o trastorno convulsivo. La determinación de la concentración de serina y glicina en el LCR es fundamental para establecer el diagnóstico, ya que es fácil pasar por alto la disminución moderada de estos aminoácidos en el plasma.

DÉFICIT DE FOSFOSERINA AMINOTRANSFERASA

Esta enzima cataliza la conversión del 3-fosfohidroxipiruvato a 3-fosfoserina (v. fig. 85-10). El déficit de esta enzima se ha descrito en 2 hermanos de una familia inglesa. Las dificultades de alimentación, los episodios cianóticos y los movimientos espasmódicos aparecieron poco tiempo después de nacer en el primer lactante afectado y progresó a un cuadro convulsivo intratable a las 9 semanas de edad. El lactante era microcefálico. El electroencefalograma (EEG) era consistente con convulsiones multifocales. En las pruebas de neuroimagen se observó atrofia cerebral y cerebelosa generalizada. Todas las **pruebas complementarias** se encontraban dentro de los valores normales excepto por la disminución moderada de la concentración plasmática de serina y glicina junto a la disminución importante de estos 2 aminoácidos en el LCR. El **tratamiento** con serina (500 mg/kg/día) y glicina (200 mg/kg/día) se inició a las 11 semanas de vida y resultó en una mejoría clínica muy leve; el lactante murió a los 7 meses de edad. El hermano afectado más joven, que fue tratado con serina y glicina a las pocas horas de nacer, ha permanecido asintomático a los 3 años de vida.

La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo y el gen de la enzima *(PSAT1)* se localiza en el cromosoma 9q21.2. Según este caso clínico se puede asumir que se trata de una enfermedad genética tratable y que el pronóstico es favorable si el tratamiento se inicia en etapas tempranas de la vida.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

85.9 Prolina

Iraj Rezvani

La prolina es un aminoácido no esencial que se sintetiza endógenamente a partir del ácido glutámico, la ornitina y la arginina (v. fig. 85-9). La prolina y la hidroxiprolina se encuentran en concentraciones elevadas en el colágeno. Ninguno de estos dos aminoácidos se detecta en condiciones normales en la orina en sus formas libres, excepto al inicio de la lactancia. La excreción de prolina e hidroxiprolina como iminopéptidos (dipéptidos y tripéptidos que contienen prolina o hidroxiprolina) refleja el recambio del colágeno y está aumentada en las enfermedades en que existe un recambio acelerado, tales como el raquitismo o el hiperparatiroidismo. La prolina también se encuentra en las uniones sinápticas y funciona como neurotransmisor (v. cap. 85.11). La vía catabólica de la prolina/hidroxiprolina produce ácido glioxílico, que puede seguir metabolizándose hasta glicina o ácido oxálico (v. fig. 85-8).

HIPERPROLINEMIA

Se han descrito dos tipos de hiperprolinemia primaria.

Hiperprolinemia de tipo I

Esta rara enfermedad que se transmite con carácter autosómico recesivo se debe al déficit de prolina oxidasa (prolina deshidrogenasa;

booksmedicos.org

Bibliografía

Cheillan D, Joncquel-Chevalier Curt M, Briand G, et al: Screening for primary creatine deficiencies in French patients with unexplained neurological symptoms, *Orphanet J Rare Dis* 7:96, 2012.

Cochat P, Rumsby G: Primary hyperoxaluria, *N Engl J Med* 369:649-658, 2013.

Dhar SU, Scaglia F, Li FY, et al: Expanded clinical and molecular spectrum of guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency, *Mol Genet Metab* 96:38-43, 2009.

Mackay RJ, McEntyre CJ, Henderson C, et al: Trimethylaminuria: causes and diagnosis of a socially distressing condition, *Clin Biochem Rev* 32:33-43, 2011.

Menéndez Suso JJ, Del Cerro Marín MJ, Dorao Martínez-Romillo P, et al: Nonketotic hyperglycinemia presenting as pulmonary hypertensive vascular disease and fatal pulmonary edema in response to pulmonary vasodilator therapy, *J Pediatr* 161:557-559, 2012.

Mercimek-Mahmutoglu S, Ndika J, Kanhai W, et al: Thirteen new patients with guanidinoacetate methyltransferase deficiency and functional characterization of nineteen novel missense variants in the GAMT gene, *Hum Mutat* 35:462-469, 2014.

Mercimek-Mahmutoglu S, Stöckler-Ipsiroglu S, Salomons GS: Creatine deficiency syndromes. January 15, 2009 [Updated August 18, 2011]. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 1993-2014, University of Washington, Seattle. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3794/.

Nasrallah F, Feki M, Kaabachi N: Creatine and creatine deficiency syndromes: biochemical and clinical aspects, *Pediatr Neurol* 42:163-171, 2010.

Rezvani I, Auerbach VH: Primary hyperoxaluria, *N Engl J Med* 369:2162-2163, 2013.

Sass JO, Fischer K, Wang R, et al: D-Glyceric aciduria is caused by genetic deficiency of D-glycerate kinase (GLYCTK), *Hum Mutat* 31:1280-1285, 2010.

Stockler-Ipsiroglu S, van Karnebeek C, Longo N, et al: Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency: outcomes in 48 individuals and recommendations for diagnosis, treatment and monitoring, *Mol Genet Metab* 111:16-25, 2014.

Valayannopoulos V, Boddaert N, Chabli A, et al: Treatment by oral creatine, L-arginine and L-glycine in six severely affected patients with creatine transporter defect, *J Inherit Metab Dis* 35:151-157, 2012.

van de Kamp JM, Betsalel OT, Mercimek-Mahmutoglu S, et al: Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatine transporter deficiency, *J Med Genet* 50:463-472, 2013.

van de Kamp JM, Mancini GM, Salomons GS: X-linked creatine transporter deficiency: clinical aspects and pathophysiology, *J Inherit Metab Dis* 37:715-733, 2014.

Van Hove J, Coughlin C II, Scharer G: Glycine encephalopathy. November 14, 2002 [Updated July 11, 2013]. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 1993-2014, University of Washington, Seattle. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1357/.

Williams EL, Bockenhauer D, van't Hoff WG, et al: The enzyme 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase is deficient in primary hyperoxaluria type 3, *Nephrol Dial Transplant* 27:3191-3195, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Tabatabaie L, Klomp LW, Berger R, et al: L-serine synthesis in the central nervous system: a review on serine deficiency disorders, *Mol Genet Metab* 99:256-262, 2010.

Tabatabaie L, Klomp LW, Rubio-Gozalbo ME, et al: Expanding the clinical spectrum of 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency, *J Inherit Metab Dis* 34:181-184, 2011.

van der Crabben SN, Verhoeven-Duif NM, et al: An update on serine deficiency disorders, *J Inherit Metab Dis* 36:613-619, 2013.

booksmedicos.org

v. fig. 85-9). Las manifestaciones clínicas son variables; algunos pacientes se encuentran asintomáticos, pero se han descrito casos con retraso psicomotor grave y convulsiones. La esquizofrenia es un hallazgo común en estos pacientes. El gen de la prolina deshidrogenasa *(PRODH)* se localiza en el cromosoma 22q11.2 y se han identificado varias mutaciones causantes de la enfermedad. Las microdeleciones que afectan a esta región del cromosoma 22 producen el síndrome velocardiofacial (DiGeorge, Shprintzen); aproximadamente el 50% de los pacientes con este síndrome presentan hiperprolinemia de tipo I. Por tanto, todos los pacientes con hiperprolinemia de tipo I deben ser estudiados (mediante análisis de hibridación fluorescente in situ) para detectar de modo selectivo la presencia del síndrome de DiGeorge.

En las **pruebas complementarias** se observa un aumento de la concentración de prolina en el plasma, la orina y el LCR. Alrededor del 30% de los pacientes heterocigotos obligados (padres, hermanos) también presentan hiperprolinemia. También existe un aumento de la excreción urinaria de hidroxiprolina y glicina, debido a la saturación del mecanismo de reabsorción tubular compartida debido a la prolinuria masiva.

Todavía no existe un **tratamiento** efectivo. La restricción de la prolina en la dieta causa una mejoría modesta de la concentración de prolina plasmática sin beneficio clínico demostrado.

Hiperprolinemia de tipo II

Esta rara enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo y está causada por el déficit de ácido carboxílico-pirrolina deshidrogenasa (aldehído deshidrogenasa 4 [ALDH4]; v. fig. 85-9). En la mayoría de los niños afectados se ha descrito retraso psicomotor (de moderado a grave) y convulsiones (generalmente precipitadas por una infección intercurrente), pero también se han descrito pacientes asintomáticos.

En las **pruebas complementarias** se observa un aumento de las concentraciones de prolina y ácido Δ^1-pirrolina-5-carboxílico (P5C) en sangre, orina y LCR. En esta enfermedad también se ha descrito un aumento de la excreción de ácido xanturénico. La presencia de P5C diferencia esta enfermedad de la hiperprolinemia de tipo I (v. antes). El aumento de la concentración de P5C en los líquidos corporales, especialmente en el SNC, causa la inactivación de la vitamina B_6 y genera un estado de dependencia de vitamina B_6 (v. cap. 85.14). La dependencia de la vitamina B_6 quizá sea la principal causa de las convulsiones y los hallazgos neurológicos de esta enfermedad y puede explicar la variabilidad en las manifestaciones clínicas entre los diferentes pacientes. Se recomienda **tratamiento** con dosis elevadas de vitamina B_6 junto con una dieta baja en prolina, pero la experiencia con el mismo es muy limitada debido al escaso número de pacientes. El gen de la P5C deshidrogenasa (ALDH4) se localiza en el cromosoma 1p36.13.

DÉFICIT DE PROLIDASA

Durante la degradación del colágeno se liberan imidodipéptidos (dipéptidos que contienen prolina, tales como glicilprolina) que son escindidos por la acción de la prolidasa tisular. Esta enzima requiere manganeso para su actividad adecuada. El déficit de prolidasa, que se hereda con carácter autosómico recesivo, se traduce en la acumulación de imidodipéptidos en los líquidos del organismo.

Las **manifestaciones clínicas** de esta enfermedad y la edad de comienzo son muy variables (de 19 meses a 19 años) e incluyen úlceras cutáneas dolorosas y recurrentes que generalmente se localizan en las manos y las piernas. Otras lesiones cutáneas que pueden preceder en varios años a las úlceras consisten en un exantema maculopapular eritematoso y descamativo, púrpura y telangiectasias. La mayoría de las úlceras se infectan. La curación de las úlceras puede durar 4-7 meses. La mayor parte de los pacientes presenta también un déficit cognitivo y motor grave y predisposición a las infecciones (otitis media recurrente, sinusitis, infección respiratoria, esplenomegalia). La infección es la causa de la muerte. Algunos pacientes presentan alteraciones craneofaciales, tales como ptosis, proptosis ocular, hipertelorismo, nariz pequeña picuda y suturas craneales prominentes. También se han descrito casos de pacientes asintomáticos. En los niños afectados de una familia se desarrolló un lupus eritematoso diseminado; se debe descartar un déficit de prolidasa en los pacientes jóvenes con lupus eritematoso diseminado. Las altas concentraciones de imidodipéptidos excretados por la orina son diagnósticas. El análisis enzimático se realiza en hematíes o cultivos de fibroblastos cutáneos.

La administración por vía oral de prolina, ácido ascórbico y manganeso y el uso de prolina y glicina por vía tópica se traduce en una mejoría de las úlceras de las piernas. Estos tratamientos no son eficaces en todos los casos.

El gen de la prolidasa *(PEPD)* se ha localizado en el cromosoma 19q13.11 y se han identificado varias mutaciones que causan enfermedad en distintas familias.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

85.10 Ácido glutámico

Iraj Rezvani

El ácido glutámico y su derivado aminado glutamina ejercen una gran variedad de funciones en el organismo. Uno de los principales productos del ácido glutámico es el glutatión (γ-glutamilcisteinilglicina). Este tripéptido ubicuo, que actúa como el principal antioxidante del organismo, se sintetiza y se degrada mediante un ciclo complejo denominado ciclo γ-glutamílico (fig. 85-11). Debido a su radical sulfhidrilo libre (-SH) y a su abundancia en la célula, el glutatión protege a otras sustancias que contienen radicales sulfhidrilos (tales como enzimas y CoA) de la oxidación. También interviene en la desintoxicación de los peróxidos, incluido el peróxido de hidrogeno, así como en mantener el medio intracelular en un estado de reducción. La hemólisis y la anemia hemolítica son las consecuencias más frecuentes del déficit de glutatión. Además, el glutatión participa en el transporte de aminoácidos a través de la membrana celular mediante el ciclo γ-glutamílico. El ácido glutámico también es el precursor del ácido γ-aminobutírico (GABA), un neurotransmisor importante del sistema nervioso (v. cap. 85.11).

DÉFICIT DE GLUTATIÓN SINTETASA

Véase la figura 85-11.

Se han detectado tres variantes de esta enfermedad. En la **forma grave,** que se debe a un déficit generalizado de la enzima, la acidosis grave y la 5-oxoprolinuria masiva constituyen la regla. En la **forma leve,** en la que el déficit de la enzima sólo causa una carencia de glutatión en los hematíes, no se ha observado 5-oxoprolinuria ni acidosis. También puede presentarse una **forma moderada** en la que la anemia hemolítica se asocia con grados variables de acidosis y 5-oxoprolinuria. En todas las formas, los pacientes presentan una anemia hemolítica secundaria al déficit de glutatión.

Déficit de glutatión sintetasa, forma grave (acidemia piroglutámica, 5-oxoprolinuria grave) y forma moderada

Los lactantes afectados con esta rara enfermedad generalmente presentan síntomas agudos, como acidosis metabólica, ictericia y anemia hemolítica leve o moderada en los primeros días de vida. La acidosis crónica continúa tras la recuperación. Aparecen episodios similares de acidosis potencialmente mortal durante infecciones, como una gastroenteritis, o tras intervenciones quirúrgicas. Con el paso del tiempo aparecen lesiones neurológicas progresivas que se manifiestan como discapacidad intelectual, tetraparesia espástica, ataxia, temblores, disartria y crisis convulsivas. En algunos pacientes se observa una predisposición a la infección debido probablemente a una disfunción de los granulocitos. Los pacientes con la forma moderada de la enfermedad presentan una acidosis más leve y menos 5-oxoprolinuria que los pacientes afectados por la forma grave; las manifestaciones neurológicas también están ausentes.

Los resultados de las **pruebas complementarias** ponen de manifiesto acidosis, anemia hemolítica leve o moderada y 5-oxoprolinuria. También se encuentra una alta concentración de 5-oxoprolina en sangre. La concentración urinaria y plasmática de 5-oxoprolina es menos pronunciada en los pacientes con la forma moderada de la enfermedad. El contenido de glutatión de los hematíes está disminuido de forma notable. Se cree que el aumento de la síntesis de 5-oxoprolina en esta enfermedad se debe a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Kurien BT, D'Sousa A, Bruner BF, et al: Prolidase deficiency breaks tolerance to lupus-associated antigens, *Int J Rheum Dis* 16:674-680, 2013.

Mitsubuchi H, Nakamura K, Matsumoto S, et al: Inborn errors of proline metabolism, *J Nutr* 138:2016S-2020S, 2008.

Raux G, Bunsel E, Hecketsweiler B, et al: Involvement of hyperprolinemia in cognitive and psychiatric features of the 22q11 deletion syndrome, *Hum Mol Genet* 16:83-91, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

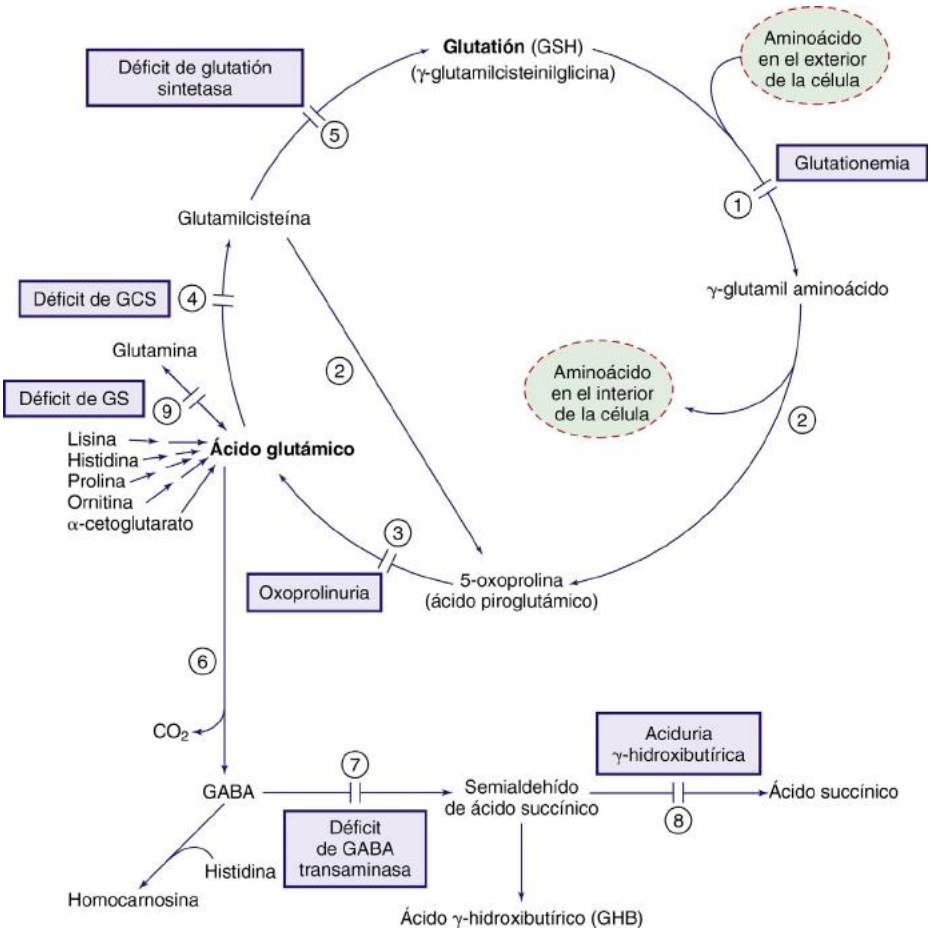

Figura 85-11 El ciclo γ-glutamílico. Se presentan las alteraciones de la síntesis y la degradación del glutatión. **Enzimas:** *(1)* γ-glutamil transpeptidasa, *(2)* γ-glutamil ciclotransferasa, *(3)* 5-oxiprolinasa, *(4)* γ-glutamilcisteína sintetasa, *(5)* glutatión sintetasa, *(6)* descarboxilasa del ácido glutámico, *(7)* ácido γ-aminobutírico (GABA) transaminasa, *(8)* semialdehído succínico deshidrogenasa, *(9)* glutamina sintetasa.

la conversión de la γ-glutamilcisteína en 5-oxoprolina por la acción de la enzima γ-glutamil ciclotransferasa (v. fig. 85-11). La síntesis de γ-glutamilcisteína está incrementada porque ha desaparecido el efecto inhibidor del glutatión sobre la enzima γ-glutamilcisteína sintetasa. En varios tipos de células, como los hematíes, se ha demostrado la existencia de un déficit de glutatión sintetasa.

El **tratamiento** de la crisis aguda consiste en hidratación, corrección de la acidosis (mediante la perfusión de bicarbonato sódico) y medidas correctoras de la anemia y la hiperbilirrubinemia. La administración crónica de sustancias alcalinas suele ser necesaria por tiempo indefinido. Se ha recomendado la administración de cantidades elevadas de vitaminas C y E. Se debe evitar el uso de fármacos y oxidantes que producen hemólisis y estados catabólicos. La administración oral de análogos del glutatión ha tenido una respuesta variable.

El diagnóstico prenatal se realiza mediante la determinación de la 5-oxoprolina en el líquido amniótico, el análisis de la actividad enzimática en cultivos de células amnióticas o muestras de vellosidades coriónicas y el análisis del ADN del gen. Se ha notificado un caso de embarazo de una mujer afectada (forma moderada) con resultado favorable tanto para la madre como para el niño.

Déficit de glutatión sintetasa, forma leve

Esta forma se ha observado únicamente en un reducido número de pacientes. La anemia hemolítica leve o moderada constituye la única **manifestación clínica.** En algunos casos se ha notificado esplenomegalia. El desarrollo cognitivo es normal y no hay acidosis metabólica ni aumento de la concentración de 5-oxoprolina. De forma similar a otros tipos de déficit de glutatión sintetasa, esta forma se debe a la mutación del gen que codifica la enzima. Estas mutaciones, sin embargo, disminuyen la semivida de la enzima, lo que causa un aumento de la tasa de recambio de la proteína, pero no afectan a su función catalítica. La tasa acelerada de recambio de la enzima no tiene consecuencias para todos los tejidos con capacidad de síntesis proteica. Sin embargo, la incapacidad de los hematíes maduros de sintetizar proteínas se traduce en un déficit de glutatión en los hematíes. El **tratamiento** es el propio de la anemia hemolítica y se debe evitar el uso de fármacos y oxidantes que puedan desencadenar el proceso hemolítico.

Todas las variantes de la enfermedad se transmiten con carácter autosómico recesivo. El gen de esta enzima *(GSSD)* está localizado en el cromosoma 20q11.2. En las familias afectadas se han identificado diferentes mutaciones que causan la enfermedad.

Déficit de 5-oxoprolinasa (5-oxoprolinuria)

El déficit de glutatión sintetasa es la principal causa de 5-oxoprolinuria masiva (v. antes). En una serie de enfermedades metabólicas y adquiridas, tales como quemaduras graves, síndrome de Stevens-Johnson, homocistinuria, defectos del ciclo de la urea y tirosinemia de tipo I, se ha comunicado la existencia de una 5-oxoprolinuria moderada.

Se ha identificado un número reducido de personas con 5-oxoprolinuria moderada (4-10 g/día) debida al déficit de 5-oxoprolinasa (v. fig. 85-11). Todavía no se ha identificado un **cuadro clínico** específico para esta enfermedad. También se han identificado sujetos afectados completamente asintomáticos. Por consiguiente, no está claro si el déficit de 5-oxoprolinasa tiene alguna consecuencia clínica. No se recomienda **tratamiento** alguno. El gen de la enzima *(OPLAH)* se localiza en el cromosoma 8q24.3

Déficit de γ-glutamilcisteína sintetasa

El déficit de esta enzima sólo se ha comprobado en un reducido número de pacientes. La anemia hemolítica crónica es la **manifestación clínica** más constante. Las crisis agudas de hemólisis aparecen tras la exposición a sulfamidas. En 2 hermanos se diagnosticó en la edad adulta la presencia de neuropatía periférica y degeneración espinocerebelosa. Los **datos analíticos** de anemia hemolítica están presentes en todos los casos. También puede existir aminoaciduria generalizada debido a que el ciclo γ-glutamílico participa en el transporte de los aminoácidos al interior de las células (v. fig. 85-11). El **tratamiento** es el propio de la anemia hemolítica, así como evitar fármacos y oxidantes que puedan

booksmedicos.org

desencadenar el proceso hemolítico. La enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen *(GCLC)* se localiza en el cromosoma 6p12.1.

GLUTATIONEMIA (DÉFICIT DE γ-GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA)

Esta enzima se halla presente en todas las células que poseen funciones de excreción y absorción. Es especialmente abundante en los riñones, el páncreas, el intestino y el hígado, y también se halla en la bilis. La determinación de esta enzima en sangre es una práctica habitual para evaluar las enfermedades hepáticas y biliares.

El déficit de esta enzima causa una elevación de la concentración de glutatión en los líquidos del organismo, pero la cifra intracelular permanece normal (v. fig. 85-11). Como este déficit se ha notificado sólo en un pequeño número de pacientes, el alcance de las **manifestaciones clínicas** todavía no está bien definido. En 3 casos se observó discapacidad intelectual leve y moderada y alteraciones graves del comportamiento. En 2 hermanas con esta enfermedad, una de ellas tenía la inteligencia normal de adulta y la otra, sin embargo, presentaba un síndrome de Prader-Willi.

Los resultados de las **pruebas complementarias** comprenden una elevación notable de la concentración urinaria de glutatión (hasta 1 g/día), γ-glutamilcisteína y cisteína. Ninguno de los pacientes presentó aminoaciduria generalizada, tal y como cabría esperar en el déficit de esta enzima (v. fig. 85-11).

El **diagnóstico** se confirma mediante la determinación de la actividad de la enzima en leucocitos y cultivos de fibroblastos cutáneos. No existe ningún **tratamiento** disponible.

La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. La enzima GGT (γ-glutamil transpeptidasa) es una proteína compleja que está codificada, al menos, por 7 genes.

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DEL ÁCIDO γ-AMINOBUTÍRICO

Véase también el capítulo 85.11.

Déficit congénito de glutamina

La glutamina se sintetiza endógenamente a partir de glutamato y amoníaco por una enzima ubicua, la glutamina sintetasa (v. fig. 85-11). La glutamina participa en varias funciones importantes, incluida la detoxificación del amoníaco. El déficit de esta enzima, resultante en déficit de glutamina, se ha descrito en 3 lactantes de 3 familias no relacionadas. Todos los lactantes afectados presentaron afectación multiorgánica, que incluía malformaciones cerebrales importantes (alteraciones de las circunvoluciones, hipomielinización), anomalías faciales (raíz nasal ancha, orejas de implantación baja), hipotonía y convulsiones al nacer. Dos de los pacientes fallecieron por fracaso multiorgánico (insuficiencia cardíaca y respiratoria) en el período neonatal. Un niño seguía con vida a los 3 años de edad, con retraso grave del desarrollo. No existe glutamina en el plasma, la orina y el LCR, pero la concentración plasmática de ácido glutámico permanece normal. Los defectos genéticos de esta enzima subrayan el papel fundamental de la glutamina en la embriogénesis, especialmente en el desarrollo cerebral normal. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de la glutamina sintetasa *(GLUL)* se localiza en el cromosoma 1q25.3.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

85.11 Enfermedades genéticas de los neurotransmisores

Iraj Rezvani y K. Michael Gibson

Los neurotransmisores son sustancias químicas liberadas de la terminación axonal de las neuronas excitadas a las uniones sinápticas. Median el inicio y la amplificación o la inhibición de los impulsos neurales. Diversos aminoácidos y sus metabolitos constituyen la mayor parte de los neurotransmisores. Las mutaciones de los genes responsables de la síntesis o la degradación de estas sustancias pueden causar enfermedades que suelen manifestarse con alteraciones neurológicas y/o psiquiátricas (tabla 85-2). En el pasado, los niños afectados por trastornos de los neurotransmisores eran diagnosticados de parálisis cerebral, trastornos convulsivos, parkinsonismo, distonía o autismo. El diagnóstico requiere estudios de laboratorio especializados del LCR en la mayoría de los casos porque algunos de los neurotransmisores generados en el SNC (dopamina y serotonina) no atraviesan la barrera hematoencefálica y sus concentraciones anormales no se detectan en el plasma o la orina. Cada vez se está identificando un mayor número de estas enfermedades; los trastornos que anteriormente se consideraban muy raros, en la actualidad se diagnostican con una frecuencia cada vez mayor.

Tabla 85-2 Errores congénitos de los neurotransmisores en los niños

TRANSMISOR	DEFECTOS DE LA SÍNTESIS	DEFECTOS DE LA DEGRADACIÓN
MONOAMINAS		
Dopamina	Déficit de TH	Déficit de MAO
Serotonina y dopamina	Déficit de DCAA Déficit de BH_4 Con hiperfe Sin hiperfe	Déficit de MAO
Noradrenalina	Déficit de DβH	Déficit de MAO
GABA	¿?	Déficit de GABA transaminasa Aciduria GHB
Histamina	Déficit de HDC	¿?
PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS		
Transportador de dopamina	Déficit de TD	¿?
Transportador vesicular de monoaminas	Déficit de VMAT2	¿?
AMINOÁCIDOS		
Prolina	¿?	Hiperprolinemia
Serina	Déficit de 3-FGD, FSAT	¿?
Glicina	Déficit de 3-FGD, FSAT	HNC

BH_4, tetrahidrobiopterina; DCAA, descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos; DβH, dopamina β-hidroxilasa; 3-FGD, 3-fosfoglicerato deshidrogenasa; FSAT, fosfoserina aminotransferasa; GABA, ácido γ-aminobutírico; GHB, γ-hidroxibutírico; HDC, histidina descarboxilasa; hiperfe, hiperfenilalaninemia; HNC, hiperglicinemia no cetósica; MAO, monoamino oxidasa; TD, transportador de dopamina; TH, tirosina hidroxilasa; VMAT2, transportador vesicular de monoaminas de tipo 2.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Häberle J, Görg B, Toutain A, et al: Inborn error of amino acid synthesis; human glutamine synthetase deficiency, *J Inherit Metab Dis* 29:352-358, 2006.

Häberle J, Shahbeck N, Ibrahim K, et al: Natural course of glutamine synthetase deficiency in a 3 year old patient, *Mol Genet Metab* 103:89-91, 2011.

Häberle J, Shahbeck N, Ibrahim K, et al: Glutamine supplementation in a child with inherited GS deficiency improves the clinical status and partially corrects the peripheral and central amino acid imbalance, *Orphanet J Rare Dis* 7:48, 2012.

Ristoff E, Larsson A: Inborn errors in the metabolism of glutathione, *Orphanet J Rare Dis* 2:16, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DÉFICIT DE TIROSINA HIDROXILASA (PARKINSONISMO INFANTIL, DISTONÍA AUTOSÓMICA RECESIVA SENSIBLE A DOPA, SÍNDROME DE SEGAWA, FORMA AUTOSÓMICA RECESIVA)

La tirosina hidroxilasa cataliza la formación de L-dopa a partir de la tirosina. El déficit de esta enzima, descrito en un pequeño número de niños, resulta en déficits de dopamina y noradrenalina (v. fig. 85-2). El cuadro clínico recuerda al de la distonía autosómica dominante debida al déficit de GTP ciclohidrolasa (v. más adelante). El espectro de la enfermedad todavía está siendo estudiado.

Las **manifestaciones clínicas** van de leves a muy graves. En general se han reconocido dos fenotipos. En la forma leve (distonía sensible a dopa o de tipo A), los síntomas de distonía unilateral de la extremidad causante de incoordinación de la marcha y temblor postural ocurren en la infancia y empeoran con la edad si el paciente no recibe tratamiento. Puede existir variación diurna de los síntomas (empeoramiento al final del día). El desarrollo cognitivo suele ser normal. En la forma grave de la enfermedad (parkinsonismo infantil, encefalopatía infantil o tipo B) las manifestaciones clínicas se presentan al nacer o poco tiempo después. Entre las mismas se encuentran la microcefalia, el retraso del desarrollo, los movimientos involuntarios de las extremidades con espasticidad, la distonía, la ptosis, la cara inexpresiva, las crisis oculógiras (movimientos oculares en sacudida en dirección superior) y la disfunción autonómica (temperatura inestable, sudoración excesiva, hipoglucemia, salivación, temblor, reflujo gastrointestinal, estreñimiento). Puede cursar con reflejos enérgicos, mioclonus, atetosis y corea distal. Esta forma generalmente no responde al tratamiento con L-dopa

Los resultados de las **pruebas complementarias** incluyen una reducción de la concentración de dopamina y su metabolito, el ácido homovanílico (AHV), y concentraciones normales de BH_4, neopterina y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA, un metabolito de la serotonina) en el LCR. Las concentraciones séricas de prolactina suelen estar elevadas. Estos hallazgos no son diagnósticos de la enfermedad; el diagnóstico se confirma mediante estudios genéticos.

El **tratamiento** con L-dopa/carbidopa se acompaña de una mejoría muy importante en la mayoría de los pacientes, pero se acompaña de modo invariable de discinesias inducidas por L-dopa. Para minimizar los efectos secundarios del tratamiento, el mismo debe comenzarse con dosis bajas, que pueden aumentarse muy lentamente en caso necesario. Otras alternativas terapéuticas son la administración de fármacos anticolinérgicos, serotoninérgicos e inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) B, como la amantadina, el biperideno y la selegilina. La estimulación cerebral profunda bilateral del núcleo subtalámico ha demostrado eficacia clínica en un caso. El gen de la tirosina hidroxilasa (TH) se localiza en el cromosoma 11p15.5 la enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo.

Déficit de descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos

La descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos (DCAA) cataliza la descarboxilación del 5-hidroxitriptófano (para formar serotonina, v. fig. 85-5) y L-dopa (para generar dopamina, v. fig. 85-2). Las **manifestaciones clínicas** se deben a la producción deficitaria de dopamina y serotonina. En los neonatos afectados se han observado dificultades para la alimentación, letargo, hipotensión, hipotermia, giros oculares (crisis oculogíricas) y ptosis. Entre las manifestaciones clínicas en los lactantes y en los niños mayores se encuentran el retraso del desarrollo, la hipotonía del tronco con hipertonía de las extremidades, las crisis oculogíricas, los movimientos extrapiramidales (coreoatetosis, distonía, mioclonus) y las alteraciones autonómicas (sudoración, salivación, irritabilidad, inestabilidad de la temperatura, hipotensión). Los síntomas a menudo presentan variación diurna, empeorando al final del día.

Las **pruebas complementarias** revelan la disminución de la concentración de dopamina, serotonina y sus metabolitos (AHV, 5-HIAA, ácido vanilmandélico [AVM] y noradrenalina) y el aumento de la concentración de 5-hidroxitriptófano, L-dopa y su metabolito (3-*O*-metildopa) en los líquidos corporales, especialmente en el LCR. También se ha observado la elevación de las concentraciones séricas de prolactina (debido al déficit de dopamina). La RM cerebral revela atrofia cerebral y cambios degenerativos en la sustancia blanca. Un programa de cribado en orina que estudiaba la concentración de 3-*O*-metildopa y AVM ha demostrado ser útil con fines diagnósticos en poblaciones en las que la prevalencia de la enfermedad sea alta.

El **tratamiento** con precursores de los neurotransmisores produce una mejoría clínica limitada. La dopamina y la serotonina carecen de valor terapéutico debido a que no atraviesan la barrera hematoencefálica. Se han utilizado agonistas dopaminérgicos (L-dopa/carbidopa, bromocriptina), inhibidores de la MAO (tranilcipromina), fármacos serotoninérgicos y dosis elevadas de piridoxina (cofactor de la enzima DCAA). Todavía no existe un tratamiento de elección. Los suplementos de piridoxina en pacientes con la variante S250F pueden ser beneficiosos. En la población taiwanesa (de alta prevalencia) se ha logrado el diagnóstico genético preimplantación tras la fertilización in vitro. El gen que codifica la AADC *(DDC)* se localiza en el cromosoma 7p12.1. La enfermedad se hereda con un patrón autosómico recesivo y se han identificado varias mutaciones causantes de enfermedades en diferentes familias.

DÉFICIT DE TETRAHIDROBIOPTERINA

Véase el capítulo 85.1.

La BH_4 es el cofactor de la FAH (v. fig. 85-1), la tirosina hidroxilasa (v. fig. 85-2), la triptófano hidroxilasa (v. fig. 85-5) y la óxido nítrico sintetasa. Se sintetiza a partir de GTP en muchos tejidos (v. fig. 85-1). El déficit de las enzimas implicadas en la biosíntesis de BH_4 resulta en la producción inadecuada de este cofactor, lo que produce déficit de los neurotransmisores monoaminas con o sin hiperfenilalaninemia concomitante.

Déficit de tetrahidrobiopterina con hiperfenilalaninemia

Véase el capítulo 85.1.

Déficit de tetrahidrobiopterina sin hiperfenilalaninemia

Distonía progresiva hereditaria, distonía autosómica dominante sensible a dopa, síndrome de Segawa, forma autosómica dominante

Véase también el capítulo 597.3.

Esta forma de distonía está causada por un déficit de GTP ciclohidrolasa I. Se hereda con carácter autosómico dominante y es más frecuente en las mujeres que en los varones (4:1).

Las **manifestaciones clínicas** suelen comenzar en los primeros años de la infancia con temblor y distonía de las extremidades inferiores (marcha de puntillas), que se puede extender al resto de miembros en el transcurso de unos pocos años. La distonía de las extremidades inferiores se precede de tortícolis, distonía de los brazos y alteración de la coordinación. Generalmente, el desarrollo del paciente es normal al inicio. Los síntomas tienen una importante variación diurna, ya que empeoran al final del día y mejoran con el sueño. La presencia de inestabilidad autonómica no es infrecuente. Los signos de Parkinson pueden estar presentes o surgir posteriormente al avanzar la edad. En algunos casos se ha notificado una aparición tardía de la enfermedad en la edad adulta, asociada con distonía de acción (calambre del escritor), tortícolis o hipertonía rígida generalizada con temblor pero sin distonía postural. Además, los escasos datos sobre adultos sugieren la presencia de síntomas relacionados con el déficit de serotonina (alteraciones del sueño, defectos cognitivos e impulsividad).

En las **pruebas complementarias** no se detecta la presencia de hiperfenilalaninemia, pero en el líquido cefalorraquídeo se encuentran concentraciones reducidas de BH_4 y neopterina. La dopamina y su metabolito (AHV) también están reducidos en el LCR. La vía serotoninérgica se encuentra menos afectada por este déficit enzimático; por tanto, las concentraciones de serotonina y sus metabolitos suelen ser normales. La fenilalanina sérica es normal, pero la prueba de sobrecarga oral de fenilalanina (100 mg/kg) produce una concentración de fenilalanina sérica anormalmente alta, con una proporción de fenilalanina/tirosina elevada. La proporción, obtenida en la 2.ª y 3.ª hora poscarga, junto con la concentración de neopterina en orina, poseen una sensibilidad

booksmedicos.org

y especificidad diagnóstica óptima. La existencia de portadores asintomáticos indica que otros factores o genes desempeñan un papel importante en la patogenia. El portador asintomático puede ser identificado mediante la prueba de sobrecarga de fenilalanina (v. antes).

El **diagnóstico** se confirma por la presencia de concentraciones reducidas de BH_4 y neopterina en el LCR, la determinación de la actividad de la enzima y el análisis genético molecular (v. cap. 85.1). Clínicamente, se debe realizar el diagnóstico diferencial de esta enfermedad con otras causas de distonía y parkinsonismo en la infancia, especialmente con los déficits de tirosina hidroxilasa, sepiapterina reductasa y descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos.

El **tratamiento** con L-dopa/carbidopa suele lograr una mejoría clínica drástica. La administración oral de BH_4 también resulta efectiva, pero se utiliza raramente. El gen de la GTP ciclohidroxilasa I *(GCH1)* se localiza en el cromosoma 14q22.2.

Déficit de sepiapterina reductasa

La sepiapterina reductasa participa en la conversión de la 6-piruvoil-tetrahidropterina a BH_4 y también participa en la vía de rescate de la síntesis de BH_4 (v. fig. 85-1). El déficit de sepiapterina reductasa resulta en la acumulación de 6-lactoil-tetrahidrobiopterina, que es convertida a sepiapterina no enzimáticamente. La mayor parte de la sepiapterina es metabolizada a BH_4 por medio de la vía de rescate en los tejidos periféricos (v. fig. 85-1), pero debido a la baja actividad de la dihidrofolato reductasa en el cerebro, la cantidad de BH_4 sigue siendo insuficiente para la síntesis correcta de dopamina y serotonina. Esto explica la ausencia de hiperfenilalaninemia así como el hecho de que con frecuencia el diagnóstico es tardío. El déficit de sepiapterina reductasa también puede ser infradiagnosticado, ya que es preciso realizar análisis muy especializados del LCR.

Las **manifestaciones clínicas** generalmente aparecen a los pocos meses de vida. Las manifestaciones principales son la rigidez paroxística, las crisis oculogíricas y la hipotonía. Entre los hallazgos adicionales se encuentran el retraso motor y del habla, la debilidad, la hipertonía de las extremidades, la distonía, la hiperreflexia y el parkinsonismo de comienzo precoz. Los síntomas suelen sufrir variación diurna. Es frecuente que el trastorno se diagnostique erróneamente como parálisis cerebral.

El **diagnóstico** se alcanza midiendo la concentración de neurotransmisores y los metabolitos de la pterina en el LCR, lo que revela una disminución de las concentraciones de dopamina, AHV, noradrenalina, 5-HIAA y elevaciones muy importantes de sepiapterina y dihidrobiopterina. La concentración sérica de prolactina se encuentra elevada. La prueba de sobrecarga de fenilalanina (v. antes) puede tener utilidad diagnóstica. El diagnóstico puede confirmarse mediante análisis enzimático en fibroblastos o mediante análisis genético molecular.

El **tratamiento** con una pauta lentamente ascendente de la dosis de L-dopa/carbidopa y de 5-hidroxitriptófano suele producir una mejoría clínica drástica.

La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo; el gen de la enzima (SPR) se localiza en el cromosoma 2p13.2.

DÉFICIT DE DOPAMINA β-HIDROXILASA

Véase la figura 85-2.

Esta rara enfermedad se ha descrito únicamente en algunos adultos con déficits profundos de la regulación autonómica cardiovascular, que resulta en una predisposición a la hipotensión ortostática. Entre los antecedentes de estos pacientes se encuentran el haber presentado ptosis, hipotensión, hipotermia, hipoglucemia y congestión nasal en el período neonatal y durante la infancia. Entre la sintomatología presincopal se encuentran los mareos, la visión borrosa, la disnea, las molestias nucales y el dolor torácico; la función olfatoria se mantiene relativamente intacta.

Las **pruebas complementarias** ponen de manifiesto la ausencia de noradrenalina, adrenalina y sus metabolitos con concentraciones elevadas de dopamina y su metabolito (AHV) en el plasma, el LCR y la orina. La elevación de la concentración plasmática de dopamina puede ser patognomónica de esta enfermedad. La RM cerebral muestra una disminución del volumen cerebral, consistente con el papel neurotrófico de la noradrenalina. El **tratamiento** con 3,4-dihidroxifenilserina, que es convertida a noradrenalina directamente in vivo por acción de la DCAA, consigue una mejoría importante de la hipotensión ortostática y normaliza la noradrenalina y sus metabolitos. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo y el gen de la enzima *(DBH)* se localiza en el cromosoma 9q34.2.

DÉFICIT DE MONOAMINO OXIDASA (MAO)

La MAO posee 2 isoenzimas, la MAO A y la MAO B. Ambas enzimas catalizan la desaminación oxidativa de la mayor parte de las aminas biogénicas del organismo, entre las que se encuentran la serotonina (v. fig. 85-5), la noradrenalina, la adrenalina y la dopamina (v. fig. 85-2). Los genes de ambas isoenzimas se localizan en el cromosoma X (A, Xp11.3; B, Xp11.23). Los varones con déficit de MAO A presentan una discapacidad intelectual límite y alteración del control de impulsos. El déficit de MAO B se ha observado en los pacientes con la enfermedad de Norrie (v. cap. 622). Los pacientes con déficit aislado de MAO B presentan características clínicas y una conducta normales. El déficit combinado de MAO A y MAO B produce una discapacidad intelectual grave y problemas conductuales asociados con alteraciones importantes en las pruebas complementarias (concentración de serotonina en los líquidos fisiológicos 4-6 veces más elevada, elevación de la concentración de metabolitos amina *O*-metilados y disminución de productos desaminados [AVM, AHV]). En dos casos se ha descrito una microdeleción de novo en Xp11.3; una microdeleción en un lactante cursó con discapacidad intelectual grave e hipotonía episódica. El tratamiento dietético (ingesta reducida de tiramina, feniletilamina y dopa/dopamina) no mejoró la concentración plasmática de serotonina de los pacientes.

ÁCIDO γ-AMINOBUTÍRICO (GABA)

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio. Se sintetiza en las sinapsis por medio de la descarboxilación del ácido glutámico por acción de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD). La misma vía es responsable de la producción de GABA en otros órganos, especialmente en los riñones y las células β del páncreas. La enzima GAD requiere piridoxina (vitamina B_6) como cofactor. Se han identificado dos enzimas GAD (GAD_{65} y GAD_{67}). La GAD_{67} es la enzima principal en el cerebro y la GAD_{65} lo es en las células β del páncreas. Los anticuerpos contra GAD_{65} y GAD_{67} son los principales marcadores de la diabetes de tipo 1 y el **síndrome de la persona rígida**, respectivamente. No se ha descrito el déficit de ninguna forma de esta enzima en el ser humano. El GABA se cataboliza a ácido succínico por acción de 2 enzimas, la GABA transaminasa y la semialdehído succínico deshidrogenasa (SSADH) (v. fig. 85-11).

Déficit de ácido γ-aminobutírico transaminasa

Véase la figura 85-11.

Las **manifestaciones clínicas** en los dos hermanos lactantes de la familia índice comprenden retraso psicomotriz grave, hipotonía, hiperreflexia, letargo, crisis convulsivas refractarias y aumento del crecimiento lineal. En el LCR se observó un incremento de las concentraciones de GABA y β-alanina. En la autopsia del cerebro se observó leucodistrofia. En un tercer caso se ha observado retraso psicomotor grave, letargo episódico recurrente y convulsiones intratables con alteraciones metabólicas en el LCR parecidas a las de los probandos de la familia índice. Se demostró la existencia de un déficit de GABA transaminasa tanto en el cerebro como en los linfocitos. No hay ningún **tratamiento** eficaz. El tratamiento con vitamina B_6, el cofactor de la enzima, ha sido ineficaz. El gen que codifica esta enzima *(ABAT)* se localiza en el cromosoma 16p13.2. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo.

Déficit de semialdehído succínico deshidrogenasa (aciduria γ-hidroxibutírica)

El déficit de SSADH se trata del error genético más frecuente de los neurotransmisores (v. fig. 85-11). Las manifestaciones clínicas, que generalmente comienzan al inicio de la lactancia, consisten en discapacidad intelectual con un déficit desproporcionado en el lenguaje expresivo, hipotonía y ataxia. Aproximadamente el 50% de los pacientes sufren convulsiones. El diagnóstico de trastorno del **espectro autista** es desproporcionadamente frecuente. La morbilidad neuropsiquiátrica (especialmente el trastorno oposicional desafiante, el trastorno obsesivo compulsivo y la hiperactividad) puede ser discapacitante, en especial en los adolescentes y los adultos. Entre los hallazgos observados en el EEG se encuentran el enlentecimiento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

del trazado base y los paroxismos de ondas-pico generalizados, con lateralización variable en el comienzo hemisférico y predominancia de voltaje. Se ha descrito fotosensibilidad y estado epiléptico del sueño junto a dificultades en el mantenimiento del sueño y somnolencia diurna excesiva. En la RM cerebral se observa un aumento de la señal T2 en el globo pálido, el núcleo dentado cerebeloso y el núcleo subtalámico, generalmente con una distribución simétrica bilateralmente.

El hallazgo analítico fundamental es la elevación de la concentración de ácido γ-hidroxibutírico (GHB) en los líquidos fisiológicos (LCR, orina) en todos los pacientes. En el LCR también se observa aumento de la concentración de GABA. El trastorno se debe sospechar ante la documentación de una concentración elevada de ácido γ-hidroxibutírico en orina y la confirmación se logra mediante pruebas genéticas moleculares.

El **tratamiento** sigue siendo impreciso; la administración de vigabatrina (un inhibidor de la GABA-transaminasa) se ha empleado de modo empírico, con resultados variables, y existen dudas sobre su uso, ya que eleva aún más la concentración de GABA en el SNC en un trastorno en el que ya existe un estado hiper-GABAérgico. Por otro lado, la vigabatrina produce constricción del campo visual, por lo que su uso prolongado está contraindicado. La administración de valproato de magnesio ha sido eficaz para el control de los problemas conductuales y las convulsiones en un solo caso.

El gen de la SSADH *(ALDH5A1)* se localiza en el cromosoma 6p22 y la enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. El diagnóstico prenatal se realiza mediante la determinación de GHB en el líquido amniótico y el análisis de la actividad de la enzima en los amniocitos o en muestras de vellosidades coriónicas, o mediante análisis de ADN.

DEFECTOS EN LAS PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE NEUROTRANSMISORES

En el transporte de los diferentes neurotransmisores a través de las membranas neuronales participan más de 20 proteínas diferentes. La función principal de la mayoría de estos transportadores es retirar el exceso de neurotransmisores de la unión sináptica (hendidura) y devolverlos a las neuronas presinápticas (recaptación). Este proceso de reciclado no sólo regula el efecto preciso de los neurotransmisores en la unión sináptica sino que también reabastece a las neuronas presinápticas con neurotransmisores para su uso futuro. En el proceso de transporte de los neurotransmisores desde el citoplasma neuronal a través de la membrana de las vesículas sinápticas para su almacenamiento (transportadores vesiculares) participan diversas proteínas. Tras la estimulación neuronal, estas vesículas liberan una embolada de neurotransmisores a través de un proceso de exocitosis. Como cabe esperar, las mutaciones en las proteínas transportadoras interfieren con la recaptación y el almacenamiento correctos de los neurotransmisores y pueden resultar en manifestaciones clínicas similares a las observadas en las alteraciones del metabolismo de los propios neurotransmisores. Se han descrito dos trastornos causados por mutaciones de las proteínas transportadoras de neurotransmisores.

Déficit de proteína transportadora de dopamina

Esta proteína transportadora participa en la recaptación de dopamina por las neuronas presinápticas y su déficit causa depleción de dopamina, y por tanto un estado de déficit de dopamina. La proteína transportadora de dopamina (DAT) es codificada por el gen *SLC6A3*, localizado en el cromosoma 5p15.33. La mutación de este gen se ha observado en 3 niños de 2 familias consanguíneas no relacionadas. Estos niños presentaban **síntomas** de síndrome de distonía-parkinsonismo infantil. Los síntomas de irritabilidad y trastornos de la alimentación comenzaron poco después del nacimiento y progresaron a hipotonía, falta de control cefálico, parkinsonismo, distonía y retraso global del desarrollo en los primeros años de vida. Dos de los pacientes fueron diagnosticados erróneamente de parálisis cerebral. En la RM cerebral no se observaron alteraciones.

El análisis del LCR reveló concentraciones muy elevadas de AHV y una concentración normal de 5-HIAA. La concentración urinaria de AHV, así como las concentraciones séricas de prolactina, se encontraban elevadas. El diagnóstico se estableció demostrando la mutación de pérdida de función en el gen *SLC6A3*. No se ha identificado ningún tratamiento efectivo. El **tratamiento** con L-dopa/carbidopa no logró ninguna mejoría en los parámetros clínicos o bioquímicos.

Enfermedad del transportador de dopamina-serotonina (déficit de transportador de monoamina vesicular)

Este trastorno se hereda con carácter autosómico recesivo. Se ha descrito en 8 niños de una familia consanguínea de Arabia Saudí. Está causada por una mutación en el gen *SLC18A2*. Este gen codifica el transportador vesicular de monoaminas de tipo 2 *(VMAT2)*, que participa en el transporte de dopamina y serotonina desde el citoplasma hacia las vesículas de almacenamiento sináptico localizadas en los terminales axonales de las neuronas presinápticas. Los niños afectados manifestaron síntomas consistentes con déficits de dopamina (hipotonía progresiva a distonía, parkinsonismo, crisis oculogíricas), serotonina (alteraciones psiquiátricas y del sueño) y noradrenalina-adrenalina (sudoración excesiva, temblores, inestabilidad de la temperatura, hipotensión postural y ptosis). Los síntomas comenzaron a los 4 meses de edad con hipotonía, falta de control cefálico, llanto inconsolable y crisis oculogíricas. El desarrollo cognitivo fue normal inicialmente, pero empeoró con el paso del tiempo. No se observaron variaciones diurnas de los síntomas. El EEG, la RM y la ERM cerebral, así como las concentraciones de todos los neurotransmisores y sus metabolitos en el LCR se encontraban dentro de los límites de la normalidad. Las concentraciones urinarias de 5-HIAA y AHV se encontraban moderadamente elevadas, mientras que las de noradrenalina y adrenalina se encontraban disminuidas.

Los fenotipos se parecían a los observados en los déficits de AADC y BH_4 (v. antes). El diagnóstico correcto requiere el análisis de mutaciones del gen *SLC18A2* (localizado en el cromosoma 10q25.3). El **tratamiento** con L-dopa/carbidopa produjo el empeoramiento de los síntomas, mientras que el tratamiento con pramipexol, un agonista de los receptores de dopamina, se acompañó de una respuesta clínica favorable.

DÉFICIT DE HISTIDINA DESCARBOXILASA

La descarboxilación de la histidina mediante la histidina descarboxilasa produce histamina, que funciona como neurotransmisor en el cerebro. El déficit de esta enzima (expresada principalmente en el hipotálamo posterior) resulta en deficiencia de histamina en el SNC y en una familia produjo una forma autosómica dominante de síndrome de Tourette (v. cap. 85.13).

HIPERPROLINEMIA

El retraso psicomotor y las convulsiones son hallazgos frecuentes en la mayoría de los pacientes con hiperprolinemia de tipo I y de tipo II. Los pacientes con hiperprolinemia de tipo I también poseen un riesgo superior de desarrollar esquizofrenia. Sin embargo, la contribución del aumento de la concentración de prolina a la patogenia de estas enfermedades sigue siendo desconocida. Las alteraciones neurológicas observadas en la hiperprolinemia de tipo II son debidas principalmente al desarrollo de dependencia a la vitamina B_6 en esta enfermedad (v. cap. 85.9).

DÉFICIT DE 3-FOSFOGLICERATO DESHIDROGENASA

Véase el capítulo 85.8.

DÉFICIT DE FOSFOSERINA AMINOTRANSFERASA

Véase el capítulo 85.8.

HIPERGLICINEMIA NO CETÓSICA

Véase el capítulo 85.7.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

85.12 Ciclo de la urea e hiperamoniemia (arginina, citrulina, ornitina)

Iraj Rezvani y Marc Yudkoff

El catabolismo de los aminoácidos resulta en la producción de amoníaco libre, que a concentraciones elevadas es tóxico para el SNC. En los mamí-

booksmedicos.org

Bibliografía

Acosta MT, Munasinghe J, Pearl PL, et al: Cerebellar atrophy in human and murine succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency, *J Child Neurol* 25:1457-1461, 2010.

Blau N, van Spronsen FJ: Disorders of phenylalanine and tetrahydrobiopterin metabolism. In Blau N, Duran M, Gibson KM, et al, editors: *Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases*, Heidelberg, 2014, Springer, pp 3-21.

Knerr I, Gibson KM, Murdoch G, et al: Neuropathology in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency, *Pediatr Neurol* 42:255-258, 2010.

Marecos C, Ng J, Kurian MA: What is new for monoamine neurotransmitter disorders? *J Inherit Metab Dis* 37(4):619-626, 2014.

Narboux-Nême N, Sagné C, Doly S, et al: Severe serotonin depletion after conditional deletion of the vesicular monoamine transporter 2 gene in serotonin neurons: neural and behavioral consequences, *Neuropsychopharmacology* 36:2538-2550, 2011.

Ng J, Zhen J, Meyer E, et al: Dopamine transporter deficiency syndrome: phenotypic spectrum from infancy to adulthood, *Brain* 137:1107-1119, 2014.

Opladen T, Hoffmann GF, Kühn AA, et al: Pitfalls in phenylalanine loading test in the diagnosis of dopa-responsive dystonia, *Mol Genet Metab* 108:195-197, 2013.

Pearl PL: Monoamine neurotransmitter deficiencies, *Handb Clin Neurol* 113:1819-1825, 2013.

Rilstone JJ, Alkhater RA, Minassian BA: Brain dopamine-serotonin vesicular transport disease and its treatment, *N Engl J Med* 368:543-550, 2013.

Segawa M: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation, *Brain Dev* 33:195-201, 2011.

Van Hove JLK, Thomas JA: Disorders of glycine, serine, GABA and proline metabolism. In Blau N, Duran M, Gibson KM, et al, editors: *Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases*, Heidelberg, 2014, Springer, pp 63-84.

Vogel KR, Pearl PL, Theodore WH, et al: Thirty years beyond discovery—clinical trials in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency, a disorder of GABA metabolism, *J Inherit Metab Dis* 36:401-410, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

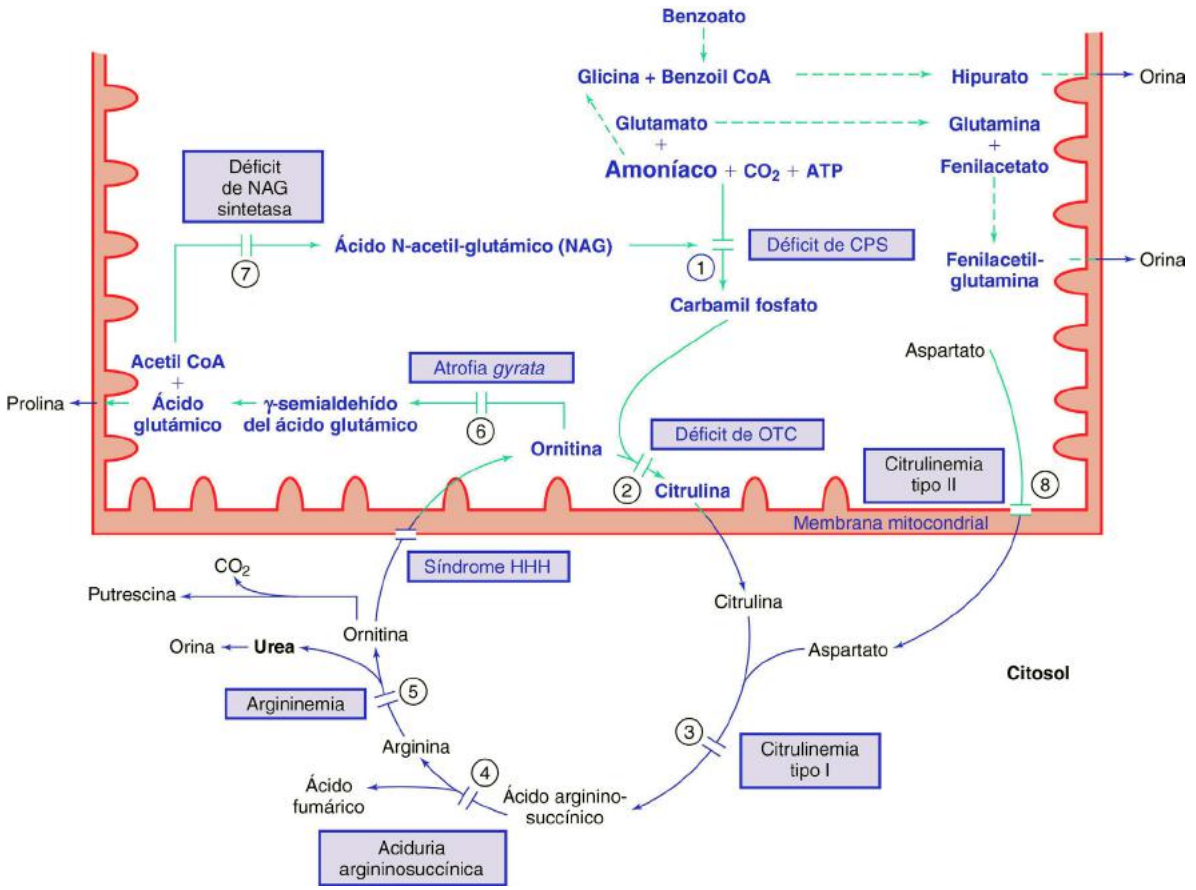

Figura 85-12 Ciclo de la urea: vías metabólicas para la eliminación de amoníaco y metabolismo de la ornitina. Las reacciones que tienen lugar en la mitocondria se señalan en *violeta*. Las reacciones que se muestran con *flechas intermitentes* son las vías metabólicas alternativas para la eliminación del amoníaco. **Enzimas:** *(1)* carbamil fosfato sintetasa (CFS), *(2)* ornitina transcarbamilasa (OTC), *(3)* ácido argininosuccínico sintetasa (AS), *(4)* ácido argininosuccínico liasa (AL), *(5)* arginasa, *(6)* ornitina 5-aminotransferasa, *(7)* *N*-acetilglutamato (NAG) sintetasa, *(8)* citrina. Síndrome HHH, hiperamoniemia-hiperornitinemia-homocitrulinemia.

feros el amoníaco es detoxificado a urea a través de una serie de reacciones conocidas como ciclo de la urea (fig. 85-12), en el que participan 5 enzimas: la carbamilfosfato sintetasa (CPS), la ornitina transcarbamilasa (OTC), la argininosuccinato sintetasa (ASS), la argininosuccinato liasa (ASL) y la arginasa. Una sexta enzima, la *N*-acetilglutamato (NAG) sintetasa cataliza la síntesis de NAG, que es el activador (efector) obligado de la enzima CPS. Se ha observado la existencia de déficits individuales de estas enzimas. Tienen una prevalencia global estimada de 1/35.000 nacidos vivos y son la causa genética más frecuente de hiperamoniemia neonatal.

CAUSAS GENÉTICAS DE HIPERAMONIEMIA

La hiperamoniemia, en ocasiones grave, se presenta en otros defectos congénitos del metabolismo además de en los defectos del ciclo de la urea (tabla 85-3). La patogenia de la hiperamoniemia en algunas de estas enfermedades no se conoce por completo, aunque es probable que la acumulación de un metabolito tóxico —generalmente un ácido orgánico— comprometa el funcionamiento del ciclo de la urea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPERAMONIEMIA

En el **período neonatal,** los *síntomas y signos* están relacionados principalmente con la disfunción cerebral y son similares independientemente de la causa de la hiperamoniemia. El lactante afectado es normal en el momento de nacer, pero se vuelve sintomático tras la introducción de proteínas en la dieta. Los síntomas de rechazo del alimento, vómitos, taquipnea y letargo progresan rápidamente hacia el coma profundo. Las convulsiones son frecuentes. La exploración física pone de manifiesto la presencia de hepatomegalia además de obnubilación. La hiperamoniemia puede desencadenar un cuadro de elevación de la presión intracraneal, que puede manifestarse por un abultamiento de las fontanelas y dilatación pupilar.

Tabla 85-3 Errores congénitos del metabolismo que causan hiperamoniemia

Déficit de enzimas del ciclo de la urea
Carbamil fosfato sintetasa
Ornitina transcarbamilasa
Argininosuccinato sintetasa
Argininosuccinato liasa
Arginasa *N*-acetilglutamato sintetasa
Acidemias orgánicas
Acidemia propiónica
Acidemia metilmalónica
Acidemia isovalérica
Déficit de β-cetotiolasa
Déficit múltiple de carboxilasas
Déficit de acil CoA deshidrogenasa de los ácidos grasos de cadena media
Acidemia glutárica tipo I
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica
Intolerancia a la proteína lisinúrica
Síndrome de hiperamoniemia-hiperornitinemia-homocitrulinemia
Hiperamoniemia transitoria del recién nacido
Hiperinsulinismo congénito con hiperamoniemia

En **lactantes y niños más mayores,** la hiperamoniemia aguda se manifiesta con vómitos y alteraciones neurológicas tales como ataxia, confusión mental, agitación, irritabilidad y tendencia a la lucha. Estas manifestaciones alternan con períodos de letargo y somnolencia que pueden progresar a coma.

Los **estudios analíticos** habituales no muestran ningún hallazgo específico cuando la hiperamoniemia se debe a un déficit de las enzimas del ciclo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

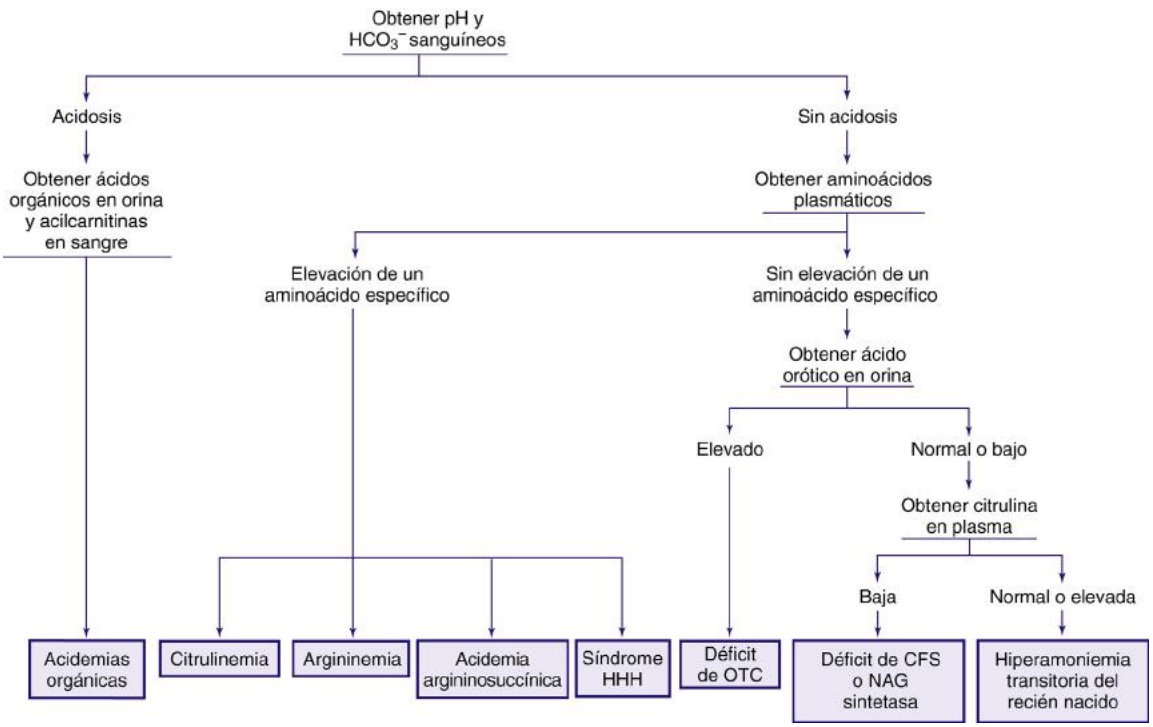

Figura 85-13 **Abordaje clínico de un recién nacido con hiperamoniemia sintomática.** CFS, carbamil fosfato sintetasa; NAG, *N*-acetilglutamato; OTC, ornitina transcarbamilasa; síndrome HHH, hiperamoniemia-hiperornitinemia-homocitrulinemia.

Tabla 85-4 Tratamiento de la hiperamoniemia aguda en el lactante

1. Aportar por vía intravenosa las calorías, los líquidos y los electrólitos apropiados (glucosa al 10%, NaCl* y lípidos intravenosos 1 g/kg/24 h). Añadir una cantidad mínima de proteínas, preferentemente en forma de una mezcla de aminoácidos esenciales (0,25 g/kg/24 h) durante las primeras 24 horas de tratamiento.
2. Administrar dosis de saturación de las siguientes sustancias: (Para añadir a 20 ml/kg de glucosa al 10% en goteo durante 1-2 horas)
   - 250 mg/kg de benzoato sódico†
   - 250 mg/kg de fenilacetato sódico†
   - 200-600 mg/kg de clorhidrato de arginina en solución al 10%
3. Perfusión continua de benzoato sódico† (250-500 mg/kg/24 h), fenilacetato sódico† (250-500 mg/kg/24 h) y arginina (200-600 mg/kg/24 h‡) tras la dosis inicial. Estas sustancias se deben añadir diariamente al líquido intravenoso.
4. Iniciar diálisis peritoneal o hemodiálisis si el tratamiento anterior no produce una disminución apreciable de la concentración de amoníaco en plasma.

*La concentración de cloruro sódico debe ser calculada de modo que sea 0,45-0,9% incluida la cantidad de sodio presente en los fármacos.
†El sodio administrado de esta manera se debe contar como parte de las necesidades diarias de sodio.
‡Se recomienda la dosis más elevada en el tratamiento de los pacientes con citrulinemia y aciduria argininosuccínica. La arginina no está recomendada en los pacientes con déficit de arginasa ni en aquéllos cuya hiperamoniemia es secundaria a una acidemia orgánica.

de la urea. El nitrógeno ureico en sangre suele ser bajo en estos pacientes. Generalmente, el pH del suero es normal o está ligeramente elevado. Pueden existir elevaciones moderadas de las transaminasas séricas (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa), ya que el amoníaco puede causar tumefacción de las mitocondrias hepáticas. Algunos pacientes con déficit grave de OTC pueden cumplir criterios de insuficiencia hepática aguda, ya que los pacientes con hepatopatía relacionada con OTC grave pueden presentar una hiperamoniemia moderada (100-400 μmol/l). En los lactantes con acidemias orgánicas, la hiperamoniemia se suele asociar a acidosis grave y cetonuria. Los recién nacidos con hiperamoniemia suelen diagnosticarse erróneamente de sepsis y pueden fallecer sin que se les haya diagnosticado correctamente. En las pruebas de neuroimagen mediante TC puede observarse edema cerebral. La autopsia generalmente no ofrece datos de interés. Es imprescindible medir las concentraciones plasmáticas de amoníaco en todo lactante enfermo cuyas manifestaciones clínicas no puedan explicarse por una infección evidente.

DIAGNÓSTICO

La hiperamoniemia es el principal criterio diagnóstico. Cada laboratorio clínico debe establecer sus propios valores normales de amoníaco en sangre. Los valores normales en los recién nacidos son más elevados que en los niños mayores y en los adultos. Pueden observarse valores de hasta 100 μmol/l en lactantes sanos nacidos a término y de hasta 150 μmol/l en lactantes prematuros. Un lactante enfermo por lo general presenta concentraciones séricas de amoníaco >200 μmol/l. En la figura 85-13 se muestra un abordaje del diagnóstico diferencial de la hiperamoniemia en los recién nacidos. La evaluación detallada de los aminoácidos plasmáticos de modo individual revela con frecuencia alteraciones que pueden ayudar al diagnóstico. Los pacientes con déficit de CPS, OTC o NAG sintetasa con frecuencia presentan elevaciones de las concentraciones de glutamina y alanina con disminución concurrente de las concentraciones de citrulina y arginina. Estas enfermedades no pueden diferenciarse entre sí únicamente por las concentraciones plasmáticas de aminoácidos. El incremento importante de la concentración en orina del ácido orótico en los pacientes con déficit de OTC permite diferenciar esta enfermedad del déficit de CPS. Para establecer el diagnóstico diferencial entre el déficit de CPS y el de NAG sintetasa es necesario realizar un análisis de las respectivas enzimas o secuenciar los genes relevantes. Sin embargo, la mejoría clínica que se aprecia tras la administración de carbamilglutamato por vía oral señala un déficit de NAG sintetasa. Los pacientes con déficit de ASS, ASL o arginasa presentan un aumento significativo de las concentraciones de citrulina, ácido argininosuccínico u ornitina, respectivamente. De hecho, la combinación de hiperamoniemia e hipercitrulinemia o acidemia argininosuccínica marcada es prácticamente patognomónica de estas enfermedades. Los niños con defectos del ciclo de la urea a menudo eligen ellos mismos una dieta baja en proteínas y rica en hidratos de carbono, en especial aquéllos con enfermedad de aparición tardía o las mujeres sintomáticas con déficit de OTC.

booksmedicos.org

El **cribado masivo** de los lactantes recién nacidos identifica a los pacientes con déficit de ASS, ASL y arginasa.

TRATAMIENTO DE LA HIPERAMONIEMIA AGUDA

El pronóstico clínico depende principalmente de la gravedad y la duración de la hiperamoniemia. Las secuelas neurológicas graves son probables en los recién nacidos con elevaciones importantes de la concentración sérica de amoníaco (>300 μmol/l) durante más de 12 horas. Por tanto, la hiperamoniemia aguda debe ser tratada de modo precoz y enérgicamente. El objetivo del tratamiento consiste en disminuir la concentración de amoníaco. Esto se logra de dos formas: a) eliminando el amoníaco del organismo en una forma distinta a la urea y b) minimizando la degradación endógena de proteínas y favoreciendo la síntesis endógena de proteínas proporcionando una cantidad de calorías y aminoácidos esenciales adecuada (tabla 85-4). La administración de líquidos, electrólitos, glucosa (5-15%) y lípidos (1-2 g/kg/24 h) se debe realizar por vía intravenosa junto con una cantidad mínima de proteínas (0,25 g/kg/24 h), incluyendo preferentemente aminoácidos esenciales. Tan pronto como se produzca una mejoría suficiente en la condición clínica, se debe iniciar la alimentación oral con formulaciones con bajo contenido en proteínas (0,5-1 g/kg/24 h) a través de una sonda nasogástrica.

Como los riñones eliminan mal el amoníaco, su eliminación del organismo debe ser acelerada por la formación de compuestos con un aclaramiento renal elevado. Un avance importante en el tratamiento de la hiperamoniemia ha sido el advenimiento de la terapia mediante acilación, que emplea un ácido orgánico exógeno que es acetilado endógenamente con aminoácidos no esenciales para formar un compuesto no tóxico con aclaramiento renal elevado. Los principales ácidos orgánicos utilizados para este propósito son sales de sodio del ácido benzoico y el ácido fenilacético. El benzoato forma hipurato a partir de la glicina endógena en el hígado (v. fig. 85-12). Cada mol de benzoato elimina 1 mol de amoníaco en forma de glicina. El fenilacetato se conjuga con la glutamina para formar fenilacetilglutamina, que se excreta rápidamente por la orina. Un mol de fenilacetato elimina del organismo 2 moles de amoníaco como glutamina (v. fig. 85-12). Se ha comercializado una combinación de benzoato y fenilacetato para administración intravenosa.

La administración intravenosa de arginina es otro tratamiento valioso y eficaz en todos los pacientes (excepto en aquéllos con déficit de arginasa). La administración de arginina proporciona al ciclo de la urea ornitina y NAG (v. fig. 85-12). En los pacientes con citrulinemia, 1 mol de arginina reacciona con 1 mol de amoníaco (como carbamil fosfato) para formar citrulina. En los sujetos con acidemia argininosuccínica, 2 moles de amoníaco (como carbamil fosfato y aspartato) reaccionan con la arginina para generar ácido argininosuccínico. La citrulina y el argininosuccinato son menos tóxicos que el amoníaco y se excretan más fácilmente por el riñón. La administración de arginina está indicada en los pacientes con déficit de CPS u OTC, ya que este aminoácido no se produce en cantidades suficientes para permitir la síntesis endógena de proteínas. La administración de citrulina (200 mg/kg/24 h) es beneficiosa para los pacientes con déficit de OTC, dado que 1 mol de citrulina reacciona con 1 mol de amoníaco (como ácido aspártico) para formar arginina. En los pacientes con déficit de arginasa, la administración de arginina o citrulina está **contraindicada.** El déficit de arginasa es una enfermedad poco frecuente en la que el cuadro clínico de presentación es la diplejía espástica en vez de la hiperamoniemia (v. más adelante). El tratamiento con arginina no es beneficioso si la hiperamoniemia es secundaria a acidemias orgánicas. En un recién nacido con un primer episodio de hiperamoniemia se debe usar arginina hasta que se establezca el diagnóstico.

El benzoato, el fenilacetato y la arginina se pueden administrar conjuntamente para lograr el máximo efecto terapéutico. Después de la primera dosis, se sigue con una perfusión continua hasta que el paciente se recupere del estado agudo (v. tabla 85-4). Tanto el benzoato como el fenilacetato suelen comercializarse en forma de soluciones concentradas y que se deben diluir apropiadamente (solución al 1-2%) para administrarlos por vía intravenosa. Las dosis terapéuticas recomendadas de ambas sustancias aportan al paciente una cantidad importante de sodio, que se debe contar como parte de las necesidades diarias de sodio. En los recién nacidos con hiperbilirrubinemia, el benzoato y el fenilacetato (o la formulación combinada) se deben usar con precaución, ya que pueden desplazar la bilirrubina de la albúmina. Sin embargo, no se ha documentado ningún caso de kernicterus (v. cap. 102.4) en los neonatos con hiperamoniemia que han recibido dichos tratamientos. En los lactantes de riesgo es aconsejable reducir la bilirrubina a una concentración segura antes de administrar benzoato o fenilacetato.

Cuando los tratamientos precedentes no producen un cambio apreciable en la concentración de amoníaco en sangre en el plazo de unas horas se debe utilizar diálisis peritoneal, o preferiblemente hemodiálisis. La exanguinotransfusión tiene poco efecto en la reducción del amoníaco total del organismo. Sólo se debe usar cuando no se puede emplear precozmente la diálisis o cuando el paciente es un recién nacido con hiperbilirrubinemia (v. antes). La hemodiálisis reduce la concentración de amoníaco en sangre de modo espectacular en cuestión de pocas horas, pero si no se dispone de la misma o si es técnicamente difícil de llevar a cabo, como alternativa puede emplearse la diálisis peritoneal. En los pacientes en los que la hiperamoniemia se debe a una acidemia orgánica, la diálisis peritoneal elimina eficazmente tanto el ácido orgánico como el amoníaco.

La administración oral de neomicina limita el crecimiento de las bacterias intestinales que pueden producir amoníaco. Sin embargo, esta modalidad es de uso limitado en los pacientes (como los recién nacidos afectados) en los que la reducción de la hiperamoniemia es una urgencia. La lactulosa oral acidifica la luz intestinal, por lo que reduce la difusión de amoníaco a través del epitelio intestinal. El empleo de este compuesto se ve limitado en los recién nacidos por el alto riesgo de acidemia y deshidratación.

Existe interés en el uso del frío como medida terapéutica complementaria en los lactantes recién nacidos con encefalopatías metabólicas, como la causada por la hiperamoniemia. Se están realizando estudios clínicos para evaluar la eficacia de esta modalidad terapéutica. Entre la normalización del amoníaco y la mejoría del estado neurológico del paciente puede transcurrir un intervalo considerable de tiempo. Pueden ser necesarios varios días hasta que el lactante alcance un estado de alerta completo.

Tratamiento a largo plazo

Una vez que el niño se encuentra alerta, el tratamiento se debe ajustar según la causa subyacente de la hiperamoniemia. En general, todos los pacientes requieren un cierto grado de restricción proteica en la dieta (1-2 g/kg/24 h), independientemente del déficit enzimático que presenten. En caso de déficit de las enzimas del ciclo de la urea, la administración crónica de benzoato (250-500 mg/kg/24 h), fenilacetato (250-500 mg/kg/24 h) y arginina (200-400 mg/kg/24 h) o citrulina (en pacientes con déficit de OTC, 200-400 mg/kg/24 h) es eficaz para mantener las concentraciones de amoníaco en sangre dentro de los valores normales. La arginina y la citrulina están contraindicadas en los pacientes con argininemia. En lugar de fenilacetato se puede usar fenilbutirato, ya que puede suceder que ni el paciente ni la familia acepten su olor desagradable. Existe una preparación comercial del compuesto para su uso oral (Buphenyl). Una innovación significativa es la introducción de glicerol fenilbutirato. Este compuesto, a diferencia de Buphenyl, no es una sal de sodio y evita la coadministración consecuente de grandes cantidades de sodio. Está aprobado para niños mayores de 2 años, pero no para los recién nacidos. El benzoato y el fenilacetato pueden disminuir la concentración de carnitina, pero los signos clínicos de déficit de carnitina o el beneficio de administrar suplementos de carnitina todavía no se han demostrado.

Estos compuestos se han utilizado durante el embarazo sin que se hayan observado efectos teratogénicos evidentes, pero la experiencia es todavía muy escasa, por lo que se debe proceder con precaución.

Los parámetros del crecimiento, en especial el diámetro cefálico y los índices nutricionales (albúmina, prealbúmina, pH, electrólitos, aminoácidos, zinc y selenio séricos) deben ser controlados estrechamente. La mejor forma de proporcionar el mejor cuidado a estos pacientes es a través de un equipo de profesionales con experiencia (pediatras, nutricionistas, neurólogos pediátricos y genetistas del metabolismo). En unos pocos pacientes con diferentes tipos de defectos del ciclo de la urea se han observado lesiones cutáneas similares a las de la **acrodermatitis enteropática** (v. cap. 671). Se cree que estas lesiones son debidas al déficit de aminoácidos esenciales, especialmente de arginina, debido a una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

restricción excesiva de proteínas en la dieta. Las situaciones catabólicas que desencadenan hiperamoniemia (infecciones, ayuno) se deben evitar o se deben tratar enérgicamente. Es importante evitar el uso de ácido valproico (Depakote) en los niños con defectos del ciclo de la urea, ya que este fármaco eleva el amoníaco sérico incluso en personas sanas. En pacientes con déficits de CPS, OTC y ASS las crisis de hiperamoniemia aguda pueden ser precipitadas por la administración de valproato.

DÉFICIT DE CARBAMILFOSFATO SINTETASA Y *N*-ACETILGLUTAMATO SINTETASA

Véanse las figuras 85-12 y 85.13.

El déficit de estas 2 enzimas origina **manifestaciones clínicas y bioquímicas** similares. La edad de presentación, así como la gravedad de los síntomas, es muy variable. En los déficits enzimáticos casi completos, los síntomas aparecen en las primeras horas o en los primeros días de vida, presentando signos y síntomas de hiperamoniemia (rechazo del alimento, vómitos, letargo, convulsiones y coma). La elevación de la presión intracraneal es frecuente. Las formas tardías (hasta los 32 años) pueden aparecer como un episodio agudo de hiperamoniemia (letargo, cefalea, convulsiones, psicosis) en un sujeto aparentemente normal. Durante estos episodios puede sobrevenir el coma y la muerte del paciente (una paciente de 26 años previamente asintomática falleció por hiperamoniemia durante el parto). Es frecuente confundir el diagnóstico con un cuadro de migraña. También se ha observado la existencia de formas intermedias con discapacidad intelectual e hiperamoniemia crónica subclínica intercaladas entre los episodios agudos de hiperamoniemia.

Las **pruebas complementarias** revelan una hiperamoniemia. El aminograma sérico con frecuencia pone de manifiesto una elevación notable de la concentración de glutamina y alanina, con concentraciones relativamente bajas de citrulina y arginina. Estos cambios no son diagnósticos y se observan en hiperamoniemias de causas diversas. El ácido orótico urinario suele ser bajo o no estar presente (v. fig. 85-13).

El **tratamiento** de los episodios agudos de hiperamoniemia y el tratamiento a largo plazo de la enfermedad se han descrito anteriormente (v. tabla 85-4). La administración oral de carbamilglutamato resulta beneficiosa en los pacientes con déficit de NAG sintetasa. Por tanto, es importante establecer la diferencia entre los déficit de CPS y NAG sintetasa mediante secuenciación genética. El déficit de NAG sintetasa es raro en EE.UU.

Los déficits de CPS y NAG sintetasa se transmiten con carácter autosómico recesivo. La enzima CPS se encuentra presente normalmente en el hígado y el intestino. El gen *(CPS1)* se ha localizado en el cromosoma 2q34. En las diferentes familias afectadas, se han identificado varias mutaciones que causan la enfermedad. La prevalencia de esta enfermedad es desconocida. El gen de la NAG sintetasa *(NAGS)* se localiza en el cromosoma 17q21.31. Ninguno de estos trastornos se identifica mediante el cribado masivo de los recién nacidos.

DÉFICIT DE ORNITINA TRANSCARBAMILASA

Véanse las figuras 85-12 y 85-13.

Esta enfermedad se transmite ligada al cromosoma X y con carácter parcialmente dominante. Los varones homocigotos presentan una forma de afectación más grave que las mujeres heterocigotas. Éstas pueden tener una forma leve de la enfermedad. La mayoría (aproximadamente el 75%) son asintomáticas, aunque las pruebas complementarias muestran defectos neurológicos sutiles en las mujeres sin que existan antecedentes claros de hiperamoniemia. Se trata del defecto del ciclo de la urea más frecuente, representa aproximadamente un 40% de los casos.

Las **manifestaciones clínicas** en un varón recién nacido suelen ser similares a las de la hiperamoniemia grave (v. antes) que se presentan en los primeros días de vida. Las formas leves de la enfermedad se observan a menudo en mujeres heterocigotas y algunos varones. Las variantes **leves** cursan, de forma característica, con manifestaciones episódicas que pueden aparecer a cualquier edad (generalmente después de la lactancia). Los episodios de hiperamoniemia (manifestados por vómitos y alteraciones neurológicas tales como ataxia, confusión mental, agitación, tendencia a la lucha y psicosis franca) están separados por períodos de bienestar. Estos episodios suelen aparecer tras la ingestión de una dieta con alto contenido en proteínas y en estados catabólicos tales como infecciones. Durante estas crisis puede surgir un coma hiperamoniémico, edema cerebral y la muerte del paciente. El desarrollo cognitivo puede seguir su curso normal. Sin embargo, es frecuente encontrar una discapacidad intelectual leve o moderada. En los supervivientes se ha observado litiasis biliar sin que se conozca con exactitud su patogenia.

La hiperamoniemia es el principal **dato analítico** durante la crisis aguda, acompañada de elevaciones importantes de la concentración plasmática de glutamina y alanina y niveles bajos de citrulina y arginina. La concentración sérica de urea suele ser baja. El incremento significativo de la excreción urinaria de ácido orótico permite diferenciar esta enfermedad del déficit de CPS (v. fig. 85-13). Los orotatos pueden precipitar en la orina como arenillas o cálculos de color rosado. Las alteraciones analíticas pueden volver a la normalidad en los períodos entre las crisis. Se debe realizar el diagnóstico diferencial entre esta enfermedad y todas las que cursan con crisis agudas durante la infancia. En particular, los pacientes con intolerancia a la proteína lisinúrica (v. cap. 85.14) pueden presentar algunas características del déficit de OTC, pero la primera entidad se diferencia de la segunda por el aumento de la excreción urinaria de lisina, ornitina y arginina y la elevación de las concentraciones de citrulina en sangre.

El **diagnóstico** se confirma mediante la identificación del gen mutado. Varios laboratorios han comercializado el estudio de la secuencia del gen. Hasta el 20% de los pacientes afectados presentaron una secuencia normal, debido quizás a que la mutación afectaba a un intrón o a un péptido líder. En estos casos puede estar indicado un análisis enzimático en una biopsia hepática. El diagnóstico prenatal es posible mediante análisis del ADN procedente de amniocitos o muestras de vellosidades coriónicas. Las mujeres heterocigotas portadoras asintomáticas se pueden identificar mediante la administración de una sobrecarga oral de proteínas, lo que aumenta las concentraciones de amoníaco en sangre y de ácido orótico en orina. Para detectar a las portadoras también se ha utilizado la prueba de la sobrecarga de alopurinol, que determina un ascenso significativo de la excreción urinaria de orotidina. Las mujeres portadoras asintomáticas pueden presentar una disfunción cerebral leve. Se debe destacar la importancia de obtener los antecedentes familiares de modo detallado. Los antecedentes de migraña o de aversión a las proteínas son comunes en los familiares maternos de sexo femenino del caso índice. De hecho, el estudio cuidadoso de los antecedentes familiares puede poner de manifiesto un patrón de muertes inexplicadas en los recién nacidos varones del linaje materno.

El **tratamiento** de los episodios de hiperamoniemia aguda y el tratamiento a largo plazo de la enfermedad se expusieron anteriormente. En los pacientes con déficit de OTC se usa citrulina en vez de arginina. El trasplante de hígado es un tratamiento satisfactorio para los pacientes con déficit de OTC que se ha utilizado incluso en lactantes.

El gen de la OTC se ha localizado en el cromosoma X (Xp21.1). Se han identificado muchas mutaciones (>300) que producen la enfermedad. El grado de déficit de la enzima y el genotipo dictaminan la gravedad del fenotipo en la mayoría de los casos. Las madres de los lactantes afectados son portadoras del gen mutado a no ser que se haya producido una nueva mutación. Una madre de 2 varones afectados poseía un genotipo normal, lo que sugiere que la madre presentaba un mosaicismo gonadal. Esta enfermedad no se identifica mediante el cribado masivo de los recién nacidos.

DÉFICIT DE ÁCIDO ARGININOSUCCÍNICO SINTETASA (ASS) (CITRULINEMIA)

Véanse las figuras 85-12 y 85-13.

Se han identificado dos variantes de citrulinemia con diferencias clínicas y genéticas. La forma clásica (tipo I) se debe al déficit de la enzima ASS. La forma del adulto (tipo II) está causada por el déficit de una proteína de transporte mitocondrial, denominada citrina.

Citrulinemia de tipo I (citrulinemia clásica)

Esta enfermedad está producida por el déficit de ASS (v. fig. 85-12) y sus **manifestaciones clínicas** son variables en función del grado de déficit enzimático. Se han identificado dos formas principales de la enfermedad. La **forma neonatal o grave,** que es la más frecuente, aparece en los primeros días de vida con signos y síntomas de hiperamoniemia (v. antes). En la **forma leve o subaguda** los hallazgos clínicos, como retraso

booksmedicos.org

del crecimiento, vómitos frecuentes, retraso del desarrollo y pelo seco o quebradizo, aparecen gradualmente después del primer año de vida. La hiperamoniemia aguda, desencadenada por un estado catabólico intercurrente, puede facilitar el diagnóstico.

Los resultados de las **pruebas complementarias** son similares a los que se observan en los pacientes con déficit de OTC, y se diferencian únicamente en que la concentración plasmática de citrulina está muy elevada (50-100 veces sobre el valor normal) (fig. 85-13). La excreción urinaria de ácido orótico se encuentra moderadamente aumentada y también puede haber cristaluria por la precipitación de orotatos. El **diagnóstico** se confirma por análisis de la actividad enzimática en cultivos de fibroblastos o mediante análisis del ADN. El diagnóstico prenatal es posible mediante el análisis de la enzima en cultivos de células amnióticas o mediante análisis del ADN en células obtenidas de biopsias de vellosidades coriónicas.

El **tratamiento** de los episodios de hiperamoniemia aguda y el tratamiento a largo plazo de la enfermedad se han expuesto con anterioridad en este capítulo y en la tabla 85-3. La concentración plasmática de citrulina permanece elevada en todo momento y puede aumentar aún más tras la administración de arginina. Aunque el pronóstico es desfavorable para los neonatos sintomáticos, los pacientes con enfermedad leve suelen reaccionar bien ante una dieta con bajo contenido en proteínas junto al tratamiento con benzoato sódico, fenilbutirato y arginina. El deterioro cognitivo leve o moderado es una secuela frecuente, incluso en los casos bien tratados.

La citrulinemia se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen *(ASS 1)* se localiza en el cromosoma 9q34.11. En diferentes familias afectadas se han identificado varias mutaciones que causan esta enfermedad. La mayoría de los pacientes son heterocigotos para 2 alelos diferentes. La prevalencia de la enfermedad es desconocida. La reciente introducción de las técnicas de detección selectiva neonatales para los defectos del ciclo de la urea ha puesto de manifiesto la presencia de pacientes afectados totalmente asintomáticos, incluso tras la ingesta de una dieta normal. Se necesitan revisiones a largo plazo para asegurar que estos pacientes no sufren secuelas neurológicas.

Citrulinemia por déficit de citrina (citrulinemia de tipo II)

La citrina (la proteína transportadora de aspartato-glutamato) es un transportador mitocondrial codificado por un gen *(SCL25A13)* localizado en el cromosoma 7q21.3. La principal función de esta proteína es el transporte de aspartato desde la mitocondria hasta el citoplasma. El aspartato es necesario para convertir la citrulina en ácido argininosuccínico (v. fig. 85-12). Si no se dispone de aspartato para el componente citoplasmático del ciclo de la urea, no se formará urea a la tasa normal y la citrulina se acumulará. En el hígado de estos pacientes existe un déficit de actividad de la ASS, pero no se han encontrado mutaciones en el gen de esta enzima. Se postula que el déficit de citrina o su gen mutado interfieren con la traducción del ARN mensajero de la enzima ASS en el hígado. La mutación del gen de la citrina produce dos patologías distintas. La enfermedad fue descrita inicialmente casi exclusivamente en pacientes japoneses, pero también se han identificado algunos pacientes no japoneses. Se han descrito dos formas clínicas de déficit de citrina.

Colestasis intrahepática neonatal (citrulinemia de tipo II: forma neonatal)

Las manifestaciones clínicas y las alteraciones analíticas, que suelen presentarse antes del año de vida, consisten en ictericia colestásica con hiperbilirrubinemia directa (conjugada) leve o moderada, hipoproteinemia grave, alteraciones de la coagulación (elevación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial), elevación de la actividad de la GGTP y la fosfatasa alcalina séricas. Las transaminasas hepáticas suelen encontrarse normales. Las concentraciones plasmáticas de amoníaco y citrulina suelen encontrarse normales, pero se han descrito elevaciones moderadas. Pueden observarse elevaciones en las concentraciones plasmáticas de metionina, tirosina, alanina y treonina. La elevación de la concentración sérica de galactosa es un hallazgo posible, pero las enzimas que participan en el metabolismo de la galactosa son normales. La etiología de la hipergalactosemia es desconocida. La concentración sérica de α-fetoproteína también se encuentra muy elevada. Estos hallazgos son similares a los observados en la tirosinemia de tipo I, pero a diferencia de esta última enfermedad, la excreción urinaria de succinilacetona no se encuentra elevada (v. cap. 85.2). La biopsia hepática revela infiltración grasa, colestasis con dilatación de los canalículos y un grado moderado de fibrosis. La enfermedad por lo general es autolimitada, y la mayoría de los lactantes se recupera de modo espontáneo al cumplir el año de edad únicamente con tratamiento sintomático y de soporte. La hiperamoniemia y la hipercitrulinemia, en caso de estar presentes, deben tratarse con una dieta baja en proteínas y otras medidas adecuadas (v. antes). En algunos casos se ha producido un cuadro de insuficiencia hepática que ha precisado trasplante hepático. Aunque la enfermedad es frecuente en Japón, el diagnóstico debe tenerse en cuenta en cualquier hepatitis neonatal inexplicada que curse con colestasis. Los datos sobre el pronóstico a largo plazo y la evolución natural de la enfermedad son limitados; se ha observado la evolución hacia la forma del adulto (v. más adelante) tras un período de varios años aparentemente asintomáticos.

Citrulinemia de tipo II, forma adulta (citrulinemia de aparición en el adulto, citrulinemia de tipo II: forma leve)

Esta forma se presenta de modo repentino en un paciente previamente sano, y se manifiesta con síntomas neuropsiquiátricos como desorientación, delirio, conducta aberrante, temblor y psicosis franca. La enfermedad cursa con un grado moderado de hiperamoniemia e hipercitrulinemia. La edad de aparición es por lo general entre los 20 y los 40 años (rango de 11 a 85 años). Los pacientes que se recuperan del primer episodio sufrirán episodios recurrentes y la mayoría fallecerá pocos años después de ser diagnosticados, principalmente de edema cerebral. Las principales complicaciones entre los supervivientes son la pancreatitis, la hiperlipidemia y el hepatoma. El **tratamiento** médico para la prevención de crisis futuras ha sido ineficaz. De hecho, hay quien ha lanzado la hipótesis de que la administración de glucosa en grandes cantidades podría ser incluso nociva, ya que el transportador citrina es importante para la vía glicolítica. El tratamiento más efectivo es el trasplante hepático.

Se han identificado diversas mutaciones causantes de la enfermedad en las familias japonesas afectadas. La patogenia de la citrulinemia de tipo II (formas neonatal y del adulto) sigue siendo enigmática. Aunque la frecuencia de homocigosidad es relativamente alta en Japón (1:20.000 habitantes), la enfermedad clínica presenta una frecuencia de sólo 1:100.000 habitantes; lo que indica que un número elevado de pacientes homocigotos permanece asintomático. Sólo se han identificado unos pocos pacientes que no sean japoneses.

DÉFICIT DE ARGININOSUCCINATO LIASA (ACIDURIA ARGININOSUCCÍNICA)

Véanse las figuras 85-12 y 85-13.

La gravedad de las **manifestaciones clínicas y bioquímicas** varía considerablemente. En la **forma neonatal,** se aprecian signos y síntomas de hiperamoniemia grave (v. antes) en los primeros días de vida y la mortalidad es elevada. Los lactantes que sobreviven al episodio agudo inicial evolucionan a una **forma subaguda o tardía** caracterizada por discapacidad intelectual, retraso del crecimiento y hepatomegalia. La sequedad y fragilidad capilar (tricorrexis nodosa) es un hallazgo frecuente. En algunos de los supervivientes se ha observado litiasis biliar. Las crisis agudas de hiperamoniemia grave pueden presentarse durante estados catabólicos.

Las **pruebas complementarias** revelan hiperamoniemia, elevación moderada de las enzimas hepáticas, aumento inespecífico de las concentraciones plasmáticas de glutamina y alanina, incremento moderado de la cifra plasmática de citrulina (inferior al observado en los cuadros de citrulinemia) y elevación notable de la concentración de ácido argininosuccínico en plasma, orina y líquido cefalorraquídeo (v. fig. 85-13). La concentración en el líquido cefalorraquídeo suele ser más alta que la plasmática. Normalmente, la enzima está presente en los hematíes, en el hígado y en cultivos de fibroblastos. El diagnóstico prenatal se basa en la determinación de la actividad de la enzima en cultivos de células amnióticas o en la identificación del gen mutado. El ácido argininosuccínico también está elevado en el líquido amniótico de los fetos afectados.

El **tratamiento** de los episodios de hiperamoniemia aguda y el tratamiento a largo plazo de la enfermedad se han expuesto anteriormente en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

este capítulo. La discapacidad intelectual, la hepatomegalia persistente con elevaciones leves de las enzimas hepáticas y la tendencia hemorrágica debida a las alteraciones de los factores de la coagulación son secuelas frecuentes. Esta enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo, con una prevalencia de alrededor de 1/70.000 nacidos vivos. El gen *(ASL)* se localiza en el cromosoma 7q11.21. La detección precoz se consigue mediante el cribado masivo en los recién nacidos.

DÉFICIT DE ARGINASA (HIPERARGININEMIA)

Véanse las figuras 85-12 y 85-13.

Este trastorno se transmite con carácter autosómico recesivo. En el ser humano existen 2 arginasas genéticamente diferentes. Una es citosólica (ARG1) y se expresa en el hígado y los hematíes y la otra (ARG2) se encuentra en las mitocondrias renales y cerebrales. El gen de ARG1, que es la enzima deficitaria en los pacientes con déficit de arginasa, se localiza en el cromosoma 6q23.2. El papel de la enzima mitocondrial no es bien conocido; su actividad se encuentra elevada en los pacientes con argininemia, pero carece de efecto protector. Se han identificado varias mutaciones que originan la enfermedad en distintos pacientes.

Las **manifestaciones clínicas** de esta enfermedad infrecuente son muy diferentes de las observadas en el déficit de las enzimas del ciclo de la urea. El inicio es insidioso y el lactante suele permanecer asintomático durante los primeros meses o años. La presencia de una **diplejía espástica progresiva** con entrecruzamiento de las extremidades inferiores, movimientos coreoatetósicos y pérdida de los acontecimientos claves para el desarrollo del niño en un lactante previamente normal indican una enfermedad degenerativa del SNC. Algunos niños fueron tratados durante años como si sufrieran parálisis cerebral hasta que se confirmó el diagnóstico de déficit de arginasa. La discapacidad intelectual es progresiva y las crisis convulsivas son frecuentes, pero no se suelen observar episodios de hiperamoniemia graves. Existe hepatomegalia en algunos casos. También se ha descrito una forma neonatal aguda mortal con crisis convulsivas intratables y edema cerebral.

Las **pruebas complementarias** deparan una elevación notable de la arginina en plasma y LCR (v. fig. 85-13). La concentración de ácido orótico en orina está elevada. La cifra plasmática de amoníaco puede ser normal o ligeramente alta. La excreción urinaria de arginina, lisina, cisteína y ornitina suele estar aumentada, pero también se han observado casos con una concentración normal de estas sustancias en orina. Por tanto, la determinación de los aminoácidos en plasma es un paso crucial en el diagnóstico de la argininemia. Los compuestos guanidínicos (ácido α-ceto-guanidinovalérico y ácido α-ceto-arginínico) están muy elevados en la orina. El **diagnóstico** se confirma mediante el análisis de la actividad de la arginasa en los hematíes o mediante la identificación del gen mutado.

El **tratamiento** consiste en dieta baja en proteínas, sin arginina. La composición de la dieta y el aporte diario de proteínas se deben controlar mediante determinaciones frecuentes de la concentración plasmática de los aminoácidos. El benzoato sódico (250-375 mg/kg/24 h) también es eficaz para controlar la hiperamoniemia y disminuir la concentración de arginina plasmática. La discapacidad intelectual es una secuela frecuente de la enfermedad. Un paciente presentó diabetes de tipo I a la edad de 9 años mientras la argininemia estaba bajo control. El trasplante hepático ha logrado resultados prometedores, pero no se dispone de experiencia a largo plazo. La detección precoz es posible por medio del cribado masivo de los recién nacidos.

HIPERAMONIEMIA TRANSITORIA DEL RECIÉN NACIDO

Véase la figura 85-13.

La concentración plasmática de amoníaco en los recién nacidos a término puede ser tan alta como de 100 μmol/l o 2-3 veces más elevada que la de los niños mayores o los adultos. En los lactantes prematuros el límite superior de la concentración de amoníaco plasmático puede ser tan elevado como de 150 μmol/l. Los niveles séricos se acercan a los valores normales del adulto pocas semanas después de nacer. Estos lactantes están asintomáticos y los estudios de seguimiento hasta los 18 meses de edad no han revelado ningún déficit neurológico importante.

En algunos recién nacidos se han observado casos de **hiperamoniemia transitoria grave.** La mayoría de los lactantes afectados son prematuros y tienen síndrome de dificultad respiratoria leve. El coma hiperamoniémico puede surgir en los 2-3 primeros días de vida y ocasionar la muerte del lactante si no se inicia el tratamiento inmediatamente. Las **pruebas analíticas** revelan una hiperamoniemia notable (concentración plasmática de amoníaco de hasta 4.000 μmol/l) con aumento moderado de las cifras plasmáticas de glutamina y alanina. La concentración plasmática de los aminoácidos que son productos intermedios del ciclo de la urea suele ser normal, excepto la de la citrulina, que puede encontrarse moderadamente elevada. Se desconoce la etiología de esta enfermedad. La actividad de las enzimas del ciclo de la urea es normal. El **tratamiento** de la hiperamoniemia se debe iniciar de forma precoz y se debe continuar enérgicamente (v. antes). Es frecuente la recuperación sin secuelas, y la hiperamoniemia no recurre ni siquiera con una dieta con un contenido proteico normal.

ORNITINA

La ornitina, uno de los metabolitos intermedios fundamentales del ciclo de la urea, no se incorpora a las proteínas naturales. Más bien, se forma en el citosol a partir de la arginina y debe ser transportada al interior de la mitocondria, donde es un sustrato de la enzima OTC para generar citrulina. Dos enzimas catabolizan el exceso de ornitina, la ornitina 5-aminotransferasa, que es una enzima mitocondrial y convierte la ornitina en un precursor de la prolina, y la ornitina descarboxilasa, que reside en el citosol y transforma la ornitina en putrescina (v. fig. 85-12). Dos trastornos genéticos se traducen en hiperornitinemia: la atrofia *gyrata* de la retina y el síndrome de hiperamoniemia-hiperornitinemia-homocitrulinemia.

Atrofia *gyrata* coroidorretiniana

Es una enfermedad rara que se transmite con carácter autosómico recesivo y está causada por un déficit de ornitina 5-aminotransferasa (v. fig. 85-12). Cerca del 30% de los casos descritos proceden de Finlandia. Las **manifestaciones clínicas** están limitadas a los ojos y comprenden ceguera nocturna, miopía, pérdida de la visión periférica y cataratas subcapsulares posteriores. Estos cambios comienzan entre los 5 y los 10 años y progresan hasta la ceguera completa en la cuarta década de la vida. Las lesiones atróficas de la retina recuerdan a las circunvoluciones cerebrales. Estos pacientes suelen tener una inteligencia normal. La concentración de ornitina está aumentada en 10-20 veces su valor normal (400-1.400 μmol/l). No hay hiperamoniemia ni elevación de la concentración plasmática de los otros aminoácidos. De hecho, las concentraciones plasmáticas de glutamato, glutamina, lisina, creatina y creatinina están disminuidas moderadamente. Algunos pacientes responden parcialmente a la administración de dosis altas de piridoxina. La dieta con bajo contenido en arginina, junto con la administración de lisina, prolina y creatina, reduce la concentración plasmática de ornitina y produce una cierta mejoría clínica. El gen de la ornitina 5-aminotransferasa *(OAT)* se halla en el cromosoma 10q26.13. En diferentes familias afectadas se han identificado numerosas mutaciones (al menos 60) que causan la enfermedad.

SÍNDROME DE HIPERAMONIEMIA-HIPERORNITINEMIA-HOMOCITRULINEMIA

Esta enfermedad poco frecuente, que se transmite con carácter autosómico recesivo, está causada por una alteración del sistema de transporte de la ornitina desde el citosol hasta el interior de la mitocondria, lo que origina una acumulación de ornitina en el citosol y un déficit de este aminoácido en el interior de la mitocondria. La primera da lugar a hiperornitinemia y la última a una interrupción del ciclo de la urea e hiperamoniemia (v. fig. 85-12). Probablemente, la homocitrulina se forma a partir de la reacción de la carbamil fosfato mitocondrial con la lisina, que puede ser sustrato de la OTC cuando existe déficit de ornitina. Las **manifestaciones clínicas** de hiperamoniemia aparecen poco después del nacimiento o se retrasan hasta la edad adulta. Los episodios agudos de hiperamoniemia se manifiestan por rechazo del alimento, vómitos y letargo; durante la lactancia puede producirse coma. Cuando no se diagnostica la enfermedad aparecen signos neurológicos progresivos, tales como debilidad de las extremidades inferiores, aumento de los reflejos tendinosos profundos, espasticidad, clono, crisis convulsivas y retraso psicomotor de diferentes grados. En estos pacientes no se han observado hallazgos clínicos oculares.

booksmedicos.org

Las **pruebas complementarias** ponen de manifiesto unas concentraciones plasmáticas de ornitina y homocitrulina aumentadas, además de hiperamoniemia (v. fig. 85-13). Los episodios agudos de hiperamoniemia deben ser tratados con rapidez (v. antes). La restricción de la ingestión de proteínas mejora la hiperamoniemia. La administración de ornitina y arginina (o citrulina) por vía oral ha logrado una mejoría clínica en algunos casos. El gen de esta enfermedad *(SLC25A15)* se localiza en el cromosoma 13q14.11.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

85.13 Histidina

Iraj Rezvani

La histidina es un aminoácido esencial únicamente durante la infancia. No se conoce con exactitud su síntesis en los niños más mayores ni en el adulto. La histidina se degrada a ácido glutámico a través de la vía del ácido urocánico. Se han descrito diversos trastornos bioquímicos genéticos relacionados con la vía catabólica de la histidina, pero ninguno tiene consecuencias clínicas.

La descarboxilación de la histidina por la histidina descarboxilasa produce histamina. La causa de la forma familiar del **síndrome de Tourette** es el déficit de esta enzima (v. cap. 85.11).

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

85.14 Lisina

Iraj Rezvani

La lisina se cataboliza por medio de dos vías. La primera vía supone la condensación de la lisina con ácido α-cetoglutárico para formar sacaropina. A continuación, la sacaropina se cataboliza a semialdehído de ácido α-aminoadípico y ácido glutárico. Estos 2 primeros pasos están catalizados por la enzima α-aminoadípico semialdehído sintetasa, que tiene 2 actividades, lisina-cetoglutarato reductasa y sacaropina deshidrogenasa (v. fig. 85-14). En la segunda vía, la lisina se transamina en primer lugar y posteriormente se condensa en sus formas cíclicas, el ácido pipecólico y el ácido piperidina-6-carboxílico (P6C). El último compuesto (P6C) y su forma lineal, el semialdehído de ácido α-aminoadípico, son oxidados a ácido α-aminoadípico por medio de la enzima antiquitina. Ésta es la principal vía metabólica para la D-lisina en el organismo y para la L-lisina en el cerebro (v. fig. 85-14).

La *hiperlisinemia,* la *acidemia α-aminoadípica* y la *acidemia α-cetoadípica* son 3 enfermedades bioquímicas debidas a alteraciones congénitas del metabolismo de la lisina. Las personas con estos trastornos suelen encontrarse asintomáticas.

EPILEPSIA DEPENDIENTE DE PIRIDOXINA (VITAMINA B_6)

El piridoxal-5′-fostato, la forma activa de la piridoxina, es el cofactor de muchas enzimas, incluidas las que participan en el metabolismo de los neurotransmisores. El déficit intracelular de piridoxal-5′-fostato en el cerebro puede resultar en un trastorno convulsivo que es resistente a los fármacos anticonvulsivantes comunes pero responde a dosis elevadas de piridoxina. La epilepsia dependiente de piridoxina se observa en las siguientes enfermedades metabólicas genéticas:

Déficit de antiquitina (α-aminoadípico semialdehído deshidrogenasa)

Ésta es la causa más frecuente de epilepsia dependiente de piridoxina. El déficit de antiquitina resulta en la acumulación de P6C en el parénquima cerebral (v. fig. 85-14); el P6C reacciona con el piridoxal-5′-fostato y lo inactiva. Por tanto, se necesitan dosis elevadas de piridoxina para superar esta inactivación.

Déficit de sulfito oxidasa (déficit del cofactor del molibdeno)

En esta rara enfermedad (v. cap. 85.4) la acumulación de sulfitos produce inhibición de la actividad enzimática de la antiquitina y acumulación de P6C, lo que a su vez causa la inactivación de piridoxal- 5′-fostato y dependencia de la vitamina B_6.

Hiperprolinemia de tipo II

En esta enfermedad, la acumulación de P5C en el tejido cerebral causa inactivación del piridoxal-5′-fosfato y, por tanto, dependencia de piridoxina (v. cap. 85.9 y fig. 85-9).

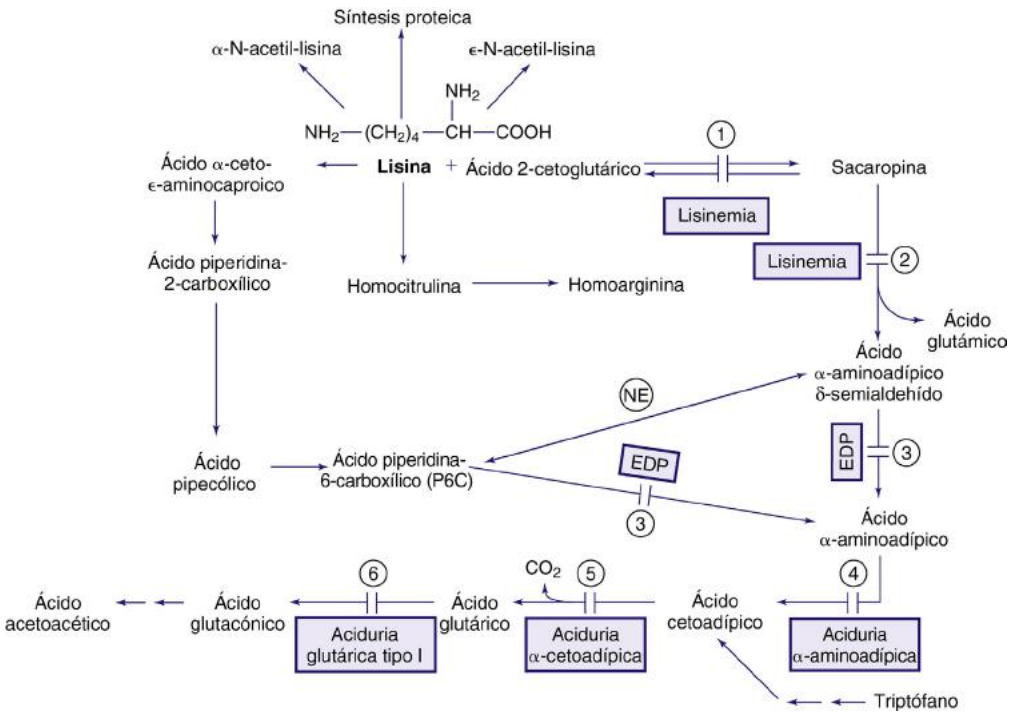

Figura 85-14 Rutas del metabolismo de la lisina. Enzimas: *(1)* lisina cetoglutarato reductasa, *(2)* sacaropina deshidrogenasa, *(3)* α-aminoadípico semialdehído/ácido piperidina-6-carboxílico (P6C) deshidrogenasa (antiquitina), *(4)* ácido α-aminoadípico transferasa, *(5)* ácido α-cetoadípico deshidrogenasa, *(6)* glutaril CoA deshidrogenasa. EDP, epilepsia dependiente de piridoxina; NE, no enzimático.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Adam S, Almeida MF, Assoun M, et al: Dietary management of urea cycle disorders: European practice, *Mol Genet Metab* 110:439-445, 2013.

Bergmann KR, McCabe J, Smith RT, et al: Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency: treatment and outcome of hyperammonemic crisis, *Pediatrics* 133:e1072-e1076, 2014.

Camacho J, Rioseco-Camacho N: Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. May 31, 2012. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 1993-2014, University of Washington, Seattle. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97260/.

Cederbaum S, LeMons C, Lee B: New developments and future directions for urea cycle disorders, *Mol Genet Metab* 100(Suppl):1-106, 2010.

Diaz GA, Krivitzky LS, Mokhtarani M, et al: Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate, *Hepatology* 57:2171, 2013.

Enns GM, Berry SA, Berry GT, et al: Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders, *N Engl J Med* 356:2282-2292, 2007.

Ficicioglu C, Mandell R, Shih VE: Argininosuccinate lyase deficiency: long-term outcome of 13 patients detected by newborn screening, *Mol Genet Metab* 98:273-277, 2009.

Gallagher RC, Lam C, Wong D, et al: Significant hepatic involvement in patients with ornithine transcarbamylase deficiency, *J Pediatr* 164:720-725, 2014.

Gardeitichik T, Humphrey M, Nation J, et al: Early clinical manifestations and eating patterns in patients with urea cycle disorders, *J Pediatr* 161:328-332, 2012.

Gropman AL, Seltzer RR, Yudkoff M, et al: 1H MRS allows brain phenotype differentiation in sisters with late onset ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD) and discordant clinical presentations, *Mol Genet Metab* 94:52-56, 2008.

Häberle J, Boddaert N, Burlina A, et al: Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders, *Orphanet J Rare Dis* 7:32, 2012.

Kim SZ, Song WJ, Nyhan WL, et al: Long-term follow-up of four patients affected by HHH syndrome, *Clin Chim Acta* 413:1151-1155, 2012.

Kobayashi K, Saheki T, Song YZ: Citrin deficiency. September 16, 2005 [Updated January 5, 2012]. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 1993-2014, University of Washington, Seattle. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/.

Lichter-Konecki U, Caldovic L, Morizono H, et al. Ornithine transcarbamylase deficiency. August 29, 2013. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 1993-2014, University of Washington, Seattle. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154378/.

The Medical Letter: Glycerol phenylbutyrate (Ravicti) for urea cycle disorders, *Med Lett* 56:77-78, 2014.

Mew NA, Krivitzky L, McCarter R, et al: Clinical outcomes of neonatal onset proximal versus distal urea cycle disorders do not differ, *J Pediatr* 162:324-329, 2013.

Nagamani SC, Lee B, Erez A: Optimizing therapy for argininosuccinic aciduria, *Mol Genet Metab* 107:10-14, 2012.

Smith W, Diaz GA, Lichter-Konecki U, et al: Ammonia control in children ages 2 months through 5 years with urea cycle disorders comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate, *J Pediatr* 162:1228-1234, 2013.

Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, et al: The incidence of urea cycle disorders, *Mol Genet Metab* 110:179-180, 2013.

Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, et al: for the Urea Cycle Disorders Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network: Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States, *Mol Genet Metab* 94:397-402, 2008.

Yudkoff M, Mew NA, Daikhin Y, et al: Measuring in vivo ureagenesis with stable isotopes, *Mol Genet Metab* 100(Suppl 1):S37-S41, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Castellan Baldan L, Williams KA, et al: Histidine decarboxylase deficiency causes Tourette syndrome: parallel findings in humans and mice, *Neuron* 81:77-90, 2014.

Ercan-Sencicek AG, Stillman AA, Ghosh AK, et al: L-histidine decarboxylase and Tourette's syndrome, *N Engl J Med* 362:1901-1908, 2010.

booksmedicos.org

Hipofosfatasia

El piridoxal-5′-fosfato es la principal forma circulante de la piridoxina. La fosfatasa alcalina es necesaria para la defosforilación del piridoxal-5′-fosfato y generar así piridoxina libre, que es la única forma de vitamina B_6 que puede atravesar la barrera hematoencefálica y penetrar en las células cerebrales. La piridoxina es refosforilada intracelularmente para formar piridoxal-5′-fosfato. En la forma infantil de hipofosfatasia, el piridoxal-5′-fosfato no puede desfosforilarse a piridoxina libre debido al déficit importante de fosfatasa alcalina inespecífica de tejido. Esto causa déficit de piridoxina en el cerebro y epilepsia dependiente de piridoxina (v. caps. 593, 705caps. 593 y 705).

La principal **manifestación clínica** de la epilepsia dependiente de piridoxina debida al déficit de antiquitina es la aparición de convulsiones generalizadas, que suelen presentarse en las primeras horas de vida y no responden al tratamiento anticonvulsivante convencional. Algunas madres de fetos afectados relatan la presencia de movimientos uterinos anormales de tipo palpitación. Las convulsiones suelen ser de carácter tónico-clónico, pero pueden ser de casi cualquier tipo. Pueden aparecer otras manifestaciones, como distonía, dificultad respiratoria y distensión abdominal con vómitos, hepatomegalia, hipoglucemia e hipotermia. Se han descrito formas de aparición tardía de la enfermedad (tan tarde como los 5 años de edad). Por tanto, en todo lactante con convulsiones intratables se recomienda instaurar un tratamiento de prueba con vitamina B_6 (v. caps. 593.4 y 593.6).

En las **pruebas complementarias** se observa un aumento de las concentraciones de semialdehído de ácido α-aminoadípico y ácido pipecólico en el LCR, el plasma y la orina. En el EEG se aprecian las alteraciones correspondientes a las convulsiones; estos cambios suelen normalizarse tras el tratamiento. Las pruebas de neuroimagen pueden ser normales, pero puede observarse atrofia cerebelosa y cerebral, hiperintensidad periventricular, hemorragia intracerebral e hidrocefalia.

El tratamiento con dosis elevadas de vitamina B_6 (50-100 mg/kg) suele lograr una mejoría drástica tanto de las convulsiones como de las alteraciones del EEG. La dependencia y por tanto el tratamiento son de por vida. Todavía no se ha determinado el beneficio terapéutico de una dieta baja en lisina. Los problemas del aprendizaje y el retraso del habla son secuelas comunes. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo; el gen de la antiquitina *(ALDH7A1)* se localiza en el cromosoma 5q31.

ACIDURIA GLUTÁRICA DE TIPO I

El ácido glutárico es un producto intermedio en la degradación de la lisina (v. fig. 85-14), la hidroxilisina y el triptófano. La aciduria glutárica de tipo I, causada por un déficit de glutaril CoA deshidrogenasa, se debe diferenciar de la aciduria glutárica de tipo II, que es una enfermedad clínica y bioquímicamente diferente originada por alteraciones en el sistema de transporte de los electrones (v. cap. 86.1).

Manifestaciones clínicas

Los lactantes afectados con aciduria glutárica de tipo I pueden desarrollarse normalmente hasta los 2 años. La macrocefalia constituye un hallazgo frecuente en estos niños y precede al comienzo de las manifestaciones neurológicas. Algunos lactantes afectados también pueden presentar síntomas neurológicos sutiles, como hipotonía, irritabilidad y problemas para la alimentación durante este período aparentemente asintomático. El comienzo de la enfermedad suele estar precedido por signos de encefalopatía aguda como pérdida de los hitos normales del desarrollo (control de la cabeza, sedestación), coreoatetosis, crisis convulsivas, rigidez generalizada, opistótonos y distonía. Estos síntomas pueden aparecer súbitamente en lactantes aparentemente normales tras una infección leve. Generalmente, la recuperación tras esta primera crisis es lenta, de modo que persisten algunas anomalías neurológicas residuales, especialmente distonía y movimientos extrapiramidales. Durante las infecciones intercurrentes o en estados catabólicos suelen aparecer episodios agudos similares al primero. En algunos casos, estos signos y síntomas surgen progresivamente durante los primeros años de vida y la hipotonía y la coreoatetosis progresan, de forma gradual, a rigidez y distonía («forma insidiosa»). En esta forma suele haber episodios agudos de descompensación metabólica con vómitos, cetosis, crisis convulsivas y coma tras procesos infecciosos u otros estados catabólicos. La muerte sobreviene normalmente en la primera década de la vida durante uno de estos episodios. Los lactantes afectados son propensos al desarrollo de hematomas subdurales y hemorragias retinianas tras caídas o traumatismos cefálicos leves, que pueden diagnosticarse erróneamente como malos tratos infantiles. En la mayoría de los pacientes la capacidad intelectual suele permanecer relativamente normal.

Pruebas complementarias

Durante los episodios agudos aparece acidosis metabólica leve o moderada y cetosis. En algunos casos se ha observado hipoglucemia, hiperamoniemia y elevación de las transaminasas séricas. En la orina, la sangre y el LCR se suelen detectar concentraciones elevadas de ácido glutárico. En la orina también puede existir ácido 3-hidroxiglutárico. Las cifras plasmáticas de aminoácidos suelen estar dentro de los valores normales. Los hallazgos de laboratorio pueden ser insignificantes durante el período comprendido entre las crisis agudas. También se han notificado casos de niños gravemente afectados sin aciduria glutárica («excretores bajos»). En alguno de ellos, el ácido glutárico sólo está elevado en el líquido cefalorraquídeo. En todo niño con distonía progresiva y discinesia se debe medir la actividad de la enzima glutaril CoA deshidrogenasa en leucocitos o cultivos de fibroblastos, ya que la concentración urinaria de ácido glutárico puede no encontrase elevada en los pacientes que son «excretores bajos». Las pruebas de neuroimagen cerebrales revelan la presencia de macrocefalia, aumento del líquido extra-axial (especialmente frontal), lesiones del núcleo estriado, dilatación de los ventrículos laterales, atrofia cortical (principalmente en la región frontotemporal) y fibrosis.

Tratamiento

Una dieta con bajo contenido en proteínas (especialmente con restricción de lisina y triptófano) y las dosis altas (200-300 mg/24 h) de riboflavina (la coenzima de la glutaril CoA deshidrogenasa) y L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h, v.o.) producen una disminución significativa de la concentración de ácido glutárico en los líquidos corporales, pero el efecto clínico es variable. El diagnóstico precoz (a través de las técnicas de detección selectiva neonatal) junto con la prevención y el tratamiento agresivo de los estados catabólicos intercurrentes (infecciones) minimizan el daño del núcleo estriado y consiguen un pronóstico más favorable. La administración de un análogo del GABA (baclofeno) y del ácido valproico ha dado lugar a una mejoría clínica en algunos niños afectados.

Esta enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. Su prevalencia se estima en 1:100.000 nacidos vivos en todo el mundo. La enfermedad es más frecuente en algunos grupos étnicos (nativos canadienses Oji-Cree, viajeros irlandeses, negros sudafricanos, suecos y entre la población de la antigua orden de los amish, en EE.UU.). El gen de la glutaril CoA deshidrogenasa *(GCDH)* está localizado en el cromosoma 19p13.2 y se han descrito numerosas mutaciones causantes de la enfermedad en diferentes familias. En todos los pacientes de la antigua orden de los amish de la comarca de Lancaster (Pensilvania) se encuentra una única mutación *(A421V)*.

El diagnóstico prenatal se realiza mediante la demostración de unas concentraciones altas de ácido glutárico en el líquido amniótico, el análisis de la actividad enzimática en los amniocitos o muestras de vellosidades coriónicas, o la identificación del gen mutado.

INTOLERANCIA A LA PROTEÍNA LISINÚRICA (INTOLERANCIA PROTEICA FAMILIAR)

Esta enfermedad autosómica recesiva rara se debe a un defecto del transporte de los aminoácidos catiónicos lisina, ornitina y arginina, tanto en el intestino como en el riñón. A diferencia de los pacientes con cistinuria, la excreción urinaria de cistina no está aumentada. El déficit de la proteína transportadora en este trastorno causa manifestaciones en múltiples sistemas, que comienzan inicialmente con síntomas gastrointestinales. El rechazo del alimento, las náuseas, la aversión a las proteínas, los vómitos y la diarrea leve, que se pueden traducir en retraso del crecimiento, la emaciación y la hipotonía se presentan poco tiempo después de nacer. Los niños alimentados con leche materna suelen permanecer asintomáticos hasta poco después del destete. Esto se debe al bajo contenido

booksmedicos.org

proteico de la leche materna. Los episodios de hiperamoniemia pueden aparecer tras la ingestión de una dieta rica en proteínas. La hepatoesplenomegalia leve o moderada, la osteoporosis, la fragilidad del pelo, las extremidades delgadas con adiposidad central moderada y el retraso del crecimiento son hallazgos clínicos frecuentes en los pacientes todavía no diagnosticados. El desarrollo mental suele ser normal, pero en el 20% de los casos hay una discapacidad intelectual moderada.

En estos pacientes con frecuencia se observa una **neumonitis intersticial progresiva con crisis de exacerbación aguda.** El cuadro con frecuencia progresa a una **proteinosis alveolar** grave. Entre las **manifestaciones clínicas** se encuentran la disnea de esfuerzo progresiva, la fatiga, la tos, la disminución de los sonidos respiratorios y las crepitaciones inspiratorias. En los pacientes de más edad puede existir cianosis. Algunos pacientes no han sido diagnosticados hasta que aparecieron las manifestaciones pulmonares. En el 65% de los sujetos sin manifestaciones clínicas de afectación pulmonar se observan signos de fibrosis pulmonar en la radiografía torácica.

La afectación renal se manifiesta inicialmente por proteinuria, hematuria y elevación de la creatinina sérica, que pueden progresar a la insuficiencia renal terminal. También puede cursar con afectación renal tubular con hallazgos compatibles con síndrome de Fanconi. En la biopsia renal se observan hallazgos anatomopatológicos consistentes con glomerulonefritis y nefritis tubulointersticial. También puede presentar hallazgos hematológicos como anemia, leucopenia y trombocitopenia. También se ha descrito un cuadro que recuerda al síndrome de activación de macrófagos/linfohistiocitosis hemofagocítica. Estos pacientes también pueden presentar alteraciones inmunológicas (defectos en la función de los linfocitos, alteraciones en las inmunoglobulinas, hipocomplementemia), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y pancreatitis aguda.

Las **pruebas complementarias** ponen de manifiesto la presencia de hiperamoniemia y elevación de la concentración urinaria de ácido orótico, que surgen después de la ingestión de proteínas. Las concentraciones plasmáticas de lisina, arginina y ornitina suelen estar ligeramente disminuidas, pero las cifras urinarias de estos aminoácidos, especialmente de la lisina, están muy aumentadas. No se conoce con exactitud la patogenia de la hiperamoniemia. Todas las enzimas del ciclo de la urea son normales. Se cree que la hiperamoniemia está relacionada con una alteración del ciclo de la urea secundaria a un déficit de arginina y ornitina. Sin embargo, en pacientes con cistinuria que también tienen alteraciones del transporte de lisina, arginina y ornitina, tanto en el riñón como en el intestino, no se observa hiperamoniemia. Las concentraciones plasmáticas de alanina, glutamina, serina, glicina, prolina y citrulina suelen estar aumentadas. En estos pacientes también se ha constatado anemia y elevación de las concentraciones séricas de ferritina, LDH y globulina transportadora de tiroxina. Se debe establecer el diagnóstico diferencial entre esta enfermedad y la hiperamoniemia causada por defectos del ciclo de la urea (v. cap. 85.12), especialmente en las mujeres heterocigotas con déficit de OTC. En los pacientes con este último déficit, no se observa un aumento de la excreción urinaria de lisina, ornitina y arginina ni de la concentración plasmática de citrulina.

En esta enfermedad, el defecto de transporte radica en la membrana basolateral de los enterocitos y el epitelio tubular renal. Esto explica que los aminoácidos catiónicos sean incapaces de cruzar estas células cuando se administran como dipéptidos. La lisina en forma de dipéptido cruza la membrana luminal de los enterocitos pero se hidroliza en el citoplasma, donde libera moléculas de lisina. La lisina libre es incapaz de cruzar la membrana basolateral y difunde de nuevo hacia la luz.

El **tratamiento** con una dieta con bajo contenido en proteínas (1-1,5 g/kg/24 h), junto con citrulina (100 mg/kg/día), consigue una mejoría bioquímica y clínica. Los episodios de hiperamoniemia se deben tratar lo antes posible (v. cap. 85.12). La administración de lisina no es útil, ya que se absorbe muy poco y tiende a producir diarrea y dolor abdominal. El tratamiento dietético carece de efectos en la prevención o la mejoría de las manifestaciones multisistémicas. El tratamiento con dosis elevadas de prednisona resulta eficaz en el tratamiento de las complicaciones pulmonares agudas en algunos pacientes. El lavado broncopulmonar es el tratamiento de elección en los pacientes con proteinosis alveolar. La enfermedad es más prevalente en Finlandia y Japón, donde se calcula una prevalencia de 1/60.000 y 1:57.000 nacidos vivos, respectivamente.

El gen de la intolerancia a la proteína lisinúrica *(SLC7A7)* se localiza en el cromosoma 14q11.2 y se han identificado varias mutaciones causantes de la enfermedad en diferentes familias. En los embarazos de mujeres afectadas se han observado las siguientes complicaciones: anemia, trombocitopenia, toxemia y hemorragias. No obstante, los recién nacidos son normales.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

85.15 Ácido aspártico (enfermedad de Canavan)

Kimberlee M. Matalon y Reuben K. Matalon

El ácido *N*-acetilaspártico es un derivado del ácido aspártico y se sintetiza en el cerebro, en donde se encuentra en concentraciones elevadas, de forma similar al ácido glutámico. Se desconoce cuál es la función exacta del ácido *N*-acetilaspártico, pero puede servir como reservorio de acetato, que es necesario para la síntesis de mielina. La aspartoacilasa separa el radical *N*-acetilo del ácido *N*-acetilaspártico. El déficit de la enzima aspartoacilasa produce la enfermedad de Canavan, una **leucodistrofia** grave caracterizada por una excreción excesiva de ácido *N*-acetilaspártico y degeneración espongiforme de la sustancia blanca del cerebro. La enfermedad de Canavan se transmite con carácter autosómico recesivo y es más prevalente en los descendientes de judíos asquenazíes que en otros grupos étnicos. El déficit de aspartoacilasa puede determinarse en los fibroblastos cutáneos, pero el diagnóstico se establece con facilidad mediante el hallazgo de una excreción aumentada de ácido *N*-acetilaspártico en la orina. El gen de la enfermedad de Canavan se ha clonado y pueden determinarse mutaciones en los pacientes, los familiares y las poblaciones de riesgo.

ETIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

El déficit de la enzima aspartoacilasa causa una acumulación de ácido *N*-acetilaspártico en el cerebro, especialmente en la sustancia blanca, y excreción urinaria masiva de este ácido. En la sangre y el LCR también se hallan cantidades excesivas de ácido *N*-acetilaspártico. En la biopsia cerebral de los pacientes con enfermedad de Canavan se observa degeneración espongiforme de las fibras de mielina, tumefacción de los astrocitos y elongación de las mitocondrias. En la sustancia blanca se aprecia una notable vacuolización e inflamación de los astrocitos. La microscopia electrónica pone de manifiesto la presencia de mitocondrias deformadas. Conforme progresa la enfermedad, los ventrículos se dilatan como consecuencia de la atrofia cerebral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gravedad de la enfermedad de Canavan abarca un amplio espectro. Los lactantes suelen parecer normales al nacer y es posible que los síntomas de la enfermedad no se manifiesten hasta los 3-6 meses de edad, cuando surge **macrocefalia progresiva,** hipotonía grave, ausencia del control de la cabeza y retraso en la aparición de los hitos del desarrollo. A medida que la enfermedad progresa, aparece espasticidad, rigidez articular y contracturas. Puede cursar con atrofia óptica y crisis convulsivas. En el primer año de vida surgen dificultades para tomar el alimento, escaso aumento de peso y reflujo gastroesofágico; aparece dificultad para la deglución y puede ser necesario administrar el alimento por sonda nasogástrica o incluso practicar una gastrostomía permanente. La mayoría de los pacientes muere en la primera década de vida; sin embargo, con una mejor atención sanitaria sobreviven hasta la segunda decada.

ENFERMEDAD DE CANAVAN ATÍPICA

Los pacientes con formas juveniles o leves de la enfermedad de Canavan presentan por lo general un retraso leve del desarrollo, aunque un paciente presentó macrocefalia y retinitis pigmentosa. Estos niños presentan una excreción urinaria de ácido *N*-acetilaspártico moderadamente aumentada, lo que suscita la sospecha de que se trate de la enfermedad de Canavan. En la RM cerebral se observa un aumento de la intensidad de las señales en los ganglios basales y no una enfermedad difusa de la sustancia blanca, lo que en ocasiones puede confundirse con una enfermedad mitocondrial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Basura GJ, Hagland SP, Wiltse AM, et al: Clinical features and the management of pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures: review of 63 North American cases submitted to a patient registry, *Eur J Pediatr* 168:697-704, 2009.

Boy N, Haege G, Heringer J, et al: Low lysine diet in glutaric aciduria type I—effect on anthropometric and biochemical follow-up parameters, *J Inherit Metab Dis* 36:525-533, 2013.

Gospe SM Jr: Pyridoxine-dependent epilepsy. December 7, 2001 [Updated June 19, 2014]. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 1993-2014, University of Washington, Seattle. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1486/.

Jafari P, Braissant O, Bonafé L, et al: The unsolved puzzle of neuropathogenesis in glutaric aciduria type I, *Mol Genet Metab* 104:425-437, 2011.

Kölker S, Boy SP, Heringer J, et al: Complementary dietary treatment using lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in glutaric aciduria type I—a decade of experience, *Mol Genet Metab* 107:72-80, 2012.

Kölker S, Christensen E, Leonard JV, et al: Diagnosis and management of glutaric aciduria type I—revised recommendations, *J Inherit Metab Dis* 34:677-694, 2011.

Nunes J, Loureiro S, Carvalho S, Brain MRI: et al: findings as an important diagnostic clue in glutaric aciduria type 1, *Neuroradiol J* 26:155-161, 2013.

Ogier de Baulny H, Schiff M, Dionisi-Vici C: Lysinuric protein intolerance (LPI): a multi organ disease by far more complex than a classic urea cycle disorder, *Mol Genet Metab* 106:12-17, 2012.

Sebastio G, Nunes V: Lysinuric protein intolerance. December 21, 2006 [Updated October 13, 2011]. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 1993-2014, University of Washington, Seattle. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1361/.

Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr, et al: Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up, *Mol Genet Metab* 104:48-60, 2011.

Strauss KA, Donnelly P, Wintermark M: Cerebral haemodynamics in patients with glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, *Brain* 133(Pt 1):76-92, 2010.

Struys EA, Nota B, Bakkali A, et al: Pyridoxine-dependent epilepsy with elevated urinary α-amino adipic semialdehyde in molybdenum cofactor deficiency, *Pediatrics* 130:e1716-e1719, 2012.

van Karnebeek CD, Stockler-Ipsiroglu S, Jaggumantri S, et al: Lysine-restricted diet as adjunct therapy for pyridoxine-dependent epilepsy: The PDE Consortium Consensus Recommendations, *JIMD Rep JIMD Rep* 15:1-11, 2014.

Zinnanti WJ, Lazovic J: Mouse model of encephalopathy and novel treatment strategies with substrate competition in glutaric aciduria type I, *Mol Genet Metab* 100(Suppl 1):S88-S91, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

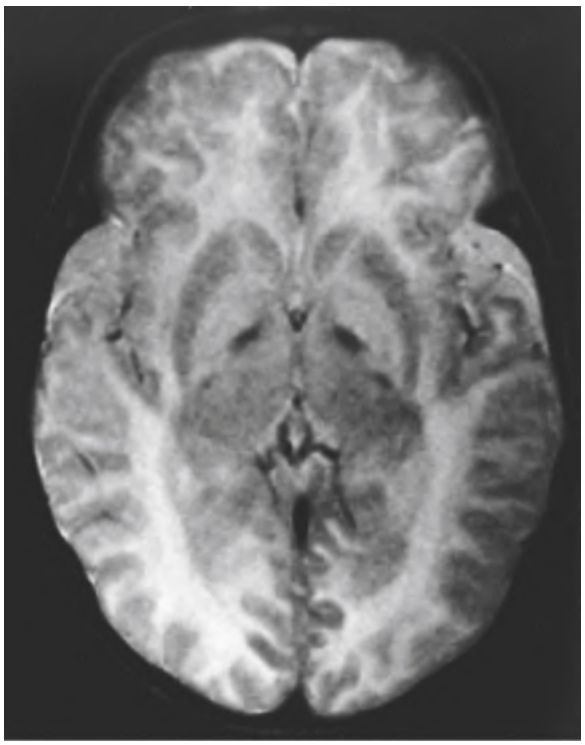

Figura 85-15 RM axial potenciada en T de un paciente de 2 años con enfermedad de Canavan. Se observa un engrosamiento extenso de la sustancia blanca.

Diagnóstico

En un paciente típico con enfermedad de Canavan, tanto la TC como la RM revelan una degeneración de la sustancia blanca, principalmente en los hemisferios cerebrales, con menor afectación del cerebelo y el tronco del encéfalo (fig. 85-15). Puede ser necesario realizar evaluaciones repetidas. La ERM realizada al mismo tiempo que la RM pone de manifiesto un valor alto de ácido *N*-acetilaspártico, lo que indica la existencia de esta enfermedad. El diagnóstico definitivo se establece mediante el hallazgo de cantidades aumentadas de ácido *N*-acetilaspártico en la orina o la sangre, con déficit de aspartoacilasa en los cultivos de fibroblastos cutáneos. El método bioquímico es la opción preferida para el diagnóstico. La concentración de ácido *N*-acetilaspártico en la orina normal es mínima (24 ± 16 μmol/mmol de creatinina), mientras que en los pacientes con enfermedad de Canavan oscila en torno a 1.440 ± 873 μmol/mmol de creatinina. También se pueden detectar cifras altas de ácido *N*-acetilaspártico en el plasma, el LCR y el tejido cerebral. La actividad de la aspartoacilasa en los fibroblastos de los portadores obligados es la mitad o menos de la actividad observada en la población sana. El diagnóstico diferencial de la enfermedad de Canavan debe incluir la enfermedad de Alexander, que es otra leucodistrofia asociada con macrocefalia. La enfermedad de Alexander se debe a un defecto de la síntesis de proteína ácida fibrilar glial y el diagnóstico puede descartarse mediante diagnóstico molecular en los linfocitos sanguíneos.

Se han identificado 2 mutaciones predominantes que producen la enfermedad de Canavan en la población judía asquenazí. La primera es la sustitución de un aminoácido (E285A) en la que el ácido glutámico se sustituye por alanina. Esta mutación es la más frecuente y comprende el 83% de los 100 alelos mutados examinados en los pacientes judíos asquenazíes. La segunda mutación más frecuente consiste en el cambio de tirosina por una mutación antisentido que origina una detención de la secuencia de codificación (Y231X). Esta mutación comprende el 13% de los 100 alelos mutados. En las poblaciones no judías se han observado más mutaciones y las 2 que afectan a los judíos son poco frecuentes. La sustitución de alanina por ácido glutámico (A305E) supone el 40% de los 62 alelos mutados en los pacientes no judíos. Se han descrito más de 50 mutaciones en la población no judía. En la enfermedad de Canavan es importante obtener el diagnóstico molecular, ya que permitirá un asesoramiento adecuado de la familia y el diagnóstico prenatal. Cuando no se conocen las mutaciones, el diagnóstico prenatal se basa en la concentración de ácido *N*-acetilaspártico en el líquido amniótico. En los judíos asquenazíes, la frecuencia de portadores puede ser alta, de hasta 1 por cada 36, un valor muy próximo al de la enfermedad de Tay-Sachs. Existen pruebas de detección selectiva para el diagnóstico de los portadores de la enfermedad de Canavan en la población judía. La correlación entre genotipo y fenotipo y la expresión de la aspartoacilasa muestra que los estudios de expresión pueden ayudar al conocimiento de la enfermedad.

Los pacientes con formas juveniles o leves de la enfermedad de Canavan son heterocigotos compuestos con una mutación leve en un alelo y una mutación grave en el otro alelo. Entre las mutaciones leves se encuentran p.Tyr288Cys y p.Arg71His.

Tratamiento y prevención

No existe ningún tratamiento específico disponible. Los problemas para la alimentación y las crisis convulsivas se deben tratar de forma individualizada. El consejo genético, la detección de los portadores y el diagnóstico prenatal son los únicos métodos de prevención. El tratamiento genético de los niños con enfermedad de Canavan se acompaña de ausencia de efectos adversos a largo plazo, cierta reducción de la elevación de ácido *N*-acetilaspártico cerebral, disminución de la frecuencia de las crisis convulsivas y estabilización del estado clínico general. Existen ensayos clínicos en curso que estudian la administración de glicerol-triacetato como suplemento para tratar el déficit de acetato.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

Capítulo **86**

Defectos del metabolismo de los lípidos

86.1 Trastornos de la β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos

Charles A. Stanley y Michael J. Bennett

La β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos es una vía metabólica esencial en la producción de energía. Es una vía especialmente importante durante las épocas prolongadas de ayuno durante los períodos de menor ingesta calórica debido a enfermedades gastrointestinales o de mayor gasto energético, como ocurre durante las enfermedades febriles. Bajo estas condiciones, el organismo usa predominantemente la grasa como fuente de energía en lugar de los hidratos de carbono. Los ácidos grasos también son una fuente de energía importante en el ejercicio del músculo esquelético y son el sustrato preferido en el corazón. En estos tejidos, los ácidos grasos se oxidan completamente a dióxido de carbono y agua. Los cuerpos cetónicos β-hidroxibutirato y acetoacetato son los productos finales de la oxidación hepática de los ácidos grasos, los cuales no se pueden oxidar en el hígado, pero son exportados y sirven como importante sustrato energético en los tejidos periféricos, especialmente en el cerebro, que puede sustituir parcialmente los cuerpos cetónicos por glucosa durante los períodos de ayuno.

Se han identificado alteraciones genéticas en casi todos los pasos conocidos de la oxidación de los ácidos grasos y todas ellas se transmiten con carácter recesivo (tabla 86-1).

Las manifestaciones clínicas afectan característicamente a los tejidos con un nivel elevado de β-oxidación, como el hígado, el músculo esquelético y el músculo cardíaco. La presentación más frecuente es en forma de un episodio agudo de coma e hipoglucemia potencialmente mortales inducidas por un período de ayuno, debido a una cetogénesis hepática

booksmedicos.org

Bibliografía

Baslow MH, Guilfoyle DN: Canavan disease, a rare early-onset human spongiform leukodystrophy: insights into its genesis and possible clinical interventions, *Biochimie* 95(4):946-956, 2013.

Gao G, Su Q, Michals-Matalon K, et al: Efficacious and safe gene therapy for Canavan disease: a novel approach, *J Inherit Metab Dis* 34(Suppl 3):234, 2011.

Leone P, Shera D, McPhee SW, et al: Long-term follow-up after gene therapy for Canavan disease, *Sci Transl Med* 4:165ra163, 2012.

Matalon R, Michals K, Sebasta D, et al: Aspartoacylase deficiency and *N*-acetylaspartic aciduria in patients with Canavan disease, *Am J Med Genet* 29:463-471, 1988.

Matalon R, Michals-Matalon K, Surendran S, et al: Canavan disease: studies on the knockout mouse, *Adv Exp Med Biol* 576:77-93, 2006.

Matalon R, Michals-Matalon K: Canavan disease (September 16, 1999 [Updated August 11, 2011]). In Pagon, R.A., Bird, T.D., Colan, C.R., et, al., editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 1993-2014, University of Washington, Seattle. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1234/.

Michals K, Matalon R: Canavan disease. In Raymond GV, Eichler F, Fatemi A, et al, editors: *Leukodystrophies*. London: Mac Keith Press, 2011, pp 156-169.

Sommer A, Sass JO: Expression of aspartoacylase (ASPA) and Canavan disease, *Gene* 505(2):206-210, 2012.

Zano S, Malik R, Szucs S, et al: Modification of aspartoacylase for potential use in enzyme replacement therapy for the treatment of Canavan disease, *Mol Genet Metab* 102:176-180, 2011.

Zano S, Wijayasinghe YS, Malik R, et al: Relationship between enzyme properties and disease progression in Canavan disease, *J Inherit Metab Dis* 36(1):159-160, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 86-1 Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales: características clínicas y bioquímicas

DÉFICIT ENZIMÁTICO	GEN	FENOTIPO CLÍNICO	PRUEBAS DE LABORATORIO
Transportador de carnitina	*OCTN2 SLC22A5*	Miocardiopatía, miopatía esquelética, hepatopatía, muerte súbita, fibroelastosis endocárdica, diagnóstico mediante cribado prenatal y en el recién nacido	↓ Carnitina total y libre, acilcarnitinas, acilglicina y ácidos orgánicos normales
Transportador de ácidos grasos de cadena larga	*FATP1-6*	Rara, insuficiencia hepática aguda en la infancia que requiere trasplante hepático	Ácidos grasos C_{14}-C_{18} intracelulares disminuidos, oxidación de ácidos grasos reducida
Carnitina palmitoil transferasa-I	*CPT-IA*	Insuficiencia hepática, tubulopatía renal y muerte súbita. Diagnóstico mediante cribado prenatal y en el recién nacido, preeclampsia materna, asociado en algunos pacientes con síndrome HELLP	Carnitina libre normal o ↑, acilcarnitinas, acilglicina y ácidos orgánicos normales
Carnitina acilcarnitina translocasa	*CACT SLC25A20*	Insuficiencia hepática crónica progresiva, ↑ persistente de NH_3, miocardiopatía hipertrófica. Diagnóstico mediante cribado en el recién nacido	Carnitina libre normal o ↓, perfil de acilcarnitina anormal
Carnitina palmitoil transferasa-II	*CPT-II*	Tipos de inicio precoz y tardío. Insuficiencia hepática, encefalopatía, miopatía esquelética, miocardiopatía, cambios quísticos renales, diagnóstico mediante cribado en el recién nacido. Forma en adultos con rabdomiólisis aguda, mioglobinuria	Carnitina libre normal o ↓, perfil de acilcarnitina anormal
Acil-Coa deshidrogenasa de cadena corta	*SCAD ACADS*	El fenotipo clínico no está claro. Muchos pacientes parecen ser normales; otros presentan diversos signos y síntomas variables. Los subtipos pueden presentar manifestaciones graves de relación confusa con los defectos bioquímicos. Diagnóstico mediante cribado en el recién nacido; se cuestiona su importancia.	Carnitina libre normal o ↓, elevación de ácido etilmalónico en orina, perfil de acilcarnitina con alteraciones variables
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	*MCAD ACADM*	Hipoglucemia, encefalopatía hepática, muerte súbita. Diagnóstico posible mediante cribado en el recién nacido, preeclampsia materna, asociado raramente con síndrome HELLP	Carnitina libre normal o ↓, ↑ acilglicina y ácidos grasos libres C_6-C_{10} plasmáticos, ↑ acilcarnitina C_8-C_{10}
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	*VLCAD ACADVL*	Miocardiopatía dilatada, arritmias, hipoglucemia y esteatosis hepática. Inicio tardío, rabdomiólisis inducida por estrés, miopatía episódica. Diagnóstico posible mediante cribado prenatal y en el recién nacido	Carnitina libre normal o ↓, ↑ acilcarnitina $C_{14:1}$, C_{14}, ↑ ácidos grasos libres C_{10}-C_{16} plasmáticos
ETF deshidrogenasa*	*ETF-DH*	Hipoglucemia en ayuno no cetósica, alteraciones congénitas; hepatopatía, miocardiopatía y miopatía esquelética leves. Diagnóstico posible mediante cribado en el recién nacido	Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↑ acilcarnitina y de ácidos orgánicos y acilglicinas en orina
ETF-α*	*α-ETF*	Hipoglucemia en ayuno no cetósica, alteraciones congénitas; también se ha descrito hepatopatía, miocardiopatía y miopatía esquelética. Diagnóstico posible mediante cribado en el recién nacido	Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↑ acilcarnitina y de ácidos orgánicos y acilglicinas en orina
ETF-β*	*β-ETF*	Hipoglucemia en ayuno, alteraciones congénitas; también se ha descrito hepatopatía, miocardiopatía y miopatía esquelética. Diagnóstico posible mediante cribado en el recién nacido	Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↑ acilcarnitina, y de ácidos orgánicos y acilglicinas en orina
L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta	*SCHAD HADH*	Hipoglucemia hiperinsulinémica, miocardiopatía, miopatía. Diagnóstico posible mediante cribado en el recién nacido	Carnitina libre normal o ↓, elevación de los ácidos grasos libres, ácidos orgánicos urinarios con alteraciones variables, ↑ 3-OH glutarato, ↑ C_4-OH acilcarnitina plasmática
L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga	*LCHAD HADH-A*	Diagnóstico posible mediante cribado en el recién nacido, preeclampsia materna, síndrome HELLP y asociación frecuente con HGAE. Véase también *MTP* a continuación para las manifestaciones clínicas	Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↑ ácidos grasos libres, ↑ carnitinas C_{16}-OH y C_{18}-OH
MTP	*HADH-A HADH-B*	Miopatía cardíaca y esquelética grave, hipoglucemia, acidosis, hiper NH_3, muerte súbita, elevación de las enzimas hepáticas, retinopatía. Con frecuencia se asocia con preeclampsia materna, síndrome HELLP y HGAE	Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↑ ácidos grasos libres, ↑ carnitinas C_{16}-OH y C_{18}-OH
3-cetoacil-CoA tiolasa de cadena larga	*LKAT HADH-B*	Presentación neonatal grave, hipoglucemia, acidosis, aumento de la creatina cinasa, miocardiopatía, neuropatía y muerte precoz	Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↑ ácidos grasos libres, ↑ 2-*trans*, 4-*cis*-decadienoilcarnitina
2,4-dienoil-CoA reductasa	*DECR1*	Un único paciente descrito, hipotonía en el recién nacido, principalmente miopatía esquelética grave e insuficiencia respiratoria. Hipoglucemia rara	Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre; acilglicina y ácidos orgánicos urinarios normales

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 86-1 Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales: características clínicas y bioquímicas *(cont.)*

DÉFICIT ENZIMÁTICO	GEN	FENOTIPO CLÍNICO	PRUEBAS DE LABORATORIO
HMG-CoA sintasa	*HMGCS2*	Hipocetosis e hipoglucemia, raramente miopatía	Aumento de los ácidos grasos plasmáticos totales; los estudios enzimáticos en biopsias hepáticas pueden ser diagnósticos; es preferible realizar estudios genéticos
HMG-CoA liasa	*HMGCL*	Hipocetosis e hipoglucemia, raramente miopatía	Carnitina libre normal, ↑ C_5-OH y metilglutaril-carnitina; los estudios enzimáticos en fibroblastos pueden ser diagnósticos

CoA, coenzima A; ETF, flavoproteína de transferencia de electrones; HGAE, hígado graso agudo del embarazo; HELLP, hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, plaquetopenia; MTP, proteína trifuncional mitocondrial; NH_3, amoníaco.

*Conocida también como acidemia glutárica de tipo II o déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (DMAD).

De Shekhawat PS, Matern D, Strauss AW: Fetal fatty oxidation disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: impact of expanded newborn screening on their diagnosis and management, Pediatr Res *57:78R-84R, 2005.*

defectuosa. Otras manifestaciones son: miocardiopatía crónica, debilidad muscular o rabdomiólisis aguda inducida por el ejercicio. Los defectos de la oxidación de los ácidos grasos con frecuencia pueden ser asintomáticos durante los períodos no asociados al ayuno. Los cuadros que se presentan de forma aguda pueden diagnosticarse erróneamente como un **síndrome de Reye** o, en los casos mortales, como un **síndrome de muerte súbita del lactante.** Las alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos se pueden pasar por alto, ya que la única clave específica para el diagnóstico puede ser el hallazgo de unas concentraciones impropiamente bajas de cetonas en la orina de lactantes con hipoglucemia. Los trastornos genéticos de la utilización corporal de la cetona también pueden pasar desapercibidos dado que la cetosis es un hallazgo esperado en la hipoglucemia en ayuno. En algunas circunstancias, las manifestaciones clínicas parecen estar originadas por los efectos tóxicos de los metabolitos de los ácidos grasos más que por una producción inadecuada de energía. Entre estas circunstancias figuran enfermedades (déficits de 3-hidroxiacil deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga [LCHAD], carnitina palmitoiltransferasa-1A [CPT-IA], proteína trifuncional mitocondrial [MTP; también conocida como TFP]) en las que la presencia de afectación fetal homocigota aumenta el riesgo de una enfermedad potencialmente mortal en la madre heterocigota, lo que da lugar a un hígado graso agudo del embarazo o una **preeclampsia con síndrome HELLP** (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, plaquetopenia). Las malformaciones cerebrales y renales se han descrito en déficits graves de flavoproteína de transferencia de electrones (ETF), ETF deshidrogenasa (ETF-DH) y carnitina palmitoiltransferasa-2 (CPT-II), que pueden reflejar la toxicidad intrauterina de los metabolitos de los ácidos grasos o un papel de estas enzimas en el desarrollo. El déficit de LCHAD y MTP puede cursar con degeneración retiniana progresiva, neuropatía periférica y hepatopatía crónica progresiva. Los programas de cribado neonatal que utilizan espectrometría de masas en tándem detectan las acilcarnitinas características que se observan en muchas de estas enfermedades y permiten el diagnóstico presintomático. Los programas de cribado han proporcionado pruebas que demuestran que todas las alteraciones combinadas de la oxidación de los ácidos grasos están entre los errores congénitos del metabolismo más frecuentes.

Las figuras 86-1 y 86-2 muestran los pasos de la oxidación de un ácido graso de cadena larga típico. En el *ciclo de la carnitina,* los ácidos grasos son transportados a través de la barrera de la membrana mitocondrial interna como ésteres de acilcarnitina. En el interior de la mitocondria, sucesivos pases por el ciclo de 4 pasos de la *β-oxidación* transforman el ácido graso activado-coenzima A (CoA) en unidades de acetil-CoA. En cada uno de estos pasos de la β-oxidación se necesitan isoenzimas específicas de dos a tres cadenas de diferente longitud para acomodar los diferentes tipos de ácidos grasos acil-CoA. La vía de la transferencia de electrones transporta los electrones generados en el primer paso de la β-oxidación (acil-CoA deshidrogenasa) a la *cadena de transporte de electrones* (por medio de la coenzima Q) para la formación de adenosina trifosfato, mientras que los electrones generados en el tercer paso (3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa) entran en la *cadena de transporte de electrones* por el complejo 1. La mayoría de los acetil-CoA formados en la β-oxidación hepática fluyen por la *vía de la cetogénesis* para formar β-hidroxibutirato y acetoacetato.

DEFECTOS DEL CICLO DE LA β-OXIDACIÓN

Déficit de acil-coenzima A deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media

El déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (MCAD) es la alteración más frecuente de la oxidación de los ácidos grasos. Esta enfermedad presenta un notable efecto «fundador»; la mayoría de los pacientes tienen ancestros de Europa noroccidental y la mayor parte son heterocigotos con respecto a una única mutación antisentido común: una transición A-G en la posición 985 de la cadena de ADN complementario que cambia una lisina por ácido glutámico en la posición 329 (K329E).

Manifestaciones clínicas

Los pacientes no diagnosticados previamente suelen presentar entre el tercer mes y el quinto año de vida episodios de enfermedad aguda desencadenados por el ayuno prolongado (de más de 12-16 horas de duración). Entre los signos y síntomas se incluyen vómitos y letargo, que progresan rápidamente a coma, crisis epilépticas y parada cardiorrespiratoria. Puede presentarse un síndrome de muerte súbita del lactante. El hígado puede encontrarse ligeramente aumentado de tamaño con depósito de grasa. Las crisis son poco frecuentes durante los primeros meses de vida, debido posiblemente al mayor número de tomas en los lactantes de menor edad. Los niños de más edad afectados tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad, ya que empiezan a ayunar durante la noche o están expuestos a situaciones de estrés por ayuno durante las enfermedades infantiles intercurrentes. Se han notificado casos de inicio de la enfermedad con hipoglucemia neonatal en los primeros días de vida en recién nacidos que inadvertidamente estaban en ayunas. En ocasiones, el diagnóstico de MCAD se ha realizado en adolescentes y adultos previamente sanos, lo que indica que incluso los pacientes asintomáticos durante el período neonatal tienen riesgo de manifestar una descompensación metabólica si se exponen a períodos de ayuno suficientemente prolongados. Un número desconocido puede permanecer asintomático. Antes de instaurar las pruebas de cribado masivo en los recién nacidos, hasta el 25% de los casos de déficit de MCAD fallecían o sufrían daño cerebral grave tras presentar el primer episodio. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la actualidad en el período neonatal mediante cribado de acilcarnitina en mancha de sangre, lo que permite iniciar medidas preventivas y terapéuticas de modo precoz de muchos de los signos y síntomas graves.

Pruebas complementarias

Durante los episodios agudos suele haber hipoglucemia. Las concentraciones plasmática y urinaria de cetona son inapropiadamente bajas **(hipoglucemia hipocetósica).** Debido a la hipocetonemia, no hay acidosis metabólica o es muy leve (mientras que en muchos niños con hipoglucemia cabría esperar la presencia de acidosis). Las pruebas de función hepática son anormales, con elevación de las enzimas hepáticas (alanino aminotransferasa y aspartato aminotransferasa), elevación de los niveles plasmáticos de amoníaco y prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial. La biopsia hepática durante la enfermedad aguda muestra esteatosis microvesicular o macrovesicular debido al acúmulo de triglicéridos. Durante el ayuno o los períodos de enfermedad aguda, los perfiles de ácidos orgánicos en la orina detectados mediante cromatografía/espectrometría de masas revelan unas

booksmedicos.org

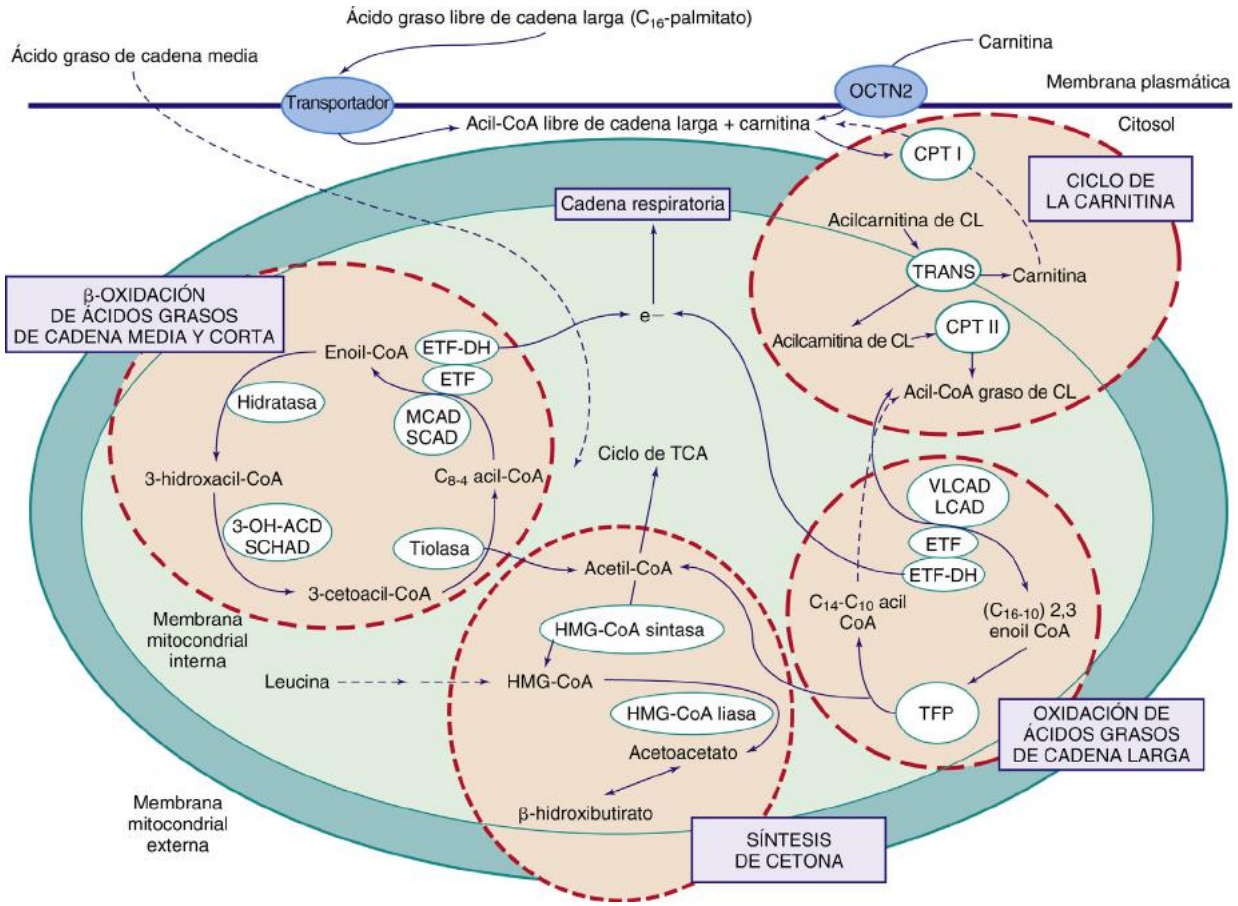

Figura 86-1 Oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. La carnitina penetra en la célula mediante la acción del transportador de catión orgánico/carnitina (OCTN2). El palmitato, un ácido graso de cadena larga típico con 16 átomos de carbono, se transporta a través de la membrana plasmática y puede activarse para formar acil-CoA graso de cadena larga (CL). Posteriormente, se incorpora al ciclo de la carnitina, donde se transesterifica por la carnitina palmitoiltransferasa-I (CPT-I), se transloca a través de la membrana mitocondrial interna mediante la carnitina/acilcarnitina translocasa (TRANS) y se reconvierte en acil-CoA graso de cadena larga por la carnitina palmitoiltransferasa-II (CPT-II) para la β-oxidación. La acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD/LCAD) dirige la formación de (C_{16}-C_{10}) 2,3 enoil-CoA. La proteína trifuncional mitocondrial (MTP) contiene las actividades enoil-CoA hidratasa (hidratasa), 3-OH-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa (3-OH-ACD) y β-cetotiolasa (tiolasa). Se producen acetil-CoA, la forma reducida de la flavina adenina dinucleótido (FADH) y la forma reducida de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH). Los ácidos grasos de cadena media y corta (C_{8-4}) pueden penetrar en la matriz mitocondrial independientemente del ciclo de la carnitina. Se necesita la presencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) e hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD). Posteriormente, el acetil-CoA puede incorporarse al ciclo de Krebs (TCA). Los electrones son transportados desde FADH hasta la cadena respiratoria mediante la flavoproteína de transferencia de electrones (ETF) y la flavoproteína deshidrogenasa de transferencia de electrones (ETF-DH). El NADH se incorpora a la cadena de transporte de electrones mediante el complejo I. El acetil-CoA se puede transformar en el hígado en hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) por la acción de la β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA sintasa (HMG-CoA sintasa) y posteriormente en el cuerpo cetónico acetoacetato mediante la acción de la β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA liasa (HMG-CoA liasa).

concentraciones inapropiadamente bajas de cetonas y una elevación de la cifra de los ácidos dicarboxílicos de cadena media (ácidos adípico, subérico y sebácico) que proceden de la oxidación omega microsómica y peroxisómica de los ácidos grasos de cadena media acumulados. Las concentraciones plasmática y tisular de carnitina total están reducidas entre el 25% y el 50% con respecto a sus valores normales, mientras que la fracción de carnitina total esterificada está aumentada. Este patrón de **déficit secundario de carnitina** se observa en la mayoría de las alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos y refleja la competición por el transporte en la membrana citoplásmica entre las concentraciones elevadas de acilcarnitina y carnitina libre. Los déficits de transportador de membrana plasmática de carnitina, CPT-IA y β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sintasa constituyen excepciones significativas a esta regla que no manifiestan déficit secundario de carnitina.

Entre los datos metabólicos diagnósticos se encuentran la elevación de los niveles plasmáticos de metabolitos $C_{8:0}$, $C_{10:0}$ y $C_{10:1}$ de acilcarnitina y el aumento de los niveles de acilglicinas (hexanoil-propionil, suberil-propionil y 3-fenilpropionil glicinas) en orina. Los programas de cribado metabólico neonatal con espectrometría de masas en tándem, que se realizan a casi todos los recién nacidos en EE.UU., pueden diagnosticar el déficit de MCAD presintomático basándose en la detección de las acilcarnitinas anómalas en manchas de sangre en papel de filtro. En muchos casos, el diagnóstico se confirma mediante el hallazgo de la frecuente mutación A985G. En lactantes con acilcarnitinas características en las pruebas de cribado se ha detectado una segunda variante frecuente, T199C. Curiosamente, este alelo no se ha observado hasta la fecha en pacientes con MCAD sintomáticos, por lo que puede representar una mutación más leve.

Tratamiento

La enfermedad aguda se debe tratar precozmente con líquidos intravenosos con glucosa al 10% para tratar o prevenir la hipoglucemia y suprimir la lipólisis lo más rápidamente posible (v. cap. 92). El tratamiento crónico consiste en evitar el ayuno. Esto suele requerir simplemente ajustes de la dieta para asegurar que los períodos de ayuno nocturnos están limitados a <10-12 horas. La restricción de la grasa en la dieta y la administración de carnitina son objeto de controversia. Todavía no se ha establecido si los pacientes con la variante T199C precisan intervención terapéutica activa.

Pronóstico

Hasta el 25% de los pacientes no diagnosticados mueren durante la primera crisis de la enfermedad. Con frecuencia existen antecedentes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

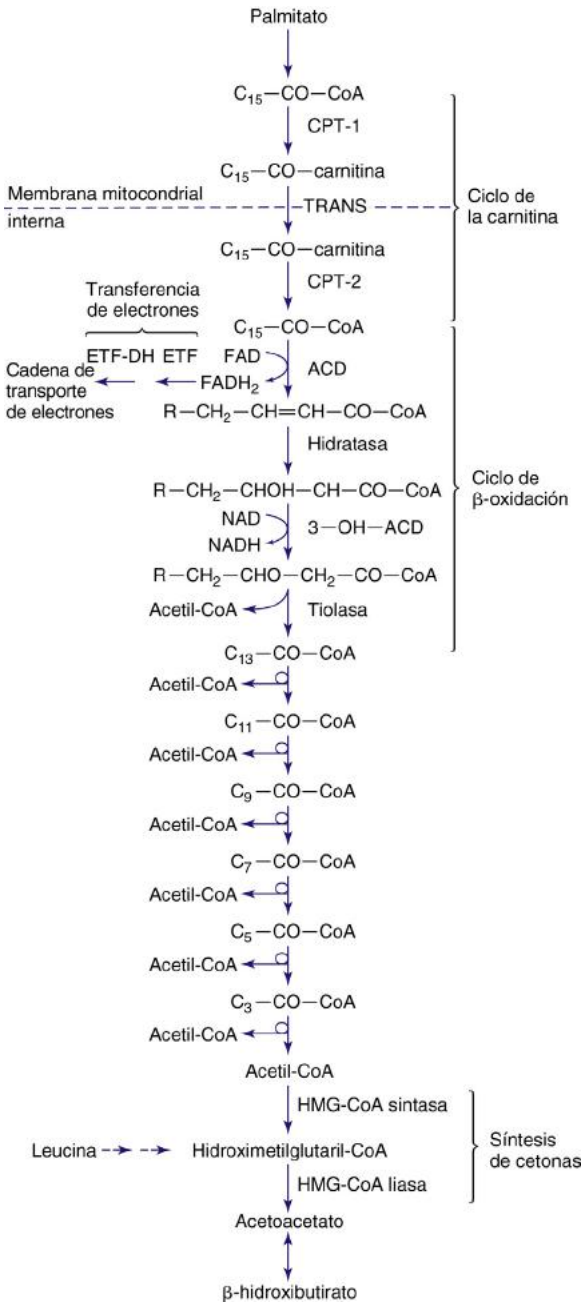

Figura 86-2 Vía metabólica de la oxidación mitocondrial del palmitato, ácido graso de cadena larga típico de 16 átomos de carbono. Las enzimas incluidas en este proceso son: carnitina palmitoiltransferasa (CPT) 1 y 2, carnitina/acilcarnitina translocasa (TRANS), flavoproteína de transferencia de electrones (ETF), ETF deshidrogenasa (ETF-DH), acil-CoA deshidrogenasa (ACD), enoil-CoA hidratasa (hidratasa), 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa (3-OH-ACD), β-cetotiolasa (tiolasa), β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sintasa y liasa.

de un hermano fallecido, en el que se sospecha un déficit de MCAD no diagnosticado. Algunos pacientes pueden sufrir una lesión cerebral permanente durante la crisis de hipoglucemia grave. El pronóstico de los supervivientes sin daño cerebral es excelente, ya que en el déficit de MCAD no se producen alteraciones cognitivas progresivas ni miocardiopatía. Las mialgias y la menor tolerancia al ejercicio pueden volverse evidentes con el paso de los años. La intolerancia al ayuno mejora con la edad y disminuye el riesgo de enfermar. Como hasta el 35% de las personas afectadas nunca han sufrido episodios, es importante estudiar a los hermanos de los pacientes para detectar a familiares asintomáticos.

Déficit de acil-coenzima A deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga

El déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCAD) es el segundo trastorno más frecuentemente diagnosticado de la oxidación de los ácidos grasos. Se denominó originariamente déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga antes de que se conociera la existencia de la VLCAD unida a la membrana mitocondrial interna. *Todos los pacientes diagnosticados previamente de déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga presentan un déficit genético de VLCAD.* Los pacientes con déficit de VLCAD son incapaces de oxidar los ácidos grasos de cadena larga fisiológicos y suelen estar más afectados que aquéllos con déficit de MCAD, que presentan un defecto oxidativo más leve. El déficit de VLCAD se inicia más precozmente en la lactancia y cursa con más problemas crónicos, con debilidad muscular y episodios de dolor muscular y rabdomiólisis. La miocardiopatía puede estar presente durante las crisis agudas provocadas por el ayuno. El ventrículo izquierdo puede estar hipertrofiado o dilatado y se observa escasa contractilidad en la ecocardiografía. En algunos casos se produce una muerte súbita, pero la mayoría de los pacientes que sobreviven al episodio inicial mejoran, y llegan incluso a la normalización de la función cardíaca. Otras características físicas y analíticas son similares a las del déficit de MCAD, incluido el déficit secundario de carnitina. El perfil de ácidos orgánicos urinarios muestra la existencia de aciduria dicarboxílica no cetósica con aumento de las concentraciones de ácidos dicarboxílicos $C_{6\text{-}12}$. El diagnóstico se sospecha por la demostración de un perfil anormal de acilcarnitina con mancha $C_{14:0,14:1,14:2}$ en plasma o sangre, pero el diagnóstico específico requiere el análisis de la mutación del gen VLCAD. El tratamiento consiste principalmente en evitar el ayuno de más de 10-12 horas de duración. En algunos pacientes resulta útil la alimentación intragástrica continua.

Déficit de acil-coenzima A deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta

Se ha descrito un pequeño número de pacientes con dos mutaciones nulas del gen de la acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta (SCAD) y fenotipo variable. La mayoría de los pacientes diagnosticados de déficit de SCAD presentan cambios polimórficos de ADN en el gen SCAD; por ejemplo, los dos polimorfismos más frecuentes son G185S y R147W, que se encuentran presentes de modo homocigoto en el 7% de la población. Algunos investigadores creen que se trata de cambios de susceptibilidad, que requieren una segunda mutación genética, todavía desconocida, para expresar un fenotipo clínico; otros creen que el déficit de SCAD es un trastorno bioquímico inocuo. Se trata de un trastorno autosómico recesivo que se presenta con hipoglucemia neonatal y puede cursar con concentraciones normales de cuerpos cetónicos. El diagnóstico se establece por los niveles elevados de butirilcarnitina (C4-carnitina) en las manchas en sangre o plasma del recién nacido y el aumento de la excreción urinaria de ácido etilmalónico y butirilglicina. Estas alteraciones metabólicas son más pronunciadas en los pacientes con mutaciones nulas y se presentan de modo variable en los pacientes homocigotos para los polimorfismos comunes.

La necesidad de tratamiento en el déficit de SCAD no se ha establecido todavía. Se ha propuesto que la evaluación a largo plazo de los pacientes asintomáticos es necesaria para determinar si este cuadro es o no una enfermedad real. Aunque la mayoría de los pacientes con déficit de SCAD permanecen asintomáticos a lo largo de la vida, existe un subgrupo de pacientes con déficit de SCAD con manifestaciones graves, como rasgos faciales dismórficos, dificultades para la alimentación/retraso del crecimiento, acidosis metabólica, hipoglucemia cetósica, letargo, retraso del desarrollo, convulsiones, hipotonía, distonía y miopatía.

Déficit de proteína trifuncional mitocondrial/3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga

La enzima LCHAD forma parte de la proteína trifuncional mitocondrial (TFP), que también contiene otras dos enzimas de la β-oxidación, la enoil-CoA hidratasa de ácidos grasos de cadena larga y la β-cetotiolasa de ácidos grasos de cadena larga. Es una proteína hetero-octamérica formada por 4 cadenas α y 4 β, que proceden de genes distantes con

booksmedicos.org

una región promotora común. En algunos pacientes sólo está afectada la actividad LCHAD de la MTP (déficit de LCHAD), mientras que en otros se observa un déficit de las 3 actividades (déficit de MTP).

Las manifestaciones clínicas comprenden crisis de hipoglucemia hipocetósica aguda similar a las del déficit de MCAD; los pacientes presentan con frecuencia signos de enfermedad más grave, como miocardiopatía, calambres, debilidad muscular y función hepática anormal (colestasis). Los efectos tóxicos de los metabolitos de los ácidos grasos pueden producir retinopatía pigmentaria (que puede conducir a la ceguera), insuficiencia hepática progresiva, neuropatía periférica y rabdomiólisis. En las madres heterocigotas portadoras de fetos homocigotos afectados por un déficit de LCHAD/MTP se han constatado casos de hígado graso agudo del embarazo, síndrome **HELLP** y complicaciones obstétricas que ponen en peligro la vida de la madre. Puede presentarse un síndrome de muerte súbita del lactante. El diagnóstico se establece por la elevación de 3-hidroxi acilcarnitinas de ácidos de longitudes de cadena $C_{16\text{-}18}$ en mancha de sangre o plasma. El perfil de ácidos orgánicos urinarios en estos pacientes revela un aumento de las concentraciones de ácidos 3-hidroxidicarboxílicos de longitudes de cadena $C_{6\text{-}14}$. Es frecuente hallar un déficit secundario de carnitina en estos pacientes. En más del 60% de los casos con déficit de LCHAD se detecta la frecuente mutación E474Q en la subunidad α. En el feto, esta mutación se asocia de forma significativa con complicaciones obstétricas, pero otras mutaciones en cualquiera de las subunidades también pueden asociarse con enfermedad materna.

El tratamiento es equiparable al de los déficits de MCAD y VLCAD, es decir, evitar el estado de estrés producido por el ayuno. Algunos investigadores han sugerido que la administración de suplementos de aceite con triglicéridos de cadena media, para cortocircuitar el defecto en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga y ácido docosahexaenoico (para evitar los cambios retinianos), puede resultar eficaz. El trasplante hepático se ha empleado en casos con insuficiencia hepática grave, pero no mejora las anomalías metabólicas ni evita las complicaciones retinianas o musculares.

Déficit de 3-hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta

Sólo se han comunicado 12 pacientes en los que se comprobaron mutaciones de la 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta (SCHAD), aunque los autores conocen la existencia de algunos otros casos no publicados. La mayoría de los pacientes con mutaciones recesivas del gen de la SCHAD se presentaron con episodios de hipoglucemia hipocetósica debida a hiperinsulinismo. A diferencia de los pacientes con otras formas de trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, estos pacientes requirieron tratamiento específico del hiperinsulinismo con diazóxido para evitar la hipoglucemia recurrente. Un único paciente con mutaciones heterocigotas compuestas presentó una insuficiencia hepática fulminante a los 10 meses de edad. La proteína SCHAD posee una función no enzimática (plurifunción), ya que interactúa directamente con la glutamato deshidrogenasa (GDH) para inhibir su actividad. En ausencia de la proteína SCHAD, esta inhibición no se produce, lo que da lugar a una mayor actividad de la enzima GDH, una causa conocida de hiperinsulinismo, debido por lo general a mutaciones activadoras del gen GDH. Este déficit grave de proteína SCHAD a menudo se presenta de modo predominante como hipoglucemia sensible a proteína en vez de como hipoglucemia en ayuno. Parece que si existe proteína SCHAD, la inhibición de GDH se mantiene incluso aunque no exista actividad enzimática de la SCHAD. Estos pacientes pueden presentar un defecto más tradicional de la oxidación de los ácidos grasos. Entre los marcadores metabólicos específicos del déficit de SCHAD se encuentra la elevación de la C4-hidroxi acilcarnitina en plasma y de ácido 3-hidroxiglutárico en orina.

El tratamiento de los pacientes con déficit de SCHAD e hiperinsulinismo consiste en la administración de diazóxido. En la actualidad no existe suficiente experiencia con la forma no hiperinsulinémica del déficit de SCHAD como para recomendar alguna modalidad terapéutica, pero parece aconsejable evitar el ayuno, como en otros trastornos de la oxidación de los ácidos grasos.

DEFECTOS DEL CICLO DE LA CARNITINA

Defecto del transporte de la carnitina en la membrana plasmática (déficit primario de carnitina)

El déficit primario de carnitina es la única enfermedad en que el déficit de carnitina es la causa, en lugar de la consecuencia, de una alteración de la oxidación de los ácidos grasos. La **miocardiopatía** progresiva con o sin **debilidad de los músculos esqueléticos** es la forma de presentación más frecuente y tiene su inicio entre el año y los 4 años. Un pequeño número de pacientes debuta con hipoglucemia hipocetósica en ayunas en el primer año de vida antes de que la miocardiopatía se vuelva sintomática. El defecto subyacente afecta al transportador de carnitina dependiente del gradiente de sodio de la membrana plasmática que está presente en el corazón, el músculo y los riñones. Este transportador es responsable de mantener la concentración intracelular de carnitina en valores entre 20 y 50 veces superiores a los plasmáticos y también de conservar la carnitina renal.

La presencia de unas concentraciones extremadamente bajas de carnitina en plasma y músculo (1-2% del valor normal) ayuda a establecer el diagnóstico de este trastorno. En los padres heterocigotos, la cifra plasmática de carnitina es aproximadamente un 50% de la normal. La cetogénesis en ayunas puede ser normal porque el transporte de carnitina en el hígado también lo es, pero puede alterarse si se interrumpe el aporte de carnitina. El perfil de ácidos orgánicos urinarios revela un patrón de aciduria dicarboxílica hipocetósica cuando la oxidación hepática de los ácidos grasos está alterada, pero por lo demás es normal. La alteración del transporte de carnitina se puede demostrar clínicamente mediante la intensa reducción del umbral renal de carnitina o in vitro mediante el análisis del consumo de carnitina en cultivos de fibroblastos o linfoblastos. La mutación del transportador de catión orgánico/carnitina *(OCTN2)* es la causa de esta enfermedad. El tratamiento con dosis farmacológicas de carnitina (100-200 mg/kg/día v.o.) es muy eficaz para corregir la miocardiopatía y la debilidad muscular, así como cualquier trastorno de la cetogénesis en ayunas. Con el tratamiento, la concentración de carnitina total en el músculo continúa siendo <5% de la cifra normal.

Déficit de carnitina palmitoiltransferasa-IA

Se han descrito varias docenas de lactantes y niños con déficit de la isoenzima carnitina palmitoiltransferasa (CPT-I) hepática y renal (CPT-IA). Las manifestaciones clínicas engloban hipoglucemia hipocetósica y, en ocasiones, pruebas de función hepática muy alteradas. Raramente puede cursar con acidosis tubular renal. Ni el corazón ni los músculos esqueléticos están afectados, ya que la isoenzima muscular no está alterada. El perfil de ácidos orgánicos urinarios en ayunas en ocasiones muestra una aciduria dicarboxílica $C_{6\text{-}12}$ hipocetósica, pero puede ser normal. En el análisis de la acilcarnitina plasmática se observa principalmente carnitina libre con poca cantidad de carnitina acilada. Esta observación se utiliza para establecer el diagnóstico de CPT-IA en las pruebas de cribado neonatal mediante espectrometría de masas en tándem. El déficit de CPT-IA es el único trastorno de la oxidación de los ácidos grasos en que la concentración de carnitina total en plasma está elevada, a menudo hasta un 150-200% de su valor normal. Esto se puede explicar por el hecho de que los efectos inhibidores de las acilcarnitinas de cadena larga sobre el transportador de carnitina en el túbulo renal no están presentes en el déficit de CPT-IA. El defecto enzimático se puede demostrar en cultivos de fibroblastos y linfoblastos. En un único caso publicado, el déficit de CPT-IA en el feto se ha asociado a hígado graso agudo del embarazo en la madre. Una variante común del gen CPT-IA se ha identificado en pacientes de ascendencia inuit en EE.UU. y en las tribus de las naciones originarias de Canadá y Groenlandia. La variante se detecta mediante un resultado positivo en las pruebas de detección selectiva de acilcarnitina en los recién nacidos. La actividad enzimática se encuentra reducida en un 80% y la regulación por malonil-CoA se encuentra ausente. No se ha establecido si se trata de una variante patológica de ADN o de un proceso adaptativo a las dietas ricas en grasa de los antiguos inuit o de las naciones originarias de Canadá. Esta variante se asocia con un riesgo mayor de síndrome de muerte súbita del lactante. El tratamiento de la forma grave de déficit de CPT-IA es similar al usado en el déficit de MCAD: se tratan de evitar situaciones donde sea necesaria la cetogénesis por ayuno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Déficit de carnitina-acilcarnitina translocasa

Este trastorno del transportador de proteínas de la membrana mitocondrial interna para las acilcarnitinas grasas bloquea la entrada de los ácidos grasos de cadena larga en la mitocondria para su oxidación. El fenotipo clínico de esta enfermedad se caracteriza por un defecto grave y generalizado de la oxidación de los ácidos grasos. La mayoría de los recién nacidos presentan crisis de hipoglucemia inducida por el ayuno, hiperamoniemia y colapso cardiorrespiratorio. Todos los neonatos sintomáticos presentan miocardiopatía y debilidad muscular. También se han notificado algunos casos con déficit parcial de translocasa y una enfermedad más leve sin afectación cardíaca. Ni en la orina ni en la sangre se observa ningún ácido orgánico específico, aunque se han publicado casos de aumento de las concentraciones plasmáticas de acilcarnitinas de cadena larga C_{16}-C_{18}. El diagnóstico se confirma mediante análisis genético. La actividad funcional de la carnitina:acilcarnitina translocasa puede medirse en cultivos de fibroblastos o linfoblastos. El tratamiento es semejante al de otros defectos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.

Déficit de carnitina palmitoiltransferasa-II

Se han descrito tres formas de déficit de CPT-II. La presentación **neonatal grave mortal** de esta enfermedad se asocia a un déficit grave de la enzima y se ha observado muerte neonatal temprana en varios casos de neonatos con riñones displásicos, malformaciones cerebrales y anomalías faciales leves. Un segundo defecto más leve se asocia a la **presentación del adulto,** que cursa con rabdomiólisis episódica. El primer episodio no suele aparecer hasta los últimos años de la infancia o los primeros de la edad adulta. El ejercicio prolongado puede desencadenar estas crisis. Estos pacientes presentan dolor muscular y mioglobinuria que puede ser lo bastante intensa como para causar insuficiencia renal. Las concentraciones séricas de creatina cinasa están elevadas hasta 5.000-100.000 U/l. No se ha descrito hipoglucemia en ayuno, aunque éste puede contribuir a las crisis de mioglobinuria. La biopsia muscular muestra un aumento del depósito de grasa neutra. La presentación miopática del déficit de CPT-II se asocia con una mutación frecuente, S113L. Esta mutación produce una proteína termolábil que es inestable cuando aumenta la temperatura muscular debido al ejercicio, lo que resulta en una presentación miopática. Durante la lactancia o la primera infancia se presenta una **tercera** forma **intermedia** de déficit de CPT-II con un cuadro de insuficiencia hepática inducida por el ayuno, miocardiopatía y miopatía esquelética con hipoglucemia hipocetósica, pero sin las graves alteraciones del desarrollo existentes en la forma de presentación neonatal mortal. Este patrón es parecido al observado en el déficit de VLCAD y el tratamiento es idéntico.

El diagnóstico se establece mediante la combinación del análisis molecular y demostrando el déficit enzimático en músculo u otros tejidos y en cultivos de fibroblastos.

DEFECTOS EN LA VÍA DE TRANSFERENCIA DE ELECTRONES

Déficit de flavoproteína de transferencia de electrones y flavoproteína deshidrogenasa de transferencia de electrones (acidemia glutárica de tipo 2, déficit múltiple de deshidrogenación de acil-coenzima A)

La ETF y la ETF-DH tienen como función la transferencia de electrones a la cadena de transporte de electrones mitocondrial a partir de reacciones de deshidrogenación catalizadas por VLCAD, MCAD y SCAD, así como por la glutaril-CoA deshidrogenasa y 4 enzimas involucradas en la oxidación de los aminoácidos de cadena ramificada. Los déficits de ETF y ETF-DH ocasionan una enfermedad que combina las características de la alteración de la oxidación de los ácidos grasos y el trastorno de la oxidación de varios aminoácidos. El déficit completo de cualquiera de estas proteínas se asocia a una enfermedad grave en el recién nacido caracterizada por acidosis, hipoglucemia hipocetósica, coma, hipotonía, miocardiopatía y un olor inusual a pies sudados debido a la inhibición de la isovaleril-CoA deshidrogenasa. Algunos neonatos afectados presentan dismorfia facial y riñones poliquísticos, similares a los observados en el déficit grave de CPT-II, lo que indica que los efectos tóxicos de la acumulación de metabolitos pueden tener lugar en el útero.

El diagnóstico se puede realizar a partir del perfil de ácidos orgánicos urinarios, que muestra alteraciones correspondientes al bloqueo de la oxidación de ácidos grasos (ácido etilmalonato y ácidos dicarboxílicos C_{6-10}), lisina (glutarato) y aminoácidos de cadena ramificada (isovaleril, isobutiril y α-metilbutiril glicina). También pueden emplearse pruebas moleculares. Los lactantes con afectación grave no sobreviven más allá del período neonatal.

Los déficits parciales de ETF y ETF-DH producen una enfermedad parecida al déficit de MCAD u otros trastornos más leves de la oxidación de los ácidos grasos. Estos pacientes tienen crisis de coma hipocetósico en ayunas. El perfil de ácidos orgánicos urinarios revela principalmente una elevación de los ácidos dicarboxílico y etilmalonato, que proceden de los metabolitos intermedios de los ácidos grasos de cadena corta. También se encuentran presentes déficits secundarios de carnitina. Algunos pacientes con formas leves de déficit de ETF y ETF-DH pueden beneficiarse con el tratamiento con dosis elevadas de riboflavina, que es el cofactor de la vía de transferencia de electrones.

DEFECTOS EN LA VÍA DE SÍNTESIS DE CETONAS

Déficit de β-hidroxi-β-metilglutaril-coenzima A sintasa

Véase el capítulo 85.6.

La HMG-CoA sintasa es la enzima que limita la conversión en cetonas del acetil-CoA, procedente de la β-oxidación de los ácidos grasos en el hígado. Recientemente se han identificado varios casos de esta alteración. Se manifiesta con **hipoglucemia hipocetósica** en estados de ayuno sin signos de afectación cardíaca ni de la función del músculo esquelético. El perfil de ácidos orgánicos urinarios sólo muestra la presencia de aciduria dicarboxílica hipocetósica. Las concentraciones plasmática y tisular de carnitina son normales, a diferencia de lo que sucede en el resto de los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos. Otra sintasa presente en el citosol para la biosíntesis de colesterol no está afectada. El déficit de HMG-CoA sintasa se expresa sólo en el hígado y no se puede demostrar en los cultivos de fibroblastos. Se ha clonado el gen de esta enzima y se han caracterizado mutaciones en los pacientes afectados. Evitar el ayuno suele ser el tratamiento adecuado.

Déficit de β-hidroxi-β-metilglutaril-coenzima A liasa

Véase el capítulo 85.6.

DEFECTOS EN LA UTILIZACIÓN DE CUERPOS CETÓNICOS

Los cuerpos cetónicos β-hidroxibutirato y acetoacetato son los productos finales de la oxidación de los ácidos grasos hepáticos y son importantes como sustrato energético para el cerebro durante estados de ayuno. Dos errores en la utilización de cetonas en el cerebro y otros tejidos periféricos se presentan como episodios de coma **hipercetósico,** con o sin hipoglucemia.

Déficit de succinil-coenzima A:3-cetoácido-coenzima A transferasa

Véase el capítulo 85.6.

Se han notificado varios casos de pacientes con déficit de succinil-CoA:3-cetoácido-CoA transferasa (SCOT). La presentación característica consiste en la aparición de episodios recurrentes de cetoacidosis grave en un lactante inducidos por el ayuno. Los niveles de acilcarnitina plasmática y las alteraciones de los ácidos orgánicos urinarios no distinguen el déficit de SCOT de otras causas de cetoacidosis. El tratamiento de los episodios requiere perfusión de glucosa y elevadas cantidades de bicarbonato hasta alcanzar la estabilidad metabólica. Los pacientes por lo general presentan hipercetonemia, incluso entre los episodios de la enfermedad. La SCOT es responsable de la activación del acetoacetato en los tejidos periféricos usando la succinil-CoA como donante para formar acetoacetil-CoA. El déficit de actividad enzimática se puede demostrar en el cerebro, el músculo y los fibroblastos. Se ha clonado el gen de esta enzima y se han identificado numerosas mutaciones.

Déficit de β-cetotiolasa

Véase el capítulo 85.6.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

booksmedicos.org

Bibliografía

De Leon DD, Stanley CA: Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:57-68, 2007.

Dykema DM: Carnitine palmitoyltransferase-1A deficiency: a look at classic and arctic variants, *Adv Neonatal Care* 12:23-27, 2012.

Fukao T, Sass JO, Kursula P, et al: Clinical and molecular characterization of five patients with succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency, *Biochim Biophys Acta* 1812:619-624, 2011.

Gillingham MB, Weleber RG, Neuringer M, et al: Effect of optimal dietary therapy upon visual function in children with long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase and trifunctional protein deficiency, *Mol Genet Metab* 86:124-133, 2005.

Greenberg CR, Dilling LA, Thompson GR, et al: The paradox of the carnitine palmitoyltransferase type 1a P479L variant in Canadian Aboriginal populations, *Mol Genet Metab* 96:201-207, 2009.

Hsu HW, Zytkovicz TH, Comeau AM, et al: Spectrum of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening, *Pediatrics* 121:e1108-e1114, 2008.

Jethva R, Bennett MJ, Vockley J: Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, *Mol Genet Metab* 95:195-200, 2008.

Li C, Chen P, Palladino A, et al: Mechanism of hyperinsulinism in short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency involves activation of glutamate dehydrogenase, *J Biol Chem* 285:31806-31818, 2010.

Longo N, di San Filippo CA, Pasquali M: Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle, *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 142C:77-85, 2006.

Loughrey C, Bennett MJ: Screening for MCAD deficiency in newborns, *BMJ* 338:843-846, 2009.

Molven A, Matre GE, Duran M, et al: Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation, *Diabetes* 53:221-227, 2004.

Sass JO: Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization, *J Inherit Metab Dis* 35:23-28, 2012.

Schulze A, Matern D, Hoffmann GF: Newborn Screening. In Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS, editors: *Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism*, New York, 2009, McGraw-Hill, pp 17-32.

Shekhawat PS, Matern D, Strauss AW: Fetal fatty acid oxidation disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: impact of expanded newborn screening on their diagnosis and management, *Pediatr Res* 57:78-86R, 2005.

Sinclair GB, Collinc S, Popescu O, et al: Carnitine palmitoyltransferase I and sudden unexpected infant death in British Columbia first nations, *Pediatrics* 130:e1162-e1169, 2012.

Strauss AW, Andresen BS, Bennett MJ: Mitochondrial fatty acid oxidation defects. In Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS, editors: *Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism*, New York, 2009, McGraw-Hill, pp 51-70.

van Maldegem BT, Duran M, Wanders RJA, et al: Fasting and fat-loading tests provide pathophysiological insight into short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, *J Pediatr* 156:121-127, 2010.

Wilcken B, Haas M, Joy P, et al: Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study, *Lancet* 369:37-42, 2007.

Wolfe L, Jethva R, Oglesbee D, et al. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. In Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*. Seattle (WA), Seattle, 1993-2011, University of Washington. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63582/.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

86.2 Trastornos de los ácidos grasos de cadena muy larga

Gerald V. Raymond

TRASTORNOS PEROXISÓMICOS

Las enfermedades peroxisómicas son alteraciones genéticamente determinadas causadas por la incapacidad para formar o mantener el peroxisoma o por el déficit de la función de una proteína que normalmente se localiza en este orgánulo. Estas enfermedades causan una discapacidad grave en la infancia y se producen más a menudo y presentan un abanico de fenotipos más amplio de lo que se había reconocido en el pasado.

Etiología

Las enfermedades peroxisómicas se subdividen en 2 categorías principales (tabla 86-2).

En la categoría A, **los trastornos de la biogénesis peroxisómica (TBP),** el defecto básico radica en la incapacidad para importar una o más proteínas al interior del peroxisoma. En la categoría B, **la alteración afecta a una sola proteína peroxisómica.** El peroxisoma está presente en todas las células, excepto en los hematíes maduros, y es un orgánulo subcelular rodeado de una membrana simple; se han identificado más de 50 de las enzimas presentes en él. Algunas participan en la formación y descomposición del peróxido de hidrógeno, mientras que otras están relacionadas con el metabolismo de los lípidos y los aminoácidos. La mayoría de las enzimas peroxisómicas se sintetizan primero en su forma madura en los polirribosomas libres y penetran en el citoplasma. Las proteínas que están destinadas al peroxisoma contienen unas secuencias específicas para fijarse al peroxisoma (PTS). La mayoría de las proteínas de la matriz peroxisómica contienen PTS1, una secuencia de 3 aminoácidos en el extremo carboxílico. PTS2 es la secuencia aminoterminal, que es crucial para importar las enzimas que intervienen en el metabolismo del plasmalógeno y los ácidos grasos de cadena ramificada. La importación de proteínas conlleva una serie de complejas reacciones en las que participan al menos 23 proteínas diferentes. Estas proteínas se denominan peroxinas y son codificadas por los genes *PEX*.

Tabla 86-2 Clasificación de los trastornos peroxisómicos

A: TRASTORNOS DEL SISTEMA DE IMPORTACIÓN PEROXISÓMICA
A1: síndrome de Zellweger
A2: adrenoleucodistrofia neonatal
A3: enfermedad de Refsum infantil
A4: condrodisplasia rizomiélica punteada
B: DEFECTOS DE ENZIMAS PEROXISÓMICAS AISLADAS
B1: adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X
B2: déficit de acil-CoA oxidasa
B3: déficit enzimático bifuncional
B4: déficit de tiolasa peroxisómica
B5: enfermedad de Refsum clásica
B6: déficit de 2-metilacil-CoA racemasa
B7: déficit de DHAP aciltransferasa
B8: déficit de alquil-DHAP sintasa
B9: aciduria mevalónica
B10: aciduria glutárica de tipo III
B11: hiperoxaluria de tipo I
B12: acatalasemia

CoA, coenzima A; DHAP, dihidroxiacetona fosfato.

Tabla 86-3 Datos analíticos anormales frecuentes en los trastornos de la biogénesis de los peroxisomas

Ausencia de peroxisomas o reducción de su número
Catalasa en el citosol
Déficit de síntesis y disminución de la concentración tisular de plasmalógenos
Déficit de oxidación y acumulación anormal de ácidos grasos de cadena muy larga
Déficit de oxidación y acumulación dependiente de la edad de ácido fitánico
Defectos en algunos pasos de la formación de ácidos biliares y acumulación de los productos intermedios
Defectos en la oxidación y acumulación del ácido L-pipecólico
Aumento de la excreción urinaria de ácidos dicarboxílicos

Epidemiología

Excepto la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD), todas las enfermedades peroxisómicas mostradas en la tabla 86-2 son **autosómicas recesivas.** La ALD es el trastorno más frecuente; su incidencia se estima en 1/17.000 nacidos vivos. La incidencia combinada del resto de alteraciones peroxisómicas se calcula en 1/50.000 nacidos vivos.

Anatomía patológica

La ausencia o reducción del número de peroxisomas es patognomónica de las alteraciones de la biogénesis del peroxisoma. En la mayoría de las enfermedades existen sacos membranosos que contienen proteínas integrales de la membrana peroxisómica que carecen del complemento normal de las proteínas de la matriz. Son los peroxisomas «fantasmas». Las alteraciones anatomopatológicas se observan en la mayoría de los órganos y entre ellas se incluyen anomalías profundas y características de la migración neuronal, cirrosis micronodular del hígado, quistes renales, condrodisplasia punteada, hipoacusia neurosensorial, retinopatía, cardiopatías congénitas y rasgos dismórficos.

Patogenia

Es probable que todos los cambios patológicos sean secundarios a las alteraciones del peroxisoma. Muchas enzimas peroxisómicas no cumplen su función en los TBP (tabla 86-3). Las enzimas que están disminuidas o ausentes se sintetizan pero se degradan de forma anormalmente rápida, ya que están desprotegidas fuera del peroxisoma. Todavía no se conoce con exactitud cómo las funciones defectuosas del peroxisoma conducen a las manifestaciones anatomopatológicas generalizadas.

En los TBP se han identificado mutaciones en 12 genes *PEX* diferentes. El patrón y la gravedad de los rasgos anatomopatológicos varían con la naturaleza de las alteraciones de la importación y el grado en que está afectada la importación. Estos defectos génicos provocan enfermedades que fueron denominadas antes de que se conociera su relación con el peroxisoma, a saber, síndrome de Zellweger, ALD neonatal, enfermedad de Refsum infantil y condrodisplasia rizomiélica punteada (CDRP). Se considera que las 3 primeras forman un espectro clínico continuo, siendo el síndrome de Zellweger la forma más grave, la enfermedad de Refsum infantil la menos grave y la ALD neonatal una forma intermedia. Pueden estar causadas por mutaciones en cualquiera de los 11 genes que participan en el ensamblaje del peroxisoma. El defecto genético específico no puede diferenciarse a partir de las características clínicas. La gravedad clínica varía con el grado de afectación de la importación de la proteína. Las mutaciones que eliminan por completo la importación de proteínas se asocian a menudo al fenotipo síndrome de Zellweger, mientras que la mutación antisentido, en la que se conserva cierto grado de importación, origina alguno de los fenotipos más leves. La alteración de *PEX7,* que afecta a la importación de las proteínas que utiliza PTS2, se asocia a CDRP. Los defectos de *PEX7* que afectan parcialmente a la importación se asocian a fenotipos más leves, algunos de los cuales se parecen a la enfermedad de Refsum clásica.

Las enfermedades genéticas en las que se ven afectadas enzimas peroxisómicas aisladas suelen tener manifestaciones clínicas más restringidas y se relacionan con el defecto bioquímico aislado. La insuficiencia suprarrenal primaria de la ALD está causada por una acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) en la corteza suprarrenal, y la neuropatía periférica de la enfermedad de Refsum se debe a la acumulación de ácido fitánico en las células de Schwann y la mielina.

Trastornos de la biogénesis peroxisómica con fenotipos leves o atípicos

Los recién nacidos con **síndrome de Zellweger** muestran alteraciones llamativas y constantes que son fácilmente reconocibles. El aspecto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 86-3 Cuatro pacientes con síndrome cerebrohepatorrenal de Zellweger. Obsérvese la frente elevada, los pliegues epicánticos y la hipoplasia supraorbitaria y de la región media de la cara. *(Cortesía del Dr. Hans Zellweger.)*

facial típico (frente elevada, ausencia de inclinación de las hendiduras palpebrales, arcos supraorbitarios hipoplásicos y pliegues epicánticos; fig. 86-3), la debilidad e hipotonía graves, las crisis epilépticas neonatales y las alteraciones oculares son manifestaciones clínicas de capital importancia para el diagnóstico. Debido a la hipotonía y al aspecto craneofacial se puede sospechar la presencia de un síndrome de Down. Los lactantes con síndrome de Zellweger no suelen vivir más que unos pocos meses. Más del 90% presentan retraso del crecimiento posnatal. En la tabla 86-4 se muestra una lista de las principales anomalías.

Los pacientes con **ALD neonatal** muestran menos alteraciones craneofaciales y menos prominentes. Las crisis epilépticas neonatales son frecuentes. También está presente un cierto grado de retraso del desarrollo psicomotriz; el aspecto funcional presenta un retraso grave y el desarrollo puede regresar después de los 3-5 años, probablemente debido a una leucodistrofia progresiva. La hepatomegalia y la alteración de la función hepática, la degeneración pigmentaria de la retina y la afectación grave de la audición siempre están presentes. La función corticosuprarrenal suele estar deteriorada y puede ser necesario administrar tratamiento hormonal suprarrenal sustitutivo. No existe condrodisplasia punteada ni quistes renales.

Los pacientes con **enfermedad de Refsum infantil** sobreviven hasta la vida adulta. Son capaces de caminar, aunque la marcha puede ser atáxica y de base amplia. La función cognoscitiva está gravemente afectada. Todos los pacientes tienen hipoacusia neurosensorial y degeneración pigmentaria de la retina. También presentan rasgos dismórficos moderados, como pliegues epicánticos, puente de la nariz plano y pabellones auriculares bajos. La hipotonía precoz y la hepatomegalia con alteración de la función hepática son frecuentes. Las concentraciones plasmáticas de colesterol y de lipoproteínas de alta y baja densidad suelen estar moderadamente reducidas. La condrodisplasia punteada y los quistes corticales renales no están presentes. La autopsia revela la presencia de cirrosis micronodular y unas glándulas suprarrenales hipoplásicas pequeñas. En el cerebro se observa una hipoplasia grave de la capa granular cerebelosa y la localización ectópica de células de Purkinje en la capa molecular. Se transmite con carácter autosómico recesivo.

Tabla 86-4 Principales anomalías clínicas en el síndrome de Zellweger

ANOMALÍA	Casos en que existía la anomalía	
	N.°	%
Frente elevada	58	97
Occipucio plano	13	81
Fontanelas anchas, suturas amplias	55	96
Reborde orbitario superficial	33	100
Puente nasal bajo/ancho	23	100
Epicanto	33	92
Arco palatino elevado	35	95
Deformidad del oído externo	39	97
Micrognatia	18	100
Pliegues cutáneos redundantes en el cuello	13	100
Manchas de Brushfield	5	83
Catarata/opacificación corneal	30	86
Glaucoma	7	58
Pigmentación anómala de la retina	6	40
Palidez de la papila óptica	17	74
Hipotonía grave	94	99
Respuesta de Moro anómala	26	100
Hiporreflexia o arreflexia	56	98
Dificultad para succionar	74	96
Alimentación por sonda	26	100
Crisis epilépticas	56	92
Retraso psicomotriz	45	100
Deterioro de la audición	9	40
Nistagmo	30	81

De Heymans HAS: Cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome: clinical and biochemical consequences of peroxisomal dysfunctions. *Tesis, Universidad de Ámsterdam, 1984.*

Algunos pacientes con TBP tienen fenotipos más leves y atípicos. En estos casos, la enfermedad se manifiesta con neuropatía periférica o retinopatía, alteración de la visión y cataratas en la infancia, adolescencia o edad adulta, y los pacientes pueden haber sido diagnosticados de **enfermedad de Charcot-Marie-Tooth** o **síndrome de Usher.** Algunos pacientes han sobrevivido hasta la quinta década de la vida. Los defectos en *PEX7,* que con mayor frecuencia producen el fenotipo CDRP, también pueden causar un fenotipo más leve con manifestaciones clínicas similares a las de la enfermedad de Refsum clásica (déficit de fitanoil-CoA hidroxilasa).

Condrodisplasia rizomiélica punteada

La CDRP se caracteriza por focos dispersos de calcificación en el interior del cartílago hialino y se asocia a sordera, cataratas (72%) y malformaciones múltiples debidas a las contracturas. Los cuerpos vertebrales tienen una hendidura coronal rellena de cartílago como consecuencia de una detención embrionaria. La estatura desproporcionadamente corta afecta a las regiones proximales de las extremidades (fig. 86-4*A*). Las alteraciones radiológicas consisten en acortamiento de los huesos proximales de las extremidades, metáfisis en forma de copa y trastornos de la osificación (fig. 86-4*B*). Los valores de longitud, peso y perímetro cefálico están por debajo del percentil 3; estos niños tienen

booksmedicos.org

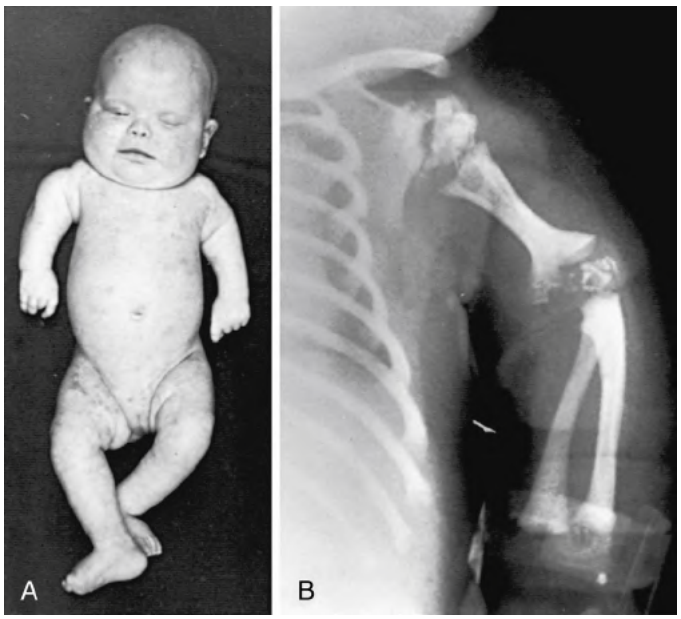

Figura 86-4 **A,** Recién nacido con condrodisplasia rizomiélica punteada. Obsérvese el notable acortamiento de las extremidades proximales, la depresión del puente de la nariz, el hipertelorismo y las extensas lesiones cutáneas descamativas. **B,** Obsérvese el llamativo acortamiento del húmero y el punteado epifisario en las articulaciones del hombro y el codo. *(Cortesía del Dr. John P. Dorst.)*

una discapacidad intelectual grave. En aproximadamente el 25% de los casos también se observan alteraciones cutáneas como las que aparecen en la eritrodermia ictiosiforme.

Defectos aislados de la oxidación peroxisómica de los ácidos grasos

Las enfermedades denominadas de B1 a B3 (v. tabla 86-2) se relacionan con una de las 3 enzimas involucradas en la oxidación peroxisómica de los ácidos grasos. Sus manifestaciones clínicas son semejantes a las de las enfermedades del espectro Zellweger. Pueden diferenciarse de los trastornos de la biogénesis de los peroxisomas únicamente mediante pruebas analíticas. Los defectos de una enzima bifuncional son frecuentes y se encuentran en alrededor del 15% de los pacientes con enfermedades del espectro Zellweger. Los pacientes con déficit aislado de acil-CoA oxidasa presentan un fenotipo más leve, parecido al de la leucodistrofia infantil.

Defectos aislados de la síntesis de plasmalógeno

Los plasmalógenos son lípidos en los que el primer carbono del glicerol está unido a un alcohol en lugar de a un ácido graso. Se sintetizan a través de una compleja serie de reacciones, cuyos dos primeros pasos están catalizados por las enzimas peroxisómicas dihidroxiacetona fosfato alquil transferasa y sintasa. El déficit de cualquiera de estas dos enzimas (B4 y B5 en la tabla 86-2) da lugar a un fenotipo que clínicamente no se puede diferenciar del trastorno de la importación peroxisómica de proteínas denominado CDRP. Esta última alteración está causada por un defecto de *PEX7,* el receptor de PTS2. Esta enfermedad comparte con los trastornos B4 y B5 el déficit de plasmalógenos, pero además presenta una alteración de la oxidación fitánica. El hecho de que las enfermedades B4 y B5 se asocien al fenotipo completo de CDRP indica que el déficit de plasmalógenos es suficiente para provocarlo.

Enfermedad de Refsum clásica

La enzima defectuosa (fitanoil-CoA oxidasa) se localiza en el peroxisoma. Las manifestaciones de la enfermedad de Refsum clásica del adulto comprenden alteraciones de la visión por retinitis pigmentaria, ictiosis, neuropatía periférica, ataxia y, en ocasiones, arritmias cardíacas. A diferencia de la enfermedad de Refsum infantil, la función cognoscitiva es normal y no existen malformaciones congénitas. La enfermedad de Refsum clásica no se suele manifestar hasta los primeros años de la edad adulta, aunque anomalías visuales como la ceguera nocturna, la ictiosis y la neuropatía periférica pueden aparecer en la infancia y la adolescencia. Es importante realizar el diagnóstico precozmente, ya que la instauración de una dieta con bajo contenido en ácido fitánico puede corregir la neuropatía periférica y prevenir la progresión de las manifestaciones visuales y del sistema nervioso central. El fenotipo de la enfermedad de Refsum clásica también puede deberse a defectos en *PEX7*.

Déficit de 2-metilacil-coenzima A racemasa

Esta alteración está causada por el déficit de una enzima que origina una acumulación de ácidos grasos de cadena ramificada (ácidos fitánico y pristánico) y ácidos biliares. Los pacientes presentan una neuropatía periférica del adulto y también, en ocasiones, una degeneración pigmentaria de la retina.

Pruebas complementarias

Se pueden observar 3 grados de complejidad en las pruebas analíticas de las enfermedades peroxisómicas.

Grado 1: ¿tiene el paciente un trastorno peroxisómico?

Esta pregunta se puede resolver mediante pruebas no invasivas que suelen estar disponibles (v. tabla 86-4). *La determinación de las concentraciones plasmáticas de VLCFA es la prueba más utilizada.* Aunque tales cifras suelen estar elevadas en muchos pacientes con alteraciones peroxisómicas, no siempre es así. La excepción más importante es la CDRP, en la cual las concentraciones de VLCFA son normales, mientras que el valor plasmático de ácido fitánico está aumentado y la concentración eritrocitaria de plasmalógeno está disminuida. En algunas otras enfermedades peroxisómicas, las alteraciones bioquímicas son todavía más restringidas. Por tanto, se recomienda realizar una serie de pruebas que incluyan las concentraciones plasmáticas de VLCFA y ácidos fitánico, pristánico y pipecólico, y eritrocitarias de plasmalógenos. Las técnicas de espectrometría de masas en tándem también permiten realizar una determinación cuantitativa adecuada de los ácidos biliares en plasma y orina. Esta serie de pruebas se puede efectuar con muestras de 2 ml de sangre venosa y permite detectar la mayoría de los defectos peroxisómicos. Cuando los resultados de estas pruebas son normales es muy poco probable que exista una alteración peroxisómica típica.

Grado 2: ¿cuál es la naturaleza precisa de la enfermedad peroxisómica?

En la tabla 86-5 se muestra un listado de las principales anomalías bioquímicas en los diferentes trastornos peroxisómicos. Cuando las pruebas del grado 1 (v. antes) se combinan con el cuadro clínico, suele ser suficiente para identificar la naturaleza precisa de la alteración. La reducción notable de la concentración eritrocitaria de plasmalógenos, junto con el aumento de la cifra plasmática de ácido fitánico, confirma el diagnóstico preciso en los pacientes que presentan las características clínicas de CDRP. La enfermedad de Refsum clásica se puede diagnosticar al demostrar un aumento de la concentración de ácido fitánico junto con un valor normal o reducido de ácido pristánico, mientras que en el déficit de la enzima D-bifuncional y de la 2-metilacil-CoA racemasa las concentraciones de ácido pristánico y fitánico se encuentran elevadas. La identificación precisa de algunas alteraciones peroxisómicas requiere estudios más amplios en cultivos de fibroblastos cutáneos. Esto puede ser necesario para establecer el diagnóstico diferencial entre los TBP y los defectos de enzimas bifuncionales. En los pacientes con TBP, no existen peroxisomas y la catalasa se halla en la fracción particulada. Los estudios en fibroblastos también son necesarios para identificar la naturaleza de la anomalía molecular en los TBP. La justificación clínica de estos estudios especializados depende de las circunstancias individuales. La definición exacta del defecto en un probando mejora la precisión del diagnóstico prenatal en los embarazos de riesgo y es necesaria para la detección de los portadores. También tiene valor para definir el pronóstico.

Grado 3: ¿cuál es el defecto molecular?

La definición del defecto molecular en el probando, disponible en la actualidad en algunos laboratorios, es esencial para detectar a los portadores y acelera el diagnóstico prenatal. La caracterización de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 86-5 Trastornos peroxisómicos que afectan a la oxidación de los ácidos grasos: pruebas diagnósticas

ENFERMEDAD	PRUEBA		HALLAZGO
Síndrome de Zellweger Adrenoleucodistrofia neonatal Enfermedad de Refsum infantil	Plasma	VLCFA Ácido fitánico Ácido pristánico Ácido pipecólico Ácido biliar	Aumentados Aumento dependiente de la edad Aumento dependiente de la edad Aumentado Aumentado, patrón anormal
	Hematíes	Concentraciones de plasmalógeno	Disminuidas de forma variable
	Fibroblastos	Concentraciones de VLCFA Oxidación de VLCFA Síntesis de plasmalógeno Oxidación fitánica y pristánica Localización de la catalasa Inmunocitoquímica Complementación ADN	Aumentadas Disminuida Disminuida Disminuidas Citosólica Ausencia de peroxisomas Complementación entre fibroblastos de la enfermedad de Refsum infantil y otros trastornos peroxisómicos (excepto Zellweger) Mutaciones del gen *PEX*
Condrodisplasia rizomiélica punteada	Plasma	Ácido fitánico VLCFA	Aumentado Normales
	Hematíes	Concentraciones de plasmalógeno	Disminuidas
	Fibroblastos	Síntesis de plasmalógeno Oxidación de ácido fitánico ADN	Disminuida Disminuida Defecto de *PEX7*
ALD ligada al cromosoma X homocigota	Plasma	VLCFA	Aumentados
	Fibroblastos	Concentraciones de VLCFA Oxidación de VLCFA Inmunorreactividad de ALDP ADN	Aumentadas Disminuida Ausente el 70% Mutación *ABCD1*
ALD ligada al cromosoma X heterocigota	Plasma	VLCFA	Aumento variable en el 85% de los heterocigotos
	Fibroblastos	Concentraciones de VLCFA Inmunorreactividad de ALDP ADN	Aumento variable en el 90% de los heterocigotos Disminuida de forma variable Mutación *ABCD1*
Déficit de enzima bifuncional	Plasma	VLCFA Ácido fitánico Ácido pristánico Ácidos biliares	Aumentados Aumentado Aumentado Aumentados, patrón anormal
	Fibroblastos	Concentraciones de VLCFA Oxidación de ácido pristánico Localización de la catalasa Enzima	Aumentadas Disminuida Peroxisómica Déficit de proteína D-bifuncional
Déficit de acil-CoA oxidasa	Plasma	VLCFA	Aumentados
	Fibroblastos	Concentraciones de VLCFA Oxidación de VLCFA Enzima	Aumentadas Disminuida Déficit de acil-CoA oxidasa
Déficit de 2-metil acil-CoA racemasa	Plasma	Ácido pristánico Ácidos biliares	Aumentado Aumentados, patrón anormal
	Fibroblastos	Oxidación del ácido pristánico Enzima	Disminuida Déficit de 2-metil acil-CoA oxidasa
Enfermedad de Refsum clásica	Plasma	Ácido fitánico Ácido pristánico	Aumentado Disminuido
	Fibroblastos	Enzima	Déficit de fitanoil-CoA

ALD, adrenoleucodistrofia; ALDP, proteína de la adrenoleucodistrofia; CoA, coenzima A; VLCFA, ácidos grasos de cadena muy larga.

mutación tiene valor pronóstico en los pacientes con defectos de *PEX1*. Este defecto está presente en aproximadamente el 60% de los pacientes con TBP, y aproximadamente la mitad de los defectos de *PEX1* tienen el alelo G843D, que se asocia a un fenotipo mucho más leve que el que se halla en otras mutaciones.

Diagnóstico

Existen varias pruebas analíticas no invasivas que permiten el diagnóstico preciso y precoz de las enfermedades peroxisómicas (v. tabla 86-4). El desafío en los TBP radica en establecer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que pueden causar hipotonía, crisis epilépticas, retraso del crecimiento o rasgos dismórficos. Los médicos con experiencia reconocen fácilmente el síndrome de Zellweger clásico por sus manifestaciones clínicas. Sin embargo, los pacientes con TBP con afectación más leve no suelen mostrar el espectro clínico completo de la enfermedad y quizá sólo se identifiquen por las pruebas analíticas. Entre las características clínicas que sirven como indicación para la realización de estas pruebas diagnósticas se incluyen discapacidad intelectual grave,

booksmedicos.org

debilidad muscular e hipotonía, rasgos dismórficos, crisis epilépticas neonatales, retinopatía, glaucoma y cataratas, déficit auditivo, hepatomegalia y alteración de la función hepática y condrodisplasia punteada. La presencia de una o más de estas alteraciones aumenta la posibilidad de padecer esta enfermedad. También se han descrito formas atípicas más leves que cursan con neuropatía periférica.

Algunos pacientes con defectos aislados de la oxidación peroxisómica de los ácidos grasos (grupo B) se asemejan a los del grupo A y se pueden detectar mediante la determinación de unas concentraciones elevadas de VLCFA.

Se debe realizar el diagnóstico diferencial entre los pacientes con CDRP y otras enfermedades que también causan condrodisplasia punteada. Además de la embriopatía warfarínica y el síndrome de Zellweger, estos trastornos comprenden la forma autosómica dominante leve de condrodisplasia punteada (síndrome de Conradi-Hünermann), que se caracteriza por una mayor supervivencia, ausencia de acortamiento grave de las extremidades e intelecto generalmente normal; una forma dominante ligada al cromosoma X, y una forma recesiva ligada al cromosoma X asociada a la deleción de la porción terminal del brazo corto del cromosoma X. La sospecha clínica de CDRP se basa en la presencia de acortamiento de las extremidades, retraso psicomotriz e ictiosis. Las concentraciones de plasmalógenos anormalmente bajas en los hematíes y la alteración de la capacidad de síntesis de plasmalógenos en los cultivos de fibroblastos cutáneos constituyen las pruebas analíticas más decisivas. Estas anomalías bioquímicas no están presentes en otros tipos de condrodisplasia punteada. La condrodisplasia punteada puede asociarse también a un déficit de 3β-hidroxi-esteroide-Δ^8,Δ^7-isomerasa, una enzima implicada en la biosíntesis del colesterol.

Complicaciones

Los pacientes con síndrome cerebrohepatorrenal de Zellweger tienen múltiples discapacidades que afectan al tono muscular y la deglución, anomalías cardíacas, hepatopatía y crisis epilépticas. Estas alteraciones se tratan sintomáticamente, pero el pronóstico es malo, y la mayoría de los pacientes mueren en el primer año de vida. Los pacientes con CDRP pueden presentar una paraparesia debido a la compresión de la base del cerebro.

Tratamiento

La dieta con bajo contenido en ácido fitánico constituye el tratamiento más eficaz de la enfermedad de Refsum clásica.

La intervención multidisciplinar y precoz, con terapia ocupacional y fisioterapia, prótesis auditivas o implantes cocleares, comunicación alternativa, nutrición y apoyo para los padres, ha mostrado tener éxito en los casos con formas más leves de trastornos de la importación peroxisómica. Aunque la mayoría de los pacientes continúan en un estado de retraso grave, algunos mejoran notablemente en sus capacidades de autoayuda y otros permanecen en una situación estable en la adolescencia o incluso al comienzo de la tercera década de la vida.

Para mitigar algunas de las anomalías bioquímicas secundarias se puede administrar ácido docosahexaenoico por vía oral. La concentración de esta sustancia está muy reducida en los pacientes con trastornos de la biogénesis de los peroxisomas y este tratamiento normaliza las concentraciones plasmáticas de esta sustancia. Aunque se han notificado casos aislados con mejoría clínica, un estudio aleatorizado controlado con placebo no ha encontrado beneficio alguno.

Consejo genético

Todas las enfermedades peroxisómicas, excepto la hiperoxaluria de tipo 1, se pueden diagnosticar prenatalmente en el primer o segundo trimestre de embarazo. Las pruebas son similares a las descritas para el diagnóstico posnatal (v. tabla 86-5) y usan muestras de vellosidades coriónicas y amniocitos. Ya que el riesgo de recurrencia es del 25%, se debe asesorar a las parejas con un niño afectado sobre la posibilidad del diagnóstico prenatal. En la ALD y en las enfermedades en las que se ha identificado la anomalía molecular, es posible detectar a los sujetos heterocigotos.

ADRENOLEUCODISTROFIA (LIGADA AL CROMOSOMA X)

La ALD es una enfermedad determinada genéticamente y asociada a la acumulación de VLCFA saturados y una disfunción progresiva de la corteza suprarrenal y la sustancia blanca del sistema nervioso central y periférico.

Etiología

La alteración bioquímica clave es la acumulación en los tejidos de VLCFA saturados con una longitud de 24 carbonos o más. El exceso de ácido hexacosanoico ($C_{26:0}$) es la manifestación más notable y característica. Esta acumulación de ácidos grasos está causada por el déficit congénito de la degradación peroxisómica de los ácidos grasos. El gen alterado *(ABCD1)* codifica una proteína de membrana peroxisómica (ALDP o proteína ALD). La mayoría de las familias tienen una mutación que es «privativa» (exclusiva de su descendencia); dichas mutaciones pueden encontrarse actualizadas en la página web http://x-ald.nl. Se cree que el mecanismo por el que el defecto de ALDP origina la acumulación de VLCFA es la alteración del transporte de ácidos grasos saturados al peroxisoma, lo que resulta en la elongación continuada de ácidos grasos progresivamente más largos.

Epidemiología

La mínima incidencia de ALD en varones es de 1:21.000 y se ha estimado que la incidencia combinada de ALD en varones y mujeres heterocigotas es de 1:17.000. Todas las razas están afectadas. A menudo, en los miembros de una misma familia hay diferentes fenotipos.

Anatomía patológica

Mediante microscopia electrónica se pone de manifiesto la presencia de las características inclusiones citoplásmicas laminares en las células corticosuprarrenales, las células de Leydig de los testículos y los macrófagos del sistema nervioso. Estas inclusiones probablemente consisten en colesterol esterificado con VLCFA. Son más numerosas en las células de la zona fasciculada de la corteza suprarrenal, que al principio está distendida por la presencia de lípidos y más tarde se atrofia.

El sistema nervioso muestra 2 tipos de lesiones. En la forma cerebral infantil grave y la forma adulta rápidamente progresiva, la desmielinización se asocia a una respuesta inflamatoria, que se expresa por la acumulación de linfocitos perivasculares y es más intensa en la región parietooccipital. En la forma adulta de progresión lenta, la **adrenomieloneuropatía,** la axonopatía distal que afecta a las vías largas de la médula espinal, constituye el principal hallazgo. La respuesta inflamatoria es leve o está ausente.

Patogenia

La disfunción suprarrenal es, posiblemente, una consecuencia directa de la acumulación de VLCFA. Las células de la zona fasciculada están distendidas con lípidos anormales. El colesterol esterificado con VLCFA es relativamente resistente a las éster hidrolasas del colesterol estimuladas por la corticotropina (ACTH) y esto limita la capacidad para convertir el colesterol en esteroides activos. Además, el exceso de $C_{26:0}$ aumenta la viscosidad de la membrana citoplásmica, lo que interfiere en los receptores y otras funciones celulares.

No existe correlación entre el fenotipo neurológico y la naturaleza de la mutación o la gravedad de la anomalía bioquímica determinada por las concentraciones plasmáticas de VLCFA, ni tampoco entre el grado de afectación suprarrenal y del sistema nervioso. La gravedad de la enfermedad y la velocidad de progresión están relacionadas con la intensidad de la respuesta inflamatoria. Ésta puede estar mediada por citocinas y puede suponer una respuesta autoinmunitaria desencadenada de forma desconocida por el exceso de VLCFA. El daño mitocondrial y el estrés oxidativo también pueden tener un papel patogénico. Aproximadamente la mitad de los pacientes no presentan respuesta inflamatoria; para esta diferencia no se ha encontrado explicación.

Manifestaciones clínicas

Existen 5 fenotipos relativamente distintos, 3 de los cuales aparecen en la infancia con síntomas y signos. En todos ellos, el desarrollo suele ser normal durante los tres o cuatro primeros años de vida.

En la **forma cerebral infantil** de ALD, los síntomas surgen más a menudo entre los 4 y los 8 años. Las manifestaciones más frecuentes son hiperactividad, que se suele confundir con un trastorno por déficit de atención, y empeoramiento del rendimiento escolar en un niño que hasta ese momento había sido buen estudiante. La **discriminación auditiva** suele estar afectada, aunque la percepción de tonos está conservada. Esto se pone de manifiesto mediante la dificultad para utilizar el teléfono y el mal resultado en las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pruebas de inteligencia en las que los datos se presentan verbalmente. La orientación espacial suele estar alterada. Otros síntomas iniciales consisten en alteraciones de la visión, ataxia, dificultad para escribir, crisis epilépticas y estrabismo. A menudo, las anomalías visuales están causadas por una afectación de la corteza cerebral que determina una capacidad visual variable y aparentemente inconstante. Las **crisis epilépticas** se producen en casi todos los pacientes y pueden ser la primera manifestación de la enfermedad. Algunos pacientes presentan hipertensión intracraneal o masas unilaterales. En el 85% de los pacientes, la respuesta del cortisol al estímulo de ACTH está alterada y se observa hiperpigmentación. En la mayoría de los casos con este fenotipo, la disfunción suprarrenal sólo se reconoce después de que la enfermedad se ha diagnosticado por los síntomas cerebrales. La ALD cerebral infantil tiende a progresar rápidamente, con aumento de la espasticidad y parálisis, pérdida de la visión y la audición, y pérdida de la capacidad para hablar y deglutir. El intervalo medio que transcurre entre el primer síntoma neurológico y el estado vegetativo es de 1,9 años. Los pacientes pueden continuar en este estado vegetativo durante 10 años o más.

Con el término **ALD del adolescente** se designa a pacientes que presentan síntomas neurológicos entre los 10 y los 21 años. Las manifestaciones recuerdan a las de la ALD cerebral infantil, excepto en que la progresión es más lenta. En aproximadamente el 10% de los pacientes, la enfermedad debuta de forma aguda con estado epiléptico, crisis suprarrenales, encefalopatía aguda o coma.

La **adrenomieloneuropatía** se manifiesta al final de la adolescencia o la edad adulta en forma de paraparesia progresiva causada por la degeneración de las vías largas de la médula espinal. Aproximadamente la mitad de los casos presentan afectación de la sustancia blanca cerebral.

El fenotipo de **«sólo Addison»** es una enfermedad importante. El 25% de todos los varones con enfermedad de Addison presentan el defecto bioquímico de ALD. Muchos de estos pacientes tienen el sistema neurológico intacto, mientras que otros manifiestan signos neurológicos sutiles. Muchos adquieren la adrenomieloneuropatía en la edad adulta.

El término «ALD asintomática» se aplica a personas con el defecto bioquímico de ALD pero sin trastornos neurológicos o endocrinos. Casi todos los afectados por esta alteración genética terminan presentando síntomas neurológicos.

Aproximadamente el 50% de las mujeres heterocigotas presentan un síndrome semejante a la adrenomieloneuropatía, pero es más leve y de inicio más tardío. La insuficiencia suprarrenal y las patologías cerebrales son poco frecuentes.

Se han producido casos de ALD típica en familiares de pacientes con adrenomieloneuropatía. Uno de los problemas más difíciles en el tratamiento de la ALD ligada al cromosoma X es la observación común de que los sujetos afectados en la misma familia pueden presentar cursos clínicos bastante diferentes. Por ejemplo, en una familia, un niño afectado presentaba una ALD clásica grave que tuvo un desenlace fatal a la edad de 10 años; otro niño (su hermano) presentó una adrenomieloneuropatía de comienzo tardío, y un tercero no presentaba ningún síntoma.

Pruebas complementarias y radiográficas

El hallazgo analítico más específico e importante es la presencia de unas concentraciones elevadas de VLCFA en plasma, hematíes y cultivos de fibroblastos cutáneos. La prueba se debe realizar en un laboratorio con experiencia en este procedimiento. En todos los varones con ALD y aproximadamente en el 85% de las mujeres portadoras se obtiene un resultado positivo. El análisis de la mutación es el método más fiable para la identificación de las personas portadoras.

Pruebas de neuroimagen

Los pacientes con ALD cerebral infantil y ALD del adolescente muestran lesiones en la sustancia blanca cerebral que son características con respecto a la localización y los patrones de atenuación en la RM. En el 80% de los casos, las lesiones son asimétricas y afectan a la sustancia blanca periventricular en los lóbulos parietal posterior y occipital. Aproximadamente el 50% muestran una guirnalda de material de contraste acumulado en situación adyacente y anterior con respecto a las lesiones hipodensas posteriores (fig. 86-5*A*). Esta zona corresponde a las áreas de intensa infiltración linfocítica perivascular en las que la barrera hematoencefálica se rompe. En el 12% de los pacientes, las lesiones iniciales son frontales. También pueden existir lesiones unilaterales con efecto masa que indican la presencia de un tumor cerebral. La RM proporciona una delimitación más clara entre la sustancia blanca normal y anormal que la que ofrece la TC (fig. 86-5*B*).

Deterioro de la función suprarrenal

Más del 85% de los pacientes con la forma de ALD cerebral infantil tienen concentraciones plasmáticas elevadas de ACTH y un aumento por debajo de lo normal de la cortisolemia tras la inyección intravenosa de 250 μg de ACTH.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Las manifestaciones más tempranas de la ALD cerebral infantil son difíciles de diferenciar de los trastornos de la atención y las alteraciones del aprendizaje más frecuentes. La progresión rápida, los signos de demencia y la dificultad en la discriminación auditiva indican una ALD. Incluso en los estadios precoces, la TC y la RM muestran cambios anormales muy llamativos. Otras leucodistrofias y la esclerosis múltiple presentan hallazgos radiográficos similares, aunque en las fases iniciales de la ALD se observa una mayor predilección por la zona cerebral posterior que en las enfermedades parecidas. El diagnóstico definitivo depende de la demostración del exceso de VLCFA, que se observa en la ALD y en las otras alteraciones peroxisómicas.

Las formas cerebrales de ALD se manifiestan con hipertensión intracraneal y lesiones unilaterales con efecto masa. Se han diagnosticado erróneamente como gliomas, incluso después de la biopsia cerebral, y algunos pacientes han recibido radioterapia antes de que se haya realizado el diagnóstico correcto. La determinación de los VLCFA en plasma y la biopsia cerebral son las pruebas más fiables para establecer el diagnóstico diferencial.

La ALD cerebral del adolescente o el adulto se puede confundir con **trastornos psiquiátricos,** cuadros de demencia o epilepsia. La demostración de las lesiones de la sustancia blanca mediante pruebas de neuroimagen es la primera pista para el diagnóstico de la ALD. Los análisis de VLCFA son confirmatorios.

Clínicamente no se puede diferenciar la ALD de otras formas de enfermedad de Addison, por lo que se recomiendan análisis de la concentración de VLCFA en todos los varones con enfermedad de Addison. Los pacientes con ALD no suelen tener anticuerpos frente al tejido suprarrenal en el plasma.

Complicaciones

La insuficiencia suprarrenal es una complicación evitable. Los problemas neurológicos más difíciles son los relacionados con el reposo en cama, las contracturas, el coma y las alteraciones de la deglución. Otras complicaciones consisten en trastornos del comportamiento y lesiones asociadas a defectos de la orientación espacial, el deterioro de la visión y la audición y las crisis epilépticas.

Tratamiento

La administración de corticoides para la insuficiencia suprarrenal es eficaz. Puede salvar la vida del paciente y aumenta la fuerza global y el bienestar general, pero no modifica el curso de la discapacidad neurológica.

Trasplante de médula ósea

El trasplante de médula ósea (TMO) resulta beneficioso en los pacientes con signos precoces de la desmielinización inflamatoria que es característica de la discapacidad neurológica de rápida evolución en niños y adolescentes con fenotipo de ALD. El TMO es una técnica de alto riesgo, y se debe seleccionar a los pacientes con mucho cuidado. No se conoce el mecanismo por el que produce el efecto beneficioso. Las células procedentes de la médula ósea expresan ALDP, la proteína que es deficitaria en la ALD, y alrededor del 50% de las células microgliales del cerebro proceden de la médula ósea. El efecto favorable puede estar causado por la modificación de la respuesta inflamatoria del cerebro. El seguimiento durante 5-10 años de los niños y adolescentes con afectación cerebral precoz ha puesto de manifiesto una estabilización. Por otra parte, el TMO no ha deparado efectos favorables en los pacientes que ya tienen afectación cerebral grave e incluso puede acelerar la

booksmedicos.org

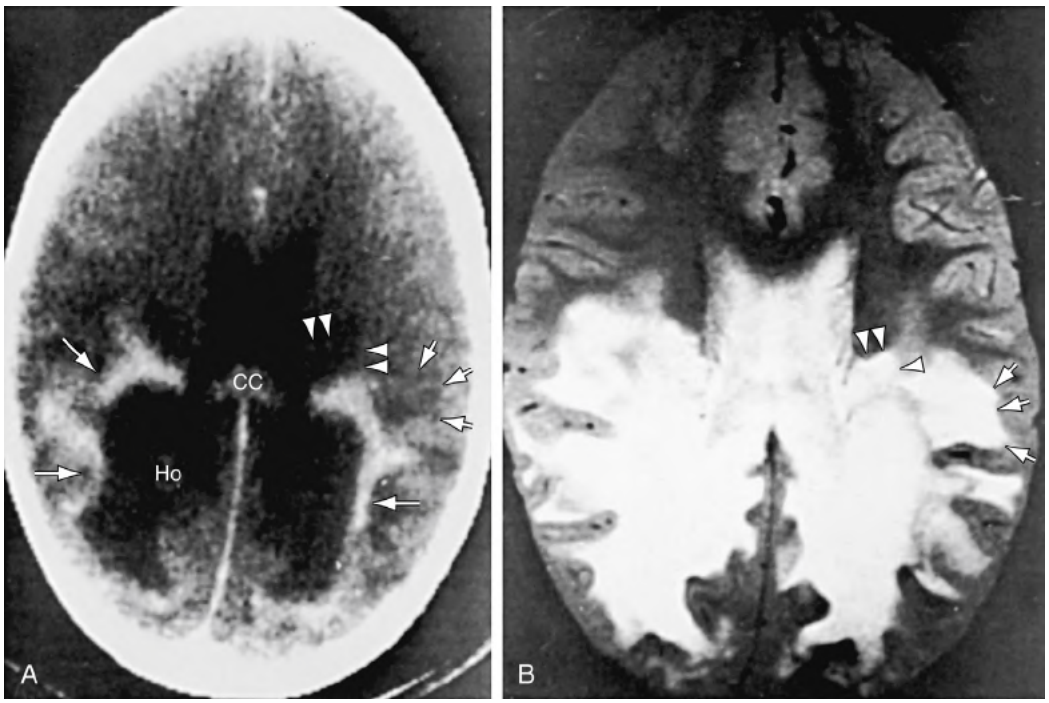

Figura 86-5 **A,** Anomalías en la TC con contraste en una adrenoleucodistrofia con localización parietooccipital típica, que muestra zonas inactivas hipodensas bilaterales simétricas (Ho). La zona periférica de hipodensidad con aumento de actividad está señalada con *flechas*. Compárese la zona de hipodensidad anterior *(puntas de flecha)* con la que se observa en la RM en **B.** CC, cuerpo calloso. **B,** RM del mismo paciente y la misma zona que se muestra en la TC. La RM potenciada en T2 muestra una señal de intensidad elevada de la sustancia blanca parietooccipital anormalmente brillante. La afectación subcortical se observa mejor en la RM. La separación de las zonas activas se aprecia mejor en la TC, ya que tanto las zonas inactivas como las activas se ven en áreas de señal alta. Sin embargo, se supone que estas distinciones importantes que proporciona la TC también se podrán demostrar cuando se cuente con contraste i.v. (contraste paramagnético). Obsérvese la afectación hipodensa de la TC (*puntas de flecha* y *flechas* en **A**) en comparación con las lesiones con buena resolución de la RM en **B.** *(De Kumar AJ, Rosenbaum WE, Naidu S y cols.: Adrenoleukodystrophy: corresponding MR imaging with CT, Radiology 165:497-504, 1987.)*

progresión de la enfermedad en estas circunstancias. Se ha observado que el coeficiente intelectual (CI) no verbal tiene valor predictivo, y el trasplante no se recomienda en caso de un CI no verbal inferior a 86. Desafortunadamente, en más de la mitad de los pacientes diagnosticados por síntomas neurológicos, la enfermedad está tan avanzada en el momento del diagnóstico que no son candidatos para el trasplante.

Es mejor tener en cuenta el TMO en los pacientes neurológicamente asintomáticos o con afectación leve. El cribado de los familiares en riesgo de pacientes sintomáticos es más eficaz para detectar a estos pacientes. La determinación de las concentraciones plasmáticas de VLCFA en los pacientes con enfermedad de Addison también puede identificar a los candidatos a recibir un TMO. El TMO no está recomendado en sujetos sin afectación cerebral demostrable debido a su elevado riesgo (mortalidad del 10-20%) y al hecho de que hasta el 50% de los pacientes con ALD no tratados no desarrollan desmielinización inflamatoria cerebral. La RM es también de vital importancia para tomar la decisión de si se lleva a cabo o no el trasplante. Las anomalías observadas en la RM preceden a las alteraciones neurológicas o neuropsicológicas clínicamente relevantes. La RM del cerebro se debe efectuar a intervalos de 6 meses en los niños y adolescentes asintomáticos entre los 3 y los 15 años. Cuando la RM es normal, el TMO no está indicado. Cuando se observan anomalías cerebrales, se deberá evaluar al paciente a intervalos de 3 meses para determinar si son progresivas, realizando también una cuidadosa evaluación neurológica y neuropsicológica. Cuando se confirma la existencia de afectación progresiva, se debe considerar la posibilidad del TMO. La espectroscopia por resonancia magnética mejora la capacidad para determinar si la afectación cerebral es progresiva. No se sabe si el TMO tiene un efecto favorable sobre la afectación no inflamatoria de la médula espinal en los adultos con fenotipo de adrenomieloneuropatía.

Tratamiento con aceite de Lorenzo

En un estudio abierto se observó que la administración de aceite de Lorenzo a los niños asintomáticos redujo en un factor de 2 o superior el riesgo de desarrollar el fenotipo cerebral infantil. Se está estudiando la administración de aceite de Lorenzo (una mezcla de gliceril trioleato y gliceril trierucato en proporción 4:1) junto con un régimen dietético en los niños menores de 8 años, neurológicamente asintomáticos y con RM cerebral normal. Se ha determinado que deben ser supervisados estrechamente. Se deben realizar controles de la función suprarrenal y RM cerebrales. En los pacientes que desarrollan alteraciones progresivas en la RM se debe valorar el trasplante de células madre hematopoyéticas cuando los cambios se encuentran todavía en fases iniciales. No se ha observado que el aceite de Lorenzo altere la progresión de la enfermedad en los pacientes que ya presentan afectación cerebral.

Tratamiento de soporte

Los trastornos neurológicos y conductuales progresivos asociados a la forma infantil de ALD son un problema muy difícil de sobrellevar para la familia. Los pacientes con ALD requieren el establecimiento de un programa de control de la situación y de cooperación entre la familia, el médico, las enfermeras a domicilio, la dirección del colegio y los psicopedagogos. Además, los grupos de apoyo de padres (p. ej., la United Leukodystrophy Foundation) suelen ser de gran utilidad. La comunicación con la dirección del colegio es importante, ya que, según la ley pública 94-142 de EE.UU., los niños con ALD se consideran aptos para recibir servicios especiales al igual que «otros sujetos con alteraciones de la salud» o con «discapacidad múltiple». Según el ritmo de progresión de la enfermedad, las necesidades especiales pueden variar desde servicios de nivel relativamente bajo dentro de un programa escolar normal a la enseñanza en el hogar y el hospital para los niños que no se pueden desplazar.

Los retos terapéuticos varían según el estadio de la enfermedad. Los estadios precoces se caracterizan por cambios sutiles en el afecto, el comportamiento y la atención. La comunicación y el asesoramiento con la dirección del colegio son de vital importancia. Los cambios en el ciclo de sueño-vigilia pueden solucionarse con el uso prudente de fármacos favorecedores del sueño durante la noche.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Conforme progresa la leucodistrofia, la modulación del tono muscular y el apoyo de la función muscular bulbar son los principales hechos que hay que tener en cuenta. El baclofeno es un fármaco eficaz para el tratamiento de los episodios agudos de espasmos musculares dolorosos. Se administra a dosis que se aumentan gradualmente (de 5 mg/12 h a 25 mg/6 h). También se pueden usar otros fármacos con la precaución de controlar los efectos secundarios y las interacciones farmacológicas. El control muscular bulbar se pierde al progresar la leucodistrofia. Aunque esto se trata inicialmente mediante el cambio a una dieta blanda y purés, la mayoría de los pacientes requieren finalmente una sonda de gastrostomía. Al menos el 30% de los casos tienen crisis epilépticas focales o generalizadas que generalmente responden al tratamiento antiepiléptico convencional.

Consejo genético y prevención

El consejo genético y la prevención primaria y secundaria de la ALD son de vital importancia. Se debe ofrecer un cribado familiar ampliado a todos los familiares en situación de riesgo; un programa condujo a la identificación de más de 250 varones asintomáticos afectados y de 1.200 mujeres heterocigotas para ALD. El análisis de plasma permite una identificación exacta de los varones afectados en los que las concentraciones plasmáticas de VLCFA ya están aumentadas en el día de su nacimiento. La identificación de los varones asintomáticos permite la instauración del tratamiento con corticoides cuando sea necesario y evita la aparición de crisis suprarrenales, que pueden ser mortales. El control con RM cerebral permite también la identificación de los pacientes que son candidatos al TMO en un estadio en el que este procedimiento tiene las mayores posibilidades de éxito. Se recomienda realizar el análisis plasmático de VLCFA en todos los varones con enfermedad de Addison. La ALD es la causa de insuficiencia suprarrenal en más del 25% de los niños con enfermedad de Addison de etiología desconocida. La identificación de las mujeres heterocigotas para ALD es más difícil que la de los varones afectados. Las concentraciones plasmáticas de VLCFA son normales en el 15-20% de las mujeres heterocigotas y el hecho de no percatarse de esto conduce a errores graves en el consejo genético. El análisis del ADN permite la identificación precisa de los portadores siempre que la mutación haya sido identificada en un miembro de la familia, y es la técnica recomendada para la identificación de las mujeres heterocigotas.

El diagnóstico prenatal de los fetos masculinos afectados se puede conseguir mediante la determinación de las concentraciones de VLCFA en cultivos de amniocitos y células de vellosidades coriónicas y el análisis de la mutación. Cuando se identifica a un nuevo paciente con ALD, se debe construir un árbol genealógico detallado y se deben realizar todos los esfuerzos posibles para identificar a las mujeres portadoras y los varones afectados. Estas investigaciones deben ir acompañadas de una cuidadosa y comprensiva atención de los aspectos sociales, emocionales y éticos durante el asesoramiento.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

86.3 Trastornos del metabolismo y el transporte de las lipoproteínas

William A. Neal y Collin C. John

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS LÍPIDOS SANGUÍNEOS Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El Seven Countries Study evaluó las diferencias geográficas, étnicas y de clase social en la cardiopatía coronaria (CC) en los diferentes países del mundo y encontró una asociación estrecha entre la ingesta de grasas saturadas, el colesterol plasmático y la mortalidad debida a CC. De todas las enfermedades crónicas más frecuentes, ninguna está tan claramente influenciada por factores genéticos y ambientales como la CC. Esta enfermedad multifactorial se asocia estrechamente con la edad avanzada y el sexo masculino, aunque cada vez es más aparente que las cardiopatías se encuentran infravaloradas entre las mujeres. El tabaquismo duplica el riesgo de padecer la enfermedad a lo largo de la vida. El sedentarismo y la ingesta elevada de grasas saturadas, con la obesidad consiguiente, aumentan el riesgo a través de diferencias en las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas aterogénicas. Los antecedentes familiares son un reflejo de la influencia combinada del estilo de vida y de la predisposición genética a padecer una cardiopatía precoz. El riesgo de cardiopatía prematura asociado con antecedentes familiares positivos es 1,7 veces más elevado que en las familias sin dichos antecedentes.

La patogenia de la aterosclerosis comienza durante la infancia. El Johns Hopkins Precursors Study demostró que los estudiantes de medicina varones de raza blanca con concentraciones plasmáticas de colesterol en el cuartil más bajo presentaban una incidencia de CC 3 décadas después de tan sólo el 10%, mientras que la incidencia en los que presentaban concentraciones en el cuartil más alto era del 40%. El Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study demostró una relación significativa entre el peso del paquete graso abdominal y la extensión de la aterosclerosis encontrada en la autopsia de individuos de 15-34 años de edad. El Bogalusa Heart Study, que evaluó a más de 3.000 niños y adolescentes de raza blanca y negra, ha proporcionado el estudio longitudinal más completo que relaciona la presencia y la gravedad de los factores de riesgo de CC con la gravedad de la aterosclerosis de forma semicuantificable. En el 8,5% de las autopsias a militares fallecidos en combate o por lesiones accidentales se observó la presencia de aterosclerosis coronaria.

La «hipótesis del origen fetal» se basa en la observación de que los lactantes nacidos con bajo peso poseen una mayor incidencia de cardiopatías en la edad adulta. Los estudios epidemiológicos apoyan la teoría de que las enfermedades prenatales y posnatales precoces pueden afectar al estado de salud en la vida adulta. Los niños que en el momento del parto son grandes para su edad gestacional y aquéllos expuestos durante la gestación a un cuadro de diabetes u obesidad materna poseen un riesgo superior de desarrollar con el tiempo el «síndrome metabólico» (resistencia a la insulina, diabetes tipo II, obesidad, CC). La lactancia materna confiere a los lactantes prematuros un beneficio cardioprotector a largo plazo en los 13-16 años posteriores. Los adolescentes criados con lactancia materna presentaban concentraciones más bajas de proteína C reactiva y una relación entre lipoproteínas de densidad baja (LDL) y lipoproteínas de densidad alta (HDL) un 14% inferior que los lactantes criados con leches preparadas. El impacto de la nutrición de los primeros años y otras variables del estilo de vida sobre la expresión genética, conocido como epigenética, es un mecanismo importante por el que puede determinarse el metabolismo y la composición corporal del adulto.

Además, entre las causas secundarias de hiperlipidemia pueden encontrarse el uso de ciertos fármacos (ciclosporina, corticoides, isotretinoína, inhibidores de proteasas, alcohol, diuréticos tiazídicos, β-bloqueantes, valproato) o ciertas enfermedades (síndrome nefrótico, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, anorexia nerviosa, ictericia obstructiva).

LÍPIDOS SANGUÍNEOS Y ATEROGÉNESIS

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado la asociación entre la hipercolesterolemia, definida como la elevación del nivel plasmático de colesterol total, y la enfermedad aterosclerótica. La capacidad de medir los subcomponentes de las diferentes clases de partículas lipídicas, así como los marcadores de la inflamación, han contribuido al mejor conocimiento del proceso de aterogénesis y de rotura de las placas que da lugar a los síndromes coronarios agudos. La aterosclerosis afecta principalmente a las arterias coronarias, pero puede afectar a la aorta, las arterias de las extremidades inferiores y las arterias carótidas.

Se cree que las fases iniciales del desarrollo de la aterosclerosis comienzan por la disfunción del endotelio vascular y del grosor de las túnicas íntima y media, que tiene lugar en los niños preadolescentes con factores de riesgo como obesidad o hipercolesterolemia familiar. El complejo proceso de penetración de la túnica íntima que tapiza la luz vascular puede deberse a una variedad de lesiones, entre las que se encuentra la presencia de partículas LDL oxidantes y de elevada toxicidad. Los linfocitos y los monocitos penetran el revestimiento endotelial lesionado, donde se transforman primero en macrófagos cargados con partículas de LDL y, por último, en células espumosas. Dicha acumulación es compensada por las partículas HDL capaces de eliminar los depósitos lipídicos de la pared vascular. Para la formación de la placa resulta fundamental un proceso inflamatorio (elevación de

booksmedicos.org

Bibliografía

Trastornos peroxisómicos

Ferdinandusse S, Ylianttila MS, Gloerich J, et al: Mutational spectrum of D-bifunctional protein deficiency and structure-based genotype-phenotype analysis, *Am J Hum Genet* 78:112-124, 2006.

Moser HW: Genotype-phenotype correlations in disorders of peroxisome biogenesis, *Mol Genet Metab* 68:316-327, 1999.

Motley AM, Brites P, Gerez L, et al: Mutational spectrum in the PEX7 gene and functional analysis of mutant alleles in 78 patients with rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1, *Am J Hum Genet* 70:612-624, 2002.

Steinberg S, Chen L, Wei L, et al: The PEX gene screen: Molecular diagnosis of peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger syndrome spectrum, *Mol Genet Metab* 83:252-263, 2004.

Walter C, Gootjes J, Mooijer PA: Disorders of peroxisome biogenesis due to mutations in PEX1: phenotypes and PEX1 protein levels, *Am J Hum Genet* 69:35-48, 2001.

Wanders RJ, Jansen GA, Skjeldal OH: Refsum disease, peroxisomes and phytanic acid oxidation: a review, *J Neuropathol Exp Neurol* 60:1021-1031, 2001.

Wanders RJ, Komen JC: Peroxisomes, lipid metabolism, and peroxisomal disorders, *Biochem Soc Trans* 35:865-869, 2007.

Wanders RJ, Waterham HR: Peroxisomal disorders: the single peroxisomal enzyme deficiencies, *Biochim Biophys Acta* 1763:1707-1720, 2006.

Adrenoleucodistrofia (ligada al cromosoma X).

Cartier N, Aubourg P: Hematopoietic stem cell transplantation and hematopoietic stem cell gene therapy in X-linked adrenoleukodystrophy., *Brain Pathol* 20:857-862, 2010.

Kemp S, Berger J, Aubourg P: X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects., *Biochim Biophys Acta* 1822:1465-1474, 2012.

Kemp S, Pujol A, Waterham HR, et al: X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations, *Hum Mutat* 18:499-515, 2001.

Moser HW, Mahmood A, Raymond GV: X-linked adrenoleukodystrophy, *Nat Clin Pract Neurol* 3:150-151, 2007.

Moser HW, Moser AB, Hollandsworth K, et al: Lorenzo's oil" therapy for X-linked adrenoleukodystrophy: rationale and current assessment of efficacy, *J Mol Neurosci* 33:105-113, 2007.

Moser HW, Raymond GV, Dubey P: Adrenoleukodystrophy: new approaches to a neurodegenerative disease, *JAMA* 294:3131-3134, 2005.

Moser HW, Raymond GV, Lu SE, et al: Follow-up of 89 Lorenzo's oil treated asymptomatic adrenoleukodystrophy patients, *Arch Neurol* 62:1073-1080, 2005.

Peters C, Charnas LR, Tan Y, et al: Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999, *Blood* 104:881-888, 2004.

Stephenson DJ, Bezman L, Raymond GV: Acute presentation of childhood adrenoleukodystrophy, *Neuropediatrics* 31:293-297, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

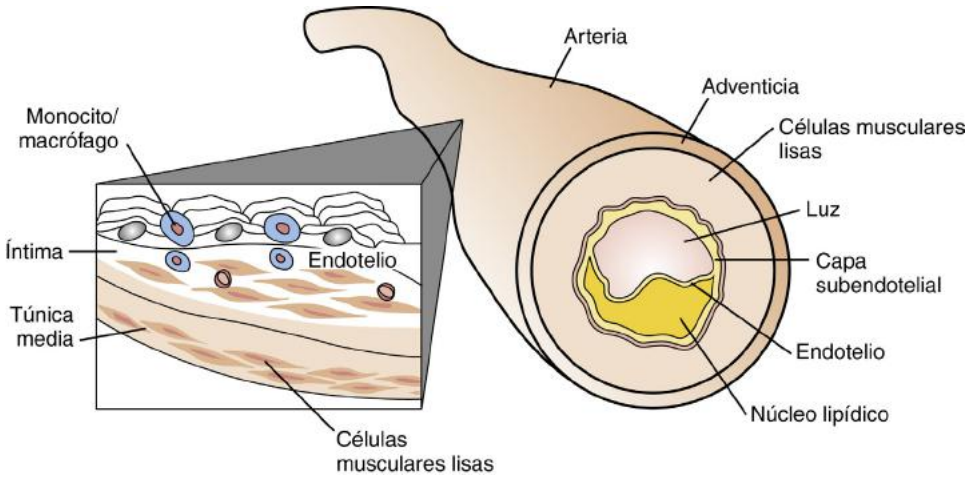

Figura 86-6 La etapa inicial del desarrollo de la aterosclerosis comienza con la penetración del revestimiento de la túnica íntima del vaso por células inflamatorias. El depósito de lípidos en el revestimiento subendotelial de la pared arterial termina por producir interrupciones de las células musculares lisas y da lugar a un núcleo lipídico ateromatoso que obstruye la luz. La inflamación crónica produce inestabilidad en la placa, que conduce a su rotura y a la oclusión completa de la luz del vaso por la formación del coágulo.

la proteína C reactiva) que afecta a los macrófagos y a la pared arterial. El depósito de lípidos en el revestimiento subendotelial de la pared arterial se observa microscópicamente como un veteado de grasa, que puede ser en cierto grado reversible. Un estadio posterior del desarrollo de la placa consiste en la interrupción de las células musculares lisas arteriales estimulada por la liberación de citocinas tisulares y factores de crecimiento. El ateroma se compone de un núcleo de sustancia grasa separado de la luz por colágeno y músculo liso (fig. 86-6). El crecimiento de la placa aterosclerótica puede resultar en isquemia del tejido irrigado por la arteria. La inflamación crónica en el interior del ateroma da lugar a la inestabilidad de la placa y a su rotura posterior. La adherencia plaquetaria se sigue de la formación de un coágulo en el sitio de rotura, lo que produce un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

METABOLISMO Y TRANSPORTE DE LAS LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas se asocian con diabetes mellitus y aterosclerosis prematura. Las lipoproteínas son complejos solubles de lípidos y proteínas que efectúan el transporte de la grasa absorbida de la dieta o la síntesis hepática de tejido adiposo para su utilización y almacenamiento. La grasa de la dieta es transportada desde el intestino delgado como quilomicrones. Los lípidos sintetizados por el hígado como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son catabolizados a lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y LDL. Las HDL participan principalmente en el metabolismo de los quilomicrones y las VLDL, así como en el transporte del colesterol. Los ácidos grasos libres no esterificados son lípidos metabólicamente activos derivados de la lipólisis de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo, unidos a la albúmina para circular en el plasma (fig. 86-7).

Las lipoproteínas se componen de un núcleo central de triglicéridos y ésteres de colesteril rodeados por fosfolípidos, colesterol y proteínas (fig. 86-8). La densidad de las diferentes clases de lipoproteínas es inversamente proporcional a la relación entre el componente lipídico y proteico (fig. 86-9).

Las proteínas constituyentes se conocen como apolipoproteínas (tabla 86-6). Son responsables de diversas funciones metabólicas, además de poseer un papel estructural, ser cofactores de inhibidores de vías enzimáticas y mediadores de lipoproteínas de unión a receptores de la superficie celular. La apoA es la principal apolipoproteína (Apo) de las HDL. La apoB se encuentra presente en las LDL, las VLDL, las IDL y los quilomicrones. La apoB-100 deriva del hígado, mientras que la apoB-48 lo hace del intestino delgado. Las apoC-I, C-II y C-III son pequeños péptidos importantes en el metabolismo de los triglicéridos. Las mutaciones disruptivas y las que conllevan la pérdida funcional del gen *APOC3* se asocian con concentraciones bajas de triglicéridos y un riesgo reducido de CC isquémica. Asimismo, la apoE, que se encuentra presente en las VLDL, las HDL y los quilomicrones residuales, desempeña un papel importante en la eliminación de triglicéridos.

Transporte de los lípidos exógenos (de la dieta)

Toda la grasa de la dieta, con la excepción de los triglicéridos de cadena media, es transportada eficientemente hacia la circulación a través del drenaje linfático desde la mucosa intestinal. Los triglicéridos y los ésteres de colesteril se combinan con apoA y apoB-48 en la mucosa intestinal para formar quilomicrones, que son transportados a la circulación periférica a través del sistema linfático. Las partículas de HDL aportan apoC-II a los quilomicrones, necesarias para la activación de la lipoproteína lipasa (LPL) del endotelio capilar del tejido adiposo, cardíaco y muscular esquelético. Los ácidos grasos libres son oxidados, reesterificados para su almacenamiento como triglicéridos o liberados a la circulación unidos a albúmina para su transporte hacia el hígado. Tras la hidrólisis del núcleo de triglicéridos del quilomicrón, las partículas de apoC vuelven a las HDL. La contribución posterior de la apoE de las HDL al resto del quilomicrón facilita la unión de la partícula a los receptores hepáticos de LDL (LDL-R). En el interior del hepatocito, el resto del quilomicrón puede incorporarse a las membranas, puede ser secretado de nuevo como lipoproteína a la circulación o puede secretarse como ácido biliar. Normalmente, toda la grasa de la dieta desaparece en las 8 horas de la última ingesta, excepto en los pacientes con alteraciones del metabolismo de los quilomicrones. La hiperlipidemia posprandial es un factor de riesgo de sufrir aterosclerosis. Las alteraciones del transporte de quilomicrones y de quilomicrones residuales pueden resultar en su absorción por las paredes de los vasos sanguíneos y dar lugar a células espumosas, debido a la ingestión de los ésteres de colesteril por los macrófagos, lo que constituye la etapa más precoz en el desarrollo del veteado graso.

Transporte de los lípidos endógenos desde el hígado

La vía de las lipoproteínas endógenas pasa por la síntesis y la secreción hepática de VLDL y su catabolismo a IDL y LDL. Los ácidos grasos utilizados en la síntesis hepática de VLDL derivan principalmente de la captación a partir de la circulación. Parece que las VLDL son transportadas desde el hígado tan pronto como son sintetizadas, y se componen de triglicéridos, ésteres de colesterol, fosfolípidos y apoB-100. Las partículas nacientes de VLDL secretadas a la circulación se combinan con apoC y apoE. El tamaño de la partícula de VLDL está determinado por la cantidad de triglicérido presente, y disminuye progresivamente de tamaño a medida que los triglicéridos son hidrolizados por la acción de la LPL, lo que produce ácidos grasos libres que son utilizados o almacenados en el músculo y en el tejido adiposo. La hidrólisis de alrededor del 80% de los triglicéridos presentes en las partículas de VLDL produce partículas de IDL que contienen una misma cantidad de colesterol y triglicéridos. Las IDL residuales restantes son convertidas a LDL para ser repartidas a los tejidos periféricos o al hígado. La apoE se une a la partícula de IDL

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

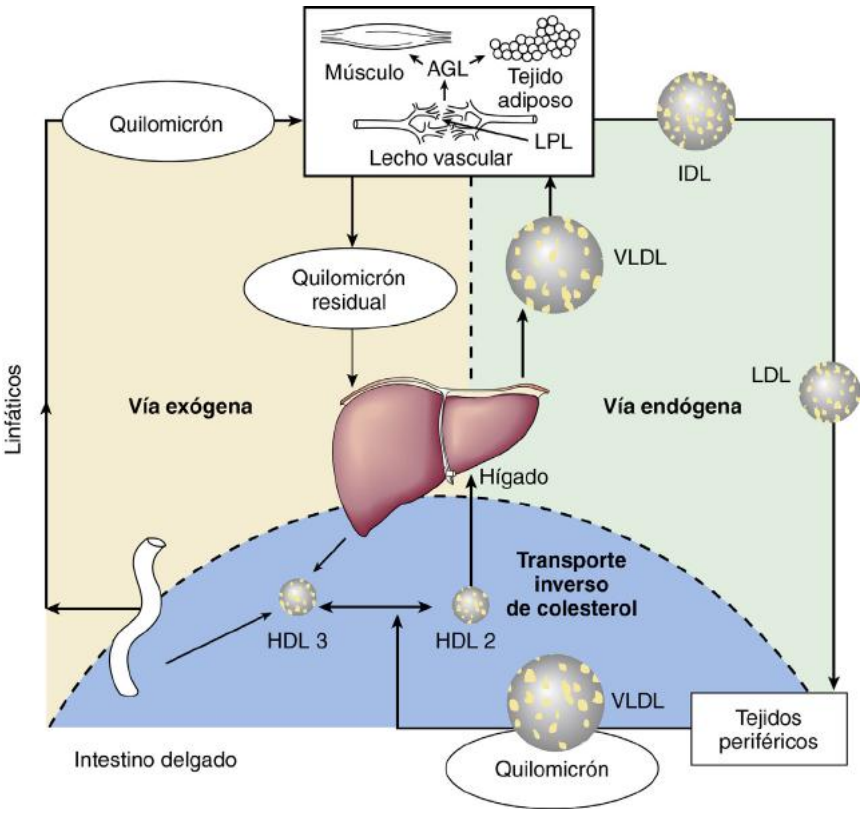

Figura 86-7 Vías exógena, endógena e inversa del colesterol. La vía exógena transporta la grasa de la dieta en forma de quilomicrones desde el intestino delgado hasta el hígado y los tejidos periféricos. La vía endógena consiste en la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) desde el hígado y su catabolismo hacia lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y de baja densidad (LDL). Los triglicéridos son hidrolizados a partir de las partículas de VLDL por acción de la lipoproteína lipasa (LPL) en el lecho vascular, lo que produce ácidos grasos libres (AGL) que serán utilizados y almacenados en los tejidos muscular y adiposo. El metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) es responsable del transporte del exceso de colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado, para ser excretados en la bilis. Las partículas de HDL-3 nacientes derivadas del hígado y del intestino delgado son esterificadas en partículas de HDL-2 más maduras mediante el movimiento mediado por enzimas de quilomicrones y VLDL en el núcleo de las HDL, que es eliminado de la circulación mediante endocitosis.

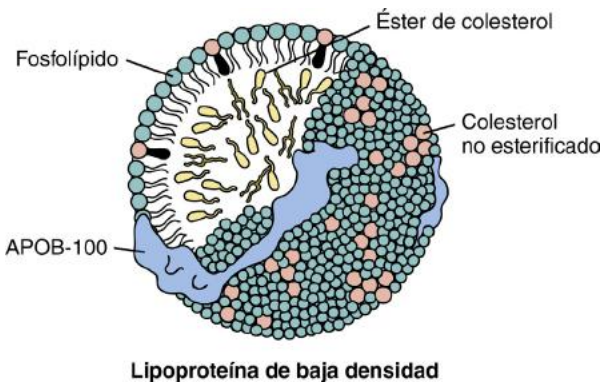

Figura 86-8 Modelo esquemático de una lipoproteína de baja densidad. La lipoproteína se compone de un núcleo central de ésteres de colesteril rodeado de fosfolípidos, colesterol y proteínas.

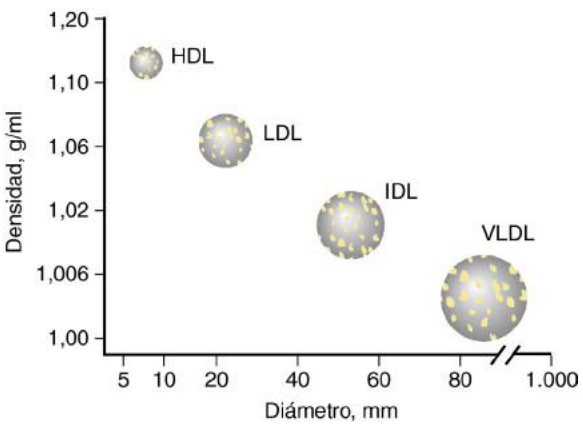

Figura 86-9 La densidad de los distintos tipos de lipoproteínas es inversamente proporcional a la relación entre lípidos y proteínas. Como el lípido es menos denso que la proteína, cuanto más lípido contenga la partícula, más grande y menos densa será. *HDL,* lipoproteína de alta densidad; *IDL,* lipoproteína de densidad intermedia; *LDL,* lipoproteína de baja densidad; *VLDL,* lipoproteína de densidad muy baja.

residual para permitir la unión a la célula y la posterior incorporación al lisosoma. Los pacientes con déficit de apoE2 o de lipasa hepática de triglicéridos acumulan IDL en el plasma.

Las partículas de LDL representan aproximadamente el 70% del colesterol plasmático en la población normal. Los receptores de LDL se encuentran presentes sobre la superficie de casi todas las células. La mayor parte de las LDL son captadas por el hígado; el resto son transportadas a los tejidos periféricos, como las glándulas suprarrenales y las gónadas, para la síntesis de esteroides. La dislipidemia se ve influida de modo importante por la actividad de los LDL-R. La eficacia con la que las VLDL son convertidas en LDL también resulta importante para la homeostasis lipídica.

Transporte de lipoproteínas de alta densidad y transporte inverso de colesterol

Como la secreción hepática de partículas lipídicas en la bilis es el único mecanismo por el que el colesterol puede ser eliminado del cuerpo, el transporte del exceso de colesterol desde las células periféricas es una función de las HDL de importancia capital. Las HDL poseen una gran carga de apoA-I que contiene lipoproteínas, que no es aterogénica, a diferencia de las lipoproteínas B. Las partículas nacientes de HDL, pobres en colesterol, secretadas por el hígado y el intestino delgado son esterificadas a partículas HDL-2 más maduras por la acción de la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT), que facilita el movimiento de los quilomicrones y las VLDL en el núcleo de las HDL. Las HDL-2 pueden transferir ésteres de colesteril hacia las lipoproteínas apoB, un proceso mediado por las proteínas transportadoras de ésteres de colesteril (CETP); o la partícula rica en colesterol puede ser eliminada del plasma por endocitosis, completando el transporte inverso de colesterol. El déficit de HDL puede ser genético (déficit de apoA-I) o secundario a la elevación de los triglicéridos plasmáticos.

El déficit de LACT resulta en una disminución de la maduración de las partículas de HDL, lo que afecta a su capacidad para participar en el transporte inverso de colesterol y reduce su efecto protector sobre la

booksmedicos.org

Tabla 86-6 Características de las principales lipoproteínas

LIPOPROTEÍNA	ORIGEN	TAMAÑO (nm)	DENSIDAD (g/ml)	Composición (%)		
				PROTEÍNA	LÍPIDO	APOLIPOPROTEÍNAS
Quilomicrones	Intestino	80-1.200	<0,95	1-2	98-99	C-I, C-II, C-III, E, A-I, A-II, A-IV, B-48
Quilomicrones residuales	Quilomicrones	40-150	<1,0006	6-8	92-94	B-48, E
VLDL	Hígado, intestino	30-80	0,95-1,006	7-10	90-93	B-100, C-I, C-II, C-III
IDL	VLDL	25-35	1,006-1,019	11	89	B-100, E
LDL	VLDL	18-25	1,019-1,063	21	79	B-100
HDL	Hígado, intestino, VLDL, quilomicrones	5-20	1,125-1,210	32-57	43-68	A-I, A-II, A-IV C-I, C-II, C-III D, E

HDL, lipoproteína de alta densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; VLDL, lipoproteína de densidad muy baja.

Tabla 86-7 Hiperlipoproteinemias

ENFERMEDAD	LIPOPROTEÍNAS ELEVADAS	HALLAZGOS CLÍNICOS	GENÉTICA	INCIDENCIA ESTIMADA
Hipercolesterolemia familiar	LDL	Xantomas tendinosos, CC	AD	1/500
Déficit familiar de apoB-100	LDL	Xantomas tendinosos, CC	AD	1/1.000
Hipercolesterolemia autosómica recesiva	LDL	Xantomas tendinosos, CC	AR	<1/1.000.000
Sitosterolemia	LDL	Xantomas tendinosos, CC	AR	<1/1.000.000
Hipercolesterolemia poligénica	LDL	CC		¿1/30?
Hiperlipidemia combinada familiar	LDL, TG	CC	AD	1/200
Disbetalipoproteinemia familiar	LDL, TG	Xantomas tuberoeruptivos, vasculopatía periférica	AD	1/10.000
Quilomicronemia familiar (Frederickson tipo I)	TG↑↑	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatitis	AR	1/1.000.000
Hipertrigliceridemia familiar (Frederickson tipo IV)	TG↑	±CC	AD	1/500
Hipertrigliceridemia familiar (Frederickson tipo V)	TG↑↑	Xantomas ± CC	AD	
Déficit familiar de lipasa hepática	VLDL	CC	AR	<1/1.000.000

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CC, cardiopatía coronaria; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de densidad muy baja.

aterosclerosis. Sin embargo, existen casos raros de aterosclerosis de una gravedad menor de la esperada a pesar de existir una concentración baja de HDL secundaria al déficit de LCAT, lo que sugiere que la relación, por motivos desconocidos, puede ser variable.

HIPERLIPOPROTEINEMIAS

Hipercolesterolemia

Véase la tabla 86-7.

Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno autosómico codominante monogénico. Se caracteriza por una importante elevación de la concentración del colesterol LDL, enfermedades cardiovasculares (ECV) prematuras y xantomas tendinosos. En el pasado, la HF hacía referencia a defectos de la actividad del receptor de las LDL. Sin embargo, los estudios genéticos han aumentado el conocimiento de esta alteración de las lipoproteínas para incluir defectos en los genes de la apoB, así como en la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9. La hipercolesterolemia grave que predispone a la CC puede deberse a otras alteraciones genéticas todavía no identificadas. De las casi 800 mutaciones descritas, algunas producen una síntesis defectuosa de receptores de LDL («sin receptores») y otras causan una unión o liberación inadecuadas entre el receptor y la lipoproteína. Las mutaciones «sin receptores» producen fenotipos más graves que las mutaciones con receptores defectuosos.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

Los pacientes con HF homocigota heredan 2 genes anormales de los receptores de LDL, lo que se traduce en una elevación marcada de los niveles de colesterol plasmático, con valores entre los 500 y los 1.200 mg/dl. La concentración de triglicéridos es normal o está ligeramente elevada, y los niveles de HDL pueden encontrarse ligeramente reducidos. El trastorno afecta a 1/1.000.000 habitantes. Los pacientes sin receptores poseen una actividad del receptor de LDL <2% de lo normal, mientras que los pacientes con receptores defectuosos pueden presentar una actividad de hasta el 25% de lo normal y un mejor pronóstico.

El pronóstico es malo con independencia del tipo de alteración del receptor de LDL. La aterosclerosis grave con afectación de la raíz aórtica y de las arterias coronarias se presenta al inicio o en la mitad de la infancia. Estos niños suelen presentar xantomas, que pueden engrosar el tendón de Aquiles o los tendones extensores de las manos, o lesiones subcutáneas en las manos, los codos, las rodillas o las nalgas (figs. 86-10, 86-11 y 86-12). Puede existir arco senil. Interesa conocer la existencia de antecedentes familiares, ya que las cardiopatías prematuras son muy prevalentes entre los parientes de ambos progenitores. El diagnóstico puede confirmarse midiendo la actividad del receptor de LDL en los cultivos de fibroblastos cutáneos. La expresión fenotípica de la enfermedad puede valorarse midiendo la actividad del receptor en la superficie de los linfocitos utilizando técnicas de clasificación celular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 86-10 Hipercolesterolemia familiar homocigota. Xantomas tendinosos en la rodilla **(A),** la muñeca **(B)** y el tendón de Aquiles **(C)** de un niño de 5 años con hipercolesterolemia familiar homocigota. *(Modificado de Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A y cols.: Homozygous familial hypercholesterolaemia.* Lancet *379:1330, 2012.)*

Figura 86-11 Xantomas palmares estriados. *(De Durrington P: Dyslipidaemia,* Lancet *362:717-731, 2003.)*

Los pacientes homocigotos no tratados raramente sobreviven a la edad adulta. Pueden presentarse síntomas de insuficiencia coronaria y la muerte súbita es frecuente. En muchos niños se recomienda la aféresis de LDL para eliminar selectivamente las partículas de LDL de la circulación, lo que enlentece la progresión de la aterosclerosis. El trasplante hepático también ha resultado útil para reducir los niveles de LDL, pero las complicaciones relacionadas con la inmunosupresión son frecuentes. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa presentan una eficacia moderada, en función del tipo de defecto del receptor de LDL presente. El tratamiento combinado con ezetimiba, que bloquea selectivamente la absorción intestinal de colesterol, suele producir una mayor disminución de los niveles de LDL y ha sustituido en gran parte al uso de secuestradores de ácidos biliares. Los resultados iniciales de ensayos clínicos que estudiaron la inhibición de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales con lomitapida mostraron una reducción importante de todas las lipoproteínas apoB, incluyendo las LDL, pero el depósito de grasa hepática como efecto secundario limita en la actualidad su uso terapéutico. El mipomersén, un oligonucleótido antisentido que se fija a la secuencia que codifica la apolipoproteína B, reduce la síntesis de apoB y, por tanto, también de VLDL y LDL. La concentración de colesterol LDL puede disminuir aproximadamente un 25% con este tratamiento. Entre los efectos adversos se encuentran síntomas seudogripales, esteatosis hepática y cirrosis.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota

La HF heterocigota es una de las mutaciones de un único gen más frecuentes asociadas con síndromes coronarios agudos y CC aterosclerótica en adultos. Su prevalencia en la población mundial es de alrededor de 1/500 habitantes, pero su frecuencia puede ser de incluso 1/250 en poblaciones concretas, como entre los francocanadienses, los afrikáners y los libaneses cristianos, debido al efecto fundador de nuevas mutaciones únicas.

Figura 86-12 Xantomas eruptivos en la superficie extensora del antebrazo. *(De Durrington P: Dyslipidaemia,* Lancet *362:717-731, 2003.)*

Las cardiopatías son las responsables de más de la mitad de todas las muertes en la sociedad occidental. La patogenia de la CC es tanto ambiental como genética, y las complejas interrelaciones existentes entre ambos factores determinan la expresión fenotípica de la enfermedad. Los chinos con HF heterocigota que viven en China poseen una concentración media de colesterol LDL de 168 mg/dl, mientras que los inmigrantes chinos con la enfermedad que residen en Canadá presentan niveles medios de 288 mg/dl. Es de esperar que esta gran disparidad en las concentraciones de lipoproteínas entre las diferentes áreas geográficas se iguale a medida que la dieta y la actividad física en la población china se aproximen a la del mundo occidental industrializado.

Como la HF heterocigota es una enfermedad codominante con una penetrancia casi completa, el 50% de los parientes de primer grado de los individuos afectados presentarán la enfermedad, así como el 25% de los parientes de segundo grado. Se estima que la HF afecta a 10 millones de personas en todo el mundo. Los síntomas de CC pueden presentarse a una edad media de 45-48 años en los varones y una década después en las mujeres. Las pruebas genéticas en los sujetos que cumplen criterios clínicos para el diagnóstico de HF son positivas en aproximadamente el 80% de los casos.

La Organización Mundial de la Salud se ha fijado como objetivo la búsqueda de estrategias de intervención individualizada para la HF debido al gran efecto conseguido sobre la morbilidad y la mortalidad. Un porcentaje de población relativamente pequeño representa un porcentaje desproporcionadamente alto del total de las ECV. La expresión clínica de la enfermedad es clara y el tratamiento es eficaz.

No se puede dejar de hacer hincapié en la importancia de los antecedentes familiares a la hora de sospechar la posibilidad de HF, pues la decisión de controlar los niveles de colesterol plasmático en un niño se basa en la existencia de antecedentes familiares de CC prematura y/o hipercolesterolemia en los padres. De hecho, el riesgo de CC en los pacientes con HF puede ser hasta 20 veces más alto que el de la población general.

booksmedicos.org

Los niveles plasmáticos de colesterol LDL no permiten el diagnóstico inequívoco de HF heterocigota, pero los valores suelen ser el doble de los normales para la edad debido a la existencia de un alelo ausente o disfuncional. El programa estadounidense MED-PED (*make early diagnosis-prevent early death,* el diagnóstico precoz evita muertes prematuras), con base en Utah, ha formulado criterios diagnósticos. En Reino Unido y Holanda existen criterios similares con variaciones menores. El diagnóstico en las familias con HF bien definida es previsible en función de los valores de LDL. Para diagnosticar a familias sin diagnóstico previo se deben utilizar criterios más estrictos y exigir pruebas sólidas de un patrón de herencia autosómica y valores de LDL más elevados. Para una concentración de colesterol total de 310 mg/dl, tan sólo el 4% de los sujetos en la población general presentarán HF, mientras que el 95% de los parientes de primer grado de casos conocidos padecerán la enfermedad. La probabilidad matemática de padecer HF, verificada por técnicas de genética molecular, se obtuvo de una cohorte de población estadounidense, y puede no ser aplicable a otros países.

El descubrimiento de unos niveles de colesterol muy elevados en un niño debe motivar el estudio de los familiares adultos de primer y segundo grado (cribado de colesterol «inverso»). Un niño menor de 18 años con una concentración de colesterol plasmático total de 270 mg/dl y/o colesterol-lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de 200 mg/dl posee un 88% de probabilidades de padecer HF. *El diagnóstico clínico formal de HF se basa en la presencia de 2 o más familiares con elevación de la concentración de colesterol LDL a niveles superiores a 220 mg/dl. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los valores de C-LDL varían con la edad* (tabla 86-8). Por el contrario, para el diagnóstico de una HF probable en un niño cuyos familiares de primer grado poseen HF conocida, se requiere sólo una elevación moderada del colesterol total, con niveles de 220 mg/dl (C-LDL, 155 mg/dl).

El tratamiento de los niños con HF debe comenzarse con una dieta rigurosa baja en grasas (v. más adelante). La dieta como medida única no suele ser suficiente para reducir los niveles de colesterol plasmático a niveles aceptables (C-LDL <130 mg/dl).

La ezetimiba bloquea la absorción de colesterol en el aparato gastrointestinal y sus efectos secundarios son leves. Los datos sugieren que la ezetimiba reduce el colesterol total 20-30 mg/dl. *Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa son el tratamiento de elección de la HF debido a su eficacia elevada y al riesgo aceptable de sus efectos secundarios.* Existe la suficiente experiencia clínica con el uso de este tipo de fármacos en niños para documentar que son igual de eficaces tanto en los niños como en los adultos y que el riesgo de presentar elevación de las enzimas hepáticas y miositis no es superior al de los adultos.

Déficit familiar de apoB-100

El déficit familiar de apoB-100 es una enfermedad autosómica dominante indistinguible de la HF heterocigota. Los niveles de colesterol LDL se encuentran elevados y los triglicéridos presentan valores normales. Los adultos a menudo presentan xantomas tendinosos y los pacientes padecen CC prematura. El déficit familiar de apoB-100 está causado por mutaciones en la región de unión del receptor de la apoB-100, el ligando del receptor de LDL, con una frecuencia estimada de 1/700 habitantes en las culturas occidentales. Suele deberse a la sustitución de glutamina por arginina en la posición 3500 de la apoB-100, lo que se traduce en una disminución de la capacidad del receptor de LDL para fijar colesterol LDL y, por tanto, afecta a su eliminación de la circulación. Las pruebas de laboratorio especializadas pueden distinguir el déficit familiar de apoB-100 de la HF, pero esta distinción no es necesaria, excepto con fines de investigación, ya que el tratamiento es el mismo.

Hipercolesterolemia autosómica recesiva

Esta rara enfermedad, producida por un defecto en la endocitosis hepática mediada por el receptor de LDL, se manifiesta clínicamente con hipercolesterolemia grave, con niveles intermedios entre los observados en la HF homocigota y heterocigota. Su frecuencia es desproporcionadamente superior en los sardos, y responde moderadamente al tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Sitosterolemia

Es una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la absorción intestinal excesiva de esteroles vegetales. La sitosterolemia está producida por mutaciones en el sistema transportador con cassette de unión a la adenosina trifosfato, que es responsable de limitar la absorción de esteroles vegetales en el intestino delgado y estimular la excreción

Tabla 86-8 Porcentaje de jóvenes menores de 18 años que es de esperar que padezcan HF en función de la concentración de colesterol y la existencia de familiares próximos con HF

		Porcentaje con HF a dicho nivel			
		Grado de parentesco			
COL. TOTAL (mg/dl)	COL. LDL (mg/dl)	PRIMERO	SEGUNDO	TERCERO	POBLACIÓN GENERAL
180	122	7,2	2,4	0,9	0,01
190	130	13,5	5,0	2,2	0,03
200	138	26,4	10,7	4,9	0,07
210	147	48,1	23,6	11,7	0,19
220	155	73,1	47,5	27,9	0,54
230	164	90,0	75,0	56,2	1,8
240	172	97,1	93,7	82,8	6,3
250	181	99,3	97,6	95,3	22,2
260	190	99,9	99,5	99,0	57,6
270	200	100,0	99,9	99,8	88,0
280	210	100,0	100,0	100,0	97,8
290	220	100,0	100,0	100,0	99,6
300	230	100,0	100,0	100,0	99,9
310	210	100,0	100,0	100,0	100,0

Col., colesterol; HF, hipercolesterolemia familiar; LDL, lipoproteína de baja densidad.

De Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC y cols.: Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics, Am J Cardiol *72:171-176, 1993.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

biliar de las pequeñas cantidades absorbidas. La concentración plasmática de colesterol puede encontrase muy elevada, lo que da lugar a xantomas tendinosos y aterosclerosis prematura. El diagnóstico puede confirmarse comprobando la elevación de la concentración plasmática de sitosterol. El tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa no resulta eficaz, pero los inhibidores de la absorción de colesterol, como la ezetimiba, y los secuestradores de ácidos biliares sí lo son.

Hipercolesterolemia poligénica

La elevación primaria del colesterol LDL entre los niños y los adultos suele ser poligénica. Los pequeños efectos de numerosos genes se ven afectados por influencias ambientales (dieta). La concentración de colesterol plasmático se encuentra ligeramente elevada y la concentración de triglicéridos es normal. La hipercolesterolemia poligénica aparece en familias que comparten un mismo estilo de vida, pero no sigue patrones hereditarios predecibles, como en los defectos de lipoproteínas debidos a alteraciones de un único gen. El tratamiento de los niños con hipercolesterolemia poligénica se dirige a la adopción de un estilo de vida saludable: reducir el consumo de grasas saturadas y totales y practicar al menos 1 hora diaria de alguna actividad física. Las medicaciones reductoras del colesterol raramente son necesarias.

Hipercolesterolemia con hipertrigliceridemia

Hiperlipidemia combinada familiar

Se trata de una enfermedad autosómica dominante caracterizada por la elevación moderada del colesterol LDL plasmático y los triglicéridos y la disminución del colesterol HDL. Es el trastorno lipídico primario más frecuente y afecta a alrededor de 1/200 individuos. Los antecedentes familiares de cardiopatía prematura son generalmente positivos. Para realizar un diagnóstico formal se requiere que al menos dos familiares de primer grado posean signos de una de las tres variantes de dislipidemia: 1) percentil de colesterol LDL >90, 2) percentil de colesterol LDL y triglicéridos >90 y 3) percentil de triglicéridos >90. Los pacientes pueden cambiar de un fenotipo a otro. Los xantomas no son una característica de la hiperlipidemia combinada familiar (HLCF). La elevación de los niveles plasmáticos de apoB y de partículas LDL densas pequeñas apoya el diagnóstico.

Los niños y los adultos con HLCF presentan adiposidad, hipertensión e hiperinsulinemia, signos indicativos de la presencia de un *síndrome metabólico*. El diagnóstico formal de este síndrome en los adultos, definido por el National Cholesterol Education Program (NCEP)'s Adult Treatment Panel III (ATP III), identifica 6 componentes principales: obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, hipertensión, resistencia a la insulina con o sin defectos en la tolerancia a la glucosa, signos de inflamación vascular y un estado protrombótico. Se estima que el 30% de los adultos con sobrepeso cumplen los criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico, incluido un 65% de pacientes con HLCF. Los hispanos y los habitantes del sudeste asiático del subcontinente indio son especialmente susceptibles. En los niños no existe una definición oficial de síndrome metabólico. Los valores diagnósticos en los niños no tienen en cuenta variables continuas como la edad, la maduración sexual y la raza/etnia.

La HLCF y la diabetes tipo II comparten muchas de las características del síndrome metabólico, lo que sugiere que son dos entidades menos distintas de lo que se pensaba inicialmente. Los estudios de asociación genética revelan datos sobre un origen genético común. El solapamiento metabólico resultante se asocia con acumulación de grasa ectópica y resistencia a insulina. Los mecanismos que asocian la adiposidad visceral con el síndrome metabólico y la diabetes tipo II no se conocen bien. Una posible explicación es que la carga del retículo endoplasmático debida a la obesidad conduce a la supresión de las señales del receptor insulínico y, por tanto, a la resistencia a la insulina y al aumento de la respuesta inflamatoria. Se desconoce la relación existente entre este proceso y la aterogénesis. Se asume que la hipercolesterolemia y, con menos seguridad, la hipertrigliceridemia confieren un riesgo de sufrir ECV a los pacientes con HLCF. Cuando se incluyen las características del síndrome metabólico en modelos logísticos, las características etiológicas compartidas se vuelven aparentes. La adiposidad visceral aumenta con la edad y su importancia en los niños como factor de riesgo de sufrir cardiopatías y diabetes es limitada por la relativa escasez de datos. Aunque con fines de investigación se realiza la medición longitudinal de la circunferencia de la cintura y de la grasa abdominal mediante RM, el índice de masa corporal (IMC) sigue siendo el método para evaluar la adiposidad en la práctica pediátrica.

El síndrome metabólico ilustra perfectamente la interacción entre la genética y los factores ambientales. La susceptibilidad genética resulta esencial para explicar la cardiopatía prematura en los pacientes con HLCF. Un estilo de vida poco sano, una dieta de mala calidad y la inactividad física contribuyen a la obesidad y a las características acompañantes del síndrome metabólico.

El pilar fundamental del tratamiento es la modificación del estilo de vida. Entre estas medidas se incluye una dieta baja en grasas saturadas, grasas *trans* y colesterol, así como la reducción del consumo de azúcares simples. El aumento del consumo diario de frutas y verduras resulta importante, al igual que realizar diariamente 1 hora de una actividad física moderada. El cumplimiento a menudo es un problema entre los niños y sus padres, pero los pequeños pasos graduales tienen más posibilidades de éxito que las estrategias agresivas para perder peso. Es muy importante que las personas al cuidado del niño participen en el proceso. Los niveles de triglicéridos plasmáticos suelen responder de modo considerable a la restricción dietética, en especial a la reducción en la cantidad de bebidas edulcoradas consumidas. Los niveles de colesterol plasmático pueden reducirse un 10-15%, pero, si los niveles de colesterol LDL siguen siendo >160 mg/dl, se debe considerar iniciar tratamiento farmacológico.

Disbetalipoproteinemia familiar (hiperlipoproteinemia de tipo III)

La disbetalipoproteinemia familiar (DBLF) está producida por mutaciones en el gen de la apoE, que, cuando se asocia a influencias ambientales, como dietas hipercalóricas, con alto contenido en grasas, o a una ingesta de alcohol elevada, resulta en un tipo de hiperlipidemia mixto. Los pacientes suelen presentar elevaciones de grado parecido del colesterol y los triglicéridos. El colesterol LDL suele encontrarse normal, a diferencia de otros cuadros con hipertrigliceridemia asociados con niveles reducidos de HDL. Esta rara enfermedad afecta aproximadamente a 1/10.000 personas. La apoE media la eliminación de los quilomicrones y las VLDL residuales de la circulación al unirse a los receptores de la superficie hepática. El gen polimórfico *apoE* se expresa en 3 isoformas: *apoE3, apoE2* y *apoE4. E4* es el alelo «normal» presente en la mayoría de la población. La isoforma *apoE2* posee una menor afinidad por el receptor LDL y su frecuencia es de alrededor de un 7%. Aproximadamente el 1% de la población es homocigota para *apoE2/E2,* la mutación más frecuente asociada con la DBLF, pero sólo una minoría expresa la enfermedad. La expresión requiere enfermedades precipitantes, como diabetes, obesidad, nefropatías o hipotiroidismo. Los pacientes homocigotos para *apoE4/E4* corren más riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer de inicio tardío y demencia secundaria a traumatismos cefálicos relacionados con deportes.

La mayoría de los pacientes con DBLF presentan en la vida adulta xantomas característicos. Los xantomas tuberoeruptivos parecen racimos de uvas pequeñas sobre las rodillas, las nalgas y los codos. También es típico observar una importante discoloración amarillenta de los pliegues de las manos (xantomas palmares). La aterosclerosis, que a menudo se presenta como vasculopatía periférica, suele manifestarse en la cuarta o quinta década. Los niños pueden presentar una erupción menos característica, que suele ocurrir tras una enfermedad precipitante.

El diagnóstico de DBLF se establece mediante electroforesis de lipoproteínas, que muestra una banda beta ancha que contiene lipoproteínas residuales. La medición directa de las VLDL mediante ultracentrifugación puede realizarse en laboratorios especializados en lípidos. Una relación VLDL/triglicéridos totales >0,3 apoya el diagnóstico. Puede efectuarse el tipado del gen *apoE* para evaluar la homocigosidad *apoE2,* lo que confirma el diagnóstico en presencia de los hallazgos físicos característicos. Un resultado negativo no descarta necesariamente la enfermedad, ya que otras mutaciones del gen *apoE* pueden producir manifestaciones incluso más graves.

El tratamiento farmacológico de la DBLF es necesario para reducir la probabilidad de padecer aterosclerosis sintomática en los adultos. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el ácido nicotínico y los fibratos resultan eficaces. La DBLF responde bien a las restricciones dietéticas recomendadas.

booksmedicos.org

Hipertrigliceridemias

Las enfermedades familiares de las lipoproteínas ricas en triglicéridos comprenden variantes tanto frecuentes como raras del sistema de clasificación de Frederickson. Entre estas enfermedades se encuentran la quilomicronemia (tipo I), la hipertrigliceridemia familiar (tipo IV) y la más grave hipertrigliceridemia y quilomicronemia combinada (tipo V). El déficit de lipasa hepática también produce una hiperlipidemia combinada similar.

Quilomicronemia familiar (hiperlipidemia de tipo I)

Este raro defecto de un único gen, al igual que la HF, se debe a mutaciones que afectan a la eliminación de lipoproteínas apoB. El déficit o la ausencia de LPL o su cofactor apoC-II, que facilita la lipólisis por la LPL, produce una elevación importante de los quilomicrones plasmáticos ricos en triglicéridos. Los niveles de colesterol HDL se encuentran disminuidos. Como la eliminación de estas partículas se encuentra muy reducida, el plasma presenta un aspecto turbio incluso después de períodos de ayuno prolongado (fig. 86-13). La quilomicronemia debida al déficit de LPL se asocia con una elevación leve de los triglicéridos, lo que no ocurre cuando la causa es el déficit o la ausencia de apoC-II. Ambas son enfermedades autosómicas recesivas y su frecuencia es de aproximadamente 1/1.000.000. La enfermedad suele manifestarse en la infancia con pancreatitis aguda. Pueden aparecer xantomas eruptivos en los brazos, las rodillas y las nalgas y puede cursar con hepatoesplenomegalia. El diagnóstico se establece midiendo la actividad lipolítica de triglicéridos. El tratamiento de la quilomicronemia consiste en la restricción total de la grasa de la dieta y en la administración de suplementos de vitaminas liposolubles. Los triglicéridos de cadena media que son absorbidos por el sistema venoso portal pueden aumentar la ingesta de grasa total, y la administración de aceites de pescado puede resultar beneficiosa.

Hipertrigliceridemia familiar (hiperlipidemia de tipo IV)

La hipertrigliceridemia familiar (HTGF) es una enfermedad autosómica dominante de etiología desconocida que se presenta en aproximadamente 1/500 personas. Se caracteriza por una elevación de los triglicéridos plasmáticos superior al percentil 90 (250-1.000 mg/dl). A menudo se acompaña de una ligera elevación del colesterol plasmático y una disminución de las HDL. La HTGF no suele manifestarse hasta la edad adulta, aunque se expresa en alrededor del 20% de los niños afectados. A diferencia de la HLCF, se cree que la HTGF no es muy aterogénica. Lo más probable es que esté causada por un catabolismo defectuoso de las VLDL o, menos a menudo, por la producción excesiva de este tipo de lipoproteínas.

Para establecer el diagnóstico se debe contar con al menos un familiar de primer grado afectado de hipertrigliceridemia. La HTGF debe distinguirse de la HLCF y de la DBLF, ya que estos trastornos requieren un tratamiento más enérgico para evitar la enfermedad coronaria o la vasculopatía periférica. La diferenciación suele ser posible por la clínica, ya que la HTGF se acompaña de niveles de colesterol LDL más bajos, pero la medición de unos niveles normales de apoB puede resultar útil en las situaciones ambiguas.

En ocasiones puede observarse una hipertrigliceridemia más grave caracterizada por niveles elevados de quilomicrones y de partículas VLDL (tipo V de Frederickson). La concentración de triglicéridos a menudo es >1.000 mg/dl. La enfermedad no suele encontrarse en los niños. A diferencia de la quilomicronemia (tipo I de Frederickson), no existe déficit de apoC-II o LPL. A diferencia de los pacientes con hipertrigliceridemia de tipo IV, estos pacientes a menudo desarrollan xantomas eruptivos en la edad adulta. La primera manifestación de la enfermedad puede ser una pancreatitis aguda. Al igual que ocurre con otras hipertrigliceridemias, la ingesta excesiva de alcohol y el tratamiento estrogénico pueden agravar la enfermedad.

Las *causas secundarias de hipertrigliceridemia transitoria* deben descartarse antes de establecer el diagnóstico de HTGF. La hipertrigliceridemia puede empeorar con dietas ricas en azúcares e hidratos de carbono simples, por una ingesta excesiva de alcohol y por tratamientos estrogénicos. En los adultos y en los adolescentes se debe descartar un consumo excesivo de bebidas gaseosas y edulcoradas, ya que es frecuente encontrar a personas que toman diariamente bebidas extragrandes o muchas latas de refresco. Cuando cesa esta práctica, muchas veces se observa una espectacular reducción de los niveles de triglicéridos, así como una pérdida de peso entre los que padecían obesidad. Los niveles de colesterol HDL tienden a aumentar a medida que el IMC se estabiliza.

Entre las enfermedades pediátricas asociadas con hiperlipidemia se encuentran el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico, la atresia biliar, las enfermedades por depósito de glucógeno, la enfermedad de Niemann-Pick, la enfermedad de Tay-Sachs, el lupus eritematoso diseminado, la hepatitis y la anorexia nerviosa (tabla 86-9). Ciertos fármacos, como la isotretinoína,

Figura 86-13 Plasma con aspecto lechoso de un paciente con dolor abdominal agudo. *(De Durrington P: Dyslipidaemia,* Lancet *362:717-731, 2003.)*

Tabla 86-9 Causas secundarias de hiperlipidemia

HIPERCOLESTEROLEMIA
Hipotiroidismo
Síndrome nefrótico
Colestasis
Anorexia nerviosa
Fármacos: progesterona, tiazidas, tegretol, ciclosporina
HIPERTRIGLICERIDEMIA
Obesidad
Diabetes tipo II
Alcohol
Insuficiencia renal
Sepsis
Estrés
Síndrome de Cushing
Embarazo
Hepatitis
SIDA, inhibidores de proteasas
Fármacos: esteroides anabolizantes, β-bloqueantes, estrógenos, tiazidas
LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD DISMINUIDAS
Tabaquismo
Obesidad
Diabetes tipo II
Malnutrición
Fármacos: β-bloqueantes, esteroides anabolizantes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los diuréticos tiazídicos, los anticonceptivos orales, los corticoides, los β-bloqueantes, los inmunosupresores y los inhibidores de la proteasa utilizados en el tratamiento de la infección por VIH, empeoran la hiperlipidemia.

El tratamiento de la hipertrigliceridemia infantil raramente requiere medicación, a no ser que persistan niveles >1.000 mg/dl aun después de reducir las grasas, los azúcares y los hidratos de carbono de la dieta y realizar mayor actividad física. En estos casos, el objetivo es evitar los episodios de pancreatitis. La utilización de fibratos (ácido fenofíbrico) y niacina, habitual en los adultos con hipertrigliceridemia, no se recomienda en los niños. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa son razonablemente eficaces para reducir los niveles de triglicéridos, y existe bastante más experiencia que documenta la seguridad y la eficacia de este tipo de fármacos hipolipemiantes en los niños. La FDA ha aprobado en adultos el uso de aceites de pescado con y sin receta médica como tratamiento complementario de la dieta en el tratamiento de las hipertrigliceridemias graves.

Déficit de lipasa hepática

El déficit de lipasa hepática es una enfermedad autosómica recesiva muy poco frecuente que produce una elevación de los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos. La lipasa hepática hidroliza los triglicéridos y fosfolípidos en VLDL residuales e IDL, lo que evita su conversión en LDL. Las concentraciones de colesterol HDL suelen estar elevadas en vez de reducidas, lo que sugiere el diagnóstico. La confirmación de laboratorio se establece midiendo la actividad de la lipasa hepática en plasma heparinizado.

Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad

Hipoalfalipoproteinemia primaria

La disminución aislada del colesterol HDL es una enfermedad familiar que a menudo sigue un patrón que sugiere una herencia autosómica dominante, pero puede presentarse sin que existan antecedentes familiares. Es la enfermedad más frecuente del metabolismo de las HDL. Se define como una concentración de colesterol HDL inferior al percentil 10 según género y edad, con cifras plasmáticas normales de colesterol LDL y triglicéridos. La relación entre esta enfermedad y el desarrollo más rápido de aterosclerosis es incierta. Parece relacionarse con la reducción de la síntesis de apoA-I y el aumento del catabolismo de las HDL. Se deben descartar causas secundarias de reducción del colesterol HDL, como el síndrome metabólico, y enfermedades raras como el déficit de LCAT y la enfermedad de Tangier.

Hiperalfalipoproteinemia familiar

Se trata de una enfermedad rara que protege de la CC a los miembros de la familia. La concentración plasmática de HDL supera los 80 mg/dl.

Déficit familiar de apolipoproteína A-I

Las mutaciones del gen *apoA-I* pueden resultar en la ausencia completa de HDL plasmática. Las HDL nacientes se producen en el hígado y en el intestino delgado. El colesterol libre de las células periféricas es esterificado por la LCAT, lo que permite la formación de partículas de HDL maduras. La apoA-I es necesaria para la función enzimática normal de la LCAT. El acúmulo resultante de colesterol libre en la circulación da lugar con el tiempo a la formación de opacidades corneales, xantomas planos y aterosclerosis prematura. Algunos pacientes, sin embargo, pueden presentar mutaciones de *apoA-I* que resultan en un catabolismo muy rápido de las proteínas, no asociado con aterogénesis, a pesar de presentar niveles de colesterol HDL de 15-30 mg/dl.

Enfermedad de Tangier

Se trata de una enfermedad autosómica codominante asociada con niveles de colesterol HDL <5 mg/dl. Está producida por mutaciones de la ABCA1, una proteína que facilita la unión del colesterol celular a apoA-I. El resultado es la acumulación de colesterol libre en el sistema reticuloendotelial, que produce hepatoesplenomegalia y unas amígdalas hipertróficas y anaranjadas características. La neuropatía periférica intermitente puede producirse por el acúmulo de colesterol en las células de Schwann. El diagnóstico debe sospecharse en los niños con amígdalas hipertróficas de color anaranjado y niveles de colesterol HDL extremadamente reducidos.

Déficit familiar de lecitina-colesterol aciltransferasa

Las mutaciones que afectan a la LCAT interfieren en la esterificación del colesterol, lo que impide la formación de partículas HDL maduras. Este trastorno se asocia con el catabolismo rápido de apoA-I. El colesterol libre circulante en plasma se encuentra muy elevado, lo que se traduce en la formación de opacidades corneales y unos niveles de colesterol HDL <10 mg/dl. El déficit parcial de LCAT se conoce como enfermedad «con ojo de pez». El déficit completo cursa con anemia hemolítica e insuficiencia renal progresiva al inicio de la vida adulta. Se cree que esta rara enfermedad no produce aterosclerosis prematura. La confirmación mediante pruebas de laboratorio se basa en la demostración de la disminución de la esterificación plasmática de colesterol.

Déficit de proteína transportadora de ésteres de colesteril

Las mutaciones que afectan al gen *CETP* se localizan en el cromosoma 16y21. La CETP facilita la transferencia de lipoproteínas entre las HDL maduras y las VLDL y los quilomicrones, regulando de ese modo la cantidad de colesterol que va a transportarse al hígado para ser excretado con la bilis. Alrededor de la mitad de las partículas de HDL maduras son eliminadas de la circulación por los receptores de HDL presentes en la superficie hepática. La otra mitad de los ésteres de colesteril del núcleo de las HDL se intercambia con triglicéridos en el núcleo de las lipoproteínas apoB (VLDL, IDL, LDL) para su transporte al hígado. El déficit homocigoto de CETP se ha observado en grupos de poblaciones japonesas con niveles de colesterol HDL muy elevados (>150 mg/dl).

Trastornos asociados a concentraciones bajas de colesterol

Los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas que contienen apoB y del colesterol intracelular se asocian con hipocolesterolemia.

Abetalipoproteinemia

Esta enfermedad autosómica recesiva infrecuente está causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína microsómica de transporte de triglicéridos, necesaria para el transporte de lípidos a los quilomicrones nacientes en el intestino delgado y a las VLDL en el hígado. El resultado es la ausencia de quilomicrones, VLDL, LDL y apoB, y niveles muy bajos de colesterol y triglicéridos plasmáticos. La malabsorción de grasa, la diarrea y las alteraciones del crecimiento se presentan al inicio de la edad infantil. La degeneración espinocerebelosa, secundaria al déficit de vitamina E, se manifiesta con pérdida de los reflejos tendinosos profundos que progresa a ataxia y espasticidad de las extremidades inferiores en la vida adulta. Los pacientes con abetalipoproteinemia también presentan una retinopatía pigmentaria progresiva asociada con una reducción de la visión nocturna y de la visión de colores, que con el tiempo progresa a ceguera. Los síntomas neurológicos y la retinopatía pueden confundirse con la ataxia de Friedreich. La diferenciación entre estas entidades se realiza por la presencia de malabsorción y acantocitosis en las extensiones de sangre periférica de los pacientes con abetalipoproteinemia. Muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad son el resultado de la malabsorción de las vitaminas liposolubles, como las vitaminas E, A y K. El tratamiento precoz con suplementos vitamínicos, en especial de vitamina E, puede enlentecer el desarrollo de secuelas neurológicas. La vitamina E es transportada normalmente desde el intestino delgado hacia el hígado a través de los quilomicrones, donde depende de la vía endógena de las VLDL para ser repartida a la circulación y a los tejidos periféricos. Los padres de los niños con abetalipoproteinemia poseen niveles plasmáticos normales de apoB y lípidos.

Hipobetalipoproteinemia familiar

La hipobetalipoproteinemia familiar homocigota cursa con síntomas muy parecidos a los de la abetalipoproteinemia, pero el patrón hereditario es autosómico codominante. La enfermedad está producida por mutaciones en el gen que codifica la síntesis de apoB-100. Se distingue de la abetalipoproteinemia en que los padres heterocigotos de los probandos poseen concentraciones plasmáticas de colesterol LDL y apoB inferiores a la mitad de los valores normales. Los pacientes heterocigotos no presentan síntomas ni secuelas.

booksmedicos.org

Tabla 86-10 Principales características clínicas del síndrome de Smith-Lemli-Opitz: anomalías frecuentes (>50% de los pacientes)

CRANEOFACIALES
Microcefalia
Blefaroptosis
Anteversión de las narinas
Retromicrognatia
Implantación baja y rotación posterior de los pabellones auriculares
Hendidura palatina en la línea media
Crestas alveolomaxilares amplias
Cataratas (<50%)
ANOMALÍAS ESQUELÉTICAS
Sindactilia de los dedos de los pies II/III
Polidactilia postaxial (<50%)
Deformidad en equinovaro (<50%)
ANOMALÍAS GENITALES
Hipospadias
Criptorquidia
Ambigüedad sexual (<50%)
DESARROLLO
Retraso del crecimiento prenatal y posnatal
Problemas de alimentación
Retraso mental
Trastornos del comportamiento

De Haas D, Kelley RI, Hoffmann GF: Inherited disorders of cholesterol biosynthesis, Neuropediatrics *32:113-122, 2001.*

La incapacidad selectiva de secretar apoB-48 del intestino delgado produce un trastorno similar a la abetalipoproteinemia o a la hipobetalipoproteinemia homocigota. En este trastorno, que en ocasiones se denomina enfermedad de Anderson, la deficiente absorción de quilomicrones produce esteatorrea y déficit de vitaminas liposolubles. La concentración plasmática de apoB-100 se encuentra en valores normales en esta enfermedad, gracias a la secreción hepática normal.

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Los pacientes con síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO) a menudo presentan anomalías congénitas múltiples y retraso del desarrollo causado por la disminución de la concentración de colesterol y de precursores acumulados (tablas 86-10 y 86-11). El estudio familiar revela un patrón hereditario autosómico recesivo. Las mutaciones del gen *DHCR7* (7-deshidrocolesterol-Δ^7 reductasa) producen un déficit de la enzima microsomal DHCR7, que es necesaria para completar el último paso de la síntesis del colesterol. Se desconoce por qué los defectos en la síntesis del colesterol producen malformaciones congénitas, pero, como el colesterol es un componente fundamental de la mielina y un colaborador para la transducción de la señal en el sistema nervioso en desarrollo, el desarrollo neurológico se encuentra gravemente alterado. La incidencia del SSLO se estima en 1/20.000-60.000 nacimientos en la población blanca, con cifras algo más elevadas en hispanos y más reducidas en los pacientes de ascendencia africana.

Pueden producirse abortos espontáneos de los fetos con SSLO. Los pacientes con SSLO de tipo II a menudo fallecen al final del período neonatal. La supervivencia es poco probable cuando la concentración de colesterol plasmático es <20 mg/dl. Las mediciones de laboratorio deben realizarse mediante cromatografía de gases, ya que las técnicas estándar para el análisis de las lipoproteínas miden los precursores del colesterol, lo que puede arrojar un resultado falso positivo. Los casos más leves pueden no manifestarse hasta la infancia tardía. Las características fenotípicas varían desde la microcefalia, las malformaciones cardíacas y cerebrales y los fallos multiorgánicos hasta las manifestaciones dismórficas más sutiles y el retraso leve del desarrollo. El tratamiento consiste en los suplementos de colesterol (yema de huevo) y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa para evitar la síntesis de precursores tóxicos proximales al bloqueo enzimático.

Tabla 86-11 Malformaciones características de los órganos internos en pacientes con afectación grave por síndrome de Smith-Lemli-Opitz

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Hipoplasia del lóbulo frontal
Dilatación de los ventrículos
Agenesia del cuerpo calloso
Hipoplasia cerebelosa
Holoprosencefalia
CARDIOVASCULARES
Canal auriculoventricular
Comunicación interauricular de tipo *ostium secundum*
Conducto arterioso persistente
Comunicación interventricular membranosa
APARATO URINARIO
Hipoplasia o aplasia renal
Quistes renales corticales
Hidronefrosis
Duplicación ureteral
DIGESTIVAS
Enfermedad de Hirschsprung
Estenosis pilórica
Dismotilidad refractaria
Hepatopatía colestásica y no colestásica progresiva
PULMONARES
Hipoplasia pulmonar
Lobulación anormal
ENDOCRINAS
Insuficiencia suprarrenal

De Haas D, Kelley RI, Hoffmann GF: Inherited disorders of cholesterol biosynthesis, Neuropediatrics *32:113-122, 2001.*

Trastornos del metabolismo intracelular del colesterol

Xantomatosis cerebrotendinosa

Esta enfermedad autosómica recesiva se presenta clínicamente al final de la adolescencia con xantomas tendinosos, cataratas y neurodegeneración progresiva. Está producida por la acumulación tisular de ácidos biliares intermedios que son derivados hacia colestanol debido a mutaciones en el gen de la esterol 27-hidroxilasa. Esta enzima es necesaria para la síntesis mitocondrial normal de ácidos biliares en el hígado. El tratamiento precoz con ácido quenodesoxicólico reduce los niveles de colesterol y evita el desarrollo de síntomas.

Enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol y enfermedad de Wolman

Estas enfermedades autosómicas recesivas se deben a la ausencia de lipasa ácida lisosómica. Una vez que el colesterol LDL es incorporado al interior celular mediante endocitosis, se transfiere a los lisosomas, donde es hidrolizado por la lipasa lisosómica. La falta de hidrólisis por la ausencia total de la enzima produce la acumulación intracelular de ésteres de colesteril. La hepatoesplenomegalia, la esteatorrea y el retraso del crecimiento aparecen al inicio de la infancia, y la muerte suele tener lugar al año de vida. En la enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, una variante menos grave de la enfermedad de Wolman, existe actividad baja, pero detectable, de la lipasa ácida.

Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C

Este trastorno del transporte intracelular de colesterol se caracteriza por el acúmulo de colesterol y esfingomielina en el sistema nervioso central y el sistema reticuloendotelial. La muerte debida a esta enfermedad neurológica autosómica recesiva suele tener lugar en la adolescencia.

Patrones de lipoproteínas en niños y adolescentes

En la tabla 86-12, adaptada principalmente de los Lipid Research Clinics Population Studies, se expone la distribución de las concentraciones de lipoproteínas en los jóvenes estadounidenses de varias edades. La concen-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 86-12 Concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos en la infancia y la adolescencia: medias y percentiles

	Triglicéridos totales (mg/dl)					Colesterol total (mg/dl)					Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (mg/dl)					Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (mg/dl)*				
	5.°	MEDIA	75.°	90.°	95.°	5.°	MEDIA	75.°	90.°	95.°	5.°	MEDIA	75.°	90.°	95.°	5.°	10.°	25.°	MEDIA	95.°
Cordón umbilical	14	34	—	—	84	42	68	—	—	103	17	29	—	—	50	13	—	—	35	60
1-4 AÑOS																				
Niños	29	56	68	85	99	114	155	170	190	203	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Niñas	34	64	74	95	112	112	156	173	188	200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5-9 AÑOS																				
Niños	28	52	58	70	85	125	155	168	183	189	63	93	103	117	129	38	42	49	56	74
Niñas	32	64	74	103	126	131	164	176	190	197	68	100	115	125	140	36	38	47	53	73
10-14 AÑOS																				
Niños	33	63	74	94	111	124	160	173	188	202	64	97	109	122	132	37	40	46	55	74
Niñas	39	72	85	104	120	125	160	171	191	205	68	97	110	126	136	37	40	45	52	70
15-19 AÑOS																				
Niños	38	78	88	125	143	118	153	168	183	191	62	94	109	123	130	30	34	39	46	63
Niñas	36	73	85	112	126	118	159	176	198	207	59	96	111	29	137	35	38	43	52	74

*Obsérvese que para el colesterol HDL se usan percentiles diferentes.

Los datos de sangre del cordón umbilical proceden de Strong W: Atherosclerosis: its pediatric roots. En Kaplan N, Stamler J, editores: Prevention of coronary heart disease, *Filadelfia, 1983, WB Saunders. Los datos para los niños de 1-4 años de las tablas 6, 7, 20 y 2 y el resto de datos de las tablas 24, 25, 32, 33, 36, 3 en* Lipid research clinics population studies data book, *Vol. 1, "The prevalence study", NIH publication No. 86-1527. Washington, DC, 1980, National Institutes of Health.*

tración plasmática de colesterol total aumenta rápidamente desde los 68 mg/dl al nacer hasta una concentración prácticamente del doble al finalizar el período neonatal. Hasta llegar a la pubertad tiene lugar una elevación muy gradual de la concentración de colesterol total, hasta alcanzar una concentración media de 160 mg/dl. Durante la pubertad, la concentración de colesterol total disminuye. En los varones, este descenso se debe a una pequeña reducción del colesterol HDL, y en las mujeres es secundario a la ligera disminución del colesterol LDL. Los niveles plasmáticos de colesterol pueden analizarse razonablemente bien a medida que crece el paciente.

La elevación de los niveles de colesterol tiende a agruparse en familias, lo que refleja las influencias genéticas y ambientales.

Entre los niños y los adolescentes se considera aceptable una concentración de colesterol total <170 mg/dl, límite de 170-199 mg/dl y elevada si es >200 mg/dl. La concentración de colesterol LDL se considera normal para valores <110 mg/dl, límite de 110-129 mg/dl y elevada si es >130 mg/dl. Los niveles de colesterol HDL deben ser >40 mg/dl.

Estudio del colesterol plasmático

Las recomendaciones anteriores para la determinación del colesterol en los niños empleaban un *abordaje selectivo*. Esto significaba obtener un perfil lipídico en ayunas en un grupo seleccionado de niños entre los 2 y los 10 años que cumplían al menos uno de los siguientes criterios:

- Los padres o los abuelos padecen de modo prematuro enfermedades documentadas de las arterias coronarias (antes de los 55 años de edad en los varones y antes de los 65 en las mujeres).
- Los padres presentan concentraciones plasmáticas de colesterol elevadas (>240 mg/dl).
- No es posible conocer los antecedentes familiares, en especial en los que presentan otros factores de riesgo, como obesidad, hipertensión, tabaquismo y/o diabetes mellitus.

Basarse en los antecedentes familiares de cardiopatía prematura o de cardiopatía conocida en los padres, o hipercolesterolemia conocida en los padres, fue considerado por algunos autores demasiado poco sensible y difícil de aplicar. De los datos de una cohorte extensa de niños en quinto grado de educación primaria en los que se llevó a cabo un estudio exhaustivo para la detección selectiva de factores de riesgo de ECV realizado por el Coronary Artery Risk Detection in Appalachian Communities (CARDIAC) Project, que utilizó un abordaje de *cribado universal,* se observó que el 36% de los niños con dislipidemia grave no cumplían criterios para el abordaje de cribado selectivo.

En 2011, la American Academy of Pediatrics comenzó recomendando un abordaje de cribado universal para el cribado del colesterol en todos los niños. Recomendaron obtener un perfil lipídico en todos los niños entre los 9 y los 11 años de edad y posteriormente otro entre los 17 y los 21 años, ya que la concentración de colesterol puede variar después de la pubertad. Sin embargo, si un niño hubiese cumplido los criterios selectivos de las recomendaciones anteriores, el cribado se habría realizado tan pronto como a los 2 años de edad. Se debe destacar que los nuevos datos indican que la obtención de un perfil lipídico sin necesidad de que el paciente esté en ayunas puede ser igual de útil para detectar dislipidemias genéticas graves como un perfil lipídico en ayunas y, por tanto, esto se puede emplear como la primera prueba de cribado en los niños. Los perfiles lipídicos en ayunas también pueden emplearse dependiendo de las preferencias de los padres, los niños o los médicos, en especial si se sospecha hipertrigliceridemia, ya que los triglicéridos se ven más afectados por el ayuno.

Si se emplea un perfil lipídico no obtenido en ayunas y éste revela un colesterol no HDL (colesterol total − HDL colesterol) >145 mg/dl, el siguiente paso es obtener dos perfiles lipídicos **en ayunas** separados al menos 2 semanas pero no más de 3 meses, y la media debe emplearse para confirmar la anomalía. Si inicialmente se emplea un perfil lipídico en ayunas y se obtiene un C-LDL ≥130 mg/dl, se debe obtener otro perfil lipídico en ayunas al menos 2 semanas después pero antes de 3 meses, y se debe obtener la media de los resultados. En resumen, en los niños en los que se sospechen dislipidemias, los resultados deben confirmarse con 2 perfiles lipídicos **en ayunas** separados.

Valoración del riesgo y tratamiento de la hiperlipidemia

El NCEP recomienda un abordaje basado en la población para adoptar un estilo de vida saludable aplicable a todos los niños y un abordaje individualizado dirigido a los niños con factores de riesgo elevado (fig. 86-14). La American Academy of Pediatrics hace hincapié en el mantenimiento de un estilo de vida saludable más que en la disminución agresiva del peso.

Todos los niños con dislipidemias deben clasificarse en función de la presencia de factores de riesgo «alto» o «moderado» para determinar el tratamiento definitivo. Los factores de riesgo alto son los siguientes: hipertensión que precise tratamiento farmacológico (presión arterial ≥percentil 99 + 5 mmHg), tabaquismo en la actualidad, IMC ≥percentil 97, presencia de diabetes tipo I o tipo II, nefropatía crónica, trasplante cardíaco ortotópico y/o enfermedad de Kawasaki con aneurismas presentes. Entre los factores de riesgo moderado se encuentran los siguientes: hipertensión arterial que no precise tratamiento farmacológico, IMC ≥percentil 95 pero ≤percentil 97, colesterol HDL <40 mg/dl, enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios en remisión, enfermedad inflamatoria crónica, infección por VIH y/o presencia de síndrome nefrótico.

El tratamiento inicial de la dislipidemia en un niño siempre comienza con modificaciones del estilo de vida durante un período de 6 meses, concretamente cambios en la dieta y en los patrones de actividad física. El sobrepeso supone un riesgo especial de ECV debido a la estrecha asociación con el síndrome de resistencia a la insulina (síndrome metabólico). Aunque no existe una definición estandarizada del síndrome metabólico en la juventud, es probable que la mitad de los niños con obesidad grave sufran resistencia a la insulina. Los datos del proyecto CARDIAC revelaron que el 49% de los niños de quinto grado con exantema hiperpigmentado de acantosis *nigricans* presentaban 3 o más factores del síndrome de resistencia a la insulina cuando se empleaba la definición usada clásicamente en los adultos, que incluye signos de resistencia a la insulina, hipertensión arterial, colesterol HDL <40 mg/dl, triglicéridos >150 mg/dl, además de obesidad.

La dieta Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet-1 (CHILD-1) es el primer nivel de cambio dietético recomendado para todos los niños con dislipidemia. La dieta CHILD-1 está diseñada especialmente para niños con factores de riesgo de cardiopatía coronaria y se centra en puntos como limitar el colesterol de la dieta a no más de 300 mg/día, limitar el consumo de bebidas azucaradas, emplear leche desnatada o semidesnatada, evitar alimentos con alto contenido en grasa de tipo *trans,* limitar el consumo de alimentos con alto contenido en sodio y fomentar el consumo de alimentos ricos en fibra. Las recomendaciones específicas dependen de la edad del niño.

La dieta Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet-2 (CHILD-2) se recomienda cuando fracasa la dieta CHILD-1. Aunque es parecida en muchos aspectos a la dieta CHILD-1, la dieta CHILD-2 se centra en un tipo de dislipidemia específico; por ejemplo, la dieta CHILD-2 LDL se recomienda para niños con elevación de la concentración de LDL y la dieta CHILD-2 TG está indicada para niños con elevación de los triglicéridos. Las recomendaciones básicas de consumo de calorías de la dieta CHILD-2 son las siguientes: sólo el 25-30% de las calorías deben provenir de las grasas, las grasas saturadas deben suponer ≤7% de las calorías, las grasas monoinsaturadas deben suponer alrededor del 10% de las calorías y se debe consumir menos de 200 mg/dl de colesterol. Cuando se recomienda la dieta CHILD-2 LDL, se hace hincapié en el consumo de esteroles vegetales y fibra hidrosoluble. Si se recomienda la dieta CHILD-2 TG, se hace hincapié en aumentar el consumo de hidratos de carbono complejos y ácidos grasos omega-3.

Si se siguen estas recomendaciones dietéticas, se consumen las calorías suficientes para lograr un crecimiento y desarrollo óptimos sin favorecer la obesidad. En la sociedad actual, el cumplimiento por parte del niño o de sus cuidadores supone un desafío. Los niños aprenden los hábitos alimentarios que observan en sus padres. La adopción con éxito de un estilo de vida más saludable es mucho más probable si las comidas y los aperitivos servidos en casa se preparan para toda la familia en vez de para un único hijo. En ocasiones se debe recordar a los abuelos y a otros familiares distintos a los padres que no consientan caprichos a los niños que deben seguir una dieta restringida. Además, el incremento de la obesidad está haciendo que algunos distritos escolares limiten la disponibilidad de bebidas edulcoradas y ofrezcan en sus cafeterías ofertas más nutritivas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

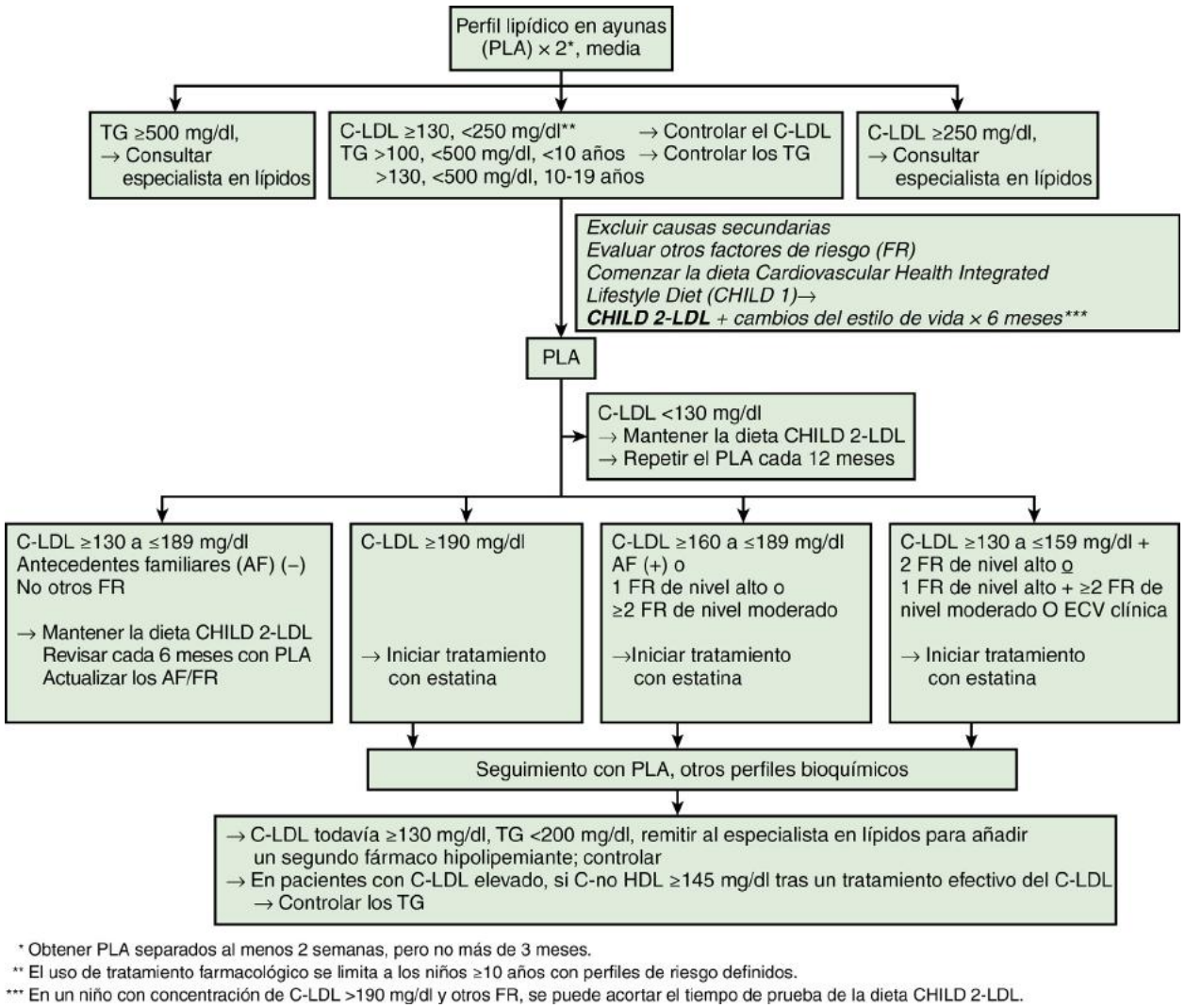

Figura 86-14 Algoritmo para la evaluación, valoración del riesgo, seguimiento y tratamiento de los niños basado en las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL). *PLA*, perfil lipídico en ayunas; *TG*, triglicéridos. *(De Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary report.* Pediatrics *128(Suppl 5):S213-S256, 2011, fig. 9-1.)*

Como se ha mencionado antes, los cambios en los hábitos de actividad física también son una parte importante de la modificación inicial del estilo de vida. La National Association for Sport and Physical Education (NASPE) recomienda que los niños realicen al menos 60 minutos de actividad física apropiada para su edad durante la mayoría de los días de la semana. Se desaconsejan los períodos de inactividad prolongada (>2 horas) durante el día, como, por ejemplo, ver televisión u otras actividades con pantallas durante más de 2 horas. Desafortunadamente, el aumento continuado de las actividades sedentarias entre nuestra juventud contribuye al aumento de la obesidad a escala nacional, lo que a su vez produce una mayor prevalencia de otros factores de riesgo, como la hipertensión.

Tratamiento farmacológico. Véanse las tablas 86-13 y 86-14. El uso de fármacos para tratar las dislipidemias en los niños ha sido aconsejado por la American Academy of Pediatrics desde que se comenzase con el cribado y las recomendaciones terapéuticas del NCEP en 1992. Aunque las directrices terapéuticas han sido modificadas ligeramente desde entonces por la American Academy of Pediatrics, el tratamiento farmacológico con fármacos que reducen el colesterol sigue siendo el pilar del tratamiento de los niños que no responden a un período de 6 meses de cambio riguroso del estilo de vida. Se debe considerar el tratamiento farmacológico cuando se cumpla una de las siguientes condiciones (v. también fig. 86-14):

- La concentración de colesterol LDL es >190 mg/dl.
- La concentración de colesterol LDL es >160 mg/dl y existe 1 factor de riesgo elevado o al menos 2 factores de riesgo moderado.
- La concentración de LDL colesterol es >130 mg/dl y existen al menos 2 factores de riesgo elevado o 1 factor de riesgo elevado y al menos 2 factores de riesgo moderado o signos de cardiopatía coronaria.

La gran experiencia obtenida con el tratamiento farmacológico en los niños y los adolescentes con hiperlipidemia en los últimos 20 años ha aumentado las opciones terapéuticas y ha mejorado el cumplimiento y la eficacia. En el pasado, el principal pilar terapéutico eran los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina y el colestipol, debido a que no eran absorbidos sistémicamente. La interrupción de la circulación enterohepática de los ácidos biliares estimula la síntesis hepática de nuevos ácidos biliares a partir de colesterol. Los efectos secundarios gastrointestinales y el sabor hacían que el cumplimiento terapéutico fuese menor de lo deseable, incluso cuando existían pocas opciones viables.

Los **inhibidores de la HMG-CoA reductasa,** conocidos también como «estatinas», son muy eficaces para reducir la concentración de colesterol LDL y reducir la inflamación de la placa, y disminuyen, por tanto, la probabilidad de sufrir un episodio coronario agudo en un adulto con factores de riesgo a las pocas semanas de iniciar la medicación. En conjunto, su mecanismo de acción es el bloqueo de la biosíntesis intrahepática de colesterol, lo que estimula la producción de más receptores de LDL en la superficie celular y facilita la captación de colesterol LDL del torrente sanguíneo. El Adult Treatment Panel del NCEP aconseja reducir de modo agresivo las LDL hasta valores inferiores a 70 mg/dl en los pacientes con coronariopatía conocida. Esta información es importante porque los niños que cumplen criterios para iniciar medicación reductora del colesterol casi siempre

booksmedicos.org

Tabla 86-13 Fármacos empleados en el tratamiento de la hiperlipidemia

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN	DOSIS INICIAL
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)	↓ síntesis de colesterol y VLDL ↑ receptores hepáticos de LDL	Elevación de las LDL	5-80 mg/24 h, antes de acostarse
Secuestradores de ácidos biliares:	↑ bilis y excreción	Elevación de las LDL	
Colestiramina			4-32 g/día
Colestipol			5-40 g/día
Ácido nicotínico	↓ síntesis hepática de VLDL	Elevación de las LDL Elevación de los TG	100-2.000 mg/8 h
Derivados del ácido fíbrico:	↑ LPL	Elevación de los TG	600 mg/12 h
Gemfibrozilo	↓ VLDL		
Aceites de pescado	↓ producción de VLDL	Elevación de los TG	3-10 g/día
Inhibidores de la absorción de colesterol:			
Ezetimiba	↓ absorción intestinal de colesterol	Elevación de las LDL	10 mg/día

LDL, lipoproteína de baja densidad; LPL, lipoproteína lipasa; TG, triglicérido; VLDL, lipoproteína de densidad muy baja.

Tabla 86-14 Efectos secundarios de los fármacos hipolipemiantes

FÁRMACO Y LUGAR O TIPO DE EFECTO	EFECTO
ESTATINAS	
Piel	Exantema
Sistema nervioso	Pérdida de concentración, alteración del sueño, cefalea, neuropatía periférica
Hígado	Hepatitis, pérdida de apetito, pérdida de peso y aumento de las aminotransferasas séricas 2 o 3 veces por encima del límite superior del intervalo normal
Aparato digestivo	Dolor abdominal, náuseas, diarrea
Músculos	Dolor o debilidad muscular, miositis (generalmente con creatina cinasa sérica >1.000 U/l), rabdomiólisis con insuficiencia renal
Sistema inmunitario	Síndrome similar al lupus (lovastatina, simvastatina y fluvastatina)
Unión a proteínas	Disminución de la unión de warfarina (lovastatina, simvastatina y fluvastatina)
RESINAS FIJADORAS DE ÁCIDOS BILIARES	
Aparato digestivo	Plenitud abdominal, náuseas, gas, estreñimiento, hemorroides, fisura anal, activación de diverticulitis, disminución de la absorción de vitamina D en niños
Hígado	Elevación leve de las aminotransferasas séricas, que puede empeorar por el tratamiento concomitante con estatinas
Sistema metabólico	Aumento de los triglicéridos séricos, aproximadamente un 10% (mayor aumento en pacientes con hipertrigliceridemia)
Electrólitos	Acidosis hiperclorémica en niños y pacientes con insuficiencia renal (colestiramina)
Interacciones farmacológicas	Unión de warfarina, digoxina, diuréticos tiazídicos, tiroxina, estatinas
ÁCIDO NICOTÍNICO	
Piel	Sofocos, piel seca, prurito, ictiosis, acantosis *nigricans*
Ojos	Conjuntivitis, edema macular cistoideo, desprendimiento de retina
Aparato respiratorio	Obstrucción nasal
Corazón	Arritmias supraventriculares
Aparato digestivo	Pirosis, deposiciones blandas o diarrea
Hígado	Aumento leve de las aminotransferasas séricas, hepatitis con náuseas y astenia
Músculos	Miositis
Sistema metabólico	Hiperglucemia (incidencia aproximadamente un 5% mayor en pacientes con diabetes), aumento del 10% del ácido úrico sérico
FIBRATOS	
Piel	Exantema
Aparato digestivo	Malestar gástrico, dolor abdominal (principalmente gemfibrozilo), bilis con saturación de colesterol, aumento del 1-2% de la incidencia de colelitiasis
Aparato genitourinario	Disfunción eréctil (principalmente clofibrato)
Músculos	Miositis con alteración de la función renal
Proteínas plasmáticas	Interferencia en la unión de warfarina; requiere reducción de aproximadamente un 30% de la dosis de warfarina
Hígado	Aumento de las aminotransferasas séricas

De Knopp RH: Drug treatment of lipid disorders, N Engl J Med *341:498-512, 1999.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

habrán heredado la enfermedad de un padre. No resulta infrecuente que durante el cuidado del niño surja la posibilidad de realizar un cribado y tratamiento en los padres y abuelos. Las estatinas son igual de eficaces en los niños, en los que pueden reducir a la mitad la concentración de C-LDL cuando sea necesario. Se considera que son el tratamiento de primera elección en los niños que cumplen criterios para recibir tratamiento farmacológico. También producen una disminución moderada de los triglicéridos y una elevación desigual del colesterol HDL. Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta sus efectos secundarios, principalmente la disfunción hepática y más raramente la rabdomiólisis con insuficiencia renal secundaria. Sin embargo, hasta la fecha no existen datos que indiquen que las complicaciones sean más frecuentes en los niños que en los adultos, y las molestias en los músculos esqueléticos no parecen ser un problema importante. Pueden producirse interacciones medicamentosas, por lo que se debe prestar especial atención a los fármacos que toma el niño para evitar la potenciación de los efectos secundarios mencionados anteriormente. Las enzimas hepáticas deben controlarse periódicamente en los niños y se debe medir la creatina fosfocinasa si se presenta dolor o debilidad muscular. El tratamiento debe interrumpirse si las enzimas hepáticas se elevan tres veces respecto a los valores normales. Se ha sugerido una relación entre el uso de estatinas y un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo II en adultos, pero estos resultados no se han observado en niños. Se debe volver a hacer hincapié en que los niños que presenten elevaciones moderadas del colesterol, como las observadas en la hipercolesterolemia poligénica, no son candidatos por lo general al tratamiento con estatinas, debido a sus efectos secundarios. Las estatinas deben comenzarse con la dosis eficaz más baja y tardan al menos 8 semanas en alcanzar su efecto máximo. Si no se logra la concentración objetivo de LDL, que en los niños tratados suele establecerse en <130 mg, puede aumentarse la dosis del fármaco vigilando cuidadosamente la aparición de efectos secundarios.

Otras medicaciones reductoras del colesterol, como el ácido nicotínico y los fibratos, son mucho menos empleadas en los niños que los secuestradores de ácidos biliares y las estatinas. El ácido nicotínico y los fibratos se han utilizado de modo selectivo en niños con hipertrigliceridemia marcada (>500 mg/dl) con riesgo de pancreatitis aguda, aunque la restricción de azúcares e hidratos de carbono complejos de la dieta suele resultar en una reducción importante de la concentración de triglicéridos. Las directrices actuales recomiendan tratar el colesterol LDL como la prioridad inicial después de que la concentración de LDL esté en los valores objetivo; posteriormente, está indicado el tratamiento para reducir los triglicéridos si la concentración de los mismos permanece entre 200 y 499 mg/dl y la de colesterol no HDL es ≥145. El tratamiento con ácidos grasos omega-3, disponibles con y sin receta médica, es seguro y útil para reducir la concentración de triglicéridos al disminuir su síntesis hepática.

La ezetimiba ha demostrado ser útil en la población pediátrica por su eficacia y sus escasos efectos secundarios. La ezetimiba reduce el colesterol LDL plasmático al bloquear la absorción de esterol en los enterocitos. El fármaco se comercializa como tratamiento adjunto a las estatinas cuando con éstas no se consiguen reducir suficientemente los niveles de lípidos plasmáticos en los adultos. No sorprende que no se hayan realizado ensayos clínicos amplios que evalúen la utilización de la ezetimiba como monoterapia en los niños, ya que el mercado potencial en el grupo de edad pediátrica es pequeño. Sin embargo, existen suficientes publicaciones en la literatura que documentan la eficacia de esta medicación sin que aparezcan efectos secundarios preocupantes, de modo que el pediatra puede sentirse seguro a la hora de recomendar este fármaco en vez de una estatina en un paciente con hipercolesterolemia moderada o cuando el temor de los padres sobre el uso de una estatina dificulta su uso.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

86.4 Lipidosis (enfermedades por depósito lisosómico)

Margaret M. McGovern y Robert J. Desnick

Las enfermedades por depósito lisosómico de lípidos constituyen diversos trastornos debidos al déficit hereditario de una hidrolasa lisosómica específica que conduce a la acumulación intralisosómica del sustrato específico de cada enzima (tablas 86-15 y 86-16). Con la excepción de la enfermedad de Wolman y la enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, los sustratos lipídicos comparten una estructura común que incluye un núcleo de ceramida (2-*N*-acil-esfingosina) a partir del cual se derivan los diferentes esfingolípidos mediante sustitución de hexosas, fosforilcolina o uno o más de los residuos de ácido siálico en el grupo hidroxilo terminal de la molécula de ceramida. Se conoce la vía metabólica de los esfingolípidos en el tejido nervioso (fig. 86-15) y los órganos viscerales (fig. 86-16). Cada paso catabólico, excepto el catabolismo de la lactosilceramida, tiene un defecto genéticamente determinado y una enfermedad resultante. Dado que los esfingolípidos son componentes esenciales de todas las membranas celulares, la incapacidad para degradarlos y su posterior acumulación originan alteraciones fisiológicas y morfológicas, así como manifestaciones clínicas características de las enfermedades por depósito lisosómico de lípidos (v. tabla 86-15). La acumulación lisosómica progresiva de glucoesfingolípidos en el sistema nervioso central da lugar a degeneración neurológica, mientras que la acumulación en las células viscerales ocasiona organomegalias, trastornos del esqueleto, infiltración pulmonar y otras manifestaciones. La acumulación de un sustrato en un tejido específico depende de su distribución normal en el organismo.

Las pruebas diagnósticas para identificar a las personas afectadas se basan en la determinación de la actividad de las enzimas específicas en leucocitos aislados o en cultivos de fibroblastos o linfoblastos. En la figura 86-17 se expone un abordaje para diferenciar estas enfermedades. En la mayoría de las enfermedades, es posible realizar una identificación de los portadores y un diagnóstico prenatal. El diagnóstico específico es esencial para prestar consejo genético a la familia. Se están realizando estudios piloto para el cribado neonatal de las enfermedades de Gaucher, Pompe, Fabry y Niemann-Pick mediante manchas de sangre seca y análisis enzimáticos y de mutaciones. La caracterización de los genes que codifican las enzimas concretas necesarias para el metabolismo de los esfingolípidos permite el desarrollo de opciones terapéuticas, como el tratamiento de sustitución con enzima recombinante y la terapia génica o celular. La identificación de las mutaciones que causan una enfermedad determinada mejora el diagnóstico, la detección prenatal y la identificación de los portadores. En algunos trastornos (enfermedad de Gaucher, de Fabry o de Niemann-Pick tipo A y B), ha sido posible establecer correlaciones genotipo-fenotipo que predicen su gravedad y permiten un consejo genético más preciso. La herencia es autosómica recesiva, excepto en la enfermedad de Fabry ligada al cromosoma X.

GANGLIOSIDOSIS GM_1

La gangliosidosis GM_1 suele aparecer en la primera infancia, aunque se han descrito subtipos de inicio juvenil y en adultos. Estas enfermedades se heredan con carácter autosómico recesivo y cada subtipo se debe a una mutación genética diferente que produce el déficit de actividad de la β-galactosidasa, una enzima lisosómica codificada por un gen situado en el cromosoma 3 (3p21.33). Aunque la enfermedad se caracteriza por una acumulación patológica de gangliósidos GM_1 en los lisosomas de las células nerviosas y viscerales, tal acumulación es más pronunciada en el cerebro. Además, el sulfato de queratano, un mucopolisacárido, se acumula en el hígado y es excretado por la orina de los pacientes con gangliosidosis GM_1. El gen de la β-galactosidasa ha sido aislado y secuenciado y se han identificado las mutaciones que causan los subtipos de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas de la forma infantil de gangliosidosis GM_1 pueden ser evidentes en el recién nacido en forma de hepatoesplenomegalia, edema y erupciones cutáneas **(angioqueratoma).** Se suele presentar durante los 6 primeros meses de vida con retraso del desarrollo seguido de retraso psicomotor progresivo y el inicio de crisis epilépticas tónico-clónicas. También es evidente la existencia de una cara típica, con implantación baja de los pabellones auriculares, abombamiento frontal, depresión del puente nasal y surco nasolabial anormalmente largo. Hasta el 50% de los afectados presentan una **mancha macular de color rojo cereza.** También se observa hepatoesplenomegalia y trastornos esqueléticos similares a los de la mucopolisacaridosis, como prominencia anterior de las vértebras, aumento del tamaño de la silla turca y engrosamiento del cráneo. Hacia el final del primer año de vida, la mayoría de los pacientes están sordos y ciegos y tienen una afectación neurológica grave caracterizada por rigidez de descerebración. La muerte suele sobrevenir durante el tercer o cuarto año de vida. La forma de inicio juvenil de gangliosidosis GM_1 es clínicamente diferente, con una edad

booksmedicos.org

Bibliografía

Austin MA, Hutter CH, Zimmern RL, et al: Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a huge association review, *Am J Epidemiol* 160:421-429, 2004.

Bhatnagar D, Soran H, Durrington PN: Hypercholesterolaemia and its management, *BMJ* 337:503-508, 2008.

Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH: Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome, *Pediatrics* 129:557-570, 2012.

Brunzell JD: Hypertriglyceridemia, *N Engl J Med* 357:1009-1016, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention: Prevalence of abnormal lipid levels among youths—United States, 1999-2006, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:29-33, 2010.

Chan YM, Merkens LS, Connor WB, et al: Effects of dietary cholesterol and simvastatin on cholesterol synthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome, *Pediatr Res* 65:681-685, 2009.

Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al: Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study, *Lancet* 381:40-46, 2013.

Daniels SR, Greer FR, et al: Lipid screening and cardiovascular health in childhood, *Pediatrics* 122:198-208, 2008.

De Jongh S, Ose L, Szamosi T, et al: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia, *Circulation* 106:2231-2237, 2002.

Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary report, *Pediatrics* 128:S1-S44, 2011.

Ford ES, Li C, Zhao G, et al: Concentrations of low-density lipoprotein cholesterol and total cholesterol among children and adolescents in the United States, *Circulation* 119:1108-1115, 2009.

Gillman MW, Daniels SR: Is universal pediatric lipid screening justified? *JAMA* 307:259-260, 2012.

Grundy SM, Hansen B, Smith SC, et al: Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management, *Circulation* 109:551-556, 2004.

Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, et al: Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease, *N Engl J Med* 371:32-40, 2014.

Kavey REW, Mietus-Snyder M: Beyond cholesterol: the atherogenic consequences of combined dyslipidemia, *J Pediatr* 161:977-979, 2012.

Kumanyika SK, Obarzanek E: Population-based prevention of obesity. The need for comprehensive practices of healthful eating, physical activity and energy balance. A scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, *Circulation* 118:428-464, 2008.

Lebenthal Y, Horvath A, Dziechciarz P, et al: Are treatment targets for hypercholesterolemia evidence-based? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Arch Dis Child* 95:673-680, 2010.

Lufti R, Huang J, Wong HR: Plasmapheresis to treat hypertriglyceridemia in a child with diabetic ketoacidosis and pancreatitis, *Pediatrics* 129:e195-e198, 2012.

Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, et al: Homozygous familial hypercholesterolaemia, *Lancet* 379:1330, 2012.

Magnussen CG, Raitakari OT, Thomson R, et al: Utility of currently recommended pediatric dyslipidemia classifications in predicting dyslipidemia in adulthood, *Circulation* 117:32-42, 2008.

Manlhiot C, Larsson P, Gurofsky R, et al: Spectrum and management of hypertriglyceridemia among children in clinical practice, *Pediatrics* 123:458-465, 2009.

Merkens LS, Connor WE, Linck LM, et al: Effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins in Smith-Lemli-Opitz syndrome, *Pediatr Res* 56:726-732, 2004.

Psaty BM, Rivara FP: Universal screening and drug treatment of dyslipidemia in children and adolescents, *JAMA* 307:257-258, 2012.

Raal FJ: Lomitapide for homozygous familial hypercholesterolaemia, *Lancet* 381:7-8, 2013.

Raitakari OT: Arterial abnormalities in children with familial hypercholesteremia, *Lancet* 363:342-343, 2004.

Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, et al: Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia, *N Engl J Med* 367:1891-1900, 2012.

Silverstein J, Haller M: Coronary artery disease in youth: present markers, future hope? *J Pediatr* 157(4):523-524, 2010.

Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, et al: Breast milk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomized study, *Lancet* 363:1571-1578, 2004.

Stein EA, Raal FJ: Polygenic familial hypercholesterolaemia: does it matter? *Lancet* 381:1255-1258, 2013.

Steiner MJ, Skinner AC, Perrin EM: Fasting might not be necessary before lipid screening: a nationally representative cross-sectional study, *Pediatrics* 128(3):463-470, 2011.

The Medical Letter: Fenofibric acid (Trilipix), *Med Lett Drugs Ther* 51:33-34, 2009.

The Medical Letter: Icosapent ethyl (Vascepa) for severe hypertriglyceridemia, *Med Lett Drugs Ther* 55:33-34, 2013.

The Medical Letter: Drugs for hypertriglyceridemia, *Med Lett Drugs Ther* 55:17-20, 2013.

The Medical Letter: Two new drugs for homozygous familial hypercholesterolemia, *Med Lett Drugs Ther* 55:25-26, 2013.

The SEARCH, Collaborative Group: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study, *N Engl J Med* 359:789-799, 2008.

The TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute: Loss-of-function mutations in APOC3 triglycerides, and coronary disease, *N Engl J Med* 371:22-30, 2014.

Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ: Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis, *BMJ* 335:599-603, 2007.

Wald DS, Kasturiratne A, Godoy A, et al: Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia, *J Pediatr* 159:865-867, 2011.

Webber BJ, Seguin PG, Burnett DG, et al: Prevalence of and risk factors for autopsy-determined atherosclerosis among US service members, 2011-2011, *JAMA* 308:2577-2582, 2012.

Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, et al: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia, *JAMA* 292:331-337, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

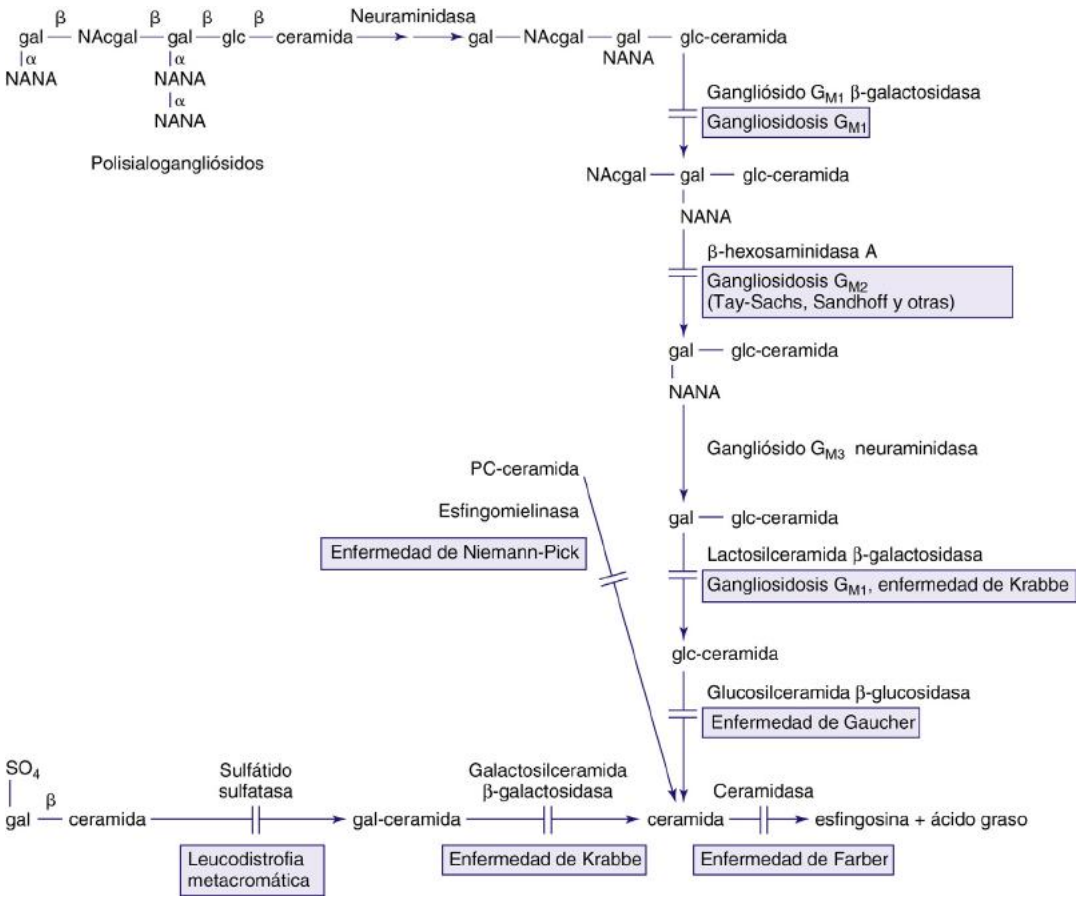

Figura 86-15 Vías metabólicas de los esfingolípidos en el tejido nervioso. Se presenta el nombre de la enzima que cataliza cada reacción junto con el nombre del sustrato que hidroliza. Los errores congénitos se muestran en forma de *barras* que cruzan las reacciones, *flechas*, y el nombre del defecto o defectos asociados se muestra en el interior del *recuadro* más próximo. Los gangliósidos se denominan según la nomenclatura de Svennerholm. La configuración anomérica se da sólo al inicio de la molécula. *Gal*, galactosa; *glc*, glucosa; *NAcgal*, *N*-acetilgalactosamina; *NANA*, ácido *N*-acetilneuramínico; *PC*, fosforilcolina.

de inicio variable. Los síntomas neurológicos, como ataxia, disartria, discapacidad intelectual y espasticidad, suelen ser la forma de presentación en los pacientes afectados. El deterioro es de evolución lenta; los sujetos pueden sobrevivir hasta la cuarta década de la vida. Estos pacientes no tienen afectación visceral, trastornos faciales ni esqueléticos como los observados en el tipo 1. Se han descrito casos de inicio en la vida adulta que se presentan con alteraciones de la marcha y el habla, distonía y alteraciones esqueléticas leves. No existe tratamiento específico para ninguna de las dos formas de gangliosidosis GM_1.

En los niños con las características clínicas típicas anteriormente comentadas se debe sospechar esta enfermedad, y el diagnóstico se confirma mediante la demostración del déficit de actividad de la β-galactosidasa en leucocitos de sangre periférica. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que comparten algunas de las características de la gangliosidosis GM_1, como la de Hurler (mucopolisacaridosis de tipo I), la de células I y la de Niemann-Pick (ENP) de tipo A, mediante la constatación del déficit de la enzima específica. Los portadores de la enfermedad se detectan mediante la determinación de la actividad enzimática en leucocitos periféricos o identificando las mutaciones genéticas específicas. El diagnóstico prenatal se realiza mediante la determinación de la actividad enzimática en cultivos de amniocitos o de vellosidades coriónicas o mediante la identificación de las mutaciones que causan la enfermedad específica. El único tratamiento disponible en la actualidad para los pacientes con gangliosidosis GM_1 es de soporte. Sin embargo, estudios realizados en ratones con gangliosidosis GM_1 han demostrado que la administración por vía oral de *N*-octil-4-epi-β-valienamina (NOEV), que estabiliza la proteína enzimática mutada producida por los animales afectados, atraviesa el cerebro y mejora el deterioro neurológico, lo que indica que puede resultar útil estudiar este abordaje en el ser humano.

GANGLIOSIDOSIS GM_2

La gangliosidosis GM_2 incluye la enfermedad de Tay-Sachs y la enfermedad de Sandhoff; las dos se deben al déficit de actividad de β-hexosaminidasa y la acumulación lisosómica de gangliósidos GM_2, especialmente en el sistema nervioso central. Ambas enfermedades se han clasificado en las formas de inicio infantil, juvenil y en la edad adulta según la edad de inicio y las características clínicas. La β-hexosaminidasa se presenta bajo la forma de 2 isoenzimas: la β-hexosaminidasa A, que está compuesta por dos subunidades, α y β, y la β-hexosaminidasa B, que tiene dos subunidades β. El déficit de β-hexosaminidasa A es consecuencia de mutaciones en el gen de la subunidad α y causa la enfermedad de Tay-Sachs, mientras que las mutaciones en el gen de la subunidad β originan un déficit de las β-hexosaminidasas A y B y provocan la enfermedad de Sandhoff. Ambas enfermedades son autosómicas recesivas. La enfermedad de Tay-Sachs es más frecuente en la población judía asquenazí y la frecuencia de portadores es aproximadamente de 1/25.

Se han identificado más de 50 mutaciones y la mayoría se asocia a las formas infantiles de la enfermedad. En los portadores judíos asquenazíes de la enfermedad de Tay-Sachs, tres mutaciones representan >98% de los alelos mutantes, incluido uno asociado a la forma de inicio en la edad adulta. Las mutaciones que causan las formas subagudas o de comienzo en la edad adulta determinan la formación de proteínas enzimáticas con actividad enzimática residual, cuyas concentraciones se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

Los pacientes con la variante infantil de la enfermedad de Tay-Sachs presentan manifestaciones clínicas en la lactancia de pérdida de las habilidades motoras, reacción de sobresalto aumentada, palidez macular y **manchas retinianas de color rojo cereza** (v. tabla 86-15). Los lactantes afectados suelen desarrollarse con normalidad hasta los 4-5 meses de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 86-15 Hallazgos clínicos en las enfermedades por depósito lisosómico

NOMENCLATURA	DEFECTO ENZIMÁTICO	HÍDROPS FETAL	RASGOS FACIALES TOSCOS, DISOSTOSIS MÚLTIPLE	HEPATOESPLENOMEGALIA
MUCOLIPIDOSIS				
Mucolipidosis II, enfermedad de células I	*N*-acetilglucosaminilfosfotransferasa	(+)	++	+
Mucolipidosis III, seudo-Hurler	*N*-acetilglucosaminilfosfotransferasa	–	+	(+)
Mucolipidosis IV	Desconocido	–	–	+
ESFINGOLIPIDOSIS				
Enfermedad de Fabry	α-galactosidasa	–	–	–
Enfermedad de Farber	Ceramidasa	–	–	(+)
Galactosialidosis	β-galactosidasa y sialidasa	(+)	++	++
Gangliosidosis G_{M1}	β-galactosidasa	(+)	++	+
Gangliosidosis G_{M2} (enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Sandhoff)	β-hexosaminidasas A y B	–	–	(+)
Gaucher tipo I	Glucocerebrosidasa	–	–	++
Gaucher tipo II	Glucocerebrosidasa	(+)	–	++
Gaucher tipo III	Glucocerebrosidasa	(+)	–	+
Niemann-Pick tipo A	Esfingomielinasa	(+)	–	++
Niemann-Pick tipo B	Esfingomielinasa	–	–	++
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A	–	–	–
Enfermedad de Krabbe	β-galactocerebrosidasa	–	–	–
TRASTORNOS DEL ALMACENAMIENTO DE LOS LÍPIDOS				
Niemann-Pick tipo C	Transporte intracelular del colesterol	–	–	(+)
Enfermedad de Wolman	Lipasa ácida	(+)	–	+
Lipofuscinosis ceroide, infantil (Santavuori-Haltia)	Palmitoil-proteína tioesterasa (CLN1)	–	–	–
Lipofuscinosis ceroide, infantil tardía (Jansky-Bielschowsky)	Peptidasa insensible a pepstatina (CLN2). Variantes en Finlandia (CLN5), Turquía (CLN7) e Italia (CLN6)	–	–	–
Lipofuscinosis ceroide, juvenil (Spielmeyer-Vogt)	CLN3, proteína de membrana	–	–	–
Lipofuscinosis ceroide, del adulto (Kufs, Parry)	CLN4, probablemente heterogénea	(+)	–	–
OLIGOSACARIDOSIS				
Aspartilglucosaminuria	Aspartilglucosilaminasa	–	+	(+)
Fucosidosis	α-fucosidasa	–	++	(+)
α-manosidosis	α-manosidasa	–	++	+
β-manosidosis	β-manosidasa	–	+	(+)
Enfermedad de Schindler	α-*N*-acetilgalactosaminidasa	–	–	–
Sialidosis I	Sialidasa	(+)	–	–
Sialidosis II	Sialidasa	(+)	++	+

++, notable; +, suele estar presente; (+), inconstante o aparece tardíamente en el curso de la enfermedad; –, ausente; GAG, glucosaminoglucanos.
Modificada de Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschoke J y cols.: Storage disorders in inherited metabolic diseases, *Filadelfia, 2002, Lippincott Williams & Wilkins, págs. 346-351.*

edad, cuando se percibe una disminución del contacto ocular y la aparición de una respuesta de sobresalto exagerada al ruido **(hiperacusia).** Puede aparecer **macrocefalia,** no asociada a hidrocefalia. En el segundo año de vida aparecen crisis epilépticas que pueden ser resistentes al tratamiento anticonvulsivo. La degeneración neurológica es imparable y la muerte sobreviene hacia el cuarto o quinto año de vida. La forma de inicio juvenil y la forma de aparición más tardía cursan inicialmente con ataxia y disartria y pueden no asociarse a la mancha macular de color rojo cereza.

Las manifestaciones clínicas de la **enfermedad de Sandhoff** son semejantes a las de la enfermedad de Tay-Sachs. Los lactantes con enfermedad de Sandhoff tienen hepatoesplenomegalia, afectación cardíaca y trastornos óseos leves. La forma juvenil cursa con ataxia, disartria y deterioro mental, pero sin organomegalias ni mancha macular de color rojo cereza. No existe tratamiento disponible para ninguna de estas dos enfermedades, aunque se están probando tratamientos experimentales.

booksmedicos.org

AFECTACIÓN CARDÍACA, INSUFICIENCIA CARDÍACA	DETERIORO MENTAL	MIOCLONÍA	ESPASTICIDAD	NEUROPATÍA PERIFÉRICA	MANCHA ROJO CEREZA	OPACIFICACIÓN CORNEAL	ANGIOQUERATOMA
++	++	–	–	–	–	(+)	–
–	(+)	–	–	–	–	+	–
–	(+)	–	–	–	–	–	–
+	–	–	–	–	–	+	++
++	+	–	–	+	(+)	–	–
+	++	(+)	+	–	+	+	+
(+)	++	–	(+)	–	(+)	+	+
–	++	+	+	–	++	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–
–	++	+	+	–	–	–	–
–	+	(+)	(+)	–	–	–	–
–	+	(+)	–	(+)	(++)	–	–
–	–	–	–	(+)	(+)	–	–
–	++	–	+	++	(+)	–	–
–	++	–	+	++	(+)	–	–
–	+	–	–	–	(+)	–	–
(+)	–	–	–	–	(+)	–	–
–	+	+	+	–	–	–	–
–	+	+	+	–	–	–	–
–	+	–	(+)	–	–	–	–
–	+	–	–	–	–	–	–
(+)	+	–	–	–	–	(+)	(+)
+	++	+	+	–	–	–	(+)
–	++	–	(+)	–	–	++	(+)
–	+	–	+	+	–	–	(+)
–	+	+	+	–	–	–	–
–	–	++	+	+	++	(+)	–
+	++	(+)	–	–	++	–	+

El diagnóstico de la forma infantil de la enfermedad de Tay-Sachs se suele sospechar en lactantes con síntomas neurológicos y mancha macular de color rojo cereza. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la determinación de la actividad de la β-hexosaminidasa A y B en leucocitos periféricos. Ambas enfermedades se pueden diferenciar mediante pruebas enzimáticas, ya que en la de Tay-Sachs sólo hay un déficit de la isoenzima β-hexosaminidasa A, mientras que en la de Sandhoff existe un déficit de β-hexosaminidasas A y B. Los embarazos con riesgo de ambas enfermedades se pueden controlar mediante el diagnóstico prenatal determinando las concentraciones enzimáticas en las células fetales obtenidas por amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas. También es posible identificar a los portadores de la enfermedad mediante la determinación de las β-hexosaminidasas A y B. De hecho, en la enfermedad de Tay-Sachs se recomienda realizar un cribado antes del embarazo en todas las parejas en las que al menos un miembro tiene ascendencia asquenazí para identificar a las parejas con

booksmedicos.org

Tabla 86-16 Síntomas observados en los pacientes con enfermedades por depósito lisosómico

SISTEMA	MANIFESTACIONES
Neurológico	Hipotonía Síndrome del lactante hipotónico Trismo Estrabismo Opistótonos Espasticidad Convulsiones Neuropatía periférica Retraso del desarrollo Irritabilidad Trastorno extrapiramidal de los movimientos Hidrocefalia
Respiratorio	Enfisema lobar congénito Infecciones respiratorias recurrentes Ronquera
Endocrino	Osteopenia Enfermedad ósea metabólica Hiperparatiroidismo secundario Hiperplasia suprarrenal congénita
Cardiovascular	Cardiomegalia Insuficiencia cardíaca congénita Arritmias Síndrome de Wolff-Parkinson-White Miocardiopatía
Alteraciones morfológicas	
Cabeza y cuello	Macrocefalia Aumento de la translucencia nucal Microstomía Micrognatia/microrretrognatia Surco nasolabial largo
Extremidades	Dedos de los pies y pulgares anchos bilaterales Pies en mecedora bilateral
Orales	Macroglosia Hipoplasia molar Hipertrofia gingival
Faciales	Pliegues orbitarios inferiores epicantales bilaterales Edema palpebral Hipertelorismo Rasgos faciales toscos Implantación baja de las orejas
Gastrointestinal	Hepatoesplenomegalia Colestasis neonatal
Huesos y articulaciones	Lesiones osteolíticas Contracturas articulares Disostosis múltiple Hiperfosfatasemia Fractura vertebral Ensanchamiento de huesos largos Epífisis punteadas Craneosinostosis Tumefacción articular dolorosa
Piel	Ictiosis congénita Lactante colodión Hipopigmentación Telangiectasias Manchas mongólicas extensas
Ocular	Opacificación corneal Megalocórnea Glaucoma Manchas rojo cereza Hipopigmentación del fondo de ojo Cataratas bilaterales
Hematológico	Anemia Trombocitopenia
Hídrops fetal	Hídrops fetal no inmunitario Ascitis congénita

De Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME y cols.: Lysosomal storage disorders in the newborn, Pediatrics *123:1191-1207, 2009.*

riesgo. Estos estudios pueden efectuarse mediante la determinación del grado de actividad de la β-hexosaminidasa A en leucocitos de sangre periférica o plasma. También se deben realizar estudios moleculares para identificar de forma más selectiva a los portadores y llevar a cabo el diagnóstico prenatal en las parejas con riesgo mediante la determinación enzimática y el genotipo. La incidencia de la enfermedad de Tay-Sachs se ha reducido notablemente desde la introducción del programa de cribado de portadores en la población judía asquenazí. El cribado en los recién nacidos es posible mediante la determinación de marcadores específicos de glucoesfingolípidos o de las actividades enzimáticas relevantes en manchas de sangre seca.

ENFERMEDAD DE GAUCHER

Esta enfermedad es una lipidosis multisistémica caracterizada por alteraciones hematológicas, organomegalias y afectación del esqueleto; esta última se suele manifestar en forma de dolor óseo y fracturas patológicas (v. tabla 86-15). Es una de las enfermedades por depósito lisosómico más frecuente y la alteración genética más prevalente entre los judíos asquenazíes. Existen 3 subtipos clínicos definidos por la ausencia o presencia y progresión de las manifestaciones neurológicas: tipo 1, forma del adulto o no neuropática; tipo 2, forma infantil o neuropática aguda, y tipo 3, forma juvenil o neuropática subaguda. Todos son autosómicos recesivos. El tipo 1, que representa el 99% de los casos, tiene una sorprendente predilección por los judíos asquenazíes, con una incidencia aproximada de 1/1.000 nacidos vivos y una frecuencia de portadores de cerca de 1/18 adultos.

La enfermedad de Gaucher se debe al déficit de actividad de una hidrolasa lisosómica, la ácido β-glucosidasa, que es codificada por un gen localizado en el cromosoma 1q21-q31. El déficit enzimático conlleva una acumulación de sustratos glucolipídicos no degradados, especialmente glucosilceramida, en las células del sistema reticuloendotelial. Este depósito progresivo se traduce en infiltración de la médula ósea, hepatoesplenomegalia progresiva y complicaciones esqueléticas. Cuatro mutaciones, N370S, L444P, 84insG e IVS2 + 2, representan cerca del 95% de los alelos mutados en los pacientes de la población judía asquenazí, lo que permite el cribado de esta enfermedad. Se han observado correlaciones entre el genotipo y el fenotipo, lo que determina la base molecular de la heterogeneidad clínica observada en la enfermedad de Gaucher de tipo 1. Los pacientes homocigotos con respecto a la mutación N370S tienen un inicio más tardío, con un curso más lento que los heterocigotos.

La edad en la que surgen por primera vez las **manifestaciones clínicas** de la enfermedad de Gaucher de tipo 1 es muy variable, ya que pueden aparecer en la primera infancia o en la edad adulta tardía, aunque los síntomas se inician en la adolescencia en la mayoría de los casos. En el momento de presentación, los pacientes pueden manifestar hematomas debido a trombocitopenia, astenia crónica secundaria a anemia, hepatomegalia con o sin alteración de las pruebas de función hepática, esplenomegalia y dolor óseo. En ocasiones, los pacientes presentan afectación pulmonar en el momento de inicio de la enfermedad. Los pacientes en los que la enfermedad se manifiesta en la primera década de la vida no suelen ser judíos y tienen retraso del crecimiento y un curso más maligno. Algunos casos se detectan fortuitamente durante la evaluación de otras enfermedades o como parte de exploraciones sistemáticas; en estos casos, la enfermedad tiene un curso más leve o incluso benigno. En los pacientes

booksmedicos.org

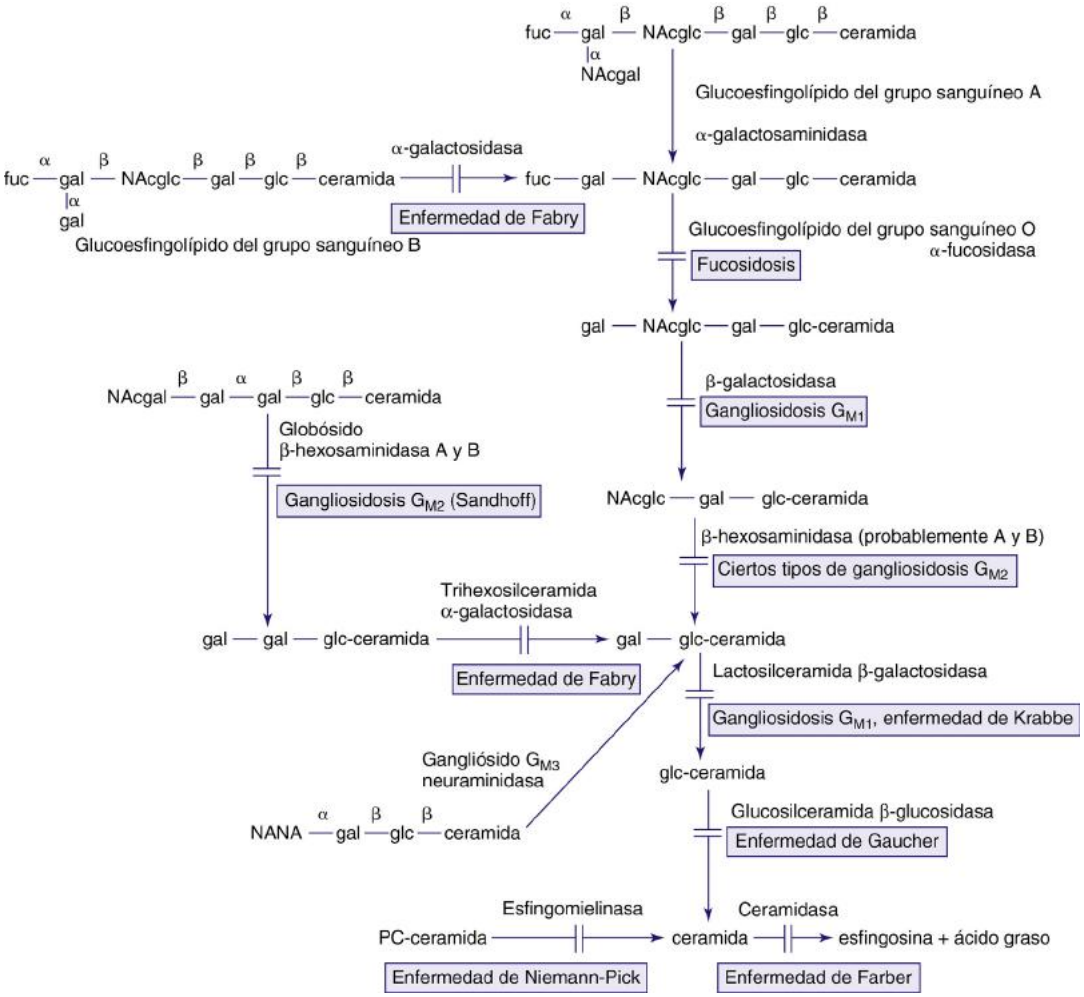

Figura 86-16 Vías metabólicas en la degradación de los esfingolípidos presentes en las vísceras y los hematíes y leucocitos. Véase también el texto de la figura 86-15. *Fuc*, fucosa; *NAcglc*, *N*-acetilglucosamina.

sintomáticos, la esplenomegalia es progresiva y puede transformarse en masiva. La mayoría de los sujetos presentan signos radiológicos de afectación esquelética, como deformación de la región distal del fémur en forma de matraz de Erlenmeyer. La afectación ósea es clínicamente evidente en la mayoría de los pacientes y cursa con dolor óseo, un cuadro de seudoosteomielitis o fracturas patológicas. Las lesiones líticas pueden surgir en los huesos largos, como el fémur, las costillas y la pelvis. La osteoesclerosis puede ser evidente en edades tempranas. También se pueden producir crisis óseas con dolor intenso e inflamación. La hemorragia secundaria a trombocitopenia se manifiesta con epistaxis o hematomas y a menudo se pasa por alto hasta que aparecen otros síntomas. Con excepción del niño con retraso intenso del crecimiento que presenta un retraso del desarrollo secundario a los efectos de la enfermedad crónica, el desarrollo y la inteligencia suelen ser normales.

El rasgo anatomopatológico característico de la enfermedad de Gaucher es la célula de Gaucher en el sistema reticuloendotelial, especialmente en la médula ósea (fig. 86-18). Estas células, que tienen entre 20 y 100 μm de diámetro, presentan un aspecto característico de papel arrugado, debido a las inclusiones intracitoplásmicas de sustrato. El citoplasma de la célula de Gaucher reacciona intensamente con la tinción de ácido peryódico de Schiff. La presencia de esta célula en la médula ósea y las muestras tisulares suele indicar una enfermedad de Gaucher, aunque también se detecta en casos de leucemia granulocítica y mieloma.

La **enfermedad de Gaucher de tipo 2** es rara y no presenta predilección étnica. Se caracteriza por una degeneración neurológica de evolución rápida, con afectación visceral extensa y muerte en el transcurso de los primeros años de vida. Se manifiesta en la infancia con aumento del tono muscular, estrabismo y organomegalias. El retraso del crecimiento y el estridor causado por el laringoespasmo son síntomas típicos de esta enfermedad. Tras un período de varios años de regresión psicomotriz, la muerte obedece típicamente a la afectación respiratoria. La **enfermedad de Gaucher de tipo 3** cursa con manifestaciones clínicas intermedias entre las observadas en los tipos 1 y 2. El inicio tiene lugar en la infancia y la muerte a la edad de 10-15 años. Tiene predilección por la población norrbottniana de Suecia, en la que la incidencia es de alrededor de 1/50.000. También cursa con afectación neurológica. El tipo 3 se clasifica a su vez en dos subtipos, 3a y 3b, según la extensión de la afectación neurológica y la presencia de miotonía y demencia (tipo 3a) o parálisis supranuclear aislada de la mirada (tipo 3b).

La enfermedad de Gaucher se debe tener en cuenta a la hora del diagnóstico diferencial de los pacientes con organomegalias sin causa aparente que presentan hematomas fácilmente, tienen dolor óseo o una combinación de estas manifestaciones. Generalmente, la exploración de la médula ósea revela la presencia de células de Gaucher. Todos los posibles diagnósticos se deben confirmar mediante la determinación de la actividad de β-glucosidasa en leucocitos aislados o cultivos de fibroblastos y mediante la identificación de las mutaciones genéticas específicas de la ácido β-glucosidasa. En los judíos asquenazíes, la mejor forma de identificar a los portadores es mediante pruebas moleculares para las mutaciones comunes en asquenazíes. El cribado se debe ofrecer a todos los miembros de la familia, teniendo en cuenta que la heterogeneidad es tan importante, incluso entre los hermanos, que permite el diagnóstico de sujetos afectados asintomáticos. El diagnóstico prenatal es posible mediante la determinación de la actividad enzimática y/o las mutaciones familiares específicas en vellosidades coriónicas o cultivos de células del líquido amniótico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

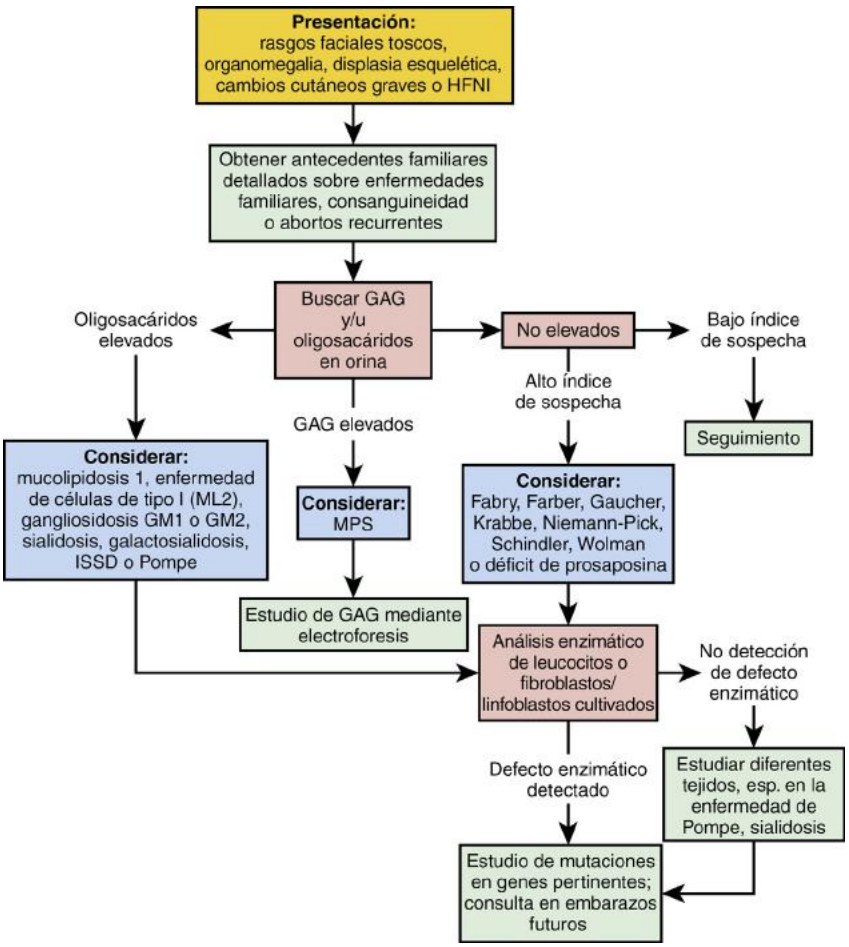

Figura 86-17 Algoritmo recomendado para la evaluación clínica de un lactante en el que se sospecha una enfermedad por depósito lisosómico. *GAG*, glucosaminoglucanos; *HFNI*, hídrops fetal no inmunitario. *(De Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME y cols.: Lysosomal storage disorders in the newborn,* Pediatrics *123:1191-1207, 2009.)*

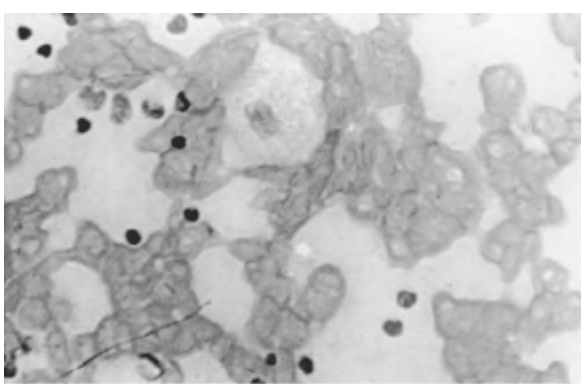

Figura 86-18 Células esplénicas de un paciente con enfermedad de Gaucher. Se muestra una célula esplénica característica repleta de glucocerebrósido.

El **tratamiento** de los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 incluye el tratamiento de sustitución enzimática. La eficacia del tratamiento de sustitución enzimática con ácido β-glucosidasa recombinante humana con radicales de manosa ha sido demostrada definitivamente. La mayoría de los síntomas (organomegalia, índices hematológicos, dolor óseo) son reversibles tras el tratamiento de sustitución enzimática (60 UI/kg) administrado a semanas alternas mediante perfusión intravenosa, y la afectación ósea puede estabilizarse o mejorar. La FDA ha aprobado dos preparaciones enzimáticas adicionales para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher de tipo 1: la velaglucerasa alfa (VPRIV, Shire HGT), que es producida en células de fibrosarcoma humano, y la taliglucerasa alfa (Uplyso, Protalix Biotheapeutics), que es producida en células de zanahoria.

Aunque la reposición enzimática no altera la progresión neurológica de los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 2 y 3, se ha utilizado en pacientes seleccionados a modo de tratamiento paliativo, en especial en pacientes con enfermedad de tipo 3 con afectación visceral grave. También se dispone de tratamientos alternativos, como la administración por vía oral de fármacos para la reducción de sustratos diseñados para disminuir la síntesis de glucosilceramida mediante la inhibición química de la glucosilceramida sintasa (p.ej., miglustat). Un pequeño número de pacientes se ha sometido a trasplante de médula ósea (TMO), que es curativo, pero la morbimortalidad relacionada con la intervención limita la selección de los candidatos apropiados.

ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK

La descripción original de la ENP se conoce en la actualidad como **ENP de tipo A.** Es una enfermedad mortal de la infancia que se caracteriza por retraso del crecimiento, hepatoesplenomegalia y degeneración neurológica rápidamente progresiva que conduce a la muerte a los 2-3 años de edad. El **tipo B** es una forma no neuropática que se observa en niños y adultos, mientras que el **tipo C** es una variante neuropática debida a la alteración del transporte del colesterol. Todos los tipos se heredan con carácter autosómico recesivo y muestran diferentes síntomas clínicos (v. tabla 86-15).

Los tipos A y B son consecuencia del déficit de actividad de la esfingomielinasa, una enzima lisosómica codificada por un gen localizado en el cromosoma 11 (11p15.1-p15.4). La alteración enzimática se traduce en la acumulación de esfingomielina, un fosfolípido ceramídico, y otros lípidos

booksmedicos.org

en el sistema monocito-macrófago, la principal localización patológica. El depósito progresivo de esfingomielina en el sistema nervioso central conduce a la degeneración neurológica observada en el tipo A y la acumulación en otros tejidos da lugar a las manifestaciones de enfermedad sistémica presentes en el tipo B, como una enfermedad pulmonar progresiva en algunos casos. Se han identificado diversas mutaciones en el gen de la esfingomielinasa ácida que causan los tipos A y B de la ENP.

Las manifestaciones clínicas y el curso del tipo A son uniformes y se caracterizan por un aspecto normal en el momento de nacer. La hepatoesplenomegalia, las linfadenopatías moderadas y el retraso psicomotriz son evidentes hacia los 6 meses de edad, seguidas de una regresión del desarrollo neurológico. La muerte suele producirse a los 3 años. Al avanzar la edad, la pérdida de la función motora y el deterioro de las capacidades intelectuales son progresivamente debilitantes y, en los últimos estadios, la espasticidad y la rigidez son evidentes. Los lactantes afectados pierden el contacto con su entorno. A diferencia del estereotipo del fenotipo A, la presentación y el curso del tipo B son más variables. La mayoría de los casos se diagnostican durante la lactancia o la infancia al detectar hepatomegalia o esplenomegalia en el transcurso de una exploración física sistemática. En el momento del diagnóstico, los pacientes con el tipo B presentan generalmente signos de afectación pulmonar en forma de una infiltración reticular difusa o nodular fina en la radiografía torácica. Los **síntomas respiratorios** pueden manifestarse en la edad adulta. En la mayoría de los casos, la hepatoesplenomegalia es especialmente notable en la infancia, pero con el crecimiento la protuberancia abdominal disminuye y se hace menos evidente. En los pacientes con afectación leve, la esplenomegalia quizá no se detecte hasta la edad adulta, y estos pacientes sólo presentan manifestaciones clínicas mínimas.

Los pacientes con afectación grave también muestran afectación hepática que conduce a una cirrosis con peligro vital, hipertensión portal y ascitis. La pancitopenia clínicamente significativa por **hiperesplenismo** secundario puede requerir una esplenectomía parcial o completa; si es posible, hay que evitarla, ya que suele causar una progresión de la enfermedad pulmonar con riesgo para la vida del paciente. En general, los casos de tipo B no tienen afectación neurológica y presentan un CI normal. Algunos pacientes con el tipo B tienen una mancha macular o halos de color rojo cereza y síntomas neurológicos sutiles (neuropatía periférica). En algunos pacientes con el tipo B, la disminución de la difusión pulmonar causada por la infiltración alveolar se torna evidente al final de la infancia o al inicio de la edad adulta y progresa con la edad. Las personas con afectación grave presentan un compromiso pulmonar significativo a los 15 o 20 años. Estos pacientes tienen valores de PO_2 bajos y disnea con el ejercicio. También se han descrito casos de bronconeumonías potencialmente mortales y *cor pulmonale*.

El tipo C suele debutar con ictericia neonatal prolongada, pero el paciente suele parecer normal hasta el primer o segundo año de vida, para posteriormente presentar una degeneración neurológica de progresión lenta. La hepatoesplenomegalia es menos grave que en los tipos A y B, y los pacientes pueden sobrevivir hasta la edad adulta. En el tipo C, la alteración bioquímica subyacente es un trastorno del transporte del colesterol que conduce a la acumulación de esfingomielina y colesterol en los lisosomas y una reducción parcial de la actividad de la esfingomielinasa ácida (v. cap. 86.3).

En el tipo B, la esplenomegalia suele ser la primera manifestación detectada, al principio de la infancia; sin embargo, en los casos de enfermedad muy leve, la esplenomegalia puede ser muy sutil y pasar desapercibida hasta la adolescencia o la edad adulta. La presencia de las características células de ENP en los aspirados de médula ósea apoya el diagnóstico del tipo B de la ENP. No obstante, los pacientes con el tipo C también tienen extensos infiltrados de células de ENP en la médula ósea, por lo que todos los casos sospechosos se deben evaluar enzimáticamente para confirmar el diagnóstico clínico mediante la determinación de la actividad de la esfingomielinasa ácida en leucocitos de sangre periférica, cultivos de fibroblastos o linfoblastos o una combinación de estas células. Los pacientes con los tipos A y B tienen concentraciones muy bajas (1-10%), mientras que aquéllos con el tipo C presentan una actividad de la esfingomielinasa ácida normal o algo reducida. La identificación enzimática de los portadores de ENP es problemática. Sin embargo, en las familias en las que se ha identificado la anomalía molecular específica, se puede realizar un análisis específico de su estado de heterocigosidad mediante análisis del ADN. El diagnóstico prenatal de los tipos A y B se realiza de forma segura mediante la determinación de la actividad de la esfingomielinasa ácida en cultivos de amniocitos o vellosidades coriónicas; el análisis molecular de las células fetales para identificar las mutaciones específicas de la esfingomielinasa ácida puede proporcionar el diagnóstico concreto o servir como prueba confirmatoria. El diagnóstico clínico del tipo C se ve respaldado por la tinción filipina positiva en cultivos de fibroblastos o la identificación de una mutación específica en el gen *NPC 1* o *2*.

En la actualidad no existe tratamiento específico para la ENP. El trasplante ortotópico de hígado en lactantes con el tipo A y el trasplante de sangre de cordón umbilical en la forma grave del tipo B se han practicado con un éxito escaso o nulo. El TMO en un pequeño número de pacientes con el tipo B fue eficaz al reducir el volumen del bazo y el hígado, el contenido de esfingomielina en el hígado, el número de células de Niemann-Pick en la médula ósea y la infiltración pulmonar detectada en la radiografía. En las biopsias hepáticas obtenidas 33 meses después del trasplante se observó únicamente la reducción moderada del depósito de esfingomielina. Se ha completado un ensayo en fase I de tratamiento de sustitución enzimática para la ENP de tipo B y se han observado concentraciones elevadas de citocina y bilirrubina cuando se administraban las dosis más altas (0,6 y 1,0 mg/kg). La toxicidad observada probablemente es el resultado del catabolismo de la esfingomielina acumulada a ceramida. Se están realizando más estudios clínicos para evaluar la eficacia de este abordaje. Se han realizado ensayos clínicos con miglustat (Actelion, Basilea, Suiza) y este fármaco ha sido aprobado en Europa para el tratamiento de la enfermedad de tipo C. El tratamiento de la enfermedad de tipo A mediante TMO no ha sido eficaz, debido probablemente a la grave afectación neurológica.

ENFERMEDAD DE FABRY

Esta enfermedad ligada al cromosoma X es un error congénito del metabolismo de los glucoesfingolípidos causado por la actividad muy deficitaria o ausente de la α-galactosidasa A (α-gal A). Cursa con 2 fenotipos principales. Los varones afectados por el fenotipo clásico debutan en la infancia con angioqueratomas (lesiones cutáneas telangiectásicas), hipohidrosis, opacificación corneal y del cristalino y acroparestesias. Con el paso de los años presentan vasculopatía renal, cardíaca o cerebral (v. tabla 86-15). Este fenotipo clásico se debe a la ausencia de actividad de la α-gal A y tiene una prevalencia de aproximadamente 1/50.000 varones. Los fenotipos de las formas de inicio tardío se presentan en varones con actividad residual de la α-gal y de la 4.ª a la 8.ª década de la vida con cardiopatía y/o insuficiencia renal. La prevalencia de este fenotipo es superior a la del fenotipo clásico. Las mujeres heterocigotas para el fenotipo clásico pueden encontrarse asintomáticas o tan gravemente afectadas como los varones. Dicha variabilidad se debe a la inactivación aleatoria del cromosoma X. El déficit enzimático está causado por mutaciones en el gen de la α-gal A, localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq22). La alteración enzimática provoca una acumulación sistémica de glucoesfingolípidos neutrales, sobre todo globotriaosilceramida, especialmente en el plasma y los lisosomas del endotelio vascular, las células musculares lisas, los miocitos cardíacos y los podocitos renales. En los varones afectados clásicamente, la progresión del depósito vascular de glucoesfingolípidos se traduce en oclusión de los vasos de pequeño calibre e isquemia, lo que origina las principales manifestaciones de la enfermedad. El ADN complementario y las secuencias genómicas que codifican la α-gal A han sido caracterizados, y más de 500 mutaciones diferentes en el gen de la α-gal A son responsables de esta enfermedad por depósito lisosómico.

Los **angioqueratomas** generalmente aparecen en la infancia y pueden llevar al diagnóstico precoz (fig. 86-19). Aumentan de tamaño y número con la edad y oscilan entre escasamente visibles y de varios milímetros de diámetro. Las lesiones son punteadas, de color rojo oscuro o negro azulado y planas o ligeramente elevadas. No se blanquean con la presión y las mayores muestran una ligera hiperqueratosis. Las lesiones tienen la característica de ser más densas entre el ombligo y las rodillas, en el área «del bañador», si bien pueden estar presentes en cualquier zona, incluso en la mucosa oral. Se localizan a menudo en las caderas, los muslos, los glúteos, el ombligo, el abdomen inferior, el escroto y el glande, con una tendencia hacia la simetría. Se han descrito formas sin lesiones cutáneas. La sudoración normalmente disminuye o cesa por completo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

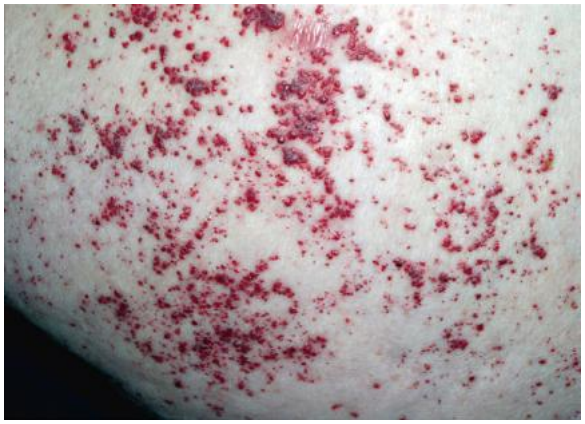

Figura 86-19 **Angioqueratomas típicos.** Los angioqueratomas son muy extensos y fáciles de reconocer, pero si sólo existen unas pocas lesiones o si se limitan únicamente a la región genital o umbilical, pueden pasarse por alto fácilmente. *(De Zarate VA, Hopkin RJ: Fabry's disease, Lancet 372:1427, 2008.)*

Las opacidades corneales y las lesiones características del cristalino, que se observan en la exploración física con la lámpara de hendidura, están presentes en los varones afectados y en aproximadamente el 90% de los sujetos heterocigotos de familias con el fenotipo clásico. La tortuosidad vascular conjuntival y retiniana es frecuente y se debe a la afectación vascular sistémica.

El **dolor** es el síntoma más debilitante en la infancia y la adolescencia. Las **crisis de Fabry,** con una duración comprendida entre varios minutos y varios días, consisten en dolor lancinante y ardiente en las manos, los pies y la parte proximal de las extremidades y suelen estar asociadas a ejercicio, astenia o fiebre o a una combinación de estos factores. Habitualmente, estas acroparestesias se tornan menos habituales en la tercera y la cuarta década de la vida, aunque en algunos varones son más frecuentes y graves. Los episodios de dolor abdominal y en los flancos remedan una apendicitis o un cólico renal.

Los principales síntomas se deben a la afectación progresiva del sistema vascular. Al principio de la enfermedad con el fenotipo clásico se observan cilindros, hematíes e inclusiones lipídicas con características «cruces de Malta» birrefringentes en el sedimento urinario. En el fenotipo clásico entre la segunda y la cuarta década de la vida aparece proteinuria, isostenuria y deterioro gradual de la función renal con azoemia, mientras que en la forma de comienzo tardío sucede entre la cuarta a la octava década. Los hallazgos cardiovasculares comprenden arritmias, hipertrofia del ventrículo izquierdo, angina, isquemia o infarto miocárdicos e insuficiencia cardíaca. La insuficiencia mitral es la lesión valvular más frecuente. Las manifestaciones cerebrovasculares, como los ataques isquémicos transitorios y los accidentes cerebrovasculares, obedecen a la afectación multifocal de pequeños vasos. Otros síntomas son bronquitis crónica y disnea, linfedema en las piernas sin hipoproteinemia, diarrea episódica, osteoporosis y retraso del crecimiento y la pubertad. La muerte suele suceder por insuficiencia renal o vasculopatía cardíaca o cerebral. Antes de que existiera la posibilidad de realizar el tratamiento con hemodiálisis o trasplante renal, la edad media de muerte de los varones afectados era de 40 años. Los pacientes con el fenotipo de inicio tardío con actividad residual de α-gal A cursan con cardiopatía y/o nefropatía. Las manifestaciones cardíacas consisten en hipertrofia de la pared ventricular izquierda y el tabique interventricular y anomalías electrocardiográficas propias de miocardiopatía. Durante su evolución, los pacientes pueden sufrir infartos de miocardio y/o miocardiopatía hipertrófica.

El diagnóstico en los varones con la forma clásica se realiza más fácilmente a partir de los antecedentes clínicos de acroparestesias dolorosas, hipohidrosis, presencia de lesiones cutáneas características y detección de opacidades corneales y lesiones del cristalino. Esta enfermedad se suele diagnosticar erróneamente como fiebre reumática, eritromelalgia o neurosis. Las lesiones cutáneas se deben diferenciar de los angioqueratomas benignos del escroto (enfermedad de Fordyce) o los angioqueratomas circunscritos. Se han notificado **angioqueratomas** idénticos a los que se hallan en la enfermedad de Fabry en la fucosidosis, la aspartilglucosaminuria, la gangliosidosis GM_1, la galactosialidosis, el déficit de α-*N*-acetilgalactosaminidasa y la sialidosis. Los pacientes con variantes de inicio tardío se han identificado entre los pacientes sometidos a hemodiálisis y los pacientes con miocardiopatía hipertrófica o aquéllos que han sufrido accidentes cardiovasculares criptogénicos. Los pacientes con variantes de inicio tardío no cursan con las manifestaciones clásicas precoces como los angioqueratomas, las acroparestesias, la hipohidrosis o las opacidades corneales. El diagnóstico de la variante clásica y de la variante de inicio tardío se confirma bioquímicamente mediante la demostración del notable descenso de la actividad de la α-gal A en plasma, leucocitos aislados o cultivos de fibroblastos o linfoblastos. Mediante secuenciación génica puede determinarse la mutación de α-gal A específica.

Las mujeres heterocigotas presentan opacificaciones corneales, lesiones cutáneas aisladas y actividad intermedia de la α-gal A en plasma o células. Pocas mujeres heterocigotas tienen manifestaciones tan graves como las que presentan los varones afectados. Sin embargo, las mujeres asintomáticas con riesgo en familias con enfermedad de Fabry se deben diagnosticar mediante el análisis directo de la mutación específica de su familia. La detección prenatal de los varones afectados se efectúa al poner de manifiesto el déficit de actividad de la α-gal A y/o la mutación específica de la familia en las vellosidades coriónicas o en cultivos de amniocitos obtenidos mediante amniocentesis en el segundo trimestre de embarazo. La enfermedad de Fabry puede detectarse mediante los estudios de cribado neonatales; se han realizado estudios piloto en Italia y en Taiwán.

El **tratamiento** de la enfermedad de Fabry consiste en la administración de fenitoína y/o carbamazepina para disminuir la frecuencia y la gravedad de las acroparestesias crónicas y las crisis periódicas de dolor agudo. La hemodiálisis y el trasplante renal son procedimientos terapéuticos que salvan la vida del sujeto en caso de insuficiencia renal.

El tratamiento de sustitución enzimática de los pacientes con enfermedad de Fabry se realiza con preparaciones de α-gal A humana recombinante producida en células de ovario de hámster chino (agalsidasa beta, Fabrazyme, Genzyme Corporation) y en células de fibrosarcoma humano (agalsidasa alfa, Replagal, Shire HGT). Tanto Fabrazyme como Replagal fueron aprobados por la European Medicines Agency en la Unión Europea, pero la FDA sólo ha aprobado en EE.UU. el uso de Fabrazyme. La eficacia del tratamiento de sustitución enzimática con Fabrazyme en la estabilización de la nefropatía, la regresión de la miocardiopatía hipertrófica, la reducción del dolor y la mejora de la calidad de vida ha sido demostrada. Como la mayoría de los pacientes varones afectados con la forma clásica de la enfermedad no producen proteína enzimática, estos pacientes producen anticuerpos inmunoglobulina G en respuesta a la enzima administrada mediante infusión, lo que puede afectar a la eficacia del aclaramiento del sustrato. El tratamiento de los varones afectados con la forma clásica de la enfermedad debe comenzar en la infancia.

FUCOSIDOSIS

La fucosidosis es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente causada por el déficit de actividad de la α-fucosidasa y la acumulación de glucoesfingolípidos, glucoproteínas y oligosacáridos que contienen fucosa en los lisosomas del hígado, el cerebro y otros órganos (v. tabla 86-15). El gen de la α-fucosidasa está en el cromosoma 1 (1p24) y se conocen mutaciones específicas. Aunque este trastorno afecta a todas las razas, la mayoría de los pacientes son italianos o de EE.UU. Existe una gran variedad en el fenotipo clínico y en los pacientes más afectados se manifiesta en el primer año de vida con retraso del desarrollo y características somáticas similares a las de la mucopolisacaridosis. Entre estas características somáticas figuran abombamiento frontal, hepatoesplenomegalia, rasgos faciales toscos y macroglosia. La acumulación en el sistema nervioso central ocasiona una degeneración neurológica inexorable y los pacientes mueren durante la infancia. Los sujetos con formas más leves tienen angioqueratomas y una mayor supervivencia. No existe ningún tratamiento específico para esta enfermedad, que se diagnostica mediante la demostración del déficit de actividad de la α-fucosidasa en leucocitos de sangre periférica y cultivos de fibroblastos. Es posible identificar a los portadores y realizar el diagnóstico prenatal mediante la determinación de la actividad enzimática o de las mutaciones familiares específicas.

booksmedicos.org

ENFERMEDAD DE SCHINDLER

Se trata de una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva causada por el déficit de actividad de la α-*N*-acetilgalactosaminidasa y una acumulación de sialo y asialoglucopéptidos y oligosacáridos (v. tabla 86-15). El gen de esta enzima se ha localizado en el cromosoma 22 (22q11). La enfermedad es clínicamente heterogénea y se han identificado dos fenotipos principales. El tipo I es una distrofia neuroaxonal, cuyo inicio tiene lugar en la lactancia. Los lactantes afectados se desarrollan normalmente durante los 9-15 primeros meses de vida, pero a continuación presentan una degeneración neurológica de evolución rápida que provoca retraso psicomotriz grave, ceguera cortical y frecuentes crisis epilépticas mioclónicas. El tipo II se caracteriza por edad de inicio variable, discapacidad intelectual leve y angioqueratomas. No existe tratamiento específico para ninguna de las dos formas. El diagnóstico se realiza mediante la demostración del déficit enzimático en leucocitos o cultivo de fibroblastos cutáneos o la identificación de las mutaciones genéticas específicas.

LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva que afecta a la sustancia blanca y se debe al déficit de arilsulfatasa A (ASA), una enzima necesaria para la hidrólisis de los glucoesfingolípidos fosfatados. Otra forma de leucodistrofia metacromática (LMC) está causada por el déficit de la proteína activadora de los esfingolípidos (SAP1), que es necesaria para la formación del complejo sustrato-enzima. El déficit de esta actividad enzimática se traduce en un almacenamiento de glucoesfingolípidos sulfatados en la sustancia blanca, lo que produce desmielinización y degeneración neurológica. El gen de la ASA se localiza en el cromosoma 22 (22q13.31qter) y se sabe que aparecen mutaciones específicas en 2 grupos que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas de la forma **infantil** tardía, que es la más frecuente, suelen aparecer entre los 12 y los 18 meses de edad y consisten en irritabilidad, incapacidad para caminar e hiperextensión de las rodillas con genu recurvatum. La progresión clínica de la enfermedad se relaciona con la afectación patológica del sistema nervioso central y periférico, que confiere una mezcla de signos de motoneuronas superiores e inferiores, cognitivos y psiquiátricos. Los reflejos tendinosos están disminuidos o ausentes. El adelgazamiento muscular, la debilidad y la hipotonía se vuelven evidentes y conducen a un estado de suma debilidad. Conforme la enfermedad progresa, aparecen nistagmo, crisis epilépticas mioclónicas, atrofia óptica y tetraparesia, y se produce la muerte en la primera década de la vida (v. tabla 86-15). La forma **juvenil** presenta un curso más lento y el inicio tiene lugar tardíamente, incluso a los 20 años. Esta forma cursa con trastornos de la marcha, deterioro mental, incontinencia urinaria y dificultades emocionales. La variante **adulta,** que surge después de la segunda década de la vida, tiene manifestaciones clínicas similares a las de la forma juvenil, aunque las dificultades emocionales y la psicosis son las características más destacadas. Tanto en la forma juvenil como en la adulta también se observa demencia, crisis epilépticas, disminución de los reflejos y atrofia óptica. El signo anatomopatológico característico de la LMC es el depósito de cuerpos metacromáticos en la sustancia blanca del cerebro, que se tiñen notablemente con la tinción de ácido peryódico de Schiff y azul alcián. Las inclusiones neuronales se pueden observar en el mesencéfalo, la protuberancia, el bulbo raquídeo, la retina y la médula espinal, y la desmielinización afecta al sistema nervioso periférico.

El diagnóstico de LMC se debe sospechar en los pacientes que presentan manifestaciones clínicas de leucodistrofia. El descenso de la velocidad de conducción nerviosa, el aumento de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo, los depósitos metacromáticos en las muestras procedentes del nervio sural y los gránulos metacromáticos en el sedimento urinario son factores que indican una LMC. La confirmación del diagnóstico se basa en la demostración de la reducción de la actividad de ASA en leucocitos o cultivos de fibroblastos cutáneos. El déficit de SAP se diagnostica mediante la determinación de la concentración de SAP1 en cultivos de fibroblastos con anticuerpos específicos frente a esta proteína. El diagnóstico, la detección de los portadores y el diagnóstico prenatal se llevan a cabo en todas las formas de la enfermedad mediante la detección de las mutaciones causales en los genes ASA o SAP.

En algunos pacientes pediátricos con LMC se ha utilizado el trasplante de sangre del cordón umbilical de donante no relacionado. En un estudio longitudinal de 6 pacientes con forma infantil tardía y 14 pacientes con la forma de comienzo juvenil se observó que los déficits motores presentes en el momento del trasplante no mejoraban y que los síntomas neurológicos siguieron progresando en aquellos pacientes con la forma infantil tardía. Por el contrario, en los pacientes con la forma juvenil, las respuestas auditivas evocadas del tronco encefálico, los potenciales evocados visuales, el electroencefalograma y/o la velocidad de conducción de los nervios periféricos se estabilizaron o mejoraron. Por tanto, el trasplante de sangre de cordón umbilical puede estar indicado en los niños con forma infantil tardía presintomática de LMC o con la forma juvenil mínimamente sintomática de LMC.

DÉFICIT MÚLTIPLE DE SULFATASA

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva causada por el déficit enzimático de al menos 9 sulfatasas, entre las que se encuentran las arilsulfatasas A, B y C y la iduronato-2-sulfatasa. El defecto específico se localiza en una enzima del sistema generador de C-α-formilglicina (cuyo gen se localiza en el cromosoma 3p26), que introduce una modificación postraduccional común en todas las sulfatasas afectadas y explica la aparición de estos defectos enzimáticos múltiples. Debido al déficit de estas enzimas, se observa la acumulación de sulfátidos, mucopolisacáridos, sulfatos esteroideos y gangliósidos en la corteza cerebral y los tejidos viscerales, lo que ocasiona un fenotipo clínico con las características de la **leucodistrofia** y la **mucopolisacaridosis.** También puede aparecer ictiosis grave. La detección de los portadores y el diagnóstico prenatal se pueden realizar mediante la determinación de la actividad enzimática o del defecto genético específico. No existe tratamiento específico para el déficit múltiple de sulfatasa y sólo se usa el tratamiento de soporte.

ENFERMEDAD DE KRABBE

Es una enfermedad infantil mortal autosómica recesiva que también se conoce como leucodistrofia de células en forma de globo. Se debe a la actividad deficiente de la galactocerebrosidasa y a la acumulación de galactosilceramida en la sustancia blanca, sustancia que en condiciones normales se encuentra casi exclusivamente en la vaina de mielina. La afectación de la mielina central y periférica da lugar a espasticidad y alteraciones cognitivas, junto con reflejos tendinosos profundos aparentemente normales o ausentes. El gen de la galactocerebrosidasa se encuentra en el cromosoma 14 (14q31) y se conocen las mutaciones específicas que causan la enfermedad. La forma **infantil** de la enfermedad de Krabbe es rápidamente progresiva y se presenta precozmente en la infancia con irritabilidad, crisis epilépticas e hipertonía (v. tabla 86-15). La atrofia óptica es evidente en el primer año de vida y el desarrollo mental está gravemente afectado. Al progresar la enfermedad, tanto la atrofia óptica como el retraso del desarrollo mental se hacen evidentes. Los niños afectados presentan opistótonos y mueren antes del tercer año de vida. Una segunda forma **infantil tardía** de la enfermedad de Krabbe se presenta después del segundo año de vida. Los sujetos afectados tienen una evolución similar a la de la forma infantil precoz.

El diagnóstico de la enfermedad de Krabbe se basa en la demostración del déficit enzimático específico en leucocitos o en cultivos de fibroblastos cutáneos. Se han identificado las mutaciones genéticas causantes. Las pruebas para realizar la detección de los portadores y el diagnóstico prenatal están disponibles. El desarrollo de métodos para medir la actividad de la galactocerebrosidasa en manchas de sangre seca ha llevado a la inclusión de la enfermedad de Krabbe en los programas de cribado neonatal de algunos estados. El tratamiento de los lactantes con enfermedad de Krabbe con trasplante de sangre del cordón umbilical se ha descrito en recién nacidos asintomáticos identificados prenatalmente y en lactantes sintomáticos. Los lactantes trasplantados sufren manifestaciones neurológicas a una velocidad más lenta, pero terminan falleciendo por complicaciones neurológicas.

ENFERMEDAD DE FARBER

Se trata de una rara enfermedad autosómica recesiva causada por el déficit de ácido ceramidasa, una enzima lisosómica, y una acumulación de ceramida en diferentes tejidos, especialmente en las articulaciones. Los síntomas pueden aparecer en el primer año de vida, y se observa una inflamación dolorosa de la articulación y formación de nódulos (fig. 86-20), que en ocasiones se diagnostica como artritis reumatoide. Al progresar la enfermedad, la formación de nódulos o granulomas en las cuerdas vocales puede conducir a ronquera y dificultades respiratorias. El retraso del crecimiento es frecuente. En algunos pacientes se aprecia una disfunción moderada del sistema nervioso central (v. tabla 86-15). Los pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 86-20 Antebrazo de una niña de 18 meses con enfermedad de Farber. Obsérvese la presencia de inflamación dolorosa de la articulación y formación de nódulos. Se sospechaba que la niña padecía una artritis reumatoide.

pueden morir en la adolescencia por neumonías recurrentes. Actualmente, no existe tratamiento específico para esta enfermedad. El diagnóstico se debe sospechar en pacientes con nódulos sobre las articulaciones sin otros hallazgos propios de la artritis reumatoide. En estos casos, se debe determinar la actividad de la ceramidasa en cultivos de fibroblastos cutáneos o en leucocitos periféricos. Se han identificado diferentes mutaciones causantes de enfermedades en el gen de la ácido ceramidasa. Las pruebas para la detección de portadores y el diagnóstico prenatal están disponibles.

ENFERMEDAD DE WOLMAN Y ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE ÉSTERES DE COLESTEROL

Ambas enfermedades son autosómicas recesivas y se deben al déficit de lipasa ácida lisosómica y la acumulación de ésteres de colesterol y triglicéridos en las células espumosas histiocíticas de la mayoría de los órganos viscerales. El gen de la lipasa ácida lisosómica se encuentra en el cromosoma 10 (10q24-q25). La enfermedad de Wolman es el fenotipo clínico más grave y produce la muerte del paciente durante la lactancia. Las características clínicas de la enfermedad se hacen evidentes en el primer año de vida y entre ellas cabe citar retraso del crecimiento, vómitos incoercibles, distensión abdominal, esteatorrea y hepatoesplenomegalia (v. tabla 86-15). Generalmente, existe hiperlipidemia. También puede aparecer disfunción hepática y fibrosis. La **calcificación de las glándulas suprarrenales** ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes. La muerte suele sobrevenir en un plazo de 6 meses.

La enfermedad por depósito de ésteres de colesterol es menos grave y puede que no se diagnostique hasta la edad adulta. La hepatomegalia puede ser la única alteración detectable, pero los individuos afectados tienen un elevado riesgo de cirrosis y aterosclerosis prematura. La calcificación de las glándulas suprarrenales puede presentarse en los pacientes con cuadros graves de inicio temprano.

El diagnóstico y la identificación de los portadores se basan en la determinación de la actividad de la lipasa ácida en leucocitos periféricos o cultivos de fibroblastos cutáneos. Se han identificado mutaciones causantes de la enfermedad en el gen de la ácido ceramida. El diagnóstico prenatal depende de la determinación de las concentraciones disminuidas de la enzima o de la identificación de mutaciones específicas en cultivos de vellosidades coriónicas o amniocitos. No existe tratamiento específico para ninguna de las dos enfermedades. El beneficio clínico del uso del tratamiento farmacológico para suprimir la síntesis del colesterol, junto con colestiramina y modificación de la dieta, es escaso o nulo. En la actualidad se están realizando ensayos clínicos para evaluar el tratamiento de sustitución enzimática para ambas enfermedades (v. cap. 86.3).

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

86.5 Mucolipidosis

Margaret M. McGovern y Robert J. Desnick

La **enfermedad de las células I (mucolipidosis II [ML-II])** y la **seudopolidistrofia de Hurler (mucolipidosis III [ML-III])** son trastornos autosómicos recesivos infrecuentes que comparten algunas de las características clínicas del síndrome de Hurler (v. cap. 88). Ambas se deben a la pérdida del objetivo normal de las enzimas lisosómicas recién sintetizadas que, en condiciones normales, poseen restos de manosa fosforilados que se unen a los receptores de manosa-6-fosfato que transportan las enzimas a los lisosomas. Estos restos de manosa-6-fosfato se sintetizan en una reacción de 2 pasos en el aparato de Golgi que está mediada por 2 enzimas. Tanto en la ML-II como en la ML-III hay un déficit de la enzima que cataliza el primer paso, la *N*-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa lisosómica. Estas enfermedades son trastornos alélicos debidos a mutaciones de las subunidades α/β del gen precursor de la GlcNAc-fosfotransferasa *(GNPTAB)*. Este déficit enzimático se traduce en un objetivo anormal de las enzimas lisosómicas que se secretan a la matriz extracelular. Debido a que las enzimas lisosómicas precisan el medio ácido del lisosoma para actuar, los pacientes con este déficit presentan una acumulación de diferentes sustratos debido al déficit intracelular de la mayor parte de las enzimas lisosómicas. El diagnóstico de ML-II y ML-III se establece mediante la determinación de las actividades de las enzimas lisosómicas en suero, donde están muy elevadas, o al demostrar la disminución de los niveles de actividad enzimática en cultivos de fibroblastos cutáneos. También es posible realizar una determinación directa de la actividad de la fosfotransferasa. El diagnóstico prenatal es posible en ambas enfermedades mediante la determinación de la actividad de las enzimas lisosómicas en amniocitos o en células de las vellosidades coriónicas; también es posible realizar estudios para la detección de portadores de ambas enfermedades midiendo las actividades enzimáticas en cultivos de fibroblastos cutáneos o mediante análisis de mutaciones en el gen causante. El estudio de cribado neonatal mediante espectroscopia de masas en tándem puede detectar la enfermedad de las células I.

ENFERMEDAD DE LAS CÉLULAS I

Esta enfermedad (ML-II) comparte muchas de las manifestaciones clínicas del síndrome de Hurler (v. cap. 88), aunque no existe mucopolisacariduria y el inicio de la enfermedad es más precoz (v. tabla 86-15). Algunos pacientes tienen síntomas clínicos evidentes en el momento del nacimiento, como rasgos faciales toscos, alteraciones craneofaciales, limitación de los movimientos articulares e hipotonía. En el feto se puede hallar una hidropesía no inmunitaria. En el resto de los pacientes, la enfermedad debuta en el primer año de vida con retraso psicomotriz grave, rasgos faciales toscos y manifestaciones esqueléticas como cifoescoliosis y cifosis lumbar. Los pacientes también pueden presentar una luxación congénita de la cadera, hernias inguinales e hipertrofia gingival. El retraso psicomotriz grave y progresivo conduce a la muerte en la primera infancia. No existe tratamiento para esta enfermedad.

SEUDOPOLIDISTROFIA DE HURLER

La seudopolidistrofia de Hurler (ML-III) es una enfermedad menos grave que la enfermedad de las células I, de inicio más tardío y en la que se han notificado casos de supervivencia en la edad adulta. Los niños afectados manifiestan a los 4-5 años rigidez articular y talla baja. La destrucción progresiva de la articulación de la cadera y la disostosis múltiple moderada son evidentes. Los hallazgos radiológicos característicos son: alas ilíacas bajas, aplanamiento de la epífisis femoral proximal con deformidad de la cabeza femoral (valgo) e hipoplasia del tercio anterior de las vértebras lumbares. Los hallazgos oftalmológicos comprenden opacificación corneal, retinopatía y astigmatismo, pero las enfermedades visuales son poco frecuentes (v. tabla 86-15). Algunos pacientes tienen problemas de aprendizaje o discapacidad intelectual. El tratamiento, que debe incluir medidas ortopédicas, es sintomático.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Andersson H, Kaplan P, Kacena K, et al: Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1, *Pediatrics* 122:1182-1190, 2008.

Desnick RJ, Schuchman EH: Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: lessons from 20 years of experience and remaining challenges, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 13:307-335, 2012.

Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, et al: Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease, *N Engl J Med* 20:2069-2080, 2005.

Grabowski GA: Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease, *Lancet* 372:1263-1271, 2008.

Lachmann RH: Enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases, *Curr Opin Pediatr* 23:588-593, 2011.

Martin HR, Poe MD, Provenzale JM: Neurodevelopmental outcomes of umbilical cord blood transplantation in metachromatic leukodystrophy, *Biol Blood Marrow Transplant* 19:616-624, 2013.

McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, et al: A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B, *Pediatrics* 122:e341-e349, 2008.

Mechtler TP, Stary S, Metz TF, et al: Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria, *Lancet* 379:335-340, 2012.

Park NJ, Morgan C, Sharma R, et al: Improving accuracy of Tay Sachs carrier screening of the non-Jewish population: analysis of 34 carriers and six late-onset patients with HEXA enzyme and DNA sequence analysis, *Pediatr Res* 67:217-220, 2010.

Sethuraman G, Chouhan K, Kaushi S, et al: Fabry's disease, *Lancet* 378:1254, 2011.

Staretz-Chachem O, Lang TC, LaMarca ME, et al: Lysosomal storage disorders in the newborn, *Pediatrics* 123:1191-1207, 2009.

Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, et al: Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease, *J Pediatr* 152:563-570, 2008.

Zhou H, Fernhoff P, Vogt RF: Newborn bloodspot screening for lysosomal storage disorders, *J Pediatr* 159:7-13, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Kudo M, Brem MS, Canfield WM: Mucolipidosis II (I-cell disease) and mucolipidosis IIIA (classical pseudo-Hurler polydystrophy) are caused by mutations in the GlcNAc-phosphotransferase alpha/beta -subunits precursor gene, *Am J Hum Genet* 78:451-463, 2006.

booksmedicos.org

Capítulo 87

Defectos del metabolismo de los hidratos de carbono

Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

La síntesis y la degradación de los hidratos de carbono proporcionan la energía que necesitan la mayoría de los procesos metabólicos. Tres monosacáridos (glucosa, galactosa y fructosa) y un polisacárido, glucógeno, son los hidratos de carbono más importantes. En la figura 87-1 se muestran las vías bioquímicas más importantes de estos hidratos de carbono. La glucosa es el principal sustrato del metabolismo energético. Una fuente continua de glucosa a partir del aporte de la dieta, la gluconeogénesis y la glucogenólisis mantienen las concentraciones sanguíneas de glucosa en sus valores normales. El metabolismo de la glucosa genera adenosina trifosfato (ATP) mediante la glucólisis (conversión de la glucosa o el glucógeno en piruvato) o la fosforilación oxidativa mitocondrial (conversión del piruvato en dióxido de carbono y agua) o ambas. Las fuentes dietéticas de glucosa proceden de la ingestión de polisacáridos, principalmente almidón y disacáridos, como lactosa, maltosa y sacarosa. El aporte oral de glucosa es intermitente y poco fiable. La síntesis de novo de la glucosa a partir de aminoácidos, alanina principalmente (gluconeogénesis), contribuye a mantener el estado euglucémico, pero este proceso requiere tiempo. La descomposición del glucógeno hepático determina una rápida liberación de glucosa, lo que mantiene una concentración constante de glucosa en la sangre. El glucógeno también es la principal fuente de energía almacenada en el músculo, de modo que proporciona glucosa para la actividad muscular durante el ejercicio. La galactosa y la fructosa son monosacáridos que aportan energía para el metabolismo celular; su papel es menos importante que el de la glucosa. La galactosa procede de la lactosa (galactosa + glucosa), que se encuentra en la leche y sus derivados. La galactosa constituye una importante fuente de energía en los lactantes, aunque primero se metaboliza a glucosa. La galactosa (sintetizada exógena o endógenamente a partir de la glucosa) también es un componente importante de ciertos glucolípidos, glucoproteínas y glucosaminoglucanos. Las dos fuentes dietéticas de fructosa son la sacarosa (fructosa + glucosa, sorbitol) y la propia fructosa, presente en las frutas, las verduras y la miel.

Los trastornos del metabolismo del glucógeno suelen causar una acumulación del mismo en los tejidos, de ahí el nombre de **enfermedades por depósito de glucógeno** (tabla 87-1). Los trastornos de la gluconeogénesis o de la vía glucolítica, incluido el metabolismo de la galactosa y la fructosa, no se traducen en una acumulación de glucógeno (tabla 87-1). Los trastornos del metabolismo del piruvato en el proceso de conversión del piruvato en dióxido de carbono y agua a través de la fosforilación oxidativa mitocondrial suelen asociarse a **acidosis láctica** y cierta acumulación de glucógeno en los tejidos.

87.1 Enfermedades por depósito de glucógeno

Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

Los trastornos del metabolismo del glucógeno, las enfermedades por depósito de glucógeno (EDG), se deben al déficit de varias enzimas o proteínas transportadoras de las vías del metabolismo del glucógeno (v. fig. 87-1). El glucógeno que se encuentra en estas enfermedades es anormal en cuanto a cantidad y/o calidad. Las EDG (glucogenosis) se clasifican en tipos numéricos de acuerdo con el orden cronológico en que fueron identificadas. Esta clasificación numérica todavía se usa ampliamente, al menos hasta el número VII. Las EDG se pueden clasificar también según el órgano afectado y las manifestaciones clínicas en glucogenosis hepáticas y musculares (v. tabla 87-1).

Existen más de 12 formas de glucogenosis. Los déficit de glucosa-6-fosfatasa (tipo I), α-glucosidasa ácida lisosómica (tipo II), enzima desramificadora (tipo III) y fosforilasa cinasa hepática (tipo IX) son los más frecuentes en la infancia, mientras que el de miofosforilasa (tipo V, enfermedad de McArdle) es el más habitual en los adolescentes y los adultos. La frecuencia de todas las formas de glucogenosis es de aproximadamente 1/20.000 nacidos vivos.

GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS

Las glucogenosis que afectan principalmente al hígado comprenden los déficits de glucosa-6-fosfatasa (tipo I), enzima desramificadora (tipo III), enzima ramificadora (tipo IV), fosforilasa hepática (tipo VI), fosforilasa cinasa (tipo IX, anteriormente tipo VIa), glucógeno sintasa (tipo 0) y transportador 2 de la glucosa. Dado que el metabolismo hepático de los hidratos de carbono es responsable de la homeostasis plasmática de la glucosa, este grupo de enfermedades suele causar hipoglucemia en ayunas y hepatomegalia. Algunas formas (tipos III, IV y IX) pueden asociarse a cirrosis hepática. Otros órganos también se encuentran afectados y pueden manifestarse con disfunción renal en el tipo I, miopatía (esquelética y/o miocardiopatía) en los tipos III y IV, así como en algunas formas raras de déficit de fosforilasa cinasa, y afectación neurológica en los tipos II (cerebro, células del asta anterior), III (nervios periféricos) y IV (algunos pacientes pueden presentar disfunción difusa del sistema nervioso central y periférico).

Glucogenosis de tipo I (déficit de glucosa-6-fosfatasa o translocasa, enfermedad de von Gierke)

La glucogenosis de tipo I está causada por la ausencia o el déficit de actividad de la glucosa-6-fosfatasa en el hígado, el riñón y la mucosa intestinal. Se divide en dos subtipos: tipo Ia, en el que existe un déficit de la enzima glucosa-6-fosfatasa, y tipo Ib, en el que hay un déficit de la translocasa que transporta la glucosa-6-fosfatasa a través de la membrana microsómica. Los defectos en ambos tipos (Ia y Ib) generan una conversión hepática inadecuada de la glucosa-6-fosfatasa en glucosa a través de una glucogenólisis y gluconeogénesis normales, y hacen que las personas afectadas presenten hipoglucemia en ayunas.

La glucogenosis de tipo I es autosómica recesiva. El gen estructural de la glucosa-6-fosfatasa se localiza en el cromosoma 17q21 y el de la translocasa, en el cromosoma 11q23. Se conocen las mutaciones más frecuentes responsables de esta enfermedad. Es posible realizar la detección de portadores y el diagnóstico prenatal mediante pruebas diagnósticas basadas en el ADN.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con glucogenosis de tipo I debutan en el período neonatal con hipoglucemia y acidosis láctica; esta enfermedad se suele presentar a los 3-4 meses de edad con hepatomegalia o crisis hipoglucémicas. Estos niños suelen tener una **cara similar a la de las muñecas** con mejillas redondeadas, extremidades delgadas, baja estatura y abdomen protuberante debido a la hepatomegalia masiva. Los riñones también están aumentados de tamaño, mientras que el bazo y el corazón son normales.

La hipoglucemia, la acidosis láctica, la hiperuricemia y la hiperlipidemia constituyen los signos bioquímicos característicos de esta enfermedad. La hipoglucemia y la acidosis láctica pueden surgir tras un corto período de ayuno. La hiperuricemia está presente en niños pequeños, pero la gota no suele manifestarse antes de la pubertad. A pesar de la notable hepatomegalia, las concentraciones de transaminasas hepáticas suelen ser normales o estar ligeramente aumentadas. Los pacientes con glucogenosis de tipo I pueden sufrir diarrea. En los pacientes con glucogenosis de tipo Ib, la pérdida de la función de barrera de la mucosa debida a la inflamación, que probablemente se deba a la alteración de la función de los neutrófilos, parece ser la causa principal de la diarrea. Los hematomas y la epistaxis son frecuentes y se asocian a un tiempo de hemorragia prolongado como consecuencia de la alteración de la agregación y la adherencia plaquetarias.

El plasma tiene un aspecto «lechoso» como consecuencia de la notable elevación de las concentraciones de triglicéridos. El colesterol y los fosfolípidos también están aumentados, pero de una forma no tan llamativa. La alteración lipídica recuerda a la hiperlipidemia de tipo IV y se caracteriza por un aumento de las cifras de lipoproteínas de muy baja densidad y baja densidad y por un perfil apolipoproteico único que consta de un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

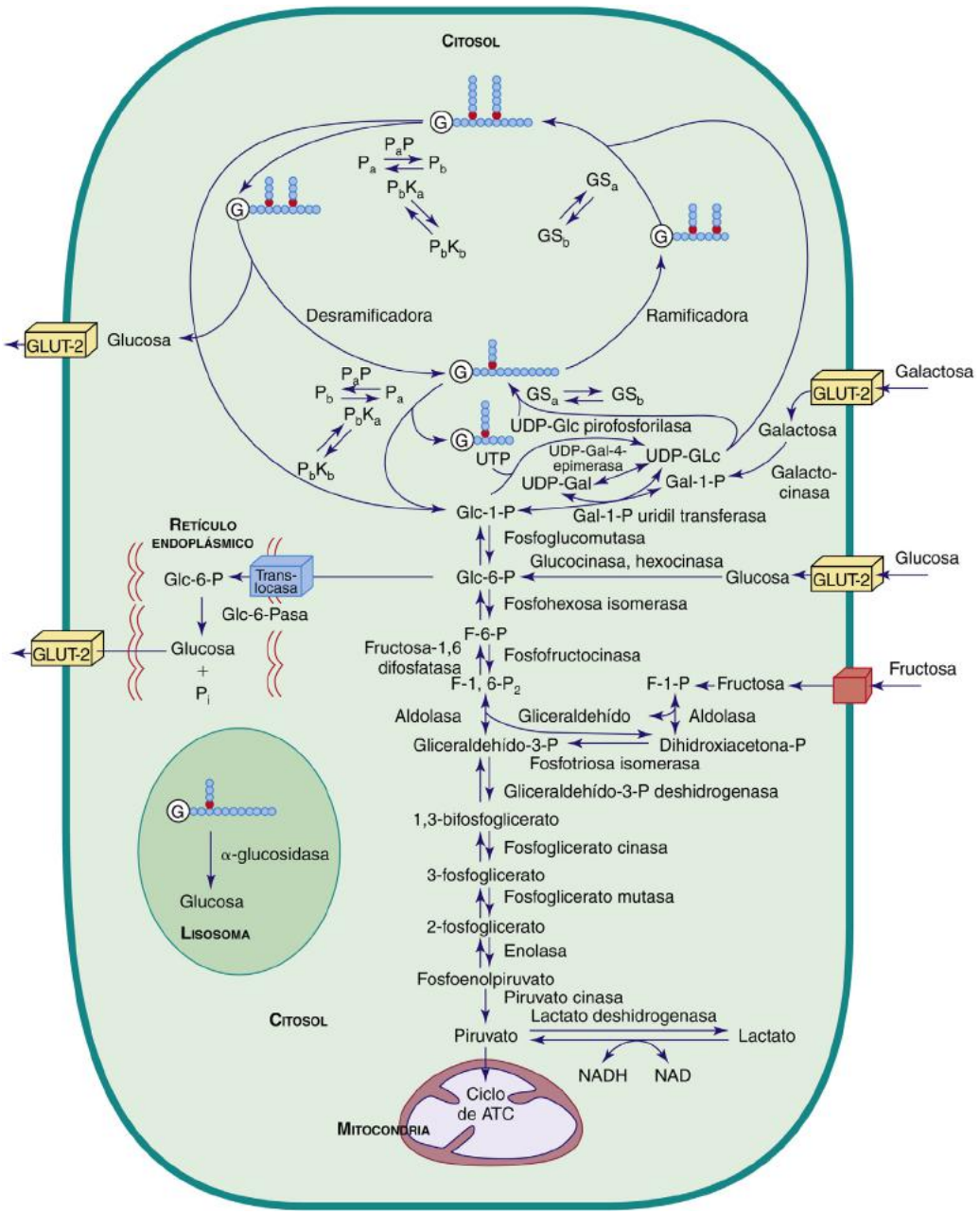

Figura 87-1 Vías metabólicas relacionadas con las glucogenosis y los trastornos de galactosa y fructosa. *G,* glucogenina, la proteína iniciadora de la síntesis de glucógeno; *GLUT-2,* transportador 2 de glucosa; *GSa,* glucógeno sintasa activa; *GSb,* glucógeno sintasa inactiva; *NAD/NADH,* nicotinamida-adenina dinucleótido; *Pa,* fosforilasa activa; *PaP,* fosforilasa a fosfatasa; *Pb,* fosforilasa inactiva; *PbKa,* fosforilasa b cinasa activa; *PbKb,* fosforilasa b cinasa inactiva; *UDP,* uridina difosfato. *(Modificada de Beaudet AR: Glycogen storage disease. En Harrison TR, Isselbacher KJ, editores:* Harrison's Principles of Internal Medicine, *13.ª ed., Nueva York, 1994, McGraw-Hill. Reproducida con autorización de The Mc-Graw-Hill Companies.)*

incremento de las concentraciones de apolipoproteínas B, C y E con valores normales o reducidos de apolipoproteínas A y D. El aspecto histológico del hígado se caracteriza por una distensión generalizada de los hepatocitos por el glucógeno y la grasa. Las vacuolas lipídicas son particularmente grandes y prominentes. Existe escasa fibrosis.

Todos estos hallazgos son comunes a los dos tipos, pero el **tipo Ib** cursa además con infecciones bacterianas recurrentes debido a la **neutropenia** y la disfunción de los neutrófilos. La ulceración de la mucosa intestinal con evolución a un cuadro de enterocolitis glucogenósica es frecuente. Se han notificado casos excepcionales de tipo Ib sin neutropenia y de tipo Ia con neutropenia.

Aunque la glucogenosis de tipo I afecta principalmente al hígado, suelen estar involucrados múltiples sistemas orgánicos. La pubertad se suele retrasar en los pacientes con esta enfermedad. Las mujeres pueden presentar signos ecográficos compatibles con **ovarios poliquísticos,** aunque no se observan otros síntomas del síndrome del ovario poliquístico (acné e hirsutismo). Sin embargo, la fertilidad parece ser normal, como se desprende de varios casos de embarazos exitosos en mujeres con glucogenosis de tipo I. Se ha observado que los ciclos menstruales cursan con hemorragias más abundantes, incluso con menorragias que pueden ser mortales, lo que puede relacionarse con alteraciones de la agregación plaquetaria. Los síntomas de gota suelen comenzar alrededor de la pubertad debido a la hiperuricemia que presentan desde mucho tiempo atrás. Existe un mayor riesgo de **pancreatitis** como consecuencia de los trastornos lipídicos. La dislipidemia, junto con el aumento de la agregación eritrocítica, predispone a padecer aterosclerosis. La aterosclerosis prematura no ha sido claramente documentada, salvo en casos muy excepcionales. La alteración de la agregación plaquetaria y el aumento de las defensas antioxidantes para evitar la peroxidación lipídica pueden actuar como mecanismos protectores y ayudan a reducir el riesgo de

booksmedicos.org

Tabla 87-1 Características de los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono

TRASTORNOS	DEFECTOS BÁSICOS	CUADRO CLÍNICO	COMENTARIOS
GLUCOGENOSIS HEPÁTICA			
Tipo/nombre común			
Ia/Von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa	Retraso del crecimiento, hepatomegalia, hipoglucemia; concentraciones sanguíneas elevadas de lactato, colesterol, triglicéridos y ácido úrico	Frecuente, hipoglucemia grave
Ib	Glucosa-6-fosfato translocasa	Igual que el tipo Ia, con hallazgos adicionales de neutropenia y disfunción de los neutrófilos	10% de tipo Ia
IIIa/Cori o Forbes	Déficit de enzima desramificadora hepática y muscular (amilo-1,6-glucosidasa)	Infancia: hepatomegalia, retraso del crecimiento, debilidad muscular, hipoglucemia, hiperlipidemia, concentraciones de transaminasas elevadas; los síntomas hepáticos pueden progresar a insuficiencia hepática en etapas más avanzadas	Frecuente, hipoglucemia de gravedad intermedia
IIIb	Déficit de enzima desramificadora hepática, actividad enzimática muscular normal	Síntomas hepáticos similares a los del tipo IIIa; sin síntomas musculares	15% de tipo III
IV/Andersen	Enzima ramificadora	Retraso del crecimiento, hipotonía, hepatomegalia, esplenomegalia, cirrosis progresiva (la muerte se produce generalmente antes de los 5 años), concentraciones de transaminasas elevadas	Existen formas neuromusculares poco frecuentes
VI/Hers	Fosforilasa hepática	Hepatomegalia, hipoglucemia típicamente leve, hiperlipidemia y cetosis	Poco frecuente, glucogenosis típicamente benigna; también se conocen formas graves
Déficit de fosforilasa cinasa	Fosforilasa cinasa	Hepatomegalia, hipoglucemia leve, hiperlipidemia y cetosis	Frecuente, glucogenosis típicamente benigna, también existen formas graves progresivas
Déficit de glucógeno sintasa	Glucógeno sintasa	Somnolencia y cansancio al principio de la mañana, hipoglucemia en ayunas y cetosis, ausencia de hepatomegalia	Disminución del almacenamiento del glucógeno hepático
Síndrome de Fanconi-Bickel	Transportador 2 de glucosa (GLUT-2)	Retraso del crecimiento, raquitismo, hepatomegalia y nefromegalia, disfunción tubular renal proximal, alteración de la utilización de la glucosa y la galactosa	Expresión de GLUT-2 en el hígado, el riñón, el páncreas y el intestino
GLUCOGENOSIS MUSCULAR			
Tipo/nombre común			
II/Pompe infantil	α-glucosidasa ácida (maltasa ácida)	Cardiomegalia, hipotonía, hepatomegalia; comienzo: del nacimiento a los 6 meses	Frecuente, insuficiencia cardiorrespiratoria que lleva a la muerte a los 2 años de edad; actividad enzimática residual mínima o ausente
II/Pompe de comienzo tardío (juvenil y del adulto)	α-glucosidasa ácida (maltasa ácida)	Miopatía, miocardiopatía variable, insuficiencia respiratoria; comienzo: infancia a edad adulta	Actividad enzimática residual
Enfermedad de Danon	Proteína de la membrana lisosómica-2 (LAMP2)	Miocardiopatía hipertrófica	Poco frecuente, ligada al cromosoma X
Déficit de PRKAG2	Proteína cinasa activada por adenosina monofosfato-γ2 (AMP)	Miocardiopatía hipertrófica	Autosómica dominante
V/McArdle	Miofosforilasa	Intolerancia al ejercicio, calambres musculares, aumento de la fatigabilidad	Frecuente, predominancia masculina
VII/Tarui	Fosfofructocinasa	Intolerancia al ejercicio, calambres musculares, anemia hemolítica, mioglobinuria	Prevalente en japoneses y judíos asquenazíes
Déficit de fosfoglicerato cinasa	Fosfoglicerato cinasa	Como el tipo V	Poco frecuente, ligada al cromosoma X
Déficit de fosfoglicerato mutasa	Subunidad M de la fosfoglicerato mutasa	Como el tipo V	Poco frecuente, la mayoría de los pacientes son afroamericanos
Déficit de lactato deshidrogenasa	Subunidad M de la lactato deshidrogenasa	Como el tipo V	Poco frecuente

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 87-1 Características de los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono *(cont.)*

TRASTORNOS	DEFECTOS BÁSICOS	CUADRO CLÍNICO	COMENTARIOS
TRASTORNOS DE LA GALACTOSA			
Galactosemia con déficit de transferasa	Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa	Vómitos, hepatomegalia, cataratas, aminoaciduria, retraso del crecimiento	Los pacientes afroamericanos tienden a presentar síntomas más leves
Déficit de galactocinasa	Galactocinasa	Cataratas	Benigna
Déficit generalizado de uridina difosfato galactosa-4-epimerasa	Uridina difosfato galactosa-4-epimerasa	Similar al déficit de transferasa con hipotonía y sordera nerviosa	También existen formas benignas
TRASTORNOS DE LA FRUCTOSA			
Fructosuria esencial	Fructocinasa	Sustancia reductora en orina	Benigna
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Fructosa-1-fosfato aldolasa	Aguda: vómitos, sudores, letargo Crónica: retraso del crecimiento, insuficiencia hepática	Buen pronóstico con restricción de fructosa
TRASTORNOS DE LA GLUCONEOGÉNESIS			
Déficit de fructosa-1,6-difosfatasa	Fructosa-1,6-difosfatasa	Hipoglucemia episódica, apnea, acidosis	Buen pronóstico, evitar el ayuno
Déficit de fosfoenolpiruvato carboxicinasa	Fosfoenolpiruvato carboxicinasa	Hipoglucemia, hepatomegalia, hipotonía, retraso del crecimiento	Poco frecuente
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL PIRUVATO			
Defecto del complejo de la piruvato deshidrogenasa	Piruvato deshidrogenasa	Desde inicio neonatal grave y mortal hasta inicio tardío leve, acidosis láctica, retraso psicomotor y retraso del crecimiento	Generalmente se debe a alteración de la subunidad $E_{1\alpha}$ ligada al cromosoma X
Déficit de piruvato carboxilasa	Piruvato carboxilasa	Igual que el anterior	Poco frecuente, autosómica recesiva
Trastornos de la cadena respiratoria (enfermedad de la fosforilación oxidativa)	Complejos I a V, muchas mutaciones del ADN mitocondrial	Heterogénea con afectación multisistémica	Herencia mitocondrial
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS PENTOSAS			
Pentosuria	L-xilulosa reductasa	Sustancia reductora en orina	Benigna
Déficit de transaldolasa	Transaldolasa	Cirrosis e insuficiencia hepática, miocardiopatía	Autosómica recesiva
Déficit de ribosa-5-fosfato isomerasa	Ribosa-5-fosfato isomerasa	Leucoencefalopatía progresiva y neuropatía periférica	

aterosclerosis. Las fracturas frecuentes y los signos radiológicos de **osteopenia** son frecuentes; el contenido mineral óseo está reducido incluso en los pacientes prepuberales.

Hacia la segunda o tercera década de la vida, la mayoría de los pacientes con el tipo I presentan **adenomas hepáticos** que pueden sangrar y en algunos casos se transforman en neoplasias malignas. En algunos supervivientes de la enfermedad a largo plazo puede producirse **hipertensión pulmonar.** También se ha observado anemia resistente al tratamiento con hierro y una mayor prevalencia de enfermedades tiroideas autoinmunitarias.

La **nefropatía** es otra complicación y la mayoría de los pacientes con glucogenosis de tipo I mayores de 20 años tienen proteinuria. Muchos presentan también hipertensión, litiasis renal, nefrocalcinosis y alteración del aclaramiento de creatinina. En los estadios iniciales de la disfunción renal se suele detectar hiperfiltración glomerular, aumento del flujo plasmático renal y microalbuminuria; estos signos pueden surgir incluso antes del inicio de la proteinuria. En los pacientes más jóvenes, la hiperfiltración y la hiperperfusión pueden ser los únicos signos de afectación renal. Al avanzar la nefropatía, la glomeruloesclerosis segmentaria y focal y la fibrosis intersticial se tornan evidentes. En algunos casos, la función renal se deteriora y progresa a insuficiencia renal, que requiere diálisis y trasplante renal. Otras alteraciones renales son: amiloidosis, síndrome de tipo Fanconi, hipocitraturia, hipercalciuria y defecto de la acidificación tubular renal distal.

Diagnóstico

El diagnóstico de la glucogenosis de tipo I se sospecha por la forma de presentación clínica y las alteraciones de las pruebas complementarias, como la hipoglucemia, la acidosis láctica, la hiperuricemia y la hiperlipidemia. La neutropenia se presenta en los pacientes con glucogenosis de tipo Ib, típicamente antes del primer año de vida. También se ha observado en algunos casos de glucogenosis de tipo Ia, especialmente en aquéllos con la mutación p.G188A. La administración de glucagón o adrenalina produce un aumento pequeño o nulo de la glucemia, mientras que la concentración de lactato se eleva considerablemente. Antes de clonar los genes de la glucosa-6-fosfatasa o la glucosa-6-fosfato translocasa, el diagnóstico definitivo requería la práctica de una biopsia hepática. El análisis de las mutaciones de los genes ofrece un método diagnóstico no invasivo para la mayoría de los pacientes con glucogenosis de los tipos Ia y Ib.

Tratamiento

El tratamiento está diseñado para mantener normal la glucemia, lo que se consigue mediante la perfusión nasogástrica continua de glucosa o la administración oral de almidón de maíz crudo. La alimentación por sonda nasogástrica se puede introducir al principio de la lactancia a partir del diagnóstico. Puede consistir en una fórmula enteral elemental o contener solamente glucosa o polímero de glucosa con el fin de proporcionar la glucosa suficiente para mantener la normoglucemia durante

booksmedicos.org

la noche. Durante el día se dan frecuentes tomas de alimento con alto contenido en hidratos de carbono.

El almidón de maíz crudo actúa como una forma de liberación lenta de glucosa y se puede introducir a dosis de 1,6 g/kg cada 4 horas en los niños menores de 2 años. La respuesta de los niños pequeños es variable. A medida que el niño se hace mayor, el régimen de almidón de maíz se puede administrar cada 6 horas a dosis de 1,6-2,5 g/kg de peso corporal. En la actualidad se están desarrollando nuevos productos del almidón, de duración más prolongada, mejor tolerancia y más apetecibles. Un estudio piloto cruzado, doble ciego y a corto plazo comparó el almidón de maíz crudo modificado físicamente con el almidón de maíz tradicional y observó que la mayoría de los pacientes con glucogenosis de tipo I tratados con el almidón nuevo presentaban un mejor control metabólico a corto plazo y una euglucemia más duradera, especialmente de noche. Sin embargo, se necesitan estudios más amplios que confirmen estos resultados. Debido a que en la glucogenosis de tipo I la fructosa y la galactosa no se pueden convertir directamente en glucosa, se deben restringir estos azúcares de la dieta. La sacarosa (azúcar de mesa, azúcar en caña, otros ingredientes), la fructosa (fruta, zumos, jarabe de maíz rico en fructosa), la lactosa (productos lácteos) y el sorbitol deben reducirse o limitarse. Debido a estas restricciones dietéticas, las vitaminas y los minerales como el calcio y la vitamina D pueden ser deficitarios, por lo que se deben administrar suplementos para evitar déficits nutricionales. El tratamiento dietético mejora la hiperuricemia, la hiperlipidemia y la función renal, retrasando el desarrollo de la insuficiencia renal. Sin embargo, este tratamiento no es eficaz para normalizar completamente las concentraciones de ácido úrico y lípidos en sangre en algunos pacientes a pesar de un buen control metabólico, especialmente después de la pubertad. El control de la hiperuricemia se mejora con el uso de alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa. La hiperlipidemia se puede reducir con hipolipemiantes como los inhibidores de la beta-hidroxi-beta-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa y fibrato (v. cap. 86). La microalbuminuria, un indicador precoz de la disfunción renal en la enfermedad de tipo I, se trata con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Los suplementos de citrato son beneficiosos en los pacientes con hipocitraturia para prevenir o mejorar la nefrocalcinosis y el desarrollo de cálculos renales. La administración de hormona del crecimiento debe realizarse con sumo cuidado y limitarse únicamente a aquellos casos en los que exista déficit hormonal demostrado. Incluso en estos casos, los parámetros metabólicos se deben controlar estrechamente, así como la presencia de adenomas.

En el tratamiento de los pacientes con glucogenosis de tipo Ib, los factores estimuladores de colonias de granulocitos y de granulocitos-macrófagos son eficaces para corregir la neutropenia, ya que disminuyen el número y la gravedad de las infecciones bacterianas y mejoran la enfermedad intestinal inflamatoria crónica. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja, ya que estos fármacos se acompañan de efectos secundarios, como esplenomegalia, hiperesplenismo y dolor óseo.

El **trasplante hepático ortotópico** es un posible tratamiento curativo de la glucogenosis de tipo I, pero las complicaciones a corto y largo plazo inherentes a este tratamiento lo han transformado en el último recurso terapéutico, generalmente en pacientes con cáncer hepático, adenomas hepáticos múltiples, alteraciones metabólicas resistentes al tratamiento médico y/o insuficiencia hepática. Los adenomas de gran tamaño (>2 cm) que aumentan rápidamente de tamaño y/o número pueden requerir resecciones hepáticas parciales. Los adenomas de menor tamaño (<2 cm) se pueden tratar con inyecciones percutáneas de etanol o mediante embolización arterial transcateteral. En estos pacientes se debe tener presente que los adenomas hepáticos pueden recurrir con posibilidad de transformación maligna y terminar por precisar un trasplante hepático.

Se ha descrito que el trasplante de médula ósea corrige la neutropenia de los pacientes con la enfermedad de tipo Ib.

Antes de aplicar cualquier procedimiento quirúrgico, se debe evaluar el estado de la coagulación y establecer un buen control metabólico. El tiempo de hemorragia prolongado se puede normalizar mediante el uso de una perfusión intravenosa de glucosa en las 24-48 horas previas a la operación. El uso de 1-desamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP) reduce las complicaciones hemorrágicas. Se debe evitar la administración de la solución de Ringer lactato, ya que contiene lactato y no glucosa. La concentración de glucosa se debe mantener dentro de los valores normales durante toda la intervención quirúrgica mediante el uso de suero glucosado al 10%. En general, el control metabólico se valora mediante el crecimiento y la mejoría y la corrección de las alteraciones metabólicas, como la elevación de las concentraciones de lactato, glucosa, triglicéridos, colesterol y ácido úrico.

Pronóstico

Anteriormente, numerosos pacientes con glucogenosis de tipo I morían a edades jóvenes, y los que sobrevivían tenían un pronóstico reservado. Las complicaciones a largo plazo suelen aparecer en los adultos cuya enfermedad no se ha tratado adecuadamente durante la infancia. El diagnóstico precoz y el tratamiento eficaz han mejorado el resultado, aunque la nefropatía y la formación de adenomas hepáticos con riesgo potencial de transformación maligna siguen siendo complicaciones graves. La capacidad para identificar la transformación de los adenomas hepáticos en carcinomas hepatocelulares sigue siendo un desafío: las concentraciones de α-fetoproteína y antígeno carcinoembrionario a menudo son normales en presencia de un carcinoma hepatocelular.

Glucogenosis de tipo III (déficit de enzima desramificadora, dextrinosis límite)

La glucogenosis de tipo III está causada por un déficit de actividad de la enzima desramificadora del glucógeno. La enzima desramificadora, junto con la fosforilasa, es responsable de la degradación completa del glucógeno. Cuando existe un déficit de la enzima desramificadora, la catabolización del glucógeno es incompleta y se produce una acumulación de un glucógeno anormal con cadenas ramificadas externas cortas que recuerdan a acumulaciones de dextrina límite. El déficit de la enzima desramificadora del glucógeno causa hepatomegalia, hipoglucemia, talla corta, miopatía esquelética variable y miocardiopatía variable. Generalmente, la enfermedad afecta al hígado y los músculos y se denomina glucogenosis de tipo IIIa. En aproximadamente el 15% de los casos parece afectar sólo al hígado y se clasifica como tipo IIIb.

La glucogenosis de tipo III es una enfermedad autosómica recesiva que se ha notificado en diferentes grupos étnicos, aunque su frecuencia es relativamente elevada en los judíos sefarditas de origen norteafricano. El gen de la enzima desramificadora está localizado en el cromosoma 1p21. Se han identificado más de 40 mutaciones; 2 mutaciones del exón 3, c.18_19delGA (conocida previamente como c.17_18delAG) y p.Gln6X, se han asociado específicamente a la glucogenosis de tipo IIIb. Es posible realizar una detección de portadores y el diagnóstico prenatal mediante pruebas basadas en el ADN o análisis de mutaciones.

Manifestaciones clínicas

Durante la lactancia y la infancia, esta enfermedad no se puede diferenciar de la glucogenosis de tipo I, ya que la hepatomegalia, la hipoglucemia, la hiperlipidemia y el retraso del crecimiento son comunes a ambas (fig. 87-2). La esplenomegalia puede estar presente, pero los riñones no están aumentados de tamaño. En la mayoría de los pacientes con glucogenosis de tipo III, la hepatomegalia y los síntomas hepáticos mejoran con la edad; no obstante, pueden aparecer cirrosis e insuficiencia hepática. También se han descrito casos de carcinoma hepatocelular, generalmente en pacientes con cirrosis hepática progresiva. La frecuencia de adenomas en los pacientes con glucogenosis de tipo III es mucho menor que en los pacientes con el tipo I. Además, la relación entre los adenomas hepáticos y la transformación maligna en la glucogenosis de tipo III no está clara. La concentración de α-fetoproteína y antígeno carcinoembrionario no son factores predictivos de la presencia de adenomas hepatocelulares o de transformación maligna. Sólo se ha descrito un único caso de malignización de un adenoma. En los casos de afectación muscular (tipo IIIa), la debilidad muscular puede presentarse durante la infancia, si bien llega a ser grave después de la tercera o cuarta década de vida, como evidencian la debilidad y la atrofia muscular lentamente progresivas. Como los pacientes con glucogenosis de tipo III pueden presentar disminución de la densidad ósea, poseen un riesgo mayor de sufrir fracturas. La miopatía no sigue ningún patrón

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

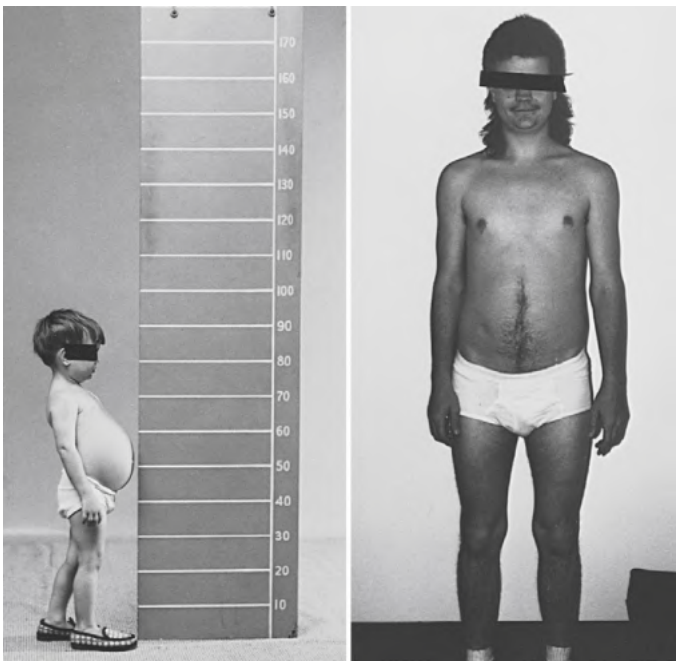

Figura 87-2 Crecimiento y desarrollo en un paciente con glucogenosis de tipo IIIb. El paciente tiene un déficit de la enzima desramificadora hepática, pero la actividad enzimática en el músculo es normal. En la infancia presentaba hepatomegalia, hipoglucemia y retraso del crecimiento. Después de la pubertad ya no presentó hepatomegalia ni hipoglucemia y su altura final fue normal. No presentaba debilidad muscular ni atrofia, a diferencia de lo que sucede en los pacientes con el tipo IIIa, en los que se observa una miopatía progresiva en la edad adulta.

particular de afectación, por lo que pueden afectarse tanto los músculos proximales como los distales. La electromiografía revela una miopatía ampliamente extendida; las pruebas de conducción nerviosa con frecuencia son anormales. La hipertrofia ventricular es un hallazgo frecuente, pero la disfunción cardíaca evidente es poco habitual. Los estudios anatomopatológicos cardíacos han revelado la afectación difusa de diversas estructuras del corazón, como vacuolización de miocitos, conducción auriculoventricular e hiperplasia de músculos lisos. En algunos pacientes con glucogenosis de tipo III se han descrito casos de arritmias mortales y otros que han precisado un trasplante cardíaco. En algunos pacientes, los síntomas hepáticos son tan leves que el diagnóstico no se realiza hasta la edad adulta, cuando muestran síntomas y signos de enfermedad neuromuscular. El diagnóstico inicial se ha confundido con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Los ovarios poliquísticos son frecuentes; algunas pacientes pueden presentar ciclos menstruales irregulares y otras características del síndrome del ovario poliquístico. La fertilidad no parece estar reducida; se han descrito embarazos exitosos en pacientes con glucogenosis de tipo III.

La hipoglucemia y la hiperlipidemia son habituales. A diferencia de la glucogenosis de tipo I, la elevación de las concentraciones de transaminasas hepáticas y la cetosis en ayunas son prominentes, mientras que las cifras de lactato y ácido úrico en sangre suelen ser normales. La concentración sérica de creatina cinasa puede resultar útil para identificar a los pacientes con afectación muscular, aunque las concentraciones normales no descartan déficit de la enzima muscular. La administración de glucagón 2 horas después de la ingestión de hidratos de carbono provoca un aumento normal de la glucemia; tras una noche en ayunas, el glucagón no modifica la cifra de glucemia.

Diagnóstico

El aspecto histológico del hígado se caracteriza por una distensión generalizada de los hepatocitos por la presencia de glucógeno y de tabiques fibrosos. La fibrosis y la escasez de grasa permiten diferenciar la glucogenosis de tipo III del tipo I. La fibrosis, que varía desde fibrosis periportal mínima hasta cirrosis micronodular, parece ser no progresiva en la mayoría de los casos. En algunos pacientes con glucogenosis de tipo III es posible encontrar cirrosis franca.

Los pacientes con miopatía y síntomas hepáticos tienen un déficit generalizado de la enzima (tipo IIIa). El déficit de actividad de la enzima se pone de manifiesto no sólo en el hígado y el músculo, sino también en otros tejidos, como el corazón, los hematíes y los cultivos de fibroblastos. Los pacientes con síntomas hepáticos sin signos clínicos o analíticos de miopatía presentan un déficit de la enzima desramificadora sólo en el hígado y conservan la actividad de la enzima en el músculo (tipo IIIb). El diagnóstico definitivo requiere el análisis de la enzima en el hígado o el músculo. El análisis de la mutación proporciona un método no invasivo para el diagnóstico y la determinación del subtipo en la mayoría de los pacientes.

Tratamiento

El tratamiento dietético es menos estricto que en la glucogenosis de tipo I. Los pacientes no necesitan restringir la ingesta de fructosa o galactosa. Si existe hipoglucemia, suele ser eficaz la administración de comidas frecuentes ricas en hidratos de carbono, con suplementos de almidón de maíz o alimentación por sonda nasogástrica durante la noche. La dieta rica en proteínas durante el día, junto con la perfusión enteral de proteínas durante la noche, también es eficaz para prevenir la hipoglucemia y evitar el catabolismo de las proteínas endógenas, ya que las proteínas se emplean como sustrato para la gluconeogénesis, una vía metabólica que está intacta en la glucogenosis de tipo III. No existe ningún tratamiento satisfactorio para la miopatía progresiva aparte de seguir dietas ricas en proteínas y realizar ejercicio. El trasplante hepático se ha realizado en pacientes con glucogenosis de tipo III y cirrosis progresiva y/o carcinoma hepático. Se han publicado casos de trasplante cardíaco en pacientes con glucogenosis de tipo III y cardiopatía terminal.

Glucogenosis de tipo IV (déficit de enzima ramificadora, amilopectinosis o enfermedad de Andersen)

El déficit de actividad de la enzima ramificadora causa una acumulación de glucógeno anormal con escasa solubilidad. La enfermedad se denomina glucogenosis de tipo IV o amilopectinosis, ya que el glucógeno anormal tiene pocos puntos de ramificación, más unidades de glucosa con enlaces α 1-4 y cadenas externas más largas, lo que determina una estructura semejante a la amilopectina. La glucogenosis de tipo IV se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen de la enzima ramificadora del glucógeno *(GBE)* está localizado en el cromosoma 3p21. Se han identificado más de 20 mutaciones responsables de la glucogenosis de tipo IV y su caracterización en pacientes concretos resulta útil para predecir el resultado clínico. La ausencia casi completa de actividad de la GBE con mutaciones anuladoras se ha asociado con muerte perinatal e hipotonía neonatal mortal. La presencia de actividad enzimática residual superior al 5% y al menos una mutación de sentido erróneo se asocian con un fenotipo no letal y, en algunos casos, no cursan con hepatopatía progresiva.

Manifestaciones clínicas

Esta enfermedad es clínicamente variable. La forma más frecuente y clásica se caracteriza por una cirrosis hepática progresiva y se manifiesta durante los primeros 18 meses de vida con hepatoesplenomegalia y retraso del crecimiento. La cirrosis progresa a hipertensión portal, ascitis, varices esofágicas e insuficiencia hepática, que suele conducir a la muerte hacia los 5 años de edad. Pocos pacientes sobreviven sin progresión de la hepatopatía; dichos pacientes presentan formas hepáticas más leves y no precisan un trasplante hepático.

Se ha comunicado una variante **neuromuscular** de esta enfermedad; en función de la edad de presentación se reconocen 4 variantes principales. La forma perinatal se presenta como una secuencia de deformación acinética fetal y muerte en el período perinatal. La forma congénita se manifiesta en el momento del nacimiento con hipotonía grave, atrofia muscular y afectación neurológica, con muerte en el período neonatal; algunos pacientes pueden presentar miopatía o miocardiopatía. La forma adulta cursa con una disfunción difusa del sistema nervioso central y

booksmedicos.org

periférico acompañada por la acumulación de poliglucosano en el sistema nervioso central **(enfermedad de los cuerpos de poliglucosano del adulto).** En esta última se debe realizar una biopsia de nervio o analizar los leucocitos para confirmar el diagnóstico, ya que el déficit de la enzima ramificadora está limitado a estos tejidos.

Diagnóstico

El depósito tisular de materiales similares a la amilopectina se puede demostrar en el hígado, el corazón, los músculos, la piel, el intestino, el cerebro, la médula espinal y el nervio periférico. Los hallazgos anatomopatológicos hepáticos se caracterizan por cirrosis micronodular e inclusiones basófilas, teñidas débilmente, en los hepatocitos. Estas inclusiones están formadas por material almacenado y agrupado toscamente, que es positivo con la tinción de ácido peryódico de Schiff y parcialmente resistente a la digestión por diastasa. El microscopio electrónico muestra, además de las partículas convencionales de glucógeno α y β, una acumulación de agregados fibrilares que son típicos de la amilopectina. Las diferentes propiedades de tinción de las inclusiones citoplásmicas y los hallazgos de la microscopia electrónica son diagnósticos. Sin embargo, se han observado polisacaridosis con características anatomopatológicas que recuerdan a la enfermedad de tipo IV, pero sin correlación enzimática. El diagnóstico definitivo se efectúa mediante la demostración del déficit de actividad de la enzima ramificadora en el hígado, el músculo, los cultivos de fibroblastos cutáneos o leucocitos, o mediante la identificación de las mutaciones causantes de la enfermedad en el gen *GBE.* El diagnóstico prenatal es posible mediante la determinación de la actividad de la enzima en cultivos de amniocitos o vellosidades coriónicas o mediante el estudio de las mutaciones.

Tratamiento

No existe tratamiento específico para la glucogenosis de tipo IV. A diferencia de las otras glucogenosis hepáticas (I, III, VI, IX), los pacientes con glucogenosis de tipo IV no presentan hipoglucemia, que sólo aparece cuando existe cirrosis hepática manifiesta. En caso de insuficiencia hepática progresiva se ha realizado trasplante hepático, pero no se conoce su eficacia a largo plazo, ya que se trata de una enfermedad multisistémica. Los pacientes con afectación reticuloendotelial difusa presentan un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, lo que puede afectar a la tasa de éxito de los trasplantes hepáticos. La selección de pacientes con glucogenosis de tipo IV para realizar un trasplante hepático debe ser cuidadosa, ya que estos pacientes presentan fenotipos variables, que incluyen una forma de hepatopatía no progresiva y, en algunos casos, manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad.

Glucogenosis de tipo VI (déficit de fosforilasa hepática, enfermedad de Hers)

Se han documentado algunos casos de déficit de fosforilasa. En estos pacientes, la enfermedad generalmente tiene un curso benigno y cursa con hepatomegalia y retraso del crecimiento al comienzo de la infancia; sin embargo, algunos casos son más graves. La hipoglucemia, la hiperlipidemia y la hipercetosis son de gravedad variable. Las concentraciones de ácido láctico y ácido úrico son normales. El corazón y los músculos esqueléticos no están afectados. La hepatomegalia y el retraso del crecimiento mejoran con la edad y generalmente desaparecen alrededor de la pubertad. Recientemente se han descrito pacientes con hepatomegalia grave, hipoglucemia grave recurrente, hipercetosis y acidosis láctica posprandial. El tratamiento es sintomático, por lo que algunos pacientes no precisan un tratamiento específico. La dieta rica en hidratos de carbono y proteínas y la alimentación frecuente son eficaces para prevenir la hipoglucemia. Se debe controlar la concentración de glucosa y cetonas en sangre de modo rutinario, en especial durante los períodos de mayor actividad/enfermedad.

La glucogenosis de tipo VI es una enfermedad autosómica recesiva. El diagnóstico puede confirmarse a través de pruebas moleculares del gen de la fosforilasa hepática *(PYGL),* que se localiza en el cromosoma 14q21-22 y posee 20 exones. Se conocen muchas mutaciones en este gen. En los menonitas se ha identificado una mutación en la zona de empalme en el intrón 13. Para establecer el diagnóstico también puede emplearse la biopsia hepática, en la que se observa una elevación del contenido de glucógeno y una disminución de la actividad de la enzima fosforilasa hepática.

Glucogenosis de tipo IX (déficit de fosforilasa cinasa)

Esta enfermedad representa un grupo heterogéneo de glucogenosis. La fosforilasa, la enzima que limita la glucogenólisis, es activada por una cascada de reacciones enzimáticas en las que participan la adenilato ciclasa, la proteína cinasa dependiente de la adenosina monofosfato cíclico (proteína cinasa A) y la fosforilasa cinasa. Esta última tiene 4 subunidades (α, β, γ, δ), cada una de ellas codificada por genes diferentes situados en distintos cromosomas y expresados de forma diversa en los tejidos. Esta cascada de reacciones es estimulada principalmente por el glucagón. La glucogenosis puede estar causada por el déficit de cualquiera de las enzimas que intervienen en la vía metabólica, y el más frecuente es el déficit de fosforilasa cinasa. El déficit de fosforilasa cinasa (PhK) varía clínicamente como resultado de defectos en los diversos genes que codifican las cuatro subunidades de la proteína. Las mutaciones en el gen *PHKA1* producen deficiencia de PhK muscular; las mutaciones en los genes *PHKA2* y *PKHG2* causan déficit de PhK hepática; las mutaciones en el gen *PHKB* producen déficit de PhK hepática y muscular. No se han identificado mutaciones en el gen *PHKG1*. Los defectos en las subunidades α, β y γ son responsables de la presentación hepática. Las características físicas del déficit de PhK hepática suelen ser reconocibles en los primeros 2 años de vida y consisten en estatura baja y distensión abdominal debido a hepatomegalia moderada a grave. La gravedad clínica del déficit de PhK hepática varía considerablemente. La hipoglucemia hipocetósica, cuando está presente, suele ser leve, pero puede ser grave en algunos casos. La cetosis puede presentarse incluso cuando la concentración de glucosa es normal. En algunos niños puede existir retraso leve en el desarrollo motor grosero e hipotonía. Puede producirse fibrosis hepática que puede evolucionar a cirrosis en raras ocasiones, especialmente en pacientes con mutaciones *PHKG2*. Los adenomas hepáticos son muy raros. Se han descrito retrasos cognitivos y del habla en pocos pacientes, pero no está claro si estos retrasos se deben al déficit de PhK o si se trata de una coincidencia. Los ovarios poliquísticos son frecuentes en las mujeres con déficit de PhK hepática. En raras ocasiones se ha observado acidosis tubular renal. No se han descrito manifestaciones cardíacas. A diferencia de la glucogenosis de tipo I, en esta entidad no es frecuente observar acidosis láctica, tendencia hemorrágica y movimientos intestinales disminuidos. Aunque el crecimiento está retrasado durante la infancia, finalmente se alcanza una estatura normal y un desarrollo sexual completo. Al igual que ocurre con el déficit de enzima desramificadora, la distensión abdominal y la hepatomegalia suelen disminuir con el paso de los años y pueden desaparecer al llegar la adolescencia. La mayoría de los adultos con déficit de PhK hepática se encuentran asintomáticos, aunque se necesitan más estudios a largo plazo para valorar por completo el impacto de esta enfermedad en los adultos. La disponibilidad de estudios moleculares está permitiendo descubrir la variabilidad fenotípica dentro de cada subtipo. La incidencia de todos los subtipos de déficit de PhK es de aproximadamente 1:100.000 nacidos vivos.

Déficit de fosforilasa cinasa hepática ligado al cromosoma X

El déficit de PhK hepática ligado al cromosoma X es la glucogenosis hepática más frecuente. Además de en el hígado, la actividad de la enzima puede estar disminuida en los hematíes, los leucocitos y los fibroblastos, pero es normal en el músculo. Generalmente, se manifiesta en varones entre el primer y el quinto año de vida con retraso del crecimiento, el hallazgo accidental de hepatomegalia y retraso leve en el desarrollo motor. El colesterol, los triglicéridos y las enzimas hepáticas están ligeramente aumentados. Puede aparecer cetosis tras el ayuno. Las concentraciones de lactato y ácido úrico son normales. La hipoglucemia es leve en caso de presentarse, pero puede ser grave. La respuesta de la glucemia al glucagón es normal. La hepatomegalia y las anomalías bioquímicas sanguíneas mejoran y pueden normalizarse con la edad. La mayoría de los adultos alcanzan finalmente una altura normal y suelen estar asintomáticos a pesar del déficit persistente de PhK. En raras

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ocasiones puede producirse fibrosis hepática que evoluciona a cirrosis. El aspecto anatomopatológico del hígado muestra unos hepatocitos distendidos por la presencia de glucógeno, esteatosis y fibrosis periportal leve. La acumulación de glucógeno (partículas β, forma de roseta) tiene un aspecto deshilachado o roto y es menos compacta que el glucógeno de la glucogenosis de tipo I o III. También se puede observar la formación de tabiques fibrosos y cambios inflamatorios de bajo grado.

El gen estructural de la isoforma hepática común de la subunidad α de la PhK, *PHKA2,* está localizado en el cromosoma X (αL, en Xp22.2). Las mutaciones del gen *PHKA2* representan el 75% de todos los casos de déficit de PhK. El déficit de PhK hepática ligado al cromosoma X se subdivide en 2 subtipos bioquímicos: XLG1, con déficit medible de la actividad de la PhK en células sanguíneas y hepáticas, y XLG2, con actividad normal de la PhK in vitro en las células sanguíneas y actividad variable en el hígado. Se sospecha que el tipo XLG2 puede deberse a mutaciones de sentido erróneo que afectan a la regulación enzimática, mientras que el tipo XLG1 se debe a mutaciones sin sentido que afectan a la cantidad de proteína.

Déficit autosómico de fosforilasa cinasa hepática y muscular

Se han publicado varios casos de déficit de PhK en el hígado y las células sanguíneas que se transmiten con carácter autosómico. Al igual que en la forma ligada al cromosoma X, la hepatomegalia y el retraso del crecimiento son los síntomas predominantes en los primeros años de la infancia. Algunos pacientes también presentan hipotonía muscular. En unos pocos casos en los que se ha medido la actividad enzimática, se ha demostrado la presencia de una actividad reducida de la PhK en el músculo. En el gen *PHKB* (cromosoma 16q12-q13), que codifica la subunidad β, se han detectado mutaciones que causan un déficit más leve de PhK hepática y muscular transmitido de manera autosómica. Se han identificado varias mutaciones sin sentido, una inserción de base única, una mutación del sitio de empalme y una mutación intragénica de gran tamaño. Además, se ha identificado una mutación de sentido erróneo en un paciente atípico con actividad normal de la PhK en las células sanguíneas.

Déficit autosómico de fosforilasa cinasa hepática

Esta variante de déficit de PhK se debe a mutaciones en el gen de la isoforma testicular/hepática de la subunidad γ (TL, *PHKG2*). A diferencia de la forma ligada al cromosoma X, los pacientes con mutaciones en el gen *PHKG2* suelen tener fenotipos más graves con hipoglucemia recurrente y a menudo presentan cirrosis hepática progresiva. El gen *PHKG2* se localiza en el cromosoma 16p12.1-p11.2, y se han identificado numerosas mutaciones de este gen causantes de la enfermedad.

Déficit de fosforilasa cinasa específica del músculo

Se conocen muy pocos casos de déficit de PhK limitado al músculo. La enfermedad afecta a ambos sexos con calambres musculares y mioglobinuria durante el ejercicio o con debilidad y atrofia muscular progresivas. La actividad de la PhK está disminuida en el músculo, pero es normal en el hígado y las células sanguíneas. No hay hepatomegalia ni cardiomegalia. El gen estructural de la isoforma muscular de la subunidad α (αM) se localiza en el cromosoma Xq12. En algunos varones con esta enfermedad se han constatado mutaciones en este gen. El gen de la subunidad γ (γM, *PHKG1*) se localiza en el cromosoma 7p12. Hasta la fecha no se han identificado mutaciones en este gen.

Déficit de fosforilasa cinasa limitado al corazón

Esta enfermedad cursa con **miocardiopatía** en la infancia que progresa rápidamente a insuficiencia cardíaca y muerte. Se ha demostrado la existencia de un déficit de PhK en el corazón, con actividad enzimática normal en el músculo esquelético y el hígado. Varios estudios han cuestionado la existencia del déficit primario de PhK específica del corazón. Sin embargo, la presentación de la enfermedad se ha relacionado en la actualidad con la subunidad γ2 de la adenosina monofosfato-proteína cinasa activada (v. más adelante «Glucogenosis que simulan una miocardiopatía hipertrófica»). La subunidad γ2 está codificada por el gen *PRKAG2*.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico definitivo del déficit de PhK es preciso demostrar la ausencia de actividad enzimática en los tejidos afectados. La PhK se puede cuantificar en los leucocitos y los hematíes, pero, como la enzima tiene múltiples isoformas, el diagnóstico se puede pasar por alto fácilmente si no se realizan pruebas en el hígado, el músculo o el corazón. En muchas ocasiones es necesario realizar un análisis de mutaciones para determinar el subtipo de la enfermedad. Los pacientes con déficit de PhK hepática por lo general también presentan elevación de las transaminasas, elevación leve del colesterol y los triglicéridos, concentraciones normales de ácido úrico y ácido láctico y respuestas normales al glucagón.

El gen *PHKA2,* que codifica la subunidad α, es el afectado con mayor frecuencia, seguido por el gen *PHKB,* que codifica la subunidad β, con independencia de la presencia de déficit en los hematíes. Las mutaciones del gen *PHKG2,* presentes en el déficit de la subunidad γ, suelen asociarse con afectación hepática grave, hipoglucemia recurrente y fibrosis hepática.

Tratamiento

El tratamiento del déficit de PhK hepática es sintomático. Consiste en una dieta rica en hidratos de carbono y proteínas y comidas frecuentes para prevenir la hipoglucemia, aunque muchos pacientes no requieren tratamiento específico. Se puede administrar almidón de maíz con dosis y pautas dependientes de los síntomas (0,6-2,5 g/kg cada 6 horas). Para tratar la hipoglucemia se debe utilizar la administración de glucosa por vía oral, en caso de tolerarse. En caso contrario, la vía de administración será intravenosa. El pronóstico de la forma ligada al cromosoma X y de ciertas formas autosómicas suele ser bueno; sin embargo, los pacientes con mutaciones en la subunidad γ suelen presentar un curso clínico más grave con hepatopatía progresiva. No existe tratamiento para la variante mortal de déficit aislado de PhK cardíaca, salvo el trasplante cardíaco.

Déficit de glucógeno sintasa

El déficit de actividad de la glucógeno sintasa hepática *(GYS2)* origina una disminución pronunciada del glucógeno almacenado en el hígado. El gen de la GYS2 se localiza en el cromosoma 12p12.2. Se han identificado varias mutaciones de este gen en los pacientes con glucogenosis de tipo 0. La enfermedad parece ser rara en el ser humano y, en sentido estricto, no se trata de un tipo de glucogenosis, porque el déficit enzimático produce una disminución de los depósitos de glucógeno.

La enfermedad aparece en la infancia con somnolencia al principio de la mañana (antes de tomar el desayuno), palidez, vómitos y astenia y, en ocasiones, convulsiones asociadas a hipoglucemia e hipercetonemia. Las concentraciones de lactato y alanina en sangre son bajas y no existe hiperlipidemia ni hepatomegalia. La hiperglucemia prolongada, la glucosuria y la elevación del lactato con una concentración normal de insulina tras la administración de glucosa o tras una comida indican la presencia de un déficit de glucógeno sintasa. El diagnóstico definitivo requiere la realización de una biopsia hepática para medir la actividad de la enzima o la identificación de mutaciones en el gen de la glucógeno sintasa hepática, localizado en el cromosoma 12p12.2. El tratamiento consiste en comidas frecuentes, ricas en proteínas, y suplementos de almidón de maíz crudo durante la noche para evitar la hipoglucemia y la hipercetonemia. La mayoría de los niños con glucogenosis de tipo 0 presentan funciones cognitivas y un desarrollo normales. Es frecuente que presenten osteopenia y baja estatura. El pronóstico parece bueno en los pacientes que alcanzan la edad adulta y la hipoglucemia se resuelve, excepto durante los embarazos.

Déficit de glucógeno sintasa muscular

Esta glucogenosis se debe al déficit de glucógeno sintasa muscular (glucógeno sintasa de tipo I, *GYS1*). El gen de la GYS1 se ha localizado en el cromosoma 19q13.3. Se trata de una enfermedad sumamente rara que ha sido descrita en 3 niños de padres consanguíneos de origen sirio. En las biopsias musculares se observó ausencia de glucógeno, principalmente en las fibras oxidativas, y proliferación mitocondrial. La tolerancia a la glucosa fue normal. El estudio molecular puso de

booksmedicos.org

manifiesto una mutación de parada homocigota (R462→ter) en el gen de la glucógeno sintasa muscular. El fenotipo era variable en los 3 hermanos; se podía observar desde parada cardíaca súbita, fatigabilidad muscular, miocardiopatía hipertrófica, frecuencia cardíaca anormal e hipotensión asociada al ejercicio hasta una función cardíaca levemente alterada en reposo.

Glucogenosis hepática con síndrome renal de Fanconi (síndrome de Fanconi-Bickel)

Esta enfermedad autosómica recesiva es poco frecuente y está causada por defectos del transportador 2 de la glucosa (GLUT-2), que transporta la glucosa hacia el interior y el exterior de los hepatocitos, las células β pancreáticas y las membranas basolaterales de las células epiteliales del intestino y el riñón. La enfermedad se caracteriza por una disfunción tubular renal proximal, un deterioro de la utilización de la glucosa y la galactosa y una acumulación de glucógeno en el hígado y el riñón.

Los niños afectados suelen presentar en el primer año de vida retraso del crecimiento, raquitismo y abdomen protuberante debido a la hepatomegalia y la nefromegalia. La enfermedad puede confundirse con la glucogenosis de tipo I porque estos pacientes también pueden presentar un síndrome parecido al de Fanconi. Los adultos presentan con frecuencia baja estatura, enanismo y exceso de grasa en el abdomen y los hombros. Los pacientes son más propensos a sufrir fracturas debido a la osteopenia de aparición precoz. También puede aparecer malabsorción intestinal y diarrea.

Los hallazgos analíticos incluyen glucosuria, fosfaturia, aminoaciduria generalizada, disminución de bicarbonato, hipofosfatemia, aumento de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y signos radiológicos de raquitismo. Puede haber hipoglucemia leve en ayunas e hiperlipidemia. Las concentraciones de transaminasas hepáticas, lactato plasmático y ácido úrico suelen ser normales. Las pruebas de tolerancia oral a la galactosa o la glucosa muestran intolerancia, que podría explicarse por la pérdida funcional de GLUT-2 que impide la captación de estos azúcares. La biopsia tisular muestra una acumulación llamativa de glucógeno en los hepatocitos y las células del túbulo renal proximal, debido probablemente a la alteración del transporte de la glucosa en estos órganos. Se ha descrito la presencia de expansión mesangial glomerular difusa junto con hiperfiltración glomerular y microalbuminuria similar a la nefropatía de la glucogenosis de tipo Ia y diabetes.

El síndrome de Fanconi-Bickel es raro. El 70% de los pacientes con mutación detectable GLUT-2 tienen padres consanguíneos. La mayoría de los pacientes son homocigotos para las mutaciones relacionadas con la enfermedad; algunos pacientes son heterocigotos compuestos. La mayor parte de las mutaciones detectadas hasta la fecha predicen una terminación prematura de la traducción. La pérdida resultante del extremo C-terminal de la proteína GLUT-2 resulta en un transportador de glucosa no funcionante con un sitio de unión al sustrato interiorizado.

No existe un tratamiento específico. El tratamiento dependiente de los síntomas con fosfato y bicarbonato puede resultar en mejoría del crecimiento. El tratamiento sintomático con reposición de agua, electrólitos y vitamina D, restricción de la ingestión de galactosa y una dieta similar a la usada en la diabetes mellitus, con comidas frecuentes pero pequeñas y un aporte calórico adecuado, también mejora el crecimiento.

GLUCOGENOSIS MUSCULARES

El papel del glucógeno en el músculo consiste en proporcionar sustratos para generar ATP para la contracción muscular. Las glucogenosis musculares se dividen en líneas generales en 2 grupos. El primer grupo se caracteriza por miocardiopatía hipertrófica, debilidad y atrofia progresivas de los músculos esqueléticos, o ambas, y en él se encuentran el déficit de α-glucosidasa ácida (una enzima lisosómica que degrada el glucógeno [glucogenosis de tipo II]), proteína de la membrana lisosómica-2 (LAMP2) y proteína cinasa activada por adenosina monofosfato-γ2 (PRKAG2). El segundo grupo engloba trastornos de la energía muscular caracterizados por dolor muscular, intolerancia al ejercicio, mioglobinuria y predisposición al cansancio. Este grupo incluye el déficit de miofosforilasa (enfermedad de McArdle, tipo V) y los de fosfofructocinasa (tipo VII), fosfoglicerato cinasa, fosfoglicerato mutasa y lactato deshidrogenasa. Algunos de estos últimos pueden asociarse también a una hemólisis compensada, lo que indica un trastorno más generalizado del metabolismo de la glucosa.

Glucogenosis de tipo II (déficit de α-1,4-glucosidasa ácida lisosómica, enfermedad de Pompe)

La enfermedad de Pompe, conocida también como glucogenosis de tipo II o déficit de maltasa ácida, está causada por un déficit de actividad de la α-1,4-glucosidasa (maltasa ácida), una enzima responsable de la degradación del glucógeno en los lisosomas. El déficit de esta enzima produce acúmulo de glucógeno en los lisosomas en múltiples tejidos y tipos celulares, y las células del músculo liso, esquelético y cardíaco son las más gravemente afectadas. La enfermedad se caracteriza por una acumulación de glucógeno en los lisosomas, en contraste con su acumulación en el citoplasma en otras glucogenosis.

La enfermedad de Pompe se transmite con carácter autosómico recesivo y tiene una incidencia de aproximadamente 1/40.000 nacidos vivos en la población caucásica y de 1/18.000 nacidos vivos entre los chinos del grupo étnico Han. El gen de la α-glucosidasa ácida se localiza en el cromosoma 17q25.2. Se han identificado múltiples mutaciones patogénicas que pueden resultar útiles para delimitar los fenotipos. Un ejemplo es la mutación en la zona de empalme (IVS1-13T→G; c.-32-13T > G), que se observa a menudo en los pacientes de ascendencia caucásica con la forma de inicio tardío.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad engloba diversos fenotipos; todos ellos presentan miopatía, pero la edad de inicio, el órgano afectado y la gravedad clínica son diferentes. La **enfermedad de Pompe infantil** era mortal si no se instauraba el tratamiento de sustitución enzimática con alglucosidasa alfa. Los lactantes afectados presentan en los primeros meses de vida hipotonía, debilidad muscular generalizada con «aspecto de bebé hipotónico», debilidad bulbar neuropática, dificultad para alimentarse, macroglosia, hepatomegalia y miocardiopatía hipertrófica. La muerte suele sobrevenir a la edad de 1 año por insuficiencia cardiorrespiratoria o infecciones respiratorias. La **enfermedad de Pompe de inicio tardío (enfermedad de inicio juvenil y en el adulto)** se caracteriza por la ausencia de afectación cardíaca grave y el pronóstico a corto plazo menos grave. Los síntomas relacionados con la disfunción progresiva de los músculos esqueléticos pueden presentarse tan pronto como en el primer año de vida o tan tarde como en la sexta década de la vida. El cuadro clínico está dominado por una debilidad lentamente progresiva de los músculos proximales, con afectación del tronco y mayor alteración de los miembros inferiores que de los superiores. Los músculos de la cintura pélvica, los paravertebrales y el diafragma son los grupos musculares más afectados. También pueden observarse otros síntomas, como debilidad lingual, ptosis y dilatación de vasos sanguíneos como la arteria basilar y la aorta ascendente. Estos pacientes a menudo presentan debilidad proximal en las extremidades. Al progresar la enfermedad, el paciente queda postrado en silla de ruedas y precisa ventilación artificial. En algunos casos, el síntoma inicial es la insuficiencia respiratoria manifestada por somnolencia, cefalea matinal, ortopnea y disnea de esfuerzo, que finalmente provocan una alteración de la respiración durante el sueño e insuficiencia respiratoria. La insuficiencia respiratoria es una causa importante de morbimortalidad en este trastorno. La rotura de los aneurismas de la arteria basilar también puede ser causa de mortalidad en algunos casos. La muerte puede producirse desde la primera infancia hasta avanzada la edad adulta, en función de la velocidad de progresión de la enfermedad y del grado de afectación de los músculos respiratorios. La evolución natural de las formas de inicio infantil y tardío de la enfermedad de Pompe está cambiando tras la llegada del tratamiento de sustitución enzimática.

Pruebas complementarias

Las concentraciones séricas de creatina cinasa, aspartato aminotransferasa y lactato deshidrogenasa se encuentran elevadas. En la forma infantil, el primer síntoma detectado suele ser la presencia de cardiomegalia masiva en la radiografía de tórax. En el electrocardiograma puede observarse un complejo QRS de gran voltaje y un intervalo PR

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

acortado. Los hallazgos electrocardiográficos revelan engrosamiento de ambos ventrículos y/o del tabique interventricular y/u obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo. La biopsia muscular muestra vacuolas que se tiñen positivamente para el glucógeno y aumento de la fosfatasa ácida debido probablemente a un incremento compensador de las enzimas lisosómicas. La microscopia electrónica revela una acumulación de glucógeno en el interior del saco membranoso y el citoplasma. La electromiografía pone de manifiesto las características alteraciones miopáticas con excesiva irritabilidad eléctrica de las fibras musculares y descargas seudomiotónicas. La creatina cinasa sérica no siempre está elevada en los pacientes adultos. Según cuál sea el músculo del que se toma la muestra o en el que se realiza la prueba, el aspecto histológico muscular y la electromiografía pueden ser normales.

En la biopsia de nervio periférico de algunos pacientes con la enfermedad de Pompe infantil se ha observado acumulación de glucógeno en las neuronas y también en las células de Schwann. La enfermedad de Pompe infantil puede manifestarse con signos clínicos miopáticos y neuropáticos. Generalmente predominan los primeros.

Diagnóstico

La prueba confirmatoria para diagnosticar la enfermedad de Pompe es el análisis enzimático que demuestra el déficit de la α-glucosidasa ácida o la secuenciación del gen en el que se identifiquen las 2 mutaciones patogénicas en el gen *GAA*. El análisis enzimático suele realizarse en manchas de sangre seca, leucocitos, células mononucleares sanguíneas, músculo y cultivos de fibroblastos cutáneos empleando como sustrato maltosa, glucógeno o 4-metilumbeliferil-α-D-glucopiranósido (4MUG). El déficit generalmente es más grave en la forma infantil que en la de inicio tardío. Se suele preferir el análisis en fibroblastos cutáneos a la biopsia muscular porque es un procedimiento menos invasivo y presenta la ventaja de mantener una línea celular para su uso futuro y proporciona información sobre la actividad enzimática residual. Los análisis realizados en muestras de sangre, especialmente en manchas de sangre seca, poseen la ventaja de ser rápidos. La biopsia muscular puede proporcionar resultados con mayor rapidez y puede ofrecer información adicional acerca del contenido de glucógeno y de la zona de depósito en el interior o en el exterior de los lisosomas de las células musculares. Una limitación importante de la biopsia muscular en los pacientes con la variante de aparición tardía es la variabilidad de la anatomía patológica y del acúmulo de glucógeno en diferentes músculos y en el interior de las fibras musculares; la histología muscular y el contenido de glucógeno pueden variar en función de la zona de donde se obtenga la biopsia muscular. También deben tenerse en cuenta los elevados riesgos anestésicos en los pacientes pediátricos. El electrocardiograma puede resultar útil para el diagnóstico cuando se sospeche la forma infantil y debe realizarse cuando se sospeche la enfermedad de Pompe antes de realizar cualquier estudio que precise el uso de anestesia, incluyendo la biopsia muscular. La concentración urinaria de tetrasacárido de glucosa se encuentra elevada en los pacientes afectados, y es muy elevada en la forma infantil. Este biomarcador resulta útil para el diagnóstico y el control de la respuesta al tratamiento en la enfermedad de Pompe. El diagnóstico prenatal con amniocitos o vellosidades coriónicas está disponible para la forma infantil de la enfermedad.

Tratamiento

Las opciones terapéuticas se limitaban a las medidas de soporte y los cuidados paliativos. El tratamiento de sustitución enzimática (TSE) específico con α-glucosidasa ácida humana recombinante (alglucosidasa alfa) se encuentra disponible para el tratamiento de la enfermedad de Pompe. La α-glucosidasa ácida recombinante es capaz de evitar el deterioro o mejorar las alteraciones de las funciones cardíacas y del músculo esquelético (fig. 87-3). El TSE debe iniciarse tan pronto como sea posible en las distintas formas de la enfermedad, especialmente en los bebés con la forma infantil que son diagnosticados a través del cribado neonatal, ya que la enfermedad progresa con mucha rapidez. La dosis es de 20 mg/kg administrados cada 2 semanas. La dieta rica en proteínas y el ejercicio también pueden ser útiles. El soporte ventilatorio nocturno debe emplearse en los casos indicados. Esta medida mejora la

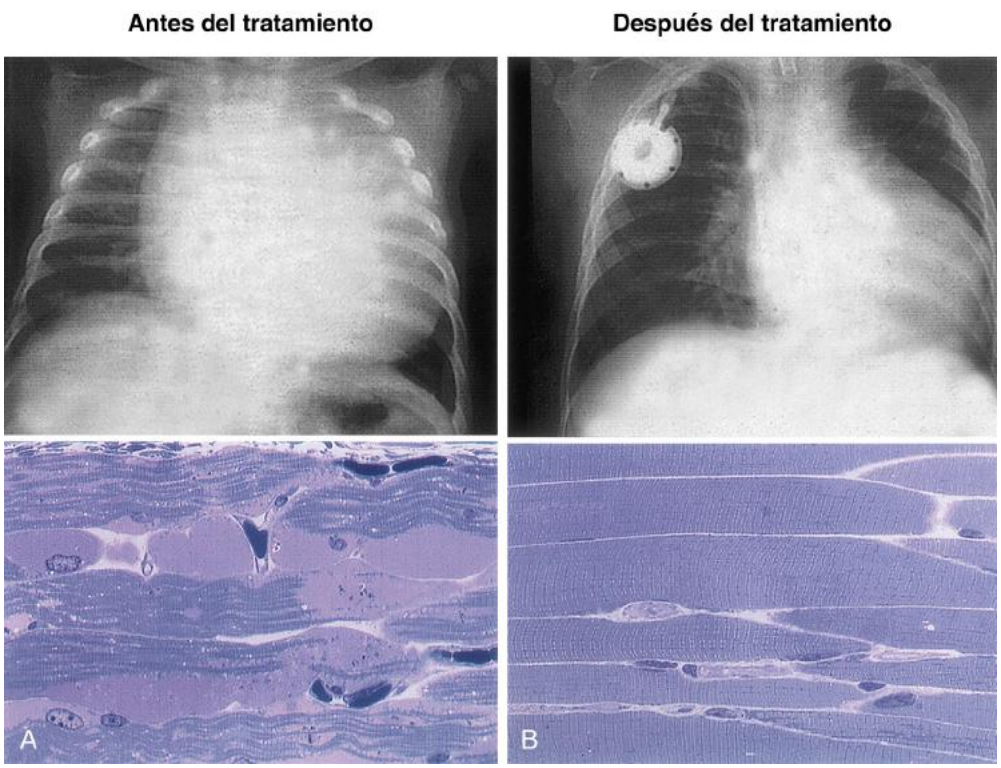

Figura 87-3 Radiografía torácica y estudio histológico muscular de un paciente con enfermedad de Pompe de inicio infantil antes **(A)** y después **(B)** del tratamiento de sustitución enzimática. Obsérvese la disminución del tamaño cardíaco y del glucógeno muscular con el tratamiento. *(Modificada de Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP y cols.: Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial,* Genet Med *3:132-138, 2001.)*

booksmedicos.org

calidad de vida y es especialmente beneficiosa durante los períodos de descompensación respiratoria. El diagnóstico y el tratamiento precoz son necesarios para una evolución positiva de los pacientes con enfermedad de Pompe. El cribado neonatal en Taiwán empleando pruebas que utilizan sangre ha dado lugar a la identificación precoz de casos de enfermedad de Pompe y, como resultado, ha mejorado el pronóstico de la enfermedad al permitir el inicio precoz del TSE.

Glucogenosis que simulan una miocardiopatía hipertrófica

El déficit de LAMP2 (también conocido como enfermedad de Danon) y de PRKAG2 produce el acúmulo de glucógeno en el corazón y el músculo esquelético. La enfermedad de Danon se transmite ligada al cromosoma X y la herencia del déficit de PRKAG2 es autosómica dominante. Estos pacientes manifiestan principalmente una miocardiopatía hipertrófica, pero pueden diferenciarse de las miocardiopatías hipertróficas secundarias a causas habituales debidas a defectos en los genes de las proteínas sarcoméricas por las alteraciones electrofisiológicas, en especial la preexcitación ventricular y los defectos de conducción. El inicio de los síntomas cardíacos, como el dolor torácico, las palpitaciones, el síncope y el paro cardíaco, puede tener lugar entre los 8 y los 15 años en el déficit de LAMP2, a edades más precoces que la media de 33 años de los pacientes con déficit de PRKAG2. Sin embargo, se han descrito varios casos de pacientes con mutaciones en el gen PRKAG2 que presentan clínica de modo precoz. Estos casos se presentan al inicio de la lactancia con miocardiopatía hipertrófica grave y evolucionan con rapidez a la muerte. En el pasado, algunos de estos casos se diagnosticaban erróneamente como glucogenosis de tipo IX debido a la disminución secundaria de la actividad de la PhK en el corazón. Las mutaciones p.Arg531Gln y p.Arg384Thr del gen PRKAG2 son incompatibles con la vida. Otras mutaciones (p.Arg302Gln, p.Thr400Ans, p.Asn488Ile y p.His487Tyr) asociadas con el síndrome de Wolff-Parkinson-White y la miocardiopatía hipertrófica de comienzo en el adulto son menos nocivas.

El pronóstico del déficit de LAMP2 es malo, por la insuficiencia cardíaca terminal progresiva al inicio de la vida adulta. Con la excepción de la presentación infantil mortal, la miocardiopatía causada por las mutaciones PRKAG2 es compatible con la supervivencia a largo plazo, aunque algunos pacientes pueden necesitar el implante de un marcapasos y un tratamiento antiarrítmico agresivo.

Glucogenosis de tipo V (déficit de fosforilasa muscular, enfermedad de McArdle)

La glucogenosis de tipo V se debe al defecto en la actividad de la fosforilasa muscular. La ausencia de esta enzima limita la formación de ATP muscular mediante glucogenólisis, lo que se traduce en una acumulación de glucógeno muscular, y es el prototipo de la alteración de la energía muscular. El déficit de miofosforilasa afecta a la división de las moléculas de glucosil de la cadena recta de glucógeno.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas suelen presentarse en los últimos años de la infancia o en la segunda década de la vida. En general, la heterogeneidad clínica es poco frecuente, pero se han documentado casos que sugieren lo contrario. Los estudios han demostrado que la enfermedad de McArdle puede manifestarse en pacientes de incluso 74 años, así como en lactantes, con una forma mortal de inicio precoz caracterizada por hipotonía, debilidad muscular generalizada y complicaciones respiratorias. Los síntomas suelen caracterizarse por intolerancia al ejercicio con calambres y dolor muscular. Dos tipos de actividad tienden a causar los síntomas: un ejercicio breve de gran intensidad, como hacer un sprint o portar cargas pesadas, y una actividad menos intensa pero sostenida, como subir escaleras o cuestas. La mayoría de los pacientes pueden realizar ejercicio moderado, como caminar por una superficie plana, durante un tiempo prolongado. Muchos experimentan un fenómeno característico de «segundo impulso». Si ralentizan el paso o se detienen al primer síntoma de dolor muscular pueden reiniciar el ejercicio más fácilmente. Debido a la miopatía subyacente, estos pacientes pueden presentar riesgo de miopatía y rabdomiólisis inducida por estatinas. Aunque los pacientes suelen sufrir calambres y dolor muscular episódicos debido al ejercicio, el 35% de los pacientes con enfermedad de McArdle presentan dolor permanente, que afecta de modo importante al sueño y otras actividades. Los estudios también indican que la glucogenosis de tipo V y los niveles de afectación cognitiva pueden estar relacionados.

Casi el 50% de los afectados presentan una orina de color burdeos tras el ejercicio como consecuencia de la **mioglobinuria** secundaria a la **rabdomiólisis** inducida por el ejercicio. La mioglobinuria intensa después del ejercicio vigoroso puede causar una insuficiencia renal aguda. En muy pocos casos, los hallazgos electromiográficos pueden indicar la presencia de miopatía inflamatoria y se establece el diagnóstico erróneo de polimiositis.

La concentración de creatina cinasa sérica suele estar elevada durante el reposo y aumenta tras el ejercicio. El ejercicio también incrementa las concentraciones de amoníaco, inosina, hipoxantina y ácido úrico en sangre. Estas últimas alteraciones se atribuyen al reciclaje acelerado de los nucleótidos purínicos musculares debido a la insuficiente formación de ATP. La glucogenosis de tipo V es una enfermedad autosómica recesiva. El gen de la fosforilasa muscular *(PYGM)* se ha localizado en el cromosoma 11q13.

Diagnóstico

El diagnóstico estándar de la glucogenosis de tipo V se realiza midiendo el contenido de glucógeno en una biopsia muscular y analizando las enzimas y las mutaciones. La prueba de esfuerzo isquémico ofrece un método de diagnóstico rápido en los pacientes con miopatía metabólica. La ausencia de aumento de las concentraciones de lactato en sangre y la elevación exagerada de las cifras de amoníaco en sangre indican una glucogenosis muscular y una alteración de la conversión del glucógeno o la glucosa muscular en lactato. La respuesta anormal al ejercicio isquémico no está limitada a la glucogenosis de tipo V. Otras anomalías de la glucogenólisis o glucólisis muscular producen resultados similares (déficit de fosfofructocinasa, fosfoglicerato cinasa, fosfoglicerato mutasa y lactato deshidrogenasa).

La RM con fósforo permite una evaluación no invasiva del metabolismo muscular. Los pacientes con glucogenosis de tipo V no presentan disminución del pH celular, pero sí una reducción excesiva de fosfocreatina en respuesta al ejercicio. El diagnóstico se debe confirmar mediante la evaluación enzimática del músculo. Una mutación antisentido común (p.R49X) en el exón 1 se encuentra en el 90% de los pacientes blancos, y la deleción de un único codón en el exón 17 se observa en el 61% de los pacientes japoneses. La mutación p.R49X representa el 55% de los alelos en los pacientes españoles, mientras que la mutación p.W797R representa el 14% y la p.G204S representa el 9% de los alelos mutados en la población española. Parece existir una asociación entre la gravedad clínica de la glucogenosis de tipo V y la presencia del alelo D del polimorfismo de inserción/deleción de la enzima convertidora de angiotensina. Esto puede ayudar a explicar el espectro de variabilidad fenotípica que se observa en esta enfermedad.

Tratamiento

Evitar el ejercicio enérgico previene la aparición de los síntomas; no obstante, se recomienda realizar ejercicio regular y moderado para mejorar la capacidad de ejercicio. La administración de glucosa o sacarosa antes del ejercicio o la inyección de glucagón pueden mejorar mucho la tolerancia en estos pacientes. La dieta rica en proteínas puede incrementar la resistencia muscular y la administración de creatina mejora la función muscular en algunos casos. La respuesta clínica a la creatinina es dosis-dependiente: el dolor muscular puede aumentar si se administran dosis elevadas de suplementos de creatina. Los suplementos de vitamina B_6 reducen la intolerancia al ejercicio y los calambres musculares. La longevidad no suele estar afectada.

Glucogenosis de tipo VII (déficit de fosfofructocinasa muscular, enfermedad de Tarui)

La glucogenosis de tipo VII se debe al déficit de fosfofructocinasa muscular, que cataliza la conversión dependiente de ATP de fructosa-6-fosfato en fructosa-1,6-difosfato y es la enzima clave de la regulación de la glucólisis. La fosfofructocinasa está formada por 3 subunidades

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

(M [músculo], L [hígado, en inglés *liver*] y P [plaquetas]) que están codificadas por genes distintos y se expresan de forma diferente en los tejidos. El músculo esquelético contiene sólo la subunidad M y los hematíes contienen un híbrido de las formas L y M. La enfermedad de tipo VII es consecuencia del déficit de la isoenzima M, que causa un déficit enzimático completo en el músculo y parcial en los hematíes.

La glucogenosis de tipo VII es una enfermedad autosómica recesiva y es prevalente entre la población japonesa y los judíos asquenazíes. El gen de la fosfofructocinasa muscular está localizado en el cromosoma 12q13.3. Un defecto de ensamblaje y la deleción de un nucleótido en el gen de la fosfofructocinasa se encuentran en el 95% de los alelos mutados de los judíos asquenazíes. En esta población es posible realizar un diagnóstico molecular.

Manifestaciones clínicas

Seis síntomas del tipo VII son distintivos: 1) la intolerancia al ejercicio, generalmente evidente en la infancia, es más grave en la enfermedad de tipo V y puede asociarse a náuseas, vómitos y dolor muscular intenso; el ejercicio vigoroso causa calambres musculares intensos y mioglobinuria; 2) la hemólisis compensada, puesta de manifiesto por un aumento de la concentración sérica de bilirrubina y un recuento elevado de reticulocitos; 3) la hiperuricemia es frecuente y aumenta con el ejercicio muscular hasta alcanzar un grado más grave que el que se observa en la glucogenosis de los tipos V o III; 4) la presencia de un polisacárido anormal en las fibras musculares; es positivo para la tinción con ácido peryódico de Schiff, pero resistente a la digestión por diastasa; 5) la intolerancia al ejercicio es particularmente aguda tras comidas ricas en hidratos de carbono, ya que la glucosa no se puede utilizar en el músculo e inhibe la lipólisis y, por tanto, priva al músculo de los ácidos grasos y la cetona; sin embargo, los pacientes con glucogenosis de tipo V pueden metabolizar la glucosa presente en la sangre procedente de la glucogenólisis hepática y la glucosa exógena; en realidad, la perfusión de glucosa mejora la tolerancia al ejercicio en los sujetos con el tipo V; y 6) la ausencia del fenómeno espontáneo del segundo impulso debido a la incapacidad para metabolizar la glucosa sanguínea.

Existen otras formas del tipo VII poco frecuentes. Una de ellas aparece en la infancia con hipotonía y debilidad de las extremidades y evolución a una miopatía rápidamente progresiva que provoca la muerte hacia los 4 años de edad. Existe una segunda variante que ocurre durante la lactancia y resulta en miopatía congénita y artrogriposis con un desenlace mortal. Una tercera variante se presenta durante la lactancia con hipotonía, retraso leve del desarrollo y convulsiones. Una presentación adicional es un cuadro de anemia hemolítica no esferocítica hereditaria. Aunque estos pacientes no presentan síntomas musculares, sigue sin conocerse si estos síntomas aparecerán en etapas posteriores de la vida. Una variante afecta a los adultos y se caracteriza por debilidad muscular lentamente progresiva más que por calambres musculares y mioglobinuria. La acumulación de glucógeno también puede causar engrosamiento de la válvula mitral.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico se debe demostrar el déficit bioquímico o histoquímico enzimático en el músculo. La ausencia de la isoenzima M de la fosfofructocinasa también se puede demostrar en células sanguíneas y fibroblastos.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico. Es aconsejable evitar el ejercicio extenuante para prevenir los episodios agudos de calambres musculares y mioglobinuria. Se debe evitar la administración de estatinas y se deben adoptar medidas preventivas para evitar la hipertermia durante las anestesias. Los alimentos con hidratos de carbono y las infusiones de glucosa empeoran los síntomas debido a la incapacidad del organismo para utilizar la glucosa. La glucosa administrada tiende a disminuir la concentración de ácidos grasos en la sangre, una fuente fundamental de energía para el músculo. En un niño con una forma infantil grave de glucogenosis de tipo VII se observó que la administración de una dieta cetogénica resultó en una mejoría clínica importante.

Otras glucogenosis musculares con alteración de la energía muscular

Seis déficits enzimáticos adicionales (fosfoglicerato cinasa, fosfoglicerato mutasa, lactato deshidrogenasa, fructosa-1,6-bifosfato aldolasa A, piruvato cinasa muscular y β-enolasa en la vía de la glucólisis terminal) causan síntomas y signos de alteración de la energía muscular similares a los de las glucogenosis de los tipos V y VII. La incapacidad del lactato sanguíneo para aumentar en respuesta al ejercicio es una prueba diagnóstica útil y se puede usar para hacer el diagnóstico diferencial entre las glucogenosis musculares y los trastornos del metabolismo de los lípidos, como el déficit de carnitina palmitoil transferasa II y el déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga. Las concentraciones de glucógeno muscular pueden ser normales en las enfermedades que afectan a la glucólisis terminal, por lo que es necesario el análisis de la actividad enzimática muscular para establecer el diagnóstico definitivo. No hay tratamiento específico. Evitar el ejercicio extenuante previene las crisis agudas de calambres musculares y mioglobinuria. Se debe evitar el tratamiento con fármacos como las estatinas, y en los pacientes que vayan a ser anestesiados se deben tener en cuenta las precauciones que hay que seguir para evitar la hipertermia maligna.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

87.2 Trastornos del metabolismo de la galactosa

Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

La leche y los productos lácteos contienen lactosa, que es la principal fuente de galactosa. El metabolismo de la galactosa produce energía para el metabolismo celular mediante su conversión en glucosa-1-fosfato (v. tabla 87-1). La galactosa también desempeña un papel importante en la formación de galactósidos, entre los que se incluyen glucoproteínas, glucolípidos y glucosaminoglucanos. La galactosemia denota una concentración elevada de galactosa en la sangre y se halla en 3 trastornos congénitos del metabolismo de la galactosa diferentes producidos por el déficit de 1 de las siguientes enzimas: galactosa-1-fosfato uridil transferasa, galactocinasa y uridina difosfato galactosa-4-epimerasa. El término *galactosemia,* aunque adecuado para cualquiera de estas enfermedades, designa generalmente el déficit de transferasa.

GALACTOSEMIA POR DÉFICIT DE GALACTOSA-1-FOSFATO URIDIL TRANSFERASA

Se conocen dos tipos de déficit: los lactantes con déficit enzimático total o casi total (galactosemia clásica) y los que padecen un déficit parcial de transferasa. La **galactosemia clásica** es una enfermedad grave cuyos primeros síntomas aparecen típicamente en la segunda mitad de la primera semana de vida. Su incidencia estimada es de 1/60.000 nacidos vivos. El recién nacido recibe elevadas cantidades de lactosa (hasta el 40% en la leche materna y en ciertas leches preparadas), que está formada por glucosa y galactosa a partes iguales. Sin la enzima de transferencia, el lactante es incapaz de metabolizar la galactosa-1-fosfato, cuya acumulación causa lesiones en los riñones, el hígado y el cerebro. Estas lesiones pueden empezar prenatalmente en el feto afectado por la galactosa transplacentaria procedente de la dieta de las madres heterocigotas o por la formación endógena de galactosa en el feto.

Manifestaciones clínicas

El diagnóstico del déficit de uridil transferasa se debe tener en cuenta en los recién nacidos o lactantes con cualquiera de los síntomas siguientes: ictericia, hepatomegalia, vómitos, hipoglucemia, convulsiones, letargo, irritabilidad, dificultades para alimentarse, escasa ganancia de peso o dificultad para recuperar el peso al nacimiento, aminoaciduria, cataratas nucleares, hemorragia vítrea, insuficiencia hepática, cirrosis hepática, ascitis, esplenomegalia y discapacidad intelectual. Los síntomas son más leves y mejoran cuando la leche se elimina temporalmente y es sustituida por nutrición intravenosa o sin lactosa. Los pacientes con

booksmedicos.org

Bibliografía

Byrne BJ, Falk DJ, Pacel CA, et al: Pompe disease gene therapy, *Hum Mol Genet* 20:R61-R68, 2011.

Case LE, Beckemeyer AA, Kishnani PS: Infantile Pompe disease on ERT—update on clinical presentation, musculoskeletal management, and exercise considerations, *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 160C:69-79, 2012.

Chiang SC, Hwu WL, Lee NC, et al: Algorithm for Pompe disease newborn screening: results from the Taiwan screening program, *Mol Genet Metab* 106(3):281-286, 2012.

Chien YH, Lee NC, Huang HJ, et al: Later-onset Pompe disease: early detection and early treatment initiation enabled by newborn screening, *J Pediatr* 158:1023-1027, 2011.

DiMauro S, Spiegel R: Progress and problems in muscle glycogenoses, *Acta Myol* 30(2):96-102, 2011.

Elder ME, Nayak S, Collins SW, et al: B-cell depletion and immunomodulation before initiation of enzyme replacement therapy blocks the immune response to acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease, *J Pediatr* 163:847-854, 2013.

Kishnani PS, Austin SL, Arn P, et al: Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines, *Genet Med* 12(7):446-463, 2010.

Miteff F, Potter HC, Allen J, et al: Clinical and laboratory features of patients with myophosphorylase deficiency (McArdle disease), *J Clin Neurosci* 18(8):1055-1058, 2011.

Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, et al: *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, 2011, Churchill Livingstone Elsevier.

Valayannopoulos V, Bajolle F, Arnoux JB, et al: Successful treatment of severe cardiomyopathy in glycogen storage disease type III with D,L-3-hydroxybutyrate, ketogenic and high-protein diet, *Pediatr Res* 70:638-641, 2011.

Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al. Online metabolic and molecular bases of inherited disease. Available at: http://www.ommbid.com. Published 2006. Updated 2011.

Wang DQ, Fiske LM, Carreras CT, et al: Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type 1, *J Pediatr* 159:442-446, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

galactosemia tienen un mayor riesgo de sepsis neonatal por *Escherichia coli;* el inicio de la sepsis suele preceder al diagnóstico de galactosemia. Puede presentarse un cuadro de seudotumor cerebral que produce el abombamiento de las fontanelas. La muerte por insuficiencia hepática y renal y sepsis puede producirse en cuestión de días. Cuando el diagnóstico no se realiza en el momento del nacimiento, las lesiones del hígado (cirrosis) y el cerebro (discapacidad intelectual) se vuelven cada vez más graves e irreversibles.

El **déficit parcial de transferasa** suele ser asintomático. Es más frecuente que la galactosemia clásica y se diagnostica mediante el cribado neonatal debido a la elevación moderada de la concentración sérica de galactosa y/o a la menor actividad de la transferasa. La galactosemia se debe tener en cuenta en todos los recién nacidos o lactantes que presentan retraso del crecimiento o alguno de los síntomas anteriormente mencionados. La microscopia óptica y electrónica del tejido hepático revela infiltración grasa, formación de seudoacinos y, finalmente, cirrosis macronodular. Estos cambios son propios de una enfermedad metabólica, pero no indican el déficit enzimático exacto.

Diagnóstico

El diagnóstico preliminar de galactosemia se realiza mediante la demostración de una sustancia reductora en varias muestras de orina recogidas mientras el paciente está recibiendo leche humana, leche de vaca u otra fórmula con lactosa. La sustancia reductora encontrada en la orina con Clinitest (glucosa, galactosa y otras) se puede identificar por cromatografía o una prueba enzimática específica para la galactosa. Es posible detectar galactosuria si la última toma de leche se remonta a menos de unas pocas horas y el niño no vomita en exceso. Los resultados de la prueba Clinistix suelen ser negativos porque los materiales de la prueba dependen de la acción de la glucosa oxidasa, que es específica de la glucosa y no reacciona con la galactosa. Debido al síndrome tubular renal proximal, el niño gravemente enfermo también puede excretar glucosa junto con aminoácidos. Dado que la galactosa es lesiva para los pacientes con galactosemia, no se deben usar pruebas diagnósticas de provocación dependientes de la administración oral o intravenosa de galactosa. El análisis enzimático directo empleando eritrocitos establece el diagnóstico. Para no pasar por alto el diagnóstico, se debe confirmar que el paciente no recibió una transfusión sanguínea antes de obtener la muestra de sangre. Un método novedoso utiliza UV no radioactivos y cromatografía líquida de alta eficacia para detectar con exactitud la concentración de galactosa-1-fosfato uridil transferasa en los eritrocitos.

Genética

El déficit de transferasa es una enfermedad autosómica recesiva. La frecuencia aproximada de la enfermedad en función de las pruebas de cribado neonatal en EE.UU. es de 1/47.000 nacidos vivos. Existen varias formas enzimáticas de galactosemia. La *variante Duarte,* una sustitución de un único aminoácido (p.N314D), presenta una disminución de la actividad enzimática celular (50% de la normal), pero no suele tener importancia clínica. Esta variante es la más frecuente, con una frecuencia de portadores del 12% en la población general. Los heterocigotos para la variante Duarte de galactosemia suelen presentar un 25% de la actividad normal de la enzima, pocos síntomas, elevación de los metabolitos y no precisan tratamiento. Otras variantes similares con poca actividad enzimática tampoco suelen precisar tratamiento. Algunos pacientes afroamericanos tienen síntomas más leves a pesar de la ausencia de actividad mensurable de la transferasa en los hematíes; estos sujetos mantienen el 10% de la actividad de la enzima en el hígado y la mucosa intestinal, mientras que la mayoría de los pacientes blancos no tienen actividad detectable en ninguno de estos tejidos. Más de 230 mutaciones se asocian con déficit de transferasa. En los afroamericanos, la mutación p.S135L representa el 62% de los alelos y esta mutación es responsable de una enfermedad de curso más leve. En la población blanca, las mutaciones p.Q188R y p.K285N representan el 70% de los alelos y se asocian a enfermedad grave. La detección de portadores y el diagnóstico prenatal se pueden efectuar por análisis enzimático directo en amniocitos y vellosidades coriónicas, así como por pruebas basadas en el ADN.

Tratamiento y pronóstico

Debido a que en el recién nacido se realiza el cribado de la galactosemia, los pacientes se identifican y tratan con prontitud. Existen disponibles varios sustitutos de la leche sin lactosa (hidrolizados de caseína, preparaciones basadas en semillas de soja). La eliminación de la galactosa en la dieta, junto con suplementos adecuados de calcio, corrige el retraso del crecimiento y la disfunción renal y hepática. Las cataratas remiten y la mayoría de los pacientes no tienen defectos de la visión. El diagnóstico y el tratamiento precoces han mejorado el pronóstico de la galactosemia; no obstante, el seguimiento a largo plazo ha puesto de manifiesto que los pacientes presentan insuficiencia ovárica con amenorrea primaria o secundaria, disminución de la densidad mineral ósea, retraso del desarrollo y discapacidades del aprendizaje, cuya gravedad aumenta con la edad. Del 80% a más del 90% de las pacientes con galactosemia clásica presentan **hipogonadismo hipergonadotrópico.** Aunque la mayor parte de las mujeres con galactosemia clásica son infértiles cuando alcanzan la edad de concebir, un pequeño número han sido madres. La mayoría de los pacientes manifiestan trastornos del habla, pero un grupo reducido presenta crecimiento escaso y alteración de la función motora y del equilibrio (con o sin ataxia evidente). El control relativo de las concentraciones de galactosa-1-fosfato no siempre se correlaciona con el resultado a largo plazo, lo que indica que otros factores, como la presencia de galactitol elevado, la disminución de uridina difosfato galactosa (un donante para los galactolípidos y las proteínas) y la formación endógena de galactosa, pueden ser también responsables.

DÉFICIT DE GALACTOCINASA

La enzima deficitaria es la galactocinasa, que normalmente cataliza la fosforilación de la galactosa. En esta enfermedad, los principales metabolitos acumulados son la galactosa y el galactitol. Se han descrito dos genes que codifican la galactocinasa: el GK1 en el cromosoma 17q24 y el GK2 en el cromosoma 15. Las cataratas suelen ser la única manifestación del déficit de galactocinasa; el seudotumor cerebral es una complicación infrecuente. Por lo demás, el lactante afectado es asintomático. Los portadores heterocigotos pueden tener cataratas preseniles. Los pacientes afectados tienen unas concentraciones sanguíneas de galactosa aumentadas siempre que hayan sido alimentados con preparaciones que contengan lactosa. El diagnóstico se realiza demostrando la ausencia de actividad de la galactocinasa en los hematíes o los fibroblastos. La actividad de la transferasa es normal. El tratamiento consiste en la restricción de galactosa en la dieta.

DÉFICIT DE URIDINA DIFOSFATO GALACTOSA-4-EPIMERASA

Los metabolitos acumulados anormalmente son similares a los del déficit de transferasa; sin embargo, existe también un aumento de la uridina difosfato galactosa celular. Existen 2 formas distintas de déficit de epimerasa. La primera es la variante benigna, descubierta accidentalmente a través de programas de cribado neonatal. Las personas afectadas son saludables y no tienen problemas, y el déficit enzimático está limitado a los leucocitos y los hematíes. No precisa tratamiento. La segunda forma de déficit de epimerasa es grave y las manifestaciones clínicas remedan las del déficit de transferasa, con síntomas añadidos de hipotonía y sordera nerviosa. El déficit enzimático es generalizado y los síntomas clínicos responden a la restricción de la galactosa en la dieta. Aunque esta forma de galactosemia es poco frecuente, se debe tener en cuenta en los pacientes sintomáticos con concentraciones de galactosa-1-fosfato detectables y que tienen una actividad normal de la transferasa. El diagnóstico se confirma mediante el análisis de la epimerasa en los eritrocitos.

Los pacientes con la variante grave de déficit de epimerasa no pueden sintetizar galactosa a partir de glucosa y son galactosa-dependientes. Dado que la galactosa es un componente esencial de muchas de las proteínas estructurales del sistema nervioso, los pacientes siguen una dieta con restricción (en vez de supresión absoluta) de galactosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los lactantes con la variante leve de déficit de epimerasa no precisan tratamiento. Se aconseja realizar análisis de orina para detectar sustancias reductoras y excluir una aminoaciduria a las pocas semanas del diagnóstico mientras el lactante sigue todavía alimentándose con preparaciones que contienen lactosa.

El gen de la uridina difosfato galactosa-4-epimerasa está localizado en el cromosoma 1 en 1p36. La detección de los portadores es posible mediante la determinación de la actividad de la epimerasa en los hematíes. El diagnóstico prenatal de la forma grave del déficit de epimerasa se puede realizar mediante un análisis enzimático en cultivos de células del líquido amniótico.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

87.3 Defectos del metabolismo de la fructosa

Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

Se conocen dos errores congénitos en la vía especializada del metabolismo de la fructosa: la fructosuria benigna o esencial y la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF). El déficit de fructosa-1,6-bisfosfatasa, aunque en sentido estricto no se considera un defecto de la vía especializada de la fructosa, se describe en el capítulo 87.4.

DÉFICIT DE FRUCTOCINASA (FRUCTOSURIA BENIGNA O ESENCIAL)

El déficit de fructocinasa no se asocia a ninguna manifestación clínica. Es un hallazgo accidental que se suele hacer porque la orina de los pacientes asintomáticos contiene una sustancia reductora. No precisa tratamiento y el pronóstico es excelente. Se transmite con carácter autosómico recesivo y tiene una incidencia de 1/120.000 nacidos vivos. El gen que codifica la fructocinasa se localiza en el cromosoma 2p23.3.

La fructocinasa cataliza el primer paso del metabolismo de la fructosa de la dieta: conversión de fructosa en fructosa-1-fosfato (v. fig. 87-1). Sin esta enzima, la fructosa ingerida no se metaboliza. Su concentración aumenta en la sangre y se excreta por la orina, ya que prácticamente no existe umbral renal para la fructosa. Los resultados del Clinitest revelan la sustancia reductora en la orina, que mediante cromatografía puede identificarse como fructosa.

DÉFICIT DE FRUCTOSA-1,6-BIFOSFATO ALDOLASA (ALDOLASA B, INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA)

El déficit de fructosa-1,6-bifosfato aldolasa es una enfermedad grave de los lactantes que aparece con la ingestión de alimentos que contienen fructosa y está causada por el déficit de actividad de la fructosa aldolasa B en el hígado, el riñón y el intestino. Esta enzima cataliza la hidrólisis de la fructosa-1,6-bifosfato en triosa fosfato y gliceraldehído fosfato. Esta misma enzima hidroliza también la fructosa-1-fosfato. El déficit de actividad de esta enzima causa una acumulación rápida de fructosa-1-fosfato y el inicio de síntomas de intoxicación grave cuando el sujeto se expone a la fructosa.

Epidemiología y genética

Se desconoce la incidencia real de la IHF, pero puede ser tan elevada como 1/26.000 nacidos vivos. El gen de la aldolasa B se encuentra en el cromosoma 9q22.3. Se conocen al menos 40 mutaciones que originan una IHF. La identificada con más frecuencia en los noreuropeos es una mutación antisentido única, la transversión G→C en el exón 5, lo que conlleva la sustitución de la alanina de la posición 149 por prolina. Esta mutación, junto con otras 2 mutaciones puntuales (p.A174D y p.N334K), representa el 80-85% de los casos de IHF en Europa y EE.UU. El diagnóstico de IHF se puede hacer por análisis directo del ADN y espectroscopia por resonancia magnética con fósforo.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con IHF están asintomáticos hasta que ingieren fructosa o sacarosa (azúcar de mesa) (generalmente fruta, zumo de fruta o cereal azucarado). Los síntomas pueden presentarse tempranamente al poco de nacer si en la dieta se introducen alimentos o fórmulas que contienen estos azúcares. Ciertos pacientes son muy sensibles a la fructosa, mientras que otros pueden tolerar cantidades moderadas (de hasta 250 mg/kg/día). La ingesta media de fructosa en las sociedades occidentales es de 1-2 g/kg/día. Las manifestaciones clínicas precoces recuerdan a la galactosemia y entre ellas se incluyen ictericia, hepatomegalia, vómitos, letargo, irritabilidad y convulsiones. Los pacientes con IHF también pueden presentar una incidencia superior de enfermedad celíaca (>10%) con respecto a la población general (1-3%). Los hallazgos analíticos comprenden un tiempo de coagulación prolongado, hipoalbuminemia, elevación de las concentraciones de bilirrubina y transaminasa y disfunción tubular proximal. La ingestión aguda de fructosa produce hipoglucemia sintomática, por lo que el cuadro clínico es más grave cuanto mayor sea la ingesta. El consumo crónico provoca un retraso del crecimiento y hepatopatía. Si la ingestión de fructosa continúa, los episodios hipoglucémicos recurren y la insuficiencia hepática y renal progresa, lo que lleva finalmente a la muerte.

Diagnóstico

La presencia de una sustancia reductora en la orina durante un episodio hace sospechar la presencia del déficit de esta enzima. La prueba de tolerancia a la fructosa, aunque es un método diagnóstico eficaz, causa un descenso rápido, primero del fosfato sérico y después de la glucemia, y a continuación un aumento del ácido úrico y el magnesio. La prueba de tolerancia oral no se debe realizar debido al elevado riesgo de que los pacientes enfermen de forma aguda. El diagnóstico definitivo se realiza por análisis de la actividad de la fructoaldolasa B en el hígado. El diagnóstico genético se encuentra disponible para la mayoría de los pacientes. A nivel mundial, una mutación común (sustitución de *Pro* por *Ala* en la posición 149) representa el 53% de los alelos de la IHF.

Tratamiento

El tratamiento consiste en la total eliminación de todas las fuentes de sacarosa, fructosa y sorbitol de la dieta. Esto puede ser difícil de llevar a cabo, ya que estos azúcares se usan ampliamente como aditivos, incluso en la mayoría de las preparaciones farmacéuticas. Con tratamiento, las disfunciones hepática y renal mejoran y es frecuente alcanzar el grado de crecimiento correspondiente. Conforme el paciente madura, los síntomas se vuelven más leves, incluso tras la ingestión de fructosa, y el pronóstico a largo plazo es bueno. Como los pacientes evitan de forma voluntaria la ingestión de sacarosa, presentan pocas caries dentales.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

87.4 Trastornos del metabolismo intermediario de los hidratos de carbono asociados a acidosis láctica

Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

La acidosis láctica aparece en caso de defectos del metabolismo de los hidratos de carbono que interfieren en la conversión de piruvato en glucosa a través de la vía de la gluconeogénesis o en dióxido de carbono y agua a través de las enzimas mitocondriales del ciclo de Krebs. La figura 87-4 muestra las principales vías metabólicas. La glucogenosis de tipo I, el déficit de fructosa-1,6-difosfatasa y el déficit de fosfoenolpiruvato carboxilasa son trastornos de la gluconeogénesis asociados a acidosis láctica. El déficit del complejo piruvato deshidrogenasa, los defectos de la cadena respiratoria y el déficit de piruvato carboxilasa son trastornos de la vía metabólica del piruvato

booksmedicos.org

Bibliografía

Fridovich-Keil JL, Walter JH: "*Galactosemia.*" *The online metabolic & molecular bases of inherited disease*, New York, 2009, McGraw-Hill. Available at: http://www.ommbid.com.

Potter NL, Nievergelt Y, Shriberg LD: Motor and speech disorders in classic galactosemia, *JIMD Rep* 11:31-41, 2013.

Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, et al: *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, 2011, Churchill Livingstone Elsevier.

Waisbren SE, Potter NL, Gordon CM, et al: The adult galactosemic phenotype, *J Inherit Metab Dis* 35(2):279-286, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bouteldja N, Timson DJ: The biochemical basis of hereditary fructose intolerance, *J Inherit Metab Dis* 33(2):105-112, 2010.

Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, et al: *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, 2011, Churchill Livingstone Elsevier.

Steinmann B, Gitzemann R, van den Berghe G: *Disorders of fructose metabolism in The online metabolic and molecular bases of inherited disease–OMMBID*, New York, 2009, McGraw-Hill. Available at: http://www.ommbid.com.

booksmedicos.org

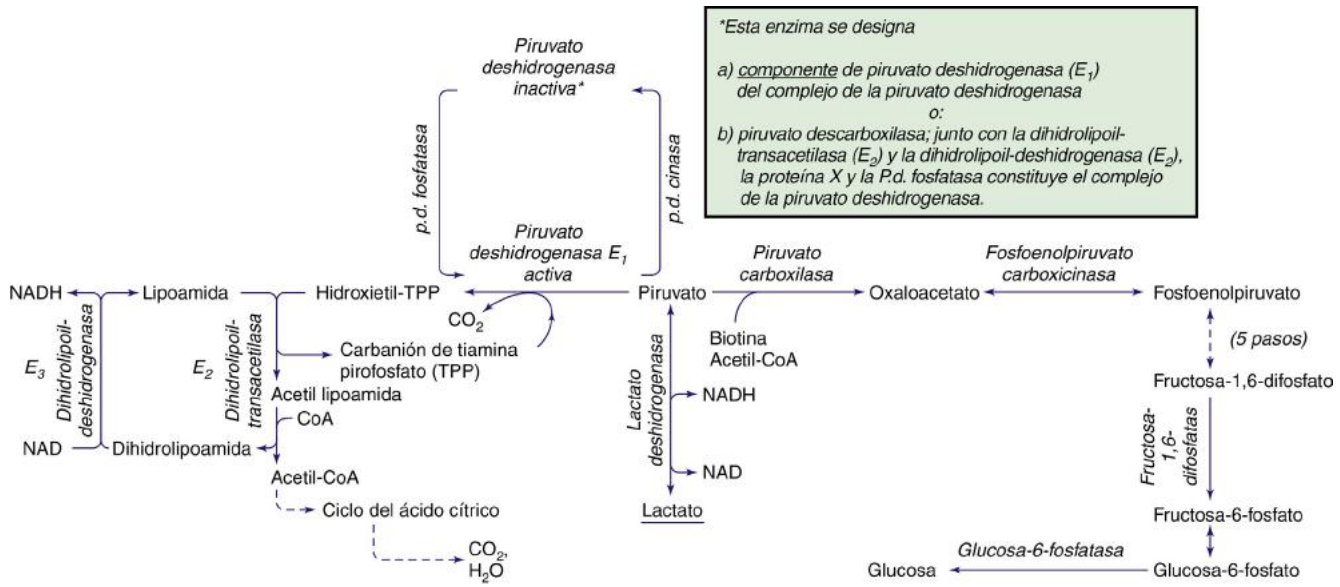

Figura 87-4 Reacciones enzimáticas del metabolismo de los hidratos de carbono, cuyos trastornos pueden originar acidosis láctica, elevación del piruvato e hipoglucemia. El complejo de la piruvato deshidrogenasa comprende, además de E_1, E_2 y E_3, una proteína extra que contiene lipoato (no mostrada), denominada proteína X, y piruvato deshidrogenasa fosfatasa.

que causan acidosis láctica. La acidosis láctica también se produce en los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, las acidurias orgánicas (v. caps. 85.6, 85.10 y 86.1) o las enfermedades de la utilización de la biotina. Estos trastornos se diferencian fácilmente por unos perfiles anormales de acilcarnitina y aminoácidos en la sangre y la presencia inusual de ácidos orgánicos en la orina. En los lactantes y niños con acidosis sin causa aparente se deben determinar los perfiles sanguíneos de lactato y acilcarnitina y la existencia en la orina de estos ácidos orgánicos, especialmente si existe un aumento del hiato aniónico.

La acidosis láctica no relacionada con una alteración enzimática aparece en casos de hipoxemia. En esta circunstancia, así como en los trastornos de la cadena respiratoria, la concentración sérica de piruvato puede permanecer normal (<1,0 mg/dl con aumento del cociente lactato:piruvato), mientras que suele estar aumentada cuando la acidosis láctica se debe a un déficit enzimático en la gluconeogénesis o el complejo piruvato deshidrogenasa (tanto el lactato como el piruvato están elevados y el cociente es normal). El lactato y el piruvato se deben medir en la misma y en múltiples muestras de sangre cuando el paciente es sintomático, ya que la acidosis láctica puede ser intermitente. En la figura 87-5 se muestra un algoritmo del diagnóstico diferencial de la acidosis láctica.

TRASTORNOS DE LA GLUCONEOGÉNESIS

Déficit de glucosa-6-fosfatasa (glucogenosis de tipo I)

La glucogenosis de tipo I es la única asociada a una acidosis láctica significativa. La acidosis metabólica crónica predispone a estos pacientes a padecer osteopenia. Tras un ayuno prolongado, la acidosis asociada a hipoglucemia es un trastorno potencialmente mortal (v. cap. 87.1).

Déficit de fructosa-1,6-difosfatasa

El déficit de fructosa-1,6-difosfatasa afecta a la formación de glucosa a partir de todos los precursores gluconeogénicos, incluida la fructosa de la dieta. La hipoglucemia se produce cuando las reservas de glucógeno son limitadas o se agotan. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por episodios de acidosis potencialmente mortal, hipoglucemia, hiperventilación, convulsiones y coma. En alrededor de la mitad de los casos, el déficit se presenta en la primera semana de vida. En los lactantes y los niños pequeños, los episodios están desencadenados por infecciones febriles y gastroenteritis si disminuye la ingestión oral de alimentos. La frecuencia de los ataques disminuye con la edad. Los hallazgos analíticos incluyen una glucemia baja, unas concentraciones elevadas de lactato y ácido úrico y acidosis metabólica. A diferencia de la IHF, no suele existir aversión a los dulces. Las funciones tubular renal y hepática son normales.

El diagnóstico se establece mediante la demostración del déficit en una biopsia hepática o intestinal. En algunos casos, el déficit de la enzima se puede demostrar también en los leucocitos. El gen que codifica a la fructosa-1,6-difosfatasa está localizado en el cromosoma 9q22. Es posible realizar una detección de portadores y un diagnóstico prenatal, ya que se han caracterizado las mutaciones. El tratamiento de los episodios agudos consiste en corregir la hipoglucemia y la acidosis mediante una perfusión intravenosa de glucosa; la respuesta es generalmente rápida. Evitar el ayuno, el tratamiento agresivo de las infecciones y la restricción de fructosa y sacarosa en la dieta pueden prevenir la aparición de más episodios. Los hidratos de carbono de liberación lenta, como el almidón de maíz, son útiles para la prevención a largo plazo de la hipoglucemia. Los pacientes que sobreviven a la infancia se desarrollan normalmente.

Déficit de fosfoenolpiruvato carboxicinasa

La fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK) es una enzima clave en la gluconeogénesis que cataliza la conversión de oxaloacetato en fosfoenolpiruvato (v. fig. 87-4). El déficit de PEPCK es un déficit enzimático tanto mitocondrial como citosólico, codificado por 2 genes diferentes.

Se han notificado sólo unos pocos casos de esta enfermedad. Las características clínicas son heterogéneas y las principales manifestaciones consisten en hipoglucemia, acidemia láctica, hepatomegalia, hipotonía, retraso del desarrollo y retraso del crecimiento. La afectación puede ser multisistémica, con déficit neuromuscular, daño hepatocelular, disfunción renal y miocardiopatía. El diagnóstico se basa en la reducción de la actividad de PEPCK en el hígado, los fibroblastos y los linfocitos. Los fibroblastos y los linfocitos no son adecuados para el diagnóstico de la forma con déficit de PEPCK citosólica porque estos tejidos sólo poseen PEPCK mitocondrial. Para evitar la hipoglucemia, los pacientes deben ser tratados con hidratos de carbono de liberación lenta, como el almidón de maíz, y debe evitarse el ayuno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

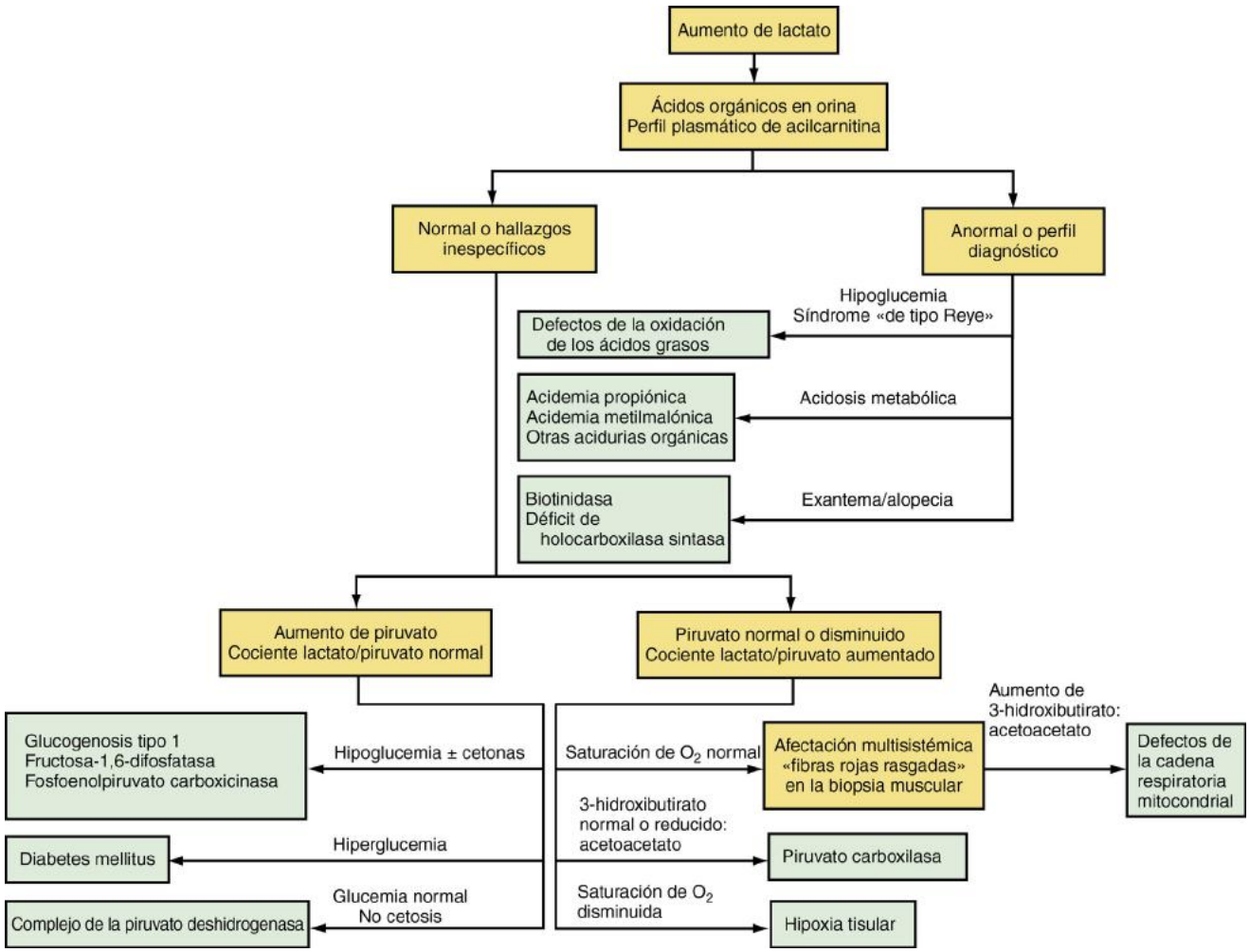

Figura 87-5 Algoritmo del diagnóstico diferencial de la acidosis láctica.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL PIRUVATO

El piruvato se origina a partir de la glucosa y de otros monosacáridos, del lactato y de la alanina. Es metabolizado a través de 4 sistemas enzimáticos: lactato deshidrogenasa, alanina aminotransferasa, piruvato carboxilasa y complejo de la piruvato deshidrogenasa. El déficit de la subunidad M de la lactato deshidrogenasa causa una intolerancia al ejercicio y mioglobinuria (v. cap. 87.1).

Déficit del complejo de la piruvato deshidrogenasa

En el interior de la mitocondria, el piruvato es convertido en acetil-CoA por el complejo de la piruvato deshidrogenasa (PDHC), que cataliza la oxidación de piruvato a acetil-CoA, que entra después en el ciclo del ácido tricarboxílico para generar ATP. El complejo consta de 5 componentes: E_1, descarboxilasa α-cetoácida; E_2, dihidrolipoil transciclasa; E_3, dihidrolipoil deshidrogenasa; proteína X, una proteína extra que contiene lipoato, y piruvato deshidrogenasa fosfatasa. El déficit más frecuente es el de la E_1 (v. fig. 87-4).

El déficit del PDHC es el más frecuente de los trastornos que producen acidemia láctica y disfunción del sistema nervioso central. Esta última aparece porque el cerebro obtiene su energía principalmente a partir de la oxidación de la glucosa. La acetil-CoA cerebral se sintetiza casi exclusivamente a partir de piruvato.

Los trastornos de la E_1 se deben a mutaciones en el gen que codifica la subunidad α de la E_1, la cual está ligada al cromosoma X. Aunque esté ligada al cromosoma X, su déficit es un problema tanto en varones como en mujeres, incluso aunque en las mujeres sólo 1 alelo α E_1 sufre la mutación.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad tiene un amplio espectro de manifestaciones, desde una forma neonatal más grave hasta otra de inicio tardío más leve. El **inicio neonatal** se asocia a acidosis láctica mortal, lesiones quísticas de la sustancia blanca, agenesia del cuerpo calloso y un déficit enzimático más grave. El **inicio infantil** puede ser mortal o asociarse a retraso psicomotor y acidosis láctica crónica, lesiones quísticas en el tronco encefálico y alteraciones patológicas de los ganglios basales que recuerdan a la **enfermedad de Leigh** (v. más adelante). Los síntomas neurológicos en trastornos del PDHC pueden clasificarse en 2 grupos: el primero se caracteriza por un desarrollo cerebral anormal en los varones y las mujeres y el segundo cursa con lesiones cerebrales y epilepsia únicamente en los varones. Los niños más mayores, generalmente varones, presentan menos acidosis, poseen una mayor actividad enzimática y manifiestan ataxia con dietas ricas en hidratos de carbono. La inteligencia puede ser normal. Los pacientes de todas las edades pueden presentar rasgos faciales dismórficos similares a los de la fetopatía alcohólica.

Los trastornos de E_2 y de proteína X-lipoato son poco frecuentes y producen un retraso psicomotor grave. La alteración de E_3 lipoamida deshidrogenasa origina un déficit no sólo de la actividad del PDHC, sino también de los complejos de α-cetoglutarato y deshidrogenasa cetoácida de cadena ramificada. Este déficit es más frecuente en la población de judíos asquenazíes. Estudios recientes postulan que las especies de oxígeno reactivas generadas por las mutaciones responsables del déficit

booksmedicos.org

de lipoamida deshidrogenasa pueden explicar ciertas características de la enfermedad y sugieren la utilidad del tratamiento antioxidante. También se ha notificado un déficit de piruvato deshidrogenasa fosfatasa. Estos otros trastornos del PDHC tienen manifestaciones clínicas comprendidas en el espectro asociado al déficit de PDHC debido a ausencia de E_1.

Tratamiento

En general, el pronóstico es malo excepto en los pocos casos en los que la mutación se asocia a una alteración de la afinidad por la tiamina pirofosfato, que puede responder a los suplementos de tiamina. Dado que los hidratos de carbono pueden agravar la acidosis láctica, se recomienda administrar una dieta cetógena. Se ha encontrado que la dieta disminuye la concentración de lactato en sangre, pero no se conoce el beneficio a largo plazo sobre el pronóstico del paciente. Una posible estrategia terapéutica consiste en mantener cualquier PDHC residual en su forma activa mediante el uso de **dicloroacetato,** un inhibidor de la E_1 cinasa. En algunos pacientes se ha visto un efecto beneficioso por el control de la acidosis láctica posprandial. Los niños pequeños con acidosis congénita suelen tolerar bien el dicloroacetato oral, pero la administración continuada se asocia con neuropatía periférica, un trastorno que puede ser atribuible al fármaco o a la enfermedad.

Déficit de piruvato carboxilasa

La piruvato carboxilasa es una enzima mitocondrial que contiene biotina y resulta esencial para la gluconeogénesis. Cataliza la transformación de piruvato en oxaloacetato. La enzima también es fundamental para el funcionamiento del ciclo de Krebs como proveedora de oxaloacetato y participa en la lipogénesis y en la formación de aminoácidos no esenciales. Las manifestaciones clínicas de este déficit varían desde la acidosis láctica neonatal grave acompañada de hiperamoniemia, citrulinemia e hiperlisinemia **(tipo B)** hasta la acidosis láctica moderada o leve de inicio tardío con retraso del desarrollo **(tipo A).** En ambos tipos, los pacientes que sobreviven suelen tener un retraso psicomotor grave con crisis epilépticas, espasticidad y microcefalia. Algunos presentan cambios patológicos en el tronco del encéfalo y los ganglios basales que recuerdan a la **enfermedad de Leigh** (v. más adelante). La gravedad clínica parece estar relacionada con el grado de actividad residual de la enzima. También se ha descrito una forma «benigna» de déficit de piruvato carboxilasa caracterizada por episodios recurrentes de acidosis láctica y déficit neurológico leve (tipo C). Los hallazgos analíticos se caracterizan por unas concentraciones sanguíneas elevadas de lactato, piruvato, alanina y cetonuria. En el tipo B, las cifras de amoníaco, citrulina y lisina en sangre también están elevadas, lo que puede indicar una alteración primaria del ciclo de la urea. El mecanismo está causado probablemente por una depleción de oxaloacetato, que origina una reducción de las concentraciones de aspartato, un sustrato de la argininosuccinato sintasa en el ciclo de la urea (v. cap. 85.12). El gen de la piruvato carboxilasa se localiza en el cromosoma 11q13.4-q13.5 y se han identificado aproximadamente 15 mutaciones.

El tratamiento consiste en evitar el ayuno y realizar una comida con hidratos de carbono antes de acostarse. Durante los episodios agudos de acidosis láctica, los pacientes deben recibir glucosa en infusión intravenosa continua. Los suplementos de aspartato y citrato restauran las anomalías metabólicas, pero no se sabe si este tratamiento previene el déficit neurológico. Se han realizado trasplantes hepáticos, pero su beneficio es desconocido. El diagnóstico del déficit de piruvato carboxilasa se realiza mediante la determinación de la actividad de la enzima en el hígado o en cultivos de fibroblastos cutáneos y debe diferenciarse del déficit de holocarboxilasa sintasa o de biotinidasa.

Déficit de piruvato carboxilasa secundario a déficit de holocarboxilasa sintasa o biotinidasa

El déficit de holocarboxilasa sintasa (HCS) o biotinidasa, que son enzimas del metabolismo de la biotina, causa una deficiencia múltiple de carboxilasas (piruvato carboxilasa y otras carboxilasas y reacciones metabólicas que necesitan biotina) y manifestaciones clínicas asociadas al correspondiente déficit, así como exantema, acidosis láctica y alopecia (v. cap. 85.6). El curso del déficit de HCS o biotinidasa puede ser prolongado, con exacerbaciones intermitentes de acidosis láctica crónica, retraso del crecimiento, crisis epilépticas e hipotonía que conducen a espasticidad, letargo, coma y muerte. La disfunción del nervio auditivo y del nervio óptico puede dar lugar a sordera y ceguera, respectivamente. También se han notificado formas de inicio tardío más leves. Los hallazgos analíticos incluyen acidosis metabólica y ácidos orgánicos anormales en orina. En el déficit de HCS, las concentraciones plasmática y urinaria de biotina son normales. El diagnóstico se puede hacer en fibroblastos cutáneos y linfocitos mediante el análisis de la actividad de la HCS y, en el caso de la biotinidasa, en el suero mediante el análisis con una tira reactiva.

El tratamiento consiste en administrar biotina, 5-20 mg/día, que generalmente es eficaz si el tratamiento se inicia antes del desarrollo de la lesión cerebral. Los pacientes identificados mediante cribado neonatal y tratados con biotina permanecen asintomáticos.

Los déficits de las dos enzimas son autosómicos recesivos. La incidencia de los defectos de la HCS es de 1/87.000 nacidos vivos. Los genes de la HCS y la biotinidasa están localizados en los cromosomas 21q22 y 3p25, respectivamente. Se han identificado mutaciones específicas de razas en el gen de la HCS. Dos mutaciones frecuentes (del7/ins3 y p.R538C) del gen de la biotinidasa explican el 52% de los alelos mutantes en los pacientes sintomáticos con déficit de biotinidasa.

Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial (enfermedad de la fosforilación oxidativa)

La cadena respiratoria mitocondrial cataliza la oxidación de las moléculas energéticas y transfiere los electrones al oxígeno molecular con una transducción concomitante de energía en ATP (fosforilación oxidativa). La cadena respiratoria forma ATP a partir de adenosina difosfato y fosfato inorgánico empleando la energía de los electrones transferidos por la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) o la flavina adenina dinucleótido e incluye 5 complejos específicos (I: NADH-coenzima Q reductasa; II: succinato-coenzima Q reductasa; III: coenzima QH_2 citocromo C reductasa; IV: citocromo C oxidasa; V: ATP sintasa). Cada complejo está formado por 4-35 proteínas y, a excepción del complejo II (que es codificado únicamente por genes nucleares), están codificados por ADN nuclear o mitocondrial (heredado sólo de la madre a través de herencia mitocondrial). Los defectos de cualquiera de los complejos o el sistema de ensamblaje producen una acidosis láctica crónica, debida probablemente a un cambio en el estado de reducción-oxidación con aumento de las concentraciones de NADH. A diferencia de lo que sucede en el déficit de PDHC o de piruvato carboxilasa, el músculo esquelético y el corazón suelen estar afectados en los trastornos de la cadena respiratoria y la presencia de «fibras rojas rasgadas» en la biopsia muscular es muy sugestiva en caso de estar presente (indican proliferación mitocondrial) (v. fig. 87-5). Debido a la naturaleza ubicua de la fosforilación oxidativa, la alteración de la cadena respiratoria mitocondrial representa un amplio conjunto de manifestaciones clínicas y se debe tener en cuenta en los pacientes de cualquier edad con afectación multisistémica. Algunos déficits recuerdan a la **enfermedad de Leigh** (v. más adelante), mientras que otros causan miopatías infantiles, como **MELAS** (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ictus), **MERRF** (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) y **síndrome de Kearns-Sayre** (oftalmoplejía externa, acidosis, degeneración retiniana, bloqueo cardíaco, miopatía e hiperproteinorraquia) (tabla 87-2; caps. 598.2 y 611.4). La incidencia de enfermedades psiquiátricas en los adultos con un trastorno primario de la fosforilación oxidativa es superior a la observada en la población general. El diagnóstico requiere la demostración de alteraciones en la actividad del complejo enzimático de la fosforilación oxidativa en los tejidos o del ADN mitocondrial o de las funciones de un gen nuclear que codifica funciones mitocondriales, o ambas (fig. 87-6). El estudio anatomopatológico muscular, incluida la microscopia electrónica, puede detectar fibras rojas rasgadas y otras alteraciones típicas de las miopatías mitocondriales. El análisis de los complejos de la fosforilación oxidativa I-IV en mitocondrias intactas aisladas de células musculares esqueléticas en fresco es el método más sensible para el diagnóstico de los trastornos mitocondriales; sin embargo, el estudio de la cadena de transporte de electrones en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 87-2 Heterogeneidad clínica y genética de los trastornos relacionados con las mutaciones del ADN mitocondrial*

	Deleciones gigantes en el ADNmt			Mutación en el ARN de transferencia		Mutación en el ARN ribosómico	Mutación en el ARN mensajero		
SÍNTOMAS, SIGNOS Y HALLAZGOS	**SKS**	**OEP**	**SP**	**MERRF**	**MELAS**	**SIA**	**NARP**	**MILS**	**LHON**
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL									
Crisis epilépticas	−	−	−	+++	+	−	−	+	−
Ataxia	+	−	−	+	+		+	±	−
Mioclonía	−	−	−	+	±	−	−	−	−
Retraso psicomotor	−	−	−	−	−	−	−	+	−
Regresión psicomotora	+	−	−	±	+	−	−	−	−
Hemiparesia y hemianopsia	−	−	−	−	+++	−	−	−	−
Ceguera cortical	−	−	−	−	+	−	−	−	−
Cefalea tipo migraña	−	−	−	−	+	−	−	−	−
Distonía	−	−	−	−	+	−	−	+	±
SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO									
Neuropatía periférica	±	−	−	±	±	−	+	−	−
MÚSCULO									
Debilidad e intolerancia al ejercicio	+	+ + +	−	+	+	−	+	+	−
Oftalmoplejía	+	+	±	−	−	−	−	−	−
Ptosis		+	−	−	−	−	−	−	−
OJO									
Retinopatía pigmentaria	+	−	−	−	−	−	+	±	−
Atrofia óptica	−	−	−	−	−	−	±	±	+
SANGRE									
Anemia sideroblástica	±	−	+	−	−	−	−	−	−
SISTEMA ENDOCRINO									
Diabetes mellitus	±	−	−	−	±	−	−	−	−
Estatura baja	+	−	−	+	+	−	−	−	−
Hipoparatiroidismo	±	−	−	−	−	−	−	−	−
CORAZÓN									
Trastornos de conducción	+	−	−	−	±	−	−	−	±
Miocardiopatía	±	−	−	−	±	+	−	±	−
SISTEMA GASTROINTESTINAL									
Disfunción pancreática exocrina	±	−	+	−	−	−	−	−	−
Seudoobstrucción intestinal	−	−	−	−	+	−	−	−	−
OÍDO, NARIZ Y GARGANTA									
Sordera neurosensorial	±	−	−	+	+	+	±	−	−
RIÑÓN									
Síndrome de Fanconi		−	±	−	±	−	−	−	−
PRUEBAS DE LABORATORIO									
Acidosis láctica	+	±	+	+	+	−	−	±	−
Fibras rojas rasgadas en la biopsia muscular	+	+	±	+	+	−	−	−	−
HERENCIA									
Materna	−	−	−	+	+	−	+	+	+
Esporádica	+	+	+	−	−	−	−	−	−

*Las constelaciones características de síntomas y signos se encuentran en negrita.

+, presencia de un síntoma, signo o hallazgo; −, ausencia de un síntoma, signo o hallazgo; ±, posible presencia de un síntoma, signo o hallazgo; ADNmt, ADN mitocondrial; LHON, neuropatía óptica hereditaria de Leber; MELAS, encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ictus; MERRF, epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; MILS, síndrome de Leigh de herencia materna; NARP, neuropatía, ataxia y retinosis pigmentaria; OEP, oftalmoplejía externa progresiva; SIA, sordera inducida por aminoglucósidos; SKS, síndrome de Kearns-Sayre; SP, síndrome de Pearson.

De DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases, N Engl J Med *348:2656-2668, 2003. Copyright 2003 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.*

músculo sometido a congelación rápida es un método alternativo cuando no se dispone de estudio de músculo en fresco. Las nuevas técnicas de secuenciación del ADN mitocondrial y los paneles de genes nucleares proporcionan una alternativa diagnóstica no invasiva, aunque menos sensible. Los criterios específicos pueden ayudar a realizar el diagnóstico (tabla 87-3). En la tabla 87-4 se exponen datos diagnósticos de ayuda en las enfermedades mitocondriales.

El tratamiento sigue siendo sintomático y no modifica de forma significativa el resultado de la enfermedad. Algunos pacientes responden a la administración de cofactores, como la coenzima Q_{10} ± L-carnitina a dosis farmacológicas. La administración de suplementos de monohidrato de creatinina y de ácido α-lipoico puede añadir mayores beneficios.

Enfermedad de Leigh (encefalomielopatía necrosante subaguda)

La enfermedad de Leigh es una enfermedad neurológica heterogénea que sigue siendo una descripción neuropatológica caracterizada por desmielinización, gliosis, necrosis, escasez neuronal relativa y proliferación capilar en áreas específicas del cerebro. En orden

booksmedicos.org

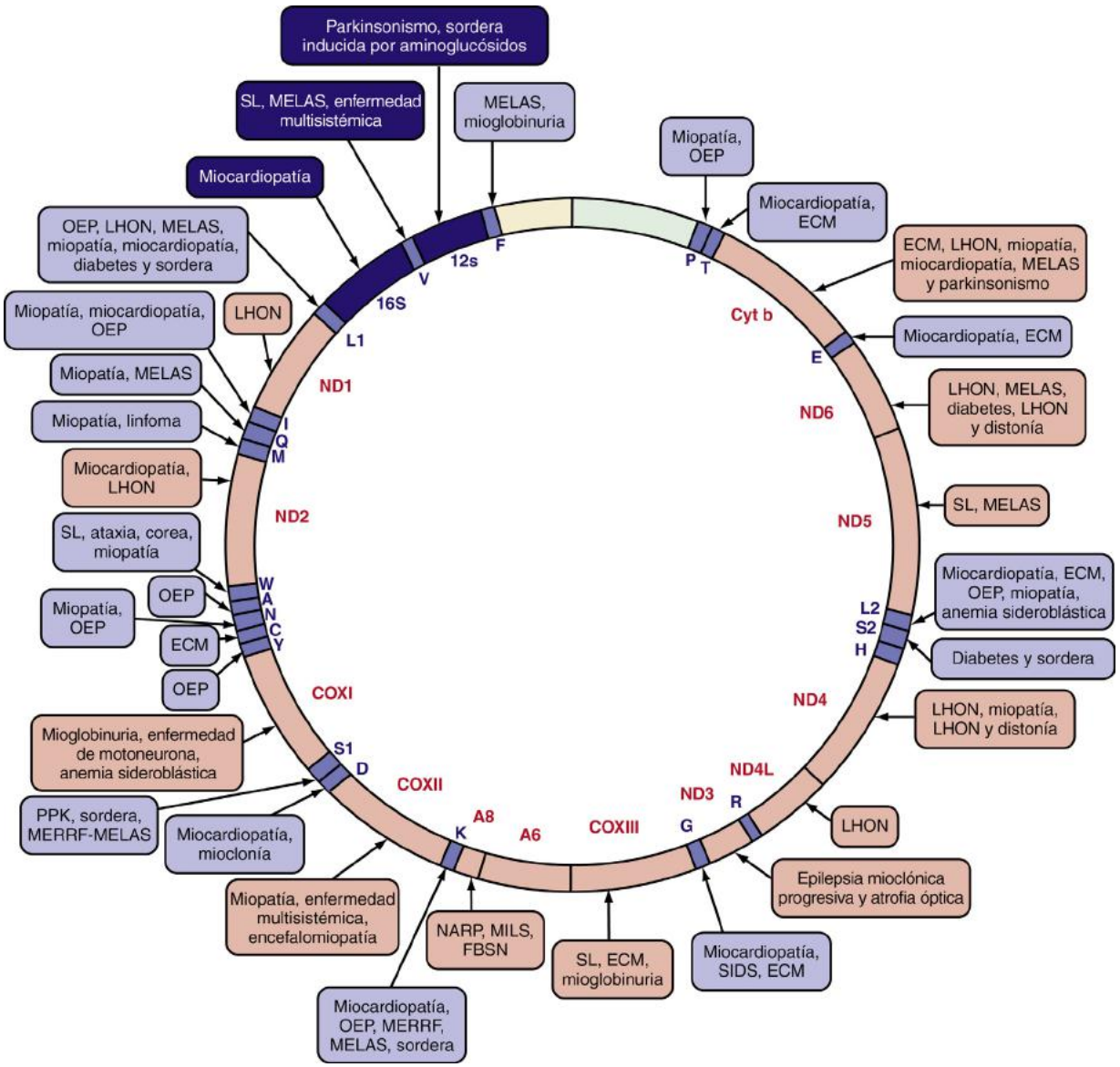

Figura 87-6 Mutaciones del genoma mitocondrial humano causantes de enfermedad. Los trastornos que se asocian con frecuencia o de modo importante con mutaciones de un gen particular se muestran con *fondo azul oscuro*. Los trastornos debidos a mutaciones que afectan a la síntesis de las proteínas mitocondriales se muestran en *azul*. Las enfermedades producidas por mutaciones en los genes que codifican proteínas se muestran en *rojo*. *ECM,* encefalomiopatía; *FBSN,* necrosis estriada bilateral familiar; *LHON,* neuropatía óptica hereditaria de Leber; *MELAS,* encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ictus; *MERRF,* epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; *MILS,* síndrome de Leigh de herencia materna; *NARP,* neuropatía, ataxia y retinosis pigmentaria; *OEP,* oftalmoplejía externa progresiva; *PPK,* queratoderma palmoplantar; *SIDS,* síndrome de muerte súbita del lactante; *SL,* síndrome de Leigh. *(De DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases.* N Engl J Med *348:2656-2668, 2003. Copyright 2003 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)*

decreciente de gravedad, las regiones afectadas son: los ganglios basales, el tronco del encéfalo, el cerebelo y la corteza cerebral (v. cap. 598). La presentación clásica es la aparición de hipotonía central, regresión o detención del desarrollo y signos de afectación de los ganglios basales o del tronco encefálico en un lactante. La presentación clínica es muy variable. El diagnóstico suele confirmarse por las lesiones anatomopatológicas o los signos radiológicos simétricos que afectan a los ganglios basales, el tronco encefálico y los núcleos subtalámicos. Los pacientes con enfermedad de Leigh tienen una alteración de varios complejos enzimáticos. La disfunción de la citocromo C oxidasa (complejo IV) es la más notificada, seguida de las de NADH-coenzima Q reductasa (complejo I), PDHC y piruvato carboxilasa. Las mutaciones del gen nuclear *SURF1,* que codifica un factor involucrado en la biogénesis de la citocromo C oxidasa, y las mutaciones del ADN mitocondrial en la región 6 que codifica la adenosinatrifosfatasa, son hallazgos moleculares frecuentes en estos pacientes. Los pacientes con enfermedad de Leigh presentan con frecuencia retraso del desarrollo, convulsiones, alteraciones de la consciencia, retraso del crecimiento, efusión pericárdica y miocardiopatía dilatada. El pronóstico del síndrome de Leigh es malo. En un estudio de 14 casos, 7 de los pacientes fallecieron antes de cumplir un año y medio de vida.

Los pacientes con déficit de transportador de tiamina y con epilepsia sensible a piridoxina también pueden presentar acidosis láctica, hipoglucemia y encefalopatía. Ambas enfermedades mejoran tras la administración de tiamina y piridoxina, respectivamente.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Barnerias C, Saudubray JM, Touti G, et al: Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: four neurological phenotypes with differing pathogenesis, *Dev Med Child Neurol* 52(2):1-9, 2010.

Fassone E, Rahman S: Complex I deficiency: clinical features, biochemistry, and molecular genetics, *J Med Genet* 49(9):578-590, 2012.

Koopman WJH, Distelmaier F, Smeitink JA, et al: OXPHOS mutations and neurodegeneration, *EMBO J 9* 32(1):9-29, 2013.

Koopman WJH, Willema PHGM, Smeitink JAM: Monogenic mitochondrial disorders, *N Engl J Med* 366:1132-1140, 2012.

Mercimek-Mahmutoglu S, Horvath GA, Coulter-Mackie M, et al: Profound neonatal hypoglycemia and lactic acidosis caused by pyridoxine-dependent epilepsy, *Pediatrics* 129:e1368-e1372, 2012.

Pèrez-Dueñas B, Serrano M, Rebollo M, et al: Reversible lactic acidosis in a newborn with thiamine transporter-2 deficiency, *Pediatrics* 131:e1670-e1675, 2013.

Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, et al: *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, 2011, Churchill Livingstone Elsevier.

Steinmann B, Gitzemann R, van den Berghe G: *Disorders of fructose metabolism in The online metabolic and molecular bases of inherited disease*–OMMBID, New York, 2009, McGraw-Hill. Available at: http://www.ommbid.com.

Wallace DC: Mitochondrial DNA mutations in disease and aging, *Environ Mol Mutagen* 51(5):440-450, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 87-3 Criterios de Walker modificados para su aplicación en niños remitidos para evaluación de enfermedades mitocondriales

	CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Clínica	Encefalopatía de la CR clínicamente completa* o citopatía mitocondrial que cumpla los 3 criterios†	Síntomas compatibles con un defecto de la CR‡
Histología	>2% de FRR en músculo esquelético	Menor cantidad de FRR, SSAM o alteraciones mitocondriales extensas en la microscopia electrónica
Enzimología	Fibras citocromo c oxidasa negativas o actividad residual de un complejo CR <20% en un tejido; <30% en una línea celular, o <30% en 2 o más tejidos	Demostración basada en anticuerpos de un defecto de la CR o actividad residual de un complejo CR 20-30% en un tejido, 30-40% en una línea celular o 30-40% en 2 o más tejidos
Funcional	Cantidad de síntesis de ATP en los fibroblastos >3 DE por debajo de la media	Cantidad de síntesis de ATP en los fibroblastos 2-3 DE por debajo de la media o fibroblastos incapaces de crecer en un medio con galactosa
Molecular	Mutación nuclear o del ADNmt de patogenia indiscutible	Mutación nuclear o del ADNmt de patogenia probable
Metabólico		Uno o más indicadores metabólicos de alteración de la función metabólica

*Enfermedad de Leigh, enfermedad de Alpers, enfermedad mitocondrial infantil letal, síndrome de Pearson, síndrome de Kearns-Sayre, MELAS (miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de tipo ictus), MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas), NARP (neuropatía, ataxia y retinosis pigmentaria), MNGIE (encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial) y LHON (neuropatía óptica hereditaria de Leber).

†1) Combinación no explicada de síntomas multisistémicos que son esencialmente patognomónicos de un trastorno de la CR, 2) curso clínico progresivo con episodios de exacerbación o antecedentes familiares que apoyan con solidez una mutación del ADNmt y 3) se han excluido otros posibles trastornos metabólicos o no metabólicos mediante las pruebas apropiadas.

‡Clínica pediátrica adicional: mortinatalidad asociada con escasez de movimiento intrauterino, muerte o colapso neonatal, trastornos del movimiento, retraso grave del crecimiento, hipotonía neonatal e hipertonía neonatal como criterios clínicos menores.

ADNmt, ADN mitocondrial; ATP, adenosina trifosfato; CR, cadena respiratoria; FRR, fibras rojas rasgadas; SSAM, acumulación subsarcolémica mitocondrial.

De Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ y cols.: Clinical spectrum, morbidity and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease, Pediatrics *114:925-931, 2004.*

Tabla 87-4 Pistas para el diagnóstico de las enfermedades mitocondriales

NEUROLÓGICAS
Lesiones cerebrales parecidas a un accidente cerebrovascular con un patrón no vascular
Enfermedad de los ganglios basales
Encefalopatía: recurrente o con dosis bajas/moderadas de valproato
Neurodegeneración
Epilepsia parcial continua
Mioclonía
Ataxia
RM con hallazgos compatibles con enfermedad de Leigh
Picos característicos en la ERM
Pico de lactato a 1,3 ppm TE (tiempo de eco) a 35 y 135
Pico de succinato a 2,4 ppm
CARDIOVASCULARES
Miocardiopatía hipertrófica con alteraciones del ritmo
Bloqueo cardíaco sin explicación en un niño
Miocardiopatía con acidosis láctica (>5 mM)
Miocardiopatía dilatada con debilidad muscular
Arritmia de Wolff-Parkinson-White
OFTALMOLÓGICAS
Degeneración retiniana con signos de ceguera nocturna, alteración de la visión de colores, disminución de la agudeza visual o retinopatía pigmentaria
Oftalmoplejía/paresia
Movimientos oculares desconjugados, fluctuantes
Ptosis
Neuropatía óptica de aparición súbita o insidiosa/atrofia
GASTROENTEROLÓGICAS
Insuficiencia hepática sin explicación o inducida por valproato
Alteración grave de la motilidad
Episodios seudoobstructivos
OTRAS
Recién nacido, lactante o niño pequeño con hipotonía sin explicación, debilidad, retraso del crecimiento y acidosis metabólica (especialmente acidosis láctica)
Intolerancia al ejercicio desproporcionada para la debilidad
Hipersensibilidad a la anestesia general
Episodios de rabdomiólisis aguda

De Haas RH, Parikh S, Falk MJ y cols.: Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians, Pediatrics *120:1326-1333, 2007, tabla 1, pág. 1327.*

87.5 Trastornos del metabolismo de las pentosas

Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

Alrededor del 90% del metabolismo de la glucosa en el cuerpo se realiza por la vía glucolítica; el 10% restante, a través de la vía de la hexosa monofosfato. La vía de la hexosa monofosfato lleva a la formación de pentosas, a la vez que proporciona NADH. Uno de los metabolitos es la ribosa-5-fosfato, que se utiliza en la biosíntesis de ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos. A través de reacciones mediadas por la transcetolasa y la transaldolasa, las pentosas fosfato pueden convertirse de nuevo en fructosa-6-fosfato y glucosa-6-fosfato.

PENTOSURIA ESENCIAL

La pentosuria esencial es un trastorno benigno observado principalmente en judíos asquenazíes que se transmite de modo autosómico recesivo. La orina contiene L-xilulosa, que es excretada en cantidades elevadas por un bloqueo en la conversión de L-xilulosa a xilitol debido al déficit de xilitol deshidrogenasa. La enfermedad suele descubrirse accidentalmente en un análisis de orina para sustancias reductoras y no precisa tratamiento.

Déficit de transaldolasa

Pocos pacientes han presentado síntomas, entre los que se encuentran cirrosis hepática, hepatoesplenomegalia, hepatopatía neonatal grave y miocardiopatía. Las alteraciones bioquímicas revelaron concentraciones elevadas de arabitol, ribitol y eitritol en orina. Más recientemente se ha identificado mediante espectroscopia por resonancia magnética nuclear en orina que el ácido eritrónico es otro metabolito clave. El análisis enzimático en los linfoblastos y los fibroblastos reveló la disminución de la actividad de la transaldolasa, que fue confirmada por mutaciones en el gen de la transaldolasa. Para confirmar el diagnóstico también se utiliza la determinación de la actividad de la transaldolasa en fibroblastos, linfoblastos o tejido hepático, así como la valoración de la concentración urinaria de polioles.

Déficit de ribosa-5-fosfato isomerasa

Sólo se ha notificado un caso de esta enfermedad. El varón afectado sufría retraso psicomotor temprano y desarrolló epilepsia a la edad de 4 años. A partir de entonces cursó con una lenta regresión neurológica, ataxia cerebelosa importante, cierta espasticidad, atrofia óptica y neuropatía sensitivomotora leve. Las RM cerebrales realizadas a los 11 y a los 14 años mostraron la existencia de alteraciones extensas en la sustancia blanca cere-

booksmedicos.org

bral. La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) de protón reveló concentraciones elevadas de ribitol y D-arabitol. Estos pentitoles también se encontraron aumentados en la orina y el plasma, de forma similar a lo observado en el paciente con déficit de transaldolasa. En los análisis enzimáticos en fibroblastos cultivados se observó actividad deficiente de la ribosa-5-fostato isomerasa, lo que se confirmó mediante estudio molecular. Estos resultados combinados con un estudio en ratones con déficit de ribosa-5-fosfato isomerasa demuestran que el emparejamiento genético específico de un alelo nulo con un alelo que codifica una forma de la enzima parcialmente activa y que permite la expresión de déficits dependiente del tipo celular es un factor contribuyente a la rareza de la enfermedad. El déficit de ribosa-5-fosfato isomerasa es un ejemplo de una enfermedad de un único gen que se observa raramente debido a su compleja etiología molecular.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

87.6 Trastornos de la estructura y la degradación de las glucoproteínas

Margaret M. McGovern y Robert J. Desnick

En las enfermedades de la estructura y la degradación de las glucoproteínas se incluyen varias enfermedades por depósito lisosómico que se deben a defectos en la degradación de las glucoproteínas y las enfermedades congénitas de la glucosilación (glucogenosis), que no se relacionan fisiopatológicamente. Las glucoproteínas son macromoléculas compuestas de cadenas de oligosacáridos unidos a un núcleo peptídico. Son sintetizadas a través de dos vías: la vía de la glucosiltransferasa, que sintetiza oligosacáridos unidos por enlaces *O*-glucosídicos a serina o treonina; y la vía del dolicol, relacionada con los lípidos, que sintetiza oligosacáridos unidos por enlaces *N*-glucosídicos a asparagina.

Las enfermedades por depósito lisosómico de glucoproteínas obedecen a un déficit de las enzimas que normalmente participan en la degradación de los oligosacáridos e incluyen sialidosis, galactosialidosis, aspartilglucosaminuria y α-manosidosis. En algunos casos, la alteración subyacente que conduce a la acumulación de glucoproteína también se traduce en una degradación anormal de otras clases de macromoléculas que contienen uniones similares a las de los oligosacáridos, como ciertos glucolípidos y proteoglucanos. En estos casos, el déficit enzimático subyacente provoca una acumulación de glucoproteínas y glucolípidos. La clasificación de estos tipos de trastornos como lipidosis o glucoproteinosis depende de la naturaleza de la sustancia almacenada de forma predominante. Los trastornos de las glucoproteínas se caracterizan en general por transmitirse con un carácter autosómico recesivo y tener un curso progresivo que recuerda al observado en las mucopolisacaridosis.

SIALIDOSIS Y GALACTOSIALIDOSIS

La sialidosis es una enfermedad autosómica recesiva causada por el déficit primario de neuraminidasa debido a mutaciones en el gen que codifica esta proteína, que se localiza en el cromosoma 10. Por otro lado, la galactosialidosis se debe al déficit de 2 enzimas lisosómicas, la neuraminidasa y la β-galactosidasa. La pérdida de estas actividades enzimáticas se debe a mutaciones en un gen localizado en el cromosoma 20 que codifica la proteína protectora/catepsina A, que estabiliza estas actividades enzimáticas. La neuraminidasa rompe normalmente las uniones siálicas terminales de diferentes oligosacáridos y glucoproteínas. Su déficit origina una acumulación de oligosacáridos y la excreción urinaria de oligosacáridos con ácido siálico terminal y sialilglucopéptidos. Se observa un almacenamiento patológico de este sustrato en muchos tejidos de los pacientes afectados, como el hígado, la médula ósea y el cerebro.

El fenotipo clínico asociado al déficit de neuraminidasa es variable e incluye la sialidosis de tipo I, que generalmente se presenta en la segunda década de la vida con mioclonía y la presencia de una mancha de color rojo cereza. Estos pacientes suelen caracterizarse por los trastornos de la marcha, la mioclonía y los trastornos visuales. Por otro lado, la sialidosis de tipo II presenta tres variantes: congénita, infantil y juvenil. Las formas congénita e infantil se deben al déficit aislado de neuraminidasa, mientras que la forma juvenil está causada por el déficit de neuraminidasa y de β-galactosidasa. Durante la lactancia, la enfermedad de tipo II congénita se caracteriza por hídrops fetal, ascitis neonatal, hepatoesplenomegalia, punteado de las epífisis, manguito perióstico y mortinatalidad o muerte neonatal. La forma de tipo II infantil se presenta en el primer año de vida con disostosis múltiple, discapacidad intelectual moderada, visceromegalias, opacificación corneal, mancha de color rojo cereza y crisis epilépticas. La forma de tipo II juvenil, que en ocasiones se denomina *galactosialidosis,* tiene una edad de inicio variable, comprendida entre la lactancia y la edad adulta. En la lactancia, el fenotipo es similar al de la gangliosidosis GM_1, con edema, ascitis, displasia y mancha de color rojo cereza. Los pacientes con la variante de inicio más tardío tienen disostosis múltiple, visceromegalias, retraso mental, dismorfia, opacificación corneal, deterioro neurológico progresivo y manchas de color rojo cereza bilaterales. No existe tratamiento específico para ninguna de las formas de la enfermedad, aunque los estudios en modelos animales han demostrado una mejoría fenotípica tras el trasplante de médula ósea. El diagnóstico de la sialidosis y la galactosialidosis se realiza mediante la demostración del déficit enzimático específico. El diagnóstico prenatal también es posible mediante el uso de cultivos de células amnióticas.

ASPARTILGLUCOSAMINURIA

Se trata de una enfermedad por depósito lisosómico autosómica recesiva y rara, excepto en Finlandia, donde la frecuencia de portadores es de 1/36 adultos. Está causada por el déficit de actividad de aspartilglucosaminidasa y la posterior acumulación de aspartilglucosamina, especialmente en el hígado, el bazo y el tiroides. El gen de esta enzima se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 4 y el ADN complementario ha sido clonado y secuenciado. En la población finlandesa, una única mutación en este gen *(C163S)* se encuentra presente en la mayoría de los alelos mutantes, mientras que fuera de Finlandia se han descrito un gran número de mutaciones. En los afectados con aspartilglucosaminuria, la enfermedad suele aparecer en el primer año de vida con infecciones recurrentes, diarrea y hernias. Posteriormente, se suelen observar rasgos faciales toscos y talla corta. Otros síntomas son laxitud articular, macroglosia, voz ronca, opacificaciones del cristalino similares a cristal, hipotonía y espasticidad. Generalmente, el desarrollo psicomotor es normal hasta los 5 años de edad, cuando se observa una disminución. Los trastornos del comportamiento son típicos y el coeficiente intelectual (CI) en los adultos afectados suele ser <40. Es común la supervivencia hasta la edad adulta, y la mayoría de las muertes prematuras se deben a neumonía y otras causas pulmonares. El diagnóstico definitivo requiere la determinación de la enzima en leucocitos de sangre periférica. En los finlandeses, es posible realizar el diagnóstico molecular mediante el análisis del ADN para detectar la mutación C163S. Algunos pacientes han recibido un trasplante de médula alogénico, y se ha logrado la estabilización del fenotipo neurológico en algunos casos, pero este tratamiento no ha demostrado ser eficaz y no existe ningún tratamiento específico disponible. Se ha descrito el diagnóstico prenatal mediante la determinación de la concentración de aspartilglucosaminidasa en cultivos de amniocitos y de vellosidades coriónicas.

α-MANOSIDOSIS

Esta enfermedad autosómica recesiva está causada por un déficit de actividad de la α-manosidasa y una acumulación de las moléculas ricas en manosa. El gen que codifica esta enzima se ha localizado en el cromosoma 19p13.2-q12, aunque el ADN complementario no ha sido clonado. Los individuos afectados tienen un cuadro clínico heterogéneo. Existe una forma infantil grave, conocida como enfermedad de tipo I, y otra juvenil más leve o enfermedad de tipo II. Todos los pacientes presentan retraso psicomotor, rasgos faciales toscos y disostosis múltiple. La variante infantil se caracteriza, sin embargo, por un deterioro cognitivo más rápido, y la muerte suele producirse entre los 3 y los 10 años. Los pacientes con la forma infantil también tienen una mayor afectación del aparato locomotor y hepatoesplenomegalia. La variante juvenil se caracteriza por que los síntomas aparecen en la primera infancia o la adolescencia con rasgos somáticos más leves y los pacientes sobreviven hasta la edad adulta. En los pacientes con enfermedad de tipo II se ha observado hipoacusia, sinovitis destructiva, pancitopenia y paraplejía espástica. No existe tratamiento específico para esta enfermedad. El diagnóstico se realiza mediante la demostración del déficit de actividad de α-manosidasa en leucocitos y cultivos de fibroblastos; también es posible realizar el diagnóstico prenatal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Pierce SB, Spurrell CH, Mandell JB, et al: Garrod's fourth inborn error of metabolism solved by the identification of mutations causing pentosuria, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(45):18313-18317, 2011.

Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, et al: *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, 2011, Churchill Livingstone Elsevier.

Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al. Online metabolic and molecular bases of inherited disease. Available at: http://www.ommbid.com. Published 2006. Updated 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 87-5 Trastornos congénitos de la glucosilación: nueva nomenclatura

	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ABORDAJE DIAGNÓSTICO
DEFECTOS DE LA *N*-GLUCOSILACIÓN DE PROTEÍNAS		
PMM2-CDG (CDG-Ia) MPI-CDG (CDG-Ib) ALG6-CDG (CDG-Ic) ALG3-CDG (CDG-Id) ALG12-CDG (CDG-Ig) ALG8-CDG (CDG-Ih) ALG2-CDG (CDG-Ii) DPAGT1-CDG (CDG-Ij) ALG1-CDG (CDG-Ik) ALG9-CDG (CDG-Il) RFT1-CDG (CDG-In) ALG11-CDG (CDG-Ip) TUSC3-CDG MAGT1-CDG MGAT2-CDG (CDG-IIa) GCS1-CDG (CDG-IIb)	Rasgos faciales dismórficos, distribución anormal de los lípidos, estrabismo, enteropatía con pérdida de proteínas, vómitos frecuentes, retraso del crecimiento, talla baja, miocardiopatía, derrame pericárdico, proteinuria, hepatomegalia, cirrosis hepática, hipotonía, ataxia, retraso del habla, retraso mental, convulsiones, cataratas, retinosis pigmentaria, pérdida de visión, neuropatía periférica, hipotiroidismo, trombosis, trastornos hemorrágicos, osteoporosis, infecciones recurrentes, trombocitopenia	Cribado mediante TIEF, que confirma un patrón de tipo I o II. En el tipo I, medir la actividad de las enzimas PMM y PMI en leucocitos o fibroblastos. En caso de resultados normales de PMM/PMI, proceder al análisis de oligosacáridos ligados a lípidos en fibroblastos. En el tipo II se precisa de una espectrometría de masas de N-glucanos séricos aislados o una isoelectroforesis en suero de apoC-III. En función de los hallazgos, se elegirá el análisis genético adecuado. Un resultado normal del TIEF* requerirá un análisis directo de mutaciones
DEFECTOS DE LA *O*-GLUCOSILACIÓN DE PROTEÍNAS		
EXT1/EXT2-CDG B4GALT7-CDG GALNT3-CDG SLC35D1-CDG POMT1/POMT2-CDG POMGNT1-CDG SCDO3-CDG B3GALTL-CDG	Exostosis múltiple; talla baja/hiperlaxitud articular/progeria; calcinosis tumoral familiar; displasia esquelética; distrofia muscular; anomalías del desarrollo cerebral; disostosis espondilocostal; anomalías oculares congénitas/cataratas	La presentación sindrómica y la expresión específica de órgano de la enfermedad hacen necesario un abordaje genético; tras sospechar la enfermedad, realizar un análisis directo de mutaciones
DEFECTOS DE LA GLUCOSILACIÓN DE GLUCOESFINGOLÍPIDOS Y DE ANCLAJE DE GPI		
SIAT9-CDG PIGM-CDG PIGV-CDG	Epilepsia; hepatomegalia/trombosis de vena portal; hiperfosfatasia, retraso mental	Análisis de mutaciones. Análisis de la expresión de las proteínas ligadas a glicosilfosfatidilinositol (p. ej., CD59 o CD24) en células hematopoyéticas
DEFECTOS DE GLUCOSILACIÓN MÚLTIPLE Y OTRAS VÍAS		
DPM1-CDG (CDG-Ie) DPM3-CDG (CDG-Io) MPDU1-CDG (CDG-If) GNE-CDG B4GALT1-CDG (CDG-IId) SLC35A1-CDG (CDG-IIf) SLC35C1-CDG (CDG-IIc) DK1-CDG (CDG-Im) SRD5A3-CDG (CDG-Iq) COG-CDG (COG1, COG4, COG5, COG6, COG7, COG 8) ATP6VOA2-CDG SEC23B-CDG	Rasgos faciales dismórficos, estrabismo; miocardiopatía, distrofia muscular; hepatomegalia; infecciones recurrentes; trombosis/trastornos hemorrágicos; hipotonía, retraso mental, convulsiones; ictiosis, ataxia, pérdida visual; displasia esquelética; hipertermia, aducción de pulgares; cutis laxa; HEMPAS	El cribado mediante TIEF permite la detección de los patrones tipo I o II. La detección de un patrón tipo II requerirá un enfoque isoeléctrico adicional para la detección de apo-C III. En pacientes con TIEF normal, si hay una presentación sindrómica, se realizará el análisis directo de la mutación sospechada. En los pacientes con distrofia muscular se realizará una tinción de distroglucano en la biopsia muscular; en una presentación sindrómica se realizará el análisis directo de la mutación sospechada

La nomenclatura anterior de los trastornos congénitos de la glucosilación se expone entre paréntesis.
*Los resultados normales en el TIEF pueden deberse a la poca edad y también se observan en GCS1-CDG, SLC35C1-CDG y SLC35A1-CDG.
Apo, apolipoproteína; GPI, glucofosfatidilinositol; HEMPAS, multinuclearidad eritroblástica hereditaria con prueba de suero acidificado positiva; PMI, fosfomanoisomerasa; PMM, fosfomanomutasa; TIEF, enfoque isoeléctrico de la transferrina.
De Theodore M, Morava E: Congenital disorders of glycosylation: sweet news, Curr Opin Pediatr *23(6):581-587, 2011.*

TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA GLUCOSILACIÓN

Los trastornos congénitos de la glucosilación (TCG) son un grupo heterogéneo de enfermedades autosómicas recesivas causadas por defectos en la glucosilación de los lípidos y las proteínas. Los trastornos de la glucosilación de las proteínas se deben a defectos de la *N*-glucosilación, la *N* y *O*-glucosilación, la vía del dolicol y del complejo oligomérico de Golgi conservado. Entre los trastornos de la glucosilación lipídica, descubiertos más recientemente, se encuentran los defectos en la síntesis de gangliósidos (déficit de GM_3 sintasa) y del sistema de unión de glucofosfatidilinositol. Además, existen pacientes con defectos de la glucosilación en los que todavía se desconocen las alteraciones bioquímicas y moleculares.

Hasta la fecha se han identificado más de 30 tipos de TCG (tabla 87-5). En general, la mayoría de los TCG son multisistémicos y se manifiestan con afectación variable del sistema nervioso central (principalmente con hipotonía y ataxia), distribución anormal de la grasa, defectos de los movimientos oculares, alteraciones de la coagulación, síntomas gastrointestinales (entre los que se incluyen la enteropatía con pérdida de proteínas), retinosis pigmentaria, alteraciones hormonales y, en algunos casos, rasgos dismórficos. El TCG de tipo Ia, que se debe a mutaciones del gen que codifica la fosfomanomutasa, es la forma más frecuente. Las características clínicas más constantes de la enfermedad son el retraso psicomotor de gravedad variable, los acúmulos de grasa subcutánea y los pezones invertidos. Los lactantes presentan alteraciones neurológicas frecuentes, como atrofia cerebelosa (fig. 87-7), hipotonía, debilidad, hiperreflexia y episodios similares a ictus (tabla 87-6).

En la infancia se observa ataxia, atrofia muscular, disminución de los reflejos tendinosos profundos, marcha de puntillas y episodios continuos similares a ictus. Estos últimos pueden estar relacionados con coagulopatías caracterizadas por el déficit de antitrombina III y proteínas C y S, junto con concentraciones anormales de los factores VIII, IX, XI y XIII, que en conjunto aumentan el riesgo de hemorragias y trombosis. También se ha descrito retraso del crecimiento, disfunción hepática, degeneración retiniana y anomalías esqueléticas, como contracturas, cifoescoliosis y tórax en quilla, todas las cuales pueden ser secundarias a los efectos neurológicos de esta enfermedad. También puede observarse derrame pericárdico en pacientes más mayores y miocardiopatía hipertrófica obstructiva en los lactantes.

booksmedicos.org

Tabla 87-6 Características de los trastornos congénitos de la glucosilación más importantes

NOMBRE	DEFECTO	ALTERACIONES MORFOLÓGICAS	SIGNOS NEUROLÓGICOS	SIGNOS DIGESTIVOS	OTROS SIGNOS
CDG-Ia	Fosfomanomutasa 2	Distribución inadecuada de la grasa: cintura estrecha, grasa en axilas, ingles y glúteos Puente nasal alto Mandíbula prominente Orejas grandes Pezones invertidos	Hipotonía Hiporreflexia Estrabismo Ataxia: atrofia o hipoplasia olivopontocerebelosa Retraso mental (CI 40-60) Episodios similares a ictus Infartos cerebrales hemorrágicos Polineuropatía Atrofia muscular Escoliosis Estenosis del canal vertebral Cifosis Degeneración retiniana pigmentaria Contracturas Crisis epilépticas	Escasa alimentación, retraso del crecimiento Déficit de carnitina Diarrea Insuficiencia hepática	Miocardiopatía Derrame pericárdico Síndrome nefrótico Tubulopatía renal Infecciones graves Hipogonadismo Ausencia de pubertad Déficit de TBG ↓ concentraciones de: antitrombina III, α1-glucoproteína ácida, α_1-antitripsina, ferritina, ceruloplasmina, proteínas C + S, factor XI, complemento C1, C3a, C4a
CDG-Ib	Fosfomanosa isomerasa	Ninguna	Desarrollo normal	Enteropatía con pérdida de proteínas Retraso del crecimiento Diarrea crónica intratable Fibrosis hepática Hipoglucemia hiperinsulinémica Vómitos	Coagulopatía ↓ proteínas C, S, antitrombina III
CDG-Ic	Glucosiltransferasa	Ninguna	Similar a CDG-Ia pero más leve Hipoplasia cerebelosa leve Crisis epilépticas		Infecciones frecuentes Coagulopatía Retraso del crecimiento Edema palpebral recurrente Degeneración retiniana pigmentaria
CDG-Id	Manosiltransferasa	Bóveda palatina elevada	Microcefalia Crisis epilépticas (graves) Retraso del desarrollo Atrofia del SNC	Retraso del crecimiento	Coagulopatía
CDG-Ie	Dolicol-fosfato-manosa sintasa Retraso del crecimiento	Bóveda palatina elevada Hendiduras palpebrales inclinadas como en el síndrome de Down Hemangiomas Brazos cortos Manos pequeñas Uñas displásicas	Microcefalia Hipotonía Retraso del desarrollo Crisis epilépticas (graves) Ceguera cortical Hiperreflexia Retraso de la mielinización	Retraso del crecimiento	↑ CPK
CDG-IIa	*N*-acetil-glucosaminil-transferasa II	Alteraciones morfológicas faciales	Movimientos estereotipados de las manos Crisis epilépticas Retraso del desarrollo Ausencia de neuropatía o hipoplasia cerebelosa	Retraso del crecimiento	Coagulopatía
CDG-IIb	Glucosidasa I	Alteraciones morfológicas faciales	Hipotonía Retraso mental Crisis epilépticas	Hepatomegalia	Coagulopatía
CDG-IIc	Transportador I de GDP-fucosa	Alteraciones morfológicas faciales	Retraso del desarrollo Hipotonía	Retraso del crecimiento	Infecciones recurrentes con leucocitosis
CDG-x o CDG-Ix	Desconocido	Similar a CDG-Ia Microcefalia	Hipotonía Crisis epilépticas Hipoplasia cerebelosa Retraso del desarrollo	Diarrea intratable Retraso del crecimiento	Hidropesía no inmunitaria Cataratas Trombocitopenia Tubulopatía renal Desmineralización de los huesos distales

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 87-6 Características de los trastornos congénitos de la glucosilación más importantes *(cont.)*

NOMBRE	DEFECTO	ALTERACIONES MORFOLÓGICAS	SIGNOS NEUROLÓGICOS	SIGNOS DIGESTIVOS	OTROS SIGNOS
CDG-Ih	Glucosiltransferasa 2	Alteraciones morfológicas faciales	Crisis epilépticas Hipotonía Retraso del desarrollo	Diarrea crónica Enteropatía con pérdida de proteínas Hepatopatía crónica	Coagulopatía Microquistes renales Síndrome nefrótico
CDG-variante X	Desconocido	Ninguna	Ninguno	Criptogénica asintomática Hepatopatía crónica	Coagulopatía
CDG-IIX	Desconocido	Ninguna	Retraso del desarrollo Hipotonía Atrofia cerebral	Diarrea crónica Cirrosis hepática	Infecciones recurrentes
CDG-XIV	Fosfoglucomutasa 1 (antes glucogenosis)	Úvula bífida	Debilidad muscular Rabdomiólisis	Hepatomegalia Elevación de las enzimas hepáticas	Miocardiopatía dilatada Hipertermia maligna Retraso del crecimiento Hipoglucemia Puede responder a los suplementos de galactosa

CPK; creatina fosfocinasa; GDP, guanosina difosfato; SNC, sistema nervioso central; TBG, globulina fijadora de hormona tiroidea.

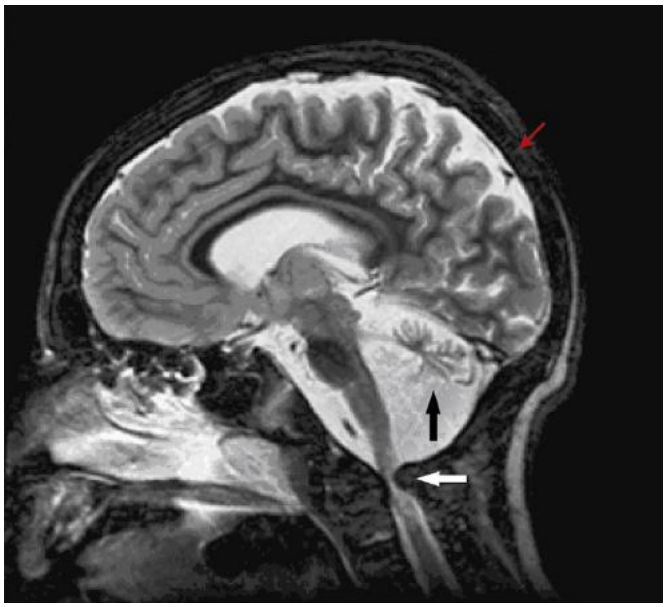

Figura 87-7 RM cerebral sagital potenciada en T2 en la que se observa compresión importante de la médula espinal con mielopatía *(flecha blanca)*, junto con atrofia cerebelosa *(flecha negra)* y atrofia cortical del lóbulo parietal *(flecha roja). (De Schade van Westrum SM, Nederkoorn PJ, Schuurman PR y cols.: Skeletal dysplasia and myelopathy in congenital disorder of glycosylation type 1A,* J Pediatr *148:115-117, 2006, fig. 1.)*

Entre los otros tipos, pocos poseen fenotipos característicos. Entre ellos se encuentran el TCG de tipo Ib, caracterizado por enteropatía con pérdida de proteínas y una función neurológica normal; el TCG de tipo If, que cursa con ictiosis y retraso del crecimiento; y el TCG de tipo IIf, en el que existe macrotrombocitopenia.

El estudio diagnóstico de los TCG debidos a defectos de la *N*-glucosilación comienza con el análisis del patrón de transferrina sérica *N*-glucosilada con enfoque isoeléctrico. En algunos tipos, el diagnóstico puede confirmarse mediante estudio enzimático en los fibroblastos o los leucocitos y/o mediante el estudio de mutaciones en los genes implicados. Aunque se ha intentado realizar un diagnóstico prenatal mediante análisis de la transferrina, el resultado no es fiable. El tratamiento de estas enfermedades es sintomático, excepto para el TCG de tipo Ib, que responde a la manosa oral (100-150 mg/kg/día cada 4-6 horas).

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

Capítulo **88**

Mucopolisacaridosis

Jürgen W. Spranger

Las mucopolisacaridosis son enfermedades hereditarias progresivas causadas por mutaciones de los genes que codifican las enzimas lisosómicas, necesarias para degradar los glucosaminoglucanos (mucopolisacáridos ácidos). Los glucosaminoglucanos (GAG) son hidratos de carbono complejos de cadena larga, compuestos por ácidos urónicos, aminoazúcares y azúcares neutros. Los GAG más importantes son el condroitín-4-sulfato, el condroitín-6-sulfato, el heparán sulfato, el dermatán sulfato, el queratán sulfato y el hialuronano. Estas sustancias son sintetizadas y, con la excepción del hialuronano, se unen a proteínas para formar proteoglucanos, elementos fundamentales de la base del tejido conectivo y de las membranas celulares y nucleares. La degradación de los proteoglucanos comienza con la eliminación proteolítica del núcleo de proteínas seguida de la degradación por pasos del componente glucosaminoglucano. Los defectos en esta degradación debidos a la ausencia o a la disminución importante de la actividad de las enzimas lisosómicas mutadas resultan en la acumulación intralisosómica de fragmentos de glucosaminoglucanos (fig. 88-1). En la célula se acumulan lisosomas distendidos, que interfieren en la función celular y producen el patrón característico de alteraciones clínicas, radiológicas y bioquímicas (tabla 88-1, fig. 88-2). Dentro de este patrón pueden reconocerse enfermedades que se desarrollan a partir de la acumulación intracelular de diferentes productos de degradación (tabla 88-2). En general, los defectos en la degradación del heparán sulfato se asocian más estrechamente con la discapacidad intelectual, y las alteraciones de la degradación del dermatán sulfato, los condroitín sulfatos y el queratán sulfato, con las alteraciones mesenquimales. La expresión variable de una entidad concreta se debe a las mutaciones alélicas y a la diferente actividad residual de las enzimas mutadas. Por ejemplo, las mutaciones alélicas del gen que codifica la L-iduronidasa pueden dar lugar a una enfermedad de Hurler grave con mortalidad precoz o a una enfermedad de Scheie leve que únicamente se manifiesta con limitaciones en la motilidad articular, alteraciones esqueléticas leves y opacidades corneales. Las mucopolisacaridosis son enfermedades autosómicas recesivas, con la excepción de la enfermedad de Hunter, que es recesiva ligada al cromosoma X. Su frecuencia global es de 3,5-4,5/100.000 nacimientos. El subtipo más frecuente es la MPS III, seguida de la MPS I y la MPS II.

booksmedicos.org

Bibliografía

Collins AE, Ferriero DM: The expanding spectrum of congenital disorders of glycosylation, *J Pediatr* 147:728-730, 2005.

Denecke J, Kranz C, Von Kleist-Retzow JC, et al: Congenital disorder of glycosylation type 1d: clinical phenotype, molecular analysis, prenatal diagnosis, and glycosylation of fetal proteins, *Pediatr Res* 58:248-253, 2005.

Dinopoulos A, Mohaned I, Jones B, et al: Radiologic and neurophysiologic aspects of stroke-like episodes in children with congenital disorder of glycosylation type Ia, *Pediatrics* 119:e768-e772, 2007.

Leroy JG: Congenital disorders of *N*-glycosylation including diseases associated with *O*- as well as *N*-glycosylation defects, *Pediatr Res* 60:643-656, 2006.

Tegtmeyer LC, Rust S, van Scherpenzeel M, et al: Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency, *N Engl J Med* 370:533-542, 2014.

Vodopiutz J, Bodamer OA: Congenital disorders of glycosylation—a challenging group of IEMs, *J Inherit Metab Dis* 31:267-269, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

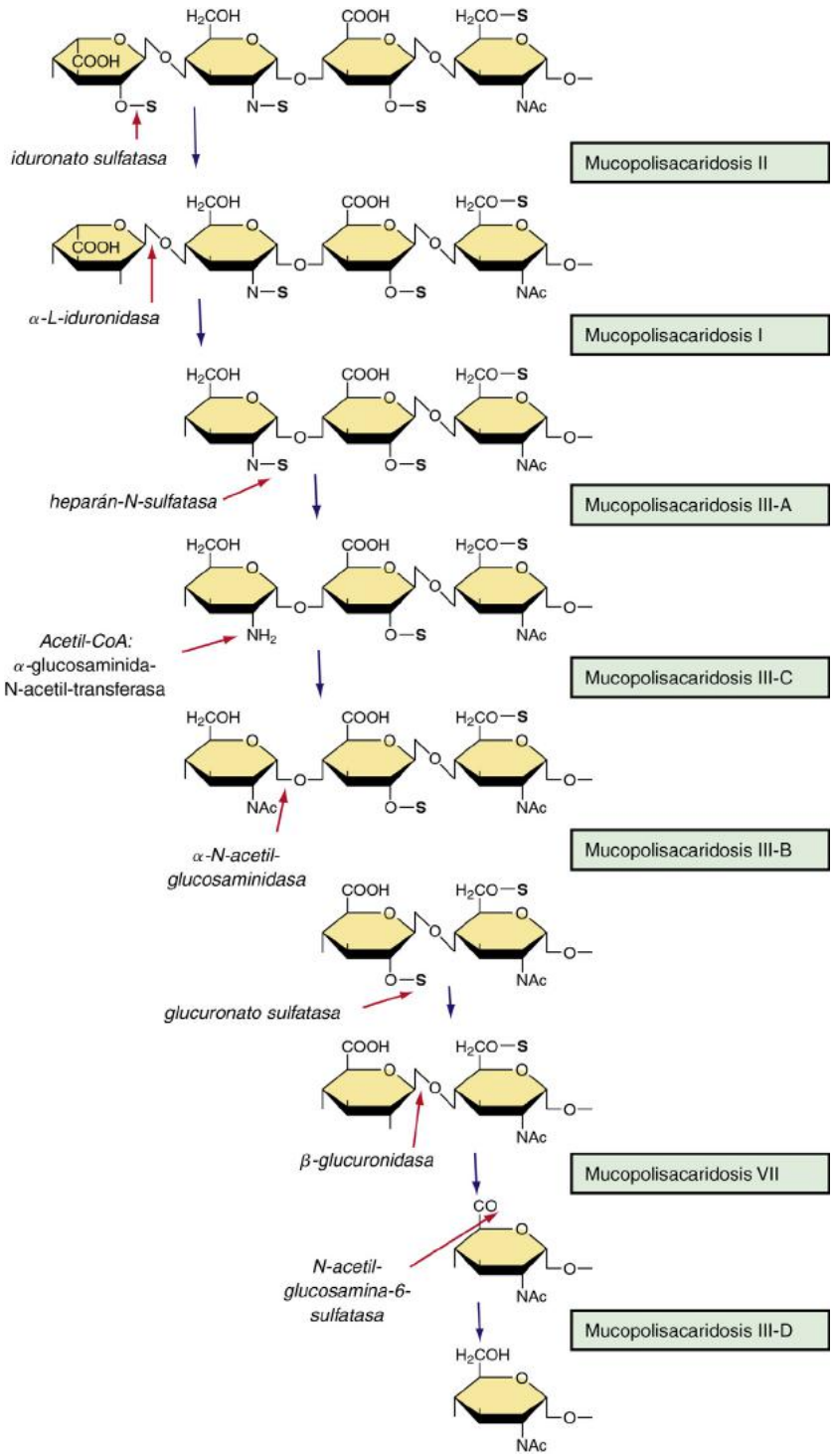

Figura 88-1 Degradación del heparán sulfato y mucopolisacaridosis resultantes del déficit de enzimas individuales. Algunas de estas enzimas también participan en la degradación de otros glucosaminoglucanos (no se muestra).

ENTIDADES CLÍNICAS

Mucopolisacaridosis I

La mucopolisacaridosis (MPS) I se debe a mutaciones del gen *IDUA* localizado en el cromosoma 4p16.3, que codifica la α-L-iduronidasa. El análisis de mutaciones ha revelado 2 alelos principales, W402X y Q70X, que representan más de la mitad de los alelos de la MPS I en la población blanca. Las mutaciones introducen codones de parada con la consiguiente ausencia de enzima funcional (alelos nulos), y en la homocigosidad o la heterocigosidad compuesta dan lugar a la enfermedad de Hurler. Otras mutaciones se presentan en un solo paciente o en unos pocos.

El déficit de α-L-iduronidasa produce una gran cantidad de cuadros clínicos, desde la grave enfermedad de Hurler hasta la enfermedad de Scheie más leve, que representan los extremos de un espectro clínico amplio. Las mutaciones sin sentido homocigotas producen MPS I graves, mientras que en las mutaciones con cambio de sentido es más probable que se conserve cierta actividad enzimática residual, lo que da lugar a formas más leves de la enfermedad.

Enfermedad de Hurler

Esta forma de MPS I (MPS IH) es una enfermedad progresiva grave con afectación de múltiples órganos y tejidos que causa muerte prematura, generalmente hacia los 10 años de edad. El lactante con síndrome de Hurler es normal al nacer, pero a menudo presenta hernias inguinales. El diagnóstico se hace entre los 6 y los 24 meses con signos de hepatoesplenomegalia, rasgos faciales toscos, opacificación corneal, macroglosia, frente prominente, rigidez articular, talla baja y displasia esquelética. La miocardiopatía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

aguda se observa en algunos lactantes menores de 1 año. La mayoría de los pacientes tienen infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores y los oídos, respiración ruidosa y secreción nasal abundante y persistente. La valvulopatía cardíaca con insuficiencia, especialmente de las válvulas mitral y aórtica, aparece regularmente, al igual que el estrechamiento de las arterias coronarias. La enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, más notable durante el sueño, puede precisar traqueostomía. La enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, la infección respiratoria y las complicaciones cardíacas son las causas más habituales de muerte.

La mayoría de los niños con síndrome de Hurler desarrollan habilidades lingüísticas muy limitadas debido al retraso del desarrollo, la hipoacusia combinada, neurosensorial y conductiva, y la macroglosia. También presentan dilatación ventricular progresiva con hipertensión intracraneal causada por hidrocefalia comunicante. La opacificación corneal, el glaucoma y la degeneración retiniana son frecuentes. En las radiografías se observa la displasia esquelética característica, conocida como disostosis múltiple (figs. 88-3 y 88-4). Los cambios radiológicos más precoces consisten en el engrosamiento de las costillas y los cuerpos vertebrales ovoides. Entre las alteraciones esqueléticas, aparte de las que se exponen en las figuras, se encuentra la trabeculación irregular de las diáfisis de los huesos largos con metáfisis y epífisis irregulares. Al progresar la enfermedad, aparece macrocefalia, con engrosamiento de la bóveda craneal, cierre prematuro de las suturas lambdoidea y sagital, órbitas poco profundas, ensanchamiento de la silla turca y espaciamiento anómalo de los dientes con quistes dentígeros.

Tabla 88-1 Patrón de reconocimiento de las mucopolisacaridosis

	Tipo de mucopolisacaridosis						
MANIFESTACIONES	**I-H**	**I-S**	**II**	**III**	**IV**	**VI**	**VII**
Retraso mental	+	–	±	+	–	–	±
Rasgos faciales toscos	+	(+)	+	+	–	+	±
Opacidades corneales	+	+	–	–	(+)	+	±
Visceromegalia	+	(+)	+	(+)	–	+	+
Estatura baja	+	(+)	+	–	+	+	+
Contracturas articulares	+	+	+	–	–	+	+
Disostosis múltiple	+	(+)	+	(+)	+	+	+
Inclusiones leucocitarias	+	(+)	+	+	–	+	+
Mucopolisacariduria	+	+	+	+	+	+	+

I-H, enfermedad de Hurler; I-S, enfermedad de Scheie; II, enfermedad de Hunter; III, enfermedad de Sanfilippo; IV, enfermedad de Morquio; VI, enfermedad de Maroteaux-Lamy; VII, enfermedad de Sly.

Enfermedad de Hurler-Scheie

El fenotipo clínico de la MPS IH/S es intermedio entre las enfermedades de Hurler y Scheie y se caracteriza por afectación somática progresiva, que comprende disostosis múltiples con escasa o nula disfunción intelectual. El inicio de los síntomas se suele producir entre los 3 y los 8 años, y es frecuente la supervivencia hasta la edad adulta. La afectación cardíaca y la obstrucción de las vías respiratorias superiores contribuyen a la morbilidad clínica. Algunos pacientes tienen espondilolistesis, que puede causar una compresión de la médula espinal.

Enfermedad de Scheie

La MPS IS es un trastorno comparativamente más leve caracterizado por rigidez articular, valvulopatía aórtica, opacificación corneal y disostosis múltiple leve. El inicio de los síntomas significativos suele tener lugar después de los 5 años y el diagnóstico se realiza entre los 10 y los 20 años. Los pacientes con enfermedad de Scheie tienen una inteligencia y una estatura normales, pero padecen una afectación articular y ocular significativa. A menudo aparece un síndrome del túnel carpiano. Entre los síntomas oftalmológicos se incluyen opacificación corneal, glaucoma y degeneración retiniana. En algunos casos surge una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias que causa apnea del sueño y requiere traqueostomía. La valvulopatía aórtica es frecuente y en algunos pacientes es preciso sustituir esta válvula.

Mucopolisacaridosis II

La enfermedad de Hunter (MPS II) es un trastorno que se transmite ligado al cromosoma X y se debe al déficit de iduronato-2-sulfatasa (IDS). El gen que codifica la IDS está localizado en el cromosoma Xq28. Se han identificado mutaciones puntuales del gen *IDS* en alrededor del 80% de

Figura 88-2 **Pacientes con varios tipos de mucopolisacaridosis.** MPS I: enfermedad de Hurler, paciente de 3 años; MPS II: enfermedad de Hunter, paciente de 12 años; MPS III: enfermedad de Sanfilippo, paciente de 4 años; MPS IV: enfermedad de Morquio, paciente de 10 años; MPS VI: enfermedad de Maroteaux-Lamy, paciente de 15 años.

booksmedicos.org

Tabla 88-2 Mucopolisacaridosis: aspectos bioquímicos, moleculares y clínicos

TIPO DE MPS	EPÓNIMO	HERENCIA	GEN CROMOSOMA	PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	DÉFICIT ENZIMÁTICO	ANÁLISIS	CÓDIGO MIM
I-H	Pfaundler-Hurler	AR	*IDUA* 4p16.3	Fenotipo Hurler grave, retraso mental, opacidad corneal, muerte generalmente antes de los 14 años	α-L-iduronidasa	L,F,Ca,Vc	252800 607014
I-S	Scheie	AR	*IDUA* 4p16.4	Rigidez articular, opacidad corneal, valvulopatía aórtica, inteligencia normal; supervivencia hasta la edad adulta	α-L-iduronidasa	L,F,Ca,Vc	607016
I-HS	Hurler-Scheie	AR	*IDUA* 4p16.4	Fenotipo intermedio entre I-H y I-S	α-L-iduronidasa	L,F,Ca,Vc	607015
II	Hunter	RLX	*IDS* Xq27.3-28	Curso grave similar a I-H pero con córneas transparentes. Curso leve: características menos pronunciadas, manifestación tardía, supervivencia hasta la edad adulta con retraso mental leve o ausente	Iduronato sulfato sulfatasa	S,F,LA,Ca,Vc	309900
III-A	Sanfilippo A	AR	*SGSH* 17q25.3	Problemas de conducta, trastornos del sueño, agresividad, demencia progresiva, dismorfismo leve, pelo tosco, córneas transparentes; supervivencia posible hasta la edad adulta	Heparán-S-sulfamidasa	L,F,Ca,Vc	252900 605270
III-B	Sanfilippo B	AR	*NAGLU* 17q21		*N*-acetil-α-D-glucosaminidasa	S,F,Ca,Vc	252920
III-C	Sanfilippo C	AR	*HGSNAT* 8p11.21		Acetil-CoA:α-glucosaminida-*N*-acetiltransferasa	F,Ca	252930
III-D	Sanfilippo D	AR	*GNS* 12q14		*N*-acetilglucosamina-6-sulfatasa	F,Ca	252940 607664
IV-A	Morquio A	AR	*GALNS* 16q24.3	Enanismo con tronco corto, opacidades corneales tenues, displasia ósea característica; altura final <125 cm	*N*-acetil-galactosamina-6-sulfatasa	L,F,Ca	253000
IV-B	Morquio B	AR	*GLB1* 3p21.33	Igual que IV-A, pero más leve; altura en adultos >120 cm	β-galactosidasa	L,F,Ca,Vc	253010 230500
VI	Maroteaux-Lamy	AR	*ARSB* 5q11-q13	Fenotipo de Hurler con opacidad corneal importante pero inteligencia normal; expresión leve, moderada o grave en diferentes familias	*N*-acetil-galactosamina-4-sulfatasa (arilsulfatasa B)	L,F,Ca	253200
VII	Sly	AR	*GUSB* 7q21.11	Variable, desde hídrops fetal hasta dismorfismo leve; inclusiones granulocitarias densas	β-glucuronidasa	S,F,Ca,Vc	253220
IX	Déficit de hialuronidasa	AR	*HYAL1* 3p21.3	Masas periarticulares, sin fenotipo de Hurler	Hialuronidasa 1	S	601492

AR, autosómica recesiva; Ca, células amnióticas cultivadas; F, fibroblastos cultivados; L, leucocitos; LA, líquido amniótico; MIM, Mendelian Inheritance in Man; RLX, recesiva ligada al X; S, suero; Vc, vellosidades coriónicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los pacientes con MPS II. En el resto de los pacientes se han encontrado deleciones o reordenaciones importantes del gen *IDS*, que suelen asociarse con un fenotipo clínico más grave. Como las enfermedades ligadas al cromosoma X, la enfermedad de Hunter se manifiesta casi exclusivamente en varones, aunque se ha observado en algunas mujeres, lo que se explica por la inactivación sesgada del cromosoma X que porta el gen normal.

La importante heterogeneidad molecular explica el extenso espectro clínico de la enfermedad de Hunter. Los pacientes con MPS II grave cursan con síntomas similares a los de la enfermedad de Hurler, excepto por la ausencia de opacificación corneal y la progresión algo más lenta del deterioro somático y del sistema nervioso central (SNC). Los rasgos faciales toscos, la talla baja, la disostosis múltiple, la rigidez articular y la discapacidad intelectual se manifiestan entre los 2 y los 4 años de edad. En algunos pacientes se observan pápulas cutáneas agrupadas. Los pacientes asiáticos y africanos pueden presentar manchas mongólicas extensas desde el nacimiento, lo que puede ser un marcador precoz de la enfermedad. El depósito en las células gastrointestinales origina una diarrea crónica. La hidrocefalia comunicante y la paraplejía espástica pueden presentarse debido al engrosamiento meníngeo. En los pacientes con afectación grave, la afectación neurológica extensa y de progresión lenta suele preceder a la muerte, que generalmente sobreviene entre los 10 y los 15 años de edad.

Los pacientes con la forma leve poseen una esperanza de vida normal o casi normal, mínima afectación del SNC y una progresión más lenta del deterioro somático, con conservación de la función cognitiva en la edad adulta. Se han descrito supervivencias hasta los 65 y los 87 años de edad, y algunos pacientes tuvieron descendencia. Las características

booksmedicos.org

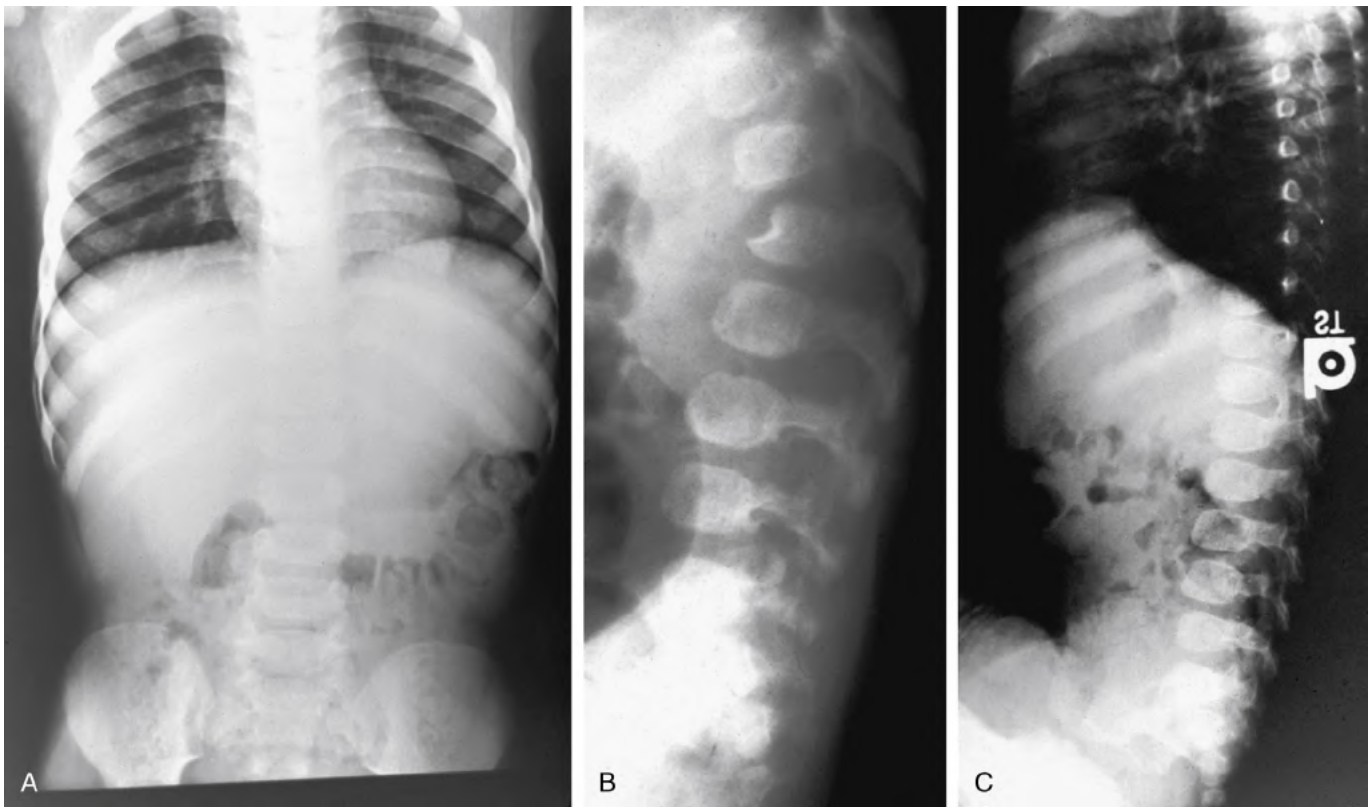

Figura 88-3 Disostosis múltiple. **A,** Enfermedad de Sanfilippo, paciente de 4 años: costillas ensanchadas. **B,** Enfermedad de Sanfilippo, paciente de 4 años: cuerpos vertebrales de configuración ovoide, inmadura. **C,** Enfermedad de Hurler, paciente de 18 meses: hipoplasia anterosuperior de L-1 que confiere un aspecto en anzuelo.

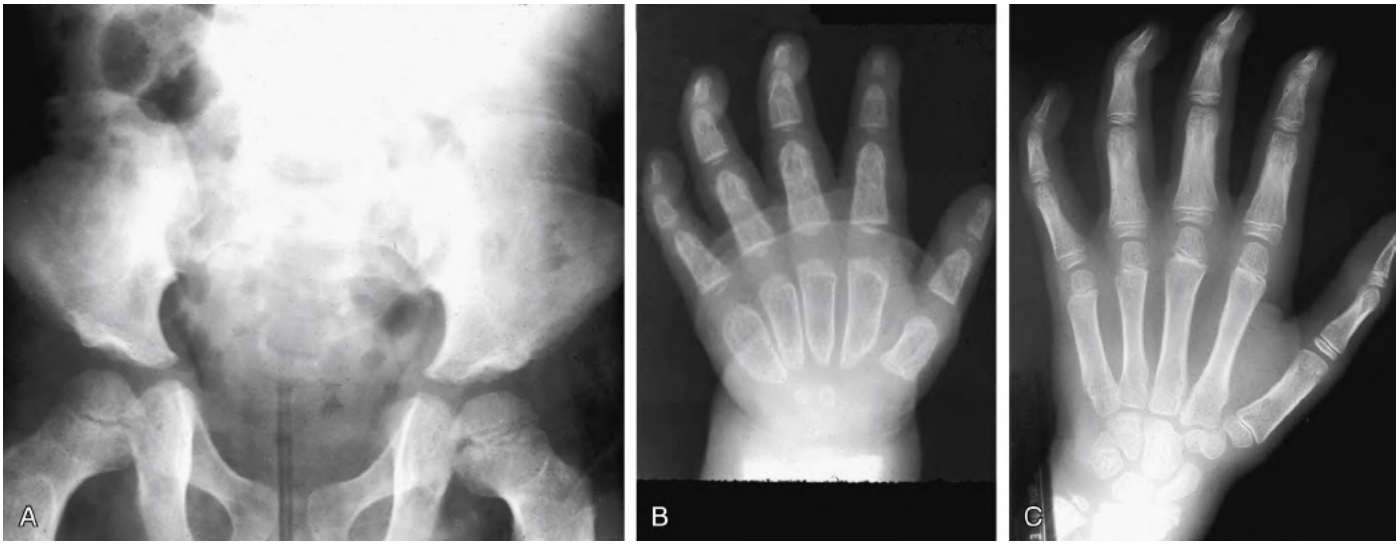

Figura 88-4 Disostosis múltiple. **A,** MPS IH, paciente de 10 años. Las porciones inferiores de los huesos ilíacos son hipoplásicas, lo que da lugar a rotación ilíaca y aplanamiento de la fosa acetabular. Los cuellos femorales se encuentran en posición de valgo. **B,** MPS IH, paciente de 4 años. Los metacarpianos y las falanges son anormalmente cortos, anchos y deformados, con afilamiento proximal de los metacarpianos y falanges en forma de bala. La trabeculación ósea es tosca y las corticales se encuentran adelgazadas. **C,** MPS IS, paciente de 13 años. Los huesos del carpo son pequeños y dan lugar a una configuración de los dedos en V. Los huesos tubulares cortos se encuentran bien formados. La flexión de las falanges media y distal II-V se debe a contracturas articulares.

somáticas son semejantes a las de la enfermedad de Hurler, pero más leves, con una velocidad de progresión mucho más reducida. La altura de los adultos puede superar los 150 cm. La afectación de las vías respiratorias, la valvulopatía cardíaca, la alteración de la audición, el síndrome del túnel carpiano y la rigidez articular son habituales y pueden causar una pérdida funcional significativa, tanto en la variante leve como en la grave.

Mucopolisacaridosis III

La enfermedad de Sanfilippo comprende 4 enfermedades clínicamente similares pero con heterogeneidad genética. Cada una se debe al déficit de una enzima diferente implicada en la degradación del heparán sulfato (v. fig. 88-1). Se han identificado mutaciones en todas las MPS III en las que se han aislado los genes.

booksmedicos.org

En los pacientes con MPS III se observan variaciones fenotípicas, pero en grado menor que en otras MPS. Los pacientes con la enfermedad de Sanfilippo se caracterizan por una afectación grave del SNC y de progresión lenta, con enfermedad somática leve. Esta desproporcionada afectación del SNC es distintiva de la MPS III. El inicio de los síntomas clínicos suele producirse entre los 2 y los 6 años en un niño que previamente parecía normal. Los síntomas iniciales consisten en retraso del desarrollo, hiperactividad con comportamiento agresivo, pelo tosco, hirsutismo, trastornos del sueño y hepatoesplenomegalia leve. El retraso en el diagnóstico de la MPS III se debe a menudo a los síntomas físicos leves, la hiperactividad y la enfermedad neurológica de progresión lenta. En la mayoría de los casos, el deterioro neurológico grave aparece entre los 6 y los 10 años, acompañado de un deterioro rápido de las habilidades sociales y de adaptación. Los problemas graves del comportamiento, como alteraciones del sueño, hiperactividad descontrolada, rabietas, comportamiento destructivo y agresión física, son frecuentes. La regresión profunda del desarrollo y los problemas del comportamiento suelen apreciarse en pacientes con una fuerza física normal, lo que dificulta especialmente su tratamiento.

Mucopolisacaridosis IV

La enfermedad de Morquio (MPS IV) está causada por el déficit de la *N*-acetilgalactosamina-6-sulfatasa (MPS IVA) o de la β-galactosidasa (MPS IVB). Ambas producen un defecto de la degradación del queratán sulfato. El gen que codifica la *N*-acetilgalactosamina-6-sulfatasa está localizado en el cromosoma 16q24.3 y el gen que codifica la β-galactosidasa, *GLB1,* se localiza en el cromosoma 3p21.33. Además de la endohidrólisis del queratán sulfato, la β-galactosidasa cataliza la hidrólisis del gangliósido G_{M1}, y la mayoría de las mutaciones del gen *GLB1* producen gangliosidosis generalizada, un conjunto de trastornos neurodegenerativos asociados con disostosis múltiple. La mutación W273L del gen *GLB1,* ya sea en estado homocigoto o heterocigoto compuesto, produce con frecuencia la enfermedad de Morquio B.

Los dos tipos de enfermedad de Morquio se caracterizan por enanismo con tronco corto, depósitos finos en la cornea, displasia esquelética diferente de la observada en otras mucopolisacaridosis y conservación de la inteligencia. La MPS IVA suele ser más grave que la MPS IVB. La altura de los adultos es menor de 125 cm en la primera enfermedad y mayor de 150 cm en la segunda. Sin embargo, la variabilidad en la expresión de ambos subtipos es elevada. La aparición de genu valgo, cifosis, retraso del crecimiento con tronco y cuello cortos y marcha de pato con tendencia a caerse constituyen los síntomas precoces de la MPS IV. Otras manifestaciones extraesqueléticas son opacificación corneal leve, dientes pequeños con un esmalte anormalmente fino, formación frecuente de caries y, ocasionalmente, hepatomegalia y lesiones valvulares cardíacas. La inestabilidad de la apófisis odontoides y la laxitud ligamentosa suelen encontrarse presentes y pueden causar inestabilidad y subluxación atloaxoidea potencialmente mortal. El tratamiento quirúrgico de la columna vertebral cervical superior, generalmente mediante una fusión vertebral posterior antes del desarrollo de la mielopatía cervical, puede salvar la vida del paciente.

Mucopolisacaridosis VI

La enfermedad de Maroteaux-Lamy se debe a mutaciones del gen *ARSB,* localizado en el cromosoma 5q11-13, que codifica la *N*-acetilgalactosamina-4-sulfatasa (arilsulfatasa B). Se caracteriza por una afectación somática de leve a grave, como se observa en la MPS I, pero con una inteligencia conservada. La afectación somática de la forma grave de MPS VI se caracteriza por opacificación corneal, rasgos faciales toscos, rigidez articular, cardiopatía valvular, hidrocefalia comunicante y disostosis múltiples. En la variante grave, el crecimiento puede ser normal durante los primeros años de vida, pero finalmente se detiene después de los 6-8 años de edad. Las formas leves e intermedias de la enfermedad de Maroteaux-Lamy se confunden fácilmente con el síndrome de Scheie. La compresión medular por el engrosamiento de la duramadre en el canal cervical superior con la consiguiente mielopatía es habitual en los pacientes con MPS VI.

Mucopolisacaridosis VII

El síndrome de Sly (MPS VII) se debe a mutaciones del gen *GUSB,* localizado en el cromosoma 7q21.11. Las mutaciones producen déficit de β-glucuronidasa, acumulación intracelular de fragmentos de glucosaminoglucano y un espectro muy amplio de manifestaciones clínicas. La forma más grave se presenta como un hídrops fetal no inmunitario mortal y puede detectarse intraútero mediante ecografía. Algunos recién nacidos con afectación grave pueden sobrevivir algunos meses y presentar, o desarrollar, signos de depósito lisosómico, como engrosamiento cutáneo, visceromegalia y disostosis múltiple. Las formas menos graves de MPS VII se presentan en los primeros años de vida con características de la MPS I, pero una progresión más lenta. Las opacidades corneales son variables. Los pacientes en los que el trastorno se manifiesta después del 4.° año de vida presentan alteraciones esqueléticas o disostosis múltiple, pero su inteligencia es normal y sus córneas suelen encontrarse transparentes. Pueden diagnosticarse casualmente si en un frotis sanguíneo se observan inclusiones granulocíticas toscas.

Mucopolisacaridosis IX

El trastorno se debe a una mutación del gen *HYAL1,* localizado en el cromosoma 3p21.2-21.2, que codifica una de las 3 hialuronidasas. Los hallazgos clínicos en la única paciente conocida, una niña de 14 años, consistieron en nódulos periarticulares de tejido blando bilaterales, almacenamiento lisosómico de GAG en los histiocitos, signos de dismorfia craneofacial leve, talla baja, movimiento articular normal e inteligencia normal. Las únicas alteraciones radiográficas fueron la presencia de pequeñas erosiones en ambos acetábulos.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La sospecha clínica de una MPS justifica un estudio radiológico. Las radiografías de tórax, columna vertebral, pelvis y manos pueden detectar los signos precoces de disostosis múltiple. La siguiente prueba diagnóstica es el estudio de la excreción urinaria de GAG. Las tiras reactivas semicuantitativas son rápidas y baratas, pero están sujetas a resultados tanto falsos positivos como falsos negativos. El análisis cuantitativo de un solo GAG por varios métodos, o de oligosacáridos mediante espectrometría de masas en tándem, es preferible y revela perfiles específicos de cada tipo. La enfermedad de Morquio a menudo se pasa por alto en los análisis de orina, pero puede diagnosticarse de modo fiable en el suero utilizando anticuerpos monoclonales frente al queratán sulfato.

En cualquier paciente con sospecha de una MPS debida a síntomas clínicos, resultados radiológicos y pruebas de detección de GAG en la orina, se debe confirmar el diagnóstico definitivo mediante un análisis enzimático. El suero, los leucocitos y los cultivos de fibroblastos se usan como fuente de tejidos para medir las enzimas lisosómicas (v. tabla 88-2).

El diagnóstico prenatal está disponible para todas las MPS y se realiza en cultivos de células del líquido amniótico y en biopsias de vellosidades coriónicas. La determinación de GAG en el líquido amniótico no es un método fiable. La identificación de los portadores en el síndrome de Hunter, una enfermedad ligada al cromosoma X, requiere el análisis del gen *IDS* una vez que se conozca la mutación específica o la disposición cromosómica en la familia que se está estudiando. El análisis molecular prenatal se debe ofrecer a toda mujer portadora en la que se haya demostrado la presencia del gen *IDS* y que esté embarazada de un feto de sexo masculino. El riesgo de que se encuentre afectado es del 50%. Si el feto fuese de sexo femenino, su riesgo sería muy pequeño pero no cero, como resultado de la inactivación sesgada del cromosoma X materno. El diagnóstico molecular en los pacientes con otras mucopolisacaridosis demostradas enzimáticamente o en los portadores conocidos es costoso y generalmente innecesario. Las MPS de tipo I, II y VI son candidatas para el cribado neonatal en mancha de sangre mediante espectrometría de masas en tándem, lo que permite realizar un diagnóstico precoz e instaurar el tratamiento de sustitución enzimática.

Las mucolipidosis y las oligosacaridosis se manifiestan con las mismas características clínicas y radiográficas que las mucopolisacaridosis. En estas enfermedades, la excreción urinaria de GAG no se encuentra elevada. Los rasgos faciales tipo Hurler, las contracturas articulares, la disostosis múltiple y el aumento de la excreción urinaria de GAG diferencian las mucopolisacaridosis de los trastornos congénitos de la glucosilación y de otras enfermedades neurodegenerativas o que cursen con enanismo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 88-3 Tratamientos dirigidos a las causas inmediatas de las mucopolisacaridosis

TIPO DE MPS	TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE (TCM)	SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA	COMENTARIOS
I	Sí	Laronidasa	Trasplante antes de los 2 años de edad. Sustitución enzimática antes y después del trasplante
II	Cuestionable	Idursulfasa	Falta de mejoría neurológica tras el TCM
III	No	No	Experimental: reducción de sustratos por flavonoides
IVA	No	Preclínico	Ensayo en curso con GALNS recombinante
VI	Sí	Galsulfasa	Mejoría mantenida
VII	Cuestionable	?	Un único intento con TCM sin mejoría neurológica

GALNS, galactosamina(*N*-acetil)-6-sulfato sulfatasa.

Tabla 88-4 Tratamiento sintomático de las mucopolisacaridosis

PROBLEMA	PREDOMINANTEMENTE EN	TRATAMIENTO
NEUROLÓGICO		
Hidrocefalia	MPS I, II, VI, VII	Exploración del fondo de ojo, TC
Cefaleas crónicas	Todas	Derivación ventriculoperitoneal
Alteraciones de conducta	MPS III	Tratamiento farmacológico conductual, en ocasiones TC, derivación ventriculoperitoneal
Alteraciones del ritmo sueño/vigilia	MPS III	Melatonina
Crisis epilépticas	MPS I, II, III	Electroencefalograma, anticonvulsivantes
Hipoplasia odontoidea	MPS IV	RM cervical, fusión cervical superior
Compresión de la médula espinal	Todas	Laminectomía, escisión dural
OFTALMOLÓGICO		
Opacidad corneal	MPS I, VI, VII	Trasplante corneal
Glaucoma	MPS I, VI, VII	Medicación, cirugía
Degeneración retiniana	MPS I, II	Luz nocturna
OÍDO, VÍAS RESPIRATORIAS		
Otitis media recurrente	MPS I, II, VI, VII	Tubos de ventilación
Alteraciones de la audición	Todas menos MPS IV	Audiometría, ayudas auditivas
Obstrucción	Todas menos MPS III	Adenoidectomía, amigdalectomía, tratamiento broncodilatador, presión positiva continua nocturna en la vía aérea, escisión con láser de las lesiones traqueales, traqueostomía
CARDÍACO		
Valvulopatía cardíaca	MPS I, II, VI, VII	Profilaxis de endocarditis, recambio valvular
Insuficiencia coronaria	MPS I, II, VI, VII	Tratamiento médico
Arritmias	MPS I, II, VI, VII	Fármacos antiarrítmicos, marcapasos
ORAL, GASTROINTESTINAL		
Hipertrofia gingival, alteraciones dentarias	MPS I, II, VI, VII	Cuidado dental
Diarrea crónica	MPS II	Modificación de la dieta, loperamida
MUSCULOESQUELÉTICO		
Rigidez articular	Todas menos MPS IV	Fisioterapia
Debilidad	Todas	Fisioterapia, silla de ruedas
Falta de alineación grosera de huesos largos	Todas	Osteotomías correctoras
Síndrome del túnel carpiano	MPS I, II, VI, VII	Electromiografía, descompresión quirúrgica
ANESTESIA	Todas menos MPS III	Evitar la luxación atloaxoidea, emplear videointubación laringoscópica angulada y tubos endotraqueales pequeños

TRATAMIENTO

El trasplante de células madre hematopoyéticas y el tratamiento de sustitución enzimática se realizan en centros especializados (tabla 88-3). Entre los tratamientos experimentales se encuentran la reducción de sustrato con flavonoides, el silenciamiento genético, la ultralectura y el trasplante de células madre hematopoyéticas que han sido modificadas genéticamente ex vivo para expresar la proteína ausente. Las medidas sintomáticas se enumeran en la tabla 88-4.

El **trasplante de médula ósea** de donantes familiares o no y el **trasplante de sangre del cordón** producen una mejoría clínica significativa de la enfermedad somática en las MPS I, II y VI. Entre sus efectos clínicos se encuentran el aumento de la supervivencia, la resolución o la mejoría del retraso del crecimiento, la hepatoesplenomegalia, la rigidez articular, el aspecto de la cara, los cambios cutáneos guijarrosos de la MPS II, la apnea obstructiva del sueño, la cardiopatía, la hidrocefalia comunicante y la hipoacusia. La actividad enzimática en el suero y la excreción urinaria de GAG se normalizan. El trasplante no mejora de modo significativo la función neuropsicológica de los pacientes con MPS IH, II y III que presentan alteraciones cognitivas en el momento del trasplante. Sin embargo, los pacientes con MPS I trasplantados antes de los 24 meses de edad

booksmedicos.org

y con un índice de desarrollo mental basal superior a 70 presentan un mejor pronóstico a largo plazo. El trasplante temprano en los niños con MPS II puede acompañarse del mismo efecto. El trasplante en la MPS VI estabiliza o mejora las manifestaciones cardíacas, la postura y la movilidad articular. El trasplante de células madre no corrige las alteraciones oculares y esqueléticas, que deben recibir el tratamiento ortopédico y oftalmológico apropiado. El trasplante de sangre del cordón es el tratamiento de elección en los niños con MPS IH y posiblemente en la MPS II antes de los 2 años de edad, pero la muerte relacionada con el trasplante o el fracaso primario del mismo, que se observa en aproximadamente un tercio de los pacientes, se deben sopesar frente a otras opciones terapéuticas.

La **sustitución enzimática** con α-L-iduronidasa recombinante es un método aprobado para el tratamiento de los pacientes con MPS I. Reduce la organomegalia, el número de episodios de apnea del sueño y la excreción urinaria de GAG y mejora el ritmo de crecimiento y la motilidad articular. La enzima no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no evita el deterioro cognitivo y de otras funciones neurológicas. Por tanto, este tratamiento se reserva para pacientes con afectación leve del SNC. También está recomendado en pacientes jóvenes antes del trasplante de células madre, para estabilizar las manifestaciones extraneurales. La iduronato-2-sulfatasa recombinante mejora las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de Hunter, y la *N*-acetilgalactosamina-4-sulfatasa recombinante ha sido probada con éxito en pacientes con MPS VI.

La prevención primaria, a través del consejo genético y la prevención terciaria para evitar o detener las complicaciones, sigue siendo el pilar del tratamiento pediátrico. El tratamiento multidisciplinar de las complicaciones respiratorias y cardiovasculares, la hipoacusia, el síndrome del túnel carpiano, la compresión medular, la hidrocefalia y otras complicaciones puede mejorar en gran medida la calidad de vida de los pacientes y sus familias (v. tabla 88-4). La naturaleza progresiva de la afectación clínica en los pacientes con MPS establece la necesidad de una evaluación especializada y coordinada.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

Capítulo **89**

Trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas

James C. Harris

Los trastornos hereditarios del metabolismo de purinas y pirimidinas engloban un amplio espectro de enfermedades con diferentes manifestaciones, entre las que figuran hiperuricemia, insuficiencia renal aguda, litiasis renal, gota, déficit neurológico inexplicable (crisis epilépticas, debilidad muscular, movimientos coreoatetoides y distónicos), discapacidad del desarrollo, retraso mental, autolesiones compulsivas y agresión, comportamiento de tipo autista, anemia inexplicable, retraso del crecimiento, predisposición a infecciones recurrentes (inmunodeficiencia) y sordera. Cuando se diagnostique alguna de estas enfermedades, todos los miembros de la familia deben someterse a pruebas de cribado.

Las purinas y las pirimidinas forman la base de los nucleótidos y los ácidos nucleicos (ADN y ARN), por lo que participan en todos los procesos biológicos. Los nucleótidos metabólicamente activos están formados por bases purínicas que contienen nitrógeno heterocíclico (guanina y adenina) y pirimidínicas (citosina, uridina y timina): todas las células requieren un aporte equilibrado de purinas para su crecimiento y supervivencia. Las purinas constituyen la principal fuente de energía celular a través de la adenosina trifosfato (ATP) y las coenzimas básicas (nicotina adenina dinucleótido y su forma reducida) para la regulación metabólica y desempeñan un papel destacado en la transducción de señales (guanosina trifosfato [GTP], adenosina monofosfato cíclico, guanosina monofosfato cíclico). En la figura 89-1 se muestran los pasos iniciales de la biosíntesis del anillo de las purinas. Éstas se forman principalmente a partir de fuentes endógenas y, en condiciones normales, las purinas de la dieta suelen desempeñar una función pequeña. El producto final del metabolismo de las purinas en los seres humanos es el ácido úrico (2,6,8-trioxipurina).

El ácido úrico no es un marcador específico de enfermedad, por lo que se debe determinar la causa de su elevación. La concentración sérica de ácido úrico en cualquier momento depende de la reserva de nucleótidos purínicos, que procede de la síntesis de novo de purinas, el catabolismo de los ácidos nucleicos tisulares y el aumento del recambio de las purinas preformadas. El ácido úrico es poco soluble y se debe excretar continuamente para evitar su acumulación tóxica en el organismo. Su excreción renal consta de los siguientes componentes: 1) filtración glomerular, 2) reabsorción en el túbulo contorneado proximal, 3) secreción en las proximidades de la zona terminal del túbulo proximal y 4) reabsorción limitada en las proximidades de las regiones secretoras. Por tanto, la eliminación renal del ácido úrico es resultado de la excreción tubular renal y depende de su concentración sérica y de transportadores inespecíficos que eliminan el ácido úrico. Como la excreción tubular renal es mayor en los niños que en los adultos, la concentración sérica de ácido úrico es menos fiable como indicador de su síntesis en los niños que en los adultos, por lo que puede ser necesario medir la concentración en orina para determinar una producción excesiva en ellos. El aclaramiento de una pequeña porción de ácido úrico se realiza por el tubo digestivo (secreción biliar e intestinal). Debido a su escasa solubilidad en condiciones normales, el ácido úrico se halla cerca de los límites máximos tolerables y las pequeñas alteraciones en su producción o solubilidad o los cambios en la secreción pueden dar lugar a hiperuricemia y pueden resultar en su precipitación en las extremidades, como los dedos de las manos o de los pies, lo que define la gota clínica. En la insuficiencia renal, la excreción de urato está aumentada en las nefronas residuales y el tubo digestivo. Una mayor síntesis de ácido úrico se observa en procesos malignos, el síndrome de Reye, el síndrome de Down, la psoriasis, la anemia drepanocítica, la cardiopatía cianótica congénita, la reposición de enzima pancreática, las glucogenosis de tipos I, III, IV y V, la intolerancia hereditaria a la fructosa y el déficit de acil-coenzima A deshidrogenasa

El metabolismo de las purinas y las pirimidinas se puede dividir en las vías biosintética, de recuperación y catabólica. La primera, o vía de novo, comprende una biosíntesis en múltiples pasos de estructuras de anillo fosforilado a partir de precursores como el CO_2, la glicina y la glutamina. Los nucleótidos purínicos y pirimidínicos son producidos a partir de ribosa-5-fosfato y carbamil fosfato, respectivamente. La segunda, una vía de recuperación en un único paso, recupera bases purínicas y nucleósidos pirimidínicos procedentes de la ingestión o el catabolismo (figs. 89-2 y 89-3). En la síntesis de novo, los nucleósidos guanosina, adenosina, citidina, uridina y timidina se forman por la adición de ribosa-1-fosfato a las bases purínicas guanina y adenina y las pirimidínicas citosina, uracilo y timina, respectivamente. La fosforilación de estos nucleósidos da lugar a nucleótidos monofosfato, difosfato y trifosfato, así como a desoxinucleótidos, que se utilizan para la formación de ADN. En condiciones normales, la vía metabólica de recuperación predomina sobre la de biosíntesis, ya que la recuperación de nucleótidos ahorra energía a las células. Sólo una pequeña fracción de los nucleótidos reciclados por el organismo cada día es degradada y excretada. La síntesis de nucleótidos es más activa en los tejidos con una velocidad elevada de recambio celular, como el epitelio intestinal, la piel y la médula ósea. La tercera vía es el catabolismo. En el ser humano, el ácido úrico es el producto final del catabolismo de las purinas, mientras que el de las pirimidinas origina productos intermedios del ciclo del ácido cítrico.

Los errores congénitos de la **síntesis de nucleótidos purínicos** comprenden un espectro de enfermedades de la fosforribosilpirofosfato sintetasa, entre las que se incluyen el déficit y la hiperactividad, el déficit de adenilosuccinato liasa y el déficit de 5-amino-4-imidazolcarboxamida (AICA) ribósido (AICA-ribosiduria). Las enfermedades por alteraciones del **catabolismo** de purinas comprenden el déficit de adenosina monofosfato (AMP) desaminasa muscular, el déficit de adenosina desaminasa, el déficit de purina nucleósido fosforilasa y el déficit de xantina oxidorreductasa. Los trastornos secundarios a anomalías en la vía de **recuperación** de purinas comprenden el déficit de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) y el déficit de adenina fosforribosiltransferasa (APRT).

El único error congénito de la **síntesis de pirimidina** es la aciduria orótica hereditaria (déficit de uridina monofosfato sintetasa). Los trastornos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bartolomeo R, PoIishchuk EV, Volpi N, et al: Pharmacological read-through of nonsense ARSB mutations as a potential therapeutic approach for mucopolysaccharidosis VI, *J Inherit Metab Dis* 36:363-371, 2013.

Beck M: Therapy for lysosomal storage disorders, *IUBMB Life* 62:33-40, 2010.

Berger KI, Fagondes SC, Guigliani R, et al: Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis, *J Inherit Metab Dis* 36:201-210, 2013.

Burton BK, Wiesman C, Paras A, et al: Home infusion therapy is safe and enhances compliance in patients with mucopolysaccharidoses, *Mol Genet Metab* 97:234-236, 2009.

Caccioti A, Garman SC, Rivera-Colón Y, et al: GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: an update on genetic alterations and clinical findings, *Biochim Biophys Acta* 1812:782-790, 2011.

Chi-Kuang C, Shuan-Pei L, Shyue-Jye L, et al: MPS screening methods, the Berry spot and acid turbidity tests, cause a high incidence of false-negative results in Sanfilippo and Morquio syndromes, *J Clin Lab Anal* 16:253-258, 2002.

Cleary MA, Wraith JE: Management of mucopolysaccharidosis type III, *Arch Dis Child* 69:403-406, 1993.

Coutinho MF, Lacerda L, Alves S: Glycosaminoglycan storage disorders: A review, *Biochem Res Int* 2012:471325, 2012.

Cross EM, Hare DJ: Behavioural phenotypes of the mucopolysaccharide disorders: a systematic literature review of cognitive motor, social, linguistic and behavioural presentation in the MPS disorders, *J Inherit Metab Dis* 36:189-200, 2013.

De Ru MH, Boelens JJ, Das AM, et al: Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure, *Orphanet J Rare Dis* 6:55, 2011.

De Ruijter J, Valstar MJ, Narajaczyk M, et al: Genistein in Sanfilippo disease: a randomized controlled crossover trial, *Ann Neurol* 71:110-120, 2012.

Eisengart JB, Rudser KD, Tolar J, et al: Enzyme replacement is associated with better cognitive outcomes after transplant in Hurler Syndrome, *J Pediatr* 162:375-380, 2013.

Frawley G, Fuenzalida D, Donath S, et al: A retrospective audit of anesthetic techniques and complications in children with mucopolysaccharidoses, *Pediatr Anaesth* 22:737-744, 2012.

Guffon N, Bin-Dorel S, Decullier E, et al: Evaluation of miglustat treatment in patients with type III mucopolysaccharidosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *J Pediatr* 159:838-844, 2011.

Gugliani R, Lampe C, Guffon N, et al: Natural history and Galsufase treatment in mucopolysaccharidosisVI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome)—10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study, *Am J Med Genet* 164A:1953-1964, 2014.

Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, et al: The Morquio A clinical assessment program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects, *Mol Genet Metab* 109:54-61, 2013.

Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, et al: Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA, *Mol Genet Metab* 110:54-64, 2013.

Horovitz DDG, Magalhães TSPC, Acosta A, et al: Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI, *Mol Genet Metab* 109:62-69, 2013.

Jurecka A, Krumina Z, Zuber Z, et al: Mucopolysaccharidosis type II in females and response to enzyme replacement therapy, *Am J Med Genet* 158A:450-455, 2012.

Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al: Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome, *Genet Med* 13:95-101, 2011.

Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA: Mucopolysaccharidosis I: Management and treatment guidelines, *Pediatrics* 123:19-29, 2009.

Natowicz MR, Short MP, Wang Y, et al: Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency, *N Engl J Med* 335:1029-1033, 1996.

Robertson SP, Klug GL, Rogers JG: Cerebrospinal fluid shunts in the management of behavioural problems in Sanfilippo syndrome (MPS III), *J Pediatr* 157:653-655, 1998.

Scarpa M, Almásy Z, Beck M: Mucopolysaccharidosis type II. European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease, *Orphanet J Rare Dis* 6:72, 2011.

Scott CR, Elliott S, Buroker N, et al: Identification of infants at risk for developing Fabry, Pompe, or mucopolysaccharidosis-1 from newborn blood spots by tandem mass spectrometry, *J Pediatr* 163:498-503, 2013.

Thümler A, Miebach E, Lampe C: Clinical characteristics of adults with slowly progressing mucopolysaccharidosis VI: a case series, *J Inherit Metab Dis* 35:1071-1079, 2012.

Triggs-Raine B, Salo TJ, Zhang H, et al: Mutations in HYAL1, a member of a tandemly distributed multigene family encoding disparate hyaluronidase activities, cause a newly described lysosomal disorder, mucopolysaccharidosis IX, *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:6296-6300, 1999.

Turbeville S, Nicely H, Rizzo JD: Clinical outcome following hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of mucopolysaccharidosis VI, *Mol Genet Metab* 102:111-114, 2011.

Wijburg FA, Wegrzyn G, Burton BK, et al: Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention-deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder, *Acta Paediatr* 102:462-470, 2013.

Wynn RF, Jercer J, Page J: Use of enzyme replacement therapy (Laronidase) before hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis I: experience in 18 patients, *J Pediatr*:135-139, 2009.

Zhou H, Fernhoff P, Vogt RF: Newborn bloodspot screening for lysosomal disorders, *J Pediatr* 159:7-12, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

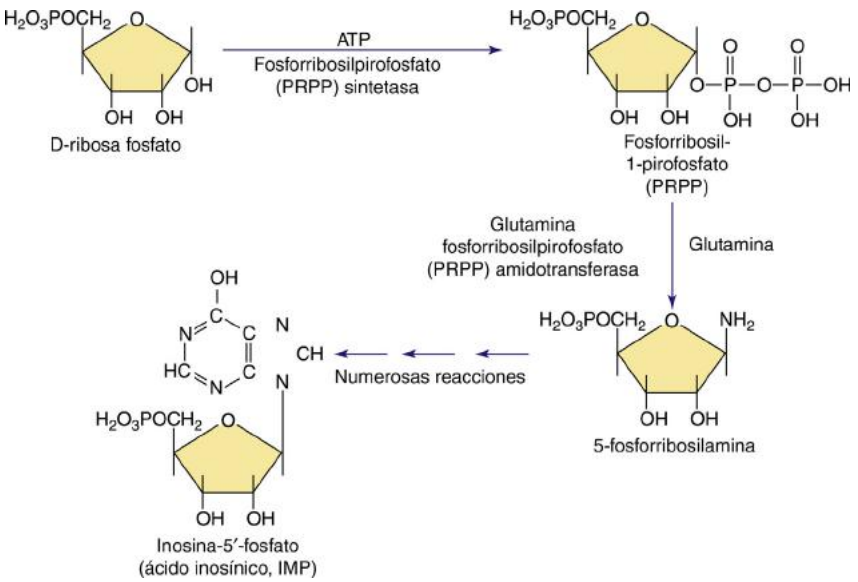

Figura 89-1 Pasos iniciales en la biosíntesis del anillo de purina.

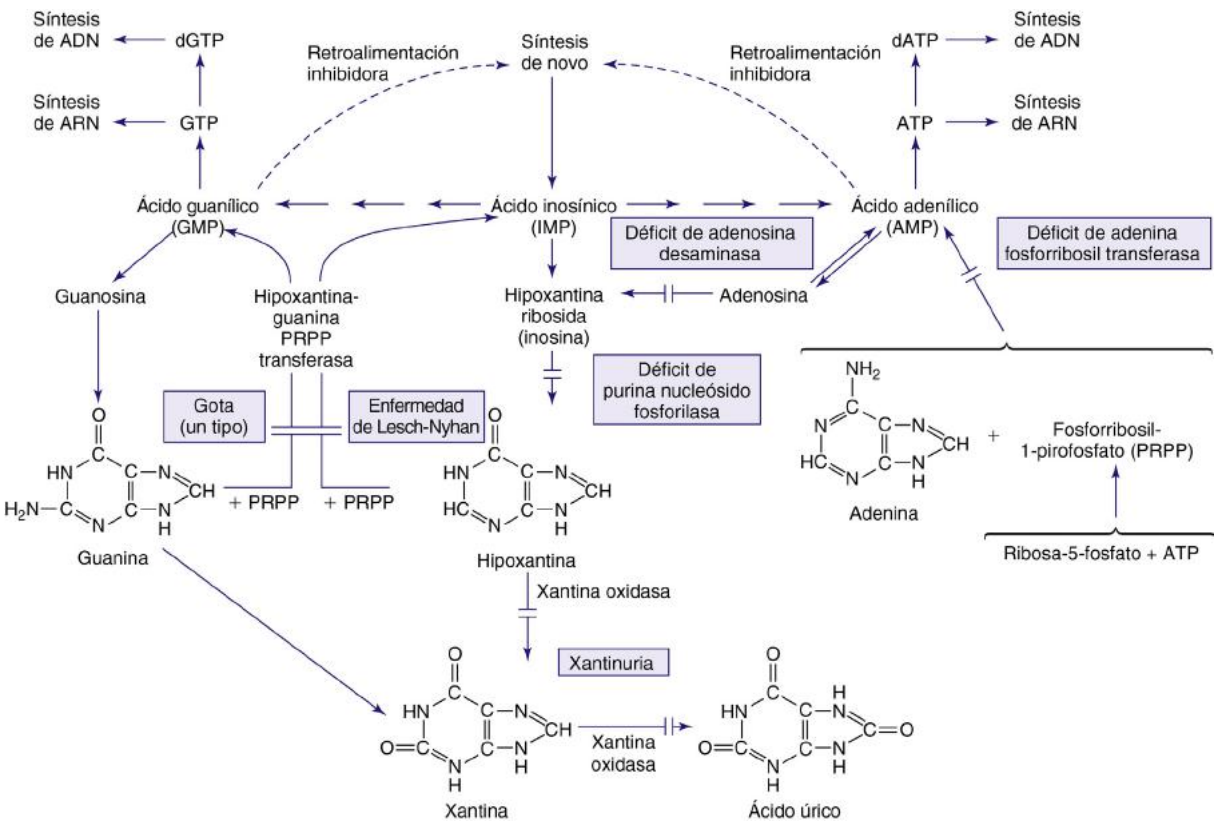

Figura 89-2 Vías del metabolismo y la recuperación de purinas.

del catabolismo de pirimidina comprenden el déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), el déficit de dihidropiriminidasa (DPH), el déficit de β-ureidopropionasa, el déficit de pirimidina 5′-nucleotidasa y el déficit de timidina fosforilasa mitocondrial. El déficit de timidina cinasa 2 es un trastorno de la **vía de recuperación de pirimidina.**

GOTA

La gota se manifiesta con hiperuricemia, nefrolitiasis de ácido úrico y artritis inflamatoria aguda. La artritis gotosa se debe al depósito de cristales de urato monosódico que causan inflamación en las articulaciones y los tejidos periarticulares. La presentación más frecuente es la afectación monoarticular, de forma característica en la articulación metatarsofalángica del dedo gordo del pie. Los depósitos de cristales de urato monosódico se denominan tofos y pueden observarse en los puntos de inserción de los tendones en los codos, las rodillas y los pies o en el hélix del pabellón auricular. La gota primaria suele aparecer en varones de mediana edad y obedece principalmente a una disminución de la excreción renal de ácido úrico, a un consumo excesivo de purinas, alcohol o fructosa, o a una combinación de estos factores. La gota acompaña a cualquier enfermedad que cursa con una reducción del aclaramiento del ácido úrico: durante el tratamiento de procesos cancerosos o en casos de deshidratación, acidosis láctica, cetoacidosis, inanición, tratamiento diurético e insuficiencia renal. El exceso de

booksmedicos.org

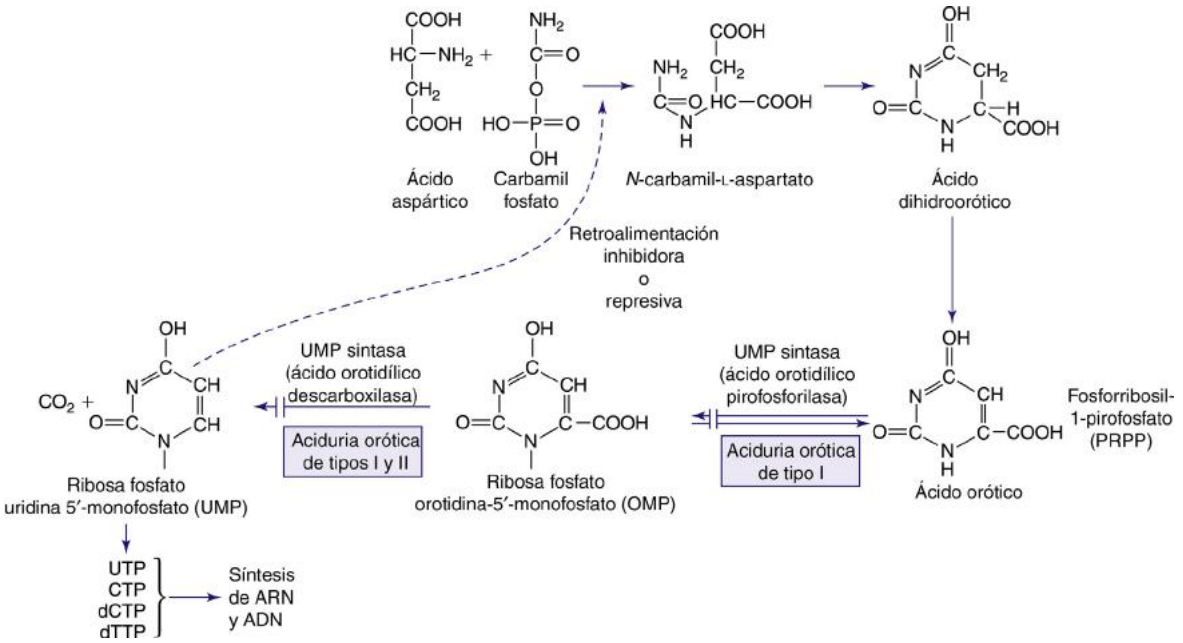

Figura 89-3 Vías de biosíntesis de las pirimidinas.

purinas, el alcohol y la ingestión de fructosa aumentan la concentración de ácido úrico. En la mayoría de los casos se desconoce su etiología bioquímica y se considera de carácter poligénico. La hiperproducción de purinas es una causa rara de gota primaria y se asocia con varios trastornos genéticos que se exponen más adelante. La gota secundaria es el resultado de otra enfermedad en la que existe una rápida destrucción tisular o recambio celular que conduce a un aumento de la formación o una disminución de la excreción de ácido úrico, o bien se asocia al uso de algunas clases de fármacos; por ejemplo, los diuréticos causan una disminución del volumen plasmático y pueden precipitar un cuadro de gota.

La gota debida a la hiperproducción endógena de purinas se relaciona con enfermedades hereditarias de 3 enzimas diferentes que causan hiperuricemia. Consisten en el espectro del déficit de HPRT (que comprende desde el déficit grave o síndrome de Lesch-Nyhan hasta el déficit parcial de HPRT), dos formas de hiperactividad de PP-ribosa-P sintetasa y la glucogenosis de tipo I (déficit de glucosa-6-fosfatasa; v. cap. 87.1). En las dos primeras, la base de la hiperuricemia es la hiperproducción de nucleótidos purínicos y ácido úrico, mientras que en la tercera es la síntesis excesiva de ácido úrico y la disminución de la excreción renal de urato. Las glucogenosis de los tipos III, V y VII se asocian a hiperuricemia inducida por el ejercicio debido a una utilización rápida del ATP y a la imposibilidad de regenerarlo de forma eficaz durante el ejercicio (v. cap. 87.1).

La **gota juvenil** debida a la disminución de la excreción de purinas es un trastorno poligénico en el que se engloba el grupo de enfermedades de la nefropatía hiperuricémica juvenil familiar. En este grupo se incluye la enfermedad renal quística medular de tipo 2, localizada en el cromosoma 16p11.2, que se debe a mutaciones de la uromodulina; para estas enfermedades se ha propuesto el término *enfermedad renal asociada a la uromodulina*. Otros genes clasificados como formas de nefropatía hiperuricémica juvenil familiar son los de la renina y el factor nuclear hepático-1β. A diferencia de los tres trastornos hereditarios del metabolismo de las purinas ligados al cromosoma X y de la glucogenosis de herencia autosómica recesiva, estas enfermedades se heredan con un patrón autosómico dominante. La nefropatía hiperuricémica juvenil familiar se asocia a una hipoexcreción renal grave de ácido úrico. Aunque suele manifestarse entre la pubertad y la tercera década de la vida, se han notificado casos en la lactancia. Se caracteriza por su inicio precoz, hiperuricemia, gota, nefropatía familiar y bajo aclaramiento de urato con respecto a la tasa de filtración glomerular. Afecta tanto a varones como a mujeres y se asocia a menudo a una disminución rápida de la función renal, que conduce a la muerte a menos que se diagnostique y se trate precozmente. Una vez identificada la nefropatía hiperuricémica juvenil familiar, es de suma importancia su detección antes de que aparezcan los síntomas para identificar a los familiares asintomáticos con hiperuricemia y empezar el tratamiento para prevenir la nefropatía cuando esté indicado.

Genética

La nefropatía hiperuricémica juvenil familiar-2 (HNFJ2; 613092) está causada por mutaciones en el gen de la renina (*REN*; 179820) localizado en el cromosoma 1q32. La HNFJ3 (614227) se localiza en el cromosoma 2p22.1-p21

Tratamiento

El tratamiento de la hiperuricemia se realiza con alopurinol o febuxostat (inhibidores de la xantina oxidasa) para disminuir la formación de ácido úrico y probenecid para aumentar el aclaramiento de ácido úrico en los pacientes con función renal normal y aumento de la ingestión de líquidos para disminuir la concentración de ácido úrico. Se recomienda también una dieta con bajo contenido en purinas y una reducción del peso y el consumo de alcohol y fructosa (ya que la fructosa reduce el aclaramiento de uratos y acelera la degradación de ATP en ácido úrico).

ANOMALÍAS DE LA RECUPERACIÓN DE PURINAS

Déficit de HPRT

La **enfermedad de Lesch-Nyhan (ELN)** es una enfermedad poco frecuente del metabolismo de las purinas ligada al cromosoma X que está causada por el déficit de HPRT. Normalmente, esta enzima está presente en todas las células del organismo, pero su concentración más elevada se halla en el cerebro, especialmente en los ganglios basales. La ELN se caracteriza por hiperuricemia, discapacidad intelectual, trastorno distónico del movimiento que puede acompañarse de coreoatetosis y espasticidad, habla disártrica y automordeduras compulsivas, que comienzan generalmente con la erupción de los dientes.

Existen diferentes cuadros clínicos del déficit de HPRT. Las concentraciones de HPRT están relacionadas con la extensión de los síntomas motores, con la presencia o ausencia de autolesión y posiblemente con el grado de función cognoscitiva. Existe hiperproducción de purinas. La mayoría de las personas con ELN clásica tienen concentraciones bajas o indetectables de la enzima HPRT. El déficit parcial de esta enzima **(síndrome de Kelley-Seegmiller)** con más de un 1,5-2% de enzima se asocia a hiperproducción de purinas y disfunción neurológica variable (déficit neurológico de HPRT). El déficit de HPRT con actividad >8% cursa con hiperproducción de purina (y ácido úrico) pero con un funcionamiento cerebral aparentemente normal (hiperuricemia relacionada con HPRT),

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

aunque pueden aparecer déficits cognoscitivos. Se han notificado casos de déficits cognoscitivos cualitativamente similares en casos de ELN y otras variantes de la enfermedad. Estas otras formas tienen valores intermedios entre los observados en los pacientes con ELN y los controles en casi todas las determinaciones neuropsicológicas realizadas.

Genética

El gen HPRT se ha localizado en el brazo largo del cromosoma X (q26-q27). Se conoce la secuencia de aminoácidos completa de HPRT (aproximadamente 44 kb, 9 exones). La enfermedad afecta a varones; la aparición en mujeres es muy poco frecuente y se atribuye a una desactivación no aleatoria del cromosoma X normal. La ausencia de actividad de la HPRT impide el metabolismo normal de la hipoxantina, lo que causa una síntesis excesiva de ácido úrico y manifestaciones clínicas de gota, que precisan tratamiento farmacológico (alopurinol). El déficit enzimático produce una acumulación de hipoxantina en el líquido cefalorraquídeo, pero no de ácido úrico; el ácido úrico no se forma en el cerebro y no cruza la barrera hematoencefálica. La hiperuricemia o el exceso de hipoxantina no causan alteraciones del comportamiento, ya que los pacientes con déficit parcial de HPRT, las formas con hiperuricemia, no se autolesionan y los lactantes con hiperuricemia aislada desde el nacimiento no presentan un comportamiento autolesivo.

Se calcula que la prevalencia de la enfermedad de Lesch-Nyhan clásica es de 1/100.000 a 1/380.000 habitantes en función del número de casos conocidos en EE.UU. No se conoce la incidencia de las otras variantes. Los pacientes con la forma clásica del síndrome no suelen sobrevivir más allá de la tercera década de vida por el compromiso renal o respiratorio. La duración media de la vida puede ser normal en caso de déficit parcial de HPRT sin afectación renal grave.

Anatomía patológica

En los estudios detallados mediante técnicas anatomopatológicas y microscopia electrónica de las regiones cerebrales afectadas no se han documentado anomalías cerebrales específicas. La RM pone de manifiesto una reducción de volumen de los ganglios basales. En 3 casos en los que se realizó la autopsia se detectaron anomalías en el metabolismo de los neurotransmisores. En los 3 casos, las concentraciones de HPRT eran muy bajas (<1% en tejido del núcleo estriado y 1-2% respecto a controles en el tálamo y la corteza cerebral). Existía una pérdida funcional del 65-90% de los terminales dopamínicos nigroestriados y mesolímbicos, aunque las células de la sustancia negra no mostraban una reducción de dopamina. Las principales regiones del cerebro afectadas son: núcleo caudado, putamen y núcleo accumbens. Se ha propuesto que los cambios neuroquímicos pueden acompañarse de alteraciones funcionales, debido posiblemente a una disminución de la arborización o ramificación de las dendritas más que a una pérdida de células. Una anomalía de los neurotransmisores se demuestra por las variaciones en ellos y sus metabolitos en el líquido cefalorraquídeo y se confirma mediante tomografía por emisión de positrones de la función dopamínica. Se ha documentado una reducción del transportador presináptico de dopamina en el núcleo caudado y el putamen de 6 pacientes.

Se desconoce el mecanismo por el cual la HPRT produce síntomas neurológicos y conductuales. Sin embargo, el metabolismo tanto de la hipoxantina como de la guanina está afectado y la adenosina y la GTP ejercen efectos importantes en los tejidos nerviosos. La relación funcional entre los nucleótidos purínicos y el sistema dopamínico se establece por medio de la recuperación de guanina por la HPRT para formar GTP, que resulta fundamental para la actividad de la GTP ciclohidrolasa, el primer paso en la síntesis de pterinas y dopamina. Los pacientes con déficit hereditario de GTP ciclohidrolasa presentan características clínicas comunes con la ELN. La reducción de dopamina en el cerebro se ha puesto de manifiesto en cepas de ratones mutantes con déficit de HPRT. La unión de la dopamina a su receptor causa activación (receptor D_1) o inhibición (receptor D_2) de la adenilciclasa. Ambos efectos sobre los receptores están mediados por las proteínas G (proteínas que fijan GTP) dependientes de la guanina difosfato en el intercambio guanina difosfato/GTP para la activación celular. Los sistemas de la dopamina y la adenosina también están relacionados a través del papel de la adenosina como factor neuroprotector en la prevención de la neurotoxicidad. La adenosina deriva del AMP, que depende de la recuperación de hipoxantina en el cerebro por la HPRT. Los agonistas de la adenosina simulan las acciones bioquímicas y conductuales de los antagonistas de la dopamina, mientras que los antagonistas del receptor de adenosina actúan como agonistas funcionales de la dopamina. Por tanto, se puede considerar que la ELN se origina en último término por la depleción de nucleótidos específicamente en el cerebro, que depende de la vía de recuperación de HPRT, y da lugar a depleción de dopamina y adenosina.

Manifestaciones clínicas

En el momento del nacimiento, los lactantes con ELN no tienen una disfunción neurológica evidente. Al cabo de varios meses, el retraso del desarrollo, la discapacidad intelectual y los signos neurológicos se hacen manifiestos. Antes de los 4 meses de edad se aprecia hipotonía, vómitos recurrentes y dificultad con las secreciones. Hacia los 8-12 meses aparecen signos extrapiramidales, principalmente movimientos distónicos. En algunos casos, la espasticidad puede resultar evidente en este momento, pero en otros se manifiesta más adelante.

Generalmente, la función cognoscitiva suele presentar valores comprendidos en el intervalo leve a moderado de discapacidad intelectual, aunque algunos casos se encuentran en el límite bajo normal. La inteligencia global puede estar infraestimada debido a que los valores de las pruebas están influidos por la dificultad para realizarlas como consecuencia de las alteraciones del movimiento y el habla disártrica.

La edad de inicio de la autolesión oscila entre el primer año de vida y, en ocasiones, la adolescencia. Esta autolesión ocurre, aunque todas las funciones sensoriales, incluido el dolor, están intactas. Generalmente, el comportamiento autolesivo comienza con el hecho de morderse a uno mismo, aunque con el tiempo surgen otros patrones. De forma característica, los dedos, la boca y la mucosa bucal están mutilados. Las mordeduras son intensas, causan lesiones tisulares y pueden provocar la amputación de los dedos y la pérdida importante de tejido alrededor de los labios. En ocasiones se debe realizar una extracción de los dientes primarios. El patrón de mordeduras puede ser asimétrico, con una lesión más importante en la región izquierda o derecha del organismo. El tipo de comportamiento es diferente del observado en otras discapacidades intelectuales con autolesión en las que pegarse y golpearse la cabeza son las manifestaciones iniciales más frecuentes. La intensidad del comportamiento autolesivo suele requerir la sujeción del paciente. Cuando se retiran las sujeciones, las personas con ELN pueden parecer aterrorizadas y suelen meterse el dedo en la boca. El paciente puede solicitar que se le apliquen las sujeciones para evitar los movimientos del codo; cuando se colocan o reemplazan las sujeciones, el paciente parece relajado y de mejor humor. El habla disártrica causa problemas de comunicación interpersonal; sin embargo, los niños con mayor funcionalidad se pueden expresar por sí solos y participan en el tratamiento verbal.

La autolesión se presenta como un comportamiento compulsivo que el niño intenta controlar, pero que a menudo no puede resistir. Los niños más mayores pueden solicitar la ayuda de otras personas y avisarlas cuando se encuentran suficientemente bien para que les retiren las sujeciones. En algunos casos, este comportamiento se sigue de autolesiones deliberadas. Las personas con ELN también pueden mostrar un comportamiento agresivo compulsivo y lesionar a otras personas mediante pellizcos, agarres o golpes o mediante formas verbales de agresión. Después de esto, el paciente se disculpa explicando que este comportamiento está fuera de su control. Otras alteraciones del comportamiento consisten en golpearse la cabeza o las extremidades, meterse los dedos en los ojos y vómitos psicógenos.

Diagnóstico

La presencia de distonía junto con autolesión de la boca y los dedos indica una ELN. En los casos de déficit parcial de HPRT, el diagnóstico se fundamenta en una hiperuricemia aislada o en hiperuricemia y alteración distónica del movimiento. Las concentraciones séricas de ácido úrico que sobrepasan los valores de 4-5 mg/dl y un cociente de ácido úrico:creatinina en orina de 3:4 o mayor son muy sugestivos de déficit de HPRT, especialmente cuando se asocian a síntomas neurológicos. El diagnóstico definitivo requiere la realización de un análisis de la enzima HPRT en lisados de hematíes. Los pacientes con la variante clásica de la

booksmedicos.org

ELN tienen aproximadamente un 0% de actividad enzimática, mientras que los casos con las formas parciales muestran una actividad de entre el 1,5% y el 60%. El análisis de HPRT en fibroblastos cutáneos intactos ofrece una buena correlación entre la actividad enzimática y la gravedad de la enfermedad. Las técnicas moleculares se usan para secuenciar el gen e identificar a los portadores.

El **diagnóstico diferencial** engloba otras causas de hipotonía y distonía infantil. En un primer momento, los niños con ELN suelen ser diagnosticados erróneamente de una parálisis cerebral atetoide. Cuando se sospecha una parálisis cerebral en un niño con una evolución prenatal, perinatal y posnatal normal, se debe tener en cuenta la posibilidad de la ELN. El déficit parcial de HPRT se asocia a insuficiencia renal aguda en la infancia, por lo que el conocimiento de la posibilidad de este déficit parcial es de vital importancia. La prueba más sencilla para excluir la ELN o el déficit parcial es la determinación del cociente ácido úrico:creatinina en orina.

La comprensión de la alteración molecular ha conducido a un tratamiento farmacológico eficaz para la acumulación del ácido úrico y los tofos artríticos, la litiasis renal y la neuropatía. Sin embargo, la reducción del ácido úrico no influye por sí sola en los aspectos neurológicos y del comportamiento de la ELN. A pesar de recibir tratamiento para el aumento del ácido úrico desde el nacimiento, el comportamiento y los síntomas neurológicos no se modifican. La insuficiencia renal y la autolesión son las complicaciones más importantes de la ELN.

Tratamiento

El tratamiento médico de esta enfermedad se centra en la prevención de la insuficiencia renal mediante farmacoterapia de la hiperuricemia con aumento de la ingesta de líquidos, alcalinización y alopurinol (o más febuxostat). Se debe mantener una dieta baja en purinas y fructosa.

El tratamiento con alopurinol debe ser controlado porque la excreción urinaria de oxipurinas, como en todos los trastornos con hiperproducción, es sensible al alopurinol, lo que produce un aumento de la concentración urinaria de xantina, que es muy insoluble. La autolesión puede reducirse a través de terapias del comportamiento y el uso de sujeción y/o la extracción de los dientes. El uso de fármacos para reducir la ansiedad y la espasticidad presenta resultados variables. El tratamiento farmacológico es sintomático y se centra en el control de la ansiedad, la estabilización del estado de ánimo y la reducción del comportamiento autolesivo. Aunque no existe un tratamiento farmacológico estandarizado, el diazepam resulta útil para los síntomas de ansiedad, la risperidona para la conducta agresiva y la carbamazepina o la gabapentina para la estabilización del estado de ánimo. Cada una de estas medicaciones disminuye el comportamiento autolesivo al ayudar a reducir la ansiedad y estabilizar el estado de ánimo. Se ha descrito que la *S*-adenosilmetionina (SAMe), que se cree que actúa contrarrestando la depleción de nucleótidos en el cerebro, reduce específicamente los episodios de autolesiones en algunos casos.

En algunos pacientes se ha realizado un trasplante de médula ósea, basándose en la hipótesis de que la lesión del sistema nervioso central obedece a una toxina circulante. Algunos lactantes han muerto por las complicaciones del trasplante de médula ósea. En la actualidad no existen pruebas de que el trasplante de médula ósea sea un tratamiento beneficioso; sigue siendo un tratamiento experimental y potencialmente peligroso. Dos pacientes recibieron exanguinotransfusiones parciales cada dos meses durante 3-4 años. La actividad de la HPRT eritrocitaria fue un 10-70% de la normal durante este período, pero no se observó una reducción de los síntomas neurológicos o conductuales. Se ha descrito el nacimiento de un varón normal tras un diagnóstico genético preimplantación satisfactorio y una fecundación in vitro para evitar la ELN.

En los programas terapéuticos se debe tratar tanto la motivación para la autolesión como sus bases biológicas. Las técnicas conductistas por sí solas, usando métodos de condicionamiento operante, no han demostrado ser adecuadas como tratamiento general. Aunque las técnicas conductistas han tenido algunos éxitos en la reducción de la autolesión, su uso generalizado fuera de los límites experimentales está limitado y los pacientes pueden volver a su comportamiento autolesivo previo en condiciones de estrés. Los métodos conductistas también se pueden centrar en la reducción del comportamiento autolesivo mediante el tratamiento de la ansiedad fóbica asociada al hecho de estar sin sujeciones. Las técnicas más comunes son la desensibilización sistemática, la extinción y el reforzamiento diferencial de otros comportamientos (competitivos). Se ha recomendado tratar el estrés para ayudar a los pacientes a desarrollar mecanismos de afrontamiento más eficaces. Los pacientes con ELN no responden a electroshock ni a técnicas conductistas aversivas similares. Cuando se utilizan estos métodos aversivos se observa un aumento del comportamiento autolesivo.

La sujeción (día y noche) y las técnicas dentales son métodos empleados con frecuencia para prevenir la autolesión. El tiempo durante el que se aplica la sujeción se relaciona con la edad de inicio del comportamiento autolesivo. Los niños con ELN pueden participar en la toma de decisiones con respecto al uso y el tipo de sujeciones. El tiempo de aplicación de las sujeciones puede disminuirse con programas sistemáticos de tratamiento del comportamiento. A muchos pacientes se les extraen los dientes para evitar la autolesión. Otros usan protectores bucales diseñados por un dentista. La mayoría de los padres señalan que la reducción del estrés y el conocimiento de las necesidades del paciente son los factores más eficaces para disminuir el comportamiento autolesivo. Las técnicas conductistas positivas de refuerzo del comportamiento apropiado son consideradas eficaces por casi la mitad de las familias.

La estimulación cerebral profunda del globo pálido interno anteroventral es una técnica que ha tratado con éxito la conducta autolesiva y ha conseguido mejorar la distonía en varios casos.

Déficit de adenina fosforribosiltransferasa (dihidroxiadeninuria)

La adenina fosforribosiltransferasa (APRT), una enzima que participa en la recuperación de purinas, cataliza la síntesis de AMP a partir de adenina y 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PP-ribosa-P). La ausencia de esta enzima se traduce en la acumulación celular de adenina y en su oxidación como sustrato alternativo por medio de la xantina deshidrogenasa para formar 2,8-dihidroxiadenina, que es extremadamente insoluble. Este déficit está presente desde el nacimiento y se hace patente a partir de los 5 meses o de forma tardía hasta en la 7.ª década de la vida.

Genética

La enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo y presenta una notable heterogeneidad clínica. El gen *APRT* está localizado en el cromosoma 16q (16q24.3) y abarca 2,8 kb de ADN genómico.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas comprenden la formación de cálculos renales con cristaluria, infecciones urinarias, hematuria, cólicos renales, disuria e insuficiencia renal aguda. La presencia de manchas marrones en los pañales de los lactantes o de cristales de color marrón amarillento en la orina es indicativa de esta enfermedad. La 2,8-dihidroxiadenina es eliminada de manera eficaz por los riñones, por lo que no se acumula en el plasma, pero precipita con rapidez en la luz renal.

Pruebas complementarias

Las concentraciones urinarias de adenina, 8-hidroxiadenina y 2,8-hidroxiadenina están elevadas, mientras que el ácido úrico plasmático es normal. El déficit puede ser completo (tipo I) o parcial (tipo II); este último se ha descrito en Japón. El diagnóstico se basa en la concentración de enzima residual en lisados eritrocíticos. Los cálculos renales, compuestos de 2,8-dihidroxiadenina, son radiotransparentes, blandos y se aplastan fácilmente. Estos cálculos no son distinguibles de los de ácido úrico mediante las pruebas rutinarias, por lo que es precisa la cromatografía líquida de alta eficiencia, los ultravioletas, los infrarrojos, la espectrometría de masas, la cristalografía de rayos X o la electroforesis capilar para su diagnóstico, en especial para distinguirlos de los cálculos del déficit de HPRT.

Tratamiento

El tratamiento consiste en ingestión elevada de líquidos, restricción de las purinas en la dieta y alopurinol, que inhibe la conversión de adenina en sus metabolitos, la excreción de 2,8-hidroxiadenina y la formación de cálculos. Se debe evitar la alcalinización de la orina porque, a diferencia de lo que sucede con el ácido úrico, la solubilidad de la 2,8-hidroxiadenina no aumenta hasta que el pH es de 9. La litotricia con ondas de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

choque puede ser eficaz. El pronóstico depende de la función renal en el momento del diagnóstico. El tratamiento precoz es crítico para la prevención de los cálculos, ya que la insuficiencia renal grave acompaña a su reconocimiento tardío.

TRASTORNOS DE LA SÍNTESIS DE LOS NUCLEÓTIDOS PURÍNICOS

Hiperactividad y déficit de la fosforribosilpirofosfato sintetasa

La fosforribosilpirofosfato (PRPP) es un sustrato que interviene esencialmente en la síntesis de todos los nucleótidos y es importante en la regulación de la síntesis de novo de los nucleótidos purínicos y pirimidínicos. La enzima sintetasa (PRPS) produce PRPP a partir de ribosa-5-fosfato y ATP, como se muestra en las figuras 89-1 y 89-2. El PRPP es el primer producto intermedio de la síntesis de novo de los nucleótidos purínicos que conduce a la formación de inosina monofosfato y posteriormente de ATP y GTP.

Los trastornos genéticos de esta enzima afectan únicamente a la isoforma PRPS-1; no se han descrito mutaciones de la isoforma PRPS-2. Todos los trastornos de la PRPS-1 están ligados al cromosoma X y se dividen en defectos por «hiperactividad», que se presentan con 2 fenotipos (inicio infantil o juvenil temprano y una forma más leve con inicio juvenil tardío o al inicio de la vida adulta), y defectos por «déficit», un espectro de enfermedades que se diferencian clínicamente en función de su gravedad: síndrome de Arts, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada al cromosoma X-5 y la sordera ligada al cromosoma X-2 (DFN2).

La hiperactividad de la enzima causa un aumento de la formación de PRPP en las células que se dividen. Dado que la PRPP aminotransferasa, la primera enzima de la síntesis de novo de purinas, no se satura fisiológicamente por el PRPP, la síntesis de los nucleótidos purínicos aumenta y, con ella, la formación de ácido úrico. La hiperactividad de la PRPP sintetasa es uno de los pocos trastornos hereditarios en los que existe un aumento de la actividad enzimática. El defecto por hiperactividad de PRPS-1 de inicio en la lactancia o infantil temprano cursa con clínica neurológica grave acompañada de hiperproducción de ácido úrico, mientras que los pacientes con la forma juvenil tardía o de aparición al inicio de la vida adulta no presentan clínica neurológica pero sí hiperproducción de ácido úrico.

El déficit de PRPS-1 produce una disminución de la síntesis de nucleótidos purínicos en los tejidos dependientes de la PRPS-1, como el cerebro, otros tejidos neurales y los pulmones.

Genética

Se han clonado y secuenciado tres ADN complementarios de PRPS diferentes. Dos formas (PRPS-1 y PRPS-2) están ligadas al cromosoma X, Xq22-q24 y Xp22.2-p22.3 (escapa a la inactivación del cromosoma X), respectivamente, y están expresadas ampliamente; el tercer locus se localiza en el cromosoma 7 humano y parece que sólo se transcribe en los testículos. Por tanto, los defectos de la PRPS-1 se heredan ligados al cromosoma X y se presentan como cuadros de gravedad diferente. El trastorno por hiperactividad de aparición tardía se debe a una mayor transcripción del ARN mensajero normal, no habiéndose descubierto la causa de dicho aumento. El trastorno por hiperactividad de aparición temprana se debe a mutaciones que afectan a la regulación alostérica de la proteína que controla la inhibición por retroalimentación por fosfato inorgánico y dinucleótidos. Por otro lado, estas mutaciones desestabilizan la proteína, por lo que en las células que no se dividen o que lo hacen lentamente, como las neuronas y los hematíes, la enzima se vuelve inactiva. Por el contrario, los fenotipos con déficit de PRPS-1 se deben a mutaciones que afectan directamente a la función enzimática, generalmente en el sitio de fijación del sustrato. Aunque el defecto está ligado al cromosoma X, debe descartarse en un niño o en un adulto joven de cualquier sexo con hiperuricemia y/o hiperuricosuria y con actividad de HPRT normal en eritrocitos lisados.

Manifestaciones clínicas

Entre las manifestaciones clínicas en los varones homocigotos afectados con la forma de hiperactividad de inicio temprano se incluyen signos de hiperproducción de ácido úrico que son evidentes en la lactancia o la primera infancia, retraso del desarrollo neurológico y sordera neurosensorial. Se ha descrito hipotonía, retraso de los principales acontecimientos del desarrollo motor, ataxia y comportamiento de tipo autista. Las mujeres portadoras heterocigotas también presentan gota y alteración de la audición. El tipo de inicio tardío se encuentra en varones que sólo presentan hiperuricemia e hiperuricosuria pero sin signos neurológicos. La forma más leve del déficit de PRPS-1 se manifiesta como hipoacusia poslingual progresiva en la sordera ligada al cromosoma X-2. Las mutaciones más graves dan lugar al fenotipo de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada al cromosoma X-5, que cursa con neuronopatía periférica, problemas auditivos y atrofia óptica. Las mutaciones más graves de la PRPS-1 se observan en el síndrome de Arts, que también presenta neuropatía periférica y alteraciones del sistema inmunitario. Las mujeres no se encuentran afectadas, pero los varones hemicigotos por lo general no han sobrevivido más allá de la primera década (fallecen típicamente por enfermedades pulmonares). El tratamiento con *S*-adenosilmetionina ha prolongado la supervivencia, aunque las patologías neurológicas, incluida la sordera, parecen no responder.

Se desconoce el mecanismo de los síntomas neurológicos, pero se cree que existe depleción de nucleótidos en los tejidos neurales, incluido el cerebro. Las alteraciones de la audición y la visión son típicas del déficit de PRPS-1, ya que la ausencia de esta enzima presumiblemente compromete estas funciones neurales tan dependientes de energía. El elevado nivel de transcripción de la PRPS-1 en los pulmones y la médula ósea también sugiere que su ausencia puede causar las infecciones pulmonares recurrentes que caracterizan el síndrome de Arts.

Pruebas complementarias

En la «hiperactividad» de la PRPS-1 (tanto en la presentación juvenil como en la de la edad adulta), la concentración sanguínea de ácido úrico puede estar muy elevada y la excreción de ácido úrico se encuentra aumentada. En el «déficit» de PRPS, la concentración de ácido úrico es normal y no se encuentra disminuida, probablemente porque la PRPS-2 proporciona la mayor actividad de síntesis de ácido úrico en el hígado y en otros órganos principales. El diagnóstico requiere medir la actividad de la PRPS-1 en hematíes y cultivos de fibroblastos. La forma con hiperactividad del adulto se debe diferenciar del déficit parcial de HPRT que afecta a la vía metabólica de recuperación, que también cursa con déficit neurológico leve o ausente acompañado de hiperuricemia.

Tratamiento

El tratamiento del déficit de PRPS, específicamente del síndrome de Arts, se ha realizado principalmente de modo experimental con *S*-adenosilmetionina, como suplemento dietético para corregir la depleción de purinas. Las purinas de la dieta generalmente no son absorbidas por el organismo, sino que son degradadas en ácido úrico en el intestino. Los suplementos con *S*-adenosilmetionina (comenzando con 20 mg/kg/día v.o.) han resultado eficaces para reducir de manera importante los episodios de hospitalización aguda de 2 hermanos con síndrome de Arts, a lo largo de un período de 10 años. El tratamiento de la hiperactividad de la PRPS consiste en el control de la hiperuricemia con alopurinol, que inhibe la xantina oxidasa, la última enzima de la vía catabólica de las purinas. La síntesis de ácido úrico está reducida y se reemplaza por hipoxantina, que es más soluble que la xantina. La dosis inicial de alopurinol en niños es de 10-20 mg/kg/24 horas y se debe ajustar para mantener las concentraciones normales de ácido úrico en plasma. El riesgo de formación de cálculos de xantina es similar al descrito en la ELN. Es necesario administrar una dieta con bajo contenido en purinas (sin vísceras, judías secas y sardinas), un aporte elevado de líquido y alcalinizar la orina para establecer un pH urinario de 6-6,5. Estas medidas controlan la hiperuricemia y la nefropatía por urato, pero no modifican los síntomas neurológicos. No existe tratamiento conocido para las complicaciones neurológicas.

Déficit de adenilsuccinato liasa (succinilpurinuria)

El déficit de adenilsuccinasa liasa es un déficit hereditario de la síntesis de novo de purinas en humanos. La adenilsuccinasa liasa es una enzima que cataliza 2 vías en la síntesis de novo y el reciclaje de los nucleótidos purínicos. Estas vías son la transformación de succinilaminoimidazol carboxamida ribótido en aminoimidazol carboxamida ribótido (AICAR), en la síntesis de novo de los nucleótidos purínicos, y la transformación de adenilsuccinato (S-AMP) en AMP, el segundo

booksmedicos.org

paso de la conversión de inosina monofosfato (IMP) en AMP en el ciclo de los nucleótidos purínicos. El déficit de adenilsuccinasa liasa causa una acumulación en orina, líquido cefalorraquídeo y, en menor medida, en plasma de succinilaminoimidazol carboxamida ribosida y succiniladenosina (S-Ado), los derivados desfosforilados de succinilaminoimidazol carboxamida ribótido y S-AMP, respectivamente.

Genética
Esta enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen se ha localizado en el cromosoma 22q13.1-q13.2 y se han identificado aproximadamente 20 mutaciones. En las pruebas complementarias se observa una elevación importante de succinilpurinas en la orina y el líquido cefalorraquídeo, que normalmente son indetectables.

Manifestaciones clínicas
Las manifestaciones clínicas comprenden diferentes grados de retraso mental, acompañados generalmente por crisis epilépticas o comportamientos de tipo autista (escaso contacto ocular y conductas repetitivas). A menudo, las primeras manifestaciones de esta enfermedad son las crisis epilépticas neonatales y la encefalopatía epiléptica infantil grave. Otros pacientes muestran una discapacidad intelectual moderada o grave asociada en ocasiones a retraso del crecimiento e hipotonía muscular. En un caso notificado, una niña presentaba una discapacidad intelectual leve. La forma con retraso mental profundo se denomina tipo I; la variante con discapacidad intelectual leve es la tipo II. Otros sujetos tienen un patrón de síntomas clínicos intermedio con retraso moderado del desarrollo psicomotor, crisis epilépticas, estereotipos y agitación.

Anatomía patológica
La TC y la RM del cerebro revelan hipotrofia o hipoplasia del cerebelo, especialmente del vermis. Se ha propuesto que los síntomas, más que al déficit de nucleótidos de purina, pueden deberse a los efectos neurotóxicos de la acumulación de succinilpurinas. La proporción de S-Ado/succinilaminoimidazol carboxamida ribósido se ha relacionado con la gravedad del fenotipo, lo que indica que succinilaminoimidazol carboxamida ribósido es la sustancia más tóxica y que S-Ado podría ser neuroprotectora.

El diagnóstico mediante pruebas complementarias se basa en la presencia en la orina y el líquido cefalorraquídeo de succinilaminoimidazol carboxamida ribósido y S-Ado, que suelen ser indetectables en condiciones normales.

Tratamiento
Ningún tratamiento ha resultado eficaz en esta enfermedad. El tratamiento con suplementos de *S*-adenosilmetionina fue probado durante 6 meses en un bebé diagnosticado en el período posnatal temprano, pero no se observó una mejoría de los síntomas, lo que apoya aún más la teoría de que la enfermedad se debe más a la toxicidad de los nucleótidos que a su depleción. Es posible realizar el diagnóstico prenatal. En lactantes y niños con retraso psicomotor y/o crisis epilépticas inexplicables se recomienda un cribado sistemático.

Déficit de aminoimidazol carboxamida ribótido transformilasa/inosina monofosfato ciclohidrolasa
La AICA ribosida es el producto desfosforilado de la AICAR, también denominado ZMP. En el déficit hereditario de la enzima bifuncional AICAR transformilasa/IMP ciclohidrolasa (ATIC), que cataliza la conversión de AICAR en formil-AICAR, se acumula ZMP, junto con sus difosfatos y trifosfatos, en los hematíes y en los fibrocitos.

Genética
Se trata de un error hereditario de la biosíntesis de purinas debido a la mutación del gen *ATIC* que controla la actividad de la AICAR transformilasa. En un único caso notificado existía un déficit importante de AICAR transformilasa, mientras que el nivel de IMP ciclohidrolasa era un 40% del normal.

Características clínicas
La enfermedad se ha descrito en una lactante con discapacidad intelectual grave, epilepsia, rasgos dismórficos (frente prominente y sutura metópica, braquicefalia, boca grande con labio superior fino, orejas de implantación baja, clítoris prominente debido a la fusión de los labios menores) y ceguera congénita.

Pruebas complementarias
El cribado en la orina con la prueba de Bratton-Marshall para detectar AICA resultó en la identificación de esta enfermedad. En esta enfermedad existe déficit de transformilasa en los fibroblastos, lo que confirma el diagnóstico.

Tratamiento
No se ha descrito ningún tratamiento eficaz.

TRASTORNOS POR ANOMALÍAS DEL CATABOLISMO DE LAS PURINAS
Déficit de mioadenilato desaminasa (déficit de adenosina monofosfato desaminasa muscular)
La mioadenilato desaminasa es una isoenzima de la AMP desaminasa específica del músculo que está activa en el músculo esquelético. Durante el ejercicio, la desaminación del AMP origina un aumento de las concentraciones de IMP y amoníaco en proporción con el trabajo realizado por el músculo. Se conocen dos formas de déficit de mioadenilato desaminasa: una hereditaria (primaria) que puede ser asintomática o cursar con calambres o mialgias con el ejercicio, y una forma secundaria asociada a otras enfermedades neuromusculares o reumatológicas.

Manifestaciones clínicas
Las manifestaciones clínicas más frecuentes consisten en debilidad muscular aislada, cansancio, mialgias tras ejercicio moderado o vigoroso y calambres. Las mialgias se relacionan con un aumento de la concentración sérica de creatina cinasa y alteraciones electromiográficas detectables. No se observa atrofia muscular ni cambios histológicos en la biopsia. La edad de inicio puede ser muy temprana, a los 8 meses de vida, pero en alrededor del 25% de los casos la aparición de la enfermedad se produce entre los 2 y los 12 años. En familiares asintomáticos se ha identificado el defecto de esta enzima. Se han detectado formas secundarias del déficit de AMP desaminasa en la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, el síndrome de Kugelberg-Welander, las polineuropatías y la esclerosis lateral amiotrófica (v. cap. 612.2). La alteración metabólica afecta al ciclo de los nucleótidos purínicos. Las enzimas que participan en este ciclo son la AMP desaminasa, la S-AMP sintetasa y la S-AMP liasa (v. fig. 89-2). Se ha propuesto que la disfunción muscular en el déficit de AMP desaminasa se debe a la alteración de la producción de energía durante la contracción muscular. No se sabe con exactitud cómo los sujetos pueden ser portadores del déficit y estar asintomáticos. Además de la disfunción muscular, como causa de gota primaria se ha propuesto una mutación de la AMP desaminasa hepática, que conduciría a una hiperproducción de ácido úrico.

Genética
La variante hereditaria de esta enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen responsable de la codificación de la AMP desaminasa muscular, *AMP-D1,* está localizado en el brazo corto del cromosoma 1 (1p13-21). Los estudios poblacionales revelan que este alelo mutante se encuentra con elevada frecuencia en la población caucásica, pero el ensamblaje alternativo del gen puede resultar en la pérdida de la mutación y la normalidad de la función enzimática. Se puede realizar un cribado de la enfermedad mediante una prueba de ejercicio con isquemia en el antebrazo. La elevación del amoníaco en el plasma venoso tras el ejercicio que se observa en los sujetos normales no se aprecia en los que padecen un déficit de AMP desaminasa.

Pruebas complementarias
El diagnóstico final se hace mediante análisis histoquímicos o bioquímicos de una biopsia muscular. La forma primaria se distingue por el hallazgo de una concentración de enzima menor al 2%, con una cantidad escasa o nula de enzima inmunoprecipitable. A los afectados se les recomienda hacer ejercicio con precaución para prevenir la rabdomiólisis y la mioglobinuria.

Tratamiento
Aunque no se ha documentado ningún tratamiento completamente eficaz, se ha propuesto que el aumento de la velocidad de reposición de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

reserva de ATP podría ser beneficioso. Se ha descrito que el tratamiento con ribosa (2-60 g/24 h v.o., en dosis divididas) o xilitol, que se transforma en ribosa, mejora la resistencia y la fuerza muscular en algunos casos, pero resulta ineficaz en otros. En el futuro, el abordaje genético podrá ser posible para tratar los casos hereditarios, mientras que el control de la enfermedad subyacente es esencial en los secundarios.

Déficit de adenosina desaminasa

Véase el capítulo 126.1.

Déficit de purina nucleósido fosforilasa

Véase el capítulo 126.2.

Déficit de xantina oxidorreductasa (déficit del cofactor molibdeno/xantinuria hereditaria)

La xantina oxidorreductasa (XOR) es la enzima catalítica en el paso final del catabolismo de las purinas y oxida la hipoxantina en xantina y la xantina en ácido úrico. Dado que la XOR existe en 2 formas, xantina deshidrogenasa y xantina oxidasa, su déficit se denomina también déficit de xantina deshidrogenasa/xantina oxidasa. La xantina, el precursor inmediato del ácido úrico, es menos soluble que el ácido úrico en orina y el déficit de la enzima causa xantinuria. El déficit de XOR aparece de forma aislada (xantinuria de tipo I), combinado con un déficit de aldehído oxidasa (xantinuria de tipo II) o en combinación con un déficit de aldehído oxidasa y sulfito oxidasa (déficit del cofactor molibdeno). Las 3 formas determinan el reemplazo casi total del ácido úrico en la orina por hipoxantina y xantina, mientras que la concentración plasmática de ácido úrico es muy baja o indetectable.

Los pacientes con la forma aislada pueden encontrarse asintomáticos o presentar síntomas leves; sin embargo, los cálculos renales, que no suelen ser visibles en las radiografías, constituyen un riesgo de lesión renal y pueden aparecer a cualquier edad, presentándose como cuadros de dolor en el flanco o insuficiencia renal. En la xantinuria de tipo II, la presentación clínica es similar a la del tipo I, pero los pacientes también presentan déficit de la aldehído oxidasa, de la que no se conocen atributos clínicos. El déficit del cofactor molibdeno se debe al déficit hereditario de la cofactor molibdeno sintasa, que afecta a las 3 molibdenzimas, y, al igual que el déficit aislado de sulfito oxidasa, generalmente se presenta con problemas de alimentación en el período neonatal, crisis epilépticas neonatales, aumento o disminución del tono muscular, subluxación del cristalino, discapacidad intelectual grave y muerte en la primera infancia. Se han presentado casos más leves únicamente con luxación cristaliniana.

Genética

La herencia de los 3 tipos de xantinuria es compleja y autosómica recesiva. El tipo I se debe a mutaciones del gen humano *XDH,* localizado en el cromosoma 2p22. La xantinuria de tipo II se debe a mutaciones del gen de la cofactor molibdeno sintasa, localizado en el cromosoma 18q12.2, que codifica la cofactor molibdeno sulfurasa, que resulta esencial para la actividad de la XOR y la aldehído oxidasa. La xantinuria de tipo III (déficits de XOR, aldehído oxidasa y sulfito oxidasa) puede deberse a mutaciones funcionales en cualquiera de estos 3 genes: *MOCS1* (codifica 2 enzimas para la síntesis del precursor a través de una transcripción bicistrónica), *MOCS2* (codifica la molibdopterina sintasa) o *GPHN* (codifica la gefrina), localizados en los cromosomas 6p21.2, 5q11.2 y 14q23.3, respectivamente.

Pruebas complementarias

El diagnóstico se establece inicialmente mediante la determinación de la concentración plasmática y/o urinaria de ácido úrico. El ácido úrico plasmático es muy bajo (<1 mg/dl) o está ausente. El ácido úrico urinario se encuentra reducido y es reemplazado por xantina e hipoxantina. El tipo II puede diferenciarse por la ausencia en orina de metil-2-piridonacarboxamida, el producto de degradación de la nicotinamida (niacina) por la aldehído oxidasa. Por otro lado, el tipo II puede diferenciarse del tipo I por su incapacidad para oxidar una dosis de prueba de alopurinol a oxipurinol por medio de la aldehído oxidasa. El déficit del cofactor molibdeno se diferencia por la excreción urinaria excesiva de sulfito y otros metabolitos que contienen azufre, como la sulfocisteína.

El análisis enzimático de la XOR no suele realizarse porque es preciso realizar una biopsia yeyunal o hepática, ya que son los únicos tejidos que contienen cantidades apreciables de la enzima en el ser humano. La sulfito oxidasa y el cofactor molibdeno sintasa se pueden medir en el hígado y los fibroblastos. El análisis genético molecular puede emplearse para confirmar el diagnóstico si se identifican mutaciones funcionales entre los tres grupos de genes.

Tratamiento

Aunque el déficit aislado es generalmente benigno, se recomienda el tratamiento con una dieta con bajo contenido en purina y fructosa (que reduce la degradación de ATP en xantina) y aumento de la ingestión de líquidos. No se recomienda el uso de alopurinol. El pronóstico del déficit del cofactor molibdeno era muy malo, pero los ensayos con piranopterina monofosfato cíclico están obteniendo resultados prometedores.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS PIRIMIDINAS

Las pirimidinas son los componentes básicos del ADN y el ARN y participan en la formación de intermediarios activos en el metabolismo de los hidratos de carbono y los fosfolípidos (p. ej., uridina difosfato glucosa, citidina difosfato colina), la glucuronidación en los procesos de detoxificación (uridina difosfato) y la glucosilación de proteínas y lípidos.

El precursor esencial de la biosíntesis de pirimidinas es el carbamil-fosfato, compartido con el ciclo de la urea. Por tanto, el bloqueo proximal del ciclo de la urea resulta en un exceso de carbamil-fosfato en la vía de las pirimidinas. La síntesis de pirimidina difiere de la de purinas en que el anillo simple de pirimidina se sintetiza primero para formar ácido orótico y luego se une a la ribosa fosfato para formar el nucleótido pirimidínico central, uridina monofosfato (UMP). Las bases pirimidínicas uracilo y timidina son catabolizadas en 4 pasos (v. fig. 89-3). Se revisan ocho enfermedades del metabolismo de las pirimidinas. El punto final del catabolismo de las purinas, el ácido úrico, puede medirse con facilidad; sin embargo, no existe un compuesto equivalente en el catabolismo de las pirimidinas. El primer trastorno (aciduria orótica hereditaria) afecta a la síntesis de novo, otro defecto (timidina cinasa) es parte de la vía de recuperación de pirimidinas y el resto de enfermedades suponen una hiperactividad (en 1 síndrome) o defectos en la vía catabólica de las pirimidinas. Los trastornos de las pirimidinas pueden presentarse con anemia, alteraciones neurológicas o trastornos mitocondriales multisistémicos. Los primeros tres pasos de la degradación de la timidina y el uracilo, respectivamente, usan las mismas enzimas (DPD, DPH y UP). Estos 3 pasos producen la transformación del uracilo en β-alanina. Cada vez hay más datos que apuntan a que las pirimidinas desempeñan un papel importante en la regulación del sistema nervioso. Se piensa que los síntomas clínicos se deben a la reducción de la función neurotransmisora de la β-alanina. Clínicamente, las enfermedades de las pirimidinas pueden pasar desapercibidas porque son poco comunes y porque los síntomas no son muy específicos; sin embargo, se deben considerar como posibles causas de anemia y enfermedad neurológica y constituyen una contraindicación del tratamiento de los pacientes cancerosos con algunos análogos de pirimidinas.

Déficit de tipo 1 de uridina monofosfato sintasa (aciduria orótica hereditaria)

La aciduria orótica hereditaria es un trastorno de la síntesis de pirimidinas asociada a un déficit de actividad de los 2 últimos pasos de la síntesis de novo de las pirimidinas, orotato fosforribosiltransferasa y orotidina-5′-monofosfato descarboxilasa (ODC). Las actividades de estos 2 pasos residen en dominios separados de una proteína bifuncional, UMP sintasa, que cataliza los 2 pasos de la transformación de ácido orótico en UMP, pasando por orotidina monofosfato. La aciduria orótica hereditaria (déficit de UMP sintasa) produce una acumulación excesiva de ácido orótico.

Genética

El déficit de UMP sintasa se transmite con carácter autosómico recesivo. Un único gen codifica dos dominios funcionales. El gen de la UMP sintasa se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 3 (3q13).

booksmedicos.org

Teóricamente, las mutaciones aleatorias en el gen deberían tener la misma probabilidad de producir déficit de orotato fosforribosiltransferasa o de ODC, pero sólo se ha descrito un único caso de déficit de ODC. Las alteraciones genéticas del metabolismo relacionadas con 4 de las 6 enzimas asociadas al ciclo de la urea también ocasionan una aciduria orótica secundaria a la depleción de PPRP debido a un aumento importante del flujo a través de la vía de síntesis de pirimidinas.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con aciduria orótica hereditaria (déficit de tipo 1 de UMPS) tienen una anemia megaloblástica hipocrómica y macrocítica que no responde al tratamiento habitual (hierro, ácido fólico y vitamina B_{12}) y pueden tener leucopenia. La enfermedad suele manifestarse en los primeros meses de vida. Si no se trata, esta enfermedad origina retrasos del desarrollo y el crecimiento, discapacidad intelectual, cardiopatía, estrabismo, cristaluria y, ocasionalmente, obstrucción ureteral. La función renal suele ser normal. Los heterocigotos presentan una aciduria orótica leve, pero por lo demás no están afectados. Se cree que los síntomas clínicos están relacionados con la depleción de los nucleótidos pirimidínicos. Los metabolitos procedentes de varios fármacos (5-azauridina, alopurinol) producen una aciduria orótica secundaria y orotidinuria mediante la inhibición específica del paso de la ODC de la UMP sintasa. La aciduria orótica también surge asociada a nutrición parenteral, déficit de aminoácidos esenciales y síndrome de Reye.

Pruebas complementarias

El defecto enzimático se puede demostrar en el hígado, los linfoblastos, los hematíes, los leucocitos y los cultivos de fibroblastos cutáneos. Existen pruebas disponibles para el diagnóstico prenatal y la detección de portadores, aunque la enfermedad es tratable.

Tratamiento

La administración de uridina, a dosis de 50-300 mg/kg/día, produce una mejoría clínica y una reducción de la excreción de ácido orótico. El tratamiento se debe administrar de por vida. El uracilo es ineficaz, ya que, a diferencia de las purinas, la recuperación de las pirimidinas tiene lugar a nivel de los nucleósidos (uridina). En los casos sin complicaciones, el pronóstico a largo plazo es bueno. Sin embargo, las malformaciones congénitas y otras alteraciones asociadas influyen de forma negativa en el resultado.

Déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa (timina-uraciluria, pirimidinuria)

La DPD cataliza el paso inicial y limitante de la degradación de las bases pirimidínicas uracilo y timina. La DPD se ha identificado en la mayoría de los tejidos, y son los linfocitos los que presentan una mayor actividad de esta enzima.

Genética

El déficit de DPD se transmite con carácter autosómico recesivo y el gen de esta enzima, *DPYD,* está localizado en el cromosoma 1p22. Se conocen al menos 32 polimorfismos. Se estima que la frecuencia de heterocigotos alcanza hasta el 3%.

Las manifestaciones clínicas en los niños consisten en crisis epilépticas, discapacidad intelectual y retraso motor. El retraso del crecimiento, la microcefalia, el comportamiento de tipo autista y las alteraciones oftalmológicas son síntomas menos frecuentes. Algunos pacientes no presentan alteraciones del desarrollo, pero sí síntomas neurológicos más leves y trastornos del lenguaje. Se han descrito casos no afectados, lo que plantea la posibilidad de efectos genéticos secundarios. En la mayoría de los casos existe un período inicial de desarrollo psicomotor normal seguido por retraso del desarrollo. Los síntomas se relacionan con la alteración de la homeostasis de uracilo, timidina o β-alanina. Como la β-alanina es un análogo estructural del ácido γ-aminobutírico, se ha propuesto que puede afectar la neurotransmisión inhibidora. La DPD es la enzima inicial y limitante de la velocidad de la inactivación del fármaco antineoplásico 5-fluorouracilo, por lo que es responsable del 80% de su catabolismo. Los pacientes con déficit parcial de DPD tienen riesgo de presentar una toxicidad grave asociada al 5-fluorouracilo. En los pacientes adultos, la neurotoxicidad (cefalea, somnolencia, ilusiones visuales y deterioro de la memoria) vinculada con la pirimidinemia que se produce tras el tratamiento de los procesos cancerosos con 5-fluorouracilo se ha descrito en sujetos previamente sanos.

Pruebas complementarias

El déficit de DPD se caracteriza por un fenotipo variable con acumulación de timina y uracilo en orina (timina-uraciluria), plasma y líquido cefalorraquídeo. Las concentraciones de ácido úrico son normales. El diagnóstico prenatal es posible.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento establecido para esta enfermedad; sin embargo, los pacientes con crisis epilépticas responden a la medicación anticomicial. DPYD*5 (rs1801159) y 1896 T > C (rs17376848) son marcadores predictivos potencialmente útiles de la respuesta del paciente a la quimioterapia con 5-FU.

Déficit de dihidropirimidinasa (dihidropirimidinuria)

La DPH es la segunda enzima en la degradación en 3 pasos del uracilo y la timina. El déficit de DPH se caracteriza por una mayor excreción urinaria de dihidrouracilo y dihidrotimina (dihidropirimidinuria), así como de uracilo y timina. Al igual que ocurre en el déficit de DPD, el fenotipo clínico es variable.

Genética

La enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo y el gen *DPYS* se ha localizado en el cromosoma 8q22. Un estudio no encontró una diferencia significativa en la actividad residual entre las diferentes mutaciones observadas en los sujetos sintomáticos y asintomáticos, rasgo similar de nuevo al déficit de DPD. La prevalencia en una muestra de población japonesa fue del 0,1%.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son parecidas a las del déficit de DPD, lo que prueba que los defectos en estos pasos secuenciales producen un trastorno común. Los síntomas en 3 casos no relacionados incluyeron crisis epilépticas con rasgos dismórficos y retraso del crecimiento en 2 de ellos. Sin embargo, en un programa de cribado de trastornos de la degradación de las pirimidinas realizado en Japón, se identificaron tres lactantes no relacionados entre sí y dos adultos que permanecieron asintomáticos a pesar de la acumulación de los productos de degradación de las pirimidinas en los líquidos corporales.

Pruebas complementarias

El cribado de ácidos orgánicos puede identificar cantidades aumentadas de uracilo y timina en la orina. Las pruebas de sobrecarga oral con uracilo, dihidrouracilo, timina y dihidrotimina se han usado para detectar portadores de este déficit. En los casos sintomáticos se ha intentado el tratamiento con β-alanina con resultados variables. Se ha descrito un único caso de mayor sensibilidad al 5-fluorouracilo.

Déficit de β-ureidopropionasa (*N*-carbamil-β-aminoaciduria)

Las bases pirimidínicas uracilo y timina se degradan a β-alanina y ácido β-aminoisobutírico, respectivamente, por la acción consecutiva de 3 enzimas. La β-ureidopropionasa es la tercera enzima en esta vía metabólica y su déficit origina *N*-carbamil-β-aminoaciduria. El ácido 3-ureidopropiónico (3-UPA) actúa como una neurotoxina endógena a través de la inhibición del metabolismo energético mitocondrial, lo que desencadena mecanismos excitotóxicos secundarios dependientes de la energía.

Genética

El gen de la β-ureidopropionasa, *UPB1,* se ha localizado en el cromosoma 22q11.2 mediante hibridación in situ fluorescente.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas en un caso notificado consistieron en hipotonía muscular, movimientos distónicos y retraso grave del desarrollo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Pruebas complementarias
La neurohistopatología afecta tanto a la sustancia blanca como a la gris. El déficit de ureidopropionasa determina la acumulación patológica de 3-UPA en los líquidos corporales. En un caso notificado, el análisis de la orina mostró concentraciones elevadas de *N*-carbamil-β-alanina y de ácido *N*-carbamil-β-aminoisobutírico (ácido ureido-isobutírico). La enzima se expresa únicamente en el hígado, y en una biopsia hepática no se pudo detectar actividad alguna de la β-ureidopropionasa.

Tratamiento
No hay tratamiento conocido para el déficit de ureidopropionasa.

Déficit de pirimidina 5′-nucleotidasa
La maduración eritrocítica se acompaña de la degradación del ARN y la liberación de mononucleótidos. La pirimidina 5′-nucleotidasa es la primera enzima de la degradación del ciclo de recuperación de las pirimidinas y cataliza la hidrólisis de los 5′-nucleótidos de las pirimidinas para transformarlos en sus correspondientes nucleósidos. El déficit enzimático produce una acumulación de concentraciones elevadas de citidina y uridina en los hematíes, lo que a su vez produce hemólisis. El déficit de pirimidina 5′-nucleotidasa in vivo es compensado, al menos parcialmente, por otras nucleotidasas o quizá por otras vías metabólicas de nucleótidos.

Genética
Es una enfermedad que se transmite con carácter autosómico recesivo y se debe a la alteración del gen del *déficit de pirimidina 5′-nucleotidasa* localizado en el cromosoma 7 (7p15). Los pacientes con déficit de pirimidina 5′-nucleotidasa se presentan clínicamente con un defecto limitado a los hematíes, que se caracteriza por anemia hemolítica no esferocítica con punteado basófilo. Otras manifestaciones características son esplenomegalia, aumento de la bilirrubina indirecta y hemoglobinuria. El plomo es un potente inhibidor de la pirimidina 5′-nucleotidasa, por lo que la concentración de plomo debe estudiarse siempre que se observe a la vez un cuadro de anemia hemolítica, déficit de pirimidina 5′-nucleotidasa y punteado basófilo.

Pruebas complementarias
El diagnóstico precisa el análisis de la hidrólisis eritrocitaria de UMP para formar uridina y fosfato inorgánico. El déficit de esta enzima se debe sospechar en los pacientes con anemia hemolítica no esferocítica y punteado basófilo. La anemia suele ser moderada y las transfusiones raramente son necesarias.

Tratamiento
No existe tratamiento específico. La esplenectomía no ha demostrado ser un tratamiento eficaz. A diferencia del déficit congénito, el déficit de pirimidina 5′-nucleotidasa adquirido inducido por plomo es tratable.

HIPERACTIVIDAD DE 5′-NUCLEOTIDASA CITOSÓLICA (DEPLECIÓN DE NUCLEÓTIDOS PIRIMIDÍNICOS)
La depleción de nucleótidos pirimidínicos y la hiperactividad de la 5′-nucleotidasa citosólica pueden provocar trastornos del neurodesarrollo. Cuatro pacientes no relacionados entre sí mostraron una actividad de la pirimidina 5′-nucleotidasa fibroblástica entre 6 y 10 veces superior a su valor normal con sustratos purínicos y pirimidínicos. Los estudios en los cultivos de fibroblastos obtenidos de estos pacientes revelaron una incorporación normal de las bases purínicas a los nucleótidos, así como una disminución de la incorporación de uridina y ácido orótico.

Manifestaciones clínicas
Las manifestaciones clínicas comprenden retraso del desarrollo, crisis epilépticas, ataxia, infecciones recurrentes, déficit grave del lenguaje, hiperactividad, tiempo de atención corto y conducta agresiva, que aparecen en los primeros años de vida. Los pacientes presentan alteraciones electroencefalográficas. El análisis metabólico es normal excepto por una hipouricosuria persistente. Se ha propuesto que el aumento de la actividad catabólica y la disminución de la recuperación de las pirimidinas causan un déficit de nucleótidos pirimidínicos.

Tratamiento
El tratamiento se realiza con uridina por vía oral, para compensar el aumento del catabolismo de los nucleótidos. En todos los pacientes tratados con uridina se observó mejora en el lenguaje y el comportamiento, disminución de la actividad epiléptica al suspender el tratamiento antiepiléptico y disminución de la frecuencia de infecciones.

Déficit de timidina fosforilasa (encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial)
La timidina fosforilasa cataliza el catabolismo de timidina en timina. Esta enzima se conoce también como «factor de crecimiento de las células endoteliales derivado de las plaquetas», debido a sus propiedades angiogénicas, o «gliostatina», lo que indica sus efectos inhibidores sobre la proliferación de las células gliales. Se ha implicado en el metabolismo de los nucleósidos mitocondriales. En los pacientes, las concentraciones plasmáticas de timidina son superiores a 20 veces su valor en los controles. La ausencia de función de timidina fosforilasa causa encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE), una enfermedad autosómica recesiva que causa depleción e inestabilidad del ADN mitocondrial. En la MNGIE, la pérdida de actividad de la timidina fosforilasa causa la acumulación tóxica de los nucleósidos timidina y desoxiuridina, que son incorporados por la vía de recuperación mitocondrial de pirimidinas y producen desequilibrios en las reservas de desoxinucleósidos trifosfato.

Genética
El gen *TYMP* que codifica la timidina fosforilasa, identificado como gen MNGIE, está localizado en el cromosoma 22q13.32-qter, pero la proteína es importada en la mitocondria.

Manifestaciones clínicas
Las manifestaciones clínicas de la MNGIE comprenden ptosis, oftalmoparesia externa progresiva, dismotilidad y malabsorción gastrointestinal, caquexia, neuropatía periférica, miopatía muscular esquelética y leucoencefalopatía.

Pruebas complementarias
En las biopsias musculares suelen observarse alteraciones en las mitocondrias. El cribado se realiza mediante la detección de la elevación de la concentración urinaria de timidina y desoxiuridina, que normalmente se encuentran ausentes en la misma. La confirmación del diagnóstico se establece por el análisis de la actividad de la timidina fosforilasa en leucocitos de sangre periférica. En el análisis genético molecular se observan mutaciones funcionales en el gen *TYMP*. El aumento de nucleótidos timidina y/o desoxiuridina puede producir desequilibrios en el conjunto de nucleótidos mitocondriales, lo que se traduce en alteraciones del ADN mitocondrial, en particular depleción de ADN.

Tratamiento
El tratamiento de soporte está indicado. No existe un tratamiento establecido para la MNGIE; en varios pacientes se ha realizado un trasplante de médula ósea, pero no se ha descrito mejoría de los síntomas o de la progresión de la enfermedad. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas para restaurar la actividad de la timidina fosforilasa y eliminar los metabolitos tóxicos es un tratamiento potencial de la MNGIE.

DÉFICIT DE TIMIDINA CINASA 2
La timidina cinasa 2 (TK2) es una enzima fundamental en la vía de recuperación de pirimidinas para proporcionar nucleótidos precursores del ADN mitocondrial. El déficit de TK2 produce depleción de ADN mitocondrial específica de tejidos. La TK2 normalmente fosforila la timidina y la desoxicitidina.

Genética
El gen TK2 se localiza en el cromosoma 16q22. El déficit se hereda con carácter autosómico recesivo.

Manifestaciones clínicas
Los pacientes con déficit de TK2 presentan miopatía grave y depleción del ADN mitocondrial muscular en la infancia.

booksmedicos.org

Tratamiento
No existe tratamiento específico. El tratamiento de soporte está indicado.

AGRADECIMIENTOS
Queremos expresar nuestro agradecimiento a John A. Duley, PhD, de la universidad de Queensland, Brisbane, Australia, que revisó las figuras e hizo sugerencias para el texto, y a Lynette Fairbanks, PhD, del Hospital St. Thomas de Londres, que revisó el texto y las figuras.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

Capítulo **90**

Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford

Leslie B. Gordon

El síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (progeria) es una enfermedad mortal rara, autosómica dominante, caracterizada por el envejecimiento prematuro segmentario. Presenta una incidencia de aproximadamente 1/4.000.000 nacidos vivos y una prevalencia de 1/18 millones. En 2013 había 350 niños con progeria en todo el mundo. No se observan preferencias étnicas, regionales o por sexo. La progeria se debe a la mutación de una única base del gen *LMNA*, que resulta en la producción de una proteína lamina A mutante denominada progerina. La progerina se encuentra en concentraciones aumentadas en la piel y la pared vascular de individuos normales de más edad en comparación con individuos más jóvenes, lo que sugiere que desempeña un papel en el envejecimiento normal. Los niños con progeria sufren una aterosclerosis progresiva y la muerte sobreviene como consecuencia de infartos de miocardio o enfermedad cerebrovascular a una edad media de 14,5 años, generalmente entre los 5 y los 20 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Los niños presentan un cuadro de envejecimiento acelerado. El aspecto físico cambia espectacularmente cada año a medida que crece el niño (fig. 90-1).

Cambios dermatológicos
Los hallazgos cutáneos son a menudo los signos iniciales de progeria. Son de gravedad variable y consisten en zonas de discoloración, pigmentación moteada, áreas tirantes que pueden limitar el movimiento y abultamientos cutáneos, blandos y pequeños (1-2 cm) en el tronco y las piernas. Aunque suelen nacer con un pelo normal, los pacientes pierden el pelo de la cabeza en los primeros años, que es sustituido por un pelo inmaduro, escaso, suave en el cuero cabelludo, de tipo pelusa. Las pestañas son escasas y las cejas desaparecen.

Retraso del crecimiento
Los niños con progeria presentan un desarrollo fetal y posnatal temprano aparentemente normal. En el primer año de vida, las alteraciones del crecimiento y la composición corporal son muy aparentes; aparece un retraso grave del crecimiento que precede a una lipoatrofia generalizada con atrofia aparente de las extremidades, cianosis circumoral y venas prominentes en el cuero cabelludo, el cuello y el tronco. El peso medio, que es normal al nacer, disminuye por debajo del tercer percentil para los niños normales, a pesar de una ingesta calórica adecuada para el crecimiento normal y un gasto de energía en reposo normal. En un conjunto de datos retrospectivos de 35 niños se observó una ganancia media de peso de sólo 0,44 kg/año a partir de los 24 meses de edad y durante el resto de la vida. Entre los pacientes existe variación en cuanto a la ganancia de peso, pero la ganancia de peso proyectada a lo largo del tiempo en un paciente individual es constante, lineal y muy predecible. Los niños con progeria alcanzan una estatura final de aproximadamente 1 metro y un peso de alrededor de 14 kg. El perímetro cefálico es normal. El bajo peso es más pronunciado que la baja estatura y esto, asociado con la pérdida de grasa subcutánea, resulta en el aspecto emanciado característico de los niños con progeria. Los problemas clínicos causados por la falta de grasa subcutánea comprenden la resistencia a la insulina, la sensibilidad a las temperaturas frías y las molestias en los pies debido a la falta de almohadilla grasa. Aunque la diabetes florida es muy rara en la progeria, aproximadamente el 30-40% de los niños sufren resistencia a la insulina.

Alteraciones oculares
La tensión cutánea y la escasa grasa subcutánea alrededor de los ojos son la causa de que la mayoría de los pacientes duerman con los párpados parcialmente abiertos, lo que produce sequedad corneal y epífora. Los pacientes pueden sufrir queratopatía por exposición y/o úlceras corneales, que pueden afectar a la visión. Se recomienda el uso de lágrimas artificiales durante el día y ocluir los ojos de noche. Es frecuente que exista cierto grado de fotofobia.

Alteraciones dentales
La dentición se encuentra muy retrasada en el desarrollo y existe apiñamiento de los dientes debido a la micrognatia. La erupción puede encontrarse retrasada muchos meses y los dientes primarios pueden persistir toda la vida. Existen dientes secundarios pero pueden salir o no. En ocasiones se originan de las superficies linguales y palatinas de las crestas alveolares maxilar y mandibular, en vez de en el lugar de los incisivos primarios. En algunos casos, pero no en todos, la extracción de los dientes primarios favorece el movimiento de los dientes secundarios a su localización.

Alteraciones óseas y cartilaginosas
El desarrollo aberrante de las estructuras óseas y la densidad ósea representa una displasia esquelética característica, no relacionada con la malnutrición. La acroosteólisis de las falanges distales, la reabsorción clavicular distal y las costillas delgadas y afiladas son signos precoces de progeria, que aparecen tan pronto como a los 3 meses de edad. La desproporción facial, un puente nasal estrecho y la retrognatia dificultan mucho la intubación, por lo que se recomienda proceder a la intubación con fibra óptica. La

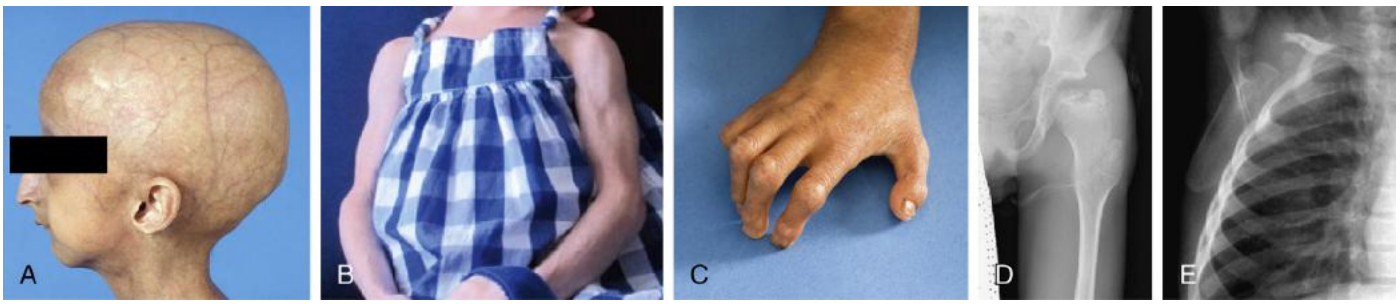

Figura 90-1 **A,** Perfil de la cabeza y la cara de un niño con progeria. Obsérvese la alopecia, la nariz picuda y la retrognatia. **B,** En los brazos de esta niña se observa la ausencia de grasa subcutánea. **C,** Las contracturas en múltiples articulaciones, como los dedos, los codos, las caderas, las rodillas y los tobillos, pueden encontrarse al nacer y/o aparecer años después. **D,** La displasia de cadera a menudo es progresiva y puede resultar en necrosis avascular, luxación de cadera e incapacidad para soportar peso. **E,** La estructura torácica piriforme y las clavículas pequeñas pueden producir luxaciones reducibles del hombro. *(Fotografía cortesía de The Progeria Research Foundation y Boston Children's Hospital.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Camici M, Micheli V, Ipata PL, et al: Pediatric neurological syndromes and inborn errors of purine metabolism, *Neurochem Int* 56:367-378, 2010.

Göttle M, Burhenne H, Sutcliffe D, et al: Purine metabolism during neuronal differentiation: the relevance of purine synthesis and recycling, *J Neurochem* 127(6):805-818, 2013.

Jinnah HA, Sabina RL: Van Den Berghe G: Metabolic disorders of purine metabolism affecting the nervous system, *Handb Clin Neurol* 113:1827-1836, 2013.

Loffler M, Fairbanks LD, Zameitat E, et al: Pyrimidine pathways in health and disease, *Mol Med* 11:430-437, 2005.

Micheli V, Camici M, Tozzi MG, et al: Neurological disorders of purine and pyrimidine metabolism, *Curr Top Med Chem* 11:923-947, 2011.

Nyhan WL: Disorders of purine and pyrimidine metabolism, *Mol Genet Metab* 86:25-33, 2005.

Simmonds HA, Duley JA, Fairbanks LD, et al: When to investigate for purine and pyrimidine disorders: Introduction and review of clinical and laboratory indications, *J Inherit Metab Dis* 20:214, 1997.

van Gennip AH, van Kuilenburg AB: Defects of pyrimidine degradation: clinical, molecular, and diagnostic aspects, *Adv Exp Med Biol* 486:233-241, 2000.

Gota

Bingham C, Ellard S, van't Hoff WG, et al: Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1beta gene mutation, *Kidney Int* 63:1645-1651, 2003.

Cameron JS, Simmonds HA: Hereditary hyperuricemia and renal disease, *Semin Nephrol* 25:9-18, 2005.

Hart TC, Gorry MC, Hart PS: Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy, *J Med Genet* 39:882-892, 2002.

Piret SE, Danoy P, Dahan K, et al: Genome-wide study of familial juvenile hyperuricaemic (gouty) nephropathy (FJHN) indicates a new locus, FJHN3, linked to chromosome 2p22.1-p21, *Hum Genet* 129:51-58, 2011.

Stiburkova B, Majewksi J, Hodanova K: Familial juvenile hyperuricaemic nephropathy (FJHN): linkage analysis in 15 families, physical and transcriptional characterisation of the FJHN critical region on chromosome 16p11.2 and the analysis of seven candidate genes, *Eur J Hum Genet* 11:145-154, 2003.

Anomalías de la recuperación de purinas

Augoustides-Savvopoulou P, Papachristou F, Fairbanks LD, et al: Partial Hypoxanthine-Guanine phosphoribosyltransferase deficiency as the unsuspected cause of renal disease spanning three generations: a cautionary tale, *Pediatrics* 109:E17, 2002.

Ceballos-Picot I, Mockel L, Potier MC, et al: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase regulates early developmental programming of dopamine neurons: implications for Lesch-Nyhan disease pathogenesis, *Hum Mol Genet* 18:2317-2327, 2009.

Chen BC, Balasubramaniam S, McGown IN, et al: Treatment of Lesch-Nyhan disease with S-adenosylmethionine: Experience with five young Malaysians, including a girl, *Brain Dev* 36(7):593-600, 2014.

Cif L, Biolsi B, Gavarini S, et al: Antero-ventral internal pallidum stimulation improves behavioral disorders in Lesch-Nyhan disease, *Mov Disord* 22:2126-2129, 2007.

Jinnah HA, Visser JE, Harris JC, et al: Lesch-Nyhan Disease International Study Group: Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease, *Brain* 129(Pt 5):1201-1217, 2006.

Jinnah HA, Ceballos-Picot I, Torres RJ, et al: Lesch-Nyhan Disease International Study Group: Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease, *Brain* 133(Pt 3):671-689, 2010.

Nyhan WL, O'Neill JP, Jinnah HA, et al. Lesch-Nyhan Syndrome. September 25, 2000 [updated June 10, 2010]. In Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 1993-2013, University of Washington, Seattle. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1149/.

Schretlen DJ, Harris JC, Park K, et al: Neurocognitive functioning in Lesch-Nyhan disease and partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency, *J Int Neuropsychol Soc* 7:805-812, 2001.

Schretlen DJ, Ward J, Meyer SM, et al: Behavioral aspects of Lesch-Nyhan disease and its variants, *Dev Med Child Neurol* 47:673-677, 2005.

Wong DF, Harris JC, Naidu S, et al: Dopamine transporters are markedly reduced in Lesch-Nyhan disease in vivo, *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:5539, 1996.

Déficit de adenina fosforribosiltransferasa (dihidroxiadeninuria)

Bollée G, Harambat J, Bensman A, et al: Adenine phosphoribosyltransferase deficiency, *Clin J Am Soc Nephrol* 7:1521-1527, 2012.

Edvardsson VO, Palsson R, Sahota A: Adenine Phosphoribosyltransferase Deficiency. August 30, 2012. In Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 1993-2013, University of Washington, Seattle. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100238.

Harambat J, Bollée G, Daudon M, et al: Adenine phosphoribosyltransferase deficiency in children, *Pediatr Nephrol* 27:571-579, 2012.

Marra G, Vercelloni PG, Edefonti A, et al: Adenine phosphoribosyltransferase deficiency: an underdiagnosed cause of lithiasis and renal failure, *JIMD Rep* 5:45-48, 2012.

Trastornos de la síntesis de los nucleótidos purínicos

de Brouwer AP, van Bokhoven H, Nabuurs SB, et al: PRPS1 mutations: four distinct syndromes and potential treatment, *Am J Hum Genet* 86:506-518, 2010.

Duley JA, Christodoulou J, de Brouwer AP: The PRPP Synthetase spectrum: What does it demonstrate about nucleotide syndromes? *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30:1129-1139, 2011.

Liu XZ, Xie D, Yuan HJ, et al: Hearing loss and PRPS1 mutations: Wide spectrum of phenotypes and potential therapy, *Int J Audiol* 52:23-28, 2013.

Déficit de adenilsuccinato liasa (succinilpurinuria)

Jurecka A, Jurkiewicz E, Tylki-Szymanska A: Magnetic resonance imaging of the brain in adenylosuccinate lyase deficiency: a report of seven cases and a review of the literature, *Eur J Pediatr* 171:131-138, 2012.

Jurecka A, Zikanova M, Jurkiewicz E, et al: Attenuated adenylosuccinate lyase deficiency: a report of one case and a review of the literature, *Neuropediatrics* 45(1):50-55, 2014.

Lim S, Lowry M, Strongin RM: Progress towards simple and direct detection of adenylosuccinate lyase deficiency in human urine, *Aust J Chem* 64:1470-1473, 2011.

Race V, Marie S, Vincent MF, et al: Clinical, biochemical and molecular genetic correlations in adenylosuccinate lyase deficiency, *Hum Mol Genet* 9:2159-2165, 2000.

Ray SP, Deaton MK, Capodagli GC, et al: Structural and biochemical characterization of human adenylosuccinate lyase (ADSL) and the R303C ADSL deficiency-associated mutation, *Biochemistry* 51:6701-6713, 2012.

van Werkhoven M, Duley J, McGown I, et al: Early diagnosis of adenylosuccinate lyase deficiency with a high throughput screening method and a trial of oral S-adenosylmethionine, *Dev Med Child Neurol* 55(11):1060-1064, 2013.

Déficit de AICAR transformilasa/IMP ciclohidrolasa (ATIC) (AICA-ribosiduria)

Baggott JE, Tamura T: Evidence for the hypothesis that 10-formyldihydrofolate is the in vivo substrate for aminoimidazolecarboxamide ribotide transformylase, *Exp Biol Med (Maywood)* 235:271-277, 2010.

Duval N, Luhrs K, Wilkinson TG, 2nd, et al: Genetic and metabolomic analysis of AdeD and AdeI mutants of de novo purine biosynthesis: cellular models of de novo purine biosynthesis deficiency disorders, *Mol Genet Metab* 108:178-189, 2013.

Marie S, Heron B, Bitoun P, et al: AICA-ribosiduria: a novel, neurologically devastating inborn error of purine biosynthesis caused by mutation of ATIC, *Am J Hum Genet* 74:1276-1281, 2004.

Trastornos por anomalías del catabolismo de las purinas

Landau ME, Kenney K, Deuster P, et al: Exertional rhabdomyolysis: a clinical review with a focus on genetic influences, *J Clin Neuromuscul Dis* 13:122-136, 2012.

Tarnopolsky MA: What can metabolic myopathies teach us about exercise physiology? *Appl Physiol Nutr Metab* 31:21-30, 2006.

van Adel BA, Tarnopolsky MA: Metabolic myopathies: update 2009, *J Clin Neuromuscul Dis* 10:97-121, 2009.

Déficit de xantina oxidorreductasa (déficit del cofactor molibdeno/xantinuria hereditaria)

Agarwal A, Banerjee A, Banerjee UC: Xanthine oxidoreductase: a journey from purine metabolism to cardiovascular excitation-contraction coupling, *Crit Rev Biotechnol* 31:264-280, 2011.

Bayram E, Topcu Y, Karakaya P, et al: Molybdenum cofactor deficiency: review of 12 cases (MoCD and review), *Eur J Paediatr Neurol* 17:1-6, 2013.

Hitzert MM, Bos AF, Bergman KA, et al: Favorable outcome in a newborn with molybdenum cofactor type A deficiency treated with cPMP, *Pediatrics* 130:e1005-e1010, 2012.

Ichida K, Amaya Y, Okamoto K, et al: Mutations associated with functional disorder of xanthine oxidoreductase and hereditary xanthinuria in humans, *Int J Mol Sci* 13:15475-15495, 2012.

Trastornos del metabolismo de las pirimidinas

Bailey CJ: Orotic aciduria and uridine monophosphate synthase: a reappraisal, *J Inherit Metab Dis* 32(Suppl 1):S227-S233, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Salerno C, Crifò C: Diagnostic value of urinary orotic acid levels: applicable separation methods, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 781(1–2):57-71, 2002.

Déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa (timina-uraciluria, pirimidinuria)

Teh LK, Hamzah S, Hashim H, et al: Potential of dihydropyrimidine dehydrogenase genotypes in personalizing 5-fluorouracil therapy among colorectal cancer patients, *Ther Drug Monit* 35(5):624-630, 2013.
van Staveren MC, Guchelaar HJ, van Kuilenburg AB, et al: Evaluation of predictive tests for screening for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, *Pharmacogenomics J* 13(5):389-395, 2013.

Déficit de dihidropirimidinasa (dihidropirimidinuria)

Hsu CC, Lu LY, Yang YS: From sequence and structure of sulfotransferases and dihydropyrimidinases to an understanding of their mechanisms of action and function, *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 6:591-601, 2010.
Ito T: Children's toxicology from bench to bed—Liver injury (1): Drug-induced metabolic disturbance—toxicity of 5-FU for pyrimidine metabolic disorders and pivalic acid for carnitine metabolism, *J Toxicol Sci* 34(Suppl 2):SP217-SP222, 2009.
Kuilenburg AB, Meinsma R, van Gennip AH: Pyrimidine degradation defects and severe 5-fluorouracil toxicity, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 23:1371-1375, 2004.
Thomas HR, Ezzeldin HH, Guarcello V, et al: Genetic regulation of dihydropyrimidinase and its possible implication in altered uracil catabolism, *Pharmacogenet Genomics* 17(11):973-987, 2007.
van Kuilenburg AB, Meinsma R, van Gennip AH: Pyrimidine degradation defects and severe 5-fluorouracil toxicity, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 23(8–9):1371-1375, 2004.
van Kuilenburg AB, Dobritzsch D, Meijer J: Dihydropyrimidinase deficiency: Phenotype, genotype and structural consequences in 17 patients, *Biochim Biophys Acta* 1802(7–8):639-648, 2010.

Déficit de β-ureidopropionasa (*N*-carbamil-β-aminoaciduria)

Thomas HR, Ezzeldin HH, Guarcello V: Genetic regulation of beta-ureidopropionase and its possible implication in altered uracil catabolism, *Pharmacogenet Genomics* 18:25-35, 2008.
Yaplito-Lee J, Pitt J, Meijer J, et al: Beta-ureidopropionase deficiency presenting with congenital anomalies of the urogenital and colorectal systems, *Mol Genet Metab* 93:190-194, 2008.
van Kuilenburg AB, Meinsma R, Beke E, et al: Beta-ureidopropionase deficiency: an inborn error of pyrimidine degradation associated with neurological abnormalities, *Hum Mol Genet* 13:2793-2801, 2004.
van Kuilenburg AB, Dobritzsch D, Meijer J: β-Ureidopropionase deficiency: phenotype, genotype and protein structural consequences in 16 patients, *Biochim Biophys Acta* 1822:1096-1108, 2012.

Déficit de pirimidina 5′-nucleotidasa

Chiarelli LR, Fermo E, Zanella A, et al: Hereditary erythrocyte pyrimidine 5′-nucleotidase deficiency: a biochemical, genetic and clinical overview, *Hematology* 11:67-72, 2006.
Marinaki AM, Escuredo E, Duley JA, et al: Genetic basis of hemolytic anemia caused by pyrimidine 5′ nucleotidase deficiency, *Blood* 97:3327-3332, 2001.
Rees DC, Duley JA, Marinaki AM: Pyrimidine 5′ nucleotidase deficiency, *Br J Haematol* 120:375-383, 2003.
Zanella A, Bianchi P, Fermo E, et al: Hereditary pyrimidine 5′-nucleotidase deficiency: from genetics to clinical manifestations, *Br J Haematol* 133:113-123, 2006.

Hiperactividad de 5′-nucleotidasa citosólica (depleción de nucleótidos pirimidínicos)

Eriksson S, Wang L: Molecular mechanisms of mitochondrial DNA depletion diseases caused by deficiencies in enzymes in purine and pyrimidine metabolism, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 27:800-808, 2008.
Galmarini CM, Jordheim L, Dumontet C: Role of IMP-selective 5′-nucleotidase (cN-II) in hematological malignancies, *Leuk Lymphoma* 44:1105-1111, 2003.
Grazia TM: Inborn errors in purine metabolism: role of 5′-nucleotidases and their involvement in the etiology of neurological impairments, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30:1276-1283, 2011.
Ipata PL, Tozzi MG: Recent advances in structure and function of cytosolic IMP-GMP specific 5′-nucleotidase II (cN-II), *Purinergic Signal* 2:669-675, 2006.

Déficit de timidina fosforilasa (encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial [MNGIE])

Fairbanks LD, Marinaki AM, Carrey EA, et al: Deoxyuridine accumulation in urine in thymidine phosphorylase deficiency (MNGIE), *J Inherit Metab Dis* 25:603-604, 2003.
Hirano M, Garone C, Quinzii CM: CoQ(10) deficiencies and MNGIE: two treatable mitochondrial disorders, *Biochim Biophys Acta* 1820:625-631, 2012.
Nishino I, Spinazzola A, Hirano M: MNGIE: from nuclear DNA to mitochondrial DNA, *Neuromuscul Disord* 11:7-10, 2001.
Wong LJ: Mitochondrial syndromes with leukoencephalopathies, *Semin Neurol* 32:55-61, 2012.

Déficit de timidina cinasa 2 (TK2)

Bartesaghi S, Betts-Henderson J, Cain K, et al: Loss of thymidine kinase 2 alters neuronal bioenergetics and leads to neurodegeneration, *Hum Mol Genet* 19:1669-1677, 2010.
Béhin A, Jardel C, Claeys KG, et al: Adult cases of mitochondrial DNA depletion due to TK2 defect: an expanding spectrum, *Neurology* 78:644-648, 2012.
Chanprasert S, Wang J, Weng SW, et al: Molecular and clinical characterization of the myopathic form of mitochondrial DNA depletion syndrome caused by mutations in the thymidine kinase (TK2) gene, *Mol Genet Metab* 110(1–2):153-161, 2013.
Saada-Reisch A: Deoxyribonucleoside kinases in mitochondrial DNA depletion, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 23:1205-1215, 2004.

booksmedicos.org

estructura torácica piriforme y las clavículas pequeñas pueden acompañarse de luxaciones de hombro reducibles (fig. 90-1*E*). El remodelamiento del hueso largo del eje entre la cabeza y el cuello femoral secundario a las contracturas de la rodilla y el tobillo produce un cuadro de coxa valga, que consiste en la rectificación del eje entre la cabeza y el cuello femoral a más de 125 grados. La pelvis ósea es normal y estos cambios dan lugar a la postura «de montar a caballo». La displasia de cadera a menudo es progresiva y puede resultar en necrosis avascular, luxación de cadera e inestabilidad al soportar peso (fig. 90-1*D*). Otros cambios en los huesos largos son el ensanchamiento de las metáfisis humeral y femoral y el estrechamiento del cuello radial. La edad ósea generalmente es normal; puede haber lecturas variables en una misma radiografía. Las placas de crecimiento son normales. En la valoración de la estructura ósea mediante tomografía computarizada cuantitativa periférica del radio se observan anomalías graves y características de la geometría estructural ósea y de la resistencia del esqueleto. Los valores Z de densidad ósea por unidad de área determinados mediante absorciometría de rayos X de doble energía son anormalmente bajos, pero mejoran tras su ajuste por estatura y edad. La incidencia de fracturas en los pacientes con progeria es normal.

Las contracturas articulares, debidas a los cambios ligamentosos y cutáneos, limitan el rango de movimientos. Las contracturas en múltiples articulaciones, como los dedos, los codos, las caderas, las rodillas y los tobillos, pueden presentarse al nacimiento y/o en los años posteriores (fig. 90-1*C*). Se recomienda la fisioterapia de modo rutinario y a lo largo de la vida para maximizar la función articular.

Audición

La hipoacusia conductiva de tonos bajos es común en los niños con progeria, y es indicativa de la rigidez de la membrana timpánica y/o de déficits en las estructuras óseas y ligamentosas del oído medio. En general, su capacidad de oír los tonos habituales del lenguaje hablado no se encuentra afectada, pero se recomienda que se les reserven asientos de preferencia en las aulas.

Enfermedad cardiovascular

La muerte se debe principalmente a infartos de miocardio y, con menos frecuencia, a accidentes cerebrovasculares. La progeria es una vasculopatía primaria caracterizada por el endurecimiento vascular acelerado y global, seguido por una enfermedad oclusiva de vasos de pequeño diámetro como resultado de la formación de placas ateroscleróticas, con insuficiencia valvular y cardíaca con el paso de los años. En las etapas terminales se observa hipertensión, angina de pecho, cardiomegalia, síndrome metabólico e insuficiencia cardíaca. Se recomienda realizar estudios ecográficos carotídeos rutinarios para controlar las placas, medir la velocidad de las ondas del pulso carotídeo-femoral para controlar el aumento de la rigidez vascular y realizar ecocardiogramas.

Arteriopatía y accidentes cerebrovasculares

Los infartos cerebrales pueden producirse aunque el niño presente un electrocardiograma normal. La edad más temprana a la que se ha descrito un accidente cerebrovascular ha sido a los 4,8 meses de vida. Son más frecuentes en niños con años de vida. En el 60% de los pacientes se observan signos radiográficos de infarto en la RM, de los que el 50% son asintomáticos. Se observa enfermedad de vasos de pequeño y de gran diámetro, y la formación de vasos colaterales es importante. Se han documentado oclusiones de las arterias carótidas, pero pueden producirse infartos en ausencia de las mismas. La propensión a sufrir accidentes cerebrovasculares y la rigidez subyacente de los vasos sanguíneos convierten al mantenimiento de una presión arterial adecuada por medio de la hidratación (es decir, beber adecuadamente de modo habitual) en una prioridad en los niños con progeria. Se debe prestar una atención especial al considerar el mantenimiento de una presión arterial consistente durante una anestesia general, viajes en avión y días calurosos.

Sistemas con un funcionamiento normal

El hígado, los riñones, la glándula tiroides, el sistema gastrointestinal y el sistema neurológico (sin tener en cuenta los accidentes cerebrovasculares) no se encuentran afectados. El intelecto es normal para la edad.

Pruebas complementarias

Las pruebas de laboratorio más constantes son la disminución de la concentración sérica de leptina y la resistencia a la insulina. El recuento plaquetario a menudo se encuentra moderadamente elevado. El perfil lipídico, la bioquímica en sangre, las pruebas endocrinas y de coagulación y otras pruebas suelen ser normales.

PATOGENIA MOLECULAR

La progeria se debe a mutaciones en el gen *LMNA*. El gen *LMNA/C* normal codifica las proteínas laminas A y C, de las que sólo la lamina A se asocia con enfermedades en el ser humano. Las proteínas laminas son las principales proteínas de la lámina nuclear, una interfaz molecular compleja localizada entre la membrana interna de la envoltura nuclear y la cromatina. La integridad de la lámina es fundamental para muchas funciones celulares; crea y mantiene la integridad estructural del armazón nuclear, la replicación del ADN, la transcripción del ARN, la organización del núcleo, el ensamblaje del poro nuclear, la función de la cromatina, el ciclo celular y la apoptosis.

La progeria casi siempre es una enfermedad esporádica autosómica dominante. Existe un caso demostrado de mosaicismo. La progeria se debe al uso acelerado de un sitio de empalme interno que resulta en la deleción de 150 pares de bases en la porción 3' del exón 11 del gen *LMNA*. En aproximadamente el 90% de los casos, esto se debe a una única transición de C a T en el nucleótido 1824, que es silente (Gly608Gly), pero optimiza un sitio de empalme interno en el exón 11. El 10% restante de casos suponen varias mutaciones de 1 única base del sitio donante de empalme del intrón 11, lo que reduce la especificidad por este sitio y altera el equilibrio de ensamblaje a favor del sitio de empalme interno. Debido a todas estas mutaciones, la traducción seguida del procesamiento postraduccional del ARN mensajero alterado produce progerina, una proteína lamina A anormal acortada con una deleción de 50 aminoácidos cerca de su extremo C-terminal. El conocimiento de la vía de procesamiento postraduccional y de cómo se altera para crear la progerina ha dado lugar a diversas posibilidades terapéuticas para la enfermedad.

Tanto la lamina A como la progerina poseen un grupo farnesilo unido durante el procesamiento postraduccional. Se trata de un resto lipofílico que facilita la intercalación de proteínas en la membrana nuclear interna donde se realizan la mayor parte de las funciones de la lamina y la progerina. En la lamina A normal, la pérdida del anclaje farnesilo libera prelamina de la membrana nuclear, volviéndola soluble para la degradación autofágica. Sin embargo, la progerina conserva su resto farnesilo. Permanece anclado a la membrana, fijando otras proteínas, causando vesiculación del núcleo y alterando la mitosis y la expresión génica.

La enfermedad en la progeria se debe a un mecanismo ***dominante negativo;*** el fenotipo de la enfermedad se debe a la acción de la progerina y no a la disminución de lamina A. La gravedad de la enfermedad viene determinada en parte por la concentración de progerina, que es regulada por la mutación particular, el tipo de tejido u otros factores que afectan al uso del sitio de empalme interno.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En general, la constelación de hábito corporal pequeño y cambios óseos, cutáneos, en el pelo y la grasa subcutánea da lugar al gran parecido físico entre los pacientes con progeria (fig. 90-2). Por este motivo, el diagnóstico clínico puede alcanzarse o descartarse con relativa seguridad incluso a edades tempranas, aunque se han descrito algunos casos de pacientes con expresión baja de progerina con signos sumamente leves. La sospecha clínica debe seguirse de una prueba de secuencia genética del gen *LMNA*. Los trastornos que se parecen a la progeria son los síndromes que recuerdan al envejecimiento; entre ellos se encuentran el síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch, el síndrome de Werner, el síndrome de Cockayne, el síndrome de Rothmund-Thomson, la dermatopatía restrictiva y el síndrome de progeria de Nestor-Guillermo (tabla 90-1). Los pacientes a menudo no encajan en ninguno de estos diagnósticos y representan laminopatías progeroides sin nombre sumamente raras que se deben a mutaciones de la lamina o de la enzima Zmpste24 asociada a la lamina no productoras de progerina o a síndromes progeroides sin mutaciones de la lamina.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO, TRATAMIENTO Y RECURSOS PARA PACIENTES

Los niños con progeria sufren una forma prematura grave de aterosclerosis. Antes de fallecer se produce una cardiopatía con hipertrofia cardíaca izquierda, insuficiencia valvular y edema pulmonar. La patología neurovascular, con ataques isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares y en ocasiones cuadros convulsivos, produce una morbilidad elevada. La muerte se debe a infartos de miocardio (aproximadamente el 80% de los casos) y accidentes cerebrovasculares (aproximadamente el 20% de los casos) y suele tener lugar entre los 5 y los 20 años, con una esperanza media de vida de 14,5 años.

Figura 90-2 Dos niños no emparentados con progeria. Obsérvese el parecido físico entre ellos. *(Fotografía cortesía de The Progeria Research Foundation.)*

No existe ningún tratamiento específico aprobado por la FDA para esta enfermedad. La hormona del crecimiento ha logrado una mayor velocidad de ganancia de peso y estatura cuando se administra por vía subcutánea a dosis de 0,05 mg/kg/día, pero el peso seguía bastante por debajo del observado en los niños sanos. Se recomienda tratamiento con dosis bajas de aspirina (2 mg/kg de peso corporal/día) por sus efectos conocidos de disminución del riesgo cardiovascular en la población adulta general con factores de riesgo. Se desconoce si la hormona del crecimiento o la aspirina a dosis bajas ejercen algún efecto sobre la morbilidad o la mortalidad.

La primera promesa terapéutica potencialmente beneficiosa para la progeria se publicó en 2011. La inhibición de la farnesilación postraduccional de la progerina con un fármaco llamado lonafarnib trataba de impedir que esta proteína causante de la enfermedad se fijara a la membrana nuclear, donde produce gran parte de sus efectos nocivos. Un ensayo clínico prospectivo sin grupo control se inició con una cohorte de 25 pacientes con progeria de 3 a 16 años, tratados durante un mínimo de 2 años (NCT00425607). El lonafarnib se toleraba bien y los efectos secundarios más frecuentes fueron diarrea, náuseas y pérdida de apetito, que por lo general mejoraban con el tiempo. En algunos subgrupos de pacientes mejoraba la velocidad de ganancia de peso, disminuía la rigidez vascular (lo que se valoraba por la mejoría de la velocidad de la onda carotídea-femoral y la ecodensidad de la arteria carótida), aumentaba la rigidez estructural del radio, mejoraba la hipoacusia neurosensorial y disminuían las cefaleas, los ataques isquémicos transitorios

Tabla 90-1 Características del síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford y de enfermedades parecidas

	SÍNDROME DE PROGERIA DE HUTCHINSON-GILFORD	SÍNDROME DE WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH	SÍNDROME DE WERNER	SÍNDROME DE COCKAYNE	SÍNDROME DE ROTHMUND-THOMPSON	DERMOPATÍA RESTRICTIVA
Gen causante	*LMNA*	Desconocido	*WRN, LMNA*	*CSA, SP*	Gen de la helicasa *RecQL4* (8q24.3)	Mutaciones LAMINA A/C
Herencia	Dominante	Recesiva	Recesiva	Recesiva	Recesiva	Recesiva
Comienzo	Infancia	Recién nacido	Adulto joven	Recién nacido	Infancia	Recién nacido
Alopecia	+ Total	Cuero cabelludo + parches	Cuero cabelludo + patrón masculino	–	+ Difusa	+ Difusa
Adelgazamiento cutáneo	+	+	+	–	+	+
Pérdida de grasa subcutánea	+	+	+	+	–	–
Calcificación cutánea	–	–	+	–	–	–
Hiperqueratosis	–	–	+	–	+	–
Cataratas	–	–	+	+	+	–
Talla baja	+	+	+	+	+	+
Coxa valga	+	–	–	–	–	–
Acroosteólisis	+	+	+	–	–	–
Displasia mandibular	+	+	–	–	–	+
Vasculopatía	+	–	+	+	–	–
Alteraciones de la voz	+	–	+	–	–	–
Diabetes	–	+	+	–	–	–
Hipogonadismo	+	–	+	+	+	–
Alteraciones dentales	+	+	+	+	+	+

Modificada de Hegele RA: Drawing the line in progeria syndromes, Lancet *362;416-417, 2003.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y los accidentes cerebrovasculares. El tratamiento farmacológico no afectaba a las alteraciones dermatológicas y dentales, las contracturas articulares, la resistencia a la insulina, la lipodistrofia y la densidad mineral ósea. Los datos de la mejoría del estado cardiovascular en los niños con progeria son muy alentadores. Un estudio publicado en 2014 demostró un aumento de la esperanza de vida estimada en los niños con progeria tratados con inhibidores de la farnesilación como el lonafarnib.

Un ensayo clínico en curso, que añade pravastatina y zoledronato, dos fármacos aprobados por la FDA, a la pauta de lonafarnib, va igualmente dirigido a inhibir la farnesilación de la progerina (NCT00916747).

La Progeria Foundation (www.progeriaresearch.org) mantiene un registro internacional, un programa diagnóstico y un manual para la atención completa del paciente y coordina ensayos clínicos terapéuticos.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

Capítulo **91**

Porfirias

Manisha Balwani, Robert J. Desnick y Karl E. Anderson

Las porfirias son enfermedades metabólicas producidas por alteraciones de la actividad de enzimas específicas de la vía la de biosíntesis del grupo hemo. Estas enzimas son más activas en la médula ósea y el hígado. Las porfirias eritropoyéticas, en las que la sobreproducción de productos intermedios de la vía del hemo se produce principalmente en las células eritroides de la médula ósea, se presentan generalmente al nacimiento o en la primera infancia con fotosensibilidad cutánea, o en el caso de la porfiria eritropoyética congénita (PEC), incluso intraútero, en forma de hidropesía no inmunitaria. La protoporfiria eritropoyética (PPE) es la porfiria más frecuente en los niños y es una patología de gran interés para los pediatras. La mayor parte de las porfirias son hepáticas; la sobreproducción y acumulación inicial de los precursores de porfirinas o de porfirinas ocurre en el hígado. La activación de las porfirias hepáticas es muy rara durante la infancia, lo que refleja que los diferentes mecanismos reguladores hepáticos de la biosíntesis del hemo están influidos por el desarrollo puberal. Las formas homocigotas de las porfirias hepáticas pueden manifestarse clínicamente antes de la pubertad. Los niños con porfirias hepáticas hereditarias heterocigotas pueden presentar síntomas inespecíficos no relacionados. Los padres con frecuencia solicitan información acerca del pronóstico a largo plazo y muestran preocupación por los fármacos que pueden empeorar estas enfermedades.

Las secuencias de ADN y las localizaciones cromosómicas están establecidas para los genes humanos de las enzimas implicadas en esta vía, y se han encontrado múltiples mutaciones relacionadas con la enfermedad para cada porfiria. Las porfirias hereditarias presentan una herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. Aunque el diagnóstico inicial de las porfirias mediante métodos bioquímicos sigue siendo esencial, resulta especialmente importante confirmar el diagnóstico demostrando la mutación o mutaciones genéticas específicas.

VÍA DE LA BIOSÍNTESIS DEL GRUPO HEMO

El grupo hemo es necesario para una variedad de hemoproteínas, como la hemoglobina, la mioglobina, los citocromos respiratorios y las enzimas citocromo P450 (CYP). Se cree que las 8 enzimas que participan en la vía de la biosíntesis del grupo hemo son activas en todos los tejidos. La síntesis de la hemoglobina en las células precursoras eritroides representa alrededor del 85% de la síntesis diaria de grupo hemo en el ser humano. En los hepatocitos tiene lugar el resto de la síntesis, principalmente para la obtención de CYP, que son especialmente abundantes en el retículo endoplásmico hepático, y son recambiadas más rápidamente que muchas otras hemoproteínas, como las citocromos respiratorias mitocondriales. Los productos intermedios de las vías son los precursores de las porfirinas, el ácido δ-aminolevulínico (ALA, también conocido como ácido 5-aminolevulínico) y el porfobilinógeno (PBG), y las porfirinas (principalmente en forma reducida, conocidas como porfirinógenos) (fig. 91-1). Al menos en el ser humano, estos productos intermedios no se acumulan en cantidades importantes en condiciones normales o tienen funciones fisiológicas importantes.

El déficit de cada enzima de la vía se asocia con una porfiria diferente (tabla 91-1). La primera enzima, la ALA sintasa (ALAS), presenta dos formas. Una forma específica de las células eritroides, denominada ALA2, es deficiente en la anemia sideroblástica ligada al cromosoma X, debido a mutaciones del gen *ALAS2* en el cromosoma Xp11.2. Las mutaciones de la ALAS2 que implican un aumento de su función, debidas a deleciones en el último exón, causan la protoporfiria ligada al cromosoma X (PLX), una porfiria cutánea que presenta un fenotipo idéntico a la PPE.

La regulación de la síntesis del grupo hemo es diferente en los dos tejidos principales en los que tiene lugar dicha síntesis. La biosíntesis hepática del grupo hemo está controlada principalmente por la ALAS1. La síntesis de ALAS1 hepática está regulada por una reserva de grupo hemo «libre» (v. fig. 91-1), que puede verse aumentada por el grupo hemo de nueva síntesis o por el liberado de las hemoproteínas, destinado al catabolismo de la biliverdina por la hemo oxigenasa.

En el eritrón, los mecanismos reguladores permiten la producción de cantidades muy importantes de grupo hemo necesario para la síntesis de hemoglobina. La respuesta al estímulo para la síntesis de la hemoglobina se produce durante la diferenciación celular, dando lugar al aumento del número de células. A diferencia de lo que ocurre en el hígado, el grupo hemo también posee un papel estimulante para la síntesis de hemoglobina, y la estimulación de la síntesis del grupo hemo en las células eritroides se acompaña de un aumento no sólo de la ALAS2, sino también de la inducción secuencial de otras enzimas que participan en la biosíntesis del grupo hemo. Se conocen diferentes transcripciones eritroides-específicas y no eritroides o «de gestión interna» *(housekeeping)* para las primeras 4 enzimas de la vía. Las diferentes formas de la ALAS son codificadas por genes localizados en cromosomas distintos, pero, para cada una de las otras 3, las transcripciones eritroides y no eritroides se transcriben mediante promotores alternativos del mismo gen. El grupo hemo también regula la velocidad de su síntesis en las células eritroides mediante el control del transporte de hierro en los reticulocitos.

Los productos intermedios de la vía biosintética del grupo hemo son convertidos en grupo hemo de manera eficiente, y sólo se excreta una pequeña cantidad de dichos productos. Algunos pueden sufrir modificaciones químicas antes de ser excretados. Mientras que los precursores de porfirinas ALA y PBG son incoloros, no fluorescentes y se excretan por la orina sin modificar en gran parte, el PBG puede degradarse en productos coloreados como la porfobilina, un pigmento marronáceo, o puede polimerizarse espontáneamente a uroporfirinas. Las porfirinas son de color rojo y muestran una fluorescencia roja brillante cuando son expuestas a luz UV de longitud de onda larga. Los porfirinógenos, que son incoloros y no fluorescentes, son la forma reducida de las porfirinas, que, cuando se acumulan, se autooxidan fácilmente dando lugar a las porfirinas correspondientes fuera de la célula. Sólo los isómeros de coproporfirinógeno y uroporfirinógeno de tipo III son convertidos a grupo hemo (v. fig. 91-1).

El ALA y el PBG son excretados por la orina. La excreción de porfirinas y porfirinógenos en la orina o la bilis está determinada por el número de grupos carboxilo. Las que poseen muchos grupos carboxilo, como la uroporfirina (octacarboxil porfirina) y la heptacarboxil porfirina, son hidrosolubles y se excretan por la orina con facilidad. Las que poseen menor número de grupos carboxilo, como la protoporfirina (dicarboxil porfirina), no son hidrosolubles y se excretan a través de la bilis y las heces. La coproporfirina (tetracarboxil porfirina) se excreta repartida entre la bilis y la orina. Como la coproporfirina I se excreta más fácilmente por la bilis que la coproporfirina III, las alteraciones de la función hepatobiliar pueden aumentar la excreción total de coproporfirina urinaria y la proporción entre estos isómeros.

CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LAS PORFIRIAS

Existen dos sistemas de clasificación que reflejan la fisiopatología subyacente o las características clínicas. Ambos sistemas resultan de utilidad para el diagnóstico y el tratamiento (v. tabla 91-1). En las porfirias **eritropoyéticas** y **hepáticas,** la fuente del exceso de producción de porfirinas y de sus precursores son la médula ósea y el hígado, respectivamente.

booksmedicos.org

Bibliografía

Gordon LB, Brown WT, Collis FS: Hutchinson-Gilford progeria syndrome. In GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (website). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/review/disease/progeria?db=genetests&search_param=contains.

Gordon LB, Kleinman ME, Miller DT, et al: Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(41):16666-16671, 2012.

Larrieu D, Britton S, Demir M, et al: Chemical inhibition of NAT10 corrects defects of laminopathic cells, *Science* 344:527-532, 2014.

Meridith M, Gordon L, Clauss S, et al: Phenotype and course of Hutchinson-Gilford progeria syndrome, *N Engl J Med* 358:592-604, 2008.

Ullrich NJ, Kieran MW, Miller DT, et al: Neurologic features of Hutchinson-Gilford progeria syndrome after lonafarnib treatment, *Neurology* 81(5):427-430, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

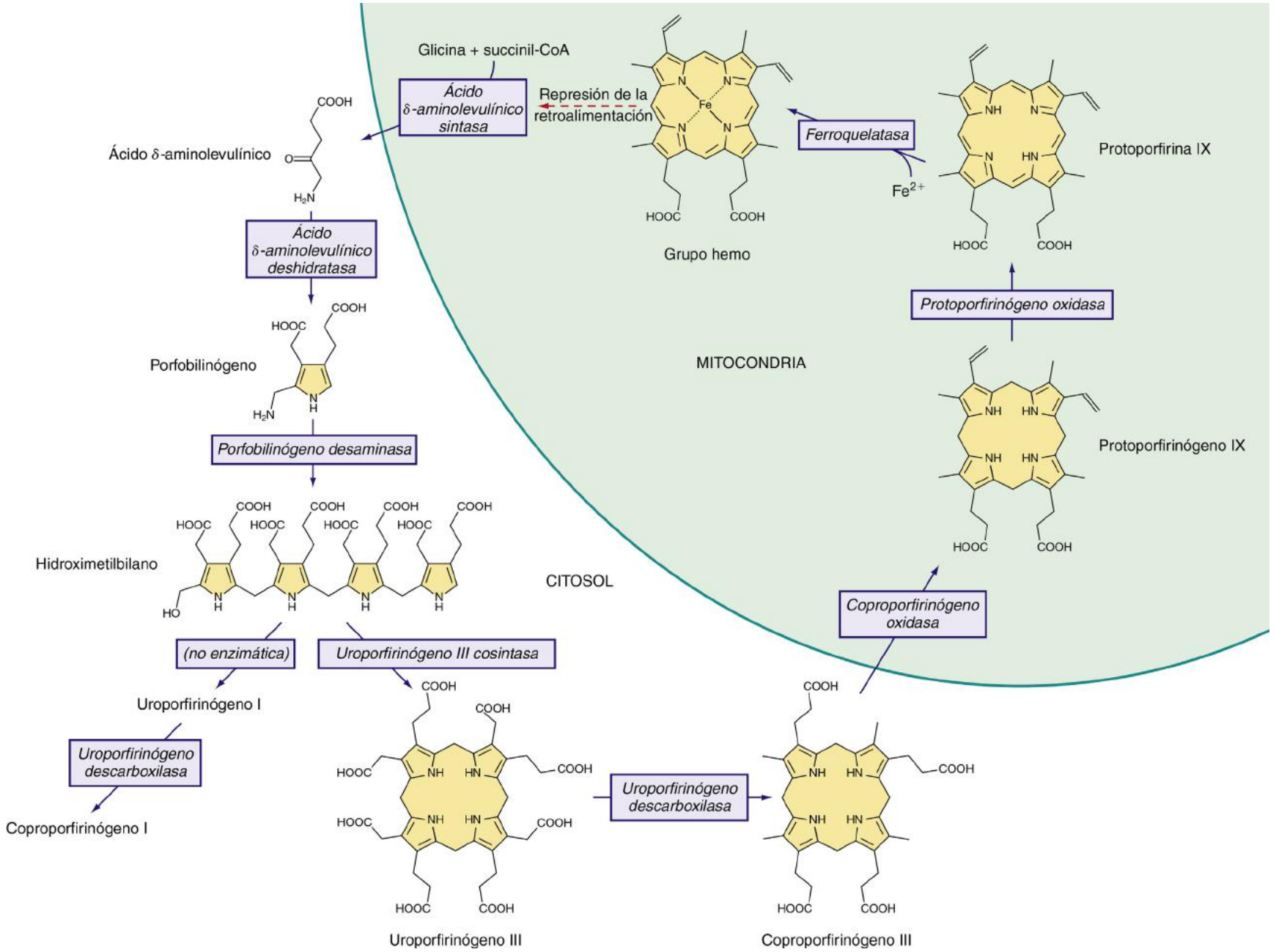

Figura 91-1 Enzimas y productos intermedios de la vía de biosíntesis del grupo hemo. La vía está regulada en el hígado por el producto final, el grupo hemo, principalmente por represión de la retroalimentación *(flecha discontinua)*.

Tabla 91-1 Las porfirias humanas: mutaciones, momento de presentación y clasificaciones basadas en los síntomas y los tejidos

ENFERMEDAD (ABREVIATURA)	ENZIMA (ABREVIATURA)	HERENCIA	PRESENTACIÓN	Clasificaciones			
				HEPÁTICA	ERITROPOYÉTICA	AGUDA/NEUROLÓGICA	CUTÁNEA
Protoporfiria ligada al cromosoma X (PLX)	*δ-aminolevulinato sintasa (ALAS2)*	Ligada al cromosoma X	Infancia		X		X
Porfiria por déficit de ácido δ-aminolevulínico deshidratasa (PAD)	*Ácido δ-aminolevulínico deshidratasa (ALAD)*	Autosómica recesiva	Principalmente tras la pubertad	X	X*	X	
Porfiria aguda intermitente (PAI)	*Porfobilinógeno desaminasa (PBGD)*	Autosómica dominante	Tras la pubertad	X		X	
PAI homocigota		Homocigota dominante	Infancia	X	X	X	
Porfiria eritropoyética congénita (PEC)	*Uroporfirinógeno III sintasa (UROS)*	Autosómica recesiva	Intraútero o lactantes		X		X
Porfiria cutánea tarda (PCT) de tipo 1	*Uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD)*	Esporádica	Adultos	X			X
PCT de tipo 2†		Autosómica dominante	Adultos	X			X
PCT de tipo 3		Desconocida	Adultos	X			X
Porfiria hepatoeritropoyética (PHE)		Homocigota dominante	Infancia	X	X*		X
Coproporfiria hereditaria (CPH)	*Coproporfirinógeno oxidasa (CPOX)*	Autosómica dominante	Tras la pubertad	X		X	X
CPH homocigota		Homocigota dominante	Infancia	X	X	X	X
Porfiria variegata (PV)	*Protoporfirinógeno oxidasa (PPOX)*	Autosómica dominante	Tras la pubertad	X		X	X
PV homocigota		Homocigota dominante	Infancia	X	X	X	X
Protoporfiria eritropoyética (PPE)	*Ferroquelatasa (FECH)*	Autosómica recesiva (con mayor frecuencia heteroalélica con alelo hipomórfico)	Infancia		X		X

*La PAD y la PHE se consideran principalmente porfirias hepáticas, pero la elevación marcada de la zinc protoporfirina eritrocitaria sugiere un componente eritropoyético.
†La PCT se debe a la inhibición de la UROD hepática. La herencia autosómica dominante del déficit parcial de UROD es un factor predisponente en casos clasificados como PCT familiar (tipo 2).

Tabla 91-2 Las tres porfirias humanas más frecuentes y sus características principales

	SÍNTOMAS DE PRESENTACIÓN	FACTORES AGRAVANTES	PRUEBAS DE CRIBADO MÁS IMPORTANTES	TRATAMIENTO
Porfiria aguda intermitente	Neurológicos, comienzo en la edad adulta	Fármacos (principalmente inductores de P450), progesterona, restricción dietética	Porfobilinógeno urinario	Hemina, glucosa
Porfiria cutánea tarda	Ampollas cutáneas y fragilidad (crónica), comienzo en la edad adulta	Hierro, alcohol, tabaquismo, estrógenos, hepatitis C, VIH, hidrocarbonos halogenados	Porfirinas plasmáticas (o urinarias)	Flebotomía, hidroxicloroquina a dosis bajas
Protoporfiria eritropoyética	Dolor y tumefacción cutánea (principalmente aguda), comienzo en la infancia		Porfirinas eritrocitarias (o plasmáticas)	β-caroteno

Las **porfirias agudas** producen síntomas neurológicos que se asocian al aumento del ALA y/o el PBG, precursores de las porfirinas. En las **porfirias cutáneas,** la fotosensibilidad se debe al transporte de las porfirinas en sangre desde el hígado o la médula ósea hasta la piel. La muy poco frecuente **porfiria dual** hace referencia a los casos de porfiria con dos déficits enzimáticos diferentes de la vía de la biosíntesis del grupo hemo.

Se debe destacar que en las tres porfirias más frecuentes en todos los grupos de edad, la porfiria cutánea tarda (PCT), la porfiria aguda intermitente (PAI) y la PPE, en este orden, la presentación clínica, los factores precipitantes, los métodos diagnósticos y los tratamientos eficaces son muy diferentes (tabla 91-2). Dos de las 4 porfirias agudas, la coproporfiria hereditaria (CPH) y la porfiria variegata (PV), también pueden producir lesiones que son indistinguibles de las de la PCT (v. tabla 91-1). La PEC produce más lesiones ampollosas, a menudo con infección secundaria y mutilación. La PPE y la PLX poseen el mismo fenotipo y se diferencian del resto de porfirias cutáneas por cursar de forma aguda con fotosensibilidad sin formación de ampollas tras la exposición a la luz solar. La PPE también es la porfiria más frecuente que se manifiesta antes de la pubertad.

Pruebas diagnósticas de laboratorio para el despistaje

Si los síntomas o los signos sugieren el diagnóstico de porfiria deben emplearse pruebas de laboratorio específicas y sensibles de despistaje. Si una prueba de cribado o de despistaje es significativamente anormal, se deben realizar pruebas más exhaustivas para establecer el tipo de porfiria. El uso excesivo de pruebas de laboratorio para el cribado puede dar lugar a gastos innecesarios e incluso a retrasos diagnósticos. En los pacientes con antecedentes de porfiria, las pruebas de laboratorio que eran la base del diagnóstico original deben revisarse, y si se consideran inadecuadas, se deben realizar pruebas adicionales.

La **porfiria aguda** debe sospecharse en los pacientes con síntomas neuroviscerales, como el dolor abdominal pospuberal, cuando la evaluación clínica inicial no sugiere otra causa. Deben medirse *en orina* las *porfirinas totales* y los *precursores de las porfirinas (ALA y PBG).* Los niveles de PBG urinario se encuentran aumentados prácticamente siempre durante los ataques agudos de porfiria aguda intermitente (PAI), coproporfiria hereditaria (CPH) y porfiria variegata (PV), y no aumentan sustancialmente en ninguna otra situación médica. Por tanto, esta medición es sensible y específica. Todos los centros médicos principales deberían contar con un método para diagnosticar de manera rápida la presencia de PBG urinario, como el equipo Trace PBG (Thermo Scientific, 1-800-640-0640). Los resultados en las muestras de orina **(micción única)** son muy informativos, ya que durante los ataques agudos de porfiria son de esperar elevaciones muy importantes. La recogida de orina de 24 horas puede retrasar el diagnóstico de modo innecesario. La misma muestra de orina debe conservarse para la determinación cuantitativa de ALA y PBG, con el fin de confirmar los resultados cualitativos de PBG y las porfirinas totales. Así se detectarán pacientes con porfiria ALA deshidratasa (PAD) y algunos casos de CPH y PV, ya que las porfirinas urinarias pueden permanecer aumentadas más tiempo que los precursores de las porfirinas en estos últimos trastornos. Con fines de cribado debe evitarse medir únicamente las porfirinas urinarias, ya que a menudo pueden verse aumentadas en muchos trastornos además de en las porfirias, como en hepatopatías crónicas, y el diagnóstico equivocado de porfiria puede deberse a elevaciones mínimas de las porfirinas urinarias, que carecen de valor diagnóstico.

El PBG es un pirrol incoloro que forma un pigmento violeta con el reactivo de Ehrlich (*p*-dimetilaminobenzaldehído). Otras sustancias, principalmente el urobilinógeno, también reaccionan con el aldehído de Ehrlich. Desde hace muchos años se dispone de un método cuantitativo fiable para la detección de ALA y PBG, que utiliza columnas de intercambio de aniones y cationes pequeños para separar las sustancias que puedan interferir antes de añadir el reactivo de Ehrlich. El ALA reacciona formando un pirrol, que también se mide con el reactivo de Ehrlich. El equipo Trace PBG que detecta el aumento de PBG se basa en este método.

Porfirias cutáneas ampollosas

Las lesiones cutáneas ampollosas debidas a las porfirias casi siempre se acompañan de elevaciones de las *porfirinas séricas totales.* Es preferible emplear un método fluorométrico, porque las porfirinas séricas en la PV se encuentran en su mayor parte unidas de modo covalente a proteínas plasmáticas y puede que sea más difícil detectarlas mediante cromatografía líquida de alta presión. Los límites normales de porfirinas plasmáticas se encuentran algo aumentados en los pacientes con enfermedades renales terminales. Las porfirinas urinarias también se encuentran aumentadas en estas porfirias, así como en muchas otras enfermedades.

Porfirias cutáneas no ampollosas

Aunque con una determinación de las porfirinas séricas totales generalmente es posible detectar la PPE y la PLX, se considera más sensible la determinación de protoporfirina eritrocitaria. Las elevaciones de la protoporfirina eritrocitaria se producen en muchas otras circunstancias. Por tanto, el diagnóstico de PPE debe confirmarse demostrando la elevación predominante de protoporfirina libre de metal más que de zinc protoporfirina. En la PLX tanto la zinc protoporfirina como la protoporfirina libre pueden encontrarse elevadas. La interpretación de los resultados de las pruebas complementarias puede ser difícil porque el término *protoporfirina eritrocitaria libre* a menudo se refiere a la protoporfirina libre de hierro (que incluye a la zinc protoporfirina) y no a la protoporfirina libre de metal.

Pruebas diagnósticas confirmatorias

Cuando una prueba de cribado es positiva está justificado realizar pruebas adicionales. Una elevación marcada de los niveles de PBG puede observarse en la PAI, la CPH o la PV. Estas porfirias agudas pueden diferenciarse midiendo la porfobilinógeno desaminasa (PBGD) eritrocitaria, las porfirinas urinarias (empleando la misma muestra de orina), las porfirinas fecales y las porfirinas séricas. Las diferentes porfirias causantes de lesiones cutáneas ampollosas se diferencian midiendo las porfirinas en orina, heces y plasma. Una vez que se establece el diagnóstico mediante pruebas bioquímicas, es importante confirmarlo mediante estudios de ADN.

Pruebas diagnósticas para las porfirias subclínicas

A menudo resulta complicado diagnosticar o «descartar» una porfiria en los pacientes que presentaron síntomas sugestivos meses o años atrás o en los familiares de pacientes con porfirias agudas, en los que las porfirinas y sus precursores pueden encontrarse en valores normales. En estos casos puede ser necesario realizar pruebas más exhaustivas y derivar al paciente a un especialista y a un laboratorio especializado en la materia. Antes de evaluar a los familiares, se debe haber realizado un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

diagnóstico de certeza en el caso inicial, y se deben revisar los resultados de las pruebas complementarias para elegir las pruebas que se deben realizar en los miembros de la familia. En caso necesario se deben repetir las pruebas en el caso inicial o en otro miembro de la familia. La identificación en el caso inicial de una mutación causante de la enfermedad facilita enormemente la detección de otros portadores del gen, ya que las pruebas bioquímicas pueden ser normales en los portadores latentes.

PORFIRIA POR DÉFICIT DE ÁCIDO δ-AMINOLEVULÍNICO DESHIDRATASA

Esta porfiria en ocasiones se denomina *porfiria de Doss,* en honor del investigador que describió los 2 primeros casos. El término *plumboporfiria* resalta la semejanza entre esta enfermedad y el saturnismo, pero implica incorrectamente que es debida a la exposición al plomo.

Etiología

Esta porfiria se debe al déficit de la ácido δ-aminolevulínico deshidratasa (ALAD) y se hereda de modo autosómico recesivo. Sólo se han confirmado 6 casos mediante análisis de mutaciones. La prevalencia del déficit heterocigoto de ALAD se ha estimado en <1% en Alemania y en aproximadamente un 2% en Suecia.

Patología y patogenia

La ALAD cataliza la condensación de 2 moléculas de ALA para formar el pirrol PBG (v. fig. 91-1). La enzima es inhibida por varias sustancias químicas endógenas y exógenas. La ALAD es la principal proteína fijadora de plomo en los hematíes, y el plomo puede desplazar a los átomos de zinc de la enzima. La inhibición de la actividad de la ALAD eritrocitaria también es un índice sensible de exposición al plomo.

Se han identificado 11 alelos anormales de la ALAD, principalmente mutaciones puntuales, en las que algunas expresan actividad parcial, como el mantenimiento parcial de la síntesis del grupo hemo. La cantidad de actividad enzimática residual puede predecir la gravedad fenotípica de esta enfermedad. Los estudios inmunohistoquímicos en 3 casos demostraron una proteína enzimática no funcional que presentaba reacción cruzada con anticuerpos anti-ALAD. Cinco de los 6 casos descritos de PAD heredaron una mutación de la ALAD diferente de cada progenitor. Un paciente con un caso de aparición tardía, que era heterocigoto para un alelo mutante, sufrió PAD asociada con enfermedad mieloproliferativa y expansión de un clon afectado de células eritroides.

La PAD a menudo se clasifica como una porfiria hepática, aunque no se ha establecido el sitio de hiperproducción del ALA. Un paciente con enfermedad grave de aparición reciente recibió un trasplante hepático que no produjo una mejoría bioquímica o clínica significativa, lo que podría indicar que el origen del exceso de productos intermedios no era hepático. El exceso de coproporfirina III urinaria en la PAD podría originarse por el metabolismo del ALA en porfirinógenos, en un tejido distinto del tejido en el que tiene lugar la hiperproducción de ALA. La administración de dosis elevadas de ALA a sujetos normales también se acompaña de coproporfirinuria importante. El aumento de la protoporfirina eritrocitaria puede ser explicado, al igual que en todas las otras porfirias homocigotas, por la acumulación en las células eritroides de la médula ósea de productos intermedios del comienzo de la vía durante la síntesis de hemoglobina, seguida por su transformación en protoporfirina una vez finalizada la síntesis de hemoglobina. Los síntomas neurológicos se atribuyen a los efectos neurotóxicos del ALA, pero esta hipótesis no se ha demostrado.

Manifestaciones clínicas

En la mayoría de los casos, los síntomas son parecidos a los de otras porfirias agudas, como los ataques de dolor abdominal y la neuropatía. Los factores precipitantes, como la exposición a sustancias nocivas, no son evidentes en la mayor parte de los casos. Cuatro de los casos descritos eran varones adolescentes. Un lactante sueco presentó una enfermedad más grave con alteraciones neurológicas y retraso del crecimiento. Un varón belga de 63 años desarrolló una neuropatía motora aguda al mismo tiempo que sufría un trastorno mieloproliferativo.

Pruebas complementarias

Las concentraciones urinarias de ALA, coproporfirina III y zinc protoporfirina eritrocitaria se encuentran notablemente elevadas. La concentración urinaria de PBG se encuentra dentro de los valores normales o ligeramente aumentada. La actividad de ALAD en los hematíes se encuentra muy reducida y ambos progenitores presentan un descenso de la actividad de esta enzima de aproximadamente el 50% y una concentración normal de ALA en orina.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Las otras 3 porfirias agudas se caracterizan por el aumento notable de ALA y PBG. Por el contrario, en la PAD el ALA se encuentra muy aumentado, no así el PBG. El déficit importante de ALAD eritrocitaria y un descenso de la actividad enzimática del 50% en los padres apoyan el diagnóstico. Se deben excluir otras causas de déficit de ALAD, como el **saturnismo.** La succinilacetona, similar estructuralmente al ALA, se acumula en la tirosinemia hereditaria de tipo 1, inhibe la ALAD y puede producir un aumento de la excreción urinaria de ALA y manifestaciones clínicas parecidas a las de la porfiria aguda. Se ha descrito el déficit adquirido idiopático de ALAD. A diferencia del saturnismo, la actividad deficiente de la ALAD en la PAD no vuelve a la normalidad mediante la adición in vitro de reactivos sulfhidrilos, como el ditiotreitol. Aunque no se encuentre otra causa del déficit de ALAD, resulta esencial confirmar el diagnóstico de PAD mediante estudios moleculares.

Tratamiento

La experiencia terapéutica es limitada, pero es similar a otras porfirias agudas. La glucosa parece no ser muy eficaz, pero se administra en los casos leves. El tratamiento con hemina ha sido aparentemente efectivo en las crisis agudas en los varones adolescentes. Las infusiones semanales evitaron las crisis en 2 de estos casos. El tratamiento con hemina no fue eficaz ni desde el punto de vista clínico ni bioquímico en los niños suecos con enfermedad grave, y produjo respuesta bioquímica pero no mejoría clínica en el varón belga con la forma de presentación tardía, que presentaba neuropatía periférica, pero no crisis agudas. La hemina también es eficaz para tratar los síntomas parecidos a los de la porfiria que se presentan en la tirosinemia hereditaria, y puede reducir de modo importante los niveles de ALA y coproporfirina urinarios en el saturnismo. Se aconseja evitar fármacos que resulten perjudiciales en otras porfirias agudas. El trasplante hepático no resultó eficaz en el niño con la forma grave de la enfermedad.

Pronóstico

El pronóstico generalmente es bueno en los casos típicos, aunque pueden producirse crisis recurrentes. La evolución fue desfavorable en el niño sueco con la forma más grave de la enfermedad, y es variable en los adultos que presentan la forma de aparición tardía asociada a trastornos mieloproliferativos.

Prevención y consejo genético

Los padres heterocigotos deben conocer el riesgo que presentan los hijos posteriores de padecer la enfermedad, al igual que en cualquier otra enfermedad autosómica recesiva. El diagnóstico prenatal es posible, pero no se ha notificado.

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

Este trastorno también se denomina *pirroloporfiria, porfiria sueca* o *porfiria intermitente aguda* y es el tipo más frecuente de porfiria aguda en la mayoría de los países.

Etiología

La PAI se debe al déficit de actividad enzimática de la forma de gestión interna *(housekeeping)* de la PBGD. Esta enzima también se conoce como hidroximetilbilano (HMB) sintetasa; el término antiguo uroporfirinógeno I sintasa se considera obsoleto. La PBGD cataliza la desaminación y la condensación de 4 moléculas de PBG para formar un tetrapirrol lineal, el HMB (también conocido como preuroporfirinógeno; v. fig. 91-1). Un cofactor dipirrometano único fija los productos pirrólicos intermedios en la zona catalítica hasta que se unen 6 pirroles (incluyendo el cofactor dipirrólico) de manera lineal, tras lo que se libera el tetrapirrol HMB. La apodesaminasa genera el cofactor dipirrólico para formar la holodesaminasa, y esto ocurre más fácilmente a partir de HMB que de PBG. De hecho, las concentraciones elevadas de PBG pueden inhibir la formación de holodesaminasa. El producto HMB puede transformarse en un compuesto cíclico de modo no enzimático para formar uroporfirinógeno I

booksmedicos.org

no fisiológico, pero, en presencia de la siguiente enzima de la vía, se transforma más rápidamente para originar uroporfirinógeno III.

Las formas eritroide y de gestión interna *(housekeeping)* de la enzima son codificadas por un solo gen, localizado en el cromosoma 11 (11q24.1→q24.2), que contiene 15 exones. Las 2 isoenzimas son proteínas monoméricas y difieren sólo en una leve diferencia de peso molecular (aproximadamente 40 y 42 kDa, respectivamente); resultan de la unión alternativa de distintos transcritos de ARN mensajero (ARNm) originados de 2 promotores. El promotor de gestión interna funciona en todos los tipos celulares, incluidas las células eritroides.

El patrón hereditario de la PAI es autosómico dominante; existen casos homocigotos muy raros que se presentan en la infancia. En numerosos grupos de población con PAI, incluyendo la población negra, se han identificado más de 380 mutaciones *PBGD,* como mutaciones sin sentido, de sentido equivocado y de unión, inserciones y deleciones. La mayoría de las mutaciones se encuentran en una o en pocas familias. Sin embargo, debido a los efectos de fundación, algunas son más frecuentes en ciertas zonas geográficas, como el norte de Suecia (W198X), Holanda (R116W), Argentina (G116R), Nueva Escocia (R173W) y Suiza (W283X). En aproximadamente el 3% de los casos pueden encontrarse mutaciones de novo. La *porfiria de Chester* se describió inicialmente como una variante de porfiria aguda en una familia numerosa inglesa, pero se descubrió que se debía a una mutación *PBGD.* La naturaleza de la mutación *PBGD* no justifica la gravedad de la presentación clínica, que varía enormemente entre diferentes familias.

La mayoría de las mutaciones dan lugar a que la actividad de las isoenzimas eritroides y de gestión interna sea aproximadamente la mitad de la normal y a una cantidad de sus respectivas proteínas enzimáticas del 50% de la normal en todos los tejidos de los pacientes heterocigotos. En alrededor del 5% de los pacientes con PAI sin relación de parentesco existe un déficit de la isoenzima de gestión interna, pero la isoenzima específica de las células eritroides es normal. Las mutaciones que producen esta variante suelen encontrarse en el exón 1 o su sitio donante 5′ de unión o en el codón de inicio de traducción. Los métodos inmunoquímicos pueden diferenciar las mutaciones CRIM-positivas (es decir, que presentan un exceso de material inmunológico con reactividad cruzada [CRIM] relativa a la actividad de la enzima mutada), mientras que las mutaciones CRIM-negativas o no sintetizan una proteína enzimática mutada o la proteína es inestable y no es detectable inmunológicamente empleando anticuerpos anti-PBGD. Se ha descrito el caso de un niño con PAI homocigota que heredó una mutación CRIM-positiva diferente de cada progenitor.

Patología y patogenia

Se cree que la inducción de la enzima hepática limitante de velocidad ALAS1 se encuentra en la base de las exacerbaciones agudas de esta y de las demás porfirias agudas. La PAI permanece latente (asintomática) en la gran mayoría de los portadores heterocigotos de mutaciones *PBGD,* lo que suele ser casi siempre el caso antes de la pubertad. Cuando no existen antecedentes de síntomas agudos, la excreción de precursores de porfirinas suele ser normal, lo que indica que la mitad de la actividad normal de la PBGD hepática es suficiente y la actividad de la ALAS1 hepática no se encuentra aumentada. Muchos factores no genéticos que resultan en la expresión clínica de la PAI, como ciertos fármacos y hormonas esteroideas, poseen la capacidad de inducir ALAS1 y CYP hepáticos. Cuando existe un aumento de la síntesis hepática del grupo hemo, la actividad de la PBGD del 50% puede resultar limitante, y pueden acumularse ALA, PBG y otros productos intermedios de la vía de la síntesis del grupo hemo. Además, la síntesis del grupo hemo se ve afectada y la represión de la ALAS1 hepática mediada por el grupo hemo es menos eficaz.

Sin embargo, no se ha demostrado que la actividad de la PBGD hepática permanezca constante en valores de alrededor del 50% del valor normal durante las crisis y remisiones de PAI, como sí ocurre en los eritrocitos. Un estudio previo indicaba que durante el ataque agudo la actividad enzimática en el hígado es considerablemente inferior al 50% de la actividad normal. La actividad de la PBGD hepática puede verse aún más reducida una vez activada la PAI si, como se ha sugerido, el exceso de PBG interfiere en la unión del cofactor dipirrometano para esta enzima. También parece probable que factores genéticos desconocidos en la actualidad desempeñen un papel patogénico en, por ejemplo, pacientes que siguen sufriendo crisis incluso cuando evitan los factores precipitantes.

El hecho de que la PAI curse casi siempre de manera latente antes de la pubertad sugiere que los **factores endocrinos,** y especialmente los niveles adultos de hormonas esteroideas, son importantes para la expresión clínica. Los síntomas son más frecuentes en las mujeres, lo que apunta al papel de las hormonas femeninas. Las crisis premenstruales probablemente se deben a la progesterona endógena. Las porfirias agudas en ocasiones son agravadas por esteroides exógenos, como los anticonceptivos orales que contienen progestinas. De manera sorprendente, el embarazo suele tolerarse bien, lo que sugiere que los cambios metabólicos beneficiosos pueden mejorar los efectos de las concentraciones elevadas de progesterona.

Los **fármacos** que resultan poco seguros en las porfirias agudas (tabla 91-3) son los que poseen la capacidad de inducir ALAS1 hepática, lo que se asocia estrechamente con la inducción de CYP. Algunos productos

Tabla 91-3 Fármacos considerados seguros o no seguros en las porfirias agudas

NO SEGURO	SEGURO
Barbitúricos	Analgésicos opioides
Sulfamidas*	Aspirina
Meprobamato* (también mebutamato*, tibutamato*)	Paracetamol
Carisoprodol*	Fenotiazinas
Glutetimida*	Penicilina y derivados
Metiprilón	Estreptomicina
Etclorvinol*	Glucocorticoides
Mefenitoína	Bromuros
Fenitoína*	Insulina
Succinimidas	Atropina
Carbamazepina*	Cimetidina
Clonazepam‡	Ranitidina†
Primidona*	Paracetamol
Ácido valproico*	Acetazolamida
Pirazolonas (aminopirina, antipirina)	Alopurinol
Griseofulvina*	Amilorida
Ergóticos	Betanidina
Metoclopramida*‡	Bumetanida
Rifampicina*	Cimetidina
Pirazinamida*‡	Cumarinas
Diclofenaco*‡	Fluoxetina
Progesterona y progestinas sintéticas*	Gabapentina
Danazol*	Gentamicina
Alcohol	Guanetidina
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (especialmente enalapril)‡	Ofloxacino
Bloqueantes de los canales de calcio (especialmente nifedipino)‡	Propranolol
Ketoconazol	Succinilcolina Tetraciclina

Este listado parcial no incluye toda la información disponible acerca de la seguridad de los fármacos en las porfirias agudas. Se deben consultar otras fuentes para obtener información de los fármacos que no aparecen en la tabla.

*En las fichas técnicas de estos fármacos en EE.UU. las porfirias aparecen como contraindicaciones, precauciones, advertencias o efectos adversos. Los estrógenos también se consideran perjudiciales en las porfirias, pero su efecto negativo en las porfirias agudas se ha basado principalmente en la experiencia con el uso de combinaciones estrógenos-progestina. Aunque los estrógenos pueden agravar la PCT, existen pocos indicios de que resulten perjudiciales en las porfirias agudas.

†En EE.UU., su uso en pacientes con porfiria debe hacerse con precaución, según aparece en la ficha del fármaco. Sin embargo, este fármaco es considerado seguro por otras fuentes.

‡Estos fármacos se han clasificado como probablemente seguros por algunas fuentes, pero este aspecto es controvertido, por lo que deben evitarse.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

químicos (p. ej., la griseofulvina) pueden aumentar el recambio del grupo hemo al estimular la destrucción de CYP específicas para formar un inhibidor (p. ej., la *N*-metil protoporfirina) de ferroquelatasas (FECH, la última enzima de la vía). Los antibióticos de la familia de las sulfamidas son nocivos, pero aparentemente no inducen la síntesis hepática del grupo hemo. El etanol y otros alcoholes son inductores de la ALAS1 y algunas CYP.

Los **factores nutricionales,** principalmente la reducción de la ingesta de calorías e hidratos de carbono, como puede ocurrir en ciertas enfermedades o en los regímenes de adelgazamiento, pueden aumentar la excreción de precursores de porfirinas e inducir crisis de porfiria. El aumento de la ingesta de hidratos de carbono puede reducir las crisis. La ALAS1 hepática se encuentra regulada por el receptor activado por el proliferador de los peroxisomas γ coactivador-1α, lo que puede representar una conexión importante entre el estado nutricional y las exacerbaciones de las porfirias agudas.

Existen **otros factores** implicados. Los compuestos químicos del humo de los cigarrillos, como los hidrocarbonos aromáticos policíclicos, pueden inducir CYP hepáticas y la síntesis del grupo hemo. Una encuesta realizada a pacientes con PAI encontró una asociación entre el tabaquismo y las crisis repetidas de porfiria. Las crisis pueden deberse al estrés metabólico y a las alteraciones nutricionales asociadas a enfermedades graves, infección o cirugía.

Las observaciones clínicas indican el efecto aditivo de múltiples factores predisponentes, como fármacos, hormonas endógenas, factores nutricionales y tabaquismo. Es menos probable que la exposición a fármacos y otros factores precipitantes produzcan una crisis en los pacientes que no han presentado síntomas recientes que en aquéllos con síntomas de porfiria recientes y frecuentes.

Mecanismos neurológicos

El mecanismo de la lesión neural en las porfirias agudas no se conoce bien. La hipótesis más apoyada en la actualidad es que uno o más de los precursores del grupo hemo, o quizá algún producto derivado, son neurotóxicos. El aumento de la concentración de ALA en la PAI, la CPH, la PV, la PAD, el saturnismo y la tirosinemia hereditaria de tipo 1, que presentan manifestaciones neurológicas similares, sugiere que esta sustancia o algún derivado puede ser neuropático. Las porfirinas derivadas del ALA, una vez que es captado por las células, pueden ser potencialmente tóxicas. El ALA también puede reaccionar con receptores de ácido γ-aminobutírico. La PAI grave mejora notablemente tras un trasplante hepático alogénico, lo que apoya la hipótesis de que los precursores hepáticos del grupo hemo son los causantes de las manifestaciones neurológicas.

Epidemiología

La PAI afecta a todas las razas y constituye la porfiria aguda más frecuente, con una prevalencia aproximada de 5/100.000 en la mayoría de los países. En Suecia se ha estimado una prevalencia de 7,7/100.000, incluyendo los casos latentes con precursores de porfirinas normales. La prevalencia mucho mayor en el norte de Suecia (60-100/100.000) se debe al efecto fundador. La prevalencia conjunta de PAI y PV en Finlandia es de alrededor de 3,4/100.000. Un estudio entre pacientes psiquiátricos crónicos estadounidenses empleando la determinación de PBGD en hematíes encontró una prevalencia elevada (210/100.000) de déficit de PBGD, pero un estudio en México observó una prevalencia similar en pacientes psiquiátricos y en controles. El cribado de la población mediante la determinación de la PBGD sintetasa eritrocitaria o el análisis de ADN reveló una prevalencia de aproximadamente 200 heterocigotos/100.000 habitantes en Finlandia y 1 de cada 1.675 (60/100.000 habitantes) en Francia. Por tanto, los portadores de mutaciones *PBGD* que pueden producir PAI pueden ser frecuentes.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones neuroviscerales de las porfirias agudas pueden presentarse en cualquier momento tras la pubertad, pero raramente antes. Resulta excepcional que en los primeros años de la infancia los pacientes con PAI homocigota presenten alteraciones neurológicas graves.

En los pacientes heterocigotos, los ataques agudos se caracterizan por una constelación de síntomas inespecíficos, que pueden volverse graves y potencialmente mortales. El **dolor abdominal** ocurre en el 91-95% de los casos, suele ser grave, continuo, mal localizado, en ocasiones de tipo cólico y acompañado de signos de íleo, como distensión abdominal y disminución de los borborigmos. Las náuseas, los vómitos y el estreñimiento son frecuentes, y puede producirse un aumento de los borborigmos y diarrea. La disfunción vesical puede producir polaquiuria y disuria. La **taquicardia,** el signo más frecuente, se presenta hasta en el 80% de las crisis. A menudo se acompaña de hipertensión, agitación, temblor fino o grosero e hipersudoración, que se atribuyen a la hiperactividad simpática y al aumento de las catecolaminas. Otras manifestaciones frecuentes son los síntomas mentales; el dolor en las extremidades, la cabeza, el cuello o el tórax; la debilidad muscular, y las alteraciones sensitivas. Como todas estas manifestaciones son más neurológicas que inflamatorias, el dolor abdominal a la palpación, la fiebre o la leucocitosis son mínimos o inexistentes.

La neuropatía porfírica es principalmente motora y parece deberse a degeneración axonal más que a desmielinización. La afectación sensitiva se traduce en dolor en las extremidades, que puede describirse como muscular u óseo, y entumecimiento, parestesias y disestesias. La paresia puede producirse al principio de la crisis, pero con mayor frecuencia se trata de una manifestación tardía de la misma, que no es reconocida ni tratada adecuadamente. Más raramente puede presentarse una neuropatía grave cuando el dolor abdominal es leve o inexistente. La debilidad motora comienza con mayor frecuencia en los músculos proximales de las extremidades superiores y progresa a la periferia de las extremidades inferiores. Suele ser simétrica, pero en ocasiones puede ser asimétrica o focal. Inicialmente, los reflejos tendinosos pueden encontrarse poco afectados o ser hiperactivos y con el tiempo disminuyen o desaparecen. Los nervios craneales, con más frecuencia el VII y el X, pueden verse afectados, y se han descrito casos de ceguera por afectación de los nervios ópticos y los lóbulos occipitales. Las manifestaciones más frecuentes de afectación del sistema nervioso central son las crisis epilépticas, la ansiedad, el insomnio, la depresión, la desorientación, las alucinaciones y la paranoia. Las crisis epilépticas pueden deberse a hiponatremia, a la misma porfiria o a otra causa no relacionada. La depresión crónica y otros síntomas mentales se presentan en algunos pacientes, pero a menudo su atribución a la porfiria es difícil.

La **hiponatremia** es frecuente durante las crisis agudas. El mecanismo más probable es la secreción inadecuada de hormona antidiurética, pero la depleción de sal por la pérdida renal excesiva de sodio, las pérdidas gastrointestinales y la ingesta deficitaria se han señalado como las causas de hiponatremia en algunos pacientes. En ocasiones se encontraron reducciones inexplicables del volumen sanguíneo total y del volumen de hematíes; en estos casos, el aumento de la secreción de hormona antidiurética podría ser entonces una respuesta fisiológica adecuada. Otras alteraciones electrolíticas pueden ser la hipomagnesemia y la hipercalcemia.

La crisis suele resolverse en varios días, a no ser que el tratamiento se retrase. El dolor abdominal puede desaparecer en pocas horas y la paresia en pocos días. Incluso la neuropatía motora grave puede mejorar a lo largo de meses o varios años, pero puede dejar cierta debilidad residual. La progresión de la neuropatía a un cuadro de parálisis respiratoria, bulbar y muerte es poco común si se instaura el tratamiento adecuado y se eliminan los fármacos nocivos. Las arritmias cardíacas pueden dar lugar a un cuadro de muerte súbita.

Pruebas complementarias

Las concentraciones de ALA y PBG se encuentran muy aumentadas durante la crisis aguda y pueden disminuir tras la misma, aunque generalmente permanecen elevadas a menos que la enfermedad se vuelva asintomática durante un período prolongado. Un estudio poblacional sueco indicó que pueden presentarse síntomas sugerentes de porfiria en heterocigotos durante la infancia, a diferencia de los adultos, incluso aunque en la orina no se encuentren aumentados los precursores porfíricos. Este estudio no realizó una comparación con la frecuencia de aparición de dichos síntomas en un grupo de niños control.

Las porfirinas también se encuentran muy elevadas, lo que explica la orina rojiza de los pacientes con PAI. Se trata principalmente de uroporfirinas, que pueden formarse no enzimáticamente a partir de PBG. Sin embargo, como las porfirinas urinarias que se encuentran elevadas son predominantemente isómeros III, es probable que su formación sea en gran parte enzimática, lo que podría producirse si el exceso de ALA de síntesis hepática entra en células de otros tejidos y es convertido a continuación en porfirinas a través de la vía de biosíntesis del grupo hemo. Se cree que la coloración marronácea de la orina se debe a la porfobilina, un producto de degradación del PBG, y a los dipirrilmetanos. En la PAI, las porfirinas fecales totales y las porfirinas

booksmedicos.org

séricas se encuentran en valores normales o levemente aumentados. La protoporfirina eritrocitaria puede encontrarse levemente aumentada en los pacientes con PAI manifiesta.

La actividad de la PBGD eritrocitaria es de aproximadamente la mitad de lo normal en la mayor parte de los pacientes (70-80%) con PAI. Los límites normales son amplios y se superponen parcialmente con los límites de los pacientes heterocigotos. Como se ha mencionado, algunas mutaciones del gen de la PBGD hacen que la enzima sea deficitaria tan sólo en tejidos no eritroides. La actividad de la PBGD también es muy dependiente del envejecimiento del eritrocito, y un aumento en la eritropoyesis debido a una enfermedad concurrente en un paciente con PAI puede aumentar la actividad hasta valores normales.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La elevación del PBG urinario establece que un paciente presenta 1 de las 3 porfirias agudas más frecuentes (v. tabla 91-2). Se prefiere medir el PBG sérico cuando coexiste una nefropatía grave, pero es menos sensible cuando la función renal es normal. La medición del ALA en orina es menos sensible que la de PBG y también menos específica, pero detectará la PAD, el cuarto tipo de porfiria aguda. En la mayoría de los pacientes existe una disminución de la actividad de PBGD en los hematíes, lo que ayuda a confirmar el diagnóstico en un paciente con PBG elevado. La normalidad de la actividad enzimática en los hematíes no excluye la PAI.

El conocimiento de la mutación *PBGD* en una familia permite la identificación fiable de otros portadores del gen. El déficit de PBGD puede documentarse en el feto mediante el hallazgo de una mutación *PBGD* en las células del líquido amniótico.

Complicaciones

La PAI y otras porfirias agudas se asocian con frecuencia con alteraciones leves de las pruebas de función hepática. El riesgo de sufrir una hepatopatía más avanzada y carcinoma hepatocelular también aumenta durante la vida adulta, quizá 60-70 veces, incluso en los pacientes asintomáticos con elevación de las porfirinas o de sus precursores. Un reducido número de pacientes que sufrieron esta neoplasia presentaban elevaciones de la α-fetoproteína sérica. Se recomienda realizar pruebas de cribado, al menos anualmente, mediante ecografía u otra técnica de imagen a los pacientes con porfirias agudas, en especial si superan los 50 años.

El riesgo de hipertensión crónica y alteración de la función renal, más frecuentemente con signos de nefritis intersticial, es mayor en la PAI. El efecto nefrotóxico del ALA puede ser un factor patogénico. El cuadro puede progresar a insuficiencia renal grave y requerir un trasplante renal.

En algunos pacientes con PAI se producen elevaciones de la concentración sérica de tiroxina debido al aumento de la globulina fijadora de tiroxina. En esta enfermedad, la hipercolesterolemia y la elevación de colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) parecen ser menos frecuentes de lo que se creía anteriormente.

Tratamiento

Hemina

La hemina intravenosa, combinada con medidas de soporte y sintomáticas, es el tratamiento de elección de la mayoría de las crisis agudas de porfiria. El tratamiento precoz con hemina se acompaña de una respuesta clínica y bioquímica favorable, que es menos rápida cuando aquél se retrasa. Ya no se recomienda comenzar el tratamiento con hemina en una crisis grave únicamente después de que fracase el tratamiento con glucosa intravenosa durante varios días. Los ataques leves, sin manifestaciones graves como paresia e hiponatremia, pueden tratarse inicialmente con glucosa intravenosa. Tras su administración intravenosa, la hemina se une a la hemopexina y a la albúmina sérica y es captada principalmente en los hepatocitos. Tras su entrada al hepatocito, la hemina aumenta la reserva reguladora de grupo hemo, inhibe la síntesis de ALAS1 hepática y reduce de manera importante la sobreproducción de precursores porfirínicos.

En EE.UU., la hemina* se encuentra disponible para su administración i.v. como una preparación de hematina liofilizada (Panhematin, Recordati). Los productos de degradación comienzan a formarse tan pronto como el producto liofilizado es reconstituido con agua estéril, y son los responsables de la flebitis del punto de infusión y del efecto anticoagulante transitorio. La pérdida del acceso venoso debido a la flebitis es común tras administraciones repetidas. La estabilización de la hematina liofilizada mediante reconstitución con albúmina humana al 30% puede evitar estos efectos adversos, y se recomienda especialmente cuando se utiliza una vena periférica para la infusión. Entre los efectos secundarios poco frecuentes de la hemina se encuentran la fiebre, el dolor, el malestar general, la hemólisis, la anafilaxia y el colapso circulatorio. El arginato de hemina, una preparación de hemina más estable, se encuentra disponible en Europa y Sudáfrica.

El tratamiento con hemina debe iniciarse sólo después de haber confirmado inicialmente el diagnóstico de porfiria aguda por la elevación importante de la concentración de PBG en orina (lo que se determina más rápidamente empleando un kit). Cuando se cuenta con informes diagnósticos previos, no es preciso confirmar el aumento de PBG en cada crisis recurrente, siempre que por el cuadro clínico se excluyan otros trastornos que puedan causar los síntomas. La dosis estándar de hemina para el tratamiento de las crisis de porfiria aguda es de 3-4 mg/kg/día durante 4 días. Las dosis inferiores tienen menos efecto sobre la excreción de precursores de porfirinas y probablemente su beneficio clínico sea inferior.

Medidas generales y de soporte

Los fármacos que pueden agravar las porfirias (v. tabla 91-3) deben interrumpirse siempre que sea posible, y deben identificarse otros factores precipitantes. La hospitalización está justificada, excepto si el ataque es leve, para el tratamiento del dolor grave, las náuseas y los vómitos, para la administración de hemina y fluidos, y para el control de la capacidad vital, el estado nutricional, la función neurológica y los electrólitos. El dolor suele precisar analgésicos opioides; el riesgo de adicción tras la recuperación de la crisis aguda es bajo. Las fenotiazinas, como la clorpromazina, se emplean para el tratamiento de las náuseas, los vómitos, la ansiedad y la agitación. El hidrato de cloral o las dosis bajas de benzodiazepinas de acción corta pueden administrarse para tratar la agitación o el insomnio. Los fármacos bloqueantes β-adrenérgicos pueden resultar útiles durante las crisis agudas para controlar la taquicardia y la hipertensión, pero pueden ser peligrosos en pacientes con hipovolemia e insuficiencia cardíaca incipiente.

Administración de hidratos de carbono

Los efectos de los hidratos de carbono sobre la inhibición de la ALAS1 hepática y la reducción de la excreción de precursores de porfirinas son escasos en comparación con los del tratamiento con hemina. Por tanto, únicamente las crisis leves (dolor ligero, sin paresia o hiponatremia) se tratan mediante cargas de hidratos de carbono. En ocasiones, las soluciones de polímeros de glucosa por vía oral son toleradas. La dosis recomendada de glucosa intravenosa en los adultos hospitalizados por crisis de porfiria es de 300 g, generalmente en solución al 10%. Las cantidades de hasta 500 g al día pueden ser más eficaces, pero el mayor volumen puede favorecer la hiponatremia.

Otros tratamientos

El trasplante hepático resultó eficaz en varios pacientes con PAI grave. Un grupo de Reino Unido publicó su experiencia con el trasplante hepático en 10 pacientes con PAI con una calidad de vida muy deteriorada y crisis recurrentes resistentes al tratamiento médico. Los pacientes lograron una resolución completa de las alteraciones bioquímicas y los síntomas postrasplante; sin embargo, 2 pacientes de esta serie fallecieron por fracaso multiorgánico postrasplante. El trasplante hepático es una intervención de alto riesgo y debe considerarse como el último recurso en los pacientes con crisis recurrentes graves que no responden a otras modalidades terapéuticas. La cimetidina, un inhibidor de CYP hepáticas bien conocido, puede evitar las formas experimentales de porfiria inducidas por agentes químicos, en las que se produce la activación de estas enzimas, pero estos modelos no son muy relevantes para la PAI humana. El uso del fármaco se basa en observaciones no controladas.

Crisis epilépticas y otras complicaciones

Las crisis epilépticas debidas a hiponatremia u otros desequilibrios electrolíticos pueden no precisar tratamiento prolongado con fármacos

*Hemina es el nombre genérico de todas las preparaciones hemo utilizadas para su administración intravenosa. Hemina también es un término químico que hace referencia a la forma oxidada (férrica) de hemo (hierro protoporfirina IX), y suele aislarse como cloruro de hemina. En solución alcalina, el cloruro es sustituido por el ión hidroxilo, formando hidroxihemo, o hematina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

anticomiciales, la mayor parte de los cuales poseen cierta capacidad para agravar las porfirias agudas. Los bromuros, la gabapentina y posiblemente la vigabatrina son fármacos seguros. El clonazepam puede resultar menos perjudicial que la fenitoína o los barbitúricos. El control de la hipertensión puede ayudar a la prevención de la insuficiencia renal crónica, que puede progresar y hacer necesario el trasplante renal.

Fármacos seguros y poco seguros

Los pacientes suelen controlar bien los fármacos que no deben utilizar. En la tabla 91-3 se enumeran algunos fármacos de los que se conoce o se sospecha firmemente su seguridad o peligrosidad en las porfirias agudas. La European Porphyria Network (www.porphyria-europe.com) y la American Porphyria Foundation (www.porphyriafoundation.com) proporcionan listados más extensos en sus páginas web, pero algunos listados son controvertidos. Se carece de información relativa a la seguridad de numerosos fármacos, en especial de los de reciente introducción.

Las progestinas exógenas, generalmente combinadas con estrógenos, pueden inducir crisis de porfiria. Los estrógenos no suelen ser perjudiciales cuando se administran de modo aislado en animales o en cultivos de hepatocitos. Los corticoides sintéticos con un sustituto etinil pueden destruir las CYP hepáticas, por lo que probablemente deban evitarse en los pacientes con porfiria aguda. El danazol está especialmente contraindicado.

Otras consideraciones

La cirugía mayor debe realizarse con seguridad en los pacientes con porfiria aguda, en especial cuando deban evitarse los barbitúricos. Se recomienda utilizar halotano como anestésico por inhalación y propofol y midazolam como fármacos para la inducción intravenosa.

El embarazo suele tolerarse bien, lo que es sorprendente, ya que la concentración de progesterona, un inductor potente de la ALAS1 hepática, se encuentra muy elevada durante el mismo. Algunas mujeres sufren crisis durante el embarazo, que en ocasiones se relacionan con el descenso de calorías de la dieta o con la toma de metoclopramida, un fármaco que en ocasiones se utiliza para tratar la hiperemesis gravídica y que se considera nocivo en los pacientes con porfirias agudas.

La diabetes mellitus y otras enfermedades endocrinas no son factores desencadenantes conocidos de las crisis porfíricas. De hecho, la aparición de un cuadro de diabetes mellitus, con la hiperglucemia resultante, puede reducir la frecuencia de las crisis y disminuir la concentración de precursores de porfirinas en los pacientes con PAI.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con porfirias agudas ha mejorado notablemente en las últimas décadas. En Finlandia, por ejemplo, el 74% de los pacientes con PAI o PV consideraban disfrutar de una vida normal y menos del 30% sufrieron crisis recurrentes durante varios años de seguimiento. En los pacientes con síntomas agudos, las crisis recurrentes se presentaron con mayor frecuencia en los 3 años siguientes. Además, sólo el 6% de los portadores de genes que nunca habían sufrido crisis comenzaron a presentar síntomas. El mejor pronóstico puede ser el resultado de la detección más temprana, el mejor tratamiento de las crisis agudas y la sustitución de los fármacos perjudiciales, como los barbitúricos y las sulfamidas, por fármacos más seguros. Algunos pacientes pueden seguir sufriendo crisis recurrentes, dolor crónico y otros síntomas, incluso aunque eviten los factores precipitantes conocidos.

Prevención

Para prevenir las crisis resulta importante identificar los múltiples factores incitantes y evitarlos lo máximo posible. Se deben revisar los fármacos utilizados para tratar las enfermedades concurrentes. Como los factores dietéticos a menudo no son aparentes, puede resultar útil consultar con un médico especialista en dietética. Se recomienda seguir una dieta bien equilibrada, con alto contenido en hidratos de carbono (60-70% de las calorías totales) y suficiente para mantener el peso corporal. Existen pocas pruebas que apoyen que el aporte adicional de hidratos de carbono en la dieta ayuda a evitar las crisis, y pueden hacer que el paciente gane peso. Los pacientes que deseen perder peso deberían hacerlo gradualmente y cuando se encuentren clínicamente estables. La pérdida de peso rápida tras la cirugía bariátrica puede agravar las porfirias agudas. El déficit de hierro, que puede detectarse por la concentración baja de ferritina sérica, debe corregirse.

Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, que suprimen la ovulación, pueden ser muy eficaces para evitar las frecuentes crisis recurrentes de la fase luteínica, pero es importante realizar evaluaciones ginecológicas basales y de seguimiento, así como mediciones de la densidad ósea. Para evitar la desmineralización ósea pueden utilizarse estrógenos transdérmicos o un bifosfonato. La administración de hemina una o dos veces a la semana puede evitar las crisis frecuentes no cíclicas de porfiria en algunos pacientes.

Consejo genético

Los niños con antecedentes familiares de porfiria suelen acudir al pediatra con fines diagnósticos y de asesoramiento. Se debe revisar la información y los resultados de las pruebas complementarias del familiar con diagnóstico de porfiria con el fin de guiar las pruebas que deben realizarse al niño, que serán diferentes en función del tipo de porfiria aguda. La mutación identificada en el probando debe buscarse en el niño. Si el niño ha heredado la mutación, se debe proporcionar el asesoramiento adecuado para evitar el uso de fármacos potencialmente perjudiciales. También se debe explicar que la gran mayoría de los pacientes que heredan una mutación *PBGD* nunca presentan síntomas, y que el pronóstico de los que sí los presentan es favorable. Por tanto, es de esperar una vida normal, con buena salud, en especial si se evitan los fármacos y factores perjudiciales y si los síntomas, en caso de presentarse, se diagnostican y tratan con rapidez. Dado el pronóstico favorable en la mayoría de los portadores de mutaciones, incluso durante la gestación, el embarazo no se desaconseja. El diagnóstico prenatal de las porfirias agudas es menos importante que el de muchas otras enfermedades hereditarias.

PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA

Esta rara enfermedad, conocida también como *enfermedad de Günther,* suele presentarse con fotosensibilidad poco después del nacimiento, o intraútero, como un cuadro de hidropesía no inmunitaria.

Etiología

La PEC es una enfermedad autosómica recesiva debida al déficit marcado de uroporfirinógeno III sintasa (UROS). Se han identificado numerosas mutaciones de la *UROS* entre las familias con PEC. La enfermedad de aparición tardía en adultos probablemente se asocie con enfermedades mieloproliferativas y la expansión de un clon de eritroblastos portador de una mutación de la *UROS*.

Patología y patogenia

La UROS, cuya concentración se encuentra muy reducida en la PEC, cataliza la inversión del anillo pirrólico D del HMB (el anillo pirrólico que aparece en el extremo derecho de la molécula presentada en la fig. 91-1) y la rápida transformación cíclica del tetrapirrol lineal para formar uroporfirinógeno III. Esta enzima también se conoce como *uroporfirinógeno III cosintasa*. La enzima humana es un monómero. El gen de la enzima se localiza en el cromosoma 10q25.3→q26.3 y contiene 10 exones. Los transcritos eritroides y de gestión interna son generados por promotores alternativos, pero codifican la misma enzima.

En la PEC se acumula HMB en las células eritroides durante la síntesis de hemoglobina y sufre transformación cíclica no enzimática originando uroporfirinógeno I, que se autooxida para dar lugar a uroporfirina I. Parte del uroporfirinógeno I que se acumula es metabolizado a coproporfirinógeno I, que también es acumulado al no ser un sustrato de la coproporfirinógeno oxidasa. Por tanto, la uroporfirina I y la coproporfirina I se acumulan en la médula ósea y después se encuentran en los hematíes circulantes, el plasma, la orina y las heces.

En la PEC se han identificado distintas mutaciones de la *UROS,* como mutaciones sin sentido o de sentido equivocado, deleciones e inserciones grandes o pequeñas, defectos de unión y mutaciones puntuales de rama intrónica. En el promotor específico de células eritroides se han identificado al menos 4 mutaciones. Muchos pacientes heredan una mutación diferente de cada progenitor y la mayoría de las mutaciones se han detectado en una o en pocas familias. Una excepción la constituye una mutación

booksmedicos.org

frecuente, la C73R, que se localiza en un punto caliente *(hotspot)* mutacional y se encontró en aproximadamente el 33% de los alelos. Un niño con PEC sufría una mutación *GATA1,* sin mutación de la *UROS*. El fenotipo PEC puede modularse por mutaciones de ganancia de función de la *ALA2,* que fueron identificadas en primer lugar como causantes de PLX.

Las correlaciones fenotipo-genotipo se han basado en la expresión in vitro de las distintas mutaciones de la PEC y la gravedad de las manifestaciones fenotípicas asociadas. El alelo C73R se asocia con un fenotipo grave en los homocigotos o en los pacientes heteroalélicos para C73R y otra mutación que expresa una reducida actividad residual, con <1% de la actividad enzimática normal. Los pacientes con el alelo C73R y heteroalélicos para otras mutaciones que expresan más actividad residual presentan formas más leves de la enfermedad.

La **hemólisis** es una manifestación frecuente de la PEC. El exceso de porfirinas en los hematíes circulantes produce daño celular, quizá por un mecanismo fototóxico, que da lugar a hemólisis intravascular y a un mayor aclaramiento esplénico de hematíes. La eritropoyesis ineficaz, con destrucción intramedular de los hematíes cargados de porfirinas y el catabolismo del grupo hemo, también es importante. La expansión de la médula ósea debido a la hiperplasia eritroide puede contribuir a la **pérdida ósea.** El déficit de nutrientes en ocasiones produce hipoplasia eritroide. A pesar del déficit marcado de UROS, la producción de grupo hemo en la médula ósea se encuentra incrementada debido a la hemólisis y al aumento compensador de la producción de hemoglobina. Sin embargo, esto se produce a costa del acúmulo de cantidades importantes de HMB, que son convertidas en porfirinógenos y porfirinas.

Manifestaciones clínicas

En los casos graves, la PEC puede producir la muerte del feto o puede diagnosticarse durante el período fetal por un cuadro de anemia hemolítica intrauterina e **hidropesía fetal no inmunitaria.** La PEC puede asociarse con hiperbilirrubinemia neonatal y **la fototerapia puede inducir reacciones cicatriciales y fotosensibilidad grave de modo no intencionado.**

Los hallazgos más característicos son la presencia de orina rojiza o la coloración rosada de la orina de los pañales o del meconio poco tiempo después de nacer (fig. 91-2). Tras la exposición a la luz solar aparecen lesiones ampollosas graves en las zonas de piel fotoexpuestas, como la cara o las manos, cuadro denominado *hidroa estival,* por ser más grave durante el verano, cuando la exposición a la luz solar es mayor (fig. 91-3). Las vesículas, las bullas, la fragilidad, la hipertricosis, la cicatrización, el engrosamiento y las áreas de hipopigmentación e hiperpigmentación son muy parecidas a las observadas en la PCT, pero generalmente mucho más graves. Las infecciones y las cicatrices en ocasiones producen lesiones faciales y en los dedos, la córnea, las orejas y las uñas. Las porfirinas se depositan durante la vida intrauterina en la dentina y el hueso. Bajo luz normal, los dientes presentan una coloración rojiza-marronácea, un aspecto denominado **eritrodontia,** y bajo luz UV de longitud de onda larga, muestran fluorescencia rojiza (fig. 91-4). Los niños no afectados cuyas madres padezcan PEC pueden presentar eritrodontia. La hemólisis y la esplenomegalia son comunes en la PEC. La respuesta compensadora de la médula ósea puede ser adecuada, en especial en los casos más leves. Sin embargo, los pacientes con fenotipos graves a menudo precisan transfusiones. La esplenomegalia puede contribuir a la anemia y producir leucopenia y trombocitopenia, que puede dar lugar a cuadros hemorrágicos importantes. No existen síntomas neuropáticos ni sensibilidad a fármacos, hormonas o a la restricción de hidratos de carbono. El hígado puede lesionarse por la sobrecarga de hierro o la hepatitis vírica postransfusional.

Figura 91-2 Porfiria eritropoyética congénita. En el pañal de un lactante afectado puede observarse orina de color rojo. *(De Paller AS, Macini AJ:* Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, Elsevier Saunders, pág. 517.)*

Figura 91-3 Porfiria eritropoyética congénita. Vesículas, ampollas y costras en áreas expuestas al sol. *(De Paller AS, Macini AJ:* Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, Elsevier Saunders, pág. 517.)*

Figura 91-4 Porfiria eritropoyética congénita. Dientes marronáceos que presentan fluorescencia en la exploración con la lámpara de Wood. *(De Paller AS, Macini AJ:* Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, Elsevier Saunders, pág. 517.)*

Los casos más leves de PEC sin eritrodontia en los que los síntomas aparecen en la vida adulta pueden parecerse a la PCT. Estos casos de inicio tardío probablemente se asocian con trastornos mieloproliferativos y expansión de un clon celular portador de una mutación de la *UROS*.

Pruebas complementarias

La excreción de porfirinas urinarias y la concentración de porfirinas circulantes se encuentran mucho más elevadas que en el resto de las porfirias. La excreción de porfirinas en orina, principalmente uroporfirina I y coproporfirina I, puede ser de hasta 50-100 mg/día. El ALA y el PBG se encuentran en valores normales. Las porfirinas fecales se encuentran muy aumentadas, fundamentalmente la coproporfirina I.

En la PEC, el aumento pronunciado de las porfirinas eritrocitarias es a costa principalmente de la uroporfirina I y la coproporfirina I. Estas porfirinas también se encuentran incrementadas en la médula ósea, el bazo, el plasma y, en menor grado, el hígado. El patrón de las porfirinas en los hematíes está influido por el estado de la eritropoyesis y la maduración eritroide. En algunos pacientes con PEC predomina la protoporfirina, y en uno de dichos pacientes se produjo un aumento de los niveles de uroporfirina y coproporfirina cuando la eritropoyesis fue estimulada por la extracción de sangre.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de PEC debe documentarse mediante la caracterización completa del patrón de porfirinas y la identificación de las mutaciones subyacentes. En los casos de inicio tardío se debe sospechar y estudiar en detalle la posibilidad de que exista un trastorno mieloproliferativo y una mutación somática de la UROS.

El cuadro clínico puede ser muy parecido al de la porfiria hepatoeritropoyética (PHE), pero el patrón de porfirinas en la orina y las heces de los pacientes con PHE recuerda al de la PCT. En la PEC es raro encontrar como rasgo predominante la elevación de protoporfirina en los hematíes, que es un hallazgo característico de la PHE y los raros casos homocigotos de PAI, CPH y PV. La PPE también se diferencia por la normalidad de las porfirinas en orina y el aumento de la protoporfirina eritrocitaria libre de metales, mientras que en otras enfermedades la protoporfirina que se encuentra aumentada forma complejos con el zinc.

La PEC debe sospecharse en los cuadros de hidropesía no inmunitaria o anemia hemolítica intrauterina. Si la enfermedad se diagnostica en esta etapa, pueden considerarse las transfusiones intrauterinas, que ayudan a evitar los cuadros cicatriciales graves por fotosensibilidad secundarios a la fototerapia suministrada para tratar la hiperbilirrubinemia. El diagnóstico prenatal es posible si se observa una coloración rojizamarronácea y un aumento de las porfirinas en el líquido amniótico, midiendo las porfirinas en los hematíes y el plasma fetal, midiendo la actividad de la UROS en cultivos de células del líquido amniótico o identificando las mutaciones del gen *UROS* en las vellosidades coriónicas o en cultivos de células del líquido amniótico.

Tratamiento

La protección de la luz del sol, evitar los traumatismos cutáneos y el tratamiento precoz de cualquier infección cutánea son muy importantes en el tratamiento de la PEC. Los filtros solares tópicos y los β-carotenos en ocasiones resultan beneficiosos. Las transfusiones para lograr una concentración de hemoglobina suficiente que disminuya la eritropoyesis de manera significativa pueden ser bastante eficaces para reducir la concentración de porfirinas y la fotosensibilidad. El tratamiento simultáneo con deferoxamina para disminuir la sobrecarga de hierro e hidroxiurea para suprimir aún más la eritropoyesis puede proporcionar un beneficio adicional. La esplenectomía produce una reducción de la hemólisis y disminuye la necesidad de realizar transfusiones en algunos casos. El tratamiento con carbón vegetal por vía oral puede aumentar la pérdida de porfirinas fecales, pero contribuye poco en los casos más graves. La administración de hemina intravenosa puede ser parcialmente eficaz, pero no se ha estudiado en profundidad y parece poco probable que el efecto beneficioso se mantenga a largo plazo.

El tratamiento más efectivo es el trasplante de médula ósea o de células madre en la infancia, que reduce de modo importante la concentración de porfirinas y la fotosensibilidad y aumenta la supervivencia a largo plazo.

Pronóstico

El pronóstico es favorable en los casos más leves y en los pacientes con formas más graves de la enfermedad, especialmente en los tratados de modo exitoso con trasplante de médula ósea o de células madre.

Prevención y consejo genético

El consejo genético es importante en las familias afectadas, ya que la PEC puede diagnosticarse antes del nacimiento y los fenotipos graves pueden identificarse a menudo mediante el estudio de las mutaciones de la UROS.

PORFIRIA CUTÁNEA TARDA

La PCT es la porfiria humana más frecuente y de más fácil tratamiento (v. tabla 91-2). Se manifiesta en la mitad de la vida adulta o más adelante y es rara en niños. Antiguamente se conocía como *porfiria sintomática, PCT sintomática* o *porfiria idiosincrásica.* La causa subyacente es el déficit adquirido de uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD) específica del hígado con contribuciones de varios tipos de factores adquiridos y genéticos. En la PCT familiar se encuentran mutaciones heterocigotas de la UROD. La forma homocigota de PCT familiar es la PHE, que suele cursar con una presentación más grave en la infancia, asemejándose clínicamente a la PEC.

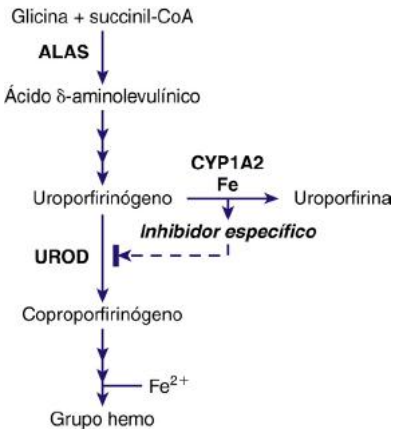

Figura 91-5 Formación de un inhibidor específico de la uroporfirinógeno descarboxilasa en el hígado de pacientes con porfiria cutánea tarda. ALAS, ácido δ-aminolevulínico sintasa; CYP1A2, citocromo P450 1A2; UROD, uroporfirinógeno descarboxilasa.

Etiología

La PCT se debe al déficit de actividad de la UROD hepática de aproximadamente un 20% o menos de la actividad normal. Se ha caracterizado un inhibidor de la UROD hepática, el uroporfometano, que deriva de la oxidación parcial del sustrato enzimático, el uroporfirinógeno. Las CYP, como la CYP1A2, así como el hierro, participan en su formación (v. fig. 91-5). Aunque la actividad enzimática se encuentra inhibida, la cantidad de proteína enzimática hepática medida por métodos inmunoquímicos se encuentra en su nivel determinado genéticamente.

La UROD cataliza la descarboxilación de las 4 cadenas laterales de ácido acético del uroporfirinógeno (un octacarboxil porfirinógeno) para formar coproporfirinógeno (un tetracarboxil porfirinógeno) (v. fig. 91-1). La reacción enzimática tiene lugar de modo secuencial, en el sentido de las agujas del reloj, con la formación intermedia de hepta-, hexa- y pentacarboxil porfirinógenos. El uroporfirinógeno III, en comparación con otros isómeros de uroporfirinógenos, es el sustrato preferido. La UROD humana es un dímero que presenta los dos sitios activos yuxtapuestos. El gen de la UROD se localiza en el cromosoma 1p34 y contiene 10 exones y 1 solo promotor. Por tanto, el gen se transcribe como un único ARNm en todos los tejidos.

La mayoría de los pacientes con PCT (es decir, aproximadamente el 80%) carecen de mutaciones *UROD* y se considera que presentan una forma esporádica de la enfermedad (tipo 1). Los pacientes heterocigotos con mutaciones *UROD* presentan una PCT familiar (tipo 2). Entre las mutaciones descritas existen mutaciones sin sentido, de sentido equivocado y de unión, diversas deleciones pequeñas o grandes e inserciones pequeñas. Sólo se han identificado unas pocas en más de una familia. Un reducido número de estas mutaciones pueden localizarse cerca del sitio activo, pero la mayoría parece afectar a regiones con papeles estructurales importantes. La heterocigosidad para una mutación *UROD* no es suficiente para producir PCT, a no ser que también se haya generado un inhibidor de la UROD. Como la penetrancia del rasgo genético es baja, muchos pacientes con PCT familiar carecen de antecedentes familiares de la enfermedad.

La inducción de ALAS1 hepática no es una característica importante de la PCT, aunque el alcohol puede aumentar levemente dicha enzima. El hierro y los estrógenos tampoco son inductores potentes de la ALAS1 y los fármacos que inducen la ALAS1 y las CYP están implicados con menos frecuencia en la PCT que en las porfirias agudas.

Las lesiones cutáneas ampollosas se deben a las porfirinas liberadas del hígado. Tras la exposición a la luz solar se generan especies de oxígeno reactivas en la piel, se activa el sistema de complemento y se lesionan los lisosomas.

Epidemiología

Las diferentes prevalencias probablemente se relacionen con variaciones geográficas de los factores predisponentes, como la hepatitis C y el consumo de etanol. La incidencia anual en Reino Unido se estimó en 2-5/1.000.000 en la población general y la prevalencia en EE.UU.

booksmedicos.org

y la antigua Checoslovaquia se estimó en aproximadamente 1/25.000 y 1/5.000 en la población general, respectivamente. La enfermedad es prevalente en los bantúes de Sudáfrica asociada a la sobrecarga de hierro. La PCT es más frecuente en varones, posiblemente debido al mayor consumo de alcohol. En las mujeres se asocia con frecuencia al uso de estrógenos.

En 1950 se produjo un brote masivo de PCT en las regiones del este de Turquía. El trigo destinado a la siembra, tratado con hexaclorobenceno como fungicida, fue consumido por la población durante una época de escasez de alimentos. Se han notificado otros casos y brotes pequeños de PCT tras la exposición a otros compuestos químicos, como di- y triclorofenoles y 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (TCDD, dioxina). En la mayoría de los casos, las manifestaciones mejoraron cuando cesó la exposición. Se han notificado casos en los que las manifestaciones se presentaron muchos años después de la exposición a los compuestos químicos.

Patología y patogenia

La PCT se clasifica actualmente en 3 tipos parecidos clínicamente. La síntesis hepática de un inhibidor de la UROD desempeña un papel importante en los 3 tipos. Aproximadamente, el 80% de los pacientes con PCT de **tipo 1 (esporádica)** carecen de mutaciones UROD y la actividad de la UROD es normal en los tejidos extrahepáticos, como los eritrocitos. En la PCT **familiar (tipo 2),** una mutación *UROD* heterocigota resulta en un déficit parcial (de alrededor del 50%) de la UROD en todos los tejidos desde el nacimiento, y la enfermedad se vuelve activa en algunos heterocigotos cuando se encuentran presentes otros factores de susceptibilidad y se genera un inhibidor de la UROD en el hígado, lo que reduce la actividad de la UROD a un 20% o menos de lo normal. La PHE se produce tras heredar una mutación *UROD* de cada progenitor y suele causar fotosensibilidad grave, parecida a la PEC, que comienza en la infancia. Algunos heterocigotos compuestos han desarrollado síntomas en la infancia más típicos de la PCT. El **tipo 3** es raro y consiste en una PCT con actividad normal de la UROD en los eritrocitos en más de un miembro de la familia. En el tipo 3 puede identificarse otra base genética, como mutaciones *HFE*.

Las CYP, especialmente la CYP1A2, pueden catalizar la oxidación del uroporfirinógeno a uroporfirina. La actividad de la uroporfirinógeno oxidasa aumenta con hierro y conduce a la formación de un inhibidor de la UROD (v. fig. 91-5). La CYP1a2 parece esencial para el desarrollo de uroporfiria en roedores, ya que los ratones en los que se ha eliminado el gen *CYP1a2 (knockout)* no sufren uroporfiria experimental.

Factores de susceptibilidad

Los siguientes factores se han implicado en el desarrollo de la PCT y pueden aparecer en diversas combinaciones en el mismo paciente.

Hierro

Para sufrir una PCT resulta fundamental que la cantidad de hierro en el hígado sea normal o se encuentre aumentada. El tratamiento mediante flebotomías para reducir la carga hepática de hierro produce remisiones. La concentración sérica de ferritina suele encontrarse en el límite alto de la normalidad o moderadamente aumentada, y la histología hepática suele mostrar una tinción de hierro aumentada. La prevalencia de la mutación C282Y del gen *HFE,* que es la principal causa de hemocromatosis en la población de ascendencia noreuropea, se encuentra aumentada en la PCT de los tipos 1 y 2, y alrededor del 10% de los pacientes son homocigotos para la mutación C282Y. En el sur de Europa, la mutación H63D se asocia con mayor frecuencia. La PCT puede ocurrir en pacientes con sobrecarga secundaria de hierro. En la hemocromatosis y en la PCT se produce una menor expresión hepática de la hormona hepcidina, con independencia del genotipo *HFE,* lo que puede explicar la siderosis hepática de esta enfermedad.

Hepatitis C

Esta infección vírica es muy prevalente en los pacientes con PCT en la mayoría de las zonas geográficas; en EE.UU., por ejemplo, está presente en el 56-74% de los casos, una prevalencia similar a la del sur de Europa. La prevalencia de la hepatitis C en los pacientes con PCT es inferior en el norte de Europa (<20%). La esteatosis y el estrés oxidativo asociados a la hepatitis C pueden favorecer la generación mediada por hierro de especies de oxígeno reactivas y de un inhibidor de la UROD. La alteración en la regulación de la hepcidina que ocurre en la hepatitis C puede dar lugar al aumento de la absorción de hierro.

VIH

Muchas publicaciones sugieren que la infección por VIH puede contribuir al desarrollo de PCT, aunque con menor frecuencia que la hepatitis C.

Etanol

Desde hace tiempo se reconoce la asociación entre el alcohol y la PCT, que puede ser explicada por la generación de especies de oxígeno activas, que pueden producir daño oxidativo, lesiones mitocondriales, depleción de glutatión reducido y de otras defensas antioxidantes, aumento de la producción de endotoxinas y activación de las células de Kupffer. El alcohol puede contribuir a la sobrecarga de hierro al alterar la producción de hepcidina.

Tabaquismo y enzimas citocromo P450

El tabaquismo no ha sido estudiado en profundidad como factor de susceptibilidad, pero se asocia con frecuencia con el consumo de alcohol en los pacientes con PCT. Puede inducir las CYP hepáticas y estrés oxidativo. Se cree que las CYP hepáticas son importantes para oxidar el uroporfirinógeno y generar un inhibidor de la UROD (v. fig. 91-5). En la PCT humana se han implicado polimorfismos genéticos de *CYP1A2* y *1A1*. En varios estudios se observó que la frecuencia de un genotipo *CYP1A2* inducible fue más frecuente en los pacientes con PCT que en los controles.

Estado antioxidante

El déficit de ácido ascórbico contribuye al desarrollo de uroporfiria en modelos de laboratorio y quizás en pacientes con PCT. En una serie, la concentración plasmática de ascorbato se encontraba reducida de modo importante en el 84% de los pacientes con PCT. También se ha descrito una disminución de la concentración sérica de carotenoides, lo que sugiere aún más que el estrés oxidativo de los hepatocitos desempeña un papel importante en la PCT.

Estrógenos

El uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos o el tratamiento de sustitución estrogénica posmenopáusico se asocian con frecuencia con la PCT (tipo 1 y 2) en las mujeres. La PCT en ocasiones se presenta durante el embarazo, aunque no se conoce si el riesgo es superior.

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones cutáneas

La PCT se reconoce fácilmente por las lesiones cutáneas ampollosas y costrosas en el dorso de las manos, que son las partes más expuestas a la luz solar de todo el cuerpo, y algo menos en los antebrazos, la cara, las orejas, el cuello, las piernas y los pies. Las ampollas llenas de líquido suelen romperse y quedar denudadas o pueden volverse costrosas, cicatrizar lentamente e infectarse. Característicamente, la piel del dorso de las manos es friable, y los traumatismos leves pueden producir ampollas o denudar la piel. La formación de vesículas puede verse precedida o seguirse de la aparición de placas blancas pequeñas denominadas *milio.* La hipertricosis y la hiperpigmentación facial también son frecuentes. La cicatrización grave y el engrosamiento de la piel expuesta a la luz solar pueden parecerse a la esclerodermia. En la biopsia cutánea se observa formación de ampollas subepidérmicas y depósito de material ácido peryódico de Schiff-positivo alrededor de los vasos sanguíneos y material fibrilar fino en la unión dermoepidérmica, que puede relacionarse con la excesiva fragilidad cutánea. También se producen depósitos de inmunoglobulina G, otras inmunoglobulinas y complemento en la unión dermoepidérmica y alrededor de los vasos sanguíneos dérmicos. Las lesiones cutáneas y los cambios histológicos no son específicos de la PCT. Los mismos hallazgos se observan en la PV y la CPH, y se parecen a los de la PEC y la PHE, pero suelen ser menos graves. La PCT generalmente se presenta en adultos de edad mediana o avanzada. Se ha observado un comienzo más temprano en pacientes con mutaciones *UROD* o *HFE*. El inicio de la enfermedad en la infancia es raro y sugiere mutaciones UROD heterocigotas o heterocigotas compuestas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Alteraciones hepáticas

La PCT casi siempre se asocia con alteraciones hepáticas inespecíficas, especialmente la elevación sérica de las transaminasas y la γ-glutamil-transpeptidasa, incluso en ausencia de un consumo excesivo de alcohol o de hepatitis C. La mayoría de los hallazgos histológicos, como la necrosis, la inflamación, el aumento del hierro y de la grasa, son inespecíficos. Entre los hallazgos específicos se encuentran la fluorescencia roja del tejido hepático y las inclusiones aciculares, fluorescentes y birrefringentes que supuestamente son depósitos de porfirinas. En la microscopia electrónica, estas inclusiones se localizan en los lisosomas, y en las mitocondrias se observan inclusiones paracristalinas. La distorsión de la arquitectura lobular y la cirrosis son más frecuentes en los casos de enfermedad de larga evolución.

El riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular está aumentado; en la PCT se han notificado incidencias del 4-47%. Estos tumores raramente contienen gran cantidad de porfirinas.

Otros hallazgos y asociaciones

La etiología de la eritrocitosis leve o moderada que se observa en algunos pacientes adultos no se conoce bien, aunque la enfermedad pulmonar crónica debida al tabaquismo puede influir. En los pacientes con factores genéticos predisponentes, como el déficit hereditario parcial de UROD o el genotipo *HFE* C282Y/C282Y, el inicio de los síntomas puede comenzar antes. La sobrecarga de hierro secundaria a enfermedades como la mielofibrosis y las nefropatías terminales puede asociarse a la PCT. La enfermedad puede ser especialmente grave en pacientes con enfermedad renal terminal, porque la falta de excreción urinaria da lugar a que la concentración plasmática de porfirinas sea mucho más elevada, y el exceso de porfirinas es difícil de eliminar por diálisis. La PCT es más frecuente de lo que cabría esperar en los pacientes con lupus eritematoso diseminado y otras enfermedades inmunológicas.

Pruebas complementarias

En la PCT, las porfirinas se acumulan en el hígado, principalmente en forma oxidada más que como porfirinógenos, lo que se traduce en la fluorescencia roja inmediata que se observa en el parénquima hepático. El acúmulo tiene lugar a lo largo de semanas o meses, antes de que las porfirinas aparezcan en plasma y sean transportadas a la piel, produciendo fotosensibilidad. A diferencia de las porfirias hepáticas agudas, sólo se requiere un pequeño incremento en la síntesis de productos intermedios de la vía de biosíntesis del grupo hemo y poco o ningún aumento de la ALAS1 hepática para explicar el aumento de la excreción de porfirinas en la PCT.

El déficit de UROD hepática produce un patrón complejo de exceso de porfirinas, que inicialmente se acumulan como porfirinógenos y a continuación son oxidadas no enzimáticamente para producir las porfirinas correspondientes (uro-, hepta-, hexa- y pentacarboxil porfirinas e isocoproporfirinas). La uroporfirina y la heptacarboxil porfirina predominan en la orina, con cantidades menores de coproporfirina y penta- y hexacarboxil porfirina. Una vía que normalmente es menos importante se ve acentuada por el déficit de UROD; en ella, el pentacarboxil porfirinógeno es oxidado por la coproporfirinógeno oxidasa (CPOX, la siguiente enzima de la vía) para formar isocoproporfirinógeno, un tetracarboxil porfirinógeno atípico. En comparación con los valores normales, las porfirinas urinarias se encuentran más aumentadas que las porfirinas fecales. Sin embargo, en la PCT, la cantidad total de porfirinas excretadas en las heces supera a las eliminadas por la orina, y la excreción total de isómeros de tipo III (incluyendo isocoproporfirinas, que derivan principalmente de los isómeros de tipo III) es superior a la de isómeros de tipo I. Quizá por ser el uroporfirinógeno III el sustrato preferido de la UROD, en la PCT se acumula y se excreta más uroporfirinógeno I que III. La hepta- y la hexacarboxil porfirina son en su mayor parte isómeros III, y la pentacarboxil porfirina y la coproporfirina son mezclas aproximadamente iguales de isómeros I y III.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Las porfirinas se encuentran siempre aumentadas en el plasma de pacientes con manifestaciones clínicas de PCT, por lo que la determinación de porfirinas totales en plasma es muy útil con fines de cribado. Un valor normal descarta la PCT y otras porfirias que producen lesiones cutáneas ampollosas. Si se encuentran aumentadas, resulta útil determinar la máxima emisión de fluorescencia del plasma a pH neutro, porque un máximo próximo a los 619 nm es característico de la PCT (así como de la PEC y la CPH) y, lo que es más importante, excluye a la PV, que presenta una fluorescencia máxima muy diferente. El aumento de las porfirinas en orina, con predominio de la uroporfirina y de la heptacarboxil porfirina, es un signo confirmatorio. La determinación de las porfirinas urinarias resulta menos útil con fines de cribado inicial porque en las hepatopatías y en otras enfermedades se producen elevaciones inespecíficas, especialmente de coproporfirina. El ALA urinario puede encontrarse ligeramente aumentado y el PBG es normal.

La PCT familiar (tipo 2) puede diferenciarse de la forma esporádica (tipo 1) por la disminución de la actividad de la UROD eritrocitaria (en el tipo 2) o, de modo más fiable, si se encuentra la mutación *UROD* relacionada con la enfermedad. El tipo 3 se diferencia del tipo 1 únicamente por la existencia de PCT en un familiar. Los hallazgos bioquímicos de la PHE son similares a los de la PCT, pero con un incremento marcado adicional de la zinc protoporfirina eritrocitaria.

La **seudoporfiria** (también conocida como seudo-PCT) se presenta con lesiones cutáneas que se parecen mucho a las de la PCT, pero no se acompaña de elevaciones importantes de las porfirinas en plasma. En ocasiones se ven implicados fármacos fotosensibilizantes, como los antiinflamatorios no esteroideos. La PCT y la seudoporfiria pueden presentarse en pacientes con nefropatías terminales.

Complicaciones

Las ampollas cutáneas pueden romperse e infectarse, dando lugar a una celulitis. En los casos más graves en pacientes con nefropatías terminales, las infecciones repetidas pueden ser lesivas, como en la PEC. La seudoesclerodermia, con cicatrización, contracción y calcificación de la piel y el tejido subcutáneo, es una complicación rara. Otras complicaciones son la hepatopatía grave y el carcinoma hepatocelular.

Tratamiento

La flebotomía y las dosis bajas de hidroxicloroquina son dos formas de tratamiento eficaces y específicas. Los factores de susceptibilidad deben eliminarse cuando sea posible. El diagnóstico de PCT debe ser firme porque las enfermedades que producen lesiones cutáneas idénticas no responden a los tratamientos utilizados en la PCT. El tratamiento puede iniciarse generalmente tras demostrar el aumento de las porfirinas totales en plasma y una vez excluida la PV mediante el análisis del espectro de fluorescencia a pH neutro, mientras se obtienen los resultados de los estudios urinarios y fecales. El consumo de alcohol, de estrógenos (en las mujeres) y de tabaco deben interrumpirse y se deben hacer análisis para diagnosticar la existencia de hepatitis C, infección por VIH o mutaciones *HFE*. Algunos factores de susceptibilidad y el grado de sobrecarga de hierro, valorado por la concentración de ferritina sérica, influyen sobre la elección del tratamiento.

La flebotomía se considera el tratamiento estándar, y es efectiva tanto en niños como en adultos con PCT por reducir el contenido de hierro hepático. El tratamiento es guiado por la concentración de ferritina plasmática (o sérica) y la concentración de porfirina. Para evitar una anemia sintomática se deben controlar la hemoglobina y el hematocrito. En los adultos se extrae una unidad de sangre (alrededor de 450 ml) a intervalos de aproximadamente 2 semanas hasta alcanzar el objetivo de conseguir una concentración de ferritina sérica próxima al límite bajo de la normalidad (alrededor de 15 ng/ml). A menudo es suficiente con un total de 6-8 flebotomías. Después de alcanzar este objetivo, la concentración de porfirinas plasmáticas sigue disminuyendo desde los niveles previos al tratamiento (generalmente 10-25 μg/dl) hasta niveles inferiores al límite superior de la normalidad (aproximadamente 1 μg/dl), por lo general tras varias semanas más. El tratamiento se sigue de la desaparición gradual de las lesiones cutáneas, en ocasiones hasta de la esclerodermia. Las alteraciones de la función hepática pueden mejorar, y la siderosis hepática, las inclusiones aciculares y la fluorescencia roja del parénquima hepático desaparecerán. Aunque la remisión suele durar incluso aunque la concentración de ferritina recupere con el tiempo los valores normales, es aconsejable controlar los niveles de porfirinas y volver a realizar flebotomías si comienzan a incrementarse. Las infusiones de deferoxamina, un quelante del hierro, pueden emplearse cuando las flebotomías estén contraindicadas.

booksmedicos.org

Cuando las flebotomías están contraindicadas o se toleran mal, puede administrarse como alternativa hidroxicloroquina (o cloroquina) a dosis bajas. Las dosis normales de estas 4-aminoquinolinas antipalúdicas aumentan la concentración de porfirinas urinarias y aumentan la fotosensibilidad en los pacientes con PCT, lo cual refleja la eliminación de porfirinas hepáticas. Esta respuesta se acompaña de lesión hepatocelular aguda, con fiebre, malestar general, náuseas y aumento de las transaminasas séricas, pero se sigue de la remisión completa de la porfiria. Estos efectos adversos de las dosis normales se evitan en gran parte con la administración de dosis bajas (100 mg de hidroxicloroquina o 125 mg de cloroquina, la mitad de un comprimido normal, dos veces a la semana), que puede mantenerse hasta que se normalicen las porfirinas urinarias o plasmáticas. Existe cierto riesgo de retinopatía, que puede minimizarse con la hidroxicloroquina. El mecanismo de acción de las 4-aminoquinolinas en la PCT es desconocido, pero es bastante específico, ya que estos fármacos no resultan útiles en otras porfirias. Estudios recientes indican que la hidroxicloroquina a dosis bajas es un tratamiento tan seguro y eficaz de la PCT como las flebotomías.

En los pacientes con PCT y hepatitis C, la PCT debe tratarse en primer lugar, ya que esta enfermedad es más sintomática y puede tratarse de un modo más rápido y eficaz. El tratamiento de la PCT mediante flebotomía puede no ser posible una vez que el tratamiento con interferón-ribavirina se ve complicado por la aparición de anemia. Además, el tratamiento de la hepatitis C puede ser más eficaz una vez que se ha reducido el hierro.

La PCT a menudo es más grave y difícil de tratar en los pacientes con nefropatía terminal. Sin embargo, la administración de eritropoyetina puede corregir la anemia, movilizar el hierro y permitir las flebotomías en muchos casos. La mejoría tras el trasplante renal puede deberse en parte a la reanudación de la producción de eritropoyetina endógena.

Para la detección temprana del carcinoma hepatocelular se aconseja realizar en todos los pacientes con PCT pruebas de diagnóstico por imagen hepáticas y determinaciones de la α-fetoproteína sérica, cada 6-12 meses. El hallazgo de una actividad reducida de la UROD eritrocitaria o de una mutación *UROD* identifica a los pacientes con predisposición genética, lo que no altera el tratamiento, pero resulta útil para proporcionar consejo genético.

Pronóstico

La PCT es la porfiria de más fácil tratamiento, y la remisión completa se consigue mediante flebotomías o dosis bajas de hidroxicloroquina. Existe poca información acerca del índice de recurrencias y el pronóstico a largo plazo. Existe un mayor riesgo de sufrir un carcinoma hepatocelular, y algunos factores de susceptibilidad, como la hepatitis C, pueden dar lugar a complicaciones, incluso una vez que la PCT se encuentre en remisión.

Prevención y consejo genético

Los pacientes con PCT pueden estar preocupados por el riesgo que pueden presentar otros miembros de la familia. Las mutaciones *UROD* hereditarias suelen ser detectables o pueden ser excluidas midiendo la actividad de la UROD eritrocitaria, aunque los estudios de ADN son más sensibles. Los parientes de enfermos con mutaciones *UROD* poseen un riesgo superior de desarrollar la enfermedad, y pueden estar más motivados para abandonar conductas perjudiciales, como el consumo de alcohol y tabaco o las prácticas asociadas al contagio de la hepatitis C y el VIH. No obstante, estos consejos deben darse a todos los pacientes. El hallazgo de mutaciones *HFE,* y especialmente la C282Y, debe dar lugar a la práctica de estudios de cribado en los familiares, algunos de los cuales pueden ser homocigotos para C282Y, lo que justificaría realizar controles de por vida de la concentración de ferritina sérica.

PORFIRIA HEPATOERITROPOYÉTICA

La PHE es la forma homocigota de la PCT familiar (tipo 2) y se parece clínicamente a la PEC. El exceso de porfirinas se origina principalmente en el hígado, con un patrón compatible con déficit grave de UROD. Esta rara enfermedad no presenta predilección por ninguna raza en particular.

Etiología

La PHE es un trastorno autosómico recesivo, aunque la mayoría de los pacientes han heredado una mutación diferente de progenitores no emparentados. A diferencia de lo que ocurre en la mayor parte de las mutaciones en la PCT familiar (tipo 2), la mayoría de las que producen PHE se asocian con la expresión de cierta actividad enzimática residual. Al menos un genotipo se asocia con la excreción predominante de pentacarboxil porfirina.

Patología y patogenia

En la PHE, el exceso de porfirinas se origina principalmente en el hígado, aunque el incremento sustancial de la zinc protoporfirina eritrocitaria indica que la vía de la biosíntesis del grupo hemo también se encuentra alterada en las células eritroides de la médula ósea. Aparentemente, los porfirinógenos se acumulan en la médula ósea mientras la síntesis de hemoglobina es más activa y son metabolizados a protoporfirina una vez que dicha síntesis se ha completado. Las lesiones cutáneas se deben a la fotoactivación de las porfirinas en la piel, al igual que en otras porfirias cutáneas.

Manifestaciones clínicas

Al igual que la PEC, esta enfermedad suele manifestarse con lesiones cutáneas ampollosas, hipertricosis, cicatrización y orina de color rojo en la lactancia o durante la infancia. Los cambios cutáneos esclerodermoides en ocasiones son importantes. Se han descrito casos leves poco frecuentes. Las enfermedades concurrentes que afecten a la función hepática pueden modificar la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, la hepatitis A hizo que la enfermedad se manifestase en un niño de 2 años, y el cuadro mejoró al recuperarse la función hepática.

Pruebas complementarias

Los hallazgos bioquímicos se asemejan a los de la PCT por la acumulación y excreción de uroporfirina, heptacarboxil porfirina e isocoproporfirina. Pero, además, se observa un aumento importante de la zinc protoporfirina eritrocitaria.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La PHE se diferencia de la PEC por el aumento tanto de la uroporfirina y la heptacarboxil porfirina como de las isocoproporfirinas. En la PEC, el exceso de porfirinas eritrocitarias es fundamentalmente a costa de uroporfirina y coproporfirina en vez de protoporfirina. En la PPE, las lesiones cutáneas ampollosas son raras, el exceso de protoporfirina eritrocitaria es de la forma libre y no de la que forma complejos con el zinc, y las porfirinas urinarias son normales.

Tratamiento y pronóstico

Evitar la exposición a la luz solar es muy importante en esta enfermedad, al igual que en la PEC. La administración de carbón vegetal por vía oral resultó útil en un caso grave asociado con diseritropoyesis. Las flebotomías son de escaso o ningún beneficio. El pronóstico depende de la gravedad del déficit enzimático y puede ser favorable si puede evitarse la luz solar.

Prevención y consejo genético

Como parte del consejo genético a las familias afectadas, es posible diagnosticar la PHE intraútero, ya sea mediante el análisis de porfirinas en el líquido amniótico o mediante estudios de ADN.

COPROPORFIRIA HEREDITARIA

Esta porfiria hepática autosómica dominante se debe al déficit de CPOX. La enfermedad cursa con crisis agudas, al igual que la PAI. Puede existir fotosensibilidad cutánea, pero es mucho menos frecuente que en la PV. En la infancia pueden presentarse casos homocigotos, poco frecuentes.

Etiología

En todas las células estudiadas de pacientes con CPH se encuentra un déficit parcial (alrededor del 50%) de la actividad de la CPOX. En los casos homocigotos, el déficit es mucho más grave. La CPOX humana es un dímero compuesto por subunidades de aproximadamente 39 kDa y no contiene metales ni grupos prostéticos. La enzima requiere oxígeno molecular y se localiza en el espacio intermembranoso mitocondrial. Un único sitio activo de la enzima cataliza la descarboxilación oxidativa de 2 de los 4 grupos de ácido propiónico del coproporfirinógeno III para formar los 2 grupos vinilos en las posiciones 2 y 4 de los anillos A y B, respectivamente, del protoporfirinógeno IX (v. fig. 91-1). La mayor parte del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tricarboxil porfirinógeno intermedio, denominado *harderoporfirinógeno,* no es liberado antes de sufrir la segunda descarboxilación y producir protoporfirinógeno IX. El coproporfirinógeno I no es un sustrato de esta enzima.

El gen de la *CPOX* humana contiene 7 exones y se localiza en el cromosoma 3q12.1. Un solo promotor contiene elementos para la expresión de formas específicas de células eritroides y de gestión interna. En la CPH se han descrito diferentes mutaciones del gen de la *CPOX,* con predominio de las mutaciones de sentido equivocado y ausencia de correlación entre fenotipo y genotipo. La harderoporfiria, una variante bioquímica autosómica recesiva de la CPH, se debe a mutaciones de *CPOX* que alteran la unión del sustrato, dando lugar a la liberación prematura de harderoporfirinógeno.

Epidemiología

La CPH es menos frecuente que la PAI y la PV, pero su prevalencia no se ha estimado en profundidad. La enfermedad no posee predilección por ninguna raza en particular. La CPH homocigota es poco frecuente y se manifiesta durante la infancia. La harderoporfiria, una variante de CPH distinguible bioquímicamente, se ha observado tanto en formas homoalélicas como heteroalélicas.

Patología y patogenia

El aumento de ALA y PBG durante las crisis agudas puede explicarse por la inducción de la ALAS1 y por la actividad relativamente baja en condiciones normales de la PBGD hepática. La ALAS1 hepática se encuentra aumentada durante las crisis agudas, pero se normaliza cuando la enfermedad se encuentra latente y la excreción de precursores de porfirinas es normal. Como la concentración hepática de coproporfirinógeno III es probablemente menor que la K_m de la CPOX, es probable que la velocidad de la reacción esté determinada en parte por la concentración del sustrato. El sustrato coproporfirinógeno parece perderse más fácilmente del hepatocito que, por ejemplo, el uroporfirinógeno, en especial cuando la síntesis del grupo hemo es estimulada. En la CPH, la coproporfirina y el coproporfirinógeno son transportados a la bilis y se excretan por la orina, y no parecen acumularse en el hígado.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas son idénticos a los de la PAI, excepto por que las crisis son generalmente más leves y ocasionalmente aparecen lesiones cutáneas que recuerdan a las de la PCT. Puede cursar con neuropatía motora grave y parálisis respiratoria. Al igual que otras porfirias agudas, la CPH casi siempre es latente antes de la pubertad y los síntomas son más frecuentes en mujeres adultas. Las crisis son precipitadas por los mismos factores que producen las crisis de PAI, como el ayuno, los anticonceptivos orales esteroideos y las elevaciones hormonales durante la fase luteínica del ciclo menstrual. Las hepatopatías concomitantes pueden aumentar la retención de porfirinas y la fotosensibilidad. El riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular se encuentra aumentado, como en otras porfirias agudas.

Las características clínicas de la CPH homocigota o harderoporfiria, que se manifiestan al inicio de la infancia, pueden consistir en ictericia, anemia hemolítica, hepatoesplenomegalia y fotosensibilidad cutánea. Estos síntomas suelen ser bastante diferentes de los observados en los heterocigotos.

Pruebas complementarias

Los precursores porfirínicos ALA y PBG se encuentran aumentados durante las crisis agudas, pero pueden disminuir más rápidamente que en la PAI. Los aumentos importantes de coproporfirina III en orina y heces son más persistentes. En los casos homocigotos, la excreción de porfirinas puede encontrarse aumentada de manera más importante y se acompaña de elevaciones notables de la zinc protoporfirina eritrocitaria. La harderoporfiria se caracteriza por un aumento marcado de la excreción fecal de harderoporfirina (tricarboxil porfirina) y coproporfirina. La concentración de porfirinas plasmáticas suele ser normal o estar ligeramente aumentada.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de CPH se establece fácilmente en los pacientes con enfermedad clínicamente manifiesta, aunque la concentración urinaria de ALA, PBG y uroporfirina puede normalizarse más rápidamente que en la PAI. La coproporfirina III urinaria se encuentra aumentada. Las porfirinas urinarias, en especial la coproporfirina, pueden encontrarse elevadas en muchas enfermedades, como en hepatopatías, por lo que los incrementos leves pueden no ser clínicamente significativos y pueden conducir a un diagnóstico incorrecto de CPH. En la CPH, las porfirinas fecales son principalmente coproporfirina (isómero III), mientras que en la PV la coproporfirina III y la protoporfirina a menudo se encuentran aumentadas aproximadamente en igual proporción. Las porfirinas plasmáticas suelen encontrarse en valores normales en la CPH y aumentadas en la PV.

La proporción entre coproporfirina III y coproporfirina I en heces es muy sensible para detectar heterocigotos latentes (especialmente adultos). Los análisis para la CPOX, una enzima mitocondrial, requieren células como los linfocitos, y no se encuentran fácilmente disponibles. La identificación de una mutación *CPOX* en un caso índice facilita mucho los estudios de cribado en los miembros de la familia.

Tratamiento y pronóstico

Las crisis agudas de CPH se tratan como las de la PAI, con hemina intravenosa. Se deben identificar y evitar los factores precipitantes. La colestiramina puede poseer cierto valor para el tratamiento de la fotosensibilidad asociada a disfunción hepática. La flebotomía y la cloroquina no son eficaces. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina pueden ser efectivos para prevenir las crisis cíclicas. El pronóstico suele ser más favorable que el de la PAI.

Prevención y consejo genético

Son los mismos que para el resto de las porfirias agudas.

PORFIRIA VARIEGATA

Esta porfiria hepática se debe al déficit de protoporfirinógeno oxidasa (PPOX) y se hereda de modo autosómico dominante. La enfermedad se denomina *variegata* porque puede presentar manifestaciones neurológicas o cutáneas. También se conoce como *protocoproporfiria* y *porfiria genética sudafricana*. En la infancia existen casos raros sintomáticos de PV homocigota.

Etiología

La PPOX se encuentra reducida a la mitad de los valores normales en todas las células estudiadas de pacientes con PV. La enzima se encuentra mucho más reducida en los casos raros de PV homocigota, en la que los progenitores presentan una actividad enzimática de aproximadamente la mitad de la normal.

La PPOX humana es un homodímero que contiene flavina adenina dinucleótido y se localiza en el lado citosólico de la membrana mitocondrial interna. Los dominios de unión a la membrana pueden acoplarse a la FECH humana, la siguiente enzima de la vía, que se localiza en el lado opuesto de la membrana. La PPOX cataliza la oxidación del protoporfirinógeno IX a protoporfirina IX por la eliminación de 6 átomos de hidrógeno (v. fig. 91-1). La enzima requiere oxígeno molecular. El sustrato se oxida con facilidad no enzimáticamente a protoporfirina en condiciones aeróbicas, o si se exporta al citosol. La PPOX es muy específica para el protoporfirinógeno IX, y es inhibida por tetrapirroles, como el grupo hemo, la biliverdina y la bilirrubina, y ciertos herbicidas que causan acumulación de protoporfirina e inducen fototoxicidad en las plantas. La inhibición por la bilirrubina puede explicar la disminución de la actividad de la PPOX en la enfermedad de Gilbert.

El gen *PPOX* humano se localiza en el cromosoma 1q22-q23 y está formado por 12 exones codificantes y 1 no codificante. En diferentes tejidos se produce un solo transcrito de la PPOX, pero las secuencias de unión de elementos transcripcionales putativos pueden permitir la expresión específica de células eritroides. En las familias con PV se han descrito numerosas mutaciones del gen *PPOX*. La mutación de sentido equivocado R59W es prevalente en Sudáfrica. No se han identificado correlaciones convincentes entre genotipo y fenotipo. Es más probable que las mutaciones de los casos homocigotos de PV codifiquen proteínas enzimáticas con actividad residual.

Epidemiología

En la mayoría de los países, la PV es menos frecuente que la PAI. La mutación R59W es muy prevalente en la población blanca sudafricana (aproximadamente 3/1.000 en esta población). Este ejemplo de deriva genética o «efecto fundador» se ha localizado en un varón o en su esposa,

booksmedicos.org

que emigraron desde Holanda a Sudáfrica en 1688. En Finlandia, la prevalencia es de alrededor de 1,3/100.000 habitantes, casi tan frecuente como la PAI.

Patología y patogenia

Las crisis agudas se presentan en una minoría (alrededor del 25%) de los pacientes con déficit heterocigoto de PPOX, y a menudo pueden deberse al uso de fármacos, corticoides y factores nutricionales que desempeñan un papel patogénico en otras porfirias agudas. El protoporfirinógeno IX se acumula y se autooxida a protoporfirina IX. El coproporfirinógeno III puede acumularse debido a la asociación funcional estrecha entre la PPOX de la membrana mitocondrial interna y la CPOX del espacio intermembranoso. El contenido de porfirinas hepático no se encuentra incrementado. El aumento de las porfirinas plasmáticas consiste en conjugados porfirinas-péptidos, que pueden formarse a partir de protoporfirinógeno. El aumento de ALA y PBG durante las crisis agudas puede explicarse, al igual que en la CPH, por la inducción de la ALAS1 por factores precipitantes y por la actividad relativamente baja en condiciones normales de la PBGD hepática. Además, la PBGD es inhibida por el protoporfirinógeno, el sustrato de la PPOX.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas se manifiestan en algunos heterocigotos después de la pubertad. Los síntomas neuroviscerales se presentan como crisis agudas idénticas a las de la PAI, pero generalmente más leves, y a menudo su desenlace no suele ser mortal. Los fármacos, los corticoides y las alteraciones nutricionales, como el ayuno, que son nocivas en la PAI, también pueden inducir crisis de PV. Las crisis se presentan por igual en varones y mujeres, al menos en Sudáfrica. La fragilidad cutánea, las vesículas, las ampollas, la hiperpigmentación y la hipertricosis en las zonas expuestas al sol son mucho más frecuentes que en la CPH. Pueden presentarse con independencia de los síntomas neuroviscerales, y su duración puede ser mayor. Los anticonceptivos orales pueden precipitar las manifestaciones cutáneas. Las crisis agudas se han vuelto menos comunes y las manifestaciones cutáneas son con más frecuencia la forma de presentación inicial, lo que puede deberse al asesoramiento y diagnóstico más precoz. El riesgo de sufrir un carcinoma hepatocelular está incrementado.

Los síntomas de la PV homocigota comienzan en la lactancia o en la infancia. Estos niños suelen sufrir fotosensibilidad grave, síntomas neurológicos, convulsiones, alteraciones del desarrollo y, en ocasiones, retraso del crecimiento, pero no sufren crisis agudas.

Pruebas complementarias

El ALA, el PBG y la uroporfirina urinarios se encuentran aumentados durante las crisis agudas, pero a menudo en valores inferiores a los de la PAI. Durante la fase de remisión, estos compuestos se encuentran en valores normales o sólo ligeramente aumentados. Las porfirinas plasmáticas, la coproporfirina III urinaria y la coproporfirina III y la protoporfirina fecales se encuentran aumentadas de modo más persistente durante las crisis. Los niveles de zinc protoporfirina eritrocitaria se encuentran muy aumentados en la PV homocigota y pueden encontrarse ligeramente aumentados en los casos heterocigotos.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La PV es fácilmente distinguible de la PAI y de la CPH, que también cursan con crisis agudas y elevaciones del PBG. El análisis de las porfirinas plasmáticas resulta especialmente útil, porque en la PV las porfirinas plasmáticas se encuentran estrechamente unidas a proteínas, lo que produce un espectro de emisión de fluorescencia característico a pH neutro. Las porfirinas fecales se encuentran elevadas, con cantidades aproximadamente iguales de coproporfirina III y protoporfirina. En los casos de PV asintomáticos, la detección fluorométrica de porfirinas plasmáticas es más sensible que el análisis de porfirinas en heces. El análisis de la PPOX en células que contengan mitocondrias, como los linfocitos, es sensible para identificar portadores asintomáticos, pero no está disponible en todos los centros. El conocimiento de la mutación *PPOX* en un caso índice permite la identificación de los parientes que son portadores de la misma mutación.

Tratamiento

Las crisis agudas se tratan como las de la PAI. La hemina es beneficiosa en las crisis agudas, pero no para los síntomas cutáneos. La protección de la luz solar es importante en los pacientes con síntomas cutáneos, y se recomiendan prendas de vestir de manga larga, guantes, sombreros de ala ancha y filtros de protección solar opacos. La exposición a la luz UV de longitud de onda corta, que no excita las porfirinas, puede aumentar la pigmentación cutánea y proporcionar cierta protección. La flebotomía y la cloroquina no son eficaces. Resultan sorprendentes los casos notificados en los que el carbón vegetal activado administrado por vía oral aumentó los niveles de porfirinas y empeoró las manifestaciones cutáneas.

Pronóstico y prevención

El mejor pronóstico de los pacientes con PV puede atribuirse a las mejoras terapéuticas, al diagnóstico más temprano y a la detección de los casos latentes. Al igual que en la PAI, las crisis agudas cíclicas en las mujeres pueden evitarse con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina. El diagnóstico de PV o de cualquier otra porfiria aguda no debería dificultar la obtención de seguros, porque el pronóstico suele ser favorable tras el diagnóstico.

Consejo genético

Es igual que para el resto de las porfirias agudas.

PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA

En esta enfermedad autosómica recesiva se acumula protoporfirina como resultado del déficit pronunciado de FECH, la última enzima de la vía de la síntesis del grupo hemo, debido a mutaciones del gen *FECH*. La PPE se denomina en ocasiones *protoporfiria* o *protoporfiria eritrohepática,* aunque el hígado no contribuye sustancialmente a la producción del exceso de protoporfirina en los casos no complicados. La PLX es una forma de porfiria genéticamente distinta, menos frecuente que la PPE pero con el mismo fenotipo, y debida a mutaciones de ganancia de función del gen *ALAS2*.

Etiología

La FECH, la enzima deficitaria en la PPE, cataliza el último paso de la síntesis del grupo hemo, que consiste en la inserción de iones ferrosos (Fe^{2+}) en la protoporfirina IX (v. fig. 91-1). La enzima también se conoce como *hemo sintetasa* o *protohemo ferroliasa*. La enzima humana es un dímero, y cada homodímero contiene un grupo [2Fe-2S], que puede poseer un papel en la conexión entre los homodímeros. La FECH se encuentra en la membrana mitocondrial interna, y su sitio activo está expuesto a la matriz mitocondrial. Puede asociarse con el complejo I de la cadena de transporte electrónico mitocondrial y el sustrato de hierro ferroso puede producirse mediante oxidación por la nicotinamida adenina dinucleótido. La FECH es específica de la forma reducida del hierro, pero puede catalizar otros metales, como el Zn^{2+} y el Co^{2+}, y otras dicarboxil porfirinas. En la PPE, la acumulación de protoporfirina libre más que de zinc protoporfirina indica que la síntesis de la última depende de la actividad in vivo de la FECH.

El gen *FECH* humano se localiza en el cromosoma 18q21.3, posee una sola secuencia promotora y contiene 11 exones. Se han descrito dos ARNm de alrededor de 1,6 y 2,5 kb, lo que puede explicarse por el uso de 2 señales de poliadenilación alternativas. El transcrito de mayor tamaño es más abundante en las células eritroides murinas, lo que sugiere la regulación específica de la FECH por las células eritroides. En la PPE se han descrito distintas mutaciones de *FECH,* como mutaciones sin sentido, de sentido equivocado y de unión, deleciones grandes y pequeñas y una inserción.

Para que la enfermedad se exprese, se requiere la herencia de 2 alelos asociados con la disminución de la actividad de la FECH, lo que es compatible con actividades de FECH tan bajas como del 15-25% de la actividad normal en los pacientes con PPE. En la mayoría de los pacientes, una mutación incapacitante de 1 alelo *FECH* se combina con una variante común que afecta al otro alelo. Esta variante común (IVS3-48T > C) produce cantidades de la enzima menores de las normales porque expresa un ARNm de unión aberrante que es degradado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por un mecanismo de desintegración del ARN mediado por una mutación sin sentido. La variante IVS3-48T > C de *FECH* por sí misma no produce la enfermedad, ni siquiera en los casos homocigotos. En unas pocas familias se han encontrado 2 mutaciones graves de la *FECH* sin el alelo IVS3-48T > C. La PPE con herencia autosómica recesiva ocurre de modo natural en modelos bovinos y murinos.

La PLX se asocia con deleciones de ganancia de función en el último exón de *ALAS2*. Estas lesiones delecionan los últimos 10-20 aminoácidos del polipéptido ALAS2 y aparentemente vuelven a la enzima más estable. La protoporfirina libre predomina en los eritrocitos en estos casos, pero, como la actividad de la FECH es normal, la proporción de zinc protoporfirina es mayor que en la PPE clásica. La PLX representa aproximadamente el 2% de los casos de los casos del fenotipo PPE en Europa y aproximadamente el 10% de los casos en Norteamérica.

La PPE en ocasiones se asocia con síndromes mielodisplásicos y la expansión de un clon de células hematopoyéticas con deleción de 1 alelo *FECH* u otras mutaciones *FECH*. En estos casos, la enfermedad se manifiesta tardíamente.

Epidemiología

La PPE es la porfiria que produce síntomas con mayor frecuencia en la población pediátrica, pero a menudo no se diagnostica hasta la vida adulta. En conjunto es la tercera porfiria más frecuente, aunque su prevalencia no se conoce con exactitud (v. tabla 91-2). La enfermedad se ha descrito principalmente en la población blanca, pero se presenta también en otras razas. La variante de unión IVS3-48T > C es frecuente en los blancos y en los habitantes del este asiático, pero es rara en los africanos, lo que explica la prevalencia más baja de la enfermedad en los pacientes de origen africano.

Patología y patogenia

En los pacientes con PPE, el déficit de FECH afecta a todos los tejidos, pero se cree que el origen del exceso de porfirinas se encuentra en los reticulocitos de la médula ósea. Una parte de las porfirinas alcanza la circulación y llega a la piel. Los eritrocitos circulantes ya no sintetizan grupo hemo o hemoglobina, pero contienen un exceso de protoporfirina libre, que también contribuye. En la PLX debida a deleciones terminales en el exón 11 de la ALAS2, existe hiperproducción de todos los intermediarios del grupo hemo que terminan acumulándose en los eritroblastos de la médula ósea como protoporfirina. En la variante no existe déficit de FECH, y esta enzima quela parte del exceso de protoporfirina con zinc. En esta enfermedad también se ha descrito un transcrito de mitoferrina unido de modo aberrante, que limita el transporte de hierro hacia el interior de la mitocondria. El hígado funciona como un órgano excretor del exceso de porfirinas más que como una fuente importante de las mismas. El déficit de FECH en la piel y el hígado puede ser importante, ya que los estudios de trasplante de tejido en los ratones sugieren que la fotosensibilidad cutánea y la lesión hepática sólo se producen cuando existe déficit de FECH en estos tejidos.

Los pacientes con PPE y PLX presentan una sensibilidad máxima a la luz de 400 nm, lo que se corresponde con la denominada banda de Soret (el pico estrecho de absorción máxima característico de la protoporfirina y otras porfirinas). Al absorber la luz, las porfirinas alcanzan un estado de energía excitada y liberan energía en forma de fluorescencia, oxígeno singlete y otras especies de oxígeno reactivas. El daño tisular se acompaña de peroxidación lipídica, oxidación de aminoácidos, entrecruzamiento de proteínas en las membranas celulares y lesión de las células endoteliales de los capilares. Dicho daño puede estar mediado por la fotoactivación del sistema del complemento y la liberación de histamina, cininas y factores quimiotácticos. El daño agudo repetido produce engrosamiento de las paredes vasculares y depósitos perivasculares por el acúmulo de componentes séricos. El depósito de material amorfo que contiene inmunoglobulinas, componentes del complemento, glucoproteínas, glucosaminoglucanos ácidos y lípidos alrededor de los vasos sanguíneos se produce en la dermis superior.

Existen pocos indicios de que en la PPE exista hemólisis o alteraciones de la eritropoyesis. Sin embargo, con frecuencia existe anemia leve con microcitosis, hipocromía y reticulocitosis. En la médula ósea de algunos pacientes se observa acúmulo de hierro en los eritroblastos y los sideroblastos en anillo. La disminución de la saturación de la transferrina y una concentración sérica de ferritina disminuida o en el límite bajo de la normalidad sugieren un déficit de hierro. El estado del hierro debe determinarse detalladamente en los pacientes con PPE, teniendo en cuenta que el déficit de hierro puede producir un mayor aumento de la protoporfirina y eleva el riesgo de colestasis. Los suplementos de hierro por vía oral a menudo son mal absorbidos en la PPE, por causas que se desconocen. Algunos pacientes refieren una mayor fotosensibilidad cuando se les administran suplementos de hierro, pero se desconoce si se debe a un aumento transitorio de las porfirinas tras la corrección del déficit de hierro y a una mayor eritropoyesis.

La lesión hepática que se desarrolla en una pequeña proporción de pacientes con PPE y PLX se atribuye al exceso de protoporfirina, que es colestásica, no es hidrosoluble y se excreta sólo mediante captación hepática y excreción biliar. Parte puede ser reabsorbida por el intestino y alcanzar la circulación enterohepática. En la colestasis, el exceso de protoporfirina que se acumula en el hígado puede formar estructuras cristalinas en los hepatocitos y alterar la función mitocondrial.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas debidos a la fotosensibilidad cutánea comienzan en la infancia y consisten en dolor, enrojecimiento y prurito que se manifiestan minutos después de la exposición a la luz solar. La tumefacción puede parecerse al edema angioneurótico y a la *urticaria solar*. Los síntomas suelen empeorar en la primavera y el verano. Pueden presentarse petequias y lesiones purpúricas, pero no suelen aparecer ampollas. Los cambios crónicos pueden consistir en liquenificación, seudovesículas coriáceas, estriación labial y cambios ungueales, pero los cambios de pigmentación y la cicatrización pronunciada son poco frecuentes. Aunque los hallazgos físicos de la PPE y la PLX no sean graves, los síntomas afectan de manera importante a la calidad de vida, más que en la PCT y la PV. La asociación entre la PPE autosómica recesiva y la queratodermia palmar estacional carece de explicación. La neuropatía se presenta sólo en algunos pacientes con descompensación hepática grave.

A menos que se produzcan complicaciones hepáticas o de otro tipo, la concentración de protoporfirina y los síntomas de fotosensibilidad se mantienen muy estables durante muchos años en la mayoría de los pacientes. En la PPE o en la PLX, los factores que empeoran las porfirias hepáticas tienen poca o ninguna importancia. Se ha descrito una hipertrigliceridemia leve inexplicada. La concentración de protoporfirina eritrocitaria puede disminuir y la tolerancia a la luz solar puede mejorar en el embarazo, lo que carece de explicación.

Pruebas complementarias

La concentración de protoporfirina, principalmente en su forma libre, se encuentra muy aumentada en los eritrocitos circulantes de los pacientes con PPE. En una variante de PPE debida a deleciones del exón 11 de la ALAS2 existe un aumento de la zinc protoporfirina y de la protoporfirina libre, aunque la forma libre sigue siendo la que predomina. La protoporfirina también se encuentra aumentada en la médula ósea, el plasma, la bilis y las heces. En los casos de PPE no complicados, las otras porfirinas y sus precursores se encuentran normales.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de PPE se confirma principalmente por el hallazgo de una concentración notablemente aumentada de protoporfirina eritrocitaria, predominantemente no unida a metales y sin formar complejos con zinc. En la PLX se observa un aumento tanto de las protoporfirinas no unidas a metales como de las que forman complejos con zinc. La concentración de protoporfirina total eritrocitaria se encuentra de media más elevada en la PLX y más variable en la PPE, lo que posiblemente refleje diferencias en la gravedad de las numerosas mutaciones de *FECH*. La concentración de zinc protoporfirina eritrocitaria se encuentra aumentada en algunas porfirias homocigotas, en los déficits de hierro, el saturnismo, la anemia de las enfermedades crónicas, los trastornos hemolíticos y muchos otros trastornos eritrocitarios. Muchas de las técnicas que estudian la protoporfirina eritrocitaria o «protoporfirina eritrocitaria libre» miden únicamente la protoporfirina unida a zinc (es decir, la no unida a hierro en vez de la protoporfirina no unida a metales). Por tanto, los estudios deben interpretarse con precaución y la confirmación

booksmedicos.org

debe obtenerse de un laboratorio que fraccione de modo fiable la zinc protoporfirina de aquélla no unida a metales.

En la PPE, la concentración plasmática de porfirina total a menudo se encuentra menos aumentada que en otras porfirias cutáneas y puede ser normal. Se debe tener mucho cuidado para evitar la exposición a la luz solar durante el procesamiento de la muestra, porque en la PPE las porfirinas plasmáticas son particularmente sensibles a la fotodegradación. La concentración de porfirinas urinarias y de sus precursores no se encuentra elevada.

La medición de la actividad de la FECH requiere células que contengan mitocondrias y la técnica no se encuentra disponible con facilidad. Para identificar la PLX es importante la demostración de una proporción mayor a la esperada de zinc protoporfirina (más del 15% del total) en los hematíes. Los estudios de ADN cada vez son más importantes para confirmar las mutaciones *FECH* o *ALAS2* y con fines de consejo genético.

Los datos que deben hacer sospechar una hepatopatía protoporfírica potencialmente mortal son la alteración importante de las pruebas de función hepática, la elevación de los niveles plasmáticos y eritrocitarios de protoporfirina y el empeoramiento de la fotosensibilidad. En este contexto, el aumento de porfirinas urinarias, coproporfirina especialmente, puede deberse a la disfunción hepática.

Complicaciones

Los cálculos biliares que contienen protoporfirina en ocasiones son sintomáticos y precisan colecistectomía. La hepatopatía protoporfírica se presenta en menos del 5% de los pacientes con PPE, incluidos niños, y puede volverse crónica o progresar rápidamente a la muerte por insuficiencia hepática. Esta enfermedad hepática es en ocasiones la principal forma de presentación de la PPE. En la PLX, la hepatopatía puede ser más frecuente; en un conjunto de 8 familias, el 17% de los pacientes presentaban una disfunción hepática franca. La hepatopatía protoporfírica puede causar dolor en la región abdominal superior sugestivo de obstrucción biliar, y una laparotomía para excluir esta posibilidad puede ser innecesaria y perjudicial. Las condiciones concurrentes que afectan a la función hepática, como la hepatitis vírica, el consumo de alcohol, el déficit de hierro, el ayuno o los anticonceptivos orales esteroideos, pueden contribuir. En la histología hepática puede observarse un depósito marcado de protoporfirina en los hepatocitos y los canalículos biliares. Los pacientes con insuficiencia hepática protoporfírica poseen con mayor frecuencia «mutaciones nulas» del gen *FECH* y el alelo de hipoexpresión IVS3-48T > C, pero algunos pueden poseer 2 alelos *FECH* mutados o PLX causada por deleciones del exón 11 del gen *ALAS2*. La médula ósea es probablemente la principal fuente de protoporfirina, incluso en los pacientes con PPE e insuficiencia hepática.

Tratamiento

La exposición a la luz solar debe evitarse, lo que se ve facilitado por el uso de prendas de tejido tupido. En algunos pacientes, el β-caroteno oral produce una mejoría clínica y una mayor tolerancia a la luz, generalmente 1-3 meses después de comenzar el tratamiento. En la mayoría de los adultos, la dosis de 120-180 mg/día mantiene la concentración sérica de caroteno en los límites recomendados de 600-800 mg/dl, pero pueden ser necesarias dosis de hasta 300 mg/día. Es de esperar que aparezca discoloración cutánea leve debido a la carotinemia. El fármaco recomendado es Lumitene, que fue diseñado inicialmente para el tratamiento de esta enfermedad, en lugar de los productos nutricionales que están menos estandarizados. El β-caroteno puede inhibir el oxígeno singlete o los radicales libres, pero no altera de modo considerable la concentración de porfirinas circulantes. La mejor tolerancia a la luz solar puede dar lugar al bronceado de la piel, que proporcionará protección adicional. La cisteína oral también puede inhibir las especies de oxígeno excitadas, y se ha observado que en la PPE aumenta la tolerancia a la luz solar.

Las medidas para oscurecer la piel también pueden resultar de utilidad. Esto puede lograrse mediante fototerapia con UV-B de banda estrecha o con productos tópicos como la dihidroxiacetona o la lausona (naftoquinona). El afamelanótido, un análogo sintético de la hormona estimulante de melanocitos, es un tratamiento prometedor para aumentar la tolerancia a la luz solar en la PPE y en la PLX y sus ensayos clínicos se encuentran en fase 3 en EE.UU. Se debe evitar la restricción calórica y los fármacos o preparaciones hormonales que alteren la función excretora hepática, y el déficit de hierro debe corregirse en caso de existir. Se recomienda administrar suplementos de vitamina D y vacunar frente a la hepatitis A y B.

El tratamiento de la hepatopatía protoporfírica debe individualizarse y los resultados no son predecibles. El ácido ursodesoxicólico puede ser de cierta utilidad en las fases iniciales. La colestiramina o el carbón vegetal activado pueden interrumpir la circulación enterohepática de protoporfirina, estimular su excreción fecal y reducir el contenido hepático de protoporfirina. La resolución espontánea puede ocurrir, en especial si intervienen otras causas de hepatopatía reversible, como hepatitis vírica o consumo excesivo de alcohol. En los pacientes con descompensación hepática grave puede resultar beneficioso el tratamiento combinado con plasmaféresis, transfusiones para suprimir la eritropoyesis, hemina intravenosa para suprimir la producción de protoporfirina eritroide y hepática, ácido ursodesoxicólico, vitamina E y colestiramina.

Los pacientes con PPE y hepatopatía, antes o después de recibir transfusiones o un trasplante hepático, desarrollan una neuropatía motora parecida a la observada en las porfirias agudas, que en ocasiones es reversible. Las luces artificiales, como las luces del quirófano utilizadas durante el trasplante hepático u otra cirugía, pueden producir fotosensibilidad grave, con quemaduras cutáneas y peritoneales extensas y fototraumatismo de los eritrocitos circulantes.

El trasplante hepático puede considerarse si la hepatopatía continúa progresando. Aunque la hepatopatía puede recurrir en el hígado trasplantado debido a la producción continuada de un exceso de protoporfirina por parte de la médula ósea, los resultados son comparables a los del trasplante en otros tipos de hepatopatías. Tras el trasplante hepático también debe considerarse el trasplante de médula ósea si existe un donante compatible.

Pronóstico

Los pacientes con PPE típica sufren fotosensibilidad a lo largo de toda la vida, pero, por lo demás, su esperanza de vida es normal. La hepatopatía protoporfírica a menudo es mortal; sin embargo, su incidencia es baja.

Prevención

Los síntomas pueden prevenirse evitando la luz solar. Evitar los agentes que puedan producir daño hepático puede contribuir a prevenir las complicaciones hepáticas.

Consejo genético

Los estudios de ADN para identificar las mutaciones *FECH,* el frecuente alelo hipoexpresante *FECH* IVS3-48T > C o las deleciones del exón 11 de la ALAS2 son cada vez más importantes para el consejo genético. La PPE puede mejorar durante el embarazo. En la PPE clásica, los estudios de ADN en ambos progenitores pueden predecir el riesgo que tiene un hijo de padecer PPE.

PORFIRIA DUAL

La *porfiria dual* hace referencia a pacientes con porfiria que presentan déficit de más de una enzima de la vía de biosíntesis del grupo hemo. Un patrón poco común de porfirinas y de sus precursores puede sugerir la presencia de déficit de 2 enzimas. Las mutaciones de 2 enzimas de la vía del grupo hemo se han documentado en tan sólo 2 pacientes con porfiria. Uno se presentó con un cuadro de porfiria aguda y presentaba mutaciones heterocigotas en los genes *CPOX* y *ALAD*. El otro presentaba síntomas de PAI y PCT y se encontraron mutaciones *PBGD* y *UROD*. En otros casos descritos, el déficit de una o ambas enzimas se determinó mediante mediciones enzimáticas.

PORFIRIA DE ORIGEN TUMORAL

En muy raras ocasiones, los tumores hepatocelulares contienen, y se cree que producen, cantidades elevadas de porfirinas, pero son casos que no se han estudiado en profundidad. Los carcinomas hepatocelulares que complican la PCT y las porfirias hepáticas agudas generalmente no son tumores que contengan cantidades elevadas de porfirinas. En pacientes con síndromes mielodisplásicos o mieloproliferativos pueden desarrollarse porfirias eritropoyéticas con el paso del tiempo debido a la expansión clonal de células eritroides con un déficit enzimático específico.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

General

Anderson KE, Sassa S, Bishop DF, et al: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemias and the porphyrias, ed 8, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors: *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, vol II, New York, 2001, McGraw-Hill, pp 2991-3062.

Bonkovsky HL, Guo JT, Hou W, et al: Porphyrin and heme metabolism and the porphyrias, *Compr Physiol* 3(1):365-401, 2013.

Porfirias agudas

Dowman JK, Gunson BK, Mirza DF, et al: UK Liver Selection and Allocation Working Party. Liver transplantation for acute intermittent porphyria is complicated by a high rate of hepatic artery thrombosis, *Liver Transpl* 18(2):195-200, 2012.

Stein P, Badminton M, Barth J, et al: Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications, *Ann Clin Biochem* 50(Pt 3):217-223, 2013.

Porfiria eritropoyética congénita

Katugampola RP, Anstey AV, Finlay AY, et al: A management algorithm for congenital erythropoietic porphyria derived from a study of 29 cases, *Br J Dermatol* 167(4):888-900, 2012.

Porfiria cutánea tarda

Singal AK, Kormos-Hallberg C, Lee C, et al: Low-dose hydroxychloroquine is as effective as phlebotomy in treatment of patients with porphyria cutanea tarda, *Clin Gastroenterol Hepatol* 10(12):1402-1409, 2012.

Protoporfiria eritropoyética

Balwani M, Doheny D, Bishop DF, et al: Porphyrias Consortium of the National Institutes of Health Rare Diseases Clinical Research Network. Loss-of-function ferrochelatase and gain-of-function erythroid-specific 5-aminolevulinate synthase mutations causing erythropoietic protoporphyria and x-linked protoporphyria in North American patients reveal novel mutations and a high prevalence of X-linked protoporphyria, *Mol Med* 19:26-35, 2013.

Harms J, Lautenschlager S, Minder CE, et al: An alpha-melanocyte-stimulating hormone analogue in erythropoietic protoporphyria, *N Engl J Med* 360:306-307, 2009.

Minder EI, Schneider-Yin X, Steurer J, et al: A systematic review of treatment options for dermal photosensitivity in erythropoietic protoporphyria, *Cell Mol Biol (Noisy-Le-Grand)* 55:84-97, 2009.

Whatley SD, Mason NG, Holme SA, et al: Molecular epidemiology of erythropoietic protoporphyria in the U.K, *Br J Dermatol* 162(3):642-646, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 92

Hipoglucemia

Mark A. Sperling

La glucosa desempeña un papel fundamental en la economía energética y es una fuente de almacenamiento de energía en forma de glucógeno, grasa y proteína (v. cap. 87). La glucosa es una fuente de energía inmediata y proporciona 38 mol de adenosina trifosfato (ATP) por mol de glucosa oxidada. Es esencial para el metabolismo energético cerebral porque suele ser el sustrato preferido y su uso justifica prácticamente el consumo total de oxígeno en el cerebro. La captación de glucosa por el cerebro se realiza a través de una molécula transportadora de glucosa o de moléculas que no están reguladas por la insulina. El transporte cerebral de glucosa es un proceso de difusión facilitada mediado por un transportador Glut1, que es dependiente de la glucemia. Por tanto, las glucemias bajas resultan en glucopenia cerebral. El déficit de transportadores de glucosa cerebral ocasiona crisis epilépticas debido a las bajas concentraciones de glucosa en el cerebro y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (hipoglucorraquia) a pesar de una glucemia normal. Para mantener la glucemia e impedir que disminuya a valores que alteren la función cerebral se ha desarrollado un elaborado sistema regulador.

La defensa frente a la hipoglucemia está integrada por el sistema nervioso autónomo y por hormonas que actúan conjuntamente para aumentar la formación de glucosa a través de la modulación enzimática de la glucogenólisis y la gluconeogénesis al mismo tiempo que limitan el uso de glucosa en la periferia, lo que conserva glucosa para el metabolismo cerebral. La hipoglucemia representa una alteración en una o varias de las complejas interacciones que normalmente integran la homeostasis de la glucosa durante la alimentación y el ayuno. Este proceso resulta especialmente importante en los neonatos, en los que existe una brusca transición desde la vida intrauterina, caracterizada por la dependencia del aporte transplacentario de glucosa, hacia la extrauterina, caracterizada por la capacidad autónoma para mantener la euglucemia. Debido a que la prematuridad o la insuficiencia placentaria limitan los depósitos de nutrientes en los tejidos y a que las anomalías genéticas de las enzimas u hormonas pueden ser evidentes en el neonato, la hipoglucemia es frecuente en el período neonatal.

DEFINICIÓN

En los neonatos, no siempre existe una clara correlación entre la glucemia y las manifestaciones clínicas clásicas de hipoglucemia. La ausencia de síntomas no indica que la concentración de glucosa sea normal y no haya descendido a valores inferiores a los óptimos para mantener el metabolismo cerebral. Existen pruebas de que la hipoxemia y la isquemia pueden potenciar el papel de la hipoglucemia en la producción de una lesión cerebral permanente. Por tanto, no se ha determinado todavía cuál es el límite inferior aceptable de glucemia en los recién nacidos con una enfermedad concomitante que ya dificulte el metabolismo cerebral (v. cap. 107). Además de la preocupación por las posibles secuelas neurológicas, intelectuales y psicológicas en momentos posteriores de la vida, la mayoría de los médicos recomiendan que cualquier valor de glucemia <55 mg/dl en neonatos debe considerarse sospechoso y tratarse enérgicamente. Esto es especialmente aplicable tras las 2-3 primeras horas de vida, cuando la glucosa ha alcanzado su valor más bajo; posteriormente, la glucemia empieza a aumentar y alcanza valores de 50 mg/dl o superiores tras 12-24 horas. En los recién nacidos a término normales, la glucemia en el tercer día de vida es de media de aproximadamente 60 mg/dl. En los lactantes mayores y los niños, una glucemia <55 mg/dl (10-15% mayor en plasma o suero) representa hipoglucemia, ya que los mecanismos contrarreguladores se activan con esas concentraciones de glucosa.

IMPORTANCIA Y SECUELAS

En lactantes y niños pequeños, la mayoría de la síntesis de glucosa hepática endógena, que tiene lugar varias horas después de la ingesta y durante el ayuno, se dedica al metabolismo cerebral.

Debido a que el cerebro crece más rápidamente en el primer año de vida y a que la mayor proporción del recambio de glucosa se utiliza para el metabolismo cerebral, la hipoglucemia mantenida o repetida en lactantes y niños puede retrasar el desarrollo y la función cerebrales. La hipoglucemia aislada, asintomática y transitoria de corta duración no parece asociarse con estas graves secuelas. En el cerebro en fase de crecimiento rápido, la glucosa también constituye una fuente de lípidos de membrana y, junto con la síntesis de proteínas, puede proporcionar proteínas estructurales y la mielinización, que son importantes para la maduración normal del cerebro. En condiciones de hipoglucemia intensa y mantenida, estos sustratos estructurales cerebrales pueden ser degradados hasta productos intermedios utilizables para obtener energía, como lactato, piruvato, aminoácidos y cetoácidos, que pueden mantener el metabolismo cerebral a expensas del crecimiento del cerebro. La capacidad del cerebro del recién nacido para captar y oxidar los cuerpos cetónicos es, aproximadamente, 5 veces superior a la del adulto. Sin embargo, la capacidad del hígado para producir cuerpos cetónicos se encuentra limitada en el período neonatal inmediato, especialmente en presencia de hiperinsulinismo, lo que inhibe de forma aguda la salida hepática de glucosa, la lipólisis y la cetogénesis, de manera que se priva al cerebro de fuentes alternativas de energía. Aunque el cerebro puede metabolizar las cetonas, estas fuentes de energía alternativas no pueden sustituir por completo a la glucosa como fuente de energía esencial del sistema nervioso central (SNC). El hecho de privar al cerebro de su principal fuente de energía durante la hipoglucemia y la limitada disponibilidad de fuentes alternativas de energía durante el hiperinsulinismo tienen consecuencias adversas predecibles sobre el metabolismo y el crecimiento del cerebro: menor consumo de oxígeno cerebral y mayor degradación de los componentes estructurales endógenos con destrucción de la integridad funcional de la membrana.

Las alteraciones cognitivas, las crisis epilépticas recurrentes, la parálisis cerebral y las alteraciones de la regulación autónoma son las secuelas más importantes a largo plazo de la hipoglucemia grave y prolongada. Los efectos sutiles sobre la personalidad también son posibles, pero todavía no han sido definidos claramente. Las secuelas neurológicas permanentes están presentes en el 25-50% de los pacientes con hipoglucemia sintomática recurrente grave menores de 6 meses. Estas secuelas se traducen en cambios anatomopatológicos caracterizados por mielinización reducida de la sustancia blanca cerebral y atrofia de la corteza cerebral, lo que se refleja en el aumento de los surcos y el adelgazamiento de las circunvoluciones cerebrales. Estas secuelas también son más probables cuando las fuentes alternativas de energía están limitadas, como sucede con el hiperinsulinismo, cuando los episodios de hipoglucemia son repetidos o prolongados y cuando se acompañan de hipoxia. No existe un conocimiento preciso de la relación entre la duración o la gravedad de la hipoglucemia y el desarrollo neurológico posterior del niño. Aunque menos frecuente, la hipoglucemia en niños mayores también provoca alteraciones neurológicas a largo plazo por muerte neuronal, debido en parte a excitotoxinas cerebrales liberadas durante la hipoglucemia.

SUSTRATOS, ENZIMAS E INTEGRACIÓN HORMONAL EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

En el recién nacido

Véase el capítulo 107.

En condiciones no estresantes, la glucosa fetal procede totalmente de la madre a través de la circulación placentaria. Por tanto, la concentración de glucosa fetal suele reflejar la materna, aunque es ligeramente más baja. La liberación de catecolaminas, que ocurre en las situaciones de estrés fetal, como hipoxia, moviliza la glucosa y los ácidos grasos libres (AGL) fetales mediante mecanismos β-adrenérgicos, lo que refleja la actividad β-adrenérgica en el hígado y el tejido adiposo fetales. Las catecolaminas inhiben también la insulina fetal y estimulan la liberación de glucagón.

La interrupción brusca de la transferencia de glucosa materna al feto en el momento del parto impone una necesidad inmediata de movilizar la glucosa endógena. Tres acontecimientos relacionados facilitan esta transición: cambios en las hormonas, cambios en sus receptores y cambios en la actividad de las enzimas esenciales. Al cabo de unos minutos u horas del nacimiento tiene lugar un aumento brusco de la concentración de glucagón, de 3 a 5 veces con respecto a su valor previo. Generalmente, la concentración de insulina disminuye inicialmente y permanece dentro del intervalo basal durante varios días sin mostrar la respuesta rápida habitual a estímulos fisiológicos como la glucosa. También es característica la presencia de un incremento llamativo

booksmedicos.org

de la secreción espontánea de catecolaminas. La adrenalina también puede aumentar la secreción de hormona del crecimiento por mecanismos α-adrenérgicos; la concentración de esta hormona está elevada al nacer. Actuando conjuntamente, estos cambios hormonales del nacimiento movilizan la glucosa a través de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, activan la lipólisis y promueven la cetogénesis. Como resultado de estos procesos, la glucemia se estabiliza tras el descenso transitorio que se produce después del nacimiento, los depósitos hepáticos de glucógeno se vacían rápidamente a las pocas horas de nacer y la gluconeogénesis a partir de la alanina, el principal aminoácido gluconeogénico, representa alrededor del 10% del recambio de glucosa en el recién nacido durante las primeras horas de vida. Las concentraciones de AGL también se incrementan bruscamente en relación con los aumentos de glucagón y adrenalina, lo que se sigue más adelante de una elevación de los cuerpos cetónicos. De este modo, la glucosa se reserva parcialmente para su utilización en el cerebro, mientras que los AGL y los cuerpos cetónicos proporcionan fuentes alternativas de energía para los músculos, así como los factores gluconeogénicos esenciales, como la acetil-coenzima A (CoA) y la forma reducida de nicotinamida adenina dinucleótido procedente de la oxidación hepática de los ácidos grasos, que es necesario para llevar a cabo la gluconeogénesis.

Al principio del período posnatal, la respuesta del páncreas endocrino favorece la secreción de glucagón para que se mantenga la concentración de glucosa. Estos cambios adaptativos en la secreción hormonal se corresponden con otros similares en los receptores hormonales. Las enzimas esenciales que intervienen en la síntesis de glucosa también sufren notables cambios en el período perinatal. De este modo, hay una rápida disminución de la actividad de la glucógeno sintasa y un rápido aumento de la actividad de la fosforilasa tras el parto. De modo similar, la cantidad de enzima limitante de la gluconeogénesis, la fosfoenolpiruvato carboxicinasa, se eleva notablemente después del nacimiento, activada en parte por el aumento de glucagón y la disminución de insulina. Este marco puede explicar varias de las causas de hipoglucemia neonatal basadas en modificaciones inapropiadas de la secreción hormonal y la falta de disponibilidad de reservas adecuadas de sustratos en forma de glucógeno hepático y muscular como fuente de aminoácidos para la gluconeogénesis, así como de depósitos de lípidos para la liberación de ácidos grasos. Además, también es necesario que las enzimas clave que gobiernan la homeostasis de la glucosa tengan una actividad apropiada (v. fig. 87-1 en el cap. 87).

En lactantes mayores y niños

La hipoglucemia en lactantes mayores y niños es análoga a la que se observa en el adulto, en el que la homeostasis de la glucosa se mantiene por la glucogenólisis en el período posprandial inmediato y por la gluconeogénesis varias horas después de las comidas. El hígado de un niño de 10 kg de peso contiene aproximadamente 20-25 g de glucógeno, una cantidad suficiente para afrontar las necesidades normales de glucosa de 4-6 mg/kg/min durante 6-12 horas. Más allá de este período, se puede activar la gluconeogénesis hepática. Tanto la glucogenólisis como la gluconeogénesis dependen de la vía metabólica que se resume en la figura 87-1. Los defectos de la glucogenólisis o de la gluconeogénesis no se manifiestan en los lactantes hasta que se suspende la toma de alimento cada 3-4 horas y los lactantes duermen durante la noche, una situación a la que se llega hacia los 3-6 meses de edad. La fuente de precursores gluconeogénicos procede principalmente de las proteínas musculares. La masa muscular de los lactantes y los niños pequeños es considerablemente más pequeña en relación con la masa corporal que la de los adultos, mientras que las necesidades de glucosa/unidad de masa corporal son mayores en los niños, por lo que la capacidad para compensar la ausencia de glucosa mediante la gluconeogénesis es más limitada en los lactantes y niños pequeños, al igual que su capacidad para resistir el ayuno durante períodos prolongados. La capacidad del músculo para generar alanina, el principal aminoácido gluconeogénico, también se encuentra limitada. De este modo, en niños pequeños normales, la glucemia disminuye tras 24 horas de ayuno, la concentración de insulina disminuye de forma apropiada a valores <5-10 μU/ml, la lipólisis y la cetogénesis se activan y las cetonas aparecen en la orina.

El cambio desde la síntesis de glucógeno durante e inmediatamente después de las comidas hasta la degradación del glucógeno y la posterior gluconeogénesis está gobernado por hormonas, de las cuales la insulina es la de mayor importancia. La insulinemia aumenta hasta unos valores máximos de 5-10 veces mayores que sus valores basales de aproximadamente 50-100 μU/ml tras las comidas, lo que sirve para disminuir la glucemia mediante la activación de la síntesis de glucógeno, el aumento de la captación periférica de glucosa y la inhibición de la formación de glucosa. Además, se produce una estimulación de la lipogénesis, mientras que se inhiben la lipólisis y la cetogénesis. Durante el ayuno, la insulinemia desciende a valores iguales o <5-10 μU/ml y, junto con el aumento de hormonas contrarreguladoras, la disminución de la insulina provoca la activación de las vías gluconeogénicas (v. fig. 87-1). La concentración de glucosa en ayunas se mantiene mediante la activación de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, la inhibición de la síntesis de glucógeno y la activación de la lipólisis y la cetogénesis. Se debe hacer énfasis en que una insulinemia >5 μU/ml, junto con una glucemia igual o <50-55 mg/dl (2,8-3,0 mM), es anormal e indica la existencia de un **estado** de acción excesiva de la insulina, denominado **hiperinsulinismo,** debido al fracaso de los mecanismos que normalmente producen la supresión de la secreción de insulina durante el ayuno o la hipoglucemia.

Los efectos hipoglucémicos de la insulina son contrarrestados por la acción de varias hormonas cuya concentración en plasma aumenta a medida que desciende la glucemia. Estas **hormonas contrarreguladoras** (el glucagón, la hormona del crecimiento, el cortisol y la adrenalina) actúan conjuntamente para incrementar la glucemia mediante la activación de las enzimas glucogenolíticas (glucagón, adrenalina), la inducción de las enzimas gluconeogénicas (glucagón, cortisol), la inhibición de la captación de glucosa por el músculo (adrenalina, hormona del crecimiento, cortisol), la movilización de los aminoácidos musculares para la gluconeogénesis (cortisol), la activación de la lipólisis que suministra glicerol para la gluconeogénesis y ácidos grasos para la cetogénesis (adrenalina, cortisol, hormona del crecimiento, glucagón) y la inhibición de la liberación de insulina y la estimulación de la secreción de hormona del crecimiento y glucagón (adrenalina).

Los déficits adquiridos o congénitos de cualquiera de estas hormonas son raros, pero causarán hipoglucemia, lo que sucede cuando la síntesis de glucosa endógena no puede ser movilizada para hacer frente a las necesidades energéticas en el estado postabsortivo, es decir, 8-12 horas después de las comidas o durante el ayuno. El déficit concurrente de diferentes hormonas **(insuficiencia adenohipofisaria)** provoca una hipoglucemia que es más grave o aparece más precozmente durante el ayuno que la observada en el déficit aislado de una hormona. La mayoría de las causas de hipoglucemia en neonatos, lactantes y niños reflejan una adaptación inapropiada al ayuno como resultado de una acción excesiva de la insulina o una respuesta inadecuada de las hormonas contrarreguladoras, principalmente el cortisol y la hormona de crecimiento, o defectos enzimáticos en los mecanismos de almacenamiento y liberación del glucógeno, o defectos en la gluconeogénesis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Véase el capítulo 107.

Generalmente, los síntomas clínicos se incluyen en 2 categorías. La primera comprende síntomas asociados a la activación del sistema nervioso autónomo y la liberación de adrenalina, generalmente unidos a una rápida disminución de la glucemia (tabla 92-1). La segunda categoría son síntomas debidos a la disminución de la utilización de glucosa cerebral (glucopenia cerebral), asociados generalmente a un descenso lento de la glucemia o una hipoglucemia prolongada (tabla 92-1). Aunque estos síntomas clásicos aparecen en niños más mayores, los síntomas de hipoglucemia en los recién nacidos y los lactantes pueden ser más sutiles e incluyen cianosis, apnea, hipotermia, hipotonía, alimentación escasa, letargo y crisis epilépticas. Algunos de estos síntomas son tan leves que pasan desapercibidos. En ocasiones, la hipoglucemia es asintomática en el período neonatal inmediato. Los recién nacidos con hiperinsulinismo suelen ser grandes para su edad gestacional; los lactantes más mayores con hiperinsulinismo pueden comer en exceso debido a la hipoglucemia crónica y se vuelven obesos. En la infancia, la hipoglucemia se manifiesta con trastornos del comportamiento, falta de atención, apetito voraz o crisis epilépticas. Se puede diagnosticar erróneamente como epilepsia, embriaguez, alteraciones de la personalidad, cefalea, histeria y retraso del desarrollo. En los neonatos enfermos se debe realizar siempre una determinación de glucemia y, si la concentración es <50 mg/dl, instaurar tratamiento inmediatamente. En cualquier edad, la hipoglucemia se debe

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 92-1 Manifestaciones de la hipoglucemia en la infancia

SÍNTOMAS ASOCIADOS A LA ACTIVACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y LA LIBERACIÓN DE ADRENALINA*
Ansiedad†
Sudoración†
Palpitaciones (taquicardia)†
Palidez‡
Temblores‡
Debilidad
Hambre
Náuseas
Vómitos
SÍNTOMAS ASOCIADOS A GLUCOPENIA CEREBRAL
Cefalea†
Confusión mental†
Alteraciones visuales (↓ agudeza visual, diplopía)†
Cambios orgánicos de la personalidad†
Incapacidad para concentrarse†
Disartria
Mirada fija
Parestesias
Vértigo
Amnesia
Ataxia, falta de coordinación
Dificultades para la alimentación‡
Somnolencia, letargo‡
Crisis epilépticas‡
Coma
Accidente cerebrovascular, hemiplejía, afasia
Postura de descerebración o decorticación

*Algunos de estos síntomas están atenuados cuando el paciente recibe β-bloqueantes.
†Frecuente.
‡Manifestaciones más frecuentes en el recién nacido.

considerar una causa de un episodio inicial de convulsiones o de deterioro súbito de la función psicológica y conductual o del nivel de consciencia.

Muchos neonatos presentan hipoglucemia asintomática (química). La incidencia de la hipoglucemia sintomática es más elevada en los lactantes pequeños para la edad gestacional (fig. 92-1). La incidencia exacta de la hipoglucemia sintomática ha sido difícil de establecer porque muchos de los síntomas en los recién nacidos se presentan **junto** con otras enfermedades, como infecciones, en especial sepsis y meningitis; trastornos del SNC, hemorragia o edema; hipocalcemia e hipomagnesemia; asfixia; síndrome por retirada de fármacos; apnea de la prematuridad; cardiopatía congénita, o policitemia.

El inicio de los síntomas en los neonatos varía desde pocas horas hasta semanas después del parto. En orden de frecuencia, los síntomas comprenden nerviosismo o temblor, apatía, episodios de cianosis, convulsiones, crisis de apnea o taquipnea intermitentes, llanto débil o sibilante, flojedad o letargo, dificultades de alimentación y supraversión ocular. También se presentan episodios de sudoración, palidez repentina, hipotermia y paro cardíaco o insuficiencia cardíaca. Con frecuencia puede presentarse un conjunto de síntomas episódicos. Como las manifestaciones clínicas pueden deberse a varias causas, resulta crítico medir la glucemia y determinar si los síntomas desaparecen con la administración de una cantidad de glucosa suficiente para elevar la glucemia a valores normales; si no desaparece, se deben considerar otros diagnósticos.

CLASIFICACIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA EN LACTANTES Y NIÑOS

La clasificación se basa en el conocimiento del control de la homeostasis de la glucosa en lactantes y niños (tabla 92-2).

Neonatal, transitoria, recién nacidos prematuros y pequeños para su edad gestacional

Véase el capítulo 107.

La incidencia estimada de la hipoglucemia sintomática en recién nacidos es de 1-3/1.000 nacidos vivos. Esta incidencia aumenta varias veces en ciertos grupos de neonatos de alto riesgo (v. tabla 92-2 y fig. 92-1).

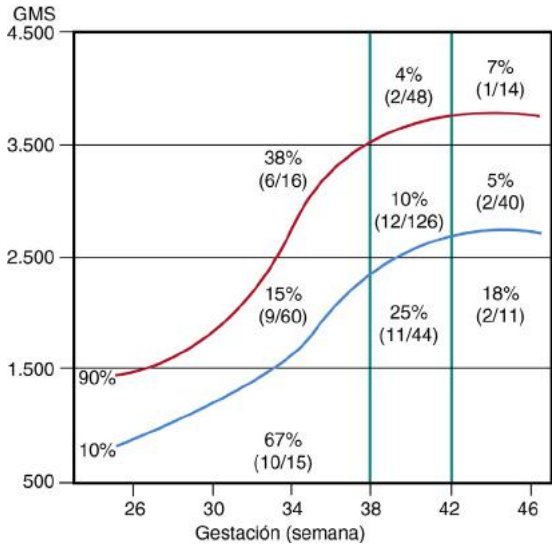

Figura 92-1 Incidencia de hipoglucemia según el peso al nacer, la edad gestacional y el crecimiento intrauterino. *(De Lubchenco LO, Bard H: Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by birthweight and gestational age,* Pediatrics *47:831-838, 1971.)*

Los lactantes prematuros y pequeños para su edad gestacional (PEG) son vulnerables al desarrollo de hipoglucemia. Los factores responsables de la elevada frecuencia de hipoglucemia en este grupo, así como en otros grupos enumerados en la tabla 92-2, están relacionados con unos depósitos inadecuados de glucógeno hepático, proteínas musculares y grasa corporal necesarios para mantener los sustratos que se precisan para hacer frente a las necesidades energéticas. Estos lactantes son pequeños debido a la prematuridad o el deterioro de la transferencia de nutrientes a través de la placenta. Sus sistemas enzimáticos para la gluconeogénesis no están completamente desarrollados. El **hiperinsulinismo transitorio** sensible a diazóxido también se ha descrito como un factor que contribuye a la hipoglucemia en asfixiados, PEG y lactantes nacidos prematuramente. Esta forma de hiperinsulinismo, asociado con asfixia perinatal, retraso del crecimiento intrauterino, toxemia materna y otros estresantes perinatales, es probablemente la causa más frecuente de hipoglucemia hiperinsulinémica en los neonatos y puede ser muy grave. En la mayoría de los casos, este trastorno desaparece con rapidez, pero puede persistir hasta los 7 meses de vida o más tiempo.

En contraste con el déficit de sustratos o enzimas, el sistema hormonal parece funcionar normalmente en el momento del nacimiento en la mayoría de los neonatos de bajo riesgo. A pesar de la hipoglucemia, las concentraciones plasmáticas de alanina, lactato y piruvato están elevadas, lo que supone que su utilización como sustratos para la gluconeogénesis se encuentra disminuida. La perfusión de alanina provoca una secreción de glucagón, pero no causa aumentos significativos de glucosa. Durante las 24 horas iniciales de vida, las concentraciones plasmáticas de acetoacetato y β-hidroxibutirato son inferiores en los lactantes PEG que en los nacidos a término, lo que implica una disminución de los depósitos de lípidos, una reducción de la movilización de ácidos grasos o una alteración de la cetogénesis o una combinación de estas anomalías. La disminución de los depósitos de lípidos es más probable porque la grasa (triglicéridos) que se toma con el alimento en los recién nacidos produce un incremento de las concentraciones plasmáticas de glucosa, cetonas (como el β-OH butirato) y AGL. En los lactantes con asfixia perinatal y algunos recién nacidos PEG que presentan hiperinsulinismo transitorio, la aparición de hipoglucemia y la disminución de las concentraciones de β-OH butirato y AGL son los signos característicos del hiperinsulinismo.

El papel de los AGL y su oxidación en la estimulación de la gluconeogénesis neonatal es esencial. La provisión de AGL en forma de triglicéridos procedentes de la leche materna o de leches preparadas junto con los precursores gluconeogénicos previene la hipoglucemia que, generalmente, aparece después del ayuno en los neonatos. Por estas

booksmedicos.org

Tabla 92-2 Clasificación de la hipoglucemia en lactantes y niños

HIPOGLUCEMIA TRANSITORIA NEONATAL (ADAPTATIVA)
Asociada a sustrato inadecuado o función enzimática inmadura en neonatos por lo demás normales
Prematuridad
Pequeño para la edad gestacional
Recién nacido normal
Hiperinsulinismo neonatal transitorio
Hijo de madre diabética
Pequeño para la edad gestacional
Gemelos discordantes
Asfixia perinatal
Hijo de madre toxémica

HIPOGLUCEMIA PERSISTENTE NEONATAL, DEL LACTANTE O INFANTIL
Hiperinsulinismo
HI con canal K_{ATP} recesivo
HI con mutación recesiva de la HADH (hidroxil acil-CoA deshidrogenasa)
HI con mutación recesiva de la UCP2 (proteína mitocondrial de desacoplamiento 2)
HI con canal K_{ATP} focal
HI con canal K_{ATP} dominante
Hiperinsulinemia congénita atípica (sin mutaciones en los genes *ABCC8* o *KCN11*)
HI con glucocinasa dominante
HI con glutamato deshidrogenasa dominante (síndrome de hiperinsulinismo/hiperamoniemia)
HI con mutaciones dominantes en el HNF-4A y el HNF-1A (factores nucleares hepáticos 4α y 1α) con diabetes monogénica de la juventud en etapas más tardías de la vida
Mutación dominante en el SLC16A1 (el transportador de piruvato)-hipoglucemia inducida por el ejercicio
Adenoma de los islotes adquirido
Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Administración de insulina (síndrome de Munchausen por poderes)
Sulfonilureas orales
Trastornos congénitos de la glucosilación
Déficit de hormonas contrarreguladoras
Insuficiencia adenohipofisaria
Déficit aislado de hormona del crecimiento
Déficit de corticotropina
Enfermedad de Addison
Déficit de adrenalina
Alteraciones de la gluconeogénesis y la glucogenólisis
Déficit de glucosa-6-fosfatasa (glucogenosis 1a)
Déficit de glucosa-6-fosfato translocasa (glucogenosis 1b)
Déficit de amilo-1,6-glucosidasa (enzima desramificadora) (glucogenosis 3)
Déficit de fosforilasa hepática (glucogenosis 6)
Déficit de fosforilasa cinasa (glucogenosis 9)
Déficit de glucógeno sintetasa (glucogenosis 0)
Déficit de fructosa-1,6-difosfatasa
Déficit de piruvato carboxilasa
Galactosemia
Intolerancia hereditaria a la fructosa
Alteraciones de la lipólisis
Alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos
Déficit del transportador de carnitina (déficit primario de carnitina)
Déficit de carnitina palmitoil-transferasa 1
Déficit de carnitina translocasa
Déficit de carnitina palmitoil-transferasa 2
Déficit de carnitina secundario
Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, larga, media y corta

OTRAS ETIOLOGÍAS
Sustrato limitado
Hipoglucemia cetósica
Intoxicación-fármacos
Salicilatos
Alcohol
Hipoglucemiantes orales
Insulina
Propranolol
Pentamidina
Quinina
Disopiramida
Fruta ackee (no madura)-hipoglicina
Vacor (veneno para ratas)
Trimetoprima-sulfametoxazol (con insuficiencia renal)
Hepatopatía
Síndrome de Reye
Hepatitis
Cirrosis
Hepatoma

ALTERACIONES DE LOS AMINOÁCIDOS Y LOS ÁCIDOS ORGÁNICOS
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
Acidemia propiónica
Acidemia metilmalónica
Tirosinosis
Aciduria glutárica
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica

ENFERMEDADES SISTÉMICAS
Sepsis
Carcinoma/sarcoma (secretor de factor de crecimiento seudoinsulínico de tipo II)
Insuficiencia cardíaca
Desnutrición
Malabsorción
Anticuerpos antirreceptor de insulina
Anticuerpos anti-insulina
Hiperviscosidad neonatal
Insuficiencia renal
Diarrea
Quemaduras
Shock
Postoperatorio
Seudohipoglucemia (leucocitosis, policitemia)
Tratamiento excesivo con insulina de diabetes mellitus insulinodependiente
Facticia
Funduplicatura de Nissen (síndrome de vaciamiento gástrico rápido)
Paludismo falciparum

HI, hiperinsulinemia; K_{ATP}, canal de potasio regulado.

y otras razones, los alimentos lácteos se introducen pronto (al nacer o en el plazo de 2-4 horas) después del parto. En el medio hospitalario, cuando la alimentación está imposibilitada por la presencia de dificultad respiratoria o cuando los alimentos no pueden mantener por sí solos la glucemia en valores >50 mg/dl, se debe iniciar la administración de glucosa intravenosa a una velocidad de 4-8 mg/kg/min. Los lactantes con hipoglucemia neonatal transitoria generalmente pueden mantener la glucemia de forma espontánea al cabo de 2-3 días de vida, pero algunos requieren períodos más largos con medidas de soporte. En estos últimos lactantes, si la hipoglucemia se acompaña de una concentración de insulina >5 μU/ml, se debe iniciar tratamiento con diazóxido.

Recién nacidos de madres diabéticas

Véase el capítulo 107.1

De los estados hiperinsulinémicos transitorios, los recién nacidos de madres diabéticas son los casos más frecuentes. La diabetes gestacional afecta al 2% de las embarazadas y aproximadamente 1/1.000 tiene diabetes insulinodependiente. Al nacer, los recién nacidos de estas madres son grandes y pletóricos y sus depósitos corporales de glucógeno, proteínas y grasa se encuentran repletos.

La hipoglucemia en los lactantes de madres diabéticas está relacionada principalmente con la hiperinsulinemia y parcialmente con una disminución de la secreción de glucagón. La hipertrofia y la hiperplasia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de los islotes están presentes, ya que es una respuesta rápida, bifásica y típicamente madura de la insulina a la glucosa; esta respuesta rápida de la insulina no existe en los niños normales. Los recién nacidos de madres diabéticas también presentan un aumento del glucagón plasmático inmediatamente después del nacimiento inferior al normal, una secreción de glucagón en respuesta a los estímulos inferior a la normal e, inicialmente, una actividad simpaticomimética excesiva que conduce al agotamiento de la médula suprarrenal, lo que se refleja en una disminución de la excreción urinaria de adrenalina. El patrón hormonal plasmático normal de insulina baja, glucagón elevado y catecolaminas altas se transforma en uno de insulina elevada, glucagón bajo y adrenalina disminuida. Como consecuencia de este perfil hormonal anormal, la síntesis de glucosa endógena está inhibida de forma notable en comparación con los lactantes normales, lo que les predispone a la hipoglucemia.

Las madres cuya diabetes ha sido bien controlada durante el embarazo y el parto suelen tener hijos de un tamaño casi normal con menos probabilidades de presentar una hipoglucemia neonatal y otras complicaciones anteriormente consideradas típicas de estos neonatos (v. cap. 107.1). Al administrar glucosa exógena a estos lactantes hipoglucémicos es importante evitar la hiperglucemia, que provoca una rápida y abundante liberación de insulina, lo que puede producir una hipoglucemia por rebote. Cuando es necesario, la glucosa se administra en perfusión continua a una velocidad de 4-8 mg/kg/min, si bien la dosis se debe ajustar a las necesidades de cada paciente. Durante el parto, se debe evitar la hiperglucemia materna porque origina hiperglucemia fetal, que predispone a la hipoglucemia cuando se interrumpe el aporte de glucosa al nacer. La hipoglucemia persistente o la que aparece al cabo de la primera semana de vida requiere una evaluación de las causas que se muestran en la tabla 92-2.

Los recién nacidos con **eritroblastosis fetal** también manifiestan hiperinsulinemia y comparten muchos de los rasgos físicos con los hijos de madres diabéticas, como un tamaño corporal grande. No se conoce con exactitud la causa de la hiperinsulinemia en los neonatos con eritroblastosis.

HIPOGLUCEMIA PERSISTENTE O RECURRENTE EN LACTANTES Y NIÑOS

Hiperinsulinismo

La mayoría de los niños con hiperinsulinismo que causa hipoglucemia manifiestan síntomas en el período neonatal o más tarde, durante la lactancia. El hiperinsulinismo es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en la primera infancia. Los lactantes con hiperinsulinismo son macrosómicos al nacer, lo que refleja los efectos anabólicos de la insulina en el útero. No existen antecedentes clínicos ni pruebas bioquímicas de diabetes en la madre. El inicio de los síntomas se produce desde el nacimiento hasta los 18 meses de edad, aunque en ocasiones se manifiesta por primera vez en niños más mayores. Las concentraciones de insulina son inapropiadamente elevadas en el momento en que se documenta la hipoglucemia. En la hipoglucemia no hiperinsulinémica, la concentración plasmática de insulina debe ser <5 μU/ml y no superior a 10 μU/ml. En los lactantes afectados, la concentración plasmática de insulina en el momento de la hipoglucemia es a menudo >5-10 μU/ml. Algunos autores fijan unos criterios más restrictivos, argumentando que cualquier valor >2 μU/ml con hipoglucemia es anormal. El cociente insulina (μU/ml): glucosa (mg/dl) es a menudo >0,4; las concentraciones plasmáticas de proteína de fijación del factor de crecimiento insulinoide-1 (IGFBP-1), β-OH butirato y AGL son bajas en el hiperinsulinismo. Se han descrito casos raros de mutaciones activadoras en la vía de señales del receptor de insulina que presentan características clínicas y bioquímicas similares a los estados de secreción excesiva de insulina, aunque la concentración de insulina es baja, hasta el punto de ser indetectable. Por tanto, el término preferido para describir el estado en el que existe un aumento de acción de la insulina es **hiperinsulinismo.** Los neonatos macrosómicos pueden presentar hipoglucemia desde los primeros días de vida. Los lactantes con grados menores de hiperinsulinismo manifiestan hipoglucemia sólo entre las primeras semanas y los primeros meses de vida, cuando la frecuencia de tomas de alimento ha disminuido para permitir al niño dormir durante toda la noche, y el hiperinsulinismo evita la movilización de la glucosa endógena. El aumento del apetito y de la demanda de alimentos, los episodios de decaimiento, el nerviosismo y las crisis epilépticas claras son los síntomas de presentación más frecuentes. Otros síntomas consisten en una rápida aparición de hipoglucemia en ayunas al cabo de 4-8 horas tras la privación de alimentos en comparación con otras causas de hipoglucemia (tablas 92-3 y 92-4), la necesidad de velocidades elevadas de infusión de glucosa exógena, a menudo >10-15 mg/kg/min, para evitar la hipoglucemia, la ausencia de cetonemia o acidosis y unas concentraciones elevadas de péptido C o proinsulina durante la hipoglucemia. Los últimos productos relacionados con la insulina están ausentes en la **hipoglucemia facticia,** debida a la administración de insulina exógena como forma de maltrato infantil (síndrome de Munchausen por poderes; v. cap. 40.2). La interrupción de la administración de alimentos durante varias horas provoca invariablemente hipoglucemia, lo que permite una determinación simultánea de glucosa, insulina, cetonas y AGL en la misma muestra en el momento en que la hipoglucemia se manifiesta clínicamente. Es la denominada **«muestra crítica».** La respuesta glucémica al glucagón durante la hipoglucemia revela un aumento rápido de la concentración de glucosa de al menos 40 mg/dl, lo que implica que la movilización de la glucosa se ha contenido por la acción de la insulina, pero que los mecanismos glucogenolíticos están intactos (tablas 92-5, 92-6 y 92-7).

La determinación de la concentración sérica de IGFBP-1 ayuda a realizar el diagnóstico del hiperinsulinismo. La insulina inhibe notablemente la secreción de IGFBP-1; las concentraciones de IGFBP-1 son bajas durante la hipoglucemia inducida por hiperinsulinismo. En los pacientes con hipoglucemia espontánea o inducida por el ayuno con una concentración baja de insulina (hipoglucemia cetósica, ayuno normal), las cifras de IGFBP-1 son significativamente mayores.

El diagnóstico diferencial del hiperinsulinismo endógeno comprende la **hiperplasia difusa de células β** y el **microadenoma focal de células β.**

La distinción entre estas 2 importantes entidades resulta fundamental porque la primera, si no responde al tratamiento médico, requiere una pancreatectomía casi total, a pesar de la cual puede persistir la hipoglucemia o puede aparecer una diabetes mellitus con el tiempo. Algunos lactantes afectados pueden responder al tratamiento con sirolimús. Por el contrario,

Tabla 92-3 Hipoglucemia en lactantes y niños: características clínicas y analíticas

GRUPO	EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO (meses)	GLUCOSA* (mg/dl)	INSULINA (μU/ml)	TIEMPO EN AYUNAS HASTA LA HIPOGLUCEMIA (h)
HIPERINSULINEMIA (*N* = 12)				
Media	7,4	23,1	22,4	2,1†
EEM	2,0	2,7	3,2	0,6
SIN HIPERINSULINEMIA (*N* = 16)				
Media	41,8	36,1	5,8	18,2
EEM	7,3	2,4	0,9	2,9

*En la hipoglucemia causada por hiperinsulinismo, la concentración de β-OH butirato y AGL se encuentra reducida en comparación con personas sanas con ayuno de la misma duración.

†Las formas más leves de hiperinsulinismo pueden precisar hasta 18 horas de ayuno para inducir hipoglucemia.

EEM, error estándar de la media.

Adaptada de Antunes JD, Geffner ME, Lippe BM y cols.: Childhood hypoglycemia: differentiating hyperinsulinemic from nonhyperinsulinemic causes, J Pediatr *116:105-108, 1990.*

booksmedicos.org

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 92-4 Correlación de los síntomas clínicos con los defectos moleculares en la hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia

TIPO	MACROSOMÍA	HIPOGLUCEMIA/ HIPERINSULINEMIA	ANTECEDENTES FAMILIARES	DEFECTOS MOLECULARES	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS O MOLECULARES ASOCIADAS	RESPUESTA AL TRATAMIENTO MÉDICO	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RECOMENDADO	PRONÓSTICO
Esporádico	Presente al nacer	Moderada/grave en los primeros días o semanas de vida	Negativos	? *SUR1*/K_{IR}6.2 En la hiperplasia difusa no siempre se identifican mutaciones	Ausencia de heterocigosidad en tejidos microadenomatosos	Generalmente escasa; responde mejor a somatostatina que a diazóxido	Pancreatectomía parcial si la sección congelada muestra agrupamiento de células β con núcleos pequeños; sugiere microadenoma Pancreatectomía subtotal >95% si la sección congelada muestra núcleos gigantes en las células β; sugiere hiperplasia difusa	Excelente si se elimina el adenoma focal, ya que se resuelve la hipoglucemia y se conserva páncreas suficiente para evitar la diabetes Reservado si se realiza una pancreatectomía subtotal (>95%) porque aparece diabetes en la mitad de los casos y la hipoglucemia persiste en 1/3
Autosómico recesivo	Presente al nacer	Grave en los primeros días o semanas de vida	Positivos	*SUR*/K_{IR}6.2	La consanguinidad es una característica en algunas poblaciones	Escasa	Pancreatectomía subtotal	Reservado
Autosómico dominante	Poco frecuente	Inicio moderado generalmente después del 6.° mes de vida	Positivos	Glucocinasa (activadora) En algunos casos se desconoce el gen	Ninguna	Muy buena o excelente	Generalmente el tratamiento quirúrgico no es necesario Pancreatectomía parcial sólo si el tratamiento médico fracasa	Excelente
Autosómico dominante	Poco frecuente	Inicio moderado generalmente después del 6.° mes de vida	Positivos	Glutamato deshidrogenasa (activadora)	Hiperamoniemia moderada	Muy buena o excelente	Generalmente el tratamiento quirúrgico no es necesario	Excelente
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Presente al nacer	Moderada, se resuelve espontáneamente después de los 6 meses de vida	Negativos	Duplicación/ impresión en el cromosoma 11p15.1	Macroglosia, onfalocele, hemihipertrofia	Buena	No recomendado	Excelente para la hipoglucemia; reservado por la posibilidad de aparición de tumores embrionarios (hepatoblastoma de Wilms)
Trastornos congénitos de la glucosilación	Poco frecuente	Moderada/inicio tras el 3.er mes de vida	Negativos	Déficit de fosfomanosa isomerasa	Hepatomegalia, vómitos, diarrea intratable	Buena con administración de manosa	No recomendado	Bueno

Tabla 92-5 Análisis de muestras sanguíneas críticas durante la hipoglucemia y 30 minutos después de la administración de glucagón*

SUSTRATOS
Glucosa
Ácidos grasos libres
Cetonas
Lactato
Ácido úrico
Amoníaco
HORMONAS
Insulina
Cortisol
Hormona del crecimiento
Tiroxina, tirotropina
Proteína de fijación del factor de crecimiento insulinoide-1†

*Glucagón 50 μg/kg hasta un máximo de 1 mg i.v. o i.m.
†Determinada una sola vez antes o después de la administración de glucagón. El aumento de glucosa ≥40 mg/dl tras la administración de glucagón durante la hipoglucemia indica la presencia de un estado hiperinsulinémico con depósitos de glucógeno hepático adecuados y enzimas glucogenolíticas intactas. Si el amoníaco se eleva hasta 100-200 μM, hay que considerar la existencia de una mutación activadora de la glutamato deshidrogenasa.

Tabla 92-6 Criterios diagnósticos de hiperinsulinismo basados en muestras «críticas» (obtenidas en un momento de hipoglucemia en ayunas: glucemia <50 mg/dl)

1. Hiperinsulinemia (insulina plasmática >2 μU/ml)*
2. Concentración plasmática baja de ácidos grasos (ácidos grasos libres en plasma <1,5 mmol/l)
3. Hipocetonemia (β-hidroxibutirato en plasma <2,0 mmol/l)
4. Respuesta glucémica inapropiada al glucagón, 1 mg i.v. (cambio de glucemia >40 mg/dl)

*Depende de la sensibilidad del análisis de insulina.
De Stanley CA, Thomson PS, Finegold DN y cols.: Hypoglycemia in Infants and Neonates. En Sperling MA, editor: Pediatric Endocrinology, *2.ª ed., Filadelfia, 2002, WB Saunders, págs. 135-159.*

Tabla 92-7 Diagnóstico de la hipoglucemia aguda en lactantes y niños

SÍNTOMAS AGUDOS PRESENTES

1. Obtener una muestra de sangre antes y 30 minutos después de la administración de glucagón.
2. Obtener una muestra de orina lo antes posible. Analizar la presencia de cetonas; si no están presentes y se confirma la hipoglucemia, hay que sospechar hiperinsulinemia o un defecto de la oxidación de los ácidos grasos; si están presentes, hay que sospechar cetosis, déficit hormonal, error congénito del metabolismo del glucógeno o gluconeogénesis defectuosa.
3. Determinación de glucosa en la muestra de sangre original. Si se confirma la hipoglucemia, hay que realizar una determinación de sustrato-hormona (v. tabla 92-5).
4. Si el aumento de la glucemia tras la administración de glucagón supera 40 mg/dl con respecto al valor basal, se debe sospechar hiperinsulinemia.
5. Si la concentración de insulina en el momento de confirmación de la hipoglucemia es >5 μU/ml, hay que sospechar una hiperinsulinemia endógena; si es >100 μU/ml, hay que sospechar hiperinsulinemia facticia (inyección de insulina exógena). Ingreso en hospital para un ayuno supervisado.
6. Si el cortisol es <10 μg/dl y/o la hormona del crecimiento es <5 ng/ml, se debe sospechar una insuficiencia suprarrenal y/o una enfermedad hipofisaria. Ingreso en hospital para análisis hormonal y pruebas de neuroimagen.

ANTECEDENTES INDICATIVOS: SÍNTOMAS AGUDOS AUSENTES

1. Anamnesis detallada para relacionar los síntomas con el tiempo y el tipo de alimentos ingeridos, teniendo en mente la edad del paciente. Excluir la posibilidad de ingestión de alcohol o drogas. Valorar la posibilidad de inyección de insulina, consumo compulsivo de sal, velocidad de crecimiento y procesos intracraneales.
2. Exploración detenida para detectar hepatomegalia (glucogenosis; defecto de la gluconeogénesis), pigmentación (insuficiencia suprarrenal), estatura y estado neurológico (enfermedad hipofisaria).
3. Ingreso en hospital para realizar pruebas de provocación:
   a. 24 horas en ayunas bajo observación cuidadosa; cuando aparezcan los síntomas provocados, proceder con los pasos 1-4 como cuando existen síntomas agudos.
   b. Función hipofisario-suprarrenal usando la prueba de estimulación con arginina-insulina si está indicada.
4. Considerar realizar pruebas de diagnóstico molecular antes de proceder a la biopsia hepática para determinación histológica y enzimática.
5. Prueba de tolerancia oral a glucosa (1,75 g/kg; máximo 75 g) si se sospecha la existencia de hipoglucemia reactiva (síndrome de vaciamiento gástrico rápido, etc.).

los adenomas focales diagnosticados antes de la cirugía o de modo intraoperatorio permiten realizar una resección localizada curativa acompañada de un metabolismo de la glucosa normal. Alrededor del 50% de las formas esporádicas o autosómicas recesivas de hiperinsulinismo infantil/neonatal se deben a microadenomas focales, que pueden diferenciarse de la forma difusa por el patrón de respuesta de insulina a la infusión de secretagogos de insulina de modo específico en una rama arterial que irrigue el páncreas, seguido de la obtención de muestras de sangre de la vena hepática. Sin embargo, estos procedimientos invasivos y técnicamente difíciles han sido abandonados en gran medida a favor de la tomografía por emisión de positrones con 18-fluoro-L-dopa. Esta técnica puede diferenciar la forma difusa (fluorescencia uniforme por todo el páncreas) de la forma focal (captación focal de 18-fluoro-L-dopa y fluorescencia localizada) con gran fiabilidad, éxito, especificidad y sensibilidad (v. fig. 92-3 y más adelante).

Los macroadenomas secretores de insulina son raros en la infancia y pueden diagnosticarse de modo preoperatorio por medio de la TC o la RM. Las concentraciones plasmáticas de insulina no sirven por sí solas para establecer la diferencia entre las enfermedades mencionadas. Las formas difusas o microadenomatosas de hiperplasia de células de los islotes representan una variedad de defectos genéticos responsables de alteraciones en el páncreas endocrino caracterizados por la secreción autónoma de insulina que no se reduce de forma apropiada cuando la glucemia disminuye espontáneamente o en respuesta a maniobras provocadoras, como el ayuno (v. tablas 92-4, 92-7 y 92-8 y fig. 92-2). Los abordajes clínico, bioquímico y genético molecular actuales permiten clasificar el hiperinsulinismo congénito, anteriormente denominado **nesidioblastosis,** en diferentes entidades. La **hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia (HHPL)** es una enfermedad grave que puede ser esporádica o hereditaria, y está causada por mutaciones que afectan a la regulación de los canales del potasio que participan íntimamente en la secreción de insulina por las células β del páncreas (fig. 92-2). Normalmente, la entrada de la glucosa en la célula β se lleva a cabo por el transportador de glucosa no sensible a la insulina GLUT-2. Al entrar, la glucosa se fosforila a glucosa-6-fosfato por la acción de la enzima glucocinasa, lo que capacita al metabolismo de la glucosa para generar ATP. El aumento de la proporción molar de ATP en relación con la adenosina difosfato cierra los canales de potasio sensibles al ATP de la membrana celular (canales K_{ATP}). Estos canales están compuestos por dos subunidades, el canal $K_{IR}6.2$, un miembro de la familia de los canales de potasio de rectificación interna, y un componente regulador asociado íntimamente a $K_{IR}6.2$ conocido como receptor de sulfonilurea (SUR1). Juntos, $K_{IR}6.2$ y SUR1, constituyen el canal de potasio sensible a ATP o K_{ATP}. Normalmente, el K_{ATP} está abierto, pero, con el aumento de ATP y el cierre del canal, el potasio se acumula intracelularmente, lo que causa una despolarización de la membrana, la apertura de los canales de calcio dependientes del voltaje, la penetración de calcio en el citoplasma y la secreción de insulina por exocitosis. Los genes de SUR1 y $K_{IR}6.2$ se encuentran localizados muy próximos entre sí en el brazo corto del cromosoma 11, la localización del gen de la insulina. Las mutaciones **inactivadoras** del gen de SUR1 o, menos a menudo, del gen de $K_{IR}6.2$, impiden la apertura de los canales de potasio, de modo que permanecen cerrados de modo variable con una despolarización constante y, por consiguiente, con un flujo constante de calcio hacia el interior; por tanto, la secreción de insulina es

booksmedicos.org

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 92-8 Manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en la infancia

Situación	Hipoglucemia	Cetonas urinarias o azúcares reductores	Hepatomegalia	Suero		Efecto en el plasma de ayuno de 24-36 horas					Respuesta glucémica al glucagón		Respuesta glucémica a la perfusión de	
				LÍPIDOS	ÁCIDO ÚRICO	GLUCOSA	INSULINA	CETONAS	ALANINA	LACTATO	CON ALIMENTO	EN AYUNAS	ALANINA	GLICEROL
Normal	0	0	0	Normal	Normal	↓	↓	↑	↓	Normal	↑	↓		No indicado
Hiperinsulinemia	Grave recurrente	0	0	Normal o ↑	Normal	↓↓	↑↑	↓↓	Normal	Normal	↑	↑		No indicado
Hipoglucemia cetósica	Grave en ausencia de comidas	Cetonuria +++	0	Normal	Normal	↓↓	↓	↑↑	↓↓	Normal	↑	↓↓		No indicado
Alteración de la oxidación de los ácidos grasos	Grave en ausencia de comidas	Ausente	0 a + resultados anormales de las pruebas de función hepática	Anormal	↑		Contraindicado				↑	↓		No indicado
Hipopituitarismo	Moderada en ausencia de comidas	Cetonuria ++		Normal	Normal	↓↓	↓	↑↑	↓↓	Normal	↑	↓↓	↑	↑
Insuficiencia suprarrenal	Grave en ausencia de comidas	Cetonuria ++	0	Normal	Normal	↓↓	↓	↑↑	↓↓	Normal	↑	↓↓	↑	↑
Déficit enzimático	Grave-constante	Cetonuria +++	+++	↑↑	↑↑	↓↓	↓	↑↑	↑↑	↑↑	0	0-↓↓	0	0
Glucosa-6-fosfatasa desramificadora	Moderada con el ayuno	++	++	Normal	Normal	↓↓	↓	↑↑	↓↓	Normal	↑	0-↓↓	↑	↑
Fosforilasa	Leve-moderada	Cetonuria ++	+	Normal	Normal	↓	↓	↑↑	↓↓	Normal	0-↑	0-↓↓	↑	↑
Fructosa-1,6-difosfatasa	Grave con el ayuno	Cetonuria +++	+++	↑↑	↑↑	↓↓	↓	↑↑	↑↑	↑↑	↑	0-↓↓	↓	↓
Galactosemia	Después de leche o productos lácteos	0 cetonas;(s) +	+++	Normal	Normal	↓	↓	↑	↓	Normal	↑	0-↓↓	↑	↑
Intolerancia a la fructosa	Después de fructosa	0 cetonas;(s) +	+++	Normal	Normal	↓	↓	↑	↓	Normal	↑	0-↓↓	↑	↑

Los detalles de cada enfermedad se tratan en el texto.
0, ausencia; ↑ o ↓ indican respectivamente aumento o descenso pequeño; ↑↑ o ↓↓ indican respectivamente aumento o descenso notable.

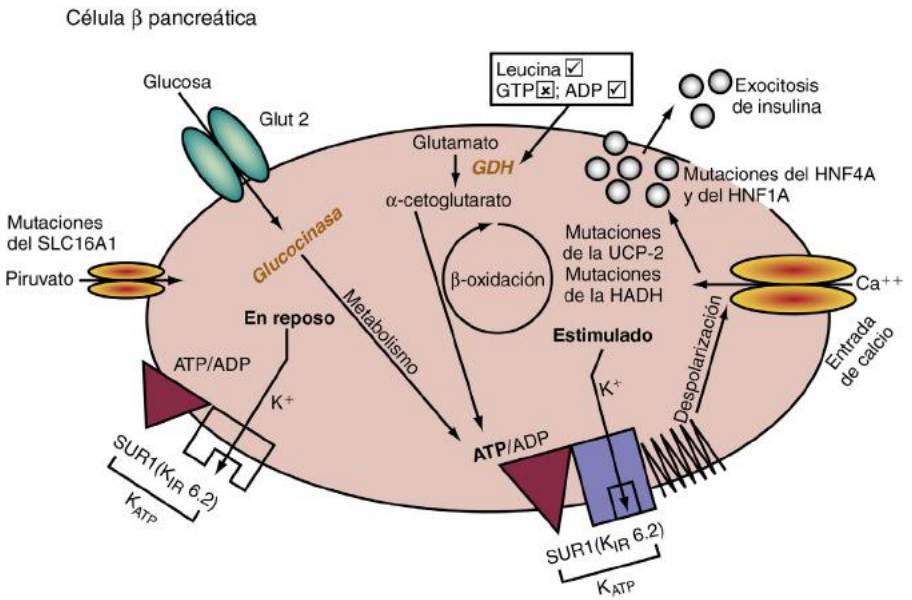

Figura 92-2 **Representación esquemática de la célula pancreática con algunos pasos importantes en la secreción de insulina.** El canal de potasio (K^+) sensible a adenosina trifosfato (ATP) (K_{ATP}) de la membrana celular está formado por dos subunidades: el receptor de sulfonilurea (SUR) y el canal de K de rectificación interna ($K_{IR}6.2$). En estado de reposo, el cociente ATP/ADP (adenosina difosfato) mantiene el K_{ATP} abierto, permitiendo la salida de K^+ intracelular. Cuando la glucemia aumenta, su entrada en la célula β se ve facilitada por el transportador de glucosa GLUT-2, un proceso que no está regulado por la insulina. En el interior de la célula β, la glucosa se transforma en glucosa-6-fosfato por acción de la enzima glucocinasa y posteriormente se metaboliza para generar energía. El aumento de ATP en relación con la cantidad de ADP cierra el K_{ATP} e impide la salida de K^+, y el aumento de K^+ intracelular despolariza la membrana celular y abre los canales de calcio (Ca^{2+}). El incremento de Ca^{2+} intracelular desencadena la secreción de insulina mediante exocitosis. Las sulfonilureas desencadenan la secreción de insulina al reaccionar con su receptor (SUR) y cerrar el K_{ATP}; el diazóxido inhibe este proceso, mientras que la somatostatina, o su análogo octreotida, inhibe la secreción de insulina al interferir en el flujo de entrada del calcio. Las mutaciones genéticas de SUR1 y $K_{IR}6.2$, que impiden la apertura de K_{ATP}, mantienen tónicamente una secreción inapropiada de insulina y son responsables de las formas autosómicas recesivas de hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia (HHPL). Una forma autosómica dominante de HHPL se debe a una mutación activadora de la glucocinasa. El aminoácido leucina también desencadena la secreción de insulina al cerrar el K_{ATP}. El metabolismo de la leucina se encuentra facilitado por la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH), y el exceso de actividad de esta enzima en el páncreas produce hiperinsulinemia con hipoglucemia asociada a hiperamoniemia debido al exceso de actividad de la GDH en el hígado. Las mutaciones del canal de piruvato SLC16A1 pueden producir expresión ectópica en la célula β y permitir que el piruvato, acumulado durante el ejercicio, induzca la secreción de insulina y por tanto hipoglucemia inducida por el ejercicio. Las mutaciones de la proteína mitocondrial de desacoplamiento 2 (UCP2) y de la hidroxil acil-CoA deshidrogenasa (HADH) se asocian con hiperinsulinismo (HI) por mecanismos todavía no bien definidos. Las mutaciones de los factores de transcripción factores nucleares hepáticos (HNF) 4α y 1α pueden asociarse con macrosomía neonatal e HI, pero en etapas más avanzadas de la vida progresan a un cuadro de diabetes monogénica de la juventud (MODY). √, estimulación; GTP, guanosina trifosfato; X, inhibición.

continua y no depende de la concentración de glucosa. Se ha notificado la existencia de una forma autosómica dominante más leve de estas alteraciones. Por otra parte, la mutación **activadora** de la actividad enzimática de la glucocinasa o de la glutamato deshidrogenasa produce el cierre de los canales de potasio mediante una hiperproducción de ATP que causa hiperinsulinismo. Los defectos genéticos en el metabolismo de los ácidos grasos, en el factor de transcripción HNF-4α y HNF-1α de la insulina y en la proteína desacopladora UCP-2 del complejo de genes mitocondriales también han sido implicados en la hipoglucemia hiperinsulinémica. Las mutaciones **desactivadoras** del gen de la glucocinasa o las mutaciones **activadoras** del canal de potasio regulado por ATP que impiden o limitan el cierre del canal son responsables de una secreción inadecuada de la insulina y constituyen la base de algunos tipos de diabetes juvenil de inicio en la edad adulta o de diabetes mellitus neonatal (v. cap. 589).

Las formas familiares de HHPL son más frecuentes en ciertas poblaciones, especialmente en las comunidades árabes y de judíos asquenazíes, donde pueden alcanzar una incidencia de alrededor de 1/2.500, en comparación con las tasas esporádicas que se observan en la población general (aproximadamente 1/50.000). Estas **formas autosómicas recesivas** de HHPL se manifiestan típicamente en el período neonatal inmediato en forma de recién nacidos macrosómicos con un peso con frecuencia >4 kg e hipoglucemia recurrente o persistente grave que se manifiesta en las primeras horas o días de vida. Las perfusiones de glucosa de hasta 15-20 mg/kg/min y la alimentación frecuente no consiguen mantener la euglucemia. El diazóxido, que actúa mediante la apertura de los canales K_{ATP} (v. fig. 92-2), no consigue controlar la hipoglucemia de forma adecuada. La somatostatina (octreotida), que también abre los canales K_{ATP} e inhibe el flujo de calcio, resulta parcialmente eficaz en alrededor del 50% de los pacientes (v. fig. 92-2). Los efectos de los antagonistas del calcio son variables. Algunos lactantes afectados han respondido al tratamiento con sirolimús. Cuando los pacientes afectados no responden a estas medidas, se recomienda practicar una pancreatectomía para evitar las secuelas neurológicas a largo plazo de la hipoglucemia. Cuando se va a realizar el procedimiento quirúrgico, la TC o la RM preoperatorias pueden poner de manifiesto adenomas aislados, lo que permitiría su resección local. La ecografía intraoperatoria puede identificar pequeños adenomas no detectables a la palpación y permitir la resección local. Los adenomas suelen aparecer al final de la lactancia o en el inicio de la infancia.

La diferenciación entre los casos **focales** y los **difusos** de **hiperinsulinismo persistente** se ha intentado con diversos métodos. El cateterismo transhepático preoperatorio de la vena porta y la obtención de muestras de sangre venosa pancreática para medir las concentraciones de insulina pueden localizar una lesión focal a través de la detección del incremento de la concentración de insulina en un punto específico. La cateterización selectiva de las ramas arteriales que irrigan el páncreas, seguida de la infusión de un secretagogo, como el calcio, y la obtención de muestras de sangre de la vena porta para determinar la concentración de insulina (estimulación arterial-muestreo venoso) pueden localizar la lesión. Ambas técnicas son muy invasivas, sólo pueden realizarse en centros especializados y el índice de éxito a la hora de diferenciar las formas difusas de las focales no es uniforme, por lo que no se recomienda su práctica. La tomografía por emisión de positrones con L-dopa marcada con F18 es una técnica muy prometedora para diferenciar las lesiones focales o difusas causantes de hiperinsulinismo que no responde al tratamiento médico (fig. 92-3).

booksmedicos.org

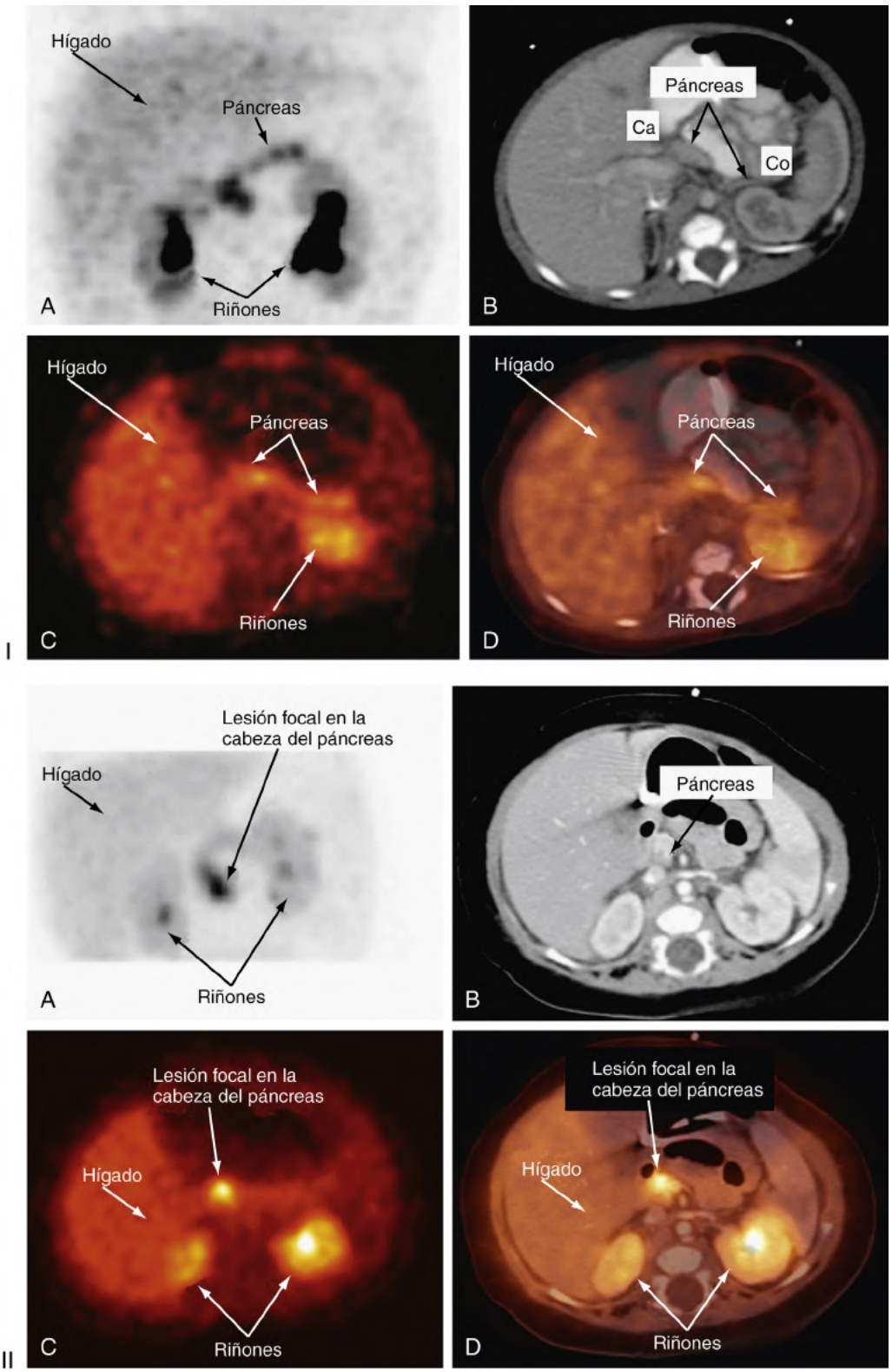

Figura 92-3 **Hiperinsulinismo congénito. I** Patrón difuso: tomografía por emisión de positrones (PET) con [18F]-DOPA de un paciente con la forma difusa de hiperinsulinismo congénito. **A,** Se observa captación difusa de [18F]-DOPA en todo el páncreas. En las secciones transversales de TC abdominal **(B)** puede observarse un tejido pancreático normal; **(C)** captación difusa de [18F]-DOPA en el páncreas; y **(D)** confirmación mediante doble registro de la captación pancreática de [18F]-DOPA. Ca, cabeza del páncreas; Co, cola del páncreas. **II** Patrón focal: PET con [18F]-DOPA de un paciente con la forma focal de hiperinsulinismo congénito. **A,** Se observa un área focal de mayor captación de [18F]-DOPA en la cabeza del páncreas. La intensidad de esta zona es superior a la observada en el hígado y en el resto de tejido pancreático normal. En las secciones transversales de TC abdominal **(B)** puede observarse tejido pancreático normal; **(C)** captación focal de [18F]-DOPA en la cabeza del páncreas; y **(D)** confirmación mediante doble registro de mayor captación de [18F]-DOPA. *(Cortesía de la Dra. Olga Hardy, Children's Hospital de Filadelfia.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El «método de referencia» sigue siendo el estudio histológico intraoperatorio. El hiperinsulinismo difuso se caracteriza por unas células β grandes con núcleos anormalmente prominentes, mientras que las lesiones adenomatosas focales muestran células β con núcleos pequeños y normales. Aunque las mutaciones *SUR1* están presentes en los dos tipos, las lesiones focales aparecen por una pérdida aleatoria de un gen inhibidor del crecimiento de inscripción materna en el cromosoma 11p materno asociada a la transmisión paterna de un gen *SUR1* o $K_{IR}6.2$ mutado situado en el cromosoma 11p paterno, que expresa el gen del factor de crecimiento seudoinsulínico de tipo 2 *(IGF2)*. Por tanto, la forma focal precisa tanto la pérdida de un inhibidor materno como la transmisión de una mutación paterna que contiene un gen favorecedor del crecimiento. La escisión local de la hiperplasia adenomatosa focal de islotes celulares determina la curación con escasas recurrencias. En la forma difusa se recomienda una resección casi total del 85-90% del páncreas. Sin embargo, en el caso de las lesiones hiperplásicas difusas, la pancreatectomía casi total se asocia a menudo a hipoglucemia persistente y desarrollo posterior de hiperglucemia o una diabetes mellitus que precisa tratamiento con insulina.

En ocasiones, resulta necesario practicar resecciones adicionales del páncreas si la hipoglucemia recurre y no puede ser controlada con tratamiento médico, como la administración de octreotida o diazóxido.

La intervención quirúrgica debe ser realizada por cirujanos pediátricos con experiencia en centros médicos equipados para proporcionar la asistencia preoperatoria y postoperatoria necesaria, realizar la evaluación diagnóstica y administrar el tratamiento apropiado. En algunos pacientes que han sido tratados médicamente, el hiperinsulinismo y la hipoglucemia reaparecen al cabo de varios meses. Esto es similar a lo que ocurre en los niños con la hipoglucemia hiperinsulinémica que se produce en el **síndrome de Beckwith-Wiedemann**, un trastorno epigenético y de impronta genética.

Cuando la primera manifestación de hipoglucemia tiene lugar entre los 3 y los 6 meses de edad o más tarde, se puede intentar el tratamiento médico con diazóxido, octreotida y tomas de alimento frecuentes durante 2-4 semanas. El fracaso para mantener la euglucemia sin efectos secundarios indeseables de estos fármacos puede conllevar la necesidad de un tratamiento quirúrgico. Se han notificado algunos casos en los que el uso de octreotida, un análogo de la somatostatina de acción prolongada, ha conseguido suprimir la liberación de insulina y corregir la hipoglucemia en pacientes con HHPL. La mayoría de los casos de HHPL neonatal son esporádicos; las formas familiares permiten el consejo genético basándose en la herencia autosómica recesiva prevista.

Una segunda variante de HHPL familiar presenta una **herencia autosómica dominante.** Los síntomas clínicos tienden a ser menos graves y es más probable que el inicio de la hipoglucemia se produzca después del período neonatal y habitualmente tras el destete, aproximadamente hacia el primer año de vida. Al nacer, no se suele observar macrosomía y la respuesta al diazóxido es casi uniforme. La presentación inicial se puede retrasar y rara vez aparece tan tardíamente como a los 30 años, a no ser que sea provocada por el ayuno. Todavía no se conoce con exactitud la base genética de esta forma autosómica dominante, que no siempre está ligada a $K_{IR}6.2$/*SUR1*. La mutación activadora de la glucocinasa se transmite con carácter autosómico dominante. Cuando existen antecedentes familiares, se puede aportar consejo genético, teniendo en cuenta una tasa de recurrencia del 50% en la futura descendencia.

Una tercera forma de HHPL persistente se asocia a **hiperamoniemia leve y asintomática,** generalmente de aparición esporádica, aunque también se observa una transmisión dominante. La presentación autosómica dominante es más habitual que la recesiva. La dieta y el diazóxido controlan los síntomas, pero en algunos casos es necesario practicar una pancreatectomía. La asociación de hiperinsulinismo e hiperamoniemia está causada por una mutación hereditaria o por una mutación de novo con ganancia de función de la enzima glutamato deshidrogenasa. El aumento resultante de la oxidación del glutamato en las células β pancreáticas incrementa la concentración de ATP:adenosina difosfato, lo que cierra el K_{ATP} y produce una despolarización de la membrana, entrada de calcio y secreción de insulina (v. fig. 92-2). En el hígado, la oxidación excesiva de glutamato a β-cetoglutarato puede generar amoníaco y evitar que el glutamato sea procesado a *N*-acetilglutamato, un factor esencial para la eliminación del amoníaco a través del ciclo de la urea mediante la activación de la enzima carbamoil fosfato sintetasa. La hiperamoniemia es leve, con concentraciones de 100-200 μM/l, y no ocasiona síntomas ni consecuencias sobre el SNC, como se observa en otros estados de hiperamoniemia. La leucina, un aminoácido potente para estimular la secreción de insulina e implicado en la hipoglucemia sensible a la leucina, actúa alostéricamente estimulando la glutamato deshidrogenasa. De este modo, la **hipoglucemia sensible a la leucina** es una forma del síndrome de hiperinsulinemia-hiperamoniemia o una potenciación de una alteración leve del canal K_{ATP}; no siempre tiene que asociarse con una elevación leve del amoníaco sérico.

Figura 92-4 Síndrome de Beckwith-Wiedemann. *(Cortesía del Dr. Michael Cohen, Dalhousie University, Halifax, Nueva Escocia. De Jones KL: Smith's recognizable patterns of human malformation, 6.ª ed., Filadelfia, 2006, WB Saunders.)*

La hipoglucemia asociada a hiperinsulinemia también se detecta en alrededor del 50% de los pacientes con **síndrome de Beckwith-Wiedemann.** Este síndrome se debe a un trastorno de impronta (v. cap. 81) y se caracteriza por onfalocele, gigantismo, macroglosia, microcefalia y visceromegalia (fig. 92-4). Pueden presentarse nevus flammeus faciales y fisuras laterales distintivas en el lóbulo auricular. En muchos de estos niños hay hemihipertrofia. En los lactantes con hipoglucemia existe una hiperplasia difusa de las células de los islotes. El diagnóstico y el tratamiento son similares a los expuestos anteriormente, aunque la microcefalia y el retraso del desarrollo cerebral pueden ocurrir independientemente de la hipoglucemia. Los pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann presentan tumores, como tumor de Wilms, hepatoblastoma, carcinoma suprarrenal, gonadoblastoma y rabdomiosarcoma. Este síndrome de hipercrecimiento está causado por una mutación en el cromosoma 11p15.5, una región que está próxima a los genes de la insulina, SUR1, $K_{IR}6.2$ e IGF2. Las duplicaciones en esta región y la impresión genética a partir de una copia defectuosa o ausente de un gen de origen materno están implicadas en los síntomas variables y los patrones de transmisión. La hipoglucemia se puede resolver con tratamiento médico en varias semanas o meses. Raramente puede precisarse una resección pancreática.

La hipoglucemia hiperinsulinémica en la lactancia se ha descrito como una manifestación de una forma de **trastorno congénito de la glucosilación.** Las alteraciones de la glucosilación de las proteínas

booksmedicos.org

cursan generalmente con síntomas neurológicos, aunque también puede existir disfunción hepática con hepatomegalia, diarrea resistente al tratamiento, enteropatía con pérdida de proteínas e hipoglucemia (v. cap. 87.6). Habitualmente, estas alteraciones no se diagnostican. Una entidad asociada a la hipoglucemia hiperinsulinémica obedece al déficit de fosfomanosa isomerasa, y se observa una mejoría clínica tras la administración de manosa por vía oral, a dosis de 0,17 g/kg 6 veces al día.

Después de los primeros 12 meses de vida, los estados hiperinsulinémicos son poco frecuentes hasta que reaparecen los adenomas de células de los islotes. La hiperinsulinemia por **adenomas de células de los islotes** se debe tener en cuenta en todos los niños ≥5 años que presenten hipoglucemia. Los adenomas de células de los islotes no presentan «captación» durante el estudio con 18-fluoro-L-dopa. La presencia de un adenoma de células de los islotes en un niño debe suscitar la sospecha de que presenta una **neoplasia endocrina múltiple** de tipo 1 (síndrome de Wermer), debida a mutaciones en el gen de la menina. Este cuadro puede asociarse con hiperparatiroidismo y tumores hipofisarios. El abordaje diagnóstico se muestra en las tablas 92-7 y 92-8. El ayuno durante 24-36 horas suele provocar hipoglucemia; la coexistencia de hiperinsulinemia confirma el diagnóstico siempre que se haya excluido la administración facticia de insulina por los padres, una forma de **síndrome de Munchausen por poderes.** En ocasiones, es necesario realizar pruebas de provocación. La insulina administrada exógenamente se puede diferenciar de la insulina endógena mediante la determinación simultánea de la concentración de péptido C. Si las cifras de péptido C están elevadas, la secreción de insulina endógena es la responsable de la hipoglucemia; si son bajas pero los valores de insulina son altos, se ha administrado insulina exógena, quizá como una forma de maltrato infantil. Los adenomas de células de los islotes en esta edad se tratan mediante escisión quirúrgica. Los anticuerpos frente a la insulina o los receptores de insulina **(acción similar a la insulina)** se asocian muy pocas veces a hipoglucemia. Las mutaciones activadoras en el complejo de señal Akt2 del receptor de insulina también pueden causar hiperinsulinismo. Algunos **tumores** producen factores de crecimiento seudoinsulínicos, lo que provoca hipoglucemia al interactuar con el receptor de insulina. El médico sagaz también debe sospechar la posibilidad de una ingesta deliberada o accidental de fármacos como una sulfonilurea o un compuesto relacionado que estimule la secreción de insulina. En dichos casos, las concentraciones plasmáticas de insulina y péptido C se encontrarán aumentadas. La sustitución involuntaria de un secretagogo insulínico por un error del farmacéutico se debe considerar en aquellos pacientes que siguen un tratamiento médico y que de forma súbita desarrollan una hipoglucemia documentada.

Se ha descrito una forma poco frecuente de hipoglucemia hiperinsulinémica tras el **ejercicio.** Mientras que la glucosa y la insulina persisten sin cambios en la mayoría de las personas después de un ejercicio moderado de corta duración, en algunos pacientes aparece hipoglucemia con hiperinsulinemia tras 15-50 minutos de ejercicio estandarizado. Se cree que esta forma de hiperinsulinismo inducido por el ejercicio está causada por una sensibilidad anormal de la liberación de insulina por las células β en respuesta al piruvato generado durante el ejercicio. El gen responsable de este síndrome, *SLC16A1,* regula un transportador, MCT1R, que controla la entrada de piruvato al interior de las células. Las mutaciones dominantes en el gen *SLC16A1* que aumentan la expresión ectópica del transportador MCTR1 en las células β pancreáticas permiten la entrada excesiva de piruvato en las células β y actúan aumentando la secreción de insulina, lo que resulta en hipoglucemia durante el ejercicio.

La hipoglucemia del cuadro conocido como nesidioblastosis también se ha descrito raramente tras **cirugía bariátrica** por obesidad. El mecanismo de esta forma de hipoglucemia hiperinsulinémica todavía no ha sido definido.

Los lactantes y los niños con **funduplicatura de Nissen,** una técnica quirúrgica relativamente frecuente usada para mejorar el reflujo gastroesofágico, presentan a menudo un síndrome de «vaciamiento» gástrico rápido con hipoglucemia. Los síntomas característicos incluyen hiperglucemia notable de 200 mg/dl hasta 500 mg/dl a los 30 minutos de haber ingerido el alimento e hipoglucemia grave (media de 32 mg/dl en una serie) después de 1,5-3 horas. La fase de hiperglucemia precoz se asocia a una liberación rápida y excesiva de insulina que causa la hipoglucemia de rebote. En algunos pacientes, la respuesta del glucagón es inapropiadamente baja y se ha propuesto un papel para la secreción exagerada de GLP1. Sin embargo, los mecanismos fisiológicos no siempre se conocen completamente y los tratamientos empleados no son siempre eficaces; en una pequeña serie de pacientes se observó que la administración de **acarbosa,** un inhibidor de la absorción de glucosa, es eficaz.

Déficit endocrino

La hipoglucemia asociada a un déficit endocrino generalmente está causada por una insuficiencia suprarrenal, con o sin déficit asociado de hormona del crecimiento (v. caps. 557 y 575). En la insuficiencia adenohipofisaria, el déficit aislado de corticotropina (ACTH) o de hormona del crecimiento o el combinado de ambas hormonas determina una incidencia de hipoglucemia de hasta el 20%. En el período neonatal, la hipoglucemia puede ser el síntoma de presentación de la insuficiencia adenohipofisaria; en los varones, la microcefalia proporciona la clave de la coexistencia de un déficit de gonadotropina. Los recién nacidos con insuficiencia adenohipofisaria suelen tener una forma de «hepatitis» asociada con ictericia colestásica e hipoglucemia. La combinación de hipoglucemia e ictericia colestásica requiere la exclusión de la insuficiencia adenohipofisaria como etiología, ya que la ictericia se soluciona con el tratamiento sustitutivo con hormona del crecimiento, cortisol y hormonas tiroideas, según sea necesario. Esta constelación a menudo se asocia con el síndrome de **displasia septo-óptica.** Cuando la enfermedad suprarrenal es grave, como sucede en la hiperplasia suprarrenal congénita por defectos en las enzimas de la síntesis del cortisol, la hemorragia suprarrenal o la hipoplasia congénita de glándulas suprarrenales, las anomalías de los electrólitos séricos con hiponatremia e hiperpotasemia y los genitales ambiguos son claves diagnósticas (v. cap. 576). En los niños mayores, el retraso del crecimiento suele indicar un déficit de hormona del crecimiento. La hiperpigmentación o el deseo imperioso de ingerir sal es un indicio de enfermedad de Addison, con concentraciones de ACTH aumentadas y falta de respuesta suprarrenal a ACTH debido a un defecto de su receptor suprarrenal, hipoplasia suprarrenal congénita, leucodistrofia suprarrenal o el síndrome de Allgrove (triple A). Se debe tener en consideración la frecuente asociación de la enfermedad de Addison en la infancia con el hipoparatiroidismo (hipocalcemia), la candidiasis mucocutánea crónica y otras endocrinopatías que forman el síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria de tipo 1. La leucodistrofia suprarrenal y la hipoplasia suprarrenal congénita son trastornos ligados al cromosoma X que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Addison primaria en los niños varones (v. cap. 86.2).

La hipoglucemia en el déficit de hormona del crecimiento-cortisol obedece a un descenso de las enzimas gluconeogénicas con déficit de cortisol, un aumento de la utilización de glucosa debido a la ausencia de los efectos antagonistas de la hormona del crecimiento sobre la acción de la insulina o la imposibilidad de aportar el sustrato gluconeogénico endógeno en forma de alanina y lactato con degradación compensadora de la grasa y generación de cetonas. El déficit de estas hormonas origina una reducción del sustrato gluconeogénico, lo que recuerda al síndrome de hipoglucemia cetósica. Por tanto, el estudio de un niño con hipoglucemia requiere la exclusión del déficit de hormona del crecimiento o de ACTH-cortisol y, cuando se diagnostica, se precisa administrar cortisol y hormona del crecimiento.

El **déficit de adrenalina** podría, en teoría, ser responsable de la hipoglucemia. En algunos pacientes con hipoglucemia espontánea o inducida por insulina en los que también se apreció ausencia de palidez y taquicardia, se constató una disminución de la excreción de adrenalina, lo que indica que no se produce liberación de catecolaminas debido a una alteración en cualquier parte del eje hipotálamo-autónomo-médula suprarrenal, lo que podría justificar la hipoglucemia. Esta posibilidad ha sido discutida, debido a la escasa frecuencia de hipoglucemia en los pacientes con suprarrenalectomía bilateral, siempre que reciban un tratamiento de reposición glucocorticoide adecuado, y también porque la excreción disminuida de adrenalina se encuentra en los pacientes normales con hipoglucemia inducida por insulina repetida. Muchos de los sujetos que se consideraba que padecían hipoglucemia con ausencia de excreción de adrenalina reúnen los criterios de hipoglucemia cetósica. Del mismo modo, la hipoglucemia repetitiva da lugar a la disminución de las respuestas a cortisol más adrenalina, como se observa con mayor frecuencia en la diabetes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mellitus tratada con insulina y en el síndrome de falta de reconocimiento de la hipoglucemia asociado a la insuficiencia autónoma.

En teoría, el déficit de glucagón en lactantes o niños puede asociarse a hipoglucemia, pero nunca se ha documentado.

Limitación de sustrato

Hipoglucemia cetósica

La hipoglucemia cetósica es la forma **más frecuente** de hipoglucemia en la *infancia*. Esta enfermedad se suele presentar entre los 18 meses y los 5 años de edad y con frecuencia remite espontáneamente a los 8-9 años. Los episodios hipoglucémicos suelen surgir durante períodos de enfermedad intercurrente cuando la ingestión de alimento está limitada. La historia clásica es la de un niño que come poco o evita por completo la cena, tiene dificultades para despertarse a la mañana siguiente y, por tanto, come mal de nuevo, y presenta crisis epilépticas o está comatoso a media mañana. Otra manifestación habitual tiene lugar cuando los padres duermen hasta tarde y el niño afectado no puede tomar el desayuno, lo que prolonga de esta manera el ayuno nocturno.

En el momento en que se documenta la hipoglucemia, existe cetonuria y cetonemia; la concentración plasmática de insulina es apropiadamente baja, <5-10 μU/ml, lo que excluye la hiperinsulinemia. Una dieta cetógena, antes usada como prueba diagnóstica, ya no se utiliza para establecer el diagnóstico porque el ayuno por sí mismo provoca un episodio de hipoglucemia con cetonemia y cetonuria en las 12-18 horas siguientes en los sujetos susceptibles. Los niños normales de edad similar pueden resistir el ayuno sin hipoglucemia durante el mismo período, aunque incluso los niños normales manifiestan estos síntomas tras 36 horas de ayuno.

Los niños con hipoglucemia cetósica tienen concentraciones plasmáticas de alanina notablemente reducidas en el estado basal tras un ayuno nocturno, que disminuyen todavía más con el ayuno prolongado. La alanina, sintetizada en el músculo, es el principal precursor gluconeogénico. Es el único aminoácido con unos valores significativamente bajos en estos niños, y la perfusión de alanina (250 mg/kg) produce un rápido aumento de la glucemia sin causar cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de lactato o piruvato, lo que indica que la vía gluconeogénica desde el nivel de piruvato está intacta, pero que existe un déficit de sustrato. Las vías glucogenolíticas también se encuentran intactas porque el glucagón induce una respuesta glucémica en los niños afectados cuando han recibido alimento. Las concentraciones de las hormonas que contrarrestan la hipoglucemia están elevadas y la insulina está baja en consonancia.

La etiología de la hipoglucemia cetósica radica en un defecto en cualquiera de los complejos pasos implicados en el catabolismo de las proteínas, la desaminación oxidativa de los aminoácidos, la transaminación, la síntesis de alanina o la salida de alanina del músculo. Los niños con hipoglucemia cetósica tienen a menudo una menor estatura que los de su misma edad y suelen presentar antecedentes clínicos de hipoglucemia neonatal transitoria. Cualquier disminución de la masa muscular puede comprometer el aporte de sustrato gluconeogénico en un momento en el que la demanda de glucosa por unidad de peso corporal ya está relativamente elevada, lo que predispone a la rápida aparición de hipoglucemia, con cetosis que representa el intento de cambiar a un aporte alternativo de energía. Los niños con hipoglucemia cetósica representan el extremo más bajo del espectro de la capacidad de los niños para tolerar el ayuno. Una intolerancia relativa al ayuno similar está presente en los niños normales que no pueden mantener la glucemia después de 30-36 horas de ayuno, en comparación con la capacidad del adulto para tolerar períodos prolongados de ayuno. Aunque la alteración puede estar presente en el momento del nacimiento, puede no hacerse evidente hasta que el niño se estresa por períodos más prolongados de restricción calórica. Además, la remisión espontánea que se observa en los niños a los 8-9 años podría explicarse por el aumento de la masa muscular con su correspondiente incremento del aporte de sustrato endógeno y el descenso relativo del requerimiento de glucosa por unidad de masa corporal al avanzar la edad.

Antes de la resolución espontánea de este síndrome, el tratamiento de la hipoglucemia cetósica consiste en tomas frecuentes de una dieta con un alto contenido en proteínas e hidratos de carbono. Durante las enfermedades intercurrentes, se debe enseñar a los padres a que examinen la orina del niño para detectar cetonas, cuya presencia precede a la hipoglucemia en varias horas. Cuando existe cetonuria, se deben administrar líquidos con alto contenido en hidratos de carbono. Si el niño no los tolera, se le debe ingresar en el hospital para recibir glucosa por vía intravenosa.

Cetonuria de cadena ramificada (enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce)

Véase el capítulo 85.6.

Los episodios hipoglucémicos se atribuyeron anteriormente a las concentraciones elevadas de leucina, pero hay pruebas que indican que la interferencia en la producción de alanina y su disponibilidad como sustrato gluconeogénico durante la privación calórica es la responsable de la hipoglucemia.

Glucogenosis

Véase el capítulo 87.1.

Déficit de glucosa-6-fosfatasa (glucogenosis de tipo I)

Los niños afectados suelen mostrar una notable tolerancia a su hipoglucemia crónica. Los valores de glucemia comprendidos en el intervalo de 20-50 mg/dl no se asocian a los síntomas clásicos de hipoglucemia, lo que refleja posiblemente la adaptación del SNC a los cuerpos cetónicos y al lactato como energía alternativa. La hepatomegalia y el retraso del crecimiento son signos constantes. La hipoglucemia se asocia con acidosis (HCO_3 <18 mEq/l), elevación de β-OHB y lactato; la hiperuricemia también es frecuente. El tratamiento se expone en detalle en el capítulo 87.

Déficit de amilo-1,6-glucosidasa (déficit de enzima desramificadora; glucogenosis de tipo III)

Véase el capítulo 87.

Déficit de fosforilasa hepática (glucogenosis de tipo VI)

Véase el capítulo 87.

La baja actividad de la fosforilasa hepática puede estar causada por una alteración en cualquiera de los pasos de la activación; se han descrito diferentes defectos. Se observa hepatomegalia, depósito excesivo de glucógeno en el hígado, retraso del crecimiento y, en ocasiones, hipoglucemia sintomática. La dieta rica en proteínas y con bajo contenido en hidratos de carbono suele evitar la hipoglucemia.

Déficit de glucógeno sintetasa

Véase el capítulo 87.

La incapacidad para sintetizar glucógeno es poco frecuente. En condiciones de ayuno existe hipoglucemia e hipercetonemia debido a que las reservas de glucógeno se encuentran muy reducidas o ausentes. Sin embargo, tras recibir alimentos, puede constatarse hiperglucemia con glucosuria debido a la incapacidad para transformar en glucógeno parte de la carga de glucosa. Durante la hipoglucemia en ayunas, las concentraciones de hormonas contrarreguladoras están aumentadas o normales y las de insulina se encuentran disminuidas. No hay hepatomegalia. La alimentación rica en proteínas a intervalos frecuentes produce una mejoría clínica notable, incluida la velocidad de crecimiento. Esta enfermedad recuerda al síndrome de hipoglucemia cetósica y se debe tener en cuenta en su diagnóstico diferencial.

Trastornos de la gluconeogénesis

Déficit de fructosa-1,6-difosfatasa

Véase el capítulo 87.3.

El déficit de esta enzima se traduce en un bloqueo de la gluconeogénesis a partir de todos los posibles precursores por debajo del nivel de la fructosa-1,6-difosfatasa. La perfusión de estos precursores gluconeogénicos ocasiona una acidosis láctica sin aumento de la glucosa; la hipoglucemia aguda obedece a la inhibición de la glucogenólisis. La glucogenólisis permanece intacta y el glucagón provoca una respuesta glucémica normal cuando el paciente ha recibido alimento, pero no en estado de ayunas. Por tanto, los sujetos afectados tienen hipoglucemia sólo durante la privación calórica, como en el ayuno, o durante una enfermedad intercurrente. Mientras los depósitos de glucógeno permanecen normales, no aparece hipoglucemia. En las familias afectadas, puede haber antecedentes de hermanos con hepatomegalia conocida que murieron durante la lactancia por una acidosis metabólica inexplicada.

booksmedicos.org

Alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos

Véase el capítulo 86.

El importante papel de la oxidación de los ácidos grasos en el mantenimiento de la gluconeogénesis es subrayado por los ejemplos de alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos, congénitas o inducidas por fármacos, que se asocian a hipoglucemia en ayunas.

Existen diferentes déficits enzimáticos que causan un metabolismo defectuoso de carnitina o ácidos grasos. Una forma grave y relativamente frecuente de hipoglucemia en ayunas con hepatomegalia, miocardiopatía e hipotonía aparece en el déficit de acil-CoA deshidrogenasa de los ácidos grasos de cadena larga y media. Las concentraciones plasmáticas de carnitina son bajas, no hay cetonas en la orina, pero existe aciduria dicarboxílica. Clínicamente, los pacientes con **déficit de acil-CoA deshidrogenasa** presentan un síndrome similar al de Reye (v. cap. 361), episodios recurrentes de coma hipoglucémico en ayunas y parada cardiorrespiratoria (acontecimientos similares a los observados en el síndrome de muerte súbita del lactante). La hipoglucemia grave y la acidosis metabólica sin cetosis también surgen en pacientes con múltiples trastornos de la acil-CoA deshidrogenasa. Otras claves clínicas son la hipotonía, las crisis epilépticas y el olor acre. La supervivencia depende de si las alteraciones son graves o leves; el diagnóstico se confirma a partir de los estudios de actividad enzimática en una biopsia de tejido hepático o en cultivos de fibroblastos procedentes de pacientes afectados. La espectrometría de masas en tándem se utiliza en muestras de sangre, incluso en las situadas en papel de filtro, para el cribado de trastornos congénitos. También se dispone de pruebas moleculares para el diagnóstico de la mayoría de los trastornos. La frecuencia de esta enfermedad es de al menos 1/10.000-15.000 nacimientos. Evitar el ayuno y administrar carnitina puede salvar la vida de estos pacientes que, generalmente, muestran síntomas en la lactancia.

La interferencia en el metabolismo de los ácidos grasos también subyace en la hipoglucemia en ayunas asociada a la enfermedad de los vómitos de Jamaica, a atractilósido y a valproato. En la **enfermedad de los vómitos de Jamaica,** la fruta ackee no madura contiene una toxina hidrosoluble, la hipoglicina, que produce vómitos, depresión del SNC e hipoglucemia grave. La actividad hipoglucémica de la hipoglicina obedece a una inhibición de la gluconeogénesis secundaria a la interferencia con el metabolismo de la carnitina y la acil-CoA, que es esencial para la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. La enfermedad está confinada casi exclusivamente a Jamaica, donde el ackee constituye el elemento principal de la dieta de los más pobres. La fruta madura no contiene la toxina. El *atractilósido* es un reactivo que inhibe la fosforilación oxidativa en la mitocondria al impedir la translocación de los nucleótidos de adenina, como el ATP, a través de la membrana mitocondrial. El atractilósido es un glucósido perhidrofenantrénico procedente de *Atractylis gummifera*. Esta planta se encuentra en la cuenca mediterránea y la ingestión de este «cardo» se asocia a hipoglucemia y un síndrome similar a la enfermedad de los vómitos de Jamaica. El anticomicial **valproato** se relaciona con diferentes efectos secundarios, predominantemente en niños pequeños, entre los que figuran un síndrome similar al de Reye, concentraciones séricas bajas de carnitina y la posibilidad de hipoglucemia en ayunas. En todas estas enfermedades, la hipoglucemia *no se asocia a cetonuria*.

Intoxicación etílica aguda

El hígado metaboliza el alcohol como uno de sus elementos energéticos preferidos y la formación de equivalentes reductores durante la oxidación del etanol altera la proporción forma reducida de nicotinamida adenina dinucleótido/nicotinamida adenina dinucleótido, que es esencial para ciertos pasos de la gluconeogénesis. Como consecuencia, la gluconeogénesis se deteriora y la hipoglucemia aparece cuando los depósitos de glucógeno están vacíos por el ayuno o por alteraciones preexistentes del metabolismo del glucógeno. En los niños pequeños que no han recibido alimento durante algún tiempo, incluso el consumo de pequeñas cantidades de alcohol puede desencadenar estos acontecimientos. La hipoglucemia responde muy pronto a la glucosa intravenosa, lo que se debe considerar siempre en los niños que presentan inicialmente coma o crisis epilépticas, después de tomar una muestra de sangre para determinar la concentración de glucosa. La posibilidad de que el niño haya ingerido bebidas alcohólicas hay que tenerla en cuenta cuando hubo una fiesta para adultos en la noche anterior. La anamnesis detallada permite hacer el diagnóstico y evita hospitalizaciones y pruebas costosas e innecesarias.

Intoxicación por salicilatos

Véase el capítulo 63.

Tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia aparecen en los niños con intoxicación por salicilatos. La utilización acelerada de la glucosa, debida al aumento de la secreción de insulina por los salicilatos, y la posible interferencia en la gluconeogénesis contribuyen a la hipoglucemia. Los lactantes son más susceptibles que los niños mayores. El control de la glucemia con perfusión de glucosa cuando surge hipoglucemia debe formar parte del tratamiento de la intoxicación por salicilatos en la infancia. Se puede producir cetosis.

Déficit de fosfoenolpiruvato carboxicinasa

El déficit de esta enzima limitante de la gluconeogénesis se asocia a una hipoglucemia en ayunas grave de comienzo variable después del nacimiento. La hipoglucemia aparece en las primeras 24 horas después de nacer, de modo que puede documentarse in vivo una gluconeogénesis defectuosa a partir de la alanina. El hígado, el riñón y el miocardio muestran infiltración grasa, y también se observa atrofia del nervio óptico y la corteza visual. La hipoglucemia también puede ser grave. Las concentraciones plasmáticas de lactato y piruvato son normales, pero existe una acidosis metabólica leve. La infiltración grasa de varios órganos está causada por un aumento de la formación de acetil-CoA, que está disponible para la síntesis de ácidos grasos. El diagnóstico de esta enfermedad poco frecuente sólo se confirma con certeza mediante la determinación enzimática apropiada en el material procedente de una biopsia hepática o bien mediante diagnóstico molecular. Evitar los períodos de ayuno mediante tomas frecuentes de alimentos ricos en hidratos de carbono resulta útil, ya que la síntesis y la degradación del glucógeno están intactas.

Déficit de piruvato carboxilasa

Véase el capítulo 87.

Otros defectos enzimáticos

Galactosemia (déficit de galactosa-1-fosfato uridil transferasa)

Véase el capítulo 87.

Intolerancia a la fructosa (déficit de fructosa-1-fosfato aldolasa)

Véase el capítulo 87.

La hipoglucemia aguda se debe a la inhibición de la fructosa-1-fosfato de la glucogenólisis a través del sistema de la fosforilasa y de la gluconeogénesis a nivel de la fructosa-1,6-difosfato aldolasa. Los sujetos afectados generalmente aprenden a eliminar la fructosa de la dieta de forma espontánea.

Defectos de los transportadores de glucosa

Déficit de Glut-1

En raras ocasiones, en los lactantes con epilepsia se detectan concentraciones bajas de glucosa en el LCR a pesar de una glucemia normal. Las concentraciones de lactato en el LCR son bajas, lo que indica una disminución de la glucólisis más que una infección bacteriana, lo que causa una baja concentración de glucosa en el LCR con una cifra alta de lactato. El transportador de glucosa eritrocítico es defectuoso, lo que señala un déficit similar en el transportador de glucosa cerebral responsable de los síntomas clínicos. Una dieta cetógena reduce la gravedad de las crisis epilépticas al aportar una fuente alternativa de energía para el cerebro que evita el defecto del transportador de glucosa.

Déficit de Glut-2

Los niños con hepatomegalia, intolerancia a la galactosa y disfunción tubular renal **(síndrome de Fanconi-Bickel)** tienen un déficit del transportador de glucosa GLUT-2 presente en las membranas plasmáticas. Además de en el hígado y los túbulos renales, el GLUT-2 también se expresa en las células β pancreáticas. Por tanto, las manifestaciones clínicas reflejan una alteración de la liberación de glucosa del hígado y una disminución de la reabsorción tubular de glucosa, junto con fosfaturia y aminoaciduria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Enfermedades sistémicas

Diferentes enfermedades sistémicas se asocian a hipoglucemia en lactantes y niños. La sepsis neonatal cursa a menudo con hipoglucemia, posiblemente como consecuencia de la disminución de la ingestión calórica con un deterioro de la gluconeogénesis. Un mecanismo similar se aplica a la hipoglucemia que se encuentra en los lactantes con desnutrición o malabsorción grave. La hiperviscosidad con un hematocrito central del 65% o más se asocia a hipoglucemia en al menos el 10-15% de los lactantes afectados. El **paludismo falciparum** se ha relacionado con hiperinsulinemia e hipoglucemia. La insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal se han asociado también a hipoglucemia, pero el mecanismo no está claro.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La tabla 92-8 y la figura 92-5 muestran los hallazgos clínicos y bioquímicos pertinentes en las enfermedades infantiles frecuentes asociadas a hipoglucemia. Una anamnesis cuidadosa y detallada resulta esencial en cada caso sospechado o notificado (v. tabla 92-7). Los puntos específicos que hay que tener en cuenta son: la edad en el momento de inicio de la enfermedad, la relación temporal con las comidas o la privación calórica y los antecedentes familiares de casos conocidos de lactantes con hipoglucemia o muerte inexplicada. En la primera semana de vida, la mayoría de los lactantes presentan la forma transitoria de hipoglucemia neonatal, como resultado de prematuridad/retraso del crecimiento intrauterino o de haber nacido de una madre diabética. La ausencia de antecedentes familiares de diabetes con presencia de macrosomía y el característico aspecto grande y pletórico de «hijo de madre diabética» debe hacer sospechar una hipoglucemia hiperinsulinémica del lactante debida probablemente a un defecto del canal K_{ATP} que es familiar (autosómico recesivo) o esporádico; la disminución de β-OH butirato, las concentraciones reducidas de AGL y las concentraciones plasmáticas de insulina >5-10 μU/ml en presencia de hipoglucemia documentada confirman este diagnóstico. La hepatomegalia debe hacer sospechar un déficit enzimático, como de glucosa-6-fosfatasa en la glucogenosis de tipo I u otras glucogenosis; cuando existe un azúcar reductor diferente a la glucosa en orina (p. ej., Clinitest positivo pero Clinistix negativo), lo más probable es una galactosemia. En los varones, un micropene indica la posibilidad de una insuficiencia adenohipofisaria, que también se puede asociar a ictericia colestásica en ambos sexos; los defectos mediofaciales, como el paladar hendido, también sugieren la posibilidad de insuficiencia adenohipofisaria como la causa de la hipoglucemia debida al déficit de hormona del crecimiento y/o cortisol. Ante la sospecha de que la hipoglucemia puede ser la causa de la conducta inusual en cualquier recién nacido «enfermo» se debe proceder a la **determinación de la glucosa a la cabecera del paciente.** Sin embargo, como la fiabilidad de los medidores de glucosa es de ±20%, toda glucemia <60 mg/dl debe confirmarse a través de una determinación formal en el laboratorio realizada sin retraso en una muestra de sangre conservada en un tubo que evite la glucólisis, que podría arrojar valores falsamente disminuidos.

Tras el período neonatal, la anamnesis detallada, la exploración física y los hallazgos analíticos aportan las pruebas suficientes para determinar las causas de la hipoglucemia persistente o recurrente. La relación temporal de la hipoglucemia con la ingestión de alimentos puede indicar que el defecto radica en la gluconeogénesis si los síntomas surgen 6 o más horas después de las comidas. Cuando la hipoglucemia aparece poco después de las comidas, se debe sospechar un cuadro de hiperinsulinismo, que debe confirmarse o excluirse determinando la concentración de β-OH butirato, insulina y AGL en una muestra en la que la glucemia sea <50 mg/dl. Las formas autosómicas dominantes de hipoglucemia hiperinsulinémica se deben tener en cuenta, midiendo las concentraciones de glucosa, insulina y amoníaco y realizando una cuidadosa anamnesis para detectar a otros familiares afectados de cualquier edad. La determinación de IGFBP-1 resulta útil; es baja en los estados de hiperinsulinismo y alta en otras formas de hipoglucemia. La hepatomegalia indica un déficit de alguna de las enzimas de la degradación del glucógeno o de la gluconeogénesis, como se muestra en la tabla 92-8. La ausencia de cetonemia o cetonuria en el momento de presentación inicial señala firmemente un hiperinsulinismo o un trastorno de la oxidación de los ácidos grasos. En la mayoría de las otras causas de hipoglucemia, a excepción de la galactosemia o la intolerancia a la fructosa, la cetonemia y la cetonuria están presentes durante la hipoglucemia en ayunas. En este momento, se debe obtener suero para determinar sustratos, especialmente β-OH butirato, lactato y AGL, así como hormonas, especialmente insulina, cortisol, ACTH y hormona del crecimiento, seguido de determinaciones repetidas tras la inyección muscular o intravenosa de glucagón, como se muestra en la tabla 92-7. En la tabla 92-8 se resume la interpretación de los hallazgos. La hipoglucemia con cetonuria en niños con edades comprendidas entre los 18 meses y los 5 años es más probable que sea una hipoglucemia cetósica, especialmente si no hay hepatomegalia. Generalmente, la ingestión de toxinas, como alcohol y salicilatos, se puede excluir rápidamente mediante la anamnesis. También debe tenerse en cuenta la posibilidad de una ingesta de fármacos involuntaria o deliberada o de un error a la hora de despachar los fármacos. Se debe sospechar un síndrome de Munchausen por poderes cuando los padres u otros cuidadores tengan acceso a insulina o a secretagogos de insulina; las concentraciones elevadas de insulina en la muestra junto con concentraciones reducidas de péptido C confirman la administración exógena de insulina. La ingestión intencional o accidental de fármacos que estimulan la secreción endógena de insulina produce elevación de las concentraciones de insulina y péptido C, y para identificar la sustancia implicada puede ser necesario efectuar pruebas complementarias especializadas.

Cuando la historia es indicativa pero no hay síntomas agudos, un ayuno supervisado durante 24-36 horas provoca generalmente hipoglucemia y resuelve la cuestión de si se trata de hiperinsulinismo o de otras enfermedades (v. tabla 92-8). En raras ocasiones, el ayuno debe prolongarse 36 horas, pero únicamente en niños mayores. Este tipo de ayuno está contraindicado cuando se sospecha una alteración de la oxidación de los ácidos grasos. También se debe tener en cuenta la posibilidad de utilizar otros métodos diagnósticos, como la espectrometría de masas en tándem o el diagnóstico molecular. Dado que la insuficiencia suprarrenal simula una hipoglucemia cetósica, las concentraciones plasmáticas de cortisol y ACTH se deben determinar en el momento en que se documenta la hipoglucemia; el aumento de la pigmentación bucal o cutánea proporciona la clave de la insuficiencia suprarrenal primaria con aumento de la actividad de ACTH (hormona estimulante de los melanocitos). La talla baja o la disminución de la velocidad de crecimiento constituyen pistas para el diagnóstico de una insuficiencia hipofisaria con afectación de la hormona del crecimiento y la ACTH. Pueden ser necesarias pruebas definitivas de función hipofisario-suprarrenal, como la estimulación con arginina-insulina de la liberación de hormona del crecimiento, factor de crecimiento seudoinsulínico de tipo 1, IGFBP-1 y cortisol.

En presencia de hepatomegalia e hipoglucemia, el diagnóstico de presunción del déficit enzimático se realiza a menudo a partir de las manifestaciones clínicas, presencia de hiperlipidemia, acidosis, hiperuricemia, respuesta al glucagón con alimentos y en ayunas y la respuesta a la perfusión de diferentes precursores apropiados (v. tablas 92-7 y 92-8). En la tabla 92-8 se muestra un resumen de estos hallazgos clínicos y de las exploraciones que se deben realizar. El diagnóstico definitivo de una glucogenosis precisa pruebas de diagnóstico molecular (v. cap. 87). Algunos pacientes con todas las manifestaciones de una glucogenosis tienen una actividad enzimática normal. Estos estudios definitivos requieren un nivel de especialización que sólo se encuentra en determinadas instituciones.

TRATAMIENTO

La prevención de la hipoglucemia y sus efectos sobre el desarrollo del SNC es muy importante en el período neonatal. En los neonatos con hiperinsulinismo no asociado a diabetes materna se puede requerir una pancreatectomía subtotal o focal, a no ser que la hipoglucemia se controle fácilmente con diazóxido, análogos de la somatostatina (p. ej., octreotida) o sirolimús a largo plazo.

El **tratamiento** de la hipoglucemia **sintomática aguda** de un recién nacido o lactante incluye la administración intravenosa de 2 ml/kg de suero glucosado al 10%, seguido de una perfusión continua de glucosa a 6-8 mg/kg/min, y es necesario ajustar la velocidad para mantener la glucemia dentro de los valores normales. Si existen convulsiones por la hipoglucemia, algunos autores recomiendan la inyección en bolo de 4 ml/kg de suero glucosado al 10%.

booksmedicos.org

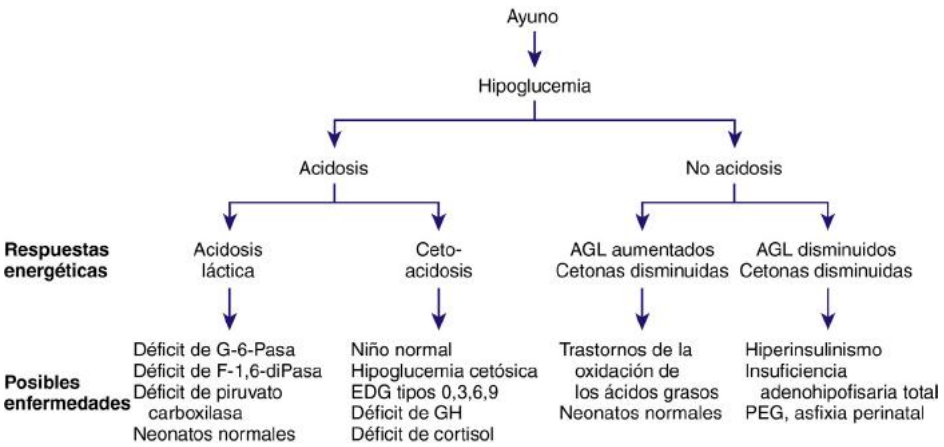

Figura 92-5 Algoritmo para el diagnóstico de la hipoglucemia en función de las respuestas energéticas al ayuno. AGL, ácido graso libre; EDG, enfermedad por depósito de glucógeno; F1,6-diPasa, fructosa-1,6-difosfatasa; G-6Pasa, glucosa-6-fosfatasa; GH, hormona del crecimiento; PEG, pequeño para la edad gestacional. *(De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editores:* Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Elsevier Saunders.)*

El tratamiento de la hipoglucemia asintomática en los lactantes de riesgo consiste en la alimentación enteral en vez de la administración de glucosa parenteral. La administración de glucosa intravenosa está indicada si aparecen síntomas o si la hipoglucemia persiste a pesar de la alimentación enteral. La administración de gel de dextrosa (al 40%, 400 mg/kg) por vía oral puede ser una alternativa a la alimentación enteral si no se dispone de leche materna o de fórmulas artificiales.

El tratamiento de la hipoglucemia neonatal o infantil **persistente** comprende un aumento de la velocidad de perfusión intravenosa de glucosa a 10-15 mg/kg/min o más, siempre que sea necesario. Esto puede precisar el uso de un catéter venoso central o venoso umbilical para administrar una solución de glucosa hipertónica al 15-25%. Cuando existe hiperinsulinismo, inicialmente se debe tratar con diazóxido, seguido de análogos de la somatostatina. Si la hipoglucemia no responde a la glucosa intravenosa más diazóxido (dosis máxima de 15-20 mg/kg/día) y a los análogos de la somatostatina, se debe considerar el tratamiento quirúrgico (pancreatectomía parcial o casi total). Dicha cirugía debe realizarse en centros con el material necesario y personal formado con experiencia en las intervenciones quirúrgicas. Cuando sea posible, la cirugía debe realizarse tras obtener una gammagrafía con [18F]-L-DOPA para localizar la lesión, lo que posteriormente puede proporcionar guía al cirujano para proceder a la resección curativa antes de realizar la intervención quirúrgica.

El diazóxido por vía oral, 5-15 mg/kg/24 horas, en dosis divididas cada 12 horas, puede corregir la hipoglucemia hiperinsulinémica, pero también puede originar hirsutismo, edema, náuseas, hiperuricemia, alteraciones electrolíticas, edad ósea avanzada, déficit de inmunoglobulina G y, en raras ocasiones, hipotensión con el uso prolongado. El análogo de la somatostatina de larga duración octreotida puede ser útil para controlar el hiperinsulinismo causante de hipoglucemia en los pacientes con trastornos de las células de los islotes, incluyendo mutaciones del canal K_{ATP} y adenomas de estas células. La administración de glucagón mediante infusión i.v. continua a un ritmo de 5 μg/kg/hora, junto con octreotida por vía subcutánea, cada 6-12 horas, a dosis de 20-50 μg/kg/día, en neonatos y lactantes pequeños puede mantener la glucemia, pero estos fármacos generalmente se utilizan como una medida temporal antes de la pancreatectomía parcial o más completa. Las posibles aunque infrecuentes complicaciones de la octreotida consisten en retraso del crecimiento por la inhibición de la liberación de hormona del crecimiento, dolor en el lugar de inyección, vómitos, diarrea, disfunción hepática (hepatitis, colelitiasis) y enterocolitis necrosante. La taquifilaxia a los efectos del fármaco es más frecuente. Resulta especialmente útil para el tratamiento de la hipoglucemia refractaria a pesar de la pancreatectomía subtotal. La pancreatectomía total no es el tratamiento óptimo, debido a los riesgos inherentes de esta intervención quirúrgica, la diabetes mellitus permanente y la insuficiencia pancreática exocrina. Cuando se consigue controlar la hipoglucemia, es aconsejable el tratamiento médico prolongado y continuo sin resección pancreática, ya que algunos niños presentan con el paso del tiempo una resolución espontánea de la hipoglucemia secundaria al hiperinsulinismo. Este hecho se debe valorar frente al riesgo de lesión del SNC inducida por la hipoglucemia y la toxicidad de los fármacos.

PRONÓSTICO

El pronóstico es favorable en los neonatos asintomáticos con hipoglucemia de corta duración. La hipoglucemia recurre en el 10-15% de los lactantes después de recibir el tratamiento apropiado. La recurrencia es más frecuente si los líquidos intravenosos se extravasan o se interrumpen demasiado pronto antes de que se tolere la alimentación por vía oral. Los niños que sufrieron hipoglucemia neonatal transitoria con el tiempo presentan una mayor incidencia de hipoglucemia cetósica.

El pronóstico respecto a las funciones intelectuales debe ser reservado, ya que la hipoglucemia sintomática, grave, recurrente y prolongada se asocia con secuelas neurológicas. Los lactantes con hipoglucemia sintomática, en especial los lactantes con bajo peso al nacer, los que presentan hipoglucemia hiperinsulinémica persistente y los recién nacidos con hipoglucemia grave de madres con diabetes mal controlada poseen un peor pronóstico para lograr un desarrollo intelectual normal que los lactantes asintomáticos.

La bibliografía está disponible en ExpertConsult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alkalay AL, Flores-Sarnat L, Sarnat HB, et al: Plasma glucose concentrations in profound neonatal hypoglycemia, *Clin Pediatr (Phila)* 45:550-558, 2006.

Alkalay AL, Sarnat HB, Flores-Sarnat L, et al: Population meta-analysis of low plasma glucose thresholds in full-term normal newborns, *Am J Perinatol* 23(2):116-119, 2006.

Alves C, Constanca J, Leon DD, et al: A novel atypical presentation of insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) in a child, *J Pediatr Endocrinol Metab* 11:1-4, 2013.

Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, et al: Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism, *Diabetes Care* 35:198-203, 2012.

Boluyt N, van Kempen A, Offringa M: Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: a systematic review and design of an optimal future study, *Pediatrics* 117:2231-2243, 2006.

Calabria AC, Galagher PR, Simmons R, et al: Postoperative surveillance and detection of postprandial hypoglycemia after fundoplasty in children, *J Pediatr* 159:597-601, 2011.

Cryer PE: Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes, *N Engl J Med* 369:362-370, 2013.

Dekelbab BH, Sperling MA: Hypoglycemia in newborns and infants, *Adv Pediatr* 53:5-22, 2006.

Dillon PA: Congenital hyperinsulinism, *Curr Opin Pediatr* 25:357-361, 2013.

Filan PM, Inder TE, Cameron FJ, et al: Neonatal hypoglycemia and occipital cerebral injury, *J Pediatr* 148:552-555, 2006.

Giurgea I, Ulinski T, Touati G, et al: Factitious hyperinsulinism leading to pancreatectomy: severe forms of Munchausen syndrome by proxy, *Pediatrics* 116:e145-e148, 2005.

Harris DL, Weston PJ, Signal M, et al: Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (the sugar babies study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 382:2077-2083, 2013.

Inder T: How low can I go?: The impact of hypoglycemia on the immature brain, *Pediatrics* 122:440-441, 2008.

Kapoor RR, James C, Hussain K: Hyperinsulinism in developmental syndromes, *Endocr Dev* 14:95-113, 2009.

Neal JM, Han W: Insulin immunoassays in the detection of insulin analogues in factitious hypoglycemia, *Endocr Pract* 14:1006-1010, 2008.

Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N, et al: Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia, *N Engl J Med* 370:1131-1136, 2014.

Senniappan S, Shanti B, James C, et al: Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management, *J Inherit Metab Dis* 35:589-601, 2012.

Sperling MA: New insights and new conundrums in neonatal hypoglycemia: enigmas wrapped in mystery, *Diabetes* 62:1373-1375, 2013.

Stanescu DE, Hughes N, Kaplan B, et al: Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and NHF4A, *J Clin Endocrinol Metab* 97(10):E2026-E2030, 2012.

Tam EWY, Haeusslein LA, Bonifacio SL, et al: Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy, *J Pediatr* 161:88-93, 2012.

Treglia G, Mirk P, Giordano A, et al: Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis, *Pediatr Radiol* 42:1372-1379, 2012.

Tsilianidis LA, Fiske LM, Siegel S, et al: Aggressive therapy improves cirrhosis in glycogen storage disease type IX, *Mol Genet Metab* 109(2):179-182, 2013.

Weinstein DA, Correia CE, Saunders AC, et al: Hepatic glycogen synthase deficiency: an infrequently recognized cause of ketotic hypoglycemia, *Mol Genet Metab* 87:284-288, 2006.

Wilcken B: Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis, *J Inherit Metab Dis* 33:501-506, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El feto y el recién nacido

PARTE XII

Capítulo 93

Visión global sobre mortalidad y morbilidad

Waldemar A. Carlo

El riesgo de mortalidad en el feto y el recién nacido es muy alto cerca del momento del parto. El período perinatal suele definirse como el período comprendido entre la semana 28 de gestación y el 7.° día de vida. El período neonatal se refiere a los primeros 28 días de vida, y puede subdividirse a su vez en otros tres: el período neonatal inmediato (durante las primeras 24 horas de vida), el período neonatal precoz (desde el nacimiento hasta el 7.° día) y el período neonatal tardío (desde el 7.° hasta el 28.° día). La lactancia se define como el primer año después del nacimiento.

La mortalidad perinatal está influenciada por factores prenatales, maternos y del propio feto, así como por circunstancias que rodean al momento del parto. Las muertes perinatales se relacionan con el crecimiento intrauterino retrasado (CIR), situaciones que predisponen a la asfixia fetal, como la insuficiencia placentaria, malformaciones congénitas graves e infecciones neonatales precoces devastadoras (tabla 93-1). Las principales causas de mortalidad neonatal son las relacionadas con la prematuridad o el bajo peso al nacer (BPN) y las anomalías congénitas (fig. 93-1). La mortalidad neonatal es máxima durante las primeras 24 horas de vida (4,04/1.000 en 2011) y es responsable de cerca de dos tercios de todas las muertes del lactante (antes del primer año de vida). Las tasas de mortalidad neonatal y posneonatal han disminuido levemente en EE.UU. durante la última década (fig. 93-2). Entre los factores asociados a esta reducción se encuentran una mejoría del tratamiento obstétrico y del tratamiento neonatal intensivo, con una importante disminución de la mortalidad neonatal específica del bajo peso (fig. 93-3). Para conseguir un mayor descenso de la mortalidad neonatal será preciso prevenir los partos pretérmino y el alumbramiento de recién nacidos de bajo peso, realizar un diagnóstico prenatal y un tratamiento precoz de las anomalías congénitas, así como diagnosticar y tratar a tiempo y de forma eficaz las enfermedades que puedan surgir durante el embarazo, el trabajo de parto y el alumbramiento, o en todos estos períodos (v. tabla 93-1). En EE.UU. cada año hay alrededor de 6 millones de embarazos, 4 millones de recién nacidos vivos, 19.000 muertes neonatales y 28.000 muertes de lactantes. Aproximadamente el 10% de los nacimientos son de madres adolescentes de entre 15 y 19 años, porcentaje que ha disminuido durante aproximadamente 50 años (fig. 93-4). El número de partos de niñas de 10 a 14 años y de madres muy jóvenes con alto riesgo, tanto social como médico, disminuyó de forma importante durante este período.

Las tasas de mortalidad de lactantes (muertes ocurridas entre el nacimiento y los 12 meses de vida por cada 1.000 nacidos vivos) varían de unos países a otros; en 2010, las tasas más bajas correspondieron a Hong Kong (1,7/1.000 nacimientos), fueron moderadas en EE.UU. (6,1/1.000) y las más altas se produjeron en los países en vías de desarrollo y los pocos recursos (30-150/1.000). La mortalidad perinatal y neonatal está influenciada por factores médicos, socioeconómicos y culturales, si bien las variables preventivas, como la educación sanitaria, la atención prenatal, la nutrición, la asistencia social, la identificación de los factores de riesgo y la atención obstétrica pueden reducir eficazmente ambos tipos de mortalidad y la del lactante. Varios motivos pueden explicar en parte la mortalidad relativamente mayor de los lactantes en EE.UU. con respecto a otros países. Hay pruebas de la disparidad en cuanto a la notificación de los nacimientos de recién nacidos vivos frente a las muertes fetales o los mortinatos en cada país. En muchos de ellos no se declaran como nacidos vivos los casos de lactantes con una madurez por debajo de 27 semanas si fallecen poco después del parto. La notificación de acontecimientos vitales en EE.UU. es más completa que en otros países, como aquéllos en vías de desarrollo. Esta situación puede explicar en parte la mayor proporción de lactantes con BPN/pretérmino en EE.UU. que en otros países. El aumento en el número de recién nacidos vivos registrado en EE.UU., y en especial de los lactantes más inmaduros (<500 g de peso al nacer), puede ser la causa del incremento de las tasas de mortalidad de recién nacidos y lactantes. A pesar de todo, la mayor mortalidad de lactantes en EE.UU. sigue debiéndose en parte a las discrepancias existentes sobre la asistencia sanitaria en este país. Los lactantes de mujeres afroamericanas siguen presentando una mortalidad alta (12,76/1.000), la cual supone más del doble que en los nacidos de madres de raza blanca (5,52/1.000) o de origen hispano (4,76/1.000 en Centroamérica y Sudamérica frente a 7,29/1.000 en Puerto Rico).

Cerca del 50% de las muertes de lactantes ocurridas en el año 2011 en EE.UU. se debieron a cuatro causas principales (clasificadas según la 10.ª edición de la *Clasificación Internacional de las Enfermedades*): malformaciones congénitas (20,1%), trastornos relacionados con la prematuridad y el BPN de causa inespecífica (16,9%), síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) (8,2%) y neonatos cuyas madres tuvieron alguna complicación durante el embarazo (6,3%). El BPN (debido a un parto pretérmino, un CIR o ambos) es un factor determinante en las tasas de mortalidad neonatal y del lactante y, junto con las anomalías congénitas (cardíacas, del sistema nervioso central y respiratorias), contribuye de forma notable a un aumento de la morbilidad infantil. En los países en vías de desarrollo, el BPN y la prematuridad, la asfixia durante el parto y las infecciones son las causas principales de mortalidad en el lactante.

En EE.UU., la tasa de BPN (recién nacidos de 2.500 g o menos en el nacimiento/año) aumentó del 6,6% al 8,2% entre 1981 y 2008, mientras que la tasa de muy bajo peso al nacer (MBPN) (neonatos de 1.500 g o menos en el nacimiento) lo hizo del 1,1% al 1,46% del total de nacimientos. En la última década ha aumentado el número de BPN entre los lactantes de raza blanca, sobre todo por el incremento de partos múltiples (a menudo relacionados con el uso de técnicas de reproducción asistida), mientras que las tasas de BPN y MBPN siguen siendo más altas en los lactantes de raza negra. Todavía no están claras las razones de esta disparidad racial en el BPN. A pesar de los progresos en la atención prenatal y obstétrica, persiste la disparidad en las cifras de bajo peso, lo que sugiere la necesidad de nuevos programas de prevención. Además, aunque la supervivencia de recién nacidos pretérmino con BPN es mayor en los neonatos de raza negra, las tasas globales de mortalidad neonatal y del lactante siguen siendo más altas para los de raza negra (fig. 93-5), incluso en los nacidos de madres de muy bajo riesgo (casadas, edad entre 20 y 34 años, con 13 años o más de educación básica completada, una atención prenatal adecuada, sin factores de riesgo médicos, sin consumo de alcohol o tabaco durante el embarazo). Uno de los puntos importantes de salud pública reflejado en el *Healthy People 2020* (objetivos nacionales de salud estadounidense para el año 2020) es reducir la disparidad racial que existe en la mortalidad.

El BPN se debe al parto pretérmino, al CIR o a ambos. En EE.UU., la principal causa de BPN es el parto prematuro, mientras que en los países en vías de desarrollo es más frecuente el CIR. Aunque aparentemente el CIR no aumenta más el riesgo de muerte en los recién nacidos pretérmino, se ha observado un incremento de la morbimortalidad en los niños a término con crecimiento retardado. Los niños de MBPN suelen ser prematuros (<37 semanas de gestación), aunque el CIR puede complicar aún más su alumbramiento prematuro. Aunque los niños de MBPN sólo representan un 1-2% de todos los lactantes en EE.UU., su alumbramiento supone una proporción importante de la mortalidad neonatal y del lactante, y de los lactantes con complicaciones a corto y largo plazo, como retrasos del desarrollo neurológico. Las causas del parto prematuro

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

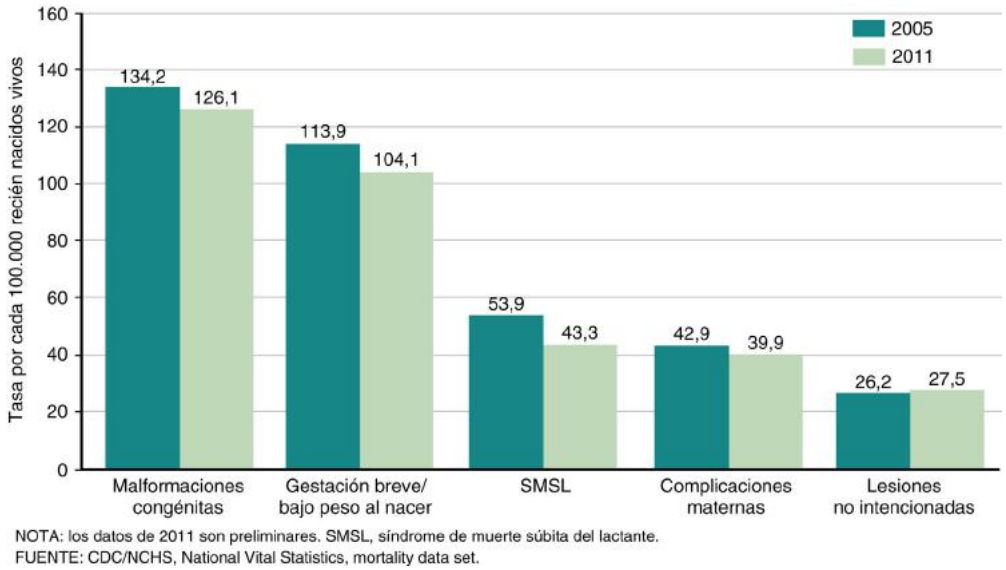

Figura 93-1 Tasas de mortalidad de los lactantes para las cinco causas más importantes de muerte neonatal en 2011: Estados Unidos, 2005 y 2011. *(Tomada de los CDC/NCHS, National Vital Statistics, mortality data set.* NCHS Date Brief, *No 120, abril de 2013.)*

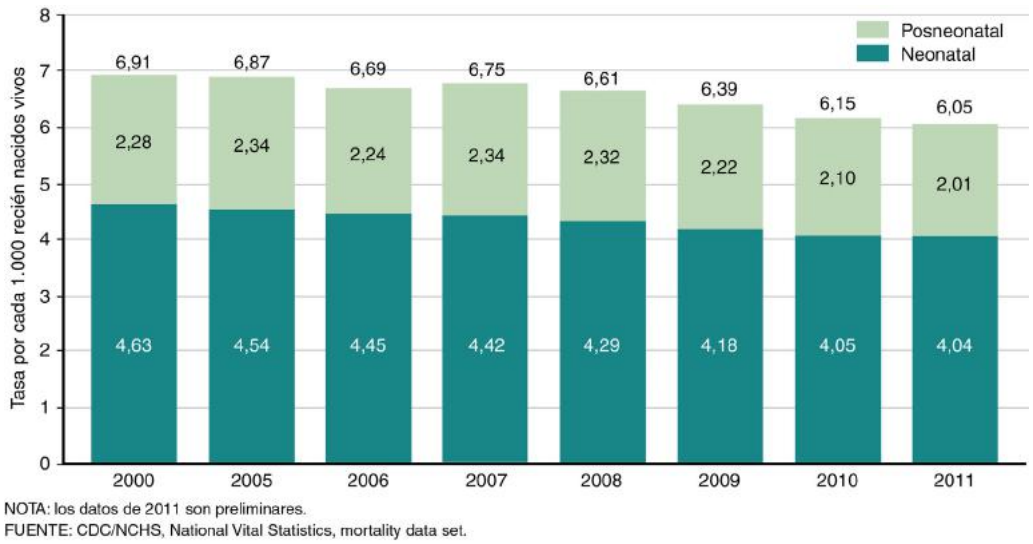

Figura 93-2 Tasas de mortalidad neonatal, posneonatal y del lactante: Estados Unidos, 2000 y 2005-2011. *(Tomada de los CDC/NCHS, National Vital Statistics, mortality data set.* NCHS Date Brief, *No 120, abril de 2013.)*

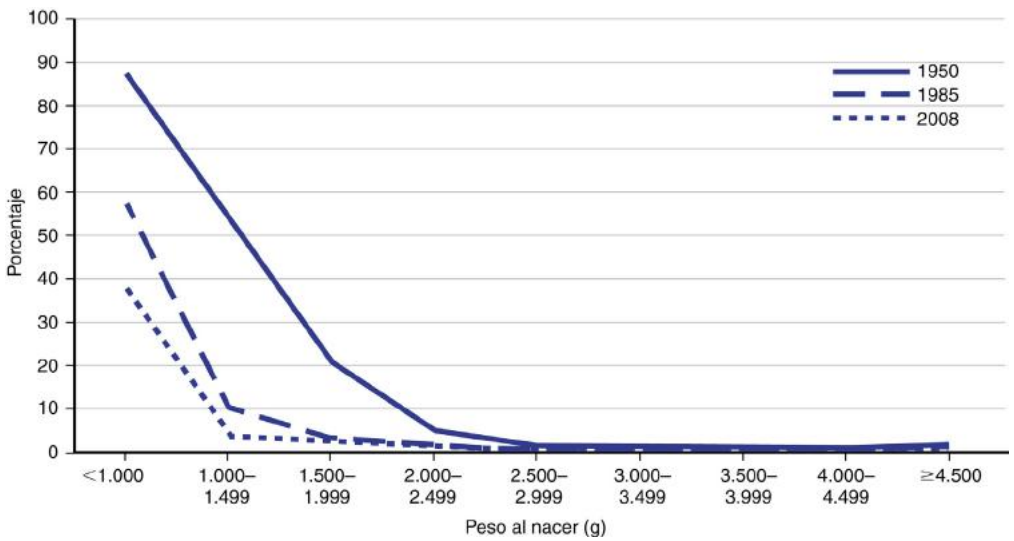

Figura 93-3 Mortalidad neonatal específica del bajo peso: Estados Unidos 1950, 1985 y 2008. *(Tomada de los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades: Grand rounds: public health approaches to reducing U.S. infant mortality.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep *62(31):625-628, 2013, fig. 3, p. 627.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

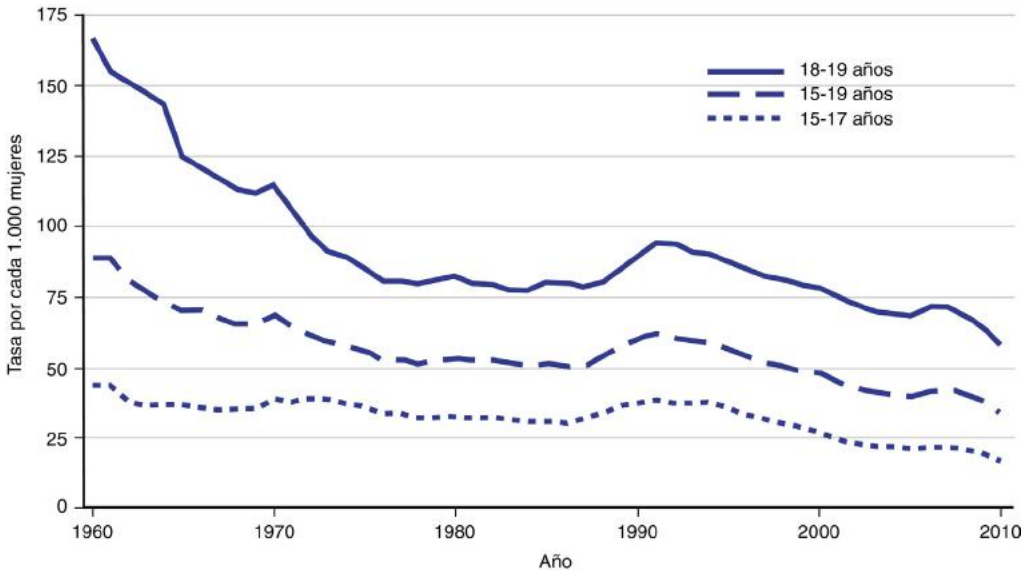

NOTA: Las tasas para el período 2001-2009 se han revisado usando cálculos de población basados en el censo de 2010 y pueden diferir de las tasas publicadas previamente; v. notas técnicas.
FUENTE: CDC/NCHS, National Vital Statistics System.

Figura 93-4 Tasas de nacimientos en adolescentes de 15-19 años por edades: Estados Unidos 1960-2010. *(Tomada de Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ y cols.: Birth: final data for 2010,* Natl Vital Stat Rep *61(1):1-72, 2012, fig. 3, p. 4.)*

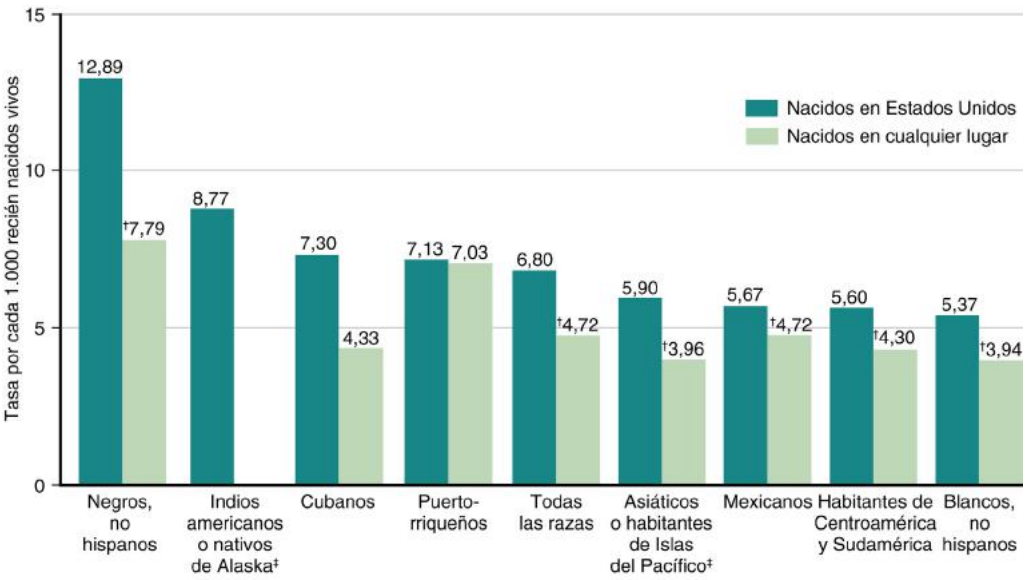

†Diferencia significativa.
‡Incluye a personas de origen hispano y no hispano.
NOTA: la categoría «nacidos en cualquier lugar» para las madres indias americanas o las nativas de Alaska no es aplicable; hay menos de 20 muertes de lactantes.
FUENTE: CDC/NCHS, National Vital Statistics System.

Figura 93-5 Tasas de mortalidad de los lactantes según el lugar de nacimiento, la raza y el origen étnico de la madre: Estados Unidos, 2009. *(Tomada de Mathews TJ, MacDorman MF: Infant mortality statistics from the 2009 period linked birth/infant death data set.* Natl Vital Stat Rep *61(8):1-27, 2013.)*

son complejas, multifactoriales y no siempre bien comprendidas. Entre ellas cabe señalar enfermedades maternas, como la preeclampsia grave que obliga a realizar un parto programado, la rotura prematura de membranas, las anomalías uterinas, las hemorragias placentarias (desprendimiento de placenta, placenta previa), el embarazo múltiple, el consumo de sustancias tóxicas, las enfermedades crónicas de la madre, el sufrimiento fetal y la infección. Existe una interacción compleja entre infección, inflamación y rotura prematura de la bolsa amniótica en pretérminos y el parto pretérmino. Entre los antecedentes infecciosos destacan la infección del sistema urinario materno, la corioamnionitis, la vaginosis bacteriana y las infecciones genitourinarias superiores o inferiores por diversos microorganismos (*Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Gardnerella vaginalis* y estreptococos del grupo B). Los suplementos dietéticos de ácido fólico antes de la concepción pueden reducir de forma eficaz la tasa de partos pretérmino espontáneos. No obstante, en muchos casos se desconoce la etiología de los partos prematuros. La cifra de partos pretérmino tardíos (34-36 semanas) ha aumentado en parte por la tendencia a programar los alumbramientos, pero estos recién nacidos tienen también un riesgo de morbimortalidad mayor. Los partos inducidos deberían retrasarse en la medida de lo posible hasta por lo menos la semana 39.

Aunque el 99% de los alumbramientos se produce en el hospital, sólo el 80-85% de las mujeres embarazadas recibe cuidados prenatales óptimos durante el primer trimestre. Muchas de las que reciben una atención prenatal insuficiente corren el riesgo de sufrir complicaciones perinatales. Entre las barreras que condicionan una atención prenatal inadecuada

booksmedicos.org

están la falta o la escasez de dinero o de seguros de asistencia con los que pagarla, la deficiente coordinación de servicios, como por ejemplo en temas idiomáticos y culturales, y la ausencia de una educación eficaz sobre la importancia de la educación prenatal. Para conseguir de forma satisfactoria y adecuada una atención prenatal de gran calidad es necesario un equipo de profesionales sanitarios competente y la coordinación de los servicios entre consultas médicas, clínicas, hospitales de la comunidad, programas regionales especiales para madres y lactantes de alto riesgo y los centros de atención terciaria. Los programas regionales de atención perinatal deben ofrecer una educación continuada y consultas, tanto en la comunidad como en los centros de referencia, al igual que un transporte para la mujer embarazada y el recién nacido a los hospitales adecuados; también deben disponer de hospitales regionales con los servicios, el equipo y el personal adecuados para los cuidados intensivos obstétricos y neonatales (tabla 93-2).

La contribución del número de muertes fetales a la mortalidad perinatal es algo mayor que el de las neonatales. La tasa de mortalidad fetal en EE.UU. ha ido disminuyendo de forma mantenida durante las dos últimas décadas y se redujo hasta 6,2/1.000 en 2004. Los obstetras y los subespecialistas en medicina maternofetal desempeñan un papel crucial en la reducción de la mortalidad y morbilidad perinatales. El descenso global en la mortalidad fetal se ha debido a una disminución de las muertes fetales tardías (≥28 semanas). Las muertes fetales intraparto han disminuido más que las prenatales, lo que refleja las mejoras introducidas en la atención durante el trabajo del parto y el alumbramiento. Es importante subrayar la capacidad para predecir la madurez y la reserva funcional del feto antes del parto y durante éste, con el fin de identificar lo antes posible a los fetos y lactantes de mayor riesgo. Los obstetras y los pediatras deben trabajar conjuntamente de forma eficaz para anticiparse a los problemas perinatales y así adoptar con rapidez las medidas preventivas y terapéuticas adecuadas.

Entre las causas de mortalidad fetal intrauterina están los problemas obstétricos (preeclampsia, otros), las anomalías placentarias y del cordón umbilical, los trastornos genéticos y sindrómicos, las infecciones intrauterinas, el retraso del crecimiento fetal y las enfermedades previas de la madre. En cerca del 40% de los casos de mortalidad fetal intrauterina no puede identificarse la causa.

La mortalidad posneonatal hace referencia a las muertes ocurridas entre los 28 días y el año de vida. Históricamente, estas muertes se debían a causas que actúan fuera del período neonatal, como el síndrome de la muerte súbita del lactante, las infecciones (respiratorias, intestinales) o los traumatismos. Con el desarrollo del tratamiento neonatal moderno, muchos recién nacidos con MBPN y lactantes pretérmino que habrían muerto durante el primer mes de vida sobreviven ahora al período neonatal y sólo sucumben a las secuelas enumeradas en la tabla 93-3. Esta mortalidad neonatal tardía es un factor importante de la mortalidad posneonatal y explica su ausencia de descenso durante los últimos años.

Tabla 93-1 Causas principales de mortalidad perinatal y neonatal

FETALES
Insuficiencia placentaria
Infección intrauterina
Malformaciones congénitas graves (anomalías)
Accidente del cordón umbilical
Desprendimiento de placenta
Anasarca fetal
PRETÉRMINO
Inmadurez intensa
Síndrome de dificultad respiratoria
Hemorragia intraventricular
Anomalías congénitas
Infección
Enterocolitis necrosante
Displasia broncopulmonar (DBP)
A TÉRMINO
Anomalías congénitas
Asfixia en el nacimiento
Traumatismos
Infección
Neumonía aspirativa por meconio
Hipertensión pulmonar persistente (HPP)

Tabla 93-2 Niveles de cuidados perinatales intrahospitalarios

MATERNOS	NEONATALES
BÁSICOS	
Monitorización y cuidados de las pacientes de bajo riesgo	Reanimación Estabilización
Clasificación para un traslado de alto riesgo	Cuidados neonatales adecuados
Detección y cuidados de problemas imprevistos durante el trabajo del parto	Cuidados en el nido
Cesárea de urgencia en 30 minutos	Visita
	Personal de pediatría general (capaz de realizar la reanimación neonatal)
Apoyo del banco de sangre, anestesia, radiología, ecografía y laboratorio	
Cuidados de problemas posparto	
Personal de obstetricia, enfermería y matronas	
CUIDADOS ESPECIALES	
Servicios básicos más:	*Servicios básicos más:*
Cuidados de los embarazos de alto riesgo	Cuidados de los neonatos de alto riesgo con problemas a corto plazo
Clasificación, traslado de los embarazos de alto riesgo (<32 semanas, crecimiento intrauterino retrasado, preeclampsia, enfermedades graves de la madre)	Estabilización antes del traslado (<1.500 g, <32 semanas, enfermedades críticas)
	Aceptar los traslados de regreso convalecientes (en sentido inverso)
CUIDADOS DE SUBESPECIALIDADES	
Cuidados básicos y especializados más:	*Cuidados básicos y especializados más:*
Perinatólogo experimentado (cobertura de 24 h)	Neonatólogo experimentado (cobertura de 24 h)
Evaluación de terapias de alto riesgo	Pacientes trasladados y nacidos allí mismo
Cuidados de enfermedades maternas médicas y obstétricas graves	Evaluación de terapias de alto riesgo
	Todas las subespecialidades pediátricas, radiológicas y quirúrgicas
Cuidados de fetos de alto riesgo (enfermedad Rh, anasarca no inmunitaria, anomalías potencialmente mortales)	Unidades de cuidados intensivos neonatales con capacidad quirúrgica
	Seguimiento de alto riesgo
Investigación de los resultados	Investigación de los resultados
Educación de la comunidad	Educación de la comunidad

Tomada de la American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for perinatal care, *5.ª ed., Elk Grove Village, IL, 2002, American Academy of Pediatrics.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 93-3 Morbilidades y secuelas de las enfermedades perinatales y neonatales

MORBILIDADES	EJEMPLOS
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
Parálisis cerebral dipléjica-tetrapléjica espástica	Encefalopatía hipóxico-isquémica, leucomalacia periventricular, factores prenatales indeterminados
Parálisis cerebral coreoatetósica	Encefalopatía por bilirrubina (kernicterus)
Microcefalia	Encefalopatía hipóxico-isquémica, infección intrauterina (rubéola, CMV)
Hidrocefalia comunicante	Hemorragia intraventricular, meningitis
Convulsiones	Encefalopatía hipóxico-isquémica, hipoglucemia
Encefalopatía	Infecciones congénitas (rubéola, CMV, VIH, toxoplasmosis)
Fracaso educativo y/o retraso mental	Inmadurez, hipoxia, hipoglucemia, parálisis cerebral, hemorragia intraventricular, situación socioeconómica baja
SENSIBILIDAD-NERVIOS PERIFÉRICOS	
Disminución de la agudeza visual (ceguera)	Retinopatía de la prematuridad
Estrabismo	Indeterminado, prematuridad
Deterioro auditivo (sordera)	Toxicidad farmacológica (furosemida, aminoglucósidos), encefalopatía por bilirrubina, hipoxia ± hiperventilación
Trastornos del habla	Inmadurez, enfermedades crónicas, hipoxia, intubación endotraqueal prolongada, déficit de audición
Parálisis-paresia	Traumatismos en el nacimiento: plexo braquial, nervio frénico, médula espinal
RESPIRATORIAS	
DBP	Toxicidad por oxígeno, barotrauma
Estenosis subglótica	Lesión por el tubo endotraqueal
Síndrome de muerte súbita del lactante	Prematuridad, DBP, lactante nacido de consumidora de drogas ilícitas
Estenosis de coanas, destrucción del tabique nasal	Intubación nasotraqueal Fallo de crecimiento
CARDIOVASCULARES	
Cianosis	Tratamiento paliativo previo a la corrección de cardiopatías congénitas cianóticas, cor pulmonale por DBP, hiperreactividad de las vías respiratorias
Insuficiencia cardíaca	Tratamiento paliativo previo a la corrección de cardiopatías congénitas complejas, DBP, defectos del tabique ventricular (CIV)
GASTROINTESTINALES	
Síndrome del intestino corto	Enterocolitis necrosante, gastrosquisis, trastornos de rotación, vólvulo, fibrosis quística, atresia intestinal
Hepatopatía colestásica (cirrosis, insuficiencia hepática)	Toxicidad por hiperalimentación, sepsis, síndrome de intestino corto
Fallo de medro	Síndrome de intestino corto, colestasis, DBP, parálisis cerebral, cardiopatía congénita grave
Hernia inguinal	Desconocido
OTRAS	
Cicatrices cutáneas	Tubo de tórax o catéter intravenoso, hiperalimentación, infiltración subcutánea, punción fetal, varicela intrauterina, aplasia del cutis
Ausencia de pulso en la arteria radial	Punciones arteriales frecuentes
Hipertensión	Trombos renales, reparación de coartación de aorta

CMV, citomegalovirus; DBP, displasia broncopulmonar.

Tabla 93-4 Incidencia de resultados adversos según la semana de gestación completada en el momento del parto en lactantes nacidos por cesárea

RESULTADO	SEMANA 37 (N = 934)	SEMANA 38 (N = 3.909)	SEMANA 39 (N = 6.512)	SEMANA 40 (N = 1.385)	SEMANA 41 (N = 1.385)	SEMANA 42 (N = 113)
Síndrome de dificultad respiratoria	3,7	1,9	0,9	0,9	0,8	1,8
Taquipnea transitoria del recién nacido	4,8	3,9	2,7	2,5	4,8	6,2
Ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales	12,8	8,1	5,9	4,8	7,9	14,2
Sospecha de sepsis	6,6	3,9	2,4	2,6	3,6	10,6
Hipoglucemia tratada	2,4	0,9	0,7	0,8	1,6	1,8
Ventilación	1,9	0,9	0,4	0,4	0,4	

Tomada de Tita AT, Landon MB, Spong CY y cols.: Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes, N Engl J Med *360:111–120, 2009.*

Los lactantes pretérmino tardíos corren riesgo de hipotermia, hipoglucemia, dificultad respiratoria, apnea, ictericia, dificultades para alimentarse, deshidratación y sospecha de sepsis, así como de reingresos hospitalarios. Incluso los lactantes a término cuyo nacimiento tuvo lugar entre las semanas 37 y 38 por cesárea corren más riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria, taquipnea transitoria del recién nacido, sospecha de sepsis, hipoglucemia, necesidad de apoyo ventilatorio e ingreso en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (tabla 93-4).

La decisión sobre los cuidados que deben recibir los niños más inmaduros en el límite de la viabilidad (de 22-25 semanas de gestación) es un proceso complicado en el que deben participar el médico

booksmedicos.org

y otros profesionales sanitarios, así como la familia. El objetivo no es sólo aumentar la supervivencia de todos los lactantes prematuros, sino disminuir las complicaciones a corto plazo y mejorar el desarrollo neurológico a largo plazo. La parálisis cerebral, las convulsiones, la hidrocefalia que requiere derivación, la ceguera, la hipoacusia y el retraso cognitivo son secuelas de una alteración en el desarrollo neurológico. El riesgo de complicaciones aumenta a medida que disminuye la edad gestacional al nacer. Un peso al nacer más alto, el sexo femenino, un feto único y la administración de corticoides antes del alumbramiento disminuyen el riesgo de deterioro neurológico y de muerte. La hemorragia intraventricular, la leucomalacia periventricular, la enterocolitis necrosante que obligue a una resección amplia del intestino, las infecciones neonatales y la displasia broncopulmonar son ejemplos de morbilidad temprana y variables pronósticas que contribuyen a la aparición de complicaciones neurológicas. Muchos estudios han puesto de manifiesto la influencia de los factores de riesgo familiares y sociales en el pronóstico.

Todos los lactantes de MBPN deben ser controlados sistemáticamente tras el alta hospitalaria con el fin de detectar lo antes posible un retraso en el desarrollo neurológico y para poner a su alcance y al de sus familias cualquier intervención disponible y el apoyo adecuado para optimizar los resultados a largo plazo. Durante la edad escolar, los niños que tuvieron MBPN y los lactantes pretérmino presentan un crecimiento físico, una función cognitiva y un rendimiento escolar peores. Aunque estas desventajas parecen persistir durante la edad adulta, los estudios recientes demuestran que puede producirse una mejora cognitiva durante la infancia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **94**

El recién nacido

Waldemar A. Carlo

Véase también el capítulo 9.

Durante el período neonatal finalizan muchos de los ajustes fisiológicos necesarios para la vida extrauterina del niño, por lo que es un período sumamente vulnerable. Las elevadas tasas de mortalidad y morbilidad neonatales ponen de manifiesto la fragilidad de la vida durante este período. En EE.UU. dos terceras partes de las muertes que se producen en el primer año de vida ocurren en el período neonatal. Las muertes durante el primer año alcanzan una cifra anual que no vuelve a igualarse hasta la séptima década de la vida.

94.1 Anamnesis en pediatría neonatal

Waldemar A. Carlo

En la anamnesis perinatal debería incluirse la información siguiente:

- Datos demográficos y sociales: nivel socioeconómico, edad, raza.
- Antecedentes médicos de la madre y de la familia, incluyendo a los hermanos mayores: trastornos cardiopulmonares, enfermedades infecciosas, trastornos genéticos, ictericia, anemia, diabetes mellitus.
- Problemas reproductivos previos de la madre: muerte fetal, prematuridad, sensibilización de grupo sanguíneo.
- Problemas del embarazo actual: trabajo de parto pretérmino, valoraciones fetales, hemorragia vaginal, medicaciones, enfermedades agudas, duración de la rotura de las membranas.
- Descripción del trabajo de parto (duración, presentación fetal, sufrimiento fetal, fiebre) y del alumbramiento (cesárea, anestesia o sedación, uso de fórceps, índice de Apgar, necesidad de reanimación).

94.2 Exploración física del recién nacido

Waldemar A. Carlo

En los capítulos 9 y 590 se describen muchas de las características físicas y del comportamiento del recién nacido normal.

La **exploración inicial** del recién nacido debe realizarse lo antes posible tras el parto. La temperatura, el pulso, la frecuencia respiratoria, el color, la presencia de signos de dificultad respiratoria, el tono, la actividad y el nivel de conciencia de los lactantes deben monitorizarse con frecuencia hasta que los valores se estabilicen. En los partos de alto riesgo, esta exploración debe hacerse en el paritorio y se debe centrar en las malformaciones congénitas, en la maduración y el crecimiento, y en los problemas fisiopatológicos que puedan interferir en la adaptación cardiopulmonar y metabólica normal a la vida extrauterina. El 3-5% de los recién nacidos puede presentar malformaciones congénitas de gravedades variables. Una vez estabilizada la evolución en el paritorio, se debe realizar una segunda exploración, más detallada, durante las 24 horas siguientes. Si el lactante permanece en el hospital durante más de 48 horas se debe repetir la **exploración en las 24 horas previas al alta hospitalaria.** La madre debe estar presente en la exploración si el niño está sano y hay que explicarle cualquier variación anatómica por muy pequeña y aparentemente insignificante que sea, ya que puede llegar a preocupar a la familia. Las explicaciones han de hacerse con tacto y habilidad con el fin de no sembrar una alarma injustificada en unos padres que no estaban preocupados. No se debe dar de alta a ningún niño sin una exploración final, ya que algunas alteraciones, sobre todo los soplos cardíacos y la cianosis, suelen aparecer o desaparecer en el período neonatal inmediato o pueden apreciarse signos de enfermedades que el niño acaba de contraer. Deben controlarse el pulso (normal, 120-160 latidos/minuto), la frecuencia respiratoria (normal, 30-60 respiraciones/minuto), la temperatura, el peso, la talla, el perímetro cefálico y las dimensiones de cualquier anomalía estructural visible o palpable. Si el neonato parece enfermo o presenta un soplo cardíaco audible se tomará la presión arterial. Algunos médicos realizan una lectura de pulsioximetría con el fin de realizar un cribado de cardiopatía congénita crítica como parte del cribado sistemático de los recién nacidos. Una saturación de oxígeno ≥95% a las 24 horas del parto en lactantes a término aparentemente sanos tiene una sensibilidad y una especificidad >99% para descartar una cardiopatía congénita crítica. Los recién nacidos con valores de saturación de oxígeno <95% deben someterse a un examen más detallado y posiblemente a una ecocardiografía (v. cap. 425).

El procedimiento de la exploración del recién nacido requiere paciencia, suavidad y flexibilidad. Por tanto, si el niño está tranquilo y relajado cuando se inicia la exploración, se debe empezar por la palpación del abdomen o por la auscultación cardíaca, para pasar después a otras manipulaciones más molestas.

ASPECTO GENERAL

Durante la relajación del sueño normal puede que no haya actividad física, y ésta también puede estar disminuida a causa de los efectos de enfermedades o fármacos; el lactante puede estar tumbado con las extremidades inmóviles, de manera que conserva su energía para el esfuerzo que le supone una respiración dificultosa, o puede llorar enérgicamente acompañándose del movimiento de brazos y piernas. Hay que observar tanto el tono muscular activo como el pasivo y cualquier postura inusual. Los movimientos temblorosos y toscos con **mioclonía** de los tobillos o de la mandíbula son más frecuentes y menos significativos en los recién nacidos que a cualquier otra edad. Tales movimientos suelen producirse durante los períodos de actividad del niño, mientras que las sacudidas convulsivas aparecen cuando está tranquilo. El **edema** puede confundirse con una buena nutrición. La presión puede o no dejar fóvea, pero cuando la piel de los dedos de manos y pies está distendida por el líquido pierde los pliegues normales. El edema de los párpados suele deberse a la irritación provocada por la administración de nitrato de plata. El edema generalizado puede asociarse a prematuridad, hipoproteinemia secundaria a eritroblastosis fetal grave, anasarca no inmunitario, nefrosis congénita o síndrome de Hurler, o puede ser de etiología desconocida. El edema localizado sugiere una malformación congénita del sistema linfático; si está limitado a una o varias extremidades de una niña recién

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alexander GR, Wingate MS, Bader D, et al: The increasing racial disparity in infant mortality rates: composition and contributors to recent US trends, *Am J Obstet Gynecol* 198:51e1-51e9, 2008.

Ambalavanan N, Baibergenova A, Carlo WA, et al: Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TPIPP) Investigators: Early prediction of poor outcome in extremely low birth weight infants by classification tree analysis, *J Pediatr* 148:438-444, 2006.

American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn: Policy statement–levels of neonatal care, *Pediatrics* 130:587-597, 2012.

American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn: Policy statement—hospital stay for healthy term newborns, *Pediatrics* 125:405-409, 2010.

Baker LC, Afendulis CC, Chandra A, et al: Differences in neonatal mortality among whites and Asian American subgroups, *Arch Pediatr Adolesc Med* 161:69-76, 2007.

Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, et al: Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins, *Pediatrics* 117:1901-1906, 2006.

Bruckner TA, Saxton KB, Anderson E, et al: From paradox to disparity: trends in neonatal death in very low birth weight non-Hispanic black and white infants, 1989-2004, *J Pediatr* 155:482-487, 2009.

Bukowski R, Malone FD, Porter FT, et al: Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study, *PLoS Med* 6:e1000061, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention: Apparent disappearance of the black-white infant mortality gap—Dane County, Wisconsin, 1990-2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:561-565, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention: CDC grand rounds: Public health approaches to reducing U.S. infant mortality, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(31):625-628, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Postneonatal mortality among Alaska native infants–Alaska, 1989-2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61(1):1-4, 2012.

de Jonge A, van der Goes BY, Ravelli ACJ, et al: Perinatal mortality and morbidity in a nationwide cohort of 529 688 low-risk planned home and hospital births, *BJOG* 116:1177-1184, 2009.

Engle WA, Tomashek KM, Wallman C, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics: Late-preterm infants: a population at risk, *Pediatrics* 120:1390-1401, 2007.

Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, et al: Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study, *BMJ* 339:b3754, 2009.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al: Epidemiology and causes of preterm birth, *Lancet* 371:75-84, 2008.

Goodman DC, Fisher ES, Little GA, et al: The relation between the availability of neonatal intensive care and neonatal mortality, *N Engl J Med* 346:1538-1544, 2002.

Gross SJ, Mettelman BB, Dye TD, et al: Impact of family structure and stability on academic outcome in preterm children at 10 years of age, *J Pediatr* 138:169-175, 2001.

Hamilton BE, Hoyert DL, Martin JA, et al: Annual summary of vital statistics: 2010-2011, *Pediatrics* 131:548-558, 2013.

Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ: Births: preliminary data for 2007, *Natl Vital Stat Rep* 57(12):1-23, 2009.

Heron M, Sutton PD, Xu J, et al: Annual summary of vital statistics: 2007, *Pediatrics* 125:4-15, 2010.

Howell EA, Hebert P, Chatterjee S, et al: Black/white differences in very low birth weight neonatal mortality rates among New York City hospitals, *Pediatrics* 121:e407-e415, 2008.

Kramer MS: Late preterm births: appreciable risks, rising incidence, *J Pediatr* 154:159-160, 2009.

Lawn JE, Cousens S, Bhutta ZA, et al: Why are 4 million newborn babies dying each year? *Lancet* 364:399-401, 2004.

MacDorman MF, Hoyert DL, Mathews TJ: Recent decline in infant mortality in the United States, 2005-2011, *NCHS Data Brief, No. 120*, 2013.

MacDorman MF, Mathews TJ: Recent trends in infant mortality in the United States, *NCHS Data Brief* 9:1-8, 2008.

March of Dimes 2013 Premature Birth Report Card. http://www.marchofdimes.com/glue/files/premature-birth-report-card-united-states.pdf.

March of Dimes Foundation: White paper on preterm birth. http://marchofdimes.com/files/WhitePaperFINAL21Sep09.pdf#9. Accessed April 26, 2010.

Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Birth: Final data for 2010, *Natl Vital Stat Rep* 61(1):1-72, 2012.

Mathews TJ, MacDorman MF: Infant mortality statistics from the 2009 period linked birth/infant death data set, *Natl Vital Stat Rep* 61(8):1-27, 2013.

Mathews TJ, Minino AM, Osterman MJK, et al: Annual summary of vital statistics: 2008, *Pediatrics* 127:146-157, 2011.

McCowan ME, Groom KM: Identifying risk factors for stillbirth, *BMJ* 346:f416, 2013.

Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, et al: A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles, *Lancet* 377:1855-1860, 2011.

Muglia LJ, Katz M: The enigma of spontaneous preterm birth, *N Engl J Med* 362:529-535, 2010.

Seaton SE, King S, Manktelow BN, et al: Babies born at the threshold of viability: changes in survival and workload over 20 yr, *Arch Dis Child Fetal Neonatal*:F15-F20, 2013.

The Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group: Causes of death among stillbirths, *JAMA* 306:2459-2468, 2011.

Stoltzfus RJ, Rasmussen KM: The dangers of being born too small or too soon, *Lancet* 382:380-381, 2013.

Tita AT, Landon MB, Spong CY, et al: Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes, *N Engl J Med* 360:111-120, 2009.

Tyson JE, Parikh NA, Langer J, et al: National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: Intensive care for extreme prematurity—moving beyond gestational age, *N Engl J Med* 358:1672-1681, 2008.

U.S. Health and Human Services: Healthy people 2010, vol 1-2, ed 2, Washington, DC, 2000, US Government Printing Office (Conference ed in 2 vol).(GPO stock No. 017-001-00547-9).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

nacida puede ser la primera manifestación de un síndrome de Turner (v. caps. 81 y 586).

PIEL

El color rojo oscuro o la lividez violácea del niño que llora, cuyo color se oscurece mucho con el cierre de la glotis antes del llanto enérgico, y la cianosis inocua **(acrocianosis)** de manos y pies, sobre todo cuando las extremidades están frías, ponen de manifiesto una inestabilidad vasomotora y una circulación periférica lenta. Otro signo de inestabilidad circulatoria generalizada es el moteado, que puede asociarse a enfermedades graves o deberse a una fluctuación transitoria de la temperatura cutánea. La división extraordinaria por el color del cuerpo desde la frente hasta el pubis en una mitad roja y otra pálida se conoce como **cambio de color en arlequín,** un cuadro transitorio e inocuo. La palidez de la insuficiencia circulatoria o de la anemia puede enmascarar una **cianosis** significativa; por otro lado, la concentración relativamente alta de hemoglobina de los primeros días de vida y la delgadez de la piel pueden combinarse y producir un aspecto cianótico con una Pao_2 (presión arterial parcial de oxígeno) más elevada que en niños mayores. La cianosis localizada se distingue de la equimosis por la palidez momentánea (con cianosis) que aparece tras la presión. La misma maniobra permite demostrar la presencia de ictericia. La **palidez** puede ser debida a asfixia, anemia, shock o edema. El reconocimiento precoz de la anemia puede dar lugar a un diagnóstico de eritroblastosis fetal, hematoma subcapsular del hígado o del bazo, hemorragia subdural o transfusión fetomaterna o gemelogemelar. Los lactantes posmaduros y no anémicos suelen mostrar una piel más pálida y gruesa que la de los lactantes prematuros o nacidos a término. El aspecto rojo rubicundo de la plétora se asocia a policitemia.

En el capítulo 647 se describen el vérnix y los hemangiomas capilares maculares transitorios frecuentes de los párpados y del cuello. Los hemangiomas cavernosos son masas más profundas de color azul que si son grandes pueden atrapar plaquetas y dar lugar a coagulación intravascular diseminada o alterar la función de los órganos vecinos. Después de un parto difícil se pueden observar petequias diseminadas en la zona de presentación (sobre todo en el cuero cabelludo o en la cara). En más del 50% de los niños de raza negra, indios estadounidenses o de origen asiático y, en ocasiones también en los de raza blanca, se observan áreas bien delimitadas de pigmentación azul pizarra en las nalgas, la espalda y otras regiones del cuerpo denominadas **manchas mongólicas.** Estas manchas son benignas, no tienen ningún significado antropológico a pesar de su nombre y suelen desaparecer durante el primer año de vida. El vérnix, la piel y sobre todo el cordón pueden aparecer teñidos de un color amarillento parduzco si el líquido amniótico se ha coloreado por el paso de meconio antes del parto o durante el mismo.

La piel de los recién nacidos prematuros es fina y delicada y suele ser de un color rojo oscuro; los muy prematuros tienen una piel casi gelatinosa y translúcida. El cráneo y las cejas suelen estar cubiertos de un pelo fino, blando e inmaduro denominado **lanugo,** que también puede cubrir la cara de los prematuros. En muchos lactantes a término el vello infantil ya ha sustituido al lanugo o éste se ha perdido. Un **mechón de pelo** sobre la columna lumbosacra debe hacer pensar en una anomalía subyacente, como espina bífida oculta, una fístula pilonidal o un tumor. En los niños muy prematuros las uñas son rudimentarias, pero pueden sobresalir de las puntas de los dedos en los posmaduros. Éstos pueden mostrar una piel descamada con aspecto de pergamino (fig. 94-1) que si alcanza un grado intenso debería hacer pensar en una ictiosis congénita (v. cap. 658).

Muchos lactantes desarrollan pápulas pequeñas y blancas sobre una base eritematosa en los 3 primeros días de vida. Esta erupción benigna denominada **eritema tóxico** persiste hasta 1 semana, contiene eosinófilos y suele distribuirse por la cara, el tronco y las extremidades (v. cap. 647). La **melanosis pustulosa** es una lesión benigna que aparece sobre todo en los neonatos de raza negra, contiene neutrófilos y se manifiesta en el nacimiento como una erupción vesiculopustulosa alrededor de la barbilla, el cuello, la espalda, las extremidades y las palmas o las plantas; suele persistir durante 2-3 días. Es necesario distinguir estas dos lesiones de otras erupciones vesiculosas más peligrosas como el herpes simple (v. cap. 252) y la enfermedad estafilocócica cutánea (v. cap. 181.1).

Las **bandas amnióticas** pueden afectar a la piel, a las extremidades (amputación, anillos de constricción, sindactilia), a la cara (hendiduras) o al tronco (defectos de la pared torácica o abdominal). Su etiología no está clara, pero puede estar relacionada con una rotura de las membranas amnióticas o un compromiso vascular con formación de bandas fibrosas. La fragilidad y la flexibilidad excesivas de la piel asociadas a hipermovilidad articular hacen pensar en un síndrome de Ehlers-Danlos, un síndrome de Marfan, aracnodactilia con contracturas congénita u otros trastornos de la síntesis del colágeno.

Figura 94-1 Neonato con retraso del crecimiento intrauterino debido a insuficiencia placentaria. Obsérvense el aspecto largo y delgado, la piel seca, descamativa y apergaminada, la expresión de alerta, la tinción meconial de la piel y las uñas largas. *(De Clifford S:* Advances in Pediatrics, *vol. 9. Chicago, 1962 Year Book.)*

CRÁNEO

Se debe trasladar a una gráfica de crecimiento el perímetro cefálico para descartar la presencia de **microcefalia** y **megaloencefalia.** El cráneo puede estar moldeado, sobre todo si el lactante es el primogénito y la cabeza ha estado encajada durante bastante tiempo en el canal pélvico. Los huesos parietales suelen superponerse sobre el occipital y el frontal. La cabeza de los lactantes nacidos mediante cesárea o en una presentación de nalgas se caracteriza por ser redonda. Se deben determinar mediante palpación las líneas de las suturas y el tamaño y el estado de las fontanelas anterior y posterior. La fusión prematura de las suturas **(sinostosis craneal)** provoca un reborde duro inamovible sobre la sutura y un cráneo con una forma anómala. El tamaño de las **fontanelas** es sumamente variable al nacer; si son pequeñas, la anterior suele aumentar de tamaño durante los primeros meses de vida. La persistencia de unas fontanelas anterior (normal: 20 ± 10 mm) y posterior excesivamente grandes se ha relacionado con distintos trastornos (tabla 94-1). Unas fontanelas persistentemente pequeñas sugieren microcefalia, craneosinostosis, hipertiroidismo congénito o huesos wormianos, mientras que la existencia de una tercera fontanela, aunque puede verse en niños pretérmino, hace pensar en una trisomía del cromosoma 21. En el área adyacente al vértice de la sutura sagital de los huesos parietales pueden encontrarse áreas blandas **(craneotabes)** que son más frecuentes en los prematuros y en los lactantes que han estado expuestos a compresión uterina. Aunque no suelen tener mayor importancia, si persisten estas áreas blandas debe investigarse una posible causa patológica. Las áreas blandas en la región occipital hacen pensar en una calcificación irregular y en la formación

booksmedicos.org

Tabla 94-1 Trastornos asociados a una fontanela anterior grande

Acondroplasia
Disostosis cleidocraneal
Hidrocefalia
Hipofosfatasia
Hipotiroidismo atireótico
Osteogénesis imperfecta
Picnodisostosis
Prematuridad
Raquitismo por déficit de vitamina D
Retraso del crecimiento intrauterino
Síndrome de Apert
Síndrome de Hallermann-Streiff
Síndrome de Kenny
Síndrome de rubéola congénita
Síndrome de Russell-Silver
Trisomías 13, 18 y 21

de huesos wormianos asociados a osteogénesis imperfecta, disostosis cleidocraneal, cráneo lacunar, cretinismo y, a veces, síndrome de Down. La transiluminación del cráneo anormal en una habitación oscura seguida de ecografía o resonancia magnética (RM) permite descartar la hidranencefalia y la hidrocefalia (v. cap. 591). Una cabeza excesivamente grande (megalencefalia) sugiere hidrocefalia, tesaurismosis, acondroplasia, gigantismo cerebral, síndromes neurocutáneos o errores innatos del metabolismo, o puede tratarse de una característica familiar. El cráneo de los lactantes prematuros puede hacer pensar en hidrocefalia a causa del crecimiento relativamente mayor del encéfalo en comparación con los demás órganos. La depresión del cráneo (indentación, fractura, deformidad en pelota de ping-pong) suele deberse a la presión focal prolongada de los huesos de la pelvis materna en el período prenatal. Las zonas de cuero cabelludo atrófico o con alopecia pueden ser un signo de aplasia cutánea congénita, esporádica o autosómica dominante, o asociada a trisomía del cromosoma 13, una deleción del cromosoma 4 o un síndrome de Johanson-Blizzard. La deformación plagiocefálica puede ser secundaria a la presión intrauterina ejercida sobre el cráneo y se pone de manifiesto por la existencia de un cráneo asimétrico y una cara con orejas mal alineadas (v. cap. 592). Se asocia a tortícolis y presentación cefálica.

CARA

Se debe observar su aspecto general, con especial atención a las características dismórficas, como la presencia de pliegues epicánticos, ojos excesivamente separados o excesivamente juntos, microftalmía, asimetría, surco nasolabial grande y orejas de implantación baja, que se suelen asociar a diversos síndromes congénitos. La asimetría de la cara puede deberse a parálisis del VII par craneal, hipoplasia del músculo depresor en el ángulo de la boca o una postura fetal anómala (v. cap. 108); cuando la mandíbula se ha mantenido apoyada contra el hombro o contra una extremidad durante el período intrauterino, puede presentar una desviación llamativa con respecto a la línea media. La parálisis facial simétrica sugiere ausencia o hipoplasia del núcleo del VII par **(síndrome de Möbius).**

Ojos

Si se levanta al niño y se le inclina suavemente hacia delante y atrás, los párpados suelen abrirse de forma espontánea. Esta maniobra, una combinación de reflejos del laberinto y el cuello, permite una mejor inspección de los ojos que la separación forzada de los párpados. Las hemorragias conjuntivales y retinianas suelen ser benignas. Las retinianas son más frecuentes en los partos con ventosa o con fórceps que en los partos por vía vaginal y menos frecuentes con el parto por cesárea. Suelen ser bilaterales, intrarretinianas y se localizan en el polo posterior. En la mayoría de los recién nacidos (85%) desaparecen hacia la segunda semana de vida, y en todos los casos ya no se encuentran en la cuarta semana. A partir de las 28-30 semanas de gestación aparecen los **reflejos pupilares.** Hay que inspeccionar el iris para descartar la presencia de colobomas y heterocromía. Una córnea de un diámetro superior a 1 cm en un recién nacido a término (que presenta además fotofobia y lagrimeo) debe hacer pensar en un glaucoma congénito y obliga a una consulta oftalmológica inmediata. La presencia de reflejos rojos bilaterales sugiere la ausencia de cataratas o de patología intraocular (v. caps. 619 y 627-633). La **leucocoria** (reflejo pupilar blanco) sugiere cataratas, tumor, coriorretinitis, retinopatía de la prematuridad o persistencia de un vítreo primario hiperplásico, y justifica una consulta oftalmológica inmediata.

Oídos

En ocasiones se observan deformidades del pabellón auricular. Los plicomas cutáneos preauriculares unilaterales o bilaterales son frecuentes; cuando son pediculados pueden ligarse firmemente por su base, lo que provoca una gangrena seca que acaba por desprenderlos. La membrana timpánica se ve con facilidad con el otoscopio a través del conducto auditivo externo corto y recto, y suele ser de color gris mate.

Nariz

La nariz puede estar ligeramente obstruida por moco acumulado en las estrechas narinas. Los orificios nasales deben ser simétricos y permeables. Puede haber luxación del cartílago desde el surco vomeriano, lo que provoca asimetría de las narinas. La obstrucción anatómica de las vías nasales debida a atresia de coanas, unilateral o bilateral, produce dificultad respiratoria.

Boca

Cuando la boca es normal rara vez se observa una dentición precoz formada por dientes congénitos (presentes al nacer) o neonatales (erupción después del nacimiento) en la posición de los incisivos inferiores o en localizaciones aberrantes; estos dientes se caen antes de la erupción de los de leche (v. cap. 307). Este tipo de dientes aparece en los síndromes de Ellis-van Creveld, de Hallermann-Streiff y otros. No suele estar indicada su extracción. La erupción prematura de los dientes de leche es aún más rara. Hay que inspeccionar el paladar duro y el blando para descartar una hendidura completa o submucosa, y comprobar el contorno para ver si el arco es excesivamente alto o si la úvula es bífida. A cada lado del rafe del paladar duro puede encontrarse una acumulación de células epiteliales llamadas **perlas de Epstein.** En las encías pueden aparecer también quistes de retención de un aspecto similar. Ambos desaparecen de forma espontánea, por lo general a las pocas semanas del nacimiento. En los pilares amigdalinos anteriores pueden encontrarse, sobre todo en el segundo o tercer día de vida, acumulaciones de pequeños folículos blancos o amarillos o úlceras sobre una base eritematosa. Su etiología es desconocida y desaparecen sin tratamiento en 2-4 días.

Los recién nacidos no presentan salivación activa. La lengua es relativamente grande; el frenillo puede ser corto (**anquiloglosia** o **lengua anclada**), pero rara vez o nunca es motivo para cortarlo. Si se observan problemas a la hora de alimentarlo (leche materna o biberón) y el frenillo es corto puede estar indicada su resección (frenulotomía o frenotomía). La frenotomía puede mitigar el dolor del pezón materno y mejorar los índices de amamantamiento más rápidamente que sin tratamiento, pero con el tiempo, los recién nacidos no tratados con frenotomía también consiguen alimentarse de manera satisfactoria. En ocasiones la mucosa sublingual forma un pliegue sobresaliente. Las mejillas aparecen llenas tanto en su lado bucal como en el externo por una acumulación de grasa que forma las almohadillas de succión. Éstas, así como el tubérculo labial del labio superior **(callo de succión),** desaparecen cuando acaba el proceso de succión. Una tumoración bucal del tamaño de una canica suele deberse a necrosis grasa benigna idiopática.

La garganta del recién nacido es difícil de ver porque el arco del paladar está bajo; hay que observarla con claridad, puesto que es fácil pasar por alto una hendidura palatina posterior o de la úvula. Las amígdalas son pequeñas.

CUELLO

El cuello es relativamente corto. Las anomalías no son frecuentes, pero pueden consistir en bocios, higromas quísticos, restos de las hendiduras branquiales, teratomas, hemangiomas y lesiones del músculo esternocleidomastoideo que se deben probablemente a traumatismos o a una postura fija dentro del útero, que dan lugar, respectivamente, a un hematoma o a fibrosis. En el **tortícolis** congénito la cabeza gira hacia el lado afectado mientras la cara lo hace hacia el lado opuesto. Si no se trata pueden aparecer plagiocefalia, asimetría facial y hemihipoplasia (v. cap. 592.1). La piel redundante o las membranas en las niñas recién

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

nacidas sugieren linfedema intrauterino y síndrome de Turner (v. caps. 81 y 586). Hay que palpar ambas clavículas para descartar posibles fracturas.

TÓRAX

La hipertrofia mamaria es frecuente y puede aparecer secreción láctea, aunque no se debe exprimir. La asimetría, el eritema, la induración y el dolor a la palpación deben hacer pensar en una mastitis o en un absceso mamario. Hay que buscar la existencia de pezones supernumerarios, invertidos o excesivamente separados con un tórax en escudo que sugiere un síndrome de Turner.

PULMONES

Es mucho lo que puede descubrirse observando la respiración. Las variaciones normales de la frecuencia y del ritmo son características y lo hacen de acuerdo con la actividad física, el estado de vigilia o el llanto. Como estas fluctuaciones son rápidas, la frecuencia respiratoria debe medirse durante un minuto completo con el niño en reposo, a ser posible dormido. En estas circunstancias, la frecuencia habitual del recién nacido a término es de 30-60 respiraciones/minuto; en los prematuros es mayor y sus fluctuaciones más amplias. Una frecuencia constante superior a 60 respiraciones/minuto durante períodos de respiración regular que persiste más de una hora después del nacimiento suele apuntar hacia una enfermedad cardíaca, pulmonar o metabólica (acidosis). El niño prematuro puede respirar con un ritmo de Cheyne-Stokes, conocido como respiración periódica, o con una irregularidad total. La respiración jadeante, a veces junto con movimientos espasmódicos de la boca y la barbilla, son signos importantes de deterioro de los centros respiratorios.

La respiración de los recién nacidos es casi por completo diafragmática; durante la inspiración, la parte frontal blanda del tórax suele deprimirse mientras el abdomen sobresale. Si el niño está tranquilo, relajado y tiene un color bueno, este «movimiento paradójico» no significa necesariamente que la ventilación sea insuficiente. Por otra parte, la respiración dificultosa con retracciones sugiere un síndrome de dificultad respiratoria, neumonía, anomalías o trastornos mecánicos de los pulmones. Un llanto débil lastimero persistente o intermitente, silbante o un **quejido** durante la espiración hacen pensar en una posible enfermedad cardiopulmonar grave o una sepsis, y obligan a una atención inmediata. Si es benigno, el quejido desaparece 30-60 minutos tras el nacimiento. El aleteo nasal y las retracciones de los músculos intercostales y del esternón son signos frecuentes de afectación pulmonar.

Normalmente, los ruidos respiratorios suelen ser broncovesiculares. La sospecha de patología pulmonar ante la disminución de los ruidos respiratorios, la aparición de roncus, retracciones o cianosis obliga a solicitar una radiografía de tórax para confirmar el diagnóstico.

CORAZÓN

Es difícil determinar el tamaño cardíaco debido a las variaciones normales de la forma y el tamaño del tórax. Hay que localizar el corazón para descartar una dextrocardia. Los soplos transitorios suelen indicar el cierre del conducto arterioso. Aunque las cardiopatías congénitas pueden no ir acompañadas inicialmente de un soplo, una parte importante de los lactantes con soplos detectados durante la exploración neonatal rutinaria presenta una malformación subyacente. Cuando cabe la posibilidad de una lesión importante es esencial realizar un estudio ecocardiográfico, sobre todo si las saturaciones de oxígeno son inferiores al 95%.

La frecuencia cardíaca oscila normalmente entre 110-140 latidos/minuto en reposo, pero lo habitual es que oscile desde los 90 latidos/minuto durante el sueño relajado hasta los 180 latidos/minuto en los períodos de actividad. La frecuencia aún mayor de la taquicardia supraventricular (>220 latidos/minuto) se calcula mejor con el electrocardiograma o la monitorización cardíaca que con la auscultación. Los niños prematuros suelen tener una frecuencia cardíaca en reposo mayor, de hasta 160 latidos/minuto, pero pueden presentar una bradicardia sinusal de aparición brusca secundaria a apnea. Se deben palpar los pulsos en las extremidades superiores e inferiores, tanto al ingreso como antes del alta del nido, para descartar una posible coartación aórtica.

La medición de la presión arterial puede ser una ayuda valiosa para el diagnóstico de los niños enfermos (v. cap. 425). El método oscilométrico es el más sencillo y preciso de los métodos incruentos disponibles. En determinadas circunstancias puede estar indicada la medición directa continua de la presión arterial mediante un catéter en la arteria umbilical, sobre todo en niños sometidos a una vigilancia estrecha en una unidad de cuidados intensivos (fig. 94-2).

ABDOMEN

El hígado se suele palpar, a veces hasta 2 cm por debajo del reborde costal. Es menos frecuente palpar la punta del bazo. En general, con la palpación profunda se puede determinar el tamaño aproximado y la localización de cada riñón. En ningún otro momento de la vida varía tanto la cantidad de aire del aparato gastrointestinal, ni es tan grande en circunstancias normales. En el momento de nacer el aparato gastrointestinal carece de aire, ya que el gas empieza a tragarse poco después de nacer, por lo que en las radiografías tomadas a las 24 horas de vida debe encontrarse normalmente aire en el recto. La pared abdominal suele ser débil (sobre todo en los prematuros) y es frecuente encontrar diástasis de los rectos y hernia umbilical, sobre todo en lactantes de raza negra.

Cualquier masa inusual se debe estudiar de inmediato con ecografía. Las alteraciones renales son la causa más frecuente de masas abdominales en los neonatos. Las **masas quísticas abdominales** pueden consistir en hidronefrosis, riñones displásicos poliquísticos, hemorragias suprarrenales, hidrometrocolpos, duplicación intestinal o quistes del colédoco, del ovario, del epiplón o del páncreas. Las **masas sólidas** pueden corresponder a neuroblastomas, nefromas mesoblásticos congénitos, hepatoblastomas o teratomas. Una masa sólida en el costado puede deberse a una **trombosis de la vena renal,** que se manifiesta clínicamente por hematuria, hipertensión y trombocitopenia. La trombosis de la vena renal del lactante se asocia con policitemia, deshidratación, diabetes materna, asfixia, sepsis y determinadas nefrosis y estados de hipercoagulabilidad, como las secundarias a los déficits de antitrombina III o proteína C.

La **distensión abdominal** en el nacimiento o inmediatamente después hace pensar en una obstrucción o una perforación del aparato gastrointestinal, que suele deberse a un íleo meconial; cuando aparece más tarde sugiere una obstrucción de la porción inferior del intestino, sepsis o peritonitis. Un abdomen excavado en un recién nacido apunta hacia una hernia diafragmática. Los defectos de la pared abdominal a través del ombligo producen onfaloceles (v. cap. 105) y gastrosquisis cuando el defecto está en la parte lateral de la línea media. Los onfaloceles se asocian a otras anomalías y síndromes, como el de Beckwith-Wiedemann, los siameses, la trisomía 18, el mielomeningocele y el ano imperforado. La **onfalitis** es una inflamación aguda local del tejido periumbilical que puede extenderse hacia la pared abdominal, el peritoneo, la vena

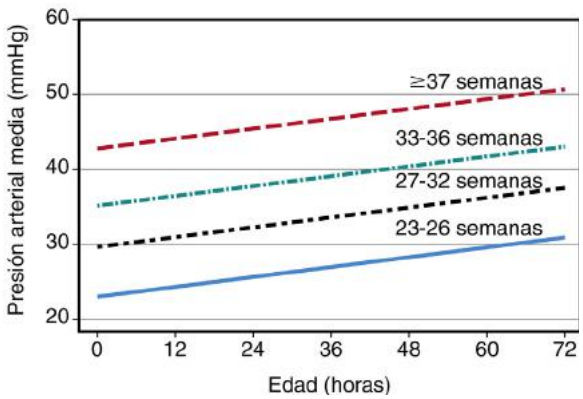

Figura 94-2 Nomograma de la presión arterial media (PAM) en neonatos de 23 a 43 semanas de edad gestacional obtenido mediante la medición continua de la presión arterial en 103 recién nacidos de una unidad de cuidados intensivos neonatales. El gráfico refleja la PAM predecible en los neonatos de diferente edad gestacional durante las primeras 72 horas de vida. Cada línea representa el límite inferior del 80% del intervalo de confianza (dos colas) de la PAM para cada grupo de edad de gestación; es de esperar que el 90% de los niños de cada grupo de edad de gestación tenga un valor de PAM igual o superior al valor señalado por la línea correspondiente, que es el límite inferior del intervalo de confianza. *(De Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey SB: Blood pressure measurements in the newborn,* Clin Perinatol *26:976-996, 1999.)*

booksmedicos.org

umbilical o los vasos portales y el hígado, con hipertensión portal posterior. El cordón umbilical debería tener dos arterias y una vena; si sólo hay una arteria se debe pensar en una anomalía renal oculta.

GENITALES

Los genitales y las glándulas mamarias responden normalmente a las hormonas maternas que atraviesan la placenta y que provocan un aumento del tamaño y secreción de las mamas en ambos sexos y prominencia de los genitales femeninos, a veces con un considerable flujo no purulento. Estas manifestaciones transitorias no requieren ninguna intervención.

La imperforación del himen u otras causas de obstrucción vaginal pueden dar lugar a **hidrometrocolpos** y una masa en el hemiabdomen inferior. El escroto normal en caso de nacimiento a término es relativamente grande y su tamaño puede aumentar por los traumatismos en los partos de nalgas o por un hidrocele transitorio, que hay que diferenciar de una hernia mediante palpación y transiluminación. Los testículos deben localizarse en el escroto o palparse en los conductos inguinales en los recién nacidos a término. Los lactantes de raza negra suelen presentar una pigmentación oscura en el escroto antes que el resto de la piel adquiera su coloración permanente. El escroto puede presentar equimosis secundaria a la presentación de nalgas o por hemorragia retroperitoneal; puede contener partículas de meconio asociada a peritonitis meconial.

El prepucio del recién nacido está tenso y pegajoso. Un hipospadias o un epispadias grave debe hacer pensar siempre en una anomalía de los cromosomas sexuales (v. cap. 81), o que se trata en realidad de una niña masculinizada con un clítoris aumentado de tamaño y que esto sea la primera manifestación de un síndrome genitosuprarrenal (v. cap. 576). La erección del pene es frecuente y no tiene significado. Durante el parto o inmediatamente después, suele haber una micción, seguida normalmente por un período sin diuresis. La mayoría orina a las 12 horas de vida, y alrededor del 95% de los recién nacidos prematuros y a término lo hace durante las primeras 24 horas.

ANO

Durante las primeras 12 horas después del parto el niño suele expulsar una cierta cantidad de meconio; el 99% de los recién nacidos a término y el 95% de los prematuros lo hace en las primeras 48 horas. El ano imperforado no siempre es visible y a veces hay que comprobar la permeabilidad introduciendo suavemente el dedo meñique o una sonda rectal. Hay que realizar un estudio radiológico. La expulsión del meconio no descarta un ano imperforado, ya que puede existir una fístula rectovaginal. El hoyuelo o una irregularidad en el pliegue cutáneo que a menudo existe en la línea media sacrococcígea puede confundirse con un trayecto fistuloso neurocutáneo real o potencial.

EXTREMIDADES

Durante la exploración de las extremidades se deben observar los posibles efectos de la postura fetal (v. cap. 672) para poder explicar a la madre su causa y su naturaleza habitualmente transitoria, sobre todo tras un parto de nalgas. La sospecha de una fractura o de una lesión nerviosa asociada al parto aparece sobre todo al observar la actividad espontánea o estimulada de las extremidades. Hay que examinar con detalle las manos y los pies para descartar polidactilias, sindactilias o patrones anormales de dermatoglifos, como el pliegue simiesco.

También hay que evaluar con maniobras específicas las caderas de todos los recién nacidos para descartar una luxación congénita (v. cap. 678.1).

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

Véanse los capítulos 9 y 590.

Las enfermedades neuromusculares intrauterinas que se asocian con una limitación de los movimientos fetales provocan un conjunto de signos y síntomas que son independientes de la enfermedad específica. Las deformaciones posturales graves y las contracturas dan lugar a artrogriposis. Otras manifestaciones de enfermedad neuromuscular fetal son la presentación de nalgas, el polihidramnios, la incapacidad para respirar al nacer, la hipoplasia pulmonar, la luxación de las caderas, los testículos no descendidos, las costillas finas y el pie equinovaro. Muchos trastornos congénitos se manifiestan en forma de hipotonía, hipertonía o convulsiones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

94.3 Tratamiento inicial y de rutina en el paritorio

Waldemar A. Carlo

Los lactantes de bajo riesgo pueden colocarse inicialmente sobre el abdomen de la madre tras el alumbramiento; la limpieza de secreciones de la boca mediante una aspiración suave con una jeringa o una sonda de goma blanda puede ser de ayuda en caso de que haya una gran cantidad de líquido en la boca o las fosas nasales. En países de recursos escasos, la limpieza de la cara, la nariz y la boca con un paño suave puede ser tan eficaz como el método de jeringa. No obstante, la mayoría de los recién nacidos respira de forma espontánea sin dificultades y no necesitan ningún método para limpiar sus vías respiratorias. La mayor parte de los lactantes que parecen estar sanos pueden permanecer junto a su madre para facilitar el establecimiento del vínculo materno y la lactancia. La demora en el pinzamiento del cordón umbilical (unos 30 segundos) puede disminuir la incidencia de anemia en la lactancia. Si se sospechara dificultad respiratoria, se trasladará al niño a un lugar cálido para su observación.

El **índice de Apgar** es un método práctico para evaluar de manera sistemática a los recién nacidos justo después del parto (tabla 94-2). Una puntuación baja puede deberse a sufrimiento fetal, pero también a otros factores como la prematuridad o a los efectos de fármacos administrados a la madre durante el trabajo de parto (tabla 94-3). El índice de Apgar no sirve para predecir el pronóstico del desarrollo neurológico. De hecho, la puntuación es normal en la mayoría de los pacientes que después presentan parálisis cerebral, y la incidencia de ésta es muy baja en lactantes con índices de Apgar de 0-3 a los 5 minutos (pero mayor que en los lactantes con índices de 7-10). El índice de Apgar bajo y el pH en la sangre de la arteria umbilical permiten predecir la mortalidad neonatal. Un índice de 0-3 a los 5 minutos de vida es una situación poco frecuente, pero predice de manera más fiable la mortalidad neonatal que un valor del pH de la arteria umbilical de 7 o menos (en recién nacidos a término y pretérmino); la presencia conjunta de estas dos variables aumenta el riesgo relativo de muerte neonatal en lactantes a término y pretérmino (tabla 94-4).

Tabla 94-2 Índice de Apgar del recién nacido*

SIGNO	0	1	2
Frecuencia cardíaca	Ausente	Menor de 100	Mayor de 100
Esfuerzo respiratorio	Ausente	Lento, irregular	Bueno, llanto
Tono muscular	Flácido	Cierto grado de flexión de las extremidades	Movimiento activo
Respuesta a la sonda nasal (comprobada después de limpiar la orofaringe)	Ausente	Gesticula	Tos o estornudo
Color	Azul, pálido	Cuerpo rosado, extremidades azuladas	Completamente rosado

*Los cinco signos enumerados se evalúan una vez transcurridos sesenta segundos completos desde el nacimiento del niño (independientemente del estado de la placenta y del cordón umbilical), y a cada uno se le asigna un valor de 0, 1 o 2. Una puntuación total de 10 indica el mejor estado posible de un recién nacido. Un lactante con una puntuación de 0-3 necesita una reanimación inmediata.

Modificada de Apgar V: A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant, Curr Res Anesth Analg *32:260–267, 1953.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Buryk M, Bloom D, Shope T: Efficacy of neonatal release of ankyloglossia: a randomized trial, *Pediatrics* 128:280-288, 2011.

de-Wahl Granelli A, Wennergren M, Sandberg K, et al: Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39821 newborns, *BMJ* 338:a3037, 2009.

Deshpande SA, Jog S, Watson H, et al: Do babies with isolated single umbilical artery need routine postnatal renal ultrasonography? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*:F265-F267, 2009.

Heyman SRG, Vervloessem D: Bryant's and Stabler's signs after a difficult delivery, *N Engl J Med* 365:1824-1825, 2011.

Mahle WT, Martin GR, Beekman RH III, et al: Endorsement of health and human services recommendation for pulse oximetry screening for critical congenital heart disease, *Pediatrics* 129:190-192, 2012.

Mullany LC, Katz J, Khatry SK, et al: Incidence and seasonality of hypothermia among newborns in southern Nepal, *Arch Pediatr Adolesc Med* 164:71-77, 2010.

Shaked O, Tepper R, Klein Z, et al: Hydrometrocolpos—diagnostic and therapeutic dilemmas, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 21:317-321, 2008.

Tzvi-Behr S, Megged O, Schlesinger Y, et al: Subcutaneous fat necrosis, *J Pediatr* 163:300, 2013.

Watts P, Maguire S, Kwok T, et al: Newborn retinal hemorrhages: a systematic review, *J AAPOS* 17:70-78, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 94-3 Factores que influyen sobre el índice de Apgar*

FALSOS POSITIVOS (SIN ACIDOSIS FETAL O HIPOXIA; APGAR BAJO)
Prematuridad
Analgésicos, opiáceos, sedantes
Sulfato de magnesio
Traumatismo cerebral agudo
Parto precipitado
Miopatía congénita
Neuropatía congénita
Traumatismos de la médula espinal
Anomalías del sistema nervioso central
Anomalías pulmonares (hernia diafragmática)
Obstrucción de las vías respiratorias (atresia de coanas)
Neumonía congénita y sepsis
Episodios previos de asfixia fetal (recuperada)
Hemorragia-hipovolemia
FALSOS NEGATIVOS (ACIDOSIS; APGAR NORMAL)
Acidosis materna
Valores altos de catecolaminas fetales
Algunos recién nacidos a término

*Independientemente de la etiología, un índice de Apgar bajo por asfixia fetal, inmadurez, depresión del sistema nervioso central u obstrucción de las vías respiratorias identifica a los neonatos que necesitan una reanimación inmediata.

Tabla 94-4 Incidencia de las muertes neonatales en 132.228 niños nacidos a término de parto único (en la semana 37 de gestación o posteriores) en relación con el índice de Apgar calculado a los 5 minutos de vida*

ÍNDICE DE APGAR A LOS 5 MINUTOS	N.° DE NACIDOS VIVOS	N.° DE MUERTES NEONATALES (POR CADA 1.000 NACIDOS)	RIESGO RELATIVO (IC 95%)
0-3	86	21 (244)	1.460 (835-2.555)
4-6	561	5 (9)	53 (20-140)
7-10	131.581	22 (0,2)	1

*Se toma como grupo de referencia a los neonatos con una puntuación de 7-10 en el índice de Apgar a los 5 minutos de vida.
IC, intervalo de confianza.
De Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ: The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants, N Engl J Med *344:467–471, 2001.*

Los lactantes que son incapaces de iniciar la respiración deben ser reanimados de inmediato y recibir una vigilancia estrecha (v. cap. 100).

MANTENIMIENTO DEL CALOR CORPORAL

Los recién nacidos corren el riesgo de perder calor y de desarrollar hipotermia por varios motivos. En relación con el peso corporal, la superficie de los recién nacidos es unas tres veces mayor que la del adulto. La generación de calor corporal depende en gran medida del peso corporal, pero la pérdida de calor depende del área de superficie. En los niños con bajo peso al nacer y en los lactantes pretérmino, la capa aislante de tejido subcutáneo es más fina. Se calcula que el porcentaje de pérdida de calor es unas cuatro veces mayor en el recién nacido que en el adulto. En las condiciones habituales del paritorio (20-25 °C), la temperatura cutánea del recién nacido disminuye alrededor de 0,3 °C/minuto, y la temperatura corporal central lo hace a razón de 0,1 °C/minuto en el período neonatal inmediato; como consecuencia, se observa una pérdida acumulada de calor de 2-3 °C en la temperatura corporal central (correspondiente a una pérdida de calor de unas 200 kcal/kg). Esta pérdida de calor se produce por cuatro mecanismos: 1) **convección** de la energía calórica hacia el aire más frío de alrededor, 2) **conducción** del calor a los materiales más fríos sobre los que reposa el niño, 3) **radiación** del calor desde el niño a otros objetos próximos más fríos y 4) **evaporación** desde la piel y los pulmones.

Los recién nacidos a término expuestos al frío después del nacimiento pueden desarrollar acidosis metabólica, hipoxemia, hipoglucemia y aumento de la excreción renal de agua y solutos debido a sus esfuerzos para compensar la pérdida de calor. La producción de calor se incrementa al aumentar el índice metabólico y el consumo de oxígeno, y en parte mediante la liberación de noradrenalina, que induce termogénesis sin temblor por oxidación de las grasas, sobre todo de la grasa parda. Además, la actividad muscular tiende a aumentar. Los lactantes hipoglucémicos o hipóxicos no pueden elevar su consumo de oxígeno cuando se exponen a ambientes fríos, por lo que disminuye su temperatura central. Después del trabajo de parto y del parto vaginal, muchos recién nacidos presentan una acidosis metabólica leve o moderada que intentan compensar con hiperventilación, pero este recurso resulta más difícil para los niños con depresión del sistema nervioso central (asfixia, fármacos) o en los expuestos al estrés del frío en el paritorio. Por tanto, para reducir la pérdida de calor se debe secar al neonato y cubrirlo con mantas o ponerlo bajo un calentador radiante. El **contacto piel con piel** con su madre es el método óptimo para mantener la temperatura corporal en el recién nacido estable. Como es difícil realizar las medidas de reanimación en un niño tapado o metido en una incubadora, se debe utilizar una fuente de calor radiante para calentar al niño durante la reanimación.

ASEPSIA DE LA PIEL Y EL CORDÓN

Una limpieza cuidadosa de la sangre y el líquido amniótico presentes en la superficie cutánea tras el nacimiento puede reducir el riesgo de infecciones por microorganismos de transmisión hemática. Tan pronto como se haya estabilizado la temperatura corporal del recién nacido sano se debe limpiar la totalidad de la piel y del cordón umbilical con agua tibia o una solución de jabón neutro, aclarándolo con agua para reducir la incidencia de colonización de la piel y la región periumbilical por bacterias patógenas y las consiguientes complicaciones infecciosas. Después se debe secar y cubrir al recién nacido con mantas limpias para evitar la pérdida de calor. Para disminuir la colonización por *Staphylococcus aureus* y otras bacterias patógenas se puede hacer una cura diaria del cordón umbilical con productos bactericidas o antimicrobianos, como clorhexidina, tintura triple o bacitracina. Una aplicación de tintura triple seguida de limpiezas con hisopos impregnados en alcohol dos veces al día (hasta que se caiga el cordón) disminuye el riesgo de colonización, exudados y olor fétido del ombligo cuando se compara con el cuidado en seco (jabón y agua cuando está sucio). En los casos excepcionales de epidemias de *S. aureus* en los nidos, puede recurrirse a un solo baño con hexaclorofeno. Las pomadas tópicas no deberían aplicarse a los recién nacidos pretérmino en las unidades de cuidados intensivos neonatales, ya que este tratamiento aumenta la incidencia de sepsis bacteriana. La exposición repetida o de rutina de todo el cuerpo al hexaclorofeno puede resultar neurotóxica, sobre todo en los lactantes de bajo peso al nacer, por lo que está contraindicada. El personal de enfermería debe utilizar soluciones de base alcohólica o clorhexidina o jabones antisépticos con yoduros para el lavado habitual de sus manos antes de proceder al cuidado de cada niño. Es esencial un lavado inicial estricto hasta los codos durante 2 minutos y de 15 a 30 segundos en el segundo lavado, tanto para el personal como para los visitantes que entran en el nido.

OTRAS MEDIDAS

Hay que proteger los ojos de todos los lactantes, incluidos los nacidos mediante cesárea, contra la oftalmía gonocócica neonatal mediante la aplicación de una banda de 1 cm de eritromicina al 0,5% o pomadas oftálmicas estériles de tetraciclina al 1% en cada saco conjuntival inferior. El procedimiento puede retrasarse durante el corto período inicial de alerta tras el parto para facilitar el vínculo, pero cuando se aplican, las gotas no deben enjuagarse (v. caps. 192 y 226.3). La solución de nitrato de plata al 1% es una alternativa aceptable, pero condiciona la aparición de una conjuntivitis química transitoria en el 10-20% de los casos.

Aunque la hemorragia del recién nacido puede deberse a factores distintos del déficit de vitamina K, se recomienda administrar una inyección intramuscular de 0,5-1 mg de vitamina K_1 hidrosoluble (fitonadiona) a todos los neonatos justo después del parto con el fin de evitar la enfermedad hemorrágica del recién nacido (v. cap. 103.4). La vitamina K por vía oral no es tan eficaz como la dosificación parenteral.

booksmedicos.org

Se recomienda la vacunación contra la hepatitis B antes del alta del nido a todos los recién nacidos con un peso >2 kg, independientemente del estado de hepatitis materno.

Existen pruebas de detección selectiva neonatal de diversas enfermedades genéticas, metabólicas, hematológicas y endocrinas. Todos los estados de EE.UU. tienen programas de detección neonatal, pero las pruebas exigidas varían de uno a otro (v. cap. 84) en función de la prevalencia de la enfermedad, las tasas de detección y los costes. Los trastornos (y sus tasas) que se diagnostican con más frecuencia son hipotiroidismo (52/100.000 recién nacidos), fibrosis quística (30/100.000), hemoglobinopatías (26/100.000), déficit de la deshidrogenasa del acil coenzima A de cadena media (6/100.000), galactosemia (5/100.000), fenilcetonuria (5/100.000) e hiperplasia suprarrenal (5/100.000). Para ser eficaces en identificar precozmente y tratar con rapidez las enfermedades tratables, los programas de detección no sólo deben incluir pruebas de laboratorio de alta calidad, sino también el seguimiento de los lactantes con resultados anómalos, la educación, el asesoramiento y el apoyo psicológico a las familias, y la derivación rápida del neonato para un diagnóstico preciso y su tratamiento.

Los trastornos de la audición, una morbilidad grave que afecta al desarrollo del habla y del lenguaje, pueden ser graves en 2 de cada 1.000 nacimientos, y afectan de forma global a 5 de cada 1.000 recién nacidos. Se debe hacer una detección selectiva universal de la hipoacusia en todos los neonatos para asegurar una intervención adecuada y rápida.

El cribado universal mediante pulsioximetría permite detectar precozmente una cardiopatía congénita cianótica dependiente del conducto arterioso (v. cap. 425).

El cribado universal de la hiperbilirrubinemia debe abarcar la valoración del riesgo en todos los lactantes con una determinación de los valores séricos o transcutáneos de bilirrubina antes del alta hospitalaria.

Se recomienda el cribado universal para la displasia de cadera congénita mediante la exploración física con las maniobras de Ortolani (sensación de que se reduce la cadera luxada) y de Barlow (luxación de cadera inestable desde el acetábulo), pero no está indicada la ecografía de cadera sistemática.

En ausencia de factores de riesgo no es necesario medir los valores de hematocrito ni de glucemia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

94.4 Cuidados en la unidad de neonatos sanos («nido»)

Waldemar A. Carlo

Una vez explorados, los recién nacidos sanos que no son de alto riesgo pueden ser trasladados a una unidad de neonatos sanos (normales) o a la habitación de la madre si el hospital dispone de habitaciones compartidas.

La cuna, preferiblemente de plástico transparente para facilitar la visibilidad y la atención, debe limpiarse con frecuencia. Todos los cuidados profesionales deben realizarse en la cuna, incluidos la exploración física, el cambio de pañales, la medición de la temperatura, la limpieza de la piel y otros procedimientos que, de llevarse a cabo en otro lugar, podrían convertirse en un foco de contacto y, posiblemente, en una vía para las infecciones cruzadas. La ropa corporal y de cuna debe ser mínima, sólo la necesaria para la comodidad del niño; la temperatura de la sala debe mantenerse alrededor de los 22-26 °C. La temperatura del niño debe medirse en la axila; aunque los intervalos entre los registros dependen de muchas circunstancias, no deben ser inferiores a 4 horas durante los 2-3 primeros días y a 8 horas después. Los límites normales de la temperatura axilar oscilan entre 36,5 y 37,4 °C. En cuanto al peso, basta con registrarlo al nacer y después una vez al día. Los recién nacidos sanos deben colocarse en decúbito supino para disminuir el riesgo de muerte súbita del lactante.

El vérnix se descama espontáneamente al cabo de 2-3 días y gran parte se adhiere a las ropas, por lo que deben ser cambiadas a diario. Los pañales deben comprobarse antes y después de cada toma y siempre que el niño llore, y se deben cambiar si están mojados o sucios. La zona perianal puede limpiarse con toallitas especiales para lactantes o con jabón neutro y agua tibia. El meconio y las heces deben ser limpiados de las nalgas con un algodón estéril humedecido con agua estéril. No debe retraerse el prepucio de los niños varones.

Los lactantes deben cumplir una serie de criterios mínimos para ser dados de alta hospitalaria (tabla 94-5). Los lactantes pretérmino tardíos (34-36 semanas) y los lactantes de alta precoz (<48 h) o muy precoz (<24 h) tienen más riesgo de reingreso hospitalario. El alta precoz requiere un seguimiento ambulatorio en el domicilio (personal de enfermería) o en la consulta en el transcurso de las 48 horas siguientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

94.5 Vínculo entre el lactante y sus progenitores

Waldemar A. Carlo

Véase también el capítulo 9.

El desarrollo de los neonatos normales depende en parte de una serie de respuestas afectivas que se intercambian entre la madre y su recién nacido y que los unen psicológica y fisiológicamente. El apoyo emocional de una familia cariñosa facilita y refuerza este vínculo. El proceso de unión puede ser importante para que algunas madres proporcionen cuidados amorosos durante el período neonatal y durante toda la infancia. La fuerza de este

Tabla 94-5 Criterios de alta precoz de la unidad de neonatos sanos*

Evolución sin complicaciones de los períodos preparto, intraparto y posparto
Parto vaginal
Parto único en la semana 38-42: adecuado para la edad gestacional
Constantes vitales normales incluyendo una frecuencia respiratoria de <60 respiraciones/minuto y una temperatura axilar de 36,1-37 °C en cuna
Exploración física que no revele anomalías que requieran mantener el ingreso hospitalario
Micción; deposición (×1)
Al menos dos tomas satisfactorias sin complicaciones
Ausencia de hemorragia excesiva tras la circuncisión (2 horas después)
Ausencia de ictericia en las primeras 24 horas después del parto; si se observa ictericia, tratamiento y seguimiento adecuados puestos en marcha
Seguridad de que los progenitores tienen conocimientos, capacidad y confianza para cuidar del niño en casa:
Alimentación
Cuidados del cordón umbilical, la piel y los genitales
Reconocimiento de enfermedades (ictericia, alimentación escasa, letargo, fiebre, etc.)
Seguridad del bebé (asiento para el coche, sueño en decúbito supino, etc.)
Disponibilidad de apoyo por parte de la familia y del médico (seguimiento médico)
Pruebas de laboratorio:
Sífilis
Antígeno de superficie de la hepatitis B y vacunación o cita para la misma
Prueba de Coombs y grupo sanguíneo si estuviese indicado
Cribado metabólico ampliado: fenilcetonuria, hipotiroidismo, galactosemia, drepanocitosis
Cribado sobre la audición
Ausencia de riesgos sociales:
Abuso de sustancias
Antecedentes de malos tratos a menores
Violencia doméstica
Enfermedad mental
Madre adolescente
Sin techo
Barreras para el seguimiento
Identificación del responsable médico posterior

*No es probable que todos estos criterios se cumplan antes de las 48 horas de vida.
Adaptada de la American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for perinatal care, *7.ª ed., Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: The Apgar score, *Pediatrics* 117:1444-1447, 2006.

Kelleher J, Bhat R, Salas AA: Oronasopharyngeal suction versus wiping of the mouth and nose at birth: a randomized equivalency trial, *Lancet* 382:326-330, 2013.

Lie KK, Grøholt EK, Eskild A: Association of cerebral palsy with Apgar score in low and normal birthweight infants: population based cohort study, *BMJ* 341:817, 2010.

Paneth N: Apgar score and risk of cerebral palsy, *BMJ* 341:788-789, 2010.

Van Rheenen P: Delayed cord clamping and improved infant outcomes, *BMJ* 343:1233-1234, 2011.

Velaphi S, Perlman J: Wiping versus suction to clear neonatal airways at birth, *Lancet* 382:290-291, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists: *Care of the newborn. In Guidelines for perinatal care*, ed 7, Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics.

Centers for Disease Control and Prevention: Impact of expanded newborn screening—United States, 2006, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:1012-1015, 2008.

Conner JM, Soll RF, Edwards WH: Topical ointment for preventing infection in preterm infants, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD001150, 2004.

Friedman MA, Spitzer AR: Discharge criteria for the term newborn, *Pediatr Clin North Am* 51:599-618, 2004.

Janssen PA, Selwood BL, Dobson SR, et al: To dye or not to dye: a randomized, clinical trial of a triple dye/alcohol regime versus dry cord care, *Pediatrics* 111:15-20, 2003.

Mally P, Bailey S, Hendricks-Muñoz KD: Clinical issues in the management of late preterm infants, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 40(9):217-234, 2010.

Puckett RM, Offringa M: Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates, *Cochrane Database Syst*(4):CD002776, 2000.

Wilcken B, Haas M, Joy P, et al: Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years, *Pediatrics* 124:e241-e248, 2009.

booksmedicos.org

vínculo es tan grande que les da fuerzas a la madre y al padre para realizar sacrificios inusuales con el cuidado diario del lactante, para atenderle noche tras noche, para alimentarlo durante las 24 horas del día, atenderle cuando llora, etc. Estos sacrificios continúan durante muchos años, ya que los progenitores dedican gran parte de su vida a sus hijos.

El vínculo se inicia antes del nacimiento con la planificación y confirmación del embarazo y con la aceptación del desarrollo del feto como individuo, empezando habitualmente por un hecho incomparable como es el «avivamiento» o la sensación de los movimientos fetales. Después del parto, y durante las semanas siguientes, el contacto sensitivo (visual, auditivo, olfatorio) y físico entre la madre y el niño desencadena diversas interacciones mutuamente reconfortantes y placenteras, como cuando la madre toca las extremidades y la cara del niño con las yemas de sus dedos, lo toma en brazos o acaricia su espalda. El tacto con las mejillas del niño despierta una respuesta de giro hacia la cara de la madre o hacia el pecho, frotando el pezón con los labios y la lengua, lo que constituye un potente estímulo para la secreción de prolactina. El estado inicial de alerta tranquila del niño proporciona una buena oportunidad para el contacto ocular, que es muy importante para estimular los sentimientos amorosos y posesivos de muchos padres hacia sus hijos. El llanto del niño despierta una respuesta maternal de tocarle y de hablarle con una voz suave, tranquilizadora y de tono más alto. El contacto inicial entre la madre y el niño debe establecerse en el paritorio, y durante las primeras horas deben proporcionarse oportunidades para ampliar este contacto íntimo y establecer la lactancia. Un vínculo maternofilial anormal o tardío secundario a prematuridad, enfermedades maternas o del niño, malformaciones o estrés familiar, puede poner en peligro el desarrollo del niño y la capacidad de la madre para cuidarlo. Han de diseñarse políticas hospitalarias que estimulen este contacto maternofilial. Los nidos abiertos, las habitaciones compartidas con espacio para la cuna, el cuidado de los progenitores y el tratamiento centrado en la familia aumentan las oportunidades para mejorar la interacción entre los progenitores y el recién nacido.

UNIDAD DE NEONATOS SANOS Y LACTANCIA MATERNA

En el capítulo 45 se aborda con detalle el tema de la lactancia materna y artificial.

Existen numerosas pruebas que demuestran los beneficios de la lactancia materna, tanto para el lactante como para la madre. Las prácticas hospitalarias que estimulan una lactancia materna satisfactoria son la educación y el estímulo prenatal, el contacto maternofilial inmediato después del parto con una alimentación por succión, a demanda y en la habitación de la madre, la inclusión del padre en la educación prenatal sobre la lactancia materna y el apoyo de mujeres experimentadas. Es razonable que el niño mame al menos 5 minutos de cada pecho, con lo que puede obtener la mayor parte del contenido existente a la vez que estimula el aumento de la secreción láctea. Más tarde puede ampliarse el tiempo de cada toma en función de la comodidad y el deseo de la madre y del hijo. Una madre confiada y relajada, apoyada por un entorno domiciliario y hospitalario estimulante, tiene muchas probabilidades de llevar a cabo una buena lactancia. La iniciativa Hospital Amigo de los Niños (Baby-Friendly Hospital Initiative) supone un esfuerzo global (apoyado por la Organización Mundial de la Salud y la Fundación de las Naciones Unidas para la Infancia) para promover la lactancia materna, y recomienda diez pasos para que ésta sea satisfactoria (tabla 94-6). Algunas prácticas hospitalarias dificultan la lactancia materna al forzar tomas cada 4 horas, limitando su duración, utilizando sólo una mama para la lactancia, al limpiar los pezones con sustancias distintas del agua, al retrasar la primera toma, al dar suplementos con fórmulas artificiales o al utilizar una sedación profunda durante el parto.

Tabla 94-6 Diez pasos para una lactancia materna satisfactoria

Las instituciones que ofrezcan servicios de maternidad y cuidados para el recién nacido deben cumplir lo siguiente:

1. Tener por escrito un protocolo de lactancia materna que sea comunicado, de manera rutinaria, al personal sanitario.
2. Formar al personal sanitario para implantar este protocolo.
3. Informar a todas las mujeres embarazadas sobre los beneficios y la técnica de la lactancia materna.
4. Ayudar a que las madres inicien la lactancia materna en la primera media hora tras el nacimiento.
5. Enseñar a las madres cómo ofrecer el pecho y mantener la lactancia, aunque deban ser separadas de sus recién nacidos.
6. No ofrecer a los neonatos alimentos sólidos y líquidos distintos a la leche materna, a menos que sea por indicación *médica*.
7. Permitir que la madre y el recién nacido permanezcan juntos las 24 horas (habitación compartida).
8. Promover la lactancia materna a demanda.
9. No usar tetinas artificiales o chupetes en los recién nacidos que estén siendo alimentados con leche materna.
10. Fomentar la formación de grupos de apoyo a la lactancia materna y derivar a las madres a estos grupos tras el alta.

De Protecting, promoting and supporting breastfeeding: the special role of maternity services. A joint WHO/UNICEF statement. *Ginebra, 1989, Organización Mundial de la Salud.*

FÁRMACOS Y LACTANCIA MATERNA

Los fármacos que toma la madre pueden afectar a la producción y a la seguridad de su leche (tabla 94-7). Aunque la mayoría de los fármacos más utilizados son inocuos, debe confirmarse la seguridad de cualquier fármaco nuevo mientras la madre está dando de mamar antes de administrarlos y de continuar con la lactancia, o ambas. Los sedantes

Tabla 94-7 Fármacos y lactancia materna

CONTRAINDICADOS
Anfetaminas
Antineoplásicos
Bromocriptina
Ciclofosfamida
Cloranfenicol
Clozapina
Cocaína
Dietilestilbestrol
Doxorubicina
Ergotaminas
Éxtasis
Fenciclidina (PCP)
Heroína
Inmunodepresores
Kava
Litio
Metanfetamina
Metimazol
Radiofármacos
Sales de oro
Tiouracilo
Yoduros
Yohimbe

EVITAR O ADMINISTRAR CON PRECAUCIÓN
Alcohol
Amiodarona
Antagonistas β-adrenérgicos
Anticonceptivos orales
Antraquinonas (laxantes)
Ácido acetilsalicílico (salicilatos)
Atropina
Benzodiacepinas
Bromuros
Buprenorfina/naltrexona
Bupropión
Calciferol
Cáscara sagrada
Ciprofloxacino
Codeína
Dicumarol
Dihidrotaquisterol
Domperidona
Estrógenos
Fenobarbital*
Hidrocodona
Marihuana
Meperidina
Metoclopramida
Metronidazol
Oxicodona
Primidona
Psicotrópicos
Reserpina
Salicilazosulfapiridina (sulfasalazina)

PROBABLEMENTE SEGUROS
Aciclovir
Aldomet
Anestésicos
Antibióticos (no cloranfenicol)
Antiepilépticos
Antihistamínicos*
Antitiroideos (no metimazol)
Bishidroxicumarina (dicumarol)
Ciclosporina
Clorpromazina*
Depo-Provera
Digoxina
Diuréticos
Fenitoína
Fluoxetina
Furosemida
Haloperidol*
Heparinas de bajo peso molecular
Hidralazina
Indometacina, otros antiinflamatorios no esteroideos
Metadona*
Metformina
Morfina
Paracetamol
Paroxetina
Prednisona
Propiltiouracilo
Propranolol
Relajantes musculares
Sedantes*
Sertralina
Teofilina
Vitaminas
Warfarina

*Cuidado con el efecto sedante.

booksmedicos.org

Tabla 94-8 Resumen de microorganismos infecciosos detectados en la leche materna y en enfermedades del recién nacido

MICROORGANISMO INFECCIOSO	¿SE DETECTA EN LA LECHE MATERNA?	¿HAY ALGÚN CASO DESCRITO DE ENFERMEDAD EN EL NEONATO POR LACTANCIA MATERNA?	¿ES LA INFECCIÓN MATERNA UNA CONTRAINDICACIÓN PARA LA LACTANCIA?
BACTERIAS			
Mastitis/*Staphylococcus aureus*	Sí	No	No, a menos que haya un absceso mamario presente
Mycobacterium tuberculosis:			
Enfermedad activa	Sí	No	Sí, por diseminación aérea o mastitis tuberculosa
Resultado positivo de la prueba cutánea con derivado proteico purificado, resultados negativos en la radiografía de tórax	No	No	No
Escherichia coli, otros bacilos gramnegativos	Sí, almacenada	Sí, almacenada	—
Estreptococos del grupo B	Sí	Sí	No*
Listeria monocytogenes	Sí	Sí	No*
Coxiella burnetii	Sí	Sí	No*
Sífilis	No	No	No†
VIRUS			
VIH	Sí	Sí	Sí, países desarrollados
Citomegalovirus:			
Lactante a término	Sí	Sí	No
Lactante pretérmino	Sí	Sí	Evaluar individualmente
Virus de la hepatitis B	Sí, antígeno de superficie	No	No, países desarrollados‡
Virus de la hepatitis C	Sí	No	No§
Virus de la hepatitis E	Sí	No	No
Virus de la leucemia de células T de origen humano (HTLV)-1	Sí	Sí	Sí, países desarrollados
HTLV-2	Sí	?	Sí, países desarrollados
Virus herpes simple	Sí	No/¿sí?	No, a menos que haya vesículas mamarias presentes
Rubéola			
Tipo salvaje	Sí	Sí, excepcional	No
Vacunación	Sí	No	No
Virus varicela-zóster	Sí	No	No, cubriendo las lesiones activas¶
Virus de Epstein-Barr	Sí	No	No
Virus del herpes humano (VHH)-6	No	No	No
VHH-7	Sí	No	No
Virus del Nilo occidental	Posible	Posible	Desconocido
PARÁSITOS			
Toxoplasma gondii	Sí	Sí, un caso	No

*Siempre y cuando la madre y el niño tomen los antibióticos adecuados.
†Tratar a la madre y al niño en caso de enfermedad activa.
‡Vacunación e inmunoglobulina al nacer.
§Siempre y cuando la madre sea seronegativa para el VIH. Debe advertirse a las madres que existe un riesgo teórico de transmisión del virus de la hepatitis C a través de la leche materna, aunque no se haya demostrado.
¶Tratar adecuadamente la varicela o administrar la profilaxis al recién nacido.
Modificada de Jones CA: Maternal transmission of infectious pathogens in breast milk, J Paediatr Child Health *37:576–582, 2001.*

administrados a la madre pueden provocar sedación en el niño. Los fármacos que son ácidos débiles, compuestos de moléculas grandes, los que se unen a proteínas plasmáticas o se absorben mal en el intestino materno o del niño tienen escasas probabilidades de afectar al neonato.

CONTRAINDICACIONES PARA LA LACTANCIA MATERNA

Las contraindicaciones médicas a la lactancia materna en EE.UU. son la galactosemia, la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce y la fenilcetonuria. Entre las enfermedades maternas que contraindican la lactancia están la infección por el VIH, el virus de la leucemia de células T del tipo humano 1 y 2, la tuberculosis activa (hasta que reciban tratamiento apropiado durante 2 semanas o más y no se consideren contagiosos), la infección de la mama por virus del herpes y el tratamiento materno con algunos compuestos radioactivos (tabla 94-8).

La leche humana donada, y en particular la adquirida vía Internet, puede estar contaminada por patógenos potenciales. La contaminación preocupa mucho menos en el caso de la leche humana no pasteurizada obtenida a partir de bancos de leche.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **95**

Embarazos de alto riesgo

Waldemar A. Carlo
y Namasivayam Ambalavanan

Los embarazos de alto riesgo son aquellos que aumentan las probabilidades de aborto, muerte fetal, parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino, dificultad en la transición cardiopulmonar o metabólica al nacer, enfermedad fetal o neonatal, malformaciones congénitas, retraso mental u otras minusvalías (tabla 95-1; v. cap. 96). Algunos factores, como la ingestión de un fármaco teratógeno en el primer trimestre, presentan una relación causal con el riesgo; otros, como el hidramnios, son asociaciones que ponen sobre aviso al clínico para determinar la etiología y evitar los riesgos inherentes relacionados con un exceso de líquido amniótico. El 10-20% de las mujeres embarazadas pueden clasificarse como de «alto riesgo» por su historia clínica, y casi la mitad de la morbimortalidad perinatal se asocia a estos embarazos. Para reducir

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding: Breastfeeding and the use of human milk, *Pediatrics* 129:e827-e841, 2012.

Becker GE, Remmington S, Remmington T: Early additional food and fluids for healthy breastfed full-term infants (review), *Cochrane Database Syst Rev*(12): CD006462, 2011.

Briggs GG, Freeman RK, Sumner JY: *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*, Philadelphia, 2005, Lippincott Williams & Wilkins.

Fortinguerra F, Clavenna A, Bonati M: Psychotropic drug use during breastfeeding: a review of the evidence, *Pediatrics* 124:e547-e556, 2009.

Johnston M, Landers S, Noble L, et al: Breastfeeding and the use of human milk, *Pediatrics* 129:e827-e841, 2012.

Keim SA, Hogan JS, McNamara KA, et al: Microbial contamination of human milk purchased via the Internet, *Pediatrics* 132:e1227-e1235, 2013.

Kennell JH, Klaus MH: Bonding: recent observations that alter perinatal care, *Pediatr Rev* 19:4-12, 1998.

Lam J, Kelly L, Ciszkowski C, et al: Central nervous system depression of neonates breastfed by mothers receiving oxycodone for postpartum analgesia, *J Pediatr* 160:33-37, 2012.

Neu J, Sullivan S: Baby and breast: a dynamic interaction, *Pediatr Res* 71:135, 2012.

Quigley MA, Hockley C, Carson C, et al: Breastfeeding is associated with improved child cognitive development: a population-based cohort study, *J Pediatr* 160:25-32, 2012.

Sachs HC, AAP Committee on Drugs: The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics, *Pediatrics* 132:e796-e809, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 95-1 Factores asociados a embarazo de alto riesgo

ECONÓMICOS
Pobreza
Desempleo
Carencia de seguro de enfermedad, seguro sanitario insuficiente
Dificultad de acceso a la atención prenatal
CULTURALES Y DE COMPORTAMIENTO
Escaso nivel educativo
Actitudes inadecuadas hacia la atención sanitaria
Asistencia prenatal inadecuada o ausente
Tabaquismo, alcohol, drogadicción
Edad inferior a 20 años o superior a 40
Madre soltera
Intervalo breve entre embarazos
Carencia de grupo de apoyo (esposo, familia, religión)
Estrés (físico, psicológico)
Raza negra
BIOLÓGICOS Y GENÉTICOS
Hijos previos pretérmino o con bajo peso al nacer
Peso bajo para la talla
Escasa ganancia de peso durante el embarazo
Talla baja
Nutrición insuficiente
Consanguinidad
Efectos intergeneracionales
Bajo peso de la madre al nacer
Enfermedades hereditarias (errores innatos del metabolismo)
REPRODUCTIVOS
Cesárea anterior
Infertilidad previa
Embarazo mediante técnicas de reproducción asistida
Gestación prolongada
Trabajo de parto prolongado
Hijo anterior con parálisis cerebral, retraso mental, traumatismo en el parto, malformación congénita
Presentación anómala (nalgas)
Gestaciones múltiples
Rotura prematura de membranas
Infecciones (sistémicas, amnióticas, extraamnióticas, del cuello uterino)
Preeclampsia o eclampsia
Metrorragia (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa)
Paridad (0 o más de 5 partos previos)
Alteraciones del útero o del cuello uterino
Enfermedades fetales
Crecimiento fetal anómalo
Trabajo de parto prematuro idiopático
Prematuridad iatrogénica
Valores séricos de α-fetoproteína materna altos o bajos
MÉDICOS
Diabetes mellitus
Hipertensión
Cardiopatía congénita
Enfermedad autoinmunitaria
Anemia drepanocítica
Cirugía/traumatismo intercurrente
Enfermedades de transmisión sexual
Estados de hipercoagulabilidad de la madre
Exposición a fármacos
Infecciones TORCH (toxoplasmosis, otros, rubéola, citomegalovirus, herpes simple)

la mortalidad y la morbilidad perinatales es importante valorar los riesgos anteriores al parto, aunque algunas mujeres sólo entran dentro del grupo de alto riesgo al llegar al período de dilatación o al expulsivo; por tanto, es esencial la vigilancia cuidadosa durante todo el parto.

Es importante identificar los embarazos de alto riesgo, no sólo porque constituye el primer paso para la prevención, sino también porque si el médico conoce las posibles dificultades puede adoptar medidas terapéuticas que permitan disminuir los riesgos para el feto y el neonato.

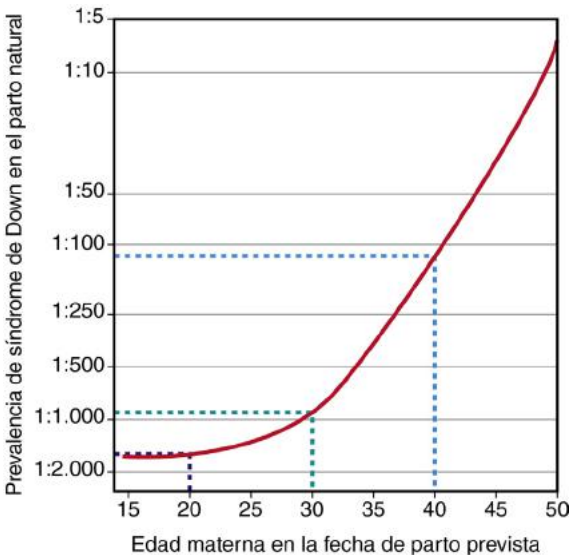

Figura 95-1 Prevalencia de síndrome de Down en el parto natural en función de la edad de la madre. *(De Wald NJ, Leck I:* Antenatal and neonatal screening, *2.ª ed., Oxford, 2000, Oxford University Press.)*

FACTORES GENÉTICOS

Las anomalías cromosómicas, las malformaciones congénitas, los errores innatos del metabolismo, el retraso mental o cualquier enfermedad familiar en parientes consanguíneos aumentan el riesgo de que el recién nacido presente el mismo cuadro. Se debe interrogar de forma específica sobre cualquier enfermedad que afecte a uno o varios parientes consanguíneos, ya que muchos padres sólo reconocen las manifestaciones clínicas obvias de las enfermedades genéticas.

FACTORES MATERNOS

Los hijos de madres que han recibido una atención prenatal correcta y que tienen 20-30 años son los que presentan la tasa de mortalidad neonatal más baja. Los embarazos de las adolescentes y los de las mujeres mayores de 40 años, sobre todo si son primíparas, conllevan un riesgo mayor de retraso del crecimiento intrauterino, sufrimiento fetal o muerte intrauterina. La edad avanzada de la madre aumenta el riesgo de malformaciones fetales cromosómicas y no cromosómicas (fig. 95-1).

Las enfermedades maternas (tabla 95-2), los embarazos múltiples (sobre todo los de gemelos monocoriales), las infecciones (tabla 95-3) y algunos fármacos (cap. 96) aumentan los riesgos para el feto. El uso de técnicas de reproducción asistida (fertilización in vitro, inyección intracitoplasmática del esperma) incrementa el riesgo de mortalidad perinatal, morbilidad del lactante, prematuridad, los nacimientos de bajo y muy bajo peso y de parálisis cerebral, debido en su mayor parte al aumento en el número de embarazos múltiples con este tipo de tecnología; los riesgos de defectos en el parto también están aumentados, en parte por los efectos epigenéticos sobre la expresión de los genes.

Los **partos pretérmino** son frecuentes en los embarazos de alto riesgo (cap. 97). Los factores que se asocian a la prematuridad se reflejan en la tabla 95-1 e incluyen marcadores biológicos como el acortamiento del cuello uterino, la infección genital, la fibronectina fetal en las secreciones cervicovaginales, la α-fetoproteína sérica y la rotura prematura de membranas (RPM). Esta última aparece en el 30-40% de los partos pretérmino y es una de las primeras causas identificables de prematuridad. El parto prematuro suele ser difícil de predecir.

Tanto el **polihidramnios** como el **oligohidramnios** indican que el embarazo es de alto riesgo. Aunque el líquido amniótico tiene una tasa de recambio muy rápida, su volumen va aumentando de forma gradual durante el embarazo normal, en cantidades por debajo de 10 ml/día hasta las 34 semanas de gestación, y a partir de ese momento su producción comienza a disminuir lentamente. El volumen total varía de unos embarazos normales a otros, de forma que a término oscila entre 500 y 2.000 ml. Un volumen superior a 2.000 ml en el tercer trimes-

booksmedicos.org

Tabla 95-2 Enfermedades maternas que afectan al feto o al recién nacido

ENFERMEDAD	EFECTO(S)	MECANISMO(S)
Anemia drepanocítica	Parto pretérmino, retraso del crecimiento intrauterino, mortinato	La drepanocitosis materna produce hipoxia fetal
Autoanticuerpos contra los receptores del folato	Defectos del tubo neural	Bloqueo de la captación celular de folato
Bocio endémico	Hipotiroidismo	Déficit de yodo
Cardiopatía cianótica	Retraso del crecimiento intrauterino	Aporte de oxígeno fetal bajo
Colestasis	Parto pretérmino, muerte fetal intrauterina	Desconocido, posiblemente hepatitis E
Diabetes mellitus:		
Grave	Restricción del crecimiento	Vasculopatías, insuficiencia placentaria
Leve	Grande para la edad gestacional, hipoglucemia	Hiperglucemia fetal: produce hiperinsulinemia; la insulina promueve el crecimiento
Distrofia miotónica	Distrofia miotónica neonatal, contracturas congénitas, insuficiencia respiratoria	Anticipación genética
Drogadicción	Retraso del crecimiento intrauterino, síndrome de abstinencia neonatal	Efecto directo de la droga más nutrición deficiente
Enfermedad de Graves	Tirotoxicosis neonatal transitoria	Paso de anticuerpo estimulante del tiroides a través de la placenta
Fenilcetonuria	Microcefalia, retraso	Valores elevados de fenilalanina fetal
Herpes gestacional (no infeccioso)	Exantema ampolloso, muerte fetal intrauterina	Autoanticuerpo similar al del pénfigo ampolloso
Hiperparatiroidismo	Hipocalcemia neonatal	El calcio materno pasa al feto y suprime la glándula paratiroides fetal
Hipertensión	Retraso del crecimiento intrauterino, muerte fetal intrauterina	Insuficiencia placentaria, hipoxia fetal
Lupus eritematoso sistémico	Bloqueo cardíaco congénito, exantema, anemia, trombocitopenia, neutropenia	Anticuerpos dirigidos contra el corazón fetal, eritrocitos y leucocitos, y plaquetas
Melanoma maligno	Tumor fetal o de la placenta	Metástasis
Miastenia grave	Miastenia neonatal transitoria	La inmunoglobulina contra el receptor de la acetilcolina atraviesa la placenta
Neoplasia del cuello uterino	Rotura prematura de membranas	Asociado a resección electroquirúrgica con asa o a conización
Neutropenia o trombocitopenia isoinmunitarias	Neutropenia o trombocitopenia	Los anticuerpos específicos contra los neutrófilos o las plaquetas cruzan la placenta cuando la madre está sensibilizada
Nutrición insuficiente	Retraso del crecimiento intrauterino, resistencia a la insulina en la edad adulta	Reducción de los nutrientes del feto, programación nutricional
Obesidad	Macrosomía, hipoglucemia	Desconocido
Preeclampsia, eclampsia	Retraso del crecimiento intrauterino, trombocitopenia, neutropenia, muerte fetal	Insuficiencia uteroplacentaria, hipoxia fetal, vasoconstricción
Púrpura trombocitopénica idiopática	Trombocitopenia	Paso a través de la placenta de anticuerpos plaquetarios maternos inespecíficos
Sensibilización Rh o de otros grupos sanguíneos	Anemia fetal, hipoalbuminemia, anasarca, ictericia neonatal	Los anticuerpos atraviesan la placenta y se dirigen contra las células fetales con antígenos
Trasplante renal	Retraso del crecimiento intrauterino	Insuficiencia uteroplacentaria

tre indica polihidramnios, mientras que un volumen inferior a 500 ml indica oligohidramnios. El polihidramnios complica el 1-3% de las gestaciones, mientras que el oligohidramnios complica el 1-5% de los casos. Los criterios ecográficos para el diagnóstico se basan en el índice del líquido amniótico, que se calcula midiendo el diámetro vertical de las bolsas de líquido amniótico en cuatro cuadrantes; un índice >24 cm sugiere polihidramnios y uno <5 cm oligohidramnios.

El **polihidramnios agudo** es raro y suele asociarse a un trabajo de parto y un alumbramiento prematuros. El **polihidramnios crónico** se diagnostica en el tercer trimestre por la discrepancia entre el tamaño uterino y la edad de gestación; en ocasiones pasa desapercibido hasta que la paciente tiene un trabajo de parto disfuncional o se observa un exceso anormal de líquido amniótico durante el expulsivo. El polihidramnios se asocia a parto prematuro, desprendimiento prematuro de placenta, múltiples malformaciones congénitas, alteraciones neuromusculares fetales u obstrucción del aparato gastrointestinal que afecta a la reabsorción del líquido amniótico deglutido normalmente por el feto (tabla 95-4). El aumento de la diuresis fetal o la formación de edema también se relacionan con el exceso de líquido amniótico. La ecografía demuestra una mayor cantidad de líquido alrededor del feto y permite detectar malformaciones fetales, anasarca, derrames pleurales o ascitis. En el 60% de los casos no se puede determinar la etiología. El polihidramnios sintomático puede tratarse con amniocentesis repetidas o la administración a la madre de un ciclo corto de indometacina, si el problema se debe a un exceso de micción fetal. Las indicaciones del tratamiento del polihidramnios abarcan la dificultad respiratoria aguda

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 95-3 Infecciones maternas que afectan al feto o al recién nacido

INFECCIÓN	MODO DE TRANSMISIÓN	CONSECUENCIAS
BACTERIAS		
Estreptococo del grupo B	Cervical ascendente	Sepsis, neumonía
Escherichia coli	Cervical ascendente	Sepsis, neumonía
Listeria monocytogenes	Transplacentario	Sepsis, neumonía
Ureaplasma urealyticum	Cervical ascendente	Neumonía, meningitis
Mycoplasma hominis	Cervical ascendente	Neumonía
Chlamydia trachomatis	Canal del parto	Conjuntivitis, neumonía
Sífilis	Transplacentario, canal del parto	Sífilis congénita
Borrelia burgdorferi	Transplacentario	Prematuridad, muerte fetal
Neisseria gonorrhoeae	Canal del parto	Oftalmía (conjuntivitis), sepsis, meningitis
Mycobacterium tuberculosis	Transplacentario	Prematuridad, muerte fetal, tuberculosis congénita
Ehrlichiosis granulocítica	Transplacentario	Sepsis
VIRUS		
Rubéola	Transplacentario	Rubéola congénita
Citomegalovirus	Transplacentario, leche materna (rara)	Citomegalovirus congénito o asintomático
VIH	Transplacentario, canal del parto, leche materna	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida congénita
Hepatitis B	Canal del parto, transplacentario, leche materna	Hepatitis neonatal, estado de portador del antígeno de superficie de la hepatitis B crónica
Hepatitis C	Transplacentario	Infrecuente, pero hepatitis neonatal y estado de portador posible
Coriomeningitis linfocítica	Transplacentario	Fetal, muerte neonatal; hidrocefalia, coriorretinitis
Herpes simple tipo 2 o 1	Transplacentario	Virus herpes simple congénito
	Canal del parto, ascendente	Encefalitis neonatal, viremia diseminada
Varicela-zóster	Transplacentario:	
	Precoz	Anomalías congénitas
	Tardío	Varicela neonatal
Parvovirus	Transplacentario	Anemia fetal, anasarca
Coxsackie B	Fecal-oral	Miocarditis, meningitis, hepatitis
Poliomielitis	Transplacentario	Poliomielitis congénita
Epstein-Barr	Transplacentario	Anomalías (¿?)
Sarampión	Transplacentario	Aborto, sarampión fetal
Del Nilo occidental	Transplacentario	Coriorretinitis, necrosis cerebral focal
Virus dengue	Transplacentario	Trombocitopenia, linfocitosis
PARÁSITOS		
Toxoplasmosis	Transplacentario	Toxoplasmosis congénita o asintomática
Paludismo	Transplacentario	Aborto, prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino
Tripanosomiasis	Transplacentario	Enfermedad de Chagas congénita
Anquilostomiasis	Ninguno	Anemia materna, bajo peso al nacer
HONGOS		
Candida	Cervical ascendente	Sepsis, neumonía, exantema
PRIONES		
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Transplacentario, calostro	Vía hipotética, no hay datos a largo plazo

materna, la amenaza de parto prematuro o para dar tiempo a la maduración pulmonar fetal mediada por la administración de corticoides.

El **oligohidramnios** se asocia a malformaciones congénitas, retraso del crecimiento intrauterino, malformaciones renales, vesicales o uretrales graves y fármacos que interfieren en la diuresis fetal (v. tabla 95-4). El oligohidramnios se hace más evidente a partir de la semana 20 de gestación, cuando la orina fetal se convierte en la principal fuente de líquido amniótico. La rotura de membranas es la causa más frecuente de oligohidramnios y debe descartarse cuando se sospeche oligohidramnios, sobre todo si se ha visto en la ecografía fetal una vejiga de tamaño normal. El oligohidramnios provoca deformaciones fetales por compresión, como sufrimiento fetal, pie equinovaro, manos en forma de pala y aplanamiento del puente nasal. La complicación más grave del oligohidramnios crónico es la **hipoplasia pulmonar.** El riesgo de compresión del cordón umbilical durante el trabajo de parto y el período expulsivo es mayor en los embarazos complicados con oligohidramnios y puede aminorarse mediante la infusión de suero salino en el líquido amniótico. Dicha amnioinfusión profiláctica intraparto disminuye la necesidad de cesáreas y mejora las puntuaciones del índice Apgar.

La **detección selectiva prenatal** se utiliza para descubrir una serie de trastornos como es el síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas, defectos del tubo neural y otras malformaciones estructurales, la enfermedad de Tay-Sachs y otras enfermedades metabólicas genéticas, hemoglobinopatías y otros trastornos de la sangre, y la fibrosis quística. Los métodos de detección selectiva utilizados consisten en pruebas sanguíneas maternas, ecografías fetales y pruebas diagnósticas en células o en el líquido obtenido por amniocentesis o la biopsia de las vellosidades coriónicas, y muestras de sangre y tejido del feto. El ADN fetal libre de células en la sangre materna tiene una sensibilidad mayor (>99%) y tasas de falsos positivos menores para la trisomía 21 (síndrome de Down) y otras anomalías cromosómicas que la combinación de ecografía y determinaciones séricas maternas.

La **detección selectiva en el segundo trimestre** del embarazo (semanas 15 a 18) de la determinación de los valores de α-fetoproteína en el suero materno (AFPSM) permite identificar defectos abiertos del tubo neural. Alrededor del 90% de los embarazos complicados por estos defectos se asocia a valores altos de AFPSM, así como las gastrosquisis, el onfalocele, la nefrosis congénita, el embarazo gemelar y otras situaciones anómalas. Los valores bajos de AFPSM se asocian con un cálculo incorrecto de la edad de gestación, trisomía de los cromosomas 18 o 21 y retraso del crecimiento intrauterino.

Se considera una gestación de alto riesgo cuando el útero es demasiado grande o excesivamente pequeño. Un útero grande para la fase del embarazo calculada hace pensar en la existencia de un embarazo múltiple, hidramnios o un feto excesivamente grande; un lactante de un tamaño inapropiadamente pequeño sugiere oligohidramnios o un retraso del crecimiento intrauterino. La rotura prematura de membranas (RPM) antes de las 24 horas previas al alumbramiento incrementa el riesgo de infección fetal y de parto prematuro. La RPM a término suele desencadenar el

booksmedicos.org

Tabla 95-4 Enfermedades asociadas a trastornos del volumen del líquido amniótico

OLIGOHIDRAMNIOS
Fugas de líquido amniótico/rotura de membranas
Retraso del crecimiento intrauterino
Malformaciones fetales
Transfusión entre gemelos (donante)
Agenesia renal (síndrome de Potter)
Atresia uretral
Síndrome de abdomen en ciruela pasa
Hipoplasia pulmonar
Amnios nudoso
Indometacina
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina
Seudoobstrucción intestinal
POLIHIDRAMNIOS
Malformaciones congénitas:
Anencefalia
Hidrocefalia
Fístula traqueoesofágica
Atresia duodenal
Espina bífida
Labio o paladar hendidos
Malformación adenomatoide quística del pulmón
Hernia diafragmática
Síndromes:
Acondroplasia
Klippel-Feil
Trisomía 18
Trisomía 21
TORCH (toxoplasmosis, otros, rubéola, citomegalovirus, herpes simple)
Anasarca fetal
Múltiples anomalías congénitas
Otros:
Diabetes mellitus
Transfusión entre gemelos (receptor)
Anemia fetal
Insuficiencia cardíaca fetal
Enfermedad renal poliúrica
Enfermedades neuromusculares
Anasarca no inmunitario
Quilotórax
Teratoma
Idiopático

inicio del trabajo de parto en las 48 horas siguientes, pero conlleva un riesgo de corioamnionitis y de compresión del cordón umbilical. Con la **rotura prematura de membranas** antes de la semana 37, el período de tiempo previo al inicio del trabajo de parto es más largo y existen riesgos adicionales de prolapso del cordón, oligohidramnios, desprendimiento de placenta, malposición fetal y, si está presente durante más de 7 días en un feto durante el segundo trimestre, hipoplasia pulmonar, deformidades inducidas por el útero y contracturas de las extremidades. Un trabajo de parto largo y difícil incrementa el riesgo de lesiones mecánicas e hipóxicas. Un trabajo de parto corto y accidentado, con un período expulsivo precipitado, favorece el riesgo de asfixia fetal y de hemorragia intracraneal. El **desprendimiento de la placenta** en cualquier momento antes del parto, su implantación anormal o la compresión del cordón también son factores que aumentan las posibilidades de lesión cerebral por hipoxia fetal; un líquido amniótico pardo o turbio sugiere la presencia de meconio, posiblemente a causa de un episodio de hipoxia fetal.

Aunque la seguridad de cualquier parto depende de la habilidad del obstetra, existen peligros adicionales que se asocian a determinados procedimientos y que se deben a las circunstancias que obligan a ponerlos en práctica. El riesgo de **hemorragia intracraneal** es mayor en los niños que nacen con la ayuda de ventosa o fórceps que en los nacidos de partos vaginales espontáneos sin necesitar ayuda. Es probable que las muertes neonatales después de partos con fórceps medios o altos, extracciones de nalgas y versiones estén relacionadas con lesiones traumáticas intracraneales.

Los niños nacidos por **cesárea** tienen problemas que se pueden relacionar con las circunstancias obstétricas desfavorables que han determinado la necesidad de la intervención. En los embarazos normales a término, en ausencia de signos de sufrimiento fetal, el parto abdominal tiene mayor riesgo que el vaginal. No se sabe con certeza qué tipo de parto es más seguro para los fetos inmaduros viables que no muestran sufrimiento, sobre todo cuando la presentación es de nalgas; la cesárea puede suponer menos riesgo que el «estrés» de la dilatación y los potenciales efectos hipóxicos de las contracciones uterinas durante el parto vaginal. Las presentaciones de nalgas (alrededor del 3-4% de los partos a término) en las que no se asume la posición de cabeza tras una versión cefálica externa, también pueden beneficiarse de la cesárea. Un pequeño porcentaje de neonatos maduros nacidos por cesárea muestra cierto grado de dificultad respiratoria durante 1-2 días. Aunque el problema más frecuente suele ser una taquipnea transitoria, pueden manifestar un síndrome de dificultad respiratoria y de hipertensión pulmonar persistente, sobre todo en los hijos de madres que no estaban de parto, en aquéllos con una fecha incierta de madurez pulmonar, en los nacidos de madres diabéticas o en los que nacen tras un episodio de asfixia. No hay ninguna contraindicación para intentar un trabajo de parto después de una cesárea previa, pero en las mujeres con más de una cesárea previa hay mayor riesgo de rotura uterina. La cesárea programada debería demorarse, al menos, hasta cumplida la semana 39 de gestación, o más. Antes de dicha fecha aumenta el riesgo para los recién nacidos.

La anestesia y la analgesia afectan tanto al feto como a la madre; una hipoxemia materna grave secundaria a hipoventilación o una hipotensión provocada por la anestesia epidural puede dar lugar a una hipoxia fetal grave y shock. El uso adecuado de la medicación evita la narcosis fetal grave, a la vez que garantiza los beneficios de un parto suave y sin prisas. Sin embargo, incluso una administración cuidadosa suele producir una leve depresión en el recién nacido, cuyo llanto y respiración pueden demorarse 1-2 minutos y que a veces permanece inactivo durante varias horas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **96**

El feto

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

Las funciones principales de la medicina fetal son: 1) la valoración del crecimiento y la madurez fetales, 2) la evaluación del bienestar o del sufrimiento del feto, 3) la valoración de los efectos de las enfermedades maternas sobre el feto, 4) la evaluación de los efectos de los fármacos administrados a la madre sobre el feto y 5) la identificación y el tratamiento de las enfermedades y anomalías fetales. En el capítulo 8 se resumen algunos aspectos del crecimiento y desarrollo del feto humano.

96.1 Crecimiento y maduración fetales

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

La **ecografía** fetal es un procedimiento obstétrico frecuente y a la vez razonablemente seguro y preciso. Entre las indicaciones de la ecografía prenatal están el cálculo de la edad gestacional (fechas inciertas, discordancia entre el tamaño del útero y las fechas o sospecha de retraso del crecimiento), la determinación del volumen del líquido amniótico, el cálculo del peso fetal, la localización de la placenta y el número y la posición de los fetos, y la detección de malformaciones congénitas.

La ecografía permite comenzar a valorar el **crecimiento fetal** a partir de la 6.ª-8.ª semana de gestación. La valoración más exacta de la edad gestacional consiste en la medición ecográfica en el primer trimestre de la longitud vértex-cóccix o cráneo-caudal. El diámetro biparietal se usa para determinar la edad gestacional en el segundo trimestre. A partir de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG practice bulletin no. 115: vaginal birth after previous cesarean delivery, *Obstet Gynecol* 116:450-463, 2010.

American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG practice bulletin no. 127: management of preterm labor, *Obstet Gynecol* 119:1308-1317, 2012.

Benn PA, Chapman AR: Practical and ethical considerations of noninvasive prenatal diagnosis, *JAMA* 301:2154-2156, 2009.

Chiu RWK, Akolekar R, Zheng YWL, et al: Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study, *BMJ* 342:c7401, 2011.

Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al: Reproductive technologies and the risk of birth defects, *N Engl J Med* 366(19):1803-1812, 2012.

Ecker JL, Frigoletto FD Jr: Cesarean delivery and the risk-benefit calculus, *N Engl J Med* 356:885-888, 2007.

Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, et al: Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery, *N Engl J Med* 351:2581-2589, 2004.

Simpson JL: Cell-free fetal DNA and maternal serum analytes for monitoring embryonic and fetal status, *Fertil Steril* 99:1124-1134, 2013.

Steer PJ, Modi N: Elective caesarean sections—risks to the infant, *Lancet* 374:675-676, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

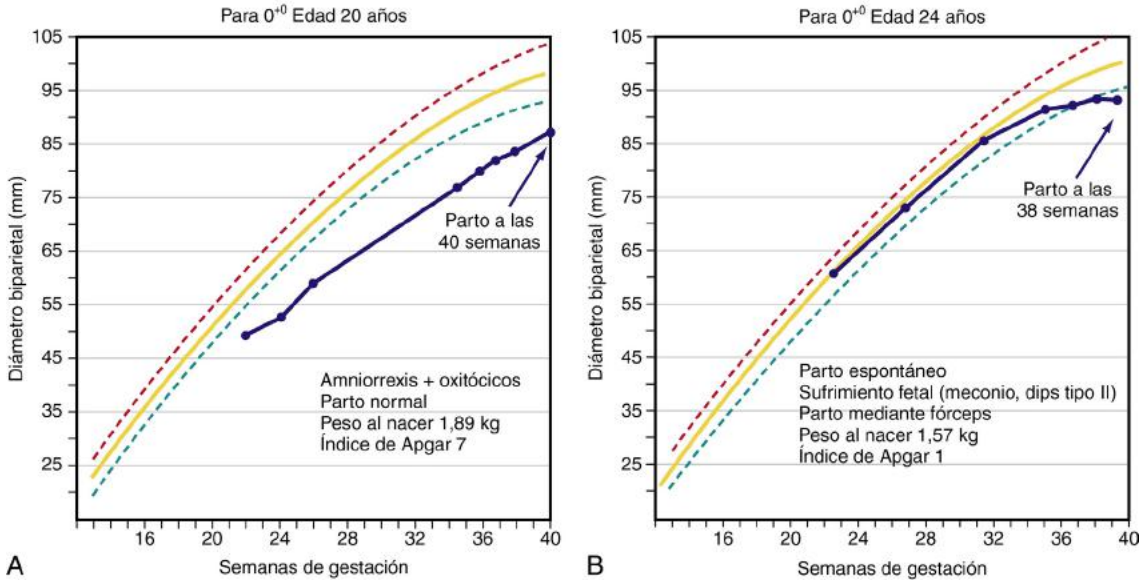

Figura 96-1 **A,** Ejemplo de un patrón de retraso del crecimiento de «perfil bajo» en un embarazo y parto sin complicaciones. El niño lloró al minuto y no presentó hipoglucemia. El peso en el nacimiento estaba por debajo del percentil 5 para la edad gestacional. **B,** Ejemplo de un patrón de retraso del crecimiento con «aplanamiento tardío». La madre tenía una historia típica de preeclampsia y el neonato tuvo sufrimiento fetal intraparto, un índice de Apgar bajo e hipoglucemia posnatal. El peso en el nacimiento estaba por debajo del percentil 5 para la edad de gestación. *(De Campbell S: Fetal growth,* Clin Obstet Gynecol *1:41-65, 1974.)*

la semana 30, el diámetro biparietal calcula de manera precisa la edad de gestación con un error de ±10 días. En fases más avanzadas del embarazo la precisión desciende a ±3 semanas. Los métodos que se utilizan para valorar la edad gestacional a término son la medición del perímetro abdominal y de la longitud del fémur. Si sólo se realiza una exploración ecográfica, la mayor parte de la información se obtiene cuando la ecografía se hace entre las semanas 18 y 20, ya que se puede valorar tanto la edad gestacional como la anatomía fetal. Las ecografías seriadas son útiles para valorar el crecimiento fetal. Se han identificado dos patrones de retraso del crecimiento fetal: un crecimiento fetal continuo por debajo de dos desviaciones estándar de la media para la edad gestacional correspondiente y una curva de crecimiento fetal normal que se enlentece o aplana de forma brusca en fases avanzadas de la gestación (fig. 96-1).

La **madurez y la determinación de la edad fetal** suelen valorarse mediante la anamnesis (fecha de la última regla [FUR]), la exploración física, la auscultación de ruidos cardíacos fetales a las 16-18 semanas, la percepción materna de los movimientos del feto (18-20 semanas), la altura del fondo uterino y mediante la ecografía (crecimiento). La maduración pulmonar puede calcularse determinando el contenido de sustancia tensioactiva del líquido amniótico (v. cap. 101.3).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

96.2 Sufrimiento fetal

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

El compromiso al que puede verse expuesto el feto puede ocurrir durante el período previo al parto o durante el propio parto; puede haber estado asintomático en el período prenatal. La vigilancia fetal antes del parto está justificada en todas las mujeres que tengan mayor riesgo de muerte fetal, como aquéllas con antecedentes de fetos muertos, crecimiento intrauterino retrasado (CIR), oligohidramnios o polihidramnios, embarazo múltiple, sensibilización Rh, trastornos hipertensivos, diabetes mellitus u otras enfermedades maternas crónicas, disminución de los movimientos fetales y embarazo postérmino. La causa más frecuente de sufrimiento fetal prenatal es la insuficiencia uteroplacentaria, la cual puede manifestarse clínicamente por CIR, hipoxia fetal, aumento de la resistencia vascular en los vasos sanguíneos del feto (figs. 96-2 y 96-3) y, en los casos graves, por una acidosis mixta metabólica (láctica) y respiratoria. Los objetivos de la

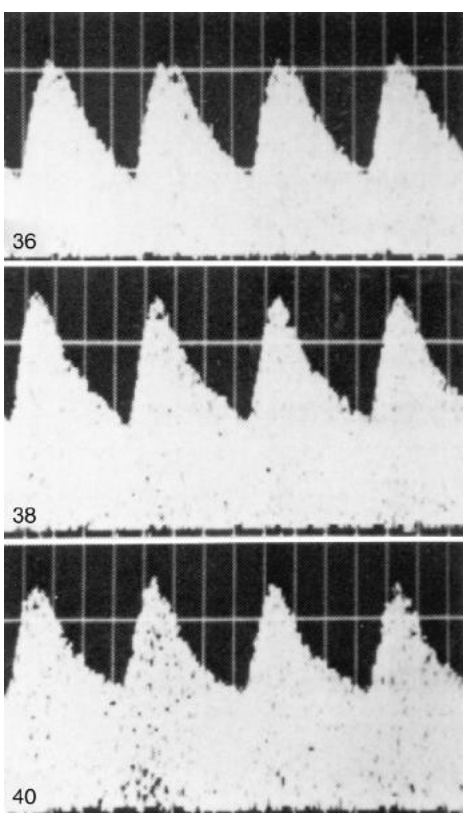

Figura 96-2 **Velocimetría Doppler normal en estudios secuenciales de las ondas de velocidad del flujo en la arteria umbilical del feto de un embarazo normal.** Obsérvese el flujo sistólico máximo con un flujo cardíaco menor pero constante durante la diástole. La relación entre sístole y diástole puede medirse, y en los embarazos normales es inferior a 3 a partir de la semana 30 de gestación. Los *números* indican la semana de gestación. *(De Trudinger B: Doppler ultrasound assessment of blood flow. En Creasy RK, Resnik R, editores:* Maternal-fetal medicine: principles and practice, *5.ª ed. Filadelfia, 2004, WB Saunders.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Grimes DA: When to deliver a stunted fetus, *Lancet* 364:483-484, 2004.

Lee ACC, Katz J, Blencowe H, et al: National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010, *Lancet* 1:e26-e36, 2013.

Ott WJ: Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography, *J Ultrasound Med* 19:661-665, 2000.

Stock SJ, Bricker L, Norman JE: Immediate versus deferred delivery of the preterm baby with suspected fetal compromise for improving outcomes (Review), *Cochrane Database Syst Rev*(7):CD008968, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

vigilancia fetal prenatal son evitar la muerte fetal intrauterina, prevenir la lesión cerebral por hipoxia y prolongar el embarazo en las mujeres con riesgo de parto pretérmino siempre que dicha prolongación sea segura, o provocar el parto si el feto está en peligro. En la tabla 96-1 se enumeran los métodos para valorar el bienestar fetal.

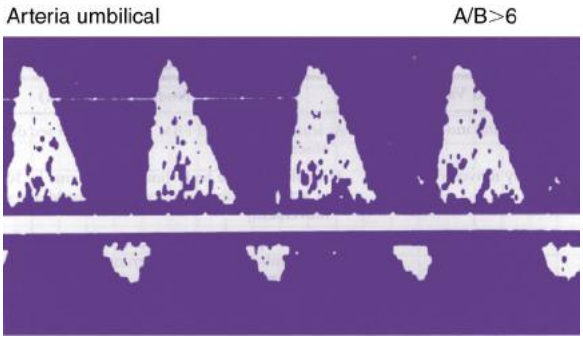

Figura 96-3 Doppler anormal de la arteria umbilical en el que el componente diastólico muestra un flujo en la dirección contraria. Este hallazgo aparece en la hipoxia intrauterina grave y en el retraso del crecimiento intrauterino. *(De Trudinger C: Doppler ultrasound assessment of blood flow. En Creasy RK, Resnik R, editores:* Maternal-fetal medicine: principles and practice, *5.ª ed., Filadelfia, 2004, WB Saunders.)*

Los métodos incruentos más frecuentemente utilizados son la cardiotocografía en reposo (CTGR), el perfil biofísico (PBF) completo y modificado y, menos frecuentemente, la cardiotocografía con contracciones (CTGC). La **CTGR** registra la presencia de aceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal consecutivas a los movimientos del feto. Una CTGR reactiva (normal) muestra dos aceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal de al menos 15 latidos/minuto y de 15 segundos de duración. Una CTGR arreactiva hace pensar en un compromiso fetal y obliga a realizar un estudio más detallado mediante una CTGC o un PBF. En la **CTGC** se analiza la respuesta de la frecuencia cardíaca fetal a las contracciones uterinas espontáneas o provocadas por estimulación del pezón o con oxitocina. Debe sospecharse compromiso fetal cuando la mayoría de las contracciones van seguidas de desaceleraciones tardías en un intervalo de 10 minutos. La CTGC está relativamente contraindicada en las mujeres con rotura prematura de membranas pretérmino o cicatriz uterina de una cesárea previa y en caso de embarazo múltiple, incompetencia cervical o placenta previa. La monitorización fetal tiene por objetivo evitar la muerte fetal intrauterina y la lesión hipóxica del encéfalo. Las tasas de falsos negativos de la CTGC y de la CTGR son bajas, pero las de falsos positivos son considerables. El **PBF** evalúa la respiración fetal, los movimientos corporales, el tono, la frecuencia cardíaca y el volumen de líquido amniótico, y se emplea para identificar de forma más precisa y segura el compromiso fetal (tabla 96-2). Cada observación presente recibe 2 puntos. Una puntuación total de 8-10 es tranquilizadora; un resultado de 6 es ambiguo y se debe repetir la prueba a las 12-24 horas; y

Tabla 96-1 Diagnóstico y evaluación del feto

MÉTODO	COMENTARIOS E INDICACIONES
TÉCNICAS DE IMAGEN	
Ecografía (tiempo real)	Biometría (crecimiento), detección de malformaciones (morfología) Perfil biofísico Volumen de líquido amniótico, anasarca
Ecografía (Doppler)	Velocimetría (velocidad del flujo sanguíneo) Detección del aumento de las resistencias vasculares secundario a hipoxia fetal
Embrioscopia	Diagnóstico precoz de malformaciones de las extremidades
Fetoscopia	Detección de malformaciones cutáneas, faciales o de las extremidades
RM	Definición de lesiones antes de la cirugía fetal
ANÁLISIS DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO	
Amniocentesis	Madurez fetal (proporción L:E), cariotipo (citogenética), análisis bioquímico de enzimas, diagnóstico genético molecular del ADN, determinación de bilirrubina o α-fetoproteína Cultivos bacterianos, detección de antígenos o genoma patógenos
Cordocentesis (muestras de sangre umbilical por vía percutánea)	Detección de grupo sanguíneo, anemia, hemoglobinopatías, trombocitopenia, acidosis, hipoxia, policitemia, respuesta de anticuerpos IgM a la infección Cariotipo rápido con diagnóstico genético molecular del ADN Tratamiento fetal (v. tabla 96-5)
ANÁLISIS DE TEJIDO FETAL	
Biopsia de vellosidades coriónicas	Cariotipo, análisis genético molecular del ADN, análisis enzimático
Biopsia cutánea	Enfermedades hereditarias de la piel*
Biopsia hepática	Análisis enzimático*
Células fetales circulantes o ADN en sangre materna o plasma	Análisis genético molecular del ADN, como análisis de micromatrices, número de cromosomas, pruebas de genes específicos o secuenciación genética
α-FETOPROTEÍNA SÉRICA MATERNA	
Elevada	Gemelos, defectos del tubo neural (anencefalia, espina bífida), atresia intestinal, hepatitis, nefrosis, muerte fetal, edad de gestación incorrecta
Disminuida	Trisomías, aneuploidía
CUELLO UTERINO MATERNO	
Fibronectina fetal	Indica riesgo de parto pretérmino
Cultivo bacteriano	Identifica el riesgo de infección fetal (estreptococos del grupo B, *Neisseria gonorrhoeae*)
Líquido	Determinación de rotura prematura de membranas
MONITORIZACIÓN BIOFÍSICA PRENATAL	
Cardiotocografía de reposo	Sufrimiento fetal, hipoxia
Cardiotocografía con contracción	Sufrimiento fetal, hipoxia
Perfil biofísico y perfil biofísico modificado	Sufrimiento fetal, hipoxia
Monitorización de la frecuencia cardíaca fetal intraparto	V. fig. 96-4

*El análisis genético del ADN en las muestras de vellosidades coriónicas, de amniocitos obtenidos mediante amniocentesis o de células fetales recuperadas de la circulación materna puede evitar la necesidad de una biopsia directa de los tejidos fetales si presentan el gen o el marcador genético investigado (p. ej., el gen de la distrofia muscular de Duchenne).

L:E, proporción lecitina: esfingomielina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 96-2 Puntuación del perfil biofísico: técnica e interpretación

VARIABLE BIOFÍSICA	PUNTUACIÓN NORMAL (2)	PUNTUACIÓN ANORMAL (0)
Movimientos de respiración fetal (MRF)	Al menos 1 episodio de MRF de no menos de 30 segundos de duración en un período de observación de 30 minutos	MRF ausentes o ningún episodio ≥30 segundos en 30 minutos
Movimiento corporal manifiesto	Al menos 3 movimientos discretos del cuerpo/extremidades en 30 minutos (los episodios de movimiento activo continuo se consideran como un solo movimiento)	Dos episodios o menos de movimiento del cuerpo/extremidades en 30 minutos
Tono fetal	Al menos 1 episodio de extensión activa con recuperación de la flexión de uno o más miembros o del tronco Abrir y cerrar la mano se considera tono normal	Extensión lenta con recuperación de flexión parcial, o movimiento de la extremidad en extensión completa, o ausencia de movimiento fetal con la mano fetal en desviación total o parcial
Frecuencia cardíaca fetal (FCF) reactiva	Al menos 2 episodios de aceleración de la FCF de ≥15 latidos/minuto de al menos 15 segundos de duración asociados a movimiento fetal en 30 minutos	Menos de 2 episodios de aceleración de la FCF o aceleración <15 latidos/minuto en 30 minutos
Volumen cualitativo del líquido amniótico (LA)*	Al menos 1 bolsa de LA que mide por lo menos 2 cm en dos planos perpendiculares	Ausencia de bolsas de LA o una bolsa <2 cm en dos planos perpendiculares

*Parecería razonable modificar los criterios para la disminución de líquido amniótico desde menos de 1 cm a menos de 2 cm. Evaluación biofísica fetal por ultrasonidos.
De Creasy RK, Resnik R, Iams JD, editores: Maternal-fetal medicine: principles and practice, *5.ª ed., Filadelfia, 2004, Saunders.*

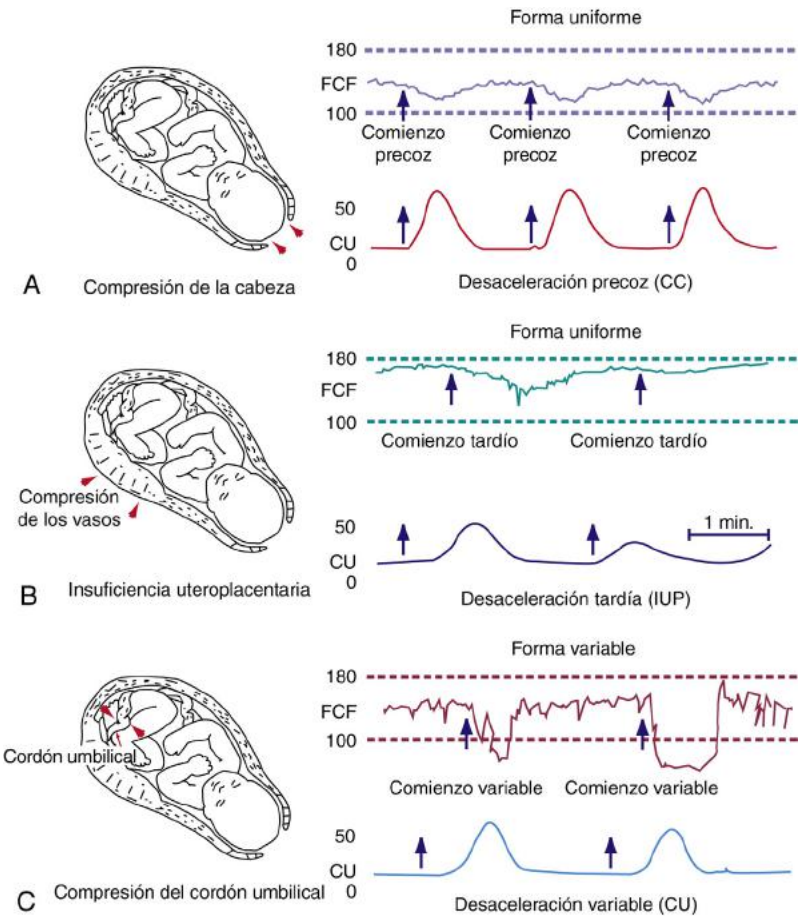

Figura 96-4 Patrones de las desaceleraciones periódicas de la frecuencia cardíaca fetal (FCF). **A,** Trazado que muestra una desaceleración precoz que se produce durante el punto máximo de la contracción uterina y que se debe a la presión que recibe la cabeza fetal. **B,** Trazado que muestra una desaceleración tardía debida a insuficiencia uteroplacentaria. **C,** Trazado que muestra una desaceleración variable secundaria a compresión del cordón umbilical. Las *flechas* señalan la relación temporal entre el comienzo de los cambios de la FCF y las contracciones uterinas. *(De Hon EH:* An atlas of fetal heart rate patterns. *New Haven, CT, 1968, Harty Press.)*

un resultado de 4 o menos puntos obliga a una evaluación inmediata y a considerar la inducción del parto. El PBF tiene un valor pronóstico negativo aceptable. En el PBF modificado se combina el cálculo ecográfico del volumen del líquido amniótico (índice de líquido amniótico) y la CTGR. Cuando los resultados de ambos son normales, es poco probable que haya sufrimiento fetal. Una disminución, ausencia o inversión de la velocidad de flujo diastólico en la aorta fetal o en la arteria umbilical en la ecografía con Doppler son signos de compromiso fetal (v. fig. 96-3 y tabla 96-1). En los fetos de alto riesgo suelen encontrarse anomalías combinadas como oligohidramnios, inversión de la velocidad del flujo sanguíneo diastólico en la arteria umbilical medida con Doppler y un PBF bajo.

El sufrimiento fetal *durante el trabajo de parto* puede detectarse monitorizando la frecuencia cardíaca del feto, la presión uterina y con determinaciones del pH en la sangre del cuero cabelludo del feto (fig. 96-4).

booksmedicos.org

Tabla 96-3 Características de las desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal

DESACELERACIÓN TARDÍA
• Descenso *gradual*, normalmente simétrico y visualmente evidente y regreso de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) asociado a una contracción uterina.
• Un descenso *gradual* de la FCF se define como una duración ≥30 segundos desde el inicio del punto más bajo de la FCF.
• El descenso en la FCF se calcula desde el inicio hasta el punto más bajo de la desaceleración.
• La desaceleración está retrasada cronológicamente, de modo que el punto más bajo de la desaceleración aparece después del punto máximo de la contracción.
• En la mayoría de los casos, el inicio, el punto más bajo y la recuperación de la desaceleración ocurren tras el inicio, el punto máximo y la finalización de la contracción, respectivamente.
DESACELERACIÓN PRECOZ
• Descenso *gradual*, normalmente simétrico y visualmente evidente y regreso de la FCF asociado a una contracción uterina.
• Un descenso *gradual* de la FCF se define como una duración ≥30 segundos desde el inicio del punto más bajo de la FCF.
• El descenso en la FCF se calcula desde el inicio hasta el punto más bajo de la desaceleración.
• El punto más bajo de la desaceleración se produce al mismo tiempo que el punto máximo de la contracción.
• En la mayoría de los casos, el inicio, el punto más bajo y la recuperación de la desaceleración coinciden con el inicio, el punto máximo y la finalización de la contracción, respectivamente.
DESACELERACIÓN VARIABLE
• Descenso *brusco*, visualmente evidente de la FCF.
• Un descenso *brusco* de la FCF se define como una duración <30 segundos desde el inicio de la desaceleración hasta el inicio del punto más bajo de la FCF.
• El descenso en la FCF se calcula desde el inicio hasta el punto más bajo de la desaceleración.
• El descenso de la FCF es ≥15 latidos/minuto, se mantiene ≥15 segundos y dura <2 minutos.
• Cuando las desaceleraciones variables se asocian a contracciones uterinas, su comienzo, su profundidad y su duración varían con las contracciones uterinas sucesivas.

De Macones GA, Hankins GDV, Spong CY y cols.: The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines, Obstet Gynecol *112:661–666, 2008.*

La **monitorización continua de la frecuencia cardíaca fetal** detecta los patrones cardíacos anormales mediante instrumentos que traducen la frecuencia cardíaca del feto latido a latido a partir de la señal del electrocardiograma fetal. Las señales proceden de un electrodo colocado en la zona de presentación fetal, de un transductor ecográfico colocado en la pared abdominal de la madre para detectar las ondas ultrasónicas continuas que se reflejan a partir de las contracciones cardíacas o de un fonotransductor sobre el abdomen de la madre. De forma simultánea se registran las contracciones uterinas con un catéter de líquido amniótico y un transductor de presión o mediante un tocotransductor acoplado a la pared abdominal de la madre sobre el útero. Los patrones de frecuencia cardíaca fetal muestran diversas características y algunas de ellas sugieren sufrimiento fetal. La frecuencia cardíaca fetal de base es la frecuencia media entre las contracciones uterinas, y disminuye de forma gradual desde aproximadamente 155 latidos/minuto al comienzo de la gestación hasta unos 135 latidos/minuto a término; la frecuencia normal a término oscila entre 110-160 latidos/minuto. La **taquicardia** (>160 latidos/minuto) se asocia a hipoxia fetal precoz, fiebre materna, hipertiroidismo materno, administración de β-simpaticomiméticos o atropina a la madre, anemia fetal y algunas arritmias fetales. Estas últimas no suelen aparecer en las cardiopatías congénitas y pueden desaparecer de forma espontánea al nacer. La **bradicardia fetal** (<110 latidos/minuto) puede ser normal (p. ej., 105-110 latidos/minuto), pero puede asociarse a hipoxia fetal, paso transplacentario de anestésicos locales y de antagonistas β-adrenérgicos y, en ocasiones, con bloqueo cardíaco con o sin cardiopatía congénita.

En condiciones normales, la frecuencia cardíaca fetal de base es variable. La **variabilidad** se clasifica de la manera siguiente: **ausencia de variabilidad,** si la amplitud del cambio es indetectable; **variabilidad mínima,** si el intervalo de amplitud es ≤5 latidos/minuto; **variabilidad moderada,** si el intervalo de amplitud es de 6-25 latidos/minuto y **variabilidad notable,** si el intervalo es >25 latidos/minuto. Esta variabilidad puede disminuir o desaparecer con la hipoxemia fetal o debido al paso transplacentario de fármacos como la atropina, el diazepam, la prometacina, el sulfato de magnesio y la mayoría de los sedantes y opiáceos. La prematuridad, el estadio del sueño y la taquicardia fetal también pueden reducir la variabilidad entre un latido y otro.

También se pueden observar aceleraciones o desaceleraciones periódicas de la frecuencia cardíaca fetal en respuesta a las contracciones uterinas (v. fig. 96-4). Una **aceleración** es un incremento brusco de la frecuencia cardíaca fetal ≥15 latidos/minuto en ≥15 segundos. La presencia de aceleraciones o de una variabilidad moderada predice de un modo fiable la ausencia de acidosis metabólica fetal. Sin embargo, su ausencia no predice con garantías una acidosis o una hipoxia fetal. La **desaceleración precoz** asociada a la compresión de la cabeza del feto es un patrón repetitivo de enlentecimiento y recuperación gradual de la frecuencia cardíaca fetal que coincide con las contracciones uterinas (tabla 96-3). La **desaceleración variable** (asociada a compresión del cordón umbilical) se caracteriza por una forma variable, un inicio súbito y la aparición con contracciones consecutivas, con recuperación del valor basal cuando acaba la contracción o poco después. La **desaceleración tardía** se asocia a hipoxemia fetal y aparece de forma repetida una vez que la contracción uterina está bien establecida y persiste durante el intervalo que sigue a la contracción. El patrón de desaceleración tardía suele asociarse a hipotensión materna o a una actividad uterina excesiva, pero también puede deberse a cualquier factor materno, placentario, del cordón umbilical o del feto que limite la oxigenación eficaz de éste. Las desaceleraciones tardías reflejas con variabilidad normal de un latido a otro se asocian a hipoxia fetal crónica compensada y se observan durante las contracciones uterinas que obstaculizan de forma transitoria el transporte de oxígeno hacia el corazón. Las desaceleraciones tardías no reflejas tienen peor pronóstico e indican una depresión hipóxica grave de la función del miocardio. Aproximadamente el 10-15% de los fetos a término presentan desaceleraciones terminales (justo antes del alumbramiento) de la frecuencia cardíaca fetal que suelen ser benignas si duran menos de 10 minutos antes del expulsivo. Los recién nacidos con desaceleraciones terminales más prolongadas sin recuperarse (bradicardia persistente) se asocian a acidosis fetal y necesitan su ingreso en la UCIN para su observación y tratamiento.

Está indicada la finalización del parto si las desaceleraciones tardías no responden a oxigenoterapia, hidratación, interrupción de la estimulación del trabajo de parto y a cambios de posición. Un panel de expertos ha elaborado un sistema de tres escalones para interpretar los trazados de la frecuencia cardíaca fetal (tabla 96-4). Los **trazados de categoría I** son normales y pronostican con fuerza un estado acidobásico normal del feto en el momento de su observación. Los **trazados de categoría II** no sirven de pronóstico de un estado fetal anormal, pero hay pruebas insuficientes para encuadrarlos en la categoría I o III, por lo que está justificada una evaluación adicional, con vigilancia y reevaluación. Los **trazados de categoría III** son anormales y pronostican un estado acidobásico anormal del feto en el momento de la observación. Requieren una evaluación inmediata y la instauración de medidas para resolver la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 96-4 Sistema de interpretación en tres escalones de la frecuencia cardíaca fetal

CATEGORÍA I

Los trazados de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) de la categoría I abarcan los siguientes:

- Frecuencia de base: 110-160 latidos/minuto (lat/min)
- Variabilidad de la FCF de base: moderada
- Desaceleraciones tardías o variables: ausentes
- Desaceleraciones precoces: presentes o ausentes
- Aceleraciones: presentes o ausentes

CATEGORÍA II

Los trazados de la FCF de la categoría II abarcan todos los trazados de la FCF que no estén encuadrados en las categorías I o III. Los trazados de la categoría II pueden suponer un porcentaje considerable de los observados en la práctica clínica. Algunos ejemplos de trazados de FCF de la categoría II abarcan los siguientes:

Frecuencia de base
- Bradicardia no acompañada de ausencia de variabilidad de base
- Taquicardia

Variabilidad de la FCF de base
- Variabilidad de base mínima
- Ausencia de variabilidad de base no acompañada de desaceleraciones recurrentes
- Variabilidad de base notable

Aceleraciones
- Ausencia de aceleraciones inducidas tras la estimulación fetal

Desaceleraciones periódicas o episódicas
- Desaceleraciones variables recurrentes acompañadas de una variabilidad de base mínima o moderada
- Desaceleración prolongada, ≥2 minutos pero <10 minutos
- Desaceleraciones tardías recurrentes con una variabilidad de base moderada
- Desaceleraciones variables con otras características, como retorno lento al valor de base, «excesos» y «hombros»

CATEGORÍA III

Los trazados de la FCF de la categoría III abarcan los siguientes:

- Ausencia de variabilidad de la FCF y cualquiera de las siguientes:
- Desaceleraciones tardías recurrentes
- Desaceleraciones variables recurrentes
- Bradicardia
- Patrón sinusoidal

De Macones GA, Hankins GDV, Spong CY y cols.: The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines, Obstet Gynecol *112:661–666, 2008.*

anormalidad de la frecuencia cardíaca, como ya se ha descrito para las desaceleraciones tardías.

El análisis de **una muestra de sangre del cuero cabelludo fetal** durante el trabajo de parto, obtenida a través de un cuello cervical ligeramente dilatado, puede ayudar a confirmar la sospecha de sufrimiento fetal basada en las variaciones de la frecuencia cardíaca del feto o en la presencia de meconio en el líquido amniótico. El uso correcto de esta técnica puede desencadenar un parto más precoz de los fetos deprimidos, para los cuales aumentan las posibilidades de una reanimación satisfactoria y de supervivencia con una morbilidad menor. Cuando la monitorización continua de la frecuencia cardíaca fetal o la valoración clínica general indican que existe riesgo para el feto, unos resultados normales en el análisis de la muestra de sangre del cuero cabelludo evitan una intervención obstétrica innecesaria.

En los partos normales, el pH de la sangre del cuero cabelludo fetal pasa de aproximadamente 7,33 al inicio de la dilatación a aproximadamente 7,25 en el momento del expulsivo vaginal; el déficit de base oscila entre 4 y 6 mEq/l. Los cambios de la base tampón pueden ser de gran ayuda para valorar el estado del feto, ya que reflejan la acumulación de ácido láctico fetal. Un pH inferior a 7,25 es muy sugerente de sufrimiento fetal, y cuando desciende por debajo de 7,20 es una indicación para una valoración adicional y para acelerar el parto. El cálculo de la concentración de lactato en sangre fetal del cuero cabelludo también sirve para controlar el estado del feto.

Las muestras de sangre del cordón umbilical obtenidas durante el parto permiten determinar el estado acidobásico del feto. Aunque se desconocen los valores exactos del pH en la sangre del cordón que definen un estado de acidemia significativa, un pH menor de 7 en la arteria umbilical se ha asociado a una mayor necesidad de reanimación y a una incidencia más alta de complicaciones respiratorias, gastrointestinales, cardiovasculares y neurológicas. Sin embargo, aunque se detecte un pH bajo, muchos recién nacidos serán neurológicamente normales.

La **pulsioximetría fetal intraparto** constituye otra medida del estado fetal. Aunque los datos iniciales sugerían que la pulsioximetría fetal intraparto podía ayudar a identificar a los fetos con una situación poco tranquilizadora, en un estudio aleatorizado controlado a gran escala se confirma que las determinaciones de pulsioximetría no reducían las tasas de cesáreas ni mejoraban el estado de los recién nacidos en el momento de nacer.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

96.3 Enfermedad materna y feto

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Véase la tabla 95-3.

Casi todas las infecciones maternas que se acompañan de manifestaciones sistémicas graves pueden provocar abortos, muertes fetales o partos prematuros. Se desconoce si estas consecuencias se deben a la infección del feto o a la enfermedad de la madre. La hipertermia materna puede asociarse con una incidencia mayor de anomalías congénitas, como defectos en el tubo neural (DTN). Independientemente de la gravedad de la infección materna, algunos microorganismos infectan con frecuencia al feto y provocan secuelas graves. Los fetos de madres infectadas por estos microorganismos suelen ser pequeños para su edad de gestación y presentan microcefalia. Algunas infecciones, como la rubéola, pueden causar malformaciones congénitas si aparecen durante el período de la organogénesis. La infección intrauterina o la corioamnionitis son un factor de riesgo importante para la lesión de la sustancia blanca cerebral y para la consiguiente parálisis cerebral. Las infecciones que alteran la alimentación materna (anquilostomas) también pueden conllevar al alumbramiento de niños con CIR.

ENFERMEDADES NO INFECCIOSAS

Véase la tabla 95-2.

La **diabetes materna** aumenta el riesgo de que el recién nacido presente hipoglucemia, hipocalcemia, síndrome de dificultad respiratoria y otros problemas respiratorios, policitemia, macrosomía, disfunción miocárdica, ictericia y malformaciones congénitas (v. cap. 107.1). Hay una incidencia más alta de insuficiencia uteroplacentaria, polihidramnios y muerte intrauterina en las madres diabéticas mal controladas. La **eclampsia-preeclampsia** del embarazo, la **hipertensión arterial crónica** y la **enfermedad renal crónica** dan lugar a CIR, prematuridad y muerte intrauterina, y la causa probable es una disminución de la perfusión uteroplacentaria. El **hipotiroidismo** o el **hipertiroidismo** maternos no controlados provocan infertilidad relativa, tendencia al aborto, parto prematuro y muerte fetal. El hipotiroidismo en una mujer embarazada (aunque sea leve o asintomático) puede afectar al desarrollo neurológico del niño. Las **enfermedades inmunitarias** de la madre, como la púrpura trombocitopénica idiopática, el lupus eritematoso sistémico, la miastenia grave y la enfermedad de Graves, todas ellas mediadas por autoanticuerpos IgG que cruzan la placenta, suelen producir enfermedad transitoria en el recién nacido. Los autoanticuerpos maternos frente al receptor del folato se asocian con DTN, mientras que la sensibilización inmunológica materna frente a antígenos paternos puede asociarse a hemocromatosis neonatal. La **fenilcetonuria** materna no tratada provoca abortos, malformaciones cardíacas congénitas y lesiones del encéfalo de los fetos heterocigóticos no fenilcetonúricos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alfirevic Z, Devane D, Gyte GM: Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD006066, 2006.

American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles, *Obstet Gynecol* 114:192-202, 2009.

Bloom SL, Spong CY, Thorn E, et al: Fetal pulse oximetry and cesarean delivery, *N Engl J Med* 355:2195-2202, 2006.

Cahill AG, Caughey AB, Roehl KA, et al: Terminal fetal heart decelerations and neonatal outcomes, *Obstet Gynecol* 122:1070-1076, 2013.

East CE, Chan FY, Colditz PB: Fetal pulse oximetry for fetal assessment in labour, *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD004075, 2004.

Macones GA, Hankins GDV, Spong CY, et al: The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines, *Obstet Gynecol* 112:661-666, 2008.

Pathak S, Lees C: Ultrasound structural fetal anomaly screening: an update, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94:F384-F390, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chambers C: Selective serotonin reuptake inhibitors and congenital malformations, *BMJ* 339:703-704, 2009.

Louik C, Lin A, Weler MM, et al: First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects, *N Engl J Med* 356:2675-2682, 2007.

Waller DR, Shaw GM, Rasmussen SA, et al: Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects, *Arch Pediatr Adolesc Med* 161:745-750, 2007.

booksmedicos.org

96.4 Medicación y exposición de la madre a toxinas, y efectos sobre el feto

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

El uso de fármacos o productos de fitoterapia durante el embarazo puede ser nocivo para el feto. El consumo de medicamentos durante el embarazo es frecuente. La media de fármacos consumidos durante el embarazo es de cuatro, además de las vitaminas y el hierro. Casi el 40% de las mujeres embarazadas toma un fármaco cuya seguridad para el consumo humano durante el embarazo no ha sido establecida (riesgo de categoría C; v. más adelante). Además, muchas mujeres se exponen a toxinas potenciales, como son determinadas sustancias químicas profesionales, medioambientales o domésticas, como disolventes, pesticidas y productos capilares. Los efectos de los fármacos administrados a la madre varían considerablemente en función, sobre todo, del momento de la gestación en que se administren y del genotipo fetal para las enzimas que metabolizan los fármacos. La ingestión materna de teratógenos durante el período de organogénesis produce abortos o malformaciones congénitas. Los fármacos que se toman más tarde, en especial en las últimas semanas del embarazo o durante el trabajo de parto, suelen afectar a la función de órganos o sistemas enzimáticos específicos y, por lo general, más al recién nacido que al feto (tablas 96-5 y 96-6).

Los efectos de los fármacos pueden manifestarse inmediatamente en el paritorio, en el período neonatal o retrasarse aún más. La administración de dietilestilbestrol durante el embarazo, por ejemplo, se traduce

Tabla 96-5 Fármacos que actúan sobre las mujeres embarazadas y pueden provocar efectos adversos sobre la función del feto y el recién nacido

FÁRMACO	EFECTO SOBRE EL FETO
Alcohol	Cardiopatía congénita; anomalías del SNC y las extremidades; CIR; retrasos del desarrollo; déficit de atención; autismo
Aminopterina	Aborto, malformaciones
Anfetaminas	Cardiopatía congénita, CIR, abstinencia
Azatioprina	Aborto
Bifenilos policlorados	Descoloración, engrosamiento de la piel, descamación, BPN, acné, retrasos del desarrollo
Busulfán	Hipodesarrollo; opacidades corneales; paladar hendido; hipoplasia de ovarios, tiroides y paratiroides
Carbamazepina	Espina bífida, posible retraso del neurodesarrollo
Carbimazol	Defectos del cuero cabelludo, atresia de coanas, atresia esofágica, retraso del desarrollo
Ciclofosfamida	Malformaciones múltiples
Cloroquina	Sordera
Cocaína/crack	Microcefalia, BPN, CIR, trastornos del comportamiento
Danazol	Virilización
Estilbestrol (dietilestilbestrol [DES])	Adenocarcinoma vaginal en la adolescencia
Estreptomicina	Sordera
17α-Etinil testosterona	Masculinización del feto femenino
Fenitoína	Anomalías congénitas, CIR, neuroblastoma, hemorragias (déficit de vitamina K)
Hipertermia	Espina bífida
Infliximab	Posible aumento del riesgo de enfermedad en el lactante asociada a vacuna de virus vivos; neutropenia
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina	Oligohidramnios, CIR, insuficiencia renal, síndrome parecido al de Potter
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Incremento pequeño del riesgo de anomalías congénitas, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
Isotretinoína	Anomalías faciales-auditivas, cardiopatías, anomalías del SNC
Litio	Anomalía de Ebstein, macrosomía
Lopinavir-ritonavir	Disfunción suprarrenal transitoria
6-Mercaptopurina	Aborto
Metil mercurio	Enfermedad de Minamata, microcefalia, sordera, ceguera, retraso mental
Metiltestosterona	Masculinización del feto femenino
Misoprostol	Artrogriposis, neuropatías craneales (síndrome de Möbius), equinovaro
Mofetil micofenolato	Anomalías craneofaciales, de extremidades, cardiovasculares y del SNC
Monóxido de carbono	Atrofia cerebral, microcefalia, convulsiones
Muestreo de vellosidades coriónicas	Probablemente sin efectos, posible reducción de las extremidades
Noretindrona	Masculinización del feto femenino
Penicilamina	Síndrome de cutis laxa
Prednisona	Hendiduras orales
Progesterona	Masculinización del feto femenino
Quinina	Aborto, trombocitopenia, sordera

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 96-5 Fármacos que actúan sobre las mujeres embarazadas y pueden provocar efectos adversos sobre la función del feto y el recién nacido *(cont.)*

FÁRMACO	EFECTO SOBRE EL FETO
Tabaquismo	BPN para la edad gestacional
Talidomida	Focomelia, sordera, otras malformaciones
Tetraciclina	Retraso del crecimiento esquelético, pigmentación de los dientes, hipoplasia del esmalte, cataratas, malformaciones de las extremidades
Tolueno (abuso de disolventes)	Anomalías craneofaciales, prematuridad, síntomas de abstinencia, hipertonía
Topiramato	Labio hendido
Trimetadiona y parametadiona	Aborto, malformaciones múltiples, retraso mental
Valproato	Anomalías del SNC (espina bífida), faciales y cardíacas, defectos de las extremidades, deterioro de la función neurológica, trastorno del espectro del autismo
Vastatinas	CIR, defectos de las extremidades, VACTERAL
Vitamina D	Estenosis aórtica supravalvular, hipercalcemia
Warfarina	Hemorragia fetal y muerte, estructuras nasales hipoplásicas

BPN, bajo peso al nacer; CIR, crecimiento intrauterino retrasado; SNC, sistema nervioso central; VACTERAL, vertebral, anal, cardíaco, fístula traqueoesofágica, renal, arterial, extremidades.

Tabla 96-6 Fármacos que actúan sobre las mujeres embarazadas y pueden provocar efectos adversos en el recién nacido*

Acebutalol: CIR, hipotensión, bradicardia
Acetazolamida: acidosis metabólica
Ácido acetilsalicílico: hemorragias neonatales, embarazo prolongado
Agentes anestésicos (volátiles): depresión del SNC
Amiodarona: bradicardia, hipotiroidismo
Anestesia caudal-paracervical con mepivacaína (introducción accidental del anestésico en el cuero cabelludo del feto): bradipnea, apnea, bradicardia, convulsiones
Antagonistas del factor de necrosis tumoral: neutropenia
Atenolol: CIR, hipoglucemia
Baclofeno: síndrome de abstinencia
Bromuro de hexametonio: íleo paralítico
Bromuros: erupción cutánea, depresión del SNC, CIR
Captopril, enalapril: insuficiencia renal anúrica transitoria, oligohidramnios
Cefalotina: reacción positiva en la prueba de Coombs directa
Cloruro amónico: acidosis (clínicamente encubierta)
Colinérgicos (edrofonio, piridostigmina): debilidad muscular transitoria
Corticoides suprarrenales: insuficiencia suprarrenal (rara)
Depresores del SNC (narcóticos, barbitúricos, benzodiacepinas) durante el trabajo de parto: depresión del SNC, hipotonía
Dexametasona: leucomalacia periventricular
Fenobarbital: diátesis hemorrágica (déficit de vitamina K), posible reducción a largo plazo del CI, sedación
Fluoxetina y otros ISRS: posible síndrome de abstinencia neonatal transitorio, hipertonía, alteraciones menores, parto pretérmino, intervalo QT prolongado
Haloperidol: abstinencia
Ibuprofeno: oligohidramnios, hipertensión pulmonar
Imipramina: abstinencia
Indometacina: oliguria, oligohidramnios, perforación intestinal, hipertensión pulmonar
Líquidos intravenosos durante el trabajo de parto (p. ej., soluciones sin sal): alteraciones electrolíticas, hiponatremia, hipoglucemia
Metimazol: bocio, hipotiroidismo
Morfina y sus derivados (adicción): síntomas de abstinencia (rechazo del alimento, vómitos, diarrea, inquietud, bostezos y desperezamientos, disnea y cianosis, fiebre y sudoración, palidez, temblores, convulsiones)
Naftalina: anemia hemolítica (en los niños con déficit de G6PD)
Nitrofurantoína: anemia hemolítica (en los niños con déficit de G6PD)
Oxitocina: hiperbilirrubinemia, hiponatremia
Piridoxina: convulsiones
Plomo: reducción de la función intelectual
Primaquina: anemia hemolítica (en los niños con déficit de G6PD)
Propiltiouracilo: bocio, hipotiroidismo
Propranolol: hipoglucemia, bradicardia, apnea
Reserpina: somnolencia, congestión nasal, inestabilidad térmica
Simpaticomiméticos (tocolíticos β-agonistas): taquicardia
Sulfato de magnesio: depresión respiratoria, tapón de meconio, hipotonía
Sulfonamidas: interfieren en la unión de la bilirrubina a las proteínas, en encefalopatía bilirrubínica con niveles bajos de bilirrubina sérica, hemólisis con déficit de G6PD
Sulfonilurea: hipoglucemia rebelde
Té de hierbas de *Caulophyllum thalictroides*: insuficiencia cardíaca neonatal
Tiazidas: trombocitopenia neonatal (rara)
Valproato: retraso del desarrollo
Yodo radiactivo: bocio
Yoduros: bocio
Zolpidem: bajo peso al nacer

*Véase también la tabla 96-5.
CIR, crecimiento intrauterino retrasado; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; SNC, sistema nervioso central.

booksmedicos.org

en un aumento del riesgo de adenocarcinoma vaginal en la descendencia femenina en su 2.ª y 3.ª décadas de vida.

Se ha confirmado la relación entre determinados factores genéticos y la susceptibilidad a determinados fármacos o toxinas medioambientales. La teratogénesis que produce la fenitoína podría estar mediada por diferencias genéticas en la producción enzimática de los metabolitos epóxidos, y determinados genes podrían modificar los efectos adversos de la exposición al benceno durante el embarazo. El polimorfismo de los genes que codifican las enzimas que metabolizan los hidrocarburos aromáticos policíclicos del tabaco modifican los efectos del retraso del crecimiento que produce en el feto.

A menudo debe sopesarse el riesgo de controlar la enfermedad materna con el riesgo de posibles complicaciones en el feto. La mayoría de las mujeres con epilepsia tienen fetos normales. No obstante, varios de los fármacos antiepilépticos usados con frecuencia se asocian a malformaciones congénitas. Los lactantes expuestos a ácido valproico pueden presentar múltiples malformaciones, como DTN, hipospadias, malformaciones faciales, malformaciones cardíacas y defectos en las extremidades. Además, tienen índices de desarrollo menores que los lactantes no expuestos o aquéllos expuestos a otros antiepilépticos de uso común.

El metotrexato se utiliza para el aborto terapéutico; los niños expuestos que sobreviven pueden correr un mayor riesgo de malformaciones congénitas, CIR, hipotonía y retrasos del desarrollo.

Un consumo de alcohol moderado o alto (≥7 copas por semana o ≥3 copas en varias ocasiones) constituye un riesgo para el desarrollo de síndrome alcohólico fetal. Los fetos expuestos corren el riesgo de desarrollar retraso del crecimiento, anomalías del sistema nervioso central, defectos cognitivos y problemas de conducta. El consumo de tabaco durante el embarazo se asocia a CIR y hendiduras faciales.

Si se tienen en cuenta las actuales limitaciones del conocimiento de los efectos que los fármacos maternos tienen sobre el feto, no deben prescribirse medicamentos ni productos de fitoterapia durante el embarazo sin sopesar antes los posibles beneficios para la madre con los riesgos de lesión fetal. Se debe aconsejar a todas las mujeres que se abstengan de consumir alcohol, tabaco o drogas durante el embarazo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

96.5 Teratógenos

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

Cuando un recién nacido o un niño presenta una malformación congénita o retraso mental, los padres suelen autoinculparse erróneamente y atribuyen los problemas de su hijo a acontecimientos que tuvieron lugar durante el embarazo. Como en muchas gestaciones se producen infecciones benignas y es frecuente que se tomen medicamentos no teratógenos, el pediatra debe evaluar la presunta infección viral y los fármacos consumidos para ayudar a los padres a que comprendan el defecto de su hijo. Se desconoce la causa de alrededor del 40% de las malformaciones congénitas. Aunque el número de sustancias teratógenas potenciales para el hombre es relativamente pequeño (v. tablas 96-5 y 96-6), siguen identificándose nuevos productos. En conjunto, sólo el 10% de las anomalías se debe a teratógenos conocidos (v. cap. 108). El momento de la exposición suele ser antes de los 60 días de gestación, durante la etapa de organogénesis. Sustancias específicas producen lesiones predecibles. Algunas poseen un efecto de dosis o de umbral, por debajo del cual no causan alteraciones del crecimiento, de la función ni de la estructura. Las variables genéticas, como la presencia de determinadas enzimas, pueden hacer que un compuesto benigno se metabolice y se convierta en otro más tóxico o teratógeno (p. ej., conversión de la fenitoína en su epóxido). En muchas circunstancias, la misma sustancia en la misma dosis puede no producir la misma lesión.

La reducción de la actividad enzimática de la vía de la metilación de los folatos, en especial la formación de 5-metiltetrahidrofolato, puede ser la responsable de los DTN u otros defectos congénitos. La frecuente mutación termolábil de la 5,10-metileno tetrahidrofolato reductasa puede ser una de las enzimas responsables. El aporte de suplementos de folatos en todas las mujeres embarazadas durante el período de organogénesis (mediante el enriquecimiento de las semillas de los cereales, obligatorio en EE.UU.) y los comprimidos de ácido fólico por vía oral durante la organogénesis pueden evitar este defecto enzimático genético y, por tanto, reducir la incidencia de DTN y quizás de otros defectos congénitos.

La Food and Drug Administration (FDA) clasifica los fármacos en cinco categorías en función del riesgo para el embarazo. La **categoría A** significa que los fármacos no conllevan riesgo, teniendo en cuenta los datos de los estudios controlados realizados en seres humanos. La **categoría B** indica que no se ha observado riesgo en los estudios animales, pero no se dispone de estudios en seres humanos, o que en los estudios animales se ha detectado cierto riesgo, pero no se ha confirmado en los estudios en seres humanos. La **categoría C** se refiere a un riesgo definitivo observado en estudios animales, pero sin que existan datos procedentes de estudios en seres humanos adecuados o que no existen datos de estudios en animales ni en seres humanos. La **categoría D** incluye a los fármacos con cierto riesgo pero con un beneficio que puede superar al riesgo en el tratamiento de cuadros potencialmente mortales, como es el caso de la estreptomicina en la tuberculosis. La **categoría X** es la de los medicamentos contraindicados en el embarazo, según se desprende de los estudios en animales y en seres humanos, porque sus riesgos superan a los beneficios.

Sólo se conoce o se supone el mecanismo de acción específico de unos pocos teratógenos. La warfarina, un anticoagulante antagonista de la vitamina K, evita la carboxilación del ácido γ-carboxiglutámico, que es un componente de la osteocalcina y de otras proteínas óseas dependientes de la vitamina K. El efecto teratógeno que ejerce sobre el cartílago en crecimiento, en especial sobre el cartílago nasal, parece evitarse si se sustituye la administración de warfarina por la de heparina durante las semanas 6 a 12 del embarazo en caso de tratamiento anticoagulante. La ingestión por parte de la madre de una cantidad excesiva de yoduros o de propiltiouracilo puede provocar hipotiroidismo fetal; ambos productos interfieren en la conversión de los yoduros inorgánicos en orgánicos. El efecto teratógeno de la fenitoína se debe a la acumulación de un metabolito, secundaria a su vez al déficit de epóxido hidroxilasa.

Los defectos congénitos que producen los teratógenos pueden prevenirse si se conoce su naturaleza. Si se informa a una mujer embarazada de los posibles efectos peligrosos que el alcohol puede provocar en su hijo podría verse motivada a controlar este problema durante la gestación. El riesgo de malformaciones en un niño de madre con diabetes insulinodependiente puede disminuir de manera significativa si la madre lleva un buen control de su enfermedad antes de la concepción.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

96.6 Radiación

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

Véase también el capítulo 718.

La exposición accidental de la mujer embarazada a la radiación es una causa frecuente de ansiedad ante la posibilidad de que el feto pueda presentar defectos congénitos o anomalías genéticas. Es poco probable que la radiación diagnóstica provoque mutaciones génicas y, de hecho, en los fetos que sufrieron exposición a las explosiones de las bombas atómicas en Japón en 1945 no se ha demostrado un aumento de anomalías genéticas.

Un temor más realista se refiere a la posibilidad de que los fetos humanos expuestos puedan presentar defectos congénitos o una mayor incidencia de tumores malignos. La dosis radiactiva calculada para la mayoría de las radiografías es menor de 0,1 rad y en la mayoría de las TC de menos de 5 rad. Las pruebas de imagen con una exposición radiactiva alta (como las TC) pueden modificarse para garantizar que la dosis radiactiva se mantiene lo más baja posible. Así pues, los estudios diagnósticos simples no suponen una dosis radiactiva lo suficientemente alta como para afectar al embrión o al feto. El aborto terapéutico no debería recomendarse, dada la baja probabilidad de una exposición radiactiva alta. En la mayoría de los estudios se sugiere que la exposición radiactiva fetal habitual no aumenta el riesgo de leucemia infantil y de otros cánceres. Los escasos datos en fetos de seres humanos muestran que las dosis radiactivas altas (20-50 rad) pueden provocar la muerte del feto (el período más sensible se sitúa entre la 3.ª y la 4.ª semanas posteriores a la concepción), así como microcefalia, retraso mental grave y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ackerman JP, Riggins T, Black MM: A review of the effects of prenatal cocaine exposure among school-aged children, *Pediatrics* 125:554-565, 2010.

Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, et al: Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects, *N Engl J Med* 356:2684-2692, 2007.

Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, et al: Prescription drug use in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 191:398-407, 2004.

Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al: Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects, *Am J Obstet Gynecol* 204:314e1-314e11, 2011.

Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, et al: Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists, *Hypertension* 60:444-450, 2012.

Christensen J, Gronbørg TK, Sørensen MJ, et al: Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism, *JAMA* 309:1696-1702, 2013.

Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al: Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine, *Arch Dis Child* 96:643-647, 2011.

De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, et al: Effects of safety and periconceptional folate supplementation for preventing birth defects, *Cochrane Database Syst Rev*(10):CD007950, 2010.

Djokanovic N, Klieger-Grossman C, Pupco A, et al: Safety of infliximab use during pregnancy, *Reprod Toxicol* 32:93-97, 2011.

Dubnov-Raz G, Juurlink DN, Fogelman R, et al: Antenatal use of selective serotonin-reuptake inhibitors and QT interval prolongation in newborns, *Pediatrics* 122:e710-e715, 2008.

Edison RJ, Muenke M: Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins, *Am J Med Genet A* 131A:287-298, 2004.

El Marroun H, Jaddoe VWV, Hudziak JJ, et al: Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors, fetal growth, and risk of adverse birth outcomes, *Arch Gen Psychiatry* 69:706-714, 2012.

Foulds N, Walpole I, Elmslie F, et al: Carbimazole embryopathy: an emerging phenotype, *Am J Med Genet A* 132A:130-135, 2005.

Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, et al: The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis, *Am J Gastroenterol* 104:1541-1545, 2009.

Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al: Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy, *Neurology* 78:1692-1699, 2012.

Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, et al: Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects, *JAMA* 285:2981-2986, 2001.

Jones KJ, Lacro RV, Johnson KA, et al: Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy, *N Engl J Med* 320:1661-1666, 1989.

Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, et al: Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol-exposed offspring, *Obstet Gynecol* 96:483-489, 2000.

Khattak S, K-Moghtader G, McMartin K, et al: Pregnancy outcome following gestational exposure to organic solvents: a prospective controlled study, *JAMA* 281:1106-1109, 1999.

Koren G, Nordeng H: SSRIs and persistent pulmonary hypertension of the newborn, *BMJ* 344:d7642, 2012.

Koren G, Pastuszak A, Ito S: Drugs in pregnancy, *N Engl J Med* 338:1128-1137, 1998.

Lund N, Pedersen LH, Henriksen TB: Selective serotonin reuptake inhibitor exposure in utero and pregnancy outcomes, *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:949-954, 2009.

Matok I, Gorodischer R, Koren G, et al: The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy, *N Engl J Med* 360:2528-2534, 2009.

Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al: Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs, *N Engl J Med* 360:1507-1605, 2009.

Mølgaard-Nielsen D, Hviid A: Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects, *JAMA* 305:1996-2002, 2011.

Moran LR, Almeida PG, Worden S, et al: Intrauterine baclofen exposure: a multidisciplinary approach, *Pediatrics* 114:e267-e269, 2004.

Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, et al: Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs, *Neurology* 76:719-726, 2011.

Oei J, Abdel-Latif ME, Clark R, et al: Short-term outcomes of mothers and infants exposed to antenatal amphetamines, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 95:F36-F41, 2010.

Ramos E, St-André M, Rey E, et al: Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations, *Br J Psych* 192:344-350, 2008.

Ross LE, Grigoriadis S, Mamisahvili L, et al: Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication, *JAMA Psychiatry* 70:436-443, 2013.

Seligman NS, Almario CV, Hayes EJ, et al: Relationship between maternal methadone dose at delivery and neonatal abstinence syndrome, *J Pediatr* 157:428-433, 2010.

Shaw GM, Carmichael SL, Vollset SE, et al: Mid-pregnancy cotinine and risks of orofacial clefts and neural tube defects, *J Pediatr* 154:17-19, 2009.

Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, et al: Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers, *JAMA* 306:70-78, 2011.

Stephansson O, Kieler H, Haglund B, et al: Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality, *JAMA* 309:48-54, 2013.

Tomson T, Battino D: Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art, *Curr Opin Neurol* 18:135-140, 2005.

Vento M, Aytes AP, Ledo A, et al: Mycophenolate mofetil during pregnancy: some words of caution, *Pediatrics* 122:184-185, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bertrand J, Floyd LL, Weber MK, et al: Guidelines for identifying and referring persons with fetal alcohol syndrome, *MMWR Recomm Rep* 54:1-14, 2005.

DeMarini DM, Preston RJ: Smoking while pregnant: transplacental mutagenesis of the fetus by tobacco smoke, *JAMA* 293:1264-1265, 2005.

De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, et al: Effects of safety and periconceptional folate supplementation for preventing birth defects, *Cochrane Database Syst Rev*(10):CD007950, 2010.

Graham JM Jr, Edwards MJ, Edwards MJ: Teratogen update: gestational effects of maternal hyperthermia due to febrile illnesses and resultant patterns of defects in humans, *Teratology* 58:209-221, 1998.

Lammer EJ, Chen CT, Hoar RM, et al: Retinoic acid embryopathy, *N Engl J Med* 313:837-841, 1985.

Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, et al: Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis, *Epidemiology* 16:216-219, 2005.

booksmedicos.org

retrasos del crecimiento (el período más sensible se sitúa entre la 4.ª y la 15.ª semanas). Los datos disponibles sugieren que la RM y la ecografía no tienen efectos nocivos para el feto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

96.7 Diagnóstico intrauterino de enfermedad fetal

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

Véase la tabla 96-1 y el capítulo 96.2.

Cuando se tiene en cuenta la posibilidad de un aborto, cuando es posible tratar directamente al feto o cuando se ha decidido extraer un niño prematuro pero viable para evitar la muerte intrauterina, se recurre a procedimientos diagnósticos que permiten identificar enfermedades del feto. También está indicada la valoración fetal cuando los antecedentes familiares, médicos o reproductivos de la madre sugieren la presencia de un embarazo de alto riesgo o de un feto de alto riesgo (v. caps. 95 y 96.3).

Hay varios métodos que se utilizan para identificar las enfermedades fetales (v. tabla 96-1). La ecografía puede detectar alteraciones del crecimiento fetal (mediante la medición biométrica del diámetro biparietal, la longitud del fémur o los perímetros cefálico o abdominal) o malformaciones congénitas (fig. 96-5). Aunque el 89% de los fetos que tienen un diámetro biparietal de 9,5 cm o más se encuentra al menos en

Figura 96-5 Evaluación de la anatomía fetal. **A,** Panorámica de un útero a las 24 semanas que muestra un corte longitudinal del feto y una placenta anterior. **B,** Corte transversal a la altura del ventrículo lateral en la semana 18 que revela *(derecha)* unas astas frontales prominentes de los ventrículos laterales a ambos lados de la línea media ecogénica de la hoz del encéfalo. **C,** Corte transversal del cordón umbilical que muestra que la luz de la vena umbilical es mucho más ancha que la de las dos arterias umbilicales. **D,** Visión de cuatro cavidades del corazón en la semana 18 con aurículas del mismo tamaño. **E(i),** Genitales masculinos normales próximos a término. **E(ii),** Hidrocele que delimita el testículo dentro del escroto proyectándose en una bolsa de tamaño normal de líquido amniótico en la semana 38. Alrededor del 2% de los neonatos varones presenta signos físicos de hidrocele tras el nacimiento, que a menudo es bilateral, y que no debe confundirse con el edema subcutáneo que ocurre durante el parto vaginal de nalgas. **F,** Corte del muslo próximo a término que muestra un tejido subcutáneo grueso (4,6 mm entre las marcas) sobre el fémur de un feto con macrosomía. **G,** Cara del feto vista desde abajo que muestra *(de derecha a izquierda)* la nariz, el arco alveolar y la barbilla a las 20 semanas. *(De Special investigative procedures. En Beischer NA, Mackay EV, Colditz PB, editores:* Obstetrics and the newborn, *3.ª ed., Filadelfia, 1997, WB Saunders.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Brent RL: Saving lives and changing family histories: appropriate counseling of pregnant women and men and women of reproductive age, concerning the risk of diagnostic radiation exposures during and before pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 200:4-24, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la semana 37 de gestación, los pulmones de estos fetos pueden no haber madurado del todo. Las determinaciones seriadas de la velocidad del crecimiento y de la relación entre los perímetros cefálico y abdominal facilitan la detección del CIR. La ecografía en tiempo real permite identificar alteraciones placentarias (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa) y fetales, como hidrocefalia, DTN, atresia duodenal, hernia diafragmática, agenesia renal, obstrucción del infundíbulo de salida de la vejiga urinaria, cardiopatías congénitas, anomalías de las extremidades, teratoma sacrococcígeo, higroma quístico, onfalocele, gastrosquisis y anasarca (tabla 96-7).

Además, la ecografía en tiempo real facilita la realización de la cordocentesis y del PBF mediante el registro de imagen de la respiración fetal, los movimientos corporales, el tono del feto y el volumen del líquido amniótico (v. tabla 96-2). La velocimetría Doppler valora el flujo sanguíneo arterial fetal (resistencia vascular) (v. figs. 96-2 y 96-3). Se ha sustituido el estudio radiográfico del feto por la ecografía en tiempo real, la RM y la fetoscopia.

La **amniocentesis,** es decir, la extracción transabdominal de una muestra de líquido amniótico durante el embarazo con fines diagnósticos (v. tabla 96-1), es una prueba a la que se suele recurrir para determinar el momento idóneo del parto de los fetos con eritroblastosis fetal o la necesidad de una transfusión fetal. También se lleva a cabo por indicaciones genéticas y se suele realizar entre las semanas 15 y 16 de la gestación, con resultados disponibles en el plazo de 1-2 semanas. La indicación más frecuente para la amniocentesis genética es la edad materna avanzada (el riesgo de anomalías cromosómicas es de 1:526 a los 21 años y de

Tabla 96-7 Importancia de los hallazgos anatómicos ecográficos fetales

OBSERVACIÓN PRENATAL	DEFINICIÓN	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	IMPORTANCIA	EVALUACIÓN POSNATAL
Ventrículos cerebrales dilatados	Ventriculomegalia ≥10 mm	Hidrocefalia Hidranencefalia Quiste de Dandy-Walker Agenesia del cuerpo calloso	Ventriculomegalia transitoria aislada: frecuente y benigna Ventriculomegalia persistente o progresiva: más preocupante Buscar anomalías intracraneales o extracraneales asociadas Ventriculomegalia bilateral: aumenta el riesgo de retraso del desarrollo Ventriculomegalia unilateral: puede ser una variante de la normalidad	Ecografía o TC craneales seriadas Evaluar anomalías extracraneales
Quistes del plexo coroideo	Tamaño ~10 mm: unilateral o bilateral Incidencia del 1-3%	Cariotipo anormal (trisomías 18, 21) Si aislado, riesgo 1:100 de aneuploidía Riesgo ↑ (1:3) si se asocian otras anomalías Riesgo ↑ si los quistes son grandes, complejos o bilaterales o si la edad de la madre es avanzada	A menudo aislado, benigno; se resuelve a la semana 24-28 Examinar otras alteraciones de órganos y después amniocentesis para cariotipo	Ecografía o TC craneal Examinar anomalías extracraneales; cariotipo si está indicado
Engrosamiento de la almohadilla de la nuca	≥6 mm en la semana 15-20	Higroma quístico Trisomías 21, 18 Síndrome de Turner (X0) Síndromes no cromosómicos Normal (~25%)	≈50% de los fetos afectados tienen anomalías cromosómicas Es preciso realizar amniocentesis para el cariotipo	Evaluar malformaciones de múltiples órganos; cariotipo si está indicado
Dilatación de la pelvis renal	Ectasia piélica ≥5 a 10 mm Incidencia del 0,6-1%	Obstrucción de la unión pieloureteral Reflujo vesicoureteral Válvulas uretrales posteriores Ureterocele ectópico Gran volumen no obstructivo	A menudo «fisiológica» y transitoria El reflujo es frecuente Si dilatación >10 mm o asociada a caliectasia, considerar una causa patológica Con vejiga grande considerar válvulas uretrales posteriores, síndrome megaquístico-megaduodenal	Repetir la ecografía el día 5 y al mes de vida; cistouretrografía miccional, antibioterapia profiláctica
Intestino ecogénico	Incidencia del 0,6%	FQ, peritonitis meconial Trisomías 21 o 18; otras anomalías cromosómicas Citomegalovirus, toxoplasmosis Obstrucción GI	A menudo normal (65%) El 10% de los fetos afectados tiene FQ; el 1,5% tiene aneuploidía	Cloro en la prueba del sudor y ADN Cariotipo Cirugía si obstrucción Evaluación del síndrome TORCH (toxoplasmosis, otros, rubéola, citomegalovirus, herpes simple)
Aspecto del estómago	Pequeño o ausente o con doble burbuja	Obstrucción GI alta (atresia esofágica) La doble burbuja significa atresia duodenal Cariotipo anormal Polihidramnios Estómago en el tórax significa hernia diafragmática	Deben considerarse también trastornos neurológicos que disminuyen la deglución Más del 30% de los que tienen doble burbuja tienen trisomía 21	Cromosomas. Si está indicado, radiografía de riñón, uréter y vejiga, series del aparato digestivo superior, evaluación neurológica

FQ, fibrosis quística; GI, gastrointestinal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

1:8 a los 49 años). Se puede analizar directamente el líquido amniótico y medir aminoácidos, enzimas, hormonas o productos metabólicos anormales, y también pueden cultivarse sus células y así obtener un detallado análisis citológico que sirve para la detección prenatal de anomalías cromosómicas o un análisis de genes y ADN o enzimático que se usa para detectar errores innatos del metabolismo. El estudio del líquido amniótico también permite identificar DTN (elevación de la α-fetoproteína), el síndrome genitosuprarrenal (elevación de 17-cetosteroides y del pregnanetriol) y alteraciones funcionales del tiroides. La biopsia de las vellosidades coriónicas (transvaginal o transabdominal) que se realiza en el primer trimestre también proporciona células fetales, pero con este método es mayor el riesgo de pérdida fetal o de defectos de reducción de los miembros. Las células fetales que circulan en la sangre materna y el ADN fetal del plasma materno son posibles fuentes incruentas de material para el diagnóstico prenatal. Esta tecnología puede eliminar la necesidad de amniocentesis o del muestreo de las vellosidades coriónicas.

Los mejores índices químicos de madurez fetal son las determinaciones de creatinina y lecitina en el líquido amniótico, ya que reflejan la madurez de los riñones y de los pulmones fetales, respectivamente. La lecitina (L) es un producto de las células alveolares de tipo II de los pulmones y sale al líquido amniótico a través de la tráquea. Hasta la mitad del tercer trimestre, su concentración casi iguala la de la esfingomielina (E); a partir de ahí, la concentración de E se mantiene estable en el líquido amniótico, mientras que la de L aumenta. Hacia las 35 semanas de gestación, la proporción media de L:E se aproxima a 2:1 y es indicativa de madurez pulmonar.

En los casos graves de desprendimiento prematuro de placenta, rotura prematura de las membranas fetales, adicción a opiáceos o hipertensión materna y vasculopatía renal puede producirse una maduración precoz de los pulmones. A su vez, el retraso de la maduración pulmonar puede asociarse con anasarca fetal o con diabetes materna sin afectación vascular. La probabilidad de enfermedad de la membrana hialina disminuye notablemente cuando la proporción L:E es de 2:1 o superior, aunque la hipoxia, la acidosis y la hipotermia pueden incrementar el riesgo pese a esta proporción L:E «madura». La proporción L:E de la sangre materna y fetal es de 1:4, por lo que la contaminación no altera el significado de una relación 2:1 o superior. La contaminación con meconio, el almacenamiento y la centrifugación de las muestras pueden disminuir la fiabilidad de la proporción L:E.

La determinación de las concentraciones de fosfatidilcolina saturada o fosfatidilglicerol en el líquido amniótico puede aportar información más específica y sensible sobre la maduración pulmonar, sobre todo en los embarazos de alto riesgo como los de las mujeres diabéticas (v. caps. 95 y 107.1).

Aunque la amniocentesis puede realizarse con escasas molestias para la madre, incluso en manos expertas el procedimiento entraña un pequeño riesgo de lesión directa del feto, de punción de la placenta con hemorragia y daño fetal secundario, de estimulación de las contracciones uterinas y parto prematuro, de amnionitis o de sensibilización materna a la sangre fetal. Cuanto más pronto se haga la punción amniótica en el embarazo mayores serán los riesgos para el feto. Estos riesgos de complicaciones disminuyen si se utiliza la ecografía para localizar la placenta y el feto. El procedimiento debe limitarse a los casos en los que los beneficios potenciales superen a los riesgos.

La **cordocentesis,** o toma de una muestra de sangre umbilical percutánea, se utiliza para diagnosticar alteraciones hematológicas fetales, trastornos genéticos, infecciones y acidosis fetal (v. tabla 96-1). Mediante visualización ecográfica directa se introduce una aguja larga en la vena umbilical en su punto de entrada a la placenta o en la pared abdominal del feto. En la sangre extraída se determinan la hemoglobina fetal, la concentración de plaquetas, el ADN en linfocitos, la presencia de infección o los valores de Pao_2, pH, Pco_2 y lactato.

También se pueden hacer transfusiones o administrar fármacos a través de la vena umbilical (tabla 96-8). La detección selectiva serológica se ofrece a las mujeres embarazadas en la mitad de la gestación para valorar el riesgo de síndrome de Down (trisomía 21) y de malformaciones congénitas que causan elevación de determinados marcadores, como defectos de la pared abdominal y DTN. Al combinar estos marcadores bioquímicos (α-fetoproteína, inhibina A, estriol, proteína A plasmática asociada al embarazo y gonadotropina coriónica humana [β-HCG]) con la ecografía aumenta el valor pronóstico positivo de estas pruebas

Tabla 96-8 Tratamientos fetales

TRASTORNO	TRATAMIENTO POSIBLE
HEMATOLÓGICO	
Anemia con anasarca (eritroblastosis fetal)	Transfusión de concentrado de hematíes en la vena umbilical
Talasemia	Trasplante de células pluripotenciales fetales
Trombocitopenia isoinmunitaria	Transfusión de plaquetas en la vena umbilical, IGIV materna
Trombocitopenia autoinmunitaria (TPI)	Corticoides e IGIV materna
Enfermedad granulomatosa crónica	Trasplante de células pluripotenciales fetales
METABÓLICO-ENDOCRINO	
Fenilcetonuria materna (PKU)	Restricción de fenilalanina
Galactosemia fetal	Dieta sin galactosa (?)
Déficit múltiple de carboxilasas	Biotina si sensible
Acidemia metilmalónica	Vitamina B_{12} si sensible
Déficit de 21-hidroxilasa	Dexametasona
Diabetes mellitus materna	Control estricto de la insulina durante el embarazo, el período de dilatación y el parto
Bocio fetal	Hipertiroidismo materno: propiltiouracilo a la madre Hipotiroidismo fetal: tiroxina intraamniótica
Síndrome de Bartter	La administración de indometacina a la madre puede prevenir la nefrocalcinosis y las pérdidas posnatales de sodio
Hemocromatosis neonatal (aloinmunitaria)	IVIG a la madre
SUFRIMIENTO FETAL	
Hipoxia	Oxígeno materno, postura
Crecimiento intrauterino retrasado	Oxígeno materno, postura, mejorar la nutrición de macro y micronutrientes si es deficiente
Oligohidramnios, rotura prematura de membranas con desaceleración variable	Amnioinfusión (prenatal e intraparto)
Polihidramnios	Amniorreducción (seriada), indometacina si está indicada (si indicada por aumento de la diuresis)
Taquicardia supraventricular	Digoxina a la madre*, flecainida, procainamida, amiodarona, quinidina
Anticoagulante lúpico	Ácido acetilsalicílico y prednisona a la madre
Líquido amniótico teñido de meconio	Amnioinfusión
Bloqueo cardíaco congénito	Dexametasona, marcapasos (con anasarca)
Trabajo de parto prematuro	Sulfato de magnesio, antibióticos, simpaticomiméticos, indometacina

booksmedicos.org

Tabla 96-8 Tratamientos fetales *(cont.)*

TRASTORNO	TRATAMIENTO POSIBLE
RESPIRATORIO	
Inmadurez pulmonar	Betametasona
Quilotórax bilateral: derrames pleurales	Toracocentesis, derivación pleuroamniótica
ANOMALÍAS CONGÉNITAS[†]	
Defectos del tubo neural	Folato, vitaminas (prevención); cirugía fetal+
Válvulas uretrales posteriores, atresia uretral (obstrucción de vías urinarias inferiores)	Derivación vesicoamniótica percutánea
Malformación adenomatoidea quística (con anasarca)	Derivación pleuroamniótica o resección[‡]
Masas en el cuello del feto	Asegurar las vías respiratorias con procedimiento EXIT[‡]
ENFERMEDAD INFECCIOSA	
Colonización por estreptococos del grupo B	Ampicilina, penicilina
Corioamnionitis	Antibióticos
Toxoplasmosis	Espiramicina, pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico
Sífilis	Penicilina
Tuberculosis	Antituberculostáticos
Enfermedad de Lyme	Penicilina, ceftriaxona
Parvovirus	Transfusión de concentrados de hematíes en vena umbilical para anasarca, anemia grave
Chlamydia trachomatis	Eritromicina
VIH-SIDA	Antirretrovirales a la madre y al recién nacido (v. cap. 276)
Citomegalovirus	Ganciclovir por la vena umbilical
OTROS	
Anasarca no inmunitario (anemia)	Transfusión de concentrados de hematíes en vena umbilical
Abstinencia a opiáceos	Metadona a dosis bajas a la madre
Enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave	Trasplante de células pluripotenciales fetales
Teratoma sacrococcígeo (con anasarca)	Resección intraútero u obliteración vascular con catéter
Síndrome de transfusión gemelogemelar	Amniocentesis repetidas, fotocoagulación con láser de itrio-aluminio granate (YAG) de los vasos compartidos
Síndrome de perfusión arterial inversa gemelar (TRAP)	Digoxina, indometacina, oclusión del cordón
Gestación múltiple	Reducción selectiva
Hemocromatosis neonatal	IGIV a la madre

*Fármaco de elección (puede requerir muestreo percutáneo del cordón umbilical y administración por la vena umbilical si hay anasarca). La mayoría de los fármacos se administran a la madre, con el consiguiente paso al feto.
[†]Se necesita una ecografía fetal detallada para detectar otras anomalías; también está indicado un cariotipo.
[‡]EXIT permite cirugía y otros procedimientos.
EXIT, tratamiento intraparto extrauterino; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; (?), eficacia posible pero no comprobada.

de detección selectiva. No obstante, la realización del cariotipo fetal mediante el análisis de ADN del feto en el plasma materno es otro método preciso para diagnosticar una trisomía 21. Además, debe aconsejarse a las familias con un síndrome genético conocido la realización de pruebas genéticas prenatales a partir del líquido amniótico o de los amniocitos obtenidos a través de amniocentesis o de un muestreo de las vellosidades coriónicas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

96.8 Tratamiento y prevención de las enfermedades fetales

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

El tratamiento de las enfermedades fetales depende del progreso coordinado de la precisión diagnóstica y del conocimiento de la historia natural de la enfermedad, del conocimiento de la nutrición, la farmacología, la inmunología y la fisiopatología fetales, de la disponibilidad de fármacos activos específicos que atraviesen la placenta y de los procedimientos terapéuticos. La aparición de la ecografía en tiempo real y de la cordocentesis ha permitido aplicar tratamientos específicos para enfermedades con un diagnóstico exacto (v. tablas 96-1 y 96-8).

La administración profiláctica de inmunoglobulinas Rh(D) a las madres al inicio del embarazo y después de cada parto o aborto ha disminuido la incidencia de sensibilización de las mujeres Rh negativas por fetos Rh positivos, y gracias a esto se ha reducido la frecuencia de la enfermedad hemolítica en los hijos siguientes. En la actualidad se puede hacer un diagnóstico exacto de eritroblastosis fetal (v. cap. 103.2) mediante el análisis del líquido amniótico y se puede tratar con transfusiones intrauterinas intraperitoneales o, lo que es más frecuente, mediante transfusiones en la vena umbilical con concentrados de hematíes Rh negativos para mantener al feto hasta que alcance una madurez suficiente que le permita sobrevivir razonablemente.

La **hipoxia o el sufrimiento fetal** también pueden diagnosticarse de forma bastante satisfactoria. Sin embargo, el tratamiento sigue limitado al suministro a la madre de concentraciones altas de oxígeno, a la colocación del útero de forma que se evite la compresión vascular y a la indicación de un parto quirúrgico antes de que se produzca una lesión grave en el feto.

Los enfoques **farmacológicos** de la inmadurez fetal parecen prometedores (p. ej., administración de corticoides a la madre para acelerar la maduración pulmonar del feto y reducir la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria [cap. 101.3] en los recién nacidos prematuros). Por desgracia, la inhibición del parto con tocolíticos no es eficaz en la mayoría de los casos de trabajo de parto prematuro. El tratamiento de las enfermedades genéticas fetales en las que se hace un diagnóstico definitivo o de malformaciones congénitas consiste en el consejo genético o el aborto; en ocasiones excepcionales está indicado un tratamiento con dosis altas de vitaminas en un error innato del metabolismo que pueda responder a dicha administración (trastornos dependientes de la biotina) o una transfusión fetal (con concentrados de hematíes o de plaquetas). La cirugía fetal (v. tabla 96-8) sigue siendo experimental y sólo se puede realizar en unos pocos centros perinatales altamente especializados. En estos casos hay que tener en cuenta el tipo de defecto y sus consecuencias y las implicaciones éticas para el feto y los padres. En un estudio aleatorizado controlado, la cirugía fetal para el mielomeningocele mejoró la función neurológica (desarrollo mental y motor) y disminuyó la necesidad de derivaciones en un 50%, si bien a costa de un aumento en la prematuridad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bianchi DW: From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges, *Nat Med* 18:1041-1051, 2012.

Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, et al: Noninvasive feral sex determination using cell-free fetal DNA, *JAMA* 306:627-636, 2011.

Fan HC, Gu W, Wanf J, et al: Non-invasive prenatal measurement of the fetal genome, *Nature* 489:326-332, 2012.

Ismaili K, Avni FE, Wissing KM, et al: Long-term clinical outcome of infants with mild and moderate fetal pyelectasis: validation of neonatal ultrasound as a screening tool to detect significant nephrouropathies, *J Pediatr* 144:759-765, 2004.

Morris RK, Malin GL, Quinlan-Jones E, et al: Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomized trial, *Lancet* 382:1496-1506, 2013.

Nicolaides KH, Wright D, Poon C, et al: First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing, *Ultrasound Obstet Gynecol* 42:41-50, 2013.

Reddy UM, Page GP, Saade GR, et al: Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth, *N Engl J Med* 367:2185-2193, 2012.

Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, et al: First trimester combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in routine clinical practice, *Prenat Diagn* 24:774-780, 2004.

Talkowski ME, Ordulu Z, Pillalamarri V, et al: Clinical diagnosis by whole-genome sequencing of a prenatal sample, *N Engl J Med* 376:2226-2232, 2012.

Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al: Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis, *N Engl J Med* 367:2175-2184, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El suplemento de ácido fólico disminuye la incidencia y recidiva de los DTN. Como el tubo neural se cierra durante los primeros 28 días desde la concepción, se necesitan suplementos en el momento alrededor de la fecha de la concepción para la prevención. Se recomienda que las mujeres sin antecedentes previos de DTN ingieran 400 µg/día de ácido fólico durante sus años fértiles. Las mujeres con antecedentes de embarazo complicado por un DTN o un familiar de primer grado con DTN deberían recibir asesoramiento antes de la concepción e ingerir 4 mg/día de ácido fólico, empezando al menos 1 mes antes de la concepción. El enriquecimiento de los cereales con ácido fólico es una medida establecida en EE.UU. y algunos otros países. No está clara la concentración óptima de ácido fólico en los cereales enriquecidos. La incidencia de DTN en EE.UU. y otros países ha disminuido significativamente desde que se aplicaron estas medidas de salud pública. El uso de fármacos antiepilépticos (ácido valproico, carbamazepina) durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de DTN. Las mujeres que toman estos fármacos deberían ingerir 1-5 mg de ácido fólico al día durante el período previo a la concepción.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **97**

El lactante de alto riesgo

Waldemar A. Carlo

Se debe identificar lo antes posible a los recién nacidos que están en situación de especial riesgo con el fin de reducir la mortalidad y la morbilidad neonatales (v. cap. 93). El término *lactante de alto riesgo* se aplica a los niños que deben ser vigilados estrechamente por personal médico y de enfermería experimentado. En la tabla 97-1 se enumeran los factores que definen a los lactantes que entran dentro del grupo de alto riesgo. Alrededor del 10-20% de todos los niños que nacen requiere una atención especial o cuidados intensivos neonatales. El período de observación suele ser de pocos días, pero a veces puede variar desde pocas horas hasta varios meses. Algunos centros o instituciones prefieren proporcionar a los niños de alto riesgo cuidados neonatales especiales o de transición, a menudo en la sala de dilatación o en el paritorio. Estos servicios deben estar equipados y contar con un personal similar al del área de cuidados intensivos neonatales.

El examen de la **placenta,** del **cordón umbilical** y de las **membranas** puede alertar al médico que se encuentra ante un recién nacido de alto riesgo y confirmar el diagnóstico en un neonato enfermo. La **pérdida de sangre fetal** puede manifestarse por una placenta pálida, un hematoma retroplacentario o desgarros de un cordón velamentoso o de unos vasos coriónicos que irriguen lóbulos accesorios. El edema placentario y el posible déficit de inmunoglobulina G en el recién nacido pueden sugerir un síndrome de transfusión fetofetal, anasarca fetal, nefrosis congénita o hepatopatía. El **amnios nodoso** (gránulos sobre la superficie del amnios) y el **oligohidramnios** se asocian a hipoplasia pulmonar y agenesia renal, mientras que los nódulos pequeños y blanquecinos sobre el cordón hacen pensar en una infección candidiásica. Los cordones cortos y sin vueltas se asocian a anomalías cromosómicas y a onfalocele. En cerca del 1% de los nacimientos se observan nudos verdaderos del cordón umbilical y se asocian a un cordón largo, un tamaño fetal pequeño, polihidramnios, gemelos monoamnióticos, muerte fetal e índice de Apgar bajo.

Los **coriangiomas** se asocian a prematuridad, desprendimiento prematuro de placenta, polihidramnios y crecimiento intrauterino retrasado (CIR). La **tinción con meconio** hace pensar en estrés uterino, mientras que la opacificación de la superficie fetal de la placenta sugiere infección. Las arterias umbilicales únicas se asocian a una incidencia mayor de malformaciones congénitas y síndromes renales.

Muchos niños prematuros, que son pequeños para la edad de gestación, que presentan una asfixia perinatal importante o que nacen en partos de nalgas o con malformaciones congénitas potencialmente mortales, no tienen factores de riesgo identificados previamente. Para una duración determinada del embarazo, cuanto menor sea el peso al nacer mayor será la mortalidad neonatal, y para un peso determinado, cuanto más corta haya sido la gestación mayor será la mortalidad neonatal (fig. 97-1). Los niños que pesan menos de 1.000 g al nacer o aquéllos cuya gestación ha durado menos de 28 semanas son los que mayor riesgo de mortalidad neonatal presentan. El riesgo de mortalidad neonatal menor es el de los niños con un peso al nacer de 3.000-4.000 g y con una edad de gestación de 39-41 semanas. A medida que el peso al nacer aumenta desde 400 hasta 3.000 g y la edad de gestación aumenta desde la semana 23 hasta la 39, se observa una disminución logarítmica de la mortalidad neonatal. En Estados Unidos, aproximadamente el 50% de toda la tasa de mortalidad del lactante se produce en aquellos que nacen antes de la semana 27 de gestación o en lactantes que pesan menos de 1.000 g. Las tasas de mortalidad neonatal se elevan con rapidez en los niños que pesan más de 4.000 g al nacer y en los que nacen tras un embarazo de más de 42 semanas de duración. Como la mortalidad neonatal depende en gran medida del peso y de la edad de gestación al nacer, la figura 97-1 permite identificar con rapidez a los neonatos de alto riesgo. Este análisis se basa en el total de nacidos vivos, por lo que sólo describe el riesgo de mortalidad al nacer. La mayor parte de la mortalidad neonatal se produce en las primeras horas y días después del parto, por lo que la evolución final mejora de manera espectacular a medida que aumenta la supervivencia posnatal. La predicción de la mortalidad y el deterioro del desarrollo neurológico mejora tras el nacimiento y lo sigue haciendo durante los primeros días y semanas

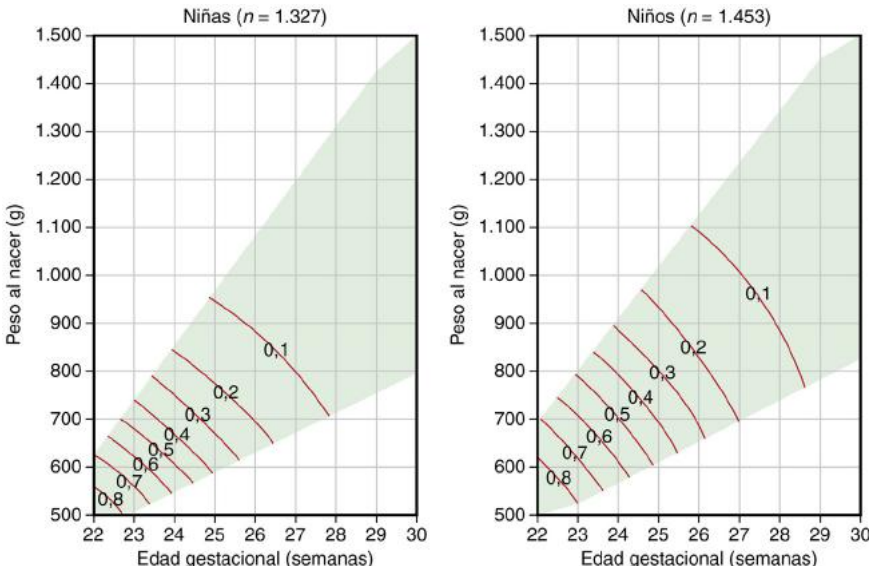

Figura 97-1 Riesgo de mortalidad calculado en función del peso al nacer y la edad de gestación en los niños nacidos de partos únicos en los centros de la National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 1996. *(De Lemons JA, Bauers CR, Oh W y cols.: Very low birthweight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996,* Pediatrics *107:E1, 2001; disponible en http://pediatrics.aappublications.org/content/107/1/e1.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al: A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele, *N Engl J Med* 364(11):993-1004, 2011.

American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Committee opinion no. 550: maternal-fetal surgery for myelomeningocele, *Obstet Gynecol* 121:218-219, 2013.

Flake AW, Zanjani ED: In utero hematopoietic stem cell transplantation, *JAMA* 278:932-937, 1997.

Holmes N, Harrison MR, Baskin LS: Fetal surgery for posterior urethral valves: long-term postnatal outcomes, *Pediatrics* 108:E7, 2001.

Johnson MP, Sutton LN, Rintoul N, et al: Fetal myelomeningocele repair: short-term clinical outcomes, *Am J Obstet Gynecol* 189:582-587, 2003.

Morris LM, Lim FY, Crombleholme TM: Ex utero intrapartum treatment procedure: a peripartum management strategy in particularly challenging cases, *J Pediatr* 154:126-131, 2009.

Morris RK, Malin GL, Quinlan-Jones E, et al: Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomized trial, *Lancet* 382:1496-1506, 2013.

Prontera W, Jaeggi ET, Pfizenmaier M, et al: Ex utero intrapartum treatment (EXIT) of severe fetal hydrothorax, *Arch Dis Child* 86:F58-F60, 2002.

Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al: Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome, *N Engl J Med* 351:136-144, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 97-1 Factores que definen a los lactantes de alto riesgo

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y SOCIALES	Enfermedades de transmisión sexual (colonización: herpes simple, estreptococos del grupo B, clamidias, sífilis, hepatitis B, VIH)
Edad materna <16 o >40 años	Gestación múltiple
Consumo de drogas, alcohol o tabaco	Preeclampsia
Pobreza	Rotura prematura de las membranas
Madre soltera	Intervalo breve entre gestaciones
Estrés emocional o físico	Polihidramnios u oligohidramnios
ANTECEDENTES MÉDICOS	Enfermedad médica o quirúrgica aguda
Enfermedades genéticas	Atención prenatal inadecuada
Diabetes mellitus	Estados de hipercoagulabilidad hereditarios o adquiridos
Hipertensión	Ecografía fetal anómala
Bacteriuria asintomática	Tratamiento de infertilidad
Enfermedad reumatológica (lupus eritematoso sistémico)	**DILATACIÓN Y EXPULSIVO**
Enfermedades autoinmunitarias (la inmunoglobulina G cruza la placenta)	Trabajo de parto prematuro (<37 semanas)
Medicación crónica (v. tablas 96-5 y 96-6 en el cap. 96)	Posmaduros (≥42 semanas)
EMBARAZOS PREVIOS	Sufrimiento fetal
Muerte fetal intrauterina	Relación lecitina:esfingomielina inmadura; ausencia de fosfatidilglicerol
Muerte neonatal	Presentación de nalgas
Prematuridad	Líquido teñido de meconio
Crecimiento intrauterino retrasado	Vuelta del cordón
Malformaciones congénitas	Cesárea
Incompetencia cervical	Parto con fórceps
Incompatibilidad con sensibilización fetomaterna, ictericia neonatal	Índice de Apgar <4 en el primer minuto
Trombocitopenia neonatal	**NEONATOS**
Anasarca	Peso en el nacimiento <2.500 g o >4.000 g
Errores innatos del metabolismo	Nacido antes de la semana 37 o después de la semana 42 de gestación
EMBARAZO ACTUAL	Pequeños o grandes para la edad gestacional
Hemorragia vaginal (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa)	Dificultad respiratoria, cianosis
	Malformaciones congénitas
	Palidez, plétora, petequias

de vida. La importancia de la edad gestacional, del peso al nacer y de otros factores perinatales para pronosticar cuál será la evolución del lactante disminuye, mientras que la importancia de las enfermedades respiratorias y de otros procesos mórbidos aumenta.

97.1 Embarazos múltiples

Waldemar A. Carlo

INCIDENCIA

Se ha visto que la incidencia de gemelos espontáneos es mayor en la raza negra y en los habitantes del este de la India, seguidos de los de raza blanca del norte de Europa, y menor en las razas asiáticas. Algunas tasas específicas son, por ejemplo: Bélgica, 1:56; negros norteamericanos, 1:70; Italia, 1:86; blancos norteamericanos, 1:88; Grecia, 1:130; Japón, 1:150; China, 1:300. Las diferencias en la incidencia de embarazos gemelares son mayores en los gemelos dicigóticos fraternos (embarazos poliovulares). Se calcula que los embarazos triples ocurren en 1 de cada 86^2 gestaciones, mientras que los cuádruples lo hacen en 1 de cada 86^3 embarazos en EE.UU. La incidencia de gemelos monocigóticos (3-5:1.000) no se ve afectada por factores raciales o familiares. La incidencia de gemelos detectados por ecografía a las 12 semanas de gestación (3-5%) es mucho mayor que la de las etapas avanzadas de la gestación; el **síndrome del gemelo evanescente** acaba en un feto único. Aunque la incidencia de gestación multifetal espontánea se ha mantenido estable a lo largo de los años, la incidencia global está aumentando por los tratamientos de infertilidad con estimulantes ováricos (clomifeno, gonadotropinas) y la fecundación in vitro. Los gemelos suponen el 2,5% del total de nacimientos, pero aproximadamente un 15% de los niños de muy bajo peso al nacer (MBPN, ≤1.000 g).

ETIOLOGÍA

La aparición de gemelos monoovulares no parece estar influenciada por factores genéticos. Los embarazos poliovulares son más frecuentes a partir de la segunda gestación, en mujeres de edad avanzada y en familias con antecedentes de gemelos poliovulares. Pueden deberse a la maduración simultánea de varios folículos ováricos, pero también se han descrito folículos que contienen dos óvulos como un rasgo genético que da lugar a embarazos gemelares. Las mujeres propensas a embarazos gemelares poseen valores de gonadotropinas más altos. Los embarazos poliovulares son frecuentes en mujeres tratadas por infertilidad.

Es probable que los **gemelos unidos** (gemelos siameses; incidencia 1:50.000) se deban a una separación monoovular relativamente tardía. El pronóstico de los gemelos unidos depende de las posibilidades de separación quirúrgica, que a su vez están en función del grado en el que se comparten los órganos vitales. Las zonas de unión varían: toracoonfalópagos (28% de los gemelos unidos), toracópagos (18%), onfalópagos (10%), craneópagos (6%) y duplicación incompleta (10%). En ocasiones, algunos gemelos unidos que se han separado con dificultad han sobrevivido hasta la edad adulta. La mayoría de estos gemelos es del sexo femenino.

La **superfecundación,** o fecundación de un óvulo mediante inseminación después de que otro óvulo haya sido ya fecundado, y la **superfetación,** o fecundación y posterior desarrollo de un embrión cuando existe ya un feto en el útero, intentan explicar las diferencias de tamaño y aspecto que algunos gemelos presentan en el nacimiento.

El diagnóstico prenatal de embarazo gemelar viene sugerido cuando el tamaño del útero es mayor que el esperado para la edad de gestación, cuando se auscultan dos corazones fetales y los valores de α-fetoproteína o de gonadotropina coriónica humana en el suero materno están muy elevados, y el diagnóstico se confirma mediante ecografía.

GEMELOS MONOCIGÓTICOS FRENTE A DICIGÓTICOS

Es importante distinguir entre gemelos monocigóticos o dicigóticos (monoovulares o poliovulares), ya que el estudio de los primeros permite determinar la influencia relativa de la genética y del ambiente sobre la enfermedad y el desarrollo humanos. Los gemelos que difieren mucho en el tamaño suelen ser monocoriónicos. Los gemelos que no son del mismo sexo son dicigóticos. Cuando son del mismo sexo, debe determinarse la cigosidad y registrarse ya en el nacimiento mediante un estudio cuidadoso de la placenta, o tipificando con detalle la sangre, analizando

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los genes o tipificando los tejidos (antígeno leucocitario humano). Los gemelos monocigóticos pueden presentar diferencias físicas y cognitivas porque el ambiente uterino puede ser distinto; las diferencias pueden localizarse en el genoma mitocondrial, en la modificación del producto del gen después de la traducción y en la modificación epigenética de los genes del núcleo en respuesta a factores medioambientales.

Examen de la placenta

Si las placentas están separadas serán siempre bicoriónicas (presentes en el 75%), pero los gemelos no serán necesariamente dicigóticos, puesto que el inicio de la gemelaridad monoovular en la primera división celular o durante la fase de mórula puede dar lugar a dos bolsas amnióticas y a dos membranas coriónicas, e incluso a dos placentas. Un tercio de los gemelos monocigóticos es bicoriónico y biamniótico.

Una placenta aparentemente única puede estar presente en gemelos tanto monoovulares como poliovulares. La inspección de la placenta poliovular suele mostrar un corión distinto para cada feto, que cruza la placenta entre las inserciones de los cordones y los dos amnios. Las placentas bicoriónicas separadas o fusionadas pueden tener distinto tamaño. El feto unido a la placenta o porción placentaria de menor tamaño suele ser más pequeño que el otro gemelo o puede presentar malformaciones. Es de esperar que los **gemelos monocoriónicos** sean monoovulares. Suelen ser biamnióticos y, casi siempre, la placenta es una masa única.

Entre los **problemas de la gestación gemelar** están el polihidramnios, la hiperemesis gravídica, la preeclampsia, la rotura prematura de membranas, los vasos previos, la inserción velamentosa del cordón umbilical, las presentaciones anormales (nalgas) y el parto prematuro. Los **gemelos monoamnióticos** presentan una tasa de mortalidad elevada debido a la obstrucción circulatoria secundaria al entrecruzado de los cordones umbilicales. Los gemelos de un tamaño sumamente diferente suelen ser monocoriónicos.

Cuando se compara con el gemelo nacido en primer lugar, el segundo corre un riesgo mayor de síndrome de dificultad respiratoria y asfixia. Los gemelos están expuestos al riesgo de desarrollar CIR, transfusión gemelogemelar y malformaciones congénitas que afectan sobre todo a los gemelos monocigóticos. Las anomalías se deben a deformaciones por compresión uterina producida por el hacinamiento en la cavidad uterina (luxación de cadera), a la comunicación vascular con embolias (atresia ileal, porencefalia, aplasia cutánea) o sin embolias (gemelo acardio) y a factores desconocidos que favorecen la gemelaridad (gemelos unidos, anencefalia, mielomeningocele).

Las **anastomosis vasculares placentarias** sólo son frecuentes en los gemelos monocoriónicos. En las placentas monocoriónicas, la vascularización fetal suele estar comunicada, a veces de forma muy compleja. Las anastomosis vasculares de las placentas monocoriónicas pueden ser arterioarteriales, venovenosas o arteriovenosas. Suelen estar equilibradas como para que ninguno de los fetos sufra. Las comunicaciones arterioarteriales cruzan sobre las venas placentarias y, cuando hay anastomosis, la sangre puede ir fácilmente de un lecho vascular fetal al otro. También se reconocen con facilidad las comunicaciones venovenosas, aunque son menos frecuentes. La combinación de anastomosis arterioarteriales y venovenosas se observa en los **gemelos acardios.** Esta rara malformación letal (1:35.000) es secundaria al **síndrome TRAP** (perfusión arterial invertida gemelar). La ablación intrauterina de las anastomosis con un láser de neodimio:itrio-aluminio-granate (Nd:YAG) o la oclusión del cordón puede mejorar la insuficiencia cardíaca del gemelo superviviente. En algunos casos, un cordón umbilical nace del otro después de abandonar la placenta. En estos casos, el gemelo unido al cordón secundario suele presentar malformaciones o muere en el útero.

En el **síndrome de transfusión fetal,** una arteria de uno de los gemelos lleva sangre que drena en la vena del otro de forma aguda o crónica. Este último feto se vuelve pletórico y adquiere un tamaño mayor que el primero, que es anémico y pequeño. Con el tiempo se observa una diferencia de 5 g/dl en la hemoglobina y del 20% en el peso corporal en este síndrome. El hidramnios materno en un embarazo gemelar sugiere un síndrome de transfusión fetal. Se puede salvar la vida si se prevé esta posibilidad, preparándose para transfundir al gemelo donante o para extraer sangre del receptor. La muerte intrauterina del donante puede provocar la formación generalizada de trombos de fibrina en las pequeñas arteriolas del gemelo receptor, posiblemente secundaria a la transfusión de sangre rica en tromboplastina procedente del feto donante que se está macerando. El gemelo superviviente puede desarrollar coagulación intravascular diseminada. En la tabla 97-2 se enumeran los cambios que más se asocian a un cortocircuito arteriovenoso descompensado grande de la placenta de uno de los gemelos a la del otro. El tratamiento de este grave problema consiste en la administración de digoxina materna, amniorreducción radical del polihidramnios, terminación gemelar selectiva o ablación de las anastomosis con láser Nd:YAG o fetoscopia.

Identificación posnatal

Se pueden usar los siguientes criterios físicos para determinar si los gemelos son monoovulares: 1) ambos deben ser del mismo sexo, 2) sus características, incluidas las orejas y los dientes, deben ser muy parecidas (aunque no tienen que parecerse más de lo que lo hacen las dos mitades laterales de un individuo), 3) su pelo debe ser idéntico en color, textura, rizo natural y distribución, 4) sus ojos deben ser del mismo color y matiz, 5) su piel debe ser de la misma textura y color (los nevos pueden mostrar proporciones y localizaciones distintas), 6) sus manos y pies deben mostrar la misma conformación y tener un tamaño similar y 7) sus medidas antropomórficas deben ser muy parecidas.

PRONÓSTICO

La mayoría de los gemelos son prematuros y las complicaciones maternas del embarazo son más frecuentes que en las gestaciones únicas. El riesgo de los gemelos suele asociarse a la transfusión de un gemelo a otro, a la tecnología de la reproducción asistida y al crecimiento discordante de comienzo precoz. Aunque la mortalidad perinatal es mayor en los gemelos monocoriónicos, no existe una diferencia significativa entre las tasas de mortalidad neonatal de los gemelos y de los recién nacidos de embarazos únicos cuando se comparan por grupos de peso y de edad gestacional equiparables (fig. 97-2). Como muchos gemelos son prematuros, su mortalidad global es más elevada que la de los recién nacidos de embarazos únicos. La mortalidad perinatal de los gemelos es cuatro veces superior a la de los embarazos únicos. La probabilidad de entrelazamiento de los cordones es mayor en los gemelos monoamnióticos, lo que puede provocar asfixia. En teoría, el segundo gemelo corre mayor riesgo de anoxia que el primero, ya que la placenta puede separarse después del nacimiento del primer gemelo y antes de que nazca el segundo. Además, el expulsivo del segundo suele ser más difícil, ya que su presentación es a menudo anómala (nalgas, enredados), el tono uterino puede haber

Tabla 97-2 Cambios característicos en los gemelos monocoriónicos con cortocircuitos arteriovenosos placentarios no compensados

GEMELO DEL LADO	
Arterial: donante	**Venoso: receptor**
Prematuridad	Prematuridad
Oligohidramnios	Polihidramnios
Prematuro pequeño	Anasarca
Malnutrido	Prematuro grande
Pálido	Bien nutrido
Anémico	Pletórico
Hipovolemia	Policitémico
Hipoglucemia	Hipervolémico
Microcardia	Hipertrofia cardíaca
Glomérulos pequeños o normales	Disfunción miocárdica
Arteriolas de pared fina	Insuficiencia tricuspídea Obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho Glomérulos grandes Arteriolas de pared gruesa

booksmedicos.org

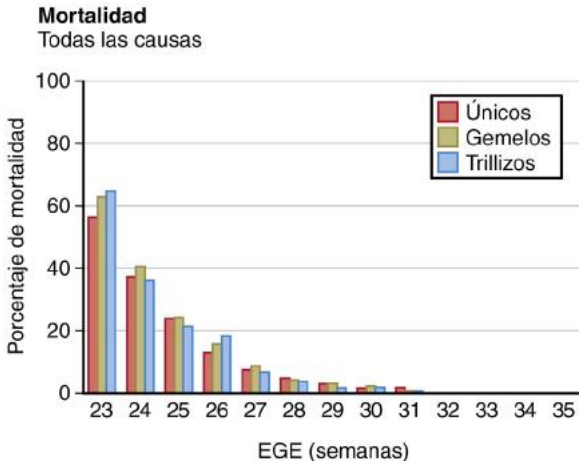

Figura 97-2 Mortalidad. Todas las causas. La figura muestra la tasa de mortalidad para todos los bebés que fallecieron durante la hospitalización en función de la semana de edad gestacional. Las *barras de la izquierda* representan los partos únicos; las *barras del medio* los gemelos y las *barras de la derecha* los trillizos. No se observan diferencias entre partos únicos o múltiples. EGE, edad gestacional estimada. *(De Garite TJ, Clark RH, Elliott JP y cols.: Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants,* Am J Obstet Gynecol *191:700–707, 2004.)*

disminuido o el cuello uterino puede empezar a cerrarse después del nacimiento del primero. La mortalidad de los trillizos o gestaciones múltiples con más fetos se asocia a un riesgo elevado de mortalidad y de deterioro del desarrollo neurológico cuando se compara con la de los embarazos únicos o con la de los gemelos.

La mortalidad para las gestaciones múltiples de cuatro o más fetos es extraordinariamente alta para cada feto. Debido a este pronóstico sombrío, se ha propuesto como alternativa terapéutica una reducción fetal selectiva (mediante la inyección fetal transabdominal intratorácica de KCl) y dejar dos o tres de ellos. En los embarazos de gemelos monocigóticos existe un riesgo de muerte intrauterina mayor para uno de los fetos, mientras que el gemelo que sobrevive corre mayor riesgo de parálisis cerebral y otras secuelas del desarrollo neurológico.

El riesgo de gestaciones múltiples secundarias a la aplicación de tecnologías de reproducción asistida puede reducirse mediante transferencias de un solo embrión. Además, el parto programado de los gemelos a las 37 semanas de gestación disminuye la tasa de complicaciones, tanto para los fetos como para la madre. Asimismo, en los embarazos gemelares de 32 a 39 semanas de gestación, se prefiere el parto vaginal inducido si el primer gemelo está en presentación cefálica.

TRATAMIENTO

El diagnóstico prenatal permite al obstetra y al pediatra prever el nacimiento de niños de alto riesgo debido a la gemelaridad. Durante la dilatación y el período neonatal inmediato debe potenciarse la observación para poder tratar con rapidez la asfixia o el síndrome de transfusión fetal. La decisión de llevar a cabo una transfusión sanguínea inmediata en un «gemelo donante» sumamente anémico o de una exanguinotransfusión parcial en un «gemelo receptor» debe basarse en el juicio clínico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

97.2 Prematuridad y crecimiento intrauterino retrasado

Waldemar A. Carlo

DEFINICIONES

Tradicionalmente, la fecha probable de parto se establece 280 días después de la fecha de la última regla (FUR); sin embargo, sólo el 4% nace a los 280 días y sólo el 70% lo hace 10 días más o menos alrededor de dicha fecha. La duración de la gestación humana desde la ovulación hasta el alumbramiento puede ser de 268 días, con un intervalo de 37 días.

La Organización Mundial de la Salud define como prematuros a los neonatos vivos que nacen antes de la semana 37 a partir del primer día del último período menstrual. Los recién nacidos de bajo peso al nacer (BPN; peso al nacer de 2.500 g o menos) se deben a prematuridad, crecimiento intrauterino retrasado (CIR) o a ambos factores.

El American College of Obstetrics and Gynecology redefine este término en dos subgrupos: a término precoz (37 0/7 semanas de gestación a 38 6/7 semanas), a término completo (39 0/7-40 6/7 semanas) y a término tardío (41 0/7-41 6/7 semanas). El subgrupo a término precoz antiguamente se denominaba pretérmino tardío.

La prematuridad y el CIR se asocian a un aumento de la morbilidad y la mortalidad neonatales. En condiciones ideales, la definición de BPN debería basarse, para cada población específica, en datos que sean lo más homogéneos posibles en sus aspectos genético y ambiental. Como ya se ha mencionado previamente, en la figura 97-1 se presentan las variaciones de la mortalidad neonatal en función del peso al nacer, de la edad de gestación y del sexo.

INCIDENCIA

Se observa un aumento del porcentaje de muertes de niños menores de 5 años que se producen durante el período neonatal. Más del 5% de las muertes en este grupo de edad se produjeron durante el primer mes de vida y cerca del 50% de ellas se atribuyen a prematuridad. Aproximadamente el 8% de los nacidos vivos en EE.UU. pesó menos de 2.500 g; el porcentaje fue casi el doble en los de raza negra que en los de raza blanca. La tasa de BPN ha aumentado en las últimas dos décadas, sobre todo por el incremento del número de nacimientos pretérmino registrados como vivos. Existe mayor riesgo de recurrencia de parto pretérmino en aquellas mujeres cuyo primer embarazo acabó en parto pretérmino. Alrededor del 30% de los niños con BPN en EE.UU. presenta CIR y nace después de la semana 37. Con tasas de BPN superiores al 10% la contribución del CIR aumenta, mientras que la de la prematuridad disminuye. En los países en vías de desarrollo, aproximadamente el 70% de los niños con BPN presenta CIR. La morbilidad y la mortalidad son mayores en los niños con CIR que en los nacidos con la misma edad de gestación pero con un peso adecuado para ésta (v. fig. 97-1). Aunque las tasas de mortalidad neonatal en EE.UU. han descendido desde 1971, la disparidad étnica entre niños de raza negra y blanca o lactantes hispanos permanece invariable. Los lactantes de raza negra tienen tasas de mortalidad neonatal más altas y representan un mayor porcentaje de nacimientos con bajo peso en EE.UU.

La incidencia de recién nacidos pretérmino en EE.UU. sigue en aumento (figs. 97-3 y 97-4) y se debe en parte a los embarazos múltiples y a que la mayoría de los recién nacidos inmaduros son registrados como vivos.

LACTANTES CON MUY BAJO PESO AL NACER

Los niños con MBPN son los que pesan menos de 1.500 g y la mayoría son prematuros. En EE.UU., la tasa global de MBPN del año 2011 fue aproximadamente del 1,44% (el 2,99% en los niños de raza negra y el 1,14% en los de raza blanca). La tasa de MBPN es un indicador preciso de la tasa de mortalidad de los lactantes. Los niños con MBPN representan más de la mitad de las muertes neonatales y la mitad de los niños con discapacidades; su supervivencia es directamente proporcional al peso en el nacimiento, con aproximadamente un 20% de supervivencia entre los de 500 y 600 g y de más del 90% entre los 1.250 y 1.500 g. La tasa de MBPN se ha mantenido en los estadounidenses de raza negra, pero ha aumentado en los de raza blanca, probablemente por el incremento de partos múltiples entre estos últimos. La atención perinatal ha mejorado la tasa de supervivencia de los niños con MBPN. Si se compara con los niños nacidos a término, la incidencia de rehospitalización durante el primer año de vida por secuelas de la prematuridad, infecciones, secuelas neurológicas y trastornos psicosociales es mayor en los niños con MBPN.

FACTORES RELACIONADOS CON EL PARTO PREMATURO Y EL BAJO PESO AL NACER

Resulta difícil distinguir claramente los factores asociados a la prematuridad de los relacionados con el CIR (v. caps. 94 y 95). Existe una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ambalavanan N, Carlo WA, Tyson JE, et al: Outcome trajectories in extremely preterm infants, *Pediatrics* 130:e115-e125, 2012.

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Hospital discharge of the high-risk neonate, *Pediatrics* 122:1119-1126, 2008.

Anderson AN, Pinborg A, Loft A: Neonatal outcome in singletons conceived after ART, *Lancet* 372:694-695, 2008.

Barrett JFR, Hannah ME, Hutton EK, et al: A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy, *N Engl J Med* 369:1295-1304, 2013.

Dodd JM, Crowther CA, Haslam RR, et al: Elective birth at 37 weeks of gestation versus standard care for women with uncomplicated twin pregnancy at term: the twins timing of birth randomized trial, *BJOG* 119:964-974, 2012.

Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, et al: Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:10606-10609, 2005.

Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, et al: Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants, *Am J Obstet Gynecol* 191:700-707, 2004.

Hansen M, Colvin L, Petterson B, et al: Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital, *Hum Reprod* 9:2321-2331, 2009.

Lau C, Ambaavanan N, Chakraborty H, et al: Extremely low birth weight and infant mortality rates in the United States, *Pediatrics* 131:855-860, 2013.

Muhlhausler BS, Hancock SN, Bloomfield FH, et al: Are twins growth restricted? *Pediatr Res* 70:117-122, 2011.

Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, et al: The pregnancy and long-term neurodevelopment outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward, *Am J Obstet Gynecol* 200:e1-e494, 2009, e8.

Romundstad LB: Number of embryos to transfer: better safe than sorry? *Lancet* 379:497-498, 2012.

Strömberg B, Dahiquist G, Ericson A, et al: Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study, *Lancet* 359:461-465, 2002.

Wadhawan R, Oh W, Vohr BR, et al: Neurodevelopmental outcomes of triplets or higher-order extremely low birth weight infants, *Pediatrics* 127:e654-e660, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

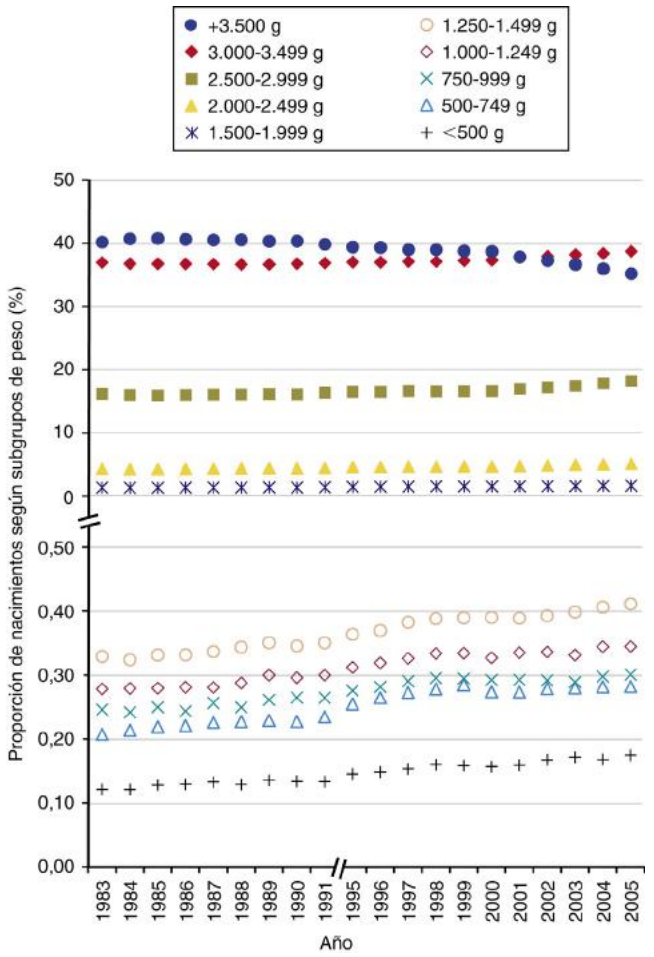

Figura 97-3 Porcentaje de las contribuciones de los lactantes en cada subgrupo de muy bajo peso al nacer con respecto al total de nacimientos para el período 1983-2005. Durante el período de estudio aumentó la contribución de los lactantes de cada subgrupo de muy bajo peso al nacer. *(De Lau C, Ambalavanan N, Chakraborty H y cols.: Extremely low birth weight and infant mortality rates in the United States,* Pediatrics *131:855-860,2013.)*

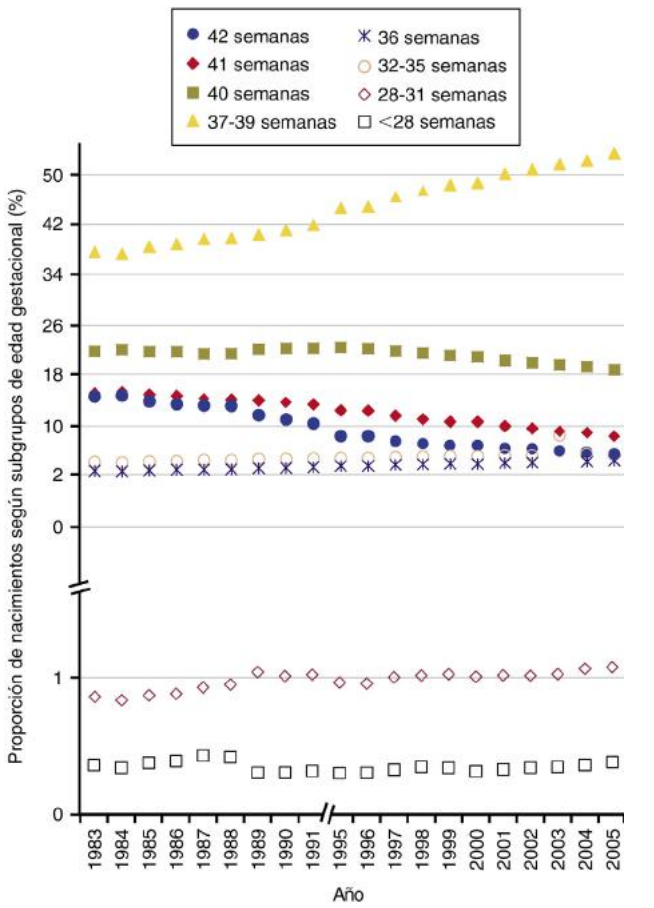

Figura 97-4 Porcentaje de las contribuciones de los lactantes en cada subgrupo de edad gestacional con respecto al total de nacimientos para el período 1983-2005. *(De Lau C, Ambalavanan N, Chakraborty H y cols.: Extremely low birth weight and infant mortality rates in the United States,* Pediatrics *131:855-860,2013.)*

fuerte correlación positiva entre el nacimiento pretérmino, el CIR y unas condiciones socioeconómicas pobres. La incidencia de desnutrición, anemia y enfermedades maternas, de atención prenatal inadecuada, de drogadicción, de complicaciones obstétricas y de antecedentes maternos de ineficacia reproductiva (abortos, muertes fetales, partos prematuros o niños con BPN) es mayor en las familias de bajo nivel socioeconómico. Otros factores asociados, como las familias monoparentales, las madres adolescentes, los intervalos entre gestaciones breves y las madres que han tenido antes más de cuatro hijos, también son más frecuentes en dichas familias. Además, se han descrito diferencias sistemáticas del crecimiento fetal que se asocian con el tamaño materno, el orden de nacimiento, el peso de los hermanos, la clase social, el consumo de tabaco por parte de la madre y otros factores. Es difícil determinar hasta qué punto las variaciones en el peso al nacer entre unas poblaciones y otras se deben a factores ambientales (extrafetales) más que a diferencias genéticas del crecimiento potencial.

La etiología del nacimiento pretérmino es multifactorial y abarca una interacción compleja entre factores fetales, placentarios, uterinos y maternos (tabla 97-3).

El nacimiento prematuro de niños cuyo BPN es el adecuado para su edad de gestación se explica por cuadros médicos en los que el útero es incapaz de retener al feto, interferencias en la evolución del embarazo, desprendimiento prematuro de la placenta, gestación multifetal o rotura prematura de membranas, o por un estímulo indeterminado que desencadena contracciones uterinas eficaces antes del término de la gestación.

Tabla 97-3 Causas identificables de parto pretérmino

FETALES
Sufrimiento fetal
Embarazo múltiple
Eritroblastosis
Anasarca no inmunitario
PLACENTARIAS
Disfunción placentaria
Placenta previa
Desprendimiento de placenta
UTERINAS
Útero bicorne
Incompetencia del cuello uterino (dilatación prematura)
MATERNAS
Preeclampsia
Enfermedades crónicas (cardiopatía cianótica, nefropatía)
Infección (*Listeria monocytogenes,* estreptococos del grupo B, infecciones urinarias, vaginosis bacteriana, corioamnionitis)
Drogadicción (cocaína)
OTRAS
Rotura prematura de membranas
Polihidramnios
Iatrogénica
Traumatismos

booksmedicos.org

La infección bacteriana manifiesta o asintomática (estreptococos del grupo B, *Listeria monocytogenes, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Chlamydia, Trichomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis,* especies de *Bacteroides*) del líquido amniótico y de las membranas (corioamnionitis) puede provocar un parto pretérmino. Los productos bacterianos pueden estimular la producción de mediadores inflamatorios locales (interleucina 6, prostaglandinas) que pueden inducir contracciones uterinas prematuras o una respuesta inflamatoria local con rotura focal de las membranas amnióticas. Un tratamiento antibiótico adecuado disminuye el riesgo de infección fetal y puede prolongar la gestación.

La mayoría de los partos pretérmino son «espontáneos», sin una causa discernible; la predisposición genética puede aumentar el riesgo de prematuridad. En un estudio, 6 genes se asociaron a prematuridad. Además, los intentos de prevenir la prematuridad con caproato de hidroxiprogesterona por vía intramuscular o mediante la administración de progesterona vaginal sugieren la existencia de una relación entre factores genéticos y endocrinos.

EI CIR se asocia a cuadros médicos que interfieren en la circulación y la eficacia de la placenta, en el desarrollo o el crecimiento fetal, o en el estado general de salud y nutrición de la madre (tabla 97-4). Los nacimientos prematuros y los recién nacidos de bajo peso con CIR comparten muchos de los factores de riesgo. El CIR se asocia a una disminución de la producción de insulina (o del factor de crecimiento análogo a insulina [IGF]) o de su acción a nivel del receptor. Los lactantes con defectos en el receptor del IGF-I, con hipoplasia pancreática o con diabetes neonatal transitoria presentan CIR. Las mutaciones genéticas que modifican los mecanismos sensores de la glucosa en las células de los islotes pancreáticos y que provocan una menor liberación de insulina (pérdida de la función del gen de la glucocinasa sensible a glucosa) originan un CIR.

El CIR puede ser una respuesta fetal normal a la carencia de elementos nutritivos o de oxígeno. Por tanto, la clave no está en el CIR, sino en el riesgo continuo de desnutrición o de hipoxia. Del mismo modo, algunos nacimientos pretérmino indican la necesidad de un parto precoz para escapar de un ambiente intrauterino potencialmente peligroso. El CIR se suele clasificar como un crecimiento reducido simétrico (afectación similar del perímetro cefálico, la longitud y el peso) o asimétrico (con perímetro cefálico relativamente conservado) (v. fig. 96-1 en el cap. 96). El **CIR simétrico** suele ser de comienzo más precoz y se asocia a enfermedades que afectan gravemente al número de células fetales, como son las alteraciones cromosómicas o genéticas, las malformaciones, los teratógenos, las infecciones o una hipertensión materna grave. Es preciso valorar cuidadosamente la edad gestacional en los lactantes con sospecha de CIR simétrico, ya que una sobrestimación incorrecta de la edad gestacional puede conducir al diagnóstico de CIR simétrico. El **CIR asimétrico** suele comenzar más tarde, conserva la velocidad de las ondas Doppler en los vasos carotídeos y se asocia a una nutrición materna deficiente o a un inicio o una exacerbación tardíos de enfermedades vasculares de la madre (preeclampsia, hipertensión crónica). En la tabla 97-5 se enumeran los problemas de los recién nacidos con CIR.

Tabla 97-4 Factores que suelen asociarse a crecimiento uterino retrasado

FETALES
Trastornos cromosómicos
Infecciones fetales crónicas (enfermedad de inclusión citomegálica, rubéola congénita, sífilis)
Anomalías congénitas: complejos sindrómicos
Radiación
Embarazo múltiple
Hipoplasia pancreática
Déficit de insulina (producción o acción de la insulina)
Déficit del factor de crecimiento seudoinsulínico de tipo I
PLACENTARIOS
Disminución del peso de la placenta, de la celularidad o de ambos
Disminución del área de superficie
Placentitis de las vellosidades (bacteriana, viral, parasitaria)
Infartos
Tumores (corioangioma, mola hidatiforme)
Separación placentaria
Síndrome de transfusión gemelar
MATERNOS
Toxemia
Hipertensión o nefropatía, o ambas
Hipoxemia (altitud elevada, cardiopatía cianótica o neumopatía)
Malnutrición (déficit de micronutrientes o macronutrientes)
Enfermedades crónicas
Anemia drepanocítica
Fármacos y tóxicos (opiáceos, alcohol, tabaco, cocaína, antimetabolitos)

VALORACIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL AL NACER

Cuando se comparan con los recién nacidos prematuros de peso adecuado, los que presentan CIR tienen un peso menor al nacer y puede parecer que la cabeza es desproporcionadamente mayor en relación con el cuerpo; los niños de ambos grupos carecen de grasa subcutánea. En ausencia de asfixia, la madurez neurológica (velocidad de conducción nerviosa) se correlaciona con la edad de gestación, a pesar del peso reducido del feto. Los signos físicos permiten calcular la edad de gestación al nacer. El sistema más utilizado, la puntuación de Ballard, posee una exactitud de ±2 semanas (figs. 97-5 a 97-7). Un niño se considera de alto riesgo en cuanto a mortalidad y morbilidad cuando existen discrepancias entre el cálculo de la edad de gestación mediante la exploración física, la fecha calculada por la madre de su última regla y el estudio ecográfico del feto.

ESPECTRO DE ENFERMEDADES EN LOS RECIÉN NACIDOS DE BAJO PESO

La inmadurez aumenta la gravedad y dificulta la distinción de las manifestaciones clínicas de la mayoría de enfermedades neonatales. La inmadurez de las funciones orgánicas, las complicaciones del tratamiento y los trastornos específicos que desencadenan el trabajo de parto prematuro contribuyen a la morbilidad y mortalidad neonatales asociadas a los recién nacidos prematuros con BPN (tabla 97-6). En los niños con MBPN la morbilidad es inversamente proporcional al peso al nacer. El síndrome de dificultad respiratoria aparece en alrededor del 80% de los neonatos que pesan 501-750 g, en el 65% de los que pesan 751-1.000 g, en el 45% de los que pesan 1.001-1.250 g y en el 25% de los que pesan 1.251-1.500 g. El 25% de los niños con un peso entre 501 y 750 g

Tabla 97-5 Problemas de los lactantes pequeños para la edad de gestación o con crecimiento intrauterino retrasado*

PROBLEMA	PATOGENIA
Muerte fetal intrauterina	Hipoxia, acidosis, infección, anomalía letal
Asfixia perinatal	↓ Perfusión uteroplacentaria durante la dilatación ± hipoxia-acidosis fetal crónica; síndrome de aspiración de meconio
Hipoglucemia	↓ Reservas tisulares de glucógeno, ↓ gluconeogénesis, hiperinsulinismo, ↑ necesidades de glucosa por hipoxia, hipotermia, cerebro grande
Policitemia-hiperviscosidad	Hipoxia fetal con ↑ producción de eritropoyetina
Disminución del consumo de oxígeno/hipotermia	Hipoxia, hipoglucemia, efecto de la inanición, déficit de las reservas de grasa subcutánea
Dismorfología	Anomalías sindrómicas, trastornos cromosómicos, genéticos, deformación inducida por oligohidramnios, infección TORCH (*t*oxoplasmosis, *o*tros, *r*ubéola, *c*itomegalovirus, *h*erpes simple)

*Otros problemas son la hemorragia pulmonar y aquellos comunes a los riesgos de prematuridad relacionados con la edad gestacional si nacen al menos a las 37 semanas.
↑, aumentado; ↓, disminuido.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Madurez física

	−1	0	1	2	3	4	5
Piel	Muy fina, friable, transparente	Gelatinosa, roja, translúcida	Lisa, rosa, venas visibles	Descamación superficial y/o eritema, pocas venas	Grietas, áreas pálidas, venas aisladas	Parches, grietas profundas, no venas	Coriácea, grietas, arrugas
Lanugo	Ausente	Escaso	Abundante	Delgado	Áreas sin lanugo	La mayor parte sin lanugo	
Superficie plantar	Del talón a los dedos 40-50 mm: −1, <40 mm : −2	>50 mm, ausencia de pliegues	Marcas rojas débiles	Sólo surco transverso anterior	Surcos en 2/3 anteriores	Surcos en toda la planta	
Mamas	Imper-ceptibles	Apenas perceptibles	Aréola plana sin relieve	Aréola punteada, relieve de 1-2 mm	Aréola elevada, relieve de 3-4 mm	Aréola llena, relieve de 5-10 mm	
Ojos/ oído	Párpados fusionados laxamente (−1), fuertemente (−2)	Párpados abiertos, pabellón auricular plano plegado	Pabellón ligeramente curvado; blando; recuperación lenta	Pabellón bien curvado, blando, fácil de plegar y de recuperar	Formado y firme, recuperación instantánea tras ser plegado	Cartílago grueso, pabellón auricular firme	
Genitales masculinos	Escroto plano, liso	Escroto vacío, arrugas	Testículos en la parte superior del conducto, arrugas muy escasas	Testículos en descenso, arrugas escasas	Testículos descendidos, arrugas abundantes	Testículos péndulos, arrugas profundas	
Genitales femeninos	Clítoris prominente, labios planos	Clítoris prominente, labios menores pequeños	Clítoris prominente, labios menores aumentados	Labios mayores y menores, ambos prominentes	Labios mayores grandes, menores pequeños	Los labios mayores cubren al clítoris y a los menores	

Figura 97-5 Criterios físicos de madurez. La puntuación New Ballard ampliada abarca a los lactantes extremadamente prematuros y se ha retocado para mejorar la precisión en los lactantes más maduros. *(De Ballard JL, Khoury JC, Wedig K y cols.: New Ballard score, expanded to include extremely premature infants,* J Pediatr *119:417–423, 1991.)*

Madurez neuromuscular

	−1	0	1	2	3	4	5
Postura							
Ventana cuadrada (muñeca)	>90°	90°	60°	45°	30°	0°	
Retroceso del brazo		180°	140-180°	110-140°	90-110°	<90°	
Ángulo poplíteo	180°	160°	140°	120°	100°	90°	<90°
Signo de la bufanda							
Talón a oreja							

Figura 97-6 Criterios neuromusculares de madurez. La puntuación New Ballard ampliada abarca a los lactantes extremadamente prematuros y se ha retocado para mejorar la precisión en los lactantes más maduros. *(De Ballard JL, Khoury JC, Wedig K y cols.: New Ballard score, expanded to include extremely premature infants,* J Pediatr *119:417–423, 1991.)*

Clasificación de madurez

Puntuación	Semanas
−10	20
−5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

Figura 97-7 Clasificación de la madurez. Se han añadido las puntuaciones físicas y neurológicas para calcular la edad gestacional. *(De Ballard JL, Khoury JC, Wedig K y cols.: New Ballard score, expanded to include extremely premature infants,* J Pediatr *119:417–423, 1991.)*

al nacer, el 12% de los que pesan 751-1.000 g, el 8% de los que pesan 1.001-1.250 g y el 3% de los que pesan entre 1.251 y 1.500 g presentan hemorragia intraventricular (HIV) grave. En conjunto, el riesgo de sepsis tardía (24%), de displasia broncopulmonar (23%), de HIV grave (11%), de enterocolitis necrosante (7%) y de ingreso hospitalario prolongado (45-125 días) es alto en los niños con MBPN. Los problemas asociados a los niños con BPN y CIR se reflejan en la tabla 97-5; si el niño con CIR es, además, prematuro, estos problemas se sumarán a los enumerados en la tabla 97-6. El crecimiento posnatal escaso es un problema importante para los niños pretérmino y los que presentan CIR.

CUIDADOS GENERALES

Al nacer, las medidas necesarias para limpiar las vías respiratorias, iniciar la respiración, cuidar el cordón umbilical y los ojos y administrar vitamina K son las mismas tanto para los recién nacidos inmaduros como para los de peso y madurez normales (v. cap. 94). Se necesita una atención especial para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias. También hay que prestar atención 1) al control de la temperatura corporal, monitorización de la frecuencia cardíaca y de la respiración; 2) a la administración de oxígeno, y 3) a los detalles de los requisitos de fluidoterapia y alimentación. Nunca debe bajarse la guardia frente a

booksmedicos.org

Tabla 97-6 Problemas neonatales asociados a los lactantes prematuros

RESPIRATORIOS
Síndrome de dificultad respiratoria (enfermedad de la membrana hialina)*
Displasia broncopulmonar
Neumotórax, neumomediastino; enfisema intersticial
Neumonía congénita
Apnea*
CARDIOVASCULARES
Conducto arterioso permeable*
Hipotensión
Bradicardia (con apnea)*
HEMATOLÓGICOS
Anemia (de comienzo precoz o tardío)
GASTROINTESTINALES
Disfunción gastrointestinal: motilidad deficiente*
Enterocolitis necrosante
Hiperbilirrubinemia: directa e indirecta*
Perforación gastrointestinal aislada espontánea
METABÓLICOS-ENDOCRINOS
Hipocalcemia*
Hipoglucemia*
Hiperglucemia*
Acidosis metabólica tardía
Hipotermia*
Eutiroidismo con valores de tiroxina bajos
Osteopenia
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Hemorragia intraventricular*
Leucomalacia periventricular
Convulsiones
Retinopatía de la prematuridad
Sordera
Hipotonía*
RENALES
Hiponatremia*
Hipernatremia*
Hiperpotasemia*
Acidosis tubular renal
Glucosuria renal
Edema
OTROS
Infecciones* (congénitas, perinatales, nosocomiales: bacterianas, virales, micóticas, protozoarias)

*Frecuentes.

la infección. Los procedimientos habituales aplicados a estos lactantes pueden desencadenar hipoxia. También es importante la necesidad de la participación activa y regular de los padres en el cuidado de sus hijos en el nido, la necesidad de enseñar a la madre a cuidar al niño en el domicilio y la cuestión del pronóstico sobre el posterior crecimiento y desarrollo.

Control de la temperatura

La supervivencia de los niños con BPN y enfermos es mayor cuando reciben la atención en un **ambiente térmico neutro** o lo más parecido a esto. Este ambiente consiste en un conjunto de condiciones térmicas, como la temperatura del aire y de las superficies radiantes, la humedad relativa y el flujo de aire, en las que la producción de calor (medida experimentalmente mediante el consumo de oxígeno) sea mínima y la temperatura del niño se mantenga dentro de los límites normales. El ambiente térmico neutro depende del tamaño y de la edad posnatal de los neonatos; así, los niños más grandes y mayores necesitan temperaturas ambientales más bajas que los neonatos más pequeños y de menor edad. Para mantener la temperatura corporal se usan cunas térmicas radiantes o incubadoras. El calor corporal se conserva si se crean un ambiente cálido y unas condiciones adecuadas de humedad. La temperatura ambiental óptima para que la pérdida de calor y el consumo de oxígeno de un niño desnudo sean mínimos es la que mantiene la temperatura central del niño a 36,5-37°C. Depende del tamaño y de la madurez del niño; cuanto menor y más inmaduro sea, más alta tendrá que ser la temperatura ambiente. Para mantener caliente a un niño de un peso extremadamente bajo al nacer (PEBN) puede recurrirse a un escudo de resina acrílica (Plexiglás) o a un gorro y ropa para el cuerpo. El calor del niño se puede mantener si se calienta el aire hasta una temperatura deseada o si se controla por servocontrol la temperatura corporal del niño hasta el grado deseado. Se debe controlar de forma continua la temperatura del niño para poder ajustar la del medio ambiente y mantener la temperatura corporal óptima. La técnica de la **madre canguro,** con contacto cutáneo directo, y cubrir al neonato con un gorrito y una manta son alternativas seguras, si se monitoriza estrechamente para evitar el riesgo de hipotermia grave cuando no se dispone de incubadoras o cuando el lactante está estable y los padres desean un contacto directo con su niño.

Resulta más fácil estabilizar la temperatura corporal si se mantiene una humedad relativa del 40-60%, ya que se reduce la pérdida de calor incluso a temperaturas ambientales bajas, se evita la sequedad y la irritación de la mucosa de la vía respiratoria, sobre todo durante la administración de oxígeno y después o durante una intubación endotraqueal (generalmente un 100% de humedad), se diluyen las secreciones viscosas y se reduce la pérdida insensible de agua desde los pulmones. El niño debe permanecer caliente y sólo se sacará de la incubadora o de la cuna térmica cuando el cambio gradual a la atmósfera de la sala no provoque una alteración importante de su temperatura, coloración, actividad o constantes vitales.

La **administración de oxígeno** para disminuir el riesgo de lesión hipóxica y de insuficiencia circulatoria debe sopesarse con los riesgos de hiperoxia ocular (retinopatía de la prematuridad) y de lesión pulmonar por el oxígeno. Éste se debe administrar mediante una carpa, una cánula nasal, un aparato de presión positiva continua en la vía respiratoria o un tubo endotraqueal, para mantener una concentración de oxígeno inspirado estable y segura. Aunque la cianosis debe tratarse de inmediato, no hay que olvidar que el oxígeno es un fármaco y que se debe controlar su uso para obtener los máximos beneficios posibles y minimizar sus efectos perjudiciales potenciales. Se debe ajustar la concentración inspiratoria de oxígeno en función de la presión de oxígeno en sangre arterial (Pao_2) u otros métodos incruentos como la pulsioximetría continua o las mediciones transcutáneas de oxígeno. La gasometría en sangre capilar es inadecuada para calcular los valores arteriales de oxígeno.

Requisitos de líquidos

Estas necesidades varían en función de la edad de gestación, las condiciones ambientales y el estado de salud. Si se admite que las pérdidas de agua son mínimas en las heces de los niños que no reciben líquidos orales, sus necesidades de agua equivalen a las pérdidas insensibles, a la excreción renal de solutos, al crecimiento y a las posibles pérdidas no habituales que se produzcan. La pérdida insensible es indirectamente proporcional a la edad de gestación; los niños pretérmino muy inmaduros (<1.000 g) pueden perder hasta 2-3 ml/kg/h, en parte debido a la inmadurez de su piel, a la falta de tejido subcutáneo y a la gran superficie corporal expuesta. Esta pérdida insensible de agua aumenta en caso de fototerapia, en los niños febriles y si se utilizan cunas térmicas. Para reducir las pérdidas de agua insensibles puede usarse una humedad alta. Las pérdidas disminuyen cuando el neonato está vestido, está bajo una cubierta calórica de resina acrílica, respira aire humidificado o su edad posnatal es mayor. La pérdida insensible de agua de los prematuros de mayor peso (2.000-2.500 g) cuidados en incubadora puede ser de unos 0,6-0,7 ml/kg/h.

Es imprescindible un aporte adecuado de líquidos para la excreción urinaria de solutos (urea, electrólitos, fosfatos). Las cantidades eliminadas varían con la ingesta dietética y con el estado anabólico o catabólico nutricional. Las necesidades de agua aumentan cuando se incrementan los productos finales que deben ser eliminados por la orina, como la ingesta de fórmulas con gran carga de solutos y de proteínas, y el catabolismo aumentado. La **carga renal de solutos** oscila entre 7,5 y 30 mOsm/kg. Los recién nacidos, sobre todo los de MBPN, tienen una menor capacidad para concentrar la orina, por lo que necesitan una mayor ingesta de líquidos para eliminar los solutos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En los recién nacidos a término la ingesta de líquidos debe comenzar con 60-70 ml/kg el primer día e incrementarla a 100-120 ml/kg el segundo o tercer día. Los prematuros más pequeños y más inmaduros pueden necesitar 70-80 ml/kg durante el primer día, y se debe aumentar de forma gradual hasta 150 ml/kg/día. Es necesario calcular individualmente el volumen de líquidos, aunque es raro que se superen los 150 ml/kg/24 h. Los recién nacidos que pesan menos de 750 g en la primera semana de vida tienen una mayor superficie corporal y una piel inmadura, lo que conlleva una pérdida transepidérmica de líquidos mayor, que a veces obliga a la administración de cantidades mayores de líquidos por vía intravenosa. Para determinar el balance hídrico y las necesidades de líquidos se deben controlar a diario el peso, la diuresis, el nitrógeno ureico sérico y los valores de sodio. En los prematuros la observación y la exploración física son indicadores poco fiables del grado de hidratación. Todos los procesos que implican un aumento de las pérdidas de líquidos, como la glucosuria, la fase poliúrica de la necrosis tubular aguda y la diarrea suponen una carga adicional a los riñones, que puede que no hayan adquirido todavía su capacidad máxima para conservar agua y electrólitos, por lo que puede producirse una deshidratación grave. Por otra parte, una sobrecarga de líquidos puede provocar la aparición de edema, insuficiencia cardíaca, conducto arterioso persistente y displasia broncopulmonar.

Nutrición parenteral

Antes de que se haya establecido completamente la alimentación enteral, o en aquellos casos en los que ésta no sea posible durante un largo período de tiempo, la alimentación intravenosa total aportará los líquidos, las calorías, los aminoácidos, los electrólitos y las vitaminas necesarios para garantizar el crecimiento del recién nacido enfermo. Esta técnica ha salvado la vida de recién nacidos con MBPN y de lactantes pretérmino y a término con síndrome diarreico intratables o resecciones intestinales amplias. Las infusiones se pueden administrar por vía percutánea, o con menos frecuencia a través de un catéter central permanente o a través de una vena periférica. La vena umbilical puede usarse durante un máximo de 2 semanas.

La alimentación parenteral pretende aportar las calorías suficientes a partir de la glucosa, proteínas y lípidos para conseguir un crecimiento óptimo. La infusión debe contener 2,5-3 g/dl de aminoácidos sintéticos y 10-15 g/dl de glucosa, además de cantidades suficientes de electrólitos, oligoelementos y vitaminas. Si se utiliza una vena periférica, sería aconsejable mantener la concentración de glucosa por debajo de 12,5 g/dl. Si se emplea un catéter central puede alcanzarse una concentración de glucosa de hasta 25 g/dl, pero es raro. Para aportar calorías sin que vayan acompañadas de una carga osmótica notable se recomienda usar emulsiones de grasas por vía intravenosa como Intralipid al 20% (2,2 kcal/ml), de forma que se puede disminuir el aporte de glucosa por las vías central o periférica y evitar el déficit de ácidos grasos esenciales. La dosis inicial de Intralipid puede ser de 0,5 g/kg/24 h, la cual se va aumentando de forma progresiva hasta los 3 g/kg/24 h, siempre y cuando se mantengan normales los valores de triglicéridos. La dosis de 0,5 g/kg/24 h es suficiente para prevenir el déficit de ácidos grasos esenciales. Los electrólitos, los oligoelementos y las vitaminas se añaden en cantidades que se aproximen a las necesidades de mantenimiento intravenosas. El contenido diario de la infusión debe calcularse cuidadosamente tras valorar los estados bioquímico y clínico del recién nacido. Se aconseja la infusión lenta y continua. Las soluciones deben ser preparadas en una cámara con flujo laminar por un farmacéutico experto.

Con un aporte calórico superior a 100 kcal/kg/24 h mediante nutrición parenteral total, los recién nacidos con BPN deberían ganar unos 15 g/kg/24 h, con un balance positivo de nitrógeno de 150-200 mg/kg/24 h en ausencia de sepsis, procedimientos quirúrgicos y otras causas de estrés importante. Se suele lograr este objetivo (y de esta manera se revierte la tendencia catabólica de la primera semana de vida, con la consiguiente ganancia de peso) mediante la infusión por vía periférica de 2,5-3,5 g/kg/24 h de una mezcla de aminoácidos, 10 g/dl de glucosa y 2-3 g/kg/24 h de Intralipid al 20%.

Las **complicaciones** de la alimentación intravenosa dependen tanto del catéter como del metabolismo de las sustancias de la infusión. El mayor riesgo de los catéteres centrales es la sepsis, y sólo se puede minimizar con un cuidado meticuloso del catéter y una preparación aséptica de la solución que se va a infundir; una solución de vancomicina-heparina también reduce el riesgo de sepsis por la vía. El principal microorganismo contaminante es el *Staphylococcus* coagulasa negativo. El tratamiento consiste en la administración de los antibióticos adecuados. Si la infección persiste (hemocultivos permanentemente positivos mientras se administran los antibióticos adecuados) será necesario retirar la vía. Otras complicaciones son trombosis, extravasaciones de líquido o salidas accidentales del catéter. Aunque la sepsis no suele asociarse a las vías periféricas es frecuente la aparición de flebitis, descamación cutánea e infección superficial. Las complicaciones metabólicas de la alimentación parenteral son la hiperglucemia secundaria a una concentración alta de glucosa en la solución infundida, que puede provocar diuresis osmótica y deshidratación, la azoemia, un aumento del riesgo de nefrocalcinosis, hipoglucemia secundaria a una interrupción brusca accidental de la infusión, hiperlipidemia y posiblemente hipoxemia en las infusiones de lípidos intravenosos e hiperamonemia debida a concentraciones altas de determinados aminoácidos. Los recién nacidos que requieren nutrición parenteral a largo plazo y no reciben nutrición enteral también pueden desarrollar enfermedades óseas e ictericia colestásica y enfermedad hepática. Está indicada la monitorización bioquímica y fisiológica de aquellos recién nacidos que reciben alimentación intravenosa debido a la frecuencia y gravedad de las posibles complicaciones.

Alimentación

El método de alimentación debe individualizarse en el niño con BPN. Es importante evitar el cansancio y la aspiración de los alimentos secundaria a regurgitación o al proceso de alimentación. Ningún método de alimentación evita estos problemas a menos que la persona encargada de alimentar al niño haya sido bien entrenada. La alimentación oral (pezón) no debería instaurarse o debería interrumpirse en los niños con dificultad respiratoria, hipoxia, insuficiencia circulatoria, secreciones excesivas, náuseas, sepsis, depresión del sistema nervioso central, inmadurez grave o signos de enfermedad grave. Estos niños de alto riesgo necesitan nutrición parenteral o sonda gástrica para el aporte de calorías, líquidos y electrólitos. El proceso de la alimentación oral requiere no sólo un importante esfuerzo de succión, sino también coordinación de la deglución, cierre epiglótico y uvular de la laringe y de las fosas nasales y una motilidad esofágica adecuada; esta sincronización suele estar ausente antes de la semana 34 de gestación.

En la semana 34 de gestación o más adelante, los niños pretérmino pueden ser alimentados a menudo tanto con pecho como con biberón. Como el factor limitante suele ser el esfuerzo de la succión, la lactancia materna no suele ser posible en los lactantes pretérmino hasta que el niño madura. Una alternativa transitoria es ofrecer biberones de leche materna. El uso de biberones con tetinas blandas y pequeñas con orificios grandes exige un esfuerzo de succión menor. Los niños más pequeños o menos vigorosos deben ser alimentados a través de una sonda nasogástrica blanda del n.° 5 French con un diámetro interno de alrededor de 0,05 cm y una punta atraumática y dos orificios laterales contrapuestos. La sonda se introduce a través de la nariz hasta que, aproximadamente, los 2,5 cm distales queden dentro del estómago. El extremo libre de la sonda está provisto de un adaptador donde se acopla la punta de una jeringa y se administra una cantidad de solución calculada, por gravedad o mediante bombas. Estas sondas pueden dejarse entre 3-7 días antes de sustituirlas por otra similar que se introduce por la otra narina. Algunos niños tienen tanta irritación local por la sonda permanente que pueden manifestar náuseas o acumular secreciones nasofaríngeas alrededor de la sonda. En tal caso, una persona experimentada puede introducir una sonda a través de la boca cuando se vaya a proceder a la alimentación, retirándola una vez haya acabado cada toma.

La alimentación de un niño con BPN puede ser continua o mediante emboladas intermitentes. En los casos en los que existe intolerancia a la alimentación nasogástrica, la alimentación nasoyeyunal es una alternativa válida, aunque presenta el riesgo de perforación intestinal. Una vez que el niño tenga fuerza suficiente para alimentarse por vía oral sin fatigarse, se debe cambiar de forma gradual a la lactancia materna o al biberón.

La alimentación por gastrostomía no suele estar indicada en los niños prematuros o con BPN; únicamente se utiliza como complemento al tratamiento quirúrgico de determinadas enfermedades gastrointestinales o en pacientes con daños neurológicos permanentes, o incapaces de succionar y tragar con normalidad.

booksmedicos.org

Instauración de la alimentación

El momento óptimo para introducir la alimentación enteral en un recién nacido con BPN enfermo es controvertido. La **alimentación trófica** consiste en administrar cantidades muy pequeñas de alimentos por vía enteral a los niños pretérmino con MBPN para estimular el desarrollo de su aparato gastrointestinal inmaduro. Los beneficios de la alimentación trófica consisten en la mejoría de la motilidad del tubo digestivo y del crecimiento, la menor necesidad de nutrición parenteral, el menor número de episodios de sepsis y una disminución de la estancia hospitalaria. Cuando el niño esté estable se le deben ofrecer tomas de poco volumen además de los líquidos o de la nutrición por vía intravenosa que ya se le estaba aportando. La alimentación oral se va incorporando de forma gradual a medida que se retira la parenteral; de esta manera se puede reducir la incidencia de enterocolitis necrosante. El principio fundamental de la alimentación de los recién nacidos prematuros consiste en actuar de forma gradual y con prudencia. Una alimentación precoz cuidadosa con leche materna o con fórmula artificial tiende a reducir los riesgos de hipoglucemia, deshidratación e hiperbilirrubinemia sin los riesgos adicionales de aspiración, siempre y cuando no haya indicación para suspender las tomas orales, como sucede ante la presencia de dificultad respiratoria u otros trastornos.

Si el niño está bien, hace movimientos de succión y no tiene dificultad respiratoria puede intentarse la alimentación oral, aunque en la mayoría de los recién nacidos que pesan menos de 1.500 g hay que recurrir a la sonda, debido a su incapacidad para coordinar la respiración, la succión y la deglución. La presencia de ruidos intestinales activos, la salida de meconio y la ausencia de distensión abdominal, de aspirados biliosos o de vómitos permiten determinar si el intestino está capacitado para recibir la alimentación. En los niños de menos de 1.000 g de peso, las tomas tróficas se pueden iniciar con 10-20 ml/kg/24 h en forma de goteo continuo por sonda nasogástrica (o por sonda intermitente cada 2-3 horas) durante 5-10 días. Si se tolerara la toma inicial se aumentaría el volumen en 20-30 ml/kg/24 h. Una vez alcanzado un volumen de 150 ml/kg/24 h el contenido calórico puede incrementarse a 24 o 27 kcal/30 ml. Una ingesta calórica demasiado elevada puede provocar deshidratación, edema, intolerancia a la lactosa, diarrea, flatulencia o retraso del vaciamiento gástrico con vómitos. Es necesario seguir con líquidos intravenosos hasta que las tomas de alimentos aporten alrededor de 120 ml/kg/24 h. El protocolo de alimentación de los prematuros de más de 1.500 g se inicia con un volumen de 20-30 ml/kg/24 h con incrementos del volumen diario total de fórmula de 20-30 ml/kg/24 h. En la figura 97-8 se muestran los aumentos de peso esperados para los prematuros de distintos pesos al nacer. Es posible que los recién nacidos con CIR no muestren la pérdida inicial de peso notable que se observa en los pretérmino.

La regurgitación, los vómitos, la distensión abdominal o los residuos gástricos de tomas previas deben despertar la sospecha de sepsis, enterocolitis necrosante u obstrucción intestinal; todas ellas son indicaciones para detener las tomas, al menos de forma transitoria, y para aumentar lentamente las tomas posteriores o cambiar a una alimentación intravenosa y valorar la posibilidad de problemas más graves (v. cap. 102.2). Es posible que durante 10-12 días no se produzcan ganancias de peso. Por otra parte, en los niños cuyo protocolo de alimentación se desarrolla satisfactoriamente en cuanto a calorías y volumen, la ganancia de peso suele manifestarse al cabo de pocos días.

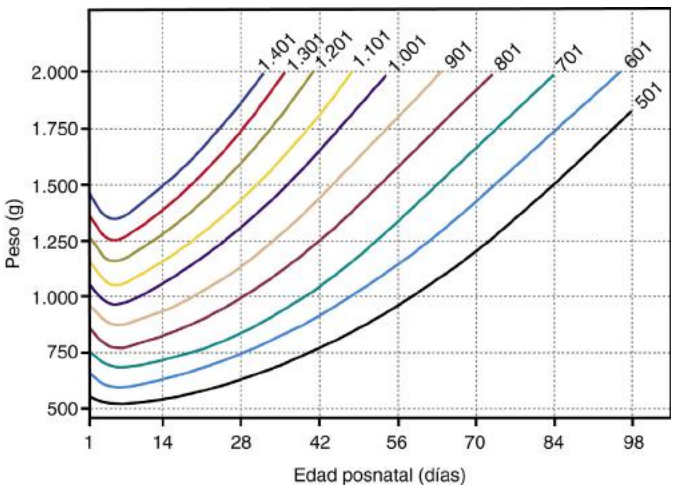

Figura 97-8 Promedio del peso corporal diario frente a la edad posnatal para los lactantes estratificado en intervalos de 100 g de peso. *(De Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA y col: Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants.* Pediatrics *104:280-289, 1999.)*

Cuando se utiliza la alimentación por sonda hay que aspirar el contenido gástrico antes de cada toma. Ésta se administrará de la forma prevista si sólo se obtiene aire o una pequeña cantidad de moco. Si se aspira toda o gran parte de la toma previa, se recomienda suspender la toma o reducir la cantidad de la toma siguiente y proceder de una forma más gradual en los incrementos posteriores, en función de los hallazgos físicos y de otras pruebas de intolerancia a la alimentación.

Los sistemas de enzimas digestivas de los recién nacidos de más de 28 semanas de gestación son lo suficientemente maduros como para permitir la digestión y la absorción adecuadas de proteínas y carbohidratos. La grasa se absorbe peor, debido fundamentalmente a la escasa cantidad de sales biliares; los ácidos grasos insaturados y la grasa de la leche humana se absorben mejor que las de la leche de vaca. La ganancia de peso de los niños que pesan menos de 2.000 g en el nacimiento debe ser la adecuada cuando se alimentan con leche materna o con fórmulas para prematuros de leche «maternizada» (el 40% de caseína y el 60% de proteínas del suero) con una ingesta proteica de 2,25-2,75 g/kg/24 h. Las dos alternativas deben proporcionar todos los aminoácidos esenciales para los prematuros, como tirosina, cistina e histidina. La tolerancia de una ingestión mayor de proteínas suele ser buena y puede administrarse, sobre todo en los niños de mayor edad y crecimiento más rápido. Las ingestas proteicas superiores a 4-5 g/kg/24 h pueden ser peligrosas y, aunque pueden favorecer el crecimiento lineal, también pueden dar lugar a aminogramas plasmáticos anormales, elevaciones del nitrógeno ureico en sangre, del amoníaco y del sodio, acidosis metabólica (fórmulas de leche de vaca) y efectos indeseables en el desarrollo neurológico. Además, las elevadas proporciones de proteínas y minerales de las fórmulas equilibradas de leche de vaca de gran contenido calórico constituyen una gran carga de solutos para los riñones, un hecho importante en el mantenimiento del equilibrio hídrico, sobre todo en los niños con diarrea o fiebre.

La **leche materna** es la preferida para todos los niños, incluidos los niños con MBPN. Además de las ventajas nutricionales tiene otros beneficios, como son la protección contra un amplio grupo de infecciones (a través de factores antiinfecciosos específicos e inespecíficos de la leche materna y de efectos beneficiosos sobre la flora intestinal), el menor riesgo de enterocolitis necrosante en recién nacidos pretérmino y de muerte súbita del lactante, y posibles efectos a largo plazo, como la menor incidencia de obesidad en la infancia y adolescencia y un mejor pronóstico del desarrollo neurológico. Una vez que el niño prematuro ingiere 120 ml/kg/24 h se añaden **enriquecedores de leche materna** que pueden aportar suplementos de proteínas, calcio y fósforo. Si no se dispone de leche materna se pueden emplear fórmulas especiales para prematuros.

Los prematuros alimentados correctamente suelen presentar entre una y ocho deposiciones diarias de consistencia semisólida; un aumento brusco en el número de deposiciones, la aparición de sangre oculta o macroscópica en las heces o un cambio hacia una consistencia acuosa es más motivo de preocupación que cualquier frecuencia arbitraria en su número.

Vitaminas

Aunque las fórmulas administradas en cantidades suficientes para un crecimiento adecuado suelen contener las cantidades necesarias de todas las vitaminas, es posible que no se ingiera un volumen de leche lo bastante grande como para satisfacer correctamente estas necesidades durante semanas. Por tanto, los recién nacidos con BPN y los pretérmino deben recibir suplementos vitamínicos. Todavía no se han establecido con precisión las necesidades de estos niños, por lo que deben administrarse los aportes diarios recomendados para los recién nacidos a término (v. cap. 44). Además, estos niños pueden tener necesidades especiales de algunas vitaminas. Una parte del metabolismo intermediario de la fenilalanina y de la tirosina depende de la vitamina C. En los prematuros, la absorción disminuida de las grasas con aumento de la pérdida fecal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de las mismas se asocia a una menor absorción de vitamina D, de otras vitaminas liposolubles y de calcio. Los recién nacidos con MBPN son especialmente propensos a la osteopenia, pero su ingesta total de vitamina D no debe superar las l.500 UI/24 h. El ácido fólico es esencial para la formación del ADN y la producción de nuevas células; sus concentraciones séricas y eritrocitarias disminuyen en los niños pretérmino durante las primeras semanas de vida y siguen bajas durante 2-3 meses, por lo que se recomienda un aporte suplementario de ácido fólico, aunque no conlleve una mejoría del crecimiento ni un aumento de la concentración de hemoglobina. En estos prematuros el déficit de vitamina E no es frecuente, pero se asocia con un aumento de la hemólisis y, en casos graves, con anemia y edema. La vitamina E actúa como antioxidante para evitar la peroxidación del exceso de ácidos grasos poliinsaturados en las membranas de los hematíes; sus necesidades pueden aumentar por el incremento del contenido de estos ácidos grasos en las membranas cuando se usan fórmulas que contienen una gran cantidad de ácidos grasos poliinsaturados. Se ha comprobado una disminución de la displasia broncopulmonar en los niños con MBPN con la administración de suplementos de vitamina A. El déficit de vitamina K se detalla en el capítulo 97.4.

En los recién nacidos con BPN y en los prematuros, la **anemia fisiológica** secundaria a la supresión posnatal de la eritropoyesis empeora debido a la disminución de los depósitos fetales de hierro y a la mayor expansión del volumen sanguíneo producido por un crecimiento más rápido que en los neonatos a término; por tanto, la anemia se desarrolla antes y llega a niveles más bajos. La pérdida de sangre en el feto o el neonato acentúa este problema. Los depósitos de hierro, incluso en los niños con MBPN, suelen ser adecuados hasta que el niño duplica su peso; ése es el momento en el que debe iniciarse el suplemento de hierro (2 mg/kg/24 h), también si se utiliza eritropoyetina.

Prevención de infecciones

Los niños prematuros son más susceptibles a las infecciones, por lo que es necesaria una atención meticulosa para prevenirlas. Las medidas preventivas deben seguir rigurosamente las normas de lavado de manos y las precauciones universales, minimizar el riesgo de contaminación del catéter y su duración, el cuidado meticuloso de la piel, pasar a la alimentación enteral lo antes posible, la educación y formación continuada de la plantilla sanitaria, y la vigilancia del índice de infecciones nosocomiales en las unidades neonatales. Aunque no debe permitirse que nadie con una infección activa se acerque al niño, hay que sopesar los riesgos de infección y los inconvenientes de limitar los contactos entre el niño y sus familiares. Una participación precoz y frecuente de los padres en el cuidado del niño en el nido no aumenta significativamente el riesgo si se mantienen las medidas preventivas.

Es difícil prevenir la transmisión de infecciones de unos niños a otros porque, a menudo, ni los recién nacidos a término ni los prematuros manifiestan signos clínicos claros de infección al principio. Cuando se produce una epidemia en una unidad neonatal deben utilizarse salas de aislamiento, junto con las medidas habituales de antisepsia. Las precauciones universales exigen el uso de guantes para cualquier contacto con el paciente. Como los lactantes prematuros tienen una función inmunitaria inmadura, algunos desarrollarán infecciones nosocomiales aun cuando se sigan todas las precauciones.

Deben administrarse las vacunas según el calendario vigente y a las dosis estandarizadas (v. cap. 172).

INMADUREZ DEL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

El aclaramiento renal de casi todas las sustancias excretadas por la orina está disminuido en los recién nacidos, pero todavía más en los prematuros. La filtración glomerular aumenta con el incremento de la edad gestacional, por lo que las recomendaciones en las dosis de los fármacos dependen de la edad. Por tanto, cuando se administran fármacos cuya vía principal de excreción es renal puede ser necesario aumentar los intervalos entre dosis. Para muchos fármacos proporcionados a los niños pretérmino se necesitan intervalos de administración más prolongados. También han de administrarse con precaución y en dosis menores de las habituales los fármacos metabolizados por el hígado o que requieren una conjugación química antes de su excreción renal.

Siempre que sea posible se deben determinar las concentraciones sanguíneas de los fármacos potencialmente tóxicos, sobre todo en casos de alteraciones funcionales hepáticas o renales. Las decisiones sobre la elección y las dosis de los fármacos antibacterianos, así como sobre su vía de administración, deben tomarse de manera individual más que de forma sistemática, debido a los peligros de 1) la aparición de infecciones por microorganismos resistentes a los antibacterianos, 2) la inhibición de bacterias intestinales que fabrican cantidades significativas de vitaminas esenciales (vitamina K y tiamina) y 3) las interferencias peligrosas en procesos metabólicos importantes.

Muchos de los medicamentos aparentemente inocuos en los adultos según los estudios de toxicidad pueden ser peligrosos para los recién nacidos, sobre todo para los prematuros. Se ha demostrado que el oxígeno y varios fármacos son tóxicos para los prematuros en cantidades que no lo son para los recién nacidos a término (tabla 97-7). Por tanto, la administración (sobre todo en grandes dosis) de cualquier medicamento que no haya sido probado farmacológicamente en prematuros debe hacerse con gran cuidado y después de sopesar los riesgos y los beneficios.

PRONÓSTICO

En la actualidad, la probabilidad de supervivencia de un neonato con un peso en el nacimiento de 1.501-2.500 g es del 95% o mayor, pero la mortalidad sigue siendo alta en los que nacen con pesos más bajos (v. fig. 97-1). Los cuidados intensivos han ampliado el período durante el cual es probable que un recién nacido de MBPN muera a consecuencia de complicaciones de la prematuridad, como la displasia broncopulmonar, la enterocolitis necrosante o la infección nosocomial (tabla 97-8). Durante los 2 primeros años de vida, la tasa de mortalidad de los niños con BPN que sobreviven hasta ser dados de alta en el hospital es mayor que la de los recién nacidos a término. En teoría, estas muertes se podrían evitar, ya que muchas de ellas se deben a infecciones (virus respiratorio sincitial [VRS]). Los niños prematuros también muestran una mayor incidencia de fallo de medro, síndrome de muerte súbita del lactante, malos tratos y vínculos maternofiliales inadecuados. Los riesgos biológicos de una mala regulación cardiorrespiratoria debida a inmadurez o a complicaciones de enfermedades perinatales subyacentes, así como los riesgos sociales relacionados con la pobreza, contribuyen igualmente a la elevada mortalidad y morbilidad de estos niños. El 3-7% de los niños con BPN presenta anomalías congénitas.

En ausencia de malformaciones congénitas, de lesiones del sistema nervioso central, de MBPN o de CIR importante, el **crecimiento físico** de los niños con BPN se acerca al de los recién nacidos a término hacia el segundo año de vida, aunque este período se acorta cuando el tamaño del prematuro es mayor en el momento del nacimiento. Los niños con MBPN a veces no recuperan el peso normal, sobre todo si presentan secuelas crónicas graves, si su ingesta nutritiva es insuficiente o si se desarrollan en un ambiente de cuidados inadecuados (v. tabla 97-8). Con poca frecuencia, los niños con CIR crecen poco y no demuestran un crecimiento de recuperación. Estos lactantes pueden beneficiarse del tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante, que debe iniciarse a la edad de 4 años.

El nacimiento prematuro puede, por sí mismo, perjudicar el desarrollo posterior. Cuanto mayor sea la inmadurez y menor el peso al nacer, más probabilidades habrá de que se produzcan deficiencias intelectuales o neurológicas; hasta el 50% de los recién nacidos con pesos de 500-750 g tiene minusvalías importantes del desarrollo neurológico (ceguera, hipoacusia, retraso mental, parálisis cerebral). Existe también relación entre un perímetro cefálico pequeño en el nacimiento y un mal pronóstico del desarrollo neurológico. Muchos niños con BPN que sobreviven presentan antes de los 8 meses de edad corregida una hipotonía que mejora cuando alcanzan los 8 meses o el año. Esta hipotonía transitoria no es un signo de mal pronóstico. Entre el 30% y el 50% de los niños con MBPN tiene un rendimiento escolar bajo a la edad de 7 años (cursos repetidos, clases especiales, trastorno del aprendizaje, del lenguaje y del habla), a pesar de un CI normal. Son factores de riesgo de mal rendimiento escolar la hemorragia intraventricular grave, el peso inferior a 750 g al nacer, la leucomalacia periventricular, la displasia broncopulmonar, la atrofia cerebral, la hidrocefalia posthemorrágica, el CIR, un nivel socioeconómico bajo y, posiblemente, los valores bajos de tiroxina. La exposición prenatal al sulfato de magnesio puede ejercer

booksmedicos.org

Tabla 97-7 Reacciones adversas potenciales a fármacos administrados a lactantes prematuros

FÁRMACO	REACCIONES
Oxígeno	Retinopatía de la prematuridad, displasia broncopulmonar
Sulfisoxazol	Kernicterus (encefalopatía bilirrubínica)
Cloranfenicol	Síndrome del recién nacido gris: shock, supresión de la médula ósea
Análogos de la vitamina K	Ictericia
Novobiocina	Ictericia
Hexaclorofeno	Encefalopatía
Alcohol bencílico	Acidosis, shock, hemorragia intraventricular
Vitamina E intravenosa	Ascitis, shock
Detergentes fenólicos	Ictericia
$NaHCO_3$	Hemorragia intraventricular
Anfotericina	Insuficiencia renal anúrica, hipopotasemia, hipomagnesemia
Reserpina	Congestión nasal
Indometacina	Oliguria, hiponatremia, perforación intestinal
Cisaprida	Intervalo QTc prolongado
Tetraciclina	Hipoplasia del esmalte
Tolazolina	Hipotensión, hemorragia digestiva
Sales de calcio	Necrosis subcutánea
Aminoglucósidos	Sordera, toxicidad renal
Gentamicina entérica	Resistencia bacteriana
Prostaglandinas	Convulsiones, diarrea, apnea, hiperostosis, estenosis pilórica
Fenobarbital	Modificación del estado, somnolencia
Morfina	Hipotensión, retención urinaria, abstinencia
Pancuronio	Edema, hipovolemia, hipotensión, taquicardia, contracciones por vecuronio, hipotonía prolongada
Antisépticos yodados	Hipotiroidismo, bocio
Fentanilo	Convulsiones, rigidez de la pared torácica, abstinencia
Dexametasona	Hemorragia digestiva, hipertensión, infección, hiperglucemia, miocardiopatía, crecimiento disminuido
Furosemida	Sordera, hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia, nefrocalcinosis, cálculos biliares
Heparina (no el uso profiláctico a dosis bajas)	Hemorragia, hemorragia intraventricular, trombocitopenia
Eritromicina	Estenosis pilórica

efectos neuroprotectores y disminuir la incidencia de parálisis cerebral en los recién nacidos de alto riesgo. Los adolescentes que tuvieron MBPN presentan una salud satisfactoria; el 94% está integrado en clases normales a pesar de las discapacidades neurosensitivas (audición, visión, parálisis cerebral, cognitivas) presentes en el 24%.

Tanto los neonatos prematuros como con CIR corren el riesgo de enfermedades metabólicas significativas (obesidad, diabetes tipo II) y trastornos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, hipertensión) en la edad adulta. Esta hipótesis del **origen fetal** de las enfermedades adultas

Tabla 97-8 Secuelas del peso bajo al nacer

INMEDIATAS	TARDÍAS
Hipoxia, isquemia	Retraso mental, diplejía espástica, microcefalia, convulsiones, retraso del rendimiento escolar
Hemorragia intraventricular	Retraso mental, espasticidad, convulsiones, hidrocefalia
Lesiones sensitivas y nerviosas	Deterioro auditivo y visual, retinopatía de la prematuridad, estrabismo, miopía
Insuficiencia respiratoria	Displasia broncopulmonar, cor pulmonale, broncoespasmo, malnutrición, estenosis subglótica
Enterocolitis necrosante	Síndrome de intestino corto, malabsorción, malnutrición, diarrea infecciosa
Hepatopatía colestásica	Cirrosis, insuficiencia hepática, malnutrición
Déficit de nutrientes	Osteopenia, fracturas, anemia, fallo del crecimiento
Estrés social	Malos tratos o negligencia infantil, fallo de medro, divorcios
Otras	Síndrome de muerte súbita del lactante, infecciones, hernia inguinal, cicatrices cutáneas (tubo de tórax, ligadura de conducto arterioso permeable, infiltración intravenosa), reflujo gastroesofágico, hipertensión, craneosinostosis, colelitiasis, nefrocalcinosis, hemangiomas cutáneos

puede deberse a una resistencia a la insulina, que puede manifestarse al comienzo de la infancia.

PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD NEONATAL

Tradicionalmente, el peso al nacer y la edad de gestación se han utilizado como indicadores principales del riesgo de mortalidad neonatal. De hecho, la supervivencia a las 22 semanas de gestación es baja, en particular en los lactantes que requieren reanimación intensiva en el paritorio. Esta tasa aumenta a medida que lo hace la edad de gestación, de forma que alcanza alrededor del 15% a las 23 semanas, el 56% a las 24 semanas y el 79% a las 25 semanas. La supervivencia de neonatos menores de 24 semanas que pesan menos de 750 g y que tienen un índice Apgar <3 al minuto es del 30%. El tratamiento prenatal con corticoides para incrementar la madurez pulmonar, el sexo femenino y los embarazos únicos aumentan las probabilidades de supervivencia. No obstante, los lactantes extremadamente prematuros también corren riesgo de presentar trastornos del desarrollo neurológico.

Las enfermedades neonatales relacionadas específicamente con el peso al nacer, como la hemorragia intraventricular, la neumonía grave y la sepsis por estreptococos del grupo B y la hipoplasia pulmonar, también empeoran el pronóstico. Se han desarrollado **sistemas de puntuación** en los que se consideran determinadas anomalías fisiológicas (hipotensión o hipertensión, acidosis, hipoxia, hipercapnia, anemia, neutropenia), como es el caso del **Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP),** o parámetros clínicos (edad de gestación, peso al nacer, anomalías, acidosis, FIO_2), como en el **Clinical Risk Index for Babies (CRIB).** El CRIB utiliza seis parámetros que se recogen durante las primeras 12 horas de vida, mientras que el SNAP analiza 26 variables que se miden en las primeras 24 horas. Los modelos de predicción se pueden usar antes del nacimiento, pero si se combinan con datos a lo largo del ingreso hospitalario se mejorará la identificación de los lactantes con riesgo elevado de muerte o de deterioro del desarrollo neurológico. La combinación del juicio médico y de una puntuación objetiva proporciona una valoración precisa del riesgo de mortalidad.

ALTA HOSPITALARIA

Antes del alta, la alimentación del niño prematuro debe ser por vía oral, al pecho o con biberón (tabla 97-9). Algunos lactantes frágiles desde el punto de vista médico pueden ser dados de alta con una alimentación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 97-9 Recomendaciones para el alta de los lactantes de bajo peso de alto riesgo

Resolución de las enfermedades agudas que amenazan la vida
Seguimiento continuo de problemas crónicos pero estables:
Displasia broncopulmonar
Hemorragia intraventricular
Enterocolitis necrosante después de cirugía o recuperación
Comunicación intraventricular; otras lesiones cardíacas
Anemia
Retinopatía de la prematuridad
Alteraciones auditivas
Apnea
Colestasis
Regulación de la temperatura estable
Ganancia de peso con la alimentación oral:
Leche materna
Biberón
Sonda gástrica
No existe apnea importante; si es necesario, monitorización domiciliaria de apnea
Vacunas adecuadas y planificación de la profilaxis del virus respiratorio sincitial si está indicada
Cribado de problemas de audición
Examen oftalmológico si <27 semanas o <1.250 g al nacer
Conocimientos, destreza y confianza de la madre demostrados en:
Administración de medicamentos (diuréticos, metilxantinas, aerosoles, etc.)
Empleo de oxígeno, monitores de apnea, oxímetros
Nutrición:
Horario
Volumen
Preparación de fórmulas concentradas
Identificación de enfermedad y de deterioro
Reanimación cardiopulmonar básica
Seguridad del niño (v. tabla 97-1)
Programación de derivaciones a:
Atención primaria
Consulta de seguimiento de neonatos
Terapia ocupacional/fisioterapia
Pruebas de diagnóstico por imagen (ecografía craneal)
Evaluación y solución de riesgos sociales (v. tabla 97-1)

Adaptada de la American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians: Guidelines for perinatal care, *7.ª ed. Elk Grove Village, IL, 2013, American Academy of Pediatrics.*

por sonda gástrica una vez que los padres han recibido la formación y educación adecuadas. El crecimiento debe mostrar un aumento estable de unos 30 g/día. La temperatura debe estabilizarse cuando el niño está en una cuna abierta. No debe haber sufrido episodios recientes de apnea ni bradicardia y debe haberse interrumpido la medicación parenteral o sustituido por medicación oral. Se puede dar de alta a los niños estables que se recuperan de una displasia broncopulmonar con oxígeno a través de una cánula nasal, siempre que se realice un seguimiento cuidadoso con monitorización frecuente mediante pulsioximetría y visitas ambulatorias. Los niños con un peso al nacer inferior a 1.500 g o entre 1.500 y 2.000 g con una evolución clínica inestable que requieren oxígeno deben ser sometidos a una exploración ocular para descartar la presencia de retinopatía de la prematuridad. En todos los niños con BPN se debe realizar una audiometría antes del alta, mientras que en todos los portadores de catéteres en la arteria umbilical debe hacerse un control de la presión arterial para descartar la presencia de hipertensión vascular renal. Para valorar una posible anemia han de hacerse determinaciones de la hemoglobina y el hematocrito. Si todos los problemas médicos importantes se han resuelto y el entorno domiciliario es adecuado, puede darse el alta a los niños prematuros cuando su peso alcance los 1.800-2.100 g; en los casos de alta precoz es esencial un seguimiento estricto y un acceso fácil al personal sanitario. Por otra parte, si el ambiente médico o social no es óptimo, los neonatos de alto riesgo que han sido trasladados a unidades de cuidados intensivos neonatales y aquéllos en los que se han resuelto sus procesos médicos graves pueden volver al hospital donde nacieron para cumplir un período adicional de hospitalización. Tras el alta, o en el hospital, se iniciará un programa completo de vacunación que no incluya vacunas con virus vivos. Para la profilaxis del VRS véase el capítulo 260.

CUIDADOS DOMICILIARIOS

Mientras el niño permanece ingresado en el hospital hay que enseñar a la madre cómo cuidarle después del alta y se le debe permitir que se encargue de él en el hospital. En este programa debe incluirse al menos una visita al domicilio familiar de una persona capaz de valorar la organización doméstica y aconsejar sobre las mejoras necesarias. Los programas de intervención precoz centrados en la relación de los padres y su hijo y en el desarrollo del lactante después del alta mejoran el desarrollo cognitivo a corto y medio plazo (hasta la edad preescolar), pero no mejoran los resultados motores. Sin embargo, estos beneficios no se mantienen en la edad escolar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

97.3 Recién nacidos postérmino

Waldemar A. Carlo

Los recién nacidos postérmino son los que nacen después de 42 semanas de gestación, calculadas a partir de la última regla de la madre, con independencia del peso al nacer. Históricamente, cerca del 12% lo hace después del día 294. Las intervenciones obstétricas suelen hacerse antes y la tasa de recién nacidos postérmino está disminuyendo. Se desconocen las causas del nacimiento postérmino o de la posmadurez.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los recién nacidos postérmino tienen una longitud y un perímetro cefálico normales, pero su peso puede ser más bajo en caso de que haya habido insuficiencia placentaria. Los niños postérmino en los que se sospecha insuficiencia placentaria pueden presentar diversos signos clínicos: descamación, uñas largas, pelo abundante, piel pálida, expresión alerta y piel laxa, en especial alrededor de los muslos y nalgas, lo que les confiere un aspecto de haber perdido peso recientemente. También se puede observar tinción meconial de uñas, piel, vérnix, cordón umbilical y membranas placentarias (v. fig. 88-1 en el cap. 88). Algunas complicaciones frecuentes de la posmadurez son depresión perinatal, aspiración de meconio, hipertensión pulmonar persistente, hipoglucemia, hipocalcemia y policitemia.

PRONÓSTICO

Cuando el parto se retrasa 3 semanas o más a partir de la fecha probable del alumbramiento se produce un aumento significativo de la mortalidad que, en algunas series, triplica la del grupo de control formado por los recién nacidos a término. Los progresos del tratamiento obstétrico han reducido notablemente esta mortalidad.

TRATAMIENTO

Una monitorización obstétrica cuidadosa, que incluya pruebas cardiotocográficas sin estrés, perfil biofísico o velocimetría Doppler, suele proporcionar una base razonable para optar por una de las tres opciones siguientes: no intervención, inducción del trabajo de parto o cesárea. La inducción del trabajo de parto o la cesárea pueden estar indicadas en la primigrávida añosa con una gestación que supera en 2-4 semanas la fecha probable de parto, sobre todo en presencia de signos de sufrimiento fetal. Los problemas médicos en el recién nacido se tratan a medida que aparecen.

97.4 Recién nacidos grandes para la edad gestacional

Waldemar A. Carlo

Véase también el capítulo 101.1.

Los lactantes con un peso al nacer mayor del percentil 90 para la edad gestacional se denominan **grandes para la edad gestacional** (GEG). Las tasas de mortalidad neonatal disminuyen a medida que aumenta el peso

booksmedicos.org

Bibliografía

Adamkin DH: Early total parenteral nutrition in very low birthweight infants: Is it safe? Is it worth it? *J Pediatr* 163:622-624, 2013.

Ambalavanan N, Carlo WA, Tyson JE, et al: Outcome trajectories in extremely preterm infants, *Pediatrics* 130:e115-e125, 2012.

American Academy of Pediatrics: Hospital discharge of high-risk infants. In *Guidelines for Perinatal Care*, ed 7, Washington DC, 2012, American Academy of Pediatrics, pp 370-380.

American College of Obstetricians, Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine: Definition of term pregnancy, *Committee Opinion 579*, 2013.

Bell EF, Zumbach DK: The tiniest babies: a registry of survivors with birth weight less than 40 grams, *Pediatrics* 127:58-61, 2011.

Bream ENA, Leppellere CR, Cooper ME, et al: Candidate gene linkage approach to identify DNA variants that predispose to preterm birth, *Pediatr Res* 73:135-140, 2013.

Bruckner TA, Saxton KB, Anderson E, et al: From paradox to disparity: trends in neonatal death in very low birth weight non-Hispanic black and white infants, 1989-2004, *J Pediatr* 155:482-487, 2009.

Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, et al: Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies), *BMJ* 345:14, 2012.

De Jesus LC, Pappas A, Shankaran S, et al: Outcomes of small for gestational age infants born <27 weeks' gestation, *J Pediatr* 163:55-60, 2013.

DeMauro SB, Roberts RS, Davis P, et al: Impact of delivery room resuscitation on outcomes up to 18 months in very low birth weight infants, *J Pediatr* 159:546-550, 2011.

Eikenes L, Martinussen MP, Lund LK, et al: Being born small for gestational age reduces white matter integrity in adulthood: a prospective cohort study, *Pediatr Res* 72:649-654, 2012.

Hack M, Schluchter M, Andreias L, et al: Change in prevalence of chronic conditions between childhood and adolescence among extremely low-birth-weight children, *JAMA* 306:394-401, 2011.

Hack M, Schluchter M, Forrest CB, et al: Self-reported adolescent health status of extremely low birth weight children born 1992-1995, *Pediatrics* 130:46-53, 2012.

Hamilton BE, Hoyert DL, Martin JA, et al: Annual summary of vital statistics: 2010-2011, *Pediatrics* 131:548-558, 2013.

Higgins RD, Devaskar S, Hay WW Jr, et al: Executive summary of the workshop "nutritional challenges in the high risk infant.", *J Pediatr* 160:511-516, 2012.

Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, et al: Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009, *Pediatrics* 129:1019-1026, 2012.

Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, et al: Outcomes of infants born at 22 and 23 week's gestation, *Pediatrics* 132:62-71, 2013.

Jukic AM, Baird DD, Weinberg CR, et al: Length of human pregnancy and contributors to its natural variation, *Hum Reprod* 10:2848-2855, 2013.

Kamath-Rayne BD, DeFranco EA, Chung E, et al: Subtypes of preterm birth and the risk of postneonatal death, *J Pediatr* 162:28-34, 2013.

Leaf A, Dorling J, Kempley S, et al: Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial, *Pediatrics* 129:e1260-e1268, 2012.

Løhaugen GCC, Østgård HF, Andreassen S, et al: Small for gestational age and intrauterine growth restriction decreases cognitive function in young adults, *J Pediatr* 163:447-453, 2013.

Mann PC, Woodrum DE, Wilfond BS: Fuzzy images: ethical implications of using routine neuroimaging in premature neonates to predict neurologic outcomes, *J Pediatr* 163:587-592, 2013.

The Medical Letter:: Progesterone for prevention of premature birth, *Med Lett Drugs Ther* 53:37-38, 2011.

Molloy CS, Wilson-Ching M, Anderson VA, et al: Visual processing in adolescents born extremely low birth weight and/or extremely preterm, *Pediatrics* 132:e704-e712, 2013.

Moore T, Hennessy EM, Myles J, et al: Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 2006 and 1995; the EPICure studies, *BMJ* 345:e7961, 2012.

Moster D, Lie RT, Markestad T: Long-term medical and social consequences of preterm birth, *N Engl J Med* 359:262-273, 2008.

Pylipow M, Spector LG, Puumala SE, et al: Early postnatal weight gain, intellectual performance, and body mass indexed at 7 years of age in term infants with intrauterine growth restriction, *J Pediatr* 154:201-206, 2009.

Ruiz-Pelaez JG, Charpak N, Cuervo LG: Kangaroo mother care, an example to follow from developing countries, *BMJ* 329:1179-1181, 2004.

Salvador A, Janeczko M, Porat R, et al: Randomized controlled trial of early parenteral nutrition cycling to prevent cholestasis in very low birth weight infants, *J Pediatr* 161:229-233, 2012.

Seaton SE, King S, Manktelow BN, et al: Babies born at the threshold of viability: changes in survival and workload over 20 years, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed F15-F20*, 2013.

Sedin G: To avoid heat loss in very preterm infants, *J Pediatr* 145:720-722, 2004.

Serenius F, Källén K, Blennow M, et al: Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden, *JAMA* 309:1810-1820, 2013.

Serra V, Perales A, Meseguer J, et al: Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomized controlled double-blind multicenter trial, *BJOG* 120:50-57, 2013.

Skiöld B, Vollmer B, Böhm B, et al: Neonatal magnetic resonance imaging and outcome at age 30 months in extremely preterm infants, *J Pediatr* 160:559-566, 2012.

Spong CY: Defining "term" pregnancy, *JAMA* 309:2445-2446, 2013.

Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al: Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatal research network, *Pediatrics* 126:443-456, 2010.

Stoltzfus RJ, Rasmussen KM: The dangers of being born too small or too soon, *Lancet* 382:380-381, 2013.

Tanis JC, van der Ree MH, Roze E, et al: Functional outcome of very preterm-born and small-for-gestational-age children at school age, *Pediatr Res* 72:641-648, 2012.

van Haastert IC, Groenendaal F, Uiterwaal CSPM, et al: Decreasing incidence and severity of cerebral palsy in prematurely born children, *J Pediatr* 159:86-91, 2011.

Wyckoff MH, Salhab WA, Heyne RJ, et al: Outcome of extremely low birth weight infants who received delivery room cardiopulmonary resuscitation, *J Pediatr* 160:239-244, 2012.

Young L, Embleton ND, McCormick FM, et al: Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge (review), *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD004866, 2013.

Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, et al: Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort, *J Pediatr* 157:733-739, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en el nacimiento hasta que se alcanzan los 4.000 g; la mortalidad se incrementa de nuevo a partir de ese valor. Estos niños de tamaño excesivo suelen nacer a término, pero los niños pretérmino con gran peso para su edad de gestación tienen una mortalidad mayor que la de los niños del mismo tamaño nacidos a término. Los factores predisponentes más importantes son la diabetes y la obesidad maternas. Algunos lactantes son constitucionalmente grandes porque sus padres también lo son. Los niños muy grandes, con independencia de su edad de gestación, tienen una incidencia mayor de traumatismos de parto, como lesiones de los plexos cervical y braquial, del nervio frénico con parálisis del diafragma, fracturas de clavícula, cefalohematomas, hematomas subdurales y equimosis de la cabeza y la cara. También tienen más riesgo de hipoglucemia y policitemia.

La incidencia de anomalías congénitas, sobre todo de cardiopatías congénitas, es también más elevada que en los recién nacidos a término de peso normal. El retraso intelectual y del desarrollo es estadísticamente más frecuente en los niños de gran peso nacidos a término y pretérmino que en los que tienen en el nacimiento un peso adecuado para su edad de gestación.

97.5 Transporte de los recién nacidos

Waldemar A. Carlo

Con la puesta en marcha de la regionalización de la asistencia a los neonatos de alto riesgo, cada vez es mayor el número de niños que son trasladados a hospitales con unidades de cuidados intensivos neonatales. El transporte neonatal debe incluir una consulta sobre el problema del niño y las medidas adoptadas antes del traslado, facilidad de acceso al equipo de transporte y traslado y estabilización por el equipo antes de trasladar al niño. Antes del traslado, y si está indicado, hay que asegurar la vía respiratoria, administrar oxígeno, disponer de ventilación asistida, administrar un tratamiento antimicrobiano, mantener la circulación, proporcionar un ambiente cálido y canalizar vías venosas o arteriales o colocar tubos de tórax. También deben trasladarse las historias clínicas del niño y de la madre y los informes de laboratorio. Antes de la partida hay que tranquilizar brevemente a la madre y, si es posible, permitir que vea al niño cuando está estabilizado; el padre debe seguir al vehículo que lo transporta hasta la unidad receptora. El responsable o la enfermera que acompañen al niño deben avisar con antelación para informar a la unidad receptora sobre la naturaleza de la enfermedad del paciente.

El vehículo de transporte debe disponer de medicamentos, líquidos, balas de oxígeno, catéteres, tubos de tórax endotraqueales, laringoscopios y un dispositivo para calentar al niño. Debe estar bien iluminado y disponer de un espacio amplio para procedimientos de urgencia y para el equipo de monitorización. Con un personal de traslado eficaz y un personal de enfermería y médico expertos en el centro de referencia, la mortalidad de estos niños nacidos «extramuros» no debe superar a la de los nacidos en los centros de atención terciaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **98**

Manifestaciones clínicas de las enfermedades en el período neonatal

Waldemar A. Carlo

La amplia variedad de trastornos que afectan al recién nacido se pueden originar en el útero, durante el nacimiento o en el período posnatal inmediato. Estos trastornos pueden deberse a prematuridad, mutaciones genéticas, aberraciones cromosómicas o enfermedades y lesiones adquiridas. El diagnóstico de las enfermedades en los recién nacidos depende del conocimiento del trastorno y de la evaluación de un número limitado de signos y síntomas clínicos relativamente inespecíficos.

La **cianosis central** puede tener un origen respiratorio, cardíaco, del sistema nervioso central (SNC), hematológico o metabólico (tabla 98-1). La insuficiencia respiratoria puede deberse a alteraciones pulmonares o a una depresión del SNC secundaria a fármacos, hemorragia intracraneal o anoxia. La respiración tiende a ser rápida si la causa es pulmonar y suele ir acompañada de retracción de la parrilla torácica. Si se debe a depresión del SNC, la respiración suele ser irregular, débil y a menudo lenta. La cianosis que no va acompañada de signos evidentes de dificultad respiratoria debe hacer pensar en una cardiopatía congénita cianótica o en metahemoglobinemia. Sin embargo, es difícil distinguir clínicamente la cianosis de las cardiopatías congénitas de la producida por enfermedades respiratorias. Los episodios de cianosis también pueden ser la primera manifestación de hipoglucemia, bacteriemia, meningitis, shock o hipertensión pulmonar. La acrocianosis periférica es frecuente en los neonatos y, en general, no debe ser motivo de preocupación, a menos que se sospeche hipoperfusión.

La **palidez,** además de hacer pensar en anemia o hemorragia aguda, también debería sugerir hipoxia, asfixia, hipoglucemia, sepsis, shock o insuficiencia suprarrenal.

La **hipotensión** en los lactantes a término sugiere shock hipovolémico (hemorragia, deshidratación), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (sepsis bacteriana, infección intrauterina, enterocolitis necrosante), disfunción cardíaca (lesiones obstructivas de las cavidades cardíacas izquierdas: síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, miocarditis, «aturdimiento» miocárdico inducido por asfixia, arteria coronaria anómala), neumotórax, neumopericardio, derrame pericárdico o trastornos metabólicos (hipoglucemia, insuficiencia suprarrenal: síndrome genitosuprarrenal con pérdida de sal). La hipotensión es un problema frecuente en los lactantes enfermos pretérmino y puede deberse a cualquiera de los problemas señalados en los lactantes a término. Puede aparecer en lactantes pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria grave. Entre las medidas empleadas para aumentar la presión arterial están la expansión de volumen (la solución salina fisiológica es igual de eficaz que la albúmina al 5%), los corticoides y los fármacos vasopresores como dopamina, dobutamina, adrenalina, noradrenalina o vasopresina. Algunos lactantes que pesan menos de 1.000 g no responden ni a líquidos ni a inotrópicos, pero pueden hacerlo al tratamiento con hidrocortisona por vía intravenosa. La hipotensión de inicio súbito en lactantes de muy bajo peso al nacer (MBPN) sugiere neumotórax, hemorragia intraventricular o hematoma subcapsular hepático.

Las **convulsiones** (v. cap. 593.7) suelen apuntar a un trastorno del sistema nervioso central y sugieren encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia intracraneal, anomalías cerebrales, derrame subdural, meningitis, hipocalcemia, hipoglucemia, infarto cerebral, convulsiones familiares benignas y, en raras ocasiones, dependencia de la piridoxina, hiponatremia, hipernatremia, errores innatos del metabolismo o síndrome de abstinencia de drogas. Las convulsiones que se inician en el paritorio o inmediatamente después pueden deberse a una inyección fetal no intencionada del anestésico local utilizado para la madre. También pueden ser secundarias a la administración de grandes cantidades de líquidos hipotónicos a la madre antes del parto y durante el mismo, que provoca hiponatremia e intoxicación hídrica en el neonato.

Es necesario distinguir las convulsiones de las mioclonías que pueden presentar los recién nacidos normales, los hijos de madres diabéticas, los neonatos que sufrieron asfixia o un síndrome de abstinencia en el parto y los policitémicos. Las mioclonías que parecen simples temblores pueden pararse si se sujeta la extremidad del niño; se desencadenan a menudo con estímulos sensitivos, cuando el niño está activo y no se asocian a movimientos oculares anormales. Los temblores suelen ser más rápidos y con una menor amplitud que las convulsiones tonicoclónicas. Las convulsiones de los lactantes prematuros suelen ser sutiles y se asocian a movimientos anormales de los ojos (nistagmo, desviación, mirada fija) o de la cara (masticación, propulsión de la lengua); el componente motor suele consistir en la extensión tónica de los miembros, el cuello y el tronco. En los nacidos a término, los movimientos pueden

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Lee SK, Zupancic JAF, Pendray M, et al: Transport risk index of physiologic stability: a practical system for assessing infant transport care, *J Pediatr* 139:220-226, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 98-1 Diagnóstico diferencial de la cianosis en el recién nacido

HIPOVENTILACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL O PERIFÉRICO
Asfixia al nacer
Hipertensión o hemorragia intracraneal
Sedación excesiva (directa o por vía materna)
Parálisis del diafragma
Enfermedades neuromusculares
Convulsiones
ENFERMEDAD RESPIRATORIA
Vías respiratorias
Atresia/estenosis de coanas
Síndrome de Pierre Robin
Obstrucción intrínseca de las vías respiratorias (estenosis laríngea, bronquial, traqueal)
Obstrucción extrínseca de las vías respiratorias (quiste broncógeno, duplicación quística, compresión vascular)
Pulmones
Síndrome de dificultad respiratoria
Taquipnea transitoria
Aspiración meconial
Neumonía (sepsis)
Neumotórax
Hernia diafragmática congénita
Hipoplasia pulmonar
CORTOCIRCUITO CARDÍACO DERECHA-IZQUIERDA
Conexiones anómalas (flujo sanguíneo pulmonar normal o aumentado)
Transposición de los grandes vasos
Retorno venoso pulmonar anómalo total
Tronco arterioso
Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico
Ventrículo único o atresia tricuspídea con comunicación interventricular grande sin estenosis pulmonar
Flujo sanguíneo pulmonar obstruido (flujo sanguíneo pulmonar disminuido)
Atresia pulmonar con tabique interventricular intacto
Tetralogía de Fallot
Estenosis pulmonar crítica con agujero oval permeable o comunicación interauricular
Atresia tricuspídea
Ventrículo único con estenosis pulmonar
Malformación de Ebstein de la válvula tricúspide
Persistencia de la circulación fetal (hipertensión pulmonar persistente del neonato)
METAHEMOGLOBINEMIA
Congénita (hemoglobina M, déficit de metahemoglobina reductasa)
Adquirida (nitratos, nitritos)
O_2 inadecuado en el ambiente o aporte de O_2 inferior al esperado (raro)
Desconexión del O_2 a la cánula nasal o a la carpa
Conexión de aire en lugar de O_2 a un respirador
DATO FALSO/ARTEFACTO
Artefacto de oxímetro (mal contacto entre el sensor y la piel, búsqueda de pulso inadecuada)
Artefacto de gasometría arterial (contaminación con sangre venosa)
OTRAS
Hipoglucemia
Síndrome genitosuprarrenal
Policitemia
PÉRDIDA DE SANGRE

De Smith F: Cyanosis. En Kliegman RM: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *Filadelfia, 1996, WB Saunders.*

ser focales o multifocales, clónicos o mioclónicos, pero la actividad convulsiva también puede resultar difícil de establecer. La apnea puede ser la primera manifestación de la actividad convulsiva, sobre todo en los prematuros. Las convulsiones pueden alterar el desarrollo neurológico e incluso predisponer a la aparición de convulsiones después del período neonatal. Se deben tratar de manera enérgica.

Tras una asfixia de parto grave, los lactantes pueden manifestar **automatismos motores** que se caracterizan por movimientos oro-bucolinguales, actividades rotatorias de las extremidades (remo, pedaleo, natación), una postura tónica o mioclonías. Estas actividades motoras no suelen ir acompañadas de descargas electroencefalográficas sincronizadas en el tiempo, pueden no relacionarse con una actividad epiléptica cortical, responden mal al tratamiento antiepiléptico y se asocian a mal pronóstico. Estos automatismos pueden deberse a depresión cortical que produce un fenómeno de liberación del tronco del encéfalo o convulsiones subcorticales.

La **letargia** puede ser una manifestación de infecciones, asfixia, hipoglucemia, hipercapnia, sedación secundaria a analgesia o anestesia maternas, defectos cerebrales y, de hecho, a casi cualquier enfermedad grave, incluidos los errores innatos del metabolismo. La letargia que aparece después del segundo día debe hacer pensar en una infección, y la que se asocia a vómitos sugiere aumento de la presión intracraneal o un error innato del metabolismo.

La **irritabilidad** puede ser un signo de malestar que acompaña a cuadros intraabdominales, irritación meníngea, síndrome de abstinencia de drogas, infecciones, glaucoma congénito o a cualquier causa de dolor. Al igual que las etapas finales de la lactancia, siempre se debe explorar el tímpano como posible causa del dolor. La hiperactividad, sobre todo en los prematuros, puede ser un signo de hipoxia, neumotórax, enfisema, hipoglucemia, hipocalcemia, lesión del SNC, síndrome de abstinencia de drogas, tirotoxicosis neonatal, broncoespasmo, reflujo esofágico o malestar producido por un ambiente frío.

El **rechazo del alimento** se observa en casi todos los recién nacidos enfermos. Es importante descartar la existencia de infecciones, lesiones del SNC o periférico, obstrucción intestinal y otras alteraciones.

La **fiebre** puede deberse a una temperatura ambiental demasiado alta, a unidades neonatales o incubadoras o cunas radiantes demasiado calientes o a una cantidad excesiva de ropa. También se observa la «fiebre por deshidratación» de los recién nacidos. Una vez descartadas estas causas de fiebre, habrá que pensar en una infección grave (neumonía, bacteriemia, meningitis e infecciones víricas, sobre todo por herpes simple y enterovirus), aunque estas infecciones no suelen desencadenar una respuesta febril en los recién nacidos (v. caps. 176 y 177). Una **hipotermia** no justificada puede relacionarse con infecciones u otros trastornos graves de la circulación o del SNC. A menudo, el aumento brusco de la temperatura del servocontrol de la incubadora para mantener la temperatura corporal es un signo de inestabilidad térmica y puede asociarse a sepsis o a cualquiera de los cuadros mencionados anteriormente.

Los períodos de **apnea,** sobre todo en los prematuros, pueden relacionarse con distintas alteraciones (v. cap. 101.2). Cuando la apnea recidiva o cuando los intervalos duran más de 20 segundos, o se asocia a cianosis o bradicardia, es necesaria una evaluación diagnóstica inmediata.

La **ictericia** durante las primeras 24 horas de vida justifica una evaluación diagnóstica y puede considerarse una manifestación de hemólisis mientras no se demuestre lo contrario. También se debe pensar en septicemia e infecciones intrauterinas como sífilis, citomegalovirus y toxoplasmosis, sobre todo en lactantes con aumento sérico de la bilirrubina directa.

La ictericia después de las primeras 24 horas puede ser «fisiológica» o deberse a septicemia, anemia hemolítica, galactosemia, hepatitis, atresia congénita de los conductos biliares, síndrome de bilis espesa tras eritroblastosis fetal, sífilis, herpes simple u otras infecciones congénitas u otros cuadros (v. cap. 102.3).

Los **vómitos** durante el primer día de vida indican obstrucción del aparato digestivo alto o aumento de la presión intracraneal. Los estudios radiológicos están indicados si se sospecha obstrucción. Los vómitos pueden ser también síntomas inespecíficos de una enfermedad como la septicemia. Son una manifestación frecuente de alimentación excesiva o de una técnica de alimentación deficiente o de reflujo normal y en raras ocasiones se deben a estenosis pilórica, alergia a la leche, úlcera duodenal, úlceras de estrés, errores congénitos del metabolismo (hiperamonemia, acidosis metabólica) o insuficiencia suprarrenal. Los vómitos que contienen sangre oscura suelen ser una manifestación de enfermedad grave, aunque también hay que tener en cuenta la posibilidad benigna

booksmedicos.org

Tabla 98-2 Dolor en el recién nacido: consideraciones generales

- El dolor en los recién nacidos suele pasar desapercibido, no se trata lo suficiente o ambas cosas.
- Si una técnica es dolorosa en los adultos, debe considerarse dolorosa en los recién nacidos.
- Las instituciones sanitarias deben desarrollar y poner en práctica protocolos de atención para valorar, prevenir y tratar el dolor en los neonatos.
- Deben usarse fármacos con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas conocidas y eficacia demostrada en recién nacidos. Los fármacos que producen compromiso de la función cardiorrespiratoria sólo deben administrarlos las personas con experiencia en el control de las vías respiratorias neonatales y en lugares con capacidad para realizar un seguimiento continuo.
- Deben elaborarse programas educativos para mejorar la capacidad de los profesionales sanitarios en la valoración y el tratamiento del estrés y el dolor en los neonatos.
- Es necesario seguir investigando para desarrollar y validar las herramientas de valoración del dolor neonatal que son útiles en los hospitales; para determinar las intervenciones conductuales y farmacológicas óptimas y para estudiar los efectos del dolor y de su tratamiento a largo plazo.

Adaptada de Prevention and management of pain and stress in the neonate: American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Committee on Drugs. Section on Anesthesiology. Section on Surgery. Canadian Paediatric Society. Fetus and Newborn Committee, Pediatrics 105:454–461, 2000; y Anand KJS; International Evidence-Based Group for Neonatal Pain: Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn, Arch Pediatr Adolesc Med *155:173–180, 2001.*

Tabla 98-3 Malformaciones congénitas frecuentes potencialmente mortales

DENOMINACIÓN	MANIFESTACIONES
Atresia de coanas	Dificultad respiratoria en el paritorio, no puede introducirse la sonda nasogástrica a través de las narinas Sospechar un síndrome CHARGE (coloboma del ojo, anomalía cardíaca, atresia de coanas, retraso y anomalías genitales y auditivas)
Síndrome de Pierre Robin, síndrome de Stickler	Micrognatia, paladar hendido, obstrucción de las vías respiratorias
Hernia diafragmática	Abdomen excavado, ruidos intestinales presentes en el tórax, dificultad respiratoria
Fístula traqueoesofágica	Polihidramnios, neumonía aspirativa, salivación excesiva, no puede colocarse la sonda en el estómago Sospechar un síndrome VATER (defectos vertebrales, ano imperforado, fístula traqueoesofágica y displasia radial y renal)
Obstrucción intestinal: vólvulo, atresia duodenal, atresia ileal	Polihidramnios, vómitos biliosos, distensión abdominal Sospechar trisomía 21, fibrosis quística, cocaína
Gastrosquisis, onfalocele	Polihidramnios, obstrucción intestinal
Agenesia renal, síndrome de Potter	Oligohidramnios, anuria, hipoplasia pulmonar, neumotórax
Defectos del tubo neural: anencefalia, mielomeningocele	Polihidramnios, α-fetoproteína elevada, disminución de la actividad fetal
Cardiopatía congénita dependiente del conducto	Cianosis, hipotensión, soplos

de sangre materna deglutida. Los vómitos biliosos son muy sospechosos de obstrucción por debajo de la ampolla de Vater y en muchos casos obligan a realizar radiografías con contraste.

La **diarrea** puede deberse a una alimentación excesiva (sobre todo con fórmulas de alta densidad calórica), gastroenteritis aguda o malabsorción, pero también puede ser un síntoma inespecífico de infección. Puede acompañar a enfermedades con compromiso circulatorio de una parte del aparato digestivo o genital, como la trombosis mesentérica, la enterocolitis necrosante, la hernia estrangulada, la invaginación intestinal y la torsión ovárica o testicular.

La **distensión abdominal** suele ser un signo de obstrucción intestinal o de una masa intraabdominal, pero también puede aparecer en niños con enteritis, enterocolitis necrosante, perforación intestinal aislada, íleo asociado a sepsis, dificultad respiratoria, ascitis o hipopotasemia.

La incapacidad para mover una extremidad **(seudoparálisis)** debe hacer pensar en fracturas, luxaciones o lesiones nerviosas. También puede observarse en la osteomielitis y otras infecciones que producen dolor al mover la parte afectada.

El **dolor** en los recién nacidos puede pasar desapercibido, no tratarse, o ambas cosas. El cuidado intensivo de los neonatos puede constar de una serie de procedimientos dolorosos como la obtención de muestras de sangre (pinchazo en el talón, punción venosa o arterial), la intubación y el aspirado endotraqueal, la ventilación mecánica y la colocación de catéteres intravasculares o tubos de tórax. En los recién nacidos, el dolor provoca angustia y respuestas fisiológicas agudas de estrés, y puede llegar a afectar al desarrollo del dolor en la vida futura. Además, si los padres creen que los neonatos experimentan dolor esto les genera estrés.

El dolor y las molestias son problemas potencialmente evitables durante el tratamiento de los recién nacidos enfermos. Los estímulos nociceptivos deben evitarse preventivamente antes de que aparezca dolor o ansiedad. Los fármacos que más se usan son las dosis continuas o intermitentes de opiáceos (morfina, fentanilo) y las benzodiazepinas (midazolam, lorazepam). Aunque no están claros los efectos a largo plazo de los opiáceos y los sedantes, la primera preocupación debe ser tratar o prevenir el dolor agudo. Las infusiones continuas de opiáceos deben usarse con precaución. También se han utilizado con buen resultado soluciones orales de sacarosa concentrada para realizar algunos procedimientos menores, pero dolorosos, en neonatos sanos (tabla 98-2).

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Las malformaciones congénitas son una causa importante de muerte fetal y neonatal. En EE.UU. y otros países desarrollados constituyen una de las causas principales de mortalidad neonatal, aparte de ser una causa de enfermedad aguda y de morbilidad a largo plazo. Las malformaciones se estudian de forma general en los capítulos 81 y 108, y de manera más detallada en los capítulos dedicados a los distintos aparatos y sistemas del organismo. Su diagnóstico precoz es fundamental para planificar el tratamiento; algunas anomalías, como las cardiopatías congénitas, la fístula traqueoesofágica, la hernia diafragmática, la atresia de coanas o la obstrucción intestinal requieren un tratamiento médico y quirúrgico inmediato para que el niño sobreviva (tabla 98-3). Es posible que los padres sufran ansiedad y sentimiento de culpabilidad cuando se les informa de la malformación del niño y necesitan un asesoramiento con mucho tacto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Section on Surgery, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee: Prevention and management of pain in the neonate: an update, *Pediatrics* 223:2231-2241, 2006.

Anand KJS, International Evidence-Based Group for Neonatal Pain: Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn, *Arch Pediatr Adolesc Med* 155:173-180, 2001.

Brady-Fryer B, Wiebe N, Lander JA: Pain relief for neonatal circumcision, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD004217, 2005.

Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario FJ, et al: Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants, *J Pediatr* 140:707-712, 2002.

Derbyshire SWG: Can fetuses feel pain? *BMJ* 332:909-912, 2006.

Franck LS, Allen A, Cox S, et al: Parents' view about infant pain in neonatal intensive care, *Clin J Pain* 21:133-139, 2005.

Glass HC, Pham TN, Danielsen B, et al: Antenatal and intrapartum risk factors for seizures in term newborns: a population-based study, California 1998-2002, *J Pediatr* 154:24-28, 2009.

Levene M: The clinical conundrum of neonatal seizures, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 86:F75-F77, 2002.

Ng PC, Lee CH, Lam CWK, et al: Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants, *Arch Dis Child* 89:F119-F126, 2004.

Pignotti MS, Indolfi G, Ciuti R, et al: Perinatal asphyxia and inadvertent neonatal intoxication from local anesthetics given to the mother during labour, *BMJ* 330:34-35, 2005.

Stevens B, Yamada J, Ohlsson A: Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD001069, 2010.

Taddio A, Lee C, Yip A, et al: Intravenous morphine and topical tetracaine for treatment of pain in preterm neonates undergoing central line placement, *JAMA* 295:793-800, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 99

Trastornos del sistema nervioso central

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

Los trastornos del sistema nervioso central (SNC) son una causa importante de mortalidad neonatal y de morbilidad a corto y largo plazo. El daño del SNC puede deberse a hipoxia, asfixia, hemorragia, traumatismos, hipoglucemia o citotoxicidad directa. La etiología es con frecuencia multifactorial y abarca las complicaciones perinatales agudas, la inestabilidad hemodinámica posnatal y las anomalías del desarrollo que pueden ser genéticas y medioambientales, o ambas. Son factores predisponentes para la lesión cerebral las enfermedades maternas agudas o crónicas que producen disfunción uteroplacentaria, las infecciones intrauterinas, la macrosomía y la distocia, una presentación anormal en el parto, la prematuridad y el retraso del crecimiento uterino. Las urgencias, agudas y a menudo inevitables, que surgen durante el proceso del parto producen con frecuencia daño cerebral mecánico e hipóxico-isquémico, o ambos.

99.1 El cráneo

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

Después de los partos normales o con la ayuda de fórceps o ventosas puede aparecer eritema, abrasiones, equimosis y necrosis de la grasa subcutánea de las partes blandas de la cara o del cuero cabelludo. Su localización depende del área de contacto con los huesos de la pelvis o de la aplicación del fórceps. La hemorragia traumática puede afectar a cualquier capa del cuero cabelludo y al contenido intracraneal (fig. 99-1).

El ***caput succedaneum*** consiste en una tumefacción edematosa difusa, a veces equimótica, de las partes blandas del cuero cabelludo que afecta a la zona de presentación en los partos de vértice (v. fig. 99-1). Puede extenderse y atravesar la línea media y las suturas. El edema desaparece en los primeros días de vida. El moldeamiento de la cabeza y el acabalgamiento de los huesos parietales suelen asociarse al *caput succedaneum* y se aprecian mejor una vez que el *caput* cede, pero desaparecen en las primeras semanas de vida. De forma excepcional, un *caput* hemorrágico puede desencadenar shock y obligar a una transfusión de sangre. En las presentaciones de cara puede encontrarse una tumefacción similar con alteraciones de la coloración y deformación del rostro. No es necesario un tratamiento específico, pero cuando aparecen equimosis extensas puede desarrollarse hiperbilirrubinemia.

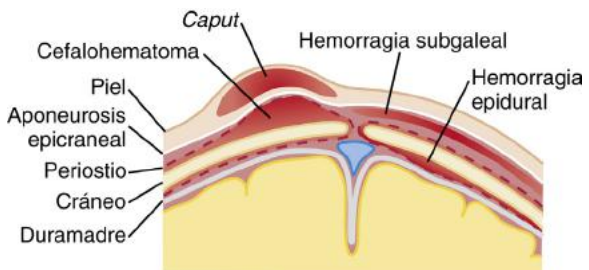

Figura 99-1 Localizaciones de hemorragias extracraneales (y extradurales) en el recién nacido. Diagrama esquemático de planos tisulares importantes desde la piel hasta la duramadre. *(De Volpe JJ:* Neurology of the newborn, *4.ª ed., Filadelfia, 2001, WB Saunders.)*

El **cefalohematoma** (fig. 99-2) es una hemorragia subperióstica y, por tanto, siempre queda limitada a la superficie de un único hueso craneal. Se produce en el 1-2% de los nacimientos. No se observa alteración de la coloración del cuero cabelludo que lo cubre y la tumefacción no suele apreciarse hasta pasadas varias horas de vida, ya que la hemorragia subperióstica es un proceso lento. La lesión se convierte en una masa tensa y dura con un borde palpable localizado sobre un área del cráneo. Casi todos los cefalohematomas se reabsorben en un plazo que depende de su tamaño pero que oscila entre 2 semanas y 3 meses. Hacia el final de la segunda semana puede empezar la calcificación. Algunos se mantienen durante años como protuberancias óseas que se detectan en las radiografías en forma de un ensanchamiento del espacio diploico; los defectos seudoquísticos pueden persistir durante meses o años. El cefalohematoma se asocia con una fractura del cráneo subyacente en un 10-25% de los casos, que suele ser lineal y no presenta depresión. Al palpar el borde organizado del cefalohematoma se suele tener la sensación de una depresión central que sugiere, pero no confirma, la presencia de fractura subyacente o defecto óseo. No es necesario tratar los cefalohematomas, aunque a veces hay que recurrir a la fototerapia para mejorar la hiperbilirrubinemia. La infección del hematoma es una complicación muy rara.

La **hemorragia subgaleal** es una colección de sangre por debajo de la aponeurosis que cubre el cuero cabelludo a lo largo de todo el músculo occipitofrontal. La hemorragia puede extenderse por todo este gran espacio potencial e incluso diseccionar y pasar al tejido subcutáneo del cuello. Suele asociarse a un parto con ventosa. Lo más probable es que el mecanismo de la lesión sea una rotura de las venas emisarias, que conectan los senos durales dentro del cráneo con las venas superficiales del cuero cabelludo, asociada a veces a una fractura del cráneo, una diástasis de la sutura o una fragmentación del borde superior del hueso parietal. Una hemorragia subgaleal extensa puede deberse a una coagulopatía hereditaria (hemofilia). La hemorragia se manifiesta como una masa fluctuante que acabalga las suturas craneales y las fontanelas y que aumenta de tamaño después del nacimiento. Muchos pacientes desarrollan una coagulopatía de consumo por la gran pérdida de sangre. Se debe monitorizar a los niños y controlar la hipotensión y el desarrollo de hiperbilirrubinemia. Las lesiones suelen resolverse en un período de 2 a 3 semanas.

Las **fracturas del cráneo** pueden deberse a la presión ejercida por el fórceps, por la sínfisis del pubis, por la prominencia sacra o por las espinas isquiáticas de la madre. Las fracturas más frecuentes son las lineales y no producen síntomas ni requieren tratamiento. Las fracturas

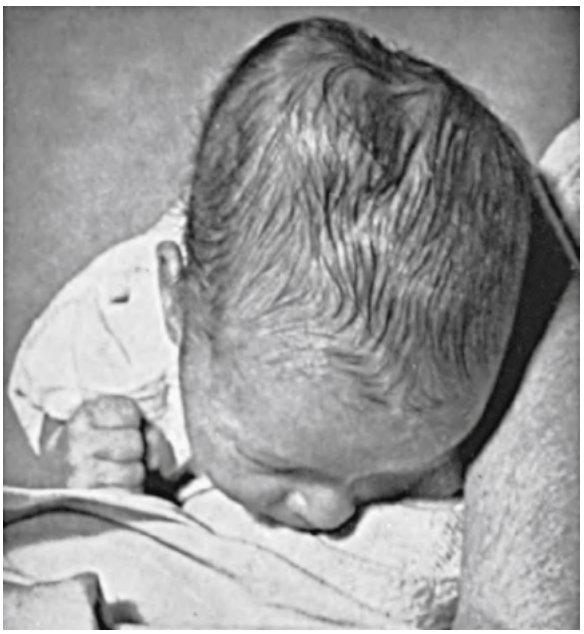

Figura 99-2 Cefalohematoma del hueso parietal derecho.

booksmedicos.org

deprimidas suelen ser indentaciones de la bóveda craneal y se parecen a una abolladura en forma de pelota de ping-pong; suelen deberse al parto con fórceps o a compresiones fetales. Suelen ser asintomáticas a menos que se asocien con lesiones intracraneales; cuando la depresión es importante se aconseja elevar el hueso para evitar la lesión de la corteza por una presión mantenida. Aunque algunas se elevan de forma espontánea, otras requieren tratamiento. La elevación percutánea con microtornillos es un método que se ha usado con éxito para elevar las fracturas craneales deprimidas. La fractura del hueso occipital con separación de las porciones escamosa y basal provoca casi siempre una hemorragia mortal debido a la rotura de los senos vasculares subyacentes. Este tipo de fracturas puede producirse durante un parto de nalgas al traccionar sobre la columna hiperextendida de un niño con la cabeza fija en la pelvis materna.

Las **hemorragias subconjuntivales** y **retinianas** son frecuentes, al igual que las petequias de la piel de la cabeza y el cuello. Lo más probable es que todas ellas se deban a un aumento brusco de la presión intratorácica durante el paso del tórax por el canal del parto. Hay que tranquilizar a los padres informándoles de que son lesiones transitorias y que se deben a los acontecimientos normales del parto. Suelen resolverse rápidamente durante las 2 primeras semanas de vida.

99.2 Hemorragia epidural, subdural y subaracnoidea traumáticas

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

La **hemorragia epidural, subdural o subaracnoidea** traumática es especialmente frecuente cuando hay desproporción entre el tamaño de la cabeza fetal y el del estrecho inferior de la pelvis materna, cuando el trabajo de parto se prolonga, en las presentaciones de nalgas o en los expulsivos demasiado rápidos o cuando se producen ayudas mecánicas en el expulsivo. La hemorragia subdural asintomática puede detectarse en las primeras 48 horas de vida tras un parto vaginal o por cesárea. Las **hemorragias subdurales** masivas son raras, pero se observan sobre todo en recién nacidos a término más que en prematuros, y suelen asociarse a desgarros de la tienda del cerebelo o, con menor frecuencia, de la hoz del cerebro. Los pacientes con hemorragia masiva causada por desgarros de la tienda del cerebelo o de la hoz del cerebro empeoran rápidamente y pueden morir poco tiempo después de nacer. La mayoría de las **hemorragias subdurales y epidurales** se resuelve sin necesidad de intervenir, aunque se recomienda la consulta con un neurocirujano. El diagnóstico de la hemorragia subdural puede retrasarse hasta que el volumen del líquido subdural crónico se expande y provoca megalocefalia, prominencia frontal, abombamiento de las fontanelas, anemia y a veces convulsiones. Las imágenes de TC y RM son útiles para confirmar el diagnóstico. La hemorragia subdural sintomática en los recién nacidos a término de gran tamaño debe tratarse mediante la extracción del líquido subdural acumulado con una aguja introducida a través del borde lateral de la fontanela anterior. Además de un traumatismo del parto, en todos los niños con derrame subdural después del período neonatal inmediato debe sospecharse la posibilidad de **malos tratos;** las hemorragias subdurales asintomáticas tras el trabajo de parto suelen resolverse a las 4 semanas de vida.

La **hemorragia subaracnoidea** (HSA) es infrecuente y clínicamente silente. Las anastomosis entre las arterias leptomeníngeas penetrantes o las venas que hacen de puente son el origen más probable de la hemorragia. La mayoría de los neonatos afectados no presenta síntomas clínicos, pero la HSA puede detectarse si se observa un aumento del número de eritrocitos en una muestra de punción lumbar. Algunos recién nacidos desarrollan convulsiones benignas que suelen producirse el segundo día de vida. En raras ocasiones, el neonato presenta una hemorragia catastrófica potencialmente mortal y fallece. No suelen observarse anomalías neurológicas durante el episodio agudo o durante el seguimiento. En caso de hallazgos neurológicos importantes debe pensarse en una malformación arteriovenosa que puede confirmarse fácilmente mediante TC o RM; la ecografía es menos sensible.

99.3 Hemorragia intracraneal-intraventricular y leucomalacia periventricular

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

ETIOLOGÍA

La **hemorragia intracraneal** suele desarrollarse espontáneamente y con menos frecuencia puede deberse a traumatismos o asfixia y, en raras ocasiones, a trastornos primarios de la coagulación o por anomalías vasculares congénitas. La hemorragia intracraneal afecta a menudo a los ventrículos (**hemorragia intraventricular** [HIV]) de los lactantes prematuros nacidos espontáneamente sin traumatismos aparentes. Los trastornos primarios de la coagulación y las malformaciones vasculares son raros y suelen provocar hemorragias subaracnoideas o intracerebrales. La hemorragia intrauterina asociada a trombocitopenia idiopática materna, o más a menudo, a trombocitopenia aloinmunitaria fetal, puede manifestarse como una hemorragia cerebral grave o un quiste porencefálico tras la resolución de una hemorragia cortical fetal. Las hemorragias intracraneales pueden asociarse a coagulopatía intravascular diseminada, trombocitopenia isoinmunitaria y un déficit neonatal de vitamina K, sobre todo en recién nacidos a término de madres tratadas con fenobarbital o fenitoína.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global de HIV ha disminuido durante las últimas décadas gracias a la mejora de los cuidados perinatales y al incremento en el uso de corticoides antes del nacimiento, a la administración de sustancia tensioactiva para tratar el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y, posiblemente, a la administración de indometacina; no obstante, sigue siendo una causa importante de morbilidad en los lactantes pretérmino. Alrededor del 30% de los lactantes prematuros de <1.500 g presenta HIV. El riesgo está inversamente relacionado con la edad gestacional y el peso al nacer: cuanto más pequeños y más inmaduros son los recién nacidos, mayor es el riesgo; el 7% de los lactantes con un peso entre 1.001 y 1.500 g padece una HIV grave (grado III o IV) en comparación con el 14% de los niños con un peso entre 751 g y 1.000 g y el 24% de los lactantes con un peso igual o inferior a 750 g. El 3% de los lactantes de menos de 1.000 g de peso desarrolla **leucomalacia periventricular (LPV).**

PATOGENIA

Las lesiones neurológicas principales en los lactantes de muy bajo peso al nacer (MBPN) son la HIV y la LPV. La HIV de los prematuros afecta a la matriz germinal subependimaria gelatinosa. Esta área periventricular es el foco de origen de las neuronas embrionarias y células gliales fetales que emigran hacia la corteza. En esta región muy vascularizada del cerebro, los vasos sanguíneos inmaduros, junto con el pobre tejido de soporte vascular existente, predisponen a la aparición de hemorragia en los prematuros. La matriz germinal involuciona a medida que el lactante se acerca a la gestación a término y mejora la integridad vascular de los tejidos, por lo que la HIV es mucho menos frecuente en el lactante nacido a término. El **infarto hemorrágico periventricular** suele desarrollarse tras una HIV secundaria a congestión venosa. Entre los factores que predisponen a la HIV se incluyen la prematuridad, el SDR, la lesión hipóxico-isquémica o hipotensora, la lesión por reperfusión de los vasos lesionados, el aumento o la disminución del flujo sanguíneo cerebral, la disminución de la integridad vascular, el aumento de la presión venosa, el neumotórax, la trombocitopenia, la hipervolemia y la hipertensión.

Cada vez se comprende mejor la patogenia de la LPV y parece que en ella están implicados acontecimientos intrauterinos y posnatales. Existe una relación compleja entre el desarrollo de la vascularización cerebral y la regulación del flujo sanguíneo cerebral (ambos dependientes de la edad de gestación), los trastornos de los precursores oligodendrocíticos necesarios para la mielinización y la infección e inflamación materna o fetal, o ambas. Otros factores lesivos similares (hipoxia, isquemia), la obstrucción venosa por una HIV o el estrés fetal no identificado pueden disminuir la perfusión al cerebro y causar hemorragia y necrosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

periventricular. La LPV se caracteriza por lesiones necróticas focales en la sustancia blanca periventricular y una lesión más difusa de la sustancia blanca, o ambas. El riesgo de LPV aumenta en los lactantes con HIV grave y aumento de tamaño de los ventrículos, o ambos. Las vías corticoespinales descienden a través de la sustancia blanca periventricular, de ahí la asociación existente entre lesión de la sustancia blanca cerebral o LPV y trastornos motores, incluida la parálisis cerebral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con HIV no presenta síntomas clínicos, incluso con hemorragias moderadas o graves. Algunos lactantes prematuros con HIV grave pueden presentar un deterioro en el segundo o tercer día de vida. Las primeras manifestaciones de la hemorragia suelen consistir en hipotensión, apnea, palidez o cianosis, succión defectuosa, signos oculares anormales, llanto agudo y estridente, convulsiones o disminución del tono muscular, acidosis metabólica, shock, disminución del hematocrito o imposibilidad de remontarlo después de una transfusión. La HIV no suele estar presente en el momento del nacimiento; el 50% de los casos se diagnostica durante el primer día de vida y hasta el 75% durante los 3 primeros días de vida. Un pequeño porcentaje de lactantes desarrollará una hemorragia tardía entre los días 14 y 30. La HIV es un hecho muy infrecuente después del primer mes de vida.

La LPV suele ser asintomática hasta que las secuelas neurológicas de la necrosis de la sustancia blanca se manifiestan al final de la lactancia en forma de déficits motores espásticos. La LPV puede aparecer ya en el nacimiento, pero lo habitual es que se detecte más tarde como una fase ecodensa precoz (a los 3-10 días de vida) seguida de la típica fase ecolúcida (quística) (a los 14-20 días de vida).

La gravedad de la hemorragia puede definirse por la localización y el grado de dilatación ventricular en las imágenes de TC. La hemorragia de **grado I** representa una hemorragia confinada a la zona subependimaria. La hemorragia de **grado II** es una hemorragia dentro del ventrículo pero sin dilatación ventricular. La hemorragia de **grado III** es una hemorragia intraventricular con dilatación del ventrículo. El **grado IV** representa una hemorragia intraventricular y parenquimatosa. Existe otro sistema de clasificación que describe 3 niveles de gravedad creciente de la HIV detectada por ecografía: en el **grado I** la hemorragia está confinada a la matriz germinal-región subependimaria o con afectación de menos del 10% del ventrículo (≈35% de los casos de HIV); el **grado II** es una hemorragia intraventricular que ocupa el 10-50% del ventrículo (≈40% de los casos), y el **grado III** es una afectación de más del 50% con ventrículos dilatados (fig. 99-3). La **ventriculomegalia** puede ser leve (0,5-1 cm de dilatación), moderada (1-1,5 cm de dilatación) o grave (>1,5 cm de dilatación).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hemorragia intracraneal se basa en los datos de la historia, las manifestaciones clínicas y en el conocimiento de los riesgos de HIV asociados a cada peso al nacer. Los signos clínicos asociados de la HIV son inespecíficos o están ausentes, por lo que se recomienda evaluar al prematuro de menos de 32 semanas de gestación con una ecografía craneal en tiempo real a través de la fontanela anterior para descartar una posible HIV. Los lactantes que pesan menos de 1.000 g presentan un alto riesgo de HIV y deben ser estudiados mediante ecografía craneal durante los 3-7 primeros días de vida, cuando podrán detectarse alrededor del 75% de las lesiones. La ecografía es la técnica preferida para la detección selectiva porque es incruenta, portátil, reproducible, sensible y específica para detectar HIV. Todos los lactantes de alto riesgo deben someterse a una ecografía de seguimiento cuando se cumplan las 36-40 semanas de vida desde la última menstruación para evaluar adecuadamente la presencia de LPV, ya que los cambios quísticos relacionados con una lesión perinatal pueden no verse durante al menos 2-4 semanas. En un estudio, en el 29% de los recién nacidos con BPN que desarrollaron posteriormente parálisis cerebral no se observaron signos radiográficos de LPV hasta pasados 28 días de vida. La ecografía también detecta lesiones prequísticas y quísticas simétricas de LPV y las lesiones ecogénicas intraparenquimatosas asimétricas del infarto hemorrágico cortical. Además, las ecografías seriadas permiten diagnosticar el desarrollo tardío de atrofia cortical, porencefalia y la gravedad, progresión o regresión de la hidrocefalia posthemorrágica.

Aproximadamente el 3-5% de los niños con MBPN desarrollará **hidrocefalia posthemorrágica (HPH)** que obligará a la inserción de una derivación ventriculoperitoneal; si los resultados de la ecografía inicial son anormales estaría indicada la realización de estudios ecográficos a intervalos para monitorizar el desarrollo de la hidrocefalia.

La HIV representa sólo una cara de la lesión cerebral en el lactante nacido a término o pretérmino. La RM es más sensible para evaluar la extensión de la lesión periventricular y puede predecir mejor una evolución negativa a largo plazo. La TC y, sobre todo, la RM potenciada en difusión, están indicadas en los recién nacidos a término con sospecha de lesión cerebral o ictus, ya que la ecografía puede no poner de manifiesto la hemorragia o el infarto intraparenquimatoso.

PRONÓSTICO

El grado de HIV y la presencia de LPV guardan una relación estrecha con el deterioro del desarrollo neurológico. En los lactantes con un peso al nacer <1.000 g, la incidencia de deterioro neurológico grave (definido como un índice de desarrollo mental de la Bayley Scales of Infant Development II <70, un índice de desarrollo psicomotor <70, parálisis cerebral, ceguera o sordera) es del 50%, el 55% y el 70% para los lactantes con HIV de grados II, III y IV, respectivamente (tabla 99-1). Por el contrario, la tasa de deterioro del desarrollo neurológico es de aproximadamente el 40% en los lactantes sin HIV y aquéllos con HIV de grado I. La LPV, la LPV quística y la hidrocefalia progresiva con necesidad de una derivación se asocian por separado a mal pronóstico.

La mayoría de los lactantes con HIV y distensión ventricular aguda no desarrolla **HPH.** El 10-15% de los neonatos con BPN y HIV manifiesta

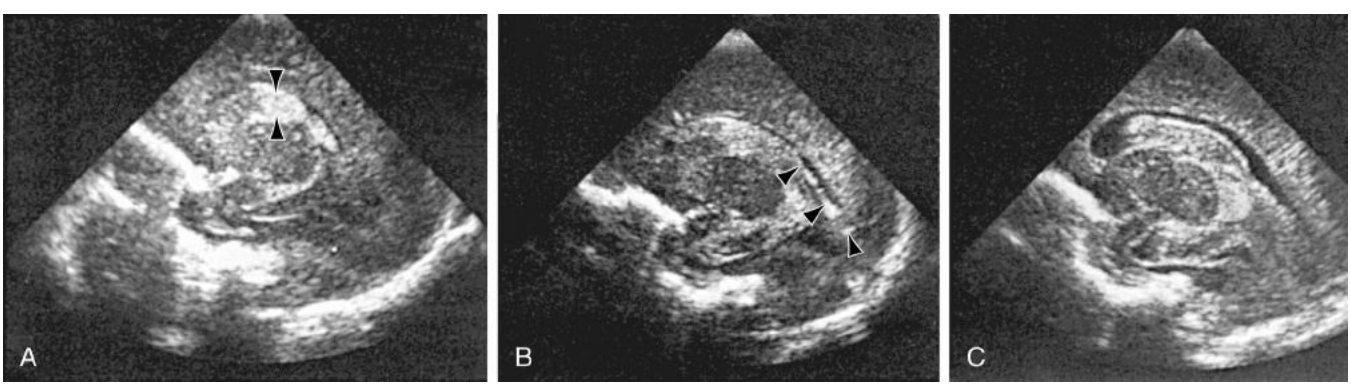

Figura 99-3 Graduación de la gravedad de la hemorragia de la matriz germinal intraventricular con ecografías parasagitales. **A,** Grado I. Obsérvese la sangre ecogénica en la matriz germinal *(puntas de flecha)* inmediatamente por delante de la punta anterior del plexo coroideo que (en condiciones normales) también es ecogénico. **B,** Grado II. Obsérvese la sangre ecogénica *(puntas de flecha)* que llena <50% del área ventricular. **C,** Grado III. Obsérvese el gran coágulo sanguíneo que llena y distiende casi por completo todo el ventrículo lateral. *(De Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. En Volpe JJ:* Neurology of the newborn, *4.ª ed. Filadelfia, 2001, WB Saunders.)*

booksmedicos.org

Tabla 99-1 Porcentaje de lactantes con cada resultado neurológico para una edad de 18 y 22 meses corregida por los hallazgos ecográficos craneales*

ECOGRAFÍA CRANEAL VARIABLE	DDN (N = 929)	MDI <70 (N = 174)	PDI <70 (N = 478)	PARÁLISIS CEREBRAL (N = 478)	CEGUERA (N = 66)	SORDERA (N = 42)	MARCHA NO INDEPENDIENTE (N = 260)	ALIMENTACIÓN NO INDEPENDIENTE (N = 318)
Normal (n = 1.308)	39,4	31,9	18,8	10,1	1,6	1,5	7,7	12,8
Hemorragia intracraneal:								
Grado 1 (n = 244)	40,6	31,5	18,0	17,2	2,9	1,2	10,7	13,9
Grado 2 (n = 151)	51,0	36,9	22,3	17,2	4,0	3,3	9,3	13,9
Grado 3 (n = 215)	55,4	43,3	36,7	31,3	7,0	2,8	25,1	23,4
Grado 4 (n = 145)	69,7	52,6	55,5	51,4	11,2	4,9	42,4	28,5
Leucomalacia periventricular (n = 134)	72,4	60,3	52,8	50,0	10,5	3,7	44,0	29,1
Leucomalacia periventricular quística (n = 50)	76,0	60,4	64,6	64,0	18,0	6,3	50,0	32,0

*Todos los recién nacidos se contaron sólo una vez y fueron asignados al grado más alto de hemorragia intracraneal/leucomalacia según la ecografía craneal. Los valores perdidos en cada fila o columna fueron descartados del análisis.

DDN, deterioro del desarrollo neurológico; MDI, índice de desarrollo mental; PDI, índice de desarrollo psicomotor.

Datos de Broitman E, Ambalavanan N, Higgins RD y cols.: Clinical data predict neurodevelopmental outcome better than head ultrasound in extremely low birth weight infants, J Pediatr *151:500–505, 2007.*

HPH, que puede estar presente desde el principio pero sin producir signos clínicos, como aumento del perímetro cefálico, letargia, abombamiento de las fontanelas o gran dehiscencia de las suturas, apnea y bradicardia. En los lactantes con hidrocefalia sintomática los signos clínicos pueden tardar 2-4 semanas en aparecer, a pesar de la dilatación ventricular progresiva y la compresión y el adelgazamiento de la corteza cerebral. La mayoría de los niños con HPH presenta una regresión espontánea; el 3-5% de los niños con MBPN y HPH necesitará una derivación. Los niños que pesan menos de 1.000 g al nacer con HPH y que requieren derivación tienen un menor rendimiento cognitivo y psicomotor a los 18-22 meses.

PREVENCIÓN

La mejora de los cuidados perinatales es fundamental para reducir al máximo la lesión cerebral traumática y disminuir el riesgo de parto pretérmino. La incidencia de hemorragias intracraneales traumáticas puede reducirse mediante un enfoque estratégico prudente de la desproporción pelvicocefálica y de los partos quirúrgicos (fórceps, ventosa). Las hemorragias fetales o neonatales que se deben a púrpura trombocitopénica idiopática o a trombocitopenia aloinmunitaria maternas pueden prevenirse con la administración de corticoides e inmunoglobulina intravenosa a la madre, o con transfusiones plaquetarias al feto y cesárea. Es fundamental controlar de manera estrecha el estado respiratorio e hidroelectrolítico de los niños con BPN para evitar la aparición de acidosis, hipocapnia, hipoxia, hipotensión, grandes fluctuaciones de la presión arterial neonatal o de la P_{CO_2} y neumotórax, ya que aumentaría el riesgo de HIV y LPV.

Se recomienda la administración de un solo ciclo prenatal de corticoides en embarazos de 24-34 semanas con riesgo de parto pretérmino, ya que disminuye el riesgo de muerte, de HIV de grados III y IV y de LPV. La administración profiláctica de indometacina a dosis bajas (0,1 mg/kg/día durante 3 días) a los recién nacidos pretérmino de MBPN disminuye la incidencia de HIV grave.

TRATAMIENTO

Aunque no hay tratamiento para la HIV, ésta puede ir acompañada de complicaciones que sí lo necesitan. Las convulsiones se tratan con antiepilépticos, la anemia y la coagulopatía necesitan transfusiones de concentrados de hematíes o plasma fresco congelado. El shock y la acidosis se revierten con la administración prudente y lenta de bicarbonato sódico y fluidoterapia.

La inserción de un catéter de derivación ventriculoperitoneal es el método de elección para tratar la HPH progresiva y sintomática. Algunos niños requieren una derivación transitoria del líquido cefalorraquídeo antes de insertar de forma segura un catéter definitivo. Los diuréticos y la acetazolamida no son eficaces. Las punciones lumbares seriadas, los tapones y los reservorios ventriculares y los drenajes ventriculares externos son intervenciones potencialmente transitorias pero que llevan asociado un riesgo de infección y de «porencefalia en el punto de punción» debido a la lesión del parénquima circundante. Al insertar un catéter de derivación ventriculosubgaleal desde el ventrículo hasta una bolsa subgaleal creada quirúrgicamente, se obtiene un sistema cerrado para una descompresión ventricular constante sin los factores de riesgo adicionales. La descompresión se regula mediante el gradiente de presión entre el ventrículo y la bolsa subgaleal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

99.4 Lesión cerebral por inflamación, infección y fármacos

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

La HIV grave y la LPV son los factores de riesgo más frecuentes de evolución negativa en los niños con MBPN. También hay otros factores implicados en la etiología de la lesión cerebral perinatal, como son las citocinas y las infecciones o la inflamación prenatal o posnatal. Un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en la madre, el feto o el lactante puede inducir la producción de varios mediadores inflamatorios que tienen actividad citotóxica directa o que causan disminución de la perfusión del SNC (fig. 99-4). Es más probable que los niños pretérmino con signos (a veces subclínicos) de infección intrauterina o posnatal, o de corioamnionitis materna, acaben con trastornos del desarrollo neurológico, como parálisis cerebral, en comparación con los lactantes no infectados.

Las infecciones intrauterinas pueden afectar al desarrollo del SNC y alterar directamente el crecimiento celular o producir neurosis celular, lo que desemboca en microcefalia, retraso mental, retraso del desarrollo o parálisis cerebral. Estas infecciones adquiridas perinatales o congénitas específicas engloban a las causadas por citomegalovirus (v. cap. 255), toxoplasmosis (v. cap. 290), herpes simple (v. cap. 252), sífilis (v. cap. 218), rubéola (v. cap. 247) y virus de inmunodeficiencia humana (v. cap. 276). La meningitis bacteriana adquirida en el primer año de vida, pero sobre todo en el primer mes de vida, es otro factor de riesgo importante de lesión del SNC y de mala evolución del desarrollo neurológico (v. cap. 603).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Accardo J, Kammann H, Hoon AH Jr: Neuroimaging in cerebral palsy, *J Pediatr* 145:S19-S27, 2004.

Adams-Chapman I, Hansen NI, Stoll BJ, et al: Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion, *Pediatrics* 121:167-177, 2008.

Alderliesten T, Lemmers PMA, Smarius JJM, et al: Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop peri-intraventricular hemorrhage, *J Pediatr* 162:698-704, 2013.

Armstrong-Wells J, Johnston SC, Wu YW, et al: Prevalence and predictors of perinatal hemorrhagic stroke: results from the Kaiser pediatric stroke study, *Pediatrics* 123:823-828, 2009.

Ballabh P: Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease, *Pediatr Res* 67:1-8, 2010.

Bassan H, Limperopoulos C, Visconti K, et al: Neurodevelopmental outcome in survivors of periventricular hemorrhagic infarction, *Pediatrics* 120:785-792, 2007.

Broitman E, Ambalavanan N, Higgins RD, et al: Clinical data predict neurodevelopmental outcome better than head ultrasound in extremely low birth weight infants, *J Pediatr* 151:500-505, 2007.

Brouwer A, Groenendaal F, Van Haastert IL, et al: Neurodevelopmental outcome of preterm infants with severe intraventricular hemorrhage and therapy for post-hemorrhagic ventricular dilatation, *J Pediatr* 152:648-654, 2008.

Fowlie PW, Davis PG: Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD000174, 2002.

Maunu J, Ekholm E, Parkkola R, et al: Antenatal Doppler measurements and early brain injury in very low birthweight infants, *J Pediatr* 150:51-56, 2007.

Rooks VJ, Eaton JP, Ruess L, et al: Prevalence and evolution of intracranial hemorrhage in asymptomatic term infants, *AJNR Am J Neuroradiol* 29:1082-1089, 2008.

Roze E, Van Braeckel KNJA, van der Veere CH, et al: Functional outcome at school age of preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction, *Pediatrics* 123:1493-1500, 2009.

Soul JS, Eichenwald E, Walter G, et al: CSF removal in infantile posthemorrhagic hydrocephalus results in significant improvements in cerebral hemodynamics, *Pediatr Res* 55:872-876, 2004.

Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, et al: Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study, *Pediatrics* 118:e1621-e1626, 2006.

Whitby EH, Griffiths PD, Rutter S, et al: Frequency and natural history of subdural haemorrhages in babies and relation to obstetric factors, *Lancet* 362:846-851, 2003.

Whitelaw A: Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD000216, 2002.

Zalatimo O, Ranasinghe M, Dias M, et al: Treatment of depressed skull fractures in neonates using percutaneous microscrew elevation, *J Neurosurg Pediatr* 9:676-679, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

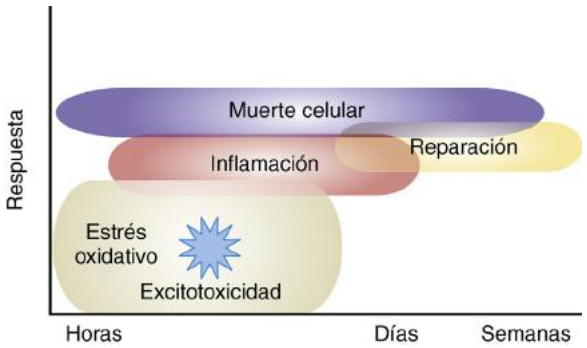

Figura 99-4 Mecanismos de lesión cerebral en el recién nacido a término. Tanto el estrés oxidativo como la excitotoxicidad producen, a través de señales intracelulares, inflamación y reparación. La muerte celular comienza inmediatamente y continúa durante un período de días a semanas. El fenotipo de muerte celular cambia de una morfología necrótica temprana a una anatomía patológica que recuerda a la apoptosis. Esta evolución se denomina continuo necrosis-apoptosis. *(De Ferriero DM: Neonatal brain injury.* N Engl J Med *351:1985–1995, 2004. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.)*

Los trastornos del desarrollo neurológico a largo plazo también se asocian a la administración posnatal de dosis altas de corticoides a recién nacidos con MBPN. La exposición posnatal temprana a la dexametasona durante la primera semana de vida está asociada a desajustes metabólicos, retraso del crecimiento, aumento del riesgo de sepsis y de perforación intestinal espontánea. Los lactantes expuestos a corticoides después de la primera semana de vida presentan un mayor riesgo de parálisis cerebral y retraso del desarrollo. El riesgo puede aumentar con el uso prolongado de corticoides (>6 semanas). A la edad de 8 años, los niños tratados con dexametasona son más pequeños, tienen un perímetro craneal más pequeño, habilidades motoras y de coordinación peores, más dificultad con la integración visual motora y peores puntuaciones en la escala verbal del CI y del rendimiento cognitivo. Se recomienda limitar la administración posnatal de corticoides en los niños con MBPN a casos clínicos excepcionales, en los que se debe informar a los padres de los posibles efectos secundarios, como el riesgo de retraso del desarrollo, parálisis cerebral y retraso del crecimiento.

La enterocolitis necrosante (ECN) afecta a alrededor del 9-14% de los niños con BPN y se asocia con una morbilidad y mortalidad importantes (v. cap. 102.2). Los pacientes con ECN que requieren cirugía presentan con más frecuencia un índice de desarrollo mental (MDI) <70 y un índice de desarrollo psicomotor (PDI) <70 y pruebas de alteración del desarrollo neurológico global. Los niños con ECN grave presentan una mayor incidencia de LPV, infecciones posnatales y retraso del crecimiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

99.5 Encefalopatía hipóxico-isquémica

Namasivayam Ambalavanan y Waldemar A. Carlo

Anoxia es el término que se utiliza para indicar las consecuencias de una ausencia completa de oxígeno secundaria a distintas causas primarias. **Hipoxemia** implica un descenso de la concentración de oxígeno arterial. El término **hipoxia** se utiliza para indicar una disminución de la oxigenación a células y órganos e **isquemia** a la situación en la que el flujo sanguíneo que llega a las células o a los órganos es insuficiente para que funcionen con normalidad. La **encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)** es una causa importante de lesión permanente de los tejidos del SNC que puede conllevar la muerte del neonato o manifestarse más adelante como una parálisis cerebral o como un retraso del desarrollo. Aproximadamente un 20-30% de los neonatos con EHI muere en el período neonatal, y alrededor del 33-50% de los que sobreviven presenta anomalías permanentes del desarrollo neurológico (parálisis cerebral, retraso mental). El mayor riesgo de pronóstico malo se observa en neonatos con acidosis fetal grave (pH <6,7) (90% de muerte/deterioro) y un déficit de base >25 mmol/l (72% de mortalidad). Puede producirse insuficiencia multiorgánica (tabla 99-2).

ETIOLOGÍA

Si no existen malformaciones o síndromes congénitos mayores, la mayoría de los trastornos neonatales encefalopáticos o convulsivos se deben a acontecimientos perinatales. La RM cerebral o los hallazgos de la autopsia de neonatos a término con encefalopatía demostraron que el 80% presentaba lesiones agudas, menos del 1% tenía lesiones prenatales y un 3% tenía un diagnóstico isquémico no hipóxico. La hipoxia fetal puede deberse a varios trastornos maternos entre los cuales se encuentra: 1) una oxigenación inadecuada de la sangre materna secundaria a hipoventilación durante la anestesia, cardiopatías cianóticas, insuficiencia respiratoria o intoxicación con monóxido de carbono; 2) un descenso de la presión arterial de la madre secundaria a una hemorragia aguda, a anestesia raquídea o a compresión de la vena cava y de la aorta por el útero grávido; 3) una relajación insuficiente del útero que no permite el llenado placentario debido a una tetania uterina secundaria a la administración excesiva de oxitocina; 4) un desprendimiento prematuro de la placenta; 5) la obstrucción de la circulación de sangre en el cordón umbilical debida a compresión o a la presencia de nudos verdaderos en el mismo, y 6) insuficiencia placentaria secundaria a toxemia o posmadurez.

La insuficiencia placentaria suele pasar inadvertida durante la evaluación clínica. Los fetos que sufren hipoxia crónica pero que no manifiestan los signos tradicionales de sufrimiento fetal pueden presentar retraso del crecimiento intrauterino. La velocimetría de las ondas umbilicales con Doppler (que demuestra un aumento de la resistencia vascular en el feto) y la cordocentesis (que demuestra la hipoxia fetal y la acidosis láctica) permiten identificar a los fetos con hipoxia crónica (v. cap. 96). Las contracciones uterinas pueden disminuir aún más la oxigenación umbilical y deprimir el sistema cardiovascular y el SNC del feto, lo que se traduce en un índice de Apgar bajo y en depresión respiratoria en el paritorio.

Después del nacimiento, la hipoxia puede deberse a: 1) fallo de la oxigenación secundario a formas graves de cardiopatía congénita cianótica o enfermedad pulmonar grave, 2) anemia (hemorragia grave, enfermedad hemolítica) o 3) un shock lo suficientemente grave como para interferir con el transporte de oxígeno hacia los órganos vitales secundario a una sepsis fulminante, pérdida masiva de sangre y hemorragia suprarrenal o intracraneal.

Tabla 99-2 Efectos multiorgánicos generalizados de la asfixia

SISTEMA	EFECTOS
Sistema nervioso central	Encefalopatía hipóxico-isquémica, infarto, hemorragia intracraneal, convulsiones, edema cerebral, hipotonía, hipertonía
Cardiovascular	Isquemia miocárdica, contractilidad escasa, aturdimiento cardíaco, insuficiencia tricuspídea, hipotensión
Pulmonar	Hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria
Renal	Necrosis tubular o cortical aguda
Suprarrenal	Hemorragia suprarrenal
Gastrointestinal	Perforación, úlcera con hemorragia, necrosis
Metabólico	Secreción inadecuada de hormona antidiurética, hiponatremia, hipoglucemia, hipocalcemia, mioglobinuria
Tegumentario	Necrosis grasa subcutánea
Hematológico	Coagulación intravascular diseminada

booksmedicos.org

Bibliografía

AAP Committee of the Fetus and Newborn: Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants, *Pediatrics* 109:330-338, 2002.

Ferriero DM: Neonatal brain injury, *N Engl J Med* 351:1985-1995, 2004.

Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, et al: Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy, *J Pediatr* 146:453-460, 2005.

Pierrat V, Haiuari N, Liska A, et al: Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study, *Arch Dis Child* 90:F257-F261, 2005.

Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, et al: Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely low birth weight infants, *N Engl J Med* 344:95-101, 2001.

Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, et al: The EPICure Study: Associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90:F134-F140, 2005.

Wu YW, Colford JM Jr: Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis, *JAMA* 284:1417-1424, 2000.

Yang SH, Choi SJ, Roh CR, et al: Multiple courses of antenatal corticosteroid therapy in patients with preterm premature rupture of membranes, *J Perinat Med* 32:42-48, 2004.

Yeh TF, Lin YJ, Hung C, et al: Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity, *N Engl J Med* 350:1304-1313, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 99-3 Topografía de la lesión cerebral en los neonatos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica y manifestaciones clínicas

ÁREA DE LESIÓN	LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	SECUELAS A LARGO PLAZO
Necrosis neuronal selectiva	Neuroeje completo, área cortical profunda, tronco del encéfalo y pontosubicular	Estupor o coma Convulsiones Hipotonía Anomalías oculomotoras Anomalías de la succión/deglución	Retraso cognitivo Parálisis cerebral Distonía Trastorno convulsivo Ataxia Parálisis bulbar y seudobulbar
Lesión parasagital	Sustancia blanca cortical y subcortical Regiones parasagitales, especialmente la posterior	Debilidad de las extremidades proximales Mayor afectación de las extremidades superiores que de las inferiores	Tetraparesia espástica Retraso cognitivo Dificultad del procesamiento visual y auditivo
Necrosis isquémica focal	Sustancia blanca cortical y subcortical Lesión vascular (habitualmente en la distribución de la arteria cerebral media)	Signos unilaterales Convulsiones frecuentes y normalmente focales	Hemiparesia Convulsiones Retrasos cognitivos
Lesión periventricular	Lesión de las vías motoras, sobre todo de la extremidad inferior	Debilidad bilateral y simétrica en las extremidades inferiores Más frecuente en neonatos pretérmino	Diplejía espástica

Modificada de Volpe JJ: Neurology of the newborn, *4.ª ed., Filadelfia, 2001, WB Saunders.*

FISIOPATOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La topografía de la lesión se correlaciona de forma característica con las áreas de disminución del flujo sanguíneo cerebral. Tras un episodio de hipoxia e isquemia se produce un metabolismo anaeróbico, lo que genera grandes cantidades de lactato y fosfatos inorgánicos. En el tejido lesionado se acumulan aminoácidos excitadores y tóxicos, sobre todo glutamato. El aumento de las cantidades de sodio y calcio intracelular produce inflamación tisular y edema cerebral. También aumenta la producción de radicales libres y óxido nítrico en estos tejidos. La respuesta inicial de la circulación del feto consiste en aumentar los cortocircuitos a través de los conductos venoso y arterioso y del agujero oval, con lo que se mantiene de forma transitoria la perfusión del encéfalo, el corazón y las suprarrenales, a expensas de la de los pulmones, el hígado, los riñones y el intestino.

La anatomía patológica de la hipoxia-isquemia depende de los órganos afectados y de la gravedad de la lesión. La congestión inicial con extravasación de líquido por aumento de la permeabilidad capilar y tumefacción de las células endoteliales puede seguirse de la aparición de signos de necrosis por coagulación y muerte celular. En el pericardio, la pleura, el timo, el corazón, las suprarrenales y las meninges se observan petequias y congestión. La hipoxia intrauterina prolongada puede provocar una perfusión inadecuada de la sustancia blanca periventricular, lo que produce a su vez LPV. Puede aparecer hiperplasia del músculo liso de las arteriolas pulmonares y el neonato puede desarrollar hipertensión pulmonar (v. cap. 101.7). Si el sufrimiento fetal provoca respiración jadeante, se produce una aspiración del contenido del líquido amniótico (meconio, escamas, lanugo) hacia la tráquea o los pulmones.

La combinación de hipoxia fetal crónica y lesión hipóxico-isquémica aguda después del nacimiento se traduce en una anatomía patológica neurológica específica para cada edad gestacional (tabla 99-3). Los recién nacidos a término presentan necrosis neuronal de la corteza (que se transforma a continuación en atrofia cortical) y lesiones isquémicas parasagitales. Los recién nacidos pretérmino muestran LPV (posteriormente diplejía espástica), *status marmoratus* de los ganglios basales y HIV. Los recién nacidos a término presentan, con mayor frecuencia que los pretérmino, infartos corticales focales o multifocales que se manifiestan clínicamente como convulsiones focales y hemiplejía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El crecimiento intrauterino retrasado con aumento de la resistencia vascular puede ser la primera manifestación de la hipoxia fetal. Durante el trabajo de parto, la frecuencia cardíaca se ralentiza y la variabilidad entre un latido y otro disminuye. El registro cardiotocográfico puede mostrar desaceleraciones variables o tardías (v. fig. 96-4). Cuando se observan estos signos, sobre todo en los fetos cercanos al término de la gestación, es necesario administrar oxígeno a la madre a concentraciones altas y acelerar el parto para evitar la muerte fetal o la lesión del SNC.

En el momento del parto, la presencia de líquido amniótico teñido de meconio es una prueba de sufrimiento fetal. En el nacimiento, los lactantes afectados suelen estar deprimidos y no pueden respirar de forma espontánea. En las horas siguientes pueden permanecer hipotónicos o pasar de hipotonía a hipertonía, aunque el tono puede permanecer normal (tablas 99-4 y 99-5). La palidez, la cianosis, la apnea, una

Tabla 99-4 Variables pronósticas, cocientes de posibilidades y puntuaciones asignadas para cada variable para la puntuación de muerte/discapacidad en los lactantes con encefalopatía hipóxico-isquémica

VARIABLE	GRADO DE LA VARIABLE	COCIENTE DE POSIBILIDADES	PUNTUACIÓN*
Postura	Normal	0,037	1
	Flexión distal	0,401	11
	Descerebración	1	27
Actividad espontánea	Normal/ disminuida	0,147	1
	Ausente	1	7
Déficit de base de la primera gasometría	<15 mmol/l	0,073	1
	15-22 mmol/l	0,304	4
	>22 mmol/l	1	14
Índice Apgar a los 5 minutos	7-10	0,082	14
	4-6	0,676	8
	0-3	1	12
Hipertensión crónica/ preeclampsia/ eclampsia	Sí	0,2	1
	No	1	5

*La puntuación total se obtiene añadiendo las puntuaciones de cada una de las variables. La interpretación de la puntuación total es la siguiente: <23: ausencia de muerte o de discapacidad moderada o grave, incluso sin hipotermia; 23-28: beneficio probable con la hipotermia; 29-52: beneficio posible; >52: discapacidad/muerte probable a pesar de la hipotermia. =172.

De Ambalavanan, N, Carlo WA, Shankaran S y cols.; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: Predicting outcomes of neonates diagnosed with hypoxemic-ischemic encephalopathy, Pediatrics *118:2084–2093, 2006.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 99-5 Encefalopatía hipóxico-isquémica en los neonatos a término

SIGNOS	ESTADIO 1	ESTADIO 2	ESTADIO 3
Nivel de conciencia	Hiperalerta	Letárgico	Estuporoso, coma
Tono muscular	Normal	Hipotónico	Flácido
Postura	Normal	Flexión	Descerebración
Reflejos tendinosos/clonus	Hiperactivo	Hiperactivo	Ausentes
Mioclonías	Presentes	Presentes	Ausentes
Reflejo de Moro	Fuerte	Débil	Ausente
Pupilas	Midriasis	Miosis	Desiguales, respuesta a la luz débil
Convulsiones	No	Frecuentes	Descerebración
Hallazgos electroencefalográficos	Normales	Bajo voltaje pasando a actividad convulsiva	Supresión en brotes pasando a isoeléctrico
Duración	<24 horas si progresa; de lo contrario puede permanecer normal	24 horas a 14 días	Días a semanas
Evolución	Buena	Variable	Muerte, déficit grave

Modificada de Sarnat HB, Sarnat MS: Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study, Arch Neurol *33:696–705, 1976. Copyright 1976, American Medical Association.*

frecuencia cardíaca lenta y la falta de respuesta a los estímulos son signos de encefalopatía hipóxico-isquémica. El edema cerebral puede desarrollarse en las 24 horas siguientes y provoca una profunda depresión del tronco del encéfalo. Durante este período pueden aparecer convulsiones intensas y rebeldes a las dosis habituales de antiepilépticos. Aunque lo más frecuente es que se asocien a la encefalopatía hipóxico-isquémica, las convulsiones de los neonatos con asfixia también pueden deberse a hipocalcemia, hipoglucemia o infección.

Además de la alteración de la función del SNC, hasta en el 80% de los recién nacidos afectados se aprecia disfunción orgánica; la insuficiencia cardíaca y el shock cardiogénico, la hipertensión pulmonar persistente, el síndrome de dificultad respiratoria, la perforación gastrointestinal y la nefropatía aguda también se asocian con asfixia perinatal secundaria a hipoperfusión (v. tabla 99-2).

La gravedad de la encefalopatía neonatal depende de la duración y del momento de aparición de la lesión. Los síntomas se desarrollan durante unos días, por lo que es importante realizar exploraciones neurológicas seriadas (v. tablas 99-4 y 99-5). Durante las primeras horas después de un cuadro de este tipo, los neonatos tienen un nivel de conciencia deprimido, presentan respiración periódica con apnea o bradicardia, pero las funciones de los pares craneales no suelen afectarse y las respuestas pupilares y los movimientos oculares espontáneos están intactos. Las convulsiones son frecuentes en caso de lesión extensa y la hipotonía también es una manifestación inicial.

DIAGNÓSTICO

La RM potenciada en difusión es la modalidad de imagen de elección en los recién nacidos con EHI porque tiene mayor sensibilidad y especificidad en las fases tempranas del proceso y una mayor capacidad para localizar la lesión (figs. 99-5 a 99-8, tabla 99-6). La TC ayuda a identificar las lesiones hemorrágicas focales, la lesión cortical difusa y la lesión de los ganglios basales. La capacidad de la TC para identificar

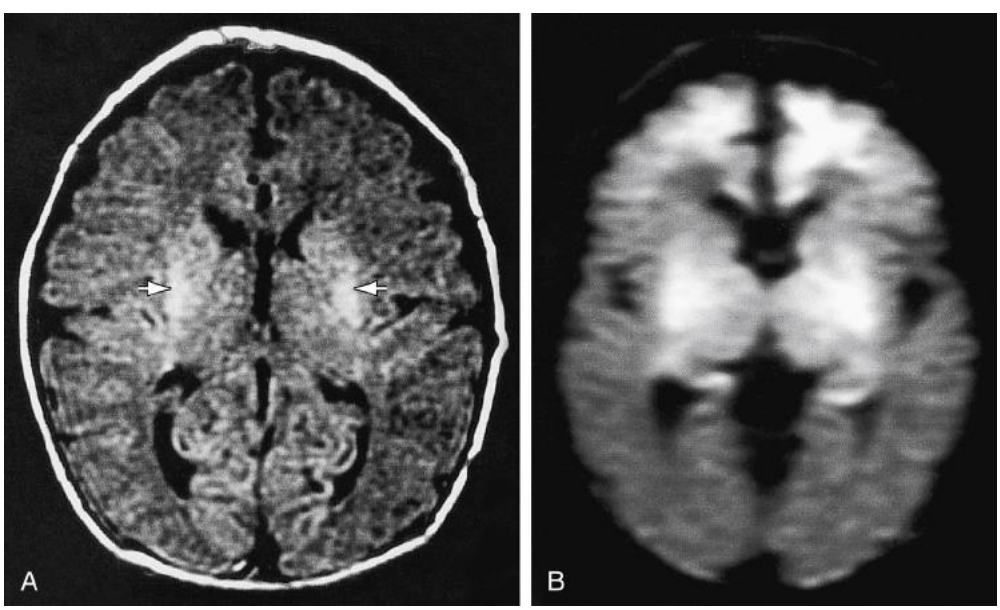

Figura 99-5 Imágenes de RM de una lesión neuronal selectiva. El recién nacido experimentó asfixia intraparto y sufrió convulsiones el primer día de vida. La RM se realizó al quinto día de vida. *A,* Una imagen de recuperación de inversión axial atenuada con líquido muestra un aumento de la señal en el putamen bilateralmente *(flechas)* pero sin una anomalía definitiva en la corteza cerebral. *B,* Por el contrario, una imagen potenciada en difusión muestra un aumento sorprendente de la intensidad de la señal (esto es, disminución de la difusión) en la corteza frontal (además de una anomalía más intensa en los ganglios basales). *(De Volpe JJ, editor:* Neurology of the newborn, *5.ª ed., Filadelfia, 2008, Saunders/Elsevier, pág. 420.)*

booksmedicos.org

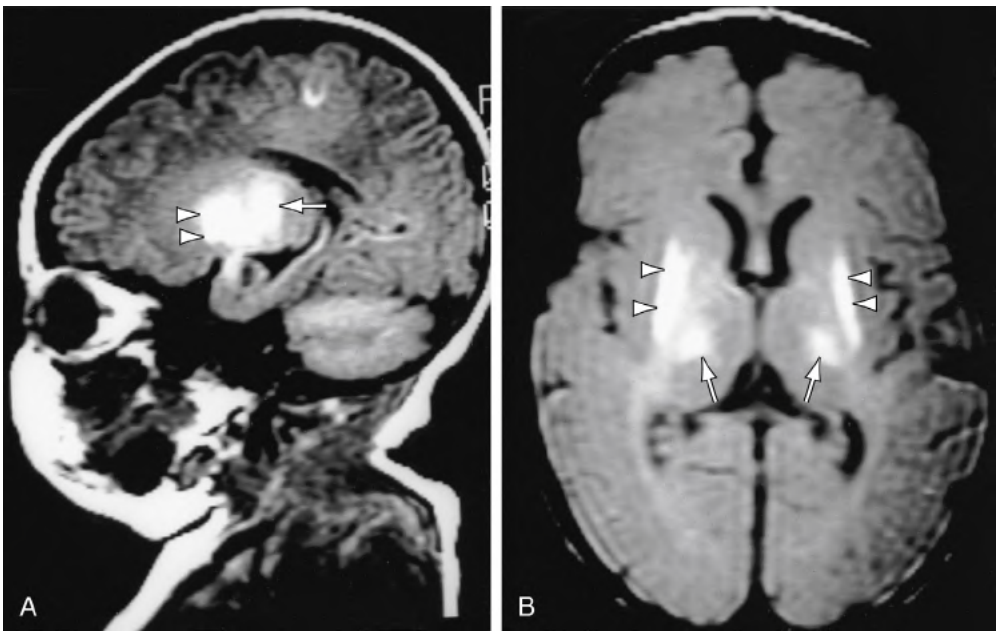

Figura 99-6 Imágenes de RM de una lesión hipóxica-isquémica de los ganglios basales y el tálamo. La RM se tomó en un lactante de 5 días de vida que experimentó asfixia perinatal grave. *A*, Obsérvese en esta imagen parasagital potenciada en T1 el aumento notable de la intensidad de la señal en los ganglios basales, sobre todo en el putamen *(puntas de flecha)* y el tálamo *(flecha)*. *B*, Una imagen de densidad protónica axial demuestra también la lesión en la misma distribución. *(De Volpe JJ, editor:* Neurology of the newborn, *5.ª ed., Filadelfia, 2008, Saunders/Elsevier, pág. 420.)*

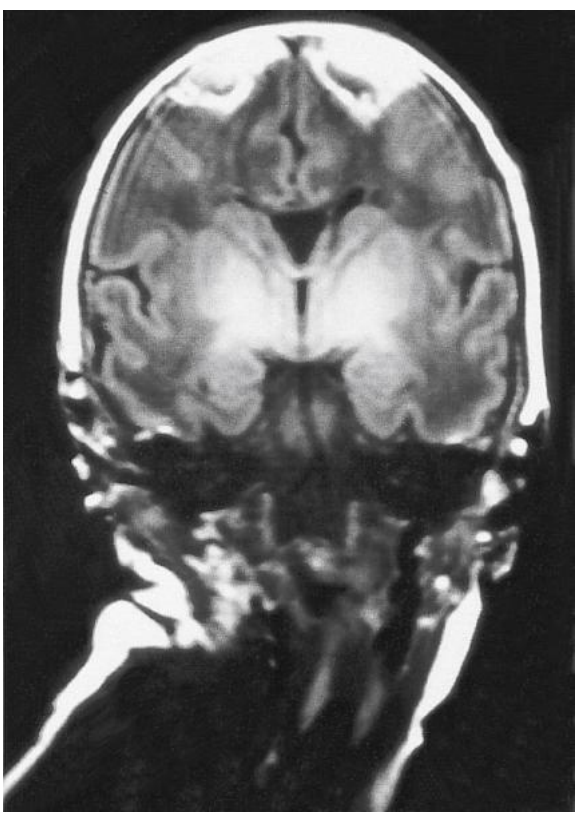

Figura 99-7 Imagen de RM de una lesión cerebral parasagital. Una imagen coronal potenciada en T1, obtenida al quinto día de vida en un lactante a término asfixiado, muestra la presencia de lesiones triangulares sorprendentes en ambas zonas parasagitales; también se aprecia un aumento de intensidad bilateral de la señal en los ganglios basales y el tálamo. *(De Volpe JJ, editor:* Neurology of the newborn, *5.ª ed., Filadelfia, 2008, Saunders/Elsevier, pág. 421.)*

lesiones corticales en los primeros días de vida es limitada. La ecografía no tiene mucha utilidad para evaluar la lesión hipóxica en el neonato nacido a término, pero sí que es la técnica de elección en el pretérmino.

El **electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG)** puede ayudar a determinar los neonatos con mayor riesgo de lesión cerebral a largo plazo. Se genera un trazado de un único canal a partir de 2 electrodos situados en el área biparietal. Se utiliza un filtro para atenuar la señal entre 2 y 15 Hz. Esta técnica es sencilla y se correlaciona con el EEG estándar. Tiene una buena fiabilidad y un valor pronóstico positivo del 85% y un valor pronóstico negativo del 91-96% para los neonatos que presentarán un desarrollo neurológico adverso. Aporta rápidamente información dentro del plazo en el que es más útil intervenir. El aEEG también puede detectar actividad convulsiva, frecuente en los pacientes con EHI. La monitorización continua con aEEG detecta actividad convulsiva subclínica durante la fase subaguda.

TRATAMIENTO

El tratamiento con hipotermia sistémica o cerebral selectiva disminuye la mortalidad o el deterioro importante del desarrollo neurológico en los niños que nacen a término o prácticamente a término con EHI. Parece que la hipotermia disminuye la tasa de apoptosis y suprime la producción de mediadores neurotóxicos, como el glutamato extracelular, los radicales libres, el óxido nítrico y el lactato.

El enfriamiento cerebral aislado o, con más frecuencia, la hipotermia de todo el cuerpo hasta una temperatura central (rectal) de 33,5 °C dentro de las 6 primeras horas después del parto disminuyen la mortalidad y la aparición de deterioro importante del desarrollo neurológico a los 18 meses de vida. La hipotermia sistémica puede producir un enfriamiento más uniforme del cerebro y de las estructuras del SNC más profundas. Los neonatos tratados con hipotermia sistémica tienen una menor incidencia de lesión neuronal cortical en la RM. Entre las complicaciones de la hipotermia inducida están la trombocitopenia (normalmente sin hemorragia), la bradicardia y la necrosis de la grasa subcutánea (asociada a hipercalcemia en algunos casos), así como el potencial de un enfriamiento excesivo y de síndrome de lesión por frío. Este último debe evitarse mediante un sistema de enfriamiento con servocontrol. La hipotermia terapéutica podría, en teoría, modificar el metabolismo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

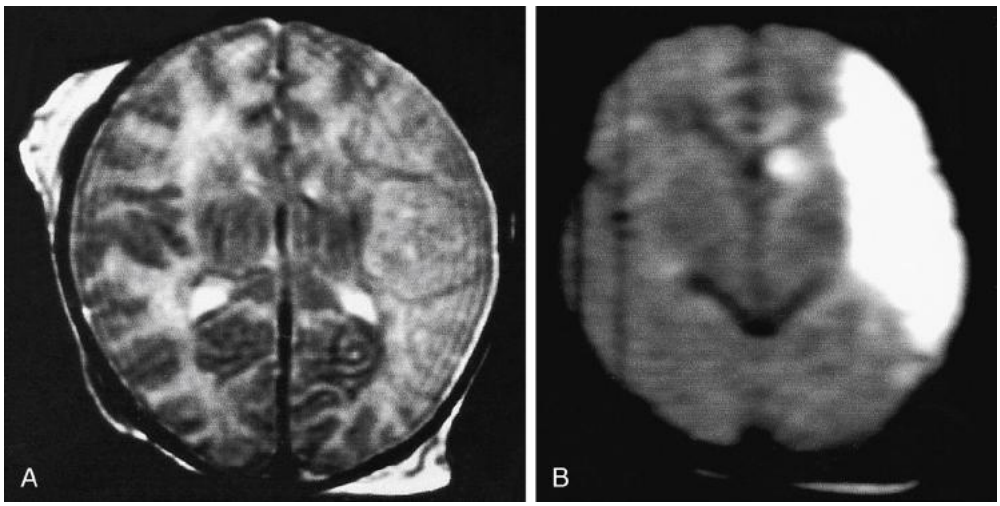

Figura 99-8 **Imágenes de RM de una lesión cerebral isquémica focal.** La RM se obtuvo al tercer día de vida. *A*, Una imagen axial potenciada en T2 muestra una lesión en la distribución de la rama principal de la arteria cerebral media izquierda. *B*, Imagen potenciada en difusión que demuestra más notablemente la lesión. *(De Volpe JJ, editor:* Neurology of the newborn, *5.ª ed., Filadelfia, 2008, Saunders/Elsevier, pág. 422.)*

Tabla 99-6	Aspectos más importantes de la RM en el diagnóstico de la EHI en el lactante a término
Hallazgos convencionales principales de la RM en la primera semana	
Pérdida de la distinción entre sustancia gris y sustancia blanca cortical (en RM potenciadas en T1 y T2)	
Intensidad alta de la señal corticocerebral (potenciadas en T1 y FLAIR), sobre todo en la corteza perirrolándica parasagital	
Intensidad alta de los ganglios basales y el tálamo (potenciadas en T1 y FLAIR), asociado a cambios corticales cerebrales, pero posiblemente solo con aumento de la señal en el tronco encefálico en los casos de lesiones graves agudas	
Intensidad alta de la señal en la corteza cerebral parasagital y la sustancia blanca subcortical (potenciada en T1 y FLAIR)	
Intensidad de la señal disminuida (potenciada en T1) o aumentada (potenciada en T2) en la sustancia blanca periventricular	
Intensidad de la señal disminuida en la rama posterior de la cápsula interna (potenciada en T1 y FLAIR)	
Intensidad de la señal disminuida (potenciada en T1) en la distribución vascular cerebral, pero una visualización mucho mejor a medida que disminuye la difusión (aumento de la señal) en la RM potenciada en difusión	
RM potenciada en difusión: más sensible que la RM convencional, sobre todo en los primeros días tras el nacimiento, cuando la anterior muestra una disminución de la difusión (señal aumentada) en las zonas lesionadas	

FLAIR, recuperación con inversión atenuada con líquido; RM, resonancia magnética.
De Volpe JJ, editor: Neurology of the new born, 5.ª ed., Filadelfia, 2008, Elsevier, tabla 9-16, pág. 419.

de los fármacos, prolongar el intervalo QT y alterar la interpretación de la gasometría. En la práctica, ninguna de estas preocupaciones se ha observado durante la hipotermia terapéutica.

El fenobarbital es el fármaco de elección para las convulsiones y se administra como una dosis intravenosa de carga (20 mg/kg), con dosis adicionales de 5-10 mg/kg (hasta un total de 40-50 mg/kg) en caso de necesidad. Las convulsiones refractarias pueden tratarse con fenitoína (20 mg/kg de dosis de carga) o lorazepam (0,1 mg/kg). Las concentraciones de fenobarbital deben monitorizarse en las 24 horas posteriores a la administración de la dosis de carga y después de la instauración de la terapia de mantenimiento (5 mg/kg/24 h). Las concentraciones terapéuticas de fenobarbital son de 20-40 μg/ml. Hay algunas pruebas clínicas de que la administración profiláctica de dosis altas de fenobarbital puede disminuir el deterioro del desarrollo neurológico en los lactantes con EHI. El pronóstico es peor cuando aparece estado epiléptico, convulsiones multifocales y se necesita administrar varios antiepilépticos durante la hipotermia terapéutica. Las convulsiones subclínicas (detectadas en el EEG) tienen mejor pronóstico.

El tratamiento adicional en los lactantes con EHI consiste en medidas de soporte y se dirige a las manifestaciones sistémicas. Se ha comprobado que la hipertermia está asociada a un deterioro del desarrollo neurológico, de modo que es importante prevenir su aparición antes de instaurar la hipotermia. Hay que prestar especial atención a la situación ventilatoria, a la oxigenación, a la presión arterial, a la situación hemodinámica, al equilibrio acidobásico y a las posibles infecciones. Debe prevenirse la hipoxia o hipotensión secundarias a complicaciones de la EHI. Es indispensable tratar de forma enérgica las convulsiones y puede ser necesario para ello el control mediante EEG continuo. Asimismo, la hiperoxia, la hipercapnia y la hipoglucemia se han asociado a una evolución peor, de modo que hay que prestar gran atención a la reanimación, la ventilación y la homeostasis de la glucosa.

PRONÓSTICO

La evolución de la EHI se correlaciona con el momento en que se produjo la lesión y la gravedad de ésta y oscila entre la recuperación total y la muerte. El pronóstico varía en función de la gravedad de la lesión y del tratamiento. Los lactantes con un pH <6,7 de la sangre inicial o del cordón umbilical tienen un 90% de riesgo de muerte o de deterioro neurológico grave a los 18 meses de vida. Además, los lactantes con índices de Apgar de 0-3 a los 5 minutos, un déficit de base alto (>20-25 mmol/l), postura de descerebración, lesiones graves talámicas y de los ganglios basales, persistencia de la EHI a las 72 horas y ausencia de actividad espontánea también corren un riesgo mayor de muerte o deterioro. Estas variables pronósticas pueden combinarse para determinar una puntuación que ayude a establecer el pronóstico (v. tabla 99-4). Los lactantes con el riesgo más alto probablemente fallezcan o desarrollen una discapacidad grave a pesar de un tratamiento intensivo en el que se incluya la hipotermia. Aquéllos con puntuaciones intermedias probablemente se beneficien del tratamiento. La encefalopatía grave, caracterizada por coma flácido, apnea, ausencia de reflejos oculocefálicos y convulsiones refractarias al tratamiento tiene mal pronóstico (v. tabla 99-5). Un índice de Apgar bajo a los 20 minutos, la ausencia de respiraciones espontáneas a los 20 minutos de vida y la persistencia de signos neurológicos anormales a las 2 semanas de edad son factores que se asocian con la muerte o con el desarrollo de defectos motores y cognitivos graves. El uso combinado del EEG y de la RM precoces es útil para predecir el pronóstico de la EHI en los neonatos a término. La

booksmedicos.org

normalidad de las pruebas se asocia a una buena recuperación, mientras que la presencia de anomalías graves predice una mala evolución. La microcefalia y un retraso del crecimiento de la cabeza durante el primer año de vida se correlacionan también con lesión de los ganglios basales y de la sustancia blanca y con un pronóstico malo del desarrollo a los 12 meses. Se debe hacer un seguimiento médico y del desarrollo estrecho y completo de los niños que sobreviven a una encefalopatía moderada o grave. La identificación precoz de los problemas del desarrollo neurológico permite comenzar con los cuidados neurológicos, de rehabilitación y del desarrollo y el contacto con los servicios de intervención temprana para lograr los mejores resultados posibles.

La **muerte cerebral** secundaria a EHI neonatal se diagnostica mediante los signos clínicos de coma que no responden a estímulos dolorosos, auditivos o visuales, apnea con P_{CO_2} creciente que pasa de 40 a más de 60 mmHg sin soporte respiratorio y ausencia de reflejos del tronco del encéfalo (pupilar, oculocefálico, oculovestibular, corneal, faríngeo, de succión) (v. cap. 68.1). Estos hallazgos pueden aparecer en ausencia de hipotermia, hipotensión o concentraciones elevadas de fármacos depresores (fenobarbital). La ausencia de flujo sanguíneo cerebral en la gammagrafía con isótopos y de actividad eléctrica en el EEG (silencio electrocerebral) es inconstante en los neonatos con muerte cerebral clínica. La persistencia de los criterios clínicos durante 2 días en los recién nacidos a término, y 3 días en los pretérmino, confirma la muerte cerebral en la mayoría de los neonatos con asfixia. Sin embargo, no se ha alcanzado un acuerdo general sobre la definición de muerte cerebral neonatal. Para tomar la decisión de retirada del soporte vital es necesario hablar con la familia y con el equipo sanitario y, en caso de desacuerdo, con el comité de ética. Hay que tener en cuenta los beneficios y los daños de mantener la terapia o de retirar el tratamiento fútil puesto en marcha para tomar una decisión que sea la mejor para el niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

99.6 Columna vertebral y médula espinal

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

La lesión de la columna vertebral o de la médula espinal es infrecuente, pero puede llegar a ser devastadora. Una tracción excesiva ejercida sobre la columna en hiperextensión o cuando la dirección de la tracción es lateral, o una tracción longitudinal vigorosa sobre el tronco mientras la cabeza permanece firmemente encajada en la pelvis, sobre todo si se combina con flexión y torsión del eje vertical, pueden originar fracturas y separaciones de las vértebras. Estas lesiones se producen con mayor frecuencia durante la salida dificultosa de los hombros en los partos de presentaciones cefálicas y al salir la cabeza en los partos de nalgas. La lesión se suele localizar a la altura de la cuarta vértebra cervical en las presentaciones cefálicas, y en las vértebras cervicales bajas o dorsales altas en las presentaciones de nalgas. La sección completa de la médula puede ir acompañada o no de fracturas vertebrales; la hemorragia y el edema pueden producir signos neurológicos indistinguibles de los de la sección medular, salvo por el hecho de que pueden no ser permanentes. El niño presenta arreflexia, pérdida de sensibilidad y parálisis completa de los movimientos voluntarios por debajo de la altura de la lesión, aunque la persistencia de un reflejo de retirada mediado por los centros medulares distales a la zona de la lesión puede malinterpretarse como movimientos voluntarios. Si la lesión es grave, el niño, que desde su nacimiento puede estar en mala situación debido a la depresión respiratoria, al shock o a la hipotermia, puede empeorar rápidamente y morir al cabo de varias horas y antes de que se manifiesten los signos neurológicos. La evolución también puede prolongarse y los signos y síntomas pueden aparecer en el nacimiento o durante la primera semana de vida; la inmovilidad, la flacidez y las lesiones asociadas del plexo braquial pueden pasar inadvertidas durante varios días. También puede haber estreñimiento. Algunos niños sobreviven durante períodos prolongados y en estos casos, la flacidez, la inmovilidad y la arreflexia iniciales son sustituidas después de varias semanas o meses por una flexión rígida de las extremidades, aumento del tono muscular y espasmos. La apnea en el primer día y una mala recuperación motora después de 3 meses son signos de mal pronóstico.

El **diagnóstico diferencial** de las lesiones de la columna vertebral o medulares debe hacerse con la amiotonía congénita y con la mielodisplasia asociada a espina bífida oculta. El diagnóstico se confirma con ecografía o con más frecuencia con RM. El tratamiento de todos los supervivientes es de mantenimiento, incluida la ventilación domiciliaria; son frecuentes las secuelas permanentes. Cuando existe una compresión por fractura o luxación, el pronóstico se relaciona con el tiempo que transcurre hasta que se elimine dicha compresión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

99.7 Lesiones de los nervios periféricos

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

PARÁLISIS BRAQUIAL

La lesión del **plexo braquial** es frecuente y tiene una incidencia de 0,6-4,6/1.000 recién nacidos vivos. Puede provocar parálisis del brazo, con o sin afectación del antebrazo y la mano, aunque la parálisis suele afectar a la totalidad de la extremidad. Estas lesiones aparecen en lactantes macrosómicos y cuando se ejerce una tracción lateral sobre la cabeza y el cuello durante la salida de los hombros en las presentaciones cefálicas, cuando los brazos están extendidos sobre la cabeza en las presentaciones de nalgas o cuando se hace una tracción excesiva sobre los hombros. Cerca del 45% de las lesiones del plexo braquial se asocia a distocias de hombros. En la **parálisis de Erb-Duchenne,** la lesión sólo afecta a los nervios cervicales V y VI. Los niños pierden la capacidad de abducción y rotación externa del brazo desde el hombro y la supinación del antebrazo. Adoptan una posición característica que consiste en aducción y rotación interna del brazo con pronación del antebrazo. Mantienen la capacidad de extensión del antebrazo, pero falta el reflejo del bíceps; el reflejo de Moro está ausente en el lado afectado (fig. 99-9). La sensibilidad de la

Figura 99-9 Parálisis braquial del brazo izquierdo (reflejo de Moro asimétrico).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ambalavanan N, Carlo WA, Shankaran S, et al: Predicting outcomes of neonates diagnosed with hypoxic-ischemic encephalopathy, *Pediatrics* 118:2084-2093, 2006.

Bonifacio SI, Glass HC, Vanderpluym J, et al: Perinatal events and early magnetic resonance imaging in therapeutic hypothermia, *J Pediatr* 158:360-365, 2011.

Carlo WA, Goudar SS, Pasha O, et al: Randomized trial of early developmental intervention on outcomes in children after birth asphyxia in developing countries, *J Pediatr* 162:705-712, 2013.

Chalak LF, Rollins N, Morriss MC, et al: Perinatal acidosis and hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants of 33 to 35 weeks' gestation, *J Pediatr* 160: 388-394, 2012.

Chau V, Poskitt KJ, Sargent MA, et al: Comparison of computer tomography and magnetic resonance imaging scans on the third day of life in term newborns with neonatal encephalopathy, *Pediatrics* 123:319-326, 2009.

Chaudhary R, Farrer K, Broster S, et al: Active versus passive cooling during neonatal transport, *Pediatrics* 132:841-846, 2013.

Cheng YW, Snowden JM, King TI, et al: Selected perinatal outcomes associated with planned home births in the United States, *Am J Obstet Gynecol* 209:325e1-e3258, 2013.

Corbo ET, Bartnik-Olson BL, Machado S, et al: The effect of whole-body cooling on brain metabolism following perinatal hypoxic-ischemic injury, *Pediatr Res* 71:85-92, 2012.

Davis AS, Hintz SR, Van Meurs KP, et al: Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome, *J Pediatr* 157:720-725, 2010.

DuPont TL, Chalak LF, Morriss MC, et al: Short-term outcomes of newborns with perinatal academia who are not eligible for systemic hypothermia therapy, *J Pediatr* 162:35-41, 2013.

Glass HC, Nash KB, Bonifacio SL, et al: Seizures and magnetic resonance imaging-detected brain injury in newborns cooled for hypoxic-ischemic encephalopathy, *J Pediatr* 159:731-735, 2011.

Groenendaal F, De Vooght KMD, van Bel F: Blood gas values during hypothermia in asphyxiated term neonates, *Pediatrics* 123:170-172, 2009.

Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, et al: Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy, *Pediatr Res* 71: 205-209, 2012.

Hall RT, Hall FK, Daily DK: High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three-year follow-up, *J Pediatr* 132:345-348, 1998.

Hellstrom-Westas L, Rosen I, Svenningsen NW: Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 72:34F-38F, 1995.

Kapadia VS, Chalak LF, DuPont TL, et al: Perinatal asphyxia with hyperoxemia within the first hour of life is associated with moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy, *J Pediatr* 163:949-954, 2013.

Laptook AR, Shankaran S, Ambalavanan N, et al: Outcome of term infants using Apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy, *Pediatrics* 124:1619-1626, 2009.

Levene MI: Cool treatment for birth asphyxia, but what's next? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 95(6):F154-F156, 2010.

Logitharajah P, Rutherford MA, Cowan FM: Hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants: antecedent factors, brain imaging, and outcome, *Pediatr Res* 66:222-229, 2009.

Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Kapellou O, et al: Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy, *Neurology* 76:2055-2061, 2011.

Murray DM, Boylan GB, Ryan CA, et al: Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years, *Pediatrics* 124:e459-e467, 2009.

Pappas A, Shankaran S, Laptook AR, et al: Hypocarbia and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy, *J Pediatr* 158:752-758, 2011.

Perez A, Ritter S, Brotschi B, et al: Long-term neurodevelopmental outcome with hypoxic-ischemic encephalopathy, *J Pediatr* 163:454-459, 2013.

Sabir H, Jary S, Tooley J, et al: Increased inspired oxygen in the first hours of life is associated with adverse outcome in newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia, *J Pediatr* 161:409-416, 2012.

Sarkar S, Barks JD: Systemic complications and hypothermia, *Semin Fetal Neonatal Med* 15:270-275, 2010.

Selewski DT, Jordan BK, Askenzai DJ, et al: Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia, *J Pediatr* 162:725-729, 2013.

Shankaran S, Laptook AR, Tyson JE, et al: Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy, *J Pediatr* 160:567-572, 2012.

Srinivasakumar P, Zampel J, Wallendorf M, et al: Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: electrographic seizures and magnetic resonance imaging evidence of injury, *J Pediatr* 163:465-470, 2013.

Strohm B, Hobson A, Brocklehurst P, et al: Subcutaneous fat necrosis after moderate therapeutic hypothermia in neonates, *Pediatrics* 128:e450-e452, 2011.

Tam EWY, Haeusslein LA, Bonifacio SL, et al: Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy, *J Pediatr* 161:88-93, 2012.

Toet MC, Hellstrom-Westas L, Broenendaal F, et al: Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 81:19F-23F, 1999.

van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, et al: Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review, *Pediatrics* 131:88-98, 2013.

Watterberg KL, Committee on Fetus, Newborn: Policy statement on planned home birth: upholding the best interests of children and families, *Pediatrics* 132:924-926, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

MacKinnon JA, Perlman M, Kirpalani H, et al: Spinal cord injury at birth: diagnostic and prognostic data in 22 patients, *J Pediatr* 122:431-437, 1993.

Mills JF, Dargaville PA, Coleman LT, et al: Upper cervical spinal cord injury in neonates: the use of magnetic resonance imaging, *J Pediatr* 138:105-108, 2001.

booksmedicos.org

parte externa del brazo puede estar alterada. Si existe lesión asociada de la parte inferior del plexo, el niño pierde la fuerza en el antebrazo y la capacidad de prensión en la mano; si conserva la prensión en la mano es un signo de buen pronóstico. Cuando la lesión afecta también al nervio frénico, la ecografía y la radioscopia permiten observar la alteración de la excursión diafragmática. La **parálisis de Klumpke** es una forma rara de parálisis braquial en la que la lesión de los nervios cervicales 7.° y 8.° y del 1.° dorsal provoca parálisis de la mano, con ptosis y miosis homolateral **(síndrome de Horner)** cuando la lesión afecta también a las fibras simpáticas de la primera raíz dorsal. Los casos leves pueden pasar desapercibidos inmediatamente después del nacimiento. Hay que establecer el diagnóstico diferencial con lesión cerebral, fracturas, luxaciones o epifisiólisis del húmero y con fracturas de la clavícula. La RM muestra la rotura o el arrancamiento de las raíces nerviosas.

La recuperación completa tiene lugar en la mayoría de los pacientes y el pronóstico depende de si el nervio fue lesionado o seccionado. Si la parálisis era secundaria a edema y hemorragia alrededor de las fibras nerviosas, la función se recuperará en unos pocos meses; si se debió a una laceración de fibras nerviosas, el daño puede ser permanente. La afectación del deltoides suele ser el problema más grave, ya que puede provocar una caída del hombro por la atrofia muscular. En general, el pronóstico es mejor en la parálisis de la parte superior del brazo que en la de la parte inferior.

El tratamiento consiste inicialmente en medidas conservadoras con revisiones mensuales y la posibilidad de una intervención quirúrgica si no se ha mejorado la función al cabo de 3 meses de vida. Se aplica una inmovilización parcial en una posición adecuada para evitar el desarrollo de contracturas. En las parálisis del brazo, éste debe mantenerse en abducción de 90 grados, con rotación externa en el hombro y supinación máxima del antebrazo, con ligera extensión de la muñeca y la palma dirigida hacia la cara. Esta posición se consigue con la ayuda de una férula o una ortesis que se coloca durante la primera o segunda semanas de vida. La inmovilización debe ser intermitente durante el día, mientras el niño duerme y entre las tomas. En las parálisis del antebrazo o de la mano se inmoviliza la muñeca de modo que quede en una posición neutra y con una especie de almohadillado dentro del puño. Cuando la parálisis afecta a todo el brazo debe aplicarse el mismo tratamiento. A los 7-10 días de edad pueden iniciarse masajes suaves y ejercicios pasivos dentro de la amplitud de movilidad de las articulaciones. Se debe hacer una vigilancia estrecha de los niños con ejercicios de corrección activos y pasivos. Si la parálisis persiste sin mejoría durante 3 meses, la neuroplastia, la neurólisis, la anastomosis término-terminal o el injerto nervioso ofrecen alguna posibilidad de recuperación parcial.

El tipo de tratamiento utilizado y el pronóstico dependen del mecanismo lesivo y del número de raíces nerviosas afectadas. La lesión más leve de un nervio periférico (neuroapraxia) se debe a edema y se resuelve espontáneamente en pocas semanas. La axonotmesis es más grave y está causada por la interrupción de la fibra nerviosa con una vaina de mielina intacta; la función suele recuperarse en algunos meses. La interrupción completa del nervio (neurotmesis) o el arrancamiento de la raíz es la lesión más grave del nervio periférico, sobre todo si afecta a las raíces C5-T1; la reparación por microcirugía puede estar indicada. Afortunadamente, la mayoría de las lesiones (75%) se producen a la altura de la raíz C5-C6 y suelen consistir en neuroapraxia o axonotmesis, que suelen recuperarse de forma espontánea. Las contracturas bicipitales y tricipitales simultáneas se pueden tratar con toxina botulínica.

PARÁLISIS DEL NERVIO FRÉNICO

Si aparece cianosis con respiraciones irregulares y disnea se debe pensar en una **lesión del nervio frénico** (3.°, 4.° y 5.° nervios cervicales) con parálisis diafragmática. Estas lesiones suelen ser unilaterales y se asocian a parálisis braquial superior del mismo lado. Como la respiración es de tipo torácico, el abdomen no sobresale en la inspiración. Los ruidos respiratorios disminuyen en el lado afectado. El movimiento de empuje del diafragma, que se puede palpar con frecuencia justo debajo del reborde costal en el lado normal, está ausente en el lado afectado. El diagnóstico se establece mediante ecografía o radioscopia, que reflejan la elevación del diafragma en el lado paralizado y movimientos de balancín de ambos lados del diafragma durante la respiración.

No existe un tratamiento específico; los niños deben descansar sobre el lado afectado y, si es necesario, se les administrará oxígeno. Es posible que al principio se deba recurrir a la alimentación intravenosa; después puede iniciarse poco a poco una alimentación por sonda o por vía oral, en función de la situación del niño. Las infecciones pulmonares constituyen una complicación grave. La recuperación suele ser espontánea en 1-3 meses; de forma excepcional puede estar indicada la plicatura quirúrgica del diafragma.

PARÁLISIS DEL NERVIO FACIAL

La **parálisis facial** suele ser periférica y se debe a la presión ejercida sobre el nervio facial dentro del útero, durante el parto, o por el fórceps en el período expulsivo. Es raro que se deba a la agenesia del núcleo del nervio facial. La parálisis periférica es flácida y, cuando es completa, afecta a todo el lado correspondiente de la cara, incluida la frente. Cuando el niño llora sólo se mueve el lado no paralizado de la cara y la boca se desvía hacia ese lado. La frente es lisa en el lado afectado, el ojo no puede cerrarse, falta el pliegue nasolabial y la comisura labial aparece caída. En los casos de parálisis central la frente se arruga en el lado afectado, ya que sólo se afectan los dos tercios inferiores de la cara. El niño suele presentar otras manifestaciones de lesión intracraneal, sobre todo una parálisis del VI par. El pronóstico depende de si la lesión nerviosa fue debida a presión o si se desgarraron las fibras nerviosas. En el primer caso, la mejoría se aprecia al cabo de unas pocas semanas. Es esencial cuidar el ojo expuesto. Cuando la parálisis persiste puede estar indicada una neuroplastia. La parálisis facial puede malinterpretarse como una ausencia de los músculos depresores de la boca, que es un cuadro benigno.

Las lesiones de otros nervios periféricos, tanto dentro del útero como durante el parto, son raras, salvo cuando se asocian a fracturas o hemorragias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **100**

Urgencias en el paritorio

Waldemar A. Carlo

La mayoría de los recién nacidos completa su paso a la vida extrauterina sin dificultad; no obstante, un pequeño porcentaje necesita reanimación al nacer. La urgencia más frecuente e importante del recién nacido en el paritorio es la imposibilidad de iniciar y mantener una respiración eficaz. Entre las menos frecuentes, pero de mayor gravedad, se encuentran el shock (v. cap. 98), la anemia grave (v. cap. 103.1), la plétora (v. cap. 103.3), las convulsiones (v. cap. 593.7) y el tratamiento de las malformaciones congénitas potencialmente letales (v. cap. 98). La mejora de los cuidados perinatales y el diagnóstico prenatal de las anomalías fetales permite una adecuada atención de la madre en los casos de partos de alto riesgo.

DIFICULTAD E INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

Los trastornos respiratorios en los recién nacidos se clasifican en insuficiencia del sistema nervioso central (SNC), que representa una depresión o una insuficiencia del centro respiratorio, y en dificultades respiratorias periféricas, en las que existe una alteración del intercambio alveolar de oxígeno y dióxido de carbono. En ambos grupos aparece cianosis (v. tabla 98-l tabla 98-l). En la mayoría de los casos, los problemas respiratorios que se observan en el paritorio se relacionan con obstrucción de las vías respiratorias o con depresión del SNC (medicación materna, asfixia) y ausencia de un esfuerzo respiratorio adecuado. La dificultad respiratoria en presencia de un esfuerzo respiratorio adecuado debe hacer pensar de inmediato en una causa subyacente y es una indicación para un estudio radiológico del tórax.

booksmedicos.org

Bibliografía

Brown T, Cupido C, Scarfone H, et al: Developmental apraxia arising from neonatal brachial plexus palsy, *Neurology* 55:24-30, 2000.

Hoeksma AF, Wolf H, Oei SL: Obstetrical brachial plexus injuries: incidence, natural course and shoulder contracture, *Clin Rehabil* 14:523-526, 2000.

Noetzel MJ, Wolpaw JR: Emerging concepts in the pathophysiology of recovery from neonatal brachial plexus injury, *Neurology* 55:5-6, 2000.

Ridgeway E, Valicenti-McDermott M, Kornhaber L, et al: Effects from birth brachial plexus injury and postural control, *J Pediatr* 162:1065-1067, 2013.

Strombeck C, Krumlinde-Sundholm L, Forrsberg H: Functional outcome at 5 years in children with obstetrical brachial plexus palsy with and without microsurgical reconstruction, *Dev Med Child Neurol* 42:148-157, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Debe sospecharse **atresia de coanas** (v. cap. 376) u otro tipo de obstrucción de las vías respiratorias altas cuando el niño realiza movimientos respiratorios con la boca cerrada pero es incapaz de desplazar el aire hacia fuera y hacia dentro de los pulmones. Se debe abrir la boca y limpiarla de secreciones, al igual que la parte posterior de la faringe, mediante una aspiración suave. Debe introducirse una cánula respiratoria orofaríngea y buscar de inmediato el origen de la obstrucción. La laringoscopia está indicada cuando no se logra un flujo respiratorio eficaz al abrir la boca y limpiar la vía respiratoria. Cuando existen malformaciones obstructivas de la mandíbula, la epiglotis, la laringe o la tráquea debe introducirse un tubo endotraqueal y en ocasiones puede ser necesario mantener la intubación endotraqueal durante un tiempo o practicar una traqueostomía. La insuficiencia respiratoria debida a la depresión o a las lesiones del SNC puede obligar a una ventilación mecánica continua.

Los síntomas de **hipoplasia de la mandíbula** (síndromes de Pierre Robin, de Stickler, y de DiGeorge y otros síndromes; v. caps. 308 y 311) con desplazamiento posterior de la lengua pueden ser similares a los de la atresia de coanas y pueden desaparecer de forma transitoria al tirar de la lengua o la mandíbula hacia delante o colocando al niño en decúbito prono. Un abdomen deprimido sugiere **hernia diafragmática** o **eventración,** al igual que la asimetría del contorno o los movimientos del tórax y la desviación del impulso apical del corazón; estas últimas manifestaciones también son compatibles con un **neumotórax a tensión.** El neumotórax puede ser el síntoma inicial en los lactantes con hipoplasia pulmonar, malformación renal o ambas.

Las causas pulmonares de la dificultad respiratoria se estudian en el capítulo 101.

INCAPACIDAD PARA INICIAR O MANTENER LA RESPIRACIÓN

La incapacidad para iniciar o para mantener la respiración es frecuente en el momento de nacer. Los lactantes con **apnea primaria** responden a la estimulación estableciendo una respiración normal. La **apnea secundaria** suele originarse en el SNC y se debe a asfixia o a trastornos neuromusculares periféricos. La inmadurez, por sí sola, no suele ser un factor etiológico, salvo en los niños que pesen menos de 1.500 g. En ocasiones, los problemas intrapulmonares como el síndrome de dificultad respiratoria, la hipoplasia pulmonar asociada a oligohidramnios como en el síndrome de Potter o las enfermedades neuromusculares, el derrame pleural bilateral (anasarca fetal), el neumotórax o una neumonía intrauterina grave pueden dar lugar a una ventilación defectuosa a pesar de realizar esfuerzos respiratorios fuertes. En estos niños, la distensibilidad pulmonar puede ser mínima y los esfuerzos para iniciar la respiración pueden ser insuficientes para lograr la ventilación necesaria.

La **depresión respiratoria** se debe a la administración de morfina, meperidina, fentanilo, barbitúricos o tranquilizantes a la madre poco antes del parto o a la anestesia materna durante el expulsivo. Esta secuela debería evitarse mediante prácticas analgésicas y anestésicas adecuadas. Su tratamiento consiste en una estimulación física inicial y en el establecimiento de una vía respiratoria permeable. Si no se consigue una ventilación eficaz, debería instaurarse una respiración artificial con la ayuda de una bolsa reservorio y una mascarilla. Al mismo tiempo, si la depresión respiratoria es secundaria a un opiáceo, se administrará clorhidrato de naloxona a una dosis de 0,1 mg/kg por vía intravenosa o intramuscular. El clorhidrato de naloxona está contraindicado en los niños de madres con adicción a opiáceos porque desencadena síndrome de abstinencia agudo con convulsiones graves en el neonato. Si la causa de la depresión son otros anestésicos o analgésicos, la ventilación mecánica debe mantenerse hasta que el niño sea capaz de respirar por sí mismo. No deben administrarse fármacos estimulantes del SNC porque son ineficaces y pueden resultar peligrosos. El masaje cardíaco externo, la corrección de la acidosis y las medidas de apoyo circulatorio farmacológicas son complementos importantes en los lactantes con una asfixia grave.

REANIMACIÓN NEONATAL

Aunque la mayoría de los bebés presenta una transición fisiológica sin problemas y respira con eficacia al nacer, un 5-10% de los recién nacidos necesita algún tipo de intervención activa para establecer la función cardiorrespiratoria normal. Los objetivos de la reanimación neonatal son prevenir la morbilidad y la mortalidad asociadas a la lesión hipóxico-isquémica tisular (encéfalo, corazón, riñón) y restablecer una respiración espontánea y el gasto cardíaco adecuados. Las situaciones de alto riesgo se pueden prevenir conociendo la historia del embarazo, de la dilatación y del expulsivo, y mediante la identificación de los signos de sufrimiento fetal. Los niños que nacen flácidos, cianóticos, apneicos o sin pulso necesitan una reanimación inmediata, incluso antes de calcular el índice de Apgar al minuto de vida. Las maniobras de reanimación rápidas y adecuadas reducen las probabilidades de lesión encefálica y mejoran el pronóstico.

Las directrices para la reanimación neonatal proponen un enfoque «integrado» de valoración y respuesta para la evaluación inicial de un recién nacido con una valoración simultánea del color de la piel, del aspecto general y de los factores de riesgo. Los principios fundamentales consisten en la evaluación de la vía respiratoria, el establecimiento de una respiración eficaz y una circulación adecuada; las directrices también subrayan la importancia de la valoración y respuesta de la frecuencia cardíaca neonatal y el tratamiento de los niños con líquido amniótico manchado con meconio.

Inmediatamente después del parto, *los recién nacidos que necesitan reanimación* deben ser colocados en una cuna con calor radiante y secados (para evitar la hipotermia), con una posición cabeza abajo y ligeramente extendidos. Las vías respiratorias deben limpiarse mediante aspiración y se les debe estimular táctilmente con suavidad (palmaditas en los pies, frotarles la espalda). Al mismo tiempo, se valorarán el color, la frecuencia cardíaca y el esfuerzo respiratorio del neonato (fig. 100-1).

La reanimación del recién nacido sigue los pasos de la regla ABC: **A,** prever y establecer una vía respiratoria permeable mediante aspiración y, si es necesario, realizar una intubación endotraqueal; **B,** iniciar la respiración mediante la estimulación táctil o mediante ventilación con presión positiva con bolsa reservorio y mascarilla o con ayuda de intubación endotraqueal; **C,** mantener la circulación con compresión torácica y, si es necesario, medicación. La figura 100-1 destaca los pasos que se deben seguir en la evaluación y reanimación inmediatas neonatales (v. también cap. 67).

Si el niño no respira o su frecuencia cardíaca es inferior a l00 latidos/minuto, se instaurará una ventilación con presión positiva mediante bolsa reservorio y una mascarilla bien adaptada a la cara durante 15-30 segundos. En los neonatos con depresión respiratoria grave que no respondan a la ventilación con presión positiva con bolsa reservorio y mascarilla se deberá proceder a la intubación endotraqueal. Hay quien recomienda la intubación temprana en los recién nacidos pretérmino con peso extremadamente bajo (PEBN). En la tabla 100-1 se recogen las recomendaciones sobre el tamaño del tubo endotraqueal y la profundidad a la que debe introducirse según los distintos pesos al nacer. Si la frecuencia cardíaca no mejorase tras 30 segundos de ventilación con bolsa reservorio y mascarilla (o intubación endotraqueal) y permaneciera por debajo de 100 latidos/minuto, se mantendría la ventilación y se iniciaría el masaje cardíaco sobre el tercio inferior del esternón a un ritmo de 90 compresiones/minuto. La relación entre compresiones y ventilación es 3:1 (90 compresiones:30 respiraciones). Se debe administrar adrenalina si la frecuencia cardíaca permanece por debajo de 60 latidos/minuto a pesar del masaje cardíaco y de la ventilación. La bradicardia persistente de los neonatos suele deberse a la hipoxia que resulta de la parada respiratoria y suele responder con rapidez a una ventilación eficaz. Si la bradicardia persiste a pesar de la reanimación adecuada hay que pensar en un compromiso cardíaco más grave o en una técnica de ventilación incorrecta. Una respuesta insuficiente a la ventilación puede deberse a una mala adaptación de la mascarilla, a una posición incorrecta del tubo endotraqueal, a una intubación intraesofágica, a una obstrucción de la vía respiratoria, a una presión insuficiente o la presencia de derrames pleurales, neumotórax, una cantidad excesiva de aire en el estómago, asistolia, hipovolemia, hernia diafragmática o asfixia intrauterina prolongada.

Tradicionalmente, el gas inspirado para la reanimación neonatal ha sido oxígeno al 100%. *La reanimación con aire ambiental es igual de eficaz y puede reducir el riesgo de hiperoxia con la disminución asociada del flujo sanguíneo cerebral y la génesis de radicales libres de oxígeno.* Actualmente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

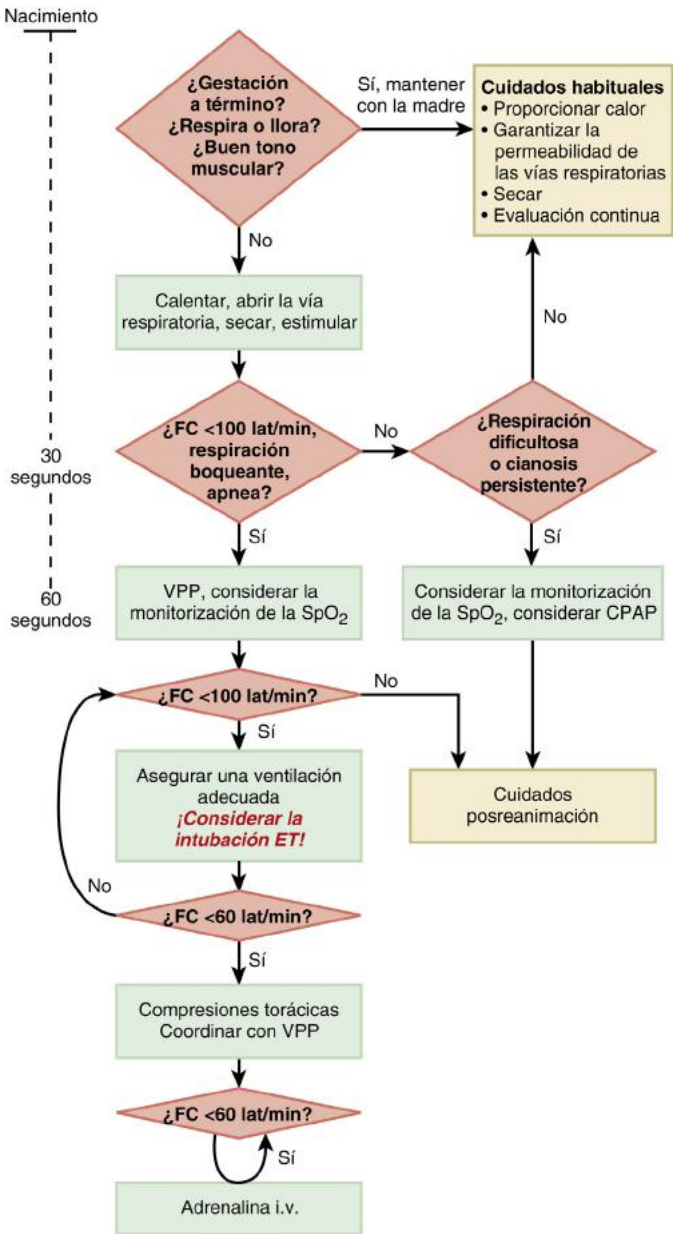

Figura 100-1 Algoritmo de reanimación del recién nacido. CPAP, presión positiva continua en las vías respiratorias; ET, endotraqueal; FC, frecuencia cardíaca; i.v., intravenosa; VPP, ventilación con presión positiva. *(De la American Academy of Pediatrics:* Textbook of Neonatal Resuscitation, *6.ª ed., Elk Grove Village, IL, 2011, AAP.)*

se recomienda ventilar con aire ambiente para la reanimación neonatal en los lactantes a término; si el recién nacido no logra alcanzar valores de saturación de oxígeno normales en los 90 segundos siguientes, deberán aumentarse las concentraciones de oxígeno (hasta llegar al 100%) hasta alcanzar valores de saturación de oxígeno normales. Si se sospecha hipertensión pulmonar (aspiración de meconio, hernia diafragmática), se puede considerar el oxígeno al 100% como el gas inicial para la reanimación. Debe prestarse especial atención a la saturación de oxígeno durante la reanimación de neonatos con muy bajo peso al nacer (MBPN) y ajustar la concentración de oxígeno con un mezclador de oxígeno para minimizar el riesgo de hiperoxia.

Aunque para la primera respiración sólo se necesita una presión de 15-20 cmH_2O, a veces hay que recurrir incluso a cifras de 30-40 cmH_2O. Las respiraciones posteriores se administran a un ritmo de 40-60/minuto con presiones de 15-20 cmH_2O. Los pulmones más rígidos y sin distensibilidad debido a un síndrome de dificultad respiratoria, una

Tabla 100-1 Normas para el tamaño del tubo endotraqueal y la profundidad de la inserción

TAMAÑO DEL TUBO (DIÁMETRO INTERNO EN mm)	PROFUNDIDAD DE INSERCIÓN DESDE EL LABIO SUPERIOR (cm)	PESO (g)	GESTACIÓN (SEMANAS)
2,5	6,5-7	<1.000	<28
3	7-8	1.000-2.000	28-34
3/3,5	8-9	2.000-3.000	34-38
3,5/4,0	≥9	>3.000	>38

De Kattwinkel J, Niermeyer S, Nadkarni V y cols.: ILCOR advisory statement: resuscitation of the newly born infant: an advisory statement from the Pediatric Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation, Circulation *99:1927–1938, 1999. Con autorización de la American Heart Association, Inc.*

neumonía congénita, una hipoplasia pulmonar o una aspiración de meconio pueden necesitar presiones mayores. Una ventilación satisfactoria se determina por una buena elevación del tórax, ruidos respiratorios simétricos, mejoría de la coloración rosada, frecuencia cardíaca superior a l00 latidos/minuto, respiraciones espontáneas, presencia de CO_2 teleespiratorio y mejoría del tono. En el mercado se dispone de varios dispositivos para detectar el CO_2 espirado y para confirmar la colocación correcta del tubo endotraqueal. La mascarilla laríngea puede ser una medida eficaz para establecer una vía respiratoria, sobre todo si la ventilación con bolsa reservorio y mascarilla es ineficaz o no se consigue intubar al niño.

En los niños con depresión respiratoria, y si la madre tiene antecedentes de administración de analgésicos opiáceos 4 horas antes del parto, debe administrarse clorhidrato de naloxona (0,1 mg/kg) mientras se mantiene la ventilación adecuada. En los niños con depresión respiratoria se debe mantener la respiración hasta que se observe la respuesta a la naloxona. Es importante establecer una vigilancia continua del niño, ya que a veces se debe repetir la dosis de naloxona, incluso después de llevar al niño a la sala de recién nacidos, debido a la corta semivida del fármaco.

La medicación no suele ser necesaria, pero deben administrarse fármacos cuando la frecuencia cardíaca es inferior a 60 latidos/minuto después de 30 segundos de ventilación y masaje cardíaco, o en caso de asistolia. Durante la reanimación neonatal se suele utilizar la vena umbilical para la administración inmediata de fármacos, ya que suele ser fácil introducir el catéter por ella (fig. 100-2). Si no existe un acceso intravenoso se puede utilizar el tubo endotraqueal para administrar adrenalina y clorhidrato de naloxona, o ambos. La adrenalina (0,1-0,3 ml/kg en una solución al 1:10.000, por vía intravenosa o intratraqueal) se administrará en caso de asistolia o cuando no se obtenga respuesta a los 30 segundos de reanimación combinada. Esta dosis puede repetirse cada 3-5 minutos. No existe suficiente información

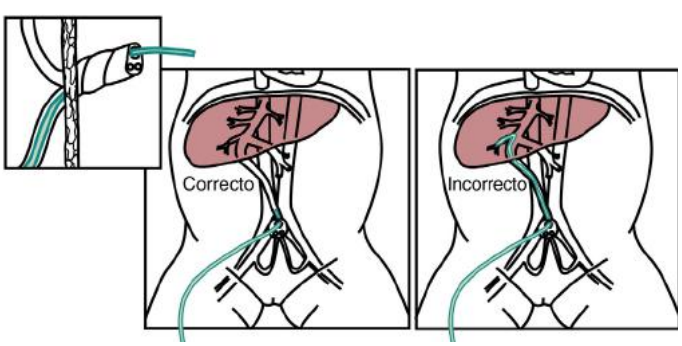

Figura 100-2 Utilización de la vena umbilical para la administración de medicación durante la reanimación neonatal. *(De Kattwinkel J, Bloom RS, editores:* Neonatal resuscitation textbook, *5.ª ed., Elk Grove, IL, 2006, American Academy of Pediatrics, American Heart Association.)*

booksmedicos.org

para recomendar dosis mayores en neonatos que no responden a la dosis estándar. Para la expansión urgente de la volemia se administran 10-20 ml/kg de una solución cristaloide isotónica o sangre del grupo O Rh negativa (en la hemorragia aguda). Las infusiones de volumen durante la reanimación de un neonato con MBPN deben realizarse con cuidado. El bicarbonato sódico (2 mEq/kg, 0,5 mEq/ml de una solución al 4,2%) se utiliza a menudo y debe administrarse lentamente (1 mEq/kg/min) siempre que exista una acidosis metabólica demostrada y que se prolongue la reanimación; sólo se administrará después de haber establecido una ventilación eficaz, ya que el bicarbonato puede aumentar la concentración de CO_2 sanguíneo y producir acidosis respiratoria que complicaría la acidosis metabólica existente. El restablecimiento de la oxigenación y de la perfusión tisular es el tratamiento principal de la acidosis metabólica asociada a asfixia.

La asfixia grave también puede deprimir la función miocárdica y provocar shock cardiogénico, aunque se hayan recuperado las frecuencias cardíaca y respiratoria. Después de la reanimación inicial debe instaurarse un tratamiento mediante infusión continua de dopamina o dobutamina (5-20 μg/kg/min) y líquidos para mejorar el gasto cardíaco de los niños con hipoperfusión periférica, pulsos débiles, hipotensión, taquicardia y oliguria. La adrenalina (0,1-1 μg/kg/min) puede estar indicada en los niños con shock grave que no respondan a dopamina o a dobutamina (v. cap. 67).

Los casos menos graves de una transición cardiorrespiratoria deficiente en el paritorio se suelen tratar con breves períodos de ventilación con bolsa reservorio y mascarilla. En la mayoría de los neonatos que presentan una depresión leve o moderada al nacer no son necesarios ni el masaje cardíaco ni la medicación. Sin embargo, con independencia de la gravedad de la asfixia o de la respuesta a la reanimación, todos los niños con asfixia deben controlarse estrechamente para detectar la aparición de signos de lesión tisular hipóxico-isquémica multiorgánica (v. tabla 99-1 en el cap. 99).

MECONIO

La tinción del líquido amniótico con meconio puede ser un signo de sufrimiento fetal; por tanto, en el momento del parto debe estar presente personal experto en intubación endotraqueal y reanimación. Antiguamente, la decisión de intubar a un neonato se basaba en la presencia y en el espesor y la consistencia del líquido teñido con meconio. *Las pruebas actuales no apoyan esta práctica*. Si el niño es fuerte, con un buen esfuerzo respiratorio y una frecuencia cardíaca superior a 100 latidos/minuto, **no debe realizarse** la intubación traqueal para aspirar el meconio, pero sí debe aspirarse la boca y la nariz con una sonda de succión o una perilla. Si el niño está deprimido, con hipotonía muscular y una frecuencia cardíaca inferior a 100 latidos/minuto, o ambos, debe realizarse la intubación traqueal y la aspiración. El tubo endotraqueal debe fijarse a un dispositivo de aspiración y durante todo el procedimiento debe aportarse oxígeno.

SHOCK

La insuficiencia circulatoria puede manifestarse en el nacimiento y deberse a asfixia intensa o hemorragia durante la gestación, la dilatación o el período expulsivo. Entre las causas de hemorragia se incluyen la hemólisis, los desgarros placentarios, el desprendimiento prematuro de placenta o la placenta previa, la lesión traumática del cordón umbilical o de órganos internos y la hemorragia intracraneal. Sus manifestaciones clínicas consisten en signos de dificultad respiratoria, cianosis, palidez, flacidez, piel fría y moteada, taquicardia o bradicardia, hepatoesplenomegalia y, en raras ocasiones, convulsiones. El edema y la hepatoesplenomegalia pueden sugerir anasarca fetal o insuficiencia cardíaca sin shock. Una infección fulminante en el nacimiento también puede provocar un cuadro de shock.

En los casos de hemorragia o de hipovolemia está indicada la instauración de medidas de apoyo con transfusiones de sangre del grupo O Rh negativo o soluciones salinas fisiológicas, respectivamente. Se debe administrar oxígeno y corregir la acidosis metabólica con bicarbonato sódico. Para mantener el gasto cardíaco y la presión arterial se pueden utilizar simpaticomiméticos como dopamina o dobutamina. En el capítulo 103.2 se analizan el diagnóstico y el tratamiento de la eritroblastosis fetal. En caso de infección se debe iniciar un tratamiento antibiótico lo antes posible.

Una vez que se ha estabilizado al niño con las medidas de apoyo se debe establecer el diagnóstico etiológico e instaurar el tratamiento adecuado.

NEUMOTÓRAX

Los neonatos pueden desarrollar neumotórax en el paritorio dando lugar a dificultad respiratoria e hipoxia. Alrededor del 1-2% de los recién nacidos desarrolla neumotórax al nacer; sólo el 0,05-0,07% tiene síntomas (v. cap. 101.12). El riesgo es mayor en los neonatos que requieren ventilación con presión positiva o en aquéllos con líquido amniótico teñido con meconio. En casos excepcionales, el niño tiene una malformación congénita que acaba en hipoplasia pulmonar, como la hernia diafragmática o la agenesia renal. El niño desarrolla dificultad respiratoria y en el lado afectado el murmullo vesicular está disminuido. La transiluminación puede ser de utilidad para confirmar el diagnóstico, sobre todo en niños con BPN. La evacuación urgente de un neumotórax sin confirmación radiológica está indicada en un neonato que no responde a los esfuerzos de reanimación, que tiene murmullos vesiculares asimétricos, bradicardia y cianosis. Se debe insertar una aguja con alas de mariposa del calibre 23 G o un catéter de angiografía unido a una llave de tres pasos y una jeringa, perpendicularmente a la pared torácica, por encima de la costilla en el cuarto espacio intercostal a la altura del pezón (fig. 100-3). Se evacúa el aire. Después se inserta el catéter con presión negativa constante y se evacua el aire.

OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

La obstrucción grave de las vías respiratorias fetales y después en el neonato representa una urgencia en el paritorio. Con el procedimiento de **tratamiento intraparto extrauterino (procedimiento EXIT),** se gana tiempo para asegurar la vía respiratoria en los neonatos con una obstrucción conocida por atresia o estenosis de la laringe, teratomas, higromas y tumores orales antes de separarlos de la placenta. El intercambio uteroplacentario de gases se mantiene durante todo el procedimiento. Los cuidados perinatales de alto riesgo han conducido a un mayor número de diagnósticos prenatales de muchos trastornos que causan un **síndrome de obstrucción crítica de las vías respiratorias altas** (**CHAOS,** *critical high airway obstruction syndrome*) (fig. 100-4).

DEFECTOS DE LA PARED ABDOMINAL

El tratamiento adecuado de los pacientes con defectos de la pared abdominal (onfalocele, gastrosquisis) en el paritorio previene una pérdida excesiva de líquido y minimiza el riesgo de lesión de la víscera expuesta. La gastrosquisis es el defecto más frecuente y normalmente no está recubierto por una membrana. Se deben colocar los intestinos en una bolsa de plástico transparente y estéril tras el parto. El onfalocele suele estar

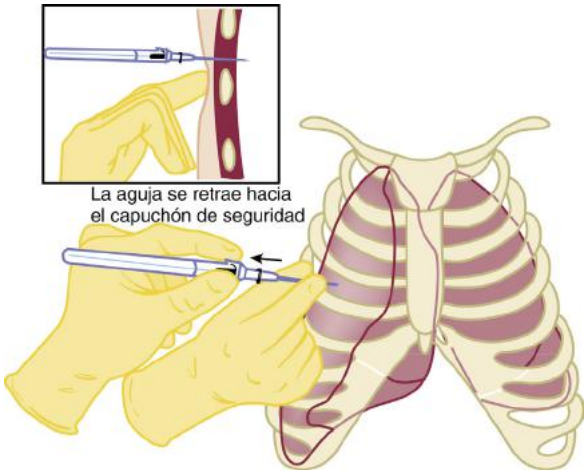

Figura 100-3 Descompresión de un neumotórax. *(De Kattwinkel J, Bloom RS, editores:* Neonatal resuscitation textbook, *5.ª ed., Elk Grove, IL, 2006, American Academy of Pediatrics, American Heart Association.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 100-4 Procedimiento EXIT. Recién nacido con un teratoma y un síndrome de obstrucción crítica de las vías respiratorias altas (CHAOS). La tráquea está desplazada a la parte lateral del cuello. *(Fotografía por cortesía del Dr. Mark Wulkan, cirujano pediátrico de la Emory University.)*

cubierto por una membrana y se debe tener cuidado de no romperla. Los neonatos deben ser trasladados a un centro de referencia terciario para la consulta quirúrgica y la evaluación de otras posibles anomalías (v. cap. 105).

LESIONES DURANTE EL PARTO

Sistema nervioso central

Véase el capítulo 99.

Vísceras

El **hígado** es el único órgano interno, además del encéfalo, que puede resultar lesionado con cierta frecuencia durante el parto. La lesión suele ser secundaria a la presión que se ejerce sobre él durante la extracción de la cabeza en los partos de nalgas. Los factores predisponentes abarcan a un niño de gran tamaño, la asfixia intrauterina, los trastornos de la coagulación, la prematuridad extrema y la hepatomegalia. Una causa menos frecuente es un masaje cardíaco incorrecto. La rotura hepática puede provocar la formación de un **hematoma subcapsular,** pero la cápsula puede taponar las hemorragias posteriores. Durante los primeros 3 días el niño suele tener un aspecto normal. Los primeros signos son inespecíficos y se relacionan con la pérdida de sangre en el hematoma, y consisten en rechazo del alimento, apatía, palidez, ictericia, taquipnea y taquicardia. En el hipocondrio derecho se puede palpar una masa y el abdomen puede mostrar un color azulado. A veces, el hematoma es tan grande que produce anemia. Puede producirse shock y la muerte del niño si el hematoma se rompe hacia la cavidad peritoneal, donde la presión disminuida aumenta la hemorragia libre. Una sospecha precoz, un diagnóstico ecográfico y un tratamiento de apoyo rápido pueden reducir la mortalidad asociada a estas lesiones. En algunos casos puede ser necesaria la reparación quirúrgica de la rotura. La rotura del bazo puede ser aislada o asociarse a la del hígado. Las causas, las complicaciones, el tratamiento y la prevención son similares.

Aunque la **hemorragia suprarrenal** es relativamente frecuente, sobre todo en los partos de nalgas, en niños grandes para la edad gestacional o en hijos de madres diabéticas, no se ha determinado su etiología; puede deberse a traumatismos, anoxia o estrés intenso, así como a infecciones fulminantes. El 90% de las hemorragias suprarrenales son unilaterales y el 75% afecta al lado derecho. En lactantes mayores y en niños se han identificado hematomas centrales calcificados en las glándulas suprarrenales, tanto en las radiografías como en las autopsias, lo que indica que no todas las hemorragias suprarrenales son inmediatamente mortales. En los casos graves el diagnóstico suele hacerse en la necropsia. Los síntomas consisten en shock intenso y cianosis. Se puede encontrar una masa en el costado, con decoloración de la piel que la cubre; también puede aparecer ictericia. Si se sospecha hemorragia suprarrenal, la ecografía abdominal puede ser útil y puede estar indicado el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal aguda (v. cap. 569).

Fracturas

Clavícula

La clavícula es el hueso que más fracturas sufre durante la dilatación y el período expulsivo, y es especialmente vulnerable cuando se complica la extracción de los hombros en las presentaciones cefálicas y cuando los brazos están extendidos en las de nalgas. De forma característica, el niño no mueve libremente el brazo del lado afectado y se puede palpar crepitación e irregularidad del hueso, y a veces se observan alteraciones de la coloración sobre el foco de la fractura. El reflejo de Moro está ausente en el lado afectado y puede apreciarse un espasmo del músculo esternocleidomastoideo con desaparición de la depresión supraclavicular. En las fracturas de la clavícula en tallo verde, los niños pueden conservar los movimientos del brazo y el reflejo de Moro puede estar presente. El pronóstico es excelente. El **tratamiento,** si es necesario, consiste en la inmovilización del brazo y el hombro del lado afectado. Al cabo de una semana aparece un callo palpable en el foco de la fractura que puede ser el primer signo de la existencia de la misma. La limitación de movimientos de un brazo y la ausencia de este reflejo también pueden deberse a una fractura de húmero o a una lesión del plexo braquial.

Extremidades

En las fracturas de los huesos largos suele observarse una ausencia de movimientos voluntarios de la extremidad afectada **(seudoparálisis),** así como del reflejo de Moro. Puede haber una lesión nerviosa asociada. En las fracturas del húmero se consiguen resultados satisfactorios con 2-4 semanas de inmovilización con el brazo pegado al tórax mediante una férula triangular y un vendaje de Velpeau o con una escayola. En las fracturas del fémur se obtienen buenos resultados con la tracción-suspensión de ambas extremidades inferiores, aunque la fractura sea unilateral; las piernas se inmovilizan con una escayola. Las férulas son útiles para el tratamiento de las fracturas de los antebrazos o de las piernas. La consolidación suele ir acompañada de un callo de fractura notable. En las fracturas de las extremidades el pronóstico es excelente. Las fracturas de los niños con MBPN pueden estar relacionadas con osteopenia (v. cap. 106).

Las luxaciones y las epifisiólisis no suelen deberse a traumatismos del parto. Las epífisis femorales superiores pueden separarse durante una manipulación vigorosa de las piernas del niño, por ejemplo, en extracciones de nalgas o después de una versión. La pierna afectada muestra tumefacción, ligero acortamiento, limitación de los movimientos activos, movimientos pasivos dolorosos y rotación externa. El diagnóstico se establece mediante el estudio radiológico. El pronóstico es bueno en el caso de las lesiones más leves, pero es frecuente que el desplazamiento amplio dé lugar a coxa vara.

Nariz

La lesión más frecuente de la nariz es la luxación de la porción cartilaginosa del tabique, que se separa del surco vomeriano y de la columela.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aschner JL, Poland RL: Sodium bicarbonate: basically useless therapy, *Pediatrics* 122:831-835, 2008.

Bohlin K: Assisting the onset of breathing–can neonatologists and babies work better together? *J Pediatr* 162:442-443, 2013.

Davis PG, Dawson JA: New concepts in neonatal resuscitation, *Curr Opin Pediatr* 24:147-153, 2012.

Davis PG, Tan A, O'Donnell CPF, et al: Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis, *Lancet* 364:1329-1333, 2004.

Dawson JA, Vento M, Finer NN, et al: Managing oxygen therapy during delivery room stabilization of preterm infants, *J Pediatr* 160:158-161, 2012.

DeBacker A, Madern GC, Van de Ven CP, et al: Strategy for management of newborns with cervical teratoma, *J Perinat Med* 32:500-508, 2004.

Hirose S, Farmer DL, Lee H, et al: The ex utero intrapartum treatment procedure: looking back at the EXIT, *J Pediatr Surg* 39:375-380, 2004.

Kattwinkel K, Perlman JM, Aziz K, et al: Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care, *Pediatrics* 126:e1400-e1413, 2010.

Lindner W, Vofsbeck S, Hummler H, et al: Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics* 103:961-967, 1999.

Morris LM, Lim FY, Crombleholme TM: Ex utero intrapartum treatment procedure: a peripartum management strategy in particularly challenging cases, *J Pediatr* 154:126-131, 2009.

Odd DE, Lewis G, Whitelaw A, et al: Resuscitation at birth and cognition at 8 yr of age: a cohort study, *Lancet* 373:1615-1622, 2009.

Olutoye OO, Olutoye OA: EXIT procedure for fetal neck masses, *Curr Opin Pediatr* 24:386-393, 2012.

Paneth N: The evidence mounts against use of pure oxygen in newborn resuscitation, *J Pediatr* 147:4-6, 2005.

Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations, *Pediatrics* 126:e1319-e1344, 2010.

Saugstad OD: Resuscitation of newborn infants: from oxygen to room air, *Lancet* 376:1970-1971, 2010.

Shih JC, Hsu WC, Chou HC, et al: three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging evaluation of a fetal oral tumor in preparation for the ex-utero intrapartum treatment (EXIT) procedure, *Ultrasound Obstet Gynecol* 25:76-79, 2005.

te Pas AB, Walther FJ: A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants, *Pediatrics* 120:32-329, 2012.

Vento M, Moro M, Escrig R, et al: Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease, *Pediatrics* 124:e439-e448, 2009.

Wang CL, Anderson C, Leone TA, et al: Resuscitation of preterm neonates by using room air or 100% oxygen, *Pediatrics* 121:1083-1089, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El niño puede tener dificultad para alimentarse y para respirar por la nariz. En la exploración física los orificios nasales son asimétricos y la nariz aparece aplanada. Rara vez es necesario recurrir al establecimiento de una cánula oral y se debe pedir una opinión quirúrgica para el tratamiento definitivo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 101

Enfermedades del aparato respiratorio

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

Los trastornos respiratorios son la causa más frecuente de ingreso en las unidades de cuidados intensivos neonatales, tanto de recién nacidos a término como pretérmino. Los signos y síntomas de dificultad respiratoria consisten en cianosis, quejido, aleteo nasal, retracciones, taquipnea, ruidos respiratorios disminuidos con estertores y roncus, o ambos, y palidez. Son muchas las lesiones anatomopatológicas que pueden ser responsables de las alteraciones respiratorias y entre ellas están los trastornos pulmonares, de las vías respiratorias, cardiovasculares, del sistema nervioso central y de otra índole (fig. 101-1).

En ocasiones resulta difícil diferenciar las alteraciones respiratorias de las no respiratorias basándose exclusivamente en los signos clínicos. Cualquier signo de dificultad respiratoria constituye una indicación para una exploración física y una evaluación diagnóstica que incluya la determinación de la gasometría o la pulsioximetría y una radiografía de tórax. El tratamiento adecuado y a tiempo es fundamental para prevenir el daño posterior y mejorar el pronóstico.

101.1 Transición a la respiración pulmonar

Waldemar A. Carlo

El establecimiento satisfactorio de una función pulmonar adecuada en el momento del nacimiento depende de la permeabilidad de las vías respiratorias, del desarrollo funcional de los pulmones y de la madurez del control respiratorio. Se debe eliminar el líquido que rellena los pulmones del recién nacido y reemplazarlo por gas. Este proceso comienza antes del nacimiento con un transporte activo de sodio a través del epitelio pulmonar que empuja el líquido desde la luz pulmonar hacia el intersticio y su posterior reabsorción en la vasculatura. El aumento de las concentraciones de catecolaminas circulantes, vasopresina, prolactina y glucocorticoides activa la absorción de líquido pulmonar y desencadena el cambio del epitelio pulmonar que pasa de secretar cloruro a reabsorber sodio. Se debe establecer y mantener la capacidad residual funcional (CRF) para intentar desarrollar una relación ventilación-perfusión que permita un intercambio óptimo de oxígeno y anhídrido carbónico entre los alveolos y la sangre (v. cap. 421).

LA PRIMERA RESPIRACIÓN

En el parto vaginal, la compresión intermitente del tórax facilita la eliminación del líquido pulmonar. El agente tensioactivo que reviste los alveolos facilita la aireación de unos pulmones que no tienen gas al disminuir la tensión superficial, con lo que se reduce la presión necesaria para que los alveolos se abran. Aunque los recién nacidos que respiran espontáneamente no necesitan una presión de apertura para crear flujo aéreo, los neonatos que requieren ventilación con presión positiva al nacer necesitan una presión de apertura de 13-32 cmH_2O y tienen más probabilidad de restablecer la CRF si generan una respiración espontánea con presión negativa. Las presiones esofágicas espiratorias asociadas con la primera respiración espontánea en los recién nacidos a término oscilan entre 45 y 90 cmH_2O. Esta presión elevada secundaria a la espiración contra una glotis parcialmente cerrada puede ayudar a establecer la CRF, pero es difícil de imitar con seguridad mediante la ventilación artificial. Esas presiones mayores para iniciar la respiración también son necesarias para vencer las fuerzas opuestas de la tensión superficial (sobre todo en las vías respiratorias de menor calibre) y la

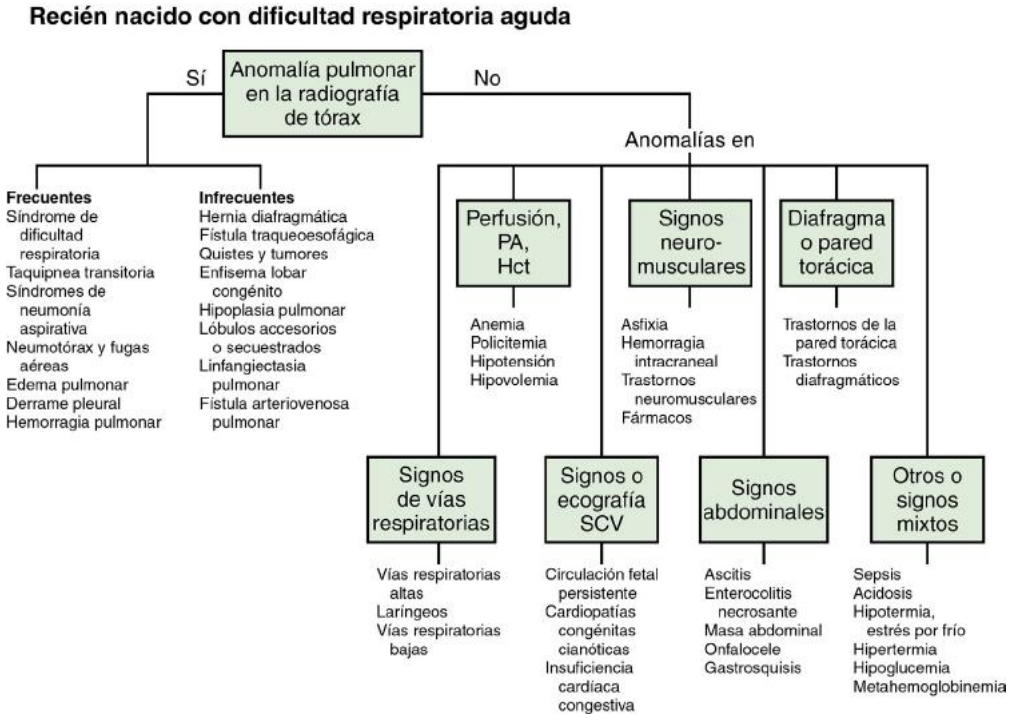

Figura 101-1 **Recién nacido con dificultad respiratoria aguda.** Hct, hematocrito; PA, presión arterial; SCV; sistema cardiovascular. *(De Battista MA, Carlo WA: Differential diagnosis of acute respiratory distress in the neonate. En Frantz ID, editor:* Tufts University of School of Medicine and Floating Hospital for Children reports on neonatal respiratory diseases, *vol. 2, n.° 3, Newtown, PA, 1992, Associates in Medical Marketing Co.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

viscosidad del líquido que aún permanece en la vía respiratoria, así como para introducir alrededor de 50 ml/kg de aire en los pulmones, de los que 20-30 ml/kg permanecen en ellos después de la primera respiración para establecer la CRF. La entrada de aire a los pulmones desplaza el líquido, disminuye la presión hidrostática en la vasculatura pulmonar y aumenta el flujo sanguíneo pulmonar. A su vez, este incremento en el flujo sanguíneo pulmonar aumenta el volumen de sangre del pulmón y el área de superficie vascular eficaz disponible para la captación de líquido. El resto del líquido drena a través de los linfáticos pulmonares, las vías respiratorias, el mediastino y el espacio pleural. La evacuación del líquido puede complicarse en los niños que nacen por cesárea o como resultado de un déficit de agente tensioactivo, cuando existe una lesión endotelial, hipoalbuminemia, una presión venosa pulmonar elevada o cuando el neonato está sedado.

El inicio de la primera respiración se debe a la disminución de la Pao_2 y del pH y a la elevación de la $Paco_2$ por la interrupción de la circulación placentaria, la redistribución del gasto cardíaco, la disminución de la temperatura corporal y diversos estímulos táctiles y sensitivos. Se desconoce la contribución relativa de cada uno de estos estímulos al inicio de la respiración.

Si se comparan con los recién nacidos a término, los lactantes pretérmino tienen una pared torácica de gran distensibilidad y podrían estar en desventaja a la hora de establecer la CRF. La CRF de los recién nacidos más inmaduros es mínima debido a la disminución del número de alveolos. Las anomalías en la relación ventilación-perfusión son mayores y persisten durante más tiempo en los lactantes pretérmino, los cuales pueden presentar hipoxemia e hipercapnia como consecuencia de atelectasias, cortocircuitos intrapulmonares, hipoventilación y atrapamiento de gas. Los recién nacidos más pequeños e inmaduros son los que presentan los trastornos más intensos, que pueden confundirse con un síndrome de dificultad respiratoria (SDR). Sin embargo, incluso en los recién nacidos a término sanos, la oxigenación se deteriora poco tiempo después de nacer y la saturación de oxígeno mejora para superar el 90% aproximadamente a los 5 minutos. Además, es frecuente que se produzca un cortocircuito de derecha a izquierda poco después de nacer; si se realiza una pulsioximetría poco después del alumbramiento, la recomendación es medir la saturación de oxígeno en la extremidad superior derecha.

PATRONES DE RESPIRACIÓN EN LOS RECIÉN NACIDOS

Durante el sueño de los primeros meses de vida, los recién nacidos a término sanos pueden presentar episodios en los que la respiración regular está entrecortada por pausas cortas. Este patrón de **respiración periódica,** que pasa de un ritmo regular a episodios cíclicos breves de apnea intermitente, es más frecuente en los recién nacidos prematuros, que llegan a tener pausas de apneas de 5-10 segundos, seguidas de un despliegue de respiraciones rápidas a un ritmo de 50-60 respiraciones/minuto durante 10-15 segundos. No suelen asociarse con cambios de la coloración o de la frecuencia cardíaca y suelen cesar sin razón aparente. La respiración periódica es una característica normal de la respiración neonatal y no tiene importancia pronóstica.

101.2 Apnea

Waldemar A. Carlo

La apnea es un problema frecuente en los neonatos pretérmino y puede deberse a la prematuridad o a una enfermedad asociada. En los neonatos a término, la apnea siempre debe preocupar y justifica una valoración diagnóstica inmediata. Hay que diferenciar la respiración periódica de las pausas de apnea prolongadas, ya que estas últimas pueden asociarse a enfermedades graves. La apnea es una característica de muchos trastornos primarios que afectan al neonato (tabla 101-1) y que producen apnea por depresión directa del control de la respiración en el sistema nervioso central (SNC) (hipoglucemia, meningitis, ciertos fármacos, hemorragia, convulsiones), alteraciones del suministro de oxígeno (shock, sepsis, anemia) o defectos de la ventilación (neumonía, obstrucción de las vías respiratorias, debilidad muscular).

Tabla 101-1 Causas potenciales de apnea y bradicardia neonatales

Sistema nervioso central	Hemorragia intraventricular, fármacos, convulsiones, lesión hipóxica, hernias, trastornos neuromusculares, síndrome de Leigh, infarto o anomalías del tronco del encéfalo (p. ej., atrofia olivopontocerebelosa), lesión medular después de anestesia general
Respiratorias	Neumonía, lesiones obstructivas de las vías respiratorias, cierre de las vías respiratorias altas, prematuridad extrema, reflejo laríngeo, parálisis del nervio frénico, neumotórax, hipoxia
Infecciosas	Sepsis, meningitis (bacteriana, micótica, viral), virus sincitial respiratorio, tos ferina
Gastrointestinales	Alimentación por vía oral, movimientos intestinales, enterocolitis necrosante, perforación intestinal
Metabólicas	↓ Glucosa, ↓ calcio, ↓/↑ sodio, ↑ amoníaco, ↑ ácidos orgánicos, ↑ temperatura ambiente, hipotermia
Cardiovasculares	Hipotensión, hipertensión, insuficiencia cardíaca, anemia hipovolemia, tono vagal
Otras	Inmadurez del centro respiratorio, estado de sueño

No se han identificado enfermedades que predispongan a la aparición de la **apnea idiopática de la prematuridad.** La apnea se debe a una alteración del control de la función respiratoria y puede ser de origen obstructivo, central o mixto. La **apnea obstructiva** (inestabilidad faríngea, flexión del cuello) se caracteriza por ausencia de flujo aéreo, con persistencia del movimiento de la pared torácica. La faringe puede cerrarse después de las presiones negativas en la vía respiratoria que se generan durante la inspiración o puede deberse a la falta de coordinación de la lengua y del resto de músculos de las vías respiratorias que intervienen en el mantenimiento de la permeabilidad de las mismas. La **apnea central** obedece a una disminución de los estímulos que el SNC envía a los músculos respiratorios y se caracteriza por la ausencia tanto del flujo aéreo como de los movimientos de la pared del tórax. El control de la respiración depende sobre todo de la edad gestacional; la frecuencia de la apnea es inversamente proporcional a la edad de gestación. La inmadurez de los centros respiratorios del tronco del encéfalo se traduce en una menor respuesta al dióxido de carbono y en una respuesta paradójica a la hipoxia que produce apnea en lugar de la hiperventilación que se observa al cabo de los primeros meses de vida. El patrón más frecuente de apnea idiopática en los recién nacidos pretérmino es la **apnea mixta** (50-75% de casos), con una apnea obstructiva que precede (lo más frecuente) o que sigue a una apnea central. Los episodios breves de apnea suelen ser centrales, mientras que los prolongados tienden a ser mixtos. La apnea depende del estadio del sueño, de modo que su frecuencia aumenta durante el sueño activo (movimientos oculares rápidos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incidencia de apnea idiopática de la prematuridad es inversamente proporcional a la edad de gestación. La apnea idiopática puede iniciarse durante las 2 primeras semanas de vida, pero a menudo se retrasa si hay un SDR u otras causas de dificultad respiratoria. Se ha observado que la frecuencia de los episodios apneicos durante el primer día es la misma que durante la primera semana en los lactantes prematuros sin trastornos respiratorios. En los recién nacidos pretérmino, la **apnea grave** se define como la interrupción de la respiración durante más de 20 segundos o la interrupción de cualquier duración si va acompañada de cianosis y bradicardia. A medida que aumenta la duración de la apnea precedente crece la incidencia de bradicardia asociada, que es proporcional a la gravedad de la hipoxia. Los episodios breves de apnea (10 s) no se suelen asociar con bradicardia, mientras que la incidencia de ésta es mayor en

booksmedicos.org

los episodios más prolongados (>20 s). En más del 95% de los casos la bradicardia aparece 1 o 2 segundos después de la apnea y en la mayoría es sinusal, aunque también puede ser nodal. La bradicardia sin apnea se debe a las respuestas vagales y, de forma excepcional, al bloqueo cardíaco. Los episodios breves de desaturación de oxígeno observados durante la monitorización de la saturación son normales en los recién nacidos y no requieren tratamiento.

TRATAMIENTO

Los recién nacidos con riesgo de apnea deben permanecer vigilados con monitores cardiorrespiratorios. En los episodios leves e intermitentes a veces basta con una estimulación táctil suave para corregir el cuadro. La aparición de apnea después de las dos primeras semanas de vida en un neonato prematuro que previamente se encontraba bien, o en un niño a término en cualquier momento, es un hecho crítico que justifica una valoración inmediata. La apnea recidivante de la prematuridad puede tratarse con teofilina o cafeína. Las metilxantinas estimulan el mecanismo central de la respiración y disminuyen el umbral de respuesta a la hipercapnia, además de que activan la contractilidad del diafragma y previenen la fatiga de éste. La teofilina y la cafeína tienen la misma eficacia, si bien *la cafeína tiene menos efectos adversos (menos taquicardia e intolerancia a las tomas)*. La dosis de carga de 5-7 mg/kg de teofilina por vía oral o de aminofilina intravenosa debe ir seguida de una dosis de 1-2 mg/kg cada 6-12 horas por vía oral o intravenosa. Si la dosis de carga es de 20 mg/kg de **citrato de cafeína,** se debe administrar 24 horas después la dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/24 h, dividida en 4 tomas orales o por vía intravenosa. Es preciso controlar estas dosis mediante la observación de las constantes vitales y la respuesta clínica. Las determinaciones séricas de los fármacos (concentraciones terapéuticas: teofilina, 6-10 μg/ml; cafeína, 8-20 μg/ml) son opcionales, ya que son infrecuentes los efectos adversos de importancia con estos fármacos. Las dosis más altas de metilxantinas son más eficaces, no dan lugar a efectos adversos y tienden a disminuir los trastornos del desarrollo neurológico principales. La interrupción de los estimulantes respiratorios en los lactantes con SDR puede conducir a una dependencia ventilatoria, a un aumento de la displasia broncopulmonar (DBP) y a la muerte. El doxapram, un potente estimulante respiratorio, actúa sobre todo en los quimiorreceptores periféricos y se ha usado con eficacia en neonatos con apnea de la prematuridad que no responde a metilxantinas. La transfusión de concentrados de hematíes para disminuir la incidencia de apnea idiopática se reserva para los recién nacidos con anemia intensa. El reflujo gastroesofágico también es frecuente en los recién nacidos, pero no se dispone de datos que apoyen una relación causal entre el reflujo gastroesofágico y los episodios apneicos o el uso de fármacos antirreflujo para reducir la frecuencia de la apnea en los neonatos pretérmino.

La presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP, del inglés *continous positive airway pressure,* 3-5 cmH_2O) nasal y la cánula nasal con aire humidificado de alto flujo (1-2,5 l/min) son tratamientos eficaces en las apneas mixtas u obstructivas, si bien se prefiere la CPAP por su eficacia y seguridad demostradas. La eficacia de la CPAP se relaciona con su capacidad para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias superiores y evitar su obstrucción.

PRONÓSTICO

La apnea de la prematuridad no altera el pronóstico del niño a menos que sea grave, recidivante o no responda al tratamiento. Los problemas asociados, como la hemorragia intraventricular (HIV), la DBP o la retinopatía de la prematuridad, son los que determinan el pronóstico de los prematuros apneicos. La apnea de la prematuridad suele desaparecer hacia las 37 semanas de edad a partir de la concepción, aunque puede persistir más allá de la gestación a término, sobre todo en los recién nacidos extremadamente prematuros nacidos con 28 semanas de gestación, y no se asocia con una mayor incidencia de episodios futuros de síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL). A algunos neonatos con apnea persistente se les da de alta si se puede realizar la monitorización cardiorrespiratoria en el domicilio, la cual puede retirarse de manera segura después de la semana 44 a partir de la concepción si no se han producido problemas significativos.

APNEA Y SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

Aunque los recién nacidos pretérmino tienen más riesgo de desarrollar SMSL, la apnea de la prematuridad no es un factor de riesgo para este síndrome. Las pruebas epidemiológicas de que la colocación de los recién nacidos en decúbito supino para dormir disminuye la tasa de muertes por SMSL en más del 50% sugiere que la posición del niño, y no la prematuridad, ha sido la causa principal de este síndrome. Otros factores importantes para la prevención del SMSL son la evitación de la exposición al humo del tabaco y no sobrecalentar a los recién nacidos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

101.3 Síndrome de dificultad respiratoria (enfermedad de la membrana hialina)

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

INCIDENCIA

El SDR afecta sobre todo a los prematuros; su incidencia está inversamente relacionada con la edad gestacional y el peso al nacer. Se observa en el 60-80% de los niños con edad gestacional inferior a 28 semanas, en el 15-30% de los que tienen una edad gestacional entre 32 y 36 semanas, y rara vez en los que nacen con más de 37 semanas de edad gestacional. El riesgo de desarrollar SDR aumenta con la diabetes materna, los embarazos múltiples, los partos por cesárea, los partos muy rápidos, la asfixia, el estrés por frío y cuando hay antecedentes de hermanos afectados previamente. Su incidencia es máxima en los neonatos pretérmino varones o de raza blanca. El riesgo es menor en embarazos con hipertensión crónica o asociada al embarazo, madres adictas a la heroína, rotura prematura de membranas y cuando se administran corticoides antes del nacimiento.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La principal causa de SDR es el déficit de agente tensioactivo (disminución de la producción y secreción). La imposibilidad de conseguir una CRF adecuada y la tendencia de los pulmones afectados a volverse atelectásicos tienen una relación estrecha con la elevada tensión superficial y con la ausencia de agente tensioactivo. Los componentes principales del agente tensioactivo son la dipalmitoilfosfatidilcolina (lecitina), el fosfatidilglicerol, las apoproteínas (proteínas del agente tensioactivo: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D) y el colesterol (fig. 101-2). A medida que avanza la edad de gestación se sintetizan cada vez más fosfolípidos que se almacenan en las células alveolares de tipo II (fig. 101-3). Estos agentes tensioactivos de superficie son liberados hacia los alveolos, donde

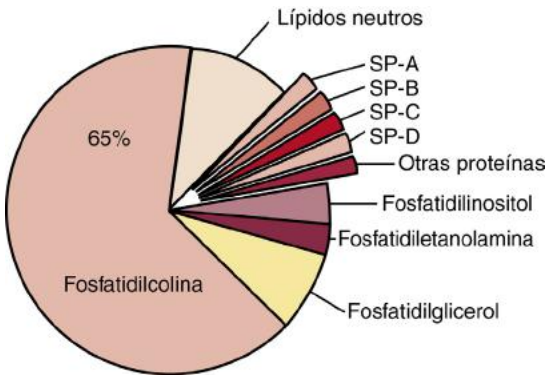

Figura 101-2 Composición del agente tensioactivo recuperado del lavado alveolar. Las cantidades de los diferentes componentes son similares para el agente tensioactivo de los pulmones maduros de los mamíferos. SP, proteína del agente tensioactivo. *(De Jobe AH: Fetal lung development, tests for maturation, induction of maturation, and treatment. En Creasy RK, Resnick R, editores:* Maternal-fetal medicine: principles and practice, *3.ª ed., Filadelfia, 1994, WB Saunders.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arad-Cohen N, Cohen A, Tirosh E: The relationship between gastroesophageal reflux and apnea in infants, J Pediatr 137:321-326, 2000.

Committee on Fetus Newborn: American Academy of Pediatrics: Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring, Pediatrics 111:914-917, 2003.

Kimball AL, Carlton DP: Gastroesophageal reflux medications in the treatment of apnea in premature infants, J Pediatr 138:355-360, 2001.

Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, et al: Cardiorespiratory events recorded on home monitors: comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS, *JAMA* 285:2199-2207, 2001.

Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, et al: Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity, *JAMA* 307:275-282, 2012.

Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al: Long term effects of caffeine for apnea of prematurity, *N Engl J Med* 357:1893-1902, 2007.

Sreenan C, Lemke RP, Hudson-Mason A, et al: High-flow nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: a comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure, *Pediatrics* 107:1081-1083, 2001.

Steer P, Flenady V, Shearman A, et al: High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomized controlled trial, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89:F499-F503, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

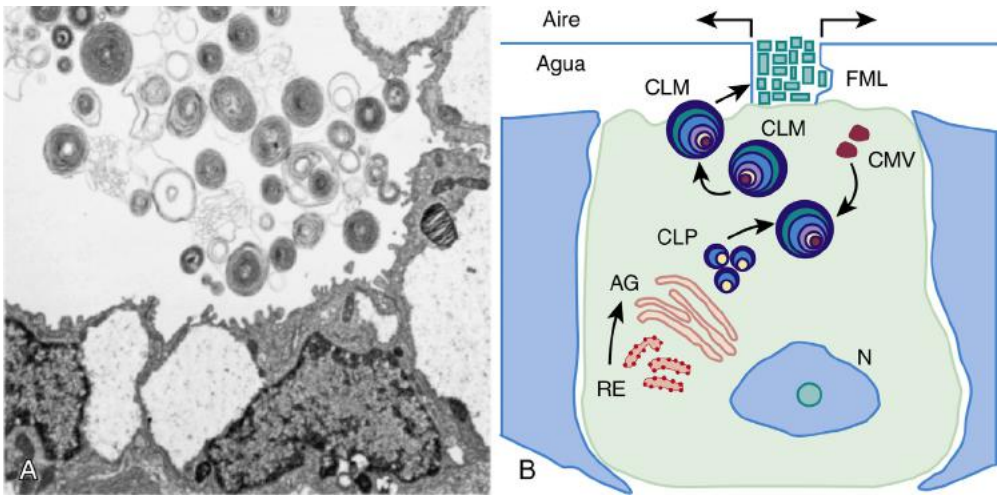

Figura 101-3 **A,** Pulmón de un feto de rata (amplificación baja) en el día 20 (a término, día 22) que muestra el desarrollo de células de tipo II, glucógeno almacenado *(áreas pálidas)*, cuerpos laminares secretados y mielina tubular. **B,** Vía posible del transporte, la secreción y la recaptación del agente tensioactivo. AG, aparato de Golgi; CLM, cuerpo laminar maduro; CLP, cuerpo laminar pequeño; CMV, cuerpo multivesicular; FML, figura de entramado de mielina tubular; N, núcleo; RE, retículo endoplásmico. (**A** *por cortesía de Mary Williams, MD, Universtity of California, San Francisco;* **B** *de Hansen T, Corbet A: Lung development and function. En Taeusch HW, Ballard RA, Avery MA, editores:* Schaffer and Avery's diseases of the newborn, *6.ª ed., Filadelfia, 1991, WB Saunders.)*

disminuyen la tensión superficial y ayudan a mantener la estabilidad alveolar al evitar el cierre de los espacios aéreos de pequeño calibre al final de la espiración. Debido a la inmadurez, las cantidades producidas o liberadas pueden ser insuficientes para cubrir las demandas posnatales. El agente tensioactivo se encuentra en concentraciones altas en los homogeneizados de pulmones fetales hacia la semana 20 de gestación, pero no alcanza la superficie del pulmón hasta más tarde. Aparece en el líquido amniótico entre las semanas 28 y 32. Los niveles de agente tensioactivo suelen alcanzar la madurez después de las 35 semanas de gestación.

Los trastornos genéticos pueden contribuir a la dificultad respiratoria, pero es raro que esto ocurra. Las anomalías en los genes de las proteínas B y C del agente tensioactivo, así como en un gen responsable del transporte de agente tensioactivo a través de las membranas *(ABC transporter 3 [ABCA3])* se asocian con enfermedad respiratoria familiar grave y a menudo mortal. Otras causas familiares de dificultad respiratoria neonatal (no SDR) son la displasia de los capilares alveolares, la displasia acinar, la linfangiectasia pulmonar y las mucopolisacaridosis.

La síntesis de agente tensioactivo depende en parte del pH, de la temperatura y de la perfusión. La asfixia, la hipoxemia y la isquemia pulmonar, sobre todo si aparecen hipovolemia, hipotensión y estrés por frío, pueden inhibir dicha síntesis. Las altas concentraciones de oxígeno y los efectos del tratamiento con respirador pueden lesionar el revestimiento epitelial de los pulmones, lo que disminuye todavía más la cantidad de agente tensioactivo.

La atelectasia alveolar, la formación de la membrana hialina y el edema intersticial reducen la distensibilidad de los pulmones en el SDR, de forma que se necesitan presiones más altas para expandir los alveolos y las vías respiratorias más pequeñas. En los pretérmino, la gran distensibilidad de la pared torácica ofrece menos resistencia a la tendencia natural del pulmón a colapsarse que la que ofrece la pared torácica de un recién nacido maduro. Por tanto, al final de la espiración, el volumen del tórax y de los pulmones tiende a acercarse al volumen residual y se puede producir la atelectasia.

La síntesis o liberación insuficiente de agente tensioactivo, junto con las unidades respiratorias pequeñas y la distensibilidad de la pared torácica, provocan atelectasia, con un pulmón en el que los alveolos están perfundidos pero no ventilados, lo que origina **hipoxia.** La disminución de la distensibilidad pulmonar, los volúmenes corrientes pequeños, el incremento del espacio muerto fisiológico y la ventilación alveolar insuficiente producen al final **hipercapnia.** La combinación de hipercapnia, hipoxia y acidosis origina una vasoconstricción arterial pulmonar que incrementa el cortocircuito de derecha a izquierda a través del agujero oval, del conducto arterioso e incluso en el interior del pulmón. La lesión progresiva de las células epiteliales y endoteliales por la atelectasia (atelectrauma), volutrauma, lesión isquémica y toxicidad por el oxígeno dan lugar a un derrame de material proteináceo hacia los espacios alveolares (fig. 101-4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A los pocos minutos del nacimiento suelen aparecer las primeras manifestaciones del SDR, aunque pueden pasarse por alto en neonatos prematuros grandes hasta pasadas varias horas, cuando las respiraciones superficiales y rápidas son más notorias. Una taquipnea de comienzo tardío debe sugerir otras enfermedades. Algunos pacientes necesitan reanimación en el nacimiento a causa de una asfixia intraparto o de una dificultad respiratoria grave precoz (sobre todo cuando el peso al nacer es inferior a 1.000 g). Son característicos la taquipnea, el quejido intenso (a menudo audible), las retracciones intercostales y subcostales, el aleteo nasal y la coloración cianótica. Los ruidos respiratorios pueden ser normales o atenuados y presentan un soplo rudo tubárico; en las inspiraciones profundas pueden escucharse estertores finos. La evolución natural de la enfermedad sin tratamiento consiste en un empeoramiento progresivo de la cianosis y de la disnea. Si el tratamiento no es el adecuado, la presión arterial puede disminuir; a medida que el cuadro empeora, la cianosis y la palidez aumentan, y el quejido disminuye o acaba por desaparecer. La respiración irregular y las pausas de apnea son signos ominosos que obligan a una intervención inmediata. Los niños también pueden tener una acidosis mixta metabólica y respiratoria, edema, íleo y oliguria. La insuficiencia respiratoria se instaura cuando la enfermedad progresa con rapidez. En la mayoría de los casos las manifestaciones alcanzan un máximo a los 3 días y luego se observa una mejoría gradual. Esta mejoría suele ir precedida de la recuperación espontánea de la diuresis y, a su vez, de una mejoría de los valores de la gasometría con concentraciones menores de oxígeno inspirado o menos soporte ventilatorio. La muerte puede deberse a un deterioro importante del intercambio gaseoso, a fugas de aire alveolar (enfisema intersticial, neumotórax) y a hemorragia pulmonar o HIV. La mortalidad puede retrasarse semanas o meses si se desarrolla DBP en los niños con SDR grave.

DIAGNÓSTICO

La evolución clínica, los hallazgos de las radiografías de tórax y los valores de la gasometría y del equilibrio acidobásico ayudan a establecer el diagnóstico clínico. En las radiografías, los pulmones pueden tener un aspecto característico, aunque no patognomónico, que consiste en un

booksmedicos.org

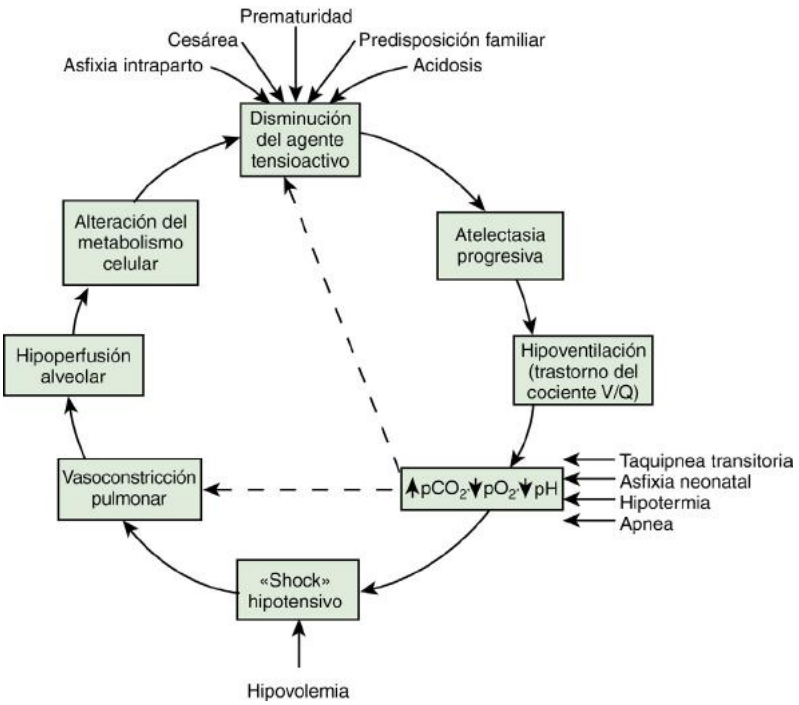

Figura 101-4 Factores que contribuyen a la patogenia de la enfermedad de la membrana hialina. El «círculo vicioso» potencial perpetúa la hipoxia y la insuficiencia respiratoria. *(De Farrell P, Zachman R: Pulmonary surfactant and the respiratory distress syndrome. En Quilligan EJ, Kretchmer N, editores:* Fetal and maternal medicine, *Nueva York, 1980, Wiley. Reproducida con autorización de John Wiley and Sons, Inc.)*

parénquima con una granulación reticular fina y broncogramas aéreos, que al principio suelen ser más llamativos en el lóbulo pulmonar inferior izquierdo debido a la superposición de la sombra cardíaca (fig. 101-5). La radiografía inicial a veces es normal y el patrón típico se desarrolla en las primeras 24 horas. La considerable diversidad en las radiografías depende de la fase de la respiración (radiografía en inspiración o en espiración) y del uso de CPAP o presión teleespiratoria positiva (PEEP), y suele reflejar una mala correlación entre las manifestaciones radiográficas y la evolución clínica. Los hallazgos analíticos se caracterizan inicialmente por hipoxemia y, más tarde, por hipoxemia progresiva, hipercapnia y una acidosis metabólica variable.

La **sepsis precoz** puede ser indistinguible del SDR en el diagnóstico diferencial. Cuando la **neumonía** se manifiesta en el nacimiento, la radiografía de tórax puede ser idéntica a la del SDR. La colonización materna por estreptococos del grupo B, la presencia de microorganismos en las tinciones de Gram del aspirado gástrico o traqueal, o la capa leucocítica, y una intensa neutropenia, o ambas, pueden sugerir el diagnóstico de sepsis precoz. Las **cardiopatías cianóticas** (en particular el retorno venoso pulmonar anómalo total) pueden imitar las características clínicas y radiológicas de un SDR. La ecocardiografía con color debe realizarse en los recién nacidos que no responden a la reposición de agente tensioactivo para descartar una cardiopatía congénita cianótica, así como para determinar la persistencia del conducto arterioso y valorar la resistencia vascular pulmonar (RVP). La **hipertensión pulmonar persistente,** los **síndromes aspirativos** (de meconio, líquido amniótico), el **neumotórax espontáneo,** los **derrames pleurales** y las **malformaciones congénitas** como la malformación adenomatoidea quística, las linfangiectasias pulmonares, la hernia diafragmática o el enfisema lobar son otras posibilidades de diagnóstico cuando la evolución clínica es atípica, y requieren un estudio radiográfico y de otro tipo para diferenciarlos del SDR. La **taquipnea transitoria** puede distinguirse por su evolución clínica breve y leve y se caracteriza por una necesidad escasa o nula de oxígeno complementario. La proteinosis alveolar congénita (déficit congénito de la proteína B del agente tensioactivo) es una rara enfermedad familiar que suele manifestarse como un síndrome de dificultad respiratoria grave y mortal, predominantemente en nacidos a término y en prematuros (v. cap. 405). En los casos atípicos de SDR, para establecer el diagnóstico de déficit de agente tensioactivo puede ser útil realizar un perfil pulmonar (relación lecitina:esfingomielina y determinación de fosfatidilglicerol) en el aspirado traqueal.

PREVENCIÓN

Algunas medidas preventivas importantes son evitar las cesáreas innecesarias o inoportunas (<39 semanas) o la inducción del trabajo de parto, realizar los cuidados correctos de los embarazos y partos de alto riesgo (como la administración de corticoides antes del nacimiento) y la predicción de la inmadurez pulmonar y la posible aceleración de la maduración intrauterina (v. cap. 98). La monitorización fetal intrauterina prenatal e intraparto también puede reducir el riesgo de asfixia fetal, que se asocia con una mayor incidencia y gravedad del SDR.

La administración de corticoides a las mujeres antes de la semana 34 de gestación puede disminuir de forma significativa la incidencia y la mortalidad del SDR y la mortalidad neonatal global. Los corticoides prenatales también disminuyen 1) la mortalidad global, 2) la necesidad y la duración del soporte ventilatorio y el ingreso en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y 3) la incidencia de HIV grave, enterocolitis necrosante, sepsis de comienzo precoz y retrasos del desarrollo neurológico; todo ello sin afectar negativamente al crecimiento posnatal. Los corticoides prenatales no aumentan el riesgo de muerte materna, corioamnionitis o sepsis puerperal. Se recomienda administrar corticoides a todas las mujeres con un trabajo de parto pretérmino con probabilidades de dar a luz en el plazo de 1 semana. Los glucocorticoides prenatales actúan sinérgicamente con la terapia exógena posnatal de agente tensioactivo, de modo que deben administrarse aun cuando la terapia con agente tensioactivo sea eficaz. La betametasona y la dexametasona se han usado prenatalmente. La administración prenatal de betametasona puede dar lugar a una incidencia de mortalidad neonatal menor que la dexametasona.

En el pasado, la administración de una primera dosis de agente tensioactivo en la tráquea de los niños prematuros sintomáticos justo después del parto (profiláctica) o durante las primeras horas de vida (terapia de rescate) reducía la fuga de aire y la mortalidad por SDR. *La aplicación de CPAP desde el momento del nacimiento resulta tan eficaz como la administración precoz o profiláctica de sustancia tensioactiva y*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

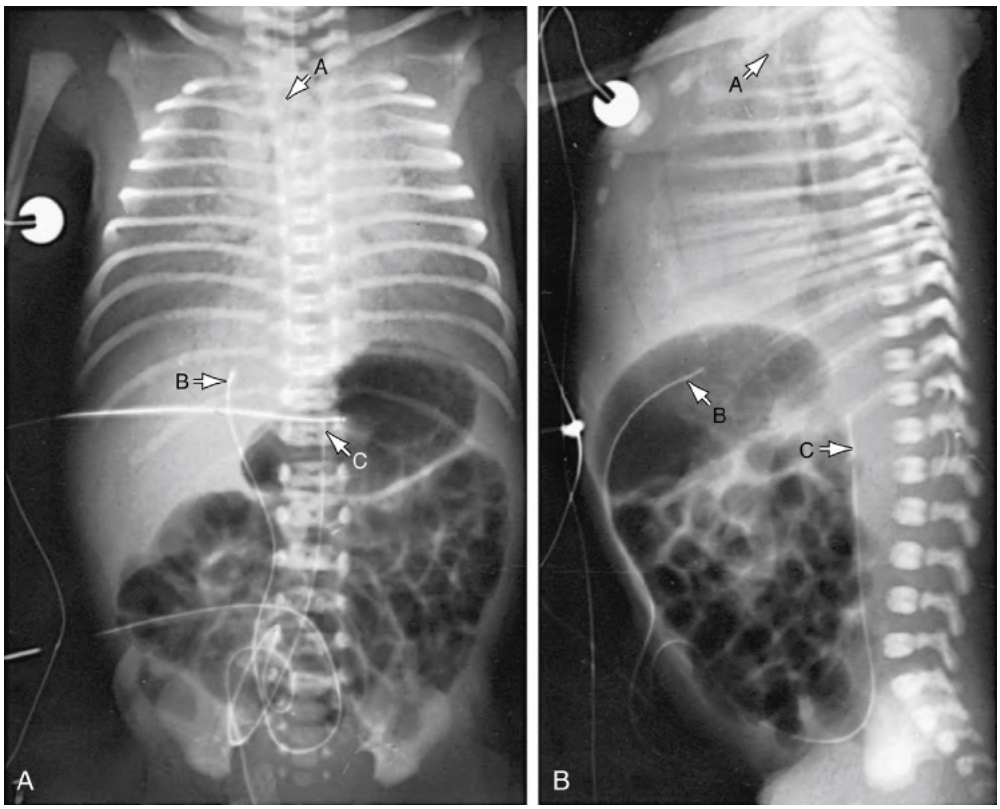

Figura 101-5 Lactante con síndrome de dificultad respiratoria. Obsérvense los pulmones granulados, el broncograma aéreo y el esófago lleno de aire. Se necesitan radiografías anteroposterior **(A)** y lateral **(B)** para distinguir el catéter de la arteria umbilical del de la vena umbilical y para determinar el grado de inserción adecuada. La proyección lateral muestra claramente que el catéter se ha insertado en una vena umbilical y que descansa en el sistema porta del hígado. *A* indica el tubo endotraqueal; *B* indica el catéter venoso umbilical en la unión de la vena umbilical, el conducto venoso y la vena porta; *C* indica el catéter de la arteria umbilical avanzado hasta la aorta a la altura de T12. *(Por cortesía de Walter E. Berdon, Babies Hospital, New York City.)*

constituye la estrategia de elección para el tratamiento de un recién nacido pretérmino con riesgo de SDR en el paritorio.

TRATAMIENTO

El defecto básico que necesita tratamiento en el SDR es el intercambio pulmonar de oxígeno y anhídrido carbónico inadecuado, ya que la acidosis metabólica y la insuficiencia circulatoria son manifestaciones secundarias. Las medidas generales tempranas que se aplican a los recién nacidos prematuros, especialmente para el tratamiento de la acidosis, la hipoxia, la hipotensión (v. cap. 98) y la hipotermia parecen disminuir la gravedad del SDR. El tratamiento debe ir acompañado de un control cuidadoso y asiduo de las frecuencias cardíaca y respiratoria, la saturación de oxígeno, los valores de la Pao_2, $Paco_2$, del pH, bicarbonato, de los electrólitos, de la glucemia, del hematocrito, de la presión arterial y de la temperatura. Es frecuente la necesidad de cateterizar la arteria umbilical. La mayoría de los casos de SDR se resuelve de forma espontánea, por lo que el objetivo del tratamiento es minimizar las variaciones fisiológicas anormales y los problemas iatrogénicos superpuestos. El mejor lugar para tratar a estos niños es una UCIN.

Deben respetarse los principios generales del tratamiento de soporte de cualquier recién nacido prematuro, como los cuidados del desarrollo y los «momentos de caricias» programados. Para evitar la hipotermia y reducir al mínimo el consumo de oxígeno, los niños deben estar en una incubadora o en una cuna de calor radiante para mantener su temperatura corporal central entre 36,5 y 37°C (v. caps. 97 y 98). En los neonatos con muy bajo peso al nacer (MBPN) se prefiere el uso de incubadoras, dadas las grandes pérdidas insensibles de agua asociadas con el calor radiante. Las calorías y los líquidos se administrarán inicialmente por vía intravenosa. Durante las primeras 24 horas se administrará una infusión con glucosa al 10% junto con aminoácidos en los lactantes sumamente prematuros a través de una vena periférica a una velocidad de 65-75 ml/kg/24 h. Al segundo día se añadirán los electrólitos en los lactantes más maduros y entre el tercero y el séptimo día en los más inmaduros, y se irá aumentando de forma gradual el volumen de líquido durante la primera semana. Una cantidad excesiva de líquidos (>140 ml/kg/24 h) favorece la aparición de un conducto arterioso permeable (CAP) y de DBP.

La concentración inicial de oxígeno caliente y húmedo que se administre debe ser suficiente para obtener valores de presión arterial de oxígeno entre 50 y 70 mmHg (saturación del 91-95%) para mantener una oxigenación normal de los tejidos, a la vez que se reduce el riesgo de toxicidad por el oxígeno. Si no se puede mantener una saturación de oxígeno >90% con concentraciones inspiratorias de oxígeno del 40-70% o superiores, está indicada la CPAP a una presión de 5-10 cmH_2O con una cánula nasal, lo que suele elevar rápidamente la oxigenación. La CPAP reduce el cierre de los alveolos con déficit de sustancia tensioactiva y mejora la CRF y el equilibrio entre ventilación y perfusión. *La aplicación precoz de CPAP para estabilizar a los neonatos con MBPN desde el paritorio reduce la necesidad de ventilación*. Otra posibilidad es intubar al neonato con MBPN, administrar surfactante intratraqueal y a continuación extubarlo e instaurar la CPAP. Hacia las 72 horas de vida disminuyen bruscamente las necesidades de CPAP, de la cual puede destetarse poco después. Si el niño con SDR tratado con CPAP no puede mantener una saturación de oxígeno >90% mientras respira oxígeno al 40-70%, es necesaria la respiración asistida y la administración de agente tensioactivo.

Los recién nacidos con SDR grave y los que presentan complicaciones que provocan apnea persistente necesitan ventilación mecánica asistida. Las indicaciones razonables para su uso consisten en: 1) un pH en sangre arterial inferior a 7,20; 2) una Pco_2 en sangre arterial de 60 mmHg o más, y 3) una saturación de oxígeno <90% con concentraciones de oxígeno del 40-70% y CPAP de 5-10 cmH_2O. Los lactantes con apnea persistente también necesitan ventilación mecánica. La ventilación con

booksmedicos.org

presión positiva intermitente aplicada mediante respiradores de flujo continuo, ciclados por tiempo, con límite de presión es un método de ventilación mecánica convencional muy usado en los recién nacidos. Otros métodos de ventilación convencional son la ventilación obligatoria intermitente sincronizada (la frecuencia y presión se sincronizan con las respiraciones propias del paciente), de presión de soporte (el paciente desencadena cada respiración y se suministra una presión fija) y los ciclados por volumen (se fija un volumen corriente específico y la presión administrada varía) y combinaciones de todos ellos. La respiración asistida en los lactantes con SDR siempre debe incluir PEEP (v. cap. 71.1). Las frecuencias ventilatorias altas (≥60 por minuto) reducen las fugas de aire. Cuando se utilizan frecuencias de ventilación altas debe fijarse un tiempo de espiración suficiente para evitar una PEEP inadvertida.

El **objetivo de la ventilación mecánica** es mejorar la oxigenación y la eliminación del anhídrido carbónico sin causar barotrauma pulmonar ni toxicidad por el oxígeno. Después de valorar los riesgos de la hipoxia y la acidosis frente a los de la ventilación mecánica, se ha establecido que los niveles aceptables de los valores de la gasometría varían de un centro a otro y oscilan entre una Pa_{O_2} de 50-70 mmHg, una P_{CO_2} de 45-65 mmHg (y mayor después de los primeros días cuando el riesgo de HIV es menor) y un pH de 7,20-7,35. La **oxigenación** mejora durante la ventilación mecánica si se aumenta la fracción de oxígeno inspirada (F_{IO_2}) o la presión media en la vía respiratoria. Esta última puede incrementarse si se aumenta la presión inspiratoria máxima, el flujo de gas con PEEP y el cociente inspiración/espiración. Los cambios de presión suelen ser los más eficaces. No obstante, una PEEP excesiva puede dificultar el retorno venoso, con reducción del gasto cardíaco y del aporte de oxígeno a pesar de la mejoría de la Pa_{O_2}. Una PEEP de 4-6 cmH_2O suele ser segura y eficaz. La **eliminación del anhídrido carbónico** se consigue si se aumenta la presión inspiratoria máxima (volumen corriente) o la frecuencia del respirador.

Una estrategia para minimizar las lesiones pulmonares asociadas al respirador consiste en el uso de CPAP en lugar de la intubación endotraqueal. La menor necesidad de soporte ventilatorio con el uso de CPAP puede permitir que se mantenga la insuflación pulmonar, evitando el volutrauma secundario a la sobredistensión y a las atelectasias, o a ambas. Sin embargo, en los estudios controlados no se mencionan beneficios con la instauración precoz de CPAP comparados con la intubación y la administración profiláctica de sustancia tensioactiva, incluyendo una menor mortalidad o DBP con el tratamiento con CPAP.

La estrategia más evaluada con la ventilación mecánica convencional es la utilización de frecuencias altas y de volúmenes corrientes presumiblemente pequeños para mantener los valores de Pa_{CO_2} en intervalos comparables. Los metaanálisis de estudios aleatorizados controlados en los que se comparaban frecuencias altas (>60 respiraciones por minuto) y bajas (habitualmente entre 30 y 40 por minuto), con volúmenes corrientes bajos frente a altos, respectivamente, confirmaban que la estrategia con una frecuencia ventilatoria alta disminuía las fugas de aire y mostraba una tendencia hacia una mejoría de la supervivencia.

En caso de necesidad de ventilación mecánica puede emplearse una estrategia de ventilación con volúmenes corrientes pequeños e hipercapnia permisiva. La **hipercapnia permisiva** es una estrategia para el tratamiento de pacientes con soporte ventilatorio en los que la prioridad se centra en la prevención o la limitación de la lesión pulmonar mediante la tolerancia de valores de Pa_{CO_2} relativamente altos en lugar de mantener valores de gasometría normales. La hipercapnia permisiva puede aplicarse durante la CPAP y la ventilación mecánica. La ventilación ciclada por volumen le permite al médico fijar el volumen corriente que puede prevenir un volutrauma. Hay pocos datos sobre la ventilación ciclada por volumen, pero este modo ventilatorio puede disminuir las tasas de neumotórax y de DBP.

La hiperoxia también puede contribuir a la lesión pulmonar en los pretérmino. Sin embargo, un intervalo de oxigenación bajo (85-89%), comparado con uno alto (91-95%) aumenta la mortalidad y no modifica las tasas de DBP, DBP/mortalidad, ceguera o deterioro del desarrollo neurológico. **Por tanto, actualmente se recomienda que el intervalo de saturación de oxígeno sea del 91-95%.**

Muchos de los neonatos sometidos a ventilación mecánica reciben sedación o analgesia con benzodiazepinas y opiáceos (morfina, fentanilo), respectivamente. El uso del midazolam está aprobado en neonatos y tiene efectos sedantes demostrados. Los efectos hemodinámicos adversos y las mioclonías se han asociado a su administración en recién nacidos. Para evitarlos se recomienda una infusión continua o la administración de dosis individuales durante al menos 10 minutos. Los datos son insuficientes para valorar la eficacia y la seguridad del lorazepam. El diazepam no está recomendado debido a su semivida larga, sus metabolitos de acción larga y a la preocupación por el contenido de alcohol bencílico. La infusión continua de morfina en neonatos con MBPN que requieren ventilación mecánica no mejora las tasas de mortalidad, la HIV grave o la leucomalacia periventricular (LPV). El uso de dosis adicionales de morfina se asocia a un peor pronóstico.

La **ventilación de alta frecuencia (VAF)** consigue la ventilación minuto deseada usando volúmenes corrientes más pequeños y frecuencias más altas (300-1.200 respiraciones/min o 5-20 Hz). La VAF puede mejorar la eliminación del anhídrido carbónico y mejora la oxigenación de los pacientes que no responden a los respiradores convencionales y que tienen un SDR grave, enfisema intersticial, neumotórax recurrentes o neumonía por aspiración de meconio. La ventilación oscilatoria a alta frecuencia (VOAF) y la VAF en chorro (*jet*) (VAFJ) son los dos métodos de VAF utilizados con más frecuencia. La VOAF disminuye la DBP, pero aumenta las fugas de aire y puede aumentar el riesgo de hemorragia intracraneal. La combinación de estrategias de ventilación de alta frecuencia y oscilatoria que promueven el reclutamiento pulmonar y el tratamiento con agente tensioactivo puede mejorar el intercambio gaseoso. La VAFJ facilita la resolución de las fugas de aire. Cuando se compara el uso optativo de ventilación por oscilación o chorro de alta frecuencia con la ventilación convencional, no se observan ventajas si se usa como estrategia inicial para tratar el SDR del neonato.

El **déficit de agente tensioactivo** es la fisiopatología fundamental del SDR. Los efectos inmediatos de la terapia de sustitución de dicho agente son la mejoría de los gradientes de oxígeno alveolo-arteriales, la disminución del soporte ventilatorio, el aumento de la distensibilidad pulmonar y la mejoría del aspecto de la radiografía de tórax. El **tratamiento** del SDR que no responde a CPAP se inicia lo antes posible en las horas inmediatas al nacimiento administrando sustancia tensioactiva endotraqueal tras intubar al lactante. La dosis se administra a través del tubo endotraqueal cada 6-12 horas hasta un total de 2 a 4 dosis, según cada preparado. El agente tensioactivo exógeno debe ser administrado por un médico experto en reanimación neonatal y en tratamiento respiratorio. También se necesita personal de enfermería y fisioterapeutas respiratorios expertos en el tratamiento ventilatorio de los lactantes pretérmino. Asimismo, debe disponerse de equipos de monitorización adecuados (radiología, aparato para gasometría y pulsioxímetros). Las complicaciones de la terapia con agente tensioactivo consisten en hipoxia transitoria, hipercapnia, bradicardia e hipotensión, bloqueo del tubo endotraqueal y hemorragia pulmonar (v. cap. 101.13).

Son varios los preparados de agente tensioactivo disponibles, tanto sintéticos como naturales, derivados de fuentes animales. La ausencia de disminución en las tasas de DBP tras esta terapia de sustitución probablemente se deba en parte a la supervivencia de los lactantes con un SDR grave que habrían fallecido sin la administración de dicha sustancia. Los lactantes que necesitan soporte respiratorio después de cumplir la semana de vida pueden experimentar episodios transitorios de disfunción de la sustancia tensioactiva asociada a déficit de SP-B y SP-C, que se asocian transitoriamente a episodios de infección y de deterioro respiratorio, y en estos casos la administración de sustancia tensioactiva puede ser beneficiosa.

Las **estrategias para el destete** de los respiradores varían mucho y dependen de la mecánica pulmonar y de la disponibilidad de modos de ventilación (soporte de presión). Una vez extubados, muchos neonatos pasan a CPAP nasal para evitar el desarrollo de atelectasias tras la extubación y disminuir la tasa de reintubación. La ventilación nasal intermitente sincronizada ha demostrado que puede disminuir la necesidad de reintubación en los niños prematuros. Suele usarse un flujo alto (1-2 l/min) o una cánula nasal con un flujo alto, humidificado y caliente (2-8 l/min) para el soporte de los recién nacidos a término y próximos a término tras la extubación y para destetar de la CPAP nasal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

a los neonatos prematuros. Una dosis de carga con metilxantinas puede mejorar el éxito de la extubación.

Tratamientos farmacológicos

Existen varias opciones farmacológicas para el tratamiento del SDR, para tratar selectivamente a los lactantes que siguen necesitando apoyo respiratorio y para tratar a aquellos que desarrollan DBP. La mortalidad y/o la DBP a las 36 semanas disminuyen con una administración moderadamente temprana (7-14 días) de corticoides. La administración precoz (<96 horas) y la tardía (>2-3 semanas) de corticoides se han evaluado mediante metaanálisis y los resultados son bastante similares. No obstante, hay **efectos adversos a corto plazo** como hiperglucemia, hipertensión, hemorragia digestiva, perforación gastrointestinal, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, ganancia de peso escasa, crecimiento deficiente de la cabeza y una tendencia hacia una incidencia mayor de LPV. Además, los datos que demuestran una mayor incidencia de retrasos en el desarrollo neurológico y de parálisis cerebral en los lactantes asignados al azar para recibir corticoides sistémicos levantan dudas sobre las consecuencias adversas a largo plazo con esta terapia. Así pues, el Consensus Group of the American Academy of Pediatrics y la Canadian Pediatric Society no recomiendan la utilización rutinaria de corticoides sistémicos para prevenir o tratar la DBP. La administración de corticoides inhalados a los niños pretérmino ventilados durante las 2 primeras semanas de vida disminuía la necesidad de corticoides sistémicos y tendía a disminuir la tasa de mortalidad y/o de DBP en la semana 36 sin un aumento en los efectos adversos.

El óxido nítrico inhalado se ha evaluado en niños pretérmino después de observar su eficacia en los lactantes a término y en los nacidos casi a término con insuficiencia respiratoria hipóxica. El **óxido nítrico inhalado (iNO)** disminuye la necesidad de oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO) en los lactantes a término y casi a término con insuficiencia respiratoria hipóxica o hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. A pesar de los resultados optimistas derivados de un estudio controlado aleatorizado a gran escala, los estudios en lactantes pretérmino mencionan efectos heterogéneos sobre la DBP, la mortalidad y otras consecuencias. Los datos más actuales no respaldan la administración sistemática de iNO en los lactantes pretérmino con insuficiencia respiratoria hipóxica.

Se ha intentado prevenir el fracaso de la extubación con varias estrategias farmacológicas. Parece que las metilxantinas tienen un efecto importante sobre la reducción del fracaso de la extubación. Del mismo modo, el uso de corticoides sistémicos antes de la extubación disminuye la necesidad de reintubación (del 10% al 1%). Por el contrario, la administración de epinefrina racémica después de la extubación no mejora la función pulmonar ni la tasa de fracaso de la extubación.

La **acidosis metabólica** del SDR puede deberse a asfixia e hipotensión perinatales y suele observarse en niños que han precisado una reanimación prolongada (v. cap. 100). Se puede administrar 1-2 mEq/kg de bicarbonato sódico a lo largo de 15-20 minutos a través de una vena periférica o umbilical, seguida de una reevaluación del estado acidobásico a los 30 minutos, o esta dosis se puede administrar a lo largo de varias horas. A veces, el bicarbonato sódico se administra como medida de urgencia a través de un catéter venoso umbilical. Esta terapia alcalina puede producir descamación de la piel por infiltración, aumento de la osmolaridad del suero, hipernatremia, hipocalcemia, hipopotasemia y lesión hepática si las soluciones concentradas se administran con rapidez a través de un catéter en la vena umbilical enclavado en el hígado.

La **monitorización de la presión arterial aórtica** a través de un catéter en la arteria umbilical o una arteria periférica, o con una técnica oscilométrica, puede facilitar el tratamiento de los estados similares al shock que aparecen durante la primera hora de vida de un niño con MBPN que ha sufrido asfixia o que ha desarrollado dificultad respiratoria grave (v. fig. 100-2 en el cap. 100). La posición de un catéter umbilical radiopaco debe comprobarse radiológicamente tras su inserción (v. fig. 101-5). La punta de un catéter de arteria umbilical debe quedar inmediatamente por encima de la bifurcación de la aorta (L3-L5) o encima del eje celíaco (T6-T10). Las localizaciones de elección para los catéteres periféricos son las arterias radial o tibial posterior. La colocación y la supervisión deben ser llevadas a cabo por personal con experiencia. Los catéteres deben retirarse lo antes posible, siempre y cuando hayan desaparecido las indicaciones que obligaron a su colocación, y normalmente cuando el niño está estable y la FIO_2 es <40%. La hipotensión y un flujo bajo en la vena cava superior (VCS) se asocian con una mayor morbilidad del SNC y mortalidad y deben ser tratados mediante el aumento prudente de la volemia (cristaloides) y la administración precoz de vasopresores. La dopamina es más eficaz para aumentar la presión arterial que la dobutamina. La hipotensión puede ser refractaria a los vasopresores, pero ser sensible a los glucocorticoides, especialmente en neonatos con un peso inferior a 1.000 g. Esta hipotensión puede deberse a insuficiencia suprarrenal transitoria del lactante prematuro enfermo. El tratamiento debe hacerse con una dosis de 1-2 mg/kg/dosis de hidrocortisona cada 6-12 horas (v. cap. 98).

La **monitorización periódica de la Pao_2, la $Paco_2$ y el pH** constituye una parte importante del tratamiento y se convierte en esencial si se utiliza ventilación asistida. También se puede controlar de forma continua la Po_2 tisular mediante electrodos transcutáneos o con pulsioximetría (saturación de oxígeno). Las muestras de sangre capilar tienen un valor limitado para la determinación de la Po_2, pero pueden servir para valorar la $Paco_2$ y el pH.

Como es difícil distinguir el SDR de las infecciones causadas por **estreptococos del grupo B** o por otras bacterias, está indicada la antibioticoterapia empírica hasta que se disponga de los resultados de los hemocultivos. Se recomienda penicilina o ampicilina con aminoglucósidos, aunque la elección del antibiótico depende de los patrones recientes de sensibilidad bacteriana del hospital donde se esté tratando al niño (v. cap. 109).

COMPLICACIONES DEL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA Y DE LOS CUIDADOS INTENSIVOS

Las complicaciones más graves de la **intubación traqueal** son el neumotórax y otras fugas de aire, la asfixia debida a la obstrucción o el desplazamiento del tubo, la bradicardia durante la intubación o la aspiración y el desarrollo posterior de una estenosis subglótica. Otras complicaciones son la hemorragia debida a traumatismos durante la intubación, los seudodivertículos faríngeos posteriores, la necesidad de traqueostomía, la ulceración de los orificios nasales por la presión del tubo, la estenosis permanente de las fosas nasales por la lesión y cicatrización del tejido debidas a la irritación o a la infección alrededor del tubo, la erosión del paladar, el arrancamiento de una cuerda vocal, la úlcera laríngea, el papiloma de una cuerda vocal, la afonía persistente, el estridor o el edema laríngeos.

Para disminuir la incidencia de estas complicaciones se deben poner en práctica medidas como la intubación por personal cualificado, la fijación adecuada del tubo, el uso de tubos endotraqueales de polivinilo, la utilización del tubo de tamaño más pequeño que consiga una ventilación eficaz para intentar disminuir la isquemia y la necrosis local por presión, evitar los cambios frecuentes y el movimiento del tubo una vez colocado, evitar aspiraciones demasiado frecuentes y enérgicas, y prevenir la infección mediante una limpieza meticulosa y la esterilización frecuente de todos los aparatos conectados o que pasen por el tubo. El personal que introduce el tubo endotraqueal y cuida de su estado debe ser experto y habilidoso.

Los riesgos asociados a la **cateterización de la arteria umbilical** consisten en embolias, espasmos, trombosis y perforaciones vasculares, necrosis isquémica o química de vísceras abdominales, infección, hemorragia accidental, hipertensión y deterioro de la circulación de las piernas con la gangrena consiguiente. La aortografía ha demostrado la presencia de coágulos en las puntas o alrededor de ésta, del 95% de los catéteres colocados en la arteria umbilical. La ecografía aórtica permite comprobar la existencia de trombosis. El riesgo de una complicación clínica grave secundaria al cateterismo umbilical parece situarse entre el 2% y el 5%.

Durante la cateterización de una arteria umbilical, una pierna puede aparecer blanca de forma transitoria. Suele deberse a un espasmo arterial reflejo cuya incidencia disminuye si se utilizan los catéteres de menor diámetro, sobre todo en los recién nacidos muy pequeños. Se debe retirar de inmediato el catéter e intentar introducirlo en la otra arteria.

booksmedicos.org

El espasmo que persiste después de retirar el catéter puede aliviarse mediante una pequeña cantidad de nitroglicerina tópica aplicada sobre la zona afectada o calentando la pierna opuesta. La extracción de sangre de la arteria radial también puede causar un espasmo o una trombosis similar, cuyo tratamiento es el mismo de antes. Los espasmos intermitentes intensos o que no ceden pueden responder a la administración tópica y cuidadosa de nitroglicerina. Los espasmos o la trombosis que no responden al tratamiento pueden dar lugar a gangrena del órgano o de la zona irrigada por el vaso.

Es raro que se origine una hemorragia importante al retirar el catéter. Pueden formarse trombos dentro de la arteria o en el interior del catéter y su incidencia disminuye si se utiliza un catéter de punta lisa con un agujero único en su punta, purgando el catéter con una pequeña cantidad de suero salino heparinizado o con una infusión continua que contenga 1-2 U/ml de heparina. Se pueden disminuir los riesgos de formación de trombos que pueden producir oclusión vascular si se retira el catéter cuando se observan los primeros signos de trombosis, como estrechamiento de la presión del pulso y la desaparición de la hendidura dícrota de la curva de presión que sigue al pico sistólico. Algunos autores prefieren utilizar la arteria umbilical sólo para extraer muestras de sangre y dejar el catéter lleno de suero salino heparinizado entre las extracciones. Un pequeño porcentaje de neonatos puede desarrollar **hipertensión vasculorrenal** después de varios días o semanas de cateterización de la arteria umbilical.

La cateterización de la vena umbilical se asocia a muchos de los mismos riesgos que la cateterización de la arteria. Un riesgo añadido es la perforación cardíaca y el taponamiento pericárdico; puede aparecer hipertensión portal secundaria a trombosis de la vena porta, sobre todo en presencia de onfalitis.

La extravasación extrapulmonar de aire es otra posible complicación del tratamiento del SDR (v. cap. 101.12).

Algunos neonatos con SDR pueden presentar cortocircuitos importantes a través de un **conducto arterioso permeable (CAP).** El cierre tardío del CAP se asocia a hipoxia, acidosis o presión pulmonar aumentada secundarias a vasoconstricción, hipotensión sistémica, inmadurez y liberación local de prostaglandinas que dilatan el conducto. Al principio, estos cortocircuitos a través del CAP pueden ser bidireccionales o de derecha a izquierda. Cuando el SDR desaparece, la resistencia vascular pulmonar disminuye y puede haber un cortocircuito de izquierda a derecha que produzca sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo y edema pulmonar. Las manifestaciones del CAP pueden consistir en: 1) un precordio hiperdinámico, pulsos periféricos saltones, aumento de la presión diferencial (del pulso) y un soplo sistólico o continuo, con o sin extensión a la diástole o un soplo diastólico apical, o chasquidos múltiples que parecen el sonido de los dados al agitarse; 2) signos radiográficos de cardiomegalia y aumento de la trama vascular pulmonar; 3) hepatomegalia; 4) aumento de la dependencia del oxígeno, y 5) retención de anhídrido carbónico. La visualización ecocardiográfica del CAP mediante Doppler con la demostración del cortocircuito de izquierda a derecha o bidireccional confirma el **diagnóstico.** El «cierre» profiláctico antes de los síntomas o signos del CAP, el cierre del CAP asintomático pero detectado en la clínica y el cierre del CAP sintomático son tres estrategias para tratar el CAP. Las medidas consisten en restricción de líquidos, administración de inhibidores de la ciclooxigenasa (indometacina e ibuprofeno) para cerrar el conducto y el cierre quirúrgico. Deben sopesarse los beneficios a corto plazo con los efectos secundarios como la disfunción renal transitoria y un posible aumento del riesgo de perforación intestinal con la indometacina. Sigue habiendo mucha incertidumbre sobre cuál es la «mejor práctica» para el tratamiento del CAP. Muchos neonatos responden a las medidas generales de soporte, como la restricción de líquidos. El cierre médico y/o quirúrgico del conducto está indicado en los recién nacidos prematuros con un CAP grande en los que se produce un retraso en la mejoría clínica o un deterioro tras la mejoría clínica inicial del SDR. La indometacina intravenosa (0,1-0,2 mg/kg/dosis) se administra en tres dosis cada 12-24 horas; es posible que haya que repetir una vez el ciclo de tratamiento, y en algunos niños sintomáticos hasta dos veces. La ligadura quirúrgica suele ser el paso siguiente si no se produce el cierre del conducto en un paciente sintomático. La indometacina a dosis baja de forma profiláctica administrada después del nacimiento disminuye la incidencia de hemorragia intraventricular y la persistencia del conducto arterioso y mejora la tasa de cierre permanente del conducto, incluso en los lactantes más inmaduros. Las **contraindicaciones** de la indometacina son la trombocitopenia ($<$50.000/plaquetas/mm^3), los trastornos hemorrágicos, la oliguria (diuresis $<$1 ml/kg/h), la enterocolitis necrosante, la perforación intestinal aislada y la elevación de la creatinina plasmática ($>$1,8 mg/dl). El cierre quirúrgico está indicado en los recién nacidos con CAP sintomático que no se cierra con indometacina o que presentan contraindicaciones para la indometacina. La mortalidad quirúrgica es muy baja, incluso en el grupo de neonatos que presentan un peso extremadamente bajo al nacer. Las complicaciones de la cirugía abarcan el síndrome de Horner, la lesión del nervio laríngeo recurrente, el quilotórax, la hipertensión transitoria, el neumotórax y la hemorragia en el lugar de la intervención. De forma infrecuente se ha descrito la ligadura involuntaria de la arteria pulmonar izquierda o del cayado aórtico transversal.

El ibuprofeno intravenoso puede ser una alternativa a la indometacina; es tan eficaz para cerrar el CAP sin reducir el flujo sanguíneo cerebral, mesentérico o renal. Comparado con la indometacina, el ibuprofeno disminuye el riesgo de oliguria.

La **displasia broncopulmonar (DBP)** se debe a una lesión pulmonar en niños que requieren ventilación mecánica y oxigenoterapia. Las características clínicas, radiológicas e histológicas de la **DBP clásica** descrita por Northway en 1967, en una era anterior al uso generalizado de los corticoides prenatales y del agente tensioactivo posnatal, eran las de una enfermedad de los recién nacidos pretérmino más maduros con SDR tratado con ventilación con presión positiva y oxígeno. La **DBP actual** es una enfermedad que se observa sobre todo en neonatos de menos de 1.000 g nacidos antes de la semana 28 de gestación; algunos de ellos no presentan la enfermedad pulmonar al nacimiento o ésta es mínima, pero desarrollan una insuficiencia respiratoria progresiva en las primeras semanas de vida.

La mayoría de los recién nacidos de hoy en día con DBP presentan cambios morfoméricos de la vía respiratoria con hipoplasia alveolar, fibrosis variables de la pared sacular y patología mínima de las vías respiratorias. Algunas muestras también presentan disminución del desarrollo de la microvasculatura pulmonar. La histopatología de la DBP indica interferencia con la maduración de la anatomía pulmonar normal que puede evitar el crecimiento y desarrollo pulmonares posteriores. La patogenia de la DBP es multifactorial y afecta tanto a los pulmones como al corazón. El SDR es una enfermedad en la que se produce un colapso alveolar progresivo. El colapso alveolar **(atelectotrauma)** secundario a un déficit de agente tensioactivo, junto con la sobredistensión pulmonar fásica **(volutrauma)** inducida por el respirador favorecen la lesión. El daño del oxígeno se debe a la producción de radicales libres que no pueden ser metabolizados por los sistemas antioxidantes inmaduros de los neonatos con MBPN. La ventilación mecánica y el oxígeno dañan el pulmón al afectar al desarrollo alveolar y vascular. Además, la inflamación (que se mide por los neutrófilos circulantes, los neutrófilos y macrófagos en el líquido alveolar y las citocinas proinflamatorias) contribuye a que la lesión pulmonar progrese. Algunos factores clínicos graves, como la inmadurez, la coriamnionitis, la infección, el CAP sintomático y la malnutrición contribuyen al desarrollo de la DBP.

La frecuencia de DBP es inversamente proporcional a la edad gestacional y también a la presencia de enfisema intersticial, sexo masculino, una $Paco_2$ baja durante el tratamiento del SDR, CAP, presión inspiratoria máxima alta, aumento de resistencia de las vías respiratorias en la primera semana de vida, aumento de la presión de la arteria pulmonar y, posiblemente, antecedentes familiares de atopia o asma. Los polimorfismos genéticos pueden aumentar el riesgo de DBP. Algunos recién nacidos con MBPN sin SDR y que necesitan ventilación mecánica para tratar la apnea o la insuficiencia respiratoria pueden desarrollar una DBP que no sigue el patrón clásico. El exceso de hidratación durante los primeros días de vida también puede contribuir al desarrollo de DBP. Los suplementos de vitamina A (5.000 UI por vía intramuscular 3 veces por semana durante 4 semanas) disminuyen el riesgo de DBP en los neonatos con MBPN (1 caso prevenido de cada 14-15 tratados). El uso temprano de CPAP nasal y la extubación rápida para pasar a CPAP nasal se asocian con un menor riesgo de DBP.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

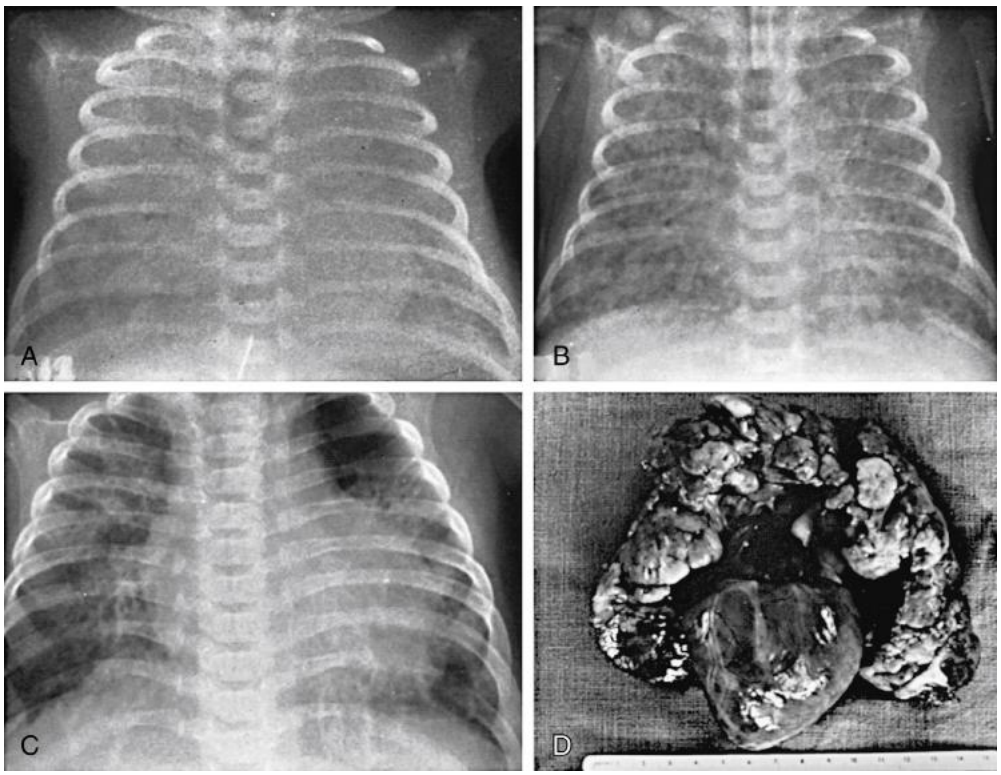

Figura 101-6 Cambios pulmonares en niños tratados con presión positiva intermitente prolongada y con una concentración de oxígeno del 80% al 100% durante el período posnatal inmediato por un síndrome clínico de enfermedad de la membrana hialina. **A,** Niño de 5 días con opacificación casi completa de los pulmones. **B,** Niño de 13 días con «pulmones con burbujas» que simulan el aspecto radiográfico del síndrome de Wilson-Mikity. **C,** Niño de 7 meses con bandas densas e irregulares en ambos pulmones, hiperinsuflación y cardiomegalia que sugiere enfermedad pulmonar crónica. **D,** Ventrículo derecho grande y pulmón en empedrado, irregularmente aireado, de un niño que murió a los 11 meses de edad. Este niño tenía también un conducto arterioso permeable. *(De Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY: Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease,* N Engl J Med *276:357–368, 1967.)*

En lugar de presentar la mejoría habitual a los 3 o 4 días, como ocurre en la evolución natural del SDR, algunos niños desarrollan una mayor necesidad de oxígeno y soporte respiratorio. La dificultad respiratoria persiste o empeora y se manifiesta por hipoxia, hipercapnia, dependencia del oxígeno y, en los casos graves, por el desarrollo de una insuficiencia cardíaca derecha. La radiografía de tórax puede mostrar enfisema intersticial pulmonar, atelectasias que se desplazan con hiperinsuflación concomitante y formación de quistes (fig. 101-6). Se han descrito cuatro estadios en la anatomía patológica de la DBP clásica: lesión pulmonar aguda, bronquiolitis exudativa, bronquiolitis proliferativa y bronquiolitis fibroproliferativa obliterante. El estudio histológico de esta fase (10-20 días) muestra la formación de membrana hialina residual, coalescencia alveolar progresiva con atelectasia de los alveolos adyacentes, edema intersticial, engrosamiento focal importante de la membrana basal y una amplia metaplasia e hiperplasia de la mucosa de los bronquios y bronquiolos. Todos estos signos se asocian a una mala distribución de la ventilación. La anatomía patológica de los neonatos que fallecen en la fase tardía de la DBP muestra cardiomegalia y alteraciones pulmonares que consisten en áreas focales de enfisema con hipertrofia del músculo liso peribronquial de los bronquiolos tributarios, cierta fibrosis perimucosa y metaplasia diseminada de la mucosa bronquiolar, engrosamiento de las membranas basales y separación entre los capilares y las células epiteliales de los alveolos.

La DBP puede clasificarse en función de la necesidad de oxígeno complementario (tabla 101-2). Los neonatos que reciben una presión de soporte positiva o ≥30% de oxígeno suplementario en la semana 36 o al alta (lo que ocurra en primer lugar) se diagnostican de DBP grave. Aquellos que reciben entre un 22% y un 29% de oxígeno se diagnostican de DBP moderada. Los que necesitan suplementos de oxígeno durante >28 días pero respiran aire ambiente en la semana 36 o al alta presentan una DBP leve. Los que reciben <30% de oxígeno deben someterse a una reducción gradual del 2% en el oxígeno suplementario hasta pasar a aire ambiente mientras se les observa continuamente y con monitorización de la saturación de oxígeno para determinar si pueden destetarse del oxígeno (definición fisiológica de la DBP). Esta prueba es sumamente fiable y guarda relación con el alta domiciliaria con oxígeno, la duración de la estancia hospitalaria y los reingresos hospitalarios durante el primer año de vida.

La DBP grave requiere ventilación mecánica prolongada. Debe intentarse el destete gradual del respirador a pesar de las elevaciones en la $Paco_2$, ya que la hipercapnia puede deberse al atrapamiento de aire más que a una ventilación por minuto inadecuada. Se aceptan las gasometrías con hipercapnia y pH >7,20 y Pao_2 de 50-70 mmHg con una saturación de oxígeno del 91-95%. Unos valores de Pao_2 menores pueden agravar la hipertensión pulmonar y provocar cor pulmonale, por lo que el límite inferior de la oxigenación en los neonatos con DBP es mayor que en el SDR. La obstrucción de la vía respiratoria en la DBP puede deberse a la producción de moco o edema, al broncoespasmo y al colapso de la vía respiratoria por una traqueomalacia adquirida. Estos cuadros pueden contribuir a la aparición de «crisis de cianosis». Por otra parte, estas crisis de cianosis pueden deberse a vasoespasmos pulmonares o disfunción del ventrículo derecho.

El **tratamiento** de la DBP consiste en soporte nutricional, restricción de líquidos, tratamiento farmacológico, mantenimiento de una oxigenación adecuada y un tratamiento precoz de las infecciones. La recuperación depende del crecimiento del tejido pulmonar y del remodelado del lecho vascular pulmonar, por lo que hay que vigilar su crecimiento. Para ello se necesitan suplementos nutritivos que proporcionen calorías adicionales (24-30 cal/30 ml de fórmula), proteínas (3-3,5 g/kg/24 h) y grasa (3 g/kg/24 h). El tratamiento diurético mejora a corto plazo la mecánica pulmonar y puede reducir las necesidades de oxígeno y de ventilación. La furosemida (1 mg/kg/dosis por vía intravenosa 2 veces al día o 2 mg/kg/dosis por vía oral 2 veces al día) administrada diariamente o cada 2 días es el tratamiento de elección para la sobrecarga de líquidos en los neonatos con DBP. Se ha demostrado que este diurético de asa disminuye el enfisema intersticial pulmonar (EIP) y la resistencia vascular pulmonar, mejora la

booksmedicos.org

Tabla 101-2 Definición de displasia broncopulmonar: criterios diagnósticos*

	EDAD GESTACIONAL	
	<32 semanas	**≥32 semanas**
Momento de la evaluación	36 semanas de edad desde la última regla o al dar el alta, lo que suceda primero Tratamiento con oxígeno >21% durante al menos 28 días **más**	Edad de gestación posnatal >28 días pero <56 días o al dar el alta, lo que suceda primero Tratamiento con oxígeno >21% durante al menos 28 días **más**
DBP leve	Respirando aire ambiente en la semana 36 desde la última regla o al dar el alta, lo que suceda primero	Respirando aire ambiente a los 56 días de edad posnatal o al dar el alta, lo que suceda primero
DBP moderada	Necesidad† de oxígeno <30% en la semana 36 desde la última regla o al dar el alta, lo que suceda primero	Necesidad† de oxígeno <30% a los 56 días de edad posnatal o al dar el alta, lo que suceda primero
DBP grave	Necesidad† de oxígeno ≥30% y/o presión positiva (VPP o CPAP nasal) en la semana 36 desde la última regla o al dar el alta, lo que suceda primero	Necesidad† de oxígeno ≥30% y/o presión positiva (VPP o CPAP nasal) a los 56 días de edad posnatal o al dar el alta, lo que suceda primero

*La DBP suele aparecer en los neonatos que han sido tratados con oxígeno y VPP por insuficiencia respiratoria, sobre todo por síndrome de dificultad respiratoria. La persistencia de los rasgos clínicos de enfermedad respiratoria (taquipnea, retracciones, crepitantes) se considera común a la definición amplia de la DBP y todavía no se han incluido en los criterios diagnósticos que definen la gravedad de la DBP. Los neonatos que han recibido O_2 a una concentración >21% y/o ventilación con presión positiva por un trastorno no respiratorio (p. ej., apnea central o parálisis del diafragma) no presentan DBP a menos que también desarrollen una enfermedad pulmonar parenquimatosa y características clínicas de dificultad respiratoria. Un día de tratamiento con O_2 a concentraciones >21% significa que el neonato recibe oxígeno a una concentración >21% durante más de 12 horas ese día. El tratamiento con O_2 a concentraciones >21% y/o ventilación con presión positiva en la semana 36 tras la última regla o en el día 56 de edad posnatal o al dar el alta no debería ser algo «puntual», sino la terapia diaria habitual del neonato durante unos días antes y después de la semana 36 tras la última regla, o del día 56 de edad posnatal o al dar el alta.

†Prueba fisiológica que confirma que la necesidad de oxígeno en el momento de la evaluación está por definir. Esta evaluación puede incluir un intervalo de saturación por pulsioximetría.

CPAP, presión positiva continua en las vías respiratorias; DBP, displasia broncopulmonar; VPP, ventilación con presión positiva.

De Jobe AH, Bancalari E: Bronchopulmonary dysplasia, Am J Respir Crit Care Med *163:1723–1729, 2001.*

función pulmonar y facilita el destete de la ventilación mecánica y del oxígeno. Son frecuentes los efectos secundarios del tratamiento diurético a largo plazo como hiponatremia, hipopotasemia, alcalosis, azoemia, hipocalcemia, hipercalciuria, colelitiasis, urolitiasis, nefrocalcinosis y ototoxicidad. A veces es necesario un complemento con cloruro potásico. La hiponatremia debe tratarse con restricción de líquidos y una disminución de la dosis o de la frecuencia de la furosemida. En neonatos con DBP se han usado diuréticos tiazídicos. Varios ensayos del uso combinado de diuréticos tiazídicos con espironolactona han demostrado un aumento de la diuresis, con o sin mejoría de la mecánica pulmonar en recién nacidos con DBP. Los efectos secundarios consisten en un desequilibrio electrolítico.

Los broncodilatadores inhalados mejoran la mecánica pulmonar al disminuir la resistencia de las vías respiratorias. El albuterol es un agonista β_2 específico usado para tratar el broncoespasmo en neonatos con DBP. Mejora la distensibilidad pulmonar al disminuir la resistencia de las vías respiratorias mediante relajación de las células del músculo liso. Los cambios en la mecánica pulmonar pueden durar 4-6 horas. Los efectos secundarios consisten en hipertensión y taquicardia. El bromuro de ipratropio es un antagonista muscarínico relacionado con la atropina pero con efectos broncodilatadores más potentes. En la DBP, la inhalación de bromuro de ipratropio mejora la función pulmonar. La combinación de albuterol y bromuro de ipratropio puede ser más eficaz que cualquiera de los dos fármacos por separado. Se han descrito pocos efectos secundarios. Con las técnicas de administración de aerosoles actuales se desconoce la cantidad exacta de fármaco que se administra a las vías respiratorias y los pulmones de los neonatos con DBP, sobre todo si dependen de un respirador. Como parece que la relajación del músculo liso no se produce durante las primeras semanas de vida, no está indicado el tratamiento con aerosoles en las primeras fases de la DBP. Las metilxantinas se utilizan para aumentar el impulso respiratorio, disminuir la apnea y mejorar la contractibilidad diafragmática. Estas sustancias también pueden disminuir la RVP y aumentar la distensibilidad pulmonar en los neonatos con DBP, probablemente mediante relajación directa del músculo liso. También tienen efectos diuréticos y pueden acelerar el destete de la ventilación mecánica. Se ha demostrado que existe sinergia entre la teofilina y los diuréticos. La teofilina tiene una semivida de 30-40 horas, se metaboliza principalmente en cafeína en el hígado y puede desencadenar efectos secundarios como taquicardia, reflujo gastroesofágico, agitación y convulsiones. La cafeína presenta una semivida más larga que la teofilina. Ambas pueden administrarse por vía intravenosa y entérica.

La terapia preventiva con dexametasona posnatal disminuye el tiempo hasta la extubación y puede reducir el riesgo de DBP, pero se asocia con riesgos a corto y largo plazo que consisten en hipertensión, hiperglucemia, hemorragias y perforación digestivas, sepsis, miocardiopatía hipertrófica, escasa ganancia ponderal y retraso del crecimiento de la cabeza. No se mejora la supervivencia y los niños que han sido tratados con dexametasona tienen mayor riesgo de retraso del desarrollo neurológico y parálisis cerebral. No se recomienda la administración de dexametasona para prevenir o tratar la DBP, a menos que exista enfermedad pulmonar grave, como por ejemplo una dependencia del ventilador durante al menos 1-2 semanas tras el nacimiento. Un ciclo de tratamiento rápido y decreciente comenzando con 0,25 mg/kg/día y que dure 5-7 días puede ser adecuado. La beclometasona inhalada no previene la DBP, pero disminuye la necesidad de corticoides sistémicos. Los corticoides inhalados facilitan una extubación más rápida de los neonatos con DBP y ventilación mecánica.

Las anomalías fisiológicas de la circulación pulmonar en la DBP consisten en un aumento de la resistencia vascular pulmonar y vasorreactividad patológica. La exposición aguda, incluso a niveles modestos de hipoxemia, causa grandes elevaciones de la presión de la arteria pulmonar en los neonatos con DBP e hipertensión pulmonar. Para disminuir la presión de la arteria pulmonar se pueden usar saturaciones más altas de oxígeno. La recomendación actual para el tratamiento de los pacientes con DBP e hipertensión pulmonar es mantener los valores de la saturación de oxígeno en el intervalo del 91-95%.

Las dosis bajas de iNO no tienen efectos agudos sobre la función pulmonar, cardíaca y sobre la oxigenación en la DBP. El uso de dosis bajas de iNO puede mejorar la oxigenación en algunos neonatos con DBP grave al disminuir la F_{IO_2} y el soporte respiratorio.

PRONÓSTICO

La morbilidad y la mortalidad asociadas al SDR y a otras enfermedades neonatales agudas pueden disminuirse notablemente si se instaura una observación y unos cuidados intensivos precoces en los recién nacidos de alto riesgo. Los corticoides prenatales, la administración de agente tensioactivo después del nacimiento y la mejoría en los métodos de ventilación han conseguido disminuir la mortalidad por SDR (≈10%). La mortalidad aumenta a medida que decrece la edad de gestación. Los resultados óptimos se asocian a la disponibilidad de personal experto y hábil, de una buena regionalización de las unidades hospitalarias especialmente diseñadas y organizadas, de un equipo adecuado y de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ausencia de complicaciones como asfixia grave, hemorragia intracraneal o malformaciones congénitas irremediables. El tratamiento con agente tensioactivo ha disminuido la mortalidad por SDR casi un 40%; sin embargo, no ha podido modificar la incidencia de DBP.

Aunque un 85-90% de los niños que sobreviven a un SDR que han necesitado soporte ventilatorio con respirador son normales, el pronóstico final es mucho mejor para los que pesan más de 1.500 g al nacer. El pronóstico a largo plazo para la función pulmonar normal es excelente para la mayoría de los niños que sobreviven a un SDR. Los supervivientes de una insuficiencia respiratoria neonatal grave pueden desarrollar alteraciones pulmonares o del desarrollo neurológico graves.

La ventilación prolongada, la HIV, la hipertensión pulmonar, el cor pulmonale y la dependencia de oxígeno más allá del primer año de vida indican un pronóstico desfavorable. La mortalidad oscila entre el 10% y el 25% de los niños con DBP y es mayor en los que siguen con ventilación mecánica durante más de 6 meses. La insuficiencia cardiorrespiratoria asociada a cor pulmonale e infección adquirida (virus respiratorio sincitial) son causas frecuentes de muerte. Los supervivientes con DBP a menudo se van de alta con un régimen de oxígeno, diuréticos y broncodilatadores.

En la mayoría de los supervivientes, la función pulmonar mejora lentamente debido a un crecimiento y una curación continuos de los pulmones y las vías respiratorias. La rehospitalización por deterioro de la función pulmonar es más frecuente durante los 2 primeros años de vida. La frecuencia de aparición de síntomas disminuye gradualmente en los niños de 6-9 años en comparación con la que se aprecia en los 2 primeros años. Algunos niños de 7-10 años siguen teniendo síntomas respiratorios y pruebas patológicas de la función pulmonar. Las pruebas funcionales respiratorias en los niños con antecedentes de DBP muestran persistencia de las anomalías con una obstrucción clínica moderada del flujo espiratorio. Aproximadamente el 25-50% de los lactantes de muy bajo peso al nacer y más del 50% de los niños nacidos antes de la semana 26 de la gestación mantienen una espirometría anormal en la preadolescencia. Muchos padecen asma y responden a tratamiento broncodilatador. Los lactantes con riesgo de infecciones graves por el virus respiratorio sincitial deben recibir tratamiento profiláctico (v. cap. 260). Algunos adolescentes y adultos que sobreviven a la DBP pueden presentar obstrucción de las vías respiratorias, hiperreactividad e hiperinsuflación. La TC de tórax de alta resolución o los estudios con RM en niños y adultos con antecedentes de DBP muestran anomalías pulmonares que se correlacionan directamente con el grado de alteración de la función pulmonar.

Entre las complicaciones no respiratorias de la DBP están el retraso del crecimiento, el retraso psicomotor y el estrés de los progenitores, así como secuelas del tratamiento, como nefrolitiasis, osteopenia y desequilibrios electrolíticos. Los problemas de las vías respiratorias, como hipertrofia amigdalina y adenoidea, parálisis de cuerdas vocales, estenosis subglótica y traqueomalacia son frecuentes y pueden agravar o causar hipertensión pulmonar. La estenosis subglótica puede obligar a realizar una traqueostomía o un procedimiento de separación de la porción anterior de la membrana cricoidea para mitigar la obstrucción de las vías respiratorias. Entre las complicaciones cardíacas de la DBP están la hipertensión pulmonar, el cor pulmonale, la hipertensión sistémica, la hipertrofia del ventrículo izquierdo y el desarrollo de vasos colaterales aortopulmonares, que, si son grandes, pueden provocar insuficiencia cardíaca.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

101.4 Taquipnea transitoria del recién nacido

Namasivayam Ambalavanan y Waldemar A. Carlo

La taquipnea transitoria es más frecuente en niños nacidos a término por cesárea. Se caracteriza por una taquipnea de comienzo precoz, en ocasiones con retracciones o con quejido espiratorio, y a veces aparece cianosis que mejora al administrar mínimas cantidades de oxígeno (<40%). La recuperación suele producirse rápidamente a lo largo de 3 días. En general, los pulmones están limpios, sin estertores ni sibilancias, y la radiografía de tórax refleja una trama vascular pulmonar claramente visible, líquido en las fisuras intralobares, hiperaireación, un diafragma plano y, en raras ocasiones, derrames pleurales pequeños. La hipercapnia y la acidosis son infrecuentes. Puede resultar difícil diferenciar este cuadro del SDR y de otros trastornos respiratorios (p. ej., neumonía), y con frecuencia la taquipnea transitoria es un diagnóstico de exclusión; las características distintivas de la taquipnea transitoria son la brusca recuperación del recién nacido y la ausencia de hallazgos radiológicos de SDR (hipoaireación, patrón reticulogranular, broncogramas aéreos) y de otros trastornos pulmonares. Parece ser que el síndrome se debe a la absorción lenta del líquido de los pulmones fetales, lo que disminuye la distensibilidad pulmonar y el volumen corriente, a la vez que aumenta el espacio muerto. En los casos graves, el líquido fetal retenido puede interferir en la disminución posnatal normal de la resistencia vascular pulmonar y causar hipertensión pulmonar. Puede haber una deficiencia parcial de sustancia tensioactiva. El tratamiento es de soporte. No hay pruebas que respalden la administración de salbutamol inhalado para resolver la taquipnea transitoria del recién nacido.

Se han descrito casos graves de morbilidad y mortalidad en recién nacidos por cesárea programada antes de término (lactantes pretérmino tardíos) que presentan inicialmente signos y síntomas de taquipnea transitoria. Estos niños desarrollan hipoxemia que no responde al tratamiento por la hipertensión pulmonar y requieren soporte con ECMO. Para describir esta enfermedad se ha usado el término «taquipnea transitoria maligna del neonato ». El planteamiento terapéutico inicial en estos lactantes es parecido al del SDR, más la preocupación que supone la hipertensión pulmonar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

101.5 Aspiración de material extraño (síndrome de aspiración fetal, neumonía aspirativa)

Waldemar A. Carlo

Durante el sufrimiento fetal, los lactantes suelen iniciar movimientos respiratorios enérgicos dentro del útero porque el aporte de oxígeno a través de la placenta se ve dificultado. En estas circunstancias, el feto puede aspirar líquido amniótico que contiene vérnix caseoso, células epiteliales, meconio, sangre o material del canal del parto, con lo que se pueden bloquear las vías respiratorias más pequeñas y dificultar el intercambio alveolar de oxígeno y anhídrido carbónico. Las bacterias patógenas pueden acompañar al material aspirado y causar una neumonía, pero incluso en los casos no infectados se observa dificultad respiratoria con signos radiográficos de aspiración (fig. 101-7).

En los recién nacidos la **aspiración pulmonar posnatal** también puede deberse a prematuridad, fístulas traqueoesofágicas, obstrucciones esofágicas y duodenales, reflujo gastroesofágico, una técnica de alimentación inadecuada y a la administración de sedantes. Para evitar la aspiración del contenido gástrico, debe aspirarse el estómago mediante una sonda blanda justo antes de la intervención o de otros procedimientos que necesiten anestesia o sedación consciente. El tratamiento de la neumonía por aspiración es sintomático y consiste en soporte respiratorio y antibióticos sistémicos (v. caps. 109.8 y 397). Se observa mejoría gradual a lo largo de 3-4 días.

101.6 Aspiración de meconio

Namasivayam Ambalavanan y Waldemar A. Carlo

En el 10-15% de los nacimientos puede encontrarse un líquido amniótico teñido de meconio y suele observarse en recién nacidos a término o postérmino. En un 5% de estos niños se desarrolla un síndrome de aspiración meconial (SAM) y, de ellos, el 30% requiere ventilación mecánica y un 3-5% fallece. El paso de meconio al líquido amniótico suele provocar, aunque no siempre, sufrimiento fetal e hipoxia. Estos niños nacen teñidos por meconio y pueden estar deprimidos y necesitar reanimación al nacer. En la figura 101-8 se esquematiza la fisiopatología de este cuadro. Los niños con SAM tienen más riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar persistente (v. cap. 101.7).

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Policy statement—postnatal corticosteroids to prevent or great bronchopulmonary dysplasia, *Pediatrics* 126:800-808, 2010.

Ancora G, Lago P, Garetti E, et al: Efficacy and safety of continuous infusion of fentanyl for pain control in preterm newborns on mechanical ventilation, *J Pediatr* 163:645-651, 2013.

Armangil D, Yurdakök M, Korkmaz A, et al: Inhaled beta-2 agonist salbutamol for the treatment of transient tachypnea of the newborn, *J Pediatr* 159:398-403, 2011.

Askie LM: Optimal oxygen saturations in preterm infants: a moving target, *Curr Opin Pediatr* 25:188-192, 2013.

Bancalari E, Claure N: Oxygen targets and outcomes in premature infants, *JAMA* 309:2161-2162, 2013.

Batton B, Zhu X, Fanaroff J, et al: Blood pressure, anti-hypotensive therapy, and neurodevelopment in extremely preterm infants, *J Pediatr* 154:351-357, 2009.

Been JV, Kornelisse RF, Rours IG, et al: Early postnatal blood pressure in preterm infants: effects of chorioamnionitis and timing of antenatal steroids, *Pediatr Res* 66:571-576, 2009.

Benders MJNL, Groenendaal F, Van Bel F, et al: Brain development of the preterm neonate after neonatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease, *Pediatr Res* 66:555-559, 2009.

Bidegain M, Greenberg R, Simmons C, et al: Vasopressin for refractory hypotension in extremely low birth weight infants, *J Pediatr* 157:502-504, 2010.

Bishop NB, Stankiewicz P, Steinhorn RH: Alveolar capillary dysplasia, *Am J Respir Crit Care Med* 184:172-179, 2011.

The Boost II United Kingdom, Australia, New Zealand Collaborative Groups: Oxygen saturation and outcomes in preterm infants, *N Engl J Med* 368:2094-2104, 2013.

Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P: Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth, *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD006764, 2008.

Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, et al: Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation, *JAMA* 306:2348-2358, 2011.

Clyman RI, Chome N: Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment, *J Pediatr* 150:216-219, 2007.

Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, et al: Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus, *J Pediatr* 163:406-411, 2013.

Cole FS, Alleyne C, Barks JDE, et al: NIH consensus development conference statement: inhaled nitric-oxide therapy for premature infants, *Pediatrics* 127:363-369, 2011.

Cools F: A new method of surfactant administration in preterm infants, *Lancet* 378:1607-1608, 2011.

Darlow BA, Graham PJ: Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in low birthweight infants, *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD000501, 2011.

De Buyst J, Rakza T, Pennaforte T, et al: Hemodynamic effects of fluid restriction in preterm infants with significant patent ductus arteriosus, *J Pediatr* 161:404-408, 2012.

Dunn MS, Kaempf J, deKlerk A, et al: Randomized trial comparing three approaches to the initial respiratory management of preterm neonates, *Pediatrics* 128:1069-1076, 2011.

El-Khuffash AF, Jain A, McNamara PJ: Ligation of the patent ductus arteriosus in preterm infants: understanding the physiology, *J Pediatr* 162:1100-1106, 2013.

Engle WA, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate, *Pediatrics* 121:419-432, 2008.

Fischer HS, Bührer C: Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis, *Pediatrics* 132:e1351-e1360, 2013.

Göpel W, Kribs A, Ziegler A, et al: Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomized, controlled trial, *Lancet* 378:1627-1634, 2011.

Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M: Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD000456, 2008.

Hammerman C, Shchors I, Jacobson S, et al: Ibuprofen versus continuous indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus: is the difference in the mode of administration? *Pediatr Res* 64:291-297, 2008.

Hamvas A, Cole FS, Nogee LM: Genetic disorders of surfactant proteins, *Neonatology* 91:311-317, 2007.

Hibbs AM, Walsch MC, Martin RJ, et al: One-year respiratory outcomes of preterm infants enrolled in the nitric oxide (to prevent) chronic lung disease trial, *J Pediatr* 153:525-529, 2008.

Hitzert MM, Benders MJNL, Roescher AM, et al: Hydrocortisone vs. dexamethasone treatment for bronchopulmonary dysplasia and their effects on general movement in preterm infants, *Pediatr Res* 71:100-106, 2012.

Hosono S, Mugishima H, Fujita H, et al: Blood pressure and urine output during the first 120 h of life in infants born at less than 29 weeks' gestation related to umbilical cord milking, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94:F328-F331, 2009.

Inatomi T, Oue S, Ogihara T, et al: Antenatal exposure to urea plasma species exacerbates bronchopulmonary dysplasia synergistically with subsequent prolonged mechanical ventilation in preterm infants, *Pediatr Res* 71:267-273, 2012.

Jegatheesan P, Ianus V, Buchh B, et al: Increased indomethacin dosing for persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial, *J Pediatr* 153:183-189, 2008.

Kamlin COF, Davis PG: Long versus short inspiratory times in neonates receiving mechanical ventilation, *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD004503, 2004.

Kelly BA, Lewandowski AJ, Worton SA, et al: Antenatal glucocorticoid exposure and long-term alterations in aortic function and glucose metabolism, *Pediatrics* 129:e1282-e1290, 2012.

Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, et al: Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure, *N Engl J Med* 355:354-364, 2006.

Lavoie PM, Pham C, Jang KL: Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the National Institutes of Health, *Pediatrics* 122:479-485, 2008.

Levit O, Jiang Y, Bizzarro MJ, et al: The genetic susceptibility to respiratory distress syndrome, *Pediatr Res* 66:693-697, 2009.

Machado LU, Fiori HH, Baldisserotto M, et al: Surfactant deficiency in transient tachypnea of the newborn, *J Pediatr* 159:750-754, 2011.

Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, et al: High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation, *N Engl J Med* 369:1425-1433, 2013.

Meneses J, Bhandari V, Alves JG, et al: Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial, *Pediatrics* 127:300-307, 2011.

Mercier JC, Hummler H, Durrmeyer X, et al: Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomized controlled trial, *Lancet* 376:346-352, 2010.

Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, et al: Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants, *N Engl J Med* 358:700-708, 2008.

Ng PC, Lee CH, Bnur FL, et al: A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants, *Pediatrics* 117:367-375, 2006.

Polin RA, Bateman D: Oxygen-saturation targets in preterm infants, *N Engl J Med* 368:2141-2142, 2013.

Roberts D, Dalziel S: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD004454, 2006.

Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, et al: Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants, *JAMA* 309:2111-2120, 2013.

Schmölzer GM, Kuma M, Pichler G, et al: Non-invasive versus respiratory support in preterm infants in the delivery room; systematic review and meta-analysis, *BMJ* 342:d1696, 2011.

Schmölzer GM, Te Pas AB, Davis PG, et al: Reducing lung injury during neonatal resuscitation of preterm infants, *J Pediatr* 153:741-745, 2008.

Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, et al: Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants (review), *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD002057, 2012.

Shah PS, Shah VS: Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters, *Cochrane Database Syst Rev*(2):CD002772, 2008.

Sosenko IRS, Bancalari E: NO for preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia, *Lancet* 376:308-310, 2010.

Sosenko IRS, Fajardo F, Claure N, et al: Timing of patent ductus arterious treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial, *J Pediatr* 160:929-935, 2012.

Stälnacke J, Heijtz RD, Norberg H, et al: Cognitive outcome in adolescents and young adults after repeat courses of antenatal corticosteroids, *J Pediatr* 163:441-446, 2013.

Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, et al: Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants, *N Engl J Med* 344:95-101, 2001.

Stevens TP, Blennow M, Myers EH, et al: Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome, *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD003063, 2007.

Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, et al: Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome (review), *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD003063, 2007.

Stewart A, Brion LP, Primhak RA: Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease, *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD001453, 2011.

Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG: Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD001243, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network: Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants, *N Engl J Med* 362:1970-1978, 2010.

SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, et al: Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants, *N Engl J Med* 362:1959-1969, 2010.

Tan A, Schulze AA, O'Donnell CPF, et al: Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth, *Cochrane Database Syst Rev*(2):CD002273, 2005.

Trembath A, Hornik CP, Clark R, et al: Comparative effectiveness of surfactant preparations in premature infants, *J Pediatr* 163:955-960, 2013.

Vaucher YE, Peralta-Carcelen M, Finer NN, et al: Neurodevelopmental outcomes in the early CPAP and pulse oximetry trial, *N Engl J Med* 367:2495-2504, 2012.

Vellanki H, Antunes M, Locke RG, et al: Decreased incidence of pneumothorax in VLBW infants after increased monitoring of tidal volumes, *Pediatrics* 130:e1352-e1358, 2012.

Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, et al: Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial, *Pediatrics* 114:1649-1657, 2004.

Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N, et al: Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD003666, 2005.

Wickremasinghe AC, Rogers EE, Piecuch RE, et al: Neurodevelopmental outcomes following two different treatment approaches (early ligation and selective ligations) for patent ductus arteriosus, *J Pediatr* 161:1065-1072, 2012.

Yeh TF, Ling HC, Chang CH, et al: Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study, *Pediatrics* 121:e1310-e1318, 2008.

Yoder BA, Stoddard RA, Li M, et al: Heated, humidified high-flow nasal cannula versus nasal CPAP for respiratory support in neonates, *Pediatrics* 131:e1482-e1490, 2013.

booksmedicos.org

Bibliografía

Armangil D, Yurdakök M, Korkmaz A, et al: Inhaled beta-2 agonist salbutamol for the treatment of transient tachypnea of the newborn, *J Pediatr* 159:398-403, 2011.

Liem JJ, Huq SI, Ekuma O, et al: Transient tachypnea of the newborn may be an early clinical manifestation of wheezing symptoms, *J Pediatr* 151:29-33, 2007.

Machado LU, Holmer H, Baldisserotto M, et al: Surfactant deficiency in transient tachypnea of the newborn, *J Pediatr* 159:750-754, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

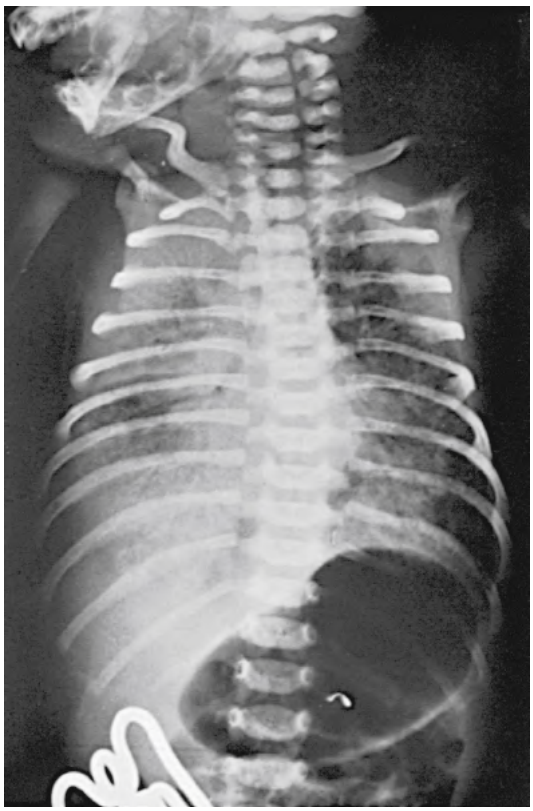

Figura 101-7 Síndrome de aspiración fetal (neumonía por aspiración). Obsérvese el patrón granular grueso con aireación irregular, típico del sufrimiento fetal por aspiración del material contenido en el líquido amniótico, como vérnix caseosa, células epiteliales y meconio. *(De Goodwin SR, Grave SA, Haberkern CM: Aspiration in intubated premature infants.* Pediatrics *75:85–88, 1985.)*

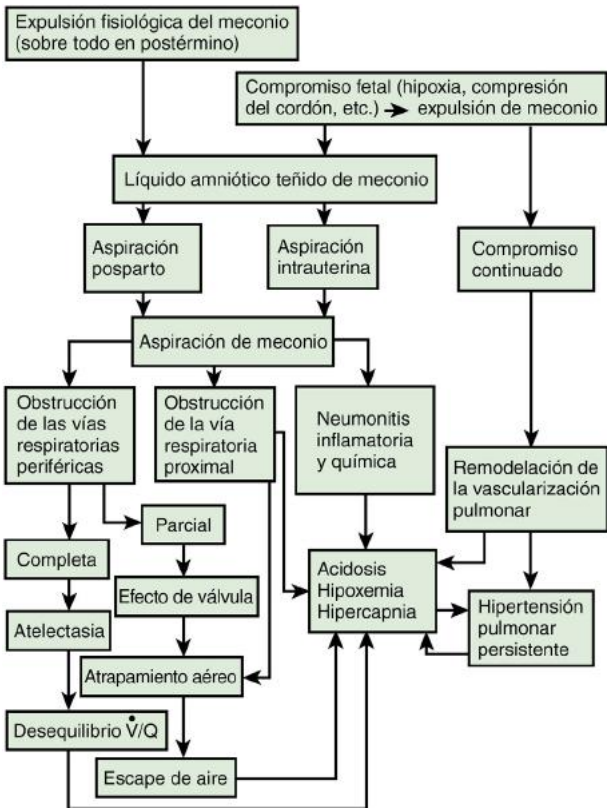

Figura 101-8 Fisiopatología de la expulsión de meconio y del síndrome de aspiración meconial. V̇/Q̇, relación ventilación-perfusión. *(De Wiswell TE, Bent RC: Meconium staining and the meconium aspiration syndrome: unresolved issues,* Pediatr Clin North Am *40:955–981, 1993.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El meconio con partículas espesas pasa hacia los pulmones, sobre todo durante la primera respiración, aunque también dentro del útero. Se obstruyen las vías respiratorias más pequeñas, lo que puede provocar dificultad respiratoria en las primeras horas de vida, con taquipnea, retracciones, quejido y cianosis en los niños con afectación grave. La obstrucción parcial de algunas vías respiratorias puede provocar neumotórax, neumomediastino o ambos. La hiperdistensión del tórax puede ser muy evidente. El cuadro suele mejorar a las 72 horas, pero cuando su evolución requiere ventilación asistida puede ser grave y el riesgo de mortalidad es alto. La taquipnea puede persistir durante muchos días o incluso varias semanas. La radiografía típica del tórax muestra infiltrados parcheados, gruesas bandas en ambos campos pulmonares, aumento del diámetro anteroposterior y aplanamiento del diafragma. Una radiografía de tórax normal en un niño con hipoxia grave y sin cardiopatía congénita debe sugerir el diagnóstico de hipertensión pulmonar (v. cap. 101.7).

PREVENCIÓN

El riesgo de aspiración de meconio disminuye si se identifica rápidamente la pérdida de bienestar fetal y se acelera el parto en presencia de una desaceleración tardía de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) o cuando hay escasa variabilidad entre un latido y otro. A pesar del entusiasmo inicial por la amnioinfusión, no disminuye el riesgo de síndrome de aspiración de meconio, el número de cesáreas u otros indicadores de morbilidad materna o neonatal. La aspiración nasofaríngea de un lactante teñido de meconio justo después de la salida de la cabeza no reduce el riesgo del síndrome.

TRATAMIENTO

La intubación sistemática para aspirar los pulmones de los recién nacidos vigorosos teñidos de meconio no es eficaz para disminuir el SAM u otras consecuencias adversas graves. Los recién nacidos deprimidos (con hipotonía, bradicardia o disminución del esfuerzo respiratorio) corren más riesgo de desarrollar SAM y pueden beneficiarse de la intubación endotraqueal y de la aspiración para eliminar el meconio de la vía respiratoria antes de su primera respiración en el paritorio, aunque los datos no son concluyentes.

El SAM se trata con medidas generales y con el tratamiento habitual de la dificultad respiratoria. Debe sopesarse el beneficio de la presión media de las vías respiratorias sobre la oxigenación con el riesgo de neumotórax. La administración de agente tensioactivo exógeno y/o iNO a los recién nacidos con síndrome de aspiración de meconio e insuficiencia respiratoria hipóxica o hipertensión pulmonar que requieren ventilación mecánica disminuye la necesidad de ECMO, necesaria en los lactantes con una afectación más grave y que no responden al tratamiento. La aspiración meconial grave se puede complicar con hipertensión pulmonar persistente. Los pacientes con SAM que no mejoran con la ventilación mecánica convencional pueden beneficiarse de la VAF y la ECMO (v. cap. 101.7).

PRONÓSTICO

La mortalidad de los recién nacidos teñidos de meconio es bastante mayor que la de los lactantes normales. La disminución de la mortalidad neonatal secundaria al SAM durante las últimas décadas se relaciona con las mejoras en los cuidados obstétricos y neonatales. Los problemas pulmonares residuales son infrecuentes, pero consisten en tos sintomática, sibilancias e hiperinsuflación persistente durante 5-10 años. El pronóstico final depende de la magnitud de la lesión del SNC secundaria a la asfixia y a la presencia de otros problemas asociados, como la hipertensión pulmonar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Vain NE, Szyld EG, Prudent LM: Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomized controlled trial, *Lancet* 364:597-602, 2004.

Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J, et al: Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial, *Pediatrics* 105:1-7, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

101.7 Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (persistencia de la circulación fetal)

Namasivayam Ambalavanan y Waldemar A. Carlo

La hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN) se observa en recién nacidos a término y postérmino. Son factores predisponentes la asfixia de parto, el SAM, la sepsis precoz, el SDR, la hipoglucemia, la policitemia, el consumo materno de antiinflamatorios no esteroideos con estenosis intrauterina del conducto arterioso, la administración a la madre durante el último trimestre de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y la hipoplasia pulmonar secundaria a hernia diafragmática, pérdida de líquido amniótico, oligohidramnios o derrames pleurales. Con frecuencia, la HPPN es idiopática. Algunos pacientes con HPPN tienen concentraciones plasmáticas bajas de arginina y del metabolito del NO, y polimorfismos del gen de la carbamilfosfato sintetasa, hallazgos que sugieren un posible defecto sutil en la producción del NO. Su incidencia es de 1:500 a 1:1.500 nacidos vivos, con una amplia variación entre los distintos centros.

FISIOPATOLOGÍA

La persistencia de la circulación fetal (PCF), con cortocircuito de derecha a izquierda a través del CAP y del agujero oval después del nacimiento se debe a que la RVP es demasiado alta. La RVP en el feto se encuentra normalmente aumentada en relación con la presión sistémica fetal o la pulmonar posnatal. Este estado fetal favorece normalmente el paso de sangre venosa umbilical oxigenada a la aurícula izquierda (y al encéfalo) a través del agujero oval, con lo que se evita el paso por los pulmones al derivarla a través del conducto arterioso que lleva la sangre a la aorta descendente. Después de nacer, la RVP suele disminuir con rapidez por la vasodilatación que produce el llenado aéreo de los pulmones, la elevación de la Pao_2 posnatal, la disminución de la $Paco_2$, el aumento del pH y la liberación de sustancias vasoactivas. La RVP neonatal elevada puede deberse a: 1) una mala adaptación por la lesión aguda (ausencia de vasodilatación normal en respuesta al aumento del oxígeno y otros cambios que aparecen después del nacimiento); 2) un aumento del grosor del músculo de la capa media de las arterias pulmonares y la extensión de las capas del músculo liso hacia arteriolas pulmonares periféricas, por lo general no musculares, secundarias a la hipoxia fetal crónica; 3) una hipoplasia pulmonar (hernia diafragmática, síndrome de Potter), o 4) una obstrucción debida a policitemia o a un retorno venoso anómalo pulmonar total, o a una displasia capilar alveolar, que es un trastorno autosómico recesivo letal, con engrosamiento de los tabiques alveolares, aumento de la musculatura de las arteriolas pulmonares, disminución del número de capilares pulmonares y una alineación defectuosa de las venas intrapulmonares. Independientemente de la etiología, el cortocircuito de derecha a izquierda provoca una hipoxia intensa y también puede haber una $Paco_2$ normal o elevada (fig. 101.9).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los lactantes con HPPN se ponen enfermos en el paritorio o durante las primeras 12 horas de vida. La HPPN asociada a policitemia, causas idiopáticas, hipoglucemia o asfixia puede producir cianosis intensa con taquipnea, aunque al principio los signos de dificultad respiratoria pueden ser mínimos. Los niños con HPPN secundaria a aspiración de meconio, neumonía por estreptococos del grupo B, hernia diafragmática o hipoplasia pulmonar suelen manifestar cianosis, quejido, aleteo, retracciones, taquicardia y shock. Puede producirse afectación multiorgánica (v. tabla 98-1 en el cap. 98). La isquemia miocárdica, la alteración funcional de los músculos papilares con insuficiencia mitral o tricuspídea y la alteración biventricular originan shock cardiogénico con disminución del flujo sanguíneo pulmonar, de la perfusión tisular y del aporte de oxígeno. La hipoxia es bastante lábil y, en ocasiones, desproporcionada con respecto a los hallazgos de las radiografías de tórax.

DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse HPPN en todos los recién nacidos a término con cianosis, con o sin antecedentes de sufrimiento fetal, retraso del crecimiento intrauterino, líquido amniótico teñido de meconio, hipoglucemia, policitemia, hernia diafragmática, derrames pleurales y asfixia al nacer. La hipoxia siempre está presente y no responde, al menos intermitentemente, al oxígeno al 100% administrado mediante una carpa, pero puede hacerlo de forma transitoria a la hiperventilación hiperóxica administrada tras la intubación endotraqueal o con la aplicación de una bolsa reservorio y mascarilla. Un gradiente de Pao_2 o saturación de oxígeno entre la sangre preductal (arteria radial derecha) y la posductal (arteria umbilical) mayor de 20 mmHg debe hacer pensar en la existencia de un cortocircuito de derecha a izquierda a través del conducto arterioso. Un cortocircuito a través del agujero oval no conduce a un gradiente de la presión arterial de oxígeno ni de su saturación.

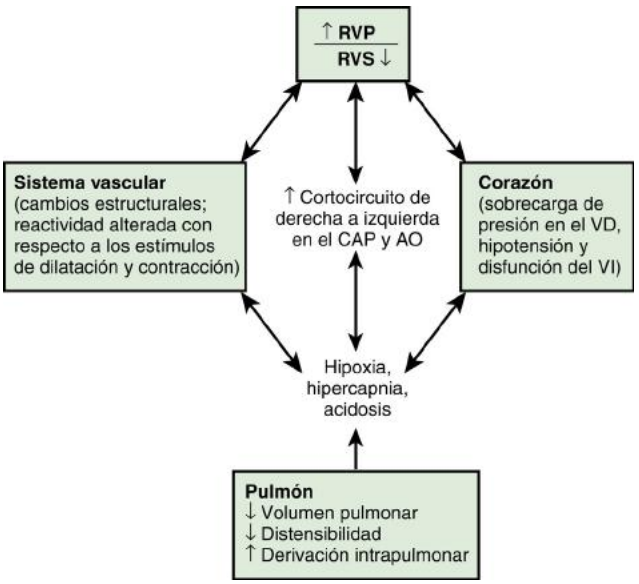

Figura 101-9 Interacciones cardiopulmonares en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN). AO, agujero oval; CAP, conducto arterioso permeable; RVP, resistencia vascular pulmonar; RVS, resistencia vascular sistémica; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. *(De Kinsella JP, Abman SH: Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn.* J Pediatr *126:853–864, 1995.)*

La ecocardiografía en tiempo real combinada con los estudios del flujo con Doppler son de suma utilidad para evaluar una HPPN. En los casos de HPPN grave se aprecia un aplanamiento sistólico del tabique interventricular a medida que la presión de la aurícula derecha se acerca a la presión sistólica del ventrículo izquierdo, lo cual puede usarse para calcular el grado de hipertensión pulmonar. La velocidad máxima del chorro de regurgitación de la válvula tricuspídea, cuando está presente, proporciona una estimación cuantitativa de la presión sistólica del ventrículo derecho. Del mismo modo, la dirección y la velocidad de un cortocircuito a través del CAP proporciona una comparación cuantitativa entre las presiones aórtica y de la arteria pulmonar. En los casos avanzados, puede apreciarse un cortocircuito bidireccional o de derecha a izquierda a través de un CAP, un agujero oval permeable, o ambos.

En la HPPN secundaria a asfixia y en la idiopática, la radiografía de tórax es normal, mientras que en la que se asocia a neumonía o a hernia diafragmática se aprecia opacificación pulmonar o la presencia de asas intestinales o de hígado en el tórax, respectivamente. El **diagnóstico diferencial** de la HPPN abarca las cardiopatías congénitas cianóticas (sobre todo el retorno venoso pulmonar anómalo total), los síndromes con deficiencia de sustancia tensioactiva, la displasia alveolocapilar y los cuadros etiológicos asociados que predisponen a la HPPN (hipoglucemia, policitemia, sepsis, hipotermia).

TRATAMIENTO

El tratamiento pretende corregir cualquier enfermedad predisponente (hipoglucemia, policitemia) y mejorar la oxigenación deficiente de los tejidos. En ocasiones, la respuesta al tratamiento es imprevisible,

booksmedicos.org

transitoria y complicada por los efectos adversos de los fármacos o de la ventilación mecánica. El tratamiento inicial consiste en la administración de oxígeno y la corrección de la acidosis, la hipotensión y la hipercapnia. La hipoxia persistente obliga a la intubación y la ventilación mecánica.

El tratamiento con ventilación mecánica ha evolucionado. En la era previa al iNO, un posible tratamiento de la HPPN grave consistía en instaurar ventilación mecánica con uno o más de los siguientes: relajantes musculares, hiperventilación y alcalinización con bicarbonato sódico. Estos tratamientos pueden asociarse a complicaciones derivadas de la hipocapnia, como disminución del flujo sanguíneo cerebral, parálisis cerebral y sordera, volutrauma y deterioro de la función cardíaca, lo que ha condicionado que estas medidas hayan caído en desuso. Actualmente, los lactantes con HPPN suelen tratarse sin hiperventilación ni alcalinización. En manos expertas, una «ventilación suave» con hipercapnia permisiva o normocapnia obtiene excelentes resultados y una baja incidencia de neumopatía crónica y necesidad de ECMO.

Debido a su labilidad y a su capacidad para luchar contra el respirador, los recién nacidos con HPPN suelen necesitar sedación. La utilización de relajantes musculares es controvertida y se reservan para aquellos que no pueden ser tratados sólo con sedantes. Pueden favorecer la aparición de atelectasias en zonas pulmonares dependientes y desequilibrios entre la ventilación y la perfusión. La parálisis puede asociarse a un mayor riesgo de muerte.

El soporte de la presión arterial y de la perfusión se consigue normalmente con inotrópicos. Mientras que la dopamina suele usarse como fármaco de primera línea, otros fármacos como la dobutamina, la adrenalina y la milrinona son útiles cuando la contractibilidad miocárdica es deficiente. Algunos de los recién nacidos más graves desarrollan hipotensión que no responde al tratamiento con vasopresores. Esto se debe a la desensibilización del sistema cardiovascular a las catecolaminas secundaria a la enfermedad abrumadora y a la relativa insuficiencia suprarrenal. La hidrocortisona activa rápidamente la expresión de los receptores adrenérgicos cardiovasculares y sirve como sustituto hormonal en los casos de insuficiencia suprarrenal.

El **NO** es una molécula de señalización derivada de las células endoteliales que relaja la musculatura lisa vascular y puede ser administrado al pulmón mediante un dispositivo de inhalación. El iNO reduce la necesidad de soporte mediante ECMO en alrededor de un 40%. La dosis inicial óptima es de 20 ppm. No se ha comprobado que las dosis mayores sean más eficaces y además se asocian con efectos secundarios como metahemoglobinemia y aumento de los valores de dióxido de nitrógeno, que es un irritante pulmonar. La mayoría de los recién nacidos sólo requiere iNO durante 5 días o menos. Aunque el NO se ha utilizado en niños y adultos con hipertensión pulmonar primaria como terapia a largo plazo, la dependencia prolongada en recién nacidos es infrecuente y sugiere la presencia de hipoplasia pulmonar, cardiopatía congénita o displasia de los capilares alveolares. Se desconoce la duración máxima segura de la terapia con iNO. La dosis puede reducirse hasta 5 ppm después de 6-24 horas de tratamiento y después reducirse lentamente e interrumpirse cuando la F_{IO_2} sea inferior a 0,6 y la dosis de iNO de 1 ppm. Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento, ya que puede producir hipertensión pulmonar de rebote. El iNO sólo debe usarse en centros que dispongan de soporte con ECMO o de un vehículo con iNO para el traslado a un centro con ECMO en caso de necesidad. Algunos recién nacidos con HPPN no responden adecuadamente al iNO. Estos pacientes mejoran su oxigenación y su evolución con inhalación o administración intravenosa continua de prostaciclina (PGI_2). Se está estudiando la seguridad y la eficacia del sildenafilo (un inhibidor de la 5 fosfodiesterasa) intravenoso en recién nacidos con HPPN y los primeros resultados parecen prometedores.

Oxigenación con membrana extracorpórea

Un 5-10% de los pacientes con HPPN responde mal al oxígeno al 100%, a la ventilación mecánica y a los fármacos. En estos pacientes se han usado dos parámetros para predecir la mortalidad, el gradiente de oxígeno alveolo-arterial (P_{AO_2}-P_{aO_2}) y el índice de oxigenación (IO), que se calcula mediante la fórmula siguiente: IO = (presión media en la vía respiratoria × F_{IO_2} × 100)/P_{aO_2} posductal.

Un gradiente alveolo-arterial superior a 620 durante 8-12 horas y un IO superior a 40 que no responde al iNO predicen una tasa de mortalidad elevada y son indicaciones de ECMO. La ECMO se usa para tratar cuidadosamente a pacientes seleccionados y gravemente enfermos con insuficiencia respiratoria hipoxémica secundaria a SDR, neumonía por aspiración de meconio, hernia diafragmática congénita, HPPN o sepsis.

La ECMO es una forma de circulación extracorpórea que incrementa la perfusión sistémica y favorece el intercambio gaseoso. Casi toda la experiencia se ha basado en las derivaciones venoarteriales, en las que se colocan grandes catéteres en la vena yugular interna derecha y en la arteria carótida, con ligadura de la arteria carótida. Las derivaciones venovenosas no necesitan ligar ningún vaso y permiten el intercambio gaseoso, pero no mantienen el gasto cardíaco. La sangre es bombeada inicialmente a través del circuito de la ECMO a una velocidad próxima al 80% del gasto cardíaco estimado, 150-200 ml/kg/minuto. El retorno venoso circula a través de un oxigenador de membrana, se calienta de nuevo y regresa al cayado aórtico en la ECMO venoarterial y a la aurícula derecha en la ECMO venovenosa. Se utilizan los valores de la saturación de oxígeno de la sangre venosa para controlar el oxígeno liberado hacia los tejidos y su posterior extracción en la ECMO venoarterial, mientras que se usan los valores de la saturación de oxígeno arterial para controlar la oxigenación en la ECMO venovenosa.

La ECMO requiere una heparinización completa para prevenir la formación de coágulos en el circuito, por lo que los pacientes que presentan HIV o que corren el riesgo de desarrollarla (peso <2 kg, edad <34 semanas de gestación) no son candidatos a esta terapia. Además, los niños en los que se plantea una ECMO deben tener una enfermedad pulmonar reversible, no presentar signos de hemorragias sistémicas, ni asfixia grave o malformaciones mortales, y no deben haber sido ventilados durante más de 10 días. Las complicaciones de la ECMO son tromboembolia, embolia gaseosa, hemorragia, accidente cerebrovascular, convulsiones, atelectasia, ictericia colestásica, trombocitopenia, neutropenia, hemólisis, infecciones por las transfusiones sanguíneas, edema e hipertensión sistémica.

PRONÓSTICO

La supervivencia de los pacientes con HPPN depende del diagnóstico subyacente. El pronóstico a largo plazo de los niños con HPPN se relaciona con la encefalopatía hipóxico-isquémica asociada y con la capacidad para disminuir la RVP. El pronóstico a largo plazo de los recién nacidos con HPPN que sobreviven al tratamiento con hiperventilación es similar al de los que sufren enfermedades subyacentes de gravedad equivalente (asfixia del parto, hipoglucemia, policitemia). Cuando el tratamiento consiste en ECMO, el pronóstico también es favorable; el 70-80% de los niños sobrevive y el 60-75% de los supervivientes son normales entre el año y los tres años y medio de vida. La supervivencia de los neonatos nacidos con HDC ha aumentado durante los últimos 10 años hasta el 67%; los centros de referencia mencionan tasas de supervivencia superiores al 80%. Estos recién nacidos con HDC que requieren ECMO tienen una menor supervivencia que la población neonatal general con ECMO (~50%).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

101.8 Hernia diafragmática

Akhil Maheshwari y Waldemar A. Carlo

La hernia diafragmática se define como una comunicación entre las cavidades abdominal y torácica, con o sin contenido abdominal en el tórax (fig. 101-10). La etiología puede ser congénita o traumática. Los síntomas y el pronóstico dependen de la localización del defecto y de las anomalías asociadas. El defecto puede estar en el hiato esofágico (hiatal), paraesofágico (adyacente al hiato), retroesternal (Morgagni) o en la porción posterolateral (Bochdalek) del diafragma. El término *hernia diafragmática congénita (HDC)* se refiere normalmente a la forma de Bochdalek. Estas lesiones pueden causar dificultad respiratoria importante al nacer, pueden asociarse a otras anomalías congénitas y tienen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Baquero H, Soliz A, Neira F, et al: Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study, *Pediatrics* 117:1077-1083, 2006.

Barrington KJ, Finer N: Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD000509, 2007.

Finer N, Barrington KJ: Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term, *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD000399, 2006.

Ibrahim YI, Ninnis JR, Hopper AO, et al: Inhaled nitric oxide therapy increases blood nitrite, nitrate, and S-nitrosohemoglobin concentrations in infants with pulmonary hypertension, *J Pediatr* 160:245-251, 2012.

Kieler H, Artama M, Engeland A, et al: Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries, *BMJ* 344:d8012, 2012.

Kulik TJ, Rhein LM, Mullen MP: Pulmonary arterial hypertension in infants with chronic lung disease: will we ever understand it? *J Pediatr* 157(2):186-190, 2010.

Mugford M, Elbourne D, Field D: Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants, *Cochrane Database Syst Rev*(16): CD001340, 2008.

Sen P, Thakur N, Stockton DW, et al: Expanding the phenotype of alveolar capillary dysplasia (ACD), *J Pediatr* 145:646-651, 2004.

Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, et al: Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension, *J Pediatr* 155:841-847, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

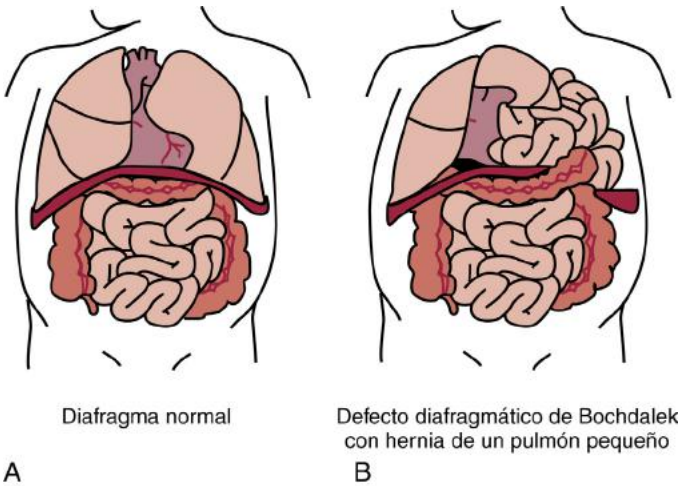

Figura 101-10 **A,** Diafragma normal que separa la cavidad abdominal de la torácica. **B,** Hernia diafragmática con un pulmón pequeño y contenido abdominal en la cavidad torácica.

una importante mortalidad y morbilidad a largo plazo. La supervivencia global del grupo de estudio de HDC es del 67%. La hernia de Bochdalek representa el 90% de las hernias del período neonatal y un 80-90% se produce en el lado izquierdo. La hernia de Morgagni representa el 2-6% de los defectos diafragmáticos congénitos. El tamaño del defecto es muy variable y oscila desde un agujero pequeño hasta la agenesia completa de esta zona del diafragma.

HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA (BOCHDALEK)

Anatomía patológica y etiología

Aunque la HDC se caracteriza por un defecto diafragmático estructural, el factor que limita la supervivencia es la **hipoplasia pulmonar** asociada. En un principio se pensaba que la hipoplasia pulmonar se debía exclusivamente a la compresión del pulmón por el contenido abdominal herniado, lo que impedía el crecimiento pulmonar. Sin embargo, la hipoplasia pulmonar puede producirse en el desarrollo embrionario antes que el defecto, al menos en algunos casos.

La hipoplasia pulmonar se caracteriza por una disminución de la masa pulmonar y del número de divisiones bronquiales, bronquiolos respiratorios y alveolos. La anatomía patológica de la hipoplasia pulmonar y de la HDC consiste en tabiques anormales en los sáculos terminales, engrosamiento de los alveolos y de las arteriolas pulmonares. Entre las anomalías bioquímicas se observa un déficit relativo de agente tensioactivo, un aumento del glucógeno en los alveolos con disminución de los niveles de fosfatidilcolina, del ADN total y de la proteína pulmonar total. Todos estos factores contribuyen a una limitación del intercambio gaseoso.

Epidemiología

La incidencia de HDC oscila entre 1/2.000 y 1/5.000 nacidos vivos y afecta dos veces más a las mujeres que a los hombres. Los defectos son más frecuentes en el lado izquierdo (85%) y en ocasiones (<5%) son bilaterales. La hipoplasia pulmonar y la malrotación del intestino forman parte de la lesión y no son anomalías asociadas. La mayoría de los casos de HDC son esporádicos, pero también se han descrito casos familiares. Se han descrito anomalías asociadas hasta en un 30% de los casos que consisten en lesiones del SNC, atresia esofágica, onfalocele y lesiones cardiovasculares. La HDC forma parte de varios síndromes cromosómicos: trisomías 21, 13, 18, Fryn, Brachmann-de Lange, Pallister-Killian y Turner.

Diagnóstico y presentación clínica

La HDC puede diagnosticarse en la ecografía prenatal (entre las semanas 16 y 24) en más del 50% de los casos. La RM de alta velocidad puede definir mejor la lesión. Los hallazgos ecográficos consisten en

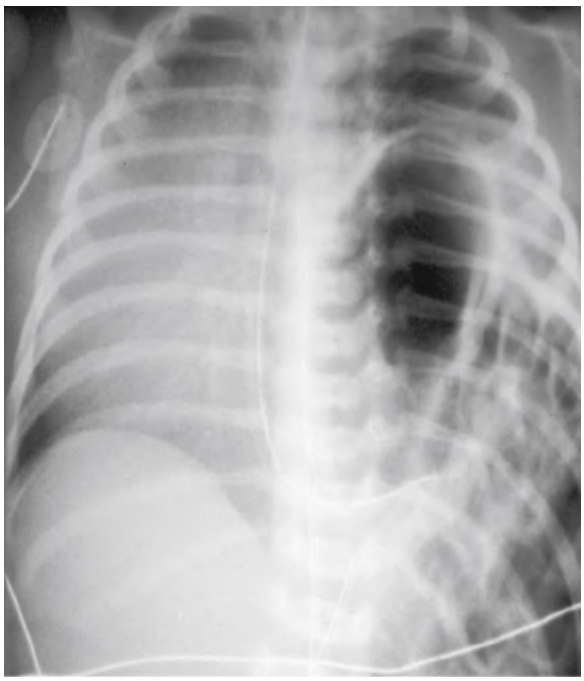

Figura 101-11 Esta radiografía de tórax muestra el estómago, la sonda nasogástrica y el contenido del intestino delgado en la cavidad torácica, compatible con una hernia diafragmática congénita (HDC).

polihidramnios, masa torácica, desviación mediastínica, burbuja gástrica o la presencia del hígado en la cavidad torácica y anasarca fetal. Algunas características de las imágenes pueden predecir la evolución, como por ejemplo la relación entre el tamaño del pulmón y de la cabeza (LHR). No obstante, ninguna característica predice de forma fiable la evolución. Después del parto se confirma el diagnóstico con una radiografía de tórax (fig. 101-11). En los casos donde hay presencia de una masa torácica ecogénica es necesario utilizar otras técnicas de imagen. El **diagnóstico diferencial** puede abarcar otros trastornos diafragmáticos, como eventración, una lesión pulmonar quística (secuestro pulmonar, malformación quística adenomatoide) y otros.

Si se llega al diagnóstico en una fase temprana del embarazo se puede realizar un asesoramiento prenatal, se pueden llevar a cabo intervenciones en el feto y se pueden planificar los cuidados posnatales. Se aconseja trasladar al paciente a un centro con un servicio de obstetricia para casos de alto riesgo, cirugía pediátrica y neonatología de cuidados terciarios. Para detectar otras posibles anomalías se debe realizar una ecocardiografía y una amniocentesis. Para evitar un final innecesario y esperanzas poco realistas es necesario que un grupo multidisciplinar con experiencia asesore a los padres de un niño diagnosticado de hernia diafragmática.

La dificultad respiratoria es un signo cardinal en los bebés con HDC. Puede presentarse inmediatamente o puede existir un período de «luna de miel» de hasta 48 horas durante el cual el bebé está relativamente estable. La dificultad respiratoria temprana en las 6 primeras horas de vida se considera un signo de mal pronóstico. La dificultad respiratoria se caracteriza clínicamente por taquipnea, quejidos, utilización de la musculatura accesoria y cianosis. *Los niños con HDC también presentan un abdomen escafoideo y aumento del diámetro de la pared torácica*. Los ruidos intestinales pueden escucharse en el tórax con atenuación bilateral de los sonidos respiratorios. El punto de impulso máximo cardíaco puede estar desplazado y alejado del lugar de la hernia si se ha producido desplazamiento mediastínico. Para confirmar el diagnóstico basta con una radiografía de tórax y la introducción de una sonda nasogástrica.

En un pequeño grupo de pacientes, las manifestaciones se presentarán después del período neonatal. Estos pacientes pueden experimentar vómitos secundarios a obstrucción intestinal o síntomas respiratorios leves. En ocasiones, la incarceración del intestino acabará en isquemia con sepsis y shock. Una hernia diafragmática no diagnosticada es una

booksmedicos.org

causa rara de muerte súbita en lactantes y niños que comienzan a andar. La sepsis por estreptococos del grupo B se ha asociado a un inicio tardío de los síntomas y a HDC (a menudo del lado derecho).

Tratamiento

Tratamiento inicial

Los niños con HDC suelen requerir un soporte respiratorio intensivo que consistirá en intubación endotraqueal rápida, sedación y posiblemente relajación muscular. Es imprescindible insertar un catéter arterial (preductual y posductal), uno venoso central (umbilical), así como una sonda urinaria y una sonda nasogástrica. El objetivo mínimo debe ser alcanzar una Sao_2 preductal del 85% o más. *Debe evitarse la ventilación prolongada con mascarilla, ya que distiende el estómago y el intestino delgado y dificulta todavía más la oxigenación*. El volutrauma es un problema importante. La ventilación suave con **hipercapnia permisiva** reduce la lesión pulmonar, la necesidad de ECMO y la mortalidad. Deben evitarse los factores que contribuyen a la hipertensión pulmonar (hipoxia, acidosis, hipotermia). La ecocardiografía es una técnica de imagen sumamente importante que ayuda a tomar decisiones terapéuticas al medir las presiones pulmonar y del sistema vascular y al definir la presencia de disfunción cardíaca. La administración sistemática de vasopresores está recomendada en presencia de disfunción ventricular izquierda. Los bebés con HDC pueden tener además déficit de agente tensioactivo y, aunque se usa con frecuencia, ningún estudio ha demostrado el beneficio de su administración en el tratamiento de la HDC.

Estrategias de ventilación

Las tres técnicas principales para tratar la insuficiencia respiratoria en el recién nacido con HDC son la ventilación mecánica convencional, la VOAF y la ECMO. El objetivo es mantener la oxigenación y la eliminación de dióxido de carbono sin introducir volutrauma. La primera modalidad que debe usarse es la ventilación convencional. No se ha demostrado la eficacia de la hiperventilación para inducir alcalosis y disminuir los cortocircuitos ductales, por lo que debe evitarse. La hipercapnia permisiva ha conseguido reducir la lesión pulmonar y la mortalidad en varios estudios. El enfoque más lógico de la VOAF es usarla pronto y así permitir la ventilación con presiones medias menores de las vías respiratorias.

El NO es un vasodilatador selectivo del pulmón. Reduce los cortocircuitos ductales y las presiones pulmonares y mejora la oxigenación. Aunque es útil en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, los ensayos aleatorios no han demostrado que mejore la supervivencia o que reduzca la necesidad de ECMO cuando se usa en recién nacidos con HDC. No obstante, está empezando a usarse en pacientes con HDC antes de instaurar la ECMO (v. cap. 101.7).

Oxigenación con membrana extracorpórea

La disponibilidad de la ECMO y la utilidad de la estabilización preoperatoria han mejorado la supervivencia de los recién nacidos con HDC. La ECMO es la opción terapéutica en niños que no responden a la ventilación convencional o cuando fracasan ésta y la VOAF. Se usa sobre todo antes de reparar el defecto. Se han descrito varios criterios objetivos para usar la ECMO (v. cap. 101.7).

Los mejores factores pronósticos en pacientes tratados con ECMO son el peso al nacer y la puntuación Apgar a los 5 minutos. El límite inferior de peso para la ECMO es de 2.000 g.

La duración de la ECMO en neonatos con hernia diafragmática es significativamente más larga (7-14 días) que para los neonatos con circulación fetal persistente o aspiración de meconio y puede durar hasta 2-4 semanas. El momento de la reparación del diafragma con ECMO es objeto de debate; algunos centros prefieren la reparación temprana para permitir una duración mayor de la ECMO después de la reparación, mientras que otros centros retrasan la reparación hasta que el recién nacido ha demostrado que puede tolerar la retirada de la ECMO. La recurrencia de la hipertensión pulmonar se asocia a una mortalidad alta y el destete del soporte con ECMO debe hacerse con cuidado. Si el paciente no puede destetarse de la ECMO después de la reparación de la HDC, las opciones consisten en la interrupción del soporte o, en casos excepcionales, en el trasplante pulmonar.

Estrategias novedosas para los lactantes con hernia diafragmática congénita

No existen factores pronósticos prenatales fiables para la evolución de los niños con HDC. El más estudiado es la ecografía fetal. En un estudio prospectivo en el que se utilizaba la ecografía a las 24-26 semanas se comparaba la LHR fetal. Con una LHR inferior a 1 no hubo ningún superviviente y con una LHR superior a 1,4 todos los bebés sobrevivieron. Un segundo factor importante era la presencia del hígado en la cavidad torácica, la cual se asociaba a mal pronóstico. Los estudios en seres humanos han demostrado que la reparación intrauterina de la HDC no aporta ningún beneficio.

La oclusión traqueal intrauterina se basa en la observación de que el líquido pulmonar fetal intrauterino desempeña un papel fundamental en el crecimiento y la madurez pulmonares. Un déficit de líquido pulmonar acaba en hipoplasia pulmonar. La ventilación líquida parcial (VLP) después del nacimiento es una terapia experimental en investigación en adultos y niños con insuficiencia respiratoria grave. La VLP aumenta la CRF al incorporar alveolos colapsados y de esta forma mejora los desajustes de la ventilación y la perfusión, así como la distensibilidad. También puede reducir la lesión pulmonar y aumentar la producción de agente tensioactivo.

Reparación quirúrgica

Se está discutiendo acerca del momento idóneo para la reparación del defecto diafragmático. La mayoría de los centros espera al menos 48 horas después de la estabilización y la resolución de la hipertensión pulmonar. La necesidad exclusiva de ventilación convencional, una presión inspiratoria máxima (PIP) baja y una FIo_2 por debajo de 50 son buenos indicadores de estabilidad. Si el recién nacido se encuentra con ECMO, el requisito para la reparación quirúrgica debería ser la posibilidad de destete de la ECMO. En algunos centros, la reparación se realiza con los catéteres colocados; en otros se retiran las cánulas. Lo más frecuente es el acceso subcostal (fig. 101.12). De esta forma se consigue una buena visualización del defecto y, en el caso de que la cavidad abdominal no pueda acomodar el contenido herniado, se puede colocar un parche de malla torácica (Silastic). Se ha descrito la reparación tanto

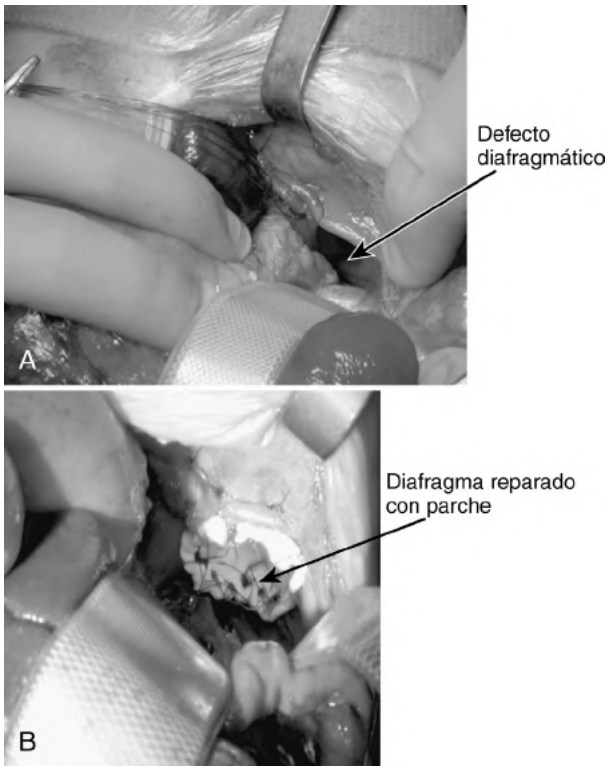

Figura 101-12 **A,** Fotografía intraoperatoria de una hernia diafragmática congénita (HDC) antes de su reparación. **B,** Fotografía intraoperatoria de la reparación de la HDC con un parche.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por vía laparoscópica como por vía toracoscópica, pero ambas deberían reservarse para los neonatos más estables.

El tamaño del defecto y la cantidad de diafragma original presente pueden variar. Siempre que sea posible debe realizarse una reparación primaria con tejido natural. Si el defecto es demasiado grande se utiliza un parche de politetrafluoroetileno poroso.

La tasa de recidiva es mayor en los niños con parches (el parche no crece a medida que lo hace el niño) que en las reparaciones con tejido natural. Se puede reducir la tasa de recidiva si el parche se coloca holgado. Debe monitorizarse atentamente la hipertensión pulmonar y en algunos casos es necesario repetir el tratamiento con ECMO en el postoperatorio. Otras complicaciones descritas son hemorragia, quilotórax y obstrucción intestinal.

Evolución y supervivencia a largo plazo

La supervivencia global de los nacidos vivos con HDC es del 67%. La incidencia de muerte fetal espontánea es del 7-10%. Son factores relativos de mal pronóstico una anomalía mayor asociada, la aparición de síntomas antes de las 24 horas de vida, la hipoplasia pulmonar grave, la hernia hacia el pulmón contralateral y la necesidad de ECMO.

Los problemas pulmonares siguen siendo una fuente de morbilidad para los supervivientes de la HDC a largo plazo. El estudio de niños de 6-11 años sometidos a reparación de la HDC demuestra una disminución significativa del flujo espiratorio forzado al 50% de la capacidad vital y una disminución del flujo espiratorio máximo. Pueden observarse tanto patrones obstructivos como restrictivos. Tienen mejor pronóstico los pacientes sin hipertensión pulmonar grave y barotrauma. El grupo de mayor riesgo abarca a los niños que requieren ECMO y reparación con parche, pero los datos demuestran claramente que los supervivientes que no reciben ECMO también requieren un control frecuente de la función pulmonar. Al alta, hasta un 20% de los recién nacidos requiere oxígeno, pero sólo el 1-2% lo necesita después del año de vida. La **DBP** se documenta con frecuencia en las radiografías, pero tiende a mejorar a medida que se desarrollan más alveolos y el niño crece.

En más de la mitad de los niños con HDC se detecta **enfermedad por reflujo gastroesofágico** (ERGE). Es más frecuente cuando el defecto diafragmático afecta al hiato esofágico. Hasta en un 20% de los niños se describe obstrucción intestinal, posiblemente debida a un vólvulo intestinal, a adherencias o a una hernia recurrente incarcerada. En la mayoría de las series se diagnostica hernia diafragmática recurrente en el 5-20%. Los niños con reparaciones con parche son los que más riesgo presentan.

En los dos primeros años de vida, los niños con HDC suelen presentar **retraso del crecimiento.** Los factores que contribuyen a ello son una mala alimentación, una ERGE y una demanda calórica que puede ser mayor debido a la energía que necesitan para respirar. A la edad de 2 años muchos niños se normalizarán y se pondrán al día con la estatura normal.

Los **defectos neurocognitivos** son frecuentes y pueden deberse a la enfermedad o a las intervenciones. La incidencia de anomalías neurológicas es mayor en los neonatos que necesitan ECMO (67% frente al 24%). Las anomalías son similares a las observadas en los recién nacidos tratados con ECMO por otros diagnósticos y consisten en retraso del desarrollo transitorio y permanente, alteración de la audición o de la visión y convulsiones. La hipoacusia grave puede producirse hasta en un 28% de los niños que recibieron ECMO. La mayoría de las alteraciones neurológicas se clasifican como leves o moderadas.

En esta población también se producen otros problemas a largo plazo como pectus excavatum y escoliosis. Los supervivientes de la reparación de la HDC, y en particular de los que recibieron terapia con ECMO, presentan una amplia gama de anomalías a largo plazo que parecen mejorar con el paso del tiempo, pero requieren una estrecha vigilancia y cuidados multidisciplinares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

101.9 Orificio de la hernia de Morgagni

Akhil Maheshwari y Waldemar A. Carlo

El defecto diafragmático anteromedial a través del orificio de Morgagni representa el 2-6% de las hernias diafragmáticas. Este defecto se produce porque las porciones esternal y crural del diafragma no se fusionan. Suelen ser defectos pequeños, con un diámetro transverso mayor que el anteroposterior, y son más frecuentes en el lado derecho (90%), aunque pueden ser bilaterales (fig. 101-13). El saco de la hernia suele contener el colon transverso, el intestino delgado o el hígado. La mayoría de los niños con este defecto son asintomáticos y se diagnostican después del período neonatal. El diagnóstico suele establecerse al realizar una radiografía de tórax por otro motivo. La radiografía anteroposterior muestra una estructura detrás del corazón y la proyección lateral permite localizar la masa en el área retroesternal. La TC o la RM de tórax confirmarán el diagnóstico. Cuando aparecen los síntomas, éstos pueden consistir en infecciones respiratorias recurrentes, tos, vómitos o reflujo; en casos excepcionales se produce incarceración. A la vista del riesgo de estrangulación intestinal, se recomienda la reparación en todos los pacientes por vía laparoscópica o mediante un abordaje abierto. No suele ser necesario emplear material protésico.

Figura 101-13 Radiografía de tórax que demuestra la presencia de una hernia de Morgagni.

101.10 Hernia paraesofágica

Akhil Maheshwari y Waldemar A. Carlo

La hernia paraesofágica se diferencia de la hernia de hiato en que la unión gastroesofágica ocupa su posición normal. La hernia del estómago a lo largo de la unión gastroesofágica o pegada a ella tiende a la incarceración, con estrangulación y perforación. La funduplicatura de Nissen previa y otros procedimientos diafragmáticos son factores de riesgo. Esta hernia diafragmática poco habitual debe repararse rápidamente tras su detección.

101.11 Eventración

Akhil Maheshwari y Waldemar A. Carlo

La eventración del diafragma es una elevación anormal que consiste en un adelgazamiento del músculo diafragmático que genera elevación de todo el hemidiafragma o, de forma más frecuente, de la cara anterior del hemidiafragma. Dicha elevación produce un movimiento paradójico del hemidiafragma afectado. La mayoría de las eventraciones son asintomáticas y no requieren reparación. La forma congénita se debe a un desarrollo incompleto de la porción muscular o tendinosa central o a

booksmedicos.org

Bibliografía

Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: Surfactant replacement therapy on ECMO does not improve outcomes in neonates with congenital diaphragmatic hernia, *J Pediatr Surg* 39:1632-1637, 2004.

Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, et al: A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia, *N Engl J Med* 349:1916-1924, 2003.

Jaillard SM, Pierrat V, Dubois A, et al: Outcome at two years of infants with congenital diaphragmatic hernia: a population based study, *Ann Thorac Surg* 75:250-256, 2003.

Keszler M: Congenital diaphragmatic hernia: not quite there yet, *J Pediatr* 163:15-16, 2013.

Konduri GG, Vohr B, Robertson C, et al: Early inhaled nitric oxide therapy for term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure: neurodevelopmental follow-up, *J Pediatr* 150:235-240, 2007.

Morini F, Goldman A, Pierro A: Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of the evidence, *Eur J Pediatr Surg* 16:385-391, 2006.

Rollins MD: Recent advances in the management of congenital diaphragmatic hernia, *Curr Opin Pediatr* 24:379-385, 2012.

Van Meures K, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr* 145:312-316, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

un desarrollo anormal de los nervios frénicos. La eventración congénita puede afectar al desarrollo pulmonar, pero no se ha asociado a hipoplasia pulmonar. El **diagnóstico diferencial** abarca la parálisis diafragmática, la hernia diafragmática, la lesión por tracción y la lesión iatrogénica tras la cirugía cardíaca. La eventración también se asocia a secuestro pulmonar, cardiopatía congénita y trisomías cromosómicas. La mayoría son asintomáticas y no requieren reparación. La cirugía está indicada cuando hay una necesidad continua de ventilación mecánica, cuando se producen infecciones recurrentes y cuando hay un fallo de medro. Las eventraciones grandes o sintomáticas pueden repararse mediante plicatura a través de un acceso abdominal o torácico mínimamente invasivo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

101.12 Fugas de aire extrapulmonares (neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial pulmonar, neumopericardio)

Waldemar A. Carlo

Se calcula que el 1-2% de todos los recién nacidos presenta neumotórax asintomáticos, normalmente unilaterales; el neumotórax sintomático y el neumomediastino son menos frecuentes (v. cap. 94). La incidencia del neumotórax es mayor en los lactantes con enfermedades pulmonares, como aspiración de meconio y síndrome de dificultad respiratoria, en los que han recibido reanimación enérgica o tratamiento con ventilación asistida, sobre todo si se emplea un soporte ventilatorio alto, y en los niños con anomalías de las vías urinarias u oligohidramnios.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La causa principal del neumotórax es la hiperinsuflación, que provoca rotura alveolar. Puede ser «espontáneo» o deberse a una enfermedad pulmonar subyacente como enfisema lobar congénito o rotura de un quiste pulmonar congénito o un neumatocele, a traumatismos o a una obstrucción bronquial o bronquiolar de tipo valvular por aspiración.

Se observa con frecuencia el **neumotórax** asociado a **hipoplasia pulmonar;** aparece en las primeras horas de vida y se debe a la disminución de la superficie alveolar y a la escasa distensibilidad de los pulmones. Está asociado a trastornos con disminución del volumen del líquido amniótico (síndrome de Potter, agenesia renal, displasia renal, pérdidas crónicas de líquido amniótico), disminución de los movimientos respiratorios fetales (oligohidramnios, enfermedades neuromusculares), lesiones ocupantes del espacio pulmonar (hernia diafragmática, derrame pleural, quilotórax) y anomalías torácicas (distrofia torácica asfixiante).

Cuando se rompen los alveolos, el aire escapa hacia los espacios intersticiales del pulmón, donde puede producir enfisema intersticial o disecar a lo largo de las vainas de tejido conectivo perivasculares y peribronquiales hacia el hilio pulmonar. Si la cantidad de aire que se escapa alcanza el volumen suficiente, puede acumularse en el espacio mediastínico **(neumomediastino)** o romperse en el espacio pleural **(neumotórax),** en el tejido subcutáneo **(enfisema subcutáneo),** la cavidad peritoneal **(neumoperitoneo)** y al saco pericárdico **(neumopericardio).** En raras ocasiones, el aumento de la presión mediastínica puede comprimir las venas pulmonares en el hilio e interferir en el retorno venoso pulmonar al corazón y el gasto cardíaco. A veces el aire puede embolizar hacia la circulación **(embolia gaseosa pulmonar)** y provocar un blanqueamiento cutáneo, la presencia de aire en los catéteres intravasculares, un corazón y vasos llenos de aire visibles en las radiografías de tórax o la muerte.

Si la cantidad de aire acumulado en el interior de la cavidad pleural consigue elevar la presión intrapleural por encima de la atmosférica se produce un **neumotórax a tensión.** El neumotórax a tensión unilateral provoca una alteración de la ventilación que no sólo afecta al pulmón colapsado, sino también al contralateral, al desviarse el mediastino hacia ese lado. La compresión de la vena cava y la torsión de los grandes vasos pueden interferir en el retorno venoso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la exploración física el **neumotórax** asintomático se caracteriza por hiperresonancia y disminución de los ruidos respiratorios en el lado afectado del tórax, con o sin taquipnea.

El neumotórax sintomático se manifiesta por dificultad respiratoria, que puede caracterizarse por una mera elevación de la frecuencia respiratoria o por disnea intensa, taquipnea y cianosis. Sus primeras manifestaciones pueden ser irritabilidad e inquietud o apnea. El inicio suele ser brusco, pero puede ser gradual; un recién nacido puede ponerse gravemente enfermo de forma súbita. Se puede apreciar asimetría del tórax con aumento del diámetro anteroposterior y prominencia de los espacios intercostales en el lado afectado; otros síntomas pueden consistir en hiperresonancia con disminución o ausencia de los ruidos respiratorios. Se observa desplazamiento cardíaco hacia el lado sano, desplazamiento de la punta del corazón y del punto de impulso máximo (PIM) del corazón. El diafragma se desplaza hacia abajo, al igual que el hígado en los neumotórax del lado derecho, y puede producirse distensión abdominal. Alrededor del 10% de los pacientes puede tener un neumotórax bilateral, por lo que la simetría de los hallazgos no descarta el neumotórax. En los neumotórax a tensión pueden aparecer signos de shock.

Los pacientes con neumotórax pueden desarrollar **neumomediastino,** que suele ser asintomático. La cantidad de aire atrapado condiciona el grado de dificultad respiratoria. Si es grande se observa una prominencia de la zona media del tórax, distensión de las venas del cuello y disminución de la presión arterial. Estos dos últimos hallazgos se deben al taponamiento de las venas sistémicas y pulmonares. Aunque suele ser asintomático, el enfisema subcutáneo del recién nacido es casi patognomónico de neumomediastino.

El **enfisema intersticial pulmonar (EIP)** puede preceder al neumotórax o no tener relación alguna, y da lugar a dificultad respiratoria progresiva secundaria a la disminución de la distensibilidad, la hipercapnia y la hipoxia. Esta última se debe al aumento del gradiente de oxígeno alveolo-arterial y de los cortocircuitos intrapulmonares. El aumento de tamaño progresivo de las burbujas de aire puede originar dilataciones quísticas y un deterioro respiratorio parecido al del neumotórax. En los casos graves el EIP precede a la DBP. La aparición de EIP se previene evitando las presiones ventilatorias medias altas o los picos inspiratorios elevados. El tratamiento puede consistir en broncoscopia cuando hay signos de taponamiento mucoso, intubación y ventilación selectivas de los bronquios no afectados, oxígeno, asistencia respiratoria general y VAF.

DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse la presencia de neumotórax y otras fugas de aire en todo recién nacido con signos de dificultad respiratoria que muestre inquietud o irritabilidad o que sufra un cambio brusco de su estado. El diagnóstico del neumotórax se establece en un estudio radiológico donde se observa el borde del pulmón colapsado contra el neumotórax (fig. 101.14); el neumomediastino se caracteriza por una zona de hiperclaridad alrededor del borde cardíaco y entre el esternón y el borde cardíaco (fig. 101.15). La transiluminación del tórax permite a veces un diagnóstico de urgencia del neumotórax, ya que en el lado afectado hay mayor cantidad de luz. La ecografía detecta las anomalías renales asociadas. Los signos de compresión uterina (contracturas de las extremidades), un tórax pequeño en las radiografías, una hipoxia intensa con hipercapnia y los signos de enfermedad primaria (hipotonía, hernia diafragmática, síndrome de Potter) sugieren hipoplasia pulmonar.

El **neumopericardio** puede ser asintomático y precisar sólo medidas generales, pero suele manifestarse como un shock brusco con taquicardia, atenuación de los ruidos cardíacos y pulsos débiles que sugieren taponamiento. El **neumoperitoneo** provocado por el aire que diseca a través de los orificios diafragmáticos durante la ventilación mecánica puede confundirse con perforación intestinal. La paracentesis abdominal puede ayudar a diferenciar los dos cuadros. La presencia de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Boloker J, Bateman DA, Wung JT, et al: Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnia/spontaneous respiration/elective repair, *J Pediatr Surg* 37:357-366, 2002.

Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life, *J Pediatr Surg* 36:141-145, 2001.

Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: Surfactant replacement therapy on ECMO does not improve outcomes in neonates with congenital diaphragmatic hernia, *J Pediatr Surg* 39:1632-1637, 2004.

Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, et al: A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia, *N Engl J Med* 349:1916-1924, 2003.

Hutcheon JA, Butler B, Lisonkova S, et al: Timing of delivery for pregnancies with congenital diaphragmatic hernia, *BJOG* 117:1658-1662, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

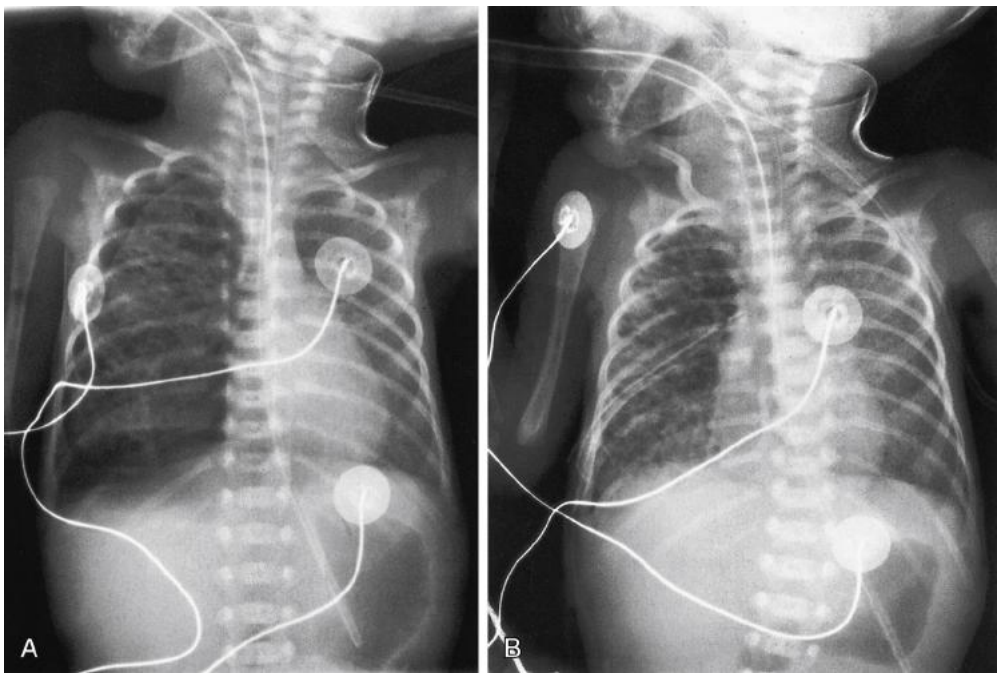

Figura 101-14 **A,** Neumotórax a tensión del lado derecho con gran enfisema intersticial del pulmón derecho en un recién nacido pretérmino en cuidados intensivos. **B,** Resolución del neumotórax mediante la colocación de un tubo torácico. El enfisema intersticial pulmonar (EIP) persiste. *(De Meerstadt PWD, Gyll C:* Manual of neonatal emergency x-ray interpretation, *Filadelfia, 1994, WB Saunders, pág. 73.)*

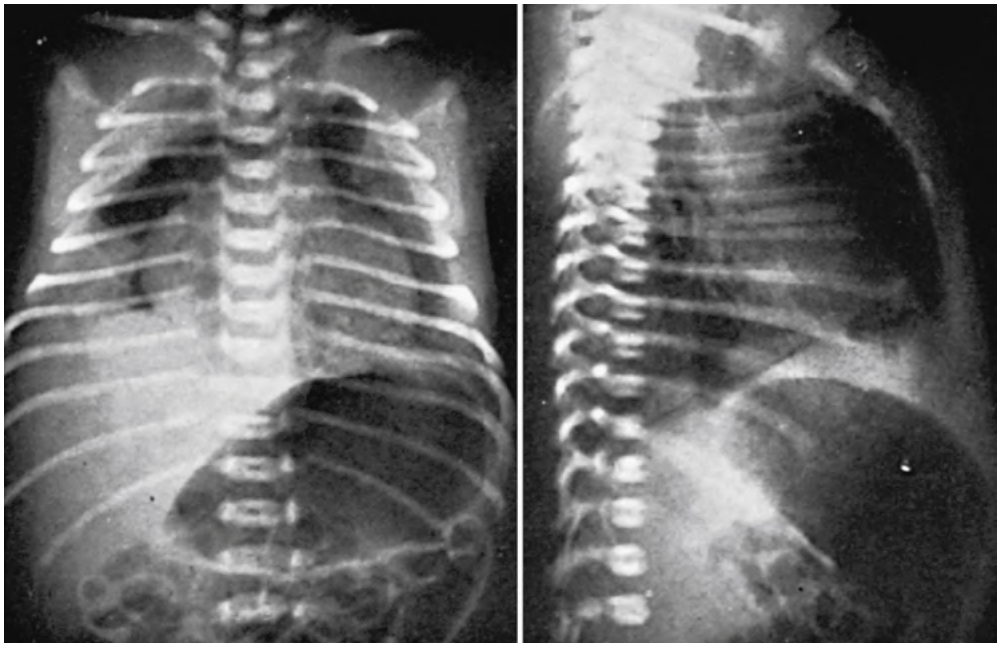

Figura 101-15 **Neumomediastino en un recién nacido.** La proyección anteroposterior *(izquierda)* muestra la compresión de los pulmones y la proyección lateral *(derecha)* la prominencia del esternón, todo ello secundario a la distensión del mediastino por el aire atrapado en su interior.

microorganismos en la tinción de Gram del contenido intestinal sugiere perforación intestinal. En ocasiones, el neumoperitoneo puede dar lugar a un síndrome compartimental abdominal que requiere descompresión.

TRATAMIENTO

Si no hay fugas continuas de aire, los neumotórax pequeños asintomáticos o levemente sintomáticos sólo requieren vigilancia estrecha. El tratamiento conservador del neumotórax es eficaz, incluso en lactantes seleccionados con necesidad de soporte ventilatorio. Las tomas frecuentes y en poca cantidad evitan la dilatación gástrica y minimizan el llanto, que puede comprometer aún más la ventilación y empeorar el neumotórax. La respiración con oxígeno al 100% en los lactantes a término acelera la reabsorción del aire pleural libre hacia la sangre, disminuye la tensión del nitrógeno en sangre y favorece un gradiente de presión del nitrógeno entre el aire atrapado y la sangre, si bien no está demostrada su eficacia clínica y debe sopesarse este beneficio con los riesgos de la toxicidad por oxígeno. La aspiración de urgencia con aguja está indicada en los casos de alteración respiratoria o circulatoria grave. Inmediatamente después de

booksmedicos.org

dicha aspiración se debe introducir un tubo de tórax que se acopla a un drenaje con sello de agua (v. fig. 101.14). Si la fuga de aire continúa debe realizarse aspiración (−5 a −20 cmH_2O) para vaciar completamente el neumotórax. El neumopericardio obliga a evacuar con rapidez el aire atrapado. El enfisema intersticial localizado intenso puede responder a una intubación bronquial selectiva. El uso juicioso de la sedación en los recién nacidos que luchan con el ventilador puede disminuir el riesgo de neumotórax. El tratamiento del SDR con agente tensioactivo también reduce la incidencia de neumotórax.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

101.13 Hemorragia pulmonar

Namasivayam Ambalavanan y Waldemar A. Carlo

La hemorragia pulmonar masiva es una complicación relativamente infrecuente, pero catastrófica, con un alto riesgo de morbilidad y mortalidad. En cerca del 10% de los lactantes extremadamente pretérmino aparece cierto grado de hemorragia pulmonar. Sin embargo, la hemorragia pulmonar masiva es menos frecuente, pero puede resultar mortal. Está presente en el 15% de las autopsias de neonatos fallecidos durante las 2 primeras semanas de vida. La incidencia descrita en las autopsias oscila entre 1 y 4/1.000 nacidos vivos. Alrededor del 75% de los pacientes afectados pesa menos de 2.500 g al nacer. La administración profiláctica de indometacina en los lactantes de PEBN disminuye la incidencia de hemorragia pulmonar.

Casi todos los niños que presentan una hemorragia pulmonar han tenido síntomas de dificultad respiratoria idénticos a los de un SDR. Estos síntomas pueden aparecer al nacer o después de varios días. En muchos casos, el edema hemorrágico pulmonar es la fuente de sangre y se asocia a un cortocircuito importante a través del conducto arterioso y un flujo sanguíneo pulmonar alto o a insuficiencia cardíaca izquierda grave secundaria a hipoxia. En los casos graves puede existir insuficiencia cardiovascular, distensibilidad pulmonar escasa, cianosis intensa e hipercapnia. Las radiografías varían, son inespecíficas y oscilan entre estrías o infiltrados parcheados mínimos y una consolidación masiva.

La incidencia de la hemorragia pulmonar masiva aumenta en asociación con las infecciones pulmonares agudas, la asfixia grave, el SDR, la ventilación asistida, el CAP, las cardiopatías congénitas, la eritroblastosis fetal, la enfermedad hemorrágica del recién nacido, la trombocitopenia, los errores congénitos del metabolismo del amoníaco y la lesión por frío. La hemorragia pulmonar es la única complicación grave cuya tasa está *aumentada* con el tratamiento con agente tensioactivo. Se observa con todos los agentes tensioactivos y la incidencia oscila entre el 1% y el 5% de los recién nacidos tratados, y es mayor con el agente tensioactivo natural. La hemorragia suele ser alveolar en el 65% de los casos e intersticial en el resto. En otros órganos la hemorragia se observa en las autopsias de los neonatos muy graves y sugiere la posibilidad de una diátesis hemorrágica adicional, como la coagulación intravascular diseminada.

El **tratamiento** consiste en la reposición de la sangre perdida, la aspiración para mantener permeable la vía respiratoria, la administración endotraqueal de epinefrina y, en algunos casos, la VAF. Aunque el tratamiento con agente tensioactivo se ha asociado con el desarrollo de hemorragia pulmonar, la administración de agente tensioactivo exógeno una vez producida la hemorragia puede mejorar la distensibilidad pulmonar, ya que la presencia de sangre intraalveolar y proteínas puede inactivar al agente tensioactivo.

La hemorragia pulmonar aguda puede aparecer de forma excepcional en los recién nacidos a término previamente sanos. Se desconoce su etiología. Puede presentarse en forma de hemoptisis o de sangre en la nasofaringe o las vías respiratorias sin signos de hemorragia digestiva o de las vías respiratorias altas. Los pacientes manifiestan insuficiencia respiratoria aguda y grave que obliga a la instauración de ventilación mecánica. Las radiografías torácicas suelen mostrar infiltrados alveolares bilaterales y los neonatos suelen responder a un tratamiento de soporte intensivo (v. cap. 407).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo **102**

Trastornos del aparato digestivo

Akhil Maheshwari y Waldemar A. Carlo

VÓMITOS

Los vómitos o, lo que es más frecuente, las regurgitaciones, son un síntoma bastante habitual durante el período neonatal. Durante las primeras horas de vida los niños pueden tener vómitos mucosos, a veces con estrías sanguinolentas. No suelen persistir después de las primeras tomas y pueden ser secundarios a irritación de la mucosa gástrica por material deglutido durante el parto. Si persisten, el lavado gástrico con solución salina fisiológica puede aliviarlos.

Si los vómitos aparecen poco después del nacimiento y tienen un carácter persistente habrá que tener en cuenta la posibilidad de una obstrucción intestinal, trastornos metabólicos o un aumento de la presión intracraneal. Los antecedentes maternos de polihidramnios sugieren atresia de la parte alta del tubo digestivo (esófago, duodeno o íleon). La emesis biliosa hace pensar en obstrucción intestinal más allá del duodeno, pero también puede ser idiopática. Hay que realizar radiografías abdominales (radiografía simple de abdomen de riñón-uréter y vejiga y proyecciones laterales) a los neonatos con vómitos persistentes y a todos los niños con vómitos biliosos para detectar posibles niveles hidroaéreos, distensión de asas intestinales, patrones característicos de obstrucción (doble burbuja: atresia duodenal) y neumoperitoneo (perforación intestinal). En caso de vómitos biliosos también están indicadas las radiografías con contraste, con un seguimiento del intestino delgado.

Las lesiones obstructivas son las anomalías digestivas más frecuentes (v. caps. 319, 329, 330, 332caps. 319, 329, 330 y 332). Los vómitos (y el babeo) secundarios a obstrucción esofágica aparecen antes o con la primera toma. El diagnóstico de atresia esofágica puede sospecharse en caso de salivación excesiva por la boca y resistencia cuando se intenta introducir una sonda hasta el estómago. El diagnóstico debe confirmarse antes de que el niño tenga problemas con la alimentación oral para evitar la neumonía por aspiración. La acalasia (cardioespasmo) infantil es una causa rara de vómitos neonatales que se confirma en la radiografía al visualizar la obstrucción del cardias esofágico sin que exista estenosis orgánica. La regurgitación de los alimentos por la continua relajación del esfínter esofagogástrico, o acalasia, es otra causa de vómitos. Se puede controlar si se coloca al niño en una posición semisentada, si se espesa la alimentación o si se administran fármacos procinéticos.

Los vómitos secundarios a obstrucción del intestino delgado suelen aparecer el primer día de vida y son frecuentes, persistentes, por lo general sin características en escopetazo, copiosos y, a menos que la obstrucción se localice por encima de la ampolla de Vater, biliosos; se asocian a distensión abdominal, ondas peristálticas fuertes y visibles, y disminución o ausencia de deposiciones. La malrotación con obstrucción por **vólvulo del intestino primitivo medio** representa una urgencia que siempre hay que tener en cuenta y evaluar rápidamente mediante una serie radiográfica con contraste en la parte alta del tracto gastrointestinal. La radiografía abdominal muestra la distribución del aire en el intestino, y puede indicar el lugar de la obstrucción; la malrotación sólo puede identificarse mediante estudios con contraste. En condiciones normales, las radiografías muestran la presencia de aire en el yeyuno a los 15-60 minutos, en el íleon a las 2-3 horas y en el colon a las 3 horas de vida. La ausencia de gas rectal a las 24 horas es anormal. Los vómitos persistentes también pueden deberse a una hernia diafragmática congénita. Los vómitos asociados a estenosis pilórica pueden comenzar en cualquier momento tras el nacimiento, pero no se observa su patrón característico hasta la segunda o tercera semana. Los vómitos con estreñimiento son un signo precoz de la **enfermedad de Hirschsprung.** Los vómitos pueden aparecer en muchos otros trastornos que no obstruyan el aparato digestivo, como la alergia a la leche, la hiperplasia suprarrenal

booksmedicos.org

Bibliografía

Litmanovitz I, Carlo WA: Expectant management of pneumothorax in ventilated neonates, *Pediatrics* 122:e975-e979, 2008.

Watkinson M, Tiron I: Events before the diagnosis of a pneumothorax in ventilated neonates, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 85:F201-F203, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alfaleh K, Smyth JA, Roberts RS, et al: Prevention and 18-month outcomes of serious pulmonary hemorrhage in extremely low birth weight infants: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms, *Pediatrics* 121:e233-e238, 2008.

booksmedicos.org

con pérdida de sal, la galactosemia, las hiperamonemias, las acidemias orgánicas, la hipertensión intracraneal, la sepsis, la meningitis y las infecciones urinarias. En muchos recién nacidos se trata simplemente de una regurgitación por sobrealimentación o porque se le impide al neonato expulsar correctamente el aire deglutido (v. cap. 323 donde se hace referencia al vaciamiento gástrico y al reflujo gastroesofágico).

DIARREA

Véanse los capítulos 340 y 341.

ESTREÑIMIENTO

Más del 90% de los nacidos a término expulsan meconio en las primeras 24 horas de vida. Se debe pensar en una posible obstrucción intestinal en todo neonato que no haya expulsado el meconio en las primeras 24-36 horas de vida. El estreñimiento grave puede deberse a atresia, compresión o estenosis intestinales, enfermedad de Hirschprung, obstrucción por coágulos de leche, íleo meconial o tapones de meconio. Alrededor del 20% de los neonatos con muy bajo peso al nacer (MBPN) no expulsa meconio en las primeras 24 horas. El estreñimiento que no está presente desde el nacimiento y que aparece durante el primer mes de vida puede ser un signo de un segmento corto de un megacolon agangliónico congénito, hipotiroidismo, estenosis postenterocolitis necrosante (ECN) o estenosis anal. Hay que recordar que una disminución en la frecuencia de las deposiciones no implica necesariamente la existencia de estreñimiento. Los niños alimentados con leche materna suelen tener deposiciones frecuentes, mientras que los alimentados artificialmente pueden tener una o dos deposiciones al día, o cada 2 días.

TAPONES DE MECONIO

Los tapones del colon distal o anorrectales (fig. 102-1) con un contenido acuoso menor de lo normal pueden causar obstrucción intestinal. En raras ocasiones puede formarse una masa compacta de meconio en cualquier otro lugar del intestino y provocar una obstrucción intestinal intrauterina con peritonitis meconial, que no guarda relación con la fibrosis quística (FQ). Los tapones anorrectales pueden originar también ulceraciones mucosas y perforaciones intestinales. Los **tapones meconiales** se asocian con el síndrome de hemicolon izquierdo hipoplásico en hijos de madres diabéticas, y con la FQ, la aganglionosis rectal, el consumo de opiáceos por parte de la madre y el tratamiento de la preeclampsia con sulfato magnésico. El tapón se puede eliminar con supositorios de glicerina o mediante una irrigación rectal con suero salino isotónico, y también con enemas de Gastrografin (una solución radiopaca hidrosoluble e hiperosmolar de diatrizoato de meglumina que contiene polisorbato 80 al 0,1% [Tween 80] con contraste yodado unido al 37%), quizá porque la elevada osmolaridad (1.900 mOsm/l) del contraste arrastra líquido rápidamente hacia la luz intestinal y reblandece el material compactado. Como esta pérdida brusca de líquido en el intestino puede provocar deshidratación aguda y shock, conviene diluir el medio de contraste con una cantidad equivalente de agua, corregir la posible deshidratación y administrar líquidos intravenosos durante el proceso y en las horas posteriores. Después de eliminar un tapón de meconio debe realizarse un seguimiento estrecho del niño para descartar la posible existencia de un megacolon agangliónico congénito.

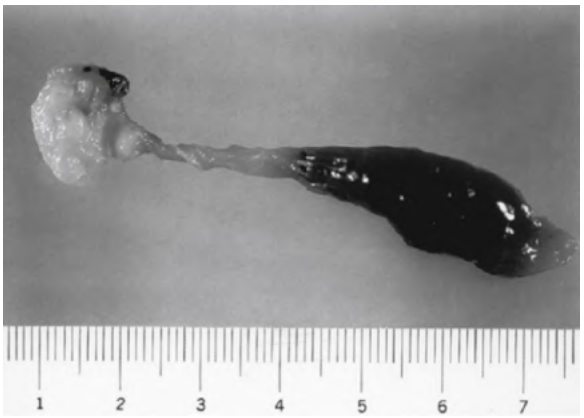

Figura 102-1 Este tapón de meconio y moco (escala en cm) provocó una obstrucción intestinal en un niño prematuro. La radiografía mostraba una distensión notable por gas y múltiples niveles líquidos a las 30 horas de vida. Se produjo una mejoría espectacular después de la expulsión del tapón tras un enema. *(De The abnormal fetus. En Beischer NA, Mackay EV, Colditz PB, editores:* Obstetrics and the Newborn, *3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1997.)*

102.1 Íleo meconial en la fibrosis quística

Akhil Maheshwari y Waldemar A. Carlo

El tapón de meconio es una causa de obstrucción intestinal que puede asociarse a fibrosis quística (FQ). La ausencia de enzimas pancreáticas en la FQ limita la actividad digestiva normal del intestino y el meconio adquiere una consistencia viscosa y mucilaginosa, se adhiere a la pared intestinal y se desplaza con dificultad. El meconio espesado e incrustado llena la luz intestinal, pero donde está más espeso es en el íleon distal. El cuadro clínico es el de una obstrucción intestinal congénita, con o sin perforación intestinal, con distensión abdominal llamativa y vómitos persistentes. De forma ocasional, el niño puede expulsar una o más deposiciones de meconio compacto poco después del nacimiento.

El íleo meconial se asocia fundamentalmente a mutaciones en el regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) F508del, G542X, W1282X, R553X y G551D. Los pacientes con dos copias de la mutación F508del tienen un 25% de posibilidades de presentar íleo meconial. La mutación F508del junto a otra mutación de la FQ confiere una probabilidad del 17%, mientras que otras dos mutaciones de la FQ confieren una probabilidad de íleo meconial del 12%. Además, algunos genes «modificadores» genéticos no-CFTR influyen en el íleo meconial. En las familias que han tenido previamente un hijo con FQ complicada con íleo meconial, la tasa de recurrencia en los hijos siguientes es del 39%, la cual es mayor que las tasas esperables con una herencia autosómica recesiva. En un estudio de gemelos, el 82% de los gemelos monocigóticos mostraban concordancia para íleo meconial, mientras que sólo el 22% de los dicigóticos y el 24% de 2 hermanos afectados mostraban concordancia.

El **diagnóstico diferencial** abarca otras causas de obstrucción intestinal como la seudoobstrucción intestinal y otras causas de insuficiencia pancreática (v. cap. 349). Se puede establecer un diagnóstico de presunción con los antecedentes de FQ en un hermano, con la palpación de masas pastosas o en forma de cordón en el intestino a través de la pared abdominal y con la imagen radiológica. Las radiografías no muestran asas intestinales distendidas de forma global y homogénea por encima de una atresia, sino que las asas pueden variar en amplitud y el reparto de gas no es homogéneo. En los puntos donde se concentra más meconio, el gas infiltrado puede crear un patrón granular burbujeante (figs. 102-2 y 102-3). Desde el punto de vista técnico es muy difícil realizar la prueba del sudor a un recién nacido. El estudio genético confirma el diagnóstico de FQ.

El **tratamiento** del íleo meconial es como el de los tapones meconiales, con enemas de Gastrografin. Si fracasa este tratamiento o si se sospecha una posible perforación de la pared intestinal, se debe realizar una laparotomía y abrir el íleon por el punto donde el impacto meconial tiene mayor diámetro. Alrededor del 50% de los neonatos presenta atresia, estenosis o vólvulos intestinales asociados que requieren tratamiento quirúrgico. El meconio desecado se elimina mediante la irrigación suave y paciente con una solución isotónica caliente de cloruro sódico o de *N*-acetilcisteína a través de una sonda que se pueda hacer avanzar entre la impactación y la pared intestinal. La mayoría de los neonatos con íleo meconial sobrevive al período neonatal. Si el íleo meconial se asocia a FQ, el pronóstico a largo plazo depende de la gravedad de la enfermedad subyacente (v. cap. 403).

PERITONITIS MECONIAL

La perforación intestinal puede producirse intraútero o poco después del nacimiento. Es frecuente que la perforación intestinal se cierre de forma natural con la salida de una cantidad relativamente pequeña de meconio

booksmedicos.org

Figura 102-2 Íleo meconial. Se puede ver meconio impactado con pequeñas cantidades de aire entremezcladas en las asas intestinales del lado derecho del abdomen. Las asas están muy distendidas por encima de la impactación.

Figura 102-3 Íleo meconial. El colon, realzado por el material de contraste, es pequeño debido a que el meconio no había llegado a él.

a la cavidad peritoneal. En algunos casos con perforaciones de larga duración, la peritonitis meconial es más intensa. Estas perforaciones suelen deberse a una complicación del íleo meconial en niños con FQ, aunque a veces aparece tras un tapón meconial o una obstrucción intestinal intrauterina de otra etiología. Los casos más graves pueden diagnosticarse mediante ecografía prenatal por la presencia de ascitis fetal, polihidramnios, dilatación intestinal, calcificaciones intraabdominales y anasarca fetal. En el otro extremo se sitúan los casos en los que se ha producido el cierre espontáneo de la perforación y sólo ha salido una pequeña cantidad de meconio, de modo que el cuadro puede pasarse por alto, a menos que se calcifique el meconio y se descubra casualmente en radiografías abdominales posteriores. Pero el cuadro clínico también puede estar dominado por los signos de obstrucción intestinal (como en el íleo meconial) o de la peritonitis química. Son frecuentes la distensión abdominal, los vómitos y la ausencia de heces. El tratamiento consiste fundamentalmente en la eliminación de la obstrucción intestinal y el drenaje de la cavidad peritoneal.

102.2 Enterocolitis necrosante (ECN)

Akhil Maheshwari y Waldemar A. Carlo

La ECN es la urgencia vital digestiva más frecuente en el período neonatal. Se caracteriza por diversos grados de necrosis de la mucosa o de la pared intestinal. Su causa es desconocida pero parece ser multifactorial. Su incidencia es del 1-5% de los ingresos en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). La incidencia y la tasa de mortalidad aumentan a medida que disminuyen el peso al nacer y la edad de gestación. Como los prematuros de muy bajo peso y enfermos son especialmente susceptibles a la ECN, el aumento de la incidencia puede reflejar la mayor supervivencia de este grupo de pacientes de alto riesgo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Muchos factores pueden contribuir a la aparición de datos anatomopatológicos de la ECN, como necrosis de un segmento del intestino, acumulación de gas en la submucosa de la pared intestinal **(neumatosis intestinal)** y a la progresión de dicha necrosis hasta perforación, peritonitis, sepsis y muerte. El íleon distal y el colon proximal son los segmentos afectados con mayor frecuencia; en los casos mortales la gangrena puede extenderse desde el estómago hasta el recto. Aunque la ECN es una enfermedad multifactorial que se asocia principalmente a inmadurez intestinal, el concepto de «factores de riesgo» para ECN es controvertido. La tríada compuesta por isquemia intestinal (lesión), alimentación enteral (sustrato metabólico) y traslocación bacteriana se ha relacionado clásicamente con la ECN. El principal factor de riesgo es la prematuridad. Es probable que la enfermedad se deba a la interacción entre la pérdida de la integridad de la mucosa secundaria a una serie de factores (isquemia, infección, inflamación) y la respuesta individual del huésped a esa lesión (circulatoria, inmunológica, inflamatoria), con la consiguiente necrosis del área afectada. La necrosis con coagulación es el hallazgo histológico característico de las muestras intestinales. La acumulación de casos sugiere la acción de un microorganismo infeccioso. En los cultivos se aíslan con frecuencia bacterias y virus como *Escherichia coli, Klebsiella, Clostridium perfringens, Staphylococcus epidermidis* y astrovirus, norovirus y rotavirus. Sin embargo, en la mayoría de los casos no se identifica ningún microorganismo. En raras ocasiones, la ECN aparece antes de la instauración de la alimentación enteral. Es mucho menos frecuente en los neonatos alimentados con leche humana. Una alimentación enteral intensiva puede predisponer al desarrollo de ECN.

Aunque cerca del 90% de los casos de ECN aparece en lactantes prematuros, también puede aparecer en neonatos a término. La ECN en estos últimos suele ser una enfermedad «secundaria» que se detecta sobre todo en lactantes con antecedentes de asfixia al nacer, síndrome de Down, cardiopatía congénita, infecciones por rotavius y enfermedad de Hirschsprung.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los neonatos con ECN presentan signos y síntomas variados, y su comienzo puede ser tanto insidioso como repentino y catastrófico (tabla 102-1). Suele empezar durante las 2-3 primeras semanas de vida, pero puede hacerlo incluso a los 3 meses en los neonatos con MBPN. La edad de comienzo es inversamente proporcional a la edad de gestación. Las primeras manifestaciones de enfermedad inminente pueden ser inespecíficas, como letargia y temperatura inestable, o relacionadas con la anatomía patológica gastrointestinal, como distensión abdominal y retención gástrica. En algunos lactantes de PEBN, la ECN puede aparecer

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 102-1	Signos y síntomas asociados a enterocolitis necrosante
GASTROINTESTINALES	
Distensión abdominal	
Dolor a la palpación abdominal	
Intolerancia a la alimentación	
Vaciamiento gástrico retrasado	
Vómitos	
Sangre en heces (oculta/macroscópica)	
Cambios en el patrón de las deposiciones/diarrea	
Masa abdominal	
Eritema en la pared abdominal	
SISTÉMICOS	
Letargo	
Apnea/dificultad respiratoria	
Inestabilidad térmica	
Acidosis (metabólica y/o respiratoria)	
Inestabilidad en las glucemias	
Hipoperfusión/shock	
Coagulación intravascular diseminada	
Resultados positivos en los hemocultivos	

De Kanto WP Jr, Hunter JE, Stoll BJ: Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis, Clin Perinatol *21:335–346, 1994.*

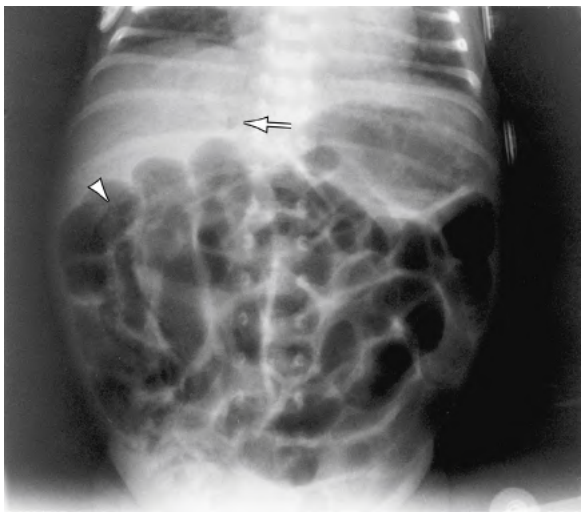

Figura 102-4 Enterocolitis necrosante. Radiografía de riñón-uréter-vejiga que muestra distensión abdominal, gas portal hepático *(flecha)* y el aspecto en burbujas de la neumatosis intestinal (*punta de flecha;* cuadrante inferior derecho). Los últimos dos signos se consideran patognomónicos de esta entidad.

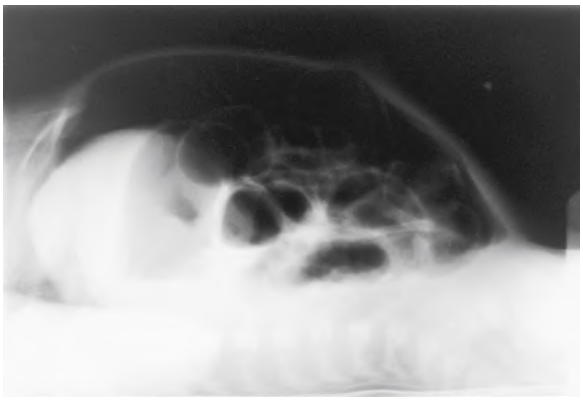

Figura 102-5 Perforación intestinal. Radiografía abdominal en decúbito de un paciente con enterocolitis necrosante que demuestra la notable distensión y el neumoperitoneo masivo tal y como se evidencia por la presencia de aire libre bajo la pared abdominal anterior.

después de una transfusión de hematíes. El 25% de los pacientes presenta sangre macroscópica en las heces. Como los signos son inespecíficos, se puede sospechar una sepsis antes de una ECN. El cuadro clínico oscila desde formas leves, únicamente con resultado positivo en la prueba de sangre en heces, hasta graves, con peritonitis y perforación intestinal, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, shock y muerte. La progresión puede ser muy rápida, pero es raro que la enfermedad pase de leve a grave pasadas las primeras 72 horas.

DIAGNÓSTICO

Siempre se debe sospechar en los neonatos pretérmino de alto riesgo. La radiografía simple de abdomen es crucial para establecer el diagnóstico de ECN. La presencia de neumatosis intestinal (aire en la pared intestinal) confirma la sospecha clínica de ECN y es diagnóstica; aparece en el 50-75% de los pacientes al iniciar el tratamiento (fig. 102-4). La presencia de gas en la vena porta es un signo de gravedad y el neumoperitoneo refleja una perforación (figs. 102-4 y 102-5). La ecografía hepática puede detectar la presencia de gas en la vena porta, a pesar de la normalidad de las radiografías abdominales.

El **diagnóstico diferencial** de la ECN abarca determinadas infecciones (sistémicas o intestinales), la obstrucción intestinal, el vólvulo y la perforación intestinal aislada. La perforación intestinal focal idiopática puede producirse de forma espontánea o tras la administración precoz de indometacina y corticoides en el período posnatal. Estos pacientes desarrollan neumoperitoneo, pero suelen estar menos afectados que los que padecen ECN.

TRATAMIENTO

Se recomienda una instauración rápida del tratamiento, tanto en los casos sospechosos como en los confirmados. No existe un tratamiento definitivo para la ECN establecida y, por tanto, consiste en medidas de soporte y en la prevención de nuevas lesiones mediante la interrupción de la alimentación, la descompresión nasogástrica y la administración de líquidos intravenosos. Se debe prestar especial atención al estado respiratorio, al perfil de la coagulación y al equilibrio acidobásico y electrolítico. Una vez que se han sacado muestras de sangre para hemocultivo, se debe empezar inmediatamente la antibioterapia sistémica (con antibióticos de amplio espectro en función de los patrones de sensibilidad de los microorganismos gramnegativos, grampositivos y anaerobios en cada UCIN). Se deben retirar los catéteres umbilicales si los hubiere, pero se debe mantener un buen acceso venoso. La ventilación asistida debe instaurarse en caso de apnea o si la distensión produce hipoxia e hipercapnia. Es fundamental proceder a la estabilización del lactante con ECN con reposición del volumen intravascular con cristaloides o hemoderivados, soporte cardiovascular con líquidos e inotrópicos, o ambos, y mediante la corrección de las anomalías hematológicas, metabólicas y electrolíticas.

La evolución del paciente debe monitorizarse mediante valoraciones físicas frecuentes, radiografías secuenciales anteroposteriores de abdomen en decúbito lateral, o laterales, para detectar posibles perforaciones intestinales y mediante la determinación seriada del perfil hematológico, electrolítico y del equilibrio acidobásico. Para contener una epidemia se deben tomar medidas de aislamiento, usar batas y guantes, y agrupar a los niños de alto riesgo en salas separadas.

Al empezar con el tratamiento se debe consultar a un cirujano. Las **indicaciones de cirugía** abarcan la evidencia de perforación en las radiografías de abdomen (neumoperitoneo) o una paracentesis abdominal positiva (heces o microorganismos detectados con la tinción de Gram del líquido peritoneal). El fracaso del tratamiento médico, la existencia de un asa intestinal fija en las radiografías, la aparición de eritema en la pared abdominal o la palpación de una masa son indicaciones relativas de una laparotomía exploradora. El momento óptimo para realizar la cirugía es cuando se ha desarrollado la necrosis intestinal, pero antes de que se produzcan la perforación y la peritonitis. En los lactantes prematuros inestables con una ECN perforada, el **drenaje peritoneal** podría considerarse una alternativa a la **laparotomía exploradora,**

booksmedicos.org

si bien no se ha resuelto aún cuál es la mejor estrategia quirúrgica en estos pacientes. En un estudio multicéntrico se demostró que el tipo de intervención quirúrgica no influía en la supervivencia ni en otras consecuencias precoces importantes desde el punto de vista clínico, mientras que en otro estudio aleatorizado a gran escala se demostró que la mayoría de los lactantes tratados inicialmente con drenaje peritoneal necesitaron una laparatomía secundaria más adelante. También hay dudas sobre los resultados a largo plazo (muerte o consecuencias en el desarrollo neurológico) en los lactantes tratados con drenaje peritoneal.

Los pacientes con una perforación intestinal no relacionada con ECN suelen tener bajo peso al nacer y tienen menos probabilidades de recibir alimentación por vía oral, y son propensos a la perforación a una edad posnatal más temprana que los pacientes con perforación relacionada con ECN. En muchos pacientes con perforación intestinal aislada que han sido tratados con drenaje no se necesita otro procedimiento quirúrgico, aunque un pequeño grupo entre ellos puede necesitar posteriormente cirugía para reparar una estenosis o una fístula intestinal.

PRONÓSTICO

Alrededor del 20-40% de los pacientes que tiene neumatosis intestinal en el momento del diagnóstico no responde al tratamiento médico, y un 10-30% de éstos fallece. Las complicaciones postoperatorias precoces consisten en infección y dehiscencia de la herida y problemas con el estoma (prolapso, necrosis). Alrededor de un 10% de los pacientes tratados, médica o quirúrgicamente, desarrolla complicaciones tardías como **estenosis intestinal** en la zona de la necrosis. La resección de la estenosis es curativa. Después de la resección intestinal masiva, las complicaciones de la ECN postoperatoria abarcan el **síndrome del intestino corto** (malabsorción, retraso del crecimiento, malnutrición), complicaciones relacionadas con el empleo de catéteres venosos centrales (sepsis, trombosis) e ictericia colestásica. Los recién nacidos prematuros con ECN que requieren intervención quirúrgica o que presentan bacteriemia concomitante tienen más riesgo de trastornos del crecimiento y del desarrollo neurológico.

PREVENCIÓN

Los recién nacidos que sólo se alimentan de leche materna tienen menor riesgo de ECN. Se han generado dudas acerca de la influencia que puede tener el incremento precoz e intensivo de los volúmenes de las tomas sobre el riesgo de ECN en los lactantes de MBPN, si bien se desconoce cuál puede ser el régimen de alimentación seguro. Los protocolos que estimulan el intestino con mínimas tomas enterales, seguido de una administración lógica de líquidos, disminuía la incidencia de ECN en cohortes de estudio más pequeñas, pero no se detectaron beneficios significativos en un metaanálisis de estudios aleatorizados. En otros estudios, el avance lento o la introducción tardía de las tomas enterales no protegían contra la ECN. Cada vez hay más pruebas de que el uso de inhibidores de la secreción ácida gástrica (antagonistas de los receptores H_2, inhibidores de la bomba de protones) o que la antibioterapia prolongada en el período neonatal inicial se asocie a un mayor riesgo de ECN. Los antibióticos enterales profilácticos pueden reducir el riesgo de ECN, aunque persisten las dudas sobre los efectos adversos, y en particular con los relacionados con el desarrollo de bacterias resistentes. Se ha demostrado con datos y metaanálisis extensos que la administración de preparados probióticos también puede disminuir la incidencia de ECN; los suplementos enterales de probióticos disminuyen el riesgo de ECN grave (estadio II o mayor) y la mortalidad en los lactantes pretérmino, aunque todavía no cuenta con la aprobación de la FDA de EE.UU.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

102.3 Ictericia e hiperbilirrubinemia en el recién nacido

Namasivayam Ambalavanan y Waldemar A. Carlo

La hiperbilirrubinemia es un problema común de los neonatos, normalmente benigno. Alrededor del 60% de los niños nacidos a término y del 80% de los prematuros presenta ictericia durante la primera semana de vida. La coloración amarilla de la piel suele ser secundaria a la acumulación de pigmento bilirrubínico liposoluble, no conjugado y no polar en la piel. Esta bilirrubina no conjugada (denominada **indirecta** por la reacción de Van den Bergh) es un producto final del catabolismo de la proteína del grupo hemo tras una serie de reacciones enzimáticas de la oxigenasa del grupo hemo, la biliverdina reductasa y agentes reductores no enzimáticos de las células del sistema reticuloendotelial. También puede ser secundaria en parte al depósito de pigmento procedente de la bilirrubina conjugada, el producto final de la bilirrubina indirecta no conjugada que se convierte en el éster glucurónido de bilirrubina (bilirrubina **directa**), hidrosoluble y polar, por la acción de la glucuronil transferasa del ácido uridín-difosfoglucurónico de los microsomas de los hepatocitos durante el proceso de conjugación. Aunque la bilirrubina puede desempeñar un papel fisiológico como antioxidante, los valores elevados de bilirrubina indirecta no conjugada son potencialmente neurotóxicos. La bilirrubina conjugada no es neurotóxica, pero la hiperbilirrubinemia directa refleja la existencia de un trastorno hepático o sistémico potencialmente grave.

ETIOLOGÍA

Durante el período neonatal, el metabolismo de la bilirrubina del recién nacido se encuentra en una etapa de transición entre la fase fetal, en la que la placenta es la vía principal de eliminación de la bilirrubina no conjugada liposoluble, y la fase adulta, en la que la forma conjugada hidrosoluble es excretada por los hepatocitos al sistema biliar y al aparato digestivo. La hiperbilirrubinemia no conjugada puede aparecer o aumentar por cualquier factor que: 1) aumente la cantidad de bilirrubina que tiene que metabolizar el hígado (anemias hemolíticas, policitemia, hematomas o hemorragias internas, acortamiento de la vida de los hematíes por inmadurez o por transfusiones, aumento de la circulación enterohepática, o infecciones); 2) altere o limite la actividad de la transferasa u otras enzimas relacionadas (déficit genético, hipoxia, infecciones, hipotiroidismo); 3) compita con la transferasa o la bloquee (fármacos y otras sustancias que necesitan conjugarse con el ácido glucurónico), o 4) provoque la ausencia de esa enzima o disminuya su cantidad, o reduzca la captación de la bilirrubina por los hepatocitos (defectos genéticos, prematuridad). Los polimorfismos génicos en la isoenzima 1A1 de uridina difosfato glucuronosiltransferasa *(UGT1A1)* y el transportador 1B1 de aniones orgánicos *(SLCO1B1),* solos o combinados, influyen en la incidencia de hiperbilirrubinemia neonatal. Los efectos tóxicos debidos al incremento de los valores séricos de bilirrubina indirecta aumentan con los factores que disminuyen la retención de la bilirrubina en la circulación (hipoproteinemia, desplazamiento de la bilirrubina de sus lugares de unión a la albúmina por fármacos competitivos como sulfisoxazol y moxalactam, acidosis, aumento de la concentración de ácidos grasos libres debido a hipoglucemia, ayuno o hipotermia). Los efectos neurotóxicos se relacionan directamente, no sólo con la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y de las membranas de las células nerviosas a la bilirrubina, sino también con la susceptibilidad neuronal a la lesión, influida de modo negativo por la asfixia, la prematuridad, la hiperosmolalidad y las infecciones. Los valores séricos de bilirrubina disminuyen con la alimentación precoz y frecuente, mientras que la lactancia materna y la deshidratación los aumentan. El retraso de la expulsión de meconio, que contiene l mg de bilirrubina/dl, puede contribuir a la ictericia a través de la circulación enterohepática después de la desconjugación por la glucuronidasa intestinal (fig. 102-6). Algunos fármacos, como la oxitocina (en la madre), y productos químicos empleados en las salas de neonatología, como los detergentes fenólicos, también pueden producir hiperbilirrubinemia no conjugada. En la tabla 102-2 se enumeran los factores de riesgo para la hiperbilirrubinemia indirecta. Otros factores de riesgo son la policitemia, la infección, la prematuridad y ser hijo de una madre diabética.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En función de la etiología, la ictericia puede aparecer al nacer o en cualquier momento del período neonatal. Suele tener una progresión cefalocaudal, comenzando en la cara y, a medida que aumentan las concentraciones plasmáticas, avanzando hacia el abdomen y después hacia los pies. La presión dérmica puede mostrar la progresión anatómica de la ictericia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Afrazi A, Sodhi CP, Richardson W, et al: New insights into the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis toll-like receptors and beyond, *Pediatr Res* 69:183-188, 2011.

Ahle M, Drott P, Andersson RE: Epidemiology and trends of necrotizing enterocolitis in Sweden: 1987-2009, *Pediatrics* 132:e443-e451, 2013.

Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D: Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD005496, 2011.

Beal J, Silverman B, Bellant J, et al: Late onset necrotizing enterocolitis in infants following use of a xanthan gum-containing thickening agent, *J Pediatr* 161:354-355, 2012.

Been JV, Lievense S, Zimmermann LJI, et al: Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis, *J Pediatr* 162:236-242, 2013.

Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, et al: Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 mo adjusted age, *Pediatrics* 117:e680-e687, 2006.

Carlisle EM, Morowitz MJ: The intestinal microbiome and necrotizing enterocolitis, *Curr Opin Pediatr* 25:382-387, 2013.

Clark RH, Gordon P, Walker WM, et al: Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis, *J Perinatol* 32:199-204, 2012.

Cole CR, Hansen NI, Higgins RD, et al: Bloodstream infections in very low birth weight infants with intestinal failure, *J Pediatr* 160:54-59, 2012.

Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al: Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants, *Pediatrics* 123:58-66, 2009.

Däbritz J, Jenke A, Wirth S, et al: Fecal phagocyte-specific S100A12 for diagnosing necrotizing enterocolitis, *J Pediatr* 169:1059-1064, 2012.

Deshpande G, Rao S, Patole S, et al: Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates, *Pediatrics* 125:921-930, 2010.

Dorfman R, Li W, Sun L, et al: Modifier gene study of meconium ileus in cystic fibrosis: statistical considerations and gene mapping results, *Hum Genet* 126:763-778, 2009.

Henderson G, Craig S, Brocklehurst P, et al: Enteral feeding regimens and necrotizing enterocolitis in preterm infants: a multicentre case control study, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94:F120-F123, 2009.

Lambert DK, Christensen RD, Baer VL, et al: Fulminant necrotizing enterocolitis in a multihospital healthcare system, *J Perinatol* 32:194-198, 2012.

Meinzen-Derr J, Morrow AL, Hornung RW, et al: Epidemiology of necrotizing enterocolitis temporal clustering in two neonatal practices, *J Pediatr* 154:656-661, 2009.

Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, et al: Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death, *J Perinatol* 29:57-62, 2009.

Mohamed A, Shah PS: Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data, *Pediatrics* 129:529-540, 2012.

More K, Athalye-Jape G, Rao S: Patole S: Association of inhibitors of gastric acid secretion and higher incidence of necrotizing enterocolitis in preterm very low-birth-weight infants, *Am J Perinatol* 30:849-856, 2013.

Morgan J, Bombell S, McGuire W: Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD000504, 2013.

Morgan J, Young L, McGuire W: Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants, *Cochrane Database Syst Rev*(5):CD001970, 2013.

Morgan J, Young L, McGuire W: Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD001241, 2013.

Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, et al: Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation, *N Engl J Med* 354:2225-2234, 2006.

Neu J, Walker WA: Necrotizing enterocolitis, *N Engl J Med* 364:255-264, 2011.

Pickard SS, Feinstein JA, Popat RA, et al: Short- and long-term outcomes of necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease, *Pediatrics* 123:e901-e906, 2009.

Rees CM, Eaton S, Kiely EM, et al: Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial, *Ann Surg* 248:44-51, 2008.

Roze E, TA BDP, Van der Ree MH, et al: functional impairments at school age of children with necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation, *Pediatr Res* 70:619-625, 2011.

Sharma R, Tepas JJ III, Hudak ML, et al: Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis, *J Pediatr Surg* 40:371-376, 2005.

Smith B, Bode S, Skov TH, et al: Investigation of the early intestinal microflora in premature infants with/without necrotizing enterocolitis using two different methods, *Pediatr Res* 71:115-120, 2012.

Swanson JR: Necrotizing enterocolitis: is it time for zero tolerance? *J Perinatol* 33:1-2, 2013.

Turcios-Ruiz RM, Axelrod P, St John K, et al: Outbreak of necrotizing enterocolitis caused by norovirus in a neonatal intensive care unit, *J Pediatr* 153:339-344, 2008.

Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, et al: Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants, *Pediatrics* 129:e298-e304, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

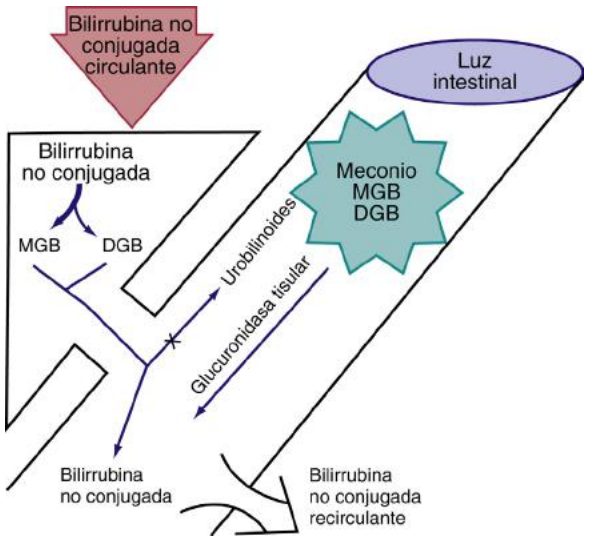

Figura 102-6 La tasa de producción de bilirrubina en el neonato es de 6-8 mg/kg/24 h (a diferencia de la de los adultos que es de 3-4 mg/kg/24 h). La bilirrubina insoluble en agua se une a la albúmina. En la interfase entre el plasma y el hepatocito, una proteína transportadora de membrana del hígado (bilitraslocasa) transporta la bilirrubina hasta una proteína ligadora del citosol (ligandina o proteína Y, conocida en la actualidad como glutatión-S-transferasa), que evita el reflujo al plasma. La bilirrubina se transforma en monoglucurónido de bilirrubina (MGB). Los neonatos excretan más MGB que los adultos. En el feto, el MGB y el diglucurónido de bilirrubina (DGB) conjugados e insolubles en lípidos tienen que ser desconjugados por las β-glucuronidasas tisulares para facilitar el paso placentario de la bilirrubina no conjugada liposoluble a través de las membranas placentarias lipídicas. Tras el nacimiento, las glucuronidasas intestinales o las presentes en la leche contribuyen a la recirculación enterohepática de bilirrubina y posiblemente al desarrollo de hiperbilirrubinemia.

(cara ≈5mg/dl, abdomen ≈15 mg/dl, plantas de los pies ≈20 mg/dl), pero estos hallazgos de la exploración física no son fiables para calcular los valores séricos. Se debe estudiar con más detalle la presencia de ictericia en la zona media del abdomen, los signos o síntomas, los factores de riesgo que sugieran ictericia no fisiológica o la hemólisis (v. tablas 102-2 y 102-3). Existen técnicas incruentas para la medición transcutánea de bilirrubina (TcB) y los datos se correlacionan con los valores séricos, por lo que se pueden usar como métodos de cribado selectivo en neonatos; pero la determinación de la bilirrubinemia está indicada en los pacientes que presenten niveles transcutáneos elevados para la edad, ictericia progresiva o riesgo de hemólisis o sepsis. Mientras que la ictericia debida al depósito de bilirrubina indirecta en la piel suele presentar una coloración amarilla brillante o anaranjada, la de

Tabla 102-2 Factores de riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia grave en lactantes de ≥35 semanas de gestación (en orden de importancia aproximado)

FACTORES DE RIESGO MAYORES
Valor de BST o TcB antes del alta en la zona de alto riesgo (v. fig. 102-8)
Ictericia visible en el primer día de vida
Incompatibilidad de grupo sanguíneo con prueba de antiglobulina directa positiva, otras enfermedades hemolíticas conocidas (déficit de G6PD), aumento de $ETCO_c$
35-36 semanas de edad gestacional
Hermano mayor recibió fototerapia
Cefalohematoma o hematomas importantes
Lactancia materna exclusivamente, sobre todo si la lactancia no va bien y hay una pérdida excesiva de peso
Raza de Asia Oriental*
FACTORES DE RIESGO MENORES
Valor de BST o TcB antes del alta en la parte alta de la zona de riesgo intermedio
37-38 semanas de edad gestacional
Ictericia visible antes del alta
Hermano mayor con ictericia
Recién nacido macrosómico, hijo de madre diabética
Edad materna ≥25 años
Sexo masculino
RIESGO DISMINUIDO (ESTOS FACTORES DE RIESGO SE ASOCIABAN A UN RIESGO MENOR DE ICTERICIA SIGNIFICATIVA, ENUMERADOS POR ORDEN DE IMPORTANCIA DECRECIENTE)
Valor de BST o TcB antes del alta en la zona de riesgo bajo (v. fig. 102-8)
≥41 semanas de edad gestacional
Alimentación exclusiva con biberón
Raza negra
Alta del hospital después de 72 horas

*La raza se define según la descripción de la madre.
BST, bilirrubina sérica total; $ETCO_c$: concentración de monóxido de carbono teleespiratoria; TcB, bilirrubina transcutánea.
Del AAP Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation, Pediatrics *114:297–316, 2004.*

Tabla 102-3 Evaluación de laboratorio del lactante ictérico de ≥35 semanas de gestación

INDICACIONES	PRUEBAS
Ictericia en las primeras 24 horas	Medición de la TcB y/o la BST
Ictericia excesiva para la edad del lactante	Medición de la TcB y/o la BST
El niño recibe fototerapia o presenta un aumento rápido de la BST (es decir, sobrepasa los percentiles [v. fig. 102-8]) y no se explica por la anamnesis y la exploración física	Grupo sanguíneo y prueba de Coombs, si no se obtiene de la sangre del cordón Hemograma completo y frotis Medición de la bilirrubina directa o conjugada Es una opción realizar el recuento de reticulocitos, medir la G6PD y la $ETCO_c$, si es posible Repetir la medición de la BST en 4-24 horas según la edad del neonato y el valor de la BST
Concentración de BST que se aproxima a los valores de la exanguinotransfusión o que no responde a la fototerapia	Recuento de reticulocitos, G6PD, albúmina, $ETCO_c$, si es posible
Concentración de bilirrubina directa (o conjugada)	Análisis y cultivo de orina Valorar la presencia de sepsis si lo sugiere la anamnesis y la exploración física
Ictericia presente en la 3.ª semana de vida o neonato enfermo	Valor de bilirrubina total y directa (o conjugada) Si la bilirrubina directa está elevada, valorar la etiología de la colestasis Comprobar los resultados del cribado de galactosemia y tiroides del recién nacido y evaluar la presencia de signos y síntomas de hipotiroidismo en el lactante

BST, bilirrubina sérica total; $ETCO_c$, concentración de monóxido de carbono teleespiratoria; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; TcB, bilirrubina transcutánea.
Del AAP Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation, Pediatrics *114:297–316, 2004.*

booksmedicos.org

tipo obstructivo (bilirrubina directa) suele tener un tono verdoso o amarillo pardusco. Los neonatos afectados con hiperbilirrubinemia grave pueden presentar letargia y mala alimentación y, sin tratamiento, pueden evolucionar a encefalopatía bilirrubínica aguda (kernicterus) (v. cap. 102.4).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La ictericia por bilirrubina directa o indirecta, presente al nacer o que aparece durante las primeras 24 horas de vida, requiere una atención inmediata. Puede ser secundaria a eritroblastosis fetal, hemorragia interna, sepsis o infecciones congénitas, como sífilis, citomegalovirus, rubéola o toxoplasmosis. Se debe sospechar un cuadro de hemólisis si hay un aumento rápido en la bilirrubina sérica (>0,5 mg/dl/h), anemia, palidez, reticulocitosis, hepatoesplenomegalia y antecedentes familiares. Los niños que han recibido transfusiones intrauterinas por eritroblastosis fetal tienen una ictericia con una proporción anormalmente elevada de bilirrubina directa. La ictericia que aparece en el segundo o tercer día de vida suele ser **fisiológica,** aunque puede indicar una anomalía más grave. La ictericia no hemolítica familiar **(síndrome de Crigler-Najjar)** y la ictericia de la lactancia materna de comienzo precoz también aparecen por primera vez en el segundo o tercer día. Cuando la ictericia aparece después del tercer día y durante la primera semana se debe sospechar una posible septicemia o infección urinaria; también puede ser secundaria a otras infecciones, sobre todo sífilis, toxoplasmosis, citomegalovirus o enterovirus. La ictericia secundaria a equimosis o extravasación sanguínea importantes puede aparecer durante el primer día o más tarde, sobre todo en los prematuros. La policitemia puede originar ictericia precoz.

El diagnóstico diferencial para la ictericia detectada *después* de la primera semana de vida es amplio y abarca la ictericia por leche materna, la septicemia, la atresia o alteración congénita de los conductos biliares, la hepatitis, la FQ, la galactosemia, el hipotiroidismo y la anemia hemolítica congénita relacionada con la morfología de los eritrocitos y los déficits enzimáticos (fig. 102-7). En el diagnóstico diferencial para la ictericia prolongada durante el primer mes de vida están la colestasis relacionada con hiperalimentación, la hepatitis, la enfermedad de inclusiones citomegálicas, la sífilis, la toxoplasmosis, la ictericia no hemolítica familiar, la atresia biliar congénita, la galactosemia o el síndrome de bilis espesa tras una enfermedad hemolítica del recién nacido. De forma excepcional, la ictericia fisiológica puede prolongarse durante varias semanas, como en los niños hipotiroideos o con estenosis pilórica.

La valoración de los neonatos de bajo riesgo, nacidos a término y asintomáticos puede realizarse mediante controles de las concentraciones séricas de bilirrubina total. Con independencia de la edad de gestación o del momento de aparición de la ictericia, los pacientes con una hiperbilirrubinemia significativa, y aquéllos con síntomas o signos, requieren una evaluación diagnóstica completa que incluya determinación de la bilirrubina directa e indirecta, hemoglobina, recuento de reticulocitos, grupo sanguíneo, prueba de Coombs y frotis de sangre periférica. La hiperbilirrubinemia indirecta, la reticulocitosis y los indicios de destrucción eritrocitaria en el frotis sanguíneo sugieren hemólisis (v. tabla 102-3); si no existe incompatibilidad de grupos sanguíneos hay que pensar en una hemólisis de tipo no inmunitario. Si el recuento de reticulocitos, la prueba de Coombs y la bilirrubina directa son normales puede tratarse de una hiperbilirrubinemia indirecta fisiológica o patológica (v. fig. 102-7). Si la hiperbilirrubinemia es de tipo directo, otras posibilidades diagnósticas son hepatitis, anomalías congénitas de vías biliares (atresia, insuficiencia, enfermedad de Byler), colestasis, errores congénitos del metabolismo, FQ y sepsis.

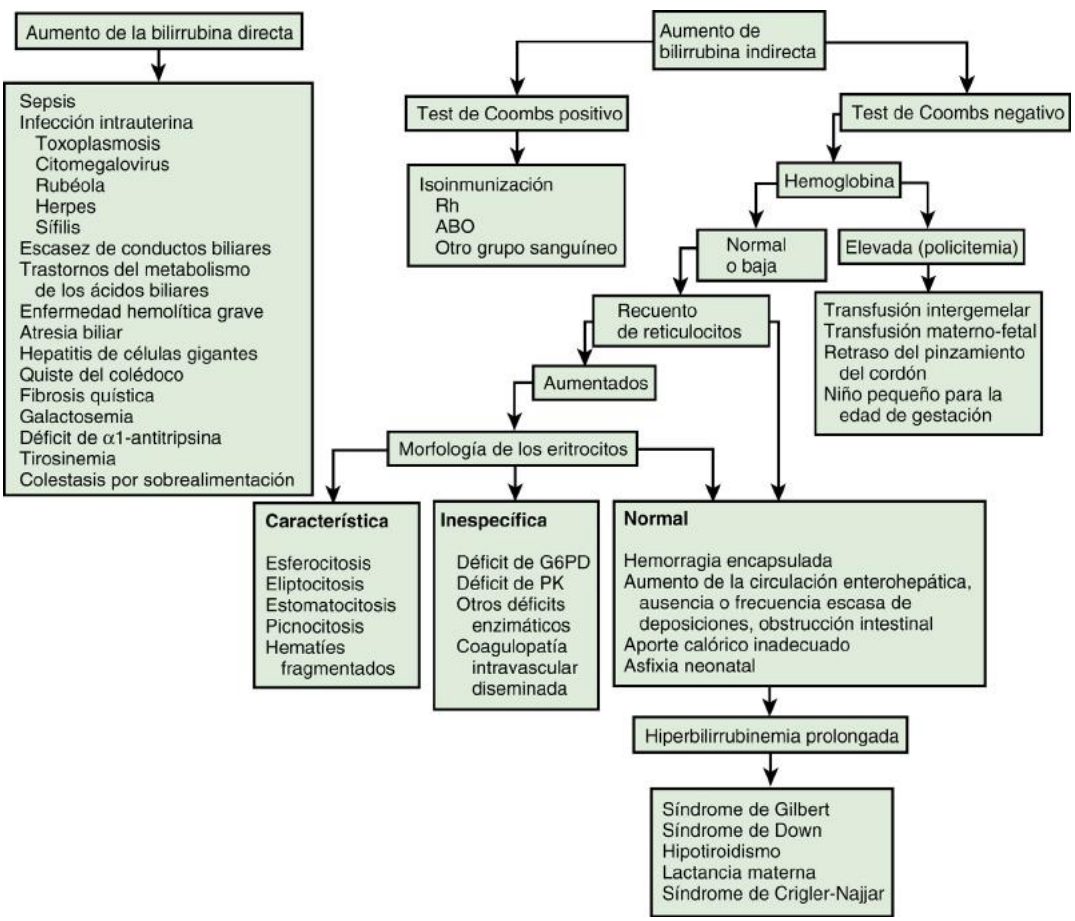

Figura 102-7 Esquema para el diagnóstico de ictericia neonatal. G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; PK, piruvatocinasa. *(De Oski FA: Differential diagnosis of jaundice. En Taeusch HW, Ballard RA, Avery MA, editores:* Schaffer and Avery's diseases of the newborn, *6.ª ed., Filadelfia, 1991, WB Saunders.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ICTERICIA FISIOLÓGICA (ICTERICIA NEONATAL)

En circunstancias normales, la concentración de bilirrubina indirecta en la sangre del cordón umbilical es de 1-3 mg/dl y aumenta a un ritmo inferior a 5 mg/dl/24 h; por tanto, la ictericia empieza a ser visible al segundo o tercer día, con un máximo de 5-6 mg/dl entre el segundo y cuarto día, y luego empieza a disminuir por debajo de 2 mg/dl entre el quinto y séptimo día de vida. A la ictericia asociada a estos cambios se la denomina *fisiológica,* y parece que se debe al aumento de la producción de bilirrubina por la destrucción de los hematíes fetales y a la limitación transitoria de su conjugación en el hígado neonatal inmaduro.

En conjunto, el 6-7% de los niños nacidos a término presenta una concentración de bilirrubina indirecta mayor de 13 mg/dl, y en menos del 3% los valores sobrepasan los 15 mg/dl. Los factores de riesgo para la hiperbilirrubinemia indirecta son la edad materna, la raza (chinos, japoneses, coreanos e indios norteamericanos), la diabetes materna, la prematuridad, algunos fármacos (vitamina K_3, novobiocina), la altitud, la policitemia, el sexo masculino, la trisomía 21, los hematomas cutáneos, la extravasación sanguínea (cefalohematoma), la inducción del parto con oxitocina, la lactancia materna, la pérdida de peso (deshidratación o privación calórica), la demora en la defecación y los antecedentes de ictericia fisiológica en familiares o hermanos (v. tabla 102-2). En los niños que no presentan estos factores, la concentración de bilirrubina indirecta no suele sobrepasar los 12 mg/dl, mientras que los niños que presentan varios factores de riesgo son más propensos a tener concentraciones de bilirrubina más altas. La combinación de lactancia materna, actividad de la UDP-glucuronosil transferasa variable (1A1) y alteraciones del gen transportador 2 de aniones orgánicos aumenta el riesgo de hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de bilirrubina en las primeras 24-72 horas de vida pueden ayudar a predecir los niños que corren mayor riesgo de ictericia fisiológica exagerada (fig. 102-8). Las determinaciones transcutáneas de bilirrubina guardan una relación lineal con las concentraciones séricas y pueden usarse para el cribado. Los valores de bilirrubina indirecta de los recién nacidos a término descienden hasta aproximarse a los de los adultos (1 mg/dl) a los 10-14 días de vida. La hiperbilirrubinemia indirecta prolongada durante más de 2 semanas debe hacer sospechar la posibilidad de hemólisis, déficit hereditario de glucuronil transferasa, ictericia por leche materna, hipotiroidismo u obstrucción intestinal. La ictericia que se asocia a estenosis pilórica puede deberse a la privación calórica, a un déficit de UDP-glucuronil transferasa hepática o a un aumento de la circulación enterohepática de la bilirrubina inducida por el íleo. En los prematuros, el aumento de la bilirrubina sérica suele ser igual o algo menor que en los neonatos a término, pero dura más. Los valores máximos de 8-12 mg/dl no suelen alcanzarse hasta el 4.°-7.° día y es raro observar la ictericia después del 10.° día, que se corresponde con la maduración de los mecanismos del metabolismo y la excreción de la bilirrubina.

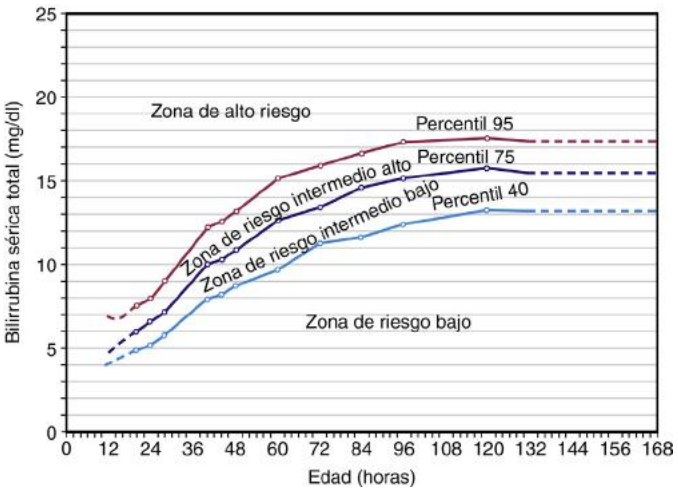

Figura 102-8 Riesgo de los neonatos sanos nacidos a término o casi a término según los valores de bilirrubina sérica específicos de cada hora. La zona de alto riesgo está señalada por la línea del percentil 95. La zona de riesgo intermedio se subdivide en zonas de riesgo mayor y menor en la línea del percentil 75. La zona de bajo riesgo se define de manera particular y estadística por la línea del percentil 40. *(De Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM: Predective ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns,* Pediatrics; *103:6-14, 1999.)*

El diagnóstico de ictericia fisiológica, tanto en los nacidos a término como en los prematuros, sólo se puede establecer cuando se han descartado otras causas conocidas de ictericia en función de los antecedentes, los signos clínicos y los datos de laboratorio (tabla 102-4). En general, se debe buscar la causa de la ictericia cuando: 1) aparezca durante las primeras 24-36 horas de vida; 2) la bilirrubina sérica aumente a un ritmo superior a 5 mg/dl/24 h; 3) la bilirrubina sérica supere los 12 mg/dl en los nacidos a término (sobre todo cuando no existen factores de riesgo) o los 10-14 mg/dl en los prematuros; 4) la ictericia persista después de 10-14 días, o 5) la bilirrubina directa sea superior a 2 mg/dl en cualquier momento. Otros factores que sugieren una causa patológica de la ictericia son los antecedentes familiares de enfermedades hemolíticas, palidez, hepatomegalia, esplenomegalia, fracaso de la fototerapia para disminuir la bilirrubina, vómitos, letargia, rechazo a la toma, pérdida excesiva de peso, apnea, bradicardia, anomalías en las constantes vitales (como hipotermia), heces acólicas, orina oscura con positividad para la bilirrubina y signos de encefalopatía bilirrubínica (v. cap. 102-4).

HIPERBILIRRUBINEMIA PATOLÓGICA

La ictericia y su hiperbilirrubinemia subyacente se definen como patológicas cuando su momento de aparición, su duración o el patrón no se corresponden con lo observado en la ictericia fisiológica, o si la evolución es similar a la de esta última pero existen otras razones que sugieren que el neonato presenta un riesgo especial de neurotoxicidad. Puede que resulte difícil determinar con exactitud la etiología de un aumento anormal de la bilirrubina no conjugada. Muchos de estos niños presentan otros factores de riesgo como raza oriental, prematuridad, lactancia materna o pérdida de peso. Con frecuencia se utilizan los términos *ictericia fisiológica exagerada* e *hiperbilirrubinemia del recién nacido* en aquellos niños en los que el principal problema parece ser el déficit o la inactividad de la glucuronil transferasa de bilirrubina **(síndrome de Gilbert),** en vez de una sobrecarga de bilirrubina para su excreción (v. tabla 102-2). La combinación de déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) y una mutación de la región promotora de la UDP-glucuronil transferasa 1 provoca una hiperbilirrubinemia indirecta sin signos de hemólisis. La hiperbilirrubinemia no fisiológica también puede deberse a mutaciones en el gen de la UDP-glucuronil transferasa de bilirrubina.

El mayor riesgo de la hiperbilirrubinemia indirecta es la aparición de disfunción neurológica inducida por la bilirrubina, que se produce de forma característica con valores altos de bilirrubina indirecta (v. cap. 102.4). El desarrollo de encefalopatía bilirrubínica (kernicterus) depende del valor de la bilirrubina indirecta, de la duración de la exposición a estos valores elevados, de la causa de la ictericia y del bienestar del neonato. La lesión neurológica, incluida la encefalopatía bilirrubínica, puede aparecer con valores más bajos de bilirrubina en los prematuros y en presencia de asfixia, hemorragia intraventricular, hemólisis o fármacos que desplazan la bilirrubina de la albúmina. No se sabe con seguridad el valor sérico exacto de bilirrubina indirecta perjudicial para los recién nacidos con MBPN.

ICTERICIA ASOCIADA A LACTANCIA MATERNA

Alrededor del 2% de los niños nacidos a término alimentados al pecho presenta aumentos significativos de los niveles de bilirrubina no conjugada *(ictericia por lactancia materna)* después del 7.° día de vida, y alcanza concentraciones máximas de hasta 10-30 mg/dl durante la segunda o tercera semana. Si se continúa con la lactancia materna, la bilirrubina desciende de forma gradual, pero puede persistir durante 3-10 semanas con valores más bajos. Si se interrumpe la lactancia, la bilirrubinemia desciende rápidamente y suele alcanzar los valores normales al cabo de

booksmedicos.org

Tabla 102-4 Características diagnósticas de diferentes tipos de ictericia neonatal

DIAGNÓSTICO	NATURALEZA DE LA REACCIÓN DE VAN DEN BERGH	ICTERICIA		CONCENTRACIÓN MÁXIMA DE BILIRRUBINA		ACUMULACIÓN DE BILIRRUBINA (mg/dl/día)	OBSERVACIONES
		Aparece	Desaparece	mg/dl	Edad en días		
«Ictericia fisiológica»:							Normalmente se relaciona con el grado de madurez
A término	Indirecta	2-3 días	4-5 días	10-12	2-3	<5	
Prematuro	Indirecta	3-4 días	7-9 días	15	6-8	<5	
Hiperbilirrubinemia secundaria a factores metabólicos:							Factores metabólicos: hipoxia, dificultad respiratoria, déficit de carbohidratos
A término	Indirecta	2-3 días	Variable	>12	1.ª semana	<5	Influencia hormonal: cretinismo, síndrome de Gilbert
Prematuro	Indirecta	3-4 días	Variable	>15	1.ª semana	<5	Factores genéticos: síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Gilbert Fármacos: vitamina K, novobiocina
Cuadros hemolíticos y hematoma	Indirecta	Puede aparecer en las primeras 24 h	Variable	Ilimitada	Variable	Normalmente >5	Eritroblastosis: Rh, ABO, Kell Cuadros hemolíticos congénitos: esferocíticos, no esferocíticos, picnocitosis infantil Fármacos: vitamina K Hemorragia encapsulada, hematoma
Factores hemolíticos y hepatotóxicos mixtos	Indirecta y directa	Puede aparecer en las primeras 24 h	Variable	Ilimitada	Variable	Normalmente >5	Infecciones: sepsis bacteriana, pielonefritis, hepatitis, toxoplasmosis, enfermedad de inclusión citomegálica, rubéola, sífilis Fármacos: vitamina K
Lesión hepatocelular	Indirecta y directa	Habitualmente 2-3 días; puede aparecer en la 2.ª semana	Variable	Ilimitada	Variable	Variable, puede ser >5	Atresia biliar; escasez de conductos biliares, colestasis familiar, galactosemia; hepatitis e infección

De Brown AK: Neonatal jaundice, Pediatr Clin North Am *9:575–603, 1962.*

unos días. Con la reanudación de la lactancia materna, los valores de bilirrubina rara vez vuelven a los valores altos previos. La fototerapia puede resultar beneficiosa (v. cap. 102.4). Aunque es infrecuente, la encefalopatía bilirrubínica puede aparecer en pacientes con ictericia por lactancia materna. Se desconoce la causa exacta, pero en algunos casos la leche materna contiene una glucuronidasa que podría ser la responsable de la ictericia.

Se debe diferenciar la ictericia tardía de la hiperbilirrubinemia indirecta, acentuada, de comienzo precoz de la primera semana de vida, conocida como *ictericia de la lactancia materna,* en la que los bebés alimentados al pecho presentan valores mayores de bilirrubina que los alimentados con biberón (fig. 102-9). La hiperbilirrubinemia (>12 mg/dl) aparece en la primera semana de vida en el 13% de los neonatos alimentados al pecho y puede deberse a una disminución de la ingestión de leche con deshidratación y/o reducción del aporte calórico. Los valores de bilirrubina aumentan si se administran suplementos de agua glucosada a los niños alimentados al pecho, en parte por la reducción de la ingestión de leche materna, que tiene una mayor densidad calórica. Se puede disminuir la incidencia de la ictericia precoz por lactancia materna si se aumenta la frecuencia de las tomas (más de 10 cada 24 horas) con tomas nocturnas y se continúa el apoyo a la lactancia. Incluso cuando se desarrolla ictericia de la lactancia materna, esta alimentación debe mantenerse en la medida de lo posible. Una alternativa consiste en interrumpir transitoriamente las tomas maternas y sustituirlas por biberones durante uno o dos días. Además, las tomas frecuentes y los suplementos con fórmula o con leche materna extraída son más convenientes si la ingesta parece no ser la adecuada, si la pérdida de peso es excesiva o si el lactante tiene un aspecto deshidratado.

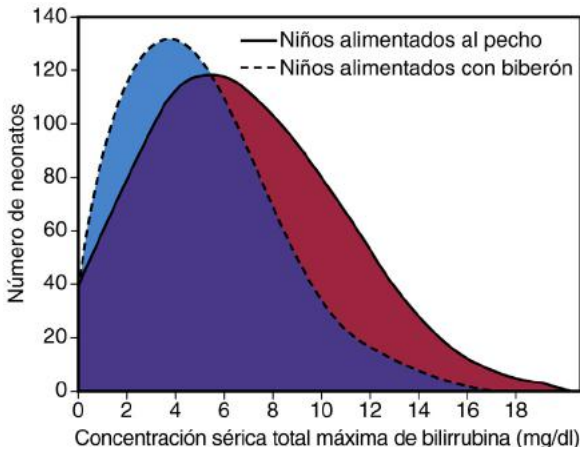

Figura 102-9 Distribución de los valores máximos de bilirrubina durante la primera semana de vida en los lactantes de raza blanca de más de 2.500 g alimentados con lactancia materna o artificial. *(De Maisels MJ, Gifford K: Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding,* Pediatrics *78:837–843, 1986.)*

HEPATITIS NEONATAL

Véase el capítulo 356.1.

ATRESIA CONGÉNITA DE LOS CONDUCTOS BILIARES

Véase el capítulo 356.1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La ictericia que persiste más de 2 semanas o se asocia a heces acólicas y orina oscura sugiere atresia biliar. Debe realizarse una evaluación diagnóstica inmediata a todos estos neonatos, incluida una determinación de la bilirrubina directa.

SÍNDROME DE BILIS ESPESA

Véase «Complicaciones tardías» en el capítulo 103.2.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

102.4 Ictericia bilirrubínica (kernicterus)

Namasivayam Ambalavanan y Waldemar A. Carlo

La encefalopatía bilirrubínica, o kernicterus, es un síndrome neurológico debido al depósito de bilirrubina no conjugada (indirecta) en los ganglios basales y en los núcleos del tronco del encéfalo. La patogenia es multifactorial y supone una interacción entre los valores de bilirrubina no conjugada, la unión a la albúmina y los valores de bilirrubina libre, el paso a través de la barrera hematoencefálica y la susceptibilidad neuronal a la lesión. También contribuyen la rotura de la barrera hematoencefálica por enfermedad, asfixia u otros factores, y los cambios de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica asociados a la maduración.

Se desconoce la concentración sanguínea exacta a partir de la cual la bilirrubina indirecta o libre tiene efectos tóxicos para un determinado niño, pero en una serie amplia la encefalopatía bilirrubínica sólo aparecía en lactantes con una bilirrubina >20 mg/dl. El 90% de los lactantes en los que se desarrolló kernicterus eran neonatos próximos a término, previamente sanos y alimentados sobre todo con lactancia materna. También se desconoce el tiempo de exposición a valores de bilirrubina altos necesario para producir efectos tóxicos. Cuanto más inmaduro es el neonato, más susceptible es a desarrollar encefalopatía bilirrubínica. En el capítulo 102.3 se comentan los factores que facilitan el paso de bilirrubina a través de la barrera hematoencefálica y al interior de las células cerebrales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y los síntomas de la encefalopatía bilirrubínica suelen aparecer a los 2-5 días de vida en los niños a término y a los 7 días como muy tarde en los prematuros, pero la hiperbilirrubinemia puede causar encefalopatía en cualquier momento del período neonatal. Las manifestaciones iniciales pueden ser sutiles y confundirse con las de la sepsis, la asfixia, la hipoglucemia, la hemorragia intracraneal y otras enfermedades sistémicas agudas del neonato. Los niños suelen manifestar al principio letargo, rechazo al alimento y pérdida del reflejo de Moro. Después, el neonato puede dar impresión de gravedad y abatimiento, con disminución de los reflejos tendinosos y dificultad respiratoria. Esto puede ir seguido de opistótonos, abombamiento de las fontanelas, contracturas faciales y de las extremidades y llanto agudo. En estados avanzados presentan espasmos y convulsiones, y adoptan una postura con los brazos extendidos y rígidos, en rotación interna, y con los puños cerrados (tabla 102-5). En esta fase tardía no suele haber rigidez.

Muchos de los niños que progresan hasta presentar estos graves signos neurológicos fallecen; los supervivientes suelen estar muy afectados, pero puede parecer que se recuperan y durante 2 o 3 meses presentan pocas anomalías. Después, durante el primer año de vida, suelen reaparecer el opistótonos, la rigidez muscular, los movimientos irregulares y las convulsiones. Durante el segundo año disminuyen el opistótonos y las convulsiones, pero los movimientos irregulares e involuntarios, la rigidez muscular o, en algunos casos, la hipotonía aumentan de forma paulatina. Hacia el tercer año de vida se suele manifestar el síndrome neurológico completo, que consiste en coreoatetosis bilateral con espasmos musculares involuntarios, signos extrapiramidales, convulsiones, retraso mental, disartria, hipoacusia para sonidos de alta frecuencia, estrabismo y defectos en los movimientos oculares hacia arriba. Algunos niños presentan síntomas piramidales, hipotonía y ataxia. En los casos con afectación leve el síndrome se caracteriza por incoordinación neuromuscular leve o moderada, hipoacusia parcial o «disfunción cerebral mínima», que aparece de forma aislada o en combinación; estos problemas pueden pasar inadvertidos hasta que el niño va al colegio (v. tabla 102-5).

Tabla 102-5 Características clínicas de la encefalopatía hiperbilirrubínica (kernicterus)

FORMA AGUDA
Fase 1 (primeras 24-48 horas): succión deficiente, estupor, hipotonía, convulsiones
Fase 2 (mediados de la primera semana): hipertonía de los músculos extensores, opistótonos, retrocolis (tortícolis con la cabeza hacia atrás), fiebre
Fase 3 (después de la primera semana): hipertonía
FORMA CRÓNICA
Primer año: hipotonía, reflejos tendinosos profundos exaltados, reflejos tónicos cervicales obligatorios, retraso en la adquisición de las habilidades motoras
Tras el primer año: trastornos del movimiento (coreoatetosis, balismo, temblor), mirada hacia arriba, hipoacusia neurosensorial

De Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK: Neonatal hyperbilirubinemia, N Engl J Med *344:581–590, 2001.*

INCIDENCIA Y PRONÓSTICO

Si se usan criterios anatomopatológicos, un tercio de los niños (con independencia de la edad gestacional) con enfermedad hemolítica no tratada y concentraciones de bilirrubina por encima de 25-30 mg/dl desarrollará encefalopatía bilirrubínica. En las autopsias, la incidencia de encefalopatía bilirrubínica en los prematuros con hiperbilirrubinemia es del 2-16% y se relaciona con los factores de riesgo comentados en el capítulo 102.3. No hay datos fiables sobre la frecuencia del síndrome clínico, ya que sus manifestaciones son muy variables. Los signos neurológicos manifiestos tienen un pronóstico sombrío; más del 75% de estos niños muere, y el 80% de los supervivientes afectados presenta coreoatetosis bilateral con espasmos musculares involuntarios. Son frecuentes el retraso mental, la hipoacusia y la tetraplejía espástica.

PREVENCIÓN

Aunque se pensaba que la encefalopatía bilirrubínica era una enfermedad del pasado, se han descrito algunos casos de efectos neurotóxicos de la bilirrubina en niños nacidos a término y próximos a término dados de alta como sanos. Algunos expertos recomiendan un cribado selectivo universal de hiperbilirrubinemia en las primeras 24-48 horas de vida para identificar a aquellos que tienen alto riesgo de ictericia grave y disfunción neurológica inducida por bilirrubina.

Para que la prevención sea eficaz es necesaria una vigilancia continua y un enfoque sistémico y práctico para distinguir los neonatos con ictericia neonatal benigna de aquéllos con ictericia con una evolución menos predecible y potencialmente dañina. Los protocolos que utilizan el nomograma de bilirrubina específico por horas (v. fig. 102-8), la exploración física y los factores clínicos de riesgo han tenido éxito a la hora de identificar pacientes con riesgo de hiperbilirrubinemia y que son candidatos para un tratamiento individualizado. La Academia Americana de Pediatría (AAP) señala una serie de causas de encefalopatía bilirrubínica potencialmente evitables: 1) alta precoz (<48 horas) sin seguimiento temprano (en las 48 horas siguientes al alta); este problema es sobre todo importante en los neonatos nacidos próximos a término (35-37 semanas de gestación); 2) ineficacia en la determinación del valor de bilirrubina en un neonato en el que se observa ictericia en las primeras 24 horas; 3) ineficacia en reconocer si existen factores de riesgo de hiperbilirrubinemia; 4) subestimación de la gravedad de la ictericia mediante la valoración clínica (visual); 5) falta de preocupación por la presencia de ictericia; 6) retraso en la determinación de los valores de bilirrubina a pesar de una ictericia intensa o retraso en el inicio de la fototerapia con valores altos de bilirrubina, y 7) falta de respuesta ante la preocupación de los padres por la ictericia, el rechazo del alimento o la letargia. En la figura 102-10 se muestra un algoritmo de tratamiento

booksmedicos.org

Bibliografía

Agrawal SK, Kumar P, Rathi R, et al: UGT1A1 gene polymorphisms in north Indian neonates presenting with unconjugated hyperbilirubinemia, *Pediatr Res* 65:675-680, 2009.

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation, *Pediatrics* 114:297-316, 2004.

Atkinson M, Budge H: Review of the NICE guidance on neonatal jaundice, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 96:136-140, 2011.

Bhutani VK, Stark AR, Lazzeroni LC, et al: Predischarge screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy, *J Pediatr* 162:477-482, 2013.

Chang PF, Lin YC, Liu K, et al: Risk of hyperbilirubinemia in breast-fed infants, *J Pediatr* 159:561-565, 2011.

Fay DL, Schellhase KG, Suresh GK: Bilirubin screening for normal newborns: a critique of the hour-specific bilirubin nomogram, *Pediatrics* 124:1203-1205, 2009.

Flaherman VJ, Kuzniewicz MW, Escobar GJ, et al: Total serum bilirubin exchange transfusion thresholds in the setting of universal screening, *J Pediatr* 160:796-800, 2012.

Keren R, Luam Z, Friedman S, et al: A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants, *Pediatrics* 121:e170-e179, 2008.

Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Wi S, et al: Risk factors for severe hyperbilirubinemia among infants with borderline bilirubin levels: a nested case-control study, *J Pediatr* 153:234-240, 2008.

Lasky RE, Church MW, Orlando MS, et al: The effects of aggressive vs. conservative phototherapy on the brainstem auditory evoked responses of extremely-low-birth-weight infants, *Pediatr Res* 71:77-84, 2012.

Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, et al: Reliability of transcutaneous bilirubin devices in preterm infants: a systematic review, *Pediatrics* 132:871-881, 2013.

Riskin A, Gery N, Kugelman A, et al: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and borderline deficiency: association with neonatal hyperbilirubinemia, *J Pediatr* 161:191-196, 2012.

Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G, et al: Follow up of neonates with total serum bilirubin levels ≥25 mg/dL: a Danish population-based study, *Pediatrics* 130:61-66, 2012.

Watchko JE: Genetics and pediatric unconjugated hyperbilirubinemia, *J Pediatr* 162:1092-1094, 2013.

Watchko JF, Tiribelli C: Bilirubin-induced neurologic damage–mechanisms and management approaches, *N Engl J Med* 369:2021-2028, 2013.

Wolff M, Schinasi DA, Lavelle J, et al: Management of neonates with hyperbilirubinemia: improving timeliness of care using a clinical pathway, *Pediatrics* 130:e1688-e1694, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

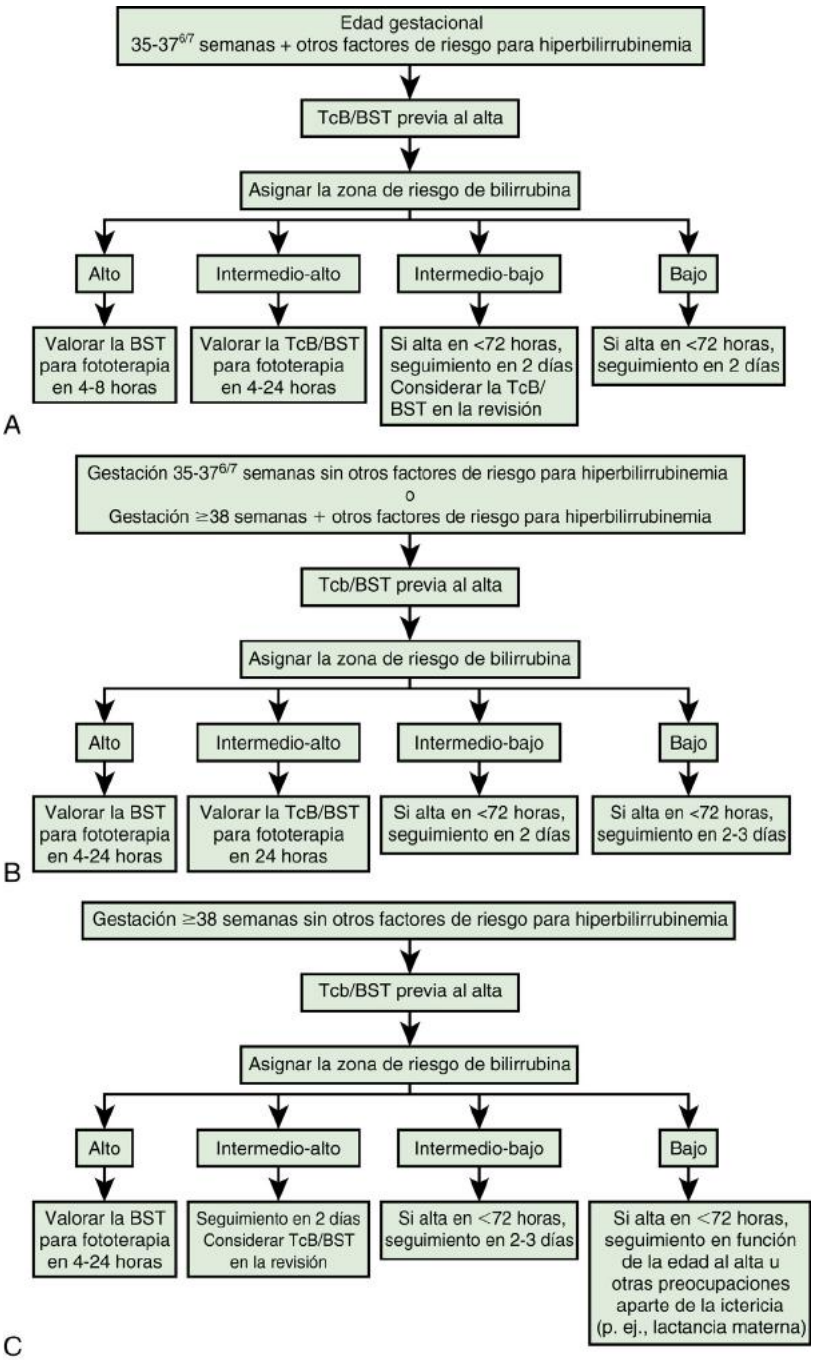

Figura 102-10 Algoritmo con recomendaciones para el tratamiento y el seguimiento en función de los valores de bilirrubina previos al alta, la gestación y los factores de riesgo para una hiperbilirrubinemia posterior. BST, bilirrubina sérica total; TcB, bilirrubina transcutánea. *(De Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D y cols.: Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥35 weeks' gestation: an update with clarifications,* Pediatrics *124:1193–1198, 2009.)*

para los lactantes basado en pruebas. Además, se recomienda determinar antes del alta los factores de riesgo para cada niño a partir de protocolos establecidos (v. tabla 102-2).

Se recomienda también lo siguiente: 1) en todo neonato con ictericia objetivable en las primeras 24 horas hay que determinar el valor de bilirrubina total y directa, y si está elevado hay que estudiar la posibilidad de un trastorno hemolítico y 2) en todos los neonatos que fueron dados de alta antes de las 48 horas posparto se debe llevar a cabo un seguimiento a los 2-3 días del alta. El seguimiento precoz es especialmente importante en los neonatos de menos de 38 semanas de gestación. El momento de realizar el seguimiento depende de la edad al alta y de la presencia de factores de riesgo. En algunos casos es necesario el seguimiento a las 24 horas. Es esencial el seguimiento después del alta para detectar precozmente problemas relacionados con la hiperbilirrubinemia y la progresión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de la enfermedad. La comunicación con los padres con respecto a sus preocupaciones sobre el color de la piel del niño y las actividades conductuales debe hacerse con rapidez y con frecuencia, y debería incluirse una educación sobre el riesgo potencial y la neurotoxicidad. Durante el período neonatal es fundamental promover la lactancia, la educación, el apoyo y los servicios de seguimiento. Se debe aconsejar a las madres que den de mamar a los niños cada 2-3 horas y eviten complementar con agua o agua glucosada para garantizar una hidratación y un aporte calórico correctos.

TRATAMIENTO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA

Con independencia de la etiología, el tratamiento está encaminado a prevenir la neurotoxicidad relacionada con la bilirrubina indirecta sin ocasionar daños indebidos. La fototerapia o, si ésta fracasara, la exanguinotransfusión siguen siendo las modalidades terapéuticas fundamentales para mantener la bilirrubina total máxima por debajo de los valores patológicos (figs. 102-11 y 102-12; tabla 102-6). Se debe sopesar el riesgo de lesión del sistema nervioso central con el riesgo del tratamiento. No existe un acuerdo unánime sobre el valor exacto de bilirrubina para iniciar la fototerapia. Como los efectos de la fototerapia tardan 6-12 horas en aparecer, se debe iniciar su aplicación antes de que las cifras alcancen el valor que recomienda el uso de la exanguinotransfusión. Cuando se identifican, deben tratarse las causas médicas de los valores altos de bilirrubina y los factores fisiológicos que contribuyen a la susceptibilidad neuronal, con antibióticos en caso de septicemia y corrección de la acidosis (tabla 102-7).

Fototerapia

La exposición a una alta intensidad de luz del espectro visible disminuye la ictericia clínica y la hiperbilirrubinemia indirecta. La bilirrubina absorbe el máximo de luz en el rango del azul (420-470 nm). También se pueden reducir los valores de bilirrubina con luces blancas de amplio espectro, luces azules, luces azules especiales de espectro limitado (súper). La bilirrubina de la piel absorbe la energía lumínica ocasionando varias reacciones fotoquímicas. Uno de los productos principales de la fototerapia es un resultado de la reacción de fotoisomerización que convierte la bilirrubina nativa 4Z, 15Z, no conjugada y tóxica en el isómero de configuración no conjugado bilirrubina 4Z, 15E, que se excreta por la bilis sin necesidad de conjugación. El otro producto importante de la fototerapia es la lumirrubina, un isómero estructural irreversible convertido a partir de la bilirrubina natural que puede excretarse por el riñón sin conjugar.

El efecto terapéutico de la fototerapia depende de la energía lumínica emitida en el intervalo eficaz de longitudes de onda, de la distancia entre la lámpara y el niño y de la superficie cutánea expuesta, así como del ritmo de la hemólisis y del metabolismo in vivo y de la excreción de la bilirrubina. Las unidades de fototerapia disponibles comercialmente difieren bastante en el espectro y la intensidad de la luz emitida; por tanto, la potencia en vatios sólo se puede medir con exactitud sobre la superficie cutánea. La piel oscura no altera la eficacia de la fototerapia. La fototerapia intensiva máxima se debe emplear cuando las cifras de bilirrubina indirecta se aproximen a las indicadas en la figura 102-11 y la tabla 102-7. Este tratamiento consiste en colocar tubos fluorescentes de «azul especial» a 15-20 cm del niño y una manta de fibra óptica bajo

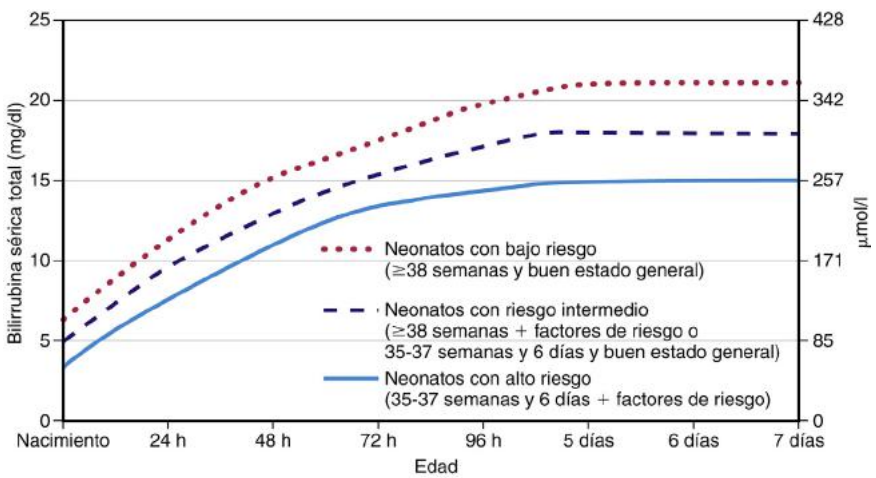

- Usar bilirrubina total. No restar la bilirrubina directa o conjugada.
- Factores de riesgo = enfermedad hemolítica isoinmunitaria, déficit de G6PD, asfixia, letargo importante, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis o albúmina <3 g/dl (si se mide).
- Para los niños sanos de 35-37 semanas y 6 días se pueden ajustar los valores de BST para trabajar alrededor de la línea de riesgo intermedio. Es una opción actuar con valores de BST inferiores para neonatos cerca de las 35 semanas y con valores superiores para los que se acercan a las 37 semanas y 6 días.
- Se puede administrar la fototerapia convencional en el hospital o en casa con valores de BST 2-3 mg/dl (35-50 mmol/l) por debajo de los mostrados, pero la fototerapia no debe administrarse en casa si el niño presenta factores de riesgo.

Figura 102-11 Normas para la fototerapia en recién nacidos hospitalizados de 35 semanas de gestación o más. *Nota:* estas recomendaciones se basan en datos limitados y los valores mostrados son aproximaciones. Estas recomendaciones hacen referencia al uso de fototerapia intensiva que debería emplearse cuando la bilirrubina sérica total (BST) superara la línea indicada para cada categoría. Los niños se consideran de «alto riesgo» debido a los posibles efectos negativos de las enfermedades por unión de la albúmina a la bilirrubina, la barrera hematoencefálica y la susceptibilidad de las células cerebrales a la lesión por bilirrubina. El término «fototerapia intensiva» implica la radiación en el espectro del azul-verde (longitudes de onda alrededor de 430-490 nm) de al menos 30 $\mu W/cm^2/nm$ (medida en la piel del niño directamente por debajo del centro de la unidad de fototerapia) y administrada a la máxima extensión posible de piel del neonato. La radiación medida por debajo del centro de la fuente lumínica es mucho mayor que la medida en la periferia. Las mediciones deben realizarse con un radiómetro especificado por el fabricante del sistema de fototerapia. Si los valores de BST se acercan o superan la línea de exanguinotransfusión (v. fig. 102.12), los laterales de la incubadora, cuna o calentador deben revestirse con papel de aluminio o material blanco para aumentar la superficie expuesta del niño y la eficacia de la fototerapia. La presencia de hemólisis viene sugerida si el valor de BST no disminuye o sigue aumentando en un neonato que recibe fototerapia intensiva. Los niños con fototerapia y con un valor de bilirrubina conjugada o directa alto (ictericia colestásica) pueden desarrollar un síndrome del bebé bronceado. G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. *(De American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation.* Pediatrics *114:297–316, 2004.)*

booksmedicos.org

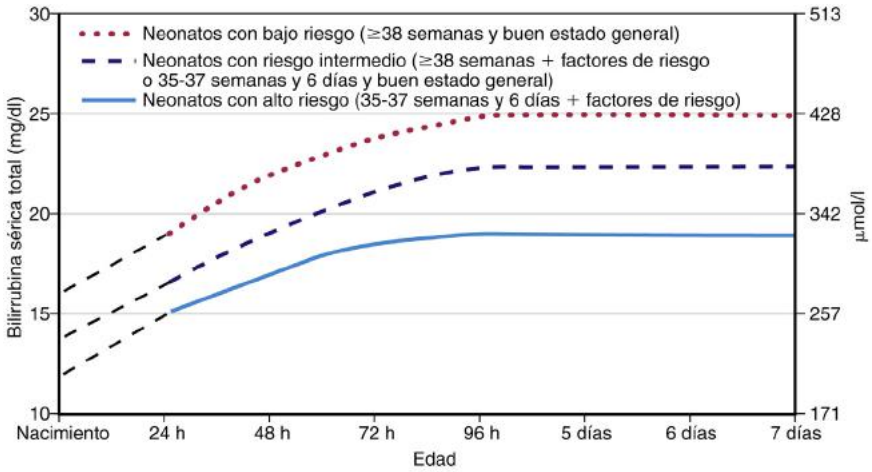

- Las líneas discontinuas para las primeras 24 horas indican incertidumbre, ya que pueden producirse numerosas circunstancias clínicas y muchas respuestas a la fototerapia.
- Se recomienda la exanguinotransfusión inmediata si el recién nacido muestra signos de encefalopatía bilirrubínica aguda (hipertonía, arqueamiento, retrocolis, opistótonos, fiebre, llanto de tono agudo) o si el valor de BST es mayor o igual a 5 mg/dl (85 µmol/l) por encima de estos valores.
- Factores de riesgo = enfermedad hemolítica isoinmunitaria, déficit de G6PD, asfixia, letargo importante, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis.
- Medición de la albúmina sérica y cálculo de la relación B/A (v. pie de figura).
- Usar la bilirrubina total. No sustraer la bilirrubina directa o conjugada.
- Si el neonato está bien y tiene 35-37 semanas y 6 días (riesgo intermedio) se pueden individualizar los niveles de BST en función de la edad gestacional real.

Figura 102-12 Normas para la exanguinotransfusión en neonatos hospitalizados de 35 semanas de gestación o más. *Nota:* los valores sugeridos representan un consenso de la mayoría del comité, pero se basan en datos limitados y son aproximaciones. Durante la hospitalización por el parto se recomienda la exanguinotransfusión si la bilirrubina sérica total (BST) aumenta a esos valores a pesar de la fototerapia intensiva. Para los niños que vuelven a ingresar, si el valor de BST supera el de exanguinotransfusión hay que repetir la medición de bilirrubina cada 2-3 horas y considerar la exanguinotransfusión si los valores siguen por encima de los indicados tras una fototerapia intensiva durante 6 horas. Se pueden usar las relaciones bilirrubina/albúmina (B/A) junto con el nivel de BST, pero no sustituirlas por éste, como factor adicional para determinar la necesidad de exanguinotransfusión. G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. *(De American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation.* Pediatrics *114:297–316, 2004.)*

Tabla 102-6 Concentraciones séricas máximas sugeridas de la bilirrubina indirecta (mg/dl) en lactantes pretérmino

PESO AL NACER (g)	SIN COMPLICACIONES*	CON COMPLICACIONES*
<1.000	12-13	10-12
1.000-1.250	12-14	10-12
1.251-1.499	14-16	12-14
1.500-1.999	16-20	15-17
2.000-2.500	20-22	18-20

*Las complicaciones consisten en asfixia perinatal, acidosis, hipoxia, hipotermia, hipoalbuminemia, meningitis, hemorragia intraventricular, hemólisis, hipoglucemia o signos de encefalopatía bilirrubínica. La fototerapia suele comenzarse cuando se alcanza el 50-70% del nivel máximo de bilirrubina indirecta. Si el valor sobrepasa este nivel, si la fototerapia no consigue reducir el nivel máximo de bilirrubina o si hay signos de encefalopatía bilirrubínica, está indicada la exanguinotransfusión.

su espalda para aumentar la superficie expuesta. La fototerapia intensiva puede mejorar el desarrollo neurológico en los lactantes de menos de 1.000 g de peso.

El empleo de la fototerapia ha disminuido la necesidad de exanguinotransfusiones en los neonatos a término y pretérmino con ictericia hemolítica y no hemolítica. Si existen indicaciones para la exanguinotransfusión no debe ser sustituida por la fototerapia. No obstante, la fototerapia puede reducir la necesidad de repetir la exanguinotransfusión en los niños con hemólisis. La fototerapia convencional se aplica de forma continua y se debe cambiar con frecuencia la postura del niño para conseguir la máxima exposición cutánea. Se debe interrumpir en cuanto la concentración de bilirrubina indirecta haya descendido hasta cifras consideradas no peligrosas en función de la edad y el estado del niño. Se deben controlar la bilirrubina sérica y el hematocrito cada 4-8 horas en los niños con enfermedad hemolítica o en los que tienen concentraciones de bilirrubina próximas a los valores considerados tóxicos para cada caso. En otros pacientes, sobre todo los neonatos de más edad, se pueden realizar dichos controles con menos frecuencia. Esta vigilancia debe continuarse como mínimo 24 horas tras la interrupción de la fototerapia en los pacientes con enfermedad hemolítica, ya que a veces se producen aumentos imprevistos de la bilirrubina sérica que requieren un tratamiento adicional. No se puede utilizar el color de la piel como parámetro para valorar la eficacia de la fototerapia; puede parecer que la piel de los niños expuestos a la luz no presenta casi ictericia, aun cuando existe todavía una notable hiperbilirrubinemia. Aunque no es necesario para todos los niños afectados, puede ser beneficioso añadir suplementos de líquidos intravenosos a las tomas orales en los pacientes deshidratados o en aquéllos con cifras altas de bilirrubina próximas a las que señalan la necesidad de exanguinotransfusión.

Las **complicaciones** de la fototerapia consisten en deposiciones blandas, erupciones maculares eritematosas, exantema purpúrico asociado a porfirinemia transitoria, hipertermia y deshidratación (por aumento de las pérdidas insensibles, diarrea), enfriamiento por exposición y un cuadro benigno denominado síndrome del niño bronceado (que aparece en presencia de hiperbilirrubinemia directa). La fototerapia está contraindicada en presencia de porfiria. Antes de iniciarla hay que cerrar y tapar adecuadamente los ojos del niño para evitar la exposición a la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 102-7 Ejemplo de una vía clínica para el tratamiento del recién nacido reingresado para fototerapia o exanguinotransfusión

TRATAMIENTO
La fototerapia intensiva y/o la exanguinotransfusión debe usarse tal y como se indica en las figuras 102-11 y 102-12
PRUEBAS DE LABORATORIO
Valores de bilirrubina total y directa
Grupo sanguíneo (ABO, Rh)
Prueba de anticuerpos directa (Coombs)
Albúmina sérica
Hemograma completo con fórmula y frotis para analizar la morfología eritrocitaria
Recuento reticulocitario
$ETCO_c$ (si es posible)
G6PD si la raza o el origen geográfico lo sugieren o la respuesta a la fototerapia es débil
Orina para detectar sustancias reductoras
Si la anamnesis y/o la presentación sugieren sepsis realizar hemocultivo, urinocultivo y análisis del líquido cefalorraquídeo para proteínas, glucosa, recuento celular y cultivo
INTERVENCIONES
Si la BST ≥25 mg/dl (428 μmol/l) o ≥20 mg/dl (342 μmol/l) en un neonato enfermo o menor de 38 semanas de gestación, debe determinarse el grupo sanguíneo y solicitarse pruebas cruzadas, reservando sangre en caso de que sea necesario realizar una exanguinotransfusión
En neonatos con enfermedad hemolítica isoinmunitaria y un valor de BST que aumenta a pesar de fototerapia intensa o dentro del intervalo de 2-3 mg/dl (34-51 μmol/l) del valor de exanguinotransfusión (v. fig. 102-12) debe administrarse 0,5-1 g/kg de inmunoglobulina intravenosa durante 2 h y repetir en 12 h en caso necesario
Si la pérdida de peso del neonato desde el nacimiento es >12% o hay pruebas clínicas o bioquímicas de deshidratación deben recomendarse fórmulas o leche materna extraída y almacenada. Si existe dificultad para la ingesta oral deben administrarse líquidos intravenosos
PARA LACTANTES CON FOTOTERAPIA INTENSIVA
Lactancia materna o biberón (fórmulas o leche materna almacenada) cada 2-3 h
Si la BST ≥25 mg/dl (428 μmol/l), repetir la medición a las 2-3 h
Si la BST es de 20-25 mg/dl (342-428 μmol/l), repetir a las 3-4 h. Si es <20 mg/dl (342 μmol/l), repetir a las 4-6 h. Si la BST sigue disminuyendo, repetir a las 8-12 h
Si la BST no desciende o se acerca cada vez más al valor de exanguinotransfusión o la relación BST/albúmina supera los valores de la figura 102-12, hay que considerar la exanguinotransfusión (v. fig. 102-12 para las recomendaciones de exanguinotransfusión)
Cuando la BST es <13-14 mg/dl (239 μmol/l), interrumpir la fototerapia
Según la causa de la hiperbilirrubinemia, es una opción medir la BST a las 24 h del alta para descartar un posible efecto rebote

BST, bilirrubina sérica total; $ETCO_c$, concentración de monóxido de carbono teleespiratoria; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

De AAP Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation, Pediatrics *114:297–316, 2004.*

luz y el daño corneal. Conviene controlar la temperatura corporal y proteger al niño contra una posible rotura de la lámpara. La radiación debe medirse directamente. En el niño con enfermedad hemolítica hay que vigilar la posible aparición de anemia, que podría obligar a transfusiones de sangre. *La anemia puede desarrollarse a pesar del descenso de las cifras de bilirrubina*. La experiencia clínica sugiere que los efectos biológicos adversos a largo plazo de la fototerapia están ausentes, son mínimos o pasan inadvertidos.

El término **síndrome del niño bronceado** hace alusión a la coloración marrón grisácea oscura que a veces presenta la piel de los niños sometidos a fototerapia. Casi todos los niños que lo presentan habían tenido un aumento significativo de la bilirrubina directa y a veces otras manifestaciones de hepatopatía obstructiva. La descoloración puede obedecer a una modificación fotoinducida de porfirinas que suele aparecer durante la ictericia colestásica y que puede durar muchos meses. A pesar del síndrome se puede continuar con la fototerapia si es necesaria.

Inmunoglobulina intravenosa

La administración de inmunoglobulina intravenosa es un tratamiento complementario de la hiperbilirrubinemia secundaria a *enfermedad hemolítica isoinmunitaria*. Se recomienda su uso cuando la bilirrubinemia alcanza valores de intercambio a pesar de la instauración de medidas máximas como la fototerapia. Se ha comprobado que la inmunoglobulina intravenosa (0,5-1 g/kg/dosis; repetición cada 12 horas) reduce la necesidad de exanguinotransfusión en la enfermedad hemolítica tanto ABO como Rh, probablemente por la disminución de la hemólisis.

Metaloporfirinas

Una terapia alternativa potencialmente importante es el uso de metaloporfirinas para tratar la hiperbilirrubinemia. La metaloporfirina Sn-mesoporfirina (SnMP) es un fármaco prometedor. El mecanismo de acción propuesto es una inhibición enzimática competitiva de la conversión de hemoproteína a biliverdina (un metabolito intermedio de la producción de bilirrubina no conjugada) mediante la hemooxigenasa. Una única dosis intramuscular en el primer día de vida puede reducir la necesidad de fototerapia posterior. Este tipo de terapia puede ser beneficiosa cuando se prevé ictericia, sobre todo en los pacientes con incompatibilidad ABO o déficit de G6PD, o cuando se rechazan los hemoderivados, como en los pacientes que son testigos de Jehová. Entre las complicaciones derivadas del uso de metaloporfirinas está el eritema transitorio, si el paciente está recibiendo fototerapia. La administración de SnMP puede reducir los niveles de bilirrubina y disminuir la necesidad de fototerapia y la duración de la estancia hospitalaria. No obstante, sigue sin estar claro si el tratamiento con metaloporfirinas para la hiperbilirrubinemia indirecta también alterará el riesgo de encefalopatía bilirrubínica o la alteración del desarrollo neurológico a largo plazo. Actualmente se están evaluando los datos sobre eficacia, toxicidad y beneficios a largo plazo.

Exanguinotransfusión

La exanguinotransfusión con volumen doble se realiza cuando la fototerapia intensiva fracasa en el intento de reducir las cifras de bilirrubina hasta un valor seguro y cuando el riesgo de encefalopatía bilirrubínica es mayor que el riesgo del procedimiento. Las posibles complicaciones de la exanguinotransfusión no son banales y consisten en acidosis metabólica, trastornos electrolíticos, hipoglucemia, hipocalcemia, trombocitopenia, sobrecarga de volumen, arritmias, ECN, infección, enfermedad injerto contra huésped y muerte. Este tratamiento, ampliamente aceptado, debe repetirse tantas veces como sea necesario para mantener la bilirrubina indirecta sérica en valores seguros (v. fig. 102-12 y tabla 102-7). Véase «Exanguinotransfusión» en el capítulo 103.

Son varios los factores que influyen sobre la decisión de llevar a cabo una exanguinotransfusión con volumen doble en un paciente concreto. La aparición de signos clínicos de encefalopatía bilirrubínica es una indicación para la exanguinotransfusión, con independencia de la concentración de bilirrubina sérica. Un niño sano, nacido a término, con ictericia fisiológica o por lactancia materna puede tolerar concentraciones algo superiores a los 25 mg/dl sin efectos perjudiciales aparentes, mientras que un prematuro enfermo puede desarrollar encefalopatía bilirrubínica con cifras mucho menores. Un valor que se aproxima al considerado crítico para un niño determinado puede ser una indicación de exanguinotransfusión durante el primer o segundo día de vida si se prevé un aumento posterior, pero no durante el cuarto día en los nacidos a término, o durante el séptimo día en los prematuros, ya que se puede predecir un descenso inminente de los valores a medida que adquiere mayor eficacia el mecanismo hepático de conjugación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics and Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Clinical practice guideline: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation, *Pediatrics* 114:297-316, 2004.

Amin SB, Prinzing D, Myers G: Hyperbilirubinemia and language delay in premature infants, *Pediatrics* 123:327-331, 2009.

Bhutani VK, Johnson LH, Keren R, et al: Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week, *Pediatr Clin North Am* 51:843-861, 2004.

Bhutani V, Johnson L, Sivier E: Predictive ability of a predischarge hour specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns, *Pediatrics* 103:6-14, 1999.

Boo NY, Lee HT: Randomized controlled trial of oral versus intravenous fluid supplementation on serum bilirubin level during phototherapy of term infants with severe hyperbilirubinaemia, *J Paediatr Child Health* 38:151-155, 2002.

Chen SM, Chang MH, Du JC, et al: Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan, *Pediatrics* 117:1147-1154, 2006.

Christensen RD, Yaish HM, Nussenzveig RH, et al: Acute kernicterus in a neonate with O/B blood group incompatibility and a mutation in SCL4A1, *Pediatrics* 132:e531-e534, 2013.

Johnson L, Bhutani VK, Karp K, et al: Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004), *J Perinatol* 29:S25-S45, 2009.

Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ, et al: Hemolysis and hyperbilirubinemia in antiglobulin positive, direct ABO blood group heterospecific neonates, *J Pediatr* 157:772-777, 2010.

Kaplan M, Herschel M, Hammerman C, et al: Neonatal hyperbilirubinemia in African American males: the importance of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, *J Pediatr* 149:83-88, 2006.

Kaplan M, Muraca M, Vreman HJ, et al: Neonatal bilirubin production-conjugation imbalance: effect of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and borderline prematurity, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90:F123-F127, 2005.

Kappas A, Drummond GS, Valaes T: A single dose of Sn-mesoporphyrin prevents development of severe hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient newborns, *Pediatrics* 108:25-30, 2001.

Kappas A, Munson DP, Marshall JR: Sn-mesoporphyrin interdiction of severe hyperbilirubinemia in Jehovah's Witness newborns as an alternative to exchange transfusion, *Pediatrics* 108:1374-1377, 2001.

Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, et al: Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks' gestation: an update with clarifications, *Pediatrics* 124:1193-1198, 2009.

Maisels MJ, Kring E: Rebound in serum bilirubin level following intensive phototherapy, *Arch Pediatr Adolesc Med* 156:669-672, 2002.

Maisels MJ, Kring E: Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of > or = 35 weeks' gestation, *Pediatrics* 117:1169-1173, 2006.

Maisels MJ, McDonagh AF: Phototherapy for neonatal jaundice, *N Engl J Med* 358:920-928, 2008.

Manning D: Neonatal jaundice: in the eye of the beholder? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94:F314-F316, 2009.

McDonagh AF: Bilirubin, copper-porphyrins, and the bronze baby syndrome, *J Pediatr* 158:160-164, 2011.

Mehta S, Kumar P, Narang A: A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia, *J Pediatr* 147:781-785, 2005.

Morris BH, Oh W, Tyson JE, et al: Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight, *N Engl J Med* 359:1885-1896, 2008.

Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, et al: Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more, *N Engl J Med* 354:1889-1900, 2006.

Okumura A, Kidoforo H, Shoji H, et al: Kernicterus in preterm infants, *Pediatrics* 123:e1052-e1058, 2009.

Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, et al: Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s, *J Pediatr* 144:626-631, 2004.

Rennie J, Burman-Roy S, Murphy MS: Neonatal jaundice: summary of NICE guidance, *BMJ* 338:b1805, 2009.

Suresh GK, Martin CL, Soll RF: Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates, *Cochrane Database Syst Rev*(2):CD004207, 2003.

Trikalinos TA, Cheung M, Lau J, et al: Systematic review of screening for bilirubin encephalopathy in neonates, *Pediatrics* 124:1162-1171, 2009.

US Preventive Services Task Force: Screening of infants for hyperbilirubinemia to prevent chronic bilirubin encephalopathy: US Preventive Services Task Force recommendation statement, *Pediatrics* 124:1172-1177, 2009.

Walsh S, Molloy EJ: Is intravenous immunoglobulin superior to exchange transfusion in the management of hyperbilirubinaemia in term neonates? *Arch Dis Child* 94:739-741, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo **103**

Trastornos hematológicos

Akhil Maheshwari y Waldemar A. Carlo

103.1 Anemia en el recién nacido

Akhil Maheshwari y Waldemar A. Carlo

La hemoglobina fetal va aumentando a medida que avanza la edad de gestación: en el neonato a término la hemoglobina de la sangre del cordón es de 16,8 g/dl (14-20 g/dl); los neonatos con muy bajo peso al nacer (MBPN) tienen entre 1 y 2 g/dl menos que los nacidos a término (fig. 103-1). La anemia se define como cualquier valor que esté por debajo de los límites normales de hemoglobina establecidos para el peso y la edad posnatal (tabla 103-1). A las 8-12 semanas en los niños nacidos a término (hemoglobina, 11 g/dl) y hacia las 6 semanas en los prematuros (7-10 g/dl) se observa un descenso «fisiológico» de la concentración de hemoglobina.

Los niños nacidos por cesárea pueden tener un valor de hematocrito inferior que el de los que nacen por parto vaginal. La **anemia neonatal** se manifiesta por palidez, insuficiencia cardíaca o shock (fig. 103-2).

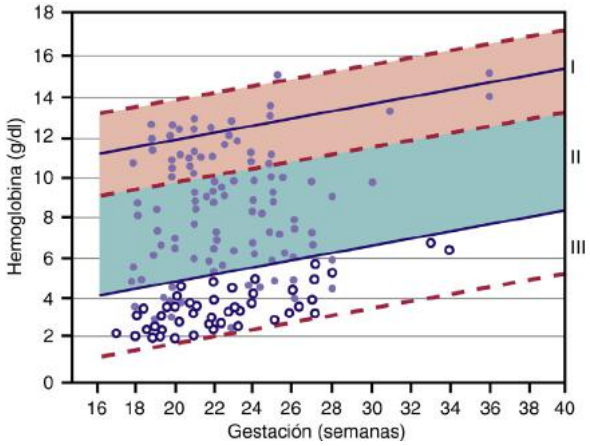

Figura 103-1 Intervalo (media e intervalos de confianza del 95%) de la concentración de hemoglobina entre la 10.ª y la 40.ª semanas de edad de gestación en fetos normales (zona I) obtenida mediante cordonocentesis (extracción percutánea de sangre umbilical). Los *círculos rellenos* representan la isoinmunización de hematíes maternos; los *círculos huecos* los valores de hemoglobina en un feto con anasarca demostrado por ecografía (zona III). *(De Soothill PW: Cordocentesis: role in assessment of fetal condition.* Clin Perinatol *16:755–770, 1989.)*

Tabla 103-1 Valores normales de eritrocitos desde la semana 18 de gestación hasta las 14 semanas de vida

EDAD	HEMOGLOBINA (g/dl)	HEMATOCRITO (%)	VCM (μ^3)	RETICULOCITOS (%)
GESTACIONAL (SEMANAS)				
18-20*	11,5 ± 0,8	36 ± 3	134 ± 8,8	N/A
21-22*	12,3 ± 0,9	39 ± 3	130 ± 6,2	N/A
23-25*	12,4 ± 0,8	39 ± 2	126 ± 6,2	N/A
26-27	19,0 ± 2,5	62 ± 8	132 ± 14,4	9,6 ± 3,2
28-29	19,3 ± 1,8	60 ± 7	131 ± 13,5	7,5 ± 2,5
30-31	19,1 ± 2,2	60 ± 8	127 ± 12,7	5,8 ± 2,0
32-33	18,5 ± 2,0	60 ± 8	123 ± 15,7	5,0 ± 1,9
34-35	19,6 ± 2,1	61 ± 7	122 ± 10,0	3,9 ± 1,6
36-37	19,2 ± 1,7	64 ± 7	121 ± 12,5	4,2 ± 1,8
38-40	19,3 ± 2,2	61 ± 7	119 ± 9,4	3,2 ± 1,4
POSNATAL (DÍAS)				
1	19,0 ± 2,2	61 ± 7	119 ± 9,4	3,2 ± 1,4
2	19,0 ± 1,9	60 ± 6	115 ± 7,0	3,2 ± 1,3
3	18,7 ± 3,4	62 ± 9	116 ± 5,3	2,8 ± 1,7
4	18,6 ± 2,1	57 ± 8	114 ± 7,5	1,8 ± 1,1
5	17,6 ± 1,1	57 ± 7	114 ± 8,9	1,2 ± 0,2
6	17,4 ± 2,2	54 ± 7	113 ± 10,0	0,6 ± 0,2
7	17,9 ± 2,5	56 ± 9	118 ± 11,2	0,5 ± 0,4
POSNATAL (SEMANAS)				
1-2	17,3 ± 2,3	54 ± 8	112 ± 19,0	0,5 ± 0,3
2-3	15,6 ± 2,6	46 ± 7	111 ± 8,2	0,8 ± 0,6
3-4	14,2 ± 2,1	43 ± 6	105 ± 7,5	0,6 ± 0,3
4-5	12,7 ± 1,6	36 ± 5	101 ± 8,1	0,9 ± 0,8
5-6	11,9 ± 1,5	36 ± 6	102 ± 10,2	1,0 ± 0,7
6-7	12,0 ± 1,5	36 ± 5	105 ± 12,0	1,2 ± 0,7
7-8	11,1 ± 1,1	33 ± 4	100 ± 13,0	1,5 ± 0,7
8-9	10,7 ± 0,9	31 ± 3	93 ± 12,0	1,8 ± 1,0
9-10	11,2 ± 0,9	32 ± 3	91 ± 9,3	1,2 ± 0,6
10-11	11,4 ± 0,9	34 ± 2	91 ± 7,7	1,2 ± 0,7
11-12	11,3 ± 0,9	33 ± 3	88 ± 7,9	0,7 ± 0,3
12-14	11,9	37	86,8	0,9

*Basada en muestras recogidas intraútero. Los resultados se expresan como un valor medio ± 1 desviación estándar de la media, excepto para las semanas posnatales 12-14, donde sólo se especifica el valor medio.

De Bizzarro MJ, Colson E, Ehrenkranz RA: Differential diagnosis and management of anemia in the newborn, Pediatr Clin North Am *51:1087–1107, 2004.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

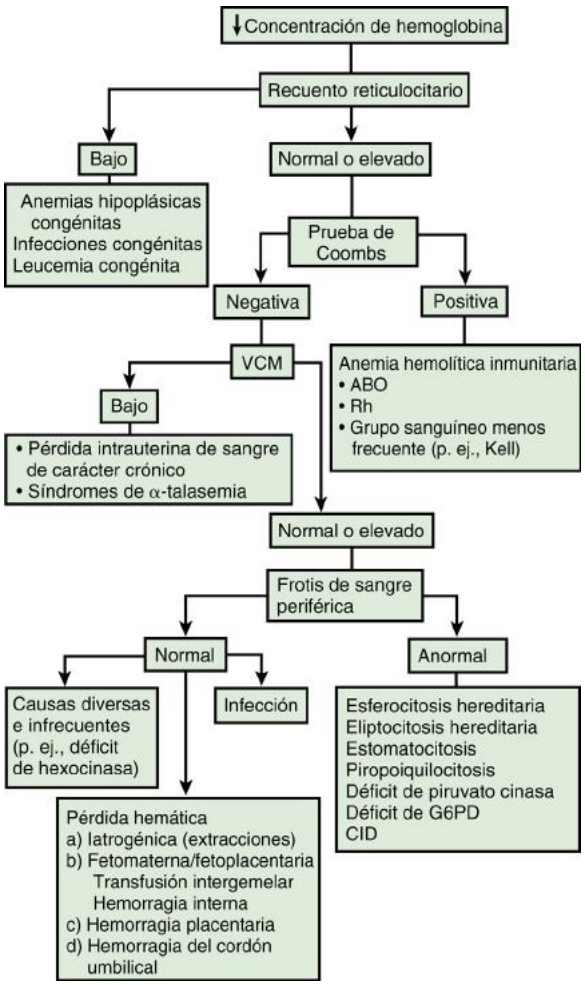

Figura 103-2 Estrategia diagnóstica de la anemia en los recién nacidos. CID, coagulación intravascular diseminada; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; VCM, volumen corpuscular medio. *(Modificada de Blanchette VS, Zipursky A: Assessment of anemia in newborn infants,* Clin Perinatol *11:489–510, 1984.)*

Puede deberse a una pérdida de sangre fetal aguda o crónica, hemólisis o producción insuficiente de hematíes. Las causas específicas abarcan la enfermedad hemolítica del recién nacido, el desgarro o corte del cordón umbilical durante el parto, las inserciones anómalas del cordón, la placenta previa o el desprendimiento prematuro, los vasos comunicantes placentarios, las vueltas del cordón, las incisiones en la placenta, las hemorragias internas (hepáticas, esplénicas o intracraneales), la α-talasemia, la infección por parvovirus u otras anemias hipoplásicas congénitas, y la transfusión intergemelar en gemelos monocigóticos con conexiones arteriovenosas placentarias (v. cap. 98).

La **hemorragia transplacentaria** con paso de sangre de la circulación fetal a la materna se ha descrito en el 5-15% de los embarazos y, salvo que sea intensa, no suele causar una anemia neonatal clínicamente evidente. Se desconoce la causa de las hemorragias transplacentarias, pero se ha demostrado su existencia al comprobar la presencia de cantidades importantes de hemoglobina y hematíes fetales en la sangre materna en el día del parto mediante la prueba de **Kleihauer-Betke** o mediante citometría de flujo para detectar células fetales en la sangre materna. Si el recién nacido presenta una anemia intensa con insuficiencia cardíaca, puede ser necesaria una exanguinotransfusión de urgencia para restablecer el hematocrito y la capacidad de transporte de oxígeno.

La **pérdida aguda de sangre** suele provocar sufrimiento al nacer, inicialmente con una concentración normal de hemoglobina, sin hepatoesplenomegalia, pero con una instauración rápida de shock. En cambio, la pérdida crónica de sangre intraútero provoca palidez intensa, menor sufrimiento, disminución de la concentración de hemoglobina con microcitosis y, cuando es intensa, insuficiencia cardíaca.

La anemia que aparece en los primeros días de vida también suele deberse a un trastorno hemolítico neonatal. Otras causas son la enfermedad hemorrágica del recién nacido, la hemorragia por ligadura o pinzamiento defectuoso del cordón umbilical, un cefalohematoma grande, hemorragias intracraneales o hemorragias subcapsulares por rotura hepática, esplénica, suprarrenal o renal. La manifestación inicial de estos trastornos puede ser una disminución rápida de los valores de la hemoglobina o del hematocrito durante los primeros días de vida.

En el período neonatal tardío puede aparecer una anemia tardía que se debe a la enfermedad hemolítica del recién nacido, tratada o no con exanguinotransfusión o fototerapia. A veces se observa anemia hemolítica congénita (esferocitosis) durante el primer mes de vida, y se han descrito casos de anemia hemolítica hereditaria no esferocítica durante el período neonatal secundaria al déficit de enzimas como la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y la piruvato cinasa. Las hemorragias por hemangiomas del tubo digestivo proximal o por úlceras debidas a la presencia de mucosa gástrica aberrante en un divertículo de Meckel o una duplicación son causas infrecuentes de anemia neonatal. Las extracciones repetidas de sangre en niños en los que se debe controlar con frecuencia la gasometría y la bioquímica producen con frecuencia anemia en aquellos que se encuentran hospitalizados. El déficit de algunos minerales, como el cobre, puede originar anemia en niños que reciben nutrición parenteral total.

La **anemia de la prematuridad** afecta a los niños con bajo peso al nacer (BPN) entre 1 y 3 meses después del nacimiento, se asocia a valores de hemoglobina por debajo de 7-10 g/dl y las manifestaciones clínicas consisten en palidez, ganancia ponderal escasa, disminución de la actividad, taquipnea, taquicardia y problemas con las tomas. Se relacionan con esta anemia las flebotomías repetidas para análisis de sangre, la menor supervivencia de los hematíes, el crecimiento rápido y los efectos fisiológicos de la transición desde la vida fetal (Pao_2 y saturación de la hemoglobina bajas) a la neonatal (Pao_2 y saturación de hemoglobina elevadas). Hay menos oxígeno disponible para los tejidos neonatales que para los tejidos adultos, pero la respuesta de la eritropoyetina del neonato está disminuida en relación al grado de anemia existente, por lo que las cifras de hemoglobina y reticulocitos son bajas. En los neonatos con MBPN, si se retrasa el pinzamiento del cordón umbilical mientras se sostiene al niño por debajo de la altura de la placenta se puede favorecer la transfusión de sangre de la placenta al neonato y disminuir así las necesidades transfusionales posnatales. Esta maniobra no debe retrasar la reanimación en el caso de que fuera necesaria y puede provocar hiperviscosidad sanguínea.

El **pinzamiento tardío del cordón** (30-180 segundos o tras el cese de la pulsación en el cordón) puede ser beneficioso en recién nacidos, por lo demás sanos, para prevenir la anemia en los lactantes nacidos a término y sus efectos se prolongan más allá del período neonatal. Los beneficios del pinzamiento tardío persisten durante 2-6 meses en forma de una mejoría del hematocrito, de los depósitos de hierro medidos por la concentración de ferritina y del hierro almacenado, y una reducción del riesgo de anemia en la lactancia, importante desde el punto de vista clínico. El pinzamiento tardío puede dar lugar al paso de 20-40 ml extra de sangre y 30-35 mg de hierro al recién nacido. La policitemia es el riesgo del pinzamiento tardío, pero suele ser asintomática.

El **tratamiento** de la anemia neonatal mediante una transfusión sanguínea depende de la gravedad de los síntomas, de la concentración de hemoglobina y de la existencia de enfermedades simultáneas (displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas cianóticas, síndrome de dificultad respiratoria) que interfieren en el aporte de oxígeno. Antes de llevarla a cabo se debe valorar la necesidad de las transfusiones frente al riesgo de las mismas, como las reacciones transfusionales hemolíticas, la exposición a conservantes del hemoderivado y otras posibles toxinas, la sobrecarga de volumen, el posible aumento del riesgo de retinopatía de la prematuridad y de enterocolitis necrosante, la enfermedad injerto contra huésped y las infecciones transfusionales (citomegalovirus [CMV], VIH, parvovirus, hepatitis B y C) (v. cap. 474). El riesgo de infección por CMV puede eliminarse casi por completo si se utiliza sangre pobre

booksmedicos.org

Tabla 103-2 Protocolo de transfusión

HEMATOCRITO (%)	HEMOGLOBINA (g/dl)	SOPORTE RESPIRATORIO Y/O SÍNTOMAS	VOLUMEN TRANSFUSIONAL
≤35	≤11	Lactantes que requieren ventilación mecánica moderada o intensa (presión media >8 cmH_2O y FIO_2 >0,4)	15 ml/kg de concentrados de hematíes* en 2-4 h
≤30	≤10	Lactantes que requieren un soporte respiratorio mínimo (cualquier tipo de ventilación mecánica o CPAP endotraqueal o nasal >6 cmH_2O y FIO_2 ≤0,4)	15 ml/kg de concentrados de hematíes en 2-4 h
≤25	≤8	Lactantes que no precisan ventilación mecánica pero que reciben oxígeno complementario o CPAP con una FIO_2 ≤0,4 y en los que hay uno o más de los siguientes: • Taquicardia de ≤24 h de duración (frecuencia cardíaca >180./min) o taquipnea (frecuencia respiratoria >80 resp./min) • Un aumento de las necesidades de oxígeno con respecto a las 48 h anteriores, que se define como un incremento del flujo en el tubo nasal de cuatro veces o más (p. ej., de 0,25 a 1 l/min) o un aumento de la CPAP de un 20% o más con respecto a las 48 h anteriores (p. ej., de 5 a 6 cmH_2O) • Ganancia de peso menor de 10 g/kg/día durante los 4 días anteriores con un aporte ≥100 kcal/kg/día • Aumento en el número de episodios de apnea y bradicardia (más de 9 episodios en 24 h, o 2 o más episodios en 24 h que requieren ventilación con bolsa reservorio y mascarilla) mientras que estaban con dosis terapéuticas de metilxantinas • En caso de cirugía	20 ml/kg de concentrados de hematíes en 2-4 h (dividido en 2 volúmenes de 10 ml/kg si el lactante es sensible al líquido)
≤20	≤7	Asintomáticos y recuento de reticulocitos total <100.000 células/μl	20 ml/kg de concentrados de hematíes a lo largo de 2-4 h (volúmenes de 2-10 ml/kg)

CPAP, presión positiva continua en las vías respiratorias; FIO_2, fracción inspirada de oxígeno.
*Los concentrados de hematíes deben tratarse con radiación antes de la transfusión.
De Ohls RK, Ehrenkranz RA, Wright LL y cols.: Effects of early erythropoietin therapy on the transfusion requirements of preterm infants below 1250 grams birth weight: a multicenter, randomized, controlled trial, Pediatrics *108:934–942, 2001.*

en leucocitos. En el lactante que pesa menos de 1.500 g debería usarse sangre pobre en leucocitos sin anticuerpos contra CMV. El riesgo de adquisición del VIH y de los virus de la hepatitis B y C se puede disminuir, aunque no eliminar, mediante el cribado selectivo de anticuerpos en la sangre del donante. Se debe apoyar el uso de técnicas de banco de sangre que limiten la exposición a múltiples donantes.

Aunque se han propuesto unos principios generales para las transfusiones en los neonatos prematuros (tabla 103-2), todavía no han sido objeto de un estudio clínico riguroso. Sin embargo, estas directrices han permitido reducir el número de transfusiones innecesarias. En dos estudios aleatorizados se han comparado normas transfusionales restrictivas frente a más liberales, uno en la Universidad de Iowa y un segundo estudio multicéntrico conocido como PINT (lactantes prematuros en situación de necesidad transfusional). Las normas restrictivas en los dos grupos eran bastante similares. En el estudio de Iowa, los umbrales transfusionales en los grupos liberal y restrictivo eran <46% y <34%, respectivamente, en lactantes con intubación endotraqueal con ventilación asistida; <38% y <28%, respectivamente, en lactantes con CPAP nasal o suplementos de oxígeno; y <30% y <22%, respectivamente, en lactantes que respiraban aire ambiente. Los umbrales de transfusión para los grupos liberales eran mayores en el estudio de Iowa que en el PINT. En ambos, el uso de umbrales restrictivos reducía el número de transfusiones y aumentaba la cifra de recién nacidos que no recibían ninguna transfusión. Sin embargo, en el estudio de Iowa (pero no en el PINT), los umbrales de transfusión restrictivos se asociaban a incrementos en anomalías ecográficas craneales mayores y de la frecuencia de episodios apneicos. Es preciso profundizar en la evaluación de estos estudios clínicos, por lo que sigue sin resolverse cuál es el umbral de transfusión adecuado en los lactantes prematuros.

En un niño nacido a término, asintomático y con una concentración de hemoglobina de 10 g/dl basta con una observación de cerca, mientras que en un neonato sintomático con desprendimiento de placenta o enfermedad hemolítica grave del recién nacido es necesario realizar una transfusión inmediata. El niño prematuro que presenta episodios repetidos de apnea y bradicardia, a pesar del tratamiento con teofilina, y que tiene una concentración de hemoglobina de 8 g/dl o menos, puede beneficiarse de las transfusiones de hematíes. Además, los niños con síndrome de dificultad respiratoria o displasia broncopulmonar grave pueden necesitar una concentración de hemoglobina de 12-14 g/dl para mejorar el aporte de oxígeno. No es necesario realizar transfusiones para reemplazar la sangre extraída para análisis o en el caso de anemia leve asintomática. Los neonatos asintomáticos con reticulocitopenia y concentraciones de hemoglobina inferiores o iguales a 7 g/dl pueden requerir transfusiones; si no se realizan es fundamental una vigilancia estrecha. La transfusión de concentrados de hematíes (10-20 ml/kg) a un ritmo de 2-3 ml/kg/h permite elevar la concentración de hemoglobina; con 2 ml/kg el valor de hemoglobina aumenta en 0,5-1 g/dl. Las hemorragias deben tratarse con sangre total; como alternativa, se puede iniciar la reanimación con líquidos y continuar con transfusiones de concentrados de hematíes.

La eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) puede considerarse para el tratamiento de la anemia crónica o con la finalidad de disminuir o eliminar las transfusiones cuando las familias, por motivos religiosos, solicitan todas las medidas factibles para evitarlas. La terapia con r-HuEPO debe complementarse con hierro oral. Las dosis y las pautas son variables. En la anemia de la prematuridad, la r-HuEPO no disminuye significativamente los requisitos transfusionales ni la cifra de donantes; por tanto, no se recomienda la utilización *sistemática* de eritropoyetina en los lactantes de MBPN. La instauración precoz de r-HuEPO puede lograr una reducción pequeña en el volumen total transfundido por lactante. Han surgido dudas acerca del posible aumento del riesgo de retinopatía grave de la prematuridad en el grupo tratado con eritropoyetina. Los efectos de la instauración *tardía* de r-HuEPO (a partir del octavo día) se han asociado a reducciones pequeñas en el volumen de sangre total transfundido por lactante y en la cifra de transfusiones por lactante. En estudios piloto, la administración de una sola dosis de darbepoyetina alfa, una variante recombinante de eritropoyetina de acción larga, se ha mostrado como un estimulante prometedor de la eritropoyesis en lactantes prematuros convalecientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aher S, Ohlsson A: Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD004868, 2006.

Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D, et al: Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomized controlled trial, *BMJ* 343:d7157, 2011.

Bell EF, Strauss RG, Widness JA, et al: Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants, *Pediatrics* 115:1685-1691, 2005.

Bizzarro MJ, Colson E, Ehrenkranz RA: Differential diagnosis and management of anemia in the newborn, *Pediatr Clin North Am* 51:1087-1107, 2004.

Bromiker R, Kasinetz Y, Kaplan M, et al: Sucking improvement following blood transfusion for anemia of prematurity, *Arch Pediatr Adolesc Med* 166:897-901, 2012.

Christensen RD, Henry E: Hereditary spherocytosis on neonates with hyperbilirubinemia, *Pediatrics* 125:120-125, 2010.

Ferguson D, Hébert PC, Hogan DL, et al: Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants, *JAMA* 308:1443-1450, 2012.

Ferguson D, Hébert PC, Lee SK, et al: Clinical outcomes following institution of universal leukoreduction of blood transfusions for premature infants, *JAMA* 289:1950-1956, 2003.

Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al: The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants, *J Pediatr* 149:301-307, 2006.

Ohls RK, Roohi M, Peceny HM, et al: A randomized, masked study of weekly erythropoietin dosing in preterm infants, *J Pediatr* 160:790-795, 2012.

Ohlsson A, Aher SM: Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD004863, 2006.

Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J: Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants, *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD003248, 2004.

Raju TNK: Timing of umbilical cord clamping after birth for optimizing placental transfusion, *Curr Opin Pediatr* 25:180-187, 2013.

Raju TNK, Singhal N: Optimal timing for clamping the umbilical cord after birth, *Clin Perinatol* 39:889-900, 2012.

Warwood TL, Lambert DK, Henry E, et al: Very low birth weight infants qualifying for a 'late' erythrocyte transfusion: does giving darbepoetin along with the transfusion counteract the transfusion's erythropoietic suppression? *J Perinatol*(Suppl 1):S17-S21, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

103.2 Enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal)

Akhil Maheshwari y Waldemar A. Carlo

La eritroblastosis fetal se debe al paso de anticuerpos maternos activos contra los antígenos paternos de los hematíes fetales a través de la placenta, y se caracteriza por un ritmo acelerado de destrucción de hematíes. Pese al desarrollo de un método de prevención de la isoinmunización materna por los antígenos Rh, es una causa importante de anemia e ictericia en el recién nacido. Se han identificado más de 60 antígenos eritrocitarios diferentes capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria, pero esta enfermedad se relaciona sobre todo con el antígeno D del sistema Rh y con la incompatibilidad de los factores ABO. De forma excepcional, la enfermedad hemolítica puede estar causada por los antígenos C o E o por otros antígenos eritrocitarios, como C^W, C^X, D^U, K (Kell), M, Duffy, S, P, MNS, Xg, Lutheran, Diego y Kidd. Los anticuerpos anti-Lewis no producen esta enfermedad.

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO POR INCOMPATIBILIDAD Rh

Los determinantes antigénicos del sistema Rh se heredan genéticamente de cada progenitor, determinan el tipo de Rh y controlan la producción de una serie de factores del grupo sanguíneo (C, c, D, d, E y e). En determinadas condiciones cada uno de esos factores puede desencadenar una respuesta inmunitaria específica; el 90% de los casos se debe al antígeno D y el resto al C o al E.

Patogenia

La enfermedad hemolítica isoinmunitaria debida al antígeno D es aproximadamente unas tres veces más frecuente en los individuos de raza blanca que en los de raza negra. Cuando se transfunde por error sangre Rh (+) a una mujer Rh (−), o cuando pequeñas cantidades (normalmente más de 1 ml) de sangre fetal Rh (+), que contiene el antígeno D heredado de un padre Rh (+), entran en la circulación materna durante el embarazo, con un aborto espontáneo o provocado, o durante el parto, se induce la formación de anticuerpos anti-D en la madre Rh (−) receptora y no sensibilizada. Una vez que se produce la sensibilización, dosis considerablemente menores de antígeno pueden provocar un incremento del título de anticuerpos. Primero aumentan los anticuerpos IgM y luego lo hacen los anticuerpos IgG; éstos atraviesan con facilidad la placenta y provocan las manifestaciones hemolíticas.

La enfermedad hemolítica no suele presentarse en la primera gestación, porque el paso de sangre fetal Rh (+) a una madre Rh (−) suele tener lugar cerca del momento del parto, y es demasiado tarde para que la madre pueda sensibilizarse y transmitir anticuerpos al feto antes de nacer. Las posibilidades de sensibilización disminuyen, ya que el 55% de los padres Rh (+) son heterocigóticos (D/d) y pueden tener hijos Rh (−), ya que sólo se producen transfusiones fetomaternas en el 50% de los embarazos; también disminuyen en las familias poco numerosas, ya que se reducen las ocasiones para que se produzcan las transfusiones. La disparidad entre el número de parejas materno-fetales incompatibles y aloinmunizadas también puede deberse al efecto umbral de las transfusiones fetomaternas (se necesita una cierta cantidad de antígeno de la célula sanguínea inmunizante para activar al sistema inmunitario materno), el tipo de respuesta de anticuerpos (los anticuerpos IgG se transfieren a través de la placenta con más eficiencia al feto), la inmunogenicidad diferencial de los antígenos de los grupos sanguíneos y las diferencias en la respuesta inmunitaria materna, relacionada presumiblemente con diferencias en la eficiencia de la presentación de los antígenos por locus de histocompatibilidad diferentes. Por tanto, la incidencia global de la isoinmunización de las mujeres Rh (−) de riesgo es baja, y sólo se detectan anticuerpos anti-D en más del 10% de las madres estudiadas, incluso tras cinco o más embarazos; sólo un 5% de ellas tiene alguna vez un hijo con enfermedad hemolítica.

Cuando la madre y el feto son además incompatibles con respecto a los grupos A o B, la madre presenta una protección parcial contra la sensibilización gracias a la rápida eliminación de las células Rh (+) de la circulación mediante sus anticuerpos anti-A o anti-B, que son anticuerpos IgM preexistentes y no atraviesan la placenta. El niño puede desarrollar la enfermedad hemolítica una vez que la madre se sensibiliza. La gravedad de la enfermedad por Rh empeora con los embarazos sucesivos. El primer hijo afectado después de la sensibilización puede representar el fin de la procreación de futuros hijos Rh (+), lo que obliga a prevenir urgentemente esta sensibilización. *La inyección de gammaglobulina anti-D (RhoGAM) a la madre justo después del parto de cada hijo Rh (+) ha resultado ser una estrategia satisfactoria para disminuir la incidencia de enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh.*

Manifestaciones clínicas

El gran espectro de manifestaciones de enfermedad hemolítica que afecta a los hijos de madres sensibilizadas depende de la respuesta inmunitaria individual. La gravedad de la enfermedad puede oscilar desde la presencia exclusiva de datos analíticos de hemólisis leve (15% de los casos) hasta una anemia intensa con hiperplasia compensadora del tejido eritropoyético, que origina una hepatomegalia y una esplenomegalia notables. Cuando se sobrepasa la capacidad compensadora del sistema hematopoyético se observa anemia intensa, con palidez, signos de descompensación cardíaca (cardiomegalia, dificultad respiratoria), anasarca masivo e insuficiencia circulatoria. Este cuadro clínico de exceso de líquido anormal en dos o más compartimentos fetales (piel, pleura, pericardio, placenta, peritoneo, líquido amniótico) se conoce como **anasarca fetal** y suele provocar la muerte intrauterina o poco después del nacimiento. Con el empleo de RhoGAM para prevenir la sensibilización Rh, las causas más frecuentes de anasarca fetal son los trastornos no inmunitarios (no hemolíticos) (tabla 103-3). La gravedad del anasarca se relaciona con el grado de anemia y de disminución de la albúmina sérica (presión oncótica), debida en parte a la disfunción hepática. Asimismo, la insuficiencia cardíaca puede incrementar las presiones de las cavidades cardíacas derechas, con el desarrollo consiguiente de edema y ascitis. El niño manifiesta asfixia neonatal cuando es incapaz de iniciar una ventilación espontánea eficaz a causa del edema pulmonar o los derrames pleurales bilaterales; después de una reanimación satisfactoria puede desarrollar una dificultad respiratoria grave. En los casos graves también pueden observarse petequias, púrpura y trombocitopenia secundarias a la disminución de la producción de plaquetas o a la coagulación intravascular diseminada simultánea.

Es posible que no haya ictericia al nacer, ya que la placenta elimina la bilirrubina no conjugada liposoluble, pero en los casos graves, los pigmentos bilirrubínicos tiñen de amarillo el líquido amniótico, el cordón y el vérnix caseoso. La ictericia suele apreciarse durante el primer día de vida, ya que los sistemas de conjugación y excreción de bilirrubina del neonato se ven desbordados por la carga producida por la hemólisis masiva. Por tanto, la bilirrubina indirecta se va acumulando después del nacimiento y puede alcanzar valores altísimos, lo que supone un importante riesgo de encefalopatía bilirrubínica, que es mayor con la enfermedad hemolítica que con otras hiperbilirrubinemias no hemolíticas, aunque el riesgo en cada caso puede depender de otras complicaciones (hipoxia, acidosis). Los niños con enfermedad hemolítica isoinmunitaria grave presentan con frecuencia hipoglucemia, que podría estar relacionada con el hiperinsulinismo y la hipertrofia de los islotes pancreáticos de estos niños.

Los niños nacidos después de una transfusión intrauterina para tratar una eritroblastosis diagnosticada en el período prenatal pueden tener una afectación grave, ya que las indicaciones para la transfusión (anasarca, anemia fetal) demuestran que la enfermedad era ya grave intraútero. Estos niños suelen tener valores muy elevados (aunque muy variables) de bilirrubina en la sangre del cordón, lo que refleja la gravedad de la hemólisis y sus efectos sobre la función hepática. Los niños tratados intraútero con transfusiones a través de la vena umbilical pueden tener una evolución posnatal benigna si la anemia y el anasarca se resuelven antes del nacimiento. La anemia secundaria a la hemólisis puede estar enmascarada por la transfusión intrauterina previa, y las manifestaciones clínicas de eritroblastosis pueden superponerse a los diferentes grados de inmadurez por parto prematuro, espontáneo o inducido.

Datos de laboratorio

Antes del tratamiento, la prueba de Coombs directa suele ser positiva y, por lo general, hay anemia. El contenido de hemoglobina en la

booksmedicos.org

Tabla 103-3 Etiología del anasarca fetal*

CATEGORÍA	TRASTORNO(S)
Anemia	Hemólisis inmunitaria (Rh, Kell) α-Talasemia Déficits enzimáticos de los eritrocitos (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) Hemorragia fetomaterna Donante de transfusión intergemelar Síndrome de Diamond-Blackfan
Arritmias cardíacas	Taquicardia supraventricular Flúter auricular Bloqueo cardíaco congénito
Lesiones cardíacas estructurales	Cierre prematuro del agujero oval Insuficiencia tricuspídea Corazón izquierdo hipoplásico Defecto del cojinete endocárdico Miocardiopatía Fibroelastosis endocárdica Esclerosis tuberosa con rabdomioma cardíaco Teratoma pericárdico
Vascular	Corioangioma de la placenta, vasos coriales o vasos umbilicales Aneurisma de la arteria umbilical Angiomixoma del cordón umbilical Nudo verdadero del cordón umbilical Hemangioma hepático Malformación arteriovenosa cerebral (aneurisma de la vena de Galeno) Angiosteohipertrofia (síndrome de Klippel-Trénaunay) Trombosis de la vena renal o umbilical o de la vena cava inferior Receptor de transfusión intergemelar
Linfática	Linfangiectasia Higroma quístico Quilotórax, ascitis quilosa Síndrome de Noonan Síndrome del pterigion múltiple
Sistema nervioso central	Ausencia de cuerpo calloso Encefalocele Hemorragia intracraneal Holoprosencefalia
Lesiones torácicas	Malformación adenomatoide quística del pulmón Teratoma mediastínico Hernia diafragmática Secuestro pulmonar
Teratomas	Coriocarcinoma Teratoma sacrococcígeo
Tumores y tesaurismosis	Neuroblastoma Hepatoblastoma Enfermedad de Gaucher Enfermedad de Niemann-Pick Mucolipidosis Gangliosidosis GM_1 Mucopolisacaridosis
Anomalías cromosómicas	Trisomías 13, 15, 16, 18 y 21 XX/XY, 45XO Duplicación parcial de los cromosomas 11, 15, 17 y 18 Deleción parcial de los cromosomas 13 y 18 Triploidía Tetraploidía
Enfermedad óseas	Osteogénesis imperfecta Distrofia torácica asfixiante Displasias esqueléticas
Infecciones congénitas	Citomegalovirus Parvovirus Rubéola Toxoplasmosis Sífilis Leptospirosis Enfermedad de Chagas
Otras	Obstrucción intestinal con perforación y peritonitis meconial, vólvulo Fibrosis hepática Síndrome de Beckwith-Wiedemann Síndrome de abdomen en ciruela pasa Nefrosis congénita Hijo de madre diabética Distrofia miotónica Síndrome de Neu-Laxova Terapia maternal con indometacina Acinesia fetal
Idiopática	Síndromes de anomalías congénitas múltiples

*La incidencia de anasarca fetal no inmunitario (no hemolítico) es de 1/2.000-1/3.500 nacidos vivos.
Modificada de Phibbs R. En Polin N, Fox W, editores: Fetal and neonatal physiology, *2.ª ed., Filadelfia, 1998, WB Saunders.*

sangre del cordón es variable y suele ser proporcional a la gravedad de la enfermedad; en el anasarca fetal puede disminuir hasta 3-4 g/dl. Por otra parte, a pesar de la hemólisis, el valor puede ser normal gracias a la hematopoyesis compensadora medular y extramedular. El frotis sanguíneo se caracteriza por policromasia y un notable incremento del número de hematíes nucleados. El recuento de reticulocitos está aumentado y el de leucocitos suele ser normal, aunque también puede estar elevado; puede aparecer trombocitopenia en los casos graves. La concentración de bilirrubina en la sangre del cordón suele situarse entre los 3 y los 5 mg/dl; puede observarse una elevación de la bilirrubina directa (conjugada), sobre todo en caso de transfusión intrauterina. Durante las primeras 6 horas de vida la bilirrubina indirecta alcanza rápidamente valores elevados.

Después de realizar las transfusiones intrauterinas, la sangre del cordón puede mostrar una concentración de hemoglobina normal, una prueba de Coombs directa negativa, un predominio de hematíes adultos O Rh (−) y datos relativamente normales del frotis.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico definitivo de eritroblastosis fetal se debe demostrar la incompatibilidad del grupo sanguíneo y la existencia del correspondiente anticuerpo unido a los hematíes del niño.

Diagnóstico prenatal

Se debe sospechar sensibilización cuando las mujeres Rh (−) tienen antecedentes de transfusiones, abortos o embarazos previos. Se deben analizar los grupos sanguíneos de los padres para detectar una posible incompatibilidad y determinar los títulos maternos de IgG anti-D a las 12-16, 28-32 y 36 semanas de gestación. Se puede establecer la situación Rh del feto si se aíslan células fetales o ADN fetal (plasmático) de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

circulación materna. La existencia de enfermedad hemolítica debe sospecharse ante la presencia de títulos de anticuerpos elevados al inicio del embarazo, un aumento rápido de dichos títulos o unos títulos de 1:64 o más, aunque la correlación entre el título exacto y la gravedad de la enfermedad es escasa. Si los títulos de anticuerpos anti-D maternos tienen un valor de 1:16 (15 UI/ml en Europa) o mayor en algún momento de un embarazo siguiente, habrá que vigilar la gravedad de la enfermedad fetal mediante ecografía Doppler de la arteria cerebral media y a continuación con la obtención percutánea de una muestra de sangre umbilical (cordonocentesis) en caso necesario (v. cap. 96). Si la madre tiene antecedentes de un niño afectado o de muerte fetal en embarazos anteriores, el niño Rh (+) estará igual de afectado o más que el hijo anterior, y habrá que vigilar la gravedad de la enfermedad del feto.

La valoración del feto puede exigir la obtención de información mediante ecografía y cordonocentesis. La ecografía en tiempo real permite conocer la progresión de la enfermedad, y el anasarca se manifiesta como edema cutáneo o del cuero cabelludo, derrames pericárdicos o pleurales y ascitis. Los signos ecográficos precoces de anasarca consisten en visceromegalia (hígado, bazo, corazón), el signo de la doble pared intestinal (edema intestinal) y el aumento del grosor de la placenta. A éstos pueden seguirles la progresión a polihidramnios, ascitis, derrames pleurales o pericárdicos y edemas cutáneos o del cuero cabelludo. Si transcurre bastante tiempo entre los derrames pleurales y la aparición posterior de ascitis y anasarca deben sospecharse otras causas distintas de anemia fetal (v. tabla 96-2 en el cap. 96). La hematopoyesis extramedular y, en menor medida, la congestión hepática comprimen los vasos intrahepáticos y producen estasis venosa con hipertensión portal, disfunción hepatocelular y disminución de la síntesis de albúmina.

El anasarca está presente con un valor de hemoglobina fetal menor de 5 g/dl; será frecuente si está por debajo de 7 g/dl; y aparecerá de forma irregular cuando se encuentre en valores de entre 7 y 9 g/dl. La ecografía en tiempo real predice el bienestar del feto mediante el perfil biofísico (v. tabla 96-2 en el cap. 96), mientras que con la ecografía Doppler se puede valorar la pérdida de bienestar fetal si se demuestra el aumento de la resistencia vascular en las arterias fetales (cerebral media). En los embarazos con pruebas ecográficas de hemólisis (hepatoesplenomegalia), de anasarca precoz o tardía, o de pérdida de bienestar fetal se debe llevar a cabo una valoración más directa de la hemólisis fetal.

La amniocentesis se usaba clásicamente para valorar la hemólisis fetal. La hemólisis de los hematíes fetales origina hiperbilirrubinemia antes de que aparezca una anemia intensa. La placenta elimina la bilirrubina, pero una fracción importante llega al líquido amniótico y se puede medir mediante espectrofotometría. La aspiración transabdominal de líquido amniótico bajo control ecográfico se puede realizar incluso a partir de las 18-20 semanas de gestación. El análisis espectrofotométrico de las longitudes de onda del líquido amniótico demuestra una desviación positiva de la densidad óptica (DO) de la absorción normal para la bilirrubina a 450 nm. La amniocentesis y la cordonocentesis son procedimientos cruentos con riesgos tanto para el feto como para la madre, entre los que se encuentran la muerte, hemorragia y bradicardia fetales, el empeoramiento de la aloinmunización, la rotura prematura de membranas, el trabajo de parto pretérmino y la corioamnionitis. *Es preferible utilizar procedimientos incruentos para detectar la anemia fetal*. En los fetos que no presentan anasarca se puede detectar de forma incruenta una anemia moderada o intensa mediante la demostración por ecografía con Doppler de un aumento de la velocidad máxima del flujo sanguíneo sistólico en la arteria cerebral media.

La **cordonocentesis** es el método habitual para valorar el feto si los hallazgos de la ecografía Doppler y en tiempo real sugieren que tiene eritroblastosis fetal. La obtención percutánea de una muestra de sangre umbilical se lleva a cabo para determinar los valores de hemoglobina fetales y para transfundir concentrados de hematíes en los casos de anemia fetal grave (hematocrito del 25-30%).

Diagnóstico posnatal

Inmediatamente después de nacer cualquier hijo de madre Rh (−) se debe analizar la sangre del cordón o del propio niño para determinar el grupo ABO, el Rh, el hematocrito y la hemoglobina, y realizar la prueba de Coombs directa. Si ésta es positiva se debe medir la bilirrubina sérica basal y utilizar un panel comercializado para identificar los anticuerpos eritrocitarios presentes en el suero materno; ambas pruebas sirven no sólo para establecer el diagnóstico, sino también para elegir la sangre más compatible para una exanguinotransfusión en caso de que ésta fuera necesaria. La prueba de Coombs directa suele ser muy positiva en los niños con afectación clínica, y puede seguir siéndolo durante unos días o durante varios meses.

Tratamiento

Los objetivos principales del tratamiento son: 1) prevenir la muerte intrauterina o extrauterina por anemia e hipoxia graves y 2) evitar la neurotoxicidad de la hiperbilirrubinemia.

Tratamiento del feto

La supervivencia de los fetos con afectación grave ha mejorado gracias a la aplicación de la ecografía fetal para valorar la necesidad de una transfusión intrauterina. La transfusión intravascular directa (vena umbilical) con concentrados de hematíes, que constituye el tratamiento de elección para la anemia fetal, ha sustituido a la transfusión intrauterina en la cavidad peritoneal del feto. El anasarca o la anemia fetal (hematocrito <30%) constituyen indicaciones para la transfusión por vena umbilical en fetos con inmadurez pulmonar (v. fig. 103-1). La sedación materna (y por tanto fetal) con diazepam y la parálisis fetal con pancuronio facilitan la **transfusión fetal intravascular.** Los concentrados de hematíes se administran mediante infusión lenta una vez realizadas las pruebas cruzadas con el suero materno. El concentrado debe ser de un donante CMV-negativo y se debe irradiar para destruir los linfocitos y así evitar la enfermedad de injerto contra huésped. *Una sangre pobre en leucocitos (leucorreducción) por sí sola (sin irradiación) no previene la enfermedad de injerto contra huésped*. Las transfusiones deberían lograr un hematocrito postransfusional del 45-55%; se pueden repetir cada 3 o 5 semanas. Son indicaciones para inducir el parto: la madurez pulmonar, la pérdida de bienestar fetal, las complicaciones de la cordonocentesis o una edad gestacional de 35-37 semanas. La tasa de supervivencia para las transfusiones intrauterinas es del 89% y la tasa de complicaciones del 3%. Entre las complicaciones se encuentran el parto pretérmino y la rotura prematura de membranas, la infección, un sufrimiento fetal que obliga a una cesárea de urgencia y la muerte perinatal.

Tratamiento del recién nacido vivo

En el parto deberá estar presente un médico experto en reanimación neonatal. Se deberá disponer de inmediato de sangre fresca, del grupo O, Rh (−), pobre en leucocitos e irradiada, con bajos títulos de anticuerpos y cruzada con el suero materno. Si al nacer se observan signos clínicos de anemia hemolítica grave (palidez, hepatoesplenomegalia, edema, petequias o ascitis), se puede salvar la vida de algunos niños con afectación grave con medidas inmediatas de reanimación y mantenimiento, estabilización de la temperatura y vigilancia antes de realizar la exanguinotransfusión. Este tratamiento debe incluir la corrección de la acidosis con 1-2 mEq/kg de bicarbonato sódico, una pequeña transfusión de concentrados de hematíes compatibles para corregir la anemia, la administración de expansores plasmáticos para la hipotensión, sobre todo en los niños con anasarca, y ventilación asistida para la insuficiencia respiratoria.

Exanguinotransfusión

Cuando la situación clínica del niño al nacer no requiera una exanguinotransfusión total o parcial inmediata, la decisión de realizarla se justifica si el niño corre un gran riesgo de desarrollar un grado peligroso de anemia o de hiperbilirrubinemia. Un valor de hemoglobina en la sangre del cordón de 10 g/dl o menos y una concentración de bilirrubina de 5 mg/dl o más indican hemólisis grave, pero no siempre predicen la necesidad de exanguinotransfusión. Algunos médicos consideran que los antecedentes de encefalopatía bilirrubínica o eritroblastosis grave en un hermano, un recuento reticulocitario superior al 15% y la prematuridad son factores adicionales que apoyan la decisión de una exanguinotransfusión precoz (v. caps. 102.3 y 102.4). Las transfusiones intravasculares intraútero han disminuido la necesidad de exanguinotransfusiones.

booksmedicos.org

En un principio hay que determinar la hemoglobina, el hematocrito y la bilirrubina sérica cada 4 o 6 horas, y ampliar dichos intervalos si disminuye el ritmo de modificación de estos valores. La decisión de realizar una exanguinotransfusión se basa en la posibilidad de que a medida que pasen las horas de vida, los valores de bilirrubina sérica alcanzarán los indicados en la figura 102-12 y la tabla 102-7, ambas en el capítulo 102. Los recién nacidos a término con niveles de bilirrubina de 20 mg/dl o más corren mayor riesgo de sufrir encefalopatía bilirrubínica. Es posible que haya que realizar transfusiones de hematíes compatibles Rh (−), con reducción de leucocitos e irradiados para corregir la anemia en cualquier fase de la enfermedad durante las 6-8 primeras semanas de vida, ya que a partir de ese momento los propios mecanismos hematopoyéticos del niño deberían empezar a funcionar con normalidad. Se deben realizar determinaciones semanales de la hemoglobina o del hematocrito hasta que se detecte un aumento espontáneo.

Es fundamental realizar un seguimiento cuidadoso de los valores de bilirrubina sérica hasta que se demuestre una tendencia descendente en ausencia de fototerapia (v. cap. 102.3). Incluso entonces, algunos neonatos, sobre todo si son prematuros, pueden experimentar un aumento imprevisto y notable de la bilirrubina sérica hacia el séptimo día de vida. No se puede confiar en los intentos de predicción de la aparición de valores peligrosamente elevados de bilirrubina sérica que se basen en un aumento por encima de los 6 mg/dl en las 6 primeras horas o de los 10 mg/dl en las 6 horas siguientes, o en aumentos que superen los 0,5-1 mg/dl/h.

La sangre de la exanguinotransfusión debe ser lo más fresca posible. La heparina o la solución de adenosina-citrato-fosfato-dextrosa se pueden emplear como anticoagulantes. Si la sangre se obtiene antes del parto, el donante debe ser del grupo O, Rh (−), con títulos bajos de anticuerpos anti-A y anti-B, y la sangre debe ser compatible con el suero materno en la prueba de Coombs indirecta. Después del parto, la sangre debe proceder de un donante Rh (−) cuyas células sean compatibles con los sueros de la madre y el niño; siempre que sea posible se utilizarán células de donantes del grupo O, pero la sangre puede ser del mismo grupo ABO que la del niño si la madre tiene también ese mismo grupo. Antes de realizar la segunda y las siguientes exanguinotransfusiones hay que realizar pruebas cruzadas, incluida la prueba de Coombs indirecta. La sangre debe calentarse de forma gradual y mantenerse a una temperatura de 35-37°C durante toda la exanguinotransfusión. Debe conservarse bien mezclada y la bolsa se debe mover o agitar de forma muy suave para evitar la sedimentación; en caso contrario, la transfusión de suero sobrenadante con un recuento de hematíes bajo al final de la exanguinotransfusión dejará anémico al niño. Debe administrarse sangre total pobre en leucocitos o concentrados de hematíes, irradiados y reconstituidos con plasma fresco congelado hasta lograr un hematocrito del 40%. El estómago del niño se debe vaciar antes de realizar la exanguinotransfusión para evitar una aspiración, y se debe mantener la temperatura corporal y controlar las constantes vitales. Es necesaria la presencia de un ayudante competente para colaborar en la vigilancia del paciente, registrar el volumen de sangre recambiada y realizar los procedimientos de urgencia.

Mediante una técnica rigurosamente aséptica se introduce un catéter de polivinilo en la vena umbilical hasta una distancia máxima de 7 cm en los niños a término. Cuando la sangre fluye libremente, el catéter suele localizarse en una vena hepática grande o en la vena cava inferior. También se puede realizar la exanguinotransfusión a través de una arteria periférica (para la salida) y una vena (para la entrada). La exanguinotransfusión debe durar entre 45 y 60 minutos, alternando la extracción de 20 ml de sangre del niño con la infusión de 20 ml de sangre del donante. En los niños prematuros y enfermos se deben usar fracciones menores (5-10 ml). El objetivo será conseguir un intercambio isovolumétrico de alrededor del doble de la volemia del niño (2 × 85 ml/kg).

Los niños con acidosis e hipoxia secundarias a dificultad respiratoria, sepsis o shock pueden verse aún más comprometidos por la sobrecarga aguda de ácidos que lleva la sangre citratada, cuyo pH suele situarse entre 7 y 7,2. La metabolización posterior del citrato puede provocar después una alcalosis metabólica si se utiliza sangre citratada. Esto se evita con el empleo de sangre fresca heparinizada. Durante el intercambio se debe controlar periódicamente el pH y la Pao_2 de la sangre, ya que los neonatos suelen presentar hipoxia y acidosis durante las exanguinotransfusiones. Los niños con afectación moderada o grave pueden desarrollar hipoglucemia sintomática, antes o durante el proceso, aunque también puede aparecer 1-3 horas después del intercambio. En el 5-10% de los neonatos se describen complicaciones agudas como bradicardia transitoria, con o sin infusión de calcio, cianosis, vasoespasmo transitorio, trombosis, apnea con bradicardia que obligue a reanimación y muerte. También existe riesgo de infección por CMV, VIH y virus de la hepatitis. La enterocolitis necrosante es una complicación infrecuente de la exanguinotransfusión.

En manos de médicos experimentados, el riesgo de muerte por exanguinotransfusión es del 0,3%. El nivel general de competencia de los médicos es menor, porque cada vez se utiliza menos esta técnica, al ser reemplazada por la fototerapia y la prevención de la sensibilización. Por tanto, conviene delegar esta modalidad terapéutica a los centros neonatales experimentados de referencia.

Después de la exanguinotransfusión hay que determinar los valores de bilirrubina a intervalos frecuentes (cada 4-8 horas), porque puede producirse un rebote del 40-50% a las pocas horas. Habrá que repetir la exanguinotransfusión cuando la fracción de bilirrubina indirecta sobrepase los valores indicados en la tabla 102-7 en el capítulo 102 para los recién nacidos pretérmino y los 20 mg/dl para los recién nacidos a término. Los síntomas que sugieren encefalopatía bilirrubínica constituyen en todo momento una indicación obligatoria para la exanguinotransfusión.

Inmunoglobulina intravenosa

La administración precoz de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) puede disminuir la hemólisis, los valores máximos de bilirrubina en el plasma y la necesidad de exanguinotransfusiones. La administración de IGIV reduce la necesidad de exanguinotransfusión, la duración de la fototerapia y la duración del ingreso hospitalario. Puede usarse una dosis de 0,5-1 g/kg.

Complicaciones tardías

Se debe realizar un seguimiento estrecho de los niños con enfermedad hemolítica o que han recibido una transfusión intrauterina o una exanguinotransfusión ante la posibilidad de que desarrollen anemia y colestasis. La **anemia tardía** puede ser hemolítica o hiporregenerativa. Puede estar indicado el tratamiento con eritropoyetina, suplementos de hierro o transfusiones sanguíneas. Puede aparecer una leve reacción de injerto contra huésped que se manifiesta con diarrea, erupción cutánea, hepatitis o eosinofilia.

El **síndrome de bilis espesa** hace referencia a un cuadro raro de ictericia persistente asociado a aumentos importantes de la bilirrubina directa e indirecta en niños con enfermedad hemolítica. Se desconoce su etiología, pero la ictericia desaparece de forma espontánea en pocas semanas o meses.

En los niños que han recibido exanguinotransfusiones en el período neonatal puede aparecer **trombosis de la vena porta** e hipertensión portal. Esto está probablemente relacionado con la cateterización prolongada, traumática o séptica de la vena umbilical.

Prevención de la sensibilización Rh

El riesgo de sensibilización inicial de las madres Rh (−) se ha reducido a menos de un 1% con la inyección intramuscular de 300 μg de gammaglobulina humana anti-D (1 ml de RhoGAM) en las 72 horas posteriores al parto de un niño Rh (+), a un embarazo ectópico, a un traumatismo abdominal durante el embarazo, a una amniocentesis, a una biopsia de vellosidades coriónicas o a un aborto. Esta cantidad es suficiente para eliminar unos 10 ml de células fetales potencialmente antigénicas de la circulación materna. Las grandes transferencias fetomaternas de sangre pueden obligar a una administración proporcional de una mayor cantidad de RhoGAM. En vez de una única dosis es más eficaz administrar una dosis de RhoGAM a las 28-32 semanas y repetirla en el momento del parto (40 semanas). La utilización de esta técnica, combinada con unos mejores métodos para detectar la sensibilización materna y cuantificar el grado de transfusión fetomaterna, más el uso cada vez menos frecuente de métodos obstétricos que incrementan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 103-4 Enfermedad hemolítica del recién nacido

	Rh	ABO	KELL
GRUPOS SANGUÍNEOS			
Madre	Rh-negativo	O (en ocasiones B)	K1-negativo
Lactante	Positivo (D, a veces C)	A (a veces B)	K1-positivo
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA EN EL RECIÉN NACIDO			
Incidencia en el primer hijo	5%	40-50%	Rara
Gravedad en los embarazos posteriores:	Predecible	Difícil de predecir	En cierto modo predecible
Mortinato/anasarca	Frecuente	Raro	10%
Anemia intensa	Frecuente	Rara	Frecuente
Ictericia	Llamativa, grave	Leve-moderada	Leve
PRUEBAS DE LABORATORIO:			
Resultado de la prueba de Coombs directa (lactante)	Positiva	Positiva o negativa	Positiva o negativa
Recuento de reticulocitos	Alto	Alto	Puede no ser alto
Anticuerpos maternos	Habitualmente detectables Los títulos de anticuerpos maternos pueden ayudar a predecir la gravedad de la enfermedad fetal	Pueden no ser detectables Los títulos pueden no guardar relación con la enfermedad fetal	Habitualmente detectables Los títulos pueden no guardar relación con la enfermedad fetal; fetos afectados con títulos menores que la hemólisis asociada al Rh

el riesgo de hemorragias fetomaternas (versiones, desprendimiento manual de la placenta), debería reducir todavía más la incidencia de la eritroblastosis fetal.

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO POR INCOMPATIBILIDAD DEL GRUPO SANGUÍNEO A Y B

La incompatibilidad ABO es la causa más frecuente de enfermedad hemolítica del recién nacido. Alrededor del 15% de los nacidos vivos están en riesgo, aunque la enfermedad sólo se manifiesta en un 0,3-2,2%. La incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO entre madre y feto suele producir una enfermedad más leve que la incompatibilidad Rh. Se pueden formar anticuerpos maternos contra las células B si la madre pertenece al grupo A, o contra las células A si es del grupo B. La madre suele ser del grupo O y el niño del grupo A o B. Se producen incompatibilidades ABO en el 20-25% de los embarazos, pero sólo se desarrolla enfermedad hemolítica en el 10% de la descendencia en dichos embarazos, y los niños suelen ser del grupo A_1, que es más antigénico que el A_2. La baja antigenicidad de los factores ABO en el feto y el neonato podría explicar la baja incidencia de enfermedad hemolítica ABO grave frente a la incidencia de incompatibilidad entre los grupos sanguíneos de madre e hijo. Aunque aparecen anticuerpos contra los factores A y B sin una inmunización previa (anticuerpos «naturales»), suelen ser anticuerpos IgM que no atraviesan la placenta. No obstante, se pueden encontrar anticuerpos IgG anti-A que sí atraviesan la placenta, por lo que el primer hijo puede desarrollar una enfermedad hemolítica isoinmunitaria A-O. Las madres que han quedado inmunizadas contra los factores A o B en embarazos incompatibles anteriores también presentan anticuerpos en la fracción IgG de las gammaglobulinas. Estos anticuerpos «inmunitarios» son los mediadores principales de la enfermedad isoinmunitaria ABO.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los casos son leves, y la ictericia es la única manifestación clínica. El niño no suele estar afectado al nacer; no presenta palidez, y el anasarca fetal es extremadamente infrecuente. El aumento de tamaño del bazo y del hígado es pequeño, si es que existe. La ictericia suele aparecer durante las primeras 24 horas. En raras ocasiones puede ser muy intensa, y entonces aparecen rápidamente los síntomas y signos de la encefalopatía bilirrubínica.

Diagnóstico

El diagnóstico de presunción está basado en la existencia de incompatibilidad ABO, en el resultado leve o moderadamente positivo de la prueba de Coombs directa y en la presencia de esferocitos en el frotis sanguíneo, que puede sugerir a veces la existencia de esferocitosis hereditaria. La hiperbilirrubinemia suele ser la única anomalía analítica adicional. La concentración de hemoglobina suele ser normal, pero puede bajar hasta los 10-12 g/dl. El número de reticulocitos puede aumentar hasta el 10-15%, con policromasia importante e incremento del número de hematíes nucleados. En el 10-20% de los neonatos afectados la bilirrubina sérica no conjugada puede alcanzar los 20 mg/dl o más, a no ser que se utilice fototerapia.

Tratamiento

La fototerapia puede reducir de forma eficaz la concentración de bilirrubina sérica (v. cap. 102.4). En los casos graves, la administración de IGIV puede disminuir el ritmo de la hemólisis y la necesidad de exanguinotransfusiones. Las exanguinotransfusiones con sangre del grupo O del mismo Rh que el del niño pueden ser necesarias en algunos casos para corregir los grados de anemia y de hiperbilirrubinemia peligrosos. Las indicaciones para este procedimiento son similares a las ya descritas para la enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh. En algunos recién nacidos con enfermedad hemolítica ABO es necesario realizar una transfusión de concentrado de hematíes después de varias semanas por una anemia de instauración lenta. Es fundamental vigilar los valores de hemoglobina y hematocrito después del alta en los recién nacidos con enfermedad hemolítica ABO.

OTRAS FORMAS DE ENFERMEDAD HEMOLÍTICA

Las incompatibilidades de grupos sanguíneos distintas de la ABO y del sistema Rh son responsables de menos del 5% de todas las enfermedades hemolíticas del recién nacido. La prueba de Coombs directa es siempre positiva, y la exanguinotransfusión puede estar indicada en caso de hiperbilirrubinemia y anemia. La enfermedad hemolítica, la anemia y el anasarca fetal debidos a anticuerpos anti-Kell no se pueden predecir a partir de los antecedentes obstétricos, las determinaciones de bilirrubina en el líquido amniótico o el título de anticuerpos de la madre. Una supresión eritroide puede contribuir a esta anemia; la cordonocentesis permite obtener una medición real del hematocrito fetal. Los lactantes aloinmunizados contra el Kell suelen tener cifras de reticulocitos circulantes inapropiadamente bajas en comparación con otras formas de enfermedad hemolítica, lo que puede dificultar la confirmación analítica de la etiología hemolítica de la hiperbilirrubinemia. En la tabla 103-4 se resumen las características clínicas de la enfermedad hemolítica secundaria a los sistemas Rh, ABO y del antígeno Kell.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alcock GS, Liley H: Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD003313, 2002.

Kumar S: Universal RHD genotyping in fetuses, *BMJ* 336:783-784, 2008.

Kumar S, Regan F: Management of pregnancies with RhD alloimmunization, *BMJ* 330:1255-1258, 2005.

Moise KJ Jr: Diagnosing hemolytic disease of the fetus—time to put the needles away, *N Engl J Med* 355:192-194, 2006.

Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, et al: Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s, *J Pediatr* 144:626-631, 2004.

Smits-Wintjens VEHJ, Walther FJ, Rath MEA, et al: Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial, *Pediatrics* 127:680-686, 2011.

van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, et al: Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization, *Am J Obstet Gynecol* 192:171-177, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

103.3 Plétora neonatal (policitemia)

Akhil Maheshwari y Waldemar A. Carlo

Véase también el capítulo 467.

La plétora, que se define como un aspecto rubicundo, de color rojo oscuro o purpúreo asociado a un hematocrito alto, suele deberse a policitemia, que se define como un hematocrito central del 65% o mayor. Los valores periféricos del hematocrito (sangre del talón) superan a los centrales, mientras que los valores obtenidos mediante el recuento de Coulter suelen ser inferiores a los determinados por microcentrifugación. La incidencia de policitemia neonatal aumenta en las zonas de mayor altitud (el 5% en Denver frente al 1,6% en Texas), con la posmadurez (el 3% en los nacidos postérmino frente al 1-2% en los niños a término), en los niños pequeños para la edad de gestación (el 8% frente al 3% de los niños grandes para la edad gestacional y el 1-2% de los niños normales), durante el primer día de vida (máximo a las 2-3 horas), en el receptor de las transfusiones intergemelares, cuando se demora el pinzamiento del cordón umbilical, en los hijos de madres diabéticas, en las trisomías 13, 18 o 21, en el síndrome genitosuprarrenal, en la enfermedad de Graves neonatal, en el hipotiroidismo, en recién nacidos de madres hipertensas o que toman propranolol y en el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Los hijos de madres diabéticas o hipertensas y los que tienen retraso del crecimiento pueden haber estado expuestos a hipoxia fetal crónica y ésta estimula la síntesis de eritropoyetina y aumenta la producción de hematíes.

Las **manifestaciones clínicas** consisten en irritabilidad, letargia, taquipnea, dificultad respiratoria, cianosis, trastornos alimenticios, hiperbilirrubinemia, hipoglucemia y trombocitopenia. Son complicaciones graves las convulsiones, los accidentes cerebrovasculares, la hipertensión pulmonar, la enterocolitis necrosante, la trombosis de la vena renal y la insuficiencia renal. *Muchos neonatos afectados están asintomáticos.* La mayoría de los niños con un hematocrito central del 65% o más presentan hiperviscosidad, que causa los síntomas de la policitemia. La hiperviscosidad, determinada por una constante de velocidad de flujo laminar (11,5 seg^{-1}), aparece cuando la viscosidad de la sangre total supera los 18 ciclos/segundo. La hiperviscosidad se acentúa porque los eritrocitos neonatales tienen menor capacidad de deformación y, por tanto, de filtración, lo que predispone a estasis de la microcirculación.

El tratamiento de la policitemia sigue siendo motivo de debate. Los recién nacidos asintomáticos cuyo hematocrito central oscila entre el 60-70% pueden vigilarse de cerca y someterse a una hidratación intensiva con una ingesta enteral adecuada de líquidos intravenosos. El **tratamiento** de los lactantes con policitemia sintomática consiste en la exanguinotransfusión parcial (con suero salino fisiológico). Debe considerarse una exanguinotransfusión parcial si el valor del hematocrito es igual o superior al 70-75%, o incluso menores si hay signos de hiperviscosidad. La exanguinotransfusión parcial disminuye el hematocrito y la viscosidad y mejora los síntomas agudos, aunque es posible que no influya sobre la evolución a largo plazo. El volumen que hay que recambiar se calcula mediante la fórmula:

$$\text{Volumen de recambio (ml)} = \text{volumen de sangre} \times (\text{hematocrito medido} - \text{hematocrito deseado}) / \text{hematocrito medido}$$

Los lactantes tratados con una exanguinotransfusión parcial pueden tener más riesgo de desarrollar enterocolitis necrosante y deben ser vigilados de cerca. El pronóstico a largo plazo de los neonatos policitémicos no está claro. Las complicaciones descritas consisten en alteraciones del lenguaje, anomalías en el control motor fino, disminución del CI, problemas de aprendizaje y otras anomalías neurológicas. Se piensa que la causa subyacente (hipoxia intrauterina crónica) y la hiperviscosidad contribuyen a una evolución desfavorable. No se sabe si la exanguinotransfusión parcial mejora el resultado a largo plazo. La mayoría de los recién nacidos asintomáticos se desarrollan con normalidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.4 Hemorragias neonatales

Akhil Maheshwari y Waldemar A. Carlo

ENFERMEDAD HEMORRÁGICA DEL RECIÉN NACIDO

A las 48-72 horas de vida, en todos los neonatos se observa un descenso moderado de los factores II, VII, IX y X, que vuelven de forma gradual a los niveles del nacimiento hacia los 7-10 días de vida. Es probable que este déficit transitorio de factores dependientes de la vitamina K se deba a la carencia materna de vitamina K libre y a la ausencia de la flora bacteriana intestinal, que es la que se suele encargar de la síntesis de dicha vitamina. En raras ocasiones, este déficit se acentúa y prolonga entre el segundo y el séptimo día de vida en los niños a término y, con mayor frecuencia, en los prematuros, lo que provoca la aparición de hemorragias espontáneas y prolongadas. La leche materna contiene poca vitamina K, de modo que las complicaciones hemorrágicas son más frecuentes en los niños que reciben lactancia materna que entre los alimentados artificialmente. Esta forma clásica de enfermedad hemorrágica del recién nacido responde a la administración de vitamina K y se previene de esta forma. Se debe distinguir de la coagulación intravascular diseminada y de algunos déficits congénitos de uno o más de los otros factores, que son más raros y no responden a la vitamina K (v. cap. 476). La hemorragia mortal de comienzo precoz (entre el nacimiento y las 24 h) inducida por déficit de vitamina K también aparece si la madre ha sido tratada con fármacos (fenobarbital, fenitoína) que interfieren con la función de la vitamina K. El inicio tardío (mayor de 2 semanas) se suele asociar con una malabsorción de vitamina K, como ocurre en caso de hepatitis neonatal o de atresia biliar (tabla 103-5).

La enfermedad hemorrágica del recién nacido debida a un déficit intenso y transitorio de factores dependientes de la vitamina K se manifiesta por hemorragias digestivas, nasales, subgaleales, intracraneales o después de la circuncisión. Pueden aparecer signos prodrómicos o de alerta (hemorragia leve) antes de que se produzca una hemorragia intracraneal grave. Los tiempos de protrombina (TP), de coagulación y de tromboplastina parcial (TTP) están prolongados, y los niveles de protrombina (II) y de los factores VII, IX y X muestran una disminución notable. La vitamina K facilita la carboxilación después de la transcripción de los factores II, VII, IX y X. Sin esa carboxilación, estos factores forman PIVKA (proteína inducida en ausencia de la vitamina K), un marcador muy sensible del estado de la vitamina K. El tiempo de hemorragia, el fibrinógeno, los factores V y VIII, las plaquetas, la fragilidad capilar y la retracción del coágulo son normales para la madurez del niño.

La administración intramuscular de 1 mg de vitamina K al nacer **evita** la disminución de los factores dependientes de dicha vitamina en los nacidos a término, pero esto no siempre es eficaz para la profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido, sobre todo en los alimentados al pecho y en los prematuros. La enfermedad puede **tratarse** con eficacia mediante la infusión intravenosa lenta de 1-5 mg de vitamina K_1, con la consiguiente mejoría de los defectos de la coagulación y el cese de las hemorragias al cabo de unas horas. Las hemorragias graves, sobre todo en prematuros o en niños con hepatopatías, pueden obligar a la transfusión de **plasma fresco congelado** o de sangre total. La tasa de mortalidad es baja en los pacientes tratados.

Se ha descrito una forma especialmente grave de déficit de factores de la coagulación dependientes de vitamina K en hijos de madres que habían recibido medicación antiepiléptica (fenobarbital y fenitoína) durante el embarazo. Los niños pueden presentar hemorragias intensas que comienzan en las primeras 24 horas de vida y que suelen corregirse con vitamina K_1, aunque en algunos casos la respuesta es escasa o tardía. Se tendrá que medir el TP en la sangre del cordón y administrar 1-2 mg de vitamina K por vía intravenosa al niño. Si el TP está muy aumentado y no mejora se deben transfundir 10 ml/kg de plasma fresco congelado.

La administración sistemática de vitamina K por vía intramuscular de forma profiláctica en EE.UU. ha resultado inocua y no se asocia con un riesgo de cáncer o de leucemia mayor en la infancia. Aunque se ha propuesto la vitamina K oral como alternativa (al nacimiento, al alta y a las 3-4 semanas: 1-2 mg), no se ha comprobado la eficacia de dicha vía y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dempsey EM, Barrington K: Short and long term outcomes following partial exchange transfusion in the polycythaemic newborn: a systematic review, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 91:F2-F6, 2006.

Ozek E, Soll R, Schimmel MS: Partial exchange transfusion to prevent neurodevelopmental disability in infants with polycythemia, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD005089, 2010.

Pappas A, Delaney-Black V: Differential diagnosis and management of polycythemia, *Pediatr Clin North Am* 51:1063-1086, 2004.

Schimmel MS, Bromiker R, Soll RF: Neonatal polycythemia: is partial exchange transfusion justified? *Clin Perinatol* 31:545-553, 2004.

Wong W, Fok TF, Lee CH, et al: Randomized controlled trial: comparison of colloid or crystalloid for partial exchange transfusion for treatment of neonatal polycythaemia, *Arch Dis Child* 77:F115-F118, 1997.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 103-5 Enfermedad hemorrágica del recién nacido

	ENFERMEDAD DE COMIENZO PRECOZ	ENFERMEDAD CLÁSICA	ENFERMEDAD DE COMIENZO TARDÍO
Edad	0-24 horas	2-7 días	1-6 meses
Localización de la hemorragia	Cefalohematoma Subgaleal Intracraneal Gastrointestinal Umbilical Intraabdominal	Gastrointestinal Mucosas de oído-nariz-garganta Intracraneal Circuncisión Cutánea Gastrointestinal Puntos de inyección	Intracraneal Gastrointestinal Cutánea Mucosas de oído-nariz-garganta Puntos de inyección Torácica
Etiología/riesgos	Fármacos maternos (fenobarbital, fenitoína, warfarina, rifampicina, isoniazida) que interfieren con la vitamina K Coagulopatía congénita	Déficit de vitamina K Lactancia materna	Colestasis: malabsorción de vitamina K (atresia biliar, fibrosis quística, hepatitis) Déficit de abetalipoproteína Idiopática en lactantes de origen asiático alimentados al pecho Ingestión de warfarina
Prevención	Posiblemente mediante la administración de vitamina K al lactante en el momento del nacimiento o a la madre (20 mg) antes del alumbramiento Evitar fármacos de alto riesgo	Mediante la administración parenteral de vitamina K en el momento del nacimiento Los regímenes de vitamina K por vía oral obligan a repetir las dosis con el tiempo	Mediante la administración parenteral de vitamina K por vía oral a dosis altas durante períodos de malabsorción o colestasis
Incidencia	Muy infrecuente	≈2% si no se administra vitamina K al lactante	Depende de la enfermedad primaria

no se debe recomendar su uso de rutina para prevenir la hemorragia de comienzo tardío secundaria al déficit de vitamina K. La vía intramuscular sigue siendo el método de elección.

Existen otras formas de hemorragia que pueden ser difíciles de distinguir desde el punto de vista clínico de la enfermedad hemorrágica del recién nacido dependiente de la vitamina K, pero ninguna de ellas puede prevenirse ni tratarse con éxito con dicha vitamina. Todos los defectos congénitos de la coagulación (v. caps. 476 y 477) pueden producir también un cuadro clínico idéntico al de la enfermedad hemorrágica del recién nacido. Pueden aparecer hematomas, melenas y hemorragias del cordón umbilical y tras la circuncisión; durante el período neonatal sólo se manifiestan clínicamente el 5-35% de los casos de déficit de los factores VIII y IX. El tratamiento de los déficits congénitos de factores de coagulación infrecuentes es la administración de plasma fresco congelado y la reposición de los factores específicos.

La **coagulación intravascular diseminada** en el recién nacido provoca el consumo de factores de la coagulación y hemorragias. Los niños afectados suelen ser prematuros; la evolución clínica se suele caracterizar por asfixia, hipoxia, acidosis, shock, hemangiomas o infecciones. El tratamiento pretende corregir el problema clínico principal como la infección e interrumpir el consumo de los factores de coagulación y reponerlos (v. cap. 483).

Los neonatos con hemorragias del sistema nervioso central o de otra localización que representen una amenaza inmediata para la vida deben tratarse con transfusiones de plasma fresco congelado, con vitamina K y sangre, si fuera necesaria, tan pronto como sea posible, una vez se han obtenido muestras de sangre para los estudios de coagulación, que deberán incluir un recuento plaquetario.

El **síndrome de sangre deglutida,** que consiste en vómitos con sangre o heces sanguinolentas, normalmente en el segundo o tercer día de vida, puede confundirse con una hemorragia digestiva. El niño puede deglutir la sangre durante el parto o a través de una grieta en el pezón de la madre. Para distinguirlo de las hemorragias digestivas hay que recordar que la sangre del niño contiene sobre todo hemoglobina fetal, que resiste a los álcalis, mientras que la sangre materna deglutida contiene hemoglobina adulta, que se transforma rápidamente en hematina alcalina al añadirle un álcali. Apt ideó la siguiente prueba para esta distinción: 1) enjuagar un pañal manchado de sangre o una deposición sanguinolenta con una cantidad suficiente de agua para conseguir una solución de hemoglobina con sobrenadante rosado perfectamente diferenciado, 2) centrifugar la mezcla y decantar la solución sobrenadante y 3) añadir una parte de hidróxido sódico 0,25 N al 1% a cinco partes del líquido sobrenadante. Al cabo de 1-2 minutos se produce un cambio de coloración: un color amarillo parduzco indica que la sangre es de origen materno; una coloración rosa persistente indica que procede del niño. Conviene realizar una prueba de control con sangre de recién nacido o de adulto conocidas, o con ambas.

Parece que la presencia de equimosis subcutáneas diseminadas en los prematuros durante el parto o inmediatamente después se debe a una fragilidad de los vasos superficiales, más que a defectos de la coagulación. La administración de vitamina K_1 a la madre durante el parto no afecta a la incidencia de las equimosis. A veces se observa un recién nacido que nace con petequias o una sufusión azulada generalizada limitada a la cara, la cabeza y el cuello, que probablemente obedecen a una obstrucción venosa causada por una vuelta del cordón o un aumento brusco de la presión intratorácica durante el parto. Estas sufusiones pueden tardar hasta 2-3 semanas en desaparecer.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA NEONATAL

Véase el capítulo 484.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **104**

Aparato genitourinario

Waldemar A. Carlo y Namasivayam Ambalavanan

Véase también la parte XXIV.

Las anomalías del aparato urinario (hidronefrosis, displasia, agenesia, riñón único o quístico) se pueden identificar mediante ecografía prenatal (v. tabla 96-1). Después del nacimiento se debe confirmar la existencia y la magnitud de todas estas anomalías, que deben ser evaluadas en detalle para aplicar el tratamiento adecuado. Las variantes multiquísticas y poliquísticas de las nefropatías tienen un riesgo de mortalidad y de morbilidad renal

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Controversies concerning vitamin K and the newborn, *Pediatrics* 112:191-192, 2003.

Puckett RM, Offringa M: Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates, *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD002776, 2000.

Sallmon H, Sola-Visner M: Clinical and research issues in neonatal anemia and thrombocytopenia, *Curr Opin Pediatr* 24:16-22, 2012.

van Hasselt PM, de Koning TJ, Kvist N, et al: Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries, *Pediatrics* 121:e857-e863, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

alto. Por el contrario, la mayoría de las dilataciones leves no acarrean consecuencias clínicas, pero generan una ansiedad innecesaria en muchos casos.

En el neonato suelen palparse con facilidad uno o ambos riñones. Cuando ambos son palpables y de tamaño similar, los neonatos no suelen presentar ningún problema diagnóstico concreto, pero cuando sólo se puede palpar uno de ellos, esto hace pensar que es más grande de lo normal o que está desplazado por una masa intrínseca o extrínseca. La lobulación fetal puede contribuir también a esa sensación. Este problema suele desaparecer a medida que va resultando más difícil la palpación del riñón durante los primeros meses de vida. La exploración ecográfica está indicada en el recién nacido, ya que puede detectarse un aumento de tamaño palpable o el desplazamiento renal puede deberse a hidronefrosis, neuroblastoma, nefroma mesoblástico, hemorragia suprarrenal o malformación quística.

TROMBOSIS DE LA VENA RENAL

Véase el capítulo 519.7.

Circuncisión

La circuncisión es el procedimiento quirúrgico programado más frecuente en los varones recién nacidos en muchos países y en algunos grupos religiosos y culturales. En EE.UU., la tasa de circuncisión oscila entre el 50% y el 75% entre los diferentes grupos de población, aunque su incidencia ha disminuido recientemente. La American Academy of Pediatrics y el American College of Obstetricians and Gynecologist han avalado una norma en apoyo de la circuncisión por los beneficios sobre la salud.

Los beneficios consisten en una disminución de la adquisición y la transmisión de enfermedades de transmisión sexual (como la infección por VIH, el virus del papiloma humano, el virus herpes simple de tipo 2 y la sífilis), la posible prevención de infecciones del aparato urinario en los lactantes y del cáncer de pene. Hay pruebas sólidas de que no existen diferencias significativas en cuanto a la función sexual de los varones con o sin circuncisión. Aunque los beneficios de este procedimiento superan a las complicaciones, infrecuentes pero importantes (amputación del glande, infección), los beneficios sobre la salud no están lo suficientemente contrastados como para recomendar esta práctica en todos los lactantes de sexo masculino. Con un asesoramiento adecuado, los padres podrán decidir lo mejor para sus hijos en el contexto de sus creencias médicas, éticas, religiosas y culturales (v. también cap. 544).

La circuncisión masculina supone la resección quirúrgica de parte del prepucio del pene. La cirugía se realiza bloqueando el nervio peneano y en condiciones de esterilidad. El procedimiento consiste en dilatar el orificio del prepucio para visualizar el glande, liberando el epitelio del prepucio del glande, colocando un dispositivo para circuncisión (pinza de Gomco, Plastibell o pinza de Mogen) para mejorar la hemostasia y resecar el prepucio.

A los padres se les enseña cómo deben cuidar la herida, lavando el pene con suavidad. Se puede usar una gasa impregnada de vaselina para tapar el glande hasta que cicatrice. El pene no circuncidado debe lavarse con agua y jabón por fuera. Al nacer, el prepucio está pegado al glande y no se puede separar de él, pero se separará de forma natural al cabo de varios meses. Después, se tracciona del prepucio hacia atrás para poder lavar la parte interna del prepucio y el pene con agua y jabón. Una vez limpiado, el prepucio puede llevarse de nuevo hacia arriba para tapar el glande.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **105**

El ombligo

Waldemar A. Carlo
y Namasivayam Ambalavanan

CORDÓN UMBILICAL

El cordón umbilical contiene las dos arterias y la vena umbilicales, la alantoides rudimentaria, los vestigios del conducto onfalomesentérico y una sustancia viscosa conocida como gelatina de Wharton. La vaina del cordón umbilical deriva del amnios. A diferencia de la vena, las arterias musculares umbilicales se contraen con facilidad. La vena umbilical mantiene una luz bastante grande después del nacimiento. La longitud del cordón umbilical es de 55 cm en el nacimiento a término. Los cordones anormalmente cortos se asocian a anomalías del anteparto como hipotonía fetal, oligohidramnios y compresiones uterinas, y a un mayor riesgo de complicaciones en el trabajo de parto y durante el parto, tanto para la madre como para el feto. Los cordones largos (>70 cm) aumentan el riesgo de nudos verdaderos o de vueltas alrededor de partes del feto (cuello, brazos) y/o de prolapso; los cordones rectos y rígidos suelen asociarse a pérdida del bienestar fetal, anomalías o muerte fetal intrauterina.

Cuando se desprende el cordón después del nacimiento quedan restos de estas estructuras en la base. Los vasos sanguíneos están funcionalmente cerrados, pero desde un punto de vista anatómico siguen siendo permeables durante 10-20 días. Las arterias se convierten en los ligamentos umbilicales laterales, la vena en el ligamento redondo y el conducto venoso en el ligamento venoso. Durante este período, los vasos umbilicales representan puertas de entrada potenciales para las infecciones. Por lo general, el cordón umbilical se desprende a lo largo de las 2 primeras semanas de vida. El desprendimiento tardío del cordón, cuando ha transcurrido más de 1 mes, se debe a defectos en la quimiotaxis de los neutrófilos y a infecciones bacterianas fulminantes (v. cap. 130).

En 5-10 de cada 1.000 nacidos vivos se observa una arteria umbilical única; en partos gemelares la frecuencia es de 35-70 de cada 1.000. Alrededor del 30% de los neonatos con una arteria umbilical única tiene además anomalías congénitas, por lo general más de una, y muchos nacen muertos o mueren al poco tiempo de nacer. La trisomía 18 es una de las anomalías más frecuentes. Como algunas anomalías no se detectan en la exploración física, es importante inspeccionar después de cualquier parto el cordón cortado y las superficies materna y fetal de la placenta. Se debe anotar el número de arterias presentes para poder sospechar y diagnosticar de forma precoz las anomalías que presentan estos niños. La necesidad de una exploración ecográfica renal en los neonatos con una arteria umbilical única y sin otras anomalías es motivo de debate.

La persistencia del conducto onfalomesentérico (vitelino) puede provocar la aparición de obstrucción intestinal, fístulas intestinales con drenaje de heces o de bilis, prolapsos intestinales, pólipos (quistes) o un divertículo de Meckel (v. cap. 331.2). El **tratamiento** es la resección quirúrgica de la anomalía.

La persistencia del uraco (quiste de uraco, seno de uraco, uraco permeable o divertículo) es secundaria a un defecto de cierre del conducto alantoideo y se asocia con una obstrucción del infundíbulo de salida de la vejiga. Se debe pensar en este cuadro cuando drene por el ombligo un líquido transparente, amarillo claro, similar a la orina. Los síntomas consisten en drenaje, una masa o un quiste, dolor abdominal, eritema local o infección. Las anomalías del uraco deben estudiarse con ecografía y un cistograma. El **tratamiento** consiste en la resección quirúrgica y la corrección de cualquier obstrucción del infundíbulo de salida de la vejiga si estuviera presente.

ONFALOCELE CONGÉNITO

Se define el onfalocele como la herniación o protrusión de contenido abdominal por la base del cordón umbilical (figs. 105-1 y 105-2). A diferencia de la hernia umbilical, más frecuente, el saco está cubierto por peritoneo, pero sin piel que lo recubra. El saco que sobresale de la cavidad abdominal tiene un tamaño variable en función de su contenido. En 1 de cada 5.000 nacimientos se produce la herniación de los intestinos por el cordón, y del hígado y los intestinos en 1 de cada 10.000 nacimientos. La cavidad abdominal es proporcionalmente pequeña porque falla el estímulo para su crecimiento y desarrollo. La única forma de que el neonato sobreviva es realizar la corrección quirúrgica inmediata, antes de que se produzcan infecciones y de que los tejidos resulten dañados al secarse (hay que aplicar inmediatamente apósitos estériles empapados en solución salina) o si se rompiera el saco herniario. Se puede utilizar una malla de Mersilene u otro material sintético similar para cubrir las vísceras si se hubiera roto el saco, o en el caso de que haya que movilizar mucha piel para cubrir la masa y mantener el saco

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision: Circumcision policy statement, *Pediatrics* 130:585-586, 2012.

American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision: Technical report: male circumcision, *Pediatrics* 130:e756-e785, 2012.

Damen-Elias HA, De Jong TP, Strigter RH: Congenital renal tract anomalies: outcome and follow-up of 402 cases detected antenatally between 1986 and 2001, *Ultrasound Obstet Gynecol* 25:134-143, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 105-1 Saco intacto de pequeño tamaño en la base del cordón umbilical. *(De Clark DA, Thompson JE, Barnemeyer BM:* Atlas of neonatology, *7.ª ed., Filadelfia, 2000, WB Saunders.)*

Figura 105-2 Saco intacto con órganos sanos visibles. *(De Clark DA, Thompson JE, Barnemeyer BM:* Atlas of neonatology, *7.ª ed., Filadelfia, 2000, WB Saunders.)*

intacto. La mayoría de los lactantes con onfalocele (≈75%) presenta anomalías congénitas o síndromes asociados, como el síndrome de Beckwith-Wiedemann (onfalocele, macrosomía, hipoglucemia), y otras anomalías cromosómicas (29%, trisomías 13 y 18) y no cromosómicas (45%) múltiples y aisladas (del aparato locomotor, el 24%; urogenitales, el 20%; cardiovasculares, el 15%; y del sistema nervioso central, el 9%). La tasa de supervivencia es, en conjunto, del 80%, pero en los lactantes con onfalocele aislado supera el 90%.

TUMORES

Los tumores umbilicales son poco frecuentes y pueden consistir en angiomas, enteroteratomas, quistes dermoides, mixosarcomas y quistes de los restos del uraco o del conducto onfalomesentérico.

HEMORRAGIAS

La etiología de las hemorragias del cordón umbilical abarca los traumatismos, una ligadura inadecuada del cordón o un fallo en la formación normal del trombo. También puede indicar enfermedad hemorrágica del recién nacido u otras coagulopatías (sobre todo déficit del factor XIII), sepsis o infección local. Se debe observar con frecuencia al neonato durante los primeros días de vida para poder detectar las hemorragias en el momento de su aparición.

GRANULOMAS

El cordón umbilical suele secarse y desprenderse a los 6-8 días de vida. Una delgada capa de piel cubre la superficie sangrante, en la que se forma tejido cicatricial y la herida suele curar en 12-15 días. La presencia de microorganismos saprófitos retrasa la caída del cordón y aumenta las posibilidades de invasión por microorganismos patógenos. Las infecciones leves o la epitelización incompleta pueden provocar la formación de una zona húmeda de granulación en la base del cordón, con una secreción mucoide o mucopurulenta mínima. Se consiguen buenos resultados mediante la limpieza de la zona con alcohol varias veces al día.

En la base del cordón suele persistir un tejido de granulación, blando, de 3-10 mm de tamaño, vascular y granular, de color rojo pálido o rosado, y a veces con secreción seropurulenta. El **tratamiento** consiste en la cauterización repetida con nitrato de plata a intervalos de varios días hasta que se seque la base.

Se debe distinguir el granuloma umbilical del **pólipo umbilical,** que es una anomalía infrecuente debida a la persistencia de una parte o de todo el conducto onfalomesentérico o del uraco. El tejido del pólipo es duro y resistente, de color rojo brillante, y presenta una secreción mucoide. Si el pólipo comunica con el íleon o la vejiga puede expulsar pequeñas cantidades de materia fecal u orina de forma intermitente. Desde el punto de vista histológico, el pólipo está formado por mucosa intestinal o urinaria. El **tratamiento** consiste en la resección quirúrgica de todos los restos del conducto onfalomesentérico o del uraco.

INFECCIONES

Aunque un parto aséptico y los cuidados habituales del cordón (aplicación diaria de triple tintura y otros antisépticos sobre el muñón umbilical y la piel circundante) reducen el riesgo de colonización bacteriana y de infección umbilical, el tejido necrótico del cordón umbilical es un medio excelente para el crecimiento bacteriano. En un metaanálisis de estudios controlados aleatorizados se comprobó que la triple tintura era más eficaz que el alcohol para disminuir el riesgo de onfalitis. Los cuidados con agua y jabón o en seco no son tan eficaces para prevenir la onfalitis. La aplicación tópica de clorhexidina al 4% en el cordón umbilical reduce la mortalidad neonatal y la onfalitis en la comunidad y los centros de atención primaria en los países en vías de desarrollo. La **onfalitis** puede ser localizada o extenderse hacia la pared abdominal, el peritoneo, los vasos portales o umbilicales, o el hígado. Los niños con celulitis de la pared abdominal o aquéllos con **fascitis necrosante** presentan una incidencia elevada de bacteriemia asociada. Puede producirse flebitis de la vena porta, que determina la aparición posterior de **hipertensión portal extrahepática.** Las manifestaciones generales pueden ser mínimas (eritema periumbilical), incluso en presencia de septicemia o hepatitis. El tratamiento consiste en antibioticoterapia precoz (activa contra *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*) y, si se forma un absceso, en incisión quirúrgica y drenaje. La fascitis necrosante suele tener un origen polimicrobiano y se asocia a una alta tasa de mortalidad.

HERNIA UMBILICAL

Suele asociarse a diastasis de los rectos y se debe a un cierre imperfecto o a una debilidad del anillo umbilical. Los factores predisponentes son la raza negra y el bajo peso al nacer. La hernia aparece como una hinchazón blanda recubierta por piel que sobresale cuando el neonato llora, tose o hace fuerza, y que se puede reducir con facilidad a través del anillo fibroso del ombligo. La hernia está constituida por epiplón o pequeñas porciones de intestino delgado, con un tamaño que oscila entre menos de 1 y 5 cm, pero las hernias grandes son infrecuentes. La mayoría de las hernias umbilicales que aparecen antes de los 6 primeros meses de vida desaparecen de forma espontánea hacia el año de vida.

booksmedicos.org

Incluso las hernias de gran tamaño (5-6 cm de diámetro máximo) también desaparecen de forma espontánea hacia los 5 o 6 años de edad. La estrangulación es excepcional. Se acepta que el «vendaje» de las hernias resulta inútil. No se aconseja el tratamiento quirúrgico, a menos que la hernia persista a la edad de 4-5 años, provoque síntomas, se estrangule o siga creciendo después de la edad de 1-2 años. Las probabilidades de cierre espontáneo disminuyen cuando los defectos sobrepasan los 2 cm.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **106**

Trastornos metabólicos

Waldemar A. Carlo
y Namasivayam Ambalavanan

HIPERTERMIA EN EL RECIÉN NACIDO

En ocasiones se observan aumentos de la temperatura corporal (38-39 °C) en el segundo o tercer día de vida en los neonatos cuya evolución clínica es, por lo demás, satisfactoria. Suele ocurrir con mayor frecuencia en los niños alimentados al pecho cuya ingestión de líquidos es particularmente baja, o en los niños que llevan demasiada ropa o que están expuestos a temperaturas ambientales elevadas, en la incubadora, en una cuna cercana a un radiador o expuestos al sol.

El neonato puede perder peso. A veces no se puede establecer una relación consecuente entre la fiebre y el peso perdido o el aporte insuficiente de líquidos. La diuresis y la frecuencia de las micciones disminuyen. La fontanela puede estar deprimida. El niño bebe con avidez, pero su aparente vigor contrasta con el habitual aspecto de «estar enfermo» de las infecciones. La hipertermia puede asociarse a un aumento de las concentraciones plasmáticas de proteínas y sodio y del hematocrito. Se debe descartar la existencia de infección local o sistémica. La fiebre desciende rápidamente y se alivian los síntomas mediante la administración oral o parenteral de líquidos o la reducción de la temperatura ambiental. La hidratación oral debería hacerse con una toma adicional de leche materna o con fórmulas, no con agua, debido al riesgo de hiponatremia.

Cuando se abriga mucho a los neonatos y a los lactantes mayores puede aparecer una forma más grave de hipertermia neonatal. Un factor que contribuye a este trastorno es la menor capacidad de sudoración de los recién nacidos. Los niños muy abrigados que se encuentran cerca de radiadores o estufas, que viajan en vehículos con la calefacción muy alta o que están junto a una ventana bajo la luz directa del sol en una habitación o un automóvil cerrados son posibles víctimas de esta forma de hipertermia. La temperatura corporal puede subir hasta los 41-44 °C. La piel está caliente y seca, y al principio el niño suele estar sofocado y apático. Las extremidades están calientes y el niño puede presentar taquipnea e irritabilidad. Después pueden aparecer estupor, palidez grisácea, coma y convulsiones. La hipernatremia puede facilitar la aparición de convulsiones. Los índices de mortalidad y morbilidad (lesión cerebral) son elevados. La hipertermia se ha asociado al síndrome de muerte súbita del lactante y al **síndrome de encefalopatía y shock hemorrágico** (v. cap. 70). Se puede evitar este cuadro si se viste al lactante con ropas apropiadas para la temperatura de su entorno. En el caso de los neonatos, basta con exponer el cuerpo a la temperatura normal de la habitación o con sumergirlo en agua tibia para que su temperatura vuelva a los valores normales. En los lactantes mayores puede ser necesario un enfriamiento más prolongado con inmersiones repetidas. Es fundamental vigilar los posibles trastornos hidroelectrolíticos.

La hipertermia que aparece pocos días después de nacer puede deberse a infección, y en concreto a una sepsis por herpes. Los lactantes con infección tendrán las extremidades frías, a diferencia de aquéllos en los que la hipertermia se debe a causas ambientales.

LESIONES NEONATALES POR FRÍO

Las lesiones neonatales por frío suelen producirse en niños abandonados o en los que viven en casas con calefacción insuficiente durante las temporadas de frío húmedo, cuando las temperaturas exteriores son heladoras, y en los lactantes pretérmino (v. cap. 76). Las manifestaciones iniciales son apatía, rechazo de los alimentos, oliguria y frialdad al tacto. La temperatura corporal suele oscilar entre los 29,5 y los 35 °C, y se observa inmovilidad, edema y enrojecimiento de las extremidades, sobre todo de las manos, los pies y la cara. El niño también puede presentar bradicardia y apnea. El eritema facial suele dar una falsa impresión de bienestar que retrasa el diagnóstico de enfermedad en el niño. El endurecimiento local de las zonas edematosas puede malinterpretarse como escleredema o edema indurado. Son frecuentes la hipoglucemia y la acidosis. También lo son las manifestaciones hemorrágicas; la hemorragia pulmonar masiva es un hallazgo habitual de la necropsia. La hipotermia en los lactantes pretérmino puede prevenirse con envoltorios de plástico especiales que disminuyen la evaporación y la pérdida de calor. Estos lactantes pretérmino son sumamente vulnerables a la pérdida de calor por evaporación debido a la elevada proporción entre el área de superficie corporal y la masa corporal. Los niños de menos de 28-30 semanas deben colocarse dentro de una bolsa de polietileno transparente sin secarlos previamente. Las lesiones neonatales por frío en los lactantes pretérmino aparecen en los países en vías de desarrollo y pueden prevenirse con el contacto piel con piel (madre canguro). El **tratamiento** consiste en calentar al niño, prestando una atención especial para detectar y corregir la hipotensión y las alteraciones metabólicas, sobre todo la hipoglucemia. La prevención consiste en proporcionar un calor ambiental adecuado. La tasa de mortalidad se sitúa alrededor del 10%; cerca del 10% de los supervivientes presenta signos de lesión cerebral.

EDEMA

El edema generalizado puede asociarse a **anasarca fetal** (v. cap. 103.2) y también puede aparecer en hijos de madres diabéticas. En los prematuros, el edema suele deberse a una disminución de la capacidad para excretar agua o sodio, aunque algunos muestran un edema considerable sin una etiología conocida. Los neonatos con síndrome de dificultad respiratoria pueden estar edematosos sin presentar insuficiencia cardíaca. El edema de la cara y del cuero cabelludo puede ser secundario a la compresión del cordón umbilical alrededor del cuello y, de forma similar, los edemas transitorios y localizados en las manos o los pies pueden deberse a un aumento de presión intrauterina. El edema puede asociarse a insuficiencia cardíaca o ser consecuencia de los problemas renales para excretar agua y electrólitos cuando se incrementa de forma brusca el aporte de ambos, sobre todo cuando se alimenta al niño con preparados de leche de vaca concentrada. En raras ocasiones puede observarse en los niños nacidos a término una hipoproteinemia idiopática con edemas que persisten durante semanas o meses. Se desconoce la causa, pero tiene carácter benigno. El edema persistente en una o más extremidades puede representar un linfedema congénito (enfermedad de Milroy) o, en las niñas, un síndrome de Turner. En el período neonatal se pueden observar edemas generalizados con hipoproteinemia en la nefrosis congénita y, con menor frecuencia, en el síndrome de Hurler o en los niños con fibrosis quística del páncreas alimentados con preparados hipoalergénicos. El escleredema se detalla en el capítulo 647.

HIPOCALCEMIA (TETANIA)

Véase también el capítulo 51.

Osteopatía metabólica

La osteopatía metabólica es una complicación frecuente de los recién nacidos pretérmino. Los niños más pequeños y más graves son los que mayor riesgo corren. Puede aparecer osteopenia progresiva con desmineralización ósea y en ocasiones pueden desarrollarse fracturas patológicas. Una ingesta inadecuada de calcio y fósforo para satisfacer las necesidades del crecimiento es la principal causa de este trastorno. La ingesta insuficiente de vitamina D es un factor de riesgo adicional. La nutrición parenteral prolongada, la malabsorción de vitamina D y calcio, la falta de un complemento a la leche materna, la inmovilización

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ameh EA, Nmadu PT: Major complications of omphalitis in neonates and infants, *Pediatr Surg Int* 18:413-416, 2002.

Deshpande SA, Jog S, Watson H, et al: Do babies with isolated single umbilical artery need routine postnatal renal ultrasonography? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94:F265-F267, 2009.

Hwang P, Kousseff B: Omphalocele and gastroschisis: an 18-year review study, *Genet Med* 6:232-236, 2004.

Imdad A, Bautista RM, Senen KA, et al: Umbilical cord antiseptics for preventing sepsis and death among newborns, *Cochrane Database Syst Rev*(5):CD008635, 2013.

Krakowiak P, Smith EN, de Bruyn G, et al: Risk factors and outcomes associated with a short umbilical cord, *Obstet Gynecol* 103:119-127, 2004.

Karumbi J, Mulaku M, Aluvaala J, et al: Topical umbilical cord care for prevention of infection and neonatal mortality, *Pediatr Infect Dis J* 32:78-83, 2013.

Pomeranz A: Anomalies, abnormalities, and care of the umbilicus, *Pediatr Clin North Am* 51:819-827, 2004.

Salihu HM, Emusu D, Aliyu ZY, et al: Omphalocele and gastroschisis: black-white disparity in infant survival, *Am J Med Genet A* 135:161-165, 2005.

Stoll C, Alembik Y, Dott B, et al: Omphalocele and gastroschisis and associated malformations, *Am J Med Genet A* 146A:1280-1285, 2008.

Weber DM, Freeman NV, Elhag KM: Periumbilical necrotizing fasciitis in the newborn, *Eur J Pediatr Surg* 11:86-91, 2001.

Zupan J, Garner P, Omari AA: Topical umbilical cord care at birth, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD001057, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y la pérdida urinaria de calcio secundaria al aporte crónico de diuréticos son algunos de los factores que contribuyen al trastorno. Para el seguimiento de la osteopatía metabólica se utilizan las determinaciones de la concentración de fosfatasa alcalina sérica, que pueden superar las 1.000 U/l en los casos graves. La leche humana enriquecida o los preparados para los niños pretérmino proporcionan un aporte mayor de calcio, fósforo y vitamina D, favorecen la mineralización del hueso y pueden prevenir la osteopatía metabólica. El tratamiento de las fracturas consiste en la inmovilización y la administración de calcio y fósforo, y, si fuera necesario, de vitamina D (no más de 1.000 UI/día, a menos que exista colestasis grave o resistencia a la vitamina D). Véanse también los capítulos 51 y 570.

Hipomagnesemia

Es raro que los neonatos presenten hipomagnesemia de etiología desconocida y, cuando aparece, suele asociarse a hipocalcemia. También puede ser secundaria a unas reservas óseas de magnesio insuficientes debidas a una transferencia placentaria deficitaria, a una disminución de la absorción intestinal, a hipoparatiroidismo neonatal, a hiperfosfatemia, a pérdida renal (primaria o secundaria a fármacos, p. ej., anfotericina B), a fallo en la homeostasis del magnesio y del calcio, o a un déficit iatrogénico por pérdidas producidas durante una exanguinotransfusión o por un aporte insuficiente en la alimentación parenteral total. Los hijos de madres diabéticas pueden presentar valores séricos de magnesio inferiores a los normales. Las manifestaciones clínicas de la hipomagnesemia son indistinguibles de las de la hipocalcemia y la tetania, y de hecho pueden contribuir a la hipocalcemia acompañante.

Hay hipomagnesemia cuando los valores séricos de magnesio están por debajo de 1,5 mg/dl (0,62 mmol/l), aunque las manifestaciones clínicas sólo suelen desarrollarse cuando las cifras descienden por debajo de 1,2 mg/dl. Durante la exanguinotransfusión con sangre citratada, que es deficitaria en magnesio porque éste se une al citrato, el magnesio sérico desciende unos 0,5 mg/dl (0,2 mmol/l); se necesitan alrededor de 10 días para que las cifras vuelvan a la normalidad. En la hipomagnesemia no iatrogénica, los valores séricos de magnesio pueden estar por debajo de 0,5 mg/dl. En ambos casos, las concentraciones séricas de calcio suelen ser similares a las que se observan en la tetania hipocalcémica, pero las cifras de fósforo sérico son normales o están elevadas. Como la hipocalcemia asociada a hipomagnesemia no se corrige administrando sólo calcio, hay que pensar en la existencia de hipomagnesemia en todo paciente con tetania que no responda al tratamiento con calcio.

El **tratamiento** inmediato consiste en la inyección intramuscular de sulfato magnésico. En los neonatos suele bastar con 25-50 mg/kg/dosis cada 8 horas durante 3-4 dosis. La hipocalcemia acompañante suele corregirse espontáneamente cuando se resuelve la hipomagnesemia. Se puede administrar la misma dosis diaria para el tratamiento oral de mantenimiento. En los casos de malabsorción pueden ser necesarias dosis cuatro o cinco veces mayores. En la mayoría de los casos, el defecto metabólico es transitorio y se puede interrumpir el tratamiento al cabo de 1-2 semanas. Pocos pacientes presentan una variante permanente de la enfermedad que requiere suplementos orales continuos de magnesio para prevenir la recidiva de la hipomagnesemia. Si el tratamiento se inicia precozmente no se observan lesiones residuales en el sistema nervioso central.

HIPERMAGNESEMIA

Los neonatos de madres que han recibido sulfato magnésico durante el trabajo de parto pueden presentar hipermagnesemia. Los valores séricos elevados provocan una depresión del sistema nervioso central y una depresión respiratoria grave que puede obligar a instaurar ventilación mecánica. Los valores menos elevados pueden producir hipoventilación, letargo, flacidez, hiporreflexia y defectos en la capacidad de succión. La hipermagnesemia puede asociarse a incapacidad para expulsar el meconio. El límite superior normal para el magnesio es de 2,8 mg/dl (1,15 mmol/l), pero es raro que los síntomas graves aparezcan con cifras por debajo de 5 mg/dl (2,1 mmol/l). En la mayoría de los casos, salvo los cuidados de mantenimiento y el soporte respiratorio, no es preciso ningún tratamiento específico. El aporte intravenoso de calcio y la diuresis disminuirán las concentraciones de magnesio. En casos excepcionales se ha utilizado la exanguinotransfusión como medio para eliminar rápidamente el magnesio de la sangre.

ABUSO DE SUSTANCIAS Y SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL

El abuso de sustancias durante el embarazo es un problema serio, tanto para la madre como para el recién nacido. La madre puede sufrir las consecuencias adversas de su adicción, como episodios de abstinencia durante el embarazo y enfermedades relacionadas con un comportamiento de alto riesgo. El feto y el recién nacido pueden sufrir la exposición crónica o intermitente a la sustancia tóxica, un síndrome de abstinencia aguda poco después del parto, una mala nutrición de la madre y efectos a largo plazo sobre el crecimiento físico y el desarrollo neurológico. Los niños que han sufrido una exposición a sustancias tóxicas en el útero suelen presentar factores de riesgo sociales y ambientales, por lo que puede resultar difícil evaluar los efectos específicos que produce la exposición intrauterina de una droga sobre el pronóstico del desarrollo neurológico a largo plazo.

El embarazo de una mujer que consume drogas ilegales o alcohol es, por definición, de alto riesgo. Estas mujeres suelen descuidar los cuidados prenatales y presentan una incidencia mayor de infecciones de transmisión sexual, como sífilis, VIH y hepatitis. Además, está aumentado el riesgo de prematuridad y de retraso del crecimiento intrauterino, de rotura prematura de membranas y de morbimortalidad prenatal. La mayoría de los hijos de madres adictas a opiáceos presenta adicción fisiológica a esos fármacos, ya que los opiáceos atraviesan la placenta. El síndrome de abstinencia puede manifestarse incluso antes del nacimiento, con un aumento de la actividad fetal cuando la madre siente la necesidad de la droga o presenta síntomas de abstinencia. El síndrome clínico asociado a la abstinencia de opiáceos se ha denominado síndrome de abstinencia neonatal. Los síntomas de abstinencia se desarrollan durante la primera semana en el 55-94% de los recién nacidos expuestos a opiáceos dentro del útero. Los signos de abstinencia neonatales también se han descrito en lactantes expuestos prenatalmente a benzodiacepinas, barbitúricos, alcohol y otras sustancias. La **adicción a la heroína** se acompaña de una incidencia del 50% de neonatos de bajo peso al nacer y la mitad de ellos son pequeños para su edad gestacional. Las infecciones crónicas, la desnutrición materna y un efecto inhibidor directo sobre el crecimiento fetal están entre las causas posibles. El riesgo de muerte intrauterina está aumentado, pero no la incidencia de anomalías congénitas. El 50-75% de los niños presenta manifestaciones clínicas de abstinencia, que suelen empezar en las primeras 48 horas de vida y que varían en función de la dosis materna diaria de esta droga (si es menor de 6 mg/24 h no aparecen síntomas, o son leves), de la duración de la adicción (si es superior al año la incidencia de abstinencia sobrepasa el 70%) y del momento de la última dosis materna (la incidencia aumenta si la madre la ha tomado en las 24 horas anteriores al parto). De forma excepcional, los síntomas pueden aparecer hasta 4-6 semanas después del nacimiento. La incidencia de síndrome de dificultad respiratoria y de hiperbilirrubinemia puede ser menor en los neonatos de bajo peso de madres adictas a la heroína; en el primer caso se puede explicar por la producción acelerada de sustancia tensioactiva, y en el segundo caso por la inducción enzimática de la glucuroniltransferasa hepática.

Los síntomas más llamativos son los temblores y un exceso de irritabilidad. Los temblores pueden ser finos o mioclónicos e idénticos a los de la hipoglucemia, pero es más frecuente que sean bruscos, involuntarios de las manos o asterixis y bilaterales; las extremidades suelen estar rígidas, con hiperreflexia y resistencia a la flexión y la extensión. Llaman la atención la irritabilidad y la hiperactividad, que pueden llegar a provocar abrasiones cutáneas. Otras manifestaciones son estado de vigilia, hiperacusia, hipertonía, taquipnea, diarrea, vómitos, llanto agudo, succión de los puños, rechazo de los alimentos con pérdida de peso (succión desorganizada) y fiebre. Son menos frecuentes los estornudos, los bostezos, el hipo, las sacudidas mioclónicas, las convulsiones, las alteraciones del ciclo del sueño, la congestión nasal, la apnea, las alternancias entre rubor y palidez y el lagrimeo. La escala neuroconductual de la red de unidades de cuidados intensivos neonatales (NNNS, *Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale*) es una manera útil de evaluar a los neonatos expuestos a opiáceos y otros fármacos (tabla 106-1).

booksmedicos.org

Tabla 106-1 Escala neuroconductual

ÁREA	PUNTOS
Fisiológica	Respiración forzada Aleteo nasal
Autónoma	Sudoración Escupe Hipo Estornudo Congestión nasal Bostezo
Sistema nervioso central	Succión anormal Movimientos coreiformes Posturas y movimientos atetoides Temblores Movimientos en rueda dentada Sobresaltos Hipertonía Arqueo de la espalda Puños cerrados Pulgar cortical Sacudidas mioclónicas Convulsiones generalizadas Postura anormal
Cutánea	Palidez Piel moteada Lividez Cianosis global Cianosis perioral Cianosis periocular
Visual	Mirada huidiza durante la orientación Tira hacia abajo durante la orientación Escándalo/llanto durante la orientación Seguimiento obligatorio durante la orientación Nistagmo durante la orientación Nistagmo espontáneo mantenido Bloqueo visual Estado de hiperalerta Signo de la puesta de sol Movimientos oculares erráticos en el plano horizontal Estrabismo Parpadeo con tensión Otros signos oculares patológicos
Gastrointestinal	Arcadas/atragantamientos Deposiciones blandas y acuosas Ruidos y gases intestinales excesivos
Estado	Llanto de tono agudo Llanto monótono Llanto débil Ausencia de llanto Irritabilidad extrema Cambios de estado bruscos Incapacidad para conseguir un estado despierto tranquilo (estado 4)

De Lester BM, Tronick EZ, Brazelton TB: The Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scales procedures, Pediatrics *113:641–667, 2004.*

En estos neonatos está aumentado el riesgo de muerte súbita del lactante. Los antecedentes y la presentación clínica suelen confirmar el diagnóstico. Durante la abstinencia puede que sólo se detecten cifras bajas de opiáceos en orina, pero puede detectarse quinina en concentraciones mayores, que se suele mezclar con la heroína. El análisis del meconio es más preciso que el de la orina para detectar drogas en el neonato. Deben descartarse siempre la hipoglucemia y la hipocalcemia.

El tratamiento con **metadona** de la madre provoca síntomas de abstinencia intensos, cuya incidencia oscila entre el 20% y el 90%. Las madres que consumen metadona suelen recibir mejor asistencia prenatal que las heroinómanas; sin embargo, es frecuente que consuman múltiples drogas como alcohol, barbitúricos y tranquilizantes, y suelen fumar mucho. La incidencia de anomalías congénitas no está aumentada. Los hijos de madres que consumen metadona tienen un peso medio al nacer superior al de los hijos de heroinómanas; las manifestaciones clínicas son parecidas, aunque los primeros presentan una incidencia de convulsiones mayor (10-20%) y un comienzo más tardío (2-6 semanas de vida) del síndrome de abstinencia. Las mujeres que continúan consumiendo heroína a pesar de entrar en un programa de tratamiento con metadona tienen mayor riesgo de tener niños prematuros y/o con bajo peso al nacer que las mujeres que dejaron de consumirla. También son más propensos a sufrir síndrome de abstinencia y corren mayor riesgo de muerte neonatal.

La **buprenorfina** (agonista opioide μ parcial) es un opiáceo sintético usado a menudo para el tratamiento de la dependencia a opiáceos, bien solo (Subutex) o asociado a naloxona (Subuxona). La incidencia de síntomas neonatales después del tratamiento materno con metadona y buprenorfina puede ser similar, pero el patrón de la sintomatología podría ser distinto; más temblor y un reflejo de Moro hiperactivo con la metadona y más congestión nasal, estornudos y deposiciones sueltas con buprenorfina. Los hijos de madres tratadas con buprenorfina desarrollan síntomas de abstinencia 1-2 días más tarde que los de madres tratadas con metadona. Los hijos de madres tratadas con buprenorfina también necesitan menos dosis de morfina posnatales, tienen una duración del tratamiento más breve y son dados de alta del hospital unos 5 días antes que los lactantes expuestos a metadona.

El **síndrome de abstinencia alcohólica** es poco frecuente. Los hijos de mujeres que han estado bebiendo justo antes del parto pueden tener alcohol en su aliento durante varias horas, ya que atraviesa rápidamente la placenta, y los valores de alcoholemia en el niño son similares a los maternos. Pueden presentar hipoglucemia y acidosis metabólica. Los que desarrollan síntomas de abstinencia suelen estar agitados e hiperactivos, con temblores intensos que duran unas 72 horas, seguidos por unas 48 horas de letargia antes de volver a la actividad normal. Pueden sufrir convulsiones.

El **síndrome de abstinencia por fenobarbital** suele afectar a los hijos de madres adictas. Los síntomas suelen comenzar a una media de edad de 7 días de vida (2-14 días de intervalo). Los niños pueden presentar una primera fase, aguda y breve, con irritabilidad, llanto constante, insomnio, hipo y movimientos bucales, seguida de una fase subaguda con apetito voraz, regurgitación y náuseas frecuentes, irritabilidad esporádica, hiperacusia, sudoración y trastornos del sueño que puede durar de 2 a 4 meses.

La **adicción a la cocaína** es frecuente en las mujeres embarazadas, pero el síndrome de abstinencia en sus hijos es poco frecuente. La gestación puede complicarse con parto prematuro, desprendimiento prematuro de la placenta y asfixia fetal. Los niños pueden presentar retraso del crecimiento intrauterino y alteraciones neurológicas y de la conducta caracterizadas por trastornos de regulación del estado nervioso, dificultad en el procesamiento de la información auditiva, retrasos en el desarrollo y discapacidades del aprendizaje. Con 24 meses de edad obtienen una puntuación menor en la escala mental de Bayley del desarrollo neonatal y tienen el doble de riesgo de presentar retraso del desarrollo. En sus familias son frecuentes la desestructuración familiar, el consumo de múltiples sustancias, las infecciones de transmisión sexual, los malos tratos infantiles y el abandono. A la edad de 4 años, los niños expuestos a cocaína en el período prenatal presentan alteraciones cognitivas específicas (habilidades visuales-espaciales y para las matemáticas; conocimiento general) y es menos probable que su CI supere la media. Si el entorno familiar es enriquecedor, el CI puede ser similar al de los niños no expuestos a la cocaína.

Tratamiento

La decisión de utilizar un tratamiento farmacológico en los neonatos con síndrome de abstinencia debe basarse en la presencia de signos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 106-2 Tratamiento farmacológico para el síndrome de abstinencia neonatal

FÁRMACO	DOSIS INICIAL	INCREMENTOS DE DOSIS	DOSIS DE RESCATE	TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO	PROGRAMACIÓN DEL DESTETE
Morfina	0,1 mg/kg/dosis por vía oral cada 4 horas	Incrementos del 20-30% cada 12 horas hasta lograr una puntuación <8 durante 24 horas	Repetir la dosis previa en los intervalos de las dosis programadas	A una dosis de morfina de 1,25 mg/kg/dosis, añadir fenobarbital o clonidina	Disminución del 10% cada 24 horas mientras las puntuaciones sean <8. Suspender cuando la dosis sea de 0,15 mg/kg/dosis
Metadona	0,1 mg/kg/dosis por vía oral cada 12 horas	Calcular la dosis total de metadona para las 24 horas previas y dividirla por dos para una dosificación cada 12 horas	Dosificación adicional de 0,025 mg/kg/dosis cada 4 horas mientras la puntuación sea <8. Dosis máxima 0,5 mg/kg/dosis	Cuando se ha alcanzado la dosis máxima	Disminución del 10% cada 1-2 semanas. Suspender cuando la dosis sea de 0,05 mg/kg/dosis
Buprenorfina	15,9 μg/kg/dosis fraccionada en 3 dosis, por vía oral	Incremento del 25%	Dosis máxima 60 μg/kg/dosis		Después de 3 días de estabilización, disminución del 10% mientras las puntuaciones sean <8. Suspender cuando la dosis sea el 10% de la dosis inicial
Fenobarbital	20 mg/kg de dosis de carga	Dosis de mantenimiento de 5 mg/kg		Complementario	
Clonidina	0,5-1,5 μg/kg por vía oral	Incrementar a lo largo de 1-2 días hasta una dosis diana de 3-5 μg/kg/día, fraccionada cada 4-6 horas		Complementario	No es preciso disminuir paulatinamente la dosis

De Cramton REM, Gruchala NE: Babies breaking bad: neonatal and iatrogenic withdrawal syndromes. Curr Opin Pediatr *25:532-542, 2013, tabla 4, pág. 538.*

abstinencia. Los niños con una exposición confirmada y sin signos no necesitan este tipo de terapia. La abstinencia de drogas es un cuadro que se resuelve de forma espontánea; sin embargo, la abstinencia de sedantes e hipnóticos, o a opiáceos, puede poner en riesgo la vida. Entre las indicaciones que aconsejan el tratamiento farmacológico están las convulsiones, los trastornos de la alimentación, la diarrea, los vómitos excesivos, la incapacidad para dormir y la fiebre. Existen varios métodos para valorar la intensidad de la abstinencia.

Los niños con síndrome de abstinencia a opiáceos han de ser cuidados en un entorno tranquilo en el que se reduzcan los estímulos externos y que resulte acogedor. El tratamiento del síndrome de abstinencia a la heroína y la metadona se consigue con un tratamiento sustitutivo de opiáceos durante la primera o las dos primeras semanas de vida (tabla 106-2). La metadona es la sustancia de elección, pero puede usarse también buprenorfina por vía oral o sublingual. En contadas ocasiones es necesario complementar el tratamiento con fenobarbital o clonidina. La abstinencia a la metadona puede obligar a administrar cantidades más altas de medicación y durante períodos más prolongados para controlar las manifestaciones clínicas que en el caso de la abstinencia a heroína. Los médicos pueden utilizar el sistema de puntuación Modified Finnegan's Neonatal Abstinence Scoring Tool, el Lipsitz Neonatal Drug-Withdrawal Scoring System y otros sistemas de puntuación semiobjetivos para evaluar la abstinencia y facilitarles la adopción de decisiones sobre el mejor momento para iniciar o ajustar el tratamiento. La dosis y la duración del tratamiento pueden ajustarse en función de la respuesta clínica. Hasta que los síntomas estén bajo control, puede ser necesaria la administración parenteral de líquidos para prevenir la aspiración o la deshidratación.

La mortalidad del síndrome de abstinencia se sitúa por debajo del 5%, y puede ser ínfima si se realiza un diagnóstico y un tratamiento precoces. El pronóstico de un desarrollo normal está condicionado por las circunstancias adversas de los embarazos y partos de alto riesgo y por el entorno al que regresa el niño después de recuperarse, así como por los efectos que pueda tener esa determinada droga sobre el desarrollo fetal y neonatal.

106.1 Síndromes conductuales neonatales y secundarios a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina maternos

Waldemar A. Carlo

La incidencia combinada de depresión y ansiedad en las mujeres en edad fértil es de alrededor del 19%. Para el tratamiento de las mujeres embarazadas con trastornos depresivos o de ansiedad se han usado inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS; fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, fluvoxamina) y, con menor frecuencia, inhibidores de la recaptación de noradrenalina-serotonina (IRNS; venlafaxina, duloxetina). La exposición a estos fármacos durante el embarazo puede dar lugar a malformaciones congénitas de manera desigual (v. cap. 96). Además, se ha observado una mala adaptación neonatal con el uso de muchos de estos fármacos, pero sobre todo con la paroxetina y la fluoxetina.

Se desconoce si la mala adaptación neonatal se debe a la sobrestimulación por serotonina **(síndrome serotoninérgico)** o al síndrome de abstinencia **(síndrome por retirada de la serotonina).** De hecho, ambos se producen con diferentes fármacos. La paroxetina tiene una semivida corta y pocos metabolitos activos o ninguno, y también es un antagonista muscarínico potente. Sus valores séricos disminuyen rápidamente tras el parto. Los síntomas adaptativos neonatales tras la exposición en la última fase del embarazo a la paroxetina pueden consistir en un síndrome de abstinencia, con hiperactividad colinérgica, y pueden aparecer de manera tardía. Por el contrario, la fluoxetina y su metabolito activo (norfluoxetina) tienen semividas largas y pueden producir un síndrome serotoninérgico con toxicidad aguda. Puede iniciarse al nacer o en las primeras 24 horas de vida. Los valores de fluoxetina en la sangre del cordón umbilical son iguales que los de la madre; todos los fármacos atraviesan las barreras placentaria y hematoencefálica.

En la figura 106-1 se describe un síndrome conductual neonatal que tiene características tanto de un síndrome por toxicidad directa de la

booksmedicos.org

serotonina como de abstinencia (hiperactividad colinérgica) que se caracteriza por manifestaciones del sistema nervioso central (irritabilidad, sueño excesivo o no reparador), motoras (agitación, temblor, hiperreflexia, rigidez, hipotonía o hipertonía), respiratorias (congestión nasal, dificultad respiratoria, taquipnea), gastrointestinales (diarrea, vómitos, mala alimentación) y sistémicas (hipotermia o hipertermia, hipoglucemia). La mayoría de los lactantes sólo presenta síntomas leves que se resuelven en el plazo de 2 semanas; en menos del 1% se observa un síndrome grave caracterizado por convulsiones, deshidratación, pérdida de peso, hiperpirexia e insuficiencia respiratoria. No se han descrito casos de fallecimiento.

El **tratamiento** está dirigido a las manifestaciones individuales con terapias de soporte. Se ha propuesto la prevención de la abstinencia neonatal a los ISRS mediante la retirada de estos fármacos en el tercer trimestre del embarazo. Las ventajas de esta estrategia para el feto deben sopesarse con el riesgo de recurrencia de síntomas psiquiátricos durante el último trimestre y el período posparto en la madre.

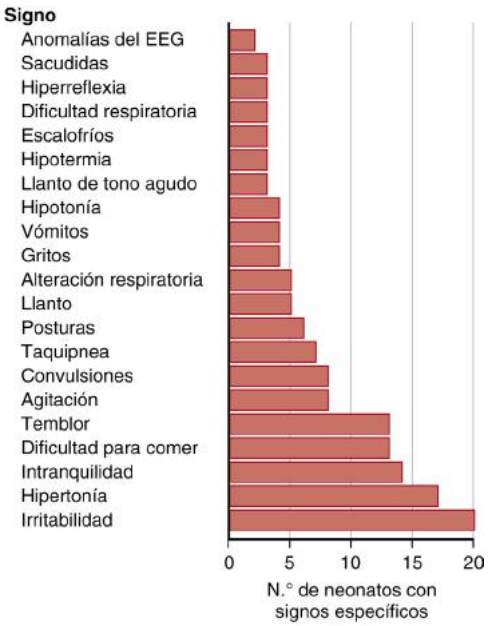

Figura 106-1 Signos neonatales tras exposición tardía intrauterina a inhibidores de la recaptación de serotonina. Las frecuencias de los signos específicos han sido notificadas al Sistema de Notificación de Acontecimientos Adversos de la Food and Drug Administration (FDA) y se ordenan por frecuencia de aparición (n = 57 neonatos). EEG, electroencefalograma. *(De Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J y cols.: Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors.* JAMA *293:2372–2383, 2005.)*

106.2 Síndrome alcohólico fetal (fetopatía alcohólica)

Waldemar A. Carlo

El consumo excesivo de alcohol durante el embarazo puede perjudicar el desarrollo embrionario y fetal. Se ha descrito un cuadro malformativo específico conocido como *síndrome alcohólico fetal* y 1-2 de cada 1.000 nacidos vivos presenta componentes mayores o menores del síndrome (tabla 106-3). El consumo moderado o excesivo de alcohol en las primeras fases del embarazo puede provocar alteraciones en el crecimiento y la morfogénesis del feto; cuanto mayor sea el consumo, más graves serán los signos. El riesgo de anomalías en los hijos de grandes bebedoras es el doble que el de los hijos de madres que beben con moderación; en un estudio, el 32% de los hijos de grandes bebedoras presentó anomalías congénitas, frente al 9% de los hijos de madres abstemias y el 14% de los hijos de madres que beben con moderación. Son factores adicionales de riesgo materno asociados al síndrome alcohólico fetal la edad materna avanzada, el nivel socioeconómico bajo, los indicadores psicológicos deficientes y las borracheras.

El síndrome alcohólico fetal se caracteriza por: 1) retraso permanente del crecimiento en talla, peso y perímetro cefálico de comienzo prenatal; 2) anomalías faciales, como blefarofimosis, epicanto, hipoplasia maxilar, micrognatia, surco subnasal fino y labio superior fino (fig. 106-2); 3) defectos cardíacos, sobre todo del tabique; 4) anomalías menores de las articulaciones y las extremidades, como disminución de la movilidad y alteraciones en los surcos y pliegues palmares, y 5) retraso del desarrollo y déficit mental, que oscila entre el retraso en el límite de la normalidad y la afectación profunda (v. tabla 106-2). El síndrome alcohólico fetal es una causa identificable frecuente de retraso mental.

Tabla 106-3 Categorías de definición de los casos de la red de vigilancia del síndrome alcohólico fetal (SAF)

Categoría de definición de los casos	FENOTIPO POSITIVO		
	Cara	Sistema nervioso central	Crecimiento
Fenotipo de SAF confirmado, con o sin exposición materna al alcohol*	Rasgos faciales anómalos compatibles con SAF descritos por un profesional *o* Dos de los siguientes: hendiduras palpebrales cortas, surco nasolabial anómalo, labio superior fino	Perímetro fronto-occipital ≤ percentil 10 en el nacimiento o a cualquier edad *o* Medida de la función intelectual estandarizada ≤1 DE por debajo de la media *o* Medida del retraso del desarrollo estandarizado ≤1 DE por debajo de la media *o* Retraso del desarrollo o retraso mental diagnosticado por un profesional cualificado (p. ej., psicólogo o médico) *o* Trastorno de déficit de atención diagnosticado por un profesional cualificado	Peso o talla intrauterina corregida para la edad gestacional ≤ percentil 10 *o* Peso o talla posnatal ≤ percentil 10 para la edad *o* Peso posnatal para la talla ≤ percentil 10
Fenotipo de SAF probable, con o sin exposición materna al alcohol*	Requisito; rasgos faciales como los anteriores	Debe cumplir los criterios del SNC o del crecimiento que se señalan arriba	

*Documentación en los registros de algún grado de consumo materno de alcohol durante el embarazo.
DE, desviación estándar; SAF, síndrome alcohólico fetal.
De Fetal alcohol syndrome—Alaska, Arizona, Colorado and New York, 1995-1997, MMWR Morb Mortal Wkly Rep *51:433–435, 2002.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 106-2 Características del síndrome alcohólico fetal. Al nacer **(A)** y a los 4 años **(B)**. Obsérvense las fisuras palpebrales cortas, el surco subnasal largo y liso con borde bermellón e hirsutismo en el recién nacido. *(De Jones KL, Smith DW: Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy.* Lancet *2:999–1001, 1973.)*

El grado de dismorfogénesis puede ir desde los casos graves, con todas las características del síndrome alcohólico fetal, hasta las formas leves, con escasas manifestaciones.

Los efectos perjudiciales pueden ser secundarios al propio alcohol o a uno de sus metabolitos. Parece que el alcohol puede alterar la transferencia placentaria de aminoácidos esenciales y del zinc, necesarios para la síntesis de las proteínas; esto podría explicar el retraso en el crecimiento intrauterino.

El tratamiento de estos niños es complicado, ya que no existen medidas terapéuticas específicas. A pesar de la sedación pueden permanecer hipotónicos y temblorosos, lo que implica un pronóstico desfavorable. Es esencial el asesoramiento para evitar que se repita en otros embarazos. La prevención se consigue si se elimina el consumo de alcohol después de la concepción.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **107**

Sistema endocrino

Waldemar A. Carlo
y Namasivayam Ambalavanan

Las endocrinopatías se comentan de forma detallada en la parte XXVI.

El **enanismo hipofisario** no suele identificarse al nacer, aunque los neonatos varones con panhipopituitarismo pueden presentar hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia y micropene. En cambio, los enanos constitucionales suelen tener un peso y una talla sugestivos de prematuridad, aunque hayan nacido después de una gestación de duración normal; aparte de eso, su aspecto físico es normal.

El **hipotiroidismo congénito** es una de las causas evitables de retraso mental más frecuentes. El cribado congénito, seguido del tratamiento hormonal sustitutivo instaurado en las 2 primeras semanas de vida puede normalizar el deterioro cognitivo en los niños con hipotiroidismo congénito. Se observa en alrededor de 1 de cada 4.000 nacimientos (v. cap. 565). Como la mayoría de estos niños con enfermedad grave y tratable están asintomáticos al nacer, en todos los estados se realiza el cribado selectivo. Aunque dicho cribado constituye una práctica estándar en muchos países, millones de niños nacidos en todo el mundo no se someten a dichas pruebas. La insuficiencia tiroidea puede manifestarse en el nacimiento cuando se trata de un cretinismo genético, o en hijos de madres tratadas con fármacos antitiroideos o con un embarazo complicado por hipertiroidismo materno. Hay que sospechar cretinismo si se observa estreñimiento, ictericia prolongada, bocio, letargia o circulación periférica defectuosa que se manifiesta por un moteado persistente de la piel o por extremidades frías. El tratamiento con hormonas tiroideas está encaminado a mantener los valores de tiroxina total y de tiroxina libre en la mitad superior del intervalo normal durante los 3 primeros años de vida. El diagnóstico y el tratamiento precoces del déficit congénito de hormona tiroidea mejoran el pronóstico del desarrollo intelectual gracias al cribado de este déficit en todos los recién nacidos.

La **hipotiroxinemia transitoria** de la prematuridad es mucho más frecuente en los niños enfermos con muy bajo peso al nacer. Estos lactantes tienen cifras de tiroxina bajas, pero valores normales de tirotropina sérica y de otras determinaciones del eje hipofisario-hipotalámico, lo que parece indicar que estos niños son eutiroideos químicamente. En ensayos con tratamiento hormonal sustitutivo tiroideo no se han demostrado diferencias en la evolución del desarrollo ni en otros procesos mórbidos. En la actualidad, lo normal es realizar un seguimiento de los valores de tiroxina hasta que se normalicen.

El **hipertiroidismo transitorio** puede aparecer al nacer en los hijos de madres hipertiroideas o de madres que han estado recibiendo medicación tiroidea.

El **hipoparatiroidismo transitorio** puede manifestarse en forma de tetania neonatal (v. cap. 571).

Las glándulas suprarrenales pueden sufrir numerosos trastornos que pueden manifestarse durante el período neonatal y precisar un tratamiento de urgencia. En los partos de nalgas u otros partos traumáticos, o en caso de infección fulminante, pueden producirse **hemorragias suprarrenales** agudas con insuficiencia suprarrenal. Pueden aparecer signos de insuficiencia suprarrenal y de shock. La **hiperplasia suprarrenal congénita** viene sugerida por la presencia de vómitos, diarrea, deshidratación, hiperpotasemia, hiponatremia, shock, genitales ambiguos o hipertrofia de clítoris. Algunos niños presentan genitales ambiguos e hipertensión. Como este trastorno está determinado genéticamente, se

booksmedicos.org

Bibliografía

Backstrom MC, Kuusela AL, Maki R: Metabolic bone disease of prematurity, *Ann Med* 28:275-282, 1996.

Bauer CR, Lambert BL, Bann CM, et al: Long-term impact of maternal substance use during pregnancy and extrauterine environmental adversity: stress hormone levels of preadolescent children, *Pediatr Res* 70:213-219, 2011.

Behnke M, Smith VC: Committee on Substance Abuse, and Committee on Fetus and Newborn: Prenatal substance abuse short- and long-term effects on the exposed fetus, *Pediatrics* 131:e1009-e1024, 2013.

Buckingham-Howes S, Berger SS, Scaletti LA, et al: Systematic review of prenatal cocaine exposure and adolescent development, *Pediatrics* 131:e1917-e1936, 2013.

Centers for Disease Control: Alcohol use among pregnant and nonpregnant women of childbearing age—United States, 1991-2005, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:529-532, 2009.

Conradt E, Sheinkopf SJ, Lester BM, et al: Prenatal substance exposure: neurobiologic organization at 1 month, *J Pediatr* 163:989-994, 2013.

Cramton REM, Gruchala NE: Babies breaking bad: neonatal and iatrogenic withdrawal syndromes, *Curr Opin Pediatr* 25:532-542, 2013.

Feldman HS, Jones KL, Lindsay S, et al: Prenatal alcohol exposure patterns and alcohol-related birth defects and growth deficiencies: a prospective study, *Alcohol Clin Exp Res* 36:670-676, 2012.

Ferriera E, Carceller AM, Agogue C, et al: Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates, *Pediatrics* 119:52-59, 2007.

Fewtrell MS, Cole TJ, Bishop NJ, et al: Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? *J Pediatr* 137:668-673, 2000.

Gaalema DE, Heil SH, Badger GJ, et al: Time to initiation of treatment for neonatal abstinence syndreome in neonates exposed in utero to buprenorphine or methadone, *Drug Alcohol Depend* 133:266-269, 2013.

Gaalema DE, Scott TL, Heil SH, et al: Differences in the profile of neonatal abstinence syndrome signs in methadone- versus buprenorphine-exposed neonates, *Addiction* 107:53-62, 2012.

Guerrini I, Jackson S, Keaney F: Pregnancy and alcohol misuse, *BMJ* 338:b845, 2009.

Hayatbakhsh MR, Flenady VJ, Gibbons KS, et al: Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy, *Pediatr Res* 71:215-219, 2012.

Hudak ML, Tan RC: Committee on Drugs and Committee on Fetus and Newborn: Neonatal drug withdrawal, *Pediatrics* 129:e540-e560, 2012.

Hurt H, Giannetta JM, Korczykowski M, et al: Functional magnetic resonance imaging and working memory in adolescents with gestational cocaine exposure, *J Pediatr* 152:371-377, 2008.

Iveli MF, Morales S, Rebolledo A, et al: Effects of light ethanol consumption during pregnancy: increased frequency of minor anomalies in the newborn and altered contractility of umbilical cord artery, *Pediatr Res* 61:456-461, 2007.

Jacobson SW, Carr LG, Croxford J, et al: Protective effects of the alcohol dehydrogenase-ASH1B allele in children exposed to alcohol during pregnancy, *J Pediatr* 148:30-37, 2006.

Jansson LM, Velez M: Neonatal abstinence syndrome, *Curr Opin Pediatr* 24:252-258, 2012.

Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, et al: Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure, *N Engl J Med* 363(24):2320-2330, 2010.

Kable JA, Coles CD: The impact of prenatal alcohol exposure on neurophysiological encoding of environmental events at six months, *Alcohol Clin Exp Res* 28:489-496, 2004.

Kelly LE, Poon S, Madadi P, et al: Neonatal benzodiazepines exposure during breastfeeding, *J Pediatr* 161:448-451, 2012.

Kraft WK, Gibson E, Dysart K, et al: Sublingual buprenorphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: a randomized trial, *Pediatrics* 122:e601-e607, 2008.

Kuehn D, Aris S, Cassorola F, et al: A prospective cohort study of the prevalence of growth, facial, and central nervous system abnormalities in children with heavy prenatal alcohol exposure, *Alcohol Clin Exp Res* 36:1811-1819, 2012.

LaGasse LL, Derauf C, Smith LM, et al: Prenatal methamphetamine exposure and childhood behavior problems at 3 and 5 years of age, *Pediatrics* 129:681-688, 2012.

Leadford AE, Warren JB, Manasyan A, et al: Plastic bags for prevention of hypothermia in preterm and low birth weight infants, *Pediatrics* 132:2012-2030, 2013.

Lester BM, Tronick EZ, Brazelton TB: The Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale procedures, *Pediatrics* 113:641-667, 2004.

Levine TP, Liu J, Dad A, et al: Effects of prenatal cocaine exposure on special education in school-aged children, *Pediatrics* 122:e83-e91, 2008.

Malisza KL, Allman AA, Shiloff D, et al: Evaluation of spatial working memory function in children and adults with fetal alcohol spectrum disorders: a functional magnetic resonance imaging study, *Pediatr Res* 58:1150-1157, 2005.

McCall EM, Alderdice FA, Halliday HL, et al: Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants, *Cochrane Database Syst Rev*(23):CD004210, 2010.

McGlone L, Hamilton R, McCulloch DL, et al: Neonatal visual evoked potentials in infants born to mothers prescribed methadone, *Pediatrics* 131:e857-e863, 2013.

Moore ES, Ward RE, Jamison PL, et al: The subtle facial signs of prenatal exposure to alcohol: an anthropometric approach, *J Pediatr* 139:215-219, 2001.

O'Donnell M, Nassar N, Leonard H, et al: Increasing prevalence of neonatal withdrawal syndrome: population study of maternal factors and child protection involvement, *Pediatrics* 123:e614-e621, 2009.

Oei JL, Kingsbury A, Dhawan A, et al: Amphetamines, the pregnant woman and her children: a review, *J Perinatol* 32:737-747, 2012.

Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ: Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD002059, 2010.

Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ: Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD002053, 2010.

Patra J, Bakker R, Irving H, et al: Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)—a systematic review and meta-analysis, *BJOG* 118:1411-1421, 2011.

Patrick SW, Schumacher RE, Benneyworth BD, et al: Neonatal abstinence syndrome and associated health care expenditures—United States, 2000-2009, *JAMA* 307:1934-1940, 2012.

Pedersen LH, Henriksen TB, Olsen J: Fetal exposure to antidepressants and normal milestone development at 6 and 19 months of age, *Pediatrics* 125:e600-e608, 2010.

Rivkin MJ, Davis PE, Lemaster JL, et al: Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure of cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana, *Pediatrics* 121:741-750, 2008.

Ryan S: Nutritional aspects of metabolic bone disease in the newborn, *Arch Dis Child* 74:F145-F148, 1996.

Singer LT, Moore DG, Min MO, et al: One-year outcomes of prenatal exposure to MDMA and other recreational drugs, *Pediatrics* 130:407-413, 2012.

Smith LM, La Gasse LL, Derauf C, et al: The infant development, environment, and lifestyle study: effects of prenatal methamphetamine exposure, polydrug exposure, and poverty or intrauterine growth, *Pediatrics* 118:1149-1156, 2006.

Sood B, Delaney-Black V, Covington C, et al: Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years I: dose-response effect, *Pediatrics* 108:e34, 2001.

Suttie M, Foroud T, Wetherill L, et al: Facial dysmorphism across the fetal alcohol spectrum, *Pediatrics* 131:e779-e788, 2013.

Thomas KR, Thomas SP, Hewan-Lowe KO, et al: Fibromuscular dysplasia in association with intrauterine cocaine exposure, *Cardiovasc Pathol* 16:313-316, 2007.

Timm NL: Maternal use of oxycodone resulting in opioid intoxication in her breastfed neonate, *J Pediatr* 162:421-422, 2013.

Tunell R: Prevention of neonatal cold injury in preterm infants, *Acta Paediatr* 93:308-310, 2004.

Velez ML, Jansson LM, Schroeder J, et al: Prenatal methadone exposure and neonatal neurobehavioral functioning, *Pediatr Res* 66:704-709, 2009.

Wachman EM, Hayes MJ, Brown MS, et al: Association of OPRM1 and COMT single-nucleotide polymorphisms with hospital length of stay and treatment of neonatal abstinence syndrome, *JAMA* 309:1821-1826, 2013.

Wang LH, Lin HC, Lin CC, et al: Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy, *Clin Pharmacol Ther* 88(3):369-374, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Backstrom MC, Kuusela AL, Maki R: Metabolic bone disease of prematurity, *Ann Med* 28:275-282, 1996.

Bauer CR, Lambert BL, Bann CM, et al: Long-term impact of maternal substance use during pregnancy and extrauterine environmental adversity: stress hormone levels of preadolescent children, *Pediatr Res* 70:213-219, 2011.

Behnke M, Smith VC: Committee on Substance Abuse, and Committee on Fetus and Newborn: Prenatal substance abuse short- and long-term effects on the exposed fetus, *Pediatrics* 131:e1009-e1024, 2013.

Buckingham-Howes S, Berger SS, Scaletti LA, et al: Systematic review of prenatal cocaine exposure and adolescent development, *Pediatrics* 131:e1917-e1936, 2013.

Centers for Disease Control: Alcohol use among pregnant and nonpregnant women of childbearing age—United States, 1991-2005, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:529-532, 2009.

Conradt E, Sheinkopf SJ, Lester BM, et al: Prenatal substance exposure: neurobiologic organization at 1 month, *J Pediatr* 163:989-994, 2013.

Cramton REM, Gruchala NE: Babies breaking bad: neonatal and iatrogenic withdrawal syndromes, *Curr Opin Pediatr* 25:532-542, 2013.

Feldman HS, Jones KL, Lindsay S, et al: Prenatal alcohol exposure patterns and alcohol-related birth defects and growth deficiencies: a prospective study, *Alcohol Clin Exp Res* 36:670-676, 2012.

Ferriera E, Carceller AM, Agogue C, et al: Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates, *Pediatrics* 119:52-59, 2007.

Fewtrell MS, Cole TJ, Bishop NJ, et al: Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? *J Pediatr* 137:668-673, 2000.

Gaalema DE, Heil SH, Badger GJ, et al: Time to initiation of treatment for neonatal abstinence syndreome in neonates exposed in utero to buprenorphine or methadone, *Drug Alcohol Depend* 133:266-269, 2013.

Gaalema DE, Scott TL, Heil SH, et al: Differences in the profile of neonatal abstinence syndrome signs in methadone- versus buprenorphine-exposed neonates, *Addiction* 107:53-62, 2012.

Guerrini I, Jackson S, Keaney F: Pregnancy and alcohol misuse, *BMJ* 338:b845, 2009.

Hayatbakhsh MR, Flenady VJ, Gibbons KS, et al: Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy, *Pediatr Res* 71:215-219, 2012.

Hudak ML, Tan RC: Committee on Drugs and Committee on Fetus and Newborn: Neonatal drug withdrawal, *Pediatrics* 129:e540-e560, 2012.

Hurt H, Giannetta JM, Korczykowski M, et al: Functional magnetic resonance imaging and working memory in adolescents with gestational cocaine exposure, *J Pediatr* 152:371-377, 2008.

Iveli MF, Morales S, Rebolledo A, et al: Effects of light ethanol consumption during pregnancy: increased frequency of minor anomalies in the newborn and altered contractility of umbilical cord artery, *Pediatr Res* 61:456-461, 2007.

Jacobson SW, Carr LG, Croxford J, et al: Protective effects of the alcohol dehydrogenase-ASH1B allele in children exposed to alcohol during pregnancy, *J Pediatr* 148:30-37, 2006.

Jansson LM, Velez M: Neonatal abstinence syndrome, *Curr Opin Pediatr* 24:252-258, 2012.

Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, et al: Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure, *N Engl J Med* 363(24):2320-2330, 2010.

Kable JA, Coles CD: The impact of prenatal alcohol exposure on neurophysiological encoding of environmental events at six months, *Alcohol Clin Exp Res* 28:489-496, 2004.

Kelly LE, Poon S, Madadi P, et al: Neonatal benzodiazepines exposure during breastfeeding, *J Pediatr* 161:448-451, 2012.

Kraft WK, Gibson E, Dysart K, et al: Sublingual buprenorphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: a randomized trial, *Pediatrics* 122:e601-e607, 2008.

Kuehn D, Aris S, Cassorola F, et al: A prospective cohort study of the prevalence of growth, facial, and central nervous system abnormalities in children with heavy prenatal alcohol exposure, *Alcohol Clin Exp Res* 36:1811-1819, 2012.

LaGasse LL, Derauf C, Smith LM, et al: Prenatal methamphetamine exposure and childhood behavior problems at 3 and 5 years of age, *Pediatrics* 129:681-688, 2012.

Leadford AE, Warren JB, Manasyan A, et al: Plastic bags for prevention of hypothermia in preterm and low birth weight infants, *Pediatrics* 132:2012-2030, 2013.

Lester BM, Tronick EZ, Brazelton TB: The Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale procedures, *Pediatrics* 113:641-667, 2004.

Levine TP, Liu J, Dad A, et al: Effects of prenatal cocaine exposure on special education in school-aged children, *Pediatrics* 122:e83-e91, 2008.

Malisza KL, Allman AA, Shiloff D, et al: Evaluation of spatial working memory function in children and adults with fetal alcohol spectrum disorders: a functional magnetic resonance imaging study, *Pediatr Res* 58:1150-1157, 2005.

McCall EM, Alderdice FA, Halliday HL, et al: Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants, *Cochrane Database Syst Rev*(23):CD004210, 2010.

McGlone L, Hamilton R, McCulloch DL, et al: Neonatal visual evoked potentials in infants born to mothers prescribed methadone, *Pediatrics* 131:e857-e863, 2013.

Moore ES, Ward RE, Jamison PL, et al: The subtle facial signs of prenatal exposure to alcohol: an anthropometric approach, *J Pediatr* 139:215-219, 2001.

O'Donnell M, Nassar N, Leonard H, et al: Increasing prevalence of neonatal withdrawal syndrome: population study of maternal factors and child protection involvement, *Pediatrics* 123:e614-e621, 2009.

Oei JL, Kingsbury A, Dhawan A, et al: Amphetamines, the pregnant woman and her children: a review, *J Perinatol* 32:737-747, 2012.

Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ: Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD002059, 2010.

Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ: Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD002053, 2010.

Patra J, Bakker R, Irving H, et al: Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)—a systematic review and meta-analysis, *BJOG* 118:1411-1421, 2011.

Patrick SW, Schumacher RE, Benneyworth BD, et al: Neonatal abstinence syndrome and associated health care expenditures—United States, 2000-2009, *JAMA* 307:1934-1940, 2012.

Pedersen LH, Henriksen TB, Olsen J: Fetal exposure to antidepressants and normal milestone development at 6 and 19 months of age, *Pediatrics* 125:e600-e608, 2010.

Rivkin MJ, Davis PE, Lemaster JL, et al: Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure of cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana, *Pediatrics* 121:741-750, 2008.

Ryan S: Nutritional aspects of metabolic bone disease in the newborn, *Arch Dis Child* 74:F145-F148, 1996.

Singer LT, Moore DG, Min MO, et al: One-year outcomes of prenatal exposure to MDMA and other recreational drugs, *Pediatrics* 130:407-413, 2012.

Smith LM, La Gasse LL, Derauf C, et al: The infant development, environment, and lifestyle study: effects of prenatal methamphetamine exposure, polydrug exposure, and poverty or intrauterine growth, *Pediatrics* 118:1149-1156, 2006.

Sood B, Delaney-Black V, Covington C, et al: Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years I: dose-response effect, *Pediatrics* 108:e34, 2001.

Suttie M, Foroud T, Wetherill L, et al: Facial dysmorphism across the fetal alcohol spectrum, *Pediatrics* 131:e779-e788, 2013.

Thomas KR, Thomas SP, Hewan-Lowe KO, et al: Fibromuscular dysplasia in association with intrauterine cocaine exposure, *Cardiovasc Pathol* 16:313-316, 2007.

Timm NL: Maternal use of oxycodone resulting in opioid intoxication in her breastfed neonate, *J Pediatr* 162:421-422, 2013.

Tunell R: Prevention of neonatal cold injury in preterm infants, *Acta Paediatr* 93:308-310, 2004.

Velez ML, Jansson LM, Schroeder J, et al: Prenatal methadone exposure and neonatal neurobehavioral functioning, *Pediatr Res* 66:704-709, 2009.

Wachman EM, Hayes MJ, Brown MS, et al: Association of OPRM1 and COMT single-nucleotide polymorphisms with hospital length of stay and treatment of neonatal abstinence syndrome, *JAMA* 309:1821-1826, 2013.

Wang LH, Lin HC, Lin CC, et al: Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy, *Clin Pharmacol Ther* 88(3):369-374, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

debe realizar una vigilancia estrecha de los neonatos que tienen hermanos con hiperplasia corticosuprarrenal con pérdida de sal para ver si podrían presentar manifestaciones de insuficiencia suprarrenal. El cribado en los recién nacidos y el diagnóstico y tratamiento precoces de este trastorno pueden prevenir la pérdida grave de sal y sus consecuencias adversas. La hipoplasia suprarrenal congénita también puede provocar insuficiencia suprarrenal durante las primeras semanas de vida.

Hay que pensar en una posible disgenesia gonadal en las recién nacidas con pterigion del cuello, edema linfangiectásico, hipoplasia de los pezones, laxitud de la piel, orejas y cabello en la nuca de implantación baja, paladar ojival, deformidades ungueales, cúbito valgo y otras anomalías.

La **diabetes mellitus transitoria** (v. cap. 589) es infrecuente y sólo se observa en el recién nacido. Las manifestaciones suelen consistir en deshidratación, pérdida de peso o acidosis en niños pequeños para su edad gestacional.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

107.1 Hijos de madres diabéticas

Waldemar A. Carlo

Las mujeres con diabetes durante el embarazo (tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional) tienen más riesgo de complicaciones durante el mismo. Un control de la glucemia adecuado antes del embarazo y durante el mismo es fundamental para mejorar el pronóstico.

Las madres diabéticas presentan una incidencia elevada de polihidramnios, preeclampsia, pielonefritis, trabajo de parto pretérmino e hipertensión crónica; su tasa de mortalidad fetal es alta a cualquier edad gestacional y sobre todo a partir de las 32 semanas, y es mayor que la de las madres no diabéticas. La muerte fetal durante el embarazo se asocia a un control inadecuado de la diabetes (especialmente de la cetoacidosis) y a anomalías congénitas. La mayoría de niños de madres diabéticas son grandes para su edad de gestación. Cuando la diabetes se complica con vasculopatías, los niños pueden presentar retraso del crecimiento, sobre todo los que nacen después de la semana 37 de gestación. La mortalidad neonatal es unas cinco veces mayor que la de los niños de madres no diabéticas, y es superior con independencia de la edad gestacional y con cualquier categoría de peso para la edad gestacional.

FISIOPATOLOGÍA

La secuencia patogénica parece ser la siguiente: la hiperglucemia materna produce hiperglucemia fetal y la respuesta pancreática fetal da lugar a hiperinsulinemia fetal; la hiperglucemia y la hiperinsulinemia fetales ocasionan un aumento de la captación hepática de glucosa y de la síntesis de glucógeno, aceleran la lipogénesis e incrementan la síntesis proteica (fig. 107-1). Los hallazgos anatomopatológicos relacionados consisten en hipertrofia e hiperplasia de las células β de los islotes pancreáticos, incremento del peso de la placenta y de los órganos del niño (excepto el cerebro), hipertrofia miocárdica, aumento del citoplasma de los hepatocitos y hematopoyesis extramedular. El hiperinsulinismo y la hiperglucemia originan acidosis fetal, la cual puede provocar un aumento de la tasa de muertes intrauterinas. El desprendimiento de la placenta en el alumbramiento interrumpe de forma brusca el paso de glucosa al neonato sin un efecto proporcional sobre el hiperinsulinismo, lo que da lugar a hipoglucemia y lipólisis atenuada durante las primeras horas de vida.

Se ha detectado hiperinsulinemia en hijos de madres con diabetes gravídica y de madres diabéticas insulinodependientes sin anticuerpos antiinsulínicos. Los primeros tienen además concentraciones plasmáticas de insulina en ayunas muy superiores a las de los neonatos normales a pesar de tener glucemias similares; responden a la glucosa con una elevación anormalmente rápida de la insulinemia y asimilan con mayor rapidez las sobrecargas de glucosa. Después de la administración de arginina, también presentan una mayor respuesta insulínica y una metabolización más rápida de la glucosa, comparados con los niños normales. En cambio, los hijos de madres con diabetes gestacional tardan más en producir y utilizar la glucosa en ayunas. Las concentraciones más bajas de ácidos grasos libres de los hijos de madres diabéticas insulinodependientes se deben a su hiperinsulinemia. El control prenatal adecuado de la diabetes ha permitido disminuir la incidencia de macrosomía y de hipoglucemia.

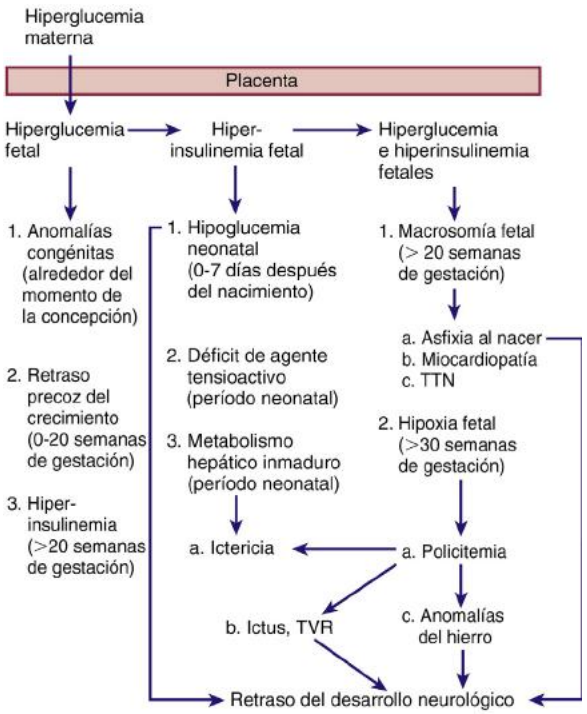

Figura 107-1 Acontecimientos fetales y neonatales atribuibles a la hiperglucemia fetal *(columna 1)*, a la hiperinsulinemia fetal *(columna 2)* o a ambas *(columna 3)*. El momento del riesgo se indica entre *paréntesis*. TTN, taquipnea transitoria del neonato; TVR, trombosis de la vena renal. *(De Nold JL, Georgieff MK: Infants of diabetic mothers,* Pediatr Clin North Am *51:619–637, 2004.)*

Aunque el hiperinsulinismo parece ser la causa principal de la hipoglucemia, la menor respuesta de estos niños a la epinefrina y al glucagón también puede ser un factor contribuyente. Las anomalías congénitas se correlacionan con el control metabólico inadecuado durante los períodos de la periconcepción y de la organogénesis y pueden deberse al efecto teratógeno inducido por la hiperglucemia. La hipoxia fetal crónica, puesta de manifiesto por un aumento de los valores de eritropoyetina en el líquido amniótico, se asocia a un aumento de la morbilidad fetal y neonatal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hijos de madres diabéticas y los de madres con diabetes gravídica se parecen mucho (fig. 107-2). Suelen ser grandes y obesos, por el aumento de la grasa corporal y la visceromegalia, con una cara hinchada y pletórica, similar a la de los pacientes que han recibido corticoides. Sin embargo, estos niños también pueden ser de peso normal o bajo, sobre todo si nacen prematuros o si la madre presenta una vasculopatía asociada.

Alrededor del 25-50% de los hijos de madres diabéticas y del 15-25% de los hijos de mujeres con diabetes gravídica desarrolla **hipoglucemia,** pero sólo un pequeño porcentaje de ellos presenta síntomas. La probabilidad de hipoglucemia en estos neonatos aumenta y los valores de glucosa tienden a ser más bajos cuando la glucemia está elevada en la sangre del cordón o en la sangre materna en ayunas. El niño suele alcanzar una glucemia mínima al cabo de 1-3 horas; la recuperación espontánea puede empezar a las 4-6 horas.

Los niños suelen estar inquietos, temblorosos e hiperexcitables durante los 3 primeros días de vida, aunque también pueden presentar hipotonía, letargia y debilidad de la succión, y cualquiera de las diversas manifestaciones de la hipoglucemia. La aparición precoz de estos signos suele deberse a la hipoglucemia, y su aparición más tardía a la hipocalcemia;

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alsweiler JM, Harding JE, Bloomfield FH: Tight glycemic control with insulin in hyperglycemic preterm babies: a randomized controlled trial, *Pediatrics* 129:639-647, 2012.

Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH: Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants, *Pediatrics* 127:575-579, 2011.

Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group: et al: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes, *N Engl J Med* 352:2477-2486, 2005.

Harris DL, Weston PJ, Harding JE: Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk, *J Pediatr* 161:787-791, 2012.

Nold JL, Georgieff MK: Infants of diabetic mothers, *Pediatr Clin North Am* 51:619-637, 2004.

Rozance PJ, Hay WW Jr: Neonatal hypoglycemia—answers, but more questions, *J Pediatr* 161:775-776, 2012.

Tin W, Brunskill G, Kelly T, et al: 15-year follow-up of recurrent "hypoglycemia" in preterm infants, *Pediatrics* 130:e1497-e1503, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 107-2 Neonato grande, obeso y pletórico, hijo de madre con diabetes gravídica. El niño nació a las 38 semanas de gestación, pero pesó 4.408 g. Aparte de su aspecto, su único síntoma era una dificultad respiratoria leve.

estas dos alteraciones también pueden aparecer simultáneamente. La asfixia y la hiperbilirrubinemia perinatales pueden producir signos parecidos. La hipocalcemia puede asociarse a hipomagnesemia. Estas manifestaciones también pueden aparecer en ausencia de hipoglucemia, hipocalcemia o asfixia.

Muchos hijos de madres diabéticas manifiestan taquipnea durante los 2 primeros días de vida y puede deberse a una manifestación de hipoglucemia, hipotermia, policitemia, insuficiencia cardíaca, taquipnea transitoria o edema cerebral por traumatismo o asfixia durante el parto. Los hijos de madres diabéticas presentan una mayor incidencia de **síndrome de dificultad respiratoria** que los de madres sanas nacidos con una edad gestacional similar; parece que esta mayor incidencia pueda estar relacionada con el efecto antagónico de la insulina sobre la síntesis del agente tensioactivo por el cortisol.

La **cardiomegalia** es frecuente (30%) y la insuficiencia cardíaca aparece en el 5-10% de hijos de madres diabéticas. También pueden presentar una hipertrofia asimétrica del tabique, que se manifiesta de forma similar a una estenosis subaórtica hipertrófica idiopática transitoria. Los inotrópicos empeoran la obstrucción, por lo que están contraindicados. La cardiopatía congénita es más frecuente en lactantes de madres diabéticas. Los traumatismos del parto también son una secuela frecuente de la macrosomía fetal.

El desarrollo neurológico y los centros de osificación suelen ser inmaduros y se relacionan más con el tamaño del cerebro (que no está aumentado) y con la edad de gestación que con el peso corporal total. Además, estos niños presentan una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia, policitemia y trombosis de la vena renal; hay que pensar en esta última cuando se palpe una masa en el costado y existan hematuria y trombocitopenia.

La incidencia de **anomalías congénitas** se triplica en los hijos de madres diabéticas; las más frecuentes son las malformaciones cardíacas (comunicación interventricular o interauricular, transposición de grandes vasos, tronco arterioso, infundíbulo de salida doble del ventrículo derecho, atresia tricuspídea, coartación de aorta) y la agenesia lumbosacra. Otras anomalías son los defectos del tubo neural, la hidronefrosis, la agenesia y displasia renales, la atresia duodenal o anorrectal, el situs inversus, el uréter doble y la holoprosencefalia. Estos niños pueden desarrollar también distensión abdominal secundaria a un retraso transitorio en el desarrollo del colon izquierdo, conocido como síndrome del colon izquierdo pequeño.

TRATAMIENTO

El tratamiento profiláctico de los hijos de madres diabéticas debe iniciarse antes de su nacimiento mediante un control prenatal frecuente de todas las gestantes con diabetes manifiesta o gestacional, la valoración de la madurez fetal, el estudio del perfil biofísico, la ecografía Doppler con pulsado de las ondas de velocidad y la planificación del parto en hospitales que dispongan en todo momento de asistencia obstétrica y pediátrica adecuadas. El control de la glucosa antes y después de la concepción disminuye el riesgo de anomalías y otras complicaciones, y el control de la glucosa durante el trabajo de parto reduce la incidencia de hipoglucemia neonatal. Las madres con diabetes tipo 1 sometidas a controles estrictos de la glucosa durante el embarazo (valores medios diarios de glucosa <95 mg/dl) dan a luz a niños con un peso al nacer y rasgos antropométricos muy parecidos a los de los niños de madres no diabéticas. El tratamiento de la diabetes gestacional también disminuye las complicaciones; el control de la dieta, la monitorización de la glucosa y el tratamiento con metformina o insulina, en caso necesario, disminuyen la tasa de trastornos perinatales graves (muerte, distocia de hombros, fractura ósea o parálisis nerviosas). Se puede tratar con éxito a las mujeres con diabetes gravídica con gliburida, ya que no atraviesa la placenta. En estas madres, la incidencia de macrosomía e hipoglucemia neonatal fue similar a la de las madres con diabetes gravídica tratada con insulina.

Se deben realizar una vigilancia y unos cuidados estrechos de todos los hijos de madres diabéticas, con independencia del tamaño del niño (fig. 107-3). Los lactantes deben tomar su primera toma en la primera hora de vida, y en los 30 minutos de la primera toma debe realizarse una prueba de glucemia. La hipoglucemia transitoria es frecuente durante las 2-3 primeras horas de vida y puede ser parte de la adaptación normal a la vida extrauterina. El objetivo es lograr una concentración plasmática de glucosa de 45 mg/dl o más antes de las tomas. Los pediatras deben valorar el estado metabólico y fisiológico global, y tenerlo en cuenta para el control de la hipoglucemia. Según la declaración de la American Academy of Pediatrics, el tratamiento estaría indicado si la glucosa plasmática fuese <40 mg/dl y hubiese síntomas clínicos de hipoglucemia. En los lactantes asintomáticos el tratamiento estaría indicado si la glucosa en plasma fuese menor de 30 mg/dl. La alimentación es la medida terapéutica inicial para la hipoglucemia. Puede administrarse prótesis sonda con leche materna o artificial. La hipoglucemia recurrente puede tratarse con tomas repetidas o administrando glucosa, en función de las necesidades. Los lactantes con cifras persistentes de glucosa 25 mg/dl durante las 4 primeras horas tras el nacimiento y <35 mg/dl durante las 4-24 horas posteriores al nacimiento deben tratarse mediante glucosa intravenosa. A los lactantes con cifras de glucosa por debajo de dichos límites se les debería administrar una dosis de 200 mg/kg de glucosa (2 ml/kg de glucosa al 10%). En caso de dudas de que el niño tenga la capacidad de tolerar tomas por vía oral, debe administrarse una infusión intravenosa a un ritmo de 4-8 mg/kg/min. Deben evitarse las emboladas de glucosa hipertónica, ya que pueden causar una hiperinsulinemia adicional y generar posiblemente una hipoglucemia de rebote.

Para el tratamiento de la hipocalcemia y la hipomagnesemia, véase el capítulo 106; para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria, véase el capítulo 101.3; para el tratamiento de la policitemia, véase el capítulo 103.3.

PRONÓSTICO

La incidencia posterior de diabetes mellitus en los hijos de madres diabéticas es mayor que entre la población general. El desarrollo físico es normal, pero los niños macrosómicos pueden ser propensos a obesidad durante la infancia, que puede prolongarse hasta la vida adulta. Todavía no está claro si estos niños corren un riesgo algo mayor de padecer alteraciones en el desarrollo intelectual no relacionadas con la hipoglucemia; la hipoglucemia sintomática incrementa dicho riesgo, al igual que la cetonuria materna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

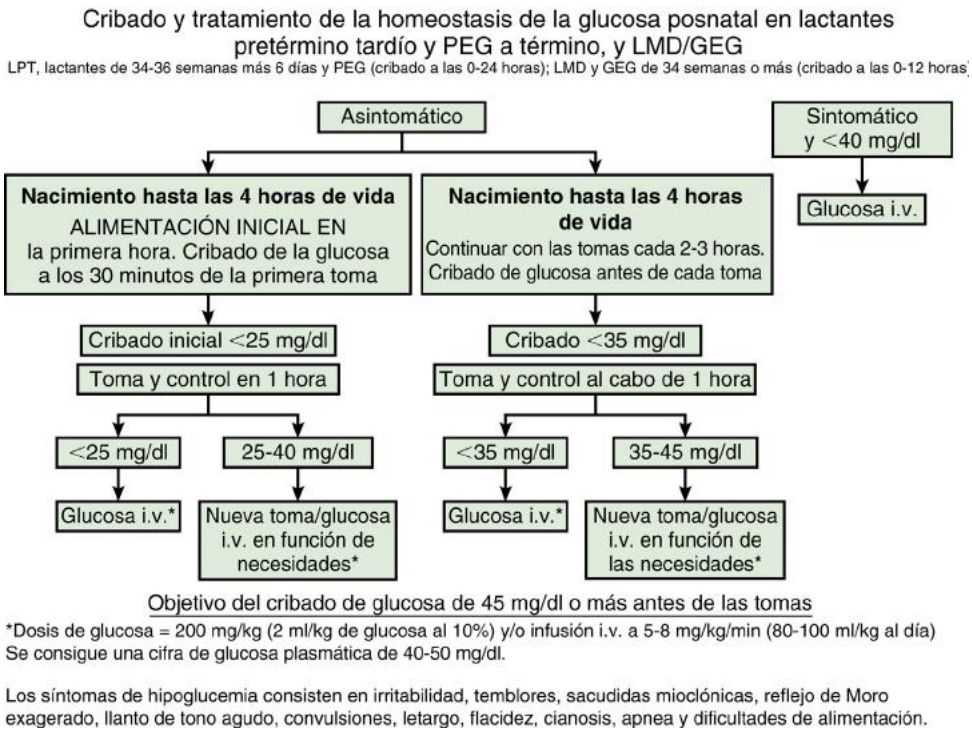

Figura 107-3 Cribado y control de la homeostasia de la glucosa posnatal en lactantes pretérmino tardíos (LPT, 34-36 semanas) y a término pero pequeños para la edad gestacional (PEG) y de lactantes que nacieron de madres diabéticas (LMD)/grandes para la edad gestacional (GEG). Los LPT y los PEG, cribado a las 0-24 horas; LMD y GEG de 34 semanas o más, cribado a las 0-12 horas. i.v., intravenoso. *(American Academy of Pediatrics Committee of Fetus and Newborn: Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants.* Pediatrics *127:575-579, 2011, fig. 1, pág. 576).*

Capítulo **108**

Dismorfología

Anne Slavotinek

La dismorfología es el estudio de las anomalías en la forma del ser humano y de los mecanismos que las producen. Se calcula que 1 de cada 40 recién nacidos, o un 2,5%, presenta una o varias malformaciones visibles en el momento de nacer. En cerca de la mitad de los casos se aprecia una malformación única, mientras que la otra mitad presenta malformaciones múltiples. Se calcula que un 10% de los ingresos hospitalarios pediátricos presenta enfermedades genéticas conocidas, un 18% defectos congénitos de etiología desconocida y un 40% de los ingresos quirúrgicos son pacientes con malformaciones congénitas. El 20-30% de la mortalidad del lactante y el 30-50% de las muertes después del período neonatal se deben a malformaciones congénitas (http://www.marchofdimes.com/peristats/). En 2001, 1 de cada 5 recién nacidos moría en EE.UU. por defectos al nacer, con una tasa de 137,6 por cada 100.000 nacimientos vivos, por lo que es una causa más frecuente que los nacimientos pretérmino/con bajo peso (109,5/100.000), el síndrome de muerte súbita del lactante (55,5/100.000), las complicaciones maternas del embarazo (37,3/100.000) y el síndrome de dificultad respiratoria (25,3/100.000).

CLASIFICACIÓN DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS

Los defectos congénitos al nacer pueden ser únicos y aislados, o bien manifestarse como malformaciones múltiples en un único individuo. Los defectos primarios únicos pueden clasificarse según la naturaleza de la presunta causa del defecto como malformación, displasia, deformidad o desestructuración (tabla 108-1, fig. 108-1). Las malformaciones y las displasias afectan a la estructura intrínseca. Una **malformación** es un defecto estructural primario causado por un error localizado en la morfogénesis y que conduce a la formación anómala de un tejido u órgano (fig. 108-1*A*). El término **displasia** designa una organización celular anormal en los tejidos (fig. 108-1*D*). La distinción entre malformación y displasia puede resultar útil, pero ambas están bastante solapadas. Las deformaciones y perturbaciones son defectos secundarios que se deben a fuerzas generadas desde fuera del tejido u órgano. Una **deformidad** es una alteración de la forma o de la estructura de una parte u órgano que se ha diferenciado con normalidad (fig. 108-1*B*). El término **desestructuración** hace referencia a un defecto estructural secundario a la destrucción de una parte que se había formado con normalidad antes de la agresión (fig. 108-1*C*).

Más de 1.000 de los cerca de 1.750 trastornos hereditarios humanos con alteración de la morfogénesis presentan malformaciones múltiples. Cuando se producen varias malformaciones en un único individuo se clasifican como síndromes, secuencias o asociaciones. Un **síndrome** se define como un patrón de múltiples anomalías que se relacionan por la fisiopatología y se deben a una etiología definida y común. La **secuencia** consiste en malformaciones múltiples que están causadas por un único hecho que puede tener muchas etiologías. Una **asociación** se refiere a una colección no aleatoria de malformaciones en la que no existe una relación muy clara entre las malformaciones para que puedan constituir una secuencia o un síndrome.

Malformaciones y/o displasias

Las malformaciones y displasias del ser humano se deben a los efectos combinados de factores genéticos y medioambientales (tabla 108-2; fig. 108-1). Algunas malformaciones se deben a defectos en un único gen o a anomalías en múltiples genes que actúan conjuntamente, mientras que el resto se debe a causas medioambientales. En 1996 se pensaba que las malformaciones se debían a defectos monogénicos en el 7,5% de los pacientes, a anomalías cromosómicas en el 6%, a defectos poligénicos en el 20% y a factores del entorno conocidos como enfermedades maternas, infecciones y teratógenos en el 6-7% (tabla 108-3). En el 60-70% restante de los pacientes las malformaciones eran de causa desconocida. Una década más tarde el porcentaje ha aumentado para algunas categorías de causas conocidas de malformaciones, gracias a la mejoría en los métodos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics, Rose SR, Section on Endocrinology, Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS, Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, et al: Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism, *Pediatrics* 117:2290-2303, 2006.

Osborn DA, Hunt RW: Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD005948, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 108-1 Los cuatro tipos de problemas principales en la morfogénesis: malformación, deformación, desestructuración y displasia. **A,** Lactante con síndrome de displasia camptomélica, que da lugar a un síndrome de malformación múltiple secundario a una mutación en SOX9. **B,** Lactante con secuencia de deformación por oligohidramnios causada por rotura prematura de membranas desde la 17.ª semana de gestación hasta la semana 36; el parto del lactante se indujo por la persistencia de la presentación transversa. **C,** Feto con rotura precoz del amnios con unión de la placenta a la cabeza y desestructuración resultante de estructuras craneofaciales con contracturas de la extremidad distal. **D,** Lactante con displasia diastrófica causada por mutaciones autosómicas recesivas en una proteína transportadora de sulfato. *(De Graham Jr M:* Smith's recognizable patterns of human deformation, *3.ª ed., Filadelfia, 2007, Saunders, fig. 1-1, pág. 4).*

Tabla 108-1 Mecanismos, terminología y definiciones de dismorfología

TERMINOLOGÍA	DEFINICIÓN	EJEMPLO
Secuencia de malformación	Anomalía única de la morfogénesis del tejido local que produce una cadena de defectos posteriores	Secuencia de DiGeorge de defectos del cuarto arco braquial y tercera y cuarta bolsas faríngeas que conducen a aplasia o hipoplasia del timo y paratiroides, anomalías del arco aórtico y micrognatia
Secuencia de deformidad	Fuerzas mecánicas (uterinas) que alteran la estructura del tejido intrínsecamente normal	El oligohidramnios produce deformidades por compresión intrauterina de las extremidades (luxación de cadera, deformidad del pie en equinovaro), orejas arrugadas, luxación nasal o tórax pequeño
Secuencia de desestructuración	Destrucción tisular intrauterina tras un período de morfogénesis normal	La secuencia de la rotura de la membrana amniótica conduce a la amputación de dedos de la mano y del pie, fibrosis tisular y bridas tisulares destructivas
Secuencia de displasia	Organización celular defectuosa en tejidos u órganos	La secuencia de la melanosis neurocutánea con fallo de la migración de las células precursoras de los melanocitos desde la cresta neural a la periferia se manifiesta como una hamartosis melanocítica de la piel, las meninges y más partes
Síndrome malformativo	Aparición de múltiples malformaciones en tejidos no relacionados sin una causa común clara; se puede identificar una etiología única si se realiza investigación genética	Trisomía 21 Teratógenos

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Elsevier Saunders.*

citogenéticos de detección de anomalías cromosómicas pequeñas, así como a la aparición de mejores técnicas para cartografiar y clonar los genes de las enfermedades. Desde la edición anterior de este mismo libro, se ha descubierto que entre un 10% y un 20% de los defectos al nacer se deben a anomalías cromosómicas, incluso más pequeñas, detectables mediante matrices genómicas completas con métodos de hibridación genómica comparativa (matriz HGC). No obstante, a pesar de estos avances seguimos sin saber la causa del 40-50% de los defectos al nacer.

Muchas anomalías del desarrollo se deben a mutaciones en un único gen y presentan patrones hereditarios mendelianos característicos. Se conoce la etiología molecular de más de 250 trastornos de un solo gen en los que los genes afectados suelen formar parte de vías de transducción de señales conservadas evolutivamente, factores de transcripción o proteínas reguladoras necesarias para algunos puntos clave del desarrollo. En la tabla 108-2 se enumeran algunos ejemplos, como el síndrome de disostosis espondilocostal autosómico recesivo (SDE), el síndrome de Smith-Lemli-Opitz autosómico recesivo (SSLO), el síndrome de Rubinstein-Taybi autosómico dominante y el síndrome de lisencefalia ligado al cromosoma X («cerebro liso»). El SDE tiene una etiología heterogénea y suele deberse a mutaciones en el gen que codifica el *DLL3 (delta-like 3),* un ligando de los receptores Notch. La vía Notch/delta se conserva con la evolución y regula una gran cantidad de acontecimientos del desarrollo. Los pacientes con SDE presentan un patrón característico de segmentación vertebral anómala asociada a muchas otras malformaciones, como defectos del tubo neural. El SSLO (fig. 108-2) se debe a mutaciones en el gen de la delta-7-dihidrocolesterol reductasa *(DHCR7),* una enzima importante en la biosíntesis del colesterol. Los pacientes con SSLO presentan sindactilia (fusión de los dedos de los pies y las manos), a menudo con polidactilia, nariz girada hacia arriba, ptosis, criptorquidia y holoprosencefalia. Estas mutaciones muestran una asociación patológica entre la biosíntesis de colesterol y la vía de *sonic hedgehog* (SHH), ya que muchas de las características del primer trastorno se relacionan con los defectos en el SHH que está modificado después de la traducción por el colesterol (v. cap. 86). El síndrome de Rubinstein-Taybi (v. fig. 108-2) se debe a mutaciones heterocigóticas de pérdida de función en la codificación génica de un coactivador de la transcripción con gran acción en el organismo, denominado CBP o proteína de unión a CREB. El coactivador CBP regula la transcripción de muchos genes, lo que explica por qué los pacientes con mutaciones en el CBP tienen un fenotipo muy variado que consta de retraso mental,

booksmedicos.org

Tabla 108-2 Ejemplos de malformaciones con causas, manifestaciones clínicas y patogenia distintas

TRASTORNO	CAUSA/HERENCIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PATOGENIA
Síndromes de disostosis espondilocostal	Mendeliana autosómica recesiva	Segmentación vertebral anormal Defectos del tubo neural	Mutación *DLL3;* las mutaciones pueden presentarse también en otros genes
Síndrome de Rubinstein-Taybi	Mendeliana autosómica recesiva	Retraso mental Pulgares y dedos del pie anchos Hipoplasia maxilar Nariz prominente Cardiopatía congénita	Mutaciones *CBP* o haploinsuficiencia
Lisencefalia asociada al cromosoma X	Mendeliana ligada al cromosoma X	Varones: Retraso mental grave Convulsiones Mujeres: Variable	Mutación *DCX*
Aniridia	Autosómica semidominante	Iris pequeño o ausente	Mutaciones *PAX6*
Síndrome de Waardenburg	Autosómica semidominante	Sordera Mechón blanco Hipertelorismo Pigmento ocular pálido	Mutaciones *PAX3* Mutaciones *MITF*
Holoprosencefalia	Pérdida de función o heterocigosidad	Microcefalia Ciclopía Incisivo central único	Mutaciones *SHH*
Síndrome velocardiofacial	Microdeleción 22q 11.2	Cardiopatía congénita conotruncal Paladar hendido Defectos de las células T Anomalías faciales	Mutaciones/haploinsuficiencia *TBX1;* haploinsuficiencia para otros genes en el intervalo con deleción
Síndrome de Down	Cromosómica	Retraso mental Rasgos dismórficos característicos Cardiopatía congénita Riesgo de leucemia aumentado Enfermedad de Alzheimer	Aumento del 50% de 250 genes del cromosoma 21 Trisomía 21
Defectos del tubo neural	Multifactorial	Mielomeningocele	Defectos en las enzimas sensibles al folato o en la captación del ácido fólico
Síndrome alcohólico fetal	Teratógena	Microcefalia Retraso del desarrollo Anomalías faciales Anomalías de conducta	Toxicidad del etanol para el cerebro en desarrollo
Embriopatía del ácido retinoico	Teratógena	Microtia Cardiopatía congénita	Efectos de la isotretinoína sobre el desarrollo de la cresta neural y el arco branquial

pulgares y dedos gordos de los pies anchos y cardiopatía congénita. Uno de los factores de la transcripción que se une al CBP es el *GLI3,* un factor de la transcripción que forma parte de la vía del SHH (v. fig. 108-2). La lisencefalia ligada al cromosoma X es un defecto de la migración neuronal grave en el que los hombres presentan un cerebro liso con pocos surcos y circunvoluciones, o incluso ausencia de éstos, y en las mujeres da lugar a un patrón variable de retraso mental y convulsiones, causado por mutaciones en *DCX.* La proteína DCX regula la actividad de los motores de dineína y mueve el núcleo durante la migración neuronal.

Otros síndromes de malformaciones se deben a un desequilibrio cromosómico, a herencia multifactorial y a teratógenos (v. tablas 108-2 y 108-3). El síndrome de Down se debe a una dosis extra de parte o de todo el cromosoma 21, un cromosoma pequeño que contiene alrededor de 200 genes conocidos o predecibles. La causa habitual es la trisomía 21, lo que significa que los niños con síndrome de Down tienen una cantidad mayor de los 250 genes contenidos en este cromosoma (v. cap. 81.1). Los defectos del tubo neural (DTN) son un ejemplo de trastorno con herencia multifactorial en la mayoría de los casos. Los DTN y muchas otras malformaciones congénitas, como labio hendido y paladar hendido, son recurrentes en las familias, pero la patogenia se debe a la combinación de varios factores genéticos y medioambientales (v. tabla 108-2). No se conocen muchos de los genes implicados en los DTN, de modo que no se puede predecir con certeza un modo de herencia o un riesgo de recurrencia concreto. Pueden aportarse riesgos empíricos según los estudios de población o en función de la presencia de la misma malformación en uno o varios familiares. No obstante, se ha identificado una importante interacción génica y medioambiental en los DTN (v. cap. 591.1). La concentración de ácido fólico se asocia con los DTN y puede deberse a una combinación de carencias de la dieta y aumento de la utilización durante el embarazo, así como a una variante frecuente en el gen para una enzima de la vía de recuperación del folato, la 5,10-metilen-tetrahidrofolato reductasa, a la que desestabiliza. Estos hallazgos han conducido a la recomendación de que todas las mujeres complementen su dieta con 400-800 μg de ácido fólico al día 1 mes antes del embarazo y durante los 2 primeros meses del mismo. Este complemento ha reducido la incidencia de DTN en un 75%. Se han descrito también varias causas teratógenas de defectos congénitos (v. tablas 108-2 y 108-3). El etanol provoca un síndrome de malformación reconocible que recibe la denominación de síndrome alcohólico fetal (SAF) (v. cap. 106.2). Los niños con SAF presentan microcefalia, retraso del desarrollo, hiperactividad y dismorfias faciales. El etanol es tóxico para el desarrollo del sistema nervioso central y provoca la muerte de las neuronas en desarrollo.

Deformaciones

La mayor parte de las deformaciones afectan al aparato locomotor (v. figs. 108-1*B* y 108-3). El movimiento fetal es necesario para un correcto desarrollo del aparato locomotor y, por tanto, cualquier factor que limite el movimiento fetal puede causar deformidad musculoesquelética por el moldeamiento intrauterino. Es importante saber que las causas de estas deformidades pueden ser problemas intrínsecos o extrínsecos al feto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 108-3 Causas de las malformaciones congénitas

MONOGÉNICAS (7,5% de las anomalías graves)
Hidrocefalia ligada al cromosoma X
Acondroplasia
Displasia ectodérmica
Enfermedad de Apert
Síndrome de Treacher Collins
CROMOSÓMICAS (6% de las anomalías graves)
Trisomías 21, 18 y 13
XO, XXY
Deleciones 4p-, 5p, 7q-, 13q-, 18p-, 18q- y 22q-
Síndrome de Prader-Willi (el 50% de los pacientes afectados tiene deleción del cromosoma 15)
INFECCIÓN MATERNA (2% de las anomalías graves)
Infecciones intrauterinas (p. ej., virus herpes simple, citomegalovirus, virus varicela-zóster, virus de la rubéola y toxoplasmosis)
ENFERMEDADES MATERNAS (3,5% de las anomalías graves)
Diabetes mellitus
Fenilcetonuria
Hipertermia
AMBIENTE UTERINO (% desconocido)
Deformidad
Presión uterina, oligohidramnios: pie zambo, tortícolis, luxación congénita de cadera, hipoplasia pulmonar, parálisis del séptimo par
Desestructuración
Bridas amnióticas, amputaciones congénitas, gastrosquisis, porencefalia, atresia intestinal
Gemelaridad
SUSTANCIAS AMBIENTALES (% desconocido)
Difenilos policlorados
Herbicidas
Mercurio
Alcohol
FÁRMACOS (% desconocido)
Talidomida
Dietilestilbestrol
Fenitoína
Warfarina
Medicamentos citotóxicos
Paroxetina
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
Isotretinoína (vitamina A)
D-penicilamina
Ácido valproico
ETIOLOGÍAS DESCONOCIDAS
Poligenéticas
Asociadas con infertilidad (espontánea o con tratamiento)
Anencefalia/espina bífida
Labio/paladar hendido
Estenosis pilórica
Cardiopatías congénitas
SÍNDROMES ESPORÁDICOS COMPLEJOS
Síndrome VATER (defectos vertebrales, atresia anal, fístula traqueoesofágica con atresia esofágica y anomalías radiales y renales)
Síndrome de Pierre Robin
Síndrome del abdomen en ciruela pasa
NUTRICIONALES
Concentración baja de ácido fólico: defectos del tubo neural

De Behrman RE, Kliegman RM, editores: Nelson's essentials of pediatrics, *4.ª ed., Filadelfia, 2002, WB Saunders.*

en desarrollo. Las dos principales causas intrínsecas de deformidades son los trastornos neuromusculares primarios y el oligohidramnios, o disminución del líquido amniótico, secundario a defectos renales. Las principales causas extrínsecas de deformidad son las que acaban con un hacinamiento del feto con disminución de los movimientos fetales. Algunos ejemplos de estas causas extrínsecas son el oligohidramnios por pérdida crónica de líquido amniótico, la presentación de nalgas (v. figs. 108-1*B* y 108-4) y la forma anómala de la cavidad amniótica. La incidencia de las deformidades se multiplica por diez cuando el feto está en la posición de nalgas. La forma de la cavidad amniótica tiene una gran influencia en la forma del feto que se encuentra en su interior y depende de muchos factores, entre ellos la forma del útero, el volumen de líquido amniótico, el tamaño y la forma del feto, la presencia de más de un feto, el lugar de implantación de la placenta, la presencia de tumores uterinos, la forma de la cavidad abdominal, que a su vez depende de la pelvis, del promontorio sacro y de los órganos abdominales adyacentes, y la fuerza de la musculatura abdominal.

Es importante determinar si las deformidades se deben a factores intrínsecos o extrínsecos, ya que la mayoría de los niños con deformidades de causas extrínsecas son por lo demás completamente normales y su pronóstico suele ser excelente. La corrección suele ser espontánea. Las deformidades causadas por factores intrínsecos, como las contracturas múltiples de las articulaciones secundarias a defectos en el sistema nervioso central, tienen un pronóstico distinto y de mayor importancia para el niño.

Desestructuración

Los defectos de desestructuración se deben a la destrucción de una parte que se había formado con normalidad. Se conocen al menos dos mecanismos básicos en la etiología. Uno consiste en el estrangulamiento, seguido de la separación o amputación de una estructura desarrollada con normalidad, generalmente un dedo, un brazo o una pierna, provocado por una banda amniótica que flota en el líquido amniótico **(brida amniótica)** (v. figs. 108-1*C* y 108-5). El segundo implica la interrupción del aporte sanguíneo a una parte en desarrollo, con el infarto, la necrosis y la reabsorción consiguientes de las zonas distales al infarto. Si la interrupción del flujo sanguíneo tiene lugar en la primera parte de la gestación, el defecto de desestructuración observado cuando el niño nace suele ser la **atresia** o ausencia de la parte en cuestión. Si el infarto ocurre en etapas más avanzadas, lo más probable es que se encuentre una necrosis. Los factores genéticos no intervienen demasiado en la patogenia de las desestructuraciones; la mayoría son episodios esporádicos en familias por lo demás normales. El pronóstico de un defecto de desestructuración depende totalmente de la magnitud y localización del tejido perdido.

Anomalías múltiples: síndromes y secuencias

La **secuencia** se define como el patrón de anomalías múltiples que surge cuando un defecto primario único en la fase precoz de la morfogénesis produce estas anomalías a través de una cascada de errores secundarios y terciarios de la morfogénesis (v. figs. 108-6 y 108-7). Cuando el médico evalúa a un niño con anomalías múltiples debe diferenciar las que se deben a un solo error localizado de la morfogénesis (una secuencia) de las que constituyen un síndrome malformativo múltiple. En el primer caso, el asesoramiento sobre el riesgo de repetición de las anomalías múltiples depende del riesgo de repetición de la malformación localizada única. La secuencia malformativa de Pierre-Robin es un patrón de anomalías múltiples causadas por hipoplasia mandibular. Como la lengua es relativamente grande para la cavidad bucal, cae hacia atrás (glosoptosis) y bloquea el cierre de las apófisis palatinas posteriores, lo que provoca una hendidura palatina en forma de U. Existen numerosas causas de hipoplasia mandibular y todas se asocian a las características de la secuencia de Pierre-Robin.

MECANISMOS MOLECULARES DE LAS MALFORMACIONES

Errores congénitos del desarrollo

Los genes mutados en los síndromes malformativos (así como los genes cuya expresión está alterada por agentes medioambientales o teratógenos) forman parte de las vías de transducción de señales conservadas, factores de transcripción o proteínas reguladoras necesarias para algunos puntos clave del desarrollo. Debemos considerar las malformaciones como errores congénitos del desarrollo. Al considerar las malformaciones como alteraciones de vías del desarrollo importantes, diseñamos un marco molecular para comprender los defectos al nacer.

booksmedicos.org

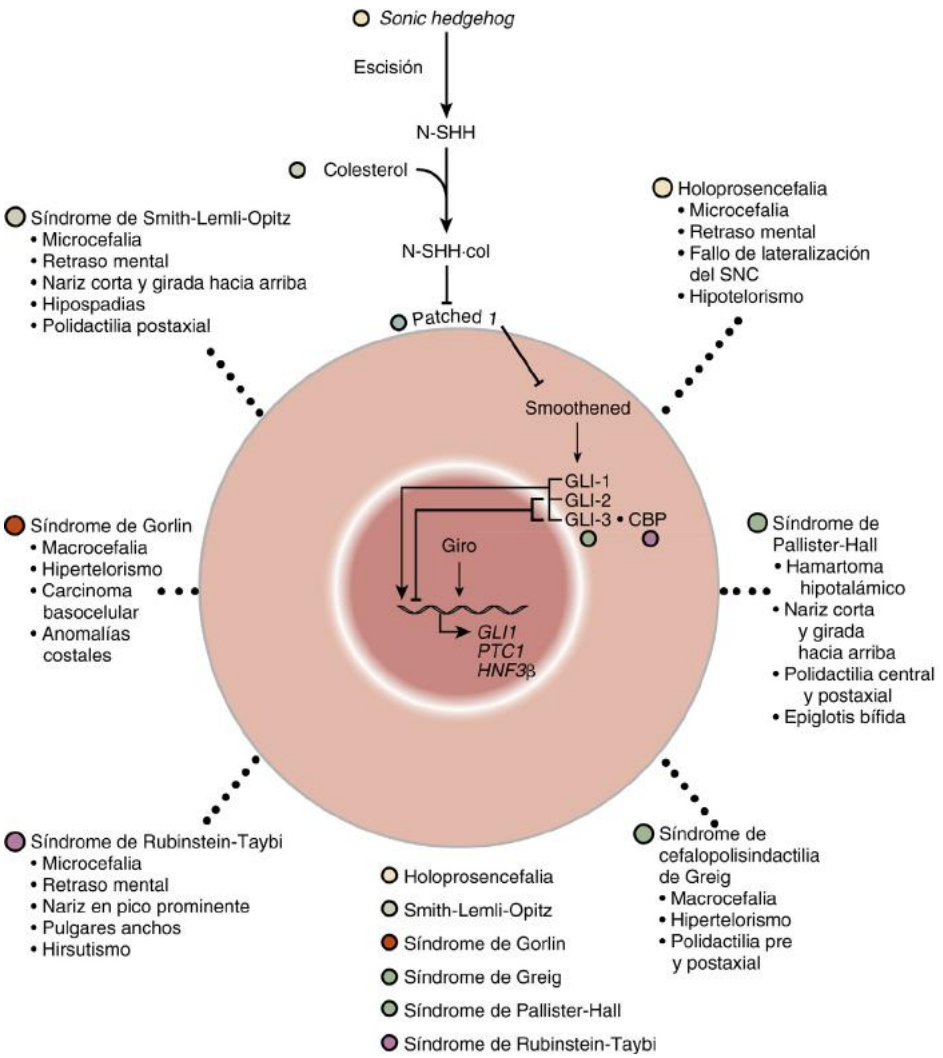

Figura 108-2 Las mutaciones en los genes que actúan juntos en una vía genética del desarrollo suelen tener manifestaciones clínicas solapadas. Se han identificado varios componentes de la vía de *Sonic hedgehog* (SHH) y se han aclarado sus relaciones (v. texto para más detalles). Las mutaciones en varios elementos de esta vía conducen a fenotipos con dismorfismos faciales, observados en la holoprosencefalia, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, el de Gorlin, el síndrome de cefalopolisindactilia de Greig, el síndrome de Pallister-Hall y el de Rubinstein-Taybi.

Modelo de la vía de *Sonic hedgehog* (SHH)

La vía de SHH es importante para el desarrollo durante la embriogénesis porque induce la proliferación controlada en una forma específica para el tejido pertinente; la desorganización de etapas específicas de esta vía conduce a una variedad de trastornos del desarrollo y malformaciones relacionadas (v. fig. 108-2). La activación de esta vía en el adulto produce una proliferación patológica y cáncer. La vía SHH transduce una señal externa en forma de ligando en cambios en la transcripción génica al unir el ligando a receptores celulares específicos. El SHH es un ligando que se expresa en el embrión en muchas áreas importantes para el desarrollo del cerebro, la cara, las extremidades y el intestino. Las mutaciones esporádicas y heredadas causan **holoprosencefalia** (v. figs. 108-2 y 108-6), un defecto grave y variable de la línea media con fenotipos que oscilan desde un incisivo maxilar único con hipotelorismo hasta ciclopía. Mediante escisión proteolítica, el SHH se transforma a una forma activa N-terminal que después se modifica al añadir colesterol. Los defectos en la biosíntesis del colesterol, sobre todo el gen de la delta-7-dehidrocolesterol reductasa, dan lugar al **síndrome de Smith-Lemli-Opitz** (SSLO; v. fig. 108-1). El SSLO se asocia también con holoprosencefalia. La forma activa y modificada del SHH se une a su receptor transmembrana, Patched (PTCH); existen dos miembros de la familia, PTCH-1 y PTCH-2. La unión de SHH a PTCH inhibe la actividad de la proteína transmembrana Smoothened (SMOH) cuya acción es inhibir los objetivos situados corriente abajo en la vía del SHH, la familia GLI de factores de la transcripción. De esta forma, la inhibición de SMOH por PTCH causa una activación de GLI1, GLI2 y GLI3, lo que produce una alteración de la transcripción de los objetivos de GLI. Las mutaciones somáticas inhibidoras en *PTCH-1* y *PTCH-2* actúan como supresores tumorales, mientras que las mutaciones activadoras en SMOH funcionan como oncogenes, sobre todo en los carcinomas basocelulares y los meduloblastomas. Las mutaciones inhibidoras de la línea germinal en *PTCH-1* dan lugar al **síndrome de Gorlin** (v. fig. 108-2), un trastorno autosómico dominante caracterizado por rasgos dismórficos (metacarpianos cortos, defectos costales, cara ancha y anomalías dentales), nevos de células basales que sufren transformación maligna y un mayor riesgo de cánceres como rabdomiosarcoma y meduloblastoma. En varios tumores como glioblastoma, osteosarcoma, rabdomiosarcoma y linfomas de células B se ha encontrado una amplificación de *GLI1*, mientras que en el síndrome de cefalopolisindactilia de Greig (SCPG), el **síndrome de Pallister-Hall** (SPH) y en la polidactilia postaxial tipo A (y A/B) y en la polidactilia preaxial tipo IV (v. fig. 108-2) se han observado mutaciones o alteraciones en *GLI3*. El SCPG consiste en hipertelorismo, sindactilia, polidactilia preaxial, pulgares y dedos gordos anchos. El SPH es un trastorno autosómico dominante caracterizado por polidactilia postaxial, sindactilia, hamartomas hipotalámicos, ano imperforado y, en ocasiones, holoprosencefalia. El GLI3 se une a la CBP, la proteína haploinsuficiente en el **síndrome de Rubinstein-Taybi.** Los trastornos que se deben a mutaciones de los genes que actúan juntos en una vía de desarrollo genética suelen tener manifestaciones clínicas parcialmente solapadas. Estas manifestaciones solapadas se deben a los dominios de expresión de SHH que son importantes para el desarrollo del encéfalo, de la cara, de las extremidades y del intestino en el embrión. Los defectos cerebrales se encuentran en la holoprosencefalia, el SSLO y el SPH. Las anomalías faciales se observan en la holoprosencefalia, el síndrome de Gorlin, el SCPG y el SPH. Los defectos de las extremidades se ven en el SSLO, el síndrome de Gorlin, el SCPG, el SPH y los síndromes con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

polidactilia. La sobreexpresión o las mutaciones activadoras de la vía del SHH conducen a la aparición de cáncer, como el carcinoma basocelular, el meduloblastoma, el glioblastoma y el rabdomiosarcoma.

Se ha demostrado que la vía del SHH interacciona con el cilio primario, y que dicha interacción resulta esencial para transducir la señal extracelular del SHH a través de la maquinaria nuclear. De hecho, se sabe que numerosos trastornos como el síndrome de Bardet-Biedl, el síndrome orofacial-digital de tipo 1 y el síndrome de Joubert se deben a mutaciones en genes que actúan en el cilio primario (tabla 108-4). Estos trastornos muestran un fenotipo solapado con otros fenotipos ya descritos, lo que confirma otra vez que las perturbaciones de las vías del desarrollo conservadas dan lugar a fenotipos solapados.

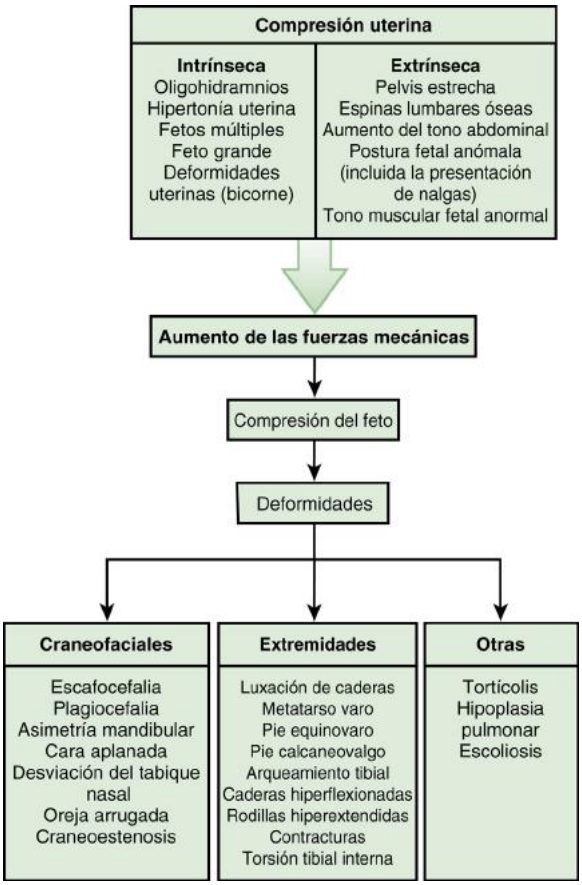

Figura 108-3 Deformidades por compresión uterina. *(De Kliegman RM, Jenson HB, Marcdante KJ y cols., editores:* Nelson essentials of pediatrics, *5.ª ed., Filadelfia, 2005, Saunders.)*

Desequilibrios cromosómicos

Se sabe desde hace más de 50 años que los desequilibrios genómicos que se deben a una copia adicional de un cromosoma humano entero pueden dar lugar a un síndrome característico y reconocible. Como ya se ha comentado previamente, una copia adicional del cromosoma 21 da origen al síndrome de Down (v. cap. 81); la pérdida de uno de los dos cromosomas X da origen al síndrome de Turner (v. en el cap. 81 la des-

Figura 108-4 Secuencia de deformidad por presentación de nalgas.

Figura 108-5 **A,** Secuencia de desestructuración por bridas amnióticas. **B,** Las bridas que comprimen el tobillo dan lugar a deformidades y amputaciones. *(De Jones KJ:* Smith's recognizable patterns of human malformation, *6.ª ed., Filadelfia, 2006, Saunders.)*

booksmedicos.org

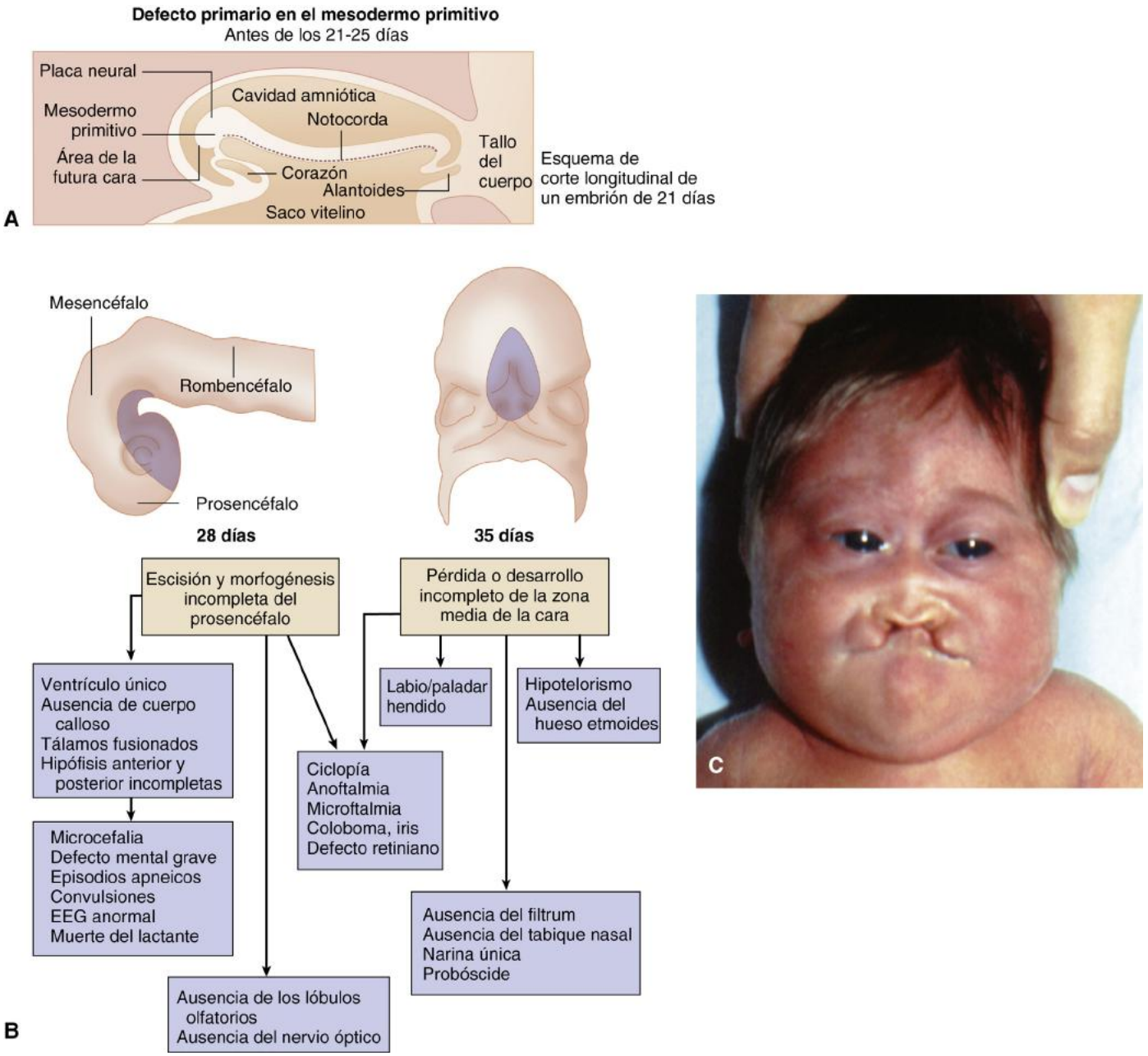

Figura 108-6 Secuencia de holoprosencefalia. **A,** Corte longitudinal esquemático de un embrión de 21 días. **B,** Patogenia de la secuencia del desarrollo. **C,** Individuo afectado. *(De Jones KL, Jones MC, Del Campo M, editores;* Smith's recognizable patterns of human malformation, *7.ª ed., Filadelfia, 2013, Elsevier, fig. 1, págs. 802-803).*

cripción de los síndromes con desequilibrios de un cromosoma entero). Gracias a las técnicas citogenéticas de mayor resolución y a la estandarización de la identificación cromosómica con preparados cromosómicos ha sido posible identificar deleciones y duplicaciones subcromosómicas. Se han identificado una serie de deleciones y duplicaciones recurrentes que daban lugar a síndromes característicos y reconocibles (v. cap. 81, tabla 81-12), como el síndrome de Williams (deleción de 7q11.23), el síndrome de Miller-Dieker (deleción de 17p13.3), el síndrome de Smith-Magenis (deleción de 17p11.2) y el síndrome velocardiofacial/DiGeorge (deleción de 22q11.2). El análisis HGC (o determinación del genotipo basado en el polimorfismo de un solo nucleótido [SNP] con detección de dosis) ha permitido el descubrimiento de microdeleciones y microduplicaciones más pequeñas asociadas a varios defectos del nacimiento, retraso mental y trastornos neuropsiquiátricos. La sensibilidad y la especificidad del análisis HGC están convirtiendo a este método en la técnica de elección para la evaluación inicial del niño con anomalías congénitas múltiples y/o retraso mental; no obstante, es importante señalar que todos los individuos conllevan docenas de microdeleciones y microduplicaciones como variantes de la normalidad. Por tanto, es importante examinar cualquiera de estos hallazgos en los niños con defectos congénitos con bases de datos de las variantes normales detectadas en individuos con dichos defectos al nacer. El análisis HGC es el método preferido para detectar posibles anomalías genómicas asociadas a anomalías congénitas múltiples y/o retraso mental.

ESTUDIO DEL NIÑO DISMÓRFICO

Una manera de estudiar al niño dismórfico es el enfoque del reconocimiento del patrón, donde se comparan las manifestaciones del paciente frente a un conocimiento enorme y memorizado (o almacenado en el ordenador) de los trastornos pleiotrópicos del ser humano. Aunque este enfoque es adecuado para un número pequeño de expertos en dismorfología, los médicos que no son especialistas en este campo pueden usar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

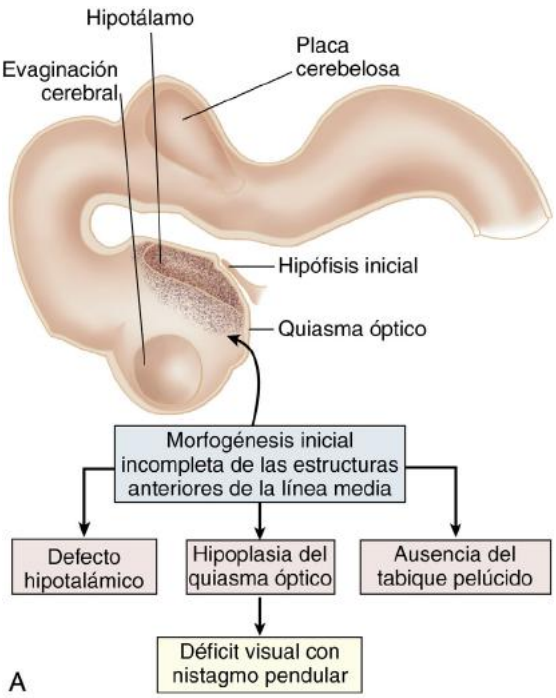

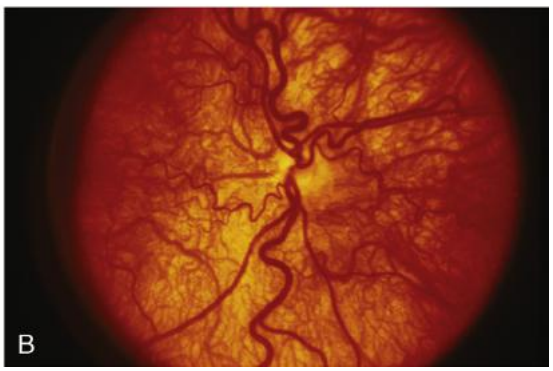

Figura 108-7 Secuencia de displasia septoóptica. **A,** Localización supuesta de un defecto único precoz (área punteada) en una vista sagital de un encéfalo de 38 días. **B,** Fotografía de la retina de un niño de 4 años con secuencia de displasia septoóptica con disminución de la visión, nistagmo pendular y retraso del crecimiento secundario a déficit de hormona del crecimiento hipofisaria. Obsérvese la hipoplasia del nervio óptico y la disposición aberrante de la vasculatura. *(De Jones KL, Jones MC, Del Campo M, editores;* Smith's recognizable patterns of human malformation, *7.ª ed., Filadelfia, 2013, Elsevier, fig. 1, pág. 809).*

el enfoque sistemático del mecanismo genético. Gracias a la recogida y el análisis de los datos clínicos, el pediatra general puede diagnosticar al paciente en casos sencillos o iniciar la derivación a un experto adecuado.

Anamnesis

La anamnesis de un niño con defectos congénitos abarca varios elementos que se relacionan con los factores etiológicos. El primero es el árbol genealógico o los antecedentes familiares para valorar el **patrón hereditario** del trastorno o su ausencia. Para los trastornos que siguen patrones hereditarios mendelianos simples, el reconocimiento de este patrón puede ser fundamental para acotar el diagnóstico diferencial. Muchos de los defectos congénitos frecuentes tienen contribuciones genéticas complejas como la hendidura palatina y la espina bífida aisladas. La detección de un familiar cercano (o el feto de un familiar cercano) afectado por un defecto del nacimiento similar al del niño estudiado puede ser bastante útil. Basta con elaborar un árbol de tres generaciones para este fin (v. cap. 80).

La historia perinatal es un componente esencial (v. cap. 94.1) de la anamnesis. Se debe incluir el historial reproductivo de la madre (útil para detectar abortos recurrentes que pueden ser un signo de un trastorno cromosómico familiar), factores que puedan relacionarse con deformidades o desestructuraciones (oligohidramnios) y exposición materna a fármacos o productos químicos teratógenos (el mercurio de metilo, la isotretinoína y el etanol son causas potenciales de microcefalia). Aunque la detección de teratógenos conocidos es una parte importante de la anamnesis, es imprescindible saber que son muchos más los agentes considerados teratógenos que los confirmados como tales. Se aconseja a los médicos que consulten a los expertos en teratología y fuentes de información especializada como Teris (http://depts.washington.edu/terisdb/) para analizar los teratógenos potenciales específicos.

Un componente final de la anamnesis que suele ser útil es la evolución natural del fenotipo. Los síndromes malformativos causados por aneuploidía o aneusomía cromosómica y los síndromes pleiotrópicos monogénicos suelen ser estacionarios. Aunque los pacientes pueden desarrollar complicaciones con el tiempo, el fenotipo no evoluciona. Por el contrario, los trastornos que causan características dismórficas secundarias a alteraciones metabólicas (síndrome de Hunter, síndrome de Sanfilippo) son leves o pasan desapercibidos al nacer el niño y evolucionan implacablemente, produciendo un deterioro del paciente con el paso del tiempo.

Exploración física

La exploración física es fundamental para establecer el diagnóstico de un síndrome dismórfico. El elemento esencial de la evaluación es la valoración objetiva de la estructura del niño. El médico debe catalogar de manera organizada y sistemática el tamaño y la estructura de las diferentes partes del organismo. La familiaridad con la nomenclatura de los signos dismórficos (tabla 108-5) es de gran utilidad. El tamaño y la forma de la cabeza son importantes, ya que muchos niños con síndrome de Down presentan una microcefalia y una braquicefalia leves (acortamiento de la medida anteroposterior del cráneo). La posición y forma de los ojos son signos útiles para muchos trastornos. Existen varias normas de referencia para comparar las medidas físicas pediátricas (p. ej., distancia interpupilar). También es útil establecer categorías para las anomalías como defectos congénitos «mayores» y «menores». Los primeros son los que causan disfunción (ausencia de un dedo) o requieren corrección quirúrgica (polidactilia), y los menores no alteran la función ni requieren corrección quirúrgica (sindactilia cutánea leve) (tabla 108-6 y fig. 108-8). Al catalogar cada parámetro físico disponible, el médico puede reconocer el diagnóstico o, al menos, tener información suficiente para mantener una conversación inteligente sobre el paciente con el experto.

Estudios con técnicas de imagen

Los estudios con técnicas de imagen pueden resultar esenciales para el diagnóstico de un trastorno dismórfico. Si se observa una talla baja o desproporcionada (tronco largo y extremidades cortas) debe realizarse una exploración de todo el esqueleto, ya que puede aportar muchas anomalías que pueden utilizarse para acotar el diagnóstico diferencial. En los casos en los que se detectan signos o síntomas neurológicos patológicos está indicado un estudio con técnicas de imagen del sistema nervioso central. Algunos niños con microcefalia pueden presentar migración cortical anómala (lisencefalia), que acota de forma notable el diagnóstico diferencial de microcefalia. Otros estudios como la ecocardiografía y la ecografía renal pueden servir para identificar malformaciones mayores o menores adicionales.

Pruebas de laboratorio

La evaluación con pruebas de laboratorio del niño dismórfico es útil pero compleja. La citogenética con cariotipo de leucocitos periféricos con tinción de Giemsa (o análisis cromosómico) ha sido la prueba de referencia y se ha llevado a cabo en la mayoría de los estudios de los niños dismórficos (tabla 108-7). El análisis HGC y el genotipo del SNP con **variación en el número de copia** (detección de dosis) son los métodos más sensibles para detectar alteraciones citogenómicas asociadas a anomalías congénitas múltiples. Una razón práctica para solicitar estudios citogenéticos en la fase inicial del diagnóstico es que el proceso diagnóstico tarda normalmente unos 7-12 días hasta que se obtienen resultados.

Para muchos trastornos se dispone de pruebas moleculares para detectar mutaciones que causan síndromes de anomalías del desarrollo

booksmedicos.org

Tabla 108-4 Enfermedades y síndromes de la infancia asociados a ciliopatías motoras y sensitivas

CILIOPATÍA PEDIÁTRICA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	GEN (GENES)
MOTORAS		
Discinesia ciliar primaria	Bronquitis crónica, rinosinusitis, otitis media, defectos de lateralidad, infertilidad, CC	*DNAI1, DNAH5, DNAH11, DNAI2, KTU, TXNDC3, LRRC50, RSPH9, RSPH4A, CCDC40, CCDC39*
SENSITIVAS		
Nefropatía poliquística autosómica recesiva	Nefropatía fibroquística, fibrosis hepática congénita	*PKHD1*
Nefronoftisis	Nefropatía fibroquística, nefritis intersticial, fibrosis hepática congénita, retinitis pigmentosa	*NPHP1-8, ALMS1, CEP290*
Síndrome de Bardet-Biedl	Obesidad, polidactilia, déficit intelectual, retinitis pigmentosa, anomalías renales, anosmia, CC	*BBS1, MKS1, MKS3, CEP290*
Síndrome de Meckel-Gruber	Nefropatía fibroquística, polidactilia, déficit intelectual, anomalías del SNC, CC, labio/paladar hendido	*MKS1-6, CC2D2A, CEP290, TMEM216*
Síndrome de Joubert	Anomalías del SNC, déficit intelectual, ataxia, retinitis pigmentosa, polidactilia, labio/paladar hendido	*NPHP1, JBTS1, JBTS3, JBTS4, CORS2, AHI1, CEP290, TMEM216*
Síndrome de Alstrom	Obesidad, retinitis pigmentosa, diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipogonadismo, displasia esquelética, miocardiopatía, fibrosis pulmonar	*ALMS1*
Síndrome orofaciodigital tipo 1	Polidactilia, sindactilia, labio/paladar hendido, anomalías del SNC, déficit intelectual, nefropatía fibroquística	*OFD1*
Síndrome de Ellis van Creveld	Condrodistrofia, polidactilia, displasia ectodérmica, CC	*EVC, EVC2*
Distrofia torácica asfixiante de Jeune	Tórax estrecho, nefropatía fibroquística, retinitis pigmentosa, enanismo, polidactilia	*IFT80*
Síndrome de Sensenbrenner	Dolicocefalia, displasia ectodérmica, displasia dental, tórax estrecho, nefropatía fibroquística, CC	*IFT122, IFT43, WDR35*
Síndromes de costilla corta-polidactilia	Tórax estrecho, enanismo de extremidades cortas, polidactilia, displasia renal	*WDR35, DYNC2H1, NEK1*

CC, cardiopatía congénita; SNC, sistema nervioso central.
De Ferkol TW, Leigh MW: Ciliopathies: the central role of cilia in a spectrum of pediatric disorders. J Pediatr *160:366-371, 2012.*

Tabla 108-5 Definiciones de signos clínicos frecuentes de síndromes dismórficos

SIGNO	DEFINICIÓN
Braquicefalia	Acortamiento de la forma de la cabeza de delante hacia atrás a lo largo del plano sagital; la parte posterior del cráneo y la cara están más aplanadas de lo habitual
Braquidactilia	Dedos cortos
Camptodactilia	Flexión permanente de uno o más dedos de la mano asociada a falta del pliegue de la falange proximal que indica la ausencia de movimiento del dedo desde antes de la octava semana de gestación
Clinodactilia	Curvamiento medial o lateral de los dedos de la mano (generalmente hace referencia al 5.° dedo)
Escafocefalia	Alargamiento de la cabeza desde delante hacia atrás en el plano sagital; la mayor parte de los cráneos normales son escafocéfalos. También se denomina dolicocefalia
Escroto en «chal»	La piel del escroto se une alrededor de la cara superior del pene y representa un trastorno leve de la migración completa de los pliegues labioescrotales
Fisuras palpebrales cortas	Acortamiento de la distancia horizontal del ojo medida desde el ángulo palpebral interno al externo
Hipertelorismo ocular	Aumento de la distancia entre las pupilas de ambos ojos, también conocida como distancia interpupilar
Hipoplasia ungueal	Uña inusualmente pequeña en un dedo
Manchas de Brushfield	Anillos con puntos blancos situados a dos tercios de distancia de la periferia del iris
Melia	Sufijo que significa «miembro» (p. ej., amelia: falta de un miembro; braquimelia: miembro corto)
Orejas de implantación baja	Hace referencia a la situación en la que el hélix se une al cráneo por debajo de un plano horizontal que es una extensión de la línea que atraviesa los dos ángulos palpebrales internos del ojo
Pico de viuda	Proyección hacia delante del pelo del cuero cabelludo, en forma de V, en la línea media de la región frontal. Representa una intersección en la parte superior de la frente de los campos bilaterales en los que hay supresión de crecimiento de pelo periocular. Suele producirse porque los campos están muy separados, como en el hipertelorismo ocular
Plagiocefalia	Asimetría de la forma de la cabeza en los planos sagital o coronal; puede deberse a asimetría en el cierre de la sutura o en el crecimiento del cerebro
Polidactilia postaxial	Dedo extra en la cara lateral de la mano o el pie
Polidactilia preaxial	Dedo extra en la cara medial de la mano o el pie
Rafes palatinos laterales prominentes	Crecimiento excesivo relativo de los rafes palatinos laterales debido a una menor fuerza ejercida por la lengua sobre el paladar duro
Remolino de pelo sobre la zona parietal posterior	En el 95% de los casos, un único remolino se localiza hacia la derecha o izquierda de la línea media y a unos 2 cm por delante de la fontanela parietal posterior. El remolino representa el punto en el que la piel de la parte posterior del cuero cabelludo fue sometida a gran presión durante el crecimiento del cerebro entre las semanas 10 y 16 del desarrollo fetal. Una posición anómala del remolino refleja un defecto precoz en el desarrollo del cerebro
Sindactilia	Separación incompleta de los dedos de las manos y los pies. Lo más frecuente es que ocurra entre el tercer y cuarto dedo de la mano y entre el segundo y tercer dedo del pie
Sinofridia	Cejas que se juntan en la línea media
Telecanto	Desplazamiento externo del ángulo palpebral interno del ojo. La distancia entre los ángulos palpebrales internos está aumentada, pero la distancia entre las pupilas es normal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.
booksmedicos.org

Tabla 108-6 Anomalías menores y variantes fenotípicas*

CRANEOFACIALES
Fontanela grande
Puente nasal plano o bajo
Nariz en silla de montar, girada hacia arriba
Micrognatia leve
Aplasia cutánea del cuero cabelludo
OCULARES
Pliegues internos del epicanto
Telecanto
Fisuras palpebrales diagonales
Hipertelorismo
Manchas de Brushfield
AUDITIVAS
Pérdida del pliegue del hélix
Pabellón auricular rotado hacia atrás
Zona preauricular con o sin plicomas auriculares
Orejas pequeñas
Surco o seno auricular (preauricular)
Pliegue del hélix
Tubérculo de Darwin
Oreja arrugada
Tamaños asimétricos de las orejas
Orejas de implantación baja
CUTÁNEAS
Hoyuelos sobre los huesos
Hemangiomas capilares (cara, parte posterior del cuello)
Melanosis dérmica (afroamericanos, asiáticos)
Hoyuelo sacro
Nevos pigmentados
Piel redundante
Piel marmórea
MANOS
Pliegues simiescos
Pliegues palmares superiores
Clinodactilia del quinto dedo
Hiperextensibilidad de los pulgares
Pliegue de flexión único del quinto dedo (hipoplasia de la falange media)
Sindactilia cutánea parcial
Polidactilia
Pulgar corto y ancho
Uñas estrechas e hiperconvexas
Uñas hipoplásicas
Camptodactilia
Cuarto dedo corto
PIES
Sindactilia parcial del segundo y tercer dedo
Longitud asimétrica de los dedos
Clinodactilia del segundo dedo
Dedos montados
Hipoplasia ungueal
Espacio amplio entre el dedo gordo y el segundo dedo
Profundo pliegue plantar entre el dedo gordo y el segundo dedo
OTRAS
Pie calcaneovalgo leve
Hidrocele
Escroto en chal
Hipospadias
Hipoplasia de los labios mayores

*Alrededor del 15% de los recién nacidos tiene una anomalía menor, el 0,8% tiene dos anomalías menores y el 0,5% tiene tres. Si se observan dos anomalías menores, la probabilidad de un síndrome subyacente o de una anomalía mayor (cardiopatía congénita, renal, del sistema nervioso central, límbica) es cinco veces mayor que en la población general. Si existen tres anomalías menores, la probabilidad de que haya una mayor es del 20-30%.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, Elsevier Saunders, 2004.*

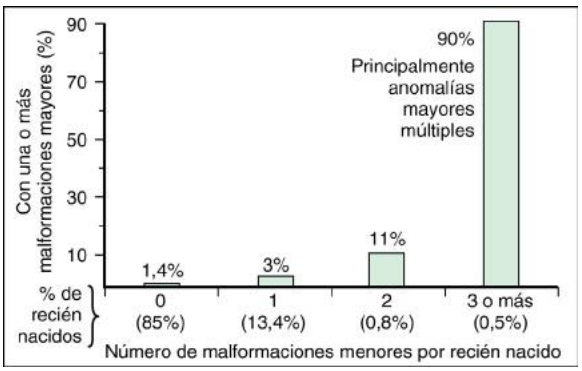

Figura 108-8 Frecuencia de malformaciones mayores con respecto al número de anomalías menores detectadas en un recién nacido concreto. *(De Marden PM, Smith DW, McDonald MJ: Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations: a study of 4,412 babies by surface examination for anomalies and buccal smear for sex chromatin.* J Pediatr *64:357,1964.)*

Tabla 108-7 Indicaciones clínicas para el análisis del cariotipo*

Al menos una malformación mayor y dos menores
Al menos dos malformaciones mayores
Retraso del desarrollo o del crecimiento con dos o más anomalías mayores o menores

**Nota:* son recomendaciones y la prudencia indica el uso del análisis cromosómico en casos que no cumplen estas indicaciones generales. Estas normas son para situaciones en las que es muy recomendable realizar el análisis.

pleiotrópico. No obstante, en la mayoría de los casos esas pruebas no deben realizarse como pruebas de cribado, sino solicitarse después de acotar bien el diagnóstico diferencial. Cada vez se está usando más la secuenciación de ADN genómico de alto rendimiento (secuencia del exoma o secuencia de la totalidad del genoma) como herramienta diagnóstica.

Históricamente, los trastornos metabólicos y dismórficos se consideraban clases distintas de la enfermedad. Sin embargo, como ocurre en el caso del SSLO, las anomalías metabólicas del feto pueden causar malformaciones. Debe realizarse un estudio metabólico general, a menos que el diagnóstico diferencial conduzca al médico a sospechar una enfermedad no metabólica.

Diagnóstico

El médico que realiza la exploración debe recoger la información relativa al árbol genealógico y la anamnesis perinatal y pediátrica (en caso de niños mayores) y debe tener una visión de la evolución natural del trastorno. En ese punto, el médico ha explorado al niño, ha identificado las características físicas anormales, ha obtenido los estudios de imagen adecuados y dispone de las primeras interpretaciones.

El médico debe organizar entonces la información según su especificidad en posibles procesos fisiopatológicos del desarrollo. La valoración de la especificidad debe ser la más sencilla. Si el niño tiene un conducto arterioso permeable, un retraso del crecimiento leve, una microcefalia leve y holoprosencefalia (hallazgo en la RM de incapacidad de lateralizar el prosencéfalo), micropene y ptosis se puede dar prioridad a estos signos. El conducto arterioso permeable, la ptosis, el retraso del crecimiento leve y la microcefalia leve son signos inespecíficos (están presentes en muchos trastornos y a menudo aparecen como características aisladas que no forman parte de un síndrome), mientras que la holoprosencefalia y el micropene están presentes en muy pocos síndromes y no son nunca variables normales. Al detectarlos, el médico puede buscar trastornos que se acompañen de estos dos signos, bien manualmente buscando las características en el índice de un libro de texto como el *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, bien mediante una base de datos informatizada como la base de datos de dismorfología de Winter-Baraitser (http://www.lmdatabases.com/about_lmd.html). La búsqueda

booksmedicos.org

de trastornos con ambos signos da lugar a una lista corta de tan sólo 21 trastornos. Uno de ellos es el SSLO. La identificación de este posible diagnóstico hace que el médico vuelva a la cabecera del paciente, se dé cuenta de que muchas de las características inespecíficas del niño son frecuentes en el SSLO y realice una tentativa diagnóstica preliminar de este trastorno. Aunque la holoprosencefalia es una manifestación poco característica del SSLO, tiene sentido dada la relación patogénica entre el gen *Sonic hedgehog* y la biosíntesis de colesterol. Como este trastorno se debe a mutaciones en el gen de la delta-7-dehidrocolesterol reductasa y se asocia a grandes cantidades de 7-deshidrocolesterol, el pediatra puede iniciar una consulta con el genetista clínico sobre un posible SSLO. Entonces el experto confirmará el diagnóstico y se empezará el proceso de identificación de un laboratorio para comprobarlo.

Tratamiento y consejo genético

El tratamiento del paciente y el consejo genético son aspectos esenciales del estudio del paciente dismórfico. Los niños con síndrome de Down tienen una incidencia alta de hipotiroidismo y los niños con acondroplasia de contractura de la unión cervicomedular. En este punto reside uno de los muchos beneficios del diagnóstico precoz y preciso, porque el seguimiento previo y la monitorización médica de pacientes con riesgos específicos de determinados síndromes pueden prolongar y mejorar su calidad de vida. Cuando se realiza un diagnóstico, el médico puede consultar la información publicada acerca de la evolución natural y el tratamiento de algunos síndromes especiales en artículos, libros de referencia de genética y, en el caso de los trastornos más comunes, en libros de pediatría generales.

El segundo beneficio importante del diagnóstico preciso es que aporta información para calcular el riesgo de recurrencia. Es posible que los trastornos genéticos puedan causar efectos directos en un solo miembro de la familia, pero el diagnóstico de la enfermedad tiene consecuencias para toda ella. Uno o ambos progenitores pueden ser portadores; los hermanos pueden ser portadores o pueden querer saber si tienen riesgo cuando lleguen a su edad fértil. La previsión del riesgo de recurrencia es un aspecto del consejo genético que debe formar parte de todas las evaluaciones de las familias afectadas por un defecto genético al nacer u otros trastornos hereditarios (v. cap. 77).

A medida que mejore nuestro conocimiento sobre la fisiopatología subyacente de los trastornos genéticos, y en particular de las vías del desarrollo que están desorganizadas por genes mutantes, será probable identificar dianas terapéuticas potenciales susceptibles de intervención farmacológica. Una vez ideadas estas terapias potenciales, la delineación precisa del síndrome responsable para las anomalías congénitas múltiples mostradas por un individuo conducirá a la instauración de la intervención adecuada para modular los síntomas, o incluso para mejorar aspectos del fenotipo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **109**

Infecciones del recién nacido

Barbara J. Stoll y Andi L. Shane

109.1 Patogenia y epidemiología

A pesar de los adelantos asistenciales maternos y neonatales, las infecciones son una causa frecuente e importante de morbilidad y mortalidad neonatal y del lactante. Hasta el 2% de los fetos adquiere una infección en el interior del útero, y hasta el 10% de los neonatos sufre una infección durante su primer mes de vida. Las infecciones neonatales tienen varios rasgos excepcionales:

1. Los microorganismos infecciosos se pueden transmitir desde la madre al feto o al recién nacido por diversas vías.
2. Los fetos y los recién nacidos tienen menos capacidad para responder a la infección debido a su inmadurez inmunológica, sobre todo los recién nacidos pretérmino.
3. Diversos trastornos coexistentes suelen complicar el diagnóstico y tratamiento de las infecciones neonatales.
4. Las manifestaciones clínicas de las infecciones neonatales varían desde procesos subclínicos hasta manifestaciones leves o graves de infección focal o sistémica y, con poca frecuencia, pueden producirse síndromes congénitos debido a una infección intrauterina. El momento de la exposición, la cantidad de microorganismos inoculados, el estado inmunitario y la virulencia del microorganismo etiológico influyen en la expresión de la enfermedad.
5. Muchas veces, durante la gestación no se diagnostica la infección materna que constituye la fuente de una afectación transplacentaria del feto, ya que la madre estuvo asintomática o presentó signos y síntomas inespecíficos en el momento de la infección aguda.
6. Una gran variedad de microorganismos etiológicos infectan al recién nacido, como bacterias, virus, hongos, protozoos y micoplasmas.

Los recién nacidos inmaduros de muy bajo peso en el momento del nacimiento (MBPN) han mejorado su supervivencia, pero permanecen en el hospital durante bastante tiempo en un medio que les plantea un alto riesgo de infecciones adquiridas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

109.2 Vías de transmisión y etiopatogenia

PATOGENIA DE LA INFECCIÓN INTRAUTERINA

La infección intrauterina es el resultado de una infección materna clínica o subclínica que puede deberse a diversos microorganismos (citomegalovirus [CMV], *Treponema pallidum, Toxoplasma gondii,* virus de la rubéola, de la varicela, parvovirus B19) y de la correspondiente transmisión hematógena transplacentaria al feto. La infección transplacentaria puede suceder en cualquier instante de la gestación, y sus signos y síntomas estar presentes en el momento del parto o tardar meses o años en manifestarse (fig. 109-1). La infección puede dar lugar a un aborto espontáneo precoz, a una malformación congénita, a un retraso del crecimiento intrauterino, a un parto prematuro, a la muerte fetal, a un cuadro agudo o tardío durante el período neonatal o a una infección asintomática persistente con secuelas en el curso de la vida. En algunos casos no se perciben efectos manifiestos en el recién nacido.

El momento de la infección en el transcurso del embarazo influye en sus consecuencias. La infección en el primer trimestre puede alterar la embriogénesis, con las correspondientes malformaciones congénitas (rubéola congénita) (v. cap. 247). En el tercer trimestre muchas veces da origen a una infección activa en el momento del parto (toxoplasmosis, sífilis) (v. caps. 290 y 218). Las infecciones que se producen al final de la gestación pueden provocar un retraso en las manifestaciones clínicas hasta cierto tiempo después del nacimiento (sífilis).

La infección de la madre es un requisito necesario para que se produzca la infección transplacentaria. La inmunidad materna es eficaz contra determinados microorganismos etiológicos (rubéola) y sus anticuerpos protegen al feto. Frente a otros (CMV), los anticuerpos maternos pueden mejorar el desenlace de la infección o carecer de efectos sobre él (v. cap. 255). Incluso aunque no haya anticuerpos maternos, la transmisión transplacentaria de la infección a un feto es variable, porque la placenta puede funcionar como una barrera eficaz.

PATOGENIA DE LA INFECCIÓN BACTERIANA ASCENDENTE

En la mayoría de los casos, el feto o el recién nacido no se exponen a una posible bacteria patógena hasta que se rompen las membranas y pasa a través del canal del parto y/o accede al medio extrauterino. El canal del parto humano está colonizado por microorganismos aerobios y anaerobios que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ang ES Jr, Gluncic V, Duque A, et al: Prenatal exposure to ultrasound waves impacts neuronal migration in mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:12903-12910, 2006.

Boyle RJ: Effects of certain prenatal drugs on the fetus and newborn, *Pediatr Rev* 23:17-24, 2002.

Breen DP, Davenport RJ: Teratogenicity of antiepileptic drugs, *BMJ* 333:615-616, 2006.

Cassidy SB, Allanson JE: *Management of genetic syndromes*, Hoboken, NJ, 2005, Wiley-Liss.

Cohen MM Jr: Asymmetry: molecular, biologic, embryopathic, and clinical perspectives, *Am J Med Genet* 101:292-314, 2001.

Cohen MM Jr: An introduction to sonic hedgehog signaling. In Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A, editors: *Inborn errors of development: the molecular basis of clinical disorders of morphogenesis*, New York, 2004, Oxford University Press.

Emanuel M, Rawlins M, Duff G: Thalidomide and its sequelae, *Lancet* 380:781-783, 2012.

Engelen E, Akinci U, Bryne JC, et al: Sox2 cooperates with Chd7 to regulate genes that are mutated in human syndromes, *Nat Genet* 43:607-611, 2011.

Epstein CJ: Human malformations and their genetic basis. In Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A, editors: *Inborn errors of development: the molecular basis of clinical disorders of morphogenesis*, New York, 2004, Oxford University Press.

Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A, editors: *Inborn errors of development: the molecular basis of clinical disorders of morphogenesis*, New York, 2004, Oxford University Press.

Ferkol TW, Leigh MW: Ciliopathies: the central role of cilia in a spectrum of pediatric disorders, *J Pediatr* 160:366-371, 2012.

Gleeson JG: LIS1 and DCX and classical lissencephaly. In Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A, editors: *Inborn errors of development: the molecular basis of clinical disorders of morphogenesis*, New York, 2004, Oxford University Press.

Hall JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE: *Handbook of normal physical measurements*, New York, 1989, Oxford Medical Publications.

Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N: Ciliopathies, *N Engl J Med* 364:1533-1542, 2011.

Holmes LB: Inborn errors of morphogenesis: a review of localized hereditary malformations, *N Engl J Med* 291:763-773, 1974.

Irons M: DHCR7 and the Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome. In Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A, editors: *Inborn errors of development: the molecular basis of clinical disorders of morphogenesis*, New York, 2004, Oxford University Press.

Jones KL, Jones MC, Del Campo M: *Smith's recognizable patterns of human malformation*, ed 7, Philadelphia, 2013, WB Saunders.

Lu X, Shaw CA, Patel A, et al: Clinical implementation of chromosomal microarray analysis: summary of 2513 postnatal cases, *PLoS ONE* 2:e327, 2007.

Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, et al: Spina bifida, *Lancet* 364:1885-1895, 2004.

Morain S, Greene MF, Mello MM: A new era in noninvasive prenatal testing, *N Engl J Med* 369:499-501, 2013.

Mulliken JB: The craniofacial surgeon as amateur geneticist, *J Craniofac Surg* 13:3-17, 2002.

Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, et al: Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder, *Nat Genet* 42:30-35, 2010.

Oskarsdottir S, Persson C, Eriksson BO, et al: Presenting phenotype in 100 children with 22q11 deletion syndrome, *Eur J Pediatr* 164:146-153, 2005.

Park SM, Mathur R, Smith GCS: Congenital anomalies after treatment for infertility, *BMJ* 333:665-666, 2006.

Petrij F, Breuning MH, Hennekam RCM, et al: CBP and the Rubinstein-Taybi syndrome. In Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A, editors: *Inborn errors of development: the molecular basis of clinical disorders of morphogenesis*, New York, 2004, Oxford University Press.

Plunkett KS, Simpson JL: A general approach to genetic counseling, *Obstet Gynecol Clin North Am* 29:265-276, 2002.

Quinlan RJ, Tobin JL, Beales PL: Modeling ciliopathies: primary cilia in development and disease, *Curr Top Dev Biol* 84:249-310, 2008.

Rauch A, Hoyer J, Guth S, et al: Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation, *Am J Med Genet A* 140:2063-2074, 2006.

Sharp AJ, Locke DP, McGrath SD, et al: Segmental duplications and copy-number variation in the human genome, *Am J Hum Genet* 77:78-88, 2005.

Sheridan E, Wright J, Small N, et al: Risk factors for congenital anomaly in a multiethnic birth cohort: an analysis of the born in Bradford study, *Lancet* 382:1350-1358, 2013.

Smith LK, Budd JLS, Field DJ, et al: Socioeconomic inequalities in outcome of pregnancy and neonatal mortality associated with congenital anomalies: population based study, *BMJ* 343:d4306, 2011.

Southland AE, Edelman LJ, Gelb BD: Role of copy number variants in structural birth defects, *Pediatrics* 129:755-763, 2012.

Turnpenny PD, Kusumi K: DLL3 and spondylocostal dysostosis. In Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A, editors: *Inborn errors of development: the molecular basis of clinical disorders of morphogenesis*, New York, 2004, Oxford University Press.

Villavicencio EH, Walterhouse DO, Iannaccone PM: The sonic hedgehog-patched-GLI pathway in human development and disease, *Am J Hum Genet* 67:1047-1054, 2000.

Wagenstaller J, Spranger S, Lorenz-Depiereux B, et al: Copy-number variations measured by single-nucleotide-polymorphism oligonucleotide arrays in patients with mental retardation, *Am J Hum Genet* 81:768-779, 2007.

Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al: Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome, *Lancet* 362:1366-1373, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, et al: Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis, *Pediatrics* 121:689-696, 2008.

Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, et al: Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003, *Pediatrics* 116:595-602, 2005.

Corey L, Wald A: Maternal and neonatal herpes simplex virus infections, *N Engl J Med* 361:1376-1384, 2009.

Darville T: Chlamydia trachomatis infections in neonates and young children, *Semin Pediatr Infect Dis* 16:235-244, 2005.

Lukacs SL, Schrag SJ: Clinical sepsis in neonates and young infants, United States, 1988-2006, *J Pediatr* 160:960-965, 2012.

MacMahon E: Investigating the pregnant woman exposed to a child with a rash, *BMJ* 344:e1790, 2012.

PrabhuDas M, Adkins B, Gans H, et al: Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines, *Nat Immunol* 12:189-194, 2011.

Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al: Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 96:F9-F14, 2011.

Williams EJ, Embleton ND, Clark JE, et al: Viral infections: contributions to late fetal death, stillbirth, and infant death, *J Pediatr* 163:424-428, 2013.

Zaidi AKM, Thaver D, Asas S, et al: Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries, *Pediatr Infect Dis J* 28:S10-S18, 2009.

booksmedicos.org

pueden dar lugar a una infección amniótica ascendente, a la colonización del recién nacido durante el parto, o a ambas. La transmisión vertical de los microorganismos bacterianos que infectan el líquido amniótico y el canal vaginal, o ambos, puede producirse en el interior del útero o, más a menudo, durante el trabajo de parto y el alumbramiento, o en ambas situaciones (fig. 109-2). La **corioamnionitis** es el resultado de una invasión microbiana del líquido amniótico, por lo general como consecuencia de una rotura prolongada de las membranas corioamnióticas. La infección amniótica también puede producirse cuando las membranas están aparentemente íntegras o llevan poco tiempo rotas. El término *corioamnionitis* se refiere al síndrome clínico de infección intrauterina que consiste en fiebre materna, con o sin signos locales o generales de corioamnionitis (dolor a la palpación uterina, secreción vaginal fétida/líquido amniótico fétido, leucocitosis materna, taquicardia materna y/o fetal). La corioamnionitis también puede ser asintomática y se diagnostica mediante análisis del líquido amniótico o examen anatomopatológico de la placenta. La histología de la corioamnionitis se relaciona inversamente con la edad gestacional en el parto (fig. 109-3) y directamente con la duración de la rotura de membranas. Antes se hablaba de rotura prolongada de membranas cuando superaba las 24 horas, ya que siempre hay signos microscópicos de inflamación de las membranas si se rebasa este plazo. Sin embargo, a las 18 horas de producirse la rotura aumenta mucho la incidencia de una enfermedad de comienzo precoz por estreptococos del grupo B (EGB). El punto de corte actual para un riesgo de infección neonatal alto se sitúa pasadas las 18 horas.

La colonización bacteriana no siempre condiciona una enfermedad. No se conocen bien los factores que influyen para que el recién nacido contraiga un cuadro patológico una vez colonizado, pero entre ellos están la prematuridad, las enfermedades subyacentes, los procedimientos cruentos, la cuantía de microorganismos inoculados, la virulencia del microorganismo infectante, la predisposición genética, el sistema inmunitario innato, la respuesta del huésped y los anticuerpos maternos transplacentarios (fig. 109-4). La aspiración o ingestión de bacterias en el líquido amniótico puede conducir a una neumonía congénita o a una infección sistémica, con síntomas que se hacen patentes antes del parto (pérdida de bienestar fetal, taquicardia), durante el parto (incapacidad

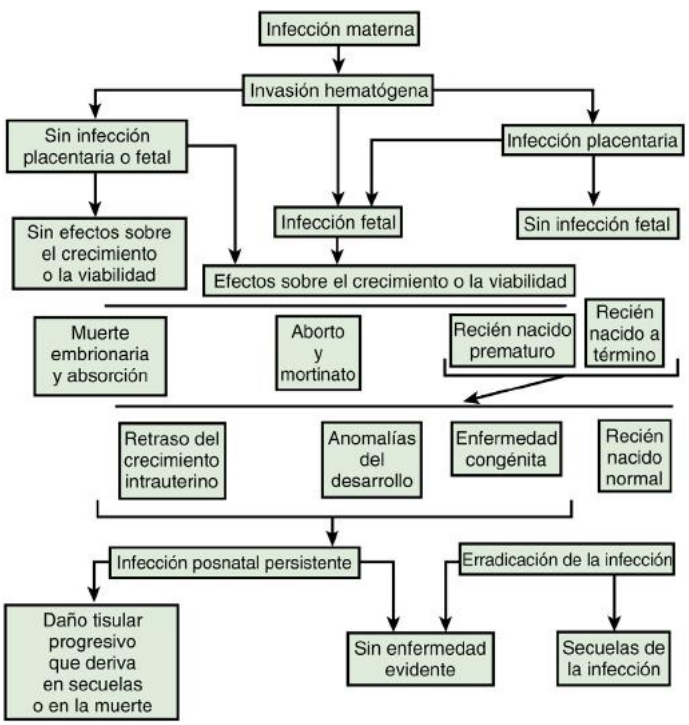

Figura 109-1 Patogenia de las infecciones hematógenas transplacentarias. *(De Klein JO, Remington JS: Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. En Remington JS, Klein JO, editores:* Infectious diseases of the fetus and newborn infant, *5.ª ed., Filadelfia, 2002, WB Saunders.)*

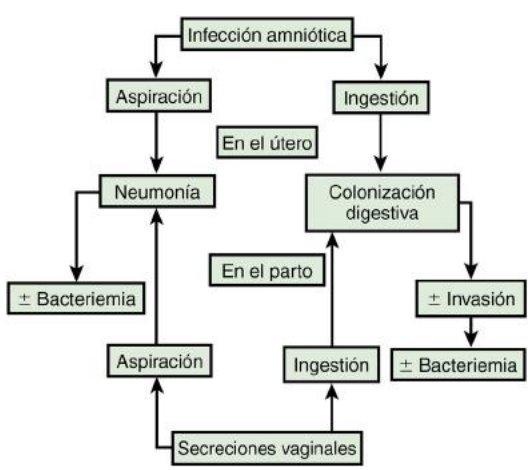

Figura 109-2 Vías de una infección ascendente o durante el parto.

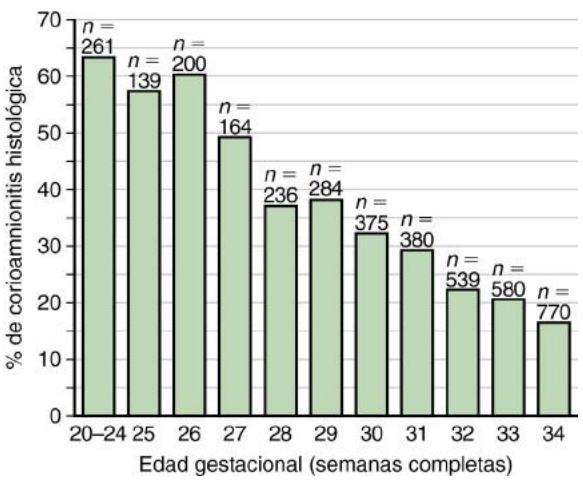

Figura 109-3 Corioamnionitis histológica en recién nacidos pretérmino según la edad gestacional (*n* = 3.928 recién nacidos). *(De Lahra MM, Jeffery HE: A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth,* Am J Obstet Gynecol *190:147–151, 2004.)*

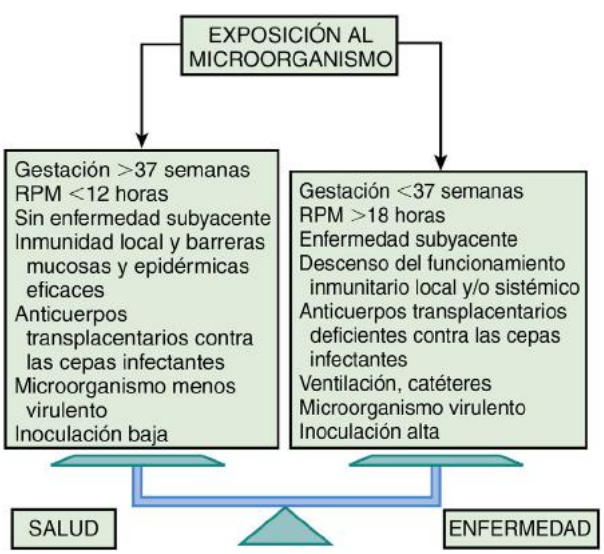

Figura 109-4 Factores que influyen en el equilibrio entre salud y enfermedad en los recién nacidos expuestos a un patógeno potencial. RPM, rotura prematura de membranas. *(Adaptada de Baker CJ: Group B streptococcal infections,* Clin Perinatol *24:59–70, 1997.)*

booksmedicos.org

para respirar, dificultad respiratoria, shock) o después de un período de latencia de unas pocas horas (dificultad respiratoria, shock). Cuando esta aspiración o ingestión tienen lugar durante el parto puede traducirse en una infección en un plazo de 1-2 días.

La reanimación en el parto, sobre todo si conlleva intubación endotraqueal, la introducción de un catéter en los vasos umbilicales, o ambas maniobras, se asocian a un mayor riesgo de infección bacteriana. La explicación de este hecho radica en la presencia de una infección en el momento del parto o en su adquisición durante los procedimientos cruentos asociados a la reanimación.

PATOGENIA DE LAS INFECCIONES POSNATALES DE COMIENZO TARDÍO

Tras el parto, los recién nacidos se ven expuestos a microorganismos infecciosos de la unidad de neonatos o de su comunidad (incluida la familia). Las infecciones posnatales se pueden transmitir por contacto directo con el personal del hospital, con la madre o con otros miembros de la familia; también pueden provenir de la leche materna (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], CMV), o de fuentes inanimadas, como el material contaminado. La procedencia más frecuente de las infecciones posnatales en recién nacidos hospitalizados es la contaminación por las manos de los profesionales sanitarios, recalcando la importancia que tiene el lavado de las manos.

La mayoría de los casos de meningitis son el resultado de una diseminación hematógena. Con menor frecuencia se producen tras su propagación por contigüidad por la contaminación de un defecto abierto del tubo neural, de fístulas congénitas o heridas penetrantes producidas por tomas de muestras del cuero cabelludo fetal o por una monitorización electrocardiográfica fetal interna. La formación de abscesos, la ventriculitis, los infartos sépticos, la hidrocefalia y los derrames subdurales son complicaciones de la meningitis que suceden más a menudo en los recién nacidos que en los niños mayores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

109.3 Inmunidad

Durante los tres primeros meses de vida, el sistema inmunitario innato, constituido por fagocitos, células citolíticas *(natural killer),* células que presentan a los antígenos y el complemento, proporciona la defensa contra los patógenos. Cuanto mayor es la edad y el tiempo de exposición, va desarrollándose el sistema inmunitario adquirido que pasa a asumir un papel más notorio en la defensa del huésped. La disminución de la función de los neutrófilos y las concentraciones bajas de inmunoglobulinas aumentan la susceptibilidad de los lactantes pretérmino de padecer una infección invasiva. Los estreptococos del grupo B, *Escherichia coli,* el virus herpes simple (VHS), el CMV, el virus varicela zóster (VVZ), el virus respiratorio sincitial (VRS), enterovirus y especies de *Candida* son patógenos notables en el período neonatal inicial.

INMUNOGLOBULINAS

La IgG se transporta de forma activa a través de la placenta, y sus concentraciones en el recién nacido a término son comparables o superiores a las de la madre, gracias a una combinación de la IgG adquirida y de la producida en el período neonatal en el tercer trimestre. En los recién nacidos prematuros, los valores de IgG en el cordón son directamente proporcionales a la edad gestacional; a las 18-20 semanas, los valores de IgG son <100 mg/dl y alcanzan los 400 mg/dl a las 30-32 semanas de gestación. Las cifras de IgG de origen materno disminuyen con rapidez tras el parto en un proceso denominado «hipogammaglobulinemia fisiológica», con notables implicaciones para los recién nacidos prematuros y para los pequeños para la edad gestacional, cuyos valores de IgG disminuyen a menudo si se comparan con los de los recién nacidos a término o de un peso adecuado para la edad gestacional. Otras clases de inmunoglobulinas (IgA, IgM, IgD e IgE) no se transfieren a través de la placenta, por lo que la presencia de valores altos de IgA e IgM en la sangre del cordón puede ser un indicio de infección intrauterina. La predisposición a infecciones por gramnegativos en el recién nacido podría explicarse por la ineficiencia de la IgM producida en el período neonatal para suministrar opsoninas contra estos microorganismos. La IgG materna es una opsonina eficiente contra los microorganismos grampositivos, pero menos contra los gramnegativos.

Los lactantes prematuros y a término son capaces de elaborar respuestas inmunitarias contra antígenos proteicos como tétanos, difteria, hepatitis y polio, pero tienen alterada su capacidad para responder a antígenos polisacáridos como *Haemophilus influenzae* de tipo b y estreptococos del grupo B. Las vacunas conjugadas combinan antígenos polisacáridos con proteínas inmunógenas dando el aspecto de un antígeno dependiente de los linfocitos T al sistema inmunitario neonatal inmaduro.

SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El feto comienza a sintetizar componentes del complemento entre la 6.ª y la 14.ª semanas de gestación; no existe un paso transplacentario de complemento desde la circulación materna. El sistema del complemento actúa como intermediario de la actividad bactericida contra microorganismos como *E. coli* y funciona como una opsonina con anticuerpo en la fagocitosis de estreptococos del grupo B. La actividad del complemento por la vía clásica en el recién nacido a término está reducida de forma ligera y de forma moderada por la vía alternativa. Sin embargo, se observa una considerable variabilidad tanto en la concentración como en la actividad de sus componentes. Los niños prematuros tienen concentraciones más bajas de estos componentes del complemento y una actividad menor que los recién nacidos a término, y sus cifras de C9 muestran una reducción notable, lo cual es de suma importancia para la lisis de bacterias gramnegativas y para el acoplamiento del complejo de ataque de la membrana. Estas deficiencias contribuyen a una disminución de la función quimiotáctica derivada del complemento y a una menor capacidad para opsonizar ciertos microorganismos a falta de anticuerpos.

NEUTRÓFILOS

Función de los neutrófilos

La función de los neutrófilos está deteriorada si se compara con la de los lactantes de más edad. Las deficiencias cuantitativas y cualitativas del sistema fagocítico contribuyen a la susceptibilidad de los recién nacidos contra las infecciones. La alteración en la migración de neutrófilos (quimiotaxia), la capacidad de adherencia, la agregación y la deformabilidad pueden retrasar la respuesta a la infección. La expresión anormal de moléculas de adhesión en la membrana celular (integrinas β_2 y selectinas) y las alteraciones en el citoesqueleto de los neutrófilos neonatales contribuyen a esta quimiotaxia anómala. El estallido respiratorio oxidativo de los neutrófilos neonatales está alterado y constituye un factor para el mayor riesgo de sepsis, sobre todo en los recién nacidos prematuros. Los gránulos de los neutrófilos contienen enzimas, y una de las más importantes es la proteína que aumenta la capacidad bactericida y la permeabilidad (BPI), que se une a la endotoxina en la pared celular de las bacterias gramnegativas. La BPI facilita la opsonización e impide la respuesta inflamatoria a la endotoxina. La actividad de la BPI puede estar disminuida en los recién nacidos.

Número de neutrófilos

La neutropenia parece tener más importancia pronóstica para el desarrollo de sepsis neonatal que la leucocitosis, aunque el intervalo de la neutropenia difiere en función de la edad gestacional, el tipo de parto, la altitud a la que se produce el parto y los métodos de obtención de las muestras. Los recién nacidos tienen una reserva de neutrófilos en la médula ósea del 70-80% si se compara con la de los adultos y, por tanto, su respuesta ante los estímulos infecciosos y no infecciosos es menor. Los factores estimuladores de las colonias de granulocitos (G-CSF) y de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) son citocinas que estimulan a las células progenitoras mieloides, pero no parece que influyan en la evolución clínica. Los cayados constituyen menos del 15% en los recién nacidos normales, pero esta cifra puede aumentar en casos de infección y de otras respuestas contra el estrés, como la asfixia.

Células citolíticas *(natural killer)*

Las células citolíticas son un subgrupo de linfocitos que actúan como citolíticos contra células infectadas por virus. También lisan a las células revestidas de anticuerpos en un proceso denominado citotoxicidad celular dependiente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Buhimschi IA, Buhimschi CS: Proteomics/diagnosis of chorioamnionitis and of relationships with the fetal exosome, *Semin Fetal Neonatal Med* 17:36-45, 2012.

Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, et al: The consequences of chorioamnionitis: preterm birth, and effects on development, *J Pregnancy* 2013:412831, 2013.

Rampersaud R, Randis TM, Ratner A: Microbiota of the upper and lower genital tract, *Semin Fetal Neonatal Med* 17:51-157, 2012.

Read JS, Cannom MJ, Stanberry LR, et al: Prevention of mother-to-child transmission of viral infections, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 38:269-302, 2008.

van den Hoogan A, Gerards LJ, Verboon-Maciolek MA, et al: Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents, *Neonatology* 97:22-28, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de anticuerpos. Estas células aparecen pronto en la gestación y están presentes en la sangre del cordón en cifras equivalentes a las de los adultos; las células citolíticas neonatales muestran una disminución aproximada del 50% de su actividad citotóxica y de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos comparado con las células citolíticas de los adultos.

CITOCINAS Y MEDIADORES INFLAMATORIOS

Varias consecuencias negativas que aparecen en el recién nacido, como la lesión cerebral, la enterocolitis necrosante (ECN) y la displasia broncopulmonar pueden estar mediadas por esta respuesta desequilibrada de las citocinas (proinflamatorias frente a antiinflamatorias) a la infección. La liberación del factor de necrosis tumoral α (TNF-α), la interleucina 1 (IL-1), IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, el factor activador de las plaquetas y los leucotrienos permite realizar un diagnóstico de laboratorio precoz de la infección.

La clasificación funcional de las respuestas de los linfocitos T colaboradores 1 (Th1, T-helper) y Th2 se basa en la secreción y la función de las citocinas. La respuesta Th1 está dirigida contra los microorganismos intracelulares y está relativamente deteriorada en los recién nacidos, lo que justifica posiblemente la predisposición a una evolución clínica más grave en las infecciones por los patógenos intracelulares.

La inmunidad innata abarca respuestas inespecíficas de tipo celular y humoral contra un microorganismo infeccioso sin haber sufrido una exposición previa al mismo. La detección de patógenos se inicia mediante componentes solubles en el plasma (como la manosa que se une a la lectina) y mediante el reconocimiento por parte de receptores situados sobre los monocitos y otras células. Los receptores tipo Toll desempeñan un papel importante en el reconocimiento de los patógenos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

109.4 Etiología de la infección fetal y neonatal

Diversos microorganismos bacterianos y no bacterianos (tabla 109-1) pueden infectar a los recién nacidos en el útero, durante el parto o a lo largo del posparto. Las infecciones transplacentarias intrauterinas de importancia para el feto y/o para el recién nacido son la sífilis, la rubéola, la infección por CMV, la toxoplasmosis, el parvovirus B19 y la varicela. El VHS, el VIH, el de la hepatitis B (VHB), el de la hepatitis C (VHC) y el bacilo de la tuberculosis (TB) pueden dar lugar a una infección transplacentaria. Sin embargo, la forma más frecuente de transmisión de estos microorganismos es en el momento del parto, durante el trabajo de parto y el alumbramiento, por el paso a través de un canal infectado (VIH, VHS, VHB), o tras el nacimiento, por el contacto con una madre o con un cuidador infectado (TB) o con leche materna infectada (VIH).

Cualquier microorganismo residente en las vías genitourinarias o en la parte baja del aparato digestivo puede causar una infección durante el parto o después del mismo. Las bacterias más frecuentes son los EGB y *E. coli.* En cuanto a los virus, los más habituales son el CMV, VHS, enterovirus y VIH.

Los microorganismos que suelen causar una **infección hospitalaria** en el recién nacido son los estafilococos coagulasa-negativos, los bacilos gramnegativos *(E. coli, Klebsiella pneumoniae, Salmonella, Enterobacter, Citrobacter, Pseudomonas aeruginosa),* los enterococos, *S. aureus* y *Candida*. Entre los virus que favorecen las infecciones neonatales nosocomiales se encuentran los enterovirus, los CMV, los virus de la hepatitis A, los adenovirus, los virus de la gripe, los virus respiratorios sincitiales (VRS), los rinovirus, los virus paragripales, los VHS y los rotavirus. Los patógenos adquiridos extrahospitalariamente, como el *Streptococcus pneumoniae,* también pueden originar infecciones en los recién nacidos después del alta hospitalaria.

Tabla 109-1 Causas no bacterianas de infecciones neonatales sistémicas

VIRUS	**MICOPLASMA**
Adenovirus	*Mycoplasma hominis*
Citomegalovirus	*Ureaplasma urealyticum*
Enterovirus	**HONGOS**
Parechovirus	Género *Candida*
Parvovirus	Género *Malassezia*
Virus de la hepatitis B	**PROTOZOOS**
Virus de la inmunodeficiencia humana	Plasmodios
Virus de la rubéola	*Toxoplasma gondii*
Virus del herpes simple	*Trypanosoma cruzi*
Virus de la varicela zóster	

La neumonía congénita puede estar provocada por CMV, el virus de la rubéola y *T. pallidum* y, con menor frecuencia, por otros microorganismos que producen infección transplacentaria (tabla 109-2). Los microorganismos causantes de una neumonía adquirida durante el trabajo de parto y el alumbramiento son los EGB, los aerobios intestinales gramnegativos, *Listeria monocytogenes, Mycoplasma* genital, *Chlamydia trachomatis,* CMV, VHS y el género *Candida*.

Las bacterias responsables de la mayor parte de los casos de neumonía intrahospitalaria suelen ser los estafilococos de cualquier género, los aerobios intestinales gramnegativos y, a veces, *Pseudomonas*. Los hongos son responsables de un número creciente de infecciones sistémicas adquiridas durante la hospitalización prolongada de los recién nacidos pretérmino. Los virus respiratorios dan lugar a casos aislados y a brotes epidémicos de neumonía nosocomial. Estos virus, en general endémicos durante los meses de invierno y que provienen del personal hospitalario infectado o de las personas que visitan la sala de recién nacidos, son el VRS, el paragripal, los de la gripe y el adenovirus. Los virus respiratorios son la causa aislada más importante de neumonía adquirida extrahospitalaria y suelen contraerse por el contacto con miembros infectados de una familia.

La etiología bacteriana más frecuente de la **meningitis neonatal** son los EGB, *E. coli* y *L. monocytogenes. S. pneumoniae,* otros estreptococos, *Haemophilus influenza* no tipable, estafilococos coagulasa-positivos y coagulasa-negativos, *Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, T. pallidum* y *Mycobacterium tuberculosis* también pueden producir meningitis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

109.5 Epidemiología de las infecciones neonatales de comienzo precoz y tardío

Los términos *infección de comienzo precoz* e infección *de comienzo tardío* se refieren a la edad de inicio de la infección en el período neonatal. En un principio fueron divididas de manera arbitraria entre infecciones que se producen antes y después de la primera semana de vida, pero resulta más útil separarlas según su patogenia en relación con el parto. Las infecciones de comienzo precoz se adquieren antes del parto o durante éste (transmisión vertical de madre a hijo). Las de comienzo tardío se contraen después del parto a partir de microorganismos intrahospitalarios o extrahospitalarios. La edad de comienzo depende del momento de la exposición y de la virulencia del microorganismo infectante. También pueden producirse infecciones de comienzo muy tardío (inicio más allá del primer mes de vida), sobre todo en los recién nacidos pretérmino de MBPN o recién nacidos que requieren cuidados intensivos prolongados.

La incidencia de sepsis bacteriana neonatal varía de 1 a 4 casos por cada 1.000 recién nacidos con una fluctuación considerable según el momento y la distribución geográfica. En los estudios se sugiere que los varones recién nacidos a término tienen una incidencia de sepsis mayor que la de las niñas. Esta diferencia por sexo resulta menos evidente en los prematuros de bajo peso al nacer (BPN). La frecuencia de sepsis neonatal aumenta de forma considerable en los recién nacidos de BPN en presencia de corioamnionitis materna, defectos inmunitarios congénitos, mutaciones de genes implicados en el sistema inmunitario innato, asplenia, galactosemia *(E. coli)* y malformaciones que conduzcan a grandes inoculaciones de bacterias (uropatía obstructiva).

En un estudio del Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network se documentaron las tasas de sepsis de comienzo precoz en cerca de

booksmedicos.org

Bibliografía

Alford CA Jr, Stagno S, Reynolds DW: Diagnosis of chronic perinatal infections, *Am J Dis Child* 129:455-463, 1975.

Buckley RH, Younger JB, Brumley GW: Evaluation of serum immunoglobulin concentrations in the perinatal period by use of a standardized method of measurement, *J Pediatr* 75:1143-1148, 1969.

Chtanova T, Mackay CR: T cell effector subsets: extending the Th1/Th2 paradigm, *Adv Immunol* 78:233-266, 2001.

Cuenca AG, Wynn JL, Moldawer LL, et al: Role of innate immunity in neonatal infection, *Am J Perinatol* 30:105-112, 2013.

Hayward AR, Herberger M, Saunders D: Herpes simplex virus-stimulated gamma-interferon production by newborn mononuclear cells, *Pediatr Res* 20:398-401, 1986.

Lassiter HA, Watson SW, Seifring ML, et al: Complement factor 9 deficiency in serum of human neonates, *J Infect Dis* 166:53-57, 1992.

Levy O, Martin S, Eichenwald E, et al: Impaired innate immunity in the newborn: newborn neutrophils are deficient in bactericidal/permeability-increasing protein, *Pediatrics* 104:1327-1333, 1999.

Merrill JD, Sigaroudinia M, Kohl S: Characterization of natural killer and antibody-dependent cellular cytotoxicity of preterm infants against human immunodeficiency virus-infected cells, *Pediatr Res* 40:498-503, 1996.

Miura E, Procianoy RS, Bittar C, et al: A randomized, double-masked, placebo-controlled trial of recombinant granulocyte colony-stimulating factor administration to preterm infants with the clinical diagnosis of early-onset sepsis, *Pediatrics* 107:30-35, 2001.

Romagnani S: T-cell subsets (Th1 versus Th2), *Ann Allergy Asthma Immunol* 85:9-18, 2000.

Wynn JL, Levy O: Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis, *Clin Perinatol* 37:307-337, 2010.

Yost CC, Cody MJ, Harris ES, et al: Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates, *Blood* 113:6419-6427, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, et al: Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment, *Pediatrics* 126:e865-e873, 2010.

Capretti MG, Lanari M, Lazzarotto T, et al: Very low birth weight infants born to cytomegalovirus-seropositive mothers fed with their mother's milk: a prospective study, *J Pediatr* 154:842-848, 2009.

DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, et al: Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation, *PLoS ONE* 3:e3056, 2008.

Gaschignard J, Levy C, Romain O, et al: Neonatal bacterial meningitis: 444 cases in 7 years, *Pediatr Infect Dis J* 30:212-217, 2011.

Handel S, Klingler EJ, Washburn K, et al: Population-based surveillance for neonatal herpes in New York City, April 2006-September 2010, *Sex Transm Dis* 38:705-711, 2011.

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al: Changes in pathogens causing sepsis in very low birthweight infants, *N Engl J Med* 347:240-247, 2002.

Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al: Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues, *Pediatrics* 127:817-826, 2011.

booksmedicos.org

Tabla 109-2 Microorganismos etiológicos de neumonía neonatal según el momento de su adquisición

TRANSPLACENTARIA	POSNATAL
Citomegalovirus *Mycobacterium tuberculosis*	Adenovirus
Treponema pallidum	Bacterias intestinales*
Virus de la rubéola	Citomegalovirus
Virus del herpes simple	Enterovirus
Virus varicela zóster	Estafilococos coagulasa-negativos
PERINATAL	Género *Candida**
Bacterias anaerobias	*Mycobacterium tuberculosis*
Bacterias intestinales	Paragripal
Chlamydia	*Pseudomonas**
Citomegalovirus	*Staphylococcus aureus*
Estreptococos del grupo B	Virus de la gripe A y B
Haemophilus influenzae	Virus respiratorio sincitial
Listeria monocytogenes	
Mycoplasma	
Virus del herpes simple	

*Mayor probabilidad con ventilación mecánica o catéteres de larga evolución, o después de cirugía abdominal.

400.000 recién nacidos en centros de esta red. La tasa global de sepsis de comienzo precoz fue de 0,98 casos por cada 1.000 nacidos vivos, y las tasas guardaban una relación inversa con el peso al nacer (401-1.500 g, 10,96/1.000; 1.501-2.500 g, 1,38/1.000; >2.500 g, 0,57/1.000) (tabla 109-3).

Los **antibióticos durante el parto** se administran para reducir la transmisión vertical de EGB, así como para disminuir la morbilidad neonatal después de la rotura prematura de membranas. Tras la introducción de una profilaxis antibiótica selectiva durante el parto para prevenir la transmisión perinatal de EGB, las tasas de infección neonatal de comienzo precoz por estos microorganismos disminuyeron en EE.UU. desde 1,7 casos por cada 1.000 recién nacidos vivos hasta 0,25 por cada 1.000, según los datos de vigilancia de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estadounidenses. La quimioprofilaxis durante el parto no disminuye los índices de enfermedad de comienzo tardío por EGB y no tiene efecto sobre las cifras de otros microorganismos diferentes. Es preocupante el posible aumento de las infecciones por gramnegativos (sobre todo *E. coli*) en los recién nacidos de MBPN y posiblemente en los neonatos nacidos a término, a pesar de la reducción de sepsis por EGB con antibioterapia durante el parto.

Tabla 109-3 Tasas de sepsis de comienzo precoz por cada 1.000 nacidos vivos: estudio de vigilancia de la sepsis de comienzo precoz del NICHD Neonatal Research Network/CDC

	PESO AL NACER (g)			
	401-1.500	**1.501-2.500**	**>2.500**	**Todos**
Todos	10,96	1,38	0,57	0,98
Estreptococos del grupo B	2,08	0,38	0,35	0,41
Escherichia coli	5,09	0,54	0,07	0,28

Modificada de Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ y cols.: Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and E. coli *disease continues,* Pediatrics *127(5):817–826, 2011.*

La incidencia de meningitis en los recién nacidos es de 0,2-0,4 casos por cada 1.000 neonatos vivos y es más alta en los prematuros. La meningitis bacteriana puede asociarse a sepsis o cursar como una infección meníngea local. *Los hemocultivos son negativos hasta en un tercio de los recién nacidos con MBPN y meningitis de comienzo tardío.* La discordancia entre los resultados de los hemocultivos y del líquido cefalorraquídeo (LCR) sugiere que el diagnóstico de meningitis puede pasar desapercibido en recién nacidos con MBPN y recalca la necesidad de realizar cultivos de LCR en esos niños cuando se sospecha una sepsis de comienzo tardío y en todos los niños con hemocultivos positivos.

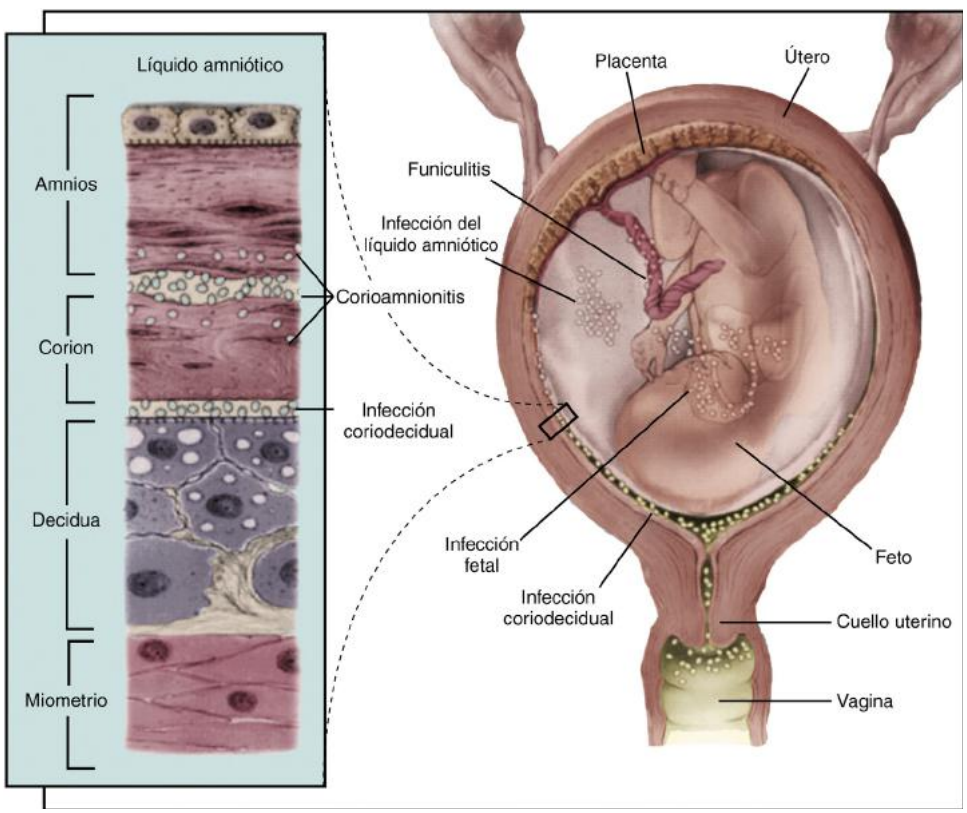

Figura 109-5 Focos potenciales de infección bacteriana dentro del útero. *(De Goldenberg RL, Hauth JA, Andrews WW: Intrauterine infection and preterm delivery,* N Engl J Med *342:1500–1507, 2000. Copyright 2000, Massachusetts Medical Society.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PREMATURIDAD

El factor neonatal de predisposición a la infección más importante es la prematuridad o el BPN. Los recién nacidos pretérmino de BPN tienen una incidencia de infección entre 3 y 10 veces mayor que los niños a término con un peso normal en el momento del nacimiento. Las posibles explicaciones son las siguientes: 1) la infección en el aparato genital materno se considera una causa importante de trabajo de parto pretérmino, con un mayor riesgo de transmisión vertical al recién nacido (fig. 109-5); 2) la frecuencia de infección intraamniótica es inversamente proporcional a la edad gestacional (v. fig. 109-3); 3) se ha demostrado una disfunción inmunitaria en los recién nacidos prematuros, y 4) los recién nacidos prematuros a menudo necesitan una vía de acceso intravenoso durante largo tiempo, intubación endotraqueal u otros procedimientos cruentos que ofrecen una puerta de entrada a microorganismos infecciosos o perturban los mecanismos de barrera y depuración, convirtiéndoles en más propensos a infecciones nosocomiales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

109.6 Infecciones intrahospitalarias

Las infecciones nosocomiales o adquiridas en el hospital son responsables de una morbilidad y mortalidad tardía importantes en los recién nacidos hospitalizados, y cerca del 25% de los lactantes de MBPN (<1.500 g) experimenta una o más infecciones nosocomiales. La mayoría de las infecciones nosocomiales se dan en prematuros o en recién nacidos a término que requieren cuidados intensivos. Los factores de riesgo para la infección hospitalaria en este grupo comprenden la prematuridad, el BPN, las técnicas cruentas, los catéteres vasculares permanentes, la nutrición parenteral con emulsiones de lípidos, los tubos endotraqueales, las derivaciones ventriculares, las alteraciones de la piel o de las barreras mucosas, el uso frecuente de antibióticos de amplio espectro y las estancias hospitalarias prolongadas. La mayor parte de las infecciones nosocomiales son hematógenas y se asocian a la presencia de un catéter intravascular o a una neumonía asociada al respirador. A pesar de todo, la sepsis nosocomial puede producirse en ausencia de un catéter o un respirador. Además, los niños que reciben cuidados intensivos en la UCIN corren el riesgo de adquirir infecciones intrahospitalarias o extrahospitalarias asociadas durante las epidemias estacionales (rotavirus, VRS, virus de la gripe). El punto de contacto asistencial más fiable es la vacunación neonatal durante la hospitalización.

Las cifras de infecciones nosocomiales aumentan cuanto menores sean la edad gestacional y el peso al nacer. El National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network ha publicado unos índices del 43% para los recién nacidos de 401-750 g, del 28% para los de 751-1.000 g, del 15% para los de 1.001-1.250 g y del 7% para los de 1.251-1.500 g. También publica cifras del 36% para lactantes de 22-28 semanas de edad gestacional (58% a las 22 semanas; 62% a las 23 semanas; 55% a las 24 semanas; 46% a las 25 semanas; 35% a las 26 semanas; 27% a las 27 semanas y 20% a las 28 semanas). El NHSH de los CDC supervisa las tasas de infección intrahospitalaria asociada a algún dispositivo. Sus valores son inversamente proporcionales al peso al nacer y en las UCIN de nivel III oscilan desde 3,7 infecciones por cada 1.000 días con dispositivos de vías centrales para los recién nacidos con un peso inferior a 750 g, hasta 2 infecciones para los que superan los 2.500 g. Las amplias diferencias que existen en la práctica sobre la inclusión de la punción lumbar en la valoración diagnóstica de un recién nacido con una posible sepsis dificultan más la determinación de las tasas de meningitis de comienzo tardío. La media de edad de comienzo del primer episodio de infección nosocomial de comienzo tardío ocurre entre la segunda y la tercera semana de vida, con independencia del patógeno etiológico. Las infecciones nosocomiales aumentan el riesgo de una evolución adversa, como una hospitalización prolongada y la tasa de mortalidad.

Diversos microorganismos bacterianos y micóticos colonizan a los recién nacidos hospitalizados, a los profesionales sanitarios sanos y a los visitantes. Los patógenos pueden transmitirse por contacto directo o por vía indirecta a través de material contaminado, los líquidos intravenosos, los medicamentos, los hemoderivados o la alimentación enteral. A menudo, la colonización por patógenos de la piel, el ombligo y los aparatos respiratorio y digestivo del recién nacido precede a la aparición de la infección. Los antibióticos interfieren en la colonización por la microflora normal, pero facilitan la colonización de patógenos más virulentos.

Los estafilococos coagulasa-negativos son los patógenos neonatales intrahospitalarios más frecuentes. En una cohorte de 6.215 recién nacidos de MBPN en la NICHD Neonatal Research Network, las bacterias grampositivas estaban asociadas al 70% de los casos de sepsis de comienzo tardío, las gramnegativas al 18% y los hongos al 12%. El estafilococo coagulasa-negativo es el microorganismo más frecuente que de forma aislada se cultivó en el 48% de estas infecciones. La aparición de patógenos bacterianos hospitalarios resistentes a múltiples antibióticos ha generado una creciente preocupación. La aparición de *S. aureus* resistente a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina y gramnegativos multirresistentes es especialmente alarmante. Los microorganismos responsables de todos los tipos de sepsis neonatal y meningitis bacteriana y de las infecciones nosocomiales pueden fluctuar por la presión antibiótica.

Los virus patógenos son el VRS, el de la varicela, el de la gripe, los rotavirus y los enterovirus, y son responsables de infecciones esporádicas o de brotes en la UCIN. Las políticas de control de las infecciones hospitalarias, como la vacunación de los profesionales sanitarios, los visitantes, y los recién nacidos, siempre que sea factible, son básicas para prevenir y contener las epidemias en estas unidades. Durante los brotes infecciosos o las epidemias es necesario investigar los posibles reservorios de infección, las vías de transmisión y los factores de riesgo. La identificación de los recién nacidos colonizados y del personal de la unidad neonatal también es de gran ayuda. La prevención de la transmisión consiste en el cumplimiento de las precauciones estándar con todo aquel que establezca contacto con el niño, manteniendo un censo de la unidad con una proporción apropiada entre pacientes y personal de enfermería, el cumplimiento estricto de la higiene de las manos, un cuidado meticuloso de la piel del neonato, reduciendo al mínimo el riesgo de contaminación del catéter, disminuyendo el número de venopunciones y de punciones en el talón, reduciendo la duración de los días con catéteres y con ventilación mecánica, fomentando las tomas enterales adecuadas, educando y reevaluando al personal de enfermería y monitorizando de forma continua la aparición de infecciones nosocomiales en la UCIN. Se han elaborado paquetes asistenciales basados en pruebas para infinidad de procedimientos que pueden predisponer a los recién nacidos a desarrollar una infección nosocomial, y los que con mayor frecuencia se agrupan son los relativos a la inserción de catéteres venosos centrales y a las prácticas asistenciales.

La higiene de las manos sigue siendo el método más eficaz e importante para reducir las infecciones nosocomiales. Antes y después de establecer contacto con algún paciente es esencial lavarse correctamente las manos con agua y jabón o con soluciones de base alcohólica. El uso de guantes no obvia la necesidad de la higiene de las manos. Está demostrada la eficacia del contacto piel con piel con el recién nacido, asegurándose por supuesto de que la piel no está contaminada. La formación continuada del personal respecto a las prácticas que pueden reducir las infecciones nosocomiales y el fomento de una vigilancia activa son componentes importantes de la prevención de las infecciones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

109.7 Manifestaciones clínicas de las infecciones intrauterinas transplacentarias

La infección por patógenos que atraviesan la placenta (CMV, *T. pallidum, T. gondii,* rubéola, parvovirus B19) puede ser asintomática al nacer u originar un cuadro clínico que oscila desde síntomas relativamente leves hasta una afectación multiorgánica con complicaciones graves y potencialmente mortales. En el caso de algunos microorganismos,

booksmedicos.org

Bibliografía

Bizzarro MJ, Jiang Y, Hussain N, et al: The impact of environmental and genetic factors on neonatal late-onset sepsis, *J Pediatr* 158:234-238, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention, 2012. *Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group B Streptococcus, 2011.* http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gbs11.pdf.

Cordero L, Ayers LW, Miller RR, et al: Surveillance of ventilator-associated pneumonia in very-low-birth-weight infants, *Am J Infect Control* 30:32-39, 2002.

Fairlie T, Zell ER, Schrag S: Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease, *Obstet Gynecol* 121:570-577, 2013.

Heath PT, Balfour GF, Tighe H, et al: Group B streptococcal disease in infants: a case control study, *Arch Dis Child* 94:674-680, 2009.

Hocevar SN, Edwardes JR, Horan TC, et al: Device-associated infections among neonatal intensive care unit patients: incidence and associated pathogens reported to the National Healthcare Safety Network 2006-2008, *Infect Control Hosp Epidemiol* 33:1200-1206, 2012.

Hornik CP, Fort P, Clark RH, et al: Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units, *Early Hum Dev* 88:S69-S74, 2012.

Karlowicz MG, Buescher ES, Surka AE: Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy, *Pediatrics* 106:1387-1390, 2000.

Levent F, Baker CJ, Rench MA, et al: Early outcomes of group B streptococcal meningitis in the 21st century, *Pediatr Infect Dis J* 29:1009-1012, 2010.

Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al: Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005, *JAMA* 299:2056-2065, 2008.

Samanta S, Farrer K, Breathnach A, et al: Risk factors for late onset gram-negative infections: a case control study, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 96:F15-F18, 2011.

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al: Late-onset sepsis in very low birthweight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network, *Pediatrics* 110:285-291, 2002.

Verani JR, McGee L, Schrag SJ, et al: Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from the CDC, *MMWR Recomm Rep* 59(RR–10):1-36, 2010.

Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, et al: The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008, *Pediatr Infect Dis* 30:937-941, 2011.

Wynn JL, Hansen NI, Das A, et al: Early sepsis does not increase the risk of late sepsis in very low birth weight neonates, *J Pediatr* 162:942-948, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Adams-Chapman I, Stoll BJ: Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit, *Curr Opin Pediatr* 14:157-164, 2002.

Centers for Disease Control and Prevention: Healthcare-associated Infections (HAI). http://www.cdc.gov/hai/.

Heath PT: An update on vaccination against group B streptococcus, *Expert Rev Vaccines* 10:685-694, 2011.

Hodge D, Puntis JWL: Diagnosis, prevention, and management of catheter related bloodstream infection during long-term parenteral nutrition, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 87:F21-F24, 2002.

Rhee V, Mullany LC, Khatry SK, et al: Maternal and birth attendant hand washing and neonatal mortality in southern Nepal, *Arch Pediatr Adolesc Med* 162:603-608, 2008.

Schulman J, Stricof R, Stevens TP, et al: Statewide NICU central-line-associated bloodstream infection rates decline after bundles and checklists, *Pediatrics* 127:436-444, 2011.

Shane AL, Hansen N, Stoll BJ, et al: Methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia and meningitis in preterm infants, *Pediatrics* 129:e914-e922, 2012.

Shennan AH, Chandiramani M: Antibiotics for spontaneous preterm birth, *BMJ* 338:306-307, 2009.

Stoll BJ, Hansen N, Bell EF, et al: Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network, *Pediatrics* 126:443-456, 2010.

booksmedicos.org

el cuadro se caracteriza por su cronicidad, recidiva, o ambas cosas; el patógeno puede causar una lesión activa. Los signos y síntomas clínicos no ayudan a establecer un diagnóstico etiológico específico, sino más bien despiertan la sospecha de una infección intrauterina y contribuyen a distinguir este tipo de infecciones de las bacterianas agudas que se producen durante el trabajo de parto y el alumbramiento. Los siguientes signos y síntomas son comunes a muchos de estos patógenos (tabla 109-4): retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia o hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, coriorretinitis, cataratas, miocarditis, neumonía, hepatoesplenomegalia, hiperbilirrubinemia directa, anemia, trombocitopenia, anasarca fetal y manifestaciones cutáneas. Muchos de estos patógenos dan lugar a secuelas tardías, incluso aunque el recién nacido estuviera asintomático al nacer. Entre estas consecuencias adversas están la hipoacusia neurosensorial, los trastornos visuales (como ceguera), las convulsiones y las alteraciones del desarrollo nervioso.

Tabla 109-4 Manifestaciones clínicas de las infecciones transplacentarias

MANIFESTACIÓN	PATÓGENO
Retraso del crecimiento intrauterino	CMV, *Plasmodium,* rubéola, toxoplasmosis, *Treponema pallidum, Trypanosoma cruzi,* VVZ
Defectos anatómicos congénitos:	
Calcificación intracraneal	CMV, VIH, toxoplasmosis, *T. cruzi*
Cataratas	Rubéola
Defectos cardíacos	Rubéola
Hidrocefalia	VHS, virus de coriomeningitis linfocítica, rubéola, toxoplasmosis
Hipoplasia de extremidad	VVZ
Microcefalia	CMV, VHS, rubéola, toxoplasmosis
Microftalmos	CMV, rubéola, toxoplasmosis
Afectación orgánica neonatal:	
Anasarca	Parvovirus, *T. pallidum,* toxoplasmosis
Anemia	CMV, parvovirus, *Plasmodium,* rubéola, toxoplasmosis, *T. cruzi, T. pallidum*
Carditis	Virus coxsackie, rubéola, *T. cruzi*
Encefalitis	CMV, enterovirus, VHS, rubéola, toxoplasmosis, *T. cruzi, T. pallidum*
Hepatitis	CMV, enterovirus, VHS
Hepatoesplenomegalia	CMV, enterovirus, VIH, VHS, *Plasmodium,* rubéola, *T. cruzi, T. pallidum*
Lesiones cutáneas	Enterovirus, VHS, sarampión, rubéola, *T. pallidum,* VVZ
Linfadenopatía	CMV, VIH, rubéola, toxoplasmosis, *T. pallidum*
Neumonitis	CMV, enterovirus, VHS, sarampión, rubéola, toxoplasmosis, *T. pallidum,* VVZ
Osteítis	Rubéola, *T. pallidum*
Petequias, púrpura	CMV, enterovirus, rubéola, *T. cruzi*
Retinitis	CMV, VHS, virus de coriomeningitis linfocítica, rubéola, toxoplasmosis, *T. pallidum,* virus del Nilo Occidental
Rinitis	Enterovirus, *T. pallidum*
Trombocitopenia	CMV, enterovirus, VIH, VHS, rubéola, toxoplasmosis, *T. pallidum*
Secuelas tardías:	
Convulsiones	CMV, enterovirus, rubéola, toxoplasmosis
Endocrinopatías	Rubéola, toxoplasmosis
Hepatitis	Hepatitis B
Patología ocular	VHS, rubéola, toxoplasmosis, *T. cruzi, T. pallidum,* VVZ
Problemas dentales/esqueléticos	Rubéola, *T. pallidum*
Retraso mental	CMV, VIH, VHS, rubéola, toxoplasmosis, *T. cruzi,* VVZ
Síndrome nefrótico	*Plasmodium, T. pallidum*
Sordera	CMV, rubéola, toxoplasmosis

CMV, citomegalovirus; VHS, virus del herpes simple; VVZ, virus de varicela-zóster.

SEPSIS BACTERIANA

Los recién nacidos con una sepsis bacteriana pueden tener signos y síntomas inespecíficos o signos focales de infección (tabla 109-5), tales como inestabilidad térmica, hipotensión, hipoperfusión con palidez y piel moteada, acidosis metabólica, taquicardia o bradicardia, apnea, dificultad respiratoria, quejido, cianosis, irritabilidad, letargo, convulsiones, intolerancia alimentaria, distensión abdominal, ictericia, petequias, púrpura y hemorragias. En la tabla 109-6 se señalan los criterios internacionales de la Organización Mundial de la Salud para la sepsis bacteriana. La primera manifestación puede consistir en síntomas limitados a un único aparato, como apnea o taquipnea con retracciones, o taquicardia por separado, o puede ser una manifestación catastrófica aguda con disfunción multiorgánica. Hay que volver a evaluar a los recién nacidos para determinar si los síntomas han progresado en el tiempo de leves a graves. Las complicaciones finales de la sepsis consisten en insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, shock, insuficiencia renal, disfunción hepática, edema o trombosis cerebral, insuficiencia y/o hemorragia suprarrenal, disfunción de la médula ósea (neutropenia, trombocitopenia, anemia) y coagulación intravascular diseminada (CID).

Tabla 109-5 Signos y síntomas iniciales de infección en los recién nacidos

GENERALES	**APARATO CARDIOVASCULAR**
Fiebre, inestabilidad térmica	Palidez; moteado; piel fría o pegajosa
«No evolucionan bien»	Taquicardia
Mala alimentación	Hipotensión
Edema	Bradicardia
APARATO DIGESTIVO	**SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**
Distensión abdominal	Irritabilidad, letargo
Vómitos	Temblores, convulsiones
Diarrea	Hiporreflexia, hipotonía
Hepatomegalia	Reflejo de Moro anormal
APARATO RESPIRATORIO	Respiraciones irregulares
Apnea, dispnea	Fontanela llena
Taquipnea, retracciones	Llanto de tono agudo
Aleteo nasal, quejido	**SISTEMA HEMATOLÓGICO**
Cianosis	Ictericia
APARATO RENAL	Esplenomegalia
Oliguria	Palidez
	Petequias, púrpura
	Hemorragia

Tabla 109-6 Criterios clínicos para el diagnóstico de sepsis en un contexto internacional

Tratamiento integrado de la enfermedad de la infancia (IMCI) y criterios de la OMS para infecciones graves en los niños
NEUROLÓGICOS: convulsiones, somnolencia o inconsciencia, disminución de actividad, fontanela abultada
RESPIRATORIOS: frecuencia respiratoria >60 respiraciones/minuto, quejido, tiraje torácico intenso, cianosis central
CARDÍACOS: hipoperfusión, pulso rápido y débil
GASTROINTESTINALES: ictericia, alimentación deficiente, distensión abdominal
DERMATOLÓGICOS: pústulas cutáneas, eritema o purulencia periumbilical
MUSCULOESQUELÉTICOS: edema o eritema que recubre huesos y articulaciones
OTROS: temperatura >37,7 °C (o sensación de calor) o <35,5 °C (o sensación de frío)

Adaptada de la Organización Mundial de la Salud: Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses *2.ª ed., 2013:45-69. Disponible en http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/, consultado en julio de 2013.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La infección neonatal puede acompañarse de otros procesos no infecciosos que compliquen más su diagnóstico. El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) secundario a una deficiencia del agente tensioactivo puede coexistir con una neumonía bacteriana. Dado que la sepsis bacteriana puede progresar con rapidez, el médico ha de estar alerta ante los signos y síntomas de una posible infección e iniciar en el momento oportuno el estudio diagnóstico y un tratamiento empírico. El **diagnóstico diferencial** de muchos de los signos y síntomas que indican una infección es muy extenso; también hay que pensar en estos trastornos no infecciosos (tabla 109-7).

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

Las manifestaciones clínicas de infección dependen de la virulencia del germen infectante y de la respuesta inflamatoria del organismo. El término *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)* es el que se emplea más a menudo para describir este proceso exclusivo de infección y su respuesta sistémica correspondiente (v. caps. 70 y 177). Además, este síndrome también puede surgir como consecuencia de un traumatismo, de un shock hemorrágico, de otras causas de isquemia, de ECN y de una pancreatitis.

Los pacientes con SRIS tienen un espectro de síntomas clínicos que representan las fases progresivas del proceso patológico. En los adultos, el trastorno se define por la presencia de dos o más de los siguientes rasgos: 1) fiebre o hipotermia, 2) taquicardia, 3) taquipnea y 4) cifra de leucocitos anormal o aumento de las formas inmaduras. En los recién nacidos y en los niños mayores, el SRIS se manifiesta por inestabilidad térmica, disfunción respiratoria (alteración del intercambio de gases, hipoxemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda [SDRA]), trastorno cardíaco (taquicardia, retraso del llenado capilar, hipotensión) y anomalías de la perfusión (oliguria, acidosis metabólica) (tabla 109-8). El incremento de la permeabilidad vascular se traduce en una filtración desde los capilares a los tejidos periféricos y los pulmones, con el correspondiente edema periférico y pulmonar. En los casos más graves se produce CID. La cascada de lesiones tisulares cada vez más graves puede conducir a insuficiencia multiorgánica y a la muerte.

Tabla 109-7 Enfermedades sistémicas graves en los recién nacidos: diagnóstico diferencial de la sepsis neonatal

CARDÍACAS
Congénitas: síndrome de hipoplasia de cavidades cardíacas izquierdas, otras enfermedades estructurales, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN)
Adquiridas: miocarditis, shock hipovolémico o cardiogénico, HPPRN
GASTROINTESTINALES
Enterocolitis necrosante
Perforación gastrointestinal espontánea
Anomalías estructurales
Insuficiencia hepática (errores innatos del metabolismo, hemocromatosis neonatal)
HEMATOLÓGICAS
Púrpura fulminante neonatal
Trombocitopenia inmunitaria
Neutropenia inmunitaria
Anemia grave
Neoplasias (leucemia congénita)
Histiocitosis de Langerhans
Trastornos de la coagulación hereditarios
Síndrome de hemofagocitosis familiar
METABÓLICAS
Hipoglucemia
Trastornos suprarrenales: hemorragia suprarrenal, insuficiencia suprarrenal, hiperplasia suprarrenal congénita
Errores congénitos del metabolismo: acidurias orgánicas, acidosis láctica, trastornos del ciclo de la urea, galactosemia
NEUROLÓGICAS
Hemorragia intracraneal: espontánea, secundaria a malos tratos infantiles
Encefalopatía hipóxico-isquémica
Convulsiones neonatales
Botulismo infantil
RESPIRATORIAS
Síndrome de dificultad respiratoria
Neumonía aspirativa: líquido amniótico, meconio o contenido gástrico
Hipoplasia pulmonar
Fístula traqueoesofágica
Taquipnea transitoria del recién nacido

Fiebre

Sólo alrededor de un 50% de los recién nacidos infectados tiene una temperatura superior a 37,8 °C (axilar) (v. caps. 176 y 177). La presencia de fiebre en los neonatos no siempre significa infección; puede deberse a un aumento de la temperatura ambiental, a un mal funcionamiento de la cuna térmica o de la incubadora, así como a deshidratación, trastornos del sistema nervioso central (SNC), hipertiroidismo, disautonomía familiar o displasia ectodérmica. Una elevación aislada de la temperatura pocas veces se asociará a una infección, pero si la fiebre dura más de 1 hora es más probable que se deba a dicha etiología. La mayoría de los recién nacidos infectados y con fiebre tiene otros signos compatibles con infección, aunque quizá no se aprecie un foco claro donde localizarla. Las enfermedades febriles agudas que se producen más tarde en el curso del período neonatal pueden originarse por infección de las vías urinarias, meningitis, neumonía, osteomielitis o gastroenteritis, además de la sepsis, recalcando de este modo la importancia de un estudio diagnóstico que abarque un hemocultivo, un urocultivo, una punción lumbar y el resto de pruebas que estén indicadas. Son muchos los patógenos que pueden causar estas infecciones tardías, entre ellos el VHS, los enterovirus, el VRS y las bacterias. En los niños prematuros, la presencia de hipotermia o inestabilidad térmica en las infecciones que obligue a aumentar la temperatura ambiente (incubadora, calefactores) es más probable que se acompañe de infección.

Exantema

Entre las manifestaciones cutáneas de infección están la onfalitis, la celulitis, la mastitis y los abscesos subcutáneos. El **ectima gangrenoso** indica una infección con *Pseudomonas*. La presencia de pápulas pequeñas de color rosa salmón sugiere infección por *L. monocytogenes*. Un exantema vesicular es sugerente de infección por el virus del herpes. Las lesiones mucocutáneas de *Candida albicans* se estudian en otra sección (v. cap. 234.1). Las petequias y la púrpura pueden tener una

Tabla 109-8 Definiciones del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y de sepsis en los pacientes pediátricos

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): respuesta inflamatoria sistémica a diversas agresiones clínicas, manifestada por 2 o más de las siguientes condiciones:
Inestabilidad térmica <35 °C o >38,5 °C
Disfunción respiratoria:
Taquipnea >2 desviaciones estándar sobre la media para su edad
Hipoxemia (PaO_2 <70 mmHg respirando aire ambiente)
Disfunción cardíaca:
Taquicardia >2 desviaciones estándar sobre la media para su edad
Retraso del llenado capilar >3 segundos
Hipotensión >2 desviaciones estándar por debajo de la media para su edad
Anomalías de la perfusión:
Oliguria (diuresis <0,5 ml/kg/h)
Acidosis láctica (elevación del lactato plasmático y/o un pH arterial <7,25)
Alteración del estado de conciencia
Sepsis: respuesta inflamatoria sistémica a un proceso infeccioso

De Adams-Chapman I, Stoll BJ: Systemic inflammatory response syndrome, Semin Pediatr Infect Dis *12:5–16, 2001.*

booksmedicos.org

causa infecciosa. Las lesiones papulonodulares violetas se denominan exantema en «pastel de arándanos» y representan una eritropoyesis dérmica. Sus causas pueden ser infecciones víricas congénitas (CMV, rubéola y parvovirus), enfermedades neoplásicas congénitas y enfermedad hemolítica por Rh.

Onfalitis

La onfalitis es una infección neonatal excepcional que aparece como consecuencia del cuidado inadecuado del cordón umbilical y sigue siendo un problema, sobre todo en los países en vías de desarrollo. El muñón umbilical se coloniza por bacterias procedentes del aparato genital de la madre y del ambiente (v. cap. 105). El tejido necrótico del cordón umbilical es un medio excelente para el crecimiento de las bacterias. La onfalitis puede permanecer como una infección localizada o diseminarse por la pared abdominal, el peritoneo, los vasos umbilicales o portales, o el hígado. En los recién nacidos afectados de onfalitis puede producirse una celulitis de la pared abdominal, o una fascitis necrosante con sepsis asociada y una elevada tasa de mortalidad. Es necesario un diagnóstico y un tratamiento inmediatos para evitar las complicaciones graves.

Tétanos

Véase también el capítulo 211.

El tétanos neonatal es una infección grave en los países en vías de desarrollo. El recién nacido de una madre que no ha sido vacunada contra el tétanos puede contraerlo después de un parto y una manipulación del cordón umbilical en condiciones no higiénicas. Para **definir un caso** de tétanos neonatal se requiere que el recién nacido sea capaz de mamar al nacer y durante los primeros días de vida, y más tarde, entre el tercero y el décimo día de vida, se muestre incapaz de hacerlo, tenga espasmos, rigidez, convulsiones y muerte. La bronconeumonía, probablemente debida a aspiración, es una complicación frecuente y una causa de muerte. El tétanos neonatal es una enfermedad evitable. Se puede prevenir vacunando a la madre antes de la gestación o durante la misma y si se asegura un parto limpio, una sección estéril del cordón umbilical y los cuidados higiénicos oportunos después del nacimiento.

Neumonía

Los signos y síntomas iniciales de la neumonía pueden ser inespecíficos, y entre ellos figuran rechazo del alimento, letargia, irritabilidad, cianosis, inestabilidad térmica y la impresión general de que el neonato no está bien. Los síntomas respiratorios consisten en quejido, taquipnea, retracciones, aleteo nasal, cianosis, apnea e insuficiencia respiratoria progresiva. Si el niño es prematuro, estos signos progresivos de SDR pueden solaparse con una deficiencia del agente tensioactivo o una displasia broncopulmonar (DBP). Si un recién nacido está sometido a ventilación en el momento de infectarse, la infección puede venir indicada por la necesidad de intensificación del soporte ventilatorio.

Los signos de neumonía, como matidez a la percusión, cambios en el murmullo vesicular y presencia de estertores o roncus, son muy difíciles de apreciar en la exploración física de un recién nacido. La radiografía torácica puede revelar la presencia de nuevos infiltrados o un derrame, pero cuando el recién nacido también tiene un SDR o una DBP es muy difícil determinar si las alteraciones radiográficas representan un proceso nuevo o el agravamiento de la enfermedad subyacente.

La evolución de la neumonía neonatal puede ser variable. Lo más frecuente es que las infecciones fulminantes estén relacionadas con microorganismos piógenos como los EGB (v. cap. 184). Pueden empezar durante las primeras horas o días de vida, y el recién nacido suele manifestar insuficiencia circulatoria aguda de rápida evolución e insuficiencia respiratoria. En la neumonía de comienzo precoz, el curso clínico y las radiografías de tórax pueden ser indistinguibles de las del SDR grave.

A diferencia de la rápida progresión de la neumonía cuando se debe a microorganismos piógenos, en las infecciones no bacterianas puede apreciarse una evolución indolente. Su comienzo suele estar precedido por síntomas de las vías respiratorias altas o conjuntivitis. A continuación aparece tos seca y el grado de afectación respiratoria es variable. No suele haber fiebre y la exploración radiográfica del tórax muestra una neumonitis intersticial focal o difusa. Esta infección se debe por lo general a *C. trachomatis,* CMV, *Ureaplasma urealyticum* o alguno de los virus respiratorios. Se han publicado algunos casos de compromiso respiratorio grave en lactantes, sobre todo en pretérmino, por rinovirus. Aunque en la primera descripción de este síndrome se implicó a *Pneumocystis carinii,* hoy se pone en duda su participación etiológica, excepto en recién nacidos infectados por el VIH.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

109.8 Infecciones intraparto y periparto

Los antecedentes maternos pueden aportar información importante acerca de la exposición materna a una infección, su estado inmunitario (natural o adquirido), su colonización y los factores de riesgo obstétricos (prematuridad, rotura prolongada de membranas, corioamnionitis materna).

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) que infectan a una mujer embarazada tienen una especial trascendencia para el feto y el recién nacido debido a la posibilidad de contagio intrauterino o perinatal. Habría que preguntar a todas las embarazadas y a sus parejas sobre antecedentes de este tipo de infecciones. También habría que aconsejarlas sobre la necesidad de diagnosticar y tratar las infecciones a tiempo durante el embarazo. Los CDC recomiendan realizar las siguientes pruebas de cribado sistemáticas y aplicar el tratamiento correspondiente a las madres infectadas:

1. En la primera visita prenatal debería ofrecerse un examen voluntario y confidencial del VIH a todas las mujeres embarazadas. El cribado del VIH debería formar parte de las pruebas prenatales sistemáticas, a menos que no quiera la madre (cribado declinado). En las mujeres con alto riesgo de infección durante la gestación (múltiples compañeros sexuales o ITS en este período, consumo de drogas intravenosas, compañeros sexuales infectados por el VIH) se recomienda repetir la prueba en el tercer trimestre. El cribado rápido para el VIH estaría indicado en cualquier mujer que acudiese en trabajo de parto y sin una prueba documentada sobre su estado de VIH, a menos que la madre se niegue.
2. Habría que realizar una prueba serológica para sífilis a todas las embarazadas durante su primera visita prenatal. Se recomienda repetir el examen de forma sistemática al comienzo del tercer trimestre y una vez más en el momento del parto cuando la serología fuera positiva en el primer trimestre y cuando el riesgo de infección durante la gestación fuera alto. Los lactantes no deberían ser dados de alta del hospital a menos que se haya comprobado el estado de sífilis de la madre, al menos una vez durante el embarazo, y preferiblemente de nuevo durante el alumbramiento.
3. Habría que efectuar una prueba serológica para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) durante la primera visita prenatal incluso aunque la madre estuviese vacunada o se hubiera sometido a dicha prueba. Las mujeres que no se hubiesen sometido a la prueba prenatalmente, aquéllas con un riesgo alto de infección (múltiples compañeros sexuales, drogadicción por vía parenteral, compañero sexual positivo para el HBsAg) y aquéllas con hepatitis subclínica deberían volver a someterse a la prueba en el momento del alumbramiento.
4. Debería realizarse un cultivo genital materno para *C. trachomatis* en la primera visita prenatal. En las mujeres jóvenes (menores de 25 años), y cuando el peligro de infección sea elevado (nueva pareja o múltiples compañeros durante el embarazo), habría que repetirlo a lo largo del tercer trimestre.
5. También sería necesario un cultivo genital de la madre para *Neisseria gonorrhoeae* en la primera visita prenatal. Se recomienda repetir la prueba en el tercer trimestre en caso de que el riesgo sea alto.
6. Todas las mujeres con riesgo alto de infección por virus de la hepatitis C (drogadicción por vía parenteral, receptoras de transfusiones sanguíneas o de trasplantes de órganos antes de 1992) deben someterse a una detección selectiva de anticuerpos para la hepatitis C en la primera visita prenatal.
7. Hasta ahora no existe ninguna certeza sobre la utilidad de que las madres se sometan a pruebas de una vaginosis bacteriana durante el embarazo, pero sí podrían considerarse en las mujeres

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Blencowe H, Cousens S, Mullany LC, et al: Clean birth and postnatal care practices to reduce neonatal deaths from sepsis and tetanus: a systematic review and Delphi estimation of mortality effect, *BMC Public Health* 11:S3-S11, 2011.

Buhimschi CS, Buhimschi IA, Abdel-Razeq S, et al: Proteomic biomarkers of intra-amniotic inflammation: relationship with funisitis and early-onset sepsis in the premature neonate, *Pediatr Res* 61:318-324, 2007.

Miller EK, Bugna J, Libster R, et al: Human rhinoviruses in severe respiratory disease in very low birth weight infants, *Pediatrics* 129:e60-e67, 2012.

Mukhopadhyay S, Puopolo K: Risk assessments in neonatal early onset sepsis, *Semin Perinatol* 36:408-415, 2012.

Wynn J, Cornell TT, Wong HR, et al: The host response to sepsis and developmental impact, *Pediatrics* 125:1031-1041, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

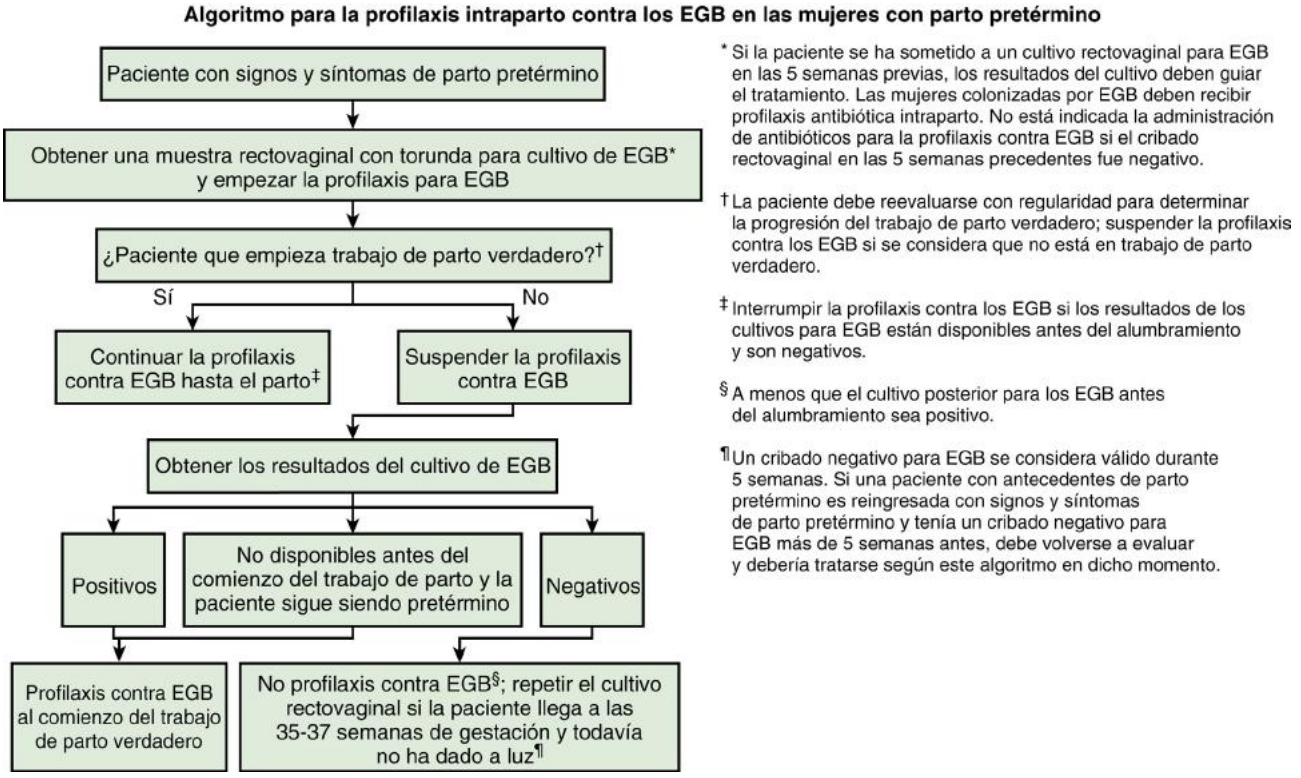

Figura 109-6 Algoritmo para la profilaxis intraparto contra los estreptococos del grupo B (EGB) en las mujeres con trabajo de parto pretérmino. *(De Verani J, McGee L, Schrag S: Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010,* MMWR Recomm Rep *59[RR-10]:1–36, 2010.)*

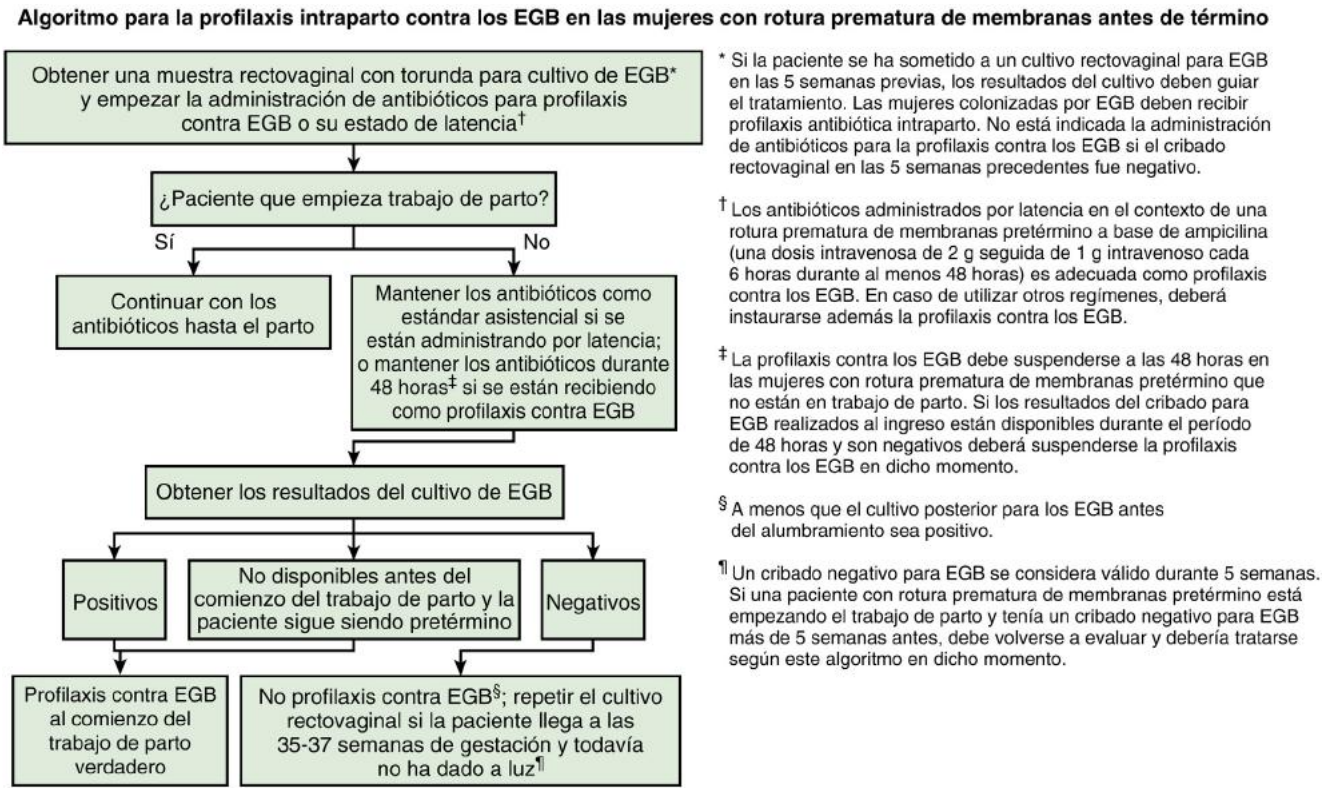

Figura 109-7 Algoritmo para la profilaxis intraparto contra los estreptococos del grupo B (EGB) en las mujeres con rotura prematura de membranas antes de término. *(De Verani J, McGee L, Schrag S: Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010,* MMWR Recomm Rep *59[RR-10]:1–36, 2010.)*

asintomáticas y con un riesgo elevado de parto pretérmino. Las mujeres sintomáticas deberían someterse a estas pruebas y recibir el tratamiento oportuno.

8. Los CDC han aconsejado el cribado universal de colonización rectovaginal por EGB en todas las mujeres embarazadas a las 35-37 semanas de gestación, y una evaluación del cribado para aplicar una profilaxis antibiótica selectiva durante el parto contra estos gérmenes (tabla 109-9 y figs. 109-6 y 109-7; cap. 184). La estrategia de actuación en los niños nacidos después de una profilaxis antibiótica intraparto se muestra en la figura 109-8.

booksmedicos.org

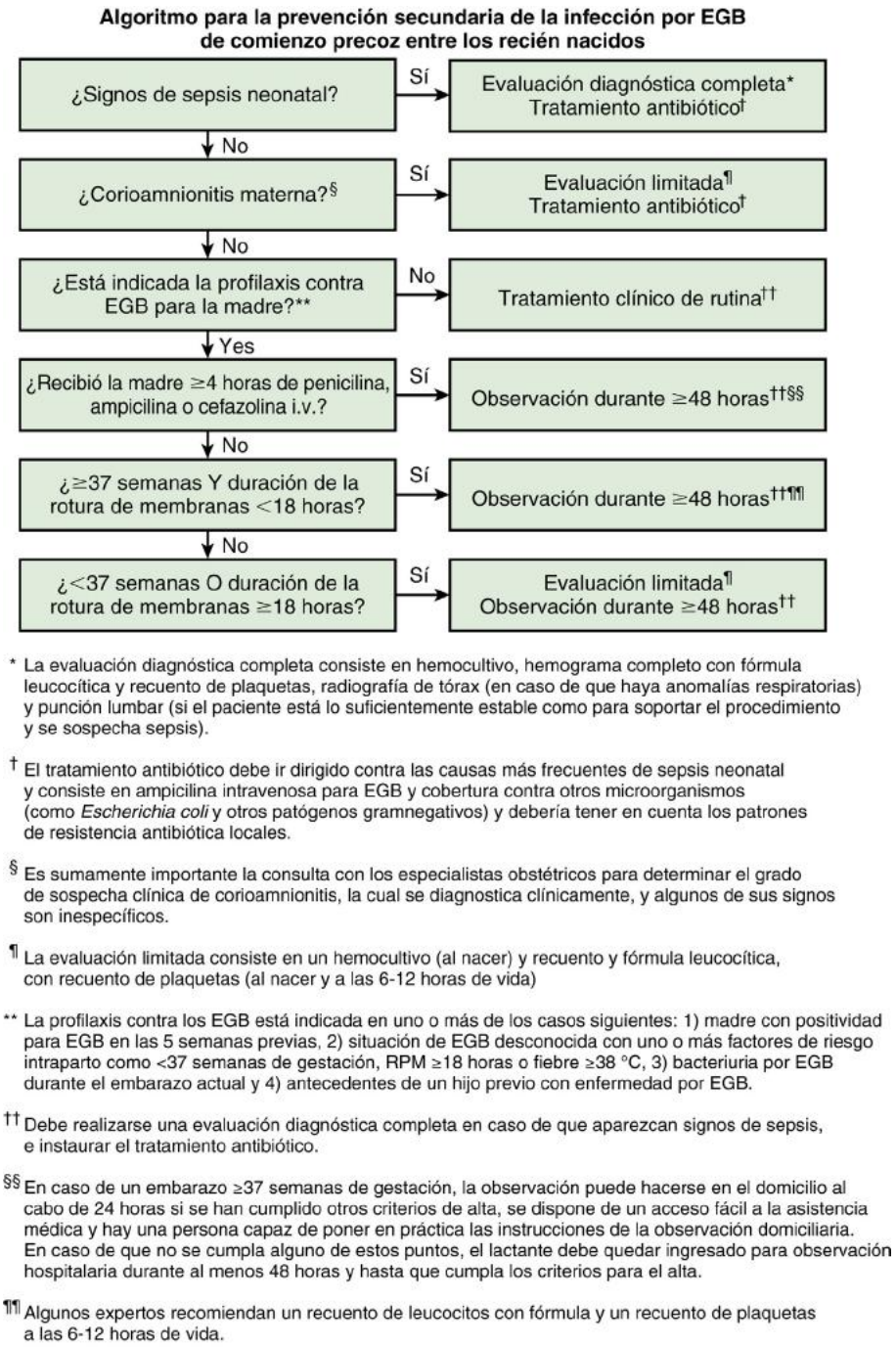

Figura 109-8 Algoritmo para la prevención secundaria de la infección por estreptococos del grupo B (EGB) de comienzo precoz entre los recién nacidos. *(De Verani J, McGee L, Schrag S: Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010,* MMWR Recomm Rep *59[RR-10]:1–36, 2010.)*

Sospecha de infección intrauterina

El acrónimo *TORCH* hace referencia a *t*oxoplasmosis, *o*tros microorganismos (sífilis, varicela, parvovirus B19, VIH), *r*ubéola, *c*itomegalovirus y virus del *h*erpes simple. Aunque el término puede ser útil para recordar algunos de los microorganismos etiológicos de las infecciones intrauterinas, la serie de pruebas serológicas del TORCH tiene un rendimiento diagnóstico bajo y *habría que seleccionar los estudios diagnósticos específicos y adecuados para cada posible microorganismo etiológico*. El CMV y el VHS requieren su cultivo o el método de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); la toxoplasmosis se diagnostica mediante pruebas serológicas y PCR, mientras que la sífilis y la rubéola se diagnostican mediante sus pruebas serológicas específicas. Además, llegar al diagnóstico definitivo de una infección congénita y fechar la infección puede obligar a realizar pruebas diagnósticas a la madre. Muchas veces, los valores neonatales de anticuerpos son difíciles de interpretar porque 1) la IgG se adquiere de la madre por vía transplacentaria y 2) la determinación de los títulos neonatales de IgM contra un patógeno específico plantea problemas técnicos, además de que no siempre se dispone de ella. Los valores de IgM tienen una gran especificidad pero una sensibilidad sólo moderada; no se debe recurrir a ellos para descartar una infección. Los valores de IgG materna y fetoneonatal hechos conjuntamente, en los que haya un aumento de su concentración en el recién nacido, o la detección de cifras progresivamente elevadas a lo largo de la lactancia, se pueden emplear para diagnosticar algunas infecciones congénitas (sífilis). La IgM o IgA totales en la sangre del cordón (ninguna de ellas son transportadas de forma activa a través de la placenta hasta el feto) y la presencia de factor reumatoide IgM en el suero del recién nacido son pruebas inespecíficas de infección intrauterina.

Se recomienda hacer una ecografía fetal si la probabilidad de infección materna por un teratógeno conocido es alta. Cuando esta explora-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 109-9 Indicaciones de profilaxis intraparto para la prevención de la enfermedad por estreptococos del grupo B (EGB) de comienzo precoz

PROFILAXIS INTRAPARTO CONTRA EGB INDICADA	PROFILAXIS INTRAPARTO CONTRA EGB NO INDICADA
Hijo previo con enfermedad invasiva por EGB	Colonización por EGB durante un embarazo previo (a menos que haya una indicación para profilaxis de EGB para el embarazo actual)
Bacteriuria por EGB durante cualquier trimestre del embarazo actual	Bacteriuria por EGB durante el embarazo actual (a menos que haya una indicación para profilaxis de EGB para el embarazo actual)
Cultivo de cribado para EGB positivo durante el embarazo actual (a menos que se realice una cesárea antes del comienzo del trabajo de parto o de la rotura de membranas amnióticas)	Cesárea antes del comienzo del trabajo de parto o de la rotura de membranas, con independencia del estado de colonización por EGB o de la edad gestacional
Estado de EGB desconocido en el momento del inicio del trabajo de parto (cultivo no realizado, incompleto o resultados desconocidos) y cualquiera de los siguientes: Parto antes de las 37 semanas de gestación* Rotura de membranas ≥18 h Temperatura intraparto ≥38 °C† NAAT intraparto‡ positiva para EGB	Cultivo de cribado rectovaginal negativo para EGB al final de la gestación durante el embarazo actual, con independencia de los factores de riesgo intraparto

*En las figuras 109-7 y 109-8 se muestran las recomendaciones para el uso de antibióticos durante el parto para la prevención de la enfermedad por EGB de comienzo precoz en el contexto de una amenaza de parto pretérmino.

†En caso de sospecha de amnionitis, el tratamiento antibiótico de amplio espectro con un fármaco conocido con actividad contra EGB debería sustituir a la profilaxis contra EGB.

‡Si la NAAT durante el parto es negativa para EGB pero existe cualquier otro factor de riesgo intraparto (parto <37 semanas de gestación, rotura de membranas amnióticas ≥18 horas o temperatura ≥38 °C) está indicada la profilaxis antibiótica intraparto.

EGB, estreptococos del grupo B; NAAT, prueba de amplificación del ácido nucleico.

De Verani J, McGee L, Schrag S: Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010, MMWR Recomm Rep *59(RR-10):1–36, 2010.*

ción demuestra una anomalía física o un retraso del crecimiento respecto a la edad gestacional puede justificarse el estudio de una muestra de sangre fetal. La **cordonocentesis** puede proporcionar una muestra suficiente para las determinaciones de IgM total y específica de un patógeno, para la PCR o para el cultivo. El valor total de IgM es importante, ya que su concentración normal en el feto está por debajo de 5 mg/dl. Cualquier cantidad superior puede indicar una infección fetal subyacente. Existen pruebas para los anticuerpos específicos de tipo IgM contra CMV, *T. pallidum,* parvovirus B19 y *Toxoplasma*. Los análisis de la IgM sólo son útiles cuando los resultados son firmemente positivos. Una respuesta negativa no excluye a ese patógeno como causa de la fetopatía.

Si los estudios serológicos en la madre apuntan hacia un patógeno específico, en ocasiones es posible detectar el microorganismo en el líquido amniótico o la sangre fetal (cultivo, PCR). Se puede efectuar una amniocentesis y enviar la muestra para su análisis. La presencia de CMV, *Toxoplasma* o parvovirus en el líquido amniótico indica que el feto está infectado y corre un riesgo alto, pero no siempre significa que vaya a sufrir secuelas graves. Por el contrario, pocas veces se aísla el VHS y el de la varicela-zóster (VVZ) en las muestras recogidas de líquido amniótico. El parvovirus no crece en los cultivos celulares disponibles habitualmente en un laboratorio de virología. La respuesta de la IgM depende de la cronología de la infección primaria con respecto a la adquisición de la muestra. Cuando se sospeche infección fetal por parvovirus se recomienda analizar la sangre fetal o el líquido amniótico mediante PCR, además de efectuar las pruebas para demostrar una respuesta específica de IgM en el feto. La PCR también se puede utilizar para el diagnóstico de toxoplasmosis, CMV, VHS, rubéola y sífilis.

Las infecciones neonatales por CMV, *Toxoplasma,* rubéola, VHS y sífilis plantean un dilema diagnóstico porque: 1) sus características clínicas se solapan y en un primer momento pueden ser indistinguibles, 2) la enfermedad puede estar latente, 3) muchas veces la infección materna es asintomática, 4) pueden hacer falta pruebas analíticas especiales y 5) los tratamientos adecuados de la toxoplasmosis, la sífilis y el VHS, que pueden reducir de forma significativa su morbilidad a largo plazo, están basados en un diagnóstico oportuno. Las características compartidas por estos procesos que deberían inducir al diagnóstico de una infección intrauterina son retraso del crecimiento intrauterino, afectación hematológica (anemia, neutropenia, trombocitopenia, petequias, púrpura), signos oculares (coriorretinitis, cataratas, queratoconjuntivitis, glaucoma, microftalmia), afectación del SNC (microcefalia, meningitis aséptica, hidrocefalia, calcificaciones intracraneales), participación de otros sistemas orgánicos (neumonía, miocarditis, nefritis, hepatitis con hepatoesplenomegalia, ictericia) y anasarca no inmunitaria. Los estudios diagnósticos en los recién nacidos en los que se sospeche una infección intrauterina crónica deben explorar de forma específica cada una de las posibilidades diagnósticas con títulos en las fases aguda y de convalecencia. Las infecciones generales por CMV, por VHS y por enterovirus suelen afectar al hígado; si se sospechan estos procesos hay que realizar pruebas de función hepática. La afectación neonatal por el VHS se puede confirmar mediante PCR del LCR y la sangre. Como alrededor del 30% de los lactantes infectados por VHS sólo presenta manifestaciones mucocutáneas, deben realizarse cultivos de la piel, la conjuntiva y las mucosas oral y rectal en todos los niños con sospecha de enfermedad por VHS. El sistema viral inducible ligado a enzimas (ELVIS) es un cultivo celular simple durante 24 horas para detectar la presencia de VHS y muestra una comparación favorable con la sensibilidad de los cultivos celulares convencionales. Las pruebas de PCR para VIH deben realizarse de forma sistemática en los lactantes con infecciones congénitas sospechosas o confirmadas que pueden haberse transmitido junto a otra etiología (VHS, toxoplasmosis). Aunque la exposición no puede distinguirse de la infección hasta los 4-6 meses de edad, el tratamiento empírico y la monitorización pueden evitar las secuelas de una transmisión vertical del VIH. Las pruebas de VIH a la madre son un componente esencial para guiar las prácticas de lactancia materna de un recién nacido infectado o potencialmente expuesto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

109.9 Sospecha de infecciones bacterianas o micóticas

La infección bacteriana o micótica se diagnostica por el aislamiento de su microorganismo etiológico desde un medio corporal normalmente estéril (sangre, LCR, orina, líquido articular). La obtención de dos muestras de hemocultivo mediante punción venosa en dos lugares diferentes evita la confusión causada por la contaminación de la piel y aumenta la probabilidad de detectar las bacterias. Las muestras deben proceder de un catéter umbilical y tomarse sólo en el momento de su introducción. También hay que recoger una muestra venosa periférica cuando se extraiga sangre para su cultivo desde un catéter venoso central. Aunque los hemocultivos suelen constituir la base para el diagnóstico de una infección bacteriana, la fase bacteriémica de la enfermedad puede pasar

booksmedicos.org

Bibliografía

Crist GA, Langer JM, Woods GL, et al: Evaluation of the ELVIS plate method for the detection and typing of herpes simplex virus in clinical specimens, *Diagn Microbiol Infect Dis* 49(3):173-177, 2004.

Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010, MMWR Recomm Rep 59(RR-10):1-36, 2010. Available at: http://www.cdc.gov/groupbstrep/guidelines/algorithms-tables.html. Accessed 07 July 2013.

Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010, *MMWR Recomm Rep* 59(RR12):1-110, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

inadvertida por no hacerse en el momento adecuado o porque el tamaño de la muestra sanguínea sea insuficiente. En algunos niños se ha observado una bacteriemia de baja intensidad (<10 unidades formadoras de colonias/ml), con cultivos positivos desde su nacimiento hasta los 2 meses de edad, pero 1-2 ml de sangre deberían aumentar la recuperación de los microorganismos a la vista de una sepsis con un recuento de colonias bajo. Los sistemas de hemocultivo automático (BACTEC, Becton Dickinson; BacT/Alert, Organon Teknika), que realizan una vigilancia continua revisando todos los hemocultivos cada pocos minutos, han permitido la detección más rápida de un crecimiento bacteriano. Después de una señal positiva en el sistema automatizado se identifica al patógeno concreto mediante pruebas bioquímicas. La tecnología de la PCR está facilitando una identificación más rápida y precisa de una serie de virus y bacterias. La espectrometría de masas mediante ionización-desorción láser asistida mediante matriz y acoplada al tiempo de vuelo (MALDI-TOF) puede facilitar la identificación de los patógenos a partir de hemocultivos, optimizando el tratamiento antibiótico empírico en el contexto de infecciones del torrente sanguíneo. Esta técnica emergente es mejor que los métodos inmunológicos de detección y más rápida que los cultivos, sobre todo para los microorganismos de crecimiento lento.

La confirmación de un hemocultivo positivo es el primer criterio diagnóstico que debe cumplirse para que se trate de una sepsis (tabla 109-10). Sin embargo, es importante señalar que algunos pacientes con infección bacteriana pueden tener hemocultivos negativos («infección o sepsis clínica») y requerir otras medidas para identificar la infección. Entre las pruebas diagnósticas más frecuentes están el recuento total de leucocitos y la fórmula, así como el cociente entre neutrófilos inmaduros y el total de neutrófilos. Una relación mayor o igual a 0,2 entre los neutrófilos inmaduros y los totales tiene limitaciones de sensibilidad y especificidad, pero sugiere una infección bacteriana. En la sepsis neonatal grave es más frecuente la neutropenia que la neutrofilia, pero también hay neutropenia asociada a la hipertensión materna, la preeclampsia y el retraso del crecimiento intrauterino. La trombocitopenia es un indicador inespecífico de infección y en algunas situaciones puede sugerir una etiología micótica. Las pruebas para demostrar una respuesta inflamatoria son la proteína C reactiva, la procalcitonina, la haptoglobina, el fibrinógeno, los marcadores proteómicos en el líquido amniótico, las citocinas inflamatorias (como la IL6, la IL8 y el TNF-α) y los marcadores de superficie celular. Algunas de estas modalidades están a disposición en la mayoría de los laboratorios clínicos, mientras que en otros se limita a fines experimentales. Algunos investigadores han intentado desarrollar y validar «puntuaciones de sepsis», incorporando combinaciones diferentes de parámetros de la respuesta inflamatoria y de la presentación clínica, aunque ninguna puntuación por separado ha demostrado su fiabilidad.

Cuando los signos clínicos sugieren una infección aguda y el foco de la infección no resulta evidente, deben realizarse estudios de laboratorio como una punción lumbar con cultivo del LCR, un análisis de orina y una radiografía de tórax, aparte de los hemocultivos. La orina debe recogerse mediante una sonda o por aspiración suprapúbica; el urocultivo para bacterias puede omitirse cuando se piense en una infección de comienzo precoz, ya que la diseminación hematógena a partir de las vías urinarias es rara en los primeros días de vida. El examen de la capa leucocítica mediante tinción de Gram o azul de metileno puede demostrar la presencia de patógenos intracelulares. La demostración de la existencia de bacterias y células inflamatorias en los aspirados gástricos mediante la tinción de Gram el primer día de vida puede reflejar una amnionitis materna, la cual es un factor de riesgo de infecciones de comienzo precoz. La tinción de las secreciones endotraqueales en neonatos con una neumonía de comienzo precoz puede demostrar la presencia de bacterias intracelulares, y los cultivos pueden revelar si son patógenos o flora de las vías respiratorias altas. Sin embargo, la colonización rápida de las vías respiratorias tras la intubación puede condicionar que los aspirados traqueales sean una modalidad diagnóstica de menor utilidad para la infección. La exploración anatomopatológica y microbiológica a fondo de la placenta puede ser útil para el diagnóstico de las infecciones intrauterinas agudas y crónicas.

El estudio diagnóstico (como el hemocultivo) está indicado en los neonatos asintomáticos nacidos de madres con corioamnionitis. La probabilidad de infección neonatal se corresponde con el grado de prematuridad y la contaminación bacteriana del líquido amniótico. Algunos expertos recomiendan el tratamiento empírico con antibióticos, normalmente ampicilina y gentamicina o cefotaxima. Por el contrario, todos los niños sintomáticos deben tratarse con antibióticos una vez obtenidos los hemocultivos, normalmente con ampicilina y gentamicina, o cefotaxima. No está claro si la punción lumbar es necesaria en todos los recién nacidos a término con sospecha de sepsis de comienzo precoz.

Tabla 109-10 Evaluación de la infección o la sepsis en un recién nacido

ANAMNESIS (FACTORES DE RIESGO ESPECÍFICOS)
Infección materna durante la gestación o en el momento del parto (tipo y duración del tratamiento antibiótico):
Infección urinaria
Corioamnionitis
Colonización materna por estreptococos del grupo B, *Neisseria gonorrhoeae*, herpes simple
Edad gestacional y peso al nacer
Parto múltiple
Duración de la rotura de membranas
Parto complicado
Taquicardia fetal (pérdida de bienestar fetal)
Edad a su inicio (intrauterina, durante el parto, posnatal precoz, tardía)
Localización a su inicio (intrahospitalaria, extrahospitalaria)
Intervención médica:
Vía de acceso vascular
Intubación endotraqueal
Nutrición parenteral
Cirugía
PRUEBAS DE OTRAS ENFERMEDADES*
Malformaciones congénitas (cardiopatías, defectos del tubo neural)
Alteración de las vías respiratorias (síndrome de dificultad respiratoria, aspiración)
Enterocolitis necrosante
Metabolopatía, por ejemplo, galactosemia
PRUEBAS DE ENFERMEDAD LOCAL O SISTÉMICA
Aspecto general, estado neurológico
Constantes vitales anormales
Enfermedad de sistemas orgánicos
Alimentación, heces, diuresis, movimiento de las extremidades
PRUEBAS ANALÍTICAS
Pruebas de infección:
Cultivo a partir de una fuente normalmente estéril (sangre, LCR, otros)
Demostración de un microorganismo en un tejido o un líquido
Detección molecular (sangre, orina, LCR)
Serología materna o neonatal (sífilis, toxoplasmosis)
Autopsia
Pruebas de inflamación:
Leucocitosis, aumento del cociente entre la cifra de neutrófilos inmaduros y totales
Reactantes de fase aguda: proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular
Citocinas: interleucina 6, interleucina 8, factor de necrosis tumoral
Pleocitosis en el LCR o en los líquidos sinovial o pleural
Coagulación intravascular diseminada: productos de degradación de la fibrina, dímero D
Pruebas de enfermedad sistémica multiorgánica:
Acidosis metabólica: pH, P_{CO_2}
Función pulmonar: P_{O_2}, P_{CO_2}
Función renal: urea, creatinina
Función o lesión hepática: bilirrubina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, amoníaco, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial
Función de la médula ósea: neutropenia, anemia, trombocitopenia

*Enfermedades que aumentan el riesgo de infección o que pueden solaparse con signos de sepsis.
LCR, líquido cefalorraquídeo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los signos y síntomas de sepsis pueden ser inespecíficos y pueden consistir en inestabilidad térmica, disminución de la respuesta, dificultad respiratoria, trastornos de alimentación, vómitos y diarrea. Los signos más frecuentes en lactantes mayores con meningitis bacteriana son rigidez del cuello, abultamiento de las fontanelas, convulsiones y opistótonos, pero son infrecuentes en los recién nacidos con meningitis bacteriana, lo cual supone que la identificación de la meningitis neonatal a partir de la exploración clínica es un reto. *Si el resultado del hemocultivo es positivo o si aparecen síntomas y signos compatibles con sepsis, entonces sí que hay que efectuar la punción lumbar*. Algunos microorganismos, como los EGB, pueden aparecer sólo en el LCR y no en la sangre en el momento de realizar la evaluación de una sepsis de comienzo precoz. Cuando la madre ha recibido tratamiento antibiótico por la corioamnionitis, el resultado del hemocultivo en el recién nacido puede ser negativo, y el médico ha de confiar en la observación clínica y en otras pruebas complementarias (tabla 109-11).

NEUMONÍA Y NEUMONITIS

El **diagnóstico diferencial** de la neumonitis en los recién nacidos es amplio y abarca el SDR, el síndrome de aspiración de meconio, la hipertensión pulmonar persistente, la hernia diafragmática, la taquipnea transitoria del recién nacido, las cardiopatías congénitas y la DBP. El diagnóstico de neumonía en los recién nacidos normalmente es de presunción; en general, no hay ninguna prueba microbiológica de infección por las dificultades para cultivar el tejido pulmonar. Las definiciones de los CDC de neumonía asociada a ventilación se desarrollaron para fomentar la vigilancia de esta enfermedad en los prematuros y los neonatos de MBPN. Los cultivos bacteriológicos de los aspirados traqueales reflejan a menudo microorganismos comensales de las vías respiratorias altas y por lo general carecen de relevancia etiológica. Ni siquiera los cultivos realizados en recién nacidos con material obtenido por lavado broncoalveolar son de confianza, puesto que los pequeños broncoscopios empleados no se pueden proteger de la contaminación al ser introducidos en las vías respiratorias distales. A excepción del tejido derivado de la biopsia pulmonar, los únicos cultivos bacterianos fiables son los obtenidos de la sangre o del líquido pleural. Por desgracia, los resultados del hemocultivo suelen ser negativos en presencia de neumonía clínica, y pocas veces hay suficiente líquido pleural para su cultivo. El cultivo del líquido pleural obtenido de un tubo de tórax no se considera estéril, a menos que la muestra se obtenga en el momento de la toracoscopia.

Los cultivos de secreciones respiratorias para *U. urealyticum* y otras especies de *Mycoplasma* genitales tienen escaso valor porque los recién nacidos normales a menudo están colonizados por estos patógenos como consecuencia de su contacto con secreciones del aparato genital de la madre. La infección neonatal por *C. trachomatis* puede manifestarse por un título elevado de IgM anticlamidias, eosinofilia periférica y cifras elevadas de inmunoglobulinas séricas, así como la identificación del microorganismo a partir del aparato genital de la madre. Los frotis de la mucosa conjuntival y nasofaríngea teñidos de Giemsa pueden mostrar cuerpos de inclusión que confirman el diagnóstico. Las valoraciones de virus respiratorios en los recién nacidos mediante análisis moleculares

Tabla 109-11 Diagnóstico de sepsis neonatal basado o no en cultivos

CATEGORÍA	PARÁMETRO	MOMENTO ÓPTIMO, VOLUMEN DE LA MUESTRA, SISTEMÁTICO/INVESTIGACIÓN	APLICACIÓN PARA SEPSIS NEONATAL
Basado en cultivos			
Sangre	Cultivo	>1 ml de sangre total SISTEMÁTICO*	Prueba de referencia para bacteriemia
Líquido cefalorraquídeo (LCR)	Cultivo	Cuando es clínicamente factible SISTEMÁTICO	Optimiza el tratamiento antimicrobiano
Orina	Cultivo	>72 horas de vida SISTEMÁTICO	No es de utilidad para SCP; beneficios potenciales para SCT
Aspirado traqueal	Cultivo	SISTEMÁTICO	Suele reflejar colonización
No basados en cultivos			
Función inmunitaria	CMH II TNF-α	INVESTIGACIÓN† INVESTIGACIÓN	Ambos disminuyen en la corioamnionitis y la sepsis
Índices de neutrófilos	Neutropenia Recuento absoluto de neutrófilos Recuento absoluto de neutrófilos inmaduros	Tras 12 horas de vida Considerar edad gestacional, tipo de alumbramiento, altitud, muestra arterial frente a venosa, tiempo desde el parto SISTEMÁTICO	La neutropenia predice mejor la sepsis que la leucocitosis
Marcadores de neutrófilos	CD64	Elevados durante 24 horas tras la infección Requiere 50 μl de sangre Resultados en horas INVESTIGACIÓN	Puntos de corte de sensibilidad óptima entre 2,38-3,62, especificidad y valor pronóstico negativos para SCP
Recuento de plaquetas	Trombocitopenia y trombocitosis	Hallazgos tardíos; respuesta lenta SISTEMÁTICO	Trombocitopenia asociada a infección micótica
Recuento de células en el LCR	Leucocitos en el LCR	Media en recién nacidos no infectados de 10 células/mm^3. Intervalo hasta 20 células/mm^3 SISTEMÁTICO	No predice una meningitis demostrada por cultivo
Bioquímica del LCR	Proteínas en LCR Glucosa en LCR	A término <100 mg/dl Pretérmino mayor; 70-80% de glucosa sérica SISTEMÁTICO	Elevada en meningitis micótica Glucosa baja específica de meningitis bacteriana
Reactantes de fase aguda	PCR Procalcitonina	8-24 h tras la infección 2-12 h tras la infección SISTEMÁTICO/INVESTIGACIÓN	Valor pronóstico negativo bueno Mejor sensibilidad pero menor especificidad que PCR
Paneles/puntuaciones de sepsis		Tras 24 h de vida INVESTIGACIÓN	Mayor utilidad como valor pronóstico negativo y para interrumpir el tratamiento antimicrobiano

*SISTEMÁTICO: se refiere a un análisis o parámetro disponible de rutina y de uso generalizado.
†INVESTIGACIÓN: se refiere a un análisis o parámetro que está sometido a evaluación para su uso y aplicación clínica.
CMH II, complejo mayor de histocompatibilidad II; LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, proteína C reactiva; SCP, sepsis de comienzo precoz; SCT, sepsis de comienzo tardío; TNF, factor de necrosis tumoral
Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the Epidemiology, diagnosis and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. Am J Perinatol *30(2):131-141, 2013.*

booksmedicos.org

de muestras nasofaríngeas y de enterovirus mediante análisis molecular de la sangre y el LCR puede resultar útil durante las estaciones endémicas. Otras pruebas posiblemente valiosas para el examen de los recién nacidos con una posible neumonitis infecciosa se comentan en el diagnóstico de las infecciones (v. cap. 109.7).

MENINGITIS

El diagnóstico de meningitis se confirma mediante el examen del LCR y la identificación de una bacteria, un virus o un hongo mediante cultivo, mediante la detección de un antígeno o mediante análisis molecular. La importancia de la punción lumbar como parte del diagnóstico del neonato con sospecha de sepsis ha sido tema de debate y su utilización clínica es variable. En los recién nacidos a término con sospecha de sepsis de comienzo precoz, muchos médicos empiezan por un hemocultivo y el hemograma completo, porque los resultados del primero son positivos en el 70-85% de los recién nacidos a término con meningitis bacteriana. En los neonatos a término con síntomas o bacteriemia, o ambos, habría que realizar posteriormente el estudio y cultivo del LCR. Muchos médicos retrasan la punción lumbar en casos muy graves con sospecha de infección de comienzo precoz por miedo a poner en peligro la situación respiratoria y/o cardiovascular del niño por la posición necesaria para realizar el procedimiento. En tales situaciones, habría que realizar el hemocultivo e instaurar el tratamiento de una supuesta meningitis hasta que la punción pueda llevarse a cabo sin peligro. En algunas situaciones, el tratamiento previo con antibióticos dificulta la interpretación de los resultados de la punción lumbar y algunos expertos tratan empíricamente a los recién nacidos con una supuesta meningitis, administrando dosis altas de antimicrobianos durante bastante tiempo basándose en el microorganismo sospechoso.

Los recién nacidos a término sanos en la primera semana de vida pueden tener los datos siguientes en el LCR: concentraciones de proteínas de 84 ± 45 mg/dl, una glucosa de 46 ± 10 mg/dl y cifras altas de leucocitos de 11 ± 10/mm^3, estando el percentil 90 en 22/mm^3. La proporción de leucocitos polimorfonucleares es de 2,2 ± 3,8% y el percentil 90 está en 6. En un estudio transversal de recién nacidos de 56 días de edad o menos (15% de prematuros) durante el período 2005-2007 que se sometieron a una punción lumbar como parte de un examen de sepsis sin un motivo anatómico o de otro tipo para la aparición de pleocitosis en el LCR, y con una PCR negativa para enterovirus en el LCR se observaba una media superior de leucocitos en el LCR en lactantes de 28 días de vida o menos (3/mm^3, percentil 95: 19/mm^3) que en lactantes de 29-56 días (2/mm^3, percentil 95: 9/mm^3). La elevación de los valores de proteínas y de la cifra de leucocitos en el LCR, junto con la hipoglucorraquia, puede aparecer en los prematuros tras una hemorragia intraventricular. Muchas infecciones congénitas no piógenas (toxoplasmosis, CMV, VHS, sífilis que producen meningitis aséptica) también pueden originar alteraciones en las cifras de proteínas del LCR y en los leucocitos.

La tinción de Gram del LCR da un resultado positivo en la mayoría de pacientes con meningitis bacteriana. El recuento de leucocitos suele ser alto, con predominio de los neutrófilos (>70-90%); su cifra muchas veces es superior a 1.000, pero puede estar por debajo de 100 en los recién nacidos con neutropenia o al comienzo de la enfermedad. En la mayoría de los pacientes que no han recibido un tratamiento previo con antibióticos se consigue demostrar la presencia de microorganismos. También se han aislado bacterias a partir de un LCR sin un número de leucocitos anormal (<25) o una concentración de proteínas anormal (<200 mg/dl), lo que subraya la importancia de efectuar un cultivo y una tinción de Gram en todas las muestras de LCR. Éste raras veces se contamina por una bacteriemia tras una punción lumbar traumática. En ocasiones se aprecia meningitis con cultivos negativos tras un tratamiento previo con antibióticos, un absceso cerebral o una infección por *Mycobacterium hominis, U. urealyticum, Bacteroides fragilis,* enterovirus o VHS. La aplicación de la PCR ha mejorado la capacidad de detección de virus en el LCR, sobre todo de enterovirus y VHS. La ecografía o, más a menudo, la TC cerebral con contraste, pueden ser útiles para diagnosticar una ventriculitis y un absceso cerebral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

109.10 Tratamiento

TRATAMIENTO EMPÍRICO

La duración del tratamiento de los recién nacidos con sospecha de infección bacteriana viene condicionada por la edad del recién nacido, el entorno prenatal y posnatal y por la epidemiología (tabla 109-12). Una vez obtenidas las muestras para los cultivos correspondientes hay que poner en marcha de inmediato un tratamiento antibiótico intravenoso o, con menor frecuencia, intramuscular. Aunque sería preferible obtener muestras antes de instaurar el tratamiento antimicrobiano para optimizar la recuperación de microorganismos bacterianos, **no debería retrasarse su instauración para la recogida de las muestras** en los recién nacidos en estado crítico. El tratamiento empírico inicial de las infecciones bacterianas de comienzo precoz debería consistir en ampicilina y un aminoglucósido (habitualmente gentamicina), o cefotaxima. Es más fácil que las infecciones intrahospitalarias adquiridas en una UCIN se deban a estafilococos, diversas enterobacterias y a los géneros *Pseudomonas* o *Candida.* Por tanto, la ampicilina debería ser sustituida por un antiestafilocócico, como la oxacilina o la nafcilina para *S. aureus,* o la vancomicina para estafilococos coagulasa-negativos o para *S. aureus* resistentes a meticilina en los recién nacidos previamente hospitalizados. Los antecedentes de un tratamiento antibiótico reciente o la presencia de infecciones resistentes a ellos en la UCIN sugieren la necesidad de aplicar un fármaco diferente. Cuando la historia clínica o la existencia de lesiones necróticas en la piel hagan pensar en una infección por *Pseudomonas,* el tratamiento inicial debería consistir en piperacilina, ticarcilina, meropenem o ceftazidima y un aminoglucósido. Las infecciones micóticas, como la candidiasis o la aspergilosis, deberían considerarse cuando se observen lesiones cutáneas necróticas en focos previos de esparadrapo. Estas lesiones exigen instaurar un tratamiento quirúrgico inmediato junto con tratamiento antimicótico.

La colaboración de un farmacólogo experto en infecciones neonatales y las guías de dosificación neonatales en función del peso y de la edad gestacional pueden optimizar la utilización de los antimicrobianos. Las determinaciones de las concentraciones máxima y de mantenimiento de los antimicrobianos puede ser de gran ayuda para garantizar unas concentraciones terapéuticas y una toxicidad mínima si se administra el fármaco más de 2-3 días y está indicado para ciertas infecciones, como la meningitis, en la que deben vigilarse la penetrancia y las concentraciones en el LCR. Las determinaciones de las concentraciones de mantenimiento podrían estar indicadas en los lactantes con una función renal o hepática comprometida y que reciben fármacos potencialmente nefrotóxicos o hepatotóxicos.

El tratamiento de los recién nacidos cuyas madres han recibido antibióticos durante el trabajo de parto debe individualizarse. Ante la probabilidad de una sepsis de comienzo precoz, el tratamiento del lactante debe mantenerse hasta que deje de mostrar síntomas durante 24-72 horas y sean obvias las mejoras clínicas y analíticas de recuperación. Además, en el contexto de antibioterapia intraparto, es importante tener en cuenta que el microorganismo que provoca la infección puede ser resistente al tratamiento intraparto, influyendo de este modo en la selección de la antibioterapia empírica. En los capítulos específicos de la Parte XVII de este libro de texto se especifican los regímenes de dosificación.

TRATAMIENTO DIRIGIDO

Una vez identificado el patógeno y determinado su antibiograma hay que escoger el fármaco o fármacos más adecuados. Para la mayoría de las bacterias intestinales gramnegativas se debe emplear ampicilina y un aminoglucósido, o una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftazidima si se necesita cobertura contra *Pseudomonas*). Para tratar a los enterococos se recurre a una penicilina y un aminoglucósido si el enterococo es sensible a gentamicina. La combinación de gentamicina y penicilina proporciona efectos postantibióticos y bactericidas sinérgicos, ya que es necesaria la sinergia de ambos fármacos. La ampicilina, sin otros fármacos asociados, es adecuada para *L. monocytogenes,* y la penicilina para los EGB. La clindamicina o el metronidazol son apropiados para las infecciones por anaerobios; el metronidazol es el fármaco de elección para las infecciones por anaerobios que afectan al

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bang AT, Bang RA, Reddy MH, et al: Simple clinical criteria to identify sepsis or pneumonia in neonates in the community needing treatment or referral, *Pediatr Infect Dis J* 24:325-341, 2005.

Cobo T, Palacio M, Navarro-Sastre A, et al: Predictive value of combined amniotic fluid proteomic biomarkers and interleukin-6 in preterm labor with intact membranes, *Am J Obstet Gynecol* 200:499e1-499e6, 2009.

El Helali N, Nguyen JC, Ly A, et al: Diagnostic accuracy of a rapid real-time polymerase chain reaction assay for universal intrapartum group B streptococcus screening, *Clin Infect Dis* 49:417-423, 2009.

Kestenbaum LA, Ebberson J, Zorc JJ, et al: Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants, *Pediatrics* 125:257-264, 2010.

Kimberlin DW: Meningitis in the neonate, *Curr Treat Options Neurol* 4:239-248, 2002.

Kumar Y, Qunibi M, Neal TJ, et al: Time to positivity of neonatal blood cultures, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 85:F182-F186, 2001.

Luck S, Sharland M: Postnatal cytomegalovirus: innocent bystander or hidden problem? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94:F58-F64, 2009.

Maniaci V, Bauber A, Weiss S, et al: Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections, *Pediatrics* 122:701-710, 2008.

Miralles R, Hodge R, McParland PC, et al: Relationship between antenatal inflammation and antenatal infection identified by detection of microbial genes by polymerase chain reaction, *Pediatr Res* 57:570-577, 2005.

Ng PC: Diagnostic markers of infection in neonates, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89:F229-F235, 2004.

Shane AL, Stoll BJ: Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis, *Am J Perinatol* 30:131-141, 2013.

Smith A, Saiman L, Zhou J, et al: Concordance of gastrointestinal tract colonization and subsequent bloodstream infections with Gram-negative bacilli in very low birthweight infants in the neonatal intensive care unit, *Pediatr Infect Dis J* 29:831-835, 2010.

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al: To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants, *Pediatrics* 113:1181-1186, 2004.

Verboon-Maciolek MA, Krediet TG, Gerards LJ, et al: Severe neonatal parechovirus infection and similarity with enterovirus infection, *Pediatr Infect Dis J* 27:241-245, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 109-12 Tratamiento y prevención de la sepsis neonatal

PROCESO	TRATAMIENTO	CONSIDERACIONES ADICIONALES
Tratamiento empírico		
Sepsis de comienzo precoz	Ampicilina + aminoglucósido. 10 días en caso de bacteriemia; 14 días para EGB y meningitis no complicada; ampliar hasta 21-28 días en infecciones complicadas	Considerar una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima de elección) o carbapenem en caso de meningitis Ajustar el tratamiento al patógeno Considerar la interrupción del tratamiento si no se aisla el patógeno
Sepsis de comienzo tardío	Vancomicina + aminoglucósido. La duración depende del patógeno y del foco	Pueden considerarse alternativas a la vancomicina en función de la epidemiología local y de la presentación clínica El regimen basado en aminoglucósidos es preferible al de las cefalosporinas dado el menor riesgo de resistencias Considerar la administración de cefalosporina en caso de sospecha de meningitis Considerar la administración de carbapenem si ha recibido recientemente una cefalosporina Considerar la anfotericina en etiologías micóticas Ajustar el tratamiento al patógeno Considerar la interrupción del tratamiento si no se aisla el patógeno
Estrategias terapéuticas no antimicrobianas		
G-CSF recombinante GM-CSF recombinante	Potencia el número y la función de los neutrófilos, pero no reduce la infección cuando se administra como profilaxis o mejoría de la supervivencia cuando se administra como tratamiento	Pruebas insuficientes que respalden el uso clínico de G-CSF y GM-CSF como tratamiento o como profilaxis para prevenir infecciones sistémicas
IVIG	Aumenta la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y mejora la función de los neutrófilos, pero no hay pruebas de que la IVIG reduzca la mortalidad en la sepsis sospechada o confirmada	Pruebas insuficientes en 10 ensayos aleatorizados controlados o casi como para avalar el uso en recién nacidos con sepsis sospechada o confirmada
Estrategias de prevención		
Profilaxis antimicrobiana intraparto	Administración de penicilina o ampicilina 4 h antes del parto	Reduce satisfactoriamente las tasas de sepsis de comienzo precoz secundarias a EGB Sin efectos sobre la sepsis de comienzo tardío
Profilaxis con fluconazol	Administración de dosis en función del peso a recién nacidos de menos de 1.500 g	Máximo beneficio en UCIN con tasas de base altas de candidiasis invasiva
Suplementos de LFB con un probiótico, *Lactobacillus rhamnosus* (GG)	El LFB es una glucoproteína de la leche humana con un papel en la respuesta inmunitaria innata. El LGG potencia la actividad de la lactoferrina	Los suplementos de LFB, con o sin LGG, disminuían la incidencia de la primera sepsis de comienzo tardío en 472 recién nacidos de MBPN en un estudio aleatorizado controlado a gran escala con doble enmascaramiento Se necesitan nuevos estudios de confirmación

EGB, estreptococo del grupo B; G-CSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos; IVIG, inmunoglobulina intravenosa; LFB, lactoferrina bovina; LGG, *Lactobacillus rhamnosus;* MBPN, muy bajo peso al nacer; UCIN, unidad de cuidados intensivos neonatales.

Creada a partir de los datos de Carr R, Modi N, Doré C: G-CSF and GM-CFS for treating or preventing neonatal infections. Cochrane Database Syst Rev (3):CD003066, 2003; Brocklehurst P, Farrell B, King A y cols.; INIS Collaborative Group: Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. N Engl J Med 365:1201–1211, 2011; Manzoni P, Decembrino L, Stolfi I y cols.; Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections; Italian Society of Neonatology. Lactoferrin and prevention of late-onset sepsis in the pre-term neonates. Early Hum Dev *86(Suppl 1):59–61, 2010.*

Reproducida con autorización de Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. Am J Perinatol *30(2):131–141, 2013.*

SNC, ya que su capacidad de penetración en el LCR es mejor que la de la clindamicina.

Las cefalosporinas de tercera generación, como la cefotaxima, constituyen un complemento valioso para tratar casos de sepsis neonatal confirmada y de meningitis puesto que 1) sus concentraciones mínimas inhibitorias necesarias para el tratamiento de los bacilos intestinales gramnegativos son mucho menores que las de los aminoglucósidos, 2) su penetración en el LCR es excelente y 3) se pueden administrar dosis mucho más altas y con menos toxicidad. El resultado final son unas concentraciones bactericidas muy superiores en el suero y en el LCR que las que se pueden alcanzar con las combinaciones de ampicilina y aminoglucósidos. Sin embargo, la administración *de rutina* de cefalosporinas de tercera generación ante la sospecha de una sepsis en recién nacidos es una práctica inadecuada sin una prueba clara para un tratamiento empírico de amplio espectro. La administración de rutina de cefalosporinas de tercera generación se ha asociado a la aparición de microorganismos resistentes, a una posible relación con la sepsis por *Candida* y a diarrea de los recién nacidos asociada a antibióticos.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La aparición de resistencias a los antibióticos entre los patógenos que infectan a los recién nacidos constituye un gran problema. Los enterococos resistentes a vancomicina y el *S. aureus* insensible a este fármaco son patógenos emergentes derivados del empleo generalizado de vancomicina. Aunque la administración de este fármaco no se puede evitar en las unidades neonatales donde el *S. aureus* resistente a meticilina es endémico, su empleo se puede reducir restringiendo el tratamiento empírico a los pacientes con una posibilidad elevada de infección grave por estafilococos coagulasa-negativos (un recién nacido muy enfermo con un catéter intravascular permanente) y suspender su uso tras 2-3 días cuando los hemocultivos sean negativos. Cuando estén disponibles los resultados del antibiograma y no haya signos de afectación

booksmedicos.org

endovascular o del SNC, la clindamicina podría ser una alternativa idónea para el tratamiento de la bacteriemia no complicada y de las infecciones cutáneas y de partes blandas en el recién nacido.

BACTERIEMIA

Si el estado del recién nacido lo permite, lo ideal sería repetir el hemocultivo del mismo foco donde fue positivo en el momento de identificar al microorganismo. Este segundo hemocultivo puede ser de gran ayuda, sobre todo en situaciones en las que el microorganismo aislado no es sensible al tratamiento empírico o dirigido que está recibiendo el neonato. El tratamiento de la mayoría de las infecciones hematógenas debería mantenerse un total de 7-10 días, o al menos entre 5 y 7 después de que se haya producido la respuesta clínica. La duración del tratamiento se calcula mejor a partir de la fecha del primer hemocultivo negativo. Si el resultado del hemocultivo sigue siendo positivo hay que pensar en la posibilidad de un catéter permanente infectado, una endocarditis, un trombo infectado, un absceso oculto, concentraciones antibióticas por debajo de los límites terapéuticos o la presencia de microorganismos resistentes. El cambio de antibióticos puede ser oportuno, así como la prolongación del tratamiento o la extracción del catéter. También estaría indicado consultar con un especialista en enfermedades infecciosas.

NEUMONÍA

Para la neumonía que aparece durante los primeros 7-10 días de vida conviene una combinación de ampicilina y un aminoglucósido, o cefotaxima. La neumonía intrahospitalaria, que por lo general se manifiesta en la segunda semana de vida, se puede tratar de forma empírica con ampicilina o vancomicina y un aminoglucósido o una cefalosporina de tercera generación. La neumonía por *Pseudomonas* debe tratarse con un antibiótico al que sea sensible el patógeno. Algunos expertos considerarían un tratamiento doble para los microorganismos multirresistentes; sin embargo, sus beneficios pueden variar en función del huésped y del patógeno. La neumonía por *C. trachomatis* suele manifestarse en los tres primeros meses de vida y suele tratarse con eritromicina, cuya eficacia suele rondar el 80%; en ciertas situaciones clínicas puede precisarse un segundo ciclo de tratamiento. Los datos relativos a la eficacia de los macrólidos, como la azitromicina, para el tratamiento de la neumonía neonatal por *C. trachomatis* son limitados, aunque algunos prefieren este fármaco a la eritromicina por la menor duración del tratamiento con azitromicina y por el riesgo levemente mayor de estenosis pilórica asociado a la administración de eritromicina en lactantes de menos de 6 semanas de vida. Para la infección por *U. urealyticum* se administra eritromicina.

MENINGITIS

El tratamiento antibiótico de presunción de una meningitis bacteriana debería consistir en ampicilina a dosis meningíticas, siempre que no sea probable la presencia de estafilococos, lo que constituye una indicación para la vancomicina. Los recién nacidos con derivaciones pueden ser propensos a desarrollar meningitis y ventriculitis por grampositivos resistentes. El tratamiento empírico de la meningitis por gramnegativos consiste en cefotaxima o gentamicina a dosis meningíticas. Los antibiogramas son importantes en los microorganismos gramnegativos, pues son frecuentes sus resistencias a las cefalosporinas y los aminoglucósidos. La mayoría de los aminoglucósidos administrados por vía parenteral no alcanzan concentraciones antibióticas suficientemente altas en el LCR o en los ventrículos como para inhibir el crecimiento de los bacilos gramnegativos. Por tanto, algunos expertos recomiendan combinar ampicilina intravenosa y una cefalosporina de tercera generación para el tratamiento de la meningitis neonatal por gramnegativos. Las cefalosporinas no se deberían emplear como *monoterapia empírica* en lactantes menores de 3 meses cuando se sospecha una listeriosis de inicio precoz o tardío, porque *L. monocytogenes,* al igual que los enterococos, son resistentes a ellas.

La meningitis por EGB suele responder al tratamiento antimicrobiano en un plazo de 24-48 horas y debe tratarse durante 14-21 días. Los bacilos gramnegativos pueden seguir creciendo en muestras repetidas de LCR durante 72-96 horas después del tratamiento, a pesar del uso de los antibióticos adecuados debido al hábitat intracelular de muchos microorganismos. El tratamiento de la meningitis por gramnegativos debería mantenerse 21 días o durante un mínimo de 14 días después de la esterilización del LCR, lo que dure más. La meningitis por *P. aeruginosa* debería tratarse con ceftazidima o meropenem, asumiendo que la cepa aislada sea sensible. El metronidazol es el tratamiento de elección para la infección causada por *B. fragilis* y otros microorganismos anaerobios. La administración prolongada de antibióticos está indicada en los abscesos cerebrales neonatales, con o sin drenaje para su diagnóstico y tratamiento. Se recomienda la TC para los pacientes con sospecha de ventriculitis, hidrocefalia o un absceso cerebral (valoración inicial y seguimiento) y para aquéllos cuya evolución se haya complicado de forma inesperada (coma prolongado, déficit neurológico focal, fiebre persistente o recurrente).

La meningoencefalitis herpética neonatal debe tratarse con aciclovir intravenoso; habría que pensar en un tratamiento empírico en los recién nacidos sintomáticos con pleocitosis mononuclear en el LCR, pero dicho tratamiento debería suspenderse y reemplazarse por aciclovir si los cultivos bacterianos son negativos y la PCR para VHS en el LCR es positiva. El tratamiento recomendado actualmente para la meningoencefalitis, la carditis y la hepatitis por infecciones graves por enterovirus consiste en medidas sintomáticas y de soporte. La FDA no ha aprobado todavía ningún tratamiento para las infecciones enterovirales neonatales. Se desconoce la eficacia de la inmunoglobulina intravenosa. Un estudio de fase II con doble enmascaramiento y con control de placebo valoró la eficacia virológica de pleconaril en el síndrome de sepsis enteroviral neonatal que se finalizó en 2010, pero aún estamos a la espera de los resultados.

TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS

El tratamiento de las infecciones neonatales se basa por una parte en la antibioterapia contra el patógeno sospechoso o identificado y por otra en las medidas de soporte. Es obligatorio vigilar cuidadosamente la situación respiratoria y cardiovascular. Hay que mantener una oxigenación suficiente de los tejidos; con frecuencia hace falta un soporte ventilatorio para la insuficiencia respiratoria secundaria a sepsis, neumonía, hipertensión pulmonar o el SDRA. La hipoxia y el shock refractarios al tratamiento pueden obligar a la instauración de una oxigenación mediante membrana extracorpórea, que ha reducido las tasas de mortalidad en los recién nacidos a término con insuficiencia respiratoria. El shock y la acidosis metabólica deben identificarse y tratarse mediante reposición con líquidos y los fármacos inotrópicos necesarios. Los corticoides sólo se deben administrar para la insuficiencia suprarrenal y en casos de meningitis tuberculosa. Es preciso vigilar de cerca las concentraciones hidroelectrolíticas y de glucosa, corregir las situaciones de hipovolemia, hiponatremia, hipocalcemia e hipoglucemia o hiperglucemia. La hiperbilirrubinemia debe controlarse y tratarse de forma radical con fototerapia o exanguinotransfusión, o con ambas, porque el riesgo de encefalopatía bilirrubínica aumenta en presencia de sepsis y meningitis. Las convulsiones deben tratarse con antiepilépticos. La nutrición parenteral es necesaria en cualquier recién nacido que no sea capaz de soportar una alimentación por vía enteral.

La CID puede complicar una septicemia neonatal. Se debe vigilar el recuento de plaquetas, la hemoglobina y los tiempos de coagulación. La CID se trata solucionando la infección subyacente, pero si hay una hemorragia, puede requerir la administración de plasma fresco congelado, transfusiones de plaquetas o sangre total.

Dado que la disminución de las reservas de neutrófilos se asocia a mal pronóstico, se han estudiado terapias que aumenten las cifras o mejoren la calidad de los neutrófilos, como las transfusiones de granulocitos, GM-CSF y G-CSF. La administración de G-CSF y GM-CSF suprime la neutropenia provocada por la sepsis, pero no está verificado el efecto de estas citocinas sobre la mortalidad relacionada con dicha sepsis.

Es importante recordar también que otros microorganismos infecciosos no bacterianos pueden producir el síndrome de sepsis neonatal. La infección por el VHS requiere un tratamiento específico inmediato, igual que la infección sistémica por *Candida*. El tratamiento y otros aspectos de las diversas infecciones no bacterianas se analizan con detalle en otras secciones: TB (v. cap. 215), sífilis (v. cap. 218), micoplasmas genitales (v. cap. 224.2), *C. trachomatis* (v. cap. 226.2), *Candida* (v. cap. 234.1), rubéola (v. cap. 250), enterovirus (v. cap. 250), parvovirus B19 (v. cap. 251), VHS (v. cap. 252), VVZ (v. cap. 253) y CMV (v. cap. 255).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Berardi A, Rossi C, Lugli L, et al: Group B streptococcus late-onset disease 2003-2010, *Pediatrics* 131:e361-e368, 2013.

Bradley JS, Nelson JD: *2012-2013 Nelson's pediatric antimicrobial therapy*, ed 19, Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics.

Brady MT, Polin RA: Prevention and management of infants with suspected or proven neonatal sepsis, *Pediatrics* 132:166-168, 2013.

Brecht M, Clerihew L, McGuire W: Prevention and treatment of invasive fungal infection in very low birthweight infants, *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 94:F65-F69, 2009.

Brocklehurst P, Farrell B, King A, et al: Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin, *N Engl J Med* 365(13):1201-1211, 2011.

Cantey JB, Sanchez PJ: Prolonged antibiotic therapy for "culture-negative" sepsis in preterm infants: it's time to stop! *J Pediatr* 159:707-708, 2011.

Cantoni L, Ronfani L, Da Riol R, et al: Physical examination instead of laboratory tests for most infants born to mothers colonized with Group B streptococcus: support for the Centers of Disease Control and Prevention's 2010 recommendations, *J Pediatr* 163:568-573, 2013.

Carr R, Modi N, Doré C: G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD003066, 2003.

Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn: Policy statement—recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease, *Pediatrics* 128:611-616, 2011.

Cotton CM, Smith PB: Duration of empirical antibiotic therapy for infants suspected of early-onset sepsis, *Curr Opin Pediatr* 25:167-171, 2013.

Darmstadt GL, Batra M, Zaidi KM: Parenteral antibiotics for the treatment of serious neonatal bacterial infections in developing country settings, *Pediatr Infect Dis J* 28:S37-S42, 2009.

Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, et al: Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis, *Lancet* 379:547-556, 2012.

El-Ganzoury MM, El-Farrash RA, Saad AA, et al: In vivo effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutrophilic expression of CD11b in septic neonates: a randomized controlled trial, *Pediatr Hematol Oncol* 29(3):272-284, 2012.

Gaschignard J, Levy C, Romain O, et al: Neonatal bacterial meningitis–444 cases in 7 years, *Pediatr Infect Dis J* 30:212-217, 2011.

Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopouls GM, et al: *The Sanford guide to antimicrobial therapy*, ed 43, Sperryville, VA, 2013, Antimicrobial Therapy, Inc.

Gray JW, Patel M: Management of antibiotic-resistant infection in the newborn, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 96:122-127, 2011.

Greenberg RG, Benjamin DK, Gantz MG, et al: Empiric antifungal therapy and outcomes in extremely low birth weight infants with invasive candidiasis, *J Pediatr* 161:264-269, 2012.

Haque KN, Pammi M: Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates, *Cochrane Database Syst Rev*(10):CD004205, 2011.

Healy CM, Baker CJ: Fluconazole prophylaxis in the neonatal intensive care unit, *Pediatr Infect Dis J* 28:49-51, 2009.

Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, et al: Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant *Candida* species, *Pediatrics* 121:703-710, 2008.

Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al: Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis, *Pediatr Infect Dis J* 31:799-802, 2012.

Lesprit P, Brun-Buisson C: Hospital antibiotic stewardship, *Curr Opin Infect Dis* 21:344-349, 2008.

Montoya JG, Remington JS: Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy, *Clin Infect Dis* 47:554-566, 2008.

Mukhopadhyay S, Eichenwald EC, Puopolo KM: Neonatal early-onset sepsis evaluations among well-appearing infants: projected impact of changes in CDC CBS guidelines, *J Perinatol* 33:198-205, 2013.

Muller-Peabody B, Johnson AP, Heath PT, et al: Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 96:F4-F8, 2011.

Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy, The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, Micromedix Neofax, ed 24, 2011, Thompson Reuters.

Ohlsson A, Lacy J: Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD001239, 2010.

Pammi M, Abrams SA: Oral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates, *Cochrane Database Syst Rev*(10):CD007138, 2011.

Polin RA, Committee on Fetus and Newborn: Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis, *Pediatrics* 129:1006-1015, 2012.

Puopolo KM, Escobar GJ: Early-onset sepsis: a predictive model based on maternal risk factors, *Curr Opin Pediatr* 25:161-166, 2013.

Srinivasan L, Harris MC: New technologies for the rapid diagnosis of neonatal sepsis, *Curr Opin Pediatr* 24:165-171, 2012.

Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al: Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues, *Pediatrics* 127:817-826, 2011.

Treatment Guidelines from The Medical Letter: *Drugs for Bacterial Infections* Volume 11(Issue 131), July 2013.

Truven Health Analytics, Micromedex NeoFax. Available at http://www.micromedex.com/products/physicians/index.html.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

109.11 Complicaciones y pronóstico

Las complicaciones de las infecciones bacteriémicas consisten en endocarditis, embolias sépticas, formación de abscesos, sepsis articular con discapacidad residual, y osteomielitis y destrucción ósea. La bacteriemia recurrente es rara (<5% de los pacientes). La candidemia puede conducir a vasculitis, endocarditis y endoftalmitis, así como a la aparición de abscesos en los riñones, el hígado, los pulmones y el cerebro. Las secuelas de la sepsis pueden ser el resultado de un shock séptico, una CID o una insuficiencia orgánica.

Las tasas de mortalidad por el síndrome séptico dependen de la definición de sepsis que sigamos. En los adultos se acercan al 50% y en los recién nacidos, como mínimo, son igual de altas. Los índices publicados de mortalidad por sepsis neonatal sólo son del 10%, debido a que en su definición se incluyen todas las infecciones bacteriémicas. Varios estudios han comprobado que la tasa de letalidad por sepsis es más elevada para las infecciones por gramnegativos y hongos.

El índice de mortalidad para la meningitis bacteriana neonatal se encuentra entre el 20% y el 25%. Muchos de estos casos tienen una sepsis asociada. Los factores de riesgo de muerte o de discapacidad moderada o grave son una duración de las convulsiones superior a 72 horas, el coma, la necesidad de emplear fármacos inotrópicos y la leucopenia. Las complicaciones inmediatas de la meningitis abarcan la ventriculitis, la cerebritis y el absceso cerebral. En cuanto a las tardías, aparecen en el 40-50% de los supervivientes y consisten en hipoacusia, trastornos de la conducta, retraso del desarrollo, parálisis cerebral, discapacidad motora focal, trastornos epilépticos e hidrocefalia. Las modalidades de imagen avanzadas (TC, RM) en los recién nacidos que han sobrevivido a una meningitis han demostrado la presencia de cerebritis, absceso cerebral, infarto, derrames subdurales, atrofia cortical y encefalomalacia difusa. Varias de estas secuelas se pueden encontrar en los neonatos con sepsis pero sin meningitis, como consecuencia de una cerebritis o un shock séptico. Los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer (<1.000 g) con sepsis tienen un mayor riesgo de alteración del desarrollo neurológico y del crecimiento en las primeras fases de la infancia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

109.12 Prevención

ESTRATEGIAS MATERNAS

Diversas infecciones intrauterinas se pueden prevenir a través de la vacunación de la madre contra enfermedades evitables mediante inmunización, como VHB, rubéola y VVZ, y estas vacunaciones también pueden proteger al niño mediante la transferencia pasiva de anticuerpos maternos protectores (tétanos). Se están estudiando vacunas contra el CMV. La toxoplasmosis es evitable mediante una alimentación adecuada y evitando la exposición a las heces de gato. El paludismo durante la gestación se puede reducir al mínimo mediante quimioprofilaxis y el tratamiento de las mosquiteras con insecticidas. La sífilis congénita se puede evitar con un diagnóstico a tiempo y el tratamiento precoz adecuado de las embarazadas infectadas.

El tratamiento intensivo de una posible corioamnionitis materna con antibioterapia durante el trabajo de parto, junto con la extracción rápida del feto, atenúa el peligro de sepsis neonatal de comienzo precoz. La transmisión vertical de los EGB y la enfermedad de comienzo precoz por EGB se reduce de forma significativa mediante una quimioprofilaxis selectiva durante el parto (v. cap. 184). Actualmente se están estudiando vacunas contra los EGB. La infección neonatal por *Chlamydia* se puede evitar mediante la identificación y el tratamiento de las embarazadas afectadas (v. cap. 226). La transmisión desde la madre al hijo del VIH disminuye de forma importante con la administración a la madre de un tratamiento con antirretrovirales durante la gestación, el trabajo de parto y el alumbramiento, con una cesárea antes de la rotura de membranas, así como con tratamiento antirretroviral al niño después de su nacimiento (v. cap. 276).

PROFILAXIS ANTIMICÓTICA

La administración profiláctica de fluconazol durante las 6 primeras semanas de vida reduce la colonización micótica y la infección micótica invasiva en lactantes de MBPN (<1.000 g). Aparte de los beneficios aportados por la profilaxis de los neonatos de MBPN, la profilaxis con fluconazol puede tener cierto impacto en la comunidad al disminuir la carga micótica global de una UCIN. Los resultados de más de 14 ensayos en varias instituciones con 3.100 recién nacidos sugieren que la profilaxis con fluconazol disminuye la colonización de la orina, del aparato digestivo y del sistema tegumentario sin promover el desarrollo de resistencia y sin efectos adversos. Basándose en una cohorte de partos pretérmino en EE.UU. anual de aproximadamente 30.000 lactantes de MBPN, se calculó que la profilaxis con fluconazol podría evitar entre 2.000 y 3.000 casos de candidiasis invasiva, aproximadamente 200- 300 defunciones, y los resultados adversos del desarrollo neurológico en unos 400-500 lactantes al año. La elaboración de una serie de recomendaciones universales para la profilaxis es todo un desafío debido a las tasas de base diferentes de las infecciones micóticas, las prácticas relacionadas con la retirada de catéteres venosos centrales, la gravedad de la enfermedad y las prácticas relacionadas con el uso de antimicrobianos de amplio espectro.

Entre las prácticas neonatales que pueden disminuir el riesgo de candidiasis invasiva están la limitación del uso de antibióticos de amplio espectro, el uso de aminoglucósidos en lugar de una cefalosporina para el tratamiento empírico cuando no se sospecha meningitis ni resistencia antimicrobiana, la limitación del uso de corticoides en los lactantes de MBPN, la alimentación enteral precoz y el establecimiento de una microflora intestinal neonatal con tomas de leche humana.

OTRAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS

Dada la carga que supone la enfermedad, se han explorado estrategias adicionales, como los suplementos de lactoferrina y de probióticos, así como la administración de anticuerpos monoclonales antiestafilocócicos a modo de estrategias para prevenir este tipo de infecciones. Aunque no se han demostrado los beneficios de los anticuerpos monoclonales antiestafilocócicos, los datos preliminares sugieren que la lactoferrina bovina (LFB), sola o combinada con probióticos, puede disminuir la sepsis de comienzo tardío. En un estudio prospectivo, multicéntrico, con doble enmascaramiento, aleatorizado y con control de placebo en 11 UCIN de centros asistenciales terciarios se comparó la LFB, sola o asociada al probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG). A lo largo de un período de 9 meses entre 2007 y 2008, 472 lactantes de MBPN recibieron placebo, LGG y LFB, o LFB sola, a diario desde el momento del nacimiento hasta los primeros 30 o 45 días de vida. Cuando se comparó con el grupo placebo, los suplementos de LFB, con o sin LGG, disminuían la incidencia del primer episodio de sepsis de comienzo tardío en neonatos de MBPN. Está indicada la realización de estudios adicionales sobre la lactoferrina, con o sin probióticos, para disminuir el riesgo de sepsis neonatal.

PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS

Las prácticas de administración de antimicrobianos en las UCIN influyen en los tipos de microorganismos responsables de la sepsis neonatal y en sus patrones de resistencia. Los CDC han iniciado una campaña para prevenir la resistencia antimicrobiana en el entorno sanitario. Este esfuerzo está diseñado para fomentar la conciencia de los médicos y para mejorar el diagnóstico y el tratamiento más conveniente de la infección. La campaña se sustenta en la colaboración de farmacólogos y especialistas en enfermedades infecciosas, en el tratamiento de infecciones con antimicrobianos del espectro más estrecho y en la suspensión del tratamiento cuando se ha alcanzado el tratamiento adecuado. La prevención de las infecciones a través de la optimización del control infeccioso y de mejoras en la vigilancia son otros componentes de esta campaña.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ameh EA, Nmadu PT: Major complications of omphalitis in neonates and infants, *Pediatr Surg Int* 18:413-416, 2002.

Chau V, Poskitt KJ, McFadden DE, et al: Effect of chorioamnionitis on brain development and injury in premature infants, *Ann Neurol* 66:155-164, 2009.

Lahra MM, Beeby PJ, Jeffrey HE: Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study, *Pediatrics* 123:1314-1319, 2009.

Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al: Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection, *JAMA* 292:2357-2365, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al: Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months, *Pediatrics*:11784-11792, 2006.

Bertini G, Perugi S, Dani C, et al: Fluconazole prophylaxis prevents invasive fungal infection in high-risk, very low birth weight infants, *J Pediatr* 147:162-165, 2005.

Centers for Disease Control and Prevention: Intrauterine West Nile virus infection—New York, 2002, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51:1135-1136, 2002.

Clerihew L, Austin N, McGuire W: Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants, *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD003850, 2007.

Demirjian A, Levy O: Safety and efficacy of neonatal vaccination, *Eur J Immunol* 39:36-46, 2009.

Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, et al: Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant Candida species, *Pediatrics* 121(4):703-710, 2008.

Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al: Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants, *N Engl J Med* 345:1660-1666, 2001.

Kuhn P, Messer J, Paupe A, et al: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of prophylactic recombinant granulocyte-colony stimulating factor in preterm neonates with neutropenia, *J Pediatr* 155:324-330, 2009.

Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, et al: Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates, *JAMA* 302:1421-1428, 2009.

Pammi M, Eddama O, Weisman LE: Patient isolation measures for infants with *Candida* colonization or infection for preventing or reducing transmission of *Candida* in neonatal units, *Cochrane Database Syst Rev*(11):CD006068, 2011.

Uko S, Soghier LM, Vega M, et al: Targeted short-term fluconazole prophylaxis among very low birth weight and extremely low birth weight infants, *Pediatrics* 117(4):1243-1252, 2006.

Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, et al: Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus, *N Engl J Med* 360:2626-2636, 2009.

Verani J, McGee L, Schrag S: Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010, *MMWR Recomm Rep* 59(RR–10):1-36, 2010.

booksmedicos.org

Medicina de la adolescencia

PARTE XIII

Capítulo 110

Desarrollo en la adolescencia

Véanse también la parte XVI y los capítulos 561 y 562.

110.1 Desarrollo físico y social en la adolescencia

Cynthia Holland-Hall y Gale R. Burstein

Durante la preadolescencia, la adolescencia y el comienzo de la vida adulta, las personas jóvenes experimentan cambios drásticos, no sólo del aspecto físico, sino también del funcionamiento fisiológico, psicológico y social. Se producen unos cambios fisiológicos y un desarrollo neurológico constante determinados por las hormonas, en el contexto de unas estructuras sociales que favorecen la transición de la infancia a la edad adulta. Esta fase del desarrollo abarca la *adolescencia,* que se divide en tres etapas (adolescencia inicial, media y final), cada una de las cuales se caracteriza por un conjunto de acontecimientos biológicos, cognitivos y sociales típicos (tabla 110-1). Aunque sin duda existe cierta variabilidad individual en lo que se refiere a la cronología y velocidad del desarrollo, estas modificaciones siguen un patrón de aparición bastante predecible. El género y la cultura afectan en gran medida al curso del desarrollo, al igual que las influencias físicas, sociales y ambientales. Debido a la interacción entre estos ámbitos, el enfoque biopsicosocial es el más adecuado en el planteamiento de la asistencia sanitaria del adolescente.

DESARROLLO FÍSICO

La *pubertad* es la transición biológica entre la infancia y la edad adulta. Los cambios puberales engloban la aparición de los caracteres sexuales secundarios, el crecimiento en altura, los cambios en la composición corporal y el desarrollo de la capacidad reproductiva. La producción suprarrenal de andrógenos (sobre todo **sulfato de deshidroepiandrosterona [DHEAS]**) puede ocurrir ya a los 6 años de edad, con el desarrollo del olor axilar y de un tenue vello genital (adrenarquia). La maduración del generador de pulsos de **hormona liberadora de gonadotropina** es uno de los primeros cambios neuroendocrinológicos asociados a la aparición de la pubertad. Bajo la influencia de la hormona liberadora de gonadotropina, la hipófisis secreta **hormona luteinizante** y **hormona foliculoestimulante,** inicialmente de forma pulsátil durante el sueño, aunque esta variación diurna va disminuyendo durante la pubertad. La hormona luteinizante y la hormona foliculoestimulante aumentan la secreción de andrógenos y estrógenos gonadales, respectivamente. Los desencadenantes de estos cambios no se comprenden por completo, pero puede estar implicada la leptina, una hormona que a concentraciones elevadas se asocia con un aumento de la grasa corporal y una aparición más precoz de la pubertad.

Desarrollo sexual

La progresión del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios se puede describir mediante los **estadios de madurez sexual (EMS) (que van desde el estadio 1 o prepuberal hasta el 5 o de madurez sexual)** o **estadios de Tanner.** En las figuras 110-1 y 110-2 se muestran los datos físicos del desarrollo mamario y del vello púbico en cada fase de la escala EMS. Las figuras 110-3 y 110-4 ilustran la secuencia típica de cambios puberales en los varones y las mujeres, respectivamente. El rango de progreso normal a través del que se produce la maduración sexual es muy amplio y está influido por la genética, el entorno psicosocial, la nutrición y el estado general de salud. También las exposiciones ambientales pueden tener cierto efecto.

En los varones, el primer signo visible de la pubertad y la característica que marca el EMS2 es el aumento de tamaño testicular, que comienza ya a los 9,5 años, seguido de la aparición de vello púbico. Después se produce el crecimiento del pene durante el EMS3. El máximo crecimiento se produce cuando los volúmenes testiculares alcanzan alrededor de 9-10 cm^3 durante el EMS4. Bajo la influencia de la hormona luteinizante y la testosterona, los túbulos seminíferos, los epidídimos, las vesículas seminales y la próstata aumentan de tamaño. En el EMS3 puede aparecer semen en la orina; también en esta fase pueden producirse emisiones nocturnas. En el 40-65% de los varones se produce un cierto grado de crecimiento de tejido mamario durante el EMS2-3, por lo general de forma bilateral, debido a un exceso relativo de estimulación estrogénica, que suele resolverse en el proceso de maduración.

En las mujeres, el primer signo visible de pubertad y el dato que marca el EMS2 es la aparición de los botones mamarios (telarquia), entre los 8 y los 12 años de edad. En una importante minoría de las mujeres se desarrolla el vello púbico (pubarquia) antes de la telarquia. Otros cambios menos obvios son el agrandamiento de los ovarios, el útero, los labios mayores y el clítoris, así como el engrosamiento del endometrio y de la mucosa vaginal. Antes de la menarquia suele aparecer un exudado vaginal claro (leucorrea fisiológica). La menstruación suele comenzar 2-2,5 años después de la aparición de la pubertad, durante el EMS3-4 (edad media, 12,5 años; rango normal, 9-15 años) (v. fig. 110-4). La cronología de la menarquia parece estar determinada en gran medida por la genética; probablemente contribuyen otros factores, como la adiposidad, las enfermedades crónicas, el estado nutricional y el entorno psicosocial. Es frecuente que los primeros ciclos menstruales sean anovulatorios y, por tanto, algo irregulares, pero suelen aparecer cada 21-45 días y el sangrado dura 3-7 días.

En EE.UU. parece que la pubertad y la menarquia comienzan a edades cada vez más tempranas. Varios estudios realizados desde 1948 a 1981 identificaron que el promedio de edad del inicio del desarrollo mamario oscilaba de los 10,6 a los 11,2 años. Desde 1997, muchas publicaciones han sugerido una edad media de inicio significativamente más precoz, que oscila entre los 8,9-9,5 años en mujeres afroamericanas y los 10-10,4 en mujeres de raza blanca. Casi en el 25% de las mujeres afroamericanas y en el 10% de las de raza blanca el desarrollo mamario comienza a los 7 años de edad. Parece haber también una tendencia hacia una reducción de la edad para el inicio del desarrollo del vello púbico y la menarquia. Los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey, un estudio longitudinal representativo a nivel nacional realizado en EE.UU., muestran una reducción de 4,9 meses en la edad media de la menarquia entre 1960 y 2002. No obstante, los cambios en la cronología de la menarquia dentro de cada grupo étnico son mucho menores. El mayor cambio observado en la población global puede explicarse en parte por los cambios producidos en la composición étnica de las muestras. Se han propuesto como razones para la mayor disminución de la edad para el desarrollo mamario la epidemia de obesidad infantil y la exposición a toxinas ambientales similares a estrógenos (disruptores endocrinos), aunque aún queda mucho por investigar en este campo.

A pesar de la menor cantidad de datos disponibles sobre el cambio en la cronología de la pubertad en varones, aparentemente siguen una tendencia semejante. Aunque el método para determinar el inicio de la pubertad (es decir, inspección frente a palpación de los testículos) varía en los distintos estudios, parece que el promedio de edad para el inicio del desarrollo del vello genital y púbico puede haberse reducido alrededor de 1-2 años a lo largo de las últimas décadas en muchos países

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Tabla 110-1 Aspectos centrales en las etapas inicial, media y final de la adolescencia

VARIABLE	ADOLESCENCIA INICIAL	ADOLESCENCIA MEDIA	ADOLESCENCIA FINAL
Rango de edad aproximado	10-13 años	14-17 años	18-21 años
Estadio de madurez sexual*	1-2	3-5	5
Físico	• Mujeres: caracteres sexuales secundarios (mamas, vello púbico y axilar), comienzo del estirón • Varones: aumento testicular, comienzo del crecimiento de los genitales	• Mujeres: máxima velocidad de crecimiento, menarquia (si no se había producido aún) • Varones: estirón, caracteres sexuales secundarios, emisiones nocturnas, vello facial y corporal, cambio de voz • Cambio en la composición corporal • Acné	• La maduración física se ralentiza • Aumento de la masa muscular magra en varones
Cognitivo y moral	• Operaciones concretas • Egocentrismo • Incapaz de percibir el resultado a largo plazo de la toma de decisiones actuales • Se obedecen las normas para evitar el castigo	• Aparición del pensamiento abstracto (operaciones formales) • Capaz de percibir las implicaciones futuras, pero puede que no las aplique en la toma de decisiones • Las emociones intensas pueden conducir a tomar decisiones erróneas • Sensación de invulnerabilidad • Aumenta la capacidad de tener en cuenta el punto de vista de los demás	• Orientado al futuro con sentido de perspectiva • Idealismo • Capaz de pensar en las cosas de forma independiente • Mejora del control de impulsos • Mejora la valoración de riesgos y beneficios • Capacidad de distinguir la ley de la moralidad
Formación del autoconcepto/ identidad	• Preocupación por el cuerpo cambiante • Autoconsciencia sobre el aspecto y el atractivo	• Preocupación por el atractivo • Aumento de la introspección	• Imagen corporal más estable • El atractivo aún puede ser una preocupación • Consolidación de la identidad
Familia	• Mayor necesidad de intimidad • Exploración de los límites de la dependencia/independencia	• Conflictos por el control y la independencia • Lucha por la aceptación de una mayor autonomía • Mayor separación de los progenitores	• Separación emocional y física de la familia • Aumento de la autonomía • Restablecimiento de una relación «adulta» con los progenitores
Compañeros	• Afiliaciones con compañeros del mismo sexo	• Intensa implicación con el grupo de compañeros • Preocupación por la cultura de sus compañeros • Conformidad	• El grupo de compañeros y sus valores pierden relevancia
Sexual	• Aumento del interés por la anatomía sexual • Ansiedades y dudas sobre los cambios y el tamaño de los órganos sexuales • Limitación de la intimidad	• Se pone a prueba la capacidad de atraer a la pareja • Inicio de las relaciones y de la actividad sexual • Preguntas sobre la orientación sexual	• Consolidación de la identidad sexual • Se centra en la intimidad y la formación de relaciones estables • Planificación del futuro y compromiso

*Véanse el texto y las figuras 110-1 y 110-2.

desarrollados. Se ha propuesto una posible asociación entre la obesidad y un comienzo tardío de la pubertad en varones, aunque esta teoría no ha sido demostrada de forma sistemática.

Crecimiento somático (v. también fig. 13-1)

La aceleración lineal del crecimiento comienza a principios de la adolescencia para ambos sexos, y se alcanza un 15-20% de la altura adulta durante la pubertad. Las mujeres alcanzan la máxima velocidad de crecimiento (8-9 cm/año) en el EMS2-3, unos 6 meses antes de la menarquia. En los varones, la aceleración del crecimiento suele comenzar en un EMS más tardío; alcanzan una velocidad de crecimiento máxima de 9-10 cm/año un poco más avanzada la pubertad (EMS3-4) y siguen su crecimiento lineal durante unos 2-3 años después de que las mujeres lo hayan interrumpido (fig. 110-5). El brote de crecimiento comienza a nivel distal, con el aumento de tamaño de las manos y los pies, seguidos de los brazos y las piernas y, por último, el tronco y el tórax. Este patrón de crecimiento hace que algunos sujetos adquieran un típico aspecto desgarbado al comienzo de la adolescencia. La composición corporal también varía tras alcanzar la máxima velocidad de crecimiento. Los varones sufren un aumento de la masa corporal magra (desarrollo de la musculatura), mientras que las mujeres desarrollan una proporción mayor de grasa corporal. En caso de existir una escoliosis previa, ésta puede empeorar debido al rápido crecimiento del esqueleto axial (v. cap. 679.1). Entre la mitad y dos tercios del calcio total del cuerpo se deposita durante la pubertad. El crecimiento óseo precede al aumento de la mineralización y de la densidad ósea, lo que puede incrementar el riesgo de fracturas en el adolescente en épocas de crecimiento rápido. Debido a que el crecimiento esquelético precede al muscular, en estas épocas también son habituales los esguinces y las distensiones musculares.

Entre los cambios cardiovasculares que acontecen en la adolescencia media se encuentran el aumento del tamaño cardíaco, de la presión arterial, del volumen sanguíneo y del hematocrito, sobre todo en los varones. En combinación con el aumento de la capacidad vital de los pulmones, estos cambios conducen a una mayor capacidad aeróbica. La estimulación androgénica de las glándulas sebáceas y apocrinas puede producir acné y olor corporal. El crecimiento rápido de la laringe, la faringe y los pulmones provoca cambios de la calidad vocal en los varones, precedidos generalmente por inestabilidad vocal (voz quebrada). La elongación del globo ocular suele provocar miopía (v. cap. 620). Los cambios dentales consisten en crecimiento mandibular, pérdida de los últimos dientes permanentes y erupción de los caninos, los premolares y, por último, los molares permanentes (v. cap. 307). Puede que se necesiten aparatos ortodóncicos, debido a la exacerbación de los trastornos de la mordida debido al crecimiento. Se producen cambios fisiológicos en los patrones del sueño, con un aumento de la necesidad de sueño, lo que provoca que muchos adolescentes tarden más en conciliar el sueño y, por tanto, tengan dificultades para despertarse por la mañana temprano para ir al colegio (v. cap. 19).

booksmedicos.org

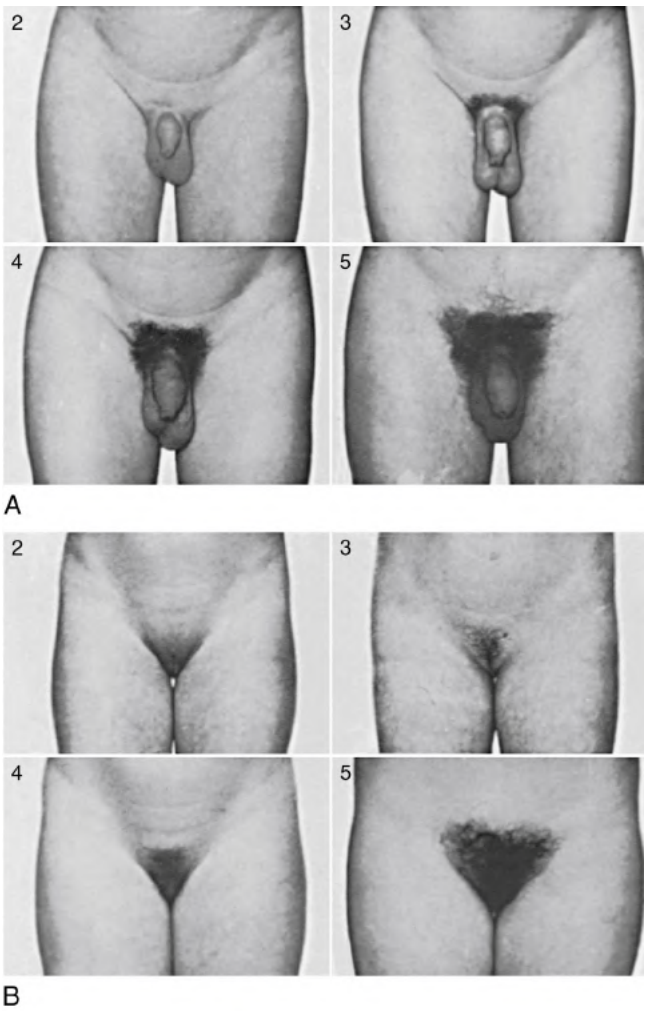

Figura 110-1 Estadios de madurez sexual (2 a 5) de los cambios del vello púbico en niños *(A)* y niñas *(B)* adolescentes (v. tablas 110-2 y 110-3). *(Cortesía de J.M. Tanner, MD, Institute of Child Health, Department for Growth and Development, Universidad de Londres, Londres, Inglaterra.)*

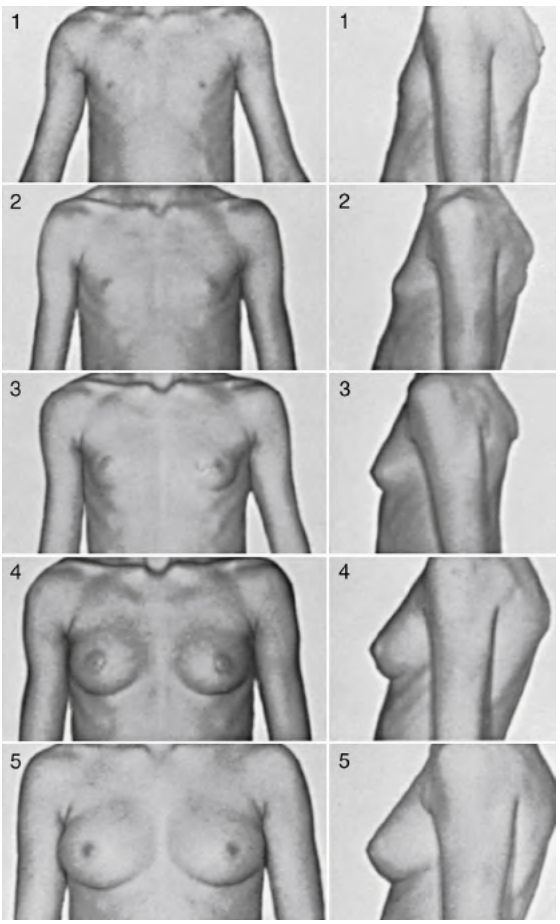

Figura 110-2 Estadios de madurez sexual (1 a 5) de los cambios mamarios en chicas adolescentes. *(Cortesía de J.M. Tanner, MD, Institute of Child Health, Department for Growth and Development, Universidad de Londres, Londres, Inglaterra.)*

DESARROLLO NEUROLÓGICO, COGNITIVO Y MORAL

El desarrollo cognitivo se correlaciona más estrechamente con la edad cronológica que la maduración puberal. A medida que los niños atraviesan la adolescencia, van desarrollando y refinando su capacidad para usar procesos formales de pensamiento operativo. El pensamiento abstracto, simbólico e hipotético sustituye la necesidad de manipular objetos concretos. En la adolescencia media y final se desarrolla la capacidad de considerar opciones múltiples y de valorar las consecuencias de los actos a largo plazo. También mejora la capacidad de expresión verbal. Ya que las decisiones tomadas y las conductas subsiguientes de los adolescentes determinan en gran medida su mortalidad y morbilidad, la importancia de comprender estos procesos cognitivos es decisiva.

Ha quedado obsoleta la creencia de que la mayor parte del desarrollo estructural del cerebro se completa durante la infancia. En la actualidad se reconoce que la neuromaduración se prolonga hasta la tercera década de la vida. Esta maduración se caracteriza por una reducción de la sustancia gris, un aumento de la sustancia blanca y un aumento aparente de la eficiencia de la comunicación y la conectividad entre distintas regiones cerebrales. La sustancia gris alcanza un volumen máximo en los lóbulos frontales en la preadolescencia y posteriormente disminuye. Esta disminución se debe a un «recorte» selectivo de las conexiones sinápticas que menos se utilizan. Se cree que el aumento de la sustancia blanca refleja un incremento de la mielinización, que facilita la integración de la actividad cerebral y una transmisión más eficiente de la información entre las distintas regiones cerebrales. Estos cambios

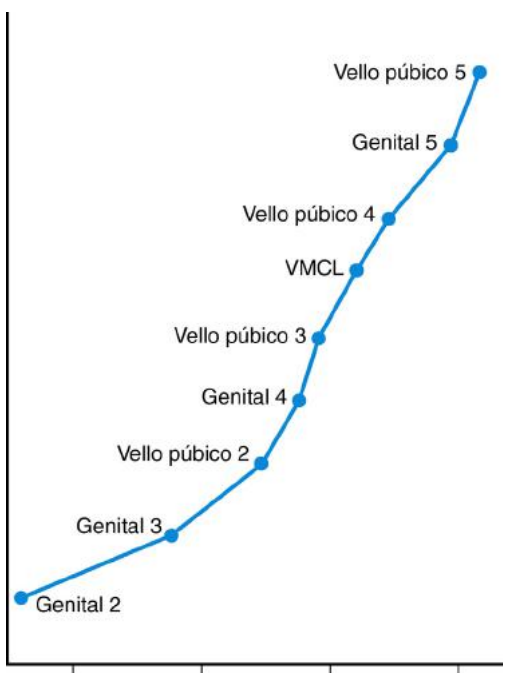

Figura 110-3 Secuencia de acontecimientos puberales en los varones. VMCL, velocidad máxima de crecimiento lineal. *(De Root AW: Endocrinology of puberty,* J Pediatr *83:1, 1973.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 110-2 Estadios de madurez sexual en las mujeres

EMS	VELLO PÚBICO	MAMAS
1	Preadolescente	Preadolescentes
2	Escaso, ligeramente pigmentado, recto, borde medial de los labios mayores	Mama y papila elevada como un pequeño montículo; aumento del diámetro de la areola
3	Más oscuro, comienza a rizarse, mayor cantidad	Aumento de la mama y la areola, sin separación de contorno
4	Grueso, rizado, abundante, pero menos que en la edad adulta	La areola y la papila forman un montículo secundario
5	Triángulo femenino adulto, se extiende a la superficie medial de los muslos	Proyección madura del pezón; la areola forma parte del contorno mamario general

EMS, estadio de madurez sexual.
De Tanner JM: Growth at adolescence, *2.ª ed., Oxford, Inglaterra, 1962, Blackwell Scientific.*

Tabla 110-3 Estadios de madurez sexual en los varones

EMS	VELLO PÚBICO	PENE	TESTÍCULOS
1	Ausente	Preadolescente	Preadolescentes
2	Escaso, largo, ligeramente pigmentado	Mínimo cambio/agrandamiento	Aumento del tamaño del escroto, rosado, alteración de la textura
3	Más oscuro, comienza a rizarse, pequeña cantidad	Se alarga	Más grandes
4	Se parece al tipo adulto, pero más escaso; grueso, rizado	Más grande; el glande y el cuerpo del pene aumentan de tamaño	Más grandes, el escroto se oscurece
5	Distribución adulta, se extiende a la superficie medial de los muslos	Tamaño adulto	Tamaño adulto

EMS, estadio de madurez sexual.
De Tanner JM: Growth at adolescence, *2.ª ed., Oxford, Inglaterra, 1962, Blackwell Scientific.*

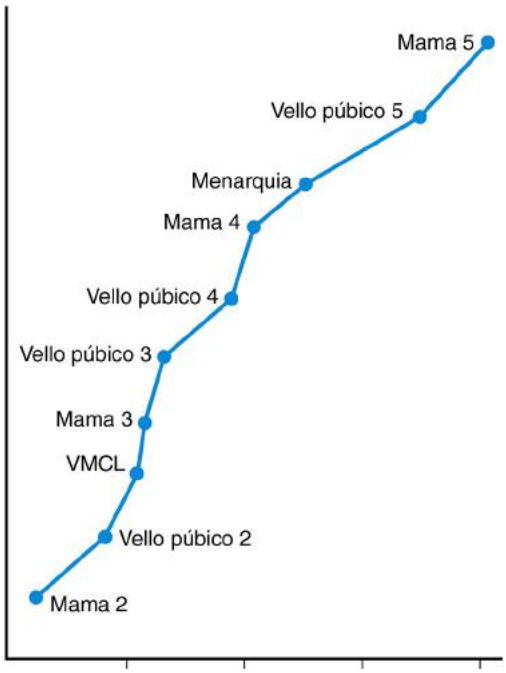

Figura 110-4 Secuencia de acontecimientos puberales en las mujeres. VMCL, velocidad máxima de crecimiento lineal. *(De Root AW: Endocrinology of puberty,* J Pediatr *83:1, 1973.)*

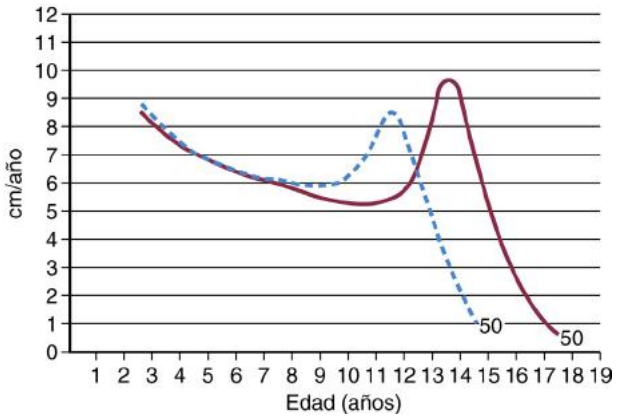

Figura 110-5 Curvas de velocidad del crecimiento lineal para niños *(línea continua)* y niñas *(línea discontinua)* estadounidenses que alcanzan la velocidad máxima de crecimiento lineal a la edad promedio (es decir, ritmo de crecimiento promedio). *(De Tanner JM, Davies PSW: Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children,* J Pediatr *107:317, 1985.)*

se observan primero en la corteza posterior (regiones sensoriales y motoras), y van avanzando en sentido anterior (fig. 110-6). Entre las regiones cerebrales que más tardan en madurar se encuentran los lóbulos frontales, que incluyen la corteza prefrontal, encargada de las funciones ejecutivas: la coordinación de procesos cognitivos complejos como el control de los impulsos, la memoria de trabajo, la consideración de opciones múltiples y sus posibles consecuencias, y la evaluación de los riesgos y las recompensas, entre otras (v. cap. 7).

Se ha especulado sobre la correlación entre estos cambios anatómicos y el comportamiento; las conductas adolescentes pueden tener en parte una base biológica, siendo un reflejo de la relativa inmadurez de la corteza prefrontal y de sus comunicaciones con otras regiones cerebrales. La maduración más temprana de la amígdala y de otras estructuras límbicas, implicadas en la experiencia del miedo y las emociones, con respecto a los sistemas frontales de función ejecutiva, que facilitan la regulación e interpretación de dichas experiencias emocionales, podría explicar por

booksmedicos.org

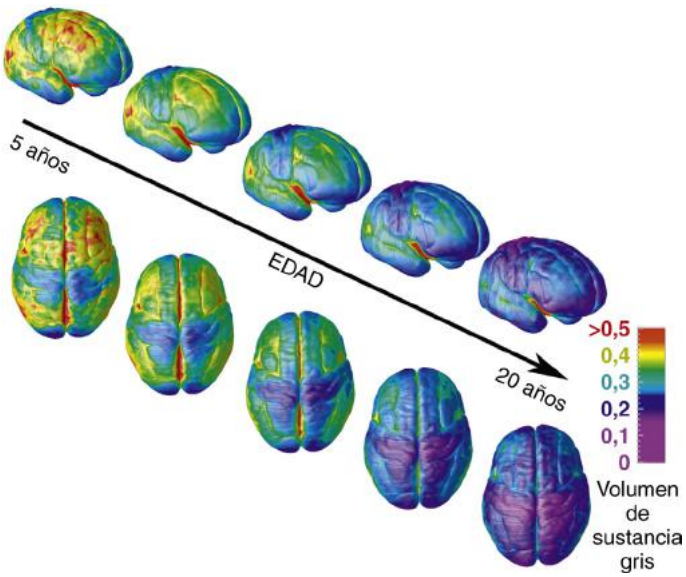

Figura 110-6 Maduración cerebral entre los 5 y los 20 años de edad. Esta figura, realizada a partir de resonancias magnéticas de niños y adolescentes sanos, condensa 15 años de desarrollo cerebral (5-20 años de edad). Rojo = más sustancia gris; azul = menos sustancia gris. La sustancia gris va menguando desde la parte posterior hacia la anterior a medida que el cerebro va madurando y las conexiones neurales se van reduciendo. *(Cortesía de Paul Thompson, PhD. UCLA Laboratory of Neuroimaging.)*

qué los adolescentes son más propensos a tomar decisiones imprudentes en situaciones con un alto contenido emocional, en comparación con los adultos maduros. Estos procesos, denominados «cognición cálida», pueden provocar que el adolescente, en el contexto de una experiencia afectiva intensa, tome una decisión distinta de la que tomaría en una situación menos emocional («cognición fría»). Es frecuente que estos dos tipos de procesos cognitivos no se desarrollen al mismo ritmo; puede que el adolescente sea capaz de utilizar las estructuras y funciones cerebrales superiores de una forma más eficaz en situaciones de menor excitación emocional. Igualmente, se cree que las conductas arriesgadas, el deseo de gratificación inmediata y la búsqueda de sensaciones intensas y de experiencias nuevas por parte de los adolescentes se deben, en parte, a esta falta de sincronía en la maduración cerebral.

Al inicio de la adolescencia, los sujetos suelen seguir empleando los procesos cognitivos operativos concretos de la infancia. A pesar del desarrollo de la cognición operativa formal, puede que ésta se aplique de forma poco consistente en los distintos ámbitos. Puede que un adolescente sea capaz de utilizar el pensamiento abstracto al hacer los deberes, pero no al enfrentarse a un dilema personal. La adolescencia inicial también se caracteriza por el egocentrismo, es decir, la creencia por parte del adolescente de ser el centro de atención de todo el mundo. A pesar de ser mayormente imaginaria, esta percepción de estar siempre «en escena» puede estresar al adolescente y provocar la sensación de ser continuamente juzgado o evaluado. Al inicio de la adolescencia se manifiesta una mayor necesidad de intimidad que en la infancia y se empieza a apreciar la privacidad de los propios pensamientos. Al progresar el desarrollo cognitivo, en la adolescencia media se es más capaz de tener en cuenta las necesidades y sentimientos de los demás. También mejoran la creatividad y las habilidades intelectuales. Quizá como consecuencia de la mayor capacidad de pensamiento abstracto, combinada con una percepción constante de singularidad, los individuos que atraviesan la adolescencia media pueden sentirse inmortales e inmunes a las consecuencias de las conductas arriesgadas. Hacia el final de la adolescencia se potencia la orientación hacia el futuro y el aplazamiento de la gratificación. En esta fase, los adolescentes son capaces de pensar de forma más independiente, tener en cuenta el punto de vista de los demás y comprometerse; también logran un mayor sentido de identidad y tienen intereses más estables. En situaciones de estrés puede que regresen a los procesos cognitivos y estrategias de afrontamiento que utilizaban a edades más tempranas.

El desarrollo moral suele correr paralelo al desarrollo cognitivo. Los preadolescentes, en su pensamiento concreto e individualista, obedecen las normas para complacer a las figuras de autoridad y así evitar el castigo. A medida que se introducen en la adolescencia inicial desarrollan un mayor sentido de lo que está bien o mal, pero puede que lo perciban de forma absoluta e incuestionable. En la adolescencia media y final se establece un sentido de la moralidad determinado por el deseo de ser considerado buena persona, de comportarse acorde al puesto que supuestamente se ocupa en la sociedad, o por el sentido de obligación de cuidar de los demás. No obstante, la toma de decisiones morales sigue siendo especialmente sensible a las emociones. Al final de la adolescencia se desarrolla la conciencia racional y un sistema independiente de valores, aunque es habitual que éstos acaben siendo coherentes con los valores de los progenitores. En este difícil proceso del desarrollo puede que los adolescentes se sientan atraídos por organizaciones religiosas o políticas que ofrezcan respuestas sencillas a cuestiones sociales o morales complejas.

DESARROLLO PSICOSOCIAL

A diferencia del desarrollo cognitivo, el desarrollo psicosocial se correlaciona más con la fase puberal y la maduración física que con la edad cronológica. Mientras que el desarrollo cognitivo tiene una mayor base biológica, el desarrollo psicosocial está más sujeto a influencias ambientales y culturales. Ciertamente, la variación cultural puede ser espectacular. Algunos adolescentes se casan, tienen hijos, trabajan y alcanzan una independencia económica nada más salir del instituto; otros siguen dependiendo de los padres durante varios años mientras continúan estudiando, período denominado a veces *adultez emergente*. El desarrollo psicosocial también puede seguir una trayectoria no lineal, de forma que las distintas esferas del crecimiento progresan a ritmos diferentes. Una cuestión primordial del desarrollo psicosocial es el concepto de formación y consolidación de la identidad, que se produce a partir de la desvinculación del adolescente de la protección y sustento de la familia, pasando a relacionarse más con grupos de compañeros, para acabar definiéndose como individuo.

La **separación de los progenitores** constituye un hito en el desarrollo del adolescente. Al comienzo de la adolescencia se busca más intimidad en el hogar y se pasa menos tiempo con los padres. Los adolescentes comienzan a ignorar los consejos de los progenitores y a implicarse en la toma de decisiones a medida que exploran los límites de su dependencia e independencia de los padres. Al desarrollar sus capacidades cognitivas, el adolescente puede concebir un progenitor ideal y compararlo con sus propios padres. Tal vez busquen modelos de conducta adulta alternativos, como profesores, entrenadores o padres de amigos. Los conflictos entre padres e hijos suelen alcanzar el punto máximo durante la adolescencia media, cuando surgen desavenencias sobre los privilegios, la independencia y otros límites impuestos por los progenitores. En ocasiones parece que los adolescentes buscan y rechazan intermitentemente la aprobación de los padres. Se ha planteado la teoría de que tal vez el adolescente necesita concebir a sus progenitores como «impropios», para aliviar el dolor sufrido al separarse de ellos. Sin embargo, en todo este tiempo los padres siguen siendo la fuente principal de cuidado y apoyo del adolescente, y siguen ejerciendo una influencia importante sobre las decisiones adoptadas por éste. Paradójicamente, pueden coexistir las discusiones y conflictos frecuentes con unos fuertes lazos emocionales y acercamiento. Al final de la adolescencia, los individuos pueden restablecer una relación de igual a igual con los padres, volviendo a pedir y a tener en cuenta sus consejos y orientaciones al adentrarse en la edad adulta.

El **aumento de la importancia del grupo de compañeros** también puede amortiguar el trauma emocional producido al separarse de los padres. Los adolescentes jóvenes tienden a socializar sobre todo con compañeros de su mismo sexo, tanto en amistades individuales como en grupos más grandes. Los grupos de compañeras suelen estar más orientados a las relaciones, mientras que los grupos de varones suelen centrarse en una actividad concreta. En ambos casos, cobran una gran importancia la cohesión del grupo y el sentido de pertenencia. Los compañeros tienen más peso en la adolescencia media, durante la cual el adolescente experimenta formando parte de distintos grupos y «probando»

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

identidades diferentes. Estos grupos suelen incluir miembros de ambos sexos. Los grupos de compañeros pueden surgir a partir de actividades organizadas, como deportes o clubes, o pueden formarse simplemente a partir de amistades. La pertenencia a bandas es otra forma de aceptación por parte de los iguales. La conformidad con los compañeros en la forma de vestir, hablar y comportarse constituye una parte normal de este proceso y no debe considerarse necesariamente negativa. Del mismo modo, existe la presión por parte de los compañeros, pero su influencia sobre las decisiones que tome el adolescente puede ser positiva, negativa o insignificante. La aceptación y la desenvoltura del adolescente en el grupo de compañeros pueden conferirle una mayor confianza para entrar y salir de otros grupos sociales, académicos y profesionales en el futuro. Los adolescentes más mayores son menos vulnerables a la influencia del grupo de compañeros, al estar más cerca de establecer una identidad propia estable. Sus capacidades cognitivas les permiten elegir de forma selectiva entre distintos grupos de compañeros, y así avalar y adoptar los valores y conductas individuales que mejor reflejen lo que quieren ser.

Al comienzo de la adolescencia aumenta el **interés por el sexo y la autoconsciencia sexual,** que se manifiestan en forma de conversaciones y cotilleos sobre sexo, que a menudo se centran en la anatomía sexual. La masturbación y otras formas de exploración sexual son habituales, con frecuencia con amigos del mismo sexo. La prevalencia de otras formas de conducta sexual varía en función de la cultura; en general, estos comportamientos son menos habituales en la adolescencia inicial. Las relaciones románticas, en caso de que existan, carecen de profundidad emocional. En la adolescencia media son más comunes la curiosidad, la experimentación y la actividad sexual. Es frecuente la atracción por personas del mismo sexo; algunos adolescentes pueden tener clara su orientación sexual, pero en otros aún se está desarrollando durante esta fase. A veces se producen citas, pero esto depende de la cultura y puede que no sea un constructo popular para todos los adolescentes. Es corriente que las relaciones individuales hagan más hincapié en la atracción sexual que en la intimidad emocional, ya que esta última no aparece hasta el final de la adolescencia. En esta fase, las relaciones implican cada vez más el amor y el compromiso, al tiempo que muestran una mayor estabilidad.

La **imagen corporal** también puede afectar al desarrollo psicosocial del adolescente y verse afectada por el mismo. La adolescencia inicial y media suelen ser la edad en que aparecen la distorsión o el mal concepto de la propia imagen y los trastornos de la conducta alimentaria. El comienzo de la adolescencia conlleva unos rápidos cambios físicos que pueden hacer que se experimente incertidumbre sobre la normalidad de la progresión de estos cambios anatómicos y fisiológicos. Puede ser útil que los adultos les tranquilicen al respecto, incluidos los profesionales sanitarios. Al final de la pubertad se ralentizan estos cambios, y en la fase media de la adolescencia los jóvenes empiezan a preocuparse por si resultan atractivos para los demás. En esta etapa es normal conceder una gran importancia al aspecto físico. Aunque este énfasis en el aspecto físico puede prolongarse hasta la edad adulta, por lo general la adolescencia tardía se caracteriza por una inclinación de la balanza hacia la introspección, haciendo menos hincapié en las características externas.

La **cronología de los cambios puberales** también puede afectar al desarrollo y al bienestar psicosocial. Por lo general, la progresión de los cambios puberales en los varones se asocia con una autoimagen positiva. Las mujeres en un principio pueden percibir estos cambios en su aspecto físico de una forma más negativa, especialmente las que maduran precozmente, algunas de las cuales experimentan una mayor reducción de la autoestima, participan en conductas más problemáticas y tienen más conflictos con sus progenitores que las mujeres que maduran a una edad normal o más tardía. Tal vez por sentirse más cómodas con compañeros más mayores, son propensas a tomar decisiones erróneas al exponerse a situaciones de alto riesgo, al no haber desarrollado aún las capacidades cognitivas necesarias para manejar estas situaciones con eficacia. Los varones que maduran precozmente tienden a tener una mayor autoestima y más éxitos sociales y académicos, mientras que los varones que maduran más tarde tienen un mayor riesgo de adoptar conductas internalizantes y de baja autoestima. Muchos otros factores pueden influir en la forma en que los adolescentes experimentan la pubertad; el apoyo por parte de compañeros y adultos puede tener un efecto positivo sobre el desarrollo psicosocial. Al avanzar con éxito por estos ámbitos, el adulto en ciernes se adentra en el mundo con un fuerte sentido de identidad personal y del puesto que ocupa en la sociedad. Estos sujetos serán capaces de labrarse una vocación y una independencia económica, así como de gestionar las responsabilidades inherentes a la vida adulta.

IMPLICACIONES PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS Y LOS PROGENITORES

Los profesionales sanitarios pueden ayudar a los progenitores a afrontar la adolescencia de sus hijos, redefiniendo algunos de los «retos» de la adolescencia como hitos normales del desarrollo que deben ser esperados y aceptados. La pubertad y la sexualidad emergente deben considerarse cambios vitales positivos y que corroboran un correcto estado de salud, en vez de centrar la discusión en los aspectos negativos relativos a los riesgos y consecuencias de la reproducción. Incluso las bromas de tono amistoso sobre los cambios corporales pueden perjudicar la autoimagen del adolescente. Las mujeres que maduran precozmente y los varones que maduran tardíamente deben recibir apoyo, dado que pueden tener un mayor riesgo de padecer problemas psicosociales. En todos los jóvenes se debe fomentar la aparición de estrategias de afrontamiento positivas, sobre todo en aquéllos con enfermedades crónicas u otros problemas. Los profesionales sanitarios deben determinar el grado de desarrollo cognitivo del adolescente y su capacidad de pensamiento abstracto, y adaptar en consecuencia el estilo utilizado para comunicarse con él y asesorarlo. La exploración física debe realizarse en privado, en una habitación en la que no se encuentren los padres (siempre que el adolescente se sienta cómodo con ello), lo que también ofrece al adolescente y al profesional sanitario la oportunidad de comentar temas confidenciales. Es conveniente tranquilizar al paciente acerca de la normalidad del desarrollo.

Cuando los adolescentes se vuelven más independientes y aumentan los conflictos con los padres, los profesionales deben recordar a los progenitores que esto es habitual y que las discusiones no indican que el adolescente no valore las aportaciones y los puntos de vista de sus padres. Aunque algunos se pueden rebelar al principio, la mayoría de los adolescentes acaban adoptando un sistema de valores muy semejante al de sus progenitores. Aunque los padres sientan que las discusiones no sirven de nada, deben seguir demostrando y dando ejemplo de estos valores a su hijo. De forma parecida, en vez de rechazar los intereses «negativos» que muestre su hijo, como jugar a videojuegos violentos, hay que animar a los progenitores a que aprovechen la ocasión para exponer un pensamiento crítico sobre el impacto de dicha actividad. Se puede gestionar la pertenencia a grupos de compañeros potencialmente negativos del mismo modo, al tiempo que se promueve el desarrollo de redes de compañeros positivas. El modelo de paternidad autoritario, en el cual se establecen unos límites claros y adecuadamente negociados en el contexto de una relación padre-hijo basada en el afecto y respeto mutuo, se asocia fuertemente con un desarrollo psicosocial positivo. La conexión con los padres y una estrecha supervisión o monitorización de las actividades del joven y de su grupo de compañeros pueden proteger frente a un inicio precoz de la actividad sexual y de la participación en otras conductas de riesgo, y pueden fomentar un desarrollo positivo del joven. Los progenitores también deberían adoptar un papel activo en la transición de su hijo adolescente a la edad adulta para asegurarse de que recibe los servicios sanitarios preventivos adecuados.

Tanto los progenitores como los profesionales sanitarios pueden trabajar con los adolescentes para fomentar una adopción acertada de decisiones. Además de ofrecer a los adolescentes una información precisa y completa sobre la salud, hay que tener en cuenta la capacidad del adolescente para utilizar dicha información en distintas situaciones. Puede que los adolescentes necesiten tomar decisiones importantes en situaciones con una elevada carga emocional, en las que no sean capaces de gestionar sus emociones de forma eficaz ni de utilizar sus funciones cognitivas superiores para meditar sobre las consecuencias de su decisión. Por ejemplo, si una pareja se deja llevar en una situación sexual con una alta excitación emocional, tal vez tomen la decisión de mantener relaciones sexuales sin protección. Si se anticipa esta situación con anterioridad, en condiciones de una menor excitación emocional, y se planifica cómo afrontarán la situación en caso de que ocurra, es posible que tomen una decisión distinta (p. ej., ceñirse a la decisión previa de no mantener nunca relaciones sexuales sin protección) llegado el momento. Los progenitores y los profesionales sanitarios se encuentran

booksmedicos.org

en una posición privilegiada para animar y fomentar esta anticipación y planificación en condiciones de «cognición fría».

Es posible que los profesionales sanitarios tengan que ayudar a los padres a distinguir el desarrollo normal del adolescente y las conductas arriesgadas de los posibles signos de un trastorno mental o de un problema de conducta más grave. Son normales los esfuerzos por lograr la autonomía, como evitar las actividades en familia, la demanda de privacidad y la tendencia a discutir por todo; un retraimiento o un antagonismo extremos pueden indicar una disfunción. La desorientación y la disforia al comenzar la enseñanza secundaria son corrientes, pero un fallo de adaptación tras varios meses puede implicar problemas más serios. Aunque es normal cierto grado de riesgo en las conductas, un aumento progresivo de las conductas arriesgadas puede acarrear problemas. En general, cuando el comportamiento del adolescente provoca una disfunción significativa en el ámbito del hogar, de la escuela o de las relaciones con los compañeros, debe ser tratado por parte de los progenitores y del profesional sanitario, y se considerará la derivación a un especialista en salud mental. En la mayoría de los casos se puede tranquilizar a los padres comunicándoles que, aunque la adolescencia plantea unos retos específicos, su hijo, al igual que los demás adolescentes, la superará para convertirse en un adulto feliz y con éxito.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

110.2 Desarrollo de la identidad sexual

Walter O. Bockting

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Sexo e identidad sexual

El *sexo* es multifacético y tiene al menos 9 componentes: sexo cromosómico, sexo gonadal, sexo hormonal fetal (hormonas producidas por las gónadas), sexo morfológico interno (genitales internos), sexo morfológico externo (genitales externos), sexo hipotalámico (sexo cerebral), sexo de asignación y crianza, sexo hormonal puberal e identidad y rol de género. La *identidad sexual* es una identificación autopercibida derivada de cualquiera o de todos los aspectos de la sexualidad y tiene al menos 4 componentes: sexo asignado al nacer, identidad de género, rol sexual social y orientación sexual.

Sexo asignado al nacer

Un recién nacido es asignado a un sexo antes (normalmente mediante ecografía) o en el momento de nacer basándose en los genitales externos (sexo natal). En los casos de *trastornos del desarrollo sexual,* estos genitales pueden parecer ambiguos, y se evalúan los componentes adicionales del sexo (p. ej., cromosómico, gonadal, hormonal). En una consulta con especialistas, los progenitores asignan al niño el sexo que consideran que tiene más probabilidades de concordar con la identidad sexual, que no puede valorarse hasta etapas posteriores de la vida (v. cap. 588).

Identidad de género, rol de género y rol sexual social

La *identidad de género* corresponde al sentimiento básico de una persona de ser un varón, mujer u otro género (p. ej., transgénero). El *rol de género* se refiere al rol propio en la sociedad, habitualmente el masculino o femenino. La identidad de género debe diferenciarse del *rol sexual social* (denominado también expresión de género), que corresponde a las características de personalidad, aspecto y conducta que, en una cultura y época concretas, se consideran masculinas o femeninas. El rol de género se refiere a la presentación de la persona como masculina o femenina, mientras que el rol sexual social corresponde a las características masculinas o femeninas que cada persona muestra en un rol de género concreto. Tanto los varones como las mujeres y las personas transgénero pueden ser masculinos o femeninos en grados variables; la identidad de género y el rol sexual social no tienen por qué ser congruentes. Un niño o adolescente puede ser *disconforme con el rol de género,* es decir, un niño predominantemente femenino o una niña predominantemente masculina.

Orientación y conducta sexuales

La *orientación sexual* corresponde a las atracciones, conductas, fantasías y apegos emocionales hacia los varones y/o las mujeres. La *conducta sexual* se refiere a cualquier actividad sensual para proporcionar placer sexualmente a uno mismo o a otra persona.

Variante de género y transgénero

La *variante de género* corresponde a cualquier identidad o rol de género que varía respecto a lo que suele asociarse con el sexo propio asignado al nacer. En ocasiones, se utiliza el término *identidad variante de género* para referirse a la variación de la identidad de género y en este caso es sinónimo de transgénero. Las personas *transgénero* son un grupo diverso que cruza o transciende las categorías de género definidas culturalmente. Entre ellas están los *transexuales* (que suelen vivir en el rol transgénero y que buscan intervenciones hormonales y/o quirúrgicas para modificar las características sexuales secundarias), los *travestis* (que llevan ropas y adoptan conductas asociadas con el otro sexo para obtener gratificación emocional o sexual, y pueden pasar parte del tiempo en el rol transgénero), las *drag queens* y los *drag kings* (imitadores femeninos y masculinos) y las personas que se identifican como *bigénero* (tanto varón como mujer) o *intergénero* (variante de género o *genderqueer*). Las personas transgénero pueden sentirse atraídas por varones, por mujeres o por otras personas transgénero.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LA IDENTIDAD SEXUAL

Durante el desarrollo sexual prenatal, un gen localizado en el cromosoma Y *(XRY)* induce el desarrollo de los testículos. Las hormonas producidas por los testículos dirigen la diferenciación sexual en dirección masculina, lo que da lugar al desarrollo de los genitales masculinos internos y externos. En ausencia de este gen en las mujeres cromosómicas XX, se desarrollan los ovarios y la diferenciación sexual sigue una dirección femenina, lo que da lugar a la aparición de genitales femeninos internos y externos. Estas hormonas también pueden intervenir en la diferenciación sexual del cerebro. En los trastornos del desarrollo sexual, el sexo cromosómico y hormonal prenatal difiere de este patrón de desarrollo típico y puede dar lugar a la aparición de genitales ambiguos al nacer.

La identidad de género se desarrolla precozmente en la vida y suele fijarse a los 2-3 años de edad. Los niños primero aprenden a identificar su sexo propio y el de los demás *(etiquetado de género),* después aprenden que el género es estable a lo largo del tiempo *(estabilidad de género)* y, por último, aprenden que el género es permanente *(constancia de género).* Los factores que determinan la identidad de género se desconocen en su mayor parte, pero se cree que consisten en una interacción de factores biológicos, ambientales y socioculturales.

Se ha observado una cierta evidencia del impacto de los factores biológicos y ambientales sobre la conducta de rol sexual social y rol de género, mientras que su influencia en la identidad de género sigue estando menos clara. La investigación con animales demuestra la influencia de las hormonas prenatales sobre la diferenciación sexual del cerebro. En el ser humano, la exposición prenatal a niveles inusualmente elevados de andrógenos en las niñas con hiperplasia suprarrenal congénita se asocia con una conducta de rol de género más masculina, una identidad de variante de género y una orientación homosexual, pero no puede explicar toda la variabilidad observada (v. cap. 576). La investigación sobre los factores ambientales se ha centrado en la influencia de la socialización tipificada por el sexo. Los estereotipos de rol sexual social se desarrollan en una época temprana de la vida. Hasta las fases más avanzadas de la adolescencia, los niños y las niñas suelen estar segregados socialmente en función del género, lo que refuerza las características tipificadas por el sexo, como el interés de los niños por los juegos activos y rudos, así como en afirmar la dominancia, mientras que las niñas se centran en la comunicación verbal y en establecer relaciones. Los progenitores, otros adultos, los profesores, los compañeros y los medios de comunicación sirven como modelos y agentes de los roles de socialización de género al tratar de forma diferente a los niños y las niñas.

Para consultar más información sobre el desarrollo de la orientación sexual, véase el capítulo 110.3.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American College of Obstetricians, Gynecologists Committee on Adolescent Health Care: The initial reproductive health visit, *Obstet Gynecol* 116(1):240-243, 2010.

Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, et al: Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls, *Pediatrics* 126(3):e583-e590, 2010.

Centers for Disease Control, Prevention: Bullying among middle school and high school students—Massachusetts, 2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:465-471, 2011.

Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, et al: Examination of U.S. puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings, *Pediatrics* 121(Suppl 3): S172-S191, 2008.

Hawton K: Self-harm in adolescence and future mental health, *Lancet* 379:198-199, 2012.

Johnson SB, Blum RW, Giedd JN: Adolescent maturity and the brain: the promise and pitfalls of neuroscience research in adolescent health policy, *J Adolesc Health* 45(3):216-221, 2009.

Masten SV, Foss RD, Marshall SW: Graduated driver licensing and fatal crashes involving 16- to 19-year-old drivers, *JAMA* 306:1098-1103, 2011.

Moran P, Coffey C, Romaniuk H, et al: The natural history of self-harm from adolescence to young adulthood: a population-based cohort study, *Lancet* 379:236-242, 2012.

Radzik M, Sherer S, Neinstein LS: Psychosocial development in normal adolescents. In Neinstein LS, Gordon CM, Katzman DK, et al, editors: *Adolescent health care: a practical guide*, Philadelphia, 2008, Lippincott Williams & Wilkins, pp 27-31.

Short MB, Rosenthal SL: Psychosocial development and puberty, *Ann N Y Acad Sci* 1135:36-42, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

VARIANZA DE GÉNERO/DISCONFORMIDAD CON EL ROL DE GÉNERO ENTRE LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES

Prevalencia

La varianza de género y la disconformidad con el rol de género deben distinguirse de una identidad transgénero o de una variante de género. La primera actúa a nivel del rol sexual social, mientras que la segunda se relaciona con la variación de la identidad de género central. La disconformidad con el rol de género es más frecuente entre las niñas (7%) que entre los niños (5%), pero los niños se derivan con más frecuencia que las niñas por preocupaciones sobre la identidad y el rol de género, lo que probablemente se deba a que los progenitores, profesores y compañeros son menos tolerantes con las conductas variantes de género en los niños que en las niñas.

La varianza de género como parte de la exploración de la identidad y el rol de género propios forma parte del desarrollo sexual normal. La varianza de género en la infancia puede persistir o no en la adolescencia. Una varianza marcada de género en la adolescencia a menudo persiste en la edad adulta. Sólo una minoría de niños variantes de género desarrollan una identidad transgénero adulta; la mayoría desarrollan una identidad homosexual y algunos, una identidad heterosexual.

Etiología de la conducta variante de género

Las hormonas prenatales intervienen en el desarrollo de la disconformidad con el rol de género, pero no explican toda la varianza. Existe un componente hereditario de la conducta variante de género, pero los estudios con gemelos indican que los factores genéticos no explican toda la varianza. Los factores de la familia de origen a los que se ha atribuido un papel en el desarrollo de la varianza de género carecen de respaldo empírico. La psicopatología materna y la ausencia emocional del padre son los únicos factores en los que se ha demostrado una asociación con la varianza de género, aunque no está claro si estos factores son la causa o el efecto.

Estigmas, control de los estigmas y defensa

Los niños con varianza de género están sometidos al ostracismo y al acoso (v. cap. 39.1) por parte de los compañeros, lo que puede influir negativamente en su ajuste psicosocial y provocar aislamiento social, soledad, baja autoestima, depresión, suicidio y problemas conductuales. Para ayudar a los niños y las familias se pueden ofrecer estrategias individuales de control de los estigmas, así como intervenciones para cambiar el entorno. El control de los estigmas puede implicar una consulta con un profesional sanitario para proporcionar respaldo y formación, normalizar la conducta variante de género y alentar al niño y a la familia para que se basen en los puntos fuertes e intereses del niño con el fin de fomentar la autoestima. También podría implicar la toma de decisiones sobre ciertas preferencias (p. ej., un niño al que le gusta llevar cintas del pelo) con el fin de limitarlas a los momentos y entornos que las acepten mejor. *La mayoría de los profesionales sanitarios coinciden en que, si se presta una atención excesiva a restringir las conductas variantes de género, se aumenta la vergüenza y se socava la autoestima del niño.*

El profesional sanitario y la familia también pueden ayudar al niño o adolescente a encontrar a otras personas con intereses similares (dentro y fuera de los intereses relacionados con el género) para reforzar el respaldo positivo de los compañeros. Igual de importantes son las intervenciones en el colegio y la sociedad para concienciar y fomentar las actitudes positivas y de aceptación, adoptar una postura contra el acoso escolar y el maltrato, así como aplicar políticas e iniciativas contra dicho acoso. *Los grupos de alianza entre homosexuales, bisexuales, transgénero y heterosexuales son útiles para proporcionar un refugio a los jóvenes variantes de género, así como para reconocerlos como parte de la diversidad que se debe respetar y acoger en el sistema escolar.*

IDENTIDADES VARIANTE DE GÉNERO Y TRANSGÉNERO ENTRE LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES

Prevalencia

Alrededor del 1% de los progenitores de niños de 4-11 años refieren que su hijo querría ser del sexo contrario; en el caso de las niñas, este porcentaje es del 3,5% a los 4-11 años.

Los niños son derivados por sus cuidadores con más frecuencia que las niñas por preocupaciones relativas a la identidad de género. Sólo una minoría de estas preocupaciones persiste en la adolescencia (20% en un estudio con varones). La persistencia de las preocupaciones sobre la identidad de género de la adolescencia a la edad adulta es más elevada; la mayoría de las personas se identifican como transgénero en la edad adulta y pueden pretender una reasignación de sexo. A partir de los adultos incluidos en un programa nacional de reasignación de sexo de Holanda, la prevalencia de adultos transexuales se estima en 1:11.900 para el cambio de varón a mujer y en 1:30.400 para el cambio de mujer a varón. La prevalencia de adultos transgénero en EE.UU. se estima en 1:200.

Etiología de la identidad variante de género

La etiología de una identidad transgénero sigue sin conocerse. Se han propuesto diversos factores que intervendrían en el desarrollo de dicha identidad, como los de tipo ambiental y biológico. Los niños variantes de género parecen tener más problemas que otros niños con los conceptos cognitivos básicos relativos a su género. Pueden experimentar distancia emocional respecto a su padre. No está claro si estos factores son la causa o el efecto.

Puede haber una influencia de las hormonas prenatales y perinatales sobre la diferenciación sexual del cerebro. Algunas niñas con hiperplasia suprarrenal congénita desarrollan una identidad de género masculino, aunque la mayoría no. El tamaño de la porción central del núcleo del lecho de la estría terminal (que presenta dimorfismo sexual) del hipotálamo de individuos transgénero de varón a mujer es menor que en los varones y está en el rango correspondiente a las mujeres no transgénero; lo contrario sucede en los individuos transgénero de mujer a varón. Esta estructura está regulada por hormonas en los animales, pero en el ser humano aún no existe una evidencia de una relación directa entre las hormonas prenatales y perinatales y la naturaleza de dimorfismo sexual de este núcleo.

Presentación clínica

Los niños con una identidad variante de género pueden presentar dos fuentes de estrés: la angustia interior intrínseca a la incongruencia entre el sexo asignado al nacer y la identidad de género (disforia de género) o la angustia asociada con el estigma social. La primera fuente de angustia se refleja en la incomodidad con el desarrollo de las características sexuales primarias y secundarias y el rol de género asignado al nacer. La segunda fuente de angustia se relaciona con el sentirse diferentes, la inadaptación, el ostracismo de los compañeros y el aislamiento social. Esta segunda fuente puede dar lugar a vergüenza, baja autoestima, ansiedad o depresión.

Los chicos con una identidad variante de género pueden identificarse como chicas a una edad temprana, tener expectativas de crecer como chicas o expresar el deseo de esto último. Pueden sufrir angustia por el hecho de ser varones y/o tener un cuerpo masculino, prefieren orinar sentados y expresan un desagrado específico por sus genitales masculinos, e incluso quieren cortárselos. Pueden vestirse con ropa femenina como parte de un juego o en privado. Las niñas pueden identificarse como varones y tener expectativas o desear crecer como varones. Puede que sufran angustia por el hecho de ser mujeres y/o tener un cuerpo femenino, pretender tener un pene o esperar que les crezca uno. Las niñas pueden mostrar desagrado por la ropa y los peinados femeninos. En las primeras etapas de la infancia, los niños pueden expresar espontáneamente estas preocupaciones, aunque, dependiendo de la respuesta del entorno social, estos sentimientos pueden quedar ocultos y mantenerse a un nivel más privado. La angustia puede intensificarse hacia el inicio de la pubertad; muchos adolescentes y adultos transgénero describen los cambios físicos de la pubertad como traumáticos.

Los niños variantes de género y los adolescentes transgénero pueden enfrentarse a varios problemas conductuales generales. Tanto los varones como las mujeres tienen una tendencia a interiorizar (ansiedad y depresión) en lugar de a exteriorizar los problemas conductuales. Los varones son más propensos a la ansiedad, tienen más emociones negativas y una mayor respuesta de estrés, además de presentar menores niveles de autovalía, competencia social y bienestar psicológico. Los niños variantes de género tienen más dificultades de relación con los compañeros que los controles. Tanto la femineidad en los varones como la masculinidad en las mujeres están estigmatizadas a nivel social, aunque la primera parece conllevar un mayor nivel de estigma. Se ha demostrado que los

booksmedicos.org

Tabla 110-4 Resumen de los criterios diagnósticos del DSM-5 para la disforia de género

DISFORIA DE GÉNERO EN NIÑOS (302.6) (F64.2)

A. Una marcada incongruencia entre el sexo que uno siente o expresa y el que se le asigna, de una duración mínima de seis meses, manifestada por un mínimo de seis de las características siguientes (una de las cuales debe ser el criterio A1):
   1. Un poderoso deseo de ser del otro sexo o una insistencia de que él o ella es del sexo opuesto (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna).
   2. En los chicos (sexo asignado), una fuerte preferencia por el travestismo o por simular el atuendo femenino; en las chicas (sexo asignado), una fuerte preferencia por vestir solamente ropas típicamente masculinas y una fuerte resistencia a vestir ropas típicamente femeninas.
   3. Preferencias marcadas y persistentes por el rol del otro sexo o fantasías referentes a pertenecer al otro sexo.
   4. Una marcada preferencia por los juguetes, juegos o actividades habitualmente utilizados o practicados por el sexo opuesto.
   5. Una marcada preferencia por compañeros de juego del sexo opuesto.
   6. En los chicos (sexo asignado), un fuerte rechazo a los juguetes, juegos y actividades típicamente masculinos, así como una marcada evitación de los juegos bruscos; en las chicas (sexo asignado), un fuerte rechazo a los juguetes, juegos y actividades típicamente femeninos.
   7. Un marcado disgusto con la propia anatomía sexual.
   8. Un fuerte deseo por poseer los caracteres sexuales, tanto primarios como secundarios, correspondientes al sexo que uno siente.
B. El problema va asociado a un malestar clínicamente significativo o a deterioro en lo social, escolar u otras áreas importantes del funcionamiento.

ESPECIFICAR SI CURSA CON UN TRASTORNO DE DESARROLLO SEXUAL (P. EJ., HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA O SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD ANDROGÉNICA)

DISFORIA DE GÉNERO EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

A. Una marcada incongruencia entre el sexo que uno siente o expresa y el que se le asigna, de una duración mínima de seis meses, manifestada por un mínimo de dos de las características siguientes:
   1. Una marcada incongruencia entre el sexo que uno siente o expresa y sus caracteres sexuales primarios o secundarios (o, en los adolescentes jóvenes, los caracteres sexuales secundarios previstos).
   2. Un fuerte deseo por desprenderse de los caracteres sexuales propios primarios o secundarios, a causa de una marcada incongruencia con el sexo que uno siente o expresa (o, en adolescentes jóvenes, un deseo de impedir el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios previstos).
   3. Un fuerte deseo por poseer los caracteres sexuales, tanto primarios como secundarios, correspondientes al sexo opuesto.
   4. Un fuerte deseo de ser del otro sexo (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna).
   5. Un fuerte deseo de ser tratado como del otro sexo (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna).
   6. Una fuerte convicción de que uno tiene los sentimientos y reacciones típicos del otro sexo (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna).
B. El problema va asociado a un malestar clínicamente significativo o a deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

ESPECIFICAR SI CURSA CON UN TRASTORNO DE DESARROLLO SEXUAL (P. EJ., HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA O SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD ANDROGÉNICA)

ESPECIFICAR SI POSTRANSICIÓN: el individuo ha hecho la transición a una vida de tiempo completo con el sexo deseado (con o sin legalización del cambio de sexo) y se ha sometido (o se está preparando para someterse) por lo menos a una intervención o tratamiento médico de cambio de sexo, por ejemplo, un tratamiento continuo con hormonas del sexo opuesto o una intervención quirúrgica de cambio de sexo para confirmar el sexo deseado (p. ej., penectomía, vaginoplastia en un individuo nacido varón; mastectomía o faloplastia en una paciente nacida mujer).

Adaptada de American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental Disorders, 5.ª ed, Washington, DC, 2013, American Psychiatric Publishing.

varones sufren más burlas que las mujeres; y esta burla hacia los varones aumenta con la edad. Las malas relaciones con los compañeros son el factor predictivo más potente de problemas conductuales tanto en varones como en mujeres.

Los adolescentes transgénero pueden enfrentarse a varios problemas de ajuste debido al estigma social y a la falta de acceso a la asistencia sanitaria específica para personas transgénero. Los jóvenes transgénero, sobre todo los pertenecientes a minorías étnicas o raciales, son vulnerables al maltrato verbal y físico, a presentar dificultades académicas, abandono escolar, consumo ilícito de hormonas y de silicona, consumo de sustancias, dificultad para encontrar trabajo, falta de hogar, prostitución, violación, encarcelación, VIH/enfermedades de transmisión sexual (ETS) y suicidio. El apoyo parental puede amortiguar la angustia psicológica, aunque muchos progenitores reaccionan de forma negativa ante la varianza de género de su hijo. No obstante, las madres tienden a mostrar más apoyo que los padres.

Diagnóstico de la disforia de género: criterios y críticas

La disforia (o incongruencia) de género se clasifica como un trastorno mental en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM) y en la Clasificación Internacional de Enfermedades, que, sobre todo en la edad infantil, es controvertido (tabla 110-4). Los críticos han alegado que la angustia que sufren los niños se debe sobre todo al estigma social más que a la varianza de género en sí y, por tanto, no debería considerarse un trastorno mental. Los críticos también han expresado su preocupación por el hecho de que los niños con una variación normal del rol de género sean etiquetados con un trastorno mental que perpetúe su estigma social, aunque los clínicos tienden a infradiagnosticar en lugar de sobrediagnosticar a los niños cuya varianza de género va más allá de la conducta y que refieren disforia de género. Estos niños se beneficiarán del diagnóstico para recibir un tratamiento precoz en forma de apoyo, educación, defensa y, en caso de persistir, un tratamiento hormonal que retrase la pubertad como precursor del tratamiento hormonal feminizante o masculinizante.

Desarrollo de la identidad transgénero

Un modelo escalonado de salida del armario tal vez fuese útil para comprender la experiencia y las posibles dificultades a las que podrían enfrentarse los jóvenes transgénero. En la *fase previa a salir del armario,* la persona es consciente de que su identidad de género es distinta a la de la mayoría de los chicos y chicas. Además de una identidad de género que varía respecto al sexo asignado al nacer, algunos de estos niños también se muestran disconformes con el rol de género, mientras que otros no. Los que también están disconformes con el rol de género no pueden ocultar su identidad transgénero, se les nota lo que son y pueden enfrentarse a burlas, ridículo, maltrato y rechazo. Deben aprender a afrontar estas dificultades a una corta edad y suelen pasar enseguida a la siguiente etapa de la *salida del armario.* Los niños que no están visiblemente disconformes con su rol de género son capaces de evitar el estigma y el rechazo al ocultar sus sentimientos transgénero. Suelen experimentar una dicotomía entre su identidad de género apreciada en privado y expresada como fantasía por una parte, y su falso yo presentado al exterior para adaptarse y cumplir las expectativas dependientes del género. Estas personas suelen salir del armario más adelante en su vida.

Salir del armario implica reconocer la identidad transgénero a uno mismo y a los demás (progenitores, otros cuidadores, profesionales sanitarios de confianza, compañeros). Es esencial mantener una actitud

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

abierta y de aceptación; el rechazo puede perpetuar el estigma y sus consecuencias emocionales negativas. Al acceder a los recursos de la comunidad transgénero, incluido el apoyo de los compañeros (ya sea a través de internet o en persona), el joven transgénero puede pasar a la etapa de *exploración,* que es un período en el que se aprende todo lo posible sobre el hecho de ser transgénero, darse a conocer a otras personas similares y experimentar con varias opciones para la expresión del género. Los cambios del rol de género deben considerarse de forma cuidadosa, al igual que las intervenciones médicas para feminizar o masculinizar el cuerpo con el fin de aliviar la disforia. La resolución satisfactoria de esta etapa consiste en lograr un sentido de orgullo por ser transgénero y comodidad con el rol de género.

Una vez que se ha aliviado la disforia de género, la persona puede continuar con otras tareas del desarrollo humano, como las citas y las relaciones en la etapa de *intimidad*. Como resultado del estigma social y el rechazo, las personas transgénero pueden enfrentarse al sentimiento de no ser dignas de ser queridas. El desarrollo sexual se ha visto comprometido a menudo por la disforia de género y genital. Una vez que se ha logrado una mayor comodidad con la identidad y el rol de género, las citas y la intimidad sexual tienen más probabilidades de lograr el éxito. Por último, en la etapa de *integración,* el transgénero ya no es el significante más destacado de la identidad, sino una de varias partes relevantes de la identidad global.

Intervenciones y tratamiento

Los profesionales sanitarios pueden ayudar a los niños y adolescentes variantes de género, así como a sus familias, dirigiéndoles a los recursos adecuados y ayudándoles a tomar decisiones informadas sobre los cambios del rol de género y sobre las intervenciones médicas disponibles para reducir la intensa y persistente disforia de género. Para aliviar la angustia inducida por factores sociales, las intervenciones se centran en el control y reducción de los estigmas. Establecer unos límites sobre la expresión transgénero que contribuye a las burlas y el ridículo puede ser de gran ayuda para el niño. El principal objetivo de estas intervenciones no consiste en modificar la conducta de variante de género del niño, sino ayudar a las familias, colegios y a la comunidad más amplia a crear un entorno de apoyo en el que el niño pueda crecer y explorar con seguridad su identidad y expresión de género. Las decisiones de cambiar los roles de género, sobre todo en la escuela, no deben tomarse a la ligera y lo mejor es preverlas y planificarlas cuidadosamente en la consulta con los progenitores, el niño, los profesores, el asesor escolar y otros profesionales implicados en la asistencia del adolescente. Se dispone de intervenciones médicas desde el estadio 2 de Tanner. Este tratamiento se guía por los estándares de asistencia proporcionados por la World Professional Association for Transgender Health. Aunque aún existe una cierta controversia sobre si es apropiado realizar una intervención médica precoz, los estudios de seguimiento de los adolescentes tratados según estas directrices muestran su eficacia a la hora de aliviar una disforia de género intensa y persistente. Hay que tener cuidado para no impedir que el niño explore su identidad.

Los pediatras que atienden a jóvenes transgénero en su práctica deberían tener cuidado para no hacer suposiciones sobre la identidad de género y sexual. En lugar de ello, deben preguntar al joven cómo se describiría a sí mismo. Esto consiste en preguntar si le gusta ser varón o mujer, si alguna vez se ha cuestionado esto o si desearía haber nacido con el otro sexo. También se debe preguntar si tiene un apodo o pronombre (*él* o *ella;* si se duda, han de evitarse los pronombres). También hay que preguntar por sus sentimientos sobre la maduración de su cuerpo y de las características sexuales, y acerca de lo que cambiaría si pudiera. Debe tenerse un cuidado adicional durante la exploración física y genital, porque los jóvenes transgénero pueden sentirse especialmente incómodos con su anatomía. A la hora de valorar las opciones anticonceptivas para los transgénero mujer a varón, deben evaluarse las alternativas feminizantes. En cuanto a las intervenciones médicas específicas de los transgénero, estos jóvenes deberían ser derivados a especialistas en el tratamiento de la disforia de género (v. World Professional Association for Transgender Health, www.wpath.org). Para otros problemas de salud, hay que asegurarse de derivar al paciente a un profesional sanitario que muestre empatía con lesbianas, gays, bisexuales y transgénero (LGBT), sobre todo en el caso de centros terapéuticos con separación de los pacientes por su género. Las organizaciones Gender Spectrum (www.genderspectrum.org), Advocates for Youth (www.advocatesforyouth.org) y Parents, Families and Friends of Lesbians and Gays (www.pflag.org) ofrecen recursos de apoyo excelentes para los jóvenes transgénero y sus familias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

110.3 Adolescentes gays, lesbianas y bisexuales

Stewart L. Adelson y Mark A. Schuster

Comprender el desarrollo sexual y emocional de un niño o adolescente constituye una parte esencial de cualquier evaluación pediátrica general. En el caso de jóvenes que sean o puedan ser gays, lesbianas o bisexuales (GLB), esta comprensión es especialmente importante. Los jóvenes GLB tienen las mismas necesidades de salud y de desarrollo que el resto, y su orientación sexual es una variación normal de la sexualidad humana; sin embargo, se enfrentan a unos retos diferenciados del desarrollo, y puede que tengan otras necesidades relativas a la salud general y a la salud mental derivadas de su orientación y de la reacción de los demás a dicha orientación. A menudo su orientación sexual difiere de la esperada por la familia, los compañeros y la sociedad, y deben afrontar el rechazo o acoso por parte de los compañeros, o la falta de aprobación por parte de la familia con más frecuencia que la mayoría de los adolescentes. Aunque la mayor parte de los adolescentes GLB crecen sanos desde el punto de vista físico y mental, corren más riesgo de sufrir ciertos problemas médicos y psicológicos a consecuencia de estos factores estresantes y de las características epidemiológicas de enfermedades como el VIH y otras ETS. Los profesionales de la pediatría desempeñan una labor fundamental en la supervisión de estas cuestiones al facilitar un desarrollo saludable y ofrecer su intervención cuando sea necesario prevenir o tratar los problemas a los que se enfrentan los adolescentes GLB.

DEFINICIONES

La **orientación sexual** es el grado de atracción hacia las personas de un sexo determinado. Engloba el deseo emocional y erótico, la excitación fisiológica, la conducta sexual, la identidad sexual y la función social. A medida que se desarrolla la sexualidad, los jóvenes pueden orientarse por completo hacia los varones, hacia las mujeres o hacia ambos en distintos grados de un continuo. Si la atracción romántica se dirige hacia el sexo opuesto se denomina heterosexualidad; si se dirige hacia el mismo sexo se denomina homosexualidad, y si se dirige a ambos sexos, bisexualidad. El término **gay** se refiere a la homosexualidad, tanto en varones como en mujeres; el término **lesbiana** se usa para denominar la homosexualidad en las mujeres. Aquéllos que no están seguros de su orientación se suelen llamar **curiosos** o **inquisitivos.** El término **hombres que tienen relaciones homosexuales (HRH)** se usa a veces en la literatura científica para referirse a los varones que mantienen relaciones sexuales con otros varones, independientemente de cómo se identifiquen a sí mismos.

PREVALENCIA DE LA HOMOSEXUALIDAD Y LA BISEXUALIDAD EN LA ADOLESCENCIA

Algunos estudiantes de enseñanza media y secundaria no están seguros de su orientación sexual, mientras que otros manifiestan ser gays, lesbianas o bisexuales. Algunos de los que no se identifican como GLB refieren sentirse atraídos por personas del mismo sexo, o bien tener algún tipo de fantasía o de comportamiento homosexual. La certidumbre y la identidad acerca de la orientación sexual aumentan durante la adolescencia con las experiencias sexuales. Aquéllos que temen no ser aceptados tal vez intenten reprimir o negar su orientación. Por tanto, puede que los distintos aspectos de la orientación (sentimientos, conducta e identidad) no sean constantes en un individuo sino que varíen durante el desarrollo. Sólo algunos de los adolescentes que han tenido experiencias homosexuales se identifican como gays, lo que refleja la reticencia hacia poseer o revelar una identidad gay y subraya la diferencia existente entre identidad y conducta. En las encuestas poblacionales en adolescentes realizadas entre

booksmedicos.org

Bibliografía

Biro FM: Puberty, *Adolesc Med* 18:425-433, 2007.

Bockting WO, Goldberg JM, editors: *Guidelines for transgender care,* Binghamton, NY, 2007, Haworth Medical Press.

Cohen-Kettenis PT, Pfäfflin F: *Transgenderism and intersexuality in childhood and adolescence: making choices*, Thousand Oaks, CA, 2003, Sage.

Coleman E, Bockting W, Botzer M, et al: Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender-nonconforming people, version 7, *Int J Transgenderism* 13(4):165-232, 2012.

Frankowski BL, the Committee on Adolescence: Sexual orientation and adolescents, *Pediatrics* 113:1827-1832, 2004.

Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA, et al: Endocrine treatment of transsexual persons: an endocrine society clinical practice guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 94:3132-3134, 2009.

Lee PA, Houk C: Evaluation and management of children and adolescents with gender identification and transgender disorders, *Curr Opin Pediatr* 25:521-527, 2013.

Lee PA, Houk C, Ahmed SF, et al: International consensus conference on intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatrics Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders, *Pediatrics* 118:814-815, 2006.

Olson J, Forbes C, Belzer M: Management of the transgender adolescent, *Arch Pediatr Adolesc Med* 165(2):171-176, 2011.

Roberts AL, Rosario M, Corliss HL, et al: Children gender nonconformity: a risk indicator for childhood abuse and posttraumatic stress in youth, *Pediatrics* 129:410-417, 2012.

Spack NP: Management of transgenderism, *JAMA* 309:478-484, 2013.

Spack NP, Edwards-Leeper L, Feldman HA, et al: Children and adolescents with gender identity disorder referred to a pediatric medical center, *Pediatrics* 129:418-425, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

2001 y 2009, una media del 2,5% declararon «no estar seguros» acerca de su orientación sexual, el 1,3% manifestaron ser «gays/ lesbianas» y el 3,7% decían ser «bisexuales». Entre 2005 y 2007, el 38,9% de los adolescentes de la ciudad de Nueva York con una sola pareja del mismo sexo o con varias parejas de ambos sexos se definían como heterosexuales.

DESARROLLO DE LA ORIENTACIÓN SEXUAL EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA

Véase también el capítulo 110.2.

El desarrollo de la orientación sexual comienza antes del nacimiento y continúa a lo largo de la infancia y la adolescencia, hasta llegar a la edad adulta. Tanto la conducta de rol de género en la infancia como la orientación sexual en la pubertad y la adolescencia se encuentran influidas en parte por la genética y por factores neuroendocrinos prenatales. También puede haber factores socioculturales y psicológicos que influyan en el desarrollo sexual. En ocasiones, una orientación homosexual es precedida en el desarrollo por una **disconformidad de género** en la infancia o por una variación en la **conducta de rol de género** con respecto a la media poblacional. Consisten en actividades, intereses, estilos y otros atributos que se reconocen como masculinos o femeninos, como la preferencia por ciertos juguetes o por compañeros de juegos del sexo opuesto. Aunque no todos los homosexuales experimentan disconformidad de género en la infancia (y no todos los niños con disconformidad de género acaban siendo homosexuales), la disconformidad no es infrecuente (sobre todo entre los varones) y hace que muchos homosexuales se sientan diferentes de sus compañeros durante la infancia, antes incluso de que aparezca el deseo o la identidad sexual. Si no se les protege de la estigmatización, los niños con disconformidad de género pueden sufrir ostracismo, acoso o falta de aceptación por parte de la familia. Estas reacciones a la disconformidad de género pueden derivar más adelante en dificultades para integrar una autoimagen saludable y positiva, así como en problemas de salud mental a largo plazo.

Con menos frecuencia, la orientación homosexual en la adolescencia se encuentra precedida por una *incongruencia/disforia de género* en la infancia; éste es un fenómeno distinto en el que la identidad de género del individuo difiere del sexo fenotípico y del género asignado al nacer.

ESTIGMAS, RIESGOS Y ADAPTACIÓN

La homosexualidad se ha documentado en todas las culturas y períodos históricos; su significado y su aceptación varían ampliamente dependiendo del contexto social. En la actualidad, los homosexuales son por lo general más visibles y aceptados que antes en EE.UU.; aun así, los jóvenes con frecuencia se ven expuestos a actitudes homófobas. Para muchos jóvenes GLB, el hecho de revelar su orientación sexual («salir del armario») a la familia, amigos y profesionales sanitarios, entre otros, supone un paso importante. Algunos grupos raciales o étnicos concretos se exponen a unos factores estresantes del desarrollo específicos; los jóvenes afroamericanos declaran sentirse menos cómodos al mantener y manifestar una identidad homosexual que los blancos.

Algunos jóvenes GLB tienen dificultades para hacer frente a los estigmas. La falta de aceptación por parte de la familia, la sensación de inseguridad debida al hostigamiento en la escuela y el acoso de los compañeros asociados a la orientación sexual aumentan el riesgo de depresión, ansiedad, abuso de sustancias, pensamientos e intentos de suicidio y problemas sociales como el absentismo y el abandono escolar, las fugas del hogar y la mendicidad entre los jóvenes GLB. Aun en el caso de no estar amenazados abiertamente, los adolescentes GLB a menudo se enfrentan a actitudes negativas que les empujan a esconderse en un período del desarrollo en el que la aceptación tiene un gran peso. Los problemas de salud mental, la adopción de riesgos y el consumo de sustancias pueden aumentar la exposición al VIH/ETS. Los estigmas también pueden impedir el acceso a la asistencia sanitaria en ciertas comunidades. De este modo, en conjunción con los factores que influyen en la exposición y susceptibilidad a las amenazas para la salud, los estigmas son en parte mediadores del mayor riesgo para los problemas de salud en general y de salud mental en los jóvenes GLB.

Es importante reducir los estigmas contra los jóvenes GLB, así como fomentar su aceptación y promover estrategias de afrontamiento entre ellos. Los vínculos familiares y el apoyo y la seguridad en la escuela constituyen unos factores de protección importantes frente a la depresión, el suicidio y el abuso de sustancias. Las políticas dirigidas a combatir el hostigamiento de los GLB y las alianzas entre gays y heterosexuales, así como los programas contra el acoso, aumentan la seguridad en el entorno escolar.

SALUD Y SALUD MENTAL

Depresión y tendencias suicidas

Las tasas de tendencias suicidas entre los jóvenes homosexuales son 2 o 3 veces más elevadas, y hasta 5 veces mayores entre los bisexuales, que en la población general. El rechazo de la familia, el acoso y otras formas de victimización motivadas por la homofobia hacen que estadísticamente se produzcan más depresiones e ideación e intentos de suicidio entre los adolescentes GLB. La ideación o los intentos de suicidio alcanzan un máximo durante el intervalo que sigue a una experiencia sexual con alguien del mismo sexo y antes de que se produzca la autoaceptación como homosexual.

Enfermedades de transmisión sexual

La epidemiología de las ETS (v. cap. 120) relacionadas con prácticas sexuales específicas, así como la prevalencia de ciertas ETS en las comunidades GLB, son la base de las estrategias de asesoramiento, cribado y tratamiento. Se ha demostrado que el coito anal es la vía más eficaz de infección por hepatitis B (v. cap. 358), citomegalovirus (v. cap. 255) y VIH (v. cap. 276). El contacto oral-anal y digital-anal puede transmitir patógenos entéricos, como la hepatitis A. Las relaciones sexuales orales no protegidas también pueden causar enfermedades orales en la pareja receptora y uretritis gonocócica y no gonocócica en la pareja que realiza la penetración. Algunas ETS, sobre todo las enfermedades ulcerativas, como la sífilis (v. cap. 218) y la infección por el virus del herpes simple (v. cap. 252.5), facilitan la diseminación del VIH.

Entre los adolescentes y adultos jóvenes estadounidenses, los jóvenes HRH siguen soportando la máxima incidencia de VIH/SIDA por varios motivos, como la falta de información, la ausencia de comunicación con las parejas sobre la reducción del riesgo, las suposiciones potencialmente falsas sobre el estado serológico de las parejas, el consumo de sustancias y la alteración del razonamiento y el juicio. Las tasas son especialmente elevadas entre los jóvenes HRH afroamericanos. Aunque posible, la transmisión sexual del VIH entre mujeres es infrecuente, y las mujeres que sólo realizan prácticas homosexuales son menos propensas que otros jóvenes a adquirir una ETS. Sin embargo, los chicos y chicas que se identifican como gays o lesbianas pueden tener relaciones sexuales con personas del sexo opuesto, de modo que sigue siendo importante el asesoramiento y cribado de todos los tipos de ETS.

Abuso de sustancias

Véase también el capítulo 114.

Un subconjunto de jóvenes GLB presentan unas mayores tasas de consumo de alcohol y sustancias, lo que incluye un mayor consumo compulsivo de alcohol y una trayectoria más rápida de consumo de sustancias. El alcoholismo parece ser mayor entre los jóvenes que no se identifican como GLB pero sienten atracción por personas del mismo sexo o mantienen relaciones homosexuales. El consumo de marihuana y otras drogas ilegales es más frecuente entre las mujeres bisexuales, aunque los estudios no han hallado un aumento de las tasas entre los varones homosexuales y bisexuales; los varones con un comportamiento e identidad bisexual son menos propensos a la bebida que los varones jóvenes heterosexuales. El tabaquismo es mayor entre las mujeres adolescentes bisexuales y tal vez en las lesbianas adolescentes; los estudios arrojan datos contradictorios sobre el tabaquismo en otros grupos de adolescentes GLB.

Obesidad y trastornos de la conducta alimentaria

Véase también el capítulo 26.

Los estudios existentes sugieren que ciertos jóvenes GLB tienen un mayor riesgo de padecer trastornos de la conducta alimentaria. En comparación con las chicas heterosexuales, las lesbianas y bisexuales suelen tener una percepción de la propia imagen corporal más positiva, aunque son más propensas al sobrepeso. Por el contrario, los varones gays y bisexuales jóvenes son más propensos a desarrollar problemas relacionados con la imagen corporal y a limitar la ingesta o a adoptar estrategias compensadoras para perder peso. Los atracones también parecen más habituales entre los jóvenes GLB. Los jóvenes con un comportamiento bisexual tienen un mayor riesgo de sufrir trastornos de la conducta alimentaria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Problemas psicosociales

El bajo rendimiento académico, el absentismo y el abandono escolar entre los adolescentes GLB suelen asociarse a la victimización, el acoso y la violencia homófoba, que provocan una sensación de inseguridad en la escuela. Los jóvenes que acaban identificándose como GLB parecen experimentar unas mayores tasas de maltrato infantil, fuga de casa o expulsión del propio hogar en comparación con otros jóvenes. Los jóvenes homosexuales están excesivamente representados en las poblaciones de personas fugitivas y sin hogar de EE.UU. El hecho de vivir en la calle o en albergues les expone a las drogas y a los abusos sexuales, y promueve los comportamientos ilegales para intentar sobrevivir.

RECOMENDACIONES ASISTENCIALES

Evaluación

El objetivo de la asistencia pediátrica de los GLB es la salud física, el bienestar social y emocional y la promoción de un desarrollo saludable. Los médicos deben atender a todos los adolescentes sin emitir juicios de valor, incluyendo los GLB y los indecisos. Deben recibir la anamnesis, la exploración y los consejos preventivos recomendados en todos los adolescentes en general en función de la edad. Con las excepciones mencionadas más adelante, la exploración física y los análisis recomendados en los adolescentes GLB e indecisos son los mismos que en cualquier otro adolescente. No obstante, los profesionales deben cribar de forma adecuada los problemas médicos y psicosociales específicos que pueden afectar a la salud de los adolescentes GLB.

Es importante ofrecer un entorno imparcial para la asistencia sanitaria, que favorezca la comunicación abierta y una relación positiva con el joven y su familia. La presencia en las salas de espera de material escrito sobre la orientación sexual, grupos de apoyo y recursos comunitarios indicará que el personal está abierto a comentar temas referentes a la sexualidad. Los formularios de registro que contemplen la posibilidad de que ambos progenitores sean del mismo sexo indican que se encuentran en un lugar seguro (p. ej., los formularios pueden indicar progenitor/tutor 1.°, progenitor/tutor 2.°). Al formular preguntas sobre los antecedentes sexuales hay que evitar asumir la heterosexualidad (p. ej., «¿estás saliendo con alguien?» en vez de «¿tienes novio/novia?»). Este aspecto es importante a cualquier edad. El hecho de comentar la confidencialidad de lo que se hable e incorporar cierto tiempo a solas con el adolescente en cada visita, en ausencia de los progenitores (v. cap. 112), tal vez facilite la conversación sobre la orientación sexual, al igual que el uso de formularios de historia clínica adecuados, como el American Medical Association's Guidelines for Adolescent Prevention Services Questionnaire.

Los médicos deben recordar que cualquier joven puede ser GLB, ya se identifique o perciba como tal o no, de forma que no se debe presuponer una orientación concreta. Para ofrecer una asistencia de gran calidad es fundamental tener experiencia en transmitir sensibilidad, aceptación y respeto, tener la capacidad de comunicarse de forma eficaz y prestar la debida atención a la privacidad y a la confidencialidad (lo que incluye las prácticas utilizadas para la facturación y el archivo; v. cap. 112.1). Al tantear las preferencias del joven (explícitas o implícitas) mientras se comenta la orientación sexual, los profesionales deben proceder con el mayor tacto posible, si es necesario, al tratar las cuestiones de interés más apremiantes.

Salud general y sexual

Las enfermedades de transmisión sexual (v. cap. 120) plantean un problema específico añadido para los jóvenes GLB. Se debe hablar del uso de preservativos de látex para el coito anal y el sexo oral con los chicos, y del uso de protectores de látex orales, condones de látex abiertos o láminas de plástico durante las relaciones sexuales orales con las chicas; también se recomienda utilizar preservativos de látex para los juguetes sexuales. Es importante destacar que, si se ha consumido alcohol u otras drogas, es más probable implicarse en actividades sexuales de riesgo. No se debe presuponer que un chico gay o una chica lesbiana que no se identifican como bisexuales no hayan mantenido relaciones sexuales con personas del sexo opuesto: las lesbianas pueden presentar embarazos no deseados. De forma semejante, los jóvenes que se identifican como heterosexuales y sólo se sienten atraídos por el sexo opuesto pueden tener relaciones sexuales con alguien de su mismo sexo.

Aunque en todos los niños se recomienda la vacuna frente a la hepatitis A y B, es especialmente importante practicar una vacunación de rescate a los varones adolescentes no vacunados previamente que mantengan o puedan mantener relaciones sexuales con otros varones. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que los varones que practiquen sexo con otros varones se hagan análisis anuales para descartar la infección por VIH, hepatitis A, hepatitis B, sífilis, gonorrea y clamidiasis uretral (si practican la penetración oral o anal), gonorrea oral (si practican sexo oral receptivo) y gonorrea y clamidiasis rectal (si practican sexo anal receptivo). Véase el capítulo 120 para consultar el tratamiento de las ETS.

Salud mental

Es fundamental ser consciente de los problemas sociales y relativos a la salud mental al tratar a jóvenes GLB, al igual que con el resto de los adolescentes (v. cap. 111). Los médicos deben vigilar la presencia de depresión, tendencias suicidas, ansiedad y abuso de sustancias, así como conocer los recursos de salud mental disponibles en su área. Los problemas psicosociales leves pueden manejarse mediante la derivación a grupos de apoyo para pacientes (p. ej., Gay, Lesbian & Straight Education Network [GLSEN]) o para progenitores u otras personas implicadas (p. ej., Parents, Families & Friends of Lesbians and Gays [PFLAG]). En algunas comunidades, las agencias y organizaciones dedicadas al servicio de los GLB pueden ayudar con las necesidades sociales, educativas, profesionales, de alojamiento y de otro tipo.

Los individuos o las familias que mantengan una actitud negativa tal vez consulten sobre algún tratamiento de salud mental dirigido a evitar o cambiar una orientación homosexual o bisexual. La orientación GLB no es una enfermedad, y las principales organizaciones sanitarias, entre ellas la Academia Americana de Pediatría, la Academia Americana de Médicos de Familia, la Sociedad de Salud y Medicina de la Adolescencia, la Academia Americana de Psiquiatría Infantil y del Adolescente, y la Asociación Médica Estadounidense, han concluido que tal cambio no es posible ni necesario. Es importante diferenciar entre una orientación GLB, que no es una enfermedad mental, y trastornos mentales como la depresión, que los jóvenes GLB tienen un mayor riesgo de padecer. Al considerar los valores de las distintas familias, el médico debe reconocer la morbimortalidad asociada a los estigmas y fomentar la salud física y emocional. En algunos casos puede estar indicada una terapia individual o familiar.

El médico también debe supervisar la presencia de factores estresantes específicos, como el acoso u otras formas de victimización homófoba, la falta de aceptación por parte de la familia y los abusos. La falta de posicionamiento en contra del hostigamiento constituye un consentimiento implícito.

Hay que considerar la orientación temprana, la derivación y el tratamiento del abuso de sustancias en el subconjunto de jóvenes GLB que consuman alcohol, drogas o tabaco; algunos de ellos puede que los consuman para aliviar el dolor provocado por los conflictos relativos a su sexualidad.

Los adolescentes con síntomas psiquiátricos graves, como tendencias suicidas, depresión y abuso de sustancias, deberían ser derivados a especialistas de salud mental con experiencia en el tratamiento de adolescentes GLB. Es fundamental saber reconocer y tratar urgencias psiquiátricas como la ideación y los intentos de suicidio (v. cap. 27).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **111**

Epidemiología de los problemas sanitarios en la adolescencia

Gale R. Burstein

La adolescencia es el primer período de la vida en que los principales factores que determinan la morbilidad y la mortalidad son conductuales, en lugar de congénitos o infecciosos. En la transición de la infancia a la vida adulta,

booksmedicos.org

Bibliografía

Adelson SL, the American Academy of Child, Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI): Practice parameter on gay, lesbian or bisexual sexual orientation, gender-nonconformity, and gender discordance in children and adolescents, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51(9):957-974, 2012.

Birkett M, Espelage DL, Koenig B: LGB and questioning students in schools: The moderating effects of homophobic bullying and school climate on negative outcomes, *J Youth Adolesc* 38(7):989-1000, 2009.

Centers for Disease Control, Prevention (CDC): Sexual and reproductive health of persons aged 10-24 yr—United States, 2002-2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57(25):681-686, 2009.

Coker TR, Austin SB, Schuster MA: The health and health care of lesbian, gay, and bisexual adolescents, *Annu Rev Public Health* 31:457-477, 2010.

Corliss HL, Rosario M, Wypij D, et al: Sexual orientation and drug use in a longitudinal cohort study of U.S. adolescents, *Addict Behav* 35(5):517-521, 2010.

Garofalo R, Mustanski B, Johnson A, et al: Exploring factors that underlie racial/ethnic disparities in HIV risk among young men who have sex with men, *J Urban Health* 87(2):318-323, 2010.

Institute of Medicine, Committee on Lesbian, Gay, Bisexual, Transgender Health Issues and Research Gaps and Opportunities: *The health of lesbian, gay, bisexual, and transgender people: building a foundation for better understanding*, Washington, DC, 2011, National Academies Press.

Jiang Y, Perry DK, Hesser JE: Adolescent suicide and health risk behaviors: Rhode Island's 2007 Youth Risk Behavior Survey, *Am J Prev Med* 38(5):551-555, 2010.

Kann L, Olsen EO, McManus T, et al: Sexual identity, sex of sexual contacts, and health-risk behaviors among students in grades 9-12—youth risk behavior surveillance, selected sites, United States, 2001-2009, *MMWR Surveill Summ* 60(7):1-133, 2011.

Levine DA, Committee on Adolescence: Office-based care for lesbian, gay, bisexual, transgender, and questioning youth, *Pediatrics* 132:e297-e313, 2013.

Mustanski BS, Garofalo R, Emerson EM: Mental health disorders, psychological distress, and suicidality in a diverse sample of lesbian, gay, bisexual, and transgender youths, *Am J Public Health* 100(12):2426-2432, 2010.

Perrin EC, Siegel BS, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health: Promoting the well-being of children whose parents are gay or lesbian, *Pediatrics* 131:e1374-e1383, 2013.

Robinson JP, Espelage DL, Rivers I: Developmental trends in peer victimization and emotional distress in LGB and heterosexual youth, *Pediatrics* 131:423-430, 2013.

Ryan C, Huebner D, Diaz RM, et al: Family rejection as a predictor of negative health outcomes in white and Latino lesbian, gay, and bisexual young adults, *Pediatrics* 123(1):346-352, 2009.

Ryan C, Russell ST, Huebner DM, et al: Family acceptance in adolescence and the health of LGBT young adults, *J Child Adolesc Psychiatr Nurs* 23(4):205-213, 2010.

Toomey R, Ryan C, Diaz R, et al: Gender nonconforming lesbian, gay, bisexual, and transgender youth: School victimization and young adult psychosocial adjustment, *Dev Psychol* 46(6):1580-1589, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 111-1 Factores de riesgo y de protección identificados para las conductas de salud en la adolescencia

CONDUCTA	FACTORES DE RIESGO	FACTORES DE PROTECCIÓN
Tabaquismo	Depresión y otros problemas psiquiátricos, consumo de alcohol, desconexión escolar o familiar, dificultad para hablar con los progenitores, minoría étnica, bajo rendimiento escolar, tabaquismo de los compañeros	Conexión con la familia, percepción de estado saludable, mayores expectativas de los progenitores, baja prevalencia de tabaquismo en la escuela
Consumo de alcohol y drogas	Depresión y otros problemas psiquiátricos, baja autoestima, fácil acceso familiar al alcohol, trabajo fuera de la escuela, dificultad para hablar con los progenitores, factores de riesgo para la transición de un consumo ocasional a habitual de sustancias (tabaquismo, disponibilidad de sustancias, consumo de los compañeros, otras conductas de riesgo)	Conexión con la escuela y la familia, afiliación religiosa
Embarazo en adolescentes	Privación, hábitat urbano, bajas expectativas educativas, falta de acceso a los servicios de salud sexual, consumo de alcohol y drogas	Conexión con la escuela y la familia, afiliación religiosa
Infecciones de transmisión sexual	Problemas psiquiátricos, consumo inadecuado de sustancias	Conexión con la escuela y la familia, afiliación religiosa

Adaptada de McIntosh N, Helms P, Smyth R, editores: Forfar and Arneil's textbook of paediatrics, *6.ª ed., Edimburgo, 2003, Churchill Livingstone, págs. 1757-1768; y Viner R, Macfarlane A: Health promotion,* BMJ *330:527-529, 2005.*

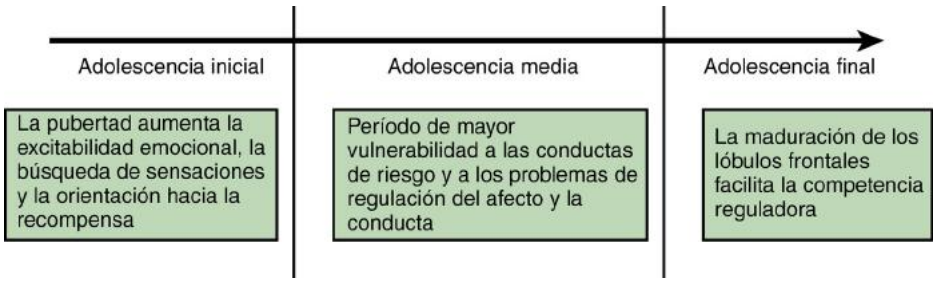

Figura 111-1 **Se ha especulado con que el impacto de la pubertad sobre la excitación y la motivación es previo a que la maduración de los lóbulos frontales se complete.** Ésta puede crear un período de mayor vulnerabilidad a los problemas en la regulación del afecto y la conducta, lo que puede ayudar a explicar el mayor potencial de que la adolescencia sea una época en la que se corran riesgos, de temeridad y de inicio de problemas emocionales y conductuales. *(De Steinberg L: Cognitive and affective development in adolescence,* Trends Cogn Sci *9:69-74, 2005.)*

los adolescentes establecen comportamientos que afectan a su estado de salud, tanto actual como futuro. La adolescencia es una época de enormes cambios biológicos, psicológicos y sociales (v. cap. 110). Muchos de los cambios psicológicos tienen como sustrato biológico el desarrollo y la maduración final del sistema nervioso central, sobre todo de las áreas del lóbulo frontal responsables del funcionamiento ejecutivo (fig. 111-1). Además del desarrollo cognitivo, hay tanto factores de riesgo como de protección para las conductas negativas de salud de los adolescentes que dependen del entorno social, así como de la salud mental del adolescente (tabla 111-1).

Muchos adolescentes se enfrentan continuamente al deber de hacer elecciones saludables al tiempo que luchan contra la impulsividad que les dirige hacia consecuencias fortuitas, como lesiones, enfermedades de transmisión sexual o sobredosis de drogas. Además, los adolescentes deben decidir si adoptan ciertas conductas que afectarán a su salud en el futuro, como alimentarse de forma adecuada, realizar ejercicio físico o no fumar. Los factores ambientales, como la familia, los compañeros, la escuela, la comunidad y la religión, también influyen en el estado de salud del adolescente y en las conductas de riesgo. La Youth Risk Behavior Surveillance Survey de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), que utiliza una muestra representativa de la población estadounidense de estudiantes de secundaria, muestra que los jóvenes comienzan a implicarse en conductas que ponen en riesgo su salud durante la adolescencia (fig. 111-2).

Según la National Health Interview Survey de 2012, que realizan los CDC con carácter anual, el 81% de los adolescentes de 12-17 años de edad refieren poseer un estado de salud excelente o muy bueno; sin embargo, el 23% faltaron 3-5 días a clase en el último año, el 9% no tienen seguro sanitario, el 6% carecen de un centro de referencia de asistencia sanitaria, el 11% sufren asma, el 11% alergias respiratorias, el 10% una discapacidad del aprendizaje, el 12% un trastorno por déficit de atención con hiperactividad y el 17% toman medicamentos prescritos por su médico de forma habitual. En 2010, la tasa de mortalidad entre los adolescentes de 15-19 años fue de 49 fallecidos por 100.000 habitantes. Aunque varían dependiendo del sexo, las causas principales

Tabla 111-2 Causas principales de mortalidad entre los 15 y los 19 años por sexos, EE.UU., 2010*

PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE	VARONES	MUJERES
1.ª	Accidentes (lesiones no intencionadas)	Accidentes (lesiones no intencionadas)
2.ª	Agresión (homicidio)	Autolesión intencionada (suicidio)
3.ª	Autolesión intencionada (suicidio)	Agresión (homicidio)

*Según los datos de Heron M: Deaths: Leading causes for 2009. National vital statistics reports; vol. 62, n.° 6. Hyattsville, MD, 2013, National Center for Health Statistics.

de mortalidad general entre los adolescentes de 15-19 años son: 1) las lesiones no intencionadas, 2) el homicidio y 3) el suicidio (tabla 111-2).

Dentro de la población de adolescentes se observan disparidades en el estado de salud. Los resultados y las conductas relacionadas con la salud de los adolescentes varían entre las distintas poblaciones, en función de la raza o etnia, el género, el nivel educativo o de ingresos, las discapacidades, la localización geográfica (p. ej., rural o urbana) o la orientación sexual. Las disparidades sanitarias se deben a múltiples factores, como la pobreza, los riesgos ambientales, el acceso inadecuado a la asistencia sanitaria, los factores individuales y conductuales, y las desigualdades educativas (tabla 111-3).

ACCESO A LA ASISTENCIA SANITARIA

El acceso a la asistencia sanitaria puede ser limitado para los adolescentes en comparación con otros grupos de edad. Los adolescentes de EE.UU. consultan menos con el médico de forma ambulatoria que cualquier otro grupo de edad; los niños en edad escolar y los adolescentes tienen más

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 111-3 Resultados de salud en adolescentes por raza/etnia, EE.UU., 2010-2012

RESULTADO	BLANCOS	AFROAMERICANOS	IA/NA	AIP	HISPANOS
Muertes*	47,5	70,6	61,5	22,8	41,5
Nacimientos§	20,5	43,9	34,9	9,7	46,3
Obesidad†	11,5	18,2	N/D	N/D	14,1
Asma†	22,8	26,8	N/D	N/D	20,3
Depresión†	27,2	26,8	N/D	N/D	32,6
Infección por clamidias**	830,1	4.997,7	2.509,8	313,0***	1.191,0
Gonorrea**	85,3	1.513,5	324,6	36,5***	139,7
VIH**	2,5	46,3	5,8	2,9***	8,1

AIP, asiáticos o de las islas del Pacífico; IA/NA, indios americanos/nativos de Alaska; N/D, no disponible; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
*Tasas de mortalidad en 2010 por 100.000 habitantes de 15-19 años por raza/etnia.
**Tasas de infección en 2011 por 100.000 habitantes de 15-19 años por raza/etnia.
***Tasas referidas sólo a la raza asiática.
†Porcentaje de estudiantes de secundaria que refieren unos buenos resultados de salud.
§Tasas de nacimientos en 2011 por 1.000 mujeres de 15-19 años por raza/etnia.

Tabla 111-4 Objetivos para la salud de los adolescentes (AH, Adolescent Health) en 2020 del programa Healthy People

- **AH-1:** Aumentar la proporción de adolescentes que se han sometido a una revisión de salud en los últimos 12 meses
- **AH-2:** Aumentar la proporción de adolescentes que participan en actividades extracurriculares y extraescolares
- **AH-3:** Aumentar la proporción de adolescentes con una buena conexión con un progenitor o con otro tipo de cuidador favorable
  - **AH-3.1:** Aumentar la proporción de adolescentes que disponen de un adulto con el que tratar problemas importantes
  - **AH-3.2:** Aumentar la proporción de progenitores que asisten a los eventos y actividades en los que participan sus hijos
- **AH-4:** (Relativo al desarrollo) Aumentar la proporción de adolescentes y adultos jóvenes que logran ser autosuficientes al salir de un hogar de acogida
- **AH-5:** Aumentar el rendimiento académico de los adolescentes y los adultos jóvenes
  - **AH-5-1** ***(Indicador de salud principal):*** Aumentar la proporción de estudiantes que se gradúan 4 años después de comenzar el 9.° curso
  - **AH-5.2:** Aumentar la proporción de estudiantes acogidos a la Disabilities Education Act que se gradúan en enseñanza secundaria
  - **AH-5.3:** Aumentar la proporción de estudiantes con una capacidad de lectura igual o superior al nivel de competencia correspondiente a su curso
  - **AH-5.4:** Aumentar la proporción de estudiantes con una capacidad en matemáticas igual o superior al nivel de competencia correspondiente a su curso
  - **AH-5.5:** Aumentar la proporción de adolescentes que consideran que el estudio es significativo e importante
  - **AH-5.6:** Reducir el absentismo escolar entre los adolescentes debido a enfermedades o lesiones
- **AH-6:** Aumentar la proporción de colegios que poseen un programa de desayunos escolares
- **AH-7:** Reducir la proporción de adolescentes a los que se han ofrecido, vendido o regalado drogas ilegales en el recinto escolar
- **AH-8:** Aumentar la proporción de adolescentes cuyos progenitores creen que se encuentran seguros en la escuela
- **AH-9:** (Relativo al desarrollo) Aumentar la proporción de escuelas de enseñanza media y superior que prohíben el acoso basado en la orientación sexual o la identidad de género del estudiante
- **AH-10:** Reducir la proporción de escuelas públicas que presentan incidentes violentos graves
- **AH-11:** Reducir la criminalidad entre adolescentes y adultos jóvenes, ya sea como perpetradores o como víctimas
  - **AH-11.1:** Reducir la tasa de crímenes violentos perpetrados por menores y adultos jóvenes
  - **AH-11.2:** Reducir la tasa de delitos graves sobre la propiedad perpetrados por menores y adultos jóvenes
  - **AH-11:3:** (Relativo al desarrollo) Reducir el porcentaje de condados y ciudades en los que se desarrollan actividades de bandas compuestas por jóvenes
  - **AH-11.4:** (Relativo al desarrollo) Reducir la tasa de adolescentes y adultos jóvenes que son víctimas de crímenes violentos

De los U.S. Department of Health and Human Services: Healthy People 2020; *información disponible en: www.hhs.gov/ash/oah/resources-and-publications/healthy-people-2020.html.*

probabilidades que los niños más pequeños de que no se satisfagan sus necesidades de salud y de que se difiera su asistencia sanitaria. Los adolescentes y los adultos jóvenes tienen menos probabilidades de contar con un seguro que todos los demás grupos de edad. Los adultos jóvenes de 18-24 años tienen más probabilidades de carecer de seguro, ya que hasta la aprobación en 2010 de la Ley de Cuidado de Salud Asequible en EE.UU., muchos ya no eran elegibles para beneficiarse de los planes de salud de sus padres o de los programas públicos de seguro. Además, el estado del seguro de salud difiere según los ingresos y la raza/etnia. Los adolescentes y los adultos jóvenes que están cerca del umbral de la pobreza (100-199% del nivel federal de pobreza) y los que son pobres (por debajo del 100% de dicho nivel) son menos propensos a tener una cobertura de seguro de salud que aquéllos con ingresos familiares más altos; los adolescentes hispanos y afroamericanos, así como los adultos jóvenes, tienen menos probabilidades de recibir cobertura de un seguro de salud que sus compañeros blancos no hispanos y asiáticos. Los niños y los adolescentes no asegurados tienen menos probabilidades de realizar consultas de carácter preventivo y de tener una fuente regular de asistencia médica que los asegurados, y son más propensos a no recibir tratamiento de los síntomas.

Los adolescentes que sí reciben una asistencia preventiva puede que todavía no hayan tenido una entrevista a solas con su médico o no hayan hablado sobre temas de salud confidenciales relevantes, como las infecciones de transmisión sexual, el VIH o la prevención de los embarazos. Menos de la mitad (40%) tienen una entrevista a solas con su médico durante una visita de atención sanitaria preventiva; los adolescentes con experiencia sexual refieren haber tenido charlas sobre salud sexual con mayor frecuencia que los adolescentes sin experiencia sexual, pero la frecuencia es aún baja, de un 64% y un 33,5% para las mujeres y los varones con experiencia sexual, respectivamente.

Con la Ley de Protección al Paciente y Cuidado de Salud Asequible, los profesionales sanitarios pretenden mejorar la salud de su población de pacientes. El programa Healthy People establece los objetivos nacionales a 10 años, basados en datos científicos, para medir y mejorar el estado de salud de los estadounidenses, marcando objetivos y controlando los avances a lo largo del tiempo. El programa Healthy People 2020 incluye 11 objetivos específicos para los adolescentes y los adultos jóvenes para los próximos 10 años (tabla 111-4). Esta iniciativa de base científica se centra en un marco de prioridades y acciones preventivas

booksmedicos.org

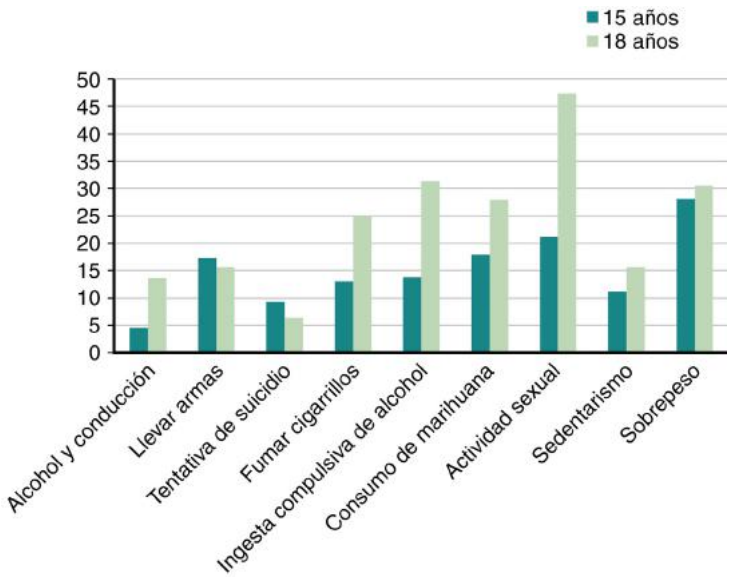

Figura 111-2 Conductas de riesgo para la salud seleccionadas entre escolares de enseñanza secundaria de 15 y 18 años. *(Datos de los Centers for Disease Control and Prevention: 2011 Youth risk behaviour surveillance system. http://www.cdc.gov/healthyyouth/yrbs/index.htm.)*

en salud pública para mejorar el estado de salud de los jóvenes estadounidenses.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **112**

Atención sanitaria de los adolescentes

Gale R. Burnstein

Los profesionales sanitarios desempeñan un papel destacado en el fomento de conductas saludables entre los adolescentes, porque las principales causas de mortalidad y discapacidad en este grupo de edad se pueden prevenir. La adolescencia ofrece una oportunidad única para prevenir o modificar las enfermedades producidas por conductas que se desarrollan en la segunda década de la vida y que pueden dar lugar a una morbilidad y mortalidad significativas, como traumatismos, enfermedades cardiovasculares y pulmonares, diabetes tipo 2, enfermedades reproductivas y cáncer.

Es necesario disponer de sistemas sanitarios en cada comunidad para garantizar una atención global y de alta calidad a los adolescentes. Todos los adolescentes y adultos jóvenes que no tengan acceso a un seguro privado deben disponer de una **cobertura sanitaria** asequible, continua y no sujeta a la exclusión por afecciones preexistentes. Los **beneficios globales y coordinados** deben satisfacer las necesidades de desarrollo de los adolescentes, sobre todo los servicios de salud reproductiva, salud mental, salud dental y consumo de sustancias tóxicas. Se debe garantizar la financiación de los **proveedores y programas de la red de seguridad que presten servicios confidenciales,** como centros sanitarios de los colegios, centros sanitarios certificados a nivel federal, clínicas de planificación familiar y de infecciones de transmisión sexual que tratan a adolescentes y adultos jóvenes, para asegurar su viabilidad y sostenibilidad. Deben recogerse y analizarse los datos de la **calidad asistencial** en función de la edad para controlar las medidas de rendimiento para las necesidades de asistencia sanitaria de los adolescentes específicas de la edad. La **asequibilidad** es esencial para acceder a los servicios preventivos. Se debería alentar la implicación familiar, pero la **confidencialidad** y el consentimiento del adolescente son fundamentales. En todas las comunidades deben estar disponibles **proveedores de atención sanitaria, con formación y experiencia** para tratar a los adolescentes. Los planes y los proveedores sanitarios deben estar **compensados** adecuadamente para soportar la variedad y la intensidad de los servicios necesarios para satisfacer las necesidades de desarrollo y sanitarias de los adolescentes. El contenido de la atención recomendada mejora con la creación y divulgación de la formación de los profesionales sobre las directrices preventivas con respecto a la salud de los adolescentes (tabla 112-1). La facilidad de reconocimiento y las expectativas de que las necesidades de un adolescente se puedan abordar en un determinado ámbito se relacionan con la **visibilidad** y la **flexibilidad** de las instalaciones y los servicios. El personal de los servicios debe estar accesible y tener competencia lingüística y cultural.

Tabla 112-1 Recomendaciones de Bright Futures/ Academia Americana de Pediatría para la asistencia sanitaria preventiva en pacientes de 11-21 años de edad

	PERIODICIDAD E INDICACIONES
ANAMNESIS	Anual
MEDICIONES	
Índice de masa corporal	Anual
Presión arterial	Anual
CRIBADO SENSORIAL	
Vista	En las consultas de los 11, 15 y 18 años o si la evaluación del riesgo es positiva
Audición	Si la evaluación del riesgo es positiva
EVALUACIÓN DEL DESARROLLO/CONDUCTUAL	
Vigilancia del desarrollo	Anual
Evaluación psicosocial/ conductual	Anual
Evaluación del consumo de alcohol y drogas	Si la evaluación del riesgo es positiva
EXPLORACIÓN FÍSICA	Anual
PROCEDIMIENTOS	
Vacunación*	Anual
Hematocrito o hemoglobina	Si la evaluación del riesgo es positiva
Prueba de Mantoux	Si la evaluación del riesgo es positiva
Cribado de dislipidemias	Si la evaluación del riesgo es positiva
Cribado de ETS	En adolescentes sexualmente activos
Cribado de VIH§	Comentar y ofrecer
Cribado de displasia cervical†	Comenzar a los 21 años
SALUD BUCODENTAL	Derivación anual al dentista o evaluación del riesgo de salud bucodental
ORIENTACIÓN PREVENTIVA	Anual‡

*Calendarios según el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización, publicados anualmente en http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/ncp/index.html y en el número de enero de *Pediatrics*.

†Cribado del cáncer de cuello uterino, abril de 2012. U.S. Preventive Services Task Force. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspcerv.htm.

‡Remitirse a las orientaciones específicas según la edad que aparecen enumeradas en las directrices Bright Futures.

§Los CDC recomiendan el cribado universal y voluntario del VIH para todas las personas sexualmente activas, comenzando a los 13 años. La Academia Americana de Pediatría recomienda ofrecer el cribado rutinario de VIH a todos los adolescentes de 16-18 años al menos en una ocasión y a los menores de 16 años si presentan factores de riesgo. El U.S. Preventive Services Task Force recomienda ofrecer el cribado rutinario de VIH a todos los adolescentes a partir de los 15 años al menos una vez, y a los menores de 15 años si presentan factores de riesgo. Los pacientes con resultados positivos en la prueba del VIH deben ser asesorados sobre la prevención y derivados para recibir asistencia antes de que abandonen el lugar en el que se ha realizado la prueba.

Adaptada de Bright Futures y del Comité de Prácticas y Medicina Ambulatoria de la Academia Americana de Pediatría. 2014 Recommendations for Pediatric Preventive Health Care. Pediatrics *133:568-570, 2014.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bloom B, Jones LI, Freeman G: Summary health statistics for U.S. children: National Health Interview Survey, 2012. National Center for Health Statistics, *Vital Health Stat* 10(2548):2013. Available at: www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_254.pdf.

Blum RW, Bastos FIPM, Kabiru CW, et al: Adolescent health in the 21st century, *Lancet* 379:1567-1568, 2012.

Catalano RF, Fagan AA, Gavin LE, et al: Worldwide application of prevention science in adolescent health, *Lancet* 379:1653-1662, 2012.

Centers for Disease Control, Prevention: Sexual and reproductive health of persons aged 10-24 years, United States, 2002-2007, *MMWR Surveill Summ* 58(6):1-58, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention: *Diagnoses of HIV Infection in the United States and Dependent Areas, vol 23*, 2011. http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/2011/surveillance_report_vol_23.html.

Centers for Disease Control and Prevention: *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2012*, Atlanta, 2012, U.S. Department of Health and Human Services. Available at: www.cdc.gov/std/stats11/default.htm.

Center for Disease Control and Prevention: Youth risk behavior surveillance—United States, 2011, MMWR *Surveill Summ* 61(SS–4):2012. Available at: www.cdc.gov/HealthyYouth/yrbs/index.htm.

Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ: *Births: Preliminary Data for 2011. National vital statistics reports; Volume 61, Number 05*, Hyattsville, MD, 2012, National Center for Health Statistics. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr61/nvsr61_05.pdf.

Heron M: *Deaths: Leading causes for 2010. National vital statistics reports; vol 61. No. 7,* Hyattsville, MD, 2012, National Center for Health Statistics. Available at: www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr61/nvsr61_07.pdf.

Irwin CE Jr, Adams SH, Park MJ, et al: Preventive care for adolescents: few get visits and fewer get services, *Pediatrics* 123:e565-e572, 2009.

Martin JA, Hamilton BE, Osterman JK, et al. *Births: Final data for 2012. National vital statistics reports*, Vol 62, No 9, Hyattsville, MD, 2013, National Center for Vital Statistics. http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr62/nvsr62_09.pdf.

Murphy SL, Xu JQ, Kochanek KD: *Deaths: Final data for 2010. National vital statistics reports*, Vol 61, No. 4, Huntsville, MD, 2013, National Center for Vital Statistics. http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr61/nvsr61_04.pdf.

Patton GC, Coffey C, Cappa C, et al: Health of the world's adolescent: a synthesis of internationally comparable data, *Lancet* 379:1665-1674, 2012.

Sawyer SM, Afifi RA, Bearinger LH, et al: Adolescence: a foundation for future health, *Lancet* 379:1630-1638, 2012.

Steinberg L: Cognitive and affective development in adolescence, *Trends Cogn Sci* 9:69-74, 2005.

U.S. Department of Health and Human Services: *Office of Disease Prevention and Health Promotion: Healthy People 2020*, Washington, DC, 2013. Available at: www.hhs.gov/ash/oah/resources-and-publications/healthy-people-2020.html.

Viner R, Booy R: Epidemiology of health and illness, *BMJ* 330:411-414, 2005.

Viner R, Macfarlane A: Health promotion, *BMJ* 330:527-529, 2005.

Viner RM, Ozer EM, Denny S, et al: Adolescence and the social determinants of health, *Lancet* 379:1641-1650, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los servicios sanitarios deben estar **coordinados** para responder a las necesidades sanitarias de los adolescentes a escala local, estatal y nacional. La coordinación debe contemplar la financiación y prestación de los servicios para reducir las disparidades de la atención.

Aunque la mayor parte de los adolescentes estadounidenses han visitado a un profesional sanitario en el último año y refieren tener una fuente habitual de asistencia sanitaria, los adolescentes tienen menos tendencia a recibir servicios asistenciales preventivos. Según la National Health Interview Survey de 2011, se estima que el 90% de los adolescentes estadounidenses de 12-17 años habían tenido contacto con un profesional sanitario en el último año, el 98% identificaron una fuente asistencial habitual en una consulta o clínica médica y el 17% habían acudido al menos en una ocasión al servicio de urgencias en el último año. Los adolescentes no asegurados tienen menos probabilidades de recibir atención. Se estima que, en 2011, el 9% de los individuos de 12-17 años no poseían un seguro de salud, el 2% no tenían cubiertas las necesidades sanitarias y el 4% demoraban la asistencia sanitaria debido al coste. Sin embargo, también entre los adolescentes que cuentan con una cobertura sanitaria completa y poseen una fuente asistencial habitual, la mayoría no recibieron servicios preventivos. Un análisis de los datos de las solicitudes de un importante plan sanitario de Minnesota que cuenta con aproximadamente 700.000 miembros descubrió que, entre los pacientes de 11-18 años afiliados durante al menos 4 años entre 1998 y 2007, muy pocos realizaron visitas preventivas. Un tercio de los adolescentes no realizaron visitas preventivas entre los 13 y los 17 años, y otro 40% sólo realizaron una visita de estas características. Las consultas no preventivas fueron más comunes en todos los grupos de edad, con una media de una visita anual a los 11 años, que aumentó a 1,5 visitas anuales a los 17 años. Entre los adolescentes más mayores, las mujeres realizaron más visitas, tanto preventivas como no preventivas, que los varones (tabla 112-2).

La Ley de Protección al Paciente y Cuidado de Salud Asequible, promulgada en marzo de 2010, ha extendido notablemente el acceso de los jóvenes de 19-26 años tanto a los seguros sanitarios comerciales como a Medicaid (fig. 112-1). Entre junio de 2010 y junio de 2012, la proporción de adultos jóvenes asegurados aumentó del 65,7% al 73,8%. Las disposiciones de la Ley de Protección al Paciente y Cuidado de Salud Asequible establecen que los seguros sanitarios comerciales: a) mantengan la cobertura de dependientes hasta los 26 años, independientemente de la situación económica o de dependencia del joven, de su estado civil o de si está o no estudiando; b) adopten la obligatoriedad de que los seguros de salud para estudiantes universitarios mejoren la protección al consumidor; c) ofrezcan facilidades financieras al cambiar de seguro sanitario entre los jóvenes con unos ingresos que oscilen entre el 133% y el 399% del índice federal de pobreza, y d) ofrezcan servicios preventivos libres de recargo, desgravables o por copago. Los estados están obligados a ofrecer Medicaid a todos los adultos con unos ingresos por debajo del 133% del índice federal de pobreza.

La complejidad e interacción de los procesos de desarrollo físico, cognitivo y psicosocial durante la adolescencia precisan sensibilidad y habilidad por parte del profesional sanitario (v. cap. 110). La educación y la promoción de la salud, así como la prevención de enfermedades, deben ser el centro de cada consulta. En 2008, la Academia Americana de Pediatría, en colaboración con el Department of Health and Human Services, la Health Resources and Services Administration y el Maternal and Child Health Bureau estadounidenses, publicó la 3.ª edición de *Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents,* que ofrece a los profesionales una estrategia para la provisión de servicios sanitarios preventivos a los adolescentes, con recomendaciones para el cribado y el asesoramiento en las etapas inicial, media y final de la adolescencia (tabla 112-3). Bright Futures se basa en la filosofía de la atención preventiva y refleja el concepto de cuidado de los niños en un «hogar médico». Estas directrices hacen hincapié en las alianzas efectivas con los padres y la comunidad para respaldar la salud y el desarrollo de los adolescentes.

El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomienda en la actualidad que la administración universal de las vacunas rutinarias en adolescentes comience en la visita de los 11-12 años o lo antes posible; estas vacunas son: a) la vacuna del tétanos-difteria-tos ferina acelular (Tdap), b) la vacuna meningocócica conjugada (MCV4) y c) la vacuna del virus del papiloma humano (v. cap. 172). El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización recomienda la vacunación anual contra la gripe y la vacunación frente a la hepatitis A en los adolescentes y adultos jóvenes que quieran inmunizarse frente a dicho virus o en aquéllos que tengan un mayor riesgo de infección, como viajeros, hombres que tienen relaciones homosexuales, consumidores de drogas por vía intravenosa y personas con hepatopatías crónicas o trastornos de los factores de la coagulación, así como residentes en zonas en las que la inmunización de niños mayores frente a la hepatitis A figura en el calendario de vacunaciones.

El tiempo dedicado a los distintos elementos de cribado variará en función de las cuestiones que surjan durante la valoración. En jóvenes

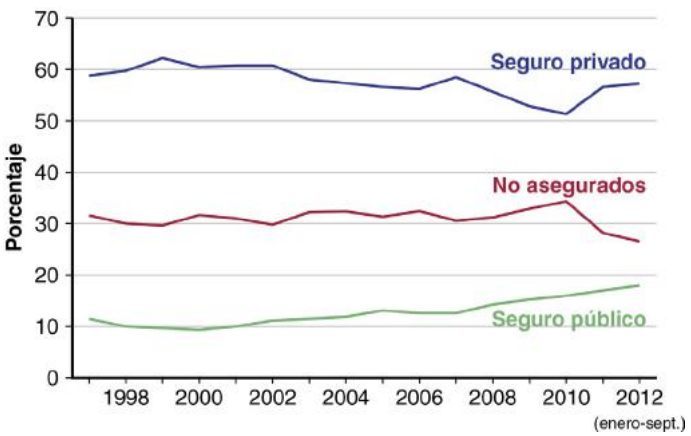

Figura 112-1 Porcentaje de adultos de 19-25 años con seguro médico por tipo de cobertura y porcentaje de no asegurados en el momento de la entrevista: EE.UU., 1997-septiembre de 2012. Nota: las estimaciones de 2012 se basan en los datos recogidos entre enero y septiembre. Los datos están basados en entrevistas realizadas en hogares de una muestra poblacional civil no institucionalizada. *(Datos de los CDC/NCHS, National Health Interview Survey, 1997-2012, Family Core Component.)*

Tabla 112-2 Número medio ajustado de visitas preventivas y no preventivas entre adolescentes de 13-18 años incluidos de forma continua, Health Partners 1998-2007

CARACTERÍSTICA	NÚMERO MEDIO DE VISITAS PREVENTIVAS (DE)	VALOR DE *P*	NÚMERO MEDIO DE VISITAS NO PREVENTIVAS (DE)	VALOR DE *P*
TIPO DE SEGURO				
Privado	1,070 (0,947)	<0,001	6,829 (6,756)	<0,005
Público	1,1781 (1,094)		6,412 (8,009)	
SEXO				
Varón	1,162 (0,985)	<0,001	7,729 (7,514)	<0,001
Mujer	0,991 (0,916)		5,918 (5,937)	

Nota: entre los adolescentes afiliados de forma continua (>333 días entre cumpleaños) durante 4 años o más. Modelo de regresión ajustado tanto por tipo de seguro como por sexo.
DE, desviación estándar.
De Nordin JD, Solberg LI, Parker ED: Adolescent primary care visit patterns. Ann Fam Med *8:511-516, 2010.*

booksmedicos.org

Tabla 112-3 Recomendaciones de cribado en adolescentes

	CONSULTA A LOS 11-14 AÑOS	CONSULTA A LOS 15-17 AÑOS	CONSULTA A LOS 18-21 AÑOS
Cribado universal	**Acción**	**Acción**	**Acción**
Visión (una vez durante cada uno de los 3 grupos de edad de la adolescencia)	Prueba de Snellen	Prueba de Snellen	Prueba de Snellen
Dislipidemia	Cribado lipídico (una vez entre los 9-11 años)	NA	Cribado lipídico (una vez entre los 18-21 años)

Cribado selectivo	**Evaluación del riesgo**	**Acción si ER+**	**Acción si ER+**	**Acción si ER+**
Vista a otras edades	+ en las preguntas de cribado del riesgo	Prueba de Snellen	Prueba de Snellen	Prueba de Snellen
Audición	+ en las preguntas de cribado del riesgo	Audiometría	Audiometría	Audiometría
Anemia	+ en las preguntas de cribado del riesgo	Hemoglobina o hematocrito	Hemoglobina o hematocrito	Hemoglobina o hematocrito
Tuberculosis	+ en las preguntas de cribado del riesgo	Prueba de Mantoux	Prueba de Mantoux	Prueba de Mantoux
Dislipidemia	+ en las preguntas de cribado del riesgo y no se ha realizado un cribado previo con resultados normales	Cribado lipídico	Cribado lipídico	Cribado lipídico
ETS	Sexualmente activo	Cribado de *Chlamydia* y gonorrea (usar las pruebas apropiadas para cada población y contexto clínico)	Cribado de *Chlamydia* y gonorrea (usar las pruebas apropiadas para cada población y contexto clínico)	Cribado de *Chlamydia* y gonorrea (usar las pruebas apropiadas para cada población y contexto clínico)
	Sexualmente activo y + en las preguntas de cribado del riesgo	Pruebas de sífilis	Pruebas de sífilis	Pruebas de sífilis
VIH	Comentar y ofrecer	Prueba del VIH*	Prueba del VIH*	Prueba del VIH*
Embarazo	Sexualmente activo, sin uso de anticonceptivos, retraso de la menstruación o amenorrea	hCG en orina	hCG en orina	hCG en orina (sin retraso de la menstruación, amenorrea ni sangrado importante o irregular)
Displasia cervical†	NA	NA	NA	Citología de Papanicolaou a los 21 años de edad
Consumo de alcohol o drogas	+ en las preguntas de cribado del riesgo	Usar las herramientas de cribado de consumo de alcohol y drogas	Usar las herramientas de cribado de consumo de alcohol y drogas	Usar las herramientas de cribado de consumo de alcohol y drogas

*Los CDC recomiendan el cribado universal y voluntario del VIH para todas las personas sexualmente activas, comenzando a los 13 años. La Academia Americana de Pediatría recomienda ofrecer el cribado rutinario de VIH a todos los adolescentes de 16-18 años al menos en una ocasión y a los menores de 16 años si presentan factores de riesgo. El U.S. Preventive Services Task Force recomienda ofrecer el cribado rutinario de VIH a todos los adolescentes a partir de los 15 años al menos una vez, y a los menores de 15 años si presentan factores de riesgo. Los pacientes con resultados positivos en la prueba del VIH deben ser asesorados sobre la prevención y derivados para recibir asistencia antes de que abandonen el lugar en el que se ha realizado la prueba.

†Cribado del cáncer de cuello uterino, abril de 2012. U.S. Preventive Services Task Force. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspcerv.htm.

ER, evaluación del riesgo; hCG, gonadotropina coriónica humana; NA, no aplicable.

Adaptada de Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, eds. Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents, *3.ª ed. Elk Grove Village, IL: Academia Americana de Pediatría, 2008; y Comité de Prácticas y Medicina Ambulatoria de la Academia Americana de Pediatría, Bright Futures Periodicity Schedule Workgroup: 2014 Recommendations for Pediatric Preventive Health Care,* Pediatrics *133(3):568-570, 2014.*

homosexuales (v. cap. 110.3), las cuestiones emocionales y psicológicas relacionadas con sus experiencias, desde el miedo hasta el trauma de la homofobia, pueden dirigir al clínico a dedicar más tiempo a la evaluación de los apoyos emocionales y psicológicos en el entorno del joven. En aquéllos con enfermedades crónicas o necesidades especiales, la valoración de las conductas de riesgo no debe omitirse ni subestimarse al suponer que ellos no presentan las vulnerabilidades «normales» de los adolescentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

112.1 Cuestiones legales

Gale R. Burstein

Los derechos de una persona, incluidos los de los adolescentes, son muy variables según los países. En EE.UU., el derecho de un menor a consentir un tratamiento sin el conocimiento de sus padres difiere según los estados y está regulado por leyes estatales. Algunas leyes sobre el consentimiento de menores se basan en el estado de éstos, como estar emancipado, ser progenitor, estar casado, estar embarazada, servir en las fuerzas armadas o ser maduro. En algunos estados, los menores pueden considerarse *emancipados* si sirven o han servido en las fuerzas armadas y no viven con sus padres, y tienen independencia económica mediante un empleo productivo. Un *menor maduro* es aquél que cuenta con la madurez emocional e intelectual suficiente para otorgar el consentimiento informado y que vive bajo la supervisión de un progenitor o tutor. Los tribunales han sostenido que si un menor es maduro, un médico no es susceptible de sanción por proporcionar un tratamiento beneficioso. No existe un proceso formal para identificar a un menor maduro. El encargado de determinarlo es el profesional sanitario.

Algunas leyes de consentimiento de menores se basan en los servicios que busca el menor, como asistencia urgente, asistencia sanitaria sexual, asistencia por consumo de sustancias o cuidado de la salud mental (tabla 112-4). Los 50 estados de EE.UU. y el Distrito de Columbia permiten explícitamente a los menores que otorguen su consentimiento para sus propios servicios sanitarios en caso de enfermedades de transmisión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric Emergency Medicine, Committee on Bioethics: Policy statement: consent for emergency medical services for children and adolescents, *Pediatrics* 128:427-433, 2011.

Coleman DL, Rosoff PM: The legal authority of mature minors to consent to general medical treatment, *Pediatrics* 131:786-793, 2013.

Ford C, English A, Sigmond G: Confidential healthcare for adolescents: position paper of the Society for Adolescent Medicine, *J Adolesc Health* 35:1-8, 2004.

The Alan Guttmacher Institute: An overview of minors' consent laws. State policies in brief, 2014, Guttmacher Institute. http://www.guttmacher.org/statecenter/spibs/spib_OMCL.pdf.

National Institute for Health Care Management Foundation: *Protecting confidential health services for adolescents and young adults: strategies and considerations for health plans. NIHCM Foundation Issue in Brief*. May 2011. http://www.nihcm.org/images/stories/NIHCM-Confidentiality-Final.pdf.

Weiss C: *Protecting minors' health information under the federal medical privacy regulations*, New York, NY, 2003, American Civil Liberties Union. http://www.aclu.org/files/FilesPDFs/med_privacy_guide.pdf.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 112-4 Tipos de estatutos o leyes sobre el consentimiento que permiten el tratamiento médico de los menores sin el consentimiento de los progenitores

EXCEPCIONES LEGALES PARA SOLICITAR EL CONSENTIMIENTO MÉDICO	CONTEXTO DE ATENCIÓN MÉDICA
Excepción en una «urgencia»	• El menor padece una urgencia médica que pone en peligro su vida • El tutor legal del menor no está disponible o no puede otorgar el consentimiento para tratar o trasladar al menor • No es seguro retrasar el tratamiento o el traslado hasta que se pueda obtener el consentimiento • El profesional sólo administra el tratamiento para revertir la urgencia que supone un peligro inmediato para la vida del paciente
Excepción del «menor emancipado»	• Está casado • Económicamente independiente y no vive con sus padres • En situación activa en el servicio militar • En algunos estados, menores con hijos o embarazadas • En algunos estados se requiere una orden judicial para declarar la emancipación del menor
Excepción del «menor maduro»	La mayoría de los estados reconocen la figura del menor maduro, en la que un menor, normalmente ≥14 años, muestra la madurez e inteligencia suficientes como para comprender y valorar los beneficios, riesgos y alternativas del tratamiento propuesto y hacer una elección voluntaria y razonable basada en dicha información. Según el estado, puede ser o no necesaria una orden judicial
Excepciones basadas en enfermedades médicas específicas (las leyes estatales varían)	El menor solicita: • Servicios psiquiátricos • Servicios para el embarazo y la anticoncepción • Análisis o tratamiento para la infección por VIH o el SIDA • Análisis y tratamiento de infecciones de transmisión sexual • Tratamiento de la drogadicción y el alcoholismo

Datos de la American Academy of Pediatrics: Consent for emergency medical services for children and adolescents, Pediatrics *128:427-433, 2011.*

sexual (ETS). Alrededor del 25% de los estados requieren que los menores tengan una cierta edad (por lo general 12-14 años) antes de poder dar su consentimiento para su propia atención de las ETS. Ningún estado requiere el consentimiento de los padres para la asistencia de las ETS ni exige que los profesionales notifiquen a los padres que un hijo menor de edad adolescente ha recibido los servicios de ETS, excepto en circunstancias limitadas o poco comunes.

El derecho de los menores a otorgar su consentimiento para los servicios de anticoncepción varía según los estados. Casi el 50% de los estados de EE.UU. y el Distrito de Columbia autorizan explícitamente a todos los menores de edad a otorgar el consentimiento para sus propios servicios de anticoncepción, y el 50% de los estados permiten que los menores de edad otorguen su consentimiento para sus propios servicios de anticoncepción en determinadas circunstancias, como estar casado, ser progenitor, estar o haber estado embarazada, ser mayores de cierta edad o haber finalizado la enseñanza secundaria, o bien se deja al criterio del médico.

El derecho de un menor de edad a otorgar el consentimiento para el cuidado de la salud mental y los servicios de tratamiento del consumo de sustancias varía según los estados y la edad del menor, dependiendo de si la atención es médica o no médica (p. ej., asesoramiento), y de si se presta la asistencia como paciente hospitalizado o de modo ambulatorio. Las leyes secundarias sobre consentimiento a menudo contienen disposiciones relativas a la confidencialidad y la revelación, aun cuando las leyes generales de consentimiento de cada estado no cuentan con tales disposiciones.

La confidencialidad de la información médica y de la historia clínica de un menor que haya dado su consentimiento para su propia *asistencia de salud reproductiva* se rige por numerosas leyes federales y estatales. Las leyes de algunos estados protegen explícitamente la confidencialidad de los servicios de ETS o de anticoncepción para los que los menores hayan dado su propio consentimiento y no permiten la divulgación de la información sin el consentimiento del menor. En otros estados, las leyes otorgan libertad a los médicos para divulgar información a los padres. El Título X y Medicaid proporcionan protección de la confidencialidad de los servicios de planificación familiar ofrecidos a los menores con la financiación de estos programas.

Las normas federales promulgadas bajo la Federal Health Insurance Portability and Accountability Act de 1996, conocida como Regla de Privacidad de la HIPAA, se remiten al estado y a «otras leyes aplicables» con respecto a la cuestión de si los padres tienen acceso a la información sobre el cuidado para el que un menor de edad ha dado su consentimiento. Por tanto, tanto las leyes estatales que prohíben o permiten la divulgación de información confidencial como las leyes federales del Título X y de Medicaid que protegen la confidencialidad de la atención de los adolescentes son importantes al abrigo de la Regla de Privacidad de la HIPAA para determinar cuándo la información confidencial sobre los servicios de salud para menores de edad puede ser revelada a los padres.

La facturación por servicios confidenciales es compleja. Los planes comerciales de salud envían a casa una *explicación de beneficios* al asegurado o beneficiario principal, donde se enumeran los servicios proporcionados por el proveedor y reembolsados por el plan de salud. Un progenitor podría recibir documentación sobre servicios de salud confidenciales prestados a un adolescente que esté a su cargo. Además, los copagos generados automáticamente con ciertos códigos de facturación para las consultas médicas y los fármacos pueden ser una barrera para los adolescentes que reciben atención, incluido el tratamiento.

Los proveedores pueden optar por establecer una política de comentar con sus pacientes adolescentes cuándo se compartirán las historias clínicas y otra información, y de desarrollar un mecanismo para alertar al personal de la consulta sobre qué información de la historia es confidencial. Por razones legales y de otro tipo debe estar presente un acompañante siempre que una paciente adolescente sea explorada por un médico de sexo masculino.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

112.2 Métodos de cribado

Gale R. Burstein

ENTREVISTA DEL ADOLESCENTE

La preparación para una entrevista satisfactoria con un paciente adolescente varía según la relación con él. Los pacientes (y sus progenitores) que pasan de la preadolescencia a la adolescencia con el mismo profesional deben ser guiados a través de esta transición. Aunque las normas de confidencialidad son las mismas para los nuevos pacientes y los ya conocidos, el cambio de la relación médico-paciente, que permite una mayor intimidad en la visita y más autonomía en el proceso de salud, puede resultar amenazador tanto para el progenitor como para el adolescente. En los nuevos pacientes, las fases iniciales de la entrevista son más difíciles,

booksmedicos.org

Bibliografía

Broder KR, Cohn AC, Schwartz B, et al: Adolescent immunizations and other clinical preventive services: a needle and a hook? *Pediatrics* 121(Suppl 1):S25-S34, 2008.

Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2014.(in press).

Duncan PM, Duncan ED, Swanson J: Bright futures: the screening table recommendations, *Pediatr Ann* 37:152-158, 2008.

Hagan JF Jr, Shaw JS, Duncan P, editors: *Bright futures: guidelines for health supervision of infants, children, and adolescents*, ed 3, Elk Grove Village, IL, 2008, American Academy of Pediatrics.

Kreipe RE: Introduction to interviewing: the art of communication with adolescents, *Adolesc Med* 10:1-17, 2008.

USPSTF A-Z Topic Guide. U.S. *Preventive Services Task Force*. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspstopics.htm.

U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for Cervical Cancer*, 2012. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspscerv.htm.

U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for HIV, U.S.* http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspshivi.htm.

U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for Major Depressive Disorder in Children and Adolescents*, 2009. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspschdepr.htm.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

dada la necesidad de establecer con rapidez una relación de comunicación con el paciente para cumplir los objetivos del encuentro. Los aspectos de confidencialidad e intimidad deben ser expuestos explícitamente, junto con las condiciones en las que tal confidencialidad podría verse modificada, es decir, en situaciones que supongan un riesgo vital o de seguridad. En el caso de pacientes nuevos, los padres deben ser entrevistados con el adolescente o con anterioridad para asegurar que no perciba una violación de la confidencialidad. El médico que dedica tiempo a escuchar, evita declaraciones censuradoras y el uso de la jerga de la calle y muestra respeto por la madurez emergente del adolescente tendrá una mayor facilidad de comunicación con él. El empleo de preguntas abiertas, en lugar de preguntas cerradas, facilitará aún más la obtención de la anamnesis. (La pregunta cerrada «¿Te llevas bien con tu padre?» conduce a la respuesta «Sí» o «No», en comparación con «¿Qué te gustaría que fuese distinto en tu relación con tu madre?», que podría llevar a una respuesta como «Me gustaría que dejara de preocuparse siempre por mí».)

Los objetivos de la entrevista o del encuentro clínico son establecer una base de información, identificar problemas y aspectos desde la perspectiva del paciente, e identificar problemas y otras cuestiones desde la perspectiva del médico basada en el conocimiento de la salud y otros temas relevantes en el grupo de edad adolescente. Se debe dar al adolescente la oportunidad de expresar sus preocupaciones y las razones por las que solicita atención médica. Tanto al adolescente como a los padres también se les debe ofrecer la oportunidad de expresar las virtudes y éxitos del adolescente, además de comunicar sus problemas.

La eficacia de una entrevista eficaz puede peligrar cuando el entrevistador está distraído con otros sucesos o personas en el consultorio, cuando hay unos límites de tiempo extremos obvios por cualquiera de las partes o cuando existe un malestar patente en el paciente o el entrevistador. La necesidad de un intérprete cuando el paciente tiene un problema de audición o si éste y el entrevistador no hablan el mismo idioma plantea dificultades, aunque no necesariamente una barrera en la mayoría de las ocasiones (v. cap. 4). Algunas observaciones durante la entrevista resultan útiles en la valoración global de la madurez del paciente, la presencia o ausencia de depresión y la relación entre los padres y el adolescente. Dado el papel fundamental de una entrevista satisfactoria en el proceso de detección selectiva, los médicos que deseen ofrecer una atención completa a los adolescentes deben contar con una formación y una experiencia adecuadas.

VALORACIÓN PSICOSOCIAL

Deben formularse algunas preguntas para poder identificar a los adolescentes con dificultades en sus relaciones con otros compañeros («¿Tienes un buen amigo con el que puedas compartir los secretos más personales?»), de autoimagen («¿Hay alguna cosa que te gustaría cambiar de ti mismo?»), de depresión («¿Cómo te ves a ti mismo de aquí a 5 años?»), escolares («¿Cómo son tus notas este año en comparación con las del año pasado?»), de decisiones personales («¿Te sientes presionado a actuar de alguna manera para la que no te sientes preparado?») y trastornos alimentarios («¿Alguna vez sientes que la comida te controla en lugar de ser al revés?»). Los materiales de Bright Futures proporcionan cuestiones y formularios de entrevista con el paciente para estructurar las valoraciones que están disponibles en su página web (*http://brightfutures.aap.org/index.html*). La regla mnemotécnica (del inglés) **HEADS/SF/FIRST**, básica o extendida, puede resultar útil para ayudar en la entrevista si no se dispone de los formularios (tabla 112-5). Basándose en esas valoraciones, se recomienda el asesoramiento apropiado o derivaciones a especialistas para efectuar sondeos más minuciosos o entrevistas más detalladas.

Tabla 112-5 HEADS/SF/FIRST

Hogar: espacio, intimidad, frecuentes traslados, vecindario.
Educación/escuela: frecuentes cambios de escuela, repetición de curso/asignatura, informes de los profesores, vocación, actividades educativas extraescolares (idiomas, conversación, matemáticas, etc.), discapacidades de aprendizaje.
Abuso: malos tratos físicos, sexuales, emocionales, verbales; disciplina paterna.
Drogas: tabaco, alcohol, marihuana, sustancias volátiles, «drogas de diseño», fiestas «rave», otras. Droga preferida, edad de inicio del consumo, frecuencia, modo de consumo, rituales, solo o en compañía, métodos para dejarlo y número de intentos.
Seguridad: cinturones de seguridad, cascos, medidas deportivas de seguridad, actividades peligrosas, conducción bajo el efecto de las drogas.
Sexualidad/identidad sexual: salud reproductiva (uso de anticonceptivos, presencia de infecciones de transmisión sexual, sentimientos, embarazo).
Familia y amigos (*Friends*). **Familia:** núcleo familiar, genograma, familia monoparental/casada/separada/divorciada/mixta, trabajos y turnos de los padres; antecedentes de adicción en familiares de primer o segundo grado, actitud de los padres frente al alcohol y las drogas, reglas; padres con enfermedades crónicas o trastorno mental. **Amigos:** grupo de amigos y perfil («pijos», «deportistas», «raros», genios de la informática, animadoras), banda o afinidad religiosa.
Imagen: percepción de la altura y el peso, musculatura corporal y aspecto físico (incluida vestimenta, complementos, tatuajes, *piercing* como tendencias de la moda u otra afirmación personal).
Actividades **R**ecreativas: dormir, hacer ejercicio, practicar deportes organizados o por libre, actividades de tiempo libre (televisión, videojuegos, juegos de ordenador, internet y chats, actividades de la iglesia o del grupo de jóvenes de la comunidad [p.ej., boy/girl scouts; hermandades]). ¿Cuántas horas al día y días a la semana dedica a ello?
Espiritualidad (*Spirituality*) y conexión: usar el acrónimo HOPE* o FIC†; adhesión, rituales, prácticas de ocultismo, servicio comunitario o participación en actividades comunitarias.
Amenazas (*Threats*) y violencia: autolesiones o lesiones a los demás, actitud huidiza, crueldad con los animales, armas de fuego, peleas, detenciones, robos, incendios, peleas en el colegio.

*HOPE: esperanza (*h*ope) o seguridad para el futuro; religión **o**rganizada; espiritualidad **p**ersonal y prácticas espirituales; **e**fectos en el tratamiento médico y cuestiones relacionadas con el fin de la vida.

†FIC: Fe (creencias), Importancia e influencia de la fe, apoyo Comunitario.

De Dias PJ: Adolescent substance abuse. Assessment in the office, Pediatr Clin North Am *49:269-300, 2002.*

EXPLORACIÓN FÍSICA

Exploración de agudeza visual

El brote de crecimiento puberal puede afectar al globo ocular y dar lugar a su alargamiento y a miopía en personas con predisposición genética (v. cap. 621). Así pues, debe efectuarse una exploración de agudeza visual para detectar este problema antes de que influya en el rendimiento escolar.

Audiometría

La música muy amplificada del tipo que escuchan muchos adolescentes puede originar una hipoacusia (v. cap. 637). Las directrices Bright Futures recomiendan un cribado auditivo en los adolescentes expuestos a ruidos intensos con regularidad, que presentan infecciones de oído recidivantes o que refieren problemas auditivos.

Medición de la presión arterial

Los criterios para el diagnóstico de la hipertensión arterial se basan en nomogramas específicos para la edad que aumentan con la maduración puberal (v. cap. 445). Una persona cuya presión arterial supera el percentil 95 para su edad es sospechosa de presentar hipertensión, independientemente de la lectura absoluta. Los adolescentes con una presión arterial entre el percentil 90 y el 95 deben recibir consejos adecuados en relación con el peso y ser explorados nuevamente al cabo de 6 meses. En aquéllos con una cifra por encima del percentil 90 se debe medir la presión arterial en tres ocasiones separadas para determinar la estabilidad de la elevación antes de pasar a una estrategia de intervención. La técnica es importante; pueden obtenerse resultados falsos positivos cuando el manguito cubre menos de dos tercios de la parte superior del brazo. El paciente debe estar sentado y debe realizarse el promedio de la segunda y la tercera lecturas consecutivas, utilizando el cambio en lugar de la desaparición del sonido para medir la presión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

diastólica. La mayoría de los adolescentes con elevaciones de la presión arterial tienen una hipertensión lábil. Cuando la presión arterial está por debajo de dos desviaciones estándar para la edad, debe descartarse la anorexia nerviosa y la enfermedad de Addison.

Escoliosis

Véase el capítulo 679.

Alrededor del 5% de los chicos y el 10-14% de las chicas adolescentes presentan una curvatura leve de la columna. Esta cifra es 2-4 veces más alta que la tasa observada en niños más pequeños. La escoliosis se manifiesta habitualmente durante el pico de la curva de velocidad de crecimiento lineal, aproximadamente a los 12 años en las chicas y a los 14 en los chicos. Las curvas que miden más de 10 grados deben ser controladas por un ortopeda hasta que haya concluido el crecimiento.

Exploración mamaria

Véanse los capítulos 115 y 551.

La exploración de las mamas en las adolescentes se realiza para detectar masas, evaluar la progresión de la maduración sexual, proporcionar tranquilidad sobre el desarrollo y enseñar la técnica de autoexploración con la esperanza de que esta práctica continúe en los años posteriores de mayor riesgo. Sin embargo, no hay acuerdo en la justificación de promoverla de forma sistemática, dada la rareza de los tumores malignos de mama en este grupo de edad.

Exploración escrotal

La incidencia máxima de tumores de células germinales testiculares aparece al final de la adolescencia y al principio de la edad adulta. Por esta razón, la palpación de los testículos es una prueba inmediata y debe servir como modelo para enseñar la autoexploración. Dado que los varicoceles surgen a menudo en la pubertad, la exploración ofrece también la oportunidad de tranquilizar al paciente y explicarle esta entidad (v. cap. 545).

Exploración pélvica

Véase el capítulo 548.

Pruebas de laboratorio

La mayor incidencia de anemia ferropénica tras la menarquia obliga a la realización anual de un hematocrito en las mujeres con menstruaciones moderadas o abundantes. El estándar de referencia de esta prueba se modifica con la progresión de la pubertad, a medida que los estrógenos suprimen la eritropoyetina (v. cap. 446). También debe vigilarse el hematocrito en las poblaciones con riesgo nutricional. Los andrógenos tienen el efecto opuesto: elevan el hematocrito durante la pubertad masculina; los varones en el estadio de madurez sexual 1 tienen un hematocrito medio del 39%, mientras que aquéllos que han completado la pubertad (estadio de madurez sexual 5; v. cap. 110) presentan un valor promedio del 43%. Se debe realizar la prueba de detección de la tuberculosis anualmente en los adolescentes con factores de riesgo, como infección por VIH, convivencia con alguien infectado por VIH, privación de libertad o existencia de otros factores de riesgo, ya que la pubertad activa la enfermedad en los que no han sido tratados previamente. El cribado de la hepatitis C debería ofrecerse a los adolescentes que refieran factores de riesgo, como consumo de drogas por vía intravenosa, recepción de hemoderivados o de trasplante de órganos antes de 1992 o hemodiálisis a largo plazo.

Los adolescentes sexualmente activos deberían someterse a pruebas de cribado de ETS con independencia de los síntomas, según las recomendaciones de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (v. cap. 120). En mujeres menores de 24 años, deben realizarse pruebas de detección selectiva de infección por clamidias y de gonorrea, pero en los varones hay menos evidencias que apoyen las pruebas sistemáticas. No existen pruebas basadas en la viabilidad, eficacia y rentabilidad que justifiquen la recomendación del cribado en todos los varones jóvenes sexualmente activos de forma rutinaria; sin embargo, se valorará el cribado de estos sujetos en situaciones clínicas que se asocien a una elevada prevalencia de infección por clamidias (p. ej., clínicas de adolescentes, centros correccionales de menores y clínicas especializadas en enfermedades de transmisión sexual), y también deberá ofrecerse a los varones jóvenes que mantengan relaciones homosexuales. El cribado del VIH debe comentarse y ofrecerse a todos los adolescentes mayores de 15 años y a los menores de 15 años que presenten un riesgo elevado. No se recomienda el cribado habitual de adolescentes asintomáticos para ciertas ETS (p. ej., sífilis, tricomoniasis, virus del herpes simple y virus del papiloma humano). Sin embargo, puede ser preciso un estudio más exhaustivo de las enfermedades de transmisión sexual en los varones jóvenes que tienen relaciones homosexuales y en las adolescentes embarazadas. Debido a la baja incidencia del cáncer de cuello uterino entre las adolescentes, es probable que las complicaciones derivadas de los procedimientos de detección selectiva sean superiores a los beneficios obtenidos, por lo que este cribado no debe realizarse hasta los 21 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

112.3 Transición a la asistencia médica de adultos

Cynthia Holland-Hall y Gale R. Burstein

Desde hace más de una década se reconoce la importancia de una transición satisfactoria de la asistencia de adolescentes con necesidades sanitarias especiales desde los servicios pediátricos hacia los de adultos. El éxito de esta transición se asocia a unos mejores resultados de salud y calidad de vida; si no se gestiona correctamente, la transición puede conducir a un peor control de las enfermedades crónicas. No obstante, muy pocos pediatras incluyen unos servicios de transición claros e integrales dentro de la asistencia prestada a sus pacientes con necesidades sanitarias especiales. Entre los obstáculos que se oponen a ofrecer una asistencia de transición se encuentran la dificultad para acceder a los profesionales adecuados de atención primaria y especializada para adultos, el tiempo y el reembolso por parte de las compañías aseguradoras. También es posible que los internistas que admiten pacientes jóvenes con necesidades sanitarias especiales consideren que requieren una mayor formación en trastornos congénitos y de inicio en la infancia. Los familiares pueden sufrir ansiedad por abandonar a los pediatras en los que han depositado su confianza y pueden temer que su hijo no sepa asumir la asistencia necesaria para su enfermedad. Los propios pacientes presentan una mejor disposición a la transición de su asistencia a un modelo adulto si tienen un mayor grado de autoeficacia para gestionar la enfermedad y negociar con el sistema asistencial de forma independiente, y si demuestran una actitud positiva frente a la transición. Por todo ello, tanto los profesionales sanitarios como los familiares y los pacientes adolescentes representan un papel decisivo a la hora de implantar y ejecutar un plan de transición satisfactorio.

La Academia Americana de Pediatría, en colaboración con otras importantes sociedades profesionales, ha publicado unas recomendaciones integrales detalladas para incorporar los servicios de transición en el hogar médico para todos los adolescentes, independientemente de si presentan o no necesidades sanitarias especiales. Estas recomendaciones se basan en opiniones de expertos, dada la escasez de evidencia científica sobre los resultados de la transición. La transición implica mucho más que la simple transferencia de la asistencia a otro profesional sanitario. De hecho, muchos de los elementos de la transición pueden también aplicarse a los médicos de familia que no pretenden transferir la asistencia de sus pacientes, sino que deben ayudarles a adaptarse a un modelo asistencial adulto. En la tabla 112-6 se muestran los elementos principales de la transición de la asistencia sanitaria. Se pueden consultar las herramientas disponibles para ayudar a los profesionales en todos estos pasos en la página web del National Healthcare Transition Center (www.gottransition.org).

El proceso comienza con el desarrollo de una política de transición y su difusión a todas las familias con adolescentes, para garantizar que los familiares comprendan que la planificación de la transición es un elemento más del mantenimiento de la salud y de las visitas para el control de las enfermedades crónicas a lo largo de los años de adolescencia. En la fase media de la adolescencia hay que desarrollar un plan

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, Transitions Clinical Report Authoring Group: Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home, *Pediatrics* 128:182-200, 2011.

McManus M, Fox H, O'Connor K, et al. *Pediatric perspectives and practices on transitioning adolescents with special needs to adult health care*, Washington, DC, 2008, National Alliance to Advance Adolescent Health. Fact Sheet No. 6. Available at: http://www.thenationalalliance.org/publications/index.cfm?typeID=1.

van Staa A, van der Stege HA, Jedeloo S, et al: Readiness to transfer to adult care of adolescents with chronic conditions: exploration of associated factors, *J Adolesc Health* 48:295-302, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 112-6 Elementos clave del proceso de transición de la asistencia sanitaria

- Poner por escrito la política de transición, para que sea compartida por el adolescente, su familia, los profesionales y el resto del personal, explicando el proceso y las responsabilidades de cada miembro del equipo
- Registro de transición de jóvenes para realizar el seguimiento de cada paciente a lo largo del proceso de transición
- Listados longitudinales de comprobación de la preparación, que valoran la capacidad de independencia, autogestión y comunicación del adolescente con el sistema asistencial para el adulto, así como la preparación de la familia para ayudar al paciente a alcanzar estos objetivos
- Plan de transición por escrito, en el que se documentan los pasos que hay que seguir para satisfacer las necesidades identificadas al valorar la preparación y se identifican los recursos asistenciales para adultos adecuados
- Para los jóvenes con necesidades sanitarias especiales, ofrecer servicios de transición ampliados en los que se considere la cobertura, la titularidad, la tutela y las necesidades profesionales, además de la asistencia subespecializada para adultos
- Comunicación apropiada entre el pediatra y el hogar médico y los subespecialistas en medicina para adultos, incluyendo un resumen de la historia clínica y un plan asistencial que se entregará al paciente y a sus cuidadores
- Transferencia de la asistencia, en el rango de 18-21 años, a los profesionales especializados en adultos, que seguirán consultando a los pediatras hasta que se complete la transición

de transición en colaboración con el paciente y sus cuidadores; dicho plan debe actualizarse en las visitas posteriores hasta que el paciente esté preparado para la implementación del modelo asistencial adulto al comienzo de la vida adulta. En este proceso de transición es esencial entrenar las habilidades comunicativas, de autodefensa y de autocuidado del adolescente. El objetivo último es ayudar a todos los jóvenes a aprovechar al máximo su potencial a medida que se convierten en adultos jóvenes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **113**

Conducta violenta

Margaret M. Stager

La violencia está reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un problema fundamental de salud pública en todo el mundo. La OMS define la violencia como «la amenaza o el uso intencionado real de la fuerza física o del poder contra uno mismo, contra otra persona o contra un grupo o una comunidad que provoca o tiene una gran probabilidad de provocar una lesión, una muerte, daños psicológicos, una alteración del desarrollo o privaciones» (v. cap. 39). Los jóvenes pueden ser agresores, víctimas o testigos (o cualquier combinación de estas tres funciones). Existe un grado variable de la gravedad del impacto sobre el individuo, la familia o una comunidad más amplia. Se han identificado numerosos factores de riesgo que pueden aumentar la probabilidad de que un joven participe en la violencia, como la pobreza, la guerra, el consumo de sustancias, los trastornos psiquiátricos y una mala dinámica familiar.

EPIDEMIOLOGÍA

En 2010, los homicidios constituyeron la segunda causa de mortalidad en EE.UU. en personas de 10-24 años, con un total de 4.828 fallecimientos, de los que la gran mayoría fueron varones (86%) asesinados por un arma de fuego (82,8%). En 2010, la tasa de homicidios entre adolescentes de 12-17 años fue de 3,0/100.000 jóvenes; se redujo en un 65% con respecto al 8,4/100.000 correspondiente a 1993. La OMS ha descrito que, aparte de en EE.UU., donde la tasa de homicidios en jóvenes y adultos jóvenes fue de 11 por 100.000, la mayoría de los países con las tasas de homicidio superiores a 10 por 100.000 son países en vías desarrollo o naciones con cambios socioeconómicos rápidos. La prevalencia de conductas que contribuyen a la violencia no ha disminuido desde 1999 hasta 2011; las peleas y llevar armas encima siguen siendo algo frecuente entre los jóvenes estadounidenses. La tasa de homicidios por pistola es mucho mayor que la de homicidios por otros tipos de arma, lo que sugiere que el acceso a armas de fuego puede desempeñar un papel destacado en las lesiones y las muertes de jóvenes (fig. 113-1). Los homicidios relacionados con bandas entre los jóvenes de 5 grandes ciudades de EE.UU. tienen una mayor tendencia a implicar a varones jóvenes (15-19 años) pertenecientes a una minoría racial/étnica (73%) y a llevarse a cabo con un arma de fuego (90%), en comparación con los homicidios no asociados a bandas. Además, los homicidios relacionados con bandas tienden a suceder en lugares públicos, durante la tarde o la noche, y rara vez se asocian a consumo o tráfico de drogas. Una cuarta parte de los homicidios relacionados con bandas se clasifican como tiroteos efectuados desde un vehículo en marcha.

La violencia en las escuelas de EE.UU. sigue siendo un problema significativo, y un 32,8% de los alumnos refirió haber participado una o varias veces en una pelea en la escuela en los últimos 12 meses. El Youth Risk Behavior Surveillance System de 2011 informó de que un 16,6% de los jóvenes llevaba un arma, como una pistola, una navaja o una porra, en los últimos 30 días, un 5,4% llevaba el arma a la escuela y un 7,4% refirió haber sido amenazado o herido con algún tipo de arma en el recinto escolar. Los varones son más propensos que las mujeres a llevar una pistola o un arma, por lo que puede ser necesario un mayor control en el hogar y en la escuela. En conjunto, la tenencia de armas es mayor entre los varones blancos, en ocasiones ya desde los 14 años. Las peleas físicas referidas por los estudiantes casi se han triplicado en los últimos cuatro años. Estas conductas relacionadas con la violencia en la escuela influyen en la percepción de los estudiantes sobre la seguridad. Más del 5% de los estudiantes no fueron a la escuela 1 o más días en los últimos 30 días porque se sentían inseguros allí.

La violencia de pareja (o violencia en las relaciones afectivas) es la que sucede entre dos personas que mantienen una relación estrecha, y puede ser física (puñetazos, patadas, golpes o empujones), emocional (avergonzar a la pareja, amenazas, control excesivo, acoso) o sexual (forzar a la pareja a mantener relaciones sexuales sin su consentimiento). Son habituales los incidentes de violencia de pareja en la adolescencia, entre los 11 y los 17 años. La mayor tasa de prevalencia se observa en los estudiantes afroamericanos y en los de más edad. Puede comenzar con burlas, insultos o poniendo en evidencia a la pareja. Puede producirse por vía electrónica, como al realizar llamadas o enviar mensajes de texto

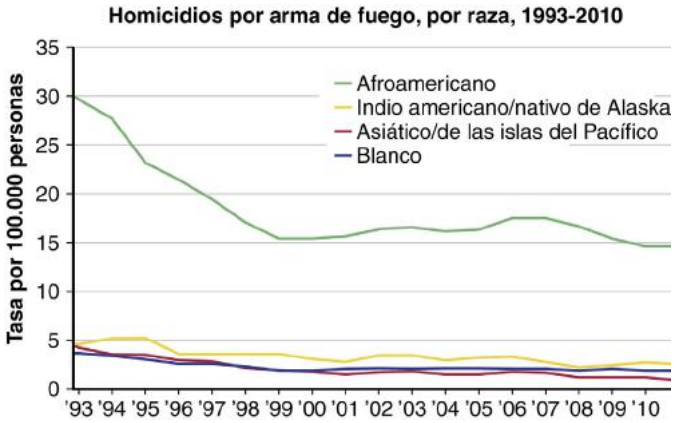

Figura 113-1 Homicidios por arma de fuego, por raza, 1993-2010. *(Datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, National Center for Injury Prevention and Control, Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS), 1993-2010. http://www.cdc.gov/injury/wisqars/index.html.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics: Adolescents and HIV infection: the pediatrician's role in promoting routine testing, *Pediatrics* 128:1023-1029, 2011.

Bloom B, Jones LI, Freeman G: Summary of health statistics for U.S. children: National Health Interview Survey, 2012. National Center for Health Statistics, *Vital Health Statistics 10* (258):2013. http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_258.pdf.

Bright Futures, American Academy of Pediatrics Committee on Practice, Ambulatory Medicine: 2014 Recommendations for Pediatric Preventive Health Care, *Pediatrics* 133:568-570, 2014.

Centers for Disease Control and Prevention: *Preteen and Teen Vaccines*. http://www.cdc.gov/vaccines/who/teens/for-hcp.html.

Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2014.(in press).

English A, Park MJ: *Access to health care for young adults: the Affordable Care Act is making a difference*, Chapel Hill, NC, 2012, Center for Adolescent Health and the Law; and San Francisco, CA: National Adolescent Health and Young Adult Information Center.

English A, Park MJ: *The Supreme Court ACA decision: What happens now for adolescents and young adults*, Chapel Hill, NC, 2012, Center for Adolescent Health and the Law; and San Francisco, CA: National Adolescent Health and Young Adult Information Center.

Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, editors: *Bright futures: guidelines for health supervision of infants, children, and adolescents*, ed 3, Elk Grove Village, IL, 2008, American Academy of Pediatrics.

Martinez ME, Cohen RA: *Health insurance coverage: early release of estimates from the National Health Interview Survey*, 4, 2014. http://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/insur201409.pdf.

Nordin JD, Solberg LI, Parker ED: Adolescent primary care visit patterns, *Ann Fam Med* 8:511-516, 2010.

U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for Cervical Cancer.* 2012. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspscerv.htm.

U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for HIV*. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspshivi.htm.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

con excesiva frecuencia, o compartiendo en las redes sociales fotografías de la pareja en actitudes sexuales. Los factores de riesgo para convertirse en una víctima de la violencia de pareja son el consumo de alcohol, la idea de que la violencia de pareja es aceptable, la falta de supervisión por parte de los padres o tener un amigo implicado en una relación violenta. La mayoría de los adolescentes no denuncian esta conducta por miedo a las represalias de la pareja. Los adolescentes que sufren violencia de pareja son más propensos a experimentar un empeoramiento del rendimiento escolar, a consumir drogas y alcohol, y a sufrir un trastorno de la conducta alimentaria o depresión. Los programas escolares orientados a prevenir las actitudes y conductas asociadas a la violencia de pareja, como Safe Dates, ofrecen experiencias formativas para cambiar las normas sociales entre los adolescentes. Se ha observado que los programas escolares de prevención puestos en marcha a nivel de escuela primaria disminuyen las conductas violentas en los estudiantes. El aumento de la vigilancia de los alumnos es necesario, tanto dentro como alrededor del recinto escolar, para mejorar la seguridad de los estudiantes.

ETIOLOGÍA

La OMS sitúa la violencia juvenil en un modelo dentro del contexto de tres grandes tipos de violencia: autoinfligida, interpersonal y colectiva. La **violencia interpersonal** se subdivide en la que afecta a los miembros de la familia o a las parejas e incluye el maltrato infantil. La **violencia comunitaria** se produce entre individuos que no están relacionados entre sí y la **violencia colectiva** incluye los actos de violencia por parte de miembros de un grupo identificado contra otro grupo de personas por motivos sociales, políticos o económicos. Los tipos de violencia de este modelo tienen relaciones conductuales, de modo que las víctimas de malos tratos infantiles son más susceptibles de tener comportamientos interpersonales violentos y agresivos cuando son adolescentes y adultos. Los factores de riesgo se repiten para los distintos tipos de violencia, como la disponibilidad de armas de fuego, el alcoholismo y las desigualdades socioeconómicas. La ventaja de identificar los factores de riesgo comunes de los tipos de violencia radica en la posibilidad de actuar con medidas de prevención y obtener resultados positivos para más de un tipo de conducta violenta. El modelo reconoce además cuatro categorías que analizan la posible naturaleza violenta en la que participan fuerzas físicas, sexuales o psicológicas y privaciones.

Puede haber dos tipos de jóvenes antisociales: uno cuya conducta persiste durante toda la vida y otro en el que es de duración limitada. Los **agresores limitados a la adolescencia** no presentan conductas anómalas en la infancia y el tipo de comportamiento que suelen realizar incluye vandalismo, escapadas u otro tipo de conductas con un significado simbólico en el ámbito de la lucha por conseguir la autonomía de sus padres. Los **pacientes con comportamientos violentos durante toda la vida** muestran trastornos de la conducta en la infancia, como problemas de temperamento, del desarrollo conductual y de la capacidad cognitiva; durante la adolescencia, participan en más delitos con víctimas. El modelo de salud pública destaca las influencias del ambiente y de otros factores externos. Un tercer modelo teórico examina el comportamiento violento en un espectro que se produce dentro y fuera de la familia, y se denomina **ciclo de la violencia.** Esta hipótesis plantea que algunos factores precursores, como los malos tratos o el abandono infantil, la contemplación de violencia durante la infancia, los malos tratos físicos o el abuso sexual durante la adolescencia y la exposición a la violencia durante la misma, así como las agresiones violentas, predisponen a los jóvenes a la aparición de comportamientos y delitos violentos, delincuencia, agresiones, suicidios o muertes prematuras. Otro paradigma común sobre el comportamiento con alto riesgo de violencia hace hincapié en el balance entre los factores de riesgo y los factores protectores a nivel individual, familiar y comunitario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han identificado varios factores de riesgo para la violencia juvenil, como la pobreza, la asociación con compañeros delincuentes, el bajo rendimiento/bajo nivel educativo, la desconexión respecto a modelos adultos o tutores, los antecedentes de violencia o victimización, las desavenencias familiares, el maltrato infantil, el consumo de sustancias y ciertos trastornos psiquiátricos. Los trastornos más comunes asociados con la conducta agresiva en los adolescentes son el retraso mental, las discapacidades de aprendizaje, los trastornos del lenguaje moderadamente graves y trastornos mentales como el déficit de atención con hiperactividad y las alteraciones del estado de ánimo. La relación entre la enfermedad mental grave y las conductas violentas es más fuerte en las personas que asocian consumo o dependencia de alcohol y otras sustancias.

La incapacidad de dominar las habilidades prosociales, como el hecho de establecer y mantener relaciones positivas familiares y con compañeros, así como la mala resolución de conflictos, hacen que los adolescentes con estos trastornos tengan un mayor riesgo de usar la violencia física o de adoptar otras conductas de riesgo. Los **trastornos de la conducta** y el **trastorno negativista desafiante** son diagnósticos psiquiátricos específicos cuyas definiciones incluyen una conducta violenta (tabla 113-1). Se asocian a otros trastornos concurrentes, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (v. cap. 30), y aumentan la vulnerabilidad del adolescente a la delincuencia juvenil, el consumo o abuso de sustancias tóxicas, la promiscuidad sexual, la conducta delictiva en la edad adulta, la privación de libertad o el trastorno de personalidad antisocial. Otros factores de riesgo concurrentes para la violencia juvenil son el uso de esteroides anabolizantes, los tatuajes de bandas, la creencia en la muerte prematura propia, el consumo de alcohol preadolescente y la inclusión en un centro de detención para jóvenes.

DIAGNÓSTICO

La valoración de un adolescente en riesgo o con antecedentes de presentar o padecer una conducta violenta debe ser parte de la visita de control de salud de todos los adolescentes. Las respuestas a las preguntas sobre la participación reciente en una pelea física, el hecho de llevar armas o la existencia de armas de fuego en el entorno familiar y la preocupación del adolescente por su propia seguridad pueden indicar que existe un problema que exige una valoración más profunda. La regla mnemotécnica

Tabla 113-1 Trastorno negativista desafiante, trastorno de la conducta y delincuencia juvenil

CATEGORÍAS DE TRASTORNO PSIQUIÁTRICO		
Trastorno negativista desafiante	**Trastorno de la conducta**	**Categoría legal de delincuencia juvenil**
Patrón recidivante de comportamiento negativista, hostil, desafiante y desobediente frente a las figuras de autoridad que condiciona un efecto adverso considerable sobre el rendimiento (p. ej., social, académico, laboral)	Patrón persistente o repetido de comportamiento que viola los derechos básicos de los demás o las principales normas o reglas sociales clave aplicables a la edad del paciente	Infracciones ilegales para la edad; actos ilícitos
Ejemplos: perder los nervios, discutir con los adultos, desafiar o negarse a cumplir las normas o solicitudes de los adultos, comportamiento molesto, culpabilización de los demás, actitud irritable, resentida o rencorosa	Ejemplos: peleas físicas, engaños, robos, destrucción de la propiedad, amenaza o daño físico real a personas o animales, conducción sin permiso, prostitución, violación (aunque no se considere así en el sistema legal)	Ejemplos: arrestos o juicios únicos o múltiples por cualquiera de las siguientes razones: robo, destrucción de la propiedad, amenaza o daño físico a personas o animales, conducción sin permiso, prostitución o violación
Diagnosticado por un psiquiatra	Diagnosticado por un psiquiatra	Adjudicado por el sistema legal

De Greydanus DE, Pratt HD, Patel DR y cols.: The rebellious adolescent, Pediatr Clin North Am *44:1460, 1997.*

booksmedicos.org

Tabla 113-2 Regla mnemotécnica FISTS para valorar el riesgo de violencia de un adolescente

F: Peleas *(Fighting)* (¿En cuántas peleas estuviste implicado el año pasado? ¿Por qué fue la última?)
I: Lesiones *(Injuries)* (¿Te has lesionado alguna vez? ¿Has lesionado a alguien alguna vez?)
S: Sexo (¿Te pega tu pareja? ¿Pegas a tu pareja? ¿Te han forzado alguna vez a tener relaciones sexuales?)
T: Amenazas *(Threats)* (¿Te ha amenazado alguien con un arma? ¿Qué ocurrió? ¿Ha cambiado algo para que te sientas más seguro/a?)
S: Defensa propia *(Self-defense)* (¿Qué haces si alguien intenta pelear contigo? ¿Has llevado alguna vez un arma como defensa personal?)

La regla mnemotécnica FISTS se ha adaptado con la autorización de la Association of American Medical Colleges. Alpert EJ, Sege RD, Bradshaw YS. Interpersonal violence and the education of physicians. Acad Med *72:S41-S50, 1997.*

FISTS ayuda a estructurar la valoración (tabla 113-2). Los factores adicionales de malos tratos físicos o abuso sexual, los problemas graves en la escuela, el rendimiento deficiente y el absentismo escolar, los múltiples episodios de traumatismos, el consumo de sustancias y los síntomas asociados a enfermedades psiquiátricas son indicaciones para que el adolescente sea valorado por un especialista en salud mental. En el caso de traumatismos agudos, las víctimas de agresiones no siempre son sinceras sobre las circunstancias que provocaron sus lesiones por temor a represalias o a la intervención de la policía. La prioridad terapéutica es la estabilización de las lesiones y la obtención de pruebas forenses en caso de agresiones sexuales. Sin embargo, después de cumplir esta prioridad se deberá valorar una serie de cuestiones más exhaustivas acerca de la agresión.

TRATAMIENTO

Cuando se producen lesiones agudas secundarias a una agresión violenta, el plan terapéutico deberá seguir las pautas establecidas por el protocolo modelo de la Asociación Americana de Pediatría, que incluye, entre otros aspectos, la estabilización de las lesiones, su evaluación y tratamiento, la valoración de las circunstancias de la agresión, la evaluación y el apoyo psicológicos, la evaluación por los servicios sociales sobre las circunstancias que rodearon a la agresión y un plan terapéutico sobre el alta, que se diseña para proteger al adolescente de episodios posteriores de lesiones y para minimizar el desarrollo de discapacidad psicológica.

Tanto las víctimas como los testigos de violencia están en situación de riesgo de sufrir un trastorno de estrés postraumático, así como una conducta futura agresiva y/o violenta.

Se usan múltiples modalidades terapéuticas de forma simultánea para tratar a los adolescentes con conductas persistentes de violencia y agresividad. Se utiliza desde la terapia cognitiva-conductual que implica a la persona y a la familia hasta intervenciones familiares específicas (educación de los padres, tratamiento multisistémico) y farmacoterapia. El tratamiento de las enfermedades concurrentes, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la depresión y el consumo de sustancias, parece reducir la conducta agresiva.

PREVENCIÓN

La OMS establece un enfoque multifactorial para la prevención basado en estrategias individuales, basadas en relaciones, comunitarias y sociales (tabla 113-3). Las **estrategias individuales** se concentran en cambiar las actitudes y las conductas para evitar los comportamientos agresivos y violentos en todos los niños y jóvenes que ya muestran tendencias violentas, así como en enseñarles estrategias de afrontamiento y modos de resolución no violenta de conflictos. Las **estrategias basadas en relaciones** se centran más en las relaciones de las víctimas, familias y compañeros, especialmente en aquellas personas que pueden desencadenar respuestas agresivas o violentas. Las soluciones consisten en la mejora de las habilidades de afrontamiento o de solución de problemas en crisis percibidas recientes, conflictos interpersonales y relaciones íntimas. Los programas basados en las familias ofrecen formación a los progenitores en las áreas de comunicación eficaz, desarrollo infantil y resolución de problemas con métodos no violentos. Las **estrategias comunitarias** alertan a la opinión pública para estimular la acción de los miembros de la comunidad con el fin de reducir la violencia y proteger a los miembros de la comunidad más vulnerables. Se ha observado que los programas universales de prevención de la violencia basados en la escuela son eficaces a la hora de reducir las conductas violentas y agresivas. Las intervenciones que comienzan ya en la edad preescolar han demostrado tener resultados positivos años después. Las **estrategias sociales** incluyen acciones de defensa y legislativas más amplias, así como cambios en las normas culturales hacia las conductas violentas. Una estrategia de prevención concreta puede englobar varios enfoques, como las recomendaciones sobre prevención del uso de armas de fuego que incluyan mejores seguros en las armas, educación pública y defensa legislativa. Otros esfuerzos se dirigen hacia la creación de una base de datos nacional para seguir y definir el problema de la violencia juvenil. El National Violent Death Reporting System recopila y analiza los datos sobre muertes violentas procedentes de 17 estados

Tabla 113-3 Enfoque de salud pública sobre el modelo de prevención de la violencia juvenil con ejemplos

	VÍCTIMA (RECEPTOR)	AGRESOR (VECTOR)	ARMA DE FUEGO (AGENTE)	CONTEXTO SOCIAL	CONTEXTO FÍSICO
Prevención primaria	Resolución de conflictos Orientación preventiva sobre la violencia	Tratamiento del consumo de sustancias Programas de visita domiciliaria para quienes acaban de ser padres y para los progenitores solteros	Prohibición de pistolas y armas de asalto Registro de las armas de fuego	Oportunidades laborales Actividades supervisadas por adultos	Mejor iluminación Reglamento de zonificación para los puntos de venta de alcohol
Prevención secundaria	Servicios médicos Servicios psicológicos	Formación laboral Rehabilitación psicosocial	Seguros de las pistolas Educación pública sobre los riesgos de poseer armas	Intervención psicológica para incidentes escolares Refugios seguros	Aumento de la presencia policial Eliminación de grafitis
Prevención terciaria	Rehabilitación física Servicios psicosociales	Privación de libertad Rehabilitación educativa-psicosocial	Vigilancia de las armas de fuego	Acogimiento Escuelas alternativas	Planificación urbana (p. ej., disminución de la densidad de población en los alojamientos públicos y mezcla de niveles económicos)

De Calhoun AD, Clark-Jones F: Theoretical frameworks: developmental psychopathology, the public health approach to violence, and the cycle of violence, Pediatr Clin North Am *45:287, 1998.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y pretende mejorar la vigilancia de las tendencias actuales, compartir la información entre los distintos estados, establecer una colaboración entre organizaciones estatales y comunitarias, y desarrollar e implementar programas de prevención e intervención. En última instancia, el National Violent Death Reporting System se ampliará para incluir a los 50 estados de EE.UU. Los CDC describen algunos programas concretos que han tenido éxito y resumen el contenido de los mismos en su página web (www.cdc.gov).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **114**

Abuso de sustancias

Margaret M. Stager

Aunque existen variaciones en los porcentajes dependiendo del país y de la cultura, una proporción importante de los adolescentes consumirán sustancias como alcohol, tabaco o marihuana. Sus reacciones al exponerse a estas sustancias y las consecuencias derivadas están influidas por una compleja interacción entre el desarrollo biológico y psicosocial, los mensajes ambientales y las actitudes sociales. El consumo ocasional o circunstancial de ciertas sustancias como el alcohol en EE.UU. puede considerarse como normativo, dada la proporción de jóvenes que refieren una cierta experiencia con estas sustancias. Otros autores consideran la posibilidad de que se produzcan resultados adversos, incluso con el uso ocasional en adolescentes inmaduros, como accidentes de tráfico y otras lesiones, lo que supone una justificación suficiente para considerar que cualquier consumo de drogas en los adolescentes más jóvenes es un riesgo considerable.

Las personas que inician el consumo de drogas a una edad temprana corren un mayor riesgo de volverse adictos que quienes prueban las drogas al principio de la edad adulta. El consumo de drogas en los adolescentes más jóvenes y con menos experiencia puede actuar como un sustituto para el desarrollo de estrategias de afrontamiento apropiadas para la edad y aumentar la vulnerabilidad para una toma de decisiones inadecuada. El primer consumo de las drogas más utilizadas se produce antes de los 18 años. Un 88% de las personas refieren haber consumido alcohol por primera vez antes de los 21 años de edad, que es la edad legal para beber en EE.UU. Los inhalantes se han identificado como una droga de inicio popular para los jóvenes de 14 años. Cuando el consumo de drogas comienza a alterar negativamente el funcionamiento de los adolescentes en la escuela y en casa, y se observan conductas de riesgo, la intervención está justificada. El consumo preocupante de drogas no es un fenómeno aislado. Ocurre en todos los segmentos de la población y es uno de los problemas de salud pública más difíciles a los que se enfrenta la sociedad. El clínico se enfrenta al reto de identificar a los jóvenes en situación de riesgo de consumo de sustancias y ofrecer una intervención temprana. El desafío para la comunidad y la sociedad es la creación de normas que disminuyan la probabilidad de que se produzcan resultados adversos para la salud de los adolescentes, así como promover y facilitar oportunidades a los adolescentes para elegir opciones más saludables y seguras. Identificar las drogas más *lesivas,* y en ocasiones centrar la atención en la *reducción del daño* con o sin abstinencia, es un enfoque moderno destacado en materia de consumo de sustancias en los adolescentes (figs. 114-1 y 114-2).

ETIOLOGÍA

El consumo de sustancias está determinado por factores biopsicosociales (fig. 114-3). Los factores biológicos, como la predisposición genética, están bien establecidos. Conductas como rebeldía, mal rendimiento escolar, delincuencia, actividad criminal y rasgos de la personalidad como baja autoestima, ansiedad y falta de autocontrol suelen asociarse con el inicio del consumo de drogas o suelen precederlo. Los trastornos psiquiátricos suelen asociarse de forma concurrente con el consumo de sustancias en la adolescencia. Los trastornos de la conducta y los trastornos de personalidad antisocial son los diagnósticos más frecuentes que coexisten con el consumo de sustancias, sobre todo en los varones. Los adolescentes con depresión (v. cap. 26), trastorno por déficit de atención (v. cap. 33) y trastornos alimentarios (v. cap. 28) presentan tasas elevadas de consumo de sustancias. Los factores determinantes del consumo y abuso de sustancias en la adolescencia se han explicado con varios modelos teóricos que incluyen factores individuales, las relaciones importantes con otras personas y también factores comunitarios o del entorno. Los modelos incorporan el equilibrio entre los factores de riesgo y los factores protectores o de afrontamiento que contribuyen a las diferencias individuales entre adolescentes con factores de riesgo similares que no sufren los efectos adversos.

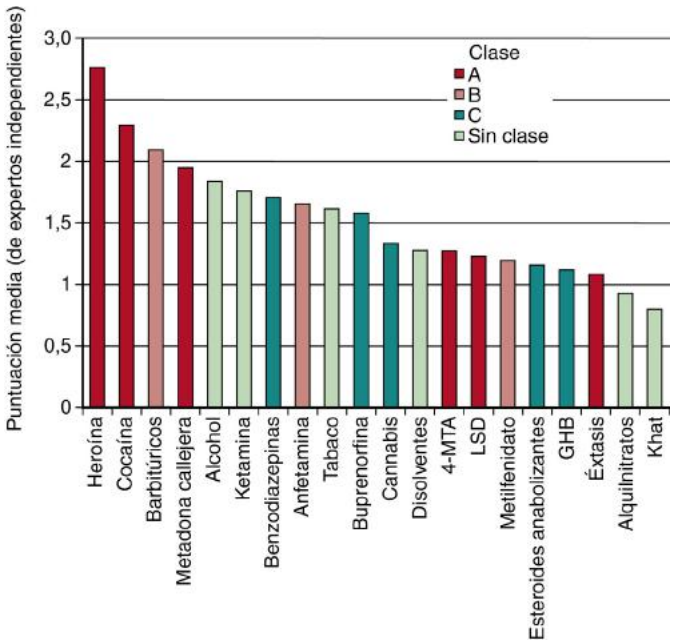

Figura 114-1 **Puntuaciones medias de efectos perjudiciales para 20 sustancias según un panel de expertos, basadas en 3 criterios: perjuicio físico al consumidor, potencial de dependencia y efecto sobre la familia, la comunidad y la sociedad.** La clasificación según la Misuse of Drugs Act se muestra por el color de cada barra, cuando resulta apropiado. Las drogas de clase A se consideran potencialmente las más peligrosas y las de clase C, las menos peligrosas. *(De Nutt D, King LA, Saulsbury W y cols.: Development of a rational scale to access the harm of drugs of potential misuse,* Lancet *369:1047-1053, 2007.)*

Los factores de riesgo para el *consumo de drogas* en la adolescencia pueden diferir de los del *abuso de drogas* en dicha etapa. El *consumo* suele relacionarse más con factores sociales y de los compañeros, mientras que el *abuso* suele depender en mayor medida de factores psicológicos y biológicos. La probabilidad de que un adolescente por lo demás normal experimente con drogas depende de la facilidad para conseguirlas, del valor positivo o funcional percibido, del riesgo percibido que se asocia con el consumo y de la presencia o no de limitaciones para el consumo determinadas por su sistema de valores culturales o de otro tipo relevantes. El adolescente que abusa de drogas puede tener factores genéticos o biológicos que coexisten con la dependencia de una droga determinada para poder afrontar las actividades cotidianas.

Varias preguntas de la anamnesis pueden ayudar a determinar la gravedad del problema con las drogas mediante un sistema de valoración (tabla 114-1). Como parte de la valoración de cualquier joven que abusa de drogas se debe determinar el tipo de sustancia empleada (marihuana frente a heroína), las circunstancias del consumo (solo o en grupo), la frecuencia y el momento del consumo (a diario antes de clase o de forma ocasional los fines de semana), la personalidad premórbida (depresión frente a felicidad) y el estado funcional global del adolescente. También debe considerarse la fase del consumo/abuso de las drogas (tabla 114-2). Un adolescente puede pasar meses o años en la fase de experimentación probando diversas sustancias ilegales, incluidas las drogas más frecuentes, cigarrillos, alcohol y marihuana. Hasta que el

booksmedicos.org

Bibliografía

Ackard DM, Neumark-Sztainer D: Date violence and date rape among adolescents: Associations with disordered eating behaviors and psychological health, *Child Abuse Negl* 26:455-473, 2002.

American Academy of Pediatrics, Stirling J Jr, Committee on Child Abuse and Neglect, Section on Adoption and Foster Care, et al: Understanding the behavioral and emotional consequences of child abuse, *Pediatrics* 122: 667- 673, 2008, *Erratum in: Pediatrics* 123:197, 2009.

Beaver KM, Vaughn MG, Delisi M, et al: Anabolic-androgenic steroid use and involvement in violent behavior in a nationally representative sample of young adult males in the United States, *Am J Public Health* 98:2185-2187, 2008.

Black MC, Basile KC, Breiding MJ, et al. *The National Intimate Partner and Sexual Violence Survey (NISVS): 2010 Summary Report,* Atlanta, GA, 2011, National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention. Available from http://www.cdc.gov/ViolencePrevention/pdf/NISVS_Report2010-a.pdf.

Centers for Disease Control and Prevention: Physical Dating Violence Among High School Students–United States, 2003, *MMWR MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55:532-535, 2006.

Centers for Disease Control and Prevention: Youth risk behavior surveillance–United States, 2011, *MMWR Surveill Summ* 61(no.SS-4):2012. Available from http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/ss/ss6104.pdf>.

Centers for Disease Control and Prevention: *CDC overview: electronic media and youth violence: a CDC issue brief for educators and caregivers*. http://www.cdc.gov/ncipc/dvp/yvp/electronic_aggression.htm.

Centers for Disease Control and Prevention: Gang Homicides–Five U.S. Cities, 2003-2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:46-51, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control: *Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS)* [online]. 2010. Available from http://www.cdc.gov/injury. Cited 2012 Oct 19.

Champion H, Wagoner K: Adolescent date fighting victimization and perpetration from a multi-community samples: associations with substance use and other violent victimization and perpetration, *Int J Adolesc Med Health* 20:419-429, 2008.

Council on Communications and Media: From the American Academy of Pediatrics: policy statement–impact of music, music lyrics, and music videos on children and youth, *Pediatrics* 124:1488-1494, 2009.

Eaton DK, Kann L, Kinchen S, et al: Youth Risk Behavior Surveillance–United States, 2011, *MMWR Surveill Summ* 61:4, 2012.

Elbogen EB, Johnson SC: The intricate link between violence and mental disorder: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions, *Arch Gen Psychiatry* 66:152-161, 2009.

Hahn R, Fuqua-Whitley D, Wethington H, et al: The effectiveness of universal school-based programs of the prevention of violent and aggressive behavior, *MMWR Recomm Rep* 56(RR–7):1-12, 2007.

Haynie DL, Farhat T, Brooks-Russell A, et al: Dating violence perpetration and victimization among U.S. adolescents: Prevalence, patterns, and associations with health complaints and substance use, *J Adolesc Health* 53(2):194-201, 2013.

Herrenkohl TI, Hill KG: Developmental trajectories of family management and risk for violent behavior in adolescence, *J Adolesc Health* 39:206-213, 2006.

Karch DL, Dahlberg LL, Patel N, et al: Surveillance for violent deaths—National Violent Death Reporting System, 16 States, 2006, *MMWR Surveill Summ* 58(1): 1-44, 2009.

Komar D, Lathrop S: Tattoo types and frequencies in New Mexican white Hispanics and white non-Hispanic: autopsy data from homicidal and accidental deaths, 2002-2005, *Am J Forensic Med Pathol* 29:285-289, 2008.

Lormand DK, Markham CM, Peskin MF, et al: Dating violence among urban, minority, middle school youth and associated sexual risk behaviors and substance use, *J Sch Health* 83(6):415-421, 2013.

Molnar BE, Browne A: Violent behavior by girls reporting violent victimization: a protective study, *Arch Pediatr Adolesc Med* 159:731-739, 2005.

White N, Lauritsen JL: *Violent Crime Against Youth, 1994-2010*, Washington, DC, 2012, U.S. Department of Justice, Office of Justice Programs, Bureau of Justice Statistics. NCJ 240106.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

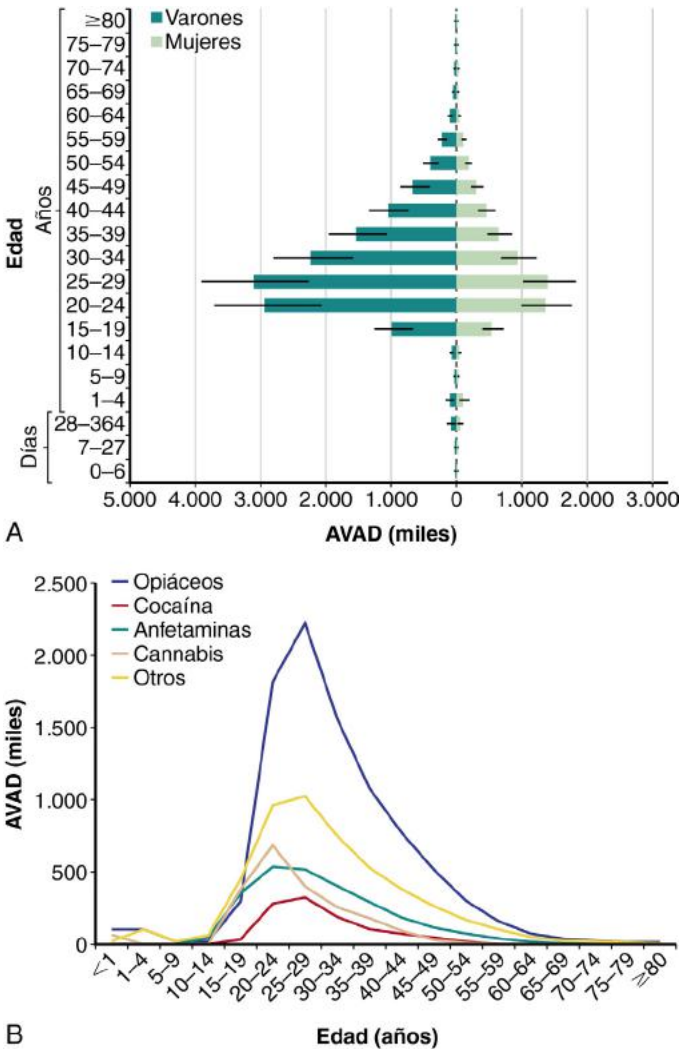

Figura 114-2 Carga total (en AVAD) de la dependencia de las drogas por edad y sexo en 2010. **A,** AVAD atribuibles a la dependencia de las drogas, por edad y sexo. **B,** AVAD atribuibles a la dependencia de cada tipo de droga, por edad. AVAD, años de vida ajustados por discapacidad. *(De Degenhardt L, Whitford HA, Ferreri AJ y cols: Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease study 2010.* Lancet *382:1564-1574, 2013, fig. 2 , pág. 1569.)*

consumo con regularidad provoca consecuencias negativas (consumo problemático) no suele identificarse que el adolescente tiene un problema, ya sea por los progenitores, por los profesores o por un médico. Determinados factores protectores amortiguan los factores de riesgo y ayudan a predecir el resultado a largo plazo de la experimentación. Unos padres que dan apoyo emocional y tienen una comunicación abierta con sus hijos, la participación en actividades escolares organizadas, contar con tutores o modelos a imitar fuera del hogar y el reconocimiento de la importancia de los logros académicos son ejemplos de los factores de protección destacados.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE.UU., las sustancias consumidas por adolescentes que más se notifican son el alcohol, el tabaco y la marihuana (tabla 114-3). La prevalencia del consumo de sustancias y las conductas de riesgo asociadas varían en función de la edad, el sexo, la raza/etnia y otros factores sociodemo-

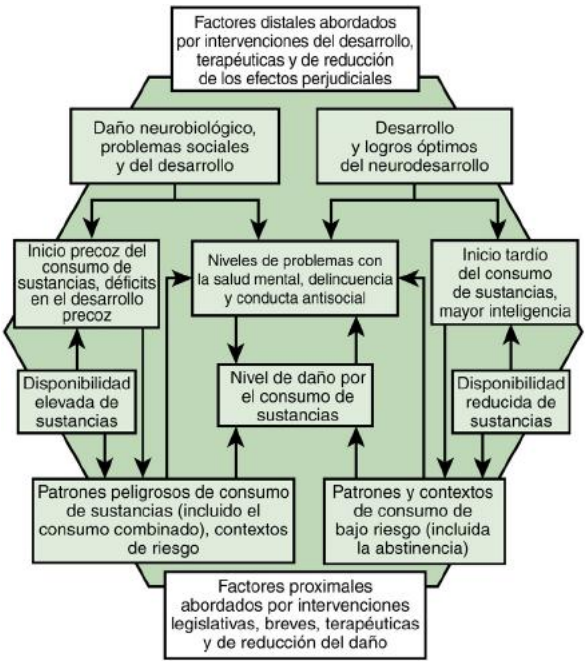

Figura 114-3 Modelo de protección y riesgo de los determinantes distales y proximales del consumo peligroso de sustancias y efectos perjudiciales relacionados. *(De Toumbourou JW, Stockwell T, Neighbors C y cols.: Interventions to reduce harm associated with adolescent substance use,* Lancet *369:1391-1401, 2007.)*

Tabla 114-1 Valoración de la gravedad del consumo de drogas en la adolescencia

VARIABLE	0	+1	+2
Edad (años)	>15 años	<15 años	
Sexo	Varón	Mujer	
Antecedentes familiares de abuso de sustancias		Sí	
Contexto de consumo	En grupo		Solo
Estado afectivo previo al consumo	Alegre	Siempre malo	Triste
Rendimiento escolar	Bueno, mejora		Recientemente deficiente
Consumo previo a la conducción	Ninguno		Sí
Antecedentes de accidentes	Ninguno		Sí
Momento de la semana	Fines de semana	Días de la semana	
Momento del día		Al salir de clase	Antes o durante la clase
Tipo de droga	Marihuana, cerveza, vino	Alucinógenos, anfetaminas	Whisky, opiáceos, cocaína, barbitúricos

Puntuación total: 0-3, poco preocupante; 3-8, grave; 8-18, muy grave.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 114-2 Fases del abuso de sustancias en la adolescencia

FASE	DESCRIPCIÓN
1	Potencial de abuso • Menor control de los impulsos • Necesidad de gratificación inmediata • Disponibilidad de drogas, alcohol, inhalantes • Necesidad de aceptación por los compañeros
2	Experimentación: aprendizaje de la euforia • Uso de inhalantes, tabaco, marihuana y alcohol con amigos • Pocas o nulas consecuencias • Este consumo puede aumentar en los fines de semana • Escasos cambios de conducta
3	Uso regular: búsqueda de la euforia • Consumo de otras drogas, como estimulantes, LSD, sedantes • Cambios de conducta y algunas consecuencias • Mayor frecuencia de uso; consumo en soledad • Compra o robo de drogas
4	Uso regular: preocupación por el «subidón» • Consumo diario de drogas • Pérdida de control • Múltiples consecuencias y comportamientos de riesgo • Alejamiento de la familia y los amigos «honestos»
5	Agotamiento: el consumo de drogas se percibe como algo normal • Adicción cruzada o consumo de varias sustancias • Culpa, retraimiento, vergüenza, remordimiento, depresión • Deterioro físico y mental • Aumento de los comportamientos de riesgo, autodestrucción, suicidio

Tabla 114-3 Prevalencia en los últimos 30 días del consumo de alcohol, cigarrillos, marihuana e inhalantes en estudiantes de 14, 16 y 18 años, 2010 y 2012

	14 años (%)	16 años (%)	18 años (%)
ALCOHOL (CUALQUIER CANTIDAD)			
2010	13,8	28,9	41,2
2012	11,0	27,6	41,5
CIGARRILLOS (CUALQUIER CANTIDAD)			
2010	7,1	13,6	19,2
2012	4,9	10,8	17,1
TABACO NO FUMABLE (DE MASCAR, RAPÉ)			
2010	4,1	7,5	8,5
2012	2,8	6,4	7,9
MARIHUANA/HACHÍS			
2010	8,0	16,7	21,4
2012	6,5	17,0	22,9
INHALANTES			
2010	3,6	2,0	1,4
2012	2,7	1,4	0,9
ANFETAMINAS			
2010	0,5	0,6	0,9
2012	0,5	0,5	1,0

National Institute of Drug Abuse: 2012 *Monitoring the Future Study*, www.drugabuse.gov.

gráficos. Los adolescentes más jóvenes suelen referir un menor consumo de drogas que los de mayor edad, salvo los inhalantes (en 2012, 6,0% a los 14 años, 5,1% a los 16 años, 4,7% a los 18 años). Los varones tienen tasas más elevadas de consumo de sustancias tanto legales como ilegales que las mujeres y las diferencias más marcadas se observan en sus tasas superiores de consumo frecuente de tabaco no fumable, puros y esteroides anabolizantes. En las encuestas escolares, las tasas de consumo de drogas de los hispanos están entre las de los estudiantes de raza blanca y los afroamericanos, a excepción de los hispanos de 18 años, que refieren las mayores tasas de consumo de cocaína. Los afroamericanos refieren un menor consumo de drogas de todas las categorías (lo que incluye un menor consumo de cigarrillos) en comparación con los blancos e hispanos. Al valorar las tendencias del consumo de drogas, los resultados positivos indican que menos estudiantes refirieron consumo de cigarrillos, alcohol o estimulantes que en los últimos 3 años. El consumo de marihuana sigue reduciéndose, con unas tasas en 2012 de 1,1% a los 14 años, 3,5% a los 16 años y 6,5% a los 18 años.

El abuso de medicamentos recetados o el uso no médico de un fármaco recetado o de venta sin receta han aumentado su popularidad en los últimos 3 años entre los adolescentes (tabla 114-4). En 2012, el 14,8% de los estudiantes de último curso de secundaria habían consumido un medicamento de venta con o sin receta sin un motivo médico en el último año. Los productos más consumidos fueron Adderall (7,6%), Vicodin (7,5%), antitusígenos de venta sin receta (5,6%), tranquilizantes (5,3%), sedantes (4,5%) y OxyContin (4,3%). Los adolescentes de entornos rurales son más propensos que los de entornos urbanos a consumir fármacos recetados sin motivos médicos; este consumo se asocia con un deterioro del estado de salud, con episodios de depresión mayor y con el consumo de otras drogas (marihuana, cocaína, alucinógenos e inhalantes) y alcohol. En un estudio a gran escala sobre las exposiciones a medicamentos recetados en 16.209 adolescentes, el 52,4% eran mujeres y la edad media era de 16,6 años (DE ± 1,7 años). Los cinco fármacos de los que se abusaba o se hacía un mal uso con mayor frecuencia fueron hidrocodona (32%), anfetaminas (18%), oxicodona (15%), metilfenidato (14%) y tramadol (11%). Muchos de estos medicamentos los encuentran en casa de sus padres y algunos se venden sin receta, mientras que otros los compran a traficantes en la escuela o el instituto. Los adolescentes que consumen opiáceos sin motivos médicos suelen consumir otras sustancias al mismo tiempo. Las combinaciones más frecuentes de los opiáceos son con marihuana, alcohol, cocaína y tranquilizantes, por lo que corren el riesgo de sufrir graves complicaciones o sobredosis.

La detección selectiva de muestras de orina recogidas de forma anónima en los aseos públicos del centro de Londres mostró la presencia de varios derivados de la anfetamina, cocaína, ketamina y cannabis, así como metabolitos de catinona/catina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque las manifestaciones dependen del tipo de sustancia, los adolescentes que consumen drogas suelen acudir a la consulta sin hallazgos físicos evidentes. El consumo se detecta con más frecuencia en adolescentes que han sufrido un traumatismo, como un accidente de tráfico, lesiones por caída de la bicicleta o violencia. En situaciones de urgencia se recomienda obtener una anamnesis detallada sobre el consumo de sustancias y realizar una prueba de detección de alcohol en sangre y orina; aunque cada vez son menos populares, las sustancias ilegales conocidas como drogas de discoteca se deben tener en cuenta al realizar el diagnóstico diferencial de un adolescente con una alteración del nivel de consciencia (tabla 114-5). En un adolescente que acude a urgencias con una alteración del nivel de consciencia se debe descartar el consumo de drogas como parte del diagnóstico diferencial (tabla 114-6). Se recomienda el cribado del consumo de sustancias en pacientes con trastornos psiquiátricos y de la conducta. Otras manifestaciones clínicas del consumo de sustancias dependen de la vía utilizada, ya que la intravenosa se asocia a «trayectos» venosos o marcas por agujas y la inhalación nasal de drogas origina lesiones en las mucosas. Las crisis comiciales pueden ser consecuencia directa de ciertas drogas, como las anfetaminas o la cocaína, o de un efecto de abstinencia en el caso de los barbitúricos o los tranquilizantes.

CRIBADO DE LOS TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

En el contexto de la asistencia primaria, el examen de salud anual permite identificar a los adolescentes con problemas de consumo o abuso de sustancias. Las preguntas directas y la valoración del rendimiento

booksmedicos.org

Tabla 114-4 Fármacos con receta de los que se abusa con frecuencia

NIDA NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE

Fármacos con receta de los que se abusa con frecuencia

Visite NIDA en www.drugabuse.gov

National Institutes of Health
U.S. Department of Health and Human Services

Sustancias: categoría y nombre	Ejemplos de nombres *comerciales* y en argot	Lista de la DEA*/modo de administración	*Efectos de la intoxicación*/efectos sobre la salud
Depresores			
Barbitúricos	*Amytal, Nembutal, Seconal, Luminal:* píldulas, tutis, barbis, fenis, pepas	II, III, IV/inyectados, deglutidos	*Sedación/somnolencia, reducción de la ansiedad, sensación de bienestar, reducción de las inhibiciones, habla arrastrada, deterioro de la concentración, confusión, mareo, deterioro de la coordinación y la memoria/disminución de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y de la frecuencia respiratoria, tolerancia, abstinencia, adicción; mayor riesgo de depresión respiratoria y muerte al combinarlos con el alcohol*
Benzodiazepinas	*Ativan, Halcion, Librium, Valium, Xanax, Klonopin:* V, píldoras para dormir, somníferos, bombones, caramelos	IV/deglutidas	
Hipnóticos	*Ambien (zolpidem), Sonata (zaleplón), Lunesta (eszopiclona)*	IV/deglutidos	*Para los barbitúricos: euforia, entusiasmo inusual, fiebre, irritabilidad/abstinencia con peligro de muerte en consumidores crónicos*
Opiáceos y derivados de la morfina**			
Codeína	*Empirin con codeína, Fiorinal con codeína, Robitussin A-C, Tylenol con codeína:* Capitán Cody, Cody, schoolboy; (con glutetimida: tortitas con sirope)	II, III, IV/inyectada, deglutida	*Alivio del dolor, euforia, somnolencia, sedación, debilidad, mareo, náuseas, deterioro de la coordinación, confusión, sequedad de boca, picores, sudoración, piel pegajosa, estreñimiento*/depresión y parada respiratoria, disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, tolerancia, adicción, pérdida de conocimiento, coma, muerte; el riesgo de muerte aumenta al mezclarlos con alcohol u otros depresores del SNC
Morfina	*Roxanol, Duramorph:* M, Miss Emma, mono	II, III/inyectada, deglutida, fumada	
Metadona	*Methadose, Dolophine:* adolfina, amidona (con MDMA: galletas de chocolate)	II/deglutida, inyectada	*Para el fentanilo:* analgésico 80-100 veces más potente que la morfina
Fentanilo y análogos	*Actiq, Duragesic, Sublimaze:* Apache, China girl, fiebre del baile, amigo, buen chico, bingo, murder 8, TNT, Tango y Cash	II/inyectado, fumado, esnifado	*Para la oxicodona:* relajación muscular/analgésico con el doble de potencia que la morfina; gran potencial de abuso
Otros analgésicos opiáceos: Hidrocloruro de oxicodona Bitartrato de hidrocodona, hidromorfona Oximorfona Meperidina Propoxifeno	*Tylox, OxyContin, Percodan, Percocet:* oxy, oxycotton, oxycet, heroína de palurdos *Vicodin, Lortab, Lorcet:* vike, Watson-387 *Dilaudid:* zumo, smack, D *Opana, Numorphan, Numorphone:* bizcochos, cielo azul, blues, Sra. O, octágonos, señal de stop, bomba O *Demerol, hidrocloruro de meperidina:* demis, analgésicos *Darvon, Darvocet*	II, III, IV/masticados, deglutidos, esnifados, inyectados, en supositorio	*Para la codeína:* menos analgesia, sedación y depresión respiratoria que con la morfina *Para la metadona:* se usa para tratar la adicción a los opiáceos y el dolor; riesgo importante de sobredosis si se usa de forma incorrecta
Estimulantes			
Anfetaminas	*Biphetamine, Dexedrine, Adderal:* anfetas, blanco y negro, bellezas negras, cruces, corazones, speed, camioneros	II/inyectadas, deglutidas, fumadas, esnifadas	*Sensación de excitación, de aumento de la energía y de alerta mental*/aumento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y del metabolismo, anorexia, pérdida de peso, nerviosismo, insomnio, convulsiones, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular
Metilfenidato	*Concerta, Ritalin:* JIF, MPH, R-ball, Skippy, la droga de la inteligencia, vitamina R	II/inyectada, deglutida, esnifada	*Para las anfetaminas: aumento de la frecuencia respiratoria, temblor, pérdida de coordinación, irritabilidad, ansiedad, excitabilidad*/delirio, pánico, paranoia, alucinaciones, conducta compulsiva, agresividad, tolerancia, adicción *Para el metilfenidato:* aumento o descenso de la presión arterial, problemas digestivos, anorexia, pérdida de peso
Otros compuestos			
Dextrometorfano (DXM)	*Se encuentra en algunos medicamentos para la tos y el resfriado:* Robotripping, Robo, Triple C	No incluido/deglutidos	*Euforia, habla arrastrada/aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, mareo, náuseas, vómitos, confusión, paranoia, percepciones visuales distorsionadas, deterioro de la función motora*

**Los fármacos de las listas I y II tienen un alto potencial para su abuso. Requieren un mayor nivel de seguridad para su almacenamiento y tienen una cuota de fabricación, entre otras restricciones. Los fármacos de la lista I sólo están disponibles para investigación y no cuentan con un uso médico aprobado; los fármacos de la lista II sólo están disponibles por prescripción y requieren un formulario para su solicitud. Los fármacos de las listas III y IV están disponibles por prescripción, la receta sirve para cinco compras en 6 meses y se pueden solicitar de palabra. La mayoría de los fármacos de la lista V pueden obtenerse sin receta.*

***La toma de drogas inyectadas puede aumentar el riesgo de infección por contaminación de la aguja con estafilococos, VIH, hepatitis y otros microorganismos. La inyección es una práctica más habitual con los opiáceos, pero el riesgo existe con cualquier fármaco administrado mediante inyección.*

Cortesía del National Institute on Drug Abuse, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, www.drugabuse.gov.

Tabla 114-5 Nombres frecuentes y características principales de las drogas de discoteca usadas con fines recreativos

	MDMA	EFEDRINA	γ-HIDROXI-BUTIRATO	γ-BUTIROLACTONA	1,4-BUTANEDIOL	KETAMINA	FLUNITRAZEPAM	NITRITOS	SALES DE BAÑO
Nombre común	Éxtasis, XTC, E, X, Adán, droga del abrazo, Molly	Éxtasis verde, combustible verde, vigor	Éxtasis líquido, jabón, Georgia homeboy	Nitroglicerina azul, longevidad, revivarant, revitalizador de la GH, gamma G, nitro, insom-X, refuerzo, aguardiente, vigorizante	Thunder nectar, serenidad, extracto de pinocha, zen, alegría, revitalizador, gotas de limón	K, special K, vitamina K, ket, khat	Rufis, círculos, rofis, rib, roches, rocha, pastas, píldora del olvido, R2, valium mexicano	Poppers, afrodisíaco, bananas, TNT	Rayo blanco, ola de marfil, nube 9, zoom, fiebre blanca
Duración de la acción	4-6 h	4-6 h	1,5-3,5 h	1,5-3,5 h	1,5-3,5 h	1-3 h	6-12 h	Minutos	2-8 h
Semivida de eliminación	8-9 h	5-7 h	27 min	ND	ND	2 h	9-25 h	ND	Prolongada
Concentración plasmática máxima	1-3 h	2-3 h	20-60 min*	15-45 min	15-45 min	20 min	1 h	Segundos	Variable
Dependencia física	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
Antídoto	No	No	No	No	No	No	Sí	No	Benzodiazepinas
Lista de la DEA	I	Ninguna	III	Ninguna	Ninguna	III	IV	Ninguna	I
Detección con pruebas toxicológicas habituales	Sí†	Sí†	No	No	No	No‡	No‡	No	En proceso
Mejor método de detección (intervalo de tiempo)	CG/EM (4 h-2 días)	CG/EM (4 h-2 días)	CG/EM (1-12 h)	CG/EM (1-12 h)	CG/EM (1-12 h)	CG/EM (1 día)	CG/EM (1-12 h)	CG/EM (1-12 h)	CG/EM (1-12 h)

*Depende de la dosis.
†Concentraciones que son suficientemente altas para producir resultados positivos para anfetaminas debido a reacciones cruzadas.
‡El flunitrazepam puede dar resultados positivos para benzodiazepinas; la ketamina puede dar resultados positivos para fenciclidina.
CG/EM, cromatografía de gases/espectrometría de masas. La duración, la semivida y la concentración plasmática máxima difieren probablemente después de dosis altas o seguidas debido a una cinética no lineal; DEA, Drug Enforcement Administration, actualmente revisa la posibilidad de incluir el flunitrazepam en la lista de la Controlled Substance Act estadounidense; ND, no determinado en seres humanos.
Modificada de Ricaurte GA, McCann UD: Recognition and management of complications of new recreational drug use, Lancet *365:2137-2145, 2005.*

Tabla 114-6 Síndromes tóxicos más frecuentes

SÍNDROMES ANTICOLINÉRGICOS	
Signos habituales	Estado confusional con habla farfullante, taquicardia, piel seca y con rubefacción, midriasis, mioclonía, ligera hipertermia, retención urinaria y disminución de los ruidos intestinales. Pueden producirse crisis comiciales y arritmias en casos graves.
Causas frecuentes	Antihistamínicos, antiparkinsonianos, atropina, escopolamina, amantadina, antipsicóticos, antidepresivos, espasmolíticos, midriáticos, relajantes musculares y muchas plantas (sobre todo *Datura stramonium* y *Amanita muscaria*).
SÍNDROMES SIMPATICOMIMÉTICOS	
Signos habituales	Delirios, paranoia, taquicardia (o bradicardia si el fármaco es un agonista α-adrenérgico puro), hipertensión, hiperpirexia, diaforesis, piloerección, midriasis e hiperreflexia. En casos graves se pueden observar crisis comiciales, hipotensión y arritmias.
Causas frecuentes	Cocaína, anfetamina, metanfetamina (y sus derivados 3,4-metilendioxianfetamina, 3,4-metilendioximetanfetamina, 3,4-metilendioxietanfetamina y 2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina) y descongestionantes nasales de venta sin receta (fenilpropanolamina, efedrina y seudoefedrina). En las sobredosis de cafeína y teofilina se producen hallazgos similares, salvo los signos psiquiátricos orgánicos, por liberación de catecolaminas.
INTOXICACIÓN POR OPIÁCEOS, SEDANTES O ETANOL	
Signos habituales	Coma, depresión respiratoria, miosis, hipotensión, bradicardia, hipotermia, edema pulmonar, disminución de los ruidos intestinales, hiporreflexia y marcas de punción. Se pueden producir crisis comiciales tras la sobredosis de algunos narcóticos, sobre todo el propoxifeno.
Causas frecuentes	Narcóticos, barbitúricos, benzodiazepinas, etoclorovinol, glutetimida, metiprilona, metacualona, meprobamato, etanol, clonidina y guanabenz.
SÍNDROMES COLINÉRGICOS	
Signos habituales	Confusión, depresión del sistema nervioso central, debilidad, salivación, lagrimeo, incontinencia fecal o urinaria, cólicos intestinales, vómitos, diaforesis, fasciculaciones musculares, edema pulmonar, miosis, bradicardia o taquicardia y convulsiones.
Causas frecuentes	Insecticidas organofosforados y carbamatos, fisostigmina, edrofonio y algunas setas.

De Kulig K: Initial management of ingestions of toxic substances, N Engl J Med *326:1678, 1992. © 1992 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.*

Tabla 114-7 Regla mnemotécnica CRAFFT

- ¿Ha ido alguna vez en un **C**oche conducido por alguien (o usted mismo) que estuviera de «subidón» o que hubiera consumido alcohol o drogas?
- ¿Ha utilizado alguna vez alcohol o drogas para **R**elajarse, sentirse mejor o ser aceptado?
- ¿Ha consumido drogas o alcohol alguna vez mientras estaba solo (en inglés, **A***lone*)?
- ¿Se ha olvidado (en inglés, **F***orget*) alguna vez de las cosas que hizo mientras estaba bajo los efectos del alcohol o las drogas?
- ¿Le han dicho sus amigos (en inglés, **F***riends*) o su **F**amilia alguna vez que debería dejar de consumir drogas o de beber?
- ¿Ha tenido alguna vez problemas (en inglés, **T***roubles*) por consumir alcohol o drogas?

Del Center for Adolescent Substance Abuse Research (CeASAR). The CRAFFT Screening Interview. © John R. Knight, MD, Boston Children's Hospital, 2015.

escolar, de las relaciones familiares, así como de las actividades con los compañeros, pueden requerir entrevistas más profundas cuando se detecta algún problema en estas áreas. Además, se dispone de varios cuestionarios de autoevaluación con diversos niveles de estandarización, longitud y fiabilidad. La **regla mnemotécnica CRAFFT** (en inglés) está diseñada específicamente para el cribado del consumo de sustancias en adolescentes en asistencia primaria (tabla 114-7). Se debe tener en cuenta la intimidad y la confidencialidad al preguntar al adolescente sobre los aspectos específicos de su experimentación o consumo de sustancias. La entrevista de los progenitores puede ofrecer información adicional sobre los signos de alerta precoces que no se han apreciado o que el adolescente ha descartado. Algunos de estos signos de alerta precoces de consumo de sustancias por adolescentes son los cambios en el estado de ánimo, el apetito o el patrón de sueño, la disminución del interés por la escuela o del rendimiento escolar, la pérdida de peso, la conducta secretista sobre los planes sociales o la desaparición de bienes como dinero o joyas de la casa. El uso del cribado de drogas en orina se recomienda en determinadas circunstancias: 1) síntomas psiquiátricos para descartar una enfermedad concurrente o diagnósticos dobles, 2) alteraciones significativas del rendimiento escolar u otras conductas diarias, 3) accidentes frecuentes, 4) episodios frecuentes de problemas respiratorios, 5) valoración de accidentes de tráfico o lesiones graves y 6) procedimiento de control durante un programa de recuperación. La tabla 114-8 muestra los tipos de pruebas que se suelen emplear para detectar una sustancia, junto con el período de retención aproximado entre el consumo y la identificación de la sustancia en la orina. La mayoría de los métodos iniciales de cribado usan un inmunoanálisis, como las técnicas de inmunoanálisis con multiplicación enzimática, seguido de una prueba de confirmación, como la espectrometría de masas o la cromatografía de gases, muy específicas y sensibles. Se deben tener en cuenta los resultados falsos positivos por otras sustancias, sobre todo ante discrepancias entre los hallazgos físicos y los resultados de las pruebas en orina. En 2007, la Academia Americana de Pediatría publicó unas directrices que desaconsejan firmemente el uso de pruebas en el hogar o en la escuela para detectar las drogas.

DIAGNÓSTICO

El *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)* ya no identifica los trastornos por consumo de sustancias como trastornos *de abuso* o *dependencia,* como hacía en ediciones anteriores. Se define el trastorno por consumo de sustancias como un conjunto de síntomas cognitivos, conductuales y psicológicos que indican el consumo de una sustancia por parte de un adolescente aunque existan datos que indiquen que la sustancia está perjudicando al adolescente. Incluso tras la desintoxicación, el trastorno por abuso de sustancias puede producir cambios permanentes en los circuitos cerebrales, con los consiguientes cambios conductuales. Existen 11 criterios para describir cuatro categorías de patrones de conducta asociados al consumo de la sustancia. La **primera categoría** incluye los criterios de *pérdida de control, deterioro social, consumo arriesgado y criterios farmacológicos.* Estos criterios describen a un sujeto que consume cantidades cada vez mayores de la sustancia y que manifiesta un deseo persistente de abandonar el consumo, fracasando en el intento, así como el tiempo, esfuerzos y otros recursos que el adolescente dedica a obtener la sustancia. El individuo puede dedicar una gran cantidad de tiempo a obtener la sustancia, a consumirla o a recuperarse de sus efectos, y expresa un intenso deseo por la droga que es más probable que aparezca en contextos en los que la droga se encuentra disponible, como en un tipo concreto de situación social. El **segundo grupo** de criterios (5-7) refleja un deterioro social, como la incapacidad de lograr el rendimiento esperado en la escuela, el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 114-8 Pruebas de cribado en orina de las drogas de uso habitual en la adolescencia

DROGA	METABOLITO PRINCIPAL	INICIAL	PRIMERA CONFIRMACIÓN	SEGUNDA CONFIRMACIÓN	TIEMPO DE RETENCIÓN APROXIMADO
Alcohol (sangre)	Acetaldehído	CG	IA		7-10 h
Alcohol (orina)	Acetaldehído	CG	IA		10-13 h
Anfetaminas		CCF	IA	CG, CG/EM	48 h
Barbitúricos		IA	CCF	CG, CG/EM	Duración corta (24 h); duración larga (2-3 semanas)
Benzodiazepinas		IA	CCF	CG, CG/EM	3 días
Cannabinoides	Carboximetabolitos e hidroximetabolitos	IA	CCF	CG/EM	3-10 días (consumidor ocasional); 1-2 meses (consumidor crónico)
Cocaína	Benzoilecgonina	IA	CCF	CG/EM	2-4 días
Metacualona	Metabolitos hidroxilados	CCF	IA	CG/EM	2 semanas
Opiáceos					
Heroína	Morfina Glucurónido	IA	CCF	CG, CG/EM	2 días
Morfina	Morfina Glucurónido	IA	CCF	CG, CG/EM	2 días
Codeína	Morfina Glucurónido	IA	CCF	CG, CG/EM	2 días
Fenciclidina		CCF	IA	CG, CG/EM	2 días

CCF, cromatografía en capa fina; CG, cromatografía de gases; EM, espectrometría de masas; IA, inmunoanálisis.
Modificada de Drugs of abuse—urine screening [physician information sheet]. Los Ángeles, Pacific Toxicology. De MacKenzie RG, Kipke MD: Substance use and abuse. En Friedman SB, Fisher M, Schonberg SK, editores: Comprehensive adolescent health care, *St. Louis, 1998, Mosby.*

hogar o el trabajo, el aumento de los problemas sociales y la separación de la familia. El **tercer grupo** comprende dos criterios sobre la mayor implicación en situaciones de riesgo asociadas al consumo de la sustancia, y el **último grupo** incluye dos criterios referentes a las respuestas farmacológicas (tolerancia y/o abstinencia). Según el número total de criterios presentes se clasifica el trastorno como leve, moderado o grave.

El uso de estos criterios en adolescentes está limitado debido a los distintos patrones de consumo, las implicaciones para el desarrollo y otras consecuencias relacionadas con la edad. Los adolescentes que cumplen los criterios diagnósticos deben ser remitidos a un programa de tratamiento del trastorno por consumo de sustancias, salvo que el médico de atención primaria tenga una formación específica en medicina de las adicciones.

COMPLICACIONES

El consumo de sustancias en la adolescencia se asocia a enfermedades concurrentes y a actos de delincuencia juvenil. El joven puede participar en otras conductas de alto riesgo, como robos, asaltos, tráfico de drogas o prostitución, para conseguir el dinero necesario para adquirir drogas o alcohol. El consumo regular de cualquier droga termina disminuyendo la capacidad de juicio y se asocia a actividades sexuales no protegidas, con riesgo de embarazo o de adquisición de infecciones de transmisión sexual, incluido el VIH, además de aumentar el riesgo de violencia física y traumatismos. El consumo de alcohol y drogas se relaciona estrechamente con los traumatismos en la población adolescente. Varios estudios sobre las víctimas adolescentes de traumatismos han identificado cannabinoides y cocaína en muestras de sangre y orina en un porcentaje significativo de casos (40%), además de alcohol, que es más frecuente. Cualquier sustancia inyectada se asocia a riesgo de contraer hepatitis B y C, así como VIH (v. cap. 276).

TRATAMIENTO

El abuso de drogas entre los adolescentes es un problema complejo que requiere un enfoque multidisciplinar que atienda a las necesidades de la persona, no solamente al consumo de drogas. Los principios fundamentales para el tratamiento consisten en la accesibilidad del tratamiento, la utilización de un enfoque multidisciplinar, el empleo de asesoramiento individual o de grupo, la provisión de servicios de salud mental, el control del consumo de drogas durante el tratamiento y la comprensión de que la recuperación del abuso/adicción de drogas puede involucrar múltiples recaídas. Para la mayoría de los pacientes, permanecer en tratamiento durante un período mínimo de 3 meses se traducirá en una mejora significativa.

PRONÓSTICO

En los adolescentes consumidores de drogas que son remitidos a un programa terapéutico, los resultados dependen directamente de la asistencia regular a grupos postratamiento. En los varones con problemas del aprendizaje o trastornos de la conducta, estos resultados son peores que en los compañeros sin dichos trastornos. Los patrones de uso de los compañeros y el consumo de los padres tienen una gran influencia en la evolución de los varones, mientras que en las mujeres influyen otros factores, como la autoestima y la ansiedad. La cronicidad del consumo de sustancias obliga a tener en cuenta siempre el riesgo de recaída durante el control tras el tratamiento, y se debe buscar la ayuda de un profesional sanitario especializado en el tratamiento de las adicciones.

PREVENCIÓN

Prevenir el uso de drogas entre los niños y adolescentes requiere esfuerzos de profilaxis dirigidos a nivel individual, familiar, escolar y comunitario. El National Institute on Drug Abuse (NIDA) ha identificado los principios esenciales de los programas de prevención exitosos. Los programas deben mejorar los factores de protección (apoyo de los padres) y reducir los factores de riesgo (autocontrol deficiente), abordar todas las formas de abuso de drogas (legales e ilegales), ocuparse del tipo o tipos específicos de abuso de drogas en una comunidad identificada y ser culturalmente competentes para mejorar la eficacia (tabla 114-9). Los períodos de mayor riesgo para el consumo de sustancias en niños y adolescentes corresponden a las transiciones de la vida, como el paso de la escuela primaria a la intermedia o de la escuela intermedia a la secundaria. Los programas de prevención deben dirigirse a estas épocas de gran intensidad emocional y social para los adolescentes con el fin

booksmedicos.org

Tabla 114-9 Ámbitos de factores de riesgo y protectores para la prevención del abuso de sustancias

FACTORES DE RIESGO	ÁMBITO	FACTORES PROTECTORES
Conducta agresiva temprana	Individual	Autocontrol
Ausencia de supervisión de los padres	Familia	Vigilancia de los padres
Abuso de sustancias	Compañeros	Competencia académica
Disponibilidad de drogas	Colegio	Políticas antidroga
Pobreza	Comunidad	Gran relación con el vecindario

Del National Institute on Drug Abuse: Preventing drug use among children and adolescents. A research based guide for parents, educators, and community leaders. *NIH publication N.° 04-4212(B), 2.ª ed, Bethesda, MD, 2003, National Institute on Drug Abuse.*

de anticipar adecuadamente el posible consumo o abuso de sustancias. Varios ejemplos de programas eficaces de prevención del abuso de drogas basados en la investigación, con diversas estrategias, se recogen en las páginas web del NIDA (www.drugabuse.gov) y del Center for Substance Abuse Prevention (www.prevention.samhsa.gov).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

114.1 Alcohol

Margaret M. Stager

El alcohol es la droga más popular entre los adolescentes estadounidenses. A los 18 años, cerca del 75% de los adolescentes refieren haber consumido alguna bebida alcohólica, y el 20,5% han empezado a beber antes de los 13 años de edad. Existen múltiples factores que pueden afectar al riesgo de que el adolescente joven desarrolle un problema relacionado con la bebida a una edad temprana (tabla 114-10). La tercera parte de los estudiantes de últimos cursos de enseñanza secundaria admiten combinar conductas de bebida con otras de riesgo, como conducir o consumir otras sustancias. La ingesta compulsiva de alcohol sigue siendo especialmente problemática entre los adolescentes mayores y los adultos jóvenes. El 31% de los estudiantes de últimos cursos de secundaria refieren haber tomado 5 o más bebidas seguidas en los últimos 30 días. El consumo es mayor entre los varones (23,8%) que entre las mujeres (19,8%), y es mayor también entre los blancos (24,0%) y los hispanos (24,2%) que entre los afroamericanos (12,4%). En general, la prevalencia de la ingesta compulsiva de alcohol se redujo de 2009 (24,2%) a 2011 (21,9%). Los adolescentes con patrones de ingesta compulsiva de alcohol son más propensos a sufrir agresiones, implicarse en conductas sexuales de alto riesgo, tener problemas académicos y sufrir lesiones que los adolescentes sin dichos patrones.

El alcohol contribuye a más muertes de personas jóvenes en EE.UU. que todas las drogas ilegales juntas. En los estudios sobre víctimas adolescentes de traumatismos, el alcohol está presente en un 32-45% de los ingresos hospitalarios. Los accidentes de tráfico son el tipo de incidente más frecuente asociado con el consumo de alcohol, pero las lesiones pueden ser de muchos tipos, incluso las heridas autoinfligidas.

Es común mezclar el alcohol con bebidas energéticas (cafeína, taurina, azúcares), lo que puede dar lugar a una serie de conductas negativas asociadas al alcohol. La cafeína puede contrarrestar los efectos sedantes del alcohol, haciendo que se consuma más alcohol y que no se tenga la percepción de estar ebrio, lo que provoca conductas peligrosas como conducir bebido. También se pueden dar comportamientos agresivos, como violaciones, y lesiones producidas en accidentes de tráfico, entre otras. Se han descrito sobredosis tanto por alcohol como por cafeína.

Tabla 114-10 Factores de riesgo para el desarrollo de un problema de alcoholismo en adolescentes

FACTORES DE RIESGO FAMILIARES
- Escasa supervisión de los progenitores
- Escasa comunicación entre el adolescente y los progenitores
- Conflictos familiares
- Disciplina familiar severa o inconstante
- Progenitor con problemas con el alcohol o las drogas

FACTORES DE RIESGO INDIVIDUALES
- Mal control de los impulsos
- Inestabilidad emocional
- Conductas de búsqueda de emoción
- Problemas conductuales
- Percepción de que el riesgo de beber es bajo
- Inicio en la bebida antes de los 14 años

FARMACOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El alcohol (alcohol etílico o etanol) se absorbe con rapidez en el estómago y es transportado al hígado, donde se metaboliza por dos vías. La principal vía metabólica contribuye a una síntesis excesiva de triglicéridos, un fenómeno responsable del **hígado graso,** incluso en personas bien nutridas. Cuando los hepatocitos se llenan de grasa se produce necrosis, lo que desencadena un proceso inflamatorio **(hepatitis alcohólica),** que se sigue de fibrosis, la característica fundamental de la **cirrosis.** La afectación inicial del hígado puede dar lugar a una elevación de la γ-glutamil transpeptidasa y de la glutámico-pirúvico transaminasa sérica. La segunda vía metabólica, que se utiliza cuando la concentración de alcohol en suero es alta, supone la participación del sistema enzimático microsómico hepático, en el que el cofactor es la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato reducida. El efecto neto de la activación de esta vía consiste en disminuir el metabolismo de los fármacos que comparten este sistema y permitir su acumulación y potenciar el efecto y posiblemente su toxicidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El alcohol actúa principalmente como depresor del sistema nervioso central (SNC). Provoca euforia, inestabilidad, verborrea y trastornos de la memoria reciente, y eleva el umbral del dolor. La capacidad del alcohol de producir vasodilatación e hipotermia también es de mecanismo central. Con cifras séricas muy altas aparece depresión respiratoria. Su efecto inhibidor sobre la liberación de la hormona antidiurética hipofisaria justifica su efecto diurético. Las complicaciones digestivas del consumo de alcohol pueden surgir tras una única ingesta de gran volumen. La más frecuente es la **gastritis** erosiva aguda, que cursa con dolor epigástrico, anorexia, vómitos y presencia de sangre oculta en heces. Con menos frecuencia, la causa de vómitos y de dolor en el mesogastrio medio es una **pancreatitis** aguda de origen alcohólico, un diagnóstico que se confirma al detectarse una elevación de la amilasa y la lipasa séricas.

DIAGNÓSTICO

Los contextos de asistencia primaria ofrecen la oportunidad de realizar el cribado del consumo de alcohol o de problemas de conducta por esta causa en adolescentes. Los instrumentos de cribado breve sobre el alcohol (CRAFFT [v. tabla 114-7] o AUDIT [test para la identificación de trastornos por consumo de alcohol, tabla 114-11]) ofrecen un buen rendimiento en un contexto clínico como técnicas para identificar los trastornos por consumo de alcohol. Una puntuación a partir de 8 en el cuestionario AUDIT identifica a las personas que beben en exceso y que se beneficiarían de reducir o interrumpir la bebida (tabla 114-11). Los adolescentes que están en las primeras fases de consumo de alcohol presentan pocos signos físicos. El uso reciente de alcohol puede reflejarse en una elevación de la γ-glutamil transpeptidasa y de la aspartato aminotransferasa.

En los contextos de atención primaria, el **síndrome de sobredosis alcohólica** debe sospecharse ante cualquier adolescente que parezca desorientado, letárgico o comatoso. Aunque el olor característico del alcohol ayuda a realizar el diagnóstico, se recomienda confirmarlo con un análisis de sangre. Cuando los valores de alcoholemia superan los 200 mg/dl, el adolescente puede morir, y los superiores a 500 mg/dl

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Archer JRH, Dargan PI, Hudson S, et al: Analysis of anonymous pooled urine from portable urinals in central London confirms the significant use of novel psychoactive substances, *Q J Med* 106:147-152, 2013.

Bonomo Y, Proimos J: Substance misuse: alcohol, tobacco, inhalants, and other drugs, *BMJ* 330:777-780, 2005.

Centers for Disease Control and Prevention: Youth risk behavior surveillance–United States, 2011, *MMWR Surveill Summ* 61(no.SS-4), 2012. Available from: www.cdc.gov/mmwr/pdf/ss/ss6104.pdf.

Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, et al: Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet* 382:1564-1574, 2013.

Friedman RA: The changing face of teenage drug abuse—the trend toward prescription drugs, *N Engl J Med* 354:1448-1450, 2006.

Groenman AP, Oosterlaan J, Rommelse N, et al: Substance use disorders in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a 4-year follow-up study, *Addiction* 108(8):1503-1511, 2013.

Gu Q, Dillon CF, Burt VL: Prescription drug use continues to increase: U.S. prescription drug data for 2007-2008, *NCHS Data Brief*(42):1-8, 2010.

Havens JR, Young AM, Havens CE: Nonmedical prescription drug use in a nationally representative sample of adolescents: evidence of greater use among rural adolescents, *Arch Pediatr Adolesc Med* 165(3):250-255, 2011.

Hingson RW, Zha W, Weitzman ER: Magnitude of and trends in alcohol-related mortality and morbidity among U.S. college students ages 18-24, 1998-2005, *J Stud Alcohol Drugs Suppl* 16:12-20, 2009.

Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, et al. *Monitoring the Future National Results on Drug Use: 2012 Overview, Key Findings on Adolescent Drug Use*, Ann Arbor, 2013, Institute for Social Research, The University of Michigan.

Levy S, Sherritt L, Vaughn BL, et al: Results of random drug testing in an adolescent substance abuse program, *Pediatrics* 119:e843-e848, 2007.

Nakawaki B, Crano WD: Predicting adolescents' persistence, non-persistence, and recent onset of nonmedical use of opiods and stimulants, *Addict Behav* 37(6):716-721, 2012.

National Institute on Drug Abuse: *Principles of Drug Addiction Treatment: A Research-Based Guide (3rd Edition). NIH Publication Number 12-4180.* 2012. http://www.drugpubs.drugabuse.gov.

National Institute on Drug Abuse: *NIDA infofacts: club drugs (GHB, ketamine, and Rohypnol*). http://www.nida.nih.gov/infofacts/Clubdrugs.html.

Nutt D, King LA, Saulsbury W, et al: Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse, *Lancet* 369:1047-1053, 2007.

Pilowsky DJ, Wu LT: Screening instruments for substance use and brief interventions targeting adolescents in primary care: a literature review, *Addict Behav* 38(5):2146-2153, 2013.

Riggs P: Non-medical use and abuse of commonly prescribed medications, *Curr Med Res Opin* 24(3):869-877, 2008.

Ross-Durow PL, et al: Adolescents access to their own prescription medications in the home, *J Adolesc Health* 53(2):260-264, 2013.

Toumbourou JW, Stockwell T, Neighbors C, et al: Interventions to reduce harm associated with adolescent substance use, *Lancet* 369:1391-1401, 2007.

Wong CF, Silva K, Kecojevic A, et al: Coping and emotion regulation profiles as predictors of nonmedical prescription drug and illicit drug use among high-risk young adults, *Drug Alcohol Depend* 132(1–2):165-171, 2013.

Zosel A, Bartelson BB, Bailey E, et al: Characterization of adolescent prescription drug abuse and misuse using the Researched Abuse Diversion and Addiction-related Surveillance (RADARS) System, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52(2):196-204, 2013.

Zuckerman MD, Boyer EW: HIV and club drugs in emerging adulthood, *Curr Opin Pediatr* 24:219-224, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 114-11 Test para la identificación de trastornos por consumo de alcohol (AUDIT)

	PUNTUACIÓN (0-4)*
1. ¿Con qué frecuencia consumes bebidas alcohólicas?	Nunca (0) a más de 4 veces a la semana (4)
2. ¿Cuántas bebidas alcohólicas consumes normalmente cuando bebes?	Una o dos (0) a más de diez (4)
3. ¿Con qué frecuencia te tomas 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)
4. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, has sido incapaz de parar de beber una vez que habías empezado?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)
5. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, no pudiste atender tus obligaciones porque habías bebido?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)
6. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, has necesitado beber en ayunas para recuperarte después de haber bebido mucho el día anterior?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)
7. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, has tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)
8. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, no has podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque habías estado bebiendo?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)
9. ¿Tú o alguna otra persona habéis resultado heridos porque habías bebido?	No (0) a sí, durante el último año (4)
10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por tu consumo de alcohol o te ha sugerido que dejes de beber?	No (0) a sí, durante el último año (4)

*Puntuación ≥8 = problema con la bebida.
De Schuckit MA: Alcohol-use disorders, Lancet *373:492-500, 2009, tabla 1.*

(dosis letal media) se suelen asociar al fallecimiento. Cuando el grado de depresión parezca excesivo para la alcoholemia observada, se deben valorar posibles traumatismos craneoencefálicos, hipoglucemia o ingesta de otras drogas como posibles factores de confusión.

TRATAMIENTO

El mecanismo habitual de fallecimiento por sobredosis de alcohol es la depresión respiratoria, por lo que se debe suministrar soporte ventilatorio artificial hasta que el hígado pueda eliminar una cantidad de alcohol suficiente del organismo. En un paciente sin alcoholismo se suelen tardan 20 horas para reducir la alcoholemia de 400 mg/dl a cero. Se debe plantear la diálisis cuando la alcoholemia sea mayor de 400 mg/dl. Como seguimiento del tratamiento agudo, está indicada la remisión a un centro para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol. El asesoramiento en grupo o individualizado y la intervención educativa multifamiliar han resultado ser intervenciones bastante eficaces para los adolescentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

114.2 Tabaco

Margaret M. Stager

CIGARRILLOS

El fumador promedio estadounidense comienza a los 12 años y la mayoría de los fumadores lo son de forma habitual a los 14 años. Más del 90% de los fumadores adolescentes lo siguen siendo en la edad adulta. Los factores asociados con el consumo de tabaco en los jóvenes son la exposición a fumadores (amigos, progenitores), la disponibilidad del tabaco, el bajo nivel socioeconómico, el bajo rendimiento escolar, la baja autoestima, la falta de percepción del riesgo de su consumo y la carencia de aptitudes para resistirse a las influencias del consumo de tabaco.

Las tasas actuales de tabaquismo entre los estudiantes de secundaria en EE.UU. (al igual que entre los estudiantes de muchos países industrializados) han tendido a la baja en la última década en lo que se refiere al consumo de cigarrillos a lo largo de la vida (del 20% al 12,4%) y el consumo actual de cigarrillos con frecuencia (del 16,8% al 6,4%). En total, el porcentaje de personas de raza blanca que refieren un consumo de tabaco (20,3%) es mayor que el de hispanos (17,5%) o afroamericanos (10,5%). Los cigarrillos de clavo *(kreteks)* y los cigarrillos con sabores *(bidis)* son populares entre los estudiantes más jóvenes. Ambos tipos de cigarrillos con sabores contienen tabaco con otros aditivos y aportan más nicotina y otras sustancias nocivas porque no tienen filtro. El consumo de puros o puritos no ha variado en los 3 últimos años; el 13,1% de los estudiantes refieren haber fumado al menos uno en los 30 días anteriores a la encuesta. El consumo de puros o puritos es mayor entre los varones (17,8% frente al 8,0% entre las mujeres) y entre los estudiantes de último curso de secundaria (23,9%) que entre los de cursos inferiores (12,3% en los de 15 años, 15,4% en los de 16 años y 20,4% en los de 17 años). El consumo de tabaco se asocia a otras conductas de alto riesgo. Los adolescentes que fuman tienen más probabilidades que los no fumadores de consumir alcohol y de participar en relaciones sexuales sin protección, son 8 veces más propensos a consumir marihuana y tienen 22 veces más probabilidades de consumir cocaína.

El tabaco es consumido por adolescentes de todas las regiones del mundo, aunque la forma de tabaco que se utiliza es diferente. En América y Europa, la prevalencia del consumo de cigarrillos es superior a la de otros tipos de tabaco, aunque también se consumen puros y tabaco no fumable; en el Mediterráneo Oriental, la *shisha* (tabaco con sabor que se fuma en pipas de tipo narguile) es prevalente; en el sudeste de Asia se consumen productos de tabaco no fumable; en el Pacífico Occidental, la nuez de betel se masca con el tabaco; y en África se consume tabaco en pipa, esnifado y en hojas enrolladas. Está aumentando el consumo de cigarrillos entre los adolescentes de países con rentas bajas y medias.

FARMACOLOGÍA

La nicotina es el principal ingrediente activo de los cigarrillos y es adictiva. La nicotina se absorbe en distintas localizaciones del organismo, incluidos los pulmones, la piel, el tubo digestivo y las mucosas nasal y oral. La acción de la nicotina está mediada por los receptores nicotínicos de acetilcolina localizados en zonas no colinérgicas presinápticas y postsinápticas del encéfalo y aumenta los niveles de dopamina. La nicotina también estimula las glándulas suprarrenales para liberar adrenalina, lo que provoca un aumento inmediato de la presión arterial, la respiración y la frecuencia cardíaca. El contenido medio de nicotina de un cigarrillo es de 10 mg y la ingesta media de nicotina por cigarrillo, de 1-3 mg. La nicotina administrada en el humo del cigarrillo tiene una semivida de unas 2 horas. La **cotinina** es el principal metabolito de la nicotina a través de una C-oxidación. Su semivida biológica es de 19-24 horas y se puede detectar en la orina, el suero y la saliva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los efectos perjudiciales del tabaquismo habitual consisten en mayor prevalencia de tos crónica, producción de esputo y sibilancias. El consumo de tabaco durante la gestación se asocia a una reducción media del peso fetal de 200 g, lo que, unido al pequeño peso habitual de los hijos de las adolescentes, incrementa la morbimortalidad perinatal. El humo del tabaco induce las enzimas del retículo endoplásmico liso hepático y, en consecuencia, influye en el metabolismo de fármacos como la fenacetina, la teofilina y la imipramina. Los adolescentes que intentan dejar de fumar pueden tener síntomas de abstinencia, como irritabilidad, disminución de la concentración, aumento del apetito y deseo intenso de fumar.

CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS

Los cigarrillos electrónicos son dispositivos que liberan nicotina y funcionan con batería; calientan y vaporizan la nicotina disuelta en

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Committee on Substance Abuse: Policy statement—alcohol use by youth and adolescents: a pediatric concern, *Pediatrics* 125:1078-1087, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention: Vital signs: Drinking and driving among high school students aged ≥ 16 years–United States, 1991-2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:796-800, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Vital Signs: Binge drinking among women and high school girls–United States, 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:9-14, 2013.

Chun TH, Linakis JG: Interventions for adolescent alcohol use, *Curr Opin Pediatr* 24:238-242, 2012.

Chung T, Smith GT, Donovan JE, et al: Drinking frequency as a brief screen for adolescent alcohol problems, *Pediatrics* 129:205-212, 2012.

Hastings G, Sheron N: Alcohol marketing: grooming the next generation, *BMJ* 346:f1277, 2013.

Howland J, Rohsenow DJ: Risks of energy drinks mixed with alcohol, *JAMA* 309:245-246, 2013.

Jackson C, Ennett ST, Dickinson DM, et al: Letting children sip: Understanding why parents allow alcohol use by elementary school-aged children, *Arch Pediatr Adolesc Med* 166:1053-1057, 2012.

Kriston L, Hölzel L, Weiser AK, et al: Meta-analysis: are 3 questions enough to detect unhealthy alcohol use? *Ann Intern Med* 149:879-888, 2008.

McCambridge J, McAlaney J, Rowe R: Adult consequences of late adolescent alcohol consumption: a systematic review of cohort studies, *PLoS Med* 8(2):e100413, 2011.

Miller P: Energy drinks and alcohol: downplaying the harms, *BMJ* 347:25, 2013.

Sanchez ZM, Santos MGR, Pereira APD, et al: Childhood alcohol use may predict adolescent binge drinking: a multivariate analysis among adolescents in Brazil, *J Pediatr* 163:363-368, 2013.

Schöffl I, Kothmann JF, Schöffl I, et al: Vodka energy": Too much for the adolescent nephron? *Pediatrics* 128:e227-e231, 2011.

Sepkowitz KA: Energy drinks and caffeine-related adverse effects, *JAMA* 309:243-244, 2013.

Tyler KA: Examining the changing influence of predictors on adolescent alcohol misuse, *J Child Adolesc Subst Abuse* 16:95-114, 2007.

Walton MA, Chermack ST, Shope JT, et al: Effects of a brief intervention for reducing violence and alcohol misuse among adolescents, *JAMA* 304(5):527-535, 2010.

Yuma-Guerreno PJ, Lawson KA, Velasquez PJ, et al: Screening, brief intervention, and referral for alcohol use in adolescents: A systematic review, *Pediatrics* 130:115-122, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

propilenglicol, glicerina u otros disolventes. Pueden tener sabor a tabaco, menta, cereza o chocolate, y su comercialización está muy dirigida a los adolescentes. Pueden crear dependencia de la nicotina y no son eficaces para dejar de fumar.

Entre los efectos adversos se encuentran tos seca, irritación de garganta y neumonía lipoide. Se han detectado sustancias potencialmente tóxicas en el vapor (dietilenglicol), así como carcinógenos (nitrosaminas). Es posible la exposición pasiva a estas sustancias. Estos productos están prohibidos en algunos países; no se encuentran regulados por la Food and Drug Administration (FDA).

TABACO NO FUMABLE

Las dos formas de consumir tabaco no fumable (TNF) son el tabaco de mascar, que se vende en forma de hojas empaquetadas en bolsas, y el rapé, que es un tabaco finamente triturado que se vende en latas o paquetes. Los consumidores colocan el tabaco a lo largo de las encías inferiores, donde la nicotina es absorbida por las mucosas. Se ha descrito un consumo notable de TNF entre los varones de 16 y 17 años, con unas tasas de prevalencia para los últimos 30 días del 11,2% y del 13,5%, respectivamente. El *snus* es un producto sueco de tabaco disponible en forma de polvo suelto o en saquitos semejantes a bolsitas de té. Se coloca bajo el labio inferior y, a diferencia del tabaco de mascar americano, no es necesario escupirlo. La prevalencia anual del consumo de *snus* en 2012 fue del 2,4%, 6,9% y 7,9% entre los estudiantes de 14, 15 y 16 años, respectivamente.

Tras introducirse en 2009, se han comercializado varios productos de TNF soluble. Los Orbs son unas píldoras de tabaco picado con aspecto de caramelos, disponibles en varios sabores. Los Sticks son palitos dobles con forma de cerilla hechos de tabaco picado, y los Strips son unas finas láminas que se disuelven rápidamente en la boca. Al ser pequeños, todos estos productos se pueden esconder con facilidad y se pueden consumir durante el día sin que haya forma de detectarlo, sobre todo porque no hay que escupirlos.

El consumo de TNF aumenta el riesgo de cáncer de la cavidad oral, faringe, laringe y esófago, así como de enfermedad periodontal y de adicción a la nicotina. El consumo de TNF supera el 20% entre los varones que cursan enseñanza secundaria en Arkansas, Kentucky, Montana, Dakota del Norte, Oklahoma, Dakota del Sur, Tennessee, Wyoming y Virginia Occidental (este último estado presenta la tasa más elevada, un 25,5%).

TRATAMIENTO

La estrategia destinada a lograr que los adolescentes dejen de fumar se basa en el método de las **5 Aes** (***Ask*** [preguntar], ***Advise*** [aconsejar], ***Assess*** [evaluar], ***Assist*** [ayudar] y ***Arrange*** [organizar]) y el tratamiento sustitutivo de nicotina en los adictos con motivación para dejar de fumar y que no usan TNF. Los expertos recomiendan el método de las 5 Aes, aunque las pruebas de eficacia en los adolescentes son limitadas. Hasta la fecha, los estudios con parches de nicotina en adolescentes sugieren un efecto positivo en la reducción de los síntomas de abstinencia y que el tratamiento farmacológico debería combinarse con terapia conductual para conseguir tasas mayores de abandono y menores de recaída. Se ha descrito una tasa de abandono del 15% a los 3 y 6 meses en una serie limitada de estudiantes. También se dispone de tratamientos sustitutivos de nicotina en forma de chicles, inhaladores, aerosol nasal, comprimidos para disolver en la boca o microcomprimidos (tabla 114-12). Sin embargo, se ha descubierto que los parches y los aerosoles nasales de nicotina tienen numerosos efectos secundarios entre los adolescentes. No está aprobado por la FDA el uso de fármacos como el bupropión en adolescentes menores de 18 años, aunque algunos estudios piloto en adolescentes muestran la eficacia de dosis de 150 o 300 mg/día de bupropión para dejar de fumar. La vareniclina se ha usado con éxito en adultos; no obstante, en la actualidad figura como un medicamento de alto riesgo por la posible aparición de efectos secundarios neuropsiquiátricos como agitación, hostilidad, estado de ánimo deprimido y pensamientos suicidas.

El programa Not-On-Tobacco (NOT) de la Asociación Americana de Neumología es un modelo de recomendaciones reconocido a nivel nacional para que los adolescentes dejen de fumar. Más de 100.000 adolescentes de 48 estados han participado en el NOT, con el resultado de abandono (15% de media) o reducción del consumo de tabaco. El NOT es un programa de 10 semanas de duración que se lleva a cabo en grupos pequeños; está adaptado al grado de desarrollo y orientado a los adolescentes, y aborda temas como la gestión del estrés, los efectos del tabaquismo, la preparación para dejarlo, lidiar con la presión de los compañeros y establecer redes de apoyo. El programa se encuentra disponible bajo el modelo de formación de formadores e incluye manuales y materiales para los estudiantes (www.lung.org).

En concordancia con el elevado uso que hacen los adolescentes de los teléfonos móviles, en la actualidad se dispone de ayudas para dejar de fumar a través de un servicio de mensajes de texto. El Instituto Nacional

Tabla 114-12 Tratamientos farmacológicos para dejar de fumar disponibles en EE.UU.

TIPO DE TRATAMIENTO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS DISPONIBLES	DOSIS EN ADULTOS APROBADA POR LA FDA[†]	ACCESIBILIDAD	ESTUDIADO EN ADOLESCENTES	CUÁNDO DEJAR DE FUMAR
TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE NICOTINA						
Chicle[‡]	Nicorette	2 mg, 4 mg	La dosis de 4 mg debe indicarse en pacientes que fumen más de 25 cigarrillos/día; en los demás casos, usar la dosis de 2 mg 1-6 semanas: 1 pastilla cada 1-2 h 7-9 semanas: 1 pastilla cada 2-4 h 10-12 semanas: 1 pastilla cada 4-8 h	Sin receta	Sí	
Inhalador	Nicotrol Inhaler	4 mg	6-16 cartuchos/día hasta 12 semanas	Con receta	No	
Comprimidos	CommitTM, Nicorette mini	2 mg, 4 mg	La dosis de 4 mg debe indicarse en los pacientes que fuman en los primeros 30 minutos después de levantarse; en los demás casos, usar la dosis de 2 mg 1-6 semanas: 1 comp. cada 1-2 h 7-9 semanas: 1 comp. cada 2-4 h 10-12 semanas: 1 comp. cada 4-8 h	Sin receta	No	Antes de comenzar con el tratamiento sustitutivo de nicotina
Aerosol nasal	Nicotrol NS	0,5 mg por pulverización	1-2 pulverizaciones/h hasta un máximo de 80/día	Con receta	Sí	

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 114-12 Tratamientos farmacológicos para dejar de fumar disponibles en EE.UU. *(cont.)*

TIPO DE TRATAMIENTO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS DISPONIBLES	DOSIS EN ADULTOS APROBADA POR LA FDA†	ACCESIBILIDAD	ESTUDIADO EN ADOLESCENTES	CUÁNDO DEJAR DE FUMAR
Parche transdérmico‡	NicoDerm CQ	7, 14, 21 mg/24 h	Para pacientes que fuman >10 cigarrillos/día: Paso 1: un parche de 21 mg/día durante las semanas 1-6 Paso 2: un parche de 14 mg/día durante las semanas 7-8 Paso 3: un parche de 7 mg/día durante las semanas 9-10 Para pacientes que fuman <10 cigarrillos/día: comenzar con el parche de 14 mg/día durante 6 semanas, seguido del parche de 7 mg durante 2 semanas	Sin receta	Sí	
TRATAMIENTOS SIN NICOTINA						
Bupropión SR‡	Zyban	Comprimidos de liberación retardada de 150 mg	150 mg v.o. por la mañana los 3 primeros días; luego aumentar a 150 mg dos veces al día	Con receta	Sí	Una semana después de haber comenzado el tratamiento
Vareniclina	Chantix	Comprimidos de 0,5 y 1 mg	0,5 mg v.o. por la mañana los 3 primeros días; luego aumentar a 0,5 mg dos veces al día durante 4 días, y finalmente a 1 mg dos veces al día	Con receta	No	

†Ninguno está aprobado por la FDA para su uso en menores de 18 años.
‡Existen genéricos disponibles.
De JP Karpinski y cols.: Smoking cessation treatment for adolescents, J Pediatr Pharmacol Ther *15 (4):249-260, 2010, tabla 2.*

del Cáncer ha lanzado el servicio gratuito de mensajes de texto Smokefree TXT, dirigido a los adolescentes para que comiencen a dejar de fumar mediante mensajes de texto que reciben a diario. Los adolescentes pueden darse de alta por internet (teen.smokefree.gov) o mandando un mensaje de texto con la palabra QUIT a iQUIT (47848). Existe otra aplicación de telefonía móvil, QuitSTART, que funciona como una guía que ayuda a los adolescentes a controlar la ansiedad y el estado de ánimo, ofrece consejos y hace un seguimiento de los intentos de abandono. Tanto SmokeFree como QuitSTART ofrecen enlaces a páginas de medios sociales con información adicional sobre herramientas y programas para dejar de fumar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

114.3 Marihuana

Margaret M. Stager

La marihuana (THC, «hierba», «hachís», «chocolate») deriva de la planta del cáñamo *Cannabis sativa* y es la droga ilícita consumida con más frecuencia. El principal compuesto químico activo es el tetrahidrocannabinol (THC), que es responsable de sus propiedades alucinógenas. El THC se absorbe con rapidez por vía nasal u oral, produciendo el máximo efecto subjetivo a los 10 minutos y a la hora, respectivamente. La marihuana se suele fumar en forma de cigarrillo («porro» o «canuto») o en pipa. Aunque el contenido varía notablemente, cada cigarrillo contiene un 8-10% de THC. Otra forma popular de fumar marihuana consiste en rellenar un purito vacío con esta sustancia. El hachís es la resina de THC concentrada en un líquido o aceite negro pegajoso. Aunque el consumo de marihuana ha disminuido en la última década, el 23,1% de los escolares estadounidenses de secundaria refieren haberla consumido al menos una vez en los últimos 30 días, y el consumo actual de marihuana es mayor entre los varones afroamericanos y los estudiantes de último curso de secundaria. El 8% de los estudiantes refieren haber probado la marihuana antes de los 13 años, con una variación entre el 4,3% y el 18,5% según el estado, lo que indica la necesidad de implantar iniciativas de prevención precoz.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de los efectos «deseados» de euforia y ánimo, la marihuana puede alterar la memoria reciente, disminuir la capacidad para realizar tareas que precisan una atención dividida (p. ej., en la conducción) y causar una pérdida de la capacidad de juicio crítico y una distorsión de la percepción del tiempo (tabla 114-13). En algunos casos poco frecuentes aparecen alucinaciones visuales y distorsiones corporales percibidas, aunque también pueden surgir *flashbacks* o recuerdos de alucinaciones aterradoras que se experimentaron bajo la influencia de la marihuana que suelen asociarse a episodios de estrés o fiebre.

Fumar marihuana durante un mínimo de 4 días a la semana durante 6 meses parece provocar una supresión dependiente de la dosis de la concentración de testosterona plasmática y de la espermatogénesis, lo que originó preocupación acerca de los posibles efectos perjudiciales del consumo de marihuana antes del final del desarrollo y el crecimiento puberales. La marihuana fumada y el THC oral tienen un efecto antiemético, seguido a menudo de una estimulación del apetito, lo que justifica su uso en pacientes tratados con quimioterapia por un cáncer. Aunque se planteó un posible efecto teratógeno a partir de hallazgos en animales, no existen pruebas de estos efectos en el ser humano. Se ha descrito un **síndrome amotivacional** en los consumidores crónicos de marihuana, que consiste en una pérdida de interés por las conductas habituales en personas de su edad, aunque la relación causal no está clara. El consumo crónico se asocia a más ansiedad y depresión, problemas de aprendizaje, mal rendimiento laboral, hiperemesis y problemas respiratorios como faringitis, sinusitis, bronquitis y asma (v. tabla 114-13).

El incremento del contenido de THC en la marihuana en 5-15 veces más que en la década de 1970 justifica la observación de un **síndrome de abstinencia,** que se produce a las 24-48 horas de interrumpir el consumo. Los consumidores de grandes cantidades sufren malestar, irritabilidad, agitación, insomnio, ansia de droga, temblor, diaforesis, sudoración nocturna y trastornos digestivos. Los síntomas llegan a su máxima intensidad al cuarto día y se resuelven en 10-14 días. Determinadas drogas pueden interaccionar con la marihuana para potenciar la sedación (alcohol, diazepam) o la estimulación (cocaína, anfetaminas), o comportarse como antagonistas (propranolol, difenilhidantoína).

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Committees on Environmental Health, Substance Abuse, Adolescence, Native American Child Care: Policy statement–tobacco use: a pediatric disease, *Pediatrics* 124:1474-1487, 2009.

Bam TS, Bellew W, Berezhnova I, et al: Position statement on electronic cigarettes or electronic delivery systems, *Int J Tuberc Lung Dis* 18:5-7, 2014.

Bertholon JF, Becquemin MH, Annesi-Maesano I, et al: Electronic cigarettes: a short review, *Respiration* 86:433-438, 2013.

Cahill K, Stevens S, Lancaster T: Pharmacological treatments for smoking cessation, *JAMA* 311:193-194, 2014.

Centers for Disease Control and Prevention: Cigarette use among high school students—United States, 1991-2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:686-688, 2008.

FDA News Release: *FDA and public health experts warn against electronic cigarettes*. 2009. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm173222.htm.

Hampton T: Experts call for research plus regulation of e-cigarettes, *JAMA* 311:123-124, 2014.

Hatsukami D, Stead LF, Gupta PC: Tobacco addiction, *Lancet* 371:2027-2038, 2008.

Johnston V, Liberato S, Thomas D: Incentives for preventing smoking in children and adolescents (review), *Cochrane Database Syst Rev* (10):CD008645, 2012.

Karpinksi JP, Timpe EM, Lubsch L: Smoking cessation treatment for adolescents, *J Pediatr Pharmacol Ther* 15(4):249-260, 2010.

Larsen E, Rise J, Lund KE: Risk and protective factors of adolescent exclusive snus users compared to non-users of tobacco, exclusive smokers and dual users of snus and cigarettes, *Addict Behav* 38(7):2288-2294, 2013.

Martinasek MP, McDermott RJ, Martini L: Waterpipe (hookah) tobacco smoking among youth, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 41(2):33-58, 2011.

Muramoto M, Leischow S, Sherrill D, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 2 dosages of sustained-release bupropion for adolescent smoking cessation, *Arch Pediatr Adolesc Med* 161:1067-1074, 2007.

NG.F M., Freeman MK, Fleming TD, et al: Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012, *JAMA* 311:183-192, 2014.

Palazzolo DL: Electronic cigarettes and vaping: a new challenge in clinical medicine and public health, A literature review, *Front Public Health* 1(56):1-20, 2013.

Pepper JK, McRee AL, Gilkey MB: Healthcare providers' beliefs and attitudes about electronic cigarettes and preventive counseling for adolescent patients, *J Adolesc Health*, 2013, pii: S1054-139X(13)00522-3. doi: 10.1016/j.jadohealth.2013.10.001. [Epub ahead of print].

Pollock JD, Koustova E, Hoffman A, et al: Treatments for nicotine addiction should be a top priority, *Lancet* 374:513-514, 2009.

The Medical Letter: Electronic cigarettes, *Med Lett Drugs Ther* 5589-90, 2013.

Zhu SH, Gamst A, Lee M, et al: The use and perception of electronic cigarettes and snus among the U.S. population, *PLoS ONE* 8:e79332, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 114-13 Efectos adversos agudos y crónicos del consumo de cannabis

EFECTOS ADVERSOS AGUDOS
• Ansiedad y pánico, sobre todo en los que consumen por primera vez
• Síntomas psicóticos (en dosis altas)
• Accidentes de tráfico si se conduce en estado de intoxicación
EFECTOS ADVERSOS CRÓNICOS
• Síndrome de dependencia del cannabis (alrededor del 10% de los consumidores)
• Bronquitis crónica y alteración de la función respiratoria en los fumadores habituales
• Síntomas psicóticos y trastornos en los consumidores de grandes cantidades, sobre todo aquéllos con antecedentes de síntomas psicóticos o con antecedentes familiares de estos trastornos
• Fracaso escolar en los adolescentes que son consumidores habituales
• Deterioro cognitivo sutil en los que consumen a diario durante 10 años o más

De Hall W, Degenhardt L: Adverse health effects of non-medical cannabis use, Lancet *374:1383–1390, 2009.*

Las intervenciones conductuales, incluida la terapia cognitiva-conductual y los incentivos motivacionales, han demostrado ser eficaces para tratar la dependencia de la marihuana.

MARIHUANA SINTÉTICA

Spice, K2, payaso loco, mamba negra, llamarada solar o *funky monkey* son varios de los nombres en argot que recibe la marihuana sintética, que consiste en una mezcla de hierbas o plantas rociadas con sustancias químicas artificiales semejantes al THC, el ingrediente psicoactivo de la marihuana. Uno de los grupos de sustancias químicas activas es el de las carboxamidas, que no son detectables mediante los análisis utilizados para detectar el THC. En EE.UU., las sustancias químicas del *spice* se clasifican en la lista I de sustancias controladas según la Drug Enforcement Administration (DEA), por lo que su compraventa y tenencia son ilegales. Sin embargo, la marihuana sintética es la segunda droga ilegal más consumida por los estudiantes de último curso de secundaria: más de uno de cada 10 la han consumido en el último año.

La marihuana sintética se consume fumada, mezclada con marihuana o en infusión para beber. Las sustancias químicas de la marihuana sintética afectan a los mismos receptores que el THC y producen efectos semejantes a los de la marihuana, como relajación, euforia y alteraciones sensoriales. Además, son bastante frecuentes los síntomas simpaticomiméticos, causantes de una toxicidad significativa. Entre los síntomas de intoxicación se encuentran vómitos, taquicardia, hipertensión, hipertermia, confusión, ansiedad extrema, sudoración profusa, agitación, agresividad, disforia, alucinaciones, convulsiones, rabdomiólisis, distonía, estupor, confusión e isquemia miocárdica. En respuesta a la legislación que prohíbe las sustancias químicas de la marihuana sintética en los productos de venta sin receta, los fabricantes han alterado y sustituido dichas sustancias químicas para poder mantenerse en el mercado legal, lo que hace que los adolescentes sean especialmente vulnerables a sus posibles efectos sobre la salud.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

114.4 Inhalantes

Margaret M. Stager

Los inhalantes, que están presentes en muchos productos domésticos habituales, engloban un grupo diverso de sustancias volátiles cuyos vapores se pueden inhalar para producir efectos psicoactivos. La inhalación es frecuente entre los adolescentes más jóvenes y disminuye con la edad. Los adolescentes jóvenes se sienten atraídos por estas sustancias debido a su rápido efecto, fácil disponibilidad y bajo coste. Los productos de los que se abusa como inhalantes son disolventes volátiles (disolventes para pintura, pegamento), aerosoles (pintura en aerosol, aerosoles para el pelo), gases (tanques de propano, líquido de mecheros), nitritos (nitritos de amilo, butilo o isobutilo, o limpiadores de cabezales de vídeo) y propulsores como los que contienen los sifones de nata batida. Los inhalantes más populares en la población adolescente son el pegamento, los pulimentos para zapatos y la pintura en aerosol. Los diversos productos contienen un amplio rango de sustancias químicas con efectos adversos graves para la salud (tabla 114-14). La **inhalación** de los vapores puede realizarse utilizando una bolsa de papel que contiene un trapo impregnado de la sustancia química, aplicando el aerosol directamente en la nariz/boca o utilizando un globo, bolsa de plástico o lata de refresco rellena con los vapores. El porcentaje de adolescentes que usan inhalantes se mantiene estable. Un 11,4% de los estudiantes de secundaria refieren haber usado inhalantes alguna vez. El máximo consumo se detecta entre los estudiantes de 14-15 años, lo que sugiere orientar las estrategias preventivas hacia este grupo de edad.

Tabla 114-14 Peligros de los productos químicos encontrados en los inhalantes consumidos habitualmente

Benceno *(presente en la gasolina):* lesión de la médula ósea, alteración de la función inmunológica, aumento del riesgo de leucemia, toxicidad del sistema reproductor
Butano, propano *(líquido de los mecheros, aerosoles para el cabello y de pintura):* síndrome de muerte súbita por inhalación debido a efectos cardíacos, quemaduras graves (debido a la inflamabilidad)
Cloruro de metileno *(en disolventes de pinturas y quitamanchas, desengrasantes):* disminución de la cantidad de sangre oxigenada, cambios en la musculatura cardíaca y el ritmo cardíaco
Freón *(usado como refrigerante y propulsor de aerosoles):* síndrome de muerte súbita por inhalación, obstrucción respiratoria y muerte (enfriamiento súbito/lesión por frío de las vías respiratorias), daño hepático
Nitrito de amilo, nitrito de butilo *(«poppers», «limpiador de cabezal de vídeo»):* síndrome de muerte súbita por inhalación, función inmunológica deprimida, lesión eritrocitaria (que interfiere en el aporte de oxígeno a los tejidos vitales)
Óxido nitroso *(«gas de la risa»),* **hexano:** muerte por anoxia cerebral, alteración de la percepción y de la coordinación motora, pérdida de sensibilidad, espasmos de las extremidades, pérdidas de memoria por cambios de la presión arterial, depresión de la función de los músculos cardíacos
Tolueno *(presente en la gasolina, disolventes de pinturas y quitamanchas, líquido corrector):* daño cerebral (pérdida de la masa de tejido cerebral, alteración cognitiva, alteración de la marcha, pérdida de la coordinación, pérdida del equilibrio, espasmos de las extremidades, pérdida de audición y de visión), daño hepático y renal
Tricloroetileno *(en quitamanchas, desengrasantes):* síndrome de muerte súbita por inhalación, cirrosis hepática, complicaciones del sistema reproductor, daño de la audición y de la visión

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los principales efectos de los inhalantes son psicoactivos (tabla 114-15). La intoxicación sólo dura unos pocos minutos, por lo que un consumidor típico inhalará de forma repetida durante un período prolongado de tiempo (horas) para mantener el subidón. Los efectos inmediatos de los inhalantes son similares a los del alcohol: euforia, disartria, disminución de la coordinación y mareo. El tolueno, el principal ingrediente de la cola empleada en los aviones de aeromodelismo y algunos adhesivos de goma, produce relajación y alucinaciones placenteras durante hasta dos horas. La euforia se sigue de una excitación violenta; puede producirse un coma por la inhalación rápida o prolongada. Los nitritos volátiles, como el nitrito de amilo, el nitrito de butilo y otros compuestos relacionados que se comercializan como ambientadores, se usan como euforizantes,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Blakemore SJ: Teenage kicks: cannabis and the adolescent brain, *Lancet* 381:888-889, 2013.

Bottorff JL, Johnson JL, Moffat BM, et al: Relief oriented use of marijuana by teens, *Subst Abuse Treat Prev Policy* 4:7, 2009.

Brook JS, Zhang C, Brook DW: Developmental trajectories of marijuana use from adolescence to adulthood, *Arch Pediatr Adolesc Med* 165(11):55-60, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use–multiple states, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(6):93-98, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Severe illness associated with synthetic cannabinoid use–Brunswick, Georgia, 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(939), 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Severe illness associated with reported use of synthetic marijuana–Colorado, August-September 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:1016-1017, 2013.

Cohen J, Morrison S, Greenberg J, et al: Clinical presentation of intoxication due to synthetic cannabinoids, *Pediatrics* 129:e1064-e1067, 2012.

Galli JA, Sawaya RA, Friedenberg FK: Cannabinoid hyperemesis syndrome, *Curr Drug Abuse Rev* 4:241-249, 2011.

Hall W: Driving while under the influence of cannabis, *BMJ* 344:e595, 2012.

Kuepper R, van Os J, Lieb R, et al: Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study, *BMJ* 342:537, 2011.

Lynne-Landsman SD, Livingston MD, Wagenaar AC: Effects of state medical marijuana laws on adolescent marijuana use, *Am J Public Health* 103:1500-1506, 2013.

McGuinness TM, Newell D: Risky recreation: synthetic cannabinoids have dangerous effects, *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 50(8):16-18, 2012.

Meier MH, Caspi A, Ambler A, et al: Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife, *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:E2657-E2664, 2012.

National Institute on Drug Abuse: Drug Facts: Spice (Synthetic Marijuana). 2012. http://www.drugabuse.gov.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies: *The NSDUH report: marijuana use and perceived risk of use among adolescents 2002 to 2007*, Rockville, MD, 2009, Substance Abuse and Mental Health Services Administration.

The Partnership at DrugFree.Org: *Parents 360; Synthetic Drugs: Bath Salts, K2/Spice. A Guide for Parents and Other Influencers*. 2012. http://www.drugfree.org.

van Winkel R: Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators: Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis, *Arch Gen Psychiatry* 68:148-157, 2011.

Woo TM, Hanley JR: How high do they look?: Identification and treatment of common ingestions in adolescents, *J Pediatr Health Care* 27(2):135-144, 2013.

Wood KE: Exposure to bath salts and synthetic tetrahydrocannabinol from 2009 to 2012 in the United States, *J Pediatr* 163(1):213-216, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 114-15 Estadios en el desarrollo de síntomas tras el consumo de inhalantes

ESTADIO	SÍNTOMAS
1. Excitatorio	Euforia, excitación, alegría intensa, mareo, alucinaciones, estornudos, tos, salivación excesiva, fotofobia, náuseas y vómitos, rubefacción cutánea y conducta extraña
2. Depresión precoz del SNC	Confusión, desorientación, aturdimiento, pérdida del autocontrol, acúfenos, visión doble o borrosa, calambres, cefalea, insensibilidad al dolor, palidez
3. Depresión media del SNC	Somnolencia, descoordinación muscular, disartria, hiporreflexia y nistagmo u oscilación involuntaria rápida de los globos oculares
4. Depresión tardía del SNC	Pérdida del conocimiento que puede acompañarse de sueños extraños, crisis comiciales epileptiformes y alteraciones del EEG

EEG, electroencefalograma; SNC, sistema nervioso central.
De Harris D: Volatile substance abuse, Arch Dis Child Educ Pract Ed *91:ep93-ep100, 2006, tabla 1.*

potenciadores de la apreciación musical y afrodisíacos entre los adolescentes mayores y los adultos jóvenes. Estas sustancias pueden ocasionar cefaleas, síncope y mareo, hipotensión profunda y enrojecimiento cutáneo seguido de vasoconstricción y taquicardia, inversión transitoria de las ondas T y descenso del segmento ST en el electrocardiograma, metahemoglobinemia, irritación bronquial e hipertensión intraocular.

COMPLICACIONES

El pegamento de aeromodelismo se ha relacionado con numerosas complicaciones, que dependen de la toxicidad química, el método de administración (dentro de bolsas de plástico, con el consiguiente riesgo de asfixia) o el entorno a menudo peligroso en el que tiene lugar la inhalación (tejados de las ciudades). Los cambios neuromusculares habituales descritos en las personas que abusan de forma crónica de los inhalantes consisten en dificultad para coordinar los movimientos, trastornos de la marcha, temblores musculares y espasticidad, sobre todo en las piernas (tabla 114-16). El uso crónico puede ocasionar hipertensión pulmonar, neumopatía restrictiva y disminuciones de la capacidad de difusión, neuropatía periférica, hematuria, acidosis tubular y posiblemente atrofia cerebral y cerebelosa. El uso crónico de inhalantes se ha asociado durante mucho tiempo con una lesión cerebral extensa y anomalías cognitivas que pueden oscilar desde una alteración leve (problemas de memoria, disminución de la capacidad de aprendizaje) hasta la demencia grave. Los consumidores habituales de inhalantes son significativamente más propensos a padecer las consecuencias adversas de la intoxicación por inhalantes, como problemas de la conducta, del lenguaje y de memoria. Ciertas conductas de riesgo y sus consecuencias, como mantener relaciones sexuales sin protección o participar en peleas bajo los efectos del subidón por inhalantes, son mucho más frecuentes entre los consumidores habituales que entre los que consumen con menos frecuencia. La muerte en la fase aguda puede deberse a edema cerebral o pulmonar, o a una afectación miocárdica (tabla 114-16).

DIAGNÓSTICO

La ubicuidad de los inhalantes y la escasa conciencia de los progenitores sobre sus peligros hacen difícil diagnosticar su consumo. En el contexto de la atención primaria, los profesionales deben preguntar a los padres si han presenciado alguna conducta inusual en sus hijos adolescentes, si han encontrado productos de alto riesgo en sus habitaciones, si les han visto pintura en las manos, la nariz o la boca, o si han observado trapos manchados de pintura o de productos químicos. Las complicaciones se pueden identificar mediante un hemograma completo, pruebas de coagulación y pruebas de función hepática y renal. En las intoxicaciones muy graves, el consumidor puede presentar inquietud, debilidad muscular generalizada, disartria, nistagmo, conducta alterada y ocasionalmente alucinaciones. El tolueno se excreta con rapidez por vía urinaria en forma de ácido hipúrico y el residuo se puede detectar mediante cromatografía de gases en suero.

Tabla 114-16 Presentaciones clínicas documentadas del abuso de sustancias volátiles

PRESENTACIONES CLÍNICAS DEL ABUSO DE SUSTANCIAS VOLÁTILES AGUDO Y CRÓNICO	
Fibrilación ventricular	Debilidad muscular
Parada cardíaca asistólica	Dolor abdominal
Infarto de miocardio	Tos
Ataxia	Neumonía por aspiración
Agitación	Neumonitis química
Descoordinación del tronco y las extremidades	Coma
Temblor	Alucinaciones visuales y auditivas
Pérdida de visión	Delirios agudos
Acúfenos	Náuseas y vómitos
Disartria	Edema pulmonar
Vértigo	Fotofobia
Hiperreflexia	Exantema
Estado confusional agudo	Ictericia
Conjuntivitis	Anorexia
Paranoia aguda	Disartria
Depresión	Diarrea
Ulceración de la mucosa oral y nasal	Pérdida de peso
Halitosis	Epistaxis
Crisis comiciales/convulsiones	Rinitis
Cefalea	Edema cerebral
Neuropatía periférica	Pérdida de visión
Metahemoglobinemia	Quemaduras
Traumatismo agudo	Acidosis tubular renal

De Harris D: Volatile substance abuse, Arch Dis Child Edu Pract Ed *91:ep93-ep100, 2006, tabla 2.*

TRATAMIENTO

El tratamiento suele ser de soporte y trata de controlar las arritmias y estabilizar la respiración y la circulación. No suelen aparecer síntomas de abstinencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

114.5 Alucinógenos

Margaret M. Stager

Los adolescentes usan varias sustancias naturales y sintéticas por sus propiedades alucinógenas. Tienen estructuras químicas similares a neurotransmisores, como la serotonina, pero su mecanismo de acción exacto sigue sin aclararse. La dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y la metilendioximetanfetamina (MDMA) (éxtasis o «pasti») son los alucinógenos cuyo consumo se describe con más frecuencia.

DIETILAMIDA DEL ÁCIDO LISÉRGICO

El LSD (ácido, «tripi», «D») es un alucinógeno muy potente que se sintetiza a partir del ácido lisérgico presente en el cornezuelo del centeno (un hongo que crece en este y otros cereales). Su elevada potencia permite administrar dosis eficaces mediante papel secante, o puede ingerirse en líquido o en comprimidos. Su acción empieza a los 30-60 minutos y alcanza el valor máximo en 2-4 horas. El individuo vuelve al estado previo al consumo al cabo de 10-12 horas. El 4% de los alumnos estadounidenses de 18 años refieren haber probado LSD al menos una vez.

Manifestaciones clínicas

Los efectos del LSD se pueden clasificar en tres tipos: somáticos (efectos físicos), sobre la percepción (alteraciones visuales y auditivas) y

booksmedicos.org

Bibliografía

Garland EL, Howard MO: Adverse consequences of acute inhalant intoxication, *Exp Clin Psychopharmacol* 19(2):134-144, 2011.

Grant-Alfieri A, Schaechter J, Lipschultz SE: Ingesting and aspirating dry cinnamon by children and adolescents: the "cinnamon challenge", *Pediatrics* 131:833-835, 2013.

Harris D: Volatile substance abuse, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 91:ep93-ep100, 2006.

Marsolek MR, White NC, Litovitz TL: Inhalant abuse: monitoring trends by using poison control data, 1993-2008, *Pediatrics* 125:906-913, 2010.

National Institute on Drug Abuse: NIDA *infofacts: inhalants*. http://www.nida.nih.gov/infofacts/inhalants.html.

National Survey on Drug Use and Health: *Adolescent inhalant use and selected respiratory conditions*. http://www.oas.samhsa.gov/2k10/175/175RespiratoryCondHTML.pdf.

Nonnemaker JM, Crankshaw EC, Shive DR, et al: Inhalant use initiations among U.S. adolescents: evidence from the National Survey of Parents and Youth using discrete-time survival analysis, *Addict Behav* 36(8):878-881, 2011.

Scott KD, Scott AA: An examination of information-processing skills among inhalant-using adolescents, *Child Care Health Dev* 38(3):412-419, 2012.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies: *The NSDUH report: trends in adolescent inhalant use: 2002 to 2007*, Rockville, MD, 2009, Substance Abuse and Mental Health Services Administration.

Williams JF, Storck M: Committee on Substance Abuse and Committee on Native American Child Health Inhalant Abuse: Inhalant abuse, *Pediatrics* 119:1009-1017, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

psíquicos (cambios del nivel de consciencia). Los síntomas somáticos más frecuentes consisten en mareo, midriasis, náuseas, rubefacción, hipertermia y taquicardia. Se han descrito sensaciones de sinestesia («ver» olores y «escuchar» colores) con el consumo de LSD en dosis altas, así como distorsiones marcadas del tiempo y de la percepción de uno mismo. Los síntomas psíquicos más graves comprenden delirios, distorsión corporal y suspicacia, que llega a la psicosis por tóxicos. El LSD no se considera una droga adictiva, pues no suele producir una conducta de búsqueda de la droga.

Tratamiento

Se considera que un paciente tiene un «mal viaje» cuando las experiencias sensoriales hacen que se sienta aterrorizado o presente pánico. Estos episodios deben tratarse alejando al individuo de la situación agravante y ubicándolo en una habitación tranquila con un amigo que lo calme. En situaciones de agitación extrema o crisis comiciales, puede que se precise el uso de benzodiazepinas. Otras complicaciones de esta droga son los *flashbacks* o estados inducidos por LSD tras la desaparición del efecto de la droga y la tolerancia a sus efectos.

METILENDIOXIMETANFETAMINA

El MDMA («X», éxtasis, «pasti»), un alucinógeno fenilisopropilamínico, es un derivado sintético parecido a la mescalina y al estimulante metanfetamina. Se ha propuesto que esta droga interacciona con las neuronas serotoninérgicas del SNC, al igual que otros alucinógenos. Es la droga que más se consume en las fiestas «rave», en las que se baila toda la noche, por lo que también se conoce como una de las «drogas de discoteca», junto con el γ-hidroxibutirato (GHB) y la ketamina (v. tabla 114-5). Entre 2009 y 2010, el uso en el año previo de MDMA aumentó entre los estudiantes estadounidenses de 14-16 años, pero posteriormente se redujo en esas mismas edades. La prevalencia nacional de consumo de MDMA en alguna ocasión fue del 8,2% entre los estudiantes, siendo mayor el consumo referido entre varones e hispanos (10,6%). El consumo de MDMA aumentó en los estudiantes de secundaria entre 2009 y 2011 (8,2%). El consumo de LSD se mantuvo estable en este período (8% en 2009; 8,7% en 2011).

Manifestaciones clínicas

Los efectos agudos consisten en euforia, mayor deseo sexual y aumento de la energía psíquica y emocional. Es menos probable que el MDMA produzca labilidad emocional, despersonalización y trastornos del pensamiento que otros alucinógenos. Aparecen náuseas, trismo, bruxismo y visión borrosa como síntomas somáticos, mientras que a nivel psíquico predominan la ansiedad, las crisis de angustia y las psicosis. Se han comunicado algunas muertes tras la ingesta de esta droga. En dosis altas, el MDMA puede interferir en la habilidad del cuerpo para regular la temperatura. La hipertermia resultante asociada a la intensa actividad de baile durante las fiestas «rave» ha causado insuficiencia hepática, renal y del sistema cardiovascular y muerte. No existen regímenes terapéuticos específicos recomendados en caso de toxicidad aguda. El uso crónico de MDMA puede provocar cambios de la función cerebral que afectan a las funciones cognitivas y a la memoria. Estos síntomas se producen porque el MDMA actúa sobre las neuronas que usan la serotonina como neurotransmisor. El sistema serotoninérgico desempeña un papel destacado en la regulación del estado de ánimo, la agresividad, la actividad sexual, el sueño y la sensibilidad del dolor. Se ha observado una tasa elevada de dependencia entre los consumidores de MDMA. La exposición a ésta puede asociarse a neurotoxicidad a largo plazo y a la lesión de las neuronas que contienen serotonina. Un estudio en primates no humanos demostró que la exposición al MDMA durante sólo 4 días causaba lesiones de las terminaciones nerviosas de serotonina que eran evidentes 6-7 años después. No existe un tratamiento farmacológico específico para la adicción al MDMA. Se recomienda participar en grupos para la recuperación del abuso de sustancias.

FENCICLIDINA

La fenciclidina o PCP (esternil, polvo de ángel, «cerdo», «píldora de la paz», «sábana») es una arilciclohexalamina cuya popularidad depende, en parte, de la facilidad para su síntesis en laboratorios caseros. Uno de los productos intermedios de la síntesis casera provoca cólicos abdominales, diarrea y hematemesis. Se trata de una droga «disociativa» que produce sentimientos de desapego del entorno circundante y de uno mismo. Se piensa que la droga potencia los efectos adrenérgicos al inhibir la recaptación neuronal de catecolaminas. La PCP está disponible en forma líquida, de comprimidos o en polvo, que se puede usar solo o mezclado con cigarrillos («porros»). Los polvos y los comprimidos contienen en general 2-6 mg de PCP, mientras que los porros contienen una media de 1 mg por cada 150 hojas de tabaco, lo que equivale a 30-50 mg por porro. La prevalencia del consumo de PCP (droga alucinógena) entre los estudiantes de secundaria estadounidenses se mantuvo estable entre 2009 (8,0%) y 2011 (8,7%).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen de la dosis y consisten en alteraciones perceptivas, conductuales y neurovegetativas. Se observa euforia, nistagmo, ataxia y labilidad emocional a los 2-3 minutos de fumar 1-5 mg de PCP, y este efecto dura 4-6 horas. Con estas dosis bajas, el consumidor puede tener respiraciones superficiales, rubefacción, entumecimiento generalizado de las extremidades y pérdida de la coordinación motora. Las alucinaciones pueden corresponder a distorsiones anómalas de la imagen corporal, que suelen precipitar una reacción de pánico. Cuando se utilizan dosis de 5-15 mg se puede producir una psicosis tóxica, con desorientación, hipersalivación y lenguaje ofensivo, que puede durar más de una hora. Son frecuentes las crisis comiciales generalizadas, la hipotensión y las arritmias cardíacas con concentraciones séricas de 40-200 mg/dl. Se han descrito casos de muerte en el contexto de un delirio psicótico, debido a hipertensión, hipotensión, hipotermia, crisis comiciales o traumatismos. El coma causado por la PCP se puede distinguir del ocasionado por los opiáceos por la ausencia de depresión respiratoria, por la presencia de rigidez muscular, nistagmo e hiperreflexia, y por la ausencia de respuesta a la naloxona. Resulta difícil distinguir la psicosis por PCP de la esquizofrenia. Si no se refieren antecedentes de consumo, será necesario un análisis de orina para realizar el diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes intoxicados por PCP consiste en trasladarlos a una habitación oscura y tranquila y colocarlos sobre una colchoneta en el suelo para protegerlos de posibles lesiones. También puede haber una intoxicación aguda por alcohol. En caso de una ingesta oral reciente, la absorción gástrica es escasa y resulta útil el lavado gástrico o la inducción del vómito. El diazepam, en dosis de 5-10 mg por vía oral o 2-5 mg por vía intravenosa, puede ser útil cuando el paciente está agitado y no comatoso. La excreción rápida de la droga se puede acelerar acidificando la orina. Está indicado el tratamiento de soporte del paciente comatoso con especial atención a la hidratación, que se puede ver alterada por la diuresis inducida por la PCP. Los tratamientos con el paciente ingresado y/o conductuales pueden ser útiles para los consumidores crónicos de PCP.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

114.6 Cocaína

Margaret M. Stager

La cocaína, un alcaloide extraído de las hojas de la planta *Erythroxylum coca* de Sudamérica, se vende como sal clorhidrato en forma cristalina. Se absorbe con rapidez por la mucosa nasal tras «esnifarla», se desintoxica en el hígado y se excreta por la orina en forma de benzoilecgonina. También se puede fumar el alcaloide de la cocaína («base libre»), inhalando sus vapores en pipa o cigarrillos, mezclado con tabaco o marihuana. Una posible complicación de esta modalidad de consumo son las quemaduras accidentales. El consumidor de *crack* (la forma cristalizada de la cocaína) tiene un «subidón» en menos de 10 segundos. El riesgo de adicción con este método es más alto y más rápidamente progresivo que con la cocaína esnifada. Aparece tolerancia y el consumidor se ve obligado a incrementar la dosis o modificar la vía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Brière FN, Fallu JS, Janosz M, et al: Prospective associations between meth/amphetamine (speed) and MDMA (ecstasy) use and depressive symptoms in secondary school students, *J Epidemiol Community Health* 66:990-994, 2012.

Bryner JK, Wang UK, Hui JW, et al: Dextromethorphan abuse in adolescence, *Arch Pediatr Adolesc Med* 160:1217-1222, 2006.

Centers for Disease Control and Prevention: Ecstasy overdoses at a New Year's eve rave—Los Angeles, CA, 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59(22):677-680, 2010.

Halpern JH, Sherwood AR, Hudson JI, et al: Residual neurocognitive features of long-term ecstasy users with minimal exposure to other drugs, *Addiction* 106:777-786, 2010.

Hysek CM, Vollenweider FX, Liechti ME: Effects of a β-blocker on the cardiovascular response to MDMA (Ecstasy), *Emerg Med J* 27:586-589, 2010.

Ricaurte GA, McCann UD: Recognition and management of complications of new recreational drug use, *Lancet* 365:2137-2145, 2005.

Wu LT, Ringwalt CL, Weiss RD, et al: Hallucinogen-related disorders in a national sample of adolescents: the influence of ecstasy/MDMA use, *Drug Alcohol Depend* 104(1-2):156-166, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de administración para conseguir los mismos efectos. Para mantener el subidón, los consumidores de cocaína la toman en períodos cortos de tiempo denominados «atracones». Los vendedores de la droga suelen colocar la cocaína en bolsas de plástico o preservativos que degluten para su transporte. La rotura produce una crisis simpaticomimética (v. tabla 114-6). El consumo de cocaína entre los estudiantes de secundaria se ha reducido durante la última década. Un 8,5% de los estudiantes de 18 años han probado la droga (por cualquier vía) al menos una vez. La tasa de consumo actual durante los últimos 30 días se mantiene estable; es del 3% de los estudiantes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La cocaína es un potente estimulante del SNC que aumenta los niveles de dopamina al evitar su recaptación. Produce euforia, incremento de la actividad motora, disminución de la fatigabilidad y alerta mental. Sus propiedades simpaticomiméticas son las responsables de la midriasis, la taquicardia, la hipertensión y la hipertermia. Esnifar cocaína de forma crónica provoca anosmia, epistaxis y rinorrea crónica. La inyección de cocaína aumenta el riesgo de infección por VIH. Los consumidores crónicos presentan ansiedad, irritabilidad y, en ocasiones, psicosis paranoide. Puede tener efectos mortales, sobre todo cuando se combina con otras drogas, como heroína, en una forma inyectable denominada *speedball*. Cuando se combina con alcohol, se metaboliza en el hígado para producir cocaetileno, una sustancia que aumenta la euforia y se asocia a un mayor riesgo de muerte súbita que la cocaína por separado. Las adolescentes gestantes que consumen cocaína presentan un mayor riesgo de parto prematuro, complicaciones secundarias al bajo peso al nacer y posiblemente trastornos del desarrollo.

TRATAMIENTO

La FDA no ha aprobado fármacos para el tratamiento de la adicción a la cocaína. La terapia cognitiva-conductual ha demostrado ser eficaz cuando se combina con servicios adicionales y apoyo social.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

114.7 Anfetaminas

Margaret M. Stager

La metanfetamina, también conocida como «hielo *(ice)*», es un estimulante del SNC incluido en la lista II de drogas con un elevado potencial para su abuso. La mayor parte de la metanfetamina que se consume en la actualidad se produce en laboratorios ilegales. Es un polvo blanco inodoro de sabor amargo que tiene especial popularidad entre los adolescentes y adultos jóvenes por su potencia y facilidad de absorción. Se puede ingerir por vía oral, fumar, inyectar o absorber por las mucosas. Las anfetaminas ejercen múltiples efectos sobre el SNC, entre ellos la liberación de neurotransmisores y un efecto agonista indirecto de las catecolaminas. En los últimos años se ha producido una reducción general del consumo de metanfetamina entre los estudiantes de secundaria. En el Monitoring the Future Study de 2012, el 1,1% de los estudiantes de 18 años refirieron haber consumido metanfetamina al menos una vez, lo que refleja un continuo descenso en su consumo durante los últimos 10 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La metanfetamina aumenta con rapidez la liberación y bloquea la recaptación de dopamina, un potente neurotransmisor que produce una sensación de bienestar (tabla 114-17). Sus efectos dependen de la dosis. En pequeñas cantidades, los efectos se parecen a los de otros estimulantes: aumento de la actividad física, taquicardia/arritmia cardíaca, hipertensión arterial y anorexia. Con dosis altas se produce un retraso de la conducción cardíaca con irritabilidad ventricular. Pueden aparecer episodios de hiperpirexia e hipertensión, así como crisis comiciales (v. tabla 114-6). Los efectos de un «atracón» se traducen en una ideación psicótica con riesgo de violencia súbita. El consumo crónico puede provocar lesiones cerebrovasculares y psicosis, retracción gingival marcada con caries dental, así como infección por VIH y virus de la hepatitis B y C. Se ha descrito un síndrome de abstinencia asociado al consumo de anfetaminas, que se divide en las fases inicial, intermedia y tardía (tabla 114-17). La primera es una fase de «bajón», con depresión, agitación, fatiga y deseo de consumir más droga. La fase intermedia se caracteriza por pérdida de la energía mental y física, interés limitado por el entorno y anhedonia. En la fase final vuelve a aparecer el ansia por consumir droga, que con frecuencia se desencadena por una situación o un objeto determinado.

TRATAMIENTO

La agitación y el delirio se pueden tratar con haloperidol o droperidol. Las fenotiazinas están contraindicadas, porque pueden provocar una hipotensión rápida o actividad comicial. Otros tratamientos de soporte consisten en una manta de enfriamiento para la hipertermia y el tratamiento de la hipertensión arterial y las arritmias, que pueden responder a la sedación con lorazepam o diazepam. En los consumidores crónicos, las intervenciones cognitivas-conductuales exhaustivas han demostrado ser opciones terapéuticas eficaces.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

114.8 Opiáceos

Margaret M. Stager

La heroína es una droga opiácea sintética muy adictiva elaborada a partir de una sustancia natural (morfina) presente en la amapola del opio o adormidera. Es un polvo blanco o marrón que se puede inyectar (por vía intravenosa o subcutánea), esnifar o fumar. La inyección i.v. produce un efecto inmediato, mientras que los efectos de la vía s.c. aparecen en minutos y, si se esnifa, en 30 minutos. Después de la inyección, la heroína atraviesa la barrera hematoencefálica, se convierte en morfina y se une a los receptores opiáceos. Aparece tolerancia al efecto euforizante y los consumidores crónicos deben aumentar su dosis para lograr la misma intensidad del efecto. El consumo de heroína entre los adolescentes alcanzó un máximo a mediados de la década de 1990, pero está reapareciendo en algunas comunidades de suburbios, al igual que el consumo de los opiáceos con receta que se tienen en el hogar. El 2,9% de todos los estudiantes de secundaria estadounidenses refieren haber probado la heroína al menos una vez. El máximo consumo se produce en varones afroamericanos, con una prevalencia en aumento entre los estudiantes de institutos de los suburbios; esta prevalencia oscila entre el 0,8% y el 5,3% entre los grandes distritos escolares urbanos, suburbanos y rurales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas vienen determinadas por la pureza de la heroína o sus adulterantes, además de por las condiciones y la vía de administración. Los efectos inmediatos consisten en euforia, disminución del dolor, rubefacción cutánea e intensa miosis (v. tabla 114-17). Se ha sugerido un posible efecto sobre el hipotálamo debido a la disminución de la temperatura corporal. Las lesiones dermatológicas más habituales son los «trayectos», unas cicatrices lineales hipertróficas que siguen el curso de las venas de gran calibre. Las cicatrices pequeñas periféricas, que recuerdan a picaduras de insecto curadas, pasan desapercibidas con facilidad. Los adolescentes que se inyectan heroína por vía subcutánea pueden sufrir necrosis grasa, lipodistrofia y atrofia en alguna región de las extremidades. Los intentos de ocultar estos estigmas justifican la realización de tatuajes no profesionales en lugares poco frecuentes. A menudo aparecen abscesos secundarios a una técnica no estéril de administración de la droga. También se observa una pérdida de la libido de mecanismo desconocido. El consumo crónico de heroína puede llevar a la prostitución con objeto de conseguir dinero para su consumo, lo que aumenta el riesgo de contraer una enfermedad de transmisión sexual (incluido el VIH), de gestación y de otras enfermedades infecciosas. El estreñimiento se debe a la disminución de la motilidad propulsiva del músculo liso y al incremento del tono del esfínter anal. La ausencia de una técnica de inyección estéril puede causar microabscesos cerebrales o endocarditis, en general por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas*

booksmedicos.org

Bibliografía

Apantaku-Olajide T, Darker CD, Smyth BP: Onset of cocaine use: associated alcohol intoxication and psychosocial characteristics among adolescents in substance abuse treatment, *J Addict Med* 7(3):183-188, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Syringe exchange programs—United States, 2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59(45):1488-1492, 2010.

Kerr T, Montaner JSG, Wood E: Sciences and politics of heroin prescription, *Lancet* 375:1849-1850, 2010.

Marsden J, Eastwood B, Bradbury C, et al: Effectiveness of community treatments for heroin and crack cocaine addiction in England: a prospective, in-treatment cohort study, *Lancet* 374:1262-1270, 2009.

Starrels JL, Becker WC, Alford DP, et al: Systematic review: treatment agreements and urine drug testing to reduce opioid misuse in patients with chronic pain, *Ann Intern Med* 152:712-720, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Setlik J, Bond R, Ho M: Adolescent prescription ADHA medication abuse is rising along with prescriptions for these medications, *Pediatrics* 124:875-880, 2009.

Spoth RL, Clair S, Shin C, et al: Long-term effects of universal preventive interventions on methamphetamine use among adolescents, *Arch Pediatr Adolesc Med* 160:876-882, 2006.

booksmedicos.org

Tabla 114-17 Signos y síntomas de intoxicación y abstinencia

	OPIÁCEOS	ANFETAMINAS/COCAÍNA	BENZODIAZEPINAS
INTOXICACIÓN			
Conducta	Apatía y sedación; desinhibición; retraso psicomotor; deterioro de la atención y el juicio	Euforia y sensación de mayor energía; hipervigilancia; grandiosidad, agresividad, discusiones; labilidad emocional; conductas repetitivas estereotipadas; alucinaciones, por lo general con la orientación intacta; ideación paranoide; interferencia en el funcionamiento personal	Euforia; apatía y sedación; abusos o agresiones; labilidad emocional; deterioro de la atención; amnesia anterógrada; disminución del rendimiento psicomotor; interferencia en el funcionamiento personal
Signos	Somnolencia; disartria; miosis (a excepción de anoxia debida a sobredosis intensa, en la que hay midriasis); disminución del nivel de consciencia	Midriasis; taquicardia (ocasionalmente bradicardia, arritmias cardíacas); hipertensión; náuseas/vómitos; sudoración y escalofríos; evidencia de pérdida de peso; dolor torácico; crisis comiciales	Marcha inestable; bipedestación difícil; disartria; nistagmo; disminución del nivel de consciencia; lesiones eritematosas en la piel o ampollas
Sobredosis	Depresión respiratoria; hipotermia	Síntomas simpaticomiméticos	Hipotensión; hipertermia; depresión del reflejo nauseoso; coma
Abstinencia	Deseo intenso de consumir; lagrimeo; bostezos; rinorrea/estornudos; dolores o calambres musculares; retortijones abdominales; náuseas/vómitos/diarrea; sudoración; midriasis; anorexia; irritabilidad; temblores; piloerección/escalofríos; inquietud; trastornos del sueño	Disforia (tristeza/anhedonia); letargo y fatiga; retraso o agitación psicomotores; deseo intenso de consumir; aumento del apetito, insomnio o hipersomnia; sueños extraños o desagradables	Temblor de lengua, párpados y/o manos extendidas; náuseas o vómitos; taquicardia; hipotensión postural; agitación psicomotora; cefalea; insomnio; malestar general o debilidad; alucinaciones o ilusiones visuales, táctiles o auditivas transitorias; ideación paranoide; crisis tónico-clónica generalizada

De Haber PS, Demirkol A, Lange K y cols.: Management of injecting drug users admitted to hospital, Lancet *374:1284-1292, 2009, tabla 2.*

aeruginosa. También son frecuentes las reacciones serológicas anómalas, como los falsos positivos en el Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) y las pruebas de fijación con látex.

ABSTINENCIA

Tras un período de 8 horas o más sin consumir heroína, el adicto presenta, durante unas 24-36 horas, una serie de trastornos fisiológicos que se denominan en conjunto **síndrome de abstinencia** o «mono» (v. tabla 114-17). El primer signo son los bostezos, seguidos de lagrimeo, midriasis, agitación, insomnio, «carne de gallina», calambres en los músculos voluntarios, dolores óseos, hiperactividad de ruidos intestinales y diarrea, taquicardia e hipertensión sistólica. Aunque la administración de metadona es la forma de desintoxicación más frecuente, para la desintoxicación y el tratamiento de mantenimiento de la heroína y otros opiáceos se añade buprenorfina, un agonista-antagonista opiáceo. La buprenorfina tiene la ventaja de que conlleva menos riesgo de adicción y de sobredosis, así como de efectos de abstinencia, y que se vende en la intimidad de la consulta del médico. Si se combina con medidas conductuales, la tasa de desintoxicación aumenta. Se ha formulado un fármaco combinado (buprenorfina + naloxona) para minimizar el consumo durante la desintoxicación.

SÍNDROME POR SOBREDOSIS

La sobredosis es una reacción aguda que surge tras la administración de un opiáceo. Se trata de la principal causa de muerte entre los consumidores de droga. Los signos clínicos comprenden estupor o coma, crisis comiciales, miosis (salvo en presencia de una anoxia grave), depresión respiratoria, cianosis y edema de pulmón. El diagnóstico diferencial incluye los traumatismos craneoencefálicos, el coma diabético, la encefalopatía hepática (o de otras causas), el síndrome de Reye y la sobredosis de barbitúricos, alcohol, PCP o metadona. El diagnóstico de toxicidad por opiáceos se facilita administrando por vía intravenosa el antagonista naloxona en dosis de 0,01 mg/kg (en adolescentes, la dosis inicial habitual es de 2 mg), que origina una dilatación de las pupilas mióticas por el opiáceo. Este diagnóstico se confirma identificando la morfina en el suero.

TRATAMIENTO

Consiste en mantener una oxigenación adecuada y en la administración continuada de naloxona (un agonista opiáceo puro). Se puede administrar por vía i.v., i.m. o s.c. o por el tubo endotraqueal. La naloxona tiene un inicio de acción ultrarrápido (1 minuto) y una duración de acción de 20-60 minutos. Si no hay respuesta, deben evaluarse otras etiologías de la depresión respiratoria. Puede ser necesario mantener la naloxona durante 24 horas cuando se ha tomado metadona, en lugar de la heroína de acción más corta. El ingreso en una unidad de cuidados intensivos está indicado para los pacientes que requieran la infusión continua de naloxona (coma de rebote, depresión respiratoria) y para los que tengan arritmias potencialmente mortales, shock y crisis comiciales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

114.9 «Sales de baño»

Margaret M. Stager

El término «sales de baño» hace referencia a un grupo de sustancias que antes se vendían sin receta, pero que ahora son ilegales, que contienen uno o más principios químicos similares a la catinona, un estimulante parecido a la anfetamina que se obtiene a partir de una planta llamada khat. Las sales de baño, comercializadas bajo nombres como «ola de marfil», «nube nueve» o «cielo de vainilla», se venden por internet o en tiendas de parafernalia asociada a las drogas en forma de polvo cristalino blanco o marrón, y pueden ingerirse, inhalarse o inyectarse. Los datos más recientes sobre el consumo de sales de baño entre los adolescentes son los obtenidos a partir de la encuesta de 2012 Monitoring the Future, según la cual las tasas de consumo entre los estudiantes de 14, 16 y 18 años son de 0,8%, 0,6% y 1,3%, respectivamente. Las catinonas sintéticas contenidas en las sales de baño incluyen metilona, mefedrona y 3,4-metilendioxipirovalerona (MDPV), todas ellas químicamente similares a las anfetaminas y al éxtasis (MDMA). Las sustancias químicas contenidas en las sales de baño elevan los niveles cerebrales de dopamina, provocando al consumidor un subidón de euforia, mayor sociabilidad y deseo sexual. Además, el consumidor puede experimentar una elevación de la adrenalina, lo que da lugar a reacciones como aumento de la frecuencia cardíaca, dolor torácico, vasoconstricción, diaforesis, hipertermia, midriasis, convulsiones, arritmias e hipertensión arterial. También pueden aparecer síntomas psiquiátricos como conductas agresivas, ataques de pánico, paranoia, psicosis, delirios, automutilación y alucinaciones a consecuencia del aumento de serotonina. La intoxicación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Beletsky L, Rich JD, Walley AY: Prevention of fatal opioid overdose, *JAMA* 308:1863-1864, 2012.

Center for Disease Control and Prevention: Overdose deaths involving prescription opioids among Medicaid enrollees—Washington, 2004-2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:1171-1174, 2009.

Center for Disease Control and Prevention: Buprenorphine prescribing practices and exposures reported to a poison center–Utah, 2002-2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:997-1000, 2012.

Center for Disease Control and Prevention: Community-based opioid overdose prevention programs providing naloxone–United States, 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:101-105, 2012.

Center for Disease Control and Prevention: Acetyl fentanyl overdose fatalities–Rhode Island, March-May 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:703-704, 2013.

Center for Disease Control and Prevention: Deaths and severe adverse events associated with anesthesia-assisted rapid opioid detoxification–New York City, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:777-780, 2013.

Coffin PO, Sullivan SD: Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal, *Ann Intern Med* 158:1-9, 2013.

Dhalla IA: Opium, opioids, and an increased risk of death, *BMJ* 344:e2617, 2012.

Fiellin DA: Treatment of adolescent opioid dependence, *JAMA* 300:2057-2058, 2008.

In brief: buprenorphine/naloxone (Zubsolv) for opioid dependence, *Med Lett Drugs Ther* 55:83-84, 2013.

Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, et al: Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicenter randomized trial, *Lancet* 377:1506-1512, 2011.

Kuehn BM: SAMHSA: Pain medication abuse a common path to heroin, *JAMA* 310:1433-1434, 2013.

McCabe SE, Boyd CJ, Cranford JA, et al: Motives for nonmedical use of prescription opioids among high school seniors in the United States, *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:739-744, 2009.

Smyth BP, Fagan J, Kernan K: Outcome of heroin-dependent adolescents presenting for opiate substitution treatment, *J Subst Abuse Treat* 42(1):35-44, 2012.

The Lancet (Editorial): The lethal burden of drug overdose, *Lancet* 382:833, 2013.

Warden D, Subramaniam GA, Carmody T, et al: Predictors of attrition with buprenorphine/naloxone treatment in opioid dependent youth, *Addict Behav* 37(9):1046-1053, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por sales de baño puede provocar un síndrome de delirium agitado, con deshidratación, rabdomiólisis e insuficiencia renal. El tratamiento de la sobredosis debe estar orientado a las complicaciones específicas, aunque a veces es necesario administrar benzodiazepinas o propofol para controlar la agitación y otras manifestaciones neuropsiquiátricas. Las catinonas sintéticas de las sales de baño son altamente adictivas y desencadenan una intensa ansia en los que las consumen con frecuencia. Esto puede derivar en unos notables síntomas de dependencia, tolerancia y abstinencia, como sucede con otras sustancias altamente adictivas. La venta de dos catinonas sintéticas, mefedrona y MDPV, es ilegal en EE.UU.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **115**

La mama

Cynthia Holland-Hall y Gale R. Burstein

El desarrollo mamario es a menudo uno de los primeros signos visibles de la pubertad en mujeres adolescentes. Los pediatras deben ser capaces de distinguir el desarrollo mamario normal, incluidas las variantes de la normalidad, de un trastorno patológico. La inspección visual del tejido mamario debe formar parte de la exploración física general en adolescentes. El desarrollo mamario durante la pubertad se describe con una escala de estadios de madurez sexual (EMS), que va desde el EMS1 al EMS5 conforme maduran las mamas (v. fig. 110-2 en el cap. 110).

TRASTORNOS EN LA MUJER

Véase el capítulo 551.

TRASTORNOS EN EL VARÓN

La ginecomastia puberal (v. cap. 585), que se produce en hasta un 60% de los varones adolescentes sanos, se ha atribuido a un desequilibrio transitorio de las concentraciones de estrógenos y andrógenos. Su inicio suele producirse entre los 10 y los 13 años de edad, alcanzando su máxima expresión en el EMS3-4. Esta situación fisiológica por lo general regresa en 18-24 meses. Es esencial realizar una minuciosa exploración física para distinguir entre una ginecomastia verdadera, que se caracteriza por un disco bien definido de tejido glandular palpable bajo el complejo pezón-areola, y la seudoginecomastia, en la que se observa una adiposidad más difusa en la pared torácica anterior. En la mayoría de los casos se recomienda tranquilizar al paciente y observarlo de forma continua; la cirugía puede estar indicada en casos graves o persistentes. Ningún tratamiento médico ha sido autorizado para su uso en adolescentes por la Food and Drug Administration estadounidense. Algunos ensayos pequeños y no controlados con antiestrógenos, como el tamoxifeno, han tenido unos resultados prometedores, pero se necesitan más datos que respalden su utilización. Entre los trastornos asociados a ginecomastia no fisiológica se encuentran trastornos endocrinos, hepatopatías, neoplasias, enfermedades crónicas y traumatismos. Aunque se ha señalado a decenas de fármacos como posibles causas de ginecomastia, sólo existen datos concluyentes sobre algunos de ellos, como varios antiandrógenos y otras hormonas de administración exógena, antirretrovirales e inhibidores del receptor H_2 de la histamina. Los bloqueantes de los canales del calcio, ciertos antipsicóticos y los inhibidores de la bomba de protones tal vez sean factores causales. Entre las drogas de abuso, el alcohol y los esteroides anabolizantes pueden estar asociados a la ginecomastia, pero hay muy pocos datos que evidencien una asociación con la marihuana, los opioides o las anfetaminas.

No es habitual encontrar otros tipos de trastornos mamarios patológicos en el varón. Se han descrito masas benignas como neurofibromas, lipomas y quistes dermoides. Los varones con síndrome de Klinefelter tienen un riesgo elevado de padecer cáncer de mama (v. cap. 583), pero este problema es sumamente raro en adolescentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **116**

Problemas menstruales

Gina S. Sucato y Gale R. Burstein

Véase también el capítulo 550.

El 75% de las adolescentes sufren algún tipo de trastorno menstrual (como retraso en el comienzo, irregularidad, flujo abundante y dolor), aunque se presentan de forma variable. En el caso de las adolescentes que padezcan variaciones leves de la normalidad (tabla 116-1), suele ser suficiente con explicarles los síntomas y tranquilizarlas en cuanto a la salud reproductiva. La dismenorrea grave o el sangrado menstrual prolongado no sólo pueden asustar a la paciente, sino que pueden constituir un problema persistente que requiera un tratamiento más agresivo o incluso una derivación a un ginecólogo especializado en adolescentes.

MENSTRUACIÓN NORMAL

La edad media de la menarquia o primera menstruación varía según el origen racial/étnico de la población y (posiblemente) el estado socioeconómico. Con frecuencia se observa una estrecha concordancia entre la edad de la menarquia de madres e hijas, lo que sugiere que son determinantes los factores genéticos, así como factores individuales como el peso, el grado de actividad física y la presencia de enfermedades crónicas. En EE.UU., la edad de la menarquia se ha mantenido relativamente estable durante las últimas décadas. El promedio de edad para la menarquia es de 12,6 años entre las mujeres blancas no hispanas, de 12,1 años entre las afroamericanas no hispanas y de 12,3 años entre las hispanas. La edad de la menarquia se ha reducido en aquellos países y poblaciones que han experimentado una mejora de los estándares nutricionales y de las condiciones de vida. Por ejemplo, en Sudáfrica la edad media de la menarquia entre las mujeres de raza negra se ha reducido a un ritmo de 0,50 años/década, en comparación con la reducción de 0,22 años/década observada entre las blancas.

La menarquia suele producirse dentro de los 2,5 años (rango: 0,5-3 años) siguientes a la aparición de los botones mamarios (telarquia), que constituye el primer signo de la pubertad en la mayoría de las mujeres. La menarquia normalmente aparece durante el estadio de madurez sexual (EMS) 4 de la escala de Tanner. Los períodos se van volviendo cada vez más regulares, y, aproximadamente 3 años después de la menarquia, el 90% de las mujeres tienen un ciclo menstrual que dura entre 21 y 45 días. Cuanto más tarde se produce la menarquia, más tiempo tardan en establecerse los ciclos ovulatorios de forma regular. No obstante, una vez transcurridos 5-6 años, los ciclos menstruales de las adolescentes son similares a los de las mujeres adultas: entre 21 y 35 días de duración, siendo ovulatorios el 75% de los ciclos.

IRREGULARIDADES MENSTRUALES

Muchas de las variaciones menstruales observadas en las adolescentes jóvenes pueden explicarse por la anovulación debida a la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, encargado de dirigir los ciclos menstruales. No obstante, se debe tener en cuenta la patología orgánica y descartarla de una manera lógica y rentable. La elaboración de una

Tabla 116-1 Características de la menstruación normal*

Duración del ciclo	21-35 días desde el primer día de un período hasta el primer día del siguiente (durante los 3 primeros años tras la menarquia puede ser de 21-45 días)
Duración de la menstruación	7 días o menos
Flujo de sangre	6 o menos compresas o tampones (empapados) al día

*Las adolescentes con dos o más ciclos fuera de este rango o que no tienen menstruación durante tres meses consecutivos requieren un estudio exhaustivo.

booksmedicos.org

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention: Emergency department visits after use of a drug sold as "bath salts"—Michigan, November 13, 2010-March 31, 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:624-627, 2011.

Joksovic P, Mellos N, van Wattum PJ, et al: Bath salts induced psychosis and serotonin toxicity, *J Clin Psychiatry* 73(8):1125, 2012.

Mas-Morey P, Visser MH, Winkelmolen L, et al: Clinical toxicology and management of intoxications with synthetic cathinones "bath salts", *J Pharm Pract* 26(4):353-357, 2013.

National Institute on Drug Abuse: Drug facts: synthetic cathinones "bath salts". 2012. http://www.drugabuse.gov.

Rasimas JJ: Bath salts and the return of serotonin syndrome, *J Clin Psychiatry* 73(8):1126-1127, 2012.

Ross EA, Reisfield GM, Watson MC, et al: Psychoactive "bath salts" intoxication with methylenedioxypyrovalerone, *Am J Med* 125:854-858, 2012.

The Partnership at DrugFree.Org. Parents 360; Synthetic drugs: bath salts, K2/Spice: a guide for parents and other influencers. 2012. http://www.drugfree.org.

Warrick BJ, Hill M, Hekman K, et al: A 9-state analysis of designer stimulant, "bath salt," hospital visits reported to poison control centers, *Ann Emerg Med* 62(3):244-251, 2013.

Winder GS, Stern N, Hosanagar A: Are bath salts the next generation of stimulant abuse? *J Subst Abuse Treat* 44(1):42-45, 2013.

Winstock AR, Mitcheson L: New recreational drugs and the primary care approach to patients who use them, *BMJ* 344:35-40, 2012.

Wood KE: Exposure to bath salts and synthetic tetrahydrocannabinol from 2009 to 2012 in the United States, *J Pediatr* 163:213-216, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bowman JD, Kim MS, Bustamante JJ: Drug-induced gynecomastia, *Pharmacotherapy* 32:1123-1140, 2012.

Joffe A: Gynecomastia. In Neinstein LS, Gordon CM, Katzman DK, et al, editors: *Adolescent health care: a practical guide*, ed 5, Philadelphia, 2008, Lippincott Williams & Wilkins, pp 180-184.

Krause W: Drug-inducing gynaecomastia–a critical review, *Andrologia* 44:621-626, 2011.

Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, et al: Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia, *J Pediatr* 145:71-76, 2004.

Nordt CA, Divasta AD: Gynecomastia in adolescents, *Curr Opin Pediatr* 20:375-382, 2008.

booksmedicos.org

historia menstrual detallada es una parte muy importante para realizar el diagnóstico, pero a menudo no es posible realizarla. Hay que animar a todas las pacientes para que anoten la fecha de sus menstruaciones desde la menarquia; existen aplicaciones gratuitas para móviles y tabletas que facilitan este seguimiento.

Antiguamente se utilizaba una serie de términos para describir las anomalías de la hemorragia menstrual. Entre ellas está la menorragia, que describe un sangrado regular pero excesivo en cuanto a su cantidad o duración, y la metrorragia, que indica la presencia de sangrados irregulares entre períodos. Estos términos son poco precisos, confusos y no se asocian a ningún trastorno subyacente específico. En la actualidad se prefiere el término de hemorragia uterina anormal (HUA) para referirse a un sangrado uterino cuya regularidad, volumen, frecuencia o duración son anómalos. La HUA se especifica con más detalle añadiendo términos que la describen, como hemorragia menstrual abundante o hemorragia intermenstrual. Se añade una letra que indica la causa de la hemorragia anormal. Entre las nueve categorías etiológicas, las tres más importantes entre las adolescentes son la disfunción ovulatoria (HUA-O), anteriormente denominada hemorragia uterina disfuncional, que se comenta en el capítulo 116.2, las coagulopatías (HUA-C) y las que aún no se encuentran clasificadas (HUA-N).

Además de realizar una historia clínica normal con datos sobre ingresos hospitalarios, enfermedades crónicas y consumo de fármacos, al valorar a una paciente con irregularidades menstruales se debe incluir: la cronología de los momentos clave de la pubertad, como la aparición del vello púbico y axilar y el desarrollo mamario; una anamnesis detallada sobre las menstruaciones de la paciente; la edad de la menarquia y el patrón general de menstruaciones en la madre y las hermanas, y los antecedentes familiares de problemas ginecológicos. Al revisar los sistemas hay que indagar sobre posibles cambios en el ritmo de las cefaleas o en la visión, la presencia de galactorrea y cualquier cambio en la piel, el cabello o los hábitos intestinales. A la hora de hacer un diagnóstico diferencial es importante considerar factores como los cambios en la dieta, en el grado de actividad física y en la participación deportiva. Como en cualquier consulta con adolescentes, es necesario entrevistarse a solas con ella para recoger datos personales sobre consumo de sustancias, actividades sexuales consentidas, conductas sexuales forzadas, abusos y otros factores psicosociales estresantes.

Además de los parámetros básicos de crecimiento relativos al peso, la talla, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el índice de masa corporal, también está indicada la valoración de la posición de la paciente en la curva de crecimiento. En la exploración física se debe documentar el EMS, los signos de exceso de andrógenos, como el hirsutismo o el acné grave, y los signos que sugieran un trastorno de la alimentación (v. cap. 28), como el lanugo o callos en los nudillos. Hay que practicar una exploración cuidadosa de los genitales externos, pero en ausencia de actividad sexual, no suele ser necesaria la exploración pélvica interna. En las adolescentes más jóvenes, la exploración interna debe realizarla alguien con experiencia en este grupo de edad, con un equipo y una técnica adecuados. La ecografía pélvica transabdominal puede ser muy útil para valorar alteraciones anatómicas en la adolescente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

116.1 Amenorrea

Gina S. Sucato y Gale R. Burstein

Es necesario estudiar la **amenorrea,** o ausencia de menstruación, en caso de que no haya habido menstruaciones en los 4 años posteriores al comienzo de la pubertad **(amenorrea primaria)** o en la duración equivalente a los 3 ciclos previos en una paciente posmenárquica **(amenorrea secundaria).** No obstante, hay que tener en cuenta algunas advertencias: se debe iniciar una valoración del retraso puberal ante la ausencia de cualquier signo puberal en una niña de 13 años, y en las pacientes sexualmente activas o en las que presenten síntomas que sugieran algún trastorno, no se debe demorar el estudio aunque no haya transcurrido el tiempo equivalente a tres ciclos sin menstruación. Para comenzar la evaluación de una paciente con amenorrea se debe averiguar si ha tenido alguna hemorragia menstrual previa. Algunos aspectos del estudio de una amenorrea primaria y secundaria son idénticos; las entidades que pueden interrumpir el ciclo menstrual también pueden impedir que se produzca la menarquia. A pesar de ello, en las mujeres con amenorrea primaria también hay que considerar la posibilidad de trastornos genéticos y anatómicos.

El diagnóstico diferencial de la amenorrea es muy extenso (tabla 116-2) y requiere una anamnesis y una exploración física minuciosas que determinarán los estudios necesarios para el diagnóstico. En la valoración es fundamental comprender la cronología y el ritmo de aparición de los hitos puberales de la paciente. Por lo general, se considera que el momento de comenzar a investigar las causas de una amenorrea primaria es a los 15 años. El estudio empezará antes si hubieran transcurrido cuatro años desde el comienzo de la pubertad (el desarrollo mamario en la mayoría de las mujeres). Por otra parte, se puede mantener una actitud expectante con una vigilancia estrecha en caso de que la anamnesis, la exploración física (en la que se evidencien algunos signos de desarrollo puberal) y los antecedentes familiares sugieran un retraso constitucional de la pubertad. En las pacientes que consultan por una amenorrea primaria hay que añadir los trastornos genéticos y anatómicos al diagnóstico diferencial (tabla 116-3).

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Deben formar parte de la anamnesis elementos importantes como la ingesta alimentaria diaria, el grado de actividad física y una revisión exhaustiva de cualquier síntoma presente de forma continuada, como

Tabla 116-2 Causas de amenorrea (primaria o secundaria)

Embarazo (independientemente de la anamnesis, puede provocar amenorrea primaria o secundaria)
Causas funcionales hipotalámicas (estrés, pérdida de peso, desnutrición, alto grado de ejercicio físico, deficiencia energética a pesar de tener un peso normal)
Tríada de la atleta (baja disponibilidad energética, amenorrea y densidad ósea reducida)
Trastornos de la conducta alimentaria
Insuficiencia ovárica prematura (autoinmune, idiopática, galactosemia o secundaria a radiación o quimioterapia)
Lesión hipotalámica y/o hipofisaria (p. ej., radiación, tumor, traumatismo cerebral, cirugía, hemocromatosis, defectos de la línea media cerebral como la displasia septoóptica e hipofisitis autoinmune)
Enfermedades del tiroides (hipertiroidismo o hipotiroidismo, aunque el último se suele asociar a hemorragias abundantes)
Prolactinoma
Enfermedad sistémica (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, cardiopatía congénita cianótica, anemia falciforme, fibrosis quística, enfermedad celíaca)
Hiperandrogenismo (síndrome del ovario poliquístico, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, tumor o disfunción suprarrenal)
Drogas y fármacos (p. ej., drogas ilegales, antipsicóticos atípicos, hormonas)
Síndrome de Turner con mosaicismo

Tabla 116-3 Otras causas de amenorrea primaria

Retraso psicológico/constitucional
Alteraciones anatómicas
Agenesia de los conductos de Müller
Himen imperforado
Tabique vaginal transverso
Trastornos genéticos
Trastornos del desarrollo sexual 46,XY (p. ej., síndrome de insensibilidad androgénica, deficiencia de 5α-reductasa y deficiencia de 17α-hidroxilasa)
Disgenesia gonadal mixta (asociada a una serie de patrones cromosómicos diferentes)
Síndrome de Turner (debido a 45,X o a una serie de mosaicismos u otras anomalías cariotípicas)
Hipogonadismo hipogonadotropo genético (p. ej., síndrome de Kallmann ligado al cromosoma X)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bardini B, Rosenfield RL: Normal pubertal development: Part II: Clinical aspects of puberty, *Pediatr Rev* 32:281-292, 2011.

Hillard PJ: Menstruation in adolescents, *What's normal what's not, Ann N Y Acad Sci* 1135:29-35, 2008.

Jones LL, Griffiths PL, Norris SA, et al: Age at menarche and the evidence for a positive secular trend in urban South Africa, *Am J Hum Biol* 21(1):130-132, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

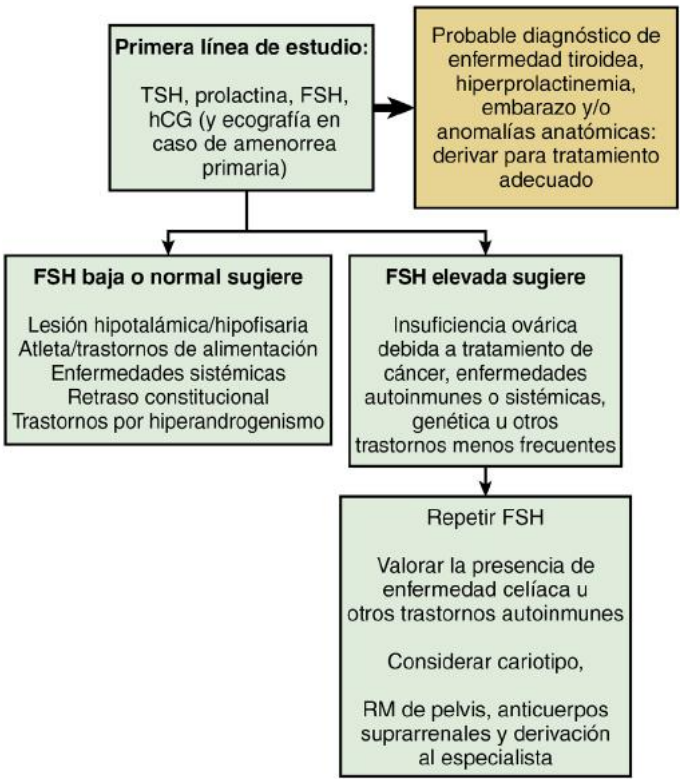

Figura 116-1 Pruebas diagnósticas iniciales para evaluar la amenorrea.

fiebre, cefalea, cambios en la visión, problemas respiratorios o digestivos crónicos, cambios en los hábitos intestinales, galactorrea, cambios en el pelo o las uñas, exceso de vello corporal, acné grave, molestias musculoesqueléticas sin explicación y cambios en la secreción vaginal (que puede llegar a desaparecer en mujeres hipoestrogénicas por motivos como una ingesta calórica reducida). Se debe anotar cualquier enfermedad general presente y si está controlada, así como la existencia de anomalías renales o esqueléticas conocidas, que puedan estar asociadas a alteraciones del sistema reproductor. Hay que documentar el consumo de fármacos, sobre todo los prescritos por trastornos psiquiátricos. Se obtendrán datos sobre los antecedentes familiares de edad de la menarquia, trastornos de la conducta alimentaria (v. cap. 28) y **síndrome del ovario poliquístico** (**SOPQ;** v. cap. 552). Es necesario realizar una anamnesis social detallada, sobre todo en lo referente a la presencia o ausencia de actividad o abusos sexuales (v. cap. 40).

La exploración física debe comenzar por la revisión cuidadosa de la trayectoria en la curva de crecimiento. Además de buscar una enfermedad general no diagnosticada, hay que buscar datos que orienten hacia un trastorno de la alimentación, una enfermedad del tiroides o un hiperandrogenismo. En la exploración se debe comprobar el **índice de masa corporal,** los pulsos ortostáticos, la presión arterial, la dentición, la presencia de anosmia o hiposmia (que podrían sugerir un síndrome de Kallmann; v. cap. 583.2), el agrandamiento de las parótidas, la palpación del tiroides, una posible hepatoesplenomegalia u otras masas abdominales, las adenopatías, la presencia o ausencia de tejido mamario (por palpación, no por inspección) y el **EMS** (v. cap. 110). Al explorar la piel se debe buscar la presencia de lanugo, piel seca o descamada, pérdida de pelo en el cuero cabelludo o en las cejas, estrías, acantosis nigricans o acné. En la exploración genital se observará el EMS y el aspecto de la vagina, que debe ser rosada y húmeda; una mucosa fina, seca y enrojecida sugiere una deficiencia estrogénica. El clítoris debe medir menos de 1 cm. En las pacientes con amenorrea primaria se debe comprobar la permeabilidad de la vagina de una forma indolora, mediante una torunda fina humedecida con suero salino (p. ej., una torunda uretral), poniendo cuidado para evitar el himen. Si la paciente no soporta la exploración del cuello uterino y del útero, se recomienda practicar una ecografía pélvica en caso de amenorrea primaria.

Tabla 116-4 Pruebas de laboratorio indicadas para estudiar a las pacientes con hemorragia uterina anormal

Hemograma completo con recuento de plaquetas
Prueba de embarazo en orina (independientemente de la anamnesis)
Pruebas para detectar enfermedades de transmisión sexual
Tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial
Ferritina
Actividad del antígeno del factor de von Willebrand, del cofactor de la ristocetina y del factor VIII*
Estudios de función hepática, renal y tiroidea
Testosterona total y libre†
Ecografía pélvica (si no se llega a un diagnóstico o se sospechan anomalías anatómicas)

*Cualquier alteración hallada debe ir seguida de una agregación plaquetaria inducida por ristocetina y de la determinación de multímeros del factor de von Willebrand. La realización de la prueba en los 3 primeros días de la menstruación y antes de instaurar un tratamiento con estrógenos reduce la probabilidad de obtener resultados falsos negativos. Puede ser necesario repetir las pruebas en las pacientes en las que existe un alto grado de sospecha antes de realizarlas.
†En pacientes con signos o síntomas que sugieran SOPQ, como acné, hirsutismo, obesidad, acantosis nigricans y antecedentes de frecuencia menstrual escasa.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las pruebas diagnósticas que se realicen en la paciente con amenorrea se adaptarán a su anamnesis y exploración física (tabla 116-4). De todas formas, es razonable practicar en todas las pacientes una prueba de embarazo en orina y medir los niveles plasmáticos de prolactina, tirotropina y hormona foliculoestimulante (FSH) (fig. 116-1). La elevación de FSH (>30 mUI/ml) en una mujer con amenorrea sugiere insuficiencia ovárica y, si se confirma al repetir los análisis, se recomienda realizar una ecografía pélvica y un cariotipo y derivar a la paciente a un especialista.

En pacientes con signos de hiperandrogenismo (p. ej., acné grave o hirsutismo) o que presenten estigmas físicos asociados a SOPQ (aumento rápido de peso durante la pubertad, acantosis nigricans) se valorará la determinación de los niveles de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) (por la mañana y durante la fase folicular o preovulatoria), de testosterona libre y total, de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S) y de androstendiona. El SOPQ afecta a alrededor del 5% de las mujeres premenopáusicas; los criterios diagnósticos en adolescentes son discutibles, aunque entre ellos se encuentran las variaciones de la irregularidad menstrual (desde la amenorrea hasta la hemorragia uterina disfuncional), la morfología de ovarios poliquísticos identificada por ecografía y datos físicos o bioquímicos que indiquen un exceso de andrógenos.

A excepción del embarazo, el retraso constitucional y el himen imperforado, todas las demás enfermedades que pueden producir amenorrea primaria afectan a la fertilidad, por lo que el diagnóstico puede desencadenar una intensa respuesta emocional en la paciente y en su familia. Por este motivo, antes de solicitar ningún estudio para confirmar estos diagnósticos (p. ej., cariotipo, resonancia magnética [RM] de los órganos reproductores), el médico debe considerar cuidadosamente las implicaciones con la familia y estar preparado para derivar a la paciente a especialistas con experiencia en el tratamiento a largo plazo de estos trastornos.

No es necesaria la realización de una RM cerebral en todas las pacientes en las que se sospeche una amenorrea hipotalámica, si esta suposición se basa en el hallazgo de unos niveles bajos de FSH y prepuberales de hormona luteinizante mediante métodos ultrasensibles, así como en una anamnesis y exploración física compatibles. Sin embargo, se considerará la RM en las pacientes que refieran cefaleas con un carácter distinto del estado inicial, vómitos persistentes, cambios en la sensación de sed, en el ritmo de micción o en la visión, aumento de prolactina o galactorrea, u otros síntomas neurológicos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la amenorrea varía ampliamente dependiendo de la causa subyacente. Muchos diagnósticos precisan la derivación a especialistas en endocrinología, medicina del adolescente, ginecología y otros cirujanos, y a menudo es necesario colaborar con otros profesionales, como psicólogos o nutricionistas. En las pacientes con SOPQ, el pilar

booksmedicos.org

central del tratamiento consiste en modificar el estilo de vida y suprimir los andrógenos ováricos (habitualmente mediante anticonceptivos orales combinados [AOC], es decir, con estrógenos y progestágenos). Muchas pacientes pueden beneficiarse de la adición de metformina y espironolactona como bloqueante de los receptores androgénicos; en todas ellas es necesario controlar de forma constante los niveles lipídicos y realizar un cribado periódico mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa, dada la elevada prevalencia de síndrome metabólico entre las pacientes con SOPQ. En las pacientes que presenten trastornos de la conducta alimentaria u otras afecciones con desequilibrios energéticos que provocan un hipoestrogenismo, las claves del tratamiento son la normalización del peso y la mejora del estado nutricional; no se ha demostrado si la administración de hormonas exógenas protege la salud ósea en estas pacientes. En las mujeres con amenorrea por insuficiencia ovárica (o ausencia de ovarios) es necesario administrar hormonas exógenas durante todo el desarrollo puberal. Los expertos recomiendan comenzar a los 10-12 años de edad con un parche transdérmico de estrógenos a dosis bajas, para luego aumentar la dosis de estrógenos y de progestágenos cíclicos y finalmente establecer un tratamiento de mantenimiento con productos combinados a dosis elevadas, como anticonceptivos combinados orales, en parches o en anillos.

En el caso de las pacientes con amenorrea secundaria no se recomienda el uso de hormonas para provocar la hemorragia mensual (p. ej., con anticonceptivos hormonales combinados) en ausencia de una clara indicación (SOPQ o anticoncepción), ya que así quedaría enmascarado el patrón menstrual que presentase la paciente con posterioridad. No obstante, en aquellas pacientes con unos niveles de estrógenos pospuberales normales puede ser útil la administración de progesterona para inducir la descamación del endometrio de forma periódica (cada 4-12 semanas), para que no se acumule y evitar así que las menstruaciones posteriores sean demasiado abundantes. Una pauta muy habitual consiste en 10 mg diarios de medroxiprogesterona durante los 12 primeros días del mes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

116.2 Hemorragia uterina anormal (HUA)

Gina S. Sucato y Gale R. Burstein

El término **HUA** se utiliza para describir de forma general cualquier patrón que se aleje de lo considerado fisiológico. Es recomendable que los médicos clasifiquen el patrón anómalo dentro de una categoría en función de los síntomas de la paciente; los más frecuentes son las menstruaciones irregulares (HUA/SIM: sangrado intermenstrual) o abundantes (HUA/SMA: sangrado menstrual abundante).

MENSTRUACIÓN IRREGULAR

La Academia Americana de Pediatría recomienda tratar la menstruación como una constante vital más en las visitas rutinarias. Aunque es habitual que la menstruación sea irregular en los primeros años tras la menarquia, en caso de que los patrones menstruales se alejen demasiado de lo normal para la edad es necesario realizar un estudio. Incluso en el primer año tras la menarquia, la menstruación no debe tener una periodicidad inferior a los 45 días. Con la edad, la menstruación se va regularizando; al tercer año tras la menarquia, el período suele ser de 21-35 días, con una duración de la menstruación de 3-7 días. Normalmente, la duración del ciclo de una adolescente se establece a los 19-20 años de edad.

No es frecuente que las adolescentes refieran un período menstrual inusualmente corto o una menstruación demasiado escasa. No obstante, en estas pacientes se debe realizar un estudio similar al orientado a las mujeres con amenorrea secundaria, al igual que en las que presenten una escasa frecuencia menstrual. Son mucho más corrientes las consultas por HUA en mujeres con un sangrado menstrual excesivo.

En los primeros años tras la menarquia, la causa más común de HUA en adolescentes es la anovulación por la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. En ausencia de un pico de hormona luteinizante que estimule la ovulación a mitad del ciclo, no se producirá progesterona en el cuerpo lúteo. Sin los efectos estabilizadores de la progesterona sobre el endometrio, aumenta el riesgo de hemorragias irregulares. Las hemorragias irregulares debidas a anovulación, en ausencia de un trastorno anatómico, sistémico o endrocrinológico, se clasifican como HUA provocada por disfunción ovárica (**HUA-O;** anteriormente denominada hemorragia uterina disfuncional). A pesar de ser la causa más frecuente de sangrado menstrual anormal entre las adolescentes, la HUA-O se diagnostica por exclusión. A la hora de hacer el diagnóstico diferencial es importante recordar que la mayoría de las entidades que provocan amenorrea pueden causar anovulación en primer lugar y que la anovulación es un factor de riesgo clave para la irregularidad menstrual. En la tabla 116-5 se enumeran las causas de HUA.

Es posible la aparición de metrorragia durante el tratamiento con anticonceptivos combinados, y no es un motivo para interrumpir su administración. El incumplimiento, las interacciones con otros medicamentos (ya sean con o sin receta: hierba de San Juan) y el tabaquismo pueden aumentar el riesgo de metrorragia. Los sangrados imprevistos son más habituales con los anticonceptivos progestágenos puros.

MENSTRUACIÓN ABUNDANTE Y PROLONGADA

Las hemorragias irregulares (tabla 116-5), en concreto las provocadas por anovulación, pueden ser prolongadas y abundantes. Sin embargo, en las pacientes con una menstruación regular y cíclica que presenten un sangrado prolongado y/o abundante, hay que sospechar la existencia de una causa hematológica, sobre todo si las menstruaciones son abundantes desde la menarquia, o si la hemorragia es lo suficientemente grave como para requerir la hospitalización. En estas pacientes se estima una prevalencia de enfermedad de von Willebrand (v. cap. 477) y de trastornos de la función plaquetaria (v. cap. 484) de hasta el 36% y el 44%, respectivamente. Estas pacientes también pueden referir empapamiento (tener que cambiar la compresa o tampón más de una vez por hora), coágulos de más de 2,5 cm de diámetro, menstruaciones de más de 7 días, antecedentes de quistes ováricos hemorrágicos, sangrado excesivo tras las heridas o tras intervenciones quirúrgicas, y familiares de primer grado con menstruaciones abundantes o epistaxis que hayan requerido tratamiento médico.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la tabla 116-4 se enumeran las pruebas de laboratorio que deben plantearse en las pacientes con hemorragias menstruales largas y/o abundantes. Las mujeres que presenten un sangrado abundante de forma persistente, a pesar de unos resultados negativos en estas pruebas, deben ser remitidas a un hematólogo para estudiar la presencia de trastornos de la función plaquetaria, deficiencias de factores de la coagulación y otros problemas menos frecuentes. En la evaluación inicial, el nivel de hemoglobina es el elemento clave, ya que determina la **gravedad de la hemorragia: leve** (hemoglobina >10 g/dl), **moderada** (hemoglobina: 8-10 g/dl) o **grave** (hemoglobina <8 g/dl).

TRATAMIENTO

En los casos **leves,** se recomienda aportar hierro, y la paciente debe mantener un calendario menstrual para controlar los patrones de hemorragia posteriores. Los antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., naproxeno) son más eficaces que el placebo para tratar las hemorragias abundantes, al tiempo que contribuyen a tratar la dismenorrea concurrente en caso de haberla. La hemorragia activa suele responder a los ciclos de cualquier **AOC** (es decir, estrógenos y progestágenos), comenzando con dos dosis al día, si es necesario, hasta que se detenga el sangrado. Si existe alguna contraindicación para administrar estrógenos, se puede pautar un tratamiento con progestágenos puros, como acetato de medroxiprogesterona o de noretindrona, 10 mg/día v.o., ya sea de forma continua o durante 12 días al mes. Este último régimen provocará hemorragias mensuales.

En caso de anemia **moderada** se puede utilizar cualquiera de los regímenes hormonales mencionados. No obstante, puede que sea necesario comenzar con 3-4 AOC (o 3-4 dosis de 10 mg de medroxiprogesterona) al día, reduciendo la dosis en las dos semanas siguientes hasta mantenerla en una dosis diaria. Es preciso el tratamiento hospitalario en pacientes que presenten hemorragias continuas, síncope o mareos, así como en aquéllas cuya hemoglobina se encuentre por debajo de 7-8 g/dl.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Connor EL: Adolescent polycystic ovary syndrome, *Adolesc Med* 23:164-177, 2012.

DiVasta AD, Gordon CM: Hormone replacement therapy and the adolescent, *Curr Opin Obstet Gynecol* 22:363-368, 2010.

Emans SJ, DiVasta A: Amenorrhea in the adolescent. In Emans SJ, Laufer MR, editors: *Pediatric and Adolescent Gynecology*, ed 6, Philadelphia, 2012, Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins, pp 138-158.

Gordon CM: Functional hypothalamic amenorrhea, *N Engl J Med* 363:365-371, 2010.

Müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment, Committee Opinion No. 562. American College of Obstetricians and Gynecologists, Obstet Gynecol 121:1134-1137, 2013.

Nicandri KF, Hoeger K: Diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescents, *Curr Opin Enocrinol Diabetes Obes* 19:497-504, 2012.

Witchel SF: Nonclassic congenital adrenal hyperplasia, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 19:151-158, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 116-5 Causas de menstruación irregular

CAUSAS DE HUA	EJEMPLOS	CARACTERÍSTICAS
Inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico (HUA-O)	Paciente en los 2 primeros años tras la menarquia; paciente en la que han pasado más de 2 años tras la menarquia pero con antecedentes de menarquia tardía	Indolora, responde al tratamiento hormonal
Variaciones de peso, trastorno de la alimentación o exceso de ejercicio	Anorexia nerviosa, bulimia, aumento o pérdida de peso de más de 4,5 kg por cualquier causa	La pérdida de peso suele provocar unas menstruaciones más escasas y menos frecuentes
Causas endocrinológicas	Trastornos del tiroides, SOPQ	La hemorragia suele aumentar en el hipotiroidismo y reducirse en el SOPQ y en el hipertiroidismo
Complicaciones del embarazo	Amenaza de aborto, endometritis posparto o tras un aborto	Antecedentes de actividad sexual y/o embarazo
Infecciones	Cervicitis, condiloma, enfermedad pélvica inflamatoria	La hemorragia no suele ser intensa, puede aparecer con el coito
Traumatismos	Violación, accidentes de bicicleta	Los antecedentes serán evidentes para las pacientes que han menstruado, a menos que padezcan una discapacidad intelectual
Cuerpo extraño vaginal	Toallitas de papel, preservativos rotos, tampones	Asociación con mal olor y secreción vaginal, pero no suele haber sangrado intenso
Causas hematológicas	Enfermedad de von Willebrand, trastornos de la función plaquetaria, trombocitopenia (púrpura trombocitopénica idiopática, inducida por fármacos), portador de hemofilia, deficiencia de factores de la coagulación, leucemia	La hemorragia es intensa y/o prolongada y con frecuencia regular, puede aparecer con la menarquia, puede acompañarse de antecedentes familiares (histerectomías o ablaciones uterinas, o cauterización por epistaxis) o una exploración física sugestivos (equimosis, petequias)
Fármacos	Estrógenos, progestágenos (en forma de comprimidos, parches, anillos, inyecciones, implantes o dispositivos intrauterinos), andrógenos, fármacos que provocan liberación de prolactina (estrógenos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, metoclopramida), anticoagulantes (heparina, warfarina, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Afectación del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, del endometrio, de las plaquetas o de la cascada de la coagulación
Anatómicas	Obstrucción parcial de la vagina o del útero que provoca hemorragias asincrónicas, pólipos o miomas cervicales o endometriales, hemangiomas, malformaciones vasculares uterinas, neoplasias del aparato genital/reproductor	La mayoría de estas entidades son sumamente infrecuentes, sobre todo las neoplasias del aparato reproductor
Enfermedades sistémicas	Enfermedad celíaca, artritis reumatoide, síndrome de Ehlers-Danlos	Se acompañan de otros signos de la enfermedad

Las **pacientes con anemia grave** se tratarán con una de las pautas descendentes de hormonas descritas con anterioridad, además de con las infusiones de fluidos y transfusiones de sangre necesarias; se recomienda realizar las extracciones necesarias para los análisis de laboratorio antes de la transfusión. Las pacientes con vómitos u otros síntomas significativos pueden tratarse inicialmente con estrógenos conjugados (25 mg i.v. cada 4-6 horas) durante 1-2 días. En las primeras 24 horas se debe añadir un régimen de AOC o de progestágenos, ya que es necesaria la progesterona para estabilizar el endometrio; este tratamiento oral puede conservarse como tratamiento de mantenimiento tras el alta hospitalaria. En el caso excepcional de que no se pueda controlar la hemorragia con tratamientos hormonales, se plantearán intervenciones ginecológicas como el taponamiento uterino mediante balón o gasas para la compresión mecánica del útero. La dilatación y el curetaje, que se practican con frecuencia en las mujeres adultas, no están indicados en las adolecentes casi nunca.

El tratamiento hormonal para la HUA debe mantenerse durante al menos 3-6 meses, según la edad de la paciente, la evolución previa de las menstruaciones y la gravedad de la presentación, antes de determinar si es necesario continuar con el tratamiento. Otras opciones para el tratamiento de mantenimiento son los parches transdérmicos y los anillos vaginales hormonales combinados, la administración de 150 mg i.m. de acetato de depomedroxiprogesterona cada 3 meses y la colocación de un dispositivo intrauterino de levonorgestrel, en función de si la paciente requiere anticoncepción a largo plazo. En aquellas pacientes que quieran evitar el tratamiento hormonal (o aumentar sus efectos), se puede administrar ácido tranexámico (1.300 mg v.o. 3 veces al día) hasta los 5 primeros días de cada menstruación. Este fármaco, disponible desde hace poco en EE.UU., lleva utilizándose desde hace años en otros países. Sin embargo, existen pocos datos publicados sobre su uso en adolescentes jóvenes, y aún está por aclarar la importancia clínica del teórico aumento en el riesgo de trombosis observado cuando se utiliza en combinación con el tratamiento hormonal.

En las jóvenes con trastornos hemorrágicos, es preferible planificar el tratamiento a largo plazo en colaboración con el hematólogo de la paciente. Las mujeres que padecen un trastorno de la coagulación conocido pueden ser hasta 5 veces más propensas a presentar unas menstruaciones abundantes. Por tanto, puede ser útil establecer un plan por adelantado, cuando la paciente aún es premenárquica, para el caso de que se produzca una hemorragia aguda abundante durante la primera menstruación de la paciente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists: Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign, *Pediatrics* 118:2245-2249, 2006.

American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG committee opinion number 557: management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women, *Obstet Gynecol* 121:891-896, 2013.

Committee on Practice Bulletins—Gynecology: Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women, *Obstet Gynecol* 120:197-206, 2012.

Committee on Practice Bulletins—Gynecology: Practice bulletin number 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction, *Obstet Gynecol* 122:176-185, 2013.

Gupta J, Kai J, Middleton L, et al: Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia, *N Engl J Med* 368:128-136, 2013.

Holland-Hall C: Heavy menstrual bleeding in adolescents. Normal variant or a bleeding disorder? *Contemp Pediatr*:24-40, 2012.

James AH: Bleeding disorders in adolescents, *Obstet Gynecol Clin North Am* 36:153-162, 2009.

Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD000400, 2013.

Munro MG, Heikinheimo O, Haththotuwa R, et al: The need for investigations to elucidate causes and effects of abnormal uterine bleeding, *Semin Reprod Med* 29:410-422, 2011.

Revel-Vilk S, Paltiel O, Lipschuetz M, et al: Underdiagnosed menorrhagia in adolescents is associated with underdiagnosed anemia, *J Pediatr* 160:468-472, 2012.

Sokkary N, Dietrich JE: Management of heavy menstrual bleeding in adolescents, *Curr Opin Obstet Gynecol* 24:275-280, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

116.3 Dismenorrea

Gina S. Sucato y Gale R. Burstein

La **dismenorrea,** que consiste en el dolor uterino que precede y acompaña a la menstruación, aparece hasta en el 93% de las adolescentes, según estudios realizados en distintas partes del mundo. La dismenorrea puede llegar a ser tan grave como para interferir en la escuela y otras actividades en alrededor del 10% de las adolescentes estadounidenses, aunque muchas de ellas no tratan suficientemente los síntomas y menos todavía acuden al médico en busca de alivio.

La dismenorrea puede ser primaria o secundaria. La **dismenorrea primaria,** que se caracteriza por la ausencia de enfermedades pélvicas específicas, es con diferencia la forma más frecuente y constituye el 90% de los casos. Después de ovular, el descenso de progesterona induce la síntesis de prostaglandinas en el endometrio, que estimulan la vasoconstricción, la isquemia y el dolor local en el útero, así como la contracción del músculo liso, que explica tanto los síntomas uterinos como los gastrointestinales. Al estar asociada a la ovulación, la dismenorrea primaria suele aparecer al menos 12 meses después de la menarquia.

La **dismenorrea secundaria** se debe a trastornos subyacentes como alteraciones anatómicas o a infecciones como la enfermedad pélvica inflamatoria. Sin embargo, la causa más frecuente de dismenorrea secundaria entre las adolescentes es la **endometriosis,** una enfermedad que consiste en la implantación de tejido endometrial en localizaciones externas al útero, normalmente cerca de las trompas de Falopio y en los ovarios. Es habitual que haya alguna familiar que también padezca endometriosis. Aunque es característico el dolor intenso con la menstruación, en las adolescentes también puede cursar sin el dolor cíclico.

Aunque casi siempre se trate de una dismenorrea primaria, es necesario realizar una anamnesis y una exploración física cuidadosas en las adolescentes que consulten por dolor pélvico. No es necesaria la exploración pélvica interna en las mujeres que no sean sexualmente activas y cuya presentación sea compatible con una dismenorrea primaria. El estreñimiento puede tener una variación cíclica en muchas mujeres, sobre todo en las que padecen síndrome de intestino irritable, y no es raro que contribuya al dolor. Se suele denominar ***mittleschmerz*** a un dolor intenso y breve asociado a la ovulación que se produce a mitad del ciclo y que explicaría lo que en un principio se pensaba que era un dolor pélvico no cíclico. En la tabla 116-6 se enumeran las señales de alarma que deben hacer sospechar una amenorrea secundaria. Los quistes ováricos, que a menudo preocupan a los familiares, suelen ser pasajeros e indoloros.

El tratamiento de la dismenorrea primaria debe orientarse a reducir los niveles de prostaglandinas, preferiblemente antes de que se sinteticen. Por tanto, el pilar principal del tratamiento es la inhibición de la prostaglandina sintetasa, ya sea con antiinflamatorios no esteroideos, anticonceptivos hormonales o agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (tabla 116-7), que se deben comenzar a tomar el primer día de menstruación o, preferiblemente, el día anterior. No suele ser necesario tomar dosis elevadas durante todo el día más allá de los dos primeros días. No existen datos suficientes como para establecer recomendaciones terapéuticas específicas sobre el ejercicio físico, pero hay que tranquilizar a las pacientes diciéndoles que no sólo está permitido participar en los deportes y actividades extraescolares habituales, sino que esto sirve de indicador para comprobar la idoneidad del tratamiento.

En las adolescentes con dolor que no responde a las dosis óptimas de antiinflamatorios no esteroideos o que además solicitan anticoncepción, cualquiera de las formas disponibles de anticonceptivos hormonales mejorará los síntomas de dismenorrea. Varios ensayos han estudiado tratamientos adyuvantes como el calor, aromaterapia, acupresión, acupuntura, estimulación nerviosa transcutánea, remedios de herbolario, yoga y suplementos dietéticos; sin embargo, el principal tratamiento de segunda línea son las hormonas. Su mecanismo no está del todo definido, pero se cree que incluye la eliminación de la producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo para los métodos que evitan la ovulación y una reducción en la síntesis de prostaglandinas al disminuir el espesor del endometrio. Pueden ser necesarios hasta tres ciclos para que se observen los beneficios del tratamiento en su totalidad. Parece que los métodos y regímenes que eliminan el intervalo con placebo proporcionan un mayor alivio. En aquellas mujeres con dolor persistente a pesar de más de tres meses de tratamiento hormonal, es recomendable indagar las posibles causas para adaptar el tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 116-6 Diagnóstico diferencial de la amenorrea en adolescentes (en negrita aparecen las señales de alarma)

	PRESENTACIÓN	DIAGNÓSTICO
Primaria	Dolor tipo cólico que puede acompañarse de: dolor/pesadez en la parte inferior de la espalda y la parte superior de los muslos, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, dolor mamario, fatiga y mareo; los síntomas comienzan con el flujo menstrual o poco antes y duran 1-3 días	Exploración física normal; exploración interna sólo en adolescentes sexualmente activas. La ecografía se reservará para las pacientes con presentaciones atípicas (p. ej., comienzo en la menarquia) o con dolor que no responde al tratamiento con AINE ni hormonas
Endometriosis y adenomiosis	**Dismenorrea cada vez más grave a pesar del tratamiento;** el dolor, que se exacerba durante la menstruación, puede aparecer también de forma acíclica. (La adenomiosis es la presencia de tejido endometrial dentro del miometrio uterino)	Mayor riesgo en pacientes con alteraciones obstructivas y posiblemente trastornos de la coagulación; no obstante, la mayoría de las adolescentes con endometriosis tienen una anatomía y unos índices de coagulación normales; el diagnóstico se realiza visualmente durante la cirugía. *Se encuentra en el 69% de las adolescentes que se someten a laparoscopia por dolor pélvico persistente*
Anomalías de los conductos müllerianos con obstrucción parcial de la salida	**El dolor comienza con la menarquia o poco después** y coincide con la hemorragia; presencia de **anomalías conocidas de las vías urinarias** (a menudo coexisten con las anomalías müllerianas)	La ecografía pélvica mostrará las anomalías uterinas (p. ej., cuerno uterino rudimentario); puede ser necesaria una RM para identificar algunas lesiones (p. ej., hemivagina obstruida). *Se encuentra en el 80% de las adolescentes que se someten a laparoscopia por dolor pélvico persistente*
Enfermedad pélvica inflamatoria	Comienzo brusco de la dismenorrea, más grave que el basal en adolescentes sexualmente activas; la presentación puede variar desde molestias leves hasta un abdomen agudo	El diagnóstico clínico se realiza mediante el hallazgo de inflamación uterina o de los anejos en la exploración pélvica bimanual (v. cap. 120); otras características son disuria, **secreción vaginal,** fiebre y recuento leucocitario elevado
Complicación del embarazo	El dolor coincidente con hemorragia puede diagnosticarse erróneamente como dismenorrea	hCG en orina positiva

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; hCG, gonadotropina coriónica humana; RM, resonancia magnética.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 116-7 Tratamiento de la dismenorrea

	FÁRMACO	RÉGIMEN	COMENTARIOS
AINE (hasta 5 días)	Ibuprofeno, 200 mg Naproxeno sódico, 275 mg Celecoxib (inhibidor de la ciclooxigenasa [COX]-2)*	2 comprimidos v.o. cada 4-6 h 550 mg como dosis de carga; después 275 mg v.o. cada 6 h 400 mg; después 200 mg v.o. cada 12 h o a demanda	De venta sin receta médica Puede que los pacientes prefieran el régimen equivalente de 550 mg v.o. cada 12 h Puede administrarse a pacientes con enfermedad de von Willebrand
Anticonceptivos hormonales	Anticonceptivos combinados orales o anillo vaginal	Los regímenes hormonales continuos (en vez de la pauta clásica de 21 días con hormonas seguidos de 7 días con placebo) tal vez proporcionen un mayor alivio, pero aumentan el riesgo de hemorragia intermenstrual	Escasos datos que defiendan los anillos y píldoras con respecto al parche con hormonas combinadas para esta indicación; el tratamiento puede basarse en las preferencias de la paciente
	Métodos progestágenos puros	ADMP 150 mg i.m. o 104 mg s.c. cada 3 meses, dispositivo intrauterino de levonorgestrel hasta 5 años, implante de etonogestrel hasta 3 años	El ADMP puede tener como efectos secundarios la pérdida de densidad ósea y el aumento de peso; presenta una mayor tasa de abandono que los dos métodos ARAP
Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina	Leuprolida de liberación prolongada	11,25 mg i.m. cada 3 meses	Valorar en pacientes con sospecha de endometriosis que no responde a los métodos hormonales; se recomienda añadir hormonas como coadyuvante para prevenir la pérdida de densidad ósea

*Aprobado por la FDA en pacientes mayores de 18 años. Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca, antecedentes de hemorragias o úlceras digestivas. Se puede consultar toda la información sobre la prescripción en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda:docs/label/2011/020998x03,021156s003lbl.pdf.

ADMP, acetato de depomedroxiprogesterona; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ARAP, anticonceptivos reversibles de acción prolongada.

116.4 Síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual

Gina S. Sucato y Gale R. Burstein

El trastorno disfórico premenstrual (TDPM) es un trastorno depresivo que se diferencia de otros trastornos depresivos por su momento de aparición. Los síntoma de ansiedad y de estado de ánimo deprimido comienzan en la fase lútea del ciclo menstrual (es decir, en la segunda mitad, después de la ovulación) y mejoran pocos días después del comienzo de la menstruación. El TDPM produce un malestar y un deterioro funcional significativos y puede ir acompañado de síntomas físicos y conductuales. El TDPM aparece en el 2-6% de las mujeres con menstruación del mundo. Gracias a la inmensa cantidad de pruebas científicas, ha sido incluido en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5.ª edición* (DSM-5) (tabla 116-8) como un trastorno depresivo diferenciado que responde al tratamiento adecuado. Se diferencia del síndrome premenstrual (SPM), que tiene una cronología similar y que aparece hasta en el 30% de las adolescentes, por la gravedad y consecuencias de los síntomas afectivos. Los síntomas premenstruales son precipitados por la ovulación; los síntomas reaparecen con cada fase lútea y desaparecen hacia el final de la menstruación.

Tabla 116-8 Criterios diagnósticos para el trastorno disfórico premenstrual

A. En la mayoría de los ciclos menstruales, al menos cinco síntomas han de estar presentes en la última semana antes del inicio de la menstruación, deben empezar a *mejorar* unos días después del inicio de la menstruación y hacerse *mínimos* o desaparecer en la semana después de la menstruación.
B. Uno (o más) de los síntomas siguientes han de estar presentes:
   1. Labilidad afectiva intensa (p. ej., cambios de humor; tristeza o llanto repentinos, o aumento de la sensibilidad al rechazo).
   2. Irritabilidad o enfado intenso o aumento de los conflictos interpersonales.
   3. Estado del ánimo intensamente deprimido, sentimiento de desesperanza o ideas de autodesprecio.
   4. Ansiedad, tensión o nerviosidad intensas.
C. Uno (o más) de los síntomas siguientes también han de estar presentes, hasta llegar a un total de *cinco* síntomas cuando se combinan con los síntomas del criterio B.
   1. Disminución del interés por las actividades habituales (p. ej., trabajo, escuela, amigos, aficiones).
   2. Dificultad subjetiva de concentración.
   3. Letargo, fatigabilidad fácil o intensa falta de energía.
   4. Cambio importante del apetito, sobrealimentación o anhelo de alimentos específicos.
   5. Hipersomnia o insomnio.
   6. Sensación de estar agobiada o sin control.
   7. Síntomas físicos como dolor o tumefacción mamaria, dolor articular o muscular, sensación de «hinchazón» o aumento de peso.

Nota: los síntomas de los criterios A-C se han de haber cumplido durante la mayoría de los ciclos menstruales del año anterior.

D. Los síntomas se asocian a malestar clínicamente significativo o interferencia en el trabajo, la escuela, las actividades sociales habituales o la relación con otras personas (p. ej., evitación de actividades sociales; disminución de la productividad y la eficiencia en el trabajo, la escuela o en casa).
E. La alteración no es simplemente una exacerbación de los síntomas de otro trastorno, como el trastorno de pánico, el trastorno depresivo persistente (distimia) o un trastorno de la personalidad (aunque puede coexistir con cualquiera de éstos).
F. El criterio A se ha de confirmar mediante evaluaciones diarias prospectivas durante al menos dos ciclos sintomáticos. (**Nota:** el diagnóstico se puede hacer de forma provisional antes de esta confirmación.)
G. Los síntomas no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica (p. ej., hipertiroidismo).

De Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5.ª ed. (Copyright 2013). American Psychiatric Association, págs. 171-172.

booksmedicos.org

Bibliografía

Allen LM, Lam ACN: Premenstrual syndrome and dysmenorrhea in adolescents, *Adolesc Med State Art Rev* 23:139-163, 2012.

Dietrich JE: An update on adenomyosis in the adolescent, *Curr Opin Obstet Gynecol* 22:388-392, 2010.

Harel Z: Dysmenorrhea in adolescents and young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies, *Expert Opin Pharmacother* 13:2157-2170, 2012.

Youngster M, Laufer MR, Divasta AD: Endometriosis for the primary care physician, *Curr Opin Pediatr* 25:454-462, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Existen herramientas validadas para el cribado de los SPM y TDPM graves; hasta la mitad de las mujeres que refieren padecer SPM no cumplen los criterios diagnósticos al valorar los síntomas de forma prospectiva. Por tanto, es necesario el uso de un calendario menstrual para documentar los síntomas de forma prospectiva, al igual que es importante distinguir el TDPM de la ansiedad, depresión u otros trastornos mentales cuyos síntomas se exacerban de forma cíclica, pero que están presentes a lo largo de todo el ciclo.

El éxito del tratamiento se mide por la mejoría en los síntomas de la paciente. En casos leves de SPM, las adolescentes pueden obtener un alivio suficiente tras ser informadas sobre la relación entre los síntomas y el ciclo menstrual y tras recibir instrucciones sobre técnicas de gestión del estrés, entre ellas el ejercicio físico. No existen suficientes datos que respalden la eficacia de la mayoría de los AOC para tratar el SPM, sobre todo en adolescentes. No obstante, algunos expertos recomiendan esta opción terapéutica para las pacientes que también sufran dismenorrea o necesiten anticoncepción.

La opción terapéutica con un mayor respaldo científico es el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que constituyen la primera línea de tratamiento en las mujeres adultas con SPM y TDPM graves. A diferencia del tratamiento de la depresión, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tienen un rápido efecto en el TDPM, por lo que se pueden prescribir tanto de forma continua como intermitente, comenzando con la ovulación (o cuando comiencen los síntomas de la fase lútea) y acabando cuando se resuelven los síntomas. Las adolescentes pueden tomar las dosis indicadas en adultos, por ejemplo, 10-20 mg/día v.o. de fluoxetina. Entre la gran cantidad de suplementos alimenticios que se han estudiado, el que ha demostrado una mayor evidencia ha sido el de 1.200 mg de calcio, repartido en tres dosis diarias, para tratar tanto los síntomas relativos al estado de ánimo como el dolor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **117**

Anticoncepción

Tara Jatlaoui y Gale R. Burstein

Los adolescentes experimentan con demasiada frecuencia las lamentables consecuencias de la actividad sexual (enfermedades de transmisión sexual [ETS; v. cap. 120] y embarazos precoces no deseados [v. cap. 118]). Los adolescentes no suelen solicitar asistencia sanitaria sobre salud reproductiva durante los 6-12 meses posteriores a iniciar las relaciones sexuales; en muchos casos se produce un embarazo y/o se adquiere una ETS durante este período. Unas intervenciones adecuadas educativas y de asesoramiento con los adolescentes, en las que el profesional sanitario saque el tema de la prevención, pueden reducir la conducta de riesgo sexual; los jóvenes que planifican su primera relación sexual (en vez de hacerlo «cuando surja») tienen un 75% más de probabilidades de utilizar algún método anticonceptivo en su primera experiencia sexual.

EPIDEMIOLOGÍA

Actividad sexual

Según la encuesta de 2011 del Youth Risk Behavior Surveillance System, casi la mitad (47,4%) de los estudiantes estadounidenses de secundaria han mantenido relaciones sexuales, y una tercera parte refirieron ser sexualmente activos (habían mantenido relaciones sexuales con al menos una persona durante los 3 meses previos a la encuesta).

Aunque los adolescentes estadounidenses y los europeos presentan una gran semejanza en el grado y en la edad de inicio de la actividad sexual, los estadounidenses usan menos los métodos anticonceptivos y utilizan menos los métodos más eficaces. Las tasas de embarazos en adolescentes se han reducido en todo el mundo gracias al retraso en la edad de inicio de las relaciones sexuales y al mayor uso de anticonceptivos. A pesar de esta reducción, en 2010 EE.UU. seguía presentando la mayor tasa de partos en adolescentes de todos los países industrializados occidentales, con 34 nacidos vivos por 1.000 mujeres de 15-19 años (fig. 117-1). Esta tasa casi duplica la de 2010 en Irlanda, que ostenta la mayor tasa de Europa Occidental, y es casi 10 veces mayor que la más baja, en Suiza. De los 750.000 embarazos en adolescentes registrados en 2008 en EE.UU., el 31% culminaron en aborto. Más del 80% de estos embarazos no son deseados, lo que indica que sigue sin satisfacerse la necesidad de métodos anticonceptivos fiables y eficaces que los adolescentes puedan utilizar de manera regular.

Figura 117-1 Tasa de natalidad entre adolescentes en países con rentas altas. *(De United Nations Demographic Yearbook 2011, disponible en http://unstats.un.org/unsd/demographic/products/dyb/dyb2011.htm, y Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ y cols.: Births: Final data for 2010. National Vital Statistics Reports; vol. 61, n.° 1, Hyattsville, MD: National Center for Vital Statistics, 2012, 1-72.)*

Uso de anticonceptivos

Según la National Survey of Family Growth, que recoge datos entre 2006 y 2010, casi todos los adolescentes con experiencia sexual han utilizado algún método anticonceptivo en el pasado. El método más utilizado es el preservativo, seguido de la «marcha atrás» y la píldora. El uso de anticonceptivos en la primera relación sexual ha aumentado enormemente en los últimos 50 años; el preservativo es el método más utilizado en esta primera relación sexual, según refieren más del 75% de los varones y mujeres. Los factores que aumentan el uso de anticonceptivos en la primera relación sexual son el aumento de la edad de los adolescentes hasta los 17 años, el tiempo que se lleva en la universidad, y la planificación de su primera relación sexual (75% más de probabilidades de haberlos usado que quienes no la planean).

Para reducir la incidencia de embarazos no deseados es necesario que haya más adolescentes que utilicen de forma sistemática y correcta los métodos anticonceptivos más eficaces, o al menos de una eficacia moderada. El Effectiveness of Contraceptive Methods Chart de los CDC ilustra un sistema escalonado desde los métodos más eficaces (nivel 1) a los menos eficaces (nivel 3), pasando por los de eficacia moderada (nivel 2) (fig. 117-2). Entre los métodos del nivel 1 se encuentran los que tienen una tasa de fracaso inferior a 1 embarazo por 100 mujeres por año de uso habitual. En el nivel 2 se incluyen los métodos con una tasa de fracaso de 6-12 embarazos por 100 mujeres por año de uso habitual, y el nivel 3 recoge los métodos con una tasa de fracaso por encima de 18 embarazos por 100 mujeres por año de uso habitual.

Más de la mitad de las adolescentes con experiencia sexual utilizan métodos anticonceptivos considerados entre los más eficaces o moderadamente eficaces, como el dispositivo intrauterino (DIU) o implantes anticonceptivos, píldoras anticonceptivas, parches anticonceptivos, anillos vaginales, anticonceptivos inyectables o, con menos frecuencia, la esterilización. Los adolescentes estadounidenses refieren haber empleado métodos hormonales en su última relación sexual con menos frecuencia que los adolescentes de otros países desarrollados: así, estos métodos fueron usados por el 52% de los adolescentes estadounidenses, frente al

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Allen LM, Nevin Lam AC: Premenstrual syndrome and dysmenorrhea in adolescents, *Adolesc Med* 23:139-163, 2012.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental health disorders: DSM-5*, ed 5, Washington, DC, 2013, American Psychiatric Publishing.

Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, et al: Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome, *Cochrane Database Syst Rev*(6):CD001396, 2013.

Nevatte T, O'Brien P, Bäckström T, et al: ISPMD consensus on the management of premenstrual disorders, *Arch Womens Ment Health* 16:279-291, 2013.

O'Brien S, Rapkin A, Dennerstein L, et al: Diagnosis and management of premenstrual disorders, *BMJ* 342:d2994, 2011.

Steiner M, Peer M, Palova E, et al: The Premenstrual Symptoms Screening Tool revised for adolescents (PSST-A): prevalence of severe PMS and premenstrual dysphoric disorder in adolescents, *Arch Womens Ment Health* 14:77-81, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

56% de los suecos de 18-19 años, el 67% de los franceses de 15-19 años, el 72% de los británicos de 16-19 años y el 72% de los canadienses de 15-19 años. El uso actual de anticonceptivos en mujeres aumenta al hacerlo la edad de la primera relación, cuando se tienen aspiraciones académicas más elevadas, cuando se acepta la propia sexualidad y cuando se tiene una actitud positiva frente a la anticoncepción. Es recomendable utilizar preservativos junto con otros métodos anticonceptivos eficaces, preferiblemente de los niveles 1 y 2, para lograr una doble protección frente al embarazo y las ETS. Sólo el 12% de las adolescentes sexualmente activas que utilizan un método anticonceptivo de los más eficaces o moderadamente eficaz emplean también preservativos.

Asesoramiento sobre la anticoncepción

La entrevista de evaluación de la salud durante las visitas preventivas del adolescente ofrece oportunidades para identificar prácticas de sexo inseguro entre adolescentes sexualmente activos, así como para comentar y reforzar las conductas adecuadas de seguridad en el sexo, como la abstinencia (v. cap. 112). Los adolescentes con enfermedades sistémicas, ya sean crónicas o agudas, son especialmente vulnerables a que se omitan los temas referentes a la salud sexual y reproductora en las visitas que realizan (v. cap. 42 y cap. 717). Las comorbilidades o los medicamentos que toman estas adolescentes pueden hacer que un embarazo no deseado suponga un riesgo grave para su salud; por tanto, es obligatorio abordar con ellos los temas de sexualidad y anticoncepción cuando acudan a revisarse.

Los objetivos del asesoramiento de los adolescentes consisten en: 1) comprender sus percepciones correctas y equivocadas sobre el embarazo y la anticoncepción, 2) ayudarles a valorar el riesgo de una relación sexual no protegida desde su propia perspectiva personal, 3) educarles acerca de los verdaderos riesgos y beneficios de los diversos métodos disponibles y 4) ayudarles a elegir un método seguro y eficaz, que se les pueda proporcionar en la misma consulta o que puedan obtener fácilmente donde se les remita. El asesoramiento debe incluir una revisión de todos los métodos anticonceptivos disponibles, empezando por los menos eficaces. Se debe informar al adolescente sobre las **tasas de fracaso para un «uso habitual»,** que reflejan la eficacia de un método para una persona normal que tal vez no utilice siempre ese método o no siempre lo use de forma correcta (v. fig. 117-2). Por ejemplo, la tasa de fracaso para un uso habitual de los anticonceptivos orales es del 9%, mientras que en caso de que la utilización fuese perfecta la tasa es menor del 1%. Es importante preguntar por el uso de la «marcha atrás», ya que más de la mitad (58%) de los adolescentes la utilizan como método anticonceptivo, y su tasa de fracaso normal es del 22%. También se debe plantear la abstinencia como una opción, incluso en el caso de adolescentes que ya hayan tenido relaciones sexuales con anterioridad. La abstinencia situacional puede ser la mejor opción si no se dispone de otro método anticonceptivo en un momento concreto.

Hay que aclarar ciertos conceptos al hablar sobre cada uno de los métodos, como su eficacia, duración, qué habilidades se deben adquirir para su uso correcto y constante, qué efectos secundarios pueden aparecer y cuáles son los signos o síntomas de sus posibles complicaciones que precisarían valorarse. El hecho de comentar los efectos secundarios más corrientes permite a los adolescentes adelantarse a ellos y enfrentarse a los posibles cambios con tranquilidad. Durante la conversación, se recomienda sopesar la posibilidad de aparición de ciertos efectos secundarios frente a la posibilidad de un embarazo no deseado. También es importante abordar las percepciones erróneas que puedan tener los adolescentes acerca de los efectos secundarios o la eficacia de ciertos anticonceptivos.

Una vez que el adolescente ha optado por un método, debe trazar con el profesional sanitario unos planes claros sobre el uso correcto y constante del método elegido, así como unas estrategias adecuadas de seguimiento (tabla 117-1). El profesional debe ayudar al adolescente a considerar los posibles obstáculos que puedan oponerse al uso correcto y constante del método (p. ej., olvidarse de tomar la píldora a diario), y desarrollar estrategias para solucionar dichos obstáculos. El profesional debe comprobar si el adolescente ha comprendido la información tratada; puede confirmar este aspecto pidiéndole que le repita los conceptos fundamentales. En el capítulo 112 se tratan los temas de la confidencialidad y el consentimiento informado referidos a la anticoncepción.

La exploración pélvica sólo está indicada en caso de que se vaya a implantar un DIU. El cribado de las ETS debe realizarse una vez haya comenzado la actividad sexual; se recomienda realizar el cribado de la gonorrea y la clamidiasis con una muestra obtenida mediante una torunda vaginal o una muestra de orina, recogida por el profesional o por la propia paciente, a menos que existan síntomas que indiquen una exploración pélvica. Las recomendaciones del American Congress of Obstetrics and Gynecology (ACOG) establecen que la primera visita al ginecólogo se realice entre los 13 y los 15 años, a menos que existan motivos para que deba realizarse antes. Esta visita sirve para establecer una relación con la paciente y sus padres o tutores y orientar sobre el desarrollo sexual normal, así como para ofrecerles los servicios preventivos habituales. La citología de Papanicolaou para el cribado del cáncer de cuello uterino no se recomienda hasta los 21 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

117.1 Anticoncepción reversible de acción prolongada

Tara Jatlaoui y Gale R. Burstein

La **anticoncepción reversible de acción prolongada (ARAP)** incluye dos DIU de levonorgestrel, el DIU de cobre y el implante subdérmico de etonogestrel; los ARAP son los únicos métodos de nivel 1 reversibles (v. fig. 117-2). Los ARAP se consideran anticonceptivos «olvidables», ya que no requieren ir a la farmacia o a la consulta con frecuencia y su eficacia no depende del cumplimiento de la usuaria. En el proyecto CHOICE realizado en St. Louis, se proporcionó a 9.000 mujeres el método anticonceptivo de su elección sin coste alguno, y se realizó un seguimiento durante 2-3 años. Según este estudio, la tasa de fracaso entre las mujeres que usaban anticonceptivos orales, parches transdérmicos o anillos vaginales fue 20 veces mayor que la tasa de fracaso entre las mujeres que optaron por un método ARAP. También se observó que la aceptación, la continuación y la satisfacción fueron mayores entre las adolescentes que usaban un método ARAP que entre aquéllas que optaron por métodos no ARAP. El ACOG recomienda los métodos ARAP como primera línea de anticoncepción en todas las mujeres. Los criterios médicos de elegibilidad de 2010 en EE.UU. defienden el uso seguro tanto de los DIU como de los implantes en esta población. Los implantes se consideran dentro de la categoría 1 para todas las edades, y los DIU se incluyen en la categoría 2 para las mujeres menores de 20 años y para las nulíparas (v. tabla 117-2 para consultar la explicación de las categorías de elegibilidad).

Dispositivos intrauterinos

Los dispositivos intrauterinos (DIU) son unos pequeños objetos de plástico flexible que se introducen en la cavidad uterina a través del cuello uterino. Pueden ser de distintos tamaños y formas, y también difieren en la presencia o ausencia de sustancias farmacológicamente activas. En EE.UU. existen tres DIU disponibles: el TCu380A (de cobre) y dos DIU de levonorgestrel. La eficacia del DIU de cobre se potencia gracias a los iones de cobre que se liberan a la cavidad uterina y su mecanismo de acción consiste en la inhibición del transporte del semen y la prevención de la implantación; la eficacia de este DIU dura al menos 10 años.

Los DIU de levonorgestrel también tienen distintos mecanismos de acción, desde el engrosamiento del moco cervical y la inhibición de la supervivencia de los espermatozoides hasta la eliminación del endometrio; la eficacia de estos DIU dura al menos de 3 a 5 años. Los tres DIU tienen una tasa de fracaso para un uso habitual inferior al 1% (v. fig. 117-2).

Entre los profesionales sanitarios suelen darse ideas erróneas sobre el DIU, como que provocan infecciones, infertilidad y que en general no son seguros para las adolescentes o nulíparas; estos conceptos equivocados

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence: Contraception and adolescents, *Pediatrics* 120:1135-1148, 2007.

American College of Obstetricians, Gynecologists Committee on Gynecologic Practice: Well-woman visit, *Obstet Gynecol* 120:421-424, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Contraceptive methods available to patients of office-based physicians and title X clinics—United States, 2009-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60(1):1-4, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: Sexual experience and contraceptive use among female teens–United States, 1995, 2002, and 2006-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61(17):297-301, 2012.

Darroch JE, Singh SS, Frost JJ, et al: Differences in teenage pregnancy rates among five developed countries: the roles of sexual activity and contraceptive use, *Fam Plann Perspect* 33:244-250, 2001.

Durex Network: *The face of global sex 2007. First sex: opportunity of a lifetime*, Cambridge, UK, 2007, SSL International. http://www.durexnetwork.org/en-GB/research/faceofglobalsex/Pages/Home.aspx.

Eaton DK, Kann L, Kinchen S, et al: Centers for Disease Control and Prevention: Youth risk behavior surveillance–United States, 2011, *MMWR Surveill Summ* 61(4):1-162, 2012.

Kirby D: Reducing pregnancy and risky behaviour in teenagers, *BMJ* 339:116-117, 2009.

Kost K, Henshaw S: *U.S. teenage pregnancies, births and abortions, 2008: National Trends by Age, Race and Ethnicity*, 2012, http://www.guttmacher.org/pubs/USTPtrends08.pdf.

Santelli JS, Lindberg LD, Finer LB, et al: Explaining recent declines in adolescent pregnancy in the United States: the contribution of abstinence and improved contraceptive use, *Am J Public Health* 97:1541-1548, 2007.

Trussell J: Contraceptive failure in the United States, *Contraception* 83:397-404, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

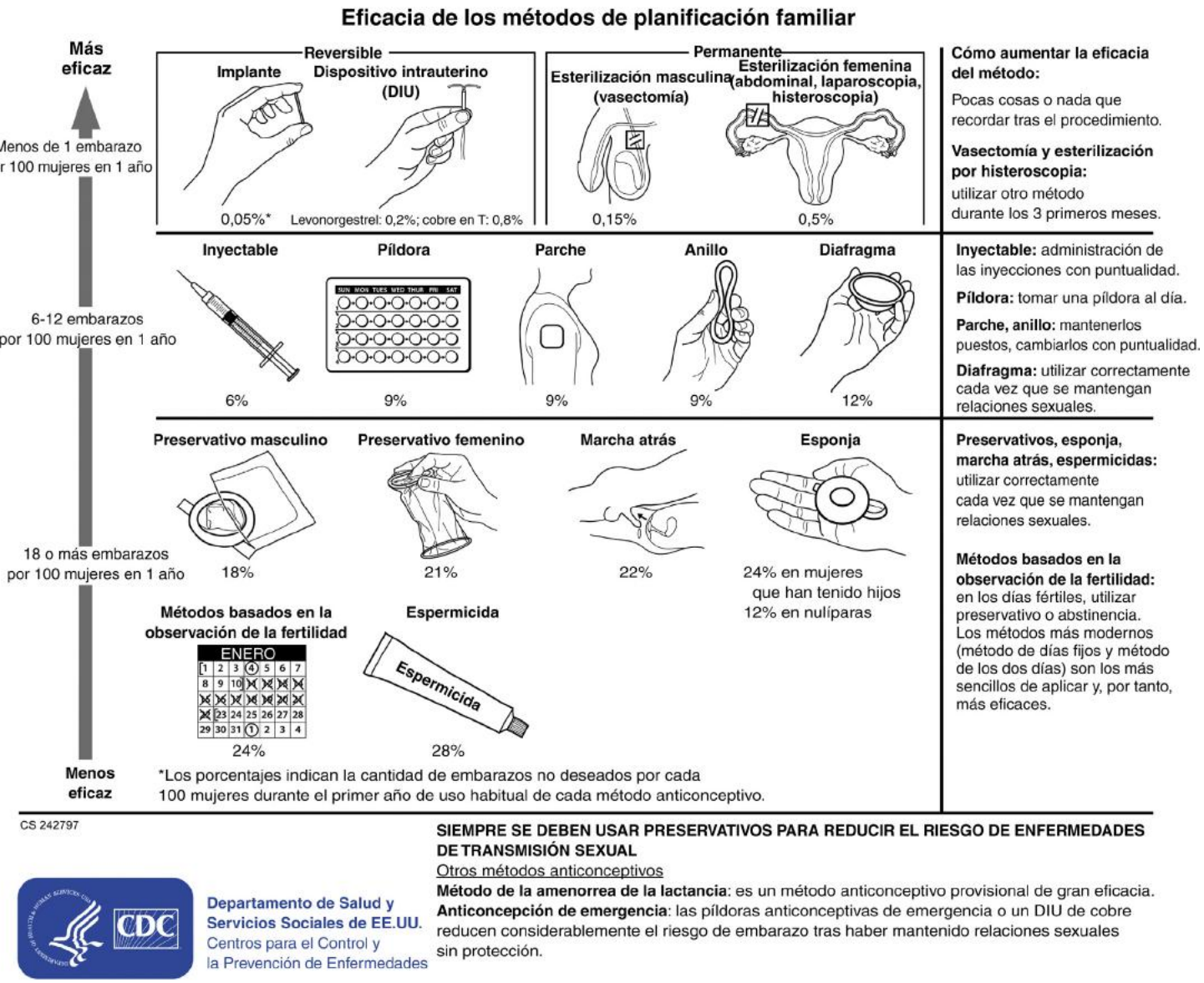

Figura 117-2 Eficacia de los métodos anticonceptivos. *(De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, División de Salud Reproductiva, CS 242797; adaptado de la Organización Mundial de la Salud, Comparing typical effectiveness of contraceptive methods, Ginebra, 2007, Organización Mundial de la Salud, y Trussell J, Contraceptive failure in the United States,* Contraception *83:397-404, 2011.)*

suponen un obstáculo para que las adolescentes puedan acceder a estos métodos altamente eficaces y aceptables. Los DIU no aumentan el riesgo de infertilidad y se pueden insertar de forma segura tanto en adolescentes como en mujeres nulíparas (v. tabla 117-2).

Aunque los primeros estudios sugirieron un mayor riesgo de infección del tracto genital alto, debido en teoría a la presencia de un cuerpo extraño en el cuello uterino, los trabajos más recientes han refutado estas preocupaciones iniciales. Debido a ello, se ha animado a los clínicos a reconsiderar el uso del DIU en adolescentes a pesar de unas tasas de ETS relativamente altas. Se debe realizar un cribado de gonorrea y clamidiasis en las adolescentes antes de implantar el DIU o al implantarlo, aunque no es necesario demorar su colocación en caso de que no se disponga de los resultados si no se observan signos de infección. Si llegan unos resultados positivos para ETS cuando ya se ha implantado el DIU, se puede tratar a la paciente sin retirarlo en caso de que quiera seguir utilizando este método.

Implantes

En la actualidad existe un implante anticonceptivo disponible en EE.UU., aprobado originariamente en 2006 por la FDA. La antigua varilla que libera 60 μg/día de etonogestrel se ha actualizado: ahora la varilla es radiopaca y cuenta con un nuevo inyector. Este método progestágeno puro mantiene unos niveles plasmáticos constantes de etonogestrel durante 3 años y funciona principalmente inhibiendo la ovulación. De forma similar al DIU de levonorgestrel, el progestágeno actúa sobre el útero provocando una atrofia del endometrio y un engrosamiento del moco cervical que bloquea la penetración de los espermatozoides; su tasa de fracaso con un uso habitual también se encuentra por debajo del 1% (v. fig. 117-2). A diferencia del DIU, no se requiere una exploración pélvica para su implantación. Un profesional capacitado puede colocar y retirar rápidamente el implante en el brazo bajo anestesia local. Entre los efectos secundarios habituales se encuentran la amenorrea, hemorragias irregulares o poco frecuentes y, en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 117-1 Métodos anticonceptivos

MÉTODO	TASA DE FRACASO (%) Uso habitual	Uso perfecto	POSOLOGÍA	MECANISMO DE ACCIÓN	POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS	VENTAJAS
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES						
Implante	0,05	0,05	Inserción del implante en el brazo una vez cada 3 años	Efectos de los progestágenos: espesa el moco cervical, inhibe la ovulación, atrofia el endometrio	Escasas complicaciones de la inserción, posible ganancia de peso, cambios de la hemorragia uterina con posible amenorrea	Eficacia elevada, discreción, alivio de la dismenorrea, menor riesgo de embarazo ectópico, reversibilidad, aceptabilidad y tasas de continuación elevadas; no contiene estrógenos
DIU con liberación de progestágenos	0,2	0,2	3 o 5 años Libera 14 o 20 µg/día de levonorgestrel	Efectos de los progestágenos (v. arriba) y efecto del DIU que impide que los espermatozoides fertilicen el óvulo	Metrorragia los primeros 3-6 meses, después hipo o amenorrea	Gran eficacia, uso fácil, acción larga; ausencia de estrógenos Disminución de las pérdidas menstruales, de la dismenorrea, del dolor en la endometriosis y del riesgo de EPI
Inyecciones sólo de progestágenos	6	0,2	3 meses (13 semanas) 150 mg de medroxiprogesterona de liberación prolongada por inyección i.m.	Efectos de los progestágenos (v. arriba)	Hemorragias irregulares o amenorrea, aumento de peso, dolor mamario, acné, depresión, posible disminución de la densidad ósea	Ausencia de estrógenos; disminución de las pérdidas menstruales, de la dismenorrea y del riesgo de EPI
Parche	9	0,3	Semanalmente durante 3 semanas (se retira en la cuarta) 20 µg de etinilestradiol y 150 µg de norelgestromina liberados a diario	Método hormonal combinado: espesa el moco cervical, inhibe la ovulación, inhibe la capacidad de los espermatozoides para fertilizar el óvulo, ralentiza la movilidad por la trompa, interrumpe el transporte del óvulo, induce la atrofia del endometrio	Metrorragia, náuseas, cefaleas, dolor mamario, reacción cutánea localizada, menos eficaz si la paciente pesa más de 90 kg	Similar a los AO pero posología menos frecuente
Anillo vaginal	9	0,3	Mensual (llevar durante 3 semanas de cada mes) Niveles séricos de 15 µg de etinilestradiol Libera 150 µg de norelgestromina diarios	Método hormonal combinado (v. arriba)	Irritación vaginal, secreción vaginal, cefalea	Similar a los AO pero posología menos frecuente
Anticonceptivos orales combinados (AOC)	9	0,3	Diarios Entre 20 y 50 µg de estrógenos Entre 0,15 y 1 µg de progestágenos	Método hormonal combinado (v. arriba)	Metrorragia, náuseas, cefaleas, dolor mamario	Disminución del riesgo de EPI, embarazo ectópico, pérdida menstrual, dismenorrea, acné
Sólo progestágenos orales (minipíldora)	9	0,3	Diarios (en un período de 3 horas) 0,35 mg de noretindrona o 0,075 mg de norgestrel	Método hormonal sólo con progestágenos: inhibe la ovulación, espesa y disminuye la producción de moco cervical, atrofia el endometrio	Hemorragias irregulares, dolor mamario, depresión	Ausencia de estrógenos; eficaz tras 2 días de uso
ANTICONCEPTIVOS NO HORMONALES						
DIU que contiene cobre	0,8	0,6	10 años Alambre de cobre de 36 × 22 mm enrollado alrededor de un eje en T	DIU: impide que los espermatozoides fertilicen el óvulo y los iones de cobre pueden tener efecto espermicida	Menstruaciones más profusas	Uso fácil, acción larga, no hormonal

booksmedicos.org

Tabla 117-1 Métodos anticonceptivos *(cont.)*

MÉTODO	TASA DE FRACASO (%) Uso habitual	Uso perfecto	POSOLOGÍA	MECANISMO DE ACCIÓN	POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS	VENTAJAS
Preservativo masculino	18	2	En cada acto sexual	Método de barrera: bloquea el paso del semen	Alergia al látex	Uso recomendado junto con otro método anticonceptivo; único método que disminuye el riesgo de ETS y VIH
Preservativo femenino	21	5	En cada acto sexual	Método de barrera: recubre la vagina completamente y el periné parcialmente	Malestar vaginal, irritación del pene de la pareja	Aporta algo de protección frente a ETS y VIH; al ser de poliuretano se puede utilizar en caso de alergia al látex
Espermicidas	28	18	En cada acto sexual: nonoxinol-9 (en EE.UU.). La dosis varía con la formulación, p. ej., gel, supositorio, entre 52,5 y 150 mg	Mata los espermatozoides al destruir su membrana celular	Alergia o sensibilidad a los compuestos, infecciones urinarias recurrentes	Uso recomendado junto con otra barrera anticonceptiva

AO, anticonceptivos orales; DIU, dispositivo intrauterino; EPI, enfermedad pélvica inflamatoria; ETS, enfermedad de transmisión sexual.
De Trussell J: Contraceptive failure in the United States, Contraception 83:397-404, 2011; Hatcher RA, Trussell J y cols., editores: Contraceptive technology, *Nueva York, 2007, Ardent Media; y As-Sanie S, Gantt A, Rosenthal MS: Pregnancy prevention in adolescents,* Am Fam Physician *70:1517-1524, 2004.*

Tabla 117-2 Categorías de criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos

1 = Enfermedad que no plantea limitaciones al uso del método anticonceptivo.
2 = Enfermedad en la que las ventajas que supone el uso del método en general compensan los riesgos, teóricos o demostrados.
3 = Enfermedad en la que los riesgos, teóricos o demostrados, en general sobrepasan las ventajas de la utilización del método.
4 = Enfermedad que supone un riesgo inaceptable para la salud en caso de que se utilice el método anticonceptivo.

menor medida, hemorragias prolongadas o frecuentes. Una posible complicación exclusiva de este método consiste en la infección local y otros efectos secundarios tras su implantación, como hemorragia, hematoma o formación de cicatrices, y, si se inserta a demasiada profundidad en el músculo, puede provocar lesión o migración neuronal; no obstante, estos efectos son muy poco frecuentes; sólo aparecen en <1% de las pacientes. Los efectos secundarios leves, como hematomas o irritación cutánea, son más habituales pero tienden a resolverse espontáneamente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

117.2 Otros métodos progestágenos puros

Tara Jatlaoui y Gale R. Burstein

Existen varios métodos que sólo contienen progestágenos, como los DIU e implantes de levonorgestrel (v. cap. 117.1), así como la administración de progestágenos puros en píldoras o inyecciones. Al no contener estrógenos, estos métodos pueden utilizarse en adolescentes en las que estén contraindicados los estrógenos (tabla 117-3) y su uso se considera en general seguro en esta población (v. tabla 117-2). Los progestágenos engrosan el moco cervical para bloquear el paso de los espermatozoides a la cavidad uterina e inducen la atrofia del endometrio provocando una amenorrea o reduciendo el sangrado menstrual; el implante y la forma inyectable además suprimen la ovulación. Se debe asesorar de forma preventiva a las adolescentes sobre las irregularidades menstruales que aparecerán normalmente en los 3-6 primeros meses de utilización de la anticoncepción hormonal.

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

Un *progestágeno inyectable,* el acetato de medroxiprogesterona (DMPA), es un método anticonceptivo de nivel 2 disponible en forma de inyección intramuscular profunda (150 mg) o subcutánea (104 mg), con una tasa de fracaso con un uso habitual del 6% (v. fig. 117-2). Ambos preparados requieren administrarse cada 3 meses (13 semanas) y actúan inhibiendo la ovulación. El DMPA es especialmente atractivo para las adolescentes con problemas de cumplimiento, con deficiencias físicas o intelectuales, con enfermedades crónicas o con trastornos que contraindican el uso de estrógenos. Tras el primer año de utilización, el 50% de las usuarias de DMPA desarrollan amenorrea, lo que puede suponer una ventaja añadida en adolescentes que presentan menstruaciones abundantes, dismenorrea, anemia o discrasias sanguíneas, o en aquéllas con deficiencias que dificultan los cuidados higiénicos. Aunque han surgido preocupaciones acerca de la posibilidad de pérdida de densidad ósea en adolescentes, lo que puede aumentar el riesgo de sufrir osteoporosis en el futuro, los estudios más recientes determinan que la densidad ósea se recupera tras interrumpir el uso del método, que se considera seguro en este grupo de población (v. tabla 117-2). Los profesionales sanitarios tal vez prefieran optar por un anticonceptivo que contenga estrógenos en las adolescentes que ya tengan un riesgo elevado de pérdida de densidad ósea, como aquéllas tratadas con corticoides de forma crónica o las que presenten trastornos de la conducta alimentaria (v. cap. 707). A pesar de que se publicó una advertencia sobre estos riesgos en 2004, la Academia Americana de Pediatría y el ACOG no recomiendan restringir el uso de DMPA a 2 años en todas las mujeres y tampoco recomiendan realizar un cribado rutinario para medir la densidad ósea en las mujeres que utilicen DMPA. También se ha planteado la preocupación por el aumento de peso entre las usuarias

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ahmed S, Li Q, Liu L, et al: Maternal deaths averted by contraceptive use: an analysis of 172 countries, *Lancet* 380:111-124, 2012.

American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence: Contraception and adolescents, *Pediatrics* 120:1135-1148, 2007.

Berenson AB, Tan A, Hirth J, et al: Complications and continuation of intrauterine device use among commercially insured teenagers, *Obstet Gynecol* 121:951-958, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2013, *MMWR Recomm Rep* 62(RR-05):1-60, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010, *MMWR Recomm Rep* 59(RR-4):1-86, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention: Sexual experience and contraceptive use among female teens–United States, 1995, 2002, and 2006-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:297-301, 2012.

Cleland J, Conde-Agudelo A, Peterson H, et al: Contraception and health, *Lancet* 380:149-156, 2012.

Hatcher RA, Trussell J, Nelson A, et al: *Contraceptive technology*, ed 20, Atlanta, 2011, Ardent Media Inc.

Kost K, Henshaw S: *US Teenage pregnancies, births and abortions, 2010: National trends by age, race, ethnicity*. 2014. http://www.guttmacher.org/pubs/USTPtrends10.pdf.

The Medical Letter: FDA warning about drospirenone in oral contraceptives, *Med Lett Drugs Ther* 54:33-34, 2012.

The Medical Letter: A new low-dose levonorgestrel-releasing IUD (Skyla), *Med Lett Drugs Ther* 55:21-22, 2013.

Mestad R, Secura G, Allsworth JE, et al: Acceptance of long-acting reversible contraceptive methods by adolescent participants in the Contraceptive CHOICE Project, *Contraception* 84:493-498, 2011.

O'Brien RE, Werner L: AAP Committee on Adolescence 2010-2011: Condom use by adolescents, *Pediatrics* 132:973-981, 2013.

Peipert JF, Zhao Q, Allsworth JE, et al: Continuation and satisfaction of reversible contraception, *Obstet Gynecol* 117:1105-1113, 2011.

Peterson HB, Curtis KM: Long-acting methods of contraception, *N Engl J Med* 353:2169-2175, 2005.

Rosenstock JR, Peipert JF, Madden T, et al: Continuation of reversible contraception in teenagers and young women, *Obstet Gynecol* 120:1298-1305, 2012.

Secura GM, Allsworth JE, Madden T, et al: The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception, *Am J Obstet Gynecol* 203:115e1-115e7, 2010.

Winner B, Peipert JF, Zhao Q, et al: Effectiveness of long-acting reversible contraception, *N Engl J Med* 366:1998-2007, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 117-3 Enfermedades clasificadas en las categorías 3 y 4 según los criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos hormonales combinados en EE.UU.

CATEGORÍA 4
Valvulopatía cardíaca complicada
Cáncer de mama activo
Cirrosis grave descompensada
Trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar (agudos; antecedentes, sin anticoagulantes ni tratamiento establecido durante al menos los 3 meses de mayor riesgo de recurrencia; cirugía mayor con inmovilización prolongada)
Diabetes complicada con nefropatía, retinopatía, neuropatía u otras vasculopatías, o diabetes de más de 20 años de evolución
Migrañas con aura
Hipertensión (presión arterial por encima de 160/100 mmHg) o hipertensión con vasculopatía
Cardiopatía isquémica
Adenoma hepatocelular
Neoplasia hepática maligna
Miocardiopatía periparto (diagnosticada hace menos de 6 meses o con deterioro moderado o grave de la función cardíaca)
Posparto <21 días
Antecedentes de accidente cerebrovascular
Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antifosfolípido positivos
Mutaciones trombogénicas
Hepatitis vírica (aguda o reagudizada)
CATEGORÍA 3
Cáncer de mama curado sin signos de actividad durante 5 años
Lactancia y posparto inferior a 1 mes
Trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar (antecedentes de trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar con bajo riesgo de recurrencia)
Enfermedad de la vesícula biliar
Migrañas sin aura (si empeoran o aparecen durante el uso de anticonceptivos hormonales combinados)
Antecedentes de cirugía bariátrica malabsortiva
Antecedentes de colestasis y utilización de AOC en el pasado
Hipertensión (presión arterial controlada o por debajo de 160/100 mmHg)
Miocardiopatía periparto con afectación leve o diagnosticada hace más de 6 meses
21-42 días posparto con otros factores de riesgo de tromboembolismo venoso
Interacciones farmacológicas (el ritonavir potencia los inhibidores de las proteasas; ciertos antiepilépticos; rifampicina o rifabutina)

De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: U. S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010, MMWR Recomm Rep *59(RR-4):1-86, 2010.*

de DMPA. Una revisión sistemática halló dos estudios que indicaban que el aumento de peso inicial puede predecir la progresión del mismo con el tiempo; por ello, en las adolescentes que engorden en los 3-6 primeros meses debería plantearse otro método.

PÍLDORAS DE PROGESTÁGENOS PUROS

Existen anticonceptivos que sólo contienen progestágenos para las adolescentes en las que resulta peligroso utilizar estrógenos: las que sufren una hepatopatía, tienen una válvula cardíaca protésica o presentan estados de hipercoagulabilidad (v. tabla 117-3). Estas sustancias («minipíldoras») inhiben la ovulación de una forma menos eficaz y se asocian a una tasa de fracaso con un uso habitual del 9%, por lo que se consideran anticonceptivos de nivel 2 o moderadamente eficaces (v. fig. 117-2). La aceptación por parte de las adolescentes se ve limitada por la necesidad de tomar la píldora a diario y la elevada incidencia de amenorrea y de metrorragia. Las píldoras de progestágenos puros tienen una gran rapidez de actuación; tras tomarlas durante 2 días ya se observa un engrosamiento del moco cervical. Sin embargo, sus efectos duran poco, lo que obliga a ser sumamente puntual en las tomas, algo que puede ser complicado en las adolescentes. Si una toma se retrasa más de 3 horas puede producirse un embarazo no deseado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

117.3 Anticonceptivos hormonales combinados

Tara Jatlaoui y Gale R. Burstein

Los anticonceptivos hormonales combinados son métodos que utilizan un estrógeno combinado con un progestágeno; en EE.UU. se encuentran disponibles varias formulaciones de anticonceptivos orales combinados (AOC), un parche transdérmico y un anillo vaginal. El principal mecanismo de acción de la combinación de estrógeno y progestágeno es impedir la aparición del pico de hormona luteinizante, lo que inhibe la ovulación. Otros efectos sobre el aparato reproductor son el engrosamiento del moco cervical, de forma que se reduce la penetración de los espermatozoides, y el adelgazamiento del endometrio, que puede reducir la hemorragia menstrual. La tasa de fracaso con un uso habitual para todos los anticonceptivos hormonales combinados es del 9%.

Según los criterios médicos de elegibilidad en EE.UU., los anticonceptivos hormonales combinados se consideran similares en conjunto; las recomendaciones se centran sobre todo en los riesgos de la exposición estrogénica en ciertas situaciones o características (v. tabla 117-3). La tromboflebitis, los adenomas hepáticos, el infarto de miocardio y la intolerancia a los hidratos de carbono son algunas de las posibles complicaciones más graves de la utilización de estrógenos exógenos. Estos problemas son sumamente raros en las adolescentes. Incluso en las fumadoras, que tienen dos veces más riesgo de sufrir un infarto de miocardio, la probabilidad de que esto suceda es muy pequeña y, por tanto, clínicamente insignificante en comparación con el riesgo de fallecer por otras complicaciones asociadas al embarazo.

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS

Los anticonceptivos orales pueden ser combinados o progestágenos puros, y se suelen denominar «la píldora». La píldora es uno de los métodos anticonceptivos más utilizados entre las mujeres de todas las edades. Para reducir el riesgo de embarazo y aumentar la continuidad del tratamiento, se recomienda a los profesionales que proporcionen las píldoras a las pacientes para que comiencen a tomarlas inmediatamente, en lugar de esperar a la siguiente menstruación, siempre que exista una seguridad razonable de que la paciente no está embarazada. También se recomienda que les faciliten hasta 13 envases de píldoras de una sola vez, según la evidencia que asocia la mayor cantidad de envases entregados con una mejor tasa de continuidad. No obstante, la mayoría de los planes sanitarios no permiten dispensar más de 3 envases de una sola vez. También se aconseja entregar por adelantado píldoras anticonceptivas de emergencia, por si la paciente se olvida de alguna toma y mantiene relaciones sexuales sin protección. La eficacia de los AOC depende del cumplimiento, y lamentablemente las adolescentes son propensas a olvidarse de tomar la píldora todos los días. Las figuras 117-3 y 117-4 indican las normas que se deben seguir en caso de olvidarse de las tomas o en caso de vómitos o diarrea.

Los AOC contienen 50, 35, 30, 25 o 20 μg de algún estrógeno, normalmente etinilestradiol, y alguno de los 10 progestágenos disponibles en EE.UU. para combinación. Existen numerosos preparados para facilitar la selección de la formulación más adecuada para cada paciente con la menor cantidad posible de efectos secundarios.

Los envases de AOC suelen contener 28 píldoras monofásicas, que contienen la misma dosis de principio activo durante 21 o 24 días, seguidos de 7 o 4 días, respectivamente, de píldoras placebo. También existen formulaciones monofásicas para ciclos ampliados a 91 días o 1 año, de forma que la hemorragia que aparece al retirar las hormonas no se produce cada mes, sino al final de cada ciclo ampliado. El uso en adolescentes de ciclos ampliados de AOC monofásicos tiene ciertas ventajas asociadas con una mayor supresión de la actividad ovárica y

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence: Contraception and adolescents, *Pediatrics* 120:1135-1148, 2007.

Bachrach LK, Sills IN: and the Section on Endocrinology: Bone densitometry in children and adolescents, *Pediatrics* 127(1):189-194, 2011.

Bateson D, McNamee K, Briggs P: Newer non-oral hormonal contraception, *BMJ* 346:f341, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013, *MMWR Recomm Rep* 62(RR–5):1-60, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010, *MMWR Recomm Rep* 59(RR–4):1-86, 2010.

Cromer BA, Scholes D, Berenson A, et al: Depot medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescents—the Black Box Warning: a position paper of the Society for Adolescent Medicine, *J Adolesc Health* 39:296-301, 2006.

Depot medroxyprogesterone acetate and bone effects.: ACOG Committee Opinion No.415. American College of Obstetricians and Gynecologists, *Obstet Gynecol* 112:727-730, 2008.

FDA Talk Paper: *Black box warning added concerning long-term use of Depo-Provera contraceptive injection*, November 17, 2004. http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01325.html.

Hatcher RA, Trussell J, Nelson A, et al: *Contraceptive technology*, ed 20, Atlanta, GA, 2011, Ardent Media, Inc.

Steenland MW, Zapata LB, Brahmi D, et al: Appropriate follow up to detect potential adverse events after initiation of select contraceptive methods: a systematic review, *Contraception* 87(5):611-624, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

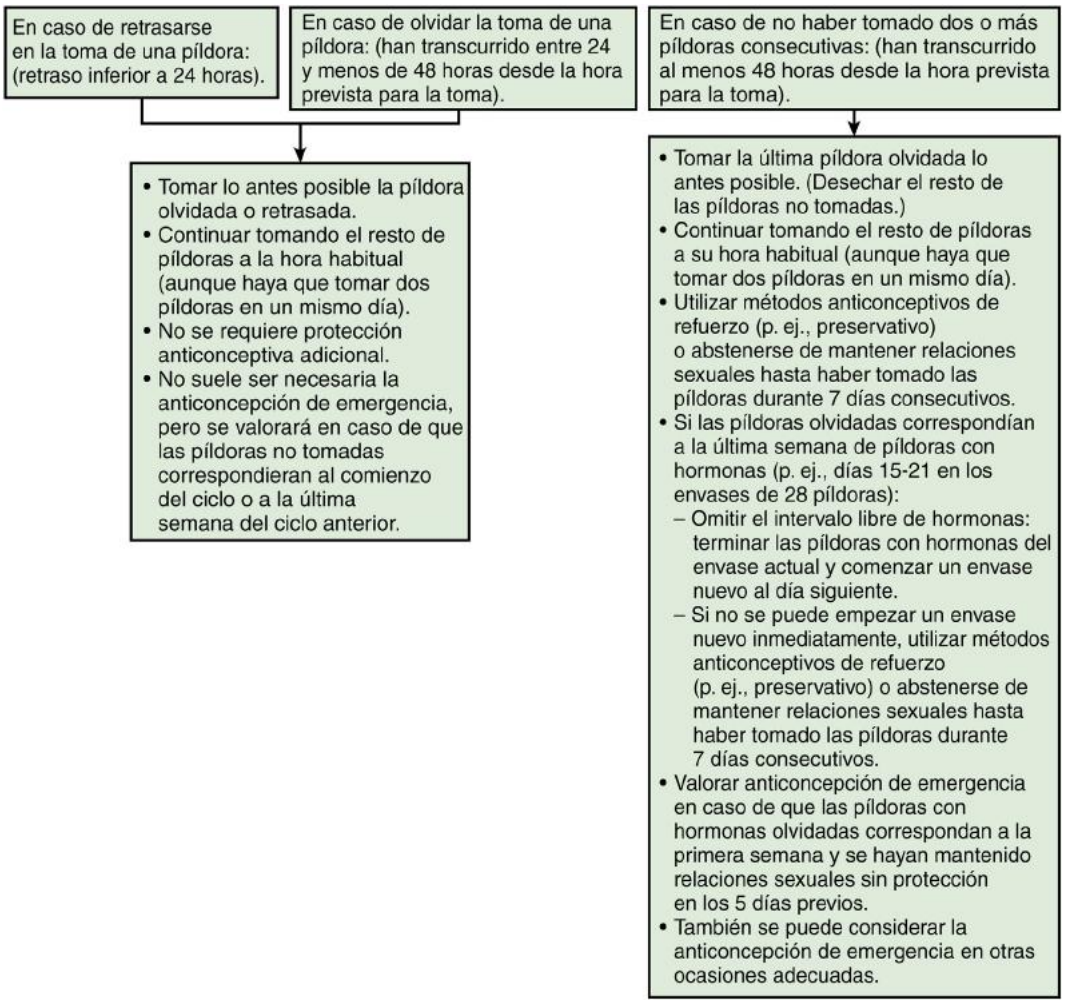

Figura 117-3 Recomendaciones que se deben seguir tras retrasarse u olvidar alguna toma de anticonceptivos orales combinados. *(De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013,* MMWR Recomm Rep *2013; 62(RR-5):1-60, fig. 2, pág. 27.)*

puede reducir la tasa de fracaso. Otras ventajas consisten en la reducción de los efectos de privación hormonal (premenstruales), como cefaleas y migrañas, cambios de humor y hemorragias mensuales abundantes. El efecto secundario más frecuente de las píldoras anticonceptivas orales de ciclo ampliado es la hemorragia y/o manchado intermenstrual, lo que iguala el número total de días con hemorragia entre las usuarias del ciclo ampliado y las del régimen de ciclos de 28 días. El patrón de hemorragia imprevista disminuye con el tiempo. Los envases de píldoras multifásicas contienen distintas cantidades de estrógenos y progestágenos que se toman durante 21 días y 7 píldoras placebo. Las formulaciones multifásicas no se encuentran disponibles para utilizar en ciclos ampliados.

Los efectos adversos a corto plazo de los AOC, como náuseas e incremento de peso, suelen dificultar el cumplimiento de la adolescente. Estos efectos suelen ser transitorios y pueden verse contrarrestados por algunos efectos beneficiosos, como unas menstruaciones más cortas y la mejoría de la dismenorrea. La inhibición de la ovulación o el efecto supresor de los estrógenos sobre la síntesis endometrial de prostaglandinas explican la eficacia de los AOC en la prevención de la dismenorrea (v. cap. 116). El acné (v. cap. 669) puede empeorar con algunos anticonceptivos orales y mejorar con otros. Los anticonceptivos con progestágenos no androgénicos son especialmente eficaces para reducir el acné y el hirsutismo. La drospirenona, un progestágeno con actividad antimineralcorticoide, disminuye la sintomatología premenstrual, pero el posible efecto secundario de la hiperpotasemia descarta a pacientes con enfermedades renales, hepáticas o suprarrenales y pacientes que toman determinados fármacos.

Con los datos disponibles hasta 2011, la FDA había concluido que los anticonceptivos orales que contienen drospirenona podían estar asociados a un mayor riesgo de trombosis en comparación con otras píldoras que sólo contienen progestágenos. Aunque ningún estudio ha ofrecido una estimación consistente del riesgo comparativo de trombosis entre las píldoras anticonceptivas que contienen drospirenona y las que no la contienen, ni existen estudios que tengan en cuenta las características de las pacientes que pueden influir en el riesgo de trombosis, se ha descrito que existe un riesgo 3-4 veces mayor de trombosis al usar drospirenona en comparación con otros productos que contienen levonorgestrel u otros progestágenos. A consecuencia de ello, la FDA ha solicitado que se revise el prospecto de los anticonceptivos orales comercializados bajo los nombres de Beyaz, Safyral, Yasmin y Yaz. A pesar del riesgo de trombosis existente con todos los anticonceptivos orales, dicho riesgo sigue siendo inferior al que existe durante el embarazo o el período posparto.

PARCHE TRANSDÉRMICO

El *parche transdérmico* libera 20 μg de etinilestradiol y 150 μg de norelgestromina diariamente y se aplica en la región inferior del abdomen, las nalgas o la parte superior del cuerpo. El parche se lleva de forma continua durante una semana y se cambia una vez a la semana durante 3 semanas en total, para después quitarlo y permitir que se produzca

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

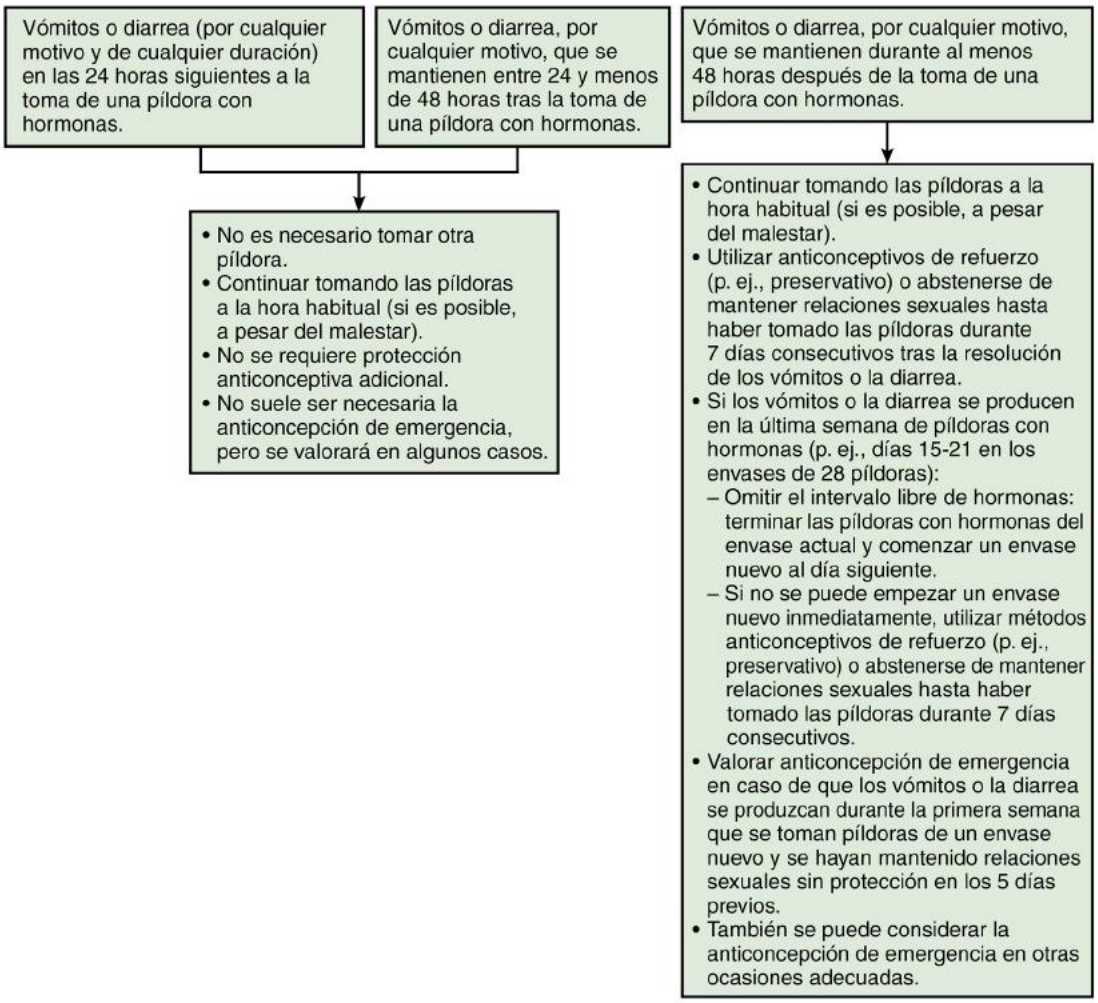

Figura 117-4 Recomendaciones que se deben seguir tras sufrir vómitos o diarrea mientras se usan anticonceptivos orales combinados. *(De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013,* MMWR Recomm Rep *2013; 62(RR-5)1-60, fig. 5 , pág. 30.)*

la menstruación durante la cuarta semana (v. tabla 117-1). No se debe aplicar sobre las mamas. Los pocos estudios realizados en adolescentes sugieren mayores tasas de desprendimiento parcial o total en comparación con mujeres adultas, con una alta satisfacción y tasas de continuación del 50-83% con 3-18 meses de uso (fig. 117-5). Al igual que sucede con otros métodos hormonales combinados, el parche es un anticonceptivo de nivel 2 o moderadamente eficaz.

ANILLO VAGINAL

El *anillo anticonceptivo vaginal* es un anillo vaginal transparente, incoloro y flexible que mide unos 6 cm de diámetro y es introducido en la vagina por la propia paciente. Libera 15 μg de etinilestradiol y 120 μg de etonogestrel al día, y se mantiene en posición durante 3 semanas para que se absorban las hormonas. Si el anillo se expulsa de forma accidental o se retira antes del coito, se debe reintroducir, pero, si permanece fuera de su sitio más de 48 horas, se debe recurrir a un método anticonceptivo de refuerzo (fig. 117-6). Al igual que otros métodos hormonales combinados, el anillo vaginal es un anticonceptivo de nivel 2 o moderadamente eficaz.

Las **contraindicaciones** de los métodos con estrógenos comprenden aquellas enfermedades en las que el uso de anticonceptivos hormonales combinados supongan un riesgo inaceptable para la salud (categoría 4) según los criterios médicos de elegibilidad de 2010 para EE.UU. (v. tabla 117-3): cáncer de mama reciente, cirrosis grave, trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar activos o antecedentes de trombosis venosa/tromboembolismo pulmonar con un riesgo elevado de recurrencias, cirugía mayor que requiere una inmovilización prolongada, diabetes con nefropatía, retinopatía o neuropatía, migrañas con aura, hipertensión de grado II, enfermedades vasculares, cardiopatía isquémica, adenoma hepatocelular o neoplasias hepáticas malignas, múltiples factores de riesgo cardiovascular, miocardiopatía periparto, primeros 21 días posparto, trasplante de órgano sólido complicado, antecedentes de accidente cerebrovascular, lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antifosfolípido positivos, mutaciones trombogénicas y valvulopatía cardíaca complicada. En la anamnesis realizada antes de prescribir anticonceptivos hormonales combinados se deben descartar específicamente estos factores de riesgo. Los criterios médicos de elegibilidad para EE.UU. proporcionan una guía de seguridad para el uso de anticonceptivos, con más de 1.800 recomendaciones en más de 120 enfermedades o situaciones médicas (v. tabla 117-3).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

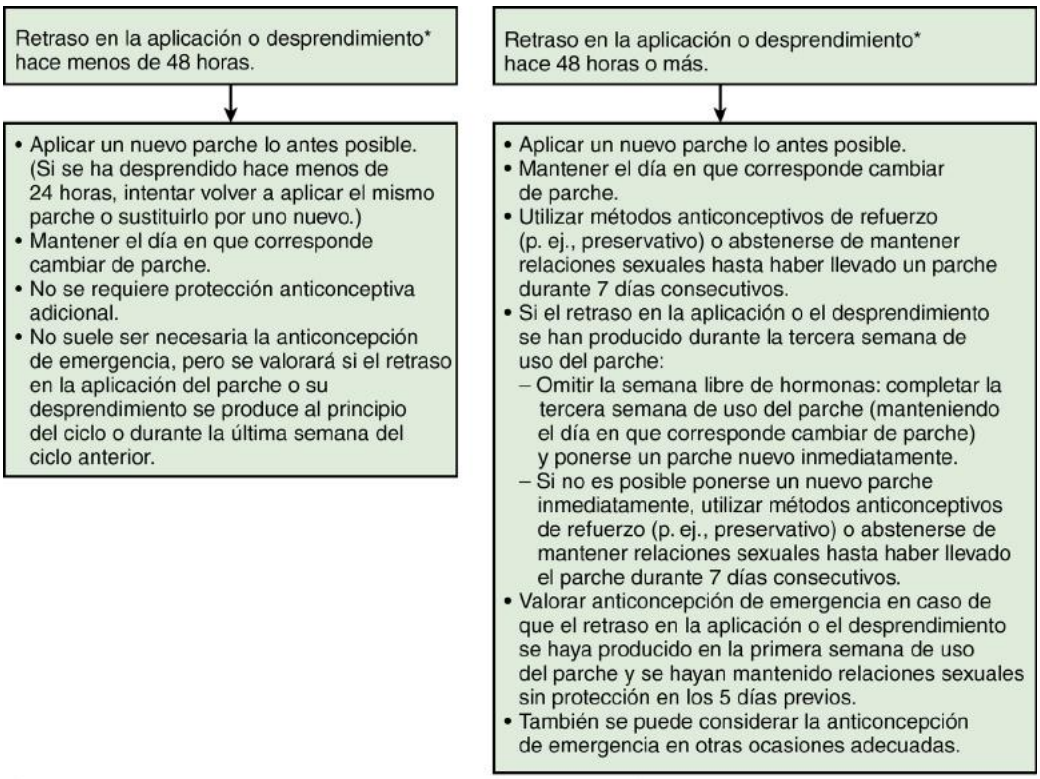

Figura 117-5 Recomendaciones que se deben seguir tras desprenderse un parche hormonal combinado o tras retrasarse en su aplicación. *(De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013,* MMWR Recomm Rep *2013; 62(RR-5)1-60, fig. 3 , pág. 28.)*

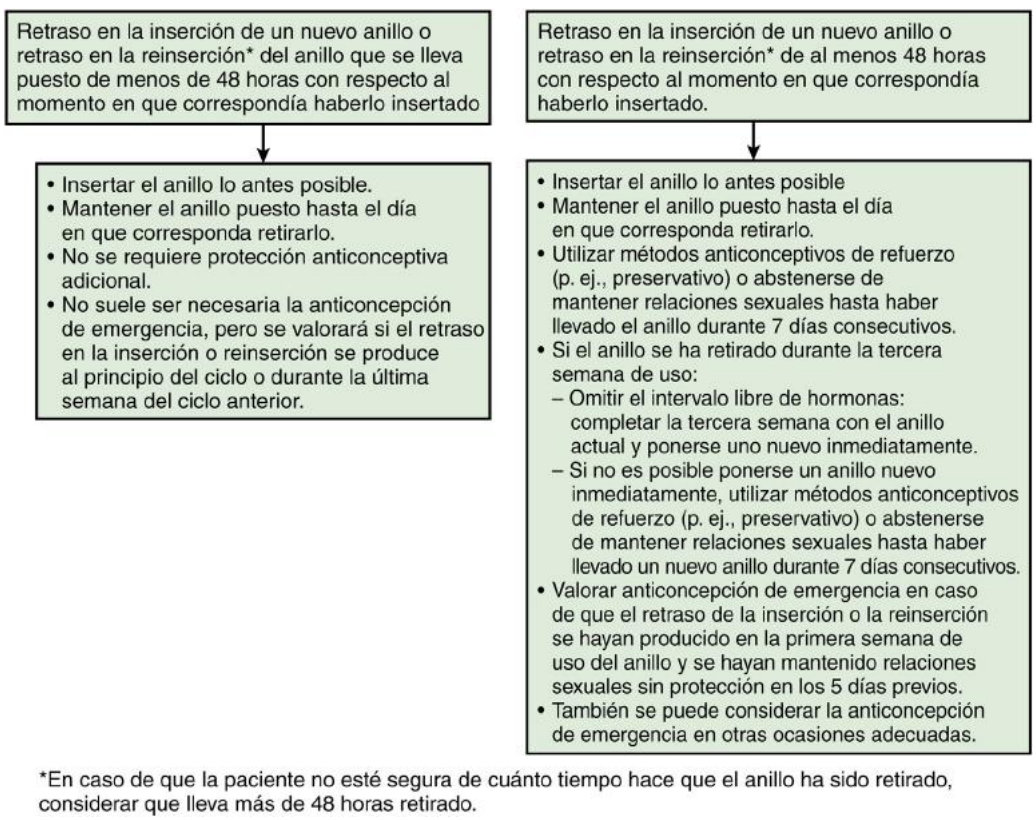

Figura 117-6 Recomendaciones que se deben seguir tras retrasarse en la inserción o reinserción de un anillo vaginal hormonal combinado. *(De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013,* MMWR Recomm Rep *2013; 62(RR-5)1-60, fig. 4 , pág. 29.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence: Contraception and adolescents, *Pediatrics* 120:1135-1148, 2007.

American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence: Emergency contraception, *Pediatrics* 130:1174-1182, 2012.

American Society for Reproductive Medicine: Practice Committee: Hormonal contraception: recent advances and controversies, *Fertil Steril* 90:S103-S113, 2008.

Centers for Disease Control and Prevention: Update to CDC's medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010: revised recommendations for the use of hormonal contraception among women at high risk for HIV infection or infected with HIV, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61(24):449-452, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013, *MMWR Recomm Rep* 62 (RR–5):1-60, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Supplement to US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013, *MMWR* 62(No. RR–5), 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010, *MMWR Recomm Rep* 59(RR–4):1-86, 2010.

Dunn N: Oral contraceptives and venous thromboembolism, *BMJ* 339:521-524, 2009.

FDA Drug Safety Communication: *Updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone*, http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305.htm.

Gupta N, Corrado S, Goldstein M: Hormonal contraception in the adolescent, *Pediatr Rev* 29:386-396, 2008.

Hatcher RA, Trussell J, Nelson A, et al: *Contraceptive technology*, ed 20, Atlanta, GA, 2011, Ardent Media, Inc.

Mantha S, Karp R, Raghavan V, et al: Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis, *BMJ* 345:e4944, 2012.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Hormonal contraception: recent advances and controversies, *Fertil Steril* 90:S103-S113, 2008.

The Medical Letter: Quartette: an ascending-dose extended-cycle oral contraceptive, Med Lett Drugs Ther 55:54, 2013.

Trenor CC III, Chung RJ, Michelson AD, et al: Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach, *Pediatrics* 127:347-357, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

117.4 Anticoncepción de emergencia

Tara Jatlaoui y Gale R. Burstein

Una relación sexual sin protección a mitad del ciclo menstrual se asocia a un riesgo de embarazo del 20-30%; este riesgo disminuye al 2-4% en otros momentos del ciclo. Dicho riesgo se puede reducir o casi eliminar por completo mediante la anticoncepción de emergencia (ACE), si se interviene lo antes posible después del coito no protegido con una «ventana» de hasta 120 horas. Las indicaciones para el uso de la ACE se enumeran en la tabla 117-4. Los métodos que pueden emplearse como ACE tras una relación sexual sin protección son el DIU de cobre y varias píldoras anticonceptivas de emergencia, como el acetato de ulipristal, el levonorgestrel y el método Yuzpe con AOC. Aunque no se conoce del todo el mecanismo de acción del DIU de cobre como ACE, sí se sabe que todas las píldoras anticonceptivas retrasan la ovulación y sólo protegen del embarazo en coitos que tengan lugar antes de su administración. Es necesario adoptar un método anticonceptivo de forma regular para evitar los embarazos durante el resto del ciclo y en ciclos futuros. Si el embarazo ya se ha producido, las píldoras anticonceptivas de emergencia no provocarán un aborto ni tendrán efectos teratógenos sobre el feto.

Los adolescentes disponen de una ***línea telefónica de información*** sobre ACE ***(1-888-NOT-2-LATE)*** a través de la cual pueden obtener píldoras para ACE sin receta médica. La Academia Americana de Pediatría recomienda que se proporcionen por adelantado píldoras para ACE a las adolescentes sexualmente activas. Se recomienda volver a ver a la paciente para determinar la eficacia del método y diagnosticar una posible gestación en su fase inicial. Esta consulta también ofrece la oportunidad de asesorar a la adolescente, analizar la situación que la llevó a mantener relaciones sin protección o que provocó el fracaso del método anticonceptivo utilizado, descartar ETS, ofrecerle realizar la prueba del VIH e iniciar la anticoncepción de mantenimiento en caso necesario. El cribado mediante citología de Papanicolaou no se inicia hasta los 21 años de edad.

DIU DE COBRE

El TCu380A está aprobado por la FDA y ha demostrado una eficacia superior al 99% si se utiliza en los 5 días posteriores (120 horas) a la relación sexual sin protección. Una ventaja añadida de usar el DIU de cobre como ACE es que también proporciona anticoncepción reversible a largo plazo.

ACETATO DE ULIPRISTAL

Es la formulación más recientemente disponible como ACE; fue aprobada por la FDA en 2010 para su uso hasta 120 horas después de mantener una relación sexual sin protección. Sólo se vende con receta médica, independientemente de la edad. Algunos estudios han demostrado que es más eficaz que el levonorgestrel a las 72 horas y pasadas las 72 horas.

LEVONORGESTREL

En 2009, la FDA aprobó Plan B, un anticonceptivo de emergencia, como opción sin receta para las mujeres a partir de 17 años. La experiencia en mujeres adolescentes demuestra un uso más eficaz de la ACE si se ofrece por anticipado y no se asocia con una mayor frecuencia de relaciones sin protección ni con un menor uso del preservativo o de la píldora. Los efectos secundarios son infrecuentes y comprenden náuseas y vómitos y, según una comparación reciente, el levonorgestrel resultó más eficaz para evitar el embarazo que el método Yuzpe.

El **método Yuzpe** ha sido sustituido por las píldoras de levonorgestrel, que son más eficaces, pero puede seguir siendo útil en aquellas mujeres que ya tienen AOC en casa y necesitan ACE. El método consiste en administrar AOC hasta llegar a una dosis de 200 μg de etinilestradiol y 2 mg de norgestrel o 1 mg de levonorgestrel. Este método tiene una eficacia de un 75% de reducción del riesgo de embarazo. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas (50%) y vómitos (20%), lo que lleva a algunos clínicos a prescribir o recomendar antieméticos junto con los anticonceptivos orales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 117-4 Posibles indicaciones para el uso de la anticoncepción de emergencia

- Falta de uso de anticonceptivos durante el coito
- Fallo mecánico del preservativo masculino (rotura, deslizamiento o fuga)
- Desplazamiento, rotura o uso incorrecto del diafragma, capuchón cervical o preservativo femenino
- Fallo de disolución del comprimido o película espermicida antes del coito
- Error en la práctica de la «marcha atrás» (coitus interruptus)
- Olvido de los anticonceptivos orales combinados (dos píldoras consecutivas)
- Olvido de anticonceptivos orales sólo de progestágenos (1 o más)
- Expulsión total o parcial del DIU
- Exposición a teratógenos potenciales (como isotretinoína o talidomida, mientras no se han usado métodos anticonceptivos eficaces)
- Inyección tardía de los anticonceptivos inyectables (>2 semanas después de una formulación sólo de progestágenos como el acetato de medroxiprogesterona de liberación retardada)*
- 2 o más días después de empezar a usar un nuevo anillo vaginal o un ciclo de parches
- Violación

*El intervalo habitual para el uso de acetato de medroxiprogesterona de liberación retardada como anticonceptivo es de 12 semanas; el intervalo para la formulación combinada inyectable mensual es de 28-30 días.

Adaptada de Allen RH, Goldberg AB: Emergency contraception: a clinical review, Clin Obstet Gynecol *50:927-936, 2007.*

117.5 Protección dual

Tara Jatlaoui y Gale R. Burstein

La protección dual consiste en evitar la transmisión de ETS/VIH al tiempo que se proporciona una anticoncepción eficaz. Aunque el preservativo ofrece ambos tipos de protección, los profesionales deben fomentar el uso de métodos anticonceptivos más eficaces junto con los preservativos en todas las relaciones sexuales que se mantengan.

PRESERVATIVO

Este método impide que el esperma se deposite en la vagina. Carece de efectos secundarios relevantes. El riesgo de contraer el VIH parece haber contribuido a un incremento en su utilización en la adolescencia y se ha pasado del 46,2% de los alumnos de secundaria que referían haberlo usado en su última relación sexual en 1991 al 60,2% en 2011. Las principales ventajas del preservativo son su bajo precio, la disponibilidad sin receta, la escasa necesidad de planificación previa a su utilización y, algo muy importante en este grupo de edad, su eficacia para prevenir las ETS, incluidos el VIH y el virus del papiloma humano (VPH). La tasa de fracaso del preservativo con un uso habitual es del 18%. Para maximizar la eficacia de la protección dual, se recomienda a los adolescentes el uso del preservativo masculino de látex como protección contra las ETS, junto con otro método anticonceptivo eficaz como los ARAP. Según la National Survey of Family Growth, sólo el 12% de las mujeres habían utilizado un método altamente eficaz junto con el preservativo en el mes en que fueron entrevistadas.

En este momento se comercializa sin receta un preservativo femenino en unidades sueltas. Se considera de segunda elección por detrás del preservativo masculino de látex debido a la complejidad de su uso correcto, su elevada tasa de fracaso con un uso habitual (21%) y la falta de estudios en humanos acerca de su eficacia frente a las ETS. La mayoría de las adolescentes necesitan una formación intensiva y práctica para poder usarlo de un modo eficaz.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

American College of Obstetricians and Gynecologists: Clinical management guidelines—emergency contraception, *Obstet Gynecol* 106:1443-1452, 2005.

Centers for Disease Control and Prevention: U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010, *MMWR Recomm Rep* 59(RR–4):1-86, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention: US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013, *MMWR Recomm Rep* 62(RR–5):1-60, 2013.

Cleland K, Zhu H, Goldstuck N, et al: The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception: a systematic review of 35 years of experience, *Hum Reprod* 27:1994-2000, 2012.

Hatcher RA, Trussell J, Nelson A, et al: *Contraceptive technology*, ed 20, Atlanta, GA, 2011, Ardent Media, Inc.

Prabakar I, Webb A: Emergency contraception, *BMJ* 343:d6972, 2011.

Prine L: Emergency contraception, myths and facts, *Obstet Gynecol Clin North Am* 34:127-136, 2007.

Zhang L, Chen J, Wang Y, et al: Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study, *Hum Reprod* 24:1605-1611, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Calderoni ME, Coupey SM: Combined hormonal contraception, *Adolesc Med* 16:517-537, 2005.

Eaton DK, Kann L, Kinchen S, et al: Centers for Disease Control and Prevention: Youth Risk Behavior Surveillance–United States, 2011, *MMWR Surveill Summ* 61(4):1-162, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010, *MMWR Recomm Rep* 59(RR–4):1-86, 2010.

Guttmacher Institute: Facts on American Teens' Sexual and Reproductive Health, 2013. http://www.guttmacher.org/pubs/FB-ATSRH.html.

Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al: Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women, *N Engl J Med* 354:2645-2654, 2006.

booksmedicos.org

117.6 Otros métodos de barrera

Tara Jatlaoui y Gale R. Burstein

DIAFRAGMA, CAPUCHÓN CERVICAL Y ESPONJA

Estos métodos tienen pocos efectos secundarios, pero las adolescentes los utilizan mucho menos. La tasa de fracaso con un uso habitual supera el 12%. El capuchón cervical y la esponja anticonceptiva tienen unas tasas de fracaso más reducidas en mujeres nulíparas, mientras que el diafragma presenta una tasa de fracaso comparable entre las nulíparas y las que han tenido hijos. Las adolescentes suelen quejarse de la incomodidad relacionada con el gel y de que la introducción del diafragma reduce la espontaneidad del acto sexual, y a veces también manifiestan incomodidad por tener que tocarse los genitales.

117.7 Otros métodos

Tara Jatlaoui y Gale R. Burstein

ESPERMICIDAS

Existen diversas sustancias que contienen el espermicida nonoxinol-9 en forma de geles, cremas, espumas, películas u óvulos vaginales efervescentes. Se deben introducir en la cavidad vaginal poco antes del coito y hay que volver a introducirlos antes de cada eyaculación posterior para que sean eficaces. Entre sus escasos efectos secundarios destaca la vaginitis por contacto. Se ha generado cierta preocupación ante las lesiones de las mucosas vaginal y cervical tras la aplicación de esta sustancia y se ignora el efecto global sobre la transmisión del VIH. La demostración de la acción gonocococida y espiroqueticida del nonoxinol-9 no ha podido materializarse en los ensayos clínicos aleatorizados. Los espermicidas se deben combinar con otros métodos de barrera, ya que tienen una tasa de fracaso con un uso habitual del 28% cuando se utilizan de forma aislada.

«MARCHA ATRÁS» *(COITUS INTERRUPTUS)*

Probablemente se infravalora el riesgo de embarazo entre adolescentes cuando se utiliza la «marcha atrás» como método anticonceptivo. Hay que informarles específicamente de que este método presenta una tasa de fracaso con un uso habitual de hasta el 22%, dado que más de la mitad (58%) de los adolescentes han recurrido a este método anticonceptivo.

MÉTODOS BASADOS EN LA OBSERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Estos métodos incluyen la determinación de los días fértiles del ciclo, la medición de la temperatura basal corporal y la observación de las características del moco cervical, así como combinaciones de varios de estos métodos. Al dar por supuesta la regularidad de los ciclos ovulatorios, que no es tan frecuente entre las adolescentes, estos métodos deben utilizarse con precaución.

MÉTODO DE LA AMENORREA DE LA LACTANCIA

La amenorrea de la lactancia puede ser un método anticonceptivo provisional altamente eficaz si se cumplen todos los criterios siguientes: a) no se han reanudado las menstruaciones, b) el bebé tiene menos de 6 meses y c) se alimenta exclusivamente de leche materna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **118**

Gestación en adolescentes

Dianne S. Elfenbein y Marianne E. Felice

EPIDEMIOLOGÍA

En 1960 se registró una natalidad entre las adolescentes de EE.UU. de 89,1 nacimientos por cada 1.000 mujeres de 15-19 años; en 2011 la tasa había descendido a 31,3 nacimientos por cada 1.000 mujeres de 15-19 años. A pesar de los aumentos observados en 1990 y 2006, esta tasa ha experimentado una reducción constante durante los últimos 50 años (fig. 118-1). Los descensos más drásticos se han dado entre las adolescentes afroamericanas e hispanas. Las tasas de embarazo, que incluyen nacimientos, abortos espontáneos, mortinatos y abortos inducidos, también disminuyeron desde la década de 1990. En 1990, la tasa de embarazo fue de 116,9 por 1.000 mujeres de 15-19 años y en 2008 fue de 67,8, lo que indica que la disminución de la natalidad no se puede atribuir a un aumento de la interrupción de embarazos. La mejora de la natalidad en adolescentes estadounidenses se atribuye a tres factores: más adolescentes retrasan el inicio de las relaciones sexuales, usan algún método anticonceptivo cuando empiezan a tener relaciones sexuales y hay una mayor utilización de los anticonceptivos de larga duración, como inyecciones, implantes y dispositivos intrauterinos.

A pesar de la disminución de nacimientos entre adolescentes en las dos últimas décadas, EE.UU. sigue teniendo una tasa de natalidad en adolescentes notablemente superior a la de la mayoría de los países industrializados. A efectos de comparación, en 2009 la tasa de natalidad entre mujeres de 15-19 años fue de 37,9 por 1.000, frente a la tasa de 22 observada en todos los países industrializados. Rusia declaró una tasa de 30,2, la de Reino Unido fue de 25,0 y la de Australia, de 16,5. La tasa en Japón fue de 5,1 nacimientos por 1.000 mujeres adolescentes. Entre los países en vías de desarrollo, la tasa estimada fue de 56, y entre los países menos desarrollados, de 123. En conjunto, la tasa estimada fue de 52 nacimientos por cada 1.000 mujeres adolescentes; se observó una reducción entre 1990 y 2000, aunque a partir de entonces se ha mantenido estable.

ETIOLOGÍA

En los países industrializados con políticas que apoyan el acceso a la protección frente al embarazo y las infecciones de transmisión sexual (ITS), las adolescentes mayores tienden a usar más anticonceptivos hormonales y preservativos, por lo que las tasas de embarazos no deseados son menores. Las adolescentes más jóvenes preparan menos y con menos lógica sus decisiones sexuales que los adultos, y su actividad sexual es con más frecuencia esporádica o incluso forzada, lo que contribuye a un menor uso de métodos de anticoncepción y un mayor riesgo de embarazo no deseado. Las mejores expectativas laborales y un objetivo educativo superior conllevan una menor probabilidad de embarazos en la mayoría de los grupos. En los países no industrializados, las leyes que permiten el matrimonio entre adolescentes, la pobreza y la escasa educación de las mujeres se asocian con unas tasas mayores de embarazos en adolescentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las adolescentes pueden experimentar los síntomas tradicionales del embarazo: malestar matutino (vómitos, náuseas durante cualquier momento del día), mamas tensas y dolorosas, incremento de peso y amenorrea. El cuadro suele ser más vago. Las cefaleas, el cansancio, el dolor abdominal, los mareos o una menstruación irregular o escasa son síntomas iniciales frecuentes.

En la consulta del pediatra, algunas adolescentes son reticentes a comentar sus temores de estar embarazadas. La negación de relaciones sexuales o las irregularidades de la menstruación no deben descartar este diagnóstico cuando la anamnesis o la información clínica así lo indiquen. Una solicitud imprevista de una revisión completa o una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention: Sexual experience and contraceptive use among female teens–United States, 1995, 2002, and 2006-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61(17):297-301, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Youth Risk Behavior Surveillance–United States, 2011, *MMWR Surveill Summ* 61(4):1-162, 2012.

Hatcher RA, Trussell J, Nelson A, et al: *Contraceptive technology*, ed 20, Atlanta, GA, 2011, Ardent Media, Inc.

Trussell J: Contraceptive failure in the United States, *Contraception* 83:397-404, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

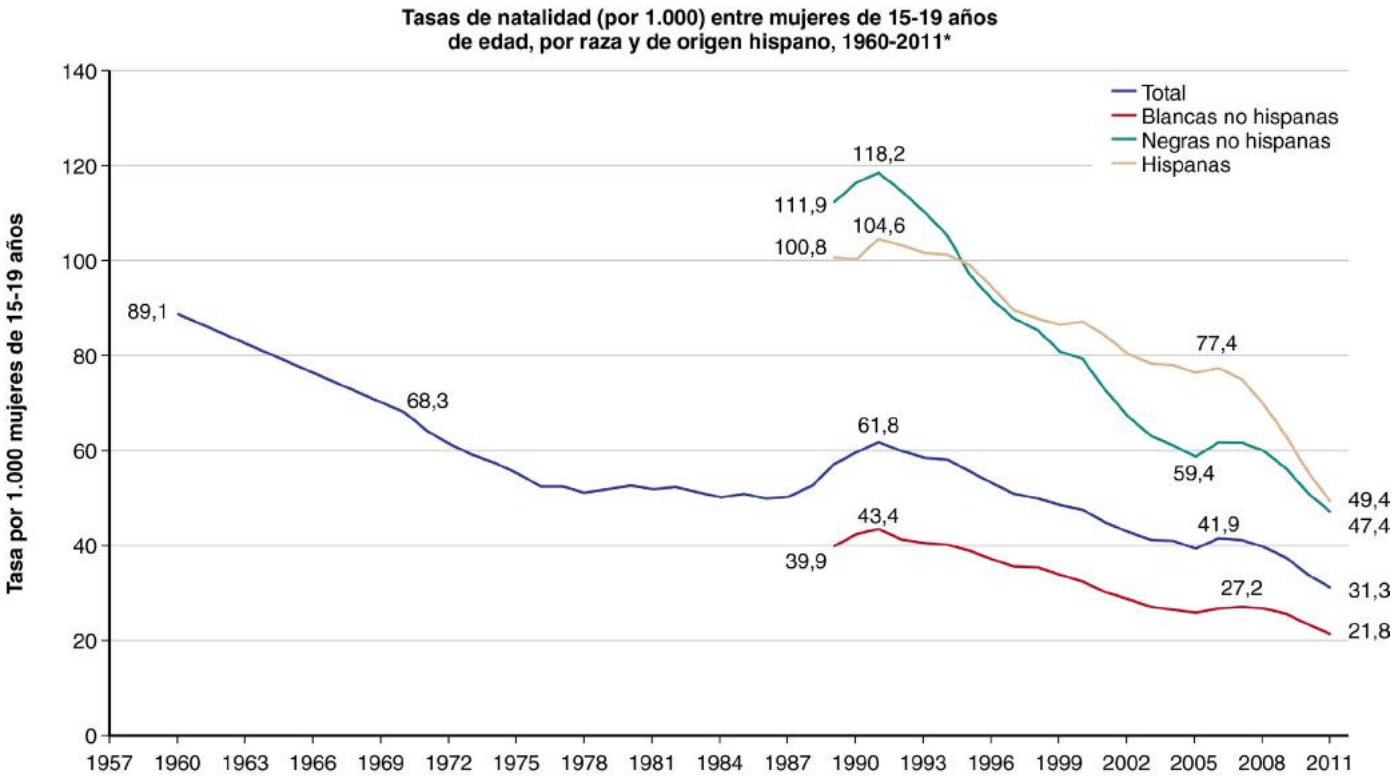

Figura 118-1 Tasas de natalidad entre adolescentes (nacimientos por cada 1.000 mujeres) en EE.UU. *(Child Trends, 2013. Teen births. Disponible en: http://www.childtrends.org/?indicators=teen-births. Fuentes: datos de 1960 del National Center for Health Statistics. Health, United States, 2001 with urban and rural health chartbook. Hyattsville, MD, 2001, tabla 3; datos de 1970-2011 de Martin JA, Hamilton BE, Ventura JS y cols.: Births: final data for 2011.* Natl Vital Stat Rep *62(1), Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2013.)*

consulta de anticoncepción pueden poner de manifiesto una sospecha de gestación. El embarazo sigue siendo el diagnóstico más habitual en una adolescente con **amenorrea secundaria.**

DIAGNÓSTICO

En la tabla 118-1 se muestra la información referente al diagnóstico del embarazo.

En la exploración física, el incremento del tamaño uterino, la cianosis del cuello uterino **(signo de Chadwick),** un útero blando **(signo de Hegar)** o un cuello blando **(signo de Goodell)** son signos muy indicativos de una gestación intrauterina. Siempre se debe solicitar una prueba de embarazo para confirmar el diagnóstico, ya sea *cualitativa* o *cuantitativa*. Los métodos urinarios **cualitativos** modernos de detección son eficaces para detectar el embarazo, tanto si se realizan en el domicilio como en la consulta. Estas pruebas se basan en la detección de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (hCG). Aunque la publicidad de las pruebas de embarazo que se venden sin receta afirma que tienen un 98% de detección el primer día de retraso del período menstrual, su sensibilidad y su precisión son muy variables. Las pruebas en la consulta o en un centro asistencial han aumentado su estandarización y suelen tener una mayor sensibilidad, con la posibilidad de detectar el embarazo a los 3-4 días de la implantación. Sin embargo, en cualquier ciclo menstrual la ovulación puede retrasarse y, en cualquier embarazo, el día de implantación puede variar considerablemente, al igual que la tasa de producción de hCG. Esta variabilidad, junto con la variación de la concentración urinaria, puede afectar a la sensibilidad de la prueba. **Por tanto, todas las pruebas negativas deben repetirse en 1-4 semanas si existe una sospecha firme de embarazo.** La prueba más sensible es un radioinmunoanálisis **cuantitativo** de β-hCG, cuyos resultados son fiables al cabo de 7 días de la fecundación. Esta prueba resulta más costosa y se suele utilizar ante un posible embarazo ectópico, una placenta retenida tras un aborto o en las gestaciones molares. Se suele utilizar cuando se requieren mediciones seriadas en el tratamiento clínico.

Tabla 118-1 Diagnóstico del embarazo desde el primer día del último ciclo menstrual

SÍNTOMAS CLÁSICOS
Ausencia de menstruación, sensibilidad mamaria a la palpación, sensibilidad de los pezones, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal y lumbar, aumento de peso, aumento de la frecuencia de las micciones
Las adolescentes pueden acudir al médico con síntomas no relacionados, pero que les permiten mantener la confidencialidad
PRUEBAS DE LABORATORIO
La determinación de gonadotropina coriónica humana en orina o sangre puede ser positiva a los 7-10 días después de la fertilización, según la sensibilidad
Las menstruaciones irregulares complican la predicción de la ovulación/fertilización
Las pruebas de embarazo que se realizan en casa tienen una tasa de error alta
CAMBIOS FÍSICOS
2-3 semanas tras la implantación: cuello uterino blando y cianosis
8 semanas: útero del tamaño de una naranja
12 semanas: útero del tamaño de un pomelo; puede palparse por encima del pubis
20 semanas: útero en la región umbilical
Si los signos físicos no concuerdan con las fechas, la ecografía pélvica confirmará la fecha

Aunque la ecografía pélvica o vaginal no suele emplearse para el diagnóstico primario del embarazo, se puede usar para detectar y fechar una gestación. La ecografía detectará un saco gestacional en torno a las 5-6 semanas (contadas desde el último período menstrual) y la ecografía vaginal a las 4,5-5 semanas. Esta herramienta también puede utilizarse

booksmedicos.org

para establecer el diagnóstico diferencial entre embarazos intrauterinos y ectópicos.

ASESORAMIENTO DEL EMBARAZO Y TRATAMIENTO INICIAL

Una vez realizado el diagnóstico del embarazo, se deben tratar los aspectos psicosociales y médicos de la gestación. Se debe evaluar la respuesta de la paciente al embarazo y las cuestiones emocionales. No se debe presuponer que el embarazo no era deseado. Se deben comentar las opciones de la paciente, que pueden consistir en: a) dar el niño a una familia adoptiva, b) interrumpir el embarazo o c) criar al niño ella misma con la ayuda de la familia, del padre del niño, de amigos y otros recursos sociales. Las opciones deben ser presentadas prestando apoyo y de forma informativa y objetiva; es posible que para algunas adolescentes haya que tratar el tema a lo largo de varias visitas. Los médicos que se sientan incómodos a la hora de presentar las opciones a sus pacientes jóvenes deberían remitirlas a un profesional que pueda ofrecer este servicio con eficacia. Realizar un aborto en una etapa precoz de la gestación suele ser menos arriesgado y más barato que cuando se realiza más adelante. Otras cuestiones que puede ser necesario comentar es cómo informar e implicar a los padres de la paciente y al padre del bebé; la aplicación de estrategias que deben ponerse en marcha para asegurar la continuación de la educación de la madre; la interrupción del consumo de tabaco, alcohol y drogas; la interrupción y evitación de cualquier fármaco que pueda considerarse teratogénico; el comienzo de los suplementos de ácido fólico, calcio y hierro; una correcta alimentación, y las pruebas de ITS. En las adolescentes más jóvenes debe considerarse la posibilidad de **sexo forzado** (v. cap. 119) y han de realizarse las derivaciones sociales y legales adecuadas en caso de abuso, aunque la mayoría de los embarazos no se deben a sexo forzado. Las pacientes que eligen continuar con el embarazo deben ser remitidas lo antes posible a un obstetra especializado en adolescentes.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PROGENITORES ADOLESCENTES

Las mujeres jóvenes que son madres en la adolescencia suelen proceder de familias económicamente desfavorecidas. Aunque la natalidad en las adolescentes afroamericanas e hispanas haya disminuido en las dos últimas décadas, todavía es más del doble que la de las adolescentes blancas no hispanas. Las madres adolescentes suelen tener un rendimiento escolar bajo antes de quedarse embarazadas y sus familias suelen tener un nivel educativo bajo. Las discapacidades del aprendizaje no son infrecuentes. A menudo, estas madres provienen de familias monoparentales donde su propia madre tuvo un hijo durante la adolescencia. Una gran mayoría (84%) de madres adolescentes tienen un hijo extramatrimonial. Es posible que vean el embarazo con un valor social positivo que no interfiere en sus objetivos a largo plazo.

Los adolescentes que se convierten en padres tienen un rendimiento escolar peor que sus compañeros. Es más probable que se hayan visto implicados en actividades ilegales y que hayan consumido sustancias no permitidas. Los varones adultos que son los padres de los niños de madres adolescentes son más pobres y tienen un nivel educativo menor que los varones de su misma edad y tienden a ser 2-3 años mayores que la madre, aunque puede existir cualquier combinación de diferencia de edad. Las madres adolescentes más jóvenes suelen tener una mayor diferencia de edad con respecto al padre del niño, lo que hace pensar en sexo forzado o una situación de relaciones sexuales con una menor (v. cap. 119).

Las parejas masculinas tienen una influencia significativa sobre la decisión de la mujer y su deseo de quedarse embarazada, así como de criar a su hijo. La inclusión de la pareja masculina, con sensibilidad y de forma adecuada, en las charlas sobre planificación familiar, anticoncepción y opciones para el embarazo puede ser una estrategia útil para mejorar los resultados de todas las partes implicadas. Esto sólo tendrá éxito si la adolescente está dispuesta a que su pareja tome parte en estas charlas.

COMPLICACIONES MÉDICAS PARA LAS MADRES Y LOS BEBÉS

Aunque las adolescentes embarazadas presentan un riesgo superior a la media de tener ciertas complicaciones obstétricas, la mayoría de ellas no presentan ninguna complicación médica mayor y dan a luz niños sanos. El riesgo de aborto/mortinato para las adolescentes se estima en un 15-20%. En EE.UU., la tasa de interrupción voluntaria del embarazo alcanzó un máximo del 41-46% entre 1985-1988; posteriormente se redujo hasta aproximadamente un 30% en 2008. Como era de esperar, las madres adolescentes tienen menores tasas de enfermedad crónica relacionada con la edad (diabetes o hipertensión) que puede afectar al resultado de la gestación. También son menos frecuentes los embarazos gemelares en comparación con las mujeres mayores. Toleran bien el parto con pocas intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, en comparación con las madres de 20-39 años, la incidencia de recién nacidos con muy peso al nacer, recién nacidos prematuros, muertes neonatales, paso de una cantidad moderada a elevada de meconio fecal durante el parto y muertes de lactantes durante el primer año de vida es mayor en las adolescentes. La mayor tasa de peores resultados se observa en las madres más jóvenes y con peor nivel económico. La gastrosquisis, aunque es excepcional, tiene una incidencia marcadamente superior en los lactantes de madres adolescentes por motivos poco claros. Las madres adolescentes también tienen mayores tasas de anemia, hipertensión asociada al embarazo y eclampsia; el porcentaje de hipertensión asociada al embarazo en las adolescentes más jóvenes es mayor que el de las mujeres de 20-30 años. Las adolescentes más jóvenes también tienen una mayor incidencia de escasa ganancia de peso durante el embarazo (menos de 7 kilos). Esto se ha correlacionado con una disminución del peso al nacer de sus hijos y también con unos malos cuidados prenatales o una inadecuada utilización de los cuidados prenatales. Además, las adolescentes sexualmente activas tienen una mayor incidencia de ITS que las mujeres mayores sexualmente activas.

A nivel mundial, muchas mujeres jóvenes que se han quedado embarazadas han estado expuestas a la violencia o el abuso de cualquier tipo durante sus vidas. Existen ciertas evidencias de que las mayores tasas de **violencia** durante el embarazo se observan en las mujeres adolescentes. La violencia se asocia con lesiones y muerte, así como con nacimientos prematuros, bajo peso al nacer, hemorragias, abuso de sustancias y un uso tardío de los cuidados prenatales. Un análisis del Pregnancy Mortality Surveillance System indica que, entre 1991 y 1999, el homicidio fue la segunda causa de muerte relacionada con lesiones en mujeres embarazadas y después del parto en EE.UU. La tasa más alta de homicidio relacionada con el embarazo se observó en las mujeres de hasta 19 años (v. cap. 113).

El **embarazo ectópico** sucede en el 1-2% de las concepciones y es más frecuente entre mujeres con antecedentes de otros embarazos ectópicos, enfermedad inflamatoria pélvica, apendicitis, infertilidad y exposición al dietilestilbestrol en el útero, y tal vez se asocie a la presencia de un dispositivo intrauterino. La mayoría de los embarazos ectópicos tienen lugar en la trompa (embarazo tubárico). Entre las manifestaciones posibles se encuentra el manchado vaginal tras la ausencia de una menstruación, que progresa hacia una hemorragia vaginal más intensa (que podría sugerir un aborto espontáneo); la hemorragia vaginal no aparece en el 10-20% de los casos. El dolor abdominal se asocia a la distensión de la trompa; la rotura tubárica produce un dolor más intenso, choque hipovolémico y peritonitis. Algunas mujeres presentan molestias abdominales inespecíficas, lo que conduce a un diagnóstico erróneo de gastroenteritis. Puede observarse cierta movilidad del cuello uterino y dolor anexial (así como la presencia de una masa anexial). El embarazo ectópico se diagnostica mediante ecografía transvaginal (no transabdominal), que revela la presencia de una masa anexial sin evidencias de embarazo uterino. No obstante, en algunas pacientes no se localizan signos de embarazo mediante la ecografía transvaginal; alrededor del 20% de ellas presentan un embarazo ectópico. La determinación cuantitativa de los niveles plasmáticos de βhCG, que es altamente sensible, junto con la ecografía transvaginal, tiene un gran valor diagnóstico para el embarazo ectópico. Si la βhCG inicial se encuentra por encima de la zona discriminatoria (niveles a los que se supone que existe un embarazo intrauterino) pero no se observan signos de embarazo mediante la ecografía transvaginal, puede tratarse de un embarazo ectópico o de un embarazo uterino anómalo. Si la βhCG se encuentra por debajo del nivel discriminatorio (habitualmente <3.000 mUI/ml) sin un diagnóstico ecográfico definitivo, se deben realizar determinaciones en serie de βhCG cada 48 horas. En un embarazo uterino normal, los niveles de βhCG aumentan aproximadamente un 50% cada 48 horas; un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

descenso en estos niveles sugiere un aborto espontáneo o un embarazo ectópico. Algunos profesionales practican una dilatación con curetaje, comprobando si existen productos de la concepción, o realizan un seguimiento de las determinaciones seriadas de βhCG. Si no se encuentran productos de la concepción o los niveles de βhCG se estabilizan o aumentan, se trata de un embarazo ectópico. El tratamiento de las pacientes que se encuentren inestables o con una gestación avanzada suele realizarse mediante cirugía laparoscópica o laparotomía. Gracias a la detección precoz, muchas pacientes se mantienen estables (sin rotura). En las pacientes estables con un embarazo ectópico sin rotura se puede inducir el aborto administrando metotrexato, ya sea en una única dosis o, con mayor frecuencia, en dosis múltiples. La presencia de una masa ectópica mayor de 3,5 cm y los movimientos cardíacos en el embrión contraindican la administración de metotrexato a las pacientes estables.

La prematuridad y el bajo peso al nacer aumentan la morbimortalidad perinatal de los lactantes de madres adolescentes. Estos niños también presentan una incidencia mayor de síndrome de muerte súbita del lactante (v. cap. 375), posiblemente debido a un menor uso de la posición supina para dormir, y tienen un mayor riesgo tanto de lesiones intencionadas como no intencionadas (v. cap. 40). Un estudio muestra que el riesgo de homicidio es 9-10 veces mayor si el niño nacido de una madre adolescente no es su primogénito en comparación con el riesgo de un primogénito de una madre de 25 años o más. El autor suele ser el padre, el padrastro o el novio de la madre.

Una vez nacido el niño, un 50% de las madres adolescentes experimentan **síntomas depresivos.** La depresión es mayor si se añaden factores de estrés social y si hay un menor apoyo social. Parece que el apoyo del padre del niño y de la madre de la adolescente es fundamental para prevenir la depresión. Los pediatras que se ocupan de las madres adolescentes deben pensar en la posibilidad de depresión, así como en la posibilidad de lesiones infligidas a la madre o al niño; debe realizarse un diagnóstico y tratamiento apropiados, además de ofrecer o realizar la derivación a organismos de salud mental o sociales en caso necesario.

CONSECUENCIAS PSICOSOCIALES/RIESGOS PARA LA MADRE Y EL HIJO

Educativas

Las madres adolescentes suelen tener malos resultados académicos y abandonan el colegio antes de quedarse embarazadas; muchas deciden retrasar la finalización de su educación un tiempo después del nacimiento de su hijo. Generalmente acaban por graduarse o consiguen un nivel equivalente. Las madres que han dado a luz en la adolescencia suelen quedarse dos años por detrás de las mujeres de su misma edad en cuanto a nivel educativo al menos hasta la 3.ª década de la vida. La falta de educación materna limita los ingresos de muchas de estas jóvenes familias (v. cap. 1).

Consumo de sustancias

Véase también el capítulo 114.

Las adolescentes que abusan de drogas, alcohol y tabaco tienen mayores tasas de embarazo que sus compañeras. La mayoría de las madres que abusan de sustancias parecen reducir su consumo durante la gestación. Sin embargo, éste aumenta de nuevo alrededor de las seis semanas después del parto, lo que complica el proceso de crianza y la vuelta al colegio de la madre.

Nuevos embarazos

En EE.UU., alrededor del 20% de todos los nacimientos de madres adolescentes (15-19 años) son el segundo o posteriores. Los cuidados prenatales comienzan incluso más tarde en el segundo embarazo, que tiene un mayor riesgo de un mal resultado que el primero. Las madres que corren el riesgo de quedarse de nuevo embarazadas son aquéllas que no comienzan a usar anticonceptivos de acción prolongada tras el primer nacimiento, las que no vuelven al colegio en los 6 meses posteriores al primer parto, las que están casadas o viven con el padre del niño o las que ya no tienen implicación con dicho padre y tienen un nuevo novio que quiere tener hijos. Para reducir las tasas de nuevos embarazos en estas adolescentes, los programas deben individualizarse para esta población. Lo ideal sería ofrecer una asistencia sanitaria exhaustiva tanto para la joven madre como para su hijo (tabla 118-2). Los profesionales sanitarios deben ofrecer refuerzos positivos frente a los logros alcanzados por los padres adolescentes (p. ej., felicitarles por estar haciéndolo bien).

Consecuencias conductuales, educativas y sociales para los hijos de madres adolescentes

Muchos niños nacidos de madres adolescentes tienen problemas conductuales que pueden observarse incluso en el período preescolar. Muchos abandonan el colegio pronto (33%), son padres adolescentes

Tabla 118-2 Recomendaciones de 2012 de la Academia Americana de Pediatría: asistencia a los progenitores adolescentes y sus hijos

Crear un hogar médico para los progenitores adolescentes y sus hijos	Involucrar tanto a las madres adolescentes como al padre Poner énfasis en la orientación preventiva, la crianza y las habilidades básicas de cuidado de los hijos, sobre todo para el padre adolescente
Proporcionar una asistencia integral y multidisciplinar	Acceso a los recursos comunitarios, como programas especiales de suplementación nutricional para mujeres, lactantes y niños Proporcionar servicios médicos y del desarrollo a progenitores y niños de bajos ingresos Facilitar la coordinación de los servicios
Asesoramiento sobre anticoncepción	Hacer hincapié en el uso del preservativo Fomentar los métodos anticonceptivos de acción prolongada
Fomentar la lactancia materna	Fomentar la lactancia materna en el domicilio, el trabajo y la escuela
Fomentar la finalización de la educación secundaria	
Evaluar el riesgo de violencia doméstica	
Fomentar la crianza de los adolescentes	Trabajar con otros adultos implicados, como los abuelos, para alentar el desarrollo y crecimiento del adolescente como progenitor, además de optimizar los resultados del desarrollo del lactante
Adaptar el asesoramiento al nivel de desarrollo del adolescente	Utilizar intervenciones basadas en la escuela, el hogar y la consulta Considerar el uso de grupos de apoyo
Concienciación y monitorización de la progresión del desarrollo del lactante y los padres adolescentes	Defender la existencia de recursos comunitarios de alta calidad para adolescentes, como recursos para el desarrollo, asistencia infantil y clases sobre crianza Facilitar el acceso al programa Head Start y a los recursos educativos para personas con discapacidades

Datos de Pinzon JL, Jones VF, Committee on Adolescence and Committee on Early Childhood, Care of adolescent parents and their children, Pediatrics *130(6):e1743-1755, 2012.*

booksmedicos.org

(25%) o, en el caso de los varones, acaban en la cárcel (16%). Las razones de esta evolución son pobreza, dificultades de aprendizaje del padre y de la madre, estilos negativos de crianza de los hijos por parte de los progenitores adolescentes, depresión materna, inmadurez de los padres, malos modelos parentales, estrés social, exposición a violencia en el entorno y conflictos con los abuelos, sobre todo con las abuelas. La implicación positiva continua de los progenitores durante toda la vida del niño puede ayudar en cierta forma a contrarrestar esta evolución negativa. Muchas de estas consecuencias negativas parecen atribuibles a la situación socioeconómica/demográfica en la que se ha producido el embarazo de la adolescente, no sólo a la edad materna. Incluso cuando se controlan el nivel socioeconómico y la demografía, los hijos de madres adolescentes tienen menores puntuaciones en pruebas de aptitud, menores tasas de finalización de estudios secundarios, mayor riesgo de embarazo en su futura adolescencia y, al menos en Illinois (donde los registros incluyen la edad de la madre biológica), una mayor probabilidad de maltrato y abandono.

Los programas globales dirigidos a apoyar a las madres adolescentes y a los niños que utilizan medidas para desarrollar las habilidades necesarias, atención médica y apoyo psicosocial conllevan mayores tasas de empleo, mayores ingresos y menos dependencia de las prestaciones sociales por parte de las adolescentes que siguen estos programas.

Prevención de embarazos en adolescentes

El embarazo en adolescentes es un problema de múltiples aspectos que requiere soluciones multifactoriales. Es importante que el médico de atención primaria proporcione la información y los métodos de anticoncepción y la educación sobre el riesgo de fertilidad, pero es insuficiente para tratar el problema por completo. La implicación de la familia y la comunidad también es fundamental para prevenir el embarazo en adolescentes. Las estrategias de prevención primaria (prevención del primer nacimiento) difieren de las estrategias necesarias para la prevención secundaria (prevención del segundo nacimiento o posteriores). En los 30 últimos años se han instaurado y evaluado muchos modelos de programas preventivos del embarazo en la adolescencia. En la tabla 118-3 se enumeran los componentes comunes de muchos de los programas basados en la evidencia favorables.

La educación sexual basada en la abstinencia enseña a los más jóvenes a esperar hasta el matrimonio para iniciar la actividad sexual, pero, por desgracia, no menciona la anticoncepción. La educación de la abstinencia a veces se asocia con los «juramentos de virginidad» en los que los adolescentes juran permanecer vírgenes hasta el matrimonio. Otros programas educativos hacen hincapié en la prevención del VIH y de las ITS, y en ese proceso previenen los embarazos, y otros programas incluyen tanto la abstinencia como la anticoncepción. La educación sexual y la formación sobre la anticoncepción no incrementan la actividad sexual. Las adolescentes que participan en programas que tienen una educación sexual integral suelen tener menos tasas de embarazo que las que sólo han recibido programas centrados únicamente en la abstinencia o que no han recibido ningún tipo de educación sexual.

Tabla 118-3 Componentes comunes de los programas basados en la evidencia con un mayor éxito en la prevención del embarazo adolescente

- Se ofrece información sobre las ventajas de la abstinencia.
- Se ofrece información sobre la anticoncepción para los que ya son sexualmente activos.
- Se ofrece información sobre los signos y síntomas de las ITS y cómo prevenirlas.
- Se realizan sesiones interactivas sobre la presión de los compañeros.
- Se enseña a los adolescentes a adquirir habilidades comunicativas.
- Los programas están diseñados para satisfacer las necesidades de grupos específicos de jóvenes (chicos o chicas, grupos culturales, adolescentes más jóvenes o más mayores, etc.)

Adaptada de: Suellentrop K: What Works 2011-2012: Curriculum-based programs that help prevent teen pregnancy. The National Campaign to Prevent Teen and Unplanned Pregnancy: Washington, DC. http://www.c-hubonline-org/sites/default/files/resources/main/What_Works_0.pdf.

En muchas comunidades estadounidenses, los programas que hacen que los jóvenes participen en los servicios a la comunidad y/o que combinan educación sexual y desarrollo de los jóvenes también tienen éxito para frenar los embarazos. Los programas pueden desarrollarse en escuelas, en centros sociales, en clínicas, en organizaciones para jóvenes y en iglesias. Estos programas deben estar diseñados según el trasfondo cultural, la etnia, el rango de edad y el sexo del grupo al que se dirijan los servicios preventivos.

Hay menos programas de prevención secundaria. En EE.UU., algunas comunidades han intentado «pagar» a las jóvenes madres para que no se queden de nuevo embarazadas, pero estas medidas no siempre han tenido éxito. En varias áreas se han intentado las visitas de enfermeras a domicilio y muchas comunidades han desarrollado las clínicas «Teen Tot», que proporcionan un modelo de atención sanitaria «todo en uno», tanto para la madre adolescente como para el bebé en el mismo sitio y al mismo tiempo. Estos dos últimos tipos de programas han tenido un cierto éxito.

En la consulta, la identificación de adolescentes sexualmente activas a través de entrevistas clínicas confidenciales es un primer paso para la prevención del embarazo. El médico de atención primaria debe proporcionar a la adolescente información basada en la evidencia de manera objetiva y después guiarla en el proceso de elegir un método anticonceptivo (v. cap. 117). La consulta es el lugar ideal para apoyar a la adolescente que decide practicar la abstinencia. Cuando una adolescente se queda embarazada y necesita los servicios de asistencia prenatal, los profesionales sanitarios deben recordar que se trata de una adolescente que se ha quedado embarazada, no de una mujer embarazada que resulta ser una adolescente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **119**

Violación en la adolescencia

Christine E. Barron y Marianne E. Felice

Una violación es un acto de violencia, no un acto sexual. Una violación es la relación sexual forzada que implica fuerza física o manipulación psicológica de un varón o una mujer. La violación se define como la penetración de cualquier orificio genital, oral o anal por una parte del cuerpo del asaltante o con cualquier objeto.

EPIDEMIOLOGÍA

No se dispone de cifras exactas sobre la incidencia de las violaciones porque muchos de estos actos no se denuncian. Las violaciones denunciadas en mujeres son 8-10 veces más frecuentes que en varones, pero puede que en estos casos exista infradenuncia. En EE.UU., las tasas anuales de víctimas sexuales por cada 1.000 personas, según el informe de 2010 del U.S. Department of Justice, National Crime Victimization Survey, fueron de 4,1 para el grupo de 12-17 años y de 3,7 para el grupo de 18-34 años. La tasa anual más alta de víctimas sexuales sigue correspondiendo a adolescentes de 16-19 años. Las violaciones se producen en todo el mundo y sobre todo en situaciones de guerra y conflictos armados. La Organización Mundial de la Salud estima que las violaciones y la violencia doméstica son responsables del 5-16% de años de vida saludable perdidos entre las mujeres en edad de procrear.

Las tasas más altas de violación se observan en las mujeres adolescentes y adultas jóvenes, más que en cualquier otro grupo de edad. Los cambios del desarrollo normales de la adolescencia pueden contribuir a esta vulnerabilidad de la siguiente manera: 1) la independencia de los padres y las nuevas relaciones fuera de la familia pueden exponer a los adolescentes a entornos que no les son familiares y a situaciones que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Beers LAS, Hollo RE: Approaching the adolescent-headed family: a review of teen parenting, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 39:215-234, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention: Prepregnancy contraceptive use among teens with unintended pregnancies resulting in live births–pregnancy risk assessment monitoring system (PRAMS), 2004-2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:25-28, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Vital signs: Teen pregnancy–United States, 1991-2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:414-420, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: Vital sign: repeat births among teens–United States, 2007-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:249-256, 2013.

Chang J, Berg CJ, Saltzman LE, et al: Homicide: a leading cause of injury deaths among pregnant and postpartum women in the United States, 1991-1999, *Am J Public Health* 95:471-477, 2005.

Crochet JR, Bastian LA, Chireau MV: Does this woman have an ectopic pregnancy? *JAMA* 309:1722-1728, 2013.

Dodson NA, Gray SH, Burke PJ: Teen pregnancy prevention on a LARC: an update on long-acting reversible contraception for the primary care provider, *Curr Opin Pediatr* 24:439-445, 2012.

Gibbs CM, Wendt A, Peters S, et al: The impact of early age at first childbirth on maternal and infant health, *Paediatr Perinat Epidemiol* 26(S1):259-284, 2012.

Grimes DA, Raymond EG: Medical abortion for adolescents, *BMJ* 342:d2185, 2011.

Hoffman SD, Maynard RA, editors: *Kids having kids: economic costs and social consequences of teen pregnancy*, ed 2, Washington, DC, 2008, Urban Institute Press.

Jurkovic D, Wilkinson H: Diagnosis and management of ectopic pregnancy, *BMJ* 342:d3397, 2011.

Kohler PK, Manhart LE, Lafferty WE: Abstinence-only and comprehensive sex education and the initiation of sexual activity and teen pregnancy, *J Adolesc Health* 42:344-351, 2008.

Kost K, Henshaw S: *U.S. Teenage Pregnancies, Births and Abortions, 2008: National Trends by Age Race and Ethnicity*, http://www.guttmacher.org/pubs/USTPtrendsState08.pdf. Downloaded April 6, 2013.

Lachance C, Burns B, Scott AR: Building an evidence base to inform interventions for pregnant and parenting adolescents: a call for rigorous evaluation, *Am J Public Health* 102(10):1826-1832, 2012.

Lavin C, Cox JE: Teen pregnancy prevention: current perspectives, *Curr Opin Pediatr* 24:462-469, 2012.

Lohan M, Cruise S, O'Halloran P, et al: Adolescent men's attitudes in relation to pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review of the literature from 1980-2009, *J Adolesc Health* 47:327-345, 2010.

Meade CS, Kershaw TS: The intergenerational cycle of teenage motherhood: an ecological approach, *Health Psychol* 27:419-429, 2008.

Newbatt E, Beckles Z, Ullman R, et al: Ectopic pregnancy and miscarriage: summary of NICE guidelines, *BMJ* 345:e8136, 2012.

Pinzon JL, Jones VF: Committee on Adolescence and Committee on Early Childhood: Care of adolescent parents and their children, *Pediatrics* 130(6):e1743-e1756, 2012.

Rosengard C: Confronting the intendedness of adolescent rapid repeat pregnancy, *J Adolesc Health* 44:5-6, 2009.

Ruedinger E, Cox JE: Adolescent childbearing: consequences and interventions, *Curr Opin Pediatr* 24:446-452, 2012.

Suellentrop K: *What works 2011-2012: Curriculum-based programs that help prevent teen pregnancy. The National Campaign to Prevent Teen and Unplanned Pregnancy: Washington, DC.* http://www.c-hubonline.org/sites/default/files/resources/main/What_Works_0.pdf.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

no están preparados para controlar, 2) las citas y el hecho de sentirse cómodo con la propia sexualidad pueden acabar en actividades no deseadas, y el adolescente es demasiado inexperto para detener este tipo de acciones, y 3) los jóvenes adolescentes pueden ser ingenuos y más confiados de lo que deberían ser (v. cap. 110). Muchos adolescentes dominan el mundo de la informática, lo que proporciona a los agresores sexuales el acceso a poblaciones vulnerables incautas que antes estaban fuera de su alcance. Los chats y las páginas de citas online representan un riesgo mayor para los adolescentes, que acaban comunicándose con individuos desconocidos para ellos o para los miembros protectores de la familia, y suscitan un falso sentimiento de seguridad debido a la comunicación electrónica a distancia. Un violador puede obtener de esta manera información específica para identificar al adolescente y organizar un encuentro que puede acabar en una agresión sexual.

Algunos adolescentes tienen más probabilidades de ser víctimas de violación que otros (tabla 119-1).

TIPOS DE VIOLACIÓN

La **violación por un conocido** (por una persona conocida por la víctima) es la forma más frecuente de violación en víctimas de 16-24 años de edad. El violador puede ser un vecino, un compañero de clase o un amigo de la familia. La relación entre el agresor y la víctima puede causar un conflicto de lealtades en las familias, y la denuncia del adolescente puede ser recibida con incredulidad o escepticismo por la familia. La violación por un conocido en adolescentes difiere de la que se produce en adultos porque es menos frecuente que se usen armas y, por tanto, es menos probable que las víctimas sufran lesiones físicas. También es más probable que las víctimas de la violación por un conocido retrasen la atención médica y nunca denuncien el delito (los varones más que las mujeres), y es menos probable que prosigan la acción judicial después de denunciar el incidente.

La **violación en una cita** (por una persona que se cita con la víctima) suele estar facilitada por el uso de drogas y tiene una alta prevalencia en los adolescentes. Las drogas para cometer estas violaciones son sustancias que se administran de forma clandestina a las posibles víctimas. Los fármacos que más se utilizan con estos fines ilegales son el ácido γ-hidroxibutírico (GHB), el flunitrazepam y el clorhidrato de ketamina, pero también se usa el alcohol, benzodiazepinas, estimulantes, barbitúricos, opioides y otros fármacos (v. cap. 114). Estas sustancias son adecuadas para este uso por sus propiedades farmacológicas, ya que tienen modos de administración sencillos, se ocultan fácilmente (incoloras, inodoras, insípidas), presentan inicios de acción rápidos con inducción de amnesia anterógrada y se eliminan rápidamente gracias a su semivida corta. La detección de estas drogas requiere un alto índice de sospecha y una evaluación médica en el plazo de 8-12 horas con pruebas específicas rápidas, ya que la detección toxicológica habitual es insuficiente.

Las víctimas de violación en una cita suelen ser nuevas en un entorno específico (instituto nuevo, recién llegado a una ciudad) y no suelen tener un fuerte apoyo social. Las víctimas pueden carecer de asertividad para establecer los límites con sus citas y pueden estar bajo el efecto de las drogas cuando el incidente tiene lugar. El agresor de este tipo de violación puede participar en más actividades sexuales que otros varones de su edad y suele tener antecedentes de conducta agresiva contra las mujeres. Es posible que interprete la pasividad de la víctima como un consentimiento y niegue haber usado la coacción o la fuerza; también puede estar bajo el efecto de las drogas en el momento de la agresión.

Una víctima de violación en una cita suele experimentar problemas de confianza y autoculpabilidad a largo plazo. Es posible que pierda la confianza en su juicio en relación con los varones en el futuro. Casi siempre se avergüenza del incidente y es menos probable que denuncie la violación. Evita hablar de ello con la familia, los amigos o un consejero, por lo que es posible que nunca se curen sus cicatrices psicológicas.

La **violación masculina** se refiere generalmente a violación de varones adolescentes por otros varones. Los subgrupos específicos de varones jóvenes tienen un alto riesgo de ser víctimas de violación (v. tabla 119-1). La violación masculina es más prevalente dentro de instituciones. Fuera de éstas, la violación masculina suele realizarse bajo la fuerza por alguien considerado una figura de autoridad, tanto varón como mujer. Las víctimas de este tipo de violación suelen experimentar conflictos de identidad sexual sobre si son o no homosexuales. Los problemas de pérdida de control y de impotencia afectan sobre todo a este tipo de víctimas, y es frecuente que estos varones jóvenes tengan síntomas de ansiedad, depresión, alteraciones del sueño e ideaciones de suicidio. En comparación con las mujeres, es menos frecuente que los varones denuncien los hechos y busquen ayuda profesional.

La **violación en grupo** se produce cuando un grupo de varones jóvenes violan a una única víctima femenina. Este tipo de violación puede formar parte de un ritual o un rito de iniciación para algunos grupos masculinos (bandas, fraternidades universitarias), o representar un acto de rabia por parte de los agresores.

A las víctimas de este tipo de violación les costará volver al lugar donde se produjo la violación por temor a cruzarse con los agresores (entorno universitario o lugar de trabajo) y pueden insistir en mudarse de la localidad.

La **violación a un menor** se refiere a la actividad sexual entre un adulto y un adolescente menor de la edad de consentimiento legal, tal como se define por la ley de cada uno de los estados. Las leyes de este tipo de violación se basan en la premisa de que, por debajo de una determinada edad, un individuo no tiene la capacidad legal de dar su consentimiento para realizar un acto sexual. En algunos estados de EE.UU., las leyes se aplican al contacto o acto sexual que se produce entre un menor y otro individuo con una diferencia de edad específica, incluso cuando ambos son menores y ambos declaran que el acto sexual fue voluntario (un joven de 18 años que mantiene relaciones con una chica de 14 años). El objetivo de estas leyes es proteger a los jóvenes para que no sean víctimas, pero de manera involuntaria pueden hacer que algunos adolescentes no acudan al médico para pedir información sexual por miedo a que su pareja sexual sea denunciada. Los médicos deben conocer las leyes del país o del estado/provincia en el que ejercen.

La **violación por un extraño** ocurre con menos frecuencia en la población adolescente y es muy parecida a la violación en adultos. Suele producirse con un secuestro, con uso de armas, y hay mayor riesgo de lesiones físicas. Es más frecuente que estas violaciones se denuncien y tengan acciones judiciales.

Tabla 119-1 Adolescentes con alto riesgo de ser víctimas de violación

VARONES Y MUJERES ADOLESCENTES
Consumidores de drogas y alcohol
Adolescentes que se han fugado de casa
Jóvenes que sufren retraso mental o del desarrollo
Jóvenes que viven en la calle
Jóvenes transgénero
Jóvenes cuyos padres tienen antecedentes de abuso sexual
PRINCIPALMENTE MUJERES
Supervivientes de una agresión sexual previa
Recién llegadas a una ciudad o a un instituto
PRINCIPALMENTE VARONES
Jóvenes que viven en centros/instituciones (centros de detención, cárcel)
Homosexuales jóvenes

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El estado agudo de un adolescente tras una violación puede variar considerablemente desde el histrionismo hasta el retraimiento con mutismo casi absoluto. Incluso si no parecen estar asustadas, la mayoría de las víctimas están extremadamente temerosas y muy ansiosas con respecto al incidente, la denuncia de la violación, la exploración y todo el proceso, incluidas las posibles repercusiones. Como los adolescentes se encuentran en el límite entre la infancia y la edad adulta, sus respuestas sobre la violación pueden contener elementos tanto de conductas infantiles como adultas. Muchos adolescentes, sobre todo los más jóvenes, pueden experimentar algún tipo de trastorno cognitivo.

Los adolescentes pueden ser reticentes a denunciar la violación por varias razones, entre ellas la autoculpabilidad, el miedo, la vergüenza o,

booksmedicos.org

en el caso de la violación facilitada por drogas, la incertidumbre sobre los detalles de los hechos. Las víctimas adolescentes, a diferencia de las infantiles, que provocan simpatía o apoyo, suelen enfrentarse a un examen intenso de su credibilidad y a una culpa social inapropiada por la agresión. Esta visión no tiene fundamento y no debe usarse durante la evaluación de ninguna víctima adolescente, incluso en caso de violación por un conocido.

Cuando los adolescentes no denuncian la violación, pueden presentar en una cita posterior síntomas de un trastorno de estrés postraumático (v. caps. 25 y 39), como alteraciones del sueño, pesadillas, cambios del estado de ánimo y *flashbacks*. Otros adolescentes pueden presentar síntomas psicosomáticos o dificultades en el rendimiento escolar; en casi todas las revisiones médicas, todos los adolescentes deberían ser examinados para detectar un posible abuso sexual.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Aunque muchos adolescentes retrasan la búsqueda de atención médica, otros acuden a un centro médico en el plazo de 72 horas (o de hasta 96 horas, según el protocolo utilizado) desde la violación, momento en el que es preciso recoger las pruebas forenses. Siempre que sea posible, los médicos con experiencia y formación para recoger las pruebas forenses y con conocimiento de los procedimientos médico-legales deben completar la evaluación de la víctima de violación o supervisar dicha evaluación.

Las responsabilidades del médico son apoyar a la víctima, obtener la anamnesis de forma objetiva, realizar una exploración completa sin volver a traumatizar a la víctima y recoger pruebas forenses. El médico debe llevar a cabo pruebas de laboratorio, administrar el tratamiento profiláctico para infecciones de transmisión sexual (ITS) y anticoncepción de emergencia, concertar visitas de asesoramiento y rellenar un informe para las autoridades correspondientes. No es responsabilidad del médico decidir si la violación se ha producido o no; eso lo determinará el sistema legal.

Lo ideal es que la anamnesis sea recopilada por un clínico con experiencia en el interrogatorio forense. En todos los casos deben formularse preguntas abiertas para obtener información sobre 1) qué ha pasado, 2) dónde ha pasado, 3) cuándo ha sucedido y 4) quién lo hizo. Después de obtener una anamnesis concisa que incluya los detalles del contacto físico entre la víctima y el agresor, el médico debe realizar una exploración física detenida y completa y documentar todas las lesiones. Como la víctima adolescente sufre un gran trauma y cabe la posibilidad de que vuelva a sufrirlo durante el proceso, el médico debe apoyarla de manera sensible y objetiva durante toda la evaluación. Cada parte de la evaluación debe ser explicada con detalle a la víctima para que el adolescente tenga el mayor control posible e incluso pueda rechazar cualquier fase o todo el proceso de recogida de pruebas forenses. Suele ser útil permitir que una persona de confianza, como un familiar, un amigo o un especialista en casos de violación, esté presente durante la evaluación si el adolescente lo desea.

El médico que realiza la exploración debe estar familiarizado con el kit de **recogida de pruebas forenses** antes de iniciar la exploración. En EE.UU., cada estado dispone de un kit, pero la mayoría incluyen algunos o todos los elementos siguientes: lámpara fluorescente con una longitud de onda cercana a 490 nm (muchas lámparas de Wood son inadecuadas) para detectar restos de semen, hisopos para recoger marcadores genéticos (ADN, grupo ABO) de las impresiones dentales, hisopos para cualquier orificio penetrado y documentación de lesiones cutáneas agudas utilizando diagramas corporales y/o fotografías con medidas normalizadas visibles. Deben inspeccionarse con cuidado las áreas de sujeción para buscar lesiones; entre estas áreas se incluyen las extremidades, el cuello y la cara interna de la mucosa oral, donde puede observarse una impresión dental.

La exploración genital de una víctima femenina de violación debe realizarse con la paciente en la posición ginecológica, mientras que la víctima masculina debe colocarse en posición supina. La exploración debe incluir la inspección de las zonas pélvica, genital y perianal. El médico debe documentar cualquier lesión aguda, como edema, eritema, petequias, hemorragia o desgarro. En la zona perianal se puede utilizar una solución acuosa de azul de toluidina (al 1%), que se adhiere a las células nucleadas y permite ver microtraumatismos de dicha zona. Además, puede usarse un colposcopio para documentar fotográficamente las lesiones.

Tabla 119-2 Pruebas de laboratorio para evaluar a las víctimas de violación

DURANTE LAS 8-12 PRIMERAS HORAS (SI ESTÁ INDICADO SEGÚN LA ANAMNESIS)
Análisis de orina y sangre para determinar drogas que facilitan la violación (GHB, flunitrazepam y ketamina)
Cribado toxicológico general (para detectar otros tipos de drogas)
DURANTE LAS 72 PRIMERAS HORAS (O HASTA 96 HORAS, SEGÚN EL PROTOCOLO UTILIZADO)
Kit de pruebas forenses
Análisis de orina
Prueba de embarazo
Detección selectiva de hepatitis B
Sífilis (reagina plasmática rápida [RPR], Venereal Disease Research Laboratory [VDRL])
Nivel de virus herpes simple (I y II)
VIH
Examen en fresco para detectar espermatozoides, *Trichomonas vaginalis* y vaginosis bacteriana
Según la anamnesis del contacto físico, cultivos:
Orofaríngeo: *Neisseria gonorrhoeae*
Rectal: *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia*
Uretral (varón): *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia*
Endocervical (mujer): *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia*

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas forenses deben recogerse cuando esté indicado clínicamente y si el paciente es evaluado durante las 72-96 horas posteriores a la agresión sexual. La tabla 119-2 recoge las pruebas de laboratorio adicionales necesarias durante la evaluación inicial. Deben programarse visitas de seguimiento para repetir estas pruebas.

TRATAMIENTO

El tratamiento médico comprende la profilaxis de las ITS (v. cap. 120) y la anticoncepción de emergencia (v. cap. 117). Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades calculan que el riesgo de contraer una ITS tras una agresión sexual en adultos es del 6-12% para *Neisseria gonorrhoeae,* del 4-17% para *Chlamydia trachomatis* y del 0,5-3% para la sífilis. Se recomienda la profilaxis antimicrobiana en las víctimas adolescentes de violación debido al riesgo de ITS y de enfermedad pélvica inflamatoria (tabla 119-3). Debería considerarse la profilaxis postexposición del VIH, y se debe consultar con un especialista en enfermedades infecciosas si se identifican factores de mayor riesgo de transmisión (p. ej., saber que el agresor es VIH-positivo, lesión significativa de las mucosas de la víctima) para prescribir una triple terapia antirretroviral. Los clínicos deben revisar la importancia que tiene para la víctima el cumplimiento del tratamiento mediante seguimiento médico y psicológico.

En el momento de la visita, el médico debe tratar la necesidad de un seguimiento que incluya atención psicológica. En las víctimas adolescentes, el riesgo de trastorno de estrés postraumático, depresión, lesiones autoinfligidas, ideación suicida, delincuencia, abuso de sustancias, trastornos alimentarios y revictimización es mayor. Es importante que la víctima adolescente y los padres comprendan el valor del asesoramiento a tiempo para disminuir estas posibles secuelas a largo plazo. El asesoramiento debe organizarse durante la evaluación inicial y debe concertarse una visita de seguimiento con el médico de atención primaria para mejorar el cumplimiento. Los miembros de la familia también pueden recibir asesoramiento para mejorar su apoyo a la víctima adolescente. Los padres deben tener cuidado de no usar la agresión sufrida como un argumento para reforzar sus normas educativas, ya que esto sólo servirá para que la víctima adolescente sienta una culpabilidad inadecuada.

PREVENCIÓN

La **prevención primaria** puede realizarse mediante educación de los niños y adolescentes sobre la cuestión de las violaciones, las relaciones sanas, los peligros de internet y la violación facilitada por drogas. Los mensajes de prevención deben ir dirigidos tanto a chicos como a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 119-3	Tratamiento profiláctico para las víctimas de violación
*Neisseria gonorrhoeae**	Ceftriaxona 250 mg i.m. × 1 dosis Si positivo para gonorrea, el tratamiento es: Ceftriaxona 20 mg i.m. × 1 dosis **más** Azitromicina 1 g v.o. × 1 dosis *o* doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día × 7 días
*Chlamydia trachomatis**	Azitromicina 1 g v.o. × 1 dosis o Doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día × 7 días
Trichomonas vaginalis y vaginosis bacteriana*	Metronidazol 2 g v.o. × 1 dosis
VIH†	Combivir (lamivudina/zidovudina) 1 comprimido v.o. 2 veces al día × 28 días *o* Truvada (emtricitabina/tenofovir) 1 comprimido v.o. 4 veces al día × 28 días
Hepatitis B	Completar las vacunaciones
Virus del papiloma humano	Completar las vacunaciones
Anticoncepción de emergencia‡	Ovral 2 comprimidos (0,05 mg etinilestradiol, 0,50 mg norgestrel) y 2.ª dosis en 12 h Plan B 1 comprimido (0,75 mg levonorgestrel) y 2.ª dosis en 12 h, o ambos comprimidos juntos como una sola dosis

*Se recomienda la profilaxis para las tres ITS.
†La profilaxis tras la exposición a VIH se administra en pacientes con penetración y cuando se sabe que el agresor es VIH-positivo o tiene alto riesgo por sus antecedentes de prisión, consumo de drogas por vía intravenosa o múltiples parejas sexuales. Si se administra, debe concertarse una visita de seguimiento.
‡Se administra en pacientes con prueba de embarazo negativa en orina que reciben anticoncepción de emergencia distinta a Plan B. Además, debe administrarse un antiemético (proclorperazina, ondansetrón) a las pacientes que reciben anticoncepción de emergencia distinta a Plan B.

chicas en institutos y universidades. Hay que hacer especial hincapié en los esfuerzos preventivos durante la orientación universitaria. Deben desaconsejarse las situaciones de alto riesgo que pueden aumentar la probabilidad de una agresión sexual (consumo de drogas o alcohol). La **prevención secundaria** consiste en informar a los adolescentes de las ventajas de las evaluaciones médicas en el momento en que se produce la violación. Los médicos deben preguntar a los adolescentes por experiencias pasadas de relaciones sexuales forzadas y no deseadas y ofrecerles ayuda para tratar este tipo de situaciones. La importancia de la prevención no puede exagerarse, ya que los adolescentes se ven afectados de forma desproporcionada por las violaciones y son especialmente vulnerables a las consecuencias a largo plazo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 120

Infecciones de transmisión sexual

Gale R. Burstein

Las tasas de muchas infecciones de transmisión sexual (ITS) específicas de cada grupo de edad son máximas entre los adolescentes y adultos jóvenes con experiencia sexual una vez se controla la actividad sexual. Aunque algunos patógenos causantes de ITS se presentan como síndromes de ITS, con una serie de síntomas específicos, la mayoría son asintomáticos y sólo se detectan mediante pruebas de laboratorio. El enfoque de la prevención y el control de estas infecciones se basa en la educación, el cribado y el diagnóstico y tratamiento precoces.

ETIOLOGÍA

Todos los adolescentes que han tenido relaciones sexuales orales, vaginales o anales tienen un riesgo de contraer una ITS. No todos los adolescentes presentan el mismo riesgo; hay factores físicos, conductuales y sociales que contribuyen a que los adolescentes tengan un riesgo mayor (tabla 120-1). Los que inician las relaciones sexuales antes, los jóvenes que residen en centros de detención, los que acuden a clínicas especializadas en ITS, los varones jóvenes que tienen relaciones homosexuales y los jóvenes consumidores de drogas por vía intravenosa tienen un mayor riesgo de ITS. Las conductas de riesgo, como las relaciones con múltiples parejas simultáneas o secuenciales de duración limitada, no utilizar protección de barrera de forma constante y adecuada, y la mayor susceptibilidad biológica a la infección, también contribuyen al riesgo. Aunque los 50 estados de EE.UU. y el Distrito de Columbia permiten de forma explícita que los menores otorguen el consentimiento para sus propios servicios de salud sexual, muchos adolescentes encuentran múltiples obstáculos para acceder a esta asistencia. Aquéllos que son víctimas de agresiones sexuales tal vez no se consideren a sí mismos como «sexualmente activos», dado el contexto de la agresión, y requieren que se les tranquilice y se les brinde protección y una intervención adecuada cuando se descubren estas circunstancias (v. cap. 119).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de ITS varía con la edad, el sexo y la raza/etnia. A pesar de que los adolescentes y los adultos jóvenes de 15-25 años constituyen el 25% de la población con experiencia sexual de EE.UU., el 50% de la incidencia anual de ITS en EE.UU. afecta a este grupo de edad. Los adolescentes y adultos jóvenes menores de 25 años tienen la mayor prevalencia notificada de infección gonocócica (v. cap. 192) y por clamidias (v. cap. 226); la tasa máxima tanto en mujeres como en varones se produce en el grupo de 15-24 años (fig. 120-1). En 2012, las mujeres de 20-24 años tenían la mayor tasa notificada de infección por clamidias (3.696 por 100.000 habitantes), seguidas por las mujeres de 15-19 años (3.293 por 100.000 habitantes). La tasa notificada de infección por clami-

Tabla 120-1	Circunstancias que contribuyen a la susceptibilidad de los adolescentes a las infecciones de transmisión sexual
FÍSICAS	
Pubertad temprana	
Ectopia del cuello uterino	
Introito de tamaño pequeño que origina relaciones sexuales traumáticas	
Naturaleza asintomática de la infección de transmisión sexual	
Pene sin circuncisión	
CONDUCTA LIMITADA POR EL ESTADO DEL DESARROLLO COGNITIVO	
Adolescencia inicial: todavía no se ha desarrollado el pensamiento abstracto	
Adolescencia media: piensa que es único e invulnerable	
FACTORES SOCIALES	
Pobreza	
Acceso limitado a los servicios de atención sanitaria «para adolescentes»	
Conductas de búsqueda de atención (renuncia a la atención por cuestiones de confidencialidad o por negación del problema de salud)	
Abuso sexual y violencia	
Indigencia	
Adolescentes jóvenes con parejas masculinas mayores	

De Shafii T, Burstein G: An overview of sexually transmitted infections among adolescents, Adolesc Med Clin *15:207, 2004.*

booksmedicos.org

Bibliografía

American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Committee opinion no. 554: reproductive and sexual coercion, *Obstet Gynecol* 121(2 Pt 1):411-415, 2013.

Bach PB: Gardasil: from bench, to bedside, to blunder, *Lancet* 375:963-964, 2010.

Bass JK, Annan J, Murray SM, et al: Controlled trial of psychotherapy for Congolese survivors of sexual violence, *N Engl J Med* 368:2182-2190, 2013.

Blythe MJ, Fortenberry JD, Temkit M, et al: Incidence and correlates of unwanted sex in relationships of middle and late adolescent women, *Arch Pediatr Adolesc Med* 160:591-595, 2006.

Bullock CM, Beckson M: Male victims of sexual assault: phenomenology, psychology, physiology, *J Am Acad Psychiatry Law* 39(2):197-205, 2011.

Buzi RS, Tortolero SR, Ross MW, et al: The impact of a history of sexual abuse on high-risk sexual behaviors among females attending alternative schools, *Adolescence* 38:595-605, 2003.

Catalano S, Smith E, Snyder H, et al. Female Victims of Violence, Washington, DC, 2009, U.S. Department of Justice, Office of Justice Programs, Bureau of Justice Statistics.

Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases, *Treatment guidelines 2010, MMWR Recomm Rep* 59(RR–12):1-110, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention: Discordant results from reverse sequence syphilis screening—five laboratories, United States, 2006-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60(5):133-137, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010: Oral Cephalosporins No Longer a Recommended Treatment for Gonococcal Infections, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61(31):590-594, 2012. Available at http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6131a3.htm?s_cid=mm6131a3_w.

Foshee VA, Bauman KE, Greene WF, et al: The safe dates program: 1-year follow-up results, *Am J Public Health* 90:1619-1622, 2000.

Giuliano AR, Nyitray AG, Albero G: Male circumcision and HPV transmission to female partners, *Lancet* 377:183-184, 2011.

Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al: Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in male, *N Engl J Med* 364:401-411, 2011.

Irwin CE Jr, Rickert VI: Coercive sexual experiences during adolescence and young adulthood: a public health problem, *J Adolesc Health* 36:359-361, 2005.

Jenny C, Lowen DE, Pierce MC, et al, editors: *Child abuse and neglect: diagnosis, treatment, and evidence*, St. Louis, 2011, Elsevier Saunders.

Kalwij S, Macintosh M, Baraitser P: Screening and treatment of *Chlamydia trachomatis* infections, *BMJ* 340:c1915, 2010.

Kaufman M: Committee on Adolescence: Care of the adolescent sexual assault victim, *Pediatrics* 122:462-470, 2008.

Lehrer JA, Lehrer VL, Lehrer EL, et al: Prevalence of and risk factors for sexual victimization in college women in Chile, *Int Fam Plan Perspect* 33:168-175, 2007.

Macdowall W, Gibson LJ, Tanton C, et al: Lifetime prevalence, associated factors, and circumstances of non-volitional sex in women and men in Britain: findings from the third national survey of sexual attitudes and lifestyles (Natsal-3), *Lancet* 382:1845-1854, 2013.

Nofzigen S, Stein RE: To tell or not to tell: lifestyle impacts on whether adolescents tell about violent victimization, *Violence Vict* 21:371-382, 2006.

Planty M, Langston L, Krebs C, et al. Female Victims of Sexual Violence, 1994-2010, Washington, DC, 2013, U.S. Department of Justice. Office of Justice Programs, Bureau of Justice Statistics.

Rand MR: *Criminal victimization survey, 2008, Bureau of Justice Statistics Bulletin*, Washington, DC, 2009, U.S. Department of Justice.

Sheringham J: Screening for chlamydia, *BMJ* 240:c1698, 2010.

Silverman JG, Raj A, Clements K: Dating violence and associated sexual risk and pregnancy among adolescent girls in the United States, *Pediatrics* 114:e220-e225, 2004.

Silverman JG, Raj A, Mucci LA, et al: Dating violence against adolescent girls and associated substance use, unhealthy weight control, sexual risk behavior, pregnancy, and suicidality, *JAMA* 286:572-579, 2001.

Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ, et al: Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services, *MMWR Recomm Rep* 54(RR–2):1-20, 2005.

Steiner B, Benner MT, Sondorp E, et al: Sexual violence in the protracted conflict of DRC programming for rape survivors in South Kivu, *Confl Health* 3:3, 2009.

Taylor CA, Sorenson SB: Injunctive social norms of adults regarding teen dating violence, *J Adolesc Health* 34:468-479, 2004.

U.S. Department of Justice, Office on Violence Against Women: *A national protocol for sexual assault medical forensic examinations: adults/adolescents*, ed 2. 2013. https://www.ncjrs.gov/pdffiles1/ovw/241903.pdf.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Committee opinion no. 554: reproductive and sexual coercion, *Obstet Gynecol* 121(2 Pt 1):411-415, 2013.

Bach PB: Gardasil: from bench, to bedside, to blunder, *Lancet* 375:963-964, 2010.

Bass JK, Annan J, Murray SM, et al: Controlled trial of psychotherapy for Congolese survivors of sexual violence, *N Engl J Med* 368:2182-2190, 2013.

Blythe MJ, Fortenberry JD, Temkit M, et al: Incidence and correlates of unwanted sex in relationships of middle and late adolescent women, *Arch Pediatr Adolesc Med* 160:591-595, 2006.

Bullock CM, Beckson M: Male victims of sexual assault: phenomenology, psychology, physiology, *J Am Acad Psychiatry Law* 39(2):197-205, 2011.

Buzi RS, Tortolero SR, Ross MW, et al: The impact of a history of sexual abuse on high-risk sexual behaviors among females attending alternative schools, *Adolescence* 38:595-605, 2003.

Catalano S, Smith E, Snyder H, et al. Female Victims of Violence, Washington, DC, 2009, U.S. Department of Justice, Office of Justice Programs, Bureau of Justice Statistics.

Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases, *Treatment guidelines 2010, MMWR Recomm Rep* 59(RR–12):1-110, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention: Discordant results from reverse sequence syphilis screening—five laboratories, United States, 2006-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60(5):133-137, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010: Oral Cephalosporins No Longer a Recommended Treatment for Gonococcal Infections, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61(31):590-594, 2012. Available at http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6131a3.htm?s_cid=mm6131a3_w.

Foshee VA, Bauman KE, Greene WF, et al: The safe dates program: 1-year follow-up results, *Am J Public Health* 90:1619-1622, 2000.

Giuliano AR, Nyitray AG, Albero G: Male circumcision and HPV transmission to female partners, *Lancet* 377:183-184, 2011.

Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al: Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in male, *N Engl J Med* 364:401-411, 2011.

Irwin CE Jr, Rickert VI: Coercive sexual experiences during adolescence and young adulthood: a public health problem, *J Adolesc Health* 36:359-361, 2005.

Jenny C, Lowen DE, Pierce MC, et al, editors: *Child abuse and neglect: diagnosis, treatment, and evidence*, St. Louis, 2011, Elsevier Saunders.

Kalwij S, Macintosh M, Baraitser P: Screening and treatment of *Chlamydia trachomatis* infections, *BMJ* 340:c1915, 2010.

Kaufman M: Committee on Adolescence: Care of the adolescent sexual assault victim, *Pediatrics* 122:462-470, 2008.

Lehrer JA, Lehrer VL, Lehrer EL, et al: Prevalence of and risk factors for sexual victimization in college women in Chile, *Int Fam Plan Perspect* 33:168-175, 2007.

Macdowall W, Gibson LJ, Tanton C, et al: Lifetime prevalence, associated factors, and circumstances of non-volitional sex in women and men in Britain: findings from the third national survey of sexual attitudes and lifestyles (Natsal-3), *Lancet* 382:1845-1854, 2013.

Nofzigen S, Stein RE: To tell or not to tell: lifestyle impacts on whether adolescents tell about violent victimization, *Violence Vict* 21:371-382, 2006.

Planty M, Langston L, Krebs C, et al. Female Victims of Sexual Violence, 1994-2010, Washington, DC, 2013, U.S. Department of Justice. Office of Justice Programs, Bureau of Justice Statistics.

Rand MR: *Criminal victimization survey, 2008, Bureau of Justice Statistics Bulletin*, Washington, DC, 2009, U.S. Department of Justice.

Sheringham J: Screening for chlamydia, *BMJ* 240:c1698, 2010.

Silverman JG, Raj A, Clements K: Dating violence and associated sexual risk and pregnancy among adolescent girls in the United States, *Pediatrics* 114:e220-e225, 2004.

Silverman JG, Raj A, Mucci LA, et al: Dating violence against adolescent girls and associated substance use, unhealthy weight control, sexual risk behavior, pregnancy, and suicidality, *JAMA* 286:572-579, 2001.

Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ, et al: Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services, *MMWR Recomm Rep* 54(RR–2):1-20, 2005.

Steiner B, Benner MT, Sondorp E, et al: Sexual violence in the protracted conflict of DRC programming for rape survivors in South Kivu, *Confl Health* 3:3, 2009.

Taylor CA, Sorenson SB: Injunctive social norms of adults regarding teen dating violence, *J Adolesc Health* 34:468-479, 2004.

U.S. Department of Justice, Office on Violence Against Women: *A national protocol for sexual assault medical forensic examinations: adults/adolescents*, ed 2. 2013. https://www.ncjrs.gov/pdffiles1/ovw/241903.pdf.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

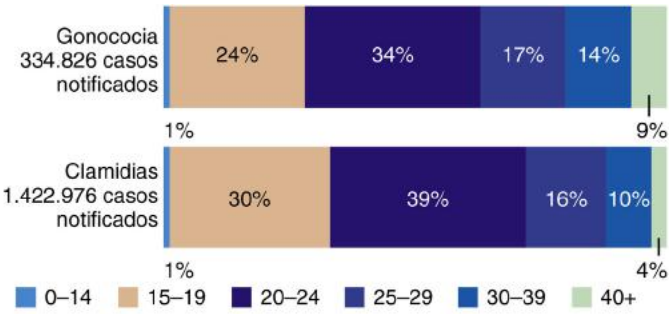

Puede que los porcentajes no sumen 100 debido a que en un pequeño número de casos se desconoce la edad.

Figura 120-1 La mayoría de los casos notificados de infecciones por clamidias y gonococia se producen en el rango de 15-24 años de edad. *(Adaptada de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Reported STD in the United States. http://www.cdc.gov/nchhstp/newroom/docs/STD-Trends-508.pdf.)*

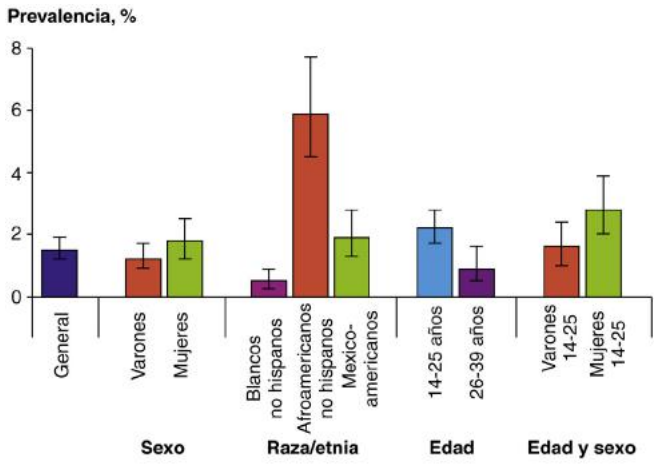

NOTA: las barras de error indican intervalos de confianza del 95%.

Figura 120-2 Prevalencia de infección por clamidias entre personas de 14-39 años por sexo y ciclo de encuesta, National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2008. *(Adaptada de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Sexually Transmitted Disease Surveillance 2012. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6338a3.htm.)*

dias en 2012 para las mujeres de 15-19 años fue más de 4 veces superior que para los varones de la misma edad. *Chlamydia* es frecuente entre todas las razas y grupos étnicos, aunque las mujeres afroamericanas, las nativas de EE.UU. y Alaska y las hispanas se ven afectadas en un grado desproporcionado. En 2011, las mujeres afroamericanas de 20-24 años tenían la tasa más elevada de infección por *Chlamydia* de cualquier grupo (7.863), seguidas por las afroamericanas de 15-19 años (7-719). Los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey de 2007-2008 estimaron que la máxima prevalencia de infección por *Chlamydia* en EE.UU. se daba en los afroamericanos (fig. 120-2).

Las tasas descritas de otras ITS bacterianas también son elevadas en adolescentes y adultos jóvenes. En 2012, las mujeres de 20-24 años tenían la tasa de gonococia más alta (579 por 100.000 habitantes) y las de 15-19 años, la segunda más alta (521 por 100.000 habitantes) en comparación con cualquier otro grupo de edad/sexo (v. cap. 192). Tras un período de descenso en las tasas de gonococia en el grupo de 20-24 años, en los últimos 3 años han vuelto a aumentar. Las tasas de sífilis primaria y secundaria en mujeres de 15-19 años han descendido anualmente desde 2009, de 3,3 casos por 100.000 habitantes a 2,3 por 100.000 habitantes en 2012 (v. cap. 218). Las tasas entre las mujeres del grupo de 20-24 años han sido las máximas cada año (3,9 casos por 100.000 habitantes en 2012). Las tasas de sífilis primaria y secundaria en varones de 15-19 años son mucho menores que en los de más edad, aunque las tasas en varones de 20-24 años se han incrementado de forma sucesiva desde 2002, de 5,2 casos por 100.000 varones a 23,4 por 100.000 habitantes en 2011. Los varones de 20-24 años también presentan la mayor tasa de sífilis primaria y secundaria entre los varones de cualquier grupo de edad desde 2008. Las tasas de enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) son máximas en mujeres de 15-24 años en comparación con mujeres de más edad.

Los adolescentes también sufren una gran carga de ITS virales. Los jóvenes estadounidenses tienen un riesgo persistente de infección por VIH (v. cap. 278). En 2009, los jóvenes de 13-24 años, que constituían el 21% de la población de EE.UU., englobaban al 7% de las personas vivas con VIH. En 2010, el 26% de las 47.500 nuevas infecciones por VIH estimadas se produjeron entre jóvenes de 13-24 años. De estos infectados por primera vez, el 57% eran afroamericanos, el 20% hispanos/latinos y el 20% blancos. Casi el 75% de las 12.200 nuevas infecciones por VIH entre jóvenes se atribuyen a relaciones entre varones homosexuales. Sólo un pequeño porcentaje de jóvenes se han realizado las pruebas de detección del VIH; el 60% de los jóvenes con VIH desconocen estar infectados.

La ITS con la mayor incidencia estimada en EE.UU. es el virus del papiloma humano (VPH). El estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) de 2003-2006 detectó que un 33% de las mujeres de 14-24 años tenían una infección activa por VPH. La mayor prevalencia de esta infección corresponde a las mujeres de 20-24 años (54%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 46-62%; v. cap. 266). Aunque esta infección es frecuente, los estudios sugieren que alrededor del 90% de las infecciones se resuelven en un plazo de 2 años.

El virus herpes simple 2 (VHS-2) es la ITS viral más prevalente (v. cap. 252). Las tasas de prevalencia del VHS-2 entre los adolescentes estadounidenses y en adultos jóvenes parecen estar disminuyendo. El estudio NHANES de 2005-2008 estimaba que el 1,4% (IC del 95%, 1,0-2,0) de los adolescentes de 14-19 años están infectados con el VHS-2, lo que supone una reducción del 76% respecto al NHANES de 1988-1994, y el 10,5% (IC del 95%, 9,0-12,3) de los jóvenes de 20-29 años son seropositivos para el VHS-2, lo que supone un descenso del 39% en comparación con el NHANES de 1988-1994.

Patogenia

Durante la pubertad, la elevación de la concentración de estrógenos provoca un engrosamiento y una cornificación del epitelio vaginal; asimismo, aumenta el contenido de glucógeno celular, lo que da lugar a una disminución del pH vaginal. Estos cambios aumentan la resistencia del epitelio vaginal a la penetración por determinados microorganismos (como *Neisseria gonorrhoeae*), al tiempo que aumentan la sensibilidad frente a otros (*Candida albicans* y *Trichomonas;* v. cap. 284). La transformación de las células vaginales deja las células cilíndricas en el ectocérvix, creando una zona con dos tipos celulares a este nivel que se denomina unión escamoso-cilíndrica. Este fenómeno se denomina **ectopia** (fig. 120-3). Cuando se produce la maduración, este tejido involuciona. Antes de hacerlo, representa una zona de vulnerabilidad especial a la infección en las adolescentes. Una mujer de 15 años con actividad sexual que presente una colonización endocervical tiene un riesgo de EPI de 1:8, lo que contrasta con el riesgo de 1:80 en una mujer de 24 años. Estos cambios fisiológicos hacen que la infección gonocócica sea sobre todo cervical y que el riesgo de infección ascendente sea máximo durante la menstruación, momento en el cual el pH oscila entre 6,8 y 7,0. La patogenia de la infección en jóvenes adolescentes se apoya en la asociación del comienzo temprano de la actividad sexual con una edad ginecológica precoz con aumento del riesgo de ITS.

Cribado de las infecciones de transmisión sexual

La detección selectiva y el tratamiento precoces son las principales estrategias de control de las ITS. Algunas de las más frecuentes en adolescentes, como VPH, VHS, clamidias y gonococia, suelen ser asintomáticas y, si no se detectan, pueden ser transmitidas de forma involuntaria por la persona infectada. Las medidas de detección selectiva para las infecciones por clamidias han disminuido los casos de EPI hasta en un 40%. Aunque las organizaciones federales y médicas profesionales recomiendan el cribado de clamidias para las mujeres sexualmente activas de hasta 25 años, según el National Center for

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Quality Assurance, en 2012 aproximadamente el 40% de las mujeres de 16-20 años sexualmente activas con un seguro de salud privado y el 54% de las inscritas a Medicaid se habían sometido a dicho cribado durante el año previo. La ausencia de comunicación acerca de las ITS o de los servicios sobre éstas en las consultas preventivas anuales de los adolescentes con actividad sexual son oportunidades que se pierden para el cribado o la educación. Todos los adolescentes con actividad sexual deberían recibir unos servicios integrales de salud reproductiva que incluyeran el cribado de ITS (tabla 120-2).

Definiciones, etiología y manifestaciones clínicas

Los síndromes de ITS suelen caracterizarse por la localización de las manifestaciones (vaginitis) o el tipo de lesión (úlcera genital). Determinados conjuntos de síntomas señalan la posibilidad de una ITS en el diagnóstico diferencial.

Uretritis

La uretritis es un síndrome de ITS caracterizado por una inflamación de la uretra que suele deberse a una etiología infecciosa. Puede presentarse con secreción uretral, disuria, irritación o picor uretral. La urgencia miccional, la polaquiuria, el eritema del meato uretral y el dolor o escozor uretral son manifestaciones clínicas menos frecuentes. Alrededor del 30-50% de los pacientes son asintomáticos en el momento del diagnóstico, pero pueden presentar signos de secreción. En la exploración, el hallazgo clásico es la presencia de un exudado mucoide o purulento en el meato uretral (fig. 120-4). Si la exploración no muestra la presencia de secreción, es posible exprimir el exudado aplicando una presión suave sobre la uretra desde la base en sentido distal hacia el meato 3-4 veces. Los patógenos más frecuentes son *Chlamydia trachomatis* y *N. gonorrhoeae*.

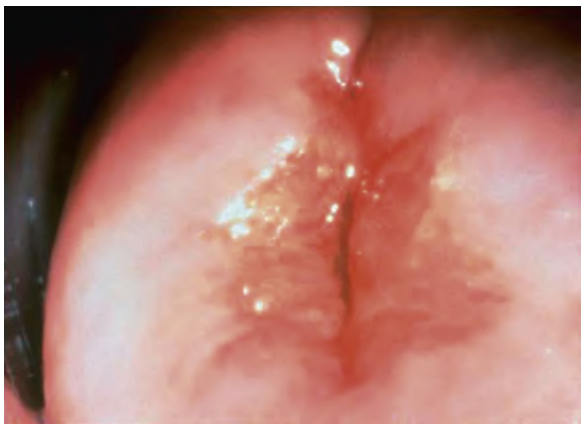

Figura 120-3 Ectopia cervical. *(Del Seattle STD/HIV Prevention Training Center de la Universidad de Washington, Claire E. Stevens.)*

Figura 120-4 Secreción uretral gonocócica. *(Del Seattle STD/HIV Prevention Training Center de la Universidad de Washington, Connie Celum y Walter Stamm.)*

Tabla 120-2 Recomendaciones para el cribado sistemático de laboratorio de las infecciones de transmisión sexual en adolescentes y adultos jóvenes sexualmente activos

Chlamydia trachomatis y ***Neisseria gonorrhoeae***
• Se recomienda el cribado sistemático para *C. trachomatis* en todas la mujeres sexualmente activas ≤25 años de forma anual • Considerar el cribado para *C. trachomatis* en los adolescentes sexualmente activos y en los varones jóvenes con antecedentes de múltiples parejas en contextos con tasas elevadas de prevalencia, como prisiones o correccionales, programas de reinserción laboral, clínicas de ITS, clínicas de estudiantes de secundaria o clínicas de adolescentes • Se recomienda el cribado sistemático para *N. gonorrhoeae* en todas la mujeres sexualmente activas ≤25 años de forma anual • Se recomienda el cribado sistemático anual de los HRH adolescentes y adultos jóvenes para clamidias y gonococia rectal y uretral en caso de que practiquen la penetración anal pasiva o activa, respectivamente, y para la gonococia en caso de practicar sexo oral como receptores. El cribado más común de las ITS (es decir, a intervalos de 3-6 meses) está indicado en los HRH con parejas múltiples o desconocidas o que practican sexo al tiempo que consumen drogas ilegales
VIH
• El cribado del VIH debería comentarse y recomendarse a todos los adolescentes ≥15 años en los centros sanitarios a menos que se identifiquen factores de riesgo para VIH a una edad más temprana
SÍFILIS
• Se debería ofrecer el cribado de sífilis a todos los adolescentes sexualmente activos que refieran factores de riesgo • La mayoría de los casos de sífilis en EE.UU. se producen en HRH y muchos casos de sífilis precoz se identifican en correccionales • Los profesionales sanitarios deberían consultar con su departamento sanitario respecto a la prevalencia local de sífilis y los factores de riesgo relacionados que se asocian con la adquisición de esta enfermedad
VIRUS DE LA HEPATITIS C
• Realizar el cribado de los adolescentes para el virus de la hepatitis C que refieran factores de riesgo, como consumo de drogas por vía intravenosa, HRH, recepción de hemoderivados o de donación de órganos antes de 1992, recepción de concentrados de factores de la coagulación antes de 1987, hemodiálisis crónica o contexto de alta prevalencia (correccionales o clínicas de ITS)

HRH, hombres que tienen relaciones homosexuales; ITS, infecciones de transmisión sexual; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2014, MMWR http://www.cdc.gov/std/treatment/update.htm.

booksmedicos.org

Se ha asociado la infección por *Ureaplasma urealyticum* con casos de uretritis no gonocócica (UNG), pero los datos que respaldan esta asociación con *Mycoplasma genitalium* son inconsistentes. *Trichomonas vaginalis* puede producir UNG, pero la prevalencia es variable. En algunos casos de uretritis, el VHS-1, el VHS-2 y el virus de Epstein-Barr pueden actuar como patógenos. Existen pruebas diagnósticas sensibles para detectar *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en el estudio de la uretritis. Se sospechará de otros patógenos cuando la UNG no responda al tratamiento, aunque no se dispone de pruebas diagnósticas para su detección en varones. Las causas no infecciosas de uretritis consisten en traumatismos uretrales o cuerpos extraños. A diferencia de lo que ocurre en las mujeres, las infecciones del tracto urinario son infrecuentes en los varones que carecen de antecedentes médicos genitourinarios. En el varón adolescente sexualmente activo típico, la disuria y el exudado uretral sugieren la presencia de una ITS hasta que se demuestre lo contrario.

Epididimitis

La inflamación del epidídimo en los varones adolescentes se suele asociar a una ITS, sobre todo *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*. El diagnóstico de epididimitis se sospecha ante una tumefacción escrotal unilateral con dolor, a menudo acompañada de hidrocele y tumefacción palpable del epidídimo, junto con antecedentes de secreción uretral. Los varones que practican el coito anal de forma activa también se encuentran expuestos a la infección por *Escherichia coli*. La torsión testicular, una urgencia quirúrgica que suele presentarse con dolor testicular intenso de inicio agudo, debe plantearse en el diagnóstico diferencial (v. cap. 545). La evaluación de la epididimitis debe incluir la obtención de muestras de inflamación uretral en la exploración física, la tinción de Gram de las secreciones uretrales, la determinación de esterasa leucocitaria en orina o el estudio microscópico de la orina. También está indicada la realización de la **prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT)** para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*.

Vaginitis

La vaginitis es una infección superficial de la mucosa vaginal y suele causar secreción vaginal, asociada o no a clínica vulvar (v. cap. 549). La vaginosis bacteriana, la candidiasis vulvovaginal y la tricomoniasis son las infecciones más frecuentes asociadas con secreción vaginal. En la vaginosis bacteriana, la flora vaginal normal de *Lactobacillus* spp. productores de H_2O_2 se sustituye por un sobrecrecimiento de microorganismos anaerobios, así como *Gardnerella vaginalis, Ureaplasma* y *Mycoplasma*. Aunque la vaginosis bacteriana no se clasifica como ITS, la actividad sexual se asocia con una mayor frecuencia de vaginosis. La candidiasis vulvovaginal, causada generalmente por *C. albicans,* puede provocar prurito vulvar, dolor, hinchazón, eritema y disuria. Los hallazgos en la exploración vaginal consisten en edema vulvar, fisuras, excoriaciones o una secreción vaginal espesa similar a la cuajada. La tricomoniasis se debe al protozoo *T. vaginalis*. Las mujeres infectadas pueden presentar síntomas caracterizados por un exudado vaginal difuso y fétido, de color amarillo-verdoso, con irritación vulvar, o pueden ser diagnosticadas por cribado en casos asintomáticos. La cervicitis puede causar a veces una secreción vaginal. Se recomienda la confirmación de laboratorio, porque las manifestaciones clínicas pueden variar y las pacientes pueden estar infectadas con más de un patógeno.

Cervicitis

El proceso inflamatorio de la cervicitis afecta a las estructuras más profundas de la mucosa del cuello uterino. Puede cursar con secreción vaginal, aunque con frecuencia es asintomática. También es frecuente la presentación en forma de hemorragias irregulares o poscoitales. Existen dos signos diagnósticos principales característicos de la cervicitis: 1) un exudado endocervical purulento o mucopurulento visible en el canal endocervical o en una muestra obtenida de esa zona mediante una torunda (signo de la torunda, fig. 120-5) (en este caso se denomina cervicitis mucopurulenta); y 2) una hemorragia endocervical mantenida que se induce con facilidad al pasar suavemente una torunda de algodón a través del orificio cervical, lo que indica una friabilidad marcada. Hay que distinguir las anomalías cervicales asociadas a la cervicitis de la ectopia cervical en adolescentes jóvenes para evitar sobrediagnosticar inflamaciones (fig. 120-6; v. fig. 120-3). Los patógenos que con más frecuencia originan cervicitis son *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae,* aunque en la mayoría de los casos no se identifica un patógeno. El VHS es un patógeno menos habitual y causa lesiones ulcerosas y necróticas del cuello uterino.

Figura 120-5 Prueba de la torunda positiva para secreción mucopurulenta cervical. *(Del Seattle STD/HIV Prevention Training Center de la Universidad de Washington, Claire E. Stevens y Ronald E. Roddy. Disponible en: http://www2a.cdc.gov/stdtraining/ready-to-use/pid.htm.)*

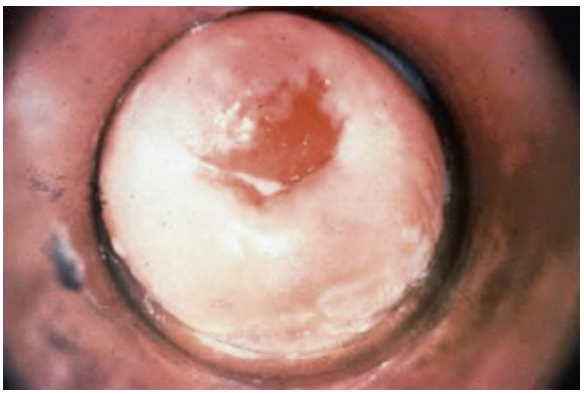

Figura 120-6 Inflamación del cuello uterino por una cervicitis gonocócica. *(De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: STD clinical slides. http://www.cdc.gov/std/training/clinicalslides/slides-dl.htm.)*

Enfermedad pélvica inflamatoria

El diagnóstico de EPI engloba un espectro de trastornos inflamatorios del aparato genital superior femenino, como endometritis, salpingitis, abscesos tuboováricos y peritonitis pélvica, que suelen aparecer combinados en lugar de como entidades separadas. Los patógenos predominantes en las adolescentes jóvenes son *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis,* pero la EPI debe considerarse una enfermedad con una etiología múltiple, incluidos patógenos como anaerobios, *G. vaginalis, Haemophilus influenzae,* bacilos entéricos gramnegativos y *Streptococcus agalactiae*. Además, la EPI se puede asociar a citomegalovirus (v. cap. 255), *Mycoplasma hominis, U. urealyticum* y *M. genitalium* (v. cap. 224).

La EPI es difícil de diagnosticar debido a la amplia variabilidad de síntomas y signos. Muchas mujeres con EPI tienen síntomas sutiles o leves que hacen que muchos casos no se detecten. Los profesionales sanitarios deberían considerar la posibilidad de una EPI en mujeres jóvenes sexualmente activas que presenten secreción vaginal y/o dolor abdominal.

El diagnóstico clínico de EPI se basa en la presencia de al menos uno de los criterios mínimos (dolor a la movilización del cuello uterino, dolor uterino o dolor anexial) para aumentar la sensibilidad diagnóstica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 120-7 *A,* Infección inicial por herpes con numerosas erosiones de contornos policíclicos rodeadas por un halo eritematoso y asociadas a dolor intenso. *B,* Erosiones rodeadas por un halo eritematoso. Los signos y síntomas clínicos de las recidivas suelen ser menos intensos que los de la primoinfección. *(De Martín JM, Villalón G, Jordá E. Update on treatment of genital herpes.* Actas Dermosifiliogr *100:22-32, 2009. Figs. 1 y 2.)*

y reducir la probabilidad de pasar por alto o diferir el diagnóstico. El profesional sanitario también tendrá en cuenta que la población adolescente es en la que con mayor frecuencia se diagnostica EPI, por lo que se insta a pautar un tratamiento empírico ante un diagnóstico de sospecha. Además, la mayoría de las mujeres con EPI tienen una secreción cervical mucopurulenta o presencia de leucocitos en el estudio microscópico de una preparación salina del líquido vaginal. Si el exudado cervical tiene un aspecto normal y no se observan leucocitos en la preparación en fresco del líquido vaginal, el diagnóstico de EPI es improbable y deberían analizarse causas alternativas del dolor. La endometritis detectada en la biopsia o la ecografía transvaginal, el engrosamiento de las trompas rellenas de líquido en la resonancia magnética (RM), la hiperemia de las trompas en la eco-Doppler y la evidencia de EPI en la laparoscopia son criterios específicos de EPI, aunque no siempre son prácticos.

Síndromes de úlceras genitales

Las infecciones asociadas con estos síndromes se caracterizan por la existencia de una lesión ulcerosa en una zona de mucosa expuesta al contacto sexual. Estas lesiones son más frecuentes en el pene y la vulva, aunque también pueden afectar a las mucosas oral o rectal, según sean las prácticas sexuales del paciente. Los microorganismos más habituales en los síndromes de úlceras genitales son VHS y *Treponema pallidum* (sífilis).

El herpes genital es la ITS ulcerativa más frecuente en los adolescentes. Se trata de una infección viral de por vida. Se han identificado dos tipos de VHS transmitidos por vía sexual, VHS-1 y VHS-2. La mayoría de los casos de herpes genital recidivante se deben al VHS-2, aunque cada vez existe una mayor proporción de herpes anogenital por VHS-1 en mujeres jóvenes y en hombres que tienen relaciones homosexuales. La mayor parte de las personas infectadas por VHS-2 no conocen su diagnóstico porque tienen unas infecciones leves o asintomáticas, pero continúan excretando el virus de forma intermitente en el tracto genital. Por tanto, la mayoría de las infecciones por herpes genital son transmitidas por personas asintomáticas que ignoran su infección.

Aunque la lesión herpética inicial es una vesícula, cuando el paciente acude a consulta la vesícula se suele haber roto de forma espontánea y deja una úlcera superficial y dolorosa (fig. 120-7*A*); las recidivas son por lo general menos intensas y dolorosas (fig. 120-7*B*). Hasta el 50% de los episodios de primoinfección genital por herpes se deben al VHS-1, pero las recidivas y la excreción subclínica son mucho más frecuentes por la infección genital debida al VHS-2.

La sífilis es una causa de estas úlceras menos frecuente en adolescentes que en adultos. El linfogranuloma venéreo por las serovariedades L1-L3 de *C. trachomatis* es una infección rara, aunque en hombres que tienen relaciones homosexuales se observan brotes. En estos casos, la principal manifestación suele ser proctitis o proctocolitis. El VIH está presente con frecuencia en los varones afectados. Otras infecciones poco habituales en EE.UU. y otros países industrializados que producen úlceras genitales, anales o perianales son el chancroide y la donovanosis.

En la tabla 120-3 se presentan las **características clínicas** que permiten distinguir las lesiones de las infecciones más frecuentes asociadas con úlceras genitales, además de los datos de laboratorio necesarios para identificar adecuadamente el patógeno responsable. El diagnóstico diferencial comprende la enfermedad de Behçet (v. cap. 161), la enfermedad de Crohn (v. cap. 336), las úlceras aftosas y las **úlceras genitales agudas** debidas al citomegalovirus (v. cap. 255) o al virus de Epstein-Barr (v. cap. 254). Las úlceras genitales agudas suelen aparecer tras una gripe o una enfermedad seudomononucleósica en una mujer inmunocompetente y no se relacionan con la actividad sexual. Las lesiones tienen 0,5-2,5 cm de tamaño, son bilaterales, simétricas, múltiples, dolorosas y necróticas, y se asocian a linfadenopatía inguinal. Esta primoinfección también se asocia con fiebre y malestar. El diagnóstico puede requerir determinar los títulos de virus de Epstein-Barr o la realización de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El tratamiento es de soporte e incluye analgesia.

Lesiones genitales y ectoparásitos

En este grupo de síndromes se incluyen lesiones que se presentan como crecimientos exofíticos sobre la superficie epitelial y otras lesiones epidérmicas localizadas. El VPH puede causar verrugas genitales y anomalías cervicales genitales que desemboquen en un cáncer. Los tipos genitales del VPH se clasifican según su asociación con el cáncer del cuello uterino. Las infecciones con los tipos de riesgo bajo, como los VPH tipos 6 y 11, pueden causar cambios benignos o de bajo grado en las células del cuello uterino, verrugas genitales y papilomatosis respiratoria recidivante. Los tipos de VPH de riesgo alto pueden causar cánceres cervicales, anales, vulvares, vaginales y de la cabeza y el cuello. Los tipos de VPH de riesgo alto 16 y 18 se detectan en alrededor del 70% de los cánceres cervicales, y la infección persistente aumenta el riesgo de cáncer cervical. El molluscum contagiosum y los condilomas planos asociados con la sífilis secundaria completan la clasificación de los síndromes de lesión genital. Como resultado del contacto físico íntimo durante las relaciones sexuales, se pueden producir infestaciones por ectoparásitos frecuentes de la zona púbica como pediculosis púbica o lesiones papulosas de la sarna (v. cap. 668).

booksmedicos.org

Tabla 120-3 Signos, síntomas y diagnósticos de sospecha y definitivos de las úlceras genitales

SIGNOS/SÍNTOMAS	VIRUS DEL HERPES SIMPLE	SÍFILIS (PRIMARIA)	CHANCROIDE
Úlceras	Las vesículas se rompen y dan lugar a úlceras	Úlcera de límites bien definidos e indurados y base limpia (chancro)	Bordes no indurados y mal delimitados y base purulenta
Dolor	Doloroso	Indolora*	Doloroso
Número de lesiones	Suelen ser múltiples	Suele ser solitaria	Múltiples
Linfadenopatías inguinales	Las primoinfecciones pueden cursar con síntomas constitucionales y adenopatías	Suelen ser leves y poco dolorosas	Adenopatías unilaterales o bilaterales dolorosas en >50% Formación de bubones inguinales, que se pueden romper
Sospecha clínica	Lesiones típicas; análisis serológicos positivos específicos para VHS-2	Sífilis precoz: chancro típico más una prueba no treponémica reactiva (RPR, VDRL) sin antecedentes de sífilis o incremento de 4 veces de los resultados de las pruebas no treponémicas cuantitativas en pacientes con antecedentes de sífilis; EIA treponémico positivo con prueba no treponémica reactiva (RPR, VDRL) y ausencia de antecedentes de tratamiento para sífilis	Exclusión de otras causas de úlceras en presencia de a) úlceras típicas y adenopatías; b) tinción de Gram típica y antecedentes de contacto con personas de alto riesgo (prostitutas) o residencia en áreas endémicas
Diagnóstico definitivo	Detección del VHS en cultivo o con PCR en el raspado de la úlcera o la aspiración del contenido de las vesículas	Identificación de *Treponema pallidum*, en el aspirado de un chancro o ganglio, con microscopia de campo oscuro	Detección de *Haemophilus ducreyi* en cultivo

*Las úlceras sifilíticas primarias pueden cursar con dolor si se coinfectan por bacterias o por alguno de los microorganismos responsables de úlceras genitales.
EIA, enzimoinmunoanálisis; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory; VHS, virus del herpes simple.
Datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2014, MMWR *http://www.cdc.gov/std/treatment/update.htm.*

Enfermedad por VIH y hepatitis B

El VIH y el virus de la hepatitis B cursan como infecciones asintomáticas e inesperadas en la mayoría de los adolescentes infectados. La elevada cobertura de vacunación entre niños y adolescentes ha reducido de forma sustancial la incidencia de hepatitis B aguda entre los adolescentes nacidos en EE.UU. El diagnóstico se suele sospechar a partir de los factores de riesgo identificados en la anamnesis o en el cribado rutinario durante la asistencia prenatal, lo que lleva a solicitar las pruebas de laboratorio adecuadas, más que a partir de las manifestaciones clínicas en este grupo de edad (v. caps. 276 y 358).

Diagnóstico

La mayoría de los adolescentes infectados con patógenos virales y bacterianos de ITS no suelen referir síntomas sugestivos de la infección. Gracias al mayor uso de **NAAT** altamente sensibles y no invasivas para detectar la infección por clamidias y gonococia, los profesionales están comprobando que la mayoría de las infecciones genitales en las mujeres y en muchos varones son asintomáticas. Es fundamental realizar una anamnesis sexual minuciosa para identificar a los adolescentes en quienes se debería realizar un cribado de ITS y para identificar a los que requieran una evaluación diagnóstica con pruebas de laboratorio en busca de un síndrome de ITS.

Cuando se realiza la anamnesis sobre la salud sexual, la charla debería ser adecuada para el nivel de desarrollo del paciente. Además de las preguntas sobre la secreción vaginal o uretral, las lesiones genitales y el dolor abdominal bajo en las mujeres, hay que preguntar por los tratamientos previos de cualquier síntoma de ITS, incluido el autotratamiento con fármacos sin receta. La **dispareunia** es un síntoma constante en las adolescentes con EPI. Los profesionales también deben preguntar por las relaciones sexuales orales u anales para determinar los sitios de recogida de muestras.

La **uretritis** debería documentarse de forma objetiva por la evidencia de inflamación o de una etiología infecciosa. Los síntomas del paciente sin evidencias clínicas o de laboratorio objetivas no cumplen los criterios diagnósticos. La inflamación puede documentarse mediante a) la observación de secreción uretral mucopurulenta, b) ≥2 leucocitos por campo de gran aumento en el estudio microscópico de una tinción de Gram de las secreciones uretrales, c) ≥10 leucocitos por campo de gran aumento en el estudio microscópico de una muestra de orina de la primera micción o d) prueba de esterasa leucocitaria en una muestra de orina de la primera micción positiva. Los estudios de laboratorio son fundamentales para identificar los patógenos implicados y así determinar el tratamiento y la necesidad de informar a la pareja sexual y controlar la enfermedad. Se recomienda realizar la NAAT para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en una muestra de orina. La presencia de diplococos intracelulares gramnegativos en una muestra uretral masculina confirma el diagnóstico de uretritis gonocócica.

Un componente esencial de la evaluación diagnóstica de la secreción vaginal, cervical o uretral es la NAAT para clamidias y gonococia. Éstas son las pruebas más sensibles para clamidias y gonococia de las que se dispone y se pueden usar en muestras de orina, uretra, vagina y cuello uterino. Muchas de las NAAT para clamidias están aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) para estudiar muestras vaginales obtenidas por la propia paciente en el centro sanitario y muestras de citología en medio líquido. Se considera que las mejores muestras para estudio son las obtenidas mediante una torunda vaginal en las mujeres y la orina de la primera micción en los varones. La orina en las mujeres sigue siendo una muestra aceptable para las NAAT de clamidias y gonococia, pero tiene un rendimiento ligeramente menor que las muestras cervicales o vaginales obtenidas con torunda. La orina es la muestra de elección para detectar infecciones uretrales en varones. Las NAAT para gonococia y clamidias tienen un buen rendimiento con las muestras rectales y orofaríngeas, y se pueden remitir a los laboratorios clínicos que hayan completado los estudios de verificación adecuados para obtener la aprobación CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments), lo que incluye a la mayoría de los laboratorios comerciales.

En la evaluación de las adolescentes con vaginitis se deben realizar diversos análisis de laboratorio. Tradicionalmente, la causa de los síntomas vaginales se determinaba por el pH y el estudio microscópico de la secreción. Sin embargo, en la actualidad se dispone de pruebas más modernas, que no precisan la aprobación CLIA, que se pueden aplicar en la consulta para estudiar las vaginitis. El pH se puede medir con una tira y su elevación (es decir, >4,5) es frecuente en la vaginosis bacteriana o la tricomoniasis. En el estudio microscópico se puede preparar una extensión en un porta con una dilución de la secreción en 1-2 gotas de suero salino fisiológico al 0,9% y otra con una dilución en hidróxido potásico (KOH) al 10%. El estudio de la muestra en suero salino al microscopio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

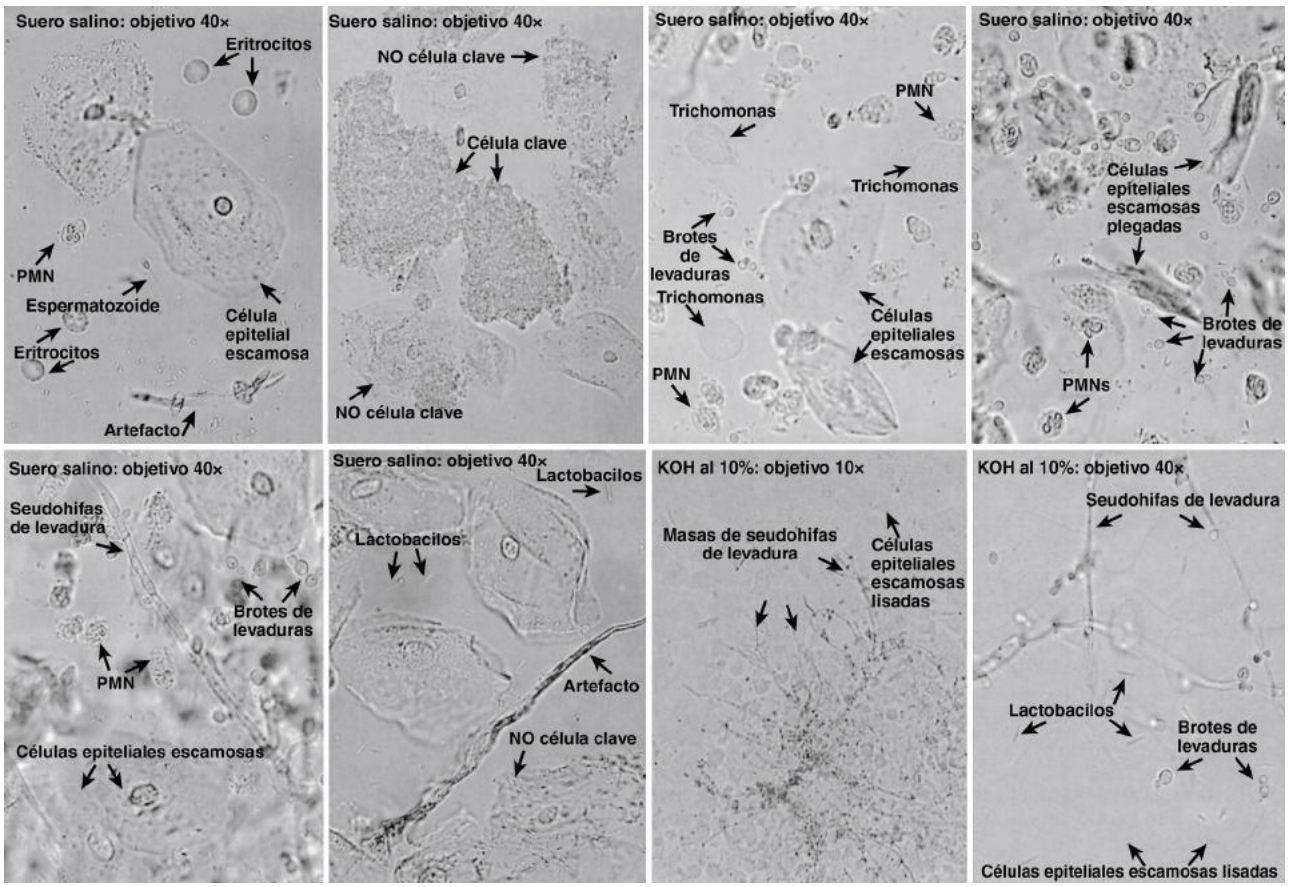

Figura 120-8 Hallazgos microscópicos normales y anormales frecuentes durante la exploración del flujo vaginal. KOH, solución de hidróxido potásico; PMN, leucocitos polimorfonucleares. *(De* Adolescent medicine: state of the art reviews, *vol. 14, n.° 2, Filadelfia, Hanley & Belfus, 2003, págs. 350-351.)*

puede mostrar *T. vaginalis* móviles o muertos, o *células clave* (células epiteliales con los bordes ocultos por pequeñas bacterias), que son típicas de la vaginosis bacteriana. La presencia de leucocitos sin evidencia de tricomonas o de levaduras suele sugerir una cervicitis. La levadura o las seudohifas del género *Candida* se identifican con más facilidad en la muestra con KOH (fig. 120-8). La sensibilidad de la microscopia es de alrededor del 50% y requiere la evaluación inmediata del portaobjetos para lograr unos resultados óptimos. Por tanto, la ausencia de hallazgos no descarta la posibilidad de una infección. Entre las pruebas con mayor sensibilidad que se pueden utilizar en la consulta se encuentran la prueba rápida para tricomonas OSOM (Sekisui Diagnostics, Lexington, MA), que funciona con tecnología inmunocromatográfica de tira reactiva con flujo capilar y que tiene una sensibilidad del 83%, y la prueba OSOM BVBLUE (Sekisui Diagnostics, Lexington, MA), que detecta en el líquido vaginal un aumento de la actividad de la sialidasa, una enzima producida por bacterias patógenas asociadas a la vaginosis bacteriana, como *Gardnerella, Bacteroides, Prevotella* y *Mobiluncus,* con una sensibilidad del 90%. Ninguna de estas dos pruebas requiere la aprobación CLIA y los resultados se obtienen en 10 minutos.

También existen pruebas para el diagnóstico de la vaginitis que deben realizarse en el laboratorio. La prueba Affirm VPIII (Becton Dickinson, San José, CA) utiliza una sonda de ácidos nucleicos y evalúa la presencia de *T. vaginalis, G. vaginalis* y *C. albicans;* su complejidad es moderada, tiene una sensibilidad superior al 83% y una especificidad superior al 97%, y los resultados están disponibles en 45 minutos. Algunas NAAT para gonococia y clamidias también ofrecen la posibilidad de diagnosticar *T. vaginalis* en la misma muestra obtenida para detectar *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis;* se consideran la prueba de referencia para el diagnóstico de la infección por tricomonas.

Los signos objetivos de inflamación vulvar en ausencia de patógenos vaginales, junto con una mínima cantidad de secreción, sugieren la posibilidad de una irritación mecánica, química, alérgica o de otro tipo no infeccioso de la vulva (tabla 120-4).

El **diagnóstico definitivo de EPI** es difícil basándose sólo en los hallazgos clínicos. El diagnóstico clínico es impreciso y ningún hallazgo de la anamnesis, la exploración o las pruebas de laboratorio por separado es lo bastante sensible y específico para el diagnóstico de EPI aguda. Los criterios clínicos tienen un valor predictivo positivo de tan sólo el 65-90% en comparación con la laparoscopia. Aunque los profesionales sanitarios deberían tener un umbral bajo de sospecha para el diagnóstico de EPI, se pueden tener en cuenta otros criterios adicionales para aumentar la especificidad del diagnóstico, como la ecografía transvaginal (tabla 120-5).

El aislamiento en cultivo celular y la PCR son las pruebas de elección para detectar el VHS. La sensibilidad del cultivo del virus es baja y se producen falsos negativos debido a que la excreción viral es intermitente. Las NAAT, como la PCR para detectar el ADN del VHS, son más sensibles y cada vez son más fáciles de obtener para diagnosticar el VHS genital. La prueba de Tzanck carece de sensibilidad y especificidad, y no debe confiarse en ella.

Los análisis serológicos para el VHS específicos de cada tipo se basan en unas glucoproteínas específicas del VHS: G2 para el VHS-2 y G1 para el VHS-1. Se dispone de ambas pruebas tanto para remitirlas a un laboratorio como para realizarlas al lado del paciente. Debido a que casi todas las infecciones por VHS-2 se adquieren por vía sexual, la presencia de anticuerpos contra el VHS-2 específicos de tipo implica una infección anogenital. La presencia de anticuerpos contra el VHS-1 de forma aislada es más difícil de interpretar debido a la frecuencia de la infección oral por VHS adquirida durante la infancia. Los análisis serológicos del VHS específicos de tipo podrían ser útiles en las siguientes situaciones: 1) síntomas genitales recidivantes o atípicos con cultivos de VHS negativos, 2) diagnóstico clínico de herpes genital sin confirmación de laboratorio y 3) paciente cuya pareja sufra herpes genital, sobre todo si se está

booksmedicos.org

Tabla 120-4 Secreción vaginal patológica

SECRECIÓN INFECCIOSA	OTRAS CAUSAS DE SECRECIÓN
CAUSAS FRECUENTES	CAUSAS FRECUENTES
Microorganismos	Tampón o preservativo retenido
Candida albicans	Irritación química
Trichomonas vaginalis	Respuestas alérgicas
Chlamydia trachomatis	Erosión cervical
Neisseria gonorrhoeae	Pólipo endocervical
Mycoplasma genitalium	Dispositivo intrauterino
Enfermedades	Cambios atróficos
Vaginosis bacteriana	
Enfermedad pélvica inflamatoria aguda	
Infección pélvica postoperatoria	
Sepsis después de aborto	
Sepsis puerperal	
CAUSAS MENOS FRECUENTES	CAUSAS MENOS FRECUENTES
Ureaplasma urealyticum	Traumatismo físico
Sífilis	Tejido de granulación en la cúpula vaginal
Escherichia coli	Fístula vesicovaginal
	Fístula rectovaginal
	Neoplasias
	Cervicitis

De Mitchell H: Vaginal discharge—causes, diagnosis, and treatment, BMJ *328:1306-1308, 2004.*

Tabla 120-5 Evaluación de la enfermedad pélvica inflamatoria

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LOS CENTROS PARA EL CONTROL Y LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES, 2014

Criterios mínimos
- Dolor a la movilización del cuello uterino
  o
- Dolor uterino
  o
- Dolor anexial

Criterios adicionales para aumentar la especificidad de los criterios mínimos
- Temperatura oral >38,3 °C
- Secreción cervical o vaginal mucopurulenta anormal*
- Presencia de abundantes leucocitos en la microscopia en suero salino de las secreciones vaginales*
- Aumento de la VSG o de la proteína C reactiva
- Documentación de las pruebas de laboratorio de infección cervical con *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*

Criterios más específicos para aumentar la especificidad de los criterios mínimos
- Presencia en la ecografía transvaginal o la RM de trompas engrosadas rellenas de líquido con o sin líquido libre en la pelvis, o complejo tuboovárico, o eco-Doppler sugestiva de infección pélvica (p. ej., hiperemia tubárica)
- Biopsia endometrial con evidencia histopatológica de endometritis
- Anomalías laparoscópicas compatibles con EPI

Diagnóstico diferencial (lista parcial)
- GI: apendicitis, estreñimiento, diverticulitis, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable
- GIN: quiste ovárico (intacto, roto o torsionado), endometriosis, dismenorrea, embarazo ectópico, dolor intermenstrual, rotura de folículo, aborto séptico o amenaza de aborto, absceso tuboovárico
- Tracto urinario: cistitis, pielonefritis, uretritis, nefrolitiasis

*Si la secreción cervical tiene un aspecto normal y no se observan leucocitos en la preparación en fresco del exudado vaginal, el diagnóstico de EPI es improbable y deben investigarse causas alternativas del dolor.

GI, gastrointestinal; GIN, ginecológico; RM, resonancia magnética; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Adaptada de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2014, MMWR http://www.cdc.gov/std/treatment/update.htm.

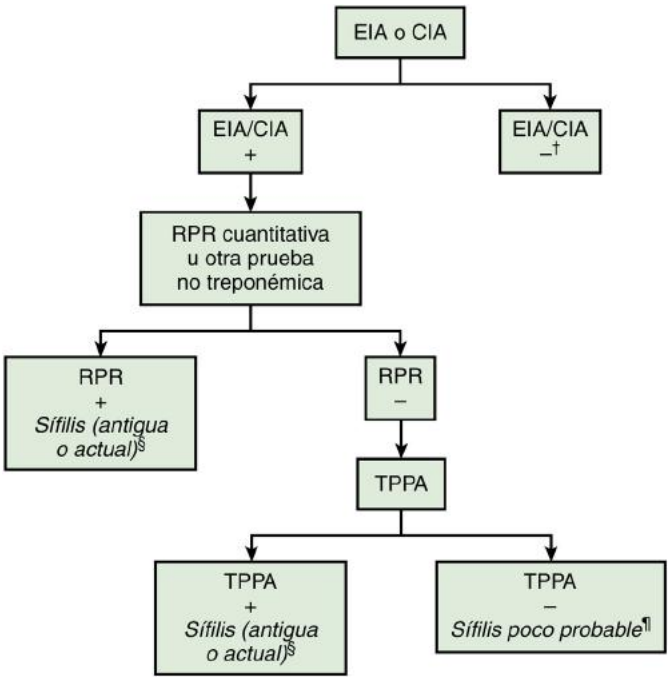

Figura 120-9 **En esta figura se muestra el algoritmo recomendado para el cribado de la sífilis por secuencia inversa (cribado con pruebas treponémicas seguido de confirmación con pruebas no treponémicas).** Los CDC recomiendan que las muestras con unos resultados EIA/CIA reactivos se comprueben de forma reflexiva con una prueba no treponémica cuantitativa (p. ej., RPR o VDRL). Si los resultados de las pruebas se contradicen, se debe estudiar la muestra de forma reflexiva mediante TPPA, como prueba treponémica de confirmación. EIA/CIA, enzimoinmunoanálisis/inmunoensayo por quimioluminiscencia; RPR, reagina plasmática rápida; TPPA, aglutinación pasiva de partículas de *T. pallidum*. A pesar de estas recomendaciones para el cribado por secuencia inversa, los CDC siguen recomendando el algoritmo tradicional mediante pruebas no treponémicas reactivas confirmadas por las pruebas treponémicas. †Si existen sospechas de sífilis primaria o en período de incubación, administrar 2,4 millones de unidades de penicilina G benzatina i.m. en una dosis única. §Evaluar clínicamente, determinar si se ha recibido tratamiento para la sífilis en el pasado, valorar el riesgo de infección y tratar según las directrices para el tratamiento de las ITS de los CDC (disponibles en http://www.cdc.gov/std/treatment/update.htm). ¶Si existe riesgo de sífilis, repetir la RPR transcurridas varias semanas. *(Adaptada de CDC: Discordant results from reverse sequence syphilis screening-five laboratories, United States, 2006-2010,* MMWR Morb Mortal Wkly Rep *60:133-137, 2011.)*

planteando la administración de un tratamiento antiviral supresor para evitar el contagio.

Para el diagnóstico de la sífilis se recomiendan las pruebas no treponémicas, como la reagina plasmática rápida (RPR) o la Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), y las treponémicas, como las pruebas de absorción del anticuerpo treponémico fluorescente, la prueba de aglutinación pasiva de partículas de *T. pallidum* (TPPA) o distintos enzimoinmunoanálisis y pruebas de quimioluminiscencia (EIA/CIA). No obstante, muchos laboratorios clínicos han adoptado una secuencia inversa de cribado: primero se realiza una prueba treponémica EIA/CIA y después el análisis del suero reactivo mediante una prueba no treponémica (p. ej., RPR). Una prueba treponémica EIA o CIA positiva puede identificar los casos de sífilis tratados previamente, los no tratados o los tratados de forma incompleta. Pueden producirse falsos positivos, sobre todo en poblaciones con baja prevalencia de sífilis. En los pacientes con una prueba de cribado treponémico positiva debería realizarse una prueba estándar no treponémica con titulación, como RPR o VDRL, para guiar las decisiones terapéuticas. Si los resultados de una prueba EIA/CIA y de una prueba no treponémica (p. ej., RPR o VDRL) se contradicen, el laboratorio tendrá que realizar una prueba treponémica diferente para confirmar los resultados de la primera prueba. Se considera

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 120-6 Directrices terapéuticas para las ITS bacterianas no complicadas en adolescentes y adultos

PATÓGENO	PAUTAS RECOMENDADAS	PAUTAS ALTERNATIVAS Y CONSIDERACIONES ESPECIALES
Chlamydia trachomatis	Azitromicina 1 g v.o. en dosis única *o* Doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días	En el embarazo: Azitromicina 1 g v.o. en dosis única Pautas alternativas: Eritromicina base 500 mg v.o. 4 veces al día durante 7 días *o* Eritromicina etilsuccinato 800 mg v.o. 4 veces al día durante 7 días *o* Levofloxacino 500 mg v.o. 1 vez al día durante 7 días *u* Ofloxacino 300 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días
Neisseria gonorrhoeae (cuello uterino, uretra y recto)	Ceftriaxona 250 mg i.m. en dosis única *o* Cefalosporina inyectable en dosis única *más* Azitromicina 1 g v.o. en dosis única	Alternativa al tratamiento i.m.: cefixima 400 mg v.o. en dosis única *más* Azitromicina 1 g v.o. dosis única Si no se dispone de azitromicina o si el paciente es alérgico, se puede sustituir por doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días Alergia grave a las cefalosporinas: consultar al especialista en enfermedades infecciosas
Neisseria gonorrhoeae (faringe)	Ceftriaxona 250 mg i.m. en dosis única *más* Azitromicina 1 g v.o. en dosis única	No existen tratamientos alternativos Los pacientes tratados con una pauta alternativa deben regresar a los 14 días para comprobar la curación mediante cultivo o NAAT. Si la NAAT es positiva, se debe hacer lo posible por realizar un cultivo de confirmación
Treponema pallidum (sífilis primaria y secundaria o sífilis precoz latente, es decir, infección <12 meses)	Penicilina G benzatina 2,4 millones de unidades i.m. en dosis única	Alergia a la penicilina: doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 14 días. Algunos datos respaldan el uso de ceftriaxona 1-2 g/día i.m. o i.v. durante 10-14 días
Treponema pallidum (sífilis latente tardía o sífilis de duración desconocida)	Penicilina G benzatina 7,2 millones de unidades, en 3 dosis de 2,4 millones de unidades i.m., a intervalos de 1 semana	Alergia a la penicilina: doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 28 días junto con un seguimiento serológico y clínico estrecho
Haemophilus ducreyi (chancroide: úlceras genitales, linfadenopatía)	Azitromicina 1 g v.o. en dosis única *o* Ceftriaxona 250 mg i.m. en dosis única *o* Ciprofloxacino 500 mg v.o. 2 veces al día durante 3 días *o* Eritromicina base 500 mg v.o. 3 veces al día durante 7 días	
Chlamydia trachomatis serovariedades L1, L2 o L3 (linfogranuloma venéreo)	Doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 21 días	Alternativa: eritromicina base 500 mg v.o. 4 veces al día durante 21 días *o* Azitromicina 1 g v.o. una vez a la semana durante 3 semanas

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; NAAT, prueba de amplificación de ácidos nucleicos.

Adaptada de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2014 MMWR http://www.cdc.gov/std/treatment/update.htm.

Tabla 120-7 Directrices terapéuticas para diversas infecciones de transmisión sexual no complicadas en adolescentes y adultos

PATÓGENO	PAUTAS RECOMENDADAS	PAUTAS ALTERNATIVAS Y CONSIDERACIONES ESPECIALES
Trichomonas vaginalis	Metronidazol 2 g v.o. en dosis única *o* Tinidazol 2 g v.o. en dosis única	Metronidazol 500 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días
Phthirus pubis (ladilla)	Lavado con crema de permetrina al 1% aplicada en las zonas afectadas y aclarada a los 10 minutos *o* Piretrinas con piperonil butóxido aplicadas en las zonas afectadas y aclaradas a los 10 minutos Lavar la ropa de vestir y de cama	Loción de malatión al 0,5% aplicada durante 8-12 h y aclarada después *o* Ivermectina 250 μg/kg v.o., repetir en 2 semanas
Sarcoptes scabiei (sarna)	Crema de permetrina al 5% aplicada en todas las zonas del cuerpo desde el cuello a los pies; aclarar en 8-14 h *o* Ivermectina 200 μg/kg v.o., repetir en 2 semanas Lavar la ropa de vestir y de cama	Lindano (1%), aplicar 30 ml de loción o 30 g de crema en capa fina en todas las zonas del cuerpo desde el cuello a los pies; aclarar en 8 h

Adaptada de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2014 MMWR http://www.cdc.gov/std/treatment/update.htm.

booksmedicos.org

Tabla 120-8 Directrices terapéuticas para verrugas genitales y herpes genital no complicados en adolescentes y adultos

PATÓGENO	PAUTAS RECOMENDADAS	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Verrugas genitales externas por virus del papiloma humano	Aplicada por el paciente: Gel o solución de podofilox al 0,5% autoaplicado en las verrugas 2 veces al día durante 3 días consecutivos cada semana, seguido por 4 días sin tratamiento. Puede repetirse durante hasta 4 ciclos *o* Crema de imiquimod al 3,75% o al 5% autoaplicada en las verrugas una vez al día al acostarse 3 veces a la semana durante hasta 16 semanas; aclarar a las 6-10 horas *o* Pomada de sinecatequinas al 15% autoaplicado 3 veces al día durante hasta 16 semanas. No es necesario aclararlo Administrada por el médico: Crioterapia con nitrógeno líquido o criosonda. Repetir las aplicaciones cada 1-2 semanas *o* Ácido tricloroacético (ATC) o bicloroacético (ABC) al 80-90%. Se debe aplicar una pequeña cantidad sólo en las verrugas y dejar que se seque, tras lo que se produce una «escarcha» blanca. Se puede repetir semanalmente si es preciso *o* Resección quirúrgica mediante escisión tangencial con tijeras, afeitado tangencial, legrado o electrocirugía	
Verrugas cervicales por virus del papiloma humano	Remitir al especialista para la evaluación oncológica	
Verrugas vaginales por virus del papiloma humano	**Crioterapia** con nitrógeno líquido. Evitar el uso de una criosonda *o* ATC o ABC al 80-90% aplicado a las verrugas. Se debe aplicar una pequeña cantidad sólo en las verrugas y dejar que se seque, tras lo que se produce una «escarcha» blanca. Se puede repetir semanalmente si es preciso *o* Resección quirúrgica	
Verrugas del meato uretral por virus del papiloma humano	Crioterapia con nitrógeno líquido *o* Resección quirúrgica	
Verrugas anales por virus del papiloma humano	Crioterapia con nitrógeno líquido. Evitar el uso de una criosonda *o* ATC o ABC al 80-90% aplicado a las verrugas. Se debe aplicar una pequeña cantidad sólo en las verrugas y dejar que se seque, tras lo que se produce una «escarcha» blanca. Se puede repetir semanalmente si es preciso *o* Resección quirúrgica	Las verrugas de la mucosa rectal deberían tratarse en la consulta de un especialista. En las personas con verrugas anales debería explorarse la mucosa rectal mediante tacto rectal, anoscopia convencional o anoscopia de alta resolución
Virus del herpes simple (herpes genital): primer episodio clínico	Tratar durante 7-10 días con 1 de los siguientes: Aciclovir 400 mg v.o. 3 veces al día *o* Aciclovir 200 mg v.o. 5 veces al día *o* Valaciclovir 1 g v.o. 2 veces al día *o* Famciclovir 250 mg v.o. 3 veces al día	Considerar la prolongación del tratamiento si la curación es incompleta tras 10 días del mismo
Virus del herpes simple (herpes genital): tratamiento episódico durante las recidivas	Aciclovir 400 mg v.o. 3 veces al día durante 5 días *o* Aciclovir 800 mg v.o. 2 veces al día durante 5 días *o* Aciclovir 800 mg v.o. 3 veces al día durante 2 días *o* Valaciclovir 500 mg v.o. 2 veces al día durante 3 días *o* Valaciclovir 1.000 mg v.o. una vez al día durante 5 días *o* Famciclovir 125 mg v.o. 2 veces al día durante 5 días *o* Famciclovir 1.000 mg v.o. 2 veces al día durante 1 día *o* Famciclovir 500 mg v.o. una dosis y después 250 mg 2 veces al día durante 2 días	El tratamiento episódico eficaz de las recidivas requiere comenzarlo antes de pasado 1 día del inicio de la lesión o durante el pródromo que precede a algunos brotes. Se debería proporcionar al paciente el producto o una receta para el fármaco con instrucciones para iniciar el tratamiento de inmediato cuando comiencen los síntomas

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 120-8 Directrices terapéuticas para verrugas genitales y herpes genital no complicados en adolescentes y adultos *(cont.)*

PATÓGENO	PAUTAS RECOMENDADAS	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Virus del herpes simple (herpes genital): tratamiento supresor para reducir la frecuencia de recidivas	Aciclovir 400 mg v.o. 2 veces al día *o* Valaciclovir 500 mg v.o. una vez al día o 1 g v.o. una vez al día *o* Famciclovir 250 mg v.o. 2 veces al día	Se debe aconsejar a todos los pacientes sobre la disponibilidad de tratamiento supresor, con independencia del número de brotes anuales. Dado que la frecuencia de brotes recidivantes se reduce a lo largo del tiempo en muchos pacientes, los médicos deberían comentar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento El valaciclovir, 500 mg una vez al día, puede ser menos eficaz que otras pautas de valaciclovir o de aciclovir en pacientes con recidivas muy frecuentes (≥10 episodios al año).

Adaptada de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: STD Treatment Guidelines 2014, MMWR *59. Pendiente de publicación.*

que los pacientes que tengan unos resultados de EIA/CIA y RPR/VDRL contradictorios cuyo suero sea reactivo a la prueba TPPA han padecido sífilis en el pasado o la padecen en el momento actual; si el suero no reacciona al TPPA, es poco probable la presencia de sífilis (fig. 120-9).

En los centros sanitarios se debe comentar y ofrecer el cribado del VIH a todos los adolescentes >15 años o a adolescentes más jóvenes si presentan factores de riesgo para la infección por VIH. Las pruebas rápidas de VIH, con disponibilidad de los resultados en 10-20 minutos, pueden ser útiles en contextos en los que es poco probable que los adolescentes vuelvan a recoger los resultados. Se dispone de pruebas para realizar al lado del paciente y que cumplen la CLIA que pueden realizarse con una muestra de sangre obtenida por punción de un dedo o con saliva. Los estudios clínicos han demostrado que el rendimiento de la prueba rápida para el VIH es comparable al de los EIA. Debido a que los resultados de algunas pruebas reactivas pueden ser falsos positivos, todos deben confirmarse.

Tratamiento

Véase la parte XVII para consultar los capítulos sobre el tratamiento de los microorganismos específicos y las tablas 120-6 a 120-8. Las pautas terapéuticas que emplean productos sin receta para la vaginitis candidiásica y la pediculosis reducen las barreras económicas y de acceso para lograr un tratamiento rápido en los adolescentes, pero existen riesgos potenciales de que el autotratamiento sea inadecuado y de que surjan complicaciones por no tratar infecciones más graves que deben descartarse antes de utilizar esta estrategia. Otras responsabilidades del médico consisten en minimizar la falta de cumplimiento terapéutico, encontrar y tratar a las parejas sexuales, ocuparse de los aspectos preventivos y de anticoncepción, ofrecer las vacunas disponibles para prevenir las ITS y hacer todo lo posible para preservar la fertilidad.

Se recomienda repetir las pruebas 3 meses después del tratamiento tanto en los varones como en las mujeres infectados por clamidias y gonococia, independientemente de si piensan que sus parejas sexuales han sido o no tratadas y de cuándo vuelvan a solicitar asistencia médica en los 12 meses siguientes al tratamiento inicial. Cuando se diagnostica una infección, se recomienda evaluar a la pareja, realizarle pruebas y aplicar tratamiento para los contactos sexuales mantenidos en los 60 días posteriores a los síntomas o al diagnóstico, o a la última pareja si el contacto se produjo hace más de 60 días, incluso aunque dicha pareja esté asintomática. Se aconseja la abstinencia durante al menos 7 días después del tratamiento del paciente y de la pareja. Debería realizarse una prueba de embarazo en todas las mujeres con sospecha de EPI, pues el resultado de esta prueba afectará al tratamiento. Se recomienda repetir las pruebas 3 meses después del tratamiento en caso de infección por *Trichomonas.*

Suele ser necesario que el diagnóstico y el tratamiento se realicen en el contexto de una relación confidencial entre el médico y el paciente. Por tanto, la necesidad de notificar ciertas ITS a las autoridades sanitarias debería aclararse al principio. Los departamentos sanitarios están exentos de cumplir la ley HIPAA y no violarán la confidencialidad. El papel del departamento sanitario es asegurar que se han llevado a cabo el tratamiento y la búsqueda de casos y que se ha notificado a las parejas sexuales su exposición a una ITS. El **tratamiento acelerado de la pareja (TAP),** en el cual el paciente proporciona la medicación, o en su defecto la receta, a su pareja para que comience el tratamiento sin pasar por consulta, es una estrategia para reducir aún más el contagio de la infección, sobre todo para las parejas masculinas de una mujer con gonococia y/o con clamidiasis que de otro modo tendrían pocas probabilidades de solicitar atención para la exposición a la ITS. En ensayos clínicos aleatorizados, el TAP ha reducido las tasas de infecciones persistentes o recidivantes por gonococia y clamidias. Las reacciones adversas graves son infrecuentes con las pautas terapéuticas para ambas infecciones, como doxiciclina, azitromicina y cefixima. Los efectos secundarios digestivos transitorios son más frecuentes, pero pocas veces causan una morbilidad grave. Muchos estados autorizan expresamente el TAP o pueden permitir su práctica. Se dispone de recursos para obtener información sobre el TAP y las leyes estatales en la página web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (http://www.cdc.gov/std/ept/).

Prevención

Los profesionales sanitarios deberían integrar la educación sobre la sexualidad en la práctica clínica pediátrica desde la primera infancia hasta la adolescencia. Deberían asesorar a los adolescentes sobre las conductas sexuales asociadas con el riesgo de adquisición de ITS y educarlos utilizando estrategias preventivas basadas en la evidencia, que incluyan charlas sobre la abstinencia y otros métodos de reducción del riesgo, como el uso constante y correcto del preservativo. El Preventive Task Force estadounidense recomienda un asesoramiento conductual intensivo para prevenir las ITS en todos los adolescentes sexualmente activos. La vacuna frente al VPH, ya sea bivalente o tetravalente, se recomienda de forma sistemática para las mujeres de 11 y 12 años. La vacunación de actualización se recomienda para las mujeres de 13-26 años que no han recibido o completado la serie vacunal. Se recomienda la administración sistemática de la vacuna tetravalente contra el VPH en varones de 11-12 años. El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización dependiente de los CDC también recomienda la vacuna tetravalente contra el VPH en los varones de 13-21 años que no hayan recibido o completado la serie vacunal; también se pueden vacunar los varones de 22-26 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **121**

Síndrome de fatiga crónica

James F. Jones y Hal B. Jenson

El síndrome de fatiga crónica (SFC) es una enfermedad compleja, variada y debilitante caracterizada por fatiga crónica o intermitente acompañada de unos síntomas concretos durante más de 3 meses (en

booksmedicos.org

Bibliografía

Ali H, Donovan B, Wand H, et al: Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data, *BMJ* 346:f2032, 2013.

American Academy of Pediatrics: Statement of endorsement—expedited partner therapy for adolescents diagnosed with chlamydia or gonorrhea, *Pediatrics* 124:1264, 2009.

American Academy of Pediatrics: Adolescents and HIV Infection: The Pediatrician's Role in Promoting Routine Testing, *Pediatrics* 128:1023-1029, 2011.

Association of Public Health Laboratories: Laboratory diagnostic testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* Expert Consultation Summary Report, Atlanta, GA, 2009.

Bachmann LH, Johnson RE, Cheng H, et al: Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* oropharyngeal infections, *J Clin Microbiol* 47:902-907, 2009.

Bachmann LH, Johnson RE, Cheng H, et al: Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* rectal infections, *J Clin Microbiol* 48:1827-1832, 2010.

Bartlett EC, Levison WB, Munday PE: Pelvic inflammatory disease, *BMJ* 346:f3189, 2013.

Barton S, O'Mahony C: HPV vaccination—reaping the rewards of the appliance of science, *BMJ* 346:f2184, 2013.

Blake DR: Approaches to chlamydia screening, *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:585-586, 2009.

Bradley H, Markowitz FE, Gibson T, et al: Seroprevalence of herpes simplex virus types I and 2—United States. 1999-2010, *J Infect Dis* 209:325-333, 2014.

Brotherton JML: Safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine, *BMJ* 347:f5631, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: *Advantages and disadvantages of different types of FDA-approved HIV immunoassays used for screening by generation and platform*. http://www.cdc.gov/hiv/pdf/testing_Advantages&Disadvantages.pdf.

Centers for Disease Control and Prevention: CDC grand rounds: the growing threat of multidrug-resistant gonorrhea, *MMWR* 62:103-106, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Discordant results from reverse sequence syphilis screening—five laboratories, *United States. 2006-2010, MMWR* 60:133-137, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: *Expedited partner therapy in the management of sexually transmitted diseases*, Atlanta, GA, 2006, US Department of Health and Human Sciences.

Centers for Disease Control and Prevention: HIV among youth. http://www.cdc.gov/hiv/risk/age/youth/.

Centers for Disease Control and Prevention: Human papillomavirus vaccination coverage among adolescent girls, 2007-2012, and post-licensure vaccine safety monitoring, 2006-2013—United States, *MMWR* 62:591-595, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*—2014, *MMWR* 63(RR–2), 2014.

Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011, *MMWR* 60:1705-1708, 2011.

Centers for Disease Control AND Prevention: Repeat syphilis infection and HIV co-infection among men who have sex with men–Baltimore, Maryland, 2010-2011, *MMWR* 62:649-650, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: *Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2014, MMWR*. http://www.cdc.gov/std/treatment/update.htm.

Centers for Disease Control and Prevention: *Sexually transmitted disease surveillance 2012*, Atlanta, 2013, U.S. Department of Health and Human Services. http://www.cdc.gov/std/stats12/surv2012.pdf.

Datta SD, Sternberg M, Johnson RE, et al: Gonorrhea and chlamydia in the United States among persons 14 to 39 yr of age, 1999 to 2002, *Ann Intern Med* 147:89-96, 2007.

Datta SD, Torrone E, Kruszon-Moran D, et al: *Chlamydia trachomatis* trends in the United States among persons 14 to 39 years of age, 1999-2008, *Sex Transm Dis* 39:92-96, 2012.

Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, et al: Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women, *JAMA* 309:1793-1802, 2013.

Eckert LO: Acute vulvovaginitis, *N Engl J Med* 355:1244-1252, 2006.

Farhi D, Wendling J, Molinari E, et al: Non-sexually related acute genital ulcers in 13 pubertal girls, *Arch Dermatol* 145:38-45, 2009.

Garland SM, Steben M, Sings HL, et al: Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine, *J Infect Dis* 199:805-814, 2009.

Gupta R, Warren T, Wald A: Genital herpes, *Lancet* 370:2127-2137, 2007.

Hariri S, Unger ER, Sternberg M, et al: Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006, *J Infect Dis* 204:566-573, 2011.

Irwin CE Jr, Adams SH, Park MJ, et al: Preventive care for adolescents: Few get visits and fewer get services, *Pediatrics* 123:e565-e572, 2009.

Ison CA, Town K, Obi C, et al: Decreased susceptibility to cephalosporins among gonococci: data from the Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP) in England and Wales, 2007-2011, *Lancet* 9:762-768, 2013.

Johnston C, Saracino M, Kuntz S, et al: Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation: three randomized, open-label, cross-over trials, *Lancet* 379:641-646, 2012.

Katz AR, Komeya AY, Soge OO, et al: *Neisseria gonorrhoeae* with high-level resistance to azithromycin: case report of the first isolate identified in the United States, *Clin Infect Dis* 54:841-843, 2012.

Kirkcaldy RD, Bolan GA, Wasserheit JN: Cephalosporin-resistant gonorrhea in North America, *JAMA* 309:185-186, 2013.

Kirkcaldy RD, Zaidi A, Hook EW III, et al: *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial resistance among men who have sex with men and men who have sex exclusively with women: the Gonococcal Isolate Surveillance Project, 2005-2010, *Ann Intern Med* 158:321-328, 2013.

Lowe NK, Neal JL, Ryan-Wenger NA: Accuracy of the clinical diagnosis of vaginitis compared with a DNA probe laboratory standard, *Obstet Gynecol* 113:89-95, 2009.

Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al: Quadrivalent human papillomavirus vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 56(RR02):1-24, 2007.

Marrazzo JM, Thomas KK, Fiedler TL, et al: Relationship of specific vaginal bacteria and bacterial vaginosis treatment failure in women who have sex with women, *Ann Intern Med* 149:20-28, 2008.

Schoeman SA, Stewart CMW, Booth RA, et al: Assessment of best single sample for finding chlamydia in women with and without symptoms: a diagnostic test study, *BMJ* 345:e8013, 2012.

Seña AC, Lensing S, Rompalo A, et al: *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium*, and *Trichomonas vaginalis* infections in men with nongonococcal urethritis: predictors and persistence after therapy, *J Infect Dis* 206:357-365, 2012.

Sobel JD: Vulvovaginal candidosis, *Lancet* 369:1961-1971, 2007.

Stewart CMW, Schoeman SA, Booth RA, et al: Assessment of self-taken swabs versus clinician taken swab cultures for diagnosing gonorrhea in women: single centre diagnostic accuracy study, *BMJ* 345:e8107, 2012.

US Preventive Services Task Force: Behavioral counseling to prevent sexually transmitted infections: U.S. preventive services task force recommendation statement, *Ann Intern Med* 149:491-496, 2008.

U.S. Preventive Services Task Force: *Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. AHRQ Publication No. 11-05156-EF-2, 2012*. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf11/cervcancer/cervcancerrs.htm.

U.S. Preventive Services Task Force: 2000 *Screening for HIV: Final Recommendation Statement*. AHRQ Publication No. 12-05173-EF-3. Available at http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf13/hiv/hivfinalrs.htm.

Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al: The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years, *J Infect Dis* 199:936-944, 2009.

Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al: 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests, *Am J Obstet Gynecol* 197:346-355, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

niños) o más de 6 meses (adolescentes o adultos). La combinación de la fatiga y los síntomas interfiere de forma significativa en las actividades cotidianas y aparentemente no existe una explicación médica. La fatiga no requiere esfuerzo por parte del paciente y el descanso no la alivia. Algunos expertos consideran el malestar posterior al esfuerzo (es decir, empeoramiento de la fatiga y de los síntomas de la enfermedad tras realizar un esfuerzo físico o mental que dure más de 24 horas) característico del SFC. No se ha podido identificar ningún agente o proceso causal, aunque en el diagnóstico diferencial se incluyen muchos procesos infecciosos e inflamatorios. Los conocimientos que se tienen en este momento sobre la enfermedad derivan en gran medida de los estudios realizados en adultos y adolescentes, y existen muy pocos datos acerca del síndrome de fatiga crónica en niños más pequeños.

Esta enfermedad se definió formalmente en 1988 como *síndrome de fatiga crónica* debido a que la fatiga persistente e inexplicable se consideraba el síntoma físico principal e invariable. Se han utilizado otros nombres para describir este síndrome (mononucleosis crónica, infección crónica por el virus de Epstein-Barr, encefalomielitis miálgica [EM], síndrome postinfeccioso, síndrome de disfunción inmunológica); existen varias definiciones de casos que se utilizan tanto en contextos clínicos como de investigación. Algunas de las definiciones más utilizadas son la Definición Internacional de Caso de 1994 (una actualización de la versión de 1988), los criterios de Oxford (Reino Unido) para investigación, los Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols, conocidos habitualmente como Criterios de Consenso Canadienses para SFC/EM (2003), y los Criterios de Consenso Internacional para la Encefalomielitis Miálgica (EM) de 2011. En 2006, el Grupo de Trabajo para la Definición de Caso Pediátrico de la Asociación Internacional del Síndrome de Fatiga Crónica desarrolló una definición de caso específica para niños y adolescentes con EM/SFC que utilizaba el criterio de 3 meses de duración de la fatiga. En Reino Unido, los pediatras se acogen a las directrices del Instituto Nacional para la Salud y Excelencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés) para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis (o encefalopatía) miálgica (2007), que incluye una duración de 3 meses como criterio.

El Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos encargó al Instituto de Medicina (IOM) de la Academia Nacional de Ciencias la realización de un estudio para evaluar los criterios diagnósticos existentes y para desarrollar unos criterios diagnósticos basados en la evidencia que pudieran ser utilizados en la práctica clínica. Las recomendaciones resultantes se publicaron en febrero de 2015. La definición de caso del IOM se puede aplicar a cualquier edad, y el informe hace especial hincapié en los casos pediátricos. El IOM sugería unos nuevos criterios diagnósticos y un nuevo nombre, *enfermedad sistémica de intolerancia al esfuerzo,* en parte para resaltar el criterio de malestar posterior al ejercicio físico y ayudar a comprender mejor la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Según los estudios realizados a nivel mundial, entre el 0,2% y el 2,3% de los niños o adolescentes sufren SFC. Casi todos los estudios epidemiológicos utilizan la definición de 1994. El SFC es más prevalente entre los adolescentes que entre los niños más jóvenes. La gran variación en las estimaciones de la prevalencia del SFC puede deberse a la variabilidad en la metodología de estudio, como la composición de la población estudiada (extraída de una clínica especializada frente a una consulta general o la población general) y los procedimientos de recogida de datos (información proporcionada por los padres o por el propio paciente u obtenida mediante una evaluación clínica; elección de la definición de caso y método para aplicar dicha definición). La distribución por sexos o géneros es diferente de la observada en los adultos, ya que se observa una distribución más equitativa entre los niños menores de 15 años, mientras que entre los 15 y los 18 años la prevalencia es 2-3 veces mayor entre las mujeres. Existen pocos estudios que aporten datos sobre la incidencia del SFC entre niños menores de 10 años, por lo que hay dudas al respecto en este grupo de edad. Entre los adolescentes de los Países Bajos, la incidencia de SFC/EM según el diagnóstico del pediatra fue del 0,01%, mientras que en Reino Unido fue del 0,5%.

PATOGENIA

Aunque se desconoce la causa del SFC, algunos pacientes relacionan la aparición de sus síntomas con un episodio reciente de infección de tipo viral, como la mononucleosis infecciosa (10-12%) (v. cap. 254). Se ha sugerido la posible relación fisiopatológica entre el SFC y la infección debido a que la enfermedad o los comportamientos asociados a la enfermedad provocados por las respuestas inespecíficas o innatas del huésped a las infecciones en general están presentes en el SFC. La aparición de un cuadro tipo SFC después de una mononucleosis infecciosa no se puede predecir por la viremia ni por una respuesta alterada del huésped a la infección por el virus de Epstein-Barr, pero sí se encuentra asociada a la gravedad de la infección primaria. Se ha postulado la posible asociación entre otras infecciones y los síndromes de fatiga postinfecciosos, sobre todo en adultos o adolescentes mayores de 16 años. Aún está por determinar si las infecciones debidas a estos u otros agentes son las causantes de la enfermedad.

Las similitudes entre los síntomas del SFC y los que experimentan los pacientes con enfermedades autoinmunes y otros trastornos inflamatorios han hecho pensar en la presencia de alteraciones primarias del sistema inmunitario en la patogenia del SFC. En los adultos con SFC se han descrito alteraciones inmunológicas (hipogammaglobulinemia o hipergammaglobulinemia, deficiencias de subclases de inmunoglobulinas, cifras elevadas de inmunocomplejos circulantes, un ligero incremento del cociente entre linfocitos colaboradores/supresores, disfunción de los linfocitos citolíticos naturales y disfunción de los monocitos). Estos hallazgos se contradicen en los distintos estudios. Mientras que el grupo de pacientes con SFC parece distinto de los controles sanos, en la mayoría de los estudios los valores de los parámetros inmunológicos no se encuentran fuera de los niveles de referencia.

Se ha sugerido la existencia de cambios en el sistema nervioso autónomo debido a la intolerancia ortostática que experimentan algunos pacientes con SFC. En algunos pacientes con síndrome de fatiga crónica se han observado síndromes de disfunción circulatoria con intolerancia ortostática (IO), como la hipotensión de origen neurológico, la hipotensión ortostática inmediata y el síndrome de taquicardia postural, que podrían contribuir al síndrome. Se desconoce la fisiopatología de estas manifestaciones en adolescentes con SFC, pero, en estados postinfecciosos, podrían estar asociadas a la falta de reposición de líquidos y minerales perdidos durante la infección o a lesiones mediadas inmunológicamente (autoanticuerpos dirigidos contra el sistema nervioso autónomo).

Debido a la semejanza del dolor musculoesquelético generalizado presente en el SFC con el de la fibromialgia (v. cap. 168.3), y a que la fibromialgia y el SFC a menudo se consideran síndromes de solapamiento, tal vez existan también similitudes en su patogenia. Se piensa que el dolor de la fibromialgia está producido por desequilibrios neuroquímicos en el sistema nervioso central. Los cambios neuroquímicos ofrecen otro campo para la investigación de los orígenes del desarrollo y la persistencia del SFC.

Se están estudiando otras hipótesis para explicar la base biológica de este trastorno. Entre ellas se barajan las alteraciones del metabolismo energético (sobre todo su relación con el malestar durante y después del ejercicio físico), del sueño y de la respuesta al estrés, así como los problemas del eje hipotálamo-hipofisario. Es muy difícil comprender el SFC debido a que existe más de un mecanismo fisiopatológico subyacente; al contemplar esta posibilidad, los estudios que se están llevando a cabo en la actualidad intentan estratificar o formar subgrupos de pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas dominantes que expresan los adolescentes, semejantes a los observados en los adultos, son la fatiga y un aumento del nivel de enfermedad tras la actividad física o mental. En los niños más pequeños, que normalmente no describen los síntomas de forma espontánea, el ejercicio induce cambios conductuales que se manifiestan por la falta de la energía habitual. En los adolescentes, la fatiga y el malestar después del ejercicio pueden dar lugar a una reducción en la participación en las actividades escolares y en el tiempo que pasan con los amigos. Son frecuentes los problemas cognitivos y la dificultad de concentración, que se manifiestan por una menor capacidad para seguir el ritmo marcado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

para las tareas y por la obtención de peores notas. Entre los problemas del sueño se encuentran la dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido, la somnolencia diurna, despertarse con frecuencia y los sueños intensos y de apariencia real. Aunque el sueño nocturno no reparador es habitual, no lo es el diagnóstico de trastornos del sueño, como el síndrome de las piernas inquietas o la apnea del sueño. La fatiga puede ir acompañada de mialgias y artralgias que dificultan el sueño. En algunos niños puede aparecer dolor laríngeo y linfadenopatías dolorosas, aunque también pueden formar parte de la enfermedad desencadenante. Los adolescentes suelen referir cefaleas, dolor abdominal, náuseas e hipersensibilidad al tacto y al ruido.

Los pacientes diagnosticados de SFC en las consultas de atención primaria son más propensos a referir una aparición brusca de los síntomas, a menudo como parte de una enfermedad inicial de tipo viral, mientras que, en los estudios poblacionales, los pacientes describen un inicio gradual de la enfermedad. El absentismo escolar es un problema destacado: en un estudio se observó que dos tercios de los adolescentes faltaron más de dos semanas a clase a lo largo de un período de 6 semanas, y un tercio necesitó un tutor a domicilio. A diferencia de la fobia escolar, la inactividad debida al SFC se mantiene durante los fines de semana y las vacaciones, con la misma intensidad que durante los días lectivos.

Aunque la fatiga y los síntomas que la acompañan son subjetivos, sí se puede medir la magnitud del deterioro en cada uno de los componentes mediante cuestionarios orientados al dolor y al rendimiento o, en caso de sospecha de inestabilidad ortostática, mediante un registro sistemático de la frecuencia cardíaca y la presión arterial en posición supina o bipedestación. La fatiga no debe descartarse como un problema menor: se suele manifestar con lasitud, agotamiento profundo, intolerancia al esfuerzo con fatigabilidad fácil y malestar general.

No suele haber hallazgos anómalos en la exploración física, y esto tranquiliza, al tiempo que desconcierta, tanto al médico como al paciente. La presencia de síntomas físicos poco comunes, como palpitaciones torácicas, visión borrosa, parestesias, sequedad ocular y bucal, diarrea, tos, diaforesis nocturna y exantema, debería sugerir un diagnóstico distinto al SFC. La pérdida de peso, como la que se observa en las enfermedades infecciosas o inflamatorias, es infrecuente en el SFC.

DIAGNÓSTICO

No existen signos ni pruebas diagnósticas patognomónicas de este síndrome. El diagnóstico se define clínicamente con una serie de criterios de inclusión y exclusión (fig. 121-1). Estos criterios diagnósticos se pueden aplicar a adultos y adolescentes mayores de 11 años por la necesidad actual de una anamnesis propia del paciente. El criterio de 3 o 6 meses de duración en la definición de caso de SFC no significa que haya que esperar a que se cumpla dicho criterio para intervenir mediante la evaluación y el control de los síntomas.

Resulta difícil diagnosticar el SFC en los niños dada su dificultad para describir sus síntomas y preocupaciones. La anamnesis basada exclusivamente en los padres para el diagnóstico está llena de confusión y no es muy fiable debido a la imprecisión de la información aportada; es más eficaz combinar la información aportada por el niño y por los padres. Es importante documentar el grado de actividad del niño y el agravamiento de los síntomas después de los esfuerzos físicos o mentales. La aparición de cambios en la participación en las actividades de ocio o sociales ayuda a identificar el impacto de la enfermedad sobre la vida cotidiana.

El diagnóstico de SFC sólo se puede realizar tras descartar otras causas médicas y psiquiátricas de cansancio y enfermedad, muchas de ellas tratables. Entre ellas destaca cualquier problema médico que curse con un estado de enfermedad crónica, como el hipotiroidismo no tratado, las alergias respiratorias y/o alimentarias, la apnea del sueño, la narcolepsia, el consumo de drogas, los efectos farmacológicos adversos o la obesidad grave. Se debe aclarar un trastorno médico previamente diagnosticado con una resolución incierta que justifique el agotamiento crónico, como una infección por virus de la hepatitis B o C no resuelta.

Algunas enfermedades, como la fibromialgia y la depresión, comparten síntomas con el SFC, pero no constituyen diagnósticos de exclusión. Hay que tenerlas en cuenta al realizar el diagnóstico diferencial en algunos casos concretos. Existe cierta inquietud sobre la posibilidad de confundir un SFC con ciertos trastornos psiquiátricos fácilmente identificables, pero la evidencia indica que existen diferencias entre la presentación clínica del SFC y la de los trastornos del estado de ánimo/ansiedad. No se debe diagnosticar un SFC en personas con antecedentes de trastorno depresivo mayor y rasgos psicóticos o melancólicos, trastornos afectivos bipolares, esquizofrenia de cualquier tipo, trastornos delirantes de cualquier tipo, demencias de cualquier tipo, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa o adicción al alcohol u otras sustancias tóxicas en los 2 años previos a la aparición del cansancio o de aparición posterior.

Aunque la valoración de cada paciente debe ser individualizada, las pruebas de laboratorio iniciales se deben limitar a las pruebas de cribado para tranquilizarle sobre la ausencia de una enfermedad médica grave (v. fig. 121-1). El resto de pruebas van orientadas a excluir enfermedades médicas susceptibles de tratamiento que se puedan plantear en función de los síntomas o hallazgos físicos detectados en pacientes específicos.

TRATAMIENTO

El tratamiento del SFC consiste en aliviar los síntomas principales y más perjudiciales en cada paciente concreto (fig. 121-1). El criterio diagnóstico de 3-6 meses de duración de la enfermedad no debe hacer que se demore el estudio y el control de los síntomas, ya que el tratamiento puede iniciarse en cuanto el niño o adolescente acude con un cuadro que haga sospechar un SFC. Se pueden tratar los problemas del sueño animando a los padres a adoptar unos buenos hábitos mediante las técnicas comunes de higiene del sueño. Puede ser beneficioso remitir al paciente a un especialista para identificar y tratar los trastornos y las alteraciones del sueño. Una vez descartada la posible relación del dolor con enfermedades específicas, la mejor opción para abordarlo es el tratamiento no farmacológico (v. cap. 62).

Una de las opciones no farmacológicas para controlar el dolor, la terapia cognitivo-conductual (TCC), también puede ayudar a los pacientes a hacer frente al SFC. A través de las explicaciones y de los cambios en la percepción de los orígenes de la enfermedad, la TCC puede ayudar a los pacientes y a sus familias a desarrollar habilidades de afrontamiento y apoyo emocional. Los métodos de afrontamiento perfeccionados permiten a algunos pacientes mejorar su funcionamiento y vivir con la enfermedad. Las comorbilidades psiquiátricas deben tratarse de forma adecuada.

Aunque el objetivo general es ayudar a los pacientes con SFC a tolerar la actividad, los niños con SFC deben evitar los esfuerzos físicos o mentales que puedan agravar los síntomas. El retorno al colegio debe ser gradual, pero sistemático, hasta recuperar una socialización normal. Como alternativa temporal, se puede recurrir a un tutor a domicilio. Los padres pueden colaborar con los profesores y gestores educativos para redefinir los objetivos de la actividad y del rendimiento de los niños con SFC. Ya que el aprendizaje de habilidades sociales durante la infancia es de vital importancia, hay que animar a los pacientes a que acudan a la escuela aunque sea durante períodos cortos, como durante la comida o a las actividades extraescolares preferidas. La permanencia prolongada en cama y la inactividad física perpetúan la inmovilidad y favorecen una mala forma física. Aparte de evitar este mal estado físico, las actividades benefician en otros sentidos a los niños que sufren ciertas enfermedades crónicas; no obstante, se deben evitar los intentos rápidos de movilización, ya que suelen exacerbar los síntomas.

La empatía y el apoyo continuos por parte del médico responsable son esenciales para poder mantener una relación que permita controlar esta enfermedad. Hay que prestar especial atención a la dinámica familiar para identificar y resolver los posibles problemas familiares o los trastornos psiquiátricos que puedan contribuir a la forma en que el niño percibe sus síntomas. Se debe reevaluar al paciente de forma periódica para poder detectar de forma precoz otras causas de la fatiga crónica y otros síntomas, sobre todo si aparecen nuevos síntomas durante este período. No se dispone de datos que indiquen una mejoría de los síntomas o una curación del SFC con suplementos de vitaminas o dietéticos.

PRONÓSTICO

La evolución clínica de este cuadro es muy variable; hay que informar a los pacientes de que experimentarán mejorías y recaídas en sus síntomas. Los niños y adolescentes con SFC parecen tener un mejor pronóstico que los adultos, ya que la evolución suele ser ondulante y se puede produ-

booksmedicos.org

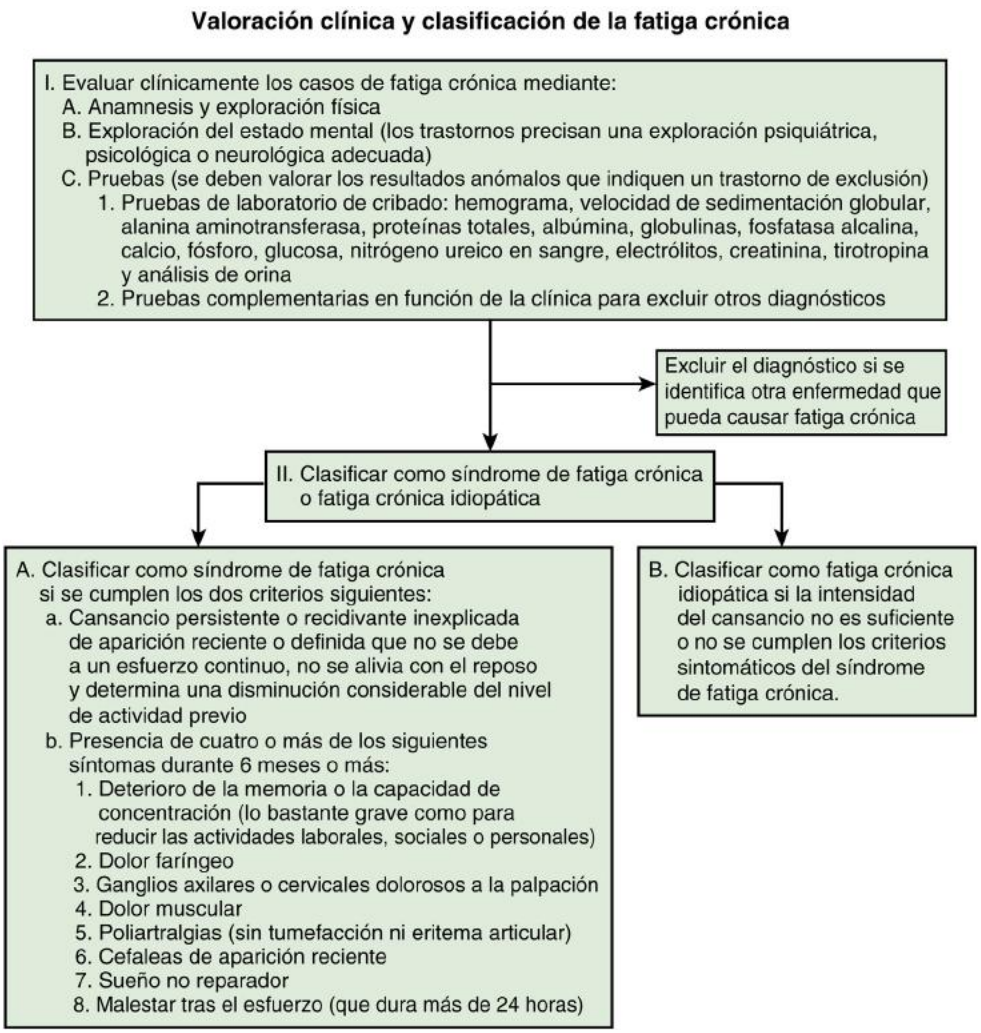

Figura 121-1 Valoración clínica y clasificación de la fatiga crónica inexplicada. Esta definición de caso del síndrome de fatiga crónica fue propuesta en 1988 *(Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM y cols.: Chronic fatigue syndrome: a working case definition; 108:387-389)* y fue modificada y simplificada por un grupo de trabajo internacional en 1994 *(Fukuda K, Straus SE, Hickie I y cols.: The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. 1994.* Ann Intern Med; *121:953-959).*

cir una mejoría sintomática notable o incluso la recuperación completa a los 1-4 años del diagnóstico. Se ha descrito un buen resultado funcional en hasta un 80% de los casos. Los factores de mal pronóstico comprenden la aparición gradual, el absentismo escolar prolongado, un menor nivel socioeconómico, los problemas crónicos de salud en la madre y los trastornos psiquiátricos concurrentes individuales o familiares no tratados. En cuanto a los factores de buen pronóstico, hay que citar el control por parte del paciente de su programa de rehabilitación individual, con un apoyo continuo por parte de los profesionales sanitarios y de los familiares, así como la mejoría de los factores ortostáticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Afari N, Buchwald D: Chronic fatigue syndrome: a review, *Am J Psychiatry* 160:221-236, 2003.

Brouwers FM, van der Werf S, Bleijenberg G, et al: The effect of a polynutrient supplement on fatigue and physical activity of patients with chronic fatigue syndrome: a double-blind randomized controlled trial, *QJM* 95:677-683, 2002.

Cairns R, Hotopf M: A systematic review of describing the prognosis of chronic fatigue syndrome, *Occup Med* 55:20-31, 2005.

Carruthers BM, Jain AK, DeMeirleir KL, et al: Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatments protocols, *J Chronic Fatigue Syndr* 11:7-115, 2003.

Carruthers BM, van de Sande MI, DeMeirleir KL, et al: Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria, *J Intern Med* 270:327-338, 2011.

Chalder T, Deary V, Husain K, et al: Family-focused cognitive behavior therapy versus psycho-education for chronic fatigue syndrome in 11- to 18-year-olds: a randomized controlled treatment trial, *Psychol Med* 40:1269-1279, 2010.

Clauw DJ, Arnold LM, McCarberg BH: The science of fibromyalgia, *Mayo Clin Proc* 86:907-911, 2011.

Crawley E: The epidemiology of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalitis in children, *Arch Dis Child* 99:171-174, 2014.

Crawley E, Sterne JA: Association between school absence and physical function in paediatric chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy, *Arch Dis Child* 94:752-756, 2009.

Crawley EM, Emond AM, Sterne JA: Unidentified chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is a major cause of school absence: surveillance outcomes from school-based clinics, *BMJ Open* 1(2):e000252, 2011, doi: 10.1136/bmjopen-2011-000252.

Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al: From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain, *Nat Rev Neurosci* 9:46-57, 2008.

Davies S, Crawley E: Chronic fatigue syndrome in children aged 11 years old and younger, *Arch Dis Child* 93:419-421, 2008.

Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al: The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study, *Ann Intern Med* 121:953-959, 1994.

Garralda ME, Rangel L: Chronic fatigue syndrome of childhood, Comparative study with emotional disorders, *Eur Child Adolesc Psychiatry* 14:424-430, 2005.

Harrison NA, Brydon L, Walker C, et al: Neural origins of human sickness in interoceptive responses to inflammation, *Biol Psychiatry* 66:415-422, 2009.

Haywood KL, Collin SM, Crawley E: Assessing severity of illness and outcomes of treatment in children with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review of patient-reported outcome measures (PROMs), *Child Care Health Dev* 40(6):806-824, 2014.

Heim C, Nater UM, Maloney E, et al: Childhood trauma and risk for chronic fatigue syndrome: Association with neuroendocrine dysfunction, *Arch Gen Psychiatry* 66:72-80, 2009.

Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al: Dubbo Infection Outcomes Study Group. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study, *BMJ* 333:575, 2006.

Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al: Chronic fatigue syndrome: a working case definition, *Ann Intern Med* 108:387-389, 1988.

Institute of Medicine (IOM): *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness*, Washington, DC, 2015, The National Academies Press.

Jason LA, Jordan K, Miike T, et al: A pediatric case definition for myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome, *J Chronic Fatigue Syndrome* 13:1-44, 2006.

Johnston S, Brenu EW, Staines DR, et al: The adoption of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis case definitions to assess prevalence: a systematic review, *Ann Epidemiol* 23:371-376, 2013.

Katz BZ, Jason LA: Chronic fatigue syndrome following infections in adolescents, *Curr Opin Pediatr* 25:95-102, 2013.

Katz BZ, Shiraishi Y, Mears CJ, et al: Chronic fatigue syndrome after infectious mononucleosis in adolescents, *Pediatrics* 124:189-193, 2009.

Kempke S, Luyten P, Claes S, et al: The prevalence and impact of early childhood trauma in chronic fatigue syndrome, *J Psychiatr Res* 47:664-669, 2013.

Lievesley K, Rimes KA, Chalder T: A review of the predisposing, precipitating and perpetuating factors in chronic fatigue syndrome in children and adolescents, *Clin Psychol Rev* 34:233-248, 2014.

Lloyd S, Chalder T, Rimes KA: Family-focused cognitive behavior therapy versus psycho-education for adolescents with chronic fatigue syndrome: long-term follow-up of an RCT, *Behav Res Ther* 50:719-725, 2012.

Lorusso L, Mikhaylova SV, Capelli E, et al: Immunological aspects of chronic fatigue syndrome, *Autoimmun Rev* 8:287-291, 2009.

May M, Emond A, Crawley E: Phenotypes of chronic fatigue syndrome in children and young people, *Arch Dis Child* 95:245-249, 2010.

National Institute for Health and Clinical Excellence: *Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy); diagnosis and management*, London, 2007, National Institute for Health and Clinical Excellence.

Nijhof SL, Maijer K, Bleijenberg G, et al: Adolescent chronic fatigue syndrome: prevalence, incidence, and morbidity, *Pediatrics* 127:1169-1175, 2011.

Nijhof SL, Priesterbach LP, Bleijenberg G, et al: Functional improvement is accompanied by reduced pain in adolescent chronic fatigue syndrome, *Pain Med* 14:1435-1438, 2013.

Osnes LT, Nakken B, Bodolay E, et al: Assessment of intracellular cytokines and regulatory cells in patients with autoimmune diseases and primary immunodeficiencies—novel tool for diagnostics and patient follow-up, *Autoimmun Rev* 12:967-971, 2013.

Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, et al: Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution, *BMC Health Serv Res* 3:25, 2003.

Rimes KA, Goodman R, Hotopf M, et al: Incidence, prognosis, and risk factors for fatigue and chronic fatigue syndrome in adolescents: A prospective community study, *Pediatrics* 119:e603-e609, 2007.

Rowe PC, Barron DF, Calkins H, et al: Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome, *J Pediatr* 135:494-499, 1999.

Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, et al: A report-chronic syndrome: guidelines for research, *J R Soc Med* 84:118-121, 1991.

Sulheim D, Hurum H, Helland IB, et al: Adolescent chronic fatigue syndrome; a follow-up study displays concurrent improvement of circulatory abnormalities and clinical symptoms, *Biopsychosoc Med* 6:10, 2012.

Van Cauwenbergh D, De Kooning M, Ickmans K, et al: How to exercise people with chronic fatigue syndrome: evidence-based practice guidelines, *Eur J Clin Invest* 42:1136-1144, 2012.

White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al: Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behavior therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomized trial, *Lancet* 377:823-836, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Inmunología

PARTE XIV

Sección 1

Evaluación del sistema inmunitario

Capítulo 122

Evaluación de una sospecha de inmunodeficiencia

Rebecca H. Buckley

Las infecciones o fiebres recidivantes en los niños constituyen uno de los dilemas clínicos más frecuentes para el médico de familia. Una razón importante para esta aparente elevada frecuencia de infecciones recidivantes en los niños es la exposición repetida a los microorganismos infecciosos frecuentes y habitualmente benignos en las guarderías y establecimientos grupales.

Los médicos de atención primaria deben mantener un elevado índice de sospecha si quieren diagnosticar defectos del sistema inmunitario con la suficiente anticipación como para poder instituir un tratamiento adecuado antes de que aparezcan lesiones irreversibles. El diagnóstico es difícil, porque hasta hace poco las inmunodeficiencias primarias no se habían detectado en ningún momento de la vida en ningún lugar del mundo, y la mayoría de los afectados no tiene manifestaciones físicas anómalas. El estudio de cribado de la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG; linfopenia de linfocitos T) es parte de los programas de cribado del recién nacido en 21 estados de Estados Unidos actualmente; esperamos que finalmente se realice en toda la nación. Ahora también se está intentando que se realice en Europa. El uso amplio de antibióticos puede enmascarar la presentación clásica de muchas enfermedades por inmunodeficiencias primarias. La evaluación de la función inmunitaria debe iniciarse en lactantes o niños con manifestaciones clínicas de un trastorno inmunitario específico o con antecedentes familiares positivos de muerte infantil temprana o un trastorno de inmunodeficiencia desconocido, infecciones recidivantes, crónicas o inusuales, como: 1) 1 o más infecciones bacterianas graves (septicemia, meningitis), 2) 2 o más infecciones bacterianas graves respiratorias o de otro tipo demostradas (celulitis, abscesos, otitis media supurada, neumonía, linfadenitis) en 1 año, 3) infecciones graves en zonas inusuales (absceso hepático, cerebral), 4) infecciones por microorganismos patógenos inusuales *(Pneumocystis jirovecii, Aspergillus, Serratia marcescens, Nocardia, Burkholderia cepacia)* y 5) infecciones por microorganismos patógenos frecuentes en la infancia pero con una gravedad inusual (tabla 122-1). Pistas adicionales de la presencia de una inmunodeficiencia son: retraso del crecimiento con o sin diarrea crónica, infecciones persistentes tras recibir vacunas de microorganismos vivos y moniliasis oral o cutánea crónica. En las tablas 122-2 y 122-3 se pueden observar ciertas manifestaciones clínicas que indican síndromes por inmunodeficiencia.

Los niños con defectos en la producción de anticuerpos, las células fagocitarias o las proteínas del complemento sufren infecciones recidivantes por bacterias encapsuladas y pueden crecer y desarrollarse normalmente a pesar de sus infecciones recidivantes, a no ser que presenten bronquiectasias por infecciones bacterianas respiratorias inferiores repetidas o sufran infecciones persistentes por enterovirus del sistema nervioso central. Los pacientes que sólo presentan infecciones víricas benignas repetidas (con la excepción de las infecciones persistentes por enterovirus) no suelen sufrir una inmunodeficiencia. Por el contrario, los pacientes con deficiencias en la función del linfocito T suelen sufrir infecciones oportunistas o enfermedades graves por virus frecuentes al principio de la vida y presentan retraso o estancamiento pondoestatural (tabla 122-4).

La evaluación inicial de la competencia inmunitaria comprende una anamnesis completa, una exploración física y el estudio de los antecedentes familiares (tabla 122-5). La mayoría de los defectos inmunitarios pueden excluirse con un mínimo coste eligiendo de forma adecuada las pruebas de detección selectiva, que deben ser muy informativas, fiables y rentables (tabla 122-6 y fig. 122-1). Las más rentables de estas pruebas son el hemograma completo (HC), el recuento diferencial manual y la velocidad de sedimentación globular. Si la velocidad de sedimentación globular es normal resulta improbable que exista una infección bacteriana o micótica crónica. Si el recuento de neutrófilos del niño aparece elevado de forma persistente sin ningún signo de infección debe sospecharse una deficiencia en la adhesión leucocitaria. Si el recuento absoluto de neutrófilos es normal se excluyen tanto la neutropenia adquirida y congénita como los defectos de adhesión leucocitaria. Si el recuento de linfocitos es normal no parece probable que el paciente tenga un defecto grave del linfocito T, porque los linfocitos T constituyen normalmente el 70% de los linfocitos circulantes y su falta provoca una linfopenia llamativa. Los recuentos normales de linfocitos son más elevados en los niños pequeños que en épocas posteriores de la vida (fig. 122-2). El conocimiento de los valores normales de los recuentos absolutos de los linfocitos a diferentes edades en la lactancia y la infancia es crucial para detectar defectos de los linfocitos T. A los 9 meses (una edad en la que es probable que los lactantes afectados por una inmunodeficiencia grave de linfocitos T presenten síntomas) el límite inferior de normalidad es de 4.500 linfocitos/mm^3. La falta de cuerpos de Howell-Jolly o punteado eritrocitario en el estudio microscópico de los eritrocitos excluye la asplenia congénita. El recuento y tamaño normales de las plaquetas excluyen el síndrome de Wiskott-Aldrich. Si se hubiera realizado un cribado en el recién nacido de la linfopenia de linfocitos T en todos los lactantes podría haberse detectado la IDCG en el nacimiento, y en ese mismo momento se podría administrar un tratamiento sustitutivo inmunitario que salvaría la vida a todos los lactantes afectados poco después del nacimiento y antes de que se infecten.

Los pacientes con anomalías en cualquiera de las pruebas de detección selectiva deben caracterizarse al máximo posible antes de comenzar cualquier tratamiento inmunológico, a no ser que haya una enfermedad que ponga en peligro su vida (tabla 122-7). Algunas «anomalías» pueden ser artefactos de laboratorio y, por el contrario, un diagnóstico aparentemente claro puede constituir un trastorno mucho más complejo. En los pacientes con infecciones bacterianas recidivantes o inusuales está indicada la evaluación de los linfocitos T y de la función de la célula fagocítica aunque los resultados de las pruebas de detección selectiva iniciales, incluidos el hemograma y el recuento diferencial manual, las inmunoglobulinas y el CH_{50}, sean normales.

Debido a la falta de cribado se desconoce la verdadera incidencia y prevalencia de las enfermedades por inmunodeficiencias primarias, aunque la incidencia se ha calculado en 1:10.000 nacimientos (tabla 122-8). Si fuera cierta, esta cifra es superior a la de algunos trastornos que se incluyen en el programa de cribado metabólico del recién nacido (en la fenilcetonuria es de 1:16.000) (v. cap. 85.1). Se han identificado alrededor del 80% de los genes mutados que producen la mayoría de las 220 enfermedades por inmunodeficiencias primarias conocidas. Esta información es crucial para el consejo genético y podría usarse en el futuro para el cribado neonatal. El cribado neonatal o infantil tendría un gran valor para poder iniciar el tratamiento adecuado antes de que surja la infección; es probable que muchos de los pacientes afectados fallezcan antes de que se les proporcione un diagnóstico.

LINFOCITOS B

La producción de anticuerpos por los linfocitos B es fácil de evaluar midiendo las concentraciones séricas de inmunoglobulinas y determinando los títulos de anticuerpos frente a antígenos proteínicos o polisacáridos.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Tabla 122-1 Predisposición a infecciones específicas en los seres humanos

MICROORGANISMO PATÓGENO	PRESENTACIÓN	GEN/REGIÓN CROMOSÓMICA AFECTADA	DEFECTO FUNCIONAL	NOTAS
BACTERIAS				
Streptococcus pneumoniae	Enfermedad invasora	*IRAK-4, MyD88*	Menor producción de citocinas inflamatorias tras estímulo de TLR	También sensible a otras bacterias piógenas como *Staphylococcus aureus*
Neisseria	Enfermedad invasora	Componentes de MAC (C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9)	Deficiencia de MAC	
	Enfermedad invasora, mal pronóstico	*PFC*	Deficiencia de properdina	
Micobacterias	PMEM	*IL12B, IL12RB1, IKBKG*	Menor respuesta de IFN-γ a IL-12, IL-23	También sensible a infecciones por *Salmonella typhi*
		IFNGR1, IFNGR2, STAT1	Menor respuesta celular a IFN-γ	
Mycobacterium leprae	Lepra	*PARK2*	Desconocido	Posible disfunción de E3-ubicuitina ligasa
		LTA	Desconocido	
VIRUS				
Herpes simple (tipo 1)	Encefalitis por herpes simple	*UNC93B1, TLR3* *STATI*	Menor producción de IFN del tipo 1	La deficiencia de STAT1 y NEMO también predispone a las infecciones por el VHS, entre otras infecciones
Virus de Epstein-Barr	LPX	*SH2DIA* *XIAP/BIRC4*	Deficiencia de SAP Deficiencia de XIAP	Mononucleosis fulminante, trastornos linfoproliferativos malignos y no malignos, disgammaglobulinemia, autoinmunidad
Virus del papiloma humano	Epidermodisplasia verruciforme WHIM	*EVER1/TMC6* *EVER2/TMC8* *CXCR4*	Deficiencia de EVER1 Deficiencia de EVER2 CXCR4 truncado	Movilización alterada del neutrófilo, linfopenia T, infecciones respiratorias bacterianas recurrentes, afectación crónica cutánea y genital por virus del papiloma
PARÁSITOS				
Plasmodium falciparum	Episodios febriles palúdicos	10p15	Desconocido	Estudios de ligamiento
	Paludismo grave	*GNAS*	Desconocido	Estudios de asociación de SNP
	Paludismo grave	*IFNR1*	Desconocido	Estudios de asociación de SNP
Schistosoma mansoni	Infección intensa	5q311-q33	Desconocido	
	Fibrosis hepática	6q22-q23, *IFNR1*	Desconocido	
Leishmania donovani	Leishmaniasis visceral (kala-azar)	22q12, 2q35 *(NRAMP1)*	Desconocido	
LEVADURAS				
Candida	APECED, candidiasis crónica	*Aire, STATI, CARD9*	Desconocido	APS-1, candidiasis crónica, hipertiroidismo crónico, enfermedad de Addison
Dermatosis profunda	Invasión de tejido	*CARD9*	Desconocido	Autosómico recesivo

APECED, autoinmunitaria, poliendocrinopatía, candidiasis, distrofia ectodérmica; IFN, interferón; IL, interleucina; LPX, enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X; MAC, complejo de ataque de la membrana; PMEM, predisposición mendeliana a enfermedades por micobacterias NEMO, modulador esencial del factor nuclear kappa B; SAP, proteína asociada a SLAM; SNP, polimorfismo de un solo nucleótido; TLR, receptor tipo Toll; VHS, virus del herpes simple; WHIM, verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y síndrome de mielocatexis; XIAP, inhibidor de la apoptosis ligado al X.

Modificada de Pessach I, Walter J, Notarangelo LD: Recent advances in primary immunodeficiencies: identification of novel genetic defects and unanticipated phenotypes. Pediatr Res *65:3R-12R, 2009.*

Una sencilla prueba de cribado de los defectos de los linfocitos B es la medida de la inmunoglobulina (Ig) A sérica. Si la concentración de IgA es normal se excluye un déficit selectivo de IgA, que es el defecto más común de los linfocitos B, así como la mayoría de los tipos permanentes de hipogammaglobulinemia, ya que la IgA suele ser muy baja o estar ausente en estos trastornos. Si la IgA está reducida deben medirse la IgG y la IgM. Los pacientes que reciben corticoides o que presentan estados de pérdida de proteínas (síndrome nefrótico, enteropatía con pérdida de proteínas) tienen a menudo concentraciones séricas bajas de IgG, pero producen anticuerpos de manera normal. Por ello, si las inmunoglobulinas son bajas es crucial antes de comenzar el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas medir los títulos de anticuerpos frente a antígenos específicos para determinar si las concentraciones de inmunoglobulina son bajas debido a una síntesis inadecuada de anticuerpos o a una pérdida de proteínas. Los títulos de anticuerpos no son interpretables después de que el paciente ha recibido una transfusión sanguínea, plasma fresco congelado o inmunoglobulina intravenosa, que contienen anticuerpos procedentes de un mínimo de 10.000 donantes.

Una prueba útil de la función del linfocito B es determinar la presencia y el título de **isohemaglutininas,** o anticuerpos naturales frente a los antígenos polisacáridos de los hematíes de los tipos A y B. Esta prueba mide sobre todo los anticuerpos IgM. Las isohemaglutininas pueden faltar normalmente en el primero o 2 primeros años de vida, y siempre faltan si el paciente tiene el tipo sanguíneo AB.

Como la mayoría de los lactantes y niños están vacunados con difteria-tétanos-tos ferina, *Haemophilus influenzae* conjugado del tipo b y vacunas de conjugados neumocócicos, a menudo tiene carácter informativo estudiar la presencia de anticuerpos específicos frente a la difteria, el tétanos, el fosfato de polirribosa de *H. influenzae* y los antígenos neumocócicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 122-2 Patrones clínicos característicos en algunas enfermedades por inmunodeficiencias primarias

MANIFESTACIONES	DIAGNÓSTICO
EN RECIÉN NACIDOS Y LACTANTES PEQUEÑOS (0-6 MESES)	
Hipocalcemia, cara y pabellones auriculares inusuales, cardiopatía	Anomalía de DiGeorge
Desprendimiento tardío del cordón umbilical, leucocitosis, infecciones recurrentes	Defecto de la adhesión del leucocito
Candidiasis oral persistente, retraso del crecimiento, neumonía, diarrea	Inmunodeficiencia combinada grave
Heces sanguinolentas, otorrea, eczema atópico	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neutropenia, infecciones recurrentes	Síndrome de hiper-IgM ligado al X
EN LACTANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS (6 MESES-5 AÑOS)	
Mononucleosis infecciosa progresiva grave	Síndrome linfoproliferativo ligado al X
Abscesos estafilocócicos recurrentes, neumonía estafilocócica con formación de neumatoceles, cara tosca, dermatitis pruriginosa	Síndrome de hiper-IgE
Candidiasis oral, distrofia ungueal, endocrinopatías	Candidiasis mucocutánea crónica
Estatura corta, pelo fino, varicela grave	Hipoplasia de cartílago y pelo con enanismo de miembros cortos
Albinismo oculocutáneo, infección recurrente	Síndrome de Chédiak-Higashi
Abscesos, linfadenopatía supurativa, obstrucción en salida antral, neumonía, osteomielitis	Enfermedad granulomatosa crónica
EN NIÑOS MAYORES (MAYORES DE 5 AÑOS) Y ADULTOS	
Dermatomiositis progresiva con encefalitis crónica por enterovirus	Agammaglobulinemia ligada al X
Infecciones sinopulmonares, deterioro neurológico, telangiectasias	Ataxia-telangiectasia
Meningitis recurrente por neisserias	Deficiencia de C6, C7 o C8
Infecciones sinopulmonares, esplenomegalia, autoinmunidad, malabsorción	Inmunodeficiencia variable común

Ig, inmunoglobulina.
Modificada de Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA: Immunologic disorders in infants and children, *5.ª ed., Filadelfia, 2004, WB/Saunders.*

Tabla 122-3 Manifestaciones clínicas frecuentes de las inmunodeficiencias

Presentes habitualmente	Infecciones respiratorias superiores recurrentes Infecciones bacterianas graves Infecciones persistentes con respuesta incompleta o nula al tratamiento Escasez de ganglios linfáticos y amígdalas
Presentes a menudo	Sinusitis o mastoiditis persistentes (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus, Pneumocystis jirovecii, Staphylococcus aureus,* especies de *Pseudomonas*) Bronquitis o neumonía recurrente Detención o retraso del crecimiento en lactantes o niños; pérdida de peso en adultos Fiebre intermitente Infección por microorganismos inusuales Lesiones cutáneas: exantema, seborrea, pioderma, abscesos necrosados, alopecia, eczema, telangiectasias Candidiasis oral recalcitrante Diarrea y malabsorción Hipoacusia causada por otitis crónica Conjuntivitis crónica Artralgias o artritis Bronquiectasias Signos de autoinmunidad, especialmente trombocitopenia o anemia hemolítica autoinmunitarias Alteraciones sanguíneas: anemia aplásica, anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia Intervención quirúrgica anterior, biopsia
Presentes ocasionalmente	Linfadenopatía Hepatoesplenomegalia Enfermedad vírica grave (p. ej., VEB, CMV, adenovirus, varicela, herpes simple) Encefalitis crónica Meningitis recurrente Infecciones profundas: celulitis, osteomielitis, abscesos orgánicos Enfermedad digestiva crónica, infecciones, hiperplasia linfática, síndrome similar al esprúe, enfermedad intestinal inflamatoria atípica Enfermedades autoinmunitarias como trombocitopenia autoinmunitaria, anemia hemolítica, enfermedades reumatológicas, alopecia, tiroiditis, anemia perniciosa Pioderma gangrenoso Reacción adversa a vacunas Desprendimiento tardío del cordón umbilical Estomatitis o peritonitis crónicas

CMV, citomegalovirus; VEB, virus de Epstein-Barr.
Modificada de Goldman L, Ausiello D: Cecil textbook of medicine, *22.ª ed., Filadelfia, 2004, Saunders, pág. 1598.*

Si los títulos son bajos, la medida de los anticuerpos frente a los toxoides tetánico o diftérico antes de pasadas 2 semanas de una dosis de recuerdo infantil de difteria-tétanos-tos ferina o tétanos-difteria es útil para evaluar la capacidad de formar anticuerpos IgG frente a antígenos proteínicos. Para evaluar la capacidad del paciente de responder a antígenos polisacáridos pueden medirse anticuerpos antineumocócicos antes de pasadas 3 semanas de la vacunación con 23-valentes no conjugadas de polisacárido neumocócico en pacientes de 2-3 años o mayores. Los anticuerpos detectados en estas pruebas son el isotipo IgG. Estos estudios de anticuerpos pueden realizarse en diferentes laboratorios, pero es importante elegir uno fiable y usar el mismo laboratorio para los títulos previos y posteriores a la vacunación. En los niños mayores de 2 años con títulos bajos de anticuerpos antineumocócicos después de la vacunación de la vacuna de polisacárido neumocócico es útil administrar dos veces una dosis de recuerdo con vacuna de conjugado neumocócico, separadas entre sí 1 mes, antes de dar una vacuna de polisacárido neumocócico 1 mes después y medir los títulos de anticuerpos 3 semanas después. Los pacientes con defectos significativos o permanentes de los linfocitos B no producen anticuerpos IgG ni IgM normalmente. Si los resultados de estas pruebas son normales y las inmunoglobulinas siguen siendo bajas deben realizarse estudios para evaluar una posible pérdida de inmunoglobulinas por la vía urinaria o el tubo digestivo (síndrome nefrótico, enteropatías con pérdida de proteínas, linfangiectasia intestinal). Las concentraciones séricas muy altas de una o más clases de inmunoglobulinas hacen pensar en una infección por el VIH, una enfermedad granulomatosa crónica, inflamación crónica o un síndrome linfoproliferativo autoinmunitario.

La medida de las subclases de IgG es raramente útil para evaluar la función inmunitaria en los niños con infecciones recidivantes. Resulta difícil saber el significado biológico de las diferentes deficiencias leves a moderadas de las subclases de IgG, sobre todo cuando se han descrito ausencias totales de IgG_1, IgG_2, IgG_4, IgA_1 o de combinaciones de ellas en sujetos completamente asintomáticos debido a eliminaciones génicas de cadenas pesadas de inmunoglobulinas. Muchos niños sanos que tienen concentraciones bajas de IgG_2 responden de forma normal a los antígenos polisacáridos cuando se les vacuna. Cuando se estudió con profundidad a niños con concentraciones bajas de la subclase IgG_2

booksmedicos.org

Tabla 122-4 Manifestaciones características de las enfermedades por inmunodeficiencia primaria

CARACTERÍSTICA	DEFECTO PREDOMINANTE DE LINFOCITO T	DEFECTO PREDOMINANTE DE LINFOCITO B	DEFECTO DE GRANULOCITOS	DEFECTO DEL COMPLEMENTO
Edad al comienzo de la infección	Comienzo temprano, habitualmente a los 2-6 meses de edad	Comienzo después de reducción de anticuerpos maternos, habitualmente pasados los 5-7 meses de edad, infancia tardía a fase adulta	Comienzo temprano	Comienzo a cualquier edad
Microorganismos patógenos específicos	Bacterias: bacterias grampositivas y gramnegativas y micobacterias frecuentes	Bacterias: neumococos, estreptococos, estafilococos, *Haemophilus, Campylobacter, Mycoplasma*	Bacterias: estafilococos, *Pseudomonas, Serratia, Klebsiella, Salmonella*	Bacterias: neumococos, *Neisseria*
	Virus: CMV, VEB, adenovirus, parainfluenza 3, varicela, enterovirus	Virus: enterovirus*		
	Hongos: *Candida* y *Pneumocystis jirovecii*	Hongos y parásitos: giardia, criptosporidios	Hongos y parásitos: *Candida, Nocardia, Aspergillus*	
Órganos afectados	Candidiasis mucocutánea extensa, pulmones, detención del crecimiento, diarrea prolongada	Infecciones sinopulmonares recurrentes, síntomas digestivos crónicos, malabsorción, artritis, meningoencefalitis por enterovirus*	Piel: abscesos, impétigo, celulitis Ganglios linfáticos: adenitis supurativa Cavidad oral: gingivitis, úlceras bucales Órganos internos: abscesos, osteomielitis	Infecciones: meningitis, artritis, septicemia, infecciones sinopulmonares recurrentes
Manifestaciones especiales	Enfermedad de injerto contra huésped causada por linfocitos T maternos o transfusión de sangre no irradiada BCG o varicela diseminadas tras vacunación Tetania hipocalcémica en lactancia†	Autoinmunidad Neoplasia maligna linforreticular: linfoma, timoma Poliomielitis paralítica tras vacunación	Unión prolongada del cordón umbilical, mala curación de las heridas	Trastornos autoinmunitarios: LES, vasculitis, dermatomiositis, esclerodermia, glomerulonefritis, angioedema

*Agammaglobulinemia ligada al X.
†Anomalía de DiGeorge.
BCG, bacilo de Calmette-Guérin; CMV, citomegalovirus; LES, lupus eritematoso sistémico; VEB, virus de Epstein-Barr.
Modificada de Woroniecka M, Ballow M: Office evaluation of children with recurrent infection. Pediatr Clin North Am *47:1211-1224, 2000.*

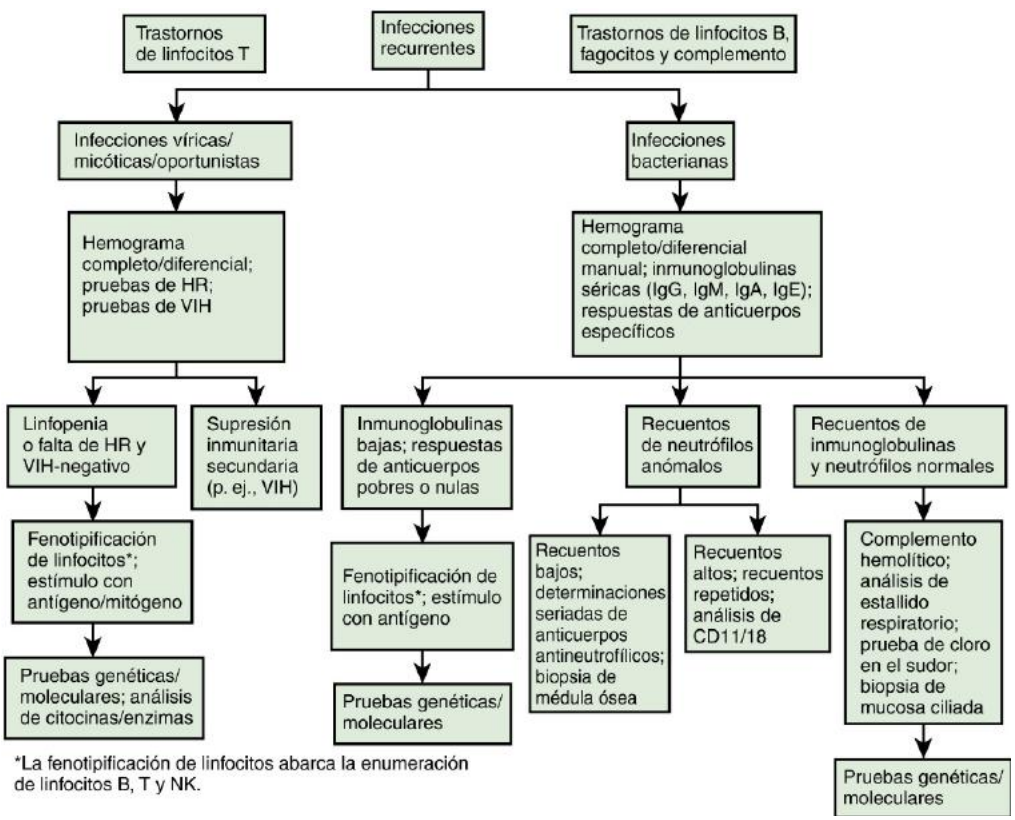

Figura 122-1 Algoritmo de pruebas diagnósticas para las enfermedades por inmunodeficiencias primarias. *HR,* hipersensibilidad retardada. *(De Lindegren ML, Kobrynski L, Rasmussen SA: Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders.* MMWR Recomm Rep *53[RR-1]:1-29, 2004.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 122-5 Características físicas especiales asociadas a las enfermedades por inmunodeficiencia

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	TRASTORNOS
CUTÁNEAS	
Eczema	Síndrome de Wiskott-Aldrich, IPEX, síndromes de hipergammaglobulinemia E, síndromes con hipereosinofilia, deficiencia de IgA
Pelo escaso o hipopigmentado	Hipoplasia de pelo y cartílago, síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Griscelli
Telangiectasias oculares	Ataxia-telangiectasia
Albinismo oculocutáneo	Síndrome de Chédiak-Higashi
Dermatitis grave	Síndrome de Omenn
Eritrodermia	Síndrome de Omenn, IDCG, enfermedad de injerto contra huésped, síndrome de Comel-Netherton
Abscesos recurrentes con neumatoceles pulmonares	Síndrome de hiper-IgE
Granulomas recurrentes en órganos o abscesos, en especial en pulmón, hígado o recto	Enfermedad granulomatosa crónica
Abscesos o celulitis recurrentes	Enfermedad granulomatosa crónica, síndrome de hiper-IgE, defecto de adhesión del leucocito
Granulomas cutáneos	Telangiectasia atáxica, IDCG, IDCV, deficiencia de RAG
Úlceras orales	Enfermedad granulomatosa crónica, IDCG, neutropenia congénita
Periodontitis, gingivitis, estomatitis	Defectos del neutrófilo
Candidiasis oral o ungueal	Defectos de linfocitos T, defectos combinados (IDCV); candidiasis mucocutánea; síndromes de hiper-IgE; deficiencias de IL-12, IL-17, IL-23; deficiencia de *CARD9;* deficiencia de *STATI*
Vitíligo	Defectos de linfocitos B, candidiasis mucocutánea
Alopecia	Defectos de linfocitos B, candidiasis mucocutánea
Conjuntivitis crónica	Defectos de linfocitos B
EXTREMIDADES	
Acropaquias	Enfermedad pulmonar crónica debida a defectos de anticuerpos
Artritis	Defectos de anticuerpos, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiper-IgM
ENDOCRINOLÓGICAS	
Hipoparatiroidismo	Síndrome de DiGeorge, candidiasis mucocutánea
Endocrinopatías (autoinmunitarias)	Candidiasis mucocutánea
Diabetes, hipotiroidismo	IPEX y síndromes de tipo IPEX
Deficiencia de hormona de crecimiento	Agammaglobulinemia ligada al X
Disgenesia gonadal	Candidiasis mucocutánea
SANGUÍNEAS	
Anemia hemolítica	Defectos de linfocitos B y T, SLPA
Trombocitopenia, plaquetas pequeñas	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Neutropenia	Síndrome de hiper-IgM, variante de Wiskott-Aldrich, enfermedad granulomatosa crónica
Trombocitopenia inmunitaria	Defectos de linfocitos B, SLPA
ESQUELÉTICAS	
Enanismo de miembros cortos	Enanismo de miembros cortos con defectos de linfocitos T o B
Displasia ósea	Deficiencias de ADA, hipoplasia de cartílago y hueso

ADA, adenosina-desaminasa; EICH, enfermedad de injerto contra huésped; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; IDVC, inmunodeficiencia variable común; Ig, inmunoglobulina; IPEX, disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía ligadas al X; SLPA, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario.
De Goldman L, Ausiello D: Cecil textbook of medicine, *22.ª ed., Filadelfia, 2004, Saunders, pág. 1599.*

Tabla 122-6 Pruebas inmunológicas de cribado iniciales del niño con infecciones recurrentes

HEMOGRAMA COMPLETO, RECUENTO MANUAL DIFERENCIAL Y VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN
Recuento absoluto de linfocitos (un resultado normal [cap. 727] excluye un defecto de linfocitos T)
Recuento absoluto de neutrófilos (un resultado normal [cap. 727] excluye una neutropenia congénita o adquirida y [habitualmente] las dos formas de deficiencia de la adhesión del leucocito, en las que hay cifras elevadas incluso entre las infecciones)
Recuento de plaquetas (un resultado normal excluye un síndrome de Wiskott-Aldrich)
Cuerpos de Howell-Jolly (su falta excluye la asplenia)
Velocidad de sedimentación globular (un resultado normal indica la improbabilidad de una infección bacteriana o micótica crónica)
PRUEBAS DE CRIBADO DE DEFECTOS DE LINFOCITO B
Medida de inmunoglobulina (Ig) A; si anómala, medida de IgG e IgM
Isohemaglutininas
Títulos de anticuerpos frente a sustancias del grupo sanguíneo, tétanos, difteria, *Haemophilus influenzae* y neumococo
PRUEBAS DE CRIBADO DE DEFECTOS DE LINFOCITO T
Recuento absoluto de linfocitos (un resultado normal indica la improbabilidad de un defecto de linfocitos T)
Citometría de flujo para examinar la presencia de linfocitos T vírgenes (linfocitos CD3+ CD45RA+)
PRUEBAS DE CRIBADO DE DEFECTOS DE CÉLULAS FAGOCÍTICAS
Recuento absoluto de neutrófilos
Análisis de estallido respiratorio
PRUEBAS DE CRIBADO DE DEFECTOS DEL COMPLEMENTO
CH_{50}

booksmedicos.org

e infecciones frecuentes se vio que tenían una disfunción inmunitaria más amplia, incluidas malas respuestas a antígenos proteínicos, lo que indica que pueden estar en una fase intermedia hacia el desarrollo de la **inmunodeficiencia variable común (IDVC).** Sólo cuando se detectan déficits profundos de anticuerpos, a pesar de concentraciones normales de inmunoglobulinas, resultan útiles en ocasiones las medidas de las subclases de IgG. Los niños que carecen por completo de IgG_2 suelen ser incapaces de producir anticuerpos frente a antígenos polisacáridos, aunque esto también puede encontrarse en sujetos con concentraciones normales de IgG_2. Por consiguiente, las medidas de los anticuerpos específicos son mucho más rentables que las determinaciones de las subclases de IgG.

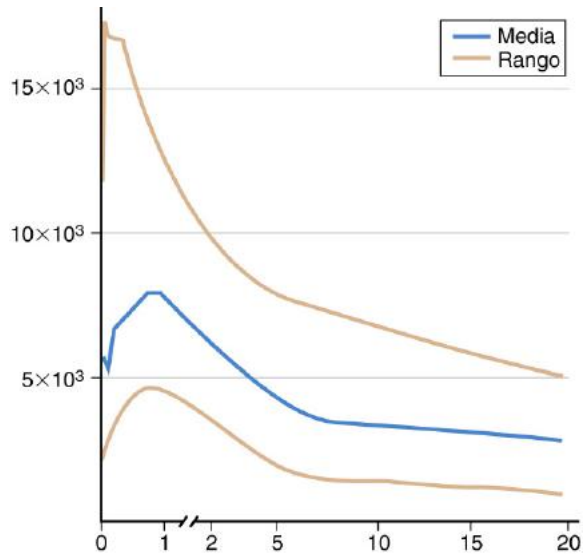

Figura 122-2 Número absoluto de linfocitos en sujetos normales durante la maduración. *(Gráfica de datos tomados de Altman PL:* Blood and other body fluids. *Prepared under the auspices of the Committee on Biological Handbooks. Washington, DC, 1961, Federation of American Societies for Experimental Biology.)*

A los pacientes que tienen **agammaglobulinemia** se les deben contar los linfocitos B sanguíneos mediante **citometría de flujo** utilizando anticuerpos monoclonales frente a antígenos CD específicos del linfocito B, habitualmente CD19 o CD20. Por lo general, alrededor del 8-10% de los linfocitos circulantes son linfocitos B. Estas células faltan en la agammaglobulinemia ligada al X (ALX) y en distintas enfermedades autosómicas recesivas muy inusuales, pero están presentes en la IDVC, el déficit de IgA y los síndromes con hipergammaglobulinemia M. Esta distinción es importante porque los niños con hipogammaglobulinemia por ALX e IDVC pueden tener diferentes problemas clínicos y los dos trastornos implican claramente patrones de herencia diferentes. Los pacientes con ALX presentan una mayor susceptibilidad a sufrir infecciones persistentes por enterovirus, mientras que los que padecen IDVC tienen más problemas relacionados con las enfermedades autoinmunitarias y la hiperplasia linfoide. Las pruebas moleculares para la ALX y otros defectos de los linfocitos B (cap. 124.1) están indicadas en casos de pacientes que carecen de antecedentes familiares para ayudar a hacer el consejo genético.

LINFOCITOS T

Los linfocitos T y las subpoblaciones de estos linfocitos pueden contarse mediante **citometría de flujo** utilizando anticuerpos monoclonales conjugados con pigmentos que reconocen antígenos CD presentes en los linfocitos T (es decir, el CD2, el CD3, el CD4 y el CD8). Ésta es una prueba particularmente importante que debe realizarse en cualquier lactante linfopénico, porque los linfocitos T CD3+ suelen constituir el 70% de los linfocitos periféricos. En lo que se refiere al tipo molecular, los lactantes con IDCG son incapaces de producir linfocitos T, de manera que son linfopénicos en el momento del nacimiento. La citometría de flujo en los lactantes con sospecha de IDCG también debe incluir anticuerpos monoclonales frente a los linfocitos T vírgenes (CD45RA) y memoria (CD45RO).

Tabla 122-7 Pruebas de laboratorio en inmunodeficiencia

PRUEBAS DE CRIBADO	PRUEBAS AVANZADAS	PRUEBAS DE INVESTIGACIÓN O ESPECIALES
DEFICIENCIA DE LINFOCITO B		
Concentraciones de IgG, IgM, IgA e IgE	Número de linfocitos B (CD19 o CD20)	Fenotipificación avanzada de linfocitos B
Títulos de isohemaglutinina		Biopsias (p. ej., ganglios linfáticos)
Respuesta de Ac a antígenos de vacunas (p. ej., tétanos, difteria, neumococos, *Haemophilus influenzae*)	Respuestas de Ac a vacunas de refuerzo o vacunas nuevas	Respuesta de Ac a antígenos especiales (p. ej., bacteriófago φX174), análisis de mutación
DEFICIENCIAS DE LINFOCITO T		
Recuento de linfocitos	Número de subgrupos de linfocitos T (CD3, CD4, CD8)	Citometría de flujo avanzada
Radiografía de tórax para estudio de tamaño del timo*	Respuesta proliferativa a mitógenos, antígenos, células alógenas	Análisis enzimáticos (p. ej., ADA, PNP)
		Pruebas de imagen del timo
Pruebas cutáneas retardadas (p. ej., *Candida*, toxoide tetánico)	Tipificación del HLA	Análisis de mutación
	Análisis cromosómico	Estudios de activación de linfocitos T
		Estudios de apoptosis
		Biopsias
DEFICIENCIA DE FAGOCITOS		
Recuento y forma de leucocitos	Análisis de moléculas de adhesión (p. ej., CD11b/CD18, ligando de selectina)	Análisis de mutación
Análisis de estallido respiratorio	Análisis de mutación	Análisis de enzimas (p. ej., MPO, G6PD, NADPH-oxidasa)
DEFICIENCIA DEL COMPLEMENTO		
Actividad CH_{50}	AH50, actividad	
Concentración de C3	Análisis de componentes	
Concentración de C4	Análisis de activación (p. ej., C3a, C4a, C4d, C5a)	

*Solo en lactantes.

Ac, anticuerpo; ADA, adenosina-desaminasa; C, complemento; CH, complemento hemolítico; G6PD, glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; HLA, antígeno leucocitario humano; Ig, inmunoglobulina; MPO, mieloperoxidasa; NADPH, fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina; PNP, fosforilasa de nucleósido purínico; φX, antígeno de fago.

Modificada de Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA: Immunologic disorders in infants and children, *5.ª ed., Filadelfia, 2004, Saunders.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 122-8 Clasificación modificada de la IUIS de las inmunodeficiencias primarias y secundarias

GRUPOS Y ENFERMEDADES	HERENCIA
A. DEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS	
Agammaglobulinemia LX	LX
Agammaglobulinemia AR	AR
Síndrome con hiper-IgM	LX y AR
a. Defecto de CD40L	LX
b. Defecto de AID	AR
c. Defecto de CD40	AR
d. Defecto de UNG	AR
e. Otros defectos con hiper-IgM	AR
Eliminaciones de genes de cadenas pesadas de Ig	AR
Mutaciones con deficiencia de cadena κ	AR
Deficiencia selectiva de IgA	AD
Inmunodeficiencia variable común	AD
B. INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS GRAVES	
IDCG $T^-B^+NK^-$	
a. Ligada al X (deficiencia de γc)	LX
b. Autosómica recesiva (deficiencia de Jak3)	AR
IDCG $T^-B^+NK^+$	
a. Deficiencia de IL-7 Rα	AR
b. Deficiencias de CD3δ, CD3ε o CD3ζ	AR
c. Deficiencia de CD45	AR
IDCG $T^-B^-NK^+$	
a. Deficiencia de RAG-1/2	AR
b. Defecto de Artemisa	AR
Síndrome de Omenn	
a. Deficiencia de RAG-1/2	AR
b. Deficiencia de IL-7Rα	AR
c. Deficiencia de γc	LX
Inmunodeficiencias combinadas	
a. Deficiencia de fosforilasa de nucleósidos	AR
b Deficiencia de CD8 (defecto de ZAP-70)	AR
c. Deficiencia de MHC de la clase II	AR
d. Deficiencia de MHC de la clase I causada por mutaciones de TAP-1/2	AR
Disgenesia reticular	AR
C. INMUNODEFICIENCIAS DE OTRAS CÉLULAS	
Síndrome de Wiskott-Aldrich	LX
Ataxia-telangiectasia	AR
Anomalía de DiGeorge	?
D. DEFECTOS DE LA FUNCIÓN FAGOCÍTICA	
Enfermedad granulomatosa crónica	
a. LX	LX
b. AR	AR
1. Deficiencia de p22 phox	
2. Deficiencia de p47 phox	
3. Deficiencia de p67 phox	
Defecto de adhesión del leucocito 1	AR
Defecto de adhesión del leucocito 2	AR
Deficiencia de G6PD del neutrófilo	LX
Deficiencia de mieloperoxidasa	AR
Deficiencia de gránulos secundarios	AR
Síndrome de Shwachman	AR
Neutropenia congénita grave (Kostmann)	AR
Neutropenia cíclica (defecto de elastasa)	AR
Defectos leucocitarios con sensibilidad a micobacterias	AR
Deficiencia de IFN-γR1 o R2	AR
Deficiencia de IFN-γR1	AD
Deficiencia de IL-12Rβ1	AR
Deficiencia de IL-12p40	AR
Deficiencia de STAT1	AD
E. INMUNODEFICIENCIAS ASOCIADAS A TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS	
Deficiencia de Fas	AD
Deficiencia de ligando de Fas	
Deficiencia de FLICE o caspasa 8	
Desconocido (deficiencia de caspasa 3)	

GRUPOS Y ENFERMEDADES	HERENCIA
F. DEFICIENCIAS DEL COMPLEMENTO	
Deficiencia de C1q	AR
Deficiencia de C1r	AR
Deficiencia de C4	AR
Deficiencia de C2	AR
Deficiencia de C3	AR
Deficiencia de C5	AR
Deficiencia de C6	AR
Deficiencia de C7	AR
Deficiencia de C8α	AR
Deficiencia de C8β	AR
Deficiencia de C9	AR
Deficiencia de inhibidor de C1	AD
Deficiencia de factor I	AR
Deficiencia de factor H	AR
Deficiencia de factor D	AR
Deficiencia de properdina	LX
G. INMUNODEFICIENCIA ASOCIADA O SECUNDARIA A OTRAS ENFERMEDADES	
Inestabilidad cromosómica o defecto en la reparación	
Síndrome de Bloom	
Anemia de Fanconi	
Síndrome ICF	
Síndrome de la rotura de Nijmegen	
Síndrome de Seckel	
Xeroderma pigmentario	
Defectos cromosómicos	
Síndrome de Down	
Síndrome de Turner	
Eliminaciones y anillos del cromosoma 18	
Anomalías esqueléticas	
Displasia esquelética con miembros cortos	
Hipoplasia de cartílago y pelo	
Inmunodeficiencia con retraso del crecimiento generalizado	
Displasia inmunoósea de Schimke	
Inmunodeficiencia con falta de pulgares	
Síndrome de Dubowitz	
Retraso del crecimiento, anomalías faciales e inmunodeficiencia	
Progeria (síndrome de Hutchinson-Gilford)	
Inmunodeficiencia con defectos cutáneos	
Albinismo parcial	
Disqueratosis congénita	
Síndrome de Netherton	
Acrodermatitis enteropática	
Displasia ectodérmica anhidrótica	
Síndrome de Papillon-Lefèvre	
Defectos metabólicos hereditarios	
Deficiencia de transcobalamina 2	
Acidemia metilmalónica	
Aciduria orótica hereditaria del tipo 1	
Deficiencia de carboxilasa dependiente de la biotina	
Manosidosis	
Glucogenosis del tipo 1b	
Síndrome de Chédiak-Higashi	
Hipercatabolismo de inmunoglobulinas	
Hipercatabolismo familiar	
Linfangiectasia intestinal	
H. OTRAS INMUNODEFICIENCIAS	
Síndrome de hiper-IgE	AD y AR
Candidiasis mucocutánea crónica	
Candidiasis mucocutánea crónica con poliendocrinopatía (APECED)	AR
Hipoesplenia o asplenia congénita o hereditaria	
Síndrome de Ivemark	
Síndrome IPEX	LX
Displasia ectodérmica (defecto de NEMO)	LX

AD, autosómica dominante; AID, citidina-desaminasa inducida por la activación; APECED, autoinmunidad, poliendocrinopatía, candidiasis, distrofia ectodérmica; AR, autosómica recesiva; caspasa, proteinasa específica de cisteinil aspartato; FLICE, proteína asociada a Fas con enzima convertidora de IL-1 tipo dominio de muerte; G6PD, glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; ICF, inmunodeficiencia, inestabilidad centromérica, anomalías faciales; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; IFN, interferón; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; IPEX, disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía; IUIS, International Union of Immunological Societies; LX, ligado al cromosoma X; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; NEMO, modulador esencial del factor nuclear B; TAP-2, transportados asociados a presentación del antígeno; UNG, uracilo N-glucosilasa.

Modificada de (no se ofrecen los autores) Primary immunodeficiency diseases. Report of an International Union of Immunological Studies Scientific Committee. Clin Exp Immunol *118:1-28, 1999; Chapel H, Geha R, Rosen F: IUIS PID (Primary Immunodeficiencies) Classification committee: Primary immunodeficiency diseases: an update.* Clin Exp Immunol *132:9-15, 2003; Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA: Immunologic disorders in infants and children, 5.ª ed., Filadelfia, 2004, WB Saunders.*

booksmedicos.org

En los lactantes normales más del 95% de los linfocitos T son linfocitos T CD45RA+ (vírgenes). Si el lactante tiene una IDCG podrían detectarse linfocitos T maternos transferidos a través de la placenta mediante citometría de flujo, pero deberían ser sobre todo linfocitos T CD45RO +. La IDCG es una urgencia pediátrica que puede tratarse con éxito mediante un trasplante de células madre no eliminador en más del 92-94% de los casos si se diagnostica antes de que se produzcan infecciones graves e intratables. En general, hay el doble de linfocitos T CD4+ (cooperadores) que CD8+ (citotóxicos). Debido a que existen ejemplos de inmunodeficiencia grave en los cuales hay linfocitos T con un fenotipo normal, las pruebas de función del linfocito T son mucho más informativas y rentables que la enumeración de las subpoblaciones de linfocitos T mediante citometría de flujo. Los linfocitos T se estimulan por lo común a través de sus receptores del linfocito T por la presencia de un antígeno en la hendidura de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad. El receptor de los linfocitos T también puede estimularse directamente con **mitógenos** como la fitohemaglutinina, la concavalina A o el mitógeno *Phytolacca americana*. Tras 3-5 días de incubación con el mitógeno se mide la proliferación de linfocitos T mediante la incorporación de timidina radiomarcada en el ADN. Otros estimuladores que pueden utilizarse para evaluar la función del linfocito T en el mismo tipo de análisis son los antígenos (*Candida* o toxoide tetánico) y células alógenas (v. tabla 122-6).

LINFOCITOS CITOLÍTICOS ESPONTÁNEOS

Los linfocitos citolíticos espontáneos (NK, del inglés *natural killer*) pueden contarse mediante citometría de flujo usando anticuerpos monoclonales frente a los antígenos CD específicos de estos linfocitos CD16 y CD56. La función NK se evalúa con el análisis de liberación de cromo radiomarcado, usando la línea celular K562, a la que lisan con facilidad los linfocitos NK.

CÉLULAS FAGOCÍTICAS

Los defectos microbicidas de las células fagocíticas, que deben sospecharse en todo paciente que presente abscesos estafilocócicos o infecciones por gramnegativos recidivantes, pueden evaluarse mediante pruebas de selección selectiva que midan el estallido respiratorio del neutrófilo tras la estimulación con éster de forbol. La prueba más fiable y útil de este tipo es una citometría de flujo del estallido respiratorio utilizando el pigmento rodamina. Los déficits de adhesión de los leucocitos pueden diagnosticarse fácilmente mediante análisis citométricos de flujo de linfocitos o neutrófilos sanguíneos, empleando anticuerpos monoclonales frente a CD18 o CD11 (LAD1) o frente a CD15 (LAD2).

Los defectos de la célula fagocítica pueden definirse más en función de su causa molecular. En varios pacientes con enfermedad granulomatosa crónica se han descubierto mutaciones de los genes que codifican 54 componentes diferentes de la vía del NADPH. Es importante identificar el tipo molecular específico de la enfermedad granulomatosa crónica para el consejo genético, ya que un tipo está ligado al X y los otros cuatro son autosómicos recesivos. El diagnóstico temprano de las deficiencias de adhesión de los leucocitos tiene una importancia crucial, porque un trasplante de células madre puede salvar la vida.

COMPLEMENTO

La prueba de detección selectiva más eficaz de los defectos del complemento es un CH_{50}, que es un análisis biológico que mide la integridad de toda la vida del complemento y ofrece resultados anormales si se ha consumido complemento en la muestra por cualquier razón. Los déficits génicos del sistema del complemento suelen caracterizarse por valores extremadamente bajos del CH_{50}. Pero la causa más frecuente de un CH_{50} anómalo es un retraso o un transporte inadecuado de la muestra al laboratorio. Existen inmunoanálisis específicos comercializados para detectar C3 y C4, pero sólo suele ser posible hallar deficiencias de otros componentes del complemento en laboratorios de investigación. No obstante, es muy importante identificar qué componente falta, porque existen diferentes enfermedades susceptibles dependiendo de si faltan los primeros o últimos componentes (v. cap. 134). También es importante identificar el tipo de herencia para el consejo genético. El déficit de properdina está ligado al X, pero los demás déficits del complemento son autosómicos. Medir el C4 resulta útil para evaluar una sospecha del angioedema hereditario.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Sección 2

Los sistemas de linfocitos T, B y NK

Capítulo 123

Linfocitos T, linfocitos B y linfocitos citolíticos espontáneos

Rebecca H. Buckley

La defensa frente a microorganismos infecciosos se asegura a través de una combinación de barreras físicas anatómicas, incluidas la piel, las mucosas, la capa de moco y las células epiteliales ciliadas, así como los diferentes componentes del sistema inmunitario. El **sistema inmunitario** de los vertebrados integra 2 mecanismos de respuesta fundamentales. La **inmunidad innata (espontánea)** responde a la infección con independencia de que haya existido una exposición previa al microorganismo y comprende leucocitos polimorfonucleares, células dendríticas, células fagocíticas mononucleares y linfocitos citolíticos espontáneos (NK), varios receptores que reconocen antígenos comunes de los microorganismos patógenos (receptores tipo Toll) y el sistema del complemento. La **inmunidad adquirida** es una respuesta muy específica que comprende a los linfocitos T y B. El sistema inmunitario también ayuda a proteger frente a las neoplasias malignas y la autoinmunidad.

LINFOPOYESIS EN EL FETO

Origen del sistema linfático

El sistema inmunitario humano surge en el embrión a partir del tejido asociado al tubo digestivo. Las células madre hematopoyéticas pluripotenciales aparecen primero en el saco uterino a las 2,5-3 semanas de edad gestacional, emigran al hígado fetal en la 5.ª semana de gestación y después residen en la médula ósea, donde permanecen durante toda la vida (fig. 123-1). Las células madre linfocitarias aparecen a partir de estas células precursoras y dan lugar a los linfocitos T, B o NK, según los órganos o tejidos a los cuales se dirijan las células madre. El desarrollo de los **órganos linfáticos primarios** (timo y médula ósea) comienza en la mitad del primer trimestre de gestación y evoluciona con rapidez. El desarrollo de los **órganos linfáticos secundarios** (bazo, ganglios linfáticos, amígdalas, placas de Peyer y lámina propia) acontece poco después. Estos órganos continúan sirviendo de zonas de diferenciación de los linfocitos T, B y NK a partir de las células madre a lo largo de la vida. La organogenia inicial y la diferenciación continua de células son consecuencia de la interacción de una gran cantidad de moléculas de superficie de las células linfocitarias y ambientales y proteínas segregadas por las células implicadas. La complejidad y el número de estas moléculas de superficie celular linfáticas condujeron al desarrollo de una nomenclatura internacional para los **grupos de diferenciación (CD,** del inglés *clusters of differentiation*) (tabla 123-1).

Los linfocitos T y B son los únicos componentes del sistema inmunitario que pueden reconocer los antígenos de forma específica y son responsables de la inmunidad adaptiva. Los linfocitos NK derivan también de las células troncales hematopoyéticas y se cree que intervienen en la defensa del anfitrión contra las infecciones víricas, la vigilancia de los tumores y la regulación inmunitaria, pero no tienen receptores para el antígeno. Proteínas diferentes a los anticuerpos sintetizadas y secretadas por los linfocitos T, B y NK, y por las células con las que interaccionan, actúan como mediadores intercelulares y se denominan **citocinas** o **interleucinas (IL)** (tabla 123-2). Las citocinas tienen la capacidad de actuar de forma autocrina, paracrina o endocrina para promover y facilitar la diferenciación y proliferación de las células del sistema inmunitario.

booksmedicos.org

Bibliografía

Agarwal S, Mayer L: Primary immunodeficiency: heading suspicious gastrointestinal symptoms: diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency, *Clin Gastroenterol Hepatol* 11:1050-1063, 2013.

Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, et al: Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency, *Front Immunol* 2:54, 2011.

Baker MW, Grossman WJ, Laessig RH, et al: Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency, *J Allergy Clin Immunol* 124:522-527, 2009.

Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al: A Phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside, *J Clin Immunol* 33:1078-1087, 2013.

Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, et al: Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story, *J Allergy Clin Immunol* 131:314-323, 2013.

Smitt JHS, Kuipers TW: Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency, *Curr Opin Pediatr* 25:492-497, 2013.

Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, et al: Newborn screening for severe combined immunodeficiency: the Wisconsin experience (2008-2011), *J Clin Immunol* 32:82-88, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

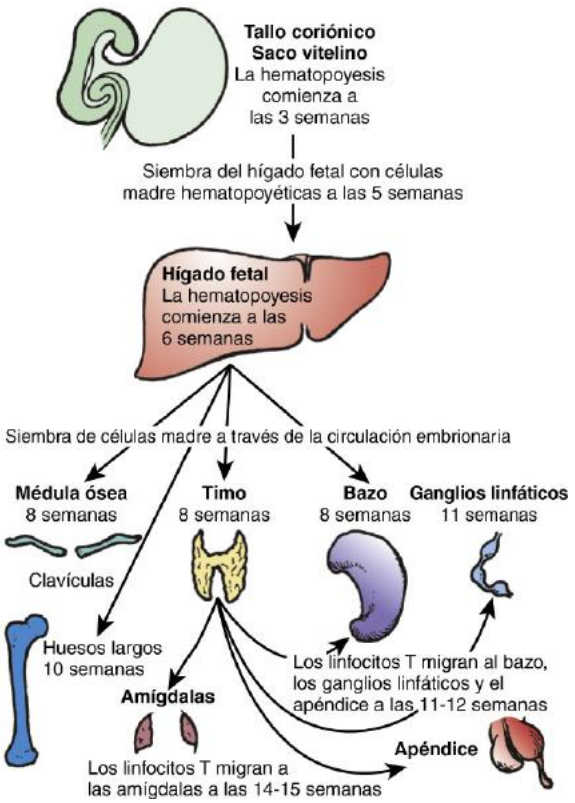

Figura 123-1 Patrones de migración de las células madre hematopoyéticas y de los linfocitos maduros durante el desarrollo fetal humano. *(De Haynes BF, Denning SM: Lymphopoiesis. En Stamatoyannopoulis G, Nienhuis A, Majerus P, editores:* Molecular basis of blood diseases, *2.ª ed., Filadelfia, 1994, WB Saunders.)*

Desarrollo y diferenciación del linfocito T

El rudimento tímico primitivo se forma del ectodermo de la tercera hendidura branquial y del endodermo de la tercera bolsa branquial en la 4.ª semana de gestación. Los rudimentos derecho e izquierdo se desplazan en sentido caudal en la 7.ª-8.ª semana y se fusionan en la línea media. Los precursores del linfocito T vehiculizados por la sangre desde el hígado fetal comienzan entonces a colonizar el mesénquima peritímico en la 8.ª semana de gestación y en las semanas 8-8,5 de gestación se encuentran dentro del timo. Las primeras células que entran en el timo se encuentran en la región subcapsular y no expresan CD3, CD4, CD8 ni otro tipo de receptor del linfocito T (Ti). Estos precursores de las células linfocíticas se activan para proliferar y convertirse en timocitos mediante interacciones con el estroma tímico. Estas células expresan CD44 y c-kit (CD117) y poco después la cadena α del receptor para la IL-2. Las células se detienen en este estadio hasta que reorganizan de forma productiva la cadena β del receptor del linfocito T. La cadena β se empareja entonces con la cadena sustituta pre-T α y se expresa en la superficie celular, lo que activa la entrada en el ciclo celular. La presencia de pequeñas cantidades de pre-T α:β en la superficie celular asociadas a CD3 desencadena la rápida proliferación de estas células, la pérdida del CD25 y el cese de la reordenación de los genes de la cadena β. Una vez que cesa la proliferación celular, el CD4 y el CD8 se expresan simultáneamente (p. ej., son timocitos con doble positividad). Los timocitos corticales fetales están entre las células que se dividen con más rapidez en el cuerpo y aumentan de número más de 100.000 veces en 2 semanas después de que los citoblastos entren en el timo. A medida que estas células proliferan y maduran, migran hacia la parte más profunda de la corteza tímica. Los timocitos con doble positividad empiezan la reordenación eficiente del locus de la cadena α, expresan concentraciones bajas de un **receptor del linfocito T (TCR)** α:β y del complejo CD3 asociado y están entonces preparados para la selección tímica. La reordenación génica TCR empieza poco después de la colonización del timo por los citoblastos, y el establecimiento del repertorio de los linfocitos T empieza a las 8-10 semanas de gestación. El TCR maduro es un heterodímero de 2 cadenas, α y β o γ y δ, que se coexpresa en la superficie celular junto a **CD3,** un complejo de cinco cadenas polipeptídicas (γ, δ, ε, ζ, η). El reordenamiento del gen del TCR se produce mediante un proceso en el cual se unen grandes bloques no contiguos de ADN. Estos segmentos, conocidos como **V (variable), D (diversidad)** y **J (unión,** del inglés *joining*), tienen diversas variantes. Los segmentos VDJ se adosan a una región constante del gen α y los segmentos VDJ se unen al gen β hasta completar los genes polipeptídicos del receptor. Las combinaciones aleatorias de los segmentos dan lugar a una enorme diversidad de TCR que hace posible que los seres humanos reconozcan millones de antígenos diferentes. El reordenamiento de los genes del TCR requiere la presencia de **genes activadores de recombinasa,** denominados *RAG-1* y *RAG-2,* así como otros componentes de recombinasa. Este proceso es defectuoso en ratones y en seres humanos con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) debido a las mutaciones en los genes que codifican los componentes del proceso de recombinación VDJ. En las semanas 9,5-10, más del 95% de los timocitos expresa CD2, CD4, CD7, CD8 y CD3c (citoplásmico) y alrededor del 30% porta el antígeno del timocito cortical interno CD1. En la 10.ª semana el 25% de los timocitos expresa el TCRαβ. Las células Ti αβ aumentan gradualmente su número durante la vida embrionaria y representan más del 95% de los timocitos tras el nacimiento.

A medida que los timocitos corticales inmaduros comienzan a expresar TCR tiene lugar el proceso de selección positiva y negativa. La **selección positiva** se produce mediante la interacción de los timocitos inmaduros, que expresan pocos TCR, con antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) presentes en las células epiteliales tímicas corticales. Debido a ello, los timocitos con TCR capaz de interactuar con antígenos extraños presentados sobre moléculas del antígeno leucocitario humano (HLA) propias se activan y maduran. La mayoría (>98%) de las células muere porque no consiguen ser seleccionadas de forma positiva o como consecuencia de la selección negativa, pero algunas se seleccionan para madurar y convertirse en células con una sola positividad CD4 o CD8. Los timocitos maduros que sobreviven al proceso de selección expresan CD4 y están restringidos a interactuar con antígenos de la clase II del HLA propios o expresan CD8 y están restringidos a interactuar con antígenos propios de la clase I del HLA cuando estas moléculas del MHC les presentan antígenos extraños. La **selección negativa** tiene lugar después en la médula y está mediada por la interacción de los timocitos supervivientes, que expresan cantidades mucho mayores de TCR, con los péptidos propios del anfitrión presentados por los antígenos de la clase I o II del HLA en los macrófagos tímicos derivados de la médula ósea, las células dendríticas y, posiblemente, los linfocitos B. Esta interacción media la **apoptosis** (muerte celular programada) de estos timocitos autorreactivos. La médula tímica contiene sólo linfocitos T con una sola positividad maduros que finalmente abandonan el timo y entran en el torrente sanguíneo. Las funciones del linfocito T se adquieren junto al desarrollo de timocitos con una sola positividad, pero no están completamente desarrollados hasta que las células emigran del timo. Los linfocitos T comienzan a emigrar del timo hasta el bazo, los ganglios linfáticos y el apéndice en las semanas 11.ª-12.ª de la vida embrionaria, y a las amígdalas en las semanas 14.ª-15.ª. Dejan el timo a través del torrente sanguíneo y se distribuyen por todo el cuerpo, con concentraciones más intensas en las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos, las áreas perioarteriolares del bazo y el conducto linfático torácico. Los emigrantes tímicos recientes coexpresan las isoformas de CD45RA y CD62L (selectina L). La reordenación del locus del TCR durante el desarrollo intratímico del linfocito T da lugar a la escisión del ADN y los elementos escindidos forman episomas circulares. Estos **círculos de escisión de la recombinación del TCR** pueden detectarse en los linfocitos T que son emigrantes tímicos recientes, mientras que los linfocitos T que se desarrollan fuera del timo no contienen estos episomas. La incapacidad de detectar los círculos de escisión de la recombinación del TCR mediante la reacción en cadena de la polimerasa a partir del ADN de gotas secas de sangre recogidas de los lactantes poco después del nacimiento es la prueba usada en los recién nacidos para el cribado de la IDCG. La emigración selectiva de los linfocitos a los órganos linfáticos periféricos está dirigida por la interacción de una molécula de adhesión de superficie linfocitaria, la selectina L, con estructuras hidrocarbonadas situadas sobre

booksmedicos.org

Tabla 123-1 Clasificación CD de algunas moléculas de superficie del linfocito

NÚMERO CD	OTROS NOMBRES	TEJIDO/LÍNEA	FUNCIÓN
CD1	T6	Timocitos corticales; células de Langerhans	Presentación del antígeno a linfocitos TCRγδ
CD2	Receptor para HC	Linfocitos T y NK	Se une a LFA-3 (CD58); vía alternativa de activación del linfocito T
CD3	T3, Leu 4	Linfocitos T	Asociado al TCR; transduce señales desde el TCR
CD4	T4, Leu3a	Subgrupo de linfocitos T cooperadores	Receptor para antígenos HLA de la clase II; asociado a tirosina-cinasa p56 *lck*
CD7	3A1, Leu 9	Linfocitos T y NK y sus precursores	Comitógeno para linfocitos T
CD8	T8, Leu2a	Subgrupo de linfocitos T citotóxicos; también en el 30% de linfocitos NK	Receptor para antígenos HLA de la clase I; asociado a tirosina-cinasa p56 *lck*
CD10	cALLA	Progenitores del linfocitos B	Escisión de péptidos
CD11a	Cadena de LFA-1a	Linfocitos T, B y NK	Con CD18, ligando para ICAM 1, 2 y 3
CD11b, c	MAC-1, CR3; CR4	Linfocitos NK	Con CD18, receptores para C3bi
CD16	FcRIII	Linfocitos NK	FcR para IgG
CD19	B4	Linfocitos B	Regula la activación del linfocito B
CD20	B1	Linfocitos B	Media la activación del linfocito B
CD21	B2	Linfocitos B	C3d, también receptor para VEB; CR2
CD25	IL-2Rα	Linfocitos T, B y NK	Media transmisión de señales por IL-2
CD34	My10	Células troncales	Se une a selectina L
CD38	T10	Linfocitos T, B y NK y monocitos	Se asocia al ácido hialurónico
CD40	CD40	Linfocitos B y monocitos	Inicia cambio de isotipo cuando se une a su ligando
CD44	CD44	Médula ósea estromal y muchas otras células	Molécula de adhesión a la matriz
CD45	Antígeno común leucocitario, T200	Todos los leucocitos	Tirosina-fosfatasa que regula la activación linfocitaria; isoforma CD45R0 en linfocitos T memoria, isoforma CD45RA en linfocitos T vírgenes
CD56	NCAM; NKH-1	Linfocitos NK	Media adhesión homotípica de NK
CD62L	Selectina L	Marcadores de los emigrantes tímicos recientes. También se encuentran en otros leucocitos	Molécula de adhesión celular
CD69	CD69	Linfocitos T y linfocitos NK	Marcador de activación temprana
CD73	Ecto-5′-nucleotidasa	Linfocitos T y B	Se asocia a AMP
CD80	B7.1	Linfocitos B	Coestimulador con CD28 en los linfocitos T para aumentar el receptor para la IL-2 de afinidad alta
CD86	B7.2	Linfocitos B	Coestimulador con CD28 en los linfocitos T para aumentar el receptor para la IL-2 de afinidad alta
CD117	c-kit	Prolinfocitos B, timocitos con doble negatividad	Receptor para el factor del citoblasto
CD127	IL-7Rα	Linfocitos T	Media transmisión de señales de IL-7
CD132	Cadena γ común (γc)	Linfocitos T, B y NK	Media transmisión de señales de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21
CD154	Ligando de CD40, gp39	Linfocitos T CD4+ activados	Se une al CD40 en los linfocitos B e inicia el cambio de isotipo
CD278	ICOS	Linfocitos T	Interactúa con B7-H2

AMP, monofosfato de adenosina; CD, grupo de diferenciación; HC, hematíes de carnero; HLA, antígeno leucocitario humano; ICAM, molécula de adhesión intracelular; ICOS, coestimulador inducible; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; LFA, antígeno asociado a la función del linfocito; MAC, complejo de ataque de la membrana; NCAM, molécula de adhesión de la célula neural; NK, citolítico espontáneo; TCR, receptor del linfocito T; VEB, virus de Epstein-Barr.

regiones especializadas de los vasos sanguíneos de los órganos linfáticos llamadas **vénulas de endotelio alto.** En la 12.ª semana de gestación los linfocitos T pueden proliferar en respuesta a lectinas vegetales, como la fitohemaglutinina y la concavalina A, y frente a células alógenas; se han encontrado linfocitos T que se unen a antígenos en la 20.ª semana de gestación. Los **corpúsculos (cuerpos) de Hassall,** que son espirales de células epiteliales medulares diferenciadas, se ven por primera vez en la médula tímica en la 16.ª-18.ª semana de la vida embrionaria.

Desarrollo y diferenciación del linfocito B

En paralelo a la diferenciación del linfocito T comienza el desarrollo del linfocito B en el hígado fetal antes de la 7.ª semana de gestación. Las células madre CD34 del hígado fetal se siembran en la médula ósea de las clavículas en la 8.ª semana de vida embrionaria y en la de los huesos largos en la 10.ª semana (v. fig. 123-1). **A medida que los linfocitos B se diferencian a partir de los citoblastos primitivos, prosiguen a través de estadios caracterizados por el reordenamiento secuencial de segmentos de genes de inmunoglobulinas**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 123-2 Clasificación funcional de las citocinas*

1. Citocinas implicadas en las respuestas inmunitarias naturales
   - Interferones del tipo I (IFN-α e IFN-β): inhiben la replicación vírica, inhiben la proliferación celular, activan a los linfocitos NK y aumentan la expresión de moléculas de la clase I del MHC
   - TNF-α: media la respuesta del anfitrión a las bacterias gramnegativas y otros microorganismos infecciosos
   - L-1α y 1β: median la respuesta inflamatoria del anfitrión a los microorganismos infecciosos
   - IL-1Ra: un antagonista natural de la IL-1, bloquea las señales enviadas por la IL-1
   - IL-6: media y regula respuestas inflamatorias
   - Quimiocinas (IL-8, proteína quimiotáctica del monocito 1 o MCP-1, RANTES y otros): median la quimiotaxis y activación del leucocito
2. Citocinas reguladoras del linfocito
   a. Inmunoestimuladoras o promotoras del crecimiento
      - IL-1: coestimula la activación de los linfocitos T
      - IL-2: factor de crecimiento para los linfocitos T, B y NK; activa a los linfocitos efectores NK y T
      - IL-4: factor de crecimiento de linfocitos T y B; estimula la producción de IgE; aumenta la expresión de moléculas de las clases I y II del MHC y la expresión de FcRεII en el macrófago; expansión de subgrupo Th2
      - IL-5: crecimiento y activación del linfocito B
      - IL-6: factor de crecimiento de los linfocitos B
      - IL-7: factor de célula estromal; factor de crecimiento para precursor de linfocitos B y T, factor homeostático del linfocito T
      - IL-10: factor de crecimiento y diferenciación de los linfocitos B
      - IL-9: factor de crecimiento de linfocitos T, B, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos y células endoteliales
      - IL-12: expansión de subgrupo Th1; activa células efectoras
      - IL-13: factor de crecimiento y diferenciación de linfocitos B; estimula la producción de IgE; aumenta la expresión de moléculas de las clases I y II del MHC y la expresión de FcRεII en los macrófagos
      - TNF-β: estimula la función efectora celular
      - IL-15: regula el desarrollo de linfocitos NK y la homeostasis de linfocitos memoria
      - IL-17: promueve la inflamación actuando en las células de tejido local para provocar la producción de citocinas, como la IL-8, que recluta neutrófilos y otras células efectoras innatas
      - IL-18: induce IFN-γ, GM-CSF y TNF-α en células inmunocompetentes
      - IL-21: junto a la IL-4 regula el cambio de clase a IgG e IgE y la síntesis de Ig
      - IL-23: factor de crecimiento autocrino para los linfocitos Th17
      - IL-27: producida por células presentadoras de antígenos y regula la actividad de los linfocitos T y B
      - IFN-γ: activa los macrófagos y los linfocitos NK; aumenta la expresión de moléculas de las clases I y II del MHC; inhibe la producción de IgE inducida por IL-4 o IL-13
   b. Inmunosupresores
      - IL-1Rα: regula actividades de la IL-1
      - TGF-β: antagoniza respuestas de linfocitos
      - IL-10: inhibe actividades de linfocitos Th1
      - IFN-α/β: inhibe la producción de IFN-γ
3. Citocinas reguladoras de la hematopoyesis
   - GM-CSF, G-CSF, M-CSF: factores estimuladores de colonias
   - Eritropoyetina (EPO): diferenciación de precursores eritrocíticos
   - IL-3, SCF, receptor para *c-kit:* regula el desarrollo de células troncales
   - IL-4: desarrollo del mastocito
   - IL-5: diferenciación y proliferación del eosinófilo
   - IL-6: diferenciación de linfocitos B
   - IL-7: diferenciación de linfocitos B y T
   - IL-8: promueve la supervivencia celular en respuesta a citocinas hematopoyéticas
   - IL-9: factor de crecimiento del mastocito
   - IL-11: eleva el recuento de plaquetas en pacientes que reciben quimioterapia
   - IL-12: expande y activa linfocitos NK en reposo
   - IL-15: expande y activa linfocitos NK en reposo
   - IL-21: limita la viabilidad de los linfocitos NK
4. Citocinas proinflamatorias
   - IL-1, TNF-α, IL-6: participan en la respuesta de la fase aguda y exhiben acción sinérgica en la inflamación, el shock y la muerte
   - IL-12: estimula INF (producción por linfocitos T y NK)
   - IL-17: actúa sobre monocitos para inducir la secreción de mediadores proinflamatorios como IL-8, TNF y GM-CSF
   - IL-18: induce IFN-γ, GM-CSF, TNF-α; aumenta receptores para quimiocinas
   - IL-23: impulsa el desarrollo de linfocitos T autorreactivos productores de IL-17 y promueve la inflamación crónica
5. Citocinas antiinflamatorias
   - IL-4: reduce la producción de TNF e IL-1 inducidas por la endotoxina
   - IL-6: inhibe la producción de TNF
   - IL-10: suprime las funciones del linfocito y reduce la producción de citocinas proinflamatorias; antiaterógena
   - IL-11: efecto citoprotector sobre la inflamación de la mucosa intestinal, la piel y las articulaciones
   - IL-13: reduce las funciones de los macrófagos, suprime la producción de citocinas proinflamatorias
   - TGF-β: tiene efectos inmunosupresores, inhibe la expresión de los genes de IL-1 y TNF
   - IL-1Rα: compite con la unión de la IL-1 a sus receptores de la superficie celular y bloquea la IL-1R
   - TNFR: receptor soluble para el TNF; al unirse al TNF bloquea la interacción del TNF con la célula diana

*No es una lista exhaustiva.

G-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulador de colonias de macrófagos y granulocitos; IFN, interferón; Ig: inmunoglobulina; IL, interleucina; IL-1R, receptor para la interleucina 1; M-CSF, factor estimulador de colonias de macrófagos; MCP-1, proteína quimiotáctica del monocito; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; NK, citolítico espontáneo; RANTES, expresado y secretado por el linfocito T normal y regulador por la activación; SCF, factor de células madre; TGF, factor de crecimiento transformador; Th1, Th2, Th17, cooperadores 1, 2 y 17; TNF, factor de necrosis tumoral.

Modificada de Whiteside TL: Cytokine measurements and interpretation of cytokine assays in human disease. J Clin Immunol *14:327-339, 1994.*

booksmedicos.org

para generar un repertorio diverso de receptores para el antígeno. El **prolinfocito B** inicial es el primer descendiente de la célula troncal pluripotencial comprometida en la línea B y en este estadio se reordena primero el locus de la cadena pesada. En el prolinfocito B inicial los reordenamientos D-J se hacen en los dos cromosomas. En el prolinfocito B final el segmento V se reordena hacia un segmento génico D-J, pero es cuestión de azar que la secuencia J yuxtapuesta y la secuencia de la región constante μ situada en sentido 3' puedan leerse en el marco de lectura correcto. Hay alrededor de 2 a 3 oportunidades de que se produzca una secuencia fuera del marco, y sólo sobrevivirán las células que tengan reordenamientos productivos, por lo que la mayoría de las células se pierden. La siguiente fase es la del **prelinfocito B,** durante la cual los genes de la cadena ligera de las inmunoglobulinas (Ig) se reordenan. El prelinfocito B se distingue por la expresión de cadenas pesadas μ citoplásmicas pero no de IgMs, porque todavía no se ha producido ninguna cadena ligera de inmunoglobulina. Los prelinfocitos B deben reordenar el mismo gen de la cadena ligera en los dos cromosomas para obtener una reordenación productiva, por lo que cuando esto no ocurre se pierden las células. Se pierden menos células entre los estadios del prelinfocito B y de linfocito B inmaduro que en la transición de pro-B a pre-B. Después viene la fase de **linfocito B inmaduro,** durante la cual los genes de la cadena ligera ya se han reordenado y se expresa IgMs pero no IgD. La última fase de desarrollo del linfocito B que no depende del antígeno es el **linfocito B maduro o virgen,** que coexpresa IgMs e IgDs. Los prelinfocitos B pueden encontrarse en la vida fetal en la 7.ª semana de gestación, los linfocitos B IgMs+ e IgGs+ entre la 7.ª y 11.ª semana y los linfocitos B IgDs+ e IgAs+ en la 12.ª-13.ª semana. En la 14.ª semana de vida embrionaria, el porcentaje de linfocitos circulantes que expresan IgMs e IgDs es el mismo que en la sangre del cordón, y algo superior al de la sangre de los adultos.

Los **estadios dependientes del antígeno** del desarrollo del linfocito B son los que se producen tras el estímulo de la célula B madura o virgen por un antígeno a través de su receptor para el antígeno (Igs); el resultado es la diferenciación de la célula y de su progenie en linfocitos B memoria (CD27) Igs+ (para ese antígeno en particular) y de células plasmáticas, que sintetizan y secretan anticuerpos, que son **inmunoglobulinas específicas frente al antígeno.** La deficiencia en la citidina-desaminasa inducida por la activación (AICDA) o de la uracilo ADN-glucosilasa (UNG), como se ve en 2 formas de hipergammaglobulinemia M autosómica recesiva, puede dar lugar a que no se produzca el cambio de isotipo y sólo se formen anticuerpos IgM.

Existen 5 **isotipos de inmunoglobulinas,** que se definen por cadenas pesadas únicas: IgM, IgG, IgA, IgD e IgE. La IgG y la IgM, los únicos isotipos fijadores del complemento, son las inmunoglobulinas más importantes de la sangre y de otros líquidos internos que nos protegen ante microorganismos infecciosos. La IgM se limita sobre todo al compartimento intravascular debido a su gran tamaño, mientras que la IgG está presente en todos los líquidos corporales internos. La IgA es la principal inmunoglobulina protectora de las secreciones externas en los aparatos digestivo, respiratorio y urogenital, pero también está presente en el torrente sanguíneo. La IgE, que se encuentra en líquidos corporales internos y externos, participa en la defensa del anfitrión frente a los parásitos. Pero, debido a los receptores de afinidad alta de la IgE presentes en los basófilos y los mastocitos, la IgE es el principal mediador de las reacciones alérgicas del tipo inmediato. Todavía no está clara la función de la IgD. Existen también **subclases de inmunoglobulinas,** incluidas 4 subclases de IgG (IgG_1, IgG_2, IgG_3 e IgG_4) y 2 subclases de IgA (IgA_1 e IgA_2). Cada una de estas subclases desempeña funciones biológicas diferentes. Por ejemplo, se encuentra actividad de anticuerpos ante polisacáridos sobre todo en la subclase IgG_2. Se han observado IgM e IgE en abortos de tan sólo 10 semanas e IgG tan pronto como a las 11-12 semanas. Aunque estas fases de desarrollo del linfocito B se han descrito en el contexto de la ontogenia del linfocito B dentro del útero, es importante saber que a lo largo de la vida posnatal continúa el desarrollo de linfocitos B a partir de células madre pluripotenciales. A pesar de la capacidad de los linfocitos B para dar lugar a células sintetizadoras y secretoras de inmunoglobulinas, las células plasmáticas no suelen encontrarse en los tejidos linfáticos del feto hasta la 20.ª semana de gestación, y luego aparecen muy rara vez debido a que el útero constituye un ambiente estéril. Se han hallado placas de Peyer en un número significativo en el 5.º mes de vida intrauterina y se han visto células plasmáticas en la lámina propia en la 25.ª semana de gestación. Antes del nacimiento puede haber folículos primarios en los ganglios linfáticos, pero no suele haber folículos secundarios.

Un feto humano comienza a recibir cantidades significativas de IgG materna a través de la placenta alrededor de la 12.ª semana de gestación, y la cantidad aumenta de forma constante hasta que, en el nacimiento, la concentración sérica de IgG en el suero del cordón es comparable o superior a la materna. La IgG es la única clase que atraviesa la placenta en un grado significativo. Las 4 subclases de IgG la atraviesan, pero la IgG_2 con menor eficacia. En el suero del cordón se encuentran cantidades pequeñas de IgM (un 10% en la concentración en adultos) y algunos nanogramos de IgA, IgD e IgE. Como ninguna de estas proteínas atraviesa la placenta se cree que tienen un origen fetal. Estas observaciones plantean la posibilidad de que ciertos estímulos antigénicos atraviesen normalmente la placenta para provocar respuestas, incluso en fetos no infectados. Algunos lactantes atópicos tienen, en ocasiones, anticuerpos IgE frente a antígenos, como la clara del huevo, a los cuales no se han expuesto, al menos de forma conocida, durante la vida posnatal, lo que indica que la síntesis de estos anticuerpos IgE podría haberse inducido en el feto por antígenos ingeridos por la madre.

Desarrollo de los linfocitos citolíticos espontáneos

Se encuentra actividad NK en células fetales hepáticas humanas a la 8.ª-11.ª semana de gestación. Los linfocitos NK también derivan de precursores de la médula ósea. No es necesario el procesamiento tímico para el desarrollo de los linfocitos NK, aunque estas células se han encontrado en el timo. Tras su liberación de la médula ósea, los linfocitos NK entran en la circulación o emigran al bazo, y muy pocos se quedan en los ganglios linfáticos. En los sujetos normales, los linfocitos NK representan el 8-10% de los linfocitos, pero los porcentajes son a veces ligeramente inferiores en la sangre del cordón.

Al contrario que los linfocitos T y B, los linfocitos NK no reordenan los genes del receptor del antígeno durante su desarrollo, sino que se definen por su capacidad funcional para mediar la citotoxicidad no específica frente al antígeno. Los linfocitos NK tienen receptores inhibidores de la citólisis que reconocen ciertos antígenos MHC e inhiben la lisis de células alógenas anormales en 4 patrones específicos de reactividad. Los locus génicos que controlan estos patrones son diferentes a los locus aloantigénicos del MHC tradicionales y se han situado en el cromosoma 19. Casi todos los linfocitos NK expresan CD56 y más del 90% expresa CD16 (FcγRIII) en su superficie celular. Otros antígenos CD que se encuentran en los linfocitos NK son el CD57 (50-60%), el CD7 y el CD2 (70-90%) y el CD8 (30-40%) (v. tabla 123-1). Aunque los linfocitos NK comparten antígenos de superficie con los linfocitos T y las células mielocíticas, la relación de los linfocitos NK con estas últimas es todavía imprecisa. Algunas personas con IDCG autosómica recesiva y deficiencias profundas de linfocitos T y B tienen abundantes linfocitos NK, mientras que aquéllas con la IDCG ligada al X y déficit de Jak3 no tienen linfocitos T ni NK.

Interacciones entre las células inmunitarias

La interacción entre las células inmunitarias tiene una importancia crucial para todas las fases de la respuesta inmunitaria adaptativa. Al contrario que el receptor del antígeno del linfocito B (Ig), que puede reconocer antígenos sin procesar, el TCR sólo reconoce péptidos antigénicos procesados presentados a él por moléculas del MHC, tales como los **antígenos del HLA A, B y C (antígenos de la clase I)** y los del **HLA-DR, DP y DQ (antígenos de la clase II).** Las moléculas del MHC tienen una hendidura en su estructura proteica que se ajusta a los péptidos. Las moléculas del MHC de la clase I se encuentran en la mayoría de las células nucleadas del cuerpo. Las del MHC de la clase II están presentes en las **células presentadoras de antígenos (APC),** que abarcan los macrófagos, en las células dendríticas y en los linfocitos B. Los péptidos que se hallan en el surco de las moléculas de la clase I del HLA proceden de proteínas sintetizadas normalmente en la célula y que se degradan e introducen en la hendidura. Los péptidos son víricos si las células están infectadas por un virus. Los péptidos presentes en la hendidura de las moléculas de la clase II proceden de antígenos exógenos naturales, como las vacunas o las proteínas bacterianas. Estas proteínas son captadas por las APC, se degradan y se expresan en la superficie celular dentro de la hendidura de las moléculas del HLA de la clase II. El TCR interactúa entonces con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la molécula del HLA que transporta el péptido y, a través de su enlace funcional y físico con el complejo CD3 de las moléculas transductoras de señales, envía una señal al linfocito T para que produzca citocinas que, finalmente, dan lugar a la activación y proliferación del linfocito T.

Dos de las principales funciones de los linfocitos T son enviar señales a los linfocitos B para que sinteticen anticuerpos mediante la producción de citocinas y moléculas de membrana que pueden servir como ligandos para moléculas superficiales del linfocito B diferentes al antígeno, y matar las células infectadas por virus o las células tumorales. Para que un linfocito T desempeñe cualquiera de estas funciones primero debe unirse a una APC o una célula diana (la sinapsis inmunitaria). Para que esta unión sea de afinidad alta, varias moléculas de los linfocitos T, además del TCR, se adosan a las moléculas de las APC o las células diana. La molécula CD4 se une directamente a las moléculas de la clase II del MHC en las APC. El CD8, presente en los linfocitos T citotóxicos, se une a la molécula de la clase I del MHC en la célula diana. Tanto las moléculas CD4 como las CD8 participan de manera directa en la regulación de la activación del linfocito T, y se unen físicamente a nivel intracelular a la tirosina-cinasa p56-lck. La cola citoplasmática del CD45, el antígeno leucocitario común, es una tirosina-fosfatasa capaz de regular la transducción de señales en el linfocito T; esto se debe al hecho de que el pc56-lck es un sustrato para la actividad de fosfatasa de CD45. Dependiendo de qué isoforma de CD45 esté presente en el linfocito T (CD45RO en los linfocitos T memoria y CD45RA en los linfocitos T vírgenes) se han propuesto mecanismos por los cuales CD45 podría aumentar o reducir la activación del linfocito T. De hecho, una forma de IDCG se debe a un déficit de CD45. El antígeno 1 asociado a la función del linfocito (LFA-1) en el linfocito T se une a una proteína llamada ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1), denominada CD54, en las APC. CD2 en los linfocitos T se une a LFA-3 (CD58) en las APC. Con la adhesión de los linfocitos T a las APC (la sinapsis inmunitaria), los linfocitos T cooperadores (Th) se estimulan para que produzcan interleucinas y aumenten la expresión en su superficie de moléculas como el ligando de CD40 (CD154), que ayuda a los linfocitos B y a los linfocitos T citotóxicos a destruir sus objetivos.

En la **respuesta primaria de anticuerpos** el antígeno original es transportado hasta un ganglio linfático de drenaje, es captado por células especializadas llamadas **células dendríticas foliculares** (**FDC,** del inglés *follicular dendritic cells*) y se expresa en su superficie. Los linfocitos B vírgenes que expresan Igs específica frente a ese antígeno se unen entonces al antígeno presente en la superficie de las FDC. Si la afinidad del anticuerpo Igs del linfocito B por el antígeno presente en las FDC es lo suficientemente fuerte, y si los linfocitos Th activados proporcionan otras señales, el linfocito B evoluciona hacia una célula plasmática productora de anticuerpos. Si la afinidad no es lo bastante fuerte, o no se reciben señales del linfocito T, el linfocito B muere por apoptosis. Las señales procedentes de los linfocitos Th activados incluyen varias citocinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e IL-21) que secretan (v. tabla 123-2) y una molécula de superficie de linfocitos T, el ligando de CD40 o CD154, que tras el contacto del linfocito T CD4 activado con el linfocito B, se une al CD40 de la superficie del linfocito B. El CD40 es una glucoproteína de membrana integral del tipo I que se expresa en los linfocitos B, los monocitos, algunos carcinomas y algunos otros tipos de células. Pertenece a la familia de receptores del factor de necrosis tumoral/factor de crecimiento neural. El entrecruzamiento del CD40 de los linfocitos B por el CD154 de los linfocitos T en presencia de ciertas citocinas hace que los linfocitos B proliferen e inicien la síntesis de inmunoglobulinas. En la respuesta inmunitaria primaria sólo suelen producirse anticuerpos IgM, y la mayoría de ellos con una afinidad relativamente baja. Algunos linfocitos B se convierten en linfocitos B de memoria durante la respuesta inmunitaria primaria. Estas células cambian sus genes de inmunoglobulina de forma que sintetizan anticuerpos IgG, IgA e IgE con una mayor afinidad ante la exposición secundaria al mismo antígeno. La **respuesta de anticuerpos secundaria** se produce cuando estos linfocitos B de memoria se encuentran otra vez con el antígeno. Se forman de nuevo células plasmáticas igual que en la respuesta primaria, pero se generan muchas más células y con mayor rapidez y se sintetizan anticuerpos IgG, IgA e IgE. Además, los cambios en los genes de las inmunoglobulinas (hipermutación somática) aumentan la afinidad de estos anticuerpos. Se observa una falta de hipermutación somática en el déficit de citidina-desaminasa inducida por la activación (AID) o de uracilo-N-glucosilasa (UNG). El patrón exacto de respuesta de isotipo frente al antígeno en los sujetos normales varía según el tipo de antígeno y las citocinas presentes en el microambiente.

Para las lisis mediadas por NK, la unión al objetivo tiene una importancia fundamental. Esto se ve mejor en las personas que padecen una deficiencia en la adhesión del leucocito del tipo 1 (LAD-1), que tienen mutaciones en el gen que codifica CD18 o la cadena β de 3 moléculas de adhesión diferentes (LFA-1, CR3 y p150,95) y que carecen de la función NK. Por consiguiente, la unión de los linfocitos NK a sus objetivos está facilitada por las interacciones LFA-1-ICAM. El CD56 o NCAM (moléculas de adhesión de células neurales) también media la adhesión homotípica de los linfocitos NK. El FcγRIII, o receptor de afinidad baja de la IgG, tiene una mayor afinidad por la IgG cuando está presente en los linfocitos NK que en los neutrófilos. FcγRIII también permite a los linfocitos NK mediar la **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos,** donde el anticuerpo se une al FcγRIII a través de su región Fc. La porción de la IgG que se combina con el antígeno se une a la célula diana, y el linfocito NK, unido a la diana por la porción Fc del anticuerpo, mata a la célula.

LINFOPOYESIS POSNATAL

Linfocitos T y subpoblaciones de linfocitos T

Aunque el porcentaje de linfocitos T CD3 en la sangre del cordón es algo menor que en la sangre periférica de los niños y los adultos, los linfocitos T están presentes en un número más elevado, debido a que la cantidad de linfocitos totales es más alta en todos los lactantes normales. Una distinción adicional es que el cociente entre los linfocitos CD4 y CD8 suele ser mayor (3,5-4:1) en la sangre del cordón que en la sangre de los niños y los adultos (1,5-2:1). Casi todos los linfocitos T de la sangre del cordón expresan la isoforma CD45RA (virgen), y persiste un predominio de linfocitos CD45RA sobre los CD45RO durante los 2-3 primeros años de vida; después, el número de células que expresan estas 2 isoformas se iguala de forma gradual. Los linfocitos Th pueden subdividirse a su vez de acuerdo con las citocinas que producen cuando se activan. Los **linfocitos Th1** producen IL-2 e IFN-γ, que favorecen las respuestas de hipersensibilidad retardada o del linfocito T citotóxico, mientras que los **linfocitos Th2** producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 e IL-21 (v. tabla 123-2), que favorecen la respuesta de los linfocitos B y la sensibilización alérgica, y los linfocitos **Th17** producen IL-17. El desarrollo de los linfocitos Th en linfocitos Th17 se produce cuando están presentes IL-6 y el factor de crecimiento transformador β pero faltan la IL-4 y la IL-10. Los linfocitos Th17 producen IL-21, que actúa de forma autocrina para activar STAT3, un factor de transcripción requerido para su posterior desarrollo como linfocitos Th17. Los linfocitos Th17 expresan el receptor para la citocina IL-23, estimulación requerida para el desarrollo de la actividad efectora Th17. El linfocito Th17 promueve la inflamación actuando sobre las células de tejido local para hacer que produzcan quimiocinas, como la IL-8, que reclutan neutrófilos y otras células efectoras innatas. Se cree que la ausencia de estas células en la forma dominante autosómica del síndrome de hipergammaglobulinemia E (v. cap. 126) justifica esta predisposición a la infección por *Candida* de los pacientes. Existen subgrupos adicionales importantes de linfocitos T que ejercen acciones reguladoras. Entre ellos están los linfocitos T CD25+ **(linfocitos Treg),** caracterizados también por la presencia de FOXp3 (ausente en el síndrome IPEX [v. cap. 126]) y considerados importantes en la evitación de las enfermedades autoinmunitarias, y los linfocitos T, que tienen características fenotípicas de los linfocitos NK (linfocitos NKT). Los linfocitos T de la sangre del cordón tienen la capacidad de responder normalmente a **mitógenos del linfocito T** (fitohemaglutinina, concanavalina A y mitógeno de fitolaca americana) y son capaces de montar una respuesta normal en mezclas de leucocitos. Los recién nacidos normales también tienen la capacidad de desarrollar respuestas de linfocitos T específicos frente al antígeno desde el nacimiento, como se demuestra por una reactividad fuerte a la tuberculina pocas semanas después de la vacunación con el bacilo Calmette-Guérin cuando se administra el primer día de vida. Debido a que durante los primeros meses de vida los pacientes pueden tener defectos intensos y no reconocidos de linfocitos T, la mayoría de los hospitales irradia ahora de forma habitual todos los derivados sanguíneos que se administran a los lactantes. Los defectos de los linfocitos T pueden detectarse fácilmente incluso en el nacimiento calculando el número absoluto de linfocitos, porque los linfocitos T constituyen normalmente el 70%

booksmedicos.org

de los linfocitos circulantes y su falta da lugar a una linfopenia llamativa (v. fig. 122-2). La linfopenia de linfocitos T también sirve de base para la prueba de cribado del recién nacido empleada actualmente para la IDCG.

Linfocitos B e inmunoglobulinas

Los recién nacidos tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones por microorganismos gramnegativos, porque los anticuerpos IgM, que son opsoninas termoestables, no atraviesan la placenta. La concentración de opsonina termolábil, C3b, también es menor en el suero del recién nacido que en el del adulto. Estos factores son probablemente responsables de que los polimorfonucleares del recién nacido no fagociten bien algunos microorganismos. Los anticuerpos IgG transmitidos desde la madre sirven de manera adecuada como opsoninas termoestables para la mayoría de las bacterias Grampositivas y los anticuerpos IgG frente a los virus aportan una protección eficaz. No obstante, debido a que existe una deficiencia relativa de la subclase IgG_2, puede haber una deficiencia de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos capsulares. Dado que los lactantes prematuros han recibido menos IgG materna en el momento del nacimiento que los lactantes a término, la actividad opsonizadora del suero es baja frente a todos los tipos de microorganismos.

Los linfocitos B están presentes en la sangre del cordón en porcentajes algo superiores, pero en un número considerablemente mayor que en la sangre de los niños y los adultos, lo que refleja el mayor recuento absoluto de linfocitos en todos los lactantes normales. Los linfocitos B de la sangre del cordón no sintetizan la amplia variedad de isotipos de inmunoglobulinas que llevan a cabo los linfocitos B de los niños y los adultos cuando se les estimula con anti-CD40 más IL-4 o IL-10; por el contrario, producen sobre todo IgM y en una cantidad mucho menor.

Los recién nacidos comienzan a sintetizar anticuerpos de la clase IgM a una velocidad mayor muy pronto después del nacimiento, en respuesta al inmenso estímulo antigénico de su nuevo ambiente. Los recién nacidos prematuros parecen tan capaces de hacer esto como los nacidos a término. Alrededor del 6.° día después del nacimiento la concentración sérica de IgM aumenta con rapidez. Este aumento continúa hasta conseguir las concentraciones del adulto alrededor del 1.er año de edad. El suero del cordón del recién nacido normal no infectado no contiene IgA detectable. La IgA sérica se detecta normalmente por primera vez alrededor del 13.er día de la vida posnatal; la concentración aumenta de manera gradual durante la primera parte de la infancia hasta conseguir las concentraciones del adulto entre los 6 y 7 años de edad. La sangre del cordón contiene concentraciones de IgG comparables o mayores a las del suero materno. La IgG materna desaparece gradualmente durante los primeros 6-8 meses de vida, mientras aumenta la síntesis de IgG por parte del niño (IgG_1 e IgG_3 antes que IgG_2 e IgG_4 durante el primer año) hasta conseguir la concentración de IgG total del adulto alrededor de los 7-8 años de edad. La IgG_1 y la IgG_4 alcanzan en primer lugar las concentraciones del adulto, seguidas de la IgG_3 a los 10 años y de la IgG_2 a los 12 años. La IgG sérica en los lactantes suele alcanzar su nivel más bajo alrededor del 3.°-4.° mes después del nacimiento. El desarrollo de la IgE, en general, sigue al de la IgA. Después de alcanzarse las concentraciones del adulto de las 3 principales inmunoglobulinas estos valores permanecen constantes para un sujeto normal. La capacidad de producir anticuerpos específicos frente a antígenos proteínicos se encuentra intacta en el momento del nacimiento. Pero los lactantes normales no suelen producir anticuerpos frente a antígenos polisacáridos hasta pasados los 2 años de edad, a no ser que el polisacárido esté conjugado con un transportador proteínico, como es el caso de las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* del tipo b y de *Streptococcus pneumoniae*.

Linfocitos citolíticos espontáneos

El porcentaje de linfocitos NK en la sangre del cordón suele ser menor que en la sangre de los niños y adultos, pero el número absoluto de linfocitos NK es aproximadamente el mismo debido al mayor número de linfocitos. La capacidad de los linfocitos NK de la sangre del cordón de mediar la lisis de las dianas en análisis de los linfocitos NK o análisis de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos es alrededor de dos tercios la de los adultos.

Desarrollo de los órganos linfáticos

El tejido linfático es en proporción pequeño, pero está bien desarrollado en el nacimiento y madura con rapidez en el período posnatal. El timo es más grande respecto al tamaño del cuerpo durante la vida fetal, y en el momento del nacimiento suele tener dos tercios de su peso maduro, que alcanza durante el primer año de vida. No obstante, alcanza una masa máxima justo antes de la pubertad y después involuciona de manera gradual. Al año de edad, todas las estructuras linfáticas están maduras desde el punto de vista histológico. Los recuentos absolutos de linfocitos en la sangre periférica también alcanzan un máximo durante el primer año de vida (v. fig. 122-2). El tejido linfático periférico aumenta con rapidez su masa durante la lactancia y primera parte de la infancia. Alcanza el tamaño del adulto a los 6 años de edad, supera estas dimensiones durante los años prepuberales y, después, sufre una involución coincidente con la pubertad. Pero el bazo aumenta gradualmente su masa durante la maduración y no alcanza su peso completo hasta la fase adulta. El número medio de placas de Peyer en el nacimiento es la mitad que en la adultez, y aumenta en forma gradual hasta que el número medio del adulto se supera durante los años de la adolescencia.

HERENCIA DE LAS ALTERACIONES EN EL DESARROLLO DE LOS LINFOCITOS T, B Y CITOLÍTICOS ESPONTÁNEOS

Se han descrito más de 220 síndromes por inmunodeficiencia (v. tabla 122-8). Se han identificado defectos moleculares específicos en alrededor del 80% de estas enfermedades. La mayoría son rasgos recesivos, varios de los cuales se deben a mutaciones en genes del cromosoma X y otros a mutaciones en cromosomas autosómicos. Se conocen las bases moleculares de 7 inmunodeficiencias ligadas al cromosoma X que afectan a los linfocitos T, B y NK o combinaciones de ellos (v. caps. 124-126): la inmunodeficiencia con hipergammaglobulinemia M, el síndrome linfoproliferativo, la agammaglobulinemia, la IDCG, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el modulador esencial del factor nuclear kappa B (NEMO). Algunos de los defectos autosómicos cuya base molecular se conoce son: 1) las inmunodeficiencias combinadas causadas por anomalías en las enzimas de la vía de recuperación de las purinas, la adenosina-desaminasa (codificada por un gen situado en el cromosoma 20q13-ter) o la fosforilasa del nucleósido purina (codificada por un gen situado en el cromosoma 14q13.1); 2) inmunodeficiencias combinadas causadas por mutaciones en el gen que codifica ZAP-70 (localizado en el cromosoma 2q12), una tirosina-cinasa de la familia no-src importante en la traslación de señales en el linfocito T; 3) IDCG causadas por las mutaciones en el gen del cromosoma 19p13.1 que codifica la cinasa Jano 3 (Jak3), el transductor de señal primario de la cadena γ del receptor común de citocinas (γc); 4) mutaciones en genes situados en el cromosoma 11 que codifican componentes del TCR, es decir, CD3 γ, δ y ε; 5) IDCG causadas por mutaciones en los genes activadores de la recombinasa (*RAG1* y *RAG2*), y 6) IDCG debidas a mutaciones en el gen del cromosoma 5p13 que codifica la cadena α del receptor de la IL-7. Éstos son sólo algunos de los trastornos en los que se han descubierto mutaciones génicas y su número crece constantemente.

DIAGNÓSTICO PRENATAL Y DETECCIÓN DE PORTADORES

El diagnóstico intrauterino de los déficits de la adenosina-desaminasa y de la nucleósido purina-fosforilasa se establece mediante análisis enzimáticos realizados en las células amnióticas (frescas o cultivadas) obtenidas antes de la 20.ª semana de gestación. El diagnóstico de los defectos autosómicos o ligados al cromosoma X que provocan IDCG, otras deficiencias graves de linfocitos T con enzimas normales, las deficiencias del antígeno de las clases I o II del MHC, la enfermedad granulomatosa crónica o el síndrome de Wiskott-Aldrich se establecen mediante análisis directo de la mutación de las células obtenidas con una biopsia coriónica o con amniocentesis si ésta se conoce o, si no es así, por pruebas adecuadas del fenotipo o de función en pequeñas muestras de sangre obtenida por fetoscopia en las semanas 18.ª-22.ª de gestación. Pueden realizarse las mismas pruebas diagnósticas en sangre del cordón, pero el único trastorno por inmunodeficiencia sobre el que se realizan pruebas de detección selectiva habituales es la IDCG, aunque sólo 21 estados lo hacen actualmente (v. cap. 122). A los portadores de alguna de estas enfermedades se les identifica mediante análisis de mutación directa si se conoce la mutación de la familia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chung JW, Yoon SR, Choi I: The regulation of NK cell function and development, *Front Biosci* 13:6432-6442, 2008.

LeBien TW, Tedder TF: B lymphocytes: how they develop and function, *Blood* 112:1570-1580, 2008.

Luci C, Tomasello E: Natural killer cells: detectors of stress, *Int J Biochem Cell Biol* 40:2335-2340, 2008.

McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ: Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway, *Trends Immunol* 27:17-23, 2006.

Mingueneau M, Sansoni A, Gregoire C, et al: The proline-rich sequence of CD3 epsilon controls T cell antigen receptor expression on and signaling potency in preselection CD4+ CD8+ thymocytes, *Nat Immunol* 9:522-532, 2008.

Murphy KM: *Janeway's immunobiology*, ed 8, New York, 2011, Garland Science Publishing.

Rothenberg EV, Moore JE, Yui MA: Launching the T-cell-lineage developmental programme, *Nat Rev Immunol* 8:9-21, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 124

Defectos primarios de la producción de anticuerpos

Rebecca H. Buckley

Entre todas las inmunodeficiencias primarias las más frecuentes son las que afectan a la producción de anticuerpos. La falta selectiva de inmunoglobulina (Ig) A sérica y secretora es el defecto más frecuente, con cifras que van de 1 de cada 333 a 1 de cada 18.000 personas en diferentes razas y etnias. Por el contrario, se calcula que la agammaglobulinemia se produce con una frecuencia de sólo 1 de cada 10.000 a 1 de cada 50.000 personas. A los pacientes con déficit de anticuerpos se les suele reconocer porque sufren infecciones recidivantes por bacterias encapsuladas, sobre todo en las vías respiratorias superiores e inferiores; algunos sujetos con déficits selectivos de IgA o lactantes con hipogammaglobulinemia transitoria pueden no tener infecciones, o presentar muy pocas. Se han identificado los productos de los genes defectuosos en muchos trastornos de la producción de anticuerpos primarios (tabla 124-1) y algunos se han localizado (fig. 124-1). A veces el defecto no está en el propio linfocito B, sino en los linfocitos T necesarios para la función del linfocito B; algunos trastornos están causados por factores desconocidos o son secundarios a una enfermedad subyacente o a su tratamiento (tabla 124-2).

AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X

Los pacientes con agammaglobulinemia ligada al X (ALX), o **agammaglobulinemia de Bruton,** tienen un defecto profundo en el desarrollo de los linfocitos B que da lugar a una hipogammaglobulinemia grave, ausencia de linfocitos B circulantes, amígdalas pequeñas o ausentes y falta de ganglios linfáticos palpables.

Tabla 124-1 Base génica de los trastornos por déficits primarios de anticuerpos

CROMOSOMA Y REGIÓN	PRODUCTO GÉNICO	TRASTORNO	DÉFICITS FUNCIONALES
1q32	CD21	IDVC	IgG bajo, unión baja de VEB-gp350
2p11	Cadena κ	Déficit de cadena κ	Falta de inmunoglobulinas portadoras de cadenas κ
2q33	ICOS	IDVC con déficit de ICOS	Concentraciones bajas o nulas de todas las inmunoglobulinas
5q13.1	P13K	Agammaglobulinemia sin linfocitos B	Concentraciones bajas o nulas de todas las inmunoglobulinas
6p21.3	Desconocido	Déficit selectivo de IgA; IDVC	IgA baja o nula; concentraciones bajas de todas las inmunoglobulinas y de linfocitos B memoria con cambio de isotipo en IDVC
11p15.5	CD81	IDVC provocada por falta de CD19	Concentración baja de IgG y responde mal a antígenos
11q12	CD20	IDVC	Concentración baja de IgG y responde mal a antígenos polisacáridos
12p13	AID*	HIGM del tipo 2 autosómico recesivo	No se producen anticuerpos IgG, IgA ni IgE
12p13	CD27	VEB Linfoproliferación	Déficit de linfocitos B memoria Hipogammaglobulinemia
12q23-q24.1	UNG	HIGM del tipo 5 autosómico recesivo	No se producen anticuerpos IgG, IgA ni IgE
14q32.3	Cadenas pesadas de inmunoglobulinas*	Agammaglobulinemia sin linfocitos B; en otros, déficits selectivos de isotipo	Falta de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B en mutaciones de cadena pesada μ; en otros faltan subclases pero hay linfocitos B
16p11.2	CD19	IDVC con déficit de CD19	Concentraciones bajas o nulas de todas las inmunoglobulinas
17p11.2	TACI*	IDVC con déficit de TACI	Concentraciones bajas o nulas de todas las inmunoglobulinas
20	CD40*	HIGM del tipo 3 autosómico recesivo	No se producen anticuerpos IgG, IgA ni IgE
22q13.1-q13.31	BAFF-R	IDVC con déficit de BAFF-R	Concentraciones bajas o nulas de todas las inmunoglobulinas
Xq22	Btk*	XLA o agammaglobulinemia de Bruton	Falta de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
Xq25	Proteína asociada a SLAM (SH2D1A)*	XLP	Falta de anti-EBNA e inmunidad de linfocitos T de vida larga; inmunoglobulinas bajas
Xq26	CD154 (ligando de CD40)*	HIGM ligado al X del tipo 1	No se producen anticuerpos IgG, IgA ni IgE
Xq28	NEMO	Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia	Hiper-IgM o déficit de subclase de IgG y de anticuerpos contra polisacáridos

*El gen se ha clonado y secuenciado.

AID, citidina-desaminasa inducida por la activación; BAFF-R, factor de activación del linfocito B de la familia del receptor para el factor de necrosis tumoral; Btk, tirosina-cinasa de Bruton; EBNA, antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr; HIGM, síndrome de hiper-IgM; ICOS, coestimulador inducible; IDVC, inmunodeficiencia variable común; NEMO, modulador esencial del factor nuclear κB; P13K, fosfatidilinositol-3-cinasa; TACI, interactuador activador transmembranario, modulador del calcio y ligador de la ciclofilina; UNG, ADN uracilo-glucosilasa; VEB, virus de Epstein-Barr; XLA, agammaglobulinemia ligada a cromosoma X; XLP, enfermedad linfoproliferativa ligada a cromosoma X.

booksmedicos.org

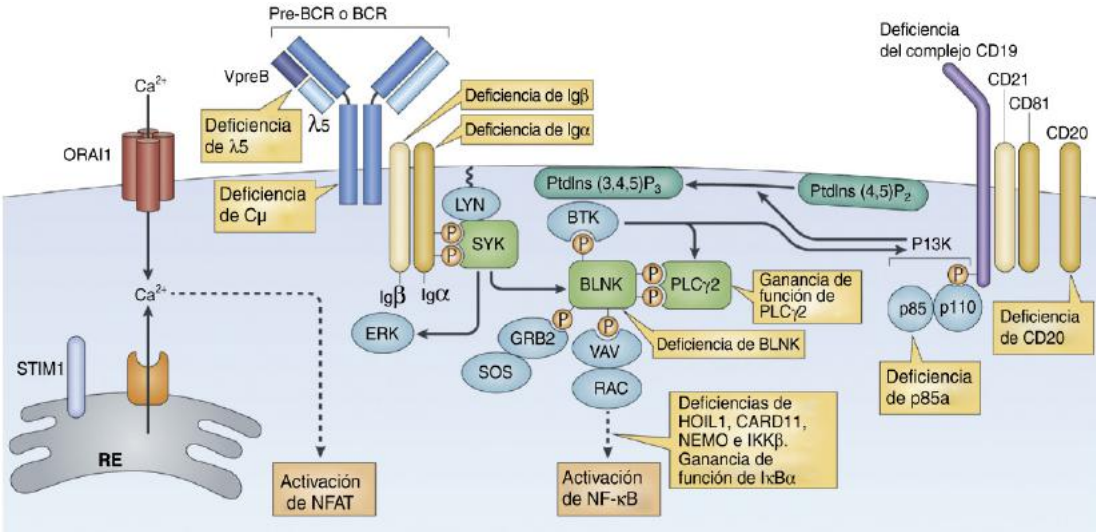

Figura 124-1 El prelinfocito B recibe señales de proliferación y diferenciación a través del pre-receptor del linfocito B (BCR) y los receptores Igα e Igβ. En la transmisión de las señales del pre-BCR participan las estructuras tirosínicas de activación del receptor inmunitario (ITAM) de los correceptores Igα e Igβ, que activan a la tirosina-cinasa SYK. SYK activa o la vía de la cinasa reguladora de la señal extracelular (ERK) o fosforila (P) (junto a LYN) a la proteína adaptadora ligadora del linfocito B (BLNK) y a la tirosina-cinasa de Bruton (BTK), lo que lleva a la activación de la fosfolipasa Cγ2 (PLCγ2) y a la vía de la fosfoinositido-3-cinasa. Los defectos en esta vía afectan al pre-BCR (en Cμ o la seudocadena ligera λ5), a las moléculas de transducción de señales del pre-BCR Igα e Igβ, a las moléculas situadas a continuación BTK, BLNK y P13K, componentes del complejo coestimulador CD19 (CD19, CD21 y CD81) y al marcador del linfocito B CD20. El BCR activa la vía del factor nuclear κB canónico (NF-κB) a través de la proteína de apoyo CARD11 y la activación del complejo de la cinasa IκB (IKK) (que incluye IKKα, IKKβ y NEMO [modulador esencial de NF-κB]). La activación de IKK lleva a la fosforilación y la degradación del inhibidor α del NF-κB (IκBα) y a la liberación consiguiente del heterodímero p50-p65 NF-κB, que entonces pasa al núcleo para regular la transcripción génica (no se muestra). Después de la unión del antígeno a los receptores para el antígeno (como el BCR), se agotan los depósitos de Ca^{2+} en el retículo endoplásmico, se activa STIM1 y se abren los canales del Ca^{2+} activados por la liberación de Ca^{2+} ORAI1, lo que da lugar a la entrada de Ca^{2+} operada por los depósitos. Este influjo provoca la activación del factor de transcripción NFAT (factor nuclear del linfocito T activado). Las *flechas con puntos* indican los acontecimientos posteriores que participan en la transmisión de la señal. *DAP,* deficiencia del anticuerpo primaria; *PtdIns(3,4,5)P_3,* fosfatidilnositol-3,4,5-trifosfato; *PtdIns(4,5)P_2,* fosfatidilinositol-4,5-bifosfato; *RE,* retículo endoplásmico. *(De Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies.* Nat Rev Immunol *13:519-533, 2013,* fig. 1, *pág. 521.)*

Genética y patogenia

El gen anormal en la ALX se sitúa en el q22, en el brazo largo del cromosoma X, y codifica las tirosina-cinasas de proteínas de linfocito B **Btk (tirosina-cinasa de Bruton).** La Btk es miembro de la familia Tec de tirosina-cinasas citoplasmáticas y se expresa en concentraciones elevadas en todas las líneas de células B, incluidos los prelinfocitos B. Parece necesaria para la expansión y maduración del prelinfocito B hacia linfocitos B que expresen Ig de superficie, pero probablemente participa en todas las fases del desarrollo del linfocito B; también se ha encontrado en células de la serie mielocítica. Se han identificado más de 500 mutaciones del gen *Btk* humano; engloban la mayor parte de las porciones codificadoras del gen. No existe una relación clara entre la localización de la mutación y el fenotipo clínico. Los portadores se detectan mediante un análisis de mutación, y el diagnóstico prenatal de los fetos varones afectados es posible si la mutación se conoce en la familia.

La expresión de Btk en las células de la línea mielocítica tiene interés porque los niños varones con una ALX presentan a menudo neutropenia en la fase aguda de una infección. Debemos suponer que Btk es sólo una de las moléculas de transducción de señales que participa en la maduración mielocítica y que la neutropenia se observa en la ALX sólo cuando es necesaria una producción rápida de estas células. En la médula ósea se encuentran algunos prelinfocitos B; el porcentaje de linfocitos B en la sangre periférica es inferior al 1%. El porcentaje de linfocitos T está aumentado, las subpoblaciones de linfocitos T son normales y la función del linfocito T se encuentra intacta. El timo es normal.

Se ha visto que **siete defectos autosómicos recesivos** dan lugar a la **agammaglobulinemia con falta de linfocitos B circulantes** (tabla 124-3), incluidas mutaciones de los genes que codifican: 1) el gen de la cadena pesada μ 2) la Igα y 3) las moléculas transductoras de señales Igβ; 4) una proteína adaptadora ligadora del linfocito B (BLNK); 5) el sustituto de la cadena ligera λ5/14.1; 6) las repeticiones ricas en leucina 8 (LRRC8), y 7) la subunidad p85α de la fosfatidilinositol-3-cinasa.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los niños varones afectados por la ALX no experimentan problemas durante los primeros 6-9 meses de vida debido a los anticuerpos IgG transmitidos desde la madre. Después adquieren infecciones por microorganismos piogénicos extracelulares, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae,* a no ser que se les administren antibióticos o inmunoglobulinas profilácticos. Las infecciones comprenden la sinusitis, la otitis media, la neumonía o, con menor frecuencia, la septicemia o la meningitis. También son especialmente problemáticas las infecciones por *Mycoplasma.* No suelen verse infecciones micóticas crónicas; la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es rara. Las infecciones víricas suelen tratarse de la manera normal, con la excepción de los virus de la hepatitis y los enterovirus. Hubo varios ejemplos de **parálisis** cuando se administró la vacuna de la poliomielitis viva a estos pacientes, y se han producido infecciones del sistema nervioso central crónicas y a veces mortales por varios virus ECHO y Coxsackie en un número significativo de ellos. También se ha observado una **miositis** asociada a los virus ECHO parecida a la dermatomiositis. Estas observaciones indican la importante función de los anticuerpos, sobre todo de la IgA secretora, en la defensa del anfitrión frente a los enterovirus. También se ha descrito un déficit de la hormona de crecimiento asociada a la ALX. En los pacientes con ALX puede aparecer una neutropenia, que responde al factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

Diagnóstico

El diagnóstico de la ALX debe sospecharse si se encuentra una **hipoplasia linfática** en la exploración física (con escaso o ningún tejido amigdalino y ningún ganglio linfático palpable) y concentraciones séricas de IgG, IgA, IgM e IgE muy por debajo del límite del 95% de confianza respecto de controles con una raza y edad similares, habitualmente con <100 mg/dl de inmunoglobulinas totales. En esta enfermedad son anormalmente bajas las concentraciones de anticuerpos espontáneos frente a antígenos polisacáridos de hematíes del tipo A y B (isohemaglutininas) y de los anticuerpos frente a antígenos que se administran en general en las vacunas, mientras que son normales en la hipogammaglobulinemia transitoria de la lactancia. La **citometría de flujo** es una prueba importante para demostrar la **falta de linfocitos B circulantes,** lo que distingue esta enfermedad de la inmunodeficiencia variable común, del síndrome de la hipergammaglobulinemia M y de la hipogammaglobulinemia transitoria de la lactancia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 124-2 Otros trastornos asociados a la inmunodeficiencia humoral

TRASTORNOS GÉNICOS	
Enfermedades monogénicas	Ataxia-telangiectasia
	Formas autosómicas de inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)
	Déficit de transcobalamina II e hipogammaglobulinemia
	Trastorno linfoproliferativo ligado a X (asociado a virus de Epstein-Barr [VEB])
	IDCG asociada a X
Anomalías cromosómicas	Síndrome del cromosoma 18q
	Monosomía 22
	Trisomía 8
	Trisomía 21
TRASTORNOS SISTÉMICOS	
Neoplasia	Leucemia linfocítica crónica
	Inmunodeficiencia con timoma
	Linfoma de linfocito T
Pérdida metabólica o física	Inmunodeficiencia causada por hipercatabolismo de inmunoglobulinas
	Inmunodeficiencia causada por pérdida excesiva de inmunoglobulinas y linfocitos
EXPOSICIONES AMBIENTALES	
Inducidas por fármacos	Fármacos antipalúdicos
	Captopril
	Carbamazepina
	Glucocorticoides
	Fenclofenaco
	Sales de oro
	Imatinib
	Penicilamina
	Fenitoína
	Sulfasalazina
Enfermedades infecciosas	Rubéola congénita
	Infección congénita por citomegalovirus
	Infección congénita por *Toxoplasma gondii*
	VEB
	Virus de la inmunodeficiencia humana

De Schroeder HW, Szymanska-Mroczek E. Primary antibody deficiencies. En Rich RR, Fleisher TA, Shearer, WT y cols., editores: Clinical immunology: principles and practice, *4.ª ed., St. Louis, 2013, WB Saunders.*

INMUNODEFICIENCIA VARIABLE COMÚN

La inmunodeficiencia variable común (IDVC) es un síndrome caracterizado por una hipogammaglobulinemia con linfocitos B con un fenotipo normal. También se la ha llamado **hipogammaglobulinemia adquirida** por la edad en general tardía de comienzo de las infecciones. Los pacientes con una IDVC pueden tener unas manifestaciones clínicas similares a los de la ALX en cuanto a los tipos de las infecciones experimentadas y los microorganismos implicados; sin embargo, la meningoencefalitis por virus ECHO es rara en los pacientes con IDVC (v. tabla 124-3). Al contrario de lo que sucede en la ALX, la distribución por sexos en la IDVC es prácticamente igual, la edad a la que comienza es posterior (aunque puede estar presente en la lactancia) y las infecciones pueden ser menos graves.

Genética y patogenia

En la mayoría de los pacientes no se ha identificado un diagnóstico molecular. La IDVC es una categoría de inmunodeficiencias primarias que consiste en varios defectos génicos diferentes con herencia autosómica recesiva o dominante. Los genes conocidos actualmente como causantes del fenotipo de la IDVC cuando han mutado son el déficit de *ICOS* (coestimulador inducible), *SH2DIA* (responsable de la enfermedad linfoproliferativa ligada al X [LPX]), *CD19, CD20, CD21, CD81, BAFF-R* (receptores del factor activador del linfocito B de la familia del factor de necrosis tumoral), *TACI* (activador transmembranario e interactuador con el modulador de calcio y ligando de la ciclofilina) y 2 genes que codifican la metil-transferasa del ADN (DNMT3B y ZBTB24). Estas mutaciones en conjunto suponen menos del 10% de los casos de IDCG.

Debido a que la IDVC aparece en familiares de primer grado de pacientes con un déficit selectivo de IgA, y a que algunos pacientes con un déficit de IgA se vuelven después panhipogammaglobulinémicos, un gran subtipo de IDVC puede tener una base génica común con el déficit de IgA. La elevada incidencia de concentraciones anormales de inmunoglobulinas, autoanticuerpos, enfermedades autoinmunitarias y neoplasias malignas en la IDVC y el déficit de IgA y en las familias de estos pacientes también indica una influencia hereditaria compartida. Este concepto se ve apoyado por el descubrimiento de una elevada incidencia de eliminaciones del gen C4-A y de alelos del gen raro de C2 en la región del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de la clase III en los sujetos con un déficit de IgA o una IDVC, lo que sugiere que hay un gen común de proclividad en esta región del cromosoma 6. Los individuos afectados por el déficit de IgA y la IDVC comparten sólo un pequeño número de haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA), y al menos 1 de 2 haplotipos particulares están presentes en el 77% de los afectados. En una gran familia con 13 miembros, 2 presentaban un déficit de IgA y 3 IDVC. Todos los pacientes con inmunodeficiencia en la familia tenían, al menos, 1 copia de un haplotipo del MHC que es anormalmente frecuente en el déficit de IgA y en la IDVC: HLA-DQB1 *0201, HLA-DR3, C4B-Sf, C4A suprimido, G11-15, Bf-0.4, C2a, HSP70-7.5, TNFa-5, HLA-B8 y HLA-A1. En un estudio de 83 familias con varios miembros afectados por un déficit de IgA e IDVC se observó un aumento de un alelo compartido en el cromosoma 6p21 en la parte proximal del MHC en un locus de proclividad denominado ahora locus *IGAD1*. Análisis genéticos más sensibles realizados en 101 familias con múltiples casos y en 110 familias con un solo caso localizaron el defecto en el locus *HLADQ/DR*. Se sospecha que factores ambientales, sobre todo fármacos como difenilhidantoína, D-penicilamina, oro y sulfasalazina, pueden desencadenar la expresión de la enfermedad en sujetos con un fondo genético permisivo.

La mayoría de los casos de IDVC son esporádicos o siguen un patrón de herencia autosómico dominante. Los pacientes que carecían del ICOS, una proteína de superficie de los linfocitos T activados, tienen un patrón recesivo de herencia. Se ha observado que 9 de tales pacientes procedentes de 6 familias de la Selva Negra alemana tenían eliminaciones genómicas grandes homocigóticas idénticas del gen *ICOS*, lo que señala un efecto fundador. Aquellos que tenían una LPX tienen un patrón de herencia ligado al X y aquéllos con defectos autosómicos dominantes de *TACI* pueden tener mutaciones heterocigóticas u homocigóticas.

A pesar del número normal de linfocitos B circulantes portadores de inmunoglobulinas y de la presencia de folículos corticales linfáticos, los linfocitos B sanguíneos de los pacientes con IDVC no se diferencian en células productoras de anticuerpos cuando se les estimula con el mitógeno de fitolaca americana en el laboratorio, aunque se cultiven junto a linfocitos T normales. Éstos también tienen una deficiencia de linfocitos B memoria con cambio de isotipo. A los linfocitos B de algunos pacientes con IDVC y algún déficit de IgA se les puede estimular para que cambien el isotipo y sinteticen y secreten algunas inmunoglobulinas cuando se les estimula con anti-CD40 e interleucina (IL) 4 o IL-10. Suele haber linfocitos T y subgrupos de éstos en porcentajes normales, aunque la función de linfocito T se encuentra deprimida en algunos pacientes.

Manifestaciones clínicas

Los déficits de anticuerpos e inmunoglobulinas en el suero en los pacientes con IDVC pueden ser tan profundos como en la ALX. Los pacientes con IDVC forman a menudo autoanticuerpos y tienen amígdalas y ganglios linfáticos de tamaño normal o aumentado; alrededor del 25% presenta esplenomegalia. La IDVC también se ha asociado a una enteropatía de tipo esprúe, con o sin hiperplasia linfática folicular nodular intestinal, timoma, alopecia areata, anemia hemolítica, atrofia gástrica, aclorhidria, trombocitopenia y anemia perniciosa. También se producen neumonía intersticial linfática, neumopatía intestinal, seudolinfoma, linfomas de célula B, amiloidosis y granulomas sarcoideos no caseificantes en los pulmones, el bazo, la piel y el hígado. Existe una probabilidad 438 veces mayor de sufrir linfomas en las mujeres afectadas a los 50-60 años. Se ha publicado que la IDVC se resuelve de forma transitoria o permanente en pacientes que adquieren el VIH.

Las infecciones recurrentes o crónicas son la neumonía, sinusitis, otitis media y diarrea (bacteriana, giardiasis). Las infecciones pulmonares

booksmedicos.org

Tabla 124-3 Fenotipos principales de las deficiencias primarias de anticuerpos

FENOTIPO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRINCIPALES	CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS PRINCIPALES DEL LINFOCITO B	PROTEÍNAS CONOCIDAS AFECTADAS
Pan-agamaglobulinemia (ausencia de IgM, IgG e IgA)	Infecciones bacterianas (en la vía respiratoria) e infecciones por enterovirus	Ausencia de linfocitos B CD19*	λ5, BLNK, Btk, Cμ, Igα, Igβ y P13K
Pan-hipogamaglobulinemia variable (IDVC)	Infecciones bacterianas (de la vía respiratoria y del intestino), autoinmunidad, cáncer e incremento del riesgo de granulomas	Disminuye la frecuencia de los linfocitos B memoria CD27*: células plasmáticas defectuosas en los tejidos	CD19, CD20, CD21, CD27, CD81, DNMT3B, ZBTB24, ICOS, SAP, TACI y BAFF-R
Deficiencias de RCC (ausencia o disminución de las concentraciones de IgG e IgA)	Infecciones bacterianas y oportunistas	Disminuye la frecuencia de linfocitos B memoria CD27*	CD40 y CD40L
	Infecciones bacterianas, autoinmunidad y linfadenopatías	Frecuencia normal de linfocitos B memoria CD27*	AID y UNG
Deficiencia selectiva de IgA	Con más frecuencia asintomática	ND	ND
Deficiencia selectiva de IgM	Infecciones frecuentes por bacterias encapsuladas	No se producen anticuerpos IgM (ausencia de alohemaglutininas y anticuerpos específicos frente a polisacáridos)	
Deficiencia selectiva de IgG_2 e IgG_4	Infecciones bacterianas frecuentes, diagnóstico después de los 2 años; algunas veces transitorio en la infancia	Producción defectuosa de anticuerpos específicos frente a polisacáridos	
Deficiencia selectiva de anticuerpos contra polisacáridos	Infecciones bacterianas (después de los 2 años)	Concentraciones normales de IgG (entre ellas IgG_2 e IgG_4)	Proteínas de la vía de NF-κB (CARD11, HIOL1 y NEMO) Btk y CD20

AID, citidina-desaminasa inducida por activación; BAFF-R, factor de activación del linfocito B de la familia del receptor para el factor de necrosis tumoral; BLNK, ligador del linfocito B; Btk, tirosina-cinasa de Bruton; Cμ, región constante μ; CD40L, ligando de CD40; RCC, recombinación para cambio de clase; IDVC, inmunodeficiencia variable común; ICOS, coestimulador inducible; ND, no determinado; NEMO, modulador esencial del factor nuclear kappa β; NF-κB, factor nuclear kappa B; P13K, fosfatidilinositol-3-cinasa; SAP, proteína asociada a la molécula de activación de la transmisión de señales del linfocito (SLAM); TACI, interactuador activador transmembranario, modulador del calcio y ligador de la ciclofilina; UNG, ADN uracilo-glucosilasa.

Modificada de Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. Nat Rev Immunol *13:519-533, 2013, tabla, pág. 524.*

repetidas pueden producir bronquiectasias. La septicemia y la meningitis por bacterias encapsuladas son más frecuentes que en la población general. A menudo hay un retraso en el diagnóstico de más de 5 años entre la primera infección y el diagnóstico definitivo.

DÉFICIT SELECTIVO DE IgA

Una falta aislada o una presencia mínima (<10 mg/dl) de IgA sérica y secretora constituye la inmunodeficiencia más frecuente y mejor definida, con una frecuencia de la enfermedad de hasta el 0,33% en la misma población. Este trastorno también puede asociarse y se asocia con frecuencia a enfermedad.

El defecto básico que provoca el déficit de IgA es desconocido. Hay linfocitos B sanguíneos con un fenotipo normal. El déficit de IgA remite a veces de manera espontánea o tras suspender la administración de difenilhidantoína. La aparición de déficit de IgA en varones y mujeres, y en miembros de generaciones sucesivas de la familia, indica una herencia autosómica dominante con expresividad variable. Este defecto ocurre con frecuencia en familias que tienen miembros con IDVC. De hecho, el déficit de IgA puede evolucionar hacia una IDVC, y el hallazgo de alelos raros y eliminaciones de genes del MHC de la clase III en ambos trastornos indica que el gen de proclividad común a estas 2 enfermedades puede residir en la región del MHC en el cromosoma 6. Se observa un déficit de IgA en pacientes tratados con los mismos fármacos que se asocian con la IDVC (difenilhidantoína, D-penicilamina, oro y sulfasalazina), lo que indica que los factores ambientales también pueden desencadenar esta enfermedad en personas con predisposición génica.

Manifestaciones clínicas

Las infecciones se producen, sobre todo, en los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario. Las bacterias responsables son las mismas que en los otros síndromes de déficit de anticuerpos. La giardiasis intestinal es común. Los niños con déficit de IgA vacunados por vía intranasal con poliovirus muertos producen anticuerpos IgM e IgG a nivel local. Las concentraciones séricas de otras inmunoglobulinas suelen ser normales en los pacientes con un déficit selectivo de IgA, aunque se ha descrito una deficiencia de la subclase IgG_2 (y otras), y la IgM (habitualmente elevada) puede ser monomérica.

Los pacientes con déficit de IgA tienen, a menudo, anticuerpos IgG frente a la leche de vaca y las proteínas séricas de rumiante. Estos anticuerpos frente a proteínas de rumiante pueden provocar falsos resultados positivos en el inmunoanálisis para detectar IgA, que utiliza antisuero de cabra (pero no de conejo). Este defecto se asocia a un síndrome de tipo celíaco, que puede o no responder a una dieta sin gluten. La incidencia de autoanticuerpos, enfermedades autoinmunitarias y neoplasias malignas está aumentada. Se han descrito anticuerpos séricos frente a la IgA en hasta el 44% de los pacientes con déficit selectivo de IgA. Si estos anticuerpos son del isotipo IgE pueden provocar reacciones anafilácticas graves o mortales tras la administración intravenosa de hemoderivados que contengan IgA. Sólo deben administrarse a los pacientes con déficit de IgA hematíes de donantes normales lavados 5 veces (en volúmenes de 200 ml) (a los hematíes congelados se les suele hacer esto de forma habitual) o hemoderivados de sujetos que tengan un déficit de IgA. Muchos preparados de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) contienen IgA suficiente para provocar reacciones anafilácticas. La administración de IGIV, que tiene más del 99% de IgG, no está indicada porque la mayoría de los pacientes con deficiencias de IgA sintetiza normalmente anticuerpos IgG.

DÉFICIT DE SUBCLASES DE IgG

Algunos pacientes tienen déficit de 1 o más de las 4 subclases de IgG, a pesar de presentar concentraciones séricas de IgG total normales o elevadas. Algunos pacientes con concentraciones nulas o muy bajas de IgG_2 también tienen déficit de IgA. Otros pacientes con déficit de la subclase IgG evolucionan a una IDVC, lo que indica que la presencia de déficit de subclases

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de IgG puede ser un marcador de una disfunción inmunitaria generalizada. El significado biológico de los numerosos déficits moderados de las subclases de IgG que se han descrito es difícil de evaluar, sobre todo porque la prueba de laboratorio comercializada para determinar las subclases de IgG es problemática. La medida de las subclases de IgG no es rentable en la evaluación de la función inmunitaria de los niños con infecciones recidivantes. El aspecto más relevante lo constituye la capacidad del paciente para sintetizar anticuerpos específicos frente a antígenos proteínicos y polisacáridos, porque se han observado déficits profundos en anticuerpos frente a polisacáridos, incluso en presencia de concentraciones normales de IgG_2. No debe administrarse IGIV a los pacientes con deficiencia de subclases de IgG, a no ser que se demuestre que presentan deficiencia de anticuerpos frente a una amplia variedad de antígenos.

ELIMINACIONES DE LAS CADENAS PESADA Y LIGERA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Algunos sujetos completamente asintomáticos presentan una ausencia total de IgG_1, IgG_2, IgG_4, IgA_1 o de combinaciones de ellas como resultado de eliminaciones génicas. Estas anomalías se descubrieron de forma casual en 16 sujetos, 15 de los cuales no tenían antecedentes de proclividad a las infecciones y los 16 producían anticuerpos del resto de los isotipos en cantidades normales. Estos pacientes ilustran la importancia de evaluar la formación de anticuerpos específicos antes de decidir el inicio del tratamiento con IGIV en pacientes con deficiencia de subclases de IgG.

SÍNDROME DE HIPERGAMMAGLOBULINEMIA M

El síndrome de la hipergammaglobulinemia M tiene un origen génico heterogéneo y se caracteriza por concentraciones séricas de IgM normales o elevadas asociadas a concentraciones séricas bajas o nulas de IgG, IgA e IgE, lo que indica un defecto en el proceso de recombinación para el cambio de clase (RCC). Se han identificado mutaciones causales en 2 genes del cromosoma X, el del ligando de CD40 (el síndrome de la hipergammaglobulinemia M del tipo 1 [HIGM1]) y el de NEMO (modulador esencial del factor nuclear κB, XHM-ED), y en 3 genes de cromosomas autosómicos, el gen de la citidina-desaminasa inducida por la activación (AID) (el síndrome de la hipergammaglobulinemia M del tipo 2 [HIGM2]) en el cromosoma 12, el gen de la uracilo ADN-glucosilasa (UNG, hipergammaglobulinemia M del tipo 5 [HIGM5]) en el cromosoma 12 y el gen de CD40 (el síndrome de la hipergammaglobulinemia M del tipo 3 [HIGM3]) en el cromosoma 20. Las manifestaciones clínicas distintivas permiten sospechar el tipo de mutación de estos pacientes, lo que ayuda a dirigir el tratamiento adecuado. A todos estos pacientes se les debe realizar un análisis molecular para estar seguros del gen afectado con el fin de hacer un asesoramiento genético adecuado, detectar portadores y decidir un tratamiento definitivo.

Hipergammaglobulinemia M ligada al cromosoma X debida a mutaciones en el gen del ligando de CD40: hipergammaglobulinemia M del tipo 1

La HIGM1 se debe a mutaciones en el gen que codifica el ligando de CD40 (CD154, CD40L), que expresan los linfocitos T cooperadores activados. Los niños con este síndrome presentan concentraciones séricas muy bajas de IgG e IgA, con una concentración habitualmente normal y a veces elevada de IgM policlonal, pueden tener o no amígdalas pequeñas, no suelen tener ganglios linfáticos palpables y a menudo tiene **neutropenia** profunda.

Genética y patogenia

Los linfocitos B de los niños con defecto del ligando de CD40 son capaces de sintetizar no sólo IgM, sino también IgA e IgG cuando se cultivan junto a linfocitos T cooperadores activados normales, lo que indica que los linfocitos B son, en realidad, normales en esta enfermedad, y que el defecto se encuentra en los linfocitos T. El gen anómalo se localiza en Xq26 y el producto génico CD154 (CD40L) es el ligando de CD40; este último se encuentra presente en los linfocitos B y en los monocitos. El CD154 aparece en los linfocitos T activados. Las mutaciones de CD154 dan lugar a una incapacidad de los linfocitos B para hacer el cambio de isotipo, y por ello los linfocitos B sólo producen IgM. La falta de interacción de los linfocitos T con los linfocitos B mediante su pareja receptor-ligando también limita el aumento de las moléculas de superficie CD80 y CD86 en el linfocito B y el monocito que interaccionan con el CD28/CTLA4 en los linfocitos T, lo que impide la «comunicación» entre las células del sistema inmunitario. La falta de interacción entre las moléculas de estas vías da lugar a una tendencia a que el linfocito T envíe señales tolerógenas y a que se produzca un reconocimiento defectuoso de las células tumorales. Se han identificado más de 73 mutaciones o eliminaciones puntuales del gen que codifica CD154 en 87 familias no relacionadas que dan lugar a desplazamientos de estructura, codones de paro prematuros y sustituciones de aminoácidos, la mayoría de las cuales están agrupadas en el dominio homólogo al factor de necrosis tumoral (TNF), localizado en la región carboxílica terminal.

Manifestaciones clínicas

De forma similar a los pacientes con ALX, los niños con el defecto del ligando de CD40 se hacen sintomáticos durante el 1.er y 2.° año de vida con infecciones piógenas recurrentes, incluidas la otitis media, sinusitis, neumonía y amigdalitis. Tienen marcadores de predisposición a la neumonía por *P. jirovecii* y con frecuencia son profundamente neutropénicos. A nivel histológico, los ganglios linfáticos muestran una formación abortada de centros germinales con una eliminación intensa y anomalías fenotípicas de las células dendríticas foliculares. Estos pacientes presentan un número normal de linfocitos B circulantes, pero disminuye la frecuencia de linfocitos B CD27+ memoria. También hay linfocitos T circulantes en un número normal y las respuestas en el laboratorio a los mitógenos son, asimismo, normales, pero existe una reducción de la función de los linfocitos T específicos frente al antígeno. En un estudio de pacientes con defectos en el ligando de CD40, el 23,3% había fallecido a una media de edad de 11,7 años. Además de infecciones oportunistas, como la neumonía por *P. jirovecii,* hay una mayor incidencia de verruga vulgar extensa, enteritis por *Cryptosporidium,* hepatopatía posterior y un mayor riesgo de neoplasias malignas. Debido a su mal pronóstico, el tratamiento de elección es un trasplante de células madre hematopoyéticas de un sujeto con un HLA idéntico a una edad temprana. Otro tratamiento es la infusión mensual de IGIV. En los pacientes con una neutropenia intensa se ha mostrado beneficioso el G-CSF.

Hipergammaglobulinemia M ligada al cromosoma X debida a mutaciones en el gen que codifica el modulador esencial del factor nuclear κB; XHM-ED

Este síndrome en los varones se caracteriza, a menudo, por una **displasia ectodérmica anhidrótica asociada a inmunodeficiencia (EDA-ID).** El trastorno se debe a mutaciones de cambio de aminoácido en el gen de IKBKG en la posición 28q del cromosoma X que codifica a **NEMO,** una proteína reguladora necesaria para la activación del factor de transcripción NF-κB. Las mutaciones de pérdida de función en línea germinal producen el trastorno dominante ligado al cromosoma X de incontinencia pigmentaria en mujeres, y son mortales en los fetos varones. Las mutaciones en la región codificadora de IKBKG se asocian con la EDA-ID. La inmunodeficiencia es variable, y la mayoría de los pacientes muestran una alteración en la respuesta de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos. Algunos pacientes con EDA-ID tienen hipergammaglobulinemia M. Se ha visto que los inhibidores farmacológicos de la activación del NF-κB disminuyen las concentraciones del ARN mensajero y la proteína CD154, lo que sugiere el mecanismo de hipergammaglobulinemia M en este trastorno. Los pacientes con la hipergammaglobulinemia M con este defecto deberían ser fáciles de reconocer por la presencia de la displasia ectodérmica, aunque hay algunos pacientes con este trastorno que no tienen displasia ectodérmica.

Hipergammaglobulinemia M autosómica recesiva debida a mutaciones en el gen de la citidina-desaminasa inducida por la activación: hipergammaglobulinemia M del tipo 2

Una forma autosómica recesiva de síndrome de hipergammaglobulinemia M se debe a mutaciones en el gen de AID.

Genética y patogenia

Los pacientes con hipergammaglobulinemia M autosómicos recesivos suelen poseer un número normal de linfocitos B circulantes, pero, al contrario

booksmedicos.org

de lo que sucede en los pacientes con el defecto del ligando de CD40, sus linfocitos B no son capaces de hacer el cambio de células secretoras de IgM a células secretoras de IgG, IgA o IgE, incluso cuando se cultivan con linfocitos T normales o con anticuerpos monoclonales frente al CD40 y diferentes citocinas. Cuando sus linfocitos B se cultivan secretan de forma espontánea una gran cantidad de IgM, pero esto no aumenta con la adición de citocinas. Por consiguiente, en estos pacientes existe una verdadera anomalía intrínseca del linfocito B. El defecto de muchos de estos pacientes se ha identificado debido a mutaciones en el gen del cromosoma 12p13 que codifica la AID. La AID es una desaminasa del ADN monocatenario necesaria para la hipermutación somática (HMS) y la RCC de los genes de las inmunoglobulinas. El estudio histológico de los ganglios linfáticos aumentados de tamaño revela la presencia de centros germinales (CG) gigantes (5-10 veces mayores de lo normal) llenos de linfocitos B que proliferan mucho. Los linfocitos B en proliferación coexpresan IgM, IgD y CD38, un fenotipo ya descrito en un pequeño subgrupo de linfocitos B correspondientes a células fundadoras del centro germinal. Se cree que estas células corresponden a un estadio de transición entre el manto folicular y los linfocitos B del CG, en el inicio de la mutación somática del gen de la región variable de la Ig y de la selección dirigida por el antígeno. El déficit de AID altera la diferenciación terminal de los linfocitos B, hace fracasar la RCC y anula la HMS de los genes de las inmunoglobulinas. Tienen una frecuencia normal de linfocitos B CD27+ memoria.

Manifestaciones clínicas

Las concentraciones de IgG, IgA e IgE séricas son muy bajas en el déficit de AID. Pero, al contrario que en el defecto de ligando de CD40, la concentración sérica de IgM en los pacientes con déficit de AID suele estar muy elevada y ser policlonal. Los sujetos con esta forma de hipergammaglobulinemia M tienen hiperplasia linfática, son generalmente mayores cuando la enfermedad debuta, no son susceptibles a la neumonía por *P. jirovecii,* tienen a menudo isohemaglutininas y es mucho menos probable que presenten neutropenia, a no ser que se deba a un origen autoinmunitario. Pero tienen tendencia a padecer trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, como diabetes mellitus, poliartritis, hepatitis autoinmunitaria, anemia hemolítica, trombocitopenia autoinmunitaria, enfermedad de Crohn y uveítis crónica. Con un diagnóstico precoz e infusiones mensuales de IGIV, así como con un buen tratamiento de las infecciones con antibióticos, los pacientes con mutaciones de AID tienen, generalmente, una evolución más benigna que los niños con el defecto de ligando de CD40.

Hipergammaglobulinemia M autosómica recesiva debida a mutaciones en el gen de la uracilo ADN-glucosilasa; hipergammaglobulinemia M del tipo 5

Genética y patogenia

La AID desamina la citosina en uracilo en el ADN diana, a lo que sigue la eliminación del uracilo por la UNG. Se ha visto una grave alteración de la RCC en 3 pacientes con hipergammaglobulinemia M que tenían un déficit de UNG. Sus manifestaciones clínicas eran parecidas a las del déficit de AID, con una mayor tendencia a sufrir infecciones bacterianas e hiperplasia linfática. Los pacientes tenían un aumento acentuado de la IgM sérica y una profunda reducción de las concentraciones séricas de IgG e IgA. Los linfocitos B tenían un defecto intrínseco en la RCC cuando eran estimulados con anti-CD40 e IL-4, y produjeron de forma constitutiva cantidades altas de IgM. Pero sólo tenían un defecto parcial en la HMS y tienen una frecuencia normal de linfocitos B CD27+ memoria.

Hipergammaglobulinemia M autosómica recesiva debida a una mutación en el CD40: hipergammaglobulinemia M del tipo 3

Se han identificado cinco pacientes que tienen hipergammaglobulinemia M autosómica recesiva procedentes de 4 familias que no están relacionadas con un fallo en la expresión del CD40 en la superficie de sus linfocitos B debido a mutaciones en el gen del CD40. Las manifestaciones clínicas son infecciones sinopulmonares recurrentes, neumonía por *P. jirovecii* e infecciones por *Cryptosporidium parvum*. Los pacientes tienen concentraciones muy bajas de IgG e IgA y concentraciones altas o normales de IgM. Más recientemente se ha identificado a 2 pacientes con este tipo de mutaciones que expresaban la proteína CD40 en sus linfocitos B y monocitos, por lo que fue necesario el análisis de la mutación para hacer el diagnóstico.

Genética y patogenia

El CD40 es una glucoproteína de membrana integral de tipo I codificada por un gen del cromosoma 20 y pertenece a la superfamilia de receptores del TNF y del factor de crecimiento neural. Se expresa en los linfocitos B, los macrófagos, las células dendríticas y algunos otros tipos de células. Las mutaciones del gen del CD40 producen una forma autosómica recesiva de síndrome de hipergammaglobulinemia M que, desde el punto de vista clínico, es indistinguible de la HIGM1, debida a un defecto del ligando de CD40 (CD154) ligado al cromosoma X. Pero, al contrario de lo que ocurre en el defecto del ligando de CD40, los linfocitos B en el trastorno autosómico recesivo tienen una alteración intrínseca y no pueden cambiar de isotipo. Los linfocitos T son normales, excepto porque no pueden provocar el aumento de CD80 y CD86 en los linfocitos B y en los macrófagos para interactuar con el CD28/CTLA4 de los linfocitos T.

Hipergammaglobulinemia M del tipo 4

El gen defectuoso en una cuarta forma recesiva de síndrome de hipergammaglobulinemia M todavía no se ha identificado, pero parece estar en dirección al de AID. Todos estos pacientes tienen una RCC defectuosa con conservación de la HMS.

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA LIGADA AL CROMOSOMA X

La enfermedad LPX, también denominada **enfermedad de Duncan** por la familia original en la que se describió, es un rasgo recesivo ligado al cromosoma X que se caracteriza por una respuesta inmunitaria inadecuada a la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB).

Genética y patogenia

El gen defectuoso en la LPX se localizó en Xq25, se clonó, y al producto génico se le denominó en principio SAP (por *SLAM associated protein*), pero ahora se le conoce oficialmente como SH2D1A. SLAM (molécula de activación del linfocito para la transducción de señales) es una molécula de adhesión que se expresa en los linfocitos T y B ante la infección y otros estímulos. SH2D1A se expresa mucho en los timocitos y en los linfocitos T y NK de la sangre periférica, con una expresión frecuente en los linfocitos T cooperadores de tipo 1. Su presencia en los linfocitos B no está clara. Por consiguiente, aunque con frecuencia existe una deficiencia de anticuerpos, éste es en realidad un defecto de linfocitos T y de linfocitos citolíticos espontáneos (NK). El SH2D1A compite con SHP-2 por la unión con SLAM y, como tal, es una molécula reguladora. En los pacientes con LPX la ausencia de SH2D1A puede provocar una respuesta inmunitaria descontrolada de linfocitos T citotóxicos frente al VEB. La proteína SH2D1A se asocia de forma permisiva con 2B4 en los linfocitos NK; por consiguiente, el trastorno selectivo de la activación de los linfocitos NK mediado por 2B4 también contribuye a la inmunopatología de la LPX.

La LPX del tipo 2 es menos frecuente y está causada por una mutación en *XIAP* (inhibidor de la proteína de la apoptosis ligado al X); las manifestaciones de la enfermedad son parecidas a las de la LPX. La inmunodeficiencia ligada a X con déficit de magnesio (síndrome XMEN) se debe a una mutación con pérdida de función de la proteína transportadora del magnesio y se manifiesta con una infección crónica por el VEB, trastornos linfoproliferativos por el VEB y linfopenia CD4.

Manifestaciones clínicas

Los varones afectados pueden estar sanos hasta que sufren una infección por VEB. La edad media de presentación es inferior a 5 años. Existen 3 fenotipos clínicos principales: 1) la mononucleosis infecciosa fulminante, a veces mortal (50% de los casos); 2) los linfomas, sobre todo de la línea B (25%), y 3) la hipogammaglobulinemia adquirida (25%). Se produce una acentuada alteración en la producción de anticuerpos frente al antígeno nuclear del VEB, mientras que los títulos de anticuerpos frente al antígeno de la cápside vírica van desde un valor nulo a una elevación acentuada. La LPX tiene un pronóstico desfavorable; el 70% de los niños afectados fallece a los 10 años. Sólo se conocen 2 pacientes con LPX que hayan sobrevivido a los 40 años. A no ser que existan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

antecedentes familiares de LPX, es difícil hacer el diagnóstico antes de que comiencen las complicaciones, porque los sujetos afectados son inicialmente asintomáticos. Haciendo uso del análisis de mutaciones es posible identificar a los varones afectados de familias que padecen la enfermedad antes de que se produzca una infección primaria por el VEB. De los pocos pacientes con LPX que reciben trasplantes de células madre de sujetos no emparentados o de familiares con un HLA idéntico alrededor de la mitad sobreviven sin signos de enfermedad.

Se han descrito dos árboles genealógicos en los que a niños de una rama de cada uno de ellos se les diagnosticó IDVC, mientras que los de las otras ramas tuvieron mononucleosis infecciosa fulminante. Los miembros de la familia con IDVC nunca refirieron el antecedente de mononucleosis infecciosa. Pero todos los miembros afectados de los dos árboles genealógicos tenían la misma mutación SH2D1A, a pesar de mostrar fenotipos clínicos diferentes. Debido a que la mutación de SH2D1A era la misma pero el fenotipo varió en estas familias, debemos considerar la LPX en todos los varones con un diagnóstico de IDVC, sobre todo si hay más de un miembro de la familia afectado con este fenotipo.

Déficit de CD27

Se ha descubierto que el déficit de CD27, un trastorno recesivo autosómico, se asocia a la linfoproliferación inducida por el VEB, el linfoma del VEB y la hipogammaglobulinemia. El CD27 se usa frecuentemente como un marcador de los linfocitos B memoria para la clasificación de los déficits de linfocitos B, incluida la inmunodeficiencia variable común. Es un miembro de la familia del receptor para el TNF e interactúa con el CD70 para influir en las funciones de los linfocitos T, B y NK. La alteración de este eje deteriora la generación de memoria y la inmunidad frente a virus como el VEB, la gripe y otros.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

124.1 Tratamiento de los defectos del linfocito B

Rebecca H. Buckley

Excepto para el defecto del ligando de CD40 y la LPX, en los que se recomienda el trasplante de células madre, los únicos tratamientos eficaces para los trastornos primarios del linfocito B son el uso prudente de antibióticos para tratar las infecciones demostradas y la administración de IGIV. Las formas más frecuentes de tratamiento sustitutivo son las IGIV o subcutáneas (IGSC). Debe demostrarse una deficiencia de anticuerpos amplia antes de iniciar el tratamiento. La razón para utilizar las IGIV o las IGSC es proporcionar los anticuerpos que faltan, no elevar la concentración sérica de IgG ni de sus subclases. La obtención de preparados de inmunoglobulinas seguros y eficaces constituye un avance importante en el tratamiento de los pacientes con déficit de anticuerpos graves, aunque es cara y con frecuencia escasa en EE.UU. Casi todos los preparados comerciales se aíslan a partir del plasma normal mediante el método de fraccionamiento con alcohol de Cohn o una modificación de éste. La fracción II de Cohn se trata después para eliminar los agregados de IgG. Se añaden sustancias estabilizadoras adicionales, como azúcares, glicina y albúmina para evitar una nueva agregación y proteger a la molécula de IgG durante la liofilización. El etanol utilizado en la preparación de las inmunoglobulinas inactiva el VIH; la adición de un disolvente orgánico/detergente inactiva a los virus de la hepatitis B y C. Algunos preparados también se nanofiltran para eliminar microorganismos infecciosos. La mayoría de los lotes comercializados se produce a partir del plasma procedente de 10.000 a 60.000 donantes y, por tanto, contienen un amplio espectro de anticuerpos. Cada mezcla debe contener concentraciones adecuadas de anticuerpos frente a antígenos de diferentes vacunas, como el tétanos y el sarampión. Sin embargo, no existe ningún tipo de estandarización basada en los títulos de anticuerpos frente a microorganismos más relevantes, como *S. pneumoniae* y *H. influenzae* del tipo b.

Los preparados de IGIV e IGSC disponibles en EE.UU. tienen una eficacia y seguridad similares. En el año 2002 se produjeron algunos casos raros de transmisión del virus de la hepatitis C, pero esto se ha resuelto mediante un tratamiento adicional con una mezcla de disolvente orgánico/detergente. No se había demostrado ninguna transmisión del VIH con ninguno de estos preparados. La **IGIV o la IGSC en dosis de 400 mg/kg por mes** consiguen concentraciones de IgG cercanas a los límites normales. En pacientes con infecciones respiratorias crónicas o graves están indicadas dosis más altas. Pueden producirse reacciones sistémicas, aunque rara vez constituyen verdaderas reacciones anafilácticas. Pueden producirse reacciones anafilácticas causadas por anticuerpos IgE del paciente frente a la IgA presente en los preparados de IGIV o IGSC en los pacientes con IDVC o déficit de IgA. A todos los pacientes recién diagnosticados de IDVC se les deben buscar anticuerpos frente a la IgA a través de la Cruz Roja estadounidense. Si se detectan anticuerpos frente a la IgA, el tratamiento con IGIV debe consistir en el único preparado disponible de inmunoglobulinas que casi no contiene IgA (Gammagard S/D, Baxter).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 125

Defectos primarios de la inmunidad celular

Rebecca H. Buckley

En general, los pacientes con defectos en la función de los linfocitos T tienen infecciones u otros problemas clínicos más graves que los de pacientes con déficit de anticuerpos (v. tabla 122-4). Se han identificado los productos génicos defectuosos de algunas enfermedades primarias de linfocitos T (tabla 125-1). Estos sujetos raramente sobreviven a la lactancia o la infancia. El trasplante de tejido tímico, o de células madre hematopoyéticas de un hermano con un complejo principal de histocompatibilidad de un familiar haploidéntico (semiemparejado) o de un hermano compatible, es el tratamiento de elección para los pacientes con defectos primarios de los linfocitos T (v. cap. 135).

HIPOPLASIA TÍMICA (SÍNDROME DE DIGEORGE)

La hipoplasia tímica se debe a una dismorfogenia en la 3.ª y la 4.ª bolsa faríngea durante la primera fase de la embriogenia que provoca una hipoplasia o aplasia del timo y de las glándulas paratiroides. También se ven afectadas con frecuencia otras estructuras que se forman en la misma edad, lo que da lugar a anomalías de los vasos grandes (arco aórtico derecho), atresia esofágica, úvula bífida, cardiopatías congénitas (defectos no truncales, auriculares y del tabique interventricular), surco subnasal corto en el labio superior, hipertelorismo, inclinación antimongoloide de los ojos, hipoplasia mandibular y pabellones auriculares de implantación baja y a veces con hendiduras (v. caps. 81 y 108). Las crisis hipocalcémicas durante el período neonatal suelen sugerir el diagnóstico.

Genética y patogenia

El síndrome de DiGeorge se da tanto en varones como en mujeres. En la mayoría de los casos se encuentran microeliminaciones de secuencias de ADN específicas en el cromosoma 22q11.2, la **región cromosómica de DiGeorge.** En estas regiones se han identificado varios genes candidato. La causa de la mayoría de los signos importantes del síndrome de DiGeorge se atribuye a un miembro de la familia de transcripción T-box, *TBX1*. Parece haber un exceso de eliminaciones de 22q11.2 de origen materno. La genotipificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa utilizando marcadores de ADN microsatélite localizados dentro de la región con frecuencia suprimida permite detectar con rapidez este tipo de microeliminaciones. Se observan defectos cardíacos conotruncales y eliminaciones de 22q en el síndrome de DiGeorge, el síndrome velocardiofacial y el síndrome facial con anomalía conotruncal. El **síndrome CATCH 22** (*c*ardíaco, *a*nomalías faciales, hipoplasia *t*ímica, paladar hendido [del inglés *cleft*] e *h*ipocalcemia) comprende el espectro clínico amplio de los trastornos con eliminaciones de 22q11.2. Se han identificado

booksmedicos.org

Bibliografía

Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, et al: Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency, *Int Arch Allergy Immunol* 147:87-92, 2008.

Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, et al: Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency, *Front Immunol* 2:54, 2011.

Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al: A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside, *J Clin Immunol* 33:1078-1087, 2013.

Conley ME, Dobbs AK, Quintana AM, et al: Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85alpha subunit of PI3K, *J Exp Med* 209:463-470, 2012.

Durandy A, Kracker S, Fischer A: Primary antibody deficiencies, *Nat Rev Immunol* 13:519-533, 2013.

Ferreira RC, Pan-Hammarstrom Q, Graham RR, et al: High-density SNP mapping of the HLA region identifies multiple independent susceptibility loci associated with selective IgA deficiency, *PLoS Genet* 8:e1002476, 2012.

Gathmann B, Mahlaoui N, Gerard L, et al: Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency, *J Allergy Clin Immunol* 134:116-126, 2014.

Karaca NE, Forveille M, Aksu G, et al: Hyper-immunoglobulin M syndrome type 3 with normal CD40 cell surface expression, *Scand J Immunol* 76:21-25, 2012.

Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, et al: Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency, *Clin Infect Dis* 46:1547-1554, 2008.

Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, et al: Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story, *J Allergy Clin Immunol* 131:314-323, 2013.

Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al: Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency, *J Clin Immunol* 27:308-316, 2007.

Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, et al: Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades, *Blood* 119:1650-1657, 2012.

Salzer E, Daschkey S, Choo S, et al: Combined immunodeficiency with life-threatening EBV-associated lymphoproliferative disorder in patients lacking functional CD27, *Haematologica* 98:473-478, 2013.

Salzer U, Bacchelli C, Buckridge S, et al: Relevance of biallelic versus monoallelic TNFRSF13B mutations in distinguishing disease-causing from risk-increasing TNFRSF13B variants in antibody deficiency syndromes, *Blood* 113:1967-1976, 2009.

Thiel J, Kimmig L, Salzer U, et al: Genetic CD21 deficiency is associated with hypogammaglobulinemia, *J Allergy Clin Immunol* 129:801-810, 2012.

Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, et al: Common variable immunodeficiency disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation, *J Pediatr* 154:888-894, 2009.

van Montfrans JM, Hoepelman AI, Otto S, et al: CD27 deficiency is associated with combined immunodeficiency and persistent symptomatic EBV viremia, *J Allergy Clin Immunol* 129(3):787-793, 2012.

van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, et al: An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene, *N Engl J Med* 354:1901-1912, 2006.

van Zelm MC, Smet J, Adams B, et al: CD81 gene defect in humans disrupts CD19 complex formation and leads to antibody deficiency, *J Clin Invest* 120:1265-1274, 2010.

Wang N, Hammarstrom L: IgA deficiency: what is new? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12:602-608, 2012.

Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al: X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients, *Medicine (Baltimore)* 85:193-202, 2006.

Yong PF, Thaventhiran JE, Grimbacher B: "A rose is a rose is a rose," but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in, *Adv Immunol* 111:47-107, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Fasth A, Nystrom J: Quality of life and health-care resource utilization among children with primary immunodeficiency receiving home treatment with subcutaneous human immunoglobulin, *J Clin Immunol* 28:370-378, 2008.

Moore ML, Quinn JM: Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century, *Ann Allergy Asthma Immunol* 101:114-121, 2008.

The Medical Letter:: Subcutaneous immune globulin (SCIG), *Med Lett Drugs Ther* 49:31-32, 2007.

booksmedicos.org

Tabla 125-1 Base génica de las enfermedades por inmunodeficiencia celular primaria

CROMOSOMA Y REGIÓN	PRODUCTO GÉNICO	TRASTORNO	DÉFICITS FUNCIONALES
1p35-p34.3	Lck	↓↓ CD4 CD8	Falta de respuestas del linfocito T a los mitógenos o a anti-CD3
2p12	CD8α	↓↓ Déficit de CD8	Falta de linfocitos T citotóxicos
2q12	ZAP-70	Déficit de CD8	Los linfocitos T CD4 no responden a las señales habituales
4p13	RhoH	↓ Linfocitos CD4+ vírgenes	Bajo número de emigrantes tímicos recientes, repertorio del linfocito T restringido
5q31-34	ITK	↓ Linfocitos CD4+ vírgenes Ausencia de linfocitos NKT	Malas respuestas del linfocito T a los mitógenos, los antígenos y los anti-CD3
10p13	Desconocido	Hipoplasia tímica (síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial)	Número bajo de linfocitos T y alteración de la función del linfocito T
11q23	CD3 y E	Déficit de CD3	Mala respuesta del linfocito T a los mitógenos; falta de linfocitos T citotóxicos; déficit de subclases de IgG
14q11.2	TRAC	Déficit de linfocitos con TCR αß	Respuestas reducidas de linfocito T a mitógenos
16p11.2	Coronina 1A	↓↓ CD4 ↓↓ CD8	Respuestas reducidas de linfocito T a fitohemaglutinina; respuestas del anticuerpo reducidas
20q13.12	MST1/STK4	↓ Linfocitos T vírgenes Número bajo de emigrantes tímicos recientes, repertorio restringido de linfocitos T	Respuestas reducidas de linfocito T a mitógenos, antígenos y anti-CD3 Disminuyen linfocitos B memoria con cambio de isotipo
21q22.3	AIRE	APECED, candidiasis mucocutánea crónica, autoinmunidad paratiroidea y suprarrenal	Mala respuesta a antígeno de *Candida;* respuestas autoinmunitarias
22q11.22	?TBX1	Hipoplasia tímica (síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial)	Número bajo de linfocitos T y alteración de la función del linfocito T

AIRE, regulador autoinmunitario; APECED, poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis, displasia ectodérmica; Ig, inmunoglobulina; ITK, déficit de tirosina-cinasa inducible por IL-2; MST1, factor estimulador del macrófago 1; NKT, linfocito T citolítico espontáneo; RhoH, miembro H de la familia homóloga a Ras; STK4, treonina y serina-cinasa 4; TCR, receptor del linfocito T; TRAC, región constante de la cadena α del receptor del linfocito T; ZAP-70, proteína 70 asociada a zeta.

otras eliminaciones asociadas con los síndromes de DiGeorge y con el síndrome velocardiofacial en el cromosoma 10p13 (v. cap. 81).

La hipoplasia variable del timo y de las glándulas paratiroides define el **síndrome de DiGeorge parcial,** que es más frecuente que la aplasia total; la aplasia está presente en menos del 1% de los pacientes con el síndrome de DiGeorge y define el **síndrome de DiGeorge completo.** Algo menos de la mitad de los pacientes con síndrome de DiGeorge completo son hemicigóticos en el cromosoma 22q11. Alrededor del 15% nace de madres diabéticas. Otro 15% de los niños no tiene factores de riesgo identificables. Alrededor de una tercera parte de los lactantes con un síndrome de DiGeorge completo tiene la **asociación CHARGE** (*c*oloboma, defectos cardíacos [del inglés h*eart*], *a*tresia de coanas, *r*etraso del crecimiento o del desarrollo, hipoplasia *g*enital y anomalías óticas [del inglés e*ar*] incluida la sordera). Se encuentran mutaciones en el gen de la proteína 7 ligadora de ADN con dominio helicasa y cromodominio (CHD7) en el cromosoma 8q12.2 en alrededor del 60-65% de los sujetos con el síndrome CHARGE. Las concentraciones de inmunoglobulinas séricas en el síndrome de DiGeorge suelen ser normales, pero la inmunoglobulina (Ig) A puede estar reducida y la IgE elevada. Otros datos de laboratorio variarán en función del grado de disfunción tímica.

Los recuentos absolutos de linfocitos suelen ser sólo moderadamente bajos para la edad. Los recuentos de linfocitos T CD3 están reducidos de forma variable, en correspondencia con el grado de hipoplasia tímica, lo que da lugar a un aumento del porcentaje de linfocitos B. Las respuestas de los linfocitos a la estimulación con mitógeno son nulas, reducidas o normales, dependiendo del grado de deficiencia tímica. El tejido tímico, cuando se encuentra, contiene corpúsculos de Hassall, una densidad normal de timocitos y una distinción corticomedular. Suele haber folículos linfáticos, pero las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos y las regiones dependientes del timo del bazo muestran grados variables de desaparición.

Manifestaciones clínicas

Los niños con hipoplasia parcial pueden tener pocos problemas con las infecciones y crecen normalmente. Los pacientes con síndrome de DiGeorge completo se parecen a los que padecen inmunodeficiencia combinada grave en su susceptibilidad a las infecciones por microorganismos patógenos oportunistas o poco agresivos, incluidos hongos, virus y *Pneumocystis jirovecii,* y a la enfermedad de injerto contra anfitrión cuando reciben transfusiones sanguíneas no irradiadas. Los pacientes con un síndrome de DiGeorge completo pueden presentar un fenotipo atípico en el que aparezcan poblaciones oligoclonales de linfocitos T en la sangre asociados a un exantema y una linfadenopatía. Estos pacientes atípicos tienen un fenotipo parecido al de los pacientes con el **síndrome de Omenn** o el injerto de linfocitos T maternos.

Es muy importante confirmar el diagnóstico del síndrome de DiGeorge completo en el momento oportuno porque esta enfermedad es mortal sin tratamiento. Debe obtenerse un recuento de linfocitos T en todos los lactantes nacidos con hipoparatiroidismo primario, síndrome CHARGE, tronco arterioso y cayado aórtico interrumpido del tipo B. Si un paciente muestra signos compatibles con un síndrome de DiGeorge con o sin un exantema y una linfadenopatía debe enviarse a un inmunólogo para una evaluación.

Tratamiento

La inmunodeficiencia del síndrome de DiGeorge completo es corregible mediante trasplantes de tejido tímico cultivado de sujeto no emparentado. A algunos se les ha administrado trasplantes de médula ósea no fraccionada y no irradiada o de sangre periférica de un hermano con el antígeno leucocítico humano idéntico, con la consiguiente mejora de la función inmunitaria debido a la inmunidad del donante transferida de forma adoptiva; sin embargo, no hay forma de renovar la producción del linfocito T porque no tienen timo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

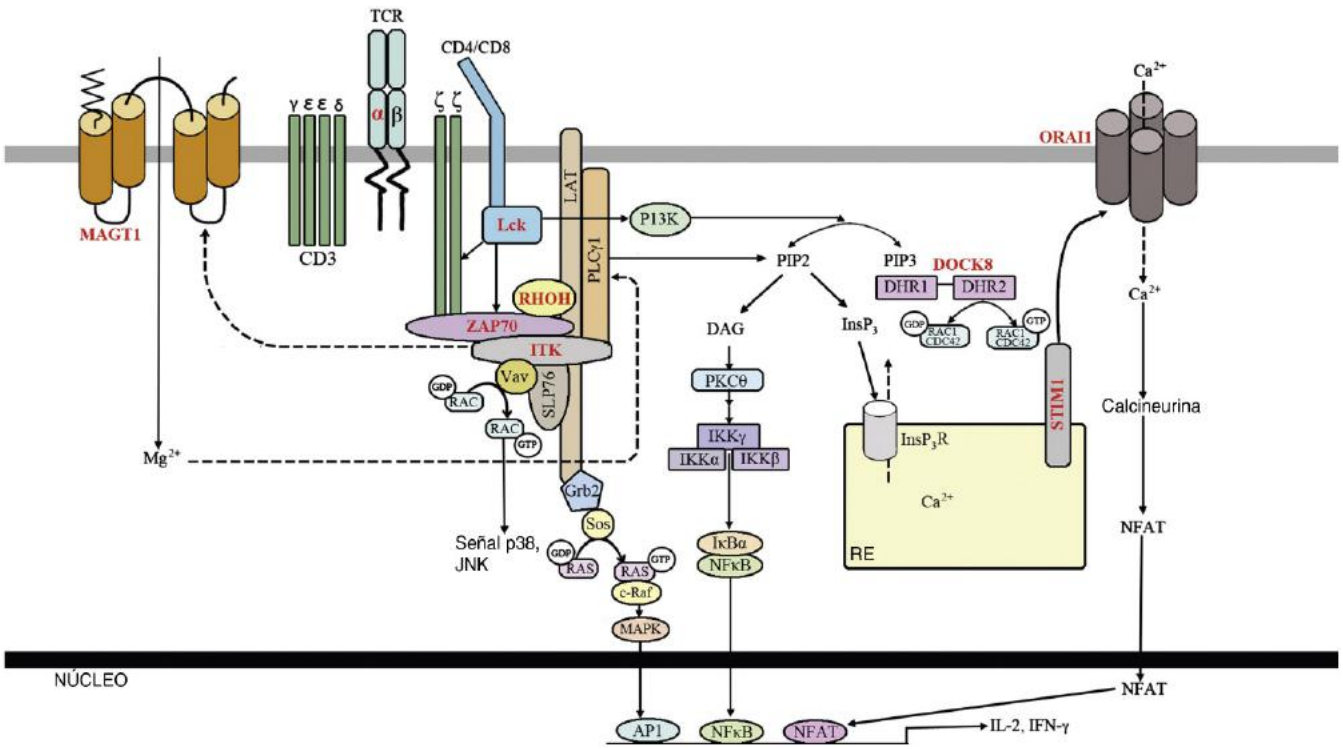

Figura 125-1 Representación esquemática de la transmisión de señales desde el complejo del receptor del linfocito T CD3. Las moléculas cuyas mutaciones se han asociado a defectos parciales en el desarrollo del linfocito T y al deterioro de la función del linfocito T se indican en *rojo* y se resaltan en *negrita*. *AP1,* proteína activadora 1; *DHR,* región homóloga a DOCK; *Grb2,* proteína unida al receptor para el factor de crecimiento 2; *IKK,* cinasa IκB; *JNK,* cinasa N terminal de c-Jun; *MAPK,* proteína-cinasa activada por el mitógeno; *NFAT,* factor nuclear de los linfocitos T activados; *NFκB,* factor nuclear κB; *P13K,* fosfoinositido-3-cinasa; *PIP3,* (3,4,5) trifosfato de fosfatidilinositol; *RE,* retículo endoplásmico. *(De Notarangelo L: Partial defects of T-cell development associated with poor T-cell function.* J Allergy Clin Immunol *131:1297-1305, 2013,* fig. 1, *pág. 1299.)*

EXPRESIÓN DEFECTUOSA DEL COMPLEJO RECEPTOR DEL LINFOCITO T CD3

El primer tipo de este trastorno se encontró en 2 hermanos de una familia española. El probando presentaba infecciones graves y falleció a los 31 meses de edad por anemia hemolítica autoinmunitaria y neumonía vírica. Sus linfocitos respondían mal a los mitógenos y al anti-CD3 en el laboratorio y no podían estimularse para desarrollar linfocitos T citotóxicos. Sus respuestas de anticuerpos frente a antígenos proteínicos eran normales, lo que indicaba una función correcta de linfocito T colaborador. Su hermano de 12 años estaba sano, pero casi no tenía linfocitos T que expresaran CD3 y presentaba deficiencia de IgG_2 similar a su hermano. El defecto en esta familia estaba causado por mutaciones en el gen que codifica la cadena CD3γ (fig. 125-1).

El segundo tipo de este trastorno se diagnosticó en un niño francés de 4 años que tuvo neumonías y otitis medias recidivantes por *Haemophilus influenzae* al principio de la vida, pero más tarde estaba sano. Presentaba un defecto parcial en la expresión del complejo del receptor del linfocito T CD3 y por ello el porcentaje de linfocitos CD3 era aproximadamente la mitad de lo normal, aunque el nivel de expresión estaba muy reducido. El defecto se debía a 2 mutaciones independientes del gen de CD3ε, lo que provocó una síntesis defectuosa de la cadena CD3ε. Hubo una mutación de lugar de corte en un alelo que no anuló completamente la religación normal del intrón 7, que resultó en una expresión parcial de CD3 en los linfocitos T. De ese modo, esta mutación no dio lugar a ningún fallo en el desarrollo de los linfocitos T, mientras que las mutaciones en las porciones del gen que codifica el componente extracelular de CD3ε provocan un déficit profundo de linfocitos T CD3 maduros circulantes.

Se ha descubierto que dos pacientes no emparentados de Pakistán carecían de linfocitos T con receptores del linfocito T (TCR)-αβ y se encontraron mutaciones en el gen de la cadena constante α del TCR *(TRAC).* Desde el punto de vista clínico se incrementa la predisposición a las infecciones, la autoinmunidad y la disfunción profunda del linfocito T, pero las respuestas del anticuerpo son normales. Todos estos linfocitos T contienen receptores TCR delta gamma.

DEFECTOS EN LA ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO T

Los defectos en la activación de linfocito T se caracterizan por la presencia de números elevados o normales de linfocitos T en la sangre que parecen tener un fenotipo normal, pero que no proliferan ni producen citocinas normalmente en respuesta a la estimulación con mitógenos, antígenos u otras señales derivadas TCR, esto se debe a una transducción de señal defectuosa desde el TCR hasta las vías metabólicas intracelulares (v. fig. 125-1). Estos pacientes tienen problemas similares a los de los sujetos que presentan deficiencias en los linfocitos T, y algunas personas con defectos de activación graves del linfocito T pueden presentar un cuadro similar a los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave. Se han descubierto al menos 8 formas nuevas de defectos de la activación del linfocito T. Aquí sólo se incluye la descripción de algunos de estos trastornos (v. tabla 125-1) y la deficiencia de DOCK8 se expone en el capítulo 126.

LINFOPENIA CD8 CAUSADA POR MUTACIONES EN EL GEN QUE CODIFICA LA PROTEÍNA 70 ASOCIADA A ZETA

Los pacientes con este defecto en la activación de linfocito T debutan durante la infancia con infecciones graves, recidivantes y, a menudo, mortales. La mayoría de los casos se ha descrito en menonitas. Estos pacientes tienen números elevados o normales de linfocitos B en la sangre y concentraciones bajas o altas de inmunoglobulinas en el suero. Sus linfocitos sanguíneos suelen expresar los antígenos de superficie del linfocito T CD3 y CD4, pero casi no hay linfocitos CD8. Estas células no responden normalmente a los mitógenos ni a células alógenas in vitro ni generan linfocitos T citotóxicos. La actividad de los linfocitos citolíticos espontáneos (NK) es normal. El timo de un paciente mostró una arquitectura sin alteraciones con un número normal de timocitos con doble positividad CD4:CD8, pero ausencia de timocitos con una sola positividad CD8. Este trastorno está causado por mutaciones en el gen que codifica la **proteína 70 asociada a zeta (ZAP-70),** una tirosina cinasa de la familia no-src importante para la traducción de

booksmedicos.org

señales en el linfocito T que se localiza en el cromosoma 2q12 (v. fig. 125-1). El número normal de linfocitos T con doble positividad CD4:CD8 se debe a que los timocitos pueden utilizar otro miembro de la misma familia de la tirosina-cinasa, Syk, para facilitar la selección positiva. Syk está presente a concentraciones 4 veces mayor en los timocitos que en los linfocitos T periféricos, lo que posiblemente justifica la ausencia de respuestas normales de los linfocitos T CD4 sanguíneos.

Otro trastorno que puede dar lugar a un déficit de CD8 es una mutación del gen que codifica CD8α. Hay un déficit de linfocitos T citotóxicos en ese trastorno, pero el defecto inmunitario funcional es leve comparado con el del déficit de ZAP-70.

Defectos del linfocito T caracterizados por el linfoma/linfoproliferación por el virus de Epstein-Barr

Además de los síndromes linfoproliferativo ligado al X y de la proteína inhibidora de la apoptosis ligada al X y la deficiencia de CD27 caracterizadas principalmente como deficiencias de anticuerpos (v. cap. 124), hay al menos 4 defectos más de los linfocitos T que predisponen sobre todo a los linfomas o las infecciones por el virus de Epstein-Barr (VEB). Entre ellos se encuentra la deficiencias del miembro H (RhoH) de la familia homóloga a Ras, la deficiencia del estimulador del macrófago1 (MST1)/serina y treonina-cinasa 4 (STK4), la deficiencia de la tirosina cinasa inducible por la interleucina (IL) 2 (ITK) y la deficiencia de coronina 1A (v. tabla 125-1).

Deficiencia de RhoH

Dos hermanos que tenían una mutación homocigótica de parada en el gen *RhoH* tuvieron infecciones por el virus del papiloma humano cutáneo persistentes y el hermano mayor tuvo un linfoma de Burkitt. RhoH desempeña una función importante en la activación del linfocito T. Después de la estimulación del TCR, las tirosinas de RhoH se fosforilan y media el reclutamiento de ZAP-70 y LCK al TCR/ligador de la activación en el señalosoma de los linfocitos T (LAT) (v. fig. 125-1). Los hallazgos inmunológicos en los 2 pacientes fueron los siguientes: un número reducido de linfocitos T CD4+ vírgenes y de emigrantes tímicos recientes, una diversidad restringida del linfocito T y un deterioro de la respuesta de las células a anti-CD3.

Deficiencia de MST1/STK4

La deficiencia autosómica recesiva de MST1/STK4 se asocia a infecciones bacterianas y víricas recurrentes, candidiasis y autoinmunidad. Las infecciones víricas incluyen las verrugas, el molusco contagioso y la enfermedad linfoproliferativa por el VEB. También se han descrito la cardiopatía congénita y la neutropenia moderada. Desde el punto de vista inmunológico, hay una reducción importante en los linfocitos T vírgenes, casi una ausencia de los emigrantes tímicos recientes, linfocitos T oligoclonales y un aumento de la apoptosis de los linfocitos T. De este modo, MST1/STK4 desempeñan una función importante en la migración, la supervivencia y el desarrollo del linfocito T.

Deficiencia de ITK

Se ha descrito a varios pacientes con enfermedad linfoproliferativa por el VEB que tenían mutaciones en el gen *ITK*. Además, algunos también tuvieron neumonía por *P. jirovecii*, candidiasis e infección por el poliomа BK. Las anomalías inmunológicas descritas son un linfopenia notable, un predominio de linfocitos T activados, una ausencia de linfocitos T NK y malas respuestas de los linfocitos T a los mitógenos, los antígenos y anti-CD3. ITK es una tirosina-cinasa Tec no asociada a receptores expresada en los linfocitos T. El dominio de homología a pleckstrina de ITK se une a monofosfatos de fosfatidilinositol y esta unión permite el reclutamiento de ITK en la membrana del linfocito T donde, tras el entrecruzamiento de los TCR, el ITK incrementa la activación de la fosfolipasa Cγ (PLCγ) 1 y el influjo de calcio.

Deficiencia de coronina 1A

Tres hermanos de una familia consanguínea presentaron una proliferación de linfocitos B asociada al VEB a una edad temprana (12, 7 y 14 meses) y linfopenia profunda de linfocitos T vírgenes. Además se deterioró el desarrollo de un repertorio de linfocito T diverso y casi no había linfocitos T NK invariantes. Se descubrió que tenían una mutación de cambio de aminoácido en el gen que codifica la coronina 1A que anulaba la expresión de la proteína. La coronina 1A es un miembro de una familia de proteínas que se une al complejo actina F y al Arp2,3; tiene una función importante en la organización del citoesqueleto.

DEFICIENCIA DE LCK

Una lactante de 15 meses presentó diarrea prolongada, retraso del crecimiento e infecciones recurrentes en la vía respiratoria. Sufrió fiebres recurrentes, lesiones cutáneas nodulares múltiples e inflamación de las articulaciones interfalángicas, así como vasculitis retiniana y poliserositis. A los 29 meses presentó anemia no regenerativa normocítica y trombocitopenia periférica con autoanticuerpos antiplaquetarios. Murió por una enfermedad venooclusiva poco después de un trasplante de médula ósea con quimioeliminación. La investigación inmunológica reveló una linfopenia de linfocitos T CD4 y concentraciones bajas de la expresión de CD4 y CD8 en la superficie de los linfocitos T. Los linfocitos T presentes tenían un repertorio oligoclonal y exhibieron un defecto profundo en la transmisión de señales desde el TCR. Se encontró que la lactante tenía una mutación homocigota de cambio de aminoácido en el gen *LCK*.

Muy relacionado con este defecto hay una deficiencia de 119 no coordinada (UNC119), que es una chaperona implicada en la transmisión de señales mediada por LCK. A través de LCK, UNC119 regula la proliferación del linfocito T, la diferenciación en linfocitos T efectores y la formación de la sinapsis inmunitaria. Se ha descrito una mutación de cambio de aminoácido dominante negativa heterocigótica del gen *UNC119* en una mujer de 32 años con linfopenia T CD4 idiopática que tenía antecedentes de infecciones respiratorias recurrentes, infecciones bucales por herpes zóster y micosis persistentes en la piel y las uñas. Deberían considerarse las deficiencias de LCK y de UNC119 cuando haya una linfopenia T CD4 idiopática.

CANDIDIASIS MUCOCUTÁNEA CRÓNICA

La candidiasis mucocutánea crónica es un síndrome caracterizado por el deterioro de la respuesta inmunitaria a *Candida*. Algunas de las inmunodeficiencias conocidas que tienen esta complicación como característica prominente son el síndrome de la poliendocrinopatía autoinmunitaria del tipo 1 (APS1, o poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis, displasia ectodérmica [APECED], descrita más adelante), las mutaciones homocigóticas de la proteína que contiene el dominio que recluta a la caspasa 9 *(CARD9),* los dos tipos de síndromes de hipergammaglobulinemia E (v. cap. 126), una deficiencia autosómica recesiva en la cadena A del receptor para la IL-17 (IL-17RA) y una deficiencia dominante autosómica de *STAT1* y de la citocina IL-17F. La deficiencia de IL-17RA es completa, lo que suprime las respuestas celulares a los homodímeros y heterodímeros IL-17A e IL-17F. Por el contrario, la deficiencia de IL-17F es parcial, con homodímeros y heterodímeros que contienen IL-17F mutantes que desempeñan una actividad reducida pero no nula.

Aunque los trastornos inmunitarios subyacentes son variables, la presentación clínica de la candidiasis mucocutánea crónica es generalmente similar. Los síntomas pueden empezar en el primer mes de vida o no presentarse hasta la 2.ª década de vida. El trastorno se caracteriza por infecciones mucosas y cutáneas crónicas y graves por *Candida*. Los pacientes no suelen presentar la enfermedad sistémica por *Candida* excepto lo que se indica más adelante. El tratamiento antimicótico tópico puede proporcionar una mejoría limitada al inicio de la evolución de la enfermedad, pero generalmente son necesarios los tratamientos sistémicos con azoles. La infección suele responder temporalmente al tratamiento pero no se erradica y recurre. Los pacientes con mutaciones del gen *CARD9* tienen una predisposición a las infecciones micóticas más grave que los pacientes con la candidiasis mucocutánea crónica típica. Se han descrito dos pacientes con mutaciones del gen *CARD9* que sufrieron septicemias micóticas además de candidiasis mucocutánea crónica; también hubo una infección profunda por dermatofitos.

POLIENDOCRINOPATÍA AUTOINMUNITARIA-CANDIDIASIS Y DISPLASIA ECTODÉRMICA

Los pacientes con este síndrome presentan una candidiasis mucocutánea crónica y una poliendocrinopatía autoinmunitaria, lo que produce habitualmente hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison. Características

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

adicionales son el hipogonadismo, la hepatitis crónica activa, la alopecia, el vitíligo, la anemia perniciosa, la hipoplasia del esmalte, la diabetes del tipo 1 y el síndrome de Sjögren. El APECED, o APS1, está causado por una mutación en el gen regulador autoinmunitario *(AIRE)* (v. tabla 125-1). El producto génico, AIRE, se expresa en cantidades altas en células estromales purificadas de médula tímica humana y se cree que regula la expresión en la superficie celular de proteínas específicas del tejido, como insulina y tiroglobulina. La expresión de estas proteínas propias permite la selección negativa de los linfocitos T autorreactivos durante su desarrollo. El que no se produzca esta selección negativa provoca la destrucción autoinmunitaria específica del órgano. El significado global de AIRE en el establecimiento y mantenimiento de la tolerancia del linfocito T frente a lo propio no se conoce bien.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **126**

Inmunodeficiencias celulares y de anticuerpos combinadas primarias

Rebecca H. Buckley

Los pacientes con defectos combinados de anticuerpos y células tienen infecciones oportunistas graves y frecuentes que provocan la muerte en la lactancia o la infancia, a no ser que se realice un trasplante de células madre hematopoyéticas en las primeras fases de la vida. Se consideran defectos raros, pero se desconocen sus incidencias porque hasta hace poco no existía ninguna prueba de detección selectiva neonatal para ninguno de estos defectos. Es posible que muchos niños afectados fallecieran por una infección durante la lactancia sin ser diagnosticados. Se han identificado los genes mutados causantes de muchas inmunodeficiencias combinadas (tabla 126-1). Como pueden producirse infecciones graves al principio de la época de la lactancia, la U.S. Secretary of Health and Human Services recomienda incluir el estudio de cribado habitual de la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) en las pruebas estatales de cribado de recién nacidos. Ya se han producido infecciones por rotavirus derivadas de vacunas con virus vivos durante los primeros meses de vida en los lactantes con IDCG, por lo que el conocimiento muy temprano de este diagnóstico podría evitar estas infecciones adquiridas por vacunas. Además, la identificación temprana y el posterior trasplante de médula ósea antes del desarrollo de las infecciones dan lugar a una supervivencia muy alta (92%).

126.1 Inmunodeficiencia combinada grave

Rebecca H. Buckley

Los síndromes de la IDCG se deben a diversas mutaciones genéticas que dan lugar a la ausencia de toda la función inmunitaria adaptativa y, en algunos casos, a la falta de linfocitos B y de linfocitos citolíticos espontáneos (NK, del inglés *natural killer*). Los pacientes con este grupo de trastornos tienen la inmunodeficiencia más grave.

PATOGENIA

La IDCG se debe a mutaciones de alguno de al menos los 13 genes conocidos que codifican componentes del sistema inmunitario cruciales para el desarrollo de la célula linfática (tabla 126-2). Todos los pacientes con IDCG tienen timos muy pequeños (<1 g) que no suelen descender desde el cuello, no contienen timocitos, no se distingue en ellos la corteza de la médula y carecen de corpúsculos de Hassall. El epitelio tímico tiene un aspecto histológico normal. Las áreas folicular y paracortical del bazo están desprovistas de linfocitos. Los ganglios linfáticos, las amígdalas, las adenoides y las placas de Peyer están ausentes o muy poco desarrolladas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los lactantes afectados presentan durante los primeros meses de vida diarrea persistente o recidivante, neumonía, otitis media, septicemia e infecciones cutáneas. El crecimiento puede parecer normal al principio, pero habitualmente se produce un adelgazamiento extremo después de que comienzan las diarreas e infecciones. Las infecciones persistentes por microorganismos oportunistas como *Candida albicans, Pneumocystis jirovecii,* el virus de la parainfluenza 3, el adenovirus, el virus sincitial respiratorio, el virus de la vacuna de rotavirus, el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus de la varicela-zóster, el virus del sarampión, los virus de la vacuna MMR-V (sarampión, parotiditis, rubéola, varicela) o el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) provocan la muerte. Los lactantes afectados también carecen de la capacidad de rechazar tejido extraño y tienen, por tanto, el riesgo de sufrir una enfermedad de injerto contra anfitrión (EICA) grave o mortal por los linfocitos T de los productos sanguíneos no irradiados o en trasplantes de células troncales alógenas o una EICA menos grave por linfocitos T inmunocompetentes maternos que atraviesan la placenta mientras el lactante está dentro del útero.

Como todos los tipos moleculares de IDCG carecen de linfocitos T, la **linfopenia** profunda de linfocitos T **puede detectarse en gotas de sangre seca recogidas de forma rutinaria mediante punción en el talón** después del parto para las pruebas de cribado del recién nacido con el fin de analizar la presencia de círculos de escisión de la recombinación del receptor del linfocito T mediante la reacción en cadena de la polimerasa en directo. Los círculos de escisión de la recombinación del receptor del linfocito T faltan o son sumamente bajos en los lactantes con IDCG. Estos lactantes carecen de respuestas proliferativas de linfocito frente a mitógenos, antígenos y células alógenas en el laboratorio. Los pacientes con deficiencias de adenosina-desaminasa (ADA) tienen el menor recuento absoluto de linfocitos, en general $<500/mm^3$, pero los lactantes con todos los tipos moleculares de IDCG son linfopénicos porque carecen de linfocitos T (normalmente son responsables del 70% de los linfocitos en la circulación). Las concentraciones séricas de inmunoglobulinas están bajas o son nulas, y no se forman anticuerpos tras las vacunaciones. Los análisis de subpoblaciones de linfocitos muestran fenotipos característicos para las diferentes formas genéticas de IDCG (v. tabla 126-2). Los linfocitos T están en un número extremadamente bajo o nulo en todos los tipos; cuando se detectan, la mayoría de los casos son linfocitos T maternos que atravesaron la placenta.

TRATAMIENTO

La IDCG es una verdadera urgencia pediátrica. A no ser que se consiga la reconstrucción inmunitaria mediante un trasplante de células madre o genoterapia, la muerte suele producirse durante el primer año de vida y, casi invariablemente, antes del segundo año. Si se diagnostica en el nacimiento o en los primeros 3,5 meses de vida, más del 92% de los casos puede tratarse con éxito con un trasplante de células madre de médula ósea de un familiar con un antígeno leucocitario humano (HLA) idéntico o de un familiar haploidéntico (semiemparejado) en las que se han descartado los linfocitos T sin necesidad de hacer una quimioterapia eliminadora previa al trasplante ni una profilaxis tras éste de la EICA. La IDCG con déficit de ADA y la IDCG ligada al X se han tratado con buenos resultados con genoterapia somática; aunque aparecieron efectos adversos graves en el caso de la IDCG ligada al X. La IDCG con déficit de ADA también puede tratarse con inyecciones repetidas de ADA bovina modificada con polietileno glicol (PEG-ADA), aunque la reconstitución inmunitaria conseguida no es tan buena como con las células madre o la genoterapia. La PEG-ADA no debería iniciarse si se contempla un trasplante no eliminador de células madre porque facilitará que el lactante rechace el injerto.

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE LIGADA AL CROMOSOMA X CAUSADA POR MUTACIONES EN EL GEN QUE CODIFICA LA CADENA γ DEL RECEPTOR COMÚN DE CITOCINAS

La IDCG ligada al cromosoma X (IDCG-X) es la forma más frecuente de IDCG en Estados Unidos, responsable del 47% de los casos (fig. 126-1). Desde un punto de vista clínico, inmunológico e histopatológico, los sujetos afectados son similares a los que padecen otras formas de IDCG,

booksmedicos.org

Bibliografía

Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, et al: Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency, *Front Immunol* 2:54, 2011.

Bergman JE, Janssen N, Hoefsloot LH, et al: van Ravenswaaij-Arts CM. CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanding phenotype, *J Med Genet* 48:334-342, 2011.

Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al: A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside, *J Clin Immunol* 33:1078-1087, 2013.

Crequer A, Troeger A, Patin E, et al: Human RHOH deficiency causes T cell defects and susceptibility to EV-HPV infections, *J Clin Invest* 122:3239-3247, 2012.

de la Morena MT, Eitson JL, Dozmorov IM, et al: Signature microRNA expression patterns identified in humans with 22q11.2 deletion/DiGeorge syndrome, *Clin Immunol* 147:11-22, 2013.

Delio M, Guo T, McDonald-McGinn DM, et al: Enhanced maternal origin of the 22q11.2 deletion in velocardiofacial and DiGeorge syndromes, *Am J Hum Genet* 92:439-447, 2013.

Glocker EO, Hennigs A, Nabavi M, et al: A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections, *N Engl J Med* 361:1727-1735, 2009.

Gorska MM, Alam R: A mutation in the human Uncoordinated 119 gene impairs TCR signaling and is associated with CD4 lymphopenia, *Blood* 119:1399-1406, 2012.

Hauck F, Randriamampita C, Martin E, et al: Primary T-cell immunodeficiency with immunodysregulation caused by autosomal recessive LCK deficiency, *J Allergy Clin Immunol* 130:1144-1152, 2012.

Huck K, Feyen O, Niehues T, et al: Girls homozygous for an IL-2-inducible T cell kinase mutation that leads to protein deficiency develop fatal EBV-associated lymphoproliferation, *J Clin Invest* 119:1350-1358, 2009.

Ip W, Zhan H, Gilmour KC, et al: 22q11.2 deletion syndrome with life-threatening adenovirus infection, *J Pediatr* 163:908-910, 2013.

Lankisch TO, Jaeckel E, Strassburg CP: The autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy or autoimmune polyglandular syndrome type 1, *Semin Liver Dis* 29:307-314, 2009.

Lanternier F, Pathan S, Vincent QB, et al: Deep dermatophytosis and inherited CARD9 deficiency, *N Engl J Med* 369:1704-1712, 2013.

Markert ML, Devlin BH, Alexieff MJ, et al: Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants, *Blood* 109:4539-4547, 2007.

McDonald-McGinn DM, Sullivan KE: Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome-velocardiofacial syndrome), *Medicine (Baltimore)* 90:1-18, 2011.

McLean-Tooke A, Barge D, Spickett GP, et al: Immunologic defects in 22q11.2 deletion syndrome, *J Allergy Clin Immunol* 122:362-367, 7 e1–4, 2008.

Michaelovsky E, Frisch A, Carmel M, et al: Genotype-phenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome, *BMC Med Genet* 13:122, 2012.

Morgan NV, Goddard S, Cardno TS, et al: Mutation in the TCRalpha subunit constant gene (TRAC) leads to a human immunodeficiency disorder characterized by a lack of TCRalphabeta+ T cells, *J Clin Invest* 12:695-702, 2011.

Moshous D, Martin E, Carpentier W, et al: Whole-exome sequencing identifies Coronin-1A deficiency in 3 siblings with immunodeficiency and EBV-associated B-cell lymphoproliferation, *J Allergy Clin Immunol* 131:1594-1603, 2013.

Nehme NT, Pachlopnik SJ, Debeurme F, et al: MST1 mutations in autosomal recessive primary immunodeficiency characterized by defective naive T-cell survival, *Blood* 119:3458-3468, 2012.

Notarangelo LD: Partial defects of T-cell development associated with poor T-cell function, *J Allergy Clin Immunol* 131:1297-1305, 2013.

O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM: JAKs and STATs in immunity immunodeficiency, and cancer, *N Engl J Med* 368:161-168, 2013.

Patel K, Akhter J, Kobrynski L, et al: Immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge syndrome, *J Pediatr* 161:950-953, 2012.

Pauli S, von Velsen N, Burfeind P, et al: CHD7 mutations causing CHARGE syndrome are predominantly of paternal origin, *Clin Genet* 81:234-239, 2012.

Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al: Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity, *Science* 332:65-68, 2011.

Rope AF, Cragun DL, Saal HM, et al: DiGeorge anomaly in the absence of chromosome 22q11.2 deletion, *J Pediatr* 155:560-565, 2009.

Rushood MA, McCusker C, Mazer B, et al: Autosomal dominant cases of chronic mucocutaneous candidiasis segregates with mutations of signal transducer and activator of transcription 1, but not of toll-like receptor 3, *J Pediatr* 163:277-279, 2013.

Shikama N, Nusspaumer G, Hollander GA: Clearing the AIRE: on the pathophysiological basis of the autoimmune polyendocrinopathy syndrome type-1, *Endocrinol Metab Clin North Am* 38:273-288, 2009.

Sullivan KE: Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge syndrome/velocardiofacial Syndrome, *Immunol Allergy Clin North Am* 28:353-366, 2008.

van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, et al: STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis, *N Engl J Med* 365:54-61, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 126-1 Base génica de las inmunodeficiencias combinadas

CROMOSOMA Y REGIÓN	PRODUCTO GÉNICO	TRASTORNO	DÉFICITS FUNCIONALES
1q	RFX5	Déficit del MHC de la clase II	Inmunoglobulinas bajas, falta de respuestas de linfocitos T a antígenos, déficit de CD4
1q31-q32	CD45	IDCG T–B+NK+	Función nula de linfocitos T y B
3p22.2	Myd88	Déficit inmunitario innato del receptor tipo Toll	Funciones del linfocito T y B normales; fallo de la activación del factor nuclear κB (NF-κB) y la proteína cinasa activada por el mitógeno (MAPK) mediante el estímulo del receptor tipo Toll
5p13	IL-7Rα	IDCG T–B+NK+	Función nula de linfocitos T y B
6p21.3	TAP1, TAP2	Déficit del MHC de la clase I	Déficit acentuado de linfocitos T CD8; defectos combinados de linfocitos B y T
6q22-q23	IFN-γR1 IFN-γR2 IL-12Rβ$_1$	Infecciones diseminadas por micobacterias	Los macrófagos y otras células no producen TNF-α en respuesta al IFN-γ
9p21-p13	Endorribonucleasa ARNasa MRP*	Hipoplasia de cartílago y pelo	Defectos combinados de linfocitos B y T de gravedad variable
9p24	DOCK8	Síndrome de hipergammaglobulinemia E autosómico recesivo	↓↓ Los linfocitos T CD4, CD8 y Th17 ↓ Los linfocitos T vírgenes; respuestas insuficientes del linfocito T a los mitógenos; concentraciones séricas de IgE elevadas Disminuyen linfocitos B memoria con cambio de isotipo Disminuyen las respuestas del anticuerpo
10p13	Artemisa	IDCG T–B–NK+	Función nula de linfocitos T y B
11p13	RAG1 o RAG2	IDCG T–B–NK+	Función nula de linfocitos T y B
11q22.3	ATM, una cinasa dependiente del ADN	Ataxia-telangiectasia	Déficit selectivo de IgA; déficit de linfocitos T
11q23	CD3δ o CD3ζ	IDCG T–B+NK+	Función nula de linfocitos T y B
12q12	IRAK4	Defecto inmunitario innato del receptor tipo Toll	Las funciones del linfocito T y B son normales; fallo de la activación de NF-κB y MAPK mediante el estímulo del receptor tipo Toll
13q	RFXAP	Déficit del MHC de la clase II	Inmunoglobulinas bajas, falta de respuestas de linfocitos T a antígenos, déficit de CD4
14q13.1	Purina-nucleosidasa	Deficiencia de PNP	Déficit acusado de linfocitos T; pueden tener inmunoglobulinas normales
16p13	CIITA	Déficit del MHC de la clase II	Inmunoglobulinas bajas, falta de respuestas de linfocitos T a antígenos, déficit de CD4
17q21.3	STAT3	Síndrome de hipergammaglobulinemia E autosómico dominante	IgE e IgD elevadas, linfocitos T CD45RO (memoria) bajos, no hay linfocitos Th17
19p13.1	Jak3	IDCG T–B+NK–	Falta de funciones de linfocitos T, B y NK
20q13.11	ADA	IDCG T–B–NK–	Falta de funciones de linfocitos T y B
Xp11.4-11.21	WASP	Síndrome de Wiskott-Aldrich	Trombocitopenia; mala producción de anticuerpos frente a polisacáridos; déficit de linfocitos T
Xp11.23	FOXP3	Alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, síndrome ligado al X (IPEX)	Inicio temprano de diarrea y enfermedades autoinmunitarias IgE elevada
Xq13.1	Cadena γ común (γc) de varios receptores de citocinas (como IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21)	IDCG T–B+NK–	Función nula de linfocitos T, B y NK

*El gen se ha clonado y secuenciado.

ADA, adenosina-desaminasa; CIITA, transactivador de la clase II; DOCK8, dedicador de citocinesis 8; FOXP3, factor de transcripción de la hélice con cabeza de horquilla alada; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; IFN, interferón; IFN-γR1, cadena 1 del receptor para el interferón; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; IL-7Rα, cadena α del receptor para la interleucina 7;IL-12Rβ$_1$, cadena β$_1$ del receptor para la interleucina 12; IRAK4, cinasa 4 asociada al receptor de interleucina 1; Jak3, cinasa Jano 3; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; Myd88, factor de diferenciación mielocítico 88; NK, citolítico espontáneo; PNP, fosforilasa de nucleósido purínico; RAG1 y RAG2, genes activadores de la recombinasa 1 y 2; STAT3, transductor de la señal y activador de la transcripción 3; TAP, transportador del péptido antigénico; Th17, linfocito T cooperador del tipo 17; WASP, proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich.

excepto por tener siempre **porcentajes bajos de linfocitos T y NK** y un **porcentaje elevado de linfocitos B** (T−, B+, NK−), una característica compartida sólo por los pacientes con un déficit en la cinasa Jano 3 (Jak3) con IDCG. El gen anormal en la IDCG-X se situó en Xq13, se clonó y se vio que codificaba la cadena γ común (γc) de varios receptores de citocina, incluidas la interleucina (IL) 2, la IL-4, la IL-7, la IL-9, la IL-15 y la IL-21. La γc compartida aumenta la afinidad del receptor por la citocina respectiva, y la hace capaz de mediar la transmisión de señales intracelulares. La incapacitación de los receptores para todas estas citocinas cruciales para el desarrollo mediante mutaciones genéticas en la γc

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 126-2 Base génica y variantes de la IDCG

ENFERMEDAD	HERENCIA	POSIBLE PATOGENIA	CARACTERÍSTICAS ADICIONALES	TRATAMIENTO
Disgenesia reticular	AR	Deterioro del metabolismo de la energía mitocondrial y la diferenciación leucocitaria	Neutropenia grave, sordera. Mutaciones en la adenilato-cinasa 2	GCSF TCMH
Déficit de adenosina-deaminasa	AR	Acumulación de nucleosídicos purínicos tóxicos	Anomalías neurológicas, hepáticas, renales, pulmonares y óseas y de la médula ósea	TCMH, PEG-ADA, genoterapia
Déficit de IL-2Rγ	Ligado al X	Transmisión anómala de señales desde el receptor para la IL-2 y otros receptores que contienen γc (IL-4, 7, 9, 15, 21)	Ninguna	TCMH
Déficit de Jak3	AR	Transmisión anómala de señales a continuación de γc	Ninguna	TCMH
Déficit de RAG1 y 2	AR	Recombinación V(D)J defectuosa	Ninguna	TCMH
Déficit de Artemisa	AR	Recombinación de V(D)J defectuosa, sensibilidad a la radiación	Defectos del gen DCLERE1C	TCMH
Déficit de ADN-PK	AR	Recombinación V(D)J defectuosa	Ninguna	TCMH
Déficit de ADN ligasa IV	AR	Recombinación V(D)J defectuosa, sensibilidad a la radiación	Retraso del crecimiento, microcefalia, anomalías en la médula ósea, neoplasias malignas linfáticas	TCMH
Cernunnos-XLF	AR	Recombinación V(D)J defectuosa, sensibilidad a la radiación	Retraso del crecimiento, microcefalia, cara de pájaro, defectos óseos	TCMH
Déficit de CD3δ	AR	Cese de la diferenciación de los timocitos en el estadio CD4−CD8−	El tamaño del timo puede ser normal	TCMH
Déficit de CD3ε	AR	Cese de la diferenciación de los timocitos en el estadio CD4−CD8−	Ausencia de linfocitos T γ/δ	TCMH
Déficit de CD3ζ	AR	Transmisión anómala de las señales	Ninguna	TCMH
Déficit de IL-7Rα	AR	Transmisión anómala de señales de IL-7R	Ausencia de timo	TCMH
Déficit de CD45	AR		Ninguna	TCMH
Déficit de coronina 1A	AR	Salida anómala del linfocito T del timo y de los ganglios linfáticos	Tamaño normal del timo. Trastorno de déficit de atención.	TCMH

AR, autosómico recesivo; GCSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos; IL, interleucina; Jak3, cinasa Jano 3; PEG-ADA, adenosina-desaminasa modificada con polietileno glicol; RAG1 y RAG2, genes activadores de la recombinasa 1 y 2; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas; V(D)J, variabilidad, diversidad y unión.
Modificada de Roifman, CM. Grunebaum E. Primary T-cell immunodeficiencies. En Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT y cols., editores: Clinical Immunology, *4.ª ed. Filadelfia, 2013, WB Saunders, tablas 35-1, 35-2, 35-3, 35-4, págs. 440-441.*

proporcionó la explicación de la gravedad de la inmunodeficiencia en la IDCG-X. En los primeros 136 pacientes estudiados se han identificado 95 mutaciones distintas que abarcan a los 8 exones de la IL-2RG, la mayoría de ellos consistentes en pequeños cambios a nivel de uno o unos pocos nucleótidos. Estas mutaciones dieron lugar a cadenas γc anómalas en dos terceras partes de los casos y a la ausencia de proteína γc en el resto. Se pueden detectar los portadores demostrando una mutación perjudicial en sus linfocitos. A no ser que se desarrollen linfocitos B o NK donantes, los pacientes con IDCG-X carecen de función B y NK tras el trasplante de médula ósea sin tratamiento eliminador debido a que γc anormal persiste en las células del anfitrión, a pesar de una reconstrucción excelente de la función del linfocito T a partir de los linfocitos T derivados del donante.

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE AUTOSÓMICA RECESIVA

Este patrón de herencia de IDCG es menos frecuente en Estados Unidos que en otros países. Se han identificado genes mutados en cromosomas autosómicos en 12 formas de IDCG: el déficit de ADA; el déficit de Jak3; el déficit de la cadena α del receptor de la IL-7 (IL-7Rα); el déficit del gen activador de la recombinasa 1 o 2 (RAG1 o RAG2); el déficit de Artemisa; el déficit de ligasa 4; el déficit de la subunidad catalítica de la ADN-proteína-cinasa (ADN-PKc); el déficit de CD3δ, CD3ε, de CD3ζ, y el déficit de CD45 (v. fig. 126-1).

Déficit de adenosina-desaminasa

Se observa una ausencia de la enzima ADA en alrededor del 15% de los pacientes, la segunda forma más frecuente de IDCG, debido a varias mutaciones puntuales y eliminaciones en el gen de la ADA situado en el cromosoma 20q13-ter. Las acumulaciones acentuadas de adenosina, 2′-desoxiadenosina y 2′-*O*-metiladenosina provocan de forma directa o indirecta la apoptosis de linfocito T, lo que produce la inmunodeficiencia. Los pacientes que carecen de ADA suelen tener una **linfopenia** mucho más profunda que los lactantes con otros tipos de IDCG, con recuentos medios absolutos de linfocitos $<500/mm^3$; los números absolutos de linfocitos T, B y NK son muy bajos. La función NK es normal. Tras conferir la función de célula T mediante un trasplante de célula troncal hematopoyética, sin una quimioterapia previa al trasplante, en general se consigue una función excelente de linfocito B a pesar del hecho de que los linfocitos B se originan en el anfitrión. Esto se debe a que la deficiencia de ADA afecta, sobre todo, a la función del linfocito T. Las formas más leves de deficiencia de ADA retrasan el diagnóstico de la inmunodeficiencia incluso hasta la edad adulta. Otras **características definidoras** de la IDCG con déficit de ADA son la presencia de anomalías en la parrilla costal similares a un rosario raquítico y numerosas alteraciones esqueléticas de displasia condroósea, que se producen sobre todo en las uniones costocondrales, en las apófisis de los huesos ilíacos y en los cuerpos vertebrales, donde se observa un efecto de «hueso dentro de hueso».

Como en otros tipos de IDCG, el déficit de ADA puede curarse mediante un trasplante de células madre con un HLA idéntico o haploidéntico con eliminación de linfocitos T sin necesidad de quimioterapia previa o posterior al trasplante; éste sigue siendo el tratamiento de elección. No debe iniciarse el tratamiento sustitutivo enzimático si es posible el trasplante de células madre porque confiere capacidad de rechazar el injerto. La reposición enzimática proporciona inmunidad protectora, pero con el tiempo se produce una reducción de los recuentos de linfocitos y de

booksmedicos.org

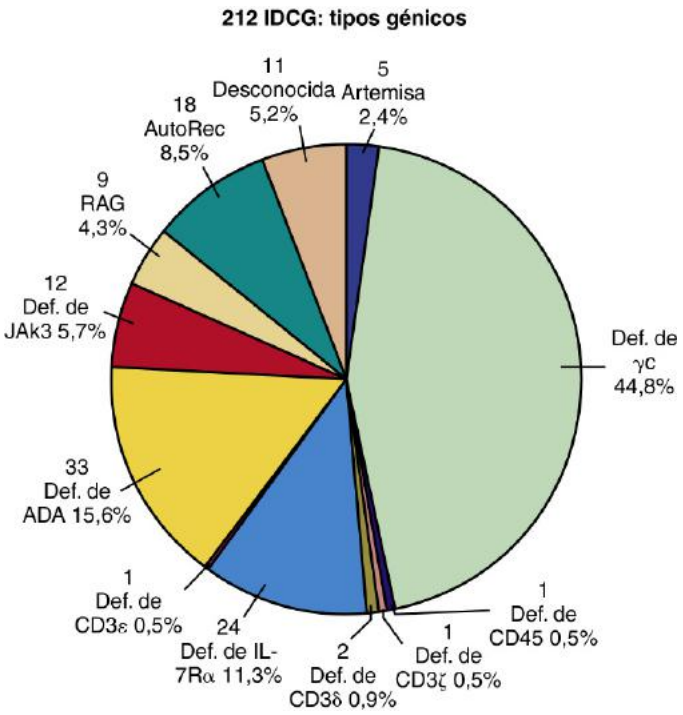

Figura 126-1 Frecuencias relativas de diferentes tipos génicos entre 212 pacientes con una inmunodeficiencia combinada grave observados de forma consecutiva a lo largo de 4 décadas. *ADA,* adenosina-desaminasa; *IL-7Rα,* cadena α del receptor de la interleucina 7; *Jak3,* cinasa Jano 3; *RAG,* gen activador de la recombinasa.

las respuestas proliferativas. A varios lactantes con déficit de ADA se les ha realizado una reconstitución inmunitaria con resultados satisfactorios mediante genoterapia en Italia, Gran Bretaña y Estados Unidos; en ninguno de los casos se administró PEG-ADA. Se ha descrito una reversión espontánea a la normalidad de una mutación en el gen de la ADA.

Déficit de Jak3

Los pacientes con este defecto autosómico recesivo presentan síntomas similares a los de los otros tipos de pacientes con IDCG. Tienen un fenotipo linfocítico similar sólo al de los pacientes con IDCG-X, con un porcentaje elevado de linfocitos B y un número muy bajo de linfocitos T y NK. Debido a que Jak3 es la única molécula transductora de señales conocida que se asocia a γc era un gen candidato para las mutaciones que provocan la IDCG autosómica recesiva. El déficit de Jak3 es responsable de alrededor del 6% de los casos de IDCG. Incluso tras una reconstrucción satisfactoria de linfocitos T mediante un trasplante de células madre haploidénticas, los pacientes con IDCG que carecen de Jak3 no obtienen una función normal de linfocitos NK y B, debido a la función defectuosa de aquellas células del anfitrión que portan receptores de citocinas que comparten γc.

Déficit de IL-7Rα

Los pacientes que presentan IDCG con déficit de IL-7Rα tienen un fenotipo linfocítico distintivo en el sentido de que, aunque carecen de linfocitos T, poseen un número normal o elevado de linfocitos B y NK (T−, B+, NK+). Ésta es la **tercera** forma **más común** de IDCG, y supone aproximadamente el 12% de los casos en Estados Unidos (v. fig. 126-1). Al contrario de lo que ocurre en los pacientes con IDCG con déficit de γc y Jak3, el defecto inmunitario en estas personas es corregible por completo sólo con la reconstitución de linfocitos T, porque los linfocitos B y NK del anfitrión son normales.

Déficits de RAG1 o RAG2

Los lactantes con estas causas de IDCG tienen un fenotipo linfocítico diferente de los pacientes con IDCG causadas por deficiencias de γc, Jak3, IL-7Rα o ADA en el sentido de que carecen de linfocitos T y B y poseen, sobre todo, linfocitos NK en su circulación (T−, B−, NK+). Esto indicó un problema con sus genes del receptor para el antígeno, lo que llevó al descubrimiento de mutaciones en *RAG1* o *RAG2*. Estas mutaciones dan lugar a una incapacidad funcional de formar receptores para el antígeno mediante recombinación genética. El **síndrome de Omenn** es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por una tendencia profunda a las infecciones y por la infiltración por linfocitos T clonales de la piel, los intestinos, el hígado y el bazo, lo que da lugar a una eritrodermia exfoliativa, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y diarrea intratable. Se han hallado mutaciones en *RAG1* y *RAG2,* así como en pocas ocasiones en otros genes mutados que provocan IDCG, en pacientes con este trastorno. Estos lactantes tienen una leucocitosis persistente con una eosinofilia acentuada y linfocitosis, elevación de la inmunoglobulina (Ig) E sérica, IgG, IgA e IgM bajas y reducción o falta de linfocitos B. Hay una dominancia de linfocitos del tipo T cooperador (Th) clonales con una alteración muy profunda de la función del linfocito T como resultado de la heterogeneidad restringida del repertorio de linfocitos T del anfitrión.

Déficit de Artemisa

Otra causa recientemente descubierta de IDCG es un déficit de un nuevo factor de recombinación V(D)J (variable, diversidad, unión)/factor de reparación del ADN, denominado Artemisa, que pertenece a la superfamilia de la metalo-β-lactamasa, y que está codificado en el cromosoma 10p por un gen llamado *DCLRE1C.* La deficiencia de Artemisa da lugar a una incapacidad para reparar el ADN tras cortes bicatenarios realizados por los productos génicos de *RAG1* o *RAG2* en el reordenamiento de los genes del receptor para el antígeno a partir de su configuración en línea germinal. De forma similar a la IDCG deficiente en RAG1 y en RAG2, este defecto da lugar a una falta de desarrollo de linfocitos T y B y es, por tanto, otra forma de IDCG T−, B−, NK+, que se denomina **IDCG atabascana.** Hay una mayor sensibilidad a la radiación en los fibroblastos de la piel y en las células de la médula ósea de los sujetos afectados por este tipo de IDCG, así como con un déficit de ADN-PKc y déficits de la ligasa 4.

Déficit de CD45

Otro defecto molecular que produce IDCG es una mutación del gen que codifica la proteína de superficie leucocitaria común CD45. Esta tirosina fosfatasa es una proteína transmembranaria y específica de célula hematopoyética que regula las cinasas src necesarias para la traslación de señales a partir del receptor para el antígeno de linfocito B y T. Se han publicado tres ejemplos de esto. Uno mostraba una gran eliminación de un alelo CD45 y una mutación puntual que provocaba una alteración en la secuencia intermedia de la zona de corte donante 13 en el otro alelo. El autor ha evaluado y tratado a un tercer caso causado por una disomía uniparental del cromosoma 1 con una mutación inactivada en el gen que codifica CD45.

Déficits de CD3δ, CD3ε y CD3ζ

Otras causas de IDCG autosómica recesiva son los déficits de los componentes del receptor del linfocito T (cadenas CD3δ, CD3ε y CD3ζ). Las mutaciones de las porciones de estos genes que codifican los componentes extracelulares de las proteínas dan lugar a un déficit profundo de linfocitos T CD3 maduros circulantes. De este modo, CD3δ, CD3ε y CD3ζ parecen esenciales para el desarrollo intratímico de los linfocitos T. Debido a que estos defectos sólo afectan al desarrollo del linfocito T, los linfocitos B y NK son normales. De este modo, el fenotipo linfocítico se parece al de los lactantes con IDCG con déficit de la cadena IL-7Rα (T−B+NK+).

DISGENESIA RETICULAR

La disgenesia reticular se describió por primera vez en dos gemelos varones idénticos que mostraban una falta completa de linfocitos y de granulocitos en la sangre periférica y la médula ósea. Las glándulas tímicas pesan <1 g, no presentaba corpúsculos de Hassal y muy pocos o ningún timocito. La disgenesia reticular se considera una variante de la IDCG. Recientemente se ha visto que la base molecular de este trastorno autosómico recesivo está causado por mutaciones del gen que codifica la adenilato-cinasa 2. Sin un tratamiento definitivo la enfermedad es mortal y el tratamiento elegido es un trasplante de médula ósea de hermanos completamente compatibles con mieloeliminación. Sin embargo, estos trasplantes sólo han sido satisfactorios en 7 de los 17 pacientes adecuados trasplantados de este modo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

126.2 Inmunodeficiencia combinada

Rebecca H. Buckley

La inmunodeficiencia combinada (IDC) se distingue de la IDCG por la baja pero no ausente función del linfocito T. Parecida a la IDCG, la IDC es un síndrome con diversas causas genéticas (v. tabla 126-1). Los pacientes con IDC tienen infecciones pulmonares recurrentes o crónicas, retraso del crecimiento, candidiasis cutánea u oral, diarrea crónica, infecciones cutáneas recurrentes, septicemia por bacterias gramnegativas, infecciones de la vía urinaria y una varicela grave durante la lactancia. Aunque suelen sobrevivir más que los lactantes con IDCG, no crecen y fallecen en edades tempranas de la vida. Son frecuentes la neutropenia y la eosinofilia. Las inmunoglobulinas séricas pueden ser normales o estar elevadas en todas sus clases, pero en algunos casos hay un déficit selectivo de IgA, una elevación acentuada de IgE y una elevación de las concentraciones de IgD. Aunque la capacidad para formar anticuerpos está deteriorada en la mayoría de los pacientes, no es nula.

Los estudios de la función inmunitaria celular muestran linfopenia, deficiencias profundas de linfocitos T y respuestas proliferativas y linfocíticas extremadamente bajas, pero no nulas, frente a mitógenos, antígenos y células alógenas in vitro. En el tejido linfático periférico no hay linfocitos paracorticales. El timo es muy pequeño, con muy pocos timocitos y no suele tener corpúsculos de Hassall. Es frecuente un patrón de herencia autosómico recesivo.

DÉFICIT DE LA FOSFORILASA DE NUCLEÓSIDO PURÍNICO

Se ha visto que más de 40 pacientes con IDC tienen un déficit de la fosforilasa de nucleósido purínico. Son responsables de estos déficits las mutaciones puntuales identificadas en el gen de la fosforilasa del nucleósido purínico en el cromosoma 14q13.1. Al contrario de lo que sucede en la deficiencia de ADA, no se han observado alteraciones físicas ni esqueléticas características, pero el ácido úrico en el suero y la orina suele estar muy reducido. La muerte se debe a procesos generalizados de vacuna, varicela, linfosarcoma o EICA mediada por linfocitos T alógenos presentes en sangre o médula ósea no irradiadas. Dos terceras partes de los pacientes tienen anomalías neurológicas, un tercio de ellos enfermedades autoinmunitarias y algunos tienen enfermedades alérgicas. La linfopenia es llamativa, sobre todo por una deficiencia acentuada de linfocitos T; la función del linfocito T está reducida en diferentes grados. La función del linfocito B puede ser casi normal. La proporción de linfocitos NK circulantes está aumentada. Es posible diagnosticarlo antes o durante el propio nacimiento. El trasplante de médula ósea es el único tratamiento satisfactorio.

HIPOPLASIA DE CARTÍLAGO Y PELO

La hipoplasia de cartílago y pelo (HCP) es una forma inusual de **enanismo con extremidades cortas** en el que se presentan infecciones frecuentes y graves. Se produce, sobre todo, entre los amish, pero también se han descrito otros tipos de pacientes.

Genética y patogenia

La HCP es un trastorno autosómico recesivo. Se han identificado numerosas mutaciones que se segregan junto al fenotipo HCP en el gen de la *ARNasa MRP (RMRP)* no traducido, que recientemente se ha situado en el cromosoma 9p21-p13 en familias amish y finlandesas (v. tabla 126-1). La endorribonucleasa RMRP consta de una molécula de ARN unida a varias proteínas, y tiene al menos 2 funciones: escisión del ARN en la síntesis del ADN mitocondrial y escisión nucleolar de pre-ARN. Las mutaciones de RMRP producen la HCP al interrumpir una función de RMRP ARN que afecta a múltiples sistemas orgánicos. Los estudios de laboratorio muestran un número reducido de linfocitos T y una proliferación defectuosa de estos linfocitos por una alteración intrínseca relacionada con la fase G1, lo que da lugar a un ciclo celular más largo en células individuales. La función y el número de linfocitos NK están elevados.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son manos cortas y carnosas; piel redundante; articulaciones hiperextensibles en las manos y en los pies, pero incapacidad para extender los codos por completo, y cabello y cejas finos, escasos y claros. Se han observado infecciones graves por varicela a menudo mortales, y poliomielitis asociada a la vacunación. Los trastornos asociados son eritrogenia deficiente, enfermedad de Hirschsprung y mayor riesgo de sufrir neoplasias malignas. Los huesos muestran en las radiografías un festoneado y cambios escleróticos o quísticos en las metáfisis, así como un aumento de las uniones costocondrales de las costillas. Han aparecido tres patrones de disfunción autoinmunitaria: inmunidad mediada por anticuerpos deficiente, IDC (más frecuente) e IDCG. La gravedad de la inmunodeficiencia varía; en una serie, 11 de 77 pacientes fallecieron antes de los 20 años, pero 2 continúan todavía vivos a los 76 años. El trasplante de células madre ha conseguido la reconstrucción inmunológica en algunos pacientes que padecen HCP que tenían el fenotipo IDCG.

EXPRESIÓN DEFECTUOSA DE LOS ANTÍGENOS DEL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Las 2 principales formas de inmunodeficiencia y anomalías en la expresión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) son las deficiencias del antígeno de la clase I del MHC (HLA-A, B y C) y la deficiencia del antígeno de la clase II del MHC (HLA-DR, DQ y DP). Los defectos asociados de la inmunidad B y T y de la expresión del HLA subrayan la importancia de la función biológica de los determinantes del HLA en la cooperación eficaz de las células inmunitarias.

Déficit de antígenos de la clase I del complejo principal de histocompatibilidad

El déficit aislado de los antígenos del MHC de la clase I (HLA-A, B y C), el **síndrome del linfocito desnudo,** es raro. La inmunodeficiencia resultante es mucho más leve que la IDCG, lo que contribuye a que la edad de presentación sea superior. El suero de los niños afectados contiene cantidades normales de antígenos de la clase I del MHC y microglobulina β_2, pero no se detectan antígenos de la clase I del MHC en ninguna célula del cuerpo. Existe una deficiencia de linfocitos T CD8, pero no de CD4. Se han encontrado mutaciones en 2 genes dentro del locus MHC en el cromosoma 6 que codifican proteínas transportadoras de péptidos, TAP1 y TAP2. TAP transporta péptidos antigénicos desde el citoplasma a través del aparato de Golgi para unirse a la cadena a de los antígenos de la clase I del MHC y a la microglobulina β_2. Todas ellas se ensamblan en un complejo de clase I del MHC y después pasan a la superficie celular. Si no puede completarse el ensamblaje del complejo porque no hay péptido antigénico, el complejo de la clase I del MHC se destruye en el citoplasma.

Déficit de antígenos de la clase II del complejo principal de histocompatibilidad

Muchos sujetos afectados por un déficit de la clase II (HLA-DR, DQ y DP) proceden del norte de África. Los pacientes acuden en el período de lactancia con una diarrea persistente que se asocia, a menudo, con criptosporidiosis e infecciones por enterovirus (p. ej., poliovirus y virus Coxsackie). También tienen una mayor frecuencia de infecciones por virus herpes y otros virus, candidiasis oral, neumonía bacteriana, neumonía por *P. jirovecii* y septicemia. La inmunodeficiencia no es tan grave como la IDCG, como se observa por la falta de diseminación de la enfermedad tras la vacunación con el BCG o la falta de EICA debida a transfusiones sanguíneas no irradiadas.

Cuatro defectos moleculares diferentes dan lugar a una expresión defectuosa de los antígenos de la clase II del MHC (v. tabla 126-1 y fig. 124-1). Una primera forma es una mutación en el gen del cromosoma 1q que codifica una proteína llamada RFX5, una subunidad de RFX que es un complejo multiproteínico que se une a la estructura X de los promotores del MHC II. Una segunda forma se debe a mutaciones en un gen del cromosoma 13q, que codifica una segunda subunidad de 36 kD del complejo RFX llamada proteína asociada a RFX (RFXAP). La causa más frecuente de defectos de la clase II del MHC es una mutación de RFXANK, el gen que codifica una 3.ª subunidad del RFX. En un cuarto tipo existe una mutación del gen situado en el cromosoma 16p13 que codifica un nuevo transactivador de la clase II del MHC, un coactivador que no se une al ADN y que controla la especificidad del tipo celular y la inducibilidad de la expresión del MHC II. Los 4 defectos provocan una alteración en la expresión coordinada de las moléculas de la clase II del MHC en la superficie de los linfocitos B y de los macrófagos.

booksmedicos.org

Los pacientes con deficiencia de la clase II del MHC presentan un número muy bajo de linfocitos T CD4, pero un número elevado o normal de linfocitos T CD8. La linfopenia es sólo moderada. Los antígenos de la clase II del MHC HLA-DP, DQ y DR son indetectables en los linfocitos B y los monocitos sanguíneos, aunque exista un número normal de linfocitos B. Los pacientes tienen hipogammaglobulinemia debido a una alteración en las respuestas específicas frente a antígenos causada por la ausencia de estas moléculas presentadoras de antígenos. Además, los linfocitos B que carecen del antígeno MHC no se estimulan frente a células alógenas en cultivos de mezclas de leucocitos. Los estudios de proliferación de linfocitos muestran respuestas normales frente a mitógenos, pero no frente a antígenos. El timo y otros órganos linfáticos son muy hipoplásicos, y la ausencia de moléculas de la clase II provoca una selección tímica anómala con linfocitos T CD4 que tienen perfiles CDR3 alterados.

INMUNODEFICIENCIA CON TROMBOCITOPENIA Y ECZEMA (SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH)

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que se caracteriza por dermatitis atópica, púrpura trombocitopénica con megacariocitos de aspecto normal pero plaquetas pequeñas y defectuosas y predisposición a la infección.

Genética y patogenia

El gen anómalo, situado en la porción proximal del brazo del cromosoma X en Xp11.22-11.23, cerca del centrómero, codifica una proteína citoplasmática rica en prolina de 501 aminoácidos, cuya expresión está restringida a las líneas celulares hematopoyéticas. La proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP) se une a CDC42H2 y rac, miembros de la familia Rho de trifosfatasas de guanosina. Parece que el síndrome de Wiskott-Aldrich controla el ensamblaje de los filamentos de actina necesario para la formación de microvesículas en la vía de transducción de señales de la proteína cinasa C y la tirosina-cinasa. Se pueden detectar los portadores demostrando la mutación perjudicial.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes tienen, a menudo, hemorragias prolongadas en la zona de circuncisión o diarreas sanguinolentas durante la lactancia. La trombocitopenia no se debe inicialmente a los anticuerpos antiplaquetarios. Suelen aparecer dermatitis atópica e infecciones recidivantes durante el primer año de vida. *Streptococcus pneumoniae* y otras bacterias con cápsulas de polisacáridos producen otitis media, neumonía, meningitis y septicemia. Más adelante se hacen frecuentes las infecciones por agentes como *P. jirovecii* y los virus herpes. Es rara la supervivencia más allá de los 20 años; las principales causas de muerte son las infecciones, las hemorragias y las neoplasias malignas asociadas con el VEB.

Los pacientes con este defecto tienen siempre una respuesta inmunitaria humoral anómala frente a antígenos polisacáridos, como se ve por la ausencia o disminución acentuada de isohemaglutininas, y una respuesta de anticuerpos escasa o ausente tras la inmunización con vacunas de polisacáridos. Las concentraciones de la subclase IgG_2 son sorprendentemente normales. La respuesta amnésica frente a antígenos proteínicos es mala o nula. Existe síntesis e hipercatabolismo acelerado de albúmina, IgG, IgA e IgM, por lo que la concentración de las inmunoglobulinas es muy variable, incluso dentro del mismo paciente. El patrón predominante de inmunoglobulinas es una concentración sérica baja de IgM, una elevación de la IgA y la IgE, y una concentración de baja a normal de IgG. Debido a los profundos déficits de anticuerpos, estos pacientes deben recibir infusiones mensuales de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) sea cual sea la concentración sérica de los diferentes isotipos de anticuerpos. Los porcentajes de linfocitos T están ligeramente reducidos y las respuestas linfocíticas a los mitógenos están reducidas de forma variable.

Tratamiento

Una buena asistencia de apoyo comprende la nutrición adecuada, las IGIV de forma habitual, el uso de vacunas con microorganismos muertos, el tratamiento intensivo del eczema y las infecciones cutáneas asociadas, la transfusión de plaquetas en los episodios de hemorragias intensas, la esplenectomía si no se va a hacer un trasplante y las dosis altas de IGIV con esteroides sistémicos en las complicaciones autoinmunitarias. El trasplante de médula ósea o sangre de cordón es el tratamiento de elección y suele ser curativo.

ATAXIA-TELANGIECTASIA

La ataxia-telangiectasia es un síndrome complejo con anomalías inmunitarias, neurológicas, endocrinológicas, hepáticas y cutáneas.

Genética y patogenia

El gen mutado responsable de este defecto, mutación de la ataxia telangiectasia *(ATM),* se situó en el brazo largo del cromosoma 11 (11q22-23) y se ha clonado. El producto génico es una proteína cinasa dependiente del ADN, utilizada sobre todo en el núcleo, y que participa en la transducción de la señal mitógena, la recombinación meiótica y el control del ciclo celular. Las células de los pacientes, así como de los portadores heterocigóticos, tienen una mayor sensibilidad a la radiación ionizante, reparan mal el ADN y presentan con frecuencia anomalías cromosómicas.

Las pruebas de laboratorio de la función linfocítica han mostrado, en general, respuestas proliferativas moderadamente deprimidas frente a mitógenos del linfocito B y T. Los porcentajes de linfocitos CD3 y CD4 están algo reducidos, con porcentajes normales o aumentados de CD8 y un número elevado de linfocitos Tiγ/δ. El timo es muy hipoplásico, muestra una mala organización y carece de corpúsculos de Hassall.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más prominentes son ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias oculocutáneas, enfermedad sinopulmonar crónica, elevada incidencia de neoplasias malignas e inmunodeficiencia humoral y celular variable. La ataxia suele ser evidente poco después de que el niño comienza a andar y progresa hasta que, habitualmente a los 10-12 años, el niño debe usar silla de ruedas. Las telangiectasias comienzan a aparecer entre los 3 y los 6 años de edad. La anomalía inmunitaria humoral más frecuente es la falta selectiva de IgA, que aparece en el 50-80% de estos pacientes. También se produce un hipercatabolismo de IgA. Las concentraciones de IgE suelen ser bajas, y la IgM puede ser de una variedad de masa molecular baja. Las concentraciones de IgG_2 o de IgG totales pueden estar reducidas y los títulos de anticuerpos específicos pueden verse disminuidos o ser normales. Se producen infecciones sinopulmonares recidivantes en, aproximadamente, el 80% de estos pacientes. Aunque las infecciones víricas habituales no suelen producir secuelas, se han producido casos de varicela mortal. Las neoplasias malignas asociadas con la ataxia-telangiectasia suelen ser del tipo linforreticular, pero también se encuentran adenocarcinomas. Los familiares no afectados tienen una mayor incidencia de neoplasias malignas.

126.3 Defectos de la inmunidad innata

Rebecca H. Buckley

Varios defectos de la inmunidad inespecífica del antígeno (inmunidad innata) afectan a menudo a las respuestas inmunitarias específicas frente al antígeno, ya que existen interacciones entre los sistemas inmunitarios adaptativo e innato.

MUTACIONES DE LOS RECEPTORES 1 Y 2 PARA EL INTERFERÓN γ, DEL RECEPTOR β_1 PARA LA IL-12 Y DE LA IL-12P40

En los pacientes con defectos graves de los linfocitos T se producen infecciones graves por el BCG y otras micobacterias no tuberculosas (septicemia, osteomielitis); pero en la mitad de ellos no se identifica ningún defecto específico. El primer informe fue de una niña tunecina de 2,5 meses de edad que sufrió una infección diseminada idiopática y mortal por BCG; 4 niños malteses tuvieron infecciones diseminadas por micobacterias atípicas en ausencia de una inmunodeficiencia reconocida. En todos había consanguinidad y todos tenían el defecto funcional en la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) en sus macrófagos sanguíneos en respuesta a la estimulación con interferón γ (IFN-γ). Asimismo, todos tenían una mutación en el gen situado en el cromosoma 6q22-q23 que codifica el receptor 1 del IFN-γ (IFN-γR1). IFN-γR1 puede heredarse en forma autosómica recesiva completa (edad de inicio a los 3 años, más

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

episodios, enfermedad más grave y mayor mortalidad) o dominante parcial (inicio a los 10 años). Se han identificado también pacientes con mutaciones en el IFN-γR2. Se encontraron defectos relacionados en otros pacientes que presentaban infecciones diseminadas por micobacterias y mutaciones en la cadena β_1 del receptor de la IL-12 (IL-12Rβ_1) o en el gen que codifica la IL-12p40. La IL-12 es un inductor potente de la función del IFN-γ por los linfocitos T y NK, y el gen mutado de la cadena del receptor provocó una falta de respuesta en las células de estos pacientes frente a la IL-12 y una producción inadecuada de IFN-γ. Los niños que carecían de IFN-γR1, IFN-γR2, IL-12Rβ_1 o IL-12p40 no parecían proclives a infecciones por muchos microorganismos (en ocasiones *Salmonella, Listeria, Histoplasma*) diferentes a las micobacterias. Parece que las respuestas Th1 son normales en ellos y la sensibilidad de estos pacientes a las enfermedades por micobacterias se debe, aparentemente, a un trastorno intrínseco de la vía del IFN-γ frente a estos microorganismos patógenos intracelulares particulares, lo que demuestra que IFN-γ es obligatorio para una actividad antimicobacteriana eficiente de los macrófagos.

MUTACIONES DE STAT-1 EN LÍNEA GERMINAL

Los interferones inducen la formación de 2 activadores de la transcripción, el factor activador de gamma (GAF) y el factor gamma 3 estimulado por interferón (ISGF3). En 2 pacientes no emparentados con enfermedad inexplicada por micobacterias se encontró una mutación espontánea heterocigótica dominante en línea germinal de *STAT-1* asociada a la tendencia a las micobacterias pero no a la enfermedad vírica. Esta mutación produjo una pérdida de GAF y la activación de ISGF3, pero fue dominante para un fenotipo celular y recesiva para el otro. La mutación entorpeció la acumulación nuclear de GAF, pero no de ISGF3, en células estimuladas por interferones, lo que implica que los efectos antimicobacterianos, pero no los antivíricos, están mediados por GAF. Se han identificado dos pacientes con mutaciones homocigóticas de *STAT-1* que sufrieron una enfermedad diseminada tras la vacunación con BCG e infecciones víricas mortales. Las mutaciones en estos pacientes causaron una falta completa de STAT-1 y provocaron que no se formaran GAF ni ISGF3.

DÉFICIT DE CINASA 4 ASOCIADA A IL-1R Y DEL FACTOR DE DIFERENCIACIÓN MIELOCÍTICA 88

Los miembros del IL-1R y la superfamilia del receptor tipo Toll comparten un dominio intracitoplásmico del receptor Toll-IL-1 (TIR), que media el reclutamiento de la cinasa asociada al receptor de la IL-1R (IRAK) a través de moléculas adaptadoras que contienen TIR. Tres niños no emparentados, y por lo demás sanos, con infecciones piógenas recidivantes causadas por neumococos y estafilococos tenían una competencia inmunitaria normal en función de estudios inmunológicos estándar. Tenían títulos normales de anticuerpos antineumocócicos. La sangre y las células fibroblásticas no activaban el factor nuclear κB, ni la proteína cinasa activada por el mitógeno, ni producían citocinas en respuesta a ninguno de los ligandos conocidos de los receptores portadores de TIR. Se vio que todos tenían un déficit heredado de IRAK-4. La vía de transmisión de señales TIR-IRAK parece crucial para la inmunidad protectora frente a bacterias específicas, pero es redundante frente a la mayoría de los otros microorganismos. Ahora hay más de 50 casos confirmados de déficit de IRAK-4 y todos ellos tienen en común la predisposición a las infecciones bacterianas piógenas por neumococos y *Pseudomonas*. Las infecciones neumocócicas tienen la capacidad de ser invasivas (incluso como rasgo de presentación) y tienen desenlaces clínicos insatisfactorios. Las infecciones micóticas y víricas graves son atípicas. El factor de diferenciación mielocítico 88 (FDM88) es una fenocopia eficaz del déficit de IRAK-4. Aun cuando se descubrió después del déficit de IRAK-4, el FDM88 es un adaptador anterior para IRAK-4 y se une a los receptores tipo Toll, lo que da lugar a un defecto inmunitario y un síndrome clínico muy parecido.

DÉFICIT DE LINFOCITOS CITOLÍTICOS ESPONTÁNEOS

Los linfocitos NK son los principales linfocitos del sistema inmunitario innato. Estos linfocitos reconocen las células malignas e infectadas por virus y median en su eliminación. Los sujetos sin linfocitos NK o con déficits funcionales en ellos son poco frecuentes y suelen ser proclives a los virus del herpes (que abarcan el virus de la varicela-zóster, el virus del herpes simple, el citomegalovirus y el VEB) así como al virus del papiloma. Varios defectos génicos se asocian a estas anomalías aisladas en los linfocitos NK. Se han descrito mutaciones recesivas autosómicas del gen de CD16 en 3 familias separadas y éstas alteraron el primer dominio del tipo inmunoglobulínico de este importante receptor de activación del linfocito NK. Los pacientes con estas mutaciones tienen linfocitos NK con alteraciones funcionales y predisposición clínica a los virus del herpes. El déficit **autosómico dominante** de los linfocitos NK se produce en sujetos con mutaciones en el factor de transcripción GATA2. Estos pacientes también tienen números bajos de monocitos. Tienen una predisposición extrema al virus del papiloma humano así como a las micobacterias, estas últimas presumiblemente por el defecto monocítico. Se han identificado mutaciones **autosómicas recesivas** en el gen *MCM4* en una cohorte de irlandeses consanguíneos que tenían retraso del crecimiento y predisposición a las infecciones por virus herpes. Estos sujetos poseían el subgrupo menor $CD56^{brillante}$ inmaduro, pero carecían del subgrupo $CD56^{oscuro}$ principal maduro de los linfocitos NK. La razón por la cual MCM4, que codifica una helicasa del ADN, podría interferir con el desarrollo del linfocito NK no está clara. Desde el punto de vista terapéutico, los pacientes deberían mantener una profilaxis antivírica y, en algunos casos, el trasplante de células madre alógenas ha obtenido resultados satisfactorios.

SÍNDROMES CON HIPERGAMMAGLOBULINEMIA E

Los síndromes con hipergammaglobulinemia E son unas inmunodeficiencias primarias relativamente infrecuentes caracterizadas por abscesos estafilocócicos graves recidivantes en la piel, los pulmones y otros lugares y una elevación acentuada de la concentración sérica de IgE (tabla 126-3). Tienen lugar de dos formas: autosómica dominante y autosómica recesiva.

Síndrome de hipergammaglobulinemia E autosómico dominante

Ésta es la forma más frecuente en Estados Unidos. Se han descrito más de 200 pacientes con síndrome de hipergammaglobulinemia E autosómico dominante, conocido también como síndrome de Buckley.

Genética y patogenia

El síndrome de la hipergammaglobulinemia E autosómico dominante está causado por mutaciones heterocigóticas del gen que codifica STAT-3. Estas mutaciones dan lugar a un efecto negativo dominante en la expresión de STAT-3 por el otro gen no mutado. No está claro exactamente cómo la mutación de STAT-3 causa todas las partes del síndrome, pero se cree que el déficit de IL-17 puede ser responsable en parte de la predisposición a la infección por *Candida*. La IL-17 es una citocina que actúa en los monocitos para inducir la secreción de mediadores proinflamatorios como la IL-8, el TNF y el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas características de la forma autosómica dominante del síndrome de la hipergammaglobulinemia E son los abscesos estafilocócicos, los neumatoceles, la osteopenia y las características faciales toscas. Hay una historia desde la lactancia de abscesos estafilocócicos recurrentes que afectan a la piel, los pulmones, las articulaciones, las vísceras y otros lugares. Aparecen neumatoceles persistentes debido a las neumonías recidivantes. Suelen tener antecedentes de sinusitis y mastoiditis. El segundo microorganismo patógeno más frecuente es *C. albicans*. No suele haber síntomas respiratorios alérgicos. La dermatitis pruriginosa que se produce no es un eczema atópico típico y no siempre persiste. En los dos primeros casos publicados se describieron **características faciales toscas,** como frente prominente, ojos de asentamiento profundo y muy separados, puente nasal ancho, punta nasal muy carnosa, prognatismo leve, asimetría facial y hemihipertrofia. En los niños mayores se produce un retraso en la caída de los dientes de leche, fracturas recidivantes y escoliosis.

Estos pacientes muestran una concentración excepcionalmente elevada de IgE en el suero, una concentración de IgD alta en el suero, concentraciones en general normales de IgG, IgA e IgM, eosinofilia pronunciada en sangre y esputo, respuestas anamnésicas de anticuerpos anormalmente bajas y respuestas celulares y de anticuerpos deficientes frente a neoantígenos. Tradicionalmente, las concentraciones de IgE >2.000 IU/ml confirman

booksmedicos.org

Tabla 126-3 Síndromes con hipergammaglobulinemia E

	AUTOSÓMICO DOMINANTE O ESPORÁDICO (SÍNDROME DE JOB)	AUTOSÓMICO RECESIVO
Gen	*STAT3*	*DOCK8:* con menos frecuencia *TYK2*
INFECCIONES		
Sinopulmonar		
Bacteriana recidivante	*S. aureus*, neumococo, *H. influenzae*	*S. aureus*, neumococo, *H. influenzae*
Neumatoceles/bronquiectasia	Frecuente	No
Micótica	Especies de *Aspergillus*	No
Cutáneas		
Abscesos	*S. aureus*	*S. aureus*
Vírico	No	VPH, VHS, VVZ, VMC
Candidiasis mucocutánea	Frecuente	Frecuente
TRASTORNOS ATÓPICOS		
Pústulas eosinofílicas del recién nacido	Frecuente	No
Eczema	Frecuente	Frecuente
Asma	No	Frecuente
Alergia/anafilaxia	No	Frecuente
OSTEOMUSCULARES		
Osteopenia, fracturas patológicas	Frecuente	No
Escoliosis	Frecuente	No
Retraso en la caída de los dientes de leche	Frecuente	No
Hiperextensibilidad	Frecuente	No
OTROS		
Cara tosca*	Frecuente en la adolescencia	No
Tortuosidad de arteria coronaria/aneurisma	Frecuente	No
UBO en la RM cerebral	Frecuente	No
Linfomas	Sí	Incidencia más alta
Neoplasia cutánea	No	Sí
Mortalidad	Edad adulta	Infancia

*La cara tosca comprende la nariz ancha, la frente y barbilla prominentes y los ojos hundidos.

UBO, objetos brillantes no identificados de la corteza cerebral en T_2; VHS, virus del herpes simple; VMC, virus del molusco; VPH, virus del papiloma humano; VVZ, virus de la varicela-zóster.

el diagnóstico. Sin embargo, las concentraciones de IgE pueden fluctuar e incluso disminuir en los adultos. En los recién nacidos y en los lactantes con dermatosis pustular pruriginosa las concentraciones de IgE se elevarán con la edad y generalmente están en el percentil 100. Los estudios de laboratorio muestran porcentajes normales de linfocitos T, B y NK sanguíneos, excepto para un menor porcentaje de linfocitos B con el fenotipo memoria (CD45RO) y una falta o déficit de linfocitos T Th17. La mayoría de los pacientes tiene respuestas de proliferación normales de linfocitos T frente a mitógenos, pero respuestas muy bajas o nulas frente a antígenos o células alógenas de miembros de la familia. La sangre, el esputo y las secciones histológicas de los ganglios linfáticos, el bazo y los quistes pulmonares muestran una eosinofilia llamativa. Los corpúsculos de Hassall y la arquitectura tímica son normales. La ingestión de las células fagocitarias, el metabolismo y la actividad microbicida, así como la actividad hemolítica total del complemento, son normales en todos los pacientes. Los resultados de los estudios de quimiotaxis han sido prácticamente normales.

Síndrome de hipergammaglobulinemia E autosómico recesivo

Genética y patogenia

Excepto un paciente que tuvo una mutación en el gen que codifica Tyk2, los demás pacientes descritos con el síndrome de hipergammaglobulinemia E autosómico recesivo tuvieron mutaciones en el gen que codifica DOCK8, que está en el cromosoma 9. DOCK8 es un miembro de la familia de 11 miembros de proteínas DOCK. Probablemente, DOCK8 funciona como un factor de intercambio de guanina para las trifosfatasas de Rho-guanosina Cdc42 y Rac1. La activación de la trifosfatasa de guanosina induce los reordenamientos dinámicos filamentosos de actina y la formación de lamelipodios, lo que da lugar al crecimiento celular, la migración y la adhesión. DOCK8 puede ser importante para la formación de la sinapsis inmunitaria que lleva a la activación, la proliferación y la diferenciación del linfocito T. De los 33 pacientes descritos, 25 eran de Turquía, 2 de México y 2 de Irán y 1 del Líbano, otro de Omán, otro de Italia y otro de Irlanda. El síndrome de hipergammaglobulinemia E autosómico recesivo pocas veces se debe a mutaciones en la fosfoglucomutasa 3 (déficit de PGM3).

Manifestaciones clínicas

A diferencia de los que tienen la forma autosómica dominante de este síndrome, la gran mayoría de los pacientes con hipergammaglobulinemia E autosómica recesiva tienen dermatitis atópica grave, asma, alergias alimentarias y anafilaxia. También tienen infecciones víricas cutáneas recurrentes como el molusco contagioso, el herpes zóster y el herpes simple e infecciones cutáneas por virus del papiloma (v. tabla 126-3). Además, los pacientes pueden tener abscesos, candidiasis mucocutánea, infecciones respiratorias de las vías altas y neumonía. Son notables los problemas neurológicos, como el ictus, la meningitis y los aneurismas. Las neoplasias malignas también son más frecuentes que en la forma autosómica dominante. Los pacientes con el síndrome de hipergammaglobulinemia E autosómico recesivo no tienen neumatoceles, antecedentes de fracturas, rasgos faciales poco habituales ni pérdida tardía de los dientes infantiles, como se ve con la forma autosómica dominante del síndrome de hipergammaglobulinemia E (v. tabla 126-3).

La mayoría de los pacientes con hipergammaglobulinemia E autosómica recesiva tienen concentraciones séricas de IgE elevadas, concentraciones séricas de IgM bajas y respuestas de anticuerpos IgG variables. También tienen eosinofilia y linfopenia, cifras bajas de linfocitos T y un deterioro de la función del linfocito T. Su fenotipo inmunológico es el de una IDC.

Tratamiento

El tratamiento más eficaz del síndrome de la hipergammaglobulinemia E autosómico dominante es la administración prolongada de dosis terapéuticas de un antibiótico antiestafilocócico resistente a la penicilinasa, así como la adición de otros fármacos cuando sean necesarios en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 126-4 Infección en el anfitrión afectado por síndromes por inmunodeficiencias de linfocitos B y T

SÍNDROME POR INMUNODEFICIENCIA	MICROORGANISMOS OPORTUNISTAS AISLADOS CON MAYOR FRECUENCIA	ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LAS INFECCIONES	PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES
Inmunodeficiencia de linfocitos B	Bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*), *Pseudomonas aeruginosa,* especies de *Campylobacter,* enterovirus, rotavirus, *Giardia lamblia,* especies de *Cryptosporidium, Pneumocystis jirovecii, Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma pneumoniae*	1. IGIV, 200-800 mg/kg 2. Intento enérgico de obtener muestras para el cultivo antes del tratamiento antibiótico 3. Incisión y drenaje si hay absceso 4. Selección de antibiótico en función de los datos del antibiograma	1. IGIV de mantenimiento en pacientes con defectos cuantitativos y cualitativos del metabolismo de las IgG (400-800 mg/kg cada 3-5 semanas) 2. En las enfermedades respiratorias recurrentes crónicas atención enérgica al drenaje postural 3. En ciertos casos (recurrente o pulmonar crónica u oído medio), administración profiláctica de ampicilina, penicilina o trimetoprima-sulfametoxazol
Inmunodeficiencia de linfocitos T	Bacterias encapsuladas (*S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus),* bacterias intracelulares facultativas (*Mycobacterium tuberculosis,* otras especies de *Mycobacterium* y *Listeria monocytogenes*); *Escherichia coli; P. aeruginosa;* especies de *Enterobacter;* especies de *Klebsiella; Serratia marcescens;* especies de *Salmonella;* especies de *Nocardia;* virus (citomegalovirus, virus del herpes simple, virus varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, rotavirus, adenovirus, enterovirus, virus sincitial respiratorio, virus del sarampión, virus de la vacuna y virus parainfluenza); protozoos (*Toxoplasma gondii* y especies de *Cryptosporidium*); y hongos (especies de *Candida, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum* y *P. jirovecii*)	1. Intento enérgico de obtener muestras para el cultivo antes del tratamiento antibiótico 2. Incisión y drenaje si hay absceso 3. Selección del antibiótico en función de los datos del antibiograma 4. Tratamiento antivírico temprano para las infecciones por el herpes simple, el citomegalovirus y el virus varicela-zóster 5. Con frecuencia son útiles los tratamientos antimicrobianos tópicos y no reabsorbibles	1. Administración profiláctica de trimetoprima-sulfametoxazol para la prevención de la neumonía por *P. jirovecii* 2. Antibióticos orales no absorbibles para reducir la concentración de flora intestinal 3. Ninguna vacuna de virus vivos ni del bacilo de Calmette-Guérin 4. Estudio de cribado cuidadoso de la tuberculosis

IGIV, inmunoglobulinas intravenosas.
De Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA: Immunologic disorders in infants and children, *5.ª ed., Filadelfia, 2004, WB Saunders.*

infecciones específicas. Las IGIV deben administrarse a pacientes con déficit de anticuerpos y tratarse con cirugía los neumatoceles sobreinfectados o los que persistan más de 6 meses. El trasplante de médula ósea no siempre ha tenido éxito en esta enfermedad. El pronóstico en la forma autosómica recesiva del síndrome de hipergammaglobulinemia E es mucho peor que el de la forma autosómica dominante, y la mayoría de los pacientes muere pronto (v. tabla 126-3). El tratamiento elegido para la forma autosómica recesiva es el trasplante alógeno de médula ósea.

126.4 Tratamiento de la inmunodeficiencia celular o combinada

Rebecca H. Buckley

Una buena terapia de apoyo, que incluya la prevención y el tratamiento de las infecciones, es crítica mientras el paciente espera un tratamiento definitivo (tabla 126-4). También resulta útil conocer los microorganismos patógenos que producen enfermedades en defectos inmunitarios específicos (v. tabla 126-4).

El trasplante de células madre hematopoyéticas de hermano con un MHC compatible o de familiares haploidénticos (semiemparejado) con una reducción rigurosa de los linfocitos T es el tratamiento de elección para los pacientes con defectos mortales de linfocitos T o combinados de linfocitos T y B. El principal riesgo del receptor de un trasplante de médula ósea o de células madre de la sangre periférica es la EICA por los linfocitos T del donante. Los pacientes con formas menos graves de inmunodeficiencia celular, incluidas algunas formas de IDC, síndrome de Wiskott-Aldrich, deficiencia de citocinas y deficiencia de antígeno del MHC, rechazan incluso médulas óseas con un HLA idéntico, a no ser que se administre quimioterapia eliminadora antes del trasplante. A varios pacientes que padecen estos trastornos se les ha tratado con éxito mediante trasplantes de células madre hematopoyéticas tras el acondicionamiento.

Más del 90% de los pacientes con inmunodeficiencias primarias trasplantados con médula ósea de un familiar con un HLA idéntico sobrevivirá con la reconstitución inmunitaria. Los trasplantes de médula de familiares haploidénticos desprovistos de linfocitos T en pacientes con inmunodeficiencias primarias tuvieron su mayor éxito en pacientes con IDCG, que no precisan acondicionamiento previo al trasplante ni profilaxis frente a la EICA. De los pacientes con IDCG han sobrevivido el 92% después de recibir una médula de familiar desprovista de linfocitos T poco después del nacimiento, cuando el lactante estaba sano sin quimioterapia previa al trasplante ni profilaxis de la EICA posterior a él. Actualmente, el trasplante de médula ósea seguirá siendo la forma más importante y eficaz de tratar la IDCG. Al inicio del año 2000, fue notable el éxito de la genoterapia en 9 niños con IDCG-X. Lamentablemente, aparecieron clones de linfocitos T de tipo leucémico o linfomas en 5 de los 20 niños tratados como resultado de la mutagenia por inserción, lo que provocó el cese de estos estudios. Por el contrario, en la IDCG por déficit de ADA se ha obtenido un éxito notable sin oncogenia mediante inserción. Más recientemente, la genoterapia ha dado buenos resultados en el síndrome Wiskott-Aldrich, pero lamentablemente sigue existiendo el problema de la mutagenia por inserción.

126.5 Alteración de la regulación inmunitaria con autoinmunidad o linfoproliferación

Rebecca H. Buckley

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO AUTOINMUNITARIO

El síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA), también conocido como síndrome de Canale-Smith, es un trastorno de la apoptosis linfocítica que conduce a la aparición de poblaciones policlonales de linfocitos T

booksmedicos.org

Tabla 126-5 Criterios diagnósticos del síndrome linfoproliferativo autoinmunitario

REQUERIDOS
1. Linfoproliferación no maligna crónica (>6 meses de linfadenopatía y esplenomegalia)
2. Linfocitos T doblemente negativos en la sangre periférica elevados
ACCESORIOS
Principales
Defecto en la apoptosis mediada por Fas en el laboratorio (en 2 análisis separados)
Mutación somática o en línea germinal en el gen que causa el SLPA (FAS, FASL, CASP10)
Secundarios
1. Biomarcadores elevados (cualquiera de los siguientes)
a. FASL soluble plasmático >200 pg/ml
b. IL-10 plasmático >20 pg/m
c. Vitamina B_{12} sérica o plasmática >1.500 ng/l
d. IL-18 plasmática >500 pg/ml
2. Signos inmunohistoquímicos compatibles con el SLPA determinado por histopatólogos experimentados
3. Citopenias autoinmunitarias e hipergammaglobulinemia policlonal
4. Antecedentes familiares de SLPA o linfoproliferación no maligna
DIAGNÓSTICO
Definitivo: requerido más 1 criterio accesorio principal
Probable: requerido más 1 criterio accesorio secundario
Hay que destacar que el SLPA probable y el definitivo deberían tratarse igual en la clínica

Modificada de Teachey DT: New advances in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome. Curr Opin Pediatr *24:1-8, 2013, tabla 2, pág. 4.*

(linfocitos T con doble negatividad), que expresan CD3 y receptores para el antígeno α/β pero no tienen los correceptores CD4 ni CD8 (CD3+, receptor del linfocito T α/β^+, $CD4^-$, $CD8^-$). Estos linfocitos T responden mal a los antígenos o los mitógenos y no producen factores de crecimiento ni supervivencia (IL-2). El déficit génico en la mayoría de los pacientes es una mutación en línea germinal o somática en el gen de Fas, lo que produce un receptor de superficie celular de la superfamilia del receptor para el TNF (TNFRSF6) que, cuando se estimula con su ligando, producirá una muerte celular programada (tabla 126-5). La supervivencia persistente de estos linfocitos conduce a una alteración de la regulación inmunitaria y autoinmunidad. El SLPA también está causado por otros genes de la vía del Fas (*FASLG* y *CASP10*). Además, los trastornos de tipo SLPA se asocian a otras mutaciones: el trastorno linfoproliferativo autoinmunitario asociado a RAS (RALD), el síndrome por déficit de CASPASE-8 (CEDS), la deficiencia de la proteína asociada a Fas con dominio mortal (FADD) y el déficit de la proteína cinasa C delta (PRKCD). Estos trastornos tienen varios grados de déficit inmunitario, autoinmunidad y linfoproliferación.

Manifestaciones clínicas

El SLPA se caracteriza por autoinmunidad, linfadenopatía crónica persistente o recidivante, esplenomegalia, hepatomegalia (en el 50%) e hipergammaglobulinemia (IgG, IgA). Muchos pacientes debutan en el primer año de vida; la mayoría son asintomáticos a los 5 años. La linfadenopatía puede ser muy llamativa (fig. 126-2). La esplenomegalia puede producir hiperesplenismo con citopenias. La autoinmunidad también produce anemia (anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva) o trombocitopenia o una neutropenia leve. El proceso linfoproliferativo (linfadenopatía, esplenomegalia) puede remitir con el tiempo, pero la autoinmunidad no, y se caracteriza por exacerbaciones y recidivas frecuentes. Otras manifestaciones autoinmunitarias son urticaria, uveítis, glomerulonefritis, hepatitis, vasculitis, artritis, paniculitis y afectación del sistema nervioso central (convulsiones, cefaleas, encefalopatía).

Las neoplasias malignas también son más frecuentes en los pacientes con SLPA; entre ellas se encuentran los linfomas de Hodgkin y

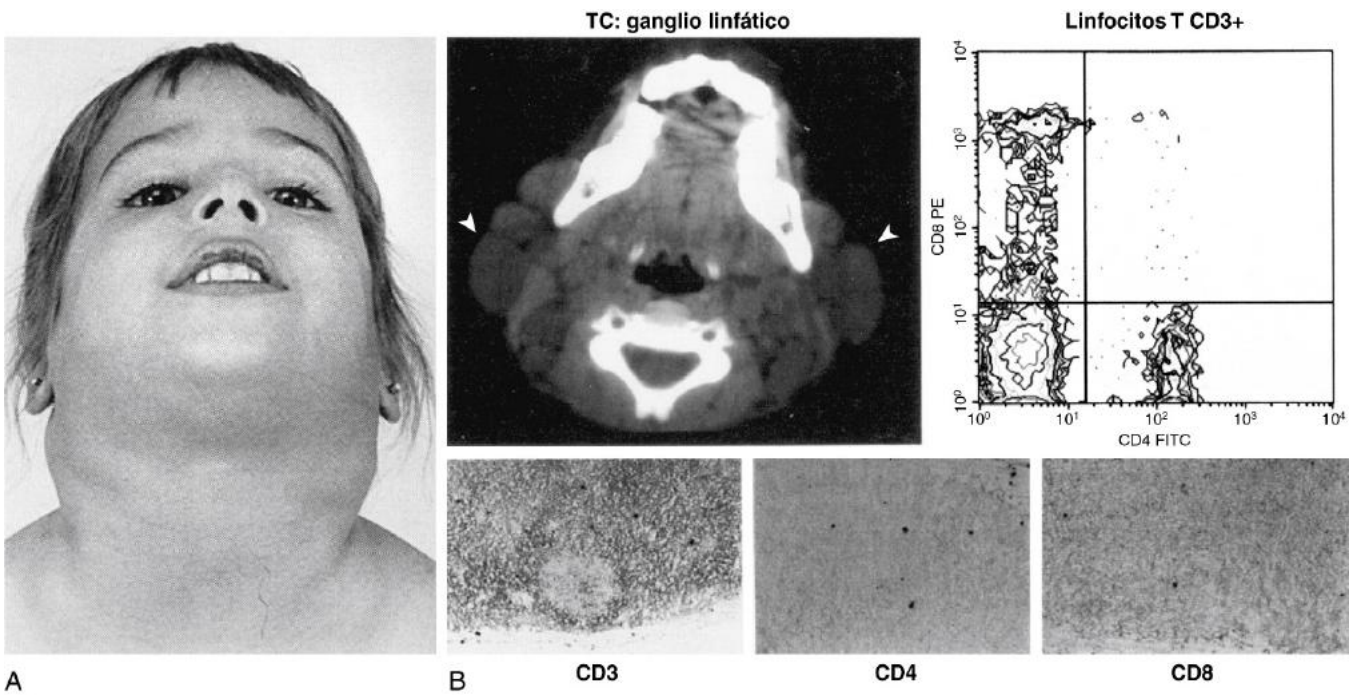

Figura 126-2 **Características clínicas, radiográficas, inmunológicas e histológicas del síndrome linfoproliferativo autoinmunitario. A,** Imagen frontal del paciente de los National Institutes of Health. **B,** *Arriba zona media,* una TC del cuello que muestra ganglios linfáticos preauriculares, cervicales y occipitales aumentados de tamaño. *Puntas de flecha* que señalan los ganglios linfáticos más llamativos. Los grupos de *arriba a la derecha* muestran el análisis con citometría de flujo de los linfocitos T de la sangre periférica de un paciente con un síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA), con la expresión de CD8 en el eje vertical y la de CD4 en el eje horizontal. El *cuadrante inferior izquierdo* contiene los linfocitos T CD4-CD8 (doblemente negativos), que suelen ser <1% de los linfocitos T que expresan el receptor del linfocito T αβ. Los *grupos inferiores* muestran la tinción de CD3, CD4 y CD8 en secciones seriadas de una muestra de una biopsia de un ganglio linfático de un paciente con SLPA y también un gran número de linfocitos T DNCD3+ CD4-CD8 (doblemente negativos) presentes en las zonas interfoliculares del ganglio linfático. *(Adaptada de Siegel RM, Fleisher TA: The role of Fas and related death receptors in autoimmune and other disease states.* J Allergy Clin Immunol *103:729-738, 1999.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 126-6 Signos clínicos y de laboratorio del IPEX y de trastornos similares

	IPEX	CD25	STAT5B	STAT1	ITCH
AUTOINMUNIDAD					
Eczema	+++	+++	++	++	++
Enteropatía	+++	+++	++	++	++
Endocrinopatía	+++	++	+	++	++
Enfermedad alérgica	+++	+	+	++	++
Citopenias	++	++	++	–	
Enfermedad pulmonar	+	++	+++	+	+++
INFECCIONES					
Levadura	–	++	–	+++	–
Virus herpes	–	+++ (VEB/CMV)	++ (VVZ)	++	–
Bacterianas	+/–	++	++	++	+
Características asociadas	Ninguna	Ninguna	Retraso del crecimiento	Anomalías vasculares	Retraso del crecimiento dismórfico
Inmunoglobulinas séricas	Elevadas	Elevadas o normales	Elevadas o normales	Bajas, normales o altas	Elevadas
IgE sérica	Elevada	Normal o elevada	Normal o elevada	Normal o levemente elevada	Elevada
Expresión de CD25	Normal	Ausente	Normal o bajo	Normal	No evaluado
CD4+CD45RO	Elevado	Elevado	Elevado	Normal o alto	No evaluado
Expresión de FOXP3	Ausente o normal	Normal o bajo	Normal o bajo	Normal	No evaluado
IGF-1, IGFBP-3	Normal	Normal	Bajo	Normal	No evaluado
Prolactina	Normal	Normal	Elevado	Normal	No evaluado

CMV, citomegalovirus; IGF-1, factor de crecimiento insulinoide 1; IGFBP-3, proteína ligadora del factor de crecimiento insulinoide 3; IPEX, síndrome de alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X; ITCH, déficit de ubicuitina-ligasa; VEB, virus de Epstein-Barr; VVZ, virus de la varicela-zóster.

De Verbsky JW, Chatila TA: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. Curr Opin Pediatr *25:708-715, 2013, tabla 1, pág. 709.*

no hodgkinianos y los tumores de tejidos sólidos del tiroides, la piel, el corazón o el pulmón. El SLPA es una causa del síndrome Evan (trombocitopenia inmunitaria y anemia hemolítica inmunitaria).

Diagnóstico

Las anomalías de laboratorio dependen de la respuesta del órgano linfoproliferativo (hiperesplenismo) o del grado de autoinmunidad (anemia, trombocitopenia). Puede haber linfocitosis o linfopenia. En la tabla 125-5 se enumeran los criterios diagnósticos. La citometría de flujo ayuda a identificar el tipo de linfocito (v. fig. 126-2). El análisis genético funcional del gen *TNFRSF6* revela, a menudo, una mutación heterocigótica.

Tratamiento

Las manifestaciones linfoproliferativas se han tratado con corticoides e inmunosupresores (ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina); una vez disminuida, la manifestación recidiva. El hiperesplenismo puede exigir una esplenectomía. Las neoplasias malignas pueden tratarse con los protocolos habituales usados en pacientes no afectados por el SLPA. Los trasplantes de células madre son otra posible opción en el tratamiento de las manifestaciones autoinmunitarias del SLPA.

SÍNDROME DE ALTERACIÓN DE LA REGULACIÓN INMUNITARIA, POLIENDOCRINOPATÍA Y ENTEROPATÍA LIGADO AL X

Este síndrome de alteración de la regulación inmunitaria se caracteriza por el inicio en las primeras semanas o meses de vida de diarrea acuosa (enteropatía autoinmunitaria), erupción eczematosa (eritrodermia del recién nacido), diabetes mellitus insulinodependiente, hipertiroidismo o, con mayor frecuencia, hipotiroidismo, alergia grave y otros trastornos autoinmunitarios (anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, trombocitopenia, neutropenia). También se ha descrito la formación de psoriasis o erupciones de forma ictiósica y alopecia.

El síndrome de alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al X (IPEX) se debe a una mutación del gen *FOXP3*, que codifica un factor de transcripción helicoidal alado y con cabeza de horquilla *(escurfina)*, que está implicado en la función y desarrollo de los linfocitos T reguladores CD4+CD25+. La falta de células reguladoras puede predisponer a una activación anormal de los linfocitos T efectores. Las mutaciones con ganancia de función dominante en *STAT1* y otras mutaciones génicas (tabla 126-6) producen un síndrome del tipo IPEX.

Manifestaciones clínicas

La diarrea acuosa con atrofia de las vellosidades intestinales conduce al retraso del crecimiento en la mayoría de los pacientes. Las lesiones cutáneas (habitualmente, el eczema) y la diabetes insulinodependiente comienzan en la lactancia. También hay linfadenopatía y esplenomegalia. Las infecciones bacterianas graves (meningitis, septicemia, neumonía, osteomielitis) pueden relacionarse con neutropenia, malnutrición o alteración de la regulación inmunitaria. Las manifestaciones de laboratorio reflejan enfermedades autoinmunitarias asociadas, deshidratación y malnutrición. Además, las concentraciones séricas de IgE están elevadas con cifras normales de IgM, IgG e IgA. El diagnóstico se hace con los datos clínicos y mediante análisis de mutaciones del gen *FOXP3*.

Tratamiento

La inhibición de la activación del linfocito T con ciclosporina, tacrolimús o sirolimús con esteroides es el tratamiento de elección, junto a la asistencia específica de la endocrinopatía y otras manifestaciones de la autoinmunidad. El trasplante de células madre es la única posibilidad de curar el IPEX. En general, la combinación de los riesgos de infección bacteriana grave en el trastorno no tratado y los riesgos de la inmunosupresión y el trasplante de médula ósea dan al IPEX un mal pronóstico. Si no se trata la mayoría fallece a los 2 años de edad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, et al: Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome, *Science* 341(6148):1233151, 2013.

Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, et al: Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency, *Front Immunol* 2:54, 2011.

Al-Zahrani D, Al-Ghonaium A, Al-Mousa H, et al: Skeletal abnormalities and successful hematopoietic stem cell transplantation in patients with reticular dysgenesis, *J Allergy Clin Immunol* 132(4):993-996, 2013.

Barron MA, Makhija M, Hagen LEM, et al: Increased resting energy expenditure is associates with failure to thrive in infants with severe combined immunodeficiency, *J Pediatr* 159:628-632, 2011.

Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity, *Front Immunol* 3:1-25, 2012.

Boggio E, Aricó M, Melensi M, et al: Mutation of FAS, XIAP, and UNC13D genes in a patient with a complex lymphoproliferative phenotype, *Pediatrics* 132:e1052-e1058, 2013.

Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al: A Phenotypic Approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside, *J Clin Immunol* 33:1078-1087, 2013.

Chandesris MO, Melki I, Natividad A, et al: Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome, *Medicine (Baltimore)* 91:e1-e19, 2012.

Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, et al: Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome, *J Allergy Clin Immunol* 124(6):1289-1302, 2009.

Gineau L, Cognet C, Kara N, et al: Partial MCM4 deficiency in patients with growth retardation, adrenal insufficiency, and natural killer cell deficiency, *J Clin Invest* 122:821-832, 2012.

Grimbacher B, Holland SM, Puck JM: Hyper-IgE syndromes, *Immunol Rev* 203:244-250, 2005.

Hacein-Bey-Abina S, Pai SY, Gaspar HB, et al: A modified gamma-retrovirus vector for X-linked severe combined immunodeficiency, *N Engl J Med* 371:1407-1416, 2014.

Hambleton S, Salem S, Bustamante J, et al: IRF8 mutations and human dendric-cell immunodeficiency, *N Engl J Med* 365:127-138, 2011.

Howe SJ, Mansour MR, Schwarzwaelder K, et al: Insertional mutagenesis combined with acquired somatic mutations causes leukemogenesis following gene therapy of SCID-X1 patients, *J Clin Invest* 118:3143-3150, 2008.

Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, et al: Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome, *Blood* 118:2653-2655, 2011.

Keller MD, Ganesh J, Heltzer M, et al: Severe combined immunodeficiency resulting from mutations in MTHFD1, *Pediatrics* 131:e629-e634, 2013.

Kildebeck E, Checketts J, Porteus M: Gene therapy for primary immunodeficiencies, *Curr Opin Pediatr* 24:731-738, 2012.

Ku CL, Yang K, Bustamante J, et al: Inherited disorders of human Toll-like receptor signaling: immunological implications, *Immunol Rev* 203:10-20, 2005.

Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al: Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States, *JAMA* 312:729-738, 2014.

Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C, et al: Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness, *Nat Genet* 41:106-111, 2009.

Notarangelo LD: Functional T cell immunodeficiencies (with T cells present), *Annu Rev Immunol* 31:195-225, 2013.

Oliveria JB: The expanding spectrum of the autoimmune lymphoproliferative syndromes, *Curr Opin Pediatr* 25:722-729, 2013.

Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al: Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009, *N Engl J Med* 371:434-446, 2014.

Pannicke U, Baumann B, Fuchs S, et al: Deficiency of innate and acquired immunity caused by an IKBKB mutation, *N Engl J Med* 369:2504-2514, 2013.

Pannicke U, Honig M, Hess I, et al: Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2, *Nat Genet* 41:101-105, 2009.

Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, et al: Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story, *J Allergy Clin Immunol* 131:314-323, 2013.

Patel NC, Hertel PM, Estes MK, et al: Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency, *N Engl J Med* 362:314-319, 2010.

Prando C, Samarina A, Bustamante J, et al: Inherited IL-12p40 deficiency: genetic, immunologic, and clinical features of 49 patients from 30 kindreds, *Medicine (Baltimore)* 92:109-122, 2013.

Railey MD, Lokhnygina Y, Buckley RH: Long-term clinical outcome of patients with severe combined immunodeficiency who received related donor bone marrow transplants without pretransplant chemotherapy post-transplant GVHD prophylaxis, *J Pediatr* 155:834-840, 2009.

Roberts JL, Buckley RH, Luo B, et al: CD45-deficient severe combined immunodeficiency caused by uniparental disomy, *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:10456-10461, 2012.

Teachey DT: New advances in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome, *Curr Opin Pediatr* 24:1-8, 2013.

Tóth B, Méhes L, Taskó S, et al: Herpes in STAT1 deficiency, *Lancet* 379:2500, 2012.

Uzel G, Sampaio EP, Lawrence MG, et al: Dominant gain-of-function STAT1 mutations in FOXP3 wild-type immune dysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked-like syndrome, *J Allergy Clin Immunol* 131:1611-1623, 2013.

Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, et al: Newborn screening for severe combined immunodeficiency: the Wisconsin experience (2008-2011), *J Clin Immunol* 32:82-88, 2012.

Verbsky JW, Chatila TA: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases, *Curr Opin Pediatr* 25:708-714, 2013.

von Bernuth H, Picard C, Jin Z, et al: Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency, *Science* 321:691-696, 2008.

Waterfield M, Anderson MS: Clues to immune tolerance: the monogenic autoimmune syndromes, *Ann N Y Acad Sci* 1214:138-155, 2010.

Zhang Q, Su HC: Hyperimmunoglobulin E syndromes in pediatrics, *Curr Opin Pediatr* 23:653-658, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Sección 3

El sistema fagocítico

Capítulo 127

Neutrófilos

Thomas D. Coates

LA RESPUESTA INFLAMATORIA FAGOCÍTICA

El sistema fagocítico comprende los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y los fagocitos mononucleares (monocitos y macrófagos tisulares). Los neutrófilos y los fagocitos mononucleares comparten funciones primarias, como la definición de las propiedades de la ingestión de partículas grandes y de la citólisis de los microbios. Los fagocitos participan sobre todo en la respuesta inmunitaria innata pero también ayudan a iniciar la inmunidad adquirida. Los fagocitos mononucleares, incluidos los macrófagos tisulares y los monocitos circulantes, se exponen en el capítulo 128.

Los neutrófilos constituyen el brazo efector rápido del sistema inmunitario innato. Circulan en el torrente sanguíneo durante sólo unas 6 horas (tabla 127-1) pero, tras encontrarse con señales quimiotácticas específicas, se adhieren al endotelio vascular y migran a los tejidos, donde ingieren y matan microbios y liberan señales quimiotácticas para reclutar más neutrófilos y atraer a las células dendríticas y otros iniciadores de la respuesta inmunitaria adquirida.

HEMATOPOYESIS

El sistema progenitor hematopoyético puede verse como un conjunto de compartimentos funcionales entre los que el más primitivo está compuesto de **células madre pluripotenciales,** que tienen una elevada capacidad de autorregeneración y dan lugar a células madre más maduras, como las células comprometidas en el desarrollo linfocítico o mielocítico (fig. 127-1). Las células progenitoras comunes linfocíticas dan lugar a los precursores de los linfocitos T y B y su progenie madura (v. cap. 123). Las células progenitoras comunes mielocíticas dan lugar finalmente a progenitores de una sola línea de los precursores reconocibles a través de un proceso aleatorio y escalonado de restricción de línea (v. cap. 446). La capacidad de los progenitores comprometidos en líneas específicas de proliferar y diferenciarse en respuesta a las demandas proporciona al sistema hematopoyético un abanico amplio de respuestas frente a la necesidad cambiante de producir células sanguíneas maduras.

La proliferación, diferenciación y supervivencia de las células progenitoras hematopoyéticas inmaduras están gobernadas por factores de crecimiento hematopoyéticos, una familia de glucoproteínas (v. cap. 446). Junto a la regulación de la proliferación y diferenciación de los progenitores, estos factores influyen en la supervivencia y función de las células sanguíneas maduras. Durante la granulopoyesis y la monopoyesis, múltiples citocinas regulan a las células en cada estadio de diferenciación desde las células madre pluripotentes a las células completamente diferenciadas que ya no se dividen (monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos). A medida que las células maduran pierden los receptores para la mayoría de las citocinas, especialmente aquellas que influyen en las primeras fases del desarrollo celular; no obstante, conservan los receptores para las citocinas que influyen en su movilización y función, como el factor estimulante de colonias de granulocitos y el factor estimulante de colonias de macrófagos. Los fagocitos maduros también expresan receptores para las quimiocinas, lo que ayuda a dirigir a las células a las zonas de inflamación. Los receptores para las quimiocinas como CXCR4 y su ligando SDF-1 desempeñan un papel clave en la retención de células mielocíticas en desarrollo dentro de la médula ósea.

MADURACIÓN Y CINÉTICA DEL NEUTRÓFILO

El proceso de maduración intramedular del granulocito implica cambios en la configuración nuclear y en la acumulación de gránulos intracitoplásmicos específicos. El microambiente de la médula ósea da apoyo a la renovación estable de los neutrófilos sanguíneos periféricos por medio de la generación en las células estromales de factores de crecimiento y de diferenciación. Los factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de granulocitos y el factor estimulante de colonias de macrófagos no sólo estimulan la división celular sino que también inducen la expresión de factores de transcripción que regulan la biosíntesis de componentes funcionales del neutrófilo, como las proteínas de los gránulos. El factor de transcripción PU.1 es esencial para la mielopoyesis, tanto como elemento potenciador como supresor de GATA-1, un factor de transcripción que dirige la diferenciación no mielocítica. Otros factores de transcripción como Runx1 (AML1), c-myb, CDP, C/EBPα, C/EBPγ y MEF se expresan en el mieloblasto y el promielocito, y algunos de ellos son necesarios para la expresión de las proteínas del gránulo azurófilo. Cuando las células entran en el estadio de mielocito RUNX1 y myb están reducidos, mientras que la expresión de PU.1 y C/EBPε aumenta para iniciar la diferenciación terminal.

Los granulocitos sobreviven sólo 6-12 horas en la circulación, y por tanto es necesaria una producción diaria de 2×10^4 granulocitos/μl de sangre para mantener una cifra de granulocitos circulantes de 5×10^3/μl (v. tabla 127-1). La reserva relativamente pequeña de sangre periférica comprende las reservas circulante y marginada, que se intercambian con rapidez; esta última reserva permite la entrada en la fase tisular, donde los neutrófilos pueden sobrevivir durante horas o días. La reserva circulante se forma y amortigua gracias a una población medular mucho mayor de neutrófilos maduros y de precursores mielocíticos, que representan la reserva medular y la proliferativa, respectivamente. La proliferación de células mielocíticas, que engloba alrededor de 5 divisiones mitóticas, tiene lugar sólo durante los primeros 3 estadios de desarrollo del neutrófilo, en los mieloblastos, los promielocitos y los mielocitos. Después del estado de mielocito las células se diferencian en metamielocitos en proceso de maduración, bandas y neutrófilos.

La maduración del neutrófilo se asocia a la condensación y lobulación nuclear y a la producción secuencial de poblaciones con gránulos característicos. Un mieloblasto es una célula relativamente indiferenciada con un núcleo oval grande, un nucléolo grande y un déficit de gránulos. Los promielocitos adquieren gránulos azurófilos (primarios) con peroxidasa, y después los mielocitos y los metamielocitos adquieren gránulos específicos (secundarios); los gránulos terciarios y secretorios aparecen en el estadio final de maduración del neutrófilo.

Tabla 127-1 Cinética del neutrófilo y del monocito

NEUTRÓFILOS	
Tiempo medio en mitosis (mieloblasto a mielocito)	7-9 días
Tiempo medio tras mitosis y depósito (metamielocito a neutrófilo)	3-7 días
Semivida media en la circulación	6 horas
Cantidad media corporal total	$6{,}5 \times 10^8$ células/kg
Cantidad media circulante	$3{,}2 \times 10^8$ células/kg
Cantidad media marginada	$3{,}3 \times 10^8$ células/kg
Recambio diario medio	$1{,}8 \times 10^8$ células/kg
FAGOCITOS MONONUCLEARES	
Tiempo medio en mitosis	30-48 horas
Semivida media en la circulación	36-104 horas
Cantidad media circulante (monocitos)	$1{,}8 \times 10^7$ células/kg
Recambio diario medio	$1{,}8 \times 10^9$ células/kg
Supervivencia media en tejidos (macrófagos)	Meses

De Boxer LA: Function of neutrophils and mononuclear phagocytes. En Bennett JC, Plum F, editores: Cecil textbook of internal medicine, *20.ª ed., Filadelfia, 1996, WB Saunders.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

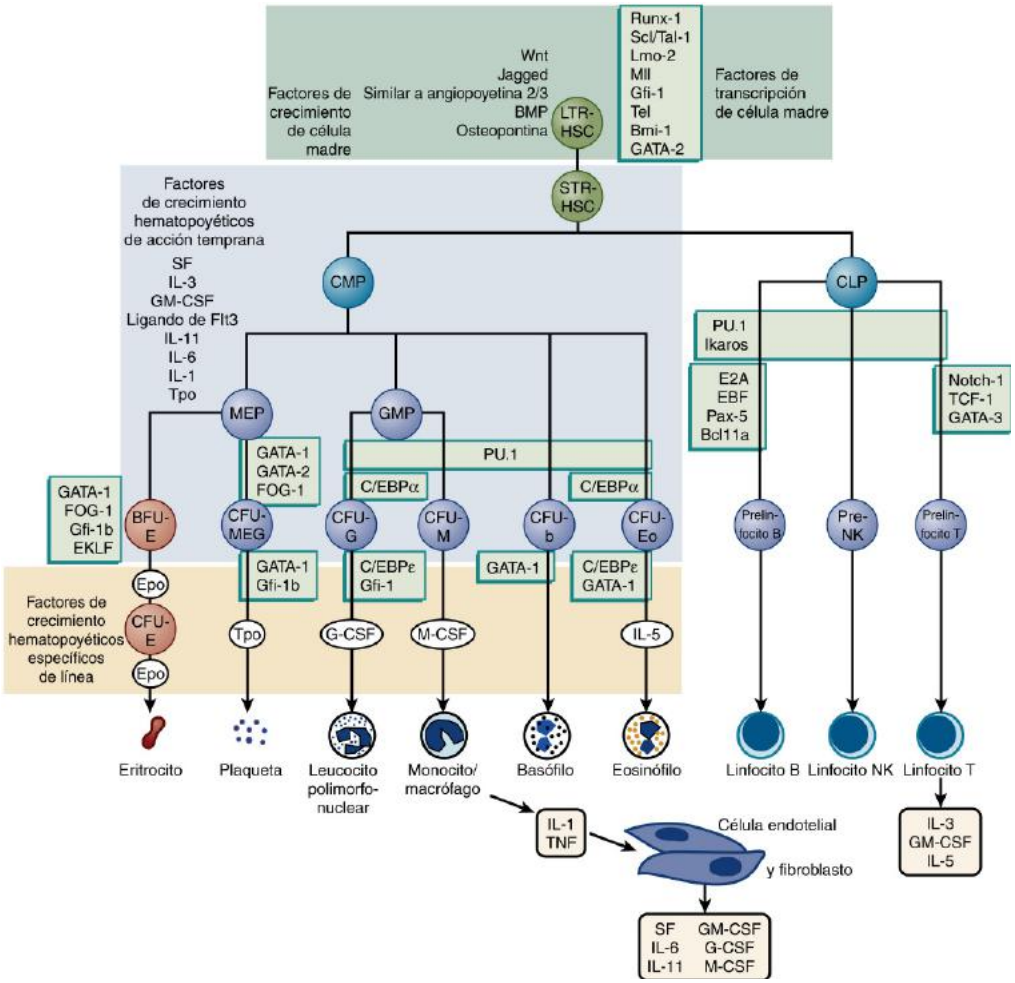

Figura 127-1 **Principales fuentes y acciones de las citocinas y necesidades de factores de transcripción.** Las células del microambiente de la médula ósea como los macrófagos, las células endoteliales y las células fibroblastoides reticulares producen factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), interleucina (IL) 6 y probablemente factor de Steel (SCF) después de que la endotoxina (macrófago) o la IL-1/factor de necrosis tumoral (TNF) (células endoteliales y fibroblastos) las induzcan. Los linfocitos T producen IL-3, GM-CSF e IL-5 en respuesta al estímulo con antígenos e IL-1. Estas citocinas tienen acciones solapadas durante la diferenciación hematopoyética, como se ha indicado, y el desarrollo óptimo de todas las líneas exige una combinación de factores tempranos y tardíos. Los factores de transcripción importantes para la supervivencia o autorrenovación de las células madre se muestran en la parte superior *(grupo verde claro)* y los estadios de la hematopoyesis bloqueados tras la eliminación de los factores de la transcripción indicados para progenitores multipotentes y comprometidos se muestran en los cuadros verde claro que hay por toda la figura. *CFU-E,* unidad formadora de colonias de eritrocitos; *CFU-E/b/M,* unidad formadora de colonias de eritrocitos, basófilos y megacariocitos; *CFU-Eo,* unidad formadora de colonias de eosinófilos; *CFU-G,* unidad formadora de colonias de granulocitos; *CFU-M,* unidad formadora de colonias de macrófagos; *MSC,* células madre mielocíticas; *NK,* citolítico espontáneo; *PSC,* células madre pluripotenciales. *(De Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D y cols., editores:* Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, *7.ª ed., Filadelfia, 2009, WB Saunders.)*

FUNCIÓN DEL NEUTRÓFILO

Las respuestas del neutrófilo se inician cuando los neutrófilos circulantes que viajan a lo largo de las vénulas poscapilares detectan pequeñas cantidades de quimiocinas y otras sustancias quimiotácticas liberadas en una zona de infección. La secuencia de acontecimientos desde que los neutrófilos pasan de circular en la sangre hasta ir al encuentro y destrucción de las bacterias se orquesta cuidadosamente mediante una serie de acontecimientos bioquímicos, cuyos defectos se asocian a los trastornos génicos de la función de los neutrófilos (fig. 127-2). De hecho, estos trastornos de la función de los neutrófilos nos han llevado a conocer la biología celular de la función fagocítica. Un subgrupo de neutrófilos circulantes se adhiere con poca fuerza al endotelio a través de receptores de baja afinidad llamados selectinas y rueda a lo largo del endotelio formando una reserva marginal. Los efectores solubles de la inflamación desencadenan cambios sutiles en las moléculas de adhesión de la superficie de las células endoteliales en el lugar de la infección. La rodadura de los neutrófilos permite una exposición más intensa de los neutrófilos a factores activadores como el factor de necrosis tumoral o la interleucina 1 (v. fig. 127-2). La exposición de los neutrófilos a estos mismos factores de activación induce cambios cualitativos y cuantitativos en la familia de receptores de la adhesión de integrinas β_2 (el grupo CD11/CD18 de moléculas de superficie), lo que lleva a la adhesión fuerte entre los neutrófilos y las células endoteliales en el lugar de la inflamación y finalmente a la transmigración del neutrófilo en el tejido.

Una vez introducido en el endotelio, el neutrófilo detecta el gradiente de quimiocinas u otras sustancias quimiotácticas y migra a los lugares de infección. La migración del neutrófilo es un proceso complejo que conlleva ciclos de unión, transducción de señales y reestructuración de los microfilamentos de actina que componen en parte el citoesqueleto. La polimerización-despolimerización de la actina ocurre en ciclos de aproximadamente 8 segundos y conduce la extensión y retracción cíclica de la laminilla rica en actina situada al frente del neutrófilo. Los receptores del borde principal de la laminilla

booksmedicos.org

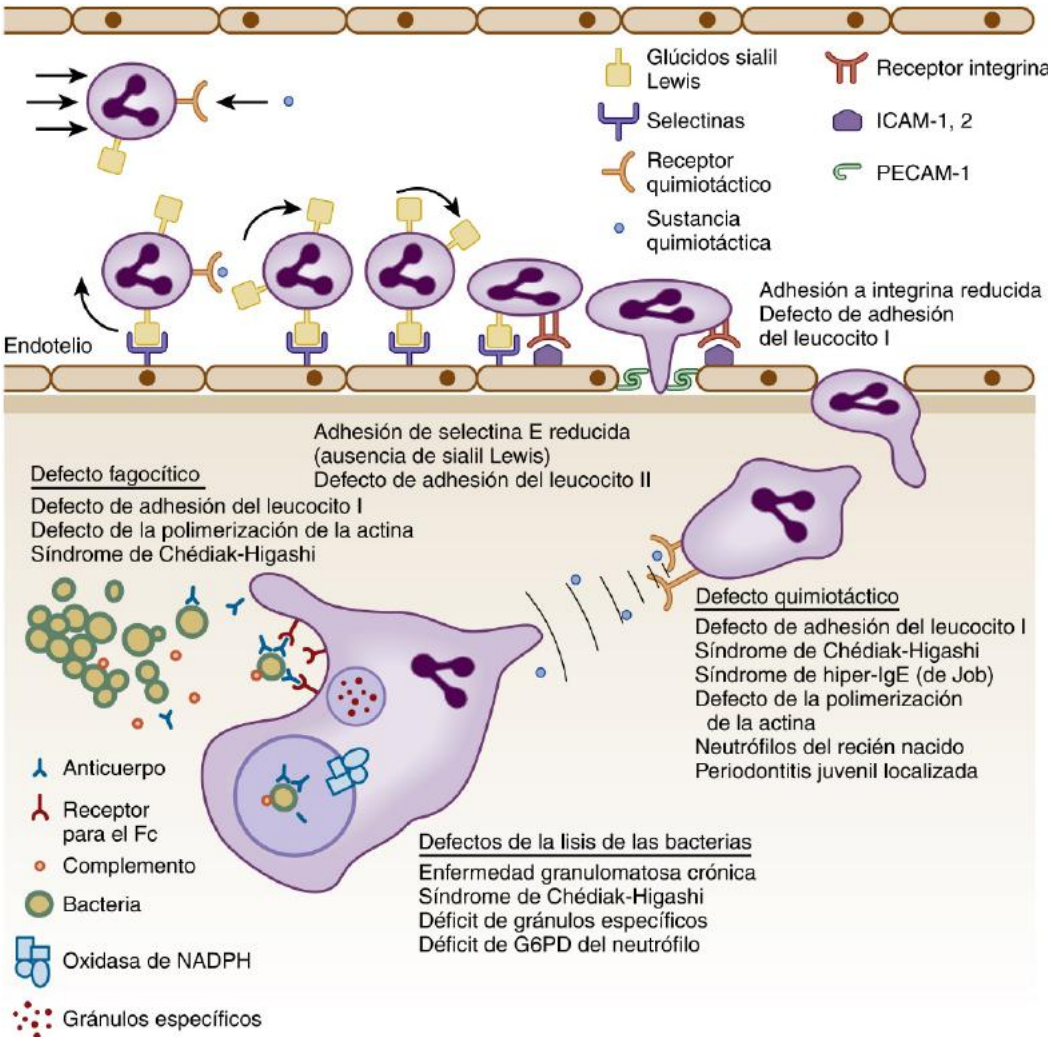

Figura 127-2 La respuesta inflamatoria mediada por el neutrófilo y los síndromes de disfunción asociados al neutrófilo. Los neutrófilos circulantes se unen débilmente al endotelio mediante selectinas y ruedan a lo largo de la pared del vaso hasta que llegan al lugar de la infección. Las monocinas inflamatorias, la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) activan a las células endoteliales para que expresen las selectinas E y P. Las selectinas E y P sirven como contrarreceptores para que sialil Lewis X y Lewis X provoquen la rodadura de baja avidez del neutrófilo. Las células endoteliales activadas expresan ICAM-1, que sirve de contrarreceptor para las moléculas de integrina β_2 del neutrófilo, lo que lleva al aplanamiento de alta avidez del leucocito y al comienzo de la migración transendotelial en el lugar de la infección. Los neutrófilos invaden a través de la membrana basal vascular con la liberación de proteasas e intermediarios reactivos oxidativos, lo que causa la destrucción local del tejido circundante en los lugares con concentraciones elevadas de factores quimiotácticos, y migran al lugar de la infección donde ingieren las bacterias y las matan. *(Modificada de Kyono W, Coates TD: A practical approach to neutrophil disorders.* Pediatr Clin North Am *49:929, 2002.)*

detectan el gradiente de sustancias quimiotácticas y siguen a los microorganismos, los ingieren y los destruyen. Cuando el neutrófilo alcanza el lugar de infección reconoce a los microorganismos patógenos por medio de receptores para la Fc de la inmunoglobulina y para el complemento, receptores tipo Toll, receptores para la fibronectina y otras moléculas de adhesión.

El neutrófilo ingiere microbios que están cubiertos por **opsoninas,** proteínas séricas como las inmunoglobulinas y el componente del complemento C3. Los microorganismos son engullidos en una vacuola cerrada, el **fagosoma** (fig. 127-3), donde dos respuestas celulares esenciales para la actividad microbicida óptima: la desgranulación y la activación de la oxidasa dependiente de nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH). Las membranas del gránulo del neutrófilo se fusionan con las del fagosoma y liberan proteínas y péptidos antibióticos potentes en el fagosoma.

Y la activación de la NADPH-oxidasa en la membrana del fagosoma (v. fig. 127-3) también genera grandes cantidades de superóxido (O_2^-) a partir del oxígeno molecular, que a su vez se descompone para producir peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y oxígeno singlete. La **mieloperoxidasa,** un componente importante del gránulo azurófilo, cataliza la reacción del H_2O_2 con los iones cloro ubicuos para crear ácido hipocloroso (HOCl) en el fagosoma. El HOCl es en esencia lejía. El H_2O_2 y el HOCl son potentes sustancias microbicidas que destruyen y eliminan los microorganismos patógenos de las zonas de infección.

Además, los neutrófilos secretan una amplia variedad de citocinas y quimiocinas que reclutan más neutrófilos para que combatan la infección, atraigan monocitos y macrófagos con funciones microbicidas y basurero, y promueven la presentación del antígeno para ayudar a iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa. También los oxidantes reactivos pueden inactivar a los factores quimiotácticos y servir para acabar el proceso de llegada de neutrófilos, lo que atenúa la inflamación. Finalmente, la liberación de especies reactivas del oxígeno, proteínas de los gránulos y citocinas puede dañar también los tejidos locales, lo que lleva

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

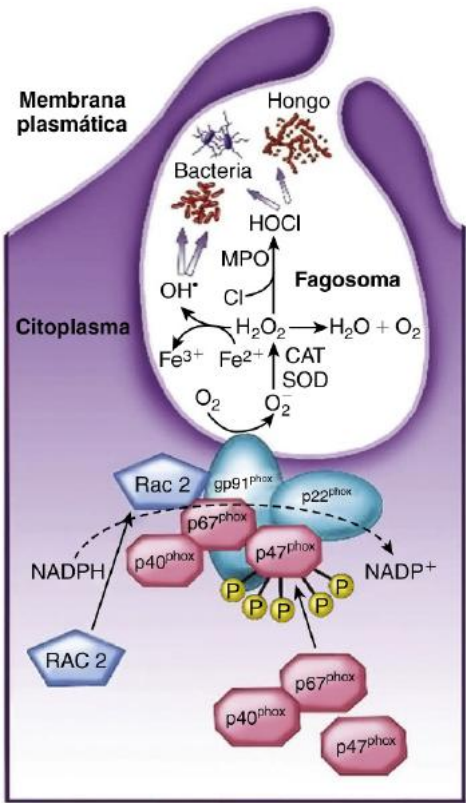

Figura 127-3 Componentes y activación de la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH)-oxidasa. Tras la activación de las células fagocíticas, los 3 componentes citosólicos *(rojo)* de la NADPH-oxidasa ($p67^{phox}$, $p47^{phox}$ y $p40^{phox}$), más la proteína pequeña guanosina-trifosfatasa (GTPasa) Rac2, pasan a la membrana de la vacuola fagocítica. La subunidad $p47^{phox}$ se une al componente membranario del flavocitocromo$_{b558}$ *(azul verdoso)* de la NADPH-oxidasa ($gp91^{phox}$ más $p22^{phox}$). La NADPH-oxidasa cataliza la formación de superóxido al transferir un electrón de la NADPH al oxígeno molecular (O_2), lo que forma el radical libre superóxido. El anión superóxido inestable se convierte en peróxido de hidrógeno, bien espontáneamente o mediante la superóxido-dismutasa (SOD). El peróxido de hidrógeno puede seguir vías metabólicas diferentes en oxidantes reactivos más potentes (como $OH^•$ o HOCl) o hacia su degradación en $H_2O + O_2$. *(Modificada de Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA:* Immunologic disorders in infants and children, *5.ª ed., Filadelfia, 2004, WB Saunders, pág. 622.)*

a los signos clásicos de la inflamación o a un deterioro más permanente de la integridad y función tisulares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **128**

Monocitos, macrófagos y células dendríticas

Richard B. Johnston Jr.

Los fagocitos mononucleares (monocitos, macrófagos) se distribuyen por todos los sistemas corporales y desempeñan una función central en el mantenimiento de la homeostasis. Son esenciales para la defensa innata del organismo frente a la infección, reparación y reestructuración de los tejidos y la respuesta inmunitaria adaptativa específica frente al antígeno. No se ha identificado ningún ser humano que tenga una ausencia congénita de esta línea celular, probablemente porque los macrófagos son necesarios para eliminar tejidos primitivos durante el desarrollo fetal a medida que aparecen nuevos tejidos para sustituirlos. Los monocitos y los macrófagos tisulares en sus diferentes formas (tabla 128-1) tienen una forma y marcadores de superficie variables y diferentes perfiles de transcripción pero funciones comunes, sobre todo la fagocitosis. Las **células dendríticas** (DC) son derivados especializados de este sistema que se desarrollan a partir de precursores comunes mielocíticos-linfocíticos.

DESARROLLO

Los monocitos se desarrollan con más rapidez durante la hematopoyesis en la médula ósea y permanecen más en la circulación que los neutrófilos (v. tabla 127-1). El primer precursor reconocible de monocitos es el monoblasto, seguido del promonocito, con gránulos citoplasmáticos y un núcleo mellado, y finalmente el monocito desarrollado por completo con un citoplasma lleno de gránulos que contienen enzimas hidrolíticas. La transición del monoblasto al monocito circulante maduro requiere unos 6 días.

Pueden identificarse dos subtipos principales de monocitos sanguíneos en función de los antígenos de superficie: CD14++ CD16−, denominados originalmente «monocitos clásicos» porque constituyen el 90-95% de todos los monocitos, y los monocitos «proinflamatorios» CD14+ CD16+ más maduros, que producen más factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y menos interleucina (IL) 10 inmunosupresora en respuesta a los estímulos microbianos. Los monocitos de cualquiera de los subgrupos migran a los tejidos en respuesta a la inflamación localizada o, aparentemente, de forma aleatoria sin inflamación.

La mayoría de los macrófagos de los órganos surgen probablemente de progenitores de los macrófagos que se desarrollan en el embrión antes de que se produzca la hematopoyesis. Son excepciones las poblaciones de macrófagos de la piel y los intestinos y de los lugares con inflamación activa, que parecen derivar enteramente de los monocitos sanguíneos.

Ya se originen los macrófagos de monocitos sanguíneos o del embrión, factores específicos de órgano influyen en la diferenciación de las células precursoras y dotan a cada tipo de macrófago tisular con sus manifestaciones características. Los monocitos o los precursores embrionarios hepáticos se convierten en **células de Kupffer,** que tienden puentes entre los sinusoides que separan las placas adyacentes de hepatocitos. Los que están en la superficie aérea del pulmón se convierten en grandes **macrófagos alveolares** elipsoidales, y los que están en el hueso se convierten en **osteoclastos.** Todos los macrófagos tienen, al menos, 3 funciones principales en común: fagocitosis, presentación de antígenos a los linfocitos y refuerzo o supresión de la respuesta inmunitaria mediante la liberación de diferentes factores similares a hormonas que se denominan citocinas. En la zona de inflamación los monocitos y macrófagos pueden fusionarse para formar células gigantes multinucleadas; estas células mantienen las funciones antimicrobianas de los macrófagos.

ACTIVACIÓN

El paso más importante en la maduración del macrófago tisular es la conversión desde una célula en reposo a otra con mayor actividad funcional, sobre todo por ciertas citocinas y productos microbianos. **Activación del macrófago** es un término genérico, ya que las características funcionales de una población de macrófagos activados varían con los estímulos citocínicos o de otro tipo (microbianos, químicos) a los que la población se ha expuesto.

La **activación clásica** se refiere a una respuesta a la infección que está dirigida específicamente por linfocitos T cooperadores del tipo 1 (Th1) activados y linfocitos citolíticos espontáneos mediante la liberación de interferón γ (IFN-γ). El TNF-α secretado por los macrófagos activados amplifica su activación, como hace la proteína de la pared bacteriana o la endotoxina a través de los receptores tipo Toll. La **activación alternativa** está dirigida por los linfocitos del tipo Th2 mediante la liberación de IL-4 e IL-13, citocinas que regulan las respuestas de anticuerpos, la alergia y la resistencia a los parásitos. Los macrófagos activados de esta forma alternativa pueden contar con ventajas funcionales particulares, como la curación de heridas y la regulación inmunitaria. En el contexto tradicional de la defensa del anfitrión, el término *macrófago activado* indica que la célula «activada de la forma clásica» tiene una mayor capacidad de matar microorganismos o células tumorales. Estos macrófagos son más grandes, tienen más seudópodos y un plegado más pronunciado de la membrana plasmática, y muestran una actividad más acelerada de muchas funciones (tabla 128-2). Considerando la variedad de actividades del macrófago

booksmedicos.org

Bibliografía

Dinauer MC, Coates TD: Disorders of phagocyte function. In Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, et al, editors: *Hematology: basic principles and practice*, Philadelphia, 2012, WB Saunders, pp 655-674.

Flannagan RS, Jaumouillé V, Grinstein S: The cell biology of phagocytosis, *Annu Rev Pathol* 7:61-98, 2012.

Klebanoff SJ, Kettle AJ, Rosen H, et al: Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms, *J Leukoc Biol* 93(2):185-198, 2013.

Kolaczkowska E, Kubes P: Neutrophil recruitment and function in health and inflammation, *Nat Rev Immunol* 13(3):159-175, 2013.

Ortega-Gomez A, Perretti M, Soehnlein O: Resolution of inflammation: an integrated view, *EMBO Mol Med* 5(5):661-674, 2013.

Schmidt S, Moser M, Sperandio M: The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies, *Mol Immunol* 55(1):49-58, 2013.

Timár CI, Lőrincz AM, Ligeti E: Changing world of neutrophils, *Pflugers Arch* 465(11):1521-1533, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 128-1 Principales localizaciones de los macrófagos en los tejidos

Hígado (células de Kupffer)
Pulmón (macrófagos intersticiales y alveolares)
Tejido conjuntivo, tejido adiposo e intersticio de órganos importantes y piel
Cavidades serosas (macrófagos pleurales y peritoneales)
Membrana sinovial (sinoviocitos del tipo A)
Hueso (osteoclastos)
Encéfalo y retina (células microgliales)
Bazo, ganglios linfáticos, médula ósea
Pared intestinal
Leche materna
Placenta
Granulomas (células gigantes multinucleadas)

esenciales para el mantenimiento de la homeostasis, parece probable que los macrófagos activados de forma clásica o alternativa son ejemplos de un espectro continuo de funciones fisiológicas expresadas por estas células de vida larga en respuesta a la tarea específica que tenga entre manos.

La activación clásica del macrófago se consigue durante la infección por microorganismos patógenos intracelulares (p. ej., micobacterias, *Listeria*) mediante la comunicación entre los linfocitos Th1 y los macrófagos presentadores del antígeno por medio de la unión de una serie de ligandos y receptores de los 2 tipos celulares, incluido el CD40 del macrófago y el ligando de CD40 de los linfocitos Th, y a través de la secreción de citocinas. Los macrófagos que se encuentran con microorganismos liberan IL-12, que estimula a los linfocitos T para que liberen IFN-γ. Estas interacciones constituyen la base de la inmunidad celular. El IFN-γ es una citocina activadora de macrófagos; ésta se utiliza en la actualidad como sustancia terapéutica.

ACTIVIDADES FUNCIONALES

Cuando el macrófago se activa en respuesta a la infección se potencian numerosas funciones (v. tabla 128-2). Obviamente, son importantes la ingestión y muerte de microorganismos patógenos intracelulares, como micobacterias, *Listeria, Leishmania, Toxoplasma* y algunos hongos, pero los macrófagos esplénicos y hepáticos también eliminan microorganismos patógenos extracelulares, como los neumococos, del torrente sanguíneo. La muerte de los microorganismos ingeridos depende mucho de los productos del metabolismo oxidativo (p. ej., peróxido de hidrógeno) y del óxido nítrico, y la liberación de estos metabolismos está aumentada en estos macrófagos activados.

La actividad de los fagocitos mononucleares contra el cáncer en los seres humanos se conoce menos. Esta actividad puede implicar a más que el proceso fagocítico. Los macrófagos pueden matar células tumorales mediante productos secretados, como enzimas lisosómicas, óxido nítrico, metabolitos del oxígeno, proteinasas citolíticas y TNF-α. Las enzimas proteolíticas y los factores citolíticos presentes en la membrana de superficie del monocito pueden intervenir en el rechazo de tumores. Por el contrario, los macrófagos asociados a los tumores también parecen estimular el crecimiento de ciertos tumores mediante la secreción de factores de crecimiento y angiógenos.

La capacidad de sufrir diapédesis a través de la pared endotelial de los vasos sanguíneos y de migrar a las zonas de invasión microbiana es esencial para la función del monocito. Los factores quimiotácticos para los fagocitos son los productos del complemento y las sustancias quimiocinas derivadas de los neutrófilos, los linfocitos y otros tipos de células. La fagocitosis de microorganismos invasores puede ocurrir, entonces, influida por la presencia de opsoninas en el invasor (anticuerpos, complemento, proteínas ligadoras de manosa y surfactantes), las propiedades especiales inherentes del microorganismo y el estado de activación del macrófago.

Los monocitos que emigran a la mucosa intestinal son modificados por los factores estromales de forma que pierden sus receptores innatos para los productos microbianos, como la endotoxina, y no producen de forma eficaz citocinas proinflamatorias. Sin embargo, pueden retener su capacidad para ingerir y matar microorganismos. Han sido modificados durante la evolución para permitir la falta de inflamación típica de la mucosa intestinal normal a pesar de su exposición constante a enormes cantidades de microorganismos y sus productos inflamatorios.

Tabla 128-2 Funciones reforzadas en los macrófagos activados en respuesta a la infección

Actividad microbicida y tumoricida
Fagocitosis (de la mayoría de las partículas) y pinocitosis
Estallido respiratorio asociado a la fagocitosis (O_2^-, H_2O_2)
Generación de óxido nítrico
Quimiotaxis
Transporte y metabolismo de la glucosa
Expresión en la membrana del MHC, el CD40 y el receptor para el TNF
Presentación del antígeno
Secreción
Componentes del complemento
Lisozima, hidrolasas ácidas y proteinasas citolíticas
Colagenasa
Activador del plasminógeno
Interleucinas, incluidas IL-1, IL-12 e IL-15
TNF-α
Interferones, incluidos IFN-α e IFN-β
Péptidos antimicrobianos (catelicidina, defensinas)
Factores angiógenos

H_2O_2, peróxido de hidrógeno; IFN, interferón; IL, interleucina; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; O_2^-, anión superóxido; TNF, factor de necrosis tumoral.

Los macrófagos desempeñan una función esencial en la retirada de células lesionadas o muertas, lo que ayuda a resolver la respuesta inflamatoria y la cicatrización de las heridas. La microglía del encéfalo muestra estas funciones de un modo particularmente eficiente. En condiciones como un accidente cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas o una invasión tumoral, estas células se activan, rodean a las que están lesionadas o muertas y eliminan los restos celulares. El recubrimiento macrofágico de los sinusoides del bazo resulta especialmente importante para ingerir hematíes o plaquetas viejos o cubiertos de anticuerpos. Los macrófagos en las zonas de inflamación pueden reconocer cambios en la fosfatidilserina de la membrana de los neutrófilos que están sufriendo apoptosis y los pueden eliminar antes de que se necrosen y derramen su contenido tóxico en el tejido. Los macrófagos también eliminan las trampas extracelulares expulsadas por los neutrófilos inflamatorios, lo que reduce el riesgo de autoinmunidad. Los macrófagos se identifican pronto en el desarrollo fetal, donde actúan eliminando restos a medida que el tejido embrionario maduro sustituye a otro. También son importantes para eliminar inmunocomplejos, fragmentos proteínicos y partículas inorgánicas, como elementos del humo del tabaco, que penetran en los alveolos.

Los macrófagos forman una parte integral de la inducción y expresión de respuestas inmunitarias adaptativas, incluidas la formación de anticuerpos y la inmunidad celular. Esta participación depende de su capacidad para romper material extraño en vesículas fagocíticas y pinocíticas y para presentar luego antígenos individuales en la superficie en forma de péptidos polisacáridos unidos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de la clase II. Los linfocitos B, y de forma más eficaz las DC, pueden presentar antígenos a los linfocitos T para la respuesta inmunitaria específica. La expresión de la clase II del MHC está aumentada en los macrófagos activados y la presentación del antígeno es más eficaz.

La capacidad reforzada de los macrófagos activados de sintetizar y liberar diferentes enzimas hidrolíticas y materiales microbicidas (v. tabla 128-2) forma parte con probabilidad de su mayor capacidad microbicida, aunque no todos los productos del macrófago se secretan en mayor cantidad cuando están activados. El macrófago es una célula secretora extraordinariamente activa. Se ha demostrado que secretan más de 100 sustancias diferentes, incluidos citocinas, factores de crecimiento y hormonas esteroles, lo que los coloca en una clase conjunta a la del hepatocito. Debido al profundo efecto de alguno de estos productos secretores sobre otras células y el gran número y la amplia distribución de los macrófagos, esta red de células puede verse como un importante órgano endocrino. La IL-1 ilustra bien este punto. Los microorganismos y sus productos, las quemaduras, la isquemia-reperfusión, así como otras causas de inflamación o lesión tisular, estimulan la liberación de IL-1, sobre todo por los monocitos y macrófagos. A su vez, la IL-1 desencadena fiebre, sueño y liberación de IL-6, que induce la producción de proteínas de fase aguda.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Cuando la lesión traumática o la infección disminuyen, la población de macrófagos se desplaza hacia la interpretación de una función esencial en la reparación tisular y la curación mediante la eliminación de células apoptósicas y la secreción de IL-10, factor de crecimiento transformador β, lipoxinas y resolvinas, protectinas y maresinas derivadas de los ácidos grasos omega 3 (mediadores macrofágicos que resuelven la inflamación).

CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las DC son células inmunitarias derivadas de progenitores mielocíticos y linfocíticos de la médula ósea. Están especializadas en la captura, procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T con el fin de generar la inmunidad adaptativa o la tolerancia frente a los antígenos propios. A los monocitos humanos se les puede inducir a diferenciarse en DC en algunas circunstancias, en particular en la inflamación. Las DC expresan extensiones dendríticas (ramificadas) retráctiles y una capacidad de endocitosis potente, pero son una población heterogénea desde el punto de vista de la localización, los marcadores de superficie, el nivel de actividad presentadora de antígenos y la función. Hay dos tipos funcionales principales de DC, las *DC tradicionales,* que comprenden células de Langerhans de las superficies epiteliales de la piel y las mucosas y las DC dérmicas o intersticiales de la piel subepitelial y del intersticio de los órganos sólidos, y las *DC plasmacitoides,* centinelas de la infección vírica y principal fuente de IFN-α e IFN-β.

Las DC que emigran desde la sangre entran en la piel, las superficies epiteliales y los órganos linfáticos donde, como células inmaduras, interiorizan antígenos propios y extraños. Los productos microbianos, las citocinas o las moléculas expuestas en el tejido dañado («señales de peligro» o «alarminas») inducen la maduración de la DC, con un aumento de la expresión de receptores de citocinas, MHC de la clase II y moléculas coestimuladoras. Las DC estimuladas en la periferia migran a los órganos linfáticos donde continúan madurando. Allí actúan como las más potentes células presentadoras de antígenos a los linfocitos T e inducen su proliferación, actividades que son centrales para la respuesta inmunitaria adaptativa específica frente al antígeno. La IL-10 del macrófago actúa suprimiendo la maduración de las DC durante la resolución de la inflamación.

Se han usado DC procedentes de pacientes con cáncer con el fin de intentar controlarlo. Las DC del paciente se amplifican y maduran a partir de los monocitos sanguíneos o células progenitoras medulares con citocinas, se exponen a antígenos procedentes del tumor del paciente y se le inyectan como una «vacuna» contra el cáncer.

ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN DEL MONOCITO-MACRÓFAGO O CÉLULA DENDRÍTICA

Los fagocitos mononucleares, así como los neutrófilos, de pacientes con **enfermedad granulomatosa crónica** muestran un defecto profundo en su actividad microbicida fagocitaria (v. cap. 130). La incapacidad de los macrófagos afectados de matar microorganismos ingeridos provoca la formación de abscesos y granulomas característicos en las zonas de acumulación de macrófagos por debajo de la piel y en el hígado, los pulmones, el bazo y los ganglios linfáticos. El IFN-γ se utiliza en la actualidad para evitar la infección en los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica y para tratar la resorción ósea reducida de la **osteopetrosis congénita,** que se debe a una función reducida de los osteoclastos. El déficit genético del complejo CD11/CD18 de glucoproteínas de adherencia de membrana **(defecto de adhesión del leucocito 1),** que comprende un receptor para el componente opsónico del complemento 3, provoca un fallo en la fagocitosis por los monocitos (v. cap. 130).

El sistema monocito-macrófago participa decisivamente en **enfermedades por depósito de lípidos** llamadas esfingolipidosis (v. cap. 86.3). En estas enfermedades la expresión en los macrófagos de un defecto enzimático sistémico permite que se acumulen restos celulares que normalmente se eliminan. Se puede afectar la resistencia a la infección, al menos en parte, por una alteración de la función del macrófago. La **enfermedad de Gaucher** es el prototipo de estas enfermedades. En ella, la enzima glucocerebrosidasa actúa de manera anormal, lo que permite que se acumule glucocerebrósido a partir de las membranas celulares de las células de Gaucher por todo el cuerpo. En todas las localizaciones la célula de Gaucher es un macrófago alterado. Estos pacientes pueden tratarse con infusiones de la enzima normal modificada para exponer residuos manosa, que se une a receptores de manosa en los macrófagos.

La citocina IL-12 es un potente inductor de la producción de IFN-γ por los linfocitos T y las células citolíticas naturales. Los sujetos con un defecto heredado en los receptores macrofágicos para el IFN-γ o los receptores linfocitarios para la IL-12 o en la propia IL-12 sufren una susceptibilidad grave, profunda y selectiva a la infección por micobacterias no tuberculosas, como *Mycobacterium avium* o el bacilo de Calmette-Guérin (v. cap. 126). Aproximadamente la mitad de estos pacientes ha sufrido infecciones diseminadas por *Salmonella*. Estas alteraciones se agrupan ahora como **defectos en el eje IFN-γ-IL-12.**

Se ha visto que la función del monocito-macrófago es parcialmente anómala en varios trastornos. Los fagocitos mononucleares cultivados de recién nacidos se infectan con más facilidad que los del adulto por el VIH-1 y el virus del sarampión. Los macrófagos de los recién nacidos liberan menos factor estimulante de colonias de granulocitos e IL-6 en el cultivo, y esta deficiencia se ve acentuada en las células de los niños prematuros. Esta observación apoya el hecho de que las concentraciones de factor estimulante de colonias de granulocitos estén significativamente reducidas en la sangre de los recién nacidos y de que la reserva de granulocitos en la médula se vea disminuida en los lactantes, sobre todo en los prematuros. Las células mononucleares de los recién nacidos producen menos IFN-γ e IL-12 que las células adultas, y los macrófagos cultivados de la sangre de cordón no se activan normalmente con el IFN-γ. Sería de esperar que esta combinación de defectos disminuyera la respuesta del recién nacido a la infección por virus, hongos y ciertas bacterias, como *Listeria*.

Existen dos trastornos en los que la activación del macrófago es excesiva y tiene consecuencias patológicas. La **linfohistiocitosis hemofagocítica familiar y adquirida** se caracteriza por una activación incontrolada de los linfocitos T y los macrófagos, con fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, pancitopenia, elevación acentuada de citocinas proinflamatorias en el suero y hemofagocitosis macrofágica resultantes (v. cap. 507). Hasta el 5% de los niños con una artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico presenta una complicación aguda grave denominada **síndrome de la activación del macrófago,** con fiebre persistente (en lugar de la fiebre típica en picos), hepatoesplenomegalia, pancitopenia, hemofagocitosis macrofágica y coagulopatía, que puede progresar a una coagulación intravascular diseminada y la muerte si no se diagnostica (v. cap. 155).

Dos enfermedades autoinflamatorias génicas se deben a una alteración en la regulación de la citocina proinflamatoria IL-1 producida por el fagocito mononuclear. En el **trastorno inflamatorio multisistémico de comienzo neonatal** los monocitos producen un exceso de IL-1. En el **déficit del antagonista del receptor para la IL-1** el grado de actividad normal de la IL-1 carece de oposición. En ambos trastornos los pacientes debutan en los primeros días o semana de vida con un exantema pustuloso o urticarial, crecimiento óseo acentuado, osteomielitis estéril, velocidad de sedimentación elevada y otros signos de inflamación sistémica. El antagonista recombinante del receptor para la IL-1 anakinra es un tratamiento eficaz de ambos trastornos.

El término *histiocito* se usó originalmente para describir las células que se consideraban macrófagos en preparados tisulares fijados. La histiocitosis X es un crecimiento de tipo maligno de DC del tipo célula de Langerhans (v. cap. 507). Por ello, el término **histiocitosis de células de Langerhans** describe mejor este trastorno dado que histiocito es un término histológico y no es específico de ninguna célula.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **129**

Eosinófilos

Brian P. Vickery

Los eosinófilos se distinguen de los otros leucocitos por sus características morfológicas, productos constituyentes y asociación con enfermedades específicas. Se trata de células completamente diferenciadas que no se dividen, con un diámetro de unos 8 mm y un núcleo bilobulado. Se diferencian a partir de precursores de células madre en la médula ósea bajo el control de la

booksmedicos.org

Bibliografía

Henson PM, Bratton DL: Antiinflammatory effects of apoptotic cells, *J Clin Invest* 123:2773-2774, 2013.

Jakubzick C, Gautier EL, Gibbings SL, et al: Minimal differentiation of classical monocytes as they survey steady-state tissues and transport antigen to lymph nodes, *Immunity* 39:1-12, 2013.

Murphy K, editor: *Janeway's immunobiology*, ed 8, New York, 2012, Garland Science, pp 76-78, 99-100, 342-353.

Seok J, Warren HS, Cuenca AG, et al: Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:3507-3512, 2013.

van Spriel AB, de Jong EC: Dendritic cell science: more than 40 years of history, *J Leukoc Biol* 93:33-38, 2013.

Wynn TA, Chawla A, Pollard JW: Macrophage biology in development, homeostasis and disease, *Nature* 496:445-455, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

interleucina (IL) 3 derivada del linfocito T, el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos y, en especial, la IL-5. Sus gránulos específicos y característicos unidos a la membrana se tiñen de marrón rojizo con la eosina y constan de un núcleo cristalino compuesto por la proteína básica principal (MBP) rodeada de una matriz que contiene la proteína catiónica del eosinófilo, la peroxidasa del eosinófilo y la neurotoxina derivada del eosinófilo. Estas proteínas básicas son citotóxicas para las fases larvarias de los parásitos helmintos y también se cree que contribuyen a la inflamación asociada a las enfermedades alérgicas crónicas como el asma (v. cap. 144).

Aparecen MBP y proteína catiónica del eosinófilo en grandes cantidades en la vía respiratoria de los pacientes que han fallecido a causa del asma, y se piensa que provocan una lesión en la célula epitelial que conduce a la hiperreactividad de la vía respiratoria. El contenido del gránulo del eosinófilo también contribuye a la endocarditis de Loeffler asociada al síndrome hipereosinofílico. La MBP puede activar otras células proinflamatorias, como los mastocitos, los basófilos, los neutrófilos y las plaquetas. Los eosinófilos tienen la capacidad de generar grandes cantidades de mediadores lipídicos, el factor activador de plaquetas y el leucotrieno C4, ambos capaces de provocar vasoconstricción, contracción del músculo liso e hipersecreción de moco. Los eosinófilos son el origen de varias citocinas proinflamatorias, como la IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; también pueden actuar como células presentadoras de antígenos. De este modo, los eosinófilos pueden iniciar y mantener una respuesta inflamatoria de los sistemas inmunitarios innato y adquirido.

La migración del eosinófilo desde el sistema vascular hacia el tejido extracelular está mediada por la unión de receptores de adhesión del leucocito a sus ligandos o contraestructuras situadas en el endotelio poscapilar. De forma similar a los neutrófilos (v. fig. 127-2), la transmigración comienza cuando el receptor de selectina del eosinófilo se une al ligando glucídico endotelial con escasa afinidad, lo que favorece el rodamiento del eosinófilo a lo largo de la superficie endotelial hasta que se encuentra con un estímulo sensibilizador, como un mediador quimiotáctico. Entonces, los eosinófilos establecen el enlace de afinidad alta entre los receptores de la integrina y sus correspondientes ligandos de tipo inmunoglobulina. Al contrario que los neutrófilos, que se aplanan antes de la transmigración entre las uniones estrechas de las células endoteliales, los eosinófilos pueden utilizar integrinas únicas, conocidas como VLA-4, para unirse a la molécula de adhesión de la célula vascular 1, lo que aumenta la adhesión del eosinófilo y su transmigración a través del endotelio. Los eosinófilos se reclutan en los tejidos en estados inflamatorios por la acción de la quimiocina **eotaxina.** Estas vías únicas son responsables de la acumulación selectiva de los eosinófilos en los trastornos alérgicos e inflamatorios. Los eosinófilos residen normalmente en los tejidos, en especial en tejidos que poseen una interfase epitelial con el ambiente, incluidas las vías respiratoria, digestiva y genitourinaria inferior. La vida del eosinófilo puede durar semanas dentro de los tejidos.

La IL-5 potencia de forma selectiva la producción de eosinófilos, la adhesión a las células endoteliales y la función. Muchas pruebas demuestran que la IL-5 desempeña un papel central en la acumulación de éstos: es la citocina predominante en la reacción de fase tardía pulmonar inducida por el alérgeno, y los anticuerpos frente a la IL-5 bloquean la infiltración de eosinófilos en los pulmones en modelos animales asociados con una hiperreactividad de la vía respiratoria tras la provocación con el alérgeno. Los eosinófilos también poseen receptores únicos frente a diferentes quimiocinas, como RANTES (citocina expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su grado de activación), la eotaxina y las proteínas quimiotácticas del monocito 3 y 4. Parece que estas quimiocinas constituyen mediadores clave en la inducción de la eosinofilia tisular.

ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA EOSINOFILIA

Para cuantificar la eosinofilia se usa el **recuento absoluto de eosinófilos** (RAE). Se calcula como el número de leucocitos/µl × porcentaje de eosinófilos, suele ser <450 células/µl y varía a lo largo del día, de manera que su número es mayor a primera hora de la mañana y disminuye a medida que la concentración de glucocorticoides endógenos aumenta.

Muchas enfermedades de origen alérgico, infeccioso, hematológico, autoinmunitario o idiopático se asocian a una eosinofilia moderada (RAE de 1.500-5.000 células/µl) o intensa (RAE >5.000 células/µl) en la sangre periférica (tabla 129-1). Estos trastornos pueden ser desde leves y transitorios a crónicos y peligrosos para la vida y, lo que es importante, el número de eosinófilos en la sangre no siempre refleja la extensión de la eosinofilia en los tejidos afectados por la enfermedad. Como la eosinofilia prolongada se asocia a una lesión de órgano final, en especial en el corazón, los pacientes con un RAE elevado de forma persistente deben someterse a una evaluación extensa que busque una causa subyacente.

Tabla 129-1 Causas de eosinofilia

TRASTORNOS ALÉRGICOS
Rinitis alérgica
Asma
Urticaria aguda y crónica
Penfigoide
Reacciones de hipersensibilidad a fármacos (exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS])
Trastornos digestivos eosinofílicos
Nefritis intersticial
ENFERMEDADES INFECCIOSAS
Infecciones invasoras de tejidos por helmintos
Triquinosis
Toxocariosis
Estrongiloidosis
Ascariosis
Filariasis
Esquistosomiasis
Equinococosis
Pneumocystis carinii
Toxoplasmosis
Escarlatina
Amebiasis
Paludismo
Aspergilosis broncopulmonar
Coccidioidomicosis
Sarna
ENFERMEDADES MALIGNAS
Tumores encefálicos
Enfermedad de Hodgkin y linfomas de linfocitos T
Leucemia mielógena aguda
Trastornos mieloproliferativos
Leucemia eosinofílica
TRASTORNOS DIGESTIVOS
Enfermedad inflamatoria intestinal
Diálisis peritoneal
Hepatitis activa crónica
Trastornos digestivos eosinofílicos:
• Esofagitis eosinofílica
• Gastroenteritis eosinofílica
• Colitis eosinofílica
ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS
Artritis reumatoide
Fascitis eosinofílica
Esclerodermia
ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIA
Síndrome de hipergammaglobulinemia E
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Enfermedad de injerto contra anfitrión
Síndrome de Omenn
Neutropenia congénita grave
Neumonía por hipersensibilidad
OTROS
Trombocitopenia con ausencia de radios
Síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con vasculitis)
Vasculitis
Insuficiencia suprarrenal
Tras radiación del abdomen
Histiocitosis con afectación cutánea
Síndromes hipereosinofílicos
Síndromes linfoproliferativos autoinmunitarios (SLPA)
Alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía, ligada al cromosoma X (IPEX)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

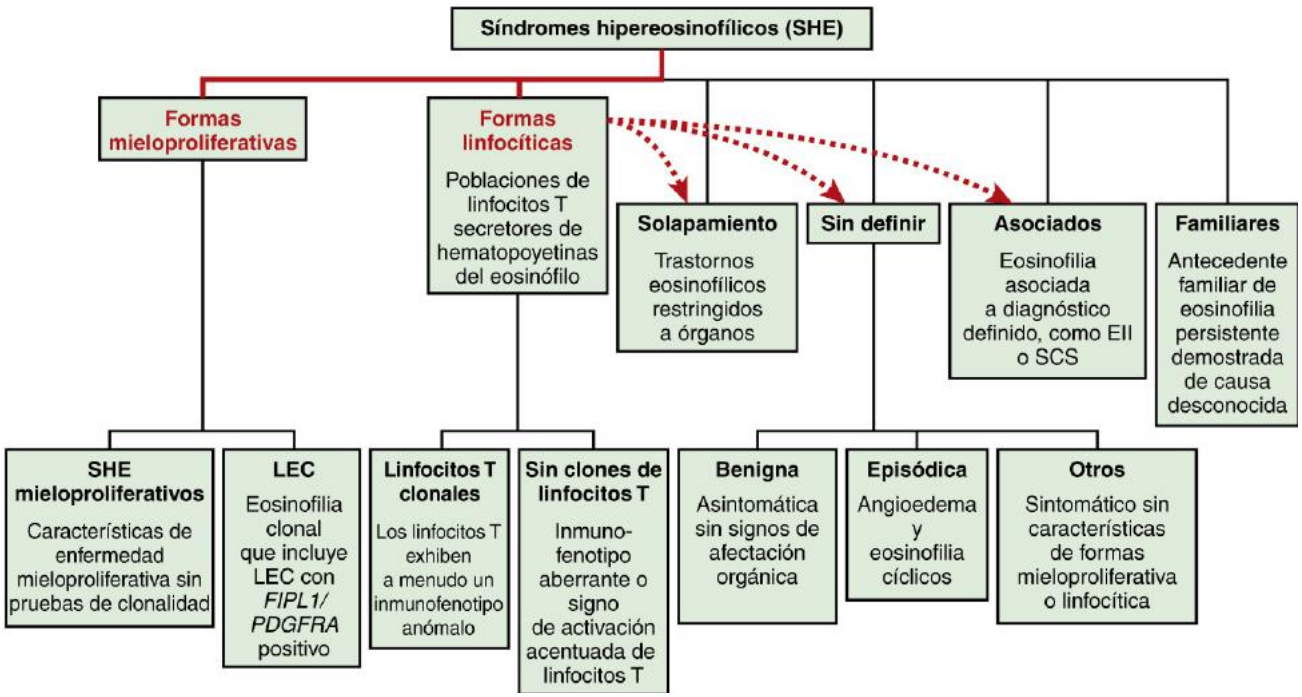

Figura 129-1 Clasificación revisada de los síndromes hipereosinofílicos. Los cambios respecto a la clasificación previa se indican en *rojo*. Las *flechas en punteado* identifican formas de síndrome hipereosinofílico (SHE) para los cuales al menos algunos pacientes tienen una enfermedad dirigida por el linfocito T. La clasificación de las formas mieloproliferativas se ha simplificado y los pacientes con SHE y linfocitos T productores de hematopoyetina del eosinófilo sin ningún clon de linfocitos T se incluyen en las formas linfocíticas del SHE. *EII*, enfermedad inflamatoria intestinal. *(De Simon HU, Rothenberg ME, Bocher BS y cols.: Refining the definition of hypereosinophilic syndrome.* J Allergy Clin Immunol *126:45-49, 2010,* fig. 1, *pág. 47.)*

Enfermedades alérgicas

La alergia es la causa más frecuente de eosinofilia en los niños en EE.UU. Los pacientes con asma alérgica suelen tener eosinófilos en la sangre, el esputo y el tejido pulmonar. Las reacciones hipersensibilizadas a fármacos pueden provocar eosinofilia, y cuando se asocian a una disfunción orgánica (p. ej., DRESS [exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos]), estas reacciones pueden ser graves (v. cap. 152). Si se sospecha que un fármaco ha desencadenado la eosinofilia, deben buscarse signos bioquímicos de disfunción orgánica y, si se encuentran, debe suspenderse el fármaco. La eosinofilia se ha asociado a varias enfermedades cutáneas, como la dermatitis atópica, el eczema, el pénfigo, la urticaria y la necrólisis epidérmica tóxica.

Las enfermedades digestivas eosinofílicas son causas alérgicas emergentes importantes de eosinofilia en el tejido y, en algunos casos, en la sangre periférica (v. cap. 337). En estos trastornos los eosinófilos son reclutados de modo inapropiado en el esófago, el estómago o el intestino, donde inducen una inflamación tisular y síntomas clínicos como la disfagia, la aversión a los alimentos, el dolor abdominal, los vómitos y la diarrea. Las opciones terapéuticas son las dietas de eliminación de alérgenos y la deglución de corticoides tópicos.

Enfermedades infecciosas

La eosinofilia se asocia a menudo a infecciones invasoras por parásitos helmínticos multicelulares, que son la causa más frecuente en los países en desarrollo. La tabla 129-1 ofrece ejemplos de microorganismos específicos. La cifra de eosinofilia va paralela a la magnitud y extensión de la invasión tisular, especialmente por larvas como la larva migratoria visceral (v. cap. 298). La eosinofilia *no* aparece a menudo en infecciones parasitarias establecidas que se encuentran bien contenidas en los tejidos o que sólo están dentro de la luz del aparato digestivo, como la infección por *Giardia lamblia* y *Enterobius vermicularis*.

En el momento de evaluar a pacientes con una eosinofilia inexplicada, los antecedentes dietéticos, geográficos y relativos a viajes pueden indicar posibles exposiciones a parásitos helmínticos. Con frecuencia es necesario estudiar las heces en busca de huevos y larvas, al menos tres veces. Además, las fases parasitarias de muchos de los parásitos helmínticos que producen eosinofilia nunca aparecen en las heces. Por consiguiente, los resultados normales de estudios de heces no siempre excluyen una causa helmíntica de la eosinofilia; puede ser necesario realizar pruebas sanguíneas o biopsias tisulares. *Toxocara* produce habitualmente la **larva migratoria visceral** en niños que empiezan a caminar con pica (v. cap. 298). La mayoría de los niños pequeños son asintomáticos, pero algunos presentan fiebre, neumonitis, hepatomegalia e hipergammaglobulinemia acompañada de eosinofilia intensa. Las isohemaglutininas están con frecuencia elevadas. El estudio sexológico puede determinar el diagnóstico.

Dos enfermedades micóticas pueden asociarse a la hipereosinofilia: la aspergilosis en forma de **aspergilosis broncopulmonar alérgica** (v. cap. 237.1) y la coccidioidomicosis (v. cap. 240) tras una infección primaria, especialmente con un eritema nudoso. El VIH también puede asociarse a una eosinofilia periférica.

Síndrome hipereosinofílico

El síndrome hipereosinofílico idiopático es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizado por una producción mantenida y excesiva de eosinófilos. Los 3 criterios diagnósticos de esta enfermedad son: 1) RAE >1.500 células/μl que persiste durante 6 o más meses o al menos en 2 ocasiones o con signos de eosinofilia tisular, 2) la falta de otros diagnósticos que expliquen la eosinofilia y 3) signos y síntomas de afectación orgánica. Los signos y síntomas clínicos del síndrome hipereosinofílico pueden ser heterogéneos por la amplia variedad de posible afectación orgánica (pulmonar, cutánea, neurológica, serosa, digestiva). La endocarditis de Loeffler, una de las complicaciones de mayor gravedad y peligrosas para la vida, puede provocar una insuficiencia cardíaca debido a una trombosis endomiocárdica y fibrosis. La leucemia eosinófila, una variante mieloproliferativa clonal, se distingue del síndrome hipereosinofílico idiopático demostrando una eliminación intersticial clonal en el cromosoma 4q12 que se fusiona a los genes del receptor α del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFRA) y de FIP del tipo 1 (FIP1L1); este trastorno se trata con mesilato de imatinib, que ayuda a tratar la oncoproteína de fusión (fig. 129-1).

El tratamiento se dirige a suprimir la eosinofilia y se inicia con corticoides. El mesilato de imatinib, un inhibidor de tirosina-cinasa, puede ser eficaz en los pacientes sin F1P1L1-PDGFRA. La hidroxiurea puede ser beneficiosa en los pacientes que no responden a los corticoides. Los anticuerpos monoclonales específicos contra la IL-5 (mepolizumab) se

booksmedicos.org

dirigen contra esta citocina, que desempeña una función central en la diferenciación, movilización y actividad del eosinófilo. Con el tratamiento, la cifra de eosinófilos disminuye y pueden reducirse las dosis de corticoides. En los pacientes con una afectación orgánica acentuada que no responden al tratamiento, la mortalidad es de alrededor del 75% después de 3 años.

Otras enfermedades

La eosinofilia se observa en muchos pacientes con inmunodeficiencia primaria, especialmente en el síndrome de la hipergammaglobulinemia E (v. caps. 122 y 126), el síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome de Omenn. También es frecuente en los síndromes de trombocitopenia con ausencia de radio y en la reticuloendoteliosis familiar con eosinofilia. Puede encontrarse una eosinofilia en los pacientes con enfermedad de Hodgkin, así como en las leucemias linfocítica y mielocítica agudas. Otras consideraciones son trastornos digestivos como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn durante las fases sintomáticas, la hepatitis crónica, la vasculitis de Churg-Strauss y la insuficiencia suprarrenal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 130

Trastornos de la función del fagocito

Thomas D. Coates

Los neutrófilos son la primera línea de defensa frente a la invasión de los microorganismos. Llegan a la zona de inflamación durante las 2-4 horas críticas que siguen a la invasión microbiana para contener la infección y evitar la diseminación hematógena. Este proceso bien orquestado es una de las historias más interesantes en la moderna biología celular. De hecho, gran parte de nuestro conocimiento sobre la función del neutrófilo deriva de estudios realizados en pacientes con errores génicos en la función del neutrófilo. Estas funciones críticas y sus trastornos asociados se muestran en la figura 127-2. Los niños con disfunción fagocítica se presentan a una temprana edad con infecciones recurrentes en las que suelen intervenir microorganismos inusuales y que responden mal al tratamiento.

Los defectos primarios de la función fagocítica suponen menos del 20% de las inmunodeficiencias y hay un solapamiento significativo en los signos y síntomas de presentación entre los trastornos fagocíticos y los del linfocito y humorales. Los niños con defectos fagocíticos acuden con infecciones tisulares profundas, neumonía, adenitis u osteomielitis en lugar de infecciones del torrente sanguíneo (tablas 130-1 y 130-2 y fig. 130-1). Algunas manifestaciones clínicas señalan a los defectos del fagocito en lugar de a otras inmunodeficiencias, pero el diagnóstico correcto se apoya en pruebas de laboratorio muy especializadas.

La **quimiotaxis,** migración directa a las zonas de infección, consta de una serie compleja de acontecimientos (v. cap. 127). Los trastornos de la adhesión o las anomalías de los gránulos pueden tener defectos en la motilidad intermedios o profundos, y la propensión a las infecciones se relaciona con una combinación de estas deficiencias funcionales. No obstante, los estudios de una familia tongana con una disfunción de la actina del neutrófilo de herencia recesiva nos dice que un defecto quimiotáctico puro acentuado puede provocar una infección recurrente mortal. Puede detectarse una quimiotaxis defectuosa en el laboratorio en neutrófilos obtenidos de niños con diferentes trastornos clínicos. Sin embargo, a no ser que la quimiotaxis esté prácticamente anulada, es difícil establecer si las infecciones frecuentes se deben a una alteración quimiotáctica primaria o son complicaciones médicas secundarias del trastorno subyacente. Por ejemplo, la infección dental por *Capnocytophaga* se asocia a un defecto claro en la motilidad del neutrófilo que se resuelve cuando se elimina la infección.

Los defectos de la motilidad se presentan con infecciones cutáneas y mucosas significativas. También pueden tener lesiones nodulares cutáneas dolorosas que de forma característica no contienen ningún neutrófilo. De hecho, la presencia de un verdadero absceso hace menos probable el diagnóstico de un defecto quimiotáctico significativo.

Tabla 130-1 Infecciones y defectos de los leucocitos: características que pueden observarse en los trastornos del fagocito

INFECCIONES GRAVES		INFECCIONES RECURRENTES		INFECCIONES ESPECÍFICAS		INFECCIONES DE LOCALIZACIÓN INUSUAL	
TIPO DE INFECCIÓN	DIAGNÓSTICO QUE DEBE CONSIDERARSE	LUGAR DE INFECCIÓN	DIAGNÓSTICO QUE DEBE CONSIDERARSE	MICROORGANISMO	DIAGNÓSTICO QUE DEBE CONSIDERARSE	LUGAR DE INFECCIÓN	DIAGNÓSTICO QUE DEBE CONSIDERARSE
Celulitis	Neutropenia, DAL, EGC, SHIE	Cutáneo	Neutropenia, EGC, DAL, SHIE	*Staphylococcus epidermidis*	Neutropenia, DAL	Cordón umbilical	DAL
Colitis	Neutropenia, EGC	Encías	DAL, trastornos de la motilidad del neutrófilo	*Serratia marcescens, Nocardia, Burkholderia cepacia*	EGC	Absceso hepático	EGC
Osteomielitis	EGC, defectos de la vía PMEM	Vía respiratoria superior e inferior	Neutropenia, SHIE, trastornos funcionales del neutrófilo	*Aspergillus*	Neutropenia, EGC, SHIE	Encías	DAL, trastornos de la motilidad del neutrófilo
		Tubo digestivo	EGC, defectos de la vía PMEM (salmonela)	Micobacterias no tuberculosas, BCG	Defectos de la vía PMEM, IDCG, EGC		
		Ganglios linfáticos	EGC, defectos de la vía PMEM (micobacterias)	*Candida*	Neutropenia, EGC, MPO		
		Osteomielitis	EGC, PMEM				

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; DAL, deficiencia de la adhesión del leucocito; EGC, enfermedad granulomatosa crónica; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; PMEM, predisposición mendeliana a enfermedad por micobacterias; SHIE, síndrome de la hiperimmunoglobulinemia E.

De Leung DYM: Pediatric allergy principles and practice, *2.ª ed., Filadelfia, 2010, WB Saunders, tabla 12-1, pág. 134.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bochner BS, Book W, Busse WW, et al: Workshop report from the National Institutes of Health Taskforce on the Research Needs of Eosinophil-Associated Diseases (TREAD), *J Allergy Clin Immunol* 130(3):587-596, 2012.

Gotlib J: World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management, *Am J Hematol* 87(9):903-914, 2012.

Rose DM, Hrncir DE: Primary eosinophilic lung diseases, *Allergy Asthma Proc* 34:19-25, 2013.

Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS: Eosinophils: changing perspectives in health and disease, *Nat Rev Immunol* 13(1):9-22, 2013.

Roufosse F, Weller PF: Practical approach to the patient with hypereosinophilia, *J Allergy Clin Immunol* 126(1):39-44, 2010.

Simon D, Wardlaw A, Rothenberg ME: Organ-specific eosinophilic disorders of the skin, lung, and gastrointestinal tract, *J Allergy Clin Immunol* 126(1):3-13, 2010, quiz 14-15.

Simon HU, Rothenberg ME, Bocher BS, et al: Refining the definition of hypereosinophilic syndrome, *J Allergy Clin Immunol* 126:45-49, 2010.

Sims H, Erber WN: Investigation of an incidental finding of eosinophils, *BMJ* 342:1147-1148, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 130-2 Trastornos clínicos de la función del neutrófilo

TRASTORNO	ETIOLOGÍA	FUNCIÓN ALTERADA	CONSECUENCIA CLÍNICA
ALTERACIONES DE LA DESGRANULACIÓN			
Síndrome de Chédiak-Higashi	Autosómico recesivo; coalescencia desorganizada de los gránulos lisosómicos; el gen responsable es *CHSI/LYST,* que codifica una proteína que se cree regula la fusión de los gránulos	Reducción de quimiotaxis del neutrófilo, desgranulación y actividad bactericida; defecto en almacén de plaquetas; alteración de la función NK, no se dispersan los melanosomas	Neutropenia; infecciones piógenas recurrentes, tendencia a presentar hepatoesplenomegalia acentuada como manifestación del síndrome hemofagocítico
Déficit de gránulos específicos	Autosómico recesivo; pérdida funcional de factor de transcripción mielocítico debido a una mutación o por una expresión reducida de *Gfi-1* o *C/EBPε,* que regula la formación de gránulos específicos	Alteración de la quimiotaxis y de la actividad bactericida; núcleos bilobulados en los neutrófilos; defensinas, gelatinasa, colagenasa, proteína ligadora de la vitamina B_{12} y lactoferrina	Abscesos de asiento profundo recurrentes
ALTERACIONES DE LA ADHESIÓN			
Déficit de adhesión del leucocito 1	Autosómico recesivo; falta de glucoproteínas adhesivas de superficie CD11/CD18 (integrinas β_2) en las membranas del leucocito que suele deberse a la falta de expresión de ARNm de CD18	Menor unión del C3bi a los neutrófilos y menor adhesión a ICAM-1 e ICAM-2	Neutrofilia; infección bacteriana recurrente asociada a falta de formación de pus
Déficit de adhesión del leucocito 2	Autosómico recesivo; pérdida de fucosilación de ligandos para selectinas y otros conjugados con glucol debido a mutaciones del transportador de la GDP-fucosa	Menor adhesión al endotelio activado que expresa ELAM	Neutrofilia; infección bacteriana recurrente sin pus
Déficit de adhesión del leucocito 3 (variante de DAL-1)	Autosómico recesivo; alteración de la función de las integrinas debido a mutaciones de *FERMT3* que codifica kindlina 3 en las células hematopoyéticas; la kindlina 3 se une a la integrina β y transmite así la activación de la integrina	Alteración de la adhesión del neutrófilo y de la activación de la plaqueta	Neutrofilia; infecciones, tendencia hemorrágica
TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD CELULAR			
Aumento de respuestas tensiles; FMF	Autosómico recesivo gen responsable de la FMF en el cromosoma 16 que codifica una proteína llamada pirina; la pirina regula la caspasa 1 y con ello la secreción de IL-1β; la pirina mutada puede aumentar la sensibilidad a la endotoxina y la producción de IL-1β y reducir la apoptosis del monocito	Excesiva acumulación de neutrófilos en las zonas inflamadas que puede ser el resultado de una excesiva producción de IL-1β	Fiebre recurrente, peritonitis, pleuritis, artritis y amiloidosis
RESPUESTA DE MOVILIDAD REDUCIDA			
Defectos en la generación de señales quimiotácticas	Déficit de IgG; el déficit de C3 y de properdina puede deberse a anomalías génicas o adquiridas; predomina el déficit de proteína ligadora de manosa en los recién nacidos	Déficit de actividades quimiotáctica y opsónica del suero	Infecciones piógenas recurrentes
Defectos intrínsecos del neutrófilo, por ejemplo, DAL, síndrome de Chédiak-Higashi, déficit de gránulos específicos, disfunción de actina del neutrófilo, neutrófilos neonatales	En el neutrófilo neonatal hay una menor capacidad de expresar integrinas β_2, y hay un deterioro cualitativo de la función de la integrina β_2	Reducción de la quimiotaxis	Tendencia a las infecciones piógenas
Inhibición directa de movilidad del neutrófilo, por ejemplo, fármacos	Etanol, glucocorticoides, AMP cíclico	Alteración de la locomoción y la ingestión; alteración de la adherencia	Posible causa de infecciones frecuentes; se observa neutrofilia con aumento de epinefrina debido a liberación de AMP cíclico del endotelio
Inmunocomplejos	Se une a receptores para el Fc en los neutrófilos en pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y otros estados inflamatorios	Alteración de la quimiotaxis	Infecciones piógenas recurrentes
Síndrome de hipergammaglobulinemia E	Autosómica dominante; el gen responsable es *Stat3*	Alteración de la quimiotaxis en ocasiones; alteración de la regulación de la producción de citocinas	Infecciones cutáneas y sinopulmonares recurrentes, eczema, candidiasis mucocutánea, eosinofilia, retención de dientes primarios, fracturas ante mínimos traumatismos, escoliosis y cara característica

booksmedicos.org

Tabla 130-2 Trastornos clínicos de la función del neutrófilo *(cont.)*

TRASTORNO	ETIOLOGÍA	FUNCIÓN ALTERADA	CONSECUENCIA CLÍNICA
Síndrome de hipergammaglobulinemia E –AR–	Autosómico recesivo; probablemente más de un gen contribuya a su etiología	Concentraciones altas de IgE, alteración de la activación del linfocito frente a antígenos estafilocócicos	Neumonía recurrente sin neumatoceles, septicemia, forúnculos, candidiasis mucocutánea, síntomas neurológicos, eosinofilia
ACTIVIDAD MICROBICIDA			
Enfermedad granulomatosa crónica	Ligada al X y autosómica recesiva; no se expresa $gp91^{phox}$ funcional en la membrana de fagocito en $p22^{phox}$ (AR). Otras formas AR de EGC se deben a que no se expresa la proteína $p47^{phox}$ o $p67^{phox}$	No se activa el estallido respiratorio en el neutrófilo, lo que conduce a que no mueran los microbios productores de catalasa	Infecciones piógenas recurrentes por microorganismos productores de catalasa
Déficit de G6PD	Menos del 5% de la actividad normal de G6PD	No se activa la oxidasa dependiente del NADPH y anemia hemolítica	Infecciones por microorganismos productores de catalasa
Déficit de mieloperoxidasa	Autosómica recesiva; no se procesan los precursores proteínicos modificados debido a una mutación por cambio de aminoácido	Actividad antimicrobiana dependiente de H_2O_2 no potenciada por la mieloperoxidasa	Ninguna
Déficit de Rac2	Autosómica dominante; inhibición dominante negativa por proteína mutada de las funciones mediadas por Rac2	No se genera O_2^- mediado por el receptor de membrana y fallo de quimiotaxis	Neutrofilia, infecciones bacterianas recurrentes
Déficits de glutatión-reductasa y glutatión-sintetasa	AR; no se elimina H_2O_2	Formación excesiva de H_2O_2	Mínimos problemas con infecciones piógenas recurrentes

AMP, monofosfato de adenosina; AR, autosómica recesiva; C, complemento; CD, grupo de diferenciación; DAL, déficit de adhesión del leucocito; EGC, enfermedad granulomatosa crónica; ELAM, molécula de adhesión leucocitaria al endotelio; FMF, fiebre mediterránea familiar; G6PD, glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; GDP, difosfato de guanosina; ICAM, molécula de adhesión intercelular; Ig, inmunoglobulina; IL-1, interleucina 1; NADPH, fosfato de dinucleótido nicotinamida adenina; NK, citolítico espontáneo.

Modificada de Curnutte JT, Boxer LA: Clinically significant phagocytic cell defects. En Remington JS, Swartz MN, editores: Current clinical topics in infectious disease, *6.ª ed., Nueva York, 1985, McGraw-Hill, pág. 144.*

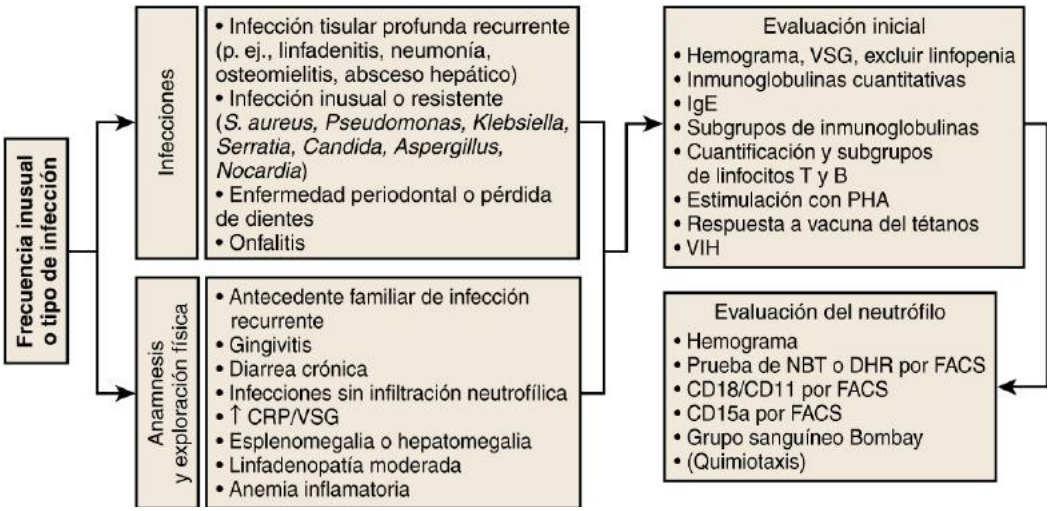

Figura 130-1 **Algoritmo para la evaluación clínica de los pacientes con infecciones recurrentes.** Se muestran las evaluaciones que pueden realizarse en un laboratorio clínico habitual. El hemograma puede detectar una leucocitosis acentuada en el DAL y pueden visualizarse gránulos gigantes en el frotis en el Chédiak-Higashi. Los análisis de quimiotaxis y las demás funciones del neutrófilo requieren laboratorios de investigación muy especializados. *CD,* grupos de diferenciación; *CRP,* proteína C reactiva; *DHR,* dihidrorrodamina; *IDCV,* inmunodeficiencia común variable; *Ig,* inmunoglobulina; *G6PD,* glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; *NBT,* nitroazul de tetrazolio; *NK,* citolítico espontáneo; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana; *VSG,* velocidad de sedimentación globular; *X,* ligado al X. *(Modificada de Dinauer, MC, Coates TD: Disorders of neutrophil function. En Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Helsop H, Weitz J, Anastasi J, editores:* Hematology: basic principles and practice, *6.ª ed., Filadelfia, 2012, WB Saunders, págs. 655-674.)*

Las pruebas de laboratorio de la quimiotaxis son análisis biológicos y tienen una elevada variabilidad excepto en las manos más experimentadas. Los análisis deben hacerse con sangre fresca y les influyen muchos factores relacionados con la propia obtención de la muestra. Es mejor estudiar otras características del trastorno sospechado, como la expresión de marcadores de superficie, para establecer un diagnóstico específico.

DEFICIENCIA DE LA ADHESIÓN DEL LEUCOCITO

Las deficiencias de la adhesión del leucocito 1 (DAL-1), 2 (DAL-2) y 3 (DAL-3) son enfermedades autosómicas recesivas raras de la función del leucocito. DAL-1 afecta a 1 de cada 10 millones de personas y se caracteriza por infecciones bacterianas y micóticas recidivantes y respuestas inflamatorias deprimidas a pesar de una neutrofilia sanguínea

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 130-3 Síndromes por deficiencia de la adhesión del leucocito

DEFICIENCIA DE ADHESIÓN DEL LEUCOCITO (DAL)	TIPO 1 (DAL1)	TIPO 2 (DAL2 O EGC-IIC)	TIPO 3 (DAL3)	DEFICIENCIA DE SELECTINA E	DEFICIENCIA DE RAC2
OMIM	116920	266265	612840	131210	602049
Patrón de herencia	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Desconocido	Autosómica dominante
Proteína(s) afectada	Cadena común de integrina β_2 (CD18)	Proteínas fucosiladas (p. ej., sialil Lewis^x, CD15s)	Kindlina 3	Expresión endotelial de selectina E	Rac2
Función del neutrófilo afectada	Quimiotaxis, adherencia firme	Rodadura, anclaje	Quimiotaxis, adhesión, producción de superóxido	Rodadura, anclaje	Quimiotaxis, producción de superóxido
Separación tardía del cordón umbilical	Sí (solo fenotipo grave)	Sí	Sí	Sí	Sí
Leucocitosis/ neutrofilia	Sí	Sí	Sí	No (neutropenia leve)	Sí

OMIM, herencia mendeliana en línea en el hombre (del inglés *Online Mendelian Inheritance in Man*).
De Leung DYM: Pediatric allergy principles and practice, *2.ª ed., Filadelfia, 2010, WB Saunders, tabla 12-4, pág. 139.*

llamativa (tabla 130-3). Los neutrófilos tienen defectos significativos en la adhesión, la motilidad y la capacidad de fagocitar bacterias.

Genética y patogenia

DAL-1 se debe a mutaciones del gen del cromosoma 21q22.3 que codifica el CD18, la subunidad de 95 kD de la integrina β_2 transmembranaria leucocitaria. Los neutrófilos normales expresan 4 moléculas de adhesión heterodiméricas: LFA-1 (CD11a/CD18), Mac-1 (CD11b/CD18, también denominada CR3 o receptor de iC3b), p150,95 (CD11c/CD18) y $\alpha_1\,\beta_2$ (CD11d/CD18). Estas 4 moléculas de adhesión transmembranarias están compuestas por un α_1 extracelular único codificado por el cromosoma 16 y comparten una subunidad β_2 común (CD18) que las une a la membrana y las conecta a la maquinaria de transducción intracelular. Este grupo de integrinas de leucocitos es responsable de la fuerte adherencia de los neutrófilos a la superficie de la célula endotelial, de su salida de la circulación y de su adhesión a microorganismos cubiertos de iC3b, lo que favorece la fagocitosis y la activación particular de la fosfato del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH)-oxidasa del fagocito. Algunas mutaciones de CD11/CD18 permiten un bajo nivel de ensamblaje y actividad de las moléculas integrina, lo que da lugar a una retención de parte de la función de adhesión integrina del neutrófilo y un fenotipo moderado.

Debido a su incapacidad para adherirse con fuerza a las moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y 2 (ICAM-2) expresadas en las células endoteliales inflamadas (v. cap. 127), los neutrófilos no pueden transmigrar a través de la pared vascular y moverse hasta las zonas de infección. Además, los neutrófilos que llegan a las zonas de inflamación no reconocen a los microorganismos opsonizados por el complemento iC3b, una opsonina estable importante formada a raíz de la escisión de C3b. Por ello, otras funciones del neutrófilo, como la desgranulación y el metabolismo oxidativo, normalmente desencadenadas por la unión a iC3b, están también reducidas o muy alteradas en los neutrófilos de los pacientes con DAL-1, lo que altera la función del neutrófilo y produce un riesgo alto de infecciones bacterianas graves y recidivantes.

La función del monocito también se ve alterada, con mala adhesión al fibrinógeno, una actividad favorecida por el complejo CD11/CD18. En consecuencia, estas células son incapaces de participar de forma eficaz en la cicatrización de la herida.

Los niños con la **DAL-2** comparten las manifestaciones clínicas de la DAL-1, pero tienen integrinas CD11/CD18 normales. Las manifestaciones únicas de la DAL-2 son los defectos neurológicos, el dimorfismo facial craneal y la falta de antígenos del grupo sanguíneo ABO (fenotipo Bombay). DAL-2 (también conocida como trastorno congénito de la glucosilación IIc) deriva de mutaciones en el gen que codifica un transportador específico de GDP-L-fucosa del aparato de Golgi. Esta alteración impide la incorporación de la fucosa en diferentes glucoproteínas de la superficie celular, incluida la estructura glucídica sialil Lewis X del neutrófilo que es crucial para la adhesión de baja afinidad durante la rodadura de los neutrófilos al endotelio vascular. Éste es un paso inicial importante para la activación mediada por las integrinas, el aplanamiento y la migración transendotelial. Las infecciones en la DAL-2 son menos graves que en la DAL-1.

DAL-3 se caracteriza por un trastorno hemorrágico similar a la tromboastenia de Glanzmann, un desprendimiento tardío del cordón umbilical, infecciones cutáneas y de partes blandas similares a las observadas en DAL-1 y la incapacidad de los leucocitos de adherirse y migrar a través de las integrinas β_2 y β_1. Las mutaciones presentes en *KINDLIN3* afectan a la activación de las integrinas.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con la forma clínica grave de DAL-1 expresan menos del 0,3% de la cantidad normal de moléculas de integrina β_2, mientras que los que poseen el fenotipo moderado pueden expresar el 2-7% de la cantidad normal. Los niños con formas graves de DAL debutan en la lactancia con infecciones bacterianas recidivantes y crónicas en la piel, la boca, el aparato respiratorio, la porción inferior del tracto intestinal y la mucosa genital. Una característica destacada es la leucocitosis neutrofílica significativa, a menudo >25.000/mm^3. También pueden tener antecedentes de una caída tardía del cordón umbilical, habitualmente asociada con infección del muñón del cordón. La presencia de una onfalitis significativa es una característica importante que distingue a estos pacientes infrecuentes del 10% de lactantes sanos que puede perder el cordón a las 3 semanas de edad o más. La infección cutánea puede progresar hasta úlceras crónicas grandes con infección polimicrobiana, incluidos los microorganismos anaerobios (fig. 130-2). Las úlceras cicatrizan lentamente, requieren meses de tratamiento antibiótico y, a menudo, necesitan un injerto de cirugía plástica. La gingivitis acentuada puede llevar a una pérdida precoz de los dientes primarios y secundarios (fig. 130-3). Las zonas infectadas tienen de forma característica muy poca infiltración neutrofílica.

Los microorganismos patógenos que afectan a los pacientes con DAL-1 son similares a los que afectan a quienes sufren neutropenia grave (v. cap. 131) y son *Staphylococcus aureus* y microorganismos entéricos gramnegativos, como *Escherichia coli*. Estos pacientes también tienden a las infecciones oportunistas por hongos, como *Candida* y *Aspergillus*. Pueden faltar los signos típicos de la inflamación, como la tumefacción, el eritema y el calor. No se forma pus y pueden identificarse pocos neutrófilos con el microscopio en muestras de biopsia de tejidos infectados. A pesar de la escasez de neutrófilos dentro del tejido afectado, el recuento de neutrófilos circulantes tras la infección suele superar los 30.000/µl y sobrepasar los 100.000/µl. Durante los intervalos entre infecciones, el recuento de neutrófilos en el área periférica supera en ocasiones los

booksmedicos.org

Figura 130-2 Infección cutánea de un paciente con deficiencia de la adhesión del leucocito del tipo 1. No se forma pus, no se delimitan los restos cutáneos fibróticos y hay una inflamación limitada. Se cultivó *Enterococcus gallinarium* de la herida. *(De Rich RR:* Clinical immunology principles and practices, *4.ª ed., Filadelfia, 2013, WB Saunders,* fig. 21-3, *pág. 273.)*

Figura 130-3 Enfermedad oral en un paciente con deficiencia de la adhesión del leucocito del tipo 1. La gingivitis y la periodontitis acentuada son características de la DAL-1. *(De Rich RR:* Clinical immunology principles and practices, *4.ª ed., Filadelfia, 2013, WB Saunders,* fig. 21-2, *pág. 273.)*

12.000/μl de forma mantenida. Los genotipos de DAL-1 con sólo cantidades moderadas, en lugar de nulas, de integrinas funcionales en la superficie del neutrófilo tienen reducida de forma significativa la gravedad y frecuencia de las infecciones comparados con los niños que presentan la forma grave, aunque la afectación gingival sigue siendo una característica destacada.

Pruebas complementarias

El diagnóstico de DAL-1 se establece fácilmente mediante la medida por **citometría de flujo** de CD11b/CD18 superficial en neutrófilos estimulados y no estimulados. La adherencia, la agregación, la quimiotaxis y la fagocitosis mediada por iC3b del neutrófilo y del monocito muestran alteraciones muy llamativas. No obstante, estos análisis no están disponibles en la clínica. Las reacciones de hipersensibilidad tardías son normales y la mayoría de los sujetos sintetizan anticuerpos específicos habitualmente. No obstante, algunos pacientes tienen respuestas alteradas de anticuerpos dependientes del linfocito T. El diagnóstico de la DAL-2 se establece mediante la medida por citometría de flujo de sialil Lewis X (CD15) en los neutrófilos. Es importante señalar que los análisis por citometría de flujo no se hacen tanto como los análisis más frecuentes de subgrupos de linfocitos y exigen métodos especializados con el fin de detectar grados de expresión en la superficie, especialmente en los fenotipos más leves.

Tratamiento

El tratamiento de la DAL-1 depende del fenotipo que se determina por el nivel de expresión de las integrinas CD11/CD18 funcionales. El **trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alógenas** temprano es el tratamiento de elección de la DAL-1 grave (y de la DAL-3). El resto del tratamiento es, en gran medida, de apoyo. Los pacientes pueden mantenerse con trimetoprima-sulfametoxazol profiláctico y deben vigilarse estrechamente para identificar pronto las infecciones e iniciar el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro. Es importante determinar de forma específica el microorganismo causal mediante el cultivo o biopsia debido al tratamiento antibiótico prolongado necesario cuando falta la función del neutrófilo.

Algunos pacientes con DAL-2 han respondido a los complementos de fucosa, que indujeron una reducción rápida del recuento de leucocitos circulantes y la aparición de moléculas de sialil Lewis X, junto con una mejoría acentuada de la adherencia del leucocito.

Pronóstico

La gravedad de las complicaciones infecciosas se relaciona con el grado de deficiencia de la integrina β_2. Los pacientes con una deficiencia grave pueden fallecer en la lactancia, y los que sobreviven a ese período son susceptibles de padecer infecciones sistémicas muy graves. Aquellos que padecen una deficiencia moderada tienen infecciones graves infrecuentes y una supervivencia relativamente larga.

SÍNDROME DE CHÉDIAK-HIGASHI

El síndrome de Chédiak-Higashi (SCH) es una enfermedad autosómica recesiva rara caracterizada por un aumento de las infecciones causado por una desgranulación defectuosa de los neutrófilos, diátesis hemorrágica leve, albinismo oculocutáneo parcial, neuropatía periférica progresiva y tendencia a presentar una forma de linfohistiocitosis hemofagocítica muy grave (v. cap. 507). El SCH se debe a un defecto fundamental en la morfogenia de los gránulos que da lugar a gránulos grandes en múltiples tejidos. La dilución pigmentaria que afecta al cabello, la piel y fondo del ojo da lugar a una agregación patológica de melanosomas. Los déficits neurológicos se asocian a un fallo de la decusación de los nervios ópticos y auditivos. Los pacientes muestran una mayor proclividad a las infecciones, lo que puede explicarse sólo en parte por los defectos en la función del neutrófilo. Los pacientes pueden tener una neutropenia progresiva así como anomalías en la función citolítica espontánea (NK), relacionada de nuevo con la disfunción de los gránulos.

Genética y patogenia

El gen mutado del SCH, *LYST* (regulador del tráfico lisosómico), se localiza en el cromosoma 1q2-q44. Se cree que la proteína LYST/SCH regula el transporte de vesículas al mediar la interacción entre proteínas y las asociaciones entre proteínas y membrana. La pérdida de función puede llevar a interacciones indiscriminadas con proteínas de la superficie del lisosoma, lo que da lugar a gránulos gigantes por la fusión incontrolada de los lisosomas entre sí.

Casi todas las células de los pacientes con el SCH muestran lisosomas dismórficos y de tamaño excesivo, gránulos de almacenamiento o estructuras vesiculares relacionadas. Los melanosomas tienen un tamaño excesivo y su transporte a los queratinocitos y folículos pilosos se ve alterado, lo que hace que el folículo del pelo esté desprovisto de gránulos pigmentados. Esta anomalía en los melanosomas da la impresión macroscópica de un cabello y una piel más claros de lo esperado respecto del color de los progenitores. La misma alteración de los monocitos da lugar a un albinismo ocular parcial asociado con sensibilidad a la luz.

En fases tempranas del desarrollo del neutrófilo, una fusión espontánea de los gránulos primarios gigantes entre sí o con componentes de la membrana citoplasmática da lugar a lisosomas secundarios enormes que tienen un menor contenido de enzimas hidrolíticas, como las proteinasas, las elastasas y la catepsina G. Esta deficiencia de enzimas proteolíticas puede ser responsable de la alteración de la actividad microbicida frente a los microorganismos que presentan los neutrófilos del SCH.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con SCH tienen la piel clara y el cabello plateado, y con frecuencia se quejan de sensibilidad al sol y fotofobia que se asocia a un nistagmo rotatorio. Otros signos y síntomas varían considerablemente,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pero son frecuentes las infecciones y la neuropatía. Las infecciones afectan a la mucosa, la piel y la vía respiratoria. Los niños afectados son susceptibles a las bacterias gramnegativas, grampositivas y los hongos, y *S. aureus* es el microorganismo que con mayor frecuencia les afecta. La **neuropatía** puede ser sensitiva o motora, y la ataxia se destaca en ocasiones. La neuropatía comienza a menudo en la pubertad o en la adolescencia y se convierte con frecuencia en el problema más prominente.

Los pacientes con SCH tienen un tiempo de hemorragia prolongado con un recuento de plaquetas normal, debido a una agregación plaquetaria alterada asociada con deficiencia en los gránulos densos que contienen difosfato de adenosina y serotonina.

La complicación más grave del SCH es la aparición de una fase acelerada caracterizada por pancitopenia, fiebre elevada e infiltración linfohistiocítica del hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. El comienzo de la fase acelerada, que puede darse a cualquier edad, se considera ahora una forma génica de **linfohistiocitosis hemofagocítica.** Esto ocurre en el 85% de los pacientes y habitualmente provoca la muerte.

Pruebas complementarias

El diagnóstico de SCH se establece mediante el hallazgo de inclusiones grandes en todas las células sanguíneas nucleadas. Esta característica se puede ver en cada una de las extensiones de sangre teñidas con Wright, y se acentúan en la tinción con peroxidasa. Debido a su difícil salida de la médula ósea, las células que contienen las inclusiones grandes pueden faltar en las extensiones de sangre periférica, aunque se identifiquen fácilmente en el estudio de la médula ósea. Los pacientes pueden mostrar una neutropenia progresiva y una función plaquetaria, neutrofílica y NK anómala.

Tratamiento

Las dosis elevadas de ácido ascórbico (200 mg/día en lactantes, 2.000 mg/día en adultos) pueden mejorar el estado clínico de algunos niños en la fase estable. Aunque existe controversia respecto a la eficacia del ácido ascórbico, es razonable administrar este ácido a todos los pacientes dada la inocuidad de la vitamina.

El único tratamiento curativo para evitar la fase acelerada es el **TCMH.** Las células madre normales reconstituyen las funciones hematopoyética e inmunitaria, corrigen la deficiencia de linfocitos NK y evitan la fase acelerada, pero no pueden corregir ni evitar la neuropatía periférica. Si el paciente está en la fase acelerada con linfohistiocitosis hemofagocítica activa, el TCMH no evita la muerte.

DÉFICIT DE MIELOPEROXIDASA

El déficit de mieloperoxidasa (MPO) es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo oxidativo y uno de los trastornos hereditarios más frecuentes de los fagocitos que aparece con una frecuencia de 1 cada 2.000 sujetos. La MPO es una proteína hemo verde localizada en los liposomas azurófilos de los neutrófilos y los monocitos, y constituye la base del tinte verdoso del pus que se acumula en las zonas de infección.

Manifestaciones clínicas

El déficit de MPO no suele dar lugar a síntomas. En casos raros los pacientes presentan candidiasis diseminada, habitualmente junto con diabetes mellitus. Puede producirse deficiencia parcial de MPO adquirida en la leucemia mielógena aguda y en los síndromes mielodisplásicos.

Pruebas complementarias

El déficit de MPO en los neutrófilos y monocitos se identifica mediante un análisis histoquímico. La deficiencia acentuada de MPO puede producir un falso resultado positivo en la citometría de flujo con dihidrorrodamina (DHR) para la enfermedad granulomatosa crónica (EGC). Al contrario que la EGC, los eosinófilos en la deficiencia acentuada de MPO reducirán aún la DHR y producirán una reacción normal.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento específico. Debe utilizarse un tratamiento intensivo con antimicóticos en las infecciones por cándidas. El pronóstico suele ser excelente.

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

La EGC se caracteriza por neutrófilos y monocitos capaces de un movimiento quimiotáctico, ingestión y desgranulación normales pero incapaces de matar **microorganismos que expresan catalasa** debido a un defecto en la generación de metabolitos microbicidas del oxígeno. La EGC es una enfermedad rara, con una incidencia de 4-5 por millón de sujetos; se debe a 4 genes, 1 de herencia ligada al cromosoma y 3 autosómicos recesivos.

Genética y patogenia

La activación de la oxidasa dependiente de la NADPH del fagocito requiere la estimulación de los neutrófilos y conlleva el ensamblaje de subunidades citoplásmicas y de membrana (v. fig. 127-3). La activación de la oxidasa se inicia con la fosforilación de una proteína citoplasmática catiónica, $p47^{phox}$ (proteína oxidasa del fagocito de 47 kD). La $p47^{phox}$ fosforilada, junto con otros 2 componentes citoplásmicos de la oxidasa, $p67^{phox}$ y la guanosina trifosfatasa Rac-2, se transloca a la membrana, donde se combina con los dominios plasmáticos del flavocitocromo de membrana b_{558} para formar el complejo oxidasa activa (v. fig. 127-3). El flavocitocromo es un heterodímero compuesto de dos péptidos, $p22^{phox}$ y $gp91^{phox}$, este último muy glucosilado. La glucoproteína $gp91^{phox}$ cataliza el transporte de electrones a través del dominio de unión al NADPH, de unión a la flavina y de unión al hemo. Los defectos en cualquiera de estos componentes de la NADPH-oxidasa pueden conducir a la EGC.

Alrededor del 65% de los pacientes con EGC son varones que heredan la enfermedad debido a la mutación en *CYBB*, un gen del cromosoma X que codifica $gp91^{phox}$. Alrededor del 35% de los pacientes hereda la EGC de forma autosómica recesiva debido a mutaciones en el gen *NCF1* situado en el cromosoma 7, que codifica $p47^{phox}$. Los defectos en los genes que codifican los genes $p67^{phox}$ (*NCF2* en el cromosoma 1) o $p22^{phox}$ (*CYBA* en el cromosoma 16) se heredan de forma autosómica recesiva y son responsables de alrededor del 5% de los casos de EGC.

Las vacuolas fagocíticas de la EGC carecen de especies reactivas del oxígeno y permanecen ácidas, de manera que las bacterias no mueren ni son digeridas de la forma adecuada (fig. 130-4). Las secciones teñidas

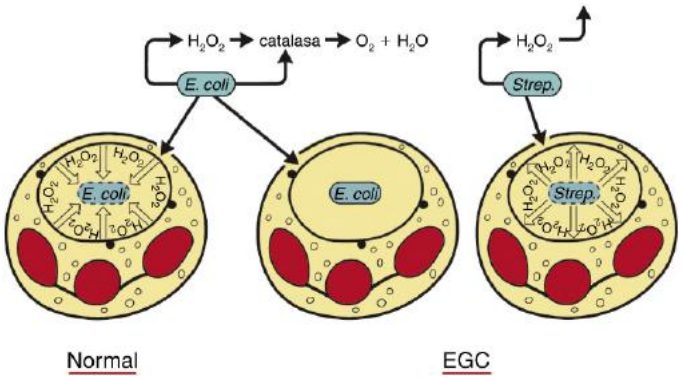

Figura 130-4 La patogenia de la enfermedad granulomatosa crónica (EGC). Se muestra de forma esquemática la manera en la que el déficit metabólico del neutrófilo de la EGC predispone al anfitrión a la infección. Los neutrófilos normales estimulan al peróxido de hidrógeno en el fagosoma que contiene *Escherichia coli* ingerida. La mieloperoxidasa pasa al fagosoma por desgranulación, como indican los *círculos cerrados*. En este marco, el peróxido de hidrógeno actúa como un sustrato para la mieloperoxidasa que oxida el haluro ácido a ácido hipocloroso y cloraminas que matan a los microbios. La cantidad de peróxido de hidrógeno producida por el neutrófilo normal es suficiente para superar la capacidad de la catalasa, una enzima que cataboliza el peróxido de hidrógeno de muchos microorganismos aeróbicos, como *Staphylococcus aureus*, la mayoría de las bacterias gramnegativas entéricas, *Candida albicans* y *Aspergillus*. Cuando microorganismos como *E. coli* acceden a los neutrófilos de la EGC no se exponen al peróxido de hidrógeno porque los neutrófilos no lo producen, y el peróxido de hidrógeno generado por los propios microorganismos es destruido por su propia catalasa. Cuando los neutrófilos de la EGC ingieren estreptococos, que carecen de catalasa, los microorganismos generan suficiente peróxido de hidrógeno para obtener el efecto microbicida. Como se ha indicado *(media)*, los microbios productores de catalasa como *E. coli* pueden sobrevivir dentro del fagosoma del neutrófilo de la EGC. *(Modificada de Boxer LA: Quantitative abnormalities of granulocytes. En Beutler E, Lichtman MA, Coller BS y cols., editores:* Williams hematology, *6.ª ed., Nueva York, 2001, McGraw-Hill, pág. 845.)*

booksmedicos.org

con hematoxilina y eosina de los tejidos de los pacientes muestran múltiples granulomas que dan a la EGC su nombre descriptivo.

Manifestaciones clínicas

Aunque la presentación clínica es variable, varias manifestaciones sugieren el diagnóstico de EGC. En cualquier paciente con una neumonía recidivante, linfadenitis, abscesos hepáticos, subcutáneos o de otro tipo, osteomielitis en múltiples localizaciones, antecedentes familiares de infecciones recidivantes o cualquier infección por un microorganismo inusual que exprese la catalasa se requiere evaluar esta enfermedad. Otras manifestaciones clínicas son la colitis o enteritis crónica, la obstrucción en la salida gástrica o ureteral por granulomas o la infección del torrente sanguíneo causada por *Salmonella, Burkholderia cepacia* o *Candida.*

El inicio de los signos y síntomas clínicos suele producirse desde el comienzo de la lactancia, aunque algunos pocos pacientes con subtipos muy infrecuentes pueden debutar en fases posteriores. La frecuencia y gravedad de las infecciones son muy variables, aunque la incidencia de infección disminuye en la segunda década coincidiendo con la maduración de los linfocitos y de la inmunidad humoral. El microorganismo patógeno más frecuente es *S. aureus,* aunque puede participar cualquier microorganismo que exprese la catalasa. Otros microorganismos que con frecuencia causan infecciones son *Serratia marcescens, B. cepacia, Aspergillus, Candida albicans, Nocardia* y *Salmonella*. También puede haber una mayor predisposición a las micobacterias, incluida la vacuna por el bacilo de Calmette-Guérin. La neumonía, la linfadenitis, la osteomielitis y las infecciones cutáneas son las enfermedades más frecuentes. La bacteriemia o la fungemia pueden darse, pero son mucho menos frecuentes que las infecciones focales y sólo suelen ocurrir cuando las infecciones locales se han tratado inadecuadamente durante períodos largos. Los pacientes pueden sufrir las secuelas de una infección crónica, como anemia de la enfermedad crónica, retraso del crecimiento, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, dermatitis crónica purulenta, enfermedad pulmonar restrictiva, gingivitis, hidronefrosis, dismotilidad esofágica y estrechamiento de la salida del píloro. Los abscesos perirrectales y las infecciones cutáneas recidivantes, incluidos la foliculitis, los granulomas cutáneos y el lupus eritematoso discoide, también indican una posible EGC. La **formación de granulomas** y los procesos inflamatorios constituyen una característica de la EGC, y pueden ser los síntomas de presentación que lleven a realizar pruebas de la presencia de EGC si obstruyen la salida del píloro, de la vejiga o el uréter, o las fístulas rectales y la colitis granulomatosa que simula una enfermedad de Crohn. Más del 80% de los pacientes con una EGC tienen pruebas serológicas positivas de enfermedad de Crohn. La fiebre persistente, especialmente con esplenomegalia y citopenia, aconseja realizar una evaluación en busca de un síndrome de activación secundaria del macrófago. Esto se ha visto en la EGC y puede exigir tratamiento con esteroides y la suspensión del tratamiento con interferón γ.

Pruebas complementarias

El diagnóstico se realiza más a menudo mediante una **citometría de flujo** usando DHR 123 para medir la producción oxidante mediante un aumento de la fluorescencia cuando la oxida el H_2O_2. La prueba del pigmento nitroazul de tetrazolio se cita con frecuencia en la literatura médica pero ahora pocas veces se utiliza. El estado de portador ligado al cromosoma X suele diagnosticarse fácilmente en la madre por la fluorescencia DHR mediante la presencia de una respuesta bimodal a la estimulación. Es importante estudiar a la madre ya que algunos portadores muy lionizados con menos del 5% de células positivas pueden tener problemas clínicos crónicos también. Lo ideal es realizar un análisis del ADN al primer paciente de una familia para facilitar el diagnóstico prenatal y para realizar el consejo genético.

Se han descrito algunos sujetos con una aparente EGC causada por una deficiencia acentuada de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, lo que lleva a una insuficiencia de sustrato NADPH para la oxidasa del fagocito. Los hematíes de estos pacientes también carecen de la enzima, lo que lleva a la hemólisis crónica.

Tratamiento

El TCMH es la única **cura** conocida para la EGC, aunque la genoterapia ha tenido un éxito transitorio en algunos pacientes y es objeto de investigación activa. Nosotros recomendamos con fuerza el TCMH en todos los pacientes con EGC si puede identificarse un hermano o donante no emparentado adecuado. El pronóstico a largo plazo en cuanto a supervivencia tardía en la vida adulta no es bueno incluso en manos de médicos con experiencia en la EGC.

Los pacientes con EGC deben recibir trimetoprima-sulfametoxazol oral a diario porque reduce el número de infecciones bacterianas. Un estudio controlado con placebo encontró que el **interferón γ,** 50 μg/m^2 3 veces/semana, reducía significativamente el número de hospitalizaciones e infecciones graves, aunque no está claro su mecanismo de acción. El **itraconazol** (200 mg/día en los pacientes >50 kg y 100 mg/día en los pacientes <50 kg y menores de 6 años) administrado de forma profiláctica reduce la frecuencia de infecciones micóticas.

El tratamiento de la infección difiere mucho del de los niños normales. Los pacientes con EGC siempre tienen riesgo de sufrir infecciones bacterianas asintomáticas que pueden generalizarse si no se tratan adecuadamente. Sufren los mismos tipos de infecciones que sufren los niños normales de modo que puede ser difícil determinar el tratamiento adecuado. La velocidad de sedimentación globular (VSG) puede ser muy útil. Si el niño tiene una infección de asiento profundo, la VSG será normal o se normalizará en pocos días con un tratamiento estándar. No obstante, si no es así, se aconseja un estudio en los tejidos profundos, así como considerar antibióticos empíricos. Deben obtenerse cultivos, pero suelen ser negativos. Como todas las funciones del neutrófilo en la EGC excepto la actividad lítica son normales, a menudo hay una reacción inflamatoria exuberante a un número pequeño de microorganismos. Por ello, los hemocultivos y los cultivos directos de muestras de biopsia suelen ser negativos a no ser que haya muchos microorganismos. La mayoría de los abscesos exigen un drenaje quirúrgico encaminado a un objetivo terapéutico y diagnóstico. Es necesario un uso prolongado de los antibióticos incluso en infecciones bacterianas frecuentes. Una simple neumonía puede precisar 6-8 semanas de antibióticos parenterales. Las infecciones deben tratarse hasta durante al menos 1 semana después de la normalización de la VSG para evitar recidivas. Las neumonías graves pueden eliminarse completamente pero pueden precisar meses de antibióticos parenterales. Debido especialmente a que los cultivos no son a menudo útiles, nosotros preferimos un método terapéutico de «sensibilidad al antibiótico en función de la respuesta de la VSG». La VSG es a menudo de 40-80 mm/hora o más en la infección grave y disminuirá a lo largo de una semana más o menos después de empezar el tratamiento antibacteriano. Es importante comprobar la VSG a diario o cada 2 días ya que esta prueba tiene una variabilidad moderada y los cambios en el tratamiento deben basarse en las tendencias en lugar de en los valores individuales. Si hay una tendencia clara a la disminución en 3-6 días, nosotros continuamos con los antibacterianos solos. Si éste no es el caso, debe añadirse voriconazol parenteral para cubrir *Aspergillus*. Si la VSG no disminuye hay que intentar otro abordaje antimicrobiano. Debido a la rareza de este trastorno es muy importante buscar la ayuda de alguien con una experiencia directa significativa en el tratamiento de varios pacientes con EGC. Se han usado transfusiones de granulocitos pero no está claro que sean muy útiles. La VSG debe vigilarse de forma periódica en los pacientes con buen aspecto y siempre que parezcan enfermos. Una VSG alta aislada no es suficiente para administrar un tratamiento. No obstante, en presencia de síntomas, debemos buscar la fuente al menos mediante una TC con contraste de los senos, el tórax y el abdomen. Si el paciente está inestable o tiene una fiebre muy alta, hay que considerar *B. cepacia* y hacer un tratamiento empírico que la cubra. Este microorganismo puede producir rápidamente un choque séptico, al contrario que las infecciones lentas habituales que se observan en la EGC. Nosotros tratamos con antibióticos hasta que la VSG se normaliza y desaparecen las pruebas radiográficas de infección, si es posible. La incidencia global de infección disminuye en la segunda década de la vida debido a la maduración de otros mecanismos de la inmunidad, pero el mayor riesgo de infección persiste durante toda la vida.

Los corticoides pueden ser útiles en el tratamiento de los niños con una obstrucción del antro o de la uretra o una colitis granulomatosa grave. También pueden ser útiles en la neumonía para reducir los granulomas pulmonares y favorecer el drenaje. Nosotros preferimos pulsos cortos (4-6 días) de 1-2 mg/kg de prednisona con una reducción rápida

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

para evitar los efectos adversos prolongados y los riesgos de los hongos. Los pulsos pueden repetirse si no se alcanza ningún efecto clínico.

Consejo genético

Identificar el subgrupo genético específico del paciente mediante el análisis del ADN es útil sobre todo para el consejo genético y el diagnóstico prenatal. En la EGC ligada al cromosoma X debe estudiarse a todas las mujeres afectadas con DHR para excluir el estado de portador. Es mejor que el consejo lo dé un médico con un conocimiento directo de las manifestaciones clínicas de la EGC.

Pronóstico

La mortalidad global de la EGC es de aproximadamente 2 muertes/año por 100 casos, y la mayor mortalidad se produce en los niños pequeños. La obtención de regímenes profilácticos eficaces de las infecciones, la vigilancia estrecha en busca de signos de infección y las intervenciones quirúrgicas y médicas intensivas han mejorado el pronóstico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **131**

Leucopenia

Kelly J. Walkovich y Peter E. Newburger

La **leucopenia** se refiere a un número anormalmente bajo de leucocitos en la sangre circulante secundaria a una escasez de linfocitos, granulocitos o ambos. Debido a que hay cambios acentuados en el desarrollo en los valores normales de los recuentos de leucocito durante la infancia (v. cap. 727), los intervalos normales deben considerarse en el contexto de la edad. En los recién nacidos, el recuento medio de leucocitos en el nacimiento es alto, seguido de una rápida reducción de las 12 horas a lo largo de la primera semana de vida. Después, los valores se estabilizan hasta el año de edad, tras lo cual continúa una reducción estable a través de la infancia hasta que se alcanzan los valores del adulto durante la adolescencia. La evaluación de los pacientes con leucopenia comienza con una anamnesis completa, una exploración física y al menos un hemograma completo con recuento diferencial como confirmación. El resto de las evaluaciones dependen de si la leucopenia se presenta con un número reducido de neutrófilos, linfocitos o ambos tipos de células (tabla 131-1). El tratamiento depende de la etiología y de las manifestaciones clínicas de la leucopenia.

NEUTROPENIA

La neutropenia se define como un descenso en el número absoluto de neutrófilos segmentados y cayados circulantes en la sangre periférica. El **recuento absoluto de neutrófilos (RAN)** se determina multiplicando el recuento total de leucocitos por el porcentaje de neutrófilos segmentados y cayados. Los neutrófilos predominan en el nacimiento pero descienden rápidamente en los primeros días de vida. Durante la lactancia, los neutrófilos constituyen el 20-30% de la población de leucocitos circulantes. Casi se encuentra un número igual de neutrófilos y de linfocitos en la circulación periférica a los 5 años de edad, y el predominio característico del 70% de neutrófilos de los adultos suele alcanzarse durante la pubertad. En los niños mayores de 12 meses, el límite inferior de la normalidad del RAN es de 1.500/μl; en los niños de raza negra mayores de 12 meses el límite inferior de la normalidad es de 1.200/μl. El límite inferior relativamente bajo de normalidad en la raza negra refleja con probabilidad la prevalencia del grupo sanguíneo Duffy negativo (Fy−/−), que está enriquecido selectivamente en las poblaciones del cinturón del paludismo de África y se asocia a RAN 200-600/μl menores que los que son Duffy positivos.

La neutropenia puede caracterizarse como una **neutropenia leve** con un RAN de 1.000-1.500/μl, **neutropenia moderada** con un RAN de 500-1.000/μl, o **neutropenia acentuada** con un RAN <500 μl. El RAN <200 también se denomina *agranulocitosis*. Esta estratificación ayuda a predecir el riesgo de infección piógena en los pacientes que tienen neutropenia como resultado de trastornos en la producción medular, ya que sólo los pacientes con una neutropenia acentuada tienen una tendencia muy aumentada a sufrir infecciones peligrosas para la vida. La neutropenia asociada a la monocitopenia, la linfocitopenia o la hipogammaglobulinemia aumenta el riesgo de infección comparada con la neutropenia aislada. *Los pacientes con neutropenia debida a un aumento de la destrucción (p. ej., autoinmunitaria) pueden tolerar RAN muy bajas sin una mayor frecuencia de infección.*

La **neutropenia aguda** evoluciona en unos pocos días y se debe a menudo al uso de neutrófilos o a su producción reducida. La **neutropenia crónica** dura por definición más de 3 meses y se debe a una producción reducida, una destrucción aumentada o un secuestro esplénico excesivo de neutrófilos. La etiología de la neutropenia puede clasificarse como un trastorno adquirido o lesión extrínseca (tabla 131-2) o, con mucha menor frecuencia, un defecto intrínseco heredado (tabla 131-3).

Manifestaciones clínicas de la neutropenia

Los sujetos con recuentos de neutrófilos <500/μl tienen un riesgo importante de sufrir infecciones, sobre todo por flora endógena así como microorganismos nosocomiales. Sin embargo, algunos pacientes con neutropenia crónica aislada pueden no sufrir muchas infecciones graves, probablemente debido a que el resto del sistema inmunitario permanece intacto o a que se conserva el reparto de neutrófilos en los tejidos, como en las neutropenias autoinmunitarias. Por el contrario, los niños cuya neutropenia es secundaria a trastornos adquiridos de la producción, como en el tratamiento citotóxico, los fármacos inmunodepresores o la radioterapia, es probable que sufran infecciones bacterianas graves porque muchos brazos del sistema inmunitario están muy afectados. La neutropenia asociada a una monocitopenia o linfocitopenia adicional se asocia más a infecciones graves que la neutropenia sola. La integridad de la piel y de las mucosas, el aporte vascular a los tejidos y el estado nutricional también influyen en el riesgo de infección.

La **presentación clínica de la neutropenia profunda** más frecuente abarca la fiebre, la estomatitis aftosa y la gingivitis. Las infecciones asociadas con frecuencia a la neutropenia son la celulitis, la forunculosis, la inflamación perirrectal, la colitis, la sinusitis y la otitis media, así como infecciones graves como la neumonía, el absceso profundo y la septicemia. Los microorganismos patógenos que con mayor frecuencia producen infecciones en el paciente neutropénico son *Staphylococcus aureus* y las bacterias gramnegativas. La neutropenia aislada no potencia la predisposición del paciente a las infecciones parasitarias ni víricas ni a la meningitis bacteriana. Los signos y síntomas habituales de la infección local y la inflamación como el exudado, la fluctuación y la linfadenopatía regional pueden estar reducidos sin los neutrófilos debido a la incapacidad para formar pus, pero los pacientes con agranulocitosis aún experimentan fiebre y dolor en las zonas inflamadas.

Hallazgos de laboratorio

Como la neutropenia absoluta aislada tiene un número limitado de causas (tablas 131-2 a 131-5). La duración e intensidad de la neutropenia influyen mucho en la extensión del trabajo de laboratorio. A los pacientes con neutropenia crónica desde la lactancia y antecedentes de fiebres recurrentes y gingivitis crónica se les deben realizar recuentos de leucocitos y diferencial 3 veces/semana durante 6-8 semanas con el fin de evaluar la periodicidad indicativa de una **neutropenia cíclica.** El aspirado y la biopsia de la médula ósea deben hacerse en ciertos pacientes para evaluar la celularidad y la maduración mielocítica. Hay que realizar otros estudios adicionales como el análisis citogenético y tinciones especiales para detectar la leucemia y otros trastornos malignos en los pacientes con sospecha de defectos intrínsecos de los progenitores mielocíticos y en los pacientes con sospecha de neoplasias malignas. Si no nos preocupa la malignidad, evaluar el RAN antes y 4-6 horas después de una sola dosis de glucocorticoide (habitualmente 1-2 mg/kg de prednisona) mide la movilización de la reserva medular de neutrófilos maduros; un aumento del RAN a una cifra normal o a una cifra sólo moderadamente baja indica una neutropenia «crónica benigna» o idiopática, y puede hacer innecesario el estudio de la médula ósea. La selección de pruebas de laboratorio adicionales viene determinada por la duración e intensidad de la neutropenia y por los hallazgos asociados en la exploración física (v. tabla 131-1).

booksmedicos.org

Bibliografía

Aiuti A, Bacchetta R, Seger R, et al: Gene therapy for primary immunodeficiencies: part 2, *Curr Opin Immunol* 24(5):585-591, 2012.

Baghdasraian E, Coates TD, Harb R, et al: Serologic assessment for inflammatory bowel disease in patients with chronic granulomatous disease, *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 23(4):261-263, 2010.

Dinauer MC, Coates TD: Disorders of phagocyte function. In Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, et al, editors: *Hematology: basic principles and practice*, Philadelphia, 2012, WB Saunders, pp 655-674.

Kang EM, Marciano BE, DeRavin S, et al: Chronic granulomatous disease: overview and hematopoietic stem cell transplantation, *J Allergy Clin Immunol* 127(6):1319-1326, quiz 1327-1328, 2011.

Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, et al: Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease, *N Engl J Med* 363(27):2600-2610, 2010.

Parekh C, Hofstra T, Church JA, et al: Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with chronic granulomatous disease, *Pediatr Blood Cancer* 56(3):460-462, 2011.

Rieber N, Hector A, Kuijpers T, et al: Current concepts of hyperinflammation in chronic granulomatous disease, *Clin Dev Immunol* 2012:252460, 2012.

Seger RA: Chronic granulomatous disease: recent advances in pathophysiology and treatment, *Neth J Med* 68(11):334-340, 2010.

Seger RA: Hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease, *Immunol Allergy Clin North Am* 30(2):195-208, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 131-1 Abordaje diagnóstico de los pacientes con leucopenia

EVALUACIÓN	DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS ASOCIADOS
EVALUACIÓN INICIAL	
• Antecedente de leucopenia aguda o crónica	Síndromes congénitos (Shwachman-Diamond, Wiskott-Aldrich, anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, tesaurismosis del tipo Ib, trastornos del transporte vesicular)
• Anamnesis médica general	Hiperesplenismo
• Exploración física: estomatitis, gingivitis, defectos dentales, anomalías congénitas	Neutropenia farmacológica
• Tamaño del bazo	Neutropenia, anemia aplásica, citopenias autoinmunitarias
• Antecedente de exposición a fármacos	
• Hemograma completo con recuento diferencial y de reticulocitos	
SI RAN <1.000/µl	
Evaluación de neutropenia de comienzo agudo	
• Repetir hemograma en 3-4 semanas	Mielosupresión transitoria (p. ej., vírica)
• Estudio serológico y cultivos de microorganismos infecciosos	Infección activa o crónica por virus (p. ej., VEB, CMV), bacterias, micobacterias, rickettsias
• Suspender fármaco(s) asociado(s) a neutropenia	Neutropenia farmacológica
• Prueba de anticuerpos antineutrofílicos	Neutropenia autoinmunitaria
• Medida cuantitativa de inmunoglobulinas (G, A y M), subgrupos de linfocitos	Neutropenia asociada a trastornos de la función inmunitaria
SI RAN <500/µl EN 3 PRUEBAS SEPARADAS	
• Aspirado y biopsia de médula ósea, con estudio citogenético	Neutropenia congénita grave, síndrome de Shwachman-Diamond, mielocatexis; neutropenia crónica o benigna idiopática
• Pruebas de estimulación con glucocorticoide	Neutropenia benigna crónica o idiopática, algunas neutropenias autoinmunitarias
• Hemogramas seriados (3/semana durante 6 semanas)	Neutropenia cíclica
• Función pancreática exocrina	Síndrome de Shwachman-Diamond
• Radiografías óseas	Síndrome de Shwachman-Diamond, hipoplasia de cartílago y pelo, anemia de Fanconi
SI RAL <1.000/µl	
• Repetir hemograma en 3-4 semanas	Leucopenia transitoria (p. ej., vírica)
SI RAL <1.000/µl EN 3 PRUEBAS SEPARADAS	
• Prueba de anticuerpos frente a VIH-1 o prueba de ARN	Infección por el VIH-1, SIDA
• Medida cuantitativa de inmunoglobulinas (G, A y M), subgrupos de linfocitos	Trastornos congénitos o adquiridos de la función inmunitaria
SI HAY PANCITOPENIA	
• Aspirado y biopsia de médula ósea	Sustitución medular por neoplasia maligna, fibrosis, granulomas, células de depósito
• Estudio citogenético de médula ósea	Mielodisplasia, leucemia
• Concentraciones de vitamina B_{12} y folato	Deficiencias de vitaminas

CMV, citomegalovirus; RAL, recuento absoluto de linfocitos; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; VEB, virus de Epstein-Barr.

Neutropenia adquirida

Neutropenia relacionada con infecciones. Las infecciones víricas se acompañan o siguen a menudo de neutropenia transitoria (v. tabla 131-4), y son la causa más frecuente de neutropenia. Los virus que suelen producir neutropenia aguda son los de la gripe A y B, los adenovirus, el virus sincitial respiratorio, los enterovirus, el virus del herpes humano 6, el virus del sarampión, el de la rubéola y el de la varicela. El parvovirus B19 y las hepatitis A y B también pueden producir neutropenia, pero se asocian con mayor frecuencia a una aplasia de hematíes pura o a múltiples citopenias, respectivamente. La neutropenia aguda asociada a virus suele producirse durante las primeras 24-48 horas de enfermedad y suele persistir durante 3-8 días, lo que se corresponde generalmente con el período de viremia aguda. La neutropenia se relaciona con la redistribución inducida por el virus de los neutrófilos procedentes de la circulación hacia el grupo marginado. Además, tras la lesión tisular inducida por el virus o por la esplenomegalia puede producirse un secuestro de neutrófilos. La neutropenia significativa también puede asociarse a infecciones graves por bacterias, protozoos, rickettsias y hongos (v. tabla 131-4). La septicemia bacteriana es una causa particularmente grave de neutropenia, especialmente en lactantes pequeños y niños. Los recién nacidos son especialmente proclives a agotar su reserva medular y a sucumbir con rapidez a la septicemia bacteriana.

La neutropenia crónica acompaña a menudo a la infección por virus de Epstein-Barr, citomegalovirus o VIH. La neutropenia asociada al SIDA se debe con probabilidad a la combinación de una supresión medular ósea vírica, una destrucción de neutrófilos mediada por anticuerpos y a los efectos de los antirretrovirales u otros fármacos.

Neutropenia inducida por fármacos. Los fármacos constituyen una causa frecuente de neutropenia (v. tabla 131-5). La incidencia de neutropenia inducida por fármacos aumenta de forma marcada con la edad; sólo el 10% de los casos se produce en niños y adultos jóvenes. La mayoría de los casos ocurre en adultos mayores de 65 años, reflejo probablemente del uso más frecuente de múltiples medicamentos a esa edad. Casi cualquier fármaco puede producir una neutropenia. Las clases de fármacos más frecuentes son los antibióticos, los fármacos antitiroideos, los antipsicóticos, los antipiréticos y los antirreumáticos. La neutropenia inducida por fármacos asocia varios mecanismos subyacentes (reacciones inmunitarias, tóxicas, idiosincrásicas, por hipersensibilidad e idiopáticas) que son diferentes de la neutropenia acentuada que se produce de forma predecible tras la administración de fármacos antineoplásicos o radioterapia para el cáncer.

La neutropenia inducida por fármacos debida a mecanismos inmunitarios suele aparecer de forma brusca, se acompaña de fiebre y dura alrededor de 1 semana tras suspender el fármaco. El proceso se debe probablemente a los efectos de fármacos como propiltiouracilo o penicilina, que actúan como haptenos estimulando la formación de anticuerpos, o de fármacos como quinidina que inducen la formación de inmunocomplejos. Otros fármacos, por ejemplo fármacos antipsicóticos como las fenotiazinas, pueden provocar neutropenia cuando se administran en cantidades tóxicas, pero algunos sujetos, como los que tenían una neutropenia anterior, pueden ser sensibles a concentraciones en el límite superior del rango terapéutico. Puede aparecer una neutropenia tardía tras el tratamiento con rituximab. Las reacciones idiosincrásicas, por ejemplo al cloranfenicol, son impredecibles en cuanto a la dosis o duración de uso. Las reacciones de hipersensibilidad son raras y pueden

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 131-2 Causas de neutropenia extrínseca a células mielocíticas medulares

CAUSA	FACTORES ETIOLÓGICOS	HALLAZGOS ASOCIADOS
Infección	Virus, bacterias, protozoos, rickettsias, hongos	Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio del microorganismo infeccioso
Farmacológica	Fenotiazinas, sulfamidas, antiepilépticos, penicilinas, aminopirina	Habitualmente ninguno; reacción de hipersensibilidad ocasional (fiebre, linfadenopatía, exantema, hepatitis, nefritis, neumonitis, anemia aplásica) o anticuerpos antineutrofílicos
Neutropenia inmunitaria	Aloinmunitaria, autoinmunitaria	Hiperplasia mielocítica con desviación izquierda en la médula ósea (puede parecer una «parada» en los estadios de metamielocito o cayado)
Secuestro reticuloendotelial	Hiperesplenismo	Anemia, trombocitopenia
Sustitución medular	Neoplasia maligna (leucemia, linfoma, tumor sólido metastásico, etc.)	Anemia, trombocitopenia, células malignas en la médula ósea
Quimioterapia para el cáncer o radiación	Supresión de producción de células mielocíticas	Anemia, trombocitopenia, hipoplasia de la médula ósea

Tabla 131-3 Trastornos adquiridos de las células mielocíticas

CAUSA	FACTORES ETIOLÓGICOS	HALLAZGOS ASOCIADOS
Anemia aplásica	Destrucción y eliminación de células madre	Pancitopenia
Deficiencia de vitamina B_{12} o folato	Malnutrición; deficiencia congénita de absorción, transporte y depósito de B_{12}; evitación de vitamina	Anemia megaloblástica, neutrófilos hipersegmentados
Leucemia aguda, leucemia mielógena crónica	Sustitución de médula ósea por células malignas	Pancitopenia, leucocitosis
Mielodisplasia	Maduración displásica de células madre	Hipoplasia de la médula ósea con hipoplasia y precursores eritrocíticos megaloblastoides, trombocitopenia
Prematuridad con peso al nacer <2 kg	Alteración de la regulación de la proliferación mielocítica y menor tamaño de reserva posmitótica	Preeclampsia materna
Neutropenia crónica idiopática	Alteración de la proliferación o maduración mielocítica	Ninguno
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Defecto adquirido de células madre secundario a mutación del gen *PIG-A*	Pancitopenia, trombosis

Tabla 131-4 Infecciones asociadas a la neutropenia

Víricas	Citomegalovirus, dengue, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis, VIH, gripe, sarampión, parvovirus B19, rubéola, varicela
Bacterianas	*Anaplasma* (antes *Ehrlichia*) *phagocytophilum,* brucelas, paratifoidea, tos ferina, tuberculosis (diseminada), tularemia, tifoidea; cualquier forma de septicemia
Micóticas	Histoplasmosis (diseminada)
Por protozoos	Malaria, leishmaniosis (kala-azar)
Por rickettsias	Psittacosis, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, tifus, rickettsiosis variceliforme

Tabla 131-5 Formas de neutropenia inducida por fármacos

	INMUNITARIAS	TÓXICAS	HIPERSENSIBILIDAD
Fármacos paradigmáticos	Amilopirina, propiltiouracilo, penicilinas	Fenotiazinas, clozapina	Fenitoína, fenobarbital
Tiempo de comienzo	Días a semanas	Semanas a meses	Semanas a meses
Aparición clínica	Aguda, a menudo síntomas explosivos	A menudo asintomática o comienzo lento	Puede asociarse a fiebre, exantema, nefritis, neumonitis o anemia aplásica
Reprovocación	Recidiva rápida con pequeña dosis de prueba	Período de latencia; son necesarias dosis altas	Período de latencia; son necesarias dosis altas
Hallazgos de laboratorio	Los anticuerpos antineutrofílicos pueden ser positivos; hiperplasia mielocítica en la médula ósea	Hipoplasia mielocítica en médula ósea	Hipoplasia mielocítica en médula ósea

booksmedicos.org

ser secundarias a metabolitos oxidativos de antiepilépticos aromáticos. La fiebre, la erupción cutánea, la linfadenopatía, la hepatitis, la nefritis, la neumonitis y la anemia aplásica se asocian a menudo a la neutropenia inducida por hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad agudas, como las causadas por difenilhidantoína o fenobarbital, duran sólo unos días si el fármaco causal se suspende. La hipersensibilidad crónica puede durar meses o años.

Una vez que se produce la neutropenia, la medida terapéutica más eficaz es la retirada de los fármacos que no son esenciales, en particular los fármacos que se asocian con mayor frecuencia a la neutropenia. Ésta se resolverá habitualmente pronto después de la retirada del fármaco casual. Si la neutropenia no mejora con la retirada del fármaco y el paciente está sintomático con infección o infección o estomatitis hay que considerar la administración subcutánea de factor estimulante de colonias de granulocitos humano recombinante (filgrastim), 5 μg/kg/día. La neutropenia inducida por fármacos puede ser asintomática y notarse sólo como un hallazgo accidental o debido a un control periódico de los recuentos de leucocitos durante un tratamiento farmacológico. En los pacientes que están asintomáticos, la continuación del fármaco causal sospechoso depende de los riesgos relativos de neutropenia comparados con los de la suspensión de un fármaco posiblemente esencial. Si se continúa el fármaco, los recuentos sanguíneos deben vigilarse por si se progresa a una agranulocitosis.

La neutropenia sigue de forma frecuente y predecible al uso de fármacos anticancerosos o de radioterapia, en especial la radioterapia dirigida a la pelvis o las vértebras, secundaria a efectos citotóxicos sobre los precursores mielocíticos que se replican con rapidez. Suele reducirse el recuento de leucocitos a los 7-10 días de la administración del fármaco anticanceroso y puede persistir 1-2 semanas. La neutropenia que acompaña a las neoplasias malignas o que sigue a la quimioterapia anticancerosa se asocia frecuentemente con una reducción de la inmunidad celular y a una alteración de la barrera secundaria a vías venosas centrales y mucositis, lo que predispone a los pacientes a un riesgo mucho mayor de infección (v. cap. 178) que el encontrado en trastornos asociados a la neutropenia aislada. A los pacientes con neutropenia relacionada con la quimioterapia o la radiación y con fiebre se les debe tratar de forma intensiva con antibióticos de espectro amplio.

Neutropenia relacionada con la nutrición. La mala nutrición puede contribuir a la neutropenia. Una mielopoyesis ineficaz puede dar lugar a una neutropenia causada por una deficiencia adquirida en la dieta de vitamina B_{12} o ácido fólico. Además, la pancitopenia megaloblástica también puede ser el resultado de un uso prolongado de antibióticos como la trimetoprima-sulfametoxazol, que inhibe el metabolismo del ácido fólico, y del uso de la fenitoína, que puede reducir la absorción de folato en el intestino delgado, o de una resección quirúrgica del intestino delgado. La neutropenia también aparece en la inanición y el marasmo en lactantes, con anorexia nerviosa, y en ocasiones entre pacientes que reciben nutrición parenteral prolongada sin complementos vitamínicos.

Neutropenia inmunitaria. La neutropenia inmunitaria suele asociarse a la presencia de anticuerpos circulantes contra el neutrófilo, que pueden mediar la destrucción del neutrófilo por medio de una lisis inducida por el complemento o una fagocitosis esplénica de neutrófilos opsonizados, o por una apoptosis acelerada de neutrófilos maduros o de precursores mielocíticos.

La **neutropenia neonatal autoinmunitaria** se produce después de la transferencia transplacentaria de aloanticuerpos maternos dirigidos contra antígenos situados en los neutrófilos del lactante, como la enfermedad hemolítica Rh. La sensibilización prenatal induce anticuerpos IgG maternos contra antígenos del neutrófilo situados en células fetales. La neutropenia es a menudo acentuada y los lactantes pueden acudir en las primeras 2 semanas de vida con infecciones cutáneas o umbilicales, fiebre y neumonía causada por microbios habituales que producen una enfermedad neonatal. A las 7 semanas de edad, el recuento de neutrófilos suele normalizarse, reflejo de la reducción de los anticuerpos maternos en la circulación del lactante. El **tratamiento** consiste en medidas de apoyo y los antibióticos adecuados para las infecciones clínicas, más el filgrastim para las infecciones graves sin recuperación de los neutrófilos.

Las madres con enfermedades autoinmunitarias pueden dar a luz a niños con una neutropenia transitoria, conocida como **neutropenia neonatal autoinmunitaria pasiva.** La duración de la neutropenia depende del tiempo necesario para que el lactante elimine el anticuerpo inmunoglobulina G circulante transferido por la madre. Persiste en la mayoría de los casos desde algunas semanas a algunos meses. Los recién nacidos siempre permanecen asintomáticos.

La **neutropenia autoinmunitaria (NAI) de la lactancia** es un trastorno benigno con una incidencia anual de alrededor de 1 por 100.000 niños desde lactantes a los de 10 años. Los pacientes suelen tener una neutropenia acentuada en el momento de la presentación, con un RAN <500/μl, pero el recuento total de leucocitos está generalmente dentro de los límites normales. Puede haber monocitosis o eosinofilia pero no influye en la baja frecuencia de infecciones. La mediana de edad en el momento de la presentación es de 8-11 meses con unos límites de 2-54 meses. Hay un leve predominio femenino. El diagnóstico es a menudo evidente cuando un hemograma revela accidentalmente una neutropenia en un niño con una infección leve. En ocasiones los niños pueden debutar con infecciones de mayor gravedad, incluidos abscesos, neumonía o septicemia. El diagnóstico puede establecerse por la presencia de anticuerpos antineutrofílicos en el suero; no obstante, la prueba tiene falsos resultados negativos y falsos resultados positivos frecuentes, de modo que la falta de anticuerpos detectables no excluye el diagnóstico y un resultado positivo no excluye otros trastornos. El diagnóstico puede basarse en su evolución clínica benigna y en la maduración mielocítica normal o hiperplásica en la médula ósea. Hay un considerable solapamiento entre la NAI de la lactancia y la «neutropenia benigna crónica».

El **tratamiento** no suele ser necesario porque la enfermedad sólo en escasas ocasiones se asocia a una infección grave y suele remitir espontáneamente. Las dosis bajas de filgrastim pueden ser útiles en las infecciones graves para favorecer la curación de la herida o impedir visitas a urgencias u hospitalizaciones por enfermedades febriles. Los estudios longitudinales realizados en lactantes con NAI muestran una mediana de duración de la enfermedad de 7 a 30 meses. Los niños afectados no tienen generalmente signos ni riesgo de sufrir otras enfermedades autoinmunitarias.

La **NAI en niños mayores** puede ocurrir en forma de proceso aislado, como una manifestación de otra enfermedad autoinmunitaria o como una complicación secundaria de infecciones, fármacos o neoplasias malignas. En la NAI primaria, los recuentos bajos de neutrófilos circulantes son el único hallazgo hematológico, y faltan otras enfermedades asociadas o factores que produzcan neutropenia. La NAI secundaria asociada a una alteración de la regulación inmunitaria u otros factores se identifica más en niños mayores y es menos probable que remita espontáneamente. La NAI se distingue de otras formas de neutropenia por la demostración de anticuerpos antineutrofílicos (con los inconvenientes expuestos antes) y la hiperplasia mielocítica en el estudio de la médula ósea. Las dianas más frecuentes de los anticuerpos contra los neutrófilos son los antígenos del neutrófilo humano 1a, 1b y 2.

El tratamiento de la NAI se apoya en el de cualquier trastorno subyacente. Además, el uso juicioso de los antibióticos apropiados para las infecciones bacterianas y la higiene dental regular suelen ser beneficiosos. Las infecciones tienden a ser menos frecuentes en la NAI que en otras causas con un grado correspondiente de neutropenia, probablemente porque el reparto de neutrófilos a los tejidos es mayor que en los otros trastornos debidos a una alteración de su producción. Los antibióticos profilácticos pueden ser útiles para el tratamiento de infecciones recurrentes leves. Para los pacientes con infecciones graves o recurrentes, el filgrastim suele elevar el RAN y evitar la infección. Suelen ser eficaces dosis muy bajas (<1-2 μg/kg/día), y la administración de dosis estándar puede provocar un dolor óseo intenso como consecuencia de la expansión medular.

Neutropenia secundaria a la sustitución medular. Diferentes trastornos adquiridos de la médula ósea provocan neutropenia, acompañada habitualmente de anemia y trombocitopenia. Las neoplasias malignas hematológicas, como la leucemia y el linfoma y los tumores sólidos metastásicos, suprimen la mielopoyesis al infiltrar con células tumorales la médula ósea. La neutropenia también puede acompañar a la anemia aplásica, los trastornos mielodisplásicos o a los síndromes preleucémicos, que se caracterizan por múltiples citopenias periféricas y a menudo macrocitosis. El tratamiento exige el control de la enfermedad subyacente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Neutropenia secundaria a secuestro reticuloendotelial. El aumento de tamaño del bazo, secundario a una enfermedad intrínseca esplénica (tesaurismosis), hipertensión portal u otras causas sistémicas de hiperplasia esplénica (inflamación o neoplasia), puede provocar neutropenia. La neutropenia suele ser de leve a moderada, y se acompaña de los grados correspondientes de trombocitopenia y anemia. La reducción de supervivencia del neutrófilo se corresponde con el tamaño del bazo, y la extensión de la neutropenia es inversamente proporcional a los mecanismos compensadores de la médula. La neutropenia puede corregirse habitualmente tratando con éxito la enfermedad subyacente. En casos seleccionados puede ser necesaria la esplenectomía para normalizar el recuento de neutrófilos, pero esto da lugar a un aumento del riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas. Los pacientes sometidos a esplenectomía deben recibir las vacunaciones apropiadas posteriores a la esplenectomía y les puede ser útil la profilaxis antibiótica posterior a la esplenectomía con el fin de ayudar a mitigar el riesgo de septicemia. La esplenectomía debe evitarse en los pacientes con inmunodeficiencia variable común, enfermedades linfoproliferativas autoinmunitarias y otros síndromes por inmunodeficiencia debido al mayor riesgo de septicemia.

Neutropenia hereditaria

Los trastornos intrínsecos de la proliferación o maduración de los precursores mielocíticos son infrecuentes. La tabla 131-6 presenta una clasificación basada en los mecanismos génicos y moleculares; a continuación se exponen algunos trastornos.

Trastornos primarios de la granulocitopoyesis. La neutropenia cíclica es un trastorno granulopoyético congénito autosómico dominante infrecuente que ocurre con una incidencia estimada de 0,5-1 casos por millón de habitantes. El trastorno se caracteriza por una oscilación periódica y regular con un RAN entre lo normal y <200 µl, que tiene su reflejo en ciclos recíprocos de los monocitos. A la neutropenia cíclica se la denomina a veces *hematopoyesis cíclica* por los ciclos secundarios de otras células sanguíneas, como las plaquetas y los reticulocitos. El período de oscilación medio del ciclo es de 21 días (±4 días). Durante el período más neutropénico muchos pacientes sufren malestar general, fiebre, úlceras orales y genitales, gingivitis, periodontitis o faringitis y en ocasiones un aumento de los ganglios linfáticos. Pueden aparecer infecciones más graves en ocasiones, como neumonía, mastoiditis y perforación intestinal con peritonitis que conducen en ocasiones a una septicemia muy grave por clostridios. Antes de disponer de filgrastim, alrededor del 10% de los pacientes sufría infecciones mortales por clostridios o gramnegativos. La neutropenia cíclica se debe a una anomalía reguladora que afecta a las primeras células precursoras hematopoyéticas y se asocia casi siempre a mutaciones en el gen de la elastasa del neutrófilo, *ELANE,* que conducen a una apoptosis acelerada debido a un plegado anómalo de las proteínas. Muchos pacientes muestran una remisión de los síntomas con la edad. Los ciclos tienden a ser menos sintomáticos en los pacientes mayores y el cuadro hematológico a menudo comienza a aparecer en la neutropenia crónica idiopática.

La neutropenia cíclica se diagnostica obteniendo hemogramas 3 veces/semana durante 6-8 semanas. El requisito de los hemogramas repetidos es necesario porque algunas de las mutaciones de la elastasa se solapan con las de aquellos pacientes que tienen una **neutropenia congénita grave.** Demostrar la oscilación o su ausencia en los hemogramas ayuda a identificar a los pacientes con riesgo de progresión al síndrome mielodisplásico (SMD)/leucemia mielógena aguda (LMA), un riesgo que sólo se asocia a la neutropenia congénita grave. El diagnóstico puede confirmarse con estudios genéticos que demuestren una mutación en el gen *ELANE*. A los pacientes afectados con valores bajos de neutrófilos <200/µl se les trata con filgrastim y su ciclo de profunda neutropenia cambia de un período de 21 días con al menos 3-5 días de profunda neutropenia a un intervalo de 9-11 días con 1 día de neutropenia menos profunda. La dosis necesaria para mantener las cifras más bajas >500/µl suele ser de 2-4 µg/kg/día administrada a diario o en días alternos.

La **neutropenia congénita grave (NCG)** es un trastorno hematopoyético infrecuente, congénito y con una base génica heterogénea con una incidencia estimada de 1-2 casos por millón de habitantes. El trastorno se caracteriza por una detención de la maduración mielocítica en la fase de promielocito en la médula ósea, lo que da lugar a un RAN constante <200/µl, y puede ocurrir de forma esporádica o con una herencia autosómica dominante o recesiva. La forma **dominante** suele deberse a mutaciones en el gen *ELANE,* lo que es responsable del 60-80% de los casos de NCG, mientras que la forma **recesiva** se debe a mutaciones en *HAX1* (la forma conocida como **enfermedad de Kostmann**) o de *G6PC3,* (que codifica una isoforma de gluosa-6-fosfatasa específica de la serie mielocítica). Las mutaciones de *HAX1* pueden asociarse a deficiencias neurológicas y las de *G6PC3* a defectos cardíacos, anomalías urogenitales y angiectasias venosas. Además de la neutropenia acentuada, los hemogramas muestran generalmente monocitosis e incluso eosinofilia; la inflamación crónica puede provocar una anemia y trombocitopenia secundarias. Los pacientes que padecen NCG experimentan episodios frecuentes de fiebre, infecciones cutáneas (incluida la onfalitis), úlceras orales, gingivitis, neumonía y abscesos perirrectales, que suelen aparecer en los primeros meses de vida. Las infecciones se diseminan a menudo a la sangre, las meninges y el peritoneo, y suelen deberse a *S. aureus, Escherichia coli* y especies de *Pseudomonas*. Antes de la era actual del tratamiento con filgrastim, la mayoría de los pacientes moría de complicaciones infecciosas en los primeros 1-2 años de edad a pesar de los antibióticos profilácticos.

Más del 95% de los pacientes con NCG responde al tratamiento con filgrastim con un aumento del RAN y un descenso de las infecciones. Las dosis necesarias para alcanzar un RAN >1.000/µl varían mucho. Se recomienda una dosis inicial de filgrastim de 5 µg/kg/día; la dosis debe incrementarse de forma gradual, si es necesario, hasta 100 µg/kg/día para conseguir un RAN de 1.000-2.000/µl. El 5% de los pacientes que no responden al filgrastim o que precisan dosis altas (>8 µg/kg/día) deben considerarse para el trasplante de células madre hematopoyéticas. Junto a las infecciones, los pacientes con NCG tienen riesgo de sufrir un SMD asociado a la monosomía 7 y una LMA. Por ello debe realizarse un seguimiento regular con hemogramas y biopsia medular anual, incluida la cariotipificación y la hibridación in situ fluorescente, en todos los pacientes con NCG. Aunque las anomalías citogenéticas clonales pueden remitir espontáneamente, su aparición debe considerarse una fuerte indicación para el trasplante de células madre hematopoyéticas, que tiene muchas más probabilidades de tener éxito antes de la progresión al SMD/LMA.

Trastornos del procesamiento molecular. El síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) es un trastorno autosómico recesivo caracterizado de manera clásica por neutropenia, insuficiencia pancreática y estatura corta con anomalías esqueléticas. El SSD se debe a mutaciones proapoptósicas en el gen *SBDS,* que codifica una proteína que interviene en la biogenia del ribosoma y en el procesamiento del ARN. Los síntomas iniciales suelen ser la esteatorrea y el retraso del crecimiento debido a la malabsorción, que suelen aparecer a los 4 meses de edad, aunque los síntomas digestivos pueden ser sutiles en algunos pacientes y pasar desapercibidos. Los pacientes pueden referir problemas respiratorios, con neumonía y otitis media frecuentes, así como eczema. Casi todos los pacientes con el SSD tienen neutropenia, con un RAN que periódicamente es <1.000/µl. Algunos niños tienen un defecto quimiotáctico o en el número o función de los linfocitos B, T y citolíticos espontáneos (NK) que puede contribuir a una mayor propensión a las infecciones piógenas. El diagnóstico del SSD se basa en el fenotipo clínico; alrededor del 90% de los pacientes tiene mutaciones identificadas en el gen *SBDS*. El SSD puede progresar a una hipoplasia medular o a un SMD/LMA; las anomalías citogenéticas, en particular el isocromosoma i(7q) y del(20q), preceden a menudo a la conversión al SMD, de manera que se aconseja vigilar la médula ósea. El tratamiento comprende la restitución de las enzimas pancreáticas más el filgrastim en los pacientes con neutropenia grave.

La **disqueratosis congénita,** un trastorno de la actividad de la telomerasa, se presenta más a menudo en forma de insuficiencia medular en lugar de neutropenia aislada. El fenotipo clásico también comprende la distrofia ungueal, la leucoplaquia, las malformaciones dentales y la hiperpigmentación reticulada de la piel, aunque muchos pacientes, en particular los jóvenes, no exhiben estas manifestaciones clínicas.

Trastornos del tráfico vesicular. Este grupo de **síndromes por inmunodeficiencia primaria** muy infrecuente (v. tabla 131-6) deriva de defectos autosómicos recesivos en la biogenia o tráfico de los lisosomas y organelas endosómicas relacionadas. Debido a ello, los síndromes comparten características fenotípicas como los defectos

booksmedicos.org

Tabla 131-6 Trastornos intrínsecos de las células precursoras mielocíticas

SÍNDROME	HERENCIA *(GEN)*	MANIFESTACIONES CLÍNICAS (INCLUIDA NEUTROPENIA ESTÁTICA A NO SER QUE SE SEÑALE LO CONTRARIO)
TRASTORNOS PRIMARIOS DE LA MIELOPOYESIS		
Neutropenia cíclica	AD *(ELANE)*	Oscilación periódica (ciclos de 21 días) de RAN
Neutropenia congénita grave	AD (sobre todo *ELANE*, también *GFI* y otros)	Riesgo de SMD/LMA
	AR *(G6PC3, HAX1)* (*HAX1* = síndrome de Kostmann)	*G6PC3:* anomalías cardíacas y urogenitales, angiectasias venosas; *HAX1:* anomalías neurológicas, riesgo de SMD/LMA
	Ligado al X *(WAS)*	Variante neutropénica de síndrome de Wiskott-Aldrich
TRASTORNOS DEL PROCESAMIENTO MOLECULAR		
Síndrome de Shwachman-Diamond	Defecto ribosómico: AR *(SBDS)*	Insuficiencia pancreática, disóstosis metafisaria, fracaso medular, SMD/LMA
Disqueratosis congénita	Defectos de la telomerasa: LX *(DKC1)*, AD *(TERC)*, AR *(TERT)*	Distrofia ungueal, leucoplaquia, dientes anómalos y con caries, hiperpigmentación reticulada de la piel, fracaso medular
TRASTORNOS DEL TRÁFICO VESICULAR		
Síndrome de Chédiak-Higashi	AR *(LYST)*	Albinismo parcial, gránulos gigantes en células mielocíticas, defecto en reserva de depósito plaquetario, alteración de la función citolítica espontánea, LHH
Síndrome de Griscelli, tipo II	AR *(RAB27a)*	Albinismo parcial, alteración de la función citolítica espontánea, deterioro neurológico, LHH
Síndrome de Cohen	AR *(COH1)*	Albinismo parcial, retinopatía pigmentaria, retraso del desarrollo, dismorfismo facial
Síndrome de Hermansky-Pudlak, tipo II	AR *(AP3P1)*	Neutropenia cíclica, albinismo parcial, LHH
Deficiencia de p14	Probable AR *(MAPBPIP)*	Albinismo parcial, reducción de linfocitos B y T
Defectos de VPS45	AR *(VPS45)*	Disfunción del neutrófilo, fibrosis medular, nefromegalia
TRASTORNOS DEL METABOLISMO		
Tesaurismosis, tipo 1b	AR *(G6PT1)*	Hepatomegalia, retraso del crecimiento, alteración de la motilidad del neutrófilo
Síndrome de Barth	LX *(TAZ1)*	Neutropenia episódica, miocardiopatía dilatada, aciduria metilglutacónica
Síndrome de Pearson	Mitocondrial (eliminaciones de ADN)	Neutropenia episódica, pancitopenia, defectos del páncreas exocrino, hígado y riñones
NEUTROPENIA EN TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA		
Inmunodeficiencia variable común	Familiar, esporádica *(TNFRSF13B)*	Hipogammaglobulinemia, otros defectos del sistema inmunitario
Déficit de IgA	Desconocido (desconocido o *TNFRSF13B*)	Reducción de IgA
Inmunodeficiencia combinada grave	AR, LX (múltiples locus)	Falta de funciones inmunitarias humoral y celular
Síndrome de hiper-IgM	LX *(HIGM1)*	Falta de IgG, IgM elevada, citopenia autoinmunitaria
Síndrome WHIM	AD *(CXCR4)*	Verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, mielocatexis
Hipoplasia de cartílago y pelo	AR *(RMKP)*	Linfopenia, enanismo con miembros cortos, condrodisplasia metafisaria, cabello escaso y fino
Displasia inmunoósea de Schimke	Probable AR *(SMARCAL1)*	Linfopenia, pancitopenia, displasia espondiloepifisaria, retraso del crecimiento, insuficiencia renal
Agammaglobulinemia ligada al X	BTK	Agammaglobulinemia, neutropenia en alrededor del 25%

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; BTK, tirosina-cinasa de Bruton; LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica; LMA, leucemia mielógena aguda; LX, ligado al X; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; SMD, mielodisplasia.

en los melanosomas que contribuyen al albinismo parcial, la función plaquetaria anómala y defectos inmunitarios que afectan no sólo al número de los neutrófilos sino también a la función de los neutrófilos, los linfocitos B, los linfocitos NK y los linfocitos T citotóxicos. Los síndromes comparten un riesgo elevado de linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) debido a defectos en los linfocitos T y NK.

El **síndrome de Chédiak-Higashi,** conocido por los gránulos citoplásmicos gigantes característicos en los neutrófilos, los monocitos y los linfocitos, es un trastorno de la función vesicular subcelular causado por mutaciones en el gen *LYST,* con gránulos gigantes resultantes en todas las células portadoras de gránulos. Los pacientes tienen una mayor proclividad a las infecciones, una diátesis hemorrágica leve, una neuropatía periférica progresiva y una predisposición a la LHH grave. El único tratamiento curativo es el trasplante de células madre hematopoyéticas.

El **síndrome de Griscelli del tipo II** también tiene neutropenia, albinismo parcial y un riesgo elevado de LHH, pero los granulocitos de la sangre periférica no muestran gránulos gigantes. Los pacientes tienen a menudo hipogammaglobulinemia. El trastorno se debe a mutaciones en *RAB27a,* que codifica una pequeña guanosina trifosfatasa que regula las vías secretorias de los gránulos. El único tratamiento curativo es el trasplante de células madre hematopoyéticas.

Trastornos del metabolismo. Las infecciones recidivantes con neutropenia son una característica distintiva de la **glucogenosis del tipo Ib.** Como en la glucogenosis de von Gierke clásica (GIa), el depósito de glucógeno en la GIb produce un aumento de tamaño masivo del hígado y un retraso de crecimiento acentuado (v. cap. 87.1). Las mutaciones en el transportador de la glucosa-6-fosfato 1, *G6PT1,* inhiben el transporte de la glucosa en la GIb, lo que altera la motilidad del neutrófilo y aumenta la apoptosis asociadas a la neutropenia y las infecciones bacterianas recidivantes. El **tratamiento** con filgrastim puede corregir la neutropenia pero no los defectos funcionales subyacentes en el neutrófilo.

Neutropenia en trastornos de la función inmunitaria. Los trastornos inmunitarios congénitos que tienen una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

neutropenia acentuada como manifestación clínica son la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, la inmunodeficiencia común variable, las inmunodeficiencias combinadas graves, el síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, el síndrome de la hipergammaglobulinemia M, el síndrome WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis) y varios síndromes por inmunodeficiencia más infrecuentes (v. tabla 131-6).

Trastornos sin clasificar. **La neutropenia benigna crónica** de la infancia constituye un grupo frecuente de trastornos caracterizados por una neutropenia leve a moderada que no lleva a un mayor riesgo de infecciones piógenas. A menudo se comunican remisiones espontáneas, aunque pudieran ser diagnósticos erróneos de NAI de la lactancia, en donde las remisiones se producen en la infancia. La neutropenia benigna crónica puede ser esporádica o hereditaria en una forma dominante o recesiva. Debido al riesgo relativamente bajo de infección grave, los pacientes no suelen precisar ninguna forma de tratamiento.

La **neutropenia crónica idiopática** se caracteriza por un inicio de la neutropenia pasados los 2 años de edad sin ninguna causa identificable. Los pacientes con un RAN <500/µl persistente pueden tener infecciones piógenas recidivantes que afectan a la piel, las mucosas, los pulmones o los ganglios linfáticos. El estudio de la médula ósea revela patrones variables de formación mielocítica con una detención que generalmente ocurre entre las formas de mielocito y de cayado. El diagnóstico se solapa con el de la neutropenia crónica o la NAI.

Tratamiento

El tratamiento de la neutropenia transitoria adquirida y asociada con neoplasias malignas, quimioterapia mielosupresora o quimioterapia inmunosupresora difiere de la neutropenia congénita o crónica. En la primera situación las infecciones vienen precedidas sólo por fiebre y la septicemia es una causa importante de muerte. El reconocimiento y tratamiento precoz de la infección pueden salvar la vida del paciente (v. cap. 178). El tratamiento de la neutropenia grave está dictado por las manifestaciones clínicas. Los pacientes con neutropenia benigna y sin signos de infecciones bacterianas repetidas ni gingivitis clínica no requieren tratamiento específico. Las infecciones superficiales en niños con neutropenia leve o moderada pueden tratarse con los antibióticos orales adecuados. Pero en los pacientes que tienen infecciones invasoras o graves debe iniciarse pronto un tratamiento intravenoso con antibióticos de amplio espectro.

El filgrastim administrado por vía subcutánea puede ser un tratamiento eficaz de la neutropenia crónica grave, incluidas la NCG, la neutropenia idiopática sintomática crónica y la neutropenia cíclica. El tratamiento provoca un aumento espectacular de los recuentos de neutrófilos, lo que da lugar a una atenuación llamativa de la infección y la inflamación. Las dosis van de 2-5 µg/kg/día en las neutropenias cíclica, idiopática y autoinmunitaria a 10-100 µg/kg/día en la NCG. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con filgrastim, pero son una tendencia a la aparición de esplenomegalia moderada, trombocitopenia y, en ocasiones, vasculitis; sólo los pacientes con NCG tienen riesgo de sufrir SMD/LMA.

Los pacientes con NCG o SSD que presentan SMD o LMA sólo responden al trasplante de células madre hematopoyéticas; la quimioterapia es ineficaz. El trasplante de células madre hematopoyéticas también es el tratamiento de elección de la anemia aplásica o de la LHH.

LINFOPENIA

La definición de **linfopenia,** como la de neutropenia, depende de la edad y puede deberse a causas adquiridas o hereditarias. El **recuento absoluto de linfocitos (RAL)** se determina multiplicando el recuento total de leucocitos por el porcentaje del total de linfocitos. En los niños menores de 12 meses, la linfopenia se define por un RAL <3.000 células/µl. En los niños mayores y en los adultos, un RAL <1.000 células/µl se considera una linfopenia. Aisladamente, la linfopenia leve a moderada suele ser un trastorno benigno. La linfopenia por sí misma no produce síntomas y a menudo sólo se detecta en la evaluación de otras enfermedades. No obstante, la linfopenia acentuada puede dar lugar a enfermedades muy graves, en particular infecciones víricas, micóticas y parasitarias recurrentes. Las subpoblaciones linfocíticas pueden medirse mediante citometría de flujo con múltiples parámetros, que utiliza un patrón de expresión de antígenos linfocíticos para cuantificar y clasificar a los linfocitos T, B y NK.

Tabla 131-7 Causas de linfopenia

ADQUIRIDAS	
Enfermedades infecciosas	SIDA, hepatitis, gripe, septicemia, tuberculosis, tifoidea
Iatrógénicas	Corticoides, quimioterapia citotóxica, dosis altas de PUVA, tratamiento inmunodepresor, radiación, drenaje del conducto torácico
Enfermedades sistémicas	Enfermedad de Hodgkin, lupus eritematoso, miastenia grave, enteropatía perdedora de proteínas, insuficiencia renal, sarcoidosis
Otras	Anemia aplásica, deficiencias dietéticas, lesión térmica
HEREDADAS	
Aplasia de células madre linfopoyéticas	Hipoplasia de cartílago y pelo, ataxia-telangiectasia, IDCG, timoma, síndrome de Wiskott-Aldrich

IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; PUVA, psoraleno y radiación ultravioleta A.

Linfopenia adquirida

La linfopenia aguda suele ser una consecuencia de una infección o es la forma iatrogénica de medicamentos y tratamientos linfotóxicos (tabla 131-7). Entre las causas microbianas están las infecciones por virus (p. ej., virus sincitial respiratorio, citomegalovirus, gripe, sarampión y hepatitis), por bacterias (p. ej., tuberculosis, fiebre tifoidea, histoplasmosis y brucelosis) y el paludismo. Los mecanismos que subyacen a la linfopenia asociada a las infecciones no se han aclarado completamente, pero probablemente abarcan la redistribución linfocítica y la apoptosis acelerada. Los corticoides son una causa frecuente de linfopenia inducida por fármacos, así como los fármacos inmunodepresores específicos de los linfocitos (p. ej., la globulina antilinfocítica, el alemtuzumab y el rituximab), los antineoplásicos y la radiación. En la mayoría de los casos las causas infecciosas e iatrogénicas de la linfopenia aguda son reversibles, aunque la recuperación completa de los linfocitos tras la quimioterapia y los fármacos inmunodepresores específicos de los linfocitos puede tardar desde varios meses a años. La linfopenia prolongada (tabla 131-7) puede deberse a una infección recurrente; infecciones persistentes, sobre todo por el VIH; malnutrición; pérdida mecánica de linfocitos por una enteropatía perdedora de proteínas o fugas en el conducto torácico; enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la sarcoidosis, la insuficiencia renal, el linfoma y la anemia aplásica.

Linfopenia hereditaria

Las inmunodeficiencias primarias y los síndromes por fracaso medular son las principales causas de linfopenia hereditaria en los niños (v. tabla 131-7). La inmunodeficiencia primaria puede deberse a un defecto cuantitativo acentuado, como en la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X y la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), o un defecto cualitativo o progresivo como en el síndrome de Wiskott-Aldrich y la inmunodeficiencia variable común. La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X se caracteriza por la práctica ausencia de linfocitos B maduros debido a una mutación en *BTK* que da lugar a una tirosinacinasa disfuncional. Las IDCG son un grupo heterogéneo desde el punto de vista génico caracterizado por anomalías en la timopoyesis y la maduración del linfocito T. En la mayoría de los estados se dispone de un cribado de los recién nacidos de las deficiencias graves de los linfocitos T por medio de un análisis de los círculos de escisión del receptor del linfocito T en una gota de sangre seca que permite la identificación y tratamiento rápidos de los lactantes con IDCG y otros trastornos del linfocito T. También pueden apreciarse defectos cuantitativos en los linfocitos en formas seleccionadas de fracaso medular hereditario como la disgenesia reticular, la NCG secundaria a una mutación de *GFI1* y la disqueratosis congénita.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Andersohn F, Konzen C, Garbe E: Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs, *Ann Intern Med* 146:657-665, 2007.

Boztug K, Klein C: Genetics and pathophysiology of severe congenital neutropenia syndromes unrelated to neutrophil elastase, *Hematol Oncol Clin North Am* 27:43-60, 2013.

Boztug K, Rosenberg PS, Dorda M, et al: Extended spectrum of human glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3 deficiency: novel genotypes and phenotypic variability in severe congenital neutropenia, *J Pediatr* 160:679-683, 2012.

Bruin M, Dassen A, Pajkrt D, et al: Primary autoimmune neutropenia in children: a study of neutrophil antibodies and clinical course, *Vox Sang* 88:52-59, 2005.

Clay ME, Schuller RM, Bachowski GJ: Granulocyte serology: current concepts and clinical significance, *Immunohematol* 26:11-21, 2010.

Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, et al: Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica), *Pediatr Blood Cancer* 57:10-17, 2011.

Hauk F, Klein C: Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 13:596-606, 2013.

Husain EH, Mullah-Ali A, Al-Sharidah S, et al: Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children, *Pediatr Infect Dis J* 31:575-577, 2012.

Makaryan V, Zeidler C, Bolyard AA, et al: Clinical outcomes for patients with neutropenia attributable to mutations in the gene for neutrophil elastase, *ELANE*, 2013.

Newburger PE, Dale DC: Evaluation and management of patients with isolated neutropenia, *Semin Hematol* 50(3):198-206, 2013.

Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, et al: Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy, *Br J Haematol* 150:196-199, 2010.

Sokolic R: Neutropenia in primary immunodeficiency, *Curr Opin Hematol* 20:55-65, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 132

Leucocitosis

Kelly J. Walkovich y Peter E. Newburger

La **leucocitosis** es una elevación del recuento total de leucocitos, o glóbulos blancos, 2 DE por encima de la media para una edad en particular (v. cap. 727). Para evaluar al paciente con leucocitosis es fundamental evaluar qué clase de leucocitos está elevada junto a la duración y extensión de la leucocitosis. En el capítulo 495 puede consultar una exposición de la elevación de los leucocitos debida a leucocitos inmaduros en las leucemias agudas y crónicas.

A un recuento de leucocitos que supera los 50.000/μl se le denomina **reacción leucemoide** debido a su similitud con algunas leucemias. Las reacciones leucemoides pueden se neutrofílicas y, al contrario de las verdaderas leucemias, sólo muestran pequeñas proporciones de células mielocíticas inmaduras, que consisten sobre todo en cayados, algunos metamielocitos y mielocitos, promielocitos y blastos cada vez más infrecuentes. El proceso suele asociarse a la septicemia y las infecciones bacterianas graves, como la shigelosis, salmonelosis y meningococemia.

A una proporción superior al 5% de neutrófilos inmaduros respecto a los maduros se la denomina **desviación izquierda** e indica una liberación rápida de células desde la médula ósea que consiste sobre todo en cayados, que habitualmente constituyen el 1-5% de los neutrófilos circulantes, o los metamielocitos y los mielocitos, que no suelen encontrarse en la circulación periférica. Los grados mayores de desviación izquierda con precursores de neutrófilos más inmaduros indican una infección bacteriana grave y pueden ser un signo ominoso de pérdida de la reserva medular de neutrófilos. Puede observarse una desviación izquierda acentuada en traumatismos, quemaduras, intervenciones quirúrgicas, hemólisis agudas o hemorragias.

Tabla 132-1 Causas de neutrofilia

TIPO	CAUSA	EJEMPLO
Adquirida aguda	Infecciones bacterianas	
	Cirugía	
	Estrés agudo	Quemaduras, cetoacidosis diabética, golpe de calor, rebote tras neutropenia, ejercicio
	Fármacos	Corticoides, epinefrina, factores de crecimiento hematopoyéticos, litio
Adquirida crónica	Inflamación crónica	Enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, vasculitis
	Infección persistente	Tuberculosis
	Estrés persistente	Pérdida crónica de sangre, hipoxia, anemia falciforme y otras anemias hemolíticas crónicas
	Fármacos	Corticoides, litio; pocas veces ranitidina, quinidina
	Otras	Tras esplenectomía, tumores, enfermedad de Hodgkin
Vitalicia	Asplenia congénita	
	Trastornos hereditarios	Urticaria familiar por frío, neutrofilia hereditaria, deficiencias de la adhesión del leucocito, síndromes con fiebre periódica

NEUTROFILIA

La neutrofilia es un aumento del número total de neutrófilos sanguíneos 2 DE por encima de la media para la edad (v. cap. 727). Los recuentos elevados de neutrófilos representan alteraciones del equilibrio normal existente entre la producción, la salida de los compartimentos medulares a la circulación y la destrucción de los neutrófilos. La neutrofilia puede ser aislada o combinarse con una mayor movilización desde el compartimento de almacenamiento de la médula ósea hacia el **grupo circulante** o desde el **grupo marginal** de la sangre periférica, con una salida alterada de los neutrófilos a los tejidos o por una expansión del grupo circulante de neutrófilos secundaria a un aumento de la granulopoyesis. Los mielocitos no se liberan a la sangre sino en circunstancias extremas.

Neutrofilia adquirida aguda

La neutrofilia suele ser un hallazgo secundario asociado a la inflamación, la infección, las lesiones o el estrés (tabla 132-1). Las infecciones bacterianas agudas o crónicas, los traumatismos y la cirugía se encuentran entre las causas más frecuentes que se ven en la práctica clínica. La neutrofilia también puede asociarse a golpe de calor, quemaduras, cetoacidosis diabética o cualquier otro estrés agudo. Los fármacos que se asocian habitualmente con la neutrofilia son epinefrina, corticoides y factores de crecimiento recombinantes, como el factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano (G-CSF; filgrastim) y el factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos recombinante humano.

La epinefrina provoca la liberación a la circulación de un grupo secuestrado de neutrófilos que en general se marginan a lo largo del endotelio vascular. Los corticoides aceleran la liberación de los neutrófilos y cayados a partir de un gran grupo de almacén dentro de la médula ósea y reducen la migración de los neutrófilos desde la circulación a los tejidos. La neutrofilia aguda en respuesta de la inflamación y las infecciones se debe a una liberación de neutrófilos del grupo de almacén medular. El grupo de neutrófilos medulares posmitóticos es alrededor de 10 veces mayor que el grupo de neutrófilos sanguíneos, y aproximadamente la mitad de estas células son cayados y neutrófilos segmentados. En los trastornos de la producción de neutrófilos, como los asociados con neoplasias malignas y quimioterapia del cáncer, se puede reducir el tamaño de este grupo y alterarse la capacidad para producir neutrofilia. La exposición de la sangre a sustancias extrañas, como la membrana de hemodiálisis, activa el sistema del complemento y provoca neutropenia transitoria seguida de neutrofilia debido a la liberación de neutrófilos desde la médula ósea. El G-CSF y los factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos provocan una neutrofilia aguda y crónica al movilizar células del grupo medular y estimular la producción de neutrófilos.

Neutrofilia adquirida crónica

La neutrofilia adquirida crónica suele asociarse a una estimulación continuada de la producción de neutrófilos debido a reacciones inflamatorias persistentes o infecciones crónicas (p. ej., tuberculosis), vasculitis, estados posteriores a la esplenectomía, enfermedad de Hodgkin, leucemia mieloide crónica, hemorragias crónicas y administración prolongada de corticoides (v. tabla 132-1). La neutrofilia crónica puede aparecer después de una expansión de la producción celular secundaria a la estimulación de las divisiones celulares dentro del grupo de precursores mitóticos, que consta de promielocitos y mielocitos. Posteriormente, aumenta el tamaño del grupo posmitótico. Estos cambios acrecientan el grupo de reserva medular, que puede liberar neutrófilos a la circulación con rapidez. La producción de neutrófilos aumenta mucho gracias a los factores de crecimiento hematopoyéticos exógenos, como G-CSF, con una respuesta máxima que tiene lugar, al menos, 1 semana después de su administración.

Neutrofilia vitalicia

Las asplenias congénita o la adquirida se asocian a una neutrofilia vitalicia. Los trastornos genéticos infrecuentes que presentan neutrofilia son los trastornos en la función como la deficiencia de la adhesión del leucocito y la mutación de Rac2 (v. cap. 124) y trastornos sistémicos como la urticaria familiar por frío, los síndromes con fiebre periódica y las enfermedades mieloproliferativas familiares (v. tabla 132-1). Se han descrito dos familias con una forma autosómica dominante de neutrofilia hereditaria, una debida a una mutación activadora del gen del receptor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 132-2 Causas de monocitosis

CAUSA	EJEMPLO
Infecciones	
Infecciones bacterianas	Brucelosis, endocarditis bacteriana subaguda, sífilis, tuberculosis tifoidea
Infecciones no bacterianas	Infecciones micóticas, kala-azar, paludismo, rickettsiosis exantemática, tifus
Trastornos hematológicos	Neutropenias congénitas y adquiridas, anemias hemolíticas
Enfermedades malignas	Leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia mielomonocítica juvenil, enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos, preleucemia
Enfermedades inflamatorias crónicas	Enfermedad inflamatoria intestinal, poliarteritis nudosa, artritis reumatoide, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico
Miscelánea	Cirrosis, reacciones a fármacos, tras esplenectomía, recuperación de supresión medular

para el G-CSF que lleva a una mayor proliferación de precursores de los neutrófilos y un mayor riesgo de síndrome mielodisplásico.

La evaluación de una neutrofilia persistente requiere una anamnesis cuidadosa, una exploración física y pruebas complementarias para buscar trastornos infecciosos, inflamatorios y neoplásicos. La puntuación de fosfatasa alcalina de los neutrófilos circulantes puede ser útil para diferenciar la leucemia mielógena crónica, donde el valor es siempre cercano a cero, de la neutrofilia reactiva secundaria, en la cual se encuentran cifras normales o elevadas.

MONOCITOSIS

El recuento absoluto de monocitos sanguíneos varía con la edad, y esto debe considerarse al evaluar una monocitosis. Dada la función de los monocitos en la presentación del antígeno y la secreción de citocinas y como efectores en la ingestión de microorganismos invasores, no es sorprendente que muchos trastornos clínicos provoquen monocitosis (tabla 132-2). Este trastorno suele ser más frecuente en pacientes que se recuperan de una quimioterapia mielosupresora y anuncia la normalización de recuento de neutrófilos. La monocitosis es, en ocasiones, un signo de infección aguda bacteriana, vírica, protozoaria o por rickettsias y también puede aparecer en algunas formas de neutropenia crónica y tras una esplenectomía. Los trastornos inflamatorios crónicos pueden estimular una monocitosis mantenida, como la preleucemia, la leucemia mielógena crónica, los linfomas y, en ocasiones, la enfermedad de Hodgkin.

Linfocitosis

La causa más frecuente de linfocitosis es una enfermedad vírica aguda, que forma parte de la respuesta normal de linfocitos T a la infección. En la mononucleosis infecciosa, los linfocitos B están infectados por el virus de Epstein-Barr y los linfocitos T reaccionan a los antígenos víricos presentes en los linfocitos B; esto provoca **linfocitos atípicos,** con su característica morfología vacuolada y grande. Otras infecciones víricas que se asocian habitualmente a la linfocitosis son la producida por los citomegalovirus y la hepatitis vírica. Las infecciones bacterianas crónicas, como la tuberculosis y la brucelosis, pueden provocar una linfocitosis mantenida. La tos ferina se acompaña de linfocitosis acentuada en aproximadamente el 25% de los lactantes infectados antes de los 6 meses de edad. La tirotoxicosis y la enfermedad de Addison son trastornos endocrinos que se asocian a linfocitosis. Una linfocitosis persistente o pronunciada sugiere leucemia linfocítica aguda.

Basofilia

La basofilia se define como un recuento de basófilos $\geq$120 células/μl. Es un signo inespecífico de una gran variedad de trastornos y normalmente tiene escasa importancia diagnóstica. La basofilia se encuentra presente casi siempre en las reacciones de hipersensibilidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 4

El sistema del complemento

Capítulo 133

El sistema del complemento

Richard B. Johnston Jr.

Al complemento (C) se le definió originalmente como el principio complementario termolábil e inespecífico necesario junto con los anticuerpos específicos para lisar las bacterias. Los primeros 4 componentes se enumeraron en el orden en el que se descubrieron y ahora se conocen como la vía clásica. Por desgracia, los componentes se fijan a los inmunocomplejos en un orden diferente, C1423. Más allá de este confuso comienzo, el complemento aparece como un sistema lógico, exquisitamente equilibrado y de gran influencia que resulta fundamental para la expresión clínica de la defensa del huésped y la inflamación. Además, apareció muy pronto en la evolución y a medida que ha evolucionado junto a otros sistemas fisiológicos ha adquirido la capacidad de realizar funciones situadas más allá de la defensa del anfitrión. Entre ellas, promueve la eliminación fagocítica de células corporales muertas, restos moleculares y de sinapsis durante la formación del encéfalo. Pero también puede ser lesivo y se le ha implicado en más de 30 enfermedades.

El sistema de complemento, un componente esencial de la inmunidad innata, puede conceptualizarse ampliamente como las **vías clásica,** de la **lectina** y **alternativa,** que interactúan y dependen entre sí para su actividad completa; el **complejo de ataque de la membrana (C5b6789),** que forma la actividad de cualquiera de las vías; **receptores** de membrana celular que se unen a los componentes de complemento o a sus fragmentos para mediar la actividad del complemento, y una gran serie de proteínas reguladoras séricas y membranarias (tabla 133-1 y fig. 133-1). Los componentes circulantes y reguladores componen juntos aproximadamente el 15% de la fracción de globulinas y el 4% de todas las proteínas del suero. Las concentraciones normales de los componentes del complemento sérico varían con la edad (v. cap. 727); los recién nacidos tienen deficiencias leves o moderadas de todos los componentes.

Tabla 133-1 Constituyentes del sistema del complemento

COMPONENTES SÉRICOS QUE CONSTITUYEN EL NÚCLEO DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO
Vía clásica: C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3
Vía alternativa: factor B, factor D
Vía de la lectina: lectina ligadora de manosa (MBL), ficolinas 1, 2, 3, serina-proteasas asociadas a MBL (MASP) 1, 2 y 3
Complejo de ataque de la membrana: C5, C6, C7, C8, C9
Proteínas reguladoras potenciadoras: properdina
Proteínas reguladoras reductoras: inhibidor del C1 (C1 INH), proteína ligadora de C4 (C4-bp), factor H, factor I, vitronectina, clusterina, carboxipeptidasa N (inactivadora de anafilotoxina)
PROTEÍNAS REGULADORAS DE LA MEMBRANA
CR1 (CD35), proteína cofactor de membrana (MCP; CD46), factor acelerador de la degradación (DAF, CD55), CD59 (inhibidor de membrana de la lisis reactiva; protectina)
RECEPTORES DE MEMBRANA
CR1 (CD35), CR2 (CD21), CR3 (CD11b/CD18), CR4 (CD11c/CD18), receptor para C3a, receptor para C5a, receptores para C1q, receptor para el complemento de la superfamilia de las inmunoglobulinas (CRIg)

booksmedicos.org

Bibliografía

Cerny J, Rosmarin AG: Why does my patient have leukocytosis? *Hematol Oncol Clin North Am* 26:303-319, 2012.

Summers C, Rankin SM, Condliffe AM, et al: Neutrophil kinetics in health and disease, *Trends Immunol* 31:318-324, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Después de C1423, la nomenclatura de complemento es lógica y sigue sólo unas pocas reglas. Los fragmentos de los componentes que surgen de la escisión de otros componentes que actúan como enzimas se designan con letras minúsculas (a, b, c, d, e); con la excepción de los fragmentos de C2, el fragmento más pequeño que se libera en los líquidos vecinos se designa con la letra minúscula *a,* y la parte principal de la molécula, unida a otros componentes o a alguna parte del inmunocomplejo, se designa con la letra *b* (p. ej., C3a y C3b). A los componentes de la vía alternativa, B y D, se les asignan letras mayúsculas, como a las proteínas de control I y H, que inhiben a las dos vías. C3, y principalmente su fragmento principal C3b, es un componente de las vías clásica y alternativa.

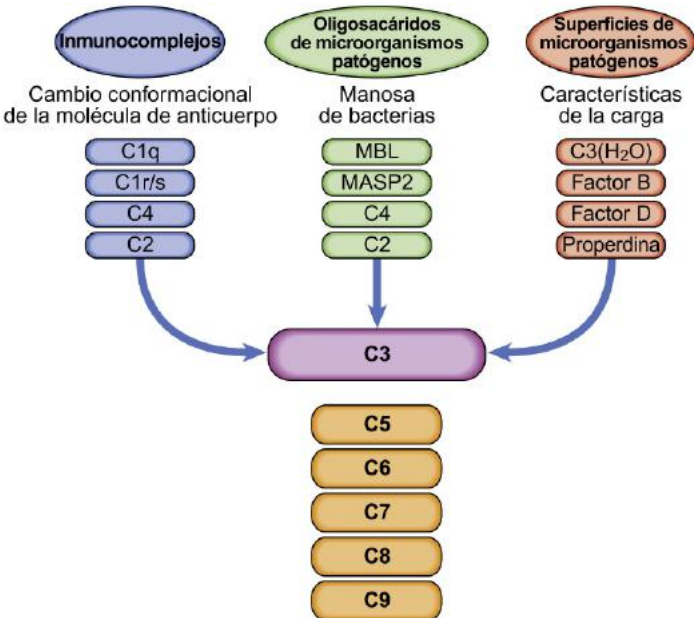

Figura 133-1 La cascada del complemento. A la vía clásica la activan principalmente los anticuerpos mientras que a las vías de la lectina ligadora de manosa y alternativa las activan directamente los microorganismos patógenos. En cada caso el brazo de la activación conduce a la escisión del C3. *(De Leung DYM, editor:* Pediatric allergy principles and practice, *2.ª ed., Filadelfia, 2010, WB Saunders, fig. 11-1, pág. 121.)*

El complemento es un sistema de proteínas que interaccionan entre sí. Las funciones biológicas del sistema dependen de las interacciones de los componentes individuales, lo que se produce en forma de cascada. La activación de cada componente, excepto el primero, depende de la activación del componente o componentes previos en la secuencia. Las interacciones se producen a lo largo de tres vías (fig. 133-2): la **vía clásica,** en el orden del antígeno-anticuerpo-C142356789; la **vía de la lectina** (ligadora de glúcidos), en el orden glúcido microbiano-lectina (lectina ligadora de manosa [MBL] o ficolina)-proteasa de serina asociada a MBL-C42356789; y la **vía alternativa,** en el orden activador-C3bBD-C356789. El anticuerpo acelera la activación de la vía alternativa, pero la activación puede tener lugar sobre superficies adecuadas sin anticuerpos. Las vías clásica y alternativa interaccionan entre sí a través de su capacidad para activar C3.

La activación de los primeros componentes de complemento (C1423) genera una serie de enzimas activas, C1, C42 y C423, en la superficie de los inmunocomplejos o de la célula subyacente. Estas enzimas escinden y activan el siguiente componente en la secuencia. Por el contrario, la interacción entre C5b, C6, C7, C8 y C9 no es enzimática, y depende de cambios de la configuración molecular.

VÍAS CLÁSICA Y DE LA LECTINA

La secuencia de la vía clásica comienza con la fijación de C1, por medio de C1q, al Fc, la parte que no se une al antígeno de la molécula de anticuerpo tras la interacción antígeno-anticuerpo. El tricomplejo C1 cambia su configuración y el subcomponente C1s se convierte en una enzima activa, la esterasa C1. Ciertas bacterias, *Mycoplasma,* virus ARN y el componente lipídico A de la endotoxina bacteriana pueden activar el C1q directamente y desencadenar la cascada completa.

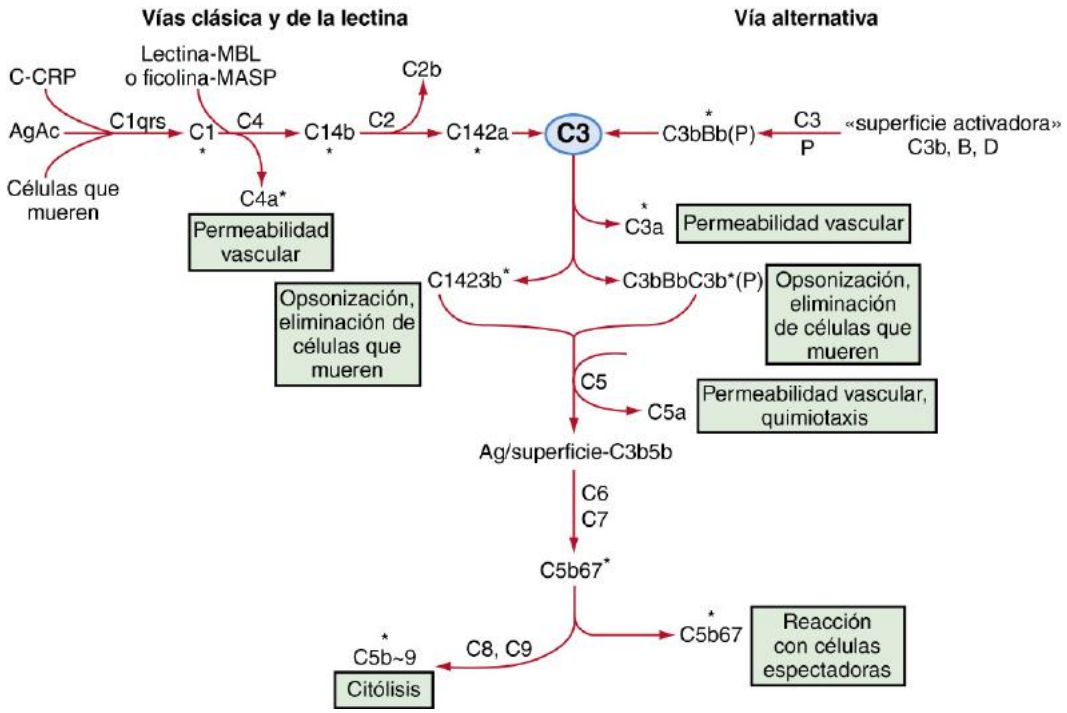

Figura 133-2 Secuencia de activación de los componentes de las vías clásica y de la lectina del complemento e interacción con la vía alternativa. La activación del C3 es el objetivo esencial. Las actividades funcionales generadas durante la activación están dentro de recuadros. Los múltiples lugares en los que las proteínas reguladoras (no mostradas) actúan están indicados con *asteriscos,* lo que subraya el delicado equilibrio entre la acción y el control en este sistema que es esencial para la defensa del anfitrión aunque capaz de dañar profundamente sus tejidos. *Ac,* anticuerpo (sólo clase IgG o IgM); *Ag,* antígeno (bacteria, virus, tumor o célula tisular); *B, D, I, P,* factores B, D, I y properdina; *C-CRP,* proteína reactiva con glúcido-glúcido; *C4-bp,* proteína ligadora de C4; *MASP,* serina-proteasa asociada a MBL; *MBL,* lectina ligadora de manosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Como parte de la respuesta inmunitaria, los anticuerpos «naturales» reactivos y la proteína C reactiva, que reacciona con el glúcido C de los microorganismos y las células muertas, puede sustituir al anticuerpo específico en la fijación de C1q e iniciar la reacción de toda la secuencia. Otras sustancias endógenas, como los cristales de ácido úrico, los depósitos amiloides, el ADN y componentes de células dañadas, como las ampollas apoptósicas y las membranas mitocondriales, pueden activar el C1q directamente. Pero en este caso el complejo ligando-C1q interactúa fuertemente con los inhibidores proteína ligadora de C4 y factor H, lo que permite cierta opsonización mediada por C3 y fagocitosis pero limita la respuesta inflamatoria completa que suelen activar los microbios. El C1q sintetizado en el encéfalo y en la retina posibilita la poda de sinapsis dependiente del complemento que es esencial para el desarrollo normal del sistema nervioso.

Hay 4 moléculas de reconocimiento en la vía de la lectina: la MBL y las ficolinas 1, 2 y 3. La MBL es el prototipo de la familia de colectinas, unas proteínas que se unen a los carbohidratos (lectinas), que según se cree forman parte importante de la inmunidad inespecífica innata; su estructura es homóloga a la de C1q. Estas lectinas, asociadas a proteasas de serina a su vez asociadas a MBL 1, 2 y 3 (MASP 1, 2 y 3), pueden unirse a la manosa, el ácido lipoteicoico y otros glúcidos de la superficie de bacterias, hongos, parásitos y virus. Las MASP funcionan entonces como C1s para escindir C4 y C2 y activar la cascada del complemento. El péptido C4a tiene una débil actividad de «anafilotoxina» y reacciona con los mastocitos para liberar los mediadores químicos de la hipersensibilidad inmediata, incluida la histamina. C3a y C5a, liberadas después en la secuencia, son anafilotoxinas más potentes y C5a es también un importante factor quimiotáctico. La fijación de C4b al complejo permite que se adhieran los neutrófilos, macrófagos, linfocitos B, las células dendríticas y los hematíes. MASP-2 puede activar la coagulación al generar trombina a partir de la protrombina, lo que podría impedir la diseminación microbiana.

La escisión de C3 y la generación de C3b es el siguiente paso de la secuencia. La concentración sérica de C3 es la más alta de cualquier proteína del complemento y su activación constituye el paso más importante en cuanto a su actividad biológica. La escisión de C3 puede conseguirse mediante la **convertasa de C3** de la vía clásica, el C142 o el C3bBb de la vía alternativa. Una vez fijado C3b a un complejo o una célula muerta o que se está muriendo de la célula del anfitrión, puede unirse a células con receptores para el C3b (receptor 1 del complemento [CR1]), incluidos los linfocitos B, los hematíes y las células fagocíticas (neutrófilos, monocitos y macrófagos). La **fagocitosis** eficiente de la mayoría de los microorganismos, especialmente la producida por los neutrófilos, requiere la unión de C3 al microorganismo. Las infecciones piógenas graves que, por lo común, se producen en pacientes con deficiencia de C3 indican que la fagocitosis en vivo también es ineficaz sin C3. La actividad biológica de C3b está controlada mediante su escisión por parte del **factor I** a iC3b, que favorece la fagocitosis al unirse al **receptor de iC3b (CR3)** presente en los fagocitos. La degradación adicional de iC3b por el factor I y proteasas da lugar a C3dg y después a C3d; C3d se une a CR2 en los linfocitos B y sirve así como coestimulador de la activación del linfocito B inducida por el antígeno.

VÍA ALTERNATIVA

La vía alternativa puede activarse mediante el C3b generado a través de la vía clásica o proteasas de los neutrófilos o del sistema de la coagulación. También puede activarse por una forma de C3 creada por una reacción espontánea y de baja intensidad de C3 sin escindir con una molécula de agua, una «reacción continua y ligera» que se produce constantemente en el plasma. Una vez formado, C3b o el C3 hidrolizado pueden unirse casi a cualquier célula o al factor B. Este factor unido a C3b en el plasma o una superficie puede ser escindido a Bb por el factor proteasa D. El complejo C3bBb se convierte en una convertasa eficiente de C3, que genera más C3b a través de un asa de amplificación. La properdina puede unirse a C3bBb, lo que aumenta la estabilidad de la enzima y la protege de la inactivación por los factores I y H, que modulan el asa y la vía.

Ciertas «superficies activadoras» favorecen la activación de la vía alternativa si C3b se fija a ellas, como el ácido teicoico o la endotoxina bacteriana, las células infectadas por virus, los complejos antígeno-inmunoglobulina A y las derivaciones cardiopulmonares y las membranas de diálisis renal. Estas superficies actúan protegiendo a la enzima C3bBb del control ejercido por los factores I y H. La membrana de los hematíes de conejo es una de estas superficies que sirve de base para un análisis de la actividad de la vía alternativa del suero. El ácido siálico en la superficie de los microorganismos o las células evita la formación de una convertasa de C3 de la vía alternativa eficaz favoreciendo la actividad de los factores I y H. No obstante, se puede producir una activación significativa de C3 a través de la vía alternativa, y las actividades biológicas resultantes son cualitativamente las mismas que las conseguidas mediante la activación a través de C142 (v. fig. 132-2).

COMPLEJO DE ATAQUE DE LA MEMBRANA

La secuencia que lleva a la citólisis comienza con la unión de C5b a la enzima activadora de C5 de la vía clásica, C4b2a3b, o de la vía alternativa, C3bBb3b. El C6 se une al C5 sin que haya escisión y estabiliza al fragmento C5b activado. El complejo C5b6 se disocia entonces de C423 y reacciona con C7. Los complejos C5b67 deben unirse pronto a la membrana progenitora o una célula vecina para no perder su actividad. Después se une C8 y el complejo C5b678 favorece la adición de múltiples moléculas de C9. El polímero C9, de al menos 3 a 6 moléculas, forma un conducto transmembranario y se produce la lisis.

MECANISMOS DE CONTROL

Sin un mecanismo de control que actúe en múltiples puntos no existiría un sistema de complemento eficaz, y un consumo libre de componentes generaría una lesión grave y potencialmente mortal del huésped. En el primer paso, el inhibidor de C1 (C1 INH) inhibe la actividad enzimática de C1r y C1s y, de este modo, la escisión de C4 y de C2. El C1 INH también inhibe MAPS-2, los factores XIa y XIIa del sistema de la coagulación y la calicreína del sistema de contacto. El C2 activado tiene una semivida corta y esta inestabilidad relativa limita la vida eficaz de C42 y de C423. La enzima de la vía alternativa que activa C3, C3bBb, también tiene una semivida corta, que puede prolongarse mediante la unión de la properdina (P) al complejo enzimático. P también puede unirse directamente a los microbios y promover el ensamblaje de la convertasa del C3 de la vía alternativa.

El suero contiene la enzima carboxipeptidasa N, que escinde la arginina N terminal de C4a, C3a y C5a, lo que limita su actividad biológica. El factor I inactiva C4b y C3b; el factor H acelera la inactivación de C3b por I, y un factor análogo, la proteína de unión a C4 (C4-bp), acelera la escisión de C4b por el factor I. Tres constituyentes proteicos de las membranas celulares, CR1, la proteína cofactor de membrana (MCP) y el factor acelerador de la degradación (DAF), favorecen la ruptura de las convertasas C3 y C5 ensambladas en esas membranas. Otra proteína asociada a la membrana celular, CD59, puede unirse a C8 o a C8 y C9 e interferir así con la inserción del complejo de ataque de la membrana (C5b6789). Las proteínas séricas vitronectina y clusterina pueden inhibir la unión de C5b67 a las membranas celulares, la unión de C8 a C9 en un complejo de ataque de membrana completo o interferir de otra manera con la formación de este complejo. La vitronectina también promueve la captación por el macrófago de neutrófilos que se están muriendo. Los genes de las proteínas reguladoras factor H, C4-bp, MCP, DAF, CR1 y CR2 se agrupan en el cromosoma 1.

PARTICIPACIÓN EN LA DEFENSA DEL HUÉSPED

La neutralización de virus por anticuerpos puede verse favorecida por C1 y C4, y todavía más por la fijación adicional de C3b a través de las vías clásica o alternativa. Por tanto, el complemento puede ser particularmente importante en las primeras fases de la infección vírica cuando los anticuerpos son limitados. Los anticuerpos y la secuencia completa del complemento también pueden eliminar la capacidad infecciosa de, al menos, algunos virus produciendo «agujeros» del complemento típicos, como se ve mediante microscopia electrónica. La fijación de C1q puede opsonizar (favorecer la fagocitosis) a través de su unión al receptor del C1q.

C4a, C3a y C5a pueden unirse a los mastocitos y así desencadenar la liberación de histamina y otros mediadores, lo que provoca la vasodilatación, la tumefacción y el enrojecimiento de la inflamación. C5a puede aumentar la fagocitosis por el macrófago de partículas opsonizadas con C3b e inducir a que los macrófagos liberen las citocinas factor de necrosis tumoral e interleucina 1. C5a es un factor quimiotáctico importante para los neutrófilos, monocitos y eosinófilos, que pueden fagocitar de forma

booksmedicos.org

eficaz los microorganismos opsonizados con C3b o C3b escindido (iC3b). La inactivación adicional de C3b, unido a la célula mediante escisión de C3d y C3dg, elimina su actividad opsonizadora, pero todavía puede unirse a los linfocitos B. La fijación de C3b a una célula diana puede aumentar su lisis por los linfocitos citolíticos espontáneos o los macrófagos.

Los inmunocomplejos insolubles pueden solubilizarse si se unen a C3b, aparentemente porque C3b rompe el enrejado ordenado antígeno-anticuerpo. La unión de C3b a un complejo también permite que éste se adhiera a receptores de C3 (CR1) situados en los hematíes, que después transportan los complejos a los macrófagos hepáticos y esplénicos para su eliminación. Este fenómeno explica al menos en parte la enfermedad por inmunocomplejos que se encuentra en los pacientes que carecen de C1, C4, C2 o C3.

El sistema del complemento sirve para unir los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. C4b o C3b unido a inmunocomplejos favorece su unión a los macrófagos, células dendríticas y linfocitos B presentadores de antígeno. La unión del antígeno a C3d permite su unión a CR2 en los linfocitos B, lo que reduce mucho la cantidad de antígenos necesarios para desencadenar una respuesta de anticuerpos.

La neutralización de la endotoxina en el laboratorio y la protección de sus efectos mortales en animales experimentales requieren C1-INH y los componentes de acción tardíos del complemento, al menos desde C6. Finalmente, la activación de toda la secuencia de complemento puede provocar la lisis de células infectadas por virus, células tumorales y de la mayoría de los tipos de microorganismos. No parece que la actividad bactericida del complemento sea importante para la defensa del huésped, excepto en las infecciones por *Neisseria* en pacientes que carecen de los últimos componentes del complemento (v. cap. 134).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **134**

Trastornos del sistema del complemento

134.1 Evaluación del sistema del complemento

Richard B. Johnston Jr.

Estudiar la **actividad hemolítica total de complemento (CH_{50})** constituye una prueba de detección selectiva de la mayoría de las enfermedades frecuentes del sistema del complemento. Un resultado normal en este análisis depende de la capacidad de los 11 componentes de la vía clásica y del complejo de ataque de membrana de interactuar y lisar hematíes de cordero cubiertos de anticuerpos. El objetivo es encontrar la dilución del suero que lise el 50% de las células. En los **déficits congénitos** de C1 a C8 el valor CH_{50} es 0 o cercano a 0; en el déficit de C9 el valor es aproximadamente la mitad de lo normal. El valor en los déficits adquiridos varía según el tipo y gravedad del trastorno subyacente. Este análisis no detecta déficit de la lectina ligadora de manosa (MBL), los factores D o B de la vía alternativa ni de la properdina (fig. 134-1). Los déficits del factor I o H permiten el consumo de C3, con una reducción parcial del valor de CH_{50}. Cuando se deja en reposo sangre coagulada o suero o se calienta la actividad de CH_{50} comienza a declinar, lo que da lugar a valores falsamente negativos, pero no de cero. Es importante separar el suero y congelarlo a −70°C no más de 1 hora después de extraer la sangre.

En el **angioedema hereditario** la depresión de C4 y C2 durante un ataque reduce significativamente el CH_{50}. Lo habitual es que el C4 esté bajo y el C3 normal o levemente reducido. Las concentraciones del inhibidor proteínico de C1 serán normales en el 15% de los casos; pero el C1 actúa como una esterasa y el diagnóstico específico puede establecerse demostrando una menor capacidad del suero del paciente de hidrolizar ésteres sintéticos.

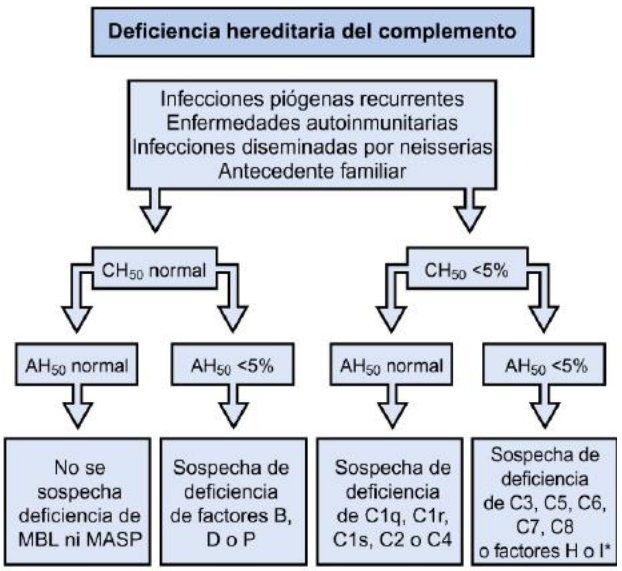

Figura 134-1 Gráfico de flujo de la evaluación de las deficiencias hereditarias del complemento usando análisis de cribado hemolíticos de las vías clásica (CH_{50}) y alternativa (AH_{50}). En ambos análisis es necesaria la activación completa de la vía incluido el complejo de ataque de la membrana (MAC) para la lisis. *(Modificada de Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT y cols., editores:* Clinical immunology: principles and practice, *4.ª ed., Filadelfia, 2012, WB Saunders,* fig. 20-8, *pág. 262.)*

Una reducción en la concentración sérica de C4 y C3 indica la activación de la **vía clásica** por inmunocomplejos. Una reducción del C3 y un C4 normal indican una activación de la **vía alternativa.** Esa diferencia es particularmente útil para distinguir la nefritis secundaria al depósito de inmunocomplejos de la causada por NeF (factor nefrítico). En este último trastorno y en el déficit del factor I o H se consume el factor B y la concentración sérica de C3 es baja. La actividad de la vía alternativa puede medirse con un análisis hemolítico relativamente simple y reproducible que depende de la capacidad de los hematíes de conejo de servir como superficie activadora (permisiva) y objetivo para la actividad de la vía alternativa. Este análisis **(AH_{50})** detecta déficit de properdina, factor D y factor B. Pueden utilizarse métodos inmunoquímicos para cuantificar componentes individuales de las 3 vías, guiados por los resultados de los análisis de cribado hemolíticos. Es posible analizar los genes que codifican la mayoría de los componentes.

Debe considerarse la posibilidad de un defecto en la función del complemento en un paciente con angioedema recidivante, enfermedades autoinmunitarias (especialmente el lupus eritematoso sistémico [LES]), nefritis crónica, síndrome hemolítico urémico o lipodistrofia parcial, o con infecciones piógenas recidivantes, infecciones gonocócicas o meningocócicas diseminadas, o un segundo episodio de bacteriemia a cualquier edad. A un adolescente o joven previamente bien con una meningitis meningocócica causada por un serotipo infrecuente (no A, B ni C) debe realizársele un estudio de cribado de un componente tardío o de una deficiencia de la vía alternativa con los análisis CH_{50} y AH_{50}.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

134.2 Déficits génicos de los componentes del complemento

Richard B. Johnston Jr.

Las deficiencias congénitas de los 11 componentes de las vías de ataque de membrana y clásica y del factor D y de la properdina de la vía alternativa se describen en la tabla 134-1. Todos los componentes de las vías clásica y alternativa, excepto la properdina, se heredan mediante rasgos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Leslie M: The new view of complement, *Science* 337:1034-1037, 2012.

Murphy K, editor: The complement system and innate immunity. In *Janeway's immunobiology*, ed 8, New York, 2012, Garland Science, pp 48-73.

Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, et al: Complement–a key system for immune surveillance and homeostasis, *Nat Immunol* 11:785-797, 2010.

Sjoberg AP, Trouw LA, Blom AM: Complement activation and inhibition: a delicate balance, *Trends Immunol* 30:83-90, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Giclas PC: Evaluation of complement activation and its clinical relevance. In Detrick B, Hamilton RG, Folds JD, editors: *Manual of molecular and clinical laboratory immunology*, ed 7, Washington, DC, 2006, ASM Press, pp 115-117.

booksmedicos.org

Tabla 134-1 Deficiencias génicas de los componentes plasmáticos del complemento y hallazgos clínicos asociados

COMPONENTE DEFICIENTE	INFECCIÓN*			ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA/ POR INMUNOCOMPLEJOS*		
	MUY FRECUENTE	FRECUENTE	OCASIONAL	MUY FRECUENTE	FRECUENTE	OCASIONAL
VÍA CLÁSICA						
C1q			Neumococo B/M, otros piógenos	LES	GN	VD/LED
C1r, C1s, C1rs		Otros piógenos	Neumococo B/M, DGI	LES	Otras EA	GN
C4		Otros piógenos		LES	GN, otras EA	
C2		Otros piógenos, neumococo B/M, meningococo M			LES, GN, VD/LED, otras EA	
C3	Otros piógenos	Neumococo B/M, meningococo M			GN, VD/LED	LES, otras EA
C5	Meningococo M	DGI	Otros piógenos			LES, GN
C6	Meningococo M	DGI	Otros piógenos			LES, GN, otras EA
C7	Meningococo M		DGI, otros piógenos		LES, otras EA	
C8	Meningococo M	DGI	Otros piógenos			LES, GN
C9		Meningococo M				
VÍA DE LA LECTINA						
MBL			Otros piógenos, hongos, VIH			LES
MASP-2			Neumonía neumocócica			LES
Ficolina 3			Otros piógenos			
VÍA ALTERNATIVA						
Factor D	IGD, meningococo M, otros piógenos					
PROTEÍNAS DE CONTROL						
C1 INH	Angioedema hereditario†					LES
Factor I	Otros piógenos, meningococo M	Neumococos B/M				
Factor H		Meningococo B/M	Otros piógenos		GN, SHUa	LES
Properdina		Meningococo M	Neumococo B/M, otros piógenos		VD/LED	
Proteína ligadora de C4						Otras EA

*Una observación se consideró «muy frecuente» si ocurrió en el 50% o más de los casos publicados, «frecuente» si se comunicó en aproximadamente el 5-50% de los casos y «ocasional» si se presentó en uno o dos casos o menos del 5% de las deficiencias más frecuentes.

†El angioedema hereditario no suele asociarse a infecciones ni autoinmunidad.

B/M, bacteriemia o meningitis; GN, glomerulonefritis en varias formas, a menudo membranoproliferativa; IGD, infección gonocócica diseminada; LES, lupus eritematoso sistémico típico o un síndrome similar al LES sin hallazgos serológicos característicos; M, meningitis; MASP, serina-proteasa asociada a MBL; MBL, lectina ligadora de manosa; otras EA, enfermedades autoinmunitarias (se han publicado casi todos los posibles diagnósticos); otros piógenos, infecciones profundas graves o sistémicas causadas por bacterias piógenas o típicas de ellas (abscesos, osteomielitis, neumonía, bacteriemia por bacterias no neumocócicas, meningitis por bacterias no meningocócicas ni neumocócicas, celulitis, miopericarditis y peritonitis); VD/LED, vasculitis dérmica o lupus eritematoso discoide típico; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Datos de Figueroa JE, Densen P: Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev *4:359-395, 1991; Ross SC, Densen P: Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency.* Medicine (Baltimore) *63:243-273, 1984; y otros casos y series publicados hasta la fecha.*

autosómicos recesivos codominantes. Cada progenitor transmite un gen que codifica la síntesis de la mitad de la concentración sérica del complemento. El déficit se debe a la herencia de 1 gen nulo de los dos progenitores; los progenitores hemicigóticos suelen tener valores de CH_{50} en el límite bajo de la normalidad y ninguna consecuencia derivada de la deficiencia parcial. El déficit de properdina se transmite como un rasgo ligado al X.

La mayoría de los pacientes con un **déficit de C1q** primario sufre LES; algunos un síndrome similar al LES sin los datos serológicos típicos de éste, erupción cutánea crónica con una vasculitis subyacente o glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP). Algunos niños con déficit de C1q tienen infecciones graves, como septicemias y meningitis. Los sujetos con déficit de **C1rs, C1s, C1r** y **C1s combinados, C4, C2** o **C3** también tienen una incidencia elevada de síndromes autoinmunitarios (v. tabla 134-1), especialmente LES o síndrome de tipo LES en el que no hay una elevación de anticuerpos antinucleares.

El C4 es codificado por los dos genes *C4A* y *C4B*. El **déficit de C4** representa la falta de los dos productos génicos. El déficit completo sólo de C4A, presente en alrededor del 1% de la población, también predispone al LES, aunque las concentraciones de C4 están sólo parcialmente reducidas. Los pacientes con un déficit sólo de C4B pueden estar predispuestos a las infecciones. Unos pocos pacientes con **déficit de C5, C6, C7** o **C8** han tenido LES, pero en este grupo es mucho más frecuente que el problema sean las infecciones meningocócicas recidivantes.

Hay dos posibles razones para la concurrencia de los déficits de los componentes del complemento, especialmente de los déficits de C1, C4, C2 o C3, y de las enfermedades autoinmunitarias y por inmunocomplejos. Primera, el depósito de C3 en los complejos autoinmunitarios

booksmedicos.org

facilita su eliminación de la circulación mediante la unión al receptor 1 para el complemento (CR1) situado en los hematíes y el transporte al bazo y el hígado. Segunda, los primeros componentes, en especial C1q y C3, aceleran la eliminación de células necróticas y apoptósicas, que son fuente de autoantígenos.

Los sujetos con **déficit de C2** tienen riesgo de sufrir enfermedades septicémicas graves repetidas, sobre todo causadas por neumococos. No obstante, la mayoría no ha tenido una mayor propensión a las infecciones, probablemente por la función protectora de la vía alternativa. Los genes de C2, el factor B y C4 se sitúan cercanos entre sí en el cromosoma 6, y puede producirse una depresión parcial de la concentración del factor B junto con una deficiencia de C2. Las personas que presentan deficiencia de ambas proteínas pueden tener un riesgo particular.

Debido a que C3 puede ser activado por C142 o por la vía alternativa, se puede compensar, al menos en parte, un defecto en la función de cualquiera de las vías. Pero sin C3 la opsonización de las bacterias es ineficaz y no se genera el fragmento quimiotáctico de C5 (C5a). Algunos microorganismos deben opsonizarse bien para ser eliminados, y el **déficit** génico **de C3** se ha asociado con infecciones piógenas recidivantes y graves causadas por neumococos, *Haemophilus influenzae* y meningococos.

Según se ha publicado, más de la mitad de los sujetos que tienen **déficit** congénito de **C5, C6, C7** o **C8** han sufrido meningitis meningocócicas o infecciones gonocócicas extragenitales. Los pacientes con **déficit de C9,** que se comunica sobre todo en los sujetos de origen japonés, conservan valores de CH_{50} de alrededor de un tercio de lo normal; algunos de estos pacientes tienen también enfermedades por *Neisseria*. En estudios de pacientes de 10 años o mayores con enfermedades meningocócicas sistémicas, el 3-15% presentaba un déficit génico de C5, C6, C7, C8, C9 o properdina. Entre los pacientes con infecciones debidas a serogrupos infrecuentes de *Neisseria meningitidis* (X, Y, Z, W135, 29E o no agrupable; no A, B ni C), el 33-45% tiene una deficiencia subyacente del complemento. No está claro por qué las personas con una deficiencia de uno de los últimos componentes del complemento sufren una particular predisposición a las infecciones por *Neisseria.* Puede ser que la bacteriólisis sérica sea especialmente importante en la defensa frente a este microorganismo. Muchos pacientes con este tipo de déficit no presentan enfermedades importantes.

En algunos sujetos se ha identificado un **déficit del factor D** de la vía alternativa, todos con infecciones recidivantes debidas a menudo a *Neisseria*. La actividad hemolítica del complemento y las concentraciones de C3 en el suero eran normales, pero la de la vía alternativa estaba muy reducida o era nula. El déficit completo del factor B no se ha descrito.

Las mutaciones en el gen estructural que codifica MBL o el polimorfismo de la región promotora del gen dan lugar a una variación interindividual acentuada en la concentración de MBL circulante. Más del 90% de los sujetos con **déficit de MBL** no expresa ninguna predisposición a las infecciones. Aquéllos con valor muy bajo de MBL tienen una predisposición a las infecciones respiratorias recidivantes en la lactancia y a infecciones piógenas y micóticas graves si hay algún otro defecto subyacente en la defensa del anfitrión. El **déficit** de la serina-proteasa asociada a MBL **(MASP) 2** se ha asociado a síntomas similares al LES y neumonía neumocócica recidivante. El **déficit homocigótico de ficolina 3** se asocia a neumonías repetidas desde el principio de la infancia, abscesos cerebrales y bronquiectasias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

134.3 Déficits de las proteínas de control del complemento plasmáticas, membranarias o serosas

Richard B. Johnston Jr.

Se han descrito 5 déficits congénitos de las cinco proteínas plasmáticas que controlan el complemento (v. tabla 134-1). El **déficit del factor I** se comunicó originalmente como un déficit de C3 debido a su catabolismo excesivo. El primer paciente descrito había sufrido una serie de infecciones piógenas graves similares a las asociadas a la agammaglobulinemia o el déficit congénito de C3. El factor I es un regulador esencial de las dos vías. Su deficiencia permite la existencia prolongada de C3b formando parte de la convertasa del C3 de la vía alternativa, C3bBb. Esto da lugar a una activación constante de la vía alternativa y a la escisión de más C3 a C3b de forma circular. La infusión intravenosa de plasma o factor I purificado indujo en el laboratorio un aumento rápido de la concentración sérica de C3 en el paciente y a una normalización de las funciones dependientes de C3, tales como la opsonización.

Los efectos del **déficit de factor H** son probablemente los del déficit del factor I, porque el factor H también ayuda a desmantelar la convertasa del C3 de la vía alternativa. Un acontecimiento iniciador como una infección inicia la activación continua sin inhibición de la vía alternativa, que consume C3, factor B, actividad hemolítica total y actividad de la vía alternativa. Éstos han sufrido infecciones sistémicas debidas a bacterias piógenas, sobre todo *N. meningitidis.* Muchos han tenido glomerulonefritis o síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) (v. cap. 518). Las mutaciones en los genes que codifican la proteína cofactor de membrana (MCP; CD46), los factores I o B, C3 o la proteína antiinflamatoria endotelial trombomodulina, o los autoanticuerpos contra los factores H o B, también se asocian al SHUa. La mayoría de los pacientes con déficit de factor H y SHUa, habitualmente menores de 2 años, sufren una enfermedad renal terminal o mueren. Los pocos casos publicados hasta ahora con un **déficit de la proteína de unión a C4** tienen alrededor del 25% de la concentración normal de la proteína y ninguna presentación típica de la enfermedad, aunque uno tuvo angioedema y enfermedad de Behçet.

Las personas con **déficit de properdina** tienen una predisposición llamativa a sufrir meningitis por *N. meningitidis*. Todos los casos publicados corresponden a varones. La predisposición a la infección en estas personas demostró claramente la necesidad de una vía alternativa en la defensa frente a las infecciones bacterianas. La actividad hemolítica de complemento sérico es normal en estos pacientes, y en caso de tener anticuerpos antibacterianos específicos por vacunaciones o exposiciones previas se reduce mucho la necesidad de la vía alternativa y de la properdina. Varios pacientes han tenido vasculitis dérmica o lupus discoide.

El **angioedema hereditario** aparece en personas incapaces de sintetizar concentraciones normales de inhibidor de C1 (C1 INH) activo con una función normal. En el 85% de las familias afectadas el paciente tiene una concentración reducida de inhibidor, alrededor del 30% de lo normal; el otro 15% restante tiene concentraciones normales o elevadas de una proteína que muestra reactividad cruzada inmunitaria, pero no funciona. Ambas formas de la enfermedad se transmiten de manera autosómica dominante. El C1 INH suprime las proteasas del complemento C1rs y MASP-2, y las proteasas activadas de los sistemas de contacto y fibrinólisis. Al hacer esto, C1 INH consume como un «inhibidor suicida». Sin una función plena del C1 INH, la activación de cualquiera de estas proteasas inclina la balanza hacia la proteasa. Esta activación lleva a una actividad incontrolada de C1 y calicreína, con la escisión de C4 y C2 y la liberación de bradicinina, que interacciona con las células del endotelio vascular y produce vasodilatación, lo que da lugar a edema episódico, localizado y sin fóvea. Se desconocen los desencadenantes bioquímicos que inducen las crisis de angioedema en estos pacientes.

La tumefacción de la parte afectada progresa con rapidez, sin urticaria, prurito, cambio de color ni enrojecimiento, y a menudo sin mucho dolor. Pero la tumefacción de la pared intestinal puede provocar dolor cólico abdominal intenso, a veces con vómitos o diarrea. A menudo no hay edema subcutáneo concomitante y el paciente sufre intervenciones quirúrgicas abdominales o estudios psiquiátricos antes de llegar al diagnóstico verdadero. El edema laríngeo puede ser mortal. Las crisis duran 2-3 días y después desaparecen de manera gradual. Pueden presentarse en zonas de traumatismo, en especial dentales, después de un ejercicio vigoroso o con la menstruación, la fiebre, o el estrés emocional. Las crisis comienzan en los primeros 5 años de vida en casi todos los pacientes, pero no suelen ser graves hasta el final de la infancia o la adolescencia. El **déficit adquirido de C1 INH** se asocia al cáncer de linfocitos B o autoanticuerpos frente a C1 INH. Se han descrito LES y glomerulonefritis en los pacientes con la enfermedad congénita.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Botto M, Kirschfink M, Macor P, et al: Complement in human diseases: lessons from complement deficiencies, *Mol Immunol* 46:2774-2783, 2009.

Galvan MD, Greenlee-Wacker MC, Bohlson SS: C1q and phagocytosis: the perfect complement to a good meal, *J Leukoc Biol* 92:489-497, 2012.

Lesher AM, Song WC: Review: complement and its regulatory proteins in kidney diseases, *Nephrology (Carlton)* 15:663-675, 2010.

Ricklin D, Lambris JD: Complement in immune and inflammatory disorders: pathophysiological mechanisms, *J Immunol* 190:3831-3838, 2013.

Tebruegge M, Curtis N: Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis, *Clin Microbiol Rev* 21:519-537, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tres de las proteínas de control de la membrana del complemento, el CR1, la MCP (CD46) y el factor acelerador de la degradación (DAF), evitan la formación de la enzima completa que escinde C3, C3bBb, que se activa por el depósito de C3b. El CD59 (inhibidor de membrana de la lisis reactiva) evita el desarrollo completo del complejo de ataque de la membrana que crea el «agujero». La **hemoglobinuria paroxística nocturna** (HPN) es una anemia hemolítica que aparece cuando DAF y CD59 no se expresan en la superficie del hematíe. El trastorno se ha adquirido en forma de mutación somática en una célula madre hematopoyética del gen *PIG-A* del cromosoma X. El producto de este gen es necesario para la síntesis normal de una molécula de glucosil-fosfatidilinositol que se une a las membranas celulares a través de 20 proteínas, incluidas DAF y CD59. Un paciente con un **déficit génico aislado de CD59** tenía una enfermedad de tipo HPN a pesar de una expresión normal de DAF en la membrana. Por el contrario, el **déficit genético aislado de DAF** no ha provocado anemia hemolítica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

134.4 Trastornos secundarios del complemento

Richard B. Johnston Jr.

El déficit parcial de C1q se ha producido en pacientes con inmunodeficiencia combinada grave o hipogammaglobulinemia, en apariencia debido a una deficiencia de inmunoglobulina (Ig) G, que normalmente se une de forma reversible a C1q y evita su catabolismo rápido.

La GNMP crónica puede deberse al NeF, un anticuerpo IgG frente a la enzima que escinde el C3 de la vía alternativa, C3bBb, que protege la enzima de la inactivación y favorece la activación franca de la vía alternativa. El resultado es un mayor consumo y una menor concentración de C3 en el suero. Pueden aparecer infecciones piógenas, como la meningitis si la concentración sérica de C3 disminuye menos del 10% de lo normal. Este trastorno también se ha encontrado en niños y adultos con **lipodistrofia parcial.** Los adipocitos son la principal fuente de factor D y sintetizan C3 y el factor B; la exposición a NeF induce su lisis. Se ha descrito un NeF IgG que se une a C4b2b, la convertasa de C3 de la vía clásica, y la protege en la nefritis postinfecciosa aguda y en el LES. El consumo de C3 que caracteriza la nefritis postestreptocócica y el LES podría deberse a este factor, a la activación del complemento por inmunocomplejos o a ambos.

Los **recién nacidos** tienen déficits leves o moderados de todos los componentes plasmáticos del sistema del complemento. La opsonización y generación de actividad quimiotáctica en el suero de los recién nacidos a término puede ser muy deficiente mediante las vías clásica y alternativa. La actividad del complemento es incluso menor en los prematuros. Los pacientes con una cirrosis crónica grave, insuficiencia hepática, malnutrición o anorexia nerviosa también tienen un déficit significativo de los componentes del complemento y de la actividad funcional. La síntesis del complemento está reducida en estos trastornos, y el suero de algunos pacientes con malnutrición también contiene inmunocomplejos que podrían acelerar el gasto del complemento.

Los pacientes con **anemia falciforme** tienen una actividad normal de la vía clásica, pero algunos presentan una función defectuosa de la vía alternativa en la opsonización de neumococos, en la bacteriólisis y opsonización de *Salmonella* y en la lisis de hematíes de conejo. La desoxigenación de los hematíes de los pacientes con anemia falciforme altera sus membranas y aumenta la exposición de los fosfolípidos, lo que puede activar la vía alternativa y consumir sus componentes. Esta activación se acentúa durante las crisis dolorosas. Los niños con síndrome nefrótico pueden tener concentraciones séricas reducidas de los factores B y D y una actividad opsonizadora por debajo de lo normal.

Los **inmunocomplejos** iniciados por microorganismos o sus productos pueden consumir complemento. La activación ocurre sobre todo por la fijación de C1 y la iniciación de la vía clásica. La formación de inmunocomplejos y el consumo de complemento se han demostrado en la lepra lepromatosa, la endocarditis bacteriana, los cortocircuitos ventriculoyugulares infectados, el paludismo, la mononucleosis infecciosa, la fiebre hemorrágica del dengue y la hepatitis B aguda. Como resultado del depósito de inmunocomplejos y la activación del complemento en estas infecciones puede producirse una nefritis o una artritis. En el LES, los inmunocomplejos activan C142, y el C3 se deposita en los lugares de daño tisular, incluidos los riñones y la piel; también se observa una síntesis reducida de C3. El síndrome de la urticaria recidivante, el angioedema, la eosinofilia y la hipocomplementemia secundaria a la activación de la vía clásica pueden deberse a inmunocomplejos circulantes. Estos inmunocomplejos y la reducción de C3 se han descrito en algunos pacientes con dermatitis herpetiforme, enfermedad celíaca, cirrosis biliar primaria y síndrome de Reye.

Los productos bacterianos circulantes en la septicemia o los factores tisulares liberados tras un traumatismo acentuado pueden iniciar la activación de las vías clásica y alternativa, lo que lleva a un aumento de las concentraciones séricas de C3a, C5a y C5b-9 y al síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica y el fracaso orgánico múltiple. El C5a y sus receptores, en particular los situados en los neutrófilos, parece central en la patogenia del síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica. La inyección intravenosa de contrastes radiográficos yodados puede desencadenar una activación rápida y significativa de la vía alternativa, lo que puede explicar las reacciones ocasionales que se producen en los pacientes, sobre todo en este procedimiento.

Las quemaduras pueden inducir una activación masiva del sistema del complemento, en especial la vía alternativa, durante las horas siguientes a la lesión. La generación resultante de C3a y C5a estimula a los neutrófilos e induce su secuestro en los pulmones, lo que lleva al pulmón del shock. La circulación extracorpórea, la oxigenación mediante membrana extracorpórea, el intercambio de plasma o la hemodiálisis con membranas de celofán se asocian a un síndrome similar debido a la activación del complemento plasmático, con la liberación de C3a y C5a. En los pacientes con protoporfiria eritropoyética o porfiria cutánea tardía, la exposición de la piel a la luz de ciertas longitudes de onda activa el complemento, lo que genera actividad quimiotáctica. Esta actividad quimiotáctica conduce a la lisis de células endoteliales capilares, desgranulación de los mastocitos y aparición de neutrófilos en la dermis.

Algunas células tumorales pueden evitar la lisis mediada por el complemento mediante una expresión muy alta de DAF, MCP, CD59, CR1 o factor H o secretando proteasas que escinden el C3b unido al tumor. Los microorganismos han desarrollado mecanismos de evasión parecidos; por ejemplo, las partículas del VIH-1 que salen de las células infectadas adquieren las proteínas membranarias DAF y CD59, y los estafilococos producen múltiples inhibidores del complemento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

134.5 Tratamiento de los trastornos del complemento

Richard B. Johnston Jr.

En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento específico para los déficits génicos de los componentes de las vías clásica, alternativa y de la lectina del complemento. Pero puede hacerse mucho para proteger a los pacientes con cualquiera de estos trastornos de sufrir complicaciones graves, y disponemos de tratamiento específico de tres trastornos causados por déficit de las proteínas de control, el angioedema hereditario, el SHUa y la HPN.

El tratamiento del angioedema hereditario comienza con la evitación de los factores precipitantes, por lo general los traumatismos. La infusión de un concentrado de C1 INH (inhibidor de la fracción esterasa de C1 nanofiltrado), un inhibidor de la calicreína (ecallantida) que bloquea la producción de bradicinina y un antagonista del receptor para la bradicinina (icatibant) está aprobada en Estados Unidos para adolescentes y adultos como profilaxis a largo plazo, para preparar una intervención quirúrgica o en procedimientos dentales, o como tratamiento de las crisis agudas. El andrógeno sintético oxandrolona aumenta la concentración de C1 INH varias veces y está aprobado para un uso prudente

booksmedicos.org

Bibliografía

Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al: International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema, *Allergy Asthma Clin Immunol* 6(24):1-13, 2010.

Geerdink LM, Westra D, van Wijk JA, et al: Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics, *Pediatr Nephrol* 27:1283-1291, 2012.

Lesher AM, Song WC: Review: complement and its regulatory proteins in kidney diseases, *Nephrology (Carlton)* 15:663-675, 2010.

Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic-uremic syndrome, *N Engl J Med* 361:1676-1687, 2009.

Zuraw BL: Hereditary angioedema, *N Engl J Med* 359:1027-1036, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bosmann M, Ward PA: The inflammatory response in sepsis, *Trends Immunol* 34:129-136, 2012.

Wang RH, Phillips G Jr, Medof ME, et al: Activation of the alternative complement pathway by exposure of phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine on erythrocytes from sickle cell disease patients, *J Clin Invest* 92:1326-1355, 1993.

Wood JH, Partrick DA, Johnston RB Jr: The inflammatory response to injury in children, *Curr Opin Pediatr* 22:315-320, 2010.

booksmedicos.org

en niños. Los antihistamínicos, la epinefrina y los corticoides no tienen ningún efecto. El eculizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado frente al C5, es un tratamiento eficaz de la HNP y del SHUa.

Disponemos de tratamientos de apoyo eficaces para otras enfermedades primarias de sistema del complemento, y la identificación de un defecto específico en el sistema del complemento puede influir de forma importante en el tratamiento. La posibilidad de que aparezcan complicaciones, como las enfermedades autoinmunitarias y la infección, debe animarnos a hacer esfuerzos diagnósticos intensos y a instituir el tratamiento con rapidez. Las personas con LES y un defecto del complemento responden generalmente al tratamiento igual que los que no tienen tal deficiencia. Ante el comienzo de una fiebre inexplicada deben obtenerse cultivos e instituir un tratamiento antibiótico con más rapidez y con menos limitaciones que en un niño normal. Al paciente o los progenitores se les debe dar un informe que describa cualquier predisposición a las infecciones bacterianas sistémicas o enfermedades autoinmunitarias asociadas a la deficiencia del paciente, junto al tratamiento recomendado, para su uso por parte de médicos escolares, de campamentos o de servicios de urgencia. A los pacientes y a sus contactos cercanos se les debe vacunar frente a *H. influenzae, Streptococcus pneumoniae* y *N. meningitidis*. Los títulos altos de anticuerpos específicos pueden opsonizar con eficacia sin necesidad de un sistema de complemento completo, y la vacunación de los miembros de la familia podría reducir el riesgo de exponer a los pacientes a estos microorganismos patógenos particularmente peligrosos. Es aconsejable repetir la vacunación de los pacientes, ya que el déficit del complemento puede asociarse a una respuesta de anticuerpos amortiguada o de menor duración que lo normal.

Considerando los muchos trastornos en los que el complemento es un mediador central de la enfermedad, se está realizando un esfuerzo intenso para obtener inhibidores del complemento terapéuticos. Entre ellos están el CR1 soluble y los inhibidores de la convertasa del C5 y de la unión de C3a y C5a. La heparina, que inhibe las vías clásica y alternativa, se ha usado para prevenir el «síndrome de salida de bomba».

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección **5**

Trasplante de células madre hematopoyéticas

Capítulo **135**

Principios e indicaciones clínicas del trasplante de células madre hematopoyéticas

Andrea Velardi y Franco Locatelli

Miles de niños han recibido una infusión de células madre hematopoyéticas **alógenas** (de un donante) o **autógenas** (del mismo individuo) para curar trastornos malignos y de otros tipos. El trasplante **autógeno** se emplea como estrategia de rescate tras administrar dosis mortales de radioterapia o quimioterapia en niños con neoplasias malignas sanguíneas como un linfoma recidivado o ciertos tumores sólidos (p. ej., neuroblastoma, tumores encefálicos). El trasplante **alógeno** se usa para tratar a niños con enfermedades génicas de las células sanguíneas, como la talasemia y las enfermedades por inmunodeficiencias primarias, así como neoplasias malignas de la sangre, como la leucemia y los síndromes mielodisplásicos. Desde 1968 y durante muchos años, la médula ósea ha sido la única fuente de progenitores hematopoyéticos empleada. Recientemente se han introducido en la práctica clínica células madre hematopoyéticas de la sangre periférica movilizadas con factor de crecimiento (factor estimulante de colonias de granulocitos) y progenitores hematopoyéticos de la sangre del cordón umbilical para realizar el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Además, un hermano con un antígeno leucocitario humano (HLA) compatible ha sido el único tipo de donante empleado. Hoy se ha empleado a voluntarios no emparentados compatibles, familiares haploidénticos y donantes de sangre de cordón no emparentados para trasplantar a pacientes que carecen de un familiar con el mismo HLA.

Los protocolos para el TCMH alógeno consisten en 2 partes: el régimen preparatorio y el propio trasplante. Durante el **régimen preparatorio acondicionador** se administra quimioterapia, a menudo junto a irradiación, para destruir el sistema hematopoyético del paciente y suprimir su sistema inmunitario, en especial los linfocitos T, de manera que se evita el rechazo del injerto. En los pacientes con neoplasias malignas el régimen preparatorio también sirve para reducir significativamente la carga tumoral. El paciente recibe entonces una infusión intravenosa de células hematopoyéticas del donante. También se utilizan regímenes acondicionadores menos intensivos, conocidos como regímenes acondicionadores de menor intensidad, en pacientes pediátricos. Estos regímenes son sobre todo inmunodepresores y pretenden inducir un estado de menor competencia inmunitaria en el receptor para evitar el rechazo de las células del donante.

Las características inmunológicas del TCMH son distintas de las de otros tipos de trasplante porque, además de células madre, el injerto contiene células sanguíneas maduras del donante, incluidos linfocitos T, linfocitos citolíticos espontáneos (NK, del inglés *natural killer*) y células dendríticas. Estas células repueblan el sistema hematopoyético-linfático del receptor y originan un sistema inmunitario nuevo. El efecto se conoce como **efecto de injerto frente a leucemia (IFL).**

El sistema inmunitario donante ejerce su efecto IFL mediado por linfocitos T a través de alorreacciones dirigidas contra los antígenos de histocompatibilidad del receptor no compartidos mostrados en las células leucémicas del receptor. Pero, como los antígenos de histocompatibilidad también los muestran los tejidos, pueden surgir alorreacciones mediadas por linfocitos T. En concreto, los linfocitos T CD8+ citotóxicos alorreactivos del donante pueden atacar a los tejidos del receptor (en particular, la piel, el tubo digestivo y el hígado) provocando una enfermedad de injerto contra huésped (EICH), un trastorno con una gravedad variable que en algunos casos puede poner en peligro la vida (v. cap. 137). Aunque el principal beneficio para los receptores con leucemia de TCMH alógenos deriva del efecto IFL mostrado por las células inmunocompetentes, la recidiva de la enfermedad sigue siendo la principal causa de fracaso terapéutico. El riesgo de no erradicar la leucemia está influido por muchas variables, incluida la fase de la enfermedad, las lesiones moleculares de las células tumorales y la disparidad en los antígenos de histocompatibilidad principales y secundarios en las parejas de donante y receptor. Las estrategias para rescatar a los pacientes que experimentan recidivas de la enfermedad se basan sobre todo en el segundo trasplante o en la infusión de leucocitos del donante. Para superar el problema de la evasión tumoral debida a la pérdida del HLA por las células malignas se ha ideado el uso de receptores quiméricos (CAR, del inglés *chimeric antigen receptors*) sin restricción por el HLA. Esta estrategia terapéutica se basa en una reprogramación genética de los linfocitos T por medio de receptores inmunitarios artificiales que redirigen de forma reproducible y eficiente la especificidad antigénica de linfocitos T policlonales hacia antígenos diana expresados por las células leucémicas. Cuando los expresan los linfocitos T, los CAR median el reconocimiento del antígeno y la citólisis tumoral de una forma que no está restringida por el complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*), y pueden apuntar a cualquier molécula (proteína, glúcido o glucolípido) expresada en la superficie de las células tumorales, lo que impide uno de los principales mecanismos de escape tumoral basado en una reducción de las moléculas del MHC. Los CAR están compuestos de una fracción extracelular específica ligadora del antígeno, obtenida de las regiones variables de un anticuerpo monoclonal, unidas entre sí para formar un anticuerpo de una sola cadena (scFv), y de un componente intracelular

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al: Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema, *N Engl J Med* 363:523-531, 2010.

Hsu D, Shaker M: An update on hereditary angioedema, *Curr Opin Pediatr* 24:638-646, 2012.

Legendre CM, Licht C, Muus P, et al: Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome, *N Engl J Med* 368:2169-2181, 2013.

Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, et al: Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children, *J Pediatr* 162:1017-1022, 2013.

MacGinnitie AJ, Davis-Lorton M, Stolz LE, et al: Use of ecallantide in pediatric hereditary angioedema, *Pediatrics* 132:381-382, e490–e497, 2013.

The Medical Letter:: Icatibant (Firazyr) for hereditary angioedema, *Med Lett Drugs Ther* 53:96, 2011.

Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, et al: A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema, *J Allergy Clin Immunol* 131:1491-1518, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

productor de señales derivado de la cadena ζ del complejo receptor del linfocito T CD3. La adición al gen del CAR del constructo de señales de coestimulación y de citocinas promotoras de la expansión o supervivencia del linfocito T mejora la eficiencia antitumoral de los linfocitos T diseñados y su supervivencia en el ambiente tumoral. Suelen usarse retrovirus gamma y lentivirus para transducir los CAR en linfocitos T con el fin de que puedan emplearse en el marco clínico. Se ha demostrado que estos vectores infectan de forma eficiente a los linfocitos T, se integran en el genoma del anfitrión y producen una fuerte expresión del gen en los linfocitos T humanos y en su progenie.

El éxito del TCMH alógeno se ve menoscabado por la diversidad entre donantes y receptores respecto a los antígenos de histocompatibilidad principales y secundarios. Las moléculas del MHC de la clase I, el HLA-A, el HLA-B y el HLA-C, presentan péptidos a los linfocitos T CD8+, mientras que las moléculas de la clase II del MHC, el HLA-DR, el HLA-DQ y el HLA-DP, presentan péptidos a los linfocitos T CD4+. Hay cientos de variantes de cada molécula de las clases I y II, e incluso diferencias pequeñas pueden provocar respuestas alorreactivas de linfocitos T que median la reacción de rechazo, la EICH o ambas. Las disparidades en los alelos del HLA-A, B, C o DRB1 en la pareja donante-receptor son factores de riesgo independientes de la EICH aguda y crónica.

Los antígenos de histocompatibilidad secundarios derivan de diferencias entre receptores y donantes con un HLA compatible en péptidos que son presentados por el mismo alotipo de HLA. Son el resultado de polimorfismos de proteínas diferentes al HLA, a diferencias en el nivel de expresión de las proteínas o a diferencias génicas entre varones y mujeres. Un ejemplo de esto último lo representan los antígenos H-Y codificados por el cromosoma Y, que pueden estimular la EICH cuando se emplea una donante femenina para trasplantar a un receptor varón con un HLA idéntico. De este modo, y a partir de estos datos, está claro que puede producirse una EICH incluso cuando el receptor y el donante tienen un HLA idéntico.

El donante óptimo de cualquier paciente sometido a un TCMH es un hermano con un HLA idéntico. Como los genes polimórficos del HLA están muy ligados y suelen constituir un solo locus génico, cualquier par de hermanos tiene una probabilidad del 25% de tener un HLA idéntico. De este modo, también en vista del tamaño familiar limitado en los países desarrollados, menos del 25-30% de los pacientes que necesitan un aloinjerto pueden recibir su trasplante de un hermano con un HLA idéntico. Este porcentaje es incluso inferior en pacientes con trastornos heredados.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS DE UN HERMANO CON UN HLA IDÉNTICO

El TCMH alógeno procedente de un hermano con un HLA compatible es el tratamiento de elección para los niños con neoplasias malignas hematológicas y enfermedades congénitas (tabla 135-1). Los mejores resultados se consiguen en pacientes con trastornos congénitos o adquiridos no malignos, porque el riesgo de recidiva de la enfermedad es bajo y la mortalidad acumulada relacionada con el trasplante es menor que en los niños que reciben trasplantes por neoplasias malignas hematológicas.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

El TCMH alógeno se usa en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en la primera remisión completa cuando a un niño se le considera de riesgo alto de recidiva leucémica (como, por ejemplo, aquéllos con características citogenéticas de mayor riesgo o con grados altos de enfermedad residual mínima) o en segunda o posterior remisión completa tras una recaída medular anterior. La LLA es la indicación más frecuente para el TCMH en la infancia. Diversas variables relacionadas con el paciente, el donante, la enfermedad y el trasplante pueden influir en el resultado de los pacientes con LLA que reciben un TCMH alógeno. Las probabilidades a largo plazo de supervivencia sin complicaciones en los pacientes con LLA trasplantados en la primera o segunda remisión completa son del 60-70% y del 40-60%, respectivamente. Se obtienen resultados inferiores en pacientes que han recibido trasplantes en fases más avanzadas de la enfermedad. El uso de la radioterapia, la irradiación corporal total (ICT), durante el régimen preparatorio resulta ventajoso para la supervivencia sin complicaciones comparado con un régimen consistente en fármacos citotóxicos (fig. 135-1), pero puede inducir efectos adversos más prolongados. Una profilaxis menos intensiva de la EICH también se asocia a un mejor resultado. La médula ósea es aún la fuente preferida de células madre para el trasplante.

Tabla 135-1 Indicaciones del trasplante de células madre hematopoyéticas alógeno en las enfermedades pediátricas

- Leucemia linfoblástica aguda

Primera remisión completa en pacientes con un riesgo muy alto de recaída
- Translocación t(9;22) o t(4;11)
- Fenotipo de precursor timocítico temprano
- No respondedores tras 1 semana de tratamiento corticoideo e
  - Inmunofenotipo T o
  - >100.000 células/μl en el diagnóstico
- No está en remisión al final de la fase de inducción
- Grados altos de enfermedad residual mínima al final del tratamiento de inducción

Segunda remisión completa

Tercera o posterior remisión completa
- Leucemia mielocítica aguda en primera remisión completa o en fase de enfermedad avanzada
- Leucemia mielocítica crónica con cromosoma Filadelfia
- Síndromes mielodisplásicos
- Linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos
- Algunos tumores sólidos
  - Neuroblastoma metastásico
  - Rabdomiosarcoma refractario a tratamiento tradicional
  - Sarcoma de Ewing de riesgo muy alto
- Anemia aplásica adquirida grave
- Anemia de Fanconi
- Disqueratosis congénita
- Anemia de Diamond-Blackfan
- Talasemia mayor
- Enfermedad falciforme
- Variantes de inmunodeficiencia combinada grave
- Síndrome de hipergammaglobulinemia M
- Deficiencia de la adhesión del leucocito
- Síndrome de Omenn
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Síndrome de Chédiak-Higashi
- Síndrome de Kostmann (agranulocitosis maligna infantil), enfermedad granulomatosa crónica y otros defectos graves del neutrófilo
- Enfermedad linfoproliferativa ligada al X (síndrome de Duncan)
- Linfohistiocitosis hemofagocítica
- Diversas variantes de trastornos de la función plaquetaria (p. ej., tromboastenia de Glanzmann o trombocitopenia amegacariocítica congénita)
- Diversos tipos de mucopolisacaridosis (enfermedad de Hurler) u otros trastornos del liposoma o peroxisoma (enfermedad de Krabbe, adrenoleucodistrofia)
- Osteopetrosis maligna infantil
- Citopenia peligrosa para la vida que no responde a los tratamientos tradicionales

LEUCEMIA MIELOCÍTICA AGUDA

El TCMH alógeno procedente de un hermano con el HLA idéntico se emplea en gran medida para el tratamiento posterior a la remisión de los niños con leucemia mielocítica aguda (LMA). De hecho, muchos estudios han demostrado que los niños con LMA en primera remisión completa tratados con TCMH alógena como tratamiento de consolidación tienen una mayor probabilidad de supervivencia sin complicaciones que los tratados con quimioterapia sola o con trasplante autógeno. Los resultados obtenidos en los pacientes que reciben un TCMH de un hermano con un HLA idéntico tras un régimen preparatorio con irradiación corporal total o quimioterapia son parecidos, con una probabilidad de supervivencia sin complicaciones del orden del 70%. Los niños con leucemia promielocítica aguda en remisión molecular al final del tratamiento con quimioterapia y ácido todo-*trans*-retinoico, o con LMA y translocación t(8;21) o inversión del cromosoma 16 (inv16) ya no se consideran adecuados para el TCMH alógeno en la primera

booksmedicos.org

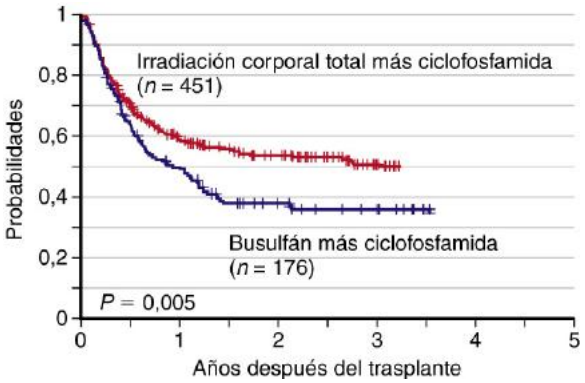

Figura 135-1 Probabilidad acumulada de supervivencia sin leucemia tras el trasplante de médula ósea de hermanos con el HLA idéntico para la leucemia linfoblástica aguda infantil mediante un régimen de acondicionamiento previo al trasplante de irradiación corporal total (ICT) más ciclofosfamida (Cy) *(línea superior)* o busulfán (Bu) más ciclofosfamida *(línea inferior)*. Hubo una supervivencia superior con la ICT más el régimen de Cy. *(De Davies S, Ramsay NK, Klein JP y cols.: Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia.* J Clin Oncol *18:340-347, 2000.)*

remisión completa en vista de su excelente pronóstico con tratamientos alternativos. Los estudios aconsejan restringir el TCMH a aquellos pacientes con lesiones moleculares perjudiciales, como la duplicación en tándem interna de FLT3, o anomalías mixtas en el linaje leucémico o con grados alto de enfermedad residual mínima en el momento del fin del tratamiento de inducción. Alrededor del 40% de los pacientes pediátricos con LMA en la segunda remisión completa puede rescatarse con un aloinjerto de un hermano con el mismo HLA.

LEUCEMIA MIELÓGENA CRÓNICA

Durante muchos años el TCMH alógeno ha sido considerado el único tratamiento curativo probado para niños con leucemia mielógena aguda que presentan el cromosoma Filadelfia (Ph +). La supervivencia sin leucemia de los pacientes con leucemia mielógena crónica después de un aloinjerto es del 45-80%, y los principales factores que influyen en el resultado son la fase de la enfermedad (fase crónica, fase acelerada, crisis blástica), la edad del receptor, el tipo de donante empleado (emparentado o no) y el intervalo entre el diagnóstico y el TCMH. Los mejores resultados se obtienen en niños trasplantados durante la fase crónica de un hermano con el HLA idéntico en el 1.er año que sigue al diagnóstico. El tratamiento con inhibidores específicos de la tirosina-cinasa BCR-ABL (mesilato de imatinib, dasatinib, nilotinib) que se dirigen contra la actividad enzimática de la proteína de fusión BCR-ABL podría modificar la evolución natural de la enfermedad y, de este modo, las indicaciones para el trasplante. La infusión de leucocitos del donante puede reinducir un estado de remisión completa en una gran proporción de los pacientes que experimentan una recaída de la leucemia.

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL

Se trata de una rara enfermedad neoplásica hematopoyética del principio de la infancia que representa el 2-3% de todas las leucemias infantiles. La leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) se caracteriza por hepatoesplenomegalia e infiltración de órganos, con excesiva proliferación de células de las líneas monocítica y granulocítica. La hipersensibilidad al factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos y la activación patológica de la vía de transmisión de señales de la cinasa RAS-RAF-MAP (proteína activada por el mitógeno) desempeñan una función importante en la fisiopatología. La LMMJ sigue habitualmente un mal curso clínico con una mediana de duración de la supervivencia en niños no tratados inferior a 12 meses desde el diagnóstico. Algunos pacientes inusuales con mutaciones de *CBL-1* o *N-RAS* pueden sobrevivir durante años sin un aloinjerto. El TCMH es capaz de curar alrededor del 50-60% de los pacientes con LMMJ. Los pacientes que reciben un trasplante de un donante no emparentado tienen un resultado comparable al de los que reciben TCMH de donantes emparentados con HLA compatible. El trasplante de sangre de cordón constituye una opción adecuada para aquellos pacientes con un donante emparentado o no. La recidiva de la leucemia es la principal causa de fracaso terapéutico en niños con LMMJ tras un TCMH, con una frecuencia de recaída de hasta el 40-50%. Como los niños con LMMJ tienen con frecuencia un bazo muy grande, se han realizado esplenectomías antes del trasplante. El tamaño del trasplante en el momento del TCMH y la esplenectomía antes del TCMH no parecen afectar al resultado del trasplante. Aunque la infusión de leucocitos del donante no sirve para rescatar a los pacientes que experimentan recidivas de la enfermedad, un segundo aloinjerto puede inducir una remisión mantenida en aproximadamente un tercio de los niños con LMMJ que recaen tras el primer TCMH.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DIFERENTES A LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de trastornos clonales caracterizados por una hematopoyesis ineficaz que lleva a una citopenia en la sangre periférica y una tendencia a evolucionar a una LMA. El TCMH es el tratamiento de elección en los niños con anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) y en aquéllos con AREB en transformación (AREB-t). La probabilidad de supervivencia sin signos de enfermedad en estos niños es del 60% si el donante es un hermano con un HLA idéntico, mientras que el de los pacientes trasplantados de un donante alternativo es ligeramente inferior. Todavía no está claro si a los pacientes con síndromes mielodisplásicos y un porcentaje de blastos superior al 20% les beneficia la quimioterapia previa al trasplante. El TCMH de un hermano con el HLA idéntico es también el tratamiento preferido de todos los niños con citopenia refractaria. El trasplante de un donante alternativo también se emplea en niños con citopenia refractaria asociada a monosomía 7 o un cariotipo complejo, infecciones peligrosas para la vida, neutropenia profunda o dependientes de transfusiones. En los niños con citopenia refractaria, la probabilidad de supervivencia sin complicaciones tras un TCMH puede ser de hasta el 80%, y raramente se observan recidivas de la enfermedad. Esta observación ha proporcionado la base racional para el estudio de regímenes de intensidad reducida en estos pacientes.

LINFOMA NO HODGKINIANO Y LINFOMA DE HODGKIN

El linfoma no hodgkiniano (LNH) infantil y la enfermedad de Hodgkin (EH) responden muy bien a la quimiorradioterapia tradicional, pero algunos de estos pacientes tienen un riesgo alto de recaída. El TCMH puede curar una proporción de pacientes con recaída del LNH y el EH y se debe ofrecer pronto tras la misma, mientras la enfermedad todavía es sensible al tratamiento. Si se dispone de un hermano con el HLA idéntico, debe ofrecerse un trasplante alógeno a los pacientes con LNH para aprovechar la ventaja del efecto ICL. Los pacientes con enfermedad sensible y una carga tumoral limitada muestran pronósticos favorables, con supervivencias sin complicaciones del 50-60%. Los estudios también señalan que los pacientes con EH pueden beneficiarse de un efecto ICL cuando reciben un aloinjerto.

ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA

El TCMH de un hermano con el HLA idéntico es el tratamiento de elección de los niños con la forma grave de la anemia aplásica adquirida, definida por dos de las siguientes: recuento de plaquetas $<20.000/mm^3$, recuento absoluto de neutrófilos $<500/mm^3$ o recuento de reticulocitos <1% cuando la anemia está presente, junto a médula ósea hipoplásica (<20% de la celularidad total). La probabilidad de supervivencia con una aceptación mantenida del injerto en estos pacientes es del 85-90% y los pacientes más jóvenes tienen mejores resultados. Todo niño diagnosticado de anemia aplásica adquirida debe someterse a una tipificación del HLA tan pronto como sea posible, con el fin de identificar un familiar donante con un HLA compatible. El rechazo del injerto representa la causa más importante de fracaso terapéutico. La transfusión sanguínea debe evitarse siempre que sea posible, porque la sensibilización de los productos sanguíneos aumenta la probabilidad de rechazo del injerto. La profilaxis de la EICH combinando ciclosporina y metotrexato a corto plazo se asocia a un mejor resultado que ciclosporina sola (fig. 135-2). Algunos estudios señalan que la adición de globulina antitimocítica al régimen acondicionador clásico con ciclofosfamida (200 mg/kg) puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

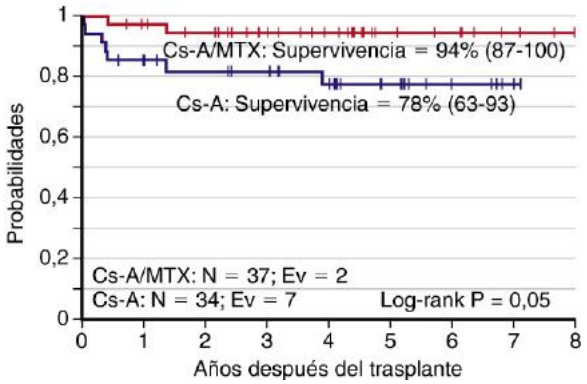

Figura 135-2 Probabilidad acumulada de supervivencia tras trasplante de médula ósea (TMO) de un hermano con HLA idéntico para la anemia aplásica mediante una profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) con ciclosporina sola *(línea discontinua)* o ciclosporina más metotrexato *(línea continua)*. La profilaxis de la EICH con ciclosporina y un ciclo corto de metotrexato se asoció a un resultado superior comparada con la ciclosporina sola. *Ev*, número de acontecimientos que ocurre en cada proceso de aleatorización; *N*, número de pacientes en cada grupo de aleatorización. *(De Locatelli F, Bruno B, Zecca M y cols: Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis I patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EMBT randomized trial.* Blood *96:1690-1697, 2000.)*

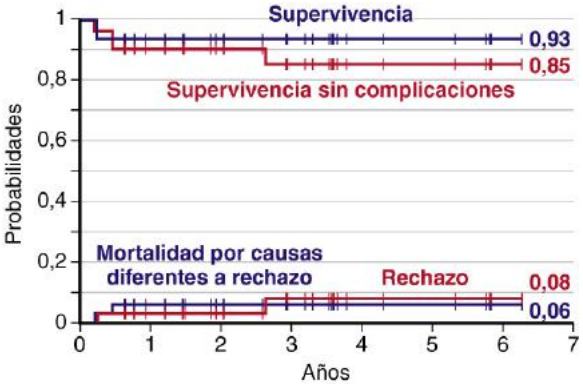

Figura 135-3 Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia global y de la supervivencia sin talasemia y de las incidencias acumuladas de mortalidad por causas diferentes al rechazo y rechazo en 33 pacientes talasémicos menores de 17 años. La supervivencia fue del 93%, con una incidencia de recidiva de la talasemia después del trasplante del 8%. *(De Sodani P, Gaziev D, Polchi P y cols.: New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years.* Blood *104:1201-1203, 2004.)*

reducir el riesgo de rechazo del injerto, en particular en los pacientes con sensibilización intensa previa a los productos sanguíneos. El uso de progenitores de la sangre periférica movilizados con factor estimulante de colonias de granulocitos ha proporcionado resultados inferiores con respecto a la infusión de células de la médula ósea, dado que se asocia a un mayor riesgo de EICH crónica.

ANEMIA APLÁSICA CONSTITUCIONAL

La **anemia de Fanconi** y la **disqueratosis congénita** son trastornos génicos asociados a un riesgo alto de sufrir una pancitopenia. La anemia de Fanconi es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por fragilidad cromosómica espontánea, que aumenta después de la exposición de los linfocitos de la sangre periférica a las sustancias que entrecruzan el ADN, como compuestos clastógenos tales como diepoxibutano, mitomicina C y melfalán. Los pacientes con anemia de Fanconi, además del riesgo de pancitopenia, muestran mucha tendencia a sufrir trastornos clonales de la hematopoyesis, como los síndromes mielodisplásicos y LMA. El TCMH puede rescatar la anemia aplásica y evitar la aparición de trastornos clonales hematopoyéticos. En vista de sus defectos en los mecanismos de reparación del ADN, que son responsables de su fragilidad cromosómica, los pacientes con anemia de Fanconi tienen una exquisita sensibilidad a las sustancias alquilantes. De este modo, deben prepararse para el aloinjerto con dosis reducidas de ciclofosfamida. A muchos pacientes se les ha trasplantado con éxito tras recibir una dosis baja de ciclofosfamida e irradiación toracoabdominal. Sin embargo, el uso de este régimen se asocia a una mayor incidencia de cánceres de cabeza y cuello tras el trasplante. Se están empleando en la actualidad dosis reducidas de ciclofosfamida o dosis bajas de ciclofosfamida más fludarabina para preparar a los pacientes con anemia de Fanconi para el aloinjerto. Usando estos regímenes, la frecuencia de éxito del TCMH de un hermano con el HLA idéntico es del orden del 70-80%. Los resultados de aloinjertos de donante no emparentado han mejorado mucho con el tiempo y rivalizan con los obtenidos con un hermano donante con el mismo HLA.

El TCMH alógeno sigue siendo el único tratamiento potencialmente curativo del fracaso medular grave asociado a la disqueratosis congénita, un raro síndrome congénito caracterizado también por atrofia y pigmentación reticular de la piel, distrofia ungueal y leucoplaquia de la mucosa. Los resultados del aloinjerto en estos pacientes han sido relativamente malos debido a la aparición de complicaciones tempranas y tardías, reflejo de la mayor sensibilidad de las células endoteliales a la radioterapia y las sustancias alquilantes.

TALASEMIA

El tratamiento tradicional (es decir, transfusión sanguínea y tratamiento quelante del hierro) ha mejorado espectacularmente la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con talasemia, cambiando una enfermedad previamente mortal con una muerte temprana por una enfermedad crónica de progresión lenta compatible con una supervivencia prolongada. Sin embargo, el TCMH sigue siendo el único tratamiento curativo de los pacientes con talasemia. En los pacientes con talasemia, el riesgo de morir de complicaciones relacionadas con el trasplante depende sobre todo de su edad, el estado de sobrecarga de hierro y las infecciones víricas hepáticas concomitantes. Los adultos, en especial cuando se ven afectados por una hepatitis crónica activa, tienen un peor pronóstico que los niños. Entre los niños se han identificado 3 clases de riesgo en función de 3 parámetros, que son la regularidad en la quelación previa del hierro, el aumento de tamaño del hígado y la presencia de fibrosis portal. En los pacientes pediátricos sin hepatopatía que han recibido de forma periódica quelantes del hierro (pacientes de la clase 1) la supervivencia con independencia de la transfusión es superior al 90%, mientras que en los pacientes con bajo cumplimiento del tratamiento quelante del hierro y signos de hepatopatía grave (pacientes de la clase 3) la probabilidad de supervivencia es del 60% (fig. 135-3). Como en otros trastornos no malignos, deben emplearse las combinaciones farmacológicas más eficaces (como las que incluyen la ciclosporina A y el metotrexato) para evitar la EICH. Se ha publicado que el resultado en los pacientes trasplantados de un donante no emparentado es análogo al de los receptores de hermanos con el mismo HLA.

ANEMIA FALCIFORME

La gravedad de la enfermedad varía mucho entre los pacientes con la anemia falciforme, y el 5-20% de la población afectada sufre una morbilidad significativa por crisis oclusivas vasculares y lesión pulmonar, renal o nerviosa. A pesar del hecho de que la hidroxiurea, un fármaco que favorece la síntesis de hemoglobina fetal, reduce la frecuencia y gravedad de estas crisis vasculares y mejora la calidad de vida de los pacientes con la anemia falciforme, el TCMH alógeno es el único tratamiento curativo de esta enfermedad. Aunque el TCMH puede curar la enfermedad por hemoglobina S homocigótica, es difícil seleccionar los candidatos adecuados para el trasplante. Los pacientes con anemia falciforme pueden sobrevivir decenios, pero algunos tienen una mala calidad de vida, con hospitalizaciones repetidas por crisis vasculares oclusivas dolorosas e infartos del sistema nervioso central. Las principales **indicaciones** para realizar el TCMH en los pacientes con enfermedad falciforme son el antecedente de accidentes cerebrovasculares, la visualización con resonancia magnética de lesiones en el sistema nervioso central asociadas a una alteración de la función neuropsicológica, la falta de

booksmedicos.org

respuesta a la hidroxiurea como demuestra el síndrome torácico agudo recidivante, las crisis vasculares oclusivas recidivantes, la anemia grave o la osteonecrosis. Los resultados del TCMH son los mejores cuando se realizan en niños con un hermano con un HLA idéntico, con una probabilidad de cura del 80-90%. Se ha demostrado que el uso de globulina antitimocítica durante el régimen preparatorio mejora los resultados del paciente, reduciendo espectacularmente el riesgo de fracaso del injerto.

INMUNODEFICIENCIAS

El TCMH es el **tratamiento de elección** de los niños afectados por la inmunodeficiencia combinada grave y otras inmunodeficiencias hereditarias, como el síndrome de Wiskott-Aldrich, la deficiencia de la adhesión del leucocito y la enfermedad granulomatosa crónica (v. también tabla 135-1), entre otras. Con un hermano con un HLA idéntico la probabilidad de supervivencia se acerca al 100%, con resultados menos favorables para los pacientes con injertos procedentes de familiares con un HLA parcialmente compatible. A algunos niños con inmunodeficiencia combinada grave, sobre todo aquéllos sin actividad NK residual ni asentamiento de linfocitos T maternos, se les puede trasplantar sin recibir ningún régimen preparatorio, siendo habitualmente las células linfocíticas del donante los únicos elementos que se asientan. La implantación mantenida del donante es más difícil de conseguir en niños con síndrome de Omenn, linfohistiocitosis hemofagocítica o deficiencias de la adhesión del leucocito. Las infecciones víricas y micóticas oportunistas graves aparecen antes de que el aloinjerto afecte de forma adversa al resultado del paciente después del TCMH. A los pacientes con las inmunodeficiencias más graves se les debe trasplantar tan pronto como sea posible.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **136**

Trasplante de células madre hematopoyéticas de fuentes o donantes alternativos

Andrea Velardi y Franco Locatelli

Dos terceras partes de los pacientes que necesitan un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) no disponen de un hermano con un antígeno leucocitario humano (HLA) idéntico. Se usan cada vez más fuentes alternativas de células madre hematopoyéticas como donantes no emparentados compatibles (DNC), sangre de cordón umbilical (SCU) de donante no emparentado y familiares haploidénticos. Cada una de estas opciones tiene ventajas y limitaciones, pero en lugar de considerarlas alternativas en competición deben considerarse estrategias complementarias que hay que elegir después de una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios relativos para el mejor interés del paciente. La elección del donante dependerá de varios factores relacionados con la urgencia del trasplante, los factores relacionados con el paciente, la enfermedad y el trasplante y la experiencia del centro. Es de esperar que la preferencia del médico influya también en esta elección.

TRASPLANTES DE DONANTES NO EMPARENTADOS

Una de las estrategias más utilizadas para los niños que necesitan un aloinjerto y no tienen un hermano con el HLA idéntico es identificar un donante no emparentado con un HLA compatible en un registro. Hoy en día, los registros internacionales de todo el mundo contienen más de 20 millones de donantes voluntarios en los que se ha tipificado el HLA. Los locus de la clase I del HLA-A, B y C y el locus de la clase II DRB1 son los que más influyen en el resultado del TCMH procedente de un voluntario no emparentado. Los papeles interpretados por otros locus de la clase II (principalmente, DQB1 y DP1) sobre el resultado del paciente son discutidos.

Disponemos de datos sobre la tipificación serológica de los locus de las clases IA y IB del HLA de todos los donantes, y existe información sobre la tipificación del DRB1 de alrededor de un tercio de ellos. Aunque en el pasado se utilizaba la tipificación serológica (de baja resolución) para los locus HLA-A y B, en la actualidad a los donantes no emparentaos se les elige utilizando la tipificación molecular (alélica) de alta resolución de los locus HLA-A, B, C y DRB1. La probabilidad de encontrar un donante con un HLA compatible depende de la frecuencia del genotipo HLA, que está muy ligado al origen étnico del donante y va del 60% al 70% en los pacientes blancos a menos del 10% en las personas de otros grupos étnicos (hispanos, negros, etc.).

Identificar un donante no emparentado es un proceso complicado y largo, con una mediana de tiempo desde el inicio de la búsqueda al trasplante de 3-4 meses. Durante este período, un paciente con una leucemia aguda puede recaer y precisar más tratamiento, acumulando efectos tóxicos sobre los órganos que influyen desfavorablemente en el pronóstico. Además, por varias razones diferentes, una proporción relevante de los donantes (que a veces alcanza el 10-20%) ya no está disponible o rechaza la donación. A pesar de estas limitaciones se han realizado muchos miles de trasplantes de donantes compatibles no emparentados.

Al principio, el polimorfismo del HLA y las limitaciones intrínsecas de las técnicas habituales de tipificación del HLA (es decir, serológicas) afectaron desfavorablemente a la precisión del estudio de compatibilidad, lo que aumenta las frecuencias de rechazo y la incidencia de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica. En consecuencia, debido a que la supervivencia sin complicaciones de los receptores de un aloinjerto de un donante no emparentado fue peor que la observada cuando el donante era un hermano compatible, no hay consenso sobre el uso de trasplantes de donante no emparentado para enfermedades no malignas, como la talasemia o los síndromes por inmunodeficiencia primaria diferentes a la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). Las técnicas basadas en el ADN (es decir, moleculares de alta resolución) para la tipificación del HLA han revelado un número impresionante de nuevos alelos dentro de antígenos que antes se definían mediante pruebas serológicas. El cruce mediante la tipificación del ADN de alta resolución reduce el riesgo de complicaciones inmunitarias, sobre todo de rechazo del injerto y de EICH, pero también reduce la probabilidad de encontrar un donante adecuado. No obstante, la llegada de la tipificación molecular de antígenos de las clases I y II del HLA de resolución alta, unido al progreso en la profilaxis y el tratamiento de la EICH, ha dado lugar a una reducción de la mortalidad relacionada con el trasplante y una mejora de los resultados. De hecho, los resultados de un donante voluntario no emparentado completamente compatible son ahora análogos a los del TCMH de un hermano con un HLA idéntico, como indican los resultados del trasplante de donante no emparentado con leucemia linfoblástica aguda en la segunda remisión completa, la leucemia mielomonocítica juvenil o la talasemia (fig. 136-1).

Aunque la disparidad de un solo locus en los pacientes con leucemia no influye sustancialmente en la probabilidad de supervivencia sin complicaciones ya que el riesgo aumentado de muerte tóxica puede compensarse con una reducción en la frecuencia de recaídas, en pacientes con trastornos que no son malignos sólo se obtienen resultados óptimos cuando se selecciona un donante compatible a nivel alélico con el receptor. En general, una sola disparidad en el HLA en la pareja donante-receptor, independientemente de su naturaleza antigénica o alélica, predice un mayor riesgo de mortalidad no leucémica; las múltiples disparidades alélicas en diferentes locus del HLA tienen un efecto perjudicial y se asocian incluso a peores resultados. Para reducir el riesgo de EICH aguda se ha empleado la **eliminación ex vivo de los linfocitos T del injerto,** aunque no ha influido significativamente en el pronóstico del paciente, que es similar al de los pacientes que reciben un injerto sin manipular y profilaxis farmacológica para la EICH.

Los análisis de los resultados de TCMH de donantes no emparentados incluyen sólo a pacientes trasplantados; estas cifras no tienen en cuenta a aquéllos en los que no se encuentra ningún donante. En los pacientes que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtill D, et al: Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning, *Blood* 121:3981-3987, 2013.

Cheung NK, Dyer MA: Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy, *Nat Rev Cancer* 13:397-411, 2013.

Daikeler T, Tichelli A, Passweg J: Complication of autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with autoimmune diseases, *Pediatr Res* 71:439-444, 2012.

De Pasquale D, Mastronuzzi A, et al: Unmanipulated donor lymphocytes for EBV-related PTLD after T-cell depleted HAL-haploidentical transplantation, *Pediatrics* 129:e189-e194, 2012.

Doman J, Gandy K, Dalal J: Emerging uses for pediatric hematopoietic stem cells, *Pediatr Res* 71:411-416, 2012.

Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al: Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia, *N Engl J Med* 368:1509-1518, 2013.

Güngör T, Teira P, Slatter M, et al: Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicenter study, *Lancet* 383:436-448, 2014.

Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A, et al: Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling, *Blood* 122:1072-1078, 2013.

Locatelli F, Merli P, Rutella S: At the Bedside: Innate immunity as an immunotherapy tool for hematological malignancies, *J Leukoc Biol* 94:1141-1157, 2013.

Martelli MF, Di Ianni M, Ruggeri L, et al: Designed" grafts for HLA-haploidentical stem cell transplantation, *Blood* 123:967-973, 2014.

Mikkers H, Pike-Overzet K, Staal FJK: Induced pluripotent stem cells and severe combined immunodeficiency: merely disease modeling or potentially a novel cure? *Pediatr Res* 71:427-432, 2012.

Mikkers H, Teira P, Slatter M, et al: Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicenter study, *Lancet* 383:436-448, 2014.

Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, et al: A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia, *Blood* 116:2205-2214, 2010.

Oevermann L, Handgretinger R: New strategies for haploidentical transplantation, *Pediatr Res* 71:418-424, 2012.

Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience, *Blood* 122:4279-4286, 2013.

Pession A, Masetti R, Rizzari C, et al: Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia, *Blood* 122:170-178, 2013.

Socie G: Allogeneic BM transplantation for the treatment of aplastic anemia: current results and expanding donor possibilities, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013:82-86, 2013.

Tracey J, Zhang MJ, Thiel E, et al: Transplantation conditioning regimens and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia, *Biol Blood Marrow Transplant* 19:255-259, 2013.

Tyndall A: Application of autologous stem cell transplantation in various adult and pediatric rheumatic diseases, *Pediatr Res* 71:433-438, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

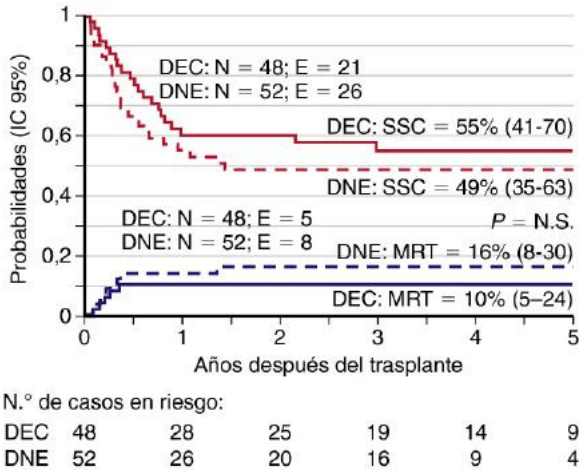

Figura 136-1 Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia sin complicaciones (SSC) *(líneas superiores)* y de la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) *(líneas inferiores)* según el tipo de donante usado, el donante emparentado compatible (DEC) o el donante no emparentado (DNE). El donante emparentado compatible fue superior (el 55% de supervivencia sin complicaciones y el 10% de mortalidad relacionada con el trasplante) al no emparentado (el 49% supervivencia sin complicaciones y el 16% de mortalidad relacionada con el trasplante). *(De Locatelli F, Nöllke P, Zecca M y cols.: Hematopoietic stem cell transplantation [HSCT] in children with juvenile myelomonocytic leukemia [JMML]: results of the EWOG-MDS/EBMT trial.* Blood *105:410-419, 2005.)*

precisan con urgencia un trasplante, el tiempo necesario para identificar un donante adecuado a partir de un grupo, establecer su idoneidad y obtener las células puede llevar a una recaída y un fracaso del trasplante. En los pacientes que no tienen un donante compatible o que necesitan urgentemente un trasplante, la atención se ha centrado en la sangre de cordón de donante no emparentado y el familiar no compatible con un HLA haploidéntico.

TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

El trasplante de SCU (TSCU) es una opción viable en niños que necesitan un TCMH alógeno. Hasta la fecha, varios cientos de niños se han curado mediante el trasplante de unidades de SCU de sujeto emparentado o no. El TSCU ofrece la ventaja de la falta de riesgos para los donantes, el menor riesgo de transmisión de infecciones y, para trasplantes de donantes no emparentados, la disponibilidad inmediata de células conservadas en frío, con una mediana de tiempo desde el inicio de la búsqueda hasta el trasplante de sólo 3-4 semanas. En comparación con el trasplante de médula ósea (TMO), las ventajas del TSCU están representadas por la menor incidencia y gravedad de la EICH, su más fácil obtención y disponibilidad más rápida de células de sangre de cordón y la posibilidad de usar donantes que tengan disparidades en el HLA con el receptor. A pesar de estas ventajas, la enorme experiencia obtenida en las últimas 2 décadas ha demostrado claramente que los pacientes con un TSCU pueden verse expuestos a un mayor riesgo de complicaciones tempranas mortales, debidas sobre todo a la baja frecuencia de integración de la hematopoyesis del donante, la cinética tardía de recuperación del neutrófilo y la falta de transferencia adoptiva de linfocitos T memoria específicos frente a microorganismos patógenos. De hecho, la transferencia de linfocitos T memoria del donante contribuye de forma significativa a una reconstitución inmunitaria temprana de los niños tras un trasplante de células madre alógenas de la sangre periférica o de médula ósea no manipulada.

Respecto a los aspectos del asentamiento y recuperación hematopoyéticas, se ha demostrado de forma incontrovertible que hay una fuerte correlación inversa entre el número de células sanguíneas nucleadas del cordón infundidas por kilogramo de peso corporal del receptor y el riesgo de morir por causas relacionadas con el trasplante. En particular, el asentamiento del injerto es una preocupación significativa cuando las células nucleadas son $<2,5 \times 10^7$/kg de peso corporal del receptor. Como una unidad de sangre de cordón suele contener entre 1×10^9 y $1,8 \times 10^9$ células, no es sorprendente que el trasplante de SCU se emplee menos en adolescentes o adultos con un peso corporal >40 kg. De hecho, se calcula que sólo el 30% de las unidades de SCU disponibles en el inventario del banco podrían ser suficientes para un paciente de 75 kg según la dosis umbral celular recomendada (es decir, más de $2,5 \times 10^7$ células nucleadas totales/kg de peso del receptor antes de descongelar la unidad). En vista de estas observaciones, no es sorprendente que los esfuerzos se hayan centrado en enfoques capaces de aumentar el número de células de SCU que se trasplanten. La selección de las unidades de sangre de cordón más ricas, la infusión de 2 unidades en el mismo receptor (es decir, TSCU doble) y el trasplante de progenitores expandidos ex vivo han contribuido mucho a mejorar los resultados del TSCU, lo que abre nuevos escenarios para una aplicación más amplia del procedimiento. En particular, se emplea el TSCU doble, ya que se ha demostrado que es eficaz en los adultos y que aumenta de modo significativo las frecuencias de asentamiento del injerto comparado con el TSCU de una sola unidad. En la mayoría de los TSCU dobles, las 2 unidades de SCU tienen un HLA parcialmente compatible con el del receptor y entre sí. La hematopoyesis mantenida tras un TSCU doble suele derivar de un solo donante. Esta técnica tiene interés para los pediatras, para que amplíen la aplicabilidad del TSCU también a los adolescentes con un peso corporal mayor de 40-50 kg.

El trasplante intraóseo directo de células de SCU también es un método factible y seguro, capaz de superar el problema del fracaso del injerto, incluso cuando se trasplanta un número bajo de células de sangre de cordón con el HLA no compatible, y también para garantizar una recuperación temprana de las plaquetas.

A pesar de la baja incidencia de EICH aguda y crónica observada tras el trasplante de SCU, el riesgo de recidiva de la leucemia no aumenta. Los resultados a largo plazo del trasplante de SCU son parecidos a los del trasplante con otras fuentes de células madre hematopoyéticas. En particular, varios artículos han comparado el resultado del TSCU y el TMO de donantes no emparentados en niños con neoplasias malignas hematológicas. Los receptores de TSCU de donantes con mayores disparidades del HLA recibieron 1 log menos de células nucleadas, tuvieron una recuperación tardía de neutrófilos y plaquetas y mostraron una menor incidencia de EICH que los niños que recibieron un TMO. No obstante, la frecuencia de recaídas y la probabilidad de supervivencia global no difirieron en TSCU o TMO no emparentados en niños. Se ha publicado que el resultado de los pacientes que reciben una unidad de SCU completamente compatible es incluso mejor que el de los pacientes que reciben un trasplante de un voluntario no emparentado con el mismo HLA. No hay duda de que sin un donante emparentado con un HLA idéntico, el TSCU no emparentado puede considerarse una opción adecuada para niños con trastornos malignos y no malignos. Los resultados del TSCU han tenido un interés particular en niños con síndrome de Hurler o enfermedad de Krabbe trasplantados con células de sangre de cordón de un donante no emparentado, así como en niños con hemoglobinopatías que han recibido un TSCU emparentado. Hay que poner de relieve que el menor riesgo de EICH asociado al TSCU tiene una importancia particular en los pacientes afectados de trastornos no malignos.

Alrededor del 5% de los pacientes que reciben un trasplante de SCU sufre enfermedades autoinmunitarias. Estos trastornos son la anemia hemolítica autoinmunitaria, la trombocitopenia autoinmunitaria, el síndrome de Evans y la neutropenia inmunitaria. Con menor frecuencia los pacientes tienen una enfermedad de Graves desarrollada, glomerulonefritis, artritis reumatoide o tiroiditis. El tratamiento de estas enfermedades autoinmunitarias relacionadas con el trasplante de SCU ha incluido los esteroides, el rituximab y la ciclosporina, con sólo grados variables de éxito.

TRASPLANTES HAPLOIDÉNTICOS

El TCMH de un donante con un HLA haploidéntico (haplo-TCMH) ofrece una fuente inmediata de células madre hematopoyéticas a casi todos los pacientes con leucemia que no encuentran un donante compatible, ya sea familiar o no, o una unidad de sangre de cordón adecuada. De hecho, casi todos los niños tienen al menos 1 familiar haploidéntico, con 3 locus diferentes, que puede estar disponible pronto como donante. Además, los pocos pacientes que rechazan el trasplante haploidéntico tienen la ventaja de poder contar con rapidez con otro donante dentro de la familia.

booksmedicos.org

Se ha demostrado que la eliminación eficiente de los linfocitos T del injerto impide la EICH aguda y crónica, incluso cuando se usa médula ósea de un pariente haploidéntico que difiere en 3 locus principales del HLA. Los beneficios de la eliminación de los linfocitos T se demostraron por primera vez en el trasplante de niños con IDCG. Se han realizado más de 300 trasplantes en pacientes con IDCG usando donantes haploidénticos en todo el mundo, con una frecuencia alta de reconstitución inmunitaria parcial o completa a largo plazo.

Cuando los pacientes con leucemia aguda tienen una elevada probabilidad de rechazar el injerto de médula ósea haploidéntica, se ha demostrado que es crucial una «megadosis» de células madre de la sangre periférica movilizadas con factor estimulante de colonias de granulocitos para superar la barrera de la incompatibilidad del HLA en la pareja donante-receptor y eludir la actividad de los precursores de linfocitos T citotóxicos contra el donante residuales en el receptor. De hecho, en los pacientes con leucemia, la combinación de regímenes inmunosupresores de intensidad alta y eliminadores de la médula con la infusión de un gran número de células CD34+ de la sangre periférica muy purificadas puede 1) garantizar una integración satisfactoria y mantenida de la hematopoyesis del donante a través de la barrera del HLA y 2) garantizar una incidencia muy baja de EICH aguda de grado II-IV, sin la necesidad de una supresión inmunitaria posterior al trasplante como profilaxis. La eliminación física de los linfocitos T maduros del injerto, necesaria para evitar la aparición de una EICH en el contexto de una gran disparidad inmunitaria, lleva a la consecuencia de que los receptores no puedan beneficiarse de la transferencia adoptiva de los linfocitos T memoria que, a través de su expansión periférica, son el principal factor responsable de la protección de las infecciones en los primeros meses posteriores al trasplante. Un estado de profunda inmunodeficiencia dura al menos 4-6 meses tras el trasplante en receptores de haplo-TCMH. Se han diseñado estrategias avanzadas de infusiones de líneas o clones de linfocitos T específicos frente a los microorganismos patógenos más frecuentes (sobre todo el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus humano, *Aspergillus* y adenovirus) que se han probado con éxito en algunos ensayos piloto para proteger a receptores en el período posterior temprano al trasplante. También se han desarrollado métodos selectivos de manipulación del injerto. En particular se han obtenido resultados prometedores mediante la eliminación de los linfocitos T portadores de las cadenas α/β del receptor del linfocito T. También se eliminan los linfocitos B para evitar la aparición de la enfermedad linfoproliferativa relacionada con el virus de Epstein-Barr. Aunque con este abordaje el paciente puede beneficiarse de la transferencia adoptiva de progenitores hematopoyéticos comprometidos, linfocitos citotóxicos espontáneos (NK) maduros y linfocitos T γ/δ+.

Los resultados del haplo-TCMH se han publicado más en adultos que en niños. La probabilidad publicada de supervivencia a los 3-4 años del haplo-TCMH en niños con leucemia aguda va del 18% al 48% y está influida por muchos factores, entre los que el más importante es el estado de remisión en el momento del trasplante, con peores resultados en los niños con leucemias mielocíticas que en aquéllos con leucemias linfocíticas. Se ha publicado que en TCMH con incompatibilidad del haplotipo de progenitor a niño, los pacientes con leucemia aguda que recibieron trasplante de la madre tuvieron menos recaídas que los receptores de trasplantes paternos, lo que se traduce en una mejor supervivencia sin complicaciones.

Durante muchos años se ha considerado que la falta del efecto de injerto contra leucemia (ICL) mediada por linfocitos T hace a los receptores de aloinjertos desprovistos de linfocitos T más proclives a la recaída de la leucemia. Sin embargo, se ha demostrado que el efecto ICL mostrado por los linfocitos NK del donante puede compensar esta falta de alorreactividad específica de los linfocitos T cuando se emplea un familiar alorreactivo NK con un HLA distinto como donante.

ALORREACTIVIDAD DE LINFOCITOS NK DEL DONANTE FRENTE AL RECEPTOR

La alorreactividad de linfocitos NK del donante frente al receptor es un fenómeno biológico que es único de los trasplantes incompatibles. Deriva de una diferencia entre clones NK del donante, que portan receptores inhibidores específicos frente a las moléculas de la clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) propio, y los ligandos de la clase I del MHC de las células receptoras. Los linfocitos NK están preparados para provocar citólisis mediante varios receptores activadores, que desempeñan un papel importante en el efecto ICL mediado por linfocitos NK. Los linfocitos NK humanos discriminan las formas alélicas de las moléculas del MHC a través de **receptores de tipo inmunoglobulínico del linfocito citolítico (KIR),** que muestran una distribución clonal, de manera que cada célula del repertorio lleva al menos un receptor que es específico frente a moléculas de la clase I del MHC propio. Como los linfocitos NK coexpresan receptores inhibidores frente a las moléculas de la clase I del MHC propio, no lisan a las células propias. Cuando se enfrentan a objetivos alógenos, los linfocitos NK perciben la falta de expresión de alelos de la clase I propios y median alorreacciones. En los trasplantes incompatibles hay muchas parejas de donantes y receptores en las que los linfocitos NK inhibidores del donante (KIR) no reconocen los alelos de la clase I del receptor como propios. En consecuencia, los linfocitos NK del donante no se bloquean y se activan para lisar las células linfohematopoyéticas del receptor.

Los estudios de haplo-TCMH incompatibles demuestran que las disparidades en la clase I del MHC, que generan una respuesta alorreactiva de los linfocitos NK del injerto frente al huésped, erradican las células leucémicas, mejoran la implantación y protegen de la EICH mediada por linfocitos T. La falta de un donante con alorreactividad NK es el factor de riesgo independiente más fuerte de recaída de la leucemia tras el ajuste en función del estado morboso en el momento del trasplante. El potencial de alorreactividad NK del donante contra el receptor, que puede predecirse a partir de la tipificación estándar del HLA, se recomienda cuando se selecciona el donante de elección entre los familiares incompatibles.

La probabilidad de encontrar un donante con alorreactividad NK con una «incompatibilidad perfecta» en la familia es del orden del 50%. Desde un punto de vista práctico, primero se tipifica el HLA del candidato al trasplante. Los candidatos que expresen alelos de la clase I pertenecientes a los tres grupos de esta clase reconocidos por KIR (grupo 1 de HLA-C, grupo 2 de HLA-C y alelos del HLA-Bw4) bloquearán todos los linfocitos NK de todos los donantes y pertenecen al tercio de la población que es resistente a la citólisis por alorreactividad NK. Los pacientes que expresan sólo 1 o 2 de estos grupos de alelos pueden encontrar donantes con alorreactividad NK.

La tipificación del HLA del donante identifica familiares que no expresan el(los) grupo(s) de la clase I expresado(s) por el paciente y, por tanto, tienen la posibilidad de presentar alorreactividad NK. No todos los KIR inhibidores están presentes en el 100% de la población. KIR2DL2/3, el receptor del grupo 1 del HLA-C, está en todas las personas; KIR2DL1, el receptor del grupo 2 del HLA-C está en el 97% de las personas; y KIR3DL1, el receptor de los alelos del HLA-Bw4, está en alrededor del 90%. La genotipificación del KIR del donante asegura que éste exprese los linfocitos NK relevantes.

En las discrepancias en el HLA-Bw4, incluso cuando está el gen de KIR3DL1, los estudios del repertorio NK muestran linfocitos NK alorreactivos en alrededor de las dos terceras partes de los sujetos. Esto puede deberse a que aparecen en frecuencias muy variables o porque las variantes alélicas de KIR3DL1 pueden no permitir la expresión del receptor en la membrana celular. Por tanto, en las discrepancias del HLA-Bw4 es necesario evaluar el repertorio NK del donante.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS AUTÓGENO

El **trasplante autógeno,** que usa la propia médula almacenada del paciente, se asocia a un riesgo bajo de complicaciones relacionadas con el trasplante que sean peligrosas para la vida, aunque la principal causa de fracaso es la recidiva de la enfermedad debido a la falta del efecto LFI inmunitario. La médula ósea fue la única fuente de células madre empleada en pacientes que recibían autoinjertos; en los últimos años, la gran mayoría de los pacientes tratados con TCMH autógenos reciben progenitores hematopoyéticos movilizados en la sangre periférica por medio de citocinas (sobre todo factor estimulante de colonias de granulocitos) o por medio de citocinas más fármacos citotóxicos. Un antagonista de CXCR4 (plerixafor) puede ser sumamente eficaz para movilizar progenitores hematopoyéticos en la periferia. Cuando se compara con la médula ósea, el uso de progenitores de la sangre periférica se asocia a una recuperación hematopoyética más rápida y a un resultado comparable. Una preocupación importante en los pacientes con neoplasias malignas que reciben un TCMH autógeno está representada por el riesgo de reinfundir células malignas con el injerto; los progenitores

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 136-1 Indicaciones del trasplante de células madre hematopoyéticas autógeno en las enfermedades pediátricas

- Leucemia mielocítica aguda tras una recaída aislada extramedular
- Recaída de linfoma de Hodgkin o no hodgkiniano
- Estadio IV o recaída de neuroblastoma
- Tumores encefálicos de riesgo alto, recidivados o resistentes
- Sarcoma de Ewing en estadio IV
- Enfermedades autoinmunitarias peligrosas para la vida y resistentes a tratamientos tradicionales

tumorales contenidos en el injerto pueden contribuir a la recidiva de la enfermedad maligna original. Esta observación ha proporcionado la base de la **purga tumoral** usando estrategias avanzadas dirigidas a reducir o eliminar la contaminación tumoral en el injerto.

El TCMH autógeno se emplea sobre todo para evitar las recaídas en los pacientes con leucemia mielocítica aguda (LMA), que alcanzan la remisión completa tras el tratamiento de inducción, y también en algunos niños con recaídas de linfomas y ciertos tumores sólidos (tabla 136-1).

Estudios con distribución aleatoria no han demostrado ventajas en cuanto a supervivencia sin complicaciones en los pacientes con LMA en primera remisión completa que han recibido un TCMH autógeno comparados con los tratados con quimioterapia sola. La probabilidad de supervivencia sin complicaciones en los niños con LMA en la primera remisión completa que reciben TCMH autógenos se sitúa entre el 40% y el 60%. La purga ex vivo de células de la médula ósea con mafosfamida ha reducido el riesgo de recidiva de la enfermedad en niños con LMA en la primera remisión completa que recibieron un trasplante autógeno.

Los pacientes con linfomas sensibles y carga tumoral pequeña muestran resultados favorables tras un TCMH autógeno, con supervivencias sin complicaciones del 50-60%, mientras que los pacientes de riesgo alto con tumores voluminosos o enfermedad poco reactiva al tratamiento tienen un pronóstico sombrío, con una supervivencia del 10-20%.

Algunos estudios indican que, comparado con la quimioterapia y la radioterapia tradicionales, el TCMH autógeno puede ser ventajoso en cuanto a supervivencia sin complicaciones en niños con leucemia linfoblástica aguda en la segunda remisión completa tras una recaída extramedular aislada (p. ej., recaída en el sistema nervioso central, testicular).

El TCMH autógeno en pacientes con un neuroblastoma de grado alto se asocia a mejores resultados que la quimioterapia tradicional. En estos pacientes la infusión después del trasplante de un anticuerpo monoclonal dirigido contra una molécula (GD2) expresada en la superficie de las células del neuroblastoma confiere protección contra el riesgo de recidiva tumoral.

En los niños con tumores encefálicos con riesgo alto de recaída, o resistencia a la quimioterapia e irradiación tradicionales, la toxicidad limitante de la dosis para el tratamiento intensificador es la mielosupresión, lo que deja un hueco para el rescate con células madre. Varios estudios han proporcionado resultados alentadores para los pacientes con diferentes tipos histológicos de tumores encefálicos tratados con TCMH autógeno.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **137**

Enfermedad de injerto contra huésped, rechazo y enfermedad venooclusiva

Andrea Velardi y Franco Locatelli

La principal causa de morbilidad y mortalidad tras un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alógeno es la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), que se debe al asentamiento de linfocitos inmunocompetentes en un huésped inmunodeficiente que muestra diferencias de histocompatibilidad con el donante. Estas diferencias entre el donante y el huésped pueden dar lugar a la activación de los linfocitos T del donante contra los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad del receptor o antígenos de histocompatibilidad secundarios. La EICH suele subdividirse en 2 formas: la EICH aguda, que aparece en los 3 meses siguientes al trasplante, y la EICH crónica que, aunque relacionada, es una enfermedad diferente que aparece más tarde y muestra algunas de las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas que recuerdan a las observadas en algunos trastornos autoinmunitarios (esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, etc.).

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA

La EICH aguda se debe a linfocitos T aloreactivos del donante contenidos en el injerto, que atacan antígenos del receptor no compartidos presentes en los tejidos diana. Un proceso en tres pasos genera el síndrome clínico. Primero, el daño tisular inducido por el acondicionamiento activa a las células presentadoras de antígeno del receptor, que presentan aloantígenos del receptor a los linfocitos T del donante transferidos con el injerto y secretan citocinas, como la interleucina (IL) 12, lo que favorece la polarización de la respuesta del linfocito T en la dirección del tipo 1. Segundo, en respuesta a antígenos del receptor, los linfocitos T del donante se activan, proliferan, expanden y generan citocinas como el factor de necrosis tumoral α, la IL-2 y el interferón γ. En el tercer paso del proceso, estas citocinas provocan lesiones titulares y promueven la diferenciación de los linfocitos T CD8+ citotóxicos, que, junto a los macrófagos, matan a las células del receptor y lesionan más los tejidos.

La EICH aguda suele aparecer a las 2-8 semanas del trasplante. Las **manifestaciones** primarias son un exantema maculopapuloso eritematoso, una anorexia persistente, vómitos y diarrea, y la afectación hepática con aumento de las concentraciones de bilirrubina, alanina-aminotransferasa, aspartato-aminotransferasa y fosfatasa alcalina (tabla 137-1). El diagnóstico puede beneficiarse de una biopsia cutánea, hepática o digestiva para su confirmación. Se ve la lesión endotelial y los infiltrados linfocíticos en los órganos afectados. La epidermis y los folículos pilosos de la piel se dañan, los conductos biliares hepáticos pequeños muestran una ruptura segmentaria y hay una destrucción de las criptas y úlceras mucosas en el tubo digestivo. La EICH aguda de grado I (sólo exantema cutáneo) tiene un pronóstico favorable y no precisa a menudo tratamiento (fig. 137-1). La EICH aguda de grado II es una enfermedad multiorgánica moderadamente grave que exige tratamiento inmunodepresor. La EICH aguda de grado III es una enfermedad multiorgánica grave y la de grado IV es un trastorno que amenaza la vida y a menudo acaba con ella. La **profilaxis farmacológica** estándar de la EICH tras un aloinjerto no manipulado se apoya sobre todo en la administración después del trasplante de fármacos inmunodepresores como ciclosporina, el tacrolimús o combinaciones de ambos, a menudo con metotrexato o prednisona, anticuerpos contra los linfocitos T, micofenolato mofetilo u otros fármacos inmunodepresores. La infusión de ciclofosfamida los días 3 y 5 después del trasplante se han propuesto como estrategia para eliminar linfocitos T alorreactivos del donante que se activan, y de este modo entran en ciclo, tras exponerse a antígenos del receptor. La infusión previa al trasplante de globulina antitimocítica o anticuerpos monoclonales como el alemtuzumab se utiliza mucho para modular la alorreactividad de los linfocitos T del donante, en particular en los pacientes que han recibido un aloinjerto de un donante no emparentado o parcialmente compatible. Otro método, que se ha usado ampliamente en la práctica clínica es eliminar los linfocitos T del injerto (vaciado de linfocitos T). Cualquier forma de profilaxis de la EICH puede socavar por sí misma la reconstitución inmunitaria posterior al trasplante, lo que aumenta el riesgo de muertes relacionadas con infecciones. La eliminación de linfocitos T del injerto se ha asociado a un mayor riesgo de recidiva de la leucemia en los pacientes que han recibido trasplantes de hermanos o de voluntarios no emparentados con el mismo antígeno leucocitario humano (HLA).

A pesar de la profilaxis, aparece una EICH aguda significativa en aproximadamente el 30% de los receptores de TCMH de un hermano compatible y en hasta el 60% de los receptores de TCMH de donantes no emparentados. El riesgo de EICH aguda aumenta por factores como el

booksmedicos.org

Bibliografía

Bacigalupo A, Socie G, Lanino E, et al: Fludarabine, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, with or without low dose total body irradiation, for alternative donor transplants, in acquired severe aplastic anemia: a retrospective study from the EBMT-SAA Working Party, *Haematologica* 95:976-982, 2010.

Bernardo ME, Fibbe WE: Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation, *Cell Stem Cell* 13:392-402, 2013.

Daikeler T, Labopin M, Ruggeri A, et al: New autoimmune diseases after cord blood transplantation: a retrospective study of EUROCORD and the autoimmune disease working party of the European group for blood and marrow transplantation, *Blood* 121:1059-1064, 2013.

de Lima M, McNiece I, Robinson SN, et al: Cord-blood engraftment with ex vivo mesenchymal-cell coculture, *N Engl J Med* 367:2305-2315, 2012.

Eapen M, Klein JP, Ruggeri A, et al: Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy, *Blood* 123:133-140, 2014.

Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al: Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study, *Lancet* 369:1947-1954, 2007.

Fernandes JF, Rocha V, Labopin M, et al: Transplantation in patients with SCID: mismatched related stem cells or unrelated cord blood? *Blood* 119:2949-2955, 2012.

Herrera AF, Soriano G, Bellizzi AM, et al: Cord colitis syndrome in cord-blood stem-cell transplantation, *N Engl J Med* 365:815-824, 2011.

Kurtzberg J, Prasad VK, Carter SL, et al: COBLT Steering Committee. Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies, *Blood* 112:4318-4327, 2008.

Locatelli F, Crotta A, Ruggeri A, et al: Analysis of risk factors influencing outcomes after cord blood transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: a EUROCORD, EBMT, EWOG-MDS, CIBMTR study, *Blood* 122:2135-2141, 2013.

Moretta L, Locatelli F, Pende D, et al: Killer Ig-like receptor-mediated control of natural killer cell alloreactivity in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, *Blood* 117:764-771, 2011.

Rocha V, Locatelli F: Searching for alternative donors of haematopoietic stem cell for paediatric patients, *Bone Marrow Transplant* 41:207-214, 2008.

Stern M, Ruggeri L, Mancusi A, et al: Survival after T cell-depleted haploidentical stem cell transplantation is improved using the mother as donor, *Blood* 112:2990-2995, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 137-1 Estadificación y graduación clínica de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH)

ESTADIO	PIEL	HÍGADO	INTESTINO
+	Exantema maculopapulado <25% de la superficie corporal	Bilirrubina 2-3 mg/dl	>500 ml diarrea/día
++	Exantema maculopapulado del 25-50% de la superficie corporal	Bilirrubina 3-6 mg/dl	>1.000 ml diarrea/día
+++	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina 6-15 mg/dl	>1.500 ml diarrea/día
++ + +	Eritrodermia generalizada con formación de ampollas y descamación	Bilirrubina >15 mg/dl	Dolor abdominal intenso con o sin íleo

GRADO DE EICH	ESTADIO CUTÁNEO	ESTADIO HEPÁTICO	ESTADIO INTESTINAL	REDUCCIÓN DE ESTADO CLÍNICO
I	+ a ++	0	0	Ninguno
II	+ a +++	+	+	Leve
III	++ a +++	++ a ++++	++ a +++	Marcado
IV	++ a ++++	++ a ++++	++ a ++++	Extremo

Adaptada de Thomas ED, Storb R, Clift RA y cols.: Bone marrow transplantation [in 2 parts]. N Engl J Med *292:832-843, 895-902, 1975.*

Figura 137-1 Enfermedad de injerto contra huésped aguda en la piel con afectación del pabellón auricular, el brazo, el hombro y el tronco. *(Por cortesía de Evan Farmer, MD.)*

diagnóstico de una enfermedad maligna, edades avanzadas del donante y el receptor y en pacientes que reciben un aloinjerto sin manipular y la profilaxis de la EICH con sólo 1 fármaco. No obstante, el factor de riesgo más importante de la EICH aguda es la presencia de disparidades en las moléculas del HLA entre el donante y el receptor. La EICH aguda suele tratarse al principio con glucocorticoides; alrededor del 40-50% de los pacientes muestra una respuesta completa a los esteroides. El riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante es mucho mayor en los pacientes que no respondieron a los esteroides que en los que mostraron una respuesta completa. En pacientes con EICH aguda resistente a esteroides se han usado el micofenolato mofetilo, la fotoféresis extracorpórea, la pentostatina o los anticuerpos monoclonales contra moléculas expresadas en los linfocitos T o citocinas que aparecen en la cascada inflamatoria, lo que subraya la fisiopatología de la EICH. No disponemos de datos claros que demuestren la superioridad de ninguno de estos métodos sobre los otros. Se han obtenido resultados prometedores en niños con EICH aguda resistente a esteroides usando células estromales mesenquimatosas, que pueden amortiguar la respuesta inflamatoria asociada a la EICH aguda.

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA

La EICH crónica aparece o persiste más de 3 meses después del trasplante y es la complicación tardía más frecuente del TCMH alógeno, con una incidencia aproximada del 25% en los niños. La EICH crónica es la principal causa de mortalidad y morbilidad sin relación con la recaída en los que han sobrevivido mucho tiempo con un TCMH. La EICH aguda se ha reconocido como el factor más importante que predice la aparición de la forma crónica de la enfermedad. El uso de voluntarios no emparentados compatibles como donantes, y de sangre periférica como fuente de células madre, ha aumentado la incidencia y gravedad de la EICH crónica. Otros factores que predicen la aparición de la EICH crónica son las edades avanzadas del donante y el receptor, el donante femenino para un receptor masculino, el diagnóstico de neoplasia maligna y el uso de la irradiación corporal total como parte del régimen preparatorio.

La EICH crónica es un trastorno de la regulación inmunitaria caracterizado por la producción de autoanticuerpos, el aumento del depósito de colágeno y la fibrosis, y por síntomas parecidos a los de los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Las citocinas predominantes en la fisiopatología de la EICH crónica suelen ser citocinas del tipo II como la IL-4, la IL-5 y la IL-13. La IL-4 y la IL-5 contribuyen a la eosinofilia y la hiperactividad del linfocito B con aumento de los títulos de inmunoglobulina (Ig) M, IgG e IgE. Las gammapatías monoclonales asociadas indican una alteración de la regulación clonal. La EICH crónica depende del desarrollo y persistencia de linfocitos T del donante que no toleran al receptor. La maduración de las células madre trasplantadas dentro de un timo dañado podría llevar a errores en la selección negativa y a la producción de células que no toleran antígenos del receptor y, por tanto, son autorreactivas o, de forma más precisa, a **reaccionar frente al receptor.** Esta actividad inmunitaria continua da lugar a las manifestaciones clínicas que recuerdan a una enfermedad autoinmunitaria sistémica con lesiones cutáneas liquenoides y esclerodérmicas, síndrome seco, artritis, contracturas articulares, bronquiolitis obliterante y degeneración de conductos biliares con colestasis.

Los pacientes con una EICH crónica que afecta sólo a la piel y al hígado tienen una evolución favorable (fig. 137-2). La enfermedad multiorgánica extensa puede asociarse a una calidad de vida muy mala, infecciones recidivantes asociadas a regímenes inmunosupresores prolongados para controlar la EICH y a una elevada mortalidad. La morbilidad y mortalidad son mayores en pacientes con un **inicio progresivo** de una EICH crónica que sigue directamente a una EICH aguda, intermedias en aquéllos con un **inicio quiescente** tras la resolución de una EICH aguda y menores en los pacientes con un **inicio nuevo** sin una EICH aguda. La monoterapia con prednisona es el tratamiento estándar en el momento actual, aunque se han empleado otros tratamientos, como la fotoféresis extracorpórea, el micofenolato mofetilo, los anticuerpos monoclonales anti-CD20 y la pentostatina, con un éxito variable. El tratamiento con mesilato de imatinib, que inhibe la síntesis de colágeno, se ha mostrado eficaz en pacientes con EICH crónica y características esclerótica. Como consecuencia de una inmunosupresión prolongada, los pacientes con una EICH crónica son particularmente proclives a las infecciones y deben recibir la profilaxis antibiótica adecuada, incluida trimetoprima-sulfametoxazol. La EICH crónica se resuelve en la mayoría de los pacientes pediátricos pero puede precisar 1-3 años de tratamiento inmunosupresor antes de que se pueda retirar el tratamiento sin que recidive la enfermedad. La EICH crónica también promueve el desarrollo de neoplasias secundarias, en particular en pacientes con anemia de Fanconi.

El fracaso del injerto es una complicación grave que expone a los pacientes a un riesgo alto de infección mortal. El **fracaso primario del**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 137-2 Enfermedad de injerto contra huésped crónica en la piel con cambios esclerodermoides. *(Por cortesía de Evan Farmer, MD.)*

injerto se define como la imposibilidad de alcanzar un recuento de neutrófilos de 0,2 × 10^9/l a los 21 días del trasplante. El **fracaso secundario del injerto** es la pérdida de los recuentos sanguíneos tras un asentamiento inicial transitorio de las células del donante. Las causas del fracaso del injerto tras un trasplante autógeno o alógeno son el trasplante de una dosis inadecuada de células madre (observada con mayor frecuencia en niños que reciben un trasplante de sangre de cordón) y las infecciones víricas, como el citomegalovirus o el virus herpes humano del tipo 6, que a menudo se asocian a la activación de los macrófagos del receptor. Sin embargo, el fracaso del injerto tras un trasplante alógeno se debe, sobre todo, a un rechazo inmunitario del injerto por parte de los linfocitos T residuales del receptor que sobreviven al régimen acondicionador. El **diagnóstico** del fracaso del injerto debido a un mecanismo inmunitario se basa en el examen de la sangre periférica y de un aspirado y biopsia de la médula ósea, junto al análisis molecular del estado quimérico. La persistencia de linfocitos del huésped en los receptores de trasplantes alógenos con fracaso del injerto indica un rechazo inmunitario. El riesgo de rechazo del injerto inmunitario es mayor en los pacientes con discordancias en el HLA, injertos en los que se han eliminado los linfocitos T, regímenes acondicionadores de menor intensidad y trasplantes de escasas células madre, y en los receptores sensibilizados a los antígenos del HLA o, con menor frecuencia, a antígenos de histocompatibilidad secundarios. La alosensibilización surge como consecuencia de transfusiones anteriores de hemoderivados y se observa en particular en receptores con anemia aplásica, anemia falciforme y talasemia. En el TCMH para enfermedades no malignas, como las mucopolisacaridosis, el fracaso del injerto también lo facilita la falta de un tratamiento previo con fármacos citotóxicos e inmunosupresores. En la talasemia el fracaso del injerto también lo favorece la expansión de células hematopoyéticas del receptor. La profilaxis de la EICH con metotrexato, un antimetabolito, y la profilaxis frente a las infecciones con trimetoprima-sulfametoxazol o ganciclovir también pueden retrasar el asentamiento del injerto.

El **tratamiento** del fracaso del injerto suele exigir la eliminación de todas las posibles sustancias mielotóxicas del régimen terapéutico y el intento de un ensayo corto con factores de crecimiento hematopoyéticos, como el factor estimulante de colonias de granulocitos. Con frecuencia se emplea un segundo trasplante, habitualmente precedido de un régimen muy inmunosupresor, para rescatar a los pacientes que experimentan un fracaso del injerto. Los regímenes de intensidad alta se toleran generalmente mal si se administran menos de 100 días después de un trasplante debido a los efectos tóxicos acumulados.

ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA

La enfermedad hepática venooclusiva, también conocida como síndrome de obstrucción sinusoidal, debuta con hepatomegalia, dolor en el cuadrante superior derecho y pérdida de peso con retención de líquido y ascitis. El inicio suele ser antes de 30 días después del trasplante, con una incidencia de alrededor del 15% dependiendo de la intensidad del protocolo de acondicionamiento. Los factores de riesgo son la edad baja, la enfermedad hepática anterior (fibrosis, cirrosis), la radiación abdominal, los trasplantes repetidos, el neuroblastoma, la osteopetrosis y la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. La forma grave de enfermedad venooclusiva tiene una mortalidad elevada; los resultados del tratamiento en la enfermedad grave son malos.

Como profilaxis se ha utilizado tradicionalmente heparina y ácido ursodesoxicólico; sin embargo, solo defibrotide ha demostrado cierta eficacia en la prevención de la enfermedad venooclusiva. La defibrotide es una combinación de oligodesoxirribonucleótidos porcinos que reduce la actividad procoagulante que potencia las propiedades fibrinolíticas de las células endoteliales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **138**

Complicaciones infecciosas del trasplante de células madre hematopoyéticas

Andrea Velardi y Franco Locatelli

Los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) experimentan una inmunodeficiencia transitoria pero profunda. Inmediatamente después del trasplante, debido a que no hay neutrófilos o están muy reducidos, los pacientes son particularmente proclives a las infecciones bacterianas y micóticas. En consecuencia, la mayoría de los centros comienza el tratamiento antibiótico y antimicótico profiláctico durante el régimen acondicionador. A pesar de estas medidas profilácticas, la mayoría de los pacientes presenta fiebre y signos de infección en el período temprano posterior al trasplante. Los microorganismos patógenos frecuentes son bacterias entéricas y hongos, como *Candida* y *Aspergillus*. Una vía venosa central, que se emplea habitualmente en todos los niños con TCMH, es un factor de riesgo significativo de infecciones bacterianas y micóticas, y las especies de estafilococos y *Candida* son las más frecuentes en las infecciones relacionadas con catéteres (v. cap. 178). La aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* se ha convertido en un problema serio, que se asocia a una elevada relación casos:muertes.

Los receptores de TCMH siguen teniendo un mayor riesgo de sufrir infecciones graves, incluso después de normalizarse el recuento de neutrófilos, porque el número, y la función de los linfocitos T, continúa bajo durante meses después del trasplante. Los receptores de trasplantes de donantes no emparentados tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedad de injerto contra huésped (EICH), que es en sí misma un factor de riesgo adicional de infecciones micóticas y víricas oportunistas, como lo son los tratamientos inmunodepresores asociados. Después de un

booksmedicos.org

Bibliografía

Ball LM, Bernardo ME, Roelofs H, et al: Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III-IV acute graft-versus-host disease, *Br J Haematol* 163:501-509, 2013.

Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, et al: Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomized controlled trial, *Lancet* 379:1301-1309, 2012.

Koreth SM, Matsuoka K, Kim HT, et al: Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease, *N Engl J Med* 365:2055-2066, 2011.

MacMillan ML, Weisdorf DJ, Brunstein CG, et al: Acute graft-versus-host disease after unrelated donor umbilical cord blood transplantation: analysis of risk factors, *Blood* 113:2410-2415, 2009.

Platzbecker U, Bornhäuser M: SOS for veno-occlusive disease: defibrotide prophylaxis, *Lancet* 379:1277-1278, 2012.

Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, et al: Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial, *Biol Blood Marrow Transplant* 16:1005-1017, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

trasplante de sangre de cordón, las infecciones son la consecuencia de un asentamiento lento del injerto y de la virginidad de los linfocitos T. En trasplantes haploidénticos, el mayor riesgo de infección observado en los primeros 4-6 meses del aloinjerto es la consecuencia de la eliminación de los linfocitos T del injerto. De hecho, los pacientes que reciben este tipo de trasplante, como los que reciben trasplantes de sangre de cordón, no pueden beneficiarse de la transferencia adoptiva de linfocitos T derivadas del donante y que tienen experiencia antigénica.

Entre los receptores de TCMH, la aspergilosis invasora, la infección por citomegalovirus (CMV), las infecciones diseminadas por adenovirus y los trastornos linfoproliferativos relacionados con el virus de Epstein-Barr (VEB) constituyen complicaciones peculiares peligrosas para la vida que influyen de forma significativa en el resultado del paciente.

La **aspergilosis** invasora sigue siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad infecciosa en los receptores de TCMH. A pesar de la administración rápida e intensiva de fármacos antimicóticos, los casos demostrados de aspergilosis siguen siendo difíciles de tratar, con una letalidad del 80-90%. La incidencia anual de aspergilosis invasora ha aumentado con el uso de células madre de fuentes alternativas. La incidencia es del 7,3% en receptores de trasplantes de donante emparentado con el antígeno leucocitario humano (HLA) compatible y del 10,5% en pacientes que han recibido el aloinjerto procedente de un familiar con HLA incompatible o un voluntario no emparentado. La mayoría de los casos de aspergilosis se diagnostican 40-180 días después del TCMH, el 30% menos de 40 días y el 17% más de 6 meses después del trasplante. El riesgo de sufrir una aspergilosis está influenciado sobre todo por la duración de la neutropenia, la aparición de una EICH, el tratamiento corticoideo, la infección por CMV posterior al trasplante, las infecciones respiratorias víricas, una enfermedad avanzada, la edad elevada y la eliminación de los linfocitos T del injerto. Los pacientes con antecedentes de aspergilosis invasora tienen un riesgo particular.

La infección por *Aspergillus* se origina a menudo en la mucosa de la vía respiratoria superior. Deben buscarse lesiones tempranas en la nariz en los pacientes con neutropenia que tengan fiebre y una mínima epistaxis. La extensión rápida a los senos paranasales adyacentes, la órbita o la cara es habitual, con o sin la aparición de lesiones pulmonares. En el pulmón, la aspergilosis invasora suele debutar en forma de un infiltrado pulmonar agudo, de progresión rápida y muy consolidado. La infección progresa por extensión directa a través del tejido y por diseminación hematógena al encéfalo y otros órganos. El primer hallazgo en la TC es el de uno o más nódulos pulmonares pequeños. A medida que el nódulo crece, el núcleo central denso de tejido infartado se rodea de edema o hemorragia, formando un anillo borroso, el **signo del halo.** Este anillo desaparece en pocos días a medida que el núcleo denso crece. En los pacientes neutropénicos, cuando la función de la médula ósea se recupera, el núcleo central infartado se cavita creando el **signo de la media luna.** La positividad repetida del galactomanano sérico constituye un biomarcador útil para confirmar o sospechar un diagnóstico de aspergilosis invasora. La profilaxis antimicótica incluye el aislamiento del paciente en una habitación con flujo de aire laminar o presión positiva. La anfotericina B liposómica, los compuestos azoles (itraconazol, voriconazol, posaconazol) y las equinocandinas (caspofunginas, micafungina, anidulafungina) son útiles para evitar y tratar la infección micótica. El voriconazol es el tratamiento de elección de los pacientes con una aspergilosis pulmonar y encefálica invasora. No obstante, la aspergilosis a menudo no responde satisfactoriamente a los fármacos antimicóticos solamente, y los pacientes continúan en riesgo hasta que la función y el número de los linfocitos T se recuperen. Esta observación constituye la razón del uso de estrategias para acelerar la recuperación de las respuestas inmunitarias específicas frente a los microorganismos patógenos.

La **infección por CMV** sigue siendo la complicación vírica más común y potencialmente grave en los pacientes que reciben TCMH alógenos. La positividad en las pruebas serológicas del CMV es un factor de riesgo independiente de la mortalidad, incluso en receptores de trasplantes de hermanos o donantes no emparentados compatibles. El CMV es por sí mismo inmunosupresor, ya que altera la función de las células dendríticas y de los linfocitos T. Además, el ganciclovir, el fármaco más usado contra el CMV, puede provocar leucopenia y supresión inmunitaria del linfocito T.

El período de máximo riesgo de infecciones por el CMV es de 1-4 meses tras el trasplante. Hasta que se desarrollen respuestas de linfocitos T específicas frente al CMV varios meses después del trasplante, la infección por el CMV puede dar lugar a una variedad de síndromes como la fiebre, leucopenia, trombocitopenia, hepatitis, neumonitis, retinitis, esofagitis, gastritis y colitis. La neumonía por CMV es la complicación más grave de este tipo de infección, y se ha publicado que aparece en hasta el 15-20% de los receptores de trasplantes de médula ósea, con una letalidad del 85%. El riesgo es mayor entre 5 y 13 semanas después del trasplante. Los factores de riesgo son la eliminación de los linfocitos T del injerto, el estado seronegativo del donante junto al estado seropositivo del receptor, la EICH aguda y la mayor edad.

La taquipnea, la hipoxia y la tos seca señalan una afectación respiratoria. La radiografía de tórax revela a menudo infiltrados intersticiales o reticulonodulares bilaterales, que comienzan en la periferia de los lóbulos inferiores y se propagan en sentido centrípeto y superior. El diagnóstico diferencial comprende la infección por *Pneumocystis jirovecii* y otros microorganismos víricos, bacterianos o micóticos, la hemorragia pulmonar y la lesión secundaria a irradiación o tratamiento con fármacos citotóxicos. La afectación digestiva del CMV puede provocar úlceras en el esófago, estómago, intestino delgado y colon que pueden ocasionar hemorragia o perforación.

Las infecciones mortales por CMV se asocian a menudo a una viremia persistente y a afectación multiorgánica. En los años ochenta, el tratamiento antivírico se retrasaba hasta que aparecían los síntomas clínicos francos de infección por el CMV, lo que llevó a una elevada incidencia de muertes. La enfermedad provocada por el CMV **se ha evitado** en gran medida mediante la profilaxis y un método preventivo. La profilaxis se basa en la administración de fármacos antivíricos a todos los pacientes durante una mediana de duración de 3 meses tras el trasplante. Los principales inconvenientes de este método tienen relación con la toxicidad farmacológica, la aparición de una enfermedad tardía por el CMV, sobre todo la neumonía, tras la retirada de la profilaxis, el tratamiento de pacientes que no necesitaban tratamiento antivírico dado que no se habría reactivado en ellos la infección por el CMV y la menor relación coste-eficacia. El tratamiento preventivo o previo a los síntomas pretende ponerse en práctica sólo en los pacientes con reactivación del CMV y que, por ello, tienen riesgo de presentar la enfermedad patente; comienza únicamente tras detectar el CMV en la sangre mediante cualquier análisis. El más usado detecta el ADN del CMV en la sangre, lo que se ha utilizado para decidir el inicio del tratamiento cuando se hace positivo o alcanza un umbral predeterminado. Aunque en el pasado el tratamiento se iniciaba sólo una vez que este análisis se hacía positivo, hoy en día el tratamiento suele iniciarse cuando se alcanza cierta carga vírica. Además, la cuantificación del ADN del CMV en la sangre proporciona un enfoque más fiable para decidir la interrupción del tratamiento. El principal inconveniente de esta estrategia es la necesidad de una vigilancia seriada en el período en que los pacientes tienen riesgo de sufrir la enfermedad por el CMV. A este respecto se han elaborado recientemente enfoques capaces de restaurar con fiabilidad la inmunidad frente al virus. Se utiliza generalmente el ganciclovir o menos veces el foscarnet para la profilaxis y el tratamiento preventivo de la infección por el CMV. El tratamiento suele suspenderse cuando se han obtenido repetidos controles negativos.

La **infección diseminada por adenovirus** es una complicación muy grave de los receptores de TCMH. Las manifestaciones clínicas son fiebre, hepatitis, enteritis, meningoencefalitis y neumonía. Los niños pequeños tienen un riesgo particular de sufrir esta complicación. El diagnóstico se basa en la demostración de concentraciones altas de ADN del adenovirus en la sangre o en la recuperación del virus en las biopsias tisulares. El tratamiento farmacológico de las infecciones por adenovirus se basa en el uso del cidofovir, que tiene una toxicidad renal significativa y a veces es incapaz de controlar la replicación del virus. La recuperación de la función del sistema inmunitario se asocia a mayores probabilidades de supervivencia a una infección diseminada por adenovirus.

La enfermedad **linfoproliferativa** relacionada con el **VEB** (ELP-VEB) es una complicación importante del TCMH y del trasplante de órganos sólidos. En los pacientes que reciben un TCMH, los procedimientos de eliminación de los linfocitos T que respetan los linfocitos B, así como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el uso de donantes emparentados o no con un HLA parcialmente compatible, son factores de riesgo para la aparición de la ELP-VEB. Estos trastornos suelen aparecer en los primeros 4-6 meses del trasplante en forma de linfomas difusos grandes de grado alto de linfocitos B, que son oligoclonales o monoclonales, expresan todo el espectro de antígenos del VEB y proceden del donante. Las concentraciones altas de ADN de VEB en la sangre y el crecimiento espontáneo en el laboratorio de líneas de células linfoblastoides-VEB predicen la aparición de la ELP-VEB.

En los anfitriones inmunodeprimidos la ELP-VEB se origina de un déficit en los linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos frente al virus, que controlan el crecimiento de los linfocitos B infectados por el VEB. Esta observación proporcionó la base para la obtención de estrategias de tratamiento celular adoptivo para restaurar la competencia inmunitaria específica frente al VEB. La infusión de leucocitos del donante no seleccionados, el primer intento de inmunoterapia adoptiva dirigido contra el VEB en los seres humanos, puede inducir la remisión de la ELP-VEB, pero expone a los pacientes a un riesgo alto de sufrir una EICH con repercusión clínica y no es adecuada para pacientes con injertos procedentes de donantes con un HLA incompatible. Un método más seguro es la infusión de líneas de linfocitos T citotóxicos específicas frente al VEB generadas en el laboratorio de origen donante, que contienen linfocitos T CD4+ y CD8+. Estas líneas de linfocitos T citotóxicos evitan las enfermedades linfoproliferativas en los pacientes considerados de riesgo alto, como los pacientes con TCMH sin linfocitos T procedentes de donantes con HLA diferente, y curan la ELP. Puede ser útil la infusión de CTL específicos frente al VEB procedentes de donantes que comparten moléculas de la clase I del HLA con el receptor. En los últimos años, el uso de anticuerpos monoclonales contra el CD20, una molécula expresada en los linfocitos B, ha contribuido significativamente a reducir la incidencia y gravedad de la ELP relacionada con el VEB, aunque puede asociarse a la aparición de neoplasias en las que las células son CD19+ pero CD20−, lo que hace que los pacientes ya no sean adecuados para el tratamiento con el anticuerpo monoclonal.

Capítulo **139**

Efectos tardíos del trasplante de células madre hematopoyéticas

Andrea Velardi y Franco Locatelli

Muchos niños que reciben trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) sobreviven mucho tiempo. Junto a la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), las complicaciones a largo plazo que pueden surgir en los receptores pediátricos de trasplantes son el retraso del crecimiento, la disfunción neuroendocrina, el retraso de la pubertad, la infertilidad, las segundas neoplasias malignas, las cataratas y otras complicaciones oculares, la leucoencefalopatía y la disfunción cardíaca y pulmonar.

Los niños que reciben un TCMH antes de la pubertad pueden sufrir un **retraso del crecimiento,** lo que impide alcanzar la altura final de adulto determinada por los genes. La reducción de la velocidad de crecimiento es similar en los niños y en las niñas, y es más frecuente en los pacientes que han recibido una irradiación corporal total (ICT) como parte del régimen preparatorio. El fraccionado de la irradiación influye menos en la altura que la ICT en una sola dosis, mientras que el uso de la radioterapia craneovertebral antes del trasplante influye negativamente en el crecimiento de forma sinérgica con la ICT. Un estudio de 175 niños menores de 6 años, de 6-12 años o de 12-15 años que recibían regímenes basados en la ICT y a los que no se trató con hormona de crecimiento (GH) describió una talla final de adulto 3,49, 1,92 y 0,37 DE por debajo de la media, respectivamente. La EICH crónica y su tratamiento con corticoides también pueden contribuir a alterar el crecimiento. Los estudios seriados de niños que reciben regímenes preparatorios con busulfán tienen una alteración del crecimiento menor, pero presentan el mismo fracaso gonadal que los regímenes basados en la ICT. Los regímenes preparatorios que usan sólo ciclofosfamida en niños trasplantados con anemia aplásica producen escaso efecto perjudicial, si es que producen alguno, sobre el crecimiento y el desarrollo.

La alteración del crecimiento de los pacientes que reciben ICT es el resultado sobre todo de la lesión directa de los cartílagos de crecimiento y el efecto de la ICT sobre el eje hipotálamo-hipofisario, lo que lleva a una producción baja de GH. El déficit de GH puede corregirse, al menos parcialmente, mediante la administración de un tratamiento hormonal de restitución. Debe hacerse una evaluación anual del crecimiento en todos los niños tras un TCMH. Los niños que muestran una menor velocidad de crecimiento deben estudiarse más mediante un examen de la edad ósea y de la secreción de GH en respuesta a estímulos farmacológicos. Los estudios actuales pretenden identificar a los niños con déficit de GH a una edad más temprana y administrar el tratamiento hormonal de restitución. La preocupación inicial sobre el posible riesgo de favorecer la recidiva de la enfermedad o de promover la aparición de neoplasias malignas secundarias en el tratamiento de restitución de GH no se ha confirmado, y éste se utiliza ampliamente.

El uso de la ICT durante el régimen preoperatorio incluye la glándula tiroides en el campo de irradiación y puede resultar en un **hipotiroidismo.** Algunos niños que han recibido una sola dosis de ICT sufrieron un hipotiroidismo compensado (28-56%) o manifiesto (9-13%). El uso de la ICT fraccionada reduce la incidencia de hipotiroidismo compensado (10-14%) o manifiesto (<5%). Los niños menores de 7 años en el momento del aloinjerto tienen mayor riesgo de hipotiroidismo. Los regímenes preparatorios a base sólo de quimioterapia tienen muchos menos efectos adversos sobre la función tiroidea normal. La zona lesionada por la radiación está a nivel de la glándula tiroides en lugar de la hipófisis o el hipotálamo. El tratamiento con tiroxina es muy eficaz para el hipotiroidismo manifiesto, pero el tratamiento del hipotiroidismo compensado es más discutido, aunque hay pruebas de que el tratamiento hormonal de restitución puede reducir el riesgo de carcinoma tiroideo mediante la supresión de la tirotropina. A pesar del tratamiento del hipotiroidismo, la incidencia de carcinoma tiroideo no es despreciable. Está indicada una ecografía anual de la glándula tiroides para la identificación oportuna de nódulos en la misma con sospecha de tener un origen neoplásico. Cuando un nódulo tiene características ecocardiográficas indicativas de un carcinoma está indicada la biopsia con aguja para aclarar la naturaleza histológica del nódulo. La incidencia acumulada de hipotiroidismo aumenta con el tiempo, lo que subraya la importancia de los estudios anuales de la función tiroidea.

Las hormonas gonadales son fundamentales para el crecimiento puberal normal, así como para el desarrollo de las características sexuales secundarias. Una proporción significativa de pacientes que reciben regímenes preparatorios con ICT muestra un **desarrollo tardío de las características sexuales secundarias** debido a un fracaso primario ovárico o testicular. La evaluación de laboratorio de estos pacientes revela un aumento de la hormona estimulante del folículo y de la hormona luteínica con reducción de las concentraciones séricas de estradiol y testosterona. En estos pacientes está indicado un seguimiento cuidadoso con una evaluación anual de las puntuaciones de Tanner y de la función endocrina. El complemento de hormonas gonadales es útil en la insuficiencia gonadal primaria, y se administra junto a la GH para evitar el crecimiento puberal precoz. La incidencia de déficit de hormonas sexuales es menor en los pacientes que reciben un régimen con busulfán, mientras que la infertilidad durante la fase adulta es un problema frecuente de estos niños, así como de los preparados para el aloinjerto con ICT. El uso de regímenes de menor intensidad puede tener la ventaja de respetar la fertilidad en una gran proporción de los pacientes.

El riesgo global de aparición de una **forma secundaria de cáncer** es significativamente mayor tras un TCMH que en la población general. Aunque pocos estudios han analizado en concreto a pacientes pediátricos, los datos disponibles indican que la incidencia acumulada de una segunda neoplasia muestra una tendencia ligera pero continua a aumentar con el tiempo. Se han identificado varios tipos de tumores secundarios en pacientes que han recibido un TCMH. Las neoplasias diagnosticadas con mayor frecuencia son el carcinoma tiroideo, los

booksmedicos.org

el uso de donantes emparentados o no con un HLA parcialmente compatible, son factores de riesgo para la aparición de la ELP-VEB. Estos trastornos suelen aparecer en los primeros 4-6 meses del trasplante en forma de linfomas difusos grandes de grado alto de linfocitos B, que son oligoclonales o monoclonales, expresan todo el espectro de antígenos del VEB y proceden del donante. Las concentraciones altas de ADN de VEB en la sangre y el crecimiento espontáneo en el laboratorio de líneas de células linfoblastoides-VEB predicen la aparición de la ELP-VEB.

En los anfitriones inmunodeprimidos la ELP-VEB se origina de un déficit en los linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos frente al virus, que controlan el crecimiento de los linfocitos B infectados por el VEB. Esta observación proporcionó la base para la obtención de estrategias de tratamiento celular adoptivo para restaurar la competencia inmunitaria específica frente al VEB. La infusión de leucocitos del donante no seleccionados, el primer intento de inmunoterapia adoptiva dirigido contra el VEB en los seres humanos, puede inducir la remisión de la ELP-VEB, pero expone a los pacientes a un riesgo alto de sufrir una EICH con repercusión clínica y no es adecuada para pacientes con injertos procedentes de donantes con un HLA incompatible. Un método más seguro es la infusión de líneas de linfocitos T citotóxicos específicas frente al VEB generadas en el laboratorio de origen donante, que contienen linfocitos T CD4+ y CD8+. Estas líneas de linfocitos T citotóxicos evitan las enfermedades linfoproliferativas en los pacientes considerados de riesgo alto, como los pacientes con TCMH sin linfocitos T procedentes de donantes con HLA diferente, y curan la ELP. Puede ser útil la infusión de CTL específicos frente al VEB procedentes de donantes que comparten moléculas de la clase I del HLA con el receptor. En los últimos años, el uso de anticuerpos monoclonales contra el CD20, una molécula expresada en los linfocitos B, ha contribuido significativamente a reducir la incidencia y gravedad de la ELP relacionada con el VEB, aunque puede asociarse a la aparición de neoplasias en las que las células son CD19+ pero CD20−, lo que hace que los pacientes ya no sean adecuados para el tratamiento con el anticuerpo monoclonal.

Capítulo **139**

Efectos tardíos del trasplante de células madre hematopoyéticas

Andrea Velardi y Franco Locatelli

Muchos niños que reciben trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) sobreviven mucho tiempo. Junto a la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), las complicaciones a largo plazo que pueden surgir en los receptores pediátricos de trasplantes son el retraso del crecimiento, la disfunción neuroendocrina, el retraso de la pubertad, la infertilidad, las segundas neoplasias malignas, las cataratas y otras complicaciones oculares, la leucoencefalopatía y la disfunción cardíaca y pulmonar.

Los niños que reciben un TCMH antes de la pubertad pueden sufrir un **retraso del crecimiento,** lo que impide alcanzar la altura final de adulto determinada por los genes. La reducción de la velocidad de crecimiento es similar en los niños y en las niñas, y es más frecuente en los pacientes que han recibido una irradiación corporal total (ICT) como parte del régimen preparatorio. El fraccionado de la irradiación influye menos en la altura que la ICT en una sola dosis, mientras que el uso de la radioterapia craneovertebral antes del trasplante influye negativamente en el crecimiento de forma sinérgica con la ICT. Un estudio de 175 niños menores de 6 años, de 6-12 años o de 12-15 años que recibían regímenes basados en la ICT y a los que no se trató con hormona de crecimiento (GH) describió una talla final de adulto 3,49, 1,92 y 0,37 DE por debajo de la media, respectivamente. La EICH crónica y su tratamiento con corticoides también pueden contribuir a alterar el crecimiento. Los estudios seriados de niños que reciben regímenes preparatorios con busulfán tienen una alteración del crecimiento menor, pero presentan el mismo fracaso gonadal que los regímenes basados en la ICT. Los regímenes preparatorios que usan sólo ciclofosfamida en niños trasplantados con anemia aplásica producen escaso efecto perjudicial, si es que producen alguno, sobre el crecimiento y el desarrollo.

La alteración del crecimiento de los pacientes que reciben ICT es el resultado sobre todo de la lesión directa de los cartílagos de crecimiento y el efecto de la ICT sobre el eje hipotálamo-hipofisario, lo que lleva a una producción baja de GH. El déficit de GH puede corregirse, al menos parcialmente, mediante la administración de un tratamiento hormonal de restitución. Debe hacerse una evaluación anual del crecimiento en todos los niños tras un TCMH. Los niños que muestran una menor velocidad de crecimiento deben estudiarse más mediante un examen de la edad ósea y de la secreción de GH en respuesta a estímulos farmacológicos. Los estudios actuales pretenden identificar a los niños con déficit de GH a una edad más temprana y administrar el tratamiento hormonal de restitución. La preocupación inicial sobre el posible riesgo de favorecer la recidiva de la enfermedad o de promover la aparición de neoplasias malignas secundarias en el tratamiento de restitución de GH no se ha confirmado, y éste se utiliza ampliamente.

El uso de la ICT durante el régimen preoperatorio incluye la glándula tiroides en el campo de irradiación y puede resultar en un **hipotiroidismo.** Algunos niños que han recibido una sola dosis de ICT sufrieron un hipotiroidismo compensado (28-56%) o manifiesto (9-13%). El uso de la ICT fraccionada reduce la incidencia de hipotiroidismo compensado (10-14%) o manifiesto (<5%). Los niños menores de 7 años en el momento del aloinjerto tienen mayor riesgo de hipotiroidismo. Los regímenes preparatorios a base sólo de quimioterapia tienen muchos menos efectos adversos sobre la función tiroidea normal. La zona lesionada por la radiación está a nivel de la glándula tiroides en lugar de la hipófisis o el hipotálamo. El tratamiento con tiroxina es muy eficaz para el hipotiroidismo manifiesto, pero el tratamiento del hipotiroidismo compensado es más discutido, aunque hay pruebas de que el tratamiento hormonal de restitución puede reducir el riesgo de carcinoma tiroideo mediante la supresión de la tirotropina. A pesar del tratamiento del hipotiroidismo, la incidencia de carcinoma tiroideo no es despreciable. Está indicada una ecografía anual de la glándula tiroides para la identificación oportuna de nódulos en la misma con sospecha de tener un origen neoplásico. Cuando un nódulo tiene características ecocardiográficas indicativas de un carcinoma está indicada la biopsia con aguja para aclarar la naturaleza histológica del nódulo. La incidencia acumulada de hipotiroidismo aumenta con el tiempo, lo que subraya la importancia de los estudios anuales de la función tiroidea.

Las hormonas gonadales son fundamentales para el crecimiento puberal normal, así como para el desarrollo de las características sexuales secundarias. Una proporción significativa de pacientes que reciben regímenes preparatorios con ICT muestra un **desarrollo tardío de las características sexuales secundarias** debido a un fracaso primario ovárico o testicular. La evaluación de laboratorio de estos pacientes revela un aumento de la hormona estimulante del folículo y de la hormona luteínica con reducción de las concentraciones séricas de estradiol y testosterona. En estos pacientes está indicado un seguimiento cuidadoso con una evaluación anual de las puntuaciones de Tanner y de la función endocrina. El complemento de hormonas gonadales es útil en la insuficiencia gonadal primaria, y se administra junto a la GH para evitar el crecimiento puberal precoz. La incidencia de déficit de hormonas sexuales es menor en los pacientes que reciben un régimen con busulfán, mientras que la infertilidad durante la fase adulta es un problema frecuente de estos niños, así como de los preparados para el aloinjerto con ICT. El uso de regímenes de menor intensidad puede tener la ventaja de respetar la fertilidad en una gran proporción de los pacientes.

El riesgo global de aparición de una **forma secundaria de cáncer** es significativamente mayor tras un TCMH que en la población general. Aunque pocos estudios han analizado en concreto a pacientes pediátricos, los datos disponibles indican que la incidencia acumulada de una segunda neoplasia muestra una tendencia ligera pero continua a aumentar con el tiempo. Se han identificado varios tipos de tumores secundarios en pacientes que han recibido un TCMH. Las neoplasias diagnosticadas con mayor frecuencia son el carcinoma tiroideo, los

booksmedicos.org

tumores encefálicos y los cánceres epiteliales. Se ha publicado que la menor edad, el sexo masculino, el uso de ICT durante el régimen preparatorio, la EICH crónica y una predisposición génica intrínseca a padecer cáncer (anemia de Fanconi) son factores de riesgo de neoplasias malignas secundarias tras el TCMH.

Las **cataratas** aparecen sobre todo en niños que han recibido un régimen preparatorio con ICT. La incidencia de cataratas es particularmente alta si la ICT se administra en una sola fracción (800-1.000 cGy). La introducción de la ICT fraccionada ha reducido mucho esta complicación en torno al 10-20% de los pacientes, de los que un tercio precisa una intervención quirúrgica. Los corticoides, empleados con frecuencia para tratar la EICH, también favorecen la aparición de cataratas. A los receptores de TCMH también les puede aparecer un síndrome del ojo seco, o queratoconjuntivitis seca. A menudo se relaciona con la EICH crónica y la fibrosis por radiación de la glándula lagrimal, y se trata con lágrimas y lubricantes artificiales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Künkele A, Engelhard M, Hauffa BP, et al: Long-term follow-up of pediatric patients receiving total body irradiation before hematopoietic stem cell transplantation and post-transplant survival of >2 years, *Pediatr Blood Cancer* 60:1792-1797, 2013.

Pulsipher MA, Skinner R, McDonald GB, et al: First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-specific long-term follow-up guidelines, *Biol Blood Marrow Transplant* 18:334-347, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Enfermedades alérgicas

PARTE XV

Capítulo 140

La alergia y las bases inmunitarias de las enfermedades atópicas

Cezmi A. Akdis y Scott H. Sicherer

Los pacientes alérgicos o atópicos tienen un estado alterado de reactividad frente a antígenos ambientales y alimentarios frecuentes que no causan reacciones clínicas en las personas no afectadas. Los pacientes con alergia clínica suelen producir anticuerpos inmunoglobulina (Ig) E frente a los antígenos que desencadenan su enfermedad. El término *alergia* representa la expresión clínica de las enfermedades alérgicas mediadas por la IgE que tienen una predisposición familiar y que se manifiestan en forma de hiperreactividad en sus órganos diana, como el pulmón, la piel, el tubo digestivo y la nariz. En los últimos decenios ha habido un aumento significativo en la prevalencia de las enfermedades alérgicas. Este aumento se ha atribuido a cambios en factores ambientales (la exposición al tabaco, la contaminación ambiental, los alérgenos de interior y exterior, los virus respiratorios, la obesidad y quizás la reducción de ciertas enfermedades infecciosas [hipótesis de la higiene]).

ELEMENTOS CLAVE DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Alérgenos

Los alérgenos son casi siempre proteínas, pero no todas las proteínas son alérgenos. Para que un antígeno proteínico muestre actividad alergénica ha de inducir la producción de IgE, lo que debe llevar a una respuesta de hipersensibilidad del tipo I tras la posterior exposición a la misma proteína. Las propiedades bioquímicas del alérgeno, los factores estimuladores de la respuesta inmunitaria innata que hay alrededor de las sustancias alergénicas en el momento de la exposición, la estabilidad del alérgeno en los tejidos, el sistema digestivo, la piel o la mucosa y la dosis y el tiempo de estancia en los órganos linfáticos durante la interacción con el sistema inmunitario pueden hacer que un antígeno se convierta en un alérgeno. Esto las distingue de las respuestas a los antígenos generales, que inducen un estado de reactividad inmunitaria sin la producción asociada de IgE.

La mayoría de los alérgenos son proteínas con masas moleculares de 10-70 kD; las moléculas <10 kD no deberían entrecruzar moléculas de anticuerpos IgE adyacentes sobre las superficies de los mastocitos o los basófilos; la mayor parte de las moléculas >70 kD no atraviesan las superficies mucosas, una característica necesaria para alcanzar las células presentadoras de antígeno (APC) para estimular al sistema inmunitario. Los alérgenos contienen con frecuencia proteasas, que alteran la función de barrera y aumentan la penetración del alérgeno en los tejidos del anfitrión. Las estructuras de baja masa molecular como los fármacos se convierten en alérgenos al reaccionar con proteínas séricas o de la membrana celular y ser reconocidas por el sistema inmunitario. Las estructuras glucídicas también pueden ser alérgenos y son más relevantes en el ámbito del uso creciente de sustancias biológicas en la práctica clínica; los pacientes con anafilaxia inducida por cetuximab tienen anticuerpos IgE específicos frente a galactosa-α-1,3-galactosa (v. cap. 151).

Linfocitos T

Todos estamos expuestos a potenciales alérgenos. Los sujetos atópicos responden a la exposición al alérgeno con una expansión rápida de los **linfocitos T cooperadores del tipo 2 (Th2),** los cuales secretan citocinas, como las interleucinas (IL) 4, IL-5 e IL-13, que favorecen la síntesis de IgE y la eosinofilia. Los anticuerpos IgE específicos frente al alérgeno asociados a la respuesta atópica son detectables mediante pruebas realizadas en el suero o reacciones inmediatas positivas frente a extractos de alérgenos en las pruebas de punción cutánea (v. cap. 141). Las citocinas Th2 IL-4 e IL-13 desempeñan un papel clave en el cambio de isotipo inmunoglobulina a la IgE (fig. 140-1). La IL-5 y la IL-9 son importantes en la diferenciación y desarrollo de los eosinófilos. La combinación de IL-3, IL-4 e IL-9 contribuye a la activación de los mastocitos. Las citocinas Th2 son moléculas efectoras importantes en la patogenia del asma y las enfermedades alérgicas; las reacciones alérgicas agudas se caracterizan por la infiltración de linfocitos Th2 en los tejidos afectados. Además, la IL-25, la IL-33 y la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) contribuyen a la respuesta Th2 y a la eosinofilia.

Una fracción de la respuesta inmunitaria al alérgeno da lugar a la proliferación de **linfocitos T cooperadores del tipo 1 (Th1).** Éstos suelen participar en la erradicación de microorganismos intracelulares, como las micobacterias, debido a la capacidad de las citocinas Th1 de activar a los fagocitos y promover la producción de anticuerpos opsonizadores y fijadores del complemento. El componente Th1 de la respuesta inmunitaria específica frente al alérgeno contribuye a la cronicidad y la fase efectora de las enfermedades alérgicas. La activación y la apoptosis de las células epiteliales inducidas por el interferón γ (IFN-γ), el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y el ligando de Fas secretados por los linfocitos Th1 constituyen un acontecimiento patogénico esencial para la formación de lesiones eczematosas en la dermatitis atópica y la descamación de células epiteliales bronquiales en el asma.

Las lesiones crónicas de las reacciones alérgicas se caracterizan por la infiltración de linfocitos Th1 y **linfocitos Th17.** Esto es importante porque tanto las citocinas Th1 como el IFN-γ pueden potenciar la función de células efectoras inflamatorias alérgicas como los eosinófilos y así contribuir a la gravedad de la enfermedad. Los linfocitos Th17 y Th22 unen la respuesta inmunitaria a la inflamación tisular; la IL-17A, la IL-17F y la IL-22 son sus citocinas prototípicas respectivas. Aunque los dos subgrupos de linfocitos T intervienen en la defensa inmunitaria frente a bacterias extracelulares, la IL-17 potencia la inflamación mientras que la IL-22 interpreta un papel protector de los tejidos. Las citocinas de la familia de la IL-17 actúan sobre múltiples tipos de células, como las epiteliales y las APC, y provocan la liberación de quimiocinas, péptidos antimicrobianos y citocinas proinflamatorias que aumentan la inflamación y las respuestas antimicrobianas. Además, los linfocitos Th9 identificados recientemente producen IL-9 pero no otras citocinas Th1, Th2 y Th17 típicas y constituyen una población diferente de linfocitos T efectores que promueve la inflamación tisular. La figura 140-2 muestra la cascada citocínica compleja en la que intervienen los linfocitos Th1, Th2, Th9, Th17 y Th22.

Los **linfocitos T reguladores (Treg)** son un subgrupo de linfocitos T que se cree desempeñan una función fundamental en la expresión de las enfermedades autoinmunitarias alérgicas. Estas células tienen la capacidad de suprimir a los linfocitos T efectores de los fenotipos Th1 o Th2 (fig. 140-3). Los linfocitos Treg expresan las moléculas de superficie $CD4^+CD25^+$ y citocinas inmunosupresoras como la IL-10 y el factor de crecimiento transformador β ($TGF\text{-}\beta_1$). El gen del factor de transcripción de cabeza de horquilla/hélice alada *FOXP3* se expresa en concreto en los linfocitos Treg $CD4^+CD25^+$ y programa su desarrollo y función. La transferencia adoptiva de linfocitos Treg inhibe el desarrollo de la eosinofilia en la vía respiratoria y protege frente a la hiperreactividad respiratoria en modelos animales de asma. La respuesta del linfocito T a los alérgenos en el sujeto sano muestra una amplia diversidad, desde ninguna respuesta detectable a la implicación de mecanismos de tolerancia periférica mediada por diferentes subgrupos de linfocitos Treg. Los sujetos que no son alérgicos aunque se expongan

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

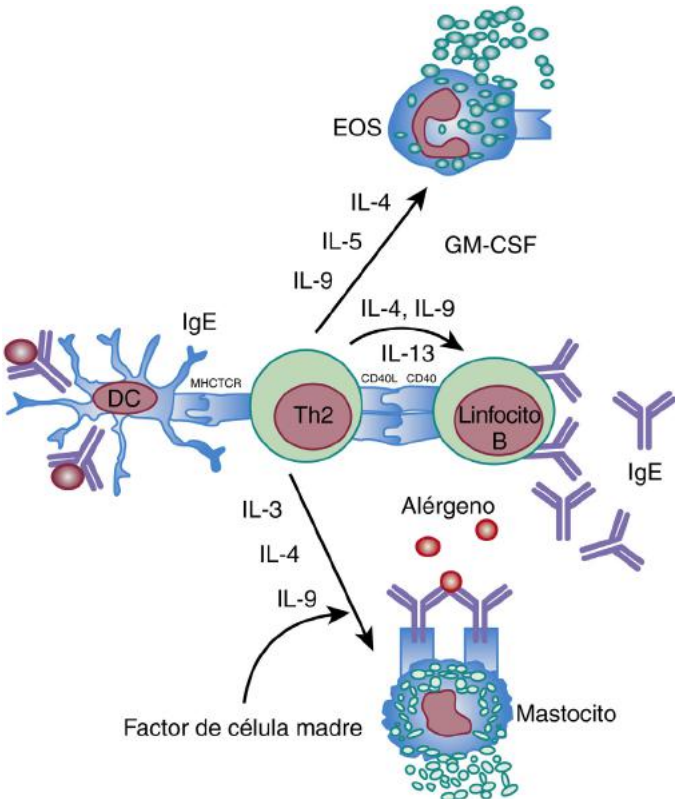

Figura 140-1 Papel de las citocinas Th2 en la cascada alérgica. DC, célula dendrítica; EOS, eosinófilo; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IL, interleucina; Th2, linfocito T cooperador del tipo 2.

a dosis altas de alérgenos, como los apicultores y los dueños de gatos, muestran una respuesta detectable de IgG4 específica frente al alérgeno acompañada de linfocitos Treg productores de IL-10. Se cree que los linfocitos Treg $CD4^+CD25^+$ desempeñan una función importante en la mitigación de la respuesta inmunitaria alérgica, y la falta de estas células puede predisponer al desarrollo de enfermedades alérgicas. Los pacientes con mutaciones en el gen humano *FOXP3* carecen de linfocitos Treg $CD4^+CD25^+$ y presentan una alteración acentuada de la regulación inmunitaria con poliendocrinopatía, alergia alimentaria y concentraciones séricas elevadas de IgE (enfermedad XLAAD/IPEX) (v. cap. 126). Además de los linfocitos Treg se han demostrado claramente linfocitos Breg secretores de IL-10 y específicos frente al alérgeno que aumentan durante la inmunoterapia específica con alérgeno y podrían intervenir en la tolerancia del mismo.

Células presentadoras de antígenos

Las células dendríticas (DC), las células de Langerhans, los monocitos y los macrófagos tienen la capacidad de presentar alérgenos a los linfocitos T y así modular la inflamación alérgica al controlar el tipo de linfocito T que se desarrolla. Las APC son un grupo heterogéneo de células que comparten la propiedad de presentar el antígeno en el contexto del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y se encuentran sobre todo en los órganos linfáticos y en la piel. Las DC y las células de Langerhans son únicas en su capacidad de estimular a los linfocitos T vírgenes y son responsables de la respuesta inmunitaria primaria, o de la **fase de sensibilización** de la alergia. Se cree que los monocitos y los macrófagos contribuyen a activar las respuestas de los linfocitos T memoria tras volver a exponerse al alérgeno, lo que caracteriza la **fase de desencadenamiento** de la alergia.

Las DC que residen en zonas como la piel, la lámina propia intestinal y los pulmones son relativamente inmaduras. Estas DC inmaduras captan antígenos en los tejidos y después migran a las zonas de linfocitos T de los ganglios linfáticos que drenan la zona. Las DC sufren cambios fenotípicos y funcionales durante la migración, que se caracterizan por

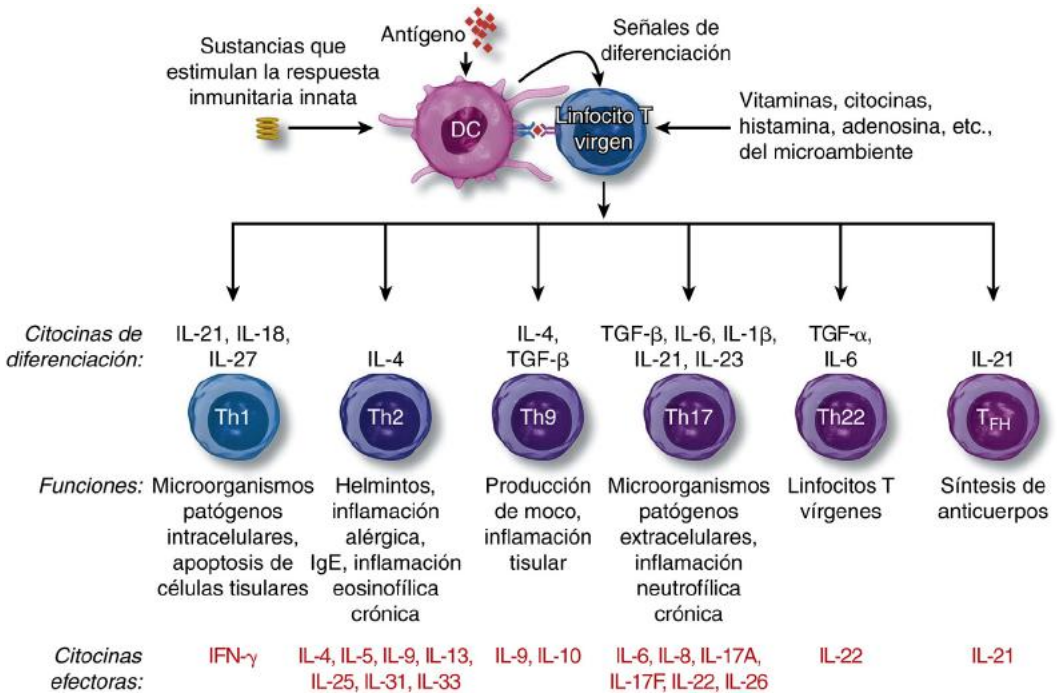

Figura 140-2 Subgrupos de linfocitos T efectores. Tras la presentación del antígeno por las células dendríticas (DC) los linfocitos T vírgenes se diferencian en los subgrupos efectores Th1, Th2, Th9 y Th17. Su diferenciación requiere citocinas y otros cofactores que se liberan de las células dendríticas y también se expresan en el microambiente. La activación del linfocitos T en presencia de interleucina 4 (IL-4) potencia la diferenciación y la expansión clonal de los linfocitos Th2, lo que perpetúa la respuesta alérgica. IFN-γ, interferón γ; *TGF-β*, factor de crecimiento transformador β. *(De Akdis M, Palomares O, van de Veen W, van Splunter M, Akdis CA: TH17 and TH22 cells: a confusion of antimicrobial response with tissue inflammation versus protection,* J Allergy Clin Immunol *129:1438-1449, 2012.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

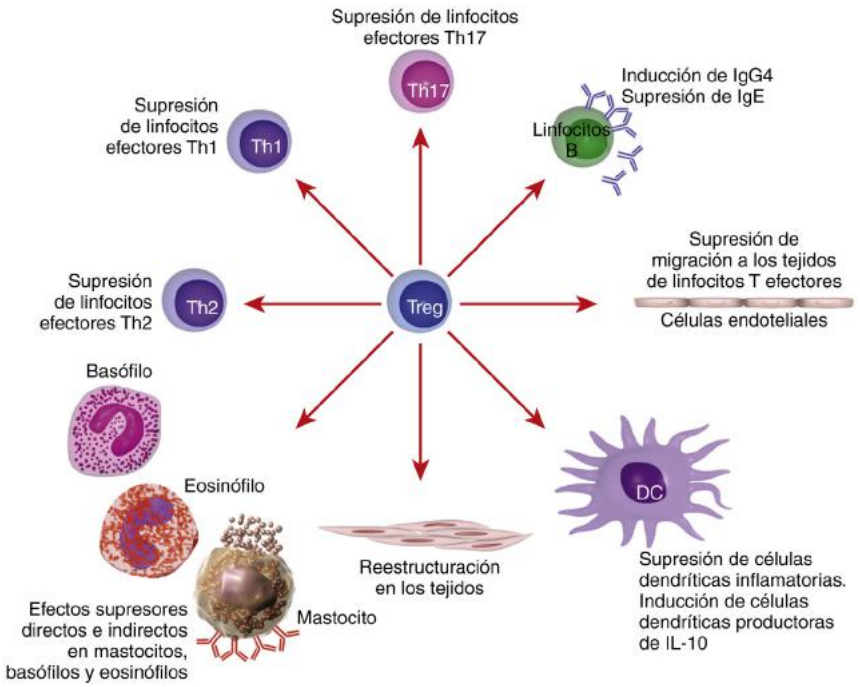

Figura 140-3 Los linfocitos FoxP3+, CD4+CD25+ y Tr1 contribuyen al control de las respuestas inmunitarias específicas frente al alérgeno de varias formas importantes: la supresión de las células dendríticas que apoyan la generación de linfocitos T efectores; la supresión de linfocitos Th1, Th2 y Th17; la supresión de inmunoglobulina (Ig) E específica frente al alérgeno e inducción de IgG4 o IgA; la supresión de mastocitos, basófilos y eosinófilos; la interacción con células tisulares residentes y reestructuración, y la supresión de la migración a los tejidos de los linfocitos T efectores. IL-10, interleucina 10. *(De Akdis CA, Akdis M: Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells,* J Allergy Clin Immunol *123:735-746, 2009.)*

una mayor expresión de moléculas de la clase I del MHC, de la clase II del MHC y de coestimuladoras que reaccionan con el CD28 expresado en los linfocitos T. En los ganglios linfáticos presentan directamente los antígenos procesados a los linfocitos T en reposo para inducir su proliferación y diferenciación.

A las DC maduras se las ha denominado DC mieloides o DC plasmacitoides en función de su capacidad para favorecer la diferenciación Th1 o Th2, respectivamente. El factor fundamental para la polarización hacia los linfocitos Th1 es la cantidad de IL-12 producida por las DC mieloides. Por el contrario, las DC plasmacitoides tienen bajas cantidades de IL-12. Las DC plasmacitoides intervienen en particular en la inmunidad antivírica mediante la producción rápida de elevadas cantidades de IFN-α y también ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos. Hay un interés considerable en el papel de la TSLP, que se expresa en gran cantidad en las superficies mucosas y en la piel de los sujetos atópicos. La TSLP aumenta la diferenciación Th2 al inducir la expresión de OX40L en las DC mieloides inmaduras sin la producción de IL-12.

La presencia de IgE específica frente al alérgeno en las superficies de las APC es una característica única de la atopia. La formación de complejos de receptores de afinidad alta para la IgE del tipo I (FcεRI)/IgE/alérgeno en las superficies de las APC facilita mucho la captación y presentación del alérgeno. La importancia clínica de este fenómeno se ve apoyada por la observación de que las células de Langerhans que expresan FcεRI portadoras de moléculas de IgE son un requisito para la provocación de lesiones eczematosas en los pacientes con dermatitis atópica al provocarles con aeroalérgenos en la piel. La función del receptor de afinidad baja para la IgE del tipo II (FcεRII, CD23) en los monocitos-macrófagos está menos clara, aunque parece que en ciertas condiciones puede también facilitar la captura del antígeno. El entrecruzamiento de FcεRII así como de FcεRI en los monocitos-macrófagos lleva a la liberación de mediadores inflamatorios. Las DC son fundamentales para la inducción de tolerancia oral; las DC tolerógenas están compartimentadas dentro de la mucosa y presentan el antígeno a través de un mecanismo diseñado para producir una respuesta Th1/Treg supresora que elimine los linfocitos T específicos frente al alérgeno.

Inmunoglobulina E y sus receptores

La respuesta alérgica aguda depende de la IgE y de su capacidad de unirse selectivamente a la cadena α del FcεRI de afinidad alta o al FcεRII de afinidad baja (CD23). El entrecruzamiento de las moléculas de IgE unidas al receptor por el alérgeno inicia una cascada compleja de señales seguida de la liberación de varios mediadores de la inflamación alérgica por los mastocitos y los basófilos. La molécula de FcεRI también se encuentra en la superficie de las DC presentadoras de antígeno (p. ej., las células de Langerhans), pero difiere de la estructura que se encuentra en los mastocitos y los basófilos, en la que la molécula de FcεRI que está en las DC carece de la cadena β. El CD23 se encuentra en los linfocitos B, los eosinófilos, las plaquetas y las DC. El entrecruzamiento y agregación de los FcεRI en los mastocitos y los basófilos puede llevar a la anafilaxia (v. cap. 149). Se cree que la diferente expresión de tirosina-cinasas responsables de la activación o inhibición de la desgranulación de los mastocitos y los basófilos es responsable de esta respuesta alérgica aberrante.

La inducción de la síntesis de IgE requiere dos señales importantes. La primera (señal 1) inicia la activación por parte de la IL-4 o la IL-13 de la transcripción en línea germinal del locus de la Ig ε, lo que impone la especificidad de isotipo. La segunda (señal 2) implica la unión del CD40 presente en los linfocitos B al ligando de CD40 expresado en los linfocitos T. Esta unión activa la maquinaria recombinatoria, lo que da lugar a una recombinación de cambio del ADN. Las interacciones entre varias parejas de moléculas coestimuladoras (CD28 y B7; antígeno asociado a la función del linfocito 1 y molécula de adhesión intercelular 1; CD2 y CD58) pueden amplificar aún más las señales 1 y 2 para aumentar la síntesis de IgE. Los factores que inhiben la síntesis de IgE son las citocinas del tipo Th1 (IL-12, IFN-α, IFN-γ) y el ADN microbiano, que contiene repeticiones CpG (citosina-fosfato-guanina).

Eosinófilos

Las enfermedades alérgicas se caracterizan por eosinofilia en la sangre y los tejidos periféricos. Los eosinófilos participan en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, y, como los mastocitos, contienen gránulos intracelulares densos que son fuente de proteínas inflamatorias. Estas proteínas de los gránulos son la proteína principal básica, la neurotoxina derivada del eosinófilo, la peroxidasa y la proteína catiónica. Las proteínas del gránulo del eosinófilo dañan las células epiteliales, inducen la hiperreactividad de la vía respiratoria y causan la desgranulación de los basófilos y los mastocitos. La proteína principal básica liberada de los eosinófilos puede unirse a una porción ácida del receptor muscarínico M2 y bloquear su función, lo que aumenta las concentraciones de acetilcolina y provoca el incremento de la hiperreactividad de la vía respiratoria. Los eosinófilos también son una fuente rica de prostaglandinas y leucotrienos; en particular, el leucotrieno cisteinílico C4 contrae el músculo liso de la vía respiratoria y aumenta la permeabilidad vascular. Otros productos secretorios de los eosinófilos son las citocinas (IL-4, IL-5, TNF-α), las enzimas proteolíticas y los intermediarios

booksmedicos.org

reactivos del oxígeno, todos los cuales aumentan de forma significativa la inflamación alérgica tisular.

Varias citocinas regulan la función de los eosinófilos en las enfermedades alérgicas. Los eosinófilos se desarrollan y maduran en la médula ósea a partir de precursores mielocíticos activados por la IL-3, la IL-5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). La exposición al alérgeno en los pacientes alérgicos hace que las células CD34 hematopoyéticas residentes expresen el receptor para la IL-5. La activación del receptor para la IL-5 induce la maduración del eosinófilo, lo que hace que éstos sinteticen proteínas de los gránulos, se prolongue su supervivencia, se potencie su desgranulación y se estimule su liberación a partir de la médula ósea. El GM-CSF también potencia la proliferación, la supervivencia celular, la producción de citocinas y la desgranulación de los eosinófilos. Ciertas quimiocinas, como RANTES (expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su grado de activación), la proteína inflamatoria del macrófago 1α (MIP-1α) y las eotaxinas, son importantes para reclutar eosinófilos en las reacciones inflamatorias tisulares alérgicas. Las eotaxinas movilizan a las células progenitoras formadoras de colonias de eosinófilos dependientes de la IL-5 de la médula ósea. Estos progenitores se extraen rápidamente de la sangre y vuelven a la médula ósea o son reclutados en los tejidos inflamados.

Mastocitos

Los mastocitos derivan de las células progenitoras hematopoyéticas CD34 que surgen en la médula ósea. Tras entrar en la circulación viajan a los tejidos periféricos, donde sufren una maduración específica de tejido. El desarrollo y la supervivencia del mastocito se apoya en interacciones entre el receptor de tirosina-cinasa c-kit expresado en la superficie de los mastocitos y el ligando de c-kit derivado del fibroblasto, el factor de células madre. Al contrario que los basófilos maduros, los mastocitos maduros por lo general no circulan en la sangre. En cambio, se distribuyen ampliamente a través de los tejidos conjuntivos, donde a menudo se disponen adyacentes a los vasos sanguíneos y por debajo de las superficies epiteliales expuestas al ambiente externo, como la vía respiratoria, el aparato gastrointestinal y la piel. Así situados, los mastocitos se ubican en zonas anatómicas que les permiten participar de las reacciones alérgicas. Se reconocen al menos dos subpoblaciones de mastocitos humanos: los mastocitos con triptasa y los mastocitos con triptasa y quimasa. Los primeros se encuentran principalmente en la mucosa del pulmón y el intestino delgado, mientras que los segundos se hallan sobre todo en la piel, la submucosa gastrointestinal y los vasos sanguíneos.

Los mastocitos contienen, o producen, ante un estímulo adecuado, una gran diversidad de mediadores que pueden ejercer efectos diferentes sobre la inflamación alérgica y la función del órgano. Entre éstos se encuentran los mediadores preformados asociados a gránulos (p. ej., histamina, proteasas de serina y proteoglucanos) y lípidos derivados de la membrana, citocinas y quimiocinas surgidas de la síntesis nueva y la liberación. Los mediadores lipídicos más importantes son los metabolitos del ácido araquidónico resultantes de las acciones de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, que ejercen actividades inflamatorias potentes. El principal producto de la ciclooxigenasa de los mastocitos es la prostaglandina D_2, y de la lipooxigenasa son los leucotrienos (LT) sulfidopeptídicos: LTC_4 y sus derivados peptidolíticos LTD_4 y LTE_4. Los mastocitos también pueden producir citocinas, incluidas las que favorecen las respuestas del tipo Th2 (IL-4, IL-13, GM-CSF) y la inflamación (TNF-α, IL-6), y regulan la reestructuración de los tejidos (TGF, factor de crecimiento de célula endotelial vascular). La activación inmunitaria de los mastocitos y los basófilos suele comenzar con el entrecruzamiento de la IgE unida al FcεRI por un alérgeno multivalente. El FcεRI de la superficie de los mastocitos aumenta gracias a la IL-4 y la IgE. La cantidad de FcεRI de superficie disminuye en los sujetos que reciben tratamiento con anticuerpos anti-IgE que reducen la IgE sérica, lo que tiene un posible interés terapéutico.

MECANISMOS DE LA INFLAMACIÓN TISULAR ALÉRGICA

Las respuestas inmunitarias mediadas por la IgE pueden clasificarse de forma cronológica de acuerdo con tres patrones. La **respuesta de fase inmediata** es la experimentada tras la introducción del alérgeno en los órganos diana. Esta respuesta se caracteriza por la desgranulación del mastocito y la liberación de mediadores preformados, lo que se produce de inmediato entre 1 y 10 minutos después de la exposición del alérgeno y se resuelve en 1-3 horas. Las reacciones agudas se asocian a aumento de la permeabilidad vascular local, lo que da lugar a la salida de proteínas plasmáticas, a la tumefacción tisular y al aumento del flujo sanguíneo, así como a prurito, estornudos, sibilancias respiratorias y dolor cólico abdominal agudo en la piel, la nariz, el pulmón y el aparato gastrointestinal, respectivamente, dependiendo del órgano diana.

Después puede generarse una **respuesta de fase tardía** en las horas siguientes a la exposición al alérgeno, que alcanza un máximo a las 6-12 horas y se resuelve a las 24 horas. Las respuestas de fase tardía se caracterizan por edema, enrojecimiento e induración en la piel; en la nariz, por una obstrucción nasal mantenida, y en el pulmón, por una obstrucción de la vía respiratoria y disnea sibilante persistente. En general, las respuestas de fase tardía se asocian a la infiltración precoz por los neutrófilos y los eosinófilos, seguidos de los basófilos, los monocitos, los macrófagos y los linfocitos del tipo Th2. El reclutamiento de células inflamatorias desde la circulación requiere una mayor expresión de moléculas de adhesión en sus superficies celulares y la expresión de su ligando en las células endoteliales, que están bajo control de las citocinas. Varias horas después de la exposición del alérgeno, el TNF-α liberado por los mastocitos activados induce la expresión endotelial vascular de moléculas de adhesión, y este cambio provoca la migración transendotelial de varias células inflamatorias. Se produce una acumulación preferente de eosinófilos por medio de interacciones entre las moléculas de adhesión selectivas situadas en la superficie de los eosinófilos (p. ej., integrina $\alpha_4\beta_1$ o antígeno muy tardío 4); la IL-4 y la IL-13 pueden inducir además la expresión en la superficie de la molécula de adhesión celular vascular 1 en las células endoteliales.

Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas que desempeñan una función central en la migración dirigida a los tejidos de las células inflamatorias. RANTES, MIP-1α, la proteína quimiotáctica de monocito (MCP) 3 y MCP-4 son sustancias quimiotácticas para los eosinófilos y las células mononucleares, mientras que las eotaxinas son relativamente selectivas de los eosinófilos. Estas sustancias quimiotácticas se han detectado en el epitelio, los macrófagos, los linfocitos y los eosinófilos en las zonas de respuesta de fase tardía e inflamación tisular alérgica. El bloqueo de estas quimiocinas provoca una reducción significativa de la migración hacia los tejidos de las células efectoras de la alergia.

En el tercer patrón de reacción, la **enfermedad alérgica crónica,** la inflamación tisular puede persistir de días a años. Varios factores contribuyen a la inflamación tisular persistente, incluidos la exposición recidivante a los alérgenos y los agentes microbianos. La estimulación repetida de las células efectoras de la alergia, como los mastocitos, los basófilos, los eosinófilos y las células Th2, contribuye a que no se resuelvan los trastornos inflamatorios. Además, las citocinas del tipo Th2 (IL-3, IL-5, GM-CSF) secretadas durante las reacciones alérgicas pueden prolongar la supervivencia de las células efectoras de la alergia al retrasar la apoptosis. La diferenciación local de precursores de eosinófilos que infiltran el tejido inducidos por la IL-5 da lugar a una autorregeneración de los eosinófilos, lo que mantiene la lesión del tejido local. La reestructuración tisular que provoca cambios irreversibles en los órganos diana también es una característica de las enfermedades alérgicas crónicas. En el asma la **reestructuración** provoca un engrosamiento de las paredes de la vía respiratoria y del tejido submucoso, así como una hipertrofia e hiperplasia del músculo liso, lo que se asocia a una pérdida de función pulmonar. Éste es un papel inesperado de los eosinófilos en la reestructuración de la vía respiratoria, así como en la inflamación crónica. En la dermatitis atópica la liquenificación es una manifestación obvia de la reestructuración cutánea.

Las citocinas Th2 no sólo pueden mantener la inflamación alérgica, sino que también influyen en la reestructuración tisular al activar las células residentes en los órganos diana: la IL-4, la IL-9 y la IL-13 inducen una hipersecreción de moco y una metaplasia en las células mucosas; la IL-4 y la IL-13 estimulan el crecimiento de los fibroblastos y la síntesis de proteínas de matriz extracelular, y la IL-5 y la IL-9 aumentan la fibrosis subepitelial. El TGF-β producido por los eosinófilos y los fibroblastos puede aumentar la fibrosis subepitelial. La IL-11, que se expresa en los eosinófilos y las células epiteliales, también contribuye a la fibrosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

subepitelial, además de aumentar el depósito de colágeno, y acumula fibroblastos. Otras interleucinas liberadas de las células epiteliales y las DC, como la IL-25, la IL-31 y la IL-33, también contribuyen a la inflamación Th2 y eosinofílica en los tejidos afectados. Esta lesión tisular resultante amplifica aún más la lesión epitelial por medio de la liberación de citocinas proinflamatorias, un depósito de matriz extracelular en los órganos diana y una angiogenia. La predisposición génica a respuestas aberrantes de reparación tisular puede contribuir a la cronicidad de la enfermedad. Una vez establecida la respuesta inmunitaria alérgica puede perpetuarse a sí misma y provocar una enfermedad crónica en las personas con predisposición génica. La infiltración posterior de linfocitos Th1 y Th17 aumenta el potencial inflamatorio de las células efectoras alérgicas y contribuye a las respuestas inflamatorias tisulares crónicas por medio de la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas. Además, una respuesta autónoma podría intervenir en la inflamación alérgica resultado de posibles mecanismos mediados por autoanticuerpos IgE, autoanticuerpos IgG y una autorreactividad de linfocitos Th1 y Th17.

BASE GÉNICA DE LA ATOPIA

Las enfermedades alérgicas son trastornos génicos sensibles a desencadenantes ambientales. Hay varios grupos importantes de genes que se asocian a las enfermedades alérgicas: los genes que regulan la expresión sistémica de la atopia (aumento de la síntesis de IgE, eosinofilia y respuestas de mastocitos), que se expresan con frecuencia en varias enfermedades alérgicas, los genes que controlan la función de barrera en órganos diana específicos (p. ej., la piel en la dermatitis atópica, el pulmón en el asma, el tubo digestivo en la alergia alimentaria) y los genes que codifican receptores de reconocimiento del patrón del sistema inmunitario innato que se unen a microorganismos patógenos e influyen en las respuestas inmunitarias adaptativas. Una vez iniciadas las respuestas alérgicas, una predisposición génica a la inflamación alérgica crónica y las respuestas de reparación tisular aberrantes contribuyen a la reestructuración tisular y la persistencia de la enfermedad.

Las enfermedades atópicas tienen una fuerte predisposición familiar, con alrededor de un 60% de carácter hereditario en estudios en gemelos sobre asma y dermatitis atópica. La región 5q23-35 comprende varios genes implicados en la patogenia de las enfermedades alérgicas, incluidos los que codifican las citocinas Th2 (IL3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF). Entre éstos, *IL-4* es un posible gen candidato bien estudiado. Un cambio de nucleótido en la posición 589 de la región promotora de *IL-4* se asocia a la formación de una región de unión única para el factor de transcripción NF-AT (**f**actor **n**uclear para linfocitos **T a**ctivados), aumento de la transcripción del gen de la IL-4, mayor afinidad de unión del NF-AT y mayor producción de IgE. De forma análoga, las variantes en la región codificadora de la *IL-13* se han asociado al asma y la dermatitis atópica. Se ha encontrado una asociación entre la atopia y el polimorfismo con ganancia de función en el cromosoma 16, que codifica la subunidad α del IL-4R. Este hallazgo es compatible con la función importante de la IL-4, la IL-13 y sus receptores en la inmunopatogenia de las enfermedades alérgicas.

Varios estudios pangenómicos han ligado también la atopia a la región cromosómica 11q13. El gen que codifica la subunidad β de FcεRI-β se ha propuesto como gen candidato de esta región. El gen de la subunidad β modifica la actividad de FcεRI sobre los mastocitos, y diversas variantes génicas de FcεRI-β se asocian al asma y la dermatitis atópica. El cromosoma 6 contiene genes que codifican las moléculas de las clases I y II del antígeno leucocitario humano, que regula la especificidad e intensidad de las respuestas inmunitarias frente a alérgenos específicos. Las respuestas IgE frente a alérgenos específicos como el antígeno de la ambrosía Amb a V y el alérgeno de los ácaros *Der p* I van unidas a locus de la clase II del MHC específicos. TNF-α, una citocina clave que contribuye al flujo de células inflamatorias, también se localiza en el cromosoma 6. Los polimorfismos del TNF-α se asocian al asma.

La disfunción de barrera tiene una función clave en la patogenia de las enfermedades alérgicas. Los estudios de ligamiento génico de la dermatitis atópica han demostrado la importancia del cromosoma 1q21, que contiene un grupo de genes implicados en la diferenciación epidérmica. La filagrina es una proteína que es esencial para la formación del estrato córneo. Las mutaciones nulas del gen de la filagrina se asocian fuertemente a una dermatitis atópica de inicio temprano y grave. Se ha visto que las mutaciones en *SPINK5,* el gen que codifica un inhibidor de serina-proteasa, producen la **enfermedad de Netherton,** un trastorno de un solo gen asociado a eritrodermia, alergias alimentarias y concentraciones séricas elevadas de IgE. Un polimorfismo común en *SPINK5* (en particular Glu420Lys) modifica el riesgo de padecer dermatitis atópica y asma. *SPINK5* se expresa en la porción externa de la epidermis y se cree que interviene de forma importante en la neutralización de la actividad proteolítica de *S. aureus* y de alérgenos frecuentes como *Derp p* I, que usan estas proteasas para atravesar la piel e inducir respuestas alérgicas. La alteración de la barrera participa en otras enfermedades alérgicas, como el asma y la rinosinusitis, pero probablemente participen otros genes de barrera, como los que codifican las uniones intercelulares comunicantes.

Se han identificado genes candidato asociados a la proclividad al asma mediante la clonación posicional: *GPRA* (receptor acoplado a la proteína G en la proclividad al asma en el cromosoma 7p14), *ADAM-33* (una desintegrina y metaloproteinasa 33 en el cromosoma 20p) y *DPP10* (dipeptidilo-peptidasa 10 en el cromosoma 2q14). Las funciones de estos genes no se ajustan a las vías clásicas de la atopia y por tanto proporcionan nuevos puntos de vista sobre la patogenia del asma. *GPRA* codifica un receptor acoplado a la proteína G, cuyas isoformas se expresan en las células del epitelio bronquial y el músculo liso en los asmáticos. Esto indica la función importante de las células epiteliales y del músculo liso de las personas asmáticas, lo que hace pensar en el papel importante de estos tejidos en el asma. *ADAM-33* se expresa en el músculo liso bronquial y se ha ligado a la hiperreactividad bronquial. *DPP10* codifica una dipeptidilo-dipeptidasa que puede eliminar los dos péptidos terminales de ciertas quimiocinas proinflamatorias, un cambio que puede modular la inflamación alérgica.

Los receptores de reconocimiento del patrón del sistema inmunitario innato, que se expresan en las células epiteliales y en las DC, se asocian a la proclividad a la enfermedad. Estos receptores reconocen componentes microbianos específicos. Se ha visto que el polimorfismo en CD14 (que se une a la endotoxina), el receptor de tipo Toll 2 (que se une a *S. aureus*) y el dominio de tipo inmunoglobulina y el dominio mucina del linfocito T (que se unen al virus de la hepatitis A) se correlacionan con la proclividad al asma o la dermatitis atópica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **141**

Diagnóstico de las enfermedades alérgicas

Jennifer S. Kim, Supinda Bunyavanich y Scott H. Sicherer

ANAMNESIS DE LOS SÍNTOMAS ALÉRGICOS

La obtención de una anamnesis completa de un paciente alérgico implica conseguir una descripción de todos los síntomas junto con su cronología y duración, la exposición a alérgenos frecuentes y las respuestas a tratamientos previos. Debido a que los pacientes sufren a menudo más de una enfermedad alérgica, debe determinarse la presencia o ausencia de otras enfermedades alérgicas, como la rinoconjuntivitis alérgica, el asma, la alergia alimentaria, la esofagitis eosinofílica, la dermatitis atópica y la alergia a los fármacos. Es frecuente el antecedente familiar de enfermedades alérgicas y éste es uno de los factores más importantes que predisponen a un niño a sufrir este tipo de trastornos. El riesgo de enfermedades alérgicas en un niño se acerca al 50% cuando un progenitor es alérgico y al 66% cuando lo son los dos, y el antecedente materno de alergia tiene un mayor efecto que el paterno.

booksmedicos.org

Bibliografía

Akdis CA: Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance, *Nat Med* 18:736-749, 2012.

Akdis M, Palomares O, van de Veen W, et al: TH17 and TH22 cells: a confusion of antimicrobial response with tissue inflammation versus protection, *J Allergy Clin Immunol* 129:1438-1449, 2012.

Boyce JA, Bochner B, Finkelman FD, et al: Advances in mechanisms of asthma, allergy, and immunology in 2011, *J Allergy Clin Immunol* 129:335-341, 2012.

Busse WW, Morgan WJ, Taggart V, et al: Asthma outcomes workshop: overview, *J Allergy Clin Immunol* 129:S1-S8, 2012.

Holgate ST: Innate and adaptive immune responses in asthma, *Nat Med* 18:673-683, 2012.

Kucuksezer UC, Palomares O, Ruckert B, et al: Triggering of specific Toll-like receptors and proinflammatory cytokines breaks allergen-specific T-cell tolerance in human tonsils and peripheral blood, *J Allergy Clin Immunol* 131: 875-885, 2013.

Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, et al: The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol* 131:266-278, 2013.

Palomares O, Rückert B, Jartti T, et al: Induction and maintenance of allergen-specific FOXP3+ Treg cells in human tonsils as potential first-line organs of oral tolerance, *J Allergy Clin Immunol* 129:510-520, 2012.

Ross LE, Grigoroadis S, Mamisashvili L, et al: Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication, *JAMA Psychiatry* 70(4):436-443, 2013.

Sicherer SH, Leung DY: Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2012, *J Allergy Clin Immunol* 131:55-66, 2013.

Tang TS, Bieber T, Williams HC: Does "autoreactivity" play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 129:1209-1215, 2012.

van de Veen W, Stanic B, Yaman G, et al: IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses, *J Allergy Clin Immunol* 131:1204-1212, 2013.

Vercelli D: Remembrance of things past: HLA genes come back on the allergy stage, *J Allergy Clin Immunol* 129:846-847, 2012.

Zabielinski M, McLeod MP, Aber C, et al: Trends and antibiotic susceptibility patterns of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* in an outpatient dermatology facility, *JAMA Dermatol* 149(4):427-432, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En los niños alérgicos se observan a menudo varias conductas características. Debido al prurito nasal y la rinorrea, los niños con rinitis alérgica realizan a menudo el **saludo alérgico,** frotándose la nariz hacia arriba con la palma de su mano. Esta maniobra repetida puede dar lugar al **pliegue nasal,** un pliegue cutáneo horizontal sobre la punta de la nariz. En los niños con conjuntivitis alérgica es frecuente observar el característico **frotado** vigoroso de los ojos con el pulgar y la zona lateral del puño. El **chasquido alérgico** se produce cuando la lengua se coloca contra el techo de la boca para formar un sello y se repliega con rapidez para intentar rascar el paladar. La presencia de otros síntomas, como fiebre, obstrucción nasal bilateral y secreción nasal purulenta, indican otros diagnósticos.

El momento de inicio y la progresión de los síntomas constituyen datos relevantes. El comienzo de síntomas nasales recurrentes o persistentes que coincide con el ingreso en una guardería podría indicar una infección recidivante en vez de una alergia. Cuando los pacientes acuden con antecedentes de síntomas agudos episódicos es importante revisar el marco en el que estos síntomas se producen, así como las actividades y exposiciones que inmediatamente preceden a su comienzo. Los síntomas asociados al corte del césped hacen pensar en una alergia al polen de las gramíneas o a los hongos, mientras que si los síntomas aparecen en casas con mascotas es obvio considerar una sensibilidad al epitelio del animal. Las reacciones reproducibles tras la ingestión de alimentos específicos plantean la posibilidad de una alergia alimentaria. Cuando los síntomas aumentan o disminuyen, pero evolucionan gradualmente y tienen una duración más crónica, se aconseja estudiar de forma más precisa la cronología y distribución de los síntomas en su relación con la exposición a un aeroalérgeno estacional.

Los **aeroalérgenos,** como los pólenes y las esporas de hongos, cuyas concentraciones en el aire exterior fluctúan de forma estacional, son causas destacadas de enfermedades alérgicas. La correlación de los síntomas con los patrones de floración estacional de las plantas y árboles presentes en la región y la información proporcionada por los recuentos locales de pólenes puede ayudar a identificar el alérgeno. En la mayor parte de EE.UU., los árboles florecen a principios de la primavera, las gramíneas lo hacen a finales de ésta y comienzo del verano y las malezas florecen desde el final del verano hasta el otoño. La presencia de esporas de hongos en la atmósfera sigue un patrón estacional en el norte de EE.UU., de forma que los recuentos aparecen al inicio del tiempo cálido y alcanzan un valor máximo a finales del verano, para volver a disminuir de nuevo con las primeras heladas del invierno. En las regiones más cálidas del sur de EE.UU., las esporas de los hongos y los pólenes de gramíneas pueden provocar síntomas de forma perenne.

En vez de experimentar síntomas estacionales algunos pacientes sufren síntomas alérgicos a lo largo de todo el año. En ellos hay que considerar la sensibilización a alérgenos perennes que habitualmente se encuentran en el interior, como los ácaros del polvo, los epitelios de animales, las cucarachas y los hongos. Las especies de ciertos hongos como *Aspergillus* y *Penicillium* se encuentran en el interior, mientras que *Alternaria* se halla tanto en el interior como en el exterior. Los alérgenos de la cucaracha suelen ser problemáticos en ambientes del interior de las ciudades. Los pacientes sensibles a los alérgenos perennes se sensibilizan a menudo también a alérgenos estacionales y experimentan síntomas basales a lo largo de todo el año que empeoran durante las épocas de floración.

La edad del paciente es una consideración importante a la hora de identificar posibles alérgenos. Los lactantes y los niños pequeños se sensibilizan primero a alérgenos que están en su ambiente de forma continua, como los ácaros del polvo, los epitelios de animales y los hongos. La sensibilización frente a alérgenos estacionales suele tardar en producirse varias estaciones de exposición y por ello es improbable que sean un desencadenante significativo de los síntomas en los lactantes y en los niños pequeños.

La alergia a los alimentos es más frecuente en lactantes y niños pequeños, y da lugar sobre todo a síntomas cutáneos, intestinales y, con menos frecuencia, respiratorios. Los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad inmediata o mediada por inmunoglobulina (Ig) E a los alimentos aparecen a los pocos minutos a 2 horas de la ingestión del alimento causal. Los síntomas de la alergia alimentaria no mediados por la IgE son a menudo tardíos o crónicos (v. cap. 151).

Debe revisarse la información completa de las evaluaciones y tratamientos anteriores motivados por enfermedades alérgicas, incluidas la repercusión de los cambios del ambiente local (p. ej., casa frente a colegio), la respuesta a todos los medicamentos, las dietas de eliminación y la duración e influencia de la inmunoterapia con alérgeno (si es el caso). La mejora de los síntomas con los medicamentos o las estrategias de evitación utilizados para tratar la alergia proporciona pruebas adicionales del proceso alérgico.

Debe realizarse un estudio ambiental completo que se centre en las posibles fuentes de alérgenos y la exposición a irritantes, en particular cuando se refieren síntomas respiratorios (superiores o inferiores). Deben anotarse la antigüedad y el tipo de la vivienda, cómo se calienta y enfría, el uso de humidificadores o de filtros de aire y cualquier antecedente de daño producido por el agua. Los sistemas de aire forzado pueden extender ácaros del polvo, hongos y alérgenos de animales. Los efectos irritantes de las estufas de madera, las chimeneas y las estufas de queroseno pueden provocar síntomas respiratorios. El aumento de la humedad o los daños por el agua en el hogar se asocian a menudo con una mayor exposición a ácaros del polvo y hongos. Las alfombras sirven de reservorio a los ácaros del polvo, los hongos y los epitelios de animales. Debe estar claro el número de mascotas domésticas y sus movimientos por la casa. Hay que prestar especial atención al dormitorio, donde el niño pasa una proporción significativa del tiempo. Deben revisarse la antigüedad y tipo de ropa de cama, el número de peluches, el tipo de tratamiento de las ventanas y la accesibilidad de las mascotas a la habitación. Una información útil es el número de personas que fuman en la casa y dónde lo hacen. Deben identificarse las actividades que podrían dar lugar a la exposición a alérgenos o irritantes respiratorios, como los vapores de pinturas, los ambientadores, el serrín o los pegamentos. Es necesario obtener información similar respecto de otros ambientes donde el niño pase una gran parte del tiempo, como el hogar de un pariente o el colegio.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En pacientes con **asma** debe realizarse una espirometría. Si se observa insuficiencia respiratoria debe realizarse una pulsioximetría.

En el niño que acude con rinitis o rinoconjuntivitis se debe observar la presencia de la respiración oral, los paroxismos de estornudos, los sorbidos de nariz, el frotamiento de ésta y de los ojos (signo de prurito) y el aclaramiento de la garganta. A los lactantes se les debe observar durante su alimentación en busca de una obstrucción nasal lo suficientemente intensa como para interferir con la alimentación oral, así como signos más obvios de aspiración o reflujo esofágico. Deben anotarse la frecuencia y naturaleza de la tos que se produce y cualquier aumento de la misma o de las sibilancias dependiente de la posición. A los niños con asma se les debe explorar en busca de tos congestiva o húmeda, taquipnea en reposo, retracciones y sibilancias audibles, que pueden empeorar con el llanto. En los pacientes con dermatitis atópica deben vigilarse el rascado repetitivo y la extensión de la afectación cutánea.

Debido a que los niños con asma grave y aquellos que reciben corticoides orales de forma crónica o frecuente pueden sufrir un retraso del crecimiento, debe dibujarse en un gráfico la altura a intervalos regulares. No obstante, los estudios de seguimiento a largo plazo indican que el uso de glucocorticoides inhalados en los niños prepuberales se asocia a una reducción inicial pequeña de la altura (alrededor de 1 cm) que puede persistir como una reducción de la talla de adulto que no es progresiva ni acumulativa. El retraso del crecimiento en un niño con síntomas torácicos crónicos puede llevarnos a considerar una fibrosis quística. Las medidas antropométricas también son importantes para el seguimiento en aquéllos con dietas restrictivas debido a múltiples alergias alimentarias o esofagitis eosinofílica. Debe determinarse la presión arterial para evaluar la hipertensión inducida por los corticoides. El paciente con asma aguda puede presentar **pulso paradójico,** lo que se define como una reducción de la presión arterial sistólica durante la inspiración >10 mmHg. Una reducción >20 mmHg indica una obstrucción de moderada a grave de la vía respiratoria. El aumento de la frecuencia cardíaca puede ser el resultado de una reactivación del asma o del uso de un β-agonista o de un descongestivo. La fiebre no es causada por la alergia en sí misma y debe llevarnos a considerar un proceso infeccioso, que puede exacerbar el asma.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los progenitores a menudo están preocupados por un tono azulado y grisáceo o púrpura por debajo de los párpados inferiores de su hijo, que puede atribuirse a estasis venoso y que se denomina **ojera del alérgico.** Se encuentra en hasta el 60% de los pacientes alérgicos y casi en el 40% de las personas *que no tienen* enfermedades alérgicas. De este modo, las «ojeras» pueden hacer pensar una enfermedad alérgica, pero no son diagnósticas de ella. Por el contrario, los **pliegues de Dennie-Morgan** (líneas de Dennie) son una característica de la dermatitis atópica. Son pliegues cutáneos infraorbitarios prominentes que se extienden en forma de arco desde el canto interno y paralelos al borde del párpado inferior.

En los pacientes con **conjuntivitis alérgica** la afectación de los ojos es bilateral. La exploración de la conjuntiva revela diferentes grados de lagrimeo, inyección conjuntival y edema. En los casos graves puede observarse un edema periorbitario que afecta sobre todo al párpado inferior o **quemosis** (edema conjuntival de aspecto gelatinoso). La secreción clásica asociada a la conjuntivitis alérgica suele describirse como «filante». En los niños con conjuntivitis vernal, un fenotipo crónico de mayor gravedad, la exploración de la conjuntiva tarsal puede revelar un empedrado. En los pacientes con conjuntivitis vernal o dermatitis atópica periorbitaria puede aparecer el **queratocono,** o protrusión de la córnea, que se debe al traumatismo repetido producido por el frotado persistente de los ojos. Los niños que reciben dosis altas o continuas de corticoides tienen riesgo de sufrir cataratas subcapsulares posteriores.

En los pacientes con dermatitis atópica deben explorarse los oídos externos en busca de eczema, incluyendo la zona postauricular y la base del lóbulo. Debido a que la otitis media con derrame es frecuente en los niños con rinitis alérgica, ha de realizarse una exploración otoscópica neumática del oído para evaluar la presencia de líquido en el oído medio y excluir la infección.

La exploración de la nariz en los pacientes alérgicos puede revelar un pliegue nasal transverso. Se debe evaluar la permeabilidad nasal y explorar la nariz en busca de anomalías estructurales que afecten al flujo aéreo nasal, como desviación del tabique, hipertrofia de cornetes y pólipos nasales. Una reducción o ausencia del sentido del olfato deben hacernos sospechar la presencia de una sinusitis crónica o de pólipos nasales. Los pólipos nasales en los niños deben hacer pensar en una fibrosis quística. La mucosa nasal en la rinitis alérgica se describe habitualmente como de pálida a púrpura en comparación con la mucosa roja carnosa de los pacientes con rinitis no alérgica. Las secreciones nasales alérgicas suelen ser finas y transparentes; las purulentas sugieren otra causa para la rinitis. Se deben palpar los senos frontales y maxilares para identificar un dolor a la presión que podría asociarse a sinusitis aguda.

La exploración de los labios puede revelar una queilitis debida a sequedad por la aspiración oral continua o el humedecimiento repetido de los labios para intentar recuperar el grado normal de humedad y aliviar las molestias **(dermatitis del lamedor de los labios).** Las hipertrofias amigdalina y adenoidea, junto con el antecedente de un ronquido fuerte, indican la posibilidad de una apnea obstructiva del sueño. Se debe estudiar la región posterior de la faringe en busca de goteo posnasal y de hiperplasia linfática faríngea posterior («en empedrado»).

Los signos torácicos en los niños asmáticos varían mucho y pueden depender de la duración, gravedad y actividad de la enfermedad. En un niño con asma bien controlada el tórax debe parecer completamente normal durante la exploración realizada en los períodos libres de enfermedad. La exploración del mismo niño en un episodio agudo del asma puede revelar hiperinsuflación, taquipnea, el uso de los músculos accesorios, sibilancias y una reducción del tiempo de intercambio aéreo junto con un tiempo de inspiración prolongado. La taquicardia puede ser secundaria a la exacerbación del asma o acompañarse de temblor tras el tratamiento con β-agonistas. En los niños con tapones de moco y atelectasias en el lóbulo medio derecho pueden observarse una reducción del flujo aéreo o roncus y sibilancias en el hemitórax derecho. La presencia de cianosis indica una insuficiencia respiratoria grave. Las sibilancias unilaterales tras un episodio de tos en un niño pequeño sin antecedentes de enfermedades respiratorias indican la **aspiración de un cuerpo extraño.** Las sibilancias limitadas a la laringe y asociadas a estridor inspiratorio pueden observarse en niños mayores y adolescentes con una **disfunción en las cuerdas vocales.** Las acropaquias son inusuales en los pacientes con asma no complicada y deben llevar a realizar una evaluación adicional para excluir otros posibles diagnósticos de procesos crónicos, como la fibrosis quística.

Se debe explorar la piel del paciente alérgico en busca de signos de urticaria/angioedema o dermatitis atópica. La **xerosis,** o piel seca, es la alteración cutánea más frecuente de los niños alérgicos. La **queratosis pilar,** que se encuentra a menudo en las mejillas y en las superficies extensoras de los brazos y los muslos, es un trastorno benigno caracterizado por pápulas de color piel o ligeramente rosadas debidas a tapones de queratina alojados en las aberturas de los folículos pilosos. La exploración de la piel de las palmas y las plantas puede revelar un engrosamiento de la piel y unos pliegues palmares y plantares exagerados (líneas muy marcadas) en algunos niños con una dermatitis atópica moderada a grave.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Pruebas de laboratorio

Las enfermedades alérgicas se asocian a menudo con un mayor número de eosinófilos circulantes en la sangre periférica que invaden los tejidos y secreciones de los órganos diana. La eosinofilia, generalmente definida como la presencia de >500 eosinófilos/μl en la sangre periférica, es la alteración sanguínea más frecuente de los pacientes alérgicos. Pueden observarse aumentos estacionales del número de eosinófilos circulantes en los pacientes sensibilizados después de exponerse a alérgenos como los pólenes de árboles, gramíneas y malezas. El número de eosinófilos circulantes puede estar suprimido por ciertas infecciones y los corticoides sistémicos. En algunos trastornos, como las reacciones a fármacos, las neumonías eosinofílicas y la esofagitis eosinofílica, se produce en ocasiones un aumento significativo de eosinófilos en los órganos diana sin ninguna eosinofilia sanguínea periférica. Se observa un número mayor de eosinófilos en una amplia variedad de trastornos además de la alergia (tabla 141-1; v. cap. 129). Los recuentos de eosinófilos >1.500 sin ninguna causa identificable deben llevarnos a pensar en uno de dos síndromes hipereosinofílicos (v. tabla 141-1; v. cap. 129).

Pueden estudiarse las secreciones nasales y bronquiales en busca de eosinófilos. Su presencia en el esputo de los pacientes asmáticos es clásica. Un número aumentado de eosinófilos en el frotis del moco nasal con tinción de Hansel es un indicador más sensible de alergia nasal que la eosinofilia en la sangre periférica, y puede ayudar a distinguir la rinitis alérgica de otras causas de rinitis. A menudo se encuentra una concentración elevada de IgE en el suero de los pacientes alérgicos porque ésta constituye el principal anticuerpo asociado a la hipersensibilidad inmediata. Los valores de IgE se miden en unidades internacionales (UI), de manera que 1 UI es igual a 2,4 ng de IgE. La IgE materna (al contrario que la IgG) no atraviesa la placenta. Las concentraciones séricas de IgE aumentan de manera gradual durante el primer año de vida, alcanzan un valor máximo en la pubertad y se reducen lentamente después. Otros factores, como las influencias génicas, la raza, el género, ciertas enfermedades y la exposición al humo del tabaco y los alérgenos, afectan también a las concentraciones séricas de IgE. Las concentraciones séricas de IgE total pueden aumentar de 2 a 4 veces durante e inmediatamente después de la estación polínica, y después reducirse de manera gradual hasta la siguiente estación. La comparación de las concentraciones de IgE total en los pacientes con enfermedades alérgicas revela que los que padecen dermatitis atópica tienden a tener los valores más altos, mientras que los pacientes con asma alérgica generalmente presentan mayores concentraciones que los que tienen rinitis alérgica. Aunque las concentraciones séricas medias de IgE total son mayores en las poblaciones de pacientes alérgicos que en poblaciones comparables sin enfermedades alérgicas, el solapamiento de los valores es tal que el valor diagnóstico de una concentración de IgE total es escaso. Alrededor de la mitad de los pacientes con enfermedades alérgicas tiene concentraciones de IgE total entre los límites normales. Sin embargo, está indicado medir la IgE total cuando se sospecha una **aspergilosis broncopulmonar alérgica** porque la concentración sérica total >1.000 ng/ml es un criterio para el diagnóstico de esta enfermedad (v. cap. 237.1). La IgE sérica total puede estar también elevada en varias enfermedades no alérgicas (tabla 141-2; v. cap. 126).

La presencia de IgE específica frente a un alérgeno particular puede demostrarse in vivo mediante pruebas cutáneas o en el laboratorio con la medida de las concentraciones séricas de **IgE específicas frente al alérgeno (sIgE)** (tabla 141-3). La primera prueba empleada para demostrar

booksmedicos.org

Tabla 141-1 Diagnóstico diferencial de la eosinofilia en la infancia

FISIOLÓGICA
Prematuridad
Hiperalimentación del lactante
Hereditaria
INFECCIOSA
Parasitaria (por helmintos que invaden el tejido, p. ej., triquinosis, estrongiloidiasis, neumocistosis, filariasis, cisticercosis, larva migratoria cutánea y visceral, equinococosis)
Bacteriana (p. ej., brucelosis, tularemia, enfermedad por arañazo de gato, *Chlamydia*)
Micótica (histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis, aspergilosis broncopulmonar alérgica)
Micobacteriana (tuberculosis, lepra)
Vírica (VIH-1, VLTH-1, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, virus de Epstein-Barr)
PULMONAR
Alérgica (rinitis, asma)
Síndrome de Churg-Strauss
Síndrome de Löeffler
Neumonitis por hipersensibilidad
Neumonía eosinofílica (crónica, aguda)
Eosinofilia intersticial pulmonar
CUTÁNEA
Dermatitis atópica
Pénfigo
Dermatitis herpetiforme
Foliculitis pustulosa eosinofílica infantil
Fascitis eosinofílica (síndrome de Schulman)
Celulitis eosinofílica (síndrome de Wells)
Enfermedad de Kimura (hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia)
HEMATOLÓGICA/ONCOLÓGICA
Neoplasias (pulmón, digestiva, útero)
Leucemia/linfoma
Mielofibrosis
Síndrome hipereosinofílico mieloproliferativo (FIP1L1-PDGFRA positivo)
Síndrome hipereosinofílico linfático
Mastocitosis sistémica
INMUNITARIA
Inmunodeficiencia de linfocitos T
Síndrome de hipergammaglobulinemia E (Job)
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Enfermedad de injerto contra anfitrión
Hipersensibilidad a fármacos
Tras irradiación
Tras esplenectomía
ENDOCRINA
Enfermedad de Addison
Hipopituitarismo
CARDIOVASCULAR
Enfermedad de Löeffler (endocarditis fibroplásica)
Cardiopatías congénitas
Vasculitis por hipersensibilidad
Miocarditis eosinofílica
DIGESTIVA
Proctocolitis benigna
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedades digestivas eosinofílicas (EDE)

FIP1L1-PDGFRA, F1P1L1-receptor α para factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

Tabla 141-2 Enfermedades no alérgicas asociadas al aumento de la concentración sérica de IgE

INFESTACIONES PARASITARIAS
Ascariasis
Capilariasis
Equinococosis
Esquistosomiasis
Estrongiloidiasis
Fascioliasis
Filariasis
Larva migratoria visceral
Oncocerquiasis
Paludismo
Paragonimiasis
Triquinosis
Uncinariasis
INFECCIONES
Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Candidiasis sistémica
Coccidiomicosis
Infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana del tipo 1
Infecciones respiratorias víricas
Lepra
Mononucleosis infecciosa (virus Epstein-Barr)
Mononucleosis por citomegalovirus
Tos ferina
INMUNODEFICIENCIAS
Déficit selectivo de IgA
Hipoplasia tímica (anomalía de DiGeorge)
Síndrome de hipergammaglobulinemia E autosómico dominante (mutaciones de *STAT3*)
Síndrome de hipergammaglobulinemia E autosómico recesivo (mutaciones de *DOCK8, TYK2*)
Síndrome de Nezelof (inmunodeficiencia celular con inmunoglobulinas)
Síndrome de Wiskott-Aldrich
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Carcinoma bronquial
Enfermedad de Hodgkin
Mieloma IgE
OTRAS ENFERMEDADES Y TRASTORNOS
Alopecia areata
Artritis reumatoide
Dermatitis crónica acral
Enfermedad de Kawasaki
Eritema nudoso, infección estreptocócica
Fibrosis quística
Hemosiderosis pulmonar primaria
Hepatopatía
Medicamentos
Nefritis intersticial inducida por fármacos
Pénfigo ampolloso
Poliarteritis nudosa infantil
Quemaduras
Síndrome de Guillain-Barré
Síndrome nefrótico
Trasplante de médula ósea

la presencia de sIgE se llamó prueba de radioalergoadsorción porque utilizaba un anticuerpo anti-IgE radiomarcado. La prueba de radioalergoadsorción ha sido reemplazada por una generación mejorada de inmunoanálisis enzimáticos automatizados de sIgE. Estos análisis utilizan soportes sólidos a los cuales se une un extracto alergénico individual. Una pequeña cantidad de suero del paciente se incuba con la fase sólida cubierta de alérgeno, con lo que la sIgE del paciente se une a los alérgenos del soporte. La fase sólida cubierta por el alérgeno a la cual se ha unido la IgE específica del paciente se incuba con anti-IgE humana conjugada con la enzima. La incubación de este complejo sIgE-anti-IgE humana con un sustrato fluorescente de la enzima conjugada da lugar a la generación de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sIgE presente en la muestra de suero. La cantidad de sIgE en la muestra de suero se calcula mediante una interpolación de una curva de calibración estándar y se comunica en forma de unidades de masa arbitrarias (kilo-UI de anticuerpo específico frente al alérgeno por unidad de volumen de muestra [KU_A/l]). Los informes del laboratorio pueden especificar las clases, recuentos o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 141-3 Determinación de IgE específica mediante pruebas cutáneas y prueba de radioalergoadsorción*

VARIABLE	PRUEBA CUTÁNEA	ANÁLISIS DE sIgE
Riesgo de reacción alérgica	Sí (en especial la i.d.)	No
Sensibilidad relativa	Elevada	Elevada
Afectada por antihistamínicos	Sí	No
Afectada por corticoides	Habitualmente no	No
Afectada por dermatitis extensa o dermografismo	Sí	No
Selección amplia de antígenos	Menor	Sí
Resultados inmediatos	Sí	No
Cara	No	Sí
Estabilidad de los alérgenos	Sí	No
Resultados evidentes para el paciente	Sí	No

*Las pruebas cutáneas pueden ser intraepidérmicas o intradérmicas (i.d.).

unidades, pero la cuantificación de los resultados en kU_A/l es más útil. La Food and Drug Administration estadounidense ha aprobado tres sistemas de detección comerciales con un rendimiento excelente, pero que no miden los anticuerpos sIgE con una eficiencia comparable y por ello no son intercambiables. La **prueba por componentes** se refiere a las pruebas diagnósticas emergentes donde se mide sIgE frente a proteínas específicas que constituyen alérgenos (p. ej., Ara h 2 del cacahuete o Bet v 1 del polen del abedul), en lugar de una mezcla de los alérgenos extraídos de la fuente. La detección de sIgE frente a estos componentes alergénicos puede tener un valor diagnóstico adicional al diferenciar las respuestas inmunitarias que se dirigen frente a proteínas alergénicas con relevancia clínica.

Pruebas in vivo

Las pruebas cutáneas con alérgeno son el procedimiento básico in vivo para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Los mastocitos con sIgE unidos a receptores de afinidad alta en sus superficies residen en la piel de los pacientes alérgicos. La introducción de cantidades mínimas de un alérgeno en la piel del paciente sensibilizado da lugar al entrecruzamiento de los anticuerpos IgE situados en la superficie del mastocito, lo que desencadena su activación local. Una vez activados, estos mastocitos liberan diferentes mediadores preformados y otros recién generados que actúan sobre los tejidos vecinos. La histamina es el principal mediador responsable de la pápula y el eritema inmediatos observados en las zonas cutáneas. La exploración de una prueba cutánea positiva revela un habón pruriginoso rodeado de eritema. La evolución temporal de estas reacciones consiste en un comienzo rápido, un acmé alrededor de los 10-20 minutos y su resolución en los siguientes 30 minutos.

Las **pruebas cutáneas** suelen realizarse utilizando la **técnica de la punción/intraepidérmica.** En esta técnica se coloca una pequeña gota de alérgeno en la superficie cutánea y se introduce una cantidad mínima en la epidermis puncionando la capa externa de la piel a través de la gota de extracto con una pequeña aguja u otro dispositivo. Cuando el resultado de la **prueba intraepidérmica (PIE)** es negativa pero la anamnesis es indicativa puede realizarse una prueba cutánea selectiva (con vacunas, venenos, fármacos y aeroalérgenos) utilizando la **técnica intradérmica.** En esta técnica se emplea una aguja de calibre 26 para inyectar 0,01-0,02 ml de un extracto alergénico diluido 1.000-100 veces en la dermis del antebrazo. Las pruebas cutáneas intradérmicas *no se recomiendan con alérgenos alimentarios* por el riesgo de provocar una anafilaxia. Se pueden obtener reacciones irritantes en vez de alérgicas en las pruebas intradérmicas si se utilizan concentraciones más altas de extracto. Aunque las pruebas intraepidérmicas son menos sensibles que las pruebas intradérmicas, los resultados positivos de las PIE tienden a correlacionarse mejor con los síntomas clínicos.

Hay que individualizar el número de pruebas cutáneas realizado, teniendo en cuenta los alérgenos indicados por la anamnesis. Se realizan PIE de control positivas y negativas utilizando histamina y solución salina, respectivamente, en cada grupo de pruebas cutáneas. Es necesario un control negativo para asegurarse de que el paciente no tiene dermografismo, en cuyo caso la reacción se debe simplemente a la presión aplicada sobre la piel sensible. Es preciso un control positivo para establecer la presencia de una respuesta cutánea a la histamina. Los fármacos con propiedades antihistamínicas, además de los adrenérgicos como la efedrina y la epinefrina, suprimen las respuestas cutáneas y deben evitarse durante intervalos adecuados (alrededor de 5 semividas) antes de realizar las pruebas cutáneas. Los ciclos prolongados de corticoides sistémicos pueden eliminar la reactividad cutánea al reducir el número de mastocitos, así como su capacidad de liberar mediadores.

Ya se detecte por medio de pruebas serológicas o cutáneas, la detección de sIgE denota un estado sensibilizado (es decir, atopia o una tendencia al desarrollo de una enfermedad alérgica), pero no es equivalente a un diagnóstico de alergia con relevancia clínica. *Muchos niños con pruebas positivas no tienen síntomas clínicos tras exponerse al alérgeno.* Las pruebas cada vez más intensas (mayor sIgE sérica o mayor tamaño del habón en la PIE) se correlacionan generalmente con una probabilidad creciente de reactividad clínica (pero no con la gravedad). Las limitaciones de estas modalidades de prueba subrayan la necesidad del médico de obtener una anamnesis médica detallada que pueda guiar la selección e interpretación de los resultados de la prueba. Las series grandes de pruebas de cribado indiscriminadas pueden, por tanto, proporcionar una información confusa.

Las pruebas de detección de sIgE sérica y las PIE son sensibles y tienen propiedades diagnósticas análogas. Los beneficios de los inmunoanálisis serológicos son que su realización no se ve limitada por la presencia de una enfermedad cutánea (es decir, dermatitis atópica activa) ni medicamento (es decir, antihistamínicos). Las ventajas de las pruebas cutáneas son que proporcionan resultados rápidos al paciente y a la familia durante la visita clínica, no precisan venopunción y son más baratas.

En ciertas circunstancias se realizan **pruebas de provocación** para explorar la asociación entre la exposición al alérgeno y los síntomas. La prueba de provocación bronquial que más se realiza es la que emplea metacolina; esta prueba provoca broncoconstricción potente de las vías respiratorias en los sujetos asmáticos pero no en las de los sanos. La **prueba de provocación con metacolina** se realiza para demostrar la presencia y grado de hiperactividad bronquial en un paciente en el que se sospecha asma. Tras obtener los valores de una espirometría basal se inhalan concentraciones crecientes de metacolina nebulizada hasta que se produce una reducción de la función pulmonar, en concreto un 20% del FEV_1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo de espiración), o hasta que el paciente tolere la inhalación de una concentración máxima de metacolina, habitualmente de 25 mg/ml.

Las **pruebas de provocación** orales con alimentos se utilizan para determinar si uno específico produce síntomas o si puede añadirse a la dieta un alimento sospechoso. Estas pruebas se realizan con aquellos alimentos incriminados por la anamnesis y por los resultados de las pruebas cutáneas, los inmunoanálisis de detección de sIgE o ambos. Estas provocaciones pueden realizarse de forma abierta, a simple ciego, a doble ciego o a doble ciego controlada con placebo, y consisten en la ingestión de cantidades gradualmente crecientes del alimento sospechoso a intervalos prefijados hasta que el paciente experimenta una reacción o tolera una porción normal del alimento (p. ej., una ración) de forma abierta. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones alérgicas importantes, estas evaluaciones deben realizarse sólo en instituciones que cuenten con el equipo adecuado y con personal experimentado en la realización de provocaciones con alimentos y en el tratamiento de la anafilaxia, incluida la reanimación cardiopulmonar.

La **endoscopia** digestiva superior es necesaria para confirmar el diagnóstico de esofagitis eosinofílica. Una o más biopsias de las porciones proximal y distal del esófago deben mostrar una inflamación con predominio de eosinófilos. Con pocas excepciones, 15 eosinófilos/caa (campo de aumento alto) (valor máximo) se consideran un umbral mínimo para el diagnóstico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, et al, editors: *Middleton's allergy: principles & practice*, ed 7, Philadelphia, 2009, WB Saunders.

Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al: Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel, *J Allergy Clin Immunol* 126:S1-S58, 2010.

Chandesris MO, Melki I, Natividad A, et al: Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome, *Medicine (Baltimore)* 91(4):e1-e19, 2012.

Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al: Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height, *N Engl J Med* 367(10):904-912, 2012.

Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al: Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults, *J Allergy Clin Immunol* 128(1):3-20, 2011.

Roufosse F, Weller PF: Practical approach to the patient with hypereosinophilia, *J Allergy Clin Immunol* 126:39-44, 2010.

Sicherer SH, Wood RA: Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests, *Pediatrics* 129(1):193-197, 2012.

Sims H, Erber WN: Investigation of an incidental finding of eosinophilia, *BMJ* 342:1147-1148, 2011.

Zhang Q, Su HC: Hyperimmunoglobulin E syndromes in pediatrics, *Curr Opin Pediatr* 23:653-658, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 142

Principios terapéuticos de las enfermedades alérgicas

Supinda Bunyavanich, Jennifer S. Kim y Scott H. Sicherer

Los principios básicos del tratamiento de las enfermedades alérgicas son la evitación de la exposición a los alérgenos e irritantes que desencadenan los síntomas y el tratamiento farmacológico de los síntomas causados por una exposición única o mantenida inevitable al alérgeno. En pacientes seleccionados puede considerarse la inmunoterapia con alérgeno.

MEDIDAS DE CONTROL AMBIENTAL

Los niños pasan la mayor parte del tiempo en interiores, incluyendo su propia casa. Con el fin de intentar ahorrar energía las viviendas y edificios se han construido más herméticos y aislados, con un intercambio limitado de aire. Estos factores han llevado a un aumento de la humedad en el interior y de las concentraciones de alérgenos e irritantes. La evaluación de los ambientes de interior indica que los alérgenos del ácaro del polvo doméstico, el gato y la cucaracha son los desencadenantes más significativos de las enfermedades alérgicas en estos marcos; también puede ser problemática la exposición a alérgenos de otras mascotas, insectos, hongos e irritantes respiratorios, como el humo del tabaco.

Se han identificado más de 30.000 especies de ácaros, pero el término *ácaros del polvo* suele referirse a los ácaros piroglífidos *Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae* y *Euroglyphus maynei,* que son las principales fuentes de alérgenos del polvo doméstico. A través de la piel de los ácaros del polvo se produce la respiración y el intercambio de vapor de agua, lo que los hace sensibles a la humedad y temperatura extremas. El uso habitual de humidificadores favorece la supervivencia de los ácaros del polvo. Éstos no sobreviven con una humedad relativa <50%. Se alimentan de escamas cutáneas y otros restos de animales y seres humanos; ése es el motivo por el que existen en gran número en colchones y ropa de cama, alfombras y muebles tapizados. También pueden encontrarse en harinas y productos de panadería. La anafilaxia se ha descrito tras la ingestión de productos de panadería como gofres y tortitas preparados con harina infestada por ácaros del polvo («síndrome de las tortitas»). Las partículas fecales de éstos son una fuente importante de alérgenos. Constan de alimentos parcialmente digeridos combinados con enzimas digestivas cubiertas por una membrana permeable que mantiene las partículas fecales intactas. Estas partículas fecales se han comparado con los granos del polen debido a su tamaño similar (10-40 μm), la cantidad de alérgeno que contienen y su capacidad para liberar rápidamente alérgenos en contacto con las mucosas húmedas. Los ácaros pueden persistir en muebles importados durante al menos 2 años, y se han registrado alérgenos de ácaros estables en condiciones domésticas en períodos de al menos 4 años. Estos alérgenos pasan al aire durante las actividades normales de limpieza de la casa; es necesaria una gran alteración del entorno, como aspirar sin bolsa acoplada al aspirador, agitar las sábanas de la cama o pelearse con almohadas, para lanzar al aire cantidades significativas de alérgenos de ácaros del polvo. Una vez en el aire, las partículas del alérgeno del ácaro tienden a sedimentar relativamente rápido debido a su tamaño y peso. No obstante, es probable que haya una exposición del alérgeno durante el sueño a partir de almohadas y colchones infestados, y durante las actividades normales del hogar cuando las concentraciones de ácaros del polvo son altas en el ambiente. Las concentraciones de alérgenos de ácaros del polvo de tan sólo 2 μg/g de polvo doméstico pueden sensibilizar, mientras que concentraciones de 10 μg/g se asocian a síntomas.

Tabla 142-1 Control ambiental de la exposición a los alérgenos

ALÉRGENO	MEDIDAS DE CONTROL
Ácaros del polvo	Colocar fundas impermeables a los alérgenos y estancas al aire Lavar la ropa de cama una vez a la semana en agua a temperaturas >54,4 °C Retirar el entelado de las paredes Cambiar las cortinas por persianas Retirar los muebles tapizados Reducir la humedad interior Minimizar el desorden en el dormitorio y la sala de estar
Epitelio de animales	Evitar las mascotas con pelo Mantener a los animales fuera del dormitorio del paciente
Cucarachas	Controlar las fuentes de alimentos y agua Mantener las superficies de la cocina y el baño secas Sellar las fisuras en las paredes Utilizar servicios de exterminación profesionales; deben usarse pesticidas seguros en las trampas
Hongos	Reparar las zonas que tienden a la humedad Evitar la humedad alta en el dormitorio del paciente Usar filtros de partículas de eficiencia elevada (HEPA) en las zonas en que normalmente se viva Reparar las fugas de agua Reemplazar las alfombras por suelos de madera Comprobar periódicamente la presencia de agua y hongos en sótanos, áticos y espacios de baja altura
Polen	Mantener cerradas las ventanas del automóvil y de la casa Controlar los momentos de exposición al exterior Restringir las acampadas, excursiones y rastrillado de las hojas Conducir automóviles con aire acondicionado Aire acondicionado en la casa Instalar filtros HEPA portátiles

Modificada de Leung DYM, Sampson HA, Geha RS y cols: Pediatric allergy principles and practice, *St. Louis, 2010, Mosby, pág. 297.*

Las medidas de control ambiental adecuadas pueden reducir significativamente la exposición a los alérgenos de los ácaros del polvo (tabla 142-1). El mayor énfasis debe ponerse en reducir la exposición de estos alérgenos en las habitaciones y en las zonas en que el niño pase gran cantidad de tiempo. Deben colocarse fundas impermeables a los alérgenos del ácaro en todas las almohadas, el colchón y el somier. Todas las semanas debe limpiarse el polvo de las superficies de estas cubiertas y aspirar la estructura de la cama. Las sábanas y la funda del colchón deben lavarse semanalmente en agua caliente a una temperatura >54,4 °C. Se recomienda minimizar el número de objetos que cojan polvo presentes en la habitación, como libros, cortinas, juguetes, peluches, y cualquier desorden. Los principales reservorios de alérgeno del ácaro del polvo, que son a menudo los más difíciles de tratar, son la alfombra y los muebles tapizados, que deben aspirarse semanalmente con un aparato de bolsa de doble espesor. No queda claro el beneficio real de aplicar acaricidas o sustancias desnaturalizantes a las alfombras y los muebles tapizados, y el esfuerzo necesario puede ser mayor que el que las familias están dispuestas a hacer. Si es posible, quitar la alfombra, al menos en el dormitorio, puede ser la mejor opción para eliminar un gran reservorio de alérgenos de los ácaros del polvo. Otras medidas para controlarlos son mantener una humedad relativa interior <50% y mantener el aire acondicionado al nivel más bajo durante los meses más cálidos.

En muchos países más de la mitad de las casas tienen mascotas, de las cuales las más frecuentes son los gatos y los perros. Las principales fuentes de alérgenos en los gatos, los perros y los caballos son el pelo, el epitelio y la saliva, mientras que en los roedores es la orina. Los estudios de alérgenos del gato en el aire han demostrado que se encuentra en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

una proporción significativa en unas partículas pequeñas. Hasta el 30% del alérgeno del gato suspendido en el aire puede residir en partículas <5 μm. Estas partículas tan pequeñas pueden no ser filtradas adecuadamente por la nariz y podrían depositarse en las vías respiratorias. Su pequeño tamaño les permite permanecer en el aire durante períodos largos y pasar de nuevo al aire de forma repetida por la acción de corrientes procedentes de los sistemas de calefacción y ventilación, o sólo por caminar por la alfombra o sentarse en una silla tapizada. **Fel d 1,** el alérgeno principal del gato, es una proteína con una carga elevada que se pega con facilidad a diferentes superficies, incluidas las paredes, las alfombras y el mobiliario tapizado. Debido a esta adhesividad, los pelos del gato se pegan a la ropa del propietario y suelen transportarse a edificios públicos, como las escuelas, donde se miden en cantidades verdaderamente altas. A partir de estos lugares, cantidades significativas de alérgeno de gato pueden transportarse después a casas donde no hay gato. El análisis del polvo doméstico de los hogares con gato revela concentraciones de Fel d 1 de 8 μg a 1,5 mg/g de polvo de casa. Las concentraciones de Fel d 1 en el polvo de casas sin gato varían de 0,2 a 80 μg/g de polvo doméstico. La sensibilización al alérgeno de gato se asocia a concentraciones de 1-8 μg/g de polvo de casa. Las alfombras, el mobiliario tapizado y la ropa de cama sirven de reservorio a los alérgenos del gato, lo que permite que persistan cantidades significativas en la casa durante meses después de retirar el animal. Es casi imposible eliminar por completo el alérgeno del gato, aunque se puede conseguir reducir de manera significativa la exposición.

Retirar la mascota de la casa es obviamente el medio más eficaz para reducir la exposición a alérgenos de animales, aunque se ha demostrado que sin nuevas intervenciones, como eliminar alfombras y mobiliario tapizado y limpiar paredes, transcurren 6 meses o más antes de que las concentraciones del alérgeno del gato se reduzcan a los valores que tienen las casas sin estos animales. Debido a ello, a los dueños de gatos que se deshacen de ellos se les debe indicar que no esperen resultados inmediatos. Por desgracia, a menudo se ignora el consejo de retirar la mascota de la casa o de mantenerla fuera. Al contrario que los alérgenos de los ácaros del polvo, el del gato es ligero y puede estar suspendido en el aire durante largos períodos. Debido a ello, los **purificadores de aire con filtros de partículas de eficiencia elevada (HEPA)** reducen la cantidad de alérgeno del gato presente en el aire. Otros métodos aconsejados son el lavado periódico del animal y el mantenimiento de una habitación sin alérgeno de la cual se excluye al gato y donde se utilicen cubiertas de colchón y dispositivos de filtro de aire. A la mascota se le debe prohibir que esté en áreas de la vivienda donde el niño sensibilizado pasa mucho tiempo, como el cuarto de estar y otras áreas de juego (v. tabla 142-1). También se recomienda la aspiración regular con aparatos provistos de bolsas de espesor doble y filtros HEPA. Se aconsejan medidas similares para controlar la exposición a los alérgenos de otros animales, aunque no se ha demostrado en estudios controlados adecuados que estas medidas reduzcan la exposición a valores que mejoren los síntomas, los flujos máximos o la hiperreactividad bronquial.

La infestación del hogar por insectos y otras plagas, como ratones y ratas, es otra posible fuente de exposición significativa a los alérgenos de interior. Los estudios han identificado la exposición a los alérgenos de la cucaracha como factor de riesgo importante de la aparición de asma en niños que viven en las ciudades. Una vez sensibilizados, los niños asmáticos urbanos sensibles a la cucaracha y que mantienen una exposición continuada a concentraciones elevadas de alérgenos de ésta en sus habitaciones tienen un mayor riesgo de acudir a urgencias y de hospitalización que los niños asmáticos urbanos que no son alérgicos a las cucarachas. Los métodos recomendados para reducir la exposición al alérgeno de la cucaracha son impedir el acceso de éstas a la casa mediante el sellado de las fisuras en el suelo y las paredes, la retirada de fuentes de alimento y agua, reparar las tuberías con fugas, guardar la comida en recipientes cerrados y realizar limpiezas frecuentes (v. tabla 142-1). También se aconseja en las áreas infestadas la exterminación periódica con trampas o tratamientos químicos.

Los esfuerzos por mejorar la calidad del aire del interior también deben reducir la concentración de los irritantes respiratorios. La exposición pasiva al humo del tabaco ambiental empeora el asma y aumenta los síntomas nasales en los pacientes con rinitis alérgica. Debe animarse a dejar el consumo de tabaco y a no permitir que se fume dentro de la casa. Asimismo, deben desaconsejarse las estufas de leña, las chimeneas y las estufas de queroseno.

Aunque la exposición a los pólenes y los hongos ocurre sobre todo en el exterior, estos alérgenos suelen estar en el interior durante los meses cálidos, momento en que las concentraciones en el interior reflejan a menudo su prevalencia en el ambiente exterior. Durante el invierno, cuando las concentraciones externas de hongos son menores, los hongos de interior *Aspergillus* y *Penicillium* son más prevalentes. Con frecuencia se encuentran hongos en los sótanos húmedos y se desarrollan en condiciones de aumento de la humedad en la casa, como fugas de agua, inundaciones y uso excesivo de humidificadores o refrigeradores de inmersión. La exposición a los alérgenos micóticos de interior puede reducirse manteniendo la humedad relativa en el interior <50%, eliminando las alfombras contaminadas y limpiando las superficies lavables que favorecen el crecimiento de hongos, como las cabinas de ducha, las cortinas del baño, los fregaderos, las cubiertas y los cubos de basura, con soluciones de detergente y lejía al 5% (v. tabla 142-1). Deben colocarse deshumidificadores en los sótanos húmedos, eliminarse cualquier resto de agua estancada dentro del hogar y tratar su causa. También se aconseja retirar todos los objetos de la vivienda que tiendan a contaminarse por hongos. Mantener las ventanas y puertas cerradas y utilizar aire acondicionado para filtrar aire exterior puede mantener al mínimo los alérgenos del polvo y los hongos en el interior durante los meses cálidos, momento en que las concentraciones de los alérgenos en el exterior son máximas. Deben evitarse los ventiladores de ventana o de techo. La ropa debe secarse en una secadora en vez de ser tendida al aire. Es preciso seguir las medidas para evitar pólenes y esporas fúngicas cuando se está fuera de la casa, como cerrar las ventanas y usar aire acondicionado cuando se viaja en coche, mantenerse alejado de la vegetación mohosa y llevar mascarillas cuando estos materiales no pueden evitarse. Las actividades en el exterior durante los períodos de recuentos altos de granos de polen deben restringirse al mínimo. El polen viaja mejor en días cálidos, secos y ventosos y los recuentos son menores durante los períodos fríos y húmedos. El paciente sensibilizado no debe cortar el césped ni recoger las hojas. Se aconseja el lavado de las manos tras jugar en el exterior para evitar transferir pólenes de las manos a los ojos y la nariz. Al final del día se aconseja una ducha y el lavado del cabello para evitar contaminar la cama con alérgenos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Fármacos adrenérgicos

Los fármacos adrenérgicos ejercen sus efectos a través de la estimulación de los receptores adrenérgicos α y β de la superficie celular en diferentes tejidos diana. En general, la estimulación del receptor adrenérgico α provoca respuestas excitadoras, como la vasoconstricción, mientras que la estimulación adrenérgica β provoca respuestas inhibidoras, como la broncodilatación. Los receptores adrenérgicos α se clasifican en receptores adrenérgicos α_1 y α_2. Hay tres subtipos de receptores adrenérgicos α_1 y tres subtipos de receptores adrenérgicos α_2. Los receptores adrenérgicos β se subdividen en 3 subtipos: β_1, β_2 y β_3. Cada uno de ellos muestra una distribución tisular diferente. La respuesta fisiológica de un tejido a la administración de un fármaco adrenérgico depende de las características de unión a un receptor específico del fármaco, así como del número y distribución de los diferentes tipos de receptores adrenérgicos en el tejido. La epinefrina, el primer fármaco adrenérgico utilizado en la medicina occidental, sigue siendo el fármaco de elección para tratar la anafilaxia debido a sus efectos combinados adrenérgicos α y β. Los autoinyectores de epinefrina se prescriben para facilitar su administración y están disponibles en dos dosis: 0,15 mg para niños <30 kg de peso y 0,3 mg para niños ≥30 kg, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Considere la receta de la dosis de 0,15 mg en los niños ≥25 kg para evitar administrar una dosis insuficiente.

Los fármacos adrenérgicos α son eficaces para la enfermedad alérgica nasal por su efecto descongestivo (v. tablas 143-4 y 143-5). En la nariz la estimulación de los receptores adrenérgicos α_1 de las vénulas poscapilares y de los receptores adrenérgicos α_2 de las arteriolas precapilares provoca vasoconstricción, lo que reduce la congestión nasal. Los descongestivos orales que se utilizan en la clínica actualmente son la seudoefedrina y la fenilefrina. Estos medicamentos están disponibles

booksmedicos.org

por separado o combinados con antihistamínicos y en líquido o comprimidos, incluidos preparados de liberación lenta. La seudoefedrina se absorbe de forma rápida y completa, mientras que la fenilefrina, el menos eficaz de los dos fármacos, se absorbe de forma incompleta, lo que da lugar a una biodisponibilidad bastante menor, de alrededor del 38%. Las concentraciones plasmáticas máximas de estos fármacos se alcanzan a los 30 minutos y a las 2 horas después de su administración, pero el efecto descongestionante no se ha relacionado de forma directa con la concentración plasmática. La seudoefedrina se excreta por vía renal prácticamente sin cambios. Se deben evitar los descongestionantes orales en pacientes con hipertensión, enfermedad arterial coronaria y otros trastornos metabólicos, como la diabetes y el hipertiroidismo. Los **efectos adversos** comunicados de los descongestionantes orales son excitabilidad, cefalea, nerviosismo, palpitaciones, taquicardia, arritmias, hipertensión, náuseas, vómitos y retención urinaria. Los descongestionantes disponibles en forma de descongestionantes nasales tópicos contienen fenilefrina, oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina y xilometazolina. Dada su eficacia y rapidez de acción, la posibilidad de que su uso excesivo dé lugar a una congestión de rebote (rinitis medicamentosa) es alta y hay que aconsejar a los pacientes que eviten depender del producto. De este modo, se recomienda generalmente limitar el uso de estos pulverizadores a 2-3 días.

Los fármacos que estimulan los receptores adrenérgicos β se han utilizado durante años para tratar el asma por sus efectos broncodilatadores potentes (v. tabla 144-16). La subclasificación de los receptores adrenérgicos β en β_1 y β_2 llevó a la obtención de fármacos selectivos frente a los receptores adrenérgicos β_2, como el salbutamol, levalbuterol y pirbuterol, que tienen la ventaja de producir una broncodilatación significativa con una menor estimulación cardíaca. *Los agonistas adrenérgicos β_2 inhalados de acción larga (ABAL) salmeterol y formoterol,* con una duración de acción de 12 horas, están autorizados para los niños >4 años. Los ABAL no se recomiendan para el tratamiento de las exacerbaciones agudas del asma por su inicio relativamente lento de acción. La preocupación sobre el aumento del riesgo de acontecimientos adversos relacionados con el asma es la razón por la que los ABAL no se recomiendan como monoterapia para el control a largo plazo del asma persistente pero sí junto a un esteroide inhalado. Los preparados para inhalación en polvo y con válvula dosificadora que combinan un *ABAL con un corticoide inhalado han ejercido una gran influencia en el tratamiento del asma persistente moderada.* Además de sus efectos broncodilatadores, los agonistas adrenérgicos β_2 mejoran el aclaramiento mucociliar, disminuyen la permeabilidad microvascular, inhiben la transmisión de los nervios colinérgicos y reducen la liberación de mediadores en los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos. Aunque los agonistas adrenérgicos β pueden administrarse por vía oral, inhalación o inyección, se prefiere la vía inhalada por los menores efectos adversos y por su rápido índice de acción. Los **efectos adversos** publicados de los fármacos adrenérgicos β son temblores, palpitaciones, taquicardia, arritmias, estimulación del sistema nervioso central, hiperglucemia, hipopotasemia, hipomagnesemia y aumento transitorio de la hipoxia, que se atribuye a un incremento de la perfusión del pulmón del asmático en áreas inadecuadamente ventiladas.

Fármacos anticolinérgicos

Los fármacos anticolinérgicos inhiben los reflejos vagales al antagonizar la acción de la acetilcolina en los receptores muscarínicos. De los fármacos anticolinérgicos disponibles el **bromuro de ipratropio** es el más utilizado. Es una amina cuaternaria que se absorbe mal a través de las superficies mucosas y no atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Como broncodilatador tiene un inicio de acción más lento que los agonistas β_2 de acción corta y tarda más en alcanzar su efecto máximo, lo que lo convierte en un fármaco de rescate menos eficaz. Existe un apoyo creciente, sobre todo en los niños, hacia el tratamiento combinado con bromuro de ipratropio y un agonista β en las exacerbaciones del asma grave. Las dosis múltiples del tratamiento combinado pueden reducir el riesgo de hospitalización en los niños un 25%. El ipratropio está disponible con receta en forma de un inhalador dosificador presurizado que administra 17 μg/pulverización y como solución para nebulización al 0,02% (500 μg/2,5 ml).

El ipratropio administrado como pulverizador nasal (0,03-0,06%) reduce la rinorrea producida por la rinitis no alérgica perenne, el catarro común y la rinitis vasomotora. El uso del ipratropio es subóptimo en el tratamiento de la rinitis alérgica de moderada a grave porque no altera otros síntomas alérgicos nasales frecuentes, como los estornudos, la congestión nasal y el prurito. En ocasiones aparece sequedad nasal y epistaxis con el uso del pulverizador nasal.

Antihistamínicos

La liberación de histamina y sus efectos sobre los tejidos vecinos es central en la aparición de los síntomas que clásicamente se asocian a la respuesta alérgica. La histamina ejerce sus efectos mediante la unión a uno de sus cuatro receptores, denominados H_1, H_2, H_3 o H_4. Los efectos de la histamina mediados por la unión al receptor H_1 son los más importantes en la inflamación alérgica e incluyen dolor, prurito, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, producción de moco y estimulación de las terminaciones nerviosas parasimpáticas y los reflejos. El efecto antimuscarínico de algunos de los tipos de antihistamínicos H_1 puede explicarse por una homología publicada de un 45% entre el receptor H_1 y el receptor muscarínico humano. Los antihistamínicos H_1 evitan los efectos de la activación del receptor H_1 mediante una inhibición reversible y competitiva de la histamina por su unión al receptor H_1. Los antihistamínicos actúan mejor evitando que revirtiendo las acciones de la histamina y son más eficaces cuando se administran en dosis e intervalos que dan lugar a la saturación persistente de los receptores de histamina del tejido diana.

Los antihistamínicos del tipo H_1 se dividen tradicionalmente en seis clases en función de diferencias en su estructura química (tablas 142-2 y 143-3). Estos antihistamínicos se subdividen a su vez en antihistamínicos de primera generación, que debido a su liposolubilidad atraviesan la barra hematoencefálica para ejercer efectos sobre el sistema nervioso central, y de segunda generación, que ejercen efectos mínimos, si llegan a hacerlo, sobre el sistema nervioso central debido a su incapacidad para atravesar la barrera hematoencefálica a causa de su tamaño, carga y liposolubilidad. Los efectos sedantes y el trastorno cognitivo asociados al uso de los antihistamínicos de primera generación son bien conocidos. Por consiguiente, una ventaja importante de los antihistamínicos de segunda generación es que no son sedantes o son mucho menos sedantes que los de primera generación. Mientras que la fexofenadina se considera el menos sedante de los antihistamínicos disponibles que no precisan receta (0% de ocupación de los receptores H_1 del sistema nervioso central), la cetirizina tiene el mayor potencial de sedación (26-30%). Ambos tipos de antihistamínicos están disponibles en preparados orales. Muchos antihistamínicos de primera y segunda generación necesitan receta, como la hidroxizina y la ciproheptadina. Los antihistamínicos disponibles en nebulizador nasal son la azelastina y la olopatadina, que es también un estabilizador del mastocito. El beneficio de esta forma de administración es la posibilidad de un rápido comienzo de acción en

Tabla 142-2 Clasificación de los antihistamínicos (antagonistas H_1)

CLASE	EJEMPLOS
ETILENDIAMINAS	
Primera generación	Antazolina, pirilamina, tripelenamina
TIPO II ETANOLAMINAS	
Primera generación	Carbinoxamina, clemastina, difenhidramina
TIPO III ALQUILAMINAS	
Primera generación	Bromfeniramina, clorfeniramina, triprolidina
Segunda generación	Acrivastina
TIPO IV PIPERAZINAS	
Primera generación	Ciclizina, hidroxizina, meclizina
Segunda generación	Cetirizina, levocetirizina
TIPO V PIPERIDINAS	
Primera generación	Azatadina, ciproheptadina, ketotifeno
Segunda generación	Fexofenadina, loratadina, desloratadina
TIPO VI FENOTIAZINAS	
Primera generación	Metdilazina, prometazina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los primeros 15-30 minutos. Se ha visto que la azelastina, que muestra absorción sistémica y puede atravesar la barrera hematoencefálica, tiene efectos sobre el sistema nervioso central en algunos pacientes, y en la actualidad no se autoriza su administración a niños <12 años. Los pacientes experimentan a menudo un sabor metálico amargo en la boca cuando toman azelastina, lo que es una razón frecuente de que no se cumpla el tratamiento.

Los antihistamínicos que se administran por vía oral se absorben bien y alcanzan una concentración sérica máxima en menos de 2 horas. Suelen obtenerse concentraciones tisulares elevadas de este fármaco, lo que permite la supresión mantenida de las reacciones de habón y eritema, incluso después de que se hayan reducido de forma significativa las concentraciones séricas. La mayoría de los antihistamínicos son metabolizados por el sistema enzimático P-450 del citocromo hepático. La eliminación de estos fármacos puede verse dificultada en los pacientes con trastornos hepáticos o por la ingestión simultánea de inhibidores de esta vía, como la eritromicina y otros antibióticos macrólidos, ciprofloxacino, ketoconazol, itraconazol y ciertos antidepresivos, como la nefazodona y la fluvoxamina. Algunos antihistamínicos, como la hidroxizina y la loratadina, se convierten en metabolitos activos. La eliminación de la fexofenadina y la cetirizina está reducida en los pacientes con trastorno de la función renal. El aclaramiento de la cetirizina también es bajo en los pacientes con disfunción hepática. Los zumos de frutas (manzana, naranja, pomelo) son inhibidores del transportador de aniones orgánicos e interfieren con la absorción de la fexofenadina; hay que evitar los zumos 4 horas antes y 1-2 horas después de tomar fexofenadina.

La eficacia de los antihistamínicos en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica estacional y perenne está bien demostrada (v. cap. 143). Cuando se comparan con otros fármacos en cuanto al alivio de los síntomas nasales alérgicos, los antihistamínicos son más eficaces que el cromoglicato sódico pero significativamente menos que los corticoides intranasales. Se ha observado una mejora del alivio de los síntomas en la rinitis alérgica cuando el antihistamínico se administra combinado con un descongestionante o con un antihistamínico intranasal. Disponemos de numerosos preparados que combinan antihistamínicos y descongestionantes. También se ha visto que los antihistamínicos son beneficiosos en el tratamiento de la urticaria/angioedema aguda y crónica. Con respecto al asma, es difícil demostrar un efecto clínico significativo de los antihistamínicos en las dosis tradicionales, más allá de la posible mejora ofrecida por un mejor control de los síntomas nasales alérgicos.

Los antihistamínicos de segunda generación son preferibles a los de primera generación para tratar las enfermedades alérgicas en los niños porque tienen efectos sedantes anticolinérgicos mínimos sin sacrificar su eficacia. La mayoría de los de segunda generación son eficaces en dosis diarias únicas cómodas, lo que puede mejorar el cumplimiento del tratamiento. La disponibilidad general de antihistamínicos de primera generación y su menor coste han facilitado que su uso continúe. Los **efectos adversos** más frecuentes de los fármacos de segunda generación son la alteración del rendimiento y los efectos anticolinérgicos notados con los antihistamínicos de primera generación, aunque generalmente en menor grado. Entre los efectos adversos anticolinérgicos encontrados pueden estar la sequedad oral y ocular, la retención urinaria, el estreñimiento, la excitación, el nerviosismo, las palpitaciones y la taquicardia. Se han descrito la prolongación del intervalo QT y la taquicardia ventricular *(torsades de pointes)* en antihistamínicos de segunda generación que ya se han retirado del mercado; los que se utilizan en la actualidad no se asocian a efectos cardíacos preocupantes.

Cromonas

El cromoglicato sódico y el nedocromilo sódico son las dos cromonas que se utilizan para el tratamiento de los trastornos alérgicos. Ni el cromoglicato ni el nedocromilo se absorben bien por vía oral, sólo el 1% de la dosis deglutida. Estos fármacos deben aplicarse en la mucosa diana para que sean eficaces. Los dos inhiben la desgranulación del mastocito y la liberación de mediadores. Suprimen la activación de diferentes células como los eosinófilos, los neutrófilos, los macrófagos y las células epiteliales, y se ha visto que inhiben la actividad de las fibras nerviosas sensitivas del tipo C aferentes del sistema nervioso no adrenérgico no colinérgico. Los dos fármacos inhiben el aumento intracelular del calcio libre tras la activación del mastocito y fosforilan una proteína del mastocito parecida a la moesina, que se considera implicada en la terminación de la liberación de mediadores.

El cromoglicato y el nedocromilo evitan las reacciones alérgicas precoz y tardía cuando se administran antes de la exposición al alérgeno. Bloquean el aumento inducido por el alérgeno de la hiperreactividad bronquial, así como los aumentos estacionales de la hiperreactividad bronquial inespecífica. Con su uso prolongado ambos fármacos son capaces de reducir la reactividad bronquial. Estos fármacos no tienen propiedades broncodilatadoras, pero inhiben los efectos broncoconstrictores de varios estímulos, como la provocación con alérgeno, el ejercicio, la hiperventilación con aire frío, el agua destilada nebulizada mediante un sistema ultrasónico y la exposición a contaminantes atmosféricos e industriales.

El cromoglicato y el nedocromilo se usan como tratamiento alternativo, pero no preferido, del asma persistente leve. Debido a que no tienen propiedades broncodilatadoras, ninguno es útil para tratar el asma aguda, aunque ambos pueden usarse como tratamiento preventivo antes de un ejercicio intenso o de la exposición a un alérgeno conocido. El nedocromilo es el más potente de los dos, pero no disponemos actualmente de ningún preparado de nedocromilo para el asma en EE.UU. El cromoglicato está disponible con receta para el tratamiento del asma en forma de solución al 1% (20 mg/2 ml) para nebulización. La dosis recomendada para el tratamiento del asma es de 20 mg de cromoglicato 2-4 veces/24 horas mediante nebulización. En numerosos estudios el cromoglicato ha resultado útil en el tratamiento de la rinitis y la conjuntivitis alérgicas. Se dispone de preparados sin receta para su administración nasal y ocular. La dosis aconsejada para tratar la rinitis alérgica es de una nebulización nasal 3 o 4 veces al día de un nebulizador que contenga 5,2 mg de cromoglicato por pulverización (v. tabla 143-5). Para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica la dosis recomendada es de 1 gota en cada ojo 4-6 veces al día en una solución oftálmica al 4%. Se dispone de una solución de nedocromilo al 2% mediante receta para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica a una dosis recomendada de 1-2 gotas en cada ojo dos veces al día.

La seguridad de estos fármacos, incluso con una administración prolongada, está bien demostrada. Debido a su perfil de seguridad favorable, las cromonas se eligen a menudo durante el embarazo.

Glucocorticoides

Se utilizan ampliamente para tratar los trastornos alérgicos por sus potentes propiedades antiinflamatorias. Las diversas acciones antiinflamatorias de estos fármacos están mediadas a través del receptor glucocorticoide, presente en todas las células efectoras inflamatorias, así como por la inhibición directa de citocinas y mediadores. Los glucocorticoides se administran por vía tópica en preparados oftálmicos, pulverizadores nasales, cremas y pomadas, inhaladores dosificadores y en forma de solución para nebulización. La administración sistémica se consigue por vía oral o parenteral. La utilización adecuada y eficaz de estos fármacos en el tratamiento de las enfermedades alérgicas junto a los efectos adversos asociados a su uso se presentan en capítulos posteriores de esta sección que exponen las diferentes enfermedades alérgicas (v. caps. 142-152).

Fármacos modificadores de los leucotrienos

Los fármacos que alteran la vía de los leucotrienos ejercen sus efectos clínicos inhibiendo la producción de éstos o bloqueando su unión al receptor. Estos fármacos poseen propiedades antiinflamatorias leves y efectos broncodilatadores. Además de inhibir las respuestas alérgicas precoz y tardía frente al alérgeno inhalado disminuyen la broncoconstricción inducida por el ejercicio y la exposición a alérgenos, la aspirina y el aire frío. Los fármacos modificadores de los leucotrienos tienen cierta utilidad en el tratamiento del asma (v. cap. 144) y son moderadamente eficaces en el tratamiento de la rinitis alérgica (v. cap. 143).

Teofilina

Debido a sus efectos broncodilatadores la teofilina (1,3-dimetilxantina) se ha utilizado durante años para tratar el asma aguda y crónica. El efecto broncodilatador de la teofilina probablemente se debe a su acción como inhibidora de la fosfodiesterasa, mientras que su capacidad para antagonizar los receptores de adenosina puede ser importante en otros efectos,

booksmedicos.org

como la atenuación de la fatiga del músculo diafragma y la disminución de la liberación de mediadores del mastocito potenciada por la adenosina. La teofilina inhibe las respuestas pulmonares inmediata y tardía a la provocación con el alérgeno y muestra efectos protectores moderados. Los efectos terapéuticos y tóxicos de la teofilina se relacionan con su concentración sérica, de manera que la incidencia de efectos tóxicos aumenta significativamente a medida que las concentraciones séricas se acercan a los 20 μg/ml y los superan. Varios trastornos y medicamentos son capaces de aumentar o reducir el metabolismo de la teofilina. Los **efectos tóxicos** de este fármaco van desde náuseas leves, insomnio, irritabilidad, temblores y cefalea hasta arritmias cardíacas, convulsiones y muerte. Se indica el control habitual de las concentraciones séricas de teofilina. Debido a la introducción de otros tratamientos eficaces del asma aguda y crónica, a la necesidad de vigilar las concentraciones de teofilina de forma habitual y a sus posibles efectos tóxicos importantes, el empleo de este fármaco en el tratamiento del asma se ha reducido significativamente (v. cap. 144).

Lodoxamida trometamina

Este estabilizador del mastocito es más eficaz que el cromoglicato sódico tópico para aliviar los signos y síntomas de las enfermedades oculares alérgicas (v. cap. 147). Se utiliza en niños >2 años para la queratoconjuntivitis, la conjuntivitis y la queratitis vernales. Los efectos adversos ocasionales incluyen la quemazón transitoria o el prurito tras su instilación.

Combinación de estabilizador del mastocito y antihistamínico

La olopatadina, la epinastina y el ketotifeno son ejemplos de combinaciones de un estabilizador del mastocito y un antagonista del receptor H_1 eficaces para aliviar los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica tras su instilación tópica, aunque es probable que todos los antihistamínicos H_1 tengan alguna actividad estabilizadora del mastocito. La posología suele ser de dos veces al día, excepto la olopatadina, que se administra una vez al día.

Anti-inmunoglobulina E

Los anticuerpos monoclonales frente a la inmunoglobulina E (anti-IgE) se unen a la IgE circulante en zonas que evitan su unión posterior a los receptores de afinidad alta para la IgE situados en la superficie del mastocito. La administración parenteral de anti-IgE reduce las concentraciones séricas de IgE libre, inhibe las respuestas cutáneas en los pacientes alérgicos, suprime las respuestas tardía y precoz frente a los alérgenos y reduce la eosinofilia en el esputo de las personas asmáticas. La anti-IgE tiene un efecto beneficioso en el tratamiento de los pacientes con asma, rinitis alérgica y urticaria. Disponemos de un preparado de anti-IgE **(omalizumab)** para el tratamiento de niños ≥12 años con asma inducida por alérgeno que no se controla adecuadamente con corticoides inhalados. Aunque esta sustancia suele tolerarse bien, se han descrito reacciones locales en el lugar de la inyección y episodios infrecuentes de anafilaxia. La anti-IgE también puede ser beneficiosa para tratar otros trastornos alérgicos, como la anafilaxia y la alergia alimentaria, pero son necesarios más estudios. Un preparado de anticuerpos monoclonales anti-IgE usado en el tratamiento de adultos con alergia al cacahuete dio lugar a un incremento significativo de su dosis umbral de cacahuetes capaz de producir síntomas. El coste del tratamiento con anti-IgE y la necesidad de inyecciones periódicas requieren una selección cuidadosa de pacientes que dará preferencia a aquellos que presenten síntomas persistentes a pesar de una farmacoterapia intensiva, efectos adversos importantes en su tratamiento actual y más de un trastorno alérgico.

Irrigaciones nasales de solución salina

La irrigación nasal con solución salina puede mejorar los síntomas de los que padecen una rinitis alérgica leve. La irrigación nasal con solución salina puede usarse sola o antes de medicamentos tópicos. Disponemos sin receta de equipos de botellas flexibles para este propósito, y suelen administrarse 200 ml a través de los orificios nasales. Los pacientes pueden prepararse sus propias irrigaciones nasales o comprar soluciones comerciales. Los pacientes deben usar agua destilada o hervida, ya que se han publicado casos de infección sinusal por amebas debidas al uso de agua del grifo.

Nuevos tratamientos

Los antagonistas solubles recombinantes de la interleucina (IL) 4 ejercen sus efectos al unirse a la IL-4 e inactivarla antes de que pueda unirse a su receptor en la superficie celular. Aunque los estudios iniciales sobre un receptor de la IL-4 soluble inhalado en pacientes con asma moderada que requieren corticoides inhalados sugieren un efecto clínico beneficioso, estudios clínicos posteriores de los efectos de fármacos contra la IL-4 en el tratamiento del asma revelaron que estos fármacos eran seguros pero carecían de eficacia. Los estudios clínicos de anticuerpos frente a la IL-5 monoclonales humanizados administrados por inyección a pacientes asmáticos revelaron una reducción de los eosinófilos circulantes y de la eosinofilia en el esputo, pero una menor reducción de los eosinófilos en la submucosa bronquial, y este efecto no se acompañó de una disminución en la reactividad a la metacolina ni de una supresión de las respuestas precoz ni tardía al alérgeno.

Se está investigando el uso de citocinas con efectos antiinflamatorios para tratar los trastornos alérgicos. Lamentablemente, los estudios iniciales no han demostrado que la IL-10 ni los interferones tengan ningún efecto beneficioso en el tratamiento del asma. Aunque los estudios han demostrado que la administración de IL-12 se asocia a una reducción de la acumulación de eosinófilos en respuesta a la provocación con el alérgeno, no se ha observado todavía ninguna inhibición de las respuestas de fase precoz ni tardía al alérgeno, ni una reducción de la hiperreactividad bronquial. Además, la alta incidencia de efectos adversos significativos encontrados con la administración de IL-12 limita su potencial como opción terapéutica viable.

INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENO

La inmunoterapia con alérgeno implica la administración de dosis cada vez mayores a una persona con enfermedad alérgica con el propósito de reducir o eliminar su respuesta clínica adversa tras exponerse de forma natural al alérgeno. Cuando se administra de manera correcta a un candidato adecuado, la inmunoterapia con alérgeno es una forma segura y eficaz de tratamiento, capaz no sólo de reducir o evitar los síntomas, sino también de alterar en potencia la historia natural de la enfermedad al minimizar la duración de ésta y evitar su progresión. La inmunoterapia tradicional con alérgeno se administra por vía intravenosa bajo la dirección de un alergólogo con experiencia. La inmunoterapia sublingual (ITSL) se utiliza ampliamente en Europa con aeroalérgenos pero no ha sido aprobada aún por la Food and Drug Administration (FDA) en EE.UU. Las inmunoterapias sublingual y oral (ITO) con alimentos se están investigando y tampoco han sido aprobadas por la FDA.

Indicaciones y contraindicaciones

La inmunoterapia con alérgeno se reserva para pacientes con una enfermedad alérgica que sabemos que responde a esta forma de tratamiento, como una rinoconjuntivitis alérgica estacional o perenne, el asma desencadenada por la exposición a los alérgenos y la sensibilidad al veneno de los insectos. Carecemos de pruebas de la eficacia de la inmunoterapia tradicional con alérgeno para el tratamiento de la alergia a los alimentos, la dermatitis atópica, la alergia al látex o la urticaria aguda o crónica; en consecuencia, la inmunoterapia con alérgeno tradicional no se recomienda para el tratamiento de estos trastornos. Antes de considerar la inmunoterapia con alérgeno hay que demostrar la sensibilidad del paciente a los alérgenos administrados mediante un resultado positivo de la prueba cutánea o una prueba de laboratorio que revele un aumento de la concentración sérica de IgE específica frente al alérgeno. La importancia clínica de estos alérgenos debe apoyarse en los síntomas producidos tras una exposición conocida o una cronología de los síntomas que se correlacione bien con la exposición al alérgeno sospechoso, como la presencia de síntomas nasales y oculares alérgicos a finales del verano y del otoño en un niño con una respuesta positiva en la prueba cutánea a la ambrosía. La duración y gravedad de los síntomas del paciente, así como sus preferencias, deberían compensar el gasto, el esfuerzo y el riesgo que produce la administración

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de esta inmunoterapia. Debe demostrarse la presencia de síntomas incapacitantes a pesar de un ensayo de evitación de alérgeno y de la administración de los fármacos adecuados en las dosis recomendadas. La inmunoterapia con venenos (ITV) está indicada en niños <16 años que hayan experimentado síntomas respiratorios o cardiovasculares tras una picadura. En aquéllos ≥16 años la ITV está indicada para cualquier reacción sistémica, incluidas las limitadas a la piel pero no contiguas al lugar de la picadura (v. cap. 146).

Otros factores que pueden afectar a la decisión de instituir la inmunoterapia con alérgeno son aspectos relacionados con la calidad de vida, como los días de colegio perdidos o la utilización de recursos médicos, la edad del paciente y otros factores logísticos. Con la excepción de la ITV, se dispone de pocos datos sobre la eficacia de la inmunoterapia con alérgeno en los niños <5 años. No se recomienda en la actualidad en los niños <5 años por su mayor riesgo de reacciones sistémicas, la experiencia especial necesaria para tratar una anafilaxia en este grupo de edad, su posible incapacidad para comunicarse claramente con su médico en el caso de que se produzca una reacción alérgica y el posible estrés emocional propio de la edad producido por las inyecciones frecuentes. Otros factores logísticos importantes son la necesidad del paciente de cumplir un programa de inyecciones frecuentes a lo largo de varios años, las consideraciones respecto al coste y la disponibilidad de un marco adecuado con supervisión médica para administrar esta inmunoterapia.

La inmunoterapia con alérgeno está **contraindicada** en los niños que reciben β-bloqueantes, así como en aquellos que padecen ciertos trastornos inmunitarios o autoinmunitarios, aspergilosis broncopulmonar alérgica, neumonitis por hipersensibilidad, trastornos psiquiátricos graves o un trastorno médico que pueda alterar la capacidad para sobrevivir a una reacción alérgica. El embarazo es una contraindicación para la iniciación de esta inmunoterapia o para aumentar su dosis, aunque las adolescentes embarazadas pueden continuar recibiendo su dosis de mantenimiento habitual. Los pacientes con asma inestable no deben empezar a recibirla por el mayor riesgo de anafilaxia. La inmunoterapia con alérgeno no se utiliza para el tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica ni de la neumonitis por hipersensibilidad porque nunca se ha demostrado que sea eficaz en estos trastornos. Los niños que reciben β-bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina no son candidatos ideales para la inmunoterapia con alérgeno por la mayor intensidad de las reacciones alérgicas y la mala respuesta al tratamiento tradicional de estas reacciones. La inmunoterapia con alérgeno suele evitarse en pacientes con enfermedades autoinmunitarias por la posibilidad teórica de estimular el sistema inmunitario (formación de inmunocomplejos), lo que podría activar la enfermedad.

Extractos alergénicos

Numerosos factores afectan a la potencia de los extractos acuosos utilizados en la inmunoterapia con alérgeno. Los alérgenos de pólenes de malezas y gramíneas son más fáciles de extraer en soluciones acuosas y, debido a ello, sus extractos son más potentes que los obtenidos de otras fuentes, como los hongos, los pólenes de árboles y los ácaros del polvo. Por su complejidad, los extractos alergénicos de los alérgenos micóticos son más variables que los extractos de los alérgenos del polen. La refrigeración y el manejo adecuado de los extractos alergénicos utilizados en la inmunoterapia con alérgeno son importantes debido a que se pueden degradar muchos extractos alergénicos, como los de los pólenes de árboles, gramíneas y malezas y los ácaros del polvo, a temperaturas más altas. Los extractos diluidos son más susceptibles a la pérdida de potencia que los concentrados debido a la adherencia del alérgeno al vial de vidrio. Con el fin de combatir este efecto se utilizan conservantes como la albúmina sérica humana al 0,03% o la glicerina al 10-50% para diluir los extractos alergénicos. Algunos de éstos, como los de las cucarachas, los ácaros del polvo y los hongos, contienen proteasas capaces de degradar a otros alérgenos del extracto. Se recomienda a menudo no mezclar estos alérgenos con los de pólenes de árboles, gramíneas y malezas. Los venenos de insectos nunca se mezclan con otros alérgenos. Cuando están disponibles, es preferible utilizar los extractos alergénicos estandarizados para asegurar la reproducibilidad en la dosis y evitar la variabilidad del contenido alergénico de los extractos alergénicos no estandarizados.

Administración de extractos alergénicos

El objetivo de la inmunoterapia con alérgeno es aumentar gradualmente la dosis de extracto alergénico administrado hasta inyectar una dosis de mantenimiento «óptima» que contenga 4-12 μg de cada alérgeno importante en el extracto. La mezcla de extractos alergénicos administrada durante la inmunoterapia con alérgeno se formula de modo individual para cada paciente en función de sus sensibilidades demostradas. Aunque se utilizan varios esquemas de dosificación, las inyecciones iniciales suelen administrarse a intervalos de 5-10 días durante alrededor de un año. Las pautas de administración se seleccionan en función de la sensibilidad del paciente a los alérgenos del extracto. En los pacientes más sensibles se avanza hasta la dosis de mantenimiento de forma más gradual. Las dosis se aumentan de acuerdo con un esquema, aunque también se tiene en cuenta la reacción a la inyección previa. Una reacción sistémica frente a la dosis previa daría lugar a una reducción significativa en la siguiente dosis, mientras que la reducción de la dosis basada sólo en una reacción local grande no reduce la frecuencia de reacciones sistémicas. Habitualmente son necesarios 5-6 meses de inyecciones semanales para alcanzar la dosis de mantenimiento, aunque se puede tardar más en pacientes con una sensibilidad acentuada. Para la administración de venenos de insectos se siguen pautas especiales que difieren de las de otros alérgenos (v. cap. 146). Una vez alcanzada y bien tolerada la dosis de mantenimiento se aumenta el intervalo entre las inyecciones, que será desde unas semanas hasta un mes. Debido a que los extractos alergénicos pierden potencia gradualmente, la primera dosis de un primer vial de mantenimiento de extracto alergénico se reduce un 25-75% y después se aumenta en incrementos semanales hasta conseguir la dosis de mantenimiento habitual. El período recomendado de inmunoterapia con alérgeno es de 3-5 años. La ITV puede continuarse indefinidamente en pacientes con antecedentes de anafilaxia grave. Los pacientes que no muestran ninguna mejoría después de 1 año de recibir dosis de mantenimiento de un extracto alergénico adecuado es improbable que obtengan beneficios y se debe suspender su inmunoterapia. La mayoría de los pacientes disfruta de una mejora mantenida tras la inmunoterapia con alérgeno, mientras que otros experimentan un retorno gradual de los síntomas. Es de esperar que los que sufren una recaída respondan a otro ciclo de inmunoterapia.

La **inmunoterapia agrupada** consiste en la administración de múltiples inyecciones en un solo día o en varios para intentar conseguir la dosis de mantenimiento de forma más rápida. El riesgo de reacciones adversas, incluidas reacciones sistémicas, es mayor que con las pautas tradicionales de la inmunoterapia con alérgeno. A los pacientes que reciben una inmunoterapia agrupada se les trata a menudo antes con antihistamínicos y corticoides. Los niños tienen un riesgo incluso mayor de sufrir reacciones adversas con inmunoterapia agrupada; por ello deben sopesarse por completo los beneficios frente a los riesgos. La administración previa de omalizumab (anti-IgE) reduce la incidencia de las reacciones sistémicas asociadas al uso de esta forma de inmunoterapia.

Aunque la inmunoterapia con alérgeno se considera segura, existe la posibilidad de que se produzca una anafilaxia al administrar a los pacientes extractos que contienen alérgenos a los cuales están sensibilizados. Sólo debe ofrecerse en el medio clínico, donde se disponga de un médico con acceso a equipo y medicamentos de urgencia necesarios para tratar la anafilaxia (v. cap. 149). Las inyecciones de alérgeno nunca deben administrarse en casa ni hacerlo personal no entrenado. El paciente debe permanecer en la consulta durante 30 minutos tras la inyección porque la mayoría de las reacciones a la inmunoterapia comienzan en ese período. Se calcula que la anafilaxia mortal provocada por la inmunoterapia con alérgenos, aunque rara, se produce con una incidencia de 1 por cada 2 millones de inyecciones. El riesgo de una reacción adversa aumenta con los errores en la dosificación y el uso de esquemas de inmunoterapia rápidos. Se aconseja una precaución particular cuando se administran inyecciones de un nuevo vial. Los pacientes con una sensibilidad exquisita, asma inestable o que experimentan exacerbaciones de su rinitis o asma alérgica tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas a la inmunoterapia con alérgeno.

booksmedicos.org

Las precauciones para reducir las reacciones adversas significativas son el uso de extractos estandarizados, disponer de viales de extractos personalizados para cada paciente, asegurarse de que sólo personal entrenado administre las inyecciones, prestar atención cuidadosa al detalle cuando se apliquen las mismas, verificar con antelación que el paciente esté estable, disponer de los medicamentos y equipo adecuados, y pedir al paciente que permanezca en la consulta 30 minutos después de cada inyección. Es aconsejable comprobar los flujos máximos o hacer una espirometría antes de administrar la inyección en algunos pacientes asmáticos. También es prudente aconsejar a los pacientes que lleven epinefrina autoinyectable 24 horas después de cada inyección. Aunque infrecuentes, se han descrito reacciones sistémicas tardías tras las inyecciones de inmunoterapia.

Se están investigando otras formas de inmunoterapia; entre ellas están la manipulación química o genética del alérgeno y la unión de la porción alergénica principal de un alérgeno relevante a un adyuvante muy activo (como una secuencia inmunoestimuladora que imite los patrones del ADN bacteriano).

La inmunoterapia nasal local se administra haciendo que el paciente pulverice soluciones de alérgeno en la nariz a intervalos fijos. Aunque se ha observado una reducción de los síntomas, una falta de una respuesta inmunitaria sistémica ha reducido el interés en esta forma de tratamiento. La ITSL consiste en la administración sublingual de dosis altas de alérgeno, que después se degluten. El uso de la ITSL está ahora autorizada por la FDA para un número limitado de pólenes, y es de esperar que su uso aumente significativamente por su perfil de seguridad favorable y su cómoda administración.

Eficacia

La influencia positiva de la inmunoterapia con alérgeno sobre la rinitis o la rinoconjuntivitis alérgica estacional o perenne está bien demostrada. Con respecto al tratamiento de la rinitis alérgica, el abedul, el cedro de montaña, las gramíneas, la ambrosía y *Cladosporium* son alérgenos con los que la inmunoterapia ha sido eficaz. La eficacia de la inmunoterapia con otros alérgenos usados con frecuencia para el tratamiento de la rinitis alérgica no ha sido concluyente. La mayoría de los estudios controlados que evalúan los efectos de la inmunoterapia con alérgenos sobre el asma alérgica perenne o estacional encuentra resultados favorables. Un metaanálisis de 20 estudios acerca de los efectos de la inmunoterapia sobre el asma alérgica reveló un incremento significativo de la probabilidad en cuanto a la mejora tras el tratamiento con menos síntomas, los resultados beneficiosos de la función pulmonar, una menor necesidad de medicamentos y la reducción de la hiperreactividad bronquial. Los datos más convincentes sobre el beneficio de la inmunoterapia con alérgeno en el tratamiento del asma alérgica se han encontrado con el abedul, el cedro de montaña, las gramíneas, la artemisia y los ácaros del polvo. Los datos han sido menos concluyentes aunque sugerentes con los alérgenos de *Cladosporium, Alternaria* y gato. Los estudios que evalúan los efectos de la inmunoterapia con alérgeno en el tratamiento de los pacientes con rinitis y asma alérgicas han encontrado aumentos de la IgG circulante específica frente al alérgeno tras el tratamiento. Se han observado reducciones de la sensibilidad a los alérgenos administrados en las provocaciones nasales y bronquiales. Estos estudios han demostrado a menudo que la respuesta de fase tardía tras la provocación con el alérgeno desaparece o disminuye de manera significativa. En varios estudios grandes se ha registrado el beneficio protector y la seguridad de la ITV. No se ha demostrado la eficacia de la inmunoterapia con alérgeno en el tratamiento de la urticaria ni la alergia al látex. La inmunoterapia con alérgenos de ácaros del polvo puede ser útil en los pacientes con dermatitis atópica. Los estudios que han usado ITO, que consiste en la administración de dosis que aumentan de forma gradual de un alérgeno alimentario bajo una estrecha observación médica seguida de una fase de mantenimiento prolongada de dosis fijas del alérgeno alimentario en el hogar, han demostrado que se desensibiliza a los pacientes pero aún no que induzca tolerancia. Aunque todavía en investigación, la ITO y quizás la ITSL son métodos terapéuticos prometedores para tratar la alergia alimentaria en el futuro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **143**

Rinitis alérgica

Henry Milgrom y Scott H. Sicherer

La rinitis alérgica (RA) es un trastorno inflamatorio de la mucosa nasal caracterizado por congestión nasal, rinorrea y prurito, acompañado a menudo de estornudos e inflamación conjuntival. Su reconocimiento como una enfermedad respiratoria crónica importante en los niños recae en gran medida en su prevalencia elevada, sus efectos perjudiciales sobre la calidad de vida y el rendimiento escolar, y los trastornos asociados. Los niños con RA tienen a menudo conjuntivitis, sinusitis, otitis media, otitis serosa, amígdalas y adenoides hipertróficas, y eczema. La RA infantil se asocia a un aumento de tres veces del riesgo de asma a una edad mayor. En los últimos 50 años se ha observado un incremento de la RA en todo el mundo, en particular en zonas donde su prevalencia había sido antes baja. En las sociedades prósperas el 20-40% de los niños sufre RA. Los síntomas aparecen en la lactancia, y el diagnóstico suele determinarse en el momento en que el niño alcanza los 6 años. La prevalencia es máxima al final de la infancia.

Los factores de riesgo son los antecedentes familiares de atopia y la inmunoglobulina (Ig) E sérica superior a las 100 UI/ml antes de los 6 años. Las exposiciones al principio de la vida o su ausencia ejercen una profunda influencia en el desarrollo del fenotipo alérgico. El riesgo aumenta en los niños con madres muy fumadoras, incluso antes del parto y especialmente antes de que los niños tengan 1 año, y en aquéllos muy expuestos a alérgenos de interior. Existe un período crítico al principio de la lactancia en que los sujetos con predisposición génica tienen un mayor riesgo de sensibilizarse. El parto por cesárea se asocia a la RA y la atopia en los niños con antecedentes de asma o alergia en sus progenitores. Esta asociación puede explicarse por la falta de exposición a la flora materna vaginal/fecal durante el parto. Los niños de 2-3 años con IgE elevada frente a cucarachas y ratones tienen un mayor riesgo de sibilancias, rinitis y dermatitis atópica. La aparición de 3 o más episodios de rinorrea en el primer año de vida se asocia a la RA a los 7 años de edad. Resulta llamativo que la exposición a perros, gatos y a la endotoxina al principio de la infancia proteja frente al desarrollo de la atopia. La lactancia materna prolongada es beneficiosa, pero no tiene que ser exclusiva. Hay también un descenso del riesgo de asma, RA y sensibilización atópica con la introducción temprana de trigo, centeno, avena, cebada, pescado y huevos.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Los dos factores necesarios para la expresión de la RA son la sensibilidad a un alérgeno y la presencia del alérgeno en el ambiente. La clasificación de la RA en **estacional** o **perenne** está dando paso a las designaciones de **intermitente** y **persistente.** Dos grupos de términos se basan en diferentes suposiciones, pero los aeroalérgenos son la principal causa de todas las formas de RA sea cual sea la terminología. La RA puede clasificarse también en **intermitente leve, intermitente moderada-intensa, persistente leve** y **persistente moderada-intensa** (fig. 143-1). Los síntomas de la RA intermitente se producen <4 días a la semana o durante <4 semanas consecutivas. En la RA persistente los síntomas se producen >4 días a la semana y/o durante >4 semanas consecutivas. Los síntomas se consideran leves cuando no son molestos, el sueño es normal, no afecta a las actividades diarias ni produce incapacidad laboral ni escolar. Los síntomas acentuados alteran el sueño e interfieren con las actividades diarias y escolares (fig. 143-1).

En los climas templados, los pólenes aerotransportados responsables de la exacerbación de la RA intermitente aparecen en fases distintas: los árboles florecen en primavera, las gramíneas al principio del verano y las malezas a finales del verano. Las esporas de los hongos en los climas templados persisten en el exterior sólo en verano, pero en los climas cálidos lo hacen todo el año. Los síntomas de la RA intermitente suelen cesar al aparecer las heladas. Para identificar la causa de la RA intermitente es necesario conocer el tiempo de aparición de los síntomas estacionales, los patrones regionales de floración y esporulación de los hongos, así como la IgE específica del paciente. La RA persistente suele asociarse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, et al, editors: *Middleton's allergy: principles & practice*, ed 7, Philadelphia, 2009, WB Saunders.

Bacharier LB, Guilbert TW: Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children, *J Allergy Clin Immunol* 130(2):287-296, 2012.

Calamelli E, Ricci G, Pession A: Recent advances in diagnosis and therapy of allergic rhinitis and asthma in childhood, *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 44(6):215-224, 2012.

Calderon MA, Eichel A, Makatsori M, et al: Comparability of subcutaneous and sublingual immunotherapy outcomes in allergic rhinitis clinical trials, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12(3):249-256, 2012.

Casale TB, Stokes JR: Future forms of immunotherapy, *J Allergy Clin Immunol* 127(1):8-15, 2011.

Hsu J, Saltoun CA, Avila PC: Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy in 2011, *J Allergy Clin Immunol* 129(3):646-652, 2012.

Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al: Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma, *JAMA* 309(12):1278-1286, 2013.

The Medical Letter: Drugs for allergic disorders, *Med Lett Drugs Ther* 8(90):9, 2010.

The Medical Letter: Fexofenadine (Allegra) and fruit juice, *Med Lett Drugs Ther* 53:41, 2011.

Morley KW, Dinulos JG: Update on topical glucocorticoid use in children, *Curr Opin Pediatr* 24:121-128, 2012.

Nelson HS: Subcutaneous immunotherapy, *J Allergy Clin Immunol* 128(4):907-907.e3, 2011.

Nelson HS: Is sublingual immunotherapy ready for use in the United States? *JAMA* 309(12):1297-1298, 2013.

Simons FE, Simons KJ: Histamine and H_1-antihistamines: celebrating a century of progress, *J Allergy Clin Immunol* 128(6):1139-1150, 2011.

Wade L, Bielory L, Rudner S: Ophthalmic antihistamines and H_1-H_4 receptors, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12(5):510-516, 2012.

Wechsler ME: Inhibiting interleukin-4 and interleukin-13 in difficult-to-control asthma, *N Engl J Med* 368(26):2511-2512, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

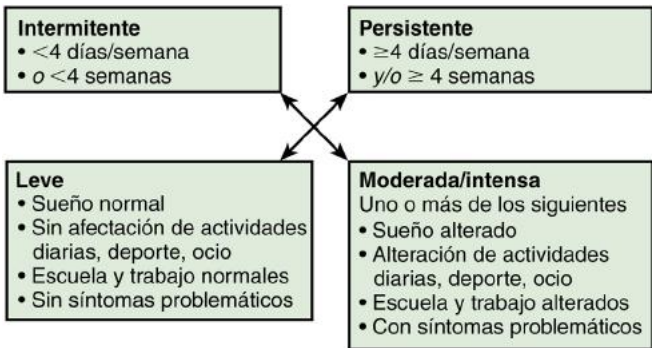

Figura 143-1 Clasificación de ARIA de la rinitis alérgica. Cada recuadro puede subclasificarse en estacional o perenne en función del tiempo de aparición de los síntomas o cuando se consideren factores causales o terapéuticos. Por ejemplo, un paciente de Reino Unido con alergia al polen de las gramíneas podría tener una rinitis estacional persistente moderada a intensa en junio y julio y ser adecuado para inmunoterapia específica. (*De Scadding GK, Durham SR, Mirakian R y cols.: BASCI guidelines for the management of allergic and non-allergic rinitis,* Clin Exp Allergy *38:19-42, 2008 [fig. 2, pág. 22].*)

a los alérgenos de interior: los ácaros del polvo doméstico, los epitelios de los animales, los ratones y las cucarachas. Las alergias al perro y al gato son muy importantes en EE.UU. Los alérgenos procedentes de la saliva y de las secreciones sebáceas de estos animales pueden permanecer en el aire durante un período prolongado. El alérgeno principal y ubicuo del gato, Fel d 1, puede transportarse en la ropa de los dueños hasta lugares sin gatos, como los colegios y los hospitales.

PATOGENIA

La exposición de un anfitrión atópico a un alérgeno provoca la producción de IgE específica. La reacción clínica ante una nueva exposición se ha clasificado como respuesta de fase inmediata y respuesta de fase tardía. El entrecruzamiento de las moléculas de IgE situadas en la superficie de los mastocitos por el alérgeno inicia la fase temprana de la respuesta alérgica, que se caracteriza por la desgranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores inflamatorios preformados y recién generados, incluidos la histamina, la prostaglandina 2 y los leucotrienos cisteinílicos. La fase tardía de la respuesta alérgica aparece a las 4-8 horas de la exposición al alérgeno. Células inflamatorias, incluidos basófilos, eosinófilos, neutrófilos, mastocitos y células mononucleares, infiltran la mucosa nasal. Los eosinófilos revelan mediadores proinflamatorios como los leucotrienos cisteinílicos, las proteínas catiónicas, la peroxidasa del eosinófilo y la proteína principal básica, y también sirven de fuente de interleucina (IL) 3, IL-5, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos e IL-13. La introducción intranasal repetida de alérgenos causa «sensibilización» (una respuesta más corta a una provocación incluso menor). En el curso de cualquier estación de la alergia se produce un incremento de varias veces en los mastocitos submucosos. Estas células, que en algún momento se pensó que sólo intervenían en la fase temprana de la respuesta alérgica, desempeñan una función importante en el mantenimiento de las enfermedades alérgicas crónicas. Los alérgenos, los autoantígenos y los componentes de microorganismos infecciosos superpuestos activan el sistema inmunitario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la RA pueden ignorarse o atribuirse erróneamente a una infección respiratoria. Los niños mayores se suenan la nariz, pero los niños más pequeños tienden a sorber y tragarse las secreciones nasales. El prurito nasal provoca muecas, torsiones y la introducción del dedo en la nariz, lo que puede causar epistaxis. Los niños con RA realizan a menudo el saludo alérgico, un frotamiento hacia arriba de la nariz con la palma abierta o el dedo índice extendido. Esta maniobra alivia el prurito y desbloquea brevemente la vía respiratoria nasal. También origina el pliegue nasal, un pliegue cutáneo horizontal por encima del puente de la nariz. El diagnóstico de la RA se basa en los síntomas sin la presencia de infecciones respiratorias superiores ni anomalías estructurales. Los síntomas típicos son la congestión nasal intermitente, el prurito, los estornudos, la rinorrea transparente y la irritación conjuntival. Los síntomas se incrementan con una mayor exposición al alérgeno responsable. Los pacientes pueden perder los sentidos del olfato y el gusto. Algunos experimentan cefaleas, sibilancias y tos. La congestión nasal es a menudo más intensa por la noche y ocasiona respiración oral y ronquido, que interfieren con el sueño y producen irritabilidad.

Los signos de la exploración física son las anomalías del desarrollo facial, la mala oclusión dental, la «boca abierta del alérgico» (que es una respiración continua con la boca abierta), los labios fisurados, «las ojeras del alérgico» (círculos oscuros debajo de los ojos) y el pliegue nasal transverso. Es frecuente observar edema, prurito, lagrimeo e hiperemia conjuntivales. Una exploración nasal realizada con una fuente de luz y un espéculo puede revelar secreciones nasales transparentes; mucosa edematosa, congestiva y azulada con escaso o ningún eritema, y cornetes tumefactos que pueden bloquear la vía respiratoria nasal. Puede ser necesario utilizar un descongestionante tópico para realizar una exploración adecuada. Las secreciones espesas y purulentas indican la presencia de infección.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La evaluación de la RA exige una anamnesis exhaustiva, que incluya detalles del ambiente y la dieta del paciente, y de antecedentes familiares de enfermedades alérgicas como el eczema, el asma y la RA, una exploración física y un estudio de laboratorio. La anamnesis y los hallazgos de laboratorio proporcionan pistas sobre los factores provocadores. Los síntomas que comprenden estornudos, rinorrea, prurito nasal y congestión, y los hallazgos de laboratorio de IgE elevada, anticuerpos IgE específicos y pruebas alérgicas positivas son típicos de la RA. La RA intermitente se diferencia de la RA perenne por la anamnesis y los resultados de las pruebas cutáneas. Las rinitis no alérgicas desencadenan síntomas esporádicos. Sus causas muchas veces se desconocen. La rinitis inflamatoria no alérgica con eosinófilos se parece a la RA en la forma de presentación y en la respuesta al tratamiento, pero sin anticuerpos IgE elevados. La rinitis vasomotora se caracteriza por una excesiva respuesta de la mucosa nasal a los estímulos físicos. Otros trastornos no alérgicos, como la rinitis infecciosa, anomalías anatómicas como los pólipos nasales y la desviación del tabique, la rinitis medicamentosa (causada por el uso excesivo de vasoconstrictores tópicos), la rinitis hormonal asociada a embarazo o a hipotiroidismo, las neoplasias, las vasculitis y los trastornos granulomatosos, pueden parecer una RA (tabla 143-1 y fig. 143-2). Los riesgos ocupacionales de rinitis son la exposición a alérgenos (polvo de cereales, insectos, látex y enzimas) e irritantes (polvo de madera, pintura, disolventes, humo, aire frío).

COMPLICACIONES

La RA se asocia con frecuencia a complicaciones y otros trastornos asociados. Los niños con RA sienten frustración por su aspecto. La conjuntivitis alérgica, caracterizada por prurito, enrojecimiento y tumefacción conjuntival, se ha descrito en al menos el 20% de la población y en más del 70% de los pacientes con RA, sobre todo en niños mayores y adultos jóvenes. Los dos trastornos comparten mecanismos fisiopatológicos y características epidemiológicas (v. cap. 147). La sinusitis crónica es una complicación común de la RA, asociada a veces a infección purulenta, pero la mayoría de los pacientes tienen cultivos bacterianos negativos a pesar de un engrosamiento acentuado de la mucosa y opacidad sinusal. El proceso inflamatorio se caracteriza por una eosinofilia acentuada. Los alérgenos, posiblemente micóticos, son las sustancias incitadoras. La sinusitis de la tríada del asma (asma, sinusitis con poliposis nasal y sensibilidad a la aspirina) a menudo responde mal al tratamiento. Los pacientes que se someten a intervenciones quirúrgicas endoscópicas sinusales repetidas cada vez obtienen menos beneficio de los sucesivos procedimientos.

La rinitis que coexiste con el asma puede considerarse poco importante o pasarse por alto. Hasta el 78% de los pacientes con asma tiene RA y el 38% con RA tiene asma. El agravamiento de la RA coincide con la exacerbación del asma, y el tratamiento de la inflamación nasal reduce el broncoespasmo, las visitas a urgencias motivadas por el asma y las hospitalizaciones. El goteo posnasal asociado a la RA produce con frecuencia

booksmedicos.org

Tabla 143-1 Causas de rinitis no alérgica

Estructural/factores mecánicos:
- Desviación del tabique/anomalías del tabique
- Cornetes hipertróficos
- Hipertrofia adenoidea
- Cuerpos extraños

Tumores nasales:
- Benignos
- Malignos
- Atresia de coanas

Infecciosas:
- Aguda
- Crónica

Inflamatorias/inmunitarias:
- Granulomatosis de Wegener
- Sarcoidosis
- Granuloma de la línea media
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome de Sjögren
- Poliposis nasal

Fisiológicas:
- Síndrome de la discinesia ciliar primaria
- Rinitis atrófica

Hormonales:
- Hipotiroidismo
- Embarazo
- Anticonceptivos orales
- Ciclo menstrual
- Ejercicio
- Atrófica

Farmacológicas:
- Rinitis medicamentosa
- Anticonceptivos orales
- Tratamiento antihipertensivo
- Ácido acetilsalicílico
- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Refleja:
- Rinitis gustatoria
- Química o inducida por irritantes
- Reflejos posturales
- Ciclo nasal

Factores ambientales:
- Olores
- Temperatura
- Clima y presión barométrica
- Ocupacional
- Síndrome de la rinitis no alérgica con eosinofilia
- Rinitis no alérgica perenne (rinitis vasomotora)
- Factores emocionales

De, Leung DYM, Sampson HA, Geha RS y cols.: Pediatric allergy principles and practice, *St. Louis, 2003, Mosby, pág. 290.*

tos recidivante o persistente. Son frecuentes la obstrucción de la trompa de Eustaquio y el derrame en el oído medio. La inflamación alérgica crónica produce hipertrofia de las adenoides y las amígdalas que puede asociarse a obstrucción de la trompa de Eustaquio, derrame seroso, otitis media y apnea obstructiva del sueño. La RA en los niños está ligada fuertemente al ronquido. La asociación entre la rinitis y las alteraciones del sueño y la consiguiente astenia diurna es un hecho demostrado.

El *Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (PRQLQ) es adecuado para niños de 6-12 años y el *Adolescent Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (ARQLQ) es apropiado para pacientes de 12 a 17 años. Los niños con rinitis han demostrado ansiedad y problemas físicos, sociales y emocionales que afectan adversamente a su aprendizaje y a su capacidad para integrarse con sus compañeros. El trastorno contribuye a la cefalea y la astenia, limita las actividades de la vida diaria e interfiere con el sueño. Hay pruebas de alteraciones de la función cognitiva y del aprendizaje que pueden verse agravadas por los efectos adversos de los medicamentos sedantes. La rinitis es una causa importante de absentismo escolar y provoca más de 2 millones de días de clase perdidos en Estados Unidos al año.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas epicutáneas son el mejor método para detectar IgE específica frente a alérgenos (valor predictivo positivo del 48,7% en el diagnóstico epidemiológico de la RA). Son sensibles, baratas y rápidas, y los riesgos y molestias son mínimos. La respuesta a los alérgenos respiratorios estacionales es improbable antes de dos estaciones de exposición, y los niños <1 año pocas veces muestran pruebas cutáneas positivas a estos alérgenos. Para evitar falsos resultados negativos, antes de las pruebas debe suspenderse el montelukast durante 1 día, la mayoría de los antihistamínicos sedantes durante 3-4 días y los antihistamínicos no sedantes durante 5-7 días. Los inmunoanálisis con suero para detectar IgE específica frente a alérgenos constituyen una alternativa adecuada (valor predictivo positivo del 43,5%) para los pacientes con dermografismo o una dermatitis extensa, que reciben medicamentos que interfieren con la desgranulación del mastocito, tienen un riesgo alto de anafilaxia y que no pueden cooperar con el procedimiento. Los eosinófilos en el frotis nasal apoyan el diagnóstico de RA y los neutrófilos indican una rinitis infecciosa. La eosinofilia sanguínea y la concentración sérica de IgE total tienen una sensibilidad relativamente baja.

TRATAMIENTO

Los objetivos actuales del tratamiento son la prevención segura y eficaz y el alivio de los síntomas. Las medidas específicas para limitar la exposición a alérgenos de interior pueden reducir el riesgo de sensibilización y los síntomas de la enfermedad respiratoria. Aislar el colchón, la almohada y las cubiertas del paciente con fundas a prueba de alérgeno reduce la exposición al alérgeno de los ácaros. La ropa de cama debe lavarse todas las semanas con agua caliente (>54,4 °C). La única medida eficaz para evitar los alérgenos de los animales en el hogar es la retirada de la mascota. La evitación del polen y los hongos de exterior puede conseguirse permaneciendo en un ambiente controlado. El aire acondicionado permite mantener cerradas las ventanas y puertas, y reducir así la exposición al polen. Los filtros de partículas de alta eficiencia reducen los recuentos de esporas de hongos presentes en el aire.

Los antihistamínicos orales ayudan a reducir los estornudos, la rinorrea y los síntomas oculares. Administrados a demanda proporcionan un tratamiento aceptable de la enfermedad intermitente leve. Los antihistamínicos se han clasificado en de primera generación (relativamente sedantes) o de segunda generación (relativamente no sedantes). Los antihistamínicos suelen administrarse por vía oral, pero también están disponibles para uso oftálmico e intranasal tópicos. Tanto los antihistamínicos de primera como los de segunda generación están disponibles sin receta. Los antihistamínicos de segunda generación se prefieren porque producen menos sedación. Los preparados que contienen seudoefedrina, habitualmente combinada con otros fármacos, se usan para aliviar la congestión y presión nasales y sinusales y otros síntomas como la rinorrea, los estornudos, el lagrimeo, el prurito ocular, el prurito oronasofaríngeo y la tos. La seudoefedrina está disponible sin receta (generalmente en combinaciones fijas con otros fármacos como los antihistamínicos de primera generación: bronfeniramina, clorfeniramina, tripolidina; los antihistamínicos de segunda generación: desloratadina, fexofenadina, loratadina; los antipiréticos: paracetamol, ibuprofeno; los antitusígenos: guaifenesina, dextrometorfano; los anticolinérgicos: metescopolamina). La seudoefedrina es un vasoconstrictor oral que no se aconseja porque puede causar irritabilidad e insomnio y por su asociación a muertes en lactantes. Como los niños pequeños (2-3 años) tienen un mayor riesgo de sobredosis y toxicidad, algunos fabricantes de preparados orales sin receta para la tos y los catarros han revisado voluntariamente el etiquetado de sus productos para advertir contra el uso de los preparados que contienen seudoefedrina en los niños menores de 4 años. La seudoefedrina se utiliza de forma ilegal como material de inicio para la síntesis de metanfetamina y metcatinona. Los fármacos orales para el tratamiento de la RA se muestran en las tablas 143-2, 143-3 y 143-4.

El pulverizador nasal anticolinérgico de bromuro de ipratropio es eficaz en el tratamiento de la rinorrea serosa (tabla 143-5). Los descongestionantes intranasales (oximetazolina y fenilefrina) deben usarse durante menos de 5 días sin repetirse más de una vez al mes con el fin de evitar la congestión de rebote. El cromoglicato sódico (disponible

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

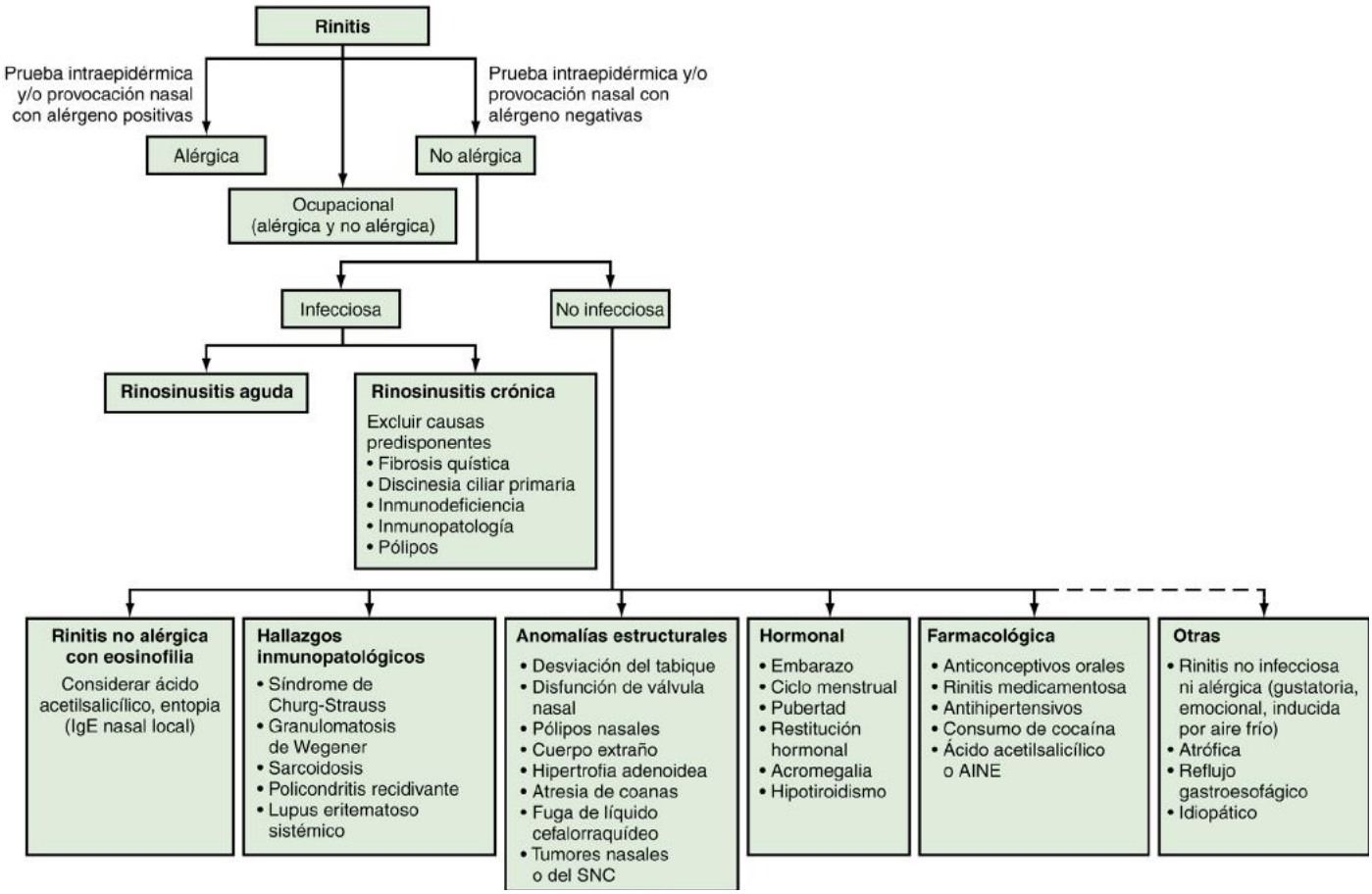

Figura 143-2 Algoritmo diagnóstico para la rinitis. La provocación nasal con alérgeno es una herramienta de investigación y no se realiza de forma habitual. AINE, antiinflamatorio no esteroideo. *(De Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK: Allergic rinitis, Lancet 378:2112-2120, 2011 [fig. 3, pág. 2116].)*

sin receta) es eficaz pero requiere una administración frecuente. Los fármacos modificadores de los leucotrienos ejercen un efecto moderado sobre la rinorrea y la congestión nasal (v. indicaciones adicionales y efectos adversos en el cap. 144). La irrigación nasal con solución salina es una buena opción complementaria de otros tratamientos de la RA. Los pacientes con síntomas más persistentes e intensos requieren corticoides intranasales, que son el tratamiento más eficaz para la RA, un tratamiento que puede ser beneficioso también para la conjuntivitis alérgica concomitante (tabla 143-6). Estos fármacos reducen los síntomas de la RA causados por la inflamación eosinofílica, pero no de la rinitis asociada a neutrófilos o sin inflamación. La beclometasona, la triamcinolona y la flunisolida son absorbidos por el aparato digestivo y por el respiratorio. La budesónida, el propionato de fluticasona, el furoato de mometasona y la ciclesónida ofrecen mayor actividad tópica con menor exposición sistémica. A los pacientes más afectados les puede resultar útil un tratamiento combinado con antihistamínicos y corticoides intranasales.

La inmunoterapia con alérgeno es un tratamiento eficaz de la RA y de la conjuntivitis alérgica. Además de reducir los síntomas puede cambiar el curso de la enfermedad alérgica e inducir una tolerancia inmunitaria específica del alérgeno. La inmunoterapia administrada mediante inyección subcutánea debe considerarse en niños en los que los síntomas alérgicos mediados por la IgE no puedan controlarse adecuadamente mediante la evitación y los medicamentos, en especial en presencia de trastornos asociados. La inmunoterapia sublingual se ha usado con éxito en Europa y Sudamérica. La inmunoterapia sublingual se considera en EE. UU. en fase de investigación, y no hay extractos para la administración sublingual autorizados por la Food and Drug Administration (FDA). El omalizumab (anticuerpo anti-IgE) administrado por vía subcutánea tiene un efecto dependiente de la dosis sobre la RA estacional; aún hay que comparar su papel con el del tratamiento estándar.

El tratamiento de la RA con antihistamínicos orales y corticoides inhalados proporciona suficiente alivio en la mayoría de los casos de conjuntivitis alérgica coexistente. Si fracasa pueden añadirse más tratamientos dirigidos sobre todo a la conjuntivitis alérgica (v. cap. 147). Los corticoides intranasales tienen cierto valor en el tratamiento de los síntomas oculares, pero los corticoides oftálmicos siguen siendo los fármacos más potentes para la alergia ocular. Tienen riesgo de efectos adversos, como el retraso en la cicatrización de las heridas, la infección secundaria, la elevación de la presión intraocular y la formación de cataratas. Estos fármacos sólo son adecuados para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica que no responde a los medicamentos expuestos antes. Una práctica sensata conlleva la ayuda de un oftalmólogo.

PRONÓSTICO

El tratamiento con antihistamínicos no sedantes y corticoides tópicos, cuando se administra de forma fiable, mejora significativamente las medidas de la calidad de vida en los pacientes. Las cifras comunicadas de remisión en los niños están entre el 10% y el 23%. La farmacoterapia que reduzca las células y citocinas implicadas en la inflamación y trate la alergia como un proceso sistémico está en el horizonte, y la acción más dirigida de fármacos basada en el desarrollo de marcadores biológicos específicos y de perfiles génicos será pronto una realidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Tabla 143-2 Tratamientos orales de la rinitis alérgica (con receta, ejemplos)

GENÉRICO/MARCA	POTENCIA	PREPARADOS	POSOLOGÍA
ANTIHISTAMÍNICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN			
Desloratadina			
Clarinex Reditabs*	2,5 mg, 5 mg	Comprimido de dispersión oral	Niños de 6-11 meses: 1 mg una vez al día
Clarinex Tablets	5 mg	Comprimidos	Niños de 12 meses-5 años: 1,25 mg una vez al día
Clarinex Syrup	0,5 mg/ml	Jarabe	Niños de 6-11 años: 2,5 mg una vez al día Adultos y adolescentes ≥12 años: 5 mg una vez al día
Diclorhidrato de levocetirizina			
Xyzal Oral Solution	0,5 mg/ml	Solución	6 meses-5 años: máximo 1,25 mg una vez al día por la tarde 6-11 años: máximo 2,5 mg una vez al día por la tarde
ANTAGONISTAS DE LOS LEUCOTRIENOS			
Montelukast			
Singulair	10 mg	Comprimidos	6 meses-5 años: 4 mg diarios
Singulair Chewables*	4 mg, 5 mg	Comprimidos masticables	6-14 años; 5 mg diarios
Singulair oral Granules	4 mg/sobre	Gránulos orales	>14 años; 10 mg diarios

*Contiene fenilalanina.

La posología recomendada se ha tomado en parte de Arcara K, Tschudy M for the Johns Hopkins Hospital: The Harriet Lane Handbook, *19.ª ed, Filadelfia, 2012 Mosby.*

Tabla 143-3 Tratamientos orales de la rinitis alérgica (sin receta, ejemplos)

GENÉRICO/MARCA	POTENCIA	PREPARADOS	POSOLOGÍA
ANTAGONISTAS H_1 DE PRIMERA GENERACIÓN			
Maleato de clorfeniramina			
Chlor-Trimeton	4 mg		2-5 años: 1 mg cada 4-6 horas (máximo 6 mg/día)
Chlor-Trimeton Syrup	2 mg/5 ml		6-11 años: 2 mg cada 4-6 horas (máximo 12 mg/día) >12 años: 4 mg cada 4-6 horas (máximo 24 mg/día)
ANTAGONISTAS H_1 DE SEGUNDA GENERACIÓN			
Cetirizina			
Children's Zyrtec Allergy Syrup	1 mg/ml	Jarabe	6-12 meses: 2,5 mg una vez al día
Children's Zyrtec Chewable	5 mg, 10 mg	Comprimidos masticables	12-23 meses: inicial: 2,5 mg una vez al día; la posología puede aumentarse a 2,5 mg dos veces al día
Zyrtec tablets	5 mg, 10 mg	Comprimidos	2-5 años: 2,5 mg/día; puede aumentarse hasta un máximo de 5 mg/día administrados en una sola dosis o varias
Zyrtec Liquid Gels	10 mg	Geles llenos de líquido	>6 años: 5-10 mg/día en una sola dosis o dividido en 2 dosis
HCl de fexofenadina			
Children's Allegra	30 mg	Comprimidos	
Children's Allegra ODT*	30 mg	Comprimidos de dispersión oral	6 meses- < 2 años: 15 mg (2,5 ml) cada 12 horas
Children's Allegra Oral Suspension	30 mg/5 ml	Suspensión	>2-11 años: 30 mg cada 12 horas
Allegra	Comprimidos de 30, 60 y 180 mg	Comprimidos	>12 años-adultos: 60 mg cada 12 horas; 180 mg una vez al día
Loratadina			
Alavert ODT*	10 mg	Comprimidos de dispersión oral	2-5 años: 5 mg una vez al día
	10 mg 10 mg 5 mg 1 mg/ml	Comprimidos Cápsulas llenas de líquido Comprimidos masticables Jarabe	>6 años: 10 mg una vez al día o 5 mg dos veces al día

*Contiene fenilalanina.

La posología recomendada se ha tomado en parte de Arcara K, Tschudy M for the Johns Hopkins Hospital: The Harriet Lane Handbook, *19.ª ed., Filadelfia, 2012 Mosby.*

Tabla 143-4 Antihistamínicos + simpaticomiméticos (ejemplos)

GENÉRICO/MARCA	POTENCIA	PREPARADOS	POSOLOGÍA
Maleato de clorfeniramina HCl de fenilefrina Sudafed Sinus & Allergy	4 mg 10 mg	Comprimidos	>12 años: 1 comprimido cada 4 horas; no superar 6 comprimidos diarios
Cetirizina + seudoefedrina Zyrtec-D 12 hour	5 mg de cetirizina + 120 mg de seudoefedrina	Comprimidos de liberación lenta	>12 años: 1 comprimido cada 12 horas

La posología recomendada se ha tomado en parte de Arcara K, Tschudy M for the Johns Hopkins Hospital: The Harriet Lane Handbook, *19.ª ed., Filadelfia, 2012 Mosby.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 143-5 Otros pulverizadores intranasales

FÁRMACOS	INDICACIONES (I), MECANISMO(S) DE ACCIÓN (M) Y POSOLOGÍA	COMENTARIOS, PRECAUCIONES, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y VIGILANCIA
Bromuro de ipratropio: Atrovent nasal spray (0,06%)	*I:* alivio sintomático de la rinorrea *M:* anticolinérgico Catarros (alivio sintomático de la rinorrea): 5-12 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal 3 veces/día ≥12 años y adultos: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal 3-4 veces/día	El aerosol Atrovent para inhalación está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la lecitina de soja No se ha establecido la seguridad y la eficacia de su uso más de 4 días en pacientes con catarro común *Efectos adversos:* epistaxis, sequedad nasal, náuseas
Azelastina: Astelin	*I:* tratamiento de rinorrea, estornudos y prurito nasal *M:* antagonista de receptor H_1 de la histamina 6-12 años: 1 pulverización cada 12 horas >12 años: 1-2 pulverizaciones cada 12 horas	Puede causar somnolencia *Efectos adversos:* cefalea, somnolencia, sabor amargo
Cromoglicato sódico: NasalCrom	*I:* rinitis alérgica *M:* inhibición de desgranulación del mastocito >2 años: 1 pulverización 3-4 veces al día; máximo 6 ×/día	No es eficaz de inmediato; requiere una administración frecuente
Oximetazolina: Afrin, Nostrilla	*I:* alivio sintomático de la congestión de la mucosa nasal. *M:* agonista adrenérgico, vasoconstrictor Solución al 0,05%: instilar 2-3 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día; el tratamiento no debe superar los 3 días	La dosis excesiva puede causar una depresión profunda del sistema nervioso central (SNC). El uso durante más de 3 días puede provocar una congestión nasal de rebote acentuada No repetir más de una vez al mes Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo, cardiopatía, hipertensión y diabetes *Efectos adversos:* hipertensión, palpitaciones, bradicardia refleja, nerviosismo, mareo, insomnio, cefalea, depresión del SNC, convulsiones, alucinaciones, náuseas, vómitos, midriasis, aumento de la presión intraocular, visión borrosa
Fenilefrina: Neo-Synephrine	*I:* alivio sintomático de la congestión de la mucosa nasal. *M:* agonista adrenérgico, vasoconstrictor 2-6 años: 1 gota cada 2-4 horas de solución al 0,125% a demanda. *Nota:* El tratamiento no debe superar 3 días seguidos 6-12 años: 1-2 pulverizaciones o 1-2 gotas cada 4 horas de solución al 0,25% a demanda. *Nota:* el tratamiento no debe superar 3 días seguidos >12 años: 1-2 pulverizaciones o 1-2 gotas cada 4 horas de solución al 0,25-0,5% a demanda; puede usarse la solución al 1% en adultos con congestión nasal extrema. *Nota:* el tratamiento no debe superar 3 días seguidos	El uso durante más de 3 días puede provocar una congestión nasal de rebote acentuada No repetir más de una vez al mes No se han comercializado soluciones al 0,16% y al 0,125% *Efectos adversos:* bradicardia refleja, excitabilidad, cefalea, ansiedad y mareo

Tabla 143-6 Corticoides intranasales inhalados

FÁRMACO	INDICACIONES (I), MECANISMO(S) DE ACCIÓN (M) Y POSOLOGÍA	COMENTARIOS, PRECAUCIONES, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y VIGILANCIA
Beclometasona Beconase AQ (42 μg/pulverización) Qnasl (80 μg/pulverización)	*I:* rinitis alérgica *M:* antiinflamatorio, modulador inmunitario 6-12 años: 1 pulverización en cada fosa nasal cada 12 horas >12 años: 1 o 2 pulverizaciones en cada fosa nasal cada 12 horas	Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro *Efectos adversos:* quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento
Flunisolida	6-14 años: 1 pulverización en cada fosa nasal 3 veces al día *o* 2 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día; no superar las 4 pulverizaciones/día en cada fosa nasal ≥15 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día (mañana y tarde); puede aumentar a 2 pulverizaciones 3 veces al día; dosis máxima: 8 pulverizaciones/día en cada fosa nasal (400 μg/día)	Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro *Efectos adversos:* quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento

booksmedicos.org

Tabla 143-6 Corticoides intranasales inhalados *(cont.)*

FÁRMACO	INDICACIONES (I), MECANISMO(S) DE ACCIÓN (M) Y POSOLOGÍA	COMENTARIOS, PRECAUCIONES, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y VIGILANCIA
Triamcinolona	*I:* rinitis alérgica *M:* antiinflamatorio, modulador inmunitario	Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro
Nasacort AQ (55 µg/pulverización)	2-6 años: 1 pulverización en cada fosa nasal al día 6-12 años: 1-2 pulverizaciones en cada fosa nasal al día ≥12 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal al día	*Efectos adversos:* quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento
Propionato de fluticasona (disponible como preparado genérico)	*I:* rinitis alérgica *M:* antiinflamatorio, modulador inmunitario.	Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro Ritonavir aumenta de forma significativa las concentraciones séricas de fluticasona y puede dar lugar a efectos sistémicos de los corticoides Utilice fluticasona con precaución en pacientes que reciben ketoconazol u otros inhibidores de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 *Efectos adversos:* quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento
Flonase (50 µg/pulverización)	≥4 años: 1-2 pulverizaciones en cada fosa nasal al día	
Furoato de fluticasona Veramyst (27,5 µg/pulverización)	2-12 años: Dosis inicial: 1 pulverización (27,5 µg/pulverización) por fosa nasal una vez al día (55 µg/día) Los pacientes que no muestran una respuesta adecuada pueden usar 2 pulverizaciones por fosa nasal una vez al día (110 µg/día) Una vez controlados los síntomas la dosis puede reducirse a 55 µg una vez al día La dosis diaria total no debe superar las 2 pulverizaciones en cada fosa nasal (110 µg/día) ≥12 años y adolescentes: Dosis inicial: 2 pulverizaciones (27,5 µg/pulverización) por fosa nasal una vez al día (110 µg/día) Una vez controlados los síntomas la dosis puede reducirse a 1 pulverización por fosa nasal una vez al día (55 µg/día) La dosis diaria total no debe superar las 2 pulverizaciones en cada fosa nasal (110 µg/día)	
Mometasona	*I:* rinitis alérgica *M:* antiinflamatorio, modulador inmunitario	La mometasona y sus principales metabolitos son indetectables en el plasma después de la administración nasal de las dosis recomendadas. El tratamiento preventivo de la rinitis alérgica estacional debe comenzar 2-4 semanas antes de la estación del polen. Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro. *Efectos adversos:* quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis. Vigilar el crecimiento.
Nasonex (50 µg/pulverización)	2-12 años: 1 pulverización en cada fosa nasal al día >12 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal al día	
Budesónida	*I:* rinitis alérgica *M:* antiinflamatorio, modulador inmunitario	Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro *Efectos adversos:* quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento
Rhinocort Aqua (32 µg/pulverización)	6-12 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal al día >12 años: hasta 4 pulverizaciones en cada fosa nasal al día (dosis máxima)	
Ciclesónida	*I:* rinitis alérgica *M:* Antiinflamatorio, modulador inmunitario.	Antes del primer uso agitar suavemente y cebar la bomba presionando ocho veces Si el producto no se usa durante 4 días consecutivos agitar suavemente y volver a realizar ocho pulsaciones o hasta que aparezca una pulverización fina
Omnaris Zetonna (50 µg/pulverización)	2-12 años: 1-2 pulverizaciones en cada fosa nasal al día >12 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día	
Azelastina/fluticasona (137 µg de azelastina/50 µg de fluticasona) Dymista	>12 años: 1 pulverización en cada fosa nasal dos veces al día	Agitar suavemente el envase antes de usarlo. Sonarse la nariz para limpiar las fosas nasales. Mantener la cabeza inclinada hacia abajo cuando se administre la pulverización. Introduzca la punta del aplicador 0,5-1 cm en cada fosa nasal. Aspire fuerte a través dela nariz. Mientras inhala apriete la bomba para liberar el producto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Barnes PJ: Pathophysiology of allergic inflammation, *Immunol Rev* 242:31-50, 2011.

Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, et al: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs, *J Allergy Clin Immunol* 130:1049-1062, 2012.

Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al: Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report, *J Allergy Clin Immunol* 131:1288-1296, 2013.

Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, et al: Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position statement, *Pediatr Allergy Immunol* 23:300-306, 2012.

Colàs C, Galera H, An˘ibarro B, et al: Disease severity impairs sleep quality in allergic rhinitis (The SOMNIAAR study), *Clin Exp Allergy* 42:1080-1087, 2011.

Fiocchi A, Fox AT: Preventing progression of allergic rhinitis: the role of specific immunotherapy, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 96:91-100, 2011.

Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, et al: Allergic rhinitis, *Lancet* 378:2112-2120, 2011.

Howarth PH, Mygind N, Silkoff PE, et al: Preface to outcome measures in allergic rhinitis, *J Allergy Clin Immunol* 115:S387-S389, 2005.

Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, et al: Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review, *Pediatrics* 131(6):1155-1167, 2013.

La Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, et al: Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literature, *Ital J Pediatr* 39:18, 2013.

Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al: Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review, *JAMA* 309: 1278-1288, 2013.

The Medical Letter: Azelastine/fluticasone propionate (Dymista) for seasonal allergic rhinitis, *Med Lett Drugs Ther* 54:85-88, 2012.

Nwaru BI, Takkinen HM, Niemela O, et al: Timing of infant feeding in relation to childhood asthma and allergic diseases, *J Allergy Clin Immunol* 131:78-86, 2013.

Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al: BASCI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis, *Clin Exp Allergy* 38:19-42, 2008.

Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, et al: Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids, *Ann Intern Med* 154:292-302, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 144

Asma en la infancia

Andrew H. Liu, Ronina A. Covar, Joseph D. Spahn y Scott H. Sicherer

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que da lugar a una obstrucción episódica del flujo de aire. Esta inflamación crónica subraya la colapsabilidad que tienen las vías respiratorias, la hiperreactividad bronquial (HRB), ante estímulos provocadores. El tratamiento del asma pretende reducir la inflamación de la vía respiratoria minimizando la exposición a estímulos ambientales proinflamatorios, usando medicamentos antiinflamatorios «controladores» a diario y controlando trastornos asociados que pueden empeorar el asma. Una menor inflamación suele llevar a controlarla mejor, con menos exacerbaciones y menor necesidad de medicamentos «de alivio rápido». No obstante, todavía se pueden producir exacerbaciones. La intervención temprana con corticoides sistémicos reduce mucho la gravedad de tales episodios. Los avances en el tratamiento, y en especial la farmacoterapia, hacen posible que todos, menos el niño con un asma difícil, lleven una vida normal.

ETIOLOGÍA

Aunque no se ha determinado la causa del asma infantil, se ha implicado a una combinación de exposiciones ambientales y predisposiciones biológicas y génicas inherentes (fig. 144-1). En el anfitrión predispuesto las respuestas inmunitarias a estas exposiciones frecuentes de la vía respiratoria (p. ej., virus respiratorios, alérgenos, humo de tabaco, contaminantes atmosféricos) pueden estimular una inflamación prolongada y patogénica y una reparación aberrante de los tejidos respiratorios lesionados. Surgen la disfunción pulmonar (HRB, flujo de aire reducido) y la reestructuración de la vía respiratoria. Estos procesos patogénicos en el pulmón en crecimiento durante las primeras fases de la vida influyen de manera adversa en el crecimiento y diferenciación de las vías respiratorias, lo que conduce a una alteración de éstas en edades maduras. Una vez que el asma ha aparecido parece que la exposición inflamatoria continua la empeora, induciendo la persistencia de la enfermedad y aumentando el riesgo de exacerbaciones graves.

Genética

Hasta la fecha se han ligado al asma más de 100 locus génicos, aunque pocos se han ligado de forma reproducible al asma en diferentes cohortes estudiadas. Las variantes replicadas comprenden locus génicos que contienen genes proinflamatorios y proalérgicos. Como los marcadores epigenéticos son hereditarios, son reactivos a exposiciones ambientales y pueden dar lugar a cambios rápidos y persistentes en la expresión génica, es concebible que la modificación epigenética de los genes intervenga en el asma.

Ambiente

Los episodios recidivantes de sibilancias al principio de la infancia se asocian a virus respiratorios frecuentes, especialmente a los rinovirus frecuentes del resfriado, y también el virus respiratorio sincitial el virus de la gripe, el adenovirus, el virus parainfluenza y el metapneumovirus humano. Esta asociación implica que características del anfitrión que influyen en las defensas inmunitarias, la inflamación y la extensión de la lesión en la vía respiratoria producida por virus patógenos ubicuos son la base de la proclividad a presentar sibilancias recidivantes al *principio* de la infancia. Otras exposiciones de la vía respiratoria pueden exacerbar también su inflamación activa, aumentar la gravedad de la enfermedad y perpetuar el asma. La exposición a alérgenos en el hogar en los sujetos sensibilizados puede iniciar la inflamación de las vías respiratorias y la hipersensibilidad a otros irritantes, y está fuertemente ligada a la gravedad y la persistencia de la enfermedad. En consecuencia, la eliminación de los alérgenos ofensivos puede resolver los síntomas de asma y a veces «curarlo». El humo ambiental de tabaco y los contaminantes del aire frecuentes agravan la inflamación de las vías respiratorias y aumentan la gravedad del asma. El aire frío y seco, la hiperventilación debida al ejercicio o el juego y los olores fuertes pueden desencadenar la broncoconstricción. Aunque muchas exposiciones que desencadenan y agravan el asma son bien conocidas, las características ambientales causales subyacentes al desarrollo de las predisposiciones del anfitrión a las diferentes exposiciones frecuentes de la vía respiratoria no se han definido bien.

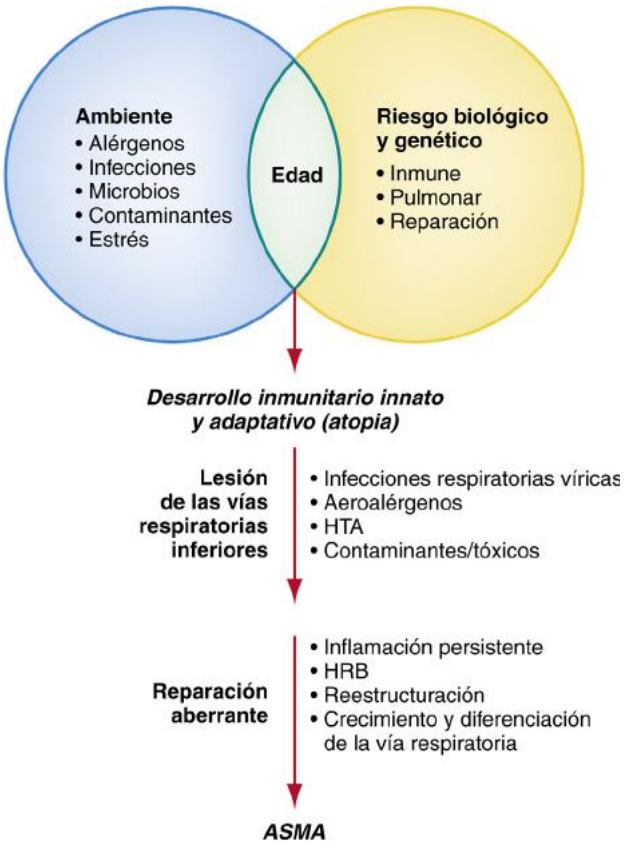

Figura 144-1 Etiología y patogenia del asma. Una combinación de factores ambientales y génicos al principio de la vida modela la forma en que el sistema inmunitario se desarrolla y responde a exposiciones ambientales ubicuas. Los microbios respiratorios, los aeroalérgenos y las toxinas que pueden dañar las vías respiratorias inferiores pueden dirigir el proceso morboso a los pulmones. Las respuestas inmunitarias aberrantes y las reparadoras frente a la lesión de la vía respiratoria subyacen a la enfermedad persistente. HRB, hiperreactividad bronquial; HTA, humo de tabaco ambiental.

EPIDEMIOLOGÍA

El asma es una enfermedad crónica común que produce una morbilidad considerable. En 2011 más de 10 millones de niños (14% de los niños estadounidenses) habían sido diagnosticados de asma y un 70% de este grupo refería asma en el momento actual. El sexo masculino y vivir en la pobreza son factores de riesgo demográficos de asma infantil en EE.UU. El 15% de los niños comparado con el 13% de las niñas había tenido asma, y el 18% de todos los niños que vivían en familias pobres (ingresos inferiores a los 22.500 euros anuales), comparado con el 12% de los niños que vivían en familias no consideradas pobres, habían tenido asma.

El asma infantil se encuentra entre las causas más frecuentes de visitas a departamentos de urgencias, hospitalizaciones y absentismo escolar. En EE.UU., en 2006, el asma infantil supuso 593.000 visitas a departamentos de urgencias, 155.000 hospitalizaciones y 167 muertes. Una disparidad en el pronóstico del asma liga las frecuencias altas de hospitalización y muerte por asma a la pobreza, las minorías étnicas y la vida en las ciudades. En los últimos dos decenios los niños de raza negra habían tenido 2-7 veces más visitas a urgencias, hospitalizaciones y muertes como resultado del asma que los niños que no eran de raza negra. Aunque su prevalencia

booksmedicos.org

actual es mayor en los niños estadounidenses de raza negra que en los de otras razas (en 2011, el 16,5% comparada con el 8,1% en niños de raza blanca y el 9,8% en niños latinos), las diferencias en la prevalencia no pueden explicar por completo la disparidad en el pronóstico del asma.

Parece que su prevalencia está aumentando en todo el mundo, a pesar de considerables mejoras en nuestro enfoque y farmacopea para tratar el asma. Numerosos estudios realizados en diferentes países han comunicado un incremento en la prevalencia del asma de alrededor de un 50% en el último decenio. La prevalencia varía ampliamente en diferentes zonas. Un estudio sobre la prevalencia del asma infantil realizado en 232 centros de 97 países (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, fase 3) encontró una amplia variedad de prevalencias de sibilancias actuales en niños de 6-7 años (2,4-37,6%) y de 13-14 años (0,8-32,6%). Además, la prevalencia del asma se correlacionó bien con la prevalencia comunicada de rinoconjuntivitis alérgica y eczema atópico. El asma infantil es más frecuente en las ciudades modernas y en las naciones ricas, y está muy ligada a otras enfermedades alérgicas. Por el contrario, los niños que viven en zonas rurales de países en desarrollo y comunidades granjeras con animales domésticos tienen menor probabilidad de experimentar asma y alergia.

Alrededor del 80% de los pacientes asmáticos refiere el inicio de su enfermedad antes de los 6 años de edad. Sin embargo, de todos los niños pequeños que experimentan sibilancias recidivantes, sólo una minoría padece un asma persistente al final de la infancia. Se han identificado los factores de riesgo de asma persistente al principio de la infancia (tabla 144-1) que se han considerado importantes (asma en los progenitores, eczema, sensibilización a aeroalérgenos) y secundarios (rinitis alérgica, sibilancias independientes de los catarros, ≥4% de eosinófilos en la sangre periférica, sensibilización a alérgenos alimentarios). La alergia en los niños pequeños con tos o sibilancias recurrentes es el principal factor de riesgo de la persistencia del asma infantil.

Tipos de asma infantil

Hay dos clases frecuentes de asma infantil basadas en diferentes cursos naturales: 1) las **sibilancias recidivantes** al *principio* de la infancia desencadenadas sobre todo por infecciones víricas frecuentes de la vía respiratoria que habitualmente se resuelven durante los años preescolares o primeros años escolares y 2) el **asma crónica** asociada a la alergia que persiste en fases posteriores de la infancia y a menudo en la vida adulta (tabla 144-2). Los niños escolarizados con asma persistente leve-moderada mejoran generalmente en la adolescencia y algunos (alrededor del 40%) sufren una enfermedad intermitente. Es más probable que remita la enfermedad más leve. El tratamiento con corticoides controladores inhalados en los niños con asma persistente no modifica la probabilidad de superar el asma en fases posteriores de la infancia; pero, como los niños con asma mejoran generalmente con la edad, su necesidad de tratamiento conservador disminuye posteriormente y a menudo se resuelve. La declinación progresiva de la función pulmonar puede ser una característica de la enfermedad persistente grave.

Tabla 144-1 Factores de riesgo de asma persistente en la primera infancia

Asma en progenitores
Alergia:
- Dermatitis atópica (eczema)
- Rinitis alérgica
- Alergia a alimentos
- Sensibilización a aeroalérgenos
- Sensibilización a alérgenos alimentarios

Infección grave de la vía respiratoria inferior:
- Neumonía
- Bronquiolitis que precisa hospitalización

Sibilancias separadas de los catarros
Sexo masculino
Peso bajo en el nacimiento
Exposición al humo de tabaco ambiental
Reducción de función pulmonar en el nacimiento

El asma también se clasifica por la gravedad de la enfermedad (p. ej., intermitente o persistente [leve, moderada o grave]) o el control (p. ej., bien controlada, no bien controlada o muy mal controlada), especialmente para su tratamiento. Como la mayoría de los niños con asma puede controlarse con las guías terapéuticas tradicionales, los niños con asma también pueden caracterizarse en función de su respuesta al tratamiento y requisitos de medicamentos en: 1) fácil de tratar: bien controlada con bajos niveles de tratamiento controlador; 2) difícil

Tabla 144-2 Patrones de tos o sibilancias recurrentes en la infancia basados en la evolución natural

SIBILANCIAS TRANSITORIAS NO ATÓPICAS
Frecuentes en primeros años preescolares
Tos o sibilancias recurrentes, desencadenadas sobre todo por infecciones respiratorias víricas frecuentes
Suele resolverse durante los años preescolares y primeros años de colegio, sin aumento del riesgo de asma en fases posteriores de la vida
Reducción del flujo de aire en el nacimiento indicativa de vías respiratorias relativamente estrechas. HRB cerca del nacimiento. Mejora en la edad escolar

ASMA PERSISTENTE ASOCIADA A LA ATOPIA
Comienza en primeros años preescolares
Asociada a atopia en primeros años preescolares:
- Clínica (p. ej., dermatitis atópica en lactancia, rinitis alérgica, alergia alimentaria)
- Biológica (p. ej., sensibilización temprana a aeroalérgenos, aumento de la inmunoglobulina E sérica, aumento de eosinófilos sanguíneos)
- Mayor riesgo de persistencia en fase tardía de la infancia y edad adulta

Alteraciones de la función pulmonar:
- Aquéllos que empiezan antes de los 3 años de edad adquieren una reducción del flujo de aire en la edad escolar
- Aquéllos con un comienzo tardío de los síntomas, o de la sensibilización a los alérgenos, tienen menos probabilidades de experimentar una limitación del flujo aéreo en la infancia

ASMA CON REDUCCIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR
Niños con asma con aumento progresivo de la limitación del flujo aéreo
Asociada a hiperinsuflación en la infancia, sexo masculino

TIPOS DE ASMA DESDE EL PUNTO DE VISTA TERAPÉUTICO
(De guías nacionales e internacionales de tratamiento del asma)
Clasificación por la gravedad*
- Gravedad intrínseca de la enfermedad sin medicamentos para el asma

Intermitente
Persistente:
- Leve
- Moderada
- Grave

CLASIFICACIÓN POR EL CONTROL*
- Evaluación cínica mientras se está diagnosticando y tratando el asma

Bien controlada
No bien controlada
Muy mal controlada
PATRONES DE TRATAMIENTO
- **Fácil de tratar**: bien controlada con niveles bajos de tratamiento controlador diario
- **Difícil de tratar**: bien controlada con múltiples tratamientos controladores o niveles altos de ellos
- **Exacerbadores**: a pesar de estar bien controlada continúan temiendo exacerbaciones graves
- **Refractaria**: continúan teniendo asma mal controlada a pesar de múltiples tratamientos controladores y niveles altos de ellos

**De National Asthma Education and Prevention Program's Expert Panel Report 3 (EPR3): Guideline for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication No. 07-4051. Bethesda, MD, 2007, U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program. http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.*

HRB, hiperreactividad bronquial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de tratar: bien controlada con múltiples tratamientos controladores o múltiples fármacos controladores; 3) exacerbadores: a pesar de estar bien controlada continúan teniendo exacerbaciones graves, y 4) asma refractaria: continúa teniendo asma mal controlada a pesar de múltiples tratamientos controladores y a niveles altos (v. tabla 144-2). Se cree que diferentes procesos patológicos de las vías respiratorias que producen inflamación de las mismas, HRB y congestión y bloqueo de la vía respiratoria subyacen a estos diferentes tipos de asma.

PATOGENIA

La obstrucción al flujo de aire en el asma es el resultado de numerosos procesos patológicos. En las vías respiratorias pequeñas el flujo de aire está regulado por el músculo liso que rodea las luces; la broncoconstricción de estas bandas musculares bronquiolares restringe o bloquea el flujo de aire. Un infiltrado inflamatorio celular y exudado caracterizado por eosinófilos, pero que también incluye otros muchos tipos de células inflamatorias (neutrófilos, monocitos, linfocitos, mastocitos, basófilos), puede llenar y obstruir las vías respiratorias, e inducir una lesión epitelial y su descamación a la luz de las vías respiratorias. Los linfocitos T cooperadores y otras células inmunitarias que producen citocinas (interleucina [IL] 4, IL-5, IL-13) y quimiocinas (eotaxina) proinflamatorias y proalérgicas median este proceso inflamatorio. Las respuestas inmunitarias patológicas y la inflamación también pueden deberse a una interrupción de los procesos reguladores normales de la inmunidad (como los linfocitos T reguladores que producen IL-10 y factor transformador del crecimiento β) que amortiguan la inmunidad efectora y la inflamación cuando ya no son necesarias. La hipersensibilidad o sensibilidad a diversas exposiciones o desencadenantes (tabla 144-3) puede conducir a la inflamación, la HRB, el edema, el engrosamiento de la membrana basal, el depósito subepitelial de colágeno, la hipertrofia del músculo liso y de las glándulas mucosas y la hipersecreción de moco, todos ellos procesos que contribuyen a obstruir el flujo de aire.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La tos seca y las sibilancias espiratorias intermitentes son los síntomas crónicos más comunes del asma. Los niños mayores y los adultos referirán sensación de respiración insuficiente y congestión y opresión torácicas; los niños pequeños es más probable que presenten dolor torácico intermitente no focalizado. Los síntomas respiratorios pueden empeorar por la noche, asociados al sueño, en especial durante las exacerbaciones prolongadas desencadenadas por infecciones respiratorias o aeroalérgenos. Los síntomas diurnos, ligados a menudo a actividades físicas (inducidos por el ejercicio) o al juego, los refieren con mayor frecuencia los niños. Otros síntomas de asma en los niños pueden ser sutiles e inespecíficos, como la limitación impuesta por ellos mismos en las actividades físicas, el cansancio general (posiblemente debido a trastornos del sueño) y la dificultad para mantener el nivel de los compañeros en las actividades físicas. Preguntar sobre experiencias previas con los medicamentos para el asma (broncodilatadores) puede proporcionar el antecedente de la mejora de los síntomas con el tratamiento que apoya el diagnóstico de asma. La falta de mejora con el tratamiento broncodilatador y corticoideo es incompatible con un asma subyacente y debe llevar a considerar con más fuerza trastornos que simulan el asma.

Los síntomas de asma pueden desencadenarlos numerosos acontecimientos o exposiciones comunes: ejercicio físico e hiperventilación (risa), el aire seco o frío y los irritantes de la vía respiratoria (v. tabla 144-3). Las exposiciones que inducen inflamación de la vía respiratoria, como las infecciones por microorganismos respiratorios frecuentes (rinovirus, virus respiratorio sincitial, metapneumovirus, virus parainfluenza, adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae*) y aeroalérgenos en niños sensibilizados, también aumentan la HRB a las exposiciones al aire frío y seco e irritantes. Los antecedentes ambientales son fundamentales para un diagnóstico y tratamiento óptimos del asma (v. cap. 141).

La presencia de factores de riesgo, como el antecedente de otros trastornos alérgicos (rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, alergias alimentarias), asma en los padres o síntomas aparte de los catarros, apoya el diagnóstico de asma. Durante las visitas clínicas habituales, los niños que la padecen suelen acudir sin signos anormales, lo que subraya la importancia de la anamnesis médica en el diagnóstico del asma. Algunos pueden manifestar una tos seca y persistente. La exploración del tórax es a menudo normal. Las respiraciones profundas pueden a veces desencadenar sibilancias indetectables de otra forma. En la clínica, la resolución rápida (en menos de 10 minutos) o la mejora convincente de los síntomas y los signos de asma con la administración de un β-agonista de acción corta (ABAC; p. ej., el salbutamol) apoyan el diagnóstico de asma.

Durante las exacerbaciones del asma pueden apreciarse las sibilancias espiratorias y una fase espiratoria prolongada mediante la auscultación. La reducción de los ruidos respiratorios en alguno de los campos pulmonares, habitualmente en el lóbulo inferior derecho, es compatible con una hipoventilación regional causada por una obstrucción de las vías respiratorias. Pueden escucharse a veces roncus y crepitantes por la excesiva producción de moco y el exudado inflamatorio de las vías respiratorias. La combinación de crepitantes segmentarios y ruidos respiratorios reducidos puede indicar una atelectasia pulmonar segmentaria que es difícil de distinguir de la neumonía bronquial y puede complicar el tratamiento del asma aguda. En las exacerbaciones graves, la mayor obstrucción de las vías respiratorias hace más laboriosa la respiración y provoca una insuficiencia respiratoria, que se manifiesta con sibilancias espiratorias e inspiratorias, prolongación de la espiración, escasa entrada de aire, retracciones supraesternal e intercostal, aleteo nasal y uso de músculos respiratorios accesorios. En la última fase el flujo de aire puede ser tan limitado que no se escuchen sibilancias (tabla 144-4).

Tabla 144-3 Desencadenantes del asma

Infecciones víricas frecuentes de la vía respiratoria
Aeroalérgenos en pacientes asmáticos sensibilizados

AEROALÉRGENOS DE INTERIOR
- Epitelio de animales
- Ácaros del polvo
- Cucarachas
- Hongos

AEROALÉRGENOS ESTACIONALES
- Pólenes (árboles, gramíneas, malezas)
- Hongos estacionales

CONTAMINANTES DEL AIRE:
- Humo de tabaco ambiental
- Ozono
- Dióxido de nitrógeno
- Dióxido de azufre
- Partículas
- Humo de quemar madera o carbón
- Micotoxinas
- Endotoxina
- Polvo

OLORES O VAPORES PENETRANTES O NOCIVOS
- Perfumes, lacas
- Limpiadores

EXPOSICIONES OCUPACIONALES
- Exposiciones en granjas y establos
- Formaldehídos, cedro, vapores de pinturas

TRASTORNOS ASOCIADOS
- Rinitis
- Sinusitis
- Reflujo gastroesofágico

FÁRMACOS
- Ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos
- β-Bloqueantes
- Sulfitos
- Tartrazina

OTROS
- Aire frío y seco
- Ejercicio
- Llanto, risa, hiperventilación

booksmedicos.org

Tabla 144-4 Evaluación formal de la gravedad de la exacerbación del asma en urgencias y emergencias*

	LEVE	MODERADA	GRAVE	SUBGRUPO: PARADA RESPIRATORIA INMINENTE
SÍNTOMAS				
Falta de aliento	Al caminar	Mientras está en reposo (lactante: llanto más blando y corto, dificultad para alimentarse)	Mientras está en reposo (lactante: deja de alimentarse)	
	Puede tumbarse	Prefiere sentarse	Se sienta erguido	
Dice	Frases largas	Frases cortas	Palabras	
Estado de alerta	Puede estar agitado	Habitualmente agitado	Habitualmente agitado	Somnoliento o confuso
SIGNOS				
Frecuencia respiratoria†	Aumentada	Aumentada	A menudo >30 respiraciones/minuto	
Uso de músculos accesorios; retracciones supraesternales	Habitualmente no	Frecuente	Habitual	Movimiento toracoabdominal paradójico
Sibilancias	Moderadas; a menudo sólo teleespiratorias	Fuertes; a lo largo de toda la espiración	Habitualmente fuertes; a lo largo de la inhalación y la espiración	Falta de sibilancias
Frecuencia del pulso (latidos/minuto)‡	<100	100-120	>120	Bradicardia
Pulso paradójico	Nulo <10 mmHg	Puede estar presente 10-25 mmHg	A menudo presente >25 mmHg (adulto) 20-40 mmHg (niño)	Su falta indica cansancio de músculos respiratorios
EVALUACIÓN FUNCIONAL				
Flujo espiratorio máximo (valor predicho o mejor personal)	≥70%	Aproximadamente el 40-69% o la respuesta tarda <2 horas	<40%	<25%§
PaO_2 (a aire ambiente) *y/o*	Normal (la prueba no suele ser necesaria)	≥60 mmHg (la prueba no suele ser necesaria)	<60 mmHg; posible cianosis	
PCO_2 *y/o*	<42 mmHg (la prueba no suele ser necesaria)	<42 mmHg (la prueba no suele ser necesaria)	≥42 mmHg; posible insuficiencia respiratoria	
SaO_2 (a aire ambiente) a nivel del mar	>95% (la prueba no suele ser necesaria)	90-95% (la prueba no suele ser necesaria)	<90%	
	La hipercapnia (hipoventilación) aparece con mayor facilidad en los niños pequeños que en los adultos y adolescentes			

*Notas:
- La presencia de varios parámetros, pero no necesariamente de todos, indica la clasificación general de la exacerbación.
- Muchos de estos parámetros no se han estudiado de forma sistemática, especialmente la forma en que se correlacionan. De este modo sólo sirven de guía general.
- La repercusión emocional de los síntomas de asma sobre el paciente y la familia es variable, pero debe reconocerse y abordarse, y puede influir en el enfoque terapéutico y en el seguimiento.

†Frecuencias respiratorias normales en los niños despiertos por edad: <2 meses, <60 respiraciones/minutos; 2-12 meses, <50 respiraciones/minutos; 1-5 años, <40 respiraciones/minutos; 6-8 años, <30 respiraciones/minutos.
‡Pulsos normales en niños por edad: 2-12 meses, <160 latidos/minutos; 1-2 años, <120 latidos/minutos; 2-8 años, <110 latidos/minutos.
§La medida del flujo espiratorio máximo puede no ser necesaria en las crisis de asma muy graves.
Modificada de EPR-3. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma, *NIH Publication No. 07-4051, Bethesda, MD, 2007, U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program.* http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muchos trastornos respiratorios infantiles pueden debutar con síntomas y signos parecidos a los del asma (tabla 144-5). Junto al asma, otros trastornos que producen tos crónica e intermitente son el reflujo gastroesofágico (RGE) y la rinosinusitis. El RGE y la sinusitis crónica pueden ser difíciles de diagnosticar en los niños. El RGE es asintomático en éstos, y aquéllos con sinusitis crónica no refieren síntomas específicos de este trastorno como presión sinusal y dolor localizados. Además, el RGE y la rinosinusitis coinciden a menudo con el asma infantil y, si no se tratan de forma específica, pueden dificultar el tratamiento del asma.

Al principio de la vida la tos crónica y las sibilancias pueden indicar una aspiración recidivante, una traqueobroncomalacia, una anomalía anatómica congénita de las vías respiratorias, la aspiración de un cuerpo extraño, la fibrosis quística o la displasia broncopulmonar.

En los niños mayores y adolescentes la disfunción de las cuerdas vocales (DCV) puede manifestarse en forma de sibilancias diurnas intermitentes (tabla 144-6). En este trastorno las cuerdas vocales se cierran de forma involuntaria durante la inspiración y a veces la espiración, lo que produce sensación de falta de aire, tos, opresión faríngea y a menudo una sibilancia laríngea audible o estridor. En la mayoría de los casos de DCV las pruebas espirométricas de función pulmonar revelarán curvas flujo-volumen inspiratorias y espiratorias «truncadas» e incoherentes, un patrón que difiere del reproducible de limitación del flujo aéreo en el asma que mejora con broncodilatadores. La DCV puede coexistir con el asma. La rinolaringoscopia flexible en el paciente con una DCV sintomática puede revelar movimientos paradójicos de la cuerda vocal con unas cuerdas con una configuración anatómica normal. Este trastorno puede tratarse bien mediante entrenamiento logoterápico con relajación y el control del movimiento vocal. Además, el tratamiento de las causas subyacentes de la irritabilidad vocal (p. ej., el RGE o la aspiración, la rinitis alérgica, la rinosinusitis, el asma) puede mejorar la DCV. Durante las exacerbaciones agudas de DCV las técnicas respiratorias de relajación junto a la inhalación de heliox (una mezcla de 70% de helio y 30% de oxígeno) pueden aliviar el espasmo de la cuerda vocal y los síntomas de la DCV.

La obstrucción laríngea inducida por el ejercicio debe considerarse en los niños con un diagnóstico presunto de asma inducida por ejercicio. El diagnóstico se confirma mediante una videolaringoscopia continua durante el ejercicio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 144-5 Diagnóstico diferencial del asma infantil

TRASTORNOS RESPIRATORIOS DE LA VÍA SUPERIOR
Rinitis alérgica*
Rinitis crónica*
Sinusitis*
Hipertrofia de adenoides o amígdalas
Cuerpo extraño en la nariz
TRASTORNOS RESPIRATORIOS DE LA VÍA MEDIA
Laringotraqueobroncomalacia*
Laringotraqueobronquitis (p. ej., tos ferina)*
Membranas, quistes o estenosis laríngeas
Obstrucción laríngea inducida por el ejercicio
Disfunción de cuerdas vocales*
Parálisis de cuerdas vocales
Fístula traqueoesofágica
Anillo vascular, cabestrillo vascular o masa externa que comprimen la vía respiratoria (p. ej., tumor)
Aspiración de cuerpo extraño*
Bronquitis crónica por exposición al humo de tabaco ambiental*
Inhalación de sustancias tóxicas
TRASTORNOS RESPIRATORIOS DE LA VÍA INFERIOR
Displasia broncopulmonar (enfermedad pulmonar crónica de niños prematuros)
Bronquiolitis vírica*
Reflujo gastroesofágico*
Causas de bronquiectasias:
Fibrosis quística
Inmunodeficiencia
Micosis broncopulmonares alérgicas (p. ej., aspergilosis)
Aspiración crónica
Síndrome del cilio inmóvil, discinesia ciliar primaria
Bronquiolitis obliterante
Enfermedades pulmonares intersticiales
Neumonitis por hipersensibilidad
Eosinofilia pulmonar, vasculitis de Churg-Strauss
Hemosiderosis pulmonar
Tuberculosis
Neumonía
Edema pulmonar (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva)
Medicamentos asociados a tos crónica:
Inhibidores de la acetilcolinesterasa
Antagonistas β-adrenérgicos
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

*Imitadores más frecuentes del asma.

Tabla 144-6 Similitudes y diferencias entre la disfunción de cuerdas vocales y el asma

DISFUNCIÓN DE CUERDAS VOCALES	ASMA
Extratorácica	Intratorácica
Hipoxemia infrecuente (¿nunca?)	+ Hipoxemia
Sin hipercapnia/acidosis	+ Hipercapnia/acidosis
Espirometría espiratoria normal	Reducción de flujos espiratorios
Asa inspiratoria anómala (en algunos)	Asa inspiratoria normal
Comienzo/detención abruptos; pocos síntomas entre episodios	Síntomas persistentes
Visitas frecuentes a departamento de urgencias o consulta	Visitas frecuentes a departamento de urgencias o consulta
Múltiples medicamentos	Múltiples medicamentos

De Noyes BE, Kemp JS: Vocal cord dysfunction in children. Paediat Respir Rev *8:155-163, 2007 (tabla 2, pág. 159).*

En algunos lugares, la neumonitis por hipersensibilidad (comunidades granjeras, propietarios de pájaros en casa), las infestaciones pulmonares por parásitos (zonas rurales de países en desarrollo) o la tuberculosis pueden ser causas comunes de tos crónica o sibilancias. Trastornos raros en la infancia que pueden simular el asma son la bronquitis obliterante, las enfermedades pulmonares intersticiales, las discinesias ciliares primarias, las inmunodeficiencias humorales, las micosis broncopulmonares alérgicas, la insuficiencia cardíaca congestiva, las lesiones de tipo masa dentro de la laringe, la tráquea o los bronquios, o que los comprimen, y la tos y las sibilancias como efecto adverso de los medicamentos. *Las enfermedades pulmonares crónicas producen acropaquias, aunque son muy inusuales en el asma infantil.*

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de función pulmonar pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de asma y determinar la gravedad de la enfermedad.

Pruebas de función pulmonar

Las medidas del flujo espiratorio forzado son útiles para diagnosticar y vigilar el asma y para evaluar la eficacia del tratamiento. Las pruebas de la función pulmonar son particularmente útiles en niños con asma que perciben mal la obstrucción al flujo aéreo o cuando no aparecen los signos físicos de alarma hasta que la obstrucción es grave.

Muchas directrices sobre el asma favorecen las medidas espirométricas del flujo aéreo y los volúmenes pulmonares durante las maniobras de espiración forzada como modelos de evaluación del asma. La **espirometría** es una medida objetiva útil de la limitación del flujo aéreo (fig. 144-2). La espirometría es una herramienta de evaluación esencial en los niños con riesgo de sufrir exacerbaciones de asma y en aquellos que perciben mal los síntomas del asma. Es necesario personal entrenado para realizar e interpretar los resultados de las pruebas espirométricas. Las medidas espirométricas válidas dependen de la capacidad de un paciente de realizar de forma adecuada una maniobra de espiración forzada, completa y reproducible, habitualmente factible en niños >6 años (con algunas excepciones más jóvenes). Los esfuerzos espirométricos reproducibles son un indicador de la validez de la prueba; por ejemplo, el **VEMS** (volumen espiratorio máximo en un segundo) debe ser reproducible y no variar más de un 5% en tres medidas, y elegir el esfuerzo con el VEMS *más alto* de los tres. Este uso estándar del mayor de 3 esfuerzos reproducibles es indicativo de la dependencia del esfuerzo de las pruebas espirométricas fiables.

En el asma el bloqueo de la vía respiratoria reduce el flujo de aire con la espiración forzada (v. fig. 144-2). Como los pacientes asmáticos suelen tener hiperinsuflación pulmonar, el VEMS puede simplemente ajustarse al volumen pulmonar espiratorio completo, la capacidad vital forzada (CVF), mediante el cociente VEMS/CVF. Un cociente VEMS/CVF <0,80 suele indicar una obstrucción significativa al flujo de aire (tabla 144-7). Se han determinado valores normales del VEMS en los niños que se basan en la altura, el género y la etnia. El VEMS anormalmente bajo en forma de porcentaje de las normas predichas es 1 de los 6 criterios usados para determinar la gravedad y el control del asma en las guías sobre el tratamiento del asma patrocinadas por los National Institutes of Health (NIH) estadounidenses y la Global Initiative for Asthma (GINA).

Tabla 144-7 Anomalías de la función pulmonar en el asma

Espirometría (en clínica):
• Limitación del flujo de aire:
• VEMS bajo (respecto al porcentaje de las normas predichas)
• Relación VEMS:CVF <0,8
Respuesta al broncodilatador (a β-agonista inhalado):
• Mejora del VEMS ≥12% y ≥200 ml*
Provocación con ejercicio:
• Empeoramiento del VEMS ≥15%*
Vigilancia diaria del flujo máximo diario o del VEMS: variación día a día o de mañana a tarde ≥20%*

*CVF, capacidad vital forzada, VEMS, volumen espiratorio máximo en un segundo.

booksmedicos.org

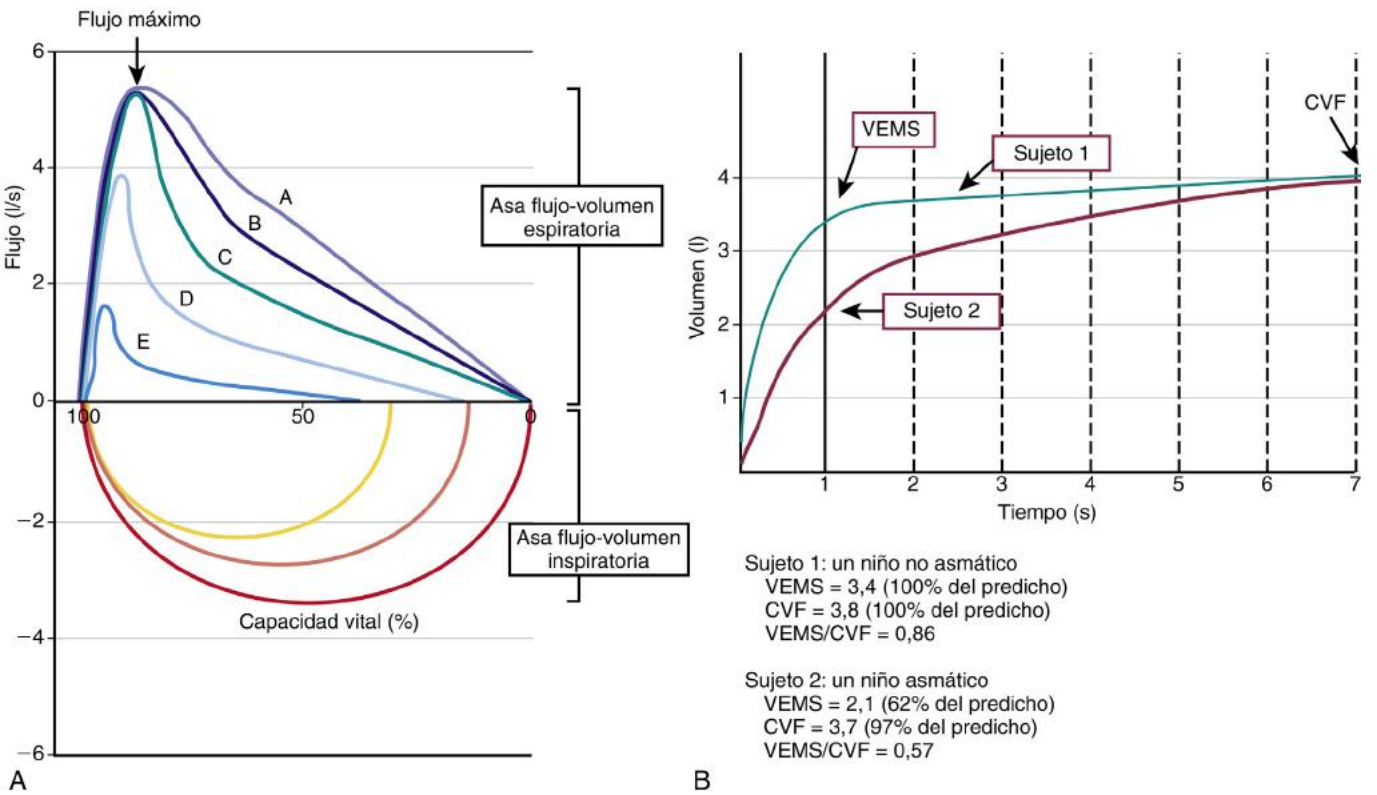

Figura 144-2 Espirometría. **A,** Asas de flujo-volumen espirométricas. A es el asa flujo-volumen espiratoria de una persona que no es asmática, sin limitación al flujo de aire. B a E son asas flujo-volumen espiratorias en pacientes asmáticos con grados crecientes de limitación al flujo de aire (B es leve; E es grave). Obsérvese el aspecto «excavado» o cóncavo del asa flujo-volumen espiratoria asmática; al aumentar la obstrucción hay mayor «excavación». **B,** Curvas flujo-volumen espirométricas. El sujeto 1 es una persona no asmática; el sujeto 2 es un paciente asmático. Obsérvese cómo se obtienen el VEMS y la CVF. El VEMS es el volumen de aire expulsado en el primer segundo de un esfuerzo espiratorio forzado. La CVF es el volumen total de aire expulsado durante un esfuerzo espiratorio forzado, o capacidad vital forzada. Obsérvese que el VEMS y la relación VEMS/CVF del sujeto 2 son menores que los del sujeto 1, lo que demuestra una limitación al flujo de aire. Además, la CVF del sujeto 2 es muy cercana a la esperada.

Pero estas medidas aisladas del flujo aéreo no son diagnósticas del asma, porque otros muchos trastornos pueden reducir el flujo aéreo. La respuesta broncodilatadora a un β-agonista (p. ej., el salbutamol) es mayor en los pacientes asmáticos que en las personas no asmáticas; una mejora del VEMS ≥12% o >200 ml es compatible con asma. Las pruebas de provocación bronquial pueden ser útiles para diagnosticar el asma y optimizar su tratamiento. Las vías respiratorias del asmático son hiperreactivas y por ello más sensibles a la metacolina y el manitol inhalado y al aire frío o seco. El grado de HRB a estas exposiciones se correlaciona hasta cierto punto con la gravedad del asma y la inflamación de las vías respiratorias. Aunque las provocaciones bronquiales se dosifican y vigilan atentamente en el marco de la investigación, su uso raramente es práctico en el marco del ejercicio general. Las provocaciones con ejercicio (ejercicio aeróbico o «carrera» durante 6-8 minutos) pueden ayudar a identificar a los niños con broncoespasmo inducido por el ejercicio. Aunque la respuesta del flujo aéreo de las personas que no tienen asma al ejercicio es aumentar los volúmenes pulmonares funcionales y mejorar el VEMS ligeramente (5-10%), el ejercicio provoca a menudo una obstrucción al flujo aéreo en las personas con asma tratada. Según esto, en los pacientes asmáticos el VEMS suele reducirse durante o después del ejercicio >15% (v. tabla 144-7). El inicio del broncoespasmo inducido por el ejercicio suele ocurrir en los 15 minutos que siguen a la provocación con ejercicio intenso y puede resolverse espontáneamente en 30-60 minutos. Los estudios con provocaciones con ejercicio en niños en edad escolar suelen identificar un 5-10% más de broncoespasmos inducidos por el ejercicio y asmas no reconocidos antes. Existen dos inconvenientes respecto a la provocación con ejercicio: primero, las provocaciones en cinta sin fin en la clínica no son completamente fiables y pueden pasar por alto un asma por ejercicio que puede demostrarse jugando al aire libre, y segundo, las provocaciones con ejercicio pueden inducir exacerbaciones graves del asma en pacientes de riesgo alto. Es necesaria una selección cuidadosa del paciente para las provocaciones con ejercicio y estar preparados para exacerbaciones graves del asma.

Se ha considerado que la medida del **óxido nítrico espirado** (FE_{NO}), un marcador de la inflamación de la vía respiratoria en el asma asociada a la alergia, podría posiblemente ayudar a ajustar el tratamiento antiinflamatorio y confirmar el diagnóstico de asma.

Los dispositivos de **medida del flujo espiratorio máximo (FEM)** constituyen herramientas domiciliarias sencillas y baratas para medir el flujo aéreo, y pueden ser útiles en diversas circunstancias (fig. 144-3). De forma similar a la espirometría en la clínica, a los «malos perceptores» del asma les puede beneficiar la medida domiciliaria del FEM con el fin de evaluar su flujo aéreo como un indicador del control del asma o sus problemas. La capacidad de los medidores de FEM de detectar la obstrucción al flujo aéreo varía; generalmente son menos sensibles y fiables que la espirometría para detectar la obstrucción a flujo aéreo, de modo que en algunos pacientes los valores del FEM declinan sólo cuando la obstrucción es intensa. Por tanto, la medida del FEM debe comenzarse midiendo los FEM matutinos y vespertinos (el mejor de 3 intentos) durante varias semanas para que los pacientes practiquen la técnica, determinar la variación diurna y la «mejor medida personal» y correlacionar los valores del FEM con los síntomas (e idealmente la espirometría). La variación diurna del FEM >20% es compatible con el asma (v. fig. 144-3 y tabla 144-7).

Radiología

Las observaciones de las radiografías de tórax (proyecciones posteroanterior y lateral) en los niños con asma son a menudo normales, aparte de los signos sutiles e inespecíficos como la hiperinsuflación (p. ej., aplanamiento de los diafragmas) y el engrosamiento peribronquial (fig. 144-4). Las radiografías de tórax pueden ayudar a identificar anomalías que son características de los simuladores del asma (aspiración, neumonitis,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

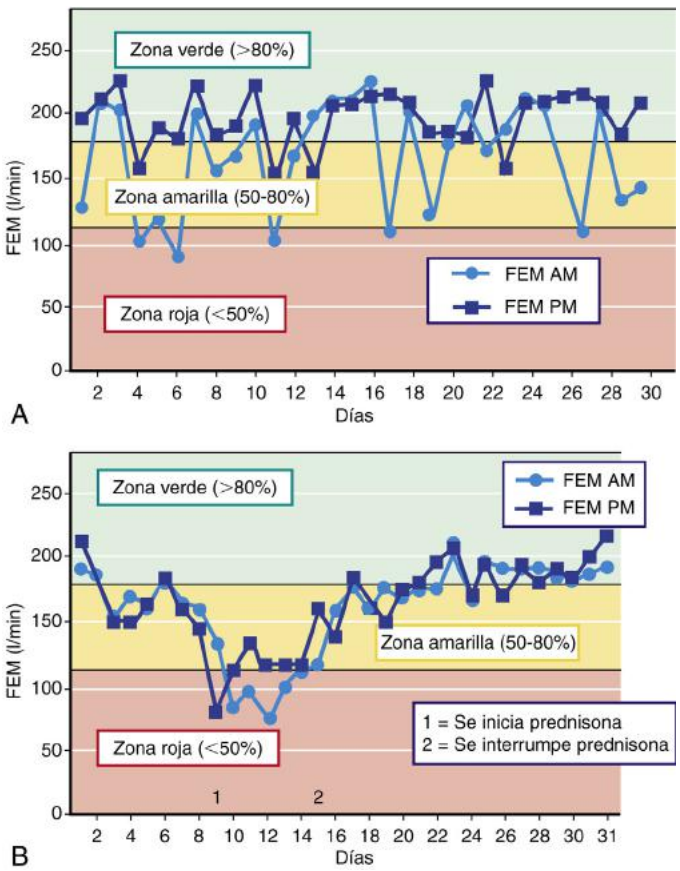

Figura 144-3 Un ejemplo del papel de la vigilancia del flujo máximo en el asma infantil. **A,** FEM realizados y registrados dos veces al día, por la mañana (AM) y por la tarde (PM), a lo largo de 1 mes en un niño asmático. El «mejor valor personal» de FEM del niño es de 220 l/minuto; por tanto, la zona verde (>80-100% del mejor) es de 175-220 l/minuto; la zona amarilla (50-80%) es de 110-175 l/minuto, y la zona roja (<50%) es <110 l/minuto. Obsérvese que los FEM PM de este niño están casi siempre en la zona verde, mientras que los FEM AM suelen estar en las zonas amarilla o roja. Este patrón ilustra la típica variación diurna AM-PM del asma mal controlada. **B,** FEM tomados dos veces al día, por la mañana (AM) y por la tarde (PM), a lo largo de 1 mes en un niño enfermo que presentó una exacerbación asmática provocada por una infección respiratoria vírica. Obsérvese que los valores de FEM del niño estaban al principio en la zona verde. Una infección respiratoria vírica empeoró el asma, con una reducción del FEM hacia la zona amarilla que continuó empeorando hasta que el FEM llegó a la zona roja. En este punto se administró un ciclo de 4 días de prednisona, seguido de una mejora del FEM, que vuelve a la zona verde.

campos pulmonares hiperlúcidos en la bronquiolitis obliterante) y de las complicaciones de las exacerbaciones del asma (atelectasias, neumomediastino, neumotórax). Algunas anomalías pulmonares pueden apreciarse mejor con la TC torácica de sección fina y resolución alta. Las bronquiectasias son a menudo difíciles de apreciar en la radiografía de tórax, pero se ven claramente en la TC y señalan a un simulador del asma como la fibrosis quística, las micosis broncopulmonares alérgicas (aspergilosis), las discinesias ciliares o las inmunodeficiencias.

Otras pruebas, como las de alergia para evaluar la sensibilización a aeroalérgenos, ayudan al tratamiento y pronóstico del asma. En un estudio estadounidense exhaustivo de niños asmáticos de 5-12 años (Childhood Asthma Management Program [CAMP]), el 88% de los sujetos tenía sensibilización a aeroalérgenos mediante la prueba intraepidérmica.

TRATAMIENTO

El *National Asthma Education and Prevention Program's Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2007* patrocinado por los NIH está disponible en Internet (http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines/full-report.) De forma análoga, las guías de la *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, GINA 2012, están disponibles en Internet (www.ginaasthma.org). Se especifican los componentes clave del tratamiento óptimo del asma (fig. 144-5). El **tratamiento** del asma debe tener los siguientes componentes: 1) evaluación y monitorización de la actividad de la enfermedad, 2) educación con el fin de reforzar el conocimiento y habilidades de la familia del paciente para administrarse el tratamiento, 3) identificación y tratamiento de los factores precipitantes y de los trastornos asociados que empeoran el asma y 4) selección adecuada de los medicamentos para cubrir las necesidades del paciente. El objetivo a largo plazo del tratamiento del asma es conseguir un control óptimo de ésta.

Componente 1: evaluación y vigilancia periódicas

La evaluación y vigilancia periódicas se basan en los conceptos de la gravedad del asma, su control y la respuesta al tratamiento. La **gravedad del asma** es la intensidad intrínseca de la enfermedad, y la evaluación suele ser más precisa en los pacientes que no reciben tratamiento controlador. Por ello, la evaluación de la gravedad del asma dirige el primer escalón terapéutico. Las dos categorías generales son el asma **intermitente** y el asma **persistente,** y esta última se subdivide en **leve, moderada** y **grave.** Por el contrario, el **control del asma** se refiere al grado en el que se minimizan los síntomas, el deterioro funcional continuo y el riesgo de episodios adversos, y en el que se cumplen los objetivos terapéuticos. En los niños que reciben tratamiento controlador es importante evaluar el control del asma para ajustar el tratamiento y se divide en tres escalones: bien controlada, no bien controlada y muy poco controlada. La **respuesta al tratamiento** es la facilidad o dificultad con la que se consigue controlar el asma con el tratamiento.

La clasificación de la gravedad y el control del asma se basa en los dominios del **deterioro** y del **riesgo.** Estos dominios pueden no correlacionarse entre sí y responder de modo diferente al tratamiento. En algunos niños con asma el deterioro día a día está bien controlado, pero sigue habiendo riesgo de exacerbación grave. Las directrices de los NIH tienen criterios distintos para la evaluación de la gravedad (tabla 144-8) y el control (tabla 144-9) en tres grupos de edad infantiles (0-4 años, 5-11 años y ≥12 años). El escalón de gravedad o control del asma se basa en el deterioro o categoría de riesgo más acentuados. Al evaluar la gravedad del asma, el **deterioro** consiste en una evaluación de la frecuencia reciente de los síntomas del paciente (diurnos y nocturnos con diferencias sutiles en los puntos de corte numéricos entre los tres grupos de edad), el uso de ABAC para el alivio rápido, la capacidad de participar en actividades normales o deseadas y la reducción del flujo aéreo, lo que se evalúa con la espirometría en los niños de 5 años y mayores. El **riesgo** se refiere a la probabilidad de sufrir exacerbaciones asmáticas graves. Hay que señalar que, sin síntomas frecuentes, debe considerarse el asma persistente, y por tanto debe iniciarse el tratamiento controlador a largo plazo en los lactantes o los niños que tienen factores de riesgo de asma (v. antes), si ha habido 4 o más episodios de sibilancias en el último año que duraran más de 1 día y afectaran al sueño, o 2 o más exacerbaciones en 6 meses que precisaran corticoides sistémicos.

El tratamiento del asma puede optimizarse mediante visitas clínicas periódicas cada 2-6 semanas hasta que se consiga controlarla bien. En los niños que ya reciben tratamiento farmacológico controlado el tratamiento se ajusta al grado de nivel del niño. Las directrices de los NIH proporcionan tablas para evaluar el control del asma en los 3 grupos de edad (v. tabla 144-9). La evaluación del control del asma, como la evaluación de la gravedad, abarca una valoración de la frecuencia de los síntomas del paciente (diarios y nocturnos), la necesidad de ABAC para el alivio rápido, la capacidad de participar en las actividades normales o deseadas y, en los niños mayores, las medidas del flujo aéreo. También se aconseja, con respecto a la evaluación del riesgo y junto a la gravedad y frecuencia de las exacerbaciones que requieren corticoides sistémicos, seguir el crecimiento pulmonar en los niños mayores y vigilar la aparición de efectos adversos farmacológicos. Como ya se ha mencionado, el grado de deterioro y el riesgo se usan para determinar el grado de control del asma del paciente como bien controlada, no bien controlada o muy poco controlada. Los niños con *asma bien controlada* tienen síntomas diarios ≤2 días/semana y necesidad de broncodilatador de rescate ≤2 días/semana; un VEMS >80% del predicho (y un cociente VEMS/CVF

booksmedicos.org

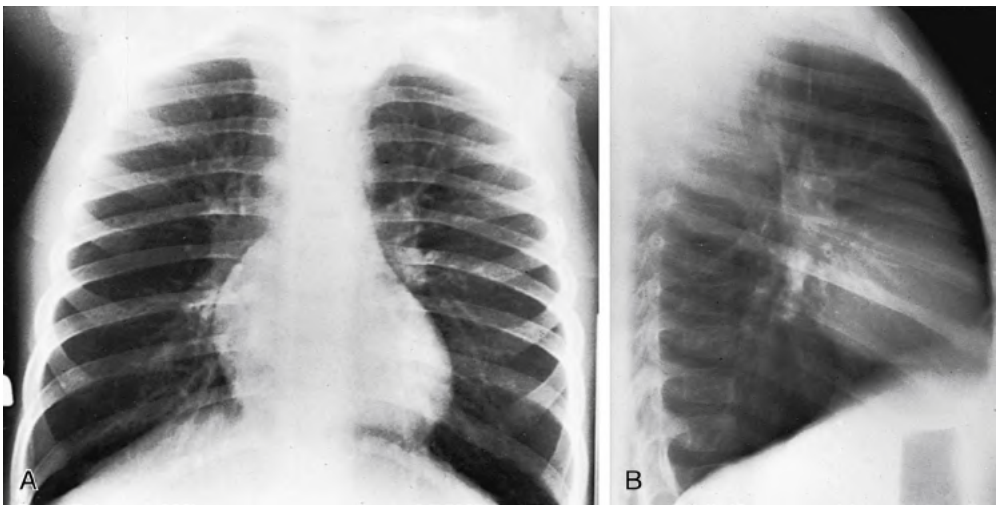

Figura 144-4 Un niño de 4 años con asma. Las radiografías frontal **(A)** y lateral **(B)** muestran hiperinsuflación pulmonar y mínimo engrosamiento peribronquial. No se observa ninguna complicación asmática.

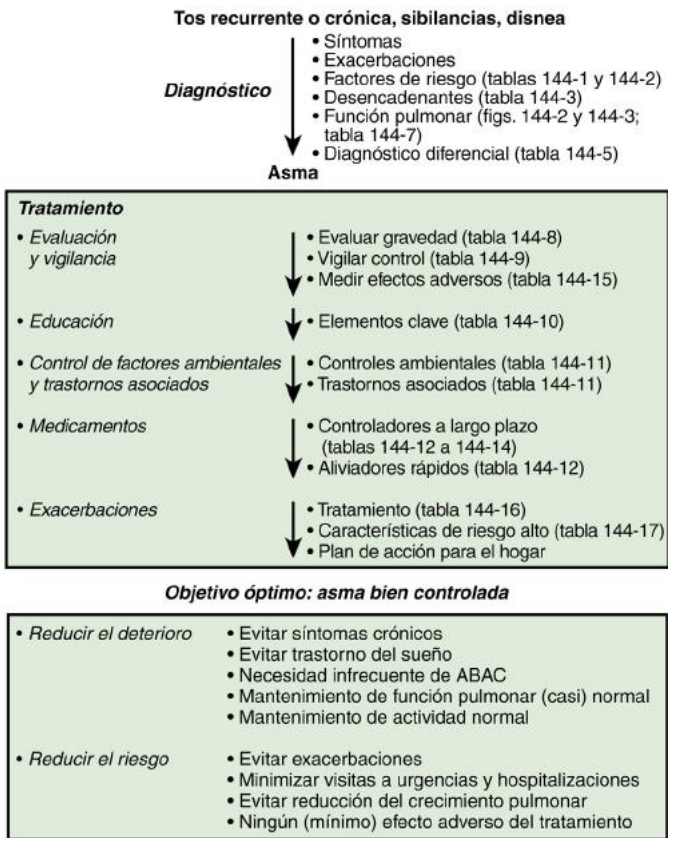

Figura 144-5 Los elementos clave para el tratamiento óptimo del asma. ABAC, agonistas β-adrenérgicos de acción corta.

>80% en niños de 5-11 años); sin interferencia con la actividad normal y <2 exacerbaciones en el último año. Los criterios de deterioro varían ligeramente dependiendo del grupo de edad: hay diferentes umbrales en la frecuencia de los despertares nocturnos, la adición del criterio del cociente VEMS/CVF en los niños de 5-11 años y la adición de cuestionarios validados del deterioro (p. ej., Asthma Control Test [ACT] en ≥12 años, Childhood ACT para 4-11 años). En los niños cuyo estado no cumpla todos los criterios que definen el asma bien controlada se considera un asma que no está bien controlada o muy poco controlada, lo que se determina por un solo criterio con la peor puntuación.

Se recomiendan 2-4 revisiones del asma al año para reevaluar y mantener un buen control de ésta. Las pruebas de función pulmonar (espirometría) se recomiendan al menos una vez al año y más a menudo si el asma se percibe mal, no se controla adecuadamente o la función pulmonar es demasiado baja. La vigilancia del FEM en casa puede ser útil para evaluar a los niños asmáticos con una mala percepción de los síntomas, otras causas de tos crónica además del asma, asma de moderada a grave o antecedente de exacerbaciones graves del asma. La vigilancia del FEM es factible en niños de tan sólo 4 años que son capaces de dominar esta maniobra. El uso de un **sistema de zonas de semáforo** adaptado a los «mejores valores» de FEM del niño puede optimizar la eficacia y el interés (v. fig. 144-3): la zona verde (80-100% del mejor valor personal) indica buen control; la zona amarilla (50-80%) indica control por debajo del óptimo y exige una mayor conciencia y tratamiento; la zona roja (<50%) indica mal control y mayor probabilidad de una exacerbación, lo que requiere una intervención inmediata. En realidad, estos intervalos se aproximan y puede ser necesario ajustarlos en muchos niños asmáticos elevando los intervalos que indican un control inadecuado (en la zona amarilla, 70-90%). La medida diaria única del FEM es preferible por la mañana, cuando los flujos máximos suelen ser menores.

Componente 2: educación del paciente

Se cree que los elementos educativos específicos de la asistencia clínica de los niños con asma determinan una diferencia importante en el tratamiento domiciliario y en el cumplimiento por parte de las familias de un plan óptimo de asistencia, lo que influye finalmente en los resultados (tabla 144-10). Todas las visitas constituyen una oportunidad importante de educar al niño y a la familia, lo que permite que se conviertan en socios informados en el tratamiento del asma, porque el tratamiento óptimo depende de sus evaluaciones diarias y de la puesta en marcha de cualquier plan terapéutico. La comunicación eficaz tiene en cuenta factores socioculturales y étnicos de los niños y de sus familias, proporciona un foro abierto para plantear y abordar las preocupaciones en torno al asma y su tratamiento y abarca a pacientes y familias como participantes activos en el desarrollo de objetivos terapéuticos y la selección de los medicamentos. Deben reforzarse periódicamente las habilidades terapéuticas del propio paciente (p. ej., técnica de inhalación).

Durante las visitas iniciales por asma, un conocimiento básico de la patogenia de ésta (inflamación crónica y HRB como base de una presentación clínica intermitente) puede ayudar a los niños enfermos y a sus padres a comprender la importancia de las recomendaciones dirigidas a reducir la inflamación en la vía respiratoria para conseguir y mantener un buen control del asma. Es útil especificar las expectativas de un buen control del asma resultado de un tratamiento óptimo (v. fig. 144-5). Abordar las preocupaciones sobre los posibles efectos de los principios farmacológicos para esta enfermedad, especialmente sus

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 144-8 Evaluación de la gravedad del asma e inicio del tratamiento en los pacientes que no tomen en la actualidad medicamentos controladores a largo plazo*

	CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL ASMA			
		PERSISTENTE		
	Intermitente	Leve	Moderada	Grave
COMPONENTES DE LA GRAVEDAD				
Deterioro				
Síntomas diurnos	≤2 días/semana	>2 días/semana pero no diarios	Diarios	A lo largo de todo el día
Despertares nocturnos:				
Edad 0-4 años	0	1-2 × /mes	3-4 × /mes	>1 × /semana
Edad ≥5 años	≤2 × /mes	3-4 × /mes	>1 × /semana pero no nocturnos	A menudo 7 × /semana
β_2-Agonista de acción corta para los síntomas (no para prevención de broncoespasmo inducido por ejercicio)	≤2 días/semana	>2 días/semana pero no diario, y no más de 1× cualquier día	Diario	Varias veces al día
Interferencia con actividad normal	Ninguna	Limitación leve	Alguna limitación	Limitación extrema
Función pulmonar:				
% de VEMS predicho, edad ≥5 años	VEMS normal entre exacerbaciones >80% del predicho	≥80% del predicho	60-80% del predicho	<60% del predicho
Cociente VEMS/CVF†:				
Edad 5-11 años	>85%	>80%	75-80%	<75%
Edad ≥12 años	Normal	Normal	5% reducido	>5% reducido
Riesgo				
Exacerbaciones que precisan corticoides sistémicos:				
Edad 0-4 años	0-1/año (v. notas)	≥2 exacerbaciones en 6 meses que requieren corticoides sistémicos *o* ≥4 episodios de sibilancias/año de >1 día *y* factores de riesgo de asma persistente		
Edad ≥5 años	0-1/año (v. notas)	≥2/año (v. notas)	≥2/año (v. notas)	≥2/año (v. notas)
Considerar la gravedad y el intervalo desde las últimas exacerbaciones				
La frecuencia y la gravedad pueden fluctuar con el tiempo en los pacientes de cualquier categoría de gravedad				
El riesgo anual relativo de exacerbaciones puede relacionarse con el VEMS				
PASO RECOMENDADO PARA EL TRATAMIENTO INICIAL				
Todas las edades	Paso 1	Paso 2		
Edad 0-4 años			Paso 3	Paso 3
Edad 5-11 años			Paso 3, opción de dosis media de CI	Paso 3, opción de dosis media de CI *o* Paso 4
Edad ≥12 años			Considerar un ciclo corto de corticoides sistémicos	Considerar un ciclo corto de corticoides sistémicos
	En 2-6 semanas evaluar el grado de control del asma conseguido y ajustar en función de ello el tratamiento. Si no se ha observado un beneficio claro en 4-6 semanas considerar ajustar el tratamiento o diagnósticos alternativos			

*Notas:
- El abordaje escalonado pretende ayudar, no reemplazar, a la toma de decisiones clínicas necesaria para satisfacer las necesidades individuales del paciente.
- El nivel de gravedad se determina mediante el deterioro y el riesgo. Evaluar el dominio deterioro a través del recuerdo del paciente o cuidados de lo ocurrido las 2-4 semanas previas. La evaluación de los síntomas durante períodos largos debe reflejar una evaluación global, como la pregunta sobre si el asma del paciente ha mejorado o empeorado desde la última visita. Asignar la gravedad a la categoría de mayor gravedad en la que aparezca alguna de las características.
- En la actualidad no hay datos adecuados que relacionen las frecuencias de exacerbaciones con los diferentes niveles de gravedad del asma. Para el tratamiento, los pacientes que tengan ≥2 exacerbaciones que precisen corticoides sistémicos orales en los últimos 6 meses, o ≥4 episodios de sibilancias en el último año, y que tengan factores de riesgo de asma persistente deben considerarse igual que los pacientes con asma persistente, incluso sin los niveles de deterioro compatibles con el asma persistente.

†VEMS/CVF normal: 8-19 años, 85%; 20-39 años, 80%.

CI, corticoides inhalados; CVF, capacidad vital forzada; VEMS, volumen espiratorio máximo en un segundo

Adaptada del National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, J Allergy Clin Immunol *120(Suppl):S94-S138, 2007.*

riesgos respecto a sus beneficios, es esencial para conseguir un cumplimiento prolongado de la farmacoterapia del asma y de las medidas de control ambiental.

A los niños afectados y sus familias, en particular los pacientes con asma persistente moderada o grave o mal controlada y los pacientes que tienen exacerbaciones graves, les resulta beneficioso un plan terapéutico escrito del asma. Este plan tiene 2 componentes principales: 1) un plan terapéutico «habitual» diario que describa el uso periódico de los medicamentos para el asma y otras medidas para mantenerla controlada y 2) un plan de acción para tratar el empeoramiento del asma que describa los indicadores de las exacerbaciones inminentes e identifique qué medicamentos tomar y cuándo y cómo contactar con el médico habitual u obtener asistencia médica urgente.

Se recomiendan las visitas de seguimiento periódicas para ayudar a mantener un control óptimo del asma. Además de determinar el grado de control de la enfermedad y revisar los planes terapéuticos diarios y de las exacerbaciones, las visitas de seguimiento son importantes como oportunidades educativas para alentar la comunicación abierta de aspectos preocupantes respecto a las recomendaciones terapéuticas del asma (p. ej., la administración diaria de medicamentos controladores). Es importante reevaluar la comprensión por parte del paciente y sus padres del papel de los diferentes medicamentos en el tratamiento y

booksmedicos.org

Tabla 144-9 Evaluación del control del asma y ajuste del tratamiento en niños*

	CLASIFICACIÓN DEL CONTROL DEL ASMA		
	Bien controlada	**No bien controlada**	**Muy poco controlada**
COMPONENTES DEL CONTROL			
Deterioro			
Síntomas	≤2 días/semana pero no más de una vez al día	>2 días/semana o múltiples veces ≤2 días/semana	A lo largo de todo el día
Despertares nocturnos:			
Edad 0-4 años	≤1 × /mes	>1 × /mes	>1 × /semana
Edad 5-11 años	≤1 × /mes	≥2 × /mes	≥2 × /semana
Edad ≥12 años	≤2 × /mes	1-3 × /semana	≥4 × /semana
β_2-Agonistas de acción corta para los síntomas (no para prevención de broncoespasmo inducido por ejercicio)	≤2 días/semana	>2 días/semana	Varias veces al día
Interferencia con actividad normal	Ninguna	Alguna limitación	Muy limitado
Función pulmonar:			
Edad 5-11 años:			
VEMS (% predicho o flujo máximo)	>80% predicho o mejor personal	60-80% predicho o mejor personal	<60% predicho o mejor personal
VEMS/CVF:	>80%	75-80%	<75%
Edad ≥12 años:			
VEMS (% predicho o flujo máximo)	>80% predicho o mejor personal	60-80% predicho o mejor personal	<60% predicho o mejor personal
Cuestionarios validados†:			
Edad ≥ 12 años:			
ATAQ	0	1-2	3-4
ACQ	≤0,75	≤1,5	NA
ACT	≥220	16-19	≤15
Riesgo			
Exacerbaciones que precisan corticoides sistémicos:			
Edad 0-4 años	0-1/año	2-3/año	>3/año
Edad ≥5 años	0-1/año	≥2/año (v. notas)	
Considerar la gravedad y el intervalo desde la última exacerbación			
Efectos adversos relacionados con el tratamiento	Los efectos adversos de los medicamentos pueden variar de intensidad desde ninguno a muy problemáticos y preocupantes. El grado de intensidad no se correlaciona con niveles específicos de control, pero debe considerarse en la evaluación global del riesgo		
Reducción del crecimiento pulmonar o pérdida progresiva de la función pulmonar	La evaluación exige un seguimiento prolongado		
ACCIÓN RECOMENDADA PARA EL TRATAMIENTO			
	Mantener el paso actual Seguimiento periódico cada 1-6 meses para mantener el control Considerar bajar de paso si está controlado al menos 3 meses	Subir de paso‡ (1 paso) y reevaluar en 2-6 semanas Si no hay un claro beneficio en 4-6 semanas, considerar diagnósticos alternativos o ajustar el tratamiento En caso de efectos adversos, considerar opciones alternativas	Considerar ciclo corto de corticoides orales Subir de paso§ (1-2 pasos) y reevaluar en 2 semanas Si no hay un beneficio claro en 4-6 semanas, considerar diagnósticos alternativos o ajustar el tratamiento En caso de efectos adversos, considerar opciones alternativas

*Notas:
- El abordaje escalonado pretende ayudar, no reemplazar, a la toma de decisiones clínicas necesaria para satisfacer las necesidades individuales del paciente.
- El nivel de gravedad se determina mediante el deterioro y el riesgo. Evaluar el dominio deterioro a través del recuerdo del paciente o cuidados de lo ocurrido las 2-4 semanas previas. La evaluación de los síntomas durante períodos largos debe reflejar una evaluación global, como la pregunta sobre si el asma del paciente ha mejorado o empeorado desde la última visita.
- En la actualidad no disponemos de datos adecuados correspondientes a las frecuencias de exacerbaciones con diferentes grados de control del asma. Las exacerbaciones más frecuentes e intensas (p. ej., que exigen asistencia urgente no programada, hospitalización o ingreso en la unidad de cuidados intensivos) indican en general un mal control de la enfermedad. En lo concerniente al tratamiento, los pacientes con ≥2 exacerbaciones que precisaran corticoides sistémicos orales en el último año pueden considerarse del mismo modo que los pacientes con un asma que no está bien controlada, incluso sin grados de deterioro compatibles con un asma que no se considera bien controlada.

†Cuestionarios validados para el dominio deterioro (los cuestionarios no evalúan la función pulmonar ni el dominio riesgo), y la definición de diferencia importante mínima (DIM) de cada uno es:
- ATAQ, Asthma Therapy Assessment Questionnaire; DIM = 1.
- ACQ, Asthma Control Questionnaire; DIM = 0,5.
- ACT, Asthma Control Test; la DIM no se ha determinado.

‡Los valores de ACQ de 0,76-1,40 no se relacionan con un asma bien controlada.

§Antes de subir el tratamiento un paso: 1) revisar el cumplimiento, la técnica de inhalación y el control ambiental; 2) si se usaron opciones terapéuticas alternativas en un paso, suspenderlas y usar el tratamiento preferido para ese paso.

CVF, capacidad vital forzada; VEMS, volumen espiratorio máximo en un segundo.

Adaptada del National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, J Allergy Clin Immunol *120(Suppl):S94-S138, 2007.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 144-10 Elementos clave de las visitas clínicas productivas en el asma

Especificar los objetivos del tratamiento del asma
Explicar los hechos básicos respecto al asma:
- Contrastar vías respiratorias normales con las del asmático
- Ligar la inflamación de las vías respiratorias, la «contractilidad» y la broncoconstricción
- Medicamentos de control a largo plazo y de alivio rápido
- Abordar las preocupaciones sobre posibles efectos adversos de la farmacoterapia del asma

Educar, demostrar y hacer que el paciente muestre la técnica adecuada de:
- Uso de medicamentos inhalados (del espaciador con inhalador con válvula dosificadora)
- Determinaciones del flujo máximo

Investigar y tratar los factores que contribuyan a la gravedad del asma:
- Exposiciones ambientales
- Trastornos asociados

Crear plan terapéutico del asma en dos partes por escrito:
- Tratamiento diario
- Plan de acción para las exacerbaciones del asma

Visitas de seguimiento periódicas:
- Dos veces al año (más a menudo si no está bien controlada)
- Vigilar la función pulmonar una vez al año

Tabla 144-11 Control de factores que contribuyen a la gravedad del asma

ELIMINACIÓN O REDUCCIÓN DE EXPOSICIONES AMBIENTALES:

Eliminación o reducción de humo de tabaco ambiental en casa y automóviles

Eliminación o reducción de exposición a alérgenos en pacientes asmáticos sensibilizados:
- Epitelios de animales: mascotas (gatos, perros, roedores, pájaros)
- Plagas (ratones, ratas)
- Ácaros del polvo
- Cucarachas
- Hongos

Otros irritantes de la vía respiratoria:
- Humo de quemar madera o carbón
- Olores químicos penetrantes y perfumes (p. ej., limpiadores del hogar)
- Polvos

TRATAMIENTO DE TRASTORNOS ASOCIADOS:
- Rinitis
- Sinusitis
- Reflujo gastroesofágico

control del asma, y su técnica en el uso de los medicamentos inhalados, y puede ayudar a guiar la educación con el fin de mejorar el cumplimiento de un plan terapéutico que podría no haberse realizado de la forma adecuada u oportuna.

CUMPLIMIENTO

El asma es un trastorno crónico que suele tratarse mejor con medicamentos de administración diaria. No obstante, los síntomas van y vienen, las exacerbaciones graves son infrecuentes y cuando el asma es asintomática la tendencia natural es reducir o suspender los tratamientos controladores diarios. Como tal, el cumplimiento de un régimen controlador diario suele ser subóptimo; los corticoides inhalados (CI) se infrautilizan en el 60% de las ocasiones. En un estudio, los niños que precisaron un ciclo de corticoides orales por una exacerbación asmática habían usado sus CI controladores diarios un 15% de las veces. Las ideas equivocadas sobre el tiempo de inicio, la eficacia y la seguridad de los medicamentos controladores subyacen al mal cumplimiento, y pueden abordarse preguntando sobre los aspectos preocupantes en todas las visitas.

Componente 3: control de los factores que contribuyen a la gravedad del asma

Los factores controlables que pueden empeorar el asma pueden agruparse en general en 1) exposiciones ambientales y 2) trastornos asociados (tabla 144-11).

Eliminación y reducción de exposiciones ambientales problemáticas

La mayoría de los niños con asma tiene un componente alérgico de su enfermedad; deben investigarse y minimizarse las exposiciones a los alérgenos en los pacientes asmáticos sensibilizados. La anamnesis debe abordar posibles desencadenantes alergénicos (v. antes), pero a menudo los pacientes tienen síntomas crónicos y no pueden identificar posibles desencadenantes. Por tanto, deben considerarse las pruebas alérgicas en al menos aquéllos con asma persistente. En los pacientes asmáticos sensibilizados que son alérgicos a alérgenos perennes en sus casas eliminarlos o reducirlos puede disminuir los síntomas del asma, la necesidad de medicamentos, la HRB, las exacerbaciones graves y la persistencia de la enfermedad. Las exposiciones a alérgenos perennes frecuentes lo son a animales con pelo o plumas como las mascotas (gatos, perros, roedores, pájaros) o las plagas (ratones, ratas) y alérgenos de interior ocultos como los ácaros del polvo, las cucarachas y los hongos. Aunque algunos niños sensibilizados pueden comunicar un aumento de los síntomas de asma al exponerse a la fuente de alérgenos, la mejora provocada por la evitación de éstos podría no aparecer sin un período mantenido de días a semanas alejado del alérgeno causal. El tabaco, el humo de madera y carbón, el polvo, los olores penetrantes y los contaminantes atmosféricos nocivos pueden agravar el asma. Estos irritantes de las vías respiratorias deben reducirse o eliminarse de las casas y automóviles usados por los niños afectados. Las aulas escolares y las guarderías también son lugares de exposiciones ambientales que empeoran el asma. La eliminación o minimización de estas exposiciones (p. ej., mascotas con pelo o plumas en las aulas de niños sensibilizados con asma) puede reducir los síntomas, la gravedad de la enfermedad y la cantidad de medicamentos necesarios para conseguir un buen control del asma. La vacuna anual de la gripe se continúa recomendando en todos los niños con asma, aunque la gripe no es responsable de la gran mayoría de las exacerbaciones del asma inducidas por virus que experimentan los niños.

La enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico, antes llamada asma inducida por ácido acetilsalicílico, se asocia también a la rinitis eosinofílica crónica y a la poliposis nasal. Se cree que la inhibición de la ciclooxigenasa con ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (incluidos los inhibidores de la ciclooxigenasa [COX] 2) es el principal mecanismo que conduce a las exacerbaciones de la enfermedad, predominantemente en pacientes con asma persistente moderada a grave. El paracetamol, un inhibidor débil de la COX-1, es seguro en dosis bajas, pero puede producir síntomas con dosis altas. La incidencia está entre el 5% y el 10% de adolescentes con asma; es infrecuente en niños <10 años. Tras la ingestión del fármaco los síntomas pueden aparecer entre 30 y 120 minutos y son la rinorrea profusa, la congestión nasal y el lagrimeo, acompañados de broncoespasmo. El espasmo de las cuerdas vocales y una reacción de tipo anafiláctico son complicaciones infrecuentes. El ácido acetilsalicílico y fármacos relacionados deben evitarse en estos pacientes; un abordaje alternativo es una desensibilización al ácido acetilsalicílico realizada por un alergólogo.

Tratamiento de trastornos asociados

La rinitis, la sinusitis y el RGE acompañan a menudo al asma y empeoran la gravedad de la enfermedad. También pueden imitar los síntomas del asma y llevar a clasificar mal la gravedad y el control de la misma. De hecho, estos trastornos con el asma constituyen las causas más frecuentes de tos crónica. El tratamiento eficaz de estos trastornos asociados puede mejorar a menudo los síntomas del asma y la gravedad de la enfermedad, de manera que sean necesarios menos medicamentos para controlarla.

El **RGE** se observa en el 43% de los niños con asma persistente. El RGE puede empeorar el asma a través de dos mecanismos: 1) aspiración de reflujo del contenido gástrico (microaspiración o macroaspiración) y 2) broncoespasmo reflejo mediado por el vago. El RGE oculto debe sospecharse en los sujetos con asma difícil de controlar, en especial en los pacientes con síntomas prominentes de asma mientras comen

booksmedicos.org

o duermen (en posición horizontal), o que se incorporan en la cama para reducir los síntomas nocturnos. El RGE puede demostrarse por el reflujo de bario al esófago durante un tránsito esofágico de bario o con una medida continua con sonda esofágica. Como los estudios radiográficos carecen de la suficiente sensibilidad y especificidad, la medida prolongada del pH esofágico es el método de elección para el diagnóstico del RGE. Si se observa un RGE significativo deben instituirse precauciones (no tomar alimentos las 2 horas anteriores a irse a la cama, elevar el cabecero de la cama 12 cm, evitar los alimentos y bebidas con cafeína) y medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol) o antagonistas de los receptores H_2 (cimetidina, ranitidina) administrados durante 8-12 semanas. Los inhibidores de la bomba de protones no mejoraron el control del asma en un estudio en niños con asma persistente mal controlada y RGE.

La **rinitis** suele acompañar al asma y se detecta en alrededor del 90% de los niños asmáticos. La rinitis puede ser estacional, perenne o mixta y tener un componente alérgico y no alérgico. La rinitis complica y empeora el asma a través de numerosos mecanismos directos e indirectos. La respiración nasal puede reducir el broncoespasmo inducido por el ejercicio y la disfunción de las vías respiratorias inferiores al humidificar y calentar el aire inspirado, y filtrar alérgenos e irritantes que pueden desencadenar el asma y empeorar la inflamación de la vía respiratoria. La reducción de la congestión y obstrucción nasales puede ayudar a la nariz a realizar estas funciones de humidificación, calentamiento y filtro. En los asmáticos la mejora de la rinitis se asocia además a una mejora de la HRB, la inflamación de las vías respiratorias inferiores, los síntomas del asma y el consumo de medicamentos contra el asma. El tratamiento óptimo de la rinitis en los niños es parecido al del asma con respecto a la importancia de las intervenciones dirigidas a reducir la inflamación nasal (v. cap. 143).

Los signos radiográficos de **enfermedad sinusal** son frecuentes en los pacientes con asma. Suele haber una mejora significativa del control del asma en los pacientes diagnosticados y tratados de enfermedad sinusal. Una TC coronal, «de cribado» o «limitada» de los senos es la prueba de referencia para la enfermedad sinusal y puede ser útil si se ha sospechado y tratado repetidamente una sinusitis recidivante sin dicha prueba. En comparación, las radiografías de senos son imprecisas. Si el paciente con asma tiene signos clínicos y radiográficos de sinusitis debe instituirse un tratamiento tópico con irrigaciones nasales, corticoides intranasales y un ciclo de 2-3 semanas de antibióticos.

Componente 4: principios de la farmacoterapia del asma

La versión actual de las directrices el asma de los NIH (2007) proporciona recomendaciones que varían en función de los grupos de edad y se basan en las pruebas actuales (tabla 144-12). Los objetivos del tratamiento son conseguir un estado bien controlado reduciendo los componentes del deterioro (p. ej., evitar síntomas crónicos y problemáticos, permitir la necesidad infrecuente de medicamentos de alivio rápido, mantener una función pulmonar «normal», mantener grados de actividad normal incluidas la actividad física y la asistencia al colegio, cubrir las expectativas de las familias y la satisfacción con los cuidados del asma) y los riesgos (p. ej., evitar exacerbaciones recurrentes, la reducción del crecimiento pulmonar y los efectos adversos de los medicamentos). Las recomendaciones para elegir el tratamiento inicial se basan en la evaluación de la gravedad del asma. En los pacientes que ya están utilizando tratamiento controlador, la modificación de dicho tratamiento se basa en la evaluación del control del asma y de la respuesta al propio tratamiento. Un objetivo importante de este abordaje es identificar y tratar a todas las asmas «persistentes» e inadecuadamente controladas con medicamentos controladores antiinflamatorios. El tratamiento controlador diario no se recomienda en los niños con «asma intermitente». *El tratamiento del asma intermitente consiste simplemente en el uso de un ABAC cuando es necesario para los síntomas y el pretratamiento del broncoespasmo inducido por el ejercicio (paso 1 del tratamiento; v. tabla 144-12).*

El tratamiento preferido para todos los pacientes con asma persistente es el diario con CI, en monoterapia o en combinación con tratamiento complementario. El (los) tipo(s) y la(s) cantidad(es) de medicamentos controladores diarios que se van a usar dependen de la gravedad y control del asma. Las alternativas farmacológicas para el paso 2 del tratamiento son un antagonista del receptor de los leucotrienos (montelukast), antiinflamatorios no esteroideos (cromoglicato y nedocromilo) y teofilina (para jóvenes). Para los niños pequeños (≤4 años) con asma persistente moderada o grave se recomienda una dosis media de monoterapia de CI (paso 3); el tratamiento combinado se recomienda sólo como paso 4 del tratamiento para el asma descontrolada.

Junto a las dosis medias de CI se recomienda el tratamiento combinado con un CI más cualquiera de los siguientes tratamientos complementarios (dependiendo del grupo de edad) como pasos 3 y 4 del tratamiento para el asma persistente moderada, o como aumento de paso en el asma persistente descontrolada: β-agonistas inhalados de acción larga (ABAL), modificadores de los leucotrienos, cromonas y teofilina. En un estudio de niños con asma descontrolada mientras recibían dosis bajas de CI, la adición de ABAL proporcionó una mayor mejoría que la adición de un antagonista del receptor para los leucotrienos (ARLT) o que incrementar la dosis de CI. No obstante, algunos niños obtuvieron una buena respuesta a los CI o los ARLT, lo que los justifica como opción terapéutica controladora añadida.

Los niños con asma persistente grave (pasos 5 y 6 del tratamiento) deben recibir dosis altas de CI y ABAL. La administración prolongada de corticoides orales como medicamento controlador puede ser eficaz, pero pocas veces es necesaria con la disposición de combinaciones de CI potentes y ABAL en un solo dispositivo. Además, en niños ≥12 años con asma alérgica grave puede usarse omalizumab. Puede ser necesario un ciclo de rescate de corticoides sistémicos en cualquier paso. En los niños ≥5 años con asma alérgica que precisan asistencia en los pasos 2-4 puede considerarse la inmunoterapia con alérgeno.

Método «de subida y bajada de un escalón»

Las guías de los NIH subrayan la iniciación del tratamiento controlador de mayor nivel desde el principio para establecer un control rápido y «bajar un escalón» una vez que se consigue controlar el asma. Al principio la limitación del flujo aéreo y las alteraciones anatomopatológicas del asma pueden limitar la administración y eficacia de los CI de manera que puede ser necesario subir un escalón a dosis mayores, tratamientos combinados o ambos para controlar el asma. Además, es necesaria la administración diaria de CI durante semanas a meses para obtener una eficacia óptima. La farmacoterapia combinada puede proporcionar un alivio relativamente inmediato, mientras que la administración de CI a diario mejora el control a largo plazo del asma y reduce el riesgo de exacerbación.

El tratamiento del asma puede bajar de escalón después de conseguir un buen control y de que los CI hayan tenido tiempo de conseguir su máxima eficacia. Determinando el menor número o dosis de medicamentos controladores diarios que pueden mantener un buen control se reducen los posibles efectos adversos farmacológicos. Si un niño tiene bien controlado el asma durante al menos 3 meses, las directrices aconsejan reducir la dosis o el número de medicamentos controladores para establecer el mínimo de medicamentos necesario para mantener el asma bien controlada. Se subraya la importancia del seguimiento periódico debido al conocimiento cierto de la variabilidad de la evolución del asma. Por el contrario, si un niño no tiene un asma bien controlada el nivel de tratamiento debe aumentarse 1 paso y se recomienda una vigilancia cercana. En un niño con un asma muy poco controlada las recomendaciones son subir ese tratamiento 2 pasos, un ciclo corto de corticoides orales o ambos, con una evaluación en las siguientes dos semanas. Cuando se considere la subida de escalón en cualquier punto es importante comprobar la técnica de inhalación y el cumplimiento, la puesta en marcha de las medidas de control ambientales y la identificación y el tratamiento de los trastornos asociados.

Remisión al especialista en asma

Se recomienda la remisión al especialista en asma para consulta o tratamiento conjunto si hay dificultades para alcanzar o mantener el control. En los niños menores de 4 años la remisión se recomienda en el asma persistente moderada o si el paciente requiere al menos una asistencia en el paso 3, y debe considerarse si el paciente requiere asistencia en el paso 2. En los niños mayores de 4 años se recomienda la consulta con un especialista si el paciente requiere asistencia del paso 4 o superior, y debe considerarse si es necesaria asistencia en el paso 3. La remisión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 144-12 Abordaje escalonado del tratamiento del asma en los niños*

EDAD	TRATAMIENTO†	ASMA INTERMITENTE	ASMA PERSISTENTE: MEDICAMENTOS DIARIOS				
		BAJAR UN PASO si es posible (y el asma está bien controlada al menos 3 meses)	EVALUAR EL CONTROL	SUBIR UN PASO si es necesario (comprobar primero la técnica de inhalación, el cumplimiento, el control ambiental y trastornos asociados)			
		Paso 1	**Paso 2**	**Paso 3**	**Paso 4**	**Paso 5**	**Paso 6**
0-4 años	Preferido	ABAC a demanda	Dosis bajas de CI	Dosis medias de CI	Dosis medias de CI + ABAL *o* ARLT	Dosis altas de CI + ABAL *o* ARLT	Dosis altas de CI + ABAL *o* ARLT *y* Corticoides orales
	Alternativo		Cromoglicato o montelukast				
5-11 años	Preferido	ABAC a demanda	Dosis bajas de CI	Dosis bajas de CI ± ABAL, ARLT o teofilina *o* Dosis medias de CI	Dosis medias de CI + ABAL	Dosis altas de CI + ABAL	Dosis altas de CI + ABAL *y* Corticoides orales
	Alternativo		Cromoglicato, ARLT, nedocromilo o teofilina		Dosis medias de CI + ARLT *o* teofilina	Dosis altas de CI + ARLT *o* teofilina	Dosis altas de CI + ARLT *o* teofilina *y* Corticoides orales
≥12 años	Preferido	ABAC a demanda	Dosis bajas de CI	Dosis bajas de CI + ABAL *o* Dosis medias de CI	Dosis medias de CI + ABAL	Dosis altas de CI + ABAL *y* Considerar omalizumab para pacientes con alergias	Dosis altas de CI + ABAL + corticoides orales *y* Considerar omalizumab para pacientes con alergias
	Alternativo		Cromoglicato, ARLT, nedocromilo o teofilina	Dosis bajas de CI + ARLT, teofilina o zileutón	Dosis medias de CI + ARLT, teofilina o zileutón		
En todos los pasos: educación del paciente, control ambiental y tratamiento de trastornos asociados Edad ≥5 años: pasos 2-4: considerar inmunoterapia subcutánea con alérgeno en los pacientes que tienen asma alérgica MEDICAMENTOS DE ALIVIO RÁPIDO EN TODOS LOS PACIENTES ABAC cuando sea necesario para los síntomas. La intensidad del tratamiento depende de la intensidad de los síntomas: hasta 3 tratamientos a intervalos de 20 minutos cuando sea necesario Puede ser necesario un ciclo corto de corticoides sistémicos *Precaución:* el uso de ABAC >2 días/semana para el alivio de los síntomas (no la prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio) indica generalmente un control inadecuado y la necesidad de subir un paso en el tratamiento Para edades 0-4 años: con infección respiratoria vírica: ABAC cada 4-6 horas hasta 24 horas (más con consulta con el médico). Considerar ciclo corto de corticoides sistémicos si la exacerbación es grave o el paciente tiene antecedentes de exacerbaciones graves anteriores							

*Notas:
- El abordaje escalonado pretende ayudar, no reemplazar, a la toma de decisiones clínicas necesaria para satisfacer las necesidades individuales del paciente.
- Si se usa un tratamiento alternativo y la respuesta es inadecuada suspenderlo y usar el tratamiento preferido antes de subir un paso.
- Si no se observa un beneficio claro en 4-6 semanas y la técnica de administración del medicamento y el cumplimiento por parte del paciente o la familia son satisfactorios considerar ajustar el tratamiento o diagnósticos alternativos.
- Los estudios realizados en niños de 0-4 años son limitados. El abordaje escalonado pretende ayudar, no reemplazar, a la toma de decisiones clínicas necesaria para satisfacer las necesidades individuales del paciente.
- Los médicos que administren inmunoterapia u omalizumab deben estar preparados y equipados para identificar y tratar la anafilaxia que pueda presentarse.
- La teofilina es una alternativa menos deseable por la necesidad de vigilar las concentraciones séricas.
- El zileutón es una alternativa menos deseable por los estudios limitados existentes de este fármaco como tratamiento complementario y la necesidad de vigilar la función hepática.

†Se usa el orden alfabético cuando se enumera más de una opción terapéutica en el tratamiento preferido o alternativo.

ABAC, β_2-agonistas de acción corta inhalados; ABAL, β_2-agonistas de acción larga inhalados; ARLT, antagonista del receptor de los leucotrienos; CI, corticoides inhalados.

Adaptada del National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, J Allergy Clin Immunol *120(Suppl):S94-S138, 2007.*

booksmedicos.org

también se recomienda si se está considerando la inmunoterapia con alérgenos o el tratamiento con anti-inmunoglobulina (Ig) E.

Medicamentos controladores de administración continua

Todos los grados de asma persistente deben tratarse con medicamentos diarios con el fin de mejorar el control a largo plazo (v. tabla 144-12). Tales medicamentos son los CI, los ABAL, los modificadores de los leucotrienos, los antiinflamatorios no esteroideos y la teofilina de liberación lenta. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado un preparado de anti-IgE, el omalizumab, para tratamiento complementario de los niños ≥12 años que tienen un asma alérgica de moderada a grave que es difícil de controlar. Los corticoides son los medicamentos más potentes y eficaces usados para tratar las manifestaciones agudas (administrados de forma sistémica) y crónicas (administrados mediante inhalación) del asma. Están disponibles en formas inhalada, oral y parenteral (tablas 144-13 y 144-14).

Corticoides inhalados

Las guías de los NIH recomiendan tratamiento diario con CI como el tratamiento de elección para todos los pacientes con asma persistente (v. tabla 144-12). El tratamiento con CI mejora la función pulmonar y disminuye los síntomas de asma, la HRB y el uso de medicamentos de «rescate»; y, lo que es más importante, reduce las visitas a urgencia y el uso de prednisona para las exacerbaciones del asma en alrededor de un 50%. El tratamiento con CI puede reducir el riesgo de muerte atribuida

Tabla 144-13 Dosis habituales de los medicamentos controladores a largo plazo

Medicamento	EDAD 0-4 años	5-11 años	≥12 años
CORTICOIDES INHALADOS (v. tabla 144-13)			
Metilprednisolona: Comprimidos de 2, 4, 8, 16, 32 mg Prednisolona: Comprimidos de 5 mg; 5 mg/5 ml, 15 mg/5 ml Prednisona: Comprimidos de 1, 2,5, 5, 10, 20 y 50 mg; 5 mg/ml, 5 mg/5 ml	• 0,25-2 mg/kg diarios en una sola dosis AM o en días alternos cuando sea necesario para el control • Ciclo corto: 1-2 mg/kg/día; máximo 30 mg/día durante 3-10 días	• 0,25-2 mg/kg diarios en una sola dosis AM o en días alternos cuando sea necesario para el control • Ciclo corto: 1-2 mg/kg/día; máximo 60 mg/día durante 3-10 días	• 7,5-60 mg diarios en una sola dosis AM o en días alternos cuando sea necesario para el control • Ciclo corto para alcanzar el control: 40-60 mg/día en una dosis o 2 dosis divididas durante 3-10 días
Fluticasona/salmeterol: DPI: 100, 250 o 500 mg/50 mg HFA: 45 µg/21 µg, 115 µg/21 µg, 230 µg/21 µg	NA	1 inhalación cada 12 horas; la dosis depende del nivel de gravedad o control	1 inhalación cada 12 horas; la dosis depende del nivel de gravedad o control 2 inhalaciones cada 12 horas; la dosis depende del nivel de gravedad o control
Budesónida/formoterol: HFA: 80 µg/4,5 µg, 160 µg/4,5 µg	NA		2 inhalaciones cada 12 horas; la dosis depende del nivel de gravedad o control
Mometasona/formoterol: HFA: 100 µg/5 µg, 200 µg/5 µg			2 inhalaciones cada 12 horas: la dosis depende de la gravedad o el control
Cromoglicato: Nebulizador de 20 mg/ampolla	1 ampolla cada 6 horas; NA <2 años	1 ampolla cada 6 horas	1 ampolla cada 6 horas
Antagonistas del receptor para los leucotrienos:			
Montelukast: Comprimidos masticables de 4 o 5 mg Sobres de gránulos de 4 mg Comprimidos de 10 mg	4 mg al acostarse (1-5 años)	5 mg al acostarse (6-14 a años)	10 mg al acostarse
Zafirlukast: Comprimidos de 10 o 20 mg	NA	10 mg cada 12 horas (7-11 años)	40 mg diarios (comprimidos de 20 mg cada 12 horas)
Inhibidor de 5-lipooxigenasa: Zileutón: comprimidos de 600 mg	NA	NA	1.200 mg dos veces al día (dar 2 comprimidos cada 12 horas)
Teofilina: Líquido, comprimidos de liberación retardada y cápsulas	Dosis inicial de 10 mg/kg/día; máximo habitual: • <1 año de edad: 0,2 (edad en semana) + 5 = mg/kg/día • >1 año de edad: 16 mg/kg/día	Dosis inicial de 10 mg/kg/día; máximo habitual: 16 mg/kg/día	Dosis inicial de 10 mg/kg/día hasta 300 mg máximo; máximo habitual de 800 mg/día
Inmunomoduladores: Omalizumab (anti-IgE): Inyección subcutánea, 150 mg/1,2 ml tras reconstitución con 1,4 ml de agua estéril para inyección	NA	NA	150-375 mg s.c. cada 2-4 semanas, dependiendo del peso corporal y concentración sérica de IgE previa al tratamiento

DPI, inhalador de polvo; HFA, hidrofluoroalcano; Ig, inmunoglobulina; NA, no aprobado y sin disposición de datos para este grupo de edad; s.c., subcutáneo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

al asma. Puede conseguir todos los objetivos del tratamiento de esta enfermedad y, debido a ello, se ve como un tratamiento de primera línea para el asma persistente.

En la actualidad disponemos de 6 CI aprobados por la FDA y las guías de los NIH ofrecen una clasificación por equivalencias (v. tabla 144-14), aunque carecemos de comparaciones directas de eficacia y seguridad en los niños. Los CI están disponibles en MDI (*metered-dose inhalers,* o inhaladores con válvula dosificadora), DPI (*dry powder inhalers,* o inhaladores de polvo) o suspensión para nebulización. El propionato de fluticasona, el furoato de mometasona, la ciclesónida y, en menor medida, la budesónida se consideran CI de «segunda generación» en el sentido de que tienen mayor potencia antiinflamatoria y menor biodisponibilidad sistémica para provocar posibles efectos adversos, debido a un extenso metabolismo hepático del primer paso. La selección de la dosis inicial de CI se basa en la determinación de la gravedad de la enfermedad. Una fracción de la dosis inicial de CI es suficiente a menudo para mantener un buen control después de que éste se ha conseguido.

Aunque el tratamiento con CI se ha usado ampliamente en los adultos con asma persistente, su aplicación en los niños se ha retrasado debido a que preocupaban los posibles efectos adversos derivados de su uso continuo. Los efectos clínicos adversos que aparecen durante los tratamientos continuos con corticoides sistémicos no se han visto o sólo muy raramente en los niños que reciben CI en las dosis recomendadas. El riesgo de efectos adversos por tratamiento con CI se relaciona con la dosis y frecuencia con la que se administran éstos (tabla 144-15). Las dosis altas (≥1.000 μg/día en niños) y la administración frecuente (4 veces/día) tienen más probabilidades de producir efectos adversos sistémicos. Los niños que se mantienen con dosis altas de CI también tienen más posibilidades de necesitar ciclos de corticoides sistémicos para las exacerbaciones del asma, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos derivados de ellos.

Los **efectos adversos** de los CI que más se encuentran son locales: candidiasis oral y disfonía (voz ronca). La candidiasis se debe a una irritación mucosa inducida por el propelente y una inmunosupresión local. La disfonía se debe a una miopatía de cuerdas vocales. Estos efectos dependen de la dosis y son más comunes en sujetos que reciben dosis altas de CI o tratamiento corticoideo oral. La incidencia de estos efectos adversos puede minimizarse mucho usando un espaciador de CI con MDI, porque los espaciadores reducen el depósito orofaríngeo del fármaco y del propelente. También se recomienda el enjuague bucal con la técnica de «enjuagar y escupir» tras el uso del CI.

El potencial de supresión del crecimiento con el uso prolongado de CI ha sido un aspecto preocupante. En el estudio prospectivo prolongado CAMP patrocinado por los NIH de niños con asma de leve a moderada, tras aproximadamente 4,3 años de CI y 5 años después del estudio, hubo una reducción significativa de 1,7 cm en la altura en las niñas pero no en los niños. También hubo un ligero efecto dependiente de la dosis de los CI sobre la acumulación mineral ósea en los niños pero no en las niñas. Se observó un mayor efecto sobre la acumulación mineral ósea al aumentar el número de ciclos de corticoides orales para el asma, así como un riesgo de osteopenia, de nuevo limitado a los niños. Aunque este estudio no puede predecir si hay algún efecto significativo del tratamiento con CI en la infancia sobre la osteoporosis en la vida adulta, el mejor control del asma con CI puede provocar la necesidad de menos ciclos de corticoides orales con el tiempo. Estas observaciones se hicieron con dosis de budesónida de unos 400 μg/día; las dosis mayores de CI, especialmente de los fármacos más potentes, tienen un mayor potencial de producir efectos adversos. Por ello se recomiendan el cribado y las medidas de prevención de los efectos adversos de los corticoides en los pacientes que reciben dosis altas de CI, ya que es probable que estos pacientes precisen ciclos sistémicos en las exacerbaciones (v. tabla 144-15).

Corticoides sistémicos

El tratamiento con CI ha permitido que la gran mayoría de niños con asma mantenga un buen control de la enfermedad sin corticoides orales de mantenimiento. El tratamiento corticoideo oral se usa sobre todo para tratar las exacerbaciones del asma y en casos raros con enfermedad grave que siguen teniendo síntomas a pesar del uso óptimo de otros

Tabla 144-14 Comparación entre las dosis de corticoides inhalados

	DOSIS DIARIA BAJA EN FUNCIÓN DE LA EDAD			DOSIS DIARIA MEDIA EN FUNCIÓN DE LA EDAD			DOSIS DIARIA ALTA EN FUNCIÓN DE LA EDAD		
Fármaco	**0-4 años**	**5-11 años**	**≥12 años**	**0-4 años**	**5-11 años**	**≥12 años**	**0-4 años**	**5-11 años**	**≥12 años**
Beclometasona HFA, 40 u 80 μg/pulverización	NA	80-160 μg	80-240 μg	NA	>160-320 μg	>240-480 μg	NA	>320 μg	>480 μg
Budesónida DPI 90, 180 o 200 μg/inhalación	NA	180-400 μg	180-600 μg	NA	>400-800 μg	>600-1.200 μg	NA	>800 μg	>1.200 μg
Budesónida inhalada en suspensión para nebulización, dosis de 0,25, 0,5 y 1 mg	0,25-0,5 mg	0,5 mg	NA	>0,5-1 mg	1 mg	NA	>1 mg	2 mg	NA
Flunisolida, 250 μg/pulverización	NA	500-750 μg	5.00-1.000 μg	NA	1.000-1.250 μg	>1.000-2.000 μg	NA	>1.250 μg	>2.000 μg
Flunisolida HFA, 80 μg/pulverización	NA	160 μg	320 μg	NA	320 μg	>320-640 μg	NA	≥640 μg	>640 μg
Fluticasona HFA/MDI: 44, 110 o 220 μg/pulverización	176 μg	88-176 μg	88-264 μg	>176-352 μg	>176-352 μg	>264-440 μg	>352 μg	>352 μg	>440 μg
Fluticasona DPI, 50, 100 o 250 μg/inhalación	NA	100-200 μg	100-300 μg	NA	>200-400 μg	>300-500 μg	NA	>400 μg	>500 μg
Mometasona DPI, 220 μg/inhalación	NA	NA	220 μg	NA	NA	440 μg	NA	NA	>440 μg
Acetónido de triamcinolona, 75 μg/pulverización	NA	300-600 μg	300-750 μg	NA	>600-900 μg	>750-1.500 μg	NA	>900 μg	>1.500 μg

DPI, inhalador de polvo; HFA, hidrofluoroalcano; MDI, inhalador con válvula dosificadora; NA, no aprobado y sin disposición de datos para este grupo de edad.

Adaptada del National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, J Allergy Clin Immunol *120(Suppl):S94-S138, 2007.*

booksmedicos.org

Tabla 144-15 Evaluación del riesgo de efectos adversos de los corticoides

	TRASTORNOS	RECOMENDACIONES
Riesgo bajo	(≤1 factor de riesgo*) Dosis de baja a media de CI (v. tabla 144-11)	• Vigilar presión arterial y peso en todas las visitas al médico • Medir la altura una vez al año (estadiometría); vigilar periódicamente pérdida de velocidad de crecimiento y retraso del desarrollo puberal • Animar a hacer ejercicio físico diario • Asegurar un consumo dietético adecuado de calcio y vitamina D con complementos adicionales diarios de calcio si es necesario • Evitar el tabaco y el alcohol • Determinar la TSH si el paciente tiene antecedentes de problemas tiroideos
Riesgo medio	(si >1 factor de riesgo* considerar evaluación como riesgo alto) Dosis altas de CI (v. tabla 144-11) Al menos 4 ciclos de corticoides orales/año	Como antes más: • Evaluaciones oftalmológicas anuales para vigilar la presencia de cataratas o glaucoma • Densitometría basal ósea (DEXA) • Considerar si el paciente tiene mayor riesgo de insuficiencia suprarrenal, especialmente con factores estresantes fisiológicos (p. ej., cirugía, accidente, enfermedad significativa)
Riesgo alto	Corticoides crónicos sistémicos (>7,5 mg diarios o equivalente durante >1 mes) ≥7 ciclos de corticoides orales/año Dosis muy altas de CI (p. ej., propionato de fluticasona ≥800 μg/día)	Como antes más: • DEXA: si la puntuación Z de DEXA ≤1 se recomienda vigilancia estrecha (cada 12 meses) • Considerar remisión a especialista óseo o endocrino • Evaluación de la edad ósea • Hemograma completo • Determinaciones de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina séricas • Medidas de calcio y creatinina en orina • Medidas de testosterona en varones, estradiol en mujeres premenopáusicas amenorreicas, vitamina D (25-OH y 1,25-OH vitamina D), hormona paratiroidea y osteocalcina • Telopéptidos urinarios para los que reciben tratamientos orales con corticoides frecuentes o prolongados • Suponer insuficiencia suprarrenal en caso de factores estresantes fisiológicos (p. ej., cirugía, accidente, enfermedad relevante)

*Factores de riesgos de osteoporosis: presencia de otra(s) enfermedad(es) crónica(s), medicamentos (corticoides, antiepilépticos, heparina, diuréticos), peso corporal bajo, antecedente familiar de osteoporosis, antecedente de fractura significativa desproporcionada respecto a traumatismo, caídas recurrentes, alteración de la visión, consumo de dieta pobre en calcio y vitamina D, y factores relacionados con el estilo de vida (reducción de la actividad física, tabaco y consumo de alcohol).
CI, corticoides inhalados; DEXA, absorciometría de doble energía; TSH, tirotropina.

medicamentos para el asma. En estos asmáticos graves hay que hacer todo lo posible para excluir cualquier trastorno asociado y mantener la dosis oral de corticoides ≤20 mg en días alternos. Las dosis que superan esta cantidad se asocian a numerosos efectos adversos (v. cap. 577). Para determinar la necesidad de tratamiento oral continuo con corticoides debe considerarse una reducción gradual de la dosis oral de corticoides (en semanas a varios meses), con una vigilancia cercana de los síntomas del paciente y de la función pulmonar.

Cuando se administran prednisona, prednisolona y metilprednisolona por vía oral se absorben rápidamente y casi completamente, con concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1-2 horas. La prednisona es un profármaco inactivo que debe biotransformarse mediante un metabolismo de primer paso hepático en prednisolona, su forma activa. Los corticoides se metabolizan en el hígado en compuestos inactivos, y la rapidez de este metabolismo está influenciada por interacciones farmacológicas y estados morbosos. Los anticonvulsivantes (difenilhidantoína, fenobarbital, carbamazepina) aumentan el metabolismo de la prednisolona, la metilprednisolona y la dexametasona, y la metilprednisolona es la que más afectada resulta. La rifampicina también aumenta la eliminación de los corticoides y puede reducir su efecto terapéutico. Otros medicamentos (ketoconazol, anticonceptivos orales) pueden retrasar significativamente el metabolismo de los corticoides. Los antibióticos macrólidos (eritromicina, claritromicina, troleandomicina) sólo retrasan la eliminación de la metilprednisolona.

Los niños que necesitan la administración continua oral de corticoides tienen riesgo de sufrir efectos adversos con el tiempo. Casi todos los sistemas orgánicos importantes pueden verse afectados por el tratamiento continuo oral (v. cap. 577). Algunos de estos efectos ocurren de inmediato (efectos metabólicos). Otros pueden aparecer de forma insidiosa en varios meses a años (supresión del crecimiento, osteoporosis, cataratas). La mayoría de los efectos adversos aparece dependiendo de la dosis acumulada y la duración. Los niños que precisan ciclos cortos habituales o frecuentes de corticoides orales, en especial con dosis altas concurrentes de CI, deben someterse a un estudio de cribado de efectos adversos corticoideos (v. tabla 144-15) y recibir medidas preventivas de la osteoporosis (v. cap. 707).

β-agonistas de acción larga inhalados

Los ABAL (salmeterol, formoterol) se consideran medicamentos controladores diarios, *no destinados* al tratamiento de «rescate» de los síntomas del asma aguda ni de las exacerbaciones, ni tratamiento único del asma persistente. Disponemos de preparados de controladores que combinan los CI con los ABAL (fluticasona/salmeterol, budesónida/formoterol, mometasona/formoterol) y se recomiendan sobre los dispositivos de administración por inhalación separados. El salmeterol tiene un inicio de acción largo y su efecto broncodilatador máximo se alcanza 1 hora después de su administración, mientras que el formoterol inicia su acción en 5-10 minutos. Los dos medicamentos tienen un efecto prolongado de al menos 12 horas. Dada su acción larga, son adecuados para pacientes con asma nocturna y sujetos que necesitan ABAL frecuentes durante el día para evitar el broncoespasmo inducido por el ejercicio. Su principal función es como fármaco «complementario» en pacientes que no se controlan bien con tratamiento con CI solos. En esos pacientes la adición de ABAL a los CI es superior a doblar la dosis de CI, en especial sobre los síntomas diurnos y nocturnos. Hay que señalar que la FDA exige que en la etiqueta de todos los medicamentos que contienen ABAL se avise del aumento de los episodios graves de asma asociados a estos fármacos. Algunos estudios han comunicado un mayor número de muertes relacionadas con el asma entre los pacientes que reciben tratamiento con ABAL además de su tratamiento habitual del asma que en los pacientes que no lo reciben. Esta noticia refuerza el uso adecuado de los ABAL en el tratamiento del asma. En concreto, *los productos con ABAL no deben iniciarse como tratamiento de primera línea o aislados sin el uso concomitante de un CI,* usarse en el empeoramiento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de la disnea sibilante ni utilizarse en el control agudo del broncoespasmo. Los ABAL deben interrumpirse una vez controlada el asma, y el asma debe mantenerse a raya con el uso de un fármaco controlador (CI). Se recomiendan los preparados con dosis fijas (con un CI) para asegurar el cumplimiento de las directrices.

Fármacos modificadores de los leucotrienos

Los leucotrienos son mediadores proinflamatorios potentes que pueden inducir el broncoespasmo, la secreción de moco y el edema de las vías respiratorias. Se han obtenido dos clases de modificadores de los leucotrienos: los inhibidores de la síntesis de leucotrienos y los ARLT. El zileutón, el único inhibidor de la síntesis de leucotrienos, está autorizado para niños <12 años. Como el zileutón puede aumentar las enzimas hepáticas en el 2-4% de los pacientes e interactúa con medicamentos metabolizados por el sistema del citocromo P-450, pocas veces se receta a niños con asma.

Los ARLT tienen propiedades broncodilatadoras y antiinflamatorias dirigidas y reducen la broncoconstricción inducida por el ejercicio, el ácido acetilsalicílico y el alérgeno. *Los ARLT se recomiendan como tratamiento alternativo para el asma leve persistente y como medicamento «complementario» a los CI para la persistente moderada*. La FDA ha autorizado dos ARLT para niños: el montelukast y el zafirlukast. Los dos reducen los síntomas del asma, reducen la necesidad de β-agonistas de rescate y mejoran la función pulmonar. El montelukast, que la FDA permite usar en niños ≥1 año, se administra 1 vez al día. El zafirlukast está aprobado por la FDA para niños ≥5 años y se administra dos veces al día. Aunque se han estudiado de forma incompleta en niños con asma, los ARLT parecen menos eficaces que los CI en los pacientes con asma persistente leve. Los CI mejoran en general la función pulmonar un 5-15%, mientras que los ARLT la mejoran un 2-7,5%. No se cree que los ARLT tengan efectos adversos significativos, aunque se han descrito casos de vasculitis parecida a la de Churg-Strauss (infiltrados pulmonares, eosinofilia, miocardiopatía) en adultos con asma dependiente de corticoides tratados con ARLT. Queda por determinar si estos pacientes tienen una vasculitis eosinofílica primaria enmascarada como un asma, a la que se «desenmascaró» al reducir la dosis de corticoides orales, o si la enfermedad es un efecto adverso raro de los ARLT. El montelukast se ha asociado en casos inusuales a cambios del estado de ánimo y suicidio.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

El cromoglicato y el nedocromilo son fármacos antiinflamatorios no esteroideos que pueden inhibir las respuestas asmáticas inducidas por alérgenos y reducir el broncoespasmo provocado por el ejercicio. Los dos fármacos se consideran fármacos antiinflamatorios alternativos para niños con asma persistente leve. Aunque desprovistos en gran medida de efectos adversos, estos medicamentos deben administrarse con frecuencia (2-4 veces/día) y no son tan eficaces como medicamentos controladores diarios como los CI y los modificadores de los leucotrienos. Como inhiben el broncoespasmo inducido por el ejercicio pueden usarse en lugar de los ABAL, en especial en niños que presentan efectos adversos indeseables con el tratamiento β-agonista (temblor y aumento de la frecuencia cardíaca). También pueden usarse añadidos a los ABAL como pretratamiento combinado para el broncoespasmo inducido por el ejercicio en los pacientes que continúan experimentando síntomas a pesar del pretratamiento con ABAL solos. El nedocromilo se ha retirado del mercado y el cromoglicato solo está disponible en solución para nebulización.

Teofilina

Además de los efectos broncodilatadores, la teofilina tiene propiedades antiinflamatorias como inhibidor de la fosfodiesterasa, aunque no se ha establecido con claridad su relevancia clínica. La teofilina, cuando se usa de forma continua, puede reducir los síntomas de asma y la necesidad de ABAL de rescate. Aunque se considera un tratamiento único alternativo controlador para niños pequeños y adultos con asma persistente leve, ya no se considera un fármaco de primera elección en niños pequeños en los que se observa una variabilidad significativa en la absorción y metabolismo de diferentes preparados de teofilina, lo que exige una vigilancia (concentraciones sanguíneas) y ajuste frecuentes. Como la teofilina puede tener efectos ahorradores de corticoides en sujetos con asma dependiente de éstos, todavía se usa a veces en este grupo de niños asmáticos. La teofilina tiene una ventana terapéutica estrecha; por tanto, cuando se usa hay que vigilar de forma habitual sus concentraciones, en especial si el paciente tiene una enfermedad vírica asociada a fiebre o toma un medicamento que sabemos que retrasa la eliminación de teofilina, como antibióticos macrólidos, cimetidina, antimicóticos orales, anticonceptivos orales, inhibidores de la síntesis de leucotrienos y ciprofloxacino. La dosis excesiva de teofilina y el aumento de las concentraciones de este fármaco se han asociado a cefaleas, vómitos, arritmias cardíacas, convulsiones y muerte.

Anti-inmunoglobulina E (omalizumab)

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE, con lo que evita que ésta se una a su vez al receptor de afinidad alta de la IgE y bloquea las respuestas alérgicas y la inflamación mediadas por la IgE. Dado que es incapaz de unirse a la IgE ya unida a los receptores de afinidad alta de la IgE, se evita el riesgo de anafilaxia por entrecruzamiento directo de IgE por el fármaco. Está aprobado por la FDA para pacientes >12 años con asma de moderada a grave, hipersensibilidad demostrada a un aeroalérgeno perenne y un control inadecuado de la enfermedad con corticoides inhalados u orales. Se administra cada 2-4 semanas por vía subcutánea en función del peso corporal y las concentraciones séricas de IgE. Los pacientes asmáticos que han recibido omalizumab tienen menos exacerbaciones y síntomas del asma mientras reducen las dosis de CI y corticoides orales. Se tolera generalmente bien, aunque puede haber reacciones en la zona de inyección local. Raramente se han asociado reacciones de hipersensibilidad (incluida la anafilaxia) y neoplasias malignas al uso de omalizumab. La FDA exige incluir en el envase del omalizumab un aviso con recuadro en negro de posibles reacciones anafilácticas graves y peligrosas para la vida con el tratamiento con este medicamento. En función de los informes de unos 39.500 pacientes, la anafilaxia tras el tratamiento con omalizumab ocurrió en al menos el 0,1% de las personas tratadas. Aunque la mayoría de estas reacciones se produjo antes de 2 horas tras la inyección de omalizumab, hubo también informes de reacciones tardías graves 2-24 horas después o incluso más. La anafilaxia se produjo después de cualquier dosis de omalizumab (incluida la primera). Hay que observar a los pacientes tratados con omalizumab en la clínica durante un período amplio tras la administración del fármaco, y los profesionales sanitarios que administran la inyección deben estar preparados para tratar reacciones anafilácticas peligrosas para la vida. Los pacientes que reciben omalizumab deben estar muy bien informados de los signos y síntomas de la anafilaxia, de la posibilidad de aparición de anafilaxias tardías tras cada inyección y de cómo tratarlas, incluido el uso de epinefrina autoinyectable.

Se ha demostrado que el mepolizumab, un anticuerpo anti-IL-5, mejora el control del asma, reduce la dosis de prednisona y reduce los eosinófilos en el esputo y la sangre en los adultos con asma dependiente de prednisona que también tienen eosinófilos en el esputo. El dupilumab, un anticuerpo anti-receptor para la IL-4, y otro anticuerpo monoclonal contra la IL-13 se han mostrado prometedores en estudios realizados en adultos.

Medicamentos de alivio rápido

Los medicamentos de alivio rápido o de «rescate» (ABAC, anticolinérgicos inhalados y ciclos cortos de corticoides sistémicos) se usan en el tratamiento de los síntomas del asma aguda (tabla 144-16).

β-Agonistas de acción corta inhalados

Dado su inicio rápido de acción, su eficacia y duración de acción de 4 a 6 horas, los ABAC (salbutamol, levosalbutamol, terbutalina, pirbuterol) son los fármacos de primera elección para los síntomas del asma aguda (medicamento de «rescate») y para evitar el broncoespasmo inducido por el ejercicio. Los β-agonistas broncodilatan mediante la inducción de relajación en el músculo liso de la vía respiratoria, la reducción de la permeabilidad vascular, la reducción del edema de la vía respiratoria y la mejora de la limpieza mucociliar. El levosalbutamol, o el isómero R de salbutamol, produce menos taquicardia y temblor, que pueden ser preocupantes para muchos asmáticos. El consumo excesivo de β-agonistas se asocia a un mayor riesgo de muerte o episodios de casi muerte por

booksmedicos.org

Tabla 144-16 Tratamiento de las exacerbaciones del asma (estado asmático)

EVALUACIÓN DEL RIESGO EN EL INGRESO	
Anamnesis dirigida	• Inicio de exacerbación actual • Frecuencia y gravedad de síntomas diurnos y nocturnos y limitación de la actividad • Frecuencia de uso de broncodilatador de rescate • Medicamentos actuales y alergia • Posibles desencadenantes • Antecedente de ciclos de esteroides sistémicos, visitas al departamento de urgencias, hospitalización, intubación o episodios que ponen la vida en peligro
Evaluación clínica	• Observaciones de la exploración física: constantes vitales, disnea, movimiento del aire, uso de músculos accesorios, retracciones, grado de ansiedad, alteración del estado mental • Pulsioximetría • Función pulmonar (diferir en pacientes con insuficiencia respiratoria de moderada a intensa o antecedente de enfermedad lábil)
Factores de riesgo de morbilidad y muerte por asma	Véase la tabla 144-17

TRATAMIENTO

Fármaco	Mecanismos de acción y posología	Precauciones y efectos adversos
Oxígeno (mascarilla o cánula nasal)	Tratar la hipoxia	• Vigilar pulsioximetría para mantener la saturación de O_2 >92% • Vigilancia cardiorrespiratoria
β-agonistas de acción corta inhalados:	Broncodilatador	• Durante las exacerbaciones las dosis frecuentes o continuas pueden producir vasodilatación pulmonar, desequilibrios $\dot{V}/\dot{Q}$ e hipoxemia • Efectos adversos: palpitaciones, taquicardia, arritmias, temblor, hipoxemia
Salbutamol, solución para nebulizador (5 mg/ml concentrado; 2,5 mg/3 ml, 1,25 mg/3 ml, 0,63 mg/3 ml)	Nebulizador: 0,15 mg/kg (mínimo: 2,5 mg) con una frecuencia de cada 20 minutos durante 3 dosis cuando sea necesario, entonces 0,15-0,3 mg/kg hasta 10 mg cada 1-4 horas cuando sea necesario, o hasta 0,5 mg/kg/hora por nebulización continua	• Nebulizador: cuando se administra en formas concentradas se diluye con solución salina hasta 3 ml de volumen total nebulizado
Salbutamol MDI (90 μg/pulverización)	2-8 pulverizaciones hasta cada 20 minutos durante 3 dosis cuando sea necesario, después cada 1-4 horas cuando sea necesario	• Para MDI: usar espaciador/cámara de inhalación
Levosalbutamol, solución para nebulizador (1,25 mg/0,5 ml concentrado; 0,31 mg/3 ml, 0,63 mg/3 ml, 1,25 mg/3 ml)	0,075 mg/kg (mínimo: 1,25 mg) cada 20 minutos durante 3 dosis, después 0,075-0,15 mg/kg hasta 5 mg cada 1-4 horas cuando sea necesario, o 0,25 mg/kg/hora mediante nebulización continua	• Levosalbutamol: 0,63 mg son equivalentes a 1,25 mg de salbutamol estándar en cuanto a eficacia y efectos adversos
Corticoides sistémicos:	Antiinflamatorio	• Si el paciente se ha expuesto a la varicela o el sarampión, considerar profilaxis pasiva con inmunoglobulinas; también riesgo de complicaciones por herpes simple y tuberculosis • Para dosis diaria la administración a las 08:00 minimiza la supresión suprarrenal • A los niños puede serles útil una reducción progresiva de la dosis si el ciclo supera los 7 días • Vigilancia de efectos adversos: los ciclos cortos de tratamiento tienen riesgo de producir numerosos efectos adversos corticoideos (v. cap. 578); véase en la tabla 144-15 las recomendaciones en cuanto al cribado de los efectos adversos
Prednisona: comprimidos de 1, 2,5, 5, 10, 20 y 50 mg Metilprednisolona: comprimidos de 2, 4, 8, 16, 24 y 32 mg Prednisolona: comprimidos de 5 mg; solución de 5 mg/5 ml y 15 mg/5 ml	0,5-1 mg/kg cada 6-12 horas durante 48 horas, después 1-2 mg/kg/día cada 12 horas (máximo: 60 mg/día) Ciclos cortos para la exacerbación: 1-2 mg/kg/día cada 12 o 24 horas durante 3-7 días (i.m., i.v.)	
Anticolinérgicos:	Mucolítico/broncodilatador	• No deben usarse como tratamiento de primera línea; añadido al tratamiento β_2-agonista
Ipratropio: solución para nebulizador de 0,5 mg/2,5 ml; MDI 18 μg/inhalación	Nebulizador: 0,5 mg cada 6-8 horas (tres o cuatro veces al día) cuando sea necesario MDI: 2 pulverizaciones cada 6 horas	
Ipratropio con salbutamol: solución para nebulizador (0,5 mg de ipratropio + 2,5 mg de salbutamol/vial de 3 ml)	1 vial con nebulizador cada 6 horas	• Nebulizador: puede mezclar ipratropio con salbutamol

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 144-16 Tratamiento de las exacerbaciones del asma (estado asmático) *(cont.)*

Fármaco	Mecanismos de acción y posología	Precauciones y efectos adversos
Epinefrina simpaticomimética inyectable: 1 mg/ml (1:1.000)	Broncodilatador s.c. o i.m.: 0,01 mg/kg (dosis máxima. 0,5 mg); puede repetirse tras 15-30 minutos	• Para circunstancias extremas (p. ej., insuficiencia respiratoria inminente a pesar de dosis altas de ABAC inhalados, insuficiencia respiratoria)
Terbutalina (1 mg/ml)	Infusión i.v. continua (sólo terbutalina): 2-10 μg/kg de dosis de carga, seguido de 0,1-0,4 μg/kg/minutos Ajustar en incrementos de 0,1-0,2 μg/kg/minuto cada 30 minutos, dependiendo de la respuesta clínica	• La terbutalina es un β-agonista selectivo comparado con la epinefrina • Vigilancia con infusión continua: vigilancia cardiorrespiratoria, pulsioximetría, presión arterial, potasio sérico • Efectos adversos: temblor, taquicardia, palpitaciones, arritmia, hipertensión, cefaleas, nerviosismo, náuseas, vómitos, hipoxemia
EVALUACIÓN DEL RIESGO EN EL ALTA		
Estabilidad médica	Alta domiciliaria si se ha producido una mejora mantenida y los tratamientos broncodilatadores se administran como máximo cada 3 horas, la exploración física es normal, el FEM >70% del predicho o mejor valor personal y la saturación de oxígeno >92% a aire ambiente	
Supervisión en casa	Capacidad de administrar la intervención y de observar y responder adecuadamente a un deterioro clínico	
Educación sobre el asma	Véase la tabla 144-9	

ABAC, agonistas β-adrenérgicos de acción corta; FEM, flujo espiratorio máximo; i.m., intramuscular; MDI, inhalador con válvula dosificadora; s.c., subcutánea; $\dot{V}/\dot{Q}$, ventilación-perfusión.

asma. Esto es un aspecto preocupante para algunos pacientes con asma que se apoyan en el uso frecuente de ABAC como «remedio rápido» para su asma, en lugar de usar medicamentos controladores de forma preventiva. Es útil vigilar la frecuencia de uso de los ABAC, de manera que la utilización de al menos 1 MDI/mes o de al menos 3 MDI/año (200 inhalaciones/MDI) indica un control inadecuado del asma y necesita mejorar otros aspectos del tratamiento del asma.

Fármacos anticolinérgicos

Como broncodilatadores, los fármacos anticolinérgicos (bromuro de ipratropio) son menos potentes que los β-agonistas. El ipratropio inhalado se usa sobre todo en el tratamiento del asma aguda grave. Cuando se usa combinado con salbutamol, el ipratropio puede mejorar la función pulmonar y reducir la frecuencia de hospitalizaciones en niños que acuden al departamento de urgencias con asma aguda. El ipratropio es el preparado anticolinérgico de elección para los niños porque tiene pocos efectos adversos sobre el sistema nervioso central y está disponible en MDI y preparado para nebulización. Aunque se usa ampliamente en los niños con exacerbaciones de asma de todas las edades, está autorizado por la FDA para niños >12 años. El anticolinérgico inhalado de acción larga, tiotropio, está ganando interés como posible tratamiento controlador añadido (es decir, además de CI con o sin ABAL) para adultos con asma.

Dispositivos de administración y técnica de inhalación

Los medicamentos inhalados se administran en forma de aerosol en un MDI, un DPI o una suspensión o solución administrada a través de un nebulizador. Antes, los MDI, que exigían coordinación y el uso de un espaciador, dominaban el mercado. Los MDI utilizan ahora el propelente hidrofluoroalcano por su respeto de la capa de ozono en lugar del clorofluorocarbono. Los espaciadores, recomendados para la administración de todos los medicamentos en MDI, son herramientas sencillas y baratas que: 1) reducen la coordinación necesaria para el uso de los MDI, en especial en los niños pequeños; 2) mejoran el depósito del fármaco inhalado en la vía respiratoria inferior, y 3) minimizan el riesgo de efectos adversos mediados por el propelente (candidiasis bucofaríngea). La técnica de inhalación óptima de cada pulverización de medicamento administrado mediante un MDI es una inhalación lenta (5 segundos) seguida del mantenimiento de la respiración de 5 a 10 segundos. No es necesario ningún tiempo de espera entre las pulverizaciones del medicamento. Los niños en edad preescolar no pueden realizar esta técnica de inhalación; los medicamentos con MDI deben entonces administrarse con un espaciador y una mascarilla usando una técnica diferente: cada pulverización se administra con la respiración habitual durante unos 30 segundos o 5-10 respiraciones, se mantiene un sello estanco y el habla, la tos o el llanto empujarán el medicamento fuera del espaciador. Esta técnica no administrará tanto medicamento por pulverización como la técnica de MDI óptima usada en niños mayores y adultos.

Los dispositivos MDI son populares por su sencillez de uso, aunque es necesario un flujo inspiratorio adecuado. Se activan por la respiración (el fármaco sale sólo cuando se aspira con el dispositivo) y no son necesarios espaciadores. Se recomienda enjuagarse la boca tras el uso de los CI para eliminar el CI depositado en la mucosa oral y reducir el deglutido y el riesgo de candidiasis bucofaríngea.

Los nebulizadores han sido la piedra angular del tratamiento con aerosoles de lactantes y niños pequeños. Una ventaja derivada del uso de los nebulizadores es la técnica sencilla necesaria de respiración relajada. La respiración nasal preferente, las vías respiratorias pequeñas, el volumen corriente bajo y la elevada frecuencia respiratoria de los lactantes dificultan mucho la llegada del fármaco inhalado a las vías respiratorias. Las desventajas de los nebulizadores son que necesitan una fuente de energía, la incomodidad de que el tratamiento dura unos 5 minutos y la posibilidad de contaminación bacteriana.

Exacerbaciones del asma y su tratamiento

Las exacerbaciones del asma son episodios agudos o subagudos de empeoramiento progresivo de los síntomas y de la obstrucción al flujo de aire. La obstrucción al flujo aéreo durante las exacerbaciones puede hacerse extensa y provocar una insuficiencia respiratoria que ponga en peligro la vida. Las exacerbaciones empeoran a menudo durante el sueño (entre la medianoche y las 8 de la mañana) cuando la inflamación y la hiperreactividad de la vía respiratoria están en su momento máximo. Los ABAC, que son el tratamiento de primera línea para los síntomas y las exacerbaciones del asma, aumentan el flujo sanguíneo pulmonar a través de zonas obstruidas y sin oxigenar de los pulmones con el incremento de la dosis y la frecuencia. Cuando la obstrucción respiratoria no se resuelve con ABAC, el desequilibrio entre la ventilación y la perfusión puede producir una hipoxemia significativa, lo que puede perpetuar el trastorno. Las exacerbaciones graves y progresivas deben tratarse en un centro médico, con la administración de oxígeno complementario como tratamiento de primera línea y vigilancia estrecha por si surge un

booksmedicos.org

empeoramiento. Las complicaciones que pueden aparecer durante una exacerbación grave son las atelectasias y las fugas de aire en el tórax (neumomediastino, neumotórax).

Una exacerbación grave de asma que no mejora con tratamiento estándar se denomina **estado asmático.** El tratamiento inmediato de la exacerbación del asma implica una evaluación rápida de la gravedad de la obstrucción y una valoración del riesgo de un deterioro clínico adicional (v. tablas 144-15 y 144-16). En la mayoría de los pacientes las exacerbaciones mejorarán con tratamientos broncodilatadores frecuentes y un ciclo de corticoides sistémicos. El tratamiento óptimo del niño con una exacerbación asmática debe incluir, no obstante, una evaluación más exhaustiva de los acontecimientos que han conducido a la exacerbación y de la gravedad de la enfermedad subyacente. De hecho, la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones asmáticas ayudan a definir la gravedad del asma del paciente. Aunque la mayoría de los niños que padecen episodios de asma peligrosos para la vida tienen un asma de moderada a grave en función de otros criterios, algunos niños con asma parecen tener una enfermedad leve excepto cuando sufren exacerbaciones graves y casi mortales. Los factores de riesgo biológicos, ambientales, económicos y psicosociales asociados a la morbilidad y mortalidad del asma pueden servir asimismo de guía a esta evaluación (tabla 144-17).

Las exacerbaciones del asma, aunque es característico que difieran entre diferentes individuos, tienden a parecerse en el mismo paciente. Las exacerbaciones graves del asma, que producen insuficiencia respiratoria, hipoxia, hospitalización o fracaso respiratorio, son los mejores factores pronósticos de las futuras exacerbaciones peligrosas para la vida o de episodios de asma mortal. Además de distinguir a tales niños de riesgo alto, algunos experimentan exacerbaciones que evolucionan a lo largo de días, con una obstrucción al flujo de aire resultado de una inflamación progresiva, un descamado epitelial y los tapones o moldes de moco en las vías respiratorias. Cuando es extrema puede surgir la insuficiencia respiratoria debida al cansancio y exigir ventilación mecánica durante varios días. Por el contrario, algunos niños experimentan exacerbaciones de inicio brusco que pueden deberse a una HRB extrema y a una tendencia fisiológica al cierre de las vías respiratorias. Tales exacerbaciones, cuando son extremas, son de naturaleza asfixiante, ocurren a menudo fuera de centros médicos, se acompañan inicialmente de valores de presión parcial arterial de dióxido de carbono muy altos y tienden a necesitar sólo períodos cortos de apoyo ventilatorio. Es importante reconocer las diferencias características de las exacerbaciones para optimizar el tratamiento temprano.

Tabla 144-17 Factores de riesgo de morbilidad y mortalidad por el asma

BIOLÓGICOS
Exacerbación previa grave del asma (ingreso en unidad de cuidados intensivos, intubación por asma)
Episodios repentinos de asfixia (insuficiencia respiratoria, parada)
Dos o más hospitalizaciones por asma en el último año
Tres o más visitas al departamento de urgencias en el último año
Variación diurna acentuada y creciente en flujos máximos
Uso de >2 envases de β-agonistas de acción corta al mes
Mala respuesta al tratamiento corticoide sistémico
Sexo masculino
Bajo peso en el nacimiento
Raza diferente a la blanca (especialmente la negra)
Sensibilidad a *Alternaria*
AMBIENTALES
Exposición a alérgenos
Exposición al humo de tabaco ambiental
Exposición a la contaminación del aire
Ambiente urbano
ECONÓMICOS Y PSICOSOCIALES
Pobreza
Hacinamiento
Madre <20 años de edad
Madre con educación por debajo de nivel de instituto
Asistencia médica inadecuada:
Inaccesible
Incosteable
Sin asistencia médica periódica (sólo urgente)
Falta de un plan de acción del asma escrito
No se busca atención médica por síntomas crónicos de asma
Retraso en la asistencia en las exacerbaciones del asma
Asistencia hospitalaria inadecuada por exacerbación del asma
Trastorno psicopatológico en progenitor o niño
Mala percepción de los síntomas o gravedad del asma
Consumo excesivo de alcohol u otras sustancias

Tratamiento domiciliario de las exacerbaciones del asma

Las familias de todos los niños con asma deben poseer un **plan de acción escrito** que guíe el reconocimiento y tratamiento de las exacerbaciones junto a los medicamentos y herramientas necesarias para tratarlas. El reconocimiento temprano de las exacerbaciones asmáticas con el fin de intensificar pronto el tratamiento puede evitar a menudo el empeoramiento e impedir que se hagan graves. Un plan de acción domiciliario escrito puede reducir el riesgo de muerte por asma un 70%. Las guías de los NIH recomiendan el tratamiento inmediato con medicamentos de «rescate» (ABAC inhalados, hasta 3 tratamientos en 1 hora). Una buena respuesta se caracteriza por la resolución de los síntomas en menos de 1 hora, ningún síntoma más en las siguientes 4 horas y una mejora del FEM de al menos el 80% del mejor valor personal. Hay que contactar con el médico del niño para el seguimiento, en especial si son necesarios broncodilatadores de manera repetida en las siguientes 24-48 horas. Si el niño muestra una respuesta incompleta al tratamiento inicial con medicamentos de rescate (síntomas persistentes o FEM <80% del mejor valor personal) debe instituirse un ciclo corto de corticoides por vía oral (1-2 mg/kg/día de prednisona [sin superar los 60 mg/día] durante 4 días) además del tratamiento β-agonista inhalado. También hay que contactar con el médico para obtener más instrucciones. Debe buscarse atención médica de inmediato en las exacerbaciones graves, los signos persistentes de insuficiencia respiratoria, la falta de la respuesta esperada o de una mejora mantenida tras el tratamiento inicial, un deterioro adicional o factores de riesgo alto de morbilidad o mortalidad por asma (antecedente previo de exacerbaciones graves). En los pacientes con asma grave o antecedente de episodios que hayan puesto la vida en peligro, en especial si son de inicio brusco, hay que considerar la provisión de un preparado inyectable de epinefrina y posiblemente de oxígeno portátil. El uso de cualquiera de estas medidas extremas para el tratamiento domiciliario de las exacerbaciones del asma sería una indicación para llamar a emergencias para obtener ayuda urgente.

Tratamiento en el departamento de urgencias de las exacerbaciones del asma

En el departamento de urgencias los principales objetivos del tratamiento del asma son la corrección de la hipoxemia, la mejora rápida de la obstrucción al flujo aéreo y la evitación de la progresión o recidiva de los síntomas. Las intervenciones se basan en la gravedad clínica en el momento de la llegada, la respuesta al tratamiento inicial y la presencia de factores de riesgo que se asocien a la morbilidad y mortalidad por asma (v. tabla 144-17). Las indicaciones de una exacerbación grave son la falta de aliento, la disnea, las retracciones, el uso de músculos accesorios, la taquipnea o la cianosis con respiración trabajosa, los cambios en el estado mental, un tórax silente con poco intercambio de aire y la limitación intensa del flujo aéreo (FEM o VEMS <50% del mejor valor personal o del predicho). El tratamiento inicial incluye oxígeno complementario, β-agonistas inhalados cada 20 minutos durante 1 hora y, si es necesario, corticoides sistémicos por vía oral o intravenosa (v. tabla 144-16). Puede añadirse ipratropio inhalado al tratamiento β-agonista si no se observa una respuesta significativa con el primer tratamiento β-agonista inhalado. En casos graves puede administrarse una inyección intramuscular de epinefrina u otro β-agonista. Debe administrarse oxígeno y continuarlo durante al menos 20 minutos tras la última inyección para compensar posibles anomalías en la ventilación-perfusión causadas por los ABAC.

La vigilancia estrecha del estado clínico, la hidratación y la oxigenación son elementos esenciales del tratamiento inmediato. Una mala

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

respuesta al tratamiento intensificado en la última hora indica que la exacerbación no va a remitir rápidamente. Se puede dar de alta al paciente si se observa una mejora mantenida de los síntomas, las observaciones físicas son normales, el FEM >70% del mejor valor personal o del predicho y la saturación de oxígeno >92% con aire ambiente durante 4 horas. Los medicamentos para el alta son la administración de un β-agonista inhalado hasta cada 3-4 horas más un ciclo de 3-7 días de corticoides por vía oral. También se recomienda optimizar el tratamiento controlador antes del alta. La adición de CI a un ciclo de corticoides por vía oral en el departamento de urgencias reduce el riesgo de recidiva de la exacerbación en el mes siguiente.

Tratamiento hospitalario de las exacerbaciones del asma

En pacientes con exacerbaciones de moderadas a graves que no mejoran adecuadamente en 1-2 horas de tratamiento intensivo es probable que sean necesarios la observación durante una noche o el ingreso en el hospital. Otras indicaciones del ingreso hospitalario son las características de riesgo alto de morbilidad o muerte por asma (v. tabla 144-17). El ingreso en una unidad de cuidados intensivos está indicado en pacientes con insuficiencia respiratoria grave, mala respuesta al tratamiento y con posibilidad de fracaso y parada respiratoria.

El oxígeno complementario, los broncodilatadores inhalados administrados de forma frecuente o continua y el tratamiento con corticoides sistémicos son las intervenciones tradicionales en los niños ingresados en el hospital por estado asmático (v. tabla 144-16). El oxígeno complementario se administra porque muchos niños hospitalizados con asma aguda tendrán hipoxemia tarde o temprano, especialmente por la noche y al aumentar la administración de ABAC. Los ABAC pueden administrarse con frecuencia (cada 20 minutos a 1 hora) o continuamente (5-15 mg/hora). Cuando se administran continuamente hay una absorción sistémica significativa de β-agonistas y, debido a ello, la nebulización continua puede obviar la necesidad de tratamiento intravenoso con β-agonistas. Los efectos adversos del tratamiento β-agonista administrado con frecuencia son el temblor, la irritabilidad, la taquicardia y la hipopotasemia. A los pacientes que precisan tratamiento β-agonista nebulizado frecuente o continuo se les debe someter a monitorización cardíaca. Como el tratamiento β-agonista frecuente puede producir desequilibrio entre la ventilación y la perfusión, y precipitar la hipoxemia, está indicada la oximetría. El bromuro de ipratropio inhalado se añade con frecuencia al salbutamol cada 6 horas si el paciente no muestra una mejora notable, aunque hay pocas pruebas que apoyen su uso en niños hospitalizados que reciben tratamiento β-agonista intensivo y corticoides sistémicos. Además de su posible efecto sinérgico con un β-agonista en el alivio del broncoespasmo grave puede ser beneficioso en pacientes con hipersecreción de moco o que tomen β-bloqueantes.

El tratamiento con ciclos cortos de corticoides sistémicos se recomienda en las exacerbaciones moderadas a graves de asma para acelerar la recuperación y evitar la recidiva de los síntomas. Los corticoides son eficaces en dosis únicas administradas en el departamento de urgencias, en ciclos cortos por vía oral en la clínica y en preparados orales e intravenosos en niños hospitalizados. Los estudios en niños hospitalizados con asma aguda han encontrado que los corticoides administrados por vía oral son tan eficaces como los corticoides por vía intravenosa. Según esto podemos usar a menudo el tratamiento oral con corticoides, aunque los niños con insuficiencia respiratoria mantenida e incapaces de tolerar los preparados o líquidos orales son candidatos obvios para el tratamiento con corticoides por vía intravenosa.

Los pacientes con disnea intensa persistente y necesidades altas de oxígeno exigen evaluaciones adicionales, como la gasometría arterial, el hemograma completo, los electrólitos séricos y la radiografía de tórax, para vigilar la aparición de insuficiencia respiratoria, otros trastornos asociados, infecciones o deshidratación. La vigilancia del estado de hidratación es especialmente importante en los lactantes y niños pequeños, a los que el aumento de la frecuencia respiratoria (pérdidas insensibles) y la reducción de la ingestión oral sitúan en un mayor riesgo de deshidratación. A esta complicación se añade además la asociación de la secreción de hormona antidiurética al estado asmático. Se recomienda la administración de líquidos en el nivel de las necesidades hídricas de mantenimiento o ligeramente por debajo. La fisioterapia respiratoria, la espirometría incentivadora y los mucolíticos **no** se recomiendan durante el período agudo temprano de exacerbaciones del asma, ya que pueden desencadenar una broncoconstricción grave.

A pesar de un tratamiento intensivo, algunos niños asmáticos permanecerán en estado crítico y con riesgo de fracaso respiratorio, intubación y ventilación mecánica. Las complicaciones (fugas de aire) relacionadas con las exacerbaciones del asma aumentan con la intubación y la ventilación asistida; debe hacerse todo lo posible por aliviar el broncoespasmo y evitar el fracaso respiratorio. Varios tratamientos, como epinefrina, β-agonistas, metilxantinas y sulfato de magnesio (25-75 mg/kg, dosis máxima de 2,5 g, por vía intravenosa en 20 minutos) por vía parenteral y el heliox inhalado (mezcla de helio y oxígeno) han mostrado cierto beneficio como tratamientos complementarios en los pacientes con estado asmático grave. La administración de metilxantinas o sulfato de magnesio exige controlar las concentraciones séricas y el estado cardiovascular. La epinefrina o el sulfato de terbutalina parenterales (subcutánea, intramuscular o intravenosa) pueden ser eficaces en pacientes con obstrucción peligrosa para la vida que no responden a dosis altas de β-agonistas inhalados, ya que los medicamentos inhalados pueden no alcanzar la vía respiratoria inferior.

Es raro que una exacerbación del asma en un niño dé lugar a un fracaso respiratorio y precise intubación y ventilación mecánica. Esta última en las exacerbaciones graves del asma exige un equilibrio cuidadoso entre la presión suficiente para superar la obstrucción de la vía respiratoria y la reducción de la hiperinsuflación, el atrapado de aire y la probabilidad de barotraumatismo (neumotórax, neumomediastino) (v. cap. 411). Para minimizar la probabilidad de tales complicaciones hay que prever la ventilación mecánica y tratar a los niños con riesgo de fracaso respiratorio en una UCI pediátrica. La intubación traqueal programada con sedantes de inducción rápida y relajantes musculares es más segura que la intubación urgente. La ventilación mecánica pretende conseguir una oxigenación adecuada mientras tolera una hipercapnia de leve a moderada (Pco_2, 50-70 mmHg) para minimizar el barotraumatismo. Los respiradores con ciclo de volumen, usando tiempos de inspiración cortos y de espiración largos, 10-15 ml/kg de volumen corriente, 8-15 respiraciones/minuto, presiones máximas <60 cmH_2O y sin presión teleespiratoria positiva, son los parámetros de ventilación mecánica iniciales que pueden conseguir estos objetivos. No se recomiendan la percusión torácica ni el lavado de la vía respiratoria como medidas de alivio de los tapones de moco porque pueden inducir más broncoespasmo. Considerando la naturaleza de las exacerbaciones del asma que llevan al fracaso respiratorio, las que son de inicio brusco o rápido tienden a resolverse con rapidez (de unas horas a 2 días); por el contrario, las que progresan gradualmente hasta el fracaso respiratorio pueden necesitar de varios días a semanas de ventilación mecánica. Estos casos prolongados se complican con atrofia muscular y, cuando se combinan con una miopatía inducida por corticoides, pueden llevar a una debilidad muscular grave que exija una rehabilitación prolongada. Esta miopatía no debe confundirse con la rara aparición de parálisis flácida asociada al asma (síndrome de Hopkins), que es de origen desconocido pero prolonga la estancia en cuidados intensivos.

El tratamiento de las exacerbaciones graves de los niños en los centros médicos suele ser satisfactorio, incluso cuando son necesarias medidas extremas. En consecuencia, las muertes por asma en los niños son raras en los centros médicos; la mayoría ocurre en casa o en marcos comunitarios antes de que pueda administrarse asistencia médica vital. Esto subraya la importancia del tratamiento domiciliario y comunitario de las exacerbaciones del asma, las intervenciones para evitar que la exacerbación se haga grave y los pasos para reducir la gravedad del asma. Debe fijarse una visita de seguimiento al cabo de 1-2 semanas para vigilar la mejora clínica y reforzar los elementos educativos clave, incluidos planes de acción y medicamentos controladores.

Circunstancias especiales de tratamiento

Tratamiento de lactantes y niños pequeños. Los episodios de sibilancias recidivantes en niños en edad preescolar son muy comunes; ocurren en hasta un tercio de esta población. La mayoría de ellos mejorará e incluso quedará asintomática durante los años escolares

booksmedicos.org

prepuberales, mientras que otros tendrán un asma persistente a lo largo de toda la vida. Todos exigen tratamiento de sus sibilancias recidivantes (v. tablas 144-5, 144-7 y 144-12). Las guías actualizadas de los NIH recomiendan una evaluación del riesgo para identificar a los niños en edad preescolar con más posibilidades de tener asma persistente. Una implicación de esta recomendación es que estos niños de riesgo alto pueden ser candidatos para un tratamiento habitual del asma, incluido el tratamiento controlador diario y la intervención temprana de las exacerbaciones (v. tablas 144-8, 144-9 y 144-12). La budesónida nebulizada y el montelukast parecen más eficaces que el cromoglicato. En los niños pequeños con antecedentes de exacerbaciones moderadas a graves la budesónida nebulizada está aprobada por la FDA y su uso como medicamento controlador podría evitar exacerbaciones posteriores.

Usar el tratamiento con aerosoles en lactantes y niños pequeños con asma presenta desafíos únicos. Hay 2 sistemas de administración para medicamentos inhalados para este grupo de edad: el nebulizador y el MDI con espaciador/cámara espaciadora y mascarilla. Múltiples estudios demuestran la eficacia del salbutamol nebulizado en los episodios agudos y de la budesónida nebulizada en el tratamiento de las sibilancias recidivantes en lactantes y niños pequeños. En tales niños pequeños, los medicamentos inhalados a través de un MDI con espaciador y mascarilla pueden ser aceptables aunque quizá no preferidos debido a la escasez actual de información publicada y al hecho de que la FDA no los ha autorizado para niños <4 años.

Tratamiento del asma en el embarazo. Los objetivos deben ser la prevención de las exacerbaciones y el control de los síntomas crónicos usando medicamentos que posean un riesgo mínimo para la madre y el feto, porque la mayoría de los fármacos atraviesa la placenta. Se considera más seguro para las mujeres asmáticas embarazadas tratarlas con medicamentos controladores que tenerlas con síntomas incontrolados y exacerbaciones graves. El salbutamol es el ABAC preferido durante el embarazo. Existen datos tranquilizadores sobre la eficacia y seguridad procedentes de estudios de cohortes que apoyan el uso de CI en las mujeres embarazadas con asma. La budesónida es en la actualidad el CI preferido en mujeres embarazadas, y ha conseguido la categoría B de seguridad en el embarazo de la FDA debido a los numerosos datos tranquilizadores sobre su seguridad. Se alientan los métodos no médicos para mejorar el control del asma, como siempre. Se recomienda un enfoque multidisciplinario con evaluaciones mensuales (incluidas pruebas de función pulmonar cuando no estén contraindicadas) y consultas periódicas con el ginecólogo y el especialista en asma. La vigilancia frecuente del feto y de la madre es especialmente importante en adolescentes con un control subóptimo del asma, las que tienen un asma de moderada a grave y aquéllas con una exacerbación reciente.

Tratamiento del asma durante las intervenciones quirúrgicas. Los pacientes con asma tienen riesgo de padecer complicaciones relacionadas con la enfermedad debido a una intervención quirúrgica como una broncoconstricción o exacerbación del asma, atelectasias, alteración de la tos, infección respiratoria y exposición al látex que pueda inducir complicaciones de asma en pacientes alérgicos al látex. A todos los pacientes con asma se les debe evaluar antes de la intervención quirúrgica, y a aquellos que no están bien controlados se les ha de dejar tiempo para intensificar el tratamiento con el fin de mejorar la estabilidad del asma antes de la intervención si es posible. Puede estar indicado un ciclo de corticoides sistémicos en pacientes que tengan síntomas o un VEMS o FEM <80% del mejor valor del paciente. Además, los pacientes que han recibido más de 2 semanas de corticoides sistémicos o dosis de moderadas a altas de CI pueden tener riesgo de insuficiencia suprarrenal intraoperatoria. En estos pacientes el anestesiólogo debe estar alerta para proporcionar dosis restitutivas «de estrés» de corticoides sistémicos para la intervención quirúrgica y posiblemente el período postoperatorio si son necesarias.

PRONÓSTICO

Aparecen tos y sibilancias recidivantes en el 35% de los niños en edad preescolar. De ellos, un tercio continúa teniendo asma persistente al final de la infancia, mientras que el resto mejora por sí mismo a lo largo de la prepubertad. La gravedad del asma a los 7-10 años de edad predice su persistencia en la vida adulta. Es probable que los niños con asma de moderada a grave y con medidas bajas de la función pulmonar tengan asma persistente de adultos. También es probable que los niños con asma leve y función pulmonar normal mejoren con el tiempo, y algunos mostrarán síntomas periódicos (sin enfermedad de meses a años), pero la remisión completa durante 5 años en la infancia es infrecuente.

PREVENCIÓN

Aunque la inflamación crónica de la vía respiratoria puede dar lugar a una reestructuración de las vías respiratorias, en la actualidad carecemos de datos que apoyen que las intervenciones antiinflamatorias tradicionales (la piedra angular del control del asma) en los niños pequeños con sibilancias recidivantes ayuden a los niños a «superar» el asma. Aunque los medicamentos controladores reducen la morbilidad del asma, la mayoría de los niños con asma grave continúa teniendo síntomas hasta la fase adulta temprana. Los estudios sobre los factores ambientales y el estilo de vida responsables de la menor prevalencia de asma infantil en las zonas rurales y comunidades granjeras indican que la intervención moduladora inmunitaria temprana podría evitar la aparición del asma. Una *hipótesis de la higiene* propone que las exposiciones naturales a los microbios al principio de la vida alejarían el desarrollo inmunitario temprano de la sensibilización alérgica, la inflamación persistente de la vía respiratoria y la reestructuración. Si estas exposiciones naturales tienen realmente un efecto protector frente al asma, sin consecuencias adversas significativas sobre la salud, entonces estas observaciones podrían fomentar nuevas estrategias para la prevención del asma.

Varias medidas no farmacológicas con numerosos atributos positivos sobre la salud, como la evitación del humo del tabaco (desde antes del nacimiento), la lactancia materna prolongada (>4 meses), un estilo de vida activo y una dieta saludable, podrían reducir la probabilidad de sufrir asma. En la actualidad no se considera que las vacunaciones aumenten la probabilidad de presentar asma. Por tanto, se recomiendan todas las vacunaciones infantiles estándar en los niños con asma, incluidas las vacunas de la varicela y la anual de la gripe.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **145**

Dermatitis atópica (eczema atópico)

Donald Y.M. Leung y Scott H. Sicherer

La dermatitis atópica (DA), o eczema, es la enfermedad cutánea crónica en recaídas más común, que afecta al 10-30% de los niños en todo el mundo y que aparece con frecuencia en familias con otras enfermedades atópicas como el asma, la rinitis alérgica y la alergia alimentaria. Los lactantes con DA presentan rinitis alérgica, asma o ambas más adelante en la infancia, un proceso llamado «marcha atópica».

ETIOLOGÍA

La DA es un trastorno génico complejo que da lugar a un defecto en la barrera cutánea, una disminución de las respuestas inmunitarias innatas y una exageración de las respuestas de los linfocitos T a los alérgenos ambientales y a los microorganismos que conduce a una inflamación cutánea crónica.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las lesiones cutáneas agudas de la DA se caracterizan por una **espongiosis,** o edema intracelular acentuado, de la epidermis. En la DA las células dendríticas presentadoras de antígeno de la epidermis, como las células de Langerhans, muestran moléculas de inmunoglobulina (Ig) E unidas en superficie. Estas células presentadoras de antígenos desempeñan una función importante en la presentación cutánea del alérgeno a los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, et al: Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010, *NCHS Data Brief* 94:1-8, 2012.

Bhogal SK, McGillivray D, Bourbeau J, et al: Early administration of systemic corticosteroids reduces hospital admission rates for children with moderate and severe asthma exacerbation, *Ann Emerg Med* 60:84-91, 2012.

Bochenek G, Nizankowska-Mogilnicka E: Aspirin-exacerbated respiratory disease: clinical disease and diagnosis, *Immunol Allergy Clin North Am* 33:147-161, 2013.

Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al: Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children, *N Engl J Med* 364(11):1005-1015, 2011.

Center for Disease Control and Prevention: National Center for Health Statistics. Health Data Interactive. Summary Health Statistics for U.S. Children: National Health Interview Survey, 2011. Published October 2012. http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_254.pdf.

Covar RA, Strunk R, Zeiger RS, et al: Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma, *J Allergy Clin Immunol* 125:359-366, 2010.

Cowan K, Guilbert TW: Pediatric asthma phenotypes, *Curr Opin Pediatr* 24: 344-351, 2012.

Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al: Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma, *N Engl J Med* 364(8):701-709, 2011.

Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, et al: National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program, *J Allergy Clin Immunol* 127(2): 382-389, 2011.

Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2012. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf.

Grainge CL, Lau LCK, Ward JA, et al: Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma, *N Engl J Med* 364:2006-2014, 2011.

Hashimoto S, Bel EH: Targeting IL-5 in severe asthma: a DREAM come true? *Lancet* 380:626-627, 2012.

Holt PG, Sly PD: Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment, *Nat Med* 18:726-734, 2012.

Iramain R, Lopez-Herce J, Coronel J, et al: Inhaled salbutamol plus ipratropium in moderate and severe asthma crisis in children, *J Asthma* 48:298-303, 2011.

Karmaus W, Ziyab AH, Everson T, et al: Epigenetic mechanisms and models in the origins of asthma, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 13(1):63-69, 2013.

Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al: Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height, *N Engl J Med* 367:904-912, 2012.

Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, et al: Erekosima N. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review, *Pediatrics* 131(6):1155-1167, 2013.

Lai CK, Beasley R, Crane J, et al: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), *Thorax* 64(6):476-483, 2009.

Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, et al: Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids, *N Engl J Med* 362: 975-985, 2010.

Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al: Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence, *Am J Respir Crit Care Med* 172:1253-1258, 2005.

National Asthma Education and Prevention Program's Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. *NIH Publication No. 07-4051*, Bethesda, MA, 2007, U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program. http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.

Newth CJL, Meert KL, Clark AE, et al: Fatal and near-fatal asthma in children: the critical care perspective, *J Pediatr* 161:214-221, 2012.

Noyes BE, Kemp JS: Vocal cord dysfunction in children, *Paediat Respir Rev* 8: 155-163, 2007.

Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ, et al: Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years, *Thorax* 67:1046-1051, 2012.

Shan Z, Rong Y, Yang W, et al: Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in adults and children: a systematic review and meta-analysis, *Respir Med* 107:321-330, 2013.

Szefler SJ: Advances in pediatric asthma in 2012: moving toward asthma prevention, *J Allergy Clin Immunol* 131(1):36-46, 2013.

Szefler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al: Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomized controlled trial, *Lancet* 372:1065-1072, 2008.

Wechsler ME: Inhibiting interleukin-4 and interleukin-12 in difficult-to-control asthma, *N Engl J Med* 368:2511-2512, 2013.

Wenzel SE: Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches, *Nat Med* 18:716-724, 2012.

Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al: Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels, *N Engl J Med* 368:2455-2466, 2013.

Writing Committee for the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers: Lansoprazole for children with poorly controlled asthma, *JAMA* 307:373-380, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

linfocitos T cooperadores del tipo 2 (Th2) (v. cap. 140). Hay un infiltrado perivenular acentuado de linfocitos T con monocitos-macrófagos ocasionales en las lesiones de la DA aguda. Los mastocitos se encuentran en número normal pero en diferentes fases de desgranulación. La DA se caracteriza por una epidermis hiperplásica con hiperqueratosis y mínima espongiosis. Existen sobre todo células de Langerhans que portan IgE en la epidermis y en los macrófagos del infiltrado celular mononuclear dérmico. El número de mastocitos y eosinófilos está aumentado y contribuyen a la inflamación alérgica.

PATOGENIA

Se han identificado dos formas de DA. El **eczema atópico** se asocia a una sensibilización mediada por la IgE (al comienzo o durante el curso del eczema) y aparece en el 70-80% de los pacientes con DA. El **eczema no atópico** no se asocia a una sensibilización mediada por la IgE y se ve en el 20-30% de los pacientes con DA. Las dos formas de DA se acompañan de eosinofilia. En el eczema atópico los linfocitos T circulantes que expresan el receptor cutáneo de migración dirigida, el **antígeno asociado al linfocito cutáneo,** producen mayores cantidades de citocinas Th2, como la interleucina (IL) 4 y la IL-13, que se sabe inducen el cambio de isotipo hacia la síntesis de IgE. Otra citocina, la IL-5, desempeña una función importante en el desarrollo y la supervivencia de los eosinófilos. El eczema no atópico se asocia a una menor producción de IL-4 e IL-13 que el atópico.

Comparada con la piel de las personas sanas, la piel no afectada y las lesiones cutáneas agudas de los pacientes con DA tienen un mayor número de células que expresan IL-4 e IL-13. Por el contrario, las lesiones cutáneas crónicas de este trastorno tienen un número significativamente menor de células que expresan IL-4 e IL-13, pero un número mayor de células que expresan IL-5, factor estimulante de granulocitos-macrófagos, IL-12 e interferón γ que las de la DA aguda. La crónica se caracteriza por un cambio de un perfil Th2 dominante a uno Th1. La infiltración de linfocitos T que expresan IL-22 se correlaciona con la gravedad de la DA, bloquea la diferenciación del queratinocito e induce una hiperplasia epidérmica.

El desarrollo de las lesiones cutáneas de la DA está orquestado por la expresión tisular local de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, que desempeñan un papel central en la definición de la naturaleza de este infiltrado inflamatorio en la DA. La proteína quimiotáctica, CCL27, está muy aumentada en la DA y atrae a la piel sobre todo a linfocitos T que expresan el antígeno asociado al linfocito cutáneo. Otras quimiocinas C-C, RANTES (expresada y secretada por linfocitos T normales en función de la activación), la proteína quimiotáctica del monocito 4 y la eotaxina aumentan en las lesiones cutáneas de la DA, lo que contribuye a la quimiotaxis de los eosinófilos, los macrófagos y los linfocitos Th2 que expresan su receptor (CCR3).

En personas sanas la piel actúa como una barrera protectora frente a los irritantes externos, la pérdida de humedad y la infección. La función adecuada de la piel depende de la humedad adecuada y del contenido lipídico, las respuestas inmunitarias funcionales y la integridad estructural. **La piel muy seca es una característica de la DA.** Esto es el resultado de una alteración de la barrera epidérmica, lo que lleva a una pérdida transdérmica excesiva de agua, a la penetración del alérgeno y a la colonización microbiana. La **filagrina,** una proteína estructural de la epidermis, y sus productos metabólicos son fundamentales para la función de barrera de la piel. Se han identificado mutaciones génicas en la familia génica de la filagrina en hasta el 50% de los pacientes con DA grave. Las citocinas que se encuentran en la inflamación alérgica, como la IL-4, la IL-13, la IL-22, la IL-25 y el factor de necrosis tumoral, también pueden reducir la expresión de filagrina. Los pacientes con DA tienen por tanto un mayor riesgo de infección bacteriana, vírica y micótica relacionado con la alteración de la inmunidad innata, incluida la pérdida de la función de barrera y la menor generación de péptidos antimicrobianos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DA suele comenzar durante la lactancia. Alrededor del 50% de los pacientes presenta síntomas en el primer año de vida y a un 30% adicional se le diagnostica entre los 1-5 años. El **prurito** intenso, en especial por la noche, y **la reactividad cutánea** son características cardinales de este trastorno. El rascado y las excoriaciones inflaman más la piel y contribuyen a la aparición de lesiones cutáneas eczematosas más pronunciadas. Los alimentos (la leche, el huevo, los cacahuetes, los frutos secos, el trigo, el pescado, el marisco), los aeroalérgenos (polen de gramíneas, epitelios de animales, ácaros del polvo), la infección (estafilococos, herpes simple, molusco), la reducción de la humedad, la sudoración excesiva y los irritantes (la lana, los acrílicos, los jabones, los detergentes) pueden exacerbar (desencadenar) el prurito y el rascado.

Las lesiones cutáneas de la DA aguda son intensamente pruriginosas con pápulas eritematosas (figs. 145-1 y 145-2). La dermatitis subaguda se caracteriza por pápulas eritematosas, excoriadas y descamativas. Por el contrario, la DA crónica se caracteriza por una **liquenificación** (fig. 145-3) o engrosamiento de la piel con acentuación de las marcas superficiales y **pápulas fibróticas.** Con la DA crónica pueden coexistir en el mismo sujeto las tres fases de las reacciones cutáneas. La mayoría de los pacientes con DA tiene la piel seca y deslustrada sea cual sea el estadio de su enfermedad. La distribución y el patrón de reacción cutánea varían con la edad del paciente y la actividad de la enfermedad. En la lactancia la DA es generalmente más aguda y afecta a la cara, el cuero cabelludo y las superficies extensoras de las extremidades. Suele respetarse el área del pañal. En los niños mayores con una DA crónica hay una liquenificación y localización de la erupción en los pliegues flexores de las extremidades. La DA remite a menudo cuando el paciente se hace mayor, y deja un adolescente o adulto con una piel tendente al prurito y la inflamación cuando se exponga a irritantes exógenos.

PRUEBAS DE LABORATORIO

No existe ninguna prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de la DA. Muchos pacientes tienen una eosinofilia sanguínea periférica y un aumento de las concentraciones séricas de IgE. La determinación de la IgE sérica o las pruebas intraepidérmicas *(prick)* pueden identificar los alérgenos frente a los cuales los pacientes están sensibilizados. El diagnóstico de la alergia clínica frente a estos alérgenos exige la confirmación mediante la anamnesis y las provocaciones ambientales.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La DA se diagnostica en función de tres características principales: el prurito, una dermatitis eczematosa que sigue una presentación típica y una evolución crónica o en recaídas (tabla 145-1). Las características

Figura 145-1 Dermatitis atópica, afectación típica de las mejillas. *(De Eichenfield LF, Friedan IJ, Esterly NB:* Textbook of neonatal dermatology, *Filadelfia, 2001, WB Saunders, pág. 242.)*

booksmedicos.org

Figura 145-2 Lesiones costrosas de la dermatitis atópica en la cara. *(De Eichenfield LF, Friedan IJ, Esterly NB:* Textbook of neonatal dermatology, *Filadelfia, 2001, WB Saunders, pág. 242.)*

Figura 145-3 Liquenificación de la fosa poplítea por frotado continuo de la piel en la dermatitis atópica. *(De Weston WL, Lane AT, Morelli JG:* Color textbook of pediatric dermatology, *2.ª ed., St. Louis, 1996, Mosby, pág. 33.)*

Tabla 145-1 Manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica

PRINCIPALES MANIFESTACIONES
Prurito
Eczema facial y en zonas extensoras en lactantes y niños
Eczema flexural en adolescentes
Dermatitis crónica o en recaídas
Antecedente personal o familiar de enfermedad atópica
MANIFESTACIONES ASOCIADAS
Xerosis
Infecciones cutáneas (*Staphylococcus aureus*, estreptococo del grupo A, herpes simple, virus de Coxackie, virus vaccinia, molusco contagioso, verrugas)
Dermatitis inespecífica de las manos o los pies
Ictiosis, hiperlinearidad palmar, queratosis pilar
Eczema del pezón
Dermografismo blanco y respuesta de blanqueo retardada
Catarata subcapsular anterior, queratocono
Elevación de concentración sérica de inmunoglobulina E
Resultados positivos de las pruebas cutáneas de la alergia del tipo inmediato
Edad temprana de comienzo
Líneas de Dennie (pliegues infraorbitarios de Dennie-Morgan)
Eritema o palidez faciales
Curso influido por factores ambientales o emocionales

asociadas, como el antecedente familiar de asma, la rinitis alérgica al polen, el aumento de la IgE y pruebas de reactividad cutánea inmediata, se asocian de forma variable.

Muchas enfermedades cutáneas inflamatorias, las inmunodeficiencias, las neoplasias cutáneas malignas, los trastornos génicos, las enfermedades infecciosas y las infestaciones comparten síntomas con la DA y deben considerarse y excluirse antes de establecer el diagnóstico (tabla 145-2). Hay que considerar el síndrome de la inmunodeficiencia combinada grave (v. cap. 126.1) en los lactantes que debutan el primer año de vida con diarrea, retraso del crecimiento, erupción cutánea descamativa generalizada e infecciones sistémicas y cutáneas recidivantes. La histiocitosis (v. cap. 507) debe excluirse en cualquier lactante con DA y retraso del crecimiento. El síndrome de Wiskott-Aldrich (v. cap. 126.2) es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que se asocia a trombocitopenia, defectos inmunitarios e infecciones bacterianas graves recidivantes, y que se caracteriza por una erupción cutánea casi indistinguible de la DA. Uno de los síndromes de hipergammaglobulinemia E (v. cap. 126.2) presenta una elevación muy acentuada de las concentraciones séricas de IgE, infecciones bacterianas profundas recidivantes, dermatitis crónica y dermatofitosis refractaria. Muchos de estos pacientes tienen la enfermedad debido a mutaciones autosómicas dominantes de STAT3. Por el contrario, algunos pacientes con un síndrome de hipergammaglobulinemia E debutan con una mayor predisposición a las infecciones víricas y un patrón autosómico recesivo de herencia de la enfermedad. Estos pacientes pueden tener una mutación en Dock 8 (dedicada a la citocinesia 8). Este diagnóstico debe considerarse en niños pequeños con eczema acentuado, alergia alimentaria e infecciones cutáneas víricas diseminadas.

Los adolescentes que debutan con una dermatitis eczematosa pero sin antecedentes de eczema en la infancia, alergia respiratoria ni antecedentes familiares de atopia pueden tener una **dermatitis de contacto** alérgica (v. cap. 655.1). Un alérgeno de contacto puede ser el problema de cualquier paciente cuya DA no responda a un tratamiento adecuado. Las sustancias químicas sensibilizantes, como los parabenos y la lanolina, pueden ser irritantes en los pacientes con DA y se encuentran con frecuencia como vehículos en los fármacos tópicos. La alergia de contacto tópica a los glucocorticoides se describe cada vez más en pacientes con dermatitis crónica que siguen tratamiento con corticoides tópicos. También se ha descrito una dermatitis eczematosa en la infección por el VIH, así como en diferentes infestaciones, como la sarna. Otros trastornos que pueden confundirse con la DA son la psoriasis, la ictiosis y la dermatitis seborreica.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la DA requiere un abordaje sistemático multifactorial que incorpora la intervención cutánea, el tratamiento antiinflamatorio tópico, la identificación y eliminación de factores favorecedores (tabla 145-3) y, si es necesario, un tratamiento sistémico. La evaluación de la gravedad también ayuda a dirigir el tratamiento (tabla 145-4).

Hidratación cutánea

Como los pacientes con DA tienen una alteración en la función de barrera cutánea debido a una reducción de las concentraciones de lípidos, acuden con una piel anormalmente seca o **xerosis.** *Los hidratantes son el tratamiento de primera línea*. Los baños tibios hidratantes durante 15-20 minutos seguidos de la aplicación de un emoliente oclusivo para retener la humedad alivian a los pacientes. Pueden usarse pomadas hidrofílicas en diferentes grados de viscosidad, de acuerdo con la preferencia del paciente. Las pomadas oclusivas no se toleran bien a veces porque interfieren con la función de los conductos sudoríparos ecrinos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 145-2 Diagnóstico diferencial de la dermatitis atópica

TRASTORNOS CONGÉNITOS
Síndrome de Netherton
Queratosis pilar familiar
DERMATOSIS CRÓNICAS
Dermatitis seborreica
Dermatitis de contacto (alérgica o irritativa)
Eczema numular
Psoriasis
Ictiosis
INFECCIONES E INFESTACIONES
Sarna
Dermatitis asociada al VIH
Dermatofitosis
Picaduras de insectos
Oncocercosis
NEOPLASIAS MALIGNAS
Linfoma cutáneo de linfocitos T (micosis fungoide/síndrome de Sézary)
Enfermedad de Letterer-Siwe (histiocitosis de células de Langerhans)
TRASTORNOS AUTOINMUNITARIOS
Dermatitis herpetiforme
Pénfigo foliáceo
Enfermedad de injerto contra huésped
Dermatomiositis
INMUNODEFICIENCIAS
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Síndrome de la inmunodeficiencia combinada grave
Síndrome de la hiperinmunoglobulinemia E (tipos autosómico dominante y recesivo)
Síndrome de inmunodisregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al X (IPEX)
TRASTORNOS METABÓLICOS
Deficiencia de zinc
Deficiencia de piridoxina (vitamina B_6) y niacina
Deficiencia múltiple de carboxilasa
Fenilcetonuria

Modificada de Leung DYM, Sampson HA, Geha RS y cols.: Pediatric allergy principles and practice, *St. Louis, 2003, Mosby, pág. 562.*

y pueden inducir una foliculitis. En estos casos deben utilizarse sustancias menos oclusivas. Disponemos de varias «cremas hidratantes/barrera terapéuticas» que precisan receta (clasificadas como dispositivos médicos) y que contienen componentes como ceramidas y metabolitos ácidos de la filagrina destinados a mejorar la función de la barrera cutánea. Existen pocos datos que demuestren su mejor eficacia que la de los emolientes estándar.

La hidratación mediante baños o vendajes húmedos favorece la penetración transepidérmica de los glucocorticoides tópicos. Los vendajes también pueden servir como barreras eficaces frente al rascado persistente, lo que acelera la curación de las lesiones excoriadas. Los vendajes húmedos se recomiendan para áreas muy afectadas o con lesiones crónicas de dermatitis refractarias al cuidado de la piel. Es fundamental que el tratamiento con vendajes húmedos se siga de la aplicación tópica de emolientes para evitar la posible sequedad y fisuración de la piel debidas al tratamiento. El tratamiento con vendajes húmedos puede complicarse con la maceración e infección secundarias, por lo que el médico debe vigilarlos estrechamente.

Corticoides tópicos

Los corticoides tópicos son con frecuencia la piedra angular del tratamiento antiinflamatorio de las exacerbaciones agudas de la DA. A los pacientes se les debe instruir con atención sobre el uso de estos glucocorticoides para evitar sus posibles efectos adversos. Existen 7 clases de glucocorticoides tópicos, que se ordenan de acuerdo con su potencial, determinado mediante análisis de vasoconstricción (tabla 145-5). Debido a sus posibles efectos adversos, los glucocorticoides de potencia muy elevada no deben utilizarse en la cara ni en áreas intertriginosas, y sólo durante períodos muy cortos en el tronco y las extremidades. Se pueden utilizar glucocorticoides de potencia ligera durante períodos más largos para tratar la DA crónica que afecta al tronco y las extremidades. Una vez conseguido el control de la DA con un régimen de corticoides tópicos, el control prolongado puede mantenerse con aplicaciones bisemanales de fluticasona o mometasona tópicas en las zonas que han curado pero tienden a recidivar. Comparadas con las cremas, las pomadas tienen mayores posibilidades de ocluir la epidermis, lo que aumenta la absorción sistémica. Los efectos adversos de los corticoides tópicos pueden dividirse en locales y sistémicos, que se deben a la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Los efectos adversos locales son la aparición de estrías y la atrofia cutánea. Los efectos adversos sistémicos se relacionan con la potencia de los corticoides tópicos, la

Tabla 145-3 Lista de factores agravantes y consejos para los pacientes con DA

Ropa: evitar el contacto de la piel con fibras irritantes (lana, tejidos de fibras gruesas); no usar ropa ajustada ni demasiado caliente para evitar una sudoración excesiva. Se están evaluando nuevas ropas no irritantes diseñadas para los niños con DA
Tabaco: evitar la exposición
Temperatura fría en el dormitorio y evitar demasiadas mantas
Aumentar el uso de emolientes con el tiempo frío
Evitar la exposición a lesiones de herpes; visita urgente si aparece un brote de aspecto inusual
Vacunas: calendario normal en piel no afectada, incluidos los pacientes alérgicos al huevo (v. texto)
Exposición al sol: sin ninguna restricción específica. Suele ser útil debido a la mejora de la barrera epidérmica. Alentar vacaciones en altitudes altas o en la playa
Ejercicio físico, deportes: sin restricciones. Si el sudor induce reactivaciones de la DA, adaptación progresiva al ejercicio. Ducha y emolientes después de la piscina
Alérgenos alimentarios
Mantener la alimentación materna hasta los 4 meses si es posible
Dieta por lo demás normal, a no ser que el estudio alergológico haya demostrado la necesidad de excluir un alimento específico
Aeroalérgenos de interior
Ácaros del polvo doméstico
Ventilación adecuada de la casa; mantener las habitaciones bien aireadas incluso en invierno
Evitar el entelado de las paredes
Eliminar el polvo con una esponja húmeda
Aspirar el suelo y el mobiliario con un filtro adecuado una vez a la semana
Evitar muñecos de peluche en la cama (cuna), excepto los lavables
Lavar la ropa de cama a una temperatura superior a los 55 °C cada 10 días
Usar fundas de colchón y almohada fabricadas de Gore-Tex o material análogo
Mascotas con pelo: aconsejar su evitación. Si se demuestra alergia, ser firme en las medidas de evitación, como la retirada de la mascota
Polen: cerrar las ventanas durante la época de máxima floración con el tiempo seco y cálido y restringir, si es posible, las estancias en el exterior. Las ventanas pueden estar abiertas por la noche y a primera hora de la mañana o durante el tiempo lluvioso. Evitar la exposición a situaciones de riesgo (cortar el césped). Use filtros de polen en el coche. La ropa y las mascotas pueden transportar aeroalérgenos, incluidos pólenes

De Darsow U, Wollenberg A, Simon D y cols.: ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis, J Eur Acad Dermatol Venereol *24:317-328, 2010 (tabla 2, pág. 321).*

booksmedicos.org

Tabla 145-4 Clasificación de la gravedad clínica del eczema atópico

Limpio: piel normal, sin indicios de eczema atópico
Leve: zonas de piel seca, prurito infrecuente (con o sin zonas pequeñas de enrojecimiento)
Moderada: zonas de piel seca, prurito frecuente, enrojecimiento (con o sin excoriación y engrosamiento cutáneo localizado)
Grave: zonas generalizadas de piel seca, prurito incesante, enrojecimiento (con o sin excoriación y engrosamiento cutáneo extenso, hemorragias, secreción serosa, fisuración y alteración de la pigmentación)

De Lewis-Jones S, Mugglestone MA; Guideline Development Group: Management of atopic eczema in children aged up to 12 years: summary of NICE guidance, BMJ *335:1263-1264, 2007.*

Tabla 145-5 Algunos preparados de corticoides tópicos*

GRUPO 1
Propionato de clobetasol al 0,05% en pomada/crema
Dipropionato de betametasona al 0,05% en pomada/crema/loción/gel
Fluocinónida al 0,1% en crema
GRUPO 2
Furoato de mometasona al 0,1% en pomada
Halcinónida al 0,1% en crema
Fluocinónida al 0,05% en pomada/crema
Desoximetasona al 0,25% en pomada/crema
Dipropionato de betametasona al 0,05% en crema
GRUPO 3
Propionato de fluticasona al 0,005% en pomada
Halcinónida al 0,1% en pomada
Valerato de betametasona al 0,1% en pomada
GRUPO 4
Furoato de mometasona al 0,1% en crema
Acetónido de triamcinolona al 0,1% en pomada/crema
Acetónido de fluocinolona al 0,025% en pomada
GRUPO 5
Acetónido de fluocinolona al 0,025% en crema
Valerato de hidrocortisona al 0,2% en pomada
GRUPO 6
Desónida al 0,5% en pomada/crema/loción
Dipropionato de alclometasona al 0,05% en pomada/crema
GRUPO 7
Hidrocortisona al 2,5%, 1% y 0,5% en pomada/crema/loción

*Se enumeran corticoides representativos desde el grupo 1 (superpotente) al 7 (el menos potente).
Adaptada de Stoughton RB: Vasoconstrictor assay-specific applications. En Malbach HI, Surber C, editores: Topical corticosteroids, *Basel, Switzerland, 1992, Karger, págs. 42-53.*

zona de aplicación, el poder oclusor del preparado, el porcentaje de superficie corporal cubierta y la duración de su uso. El potencial de los corticoides tópicos potentes para provocar una supresión suprarrenal es mayor en los lactantes y niños pequeños con DA grave que requieren un tratamiento intensivo.

Inhibidores tópicos de la calcineurina

Los inhibidores tópicos no esteroideos de la calcineurina reducen la inflamación cutánea en la DA. La crema de pimecrolimús al 1% está indicada en la DA leve a moderada. La pomada de tacrolimús al 0,1% y al 0,03% está indicada para la DA moderada a grave. Ambas están aprobadas para el uso corto o prolongado intermitente de la DA en pacientes ≥2 años cuya enfermedad no responda o que no toleren otros tratamientos tradicionales, o en los que estos tratamientos no sean aconsejables por posibles riesgos. Otras circunstancias en las que los inhibidores tópicos de la calcineurina pueden ser mejores que los corticoides tópicos son el tratamiento de pacientes que responden mal a los esteroides tópicos, los pacientes con fobia a los esteroides y el tratamiento de la dermatitis de la cara y del cuello, donde suelen usarse corticoides tópicos de baja potencia e ineficaces debido al miedo de producir atrofia cutánea inducida por esteroides.

Preparados de alquitrán

Los preparados de alquitrán tienen efectos antipruriginosos y antiinflamatorios sobre la piel; sin embargo, sus efectos antiinflamatorios no suelen ser tan pronunciados como los de los glucocorticoides tópicos o los inhibidores de la calcineurina. Los preparados de alquitrán son útiles para reducir la potencia de los glucocorticoides tópicos que se utilizan para el tratamiento largo de la DA. Los champús a base de alquitrán pueden ser particularmente eficaces para la dermatitis del cuero cabelludo. Los efectos adversos asociados a estos preparados son la irritación cutánea, la foliculitis y la fotosensibilidad.

Antihistamínicos

Los antihistamínicos sistémicos actúan sobre todo bloqueando los receptores H_1 de la histamina en la dermis, lo que reduce el prurito inducido por la histamina. Ésta es sólo uno de los muchos mediadores que pueden inducir prurito en la piel y, por tanto, los pacientes obtienen un beneficio mínimo del tratamiento antihistamínico. Como el prurito suele empeorar por las noches, los antihistamínicos sedantes (hidroxizina, difenhidramina) pueden tener ventajas por sus efectos inductores del sueño cuando se usan antes de irse a la cama. El clorhidrato de doxepina tiene efectos antidepresivos tricíclicos y bloqueantes de los receptores H_1 y H_2. En casos de prurito nocturno intenso puede ser adecuado utilizar a corto plazo un sedante nocturno para permitir el reposo adecuado. Los estudios de los nuevos antihistamínicos no sedantes han demostrado resultados variables en la eficacia del control del prurito en la DA, aunque todavía pueden ser útiles en un pequeño subgrupo de pacientes con DA y urticaria concomitante.

Corticoides sistémicos

Los corticoides sistémicos raramente están indicados en el tratamiento de la DA crónica. La mejoría clínica espectacular que puede producirse con los corticoides sistémicos se asocia con frecuencia a un rebote de la DA tras la suspensión del tratamiento. Pueden ser adecuados ciclos cortos de corticoides en una exacerbación aguda de la DA mientras se instituyen otras medidas terapéuticas en paralelo. Si se administra un ciclo corto de corticoides orales es importante reducir la dosis poco a poco y comenzar un cuidado de la piel intensivo, en particular con corticoides tópicos y baños frecuentes, seguido de la aplicación de emolientes, para evitar el rebote de la DA.

Ciclosporina

La ciclosporina es un inmunosupresor potente que actúa sobre todo en los linfocitos T al suprimir la transcripción de los genes de las citocinas. La ciclosporina forma un complejo con una proteína intracelular, la ciclofilina, y este complejo inhibe a su vez a la calcineurina, una fosfatasa necesaria para la activación del NFAT (factor nuclear de los linfocitos T activados), un factor de transcripción necesario para transcribir los genes de las citocinas. La ciclosporina (5 mg/kg/día) durante un período corto o largo (1 año) ha resultado beneficiosa en niños con DA refractaria. Los posibles efectos adversos son la alteración renal y la hipertensión.

Antimetabolitos

El mofetilo de micofenolato es un inhibidor de la biosíntesis de la purina usado en forma de inmunodepresor en el trasplante de órganos que se ha utilizado en el tratamiento de la DA refractaria. Junto a la inmunodepresión, con su uso se han descrito la retinitis por herpes simple y la supresión medular relacionada con la dosis. Hay que señalar que no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

todos los pacientes mejoran con este tratamiento. Por tanto, el medicamento debe suspenderse si el paciente no responde en 4-8 semanas. El metotrexato es un antimetabolito con efectos inhibidores potentes sobre la síntesis de citocinas inflamatorias y la quimiotaxis celular. El metotrexato se ha usado en pacientes con DA recalcitrante. En la DA las dosis se administran con mayor frecuencia que la semanal utilizada para la psoriasis. La azatioprina es un análogo de las purinas con efectos antiinflamatorios y antiproliferativos que se ha usado en la DA grave. La mielosupresión es un efecto adverso significativo, y las concentraciones de tiopurina metil-transferasa pueden identificar a los sujetos con riesgo de padecerla. Antes de que se utilice cualquiera de estos fármacos, los pacientes deben remitirse a un especialista en DA que esté familiarizado con el tratamiento de la DA grave para sopesar los beneficios relativos de los tratamientos alternativos.

Fototerapia

La luz solar natural es a menudo beneficiosa para los pacientes con DA mientras no provoque quemaduras ni sudoración excesiva. Son eficaces muchas modalidades de fototerapia como: ultravioleta A-1, ultravioleta B, ultravioleta de banda estrecha y psoraleno más ultravioleta A. La fototerapia se reserva generalmente para pacientes en los que fracasaron los tratamientos estándar. Suelen ser necesarios tratamientos de mantenimiento para que la fototerapia sea eficaz. Sus efectos adversos a corto plazo son el eritema, el dolor cutáneo, el prurito y la pigmentación. Entre los efectos adversos a largo plazo está la predisposición a las neoplasias cutáneas malignas.

Tratamientos de eficacia no demostrada

Otros tratamientos que pueden considerarse en los pacientes con DA refractaria son los siguientes.

Interferón γ

Al interferón γ (IFN-γ) se le conoce por suprimir la función de los linfocitos Th2. Varios estudios, como uno multicéntrico, con doble simulación y controlado con placebo, y varios abiertos, han demostrado que el tratamiento con IFN-γ recombinante humano mejora la DA. La reducción de la gravedad clínica de la DA se correlaciona con la capacidad del IFN-γ de reducir las cifras de eosinófilos totales circulantes. Los síntomas gripales son efectos adversos frecuentes durante el ciclo de tratamiento.

Omalizumab

El tratamiento de los pacientes que tienen una DA grave y cifras elevadas de IgE sérica con anti-IgE monoclonal puede considerarse en aquéllos con reactivaciones de DA inducidas por alérgenos. Sin embargo, no existen estudios controlados con placebo y con doble simulación sobre su uso. La mayoría de los artículos han sido estudios de casos y muestran respuestas irregulares a la anti-IgE.

Inmunoterapia con alérgeno

Al contrario que su aceptación en el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma extrínseca, la inmunoterapia con aeroalérgenos en el tratamiento de la DA es discutido. Hay artículos de exacerbaciones y mejora de la enfermedad. Los estudios indican que la inmunoterapia específica en los pacientes con DA sensibilizados a los alérgenos del polvo doméstico muestran una mejora de la gravedad de la enfermedad cutánea, así como una reducción en el uso de esteroides tópicos.

Probióticos

La administración perinatal de la cepa probiótica GG de *Lactobacillus rhamnosus* ha reducido la incidencia de DA en niños de riesgo durante los primeros 2 años de vida. La respuesta al tratamiento ha sido más pronunciada en los pacientes con pruebas cutáneas intraepidérmicas positivas y valores de IgE elevados. Otros estudios no mostraron ningún beneficio.

Fitoterapia china

Varios estudios clínicos controlados con placebo han señalado que los pacientes con DA grave pueden beneficiarse del tratamiento tradicional con fitoterapia china. Los pacientes mostraron una reducción significativa de la enfermedad cutánea y del prurito. La respuesta beneficiosa a la fitoterapia china es a menudo temporal, y la eficacia puede desaparecer a pesar de continuar el tratamiento. La posibilidad de provocar un efecto tóxico hepático, efectos adversos cardíacos o reacciones idiosincrásicas sigue siendo un tema preocupante. Los ingredientes específicos de las plantas tampoco se han aclarado, y se ha visto que algunos preparados están contaminados con corticoides. En este momento, la fitoterapia china para la DA se considera en fase de investigación.

Vitamina D

La DA grave se acompaña a menudo de una deficiencia de vitamina D. La vitamina D aumenta la función barrera de la piel, reduce las necesidades de corticoides para controlar la inflamación y aumenta la función antimicrobiana de la piel. Varios estudios clínicos pequeños indican que la vitamina D puede incrementar la expresión de péptidos antimicrobianos en la piel y reducir la gravedad de la enfermedad cutánea, en especial en los pacientes con una vitamina D basal baja, por ejemplo durante el invierno cuando es frecuente la exacerbación de la DA. Los pacientes con DA podrían mejorar con complementos de vitamina D, en particular si tienen una concentración demostrada baja o la consumen en bajas cantidades.

EVITACIÓN DE FACTORES DESENCADENANTES

Es esencial identificar y eliminar los factores desencadenantes, tanto durante el período de síntomas agudos como de forma continua, para evitar las recidivas (v. tabla 145-3).

Irritantes

Los pacientes con DA tienen un umbral bajo de respuesta frente a los irritantes que pueden desencadenar un ciclo de prurito-rascado. Los desencadenantes comunes son los jabones o detergentes, las sustancias químicas, el humo, la ropa abrasiva y las temperaturas y humedades extremas. Los pacientes con DA deben usar jabones con mínimo efecto desengrasante y un pH neutro. La ropa nueva debe lavarse antes de utilizarla para reducir los niveles de formaldehído y otras sustancias químicas añadidas. El detergente residual de la ropa puede desencadenar el ciclo de prurito-rascado; utilizar jabones líquidos en lugar de en polvo y añadir un segundo ciclo de aclarado facilitará la eliminación del detergente.

Debe intentarse que los niños con DA tengan una actividad lo más normal posible. Ciertos deportes, como la natación, pueden tolerarse mejor que otros que conllevan sudoración intensa, contacto físico o ropa y equipo pesados. El cloro debe aclararse inmediatamente después de salir del agua y ha de lubricarse la piel. Aunque la luz ultravioleta puede ser beneficiosa para algunos pacientes con DA, deben utilizarse cremas solares con alto factor de protección para evitar quemaduras.

Alimentos

Alrededor del 40% de los lactantes y niños pequeños con DA de moderada a intensa tiene alergia alimentaria asociada (v. cap. 151). Éstas en los pacientes con DA pueden inducir una dermatitis eczematosa en algunos y reacciones urticariales, urticaria de contacto, sibilancias o congestión nasal en otros. La mayor gravedad de los síntomas de DA y la menor edad de los pacientes se relaciona directamente con la presencia de alergia a alimentos. La eliminación de los alérgenos alimentarios mejora los síntomas de forma significativa, pero requiere una gran educación porque la mayoría de los alérgenos frecuentes (el huevo, la leche, el trigo, la soja) contaminan muchos alimentos y, por tanto, son difíciles de evitar.

Se pueden identificar posibles alérgenos recogiendo una anamnesis cuidadosa y realizando pruebas cutáneas intraepidérmicas selectivas o pruebas sanguíneas de laboratorio en busca de IgE específica frente al alérgeno. Las pruebas cutáneas o sanguíneas negativas respecto de la presencia de IgE específica frente a alérgenos tienen un alto valor predictivo para excluir alérgenos sospechosos. Las pruebas cutáneas o de laboratorio positivas frente a alimentos no se relacionan a menudo con los síntomas clínicos y deben confirmarse con provocaciones controladas con alimentos y dietas de eliminación. Las dietas de eliminación extensas, que en algunos casos pueden provocar deficiencias nutricionales, raramente son necesarias. Incluso con múltiples pruebas cutáneas positivas la mayoría de los pacientes reacciona con menos de 3 alimentos en las pruebas de provocación controladas.

booksmedicos.org

Aeroalérgenos

En los niños mayores la exacerbación de la DA puede producirse tras la exposición intranasal o epicutánea a aeroalérgenos como los hongos, los epitelios de animales, el polen de gramíneas o el de ambrosía. La evitación de los aeroalérgenos, sobre todo de los ácaros del polvo puede mejorar los síntomas de la DA. En los pacientes alérgicos a los ácaros del polvo las medidas de evitación son el uso de fundas a prueba de ácaros sobre las almohadas, los colchones y los somieres; el lavado de la ropa de cama con agua caliente todas las semanas; la retirada de las alfombras del dormitorio, y la reducción de la humedad en el interior con aire acondicionado.

Infecciones

Los pacientes con DA tienen una mayor tendencia a las infecciones cutáneas, bacterianas, víricas y micóticas. Los antibióticos antiestafilocócicos son muy útiles para tratar a los pacientes que tienen una intensa colonización o están infectados por *Staphylococcus aureus*. La eritromicina y la azitromicina suelen ser beneficiosas para pacientes que no están colonizados por cepas de *S. aureus* resistentes; para *S. aureus* resistentes a macrólidos se recomienda una cefalosporina de primera generación (cefalexina). La mupirocina tópica es útil para tratar lesiones impetiginizadas localizadas, con antibiótico sistémico para las infecciones generalizadas. La inflamación de la piel mediada por citocinas contribuye a la colonización por *S. aureus;* este hecho indica la importancia de combinar tratamientos antiinflamatorios eficaces con antibióticos en el tratamiento de los pacientes con DA de moderada a grave con el fin de evitar ciclos repetidos de antibióticos, lo que puede dar lugar a la aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a éstos. Puede considerarse los baños de lejía diluida (media taza de lejía en 150 l de agua) dos veces a la semana para reducir la colonización por *S. aureus*. En un ensayo con asignación aleatoria, el grupo que recibió los baños de lejía más mupirocina intranasal (5 días/mes) tuvo una gravedad significativamente inferior de la DA en los meses 1 y 3 que el que recibió placebo. Los pacientes se aclaran después del baño. Son necesarios más estudios para validar esta técnica.

El virus del herpes simple (VHS) puede provocar una dermatitis recidivante y en ocasiones se diagnostica erróneamente como una infección por *S. aureus*. La presencia de lesiones erosivas, en sacabocados, vesículas o lesiones cutáneas infectadas que no respondan a los antibióticos orales indica una infección por el VHS, que puede diagnosticarse mediante un frotis de Tzanck teñido con Giemsa de células obtenidas de la base de la vesícula o mediante una reacción en cadena de la polimerasa o cultivo del virus. En la sospecha de infección deben suspenderse temporalmente los corticoides tópicos. Los informes de diseminaciones peligrosas para la vida de las infecciones por el VHS en pacientes con DA que padecen una enfermedad generalizada obligan a un tratamiento antivírico. Las personas con DA también son proclives al **eczema de la vacuna,** que tiene un aspecto similar al eczema herpético y que antes seguía a la vacunación de la viruela (virus de la vacuna). Las verrugas cutáneas y el molusco contagioso son infecciones víricas adicionales que afectan a los niños con DA.

Las infecciones por dermatofitos también pueden contribuir a las exacerbaciones de la DA. Los pacientes con DA tienen una mayor prevalencia de infecciones micóticas por *Trichophyton rubrum* que los controles no atópicos. Ha habido un particular interés en el papel de *Malassezia furfur* (antes conocida como *Pityrosporum ovale*) en la DA porque se trata de una levadura lipofílica presente con frecuencia en las áreas seborreicas de la piel. Se ha encontrado IgE frente a *M. furfur* en pacientes con dermatitis en la cabeza y el cuello, y se ha observado una reducción de la gravedad de la DA tras un tratamiento con antimicóticos.

COMPLICACIONES

Los pacientes con una afectación cutánea extensa pueden sufrir una dermatitis exfoliativa. Se asocia a enrojecimiento generalizado, descamación, erupción de vesículas, costras, efectos tóxicos sistémicos, linfadenopatía y fiebre, y suele estar causada por una superinfección (p. ej., por *S. aureus* productor de toxinas o por el VHS) o un tratamiento inadecuado. En algunos casos la retirada de los glucocorticoides sistémicos utilizados para controlar una DA grave precipita una eritrodermia exfoliativa.

La dermatitis del párpado y la blefaritis crónica pueden provocar un trastorno visual por una cicatrización corneal. La **queratoconjuntivitis atópica** suele ser bilateral y puede provocar síntomas incapacitantes, como el prurito, la quemazón, el lagrimeo y la secreción copiosa de moco. La conjuntivitis vernal se asocia a la hipertrofia papilar o empedrado de la conjuntiva palpebral superior. Suele aparecer en pacientes jóvenes y tiene una incidencia estacional acentuada, con exacerbación en la primavera. El **queratocono** es una deformidad cónica de la córnea que se cree que es debida al frotado crónico de los ojos en los pacientes con DA. Las cataratas pueden ser una manifestación primaria de la DA o del uso extenso de glucocorticoides sistémicos o tópicos, sobre todo alrededor de los ojos.

PRONÓSTICO

La DA tiende a ser más grave y persistente en los niños pequeños, en particular si tienen mutaciones nulas en los genes de la filagrina. Los períodos de remisión aparecen con más frecuencia a medida que el paciente se hace mayor. Se ha descrito la resolución espontánea de la DA tras los 5 años de edad en el 40-60% de los pacientes afectados durante la lactancia, sobre todo si su enfermedad es leve. Los estudios anteriores indicaron que alrededor del 84% de los niños superaba su DA en la adolescencia; sin embargo, estudios más recientes han publicado que la DA desaparece en el 20% de los niños seguidos desde la lactancia hasta la adolescencia y que pierde gravedad en el 65% de los casos. De los adolescentes tratados por dermatitis leve >50% puede experimentar recaídas en la fase de adulto, a menudo con dermatitis en las manos, especialmente si las actividades diarias requieren mojarse las manos de forma repetida. Los factores predictivos de un mal pronóstico de DA son la DA generalizada en la infancia, la rinitis y el asma alérgicas concomitantes, los antecedentes familiares de DA en los progenitores o hermanos, la edad de comienzo temprana, el ser hijo único y el tener concentraciones séricas muy altas de IgE.

PREVENCIÓN

La alimentación materna o una fórmula hidrolizada hipoalergénica pueden ser beneficiosas. Los probióticos y los prebióticos podrían reducir también la gravedad de la DA, pero este método no se ha demostrado. Si a un lactante con DA se le diagnostica alergia alimentaria, la madre podría eliminar el alérgeno alimentario implicado de su dieta. La identificación y la eliminación de los factores desencadenantes como parte del tratamiento de la DA son también la piedra angular de la prevención de las recidivas, así como del tratamiento a largo plazo de la DA.

El tratamiento emoliente aplicado a todo el cuerpo durante estos primeros meses puede reforzar la barrera cutánea y reducir el riesgo de eczema.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **146**

Alergia a los insectos

Julie Wang y Scott H. Sicherer

Las respuestas alérgicas a las picaduras o, con menor frecuencia, a las mordeduras varían desde reacciones cutáneas localizadas hasta la anafilaxia sistémica. Las reacciones alérgicas causadas por la inhalación de partículas aéreas procedentes de los insectos provocan los síntomas respiratorios agudos y crónicos de la rinitis, la conjuntivitis o el asma estacionales o perennes.

ETIOLOGÍA

La mayoría de las reacciones a insectos que muerden y pican como las inducidas por avispas, mosquitos, moscas y pulgas se limitan a una lesión primaria en la zona de la mordedura o la picadura y no representan una respuesta alérgica. En ocasiones las picaduras o mordeduras de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Biagini JM, Myers B, Khurana GK, et al: Eczema in early life: genetics, the skin barrier and lessons learned from birth cohort studies, *J Pediatr* 157(3):704-714, 2010.

Boguniewicz M, Leung DYM: Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation, *Immunol Rev* 242:233-246, 2011.

Brauweiler AM, Bin L, Kim BE, et al: Filaggrin dependent secretion of sphingomyelinase protects against staphylococcal alpha-toxin-induced keratinocyte death, *J Allergy Clin Immunol* 131:421-427, 2013.

Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al: ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24:317-328, 2010.

Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, et al: Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol* 130:1344-1354, 2012.

Horimukai K, Morita K, Narita M, et al: Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol* 134:824-830, 2014.

Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM: Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases, *N Engl J Med* 365:1315-1327, 2011.

Jensen MP, Meldrum S, Taylor AL, et al: Early probiotic supplementation for allergy prevention: Long term outcomes, *J Allergy Clin Immunol* 130:1209-1211, 2012.

Kong HH, Oh J, Deming C, et al: Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis, *Genome Res* 22:850-859, 2012.

Kuo I, Yoshida T, De Benedetto A, et al: The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol* 131:266-278, 2013.

Margolis DV, Apter AJ, Gupta J, et al: The persistence of atopic dermatitis and filaggrin (FLG) mutations in a US longitudinal cohort, *J Allergy Clin Immunol* 130:912-917, 2012.

Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, et al: Eczema coxsackium" and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak, *Pediatrics* 132:e149-e157, 2013.

McALeer MA, Fhohr C, Irvine AD: Management of difficult and severe eczema in childhood, *BMJ* 345:35-40, 2012.

McAleer MA, Irvine AD: The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease, *J Allergy Clin Immunol* 131:280-291, 2013.

The Medical Letter: Drugs for allergic disorders, *Med Lett Drugs Ther* 8(90):9, 2010.

Morley KW, Dinulos JG: Update on topical glucocorticoid use in children, *Curr Opin Pediatr* 24:121-128, 2012.

Paternoster L, Standl M, Chen CM, et al: Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis, *Nat Genet* 44(2): 187-192, 2012.

Schneider L, Lio P, Boguniewicz M, et al: Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012, *J Allergy Clin Immunol* 131:295-299, 2013.

Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MMG, et al: A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema, *J Allergy Clin Immunol* 128:353-359, 2011.

Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, et al: Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health, *J Invest Dermatol* 131:67-73, 2011.

Simon D, Kernland Lang K: Atopic dermatitis: from new pathogenic insights toward a barrier-restoring and anti-inflammatory therapy, *Curr Opin Pediatr* 23:647-652, 2011.

Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al: Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention, *J Allergy Clin Immunol* 134:818-823, 2014.

Wang Z, Ahang LJ, Guha G, et al: Selective ablation of Ctip2/Bcl11b in epidermal keratinocytes triggers atopic dermatitis-like skin inflammatory responses in adult mice, *PLoS ONE* 7(12):e51262, 2012.

Ziegler SF: Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease, *J Allergy Clin Immunol* 130:845-852, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

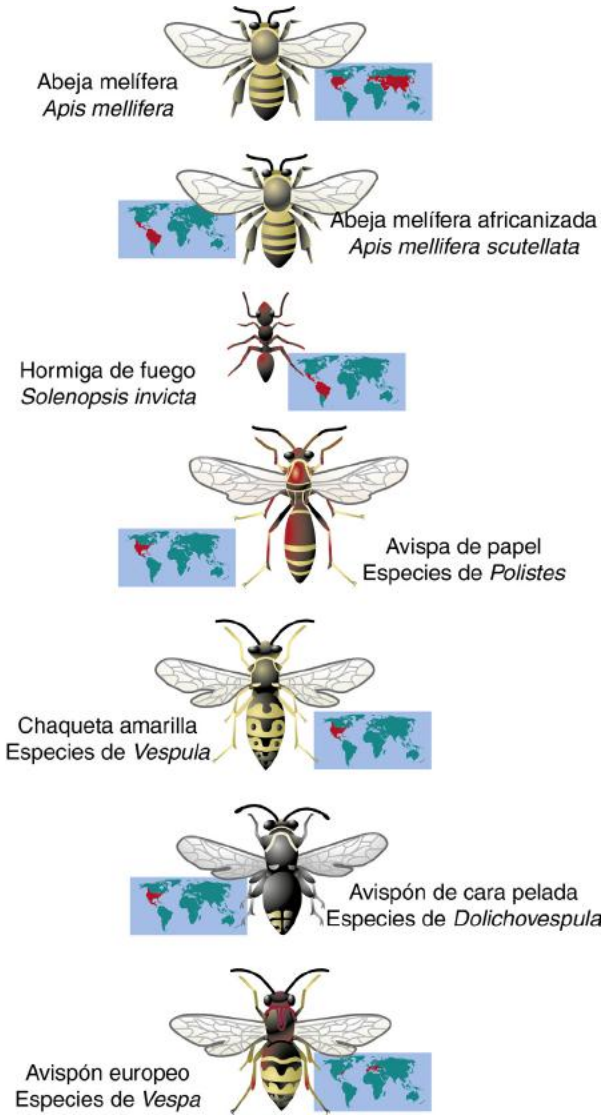

Figura 146-1 Especies de Hymenoptera y su distribución geográfica. *(De Freeman TM: Hypersensitivity to Hymenoptera stings,* N Engl J Med *351:1978-1984, 2004.)*

insectos inducen reacciones locales pronunciadas o reacciones sistémicas que pueden basarse en reacciones de hipersensibilidad inmediatas o tardías. Las respuestas a alergias sistémicas a los insectos se atribuyen sobre todo a respuestas mediadas por la inmunoglobulina (Ig) E, y se deben casi principalmente a picaduras de insectos venenosos del orden Hymenoptera y más raramente a garrapatas, arañas, escorpiones y *Triatoma* (chinchorro). Los miembros del orden Hymenoptera son los ápidos (abeja de la miel, abejorro), los véspidos (chaqueta amarilla, avispa común, avispón) y los formícidos (hormiga roja y recolectora) (fig. 146-1). Entre los insectos con alas que pican, las avispas chaqueta amarilla son las más notorias porque son agresivas, se ocultan en el suelo y persisten cerca de las actividades humanas en las que hay comida. Los avispones anidan en los árboles, mientras que las avispas comunes construyen panales en zonas oscuras, como los porches, y ambas especies son agresivas si son molestadas. Las abejas son menos agresivas, anidan en huecos de árboles y, al contrario que las picaduras de otros himenópteros voladores, las picaduras de las abejas casi siempre dejan un aguijón con barbas y el saco de veneno.

En Estados Unidos cada vez se encuentran más hormigas rojas o negras en zonas del sudeste, donde viven en enormes montículos de tierra. Cuando son molestadas las hormigas atacan en gran número, se anclan a sí mismas a la piel por la mandíbula y pican múltiples veces siguiendo un patrón circular. En la zona de la picadura se forman seudopústulas estériles. Las reacciones sistémicas a insectos picadores se producen en el 0,4-0,8% de los niños y en el 3% de los adultos, y son responsables de aproximadamente 40 muertes al año en Estados Unidos.

Aunque las reacciones a las mordeduras de insectos son frecuentes, es infrecuente observar reacciones mediadas por la IgE y la anafilaxia es rara. La picadura de *Triatoma* (redúvido) produce una placa eritematosa que es indolora. Las picaduras de mosquito dan lugar generalmente a reacciones locales que son pruriginosas. Las reacciones locales extensas a las picaduras de mosquito pueden ocurrir en algunos niños pequeños; se conoce como el síndrome de Skeeter, y a menudo se diagnostica erróneamente como celulitis. Las especies de tábanos (tábanos, ciervos voladores), que habitualmente se encuentran en zonas rurales y suburbanas, son moscas grandes que inducen picaduras dolorosas.

Las respuestas alérgicas mediadas por el anticuerpo IgE a las partículas aerotransportadas que llevan emanaciones de insectos contribuyen a los síntomas estacionales y perennes que afectan a las vías respiratorias inferior y superior. La alergia estacional se atribuye a exposiciones a diversos insectos, en particular insectos acuáticos como el frígano y los mosquitos pequeños *(midge),* o la mosca del lago, en el momento en que las larvas y las moscas adultas pasan al aire. La alergia perenne se atribuye a la sensibilización a insectos como las cucarachas y la mariquita de Dios, así como a los ácaros del polvo doméstico, que tienen una relación filogenética con las arañas en lugar de con los insectos y 8 patas en lugar de 6.

PATOGENIA

Los venenos de los himenópteros contienen numerosos componentes con actividad tóxica y farmacológica, y con potencial alergénico. Estos constituyentes son sustancias vasoactivas, histamina, acetilcolina y cininas; enzimas como la fosfolipasa y la hialuronidasa; apamina; melitina, y ácido fórmico. La mayoría de los pacientes que experimentan reacciones sistémicas tras las picaduras de himenópteros tienen una sensibilidad mediada por la IgE a la sustancia antigénica del veneno. Algunos alérgenos de venenos son homólogos entre miembros del orden de los himenópteros; otros son específicos de familia. Existe una importante reactividad cruzada entre los venenos de véspidos, pero estas alergias son diferentes de las alergias al veneno de las abejas.

Es probable que las respuestas cutáneas localizadas a los insectos picadores se deban sobre todo a materiales vasoactivos o irritantes derivados de la saliva del insecto y raramente a respuestas asociadas a la IgE. También se han descrito reacciones sistémicas mediadas por IgE a proteínas salivales de insectos picadores como los mosquitos, pero son infrecuentes.

Existen proteínas derivadas de insectos que pueden aerotransportarse e inducir respuestas respiratorias mediadas por IgE, lo que provoca alergias a aeroalérgenos. El alérgeno primario en los fríganos es una proteína tipo hemocianina y en las moscas acuáticas es un derivado de la hemoglobina. Los alérgenos que más se han estudiado son los de las cucarachas y derivan de su saliva, secreciones, material fecal y restos de las cubiertas cutáneas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las reacciones clínicas a los insectos venenosos se clasifican en locales, locales grandes, cutáneas generalizadas, sistémicas, tóxicas y tardías/retardadas. Las **reacciones locales** simples provocan una tumefacción limitada y dolor que generalmente dura <24 horas. Las **reacciones locales extensas** aparecen horas o días después, dan lugar a una tumefacción en áreas amplias (>10 cm) contiguas a la zona de la picadura y pueden durar días. Las **reacciones cutáneas generalizadas** suelen progresar en pocos minutos y consisten en síntomas cutáneos como la urticaria, el angioedema y el prurito más allá de la zona de la picadura. Las **reacciones sistémicas** son idénticas a la anafilaxia provocada por otros desencadenantes y pueden comprender los síntomas de urticaria generalizada, edema laríngeo, broncoespasmo e hipotensión. Las picaduras simultáneas de un gran número de insectos pueden provocar **reacciones tóxicas** con fiebre, malestar, vómitos y náuseas debido a las propiedades bioquímicas del veneno en grandes dosis. Pueden aparecer la enfermedad del suero, el síndrome nefrótico, la vasculitis, la neuritis o las encefalopatías como **reacciones tardías/retardadas** a insectos picadores.

booksmedicos.org

Las reacciones clínicas a los venenos de los insectos suelen ser urticariales, pero pueden ser papuladas o vesiculadas. La urticaria papulada que afecta a las extremidades inferiores en los niños suele deberse a múltiples picaduras. En ocasiones los pacientes presentan extensas reacciones locales. Las respuestas alérgicas de fase inmediata y tardía asociadas a los anticuerpos IgE frente a las picaduras de los mosquitos parecen a veces una celulitis.

La alergia a aeroalérgenos causada por insectos provoca una enfermedad clínica similar a la inducida por otros aeroalérgenos de pólenes o ácaros del polvo. Dependiendo de la sensibilidad individual y la exposición, las reacciones pueden provocar rinitis, conjuntivitis o asma perennes o estacionales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la alergia por insectos que muerden y pican en general es evidente por la anamnesis, los síntomas típicos y las observaciones físicas. El diagnóstico de la alergia a los himenópteros se apoya en parte en la identificación de la IgE específica frente al veneno mediante pruebas intraepidérmicas *(prick)* o pruebas de laboratorio. Las principales razones para realizar las pruebas son confirmar la reactividad cuando se está considerando inmunoterapia con veneno (ITV) o cuando es clínicamente necesario para constatar la hipersensibilidad al veneno como causa de la reacción. Disponemos de venenos de los 5 himenópteros (abeja, avispa chaqueta amarilla, avispón, avispón de cara blanca y avispa común), así como de la hormiga saltadora australiana y de extractos de cuerpo entero de hormiga roja para las pruebas cutáneas. Aunque estas pruebas se consideran la modalidad más sensible para detectar IgE específica contra el veneno, se recomienda una evaluación adicional con un análisis de laboratorio de la IgE específica sérica frente al veneno si los resultados de las pruebas cutáneas son negativos en presencia de una anamnesis convincente. Con las pruebas de laboratorio hay una incidencia del 20% de falsos positivos y falsos negativos, de forma que no es adecuado excluir la hipersensibilidad al veneno sólo en función de esta prueba. Si los resultados de la prueba intraepidérmica inicial y de las de laboratorio son negativos en el contexto de una anamnesis convincente de una reacción grave, se recomienda repetirlas antes de concluir que la alergia es improbable. Las pruebas cutáneas suelen ser precisas en la semana siguiente a la reacción a la picadura, pero en ocasiones se observa un período refractario que aconseja volver a hacer pruebas 4-6 semanas después de la negatividad inicial de los resultados de las mismas. Si los resultados de la prueba intraepidérmica repetida y de las pruebas de laboratorio siguen siendo negativos a pesar de unos antecedentes convincentes, deben considerarse trastornos mastocíticos ocultos y hay que medir la triptasa sérica basal. Hasta el 40% de los sujetos con pruebas cutáneas positivas puede no experimentar ninguna anafilaxia ante una provocación con picadura, de manera que las pruebas sin una anamnesis apropiada pueden llevar a error.

El diagnóstico de la alergia a los aeroalérgenos de los insectos puede ser evidente por los síntomas. Un síntoma respiratorio crónico debido a una exposición prolongada, como puede ocurrir en la alergia a las cucarachas, es un escenario más difícil de identificar por la anamnesis. Se usan pruebas intraepidérmicas o inmunoanálisis en busca de IgE específica frente al insecto para confirmar la alergia a los aeroalérgenos de éstos. En el caso de una posible alergia a la cucaracha en pacientes con asma persistente y exposición conocida a este insecto se aconseja especialmente realizar pruebas de alergia.

TRATAMIENTO

En las reacciones cutáneas locales causadas por mordeduras y picaduras de insectos es adecuado el tratamiento con compresas frías, medicamentos tópicos para aliviar el prurito y en ocasiones los antihistamínicos sistémicos y los analgésicos orales. El insecto debe retirarse pronto raspando con precaución y sin apretar el saco de veneno, porque hacerlo así podría inyectar más cantidad de éste. Las zonas de picadura no suelen infectarse, posiblemente debido a las acciones antibacterianas de los constituyentes del veneno. Las vesículas que dejan las picaduras de la hormiga roja que están abiertas por el rascado deben limpiarse para evitar una infección secundaria.

Las reacciones **anafilácticas** tras una picadura de himenóptero se tratan exactamente igual que la anafilaxia de cualquier causa; el fármaco elegido es la epinefrina. El tratamiento complementario consta de antihistamínicos, corticoides, líquidos intravenosos, oxígeno y el traslado al servicio de urgencias. (v. cap. 149). Debe considerarse la remisión a un alergólogo-inmunólogo de los pacientes que han experimentado una reacción cutánea generalizada o sistémica a una picadura de insecto, que necesitan educación sobre la evitación y el tratamiento urgente, que pueden ser candidatos para la ITV o que tienen trastornos que pueden complicar el tratamiento de la anafilaxia (p. ej., uso de β-bloqueantes).

Inmunoterapia con veneno

La ITV de himenópteros reduce de forma muy eficaz (95-97%) el riesgo de anafilaxia grave. La selección de pacientes para la ITV depende de varios factores (tabla 146-1). Las personas de cualquier edad con reacciones locales no tienen un mayor riesgo de reacciones sistémicas graves ante una picadura posterior y tampoco son candidatas para la ITV. El riesgo de reacción sistémica en los que han experimentado una gran reacción local no es mayor del 5-10%; no suelen recomendarse pruebas para la ITV y se considera opcional la receta de epinefrina autoinyectable, aunque no suele ser necesaria. Cada vez hay más pruebas de que la ITV puede reducir el tamaño y la duración de las reacciones locales extensas y por tanto que puede considerarse en los casos con reacciones locales frecuentes o irremediablemente extensas. *Los que experimentan reacciones sistémicas graves, como puede ser la afectación de vía respiratoria o hipotensión, y tienen alérgenos específicos de IgE contra el veneno deben recibir inmunoterapia*. La inmunoterapia contra himenópteros alados no suele indicarse en niños ≤16 años en los que una picadura ha causado una urticaria o angioedema generalizados porque el riesgo de reacción sistémica tras una picadura posterior es aproximadamente <10%. Si ocurre una reacción sistémica es probable que sea una reacción cutánea aislada, con <5% de riesgo de una reacción más grave y un riesgo <1% de anafilaxia potencialmente mortal. El riesgo podría reducirse al 1% tras el tratamiento con ITV, de forma que es una opción a considerar si se prevén muchas picaduras en el futuro. *La inmunoterapia contra los himenópteros está indicada en los ≥17 años que tengan alérgenos específicos de IgE contra el veneno y antecedentes de una urticaria generalizada o una reacción sistémica,* incluso una urticaria aislada, porque el riesgo de una futura reacción sistémica se acerca al 30-60%. La ITV no suele estar indicada si no hay pruebas de la presencia de IgE frente al veneno.

Tabla 146-1 Indicaciones de la inmunoterapia con veneno contra himenópteros alados

SÍNTOMAS	EDAD	PRUEBA CUTÁNEA/PRUEBA DE LABORATORIO	RIESGO DE REACCIÓN SISTÉMICA SI NO SE TRATA*	ITV RECOMENDADA
Reacción local grande	Cualquiera	No suele estar indicada	5-10%	No suele estar indicada
Reacción cutánea generalizada	≤16 años ≥17 años	No suele estar indicada Resultado positivo Resultado negativo	10% 20% —	No suele estar indicada Sí No
Reacción sistémica	Cualquiera	Resultado positivo Resultado negativo	Niño: 40% Adulto: 30-60% —	Sí Habitualmente no

*Los riesgos disminuyen generalmente tras los 10 años.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La incidencia de efectos adversos en el tratamiento no es trivial en los adultos, ya que el 50% experimenta reacciones locales extensas y alrededor del 10% reacciones sistémicas. La incidencia de reacciones sistémicas locales es mucho menor en los niños. Los pacientes tratados con veneno de abeja tienen un riesgo más alto de reacciones sistémicas a la ITV que aquellos que reciben el tratamiento con veneno de avispa. Las personas con trastornos mastocíticos tienen un riesgo mayor de anafilaxia grave y de reacciones sistémicas más frecuentes con la ITV.

Se desconoce cuánto debe durar la inmunoterapia con el veneno de himenópteros. En general, se recomienda un tratamiento que dure entre 3-5 años, porque >80% de los adultos que han recibido 5 años de tratamiento tolera provocaciones con picaduras sin reacciones sistémicas durante los 5-10 años posteriores a la finalización del tratamiento. Las respuestas a largo plazo al tratamiento son incluso mejores en los niños. El seguimiento durante una media de 18 años de niños con reacciones de moderadas a graves a picaduras de insectos que recibieron ITV durante un período de tratamiento medio de 3,5 años y volvieron a ser picados mostró una frecuencia de reacciones de sólo el 5%; los niños no tratados experimentaron una frecuencia de reacciones del 32%. Aunque la duración del tratamiento con ITV puede individualizarse, está claro que un número significativo de niños sin tratar conserva su alergia. Puede considerarse el tratamiento de por vida en aquellos que han tenido una anafilaxia grave potencialmente mortal con picaduras de insectos, los que tienen alergia a las abejas y aquéllos con exposiciones profesionales a Hymenoptera. La ITV permanente debe considerarse también en aquéllos con trastornos mastocíticos, ya que muestran un índice más alto de ineficacia de la ITV y recidivan cuando se interrumpe la ITV.

Se sabe poco sobre la evolución natural de la hipersensibilidad a la hormiga roja y sobre la eficacia de la inmunoterapia en este tipo de alergia. Los criterios para comenzar la inmunoterapia son similares a los de las hipersensibilidades a otros himenópteros, pero se considera con más fuerza tratar a niños ≤16 años con ITV si han experimentado sólo urticaria generalizada. Sólo se han comercializado extractos de cuerpo entero para las pruebas cutáneas diagnósticas y la inmunoterapia.

Alergia a aeroalérgenos

Los síntomas de la alergia a aeroalérgenos de insectos se tratan como otras causas de rinitis (v. cap. 143), conjuntivitis (v. cap. 147) y asma (v. cap. 144) estacionales o perennes.

PREVENCIÓN

Es fundamental evitar las mordeduras y las picaduras. Para reducir el riesgo de picadura las personas sensibles deben evitar los elementos atrayentes como los perfumes o las ropas brillantes, llevar guantes cuando practiquen jardinería y pantalones largos y zapatos con calcetines cuando caminen en campo abierto o donde haya hierba. Los repelentes de insectos habituales no protegen frente a los himenópteros. Si se encuentran nidos de estos insectos cerca del domicilio hay que eliminarlos.

Las personas que presenten reacciones cutáneas generalizadas o sistémicas a las picaduras de himenópteros deben tener a su disposición **epinefrina autoinyectable.** Los adultos que tengan a su cargo niños alérgicos y otros pacientes que puedan autotratarse deben recibir instrucciones acerca de las indicaciones y técnicas de administración de este fármaco. Se debe prestar especial atención en tener un plan de actuación urgente con los niños que se encuentren en centros de día, colegios o campamentos. Las personas con riesgo de anafilaxia secundaria a picaduras de insectos deben portar una pulsera de identificación donde se indiquen sus alergias.

La mejor forma de controlar la alergia a aeroalérgenos es evitar a los insectos. Esto es especialmente difícil, por ejemplo, en aquellas personas que viven en edificios con múltiples apartamentos donde la erradicación de las cucarachas es muy problemática. La inmunoterapia para los ácaros domésticos es eficaz y debe considerarse junto a las medidas para evitar los insectos. Por el contrario, los datos son limitados en lo que respecta a la eficacia de la inmunoterapia con cucaracha.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **147**

Alergias oculares

Mark Boguniewicz, Christine B. Cho y Scott H. Sicherer

El ojo es un blanco común de los trastornos alérgicos por su marcada vascularidad y su contacto directo con alérgenos en el ambiente. La conjuntiva es el tejido del ojo externo más activo desde el punto de vista inmunitario. La alergia ocular puede aparecer como una enfermedad de órgano diana aislada o junto con la alergia nasal. Los síntomas oculares pueden afectar de forma significativa a la calidad de vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen pocas entidades definidas que constituyan la enfermedad ocular alérgica, todas ellas con una afectación bilateral. La sensibilización es necesaria para todas ellas excepto para la conjuntivitis papilar gigante. La queratoconjuntivitis vernal y la atópica pueden amenazar la visión.

Conjuntivitis alérgica

La conjuntivitis alérgica es la respuesta de hipersensibilidad más frecuente del ojo y afecta al 25% de la población general y al 30% de los niños con atopia. Se debe a la exposición directa de la mucosa del ojo a los alérgenos ambientales. Los pacientes se quejan de prurito ocular variable en vez de dolor, con aumento del lagrimeo. Los signos clínicos son una inyección conjuntival bilateral con congestión vascular que puede progresar a una quemosis, o tumefacción conjuntival, y lagrimeo (fig. 147-1). La conjuntivitis alérgica puede ser estacional o, con menos frecuencia, perenne. La **conjuntivitis alérgica estacional** suele asociarse a la rinitis alérgica (v. cap. 143) y deberse a pólenes. Los principales grupos de pólenes en las zonas templadas son los de árboles (desde finales del invierno a principios de la primavera), las gramíneas (desde finales de la primavera a principios del verano) y las malezas (desde finales del verano a principios del otoño), pero las estaciones pueden variar mucho en diferentes partes del país. Las esporas de los hongos también pueden provocar síntomas de alergia estacional, sobre todo en el verano y el otoño. Los síntomas de alergia estacional pueden agravarse por la exposición coincidente a alérgenos perennes. La **conjuntivitis alérgica perenne** se debe a alérgenos como epitelios de animales o ácaros del polvo presentes a lo largo del año. Los síntomas suelen ser menos intensos que los de la conjuntivitis alérgica estacional. Debido a que los pólenes y los hongos del suelo pueden estar presentes de forma intermitente según la estación, y la exposición a alérgenos como los animales con pelo puede ser perenne, se ha propuesto la clasificación de intermitente

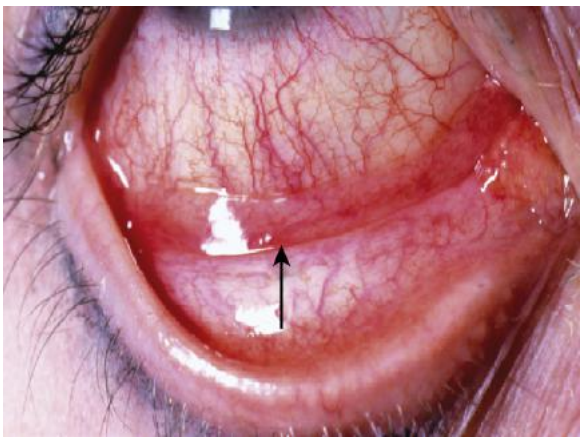

Figura 147-1 Conjuntivitis alérgica. Las *flechas* indican la zona de quemosis en la conjuntivitis. *(De Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW y cols., editores:* Middleton's allergy principles and practice, *7.ª ed, vol., 2, Filadelfia, Mosby/Elsevier, 2009, pág. 1221.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Bilò MB, Bonifazi F: The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications, *Clin Exp Allergy* 39:1467-1476, 2009.

Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, et al: Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings, *Cochrane Database Syst Rev*(10):CD008838, 2012.

Cox L, Nelson H, Lockey R, et al: Allergen immunotherapy: a practice parameter third update, *J Allergy Clin Immunol* 127:S1-S55, 2011.

Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, et al: Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011, *J Allergy Clin Immunol* 127:852-854, 2012, e1-23.

Peng Z, Simons ER: Advances in mosquito allergy, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 7:350-354, 2007.

Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, et al: Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase-a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity, *J Allergy Clin Immunol* 124:1047-1054, 2009.

Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, et al: Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase, *J Allergy Clin Immunol* 126:105-111, 2010, e5.

Tracy JM, Khan FS, Demain JG: Insect anaphylaxis: where are we? The stinging facts 2012, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12:400-405, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

(síntomas presentes <4 días/semana o durante <4 semanas) y persistente (síntomas presentes >4 días a la semana o durante >4 semanas).

Queratoconjuntivitis vernal

La queratoconjuntivitis vernal es una inflamación crónica bilateral de la conjuntiva tarsal superior que se produce en su forma límbica o palpebral. Puede amenazar la visión si hay afectación corneal. Aunque no está mediada por la inmunoglobulina E es más frecuente en niños con alergia estacional, asma o dermatitis atópica. La conjuntivitis vernal afecta a los varones dos veces más que a las niñas y es más común en las personas descendientes de asiáticos y africanos. Afecta sobre todo a niños en zonas templadas, con exacerbaciones en primavera y verano. Sus síntomas son el prurito ocular intenso exacerbado por la exposición a los irritantes, la luz o la sudoración. Además, los pacientes pueden quejarse de fotofobia intensa, sensación de cuerpo extraño y lagrimeo. Aparecen papilas gigantes, sobre todo en la mucosa tarsal superior, que suelen describirse como un **empedrado** (fig. 147-2). Otros signos son una secreción filamentosa o espesa y escasa, puntos amarillos o blanquecinos transitorios en el limbo (puntos de Trantas) y úlceras conjuntivales (puntos de Horner), úlceras corneales en forma de «escudo» y líneas de Dennie (pliegues de Dennie-Morgan), que son pliegues cutáneos simétricos prominentes que se extienden en forma de arco desde el canto interno por debajo y paralelos al borde del párpado inferior. Los niños con queratoconjuntivitis vernal tienen párpados más largos y mensurables, que pueden representar una reacción a la inflamación ocular.

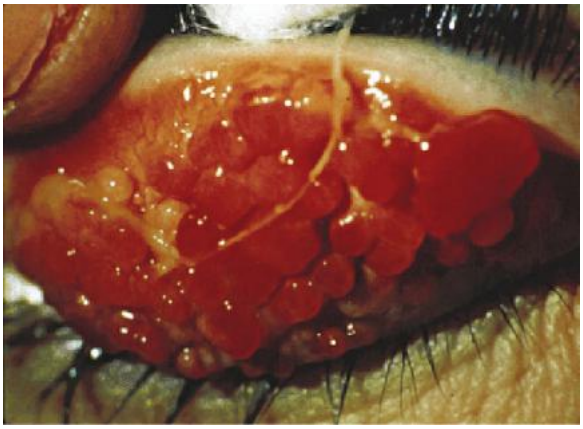

Figura 147-2 **Queratoconjuntivitis vernal.** Se observan las papilas en empedrado y la secreción viscosa en la cara interna (conjuntiva tarsal) del párpado superior. *(De Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW y cols., editores:* Middleton's allergy principles and practice, *7.ª ed., vol. 2, Filadelfia, Mosby/Elsevier, 2009, pág. 1124.)*

Queratoconjuntivitis atópica

La queratoconjuntivitis atópica es una enfermedad ocular inflamatoria **crónica** que suele afectar a la conjuntiva tarsal inferior. Puede amenazar la visión si hay afectación corneal. Casi todos los pacientes tienen **dermatitis atópica** y un número significativo padece asma. Es infrecuente que aparezca antes del final de la adolescencia. Los síntomas son el prurito ocular bilateral intenso, la quemazón, la fotofobia y el lagrimeo con una secreción mucoide, que son mucho más intensos que en la conjuntivitis alérgica y persisten durante todo el año. La conjuntiva bulbar está inyectada y quemótica; puede haber cataratas. También pueden aparecer nódulos de Trantas o papilas gigantes El eczema palpebral puede extenderse a la piel periorbitaria y a las mejillas, con eritema y descamación gruesa y seca. La blefaritis estafilocócica secundaria es común debido a la induración o maceración del párpado.

Conjuntivitis papilar gigante

La conjuntivitis papilar gigante se ha ligado a la exposición crónica a cuerpos extraños, como las lentes de contacto, tanto duras como blandas, las prótesis oculares y las suturas. Los síntomas y signos son el prurito ocular bilateral ligero, el lagrimeo, una sensación de cuerpo extraño y las molestias oculares excesivas con secreción mucoide ligera junto a un exudado blanco o transparente al despertarse, que puede volverse espeso y filante. Pueden aparecer manchas de Trantas, infiltración límbica, hiperemia de la conjuntiva bulbar y edema.

Alergia de contacto

La alergia de contacto suele afectar a los párpados, pero también puede afectar a la conjuntiva. Cada vez se reconoce con más frecuencia asociada a una mayor exposición a medicamentos tópicos, soluciones de lentes de contacto y conservantes.

DIAGNÓSTICO

La conjuntivitis no alérgica puede ser vírica, bacteriana o por clamidias. Es habitualmente unilateral, pero puede ser bilateral con la aparición inicial de los síntomas en un ojo (v. cap. 626). Los síntomas son la quemazón o el escozor en vez del prurito y a menudo con sensación de cuerpo extraño. La secreción ocular puede ser acuosa, mucoide o purulenta. Pueden imitar una alergia ocular la obstrucción del conducto nasolagrimal, el cuerpo extraño, la blefaroconjuntivitis, el ojo seco, la uveítis y los traumatismos.

TRATAMIENTO

El principal tratamiento de la alergia ocular comprende la evitación de los alérgenos, las compresas frías y la lubricación. Los regímenes terapéuticos secundarios son los antihistamínicos tópicos u orales y, si es necesario, los descongestionantes tópicos, los estabilizadores del mastocito y los antiinflamatorios (tabla 147-1). Los fármacos con actividad dual antihistamínica y bloqueante de los mastocitos constituyen el tratamiento más ventajoso en la conjuntivitis alérgica, con una acción rápida de alivio de

Tabla 147-1 Medicamentos tópicos oftálmicos para la conjuntivitis alérgica

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN Y POSOLOGÍA	PRECAUCIONES Y EFECTOS ADVERSOS
Clorhidrato de azelastina al 0,05%	Antihistamínico Niños ≥3 años: 1 gota cada 12 horas	No indicado para el tratamiento de la irritación relacionada con las lentes de contacto; las lentes de contacto blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas
Difumarato de emedastina al 0,05%	Antihistamínico Niños ≥3 años: 1 gota cada 6 horas	No deben ponerse lentes de contacto blandas si el ojo está rojo. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas
Clorhidrato de levocabastina al 0,05%	Antihistamínico Niños ≥12 años: 1 gota cada 6-12 h hasta 2 semanas	No usar en pacientes que lleven lentes de contacto blandas durante el tratamiento
Maleato de feniramina al 0,3%	Antihistamínico/vasoconstrictor	Evitar el uso prolongado (>3-4 días) para evitar los síntomas de rebote. No usar con lentes de contacto
Clorhidrato de nafazolina al 0,025%	Niños >6 años: 1-2 gotas cada 6 horas	

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 147-1 Medicamentos tópicos oftálmicos para la conjuntivitis alérgica *(cont.)*

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN Y POSOLOGÍA	PRECAUCIONES Y EFECTOS ADVERSOS
Cromoglicato sódico al 4%	Estabilizador del mastocito Niños >4 años: 1-2 gotas cada 4-6 horas	Puede usarse para tratar la conjuntivitis papilar gigante y la queratitis vernal. No se usa con lentes de contacto
Lodoxamida trometamina al 0,1%	Estabilizador del mastocito Niños ≥2 años: 1-2 gotas cada 6 horas hasta 3 meses	Puede usarse para tratar la queratoconjuntivitis vernal. No se usa en pacientes que lleven lentes de contacto blandas durante el tratamiento
Nedocromilo sódico al 2%	Estabilizador del mastocito Niños ≥3 años: 1-2 gotas cada 12 horas	Evitar llevar lentes de contacto mientras se muestren signos y síntomas de conjuntivitis alérgica
Pemirolast de potasio al 0,1%	Estabilizador del mastocito Niños >3 años: 1-2 gotas cada 6 horas	No indicado para el tratamiento de la irritación de las lentes de contacto; las lentes de contacto blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto
Clorhidrato de epinastina al 0,05%	Antihistamínico/estabilizador del mastocito Niños ≥3 años: 1 gota cada 12 horas	Hay que retirar las lentes de contacto antes de utilizarlo. Esperar al menos 15 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas. No indicado para el tratamiento de la irritación de las lentes de contacto
Fumarato de ketotifeno al 0,025%	Antihistamínico/estabilizador del mastocito Niños ≥3 años: 1 gota cada 8-12 horas	No indicado para el tratamiento de la irritación de las lentes de contacto; las lentes de contacto blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas
Clorhidrato de olopatadina al 0,1%, 0,2%	Antihistamínico/estabilizador del mastocito Niños ≥3 años: 1 gota dos veces al día (separadas 8 h) 1 gota al día	No indicado para el tratamiento de la irritación de las lentes de contacto; las lentes de contacto blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas
Alcaftadina al 0,25%	Antihistamínicos/estabilizador del mastocito Niños >2 años: 1 gota cada 8-12 horas	Hay que quitar las lentes de contacto antes de la aplicación y pueden volver a colocarse 10 minutos después. No es adecuado para el tratamiento de la irritación por lentes de contacto
Besilato de bepotastina al 1,5%	Antihistamínicos/estabilizador del mastocito Niños >2 años: 1 gota cada 8-12 horas	Hay que quitar las lentes de contacto antes de la aplicación y pueden volver a colocarse 10 minutos después. No es adecuado para el tratamiento de la irritación por lentes de contacto
Ketorolaco trometamina al 0,5%	AINE Niños ≥3 años: 1 gota cada 6 horas	Evitar en sensibilidad a ácido acetilsalicílico o AINE. Use el producto ocular con precaución en los pacientes con intervenciones quirúrgicas complicadas, desnervación corneal o defectos epiteliales, enfermedades de la superficie ocular (p. ej., síndrome del ojo seco), intervenciones quirúrgicas oculares repetidas en un período corto, diabetes mellitus o artritis reumatoide; estos pacientes pueden estar en riesgo de sufrir acontecimientos corneales adversos que pueden poner la visión en peligro. No utilizar mientras se lleven lentes de contacto
Suspensión de fluorometolona al 0,1% y al 0,25% y en pomada al 0,1%.	Corticoide fluorado Niños ≥2 años: 1 gota en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) dos o cuatro veces al día. Durante las primeras 24-48 horas puede incrementarse la dosis a 1 gota cada 4 horas. Pomada (aproximadamente 1,3 cm de longitud) en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) 1-3 veces al día. Puede aplicarse cada 4 horas durante las primeras 24-48 horas del tratamiento	Si no se produce una mejoría después de 2 días hay que reevaluar al paciente. El paciente debe retirar las lentes de contacto blandas antes de la administración (contiene cloruro de benzalconio) y retrasar la colocación de las lentes durante ≥15 minutos después de la administración. Observación minuciosa por si aparecen glaucoma o cataratas

AINE, antiinflamatorios no esteroideos.

los síntomas y de modificación de la enfermedad. Los niños se quejan a menudo de escozor y quemazón al administrárseles los preparados oftálmicos tópicos y suelen preferir los antihistamínicos orales para la conjuntivitis alérgica. Es importante no contaminar los medicamentos oculares permitiendo que la punta del aplicador contacte con el ojo o el párpado. El uso de medicamentos enfriados puede reducir parte de las molestias asociadas a su utilización. Los descongestionantes tópicos actúan como vasoconstrictores reduciendo el eritema, la congestión vascular y el edema palpebral, pero no disminuyen la respuesta alérgica. Los efectos adversos a los vasoconstrictores tópicos son la quemazón o el escozor y la hiperemia conjuntival o conjuntivitis de rebote medicamentosa tras su administración crónica. El uso combinado de los antihistamínicos y los vasoconstrictores es más eficaz que su uso por separado. El uso de corticoides tópicos para la rinoconjuntivitis alérgica reduce los síntomas oculares, probablemente a través de un reflejo nasoocular.

El tratamiento terciario de la alergia ocular comprende los corticoides tópicos o, rara vez, los orales, y debe realizarse de acuerdo con un oftalmólogo. La administración local de corticoides tópicos puede asociarse con mayor presión intraocular, infecciones víricas y formación de cataratas. Los oftalmólogos usan otros medicamentos inmunomoduladores, como el tacrolimús tópico o la ciclosporina tópica como fármacos ahorradores de esteroides. La inmunoterapia con alérgeno puede ser muy eficaz en la conjuntivitis alérgica perenne y estacional, especialmente cuando se asocia a rinitis. Puede reducir la necesidad de medicamentos tópicos u orales para controlar los síntomas de la alergia.

Debido a que la conjuntivitis vernal y la queratoconjuntivitis atópica pueden asociarse a problemas visuales, si se sospechan estos diagnósticos, hay que referir al paciente a un oftalmólogo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bielory L: Allergic conjunctivitis: The evolution of therapeutic options, *Allergy Asthma Proc* 33:129-139, 2012.

Bielory BP, O'Brien TP, Bielory L: Management of seasonal allergic conjunctivitis: guide to therapy, *Acta Ophthalmol* 90:399-407, 2012.

De Smedt S, Wildner G, Kestelyn P: Vernal keratoconjunctivitis: an update, *Br J Ophthalmol* 97:9-14, 2013.

Kari O, Saari KM: Diagnostics and new developments in the treatment of ocular allergies, *Curr Allergy Asthma Rep* 12:232-239, 2012.

Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al: Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma, *JAMA* 309(12):1278-1286, 2013.

Sy H, Bielory L: Atopic keratoconjunctivitis, *Allergy Asthma Proc* 34:33-41, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo **148**

Urticaria (habones) y angioedema

Amy P. Stallings, Stephen C. Dreskin, Michael M. Frank y Scott H. Sicherer

La urticaria y el angioedema afectan al 20% de los sujetos en algún momento de sus vidas. Los episodios de habones que duran <6 semanas se consideran agudos, mientras que los que ocurren la mayor parte de los días de la semana durante >6 semanas se consideran crónicos. La distinción es importante porque las causas y el mecanismo de la urticaria y los enfoques terapéuticos difieren en cada caso.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La urticaria y el angioedema agudos se deben a menudo a una reacción alérgica mediada por inmunoglobulina (Ig) E (tabla 148-1). Esta forma de urticaria es un proceso limitado que se produce cuando un alérgeno activa los mastocitos de la piel. Las causas frecuentes de urticaria aguda generalizada son los alimentos, los fármacos (sobre todo los antibióticos) y los venenos de insectos. Si un alérgeno (látex, epitelio de animales) atraviesa la piel a nivel local, a menudo pueden aparecer habones en la zona de exposición. La urticaria aguda también puede deberse a una estimulación no mediada por IgE de los mastocitos causada por los medios de contraste radiológicos, los virus (incluidos el de la hepatitis B y el de Epstein Barr), los opiáceos y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. El diagnóstico de la urticaria crónica se establece cuando las lesiones ocurren la mayoría de los días de la semana durante >6 semanas y no es una urticaria física ni una aguda recidivante por una exposición repetida a una sustancia específica (tabla 148-2). En aproximadamente la mitad de los casos la urticaria crónica se acompaña a menudo de angioedema. Raramente aparece el angioedema sin urticaria. El angioedema sin urticaria suele ser el resultado de la alergia, pero el angioedema recidivante plantea dudas sobre otros diagnósticos.

El habón característico es una roncha elevada, pruriginosa y eritematosa que palidece a la presión, es transitoria y se resuelve sin lesiones residuales, a menos que se haya rascado intensamente la zona. Por el contrario, la urticaria asociada a las reacciones de la enfermedad del suero, al lupus eritematoso sistémico o a otras vasculitis, en las que una biopsia cutánea revela una vasculitis microvascular, tienen a menudo características clínicas distinguibles. Las lesiones que producen más sensación de ardor que de picazón, duran >24 horas, no palidecen, forman una ampolla, se curan con una cicatriz o se asocian a hemorragias dentro de la piel (púrpura) indican una vasculitis urticarial. Los aspectos atípicos de los habones o los síntomas asociados deben hacernos plantear la posibilidad de que la urticaria o el angioedema sean manifestación de una enfermedad sistémica.

URTICARIAS FÍSICAS

La urticaria y el angioedema inducidos por estímulos físicos comparten la propiedad de ser producidos por estímulos ambientales, como un cambio de temperatura o un estímulo directo de la piel como la presión, el roce, la vibración o la luz (tabla 148-3).

Trastornos que dependen del frío

La urticaria por frío se caracteriza por el desarrollo rápido de prurito, eritema y urticaria/angioedema localizados tras la exposición a un estímulo frío. La exposición de todo el cuerpo, como la que se produce nadando en agua fría, puede provocar una liberación masiva de mediadores vasoactivos y dar lugar a una hipotensión, pérdida del conocimiento e incluso a la muerte si no se trata a tiempo. El diagnóstico se confirma mediante pruebas de provocación en busca de una reacción al frío isomórfica colocando un cubito de hielo en la piel del paciente durante 4 minutos. En los pacientes con urticaria por frío

Tabla 148-1 Etiología de la urticaria aguda

Alimentos	Huevo, leche, trigo, cacahuetes, frutos secos, soja, marisco, pescado, fresas (desgranulación directa del mastocito)
Medicamentos	Sospechar de todos los medicamentos, incluso de los que no precisan receta u homeopáticos
Picaduras de insectos	Himenópteros (abeja melífera, chaqueta amarilla, avispón, avispa, hormiga de fuego), insectos picadores (urticaria papulosa)
Infecciones	Bacterianas (faringitis estreptocócica, *Mycoplasma*, sinusitis); víricas (hepatitis, mononucleosis [virus de Epstein-Barr], virus Coxsackie A y B); parasitarias (*Ascaris, Ancylostoma, Echinococcus, Fasciola, Filaria, Schistosoma, Strongyloides, Toxocara, Trichinella);* micóticas (dermatofitos, *Candida*)
Alergia de contacto	Látex, polen, saliva de animales, ortigas, orugas procesionarias
Reacciones transfusionales	Administración de sangre, hemoderivados o inmunoglobulinas intravenosas

De Lasley MV, Kennedy MS, Altman LC: Urticaria and angioedema. En Altman LC, Becker JW, Williams PV, editores: Allergy in primary care, *Filadelfia, 2000, WB Saunders, pág. 232.*

Tabla 148-2 Etiología de la urticaria crónica

Idiopáticas/ autoinmunitarias	Aproximadamente el 30% de los casos de urticaria crónica son urticarias físicas y el 60-70% son idiopáticos. De los casos idiopáticos aproximadamente el 35-40% tienen autoanticuerpos frente a la IgE o el FcεRI (cadena α del receptor para la IgE de afinidad alta) (urticaria crónica autoinmunitaria)
Físicas	Dermografismo Urticaria colinérgica Urticaria por frío Urticaria por presión retardada Urticaria solar Urticaria vibratoria Urticaria por agua
Enfermedades autoinmunitarias	Lupus eritematoso sistémico Artritis idiopática juvenil Tiroideas (Graves, Hashimoto) Enfermedad celíaca Enfermedad inflamatoria intestinal Vasculitis leucocitoclástica
Síndromes autoinflamatorios/ fiebre periódica	EIMIN (enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal) Síndrome de Muckle-Wells Síndrome autoinflamatorio familiar por frío Urticaria por frío, inmunodeficiencia, autoinmunidad como resultado de la deficiencia de *PLCG2*
Neoplásicas	Linfoma Mastocitosis Leucemia
Angioedema	Angioedema hereditario (deficiencia autosómica dominante del inhibidor de la porción esterasa del C1) Angioedema adquirido Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

De Lasley MV, Kennedy MS, Altman LC: Urticaria and angioedema. En Altman LC, Becker JW, Williams PV, editores: Allergy in primary care, *Filadelfia, 2000, WB Saunders, pág. 234.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 148-3 Pruebas diagnósticas para la urticaria y el angioedema

DIAGNÓSTICO	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Reacciones a alimentos y fármacos	Eliminación de sustancia causal, pruebas cutáneas y provocación con alimentos sospechosos
Urticaria autoinmunitaria	Prueba cutánea con suero autógeno; anticuerpos antitiroideos; anticuerpos frente al receptor para la IgE de afinidad alta
Tiroiditis	Tiroestimulina; anticuerpos antitiroideos
Infecciones	Cultivos y pruebas serológicas adecuados
Enfermedades vasculares del colágeno y vasculitis cutáneas	Biopsia cutánea, CH_{50}, C1q, C4, C3, factor B, inmunofluorescencia de los tejidos, anticuerpos antinucleares, crioglobulinas
Neoplasias malignas con angioedema	Determinaciones de CH_{50}, C1q, C4 y C1-INH
Urticaria por frío	Prueba del cubito de hielo
Urticaria solar	Exposición a longitudes de onda de la luz definidas, protoporfirina en eritrocitos, protoporfirina fecal y coproporfirina
Dermografismo	Frotado con objeto estrecho (p. ej., depresor lingual, uña del dedo)
Urticaria por presión	Aplicación de presión con un tiempo e intensidad definidos
Urticaria vibratoria	Vibración durante 4 minutos
Urticaria por agua	Provocación con agua corriente a varias temperaturas
Urticaria pigmentosa	Biopsia cutánea, prueba de dermografismo
Angioedema hereditario	C4, C2, CH_{50} y estudio de cantidad y función de C1-INH
Urticaria familiar al frío	Provocación con exposición al frío, medida de la temperatura, recuento de leucocitos, velocidad de sedimentación globular y biopsia cutánea
Deficiencia de inactivador de C3b	Determinaciones de C3, factor B e inactivador de C3b
Urticaria crónica idiopática	Biopsia cutánea, inmunofluorescencia (resultado negativo), prueba cutánea con suero autógeno

aparece una lesión urticarial en unos 10 minutos tras retirar el cubito de hielo y volver a calentarse la piel enfriada. La urticaria por frío se asocia a la presencia de **crioproteínas,** como las aglutininas, las crioglobulinas, el criofibrinógeno y el anticuerpo de Donath-Landsteiner que se ve en la sífilis secundaria (hemoglobinuria paroxística fría). En pacientes con crioglobulinas asociadas las proteínas aisladas parecen transferir la sensibilidad al frío y activar la cascada del complemento al incubarlas en el laboratorio con plasma normal. El término **urticaria por frío idiopática** generalmente se aplica a pacientes sin proteínas plasmáticas circulantes anormales, como las crioglobulinas. La urticaria por frío también se ha descrito tras infecciones víricas. Esta urticaria debe distinguirse del **síndrome autoinflamatorio familiar por frío** (v. «Diagnóstico» más adelante).

Urticaria colinérgica

La urticaria colinérgica se caracteriza por pequeños habones en forma de puntos rodeados de un eritema pruriginoso prominente asociados al ejercicio, las duchas calientes y la sudoración. Cuando el paciente se enfría la erupción suele desaparecer en 30-60 minutos. En ocasiones se observan síntomas de un estímulo colinérgico más generalizado, como el lagrimeo, las sibilancias, la salivación y el síncope. Estos síntomas están mediados por fibras nerviosas colinérgicas que inervan la musculatura a través de neuronas parasimpáticas y las glándulas sudoríparas a través de fibras colinérgicas que viajan con los nervios simpáticos. La elevación de los valores de histamina plasmática va paralela al comienzo de la urticaria desencadenada por los cambios de la temperatura corporal.

Dermografismo

La capacidad de escribir sobre la piel, denominada dermografismo (también llamada dermatografismo o urticaria facticia), puede aparecer como un hecho aislado o puede ir acompañada de urticaria crónica u otras urticarias físicas, como la colinérgica o la urticaria por frío. Se diagnostica observando la piel tras rozarla con un depresor lingual. En estos pacientes se produce una respuesta lineal secundaria a la vasoconstricción refleja seguida de prurito, eritema y una reacción eritematosa lineal.

Urticaria y angioedema inducidos por presión

La urticaria inducida por presión difiere de la mayoría de los tipos de urticaria o angioedema en que los síntomas pueden aparecer a las 4-6 horas después de aplicar la presión. El trastorno presenta manifestaciones clínicas heterogéneas. Algunos pacientes pueden quejarse de tumefacción secundaria a la presión con piel de aspecto normal (es decir, sin urticaria), por lo que el término *angioedema* es más adecuado. Otras lesiones son sobre todo urticariales y pueden asociarse o no a una tumefacción significativa. Cuando hay urticaria se ve una lesión cutánea infiltrativa caracterizada por un infiltrado perivascular de células mononucleares y un edema dérmico similar al que se observa en la urticaria idiopática crónica. Los síntomas aparecen en las zonas de presión de la ropa; la tumefacción del pie es común después de caminar y puede haber una tumefacción prominente en la nalga después de haber permanecido varias horas sentado. Este trastorno puede coexistir con la urticaria idiopática crónica o aparecer por separado. El diagnóstico se confirma mediante pruebas de provocación aplicando una presión perpendicular a la piel. Esto suele hacerse con un cabestrillo unido a un peso de 4,5 kg que se coloca sobre el brazo del paciente durante 20 minutos.

Urticaria solar

La urticaria solar es un trastorno raro en el que se produce una urticaria minutos después de exponerse directamente al sol. Primero suele aparecer el prurito, en aproximadamente 30 segundos, seguido de edema limitado a las áreas expuestas a la luz y rodeado de una zona eritematosa prominente. La lesión suele desaparecer 1-3 horas después de interrumpir la exposición solar. Cuando se exponen grandes áreas del cuerpo pueden aparecer síntomas sistémicos, como la hipotensión y las sibilancias. La urticaria solar se ha clasificado en 6 tipos, según 1) la longitud de onda de luz que induce las lesiones cutáneas y 2) la capacidad o incapacidad de transferir de forma pasiva el trastorno con IgE sérica. La **protoporfiria eritropoyética,** un raro error congénito del metabolismo, puede confundirse con la urticaria solar por la aparición de prurito y quemazón en la piel expuesta inmediatamente después de haber estado al sol. En la protoporfiria eritropoyética pueden verse hematíes fluorescentes irradiados con luz ultravioleta y en la orina se encuentran protoporfirinas.

Urticaria por agua

Los pacientes con urticaria por agua presentan pequeños habones tras el contacto con el agua, sin importar su temperatura, y por tanto son distinguibles de los pacientes con urticaria por frío o urticaria colinérgica. La presencia de la urticaria por agua se comprueba aplicando directamente compresas con agua. En algunos de estos pacientes la clorina o vestigios de otros contaminantes son los responsables de esta reacción.

URTICARIA Y ANGIOEDEMA CRÓNICO IDIOPÁTICO

La urticaria y angioedema crónico idiopático, una enfermedad frecuente de origen desconocido, se asocia a menudo a unas pruebas complementarias normales y ningún signo de enfermedad sistémica. No parece que la urticaria crónica sea el resultado de una reacción alérgica. Difiere de las reacciones cutáneas inducidas por alérgenos y de las urticarias físicas

booksmedicos.org

en que los estudios histológicos revelan un infiltrado celular predominante alrededor de las pequeñas vénulas. El estudio de la piel muestra habones infiltrantes con bordes elevados palpables y con un tamaño o forma a veces variable pero generalmente redondeados.

La biopsia de la lesión típica revela un infiltrado mononuclear perivascular no necrosante. Pueden producirse muchos procesos histopatológicos en la piel y manifestarse en forma de urticaria. Los pacientes con **hipocomplementemia** y **vasculitis cutánea** pueden presentar urticaria o angioedema. La biopsia de estas lesiones en los pacientes con urticaria, artralgias, mialgias y una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada como manifestaciones de una venulitis necrosante puede revelar una necrosis fibrinoide con un infiltrado predominantemente neutrófilo. No obstante, las lesiones urticariales pueden ser indistinguibles de las que se ven en los casos más típicos no vasculíticos.

Existe una asociación entre la urticaria crónica y la presencia de anticuerpos antitiroideos. Los pacientes afectados suelen tener anticuerpos frente a la tiroglobulina o el antígeno derivado del microsoma (peroxidasa), incluso aunque sean eutiroideos. La incidencia de aumento de anticuerpos antitiroideos en los pacientes con urticaria crónica es de alrededor del 12% comparada con la del 3-6% de la población general. Aunque algunos pacientes muestran una reducción clínica de la urticaria tras un tratamiento restitutivo tiroideo, otros no mejoran con él. No está clara la función de los autoanticuerpos tiroideos en la urticaria crónica. Se ha propuesto que su presencia puede reflejar una tendencia del paciente a producir autoanticuerpos, pero que no desempeñan ninguna función directa en la urticaria crónica. El 35-40% de los pacientes con urticaria crónica tiene un resultado positivo en la **prueba cutánea autógena**: si se inyecta suero de estos pacientes por vía intradérmica en la piel se observa una reacción significativa de habón y eritema. Estos pacientes presentan con frecuencia anticuerpos IgG activadores del complemento dirigidos contra la subunidad α del receptor para la IgE que pueden entrecruzar estos receptores (subunidad α) y desgranular a los mastocitos y los basófilos. Un 5-10% adicional de urticarias crónicas tiene anticuerpos anti-IgE en vez de anticuerpos contra los receptores de la IgE. Estos pacientes, a los que se considera poseedores de una urticaria autoinmunitaria, tienden a mostrar una evolución algo más grave que los pacientes sin signos de autoanticuerpos, pero la diferencia no es llamativa.

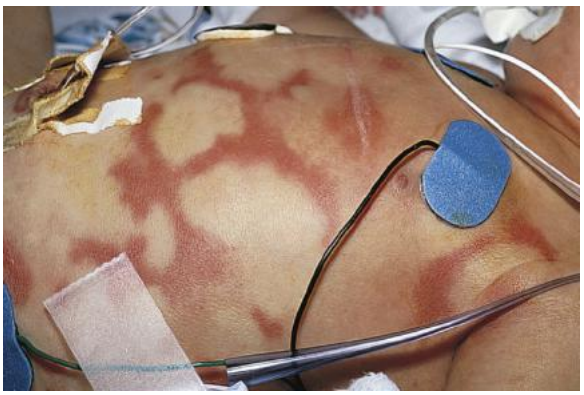

Figura 148-1 Lesiones policíclicas de urticaria asociada a la infusión de prostaglandina E2. *(De Eichenfield LF, Friedan IJ, Esterly NB:* Textbook of neonatal dermatology, *Filadelfia, 2001, WB Saunders, pág. 300.)*

Figura 148-2 Urticaria anular de origen desconocido. *(De Eichenfield LF, Friedan IJ, Esterly NB:* Textbook of neonatal dermatology, *Filadelfia, 2001, WB Saunders, pág. 301.)*

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la urticaria aguda y crónica es sobre todo clínico y exige que el médico sea consciente de las diferentes formas de urticaria.

La **urticaria** consiste en habones elevados, eritematosos, transitorios y pruriginosos, con partes superiores planas y edema que pueden hacerse tensos y dolorosos. Las lesiones pueden unirse y formar lesiones policíclicas, serpiginosas o anulares (figs. 148-1 y 148-2). Cada lesión suele durar de 20 minutos a 3 horas y raramente más de 24 horas. Las lesiones desaparecen a menudo y vuelven a aparecer. El **angioedema** afecta a los tejidos subcutáneos profundos en lugares como los párpados, los labios, los genitales, el dorso de las manos o los pies o la pared del tubo digestivo.

Los fármacos y los alimentos son las causas más comunes de urticaria aguda. Las pruebas cutáneas de la alergia a los alimentos pueden ser útiles para descartar causas de urticaria aguda, especialmente cuando están apoyadas por la anamnesis. La participación del alimento causal puede demostrarse mediante eliminación y después provocación cuidadosa en un ambiente controlado. Sin ninguna información que implique a un fármaco o un alimento, generalmente las pruebas de alergia con alimentos y las dietas de alimentación no resultan útiles en la urticaria aguda ni en la crónica. En los pacientes con urticaria retardada 3-6 horas después de una comida en la que se ingirió carne de mamífero debe buscarse la presencia de IgE frente a galactosa-alfa-1,3-galactosa («alfa-gal»), un resto glucídico. A alfa-gal se le ha identificado como desencadenante en esta circunstancia, con una sensibilización ligada aparentemente a las picaduras de garrapata en regiones geográficas específicas, como la zona medio-atlántica de Estados Unidos. Las pruebas cutáneas con aeroalérgenos no están indicadas a no ser que nos preocupe la posibilidad de una urticaria de contacto (epitelio de animales o polen de gramíneas). El dermografismo es frecuente en los pacientes con urticaria y puede complicar las pruebas cutáneas al provocar falsas reacciones positivas, aunque esta distinción se suele contemplar.

No es común que se identifique una causa exógena de la urticaria crónica, lo que refleja la amplia variedad de alérgenos con los cuales estamos en contacto. Las enfermedades autoinmunitarias son causas inusuales de urticaria crónica o angioedema. Una prueba sérica autógena puede ser útil para establecer el diagnóstico de urticaria autoinmunitaria. Las pruebas de laboratorio de la actividad sérica que activa a los basófilos consisten en la detección de la expresión del marcador de superficie CD63 o CD203c en los basófilos de un donante después de incubarlos con el suero del paciente. Se sigue debatiendo la aplicabilidad y relevancia clínica de estas pruebas. El **diagnóstico diferencial** de la urticaria crónica comprende la mastocitosis cutánea sistémica, la desgranulación del mastocito mediada por el complemento como puede ocurrir en presencia de inmunocomplejos en la circulación, las neoplasias malignas, las enfermedades del tejido conjuntivo mixtas y las enfermedades ampollosas cutáneas (p. ej., el penfigoide ampolloso; v. tabla 148-2). En general, las pruebas de laboratorio deben limitarse al hemograma completo con diferencial, la determinación de la VSG, el análisis de orina, las pruebas de autoanticuerpos tiroideos y las pruebas de función hepática. Se aconsejan más estudios si el paciente tiene fiebre, artralgias o un aumento de la VSG (v. tabla 148-3). En pacientes con urticaria resistente al tratamiento pueden estar indicadas las pruebas de detección de anticuerpos dirigidos contra el receptor para la IgE de afinidad alta. El angioedema hereditario, una forma potencialmente mortal de angioedema asociado generalmente a una actividad deficiente del inhibidor de C1, es la forma familiar más importante de angioedema (v. cap. 134.3), pero no se acompaña de una urticaria típica. En los pacientes con eosinofilia deben realizarse estudios de parásitos y huevos en las heces porque las infecciones por helmintos se han asociado a la urticaria. Se ha descrito un síndrome de angioedema/urticaria episódico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y fiebre con eosinofilia asociada en adultos y niños. Al contrario que otros síndromes hipereosinofílicos, esta entidad tiene una evolución benigna.

La biopsia cutánea para el diagnóstico de una posible **vasculitis urticariforme** se recomienda en casos de lesiones de urticaria que persistan en la misma localización >24 horas, que presenten componentes pigmentados o purpúricos y que quemen más que piquen. Las enfermedades vasculares del colágeno, como el lupus sistémico, pueden manifestarse en forma de vasculitis urticariforme como síntoma de presentación. La biopsia cutánea en la vasculitis urticariforme suele mostrar tumefacción endotelial en las vénulas poscapilares con necrosis de la pared vascular, infiltrado neutrófilo perivenular, diapédesis de los hematíes y depósito de fibrina asociado al depósito de inmunocomplejos.

La **mastocitosis** se caracteriza por una hiperplasia de los mastocitos en la médula ósea, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y la piel. Los efectos clínicos de la activación del mastocito son comunes, incluidos el prurito, el enrojecimiento, la urticaria, el dolor abdominal, las náuseas y los vómitos. El diagnóstico se confirma con una biopsia de médula ósea que muestra un número aumentado de mastocitos fusiformes que expresan CD2 y CD25. La **urticaria pigmentosa** es la manifestación cutánea más frecuente de la mastocitosis y puede presentarse como un signo cutáneo aislado. Aparece como pequeñas máculas o pápulas elevadas de color amarillo a rojo y marrón que originan urticaria al rascarse **(signo de Darier).** Este signo pueden enmascararlo los antihistamínicos. El diagnóstico se confirma con una biopsia cutánea que muestra un aumento de los mastocitos dérmicos.

En cualquier paciente con urticaria crónica y anamnesis indicativa deben considerarse las urticarias físicas (v. tabla 148-3). La urticaria papulosa suele aparecer en niños pequeños, generalmente en las extremidades. Se manifiesta en forma de habones o pápulas muy pruriginosos agrupados o lineales, sobre todo en zonas de la piel expuestas a las picaduras de los insectos.

La anafilaxis inducida por el ejercicio se manifiesta como una combinación variable de prurito, urticaria, angioedema, sibilancias, obstrucción laríngea o hipotensión tras el ejercicio (v. cap. 149). La urticaria colinérgica se diferencia por un resultado positivo en las pruebas de provocación con calor y la rara aparición de shock anafiláctico. La combinación de ingestión de diferentes alérgenos alimentarios (gambas, apio o trigo) y el ejercicio tras la ingestión se ha asociado a la urticaria/angioedema y la anafilaxia. En los pacientes con este trastorno combinado el alimento y el ejercicio no producen esta reacción si no están combinados.

El **síndrome de Muckle-Wells** y el **síndrome autoinflamatorio familiar por frío** son trastornos raros y predominantemente hereditarios que se asocian a cuadros recidivantes de lesiones del tipo urticaria. El síndrome de Muckle-Wells se caracteriza por artritis y dolor articular, y suele aparecer en la adolescencia. Se relaciona con sordera neural progresiva recidivante, aumento de la VSG, hipergammaglobulinemia, amiloidosis renal y un mal pronóstico. El síndrome antiinflamatorio familiar por frío se caracteriza por un exantema inducido por el frío que tiene características urticariales, pero que raramente es pruriginoso. La exposición al frío da lugar a síntomas adicionales como la conjuntivitis, la sudoración, la cefalea y las náuseas. La longevidad del paciente suele ser normal.

TRATAMIENTO

La urticaria aguda es una enfermedad autolimitada que requiere poco tratamiento aparte de antihistamínicos y la evitación del cualquier factor desencadenante identificado. La hidroxizina y la difenhidramina son sedantes, pero son eficaces y se usan con frecuencia para tratar la urticaria. La loratadina, fexofenadina y cetirizina también son eficaces y son preferibles porque es menos frecuente que produzcan somnolencia y por su mayor duración de acción (tabla 148-4). La epinefrina al 1:1.000, 0,01 ml/kg (máximo: 0,3 ml) intramuscular suele conseguir un alivio rápido de la urticaria/angioedema aguda y grave, pero raramente es necesaria. Sólo en los episodios muy intensos de urticaria/angioedema que no respondan a los antihistamínicos se administrarán ciclos cortos de corticoides.

Tabla 148-4 Tratamiento de la urticaria y el angioedema

CLASE/ FÁRMACO	DOSIS	FRECUENCIA
ANTIHISTAMÍNICOS, TIPO H_1 (SEGUNDA GENERACIÓN)		
Fexofenadina	6-11 años: 30 mg >12 años: 60 mg Adulto: 180 mg	Cada 12 h Una vez al día
Loratadina	2-5 años: 5 mg >6 años: 10 mg	Una vez al día
Desloratadina	6-11 mese: 1 mg 12 meses-5 años: 1,25 mg 6-11 años: 2,5 mg >12 años: 5 mg	Una vez al día
Cetirizina	6-23 meses: 2,5 mg 2-6 años: 2,5-5 mg >6 años: 5-10 mg	Una vez al día
Levocetirizina	6 meses-5 años: 1,25 mg 6-11 años: 2,5 mg >12 años: 5 mg	Una vez al día Una vez al día Una vez al día
ANTIHISTAMÍNICOS, TIPO H_2		
Cimetidina	Lactantes: 10-20 mg/kg/día Niños: 20-40 mg/kg/día	Divididos cada 6-12 h
Ranitidina	1 mes-16 años: 5-10 mg/kg/día	Divididos cada 12 h
Famotidina	3-12 meses: 1 mg/kg/día 1-16 años: 1-2 mg/kg/día	Divididos cada 12 h
MODIFICADORES DE LA VÍA DE LOS LEUCOTRIENOS		
Montelukast	12 mese-5 años: 4 mg 6-14 años: 5 mg >14 años: 10 mg	Una vez al día
Zafirlukast	5-11 años: 10 mg	Cada 12 h
FÁRMACOS INMUNOMODULADORES		
Ciclosporina	4-6 mg/kg/día	Una vez al día*
Sulfasalazina	>6 años: 30 mg/kg/día	Divididos cada 6 h†
Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV)	400 mg/kg/día	5 días consecutivos

*Vigilar presión arterial y creatinina, potasio y magnesio séricos una vez al mes.
†Vigilar hemograma completo y pruebas de función hepática en el momento basal cada 2 semanas durante 3 meses y después cada 1-3 meses.

El mejor tratamiento de urticarias físicas es la evitación de los estímulos. Los antihistamínicos también son útiles. La ciproheptadina dividida en dosis es el fármaco de elección en la urticaria inducida por el frío. El tratamiento del dermografismo consiste en cuidados locales de la piel y antihistamínicos; en los síntomas intensos pueden ser necesarias dosis elevadas. El objetivo inicial del tratamiento es reducir el prurito para que disminuya la estimulación por el rascado. Una combinación de antihistamínicos, cremas solares y evitación de la luz solar es útil en la mayoría de los pacientes.

La urticaria crónica sólo raramente responde favorablemente a la manipulación de la dieta. Debe considerarse la retirada de los factores agravantes reconocidos de la urticaria como los salicilatos y los β-bloqueantes. La piedra angular del tratamiento es el uso de antihistamínicos H_1 no sedantes o poco sedantes. En aquellos pacientes que no responden a las dosis estándar, un abordaje frecuente que se usa a continuación es aumentar el bloqueo H_1 con dosis mayores de las recomendadas. La combinación de tres fármacos con antihistamínicos H_1 y H_2 combinados con un antagonista del receptor para los leucotrienos (montelukast) es útil en muchos pacientes. Si los habones persisten tras un bloqueo máximo de los receptores H_1 y H_2, o de ambos, puede considerarse un ciclo corto de corticoides, pero es mejor evitar su uso prolongado. Se han usado fármacos inmunomoduladores como el omalizumab (anticuerpo anti-IgE) con resultados satisfactorios en casos de urticarias crónicas resistentes a otros tratamientos, pero la Food and Drug Administration (FDA) no los ha aprobado para el tratamiento de este trastorno. Éstos son el omalizumab (anti-IgE), la ciclosporina, la hidroxicloroquina, la

booksmedicos.org

sulfasalazina, la colchicina, la dapsona, el micofenolato, las inmunoglobulinas intravenosas y la plasmaféresis.

ANGIOEDEMA HEREDITARIO

El angioedema hereditario (AEH) (tipos 1 y 2) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por concentraciones funcionales bajas de la proteína plasmática llamada inhibidor de C1 (C1-INH) (v. cap. 134). Los pacientes suelen referir crisis episódicas de angioedema o tumefacción profunda localizada, sobre todo en la mano o el pie, que comienzan en la infancia y se hacen mucho más intensas durante la adolescencia. El síntoma más frecuente es el edema no pruriginoso sin fóvea que no se acompaña de urticaria. La tumefacción suele hacerse más intensa en unos 1,5 días y después se resuelve en más o menos el mismo período. En algunos pacientes las crisis están precedidas de una erupción, que es un eritema marginado, eritematosa, no elevada ni pruriginosa. El segundo complejo sintomático importante observado en los pacientes es el de las crisis de dolor abdominal intenso causadas por el edema de la mucosa de cualquier parte del tubo digestivo. La intensidad del dolor puede acercarse a la de un abdomen agudo, y a menudo da lugar a una intervención quirúrgica innecesaria. Puede haber estreñimiento o diarrea durante estas crisis. El edema gastrointestinal sigue generalmente la misma evolución temporal que las crisis cutáneas, y no suele ocurrir a la vez que el edema periférico. Los pacientes generalmente presentan un pródromo, tirantez u hormigueo en la zona que se hinchará, que con frecuencia dura varias horas, seguido de la aparición de desarrollo del angioedema.

El edema laríngeo, la complicación más temida del AEH, puede causar una obstrucción respiratoria completa. Aunque las crisis graves son infrecuentes, más de la mitad de los pacientes con AEH experimentan una afectación laríngea en algún momento de su vida. Las intervenciones dentales con inyecciones de procaína en las encías son un precipitante frecuente, pero el edema laríngeo puede ser espontáneo. El estado clínico puede deteriorarse con rapidez y progresar en horas de un malestar ligero hasta una obstrucción completa de la vía respiratoria. El edema de las partes blandas se aprecia fácilmente cuando la enfermedad afecta a la faringe y la úvula. Si este edema progresa hasta que haya dificultades para tragar las secreciones o haya un cambio en el tono de la voz, el paciente puede precisar una intubación urgente o incluso la traqueotomía para asegurar una vía respiratoria adecuada. Otras presentaciones son menos frecuentes. Estos pacientes no suelen responder bien al tratamiento con epinefrina, antihistamínicos ni glucocorticoides.

En la mayoría de los casos se desconoce la causa de la crisis, pero en algunos pacientes un traumatismo o un estrés emocional las precipitan claramente. Los fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que inhiben la degradación de la bradicinina hacen que esta enfermedad empeore sorprendentemente, y los estrógenos también agravan las crisis. En algunas mujeres la menstruación también induce de forma periódica las crisis. La frecuencia de éstas varía mucho entre los sujetos afectados y en diferentes momentos en el mismo sujeto. Algunos experimentan episodios semanales, mientras que en otros pueden transcurrir años entre las crisis. Los episodios pueden empezar a cualquier edad.

El C1-INH es un miembro de la familia serpina de proteasas, similar a la α-antitripsina, la antitrombina III y el angiotensinógeno. Estas proteínas inactivan a las proteasas diana mediante un mecanismo estequiométrico al formar complejos estables 1:1 con la proteína que inhiben. El C1-INH, sintetizado sobre todo por los hepatocitos, también lo sintetizan los monocitos. La regulación de la producción proteínica no se comprende del todo, pero se cree que los andrógenos pueden estimular la síntesis de C1-INH porque los pacientes con el trastorno responden bien al tratamiento con andrógenos mediante una elevación de las concentraciones séricas de C1-INH. La deficiencia de C1-INH es una enfermedad autosómica dominante, y hasta un 25% de los pacientes carece de antecedentes familiares. Como todos los pacientes con una deficiencia de C1-INH son heterocigóticos respecto a este defecto génico, se cree que la mitad de la concentración normal de C1-INH no es suficiente para evitar las crisis.

Aunque nombrado por su acción sobre el primer componente del complemento (esterasa de C1), el C1-INH también inhibe a componentes de las vías fibrinolítica, de la coagulación y de las cininas. En concreto, el C1-INH inactiva al factor de Hageman (factor XII) activado por la plasmina, al factor XI activado, al antecedente de la tromboplastina plasmática y a la calicreína. Dentro del sistema del complemento el C1-INH bloquea la activación del C1 y el resto de la vía clásica del complemento al unirse al C1r y el C1s. Sin el C1-INH adecuado la activación descontrolada del C1 provoca la escisión del C4 y el C2, las siguientes proteínas en la cascada del complemento. Las concentraciones de C3 son normales. Ahora sabemos que el principal factor responsable de la formación del edema es la bradicinina, un importante mediador no peptídico que puede inducir fugas en las vénulas poscapilares. La bradicinina deriva de la escisión de la proteína circulante cininógeno de masa molecular alta por la acción de la enzima plasmática calicreína.

Se han descrito dos tipos génicos de deficiencia de C1-INH que dan lugar a prácticamente la misma expresión fenotípica. El gen del C1-INH se localiza en el cromosoma 11 en la región p11-q13. La herencia es autosómica dominante con penetrancia incompleta. Las personas que heredan el gen anómalo pueden tener un espectro clínico que va desde la falta de síntomas a la afectación grave. El AEH del tipo 1 es la forma más frecuente, responsable de alrededor del 85% de los casos. La síntesis del C1-INH se bloquea en el lugar del alelo defectuoso o la proteína no se secreta con normalidad debido a que no se procesa, pero la secreción se produce en el alelo normal. El resultado es la secreción de la proteína normal, lo que da lugar a concentraciones séricas cuantitativas de C1-INH de alrededor del 20-40% de lo normal. El AEH del tipo 2 supone aproximadamente el 15% de los casos. Las mutaciones de uno de los aminoácidos cercanos al lugar activo del inhibidor conducen a la síntesis de una proteína C1-INH que no funciona y de nuevo a menos de la mitad de la proteína funcionante normal. Los pacientes con AEH del tipo 2 tienen concentraciones normales o elevadas de la proteína y valores bajos en los análisis de la función de C1-INH.

Se ha descrito un síndrome clínico que se parece al AEH y se denomina AEH del tipo 3 que afecta sobre todo a mujeres y tiene una tendencia a causar menos crisis abdominales y más crisis de las vías respiratorias altas. En este trastorno no se han descrito anomalías del complemento ni del C1-INH. Aproximadamente el 20% de los pacientes afectados tiene una alteración con ganancia de función en el factor XII de la coagulación, pero aún se desconoce la causa fundamental.

La FDA ha aprobado el C1-INH purificado para la profilaxis en la prevención de las crisis. Antes se empleaban andrógenos como el inhibidor de gonadotropina danazol para evitar las crisis. Los andrógenos débiles tienen muchos efectos adversos que impiden su uso en algunos pacientes. Su uso en los niños es problemático por la posibilidad de provocar un cierre prematuro de las epífisis, y estos fármacos no se usan en mujeres embarazadas. El ácido ε-aminocaproico, un inhibidor de la fibrinólisis, también evita las crisis y se ha usado en los niños, pero su utilización se vio dificultada por la aparición de astenia y debilidad muscular acentuada con el tiempo.

En 2008 la FDA aprobó en adolescentes y personas mayores el uso de C1-INH purificado (Cinryze), preparado a partir de plasma humano administrado por vía intravenosa para la profilaxis de esta enfermedad después de los ensayos clínicos. La semivida de esta proteína plasmática es relativamente corta, del orden de 40 horas, y el régimen aprobado es 1.000 unidades dos veces a la semana. En 2009 se aprobó un inhibidor de C1 similar purificado, Berinert, usado en dosis de 20 unidades/kg por vía intravenosa, para el tratamiento de las crisis agudas. En Europa se ha aprobado para el tratamiento de las crisis agudas un C1-IHN recombinante, pero actualmente no está aprobado en Estados Unidos. En 2009 la FDA aprobó un inhibidor de la calicreína, ecalantida, administrado por vía subcutánea, para el tratamiento agudo de pacientes de 16 años o mayores. Este péptido de 60 aminoácidos causa anafilaxia en muy escasos pacientes, y sólo puede administrarlo personal médico. En 2010 se aprobó el antagonista del receptor del tipo 2 para la bradicinina, icatibant, para el tratamiento agudo de pacientes mayores de 17 años. Todos los tratamientos son más eficaces cuando se administran al principio de una crisis, y empiezan a tener efectos apreciables cuando han pasado alrededor de 1-4 horas del tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Frank MM: Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States, *Immunol Allergy Clin North Am* 26:653-668, 2006.

Kaplan AP, Greaves M: Pathogenesis of chronic urticaria, *Clin Exp Allergy* 39: 777-787, 2009.

Kennedy JL, Stallings AP, Platts-Mills TA, et al: Galactose-alpha-1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children, *Pediatrics* 131(5): e1545-e1552, 2013.

Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al: Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticarial, *N Engl J Med* 368(10):924-934, 2013.

Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, et al: Cold urticarial, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions, *N Engl J Med* 366(4):330-338, 2012.

Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al: BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema, *Clin Exp Allergy* 37:631-650, 2007.

Riedl MA: Update on the acute treatment of hereditary angioedema, *Allergy Asthma Proc* 32:11-16, 2011.

Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al: A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H_1-antihistimine-refractory chronic idiopathic urticarial, *J Allergy Clin Immunol* 128(3):567-573, 2011.

Sardana N, Craig TJ: Recent advances in management and treatment of hereditary angioedema, *Pediatrics* 128:1173-1180, 2011.

The Medical Letter: Omalizumab (Xolair) for chronic urticarial, *Med Lett Drugs Ther* 55(1417):43-44, 2013.

Zitelli KB, Cordoro KM: Evidence-based evaluation and management of chronic urticaria in children, *Pediatr Dermatol* 28:629-639, 2011.

Zuberbier T: A Summary of the New International EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria, *World Allergy Organ J* 5:S1-S5, 2012.

Zuraw BL: Clinical practice. Hereditary angioedema, *N Engl J Med* 359:1027-1036, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 149

Anafilaxia

Hugh A. Sampson, Julie Wang y Scott H. Sicherer

La anafilaxia se define como una reacción alérgica grave que aparece rápidamente y puede causar la muerte. En los niños, sobre todo en los lactantes, se diagnostica de forma insuficiente. La anafilaxia aparece cuando hay una liberación rápida de mediadores con acciones biológicas potentes derivadas de los mastocitos y los basófilos que provocan síntomas cutáneos (urticaria, angioedema, enrojecimiento), respiratorios (broncoespasmo, edema laríngeo), cardiovasculares (hipotensión, arritmias, isquemia miocárdica) y digestivos (náuseas, dolor cólico abdominal, vómitos y diarrea) (tabla 149-1).

ETIOLOGÍA

Las causas más frecuentes de anafilaxia en los niños son diferentes en los marcos hospitalario y comunitario. La anafilaxia que se produce en el hospital se debe sobre todo a reacciones alérgicas a medicamentos y al látex. La alergia alimentaria es la causa más común de anafilaxia fuera del hospital y supone la mitad de las reacciones anafilácticas publicadas en estudios pediátricos en EE.UU., Italia y sur de Australia (tabla 149-2). La alergia al cacahuete es una causa importante de anafilaxia inducida por alimentos y es responsable de la mayoría de las reacciones mortales y casi mortales. En el hospital el látex es un problema particular en niños sometidos a múltiples operaciones, como los que tienen espina bífida y trastornos urológicos, y ha llevado a muchos hospitales a emplear productos sin látex. Los pacientes con alergia al látex también pueden experimentar reacciones alérgicas a alimentos por proteínas homólogas presentes en ellos, como el plátano, el kiwi, el aguacate, la nuez y la fruta de la pasión. Se ha descrito la anafilaxia debida a la galactosa-α-1,3-galactosa a las 3-6 horas de haber comido carne.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global anual de anafilaxia en EE.UU. se calcula en 50 casos/100.000 personas/año, en total 150.000 casos anuales, con la tasa más alta en el grupo en edad pediátrica (0-19 años) en 70/100.000 personas/año. Un estudio australiano mostró que el 0,59% de los niños de 3-17 años había experimentado al menos un episodio anafiláctico. El hecho de tener asma y la gravedad del asma son importantes factores de riesgo de anafilaxia (tabla 149-3).

PATOGENIA

Las principales características patológicas de la anafilaxia mortal son: la obstrucción bronquial aguda con hiperinsuflación pulmonar, el edema pulmonar, la hemorragia intraalveolar, la congestión visceral, el edema laríngeo, la urticaria y el angioedema. La hipotensión aguda se atribuye a la dilatación motora, a las arritmias cardíacas o a ambas.

Creemos que la mayoría de los casos de anafilaxia se debe a la activación de los mastocitos y los basófilos a través de moléculas de inmunoglobulina (Ig) E específicas frente al alérgeno unidas a las células. Los pacientes deben exponerse inicialmente al alérgeno responsable para generar anticuerpos específicos. En muchos casos el niño y el progenitor no son conscientes de la exposición inicial, que puede ser por el paso de proteínas

Tabla 149-1 Síntomas de anafilaxia en los lactantes

SÍNTOMAS DE ANAFILAXIA QUE LOS LACTANTES NO PUEDEN DESCRIBIR	SIGNOS DE ANAFILAXIA QUE PUEDEN SER DIFÍCILES DE INTERPRETAR/INÚTILES EN LOS LACTANTES Y POR QUÉ	SIGNOS DE ANAFILAXIA EN LOS LACTANTES
GENERAL		
Sensación de calor, debilidad, ansiedad, aprehensión, muerte inminente	Cambios conductuales inespecíficos como el llanto persistente, quejarse continuamente, irritabilidad, miedo, quietud repentina	
PIEL/MUCOSAS		
Prurito en los labios, la lengua, el paladar, la úvula, las orejas, la garganta, la nariz, los ojos, etc.; hormigueo en la boca o sabor metálico	Eritema (también puede aparecer con fiebre, hipertermia o crisis de llanto)	Inicio rápido de habones (posiblemente difíciles de distinguir en lactantes con dermatitis atópica aguda; no hay arañazos ni escoriaciones en los lactantes pequeños); angioedema (cara, lengua, orofaringe)
RESPIRATORIOS		
Congestión nasal, opresión faríngea; opresión torácica; disnea	Ronquera, disfonía (es frecuente después de una crisis de llanto); babeo o aumento de las secreciones (frecuente en los lactantes)	Inicio rápido de tos, asfixia, estridor, sibilancias, disnea, apnea, cianosis
DIGESTIVOS		
Disfagia, náuseas, dolor/calambres abdominales	Expectoración/regurgitación (frecuente después de comer), heces blandas (normal en los lactantes, especialmente si toman el pecho); dolor abdominal cólico	Vómitos repentinos y abundantes
CARDIOVASCULARES		
Sensación de mareo, presíncope, mareo, confusión, visión borrosa, dificultad de audición	Hipotensión (es necesario un esfigmomanómetro del tamaño adecuado; la presión arterial sistólica baja en los niños se define como <70 mmHg desde 1 mes a 1 año y menor de (70 mmHg + [2 × edad en años]) de 1-10 años; taquicardia, definida como >140 pulsaciones/minuto de 3 meses a 2 años, incluidos; pérdida del control intestinal y vesical (ubicuo en lactantes)	Pulso débil, arritmias, diaforesis/sudoración, colapso/inconsciencia
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
Cefalea	Adormecimiento, somnolencia (frecuente en los lactantes después de comer)	Inicio rápido de apatía, letargo o hipotonía; convulsiones

Adaptada de Simons FER. Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? J Allergy Clin Immunol *120:537-540, 2007.*

booksmedicos.org

Tabla 149-2 Desencadenantes de la anafilaxia en la comunidad*

DESENCADENANTES ALERGÉNICOS (MECANISMO INMUNITARIO DEPENDIENTE DE IGE)*
Alimento (p. ej., cacahuetes, frutos secos de árbol, marisco, pescado, leche, huevo, trigo, soja, sésamo, carne [galactosa-α-1,3-galactosa])
Aditivos alimentarios (p. ej., especias, colorantes, gomas vegetales y contaminantes)
Insectos picadores: especies de himenópteros (p. ej., abejas, avispas amarillas, avispas, avispones y hormigas de fuego)
Medicamentos (p. ej., antibióticos β-lactámicos, ibuprofeno)
Fármacos biológicos (p. ej., anticuerpos monoclonales [infliximab, omalizumab] y alérgenos [pruebas de provocación, inmunoterapia específica])
Látex de la goma natural
Vacunas
Aeroalérgenos (infrecuente) (p. ej., epitelio de caballo o de hámster, polen de gramíneas)
Alérgenos no reconocidos anteriormente (alimentos, venenos, saliva de insecto picador, medicamentos, fármacos biológicos)
OTROS MECANISMOS INMUNITARIOS (INDEPENDIENTES DE LA IGE)
Mediados por la IgG (infliximab, dextrano de masa molecular alta)
Agregados inmunitarios (IGIV)
Fármacos (ácido acetilsalicílico, AINE, opiáceos, material de contraste, óxido de etileno/tubos de diálisis)
Activación del complemento
Factores físicos (p. ej., ejercicio†, frío, calor, luz solar/radiación ultravioleta)
Etanol
Idiopáticos*

*En la población pediátrica algunos desencadenantes de la anafilaxia, como las hormonas (progesterona), el esperma y los alérgenos ocupacionales, son poco frecuentes, como lo es la anafilaxia idiopática.

†El ejercicio con o sin otro desencadenante, como un alimento o medicamento, aire frío o agua fría.

AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; IGIV, inmunoglobulinas intravenosas.

Adaptada de Leung DYM, Sampson HA, Geha RS y cols.: Pediatric allergy principles and practice, *New York, 2010, Elsevier, pág. 652.*

Tabla 149-3 Factores de riesgo de anafilaxia para el paciente

FACTORES RELACIONADOS CON LA EDAD
Lactantes: la anafilaxia puede ser difícil de reconocer, sobre todo si es el primer episodio; los pacientes no pueden describir los síntomas
Adolescentes y adultos jóvenes: aumenta el riesgo si adoptan conductas como no evitar los desencadenantes conocidos o no llevar constantemente un autoinyector de epinefrina
Embarazo: riesgo de anafilaxia iatrogénica, por ejemplo, por antibióticos β-lactámicos para evitar la infección neonatal por el estreptococo del grupo B, sustancias empleadas durante las cesáreas y el látex de la goma
Personas mayores: aumenta el riesgo de muerte por la enfermedad concomitante y los fármacos
ENFERMEDADES CONCOMITANTES
Asma y otras enfermedades respiratorias crónicas
Enfermedades cardiovasculares
Mastocitosis
Rinitis alérgica y eczema*
Depresión, disfunción cognitiva, drogodependencia
FÁRMACOS
Bloqueantes β-adrenérgicos†
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)†
Los sedantes, los antidepresivos, los opiáceos, el consumo social de drogas y alcohol pueden disminuir la capacidad del paciente para reconocer los desencadenantes y los síntomas
COFACTORES QUE AMPLIFICAN LA ANAFILAXIA
El ejercicio: la anafilaxia asociada al ejercicio puede depender o no de los alimentos; pueden ser relevantes los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y otros cofactores enumerados
Una infección aguda como una infección de las vías respiratorias altas
La fiebre
El estrés emocional
La interrupción de la rutina: por ejemplo un viaje y el desfase horario
El síndrome premenstrual en las mujeres y las niñas

*Las enfermedades atópicas son un factor de riesgo para la anafilaxia desencadenada por los alimentos, el látex y el ejercicio, pero no para la anafilaxia desencadenada por la mayoría de los fármacos o por las picaduras de insectos.

†Parece que los pacientes que toman bloqueantes β-adrenérgicos o IECA tienen un riesgo más alto de anafilaxia grave. Además es posible que los que toman bloqueantes β-adrenérgicos no respondan de forma óptima al tratamiento con epinefrina y necesiten glucagón, un polipéptido con efectos cardíacos inotrópicos y cronotrópicos que no dependen de las catecolaminas, atropina para la bradicardia persistente o ipratropio para el broncoespasmo persistente.

Modificada de Simons FER, Sheikh A: Anaphylaxis: the acute episode and beyond, BMJ *2013;346:f602 (cuadro 2, pág. 32).*

alimentarias a través de la leche materna o por exposiciones cutáneas. Cuando el niño se vuelve a exponer al alérgeno sensibilizador, los mastocitos y los basófilos, y posiblemente otras células como los macrófagos, liberan diferentes mediadores (histamina, triptasa) y citocinas que pueden producir síntomas alérgicos en uno o varios órganos diana. La anafilaxia clínica puede deberse también a mecanismos diferentes de las reacciones mediadas por IgE, como la liberación directa de los mediadores de los mastocitos por medicamentos y factores físicos (morfina, ejercicio, frío), los trastornos del metabolismo de los leucotrienos (aspirina y antiinflamatorios no esteroideos), los agregados inmunitarios y la activación de complemento (hemoderivados), probablemente la activación del complemento (contrastes radiográficos, membranas de diálisis) y las reacciones mediadas por la IgG (dextrano de masa molecular alta, anticuerpos monoclonales quiméricos o humanizados) (v. tabla 149-2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El comienzo de los síntomas puede variar dependiendo de la causa de la reacción. Las reacciones por alérgenos ingeridos (alimentos, medicamentos) tienen un comienzo retardado (desde minutos hasta 2 horas) comparadas con las de los alérgenos inyectados (picaduras de insectos, medicamentos) y tienden a presentar más síntomas gastrointestinales. Los síntomas iniciales pueden incluir cualquiera de los siguientes: prurito en la boca y la cara, sensación de calor, debilidad y aprensión (sensación funesta); enrojecimiento, urticaria y angioedema, prurito oral o cutáneo, sensación de ocupación faríngea, tos seca persistente y ronquera, prurito periocular, congestión nasal, estornudos, disnea, tos profunda y sibilancias; náuseas, dolor cólico abdominal y vómitos, en especial con alérgenos ingeridos; contracciones uterinas (que se manifiestan en forma de lumbalgia), y sensación de mareo y pérdida de conciencia en los casos graves. En las reacciones graves es frecuente encontrar un grado de edema laríngeo obstructivo. Puede no haber síntomas cutáneos en hasta el 20% de los casos, y el inicio agudo de un broncoespasmo intenso en una persona asmática bien controlada debe hacernos pensar en el diagnóstico de anafilaxia. El colapso brusco en ausencia de síntomas cutáneos debe hacernos sospechar síncope vasovagal, infarto de miocardio, aspiración, embolia pulmonar o crisis epiléptica. El edema laríngeo, especialmente con dolor abdominal, también puede ser el resultado de un angioedema hereditario (v. cap. 148). Es posible que no sea sencillo identificar los síntomas en los lactantes (v. tabla 149-1).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio pueden indicar la presencia de anticuerpos IgE frente a una causa sospechosa, pero este resultado no es definitivo. La histamina plasmática está elevada durante un período corto, pero es inestable y difícil de medir en el marco clínico. La **triptasa plasmática** es estable y permanece elevada varias horas, pero a menudo no aumenta, en especial en las reacciones anafilácticas inducidas por alimentos.

DIAGNÓSTICO

Un grupo de expertos patrocinado por los National Institutes of Health ha recomendado un abordaje diagnóstico de la anafilaxia (tabla 149-4). El diagnóstico diferencial comprende otras formas de choque (hemorrágico, cardiógeno, séptico), reacciones vasopresoras como los síndromes que cursan con enrojecimiento como el síndrome carcinoide, los síndromes por exceso de histamina (mastocitosis sistémica), la ingestión de glutamato monosódico, la escombroidosis y el angioedema hereditario. Además hay que considerar las crisis de pánico, la disfunción de las cuerdas vocales, el feocromocitoma y el síndrome del hombre rojo (causado por la vancomicina).

TRATAMIENTO

La anafilaxia es una urgencia médica que exige un tratamiento intensivo con ***epinefrina*** **intramuscular (primera línea)** *o intravenosa,* antihistamínicos H_1 y H_2 intramusculares o intravenosos, oxígeno, líquidos intravenosos, β-agonistas inhalados y corticoides (tabla 149-5, fig. 149-1). La evaluación inicial debe asegurar una vía respiratoria adecuada con respiración, circulación y perfusión eficaces. La epinefrina es el medicamento más importante y su administración no debe retrasarse. La epinefrina debe administrarse por vía intramuscular en la región lateral del muslo (dilución 1:1.000, 0,01 mg/kg; máximo 0,5 mg). En los niños ≥12 años muchos recomiendan la dosis intramuscular de 0,5 mg. La dosis intramuscular puede repetirse 2 o 3 veces a intervalos de 5-15 minutos si aún no se ha iniciado una infusión continua intravenosa de epinefrina y los síntomas persisten. La dilución al 1:10.000 de epinefrina debe emplearse para la administración intravenosa. Si no hay un acceso disponible fácilmente, entonces la epinefrina puede administrarse a través de las vías endotraqueal e intraósea. La anafilaxia que no responde a dosis repetidas de epinefrina se ha tratado anecdóticamente con glucagón y azul de metileno. Hay que colocar al paciente en decúbito supino con las extremidades inferiores elevadas si nos preocupa la afectación hemodinámica. Los líquidos también son importantes en los pacientes con shock. Otros fármacos (antihistamínicos, glucocorticoides) tienen un papel secundario en el tratamiento de la anafilaxia. Los pacientes pueden experimentar una **anafilaxia bifásica,** que se produce cuando los síntomas anafilácticos recidivan tras su aparente resolución. Se desconoce el mecanismo de este fenómeno, pero parece más frecuente cuando el tratamiento se inicia de forma tardía y los síntomas de presentación son más graves. No parece verse afectado por la administración de corticoides durante el tratamiento inicial. Más del 90% de las respuestas bifásicas se produce en las primeras 4 horas, de forma que a los pacientes se les debe observar durante al menos ese lapso de tiempo antes de darles el alta en el departamento de urgencias. Habría que derivarlos a un especialista apropiado para el seguimiento y la futura evaluación.

PREVENCIÓN

En los pacientes que experimentan reacciones anafilácticas hay que evitar la sustancia desencadenante y educarlos para que reconozcan de inmediato los síntomas anafilácticos y se administren los medicamentos urgentes. A los pacientes con alergia alimentaria se les debe educar para que eviten los alérgenos, lo que incluye comprender correctamente las etiquetas de los ingredientes de los alimentos y ser consciente de posibles contaminaciones y situaciones de alto riesgo. Cualquier niño con alergia a los alimentos y antecedentes de asma, alergia a cacahuetes, frutos secos de árbol, pescado o marisco o con reacciones anafilácticas

Tabla 149-4 Diagnóstico de anafilaxia

Es muy probable que se trate de una anafilaxia cuando se cumple *1* de los 3 criterios siguientes:

1. Inicio agudo de una enfermedad (de minutos a varias horas) con afectación de la piel y/o las mucosas (p. ej., habones *generalizados,* prurito o eritema, edema en labios/lengua/úvula)
   Y AL MENOS 1 DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS:
   a. Insuficiencia respiratoria (p. ej., disnea, sibilancias/broncoespasmo, estridor, reducción del FEM, hipoxemia)
   b. Reducción de la PA o síntomas asociados de disfunción de los órganos finales (p. ej., hipotonía [lipotimia], síncope, incontinencia)
2. Dos o más de los siguientes criterios que aparecen rápidamente después de la exposición *a un* **posible** *alérgeno para ese paciente* (desde minutos a varias horas):
   a. Afectación de la piel/tejido mucoso (p. ej., habones *generalizados,* prurito/eritema, edema en labios/lengua/úvula)
   b. Insuficiencia respiratoria (p. ej., disnea, sibilancias/broncoespasmo, estridor, reducción del FEM, hipoxemia)
   c. Reducción de la PA o síntomas asociados (p. ej., hipotonía [lipotimia], síncope, incontinencia)
   d. Síntomas digestivos *persistentes* (p. ej., dolor abdominal de tipo cólico, vómitos)
3. Reducción de la PA después de la exposición a *un alérgeno* **conocido** *para ese paciente* (desde minutos a varias horas):
   a. Lactantes y niños: PA sistólica baja (específica de la edad) o reducción >30% en la PA sistólica
   b. Adultos: PA sistólica <90 mmHg o reducción >30% del valor de referencia del paciente

FEM, flujo espiratorio máximo; PA, presión arterial.

Modificada de Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL y cols.: Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium, J Allergy Clin Immunol *117:391-397, 2006.*

booksmedicos.org

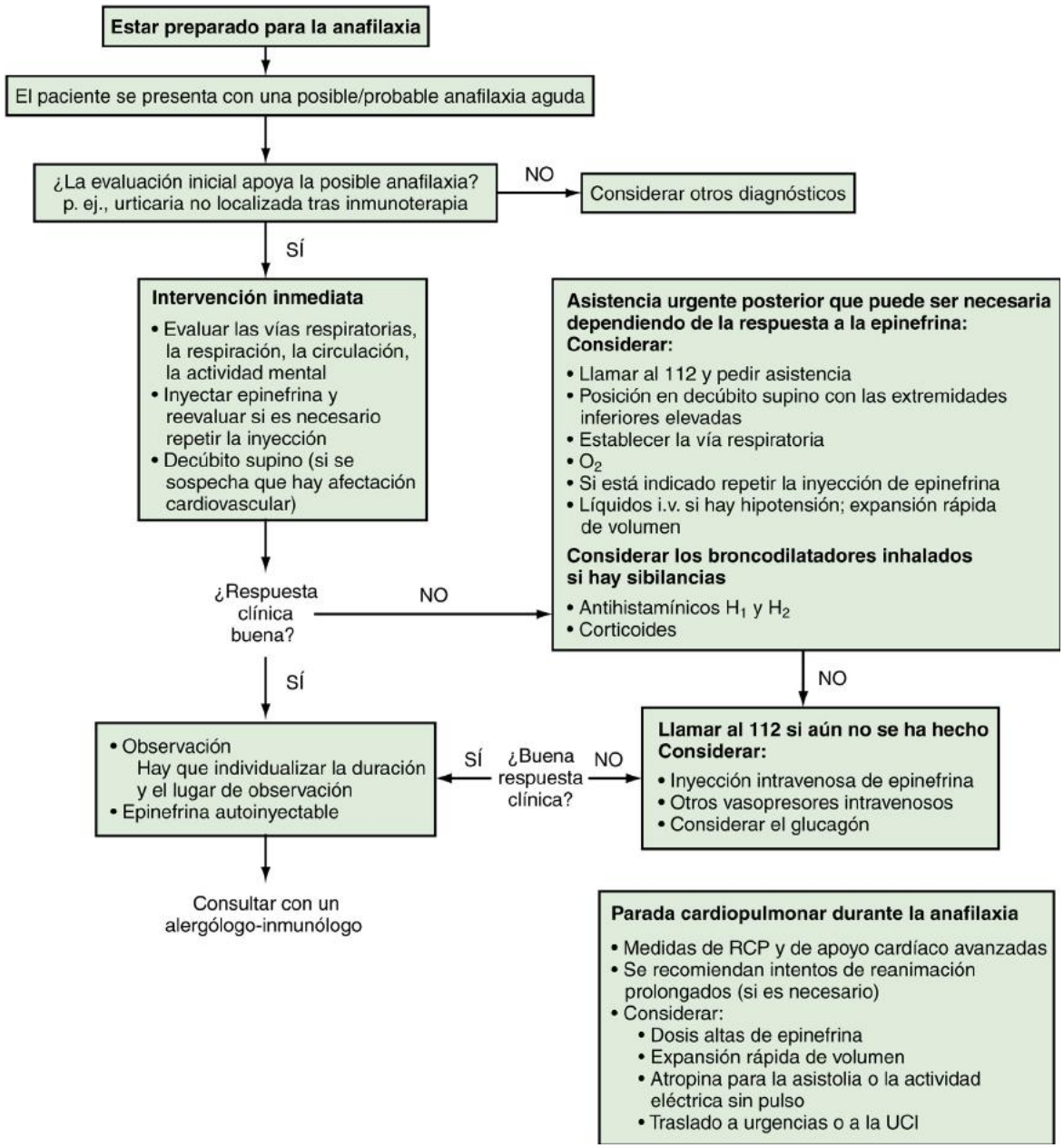

Figura 149-1 Algoritmo para el tratamiento de un episodio anafiláctico en el ámbito del paciente ambulatorio. i.v., intravenoso; RCP, reanimación cardiopulmonar; UCI, unidad de cuidados intensivos. *(De Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J y cols.: The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update,* J Allergy Clin Immunol *126:477-480 e471-442, 2010 [fig. E2]).*

anteriores debe recibir un autoinyector de epinefrina (Adrenaclick, Auvi-Q, EpiPen), cetirizina en jarabe (o difenhidramina) y un plan de urgencia escrito en caso de ingestión accidental. Se puede descargar un formulario de la Food Allergy Research & Education en http://www.foodallergy.org.

En las situaciones de anafilaxia inducida por ejercicio asociada a alimentos los niños no deben hacer ejercicio hasta 2-3 horas después de ingerir los alimentos desencadenantes y, como ocurre en los niños con anafilaxia inducida por el ejercicio, deben entrenar con un amigo, aprender a reconocer los signos precoces de la anafilaxia (sensación de calor y prurito facial), interrumpir el ejercicio y buscar inmediatamente ayuda si aparecen los síntomas. Hay que evaluar y tratar con inmunoterapia a los niños que experimenten una reacción anafiláctica sistémica con síntomas respiratorios por picaduras de insectos, ya que ofrece un 90% de protección. Es preferible utilizar medicamentos orales frente a inyectables para reducir y minimizar las reacciones a fármacos y evitar los medicamentos con reactividad cruzada. Pueden emplearse contrastes radiológicos de baja osmolaridad y pretratamientos en los pacientes en los que se sospechen reacciones previas. En los niños sometidos a múltiples intervenciones quirúrgicas se deben utilizar guantes sin látex. Cualquier niño que presente riesgo de anafilaxia debe recibir medicamentos de urgencia (como autoinyectores de epinefrina), educación sobre la identificación de los síntomas de anafilaxia y la administración adecuada de los medicamentos y un plan de urgencia escrito para el caso de una exposición accidental, y hay que recomendarles que lleven una placa de identificación médica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 149-5 Tratamiento de un paciente con anafilaxia

TRATAMIENTO	MECANISMO(S) DEL EFECTO	POSOLOGÍA	COMENTARIOS; REACCIONES ADVERSAS
TRATAMIENTO DE URGENCIA POR EL PACIENTE (DEPENDIENDO DE LA GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS)			
Epinefrina (adrenalina)	Efectos adrenérgicos α_1, β_1, β_2	0,01 mg/kg hasta 0,5 mg i.m. en la región lateral del muslo Peso 8-25 kg: Adrenaclick, Auvi-Q, EpiPen Jr (0,15 mg) i.m. Peso >25kg: Adrenaclick, Auvi-Q, EpiPen (0,3 mg) i.m.	Taquicardia, hipertensión, nerviosismo, cefalea, náuseas, irritabilidad y temblor
Cetirizina (líquida)	Antihistamínico (compite por el receptor H_1)	Cetirizina líquida: 5 mg/5 ml 0,25 mg/kg hasta 10 mg v.o.	Hipotensión, taquicardia y somnolencia
Alt: difenhidramina	Antihistamínico (compite por el receptor H_1)	1,25 mg/kg hasta 50 mg v.o. o i.v.	Hipotensión, taquicardia, somnolencia y excitación paradójica
Traslado a un centro de urgencias			
TRATAMIENTO POR EL PERSONAL DE URGENCIAS (DEPENDIENDO DE LA GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS)			
Epinefrina (adrenalina)	Efectos adrenérgicos α_1, β_1, β_2	0,01 mg/kg hasta 0,5 mg i.m. en la región lateral del muslo Autoinyector de epinefrina: 0,15mg para 8-25 kg, 0,3 mg para >25 kg 0,01ml/kg/dosis de solución al 1:1.000 hasta 0,5 ml i.m. Puede repetirse cada 10-15 minutos Para la hipotensión grave: 0,01 ml/kg/dosis de inyección i.v. lenta al 1:10.000	Taquicardia, hipertensión, nerviosismo, cefalea, náuseas, irritabilidad y temblor
Oxígeno y tratamiento de la vía respiratoria			
Expansores del volumen			
Cristaloides (solución salina normal o lactato de Ringer)		30 ml/kg en la 1.ª hora	Ajustar en función de la respuesta de la presión arterial Si se tolera colocar al paciente en decúbito supino con las piernas elevadas
Coloideos (almidón de hidroxietilo)		10 ml/kg seguido rápidamente de una inyección lenta	Ajustar en función de la respuesta de la presión arterial Si se tolera colocar al paciente en decúbito supino con las piernas elevadas
Antihistamínicos			
Cetirizina (líquida)	Antihistamínico (compite por el receptor H_1)	Cetirizina líquida: 5 mg/5 ml 0.25 mg/kg hasta 10 mg v.o.	Hipotensión, taquicardia y somnolencia
Alt: difenhidramina	Antihistamínico (compite por el receptor H_1)	1,25 mg/kg hasta 50 mg v.o., i.m. o i.v.	Hipotensión, taquicardia, somnolencia y excitación paradójica
Ranitidina	Antihistamínico (compite por el receptor H_2)	1 mg/kg hasta 50 mg i.v. Debe administrarse lentamente	Cefalea, confusión mental
Alt: cimetidina	Antihistamínico (compite por receptor H_2)	4 mg/kg hasta 200 mg i.v. Debe administrarse lentamente	Cefalea, confusión mental
Corticoides			
Metilprednisolona	Antiinflamatorio	Solu-Medrol (i.v.) 1-2 mg/kg hasta 125 mg i.v. Depo-Medrol (i.m.) 1 mg/kg hasta 80 mg i.m.	Hipertensión, edema, nerviosismo y agitación
Prednisona	Antiinflamatorio	1 mg/kg hasta 75 mg v.o.	Hipertensión, edema, nerviosismo y agitación
Nebulizaciones de salbutamol	β-Agonista	(0,83 mg/ml [3 ml]) mediante una mascarilla de O_2	Palpitaciones, nerviosismo, estimulación del sistema nervioso central, taquicardia; empleo del suplemento de epinefrina cuando hay broncoespasmo resistente; puede repetirse
TRATAMIENTO DESPUÉS DE URGENCIAS			
Antihistamínico		Cetirizina (5-10 mg/6 horas) o loratadina (5-10 mg/24 h) durante 3 días	
Corticoides		*Opcional:* prednisona oral (1 mg/kg hasta 75 mg) diariamente durante 3 días	
Tratamiento preventivo			
Prescripción de un autoinyector de epinefrina y antihistamínicos			
Proporcionar un plan escrito con las indicaciones en caso de tratamiento urgente que debe realizar el paciente (puede descargarse el formulario en http://www.foodallergy.org)			
Evaluar el seguimiento para determinar/confirmar la causa			
Inmunoterapia en la alergia a las picaduras de insectos			
Educación del paciente			
Hay que instruirle para que evite la sustancia causante			
Proporcionar información para que reconozca los primeros signos de anafilaxia			
Enfatizar en el tratamiento temprano de los síntomas alérgicos para evitar la anafilaxia sistémica			
Animarle a que lleve una placa de identificación médica			

i.m., intramuscular; i.v., intravenosa; v.o., vía oral.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bauer CS, Vadas P, Kelly KJ: Methylene blue for the treatment of refractory anaphylaxis without hypotension, *Am J Emerg Med* 31:264e3-264e5, 2013.

Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al: Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel, *J Allergy Clin Immunol* 126:S1-S58, 2010.

Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, et al: Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients, *J Allergy Clin Immunol* 129:748-752, 2012.

Dzingina M, Stegenga H, Heath M, et al: Assessment and referral after emergency treatment of a suspected anaphylactic episode: summary of NICE guidance, *BMJ* 343:1270-1271, 2011.

Kennedy JL, Stallings AP, Platts-Mills TAE, et al: Galactose-α-1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children, *Pediatrics* 131(5):e15 45-e1552, 2013.

Koplin JJ, Martin PE, Allen KJ: An update on epidemiology of anaphylaxis in children and adults, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11(5):492-496, 2011.

Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al: The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update, *J Allergy Clin Immunol* 126: 477-480, 2010, e471-442.

Mauraro A, Roberts G, Clark A, et al: The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology, *Allergy* 62:857-871, 2007.

The Medical Letter: Auvi-Q a new epinephrine auto-injector, *Med Lett Drugs Ther* 55:13, 2013.

Mehr S, Liew WK, Tey D, et al: Clinical predictors for biphasic reactions in children presenting with anaphylaxis, *Clin Exp Allergy* 39:1390-1396, 2009.

Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, et al: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary, *J Allergy Clin Immunol* 127:587-593, 2011, e1-22.

Simons FE, Ardusso LR, Bilo MB, et al: 2012 Update: World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12(4):389-399, 2012.

Simons FER, Sheikh A: Anaphylaxis: the acute episode and beyond, *BMJ* 346:f602, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo **150**

Enfermedad del suero

Anna Nowak-Węgrzyn y Scott H. Sicherer

La enfermedad del suero es una vasculitis sistémica por hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos que habitualmente se atribuye a la administración terapéutica de proteínas séricas extrañas o de otros medicamentos (tabla 150-1).

ETIOLOGÍA

Los inmunocomplejos formados por proteínas séricas heterólogas (animales) y la activación del complemento son mecanismos patogénicos importantes en la enfermedad del suero. Disponemos de tratamientos con anticuerpos de origen equino u ovino para el tratamiento del envenenamiento por la araña viuda negra y diversas serpientes, para el tratamiento del botulismo y para la inmunosupresión (globulina antitimocítica). La disponibilidad de tratamientos médicos alternativos, anticuerpos modificados o creados mediante ingeniería genética y los productos biológicos de origen humano han sustituido al uso de los antisueros no humanos, lo que ha reducido el riesgo de enfermedad del suero. Una *reacción similar a la enfermedad del suero* puede atribuirse a la alergia a los fármacos, desencadenada por los antibióticos (especialmente el cefaclor). Al contrario que las verdaderas enfermedades del suero, las similares a la enfermedad del suero no muestran los inmunocomplejos, la hipocomplementemia, la vasculitis ni las lesiones renales que se observan en las reacciones de la enfermedad del suero.

PATOGENIA

La enfermedad del suero es un ejemplo clásico de reacción de hipersensibilidad de tipo III causada por complejos antígeno-anticuerpo. En el modelo de conejo que utiliza albúmina sérica bovina los síntomas aparecen al surgir el anticuerpo frente al antígeno inyectado. A medida que la concentración de antígeno libre se reduce y aumenta con los días la producción de anticuerpos se producen complejos antígeno-anticuerpo de diferentes tamaños de forma análoga a una curva de precipitinas. Mientras que los complejos pequeños suelen circular sin provocar lesiones y los grandes son eliminados por el sistema reticuloendotelial, los complejos de tamaño intermedio que aparecen en el punto de ligero exceso de antígeno pueden depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos y en los tejidos. Existen microprecipitados inmunitarios que inducen lesiones vasculares (vasculitis leucocitoclásticas con depósito de inmunocomplejos) y tisulares mediante la activación del complemento y de los granulocitos.

La activación del complemento (C3a, C5a) favorece la quimiotaxis y la adherencia de los neutrófilos en la zona de depósitos de inmunocomplejos. Los procesos de depósito de inmunocomplejos y de acumulación de neutrófilos pueden verse facilitados por el aumento de la permeabilidad vascular debido a la liberación de aminas vasoactivas a partir de los mastocitos tisulares. Los mastocitos pueden activarse por la unión del antígeno a la inmunoglobulina (Ig) E o por el contacto con anafilotoxinas (C3a). La lesión tisular provoca la liberación de enzimas proteolíticas y radicales de oxígeno a partir de los neutrófilos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la enfermedad del suero suelen comenzar 7-12 días después de la inyección del material extraño, pero pueden aparecer hasta 3 semanas después. El inicio de los síntomas puede acelerarse si hubo una exposición anterior o una reacción alérgica previa al mismo antígeno. Unos días antes del comienzo de los síntomas generalizados la zona de inyección puede hacerse edematosa y eritematosa. Los síntomas suelen ser fiebre, malestar general y reacción cutánea. La urticaria y las erupciones morbiliformes son los tipos predominantes de erupciones cutáneas. En un estudio prospectivo de la enfermedad del suero inducida por la administración de globulina antitimocítica equina se observó una erupción inicial en la mayoría de los pacientes. Comenzó en forma de una banda serpiginosa fina de eritema a los dos lados de las manos, los dedos de las manos, los pies y los dedos de los pies en la unión de la piel palmar o plantar con la piel de la superficie dorsolateral. En la mayoría de los pacientes petequias y púrpura reemplazaron la banda de eritema, probablemente por un bajo recuento de plaquetas o el daño local de los vasos sanguíneos pequeños. Otros síntomas fueron edema, mialgias, linfadenopatía, artralgias simétricas o artritis de múltiples articulaciones y síntomas gastrointestinales, incluidos dolor, náuseas, diarrea y melena. Los síntomas generalmente se resuelven en 2 semanas después de retirar la sustancia causal, aunque en casos inusuales los síntomas pueden persistir hasta 2-3 meses.

Es raro que aparezcan carditis, glomerulonefritis, síndrome de Guillain-Barré y neuritis periférica. Las reacciones similares a la enfermedad del suero producidas por los fármacos se caracterizan por fiebre, prurito, urticaria y artralgias que suelen comenzar 1-3 semanas después de la exposición al fármaco. La erupción cutánea urticarial se hace cada vez más eritematosa a medida que la reacción avanza y pueden llegar a aparecer centros oscuros con placas redondas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la enfermedad del suero y de las reacciones similares a la enfermedad del suero son las enfermedades víricas exantemáticas, las vasculitis por hipersensibilidad, la enfermedad de Kawasaki, la fiebre reumática aguda, las infecciones gonocócicas o meningocócicas agudas, la endocarditis, la artritis idiopática juvenil de inicio generalizado (enfermedad de Still), la enfermedad de Lyme, la hepatitis y otros tipos de reacciones farmacológicas (v. cap. 152).

Tabla 150-1 Proteínas y medicamentos que causan la enfermedad del suero*

PROTEÍNAS DE OTRAS ESPECIES
Globulina antitimocítica
Vacuna antitetánica
Antitoxina (Crotalidae) polivalente (de suero de caballo)
Fab inmunitaria polivalente (Crotalidae) (de suero ovino)
Globulina antirrábica
Infliximab
Rituximab
Etanercept
Anticuerpos frente al VIH ([PE]HRG214)
Picaduras de himenópteros
Estreptocinasa
FÁRMACOS
Antibióticos
Cefaclor
Penicilinas
Sulfato de trimetoprima
Minociclina
Meropenem
Neurológicos
Bupropión
Carbamazepina
Fenitoína
Sulfamidas
Barbitúricos

*Basado en el análisis de la literatura más actual. También se citan como causas de la enfermedad del suero otros medicamentos que no están en la lista.
VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
De Aceves SS, Serum Sickness IN Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA, editores: Current Pediatric Therapy, *18.ª ed., Filadelfia, Elsevier, 2006, capítulo 20, tabla 1, pág. 1138.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos el diagnóstico de la enfermedad del suero se realiza en la clínica basándose en el patrón característico de inicio agudo o subagudo de un exantema, fiebre y artralgias y mialgias intensas desproporcionadas al grado de edema y que se produce después de la exposición a un posible culpable.

A los pacientes que parecen moderada o gravemente enfermos, o a los que no están tomando ningún medicamento que pueda identificarse rápidamente como culpable, se les debería evaluar con las siguientes pruebas de laboratorio:

- Hemograma completo y diferencial; es frecuente la trombocitopenia.
- Velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva; la velocidad de sedimentación está generalmente elevada.
- Análisis de orina; pueden verse proteinuria leve, hemoglobinuria y hematuria microscópica.
- Bioquímica sérica, que incluye el nitrógeno ureico en sangre, la creatinina y las pruebas de la función hepática.
- Estudios complementarios, entre ellos CH50, C3 y C4; las concentraciones séricas del complemento (C3 y C4) generalmente se reducen y alcanzan un valor mínimo alrededor del 10.° día. Puede aumentar la anafilatoxina C3a.
- Pruebas de enfermedades infecciosas específicas, si están indicadas por los antecedentes y la exploración física.
- Cultivos víricos y bacterianos apropiados si se sospecha una infección.

Las biopsias cutáneas no suelen ser necesarias para confirmar el diagnóstico, porque los signos son variables y no son específicos de la enfermedad del suero. Los estudios de inmunofluorescencia de las lesiones cutáneas revelan a menudo depósitos inmunitarios de IgM, IgA, IgE o C3.

TRATAMIENTO

No hay directrices basadas en pruebas ni estudios comparativos sobre los que basar las recomendaciones terapéuticas. El tratamiento es sobre todo de apoyo y consta de la interrupción del fármaco causal, antihistamínicos para el prurito y fármacos antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos para la febrícula y las artralgias leves. Cuando los síntomas son especialmente intensos, por ejemplo fiebre >38,5 °C, mialgias o artralgias intensas o disfunción renal, pueden utilizarse corticoides sistémicos. Generalmente es suficiente el empleo de prednisona (1-2 mg/kg/día, máximo 60 mg/día) durante 1-2 semanas. Una vez que se retira el fármaco causal y dependiendo de su semivida, los síntomas se resuelven de forma espontánea en 1-4 semanas. Los síntomas que duran más indican otros diagnósticos.

PREVENCIÓN

El principal modo de intervención de la enfermedad del suero consiste en buscar tratamientos alternativos. En algunos casos se puede disponer de preparados de origen no animal (inmunoglobulina botulínica derivada de seres humanos). Otras alternativas son los anticuerpos parcialmente digeridos de origen animal y los anticuerpos sintetizados con ingeniería genética (humanizados). El potencial que estos tratamientos tienen de provocar un trastorno del tipo enfermedad del suero parece bajo. Cuando sólo se dispone de antitoxina/antiveneno de origen animal deben realizarse pruebas cutáneas antes de administrar el suero, pero este procedimiento indica el riesgo de anafilaxia, no de enfermedad del suero. En los pacientes con signos de sensibilidad anafiláctica al suero de caballo se debe evaluar la relación riesgo/beneficio para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento. Si fuera necesario el suero se puede administrar de forma satisfactoria mediante un proceso de desensibilización rápida utilizando los protocolos de administración gradual descritos por los fabricantes. La enfermedad del suero no se evita con la desensibilización ni el tratamiento previo con corticoides.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **151**

Alergia alimentaria y reacciones adversas a los alimentos

Anna Nowak-Węgrzyn, Hugh A. Sampson y Scott H. Sicherer

Las reacciones adversas a los alimentos consisten en cualquier reacción desfavorable que se produce tras la ingestión de un alimento o de un aditivo alimentario y se dividen clásicamente en **intolerancias a alimentos** (p. ej., **intolerancia a la lactosa**), que son respuestas fisiológicas adversas, y **alergia a los alimentos,** que es una respuesta inmunitaria adversa y puede estar mediada por la inmunoglobulina (Ig) E o no (tablas 151-1 a 151-3). Como otras enfermedades atópicas, la alergia alimentaria parece haber aumentado durante los últimos tres decenios, sobre todo en los países con un estilo de vida occidental. A nivel mundial las estimaciones de la alergia a los alimentos varían del 1% al 10%; en Estados Unidos la alergia a los alimentos afecta al 3,5% de la población estadounidense. Hasta el 6% de los lactantes y niños pequeños experimenta reacciones alérgicas a los alimentos en los primeros tres años de vida, incluidos aproximadamente un 2,5% con alergia a la leche de vaca, un 1,5% con alergia al huevo y un 1% al cacahuete. La alergia al cacahuete se ha triplicado en la década pasada. La mayoría de los niños «supera» la alergia a la leche y al huevo, y alrededor del 50% lo hace en 2-3 años. Por el contrario, aproximadamente el 80-90% de los niños que tienen alergia al cacahuete, los frutos secos o el marisco siguen teniéndola durante toda la vida.

PATOGENIA

Las intolerancias a los alimentos se deben a diversos mecanismos, mientras que la alergia está causada predominantemente por mecanismos mediados por la IgE, células o ambas. En los sujetos susceptibles expuestos a ciertos alérgenos se forman anticuerpos IgE específicos frente a los alimentos que se unen a los receptores Fcε de los mastocitos, los basófilos, los macrófagos y las células dendríticas. Cuando los alérgenos alimentarios atraviesan las barreras mucosas y alcanzan los anticuerpos IgE unidos a las células se liberan mediadores que inducen vasodilatación, contracción del músculo liso y secreción de moco, lo que da lugar a los síntomas de la hipersensibilidad inmediata (alergia). Los mastocitos y los macrófagos activados pueden liberar varias citocinas que atraen y activan a otras células, como los eosinófilos y los linfocitos, lo que conduce a una inflamación prolongada. Los síntomas producidos durante las reacciones agudas mediadas por IgE pueden afectar a la **piel** (urticaria, angioedema, enrojecimiento), al **aparato digestivo** (prurito oral, angioedema, náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea), al **aparato respiratorio** (congestión nasal, rinorrea, prurito nasal, estornudos, edema laríngeo, sensación de falta de aire, disnea, sibilancias) y al **sistema cardiovascular** (arritmias, hipotensión, pérdida de conciencia). En la otra forma importante de alergia al alimento, los linfocitos, sobre todo los linfocitos T específicos frente al alimento, secretan cantidades excesivas de diferentes citocinas que pueden provocar un proceso inflamatorio «retardado» más crónico que afecta a la **piel** (prurito, exantema eritematoso), al **aparato digestivo** (retraso del crecimiento, saciedad precoz, dolor abdominal, vómitos, diarrea) o al **aparato respiratorio** (hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos). Las respuestas mixtas celulares y a través de la IgE frente a alérgenos alimentarios pueden provocar trastornos crónicos, como la dermatitis atópica, el asma y la esofagitis eosinofílica alérgica y la gastroenteritis.

Los niños en los que se desarrollan las alergias alimentarias mediadas por IgE pueden sensibilizarse a alérgenos alimentarios que atraviesan la barrera gastrointestinal, a los que nos referimos como **alérgenos alimentarios de la clase 1,** o como alérgenos alimentarios que son parcialmente homólogos a los pólenes de las plantas, que atraviesan la

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics, Pickering LK, editors: *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 29, Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, pp 63-66.

Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, et al: The safety and side effects of monoclonal antibodies, *Nat Rev Drug Discov* 9:325, 2010.

Kojis FG: Serum sickness and anaphylaxis: analysis of cases of 6,211 patients treated with horse serum for various infections, *Am J Dis Child* 64:93-143, 1942.

Lawley TJ, Bielory L, Gascon P, et al: A prospective clinical and immunological analysis of patients with serum sickness, *N Engl J Med* 311:1407-1413, 1984.

Le Guenno G, Ruivard M, Charra L, et al: Rituximab-induced serum sickness in refractory immune thrombocytopenic purpura, *Intern Med J* 41(2):202-205, 2011.

Schaeffer TH, Khatri V, Reifler LM, et al: Incidence of immediate hypersensitivity reactions and serum sickness following administration of Crotalidae polyvalent immune Fab antivenom: a meta-analysis, *Acad Emerg Med* 19(2):121-131, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 151-1 Reacciones adversas a los alimentos

INTOLERANCIA A LOS ALIMENTOS (NO MEDIADA POR EL SISTEMA INMUNITARIO, NO TÓXICA, NO INFECCIOSA)

Factores del anfitrión

Deficiencias enzimáticas: lactasa (primaria o secundaria), sucrasa/isomaltasa, intolerancia hereditaria a la fructosa, galactosemia
Trastornos gastrointestinales: enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del colon irritable, seudoobstrucción, cólicos
Reacciones idiosincrásicas: cafeína en refrescos («hiperactividad»)
Psicológicas: fobias a alimentos, trastorno obsesivo-compulsivo
Migrañas (raro)

Factores alimentarios (tóxicos, infecciosos o farmacológicos)

Microorganismos infecciosos: *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Clostridium perfringens, Shigella,* botulismo, *Salmonella, Yersinia, Campylobacter*
Toxinas: histamina (escombroidosis), saxitoxina (marisco)
Fármacos: cafeína, teobromina (chocolate, té), triptamina (tomates), tiramina (queso), ácido benzoico en las frutas cítricas (eritema perioral)
Contaminantes: metales pesados, pesticidas, antibióticos

ALERGIA A LOS ALIMENTOS

Mediada por IgE

Cutáneas: urticaria, angioedema, erupciones morbiliformes, enrojecimiento, urticaria de contacto
Digestivas: síndrome de alergia oral, anafilaxia digestiva
Respiratorias: rinoconjuntivitis, broncoespasmo
Generalizadas: choque anafiláctico, anafilaxia inducida por ejercicio

Mixta mediada por IgE y no mediada por IgE

Cutáneas: dermatitis atópica, dermatitis de contacto
Digestivas: esofagitis y gastroenteritis eosinofílica alérgica
Respiratorias: asma

No mediadas por IgE

Cutáneas: dermatitis de contacto, dermatitis herpetiforme (enfermedad celíaca)
Digestivas: enterocolitis, proctocolitis y enteropatías inducidas por proteínas alimentarias, enfermedad celíaca, enteropatía inducida por proteínas de los alimentos
Respiratorias: hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos (síndrome de Heiner)
Sin clasificar

IgE, inmunoglobulina E.

Tabla 151-2 Diagnóstico diferencial de las reacciones adversas a los alimentos

TRASTORNOS DIGESTIVOS (CON VÓMITOS O DIARREA)

Anomalías estructurales (estenosis del píloro, enfermedad de Hirschsprung, reflujo)
Deficiencias enzimáticas (primarias o secundarias):
Deficiencia de disacaridasas: lactasa, fructasa, sucrasa-isomaltasa
Galactosemia
Neoplasia maligna con obstrucción
Otros: insuficiencia pancreática (fibrosis quística), enfermedad péptica

CONTAMINANTES Y ADITIVOS

Aromatizantes y conservantes, raramente producen síntomas:
Metabisulfito sódico, glutamato monosódico, nitritos
Pigmentos y colorantes, muy raramente causan síntomas (urticaria, eczema):
Tartrazina
Toxinas:
Bacterianas, micóticas (aflatoxina), relacionadas con el pescado (escombroidosis, cigüatera)
Microorganismos infecciosos:
Bacterias *(Salmonella, Escherichia coli, Shigella)*
Virus (rotavirus, enterovirus)
Parásitos (*Giardia, Anisakis simplex* [en pescado])
Contaminantes accidentales:
Metales pesados, pesticidas
Fármacos:
Cafeína, glucoalcaloide solanina (brotes de patatas), histamina (pescado), serotonina (banana, tomate), triptamina (tomate), tiramina (queso)

REACCIONES PSICOLÓGICAS

Fobias a alimentos

Tabla 151-3 Evolución natural de la alergia a los alimentos y reactividad cruzada entre alimentos frecuentes

ALIMENTO	EDAD HABITUAL DE INICIO DE LA ALERGIA	REACTIVIDAD CRUZADA	EDAD HABITUAL DE RESOLUCIÓN
Clara de huevo de gallina	0-1 año	Huevos de otras aves	7 años (el 75% de los casos se resuelven)*
Leche de vaca	0-1 año	Leche de cabra, leche de oveja, leche de búfala	5 años (el 76% de los casos se resuelven)*
Cacahuetes	1-2 años	Otras leguminosas, guisantes, lentejas; reactividad cruzada con frutos secos	Persistente (el 20% de los casos se resuelven)
Frutos secos	1-2 años; en adultos comienzo tras reactividad cruzada con polen de abedul	Otros frutos secos; reactividad cruzada con cacahuetes	Persistente (el 9% de los casos se resuelven)
Pescado	Final de la infancia y adultos	Otros pescados (baja reactividad cruzada con atún y pez espada)	Persistente†
Marisco	Adultos (en el 60% de los pacientes con esta alergia)	Otros mariscos	Persistente
Trigo*	6-24 meses	Otros cereales que contienen gluten (centeno, cebada)	5 años (el 80% de los casos se resuelven)
Soja*	6-24 meses	Otras leguminosas	2 años (el 67% de los casos se resuelven)
Kiwi	Cualquier edad	Plátano, aguacate, látex	Desconocido
Manzanas, zanahorias y melocotones§	Final de la infancia y adultos	Polen de abedul, otras frutas, frutos secos	Desconocido

*Estudios recientes indican que la resolución puede tener lugar a cualquier edad, especialmente en niños con múltiples alergias alimentarias y un valor máximo a lo largo de la vida de IgE específica frente a los alimentos >50 kU_A/l.

†La alergia al pescado que se adquiere en la infancia puede resolverse.

§La alergia a las manzanas, las zanahorias y los melocotones frescos **(síndrome de la alergia oral)** se debe con frecuencia a proteínas termolábiles. Las frutas frescas causan prurito oral, pero la fruta cocinada se tolera. Generalmente no hay riesgo de anafilaxia, aunque en casos raros la alergia a lipoproteínas transferidas con reactividad cruzada puede causar anafilaxia tras la ingestión de frutas (p. ej., melocotón) y verduras.

Modificada de Lack G: Food allergy, N Engl J Med *359:1252-1260, 2008, tabla 1.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

vía respiratoria, a los que denominamos **alérgenos alimentarios de la clase 2.** Cualquier alimento puede ser un alérgeno alimentario de la clase 1, pero **el huevo, la leche, los cacahuetes, los frutos secos de árbol, el pescado, la soja y el trigo** son los responsables de alrededor del 90% de las alergias alimentarias durante la infancia. Se han caracterizado muchas de las proteínas alergénicas principales de esos alimentos. Existe una reactividad cruzada variable con otras proteínas dentro de un grupo alimentario. La exposición y sensibilización a estas proteínas se produce a menudo en fases muy tempranas de la vida. Casi todos los casos de alergia a la leche aparecen a los 12 meses de edad y la alergia al huevo a los 18 meses, y la mediana de edad de las primeras reacciones alérgicas al cacahuete es de 14 meses. Debido a que las reacciones alérgicas a estos alérgenos de riesgo elevado ocurren en la infancia, se pensó que evitar estos alimentos y retrasar su introducción en la dieta podría evitar la alergia. En cambio, probablemente ocurre lo contrario, y retrasar la introducción de estos alimentos aumenta en realidad el riesgo de alergia. Las recomendaciones actuales son introducir el huevo, los productos que contienen cacahuete, el pescado, el trigo y otros alimentos alergénicos después de 4-6 meses de lactancia materna exclusiva (tabla 151-4).

Los alérgenos de la clase 2 suelen ser proteínas de verduras, frutas o frutos secos de árbol que son parcialmente homólogas a las proteínas del polen (v. tabla 151-3). Con la aparición de la rinitis alérgica estacional, debida a los pólenes del abedul, las gramíneas o la ambrosía, la ingestión posterior de ciertas frutas o verduras no cocinadas provoca el **síndrome de la alergia oral.** La ingestión intermitente de alimentos alergénicos provoca síntomas agudos como urticaria o anafilaxia, mientras que la exposición prolongada puede provocar trastornos crónicos, como la dermatitis atópica y el asma. La sensibilidad mediada por células suele aparecer frente a alérgenos de la clase 1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde un punto de vista clínico y diagnóstico es más útil subdividir los trastornos de hipersensibilidad a alimentos en función del órgano diana predominante (tabla 151-5) y el mecanismo inmunitario (v. tabla 151-1).

Manifestaciones digestivas

Los trastornos digestivos en la alergia a los alimentos son a menudo la primera forma de alergia en los lactantes y niños pequeños afectados y habitualmente se manifiestan con irritabilidad, vómitos o «escupidos», diarrea y escaso aumento de peso. Predominan los casos de hipersensibilidad mediada por células sin la participación de la IgE, lo que hace que las pruebas de alergia habituales, como la de punción cutánea y las de laboratorio para la detección de anticuerpos IgE tengan un escaso valor diagnóstico.

El **síndrome de la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (SEIPA)** suele manifestarse en los primeros meses de vida con irritabilidad, vómitos intermitentes y diarrea prolongada, lo que puede provocar deshidratación (tabla 151-6). Los vómitos generalmente se producen 1-3 horas después de la alimentación y la exposición continuada puede provocar distensión abdominal, diarrea sanguinolenta, anemia y detención del crecimiento. Los síntomas suelen deberse a la leche de vaca y a fórmulas con proteínas de soja. Se produce una enterocolitis similar en lactantes más mayores y en niños debido al arroz, la avena, el trigo, el huevo, el cacahuete, los frutos secos de árbol, el pollo, el pavo y el pescado. Se produce una hipotensión en aproximadamente el 15% de los casos tras la ingestión del alérgeno e inicialmente puede atribuirse a una septicemia. El SEIPA se resuelve generalmente a los 3 años de edad.

Tabla 151-4 Prevención de la alergia a los alimentos

Lactancia materna exclusiva durante 4-6 meses
Introducir alimentos sólidos (complementarios) después de 4-6 meses de lactancia materna exclusiva
Introducir alimentos complementarios de bajo riesgo de uno en uno
Introducir alimentos con capacidad muy alergénica (pescado, huevos, productos con cacahuetes, leche, trigo) poco después de los alimentos de riesgo bajo (no es necesario evitarlos ni retrasarlos)
No evitar los alimentos alergénicos durante el embarazo o la lactancia
Los preparados con soja no evitan la enfermedad alérgica

La **proctocolitis inducida por proteínas alimentarias** debuta en los primeros meses de vida con heces que presentan hebras sanguinolentas en lactantes con aspecto sano (v. tabla 151-6). Aproximadamente el 60% de los casos se produce entre lactantes que reciben alimentación materna y el resto entre niños alimentados con fórmulas de leche de vaca o de proteínas de soja. La pérdida de sangre es habitualmente moderada, pero puede en ocasiones producir anemia.

La **enteropatía inducida por proteínas alimentarias** se manifiesta habitualmente en los primeros meses de la vida con diarrea, a menudo con esteatorrea y un escaso aumento de peso (v. tabla 151-6). Los síntomas comprenden una diarrea prolongada, vómitos en hasta el 65% de los casos, detención del crecimiento, distensión abdominal, saciedad precoz y malabsorción. En ocasiones se producen anemia, edema e hipoproteinemia. La **sensibilidad a la leche de vaca** es la causa más

Tabla 151-5 Síntomas de las reacciones alérgicas inducidas por los alimentos

Órgano diana	Síntomas inmediatos	Síntomas tardíos
Cutáneo	Eritema Prurito Urticaria Erupción morbiliforme Angioedema	Eritema Enrojecimiento Prurito Erupción morbiliforme Angioedema Exantema eczematoso
Ocular	Prurito Eritema de la conjuntiva Lagrimeo Edema periorbitario	Prurito Eritema de la conjuntiva Lagrimeo Edema periorbitario
Vías respiratorias altas	Congestión nasal Prurito Rinorrea Estornudos Edema en la laringe Ronquera Tos espasmódica seca	
Vías respiratorias bajas	Tos Opresión torácica Disnea Sibilancias Retracciones intercostales Uso de músculos accesorios	Tos, disnea y sibilancias
Digestivo (oral)	Angioedema de los labios, la lengua o el paladar Prurito oral Inflamación de la lengua	
Digestivo (inferior)	Náuseas Dolor abdominal con cólicos Reflujo Vómitos Diarrea	Náuseas Dolor abdominal Reflujo Vómitos Diarrea Rectorragia Irritabilidad y rechazo a la comida con pérdida de peso (niños pequeños)
Cardiovascular	Taquicardia (en ocasiones bradicardia en anafilaxia) Hipotensión Mareos Desfallecimiento Pérdida de conciencia	
Variados	Contracciones uterinas Sensación de «muerte inminente»	

Nota: esta tabla aparece como la tabla IV en las directrices.
De Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW y cols.: Guideline for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel, J Allergy Clin Immunol *126(6):S1-S58, 2010 (tabla IV, pág. S19).*

booksmedicos.org

Tabla 151-6 Síndromes digestivos inducidos por proteínas de los alimentos

	SEIPA	PROCTOCOLITIS	ENTEROPATÍA	GASTROENTEROPATÍAS EOSINOFÍLICAS*
Edad de inicio	1 día-1 año	1 día-6 meses	Depende de la edad de exposición al antígeno, la leche de vaca y la soja hasta los 2 años	De la lactancia a la adolescencia
Proteínas de los alimentos implicadas				
Con mucha frecuencia	Leche de vaca, soja	Leche de vaca, soja	Leche de vaca, soja	Leche de vaca, soja, claras de huevo, trigo, cacahuete
Con poca frecuencia	Arroz, pollo, pavo, pescado, guisantes	Huevos, maíz, chocolate	Trigo, huevo	Carnes, maíz, arroz, frutas, verduras, pescado
Hipersensibilidades a múltiples alimentos	>50% a la leche de vaca y de soja	40% a la leche de vaca y de soja	Infrecuentes	Frecuentes
Lactantes en el momento del inicio	Fórmula	>50% lactancia materna exclusiva	Fórmula	Fórmula
Antecedentes de atopia				
Antecedentes familiares de atopia	40-70%	25%	Desconocidos	~50% (antecedentes frecuentes de esofagitis eosinofílica)
Antecedentes personales de atopia	30%	22%	22%	~50%
Síntomas				
Vómitos	Importantes	No	Intermitentes	Intermitentes
Diarrea	Intensa	No	Moderada	Moderada
Sangre en heces	Intensa	Moderada	Rara	Moderada
Edema	Agudo, grave	No	Moderado	Moderado
Choque	15%	No	No	No
Retraso del crecimiento	Moderado	No	Moderado	Moderado
Datos de laboratorio				
Anemia	Moderada	Leve	Moderada	Leve-moderada
Hipoalbuminemia	Aguda	Rara	Moderada	Leve-moderada
Metahemoglobinemia	Puede aparecer	No	No	No
Evaluación alérgica				
Prueba intraepidérmica cutánea a los alimentos	Negativa†	Negativa	Negativa	Positiva en ~50%
IgE frente a alimentos alergénicos en suero	Negativo†	Negativo	Negativo	Positivo en ~50%
IgE total	Normal	Negativo	Normal	De normal a elevado
Eosinofilia periférica en la sangre	No	Ocasional	No	Presente en <50%
Datos de la biopsia				
Colitis	Prominente	Focal	No	Puede estar presente
Hiperplasia linfática nodular	No	Frecuente	No	Sí
Eosinófilos	Prominente	Prominente	Pocos	Prominente; también infiltrados eosinofílicos, elongación papilar e hiperplasia en la zona basal
Problemas con los alimentos	Vómitos en 2-4 horas; diarrea en 5-8 horas	Hemorragia rectal en 6-72 horas	Vómitos, diarrea o ambos en 40-72 horas	Vómitos y diarrea en horas o días
Tratamiento	Eliminación de proteínas, el 80% responde al hidrolizado de caseína y los síntomas se eliminan en 3-10 días; reexposición en 1,5-2 años	Eliminación de proteínas, los síntomas se eliminan en 3 días con el hidrolizado de caseína, reanudar/continuar la lactancia materna con una dieta con restricción de antígenos	Eliminación de proteínas, los síntomas se eliminan en 1-3 semanas, reexposición y biopsia en 1-2 años	Eliminación de proteínas, buena respuesta al hidrolizado de caseína, respuesta excelente a la dieta básica, los síntomas se eliminan en 2-3 semanas, respuesta aguda excelente a los esteroides; reexposición y biopsia en 1-2 años
Evolución natural	Leche de vaca: el 60% se resuelve a los 2 años Soja: el 25% se resuelve a los 2 años	Se resuelve a los 9-12 meses	La mayoría de los casos se resuelve en 2-3 años	Es característica una evolución prolongada y con recaídas
Reintroducción de los alimentos	Introducción del alimento con el paciente hospitalizado	En casa, se avanza gradualmente de 0,454 g a biberones completos durante 2 semanas	En casa, se avanza gradualmente	En casa, se avanza gradualmente

*Las gastroenteropatías eosinofílicas engloban la esofagitis, la gastritis y la gastroenterocolitis.
†Si es positivo puede ser un factor de riesgo de enfermedad crónica.
SEIPA, síndrome de enterocolitis inducida por las proteínas de los alimentos.
De Nowak-Wegrzyn A, Muraro A: Food protein-induced enterocolitis síndrome, Curr Opin Allergy Immunol *9:371-377, 2009 (tabla 1, pág. 372).*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

frecuente de esta enteropatía inducida por proteínas en los lactantes pequeños, pero también se ha asociado a la sensibilidad a la soja, al huevo, al trigo, al arroz, al pollo y al pescado en niños más mayores. La **enfermedad celíaca** es la forma más grave de enteropatía inducida por proteínas y aparece en aproximadamente 1:100 estadounidenses, aunque puede ser «silente» en muchos pacientes (v. cap. 338.2). La forma completa se caracteriza por una pérdida más extensa de las vellosidades de absorción y una hiperplasia de las criptas que provoca malabsorción, diarrea crónica, esteatorrea, distensión abdominal, flatulencia y pérdida de peso o retraso del crecimiento. Pueden aparecer úlceras orales y otros síntomas extraintestinales secundarios a la malabsorción. Los sujetos con susceptibilidad génica (HLA-DQ2 o HLA-DQ8) muestran una respuesta celular frente a la gliadina desamidada por la transglutaminasa tisular (una fracción del gluten), que se encuentra en el trigo, el arroz y la cebada.

La **esofagitis eosinofílica (EEo)** puede aparecer desde la lactancia hasta la adolescencia, más frecuentemente en los niños (v. cap. 324). En los niños pequeños suele estar mediada por células y se manifiesta en forma de reflujo gastroesofágico crónico, vómitos intermitentes, rechazo de los alimentos, dolor abdominal, disfagia, irritabilidad, trastornos del sueño y resistencia al tratamiento con medicamentos tradicionales frente al reflujo. La EEo es un diagnóstico anatomoclínico. El diagnóstico se confirma cuando se ven 15 eosinófilos por campo de gran aumento en la biopsia esofágica durante el tratamiento con inhibidores de bomba de protones. La **gastroenteritis eosinofílica** se produce en cualquier edad y causa síntomas similares a los de la EEo, así como con una pérdida de peso destacada o un retraso del crecimiento, ambos característicos de este trastorno. Más del 50% de los pacientes con este trastorno son atópicos, sin embargo sólo en una minoría de los pacientes se han encontrado reacciones mediadas por IgE frente a alimentos. Puede producirse un edema generalizado secundario a la hipoalbuminemia en algunos lactantes con enteropatía perdedora de proteínas acentuada.

El **síndrome de la alergia oral** (síndrome de alergia a los alimentos asociada al polen) es una hipersensibilidad mediada por IgE que aparece en muchos niños mayores con rinitis alérgica por polen de abedul y de ambrosía. Los síntomas suelen limitarse a la orofaringe y constan del inicio rápido de prurito oral, hormigueo y angioedema de los labios, la lengua, el paladar y la garganta, y en ocasiones una sensación de prurito en los oídos y de ocupación faríngea. Los síntomas son generalmente de corta duración y están causados por la activación local de los mastocitos después del contacto con las proteínas de la fruta y las verduras frescas que muestran reactividad cruzada con el polen de abedul (manzana, zanahoria, patata, apio, avellanas, kiwi, cereza y pera), al polen de las gramíneas (patata, tomate, sandía, kiwi) y al polen de ambrosía (plátano, melones como el melón cantalupo y la sandía).

La **anafilaxia gastrointestinal aguda** se manifiesta generalmente con un dolor abdominal agudo y vómitos que acompañan a síntomas alérgicos mediados por la IgE en otros órganos diana.

Manifestaciones cutáneas

Las alergias alimentarias en la piel también son frecuentes en los lactantes y en los niños pequeños.

La **dermatitis atópica** es una forma de eczema que generalmente comienza al principio de la lactancia y se caracteriza por prurito, una evolución crónica con recaídas y su asociación al asma y la rinitis alérgica (v. cap. 145). Aunque no suele apreciarse en la anamnesis, al menos el 30% de los niños con dermatitis atópica de moderada a grave tiene alergia alimentaria. Cuanto más pequeño es el niño y más intenso el eczema, más probable es que la alergia a alimentos esté interviniendo en la enfermedad.

La **urticaria** y el **angioedema agudos** se encuentran entre los síntomas más frecuentes de las reacciones alérgicas a alimentos (v. cap. 148). El inicio de los síntomas puede ser muy rápido, apenas minutos después de la ingestión del alérgeno responsable. Los síntomas se deben a la activación de los mastocitos que portan IgE por la acción de los alérgenos alimentarios, que se absorben y circulan rápidamente por todo el cuerpo. Los alimentos más frecuentemente incriminados en los niños son el huevo, la leche, los cacahuetes y los frutos secos, aunque cada vez son más frecuentes las reacciones a diferentes semillas (sésamo, semillas de amapola) y frutas (kiwi). Es raro que la urticaria y el angioedema crónicos estén causados por alergias alimentarias.

La **dermatitis perioral** es a menudo una dermatitis de contacto causada por sustancias que se encuentran en la pasta de dientes, los chicles, las barras de labios y los medicamentos. Suele observarse un **eritema perioral** en los lactantes alimentados con frutas cítricas que puede estar causado por el ácido benzoico de la comida. Esto también puede ocurrir durante la lactancia natural. En ambas situaciones es benigno. El eritema también puede deberse al síndrome del nervio auriculotemporal (Frey) (parto con fórceps, familiar), que se resuelve de forma espontánea.

Manifestaciones respiratorias

La alergia respiratoria a alimentos es infrecuente como síntoma aislado. Aunque muchos progenitores creen que la congestión nasal en los lactantes se debe a menudo a la alergia a la leche, los estudios demostraron que éste no es el caso. Los síntomas de **rinoconjuntivitis inducida por alimentos** normalmente acompañan a los síntomas alérgicos de otros órganos diana, como la piel, y constan de síntomas de rinitis alérgica típicos (prurito periocular y lagrimeo, congestión nasal y prurito, estornudos, rinorrea). Las sibilancias aparecen en aproximadamente el 25% de las reacciones alérgicas a alimentos mediadas por IgE, pero sólo en torno al 10% de los asmáticos tiene síntomas respiratorios inducidos por alimentos.

Anafilaxia

La anafilaxia se define como una reacción alérgica grave multisistémica que tiene un inicio rápido y puede ser mortal. Las reacciones alérgicas a alimentos son la causa aislada más frecuente de anafilaxia en los departamentos de urgencia hospitalarios en Estados Unidos. Además del inicio rápido de síntomas cutáneos, respiratorios y gastrointestinales, los pacientes pueden mostrar síntomas cardiovasculares, como la hipotensión, el colapso vascular y las arritmias cardíacas, probablemente debido a una liberación masiva de mediadores del mastocito. La **anafilaxia inducida por el ejercicio y asociada a los alimentos** es cada vez más frecuente entre los deportistas adolescentes, en especial del género femenino (v. cap. 149).

DIAGNÓSTICO

Es necesaria una anamnesis completa para determinar si los síntomas de un paciente representan una reacción adversa (v. tabla 151-2), si la reacción adversa al alimento es una reacción de intolerancia o de alergia a los alimentos y si esta última es una respuesta mediada por IgE o por células (fig. 151-1). Deben establecerse los siguientes hechos: 1) el alimento sospechoso de provocar la reacción y la cantidad ingerida, 2) el intervalo transcurrido entre la ingestión y la aparición de los síntomas, 3) el tipo de síntomas desencadenados por la ingestión, 4) si ingerir el alimento sospechoso produjo síntomas similares en otras ocasiones, 5) si son necesarios otros factores incitadores, como el ejercicio, y 6) el intervalo transcurrido desde la última reacción al alimento.

Las pruebas cutáneas intraepidérmicas *(prick test)* y las de laboratorio son útiles para demostrar la sensibilización IgE, definida como la presencia de anticuerpos IgE específicos frente a los alimentos. Muchas frutas y verduras requieren *prick test* con el producto fresco porque las proteínas lábiles se destruyen durante la preparación comercial. Un resultado negativo de la prueba cutánea prácticamente excluye una forma mediada por IgE de alergia alimentaria. Por el contrario, la mayoría de los niños con respuestas positivas en las pruebas cutáneas frente a un alimento no reaccionará cuando ingieran el alimento, de forma que a menudo son necesarias pruebas más definitivas, como las concentraciones de IgE o la eliminación y provocación con el alérgeno, para establecer el diagnóstico de alergia alimentaria. Las concentraciones séricas de IgE específica frente a alimentos $\geq 15\ kU_A/l$ para la leche ($\geq 5\ kU_A/l$ en niños ≤ 1 año), $\geq 7\ kU_A/l$ para el huevo ($\geq 2\ kU_A/l$ en niños <2 años) y $\geq 14\ kU_A/l$ para el cacahuete se asocian a una probabilidad $>95\%$ de reactividad clínica frente a estos alimentos en los niños con sospecha de reactividad. Sin una anamnesis clara de reactividad a un alimento y pruebas anticuerpos IgE específicos frente a éste, deben realizarse estudios definitivos antes de recomendar que se evite el alimento o que se sigan dietas muy restrictivas, ya que éstas pueden provocar deficiencias nutricionales, ser impracticables, tener un coste elevado, romper la dinámica familiar y ser fuente de futuros trastornos relacionados con la alimentación. Las reacciones alérgicas a alimentos mediadas por la IgE en general son muy específicas del alimento, de forma que no se aconsejan las dietas de exclusión amplias, como la evitación de todas las legumbres, cereales o derivados animales (tablas 151-3 y 151-7).

booksmedicos.org

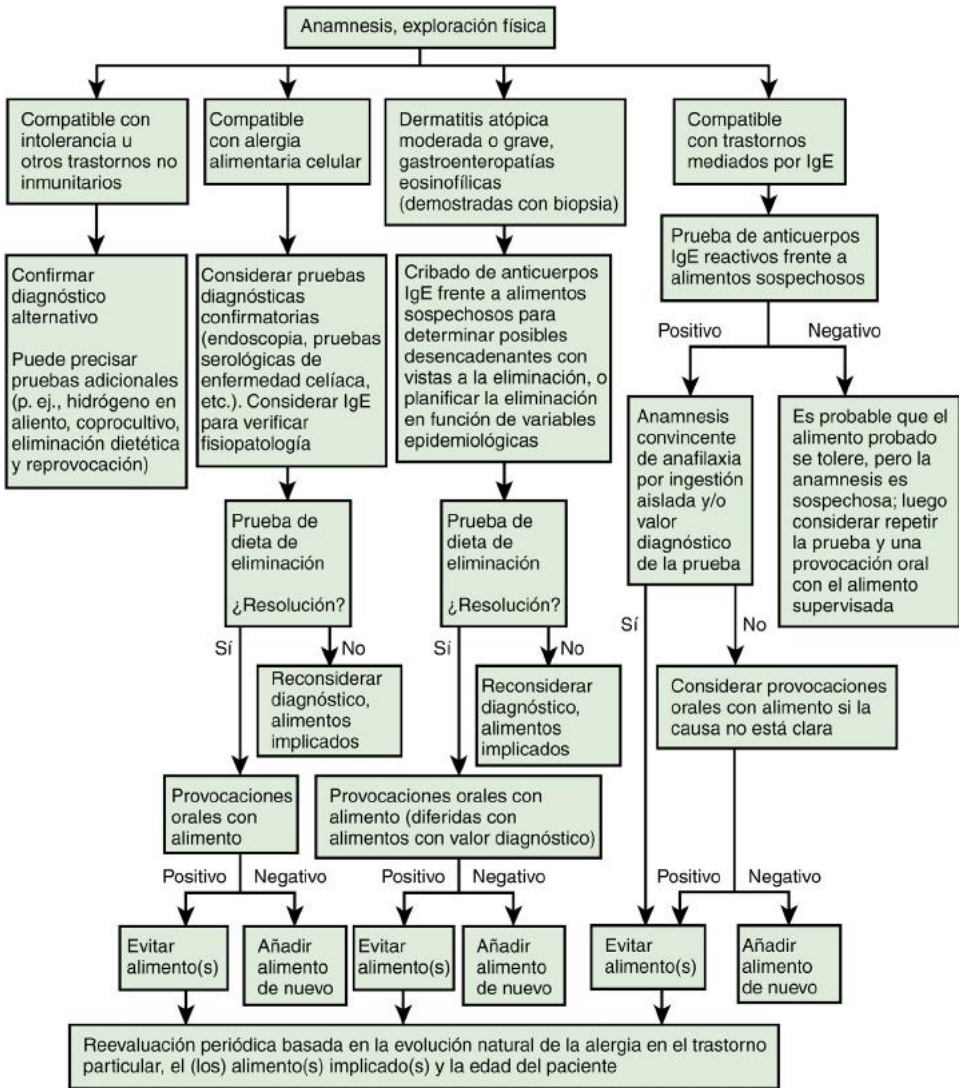

Figura 151-1 Esquema general para el diagnóstico de la alergia alimentaria. *(De Sicherer SH: Food allergy, Lancet 360:701-710, 2002.)*

Tabla 151-7 Implicaciones clínicas de las proteínas con reactividad cruzada en la alergia mediada por la IgE

FAMILIA DE ALIMENTOS	RIESGO DE ALERGIA A ≥1 MIEMBRO (% APROXIMADO)	CARACTERÍSTICA(S)
Legumbres	5	Las causas principales de reacciones son los cacahuetes, la soja, las lentejas, los altramuces y los garbanzos
Frutos secos de árbol (p. ej., almendras, anacardos, avellanas, nueces, nueces de Brasil)	35	Las reacciones suelen ser graves
Pescado	50	Las reacciones pueden ser graves
Marisco	75	Las reacciones pueden ser graves
Cereales	20	
Varios tipos de leche de mamíferos	90	La leche de vaca tiene una reactividad cruzada muy alta con la leche de cabra o la leche de oveja (92%) pero no con la leche de yegua (4%)
Rosaceae (frutas deshuesadas)	55	El riesgo de reacciones a más de tres alimentos relacionados es muy bajo (<10%), los síntomas suelen ser leves (síndrome de alergia oral)
Látex-alimentos	35	En los sujetos alérgicos al látex, los plátanos, los kiwis, los higos, las castañas y los aguacates son las causas principales de reacciones
Alimentos-látex	11	Los sujetos alérgicos a los plátanos, los kiwis, los higos, las castañas y los aguacates pueden tener un mayor riesgo de reacciones al látex

Modificada de Sicherer SH: Food allergy, Lancet *360:701-710, 2002.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 151-8 Recomendaciones de la ACIP y del libro rojo de la AAP para la administración de vacunas a pacientes con alergia al huevo

VACUNA	ACIP	LIBRO ROJO DE LA AAP
MMR/MMRV	Puede ser útil	Puede ser útil
Gripe	Se recibe con algunas precauciones*	Se recibe con algunas precauciones*
Rabia	Emplear con precaución	No hay recomendaciones específicas
Fiebre amarilla	Contraindicada, pero si es necesario pueden aplicarse protocolos de desensibilización para administrar la vacuna (citando la PI)	Contraindicada, pero si es necesario pueden aplicarse protocolos de desensibilización para administrar la vacuna (citando la PI)

*En 2012 cambiaron las recomendaciones y se propuso que aquéllos con alergia leve al huevo recibieran la vacuna contra la gripe inactivada en un entorno de atención primaria, se les observara durante 30 minutos y se estuviera preparado para tratar la anafilaxia. A aquéllos con alergia grave al huevo hay que referirlos a un alergólogo.

AAP, American Academy of Pediatrics; ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices.

De Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW y cols.: Guideline for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel, J Allergy Clin Immunol *126(6):S1-S58, 2010 (tabla V, pág. S31).*

No existen estudios de laboratorio que ayuden a identificar los alimentos responsables de las reacciones mediadas por células. En consecuencia, la única forma de establecer el diagnóstico son las **dietas de eliminación seguidas de la provocación con el alimento.** Los alergólogos con experiencia en el tratamiento de las reacciones alérgicas a alimentos y capaces de tratar la anafilaxia deben ser los encargados de realizar las provocaciones con alimentos. Antes de iniciar una provocación se deben eliminar los alimentos sospechosos de la dieta durante 10-14 días en la alergia alimentaria mediada por IgE y hasta 8 semanas en algunos trastornos mediados por células, como la EEo. Algunos niños con reacciones mediadas por células a la leche de vaca no toleran hidrolizados y deben recibir productos derivados de aminoácidos. Si los síntomas continúan sin cambiar a pesar de las dietas de eliminación adecuadas es improbable que la alergia alimentaria sea responsable del trastorno del niño.

TRATAMIENTO

Los únicos tratamientos validados en la alergia a los alimentos son la identificación y eliminación adecuada de los alimentos responsables de las reacciones de hipersensibilidad. Es muy difícil eliminar por completo los alimentos comunes (leche, huevo, soja, trigo, arroz, pollo, pescado, cacahuete y otros frutos secos) por su uso generalizado en diferentes alimentos procesados. La organización profana Food Allergy Research and Education (FARE, www.foodallergy.org) proporciona una información excelente para ayudar a los progenitores a enfrentarse a los aspectos prácticos y emocionales que conllevan estas dietas. También están disponibles materiales educacionales validados a través del Consortium of Food Allergy Research (www.cofargroup.org). A los niños con asma y alergia a alimentos mediadas por IgE, alergia a cacahuetes o frutos secos de árbol o antecedentes de reacción grave se les debe proporcionar epinefrina autoinyectable y un plan de urgencias escrito en caso de ingestión accidental (v. cap. 149). Debido a que muchas alergias a alimentos se superan, un alergólogo debería reevaluar periódicamente al niño con el fin de determinar si ha perdido la reactividad clínica. Varios ensayos clínicos están empezando a evaluar la eficacia de la inmunoterapia oral, la sublingual y la epicutánea (parche) en el tratamiento de las alergias alimentarias mediadas por la IgE (leche, huevo, cacahuete). La inmunoterapia oral combinada con el tratamiento con anti-IgE (omalizumab) puede ser incluso más eficaz que la inmunoterapia oral sola. Es más, la mayoría de los niños alérgicos al huevo y a la leche toleran la leche y los huevos como ingredientes de productos horneados, que son sometidos a altas temperaturas. La ingestión regular de productos horneados con leche y huevo parece acelerar la resolución de la alergia a la leche y al huevo. El tratamiento de los niños alérgicos al huevo que requieren vacunas está registrado en la tabla 151-8.

PREVENCIÓN

No existe consenso sobre si pueden evitarse las alergias a alimentos. En la actualidad no hay pruebas suficientes que apoyen la práctica de restringir la dieta materna durante el embarazo o la lactancia materna, o retrasar la introducción de los alérgenos alimentarios importantes en los lactantes de familias atópicas (v. tabla 151-4). La lactancia materna exclusiva en los primeros 4-6 meses de vida puede reducir las enfermedades alérgicas en los primeros años de vida en los lactantes de riesgo alto de sufrir enfermedades alérgicas. Los alimentos con capacidad alergénica (huevos, leche, trigo, soja, productos con cacahuete y frutos secos de árbol, pescado) deberían introducirse después de este período de lactancia materna exclusiva y así evitarse el desarrollo de alergia a lo largo de la vida. El uso de fórmulas de proteínas del suero parcialmente hidrolizadas puede ser beneficioso si la lactancia materna no puede continuar durante 4-6 meses o después del destete, especialmente para evitar el eczema en familias de riesgo alto, pero este abordaje sigue siendo polémico. Los suplementos de probióticos también pueden reducir la incidencia y la gravedad del eczema. Como algunos *preparados cutáneos* contienen aceite de cacahuete, que puede sensibilizar a los lactantes pequeños, en especial si tienen inflamación cutánea, estos preparados deben evitarse.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **152**

Reacciones adversas a los fármacos

Mark Boguniewicz, Christine B. Cho y Scott H. Sicherer

Las reacciones adversas a los fármacos pueden dividirse en reacciones predecibles (tipo A) e impredecibles (tipo B). Las **reacciones predecibles a los fármacos,** incluidos los efectos tóxicos de los mismos, las interacciones entre los medicamentos y los efectos adversos, dependen de la dosis, pueden relacionarse con una acción farmacológica conocida del fármaco y aparecen en pacientes sin una susceptibilidad especial. Las **reacciones impredecibles a los fármacos** son independientes de la dosis, a menudo no se relacionan con las acciones farmacológicas del medicamento y aparecen en pacientes con una predisposición génica. Éstas son las reacciones idiosincrásicas, las reacciones alérgicas (de hipersensibilidad) y las seudoalérgicas. Las reacciones alérgicas requieren una sensibilización previa, manifiestan signos o síntomas característicos de un mecanismo alérgico subyacente, como la anafilaxia o la urticaria, y se presentan en sujetos con susceptibilidad genética. Pueden aparecer con dosis significativamente menores a los límites terapéuticos. Las **reacciones seudoalérgicas** se parecen a las alérgicas, pero están provocadas por la liberación de los mediadores de los mastocitos y los basófilos no mediadas por la inmunoglobulinas (Ig) E. Los antígenos

booksmedicos.org

Bibliografía

Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al: Guideline for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel, *J Allergy Clin Immunol* 126(6):S1-S58, 2010.

Burks AW, Jones SM, Boyce JA, et al: NIAID-Sponsored 2010 Guidelines for Managing Food Allergy: applications in the pediatric population, *Pediatrics* 128:955-965, 2011.

Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al: Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children, *N Engl J Med* 367:233-243, 2012.

Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, et al: Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial, *J Allergy Clin Immunol* 131:119-127, 2013.

Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, et al: Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions, *J Allergy Clin Immunol Pract* 1:29-36, 2013.

Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, et al: Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children, *JAMA Dermatol* 149:350-355, 2013.

Greer FR, Sicherer SH, Burks AW: Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas, *Pediatrics* 121:183-191, 2008.

Huang F, Chawla K, Järvinen KM, et al: Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: Triggers, treatments, and outcomes, *J Allergy Clin Immunol* 129:162-168, 2011.

Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Thyagarajan A, et al: The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy, *J Allergy Clin Immunol* 129:448-455, 2012.

Kim EH, Burks W: Managing food allergy in childhood, *Curr Opin Pediatr* 24: 615-620, 2012.

Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, et al: Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children, *J Allergy Clin Immunol* 128:125-131, 2011.

Klemans RJB, Otte D, Knol M, et al: The diagnostic value of specific IgE to Ara h 2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model, *J Allergy Clin Immunol* 131(1):157-163, 2013.

Lack G: Update on risk factors for food allergy, *J Allergy Clin Immunol* 129: 1187-1197, 2012.

Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, et al: Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children, *J Allergy Clin Immunol* 130:473-480, 2012.

Lin J, Bruni FM, Fu Z, et al: A bioinformatics approach to identify patients with symptomatic peanut allergy using peptide microarray immunoassay, *J Allergy Clin Immunol* 129:1321-1328, 2012.

Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, et al: Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial, *J Allergy Clin Immunol* 128(2):360-365, 2011.

Nowak-Wegrzyn A, Muraro A: Food protein-induced enterocolitis syndrome, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9:371-377, 2009.

Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA: Future therapies for food allergies, *J Allergy Clin Immunol* 127:558-573, 2011.

Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, et al: Age at introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years, *Pediatrics* 125:50-59, 2010.

Nwaru BI, Takkinen HM, Niemela O, et al: Timing of infant feeding in relation to childhood asthma and allergic diseases, *J Allergy Clin Immunol* 131:78-86, 2013.

Osborn DA, Sinn JKH: Prebiotics in infants for prevention of allergy (review), *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD006474, 2013.

Roduit C, Frei R, Depner M, et al: Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases, *J Allergy Clin Immunol* 133:1056-1064, 2014.

Rudders SA, Banerji A, Clark S, et al: Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis, *J Pediatr* 158:326-328, 2011.

Sackeyflo A, Senthinathan A, Kandaswamy P, et al: Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people: summary of NICE guidance, *BMJ* 342:544-546, 2011.

Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al: Food allergy: a practice parameter update—2014, *J Allergy Clin Immunol* 134:1025e1-1025e43, 2014.

Sampson HA: Peanut oral immunotherapy: is it ready for clinical practice? *J Allergy Clin Immunol Pract* 1:15-21, 2013.

Sansotta N, Placentini GL, Mazzel F, et al: Timing of introduction of solid food and risk of allergic disease development: understanding the evidence, *Allergol Immunopathol (Madr)* 41(5):337-345, 2013.

Schneider Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, et al: Diagnosing and managing common food allergies, *JAMA* 303(18):1848-1856, 2010.

Sicherer SH, Mahr T: and the Section on Allergy and Immunology: Clinical report—management of food allergy in the school setting, *Pediatrics* 126: 1232-1239, 2010.

Sicherer SH, Vargas PA, Groetch ME, et al: Development and validation of educational materials for food allergy, *J Pediatr* 160:651-656, 2012.

Spergel JM: Natural history of cow's milk allergy, *J Allergy Clin Immunol* 131: 813-814, 2013.

Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al: The natural history of milk allergy in an observational cohort, *J Allergy Clin Immunol* 131:805-812, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al: Guideline for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel, *J Allergy Clin Immunol* 126(6):S1-S58, 2010.

Burks AW, Jones SM, Boyce JA, et al: NIAID-Sponsored 2010 Guidelines for Managing Food Allergy: applications in the pediatric population, *Pediatrics* 128:955-965, 2011.

Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al: Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children, *N Engl J Med* 367:233-243, 2012.

Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, et al: Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial, *J Allergy Clin Immunol* 131:119-127, 2013.

Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, et al: Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions, *J Allergy Clin Immunol Pract* 1:29-36, 2013.

Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, et al: Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children, *JAMA Dermatol* 149:350-355, 2013.

Greer FR, Sicherer SH, Burks AW: Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas, *Pediatrics* 121:183-191, 2008.

Huang F, Chawla K, Järvinen KM, et al: Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: Triggers, treatments, and outcomes, *J Allergy Clin Immunol* 129:162-168, 2011.

Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Thyagarajan A, et al: The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy, *J Allergy Clin Immunol* 129:448-455, 2012.

Kim EH, Burks W: Managing food allergy in childhood, *Curr Opin Pediatr* 24: 615-620, 2012.

Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, et al: Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children, *J Allergy Clin Immunol* 128:125-131, 2011.

Klemans RJB, Otte D, Knol M, et al: The diagnostic value of specific IgE to Ara h 2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model, *J Allergy Clin Immunol* 131(1):157-163, 2013.

Lack G: Update on risk factors for food allergy, *J Allergy Clin Immunol* 129: 1187-1197, 2012.

Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, et al: Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children, *J Allergy Clin Immunol* 130:473-480, 2012.

Lin J, Bruni FM, Fu Z, et al: A bioinformatics approach to identify patients with symptomatic peanut allergy using peptide microarray immunoassay, *J Allergy Clin Immunol* 129:1321-1328, 2012.

Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, et al: Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial, *J Allergy Clin Immunol* 128(2):360-365, 2011.

Nowak-Wegrzyn A, Muraro A: Food protein-induced enterocolitis syndrome, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9:371-377, 2009.

Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA: Future therapies for food allergies, *J Allergy Clin Immunol* 127:558-573, 2011.

Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, et al: Age at introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years, *Pediatrics* 125:50-59, 2010.

Nwaru BI, Takkinen HM, Niemela O, et al: Timing of infant feeding in relation to childhood asthma and allergic diseases, *J Allergy Clin Immunol* 131:78-86, 2013.

Osborn DA, Sinn JKH: Prebiotics in infants for prevention of allergy (review), *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD006474, 2013.

Roduit C, Frei R, Depner M, et al: Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases, *J Allergy Clin Immunol* 133:1056-1064, 2014.

Rudders SA, Banerji A, Clark S, et al: Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis, *J Pediatr* 158:326-328, 2011.

Sackeyflo A, Senthinathan A, Kandaswamy P, et al: Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people: summary of NICE guidance, *BMJ* 342:544-546, 2011.

Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al: Food allergy: a practice parameter update—2014, *J Allergy Clin Immunol* 134:1025e1-1025e43, 2014.

Sampson HA: Peanut oral immunotherapy: is it ready for clinical practice? *J Allergy Clin Immunol Pract* 1:15-21, 2013.

Sansotta N, Placentini GL, Mazzel F, et al: Timing of introduction of solid food and risk of allergic disease development: understanding the evidence, *Allergol Immunopathol (Madr)* 41(5):337-345, 2013.

Schneider Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, et al: Diagnosing and managing common food allergies, *JAMA* 303(18):1848-1856, 2010.

Sicherer SH, Mahr T: and the Section on Allergy and Immunology: Clinical report—management of food allergy in the school setting, *Pediatrics* 126: 1232-1239, 2010.

Sicherer SH, Vargas PA, Groetch ME, et al: Development and validation of educational materials for food allergy, *J Pediatr* 160:651-656, 2012.

Spergel JM: Natural history of cow's milk allergy, *J Allergy Clin Immunol* 131: 813-814, 2013.

Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al: The natural history of milk allergy in an observational cohort, *J Allergy Clin Immunol* 131:805-812, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 152-1 Heterogeneidad de las reacciones alérgicas inducidas por los fármacos

REACCIONES ESPECÍFICAS DE LOS ÓRGANOS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	EJEMPLOS DE FÁRMACOS CAUSALES
CUTÁNEAS		
Exantemas	Máculas finas difusas y pápulas que evolucionan durante días después del inicio del fármaco Hipersensibilidad de tipo retardado	Alopurinol, aminopenicilinas, cefalosporinas, fármacos antiepilépticos y sulfamidas antibacterianas
Urticaria, angioedema	Inicio a los pocos minutos de administrar el fármaco Posibilidad de anafilaxia A menudo mediada por la IgE	Mediada por la IgE: antibióticos β-lactámicos Mediada por bradicinina: IECA
Erupción fija por fármacos	Placas hiperpigmentadas Recidivan en el mismo lugar de la piel o mucosas	Tetraciclina, AINE y carbamazepina
Pústulas	Forma acneica Pustulosis aguda generalizada eczematosa (PAGE)	Forma acneica: corticoides, sirolimús PAGE: antibióticos, antagonistas del calcio
Vesicular	Ampollas tirantes Ampollas flácidas	Furosemida, vancomicina Captopril, penicilamina
SSJ	Fiebre, estomatitis erosiva, afectación ocular, máculas purpúricas en la cara y el tronco con <10% de desprendimiento epidérmico	Sulfamidas antibacterianas, antiepilépticos, AINE oxicam y alopurinol
NET	Características similares al SSJ pero >30% de desprendimiento epidérmico La mortalidad puede llegar al 50%	Igual que en el SSJ
Lupus cutáneo	Placas eritematosas/descamativas en fotodistribución	Hidroclorotiazida, antagonistas del calcio, IECA
Hematológicas	Anemia hemolítica, trombocitopenia, granulocitopenia	Penicilina, quinina, sulfamidas
Hepáticas	Hepatitis, ictericia colestásica	Ácido para-aminosalicílico, sulfamidas, fenotiazinas
Pulmonares	Neumonitis, fibrosis	Nitrofurantoína, bleomicina, metotrexato
Renales	Nefrosis intersticial, glomerulonefritis membranosa	Penicilina, sulfamidas, oro, penicilamina, alopurinol
REACCIONES DE MÚLTIPLES ÓRGANOS		
Anafilaxia	Urticaria/angioedema, broncoespasmo, síntomas digestivos, hipotensión Reacciones dependientes de la IgE e independientes de la IgE	Antibióticos β-lactámicos, anticuerpos monoclonales
DRESS	Erupción cutánea, fiebre, eosinofilia, disfunción hepática, linfadenopatía	Antiepilépticos, sulfamidas, minociclina, alopurinol
Enfermedad del suero	Urticaria, artralgias, fiebre	Anticuerpos heterólogos, infliximab
Lupus eritematoso sistémico	Artralgias, mialgias, fiebre, malestar general	Hidralazina, procainamida, isoniazida
Vasculitis	Vasculitis cutánea o visceral	Hidralazina, penicilamina, propiltiouracilo

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; DRESS, exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; SSJ, síndrome de Stevens-Johnson.

De Khan DA, Solensky R: Drug allergy, J Allergy Clin Immunol *125:S126-S137, 2010 (tabla 1, pág. S127).*

con reactividad cruzada independientes de los fármacos pueden inducir una sensibilización que se manifiesta en forma de alergia a éstos. Los pacientes con anafilaxia inducida por cetuximab tienen anticuerpos IgE específicos frente a galactosa-α-l,3-galactosa en muestras extraídas antes del tratamiento. La galactosa-α-l,3-galactosa está presente en la porción ligadora del antígeno de la cadena pesada del cetuximab y es parecida a estructuras del grupo sanguíneo ABO.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de reacciones adversas a fármacos en la población general y pediátrica sigue siendo desconocida, aunque los datos procedentes de pacientes hospitalizados muestran que es del 6,7%, con una incidencia del 0,32% de reacciones adversas mortales. Es probable que no se comuniquen todas las reacciones a bases de datos como el programa FDA MedWatch (www.fda.gov/medwatch/index.html). Las reacciones cutáneas son la forma más frecuente de reacción adversa a fármacos, y la ampicilina, la amoxicilina, la penicilina y la trimetoprima-sulfametoxazol son los fármacos más frecuentemente implicados (tablas 152-1 y 152-2). Aunque la mayor parte de las reacciones adversas a fármacos no parecen de naturaleza alérgica, el 6-10% puede atribuirse a un mecanismo alérgico o inmunitario. Es importante señalar que dada la elevada probabilidad de recurrencia de reacciones alérgicas, estas reacciones son prevenibles y las intervenciones basadas en la tecnología de la información pueden ser especialmente útiles para reducir el riesgo de reexposición.

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las reacciones adversas a los fármacos mediadas por mecanismos inmunitarios se han clasificado de acuerdo con la **clasificación de Gell y Coombs:** reacciones de hipersensibilidad inmediata (tipo I), reacciones por anticuerpos citotóxicos (tipo II), reacciones por inmunocomplejos (tipo III) y reacciones de hipersensibilidad retardada (tipo IV). Las de hipersensibilidad inmediata se producen cuando un fármaco o un metabolito de un fármaco interactúa con anticuerpos IgE específicos contra el medicamento previamente formados y que están unidos a la superficie de los mastocitos tisulares o los basófilos circulantes. El entrecruzamiento de moléculas de IgE adyacente unidas al receptor por el antígeno provoca la liberación de mediadores preformados y recién sintetizados, como la histamina y los leucotrienos que contribuyen a la aparición de la urticaria, el broncoespasmo y la anafilaxia. En las reacciones citotóxicas participan anticuerpos IgG o IgM que reconocen antígenos de fármacos situados en las membranas celulares. En presencia del complemento sérico la célula cubierta de anticuerpo es limpiada por el sistema monocitomacrofágico o es destruida. Ejemplos de esto son la anemia hemolítica y la trombocitopenia inducidas por fármacos. Las reacciones por inmunocomplejo se deben a complejos solubles de medicamentos o sus metabolitos con un ligero exceso de antígeno y anticuerpos IgG o IgM. El inmunocomplejo se deposita en las paredes de los vasos sanguíneos y provoca una lesión al activar la cascada del complemento, como se observa en la enfermedad del suero. Sus manifestaciones clínicas son: fiebre, urticaria, exantema, linfadenopatía y artralgias. Los síntomas suelen aparecer 1-3 semanas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 152-2 Erupciones farmacológicas graves no mediadas por la IgE

DIAGNÓSTICO	LESIONES MUCOSAS	LESIONES CUTÁNEAS CARACTERÍSTICAS	SÍNTOMAS PRODRÓMICOS	ASOCIACIÓN AL FÁRMACO (%)	FÁRMACOS IMPLICADOS CON MAYOR FRECUENCIA	TIEMPO HABITUAL DE INICIO (SEMANAS)	CAUSAS ALTERNATIVAS NO RELACIONADAS CON LOS FÁRMACOS
Síndrome de hipersensibilidad farmacológica (SHF) o exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Infrecuente	Erupción exantematosa grave (podría hacerse edematosa, pustular, purpúrica), dermatitis exfoliativa	Fiebre que afecta al 30-50%, linfadenopatía, hepatitis, nefropatía, carditis, eosinofilia, linfocitos atípicos	≥90	Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, sulfamidas, alopurinol, minociclina, nitrofurantoína, terbinafina, vancomicina, dapsona, abacavir, nevirapina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	1-6	Linfoma cutáneo
Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)	Erosiones en ≥2 sitios	Brotes de lesiones en piel, conjuntivas, boca y genitales; desprendimiento ≤10% de la superficie corporal	Fiebre alta, dolor faríngeo, rinorrea, tos	48-64	Sulfamidas, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, alopurinol, aminopenicilinas, AINE	1-3	
Necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Erosiones en ≥2 sitios	Lesiones similares a las del SSJ; la epidermis confluyente se separa rápidamente con presión lateral; desprendimiento ≥30% de la superficie corporal	Fiebre, dolor de cabeza, dolor faríngeo; casi todos los casos conllevan fiebre, «fallo cutáneo agudo», leucopenia, lesiones de la vía respiratoria y digestiva	43-65	Sulfamidas, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, alopurinol, aminopenicilinas, AINE	1-3	Estadio exantematoso de la enfermedad de Kawasaki; síndrome estafilocócico de la piel escaldada

Revisada por Segal AR, Doherty KM, Leggott J y cols.: Cutaneous reactions to drugs in children, Pediatrics *120:e1082-e1096, 2007.*

después de la última dosis del fármaco causal y desaparecen cuando éste, su metabolito, o ambos, también lo hacen del organismo. Las reacciones de hipersensibilidad retardada están mediadas por linfocitos T específicos frente al fármaco. La sensibilización suele producirse a través de la vía tópica de administración, lo que da lugar a una dermatitis de contacto alérgica. Los fármacos más frecuentes son la neomicina y los anestésicos locales presentes en los preparados tópicos.

Ciertas reacciones adversas a los medicamentos, como la fiebre por fármacos y los exantemas morbiliformes que se ven con la ampicilina o la amoxicilina en la infección por el virus de Epstein-Barr, no resultan fáciles de clasificar. Los estudios apuntan a la intervención de los linfocitos T y los eosinófilos en las reacciones maculopapulares tardías frente a varios antibióticos. Los mecanismos de la hipersensibilidad mediada por los linfocitos T a los fármacos no se conocen bien. Una nueva hipótesis, el concepto p-i, indica las interacciones farmacológicas de los fármacos con los receptores inmunitarios como otra clase de hipersensibilidad a los fármacos. En las reacciones alérgicas a los fármacos mediadas por los linfocitos T, la especificidad del receptor del linfocito T que el fármaco estimula puede estar dirigida a un compuesto complejo principal de histocompatibilidad-péptido con reactividad cruzada. Esta información indica que incluso fármacos nativos con escasa reactividad son capaces de transmitir una señal estimuladora a través del receptor del linfocito T, que activa a los linfocitos T y da lugar a la proliferación, la producción de citocinas y la citotoxicidad. No es obligatorio el contacto previo con el fármaco causal y debe considerarse un mecanismo inmunitario como causa de la hipersensibilidad, incluso en reacciones que se producen con la primera exposición. Tales reacciones se han descrito con los contrastes radiográficos y los relajantes musculares.

Metabolismo del fármaco y reacciones adversas

La mayoría de los fármacos y sus metabolitos no son detectables por el sistema inmunitario hasta que se unen mediante enlaces covalentes a una macromolécula. Este complejo multivalente hapteno-proteína forma un nuevo epítopo inmunógeno que puede provocar respuestas de linfocitos B y T. Las penicilinas y los anticuerpos β-lactámicos relacionados son muy reactivos con las proteínas y pueden haptenar directamente los transportadores proteínicos, lo que posiblemente es responsable de la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad inmunitarias frente a esta clase de antibióticos.

El metabolismo incompleto o tardío en algunos fármacos puede dar lugar a metabolitos tóxicos. La hidroxilamina, un metabolito reactivo producido por el citocromo P-450 oxidativo, puede mediar reacciones adversas a las sulfamidas. Los pacientes que son acetiladores lentos parecen tener un mayor riesgo (v. cap. 59). Además, las reacciones cutáneas en pacientes con SIDA tratados con trimetoprima-sulfametoxazol, rifampicina u otros fármacos pueden ser el resultado de una deficiencia de glutatión que dé lugar a metabolitos tóxicos. Las reacciones de tipo enfermedad del suero en las que no se encuentran inmunocomplejos y que son más frecuentes con cefaclor pueden deberse a una tendencia elevada a una biotransformación hepática de los fármacos en metabolitos tóxicos o inmunógenos.

Factores de riesgo de las reacciones de hipersensibilidad

Los factores de riesgo de las reacciones adversas a fármacos son la exposición previa, la reacción previa, la edad (20-49 años), la vía de administración (parenteral o tópica), la dosis (alta) y el esquema de dosificación (intermitente), así como la predisposición génica (acetiladores lentos). No parece que la atopia predisponga a los pacientes a las reacciones alérgicas a sustancias con una masa-molecular-baja, pero los pacientes atópicos que presentan reacciones alérgicas tienen un mayor riesgo de presentar una reacción grave. Los pacientes atópicos también tendrían un mayor riesgo de sufrir reacciones seudoalérgicas inducidas por contrastes radiológicos. La farmacogenómica desempeña una función importante en la identificación de los sujetos con riesgo de sufrir ciertas reacciones a los medicamentos (v. cap. 59).

DIAGNÓSTICO

Una anamnesis precisa es un primer paso importante para evaluar a un paciente con una posible reacción a fármacos. Es necesario identificar los medicamentos sospechosos junto a las dosis, vías y fechas de administración y exposiciones previas. Además, una enfermedad renal o hepática puede influir en el metabolismo del fármaco. Una descripción detallada de las reacciones pasadas puede dar pistas sobre la naturaleza de la reacción adversa. La tendencia de un fármaco en particular a causar una reacción sospechada puede comprobarse consultando el *Physicians' Desk Reference,* el *Drug Eruption Reference Manual* o directamente al fabricante del medicamento. Es importante, no obstante, recordar que la anamnesis puede no ser fiable y que muchos pacientes están mal diagnosticados como alérgicos a fármacos. Esta etiqueta puede dar lugar a evitar de forma inadecuada fármacos o clases de fármacos necesarios. Además, apoyarse sólo en la anamnesis puede llevar a un uso excesivo de medicamentos reservados para indicaciones especiales, como la vancomicina en pacientes en los que se sospecha alergia a la penicilina. Aproximadamente el 90% de los pacientes con antecedentes clínicos de alergia a la penicilina no tiene resultados positivos en las pruebas de detección de anticuerpos IgE específicos frente a la penicilina.

Las pruebas cutáneas son el método más rápido y sensible de demostrar la presencia de *anticuerpos IgE* frente a un alérgeno específico. Pueden realizarse con sustancias de masa-molecular-alta, antisueros extraños, hormonas, enzimas y toxoides. También se pueden realizar pruebas cutáneas fiables con penicilina, pero no con la mayoría de los demás antibióticos. La mayor parte de las reacciones adversas inmunitarias a fármacos están causadas por metabolitos y no por compuestos adicionales, y no se han definido los metabolitos de la mayoría de los fármacos aparte de la penicilina. Además, muchos metabolitos son inestables o deben combinarse con proteínas grandes para ser útiles en el diagnóstico. Hay que ser cauto a la hora de interpretar los resultados positivos o negativos de las pruebas realizadas con reactivos no estandarizados, ya que algunos fármacos pueden inducir reacciones irritantes inespecíficas. Mientras que una reacción de habón y eritema es sugerente de anticuerpos IgE específicos frente a un medicamento, un resultado negativo de la prueba cutánea no excluye la presencia de tales anticuerpos, porque puede no haberse utilizado el inmunógeno relevante como reactivo de la prueba.

Una respuesta positiva en la prueba cutánea con los determinantes principales o secundarios de la penicilina tiene un valor predictivo positivo del 60% de reacción de hipersensibilidad inmediata a la penicilina. En los pacientes en los que las respuestas de las pruebas cutáneas frente a los determinantes principal y secundario de la penicilina son negativas, el 97-99% (dependiendo del reactivo usado) tolera el fármaco sin una reacción inmediata. En la actualidad se dispone en Estados Unidos del principal determinante de la penicilina en el reactivo PrePen (bencilpeniciloil-polilisina), pero la FDA estadounidense no ha aprobado la mezcla de determinantes secundarios. Estudios limitados que han empleado pruebas de suero para la detección de IgE frente a los β-lactámicos indican una especificidad alta (97-100%) pero una sensibilidad baja (29-68%). Los valores predictivos positivo y negativo en las pruebas cutáneas frente a antibióticos diferentes de la penicilina no están bien establecidos. Sin embargo, las respuestas positivas en las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata con concentraciones no irritantes de antibióticos no penicilínicos incluyen un probable riesgo de reacción inmediata con tales fármacos.

Los resultados de las pruebas de Coombs directa e indirecta son a menudo positivos en la anemia hemolítica inducida por fármacos. Se ha visto que los análisis de anticuerpos IgG e IgM específicos se relacionan con una reacción al fármaco en las citopenias inmunitarias, pero en la mayoría de las demás reacciones estos análisis no son diagnósticos. En general, muchos más pacientes expresan respuestas inmunitarias humorales o de linfocitos T frente a determinantes farmacológicos que manifestaciones clínicas. La triptasa sérica está elevada cuando se desgranulan los mastocitos sistémicos y puede verse en la activación farmacológica de los mastocitos, aunque no es patognomónica de hipersensibilidad a fármacos y se pueden observar concentraciones normales de triptasa en anafilaxias bien definidas.

TRATAMIENTO

La **desensibilización** *específica, que consiste en la administración progresiva de un alérgeno para que las células efectoras se vuelvan menos reactivas, se reserva para los pacientes con anticuerpos IgE frente a un*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

fármaco en particular en los que no existe ningún medicamento alternativo disponible o adecuado. Se han elaborado protocolos específicos para cada fármaco. La desensibilización debe realizarse en un hospital consultando con un alergólogo y disponiendo de equipos de reanimación en todo momento. Aunque son muy frecuentes las complicaciones leves, como el prurito y el exantema, que responden bien a los ajustes de la dosis del fármaco o de los intervalos de la dosis y a los medicamentos para aliviar los síntomas, pueden aparecer también reacciones sistémicas más graves. La desensibilización oral tiene una menor probabilidad de inducir anafilaxia que la administración parenteral. No suele recomendarse el tratamiento previo con antihistamínicos ni corticoides. Es importante reconocer que la desensibilización frente a un fármaco es eficaz sólo mientras el fármaco continúe administrándose y que tras un período de interrupción o cese la hipersensibilidad puede recurrir.

Con los fármacos que no producen reacciones mediadas por IgE, como la trimetoprima-sulfametoxazol, pueden intentarse provocaciones graduales basadas en la administración de dosis cada vez mayores del fármaco hasta conseguir una dosis terapéutica. También se pueden realizar provocaciones graduales en pacientes intolerantes a aspirina o a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), sobre todo en personas con reacciones respiratorias. Los pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves no mediadas por la IgE no deberían recibir los fármacos causales, ni siquiera en cantidades pequeñas usadas en las pruebas cutáneas (v. tabla 152-2).

Hipersensibilidad a los β-lactámicos

La penicilina es una causa frecuente de anafilaxia y es responsable de la mayoría de las muertes por anafilaxia producida por fármacos en EE.UU. Aunque se pueden producir reacciones mediadas por IgE tras la administración de penicilina por cualquier vía, la administración parenteral presenta una mayor probabilidad de causar anafilaxia. Si un paciente necesita penicilina y tiene un antecedente sugerente de alergia a este fármaco, es necesario realizarle pruebas cutáneas en busca de IgE específica a penicilina o mejor sus determinantes principales y secundarios. Son importantes las pruebas cutáneas con determinantes secundarios de penicilina porque aproximadamente el 20% de los pacientes con una anafilaxia demostrada no muestra reactividad cutánea al determinante principal. Éste se encuentra a la venta (PrePen). La mezcla de determinantes secundarios no está autorizada en la actualidad y se sintetiza como un reactivo de prueba no estandarizado en algunos centros académicos. A menudo se utiliza la penicilina como sustituto de una mezcla de determinantes menores, y puede tener un valor pronóstico negativo similar a las pruebas con determinantes principales y secundarios. Los pacientes deben remitirse a un alergólogo para poder realizarles pruebas adecuadas. Si la respuesta en la prueba cutánea es positiva frente a los determinantes principales o secundarios de la penicilina, el paciente debe recibir un antibiótico alternativo que no tenga reactividad cruzada. Si se considera necesaria la administración de penicilina, un alergólogo puede realizar una desensibilización en el marco médico adecuado. Las pruebas cutáneas para detectar IgE específica frente a penicilina no son predictivas de reacciones cutáneas retardadas, ampollosas ni por inmunocomplejos. Además, no parece que las pruebas cutáneas con penicilina sensibilicen al paciente.

Otros antibióticos β-lactámicos, como las penicilinas semisintéticas, las cefalosporinas, los carbacefems y los carbapenems comparten el anillo β-lactámico. Los pacientes con exantema morbiliforme de comienzo tardío con amoxicilina no se consideran en situación de riesgo de sufrir reacciones mediadas por IgE frente a penicilina y no requieren pruebas cutáneas antes de administrar penicilina. Muchos de los pacientes con infecciones por el virus de Epstein-Barr tratados con ampicilina o amoxicilina pueden experimentar una erupción no pruriginosa. Se producen reacciones similares en pacientes que reciben alopurinol como tratamiento de una elevación del ácido úrico o tienen una leucemia linfocítica crónica. Si el exantema frente a ampicilina o amoxicilina es urticarial o sistémico, o si la anamnesis no está clara, al paciente se le deben realizar pruebas cutáneas con penicilina. Existen informes de anticuerpos específicos frente a cadenas laterales de penicilinas semisintéticas sin la presencia de anticuerpos específicos frente al anillo β-lactámico, aunque todavía no está clara la importancia clínica de tales anticuerpos.

Se han descrito diferentes grados de reactividad cruzada en las pruebas de laboratorio entre las cefalosporinas y las penicilinas. Aunque el riesgo de reacciones alérgicas a las cefalosporinas en los pacientes con respuestas positivas en las pruebas cutáneas con penicilina parece bajo (<2%), se han producido reacciones anafilácticas tras la administración de cefalosporinas en pacientes con antecedentes de anafilaxia por penicilina. Si un paciente tiene antecedentes de alergia a penicilina y requiere una cefalosporina, es preferible realizar pruebas cutáneas con los determinantes principales y secundarios de la penicilina para ver si el paciente tiene anticuerpos IgE específicos ante este fármaco. Si los resultados de las pruebas son negativos el paciente puede recibir más cefalosporina sin mayor riesgo que el que se encuentra en la población general. Si las pruebas son positivas a penicilina se recomienda administrar un fármaco antibiótico alternativo, realizar una provocación gradual y cauta con monitorización adecuada teniendo en cuenta que hay una probabilidad del 2% de inducir una reacción anafiláctica y desensibilizar frente a la cefalosporina necesaria. Es más probable que se produzca reactividad cruzada cuando la cefalosporina comparte la misma cadena lateral que la penicilina (tabla 152-3).

Por el contrario, a los pacientes que requieren penicilina y tienen un antecedente de reacción mediada por IgE a una cefalosporina también se les deben realizar pruebas cutáneas con penicilina. Los pacientes con un resultado negativo en la prueba pueden recibir penicilina. Los pacientes con un resultado positivo deben recibir un medicamento alternativo o se les puede desensibilizar con penicilina. En los pacientes con antecedentes de reacción alérgica a una cefalosporina y que requieren otra puede realizarse una prueba cutánea con la cefalosporina requerida teniendo en cuenta que el valor predictivo negativo de esta prueba se desconoce. Si la prueba cutánea frente a la cefalosporina es positiva el significado de la prueba debe comprobarse en sujetos control para determinar si la respuesta positiva está mediada por IgE o es una respuesta irritante. Los fármacos pueden entonces administrarse mediante una provocación gradual o una desensibilización.

Los carbapenems (imipenem y meropenem) son otra clase de antibióticos β-lactámicos con un núcleo bicíclico que muestran un alto grado de reactividad cruzada con penicilina, aunque estudios prospectivos indican que la incidencia de reactividad cruzada en las pruebas cutáneas es de alrededor del 1%. Al contrario que los antibióticos β-lactámicos, los monobactams (aztreonam) tienen una estructura anular monocíclica. Se ha visto que los anticuerpos específicos frente a aztreonam se dirigen sobre todo a la cadena lateral; los datos indican que el aztreonam puede administrarse con seguridad a la mayoría de las personas con

Tabla 152-3 Grupos de antibióticos β-lactámicos que comparten las mismas cadenas laterales R1*

Amoxicilina	Ampicilina	Ceftriaxona	Cefoxitina	Cefamandol	Ceftazidima
Cefadroxil	Cefaclor	Cefotaxima	Cefaloridina	Cefonicida	Aztreonam
Cefprozil	Cefalexina	Cefpodoxima	Cefalotina		
Cefatrizina	Cefradina Cefaloglicina Loracarbef	Cefditoren Ceftizoxima Cefmenoxima			

*Cada columna representa un grupo con las mismas cadenas laterales R1.

De Solensky R, Khan DA: Drug allergy: an updated practice parameter, Ann Allergy Asthma Immunol *105:273e1-273e78, 2010 (tabla 16, pág. 273e49).*

booksmedicos.org

alergia a penicilina. Por otra parte, la administración de aztreonam a un paciente con alergia a la ceftazidima puede asociarse a un mayor riesgo de reacción alérgica debido a la similitud de las cadenas laterales.

Sulfamidas

El tipo más frecuente de reacción a las sulfamidas es una erupción maculopapular que se asocia a menudo con fiebre que aparece 7-12 días después del tratamiento. Se han señalado reacciones inmediatas, incluida la anafilaxia, así como otras reacciones inmunitarias. Las reacciones de hipersensibilidad a las sulfamidas se producen con mucha mayor frecuencia en los sujetos infectados por el VIH. En los pacientes que sufren exantemas maculopapulares tras la administración de sulfamidas se ha visto que son eficaces tanto la provocación gradual como la desensibilización. Estos regímenes no deben utilizarse en sujetos con antecedentes del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET). Las reacciones de hipersensibilidad a sulfasalazina para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal parecen deberse a su porción sulfapiridina. La desensibilización lenta a lo largo de un mes permite que muchos pacientes toleren el fármaco. Además, las formas orales y en enema de ácido 5-aminosalicílico, que se considera la sustancia farmacológica activa de la sulfasalazina, son tratamientos alternativos eficaces.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Las enfermedades ampollosas mucocutáneas inducidas por fármacos engloban un espectro de reacciones, incluidos el SSJ y la NET (v. caps. 654.2 y 654.3). El desprendimiento epidérmico de <10% es indicativo de SSJ, el de un 30% indica una NET y el de un 10-30% un solapamiento entre los 2 síndromes. Las características del SSJ son las máculas purpúricas confluentes en la cara y el tronco y las erosiones mucosas graves y explosivas habitualmente en más de una superficie mucosa, acompañadas de fiebre y síntomas constitucionales. La afectación ocular puede ser particularmente grave y el hígado, los riñones y los pulmones también pueden afectarse. La NET, que parece relacionarse con una apoptosis de los queratinocitos, se manifiesta en forma de áreas generalizadas de eritema confluente seguidas de necrosis y desprendimiento epidérmicos con una afectación intensa de las mucosas. El riesgo de infección y la mortalidad son altos. La biopsia cutánea diferencia la rotura subepidérmica característica de la NET de la intraepidérmica característica del síndrome de la piel escaldada inducido por toxinas estafilocócicas. La NET debe tratarse en una unidad de quemados. Los corticoides están contraindicados porque pueden aumentar significativamente el riesgo de infección. Se ha visto que las dosis intravenosas elevadas de inmunoglobulinas son beneficiosas en los pacientes con NET, probablemente por una inhibición de la muerte del queratinocito mediada por Fas por los anticuerpos bloqueantes de Fas presentes de forma natural en los preparados de inmunoglobulinas intravenosas.

Hipersensibilidad a fármacos antirretrovirales

Se ha observado un número cada vez mayor de reacciones adversas farmacológicas a los fármacos antirretrovirales, como los inhibidores de la transcriptasa inversa, los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la fusión. La hipersensibilidad a abacavir es una reacción multiorgánica potencialmente mortal bien reconocida que se produce en los niños infectados por VIH. La reacción es independiente de la dosis y suele comenzar a los 9-11 días del inicio del tratamiento farmacológico. La reprovocación puede acompañarse de una hipotensión significativa y puede provocar la muerte (frecuencia del 0,03%), y por ello la hipersensibilidad a abacavir es una contraindicación absoluta para cualquier uso posterior. La profilaxis con prednisolona no parece evitar las reacciones de hipersensibilidad a abacavir. Y lo que es importante, la predisposición génica parece conferirla el alelo HLA-B*5701, con un valor predictivo positivo >70% y uno negativo del 95-98%. El cribado genético sería rentable en poblaciones blancas pero no en poblaciones de descendientes de africanos o asiáticos, en las que la frecuencia del alelo HLA-B*5701 es <1%.

Antineoplásicos

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a los antineoplásicos, incluidos los anticuerpos monoclonales. La desensibilización rápida a diversos fármacos no relacionados, incluidos el carboplatino, el paclitaxel y el rituximab, puede conseguirse con seguridad en un protocolo de 12 pasos. Hay que destacar que este abordaje parece satisfactorio en las reacciones mediadas o no por la IgE.

Sustancias biológicas

Disponemos de un número creciente de sustancias biológicas para tratar enfermedades autoinmunitarias, alérgicas, cardiovasculares, infecciosas y neoplásicas. Su uso puede asociarse a diversas reacciones adversas, incluidas las de hipersensibilidad. Dada la aparición de anafilaxia, incluidos casos con comienzo retardado y progresión prolongada en los informes de acontecimientos adversos posteriores a su comercialización, la FDA publicó una advertencia sobre el riesgo de anafilaxia y la necesidad de vigilar el uso de omalizumab (v. cap. 144).

Vacunas

Se ha demostrado que la vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola es segura en los pacientes alérgicos al huevo (aunque pueden aparecer reacciones infrecuentes a la gelatina o la neomicina). El contenido de ovoalbúmina de la vacuna contra la gripe suele ser bajo y la mayoría de los pacientes alérgicos al huevo la toleran. No se recomiendan pruebas cutáneas con la vacuna contra la gripe en los pacientes alérgicos al huevo, pero pueden ser útiles si se sospecha que hay alergia a la propia vacuna. A los pacientes alérgicos al huevo habría que administrarles la vacuna inyectable, no la intranasal con virus vivos, y hay que mantenerlos en observación durante 30 minutos después de la vacunación en una zona preparada para tratar la anafilaxia. Es recomendable que un alergólogo administre la vacuna a todos aquéllos cuyas reacciones alérgicas al huevo produzcan algo más que una urticaria.

Fármacos perioperatorios

Las reacciones anafilactoides (anafilaxia no mediada por IgE) que se producen durante la anestesia general pueden deberse a los fármacos inductores (tiopental) o los relajantes musculares (suxametonio, pancuronio). Los relajantes musculares con un amonio cuaternario (suxametonio) pueden actuar como antígenos bivalentes en las reacciones mediadas por IgE. Los resultados negativos de las pruebas cutáneas no predicen necesariamente qué fármaco se tolerará. Siempre debe tenerse en cuenta la alergia al látex en el diagnóstico diferencial de una reacción perioperatoria.

Anestésicos locales

Las reacciones adversas asociadas a los anestésicos locales suelen ser sobre todo reacciones tóxicas por una absorción rápida del fármaco, una inyección intravenosa inadvertida o una sobredosis. Los anestésicos locales se clasifican como esteres del ácido benzoico (grupo I) o amidas (grupo II). El grupo I comprende benzocaína y procaína; el grupo II incluye lidocaína, bupivacaína y mepivacaína. En la sospecha de alergia a los anestésicos locales pueden realizarse pruebas cutáneas seguidas de una provocación gradual o utilizar un anestésico de un grupo diferente.

Insulina

La administración de insulina se ha asociado a un espectro de reacciones adversas, como las sistémicas y locales mediadas por IgE, la anemia hemolítica, la enfermedad del suero y la hipersensibilidad retardada. En general, la insulina humana es menos alergénica que la porcina, que a su vez lo es menos que la bovina, pero en algunos pacientes las insulinas porcina o bovina pueden ser las menos alergénicas. Los pacientes tratados con insulina no humana han presentado reacciones sistémicas a la insulina humana recombinante incluso tras la primera exposición. Más del 50% de los pacientes que reciben insulina sintetiza anticuerpos frente al preparado de ésta, aunque puede no haber ninguna manifestación clínica. Las reacciones cutáneas locales no suelen requerir tratamiento y se resuelven continuando la administración de insulina, posiblemente debido a los anticuerpos IgG bloqueantes. Las reacciones locales más graves pueden tratarse con antihistamínicos o dividiendo la dosis de insulina en dos zonas de administración separadas. Las reacciones locales frente al componente protamina de la insulina Hagedorn protamina neutra pueden evitarse cambiando a insulina lenta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las reacciones de tipo inmediato a la insulina, como la urticaria y el choque anafiláctico, son infrecuentes y casi siempre se producen tras reiniciar el tratamiento con insulina en pacientes sensibilizados. Este tratamiento no debe interrumpirse si se produce una reacción sistémica a la insulina; es esencial continuarlo. Las pruebas cutáneas pueden identificar los preparados de insulina menos antigénicos. La dosis tras una reacción sistémica suele reducirse a un tercio y las dosis sucesivas se aumentan en incrementos de 2-5 unidades hasta que se alcanza la dosis que controle la glucosa. Si el tratamiento con insulina se interrumpe durante más de 24-48 horas es necesario realizar pruebas cutáneas con insulina y una desensibilización. La resistencia inmunitaria suele producirse cuando el paciente tiene títulos altos de anticuerpos, sobre todo IgG frente a la insulina. Se produce una rara forma de resistencia a la insulina causada por anticuerpos circulantes frente a los receptores tisulares de ésta en la acantosis pigmentaria y en la lipodistrofia. Puede haber alergia coexistente a la insulina en hasta una tercera parte de los pacientes con resistencia a la insulina. A alrededor de la mitad de los pacientes afectados le resulta beneficioso cambiar a un preparado de insulina menos reactivo, en función de las pruebas cutáneas.

Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos

El síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos, también denominado DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms,* o exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos), es un síndrome potencialmente mortal que se ha descrito sobre todo con antiepilépticos, aunque pueden estar implicados otros muchos fármacos (v. tablas 152-1 y 152-2). Se caracteriza por fiebre, erupción maculopapular, edema facial, eosinofilia, linfadenopatía generalizada y la afectación potencialmente mortal de uno o más órganos, generalmente el riñón y el hígado. El inicio se retrasa a menudo semanas tras el inicio de la administración del fármaco. Se ha asociado a la reactivación del virus del herpes humano 6. *El tratamiento es la retirada del fármaco, los esteroides sistémicos y los cuidados de apoyo, pero los síntomas pueden empeorar o persistir durante semanas o meses después de que el fármaco se haya retirado*.

Síndrome del hombre rojo

El síndrome del hombre rojo se debe a la liberación inespecífica de histamina y se ha descrito más tras la administración de vancomicina por vía intravenosa. Puede evitarse reduciendo la velocidad de infusión de vancomicina y administrando previamente bloqueantes H_1.

Contrastes radiográficos

Durante la administración intravascular de contrastes radiográficos o durante las mielografías o pielografías retrógradas pueden producirse reacciones anafilactoides. No se ha definido ningún mecanismo patogénico único, pero es probable que la activación del mastocito sea responsable de la mayor parte de estas reacciones. También se ha descrito la activación del complemento. No existen pruebas de que la sensibilidad al pescado o al yodo predisponga a las reacciones a los contrastes radiográficos. No se dispone de pruebas predictivas. Los pacientes que tienen perfiles atópicos, que utilizan β-bloqueantes y que han sufrido reacciones anafilactoides previas tienen un mayor riesgo. Deben considerarse otras alternativas diagnósticas o administrar contrastes radiográficos de osmolalidad baja con un régimen previo que incluya prednisona oral, difenhidramina y salbutamol con o sin cimetidina o ranitidina.

Analgésicos opiáceos

Los opiáceos como la morfina y otros relacionados pueden inducir una desgranulación directa de los mastocitos. Los pacientes pueden experimentar prurito generalizado con urticaria y en ocasiones sibilancias. Si hay antecedentes indicativos y es necesaria una analgesia debe considerarse un fármaco no opiáceo. Si esta intervención no controla el dolor una opción es cambiar a otro opiáceo.

Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos

El ácido acetilsalicílico y los AINE pueden provocar reacciones anafilactoides o urticaria y angioedema en niños y rara vez asma con o sin rinoconjuntivitis en adolescentes. No hay ninguna prueba cutánea ni de laboratorio que identifique a los pacientes que pueden reaccionar a la aspirina u otros AINE. Una vez que se ha establecido la intolerancia a la aspirina o al AINE, las opciones son la evitación y la desensibilización farmacológica y la continuación del tratamiento después con aspirina o AINE, si está indicado. Varios estudios indican que la mayoría de los pacientes con reacciones adversas inducidas por AINE toleran los inhibidores de la ciclooxigenasa 2.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al: Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams, *Allergy* 64:183-193, 2009.

Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, et al: The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review, *J Emerg Med* 42(5):612-620, 2012.

Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B, et al: The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge, *J Allergy Clin Immunol* 127:218-222, 2011.

Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al: General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity—a consensus statement, *Allergy* 65:1357-1366, 2010.

Frumin J, Gallagher JC: Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? *Ann Pharmacother* 43: 304-315, 2009.

Goldman JL, Jackson MA, Herigon JC, et al: Trends in adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole, *Pediatrics* 131(1):e103-e108, 2013.

Hong DI, Bankova L, Cahill KN, et al: Allergy to monoclonal antibodies: cutting-edge desensitization methods for cutting-edge therapies, *Expert Rev Clin Immunol* 8:43-52, 2012.

Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma, Immunology, American College of Allergy, Asthma, Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma, Immunology: Drug allergy: an updated practice parameter, *Ann Allergy Asthma Immunol* 105:259-273, 2010.

Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT: Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update, *J Allergy Clin Immunol* 130:25-43, 2012.

Khan DA, Solensky R: Drug allergy, *J Allergy Clin Immunol* 125:S126-S137, 2010.

Limsuwan T, Castells MC: Outcomes and safety of rapid desensitization for chemotherapy hypersensitivity, *Expert Opin Drug Saf* 9:39-53, 2010.

The Medical Letter: Cephalosporins for patients with penicillin allergy, *Med Lett Drugs Ther* 54:101, 2012.

Romano A, Torres MJ, Castells MC, et al: Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions, *J Allergy Clin Immunol* 127:S67-S73, 2011.

Schnyder B, Pichler WJ: Mechanisms of drug-induced allergy, *Mayo Clin Proc* 84:268-272, 2009.

Solensky R, Khan DA: Drug allergy: an updated practice parameter, *Ann Allergy Asthma Immunol* 105:273e1-273e78, 2010.

Stern RS: Exanthematous drug eruptions, *N Engl J Med* 366:2492-2501, 2012.

Vultaggio A, Maggi E: Mattuci: Immediate adverse reactions to biologicals: From pathogenic mechanisms to prophylactic management, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11:262-268, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Enfermedades reumáticas de la infancia

PARTE XVI

Capítulo 153

Evaluación en caso de sospecha de enfermedad reumática

C. Egla Rabinovich

Las enfermedades reumáticas se definen por la constelación de los resultados de la exploración física, los marcadores autoinmunitarios y otras pruebas serológicas, el estudio anatomopatológico del tejido y las radiografías. Se han definido criterios diagnósticos en la mayoría de las enfermedades reumáticas. El reconocimiento de los patrones clínicos sigue siendo esencial para el diagnóstico porque no hay pruebas diagnósticas únicas y los resultados pueden ser positivos sin enfermedad. Para complicar más el diagnóstico, los niños a veces presentan criterios parciales que evolucionan a lo largo del tiempo o son característicos de más de una enfermedad reumática **(síndromes solapados).** Los principales imitadores de las enfermedades reumáticas son las infecciones y los tumores malignos pero también las enfermedades metabólicas, traumatológicas y el dolor crónico. Es esencial excluir los posibles trastornos imitadores antes de iniciar el tratamiento mediante un diagnóstico de sospecha, especialmente con corticoides. Después de una evaluación cuidadosa que excluya las causas no reumáticas, debería considerarse la remisión a un reumatólogo pediátrico para confirmar el diagnóstico y el tratamiento.

SÍNTOMAS INDICATIVOS DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Las enfermedades reumáticas no tienen síntomas clásicos, pero se pueden considerar síntomas frecuentes el dolor en las articulaciones, la fiebre, la astenia y los exantemas. Los signos y síntomas expuestos facilitan la evaluación y limitan las pruebas innecesarias. Una vez que se ha elaborado un diagnóstico diferencial apoyado en la anamnesis y en los datos obtenidos en la exploración física, un estudio directo ayuda a determinar el diagnóstico.

Las **artralgias** son habituales durante la infancia y una razón frecuente de remisión a los reumatólogos pediátricos. Las artralgias sin síntomas físicos de artritis denotan infecciones, tumores malignos, enfermedades traumatológicas, síndromes benignos o síndromes dolorosos como la fibromialgia (tabla 153-1). Aunque las enfermedades reumáticas pueden manifestarse en forma de artralgias, la artritis es un factor predisponente más fuerte de enfermedad reumática y una razón para la remisión a un reumatólogo pediátrico. La coincidencia del dolor articular con síntomas asociados como la mala calidad del sueño y las interferencias con las actividades de la vida normal proporciona pistas importantes. La mala calidad del sueño, el dolor articular generalizado con debilidad que empeora con la actividad, las ausencias escolares y los datos normales obtenidos en el laboratorio y en la exploración física de un adolescente hacen pensar en un **síndrome doloroso** (p. ej., fibromialgia). Si la artralgia va acompañada por sequedad cutánea, pérdida de cabello, astenia, trastornos de crecimiento o intolerancia al frío, se justifica estudiar la **enfermedad tiroidea.** Las interrupciones del sueño durante la noche por el dolor agudo junto a la disminución del recuento de plaquetas o de leucocitos, o, alternativamente, un recuento muy alto de leucocitos, pueden conducir a un diagnóstico de tumor maligno, especialmente en lesiones que ocupan la médula como la **leucemia linfocítica aguda** y el **neuroblastoma.** El dolor durante la actividad física indica un problema mecánico como un síndrome por uso excesivo o una enfermedad traumatológica. Una adolescente que presente dolor en la rodilla agravado al subir escaleras y distensión rotuliana probablemente tenga un **síndrome rotulofemoral.** Es probable que los niños de entre 3 y 10 años con dolor episódico durante la noche después de un aumento de la actividad física durante el día que se alivia con la fricción, pero que a la mañana siguiente no cojean ni presentan otros síntomas, tengan **dolores del crecimiento.** A menudo hay antecedentes familiares positivos de dolores del crecimiento, que pueden ayudar en el diagnóstico. El dolor intermitente en un niño, especialmente si es una niña de 3 a 10 años, que aumenta con la actividad y se acompaña de articulaciones hiperextensibles en un reconocimiento médico, probablemente sea un **síndrome benigno por hipermovilidad.** Muchas enfermedades que cursan con fiebre provocan artralgias que mejoran cuando se normaliza la temperatura, y dichas artralgias son parte de los criterios diagnósticos de la **fiebre reumática aguda** (FRA; v. cap. 183.1).

Las artralgias también pueden ser un síntoma de presentación en el **lupus eritematoso sistémico (LES)** pediátrico, y también en la artritis crónica infantil y la **artritis idiopática juvenil (AIJ).** Es interesante señalar que muchos niños con AIJ no manifiestan síntomas articulares durante la presentación. Otros síntomas más indicativos de artritis son la hipertonía matutina, la inflamación articular, la limitación de la amplitud del movimiento, el dolor con el movimiento articular, la alteración en el modo de caminar, la fiebre y la astenia o la rigidez después de la inactividad física (fenómeno de la gelificación). No puede hacerse un diagnóstico de artritis crónica juvenil si no se observa artritis en la exploración física (v. caps. 155 y 156), y no hay pruebas diagnósticas de laboratorio de la AIJ ni de otras artritis crónicas en la infancia.

La astenia no es un síntoma específico que pueda indicar la presencia de una enfermedad reumática, pero es muy común en causas no reumáticas como las infecciones víricas, los síndromes dolorosos, la depresión y los tumores malignos. La astenia, en lugar de los síntomas específicos de debilidad muscular, es un síntoma muy frecuente en la **dermatomiositis juvenil (DMJ).** También está presente con frecuencia en el LES, la vasculitis y las artritis crónicas infantiles. La astenia acentuada que incapacita la asistencia al colegio es más indicativa del síndrome de fatiga crónica, de la fibromialgia pediátrica y de otros síndromes de fibromialgia.

SIGNOS INDICATIVOS DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Es necesario realizar una exploración física completa en cualquier niño en que se sospeche una enfermedad reumática, porque éstas llevan asociados síntomas físicos sutiles que refinarán aún más el diagnóstico diferencial. Además, muchas enfermedades reumáticas tienen efectos multiorgánicos, y una evaluación escalonada debería intentar delimitar la extensión de los órganos afectados (p. ej., cutánea, articular, muscular, hepática, renal, cardiopulmonar).

La presencia de un exantema malar fotosensible que evite los pliegues nasolabiales es indicativo de un LES (tabla 153-2; v. fig. 158-1*A*), especialmente en las adolescentes. Un exantema facial difuso es más indicativo de una DMJ. Un exantema hiperqueratósico en la cara o alrededor de los pabellones auriculares de una adolescente de raza negra puede representar lupus eritematoso (v. fig. 158-1*D*). Un exantema purpúrico palpable en las superficies extensoras de las extremidades inferiores señala una **púrpura de Schönlein-Henoch** (v. fig. 167-1*A*). Los exantemas purpúricos menos localizados y las petequias aparecen en las vasculitis sistémicas o en las discrasias sanguíneas, incluidas las coagulopatías. En la vasculitis y en el LES se observan pápulas eritematosas en las palmas que no blanquean a la presión. Las pápulas de Gottron (v. fig. 159-2) y el exantema heliotropo (v. fig. 159-1), junto a los exantemas eritematosos en los codos y las rodillas, son patognomónicos de la DMJ. La dilatación de las asas capilares

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Tabla 153-1 Síntomas indicativos de enfermedades reumáticas

SÍNTOMA	ENFERMEDAD(ES) REUMÁTICA(S)	POSIBLES ENFERMEDADES NO REUMÁTICAS QUE PROVOCAN SÍNTOMAS PARECIDOS
Fiebre	AIJ diseminada, LES, vasculitis, fiebre reumática aguda, sarcoidosis, EMTC	Tumores malignos, síndromes infecciosos y postinfecciosos, enfermedad inflamatoria intestinal, síndromes con fiebre periódica, enfermedad de Kawasaki, PHS
Artralgias	AIJ, LES, fiebre reumática, DMJ, esclerodermia, sarcoidosis	Hipotiroidismo, traumatismo, endocarditis, otras infecciones, síndromes dolorosos, dolor del crecimiento, neoplasia malignas, síndromes por uso excesivo
Debilidad	DMJ, miositis secundaria a LES, EMTC y esclerodermia localizada profunda	Distrofias musculares, miopatías metabólicas y de otros tipos, hipotiroidismo
Dolor torácico	Artritis reumatoide juvenil, LES (con costocondritis o pericarditis asociadas)	Costocondritis (aislada), fracturas costales, pericarditis vírica, crisis de pánico, hiperventilación
Dolor de espalda	Espondiloartropatía, espondiloartritis anquilosante juvenil	Aplastamiento vertebral, discitis, tumor intrarraquídeo, espondilólisis, espondilolistesis, tumor maligno localizado en la médula espinal, síndromes de dolor, osteomielitis, espasmos musculares, traumatismos
Astenia	LES, DMJ, EMTC, vasculitis, AIJ	Síndromes dolorosos, infecciones crónicas, síndrome con astenia crónica, depresión

AIJ, artritis idiopática juvenil; DMJ, dermatomiositis juvenil; EMTC, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; LES, lupus eritematoso sistémico; PHS, púrpura de Henoch-Scönlein.

Tabla 153-2 Signos indicativos de enfermedades reumáticas

SIGNOS	ENFERMEDADES REUMÁTICAS	COMENTARIOS	CAUSAS NO REUMÁTICAS
Erupción malar	LES, DMJ	El LES respeta clásicamente los pliegues nasolabiales	Quemaduras solares, parvovirus B19 (quinta enfermedad), enfermedad de Kawasaki
Úlceras orales	LES, enfermedad de Behçet	La enfermedad de Behçet también se acompaña de úlceras genitales	Infección por VHS, síndrome de PFAPA
Exantema purpúrico	Vasculitis, p. ej., vasculitis asociada a ANCA, PSH	La PSH empieza de manera característica como lesiones pequeñas en las extremidades inferiores y las nalgas que se unen	Meningococemia, trombocitopenia, trastornos en la coagulación
Pápulas de Gottron	DMJ	Buscar exantema heliotropo y telangiectasias periungueales	Psoriasis, eczema
Artritis	Artritis idiopática juvenil, LES, vasculitis, PSH, EMTC, esclerodermia, fiebre reumática aguda, artritis reactiva	Inflamación articular crónica (>6 semanas) necesaria para el diagnóstico de la artritis crónica en la infancia; EMTC asociada a un engrosamiento difuso de las manos	Artritis posvírica, artritis reactiva, traumatismo, infección, enfermedad de Lyme, enfermedad de Kawasaki, tumor maligno, síndromes por uso excesivo

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; DMJ, dermatomiositis juvenil; EMTC, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; LES, lupus eritematoso sistémico; PFAPA, fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis; PHS, púrpura de Henoch-Schönlein; VHS, virus del herpes simple.

del lecho ungueal (telangiectasias periungueales; v. fig. 159-3) son habituales en la DMJ, la esclerodermia y el fenómeno de Raynaud secundario. Un exantema macular evanescente asociado a la fiebre es parte de los criterios diagnósticos de la artritis diseminada inicial (v. fig. 155-12). La sensibilidad al sol o los exantemas fotosensibles son indicativos de LES o DMJ, pero también pueden estar provocados por antibióticos.

Las aftas bucales forman parte de los criterios diagnósticos del LES y de la enfermedad de Behçet (v. fig. 158-1*D*); las aftas nasales indoloras y las máculas eritematosas en la bóveda del paladar son frecuentes en el LES. La pérdida de cartílago en la nariz, que provoca una deformidad nasal en silla de montar, está presente de forma habitual en la granulomatosis con polivasculitis (llamada habitualmente granulomatosis de Wegener; v. fig. 167-4), pero también se observa en la policondritis recidivante y en la sífilis. La alopecia puede asociarse al LES, pero también se ha encontrado en la esclerodermia localizada (v. fig. 160-4) y en la DMJ. El **fenómeno de Raynaud** puede ser un trastorno idiopático benigno primario o un síntoma de los niños con esclerodermia, lupus, enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC) o un síndrome solapado. La linfadenopatía generalizada está presente en muchas enfermedades reumáticas, entre ellas el LES, la AIJ poliarticular y la AIJ sistémica. Las pupilas irregulares pueden representar el comienzo temprano y desconocido de una uveítis asociada a una artritis juvenil. La conjuntiva eritematosa puede ser un resultado de la uveítis o de la epiescleritis asociada a la AIJ, el LES, la sarcoidosis, la espondiloartropatía o la vasculitis.

El roce pericárdico y la ortopnea hacen pensar en una pericarditis, que se observa a menudo en la AIJ diseminada, el LES y la sarcoidosis. La dilatación arterial coronaria es muy indicativa de la enfermedad de Kawasaki, pero también puede observarse en la artritis sistémica y en otras formas de vasculitis sistémica. La enfermedad pulmonar intersticial, indicada por disnea durante la actividad física o la aparición de crepitantes basilares con una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, tiene lugar en el LES, la EMTC y la esclerodermia generalizada. Los síntomas compatibles con puntos hemorrágicos pulmonares señalan a la granulomatosis de Wegener, la angeítis microscópica o el LES. Los aneurismas vasculares pulmonares son indicativos de una enfermedad de Behçet.

La artritis se define por la presencia de tumefacción intraarticular o dos o más de los síntomas siguientes observados en la exploración articular: dolor con el movimiento, pérdida de movimiento, eritema y calor. Hay artritis en todos los síndromes artríticos infantiles crónicos, junto al LES, la DMJ, la vasculitis, la enfermedad de Behçet, la sarcoidosis, la enfermedad de Kawasaki y la púrpura de Henoch-Schönlein. Las causas no reumáticas de artritis son los tumores malignos, infecciones como la artritis séptica, la enfermedad de Lyme, la osteomielitis, las infecciones víricas (como la rubéola, la hepatitis B, el parvovirus B19) y las causas postinfecciosas como el virus de Epstein-Barr, la FRA y la artritis reactiva. La FRA tiene de forma característica una artritis dolorosa migratoria (en las últimas horas del día). El dolor a la palpación de los huesos largos es indicativo de un tumor maligno. Deberían realizarse pruebas

booksmedicos.org

Tabla 153-3 Especificidad de los autoanticuerpos y enfermedades asociadas

ANTICUERPO	ENFERMEDAD	PREVALENCIA (%)	ESPECIFICIDAD
Anticuerpo antinuclear (ANA)	LES, artritis reumatoide juvenil, dermatomiositis, esclerodermia, artritis psoriásica, EMTC	—	Asociado al incremento del riesgo de uveítis en la AIJ y en la artritis psoriásica Hasta el 30% de los niños con ANA positivos carecen de enfermedades reumáticas subyacentes
ADN bicatenario (ADNbc)	LES	60-70	Muy específico del LES; asociado a lupus renal
Smith (Sm)	LES	20-30	Muy específico del LES; asociado a lupus renal
Músculo liso (Sm)	Hepatitis autoinmunitaria	—	—
Pm-Scl (polimiositis-esclerodermia)	Esclerodermatomiositis	—	—
SSA (Ro)	LES, síndrome de Sjögren	25-30	Asociado a lupus neonatal, lupus cutáneo subagudo, trombocitopenia
SSB (La)	LES, síndrome de Sjögren	25-30	Generalmente coexiste con los anticuerpos anti-SSA
Proteína ribonucleasa (PRN)	EMTC, LES	30-40	Indicativo de EMTC a menos que se encuentren criterios de LES
Histona	Lupus inducido por fármacos, LES	—	—
Centrómero	Esclerodermia cutánea limitada	70	No es específico de esclerodermia generalizada
Topoisomerasa I (Scl-70)	Esclerodermia generalizada	—	Poco frecuente en la infancia
Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)	Vasculitis	—	—
Citoplásmico (cANCA)/PR3-ANCA		—	cANCA asociados a granulomatosis de Wegener, fibrosis quística
Perinuclear (pANCA)/MPO-ANCA		—	pANCA asociados a poliangeítis microscópica, poliarteritis nudosa, LES, enteropatía inflamatoria, fibrosis quística, colangitis esclerosante primaria, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Churg-Strauss
Antiproteínas citrulinadas (ACPA), también denominado antiproteínas cíclicas citrulinadas (anti-CCP)	AIJ FR positivo	50-90	Específico para AIJ (FR+), puede ser positivo antes que FR

AIJ, artritis idiopática juvenil; EMTC, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; FR, factor reumatoide; LES, lupus eritematoso sistémico; MPO-ANCA, antimieloperoxidasa; PR3-ANCA, antiproteinasa 3.

Modificada de Aggerwal A: Clinical application of test used in rheumatology, Indian J Pediatr *69:889-892, 2002.*

musculares específicas de la debilidad a cualquier niño con astenia o que presente dificultad para realizar las tareas diarias, ya que ambos síntomas pueden ser manifestaciones de una inflamación muscular.

PRUEBAS DE LABORATORIO

No hay pruebas de cribado características para las enfermedades reumáticas. Una vez que se establezca un diagnóstico diferencial podrán realizarse las pruebas apropiadas (tablas 153-3 y 153-4). Los estudios iniciales generalmente se realizan en los laboratorios locales habituales. Las pruebas de cribado de anticuerpos específicos pueden realizarse en laboratorios comerciales, pero suele ser necesario confirmar los resultados en un laboratorio de inmunología terciario.

Una prueba de laboratorio esencial para evaluar la enfermedad reumática es el hemograma completo, que proporcionará muchas claves diagnósticas. Una cifra elevada de leucocitos es compatible con un tumor maligno, una infección, una AIJ diseminada y una vasculitis. La leucopenia puede estar causada por infecciones, especialmente víricas, el LES o un tumor maligno. La linfopenia es más específica del LES que la leucopenia. Las plaquetas son reactantes en fase aguda y por tanto se elevan con los marcadores inflamatorios. Existen las siguientes excepciones: el tumor maligno de médula ósea, la leucemia o el neuroblastoma, el LES y la enfermedad de Kawasaki en las primeras fases. La anemia es inespecífica y puede estar causada por cualquier enfermedad crónica, pero la anemia hemolítica (resultados positivos en la prueba de Coombs) puede ser indicativa de LES o EMTC. El factor reumatoide está presente en menos del 10% de los niños con AIJ y, por tanto, tiene escasa sensibilidad como herramienta diagnóstica; puede elevarse en infecciones como endocarditis, tuberculosis, sífilis, infecciones víricas (parvovirus B19, hepatitis B y C, micoplasmas), así como cirrosis biliar idiopática y tumores malignos. En niños con artritis crónica, el factor reumatoide sirve de indicador pronóstico.

Los marcadores inflamatorios (velocidad de sedimentación globular, concentración de proteína C reactiva) no son específicos y se muestran elevados en las infecciones y en los tumores malignos, así como en las enfermedades reumáticas. Sus concentraciones pueden ser normales en algunas enfermedades reumáticas como la artritis, la esclerodermia y la dermatomiositis. Las medidas de los marcadores inflamatorios son más útiles en las enfermedades reumáticas para seguir la respuesta al tratamiento que como pruebas diagnósticas. Las enzimas musculares son la aspartato aminotransferasa, la alanina-aminotransferasa, la creatina fosfocinasa, la aldolasa y la lactato deshidrogenasa, y cualquiera de ellas puede tener valores elevados en la DMJ, así como en otras enfermedades que provocan roturas musculares. Los complementos que potencian el crecimiento muscular, los medicamentos y la actividad física extrema también pueden provocar roturas musculares y elevaciones enzimáticas. La aspartato-aminotransferasa, la alanina-aminotransferasa y la aldolasa se elevan considerablemente después de una enfermedad hepática, y la medida de la γ-glutamil transferasa puede ayudar a diferenciar si la fuente es muscular o hepática.

No se recomienda medir los anticuerpos antinucleares (ANA) como prueba de cribado porque tiene una especificidad muy baja. Una prueba positiva de ANA puede deberse a una infección, especialmente una por el virus de Epstein-Barr, una endocarditis y una infección por el parvovirus B19. Los resultados de los análisis de ANA también son positivos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 153-4 Evaluación basada en un diagnóstico sospechoso

SOSPECHA DE ENFERMEDAD(ES) REUMÁTICA(S)	EVALUACIÓN INICIAL	EVALUACIÓN POSTERIOR	EVALUACIÓN POR SUBESPECIALIDAD
LES, EMTC	HEM, VSG, ANA, ALT, AST, CPK, creatinina, albúmina, proteínas totales, análisis de orina, TA, perfil tiroideo	Si los resultados de ANA son positivos: Ac anti–SSA (Ro), anti-SSB (La), anti-Smith y anti-RNP; Ac anti-ADNbc, C3, C4, Coombs, proteína/creatinina en orina, RxT	Ac antifosfolipídicos, anticoagulante lúpico, antiglucoproteína β_2, ecocardiografía; considerar la biopsia renal, PFP, broncoscopia con lavado, TCAR torácica; considerar biopsia pulmonar
DMJ	HEM, CPK, ALT, AST, LDH, aldolasa, ANA; estudio de reflejo nauseoso	Considerar RM de músculo	Considerar electromiografía y posible biopsia muscular, PFP, estudio de deglución, neopterina sérica
AIJ	HEM, VSG, creatinina, ALT, AST, considerar antiestreptolisina O/anti-ADNasa B en artritis inducida por estreptococo, títulos frente a virus de Epstein-Barr, títulos de Lyme, títulos de parvovirus B19, radiografía simple de articulaciones	Considerar los títulos de Ac frente a microorganismos infecciosos poco habituales, derivado proteínico purificado, FR, ANA, HLA-B27, anti-CCP	RM
Granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener)	HEM, ANCA, AST, ALT, albúmina, creatinina, VSG, análisis de orina, RxT, TA	Proteína/creatinina en orina, Ac antimieloperoxidasa y antiproteinasa 3, PFP	Broncoscopia con lavado, TCAR torácico; considerar biopsias renal y pulmonar
Sarcoidosis	HEM, electrólitos, AST, ALT, albúmina, creatinina, calcio, fósforo, ECA, TA	RxT, PFP	Considerar pruebas para el síndrome de Blau en lactantes (v. cap. 159); TCAR torácico; considerar biopsia renal y pulmonar
Esclerodermia localizada	Biopsia cutánea, HEM, VSG		Inmunoglobulina G sérica, ANA, FR, Ac frente a ADNmc, ac antihistona, CPK
Esclerodermia generalizada	ANA, HEM, VSG, TA, AST, ALT, CPK, creatinina, RxT	Anti-Scl70, PFP	TCAR torácica, ecocardiografía, series radiográficas de la parte superior gastrointestinal

Ac, anticuerpo; ALT, alanina aminotransferasa; ANA, anticuerpos antinucleares; ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; anti-ADNbc, anticuerpos contra ADN bicatenario; AST, aspartato aminotransferasa; CCP, proteínas cíclicas citrulinadas; CPK, creatina fosfocinasa; ECA, enzima convertidora de angiotensina (elevada normalmente en la infancia; interpretar con precaución); FR, factor reumatoide; HEM, hemograma completo con recuento diferencial; LDH, lactato deshidrogenasa; PFP, pruebas de función pulmonar; RxT, radiografía de tórax; TA, tensión arterial; TCAR, TC de alta resolución; VSG, velocidad de sedimentación globular.

en hasta el 30% de los niños normales, y el valor de los ANA aumenta en los que tienen parientes de 1.er grado con una enfermedad reumática conocida. La mayoría de niños con ANA y sin signos de enfermedad reumática en una evaluación inicial no sufre una enfermedad autoinmunitaria a lo largo del tiempo, y por tanto no es necesario referir a un reumatólogo pediátrico a un paciente con estos síntomas. En muchas enfermedades reumáticas hay un resultado positivo en las pruebas de ANA, por ejemplo en la AIJ, que se considera un factor predictivo de riesgo de enfermedad ocular inflamatoria. Una vez que se descubre un resultado positivo de detección de ANA en un niño, la necesidad de solicitar más pruebas de detección de autoanticuerpos viene dada por la presencia de signos y síntomas (v. tabla 153-3).

ESTUDIOS DE IMAGEN

Las radiografías simples son útiles en la evaluación de las artralgias y la artritis, ya que tranquilizan en los síndromes dolorosos benignos y sus resultados suelen ser anómalos en los tumores malignos, la osteomielitis y la artritis crónica juvenil de larga duración. Las gammagrafías óseas pueden ayudar a localizar zonas de anomalías en un paciente con dolores difusos causados por osteomielitis, neuroblastoma, osteomielitis multifocal crónica y artritis diseminada. Los resultados de la RM son anómalos en la miositis inflamatoria e indican el lugar óptimo para tomar la biopsia. La RM es más sensible que las radiografías simples en la detección de la presencia de artritis erosiva temprana y muestra el incremento del líquido sinovial, el realce sinovial y las secuelas de un traumatismo con alteraciones articulares internas. La evaluación cardiopulmonar se indica en enfermedades que suelen afectar al corazón y los pulmones, como el LES, la esclerodermia diseminada, la EMTC, la DMJ y la sarcoidosis, ya que las manifestaciones clínicas pueden ser sutiles. Esta evaluación, que puede incluir pruebas de función pulmonar, ecocardiografías y TC de alta resolución de los pulmones junto a la consideración del lavado broncoalveolar, suelen realizarla los reumatólogos pediátricos a los que se remiten los pacientes (v. tabla 153-4).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **154**

Tratamiento de las enfermedades reumáticas

Jeffrey A. Dvergsten, Esi Morgan-DeWitt y C. Egla Rabinovich

A menudo son necesarios tanto tratamientos farmacológicos como no farmacológicos para cumplir los objetivos deseados del tratamiento de la enfermedad. El tratamiento óptimo de la enfermedad requiere una atención centrada en la familia proporcionada por un equipo multidisciplinar de profesionales sanitarios que aporten apoyo médico, psicológico, social y escolar. Las enfermedades reumáticas suelen seguir una evolución caracterizada por exacerbaciones y períodos de

booksmedicos.org

Bibliografía

Aggerwal A: Clinical application of tests used in rheumatology, *Indian J Pediatr* 69:889-892, 2002.

Arnalda C, Terreri MT, Puccini RF, et al: Development of a tool for early referral of children and adolescents with signs and symptoms suggestive of chronic arthropathy to pediatric rheumatology centers, *Arthritis Rheum* 55:373-377, 2006.

Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, et al: Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update, *Semin Arthritis Rheum* 40(1):53-72, 2010.

Foster HE, Kay LJ, Friswell M, et al: Musculoskeletal screening examination (pGALS) for school-age children based on the adult GALS screen, *Arthritis Rheum* 55:709-716, 2006.

John J, Chandran L: Arthritis in children and adolescents, *Pediatr Rev* 32(11):470-479, 2011.

Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, et al: A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis, *Pediatrics* 117:e840-e844, 2006.

Junnila JL, Cartwright VW: Chronic musculoskeletal pain in children: part I. Initial evaluation, *Am Fam Physician* 74:115-122, 2006.

Junnila JL, Cartwright VW: Chronic musculoskeletal pain in children: part II. Rheumatic causes, *Am Fam Physician* 74:293-300, 2006.

Keenan GF, Ostrov BE, Goldsmith DP, et al: Rheumatic symptoms associated with hypothyroidism in children, *J Pediatr* 123:586-588, 1993.

Kuchroo VK, Ohashi PS, Sartor RB, et al: Dysregulation of immune homeostasis in autoimmune diseases, *Nat Med* 18(1):42-46, 2012.

LaPlant MM, Adams BS, Haftel HM, et al: Insomnia and quality of life in children referred for limb pain, *J Rheumatol* 34:2486-2490, 2007.

McGhee JL, Burks FN, Sheckels JL, et al: Identifying children with chronic arthritis based on chief complaints: absence of predictive value for musculoskeletal pain as an indicator of rheumatic disease in children, *Pediatrics* 110:354-359, 2002.

McGhee JL, Kickingbird LM, Jarvis JN: Clinical utility of antinuclear antibody tests in children, *BMC Pediatr* 4:13-18, 2004.

Reyhan I, Goldberg BR, Gottlieb BS: Common presentations of pediatric rheumatologic diseases: a generalist's guide, *Curr Opin Pediatr* 25:388-396, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

remisión, pero en algunos niños la enfermedad no remite. Las metas del tratamiento son controlar la enfermedad, aliviar el malestar, evitar o limitar la toxicidad farmacológica, evitar o reducir el daño orgánico y potenciar la función física y la calidad de vida de los niños afectados. El tratamiento no farmacológico es un complemento importante del tratamiento médico de las enfermedades reumáticas. Un factor clave del resultado a largo plazo es su reconocimiento en las fases iniciales y la derivación a un reumatólogo con experiencia en el tratamiento de niños con enfermedades reumáticas. Se observan diferencias significativas en los resultados obtenidos 10 años después del comienzo de la enfermedad en los pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) en función de si se les derivó a un reumatólogo pediátrico antes de que transcurrieran 6 meses desde el comienzo de la enfermedad.

EQUIPOS DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA Y MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

El **equipo reumatológico pediátrico multidisciplinar** (tabla 154-1) ofrece servicios coordinados a los niños y sus familias. Los principios generales del tratamiento son: el reconocimiento en las fases iniciales de los síntomas de la enfermedad reumática con la derivación oportuna a reumatología para iniciar rápidamente el tratamiento; la vigilancia de las complicaciones de la enfermedad y los efectos adversos del tratamiento; la coordinación de los subespecialistas y los servicios de rehabilitación con comunicación de la información clínica y el cuidado de la enfermedad crónica centrado en los niños y la familia, que abarca el apoyo para los autocuidados, la alianza con los recursos comunitarios, la cooperación con los colegios, el empleo de recursos para abordar las cargas económicas de la enfermedad y el contacto con grupos de asesoramiento. La planificación para la transición a la asistencia sanitaria de los adultos debe comenzar en la adolescencia. Lo más importante de una atención eficaz es la colaboración con los profesionales sanitarios de atención primaria, que ayudan a coordinar la asistencia, vigilar el cumplimiento de los planes del tratamiento, asegurar las vacunaciones apropiadas, supervisar los efectos tóxicos de los medicamentos e identificar las exacerbaciones de la enfermedad y las infecciones concomitantes. La comunicación entre el médico de atención primaria y el equipo de subespecialistas permite la intervención oportuna cuando es necesaria.

Tabla 154-1 Tratamiento multidisciplinar de las enfermedades reumáticas en la infancia

Diagnóstico preciso y educación de la familia	Reumatólogo pediatra Pediatra Personal de enfermería: • Educación sobre la enfermedad • Administración de medicamentos (enseñar a poner inyecciones) • Vigilancia de la seguridad Asistente social: • Facilitación de los servicios escolares • Identificación de los recursos (comunitarios, gubernamentales, económicos, grupos de asesoramiento)
Fisioterapia y rehabilitación	Fisioterapia: • Se ocupa de deficiencias en las articulaciones o la movilidad muscular, discrepancias en la longitud de las extremidades, anomalías de la marcha, debilidad Tratamiento ocupacional: • Férulas para reducir las contracturas/deformidades, disminuir la presión en las articulaciones, dispositivos de adaptación para las actividades de la vida diaria
Equipo de médicos especialistas	Oftalmología: • Estudio de cribado ocular de la uveítis (v. tabla 155-4) • Cribado de toxicidad ocular por medicamentos (hidroxicloroquina, glucocorticoides) Nefrología Ortopedia Dermatología Gastrointestinal
Crecimiento físico y psicosocial y desarrollo	Nutrición: • Tratar la desnutrición provocada por las enfermedades sistémicas y la obesidad/desnutrición por los glucocorticoides Integración escolar: • Plan educativo individualizado (PEI) o plan 504 Relacionarse con grupos con el mismo problema Ayuda psicológica individual o familiar
Coordinación de la asistencia	Implicación de paciente y familia como miembros activos del equipo Comunicación entre el personal sanitario Implicación de recursos escolares (enfermera del colegio) y comunitarios (asistente social)

TRATAMIENTOS

Un principio clave en el tratamiento farmacológico de las enfermedades reumáticas es el control de las mismas en las fases iniciales, que potencia la remisión, reduce el daño en el tejido y los órganos, y mejora los resultados a corto y largo plazo. Los medicamentos se eligen entre clases terapéuticas amplias en función del diagnóstico, la gravedad de la enfermedad y el perfil antropométrico y los efectos adversos. Muchos de los tratamientos farmacológicos usados no tienen la indicación de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para enfermedades reumáticas pediátricas debido a la relativa rareza de estas dolencias. Las pruebas pueden limitarse a series de casos, estudios no controlados o extrapolaciones de su uso en adultos. La excepción es la AIJ, que dispone de un conjunto creciente de datos procedentes de estudios clínicos controlados y aleatorizados, sobre todo de los tratamientos más nuevos. Las sustancias terapéuticas empleadas para el tratamiento de las enfermedades reumáticas infantiles (tabla 154-2) tienen varios mecanismos de acción, pero todas suprimen la inflamación. **Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), ya sean biológicos o no, influyen directamente en el sistema inmunitario.** Los FARME tienen que recetarlos especialistas. Las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas en los pacientes que toman glucocorticoides o FARME inmunosupresores. Hay que verificar un resultado negativo en la prueba de la tuberculosis (derivado proteínico purificado o QuantiFERON-TB Gold) y hay que actualizar las vacunas del paciente, si es posible, antes de iniciar este tipo de tratamiento. Las vacunas de microorganismos inactivados no están contraindicadas y se recomienda la vacuna anual inyectada contra la gripe.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se prescriben para disminuir el dolor y la inflamación aguda y crónica asociados a la artritis, pleuritis, pericarditis, uveítis y vasculitis cutánea, pero no modifican la enfermedad. Para obtener los efectos antiinflamatorios de los AINE es necesaria la administración regular y en dosis adecuadas en función del peso (mg/kg) o del área de la superficie corporal (mg/m^2); en períodos más largos son necesarios sólo como analgésicos. El tiempo medio para conseguir los efectos antiinflamatorios en la AIJ es 4-6 semanas de administración constante. Los AINE trabajan sobre todo inhabilitando la enzima **ciclooxigenasa (COX),** que es crucial en la producción de **prostaglandinas,** una familia de sustancias que promueve la inflamación. Se han hallado dos tipos de receptores COX; los **inhibidores selectivos de la COX-2** (celecoxib y meloxicam) inhiben los receptores responsables de la promoción de la inflamación y producen menos efectos adversos digestivos. Los ensayos clínicos en niños con AIJ demostraron que el celecoxib y el meloxicam son similares, en efectividad y tolerabilidad, al AINE no selectivo naproxeno.

Los efectos adversos más frecuentes de los AINE en los niños son náuseas, disminución del apetito y dolor abdominal. La gastritis o la úlcera se dan con menos frecuencia en los niños. Los efectos adversos menos comunes, que ocurren en ≤5% de los niños que reciben un tratamiento largo con AINE, son cambios de humor, dificultad para concentrarse que puede simular un déficit de atención, falta de sueño, irritabilidad, cefalea, acúfenos, alopecia, anemia, elevación de los valores de las enzimas hepáticas, proteinuria y hematuria. Ciertas sustancias (indometacina) tienen un riesgo más alto de toxicidad que otras (ibuprofeno); el naproxeno

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 154-2 Tratamientos para los niños con enfermedades reumáticas*

CLASIFICACIÓN	TRATAMIENTO†	DOSIS	INDICACIÓN†	REACCIONES ADVERSAS	SEGUIMIENTO
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)‡	Etodolaco[a]	v.o. una vez al día dosis: 20-30 kg: 400 mg 31-45 kg: 600 mg 46-60 kg: 800 mg >60 kg: 1.000 mg	AIJ Espondiloartropatía Dolor Serositis Vasculitis cutánea Uveítis	Intolerancia digestiva (dolor abdominal, náuseas), gastritis, hepatitis, acúfenos, anemia, seudoporfiria, meningitis aséptica, cefalea, enfermedad renal	HEM, PFH, BUN/creatinina, análisis de orina antes y cada 6-12 meses después del tratamiento
	Ibuprofeno[a]	40 mg/kg/día v.o. divididos en 3 tomas al día Máximo 2.400 mg al día			
	Naproxeno[a]	15 mg/kg/día v.o. divididos en 2 dosis Máximo 1.000 mg al día			
	Celecoxib[a]	10-25 kg: 50 mg v.o. dos veces al día >25 kg: 100 mg v.o. dos veces al día			
	Meloxicam[a]	Máximo 0,125 mg/kg, 7,5 mg, v.o. una vez al día			
Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)	Metotrexato[a]	10-20 mg/m^2/semana (0,35-0,65 mg/kg/sem) v.o. 20-30 mg/m^2/semana (0,65-1 mg/kg/sem) s.c.; las dosis más altas se absorben mejor con inyección s.c.	AIJ Uveítis	Intolerancia digestiva (náuseas, vómitos), hepatitis, mielosupresión, mucositis, teratogenia, linfoma, neumonitis intersticial	HEM, PFH al comienzo del tratamiento, mensualmente × 3, después cada 8-12 semanas
	Leflunomida	v.o. una vez al día: 10-<20 kg: 10 mg 20-40 kg: 15 mg >40 kg: 20 mg	AIJ	Hepatitis, necrosis hepática, citopenias, mucositis, teratogenia, neuropatía periférica	HEM, PFH al principio del tratamiento, mensualmente × 6, después cada 8-12 semanas
	Hidroxicloroquina	5-6 mg/kg v.o. una vez al día; no superar dosis de 6,5 mg/kg/día Dosis máxima: 400 mg al día	LES DMJ Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos	Toxicidad retiniana, intolerancia digestiva, exantema, cambio de color de la piel, anemia, citopenias, miopatía, estímulo del SNC, muerte (sobredosis)	Pruebas de cribado oftalmológicas cada 6-12 meses
	Sulfasalazina[a]	30-50 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias Adultos máximo 3 g/día	Espondiloartropatía, AIJ	Intolerancia digestiva, exantema, reacciones de hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, citopenias, hepatitis, dolor de cabeza	HEM, PFH, BUN/creatinina, análisis de orina al principio, todas las semanas × 3, mensualmente × 3, después cada 3 meses
Antagonista del factor de necrosis tumoral α (TNF-α)	Adalimumab[a]	s.c. una vez a la semana: 15-<30 kg: 20 mg ≥30 kg: 40 mg	AIJ, espondiloartropatía, artritis psoriásica, uveítis	Reacción en lugar de inyección, infección, exantema, citopenias, síndrome lúpico, posible aumento del riesgo de tumor maligno	Prueba TB; anti-ADNbc, HEM
	Etanercept[a]	0,8 mg/kg s.c. una vez a la semana (máximo 50 mg/dosis) o 0,4 mg/kg s.c. dos veces a la semana (máximo 25 mg/dosis)	AIJ	Reacciones en lugar de inyección, infecciones, exantema, trastornos desmielinizantes, citopenias, posible aumento del riesgo de tumor maligno	Prueba de TB; HEM
	Infliximab	5-10 mg/kg i.v. cada 4-8 semanas	AIJ Espondiloartropatía Uveítis Sarcoidosis	Reacciones a la infusión, hepatitis, posible aumento del riesgo de tumor maligno	Prueba de TB; anti-ADNbc, PFH
Modulación de la activación de los linfocitos T	Abatacept[a]	i.v. cada 2 semanas × 3 dosis, luego mensualmente para ≥6 años de edad: <75 kg: 10 mg/kg 75-100 kg: 750 mg >100 kg: 1.000 mg	AIJ	Infección, cefalea, posible aumento del riesgo de tumor maligno	

booksmedicos.org

Tabla 154-2 Tratamientos para los niños con enfermedades reumáticas* *(cont.)*

CLASIFICACIÓN	TRATAMIENTO†	DOSIS	INDICACIÓN†	REACCIONES ADVERSAS	SEGUIMIENTO
Anticuerpos anti-CD20 (linfocito B)	Rituximab	575 mg/m^2, máximo 1.000 mg, i.v. los días 1 y 15	LES	Reacciones a la infusión, linfopenia, reactivación de la hepatitis B, exantema, enfermedad del suero, artritis, LMP	HEM, GMB; considerar seguimiento cuantitativo de IgG
Anticuerpos anti-ELB	Belimumab[e]	10 mg/kg i.v. cada 2 semanas × 3 dosis, después cada 4 semanas	LES	Reacciones a la infusión, infección, depresión	
Antagonista de la interleucina 1	Anakinra	1-2 mg/kg/día Adultos máximo 100 mg	AIJ sistémica CAPS	Reacciones en el lugar de inyección, infección	HEM
	Canakinumab[b]	Administrar s.c. cada 8 semanas (CAPS), cada 4 semanas (AIJ sistémica): 15-40 kg: 2 mg/kg (hasta 3 mg/kg si es necesario) >40 kg: 150 mg	CAPS AIJ sistémica	Reacción en el lugar de inyección, infección, diarrea, náuseas, vértigo, dolor de cabeza	
Antagonista de la interleucina 6	Tocilizumab[a]	≥2 años y ≥30 kg, 8 mg/kg/dosis cada 2 semanas; ≥2 años y ≤30 kg, 12 mg/kg/dosis cada 2 semanas	AIJ sistémica	Reacciones a la infusión, PFH elevadas, lípidos elevados, trombocitopenia, infecciones	HEM, PFH, recuento de plaquetas, perfil lipídico
Inmunoglobulinas intravenosas	IGIV[c]	1.000-2.000 mg/kg i.v. en infusión Para DMJ, administrarlo mensualmente	Enfermedad de Kawasaki DMJ LES	Reacción a la infusión, meningitis aséptica, fracaso renal	Creatinina sérica, BUN, concentración de IgG
Citotóxicos	Ciclofosfamida	0,5-1 g/m^2 i.v. (máximo 1,5 g) mensualmente durante los 6 meses de inducción, después cada 2-3 meses Régimen oral: 1-2 mg/kg/día; máximo 150 mg/día	LES Vasculitis DMJ Hemorragia pulmonar	Náuseas, vómitos, mielosupresión, mucositis, hiponatremia, alopecia, cistitis hemorrágica, insuficiencia gonadal, teratogénesis, tumores malignos secundarios	HEM
Inmunosupresores	Micofenolato mofetilo	Suspensión oral: máximo 1.200 mg/m^2/día v.o. (hasta 2 g/día) divididos en dos veces al día Cápsulas: máximo 1.500 mg/día v.o. para ASC 1,25-1,5 m^2, 2 g/día v.o. para ASC >1,5 m^2 dividida en dos veces al día	LES Uveítis	Intolerancia digestiva (diarrea, náuseas, vómitos), insuficiencia renal, neutropenia, teratogenia, tumores malignos secundarios, LMP	HEM, GMB
Glucocorticoides	Prednisona[a,d-f]	0,05-2 mg/kg/día v.o. administrados en 1-4 dosis divididas; el máximo depende del sujeto (80 mg/día) Los efectos adversos dependen de la dosis; debería usarse la dosis eficaz menor	LES DMJ Vasculitis AIJ Uveítis Sarcoidosis	Síndrome de Cushing, osteoporosis, aumento del apetito, aumento de peso, estrías, hipertensión, supresión suprarrenal, hiperglucemia, infección, necrosis avascular	Glucosa sanguínea, potasio tensión arterial
	Metilprednisolona[a,d-g]	0,5-1,7 mg/kg/día o 5-25 mg/m^2/día i.m./i.v. en dosis divididas cada 6-12 h Para manifestaciones graves: dosis de 30 mg/kg (máximo 1 g) al día durante 1-5 días	LES DMJ Vasculitis Sarcoidosis Esclerodermia localizada		
	Intraarticular	La dosis varía dependiendo de la articulación y la función	AIJ	Atrofia subcutánea, hipopigmentación cutánea, calcificación, infección	
	Suspensión oftálmica de prednisolona	1-2 gotas con el ojo hacia arriba cada hora mientras está despierto Es necesaria la supervisión de un oftalmólogo	Uveítis	Hipertensión ocular, glaucoma, lesión neural, cataratas, infección	Exploración oftalmológica

*Consultar en un texto de farmacología clínica la dosificación actual y las directrices de seguimiento y una lista completa de los efectos adversos conocidos.

†Los tratamientos que se usan en la práctica pueden no haber sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense. Tratamientos anotados con la aprobación de la FDA: a, AIJ; b, CAPS; c, enfermedad de Kawasaki; d, sarcoidosis; e, LES; f, uveítis; g, dermatomiositis.

‡Disponemos de más productos de esta clase.

ADNbc, ADN bicatenario; AIJ, artritis idiopática juvenil; ASC, área de la superficie corporal; BUN, nitrógeno ureico en sangre; CAPS, síndrome periódico asociado a la criopirina; DMJ, dermatomiositis juvenil; ELB, estimulador de linfocitos B; GMB, grupo metabólico básico; HEM, hemograma completo; Ig, inmunoglobulina; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; LES, lupus eritematoso sistémico; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; PFH, pruebas de función hepática; s.c., subcutánea; SNC, sistema nervioso central; TB, tuberculosis; v.o., vía oral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tiene un riesgo intermedio. Estos efectos adversos asociados a los AINE remiten rápidamente una vez que se suspende el medicamento. Los AINE pueden producir otras reacciones adversas específicas e infrecuentes. La meningitis aséptica se ha asociado al ibuprofeno, principalmente en los pacientes con lupus. El naproxeno tiende más que otros AINE a provocar una reacción cutánea única llamada **seudoporfiria,** caracterizada por pequeñas cicatrices hipopigmentadas deprimidas que aparecen en zonas de traumatismos cutáneos leves, como los arañazos. Es más probable que la seudoporfiria se presente en sujetos de piel clara y en las zonas expuestas al sol. Si ésta aparece, debería interrumpirse la administración de los AINE provocadores porque las cicatrices pueden persistir durante años o ser permanentes. Los AINE deberían usarse con precaución en pacientes con dermatomiositis o vasculitis sistémica debido al incremento de la frecuencia de úlceras digestivas en estos trastornos. *Los salicilatos han sido sustituidos por otros AINE debido a la frecuencia relativa de hepatotoxicidad por ellos y a la asociación al síndrome de Reye.*

La respuesta a los AINE varía ampliamente en cada paciente, pero en conjunto, el 40-60% de los niños con AIJ experimenta una mejora de su artritis con el tratamiento con AINE. Los pacientes pueden probar AINE diferentes durante 6 semanas antes de encontrar uno que muestre beneficios clínicos. Los preparados de AINE de semivida más larga o de liberación sostenida permiten una dosificación de una o dos veces al día y mejoran el cumplimiento terapéutico. La vigilancia en el laboratorio de la toxicidad consiste en un hemograma completo, creatinina sérica, pruebas de la función hepática (PFH) y análisis de orina, cada 6-12 meses, aunque no hay directrices que indiquen la frecuencia de realización de las pruebas.

Fármacos antirreumáticos no biológicos que modifican la enfermedad

Metotrexato

El metotrexato (MTX), un antimetabolito, es la piedra angular en el tratamiento de la reumatología pediátrica debido a su eficacia continua y a su toxicidad relativamente baja en períodos prolongados de tratamiento. El mecanismo de acción del MTX en dosis bajas para la artritis es complejo pero creemos que es el resultado de la inhibición de los procesos dependientes del folato mediante los poliglutamatos del MTX, principalmente su efecto sobre la enzima ribonucleoproteína 5-aminomidazol-4-carboxamida (AICAR) transformilasa que da lugar a un incremento de la adenosina extracelular y, en consecuencia, del monofosfato de adenosina cíclico, que inhibe la producción de citocinas proinflamatorias, entre ellas el factor de necrosis tumoral (TNF) α y la interleucina (IL) 1β y sus efectos posteriores en la activación y la proliferación de los linfocitos.

El MTX tiene una función central en el tratamiento de la artritis, especialmente en los niños con AIJ poliarticular. La respuesta al MTX oral (10 mg/m^2 una vez a la semana) es mejor que la respuesta al placebo (63% frente al 36%). Los niños que no responden a las dosis estándar de MTX suelen responder a dosis más elevadas (15 o 30 mg/m^2/semana). La administración subcutánea de MTX tiene unas propiedades farmacocinéticas y de absorción similares a la inyección intramuscular, con menos dolor. El MTX suele utilizarse en el tratamiento de la dermatomiositis juvenil como fármaco ahorrador de corticoides y es eficaz en el 70% de los pacientes. También se ha usado con éxito en dosis de 10-20 mg/m^2/semana en pacientes con lupus eritamotoso sistémico (LES) para tratar la artritis, la serositis y los exantemas.

Debido al uso de dosis menores en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, los niños toleran bien el MTX con una toxicidad que es menor y cualitativamente distinta de la observada en el tratamiento de las neoplasias. En 8 estudios publicados realizados a 288 pacientes con AIJ que tomaban MTX se encontraron los siguientes efectos adversos: valores elevados de las enzimas hepáticas (15%), toxicidad digestiva (13%), estomatitis (3%), cefalea (1-2%) y leucopenia, neumonitis intersticial, exantemas y alopecia (<1%). La hepatotoxicidad observada en los adultos con artritis reumatoide que siguen tratamiento con MTX ha aumentado la preocupación sobre problemas similares en los niños. El análisis de las muestras de biopsia hepática en niños con AIJ con un tratamiento con MTX prolongado ha revelado una fibrosis benigna ocasional pero ningún daño hepático moderado. Hay que aconsejar a los niños que están tomando MTX que eviten el alcohol, el tabaco y el posible embarazo. Se puede administrar 1 mg al día de *ácido fólico* como adyuvante para minimizar los efectos adversos. Se han descrito alteraciones linfoproliferativas en adultos tratados con MTX, principalmente asociadas a una infección por el virus de Epstein-Barr. El linfoma puede remitir después de retirar el MTX.

Las pruebas de vigilancia de laboratorio de la toxicidad del MTX son el hemograma y las PFH a intervalos regulares, inicialmente cada 4 semanas durante los 3 primeros meses del tratamiento y después cada 8-12 semanas, con intervalos más frecuentes después de ajustar las dosis o en respuesta a valores anómalos.

Hidroxicloroquina

El sulfato hidroxicloroquina es un importante fármaco antipalúdico para el tratamiento del LES y la dermatomiositis, particularmente de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad y para reducir las reacciones eritematosas del lupus. No está indicado para tratar la AIJ debido a su falta de eficacia. Los posibles efectos adversos más significativos son la toxicidad retiniana, que raramente ocurre pero da como resultado un daltonismo irreversible o una pérdida de la visión central. Al principio del tratamiento y cada 6-12 meses se realizan exploraciones oftalmológicas completas, es decir, se evalúan la visión periférica y los campos de color, con el fin de detectar la toxicidad retiniana. La toxicidad retiniana es infrecuente (1/5.000 pacientes) y se asocia a una dosis basada en el peso que supere 6,5 mg/kg/día; por tanto, la dosis recomendada es <6,5 mg/kg/día sin superar los 400 mg/día. Otros posibles efectos adversos son los exantemas, el cambio de color de la piel, la irritación gástrica, la supresión de la médula ósea, la estimulación del sistema nervioso central y la miositis.

Leflunomida

La leflunomida es un AINE aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide que es una alternativa al MTX para el tratamiento de la AIJ. El MTX ha superado a la leflunomida en el tratamiento de la AIJ en un ensayo aleatorizado (durante 16 semanas, el 89% de los pacientes que recibieron MTX alcanzó una frecuencia de respuesta del 30% frente al 68% en los que recibieron leflunomida), aunque los dos fármacos fueron eficaces. La dosificación es oral, una vez al día, y se basa en el peso: 10 mg por niño <20 kg, 15 mg por niño de 20-40 kg y 20 mg por niño >40 kg. Las reacciones adversas son parestesias y neuropatía periférica, intolerancia digestiva, elevación de las transaminasas hepáticas e insuficiencia hepática, citopenias, alopecia y teratogenia. La leflunomida tiene una semivida media larga, y en los casos en los que es necesario suspender la administración del medicamento está indicado un protocolo de eliminación del fármaco con *colestiramina*. Es esencial evitar los embarazos. Las pruebas de laboratorio son el hemograma y las PFH, cada 4 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, después cada 8-12 semanas.

Sulfasalazina

La sulfasalazina se emplea en el tratamiento de niños con AIJ poliarticular, AIJ oligoarticular y las entesitis y artritis periféricas asociadas a la espondilitis anquilosante juvenil. En la AIJ 50 mg/kg/día (adultos máximo 3.000 mg/día) de sulfasalazina consiguen una mejora superior de la inflamación articular, los parámetros de evaluación global y los parámetros de laboratorio a la del placebo. Más del 30% de los pacientes tratados con sulfasalazina se retiraron del tratamiento por los efectos adversos, principalmente irritación digestiva y exantemas cutáneos. La sulfasalazina se asocia a reacciones de hipersensibilidad sistémica grave, como el síndrome de Stevens-Johnson. Generalmente está contraindicada en niños con AIJ sistémica activa por el incremento de las reacciones de hipersensibilidad. Además, no debería usarse en pacientes con hipersensibilidad a las sulfamidas o los salicilatos, o con porfiria.

Las pruebas de laboratorio de vigilancia de la toxicidad de la sulfasalazina son el hemograma, las PFH, la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre (BUN), y el análisis de orina todas las semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento, mensualmente durante 3 meses, cada 3 meses durante 1 año y después cada 6 meses.

booksmedicos.org

Micofenolato mofetilo

El micofenolato mofetilo (MMF) es un fármaco inmunodepresor aprobado por la FDA para el rechazo del trasplante de órganos. En reumatología, el MMF se usa principalmente para el tratamiento del lupus, la uveítis y las manifestaciones cutáneas autoinmunitarias. En ensayos clínicos con adultos, el MMF no fue inferior a la ciclofosfamida como tratamiento de inducción en la nefritis lúpica, con menos efectos adversos (infecciones, toxicidad gonadal). La administración se basa en el área de la superficie corporal: 600 mg/m^2 por vía oral dos veces al día, con límites en la dosis máxima en función del preparado y del área de superficie corporal. La reacción adversa más frecuente es la intolerancia digestiva. Otras reacciones adversas descritas son las infecciones, las citopenias y los tumores malignos secundarios.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides se administran por vía oral, intravenosa, ocular, tópica e intraarticular como parte del tratamiento de la enfermedad reumática. Los esteroides orales son el tratamiento fundamental para el lupus de moderado a grave, la dermatomiositis y la mayoría de las formas de vasculitis; su uso prolongado se asocia a una larga lista de complicaciones bien descritas que dependen de la dosis, como la supresión del crecimiento lineal, los rasgos cushingoides, la osteoporosis, la necrosis avascular, la hipertensión, la menor tolerancia a la glucosa, las alteraciones del estado de ánimo y el aumento del riesgo de infección. Los glucocorticoides deberían reducirse poco a poco a lo largo del tiempo hasta llegar a la menor dosis eficaz e introducir los AINE como **fármacos ahorradores de corticoides.**

Los corticoides intravenosos se han empleado para tratar manifestaciones agudas graves de enfermedades reumáticas sistémicas como el LES, la dermatomiositis y la vasculitis. La vía intravenosa permite alcanzar dosis más altas y así obtener un efecto antiinflamatorio profundo e inmediato. La **metilprednisolona,** en dosis de 10-30 mg/kg hasta un máximo de 1 g, administrada durante 1 hora al día durante 1-5 días, es el preparado intravenoso de elección. Aunque generalmente se asocia a menos efectos adversos que los corticoides orales, los administrados por vía intravenosa se asocian a efectos tóxicos significativos que ocasionalmente amenazan la vida, como arritmias cardíacas, hipertensión aguda, hipotensión, hiperglucemia, shock, pancreatitis y necrosis avascular.

Los oftalmólogos prescriben corticoides oculares en forma de colirios o de inyecciones de las partes blandas que rodean el globo ocular (inyecciones por debajo de la cápsula de Tenon) para la uveítis activa. Los corticoides oculares usados durante mucho tiempo provocan la formación de cataratas y glaucoma. El tratamiento oftalmológico actual ha disminuido significativamente la frecuencia de la ceguera como complicación de la AIJ asociada a la uveítis.

Los corticoides intraarticulares se están usando cada vez con mayor frecuencia como tratamiento inicial en los niños con AIJ oligoarticular o como tratamiento puente mientras se espera que hagan efecto los AINE en la enfermedad poliarticular. La mayoría de los pacientes experimenta una mejora clínica significativa en menos de 3 días. La duración de la respuesta depende del preparado de corticoides empleado, las articulaciones afectadas y el subtipo de artritis, y se prevé una respuesta a la infiltración de la rodilla que está entre el 60% y el 80% a los 6 meses. La administración intraarticular puede provocar atrofia subcutánea e hipopigmentación de la piel en la zona de la inyección, así como calcificaciones subcutáneas a lo largo del trayecto de la aguja.

Fármacos biológicos

Los fármacos biológicos son proteínas fabricadas para dirigirse contra componentes específicos del sistema inmunitario y modularlos con el objetivo de disminuir la respuesta inflamatoria. Se han elaborado anticuerpos contra citocinas específicas como la IL-1 y la IL-6 o que interfieren con la función de células inmunitarias específicas por una eliminación de linfocitos B o la supresión de la activación de los linfocitos T (tabla 154-3). La disponibilidad de estos fármacos ha aumentado de forma espectacular las opciones terapéuticas de las enfermedades reumáticas resistentes a los tratamientos no biológicos y se ha convertido, en algunos casos, en el tratamiento de elección. Una preocupación fundamental referida al tratamiento biológico es que cuando se emplea combinado con otros inmunodepresores puede aumentar el riesgo de neoplasia.

Tabla 154-3 Resumen de los tratamientos biológicos estudiados en la artritis idiopática juvenil y sus mecanismos de acción

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN
Etanercept	Proteína de fusión con el receptor p75 para el TNF soluble que se une al TNF-α y lo inactiva
Infliximab	Anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino que se une al TNF-α soluble y a su precursor unido a la membrana y neutraliza su acción
Adalimumab	Un anticuerpo monoclonal IgG_1 humanizado que se une al TNF-α
Abatacept	Proteína de fusión totalmente humana y soluble del dominio extracelular de CTLA-4 unida a la porción Fc modificada de la IgG_1 humana. Actúa como un inhibidor de la señal coestimuladora al unirse de forma competitiva al CD80 o al CD86, donde inhibe de forma selectiva la activación de los linfocitos T
Tocilizumab	Un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor para la IL-6
Anakinra	Un antagonista del receptor para la IL-1 (IL-1Ra)

CTLA, antígeno asociado al linfocito T citotóxico; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

De Beresford MW, Baildam EM: New advances in the management of juvenile idiopathic arthritis—2: the era of biologicals, Arch Dis Child Educ Pract Ed *94:151-156, 2009.*

Antagonistas del factor de necrosis tumoral α

Actualmente la FDA ha aprobado 2 antagonistas del TNF para el tratamiento de la artritis reumatoide en los adultos, los cuales también tienen la indicación de la FDA para el tratamiento de los niños con AIJ poliarticular de moderada a grave (etanercept y adalimumab). El *etanercept* es una proteína de fusión construida con técnicas genéticas formada por 2 cadenas idénticas de monómeros recombinantes de los receptores para el TNF extracelulares combinadas con el dominio Fc de la inmunoglobulina humana G_1. El etanercept se une al TNF-α y a la linfotoxina α (llamada formalmente TNF-β) e inhibe su actividad. Tres cuartas partes de los niños con AIJ poliarticular activa que no responden al MTX lo hacen al etanercept después de 3 meses de tratamiento. La administración es de 0,8 mg/kg por vía subcutánea semanales (máximo de 50 mg/dosis) o de 0,4 mg/kg por vía subcutánea dos veces por semana (máximo de 25 mg/dosis). El adalimumab es un anticuerpo monoclonal anti-TNF totalmente humano que se usa solo o combinado con el MTX. En un estudio controlado con placebo y con fase de retirada, los niños que continuaron recibiendo adalimumab fueron menos proclives a experimentar un empeoramiento de su enfermedad (43% frente al 71%) aunque también recibieran MTX (37% frente al 65%). El adalimumab se administra por vía subcutánea todas las semanas en dosis de 20 mg en los niños que pesan 15-30 kg y de 40 mg en los que pesan >30 kg.

El *infliximab,* un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano, se probó en un ensayo clínico controlado aleatorizado para su uso en la AIJ, pero el estudio no se finalizó. Sin embargo, la FDA ha aprobado su uso para la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica y se ha usado «extraoficialmente» para el tratamiento de la AIJ poliarticular, la uveítis, la enfermedad de Behçet y la sarcoidosis. Dos fármacos anti-TNF adicionales (el *golimumab,* un anticuerpo monoclonal humano contra el TNF, y el *certolizumab pegol,* un anticuerpo humanizado pegilado contra el TNF) han sido aprobados por la FDA para la artritis reumatoide en adultos y actualmente se están realizando ensayos pediátricos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las reacciones adversas más frecuentes son las que se producen en el lugar de inyección, que disminuyen con el tiempo. El bloqueo del TNF se asocia a un incremento de la frecuencia de infecciones sistémicas importantes, como la septicemia, la diseminación de una tuberculosis latente y las infecciones micóticas invasoras en las zonas endémicas. No debería iniciarse el bloqueo del TNF en los sujetos con antecedentes de infecciones recurrentes crónicas o frecuentes. Hay que realizar las pruebas de la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con los antagonistas del TNF. Si los resultados son positivos, hay que administrar un tratamiento antituberculoso antes de empezar el tratamiento anti-TNF. En teoría existe un aumento del riesgo de tumor maligno con los antagonistas del TNF-α, y se ha descrito el desarrollo de síndromes de tipo lupus, vasculitis leucocitoclástica, enfermedad intersticial pulmonar, síndromes de desmielinización, formación de anticuerpos frente a los fármacos, exantemas, citopenias, anafilaxia, enfermedad del suero y otras reacciones. El perfil beneficio:riesgo parece favorable después de una década de experiencia con esta clase terapéutica; se desconoce la seguridad a largo plazo de la supresión de la función del TNF.

Modulador de la activación de los linfocitos T

El *abatacept* es un inhibidor selectivo de coestimulación de los linfocitos T que da lugar a la anergia de los linfocitos T. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la AIJ poliarticular de moderada a grave. En un ensayo clínico controlado aleatorizado, a doble ciego, con fase de retirada en niños cuya enfermedad no había respondido a los AINE, el 53% de los pacientes tratados con placebo, en comparación con el 20% de los tratados con abatacept, experimentó un empeoramiento de la enfermedad durante el período de retirada a doble ciego. La frecuencia de las reacciones adversas no difirió entre los dos grupos. El abatacept se administra por vía intravenosa todas las semanas en 3 dosis (<75 kg: 10 mg/kg/dosis; 75-100 kg: 750 mg/dosis; >100 kg: 1.000 mg/dosis; máximo 1.000 mg/dosis repartidas en 0, 2 y 4 semanas) y después una vez al mes.

Eliminación de linfocitos B

El *rituximab* es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el antígeno CD20, una proteína transmembranaria de la superficie de los precursores de los linfocitos B y de los linfocitos B maduros. Este anticuerpo induce la apoptosis de los linfocitos B y provoca una reducción del número de linfocitos B tisulares y circulantes. La producción de anticuerpos no se anula completamente ya que no se eliminan las células plasmáticas. El rituximab está aprobado para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de linfocitos B y tiene la aprobación de la FDA para su uso en la artritis reumatoide del adulto y la púrpura trombocitopénica idiopática, pero no tiene indicaciones pediátricas. El rituximab también podría intervenir en el tratamiento del LES, particularmente en sus manifestaciones hematológicas. Los efectos adversos son reacciones graves a la infusión, citopenias, reactivación del virus de la hepatitis B, hipogammaglobulinemia, infecciones, enfermedad del suero, vasculitis y un efecto adverso raro pero mortal, leucoencefalopatía multifocal progresiva. Con el tiempo puede desarrollarse resistencia al rituximab en los pacientes tratados por un linfoma.

El *belimumab* es un anticuerpo monoclonal humano contra el estimulador del linfocito B que afecta negativamente a la supervivencia a largo plazo, la diferenciación y la proliferación de los linfocitos B. La FDA lo aprobó en marzo del 2011 para el tratamiento del LES en adultos y se están llevando a cabo estudios sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo. Actualmente, la FDA no ha aprobado el uso de belimumab en el LES pediátrico.

Antagonistas de la interleucina 1

La *anakinra,* una forma genotecnológica del antagonista del receptor para la IL-1 humana, inhibe de forma competitiva la unión de la IL-1α y de la IL-1β a su receptor natural, y de este modo interrumpe la cascada proinflamatoria citocínica. La anakinra se ha aprobado para la artritis reumatoide en los adultos. En un metaanálisis de tratamientos para la artritis reumatoide los antagonistas del TNF-α superaron a la anakinra, pero ésta tiene un hueco especial en la reumatología pediátrica para el tratamiento de la AIJ sistémica (AIJSi) y de otros síndromes autoinflamatorios, como los síndromes periódicos asociados a la criopirina. El medicamento se administra por vía subcutánea, 1-2 mg/kg, una vez al día. La FDA ha aprobado un anticuerpo monoclonal contra la IL-1β, el *canakinumab,* para su uso en los síndromes periódicos asociados a la criopirina administrado por vía subcutánea cada 8 semanas y en la AIJSi administrado por vía subcutánea cada 4 semanas. Las reacciones adversas son las registradas en el sitio de la inyección y un incremento de las infecciones bacterianas.

Antagonistas del receptor para la interleucina 6

El *tocilizumab* es un anticuerpo contra el receptor de la IL-6 que se une a los receptores solubles así como a los asociados a la membrana. La FDA ha aprobado el uso de tocilizumab para el tratamiento de la AIJSi y de la AIJ poliarticular. Las reacciones adversas son las elevaciones de los lípidos y de las transaminasas. El tocilizumab se administra en infusión intravenosa cada 2 (AIJSi) a 4 (AIJ poliarticular) semanas.

Inmunoglobulinas intravenosas

Se cree que las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) son beneficiosas en varias enfermedades clínicas. Las IGIV mejoran significativamente la evolución natural a corto y largo plazo de la enfermedad de Kawasaki. Estudios abiertos han respaldado los beneficios en la dermatomiositis juvenil, la trombocitopenia asociada al lupus y la AIJ poliarticular. Las IGIV se administran en dosis de 1-2 g/kg/dosis una vez al mes. Ocasionalmente se ha asociado a reacciones sistémicas graves de tipo alérgico y a la meningitis aséptica posterior a la infusión (cefalea, rigidez del cuello).

Citotóxicos

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida necesita ser metabolizada en el hígado a sus metabolitos activos, que alquilan la guanina en el ADN, lo que conduce a la inmunosupresión por la inhibición de la fase S2 de la mitosis. La consiguiente disminución del número de linfocitos T y B reduce las respuestas inmunitarias humorales y celulares. Las infusiones mensuales de ciclofosfamida (500-1.000 mg/m^2) durante 6 meses, y después cada 3 meses durante 12-18 meses, han reducido la frecuencia de fracaso renal en los pacientes con lupus y glomerulonefritis. Ensayos abiertos indican su eficacia en el lupus grave del sistema nervioso central. La ciclofosfamida oral (1-2 mg/kg/día) es eficaz como tratamiento de inducción en la vasculitis grave asociada a los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos y otras formas de vasculitis sistémica, así como en la enfermedad pulmonar intersticial o en las hemorragias pulmonares asociadas a enfermedades reumáticas. La ciclofosfamida es un potente fármaco citotóxico que se acompaña de efectos tóxicos significativos. Los posibles efectos adversos a corto plazo son náuseas, vómitos, anorexia, alopecia, mucositis, cistitis hemorrágica y supresión de la médula ósea. Las complicaciones a largo plazo son incremento del riesgo de esterilidad y cáncer, especialmente leucemia, linfoma y cáncer vesicular. El 30-40% de las mujeres adultas con lupus tratadas con ciclofosfamida intravenosa se vuelven estériles; el riesgo de insuficiencia ovárica parece significativamente más bajo en las adolescentes y en las niñas premenárquicas. Para conservar la fertilidad, actualmente se está estudiando la supresión ovárica con un inhibidor de la gonadotropina.

Otros fármacos

A veces se usa *azatioprina* tras un tratamiento de inducción para la vasculitis asociada a los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos o para tratar el LES. En ocasiones se ha usado *ciclosporina* en el tratamiento de la dermatomiositis basándose en estudios no controlados y es útil en el tratamiento del síndrome de activación de los macrófagos que complica la AIJSi (v. cap. 155). Se han descrito casos de uso satisfactorio de *talidomida,* o de su análogo *lenalidomida,* en la AIJSi, trastornos cutáneos inflamatorios y enfermedad de Behçet. Diversos fármacos ampliamente usados en el pasado para tratar la artritis ya no forman parte del tratamiento estándar, como los salicilatos, las sales de oro y la D-penicilamina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ardoin S, Schanberg LE: The management of pediatric systemic lupus erythematosus, *Nat Clin Pract Rheumatol* 1:1-11, 2005.

Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al: 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63(4):465-482, 2011.

Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, et al: A 26 week randomized, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies, *Ann Rheum Dis* 61:941-942, 2002.

Clinical pharmacology [online database]. Tampa, FL, Gold Standard, 2009. http://www.clinicalpharmacology.com.

De Benedetti F, Brunner H, Rupertino N, et al: Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis, *N Engl J Med* 367:2385-2395, 2012.

Dixon W, Felson DT: Is anti-TNF therapy safer than previously thought? *JAMA* 306:2380-2381, 2011.

Feldman BM, Rider LG, Reed AM, et al: Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood, *Lancet* 371:2201-2212, 2008.

Gedalia A, Shetty AK: Chronic steroid and immunosuppressant therapy in children, *Pediatr Rev* 25:425-434, 2004.

Gelfand EW: Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases, *N Engl J Med* 367:2015-2024, 2012.

Gowdie PJ, Tse S: Juvenile Idiopathic Arthritis, *Pediatr Clin North Am* 59:301-327, 2012.

Gürcan HM, Ahmed AR: Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols in autoimmune and chronic inflammatory disorders, *Ann Pharmacother* 41:812-823, 2007.

Haskó G, Cronstein B: Regulation of inflammation by adenosine, *Front Immunol* 4:1-8, 2013.

Kahn P: Juvenile idiopathic arthritis: an update for the clinician, *Bull NYU Hosp Jt Dis* 70:152-166, 2012.

Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, et al: Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy, *JAMA* 308(9):898-908, 2012.

Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al: Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation: adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 359:810-820, 2008.

McGonagh JE: Young people first, juvenile idiopathic arthritis second: transitional care in rheumatology, *Arthritis Rheum* 59:1162-1170, 2008.

Navaneethan SD, Viswanathan G, Strippoli GF: Treatment options for proliferative lupus nephritis: an update of clinical trial evidence, *Drugs* 68:2095-2104, 2008.

Nigrovic PA, Mannion M, Prince F, et al: Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 63:545-555, 2011.

Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al: Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. Analysis of 233 cases, *Medicine (Baltimore)* 86(4):242-251, 2007.

Rezvani AR, Maloney DG: Rituximab resistance, *Best Pract Res Clin Haematol* 24:203-216, 2011.

Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al: Paediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group: Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial, *Lancet* 372(9636):383-391, 2008.

Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, et al: for the Pediatric Rheumatology International Trials Organization: A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate, *Arthritis Rheum* 50:2191-2201, 2004.

Shum K, Askanase A: Belimumab and the clinical data, *Curr Rheumatol Rep* 14:310-317, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 155

Artritis idiopática juvenil

Eveline Y. Wu, Angela R. Bryan y C. Egla Rabinovich

La **artritis idiopática juvenil (AIJ)** es la enfermedad reumática más frecuente en los niños y una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. La AIJ representa a un grupo heterogéneo de trastornos que comparten la manifestación clínica de la artritis. Se desconoce en gran medida el origen y la patogenia de la AIJ, y el componente génico es complejo, lo que dificulta la distinción entre los diferentes subtipos. Como resultado, existen diversos esquemas de clasificación, cada uno con sus propias limitaciones. El esquema de clasificación anterior del American College of Rheumatology emplea el término *artritis reumatoide juvenil* (ARJ) y establece 3 categorías en función del inicio de la enfermedad (tabla 155-1). En un intento de estandarizar la nomenclatura, la International League of Associations for Rheumatology (ILAR) propuso una clasificación diferente empleando el término **AIJ** (tabla 155-2), que incluye todos los subtipos de artritis juvenil crónica. Nosotros haremos referencia a los criterios de clasificación de la ILAR; consultar en el capítulo 156 la artritis relacionada con entesitis (ARE) y la AIJ psoriásica (tablas 155-3 y 155-4).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial de la AIJ es de alrededor de 0,8-22,6/100.000 niños al año, con una prevalencia de aproximadamente 7-401/100.000. Este amplio intervalo de cifras refleja las diferencias en las poblaciones, particularmente a la exposición ambiental y a la proclividad inmunogenética, junto a las variaciones en los criterios diagnósticos, dificultad que supone determinar con seguridad los casos y la falta de datos poblacionales. Se estima que 300.000 niños en Estados Unidos tienen artritis, de los cuales 100.000 sufren AIJ. La oligoartritis es el subtipo más frecuente (40-50%), seguido de la poliartritis (25-30%) y la AIJ sistémica (5-15%) (v. tabla 155-4). No predomina ningún sexo en la AIJ sistémica (AIJs), pero la AIJ oligoarticular (3:1) y la poliarticular (5:1) afectan más a las niñas que a los niños. La edad máxima de inicio de la enfermedad oligoarticular está entre los 2 y 4 años. En la poliartritis, la edad de inicio tiene una distribución bimodal, con máximos a los 2-4 años y los 10-14 años. La AIJs aparece a lo largo de la infancia con un máximo de edad entre 1 y 5 años.

ETIOLOGÍA

No se conocen completamente el origen ni la patogenia de la AIJ, aunque se consideran necesarias ambas proclividades inmunogenéticas y un desencadenante externo. La AIJ es un rasgo genético complejo en el que múltiples genes pueden influir en la proclividad a la enfermedad. Las variantes en las regiones de la clase I y la clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) se han asociado indiscutiblemente a diversos subtipos de AIJ. Locus candidato diferentes al HLA se han asociado a la AIJ, entre ellos los polimorfismos en los genes que codifican la tirosina-fosfatasa de proteínas no receptora 22 (PTPN22), el factor de necrosis tumoral (TNF) α, el factor inhibidor de los macrófagos, la interleucina (IL)6 y la IL-1α. Hay pruebas de que el gen de la IL-6 confiere proclividad a la AIJs, con una mayor transmisión del alelo −174G en los pacientes mayores de 5 años. Los posibles desencadenantes no génicos son las infecciones bacterianas y víricas, el aumento de las respuestas inmunitarias a las proteínas del shock térmico bacterianas o micobacterianas, las concentraciones anómalas de hormonas reproductivas y los traumatismos articulares.

Tabla 155-1 Criterios de clasificación de la artritis reumatoide juvenil

Edad de comienzo: <16 años
Artritis (edema o derrame, o la presencia de dos o más de los siguientes signos: limitación de la amplitud de movimiento, sensibilidad o dolor con el movimiento, aumento de la temperatura) en ≥1 articulación
Duración de la enfermedad: ≥6 semanas
Tipo de inicio definido por el tipo de afectación articular en los primeros 6 meses después del inicio:
Poliartritis: ≥5 articulaciones inflamadas
Oligoartritis: ≤4 articulaciones inflamadas
Enfermedad de inicio sistémico: artritis con exantema y fiebre intermitente característica
Exclusión de otras formas de artritis juvenil

Modificada de Cassidy JT, Levison JE, Bass JC y cols.: A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis, Arthritis Rheum *29;174-181, 1986.*

PATOGENIA

La AIJ es una enfermedad autoinmunitaria asociada a alteraciones de las inmunidades humoral y celular. Los linfocitos T tienen una función central, ya que liberan citocinas proinflamatorias que favorecen una respuesta del linfocito T cooperador del tipo 1. Los estudios de expresión del receptor de los linfocitos T confirman el reclutamiento de linfocitos T específicos frente a antígenos sinoviales ajenos. La activación del linfocito B, la formación de inmunocomplejos y la activación del complemento también promueven la inflamación. La herencia de alelos específicos de citocinas puede predisponer al aumento de las redes inflamatorias, lo que produce una enfermedad sistémica o una enfermedad articular más grave.

La AIJs se caracteriza por una alteración de la regulación del sistema inmunitario innato con una falta de linfocitos T autorreactivos y autoanticuerpos. Por tanto, puede clasificarse de forma más precisa como un **trastorno autoinflamatorio,** parecido a la fiebre mediterránea familiar más que a otros subtipos de AIJ. Esta teoría también se apoya en un trabajo que muestra patrones de expresión similares de una proteína fagocítica (S100A12) en la AIJs y en la fiebre mediterránea familiar, así como la misma respuesta característica a los inhibidores de la IL-1.

Todas estas anomalías inmunitarias pueden provocar sinovitis inflamatoria, que se caracteriza en el estudio anatomopatológico por hipertrofia de vellosidades e hiperplasia con hiperemia y edema del tejido sinovial. La hiperplasia endotelial vascular es prominente y se caracteriza por una infiltración de células mononucleares y plasmáticas con un predominio de los linfocitos T (fig. 155-1). La enfermedad en estado avanzado y sin control lleva a la formación del paño y a la erosión progresiva del cartílago articular y del hueso contiguo (figs. 155-2 y 155-3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es necesario que exista artritis para diagnosticar cualquier subtipo de AIJ. La artritis se caracteriza por un edema intraarticular o por la presencia de 2 o más de los siguientes síntomas: limitación de la amplitud de movimiento, sensibilidad o dolor con el movimiento y calor. Los síntomas iniciales pueden ser sutiles o agudos y a menudo se manifiestan como rigidez matutina con cojera o efecto de gel después de la inactividad. Pueden asociarse a una fatigabilidad fácil y al empeoramiento en la calidad del sueño. Las articulaciones afectadas suelen estar tumefactas, calientes al tacto y puede sentirse dolor con el movimiento o durante la palpación con una amplitud de movimiento reducida, pero no suelen estar eritematosas. La artritis en las articulaciones grandes, especialmente en las rodillas, acelera inicialmente el crecimiento lineal y las causas, la extremidad afectada es más larga, lo que da lugar a una discrepancia en la longitud de las extremidades. La inflamación continua estimula el cierre rápido y prematuro del cartílago de crecimiento y provoca un acortamiento óseo.

La **oligoartritis** se caracteriza por la afectación de ≤4 articulaciones en los primeros 6 meses del comienzo de la enfermedad, y a menudo sólo afecta a una articulación (v. tabla 155-4). Afecta de forma predominante a las articulaciones grandes de las extremidades inferiores, como las rodillas y los tobillos (fig. 155-4). La afectación aislada de las articulaciones grandes de las extremidades superiores es menos frecuente. Aquéllos en los que la enfermedad nunca aparece en más de 4 articulaciones se consideran afectados de una **AIJ oligoarticular persistente,** mientras

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 155-2 Clasificación de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de la International League of Associations for Rheumatology

CATEGORÍA	DEFINICIÓN	EXCLUSIONES
Sistémica	Artritis en ≥1 articulación con, o precedida de, fiebre durante al menos 2 semanas que se ha demostrado que es diaria («cotidiana»*) durante al menos 3 días y que está acompañada por ≥1 de los siguientes síntomas: 1. Exantema eritematoso evanescente (no fijo) 2. Aumento de tamaño generalizado de ganglios linfáticos 3. Hepatomegalia o esplenomegalia, o ambos 4. Serositis†	a. Psoriasis o un antecedente de psoriasis en el paciente o familiar de primer grado b. Artritis en un varón con HLA-B27 que comienza pasados 6 meses tras el nacimiento c. Espondilitis anquilosante, entesitis asociada a la artritis, sacroilitis con enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda, o antecedentes de una de estas enfermedades en familiar de primer grado d. Presencia de inmunoglobulina M FR en al menos 2 ocasiones separadas al menos 3 meses
Oligoartritis	Artritis que afecta a 1-4 articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad. Se reconocen dos subcategorías: 1. Oligoartritis persistente: que afecta a ≤4 articulaciones durante el curso de la enfermedad 2. Oligoartritis extensa: que afecta a >4 articulaciones después de los primeros 6 meses de enfermedad	a, b, c, d (arriba) más e. Presencia de AIJ sistémica en el paciente
Poliartritis (FR negativo)	Artritis que afecta a ≥5 articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad; la prueba del FR es negativa	a, b, c, d, e
Poliartritis (FR positivo)	Artritis que afecta a ≥5 articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad; son positivas ≥2 pruebas de FR con al menos 3 meses de separación durante los primeros 6 meses de enfermedad	a, b, c, e
Artritis psoriásica	Artritis y psoriasis, o artritis y al menos 2 de los siguientes casos: 1. Dactilitis‡ 2. Punteado ungueal§ y onicólisis 3. Psoriasis en un familiar de primer grado	b, c, d, e
Entesitis asociada a la artritis	Artritis y entesitis‖, o artritis o entesitis con al menos 2 de los siguientes casos: 1. Presencia de una anamnesis de afectación articular sacroilíaca o dolor lumbosacro inflamatorio, o ambos¶ 2. Presencia del antígeno HLA-B27 3. Inicio de artritis en un varón >6 años de edad 4. Uveítis anterior aguda (sintomática) 5. Antecedentes de espondilitis anquilosante, entesitis asociada a la artritis, sacroilitis con la enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado	a, d, e
Artritis indiferenciada	Artritis que no cumple los criterios o cumple ≥2 de las categorías citadas arriba	

FR, factor reumatoide.
*La *fiebre cotidiana* se define como aquella que alcanza 39 °C una vez al día y vuelve a los 37 °C entre los picos febriles.
†*Serositis* se refiere a pericarditis, pleuritis, peritonitis o cualquier combinación de las 3.
‡La *dactilitis* es una inflamación de ≥1 dedo, generalmente con una distribución asimétrica, que se extiende más allá del borde articular.
§Un mínimo de 2 hoyuelos en 1 o más uñas en cualquier momento.
‖*Entesitis* se define como sensibilidad en la inserción de un tendón, ligamento, cápsula articular o fascia del hueso.
¶*Dolor lumbosacro inflamatorio* se refiere al dolor lumbosacro en reposo con rigidez matutina que mejora con el movimiento.
De Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr y cols., editores: Kelley's textbook of rheumatology, *8.ª ed., Filadelfia, 2009, Saunders.*

Tabla 155-3 Características de las clasificaciones de la American College of Rheumatology (ACR) y de la International League of Associations for Rheumatology (ILAR) de la artritis crónica infantil

PARÁMETRO	ACR (1977)	ILAR (1997)
Término	Artritis reumatoide juvenil (ARJ)	Artritis idiopática juvenil (AIJ)
Duración mínima	≥6 semanas	≥6 semanas
Edad de inicio	<16 años	<16 años
≤4 articulaciones en los primeros 6 meses después de la presentación	• Pauciarticular	• Oligoartritis: a. Persistente: <4 articulaciones en el curso de la enfermedad b. Extendida: >4 articulaciones después de 6 meses
>4 articulaciones en los primeros 6 meses después de la presentación	• Poliarticular	• Poliarticular factor reumatoide negativo • Poliarticular factor reumatoide positivo
Fiebre, exantemas, artritis	• Sistémico	• Sistémico
Incluye otras categorías	Exclusión de otras formas	• Artritis psoriásica • Entesitis asociada a la artritis • Indiferenciado: a. No se ajusta a otras categorías b. Se ajusta a más de una categoría
Inclusión de la artritis psoriásica, enfermedad intestinal inflamatoria, espondilitis anquilosante	No (v. cap. 156)	Sí

booksmedicos.org

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 155-4 Resumen de las características principales de los subtipos de artritis idiopática juvenil

SUBTIPO DE LA INTERNATIONAL LEAGUE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY	EDAD MÁXIMA DE INICIO (AÑOS)	PROPORCIÓN DE MUJERES Y VARONES	PORCENTAJE DE CLASES DE AIJ	PATRÓN DE ARTRITIS	CARACTERÍSTICAS EXTRAARTICULARES	PRUEBAS DE LABORATORIO	NOTAS SOBRE EL TRATAMIENTO
Artritis sistémica	1-5	1:1	5-15	Poliarticular, suele afectar a las rodillas, las muñecas y los tobillos; también a los dedos, el cuello y las caderas	Fiebre diaria; exantema evanescente; pericarditis; pleuritis	Anemia; leucocitos ↑↑; VSG ↑↑; CRP ↑↑; ferritina ↑; plaquetas ↑↑ (normal o ↓ en SAM)	Menos receptivo al tratamiento estándar con MTX y sustancias anti-TNF; considerar el antagonista del receptor de la IL-1 o IL-6 en los casos resistentes
Oligoartritis	2-4	3:1	40-50 (pero hay variación étnica)	Rodillas ++; tobillos, dedos +	Uveítis en ≈30% de los casos	ANA positivos en ≈60%; los resultados de otras pruebas generalmente son normales; puede tener VSG/CPR levemente ↑	AINE y corticoides intraarticulares; ocasionalmente es necesario MTX
Poliartritis:							
FR negativo	2-4 y 10-14	3:1 y 10:1	20-35	Simétrico o asimétrico; articulaciones pequeñas y grandes; columna cervical; articulación temporomandibular	Uveítis en ≈10%	ANA positivos en el 40%; FR negativo; VSG ↑ o ↑↑; CRP ↑/normal; anemia leve	Tratamiento estándar con MTX y AINE; después, si no hay respuesta, sustancias anti-TNF y otras biológicas, entre ellas abatacept, como tratamiento de elección
FR positivo	9-12	9:1	<10	Poliartritis simétrica intensa	Nódulos reumatoides en el 10%; febrícula	FR positivo; VSG ↑↑; CRP ↑/normal; anemia leve	Improbable remisión a largo plazo; está justificado el tratamiento intensivo temprano
Artritis psoriásica	2-4 y 9-11	2:1	5-10	Artritis asimétrica de las articulaciones pequeñas o medianas	Uveítis en el 10%; psoriasis en el 50%	ANA positivos en el 50%; VSG ↑; CRP ↑/normal; anemia leve	AINE y corticoides intraarticulares; MTX y sustancias contra el TNF
Entesitis asociada a artritis	9-12	1:7	5-10	Afecta de forma predominante a las articulaciones de los miembros inferiores; a veces al esqueleto axial (pero menos que en los adultos, espondilitis anquilosante)	Uveítis anterior aguda; asociada a artritis reactiva y a enfermedad inflamatoria intestinal	El 80% de los pacientes tiene HLA-B27	AINE y corticoides intraarticulares; se puede considerar la sulfasalazina como alternativa al MTX; sustancias contra el TNF

AIJ, artritis idiopática juvenil; AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; ANA, anticuerpos antinucleares; CRP, proteína C reactiva; FR, factor reumatoide; IL, interleucina; MTX, metotrexato; SAM, síndrome de activación de macrófagos; TNF, factor de necrosis tumoral; VSG, velocidad de sedimentación globular.

De Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr y cols., editores: Kelley's textbook of rheumatology, *8.ª ed., Filadelfia, 2009, Saunders.*

Figura 155-1 Muestra de biopsia sinovial de un niño de 10 años con artritis idiopática juvenil oligoarticular. Hay una infiltración densa de linfocitos y células plasmáticas en la membrana sinovial.

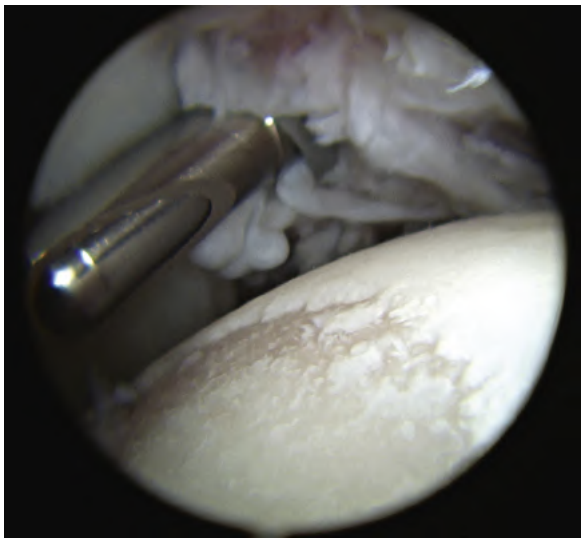

Figura 155-2 Artroscopia del hombro de un niño con artritis idiopática juvenil que muestra la formación del paño y erosiones en los cartílagos. *(Cortesía del Dr. Alison Toth.)*

que si la enfermedad evoluciona a lo largo del tiempo en más de 4 articulaciones después de 6 meses la clasificación cambia a **AIJ oligoarticular extendida** y se asocia a un pronóstico peor. La afectación aislada de la cadera es un síntoma que *casi nunca* se presenta e indica una ARE (v. cap. 156) o una causa no reumática. La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) confiere un incremento del riesgo de uveítis anterior asintomática y requiere un examen periódico con lámpara de hendidura (tabla 155-5). Los ANA positivos también pueden correlacionarse con una edad más joven de inicio de la enfermedad, el sexo femenino, la artritis asimétrica y un número inferior de articulaciones afectadas a lo largo del tiempo.

La **poliartritis** se caracteriza por la inflamación de ≥5 articulaciones de las extremidades superiores o inferiores (figs. 155-5 y 155-6). La poliarteritis con factor reumatoide (FR) positivo se asemeja a la presentación simétrica característica de la artritis reumatoide adulta. Los **nódulos reumatoides** en las superficies extensoras de los codos, la columna y los tendones de Aquiles, aunque inusuales, se asocian a evoluciones más graves y la mayoría de las veces ocurren de forma exclusiva en individuos con FR (fig. 155-7). La **micrognatia** manifiesta la afectación crónica de la articulación temporomandibular (fig. 155-8). La afectación de las vértebras cervicales (fig. 155-9), que se presenta como una disminución de la extensión del cuello, conlleva el riesgo de subluxación atlantoaxial y de secuelas neurológicas. La afectación de la cadera puede ser sutil, y la exploración encuentra una amplitud del movimiento disminuida o dolorosa (fig. 155-10).

Figura 155-3 RM con gadolinio de un niño de 10 años con artritis idiopática juvenil (el mismo paciente que en la fig. 155-1). La señal blanca densa en la membrana sinovial, cerca de la parte distal del fémur, la parte proximal de la tibia y la rótula, refleja la inflamación. La RM de la rodilla es útil para excluir lesiones en los ligamentos, condromalacia rotuliana y tumores.

Figura 155-4 Artritis idiopática juvenil oligoarticular con edema y contractura en flexión de la rodilla derecha.

booksmedicos.org

Tabla 155-5 Frecuencia de exploración oftalmológica en pacientes con artritis idiopática juvenil

TIPO	RESULTADO DE LA PRUEBA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES	EDAD DE INICIO (AÑOS)	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD (AÑOS)	CATEGORÍA DEL RIESGO	FRECUENCIA DE LA EXPLORACIÓN OCULAR (MESES)
Oligoartritis o poliartritis	+	≤6	≤4	Alto	3
	+	≤6	>4	Moderado	6
	+	≤6	>7	Bajo	12
	+	>6	≤4	Moderado	6
	+	>6	>4	Bajo	12
	–	≤6	≤4	Moderado	6
	–	≤6	>4	Bajo	12
	–	>6	NA	Bajo	12
Enfermedad sistémica	NA	NA	NA	Bajo	12

De Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C y cols.; Section on Rheumatology; Section on Ophthalmology: Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis, Pediatrics *117:1843-1845, 2006.*

Figura 155-5 Manos y muñecas de una niña con artritis idiopática juvenil poliarticular que no tenía factor reumatoide. Obsérvense la afectación simétrica de las muñecas, las articulaciones metacarpofalángicas y articulaciones interfalángicas proximales y distales. En esta fotografía hay un vendaje oclusivo con pomada en la mano derecha de la paciente a la que se está preparando para la colocación de una vía intravenosa para la administración de una sustancia biológica.

La **AIJs** se caracteriza por artritis, fiebre, exantema y afectación visceral prominente, que incluye hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y serositis (pericarditis). La fiebre característica, definida por picos febriles de ≥39 °C, aparece a diario o cada 2 días durante al menos 2 semanas, con un retorno rápido a temperaturas normales o hipotérmicas (fig. 155-11). La fiebre suele presentarse por la tarde y con frecuencia va acompañada de un exantema macular eritematoso suave. Las **lesiones de color salmón** evanescentes típicas de la AIJs son lineales o circulares y su distribución más frecuente se produce sobre el tronco y la región proximal de las extremidades (fig. 155-12). El exantema clásico no es pruriginoso y es transitorio, y las lesiones duran <1 hora. A menudo hay un **fenómeno de Koebner,** una hipersensibilidad cutánea en la que un traumatismo superficial provoca las lesiones clásicas. El calor también puede provocar el exantema. La fiebre, los exantemas, la hepatoesplenomegalia y la linfadenopatía aparecen en >70% de los niños afectados. Sin artritis, el diagnóstico diferencial abarca los síndromes con fiebre episódica, las infecciones y las neoplasias malignas. Al principio algunos niños sólo presentan signos sistémicos que evolucionan con el tiempo, pero el diagnóstico definitivo requiere la presencia de artritis. Ésta puede afectar a una o a varias articulaciones, pero el curso es clásicamente poliarticular, puede ser muy destructivo y puede afectar a la cadera, las vértebras cervicales y la articulación temporomandibular.

El **síndrome de activación del macrófago (SAM)** es una complicación poco frecuente pero posiblemente mortal de la AIJs que puede ocurrir en cualquier momento (al principio, cambio de medicamento, activa o remisión) durante el curso de la enfermedad. También nos referimos a él como un síndrome hemofagocítico secundario o linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) (v. cap. 507). Cada vez hay más pruebas de que la AIJs/SAM y la LHH comparten defectos funcionales similares en la actividad del linfocito citotóxico que depende de gránulos. El SAM se manifiesta clásicamente con un comienzo agudo de fiebre alta, linfadenopatía, esplenomegalia y encefalopatía. La evaluación de laboratorio muestra trombocitopenia y leucopenia con elevación de las enzimas hepáticas, la lactatodeshidrogenasa, la ferritina y los triglicéridos. Los pacientes pueden sufrir púrpura y hemorragias mucosas, así como mostrar cantidades elevadas de los productos de degradación de la fibrina y unos tiempos de protrombina y protromboplastina parcial prolongados. La velocidad de sedimentación globular (VSG) disminuye debido a la hipofibrinogenemia y la disfunción hepática, un rasgo útil en la distinción del SAM de la exacerbación de una enfermedad sistémica (tabla 155-6). Aunque actualmente no existen criterios diagnósticos concretos para el SAM, un grupo internacional de consenso decidió las características como los indicadores más importantes del SAM que incluyen un recuento bajo de plaquetas, la hiperferritinemia extrema, los signos de hemofagocitosis de los macrófagos en la médula ósea, el aumento de las enzimas hepáticas, una reducción del número de leucocitos, una fiebre continua persistente ≥38 °C, una VSG en descenso, la hipofibrinogenemia y la hipertrigliceridemia. *Un cambio relativo en los valores de laboratorio probablemente es más relevante a la hora de hacer un diagnóstico temprano que los valores absolutos normales.* Los criterios clínicos denotan el diagnóstico y éste se confirma con una biopsia de la médula ósea que muestre hemofagocitosis (v. tabla 155-6). Puede ser eficaz un tratamiento urgente intravenoso con dosis altas de metilprednisolona, ciclosporina o anakinra. Los casos graves pueden necesitar un tratamiento similar al de la LHH primaria (v. cap. 507).

El metabolismo óseo mineral y la maduración esquelética pueden verse gravemente afectados en los niños con AIJ, dependiendo del subtipo. Los niños con AIJ pueden tener una disminución de la masa ósea (osteopenia), que parece asociarse al incremento de la actividad de la enfermedad. El aumento de las concentraciones de citocinas como el TNF-α y la IL-6, ambos reguladores clave del metabolismo óseo, tiene efectos perniciosos en el hueso dentro de la articulación, así como en el ámbito sistémico en los huesos axiales y apendiculares. Las anomalías en la maduración esquelética se hacen más prominentes durante el brote de crecimiento puberal.

DIAGNÓSTICO

La AIJ es un diagnóstico clínico sin ninguna prueba diagnóstica de laboratorio. Por tanto, es esencial la escrupulosa exclusión clínica de otras enfermedades y de muchas imitadoras. Los datos de laboratorio, incluidos los ANA y el FR, son sólo un apoyo o pronósticos, y sus resultados pueden ser normales en pacientes con AIJ (v. tablas 155-1 a 155-4).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 155-6 Progresión de la destrucción articular en una niña con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenía factor reumatoide, a pesar de la dosis de corticoides que sería suficiente para suprimir los síntomas en el intervalo entre las radiografías que se muestran en **A** y **B. A,** Radiografía de la mano al inicio. **B,** Radiografía tomada 4 años después, que muestra una pérdida de cartílago articular y cambios destructivos en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas distales y proximales, así como destrucción y artrodesis en los huesos de las muñecas.

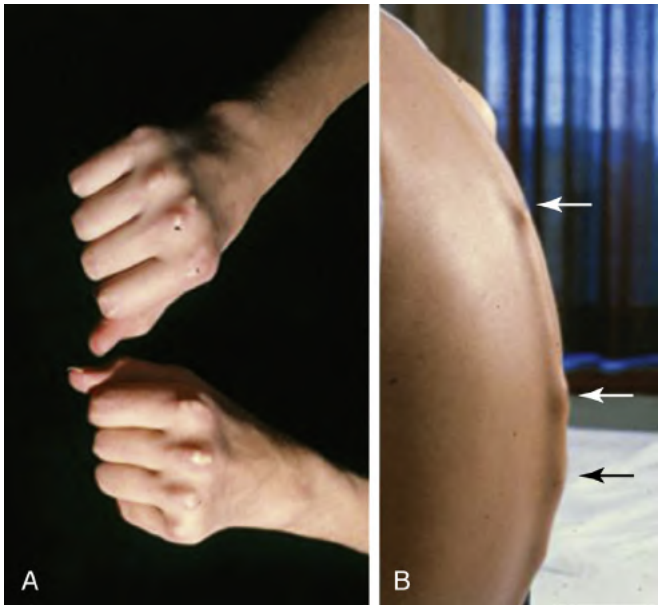

Figura 155-7 Nódulos reumatoides sobre las prominencias óseas en un adolescente con poliartritis con factor reumatoide. *(De Rosenberg AM, Oen KG: Polyarthritis. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM y cols., editores:* Textbook of pediatric rheumatology, *6.ª ed., Filadelfia, 2011, Saunders Elsevier, fig. 15-5, pág. 257.)*

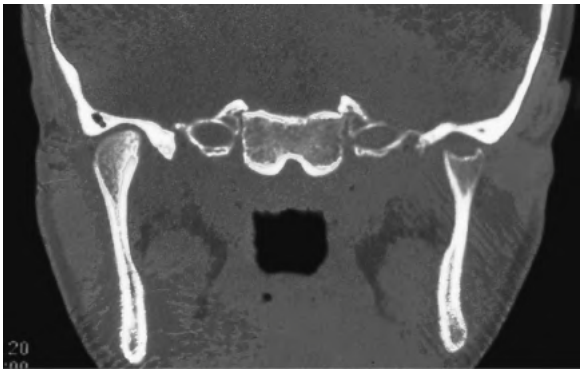

Figura 155-8 TC de la articulación temporomandibular de un paciente con artritis idiopática juvenil que muestra la destrucción en la parte derecha.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial en la artritis es extenso y debe hacerse con cuidado, y es esencial una investigación cuidadosa y exhaustiva de las causas subyacentes (tabla 155-7). La anamnesis, la exploración física, las pruebas de laboratorio y las radiografías pueden ayudar a excluir otras causas posibles. La artritis puede ser una manifestación de cualquiera de las enfermedades reumáticas multisistémicas de la infancia, como el lupus eritematoso sistémico (v. cap. 158), la dermatomiositis juvenil (v. cap. 159), la sarcoidosis (v. cap. 165) y los síndromes vasculíticos (v. cap. 167). En la esclerodermia (v. cap. 160), la limitación en la amplitud del movimiento es una consecuencia de la piel esclerótica que cubre la articulación que puede confundirse con las secuelas de la artritis inflamatoria crónica. La **fiebre reumática aguda** se caracteriza por un dolor articular muy intenso y dolor a la palpación, una fiebre remitente y una poliartritis migratoria. La **hepatitis autoinmunitaria** también puede asociarse a una artritis aguda.

Hay muchas infecciones asociadas a la artritis, y el antecedente reciente de síntomas infecciosos puede ser útil para establecer la distinción. Los virus, incluidos el parvovirus B19, la rubéola, el virus de Epstein-Barr,

booksmedicos.org

Figura 155-9 Radiografía de la columna cervical de un paciente con artritis idiopática juvenil activa, que muestra la artrodesis del arco neural entre las articulaciones C2 y C3, el estrechamiento y la erosión de las articulaciones del arco neural restante, la eliminación del espacio epifisario y la pérdida de la lordosis normal.

Figura 155-10 Enfermedad grave de la cadera en un niño de 13 años con artritis idiopática juvenil activa sistémica. La radiografía muestra la destrucción de la cabeza del fémur y del acetábulo, con un estrechamiento del espacio articular y la subluxación de la parte izquierda de la cadera. El paciente había recibido corticoides por vía sistémica durante 9 años.

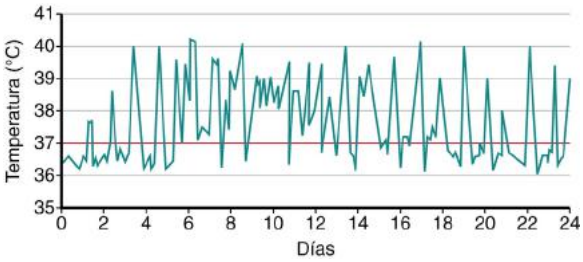

Figura 155-11 Fiebre intermitente con picos altos en un paciente de 3 años de edad con artritis idiopática juvenil sistémica. *(De Ravelli A, Martini A: Juvenile idiopathic arthritis,* Lancet *369:767-778, 2007.)*

el virus de la hepatitis B y el VIH, pueden inducir una artritis transitoria. Ésta también puede aparecer después de infecciones intestinales (v. cap. 157). La **enfermedad de Lyme** (v. cap. 222) debería considerarse en los niños con oligoartritis que viven o visitan áreas endémicas. Aunque debe buscarse el antecedente de exposición a garrapatas, que precede a la enfermedad seudogripal, y el consiguiente exantema, éstos no siempre están presentes. La artritis monoarticular que no responde a un tratamiento antiinflamatorio puede ser el resultado de una infección micobacteriana crónica o de otro tipo como la de *Kingella kingae*, y el diagnóstico se establece mediante la biopsia o el análisis del líquido sinovial. Un inicio agudo de fiebre y una articulación inflamada, dolorosa y eritematosa indican una artritis séptica. La coxalgia aislada con limitación en el movimiento aumenta la posibilidad de artritis supurativa (v. cap. 685), osteomielitis (v. cap. 684), sinovitis tóxica, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, deslizamiento de la epífisis de la cabeza del fémur y condrólisis de la cadera (v. cap. 678).

La artritis de las extremidades inferiores y la sensibilidad en la inserción de los ligamentos y los tendones, especialmente en un varón, aumentan la posibilidad de una ARE (v. cap. 156). La **artritis psoriásica** puede manifestarse como una afectación articular limitada en una distribución inusual (p. ej., las articulaciones pequeñas de la mano y el tobillo) años antes del inicio de la enfermedad cutánea. La **enfermedad inflamatoria intestinal** puede manifestarse como una oligoartritis, que generalmente afecta a las articulaciones de las extremidades inferiores, así como síntomas digestivos, elevaciones de la VSG y anemia microcítica.

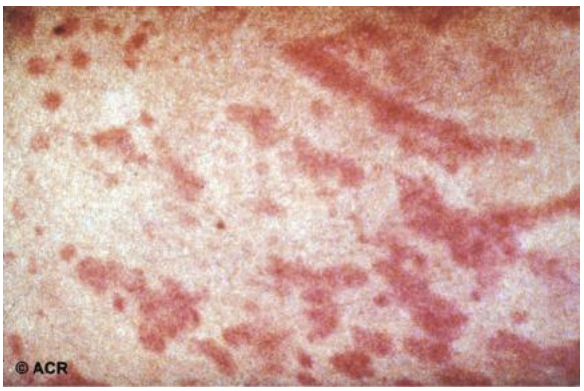

Figura 155-12 Exantema característico de la artritis idiopática juvenil sistémica. El exantema es de color salmón, macular y no pruriginoso. Las lesiones individuales son transitorias y aparecen en forma de cultivos sobre el tronco y las extremidades. *(Reproducida del American College of Rheumatology:* Clinical slide collection on the rheumatic diseases, *Atlanta, copyright 1991, 1995, 1997, ACR. Con autorización del American College of Rheumatology.)*

Tabla 155-6 Principales características clínicas, de laboratorio y anatomopatológicas del síndrome de activación de los macrófagos

CRITERIOS DE LABORATORIO
1. Citopenias
2. Pruebas hepáticas anómalas
3. Coagulopatía (hipofibrinogenemia)
4. Disminución de la velocidad de sedimentación globular
5. Hipertrigliceridemia
6. Hiponatremia
7. Hipoalbuminemia
8. Hiperferritinemia
9. sCD25 y sCD163 elevados
CRITERIOS CLÍNICOS
1. Fiebre que no remite
2. Hepatomegalia
3. Esplenomegalia
4. Linfadenopatía
5. Hemorragias
6. Disfunción del sistema nervioso central (cefalea, convulsiones, letargo, coma y desorientación)
CRITERIOS HISTOPATOLÓGICOS
1. Hemofagocitosis en los macrófagos del aspirado de la médula ósea
2. Aumento de la tinción de CD163 en la médula ósea

De Ravelli A, Grom A, Behrens E, Cron R: Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment, Genes Immun *13:289-298, 2012.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 155-7 Enfermedades que provocan artritis o dolor en las extremidades

ENFERMEDADES REUMÁTICAS E INFLAMATORIAS
Artritis idiopática juvenil
Lupus eritematoso sistémico
Dermatomiositis juvenil
Poliarteritis nodular
Esclerodermia
Síndrome de Sjögren
Enfermedad de Behçet
Síndromes mixtos del tejido conjuntivo
Vasculitis asociada a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA)
Sarcoidosis
Enfermedad de Kawasaki
Púrpura de Henoch-Schönlein
Osteomielitis multifocal recurrente crónica

ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS
Espondilitis anquilosante juvenil
Enfermedad intestinal inflamatoria
Artritis psoriásica
Artritis reactiva asociada a uretritis, iridociclitis y lesiones mucocutáneas

ENFERMEDADES INFECCIOSAS
Artritis bacteriana (artritis séptica, *Staphylococcus aureus, Kingella kingae,* neumococo, gonococo, *Haemophilus influenzae*)
Enfermedad de Lyme
Enfermedades víricas (parvovirus, rubéola, parotiditis, virus de Epstein-Barr, hepatitis B, virus de Chikungunya)
Artritis micótica
Infección micobacteriana
Infección por espiroquetas
Endocarditis

ARTRITIS REACTIVA
Fiebre reumática aguda
Artritis reactiva (postinfecciosa causada por *Shigella, Salmonella, Yersinia, Chlamydia* o meningococo)
Enfermedad del suero
Sinovitis tóxica de la cadera
Tras vacunación

INMUNODEFICIENCIAS
Hipogammaglobulinemia
Deficiencia de inmunoglobulina A
Virus de la inmunodeficiencia humana

ENFERMEDADES CONGÉNITAS Y METABÓLICAS
Gota
Seudogota
Mucopolisacaridosis
Enfermedad tiroidea (hipotiroidismo, hipertiroidismo)
Hiperparatiroidismo
Insuficiencia de vitamina C (escorbuto)
Enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos)
Enfermedad de Fabry
Enfermedad de Farber
Amiloidosis (poliserositis familiar recurrente)

ENFERMEDADES DE HUESOS Y CARTÍLAGOS
Traumatismos
Síndrome rotulofemoral
Síndrome de hipermovilidad
Osteocondritis disecante
Necrosis avascular (incluye la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes)
Osteoartropatía hipertrófica
Deslizamiento de la epífisis femoral
Osteólisis
Tumores óseos benignos (incluido el osteoma osteoide)
Histiocitosis
Raquitismo

ENFERMEDADES NEUROPÁTICAS
Neuropatías periféricas
Síndrome del túnel carpiano
Articulación de Charcot

ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Leucemia
Neuroblastoma
Linfoma
Tumores óseos (osteosarcoma, sarcoma de Ewing)
Síndromes histiocíticos
Tumores sinoviales

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS
Hemofilia
Hemoglobinopatías (incluye la enfermedad falciforme)

DIVERSAS ENFERMEDADES
Enfermedades autoinflamatorias
Osteomielitis multifocal recidivante
Sinovitis vellonodular pigmentada
Sinovitis por espina de planta (artritis de cuerpo extraño)
Miositis osificante
Fascitis eosinofílica
Tendinitis (lesión por uso excesivo)
Fenómeno de Raynaud

SÍNDROMES DOLOROSOS
Fibromialgia
Dolores de crecimiento
Depresión (con somatización)
Distrofia refleja simpática
Síndromes dolorosos miofasciales regionales

Muchas enfermedades se presentan exclusivamente con artralgias (p. ej., dolor articular). La hipermovilidad puede provocar dolor articular, especialmente en las extremidades inferiores. Deberían sospecharse dolores crónicos en niños con edades comprendidas entre los 4-12 años que refieran dolor en una pierna durante la noche con pruebas normales y sin síntomas matutinos. El dolor nocturno también alerta de la posibilidad de un tumor maligno. Un adolescente que falta al colegio durante días puede indicar un diagnóstico de fibromialgia (v. cap. 168).

Los niños con **leucemia** o **neuroblastoma** pueden tener dolor articular u óseo debido a la infiltración maligna del hueso, el líquido sinovial o, con mayor frecuencia, la médula ósea, a veces meses antes de mostrar linfoblastos en la sangre periférica. La exploración física puede revelar que no hay sensibilidad, dolor profundo con la palpación del hueso, o un dolor desproporcionado a los resultados de la exploración. El dolor maligno suele despertar al niño y puede provocar citopenias. Debido a que las plaquetas son reactantes de fase aguda, una VSG alta con leucopenia y un recuento de plaquetas bajo pueden ser una pista de una leucemia subyacente. Además, la fiebre diaria característica de la AIJs falta en los tumores malignos. Es necesario examinar la médula ósea para establecer un diagnóstico. Algunas enfermedades, como la fibrosis quística, la diabetes mellitus y las glucogenosis, se asocian a artropatías (v. cap. 169). El edema que se extiende más allá de la articulación puede ser un signo de linfedema o púrpura de Henoch-Schönlein (v. cap. 515). Se produce una artritis periférica indistinguible de la AIJ en las inmunodeficiencias humorales (v. cap. 124), como la inmunodeficiencia común variable y la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Las displasias

booksmedicos.org

esqueléticas asociadas a una artropatía degenerativa se diagnostican por sus anomalías radiológicas características.

La AIJ de inicio sistémico suele presentarse con fiebre de origen desconocido (v. cap. 177). Las consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial son las infecciones (endocarditis, brucelosis, linfadenitis regional bacteriana, fiebre Q, mononucleosis), las enfermedades autoinflamatorias (v. cap. 163), las neoplasias malignas (leucemia, linfoma, neuroblastoma) y la LHH (v. cap. 507.2).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las anomalías hematológicas suelen reflejar el grado de inflamación sistémica o articular, con elevación del recuento de leucocitos y plaquetas, y una anemia microcítica. La inflamación también puede provocar elevaciones de la VSG y de la proteína C reactiva, aunque no es inusual que ambas sean normales en los niños con AIJ.

Existen títulos elevados de ANA en un 40-85% de los niños con AIJs oligoarticular o poliarticular, pero no es habitual en la AIJs. Los ANA detectables se asocian a un mayor riesgo de **uveítis crónica** en la AIJ. Aproximadamente el 5-15% de los pacientes con AIJ poliarticular tiene FR. El anticuerpo contra el péptido citrulinado cíclico, como el FR, es un marcador de enfermedad más grave. Pueden darse resultados positivos a los ANA y al FR asociados a enfermedades transitorias, como una infección vírica.

Los niños con AIJs suelen tener incrementos notables de los marcadores inflamatorios y del número de leucocitos y plaquetas. Las concentraciones de hemoglobina son bajas, normalmente de 7-10 g/dl, con índices compatibles con una anemia de enfermedad crónica. La VSG es generalmente alta, excepto en el SAM. Aunque las concentraciones de inmunoglobulina tienden a ser altas, los ANA y el FR son infrecuentes. Los **valores de la ferritina** suelen estar elevados y pueden incrementarse notablemente en el SAM (>10.000 ng/ml). En el marco del SAM, todas las líneas celulares tienen la capacidad de disminuir precipitadamente debido al proceso consuntivo. Un número bajo o normal de plaquetas y de leucocitos en un niño con AIJs debería aumentar la preocupación por el SAM.

Los cambios radiográficos tempranos en la artritis son el edema tisular, la osteopenia periarticular y la aposición de hueso nuevo perióstico alrededor de las articulaciones afectadas (fig. 155-13). La enfermedad activa puede llevar a producir erosiones subcondrales, la pérdida del cartílago, con diferentes grados de destrucción ósea y de artrodesis. Los cambios radiográficos característicos en las vértebras cervicales, más frecuentemente en las articulaciones del arco neural en C2-C3 (v. fig. 155-9), pueden progresar a una subluxación atlantoaxial. La RM es más sensible que las radiografías en la detección de los cambios tempranos (fig. 155-14).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son alcanzar la remisión de la enfermedad, prevenir o detener el daño articular e impulsar el crecimiento y desarrollo normales. Todos los niños con AIJ necesitan planes de tratamiento individualizados, y es necesario adaptar la atención al paciente en función del subtipo y gravedad de la enfermedad, de la presencia de indicadores pronósticos de gravedad y de la respuesta a los medicamentos.

Figura 155-13 Cambios radiográficos tempranos (6 meses de duración) de la artritis idiopática juvenil. El edema en los tejidos blandos y la formación de hueso nuevo perióstico aparecen adyacentes a las articulaciones interfalángicas proximales 2.ª y 4.ª.

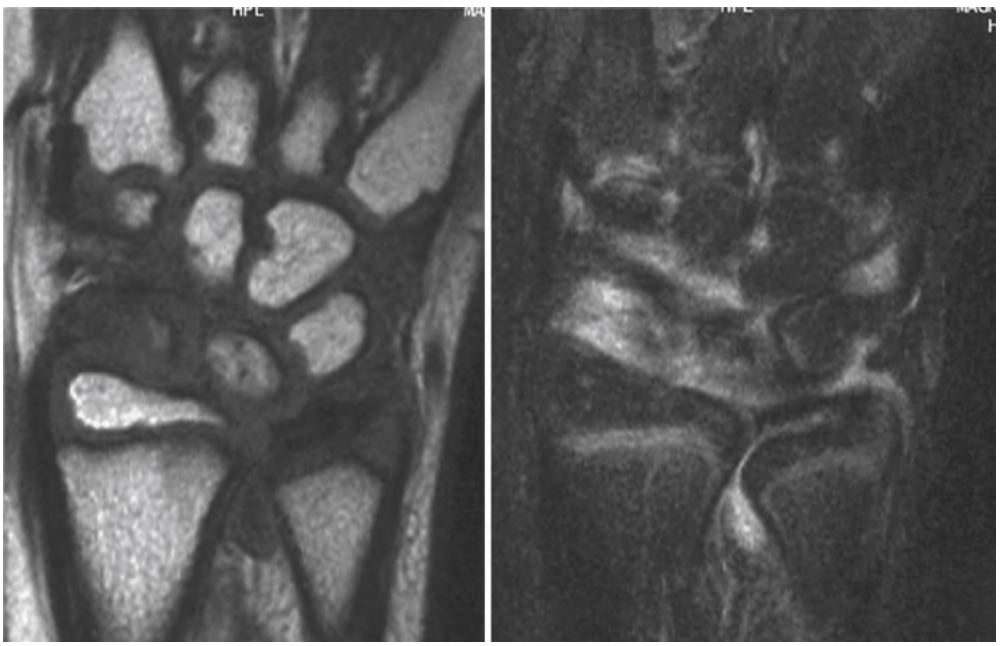

Figura 155-14 RM de la muñeca de un niño con artritis en estas articulaciones. La imagen de la *izquierda* muestra múltiples erosiones en los huesos del carpo. La imagen de la *derecha*, obtenida después de la administración de contraste con gadolinio, revela una captación compatible con la sinovitis activa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 155-8 Tratamiento farmacológico de la artritis idiopática juvenil (AIJ)

FÁRMACOS TÍPICOS	DOSIS CARACTERÍSTICAS	SUBTIPO DE AIJ	EFECTOS ADVERSOS
FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS			
Naproxeno	15 mg/kg/día v.o. divididos en dos dosis al día (dosis máxima 500 mg dos veces al día)	Poliartritis Oligoartritis sistémica	Gastritis, toxicidad renal y hepática, seudoporfiria
Ibuprofeno	40 mg/kg/día v.o. divididos en tres dosis al día (dosis máxima 800 mg tres veces al día)	Igual que lo citado arriba	Igual que lo citado arriba
Meloxicam	0,125 mg/kg v.o. una vez al día (dosis máxima 15 mg una vez al día)	Igual que lo citado arriba	Igual que lo citado arriba
FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD			
Metotrexato	0,5-1 mg/kg v.o. o s.c. semanal (dosis máxima 25 mg/semana)	Poliartritis Oligoartritis persistente o extendida sistémica	Náuseas, vómitos, aftas bucales, toxicidad hepática, discrasias en el hemograma, inmunosupresión, teratogenia
Sulfasalazina	Al principio 12,5 mg/kg v.o. una vez al día; aumentar a 10 mg/kg/día Mantenimiento: 40-50 mg/kg divididos en dos dosis al día (dosis máxima 2 g/día)	Poliartritis	Molestias digestivas, reacción alérgica, pancitopenia, toxicidad renal y hepática, síndrome de Stevens-Johnson
Leflunomida*	10-20 mg v.o. una vez al día	Poliartritis	Molestias digestivas, toxicidad hepática, exantema alérgico, alopecia (reversible), teratogenia (es necesario lavado con colestiramina)
SUSTANCIAS BIOLÓGICAS			
Anti-factor de necrosis tumoral α			
Etanercept	0,8 mg/kg s.c. semanal o 0,4 mg/kg s.c. dos veces a la semana (dosis máxima 50 mg/semana)	Poliartritis Oligoartritis persistente o extendida sistémica	Inmunodepresor, preocupación por un tumor maligno, enfermedad desmielinizante, reacción de tipo lupus, reacción en la zona de la inyección
Infliximab*	3-10 mg/kg i.v. cada 4-8 semanas	Igual que lo citado arriba	Igual que lo citado arriba, reacción a la infusión
Adalimumab	<30 kg: 20 mg s.c. semanas alternas >30 kg: 40 mg s.c. semanas alternas	Igual que lo citado arriba	Igual que lo citado arriba
Inmunoglobulina contra el antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico			
Abatacept	<75 kg: 10 mg/kg/dosis i.v. cada 4 semanas 75-100 kg: 750 mg/dosis i.v. cada 4 semanas >100 kg: 1.000 mg/dosis i.v. cada 4 semanas	Poliartritis	Inmunodepresor, preocupación por un tumor maligno, reacción a la infusión
Anti-CD20			
Rituximab*	750 mg/m^2 i.v. 2 semanas × 2 (dosis máxima 1.000 mg)	Poliartritis	Inmunodepresor, reacción a la infusión, encefalopatía multifocal progresiva
Inhibidores de la interleucina 1			
Anakinra*	1-2 mg/kg s.c. al día (dosis máxima 100 mg/día)	Sistémico	Inmunodepresor, molestias digestivas, reacción en el sitio de la inyección
Canakinumab	15-40 kg: 2 mg/kg/dosis s.c. cada 8 semanas >40 kg: 150 mg s.c. cada 8 semanas	Sistémico	Inmunodepresor, cefaleas, molestias digestivas, reacción en el sitio de la inyección
Rilonacept*	2,2 mg/kg/dosis s.c. semanal (dosis máxima 160 mg)	Sistémico	Inmunodepresor, reacciones alérgicas, dislipidemia, reacción en el sitio de la inyección
Antagonista del receptor para la interleucina 6			
Tocilizumab	<30 kg: 12 mg/kg/dosis cada 2 semanas >30 kg: 8 mg/kg/dosis cada 2 semanas (dosis máxima 800 mg)	Poliarteritis sistémica	Inmunodepresor, toxicidad hepática, dislipidemia, citopenias, molestias digestivas, reacción a la infusión

i.v., intravenoso; s.c., subcutáneo; v.o., oral.
*No está indicado para la AIJ por la Food and Drug Administration estadounidense.

El tratamiento de la enfermedad también requiere controlar los posibles efectos tóxicos farmacológicos (v. cap. 154).

Los niños con oligoartritis muestran a menudo una respuesta parcial a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), con mejora de la inflamación y del dolor (tabla 155-8). A los que no responden o responden parcialmente después de 4-6 semanas de tratamiento con AINE o a los que tienen limitaciones funcionales, como una contractura articular o discordancias en la longitud de las piernas, les serán beneficiosas las infiltraciones intraarticulares de corticoides. El hexacetónido de triamcinolona es un preparado de acción larga que proporciona una respuesta prolongada. Una minoría de pacientes con oligoartritis no responde a los AINE ni a las inyecciones y por tanto necesita un tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), metotrexato y, si no hay respuesta, inhibidores del TNF.

Los AINE solos raramente inducen a la remisión de la enfermedad en los niños con poliartritis o AIJs. El metotrexato es el más antiguo y el menos tóxico de los FARME disponibles para el tratamiento coadyuvante. Se puede tardar 6-12 semanas en ver los efectos del metotrexato. La ineficacia del tratamiento sólo con metotrexato justifica la adición de un FARME biológico. Los medicamentos biológicos que inhiben las citocinas proinflamatorias, como el TNF-α, la IL-1 y la IL-6, han mostrado un excelente control de la enfermedad. Los antagonistas del TNF-α (p. ej., etanercept, adalimumab) se emplean para tratar a niños con una respuesta inadecuada al metotrexato, con factores pronósticos de gravedad o con un inicio grave de la enfermedad. Un tratamiento inicial intensivo con una combinación de metotrexato y un antagonista del TNF-α puede hacer que se logre antes una enfermedad clínica inactiva.

La inhibición del TNF no es tan eficaz para los síntomas sistémicos de la AIJs. Cuando los síntomas sistémicos dominan, se empieza con los esteroides sistémicos seguidos del inicio del tratamiento con antagonistas de la IL-1 o de la IL-6, que inducen con frecuencia una respuesta rápida e intensa. Los pacientes con una actividad acentuada de la enfermedad

booksmedicos.org

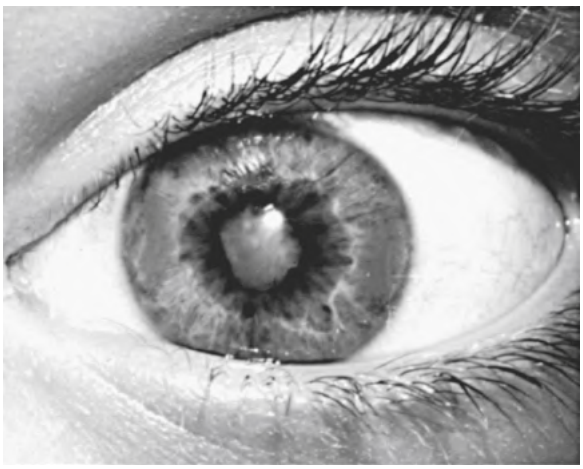

Figura 155-15 Uveítis anterior crónica, o iridociclitis, de una artritis idiopática juvenil. Las sinequias posteriores extensas dan como resultado una pupila irregular y pequeña. Puede observarse una catarata bien formada y una queratopatía en banda temprana en los márgenes laterales y mediales de la córnea.

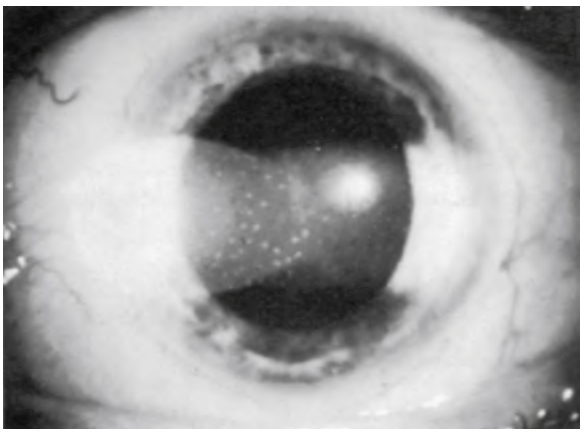

Figura 155-16 Exploración con lámpara de hendidura que muestra una «turbidez» en el líquido de la parte anterior de la cámara (causado por un incremento del contenido de proteínas) y precipitados corneales en la superficie posterior de la córnea, que representan pequeñas acumulaciones de células inflamatorias. *(Cortesía del Dr. H.J. Kaplan. De Petty RE, Rosenbaum JT: Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM y cols., editores:* Textbook of pediatric rheumatology, *6.ª ed., Filadelfia, 2011, Saunders, fig. 20-3, pág. 309.)*

pueden pasar directamente a la anakinra. El canakinumab, un inhibidor de la IL-1α, y tocilizumab, un antagonista del receptor para la IL-6, son tratamientos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para la AIJs en los niños mayores de 2 años. Se han publicado planes terapéuticos estandarizados y consensuados como guía para el tratamiento de la AIJs. Se trata de 4 planes terapéuticos basados en los glucocorticoides, el metotrexato, la anakinra o el tocilizumab con el uso opcional de los glucocorticoides en los últimos 3 planes según la indicación clínica.

Con la llegada de los nuevos FARME, es frecuente evitar o minimizar el uso de los corticoides sistémicos. Los corticoides sistémicos sólo se recomiendan para el tratamiento de enfermedades sistémicas graves, como **tratamientos puente** mientras se espera la respuesta terapéutica a los FARME y para el control de la uveítis. Los corticoides acarrean efectos tóxicos graves, como el síndrome de Cushing, el retraso del crecimiento y la osteopenia, y además no impiden la destrucción articular.

Los inhibidores orales de la cinasa Jano (JAK) (tofacitinib, ruxolitinib) inhiben las vías transmisoras de señales de JAK implicadas en la activación inmunitaria y en la inflamación. El tofacitinib está aprobado por la FDA para adultos con artritis reumatoide.

El tratamiento de la AIJ tiene que incluir exploraciones oftalmológicas periódicas con lámpara de hendidura para controlar la uveítis asintomática (v. tabla 155-5; figs. 155-15 y 155-16). El tratamiento óptimo de la uveítis requiere la colaboración del oftalmólogo y el reumatólogo. El tratamiento inicial de la uveítis puede incluir midriáticos y corticoides de uso tópico, sistémicos o mediante una inyección periocular. Los FARME reducen la exposición a los corticoides, y el metotrexato y los anticuerpos frente al TNF-α (adalimumab e infliximab) son eficaces en el tratamiento de la uveítis grave.

Es importante que los niños con AIJ sigan una dieta supervisada para asegurar la ingestión adecuada de calcio, vitamina D, proteínas y calorías. Los asistentes sociales y el personal de enfermería pueden ser apoyos importantes para los familiares, ya que ayudan a aceptar la imposición de una enfermedad crónica, identificar los recursos comunitarios apropiados y cumplir el protocolo terapéutico.

PRONÓSTICO

Aunque el curso de la AIJ en cada niño es impredecible, podemos establecer algunas generalizaciones pronósticas basándonos en el tipo y el desarrollo de la enfermedad. Los estudios que analizaban el tratamiento de la AIJ antes de la llegada de los anti-TNF-α indicaban que hasta el 50% de los pacientes con AIJ tenía una enfermedad activa que persistía hasta el inicio de la edad adulta, a menudo con limitaciones importantes de las funciones físicas.

Los niños con una enfermedad oligoarticular persistente evolucionan bien, ya que la mayoría alcanza la remisión de la enfermedad. Aquéllos con una enfermedad oligoarticular extendida tienen un pronóstico peor. Los niños con oligoartritis, particularmente las niñas con ANA y con un inicio de la artritis antes de los 6 años de edad, tienen más riesgo de sufrir una uveítis crónica. No hay ninguna asociación entre la actividad o la gravedad de la artritis y la uveítis. La uveítis anterior persistente y descontrolada (v. fig. 155-15) puede provocar sinequias posteriores, cataratas, glaucoma y queratopatías en banda y dar lugar a una ceguera. La morbilidad puede evitarse con un diagnóstico y tratamiento sistémico tempranos.

El niño con una AIJ poliarticular suele tener una inflamación articular activa de evolución más prolongada y requiere un tratamiento inmediato e intensivo. Los indicadores de una enfermedad grave y persistente son el inicio a una edad joven, la presencia de FR o nódulos reumatoides, de anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico y un número alto de articulaciones afectadas. La enfermedad que afecta a la cadera y a las manos y las muñecas se asocia a un pronóstico peor y puede llevar a una afectación funcional significativa.

La AIJs suele ser la más difícil de controlar en cuanto a inflamación articular y manifestaciones sistémicas. El pronóstico peor está relacionado con la distribución poliarticular de la artritis, la fiebre >3 meses y el incremento de los marcadores inflamatorios, como el número de plaquetas y la VSG, durante >6 meses. Los inhibidores de la IL-1 y la IL-6 han cambiado el tratamiento y han mejorado los resultados en los niños con una enfermedad sistémica grave y prolongada.

Se consideran complicaciones ortopédicas la diferencia en la longitud de las piernas y las contracturas en flexión, particularmente en rodillas, caderas y muñecas. La diferencia en la longitud de las piernas puede controlarse con un alza en el zapato en el lado más corto con el fin de evitar la escoliosis secundaria. Las contracturas en flexión requieren un control médico intensivo de la artritis, a menudo junto a infiltraciones intraarticulares de corticoides, una inmovilización apropiada y un alargamiento de los tendones afectados. Los quistes poplíteos, si son pequeños o si responden a una infiltración intrarticular de corticoides en la parte anterior de la rodilla, pueden no necesitar tratamiento.

La AIJ puede afectar a la adaptación psicosocial. Los estudios indican que, en comparación con los sujetos controlados, un número significativo de niños con AIJ tiene problemas con la adaptación y el empleo a lo largo de su vida. La incapacidad que no se asocia directamente a la artritis puede continuar hasta el comienzo de la edad adulta en el 20% de los pacientes, junto a síndromes dolorosos crónicos que continúan con una frecuencia similar. Las complicaciones psicológicas, que incluyen problemas de asistencia al colegio y socialización, pueden responder a los consejos ofrecidos por los profesionales en salud mental.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Angeles-Han S, Prahalad S: The genetics of juvenile idiopathic arthritis: what is new in 2010? *Curr Rheumatol Rep* 12:87-93, 2010.

Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, et al: Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR), *J Rheumatol* 35:343-348, 2008.

Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al: 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features, *Arthritis Care Res* 63:465-482, 2011.

Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al: Adalimumab: long-term safety in 23,458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease, *Ann Rheum Dis* 72:517-524, 2013.

Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, et al: Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis, *Pediatrics* 117:1843-1845, 2006.

Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks, *Arthritis Rheum* 54:2793-2806, 2006.

De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al: Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis, *N Engl J Med* 367:2385-2395, 2012.

DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al: Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Care Res* 64:1001-1010, 2012.

Dougados M, Baeten D: Arthritis 2–spondyloarthritis, *Lancet* 377:2127-2134, 2011.

Flatø B, Lien G, Smerdel A, et al: Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years, *J Rheumatol* 30:386-393, 2003.

Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, et al: Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission, *JAMA* 303:1266-1273, 2010.

Fox DA: Kinase inhibition-a new approach to the treatment of rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 367:565-566, 2012.

Gabay C, Emery P, van Vollenhaven R, et al: Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomized, double-blind, controlled phase 4 trial, *Lancet* 381:1541-1548, 2013.

Gowdie PJ, Tse SM: Juvenile idiopathic arthritis, *Pediatr Clin North Am* 59:301-372, 2012.

LeBovidge JS, Lavigne JV, Donenberg GR, et al: Psychological adjustment of children and adolescents with chronic arthritis: a meta-analytic review, *J Pediatr Psychol* 28:29-39, 2003.

Lehmberg K, Pink I, Eulenburg C, et al: Differentiating macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of hemophagocytic lymphohistiocytosis, *J Pediatr* 162:1245-1251, 2013.

Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al: Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 58:1496-1504, 2008.

Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al: Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 359:810-820, 2008.

The Medical Letter: Tofacitinib (Xeljanz) for rheumatoid arthritis, *Med Lett Drugs Ther* 55(1407):1-4, 2013.

Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al: Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series, *Arthritis Rheum* 63:545-555, 2011.

Ogilvie EM, Fife M, Thompson SD, et al: The -174G allele of the interleukin-6 gene confers susceptibility to systemic arthritis in children, *Arthritis Rheum* 48:3202-3206, 2003.

Otten MH, Prince FHM, Armbrust W, et al: Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis, *JAMA* 306(21):2340-2346, 2011.

Packham JC, Hall MA: Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome, *Rheumatology* 41:1428-1435, 2002.

Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al: International League of Associations for Rheumatology (ILAR) classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001, *J Rheumatol* 31:390-392, 2004.

Prakken B, Albani S, Martini A: Arthritis 3: Juvenile idiopathic arthritis, *Lancet* 377:2138-2146, 2011.

Prince FHM, Otten MH, van Suijlekom-Smit WA: Diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis, *BMJ* 342:95-102, 2011.

Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, et al: Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 63:267-275, 2011.

Ravelli A, Grom A, Behrens E, et al: Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idtiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment, *Genes Immun* 13:289-298, 2012.

Richman NC, Yazdany J, Graf J, et al: Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis in a multiethnic cohort of predominantly Hispanic and Asian patients, *Medicine (Baltimore)* 92(2):92-97, 2013.

Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al: Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis, *N Engl J Med* 367:2396-2406, 2012.

Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al: A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 56:3096-3106, 2007.

Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al: Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial, *Lancet* 372:383-391, 2008.

Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW: Rheumatoid arthritis, *Lancet* 376:1094-1106, 2010.

Sikora KA, Grom AA: Update on the pathogenesis and treatment of systemic idiopathic arthritis, *Curr Opin Pediatr* 23:640-646, 2011.

Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al: Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 352:1655-1666, 2005.

Ungar WJ, Costa V, Burnett HF, et al: The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 42:597-618, 2013.

Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al: Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 64:2012-2021, 2012.

Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, et al: S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin, *Arthritis Rheum* 58:3924-3931, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 156

Espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías

Pamela F. Weiss y Robert A. Colbert

El conjunto de enfermedades denominadas **espondiloartropatías** son la espondilitis anquilosante (EA), la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y a la psoriasis, y la artritis reactiva que acontece después de infecciones digestivas o genitourinarias (tablas 156-1 y 156-2). Muchos niños con espondiloartritis se clasifican en la categoría de artritis idiopática juvenil (AIJ) de la **artritis relacionada con entesitis (ARE). Los niños y adolescentes con espondiloartritis, que puede no reúna los criterios de la ARE, incluyen artritis asociada a la psoriasis o a la EII, EA juvenil (EAJ) y artritis reactiva.**

EPIDEMIOLOGÍA

La AIJ se diagnostica cada año en 90 por 100.000 niños en Estados Unidos (v. cap. 155). La ARE es responsable del 10-20% de las AIJ y la edad promedio de inicio es de 12 años. A diferencia de otras categorías de AIJ, afecta con más frecuencia a hombres que a mujeres y es responsable del 60% de los casos de ARE. La EA está presente en el 0,2-0,5% de los adultos y aproximadamente el 15% de los casos empiezan en la infancia. Estos trastornos pueden ser familiares, en gran medida son el resultado de la influencia del HLA-B27, que se encuentra en >90% de las EAJ y en el 50% de las ARE, en comparación con el 7% de los sujetos sanos. Aproximadamente el 20% de los niños con ARE tienen antecedentes familiares de la enfermedad asociada al HLA-B27, como la artritis reactiva, la EA y la EII con sacroilitis.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las espondiloartropatías son enfermedades complejas en las que la predisposición está determinada en gran medida por la información génica. El HLA-B27 es responsable del 23,3% de la heredabilidad de la EA, con los genes que codifican el receptor de la interleucina (IL) 23 *(IL23R)*, ERAP1 (aminopeptidasa del retículo endoplásmico 1), IL-12p40 *(IL12B)* y otros que tienen funciones importantes, pero juntos son responsables sólo de aproximadamente el 2% de la heredabilidad. La infección por ciertos microorganismos patógenos digestivos o genitales puede desencadenar la artritis reactiva (v. cap. 157 y tabla 156-2); podrían intervenir propiedades inusuales del HLA-B27, como su tendencia a plegarse mal y a formar estructuras de superficies celulares inusuales. Las articulaciones inflamadas y las entesitis en las espondiloartropatías contienen linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, osteoclastos, fibroblastos en proliferación y osteoblastos. La pérdida ósea y la osteoproliferación en y alrededor de la superficie articular y los cuerpos vertebrales de las articulaciones en la EA de duración prolongada contribuyen a una morbilidad significativa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas que ayudan a distinguir la espondiloartritis de otras formas de artritis juvenil son la artritis del esqueleto axial (articulaciones sacroilíacas) y las caderas, la entesitis (inflamación en la zona del tendón, los ligamentos o la unión de la cápsula articular al hueso), la inflamación ocular sintomática (uveítis anterior aguda) y la inflamación digestiva incluso sin EII (v. tabla 156-1).

Artritis relacionada con entesitis

Un niño tiene ARE si presenta, *o bien* artritis y entesitis, *o bien* artritis o entesitis, con al menos 2 de las siguientes características: 1) sensibilidad articular sacroilíaca o dolor inflamatorio lumbosacro, 2) presencia del HLA-B27, 3) inicio de artritis después de los 6 años de edad, 4) uveítis anterior aguda y 5) antecedentes de enfermedad asociada al HLA-B27 (ARE, sacroilitis con EII, artritis reactiva o uveítis anterior aguda) en

Tabla 156-2 Microorganismos etiológicos de la artritis reactiva

PROBABLES	POSIBLES
Chlamydia trachomatis	*Neisseria gonorrhoeae*
Shigella flexneri	*Mycoplasma fermentans*
Salmonella enteritidis	*Mycoplasma genitalium*
Salmonella typhimurium	*Ureaplasma urealyticum*
Yersinia enterocolitica	*Escherichia coli*
Yersinia pseudotuberculosis	*Cryptosporidium*
Campylobacter jejuni	*Entamoeba histolytica*
	Giardia lamblia
	Brucella abortus
	Clostridium difficile
	Streptococcus pyogenes
	Chlamydia pneumoniae
	Chlamydia psittaci

De Kim PS, Klausmeier TL, Orr DP: Reactive arthritis: a review, J Adolesc Health *44:309-315, 2009, tabla 2, pág. 311.*

Tabla 156-1 Superposición de las características de las espondiloartropatías

CARACTERÍSTICA	ESPONDILITIS ANQUILOSANTE JUVENIL	ARTRITIS PSORIÁSICA JUVENIL	ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	ARTRITIS REACTIVA
Entesitis	+++	+	+	++
Artritis axial	+++	++	++	+
Artritis periférica	+++	+++	+++	+++
Positividad del HLA-B27	+++	+	+++	+++
Positividad de anticuerpos antinucleares	–	++	–	–
Positividad del factor reumatoide	–	–	–	–
Enfermedad sistémica:				
Ojos	+	+	+	+
Piel	–	+++	+	+
Mucosas	–	–	+	+
Aparato digestivo	–	–	++++	+++

Frecuencia de las características: –, ausente; +, <25%; ++, 25-50%; +++, 50-75%; ++++, 75% o más.
De Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, *6.ª ed., Filadelfia, 2011, Elsevier/Saunders.*

booksmedicos.org

un familiar de 1.er grado. Los pacientes con psoriasis (o antecedentes de psoriasis en un familiar de 1.er grado), con un resultado positivo en la prueba del factor reumatoide o con artritis sistémica, quedan excluidos de este grupo. Durante los primeros 6 meses de la enfermedad, la artritis es típicamente asimétrica y afecta a 4 o menos articulaciones. Las articulaciones afectadas con más frecuencia son las rodillas, los tobillos y las caderas. La inflamación de las articulaciones pequeñas de los pies, o tarsitis, es muy indicativa de ARE. La entesitis es típicamente asimétrica y afecta con más frecuencia a las extremidades inferiores. Más del 40% de los niños presentan pruebas radiográficas o clínicas de artritis sacroilíaca articular como parte de la enfermedad. Cuando afecta a la articulación sacroilíaca o a otras articulaciones axiales, los niños pueden experimentar dolor de espalda inflamatorio (tabla 156-3) y dolor alternante de una nalga u otra. Los pacientes también pueden sentir dolor a la palpación de la parte baja de la espalda o con la compresión de la pelvis. La sacroilitis sin tratamiento puede evolucionar a la EA, pero no están claros los factores de riesgo de la progresión.

Artritis psoriásica

La artritis psoriásica es responsable de aproximadamente el 10% de las AIJ. Las características clínicas habituales de la artritis psoriásica son las lesiones punteadas en las uñas (fig. 156-1), la onicólisis y la dactilitis (edema «de tipo salchicha» en los dedos de las manos y de los pies).

Los niños tienen artritis psoriásica si tienen artritis y psoriasis o artritis y al menos 2 de las siguientes: 1) dactilitis, 2) lesiones punteadas de las uñas u onicólisis o 3) psoriasis en algún pariente de 1.er grado. La presencia de psoriasis ayuda al diagnóstico pero no es necesaria. El inicio de la enfermedad alcanza su apogeo durante la edad preescolar y los primeros años de la adolescencia. Los niños que la sufren durante los años preescolares suelen ser del sexo femenino, con anticuerpos antinucleares positivos y con riesgo de inflamación ocular asintomática.

Tabla 156-3 Síntomas característicos del dolor de espalda inflamatorio

Dolor nocturno con rigidez matutina
No hay mejoría con el descanso
Mejoría con el ejercicio
Inicio gradual
Buena respuesta a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos

El inicio de la enfermedad en la adolescencia afecta por igual a los dos sexos. En la mayoría de los niños, la artritis es asimétrica y afecta a cuatro o menos articulaciones durante la presentación. Puede afectar a las articulaciones grandes (rodillas y talones) y a las pequeñas (dedos de las manos y de los pies). Aunque no es frecuente la afectación de la parte distal de la articulación interfalángica, ésta es muy indicativa del diagnóstico. La entesitis es detectable en el 20-60% de los pacientes y parece más frecuente en los que presentan la enfermedad a una edad más avanzada. Puede afectar a las articulaciones axiales (sacroilíaca) y rizomélicas (cadera) en más del 30% de los niños; el riesgo de artritis axial es más alto en aquellos que tienen el HLA-B27 positivo

Espondilitis anquilosante juvenil

La EAJ suele empezar con oligoartritis y entesitis. La artritis afecta predominantemente a las extremidades inferiores y a menudo a la cadera. En comparación con la EA de inicio en el adulto, la enfermedad axial y el dolor de espalda inflamatorio son menos frecuentes al comienzo de la enfermedad, mientras que la entesitis y la artritis periférica son más frecuentes. La EA se diagnostica en función de los criterios de Nueva York modificados si hay pruebas radiográficas suficientes de sacroilitis (sacroilitis de grado 2 o mayor en los dos lados o al menos de grado 3 en uno) y si el paciente reúne al menos uno de los criterios clínicos que implican el dolor de espalda inflamatorio, la limitación de movimiento en la columna lumbar (fig. 156-2) o la limitación en la expansión torácica. La EAJ se presenta si el paciente es <16 años. Se usa con frecuencia la EA de *inicio* juvenil para describir la EA del adulto cuando los síntomas empiezan antes de los 16 años pero los criterios completos se cumplen más tarde.

Para completar los criterios de Nueva York modificados para la EA, los pacientes han de tener cambios radiográficos en las articulaciones sacroilíacas así como secuelas clínicas de enfermedad axial. Debido a que la sacroilitis radiográfica puede tardar muchos años en desarrollarse en los adultos e incluso más en los niños y a que las secuelas clínicas pueden retrasarse más, la Assesment of SpondyloArthritis International Society ha elaborado criterios para identificar la espondiloartritis axial prerradiográfica. Para cumplir los criterios de la espondiloartritis axial los pacientes deben tener dolor de espalda durante al menos 3 meses y sacroilitis en la radiografía (inflamación aguda en la RM o sacroilitis radiográfica definida por los criterios de Nueva York) más 1 característica de la espondiloartritis (p. ej., dolor de espalda inflamatorio, artritis, entesitis [talón], uveítis, dactilitis, psoriasis, enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa, buena respuesta a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINE], antecedentes

Figura 156-1 Lesiones punteadas en las uñas *(cabeza de flecha)* y «dedo en salchicha» (dactilitis) del dedo índice izquierdo en una niña con artritis psoriásica juvenil. *(De Petty RE, Malleson P: Spondyloarthropathies of childhood,* Pediatr Clin North Am *33:1079-1096, 1986.)*

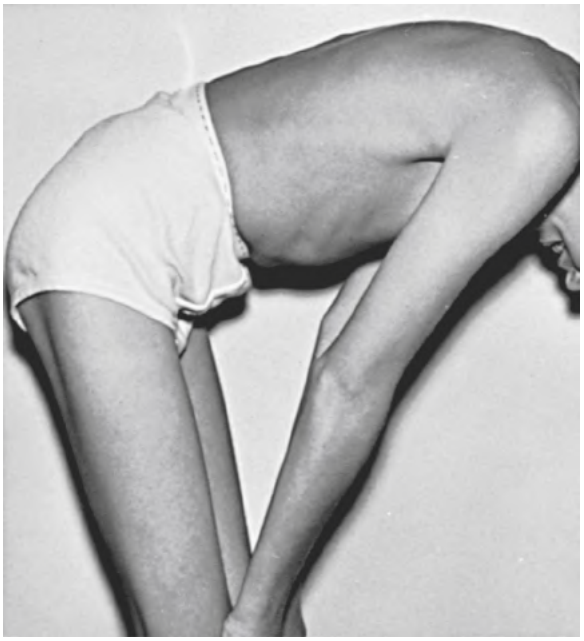

Figura 156-2 Pérdida de la movilidad en la región dorsolumbar de la columna en un niño con espondilitis anquilosante. La parte inferior de la columna permanece recta cuando el paciente se inclina hacia delante.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

familiares de espondiloartritis, HLA-B27 o proteína C reactiva elevada). Además, los pacientes pueden cumplir los criterios de espondiloartritis si tienen el HLA-B27 y al menos 2 características de espondiloartritis. Estos criterios no se han validado en la población pediátrica pero pueden ser útiles como guía para evaluar la espondiloartritis prerradiográfica.

Artritis con enfermedad inflamatoria intestinal

La presencia de eritema nudoso, pioderma gangrenoso, fiebre, pérdida de peso o anorexia en un niño con artritis crónica debería levantar sospechas de EII. Dos patrones de artritis complican la EII. La poliartritis que afecta a las articulaciones grandes y pequeñas es más frecuente y suele reflejar la actividad de la inflamación intestinal. Con menos frecuencia tiene lugar la artritis en el esqueleto axial que incluye las articulaciones sacroilíacas, y da como resultado una EA. Al igual que en la artritis psoriásica, la presencia del HLA-B27 es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad axial. La gravedad de la afectación axial depende de la actividad digestiva.

DATOS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio de inflamación sistémica con elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva son variables en la mayoría de las espondiloartropatías y pueden estar o no presentes al inicio de la enfermedad. No hay factor reumatoide ni anticuerpos antinucleares, excepto en los pacientes con artritis psoriásica, de los cuales hasta el 50% tiene anticuerpos antinucleares. El HLA-B27 está presente en alrededor del 90% de niños con EAJ, en comparación con aproximadamente el 7% de los sujetos sanos, pero es menos frecuente en la ARE y en otros tipos de espondiloartritis.

Pruebas de imagen

Las radiografías tradicionales detectan los cambios óseos crónicos y la alteración pero no la inflamación reactiva. Los cambios radiográficos tempranos en las articulaciones sacroilíacas incluyen los bordes desdibujados y las erosiones que pueden dar lugar al ensanchamiento del espacio articular. La esclerosis empieza de forma característica en el lado ilíaco de la articulación (fig. 156-3). Las articulaciones periféricas pueden mostrar osteoporosis periarticular, con pérdida de los bordes corticales definidos en las zonas de entesitis, y finalmente pueden mostrar erosiones o espolones óseos (entesofitos). La forma cuadrada de los ángulos de los cuerpos vertebrales y la formación de sindesmofitos que dan lugar a la clásica «columna de bambú», características de la EA avanzada, no son frecuentes en la enfermedad temprana, particularmente en la infancia. La TC, como las radiografías, puede detectar cambios óseos crónicos pero no la inflamación activa y tiene la desventaja de una exposición mayor a la radiación. El **método de referencia** para la visualización temprana de la sacroilitis es la prueba de la presencia de edema en la médula ósea adyacente a la articulación en la **RM** con secuencias de recuperación de la inversión cortas en T1 (STIR). El gadolinio no añade valor al estudio si se usa la STIR. La RM revelará las anomalías antes que la radiografía simple. También se usa la RM corporal total para evaluar el esqueleto axial en adultos con la enfermedad temprana ya que puede detectar lesiones vertebrales además de cambios sacroilíacos.

Figura 156-3 Sacroilitis avanzada en un varón con espondilitis anquilosante. Las dos articulaciones sacroilíacas muestran una esclerosis extensa, una erosión de los bordes articulares y un ensanchamiento aparente del espacio articular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El inicio de la artritis después del antecedente reciente de diarrea o síntomas de uretritis o conjuntivitis puede indicar una artritis reactiva (v. cap. 157). El dolor en la parte baja de la espalda puede estar provocado por una artritis supurativa de la articulación sacroilíaca, una osteomielitis de la pelvis o la columna, un osteoma osteoide en los elementos posteriores de la columna, una polimiositis de los músculos pélvicos o tumores malignos. Además, deben considerarse las causas mecánicas como la espondilólisis, la espondilolistesis y la enfermedad de Scheuermann. El dolor de espalda secundario a una fibromialgia afecta generalmente a las partes blandas de la porción superior de la espalda siguiendo un patrón simétrico y se asocia a puntos dolorosos bien localizados y trastornos del sueño (v. cap. 168.1). La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (necrosis avascular de la cabeza femoral), el deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral y la condrólisis también pueden manifestarse con dolor sobre el ligamento inguinal y pérdida de la rotación interna de la articulación de la cadera, pero sin otros rasgos de espondiloartritis, como la afectación de otras entesis y articulaciones. Una radiografía o una RM son cruciales para distinguir estas enfermedades.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son controlar la inflamación, minimizar el dolor, conservar la función y evitar la **anquilosis** (artrodesis de los huesos adyacentes), y para ello emplea una combinación de fármacos antiinflamatorios, fisioterapia y educación. Los regímenes terapéuticos para la espondiloartritis comprenden la monoterapia o el tratamiento combinado con AINE, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o fármacos biológicos. Los AINE, como el naproxeno (15-20 mg/kg/día), suelen emplearse al principio y pueden reducir el daño estructural (formación y crecimiento de sindesmofitos) si se usan continuamente. Con una enfermedad relativamente benigna los corticoides intraarticulares (p. ej., el hexacetónido de triamcinolona) también pueden ayudar a controlar la inflamación articular periférica. Sin embargo, para una enfermedad moderada y para la EAJ suele ser necesario añadir un fármaco de segunda línea. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad como la sulfasalazina (más de 50 mg/kg/día; máximo 3 g/día) o el metotrexato (10 mg/m^2) pueden ser beneficiosos para la artritis periférica, pero no se ha demostrado que estos fármacos mejoren la enfermedad axial en los adultos. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral α (p. ej., etanercept, infliximab, adalimumab) han reducido los síntomas y han mejorado la función en los adultos con EA, y hay pruebas de que se han observado respuestas similares en los niños. No está claro si los inhibidores del factor de necrosis tumoral tienen alguna repercusión en el daño estructural en la EA confirmada, lo que subraya la necesidad de un reconocimiento temprano y unos tratamientos mejores.

El programa de tratamiento para todos los niños con espondiloartritis debería incluir fisioterapia y ejercicio de baja intensidad. El ejercicio para mantener la amplitud de movimiento en la espalda, el tórax y las articulaciones afectadas debería instituirse al principio de la evolución de la enfermedad. Las plantillas a medida son particularmente útiles en el tratamiento de la entesis dolorosa en el pie y puede ser práctico usar almohadas para colocar las extremidades inferiores mientras el niño está en la cama.

PRONÓSTICO

Los estudios observacionales indican que la actividad de la enfermedad durante más de 5 años en la espondiloartritis juvenil predice la discapacidad. La enfermedad remite en menos del 20% de los niños con espondiloartritis 5 años después del diagnóstico. Los factores asociados a la progresión de la enfermedad son la tarsitis, la positividad del HLA-B27, la artritis de cadera en los primeros 6 meses y el inicio de la enfermedad después de los 8 años. No se han respondido aún preguntas importantes, como por ejemplo qué pacientes con ARE presentarán una EA o EAJ. La evolución de la EAJ comparada con la de la EA de inicio en la edad adulta indica que una enfermedad que precise una artroplastia de cadera es más frecuente en los niños, pero que la enfermedad axial es más grave en los adultos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Beukelman T, et al: 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features, *Arthritis Care Res* 63(4):465-482, 2011.

Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al: 2010 Update of the ASA/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 70(6):896-904, 2011.

Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, et al, editors: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 6, Philadelphia, PA, 2011, Saunders Elsevier.

Colbert RA: Classification of juvenile spondyloarthritis: Enthesitis-related arthritis and beyond, *Nat Rev Rheumatol* 6(8):477-485, 2010.

Dougados M, Baeten D: Spondyloarthritis, *Lancet* 377:2127-2134, 2011.

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al: The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection, *Ann Rheum Dis* 68:777-783, 2009.

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al: The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general, *Ann Rheum Dis* 70:25-31, 2011.

Tse SM, Burgos-Vargas R, Colbert RA: Juvenile spondyloarthritis treatment recommendations, *Am J Med Sci* 343(5):367-370, 2012.

Tse SM, Laxer R: New advances in juvenile spondyloarthropathies, *Nat Rev Rheumatol* 8(5):269-279, 2012.

Weiss PF: Diagnosis and treatment of enthesitis-related arthritis, *Adolesc Health Med Ther* 3:67-74, 2012.

Wilson G, Folzenlogen DD: Spondyloarthropathies: new directions in etiopathogenesis, diagnosis and treatment, *Mo Med* 109(1):69-74, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo **157**

Artritis reactiva y postinfecciosa

Pamela F. Weiss y Robert A. Colbert

Además de provocar la artritis mediante una infección microbiana directa (p. ej., artritis séptica; v. cap. 685), la infección puede llevar a la generación y depósito de complejos inmunitarios, así como a una reactividad cruzada frente a lo propio mediada por anticuerpos o linfocitos T. Los microbios pueden influir en las respuestas inmunitarias en formas que influyen indirectamente en la propensión a las enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario como el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis idiopática juvenil y la espondiloartritis. Las **artritis reactivas y postinfecciosas** se definen como una inflamación articular causada por una reacción inflamatoria estéril precedida por una infección reciente. Nosotros empleamos el término *artritis reactiva* para referirnos a la artritis que ocurre después de infecciones enteropáticas o urogenitales y *artritis postinfecciosa* para describir la que sucede después de una enfermedad infecciosa que clásicamente no se considera del grupo de las artritis reactivas, como la infección por virus o por estreptococos del grupo A. En algunos casos se han demostrado componentes no viables de microorganismos iniciadores en las articulaciones afectadas, y la presencia de la bacteria viable, aunque no cultivable, dentro de la articulación continúa siendo un tema de investigación.

La evolución de la **artritis reactiva** es variable y puede remitir o progresar a una espondiloartritis crónica como la espondilitis anquilosante (v. cap. 156). En la **artritis postinfecciosa,** el dolor o el edema articular suele ser transitorio, dura menos de 6 semanas y no comparte necesariamente el patrón típico de la espondiloartritis de afectación articular. No siempre es clara la distinción entre la artritis postinfecciosa y la reactiva, ni en términos clínicos ni fisiopatológicos.

PATOGENIA

La artritis reactiva sigue habitualmente a una infección entérica por especies de *Salmonella, Shigella flexneri, Yersinia enterocolitica* o *Campylobacter jejuni,* o a una infección de la vía genitourinaria por *Chlamydia trachomatis*. *Escherichia coli* y *Clostridium difficile* también son microorganismos causales entéricos, aunque con menor frecuencia (v. tabla 156-2 y cap. 156). Aunque parecidas en algunos aspectos a la artritis reactiva, la fiebre reumática aguda provocada por el estreptococo del grupo A (v. caps. 183.1 y 438), la artritis asociada a la endocarditis infecciosa (v. cap. 437) y la tenosinovitis asociada a *Neisseria gonorrhoeae* se considerarán en capítulos posteriores.

Aproximadamente el 75% de los pacientes con artritis reactiva tiene el HLA-B27. También se ha propuesto la eliminación incompleta de las bacterias y de los productos bacterianos, como el ADN, como un factor en la artritis reactiva. No hay ninguna relación con las manifestaciones clínicas de los trastornos infecciosos específicos. En la artritis postinfecciosa se han aislado varios virus (rubéola, varicela-zóster, herpes simple, citomegalovirus) de las articulaciones de los pacientes. Se han identificado antígenos de otros virus (p. ej., hepatitis B, adenovirus) en los inmunocomplejos del tejido articular.

Los pacientes con artritis reactiva que expresan el HLA-B27 tienen una mayor frecuencia de uveítis aguda y sintomática y otras manifestaciones extraarticulares. Además, el HLA-B27 es un factor de riesgo de inflamación intestinal persistente tras infecciones digestivas, incluso después de la resolución de la infección inicial, y aumenta significativamente el riesgo de que el sujeto presente con el tiempo una espondiloartritis crónica. No obstante, la artritis reactiva también se da en pacientes sin el HLA-B27, lo que subraya la importancia de otros genes en la predisposición a la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas de la artritis reactiva comienzan aproximadamente 2-4 semanas después de una infección. La tríada clásica de artritis, uretritis y conjuntivitis es relativamente infrecuente en los niños. La artritis suele ser oligoarticular, con una predilección por las extremidades inferiores. Puede darse la dactilitis, y la entesitis (fig. 157-1) es habitual (afecta hasta al 90% de los pacientes; v. cap. 156). Pueden aparecer manifestaciones cutáneas como la balanitis circinada, la vulvitis ulcerosa, las lesiones orales, el eritema nudoso y la queratodermia hemorrágica, que tiene una apariencia similar a la psoriasis pustulosa (fig. 157-2). Los síntomas sistémicos pueden ser fiebre, malestar y astenia. Al principio del curso de la enfermedad, los marcadores de la inflamación —velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y plaquetas— pueden estar notablemente elevados. Las manifestaciones clínicas pueden durar de semanas a meses.

Es vital estar familiarizado con otras causas de artritis postinfecciosa cuando se está considerando un diagnóstico de artritis reactiva. Muchos virus se asocian a la artritis postinfecciosa (tabla 157-1) y pueden dar como resultado patrones particulares de afectación articular. Los virus de la rubéola y de la hepatitis B afectan típicamente a las articulaciones pequeñas, mientras que la parotiditis y la varicela suelen afectar a las grandes, especialmente a las rodillas. El **síndrome de artritis-dermatitis de la hepatitis B** se caracteriza por un exantema urticariano y una poliartritis migratoria simétrica que imitan a la enfermedad del suero. La artropatía asociada a la rubéola puede seguir a una infección natural y, con poca frecuencia, a la vacuna de la rubéola. Suele aparecer en mujeres jóvenes, con una mayor frecuencia al aumentar la edad, y es poco frecuente en niños preadolescentes y en varones. La artralgia de las rodillas y las manos suele comenzar en los 7 días siguientes al inicio del exantema o 10-28 días después de la vacunación. El parvovirus B19, que es responsable del eritema infeccioso (quinta enfermedad), puede

Figura 157-1 Entesitis: edema de la cara posterior del talón izquierdo y de la cara lateral del tobillo. *(Cortesía de Nora Singer, Case Western Reserve University and Rainbow Babies' Hospital.)*

Figura 157-2 Queratodermia blenorrágica. *(Cortesía del Dr. M.F. Rein y la Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, 1976. Imagen #6950.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 157-1 Virus asociados a la artritis

TOGAVIRUS	**ADENOVIRUS**
RUBIVIRUS	Adenovirus 7
Rubéola	**VIRUS HERPES**
ALFAVIRUS	Epstein-Barr
Río Ross	Citomegalovirus
Chikungunya	Varicela-zóster
O'nyong-nyong	Herpes simple
Mayaro	**PARAMIXOVIRUS**
Sindbis	Parotiditis
Ockelbo	**HEPADNAVIRUS**
Pogosta	Hepatitis B
ORTOPOXIVIRUS	**ENTEROVIRUS**
Virus de la viruela	Virus ECHO
Virus vaccinia	Virus de Coxsackie B
Parvovirus	

Adaptada de Cassidy JT, Petty RE: Infectious arthritis and osteomyelitis. En Textbook of pediatric rheumatology, *5.ª ed., Filadelfia, 2005, Saunders.*

provocar artralgias, edema articular simétrico y rigidez matutina, sobre todo en mujeres adultas y con menor frecuencia en los niños. La artritis aparece de forma ocasional durante la infección por citomegalovirus y puede ocurrir durante las infecciones de varicela, pero no es habitual después de la provocada por el virus de Epstein-Barr. La varicela también puede complicarse con una artritis supurativa, generalmente secundaria a la infección por estreptococos del grupo A. El VIH se asocia a una artritis que se parece a la psoriásica más que a la idiopática juvenil (v. cap. 155).

La **artritis postestreptocócica** es una artritis postinfecciosa que puede seguir a una infección por estreptococos del grupo A o G. Es típicamente oligoarticular, afecta a las articulaciones de las extremidades inferiores y los síntomas benignos pueden persistir durante meses. Difiere de la fiebre reumática, que típicamente manifiesta una poliartritis migratoria dolorosa de duración breve. Debido a que en ocasiones se ha demostrado mediante ecocardiografías lesiones valvulares después de una enfermedad aguda, algunos médicos consideran que la artritis postestreptocócica es una forma incompleta de fiebre reumática aguda (v. cap. 183.1). Ciertos tipos de HLA-DRB1 pueden predisponer a los niños a sufrir artritis postestreptocócica (HLA-DRB1*01) o fiebre reumática aguda (HLA-DRB1*16).

La **sinovitis transitoria (sinovitis tóxica),** otra forma de artritis postinfecciosa, afecta sobre todo a la cadera, a menudo después de una infección de las vías respiratorias superiores (v. cap. 678.2). Los niños varones de 3 a 10 años son los más afectados y tienen un dolor agudo intenso en la cadera (ingle), con dolor referido al muslo o a la rodilla, que dura aproximadamente 1 semana. La velocidad de sedimentación globular y el número de leucocitos suelen ser normales. Las exploraciones ecográfica o radiográfica pueden confirmar un ensanchamiento del espacio articular secundario al derrame. Suele ser necesaria la aspiración del líquido sinovial para excluir la artritis séptica y es típico que dé lugar a una mejoría clínica considerable. Se cree que el desencadenante es vírico, aunque no se han identificado los microbios responsables.

Se han descritos casos de artritis no supurativa en niños, generalmente en adolescentes varones, asociada **a acné grave en el tronco.** Los pacientes suelen tener fiebre y una infección persistente en las lesiones pustulosas. El síndrome de la **artritis piógena (estéril), el pioderma gangrenoso y el acné (quístico),** un trastorno autosómico dominante causado por una mutación en el gen *PSTPIP1,* es una enfermedad autoinflamatoria de difícil tratamiento que ha respondido a la anakinra o al tratamiento con anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral en algunos pacientes. En la infancia empiezan episodios recurrentes de artritis erosiva, mientras que el acné quístico y las lesiones ulceradas dolorosas del pioderma gangrenoso comienzan en la adolescencia. Los episodios recurrentes pueden asociarse también a una miopatía estéril y durar varios meses.

La endocarditis infecciosa puede asociarse a artralgias, artritis o signos que hacen pensar en vasculitis, como los nódulos de Osler, las lesiones de Janeway y las manchas de Roth. La artritis postinfecciosa, debida quizás a inmunocomplejos, también aparece en niños con infecciones por *Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis, Haemophilus influenzae* del tipo b y *Mycoplasma pneumoniae.*

DIAGNÓSTICO

Una infección genitourinaria o digestiva reciente puede indicar un diagnóstico de artritis reactiva, pero no es una prueba diagnóstica. Un hemograma completo, los reactantes de fase aguda, un grupo metabólico completo y un análisis de orina pueden ser útiles para excluir otras causas. Aunque pueden realizarse coprocultivos o cultivos de las vías genitourinarias para intentar aislar los microorganismos desencadenantes, la sustancia causal no suele encontrarse mientras la artritis está presente. Los resultados de las radiografías son inespecíficos o normales. El diagnóstico de una infección estreptocócica previa con pruebas de anticuerpos (contra la estreptolisina O y anti-ADNse B) puede ayudar a identificar la artritis postinfecciosa. Hay que excluir la enfermedad del suero asociada al tratamiento antibiótico de una infección anterior.

Debido a que la infección precedente puede ser lejana o benigna y a menudo el paciente no la recuerda, también es muy importante excluir otras causas de artritis. La artritis aguda y dolorosa que afecta sólo a una articulación indica una artritis séptica y es obligada una aspiración articular; la osteomielitis puede provocar dolor y un derrame en una articulación adyacente, pero se asocia con más frecuencia a un dolor óseo focal y a la palpación sobre la zona de la infección. La artritis que afecta a una sola articulación, en particular a la rodilla, también puede ser secundaria a la enfermedad de Lyme en zonas endémicas. El diagnóstico de la artritis postinfecciosa suele establecerse por exclusión y después de que la artritis se haya resuelto. La asociada a síntomas digestivos o a pruebas de función hepática anómalas puede deberse a una hepatitis infecciosa o autoinmunitaria. La artritis o la espondiloartritis pueden aparecer en niños con enfermedad inflamatoria intestinal, como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa (v. cap. 336). Cuando dos o más líneas de células sanguíneas están disminuidas o se reducen progresivamente en un niño con artritis deberían considerarse firmemente la infección por parvovirus, el síndrome de activación del macrófago (hemofagocítico) y la leucemia. La artritis persistente (>6 semanas) indica la posibilidad de una enfermedad reumática, como la artritis idiopática juvenil (v. caps. 155 y 156) y el lupus eritematoso sistémico (v. cap. 158).

TRATAMIENTO

No es necesario un tratamiento específico en la mayoría de los casos de artritis reactiva o postinfecciosa. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos suelen ser necesarios para el tratamiento del dolor y la limitación funcional. A menos que se sospeche que está en curso una infección por *Chlamydia,* no se justifican intentos de tratar el microorganismo causal. Si los edemas o las artralgias recidivan, es necesaria una nueva evaluación para excluir una infección activa o una enfermedad reumática en desarrollo. Pueden emplearse inyecciones intraarticulares de corticoides en las articulaciones refractarias o muy afectadas una vez que se ha desarrollado la infección aguda. Los corticoides sistémicos o los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no suelen estar indicados, pero pueden considerarse en una enfermedad crónica. Debería incentivarse la participación en las actividades físicas, y puede ser necesaria la fisioterapia para mantener las funciones normales y evitar la atrofia muscular. Para la artritis postinfecciosa debida a la enfermedad estreptocócica las recomendaciones actuales incluyen la profilaxis con penicilina durante al menos 1 año. A menudo se recomienda la profilaxis prolongada, pero la duración es controvertida y puede ser necesario individualizarla.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

La artritis postinfecciosa después de infecciones víricas suele resolverse sin complicaciones a menos que se asocie a la afectación de otros órganos, como la encefalomielitis. Los niños con artritis reactiva después de una infección entérica experimentan en ocasiones una enfermedad inflamatoria intestinal meses o años después de su inicio. En los niños diagnosticados de artritis reactiva se han descrito la uveítis y la carditis. La artritis reactiva, especialmente después de una infección entérica bacteriana o de la vía genitourinaria por *C. trachomatis,* tiene la capacidad de dar lugar a una artritis crónica, particularmente una espondiloartritis (v. cap. 156). La presencia de HLA-B27 o características sistémicas significativas incrementan el riesgo de enfermedad crónica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Astrauskiene D, Bernotiene E: New insights into bacterial persistence in reactive arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 25:470-479, 2007.

Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J: Reactive arthritis. In Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, editors: *Textbook of Pediatric Rheumatology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Elsevier Saunders.

Cann MP, Sive AA, Norton RE, et al: Clinical presentation of rheumatic fever in an endemic area, *Arch Dis Child* 95:455-457, 2010.

Carter JD, Hudson AP: Reactive arthritis: clinical aspects and medical management, *Rheum Dis Clin North Am* 35(1):21-44, 2009.

Franssila R, Hedman K: Viral causes of arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20:1139-1157, 2006.

Hannu T: Reactive Arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 25(3):347, 2011.

Inman RD: Mechanisms of disease: Infection and spondyloarthritis, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:163-169, 2006.

Kim PS, Klausmeier TL, Orr DP: Reactive arthritis: a review, *J Adolesc Health* 44:309-315, 2009.

Morris D, Inman RD: Reactive arthritis: developments and challenges in diagnosis and treatment, *Curr Rheumatol Rep* 14(5):390-394, 2012.

Sahlberg AS, Granfors K, Penttinen MA: HLA-B27 and host-pathogen interaction, *Adv Exp Med Biol* 649:235-244, 2009.

Van der Helm-van Mil AH: Acute rheumatoic fever and poststreptococcal reactive arthritis reconsidered, *Curr Opin Rheumatol* 22(4):437-442, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo **158**

Lupus eritematoso sistémico

Rebecca E. Sadun, Stacy P. Ardoin y Laura E. Schanberg

El **lupus eritematoso sistémico (LES)** es una enfermedad autoinmunitaria crónica caracterizada por una inflamación multiorgánica y la presencia de autoanticuerpos circulantes dirigidos contra antígenos propios. El LES aparece en niños y en adultos, y afecta mucho más a mujeres en edad reproductiva. Aunque casi cualquier órgano puede verse afectado, los más habituales son la piel, las articulaciones, los riñones, las células hematopoyéticas, los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central. En comparación con los adultos, los niños y los adolescentes con LES tienen una enfermedad más grave y ésta afecta a mayor número de órganos.

ETIOLOGÍA

La patogenia del LES sigue siendo en gran medida desconocida, pero es probable que diversos factores influyan en el riesgo y la gravedad de la enfermedad, incluidos la predisposición genética, el medio hormonal y las exposiciones ambientales.

La predisposición genética al LES está indicada por una asociación a **anomalías génicas específicas,** entre ellas las deficiencias congénitas de C1q, C2 y C4, así como varios polimorfismos (p. ej., factor regulador del interferón 5 y tirosina-fosfatasa de proteína N22) y el agrupamiento familiar del LES u otras enfermedades autoinmunitarias. Además, ciertos tipos de antígeno leucocitario humano (HLA) (entre ellos el HLA-B8, HLA-DR2 y HLA-DR3) aparecen con mayor frecuencia en pacientes con LES. Aunque éste tiene claramente un componente génico claro, su aparición es esporádica en las familias y su concordancia es incompleta (estimada en el 2-5% en gemelos dicigóticos y en el 25-60% en gemelos monocigóticos), lo que indica que están implicados muchos genes y que factores epigenéticos y no genéticos también son importantes en la expresión de la enfermedad.

Debido a que el LES afecta sobre todo a las mujeres, especialmente durante sus años fértiles, se sospecha que los factores hormonales son importantes en la patogenia. El 90% de los sujetos afectados son mujeres, lo que hace que el sexo sea el factor de riesgo más importante. Es probable que los estrógenos desempeñen una función en el LES, y los estudios de laboratorio y con animales indican que la exposición a los estrógenos promueve la autorreactividad de los linfocitos B. Los anticonceptivos orales que contienen estrógenos no parecen inducir exacerbaciones en el LES inactivo, aunque el riesgo de estas exacerbaciones puede incrementarse en las mujeres posmenopáusicas que reciben tratamiento hormonal restitutivo.

Las **exposiciones ambientales** que pueden desencadenar el desarrollo del LES siguen siendo en gran medida desconocidas; ciertas infecciones víricas (entre ellas por el virus de Epstein-Barr) pueden intervenir en los sujetos susceptibles, y se sabe que la exposición a la luz ultravioleta agrava la actividad de la enfermedad. Las influencias ambientales también pueden inducir modificaciones epigenéticas del ADN, lo que incrementa el riesgo de LES y de lupus inducido por fármacos. En modelos de ratones, fármacos como la procainamida y la hidralazina pueden promover la hipometilación linfocítica y causar un síndrome seudolúpico.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia descrita del LES en niños y adolescentes (1-6/100.000) es inferior que la descrita en adultos (20-70/100.000). La prevalencia del LES es mayor entre los afroamericanos, los asiáticos, los hispanos, los nativos americanos y los procedentes de las islas del Pacífico tanto en poblaciones de adultos como pediátricas. El LES afecta principalmente a las mujeres, con una relación de 2-5:1 antes de la pubertad, de 9:1 durante los años fértiles y cercana a la relación prepuberal en el período posmenopáusico. El LES infantil es infrecuente antes de los 5 años y suele diagnosticarse en la adolescencia, con una media de edad en el diagnóstico de 11-12 años. A más del 20% de los sujetos con LES se les diagnostica antes de los 16 años.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las características histológicas más indicativas de LES están en el riñón y la piel, especialmente el exantema discoide. Las manifestaciones renales del LES se clasifican histológicamente siguiendo los criterios de la International Society of Nephrology (v. cap. 514). El hallazgo de una glomerulonefritis proliferativa difusa (clase IV) incrementa significativamente el riesgo de morbilidad renal. Las biopsias renales son útiles para establecer el diagnóstico del LES y establecer las fases de la enfermedad. Suelen encontrarse inmunocomplejos con un depósito «completo» de inmunoglobulinas y complemento. La **erupción discoide** característica representada en la figura 158-1*D* se caracteriza en la biopsia por hiperqueratosis, formación de coágulos foliculares e infiltración de células mononucleares en la unión dermoepidérmica. El aspecto histopatológico de las erupciones fotosensibles puede ser inespecífico, pero el estudio inmunofluorescente de la piel afectada y de la no afectada puede revelar una precipitación de inmunocomplejos en la unión dermoepidérmica. Esto se llama **prueba de la banda lúpica** y es específica del LES.

PATOGENIA

Una característica del LES es la producción de **autoanticuerpos** dirigidos contra los propios antígenos, particularmente los ácidos nucleicos. Estos antígenos intracelulares se expresan de forma ubicua, pero suelen ser inaccesibles y están encerrados en la célula. Durante la necrosis celular o **apoptosis** se liberan los antígenos. Las células cutáneas del LES son muy sensibles a la lesión provocada por la luz ultravioleta, y la muerte celular resultante da lugar a la liberación del contenido celular, incluidos los antígenos nucleicos. Los sujetos con LES pueden tener un incremento significativo del grado de apoptosis o un deterioro significativo de la facultad de eliminar los restos celulares, lo que conduce a una exposición prolongada de estos antígenos nucleicos en la circulación sanguínea y a una mayor oportunidad de que las células inmunitarias los reconozcan, lo que lleva a la producción de autoanticuerpos por los linfocitos B. Los autoanticuerpos circulantes forman inmunocomplejos y los depositan en los tejidos, lo

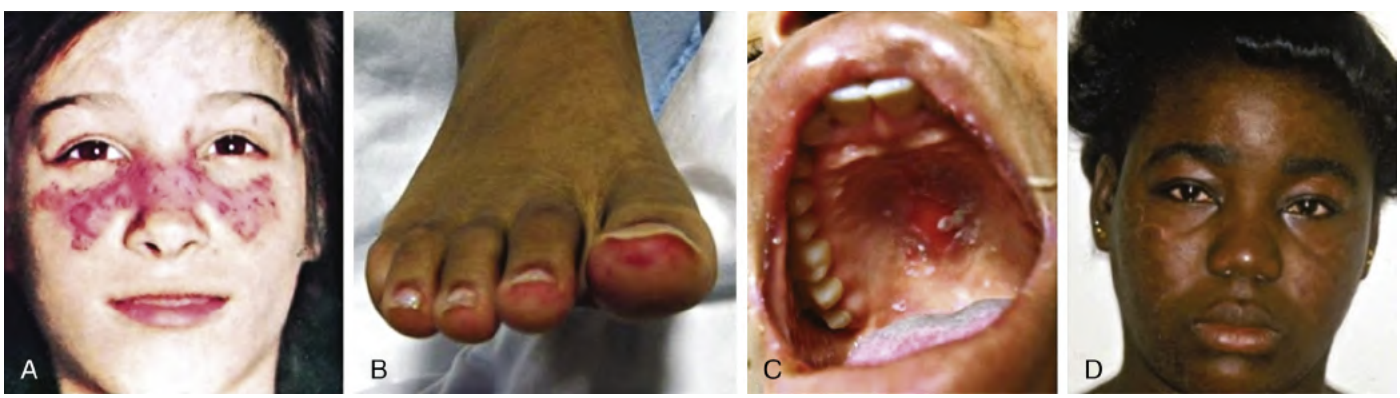

Figura 158-1 Manifestaciones mucocutáneas del LES. **A,** Exantema malar; **B,** exantema vasculítico en los dedos del pie; **C,** aftas de la mucosa oral; **D,** exantema discoide con distribución malar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que lleva a la activación local del complemento, el inicio de la cascada proinflamatoria y, por último, el daño celular. Los anticuerpos frente al ADN bicatenario pueden formar inmunocomplejos, depositarse en los glomérulos e iniciar la inflamación que conduce a la glomerulonefritis. Sin embargo, muchos sujetos con LES tienen anticuerpos circulantes contra el ADN bicatenario, pero no nefritis, lo que indica que los autoanticuerpos no son la única vía que conduce a la lesión del órgano final en el LES.

Se ha implicado a los brazos innato y adaptativo del sistema inmunitario en la alteración de la regulación del sistema inmunitario que se observa en el LES. Las cantidades elevadas de producción de interferón α por las células dendríticas plasmacitoides promueven la expresión de otras citocinas proinflamatorias y quimiocinas, la maduración de los monocitos en células mielocíticas dendríticas, la promoción de linfocitos B y T autorreactivos y la pérdida de la autotolerancia. Muchos pacientes con LES, pero no todos, muestran este perfil citocínico, conocido como **firma del interferón del tipo I.** Otras citocinas con una mayor expresión en el LES son la interleucina (IL) 1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-21, el interferón γ, el estimulador del linfocito B (BLyS) y el factor de necrosis tumoral α.

Los linfocitos B y T muestran alteraciones funcionales en esta enfermedad. En el LES activo se ha deteriorado la tolerancia de las poblaciones de linfocitos B y ha aumentado la autorreactividad, lo que mejora su capacidad de producir autoanticuerpos después de exponerse a un autoantígeno. Además, citocinas como el BLyS pueden promover un número y una función anómalos de los linfocitos B. Las anomalías de los linfocitos T en el LES son un aumento del número de linfocitos T memoria y una disminución del número y la función de los linfocitos T reguladores. Los linfocitos T del LES presentan una transmisión de señales anómala y un incremento de la autorreactividad. Como resultado de ello son resistentes a las vías normales de la apoptosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cualquier sistema orgánico puede verse afectado por el LES, por lo que las posibles manifestaciones clínicas son variadas (tabla 158-1). Su presentación en la infancia o en la adolescencia difiere de la de los adultos. Los síntomas que suelen presentar los niños son fiebre, astenia, anomalías hematológicas, artralgias y artritis. La artritis suele presentarse en el primer año siguiente al diagnóstico y puede ser asintomática (rigidez matutina, tumefacción dolorosa), pero es a menudo una poliartritis simétrica que afecta a las articulaciones grandes y pequeñas. A menudo hay una tenosinovitis, pero los cambios articulares radiológicos son muy infrecuentes. Puede producirse un lupus pediátrico en pacientes diagnosticados antes de artritis idiopática juvenil poliarticular o sistémica (v. cap. 155).

La enfermedad renal en el LES suele ser asintomática, lo que subraya la necesidad de vigilar con atención la presión arterial y los análisis de orina; en los adolescentes, el LES se presenta a menudo con un síndrome nefrótico o insuficiencia renal con el predominio de los síntomas de edema, astenia, cambios en el color de la orina, náuseas y vómitos. Como los síntomas y hallazgos del LES pueden aparecer de forma seriada a lo largo de varios años y no a la vez, el diagnóstico puede exigir un seguimiento longitudinal. El LES suele caracterizarse por períodos de exacerbación e inactividad de la enfermedad o por una evolución más exacerbada. Las complicaciones neuropsiquiátricas pueden aparecer con o sin el LES aparentemente activo, lo que supone un desafío diagnóstico particularmente difícil en los adolescentes, quienes ya presentan un alto riesgo de alteración del estado anímico (fig. 158-2). Las complicaciones del LES a largo plazo y su tratamiento, entre ellas la aterosclerosis acelerada y la osteoporosis, se manifiestan en las fases inicial y media de la vida adulta. Es una enfermedad que evoluciona con el tiempo en todos los sujetos afectados y pueden surgir manifestaciones nuevas incluso muchos años después del diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del LES requiere una evaluación clínica y de laboratorio que revele la enfermedad multiorgánica característica y excluya otras causas, entre ellas las infecciones y los tumores malignos. La presencia de 4 de los 11 **criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) de 1997** (tabla 158-2), de forma simultánea o acumulativa en el tiempo, establece su diagnóstico. Hay que señalar que aunque no es necesario un resultado positivo en la prueba de anticuerpos antinucleares (ANA) para el diagnóstico del LES, el lupus sin ANA es sumamente raro. Aunque los ANA son muy sensibles del LES (95-99%) no son muy específicos (~50%). Los anticuerpos contra el ADN bicatenario y los anti-Smith son específicos del LES (~98%) pero no tan sensibles (40-65%). La hipocomplementemia, aunque frecuente en el LES, no está representada entre los criterios de la clasificación del ACR; la hipocomplementemia se ha añadido a los **criterios actualizados validados por las Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) en 2012** (tabla 158-3). Otras diferencias en los criterios de las SLICC son la adición de la alopecia no cicatricial, manifestaciones cutáneas y neurológicas adicionales del lupus y una prueba de Coombs directa positiva sin anemia hemolítica.

Tabla 158-1 Posibles manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico

ÓRGANO DIANA	POSIBLES MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Constitucional	Astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre, linfadenopatía
Osteomuscular	Artritis, miositis, tendinitis, artralgias, mialgias, necrosis avascular, osteoporosis
Piel	Exantema malar, exantema discoide (anular), exantema fotosensible, vasculitis cutánea (petequias, púrpura palpable, úlceras en los dedos, gangrena, urticaria), lividez reticular, anomalías capilares periungueales, fenómeno de Raynaud, alopecia, aftas bucales y nasales, paniculitis, sabañón, alopecia
Renal	Hipertensión, proteinuria, hematuria, edema, síndrome nefrótico, insuficiencia renal
Cardiovascular	Pericarditis, miocarditis, anomalías en el sistema de conducción, endocarditis de Libman-Sacks
Neurológico	Convulsiones, psicosis, encefalitis, ictus, mielitis transversa, depresión, deterioro cognitivo, cefaleas, migrañas, seudotumor, neuropatía periférica (mononeuritis múltiple), corea, neuritis óptica, parálisis de los nervios craneales, estados confusionales agudos, trombosis de seno dural
Pulmonar	Pleuritis, enfermedad pulmonar intersticial, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, embolia pulmonar
Hematológico	Citopenias inmunitarias (anemia hemolítica, trombocitopenia o leucopenia), anemia por inflamación crónica, hipercoagulabilidad, microangiopatía trombótica trombocitopénica
Digestivo	Hepatoesplenomegalia, pancreatitis, vasculitis que afecta al intestino, enteropatía con pérdida de proteínas, peritonitis
Ocular	Vasculitis retiniana, escleritis, episcleritis, edema de papila, sequedad ocular, neuritis óptica

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La enfermedad multiorgánica es el signo característico del LES, y debido al amplio conjunto de manifestaciones clínicas posibles se considera en el diagnóstico diferencial de muchos escenarios clínicos, entre ellos las fiebres inexplicadas, el dolor articular, la artritis, los exantemas, las citopenias, las anomalías neurológicas o cardiopulmonares, la nefritis y el síndrome nefrótico. En los pacientes a los que finalmente se diagnostica de LES pediátrico el diagnóstico diferencial inicial comprende a menudo las infecciones (septicemia, virus de Epstein-Barr, parvovirus B19, endocarditis), las neoplasias malignas (leucemia y linfoma), la glomerulonefritis postestreptocócica, otros trastornos reumatológicos (artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico, vasculitis) y el lupus inducido por fármacos.

El **lupus inducido por fármacos** se refiere a la presencia de manifestaciones de LES desencadenadas por la exposición a fármacos específicos, como la minociclina, muchos antiepilépticos, las sulfamidas, los fármacos antiarrítmicos y otros (tabla 158-4). En los sujetos propensos al LES, estos fármacos pueden actuar como desencadenantes del LES real. En otros, estas sustancias provocan un síndrome seudolúpico reversible.

booksmedicos.org

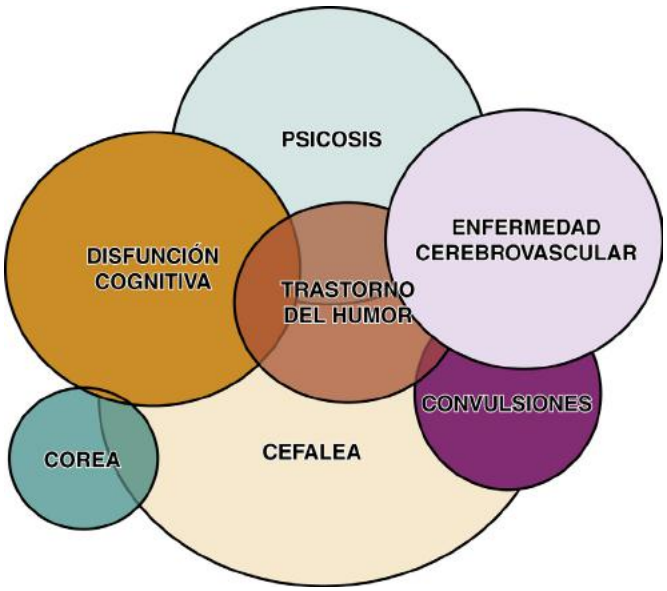

Figura 158-2 **Síntomas neuropsiquiátricos solapados en el LES pediátrico.** Los pacientes con LES pediátrico suelen tener más de un síntoma neuropsiquiátrico, en particular las convulsiones. *(De Silverman E, Eddy A: Systemic lupus erythematosus. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM y cols., editores,* Textbook of pediatric rheumatology, *6.ª ed., Filadelfia, 2011, Saunders/Elsevier, fig. 21-17, pág. 329.)*

Tabla 158-2 Criterios de clasificación para el lupus eritematoso sistémico revisados en 1997 del American College of Rheumatology*

Exantema malar
Exantema discoide
Fotosensibilidad
Aftas bucales o nasales
Artritis
No erosiva, ≥2 articulaciones
Serositis
Pleuritis, pericarditis o peritonitis
Manifestaciones renales
Biopsia renal compatible
Proteinuria persistente o cilindros
Convulsiones o psicosis
Manifestaciones hematológicas†
Anemia hemolítica
Leucopenia (<4.000 leucocitos/mm^3)
Linfopenia (<1.500 leucocitos/mm^3)
Trombocitopenia (<100.000 trombocitos/mm^3)
Anomalías inmunitarias
Resultado positivo en la detección de anticuerpos anti-ADN bicatenario o anti-Smith
Falso resultado positivo en la prueba de la reagina plasmática rápida, resultado positivo en la prueba del anticoagulante lúpico o elevación de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) G o IgM anticardiolipínicos
Resultado positivo en la prueba de detección de anticuerpos antinucleares

*La presencia de 4 de 11 criterios establece el diagnóstico del LES. Estos criterios se crearon para la clasificación en los ensayos clínicos y no para el diagnóstico clínico.
†Cada uno de estos criterios cuenta como uno solo ya se satisfagan 1 o más definiciones.
Adaptada de Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, Arthritis Rheum *40:1725, 1997.*

Tabla 158-3 Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico de las Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)*

CRITERIOS CLÍNICOS	CRITERIOS INMUNOLÓGICOS
Lupus cutáneo agudo Exantema malar, lupus ampolloso, variante de LES del tipo necrólisis epidérmica tóxica, exantema lúpico maculopapular, exantema lúpico fotosensible o lupus cutáneo subagudo	**Anticuerpos antinucleares positivos**
Lupus cutáneo crónico Exantema discoide crónico, paniculitis lúpica, lupus mucoso, lupus eritematoso túmido, sabañones lúpicos, solapamiento de lupus discoide/liquen plano	**Anticuerpos contra ADN bicatenario positivos**
Úlceras orales o nasales	**Anticuerpos anti-Smith positivos**
Alopecia no cicatricial	**Positividad de anticuerpos antifosfolipídicos** Anticoagulante lúpico positivo, falso resultado positivo en reagina plasmática rápida, título medio a alto de anticuerpos anticardiolipínicos (IgA, IgG, IgM) o anticuerpo anti-B_2-glucoproteína I positivo (IgA, IgG, IgM)
Sinovitis (≥2 articulaciones)	**Complemento bajo** C3, C4 o CH_{50} bajos
Serositis Pleurisía o dolor pericárdico ≥1 día, derrame o roce pleural, derrame o roce pericárdico, signos de pericarditis en ECG	**Prueba de Coombs directa positiva** (sin anemia hemolítica)
Renal Presencia de moldes de hematíes o relación proteína/creatinina en orina que representa >500 mg de proteína/24 horas	
Neurológico Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía periférica o craneal o estado confusional agudo	
Anemia hemolítica	
Leucopenia (<4.000/mm^3) o linfopenia (<1.000/mm^3)	
Trombocitopenia (<100.000/mm^3)	

*La presencia de 4 criterios (incluidos al menos 1 criterio clínico y 1 inmunológico) establece el diagnóstico de LES. La nefritis lúpica demostrada con biopsia con ANA positivos o anti-ADN bicatenario también satisface el diagnóstico de LES. Estos criterios se desarrollaron para la clasificación en ensayos clínicos y no para el diagnóstico clínico.
Adaptada de Petri M: Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus, Arthritis Rheum *64(8):2677-2686, 2012.*

A diferencia del LES, el lupus inducido por fármacos afecta igualmente a mujeres y varones. Una predisposición génica a una acetilación lenta de los fármacos puede incrementar el riesgo de lupus inducido por fármacos. Los anticuerpos circulantes contra la histona suelen estar presentes en el lupus inducido por fármacos; estos anticuerpos sólo se detectan en hasta el 20% de los sujetos con esta enfermedad. La hepatitis, que es infrecuente en el LES, es más habitual en el lupus inducido por fármacos. Los sujetos con este lupus tienen menos probabilidades de mostrar anticuerpos frente al ADN bicatenario, hipocomplementemia y enfermedad renal o neurológica significativa. Al contrario que en el LES,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 158-4 Medicamentos asociados al lupus inducido por fármacos

ASOCIACIÓN DEFINITIVA
Minociclina, procainamida, hidralazina, isoniazida, penicilamina, diltiazem, interferón α, metildopa, clorpromazina, etanercept, infliximab, adalimumab
ASOCIACIÓN PROBABLE
Difenilhidantoína, etosuximida, carbamazepina, sulfasalazina, amiodarona, quinidina, rifampicina, nitrofurantoína, β-bloqueantes, litio, captopril, interferón γ, hidroclorotiazida, gliburida, docetaxel, penicilina, tetraciclina, estatinas, oro, valproato, griseofulvina, gemfibrocilo, propiltiouracilo

las manifestaciones de lupus inducido por fármacos se resuelven habitualmente después de retirar los medicamentos que lo han provocado; sin embargo, la recuperación completa puede durar varios meses o años.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El 95-99% de los sujetos con LES presenta ANA. Esta prueba tiene una especificidad escasa en el LES, ya que más del 20% de los sujetos sanos también tiene ANA, lo que hace que la prueba de detección de ANA tenga poco valor como prueba de cribado. Los títulos de ANA no son un reflejo de la actividad de la enfermedad; por tanto, repetir los valores cuantitativos de los ANA no es útil en el tratamiento de la enfermedad. Los anticuerpos frente al ADN bicatenario son más específicos del LES, y en algunos sujetos las concentraciones de anti-ADN bicatenario se correlacionan con la actividad de la enfermedad, particularmente en aquéllos con una nefritis significativa. Los anticuerpos anti-Smith, aunque se encuentran específicamente en los pacientes con LES, no suelen correlacionarse con la enfermedad activa. Las concentraciones séricas del complemento hemolítico total (CH_{50}), C3 y C4 disminuyen de forma característica durante la enfermedad activa y suelen mejorar con el tratamiento; aunque la hipocomplementemia no se incluye dentro de los criterios de clasificación de la ACR, se ha añadido en los criterios de las SLICC de 2012, junto a la positividad de la prueba de Coombs directa. La tabla 158-5 enumera los autoanticuerpos encontrados en el LES junto a sus asociaciones clínicas. La hipergammaglobulinemia es una observación común pero inespecífica. Los marcadores de inflamación, particularmente la velocidad de sedimentación globular, suelen mostrarse elevados durante la enfermedad activa. La proteína C reactiva (CRP) se correlaciona peor con la actividad de la enfermedad y sus valores elevados en un corto plazo pueden reflejar una infección, mientras que las elevaciones leves crónicas de la CRP pueden indicar un aumento del riesgo cardiovascular.

Los anticuerpos antifosfolipídicos, que aumentan el riesgo de coagulación, se encuentran en más del 66% de los niños y adolescentes con LES. Los anticuerpos antifosfolipídicos pueden detectarse de varias formas, y los indicios en el laboratorio que señalan la presencia de estos anticuerpos son la presencia de anticuerpos anticardiolipínicos, los resultados prolongados en la prueba de coagulación dependiente de los fosfolípidos (tiempo parcial de tromboplastina, tiempo del veneno de víbora de Russell diluido) y el **anticoagulante lúpico** circulante (que confirma que un tiempo de tromboplastina parcial prolongado no se corrige con estudios mixtos). Cuando se produce un episodio de coagulación arterial o venosa en presencia de un anticuerpo antifosfolipídico, se diagnostica un **síndrome del anticuerpo antifosfolipídico.** Éste puede ocurrir en el contexto del LES o independiente de esta enfermedad (v. cap. 479).

TRATAMIENTO

El tratamiento del LES se adapta a cada individuo y se basa en manifestaciones morbosas específicas y la tolerancia a los medicamentos. Para todos los pacientes, el empleo de cremas con pantalla solar y la evitación de la exposición prolongada a la luz directa del sol y otras luces ultravioletas pueden ayudar a controlar la enfermedad y deben reforzarse en todas las visitas del paciente. Se recomienda hidroxicloroquina (5-7 mg/kg/día hasta 400 mg/día) en todos los enfermos que la toleren. Además de tratar las manifestaciones leves de LES como los exantemas y la artritis leve, la hidroxicloroquina evita sus exacerbaciones, mejora los perfiles lipídicos y puede tener una repercusión beneficiosa sobre la mortalidad y las consecuencias renales. Algunos efectos tóxicos posibles son la pigmentación retiniana y el deterioro de la visión en color; por tanto, se recomiendan exploraciones oftalmológicas cada 6-12 meses en los pacientes que tomen hidroxicloroquina. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden ser útiles en el tratamiento de las artralgias y la artritis; es importante tener en cuenta sus posibles efectos tóxicos cardiovasculares, renales y hepáticos.

Tabla 158-5 Autoanticuerpos asociados con frecuencia al lupus eritematoso sistémico (LES)

ANTICUERPO	ASOCIACIÓN CLÍNICA
Anti-ADN bicatenario	Se correlaciona con la actividad de la enfermedad, especialmente la nefritis, en algunos pacientes con LES
Anticuerpo anti-Smith	Específico del diagnóstico del LES
Anticuerpo anti-ribonucleoproteína	Aumenta el riesgo del fenómeno de Raynaud e hipertensión pulmonar Un valor alto puede indicar un diagnóstico de trastorno del tejido conjuntivo mixto
Anticuerpo anti-Ro (anticuerpo anti-SSA) Anticuerpo anti-La (anticuerpo anti-SSB)	Asociado al síndrome seco Puede indicar un diagnóstico del síndrome de Sjögren Mayor riesgo de lupus neonatal en descendencia (bloqueo cardíaco congénito) Puede asociarse a manifestaciones cutáneas y pulmonares del LES Puede asociarse al lupus discoide aislado
Anticuerpos antifosfolipídicos (incluidos los anticuerpos anticardiolipínicos)	Aumentan el riesgo de episodios trombóticos arteriales y venosos
Anticuerpos contra la histona	Presentes en la mayoría de pacientes con lupus inducido por fármacos Pueden estar presente en el LES

Los corticoides son la piedra angular del tratamiento de las manifestaciones significativas del LES y actúan con rapidez mejorando el deterioro agudo; los efectos adversos suelen limitar el cumplimiento del paciente, especialmente de los adolescentes, y sus posibles toxicidades son preocupantes. Es importante limitar la dosis y el tiempo de exposición a los corticoides siempre que sea posible. Las posibles consecuencias del tratamiento con éstos son trastornos del crecimiento, aumento de peso, estrías, acné, hiperglucemia, hipertensión, cataratas, necrosis avascular y osteoporosis. Se desconoce la dosis óptima de corticoides en los niños y adolescentes con LES; la enfermedad grave suele tratarse con dosis altas de metilprednisolona intravenosa (p. ej., 30 mg/kg/día durante 3 días, seguido de pulsos semanales) o dosis altas de prednisona oral (1-2 mg/kg/día). A medida que mejoran las manifestaciones de la enfermedad, la dosis de corticoides se disminuye gradualmente a lo largo de meses. Suele ser necesario introducir fármacos inmunosupresores ahorradores de esteroides para limitar la exposición acumulada a los esteroides.

Los **fármacos inmunosupresores ahorradores de esteroides** suelen emplearse en el tratamiento del LES pediátrico y son metotrexato, leflunomida, azatioprina, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida y belimumab. El metotrexato, la leflunomida y la azatioprina suelen emplearse para tratar una enfermedad moderada persistente, incluidas la artritis, la afectación cutánea o hematológica significativa y la enfermedad pleural. La ciclofosfamida intravenosa u oral se reserva para las manifestaciones más graves del LES, que pueden representar una amenaza para la vida, como la enfermedad renal, neurológica y cardiopulmonar. Aunque la ciclofosfamida controla muy bien la enfermedad son significativos los posibles efectos tóxicos, como citopenias, infecciones, cistitis hemorrágica, insuficiencia gonadal prematura y aumento del riesgo de futuros tumores malignos. Prestar atención a la hidratación adecuada puede atenuar el riesgo de una cistitis hemorrágica. Afortunadamente, las mujeres jóvenes tienen un riesgo mucho más bajo de insuficiencia gonadal que las mujeres mayores y el empleo de agonistas de la gonadorelina, como el acetato de leuprorelina, puede ayudar a evitar la insuficiencia gonadal. Los datos procedentes de ensayos clínicos sobre el uso del rituximab en el LES con glomerulonefritis resistente al

booksmedicos.org

tratamiento ha sido muchas veces decepcionante, pero los resultados del estudio LUNAR indican que podría ser beneficioso en subpoblaciones de pacientes con LES. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso del belimumab (un anticuerpo monoclonal frente al BLyS, también llamado factor activador del linfocito B); cuando se añade al tratamiento estándar del LES, el belimumab mejora múltiples marcadores de gravedad de la enfermedad. Las concentraciones de BLyS están elevadas en el LES y se relacionan con la actividad morbosa. El tratamiento reduce el número de reagudizaciones de LES y reduce la dosis de prednisona. Entre sus efectos adversos se cuentan la fiebre, las náuseas y la diarrea.

La Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance ha elaborado un plan de tratamiento consensuado de inducción de la nefritis lúpica proliferativa recién diagnosticada que es específica de la población pediátrica con LES; estas guías aconsejan 6 meses de tratamiento con ciclofosfamida o micofenolato mofetilo, usado en combinación con un régimen glucocorticoide estandarizado. En los pacientes que no consiguen una respuesta parcial en 6 meses es adecuado cambiar de fármaco. Las declaraciones consensuadas para el tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica recomiendan usar el micofenolato mofetilo, ciclofosfamida intravenosa cada 3 meses o azatioprina durante 12 meses después de completar el tratamiento de inducción.

Dado que el LES dura toda la vida, el cuidado óptimo de los niños y los adolescentes con esta enfermedad también incluye prácticas de prevención. A causa del mayor riesgo de arteriosclerosis en el LES es necesario prestar atención a las cifras de colesterol, el consumo de tabaco, el índice de masa muscular, la presión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Aunque el estudio Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus (APPLE) no dio su apoyo a la administración de una estatina a todos los niños con LES, los análisis especiales indican que las estatinas pueden considerarse para la prevención primaria de la enfermedad aterosclerótica en ciertas circunstancias clínicas, en particular en pacientes puberales con una CRP alta. Es necesaria la administración de calcio y vitamina D para evitar una osteoporosis futura. Las infecciones suelen complicar el LES, por lo que es recomendable la vacunación rutinaria, así como la vacuna anual contra la gripe y la administración de la vacuna neumocócica 23-valente. La atención rápida a los episodios febriles debe incluir una evaluación de posibles infecciones importantes. Debe recordarse que el embarazo puede empeorar el LES y que las complicaciones obstétricas son más frecuentes. Además, muchos de los fármacos empleados para tratarlo son teratógenos. Por tanto, es importante aconsejar a las adolescentes sobre estos riesgos y sobre las opciones apropiadas de anticoncepción. A los pacientes con LES y síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos se les trata con anticoagulación prolongada para evitar los episodios de trombosis.

COMPLICACIONES

En los primeros años del diagnóstico, las causas más frecuentes de muerte en los sujetos con LES son la infección y las complicaciones de la glomerulonefritis y la enfermedad neuropsiquiátrica (tabla 158-6). A largo plazo, las causas de mortalidad más frecuentes son también las complicaciones de arteriosclerosis y los tumores malignos. El aumento del riesgo de arteriosclerosis prematura en el LES no se explica con los factores de riesgo tradicionales y se debe en parte al trastorno del mecanismo regulador inmunitario crónico y a la inflamación asociada al LES. El aumento del número de tumores malignos puede deberse a la alteración del mecanismo regulador inmunitario, así como a la exposición a fármacos con capacidad cancerígena.

Tabla 158-6 Morbilidad en el lupus infantil

Renal	Hipertensión, diálisis, trasplante
Sistema nervioso central	Síndrome psiquiátrico de causa orgánica, convulsiones, psicosis, disfunción neurocognitiva
Cardiovascular	Arteriosclerosis, infarto de miocardio, miocardiopatía, valvulopatía
Inmunitario	Infección recurrente, asplenia funcional, tumor maligno
Osteomuscular	Osteopenia, aplastamiento vertebral, necrosis avascular
Ocular	Cataratas, glaucoma, desprendimiento de retina, ceguera
Endocrino	Diabetes, obesidad, retraso del crecimiento, infertilidad, muerte fetal

De Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, *6.ª ed., Filadelfia, 2011, Elsevier/Saunders.*

PRONÓSTICO

La gravedad de la enfermedad en el LES pediátrico es notablemente peor que la de la mayoría de los LES que empiezan en la vida adulta. Sin embargo, debido a los avances en el diagnóstico y el tratamiento del LES, la supervivencia ha mejorado de forma espectacular durante los pasados 50 años. Actualmente, la supervivencia a los 5 años en el LES pediátrico es de alrededor del 95%, aunque la supervivencia a los 10 años sigue siendo de aproximadamente el 80-90%. Debido a la carga prolongada de la enfermedad, los niños y adolescentes afectados se enfrentan a un riesgo mayor de morbilidad y mortalidad futura por la enfermedad y sus complicaciones, especialmente la arteriosclerosis y los tumores malignos (v. tabla 158-6). Dada la naturaleza crónica y compleja del LES, lo ideal es que los niños y los adolescentes con la enfermedad sean tratados por reumatólogos pediátricos en una clínica interdisciplinaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

158.1 Lupus neonatal

Deborah Friedman, Rebecca E. Sadun, Stacy P. Ardoin y Laura E. Schanberg

El **lupus neonatal,** una entidad distinta del LES, es uno de los pocos trastornos reumáticos que se manifiestan en los recién nacidos. Sus manifestaciones clínicas más características son el exantema anular o maculoso que afecta típicamente a la cara (especialmente la zona periorbitaria), el tronco y el cuero cabelludo (fig. 158-3). El exantema suele aparecer en las primeras 6 semanas de vida tras exponerse a la luz ultravioleta o tardar 3-4 meses; sin embargo, puede debutar en el momento del nacimiento.

Figura 158-3 Síndrome de lupus neonatal. Exantema típico, a menudo fotosensible, con una distribución malar que aparece en forma de placas anulares con eritema y descamación. *(Reproducida con autorización por escrito de los padres, de Pain C, Beresford MW: Neonatal lupus syndrome,* Paediatr Child Health *17:223-227, 2007.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ardoin SP, Schanberg LE, Sandborg CI, et al: Secondary analysis of APPLE study suggests atorvastatin may reduce atherosclerosis progression in pubertal lupus patients with higher C reactive protein, *Ann Rheum Dis* 73(3):557-566, 2014.

Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al: Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis, *Ann Rheum Dis* 71(11):1771-1782, 2012.

Brunner HI, Huggins J, Klein-Gitelman SK: Pediatric SLE—towards a comprehensive management plan, *Nat Rev Rheumatol* 7:225-233, 2011.

Coca A, Sanz I: Updates on B-cell immunotherapies for systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome, *Curr Opin Rheumatol* 24:451-456, 2012.

Davis LS, Hutcheson J, Mohan C: The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus, *J Interferon Cytokine Res* 31(10): 781-789, 2011.

Hahn BH: Belimumab for systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 368(16):1528-1534, 2013.

Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al: American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis, *Arthritis Care Res* 64(6):797-808, 2012.

Hedrich CM, Zappel H, Straub S, et al: Early onset systemic lupus erythematosus: differential diagnoses, clinical presentation, and treatment options, *Clin Rheumatol* 30:275-283, 2011.

Kamphuis S, Silverman ED: Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus, *Nat Rev Rheumatol* 6:538-546, 2010.

Kariuki SN, Niewold TB: Genetic regulation of serum cytokines in systemic lupus erythematosus, *Transl Res* 155(3):109-117, 2010.

Levy DM, Ardoin SP, Schanberg LE: Neurocognitive impairment in children and adolescents with systemic lupus erythematosus, *Nat Clin Pract Rheumatol* 5(2):106-114, 2009.

Levy DM, Kamphuis S: Systemic Lupus erythematosus in children and adolescents, *Pediatr Clin North Am* 59(2):345-364, 2012.

Liu Z, Davidson A: Taming lupus–a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances, *Nat Med* 18(6):871-880, 2012.

The Medical Letter: Belimumab (Benlysta) for systemic lupus erythematosus, *Med Lett Drugs Ther* 53:45-46, 2011.

Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, et al: Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care Res* 64(3):375-383, 2012.

Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al: Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 64(8):2677-2686, 2012.

Pineles A, Valente A, Warren B, et al: Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus, *Lupus* 20:1187-1192, 2011.

Schanberg LE, Sandborg CI, Barnhart HX, et al: Use of atorvastatin in systemic lupus erythematosus in children and adolescents, *Arthritis Rheum* 64(1):285-296, 2012.

Silva CA, Avcin T, Brybber HI: Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood, *Arthritis Care Res* 64(12):1787-1793, 2012.

Stone JH: BLISS! Lupus learns its lesson, *Lancet* 377:693-694, 2011.

Tang X, Huang Y, Deng W, et al: Clinical and serologic correlations and autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus, *Medicine (Baltimore)* 89:62-67, 2010.

Tsokos GC: Systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 365(22):2110-2120, 2011.

Tullus K: New developments in the treatment of systemic lupus erythematosus, *Pediatr Nephrol* 27:727-732, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

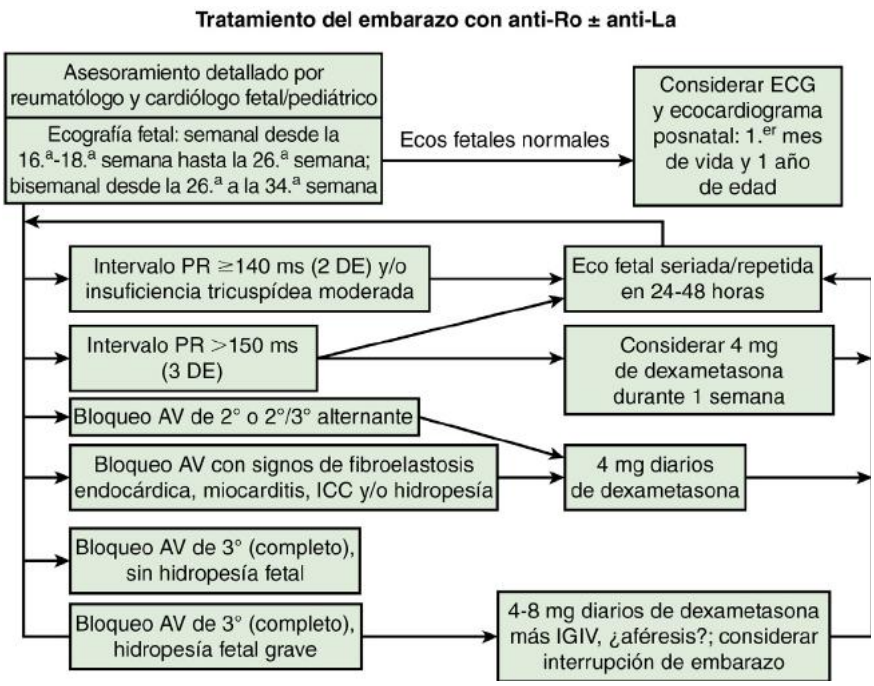

Figura 158-4 Algoritmo para el tratamiento del embarazo con anti-Ro ± anti-La. Todos estos embarazos deben incluir el asesoramiento y las ecocardiografías fetales seriadas.

Los lactantes también pueden tener citopenias y hepatitis, pero la complicación más temida es el bloqueo auriculoventricular congénito. Las anomalías del sistema de conducción varían de la prolongación del intervalo PR al bloqueo auriculoventricular completo, con la aparición de una miocardiopatía progresiva en los casos más graves. Las manifestaciones extracardíacas del lupus neonatal suelen ser reversibles, mientras que el bloqueo auriculoventricular congénito es permanente. Las anomalías del sistema de conducción pueden detectarse en el útero mediante una ecocardiografía fetal a partir de la 16.ª semana de gestación.

El lupus neonatal se debe a la transferencia pasiva de autoanticuerpos inmunoglobulina G maternos al feto. Una amplia mayoría de casos de lupus neonatal se asocian al anti-Ro materno (conocido también como SSA) y anticuerpos anti-La (conocidos también como SSB). A pesar de la clara asociación a los autoanticuerpos maternos, su presencia sola no es suficiente para provocar la enfermedad, por lo que alrededor del 2% de los hijos nacidos de madres con anticuerpos anti-Ro y anti-La experimenta un bloqueo auriculoventricular congénito.

Los estudios de laboratorio indican que durante el desarrollo cardíaco los antígenos Ro y La pueden exponerse en la superficie de las células cardíacas próximas al nódulo auriculoventricular, lo que hace que estos antígenos sean accesibles a los autoanticuerpos maternos. La unión provoca una respuesta inmunitaria local, que produce una fibrosis dentro del sistema de conducción así como una enfermedad más extensa en los casos mortales. En la piel, la exposición a la luz ultravioleta provoca daño celular y la exposición consiguiente a los antígenos Ro y La, lo que induce una respuesta inflamatoria local similar a la que produce el exantema característico.

Aunque los datos de los escasos ensayos clínicos han sido heterogéneos, se han empleado corticoides fluorados (dexametasona o betametasona), inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis, hidroxicloroquina y terbutalina (combinada con esteroides) en mujeres embarazadas con anticuerpos anti-Ro y anti-La para evitar la aparición o la progresión de las anomalías cardíacas en el feto, incluidos el bloqueo cardíaco congénito, la fibroelastosis endocárdica y la hidropesía fetal. La mayoría de los estudios alentadores son estudios de cohortes retrospectivos que indican que el tratamiento materno con hidroxicloroquina puede constituir una profilaxis eficaz frente al bloqueo cardíaco congénito. Los mecanismos de acción implican probablemente cambios en la acidificación de los endosomas y su interacción con receptores tipo Toll. Todos los datos clínicos sobre el uso de la hidroxicloroquina en el embarazo apuntan a la seguridad, y hay estudios clínicos prospectivos en marcha que examinan la eficacia en la prevención del síndrome lúpico neonatal en las mujeres embarazadas que se sabe tienen anti-Ro o anti-La.

Los corticoides fluorados parecen mejorar los casos de hidropesía. Las anomalías significativas del sistema de conducción después del nacimiento se han tratado con electroestimulación cardíaca y en ocasiones inmunoglobulinas intravenosas y esteroides, mientras que las miocardiopatías graves pueden necesitar un trasplante cardíaco. Las manifestaciones transitorias extracardíacas se tratan de manera conservadora; los esteroides tópicos se usan ocasionalmente para tratar el exantema.

Debido a que los autoanticuerpos maternos consiguen acceder al feto a través de la placenta en la semana 16.ª de gestación, a todas las mujeres embarazadas con anticuerpos circulantes anti-Ro y anti-La (o todas las que tienen antecedentes de hijos con lupus neonatal o bloqueo auriculoventricular congénito) las vigila un cardiólogo pediátrico mediante electrocardiogramas fetales periódicos desde la semana 16.ª de gestación hasta el parto. Si se encuentra de forma inesperada una bradicardia fetal durante la monitorización intrauterina es aconsejable el estudio de cribado de anticuerpos maternos anti-Ro y anti-La.

Al contrario que el LES, el lupus neonatal no se caracteriza por una alteración continua de la regulación inmunitaria, aunque los lactantes que lo padecen pueden tener un cierto mayor riesgo de sufrir una enfermedad autoinmunitaria en el futuro. Una madre que ha dado a luz a un niño con un bloqueo auriculoventricular congénito causado por un lupus neonatal tiene aproximadamente un 17% de riesgo de recurrencia en futuros embarazos. Con la electroestimulación cardíaca, los niños con una enfermedad del sistema de conducción sin miocardiopatía tienen un pronóstico excelente. Si no se corrige el defecto de la conducción, los niños afectados corren el riesgo de sufrir intolerancia al ejercicio, arritmias y muerte. En la figura 158-4 se propone un algoritmo terapéutico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **159**

Dermatomiositis juvenil

Angela Byun Robinson y Ann M. Reed

La **dermatomiositis juvenil (DMJ)** es la miositis inflamatoria más frecuente en los niños y se distingue por una debilidad muscular proximal y por un exantema característico. Las infiltraciones de células inflamatorias provocan una inflamación vascular, el problema subyacente en este trastorno.

booksmedicos.org

Bibliografía

Brucato A: Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers, *Rheumatology* 47:iii35-iii37, 2008.

Crucato A, Cimaz R, Caporali R, et al: Pregnancy outcomes in patients with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies, *Clin Rev Allergy Immunol* 40(1):27-41, 2011.

Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al: Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study, *Circulation* 117(4):485-493, 2008.

Friedman D, Kim MY, Copel JA, et al: Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR interval and dexamethasone evaluation (PRIDE) study, *Am J Cardiol* 103:1102-1106, 2009.

Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, et al: Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial, *Arthritis Rheum* 63(4):1138-1146, 2010.

Izmirly PM, Buyon JP, Saxena A: Neonatal lupus: advances in understanding pathogenesis and identifying treatments of cardiac disease, *Curr Opin Rheumatol* 24(5):466-472, 2012.

Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al: Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro –antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus, *Circulation* 126:76-82, 2012.

Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, et al: Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine, *Ann Rheum Dis* 69:1827-1830, 2010.

Llanos C, Friedman DM, Saxena A, et al: Anatomical and pathological findings in hearts from fetuses and infants with cardiac manifestations of neonatal lupus, *Rheumatology* 51:1086-1092, 2012.

Penate Y, Guillermo N, Rodriguez J, et al: Histopathologic characteristics of neonatal cutaneous lupus erythematosus: description of five cases and literature review, *J Cutan Pathol* 36(6):660-667, 2009.

Silverman E, Jaeggi E: Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus, *Scand J Immunol* 72(3):223-225, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ETIOLOGÍA

Las pruebas indican que la etiología de la DMJ es multifactorial, basada en una predisposición génica y en un desencadenante ambiental desconocido. Los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) como el B8, DRB1*0301, DQA1*0501 y DQA1*0301 se asocian a una mayor tendencia a la DMJ en poblaciones seleccionadas. El microquimerismo materno puede participar en su etiología al provocar una enfermedad de injerto contra huésped o un fenómeno autoinmunitario. Se han encontrado células maternas persistentes en la sangre y en muestras de tejido de niños con DMJ. Un mayor número de estas células maternas es HLA-DQA1*0501, lo que podría ser útil para la trasferencia o la persistencia de estas células híbridas. Los polimorfismos de citocina específicos del promotor del factor de necrosis tumoral α y el número variable de repeticiones en tándem del antagonista del receptor de la interleucina 1 también pueden incrementar la proclividad genética. Estos polimorfismos son frecuentes en la población general. Habitualmente se refieren antecedentes de una infección en los 3 meses anteriores al inicio de la enfermedad; múltiples estudios han fracasado en el empeño de señalar un microorganismo causante. Predominan los signos constitucionales y los síntomas de las vías respiratorias superiores, pero un tercio de los pacientes describieron antecedente de síntomas digestivos. Los estreptococos del grupo A, las infecciones de las vías respiratorias superiores, las digestivas, el virus de Coxsackie B, el toxoplasma, el enterovirus, el parvovirus B19 y muchos otros microorganismos se han propuesto como posibles patógenos en la etiología de la DMJ. A pesar de ello, los resultados de las pruebas de detección de anticuerpos séricos y la amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa de la sangre y el tejido muscular en busca de múltiples enfermedades infecciosas han sido infructuosos. Podrían contribuir los factores ambientales, junto al agrupamiento geográfico y estacional descrito; sin embargo, no ha aparecido ninguna teoría clara sobre la etiología.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de DMJ es aproximadamente de 3 casos/millón de niños/año sin predilección racial. La edad máxima de inicio está entre 4 y 10 años. Hay un segundo máximo de inicio al final de la edad adulta (45-64 años), pero la dermatomiositis de inicio adulto parece ser una entidad claramente distinta en cuanto al pronóstico y la etiología. En EE.UU., la proporción de niñas frente a niños con DMJ es de 2:1. Son poco frecuentes varios casos de miositis en una sola familia, pero las enfermedades autoinmunitarias familiares pueden aumentar en aquéllas con niños que tienen DMJ, lo que no ocurre en familias con niños sanos. No se han confirmado informes de una asociación estacional, aunque pueden aparecer grupos de casos.

PATOGENIA

El interferón aumenta la expresión de genes críticos en la regulación inmunitaria y de la clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), activa los linfocitos citolíticos naturales y apoya la maduración de las células dendríticas. En los pacientes con dermatomiositis hay una mayor expresión de los productos génicos controlados por los interferones del tipo I, lo que podría correlacionarse con la actividad de la enfermedad, y pueden ser prometedores como biomarcadores clínicos.

Parece que los niños con predisposición genética a la DMJ (HLA-DQA1*0501, HLA-DRB*0301) pueden exponerse de forma prolongada a células quiméricas maternas y a un desencadenante ambiental desconocido. Una vez desencadenado el proceso, una cascada inflamatoria con una respuesta del interferón de tipo I estimula la expresión del MHC de la clase I y la maduración de las células dendríticas. La expresión aumentada del MHC de la clase I aumenta las moléculas de adhesión, lo que influye en la migración de los linfocitos y da lugar a la infiltración inflamatoria del músculo. En un asa de retroalimentación autorreguladora, la inflamación muscular incrementa la respuesta del interferón del tipo I, lo que regenera el ciclo de la inflamación. Las células implicadas en la cascada inflamatoria son los linfocitos citolíticos naturales (CD56), subgrupos de linfocitos T (CD4, CD8, Th17), los monocitos/macrófagos (CD14) y las células dendríticas plasmacitoides. La neopterina, la proteína 10 inducible por el interferón, la proteína quimiotáctica del monocito, la proteína de resistencia del mixovirus y el factor de von Willebrand, así como otros marcadores de la inflamación vascular, pueden estar elevados en los pacientes con DMJ que tienen una inflamación activa.

Tabla 159-1 Criterios diagnósticos de la dermatomiositis juvenil

Exantema clásico	Exantema heliotrópico en los párpados Pápulas de Gottron
Más 3 de los siguientes:	
Debilidad	Simétrica Proximal
Elevación de las enzimas musculares (≥1)	Creatina-cinasa Aspartato aminotransferasa Ácido láctico deshidrogenasa Aldolasa
Cambios electromiográficos	Potenciales de unidad motora cortos y polifásicos pequeños Fibrilaciones Ondas afiladas positivas Irritabilidad a la inserción Descargas repetitivas de frecuencia alta y extrañas
Biopsia muscular	Necrosis Inflamación

Datos de Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts), N Engl J Med *292:403-407, 1975.*

Tabla 159-2 Manifestaciones clínicas de la dermatomiositis juvenil durante el curso de la enfermedad

MANIFESTACIÓN	%
Debilidad muscular	90-100
Disfagia o disfonía	13-40
Atrofia muscular	10
Dolor muscular espontáneo y a la presión	30-83
Lesiones cutáneas	85-100
Exantema heliotropo en los párpados	66-83
Pápulas de Gottron	57-91
Exantema eritematoso de zona malar/facial	42-100
Cambios capilares periungueales	80
Exantema fotosensible	5-42
Úlceras	22-30
Calcinosis	12-30
Lipodistrofia	11-14
Fenómeno de Raynaud	2-15
Artritis y artralgias	22-58
Contracturas articulares	26-27
Fiebre	16-46
Signos y síntomas digestivos	8-22
Enfermedad pulmonar restrictiva	4-32
Enfermedad pulmonar intersticial	1-7
Afectación cardíaca	0-3

De Rider LG, Lindsley CB, Cassidy JT: Juvenile dermatomyositis. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM y cols, editores, Textbook of pediatric rheumatology, *6.ª ed., Filadelfia, 2011, Saunders, tabla 24-20, pág. 410.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con DMJ presentan exantema, debilidad progresiva o ambos. Habitualmente en el momento del diagnóstico se describen fiebre, disfagia o disfonía, artritis, debilidad muscular y astenia (tablas 159-1 y 159-2).

El exantema es el primer síntoma en el 50% de los casos y aparece simultáneamente con la astenia sólo en el 25% de las ocasiones. Los niños suelen mostrar una fotosensibilidad extrema al exponerse a la luz

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ultravioleta, con eritema generalizado en las zonas expuestas al sol. Si está sobre el tórax y el cuello, a este eritema se le conoce como **«signo en forma de chal».** El eritema suele aparecer en las rodillas y los codos. El **exantema heliotropo** característico (fig. 159-1) es un cambio de color azul-violeta en los párpados que puede asociarse a edema periorbitario. También es muy frecuente el eritema facial que cruza los pliegues nasolabiales, en contraste con el exantema malar que no afecta a la zona nasolabial típico del lupus eritematoso sistémico. Las clásicas **pápulas de Gottron** (fig. 159-2) son placas engrosadas o atróficas brillantes de color rosa luminoso o pálido sobre las articulaciones interfalángicas proximales, las articulaciones interfalángicas distales y ocasionalmente en las rodillas, los codos, las articulaciones pequeñas de los dedos de los pies y los maléolos de los tobillos. El exantema de la DMJ algunas veces se confunde con un eczema o psoriasis. Raramente aparece un exantema eritematoso grueso y con escamas en las palmas de las manos de un niño (conocido como **manos de mecánico**) y en la planta del pie a lo largo de los tendones flexores, que se asocia con los anticuerpos anti-Jo-1.

A menudo son visibles signos de inflamación de los vasos pequeños en los pliegues ungueales y en las encías en forma de asas capilares engrosadas, tortuosas o ausentes (fig. 159-3). Las telangiectasias pueden ser visibles a simple vista, pero se visualizan con más facilidad con capilaroscopia o el empleo de una lupa como la de un oftalmoscopio. Una inflamación vascular acentuada provoca úlceras cutáneas en los dedos de los pies, de las manos, las axilas o los epicantos.

La debilidad asociada a la DMJ suele ser gradual y difícil de diferenciar de la astenia al principio. Es característicamente simétrica y afecta a la parte proximal de músculos como los flexores del cuello, la cintura escapular y los flexores de la cadera. Los padres pueden referir dificultad para subir las escaleras, peinarse y levantarse de la cama. La exploración revela la incapacidad de incorporarse, de que el niño mantenga la cabeza erguida después del período de lactante y el **signo de Gower** (apoyar las manos sobre los muslos para levantarse desde la posición de sedestación). Los pacientes con DMJ pueden rodar sobre uno de sus lados en lugar de alzarse rectos desde la posición de decúbito para compensar la debilidad del tronco. Aproximadamente la mitad de los niños muestra debilidad muscular como resultado de la inflamación muscular.

También se ven afectados los músculos esofágicos y respiratorios, lo que provoca insuficiencia respiratoria y aspiración. Es esencial evaluar la presencia de disfonía o voz nasal, elevación palatina con reflejo nauseoso, disfagia y reflujo gastroesofágico mediante la anamnesis, la exploración física y un estudio de la deglución, si hay síntomas. La debilidad muscular respiratoria puede ser una urgencia médica y llevar a una insuficiencia respiratoria. Los niños con debilidad muscular respiratoria no manifiestan los síntomas típicos de la insuficiencia respiratoria inminente con un aumento del trabajo respiratorio, y muestran hipercapnia en lugar de hipoxemia.

La **lipodistrofia** y la **calcinosis** (fig. 159-4) se creen asociadas a la enfermedad de larga duración o sin tratar. El depósito distrófico de fosfato de calcio, hidroxiapatita o cristales de fluoroapatita se produce en nódulos o placas subcutáneas y provoca una úlcera dolorosa en la piel con la extrusión de los cristales o del líquido calcificado. La calcinosis se ha descrito en más del 40% de los niños con DMJ, pero se cree que la prevalencia es más baja en los niños tratados pronto y de forma intensiva. En casos raros se forma un «exoesqueleto» de depósito de calcio, que limita en gran medida la movilidad. La lipodistrofia resulta en una pérdida progresiva de la grasa subcutánea y visceral, habitualmente sobre la cara y la parte superior del cuerpo, y puede estar asociada a un síndrome

Figura 159-1 El exantema facial de la dermatomiositis juvenil. Hay eritema sobre el puente de la nariz y las zonas malares con cambios de color violáceo (heliotrópicos) en los párpados superiores.

Figura 159-2 El exantema de la dermatomiositis juvenil. La piel sobre las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales puede estar hipertrófica y tener un color rojo pálido (pápulas de Gottron).

Figura 159-3 Patrón capilar en el pliegue ungueal en la enfermedad reumática. **A,** Patrón capilar normal en el pliegue ungueal en un niño sano con una distribución homogénea y un aspecto uniforme de las asas capilares. **B,** Patrón capilar en el pliegue ungueal en un niño con dermatomiositis juvenil que muestra reducción de las asas capilares terminales, lo que da lugar a una banda ancha de avascularidad. También pueden verse capilares dilatados y tortuosos. **C,** Pueden verse telangiectasias periungueales acentuadas sin microscopio.

booksmedicos.org

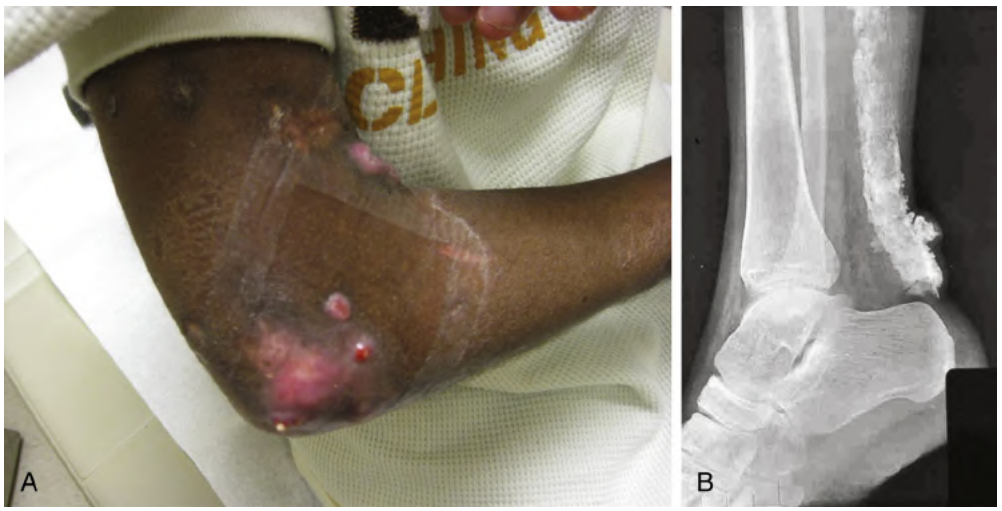

Figura 159-4 Exantema y calcificaciones en la dermatomiositis. **A,** Efectos cutáneos de la calcificación. **B,** Signos radiográficos de calcificación.

metabólico similar al del ovario poliquístico con resistencia a la insulina, hirsutismo, acantosis, hipertrigliceridemia y alteración de la tolerancia a la glucosa. La lipodistrofia puede ser generalizada o localizada.

La vasculitis del tubo digestivo es rara en niños con DMJ grave, y surge con dolor abdominal intenso, pancreatitis, hemorragia digestiva y posibilidad de infarto o perforación intestinal. Se ha descrito la afectación de los músculos cardíacos con pericarditis, miocarditis y defectos de la conducción. Al inicio de la enfermedad se observa una asociación a tumores malignos en los adultos con dermatomiositis, pero es muy rara en los niños.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la dermatomiositis requiere la presencia del exantema característico, así como al menos tres signos de inflamación y debilidad muscular (v. tabla 159-1). Los criterios diagnósticos elaborados en 1975 preceden al uso de la RM y no se han validado en los niños. El diagnóstico suele retrasarse a causa de la naturaleza gradual del inicio de la enfermedad.

La electromiografía (EMG) muestra signos de miopatía (aumento de la actividad de inserción, fibrilaciones y ondas afiladas), así como necrosis de la fibra muscular (disminuyen la amplitud y la duración del potencial de acción). Los estudios de la conducción nerviosa suelen ser normales a menos que exista atrofia y necrosis muscular grave. Es importante que la EMG se realice en un centro con experiencia en EMG pediátrica y en su interpretación. La biopsia muscular suele estar indicada cuando el diagnóstico es dudoso o para clasificar la gravedad de la enfermedad. La biopsia de los músculos afectados revela necrosis focal y fagocitosis de las fibras musculares, regeneración de la fibra, proliferación del endomisio, infiltrados celulares inflamatorios y vasculitis, y cuerpos de inclusión tubulorreticulares dentro de las células endoteliales. La observación de estructuras linfáticas y vasculopatía puede augurar una enfermedad más grave.

Algunos niños tienen el exantema clásico pero no debilidad muscular aparente ni inflamación; esta variación se llama **DMJ amiopática o dermatomiositis sin miositis.** No está claro si estos niños tienen una enfermedad cutánea aislada o una inflamación muscular leve sin detectar, por lo que corren el riesgo de progresar a una afectación muscular más grave con secuelas a largo plazo como la calcinosis y la lipodistrofia si no son tratados.

El diagnóstico diferencial depende de los síntomas presentes. Si sólo se refiere debilidad sin exantema ni enfermedad atípica, deberían considerarse otras causas de miopatía, como la polimiositis, la miositis relacionada con una infección (gripe A y B, virus de Coxsackie B y otras enfermedades víricas), las distrofias musculares (Duchenne y Becker, entre otras), la miastenia grave, el síndrome de Guillain-Barré, las endocrinopatías (hipertiroidismo, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, trastornos paratiroideos), las miopatías mitocondriales y los trastornos metabólicos (glucogenosis o lipidosis). Las infecciones asociadas a síntomas musculares prominentes son la triquinosis, la infección por *Bartonella,* la toxoplasmosis y la piomiositis estafilocócica. La contusión y las lesiones por compresión pueden conducir a una rabdomiólisis transitoria con mioglobinuria. La miositis en los niños también puede asociarse a las vacunas, los fármacos, la hormona de crecimiento y la enfermedad de injerto contra huésped. El exantema de la DMJ puede confundirse con eczema, dishidrosis, psoriasis, exantema malar del lupus eritematoso sistémico, telangiectasias capilares del fenómeno de Raynaud y otras enfermedades reumáticas. La inflamación muscular aparece también en los niños con lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, enfermedad inflamatoria intestinal y vasculitis con anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo. La tabla 159-3 compara otros trastornos con miositis inflamatoria juvenil.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La elevación de las concentraciones séricas de las **enzimas derivadas del músculo** (creatina cinasa, aldolasa, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y lactato deshidrogenasa) reflejan la inflamación del músculo. No todas las concentraciones de enzimas aumentan con la inflamación en un sujeto en particular; la alanina aminotransferasa se eleva con más frecuencia en la presentación inicial, mientras que la concentración de creatina-cinasa puede ser normal. La velocidad de sedimentación globular suele ser normal y el factor reumatoide es típicamente negativo. Con la enfermedad crónica puede haber anemia. Los anticuerpos antinucleares están presentes en >80% de los niños con DMJ. Los resultados de las pruebas de los anticuerpos frente a SSA, SSB, Sm, ribonucleoproteína y ADN bicatenario suelen ser negativas. Los anticuerpos frente a Pm/Scl identifican un subgrupo pequeño y distinto de miopatías con una evolución prolongada de la enfermedad, a menudo complicada con fibrosis intersticial pulmonar y afectación cardíaca. Similar a lo visto en los adultos, la presencia de autoanticuerpos específicos de la miositis en la DMJ como los anti-Jo-1, anti-Mi-2, anti-p155/140, anti-NXP2 y otros autoanticuerpos específicos de la miositis ayudan a distinguir los diferentes subgrupos clínicos y pueden predecir la aparición de complicaciones, aunque sigue habiendo diferencias en ciertos aspectos como las neoplasias malignas entre los adultos y los niños.

Los estudios radiográficos ayudan al diagnóstico y al tratamiento médico. La RM potenciada en T2 y supresión grasa (fig. 159-5) identifica las zonas activas de la enfermedad, lo que reduce el error de muestreo y aumenta la sensibilidad de la biopsia muscular y de la EMG, cuyos resultados no son diagnosticados en el 20% de los casos si el procedimiento no está dirigido por la RM. Podemos encontrar un exantema extenso y unos resultados anómalos en la RM a pesar de unas concentraciones séricas normales de las enzimas musculares. La biopsia muscular suele demostrar pruebas de la actividad y cronicidad de la enfermedad que no se sospechan sólo a partir de las concentraciones séricas de las enzimas.

Un estudio con contraste de la deglución puede demostrar la disfunción palatina y el riesgo de aspiración. Las pruebas de función pulmonar detectan un defecto restrictivo que es compatible con la insuficiencia respiratoria y una reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono por la fibrosis alveolar asociada a otras enfermedades del tejido conjuntivo. La medida seriada de la capacidad vital o de la fuerza de inspiración negativa puede confirmar cambios en la insuficiencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 159-3 Características fenotípicas de los subgrupos clínicos de miositis juvenil*

CARACTERÍSTICA	DMJ	PMJ	MJTC
Datos demográficos			
Mediana de edad en el diagnóstico (años)	Más joven (7,4 años)	Más mayor (12,1 años)	Intermedio (10,2 años)
Raza	Predominantemente blanca (71,2%)	Negra (39,4%)	Negra u otra (49%)
Gravedad al principio	Leve o moderada	**Grave o muy grave al comienzo**	Leve o moderada
Mediana de retraso hasta el diagnóstico (meses)	4 meses	3,5 meses	Mayor retraso (7 meses)
Manifestaciones clínicas	Pápulas de Gottron Exantema heliotropo **Anomalías capilares periungueales** **Exantema malar** *Fotosensibilidad* *Eritema lineal extensor*† Crecimiento cuticular excesivo Afectación mucosa Exantemas en «signo de V» y «en chal» Úlceras cutáneas Disnea con el ejercicio	*Pérdida de peso* Caídas Fenómeno de Raynaud PFP anómalas Disnea con el ejercicio Anomalías cardíacas en el ECG o la ECO	Pápulas de Gottron Exantema heliotropo **Exantema malar** **Fenómeno de Raynaud** **Enfermedad pulmonar intersticial** **Artralgias** *Eritema lineal extensor*† *Afectación mucosa* *Artritis* *Fotosensibilidad* *Esclerodactilia* *Anomalías capilares periungueales*† Crecimiento cuticular excesivo Dolor abdominal, hemorragia digestiva Disnea con el ejercicio Pérdida de peso
Autoanticuerpos	Título de ANA intermedio (mediana, 1:320) *Anti-p155/140*† Anti-MJ Anti-Mi-2	Título de ANA intermedio (mediana, 1:320) Anti-SRP Anti-aminoacil-ARNt sintetasa (anti-Jo-1)	Título de ANA más alto (mediana, 1:1.280) **Anti-U1-RNP** Anti-PM-Sc1 Anti-Ro Anti-SM Anti-La Todos los demás autoanticuerpos anti-U-RNP
Características de laboratorio	*Concentración más baja de CK (mediana, 829 U/l)*	**Concentración más alta de CK (mediana, 5.027 U/l)** Mayores concentraciones de aldolasa y ALT	Concentración intermedia de CK (mediana, 1.208 U/l)
Pronóstico	Mortalidad baja (2,4%) Calcinosis (34,0%)	Mortalidad media (6,3%) **Hospitalización frecuente (71,9%)** Uso de silla de ruedas	La mayor mortalidad (14,6%)

ALT, alanina aminotransferasa; ANA, anticuerpos antinucleares; ARNt, ARN de transferencia; CK, creatina-cinasa; DMJ, dermatomiositis juvenil; ECG, electrocardiograma; ECO, ecocardiograma; MJTC, miositis juvenil solapada con otra enfermedad autoinmunitaria o del tejido conjuntivo; PFP, pruebas de función pulmonar; PMJ, polimiositis juvenil.

*__La negrita__ indica significación en la regresión logística; la *cursiva* indica principales variables introducidas en los modelos de bosque aleatorio podado. Otras variables incluidas en esta tabla fueron significativas en el análisis univariante hasta $p \leq 0{,}01$.

†Eliminado de los análisis de regresión logística porque la variable estaba en el 100% o en el 0% en 1 de los subgrupos comparados. Las pápulas de Gottron y el exantema heliotropo, que formaban parte de la definición de los casos de dermatomiositis, no se introdujeron en los análisis multivariantes.

Modificada de Shah M, Mamyrova G, Targoff IN y cols: The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies, Medicine (Baltimore) *92:25-41, 2013, tabla 9, pág. 36.*

respiratoria, especialmente en un grupo de enfermos hospitalizados. La calcinosis se ve fácilmente en las radiografías, a lo largo de los planos fasciales y dentro de los músculos.

TRATAMIENTO

Es esencial la ayuda de un reumatólogo pediátrico con experiencia para establecer un curso apropiado de tratamiento en un niño con DMJ. Antes de la llegada de los corticoides, un tercio de los pacientes mejoraba espontáneamente, un tercio tenía una evolución crónica y persistente, y un tercio moría por la enfermedad. Los corticoides alteran el curso de la misma, lo que rebaja la morbilidad y la mortalidad. El metotrexato disminuye la duración del tratamiento con corticoides, y por tanto reduce la morbilidad de los efectos tóxicos esteroideos. Las gammaglobulinas intravenosas se usan frecuentemente como un complemento del tratamiento de la enfermedad grave.

Los corticoides siguen siendo la piedra angular del tratamiento. En un niño clínicamente estable sin astenia debilitante se suele empezar con 2 mg/kg/día de prednisona oral (máx. 60 mg diarios). Los niños con afectación digestiva absorben peor los corticoides orales y requieren la administración intravenosa. En los casos más graves, con insuficiencia respiratoria o bucofaríngea, se emplean pulsos de dosis altas de metilprednisolona (30 mg/kg/día durante 3 días, dosis máxima 1 g/día) con administración i.v. semanal o mensualmente junto a corticoides orales diarios si es necesario. La dosis de corticoides disminuye progresiva y lentamente durante un período de 12 meses, después de que se normalicen los marcadores de la inflamación (enzimas musculares) y se recupere la fuerza.

El metotrexato semanal oral, intravenoso o subcutáneo (la menor de 1 mg/kg o 15 mg/m^2, máximo de 40 mg) se usa con frecuencia como un fármaco ahorrador de corticoides en la DMJ. El uso simultáneo del metotrexato reduce a la mitad la dosis acumulativa de corticoides necesaria para controlar la enfermedad. Los riesgos del metotrexato son la inmunosupresión, las discrasias en el hemograma, la hepatitis química, la toxicidad pulmonar, las náuseas y vómitos y la teratogenicidad. El ácido fólico suele administrarse con el metotrexato empezando con una dosis de 1 mg al día

booksmedicos.org

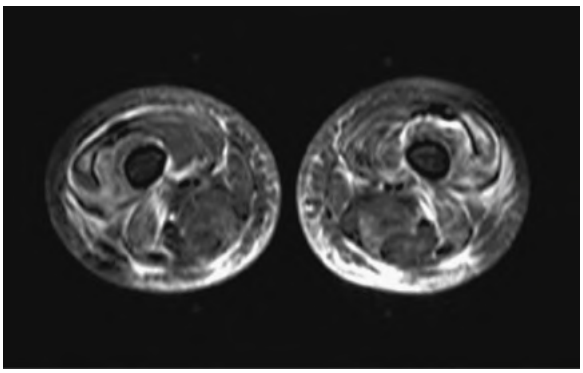

Figura 159-5 RM potenciada en T2 y con supresión grasa de la parte proximal del músculo de las extremidades inferiores de un niño con dermatomiositis juvenil con concentraciones normales de enzimas musculares. Hay una miopatía inflamatoria focal. Las zonas blancas reflejan la respuesta inflamatoria en el músculo afectado. Las zonas más oscuras son más normales. La identificación de las zonas afectadas con la RM dirige la localización de la biopsia muscular o de la electromiografía.

para reducir la toxicidad y los efectos adversos de la inhibición del folato (aftas bucales, náuseas y anemia). Los niños que están tomando fármacos inmunosupresores como el metotrexato deberían evitar las vacunas con virus vivos, aunque se recomienda la vacuna inactivada de la gripe una vez al año.

La hidroxicloroquina tiene un riesgo de toxicidad menor y se usa como un fármaco secundario que modifica la enfermedad para reducir el exantema y mantener la remisión. Suele administrarse en dosis de entre 4 y 6 mg/kg/día por vía oral en forma de comprimidos o líquido. Se recomienda el seguimiento oftalmológico 1-2 veces al año para vigilar que no se produzca la toxicidad retiniana. Otros efectos adversos son la hemólisis en los pacientes con deficiencias en la glucosa-6-fosfato, la intolerancia digestiva y la decoloración de la piel y el pelo.

El uso del rituximab en un ensayo de pacientes dependientes de los esteroides con miopatías inflamatorias resistentes, incluida la DMJ, no logró el criterio principal del estudio de demostrar una diferencia en el tiempo de mejoría entre los sujetos que recibieron rituximab en el momento basal o a las 8 semanas pero, en general, el 83% de todos los sujetos cumplieron la definición de mejora en el ensayo. Los informes del uso de otras sustancias biológicas se basan en casos clínicos con resultados mixtos.

Otros fármacos para la enfermedad grave que no responde son las inmunoglobulinas intravenosas, el micofenolato mofetilo, la ciclosporina y la ciclofosfamida. Los niños con insuficiencia faríngea pueden necesitar alimentación nasogástrica o gastrostomía para evitar la aspiración, mientras que los que tienen vasculitis digestiva necesitan un reposo absoluto del intestino. Con poca frecuencia, los niños con insuficiencia respiratoria grave requieren un respirador e incluso una traqueostomía hasta que la insuficiencia respiratoria mejore.

La fisioterapia y la terapia ocupacional son partes integrales del programa de tratamiento, al principio para el fortalecimiento pasivo al comienzo de la enfermedad y después para dirigir el reacondicionamiento directo de los músculos para recuperar la fuerza y la amplitud de movimiento. El tratamiento puede mejorar las medidas de la fuerza muscular y la forma cardiovascular. El reposo en cama no está indicado, porque el apoyo en carga mejora la densidad ósea y evita las contracturas. Los asistentes sociales y los servicios psicológicos pueden facilitar la adaptación al deterioro físico en un niño previamente activo y ayudar en los trastornos del sueño y la enfermedad reumática asociada.

Todos los niños con DMJ deberían evitar exponerse al sol y usar todos los días una crema solar con un factor de protección solar alto, incluso los días nublados y de invierno. La vitamina D y los complementos de calcio están indicados en todos los niños que se someten a un tratamiento a largo plazo con corticoides, para intentar reducir la osteopenia y la osteoporosis producidas por los fármacos.

COMPLICACIONES

La mayoría de las complicaciones de la DMJ están relacionadas con la debilidad prolongada y grave, y son la atrofia muscular, las calcificaciones y la cicatrización o la atrofia cutáneas y la lipodistrofia. También son frecuentes las complicaciones secundarias a los tratamientos médicos. Los niños con una debilidad aguda y grave corren el riesgo de sufrir una neumonía por aspiración e insuficiencia respiratoria, y en ocasiones requieren alimentación nasogástrica y respiración mecánica hasta que mejore la debilidad. El dolor por los cólicos y la hemorragia digestiva oculta pueden indicar una vasculitis de la pared intestinal y llevar a la isquemia, la hemorragia digestiva y la perforación si no se trata con reposo intestinal completo y un tratamiento intensivo de la inflamación subyacente. Siempre que sea posible debería evitarse la cirugía, porque la vasculitis digestiva es difusa y no se trata fácilmente con una intervención quirúrgica. La TC con contraste puede mostrar una dilatación o engrosamiento de la pared intestinal, aire intraluminal o signos de necrosis intestinal. La afectación cardíaca por la DMJ es poco frecuente pero abarca las arritmias.

Las calcificaciones patológicas pueden relacionarse con la gravedad de la enfermedad y un retraso prolongado del tratamiento, y posiblemente con polimorfismos génicos del factor de necrosis tumoral α-308. Los depósitos de calcio tienden a formarse en el tejido subcutáneo y junto al músculo. Algunos se ulceran a través de la piel y drenan un líquido cálcico fino, y otros aparecen como nódulos compactos junto a las superficies extensoras o embebidos a lo largo del músculo. Las lesiones que drenan sirven de nido a la celulitis o la osteomielitis. Los nódulos provocan una inflamación cutánea que puede imitar a la celulitis. Los depósitos de calcio pueden remitir espontáneamente, pero no existen recomendaciones basadas en pruebas para el tratamiento de la calcinosis.

La lipodistrofia se manifiesta en el 10-40% de pacientes con DMJ y puede ser difícil de reconocer. La atrofia grasa puede ser generalizada, parcial o local. La lipodistrofia se ha asociado a la resistencia a la insulina, a la acantosis pigmentada, la dislipidemia, la hipertensión y la menstruación irregular, similar a las características vistas en la enfermedad ovárica poliquística o el síndrome metabólico.

Los niños que reciben un tratamiento prolongado con corticoides son propensos a las complicaciones como cese del crecimiento lineal, aumento de peso, hirsutismo, supresión suprarrenal, inmunosupresión, estrías, depósito cushingoide de la grasa, cambios de ánimo, osteoporosis, cataratas, necrosis avascular y miopatía esteroidea. Debería aconsejarse a las familias sobre los efectos de los corticoides y recomendarles el uso de una identificación de alerta médica y que consulten a un nutricionista sobre una dieta pobre en grasa y en sodio con un aporte adecuando de vitamina D y calcio.

PRONÓSTICO

La mortalidad en la DMJ ha disminuido desde que se emplean los corticoides de un 33% a aproximadamente un 1% actualmente; se sabe poco sobre las consecuencias a largo plazo de la inflamación vascular persistente. El período de los síntomas activos ha disminuido desde aproximadamente 3,5 años a <1,5 años gracias a un tratamiento inmunosupresor más intensivo; los síntomas vasculares, cutáneos y musculares de los niños con DMJ suelen responder bien al tratamiento. A los 7 años de seguimiento, el 75% de los pacientes tiene una incapacidad residual o muy pequeña, pero el 25% continúa padeciendo una debilidad crónica y el 40% tiene un exantema crónico. Más de un tercio puede necesitar medicamentos de forma prolongada para controlar su enfermedad. Los niños con DMJ parecen capaces de reparar el daño inflamatorio muscular y del sistema vascular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **160**

Esclerodermia y fenómeno de Raynaud

Heather A. Van Mater y C. Egla Rabinovich

La **esclerodermia juvenil** abarca una variedad de trastornos que tienen en común la presencia de fibrosis en la piel. La esclerodermia juvenil se divide en 2 categorías principales: la **esclerodermia localizada juvenil** (**ELJ,** conocida

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bader-Meunier B, Monnet D, Barnerias C, et al: Thrombotic microangiopathy and Purtscher-like retinopathy as a rare presentation of juvenile dermatomyositis, *Pediatrics* 129:e821-e824, 2012.

Bingham A, Mamyrova G, Rother KI: Predictors of acquired lipodystrophy in juvenile-onset dermatomyositis and a gradient of severity, *Medicine (Baltimore)* 87:70-86, 2008.

Butbul Aviel Y, Stremler R, Benseler S, et al: Sleep and fatigue and the relationship to pain, disease activity and quality of life in juvenile idiopathic arthritis and juvenile dermatomyositis, *Rheumatology* 50:2051-2060, 2011.

Eimer MJ, Brickman WJ, Seshadri R, et al: Clinical status and cardiovascular risk profile of adults with a history of juvenile dermatomyositis, *J Pediatr* 159:795-801, 2011.

Fernandez C, Bardin N, De Paula AM, et al: Correlation of clinicoserologic and pathologic classifications of inflammatory myopathies, *Medicine (Baltimore)* 92:15-24, 2013.

Huber AM, Robinson AB, Reed AM, et al: Consensus treatments for moderate juvenile dermatomyositis: beyond the first two months. Results of the second Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus conference, *Arthritis Care Res* 64:546-553, 2012.

Klein R, Rosenbach M, Kim EJ, et al: Tumor necrosis factor inhibitor- associated dermatomyositis, *Arch Dermatol* 146(7):780-784, 2010.

Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Vincze M, et al: Anti-PL-7 (Anti-threonyl-tRNA synthetase) antisynthetase syndrome, *Medicine (Baltimore)* 91:206-211, 2012.

Lopez de Padilla CM, Vallejo AN, McNallan KT, et al: Plasmacytoid dendritic cells in inflamed muscle of patients with juvenile dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 56:1658-1668, 2007.

Mamyrova G, O'Hanlon TP, Sillers L, et al: Cytokine gene polymorphisms as risk and severity factors for juvenile dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 58:3941-3950, 2008.

Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al: Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and polymyositis, *Arthritis Rheum* 65:314-324, 2013.

Omori CH, Silva CA, Sallum AM, et al: Exercise training in juvenile dermatomyositis, *Arthritis Care Res* 64:1186-1194, 2012.

Pachman LM, Lipton R, Ramsey-Goldman R, et al: History of infection before the onset of juvenile dermatomyositis: results from the National Institute of Arthritis Muscle and Skin Diseases Research Registry, *Arthritis Rheum* 53:166-172, 2005.

Ravelli A, Trail L, Ferrari C, et al: Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multifunctional, multicenter study of 490 patients, *Arthritis Care Res* 62:63-72, 2010.

Reed AM, McNallan K, Wettstein P, et al: Does HLA-dependent chimerism underlie the pathogenesis of juvenile dermatomyositis? *J Immunol* 172:5041-5046, 2004.

Rider LG, Miller FW: Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies, *JAMA* 305(2):183-190, 2011.

Rider LG, Shah M, Mamyrova G, et al: The myositis autoantibody phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies, *Medicine (Baltimore)* 92:223-243, 2013.

Robinson AB, Reed AM: Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis, *Nat Rev Rheumatol* 7:664-675, 2011.

Shah M, Mamyrova G, Targoff IN, et al: The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies, *Medicine (Baltimore)* 92:25-41, 2013.

Tansley SL, McHugh NJ, Wedderburn LR: Adult and juvenile dermatomyositis: are the distinct clinical features explained by our current understanding of serological subgroups and pathogenic mechanisms? *Arthritis Res Ther* 15:211-220, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

también como **morfea**), que se limita en gran parte a la piel, y la **esclerosis sistémica juvenil (ESJ),** con afectación orgánica multisistémica. La enfermedad localizada es el tipo predominante en la población pediátrica (>95%), pero la esclerosis sistémica se asocia a mortalidad y morbilidad grave.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Se desconoce la etiología de la esclerodermia, pero el mecanismo mediante el cual aparece la enfermedad parece una combinación de vasculopatía, autoinmunidad, activación inmunitaria y fibrosis. Los desencadenantes son un traumatismo, una infección y posiblemente la reacción de injerto contra huésped subclínica por la persistencia de células de origen materno (microquimerismo) y que dañan las células vasculares endoteliales, lo que provoca un aumento de la expresión de moléculas de adhesión. Estas moléculas atrapan plaquetas y células inflamatorias, lo que causa cambios vasculares con manifestaciones como el fenómeno de Raynaud y la hipertensión pulmonar. Las células inflamatorias infiltran la zona de la lesión vascular inicial, lo que provoca un mayor daño vascular y da lugar al engrosamiento de las paredes de la arteria y la disminución del número de capilares. Entonces los macrófagos y otras células inflamatorias migran a los tejidos afectados y segregan citocinas que inducen a los fibroblastos a reproducirse y sintetizar cantidades excesivas de colágeno, lo que provoca fibrosis y las subsiguientes lipoatrofia y fibrosis dérmica con pérdida de glándulas sudoríparas y folículos pilosos. En las fases finales, toda la dermis puede ser reemplazada por fibras compactas de colágeno.

Se cree que la autoinmunidad es un proceso clave en la patogenia de las esclerodermias sistémica y localizada, debido al alto porcentaje de niños afectados con autoanticuerpos. Los niños con la enfermedad localizada suelen tener un resultado positivo en la prueba de los anticuerpos antinucleares (ANA) (42%), y el 47% de este subgrupo tiene anticuerpos antihistona. Los niños con ESJ tienen mayores frecuencias de ANA (80,7%) y pueden tener anticuerpos anti-Scl 70 (34%, antitopoisomerasa I). La relación entre los autoanticuerpos específicos y las distintas formas de esclerodermia no se conoce bien, y los resultados de todas las pruebas de los anticuerpos pueden ser negativos, sobre todo en la ELJ.

CLASIFICACIÓN

La esclerodermia localizada es distinta de la sistémica y no suele progresar hacia esta última. Dentro de la categoría de la ELJ hay diversos subtipos que se diferencian por la distribución de las lesiones y la profundidad de la afectación (tabla 160-1). Más del 15% de los niños tiene una combinación de 2 o más subtipos.

EPIDEMIOLOGÍA

La esclerodermia juvenil es poco frecuente, con una prevalencia estimada de 1/100.000. La esclerodermia localizada es mucho más habitual que la ES en los niños, con un cociente de 10:1, con **la esclerodermia lineal** como el subtipo más frecuente. La EL es una enfermedad predominantemente pediátrica, y el 65% de los pacientes se diagnostica antes de los 18 años. Después de los 8 años de edad la proporción mujer:varón en la EL y la ES es aproximadamente de 3:1, mientras que en los pacientes de menos de 8 años no hay predilección de género.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esclerodermia localizada

El principio de la esclerodermia es generalmente gradual, y las manifestaciones varían dependiendo del subtipo de enfermedad. Las manifestaciones cutáneas iniciales de la enfermedad localizada suelen ser un eritema o un color azulado alrededor de una zona de endurecimiento cerúleo; un eritema sutil puede ser el único signo de presentación (fig. 160-1). Al edema y eritema les siguen lesiones endurecidas, atróficas, hipopigmentadas o hiperpigmentadas (fig. 160-2). El tamaño de la **EL** varía de unos pocos centímetros a toda la longitud de la extremidad, con una profundidad diferente. Los pacientes tienen algunas veces artralgias, sinovitis o contracturas en flexión (fig. 160-3). Los niños también padecen diferencias de longitud en las extremidades causadas por deficiencias del crecimiento debidas a la afectación de los músculos y los huesos. Los niños con **lesiones en golpe de sable** (fig. 160-4) pueden tener síntomas de afectación única del sistema nervioso central, como convulsiones, atrofia hemifacial, uveítis ipsolateral y cambios en el aprendizaje y el comportamiento.

Tabla 160-1 Clasificación de la esclerodermia pediátrica (morfea)

ESCLERODERMIA LOCALIZADA
Placa de morfea
Limitada a la dermis, a veces afecta al panículo superficial
Zona circular bien circunscrita de endurecimiento, a menudo con una zona central de color vainilla, cerúlea, rodeada de un halo violáceo; unilateral
Morfea generalizada
Afecta principalmente a la dermis, a veces al panículo
Se define como la confluencia de placas individuales de morfea o lesiones en 3 o más lugares anatómicos; mayor probabilidad de ser bilateral
Morfea vesicular
Lesiones vesiculares que pueden aparecer en cualquier subtipo de morfea
Esclerodermia lineal
Las lesiones lineales pueden extenderse a través de la dermis, el tejido subcutáneo y el músculo hasta el hueso subyacente; mayor probabilidad de ser unilateral
Extremidades/tronco:
Una o más vetas lineales en las extremidades o el tronco
La contractura por flexión se produce cuando las lesiones se extienden sobre una articulación; diferencias en la longitud de las extremidades
En lesión en golpe de sable:
Afecta al cuero cabelludo y a la cara; las lesiones pueden extenderse al sistema nervioso central, lo que produce secuelas neurológicas, con mayor frecuencia convulsiones y cefaleas
Síndrome de Parry Romberg:
Atrofia hemifacial sin una lesión claramente definible como en la lesión en golpe de sable; también puede haber afectación neurológica
Morfea profunda
Afecta a las capas más profundas e incluye el panículo, la fascia y los músculos; mayor probabilidad de ser bilateral
Morfea subcutánea:
Afecta principalmente al panículo o al tejido subcutáneo
Las placas son hiperpigmentadas y simétricas
Fascitis eosinofílica:
Fascitis con eosinofilia sanguínea destacada
La fascia es la zona primaria de afectación; afecta típicamente a las extremidades
La descripción clásica es «piel de naranja» o textura de piel de naranja, pero la enfermedad temprana se manifiesta con un edema (v. fig. 160-2)
Morfea profunda:
Lesión profunda que se extiende hacia la fascia y algunas veces al músculo, pero puede estar limitada a una sola placa, a menudo en el tronco
Morfea panesclerótica incapacitante de la infancia:
Grosor completo generalizado que afecta a la piel del tronco, la cara y las extremidades, y está limitada a la punta de los dedos de las manos y los dedos de los pies
ESCLEROSIS SISTÉMICA
Difusa
El tipo más frecuente en la infancia
Engrosamiento y endurecimiento simétrico de la piel (esclerosis) con cambios degenerativos y fibrosos de las vísceras
Limitada
Poco frecuente en la infancia
Conocida anteriormente como el síndrome CREST (calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, alteración esofágica, esclerodactilia y telangiectasias)

Más del 25% de los niños con EL presenta manifestaciones extracutáneas, con mayor frecuencia artritis (47%) y síntomas neurológicos (17%) asociados a lesiones en golpe de sable.

Esclerodermia sistémica

La ES también tiene un principio gradual con una evolución prolongada caracterizada por períodos de remisión y exacerbación, que acaban en remisión o, con mayor frecuencia, incapacidad crónica y muerte.

booksmedicos.org

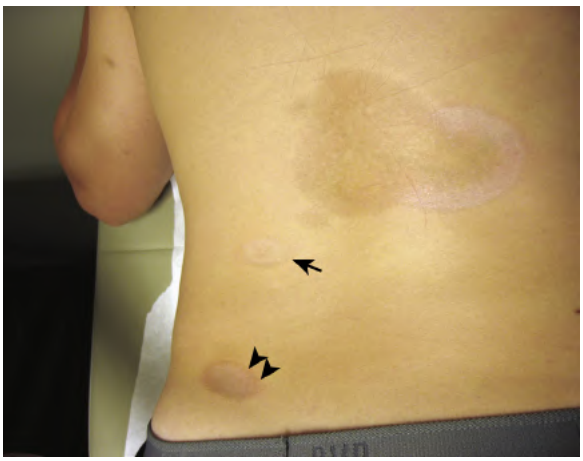

Figura 160-1 Niño con morfea generalizada. Se observa una lesión circular activa *(puntas de flecha)* con un borde circundante de eritema. La lesión más grande tiene zonas de hiperpigmentación postinflamatoria y hundimiento con una zona de eritema en la derecha. La lesión pequeña *(flecha)* muestra un hundimiento causado por la lipoatrofia.

Figura 160-2 Esclerodermia lineal inactiva que presenta una lesión hiperpigmentada con zonas de piel normal (lesiones salteadas).

Figura 160-3 Niño con esclerodermia lineal sin tratar que provoca una contractura en la rodilla, la inmovilidad del tobillo, la rotura de la cicatriz en la cara externa de la rodilla y zonas con hipopigmentación e hiperpigmentación. La pierna afectada es 1 cm más corta.

Las manifestaciones cutáneas de la ES son una fase temprana con un edema que se extiende en sentido proximal desde el dorso de las manos y los dedos, y afecta a la cara. A la disminución final del edema le siguen endurecimiento y fibrosis de la piel, lo que finalmente resulta en una pérdida de la grasa subcutánea, las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos. Más tarde, la piel atrófica se vuelve brillante y de aspecto cerúleo. A medida que las lesiones se extienden en sentido proximal, aparecen contracturas en flexión en los codos, las caderas y las rodillas asociadas a la debilidad muscular secundaria y la atrofia. En la cara, este proceso produce un estoma oral pequeño con una disminución de la abertura de la boca. Las úlceras cutáneas sobre los puntos de presión, como los codos, pueden asociarse a calcificaciones subcutáneas. El fenómeno de Raynaud intenso provoca úlceras en las puntas de los dedos con la subsiguiente pérdida de la pulpa tisular, y los dedos adquieren un aspecto afilado **(esclerodactilia)** (fig. 160-5). Puede producirse la reabsorción de las suturas distales de la parte distal de las falanges **(acroosteólisis).** Los cambios postinflamatorios hiperpigmentados rodeados de una despigmentación atrófica dan un aspecto en sal y pimienta. A lo largo de los años, la reestructuración de las lesiones provoca algunas veces una mejoría focal del engrosamiento cutáneo.

La enfermedad pulmonar es la manifestación visceral más frecuente de la ES y consiste en una afectación arterial e intersticial (alveolitis).

Figura 160-4 Niño con una lesión en golpe de sable en el cuero cabelludo que se extiende hacia la frente. Antes del tratamiento la piel del cuero cabelludo estaba hundida con una herida cutánea crónica. Se observa una zona de hipopigmentación que se extiende por debajo de la frente *(flechas)*.

Figura 160-5 Esclerodactilia y úlceras en los dedos en un paciente con esclerosis sistémica que no seguía bien el tratamiento.

Los síntomas varían de la enfermedad asintomática a la intolerancia al ejercicio, la disnea en reposo y la insuficiencia cardíaca derecha. La **hipertensión pulmonar arterial** es un signo de mal pronóstico que aparece como consecuencia de la enfermedad pulmonar o independientemente como parte de la vasculopatía. Las manifestaciones clínicas de la hipertensión arterial pulmonar en los niños aparecen al final de la evolución, son sutiles y abarcan la tos y la disnea de esfuerzo. La evaluación pulmonar debería incluir unas pruebas funcionales respiratorias, un lavado broncoalveolar y una TC torácica de resolución alta. Las pruebas de función pulmonar revelan una disminución en la capacidad vital y de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, mientras que la neutrofilia y la eosinofilia en el lavado broncoalveolar indican una alveolitis activa. La TC torácica es mucho más sensible que las radiografías de tórax, que suelen ser normales, y muestra anomalías típicas basilares en vidrio deslustrado, opacidades reticulares lineales, nódulos, cambios en panel de abeja y adenopatía mediastínica.

Otro sistema orgánico es el tubo digestivo, que se da en el 25% de los niños con esta enfermedad. Las manifestaciones más frecuentes son la dismotilidad esofágica e intestinal que provoca disfagia, reflujo, dispepsia, gastroparesia, proliferación bacteriana excesiva, dilatación y seudoobstrucción de las asas intestinales y caries dental, así como malabsorción y retraso del crecimiento. La enfermedad arterial renal puede provocar hipertensión crónica o episódica grave; a diferencia de la enfermedad de los adultos, las crisis renales son infrecuentes. La fibrosis cardíaca se asocia a arritmias,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 160-2 Clasificación del fenómeno de Raynaud

Fenómeno de Raynaud aislado
Fenómeno de Raynaud ocupacional:
Criolesión
Herramientas vibratorias
Exposición al cloruro de polivinilo
Fenómeno de Raynaud secundario:
Esclerosis sistémica
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
Síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso sistémico
Polimiositis/dermatomiositis
Artritis reumatoide
Arteritis
Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos
Cirrosis primaria biliar
Síndrome del túnel carpiano
Crioglobulinemia
Leucemia
Alteraciones vasoespásticas (migraña, angina de Prinzmetal)
Infección:
Hepatitis B y C (crioglobulinemia)
Citomegalovirus (?)
Enfermedad vascular obstructiva:
Tromboangeítis obliterante
Síndrome de la abertura torácica superior (costilla cervical)
Síndrome metabólico:
Hipotiroideo
Síndrome carcinoide
Farmacológico:
Fármacos antimigrañosos
β-bloqueante
Bleomicina
Interferones
Derivados ergotamínicos

De Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr y cols., editores: Kelley's textbook of rheumatology, *8.ª ed, vol. II, Filadelfia, 2009, Saunders/Elsevier.*

hipertrofia ventricular y disminución de la función cardíaca. La mortalidad por la ESJ suele ser el resultado de una enfermedad cardiopulmonar.

Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud (FR) es el síntoma inicial más frecuente en la esclerosis sistémica pediátrica, y se presenta en el 70% de los niños afectados meses o años antes que otras manifestaciones. El FR se refiere a la clásica secuencia trifásica de blanqueo, cianosis y eritema de los dedos inducida por la exposición al frío y por estrés emocional. El fenómeno de Raynaud casi siempre es independiente de una enfermedad reumática subyacente **(enfermedad de Raynaud),** pero puede ser consecuencia de enfermedades reumáticas como la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo (tabla 160-2). Los cambios de color se deben a 1) la vasoconstricción inicial arterial, que provoca hipoperfusión y palidez (blanqueo), 2) la insuficiencia venosa (cianosis) y 3) la vasodilatación refleja provocada por los factores liberados en la fase isquémica (eritema). El cambio de color se reproduce de manera clásica introduciendo las manos en agua helada y se revierte calentándolas. Durante la fase de blanqueo, hay una perfusión inadecuada del tejido en la zona afectada, asociada al dolor y a las parestesias, y se produce un daño isquémico sólo cuando se asocia a una enfermedad reumática. El blanqueo afecta generalmente a la parte distal de los dedos de las manos, pero puede afectar también a los pulgares, los dedos de los pies, las orejas y la punta de la nariz. La zona afectada suele estar bien demarcada y es uniformemente blanca. Las úlceras de los dedos asociadas al FR son indicativas de una enfermedad reumática subyacente.

La enfermedad de Raynaud suele empezar durante la adolescencia y se caracteriza por la manifestación simétrica, la ausencia de necrosis del tejido y gangrena, y por la falta de manifestaciones de una enfermedad reumática subyacente. Los niños tienen capilares normales en los pliegues ungueales (ausencia de telangiectasias periungueales). Hay que establecer una distinción entre el FR y la **acrocianosis** y el **eritema pernio.** La acrocianosis es un trastorno vasoespástico que provoca frío, insensibilidad y un cambio de color azulado en las manos y a veces en los pies a pesar de la perfusión normal del tejido. Puede exacerbarse con los fármacos estimulantes empleados para tratar el trastorno de déficit de atención. El eritema pernio es una enfermedad con cambios episódicos de color y desarrollo de nódulos relacionados con una exposición intensa al frío y daño vascular y tisular inducido por el espasmo; esta enfermedad se ha asociado al lupus eritematoso sistémico.

Tabla 160-3 Criterios provisionales para la clasificación de la esclerosis sistémica juvenil

CRITERIO PRINCIPAL (NECESARIO)*
Esclerosis cutánea proximal/endurecimiento de la piel proximal a articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas
CRITERIOS SECUNDARIOS (NECESARIOS COMO MÍNIMO 2)
Cutáneos: esclerodactilia
Vasculares periféricos: fenómeno de Raynaud, anomalías capilares en los pliegues ungueales (telangiectasias), úlceras en las puntas de los dedos
Digestivos: disfagia, reflujo gastroesofágico
Cardíacos: arritmias, insuficiencia cardíaca
Renales: crisis renal, hipertensión arterial de comienzo nuevo
Respiratorios: fibrosis pulmonar (radiografía/tomografía computarizada de resolución alta), disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, hipertensión arterial pulmonar
Neurológicos: neuropatía, síndrome del túnel carpiano
Osteomusculares: rozamientos por fricción de los tendones, artritis, miositis
Serológicos: anticuerpos antinucleares: autoanticuerpos selectivos de la ES (anticentrómero, antitopoisomerasa I [Scl-70], antifibrilarina, anti-PM/Scl, antifibrilina o anti-ARN polimerasa I o III)

*El diagnóstico exige al menos un criterio principal y al menos 2 secundarios.
De Zulian F, Woo P, Athreya BH y cols.: The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis, Arthritis Rheum *57:203-212, 2007.*

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la esclerodermia localizada se basa en la distribución y la profundidad de las lesiones características. La biopsia es útil para confirmar el diagnóstico. El diagnóstico de la ESJ exige la esclerosis o endurecimiento de la parte proximal de la piel, así como la presencia de 2 de 20 criterios menores (tabla 160-3).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El trastorno más importante que hay que diferenciar de la ELJ es la ESJ. Las contracturas y la sinovitis de la artritis juvenil pueden diferenciarse de las debidas a la esclerodermia lineal por la ausencia de cambios cutáneos. Otras enfermedades que hay que considerar son la enfermedad esclerodermoide inducida por sustancias químicas, la **queiroartropatía diabética,** la **seudoesclerodermia** y el **escleredema.** La seudoesclerodermia está compuesta por un grupo de enfermedades no relacionadas caracterizadas por una fibrosis cutánea parcheada o difusa sin las demás manifestaciones de la esclerodermia. Estas enfermedades son la fenilcetonuria, el síndrome de envejecimiento prematuro y la fibrosis idiopática localizada. El **escleredema** es una enfermedad autolimitada y transitoria que afecta a niños y adultos; tiene un inicio repentino después de una enfermedad febril (especialmente infecciones estreptocócicas) y se caracteriza por lesiones esclerodermatosas parcheadas en el cuello y los hombros, que se extienden hacia la cara, el tronco y los brazos.

PRUEBAS DE LABORATORIO

No hay estudios de laboratorio diagnósticos de la EL ni de la ES. Aunque los resultados de los hemogramas completos, los análisis bioquímicos del suero y los análisis de orina sean normales, los niños pueden tener la velocidad de sedimentación globular elevada, eosinofilia o hipergammaglobulinemia, las cuales se normalizan con un tratamiento. Las elevaciones de las enzimas musculares, particularmente la aldolasa, pueden aparecer en la afectación muscular. Los pacientes con ESJ pueden tener anemia, leucocitosis y eosinofilia y anticuerpos (ANA, anti-Scl 70).

booksmedicos.org

Los estudios radiográficos trazan la zona afectada y pueden usarse para seguir la progresión de la enfermedad. La RM es útil en la lesión en golpe de sable y en el síndrome de Parry Romberg para determinar la afectación orbitaria y del sistema nervioso central. La termografía infrarroja utiliza la variación de temperatura entre las zonas de la enfermedad cutánea activa e inactiva para ayudar a diferenciar la enfermedad activa de la lesión. La función de la ecografía en la búsqueda de la actividad de la lesión está en fase de evolución. La TC de resolución alta, las pruebas funcionales respiratorias, las ecocardiografías y la manometría son herramientas útiles en el diagnóstico y el seguimiento de la afectación visceral de la ESJ.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la esclerodermia varía en función del subtipo y la gravedad. La morfea superficial puede beneficiarse de los corticoides tópicos o del tratamiento ultravioleta. Para las lesiones que afectan a estructuras más profundas se recomienda un tratamiento sistémico. La combinación de metotrexato y corticoides es eficaz en el tratamiento de la ELJ ya que impide que la lesión se extienda y produce un reblandecimiento cutáneo significativo y una mejoría de la amplitud del movimiento de las articulaciones afectadas. El plan terapéutico de la ELJ comprende: 1) metotrexato subcutáneo semanal en dosis de 1 mg/kg a la semana (dosis máxima: 25 mg); 2) metotrexato semanal como en el punto 1 más bien 3 meses de dosis altas intravenosas de corticoides (30 mg/kg, dosis máxima: 1.000 mg) durante 3 días consecutivos un mes *o* corticoides semanales a la misma dosis durante 3 meses, y 3) corticoides orales diarios en dosis altas (2 mg/kg/día, máximo: 60 mg) con un descenso gradual lento en 48 semanas. El micofenolato mofetilo es un fármaco de segunda línea en la enfermedad recalcitrante. El tratamiento ocupacional y la fisioterapia son complementos importantes al tratamiento farmacológico. La fascitis eosinofílica suele responder bien a los corticoides y el metotrexato.

Los tratamientos para la ESJ están dirigidos a las manifestaciones específicas de la enfermedad. El FR se trata evitando la exposición al frío y los procedimientos farmacológicos se reservan para casos de enfermedad más grave. El tratamiento con antagonistas del calcio (30-60 mg de nifedipino de liberación lenta una vez al día, 2,5-10 mg de amlodipino una vez al día) son los procedimientos farmacológicos más frecuentes. Otros posibles tratamientos del FR son el losartán, la prazosina, el bosentán y el sildenafilo. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (captopril, enalapril) se recomiendan para la hipertensión asociada a una enfermedad renal. El metotrexato o el micofenolato mofetilo pueden ser beneficiosos para las manifestaciones cutáneas. La ciclofosfamida y el micofenolato mofetilo se emplean para tratar la alveolitis pulmonar y evitar la fibrosis. Los corticoides deberían usarse con precaución en la esclerosis sistémica debido a su asociación a crisis renales. A los adultos con esclerosis sistémica se les ha tratado con éxito con dosis altas de ciclofosfamida, globulina antitimocítica y trasplante autógeno de células madre.

El tratamiento del FR empieza evitando los estímulos fríos, el uso de calentadores para las manos y los pies y evitando llevar bolsas por las asas (entorpecen la circulación). El nifedipino (10-20 mg tres veces al día para adultos) reduce pero no elimina el número ni la gravedad de los episodios. Los efectos adversos son la cefalea, el enrojecimiento y la hipotensión. Los nitratos tópicos pueden provocar una vasodilatación en los dedos y reducir la intensidad de un episodio.

PRONÓSTICO

La esclerodermia localizada es generalmente autolimitada, con una fase inflamatoria inicial seguida de un período de estabilización y después de reblandecimiento en una enfermedad con una duración media de 3-5 años; pero hay publicaciones sobre enfermedades activas que duran más de 20 años. La actividad prolongada de la enfermedad se asocia principalmente a los subtipos de enfermedad lineal y profunda. La esclerodermia localizada, especialmente los subtipos lineal y profundo, puede dar lugar a una morbilidad significativa, al desfiguramiento y a la incapacidad debido a las contracturas articulares, la atrofia muscular, el acortamiento de los miembros, la asimetría facial y la hiperpigmentación y la hipopigmentación. Se ha comunicado la muerte por la lesión en **golpe de sable** con un declive neurológico.

La ESJ tiene un pronóstico más variable. Aunque muchos niños tienen una evolución lenta y gradual, otros presentan una forma que progresa rápidamente con una insuficiencia orgánica temprana y muerte. Las manifestaciones cutáneas suelen ablandarse años después del inicio de la enfermedad. En conjunto, el pronóstico de la ESJ es mejor que el de la forma adulta, con una supervivencia en los niños a los 5, 10 y 15 años del 89%, el 80-87% y el 74-87%, respectivamente. La causa más frecuente de muerte es la insuficiencia cardíaca causada por la fibrosis miocárdica y pulmonar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **161**

Enfermedad de Behçet

Seza Özen

La enfermedad de Behçet (EB) se clasifica como una *vasculitis variable,* lo que subraya la afectación de cualquier tamaño y tipo (arterial, venoso) de vaso. La EB también se considera una enfermedad autoinflamatoria. Originalmente se describió con úlceras orales recurrentes, uveítis y alteraciones cutáneas, pero el espectro es mucho más amplio.

EPIDEMIOLOGÍA

La EB tiene una prevalencia alta en los países situados a lo largo de la *ruta de seda,* extendiéndose desde Japón hasta el este del Mediterráneo. Cada vez se observa más entre las personas de origen europeo. La EB tiene una prevalencia de 5-7 por 100.000 adultos, lo que la convierte en una vasculitis más frecuente que otras como la granulomatosis con polivasculitis (enfermedad de Wegener). El mayor reconocimiento de la enfermedad podría haber intervenido en las prevalencias crecientes así como las inmigraciones del siglo XX. La prevalencia en los niños probablemente no es más del 10% de la de sus correlatos adultos en los países del mediterráneo oriental. Niños y niñas se ven afectados por igual. Hay algún antecedente familiar de EB en aproximadamente el 20% de los casos. El comienzo en los niños es a los 8-12 años de edad; los recién nacidos de las madres afectadas tienen síntomas demostrados de EB.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La EB es un trastorno autoinflamatorio poligénico. La contribución génica a la EB es evidente a través de asociaciones bien conocidas al HLA-B5101, los casos familiares, la recurrencia en hermanos y gemelos, la frecuencia específica de la enfermedad entre las personas de la *ruta de la seda,* las pruebas de la anticipación génica y el análisis pangenómico que apoyan la contribución génica en la patogenia. Los estudios de análisis pangenómico realizados en pacientes turcos y japoneses con EB confirman la asociación notable al HLA-B5101. Otras asociaciones significativas son a los genes de la interleucina (IL) 10 y de la IL-23R/IL-12RB2. Otros posibles locus de predisposición en la cohorte turca muestran asociaciones en STAT4 (un factor de transcripción en la vía transmisora de señales relacionada con citocinas tales como la IL-12, los interferones del tipo I y la IL-23) y ERAP1 (una aminopeptidasa que se expresa en el retículo endoplásmico y actúa en el procesamiento de péptidos para la clase I del complejo principal de histocompatibilidad).

La naturaleza autoinflamatoria de la enfermedad la indica su naturaleza episódica, la activación prominente del sistema inmunitario innato, la ausencia de autoanticuerpos identificables y la coasociación al gen *MEFV* (fiebre mediterránea). Un microorganismo infeccioso puede ser responsable de la inducción de ataques aberrantes del sistema inmunitario innato en el anfitrión con una predisposición génica. Se ha implicado a varios microorganismos infecciosos entre los que se encuentran los estreptococos, el virus del herpes simple del tipo 1 y el parvovirus B19.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El curso de la EB se caracteriza por exacerbaciones y remisiones. Hay además una heterogeneidad acentuada en la manifestación morbosa (tabla 161-1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Charles C, Clements P, Furst DE: Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies, *Lancet* 367:1683-1690, 2006.

Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T: Scleroderma, *N Engl J Med* 360:1989-2002, 2009.

Gelber AC, Manno RL, Shah AA, et al: Race and association with disease manifestations and mortality in scleroderma, *Medicine (Baltimore)* 92(4):191-205, 2013.

Goundry B, Bell L, Langtree M, et al: Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon, *BMJ* 344:37-42, 2012.

Gu YS, Kong J, Cheema GS, et al: The immunobiology of systemic sclerosis, *Semin Arthritis Rheum* 38:132-160, 2008.

Hudson M, Fritzler MJ, Baron M, et al: Systemic sclerosis: establishing diagnostic criteria, *Medicine (Baltimore)* 89(3):159-165, 2010.

Laxer RM, Zulian F: Localized scleroderma, *Curr Opin Rheumatol* 18:606-613, 2006.

Li SC, Torok KS, Pope E, et al: Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: A roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma, *Arthritis Care Res* 64(8):1175-1185, 2012.

Martini G, Foeldvari I, Russo R, et al: Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database, *Arthritis Rheum* 54:3971-3978, 2006.

Martini G, Foeldvari I, Russo R, et al: Systemic sclerosis in Childhood, *Arthritis Rheum* 54:3971, 2006.

Nigrovic PA, Fuhlbrigge RC, Sundel RP: Raynaud's phenomenon in children: a retrospective review of 123 patients, *Pediatrics* 111:715-721, 2003.

Peterson LS, Nelson AM, Su WPD, et al: The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted county 1960-1993, *J Rheumatol* 24:73-80, 1997.

Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, et al: Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease, *J Rheumatol* 33:1004-1013, 2006.

Snowden JA, Akil M, Kiely DG: Improving safety in autologous HSCT for systemic sclerosis, *Lancet* 381:1081-1083, 2013.

Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease, *N Engl J Med* 354:2655-2666, 2006.

Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, et al: Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma, *J Pediatr* 136:91, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La media de edad del primer síntoma se sitúa entre los 8 y los 12 años. El síntoma inicial más frecuente es la **úlcera oral** dolorosa (fig. 161-1). Las úlceras orales suelen ser recurrentes, pueden ser únicas o múltiples, medir de 2 a 10 mm y estar en cualquier lugar de la cavidad oral. Son a menudo muy dolorosas. Las úlceras orales duran 3-10 días y curan sin cicatriz. Por el contrario, las úlceras genitales curan con cicatriz. Se observan cicatrices genitales en el 60% de los pacientes, habitualmente después de la pubertad, y se ven en los labios, el escroto, el pene o la zona anal.

Otra manifestación clave de la EB que tiene una morbilidad significativa es la afectación ocular bilateral que se observa en el 30-60% de los pacientes pediátricos. Los principales síntomas de la **uveítis anterior** son la visión borrosa, el enrojecimiento, el dolor periorbitario o global y la fotofobia. Aunque a menudo existe en forma de panuveítis, puede verse una uveítis anterior en las mujeres. La uveítis es más frecuente en general en los hombres. La vitreítis y la vasculitis retiniana son las manifestaciones más prominentes de la afectación posterior. Las complicaciones de la uveítis son la ceguera (inusual con tratamiento), el glaucoma y las cataratas. La vasculitis retiniana, el desprendimiento de retina y la neuritis retrobulbar (neuritis óptica) son manifestaciones menos frecuentes de la EB.

Tabla 161-1 Criterios del International Study Group para el diagnóstico de la enfermedad de Behçet

CRITERIO	DESCRIPCIÓN
Úlceras orales recurrentes	Aftas pequeñas, aftas grandes o úlceras herpetiformes que recurren al menos 3 veces en un período de 12 meses, observadas por el médico o el paciente
Más 2 de las siguientes:	
Úlceras genitales recurrentes	Úlceras aftosas o cicatriz observada por el médico o el paciente
Lesiones oculares	Uveítis anterior, uveítis posterior, células en el vítreo en la exploración con lámpara de hendidura o vasculitis retiniana observada por un oftalmólogo
Lesiones cutáneas	Eritema nudoso observado por el médico o el paciente, seudofoliculitis o lesiones papulopustulosas o nódulos acneiformes observados por el médico en paciente que ya ha pasado la adolescencia y que no recibe tratamiento corticoideo
Patergia	Reacción cutánea a la punción con una aguja observada por el médico a las 24-48 horas

De International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease, Lancet *335:1070-1080, 1990.*

Figura 161-1 Lesión aftosa oral en una niña con una enfermedad de Behçet. *(De Ozen S, Petty RE: Behçet disease. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM y cols., editores,* Textbook of pediatric rheumatology, *6.ª ed., Filadelfia, 2011, Saunders, fig. 36-1, pág. 554.)*

Las **lesiones cutáneas** de la EB van desde el eritema nudoso hasta las lesiones aceniformes papulopustulosas, la foliculitis, la púrpura y las úlceras. La **patergia** es también una manifestación cutánea que consiste en una reacción pustulosa que aparece 24-48 horas después de una punción con una aguja estéril o la inyección de una solución salina; no es patognomónica de la EB.

La **vasculitis** de la EB implica una trombosis arterial o venosa y la formación de aneurismas u oclusiones o estenosis en arterias de cualquier tamaño. En los niños, la trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores es la manifestación vasculítica más frecuente. Si la vena hepática se trombosa puede producirse un síndrome de Budd-Chiari. Los aneurismas pulmonares son la manifestación de mayor gravedad de la EB pediátrica, y se asocian a la mayor mortalidad. Los aneurismas de arteria coronaria pueden confundir la EB con la enfermedad de Kawasaki. Puede observarse la afectación microvascular en los capilares del lecho ungueal.

Las manifestaciones del **sistema nervioso central** (SNC) en los niños son la meningoencefalitis (cefalea, meningismo, pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo), la encefalomielitis, el seudotumor cerebral, la trombosis de senos durales venosos y los trastornos psiquiátricos orgánicos (psicosis, depresión, demencia). La trombosis de los senos durales es la manifestación más frecuente del SNC en los niños.

La **afectación digestiva** se manifiesta con dolor abdominal, diarrea y úlceras intestinales, sobre todo en la región ileocecal. La EB digestiva puede ser difícil de distinguir de la enfermedad inflamatoria intestinal. La **artritis/artralgia** oligoarticular está presente en más del 50% de los pacientes y puede ser recurrente, pero no es deformante. Otras manifestaciones frecuentes son la orquitis, la vasculitis renal, la glomerulonefritis o la amiloidosis y la afectación cardíaca.

DIAGNÓSTICO

Los criterios del International Study Group son los más usados y exigen la presencia de úlceras orales (al menos 3 veces al año) junto a otras 2 manifestaciones importantes, como las úlceras genitales, una prueba positiva de patergia, la uveítis y las lesiones cutáneas características (v. tabla 161-1). Si sólo está presente 1 de los criterios junto a las úlceras orales, se aplica el término de *enfermedad de Behçet incompleta* o *parcial*. No hay pruebas de laboratorio específicas. Los reactantes de fase aguda están a menudo ligeramente elevados. El diagnóstico se apoya en la constelación de síntomas y en la exclusión de otras causas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La azatioprina se recomienda vivamente para tratar la enfermedad ocular inflamatoria. Para las úlceras orales y genitales se recomienda un tratamiento tópico (sucralfato, esteroides). La colchicina se recomienda para el eritema nudoso o la artritis en los hombres y en las mujeres y para las úlceras genitales en las mujeres. No hay ningún tratamiento que se apoye en pruebas de la afectación digestiva, pero se han recomendado la talidomida, la sulfasalazina, los esteroides, la azatioprina y los fármacos contra el factor de necrosis tumoral (TNF). Para la afectación del SNC y la vasculitis se indican los esteroides, la azatioprina, la ciclofosfamida, el interferón α y, en los casos refractarios, los fármacos contra el TNF. No existe consenso sobre el beneficio de la anticoagulación en el tratamiento de la trombosis venosa en la EB.

En los pacientes sin afectación orgánica importante, la colchicina mejora de forma significativa las úlceras orales y genitales, las manifestaciones cutáneas y la actividad de la enfermedad. En los pacientes pediátricos con afectación vascular con trombosis venosa se han usado los esteroides y la azatioprina, mientras que a aquéllos con afectación arterial pulmonar o cardíaca se les trata al principio con ciclofosfamida; el seguimiento durante al menos 18 meses demostró que los tratados quedaban libres de recaídas vasculares. Los pacientes tratados con fármacos anti-TNF han mostrado respuestas persistentes en el 90%, el 89%, el 100% y el 91% de los casos de afectación mucocutánea, ocular, digestiva y nerviosa central resistentes, respectivamente.

La mortalidad en los niños con EB es baja excepto en el caso de los aneurismas pulmonares. Sin embargo, la EB es una enfermedad crónica asociada a una morbilidad significativa. El diagnóstico temprano y el tratamiento eficaz mejoran el pronóstico de la EB.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, et al: Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients, *Semin Arthritis Rheum* 41:61-70, 2011.

Cook AL, Rouster-Stevens K, Williams DA, et al: Giant aneurysm of the left anterior descending coronary artery in a pediatric patient with Behcet's disease, *Pediatr Cardiol* 31:700-702, 2010.

Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, et al: Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial, *Mod Rheumatol* 19:542-549, 2009.

Eldem B, Onur C, Ozen S: Clinical features of pediatric Behçet's disease, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 35:159-161, 1998.

Hatemi G, Silman A, Bang D, EULAR Expert Committee: et al: EULAR recommendations for the management of Behçet disease, *Ann Rheum Dis* 67:1656-1662, 2008.

International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease, *Lancet* 335:1078-1080, 1990.

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum* 65:1-11, 2013.

Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, et al: Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1, *Nat Genet* 45:202-207, 2013.

Koné-Paut I, Darce-Bello M, Shahram F, et al: Registries in rheumatological and musculoskeletal conditions. Paediatric Behçet's disease: an international cohort study of 110 patients. One-year follow-up data, *Rheumatology (Oxford)* 50(1):184-188, 2011.

Mason RM, Barnes CG: Behçet's syndrome with arthritis, *Ann Rheum Dis* 28:95-103, 1969.

Mizuki N, Meguro A, Ota M, et al: Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci, *Nat Genet* 42:703-706, 2010.

Onal S, Kazokoglu H, Koc A, et al: Long-term efficacy and safety of low-dose and dose-escalating interferon alfa-2a therapy in refractory Behcet uveitis, *Arch Ophthalmol* 129(3):288-294, 2011.

Ozen S: Pediatric onset Behçet disease, *Curr Opin Rheumatol* 22(5):585-589, 2010.

Ozen S, Bilginer Y, Besbas N, et al: Behçet disease: treatment of vascular involvement in children, *Eur J Pediatr* 169(4):427-430, 2010.

Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, et al: Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease, *Nat Genet* 42:698-702, 2010.

Saadoun D, Asli B, Wechsler B, et al: Long-term outcome of arterial lesions in Behcet disease, *Medicine (Baltimore)* 91(1):18-24, 2012.

Saadoun D, Wechsler B: Behcet's disease, *Orphanet J Rare Dis* 7:20, 2012.

Yazici H, Ugurlu S, Seyahi E: Behçet syndrome: is it one condition? *Clin Rev Allergy Immunol* 43:275-280, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 162

Síndrome de Sjögren

C. Egla Rabinovich

El **síndrome de Sjögren** es una enfermedad autoinmunitaria, inflamatoria y crónica caracterizada por la infiltración celular linfocítica y plasmática progresiva de las glándulas exocrinas, especialmente de las salivales y las lagrimales, con posibles manifestaciones sistémicas. Es infrecuente en los niños y afecta sobre todo a las mujeres de mediana edad con los síntomas clásicos de sequedad ocular **(queratoconjuntivitis seca)** y oral **(xerostomía).**

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Sjögren se suele manifestar a los 35-45 años de edad y el 90% de los casos son mujeres, pero no suele reconocerse en la infancia a pesar de que los síntomas comienzan a menudo en ella. Es infrecuente en el grupo de edad pediátrica. La media de edad en la que se diagnostica en los niños es 9-10 años; el 75% son niñas. La enfermedad puede aparecer como un trastorno aislado, al que nos referimos como *síndrome de Sjögren primario (complejo seco),* o como *síndrome de Sjögren secundario* asociado a otros trastornos reumáticos, como el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia o la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, y generalmente precede durante años a la enfermedad autoinmunitaria asociada.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología del síndrome de Sjögren es compleja e incluye la predisposición génica y posiblemente un desencadenante infeccioso. Los linfocitos y las células plasmáticas infiltran las glándulas salivales y así forman focos periductales y periacinares claros que llegan a confluir y pueden reemplazar la estructura epitelial. Varios genes que regulan la apoptosis influyen en la cronicidad de la infiltración linfocítica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han establecido criterios de clasificación internacionales para el diagnóstico del síndrome de Sjögren en los pacientes adultos, pero estos criterios se ajustan mal a los niños. Aunque se han propuesto criterios diagnósticos en los niños, aún no se han validado (tabla 162-1). El aumento de tamaño recurrente de la glándula parótida y la parotiditis son las manifestaciones más frecuentes en los niños (>70%), mientras que el síndrome seco (boca seca, mucosa dolorosa, sensibilidad a alimentos picantes, halitosis, caries dentales generalizadas) predomina en los adultos. En un estudio transversal de niños con síndrome de Sjögren, las manifestaciones fueron la parotiditis (72%), los síntomas de sequedad (38%), la poliartritis (18%), la vulvovaginitis (12%), la hepatitis (10%), el fenómeno de Raynaud (10%), la fiebre (85), la acidosis tubular renal (9%), la linfadenopatía (85) y la afectación del sistema nervioso central (5%).

Los síntomas subjetivos de la xerostomía son relativamente infrecuentes en los casos juveniles, lo que quizás indique que el síndrome de Sjögren es una enfermedad que progresa lentamente; no obstante, se observa un aumento de la caries dental en los niños. Los marcadores serológicos (anticuerpos antinucleares y anticuerpos frente a Ro [SSA] y La [SSB]) y las manifestaciones articulares son significativamente más frecuentes en los adultos. Se ha publicado que las cifras de los anticuerpos antinucleares, anti-SSA y anti-SSB en los niños son del 78%, el 75% y el 65%, respectivamente, y que el factor reumatoide está presente en el 67%. Hay otras manifestaciones clínicas debidas a diversos patrones de afectación orgánica como disminución del olfato, ronquera, otitis media crónica, vasculitis leucocitoclástica (púrpura) y afectación exocrina de órganos internos que afecta a los pulmones (linfocitosis intersticial difusa), el páncreas, el sistema hepatobiliar, el aparato digestivo, los riñones (acidosis tubular renal), el sistema osteomuscular (artritis y artralgias), el sistema hematológico (citopenias), el sistema nervioso periférico (neuropatía sensitiva y autónoma) y el sistema nervioso central (neuritis óptica, mielitis transversa, meningoencefalitis).

Tabla 162-1 Criterios propuestos del síndrome de Sjögren pediátrico

I. SÍNTOMAS CLÍNICOS
   1. Orales: parotiditis o aumento de tamaño recurrente de la glándula parótida, boca seca (xerostomía)
   2. Oculares: ojos secos (xeroftalmía), conjuntivitis recurrente sin causa alérgica no infecciosa obvia, queratoconjuntivitis seca
   3. Otras mucosas: vaginitis recurrente
   4. Sistémicos: fiebre, artralgias no inflamatorias, parálisis hipopotasémica, dolor abdominal

II. ANOMALÍAS INMUNITARIAS: presencia de al menos 1 de los siguientes anticuerpos: anti-SSA, anti-SSB, título alto de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide

III. OTRAS ALTERACIONES O ESTUDIOS
   1. Bioquímicas: elevación de la amilasa sérica
   2. Hematológicas: leucopenia, aumento de la velocidad de sedimentación
   3. Inmunitarias: hiperinmunoglobulinemia policlonal
   4. Renales: acidosis tubular renal
   5. Pruebas histológicas de infiltrado linfocítico de las glándulas salivales o de otros órganos (p. ej., el hígado)
   6. Registro objetivo de sequedad ocular (prueba del rosa de Bengala o prueba de Schirmer)
   7. Hallazgo positivo en la gammagrafía de la glándula parótida

IV. EXCLUSIÓN DE OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

El diagnóstico exige ≥4 criterios.
De Bartunkova J.: Primary Sjögren syndrome in children and adolescents: proposal for diagnostic criteria, Clin Exp Rheumatol *17:381-386, 1999.*

Las manifestaciones no exocrinas del síndrome de Sjögren pueden estar relacionadas con la inflamación vascular inflamatoria (en piel, músculo y articulaciones, superficies serosas y sistemas nerviosos periférico y central), la enfermedad vascular no inflamatoria (fenómeno de Raynaud), la enfermedad inducida por mediadores (citopenias sanguíneas, astenia y fiebre) y la endocrinopatía autoinmunitaria (tiroiditis).

DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de parotiditis recurrente o tumefacción recurrente de las glándulas parótidas en un niño o un adolescente es característica y debe suscitar la sospecha de este trastorno. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, apoyado por la biopsia de las glándulas salivales o parótidas que muestra focos de infiltración linfocítica, el estándar diagnóstico actual. Los niños tienen más probabilidades de tener biopsias anómalas de las glándulas salivales menores y las parótidas. Las alteraciones de laboratorio a favor son la crioglobulinemia, la elevación de la velocidad de sedimentación globular, la hipergammaglobulinemia, el factor reumatoide positivo y la detección de anticuerpos frente a SSA y SSB. Los autoanticuerpos frente a β-fodrina, dirigidos contra un producto de escisión apoptósica de la α-fodrina, son un marcador diagnóstico útil del síndrome de Sjögren juvenil. La **prueba de Schirmer** detecta una producción anómala de lágrimas (≤5 mm de humedad en la tira de papel de filtro en 5 minutos) y la **prueba del rosa de Bengala** detecta células epiteliales oculares conjuntivales y corneales dañadas. Los estudios de imagen, entre ellos la RM, la gammagrafía con tecnecio-99m y la sialografía, son útiles para la evaluación diagnóstica (fig. 162-1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial del síndrome de Sjögren en los niños se encuentra la **parotiditis juvenil recidivante,** caracterizada por un edema parotídeo intermitente unilateral que suele durar sólo unos días. Se asocia con frecuencia a la fiebre y puede remitir con la pubertad. A diferencia del síndrome de Sjögren, existe predominio masculino, se ve en niños más pequeños (3-6 años de edad) y carece de infiltrados linfocíticos focales en la biopsia tisular. Otras enfermedades presentes en el diagnóstico diferencial son los trastornos alimentarios, la parotiditis infecciosa (virus de la parotiditis, estreptococos, estafilococos, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, VIH, parainfluenza, gripe, enterovirus) y el traumatismo local de la mucosa bucal. Pueden presentarse con tumefacción parotídea recurrente en casos infrecuentes la enfermedad parotídea poliquística, los tumores y la sarcoidosis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 162-1 RM potenciada en T2 de niño con síndrome de Sjögren que muestra una parotiditis *(flechas)*.

En estas enfermedades no suele haber síndrome seco, exantema, artralgia ni anticuerpos antinucleares.

TRATAMIENTO

El tratamiento sintomático del síndrome de Sjögren consta del uso de lágrimas artificiales, los masajes de las parótidas, los colutorios y los líquidos para limitar el efecto lesivo de la disminución de secreciones. Los corticoides, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y la hidroxicloroquina se encuentran entre los fármacos más usados en el tratamiento, con informes del uso del metotrexato y el etanercept en el tratamiento de la artritis. Las sustancias inmunosupresoras, como la ciclosporina y la ciclofosfamida, se reservan para los trastornos funcionales graves y las complicaciones que pongan en peligro la vida.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Los síntomas de la enfermedad de Sjögren aparecen y progresan lentamente. La disminución del flujo salival permanece típicamente constante durante años. Debido a que la enfermedad provocada por linfocitos B monoclonales se origina principalmente de los focos linfocitarios en el interior de las glándulas salivales o de los órganos internos parenquimatosos, existe un mayor riesgo de linfoma del tejido linfático asociado a mucosas. El síndrome de Sjögren materno puede ser un antecedente del síndrome de lupus neonatal (v. cap. 158.1).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **163**

Síndromes hereditarios con fiebre periódica y otras enfermedades autoinflamatorias sistémicas

Amanda K. Ombrello y Daniel L. Kastner

Los síndromes hereditarios con fiebre periódica son un grupo de enfermedades monogénicas que se presentan con brotes recurrentes de fiebre e inflamación pleural o peritoneal asociadas, artritis, y varios tipos de erupción cutánea. Se integran entre un grupo mayor de trastornos, las enfermedades autoinflamatorias sistémicas, que fueron reconocidas al principio por episodios de inflamación sin motivo aparente y sin los títulos altos de autoanticuerpos ni linfocitos T específicos frente a antígenos que suelen verse en enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide. Mientras que las enfermedades autoinmunitarias son trastornos del sistema inmunitario adaptativo, con sus células efectoras linfocíticas y sus receptores que se reordenan y mutan, las enfermedades autoinflamatorias constituyen en gran medida trastornos del sistema inmunitario innato, que es el más primitivo en la filogenia, mediados por células efectoras mielocíticas y receptores codificados en línea germinal. Las enfermedades autoinflamatorias pueden causar una intensa respuesta de fase aguda con elevación de la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva y el amiloide sérico A, lo que en algunos casos provoca una amiloidosis por amiloide A (AA) (v. cap. 164).

Los síndromes hereditarios con fiebre periódica comprenden 2 enfermedades con un modo autosómico recesivo de herencia, la fiebre mediterránea familiar (FMF; MIM249100) y el síndrome con fiebre periódica e hiperinmunoglobulinemia D (SHID; MIM260920). Los síndromes hereditarios con fiebre periódica con un modo autosómico dominante de herencia son el síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral (TNF) (SPARF; MIM191190) y un espectro de trastornos conocidos como síndromes periódicos asociados a la criopirina (SPAC), o criopirinopatías. Del más leve al de mayor gravedad, los SPAC comprenden el síndrome autoinflamatorio por frío familiar (SAFF1; MIM120100), el síndrome de Muckle-Wells (SMW; MIM191100) y la enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN; MIM607115) (también conocida como síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico, o CANIC) (tabla 163-1).

Hay otras enfermedades autoinflamatorias mendelianas que debutan en la infancia y no se consideran síndromes con fiebre periódica hereditarios. Entre ellos están el síndrome de la artritis piógena con pioderma gangrenoso y acné (APPA; MIM604416), la deficiencia del antagonista del receptor para la interleucina 1 (IL-1) (DARI; MIM612852), el síndrome de Blau (también conocido como sarcoidosis de comienzo temprano; MIM186580), la dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada (DNACTE; MIM256040), la autoinflamación con deficiencia de anticuerpos asociada a la fosfolipasa $C\gamma_2$ y alteración de la regulación inmunitaria (ADAAFARI; MIM614878) y la deficiencia de adenosina desaminasa 2 (DADA2) (tabla 163-2). Otros trastornos son la anemia sideroblástica congénita con inmunodeficiencia de linfocitos B, las fiebres periódicas y retraso del crecimiento (SIFD) debida a mutaciones del gen *TRNT1,* así como enfermedades producidas por mutaciones en el gen de la fosfolipasa $C\gamma_2$ (urticaria inducida por frío, exantema granulomatoso, bronquiolitis, enterocolitis, inflamación ocular) o por mutaciones en la región cromosómica del síndrome del ojo de gato, candidato 1 *(CECR1)* que causa fiebre, accidente cerebrovascular, exantema y vasculitis. Una interferonopatía debida al aumento de la expresión de *TMEM173*

booksmedicos.org

Bibliografía

Bartunkova J, Sediva A, Vencovsky J, et al: Primary Sjögren syndrome in children and adolescents: Proposal for diagnostic criteria, *Clin Exp Rheumatol* 17:381-386, 1999.

Baszis K, Toib D, Cooper M, et al: Recurrent parotitis as a presentation of primary pediatric Sjögren syndrome, *Pediatrics* 129(1):e179-e183, 2012.

Cimaz R, Casadei A, Rose C, et al: Primary Sjögren's syndrome in paediatric age: a multicentre survey, *Eur J Pediatr* 162:661-665, 2003.

Civilibal M, Canpolat N, Yurt A, et al: A child with primary Sjögren syndrome and a review of the literature, *Clin Pediatr (Phila)* 46:738-742, 2007.

Houghton K, Malleson P, Cabral D, et al: Primary Sjogren's syndrome in children and adolescents: Are proposed diagnostic criteria applicable? *J Rheumatol* 32:2225-2232, 2005.

Maeno N, Takei S, Imanaka H, et al: Anti-alpha-fodrin antibodies in Sjögren's syndrome in children, *J Rheumatol* 28:860-864, 2001.

Pessler F, Emery H, Dai L, et al: The spectrum of renal tubular acidosis in paediatric Sjögren syndrome, *Rheumatology (Oxford)* 45:85-91, 2006.

Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Siso-Almirall A, et al: Primary Sjögren syndrome, *BMJ* 345:36-40, 2012.

Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, et al: Treatment of primary Sjögren syndrome, *JAMA* 304(4):452-460, 2010.

Singer NG, Tomanova-Soltys I, Lowe R: Sjögren's syndrome in childhood, *Curr Rheumatol Rep* 10:147-155, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 163-1 Diagnóstico diferencial de los síndromes autoinflamatorios familiares

		Deficiencia de mevalonato-cinasa (DMC)			Síndrome periódico asociado a criopirina (SPAC)			
	FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR (FMF)	**SÍNDROME DE HIPER-INMUNOGLOBULINEMIA D (SHID)**	**ACIDURIA MEVALÓNICA**	**SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO A RECEPTOR PARA FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (SPARF)**	**SÍNDROME AUTOINFLAMATORIO FAMILIAR POR FRÍO (SAFF)**	**SÍNDROME DE MUCKLE-WELLS (SMW)**	**SÍNDROME CUTÁNEO Y ARTICULAR NEUROLÓGICO CRÓNICO INFANTIL (CANIC)**	**DEFICIENCIA DE ANTAGONISTA DEL RECEPTOR PARA LA IL-1 (DARI)**
Modo de herencia	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica dominante	Autosómica dominante	Autosómica dominante	Autosómica dominante	Autosómica recesiva
Edad de comienzo (años)	<20	<1	<1	<20	<1	<20	<1	Nacimiento, <4 semanas
Duración de la crisis (días)*	<2	4-6	4-5	>14	<2	1-2	?	Continuo
Afectación cutánea	Eritema erisipeloide	Exantema maculopapuloso	Exantema morbilliforme	Exantema migratorio, sobre zona de mialgia	Lesiones urticariales inducidas por el frío	Exantema urticarial	Lesiones urticariales	Pustulosis generalizada
Afectación osteomuscular	Monoartritis frecuente	Artralgias, oligoartritis ocasional	Artralgias recuentes	Mialgias intensas frecuentes; monoartritis franca ocasional	Artralgias frecuentes; mialgias leves ocasionales	Dolor lacerante en extremidad, artralgias frecuentes; puede haber artritis	Formación ósea epifisaria	Osteomielitis pustulosa estéril
Afectación abdominal	Peritonitis estéril frecuente	Esplenomegalia, dolor intenso frecuente	Esplenomegalia, puede aparecer dolor	Dolor intenso frecuente	Ninguna	Puede aparecer	Hepatoespleno-megalia	
Afectación ocular	Infrecuente	Infrecuente	Infrecuente	Conjuntivitis y edema periorbitario frecuentes	Conjuntivitis	Conjuntivitis; a veces elevación del nervio óptico	Edema de papila con posible pérdida de visión, uveítis	
Síntomas clínicos distintitos	Eritema erisipeloide	Linfadenopatía cervical prominente	Características dismórficas, síntomas neurológicos	Naturaleza migratoria de las mialgias y el exantema, edema periorbitario	Lesiones urticariales inducidas por el frío	Hipoacusia neurosensitiva	Meningitis crónica aséptica, hipoacusia neurosensitiva, artropatía	
Gen implicado	*MEFV*	*MVK*	*MVK*	*TNFRSF1A*	*CIAS1 = NLRP3*	*CIAS1 = NLRP3*	*CIAS1 = NRLP3*	*IL-1RN*
Proteína implicada	Pirina (marenostrina)	Mevalonato-cinasa	Mevalonato-cinasa	Receptor del tipo 1 para el factor de necrosis tumoral	Criopirina	Criopirina	Criopirina	IL-1RA

Nota: consultar en el texto los detalles referentes al síndrome de Blau, la DARI y el síndrome de artritis estéril piógena, pioderma gangrenoso y acné (APPA).
*La duración puede variar; ésta es una duración típica.
Modificada de Hull KM, Shoham N, Chae JJ y cols.: The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations, Curr Opin Rheumatol *15:61-69, 2003.*

Tabla 163-2 Agrupación clínica de las enfermedades autoinflamatorias por la fiebre y las manifestaciones cutáneas

1. Exantemas maculopapulosos inespecíficos con fiebre episódica recurrente y dolor abdominal («los síndromes con fiebre periódica» clásicos)
   Crisis de fiebre recurrente de corta duración (habitualmente <7 días)
   - FMF: fiebre mediterránea familiar
   - SHID: deficiencia de mevalonato-cinasa/síndrome de hiperinmunoglobulinemia D con fiebre periódica

   Crisis de fiebre recurrente de mayor duración (habitualmente >7 días)
   - SPARF: síndrome con fiebre periódica asociado al receptor para el TNF
2. Urticaria neutrofílica (las criopirinopatías)
   Crisis de fiebre recurrente de corta duración (habitualmente <24 horas)
   - SPAC/SAFF: síndrome autoinflamatorio por frío familiar
   - SPAC/SMW: síndrome de Muckle-Wells

   Fébrícula continua
   - SPAC/EIMCN: enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN)/síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico (CANIC)
3. Lesiones cutáneas granulomatosas y crisis de fébrícula o fiebre baja
   - Síndrome de Blau/sarcoidosis de comienzo temprano (artritis granulomatosa pediátrica)
4. Erupción cutánea pustulosa y fiebre episódica
   Con enfermedad ósea inflamatoria
   - DARI: deficiencia de agonista del receptor para la interleucina 1
   - Síndrome de Majeed

   Con artritis piógena
   - APPA: síndrome de artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné

   Con enfermedad inflamatoria intestinal
   - Enfermedad inflamatoria intestinal de comienzo temprano

   Sin otra afectación orgánica
   - DITRA: deficiencia de antagonista del receptor para la interleucina 36
   - CAMPS: psoriasis mediada por CARD14
5. Dermatosis neutrofílica atípica con infiltrado de tipo histiocítico
   - PRAAS: síndromes autoinflamatorios asociados al proteasoma
6. Síndromes con autoinflamación e inmunodeficiencia
   - DAAFARI: deficiencia de anticuerpos asociada a PLCγ_2 y alteración de la regulación inmunitaria
   - ADAAFARI: autoinflamación y deficiencia de anticuerpos asociada a PLCγ_2 y alteración de la regulación inmunitaria
   - Deficiencia de HOIL-1

De Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R: Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations, Clin Inmunol *147:155-174, 2013, tabla 1.*

que codifica STING (estimulación de los genes del interferón) produce un exantema neutrofílico de comienzo en la lactancia, un aumento de los reactantes de fase aguda, fiebre, una enfermedad pulmonar intersticial, adenopatía paratraqueal y nódulos faciales.

Hay además varios trastornos autoinflamatorios con un modo de herencia complejo. Entre ellos están el síndrome de la fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (FPEAFA) y la osteomielitis multifocal recurrente crónica (OMRC; MIM259680) (tabla 163-3). En otros lugares de este volumen se tratan otros trastornos con una herencia génica compleja que se consideran a veces autoinflamatorios: la artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico (v. cap. 155), la enfermedad de Behçet (v. cap. 161) y la enfermedad de Crohn (v. cap. 336). Puede ser difícil distinguir un trastorno de otro; las tablas 163-4 y 163-5 y las figuras 163-1 y 163-2 pueden ser útiles para este fin.

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

La FMF es una enfermedad autoinflamatoria de herencia recesiva caracterizada por episodios autolimitados recurrentes de 1-3 días de fiebre, serositis, artritis monoarticular o pauciarticular o un exantema erisipeloide, complicado a veces con una amiloidosis AA.

Etiología

La FMF se debe a mutaciones en *MEFV,* el exón 10 localizado en el brazo corto del cromosoma 16 que codifica una proteína de 781 aminoácidos llamada pirina (del término griego usado para la fiebre). La pirina se expresa en los granulocitos, los monocitos y las células dendríticas, y en los fibroblastos peritoneales, sinoviales y dérmicos. Los aproximadamente 90 aminoácidos N terminales de la pirina son el prototipo de una secuencia (el dominio PIRINA) que media interacciones entre las proteínas y que se encuentra en más de 20 proteínas humanas diferentes que regulan la inflamación y la apoptosis. A través de las interacciones con el dominio PIRINA, la pirina puede activar a la caspasa 1, la enzima que convierte la molécula de 31 kDa pro-IL-1β en la IL-1β de 17 kDa con actividad biológica, que es el principal mediador de la fiebre y la inflamación.

Muchas de las mutaciones asociadas a la FMF de la pirina se encuentran en el dominio B30.2 C terminal de la pirina, codificado por el exón 10 de *MEFV.* Se presentan más de 50 de tales mutaciones en una base de datos en línea (http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/), casi todas sustituciones de aminoácidos. La homocigosidad para la mutación M694V puede asociarse a una edad más temprana de inicio, artritis y un mayor riesgo de amiloidosis. La sustitución del ácido glutámico por glutamina en el residuo 148 (E148Q) se considera bien una mutación leve o un polimorfismo funcional en la proteína pirina. Las frecuencias combinadas de mutaciones de la FMF en varias poblaciones mediterráneas son sumamente altas (hasta 1:3), lo que indica la posibilidad de una ventaja heterocigótica. También es notable que haya un pequeño porcentaje de pacientes con una etnia típica y de hallazgos clínicos de FMF sin mutaciones demostrables en *MEFV,* lo que hace pensar en la posibilidad de un segundo locus de la FMF.

Epidemiología

La FMF se produce sobre todo en grupos étnicos de origen mediterráneo, principalmente judíos, turcos, armenios, árabes e italianos. Debido a la mayor frecuencia de la mutación M694V, la FMF es más grave más fácil de reconocer en la población judía sefardita (norte de África) que en la askenazí (este europeo). No obstante, debido a aspectos demográficos, la mayoría de los judíos con FMF de EE.UU. tienen origen askenazí. Con la llegada de las pruebas genéticas, la FMF con mutaciones se ha registrado en todo el mundo, aunque con menor frecuencia que en la cuenca mediterránea y Oriente Medio. La mayoría de los pacientes acuden con síntomas en la infancia, y un 90% de los pacientes debutan antes de los 20 años de edad.

Patogenia

Parece que las mutaciones de la FMF producen una ganancia de función y una inflamación que depende de la IL-1β, con un efecto gen-dosis. Estos resultados pueden explicar por qué muchos portadores heterocigóticos de mutaciones FMF tienen signos bioquímicos de inflamación, por qué hasta el 30% de los pacientes sintomáticos con FMF sólo tienen 1 mutación en *MEFV* demostrable y por qué los inhibidores de la IL-1 tienen un efecto terapéutico en la FMF.

booksmedicos.org

Tabla 163-3 Trastornos óseos autoinflamatorios

	OMRC	Síndrome de Majeed	DARI	Querubinismo	Ratones cmo y lupo
Etnia	Mundial, pero sobre todo europeos	Árabe	Europeo, puertorriqueño, árabe	Mundial	Ocurre en varias etnias
Fiebre	Infrecuente	Frecuente	Infrecuente	No	No evaluado
Zonas de afectación ósea	Metáfisis de huesos largos > vértebras, clavícula, esternón, pelvis, otros	Similar a OMRC	Extremos anteriores de las costillas, metáfisis de los huesos largos, vértebras, otros	Mandíbula > maxilar Pocas veces costillas	Parte posterior de las vértebras > antepié
Manifestaciones extraóseas	PPP, psoriasis, EII, otros	Anemia diseritropoyética, síndrome de Sweet, HSM, retraso del crecimiento	Pustulosis generalizada, cambios ungueales, enfermedad pulmonar, vasculitis	Linfadenopatía cervical	Dermatitis, hematopoyesis extramedular, esplenomegalia
Antecedente familiar de trastornos inflamatorios	Psoriasis, PPP, artritis, EII, otros	Psoriasis en algunos portadores obligados	Sin asociaciones conocidas	Sin asociaciones conocidas	Heterocigotos normales
Herencia	No está clara	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica dominante; penetrancia incompleta	Autosómica recesiva
Defecto génico	Desconocido	*LPIN2*	*IL1RN*	*SH3BP2* ≫ *PTPN11*	*Pstpip2*
Nombre de la proteína	?	Lipin2	IL-1Ra	SH3BP2	PSTPIP2 (también conocida como MAYP)
Función de la proteína	?	Metabolismo lipídico: (actividad enzimática PAP), ↑ mensaje al estrés oxidativo, ¿función en mitosis?	Antagonista del receptor para IL-1	↑ Respuesta de células mielocíticas a M-CSF y RANKL, ↑ expresión de TNF-α en macrófagos	Proliferación de macrófagos, reclutamiento de macrófagos en lugares de inflamación, función citoesquelética
Anomalías citocínicas	↑ Suero TNF-α	No probadas	↑ IL-1α, IL-1β, MIP-1α, TNF-α, IL-8, IL-6 ex vivo en análisis de monocito; la piel revela ↑ de tinción de IL-17	↑ TNF-α en el suero en modelo múrido	cmo: ↑ IL-6, MIP-1α, TNF-α, CSF-1, IP-10 séricas Lupo: ↑ MIP-1α, IL-4, RANTES, TGF-β séricas

CSF, factor estimulante de colonias; DARI, deficiencia de antagonista del receptor para la interleucina 1; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; HSM, hepatoesplenomegalia; IL, interleucina; IL-1Ra, antagonista del receptor para la interleucina 1; IP-10, proteína inducible por el interferón 10; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; MIP-1α, proteína inflamatoria del macrófago 1α; OMRC, osteomielitis multifocal crónica recurrente; PAP, fosfatidato-fosfatasa; PPP, pustulosis palmoplantar; PSTPIP2, proteína que interactúa con prolina-serina-treonina-fosfatasa; RANKL, ligando del receptor activador para el factor nuclear κB; RANTES, citocina expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su grado de activación; SH3BP2, proteína ligadora de SH3 2; TGF, factor de crecimiento transformador; TNF-α, factor de necrosis tumoral α.

De Ferguson PJ, Laxer RM: Autoinflammatory bone disorders. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM y cols., editores: Textbook of pediatric rheumatology, *6.ª ed., Filadelfia, 2010, Saunders, tabla 44-2.*

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la FMF pueden ser la fiebre, la serositis que debuta como dolor torácico pleurítico o dolor abdominal intenso, la artritis y el exantema. El dolor pleural suele ser unilateral, mientras que el dolor abdominal puede ser generalizado o localizarse en un cuadrante, como otras formas de peritonitis. La artritis asociada a la FMF se produce sobre todo en las articulaciones grandes, puede acompañarse de derrames grandes ricos en neutrófilos y no suele ser erosiva ni destructiva. El hallazgo cutáneo característico es un exantema eritematoso erisipeloide que se sitúa en el tobillo o el dorso del pie (fig. 163-3). Otros hallazgos clínicos son el dolor escrotal causado por la inflamación de la túnica vaginal del testículo, la mialgia febril, las mialgias inducidas por el ejercicio (particularmente frecuentes en los niños) y una asociación a varias formas de vasculitis, como la púrpura de Henoch-Schönlein en hasta el 5% de los pacientes pediátricos. Los episodios de FMF pueden desencadenarlos el estrés, las menstruaciones o las infecciones. Entre las crisis, los pacientes están generalmente asintomáticos, pero pueden tener elevaciones persistentes de sus marcadores inflamatorios. La frecuencia de las crisis puede variar entre semanal y 1-2 al año.

Diagnóstico

El diagnóstico de la FMF puede hacerse a menudo con los datos clínicos, prestando una atención especial a la duración y recurrencia de los episodios, la demostración de la fiebre, la serositis característica, la sinovitis o la erupción erisipeloide, la respuesta a la profilaxis diaria con colchicina y la ausencia de otros factores causales. El diagnóstico diferencial incluye otros síndromes con fiebre periódica hereditarios y, dependiendo de las circunstancias específicas, puede incluir la FPEAFA, la artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico (enfermedad de Still), la hematopoyesis cíclica, trastornos ginecológicos (cuando predomina el dolor abdominal), la porfiria, el angioedema hereditario, la artritis séptica y las artritis cristalinas.

En casos dudosos pueden usarse pruebas genéticas como complemento y en circunstancias en las que el médico tiene poca experiencia con la FMF o trastornos relacionados. Aunque la FMF se considera a menudo un trastorno hereditario recesivo, con la expectativa acompañante de que los pacientes tendrán 2 mutaciones en *trans,* debe notarse que en algunas series hasta el 30-50% de los pacientes con una FMF típica y respuesta a la colchicina tendrán sólo una mutación demostrable, y que un pequeño porcentaje no tendrá ninguna mutación en *MEFV* identificable. La interpretación de las pruebas genéticas puede complicarse más con la presencia de alelos complejos en los que pueden encontrarse 2 mutaciones en *cis* (habitualmente una mutación en el exón 10 con E148Q en el exón 2).

Tratamiento

La colchicina oral profiláctica diaria reduce la frecuencia, duración e intensidad de las crisis de FMF. Este régimen también evita el desarrollo de la amiloidosis AA sistémica. La colchicina se tolera generalmente bien y es segura en los niños, y los efectos adversos más frecuentes son la diarrea

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 163-4 Indicios que pueden ayudar a diagnosticar los síndromes autoinflamatorios

EDAD DE COMIENZO	
En el nacimiento	EIMCN, DARI, SAFF
Lactancia y 1.er año de vida	SHID, SAFF, NLRP12
Lactantes mayores	FPEAFA
Final de la infancia	APPA
El síndrome autoinflamatorio que con mayor frecuencia empieza en la vida adulta	SPARF, DITRA
Variable (sobre todo en la infancia)	Todos los demás
ETNIA Y GEOGRAFÍA	
Armenios, turcos, italianos, judíos sefarditas	FMF
Árabes	FMF, DITRA (tunecinos árabes)
Holandeses, franceses, alemanes, europeos occidentales	SHID, SMW, NLRP12
Estados Unidos	SAFF
Puede aparecer en sujetos de raza negra (origen africano occidental)	SPARF
Este de Canadá, Puerto Rico	DARI
Todo el mundo	Todos los demás
DESENCADENANTES	
Vacunas	SHID
Exposición al frío	SAFF, NLRP12
Estrés, menstruación	FMF, SPARF, SMW, APPA, DITRA
Traumatismo leve	APPA, SMW, SPARF, SHID
Ejercicio	FMF, SPARF
Embarazo	DITRA
Infecciones	Todos, especialmente DITRA
DURACIÓN DE LA CRISIS	
<24 horas	SAFF, FMF
1-3 días	FMF, SMW, DITRA (fiebre)
3-7 días	SHID, FPEAFA
>7 días	SPARF, APPA
Casi siempre «en crisis»	EIMCN, DARI
INTERVALO ENTRE CRISIS	
3-6 semanas	FPEAFA, SHID
>6 semanas	SPARF
En su mayor parte impredecibles	Todas las demás
Verdaderamente periódicas	FPEAFA, neutropenia cíclica
PRUEBAS DE LABORATORIO ÚTILES	
Los reactantes de fase aguda deben ser normales entre las crisis	FPEAFA
Ácido mevalónico en orina	SHID
IgD >100 mg/dl	SHID
Proteinuria (amiloidosis)	FMF, SPARF, SMW, EIMCN
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	
Espectacular a los corticoides	FPEAFA
Parcial a los corticoides	SPARF, SAFF, SMW, EIMCN, APPA*
Colchicina	FMF, FPEAFA (30% de eficacia)
Cimetidina	FPEAFA (30% de eficacia)
Etanercept	SPARF, artritris de FMF
Espectacular a anti-IL-1	DARI (anakinra), SAFF, SMW, EIMCN, FPEAFA
Sobre todo a anti-IL-1	SPARF, FMF
Parcial a anti-IL-1	SHID, APPA

*Para esteroides intraarticulares.

APPA, síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso, acné; DARI, deficiencia de antagonista del receptor para la IL-1; DITRA, deficiencia de antagonista del receptor para la IL-36 (psoriasis pustular generalizada); EIMCN, enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal; FMF, fiebre mediterránea familiar; FPEAFA, fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis; IL, interleucina; NLRP, familia del receptor similar al dominio de oligomerización, dominio pirina; SAFF, síndrome autoinflamatorio familiar al frío; SHID, síndrome de hiperinmunoglobulinemia D; SMW, síndrome de Muckle-Wells; SPARF, síndrome periódico asociado a receptor para factor de necrosis tumoral.

De Hashkes PJ, Toker O: Autoinflammatory syndromes, Pediatr Clin North Am *59:447-470, 2012, tabla 2.*

Tabla 163-5 Diagnóstico diferencial de la fiebre periódica

1. Hereditaria (v. tabla 163-1)
2. No hereditaria
   - a Infecciosa
     - i Foco infeccioso oculto (p. ej., fístula aortoentérica, enfermedad de Caroli)
     - ii Reinfección recurrente (p. ej., meningococemia crónica, defecto de defensa del anfitrión)
     - iii Infección específica (p. ej., enfermedad de Whipple, paludismo)
   - b Enfermedad inflamatoria no infecciosa, por ejemplo:
     - i Enfermedad de Still de comienzo en el adulto
     - ii Artritis reumatoide crónica juvenil
     - iii Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis
     - iv Síndrome de Schnitzler
     - v Síndrome de Behçet
     - vi Enfermedad de Crohn
     - vii Sarcoidosis
     - viii Alveolitis extrínseca
     - ix Pulmón del humidificador, fiebre por vapores de polímero
   - c Neoplásico
     - i Linfoma (p. ej., enfermedad de Hodgkin, linfoma angioinmunoblástico)
     - ii Tumor sólido (p. ej., feocromocitoma, mixoma, carcinoma de colon)
   - d Vascular (p. ej., embolia pulmonar recurrente)
   - e Hipotalámico
   - f Fiebre periódica psicógena
   - g Simulada o fraudulenta

De Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: Familial autoinflammatory syndromes. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE y cols., editores: Kelley's textbook of rheumatology, *9.ª ed., Filadelfia, 2012, Saunders, tabla 97-2.*

y otras molestias digestivas. Algunos pacientes presentan una intolerancia a la lactosa mientras toman colchicina. Los efectos adversos digestivos pueden minimizarse comenzando el tratamiento con una dosis baja (en niños pequeños, 0,3 mg/día) y aumentándola lentamente. También puede observarse una transaminitis relacionada con la dosis; pocas veces se ve una supresión medular con las dosis recetadas en la FMF. Los pacientes pediátricos pueden precisar dosis de colchicina similares a las necesarias en los adultos (1-2 mg/día), reflejo del hecho de que los niños metabolizan el fármaco con mayor rapidez que los adultos. No siempre es posible encontrar una dosis tolerada de colchicina con la que se supriman todos los síntomas, pero alrededor del 90% de los pacientes obtiene una mejora acentuada de los síntomas relacionados con la enfermedad. La colchicina se continúa generalmente durante el embarazo y la lactancia.

Un pequeño porcentaje de los pacientes con FMF no responde o no tolera las dosis terapéuticas de colchicina. En función del papel de la pirina en la activación de la IL-1β, un ensayo con asignación aleatoria y controlado con placebo demostró la seguridad y eficacia del rilonacept, un inhibidor de la IL-1, en la FMF, y se han publicado casos de la eficacia de la anakinra, un antagonista biotecnológico del receptor para la IL-1.

Complicaciones y pronóstico

La amiloidosis es la complicación de mayor gravedad de la FMF, y sin ella los pacientes con FMF pueden vivir una vida normal. La amiloidosis puede surgir cuando el amiloide AA, un reactante de fase aguda que se encuentra en concentraciones sumamente elevadas en la sangre durante las crisis de FMF, es escindido para producir un fragmento de 76 aminoácidos que se pliega mal y se deposita en lugares inadecuados, sobre todo en los riñones, el tubo digestivo, el bazo, los pulmones, los testículos, el tiroides y las suprarrenales. Pocas veces aparece una amiloidosis cardíaca; la macroglosia y la neuropatía amiloidea no suelen verse en la amiloidosis de la FMF. El signo de presentación más frecuente de la amiloidosis AA es la proteinuria. El diagnóstico se confirma entonces habitualmente mediante una biopsia rectal o renal. Se han publicado algunos casos, sobre todo en Oriente Medio, en los que la amiloidosis puede en realidad preceder a las crisis francas de FMF, probablemente debido a una inflamación subclínica.

Los factores de riesgo para el desarrollo de la amiloidosis en la FMF son la homocigosidad respecto a la mutación M694V *MEFV,* los polimorfismos del gen *serum AA* (que codifica la AA), la falta de cumplimiento del

booksmedicos.org

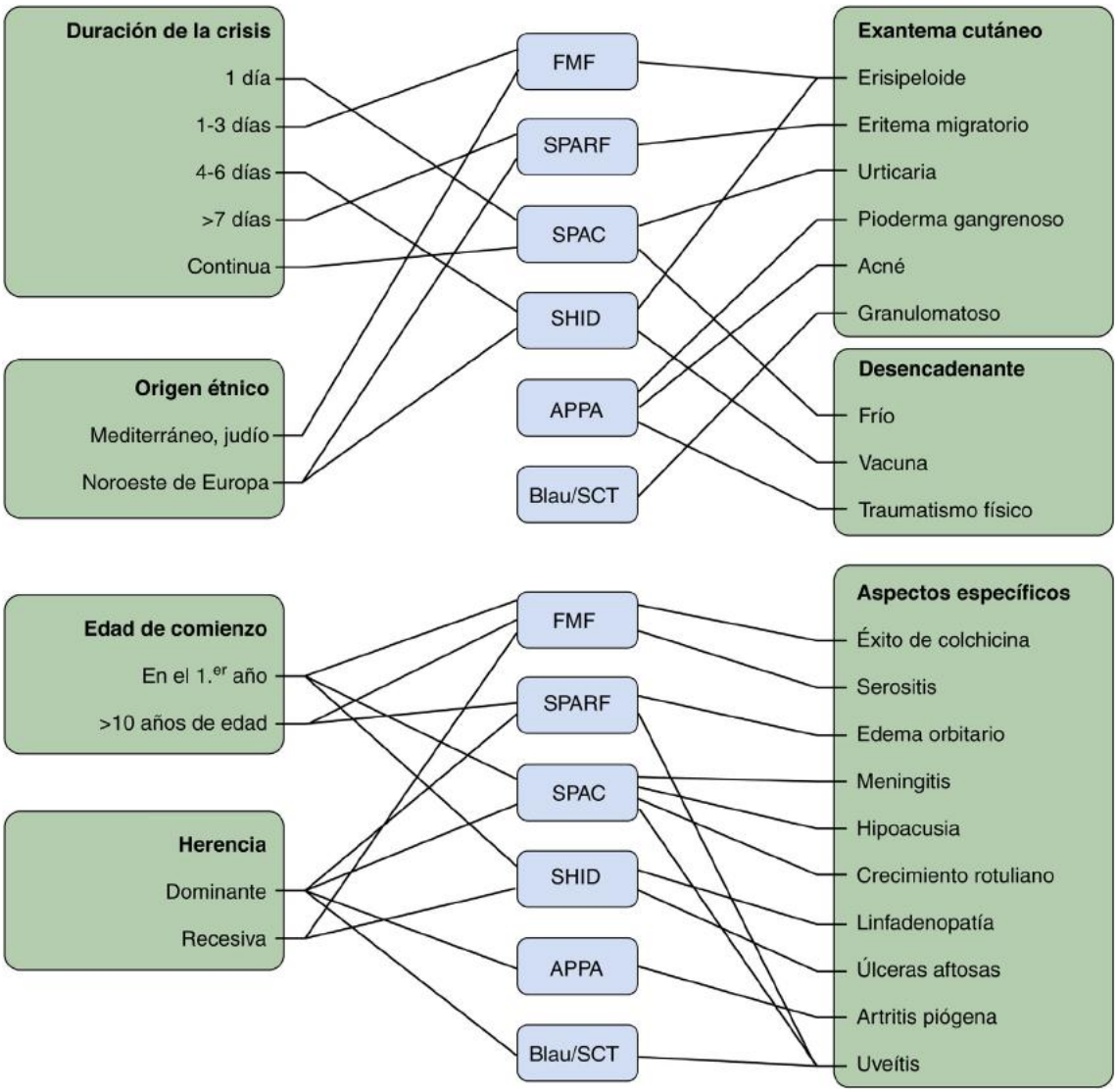

Figura 163-1 Diagnóstico diferencial de los síndromes autoinflamatorios familiares. Primero excluir otras causas más frecuentes de fiebre e inflamación en el paciente. Cuando parece probable un síndrome autoinflamatorio familiar, comprobar las características clínicas encontradas en el paciente a la *derecha* y la *izquierda* del diagrama y asignar 1 punto a cada síndrome que esté ligado a estas características por una línea (1 característica podría llevar o apuntar a más de 1 síndrome). La puntuación final combinada asigna un rango a la probabilidad de los trastornos en este paciente y ofrece ayuda para decidir sobre las pruebas diagnósticas consiguientes correctas. Este algoritmo no está basado en pruebas y sólo deriva de la opinión de expertos. APPA, artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné; FMF, fiebre mediterránea familiar; SCT, sarcoidosis de comienzo temprano; SHID, síndrome de hiperinmunoglobulinemia D; SPAC, síndrome periódico asociado a la criopirina; SPARF, síndrome periódico asociado a receptor para el factor de necrosis tumoral. *(De Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: Familial autoinflammatory syndromes. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE y cols., editores:* Kelley's textbook of rheumatology, *9.ª ed., Filadelfia, 2012, Saunders, fig. 97-2.)*

tratamiento con colchicina, el sexo masculino y un antecedente familiar de amiloide AA. Por razones oscuras, el país de origen también es un factor de riesgo importante de amiloidosis en la FMF, de modo que los pacientes que han crecido en Oriente Medio tienen un riesgo mucho mayor que los pacientes con un genotipo idéntico criados en Occidente. La supresión intensiva a lo largo de la vida de los reactantes de fase aguda debe ser el objetivo en los pacientes con amiloidosis FMF, y se han registrado casos en los que esto puede dar lugar a la reabsorción de los depósitos amiloides. La evolución natural de la amiloidosis no tratada en la FMF es la progresión inexorable a la insuficiencia renal, a menudo en 3-5 años.

SÍNDROME DE HIPERINMUNOGLOBULINEMIA D CON FIEBRE PERIÓDICA

El SHID, también conocido como **deficiencia de mevalonato-cinasa,** se describió en un principio en una cohorte de pacientes holandeses y aparece sobre todo en pacientes procedentes del norte de Europa. El SHID se hereda de forma recesiva y se debe a mutaciones de *MVK,* un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 12 que codifica la mevalonato-cinasa (MK). Las mutaciones asociadas al SHID se distribuyen a lo largo de la proteína MK, pero las dos mutaciones más frecuentes son la sustitución de la valina por isoleucina en el residuo 377 (V377I), una variante que es bastante frecuente en la población holandesa, y la sustitución de la isoleucina por treonina en el residuo 268 (I268T).

La MK se expresa en múltiples tejidos y cataliza la conversión del ácido mevalónico en ácido 5-fosfomevalónico en la biosíntesis de colesterol e isoprenoides no esteroideos. Los pacientes con mutaciones asociadas al SHID tienen muy reducida, pero no anulada, la actividad enzimática MK. Los pacientes con SHID tienen habitualmente concentraciones séricas de colesterol bajas o normales, pero la deficiencia de isoprenoides puede aumentar la producción de IL-1β por una activación aberrante de la pequeña trifosfatasa de guanosina Rac1. La elevación de la temperatura puede exacerbar más el proceso por una inhibición más completa de la actividad de la MK, lo que conduce a una posible asa de retroalimentación positiva. La deficiencia génica completa de MK da lugar a un fenotipo más grave conocido como aciduria mevalónica (v. cap. 85).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

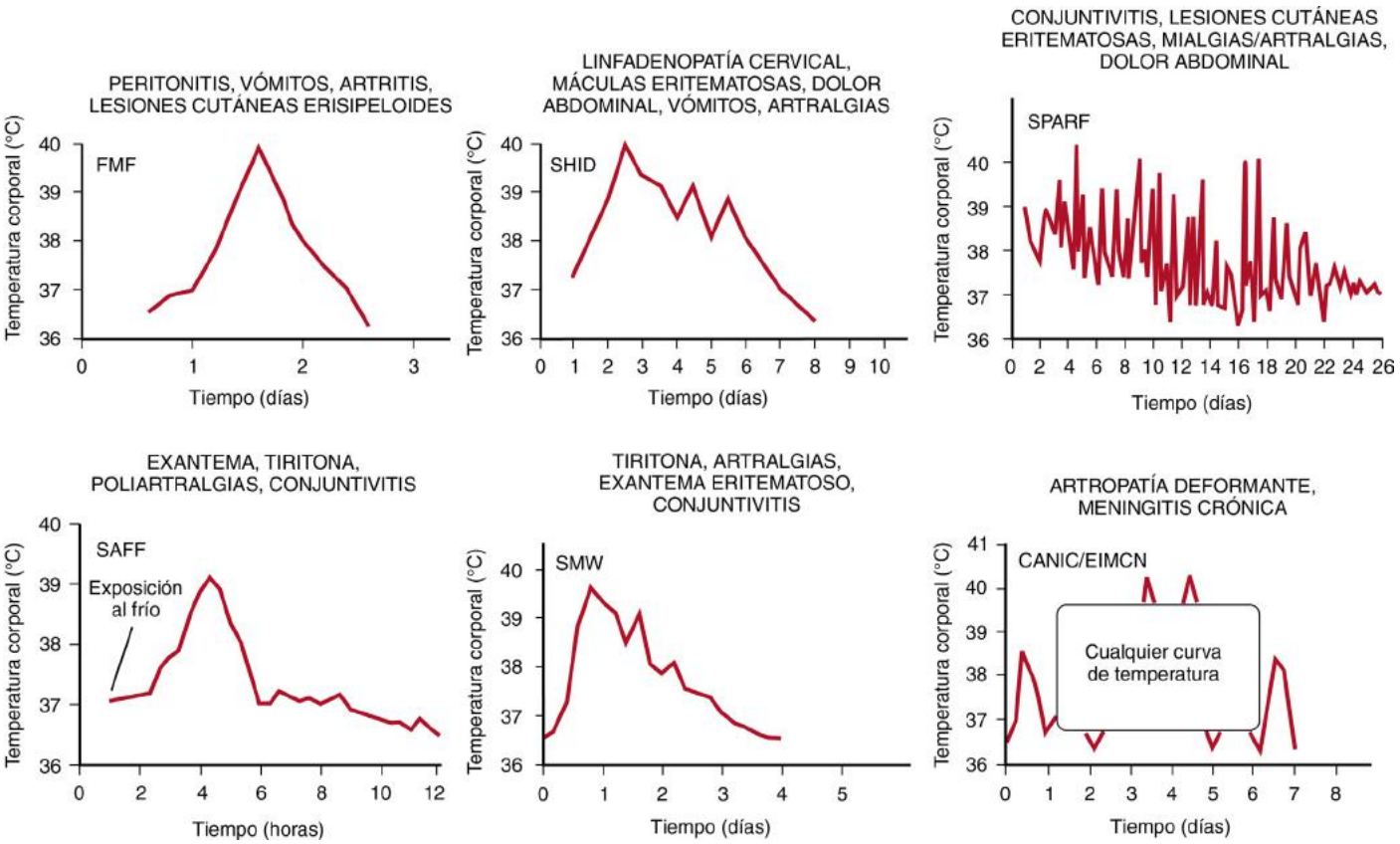

Figura 163-2 Patrones característicos de la temperatura corporal durante las crisis inflamatorias en los síndromes autoinflamatorios familiares. La variabilidad interindividual de cada síndrome es considerable, e incluso dentro de cada paciente individual, y el patrón de la fiebre puede variar mucho de un episodio a otro. Obsérvese las diferentes escalas temporales en los ejes x. CANIC/EIMCN, síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico/enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal; FMF, fiebre mediterránea familiar; SAFF, síndrome autoinflamatorio familiar por frío; SHID, síndrome de hiperinmunoglobulinemia D; SMW, síndrome de Muckle-Wells; SPARF, síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral. *(De Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: Familial autoinflammatory syndromes. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE y cols., editores:* Kelley's textbook of rheumatology, *9.ª ed., Filadelfia, 2012, Saunders, fig. 97-1.)*

Figura 163-3 Eritema erisipeloide característico asociado a la fiebre mediterránea familiar. Este exantema aparece durante una reactivación y se sitúa en el tobillo o el dorso del pie.

Figura 163-4 Exantema polimórfico en las manos, los brazos y las piernas de un paciente con el síndrome de la hiperinmunoglobulinemia D (SHID). *(De Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V y cols.: Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome,* Artritis Rheum *48:2646, 2003.)*

Las manifestaciones clínicas del SHID aparecen generalmente en los primeros 6 meses de vida. Las crisis de fiebre duran entre 3 y 7 días con dolor abdominal que se acompaña a menudo de diarrea, náuseas y vómitos. Otras manifestaciones clínicas son la linfadenopatía cervical, el exantema maculoso difuso, las úlceras aftosas, las cefaleas y la esplenomegalia ocasional (figs. 163-4 a 163-6). Puede haber artritis o artralgias en un patrón oligoarticular o poliarticular. También se han descrito la enfermedad del tipo inflamatorio y la presentación similar a la enfermedad de Kawasaki. Las crisis las precipitan a menudo enfermedades intercurrentes, vacunaciones y operaciones quirúrgicas. Las familias con frecuencia refieren reactivaciones en los nacimientos, los días de fiesta y las vacaciones familiares. Los pacientes con aciduria mevalónica se presentan con un retraso mental acusado, ataxia, miopatía, cataratas y retraso del crecimiento (v. cap. 85).

El diagnóstico de SHID puede confirmarse con la presencia de 2 mutaciones en *MVK* (aproximadamente el 10% de los pacientes con

booksmedicos.org

Figura 163-5 Petequias en la pierna de un paciente con un síndrome de hiper-IgD durante una crisis febril. *(De Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: Familial autoinflammatory syndromes. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE y cols., editores:* Kelley's textbook of rheumatology, *9.ª ed., Filadelfia, 2012, Saunders, fig. 97-7.)*

Figura 163-6 Úlcera aftosa detectada en la lengua de un paciente con síndrome de hiper-IgD. *(Cortesía del Dr. K. Antila, North Carelian Central Hospital, Joensuu, Finland; from Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: Familial autoinflammatory syndromes. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE y cols., editores:* Kelley's textbook of rheumatology, *9.ª ed., Filadelfia, 2012, Saunders, fig. 97-8.)*

una enfermedad aparentemente típica tienen sólo una mutación identificable) o concentraciones elevadas de mevalonato en la orina durante las crisis agudas. La elevación de las concentraciones séricas de IgD que da el nombre a la enfermedad no está siempre presente, especialmente en los niños pequeños, y se cree que es un epifenómeno. Por el contrario, las concentraciones séricas de IgD pueden estar elevadas en otras enfermedades autoinflamatorias, así como en infecciones crónicas. Durante las crisis son frecuentes la leucocitosis y el aumento de las concentraciones séricas de reactantes de fase aguda y citocinas proinflamatorias.

Los síntomas del SHID pueden persistir durante años pero tienden a ser menos prominentes en la vida adulta. Los pacientes con SHID tienen habitualmente una vida de duración normal. Al contrario que la FMF y el SPARF, la incidencia de amiloidosis AA es muy baja. Los tratamientos estándar para el SHID están evolucionando. Muy pocos pacientes responden a la colchicina; la enfermedad más leve puede responder a los antiinflamatorios no esteroideos. Los corticoides tienen una utilidad limitada. Pequeños ensayos con etanercept y anakinra intermitente o diaria en el SHID han resultado prometedores.

EL SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR PARA EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

Como la FMF y el SHID, el SPARF se caracteriza por fiebres recurrentes e inflamación localizada, pero se hereda de forma autosómica dominante y tiene varias características clínicas e inmunológicas especiales. El SPARF se observó por primera vez en pacientes de origen irlandés y se denominó *fiebre hiberniana familiar* para diferenciarla de la FMF, pero la nomenclatura actual se propuso cuando se descubrieron mutaciones en *TNFRSF1A* no sólo en la familia irlandesa original sino en familias con varios orígenes étnicos. *TNFRSF1A* se localiza en el brazo corto del cromosoma 12 y codifica el receptor de 55 kDa (denominado p55, TNFR1, o CD120a) para el TNF que se expresa ampliamente en varios tipos de células. Un segundo receptor de 75 kDa restringido en gran medida a los leucocitos está codificado en el cromosoma 1.

El SPARF se definió originariamente como un trastorno autoinflamatorio debido a mutaciones en *TNFRSF1A,* y por ello son necesarias pruebas genéticas para hacer el diagnóstico. Hasta la fecha se han presentado en línea más de 90 mutaciones en *TNFRSF1A* asociadas a enfermedad en la base de datos *Infevers,* así como un número menor de variantes de significado desconocido. Casi todas las mutaciones asociadas a SPARF están en el dominio extracelular de la proteína TNFR1, y alrededor de un tercio implican la sustitución de cisteínas por otros aminoácidos en regiones muy conservadas, lo que rompe los enlaces disulfuro y provoca un plegado incorrecto de la proteína. Se ha demostrado que otras mutaciones de cambio de aminoácido que no afectaban a las cisteínas tenían un efecto similar sobre el plegado de la proteína TNFR1. El TNFR1 mal plegado se agrega dentro de la célula y lleva a la producción constitutiva de señales a través de cinasas de proteína activadas por el mitógeno, lo que da lugar a la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-1β y el TNF-α. La sustitución de arginina por glutamina en el residuo 92 (R92Q) y la sustitución de prolina por leucina en el residuo 46 (P46L) se han observado en más del 1% de las poblaciones blancas y negras de EE.UU., respectivamente. Estas variantes no llevan a las mismas anomalías bioquímicas ni de producción de señales que se observan en las mutaciones más graves de SPARF y, como E148Q en la FMF, hay un debate sobre si son mutaciones leves o polimorfismos funcionales.

Los pacientes con SPARF suelen debutar en la primera década de la vida. Pueden producirse reactivaciones con una frecuencia variable pero la duración es a menudo bastante mayor que la de las reactivaciones de la FMF o del SHID. Los episodios febriles del SPARF duran al menos 3 días y pueden persistir durante semanas cada vez. Como en la FMF, puede haber una afectación pleural o peritoneal. A veces los pacientes acuden con signos de abdomen agudo; en la exploración tales pacientes tienen una peritonitis estéril, a veces con adherencias por episodios previos. Los pacientes también pueden tener náuseas y con frecuencia refieren estreñimiento al comienzo de la crisis que progresa a diarrea a la conclusión. Los signos oculares son el edema periorbitario y la conjuntivitis. Los pacientes con SPARF también pueden experimentar mialgias intensas y en las pruebas de imagen los grupos musculares pueden tener zonas de edema. Hay varios exantemas que pueden observarse en los pacientes con SPARF, pero el más frecuente es el exantema maculoso eritematoso que en la biopsia contiene infiltrados superficiales y perivasculares profundos de células mononucleares. Los pacientes refieren a menudo que el exantema migra en sentido distal por una extremidad durante su curso con una mialgia subyacente y que puede parecer una celulitis. Otros exantemas son las placas anulares eritematosas, así como el exantema serpiginoso (fig. 163-7). Aproximadamente el 10-15% de los pacientes con SPARF pueden sufrir amiloidosis AA; la presencia de mutaciones de la cisteína y el antecedente familiar son factores de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 163-7 Manifestaciones cutáneas del síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral. **A,** Flanco derecho de un paciente con la mutación T50M. **B,** Exantema serpiginoso que afecta a la cara, el cuello, el tórax y las extremidades superiores de un niño con una mutación C30S. **C,** Placas eritematosas maculosas con costras en la superficie flexora del brazo derecho de un paciente con la mutación T50M. *(De Hull KM, Drewe, Aksentijevich I y cols.: The TNF receptor-associated periodic syndrome [TRAPS]: emerging concepts of an autoinflammatory syndrome,* Medicine (Baltimore) *81:349-368, 2002.)*

riesgo de esta complicación. Si no aparece la amiloidosis, los pacientes con SPARF tienen una esperanza de vida normal.

La colchicina no suele ser eficaz en el SPARF. En la enfermedad relativamente leve suelen ser suficientes los antiinflamatorios no esteroideos. En la enfermedad de mayor gravedad con crisis infrecuentes pueden ser eficaces los corticoides en el momento de una crisis, pero no es inusual que las necesidades de esteroides aumenten con el tiempo. Como algunos pacientes con SPARF exhiben un defecto en el desprendimiento del receptor para el TNF inducido por la activación y tienen concentraciones reducidas del TNFR soluble modulador inmunitario en la sangre, se ha estudiado el etanercept, la proteína de fusión TNFR p75:Fc soluble en este trastorno. El etanercept reduce a menudo la gravedad y la frecuencia de las reactivaciones, pero el seguimiento longitudinal de los pacientes con SPARF tratados con etanercept indica una disminución de su eficacia con el tiempo. Hay que señalar que el tratamiento del SPARF con anticuerpos monoclonales anti-TNF ha conducido en ocasiones a un empeoramiento paradójico de la enfermedad. La experiencia con la anakinra, un antagonista recombinante del receptor para la IL-1, y con el canakinumab, un anticuerpo monoclonal anti–IL-1β, ha sido favorable en los pacientes con SPARF.

SÍNDROMES CON FIEBRE PERIÓDICA ASOCIADOS A LA CRIOPIRINA

El SPAC constituye un espectro de trastornos clínicos, que incluye el SAFF, el SMW y el EIMCN/CANIC. Aunque se han definido 3 diagnósticos clínicos distintos, hay que subrayar que las criopirinopatías son en realidad un espectro continuo y que los pacientes pueden presentar síndromes solapados que no se ajustan claramente a ningún diagnóstico aislado. Este espectro de enfermedades se debe a mutaciones en *NLRP3* (antes llamado *CIAS1*), localizado en el brazo largo del cromosoma 1, que codifica una proteína denominada criopirina o NLRP3. Se han enumerado más de 100 mutaciones de *NLRP3* asociadas a enfermedad en la base de datos en línea *Infevers*. Los avances en la secuenciación de la siguiente generación han permitido también la identificación de sujetos sintomáticos con mosaicismo somático respecto a *NLRP3*.

NLRP3 es una proteína con un dominio PIRINA que se expresa mucho en las células mielocíticas y en menor grado en otros tejidos. Es una parte del complejo macromolecular denominado inflamasoma NLRP3 que activa a la pro-IL-1β para pasar a su forma madura en respuesta a varios patrones moleculares asociados al peligro y a microorganismos patógenos. Los pacientes con criopirinopatías tienen mutaciones con ganancia de función en *NLRP3* que dan lugar a una activación constitutiva o fácil de desencadenar del inflamasoma NLRP3.

Figura 163-8 Exantema urticarial. Manifestaciones clínicas inflamatorias y daño orgánico en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN), que es la forma más grave de síndrome periódico asociado a la criopirina (SPAC), y en la deficiencia de antagonista del receptor para la interleucina 1 (DARI). *(De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes,* Annu Rev Med *65:223-244, 2014, fig. 2.)*

booksmedicos.org

Figura 163-9 Erupción cutánea urticarial en un paciente con el síndrome de Muckle-Wells. *(Cortesía del Dr. D. L. Kastner, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland; de Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: Familial autoinflammatory syndromes. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE y cols., editores:* Kelley's textbook of rheumatology, *9.ª ed., Filadelfia, 2012, Saunders, fig. 97-14.)*

Figura 163-10 Una niña de 3 años de edad con una enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN)/enfermedad cutánea y articular neurológica infantil crónica (CANIC). Obsérvense las manos muy deformadas, el exantema, la prominencia frontal y la cabeza grande. *(De Padeh S: Periodic fever syndromes,* Pediatr Clin North Am *52:577-560, 2005.)*

Las criopirinopatías se caracterizan por fiebre recurrente y un exantema urticarial que aparece pronto en la lactancia (fig. 163-8). El estudio histopatológico revela un infiltrado neutrofílico perivascular sin los mastocitos ni la desgranulación mastocítica que se observan en la verdadera urticaria. En los pacientes con SAFF, las crisis febriles empiezan generalmente 1-3 horas después de una exposición generalizada al frío. Los pacientes con SAFF también experimentan poliartralgias en las manos, las rodillas y los tobillos, y puede aparecer también una conjuntivitis durante las crisis. Los episodios de SAFF son autolimitados y suelen resolverse en menos de 24 horas. Pocas veces aparece una amiloidosis AA en el SAFF.

Al contrario que el SAFF, los episodios febriles de SMW no son inducidos por el frío, aunque se caracterizan por el mismo exantema urticarial

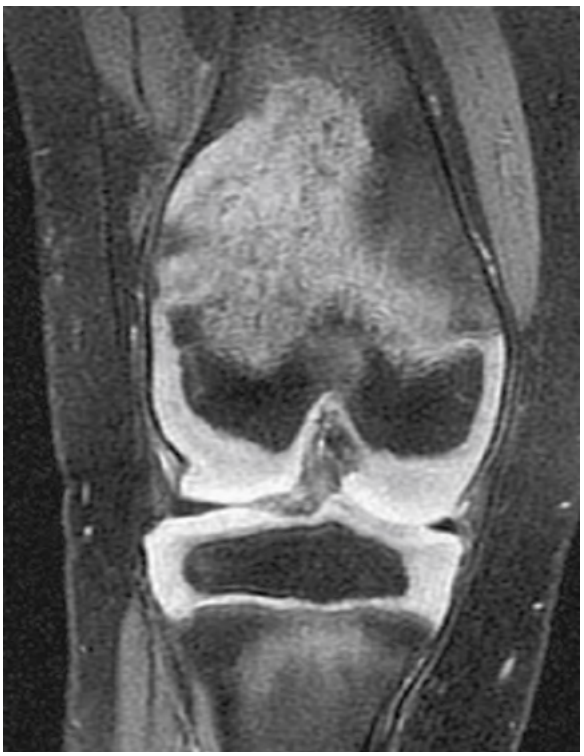

Figura 163-11 Crecimiento metafisario acentuado. Manifestaciones clínicas inflamatorias y daño orgánico en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN), que es la forma grave de síndromes periódicos asociados a la criopirina (SPAC), y en la deficiencia del antagonista del receptor para la interleucina 1 (DARI). *(De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes,* Annu Rev Med *65:223-244, 2014, fig. 2.)*

observado en el SAFF (fig. 163-9). Muchos pacientes con SMW sufren también una hipoacusia neurosensitiva progresiva y, si no se trata, aproximadamente el 30% de los pacientes con SMW sufren una amiloidosis AA. Los pacientes con EIMCN debutan en el período neonatal con un exantema urticarial difuso, fiebres diarias y características dismórficas. Pueden aparecer deformidades articulares significativas, en particular en las rodillas, debido a crecimientos óseos de las epífisis de los huesos largos (figs. 163-10 y 163-11). Los pacientes con EIMCN también sufren una meningitis aséptica crónica que lleva a un aumento de la presión intracraneal, edema de papila, alteraciones visuales, hipoacusia neurosensitiva progresiva e incapacidad intelectual (fig. 163-12). Debido a las incapacidades graves asociadas a la EIMCN no tratada, este trastorno parecía esporádico antes de que se identificaran las mutaciones en *NLRP3* en estos pacientes.

El tratamiento dirigido con anakinra, un antagonista recombinante del receptor para la IL-1, ha cambiado la vida de los pacientes con EIMCN, no sólo en el control de la fiebre y el exantema, sino también en la prevención de la lesión del órgano final. La anakinra fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para la EIMCN. El rilonacept, un señuelo soluble para el receptor para la IL-1, y el canakinumab, un anticuerpo monoclonal de acción larga y completamente humanizado IgG_1 anti-IL-1β, son eficaces en el SAFF y el SMW, y la FDA los ha aprobado en ambos trastornos. El bloqueo intensivo de la IL-1 ha atenuado la amiloidosis en las criopirinopatías.

OTRAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS MENDELIANAS

Síndrome de artritis piógena con pioderma gangrenoso y acné

El síndrome APPA es un trastorno autosómico dominante infrecuente causado por mutaciones en *PSTPIP1,* un gen localizado en el cromosoma 15 que codifica la proteína citoesquelética que interacciona con la fosfatasa de la prolina, la serina y la treonina (PSTPIP). La proteína PSTPIP1 interactúa con varias moléculas con importancia inmunitaria, como la CD2, la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

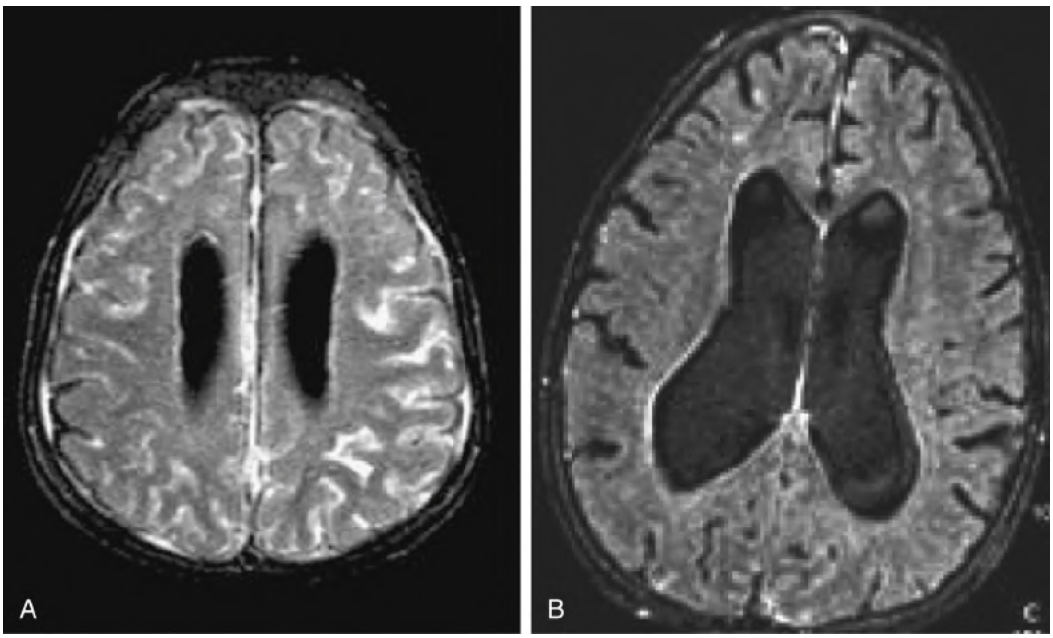

Figura 163-12 **A,** Realce leptomeníngeo; **B,** hidrocefalia y atrofia cerebral. Manifestaciones clínicas inflamatorias y daño orgánico en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN), que es la forma grave de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (SPAC), y en la deficiencia del antagonista del receptor para la interleucina 1 (DARI). *(De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes,* Annu Rev Med *65:223-244, 2014, fig. 2.)*

Figura 163-13 Lesiones de pioderma gangrenoso en un paciente con síndrome APPA y la mutación A230T en *PSTPIP1.* Obsérvese la cicatrización difusa indicativa de lesiones previas en la parte superior de la espalda.

y la pirina. Las mutaciones de PSTPIP1 asociadas al APPA aumentan mucho su afinidad por la pirina y la producción de IL-1β.

Las manifestaciones clínicas del síndrome APPA son los episodios recurrentes de artritis piógena estéril que conducen a erosiones y destrucción articular, y que parecen desarrollarse de forma espontánea o después de un traumatismo leve. El comienzo de la artritis suele ocurrir al principio de la infancia. Las manifestaciones cutáneas tienden a aparecer en la adolescencia, momento en el que los pacientes tienden a sufrir un acné quístico acentuado. Además, los pacientes con APPA suelen presentar lesiones de pioderma gangrenoso ulcerado (fig. 163-13), y algunos presentan reacciones de patergia.

El tratamiento del síndrome APPA puede implicar el uso de corticoides, antagonistas de la IL-1 e inhibidores del TNF, a veces combinados. Las manifestaciones articulares de la APPA parecen responder al bloqueo de la IL-1, mientras que las manifestaciones cutáneas parecen responder de forma más favorable al bloqueo del TNF. Las medidas locales, como la artrocentesis y el drenaje y el cuidado intensivo de la herida, también son importantes en el cuidado de los pacientes con APPA, así como el tratamiento del dolor en la enfermedad cutánea. Hay que tener cuidado al prescribir sulfamidas porque algunos pacientes con APPA presentan pancitopenia.

Figura 163-14 Exantema pustuloso. Manifestaciones clínicas inflamatorias y lesión orgánica en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN), que es la forma grave de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (SPAC), y en la deficiencia del antagonista del receptor para la interleucina 1 (DARI). *(De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes,* Annu Rev Med *65:223-244, 2014, fig. 2.)*

Deficiencia del antagonista del receptor para la interleucina 1

La DARI es una enfermedad autoinflamatoria autosómica recesiva que es distinta de las criopirinopatías. La DARI se caracteriza por una inflamación sistémica y una pustulosis neutrofílica, una osteomielitis multifocal estéril, un ensanchamiento de los extremos anteriores de las costillas, una periostitis, una osteopenia y habitualmente un comienzo neonatal (figs. 163-14 y 163-15). Aunque la fiebre no es una manifes-

booksmedicos.org

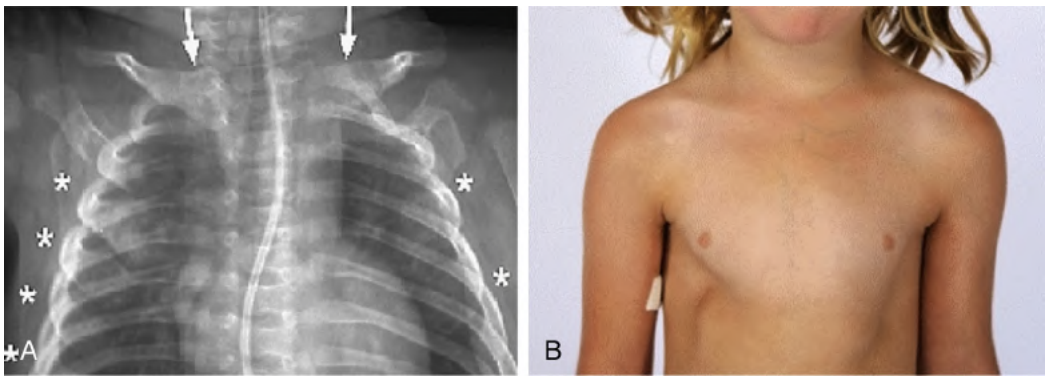

Figura 163-15 **A,** Ensanchamiento de múltiples costillas (*) y de las clavículas *(flechas)* en la osteomielitis DARI; **B,** deformidad torácica. Manifestaciones clínicas inflamatorias y daño orgánico en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN), que es la forma grave de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (SPAC), y en la deficiencia del antagonista del receptor para la interleucina 1 (DARI). *(De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: L-1 blockade in autoinflammatory syndromes,* Annu Rev Med *65:223-244, 2014, fig. 2.)*

tación destacada, los pacientes tienen una elevación llamativa de los reactantes de fase aguda. La DARI se debe a mutaciones con pérdida de función en *IL1RN,* que codifica el antagonista del receptor para la IL-1. El tratamiento de elección es la anakinra, una forma recombinante de la proteína de la que estos pacientes carecen.

Síndrome de Blau

El síndrome de Blau es un trastorno autosómico dominante infrecuente que se manifiesta en forma de artritis granulomatosa, uveítis y exantema de comienzo temprano. La artritis puede afectar a los tobillos y las muñecas, y puede dar lugar a contracturas en flexión de los dedos de las manos y de los pies (camptodactilia). La **sarcoidosis de comienzo temprano** se presenta con un cuadro clínico similar, a veces con afectación visceral, y ambos trastornos se deben a mutaciones en *CARD15/NOD2* situado en el cromosoma 16. La proteína codificada por este gen, denominada de forma variable proteína de dominio de reclutamiento de caspasa 15 o proteína 2 de dominio de oligomerización ligador de nucleótidos, es un detector intracelular de productos bacterianos en las células dendríticas, las células mielomonocíticas y las células de Paneth. Las mutaciones en el dominio de oligomerización NACHT de esta proteína producen un síndrome de Blau/sarcoidosis de comienzo temprano, mientras que las variantes que afectan sobre todo al dominio de repetición rico en leucina de esta proteína se asocian a la predisposición a la enfermedad de Crohn. Los corticoides han sido la piedra angular del tratamiento del síndrome de Blau. Se han publicados varios casos clínicos con los efectos beneficiosos de los inhibidores del TNF en el síndrome de Blau.

Dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada

La DNACTE es una enfermedad autosómica recesiva debida a mutaciones en *PSMB8.* Este gen codifica la subunidad β5i del inmunoproteasoma, un complejo macromolecular que degrada proteínas en las células inmunitarias para su presentación en moléculas de la clase I del complejo principal de histocompatibilidad. Las mutaciones asociadas a la enfermedad dan lugar a una pérdida de la función. Los pacientes debutan en el primer año de vida con fiebres recurrentes, tumefacción palpebral violácea, lesiones cutáneas purpúricas con un infiltrado mononuclear y neutrofílico mixto, artralgias, un desarrollo físico retardado y anemia. Los reactantes de fase aguda están también elevados en estos pacientes y, con el tiempo, sufren una lipodistrofia progresiva. En el perfil de expresión génica los pacientes con DNACTE tienen una firma de interferón robusta. No se ha establecido ningún tratamiento para el DNACTE, aunque la vía del interferón podría ser una diana terapéutica. Otros dos trastornos, el **síndrome de Nakajo-Nishimura** y el **síndrome de las contracturas articulares, la atrofia muscular, la anemia microcítica y la lipodistrofia inducida por la paniculitis,** son similares desde el punto de vista clínico a la DNACTE y también se deben a mutaciones en *PSMB8.*

Autoinflamación con deficiencia de anticuerpos asociada a la fosfolipasa $C\gamma_2$ y alteración de la regulación inmunitaria

La ADAAFARI es un trastorno autosómico dominante caracterizado por lesiones cutáneas ampollosas recurrentes, bronquiolitis, artralgias, inflamación ocular, enterocolitis, ausencia de autoanticuerpos e inmunodeficiencia leve. Se debe a mutaciones con ganancia de función en *PLCG2,* que llevan a un aumento de las señales producidas a través de la vía de la fosfolipasa $C\gamma_2$ en los linfocitos T. Hasta la fecha no se ha establecido ningún tratamiento para la ADAAFARI.

Deficiencia de adenosina desaminasa 2

La DADA2 es un trastorno autoinflamatorio causado por mutaciones con pérdida de función en *CECR1,* que codifica la adenosina desaminasa 2, caracterizado por fiebres recurrentes y un espectro de manifestaciones vasculares que incluye la lividez en racimo, los accidentes cerebrovasculares isquémicos de comienzo temprano y la poliarteritis nudosa. Los pacientes pueden también presentarse con hepatoesplenomegalia y una inmunodeficiencia leve. La ADA2 es una proteína que producen sobre todo los monocitos y los macrófagos y que parece actuar como factor de crecimiento para las células endoteliales y para el subgrupo M2 antiinflamatorio de macrófagos. Los pacientes experimentan un círculo vicioso de vasculopatía e inflamación. Aunque no se ha establecido ningún tratamiento, hay pruebas anecdóticas que apoyan el uso del etanercept.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS CON MECANISMOS GÉNICOS COMPLEJOS

Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis

La FPEAFA es el síndrome con fiebre recurrente más frecuente en los niños. Se presenta habitualmente entre los 2 y los 5 años de edad con episodios recurrentes de fiebre, malestar, amigdalitis de aspecto exudativo con cultivos faríngeos negativos, linfadenopatía cervical, aftas orales y, con menor frecuencia, cefalea, dolor abdominal y artralgias. Los episodios duran 4-6 días, independientemente del tratamiento antipirético o antibiótico, y ocurren a menudo con una regularidad de reloj en ciclos de 3-6 semanas. Los hallazgos durante los episodios pueden incluir una hepatoesplenomegalia leve, una leucocitosis leve y un aumento de los reactantes de fase aguda. Tanto la frecuencia como la intensidad de los episodios disminuyen con el aumento de la edad.

La etiología y la patogenia de la FPEAFA siguen sin conocerse. La mayoría de los pacientes muestran una respuesta llamativa a una sola dosis oral de prednisona (0,6-2 mg/kg), aunque este método no impide la recurrencia y puede en realidad acortar el intervalo entre las crisis. La cimetidina en dosis de 20-40 mg/kg/día evita las recurrencias en aproximadamente un tercio de los casos. También se ha publicado la resolución completa después de la amigdalectomía en algunos pacientes pero no en todos. Un estudio piloto de la anakinra (1 mg/kg por vía subcutánea) administrada durante 1-2 días al comienzo de los síntomas mostró resultados prometedores.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Osteomielitis multifocal recurrente crónica

La OMRC es una forma de enfermedad ósea inflamatoria que se observa sobre todo en los niños (v. tabla 163-3). Desde el punto de vista histológico y radiográfico, la OMRC es prácticamente indistinguible de la osteomielitis infecciosa. Los pacientes suelen presentarse con dolor óseo y pueden tener además fiebre, tumefacción de partes blandas y aumento de los reactantes de fase aguda. Los cultivos son estériles. La etiología de la OMRC esporádica es desconocida. Pocas veces la OMRC puede darse en la anemia diseritropoyética congénita (síndrome de Majeed), causada por mutaciones en *LPIN2*. La OMRC se ha visto también asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal y a enfermedades cutáneas inflamatorias como la pustulosis palmoplantar. Hay pruebas de una menor producción de la citocina antinflamatoria IL-10 en la OMRC. El primer tratamiento son los antiinflamatorios no esteroideos. Los tratamientos de segunda línea son los corticoides, los inhibidores del TNF y los bifosfonatos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **164**

Amiloidosis

Karyl S. Barron y Amanda K. Ombrello

La amiloidosis comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por un depósito extracelular de proteínas de amiloide fibrosas e insolubles en diferentes tejidos corporales.

ETIOLOGÍA

La amiloidosis es una enfermedad causada por un mal plegado de las proteínas. Estas proteínas mal plegadas infiltran, se agregan y forman fibrillas insolubles que pueden afectar a la función normal de varios órganos vitales.

En la nomenclatura de la amiloidosis se hace una distinción entre la amiloidosis que surge de mutaciones en la *propia proteína fibrilar amiloide* y la amiloidosis asociada a una mutación génica en las proteínas no amiloideas. Estas últimas se denominan amiloidosis hereditarias; entre los ejemplos de ellas están mutaciones en los genes de la transtiretina y la apolipoproteína A, ambas infrecuentes en los niños. Esto contrasta con la amiloidosis por amiloide A (AA), que surge en pacientes con estados inflamatorios crónicos. Se calcula que, en todo el mundo, aproximadamente el 45% de todos los casos de amiloide son amiloidosis AA. En el pasado, las infecciones crónicas como la tuberculosis, el paludismo, la lepra y la osteomielitis crónica eran responsables de la mayoría de los casos de amiloidosis AA. Con el tratamiento eficaz de estas infecciones, se han hecho más frecuentes otras causas de AA. Varias enfermedades reumatológicas inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide (AR), la artritis idiopática juvenil (AIJ), la espondilitis anquilosante, así como las enfermedades autoinflamatorias hereditarias, tienen un mayor riesgo de dar lugar a una amiloidosis AA. La amiloidosis AA también se ha asociado a enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, la fibrosis quística, la enfermedad de Crohn, neoplasias malignas como el mesotelioma y la enfermedad de Hodgkin, el consumo de drogas por vía intravenosa y otras infecciones, como las bronquiectasias y el VIH. Alrededor del 6% de los casos de amiloidosis AA no se asocian a ninguna enfermedad identificada. La amiloidosis AL (conocida formalmente como amiloidosis idiopática o amiloidosis asociada al mieloma) es sumamente infrecuente en los niños y se da en la mediana edad o en los sujetos mayores.

EPIDEMIOLOGÍA

Solo la amiloidosis AA afecta a los niños en un número apreciable. Los factores que determinan el riesgo de amiloidosis como complicación de la inflamación no están claros porque muchas personas con enfermedades inflamatorias largas no presentan depósitos tisulares de amiloide, mientras que algunos niños con una enfermedad relativamente reciente pueden producir amiloide. En los países desarrollados, antes del inicio del tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y sustancias biológicas, la AR era la enfermedad inflamatoria más frecuentemente asociada a la amiloidosis AA. Los pacientes que tenían el antecedente de una enfermedad grave mal controlada con manifestaciones extraarticulares eran los que tenían mayor riesgo de sufrir una amiloidosis y la mediana de tiempo desde los primeros síntomas de su problema reumatológico hasta el diagnóstico de la amiloidosis era de 212 meses. El efecto completo de los FARME y del tratamiento biológico en la amiloidosis asociada a la AR aún no se ha apreciado completamente, pero los estudios están demostrando una reducción sostenida del número de casos nuevos.

La **AIJ** es otra enfermedad reumática que se asocia al desarrollo de la amiloidosis AA, con la mayor prevalencia en los pacientes con AIJ sistémica seguidos de aquéllos con una enfermedad poliarticular (v. cap. 155). En la era previa a los FARME y las sustancias biológicas, la prevalencia de amiloidosis AA en los pacientes con AIJ era del 1-10%. Se observaba una mayor prevalencia en pacientes del norte de Europa, especialmente pacientes polacos que tenían una prevalencia elevada del 10,6%; se observó una prevalencia menor en Norteamérica. Las razones de esta discrepancia no se entienden del todo, aunque se especula que pueden haber intervenido el sesgo de selección, el trasfondo génico y la tendencia hacia un tratamiento temprano más intensivo en Norteamérica.

Las **enfermedades autoinflamatorias hereditarias** definen un grupo de enfermedades que se caracterizan por crisis de inflamación recurrente sin motivo aparente y sin concentraciones significativas de autoanticuerpos ni de linfocitos T específicos frente a antígenos, que son típicos en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias (v. cap. 163). Mientras que enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico y la AR se deben a alteraciones en el sistema inmunitario adaptativo, los síndromes autoinflamatorios son el resultado de una alteración del sistema inmunitario innato. Las crisis inflamatorias están mediadas por células del sistema inmunitario innato (neutrófilos y macrófagos). Aunque en apariencia sin motivo, estas crisis las empiezan a menudo el estrés, las vacunaciones o los traumatismos, lo que indica que en su patogenia intervienen de forma importante interacciones entre los genes y el ambiente. Aunque existe alguna variabilidad en las enfermedades autoinflamatorias, entre los hallazgos frecuentes están la fiebre, los exantemas cutáneos, la artritis, la serositis y la afectación ocular. Las crisis inflamatorias se acompañan de unas respuestas intensas de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva) y concentraciones altas de amiloide sérico A (SAA). La amiloidosis AA se asocia a algunas enfermedades autoinflamatorias hereditarias pero no a todas.

La **fiebre mediterránea familiar (FMF)** es la enfermedad autoinflamatoria mendeliana más frecuente y se observa sobre todo en poblaciones armenias, árabes, turcas y sefardíes. La FMF es una enfermedad autosómica recesiva debida a mutaciones del gen *MEFV,* que codifica la proteína pirina/marenostrina. Las mutaciones de *MEFV* que afectan a los aminoácidos M680 y M694 se asocian a una FMF de comienzo temprano, una enfermedad grave y un mayor riesgo de amiloidosis AA. Los pacientes que residen en Armenia, Turquía y los países árabes tienen un mayor riesgo de sufrir una amiloidosis AA que los pacientes con las mismas mutaciones de *MEFV* que viven en Norteamérica.

El **síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral (SPART)** se asocia a mutaciones del gen *TNFRSF1A,* que codifica el receptor proteínico para el factor de necrosis tumoral (TNF) de 55 kDa (TNFR1). Se calcula que el 14-25% de los pacientes con SPART sufren amiloidosis AA. Los pacientes con mutaciones en *TNFRSF1A* que afectan a las cisteínas tienen el mayor riesgo de sufrir una amiloidosis AA. Se cree que estas cisteínas participan en el ensamblaje de los enlaces disulfuro importantes para el plegado del TNFR1 y que la ruptura de estos enlaces influye en el plegado de la proteína.

Las mutaciones en el gen *NLRP3* (también conocido como *CIAS1,* **síndrome autoinflamatorio inducido por el frío 1**) causan tres enfermedades clínicas distintas: el síndrome autoinflamatorio por frío familiar, el síndrome de Muckle-Wells (SMW) y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (EIMIN) que es también conocida

booksmedicos.org

Bibliografía

Akar S, Yuksel F, Tunca M, et al: Familial Mediterranean fever: risk factors, causes of death, and prognosis in the colchicine era, *Medicine (Baltimore)* 91:131-136, 2012.

Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al: An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist, *N Engl J Med* 360:2426-2437, 2009.

Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R: Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations, *Clin Immunol* 147:155-174, 2013.

Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, et al: SOFREMIP (Société Francophone pour la Rhumatologie et les Maladies Inflammatoires en Pédiatrie); CRI (Club Rhumatismes et Inflammations): mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients, *Pediatrics* 128:e152-e159, 2011.

Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, et al: Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study, *Arthritis Rheum* 64:908-913, 2012.

Chae JJ, Cho Y-H, Lee G-S, et al: Gain-of-function mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1β activation and severe autoinflammation in mice, *Immunity* 34:755-768, 2011.

Chakraborty PK, Schmitz-Abe K, Kennedy EK, et al: Mutation in *TRNT1* cause congenital sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay (SIFD), *Blood* 124:2867-2871, 2014.

Crow YJ, Casanova JL: STING-associated vasculopathy with onset in infancy—a new interferonopathy, *N Engl J Med* 371:568-572, 2014.

Elkan PN, Pierce SB, Segel R, et al: Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy, *N Engl J Med* 370:917-927, 2014.

Giannelou A, Zhou Q, Kastner DL: When less is more: primary immunodeficiency with an autoinflammatory kick, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 14:491-500, 2014.

Garavello W, Pignataro L, Gaini L, et al: Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome, *J Pediatr* 159:138-142, 2011.

Hashkes PJ, Toker O: Autoinflammatory syndromes, *Pediatr Clin North Am* 59:447-470, 2012.

Herlin T, Fiirgaard B, Bjerre M, et al: Efficacy of anti-IL-1 treatment in Majeed syndrome, *Ann Rheum Dis* 72:410-413, 2013.

Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes, *Annu Rev Med* 65:223-244, 2014.

Levy M, Arion A, Berrebi D, et al: Severe early-onset colitis revealing mevalonate kinase deficiency, *Pediatrics* 132:e779-e783, 2013.

Liu Y, Jesus B, Marrero D, et al: Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome, *N Engl J Med* 371:507-518, 2014.

Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, et al: Mutations in proteasome subunit β type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity, *Arthritis Rheum* 64:895-907, 2012.

Padeh S, Gerstein M, Berkun Y: Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever, *J Pediatr* 161:1142-1146, 2012.

Sanchez GA, de Jesus A, Goldbach-Mansky R: Monogenic autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger sensing and cytokine dysregulation, *Rheum Dis Clin North Am* 39:701-734, 2013.

Sibley CH, Plass N, Snow J, et al: Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra, *Arth Rheum* 64:2375-2386, 2012.

Smith EJ, Allantaz F, Bennett L, et al: Clinical, molecular, and genetic characteristics of PAPA syndrome: a review, *Curr Genomics* 11:519-527, 2010.

Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, et al: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(7148):7153, 2011.

Thors VS, Vastert SJ, Wulffraat N, et al: Periodic fever in MVK deficiency: a patient initially diagnosed with incomplete Kawasaki disease, *Pediatrics* 133:e461-e465, 2014.

Verbsky JW: Monogenic causes of inflammatory disease in rheumatology, *Curr Opin Rheumatol* 24:506-514, 2012.

Vigo G, Zulian F: Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA), *Autoimmun Rev* 12:52-55, 2012.

Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM Jr, et al: Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome, *J Pediatr* 159:958-964, 2011.

Zhou Q, Lee G-S, Brady J, et al: A hypermorphic missense mutation in PLCG2, encoding phospholipase Cγ2, causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency, *Am J Hum Genet* 91:713-720, 2012.

Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al: Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2, *N Engl J Med* 370:907-916, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

como un síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico (CANIC). Las mutaciones en *NLRP3* se heredan de forma autosómica dominante o aparecen como mutaciones nuevas en pacientes con la enfermedad más grave. El síndrome autoinflamatorio por frío familiar es generalmente de menor gravedad que las criopirinopatías y pocas veces se asocia a la amiloidosis AA. El SMW debuta con fiebre, mialgias, artralgias, exantema del tipo urticarial y una hipoacusia neurosensitiva progresiva. La amiloidosis AA es bastante frecuente en el SMW y afecta hasta a un tercio de los pacientes. La EIMIN/CANIC es la criopirinopatía más grave. Anteriormente, el 20% de los pacientes morían antes de llegar a la vida adulta, pero con los tratamientos actuales muchos viven más tiempo. Hay pacientes con EIMIN que sufren una amiloidosis AA cuando se hacen ancianos, aunque los casos no son tan frecuentes como los de SMW, posiblemente debido a la vida acortada de estos pacientes.

El **síndrome de hipergammaglobulinemia D (SHGD)** es otra enfermedad autoinflamatoria que se presenta al principio de la infancia con tiritona, fiebre alta, dolor abdominal, linfadenopatía y un exantema ocasional. El SHGD es una enfermedad autosómica recesiva que implica una pérdida de mutaciones de función en el gen *MVK* que codifica la enzima mevalonato-cinasa. Los marcadores inflamatorios, incluido el SAA, están elevados durante las crisis y pueden permanecer altos en el período intercurrente. La amiloidosis AA es infrecuente en el SHGD aunque se ha descrito.

Aunque se ve con menos frecuencia que en los síndromes con fiebre periódica hereditarios, el riesgo de amiloidosis AA está bien establecido en los pacientes con enfermedad de Crohn. Se calcula que la amiloidosis AA aparece en aproximadamente el 1% de los pacientes de Estados Unidos y en hasta el 3% de los pacientes del norte de Europa. Por el contrario, la amiloidosis AA en pacientes con colitis ulcerosa es sumamente inusual, con una prevalencia calculada del 0,07%. Los pacientes tienen una historia prolongada de una enfermedad grave mal controlada; no obstante, existen informes de amiloidosis en pacientes con marcadores inflamatorios bien controlados.

PATOGENIA

El depósito de fibrillas de amiloide AA es el resultado de un estado inflamatorio prolongado que lleva a un plegado incorrecto de la proteína amiloide AA y a su depósito en los tejidos. La proteína precursora de las fibrillas en la amiloidosis AA es una apolipoproteína llamada SAA. La SAA se produce en el hígado en respuesta a citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 1, la IL-6 y el TNF-α y puede aumentar más de 1.000 veces durante la inflamación. Se especula con que la SAA es quimiotáctica y participa en el metabolismo lipídico. En apoyo de esta teoría está el hallazgo de que el depósito de amiloide se produce al principio en los órganos que son lugares importantes de metabolismo de lípidos y colesterol como el riñón, el hígado y el bazo.

En circunstancias normales, la SAA la secreta el hígado y la degradan completamente los macrófagos. La proteína SAA secretada tiene 104 aminoácidos de longitud y se secreta principalmente en una estructura en hélice α. Por razones que no se comprenden del todo, los pacientes con amiloidosis AA tienen un defecto que da lugar a una degradación incompleta y a una acumulación de productos intermedios de la SAA. En estos pacientes, la SAA se transfiere al lisosoma donde se escinde la porción c terminal de la proteína SAA, lo que permite al resto de la proteína plegarse en una configuración en hoja β. El amiloide depositado contiene sólo 66-76 aminoácidos comparado con los 104 de la SAA secretada. Estos fragmentos escindidos polimerizan y forman fibrillas que se depositan en el espacio extracelular y se unen a proteoglucanos y otras proteínas como el amiloide sérico P. Estas fibrillas se hacen después resistentes a la proteólisis y se depositan en los tejidos orgánicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la afectación orgánica puede variar, la amiloidosis AA afecta con mayor frecuencia a los riñones; el 90% de los pacientes tienen algún grado de afectación renal. Una proteinuria inexplicada puede ser el signo de presentación en algunos pacientes. Puede producirse un síndrome nefrótico y una insuficiencia renal si el trastorno inflamatorio subyacente no se controla o si se retrasa el diagnóstico. La mediana de supervivencia después del diagnóstico se ha fijado en 133 meses; los pacientes con concentraciones mayores de SAA tienen un riesgo significativamente mayor de muerte que los que tienen concentraciones menores de SAA. Se observa una afectación digestiva en alrededor del 20% de los pacientes y suele manifestarse en forma de diarrea crónica, hemorragia digestiva, dolor abdominal y malabsorción, mientras que los testículos suelen verse afectados (87%). Hallazgos relativamente infrecuentes asociados a la amiloidosis AA son la anemia, el bocio amiloideo, la hepatomegalia, la esplenomegalia, la afectación suprarrenal y la pulmonar. Tejidos como el corazón, la lengua y la piel no suelen verse afectados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la amiloidosis se establece mediante una biopsia que demuestre las proteínas fibrilares amiloides en los tejidos afectados. Los sitios más accesibles para ésta son la mucosa rectal, el tejido gingival y la grasa abdominal. Los depósitos de amiloide están compuestos de material eosinofílico aparentemente homogéneo que se tiñe con el rojo Congo y muestra la «birrefringencia verde manzana» patognomónica en la luz polarizada. El amiloide también puede reconocerse con tinción rutinaria de hematoxilina y eosina (HyE) y con un microscopio electrónico.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los pacientes con amiloidosis AA suelen mostrar reactantes de fase aguda elevados y concentraciones altas de inmunoglobulinas. Las pruebas de laboratorio específicas sólo son posibles en la amiloidosis AL, y la mayoría de los pacientes con esta forma de amiloidosis muestra un aumento de células plasmáticas en la médula ósea y de inmunoglobulinas (Ig) monoclonales o cadenas ligeras libres en el suero o en la orina. Una biopsia que muestre el depósito del amiloide junto a la proteína sérica monoclonal distingue la amiloidosis AL de la gammapatía monoclonal de significado incierto, que es frecuente en adultos mayores.

TRATAMIENTO

No hay ningún tratamiento establecido de la amiloidosis AA y, por ello, los principales medios de tratamiento de la amiloidosis AA son el tratamiento intensivo de la enfermedad infecciosa o inflamatoria subyacente, que reduce las concentraciones de la proteína SAA. A medida que se han ido obteniendo nuevos tratamientos para tratar el trastorno subyacente, hay pruebas emergentes de que la incidencia de amiloidosis está disminuyendo. La colchicina es eficaz no sólo para controlar las crisis de FMF, sino también para evitar la aparición de la amiloidosis asociada a ésta. Los niños con FMF que son homocigóticos respecto a M694V mutado en el gen *MEFV* tienen un mayor riesgo de presentar amiloidosis y deben ser vigilados de cerca.

Al contrario que la amiloidosis AA asociada a la FMF, la amiloidosis AA asociada a otras enfermedades autoinflamatorias (como SPART, el síndrome periódico asociado a la criopirina y el SHGD) y enfermedades reumáticas crónicas (AIJ, AR y espondilitis anquilosante) no responde a la colchicina. Aunque la amiloidosis AA asociada a la AIJ puede responder al clorambucilo, este fármaco se asocia a una rotura cromosómica y a un riesgo de neoplasia maligna posterior.

El uso cada vez mayor de los fármacos biológicos contra las citocinas proinflamatorias para tratar la AR, la AIJ, las espondiloartropatías y las enfermedades autoinflamatorias hereditarias parece influir en los factores de riesgo para el desarrollo de la amiloidosis AA. La clase de medicamentos denominada fármacos anti-TNF-α ha sido primordial en el tratamiento de la AR y de otras enfermedades autoinmunitarias. En los trastornos autoinmunitarios y autoinflamatorios con amiloidosis AA acompañante hay estudios que demuestran que los fármacos anti-TNF disminuyen la progresión de la amiloidosis. Entre los efectos adversos de los medicamentos anti-TNF están la reactivación de la tuberculosis y de la hepatitis B, por lo que debe realizarse un cribado cuidadoso antes de instituir el tratamiento. Además, se ha observado el desarrollo de varios anticuerpos, autoanticuerpos y enfermedades autoinmunitarias en los pacientes que toman sustancias anti-TNF. Hay que ser muy cautos al prescribir sustancias anti-TNF a los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca o enfermedad desmielinizante, ya que su uso puede exacerbar sus enfermedades cardíacas o neurológicas subyacentes.

La vía de la IL-1 es el objetivo de múltiples medicamentos biológicos en las enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias. Los tres

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

antagonistas disponibles de la IL-1 son la anakinra (antagonista del receptor para la IL-1), el rilonacept (señuelo soluble para el receptor para la IL-1) y el canakinumab (anticuerpo monoclonal IgG_1 completamente humanizado de acción larga anti-IL-1β). Los diversos inhibidores de la IL-1 han reducido la progresión de la amiloidosis AA, y en algunos casos el tratamiento da lugar a la regresión de la proteinuria asociada al amiloide.

El tocilizumab, un anticuerpo contra el receptor de la IL-6, ha atenuado el amiloide AA experimental y revertido la amiloidosis AA que complica la AIJ y la AR. El eprodisato disódico está en la actualidad en un ensayo internacional en pacientes con nefropatía asociada a la amiloidosis AA. Al unirse a proteínas precursoras amiloidógenas, el eprodisato disódico intenta evitar el depósito de amiloide en el órgano, lo que conserva la función renal.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

La insuficiencia renal terminal es la causa subyacente de la muerte en el 40-60% de los pacientes con amiloidosis, con una mediana de supervivencia desde el diagnóstico de 2-10 años. Según un estudio a gran escala de 374 pacientes con amiloidosis AA, los factores asociados a un mal diagnóstico son la edad avanzada, la reducción de albúmina sérica, la insuficiencia renal terminal previa y la elevación prolongada del SAA sérico. El valor elevado del SAA fue el factor de riesgo más poderoso de la insuficiencia renal terminal y muerte por amiloidosis AA.

PREVENCIÓN

La principal forma de evitar la amiloidosis AA es el tratamiento de la enfermedad inflamatoria o infecciosa subyacente, lo que reduce las concentraciones de proteína SAA y el riesgo de depósito de amiloide. Aunque el período de incubación entre el principio de la inflamación (de la enfermedad subyacente) y los signos clínicos iniciales de la amiloidosis AA puede variar y a menudo se prolonga, los depósitos del amiloide pueden progresar rápidamente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **165**

Sarcoidosis

Eveline Y. Wu y Esi Morgan-DeWitt

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica infrecuente de origen desconocido. El nombre deriva de una palabra griega que significa «enfermedad de la carne», en referencia a las lesiones cutáneas características. Parece que hay dos patrones distintos de enfermedad en los niños con sarcoidosis que dependen de la edad. Las manifestaciones clínicas en los niños mayores son similares a las de los adultos (sarcoidosis del adulto de inicio en la infancia), con manifestaciones sistémicas frecuentes (fiebre, pérdida de peso, malestar general), afectación pulmonar frecuente y linfadenopatía. Por el contrario, la sarcoidosis de inicio temprano que se manifiesta en los niños menores de 4 años se caracteriza por la tríada de exantema, uveítis y poliartritis.

ETIOLOGÍA

La etiología de la sarcoidosis sigue siendo confusa pero probablemente sea el resultado de la exposición de una persona con propensión génica a uno o más antígenos no identificados. Esta exposición inicia una respuesta inmunitaria exagerada que finalmente provoca la formación de granulomas. El complejo principal de histocompatibilidad humano se localiza en el cromosoma 6, y los alelos de clase I y clase II del antígeno leucocitario humano específico se asocian al fenotipo de la enfermedad. Los polimorfismos génicos que afectan a varias citocinas y quimiocinas también pueden intervenir en la aparición de la sarcoidosis. El agrupamiento familiar respalda la contribución de los factores génicos de proclividad a la sarcoidosis. Las exposiciones ambientales y profesionales también se asocian al riesgo de padecer la enfermedad. Hay asociaciones positivas entre la sarcoidosis y los empleos agrícolas, la exposición profesional a los insecticidas y los ambientes mohosos que suelen asociarse a los bioaerosoles microbianos.

El **síndrome de Blau** es una forma familiar autosómica dominante caracterizada por un inicio temprano de una inflamación granulomatosa que afecta a la piel, los ojos y las articulaciones. Se ha encontrado una mutación de cambio de aminoácido en el gen *CARD15/NOD2* del cromosoma 16 en los miembros de una familia afectada, y parece asociarse a la aparición de la sarcoidosis. Las dos sustituciones de aminoácidos más frecuentes son R334W (arginina por glutamina) y R334Q (arginina por triptófano). También se han hallado mutaciones génicas similares en personas con sarcoidosis de inicio temprano (SIT) esporádica (exantema, uveítis, artritis), lo que indica que esta enfermedad no familiar y el síndrome de Blau son idénticos desde las perspectivas fenotípica y génica (v. cap. 163).

EPIDEMIOLOGÍA

Un registro de pacientes a nivel nacional de la sarcoidosis en la infancia en Dinamarca estimó una incidencia anual de 0,22-0,27 por 100.000 niños. La incidencia aumenta con la edad, y el inicio máximo se produce a los 20-39 años. La edad más frecuente de los casos infantiles descritos es 13-15 años. La incidencia anual es aproximadamente 11 por 100.000 en los estadounidenses adultos de raza blanca y es tres veces más alta en los afroamericanos. No está claro el predominio por sexos en la sarcoidosis infantil. En Estados Unidos, la mayoría de los casos de sarcoidosis infantil se ha publicado en los estados del sudeste y de las zonas central y del sur.

Un registro internacional y una cohorte española del síndrome de Blau y de la SIT comunicaron una edad promedio de comienzo de la enfermedad de 30 y 36 meses, respectivamente. Todos menos 3 de estos pacientes debutaron antes de los 5 años de edad. No parece haber ninguna predilección por sexo en ninguno de los trastornos.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

Las **lesiones granulomatosas epitelioides no caseificantes** son una característica cardinal de la sarcoidosis. Los macrófagos, las células epitelioides y las células gigantes multinucleadas activados, así como los linfocitos T CD4 + , se acumulan y concentran mucho en el centro del granuloma. No se conoce el agente causal que inicia este proceso inflamatorio. La zona periférica del granuloma contiene una acumulación laxa de monocitos, linfocitos T CD4+ y CD8+ y fibroblastos. La interacción entre los macrófagos y los linfocitos T CD4+ es importante en la formación y el mantenimiento del granuloma. La activación de los macrófagos segrega cantidades elevadas del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y otros mediadores proinflamatorios. Los linfocitos T CD4+ se diferencian en los linfocitos T colaboradores del tipo 1 y liberan interleucina (IL) 2 e interferón γ, que promueven la proliferación de los linfocitos. Los granulomas pueden cicatrizar y resolverse preservando completamente el parénquima. En aproximadamente el 20% de las lesiones los fibroblastos de la periferia proliferan y producen un tejido con cicatriz fibrótica, lo que provoca una disfunción significativa e irreversible de los órganos.

El macrófago sarcoideo es capaz de producir y segregar 1,25-$(OH)D_2$ o calcitriol, una forma activa de la vitamina D que se produce de forma característica en los riñones. Las funciones naturales de las hormonas son incrementar la absorción intestinal del calcio y la reabsorción ósea y disminuir la excreción renal de calcio y fosfatos. Un exceso de calcitriol puede provocar hipercalcemia e hipercalciuria en los pacientes con sarcoidosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica, y las lesiones granulomatosas pueden aparecer en cualquier órgano del cuerpo. Las manifestaciones clínicas dependen de la extensión y el grado de la inflamación granulomatosa y son sumamente variables. Los niños pueden presentar síntomas inespecíficos, como fiebre, pérdida de peso y malestar general. En los adultos y niños mayores es más frecuente la afectación pulmonar, con infiltración de los ganglios linfáticos torácicos y del parénquima pulmonar. Una adenopatía hiliar bilateral aislada en la radiografía torácica (fig. 165-1) es la observación más frecuente, pero también pueden

booksmedicos.org

Bibliografía

Barron K, Athreya B, Kastner D: Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, editors: *Textbook of Pediatric Rheumatology*, ed 6, Philadelphia, PA, 2011, Saunders Elsevier, pp 642-660.

Dhillon V, Woo P, Isenberg D: Amyloidosis in the rheumatic diseases, *Ann Rheum Dis* 48:696-701, 1989.

Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al: Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, *Arthritis Rheum* 58:1516-1520, 2008.

Gertz MA, Kyle RA: Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients, *Medicine (Baltimore)* 70:246-256, 1991.

Goldfinger SE: Colchicine for familial Mediterranean fever, *N Engl J Med* 287:1302, 1972.

Greenstein AJ, Sachaar DB, Nannan Pandy AK, et al: Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients, *Medicine (Baltimore)* 71:261-270, 1992.

Iizuka M, Sagara S, Etou T: Efficacy of scheduled infliximab maintenance therapy on systemic amyloidosis associated with Crohn's disease, *Inflamm Bowel Dis* 17:E67-E68, 2011.

Immonen K, Savolainen A, Kautiainen H, et al: Long-term outcome of amyloidosis associated with juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 35:907-912, 2008.

Inoue D, Arima H, Kawanami C, et al: Excellent therapeutic effect of tocilizumab on intestinal amyloid A deposition secondary to active rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol* 29:1195-1197, 2010.

Kobak S, Oksel F, Kabasakal Y, et al: Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients, *Clin Rheumatol* 12:2191-2194, 2007.

Kuroda T, Wada Y, Kobayashi D, et al: Effective anti-TNF-alpha therapy can induce rapid resolution and sustained decrease of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 36:2409-2415, 2009.

Lachmann HJ, Goodman HB, Gilbertson JA, et al: Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis, *N Engl J Med* 356:2361-2371, 2007.

Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, et al: Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature, *Semin Arthritis Rheum* 41(2):265-271, 2011.

Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, et al: Etanercept can induce resolution or renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol* 29:1395-1401, 2010.

Obici L, Meini A, Cattalini M, et al: Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis, *Ann Rheum Dis* 70(8):1511-1512, 2011.

Okuda Y, Talasugi K: Successful use of a humanized anti-interleukin 6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 54:2997-3000, 2006.

Singh G, Kumari N, Aggarwal A, et al: Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 34:371-373, 2007.

Thornton BD, Hoffman HM, Bhat A, et al: Successful treatment of renal amyloidosis due to familial cold autoinflammatory syndrome using an interleukin 1 receptor antagonist, *Am J Kidney Dis* 49(3):477-481, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

verse infiltrados parenquimatosos y nódulos miliares (fig. 165-2). Con frecuencia encontramos que los pacientes con afectación pulmonar experimentan cambios restrictivos en las pruebas de función pulmonar. Los síntomas de la enfermedad pulmonar no suelen ser intensos y generalmente consisten en una tos seca y persistente.

La linfadenopatía extratorácica y la infiltración del hígado, el bazo y la médula ósea suelen aparecer con frecuencia. La infiltración del hígado y el bazo suele dar lugar a esplenomegalia y hepatomegalia aisladas, respectivamente, pero es raro que se produzca una auténtica disfunción orgánica. La enfermedad cutánea, como las placas, los nódulos, el eritema nudoso en la enfermedad aguda o el lupus pernio en la sarcoidosis crónica, aparece en una cuarta parte de los casos y suele presentarse al inicio. Las lesiones maculopapulares de pardo-rojizas a púrpuras <1 cm en la cara, el cuello, la parte superior de la espalda y las extremidades son las características cutáneas más frecuentes (fig. 165-3). La afectación ocular es frecuente y presenta manifestaciones variables, entre ellas la uveítis anterior y posterior, los granulomas conjuntivales, la inflamación de los párpados e infiltraciones de la órbita y de las glándulas lagrimales. En la sarcoidosis, la artritis puede confundirse con la artritis idiopática. La afectación del sistema nervioso central (SNC) es infrecuente al principio de la infancia, pero puede manifestarse con convulsiones, afectación de nervios craneales, masas intracraneales y disfunción del hipotálamo. En los niños tampoco suele haber nefropatía, pero las manifestaciones características son insuficiencia renal, proteinuria, piuria transitoria o hematuria microscópica como resultado de la infiltración monocelular temprana o de la formación de granulomas en el tejido renal. Sólo una pequeña parte de los niños tiene hipercalcemia o hipercalciuria, que por tanto es una causa infrecuente de nefropatía. Los granulomas sarcoideos también pueden infiltrar el corazón y provocar arritmias cardíacas y, raramente, muerte súbita. Otros sitios donde raramente se presenta la enfermedad son los vasos sanguíneos de cualquier tamaño, el tubo digestivo, la glándula parótida, los músculos, los huesos y los testículos.

Figura 165-1 Radiografía de tórax que muestra un estadio 1 de enfermedad con unos ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares aumentados de tamaño. *(De Iannuzzi M: Sarcoidosis. En Goldman L, Schafer AI, editores,* Goldman's Cecil medicine, *24.ª ed., Filadelfia, 2012, Saunders, fig. 95-1, pág. 582.)*

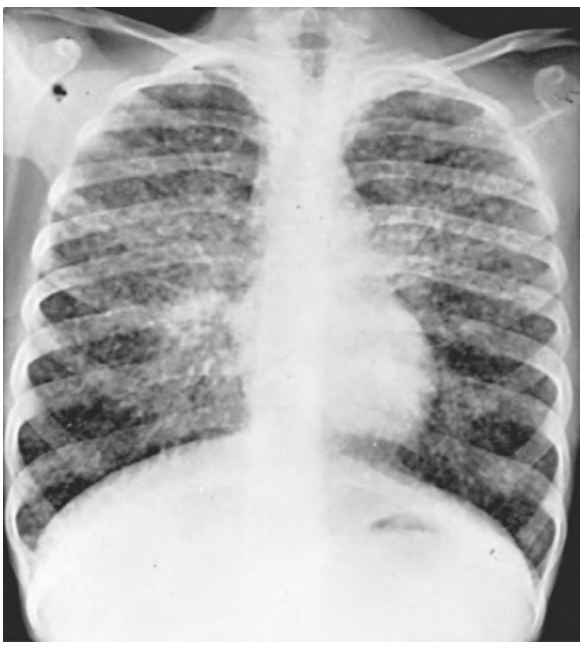

Figura 165-2 Radiografía de tórax de una niña de 10 años con sarcoidosis que muestra infiltrados peribronquiales ampliamente diseminados, múltiples densidades nodulares pequeñas, hiperaireación de los pulmones y linfadenopatía hiliar.

Figura 165-3 Nódulos de sarcoidosis en la cara. *(De Shah BR, Laude TA:* Atlas of pediatric clinical diagnosis, *Filadelfia, 2000, Saunders.)*

En contraposición con la presentación clínica variable de la sarcoidosis en los niños mayores, el síndrome de Blau y la SIT (sarcoidosis asociada a NOD2) se manifiesta de forma característica con la tríada de uveítis, artritis y exantema. La enfermedad pulmonar y la linfadenopatía son menos frecuentes. La artritis es poliarticular y simétrica, con grandes derrames blandos. Se ven afectadas las articulaciones grandes y las pequeñas; la tenosinovitis es un hallazgo asociado. Las articulaciones están rígidas y moderadamente dolorosas. El exantema puede aumentar y disminuir y es difuso (sobre todo troncal), eritematoso o marrón, maculopapulado y a menudo se descama, por lo que se le confunde con el eczema o la ictiosis vulgar. Pueden observarse nódulos subcutáneos que se parecen al eritema nudoso en las piernas. Los granulomas no caseificantes se demuestran con la biopsia de piel o la membrana sinovial articular.

La iridociclitis granulomatosa y la uveítis posterior pueden progresar a la panuveítis, que tiene un riesgo elevado de pérdida de la visión. Puede haber nódulos en el iris, fotofobia, eritema, cataratas o glaucoma o aparecer con el tiempo.

Los pacientes con mutaciones de *NOD2* en particular muestran este fenotipo más restringido pero también pueden tener una enfermedad visceral, mientras que aquéllos sin una mutación en *NOD2* muestran a menudo manifestaciones extendidas, incluidas la fiebre, la hepatoesplenomegalia, la linfadenopatía y una afectación pulmonar, renal y del SNC.

La **paniculitis de inicio infantil con uveítis** y **granulomatosis sistémica** es una manifestación infrecuente de la sarcoidosis. La sarcoidosis también se ha descrito en adultos tratados con interferones del tipo 1 para la hepatitis o la esclerosis múltiple.

PRUEBAS DE LABORATORIO

No hay ninguna prueba de laboratorio estándar que diagnostique la sarcoidosis. Puede haber anemia, leucopenia y eosinofilia. Otras observaciones inespecíficas son la hipergammaglobulinemia y la elevación de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

reactantes en fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular y los valores de la proteína C reactiva. La hipercalcemia y la hipercalciuria aparecen sólo en una pequeña parte de los niños con sarcoidosis. Las células epitelioides del granuloma producen enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y su concentración sérica puede elevarse, pero esta característica carece de especificidad y sensibilidad diagnósticas. Se calcula que las concentraciones de ECA están elevadas en más del 50% de los niños con sarcoidosis. Además, los valores de la ECA pueden ser difíciles de interpretar porque los valores de referencia de la ECA sérica dependen de la edad. La tomografía por emisión de positrones con F18-fluorodesoxiglucosa puede ayudar a identificar las zonas extrapulmonares para una biopsia diagnóstica.

DIAGNÓSTICO

Por último, el diagnóstico definitivo requiere la demostración de las lesiones granulomatosas no caseificantes en una muestra de biopsia (tomada generalmente del órgano afectado más fácil de abordar) y la exclusión de otras causas conocidas de inflamación granulomatosa. Las biopsias cutáneas y pulmonares transbronquiales tienen un rendimiento alto, una especificidad mayor y menos efectos adversos asociados que las biopsias de los ganglios linfáticos mediastínicos o del hígado. Otras pruebas diagnósticas deberían ser una radiografía de tórax, las pruebas funcionales respiratorias con medidas de la capacidad de difusión, la determinación de las enzimas hepáticas y una evaluación de la función renal. La exploración oftalmológica con una lámpara de hendidura es esencial, ya que los síntomas oculares son frecuentes en la sarcoidosis y la pérdida de la visión es una secuela de la enfermedad sin tratar.

Puede emplearse el lavado broncoalveolar para evaluar la actividad de la enfermedad, y el líquido suele revelar un exceso de linfocitos con un aumento del cociente CD4+:CD8+ de 2-13:1. Además de la broncoscopia flexible con biopsia transbronquial, la aspiración de un ganglio intratorácico con guía endoecográfica ha resultado útil para obtener tejido para evaluar los granulomas no caseificantes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a sus variadas manifestaciones, el diagnóstico diferencial de la sarcoidosis es sumamente amplio y depende en gran medida de las manifestaciones clínicas iniciales. Hay que excluir las **infecciones granulomatosas,** como tuberculosis, criptococosis, micosis pulmonares (histoplasmosis, blastomicosis y coccidioidomicosis), brucelosis, tularemia y toxoplasmosis. Otras causas de inflamación granulomatosa son la granulomatosis con polivasculitis (antigua granulomatosis de Wegener), la neumonía por hipersensibilidad, la beriliosis crónica y otras exposiciones profesionales a metales. Las inmunodeficiencias que pueden manifestarse también en forma de lesiones granulomatosas son la inmunodeficiencia común variable, la deficiencia selectiva de IgA, la enfermedad granulomatosa crónica, la ataxia-telangiectasia y la inmunodeficiencia combinada grave. Se han descrito granulomas en los pulmones, la piel o los ganglios linfáticos en pacientes tratados con fármacos contra el TNF. El linfoma debería descartarse en los casos de linfadenopatía hiliar y otras linfadenopatías. La artritis sarcoidea puede imitar a la artritis idiopática juvenil. Es necesario evaluar los trastornos endocrinos en el subgrupo de la hipercalcemia e hipercalciuria.

TRATAMIENTO

El tratamiento debería basarse en la gravedad de la enfermedad, así como en el número y el tipo de órganos afectados. Los corticoides son la piedra angular del tratamiento para la mayoría de las manifestaciones agudas y crónicas de la enfermedad. No se han establecido la dosis óptima ni la duración del tratamiento con corticoides en los niños. El tratamiento de inducción suele empezar con prednisona o prednisolona oral (1-2 mg/kg/día hasta 40 mg al día) durante 8-12 semanas hasta que mejoren las manifestaciones. Entonces se disminuye gradualmente la dosis de corticoides durante 6-12 meses hasta una dosis mínima eficaz (p. ej., 5-10 mg/día) que controle los síntomas, o se suspende si los síntomas se resuelven. El metotrexato o la leflunomida pueden ser eficaces como fármacos ahorradores de corticoides. Basándonos en la función del TNF-α en la formación de los granulomas, hay fundamento para el uso de los antagonistas del TNF-α. Los resultados de un pequeño ensayo clínico mostraron efectos modestos con infliximab y adalimumab sobre algunas manifestaciones de la enfermedad (SNC, lupus pernio, pulmonares, oculares), mientras que el etanercept no pareció particularmente eficaz. Otros fármacos usados para las manifestaciones de la sarcoidosis son los corticoides tópicos (ojo), los corticoides inhalados (pulmón), la azatioprina (SNC), la ciclofosfamida (corazón, SNC), la hidroxicloroquina (piel), el micofenolato mofetilo (SNC, piel), la talidomida o sus análogos (piel) y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (articulaciones).

Con respecto al tratamiento de la SIT, hay también algunos pocos casos clínicos publicados sobre el uso exitoso de la talidomida y el infliximab. Los hallazgos de unas concentraciones elevadas de IL-1 y la respuesta al antagonista del receptor para la IL-1 humana (anakinra) en la SIT han sido, sin embargo, inconstantes.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la sarcoidosis infantil no está bien definido. La enfermedad puede ser autolimitada con una recuperación completa o puede persistir con una evolución recidivante o progresiva. El resultado es peor en el grupo de afectación multiorgánica o del SNC. Para lograr una mejoría considerable, la mayoría de los niños necesita tratamiento con corticoides, aunque un número significativo presenta secuelas, sobre todo en los pulmones y los ojos. Los niños con SIT tienen un pronóstico peor y suelen experimentar una enfermedad progresiva de evolución más crónica. La mayor morbilidad se asocia a la afectación ocular, e incluye la formación de cataratas, el desarrollo de sinequias y la pérdida de agudeza visual o ceguera; puede ser necesario un tratamiento sistémico prolongado para la enfermedad ocular. La poliartritis progresiva puede provocar una destrucción articular. La mortalidad en la sarcoidosis infantil es baja.

Las pruebas de función pulmonar y las radiografías de tórax seriadas son útiles para seguir la evolución de la afectación pulmonar. Para vigilar la afectación de otros órganos deberían realizarse electrocardiogramas y tener en cuenta el ecocardiograma, el análisis de orina, las pruebas de la función renal y las medidas de las enzimas hepáticas y el calcio sérico. Otros posibles indicadores de la actividad de la enfermedad son los marcadores inflamatorios y la ECA sérica, aunque los cambios en las concentraciones de la ECA no siempre se correlacionan con otros indicadores del estado de la enfermedad. Debido a la frecuencia de la enfermedad ocular asintomática y de la morbilidad ocular asociada a la sarcoidosis pediátrica, al principio todos los pacientes deberían someterse a una exploración oftalmológica con monitorización a intervalos periódicos, quizás cada 3-6 meses como se recomienda en los niños con artritis idiopática juvenil.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **166**

Enfermedad de Kawasaki

Mary Beth F. Son y Jane W. Newburger

La **enfermedad de Kawasaki (EK),** conocida formalmente como **síndrome linfático mococutáneo** y **poliarteritis nudosa infantil,** es una enfermedad febril aguda de la infancia que se da en todo el mundo, aunque la mayor incidencia tiene lugar en los niños asiáticos. La EK es una vasculitis que afecta principalmente a las arterias coronarias. Aproximadamente el 20-25% de los niños no tratados presenta alteraciones de las arterias coronarias (AAC), incluidos los aneurismas, mientras que <5% de los niños tratados con gammaglobulinas intravenosas (IGIV) sufren AAC. No obstante, la EK es la causa principal de cardiopatía adquirida en los niños en la mayoría de los países desarrollados, como EE.UU. y Japón.

ETIOLOGÍA

La causa de la EK sigue siendo desconocida, pero ciertas características epidemiológicas y clínicas indican un origen infeccioso. Estas características son el grupo de edad joven afectado, las epidemias con

booksmedicos.org

Bibliografía

Aróstegui JI, Arnal C, Merino R, et al: NOD2 gene-associated pediatric granulomatous arthritis: clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a Spanish cohort, *Arthritis Rheum* 56(11):3805-3813, 2007.

Baumann RJ, Robertson WC Jr: Neurosarcoid presents differently in children than in adults, *Pediatrics* 112:e480-e486, 2003.

Beegle SH, Barba K, Gobunsuy R, et al: Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review, *Drug Des Devel Ther* 7:325-338, 2013.

Dempsey OJ, Paterson EW, Kerr KM, et al: Sarcoidosis, *BMJ* 339:620-625, 2009.

Fretzayas A, Moustaki M, Vougiouka O: The puzzling clinical spectrum and course of juvenile sarcoidosis, *World J Pediatr* 7(2):103-110, 2011.

Guerra JR, Alderuccio JP, Sandhu J, et al: Granulomatous tattoo reaction in a young man, *Lancet* 382:284, 2013.

Ho LP, Urban BC, Thickett DR, et al: Deficiency of a subset of T cells with immunoregulatory properties in sarcoidosis, *Lancet* 365:1062-1072, 2005.

Hoffman AL, Milman N, Byg K-E: Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children, *Acta Paediatr* 93:30-36, 2004.

Iannuzzi MC, Fontana JR: Sarcoidosis, *JAMA* 305(4):391-398, 2011.

Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS: Sarcoidosis, *N Engl J Med* 357:2153-2165, 2007.

Martin TM, Zhang Z, Kurz P, et al: The NOD2 defect in Blau syndrome does not result in excess interleukin-1 activity, *Arthritis Rheum* 60(2):611-618, 2009.

Milman N, Hoffman AL: Childhood sarcoidosis: long-term follow-up, *Eur Respir J* 31:592-598, 2008.

Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al: A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors, *Am J Respir Crit Care Med* 170:1324-1330, 2004.

Rosé CD, Aróstegui JI, Martin TM, et al: NOD2-associated pediatric granulomatous arthritis, an expanding phenotype: a study of an international registry and a national cohort in Spain, *Arthritis Rheum* 60(6):1797-1803, 2009.

Rosé CD, Wouters CH, Meiorin S, et al: Pediatric granulomatous arthritis, *Arthritis Rheum* 54:3337-3344, 2006.

Shetty AK, Gedalia A: Childhood sarcoidosis: a rare but fascinating disorder, *Pediatr Rheumatol Online J* 6:16, 2008.

Spagnolo P, du Bois RM: Genetics of sarcoidosis, *Clin Dermatol* 25:242-249, 2007.

von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A, et al: Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis, *JAMA* 309(23):2457-2464, 2013.

Yotsumoto S, Takahashi Y, Takei S, et al: Early onset sarcoidosis masquerading as juvenile rheumatoid arthritis, *J Am Acad Dermatol* 43(5):969-971, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

una diseminación geográfica en forma de onda de la enfermedad, la naturaleza autolimitada de la enfermedad febril aguda y las manifestaciones clínicas de fiebre, exantema, enantema, inyección conjuntival y linfadenopatía cervical. Pruebas adicionales de un desencadenante infeccioso son la presentación infrecuente de la enfermedad en los lactantes de menos de 3 meses, lo que probablemente sea el resultado de los anticuerpos maternos, y la rareza de casos en adultos, probablemente debido a exposiciones anteriores con la subsiguiente inmunidad. Sin embargo, son manifestaciones que no son compatibles con un origen infeccioso. Por ejemplo, la presentación de casos múltiples al mismo tiempo dentro de una familia o en una guardería es inusual. Además, no se ha identificado satisfactoriamente ningún microorganismo infeccioso único, a pesar de una búsqueda exhaustiva.

Parece probable un rol genético en la patogenia de la EK, como se ha observado por el riesgo más alto en los niños asiáticos independientemente del país de residencia y en hermanos y niños de personas con antecedentes de EK. Además, los estudios de ligamiento y de asociación pangenómicos han identificado asociaciones significativas entre polimorfismos en el gen *ITPKC,* un regulador del linfocito T, y la predisposición a la EK y a la enfermedad de mayor gravedad. También se han identificado polimorfismos en un receptor de afinidad alta para la inmunoglobulina G *(FCGR2A)* como variantes significativas en los pacientes con EK.

EPIDEMIOLOGÍA

En la mayoría de los pacientes, la EK es una enfermedad del principio de la infancia y casi todos los estudios epidemiológicos demuestran una elevada predisposición a la EK en los niños varones. Utilizando la Kids Inpatient Database para estudiar las tendencias en las hospitalizaciones por EK, Holman y cols. publicaron que más del 75% de las hospitalizaciones en pacientes <18 años se registraron en niños <5 años con una media de edad de 3 años. Los niños asiáticos y de las islas del Pacífico tuvieron las mayores cifras de hospitalización de 30,3/100.000 niños, comparados con 17,5/100.000 niños negros no hispanos, 15,7/100.000 niños hispanos y 12/100.000 niños blancos no hispanos. La cifra de hospitalizaciones por EK en 2006 fue de 20,8/100.000 en niños <5 años, lo que fue compatible con las cifras de hospitalización en los 10 años anteriores en EE.UU. En otras comunidades, como Reino Unido, Corea y Japón, la cifra de EK parece estar aumentando.

En Japón se han realizado estudios nacionales cada 2 años para vigilar las tendencias en la incidencia de EK. En 2010 se describió la mayor cifra registrada de 239,6/100.000 niños de 0-4 años y los más afectados fueron los niños de 6-11 meses. Los lactantes <6 meses y los niños >5 años tuvieron el mayor riesgo de AAC en el último estudio japonés.

Se han construido diversos modelos de estratificación del riesgo para determinar qué pacientes con EK presentan un riesgo elevado de sufrir AAC. Los indicadores de mal pronóstico en varios estudios son la edad joven, el sexo masculino, la fiebre persistente, la mala respuesta a las IGIV y las anomalías de laboratorio, entre ellas la neutrofilia, la trombocitopenia, la transaminitis, la hiponatremia, la hipoalbuminemia, las concentraciones elevadas de la proteína natriurética proencefálica N terminal y la elevación de las concentraciones de la proteína C reactiva. Las razas asiáticas y de las islas del Pacífico y la etnia hispana también son factores de riesgo de AAC. Investigadores japoneses han construido tres puntuaciones específicas del riesgo; de ellas, la puntuación de Kobayashi es la más utilizada y la de mayor especificidad y sensibilidad. Lamentablemente, la aplicación de estas puntuaciones de riesgo en poblaciones no japonesas no parece identificar con precisión a todos los niños con resistencia a las IGIV y AAC.

PATOGENIA

La EK es una vasculitis que afecta de manera predominante a las arterias de calibre medio. Las arterias coronarias son las que se ven afectadas con mayor frecuencia, aunque otras arterias, como las arterias poplíteas y braquiales, pueden también dilatarse. Se ha descrito un proceso de arteriopatía de la EK en tres fases. La primera fase es una arteritis necrosante neutrofílica en la 1.ª o 2.ª semana de la enfermedad que comienza en el endotelio y se mueve a través de la pared coronaria. Pueden formarse aneurismas saculares debido a esta arteritis. La segunda fase es una vasculitis subaguda/crónica por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos, que puede durar de semanas a años y da lugar a aneurismas fusiformes. Los vasos afectados por la vasculitis subaguda/crónica producen entonces miofibroblastos de célula muscular lisa que producen una estenosis progresiva. Pueden formarse trombos en la luz y obstruir el flujo sanguíneo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre es característicamente alta (≥38,3 °C), no remite y no responde a los antibióticos. Su duración sin tratamiento suele ser de 1-2 semanas pero puede persistir durante 3-4 semanas. Además de la fiebre, los **cinco criterios clínicos principales** de la EK son: la inyección conjuntival bilateral sin exudado y con respeto límbico, el eritema de las mucosas faríngea y oral con lengua en fresa y labios rojos y agrietados, el edema y eritema de las manos y los pies, el exantema polimorfo (maculopapular, eritema multiforme o escarlatiniforme) y la linfadenopatía cervical no supurativa, generalmente unilateral, con un ganglio de >1,5 cm (tabla 166-1; figs. 166-1 a 166-4). La descamación perineal es frecuente en la fase aguda. La periungueal de los dedos de las manos y los pies empieza 2-3 semanas después del inicio de la enfermedad y puede progresar hasta afectar a toda la mano y el pie (fig. 166-5).

Además de los criterios clínicos, hay otros síntomas que son frecuentes en los 10 días anteriores al diagnóstico de la EK, que pueden explicarse en parte por el hallazgo de que hasta una tercera parte de los pacientes con EK tienen infecciones concurrentes confirmadas. Los síntomas digestivos (vómitos, diarrea o dolor abdominal) aparecen en más del 60% de los pacientes y al menos un síntoma respiratorio (rinorrea o tos) en el 35%. Otras características clínicas son la irritabilidad significativa que es especialmente prominente en los lactantes y probablemente una consecuencia de la meningitis aséptica, la hepatitis leve, la hidropesía de la vesícula biliar, la uretritis y la meatitis con piuria estéril y la artritis. Esta última puede aparecer al inicio de la enfermedad o en la segunda o tercera semana. Puede afectar a las articulaciones pequeñas o grandes, y las artralgias pueden persistir varias semanas. Las características clínicas menos compatibles con la EK son la conjuntivitis exudativa, la faringitis exudativa, la linfadenopatía generalizada, las lesiones orales aisladas y los exantemas ampollosos, pustulares o vesiculares.

La afectación cardíaca es la manifestación más importante de la EK. La miocarditis ocurre en la mayoría de los pacientes con EK aguda y se manifiesta con una taquicardia desproporcionada respecto a la fiebre junto a la disminución de la función sistólica ventricular izquierda. En ocasiones, los pacientes con EK presentan un choque cardiógeno (síndrome del choque de la EK), con una disminución notable de la función ventricular izquierda. Durante la fase aguda de la enfermedad también se produce una pericarditis con un pequeño derrame pericárdico.

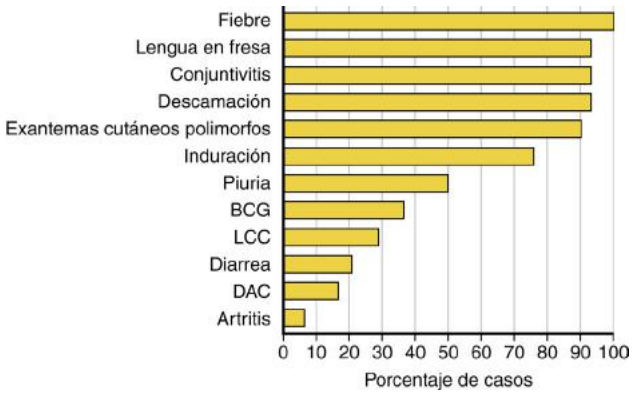

Figura 166-1 Síntomas clínicos de la enfermedad de Kawasaki. Un resumen de las características clínicas de 110 casos de la enfermedad de Kawasaki vistos en Kaohsiung, Taiwán. BCG, reactivación de la zona de inoculación del bacilo Calmette-Guérin; DAC, dilatación de arteria coronaria, definida por un diámetro interno >3 mm; LCC, linfadenopatía en la zona de la cabeza y el cuello. *(De Wang CL, Wu YT, Liu CA y cols.: Kawasaki disease: infection, immunity and genetics,* Pediatr Infect Dis J *24:998-1004, 2005.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 166-1 Características clínicas y de laboratorio de la enfermedad de Kawasaki

DEFINICIÓN DEL CASO EPIDEMIOLÓGICA (CRITERIOS CLÍNICOS CLÁSICOS)*
Fiebre persistente durante al menos 5 días†
Presencia de al menos 4 características principales:
Cambios en las extremidades:
Agudos: eritema en palmas y plantas; edema de las manos y los pies
Subagudos: descamación periungueal en los dedos de las manos y de los pies en las semanas 2 y 3
Exantema polimorfo
Infiltración conjuntival bulbar bilateral sin exudado
Cambios en los labios y en la cavidad oral: eritema, grietas en los labios, lengua en fresa, infiltración difusa de las mucosas oral y faríngea
Linfadenopatía cervical (>1,5 cm de diámetro), generalmente unilateral
Exclusión de otras enfermedades con características similares‡
OTRAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO
Características cardiovasculares:
Insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis, pericarditis, insuficiencia valvular
Anomalías de las arterias coronarias
Aneurismas de las arterias coronarias de tamaño medio
Fenómeno de Raynaud
Gangrena periférica
Sistema osteomuscular:
Artritis, artralgias
Tubo digestivo:
Diarrea, vómitos, dolor abdominal
Insuficiencia hepática
Hidropesía en la vesícula biliar
Sistema nervioso central:
Irritabilidad extrema
Meningitis aséptica
Pérdida de audición neurosensitiva
Sistema genitourinario:
Uretritis/meatitis
Otras características:
Eritema e induración en la zona de inoculación del bacilo Calmette-Guérin
Uveítis anterior (leve)
Exantema descamativo en la ingle
CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI AGUDA
Leucocitosis con neutrofilia y formas inmaduras
Velocidad de sedimentación globular elevada
Proteína C reactiva elevada
Anemia
Lípidos plasmáticos alterados
Hipoalbuminemia
Hiponatremia
Trombocitosis después de la semana 1§
Piuria estéril
Transaminasas séricas elevadas
γ-glutamil transferasa sérica elevada
Pleocitosis del líquido cefalorraquídeo
Leucocitosis en el líquido sinovial

*Los pacientes con fiebre de al menos 5 días de duración y <4 criterios principales pueden ser diagnosticados con enfermedad de Kawasaki cuando se detecten anomalías en arterias coronarias mediante una ecografía bidimensional o una angiografía.

†En presencia de ≥4 criterios principales, el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki puede establecerse el 4.° día de enfermedad. Los médicos experimentados que han tratado a muchos pacientes con la enfermedad de Kawasaki pueden establecer el diagnóstico antes del 4.° día.

‡Véase el diagnóstico diferencial (tabla 166-2).

§Algunos lactantes presentan trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada.

De Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA y cols: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease, Pediatrics *114:1708-1733, 2004.*

Figura 166-2 Lengua en fresa en el síndrome linfático mucocutáneo (enfermedad de Kawasaki). *(Cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD. De Hurwitz S:* Clinical pediatric dermatology, *2.ª ed., Filadelfia, 1993, Saunders.)*

Figura 166-3 Congestión de la conjuntiva bulbar en un paciente con el síndrome linfático mucocutáneo (enfermedad de Kawasaki). *(Cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD. De Hurwitz S:* Clinical pediatric dermatology, *2.ª ed., Filadelfia, 1993, Saunders.)*

Figura 166-4 Edema indurado de las manos en el síndrome linfático mucocutáneo (enfermedad de Kawasaki). *(Cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD. De Hurwitz S:* Clinical pediatric dermatology, *2.ª ed., Filadelfia, 1993, Saunders.)*

Es evidente una insuficiencia mitral al menos leve en la ecocardiografía en el 10-25% de los pacientes en el momento de la presentación de la enfermedad, pero ésta disminuye a lo largo del tiempo, excepto en algunos casos infrecuentes con aneurismas coronarios y cardiopatía isquémica. La AAC aparece en hasta el 25% de los pacientes no tratados entre la segunda y tercera semana de la enfermedad. Los aneurismas gigantes de las arterias coronarias (definición clásica de >8 mm de

booksmedicos.org

Figura 166-5 Descamación de los dedos de un paciente con el síndrome linfático mucocutáneo (enfermedad de Kawasaki). *(Cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD. De Hurwitz S:* Clinical pediatric dermatology, *2.ª ed., Filadelfia, 1993, Saunders.)*

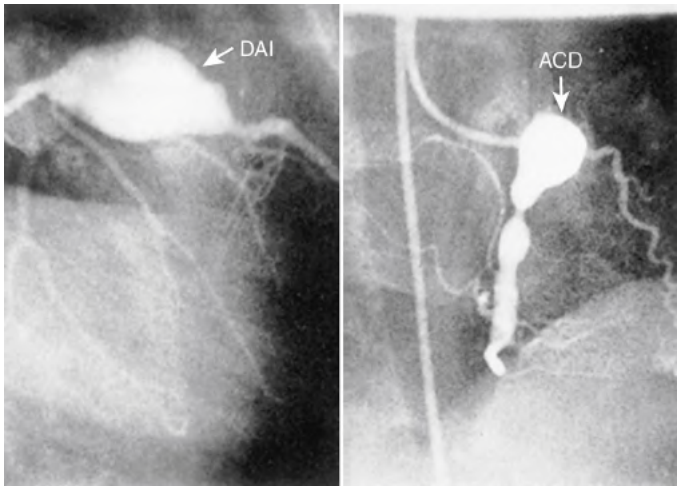

Figura 166-6 Angiografía coronaria que muestra un aneurisma gigante en la arteria coronaria descendente anterior izquierda (DAI) con obstrucción y aneurisma gigante de la arteria coronaria derecha (ACD) con una zona de estrechamiento acentuada en un niño de 6 años. *(De Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA y cols.: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease,* Pediatrics *114:1708-1733, 2004.)*

diámetro interno) presentan el mayor riesgo de ruptura, trombosis o estenosis e infarto de miocardio (fig. 166-6). Las arterias axilar, poplítea, ilíaca o de otro tipo también pueden dilatarse, lo que se manifiesta como una masa pulsátil localizada.

En ocasiones, la EK se manifiesta sólo con fiebre y linfadenopatía (EK con ganglios al principio). Esta presentación puede confundirse con una linfadenopatía/linfadenitis cervical bacteriana o vírica y puede retrasar el diagnóstico de EK. La persistencia de fiebre alta, la falta de respuesta a los antibióticos y la aparición final de otros signos de EK dan lugar al diagnóstico. Los niños con una EK con ganglios al principio tienden a ser más mayores (4 frente a 2 años) y a tener más días de fiebre y concentraciones mayores de proteína C reactiva. Además de la adenopatía cervical, muchos tienen inflamación retrofaríngea y periamigdalina en la TC (fig. 166-7).

La EK puede dividirse en tres fases clínicas. La **fase febril aguda** se caracteriza por fiebre y otros signos de enfermedad aguda, y suele durar 1-2 semanas. La **fase subaguda** se asocia a descamación, trombocitosis, aparición de AAC y mayor riesgo de muerte súbita en los pacientes con aneurismas desarrollados, y generalmente dura alrededor de 3 semanas. La **fase de convalecencia** empieza cuando los signos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la velocidad de sedimentación globular (VSG) vuelve a ser normal, lo que suele producirse a las 6-8 semanas del inicio de la enfermedad.

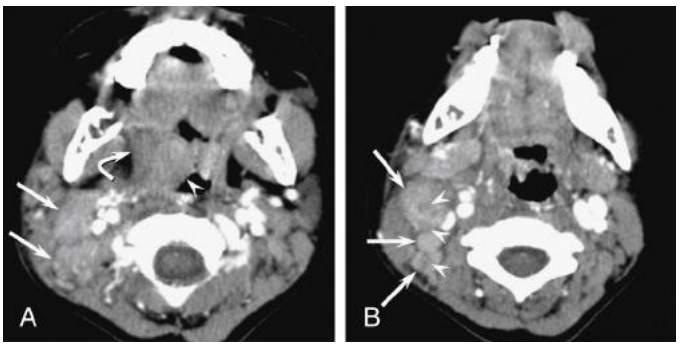

Figura 166-7 Enfermedad de Kawasaki en un niño de 3 años. **A,** La TC con contraste muestra una linfadenopatía cervical derecha *(flechas),* una zona hipodensa periamigdalina *(flecha curvada)* y una tumefacción de la amígdala palatina derecha *(punta de flecha).* **B,** La TC con contraste muestra una linfadenopatía cervical derecha con infiltración perigan-glionar *(flechas)* y una atenuación baja focal intraganglionar *(puntas de flecha). (De Kato H, Kanematsu M, Kato Z y cols.: Computed tomographic findings of Kawasaki disease with cervical lymphadenopathy,* J Comput Assist Tomogr *36(1):138-142, 2012, fig. 1, pág. 139.)*

PRUEBAS DE LABORATORIO Y RADIOGRÁFICAS

No hay ninguna prueba diagnóstica de la EK, pero los pacientes suelen presentar datos de laboratorio específicos. El número de leucocitos está a menudo elevado, con predominio de formas neutrófilas e inmaduras. Es frecuente la anemia normocítica y normocrómica. El número de plaquetas suele ser normal en la primera semana de enfermedad y aumenta rápidamente entre la segunda y tercera semana, superando algunas veces 1.000.000/mm^3. La VSG y la proteína C reactiva están siempre elevadas en la fase aguda de la enfermedad. La VSG puede mostrarse elevada durante semanas, en parte por el efecto de las IGIV. También puede haber piuria estéril, elevaciones leves de las transaminasas hepáticas, hiperbilirrubinemia y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo.

La ecocardiografía bidimensional es la prueba más eficaz para observar el desarrollo de las AAC y debería realizarla un cardiólogo pediátrico. Aunque no suelen observarse aneurismas al inicio de la enfermedad, es típica la falta de la disminución progresiva normal de los vasos. Además, las dimensiones de las arterias coronarias, en función del área de la superficie corporal, pueden estar aumentadas en las primeras 5 semanas después de la presentación. Las dimensiones de las arterias coronarias ajustadas al área de la superficie corporal en la ecocardiografía inicial en los primeros 10 días de enfermedad parecen ser un buen indicador de la afectación durante el seguimiento inicial. Sin embargo, los niños con enfermedades febriles diferentes a la EK también tienen un ligero aumento de las puntuaciones z comparados con los controles sin fiebre, pero no del mismo grado que los pacientes con EK. El Ministerio de Salud japonés ha definido los aneurismas con el uso de medidas absolutas y los ha clasificado en pequeños (<5 mm de diámetro interno), medianos (5-8 mm) o gigantes (>8 mm). Algunos expertos creen que un sistema basado en una puntuación z para la clasificación del tamaño del aneurisma puede ser más discriminativo dado el rango de tamaños de pacientes con EK. Bajo este tipo de sistema, una puntuación z ≥10 se considera gigante y por ello define el umbral en el que debe comenzarse la anticoagulación.

La ecocardiografía debe realizarse en el momento del diagnóstico y otra vez a las 2-3 semanas de la enfermedad. Si los resultados son normales, debería repetirse el estudio a las 6-8 semanas del inicio de la enfermedad. Si los resultados de estos estudios o de los iniciales son anómalos o el paciente tiene síntomas o fiebre recurrentes, pueden ser necesarios otros estudios o ecocardiografías más frecuentes. A los pacientes que no presenten anomalías coronarias durante toda la enfermedad es recomendable realizarles una ecocardiografía y un lipidograma al año siguiente. Después de este tiempo, estaría justificada una evaluación periódica cardiológica preventiva, y algunos expertos recomiendan un seguimiento cardiológico cada 5 años. En los pacientes con anomalías coronarias, el tipo de prueba y la frecuencia de las consultas de seguimiento cardiológico se adaptan al estado coronario del paciente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EK se basa en la presencia de signos clínicos característicos. En la **EK clásica,** los criterios diagnósticos requieren la presencia de fiebre durante al menos 4 días y al menos cuatro o cinco de las demás características principales de la enfermedad (v. tabla 166-1). En la **EK atípica o incompleta,** los pacientes tienen fiebre persistente pero menos de cuatro de las cinco características. En estos pacientes, los datos ecocardiográficos y de laboratorio pueden ayudar en el diagnóstico (fig. 166-8). Los casos incompletos son más frecuentes en los lactantes, que, lamentablemente, también tienen un mayor riesgo de presentar AAC. Los casos ambiguos deberían remitirse a un centro con experiencia en el diagnóstico de la EK. El establecimiento del diagnóstico con una pronta institución del tratamiento es esencial para evitar una posible afectación devastadora de las arterias coronarias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los adenovirus, el sarampión y la escarlatina encabezan la lista de las infecciones infantiles frecuentes que se parecen a la EK (tabla 166-2). Los niños con adenovirus suelen tener faringitis y conjuntivitis exudativas, lo que permite diferenciarlos de la EK. Un problema clínico frecuente es distinguir la escarlatina de la EK en un niño que es portador de un estreptococo del grupo A. Los pacientes con escarlatina suelen mostrar una respuesta clínica rápida al tratamiento antibiótico apropiado. Este tipo de tratamiento durante 24-48 horas con una nueva valoración clínica suele aclarar el diagnóstico. Además, las manifestaciones oculares son muy raras en la faringitis estreptocócica del grupo A y pueden ayudar en el diagnóstico de la EK.

Los rasgos del sarampión que lo distinguen de la EK son la conjuntivitis exudativa, las manchas de Koplik, el exantema que empieza en la cara, en la línea del pelo y detrás de los pabellones auriculares, así como la leucopenia. La linfadenitis cervical puede ser el diagnóstico inicial en los niños que finalmente resultan tener una EK. Infecciones menos frecuentes como la fiebre manchada de las Montañas Rocosas y la leptospirosis se confunden a veces con la EK. La fiebre manchada de las Montañas Rocosas es una infección bacteriana potencialmente mortal y no deben evitarse los antibióticos adecuados si se considera este diagnóstico. Las características que la distinguen son las mialgias y las cefaleas al inicio, el exantema centrípeto y las petequias en las palmas y las plantas. La leptospirosis también puede ser una enfermedad de una gravedad considerable. Los factores de riesgo son la exposición al agua contaminada con la orina de los animales infectados. La descripción

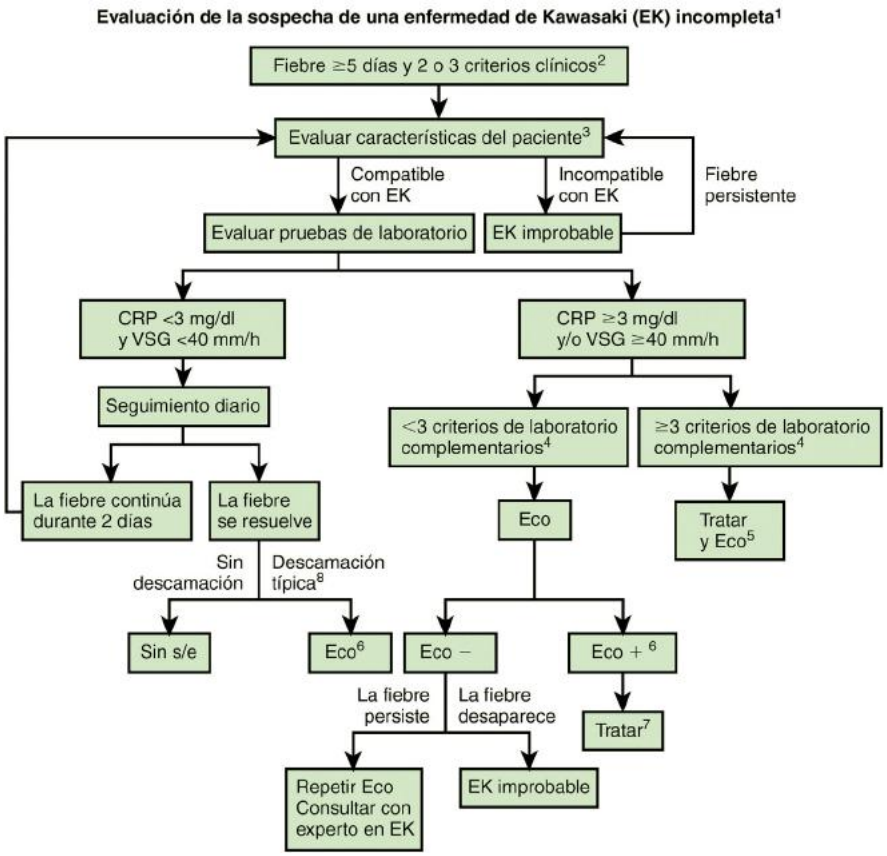

Figura 166-8 Algoritmo para la evaluación de la sospecha de enfermedad de Kawasaki (EK) incompleta. 1) Sin criterios de referencia para el diagnóstico, este algoritmo no puede basarse en pruebas, sino que representa la opinión informada de un comité de expertos. Debería pedirse la opinión de un experto en cualquier momento si es necesario. 2) En los lactantes ≤6 meses en el día ≥7 de fiebre sin otra explicación deberían solicitarse pruebas de laboratorio y, si se encuentran pruebas de inflamación sistémica, un ecocardiograma (Eco), incluso aunque no haya criterios clínicos. 3) Las características del paciente que hacen pensar en la EK se enumeran en la tabla 166-1. Las características que hacen pensar en una enfermedad distinta a la EK son la conjuntivitis exudativa, la faringitis exudativa, las lesiones intraorales aisladas, los exantemas ampollosos o vesiculares y la adenopatía generalizada. Hay que considerar diagnósticos alternativos (v. tabla 166-2). 4) Los criterios de laboratorio complementarios son la albúmina ≤3,0 g/dl, la anemia en función de la edad, la elevación de la alanina aminotransferasa, el número de plaquetas después de 7 días ≥450.000/mm^3, el número de leucocitos ≥15.000/mm^3 y el número de leucocitos en la orina ≥10/campo de gran aumento. 5) Puede tratarse antes de realizar el ecocardiograma. 6) Las observaciones del ecocardiograma se consideran positivas (Eco +) para el objetivo de este algoritmo si se cumplen una de las 3 condiciones: puntuación z de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (DAI) o la arteria coronaria derecha (ACD) ≥2,5; las arterias coronarias cumplen los criterios de los aneurismas del Ministerio de Salud japonés; si existen ≥3 de otras características indicativas, entre ellas el brillo perivascular, la falta de disminución progresiva, la reducción de la función del ventrículo izquierdo (VI), la insuficiencia mitral, el derrame pericárdico o la puntuación z en la DAI o la ACD de 2-2,5. 7) Si los resultados del ecocardiograma son positivos debería administrarse el tratamiento a los niños antes de transcurridos 10 días desde el inicio de la fiebre y a todos aquellos que lleven más de 10 días con signos clínicos y de laboratorio de inflamación (proteína C reactiva [CRP], velocidad de sedimentación globular [VSG]) en curso. 8) La descamación típica empieza bajo el lecho ungueal de los dedos de las manos y después de los dedos de los pies. Eco −, resultados negativos del ecocardiograma; s/e, seguimiento. *(De Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA y cols.: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease,* Pediatrics *114:1708-1733, 2004.)*

booksmedicos.org

Tabla 166-2 Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Kawasaki

INFECCIONES VÍRICAS
• Adenovirus
• Enterovirus
• Sarampión
• Virus de Epstein-Barr
• Citomegalovirus
INFECCIONES BACTERIANAS
• Escarlatina
• Fiebre manchada de las Montañas Rocosas
• Leptospirosis
• Linfadenitis cervical bacteriana
• Meningococemia
ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA
• Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico
• Enfermedad de Behçet
OTRAS
• Síndromes de shock tóxico
• Síndrome de la piel escaldada estafilocócico
• Reacciones de hipersensibilidad a los fármacos
• Síndrome de Stevens-Johnson

Tabla 166-3 Tratamiento de la enfermedad de Kawasaki

ESTADIO AGUDO
• Inmunoglobulinas intravenosas, 2 g/kg a lo largo de 10-12 horas y
• Ácido acetilsalicílico, 80-100 mg/kg/día v.o. cada 6 horas hasta que el paciente esté apirético durante al menos 48 horas
ESTADIO DE CONVALECENCIA
• Ácido acetilsalicílico, 3-5 mg/kg v.o. una vez al día hasta 6-8 semanas después del inicio de la enfermedad si hallazgos coronarios normales a lo largo de la evolución
TRATAMIENTO A LARGO PLAZO PARA PACIENTES CON ANOMALÍAS CORONARIAS
• Ácido acetilsalicílico, 3-5 mg/kg v.o. una vez al día
• Clopidogrel, 1 mg/kg/día (máximo: 75 mg/día)
• La mayoría de los expertos añade warfarina o heparina de masa molecular baja a todos los pacientes con un riesgo particularmente alto de trombosis
TROMBOSIS CORONARIA AGUDA
• Tratamiento fibrinolítico rápido con activador del plasminógeno tisular u otros fármacos trombolíticos bajo la supervisión de un cardiólogo pediátrico

clásica de la leptospirosis es la de una enfermedad bifásica con pocos días asintomáticos entre un período inicial de fiebre y cefaleas y una última fase con insuficiencia renal y hepática. Por el contrario, los pacientes con EK tienen días consecutivos de fiebre en el momento del diagnóstico y raramente presentan insuficiencia renal o hepática.

Los niños con EK y miocarditis pronunciada pueden mostrar hipotensión con un cuadro clínico similar al del síndrome de shock tóxico. Las características del síndrome de shock tóxico que no suelen verse en la EK son la insuficiencia renal, las coagulopatías, la pancitopenia y la miositis. Las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos, como el síndrome de Stevens-Johnson, comparten las mismas características con la EK. Las reacciones a los fármacos como la presencia de un edema periorbitario, las úlceras orales y la VSG normal o mínimamente elevada no aparecen en la EK. La artritis idiopática juvenil de inicio sistémico también se caracteriza por fiebre y exantemas, pero las manifestaciones físicas son la linfadenopatía difusa y la hepatoesplenomegalia. Se exige que se produzca una artritis en algún punto en la evolución de la enfermedad para hacer el diagnóstico, pero puede no estar presente en la primera semana de la enfermedad. Las observaciones de laboratorio son la coagulopatía, las concentraciones elevadas del producto de degradación de la fibrina y la hiperferritinemia. Curiosamente, se han publicado casos de niños con artritis idiopática juvenil de inicio sistémico que presentan signos ecocardiográficos de anomalías arteriales coronarias. También se han descrito aneurismas coronarios en la enfermedad de Behçet, la infección primaria por citomegalovirus y la meningococemia.

TRATAMIENTO

A los pacientes con una EK grave se les debería tratar con 2 g/kg de IGIV y dosis altas de ácido acetilsalicílico (80-100 mg/kg/día divididos en dosis cada 6 horas) en los primeros 10 días de la enfermedad y mejor lo antes posible (tabla 166-3). Se desconoce el mecanismo de acción de las IGIV en la EK, pero el tratamiento provoca una defervescencia y la resolución de los signos clínicos de la enfermedad en aproximadamente el 85% de los pacientes. La prevalencia de la enfermedad coronaria, del 20-25% en los niños tratados sólo con ácido acetilsalicílico, es <5% en aquéllos tratados con IGIV y ácido acetilsalicílico en los primeros 10 días de la enfermedad. Habría que considerar firmemente tratar a los pacientes con fiebre persistente o signos de inflamación sistémica diagnosticados después de llevar ya 10 días con fiebre. La dosis de ácido acetilsalicílico suele reducirse de la dosis antiinflamatoria a la antitrombótica (3-5 mg/kg/día en una sola dosis) después de que el paciente haya estado sin fiebre 48 horas, aunque algunos expertos prescriben dosis altas de ácido acetilsalicílico hasta el día 14 de enfermedad. Se continúa con ácido acetilsalicílico por su efecto antitrombótico hasta 6 y 8 semanas después del inicio de la enfermedad y más tarde se interrumpe en los pacientes con una ecocardiografía normal durante toda la evolución de su enfermedad. Los pacientes con AAC continúan el tratamiento con ácido acetilsalicílico y pueden necesitar anticoagulantes, dependiendo del grado de la dilatación coronaria (v. más adelante).

Se han probado los corticoides como tratamiento primario con la primera dosis de IGIV con la esperanza de mejorar los resultados coronarios. Un ensayo norteamericano que usó un solo pulso de metilprednisolona intravenosa (30 mg/kg) con IGIV como tratamiento primario no mejoró los resultados coronarios. Sin embargo, un ensayo realizado en Japón con la puntuación de Kobayashi para identificar a los niños de riesgo alto demostró una mejoría de los resultados coronarios con un régimen de prednisolona (2 mg/kg) más IGIV como tratamiento primario. A pesar de estos resultados prometedores, la administración de corticoides, como tratamiento primario, a todos los niños con EK espera el desarrollo de una puntuación del riesgo que identifique a los niños de riesgo alto en una población multirracial.

La **EK resistente a IGIV** se produce en aproximadamente el 15% de los pacientes y se define por la fiebre persistente o recrudescente 36 horas después de la terminación de la infusión de IGIV inicial. Los pacientes con resistencia a IGIV tienen un riesgo mayor de sufrir AAC. En estos pacientes con resistencia a IGIV normalmente se administra otra dosis a 2 g/kg. Se han usado también corticoides en dosis y vías variables como tratamiento secundario o «de rescate» cuando la fiebre persiste después de las primeras IGIV. No obstante, la ausencia de datos claros respecto a la forma más eficaz de administrar los corticoides como tratamiento de rescate ha llevado a una variación significativa de la práctica. También se han administrado inhibidores del factor de necrosis tumoral, como el infliximab y el etanercept, para el tratamiento de la enfermedad resistente a IGIV. Hasta la fecha no hay pruebas de la mejora de los resultados coronarios usando estos medicamentos.

COMPLICACIONES

Los pacientes con EK que tienen un pequeño aneurisma solitario deben continuar con ácido acetilsalicílico de forma indefinida. Los pacientes con aneurismas más grandes o numerosos pueden necesitar la adición de otros fármacos antiagregantes o anticoagulantes; este tipo de decisiones hay que consultarlas con un cardiólogo pediátrico. Alguna vez puede producirse una trombosis grave en una arteria coronaria aneurismática o estenosada; en esta circunstancia el tratamiento trombolítico puede salvar la vida.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes con aneurismas de arteria coronaria debería incluir ecocardiografías periódicas con pruebas de esfuerzo y posiblemente una angiografía si el paciente tiene aneurismas grandes. Se han empleado la intervención con catéter con eliminación rotacional coronaria transluminal percutánea, la aterectomía coronaria direccional y la colocación de endoprótesis vasculares en el tratamiento de la estenosis coronaria por la EK, y algunos pacientes han necesitado un injerto de derivación de arteria coronaria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los pacientes que reciben tratamientos prolongados con ácido acetilsalicílico deberían vacunarse una vez al año para reducir el riesgo del síndrome de Reye. El ácido acetilsalicílico puede sustituirse por otro antiagregante durante 6 semanas tras la vacuna de la varicela. Debido a que las IGIV pueden interferir con la respuesta inmunitaria frente a las vacunas con virus vivos por el anticuerpo antivírico específico, las vacunas del sarampión-parotiditis-rubéola y la varicela generalmente deberían retrasarse hasta 11 meses después de administrar las IGIV. No es necesario retrasar otras vacunas de microorganismos muertos.

PRONÓSTICO

La gran mayoría de los pacientes con EK recupera su estado de salud normal, y un tratamiento oportuno reduce el riesgo de aneurismas coronarios a menos del 5%. La EK grave recidiva en el 1-3% de los casos. El pronóstico de los pacientes con anomalías coronarias depende de la gravedad de la enfermedad coronaria; por tanto, las recomendaciones en cuanto al seguimiento y tratamiento se estratifican según el estado de las arterias coronarias. La mortalidad publicada es muy baja, generalmente <1%. En general, el 50% de los aneurismas de las arterias coronarias regresa a su diámetro de luz normal 1-2 años después de la enfermedad; los aneurismas más pequeños son los que tienen más probabilidad de remitir. La ecografía intravascular ha demostrado que la regresión de los aneurismas está asociada al engrosamiento acentuado de la íntima y a un comportamiento funcional anómalo de la pared del vaso. Es improbable que los aneurismas gigantes recuperen su luz normal y es más probable que provoquen una trombosis o una estenosis. Puede ser necesario un injerto con derivación arterial coronaria si la perfusión miocárdica se deteriora significativamente; esto se logra mejor con el uso de injertos arteriales, que crecen con el niño y tienen más probabilidades que los injertos venosos de permanecer permeables a largo plazo. En algunos casos poco frecuentes ha sido necesario el trasplante cardíaco por no ser posible la revascularización debido a estenosis coronarias distales, aneurismas distales o miocardiopatía isquémica grave. Un estudio japonés comunicó los resultados en pacientes adultos con antecedentes de EK y aneurismas gigantes. Estos pacientes precisaron múltiples intervenciones cardíacas y quirúrgicas, pero la supervivencia a los 30 años se acercó al 90%.

No está claro si los niños que tienen EK y una ecocardiografía normal a lo largo de su enfermedad presentan un riesgo alto de sufrir una cardiopatía aterosclerótica en la vida adulta, ya que los estudios de disfunción endotelial en niños con antecedentes de EK y dimensiones coronarias normales han proporcionado resultados conflictivos. Datos tranquilizadores indican que la mortalidad estandarizada entre adultos japoneses que han tenido EK en la infancia sin aneurismas es indistinguible de la que tiene lugar en la población general. A todos los niños con EK se les deben dar consejos prácticos respecto a una dieta cardiosaludable, un nivel adecuado de ejercicio, la evitación del tabaco y el control intermitente de los lípidos. Entre los niños con aneurismas coronarios, la American Heart Association recomienda umbrales de tratamiento para los factores de riesgo de cardiopatía aterosclerótica que son menores que los de la población normal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **167**

Vasculitis

Stacy P. Ardoin y Edward Fels

La vasculitis infantil abarca un amplio espectro de enfermedades que comparten en común la inflamación de los vasos sanguíneos como mecanismo fisiopatológico central. La patogenia de las vasculitis suele ser idiopática; algunas formas se asocian a microorganismos infecciosos y a fármacos; otras pueden producirse en el marco de enfermedades autoinmunitarias preexistentes. El patrón de la lesión de los vasos da una idea de la forma de vasculitis y sirve de encuadre para perfilar los distintos síndromes vasculíticos. La distribución de la lesión vascular abarca los vasos pequeños (capilares, arteriolas y vénulas poscapilares), los vasos medianos (arterias renales, vasos mesentéricos y arterias coronarias) y los vasos grandes (la aorta y sus ramificaciones proximales). Además de esto, algunas formas de vasculitis de los vasos pequeños se caracterizan por la presencia de anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) (tabla 167-1), mientras que otras se asocian al depósito de complejos inmunitarios en los tejidos afectados. Para clasificar la vasculitis se emplea la combinación de las características clínicas, el aspecto histológico de los vasos afectados y los datos de laboratorio (tablas 167-2 a 167-4).

Tabla 167-1 Enfermedades frecuentes asociadas con anticuerpos frente a antígenos del neutrófilo

ANTÍGENO	PATRÓN DE ANCA	ASOCIACIÓN MORBOSA	FRECUENCIA (%)
PR3	cANCA	Granulomatosis de Wegener	30 a 90
		Churg-Strauss	25 a 50
MPO	pANCA	Poliarteritis microscópica	25 a 75
		Colitis ulcerosa	40 a 80
		Colangitis esclerosante	65 a 85
		Enfermedad de Crohn	10 a 40
BPI	ANCA	Fibrosis quística	80 a 90
Actina	pANCA	Hepatitis autoinmunitaria del tipo 1	70 a 75

ANCA, Anticuerpos dirigidos frente a antígeno de citoplasma del neutrófilo; BPI, proteína que aumenta la permeabilidad bactericida; cANCA, ANCA citoplásmico; pANCA, ANCA perinuclear.

De Cabral D, Benseler S: Granulomatous vasculitis, microscopic polyangiitis and primary angiitis of the central nervous system. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editores, Textbook of pediatric rheumatology, *6.ª ed., Filadelfia, 2011, Elsevier/Saunders, tabla 34-3, pág. 526.*

Tabla 167-2 Clasificación de las vasculitis infantiles

I. Vasculitis predominantemente de vasos grandes
- Arteritis de Takayasu

II. Vasculitis predominantemente de vasos medianos
- Poliarteritis nudosa infantil
- Poliarteritis nudosa cutánea
- Enfermedad de Kawasaki

III. Vasculitis predominantemente de vasos pequeños
A. Granulomatosas:
- Granulomatosis con polivasculitis (granulomatosis de Wegener)*
- Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (síndrome de Churg-Strauss)*

B. No granulomatosas:
- Polivasculitis microscópica*
- Púrpura de Henoch-Schönlein
- Vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada
- Vasculitis urticarial hipocomplementémica

IV. Otras vasculitis
- Enfermedad de Behçet
- Vasculitis secundaria a infecciones (incluida la poliarteritis nudosa asociada a la hepatitis B), a neoplasias malignas y fármacos, incluida la vasculitis por hipersensibilidad
- Vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo
- Vasculitis del sistema nervioso central aislada
- Síndrome de Cogan
- Sin clasificar

*Asociadas a un anticuerpo contra citoplasma del neutrófilo.

Adaptada de Ozen S, Pistorio A, Iusan SM y cols.: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, Ann Rheum Dis *69:798-806, 2010.*

booksmedicos.org

Bibliografía

Baker AL, Lu M, Minich LL, et al: Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease, *J Pediatr* 154:592-595, 2009.

Burgner D, Davila S, Breunis WB, et al: A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility loci for Kawasaki disease, *PLoS Genet* 5:e1000319, 2009.

Burns JC, Best BM, Mejias A, et al: Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease, *J Pediatr* 153:833-838, 2008.

Catalano-Pons C, Quartier P, Leruez-Ville M, et al: Primary cytomegalovirus infection, atypical Kawasaki disease, and coronary aneurysms in 2 infants, *Clin Infect Dis* 41:e53-e56, 2005.

Chen S, Dong Y, Yin Y, et al: Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis, *Heart* 99(2):76-82, 2013.

Cook AL, Rouster-Stevens K, Williams DA, et al: Giant aneurysm of the left anterior descending coronary artery in a pediatric patient with Behçet's disease, *Pediatr Cardiol* 31:700-702, 2010.

Dominguez SR, Anderson MS: Advances in the treatment of Kawasaki disease, *Curr Opin Pediatr* 25:103-109, 2013.

Ford SR, Rao A, Kochilas L: Giant coronary artery aneurysm formation following meningococcal septicaemia, *Pediatr Cardiol* 28:300-302, 2007.

Fukazawa R: Long-term prognosis of Kawasaki disease: increased cardiovascular risk? *Curr Opin Pediatr* 22:587-592, 2010.

Gupta-Malhotra M, Gruber D, Abraham SS, et al: Atherosclerosis in survivors of Kawasaki disease, *J Pediatr* 155:572-577, 2009.

Harnden A, Takahasho M, Burgner D: Kawasaki disease, *BMJ* 338:1133-1138, 2009.

Holman RC, Belay ED, Christensen KY, et al: Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007, *Pediatr Infect Dis J* 29:483-488, 2010.

Huang SK, Lin MT, Chen HC, et al: Epidemiology of Kawasaki disease: prevalence from national database and future trends projection by system dynamics modeling, *J Pediatr* 163:126-131, 2013.

Kanegaye JT, Van Cott E, Tremoulet AH, et al: Lymph-node-first presentation of Kawasaki disease compared with bacterial cervical adenitis and typical Kawasaki disease, *J Pediatr* 162:1259-1263, 2013.

Kato H, Kanematsu M, Kato Z, et al: Computed tomographic findings of Kawasaki disease with cervical lymphadenopathy, *J Comput Assist Tomogr* 36(1):138-142, 2012.

Khor CC, Davila S, Breunis WB, et al: Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease, *Nat Genet* 43(12):1241-1246, 2011.

Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al: Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease, *Circulation* 113:2606-2612, 2006.

Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al: Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomized, open label, blinded endpoints trial, *Lancet* 379(9826):1613-1620, 2012.

Lin MT, Fu CM, Huang SK, et al: Population-based study of Kawasaki disease shock syndrome in Taiwan, *Pediatr Infect Dis J* 32(12):1384-1386, 2013.

Ling XB, Kanegaye JT, Ji J, et al: Point-of-care differentiation of Kawasaki disease from other febrile illnesses, *J Pediatr* 162:183-188, 2013.

Muta H, Ishii M, Yashiro M, et al: Late intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease, *Pediatrics* 129:e291-e297, 2012.

Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al: Epidemiologic features of Kawasaki Disease in Japan: results of the 2009-2010 Nationwide Survey, *J Epidemiol* 22(3):216-221, 2012.

Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al: Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease, *N Engl J Med* 356:663-675, 2007.

Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association, *Pediatrics* 114:1708-1733, 2004.

Nomura Y, Arata M, Koriyama C, et al: A severe form of Kawasaki disease presenting with only fever and cervical lymphadenopathy at admission, *J Pediatr* 156:786-791, 2010.

Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, et al: Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study, *PLoS ONE* 7(6):e38998, 2012.

Ruan Y, Ye B, Zhao X: Clinical characteristics of Kawasaki syndrome and the risk factors for coronary artery lesions in China, *Pediatr Infect Dis J* 32(10):e397-e402, 2013.

Sauvaget E, Bonello B, David M, et al: Resistant Kawasaki disease treated with anti-CD20, *J Pediatr* 160:875-876, 2012.

Sleeper L, Minich LL, McCrindle BM, et al: Evaluation of Kawasaki disease risk scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance, *J Pediatr* 158:831-835, 2011.

Son MB, Gauvreau K, Burns JC, et al: Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study, *J Pediatr* 158:644-649, 2011.

Suda K, Iemura M, Nishino H, et al: Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease complicated by giant coronary aneurysms, *Circulation* 123:1836-1842, 2011.

Suzuki H, Terai M, Hamada H, et al: Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin, *Pediatr Infect Dis J* 30(10):871-876, 2011.

Tissandier C, Lang M, Lusson JR, et al: Kawasaki shock syndrome complicating a recurrence of Kawasaki disease, *Pediatrics* 134:e1695-e1699, 2014.

Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, et al: Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 383:1731-1738, 2014.

Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, et al: Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease, *J Pediatr* 161:506-512, 2012.

Yoshimura K, Kimata T, Mine K, et al: N-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk of coronary artery lesions and resistance to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease, *J Pediatr* 162:1205-1209, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La vasculitis infantil varía de una enfermedad relativamente benigna y que remite espontáneamente como la púrpura de Henoch-Schönlein a una enfermedad muy grave con afectación de los órganos diana como puede verse en la granulomatosis con polivasculitis (antes granulomatosis de Wegener). La vasculitis suele manifestarse como una enfermedad multisistémica heterogénea. Aunque algunas características como la púrpura son fácilmente identificables, otras como la hipertensión secundaria a la oclusión de la arteria renal o la glomerulonefritis pueden ser más sutiles. Por último, la clave para reconocer la vasculitis se apoya en gran medida en el reconocimiento del patrón. Para confirmar el diagnóstico de la vasculitis es necesario demostrar la lesión de los vasos y la inflamación en la biopsia o en la radiografía vascular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 167-3 Características que indican un síndrome vasculítico

MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Fiebre, pérdida de peso, astenia de origen desconocido
Lesiones cutáneas (púrpura palpable, urticaria vasculítica, lividez reticular, nódulos, úlceras)
Lesiones neurológicas (cefaleas, mononeuritis múltiple, lesiones focales en el sistema nervioso central)
Artralgias o artritis, mialgias o miositis
Serositis
Hipertensión
Infiltrados o hemorragia pulmonar
PRUEBAS DE LABORATORIO
Aumento de la velocidad de sedimentación globular o de la concentración de la proteína C reactiva
Leucocitosis, anemia
Eosinofilia
Anticuerpos frente al citoplasma del neutrófilo
Elevación del antígeno relacionado con el factor VIII (factor de von Willebrand)
Crioglobulinas
Inmunocomplejos circulantes
Hematuria, proteinuria, elevación de la creatinina sérica

De Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, *5.ª ed., Filadelfia, 2005, Elsevier/Saunders.*

167.1 Púrpura de Henoch-Schönlein

Stacy P. Ardoin y Edward Fels

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es la vasculitis más frecuente en la infancia y se caracteriza por una vasculitis leucocitoclástica y el depósito de inmunoglobulina (Ig) A en los vasos pequeños en la piel, las articulaciones, el tubo digestivo y el riñón.

EPIDEMIOLOGÍA

La PHS aparece en todo el mundo y afecta a la totalidad de los grupos étnicos pero es más frecuente en poblaciones blancas y asiáticas. Se estima que su incidencia es de 14-20/100.000 niños por año y afecta a más varones que mujeres, con una proporción hombre:mujer de 1,2-1,8:1. Aproximadamente el 90% de los casos de PHS se produce en niños, generalmente entre los 3 y los 10 años de edad. La PHS es mucho menos frecuente en los adultos, en los que se suelen encontrar complicaciones graves y crónicas. Es más habitual durante el invierno y la primavera y es inusual en los meses de verano. Se han descrito muchos casos de PHS después de una infección respiratoria de las vías altas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las biopsias cutáneas muestran la vasculitis de los capilares dérmicos y las vénulas poscapilares. Los infiltrados inflamatorios son de neutrófilos y monocitos. El estudio histopatológico renal suele mostrar una glomerulonefritis endocapilar proliferativa, que varía de un proceso segmentario focal a una afectación extensa en medias lunas. En todos los tejidos, la inmunofluorescencia identifica el depósito de IgA en las paredes de los vasos pequeños (fig. 167-1), acompañada en menor extensión por el depósito de C3, fibrina e IgM.

Tabla 167-4 Manifestaciones clínicas y anatomopatológicas de algunas vasculitis en la infancia

SÍNDROME	FRECUENCIA	VASOS AFECTADOS	CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS
POLIARTERITIS			
Poliarteritis nudosa	Infrecuente	Arterias musculares pequeñas y de tamaño medio, y algunas veces arteriolas	Segmentaria focal (a menudo cerca de las bifurcaciones); necrosis fibrinoide; microaneurismas gastrointestinales, renales; lesiones en varios estadios de evolución
Enfermedad de Kawasaki	Frecuente	Arterias coronarias y otras musculares	Trombosis, fibrosis, aneurismas, especialmente de los vasos coronarios
VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA			
Púrpura de Henoch-Schönlein	Frecuente	Arteriolas y vénulas, a menudo arterias pequeñas y venas	Leucocitoclastia; células mixtas, eosinofilia, depósitos de inmunoglobulina A en los vasos afectados
Vasculitis por hipersensibilidad	Infrecuente	Arteriolas y vénulas	Leucocitoclástica o linfocítica, eosinofílicas diversas, en ocasiones granulomatosa; lesiones extensas en el mismo estadio de evolución
VASCULITIS GRANULOMATOSA			
Granulomatosis con polivasculitis	Infrecuente	Venas y arterias pequeñas, en ocasiones vasos más grandes	Las vías respiratorias altas y bajas, glomerulonefritis granulomatosa necrosante
Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (síndrome de Churg-Strauss)	Infrecuente	Venas y arterias pequeñas, a menudo arteriolas y vénulas	Granulomas extravasculares necrosantes; afectación pulmonar; eosinofilia
ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES			
Arteritis de Takayasu	Inusual	Arterias grandes	Inflamación granulomatosa, células gigantes; aneurismas, disección
Arteritis temporal	Infrecuente	Arterias grandes y de tamaño medio	Inflamación granulomatosa, arterias de células gigantes

Adaptada de Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, *5.ª ed., Filadelfia, 2005, Elsevier/Saunders.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chartapisak W, Opastiraku S, Willis NS, et al: Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schonlein purpura: a systematic review, *Arch Dis Child* 94:132-137, 2009.

Fretzayas A, Douros K, Moustaki M, et al: Papular-purpuric gloves and socks syndrome in children and adolescents, *Pediatr Infect Dis J* 28(3):250-252, 2009.

He X, Yu C, Zhao P, et al: The genetics of Henoch-Schönlein purpura: a systematic review and meta-analysis, *Rheumatol Int* 33:1387-1395, 2013.

Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al: Clinical course of extrarenal symptoms in HSP: a 6-month prospective study, *Arch Dis Child* 95:871-876, 2010.

Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al: Renal manifestations of HSP in a 6-month prospective study of 223 children, *Arch Dis Child* 95:877-882, 2010.

Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al: Outcome of Henoch-Schonlein purpura 8 yr after treatment with a placebo or prednisone at disease onset, *Pediatr Nephrol* 28:933-939, 2012.

Kanaan N, Mourad G, Thervet E: Recurrence and graft loss after kidney transplantation for Henoch-Schönlein purpura nephritis: a multicenter analysis, *Clin J Am Soc Nephrol* 6:1768-1772, 2011.

Mir S, Yavascan O, Mutlubas F, et al: Clinical outcome in children with Henoch-Schönlein nephritis, *Pediatr Nephrol* 22:64-70, 2007.

Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, *Ann Rheum Dis* 69:798-806, 2010.

Peru H, Soylemezoglu O, Bakkaloglu SA, et al: Henoch Schönlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period, *Clin Rheumatol* 27:1087-1092, 2008.

Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al: Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Pediatr* 149:241-247, 2006.

Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, et al: Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review, *Pediatrics* 120:1079-1087, 2007.

Weiss PF, Klink AJ, Hexem K, et al: Variation in inpatient therapy and diagnostic evaluation of children with Henoch-Schönlein purpura, *J Pediatr* 155:812-818, 2009.

Weiss PF, Klink AJ, Localio R, et al: Corticosteroids may improve clinical outcomes during hospitalization for Henoch-Schönlein purpura, *Pediatrics* 126:674-6781, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

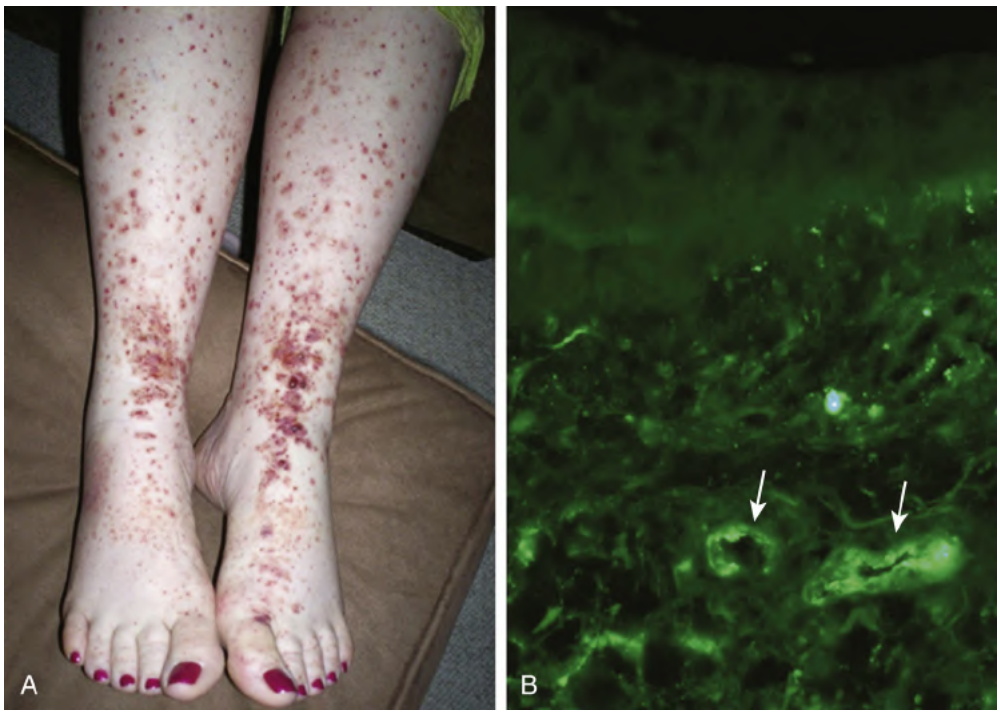

Figura 167-1 **A,** Púrpura palpable característica en las extremidades inferiores de una niña con púrpura de Henoch-Schönlein. **B,** Biopsia cutánea de una lesión de la misma paciente, que muestra la inmunofluorescencia directa de la inmunoglobulina A dentro de las paredes de los capilares dérmicos.

PATOGENIA

La patogenia exacta de la PHS sigue siendo desconocida. Debido a la estacionalidad de la PHS y a la frecuencia elevada de infecciones respiratorias de vías altas, se sospecha que hay un desencadenante infeccioso como el estreptococo β-hemolítico del grupo A, *Staphylococcus aureus,* micoplasma y adenovirus. La observación frecuente del depósito de IgA, específicamente IgA_1, indica que la PHS es una enfermedad mediada por inmunocomplejos IgA e IgA. En ocasiones, la PHS se agrupa en familias, lo que indica un componente génico. Los alelos HLA-B34 y HLA-DRB1*01 se han vinculado a la nefritis de la PHS. Los pacientes con fiebre mediterránea familiar, síndromes con fiebre periódica hereditarios y deficiencias del complemento tienen un mayor riesgo de sufrir una PHS, lo que indica que podría contribuir una alteración de la regulación inmunitaria de origen génico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica distintiva de la PHS es su exantema: la púrpura palpable empieza con máculas rosadas o habones y evoluciona a petequias, púrpura palpable o equimosis extensa. A veces se producen ampollas y úlceras. Las lesiones cutáneas suelen ser simétricas y aparecen en zonas en declive (en las extremidades inferiores) o en puntos de presión (en las nalgas) (v. figs. 167-1 y 167-2). Las lesiones cutáneas aparecen a menudo en grupos, suelen durar entre 3-10 días y pueden volver a aparecer pasados 4 meses desde la presentación inicial. También es frecuente el edema subcutáneo localizado en el dorso de las manos y los pies, la zona periorbitaria, los labios, el escroto o el cuero cabelludo.

La afectación osteomuscular, que abarca la artritis y las artralgias, es frecuente y ocurre en más del 75% de los niños con PHS. La artritis tiende a ser autolimitada y oligoarticular, con una predilección por las extremidades inferiores, y no provoca deformidades; suele resolverse en 2 semanas pero puede recidivar.

Las manifestaciones digestivas de la PHS aparecen en más del 80% de los niños afectados y son dolor abdominal, vómitos, diarrea, íleo paralítico y melena; la invaginación intestinal y la isquemia mesentérica o la perforación son infrecuentes. No suele ser necesaria la evaluación endoscópica, pero puede identificar la púrpura del tubo digestivo.

Figura 167-2 Púrpura de Henoch-Schönlein. *(De Korting GPV: Hautkrankheiten bei Kindern und Jungendlichen, 3.ª ed., Stuttgart, 1982, FK Schattauer Verlag.)*

booksmedicos.org

La afectación renal se produce en más del 50% de los casos y se manifiesta con hematuria microscópica, proteinuria, hipertensión, nefritis evidente, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda o crónica. La progresión a una enfermedad renal terminal es infrecuente en los niños (1-2%) (v. cap. 515).

También suelen aparecer manifestaciones neurológicas en la PHS causadas por la hipertensión o la vasculitis del sistema nervioso central (SNC). Estas manifestaciones son hemorragias cerebrales, convulsiones, cefaleas y cambios conductuales. Otras manifestaciones posibles y menos frecuentes son orquitis, carditis, enfermedad ocular inflamatoria, torsión testicular y hemorragias pulmonares.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PHS es clínico y suele estar claro cuando se observa el exantema típico. Sin embargo, en al menos el 25% de los casos el exantema aparece después de otras manifestaciones, lo que hace que el diagnóstico temprano sea un reto. La tabla 176-5 resume los criterios para la clasificación de la PHS. Su diagnóstico diferencial depende de la afectación de órganos específicos, pero suele incluir otras vasculitis de los vasos pequeños, infecciones, glomerulonefritis postestreptocócica, síndrome hemolítico-urémico, coagulopatías y otros procesos intraabdominales agudos.

El **edema hemorrágico agudo (EHA),** una vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada que afecta a lactantes menores de 2 años, tiene manifestaciones clínicas parecidas a las de la PHS. El EHA se manifiesta con fiebre; edema doloroso en la cara, el escroto, las manos y los pies, y equimosis (generalmente mayor que la púrpura de la PHS) en la cara y las extremidades (fig. 167-3). No afecta al tronco, pero pueden verse petequias en las mucosas. El paciente suele tener buen aspecto excepto por el exantema. El número de plaquetas es normal o elevado, y los resultados de los análisis de orina son normales. La edad más joven, la naturaleza de las lesiones, la falta de afectación de otros órganos y una biopsia pueden ayudar a distinguir el EHA de la PHS.

El **síndrome papular-purpúrico en guante y calcetín** suele deberse al parvovirus B19 y suele manifestarse al principio en forma de edema y eritema simétricos en las manos y los pies. Estas lesiones bien delimitadas acaban en el tobillo y la muñeca y evolucionan a pápulas purpúricas. La fiebre, las lesiones orales y la leucopenia son hallazgos infrecuentes. Entre sus complicaciones está la mononeuritis múltiple. Los adolescentes se ven afectados más a menudo que los niños. Al contrario que el eritema infeccioso, los pacientes con el síndrome papular-purpúrico en guante y calcetín suelen mostrarse infecciosos en el momento de la aparición de la erupción.

Figura 167-3 Lesiones características de un edema hemorrágico agudo en el brazo de un lactante. *(De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB: Textbook of neonatal dermatology, Filadefia, 2001, WB Saunders.)*

Tabla 167-5 Criterios de clasificación de la púrpura de Henoch-Schönlein*

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY†
Tienen que producirse dos de los criterios siguientes: • Púrpura palpable • Edad de inicio ≤20 años • Angina intestinal (dolor abdominal posprandial, diarrea hemorrágica) • Biopsia que muestra los granulocitos intraparietales en las arteriolas pequeñas, las vénulas o ambas
CRITERIOS DE LA EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM/ PEDIATRIC RHEUMATOLOGY EUROPEAN SOCIETY‡
Debe haber púrpura palpable (sin coagulopatía o trombocitopenia) y uno o más de los criterios siguientes: • Dolor abdominal (agudo, difuso, cólico) • Artritis o artralgias • Biopsia del tejido afectado que demuestre el depósito predominante de inmunoglobulina A • Afectación renal (proteinuria >3 g/24 h), hematuria o cilindros de eritrocitos

*Los criterios de clasificación se emplean para la investigación y no están validados para el diagnóstico clínico.

†Elaborados para poblaciones adultas y pediátricas. Adaptada de Mills JA, Michel BA, Bloch DA y cols.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of Henoch-Schönlein purpura, *Arthritis Rheum* 33:1114-1121, 1990.

‡Desarrollado sólo para su uso en poblaciones pediátricas.

Adaptada de Ozen S, Pistorio A, Iusan SM y cols.: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, Ann Rheum Dis 69:798-806, 2010.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio no son diagnósticas de la PHS. Los resultados frecuentes pero inespecíficos incluyen la leucocitosis, la trombocitosis, la anemia y las elevaciones de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (CRP). El recuento de plaquetas es normal en la PHS. Suele encontrarse sangre oculta en las muestras de heces. Las concentraciones séricas de albúmina pueden estar bajas debido a la pérdida proteínica renal o intestinal. Las pruebas de detección de autoanticuerpos no son útiles desde el punto de vista diagnóstico excepto para excluir otras enfermedades. Los valores séricos de la IgA suelen estar elevados, pero no se miden siempre. Es necesario evaluar la afectación renal con la presión arterial, los análisis de orina y la creatinina sérica.

Las ecografías se usan a menudo en la afectación digestiva para evaluar el edema de la pared intestinal o la aparición poco frecuente de una invaginación asociada. También puede emplearse el enema con bario para diagnosticar y tratar la invaginación. Aunque no suelen ser necesarias en la PHS típica, las biopsias cutáneas y renales pueden proporcionar una información diagnóstica importante, particularmente en los casos atípicos o graves, y muestran de forma característica el depósito de IgA en los tejidos afectados.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la PHS leve y autolimitada es de apoyo y pretende sobre todo garantizar una analgesia, nutrición e hidratación adecuadas. Los esteroides se utilizan con mayor frecuencia para tratar la afectación digestiva significativa u otras manifestaciones que pongan en peligro la vida. La prednisona (1 mg/kg/día durante 1-2 semanas, con una disminución gradual) reduce las molestias abdominales y articulares pero no altera el pronóstico global ni evita la insuficiencia renal. La reducción rápida de los corticoides puede provocar una reactivación de los síntomas de la PHS. Aunque disponemos de pocos datos que demuestren su eficacia, las inmunoglobulinas intravenosas y el intercambio del plasma se emplean algunas veces en el ámbito de las enfermedades graves. En algunos casos, la enfermedad renal de la PHS crónica se trata con distintos inmunodepresores, como la azatioprina, la ciclofosfamida,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la ciclosporina y el micofenolato mofetilo. La enfermedad renal terminal aparece en más del 8% de los niños con nefritis de la PHS.

COMPLICACIONES

En casos extremos, una afectación digestiva grave como la perforación intestinal confiere una mortalidad y morbilidad significativas. La insuficiencia renal es la principal complicación a largo plazo, y se produce en el 1-2% de los niños con PHS. La enfermedad renal puede aparecer 6 meses después del diagnóstico, pero no suele hacerlo si los resultados de los análisis de orina iniciales son normales. Es aconsejable que los niños con PHS se sometan a controles seriados de la presión arterial y análisis de orina durante varios meses después del diagnóstico para vigilar la aparición de la nefritis.

PRONÓSTICO

En conjunto, el pronóstico de la PHS infantil es excelente, y la mayoría de los niños experimenta una evolución aguda y autolimitada que dura una media de 4 semanas. El 15-60% de los niños afectados experimenta una o más recaídas, habitualmente a los 4-6 meses del diagnóstico. Con cada recidiva, los síntomas suelen ser más leves que en la presentación de la enfermedad. Los niños con una evolución inicial más grave tienen mayor riesgo de recidiva. El pronóstico a largo plazo suele depender de la gravedad y duración de la afectación digestiva y renal. La enfermedad renal crónica aparece en el 1-2% de los niños con PHS, y aproximadamente el 8% de los que tienen una nefritis de la PHS continúan con una enfermedad renal terminal. El riesgo de recurrencia de la PHS y de la pérdida del injerto tras un trasplante renal se estima en un 7,5% transcurridos 10 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

167.2 Arteritis de Takayasu

Stacy P. Ardoin y Edward Fels

La **arteritis de Takayasu** (AT), conocida también como **«enfermedad sin pulsos»,** es una vasculitis crónica de los vasos grandes de origen desconocido que afecta predominantemente a la aorta y a sus ramas principales.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la AT ocurre en todo el mundo y puede afectar a la totalidad de grupos étnicos, la enfermedad es más frecuente en los asiáticos. La edad de inicio suele estar entre los 10 y los 40 años. A la mayoría de los niños se les diagnostica cuando son adolescentes, a una media de 13 años de edad. A más del 20% de las personas con AT se les diagnostica esta enfermedad antes de los 19 años. Puede afectar a niños de menor edad pero el diagnóstico en la infancia es infrecuente. La AT afecta sobre todo a mujeres, con una proporción de 2-4:1 en niños y adolescentes, y de 9:1 en adultos. Las complicaciones oclusivas son más frecuentes en Estados Unidos, Europa occidental y Japón, mientras que los aneurismas predominan en el Sudeste Asiático y África.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La AT se caracteriza por una inflamación de la pared de los vasos que empieza en los vasa vasorum. Los vasos afectados están infiltrados por linfocitos T, linfocitos citolíticos espontáneos, células plasmáticas y macrófagos. Aparece una inflamación granulomatosa y de células gigantes en la media. La inflamación persistente daña la lámina elástica y la media muscular, lo que lleva a la dilatación de los vasos sanguíneos y a la formación de aneurismas. La cicatrización progresiva y la proliferación de la íntima pueden provocar estenosis u oclusiones. Las arterias subclavias, renales y carótidas son las ramas aórticas afectadas con más frecuencia; también pueden afectarse las arterias pulmonares, coronarias y vertebrales.

PATOGENIA

La etiología de la AT sigue siendo desconocida. La presencia de abundantes linfocitos T con un repertorio restringido de receptores del linfocito T en las lesiones vasculares de esta enfermedad señala la importancia de la inmunidad celular e indica la existencia de un antígeno del tejido aórtico específico pero desconocido. Se ha publicado que la expresión de interleucina (IL) 1, IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF-α) es más alta en los pacientes con la AT activa que en aquéllos con la AT inactiva y los controles sanos. En algunas poblaciones de pacientes se han ligado polimorfismos génicos de la IL-1 a la AT. Algunas personas con AT tienen valores séricos elevados de anticuerpos antiendoteliales. El aumento de la AT en ciertas poblaciones étnicas y su aparición esporádica en gemelos monocigóticos y en familias indican una predisposición génica a esta enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de la AT es un desafío, porque las primeras manifestaciones de la enfermedad suelen ser inespecíficas. La consecuencia de esto es que el resultado puede retrasarse varios meses, y el tiempo hasta el diagnóstico suele ser más largo en los niños que en los adultos. La fiebre, el malestar general, la pérdida de peso, las cefaleas, la hipertensión, las mialgias, las artralgias, los mareos y el dolor abdominal suelen ser las primeras manifestaciones en la fase «anterior a la falta de pulso» de la enfermedad. Entre los niños, la hipertensión y las cefaleas son las manifestaciones más frecuentes y, cuando su presencia no tenga otra explicación posible, debería considerarse con prontitud la AT. Se ha publicado que algunas personas afectadas tienen en lugar de síntomas sistémicos complicaciones vasculares. Los síntomas clínicos de hipoperfusión aparecen sólo después de una lesión vascular considerable. Las manifestaciones tardías de la enfermedad son disminución de los pulsos, presiones arteriales asimétricas, claudicación, fenómeno de Raynaud, insuficiencia renal y síntomas de isquemia cardíaca y pulmonar. La inflamación puede extenderse a la válvula aórtica, lo que provoca una insuficiencia valvular. Otras características pueden ser derrame pericárdico, pericarditis, pleuritis, esplenomegalia y artritis.

La enfermedad supradiafragmática (cayado aórtico) se manifiesta a menudo con síntomas del SNC (accidente cerebrovascular, crisis isquémica transitoria) y cardíacos (insuficiencia cardíaca, palpitaciones), mientras que la enfermedad infradiafragmática (síndrome aórtico medio) puede producir hipertensión, soplos abdominales y dolor. La mayoría de los pacientes tienen afectadas las dos zonas.

DIAGNÓSTICO

Se han propuesto criterios diagnósticos específicos para la AT (tabla 167-6). Es necesaria una demostración radiográfica de la vasculitis de los vasos grandes. Se requiere una exploración física minuciosa para detectar un soplo aórtico, pulsos asimétricos o disminuidos y soplos vasculares. Las presiones arteriales en las cuatro extremidades deberían medir >10 mmHg; la asimetría en la presión arterial sistólica es indicativa de enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la fase temprana de la AT, cuando predominan los síntomas inespecíficos, el diagnóstico diferencial incluye un amplio conjunto de infecciones sistémicas, enfermedades autoinmunitarias y tumores

Tabla 167-6 Criterios de clasificación propuestos para la arteritis de Takayasu de inicio en la infancia

Anomalías angiográficas (angiografía tradicional, por TC o por resonancia magnética) de la aorta o de sus ramas principales y al menos uno de los siguientes criterios:

- Disminución del (de los) pulso(s) arterial(es) periférico(s) y claudicación de las extremidades
- Diferencia en la presión arterial entre brazos o piernas >10 mmHg
- Soplos en la aorta y sus ramas principales
- Hipertensión (determinada en función de parámetros estándar infantiles)
- Reactantes de fase aguda elevados (velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva)

Ozen S, Pistorio A, Iusan SM y cols.: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, Ann Rheum Dis *69:798-806, 2010.*

booksmedicos.org

Bibliografía

Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Direskeneli H: Advances in the diagnosis, assessment and outcome of Takayasu's arteritis, *Clin Rheumatol* 32:541-546, 2013.

Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN, et al: Takayasu arteritis in children and adolescents, *Rheumatology*:1806-1814, 2010.

Cakar N, Yalcinkaya F, Duzova A, et al: Takayasu arteritis in children, *J Rheumatol* 35:913-919, 2008.

Filocamo G, Buoncompagni A, Viola S, et al: Treatment of Takayasu's arteritis with tumor necrosis factor antagonists, *J Pediatr* 153:432-434, 2008.

Kalangos A, Christenson JT, Cikirikcioglu M, et al: Long-term outcome after surgical intervention and interventional procedures for the management of Takayasu's arteritis in children, *J Thorac Cardiovasc Surg* 132:656-664, 2006.

Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS: Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients, *Arthritis Rheum* 56:1000-1009, 2007.

Ozen S, Duzova A, Bakkaloglu A, et al: Takayasu arteritis in children: preliminary experience with cyclophosphamide induction and corticosteroids followed by methotrexate, *J Pediatr* 150:72-76, 2007.

Park MC, Lee SW, Park YB, et al: Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification, *Scand J Rheumatol* 34:284-292, 2005.

Park MC, Lee SW, Park YB, et al: Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis, *Rheumatology (Oxford)* 45:545-548, 2006.

Saadoun D, Lambert M, Mirault T, et al: Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience, *Circulation* 125:813-819, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

malignos. Aunque la arteritis de células gigantes, conocida también como «arteritis de la temporal», es una arteritis de los vasos grandes frecuente en adultos de edad avanzada, esta entidad es sumamente rara en la infancia. Las enfermedades no inflamatorias que pueden afectar a los vasos grandes son la displasia fibromuscular, el síndrome de Marfan y el de Ehlers-Danlos.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio en la AT son inespecíficas y no hay ninguna diagnóstica y específica. Los valores de la VSG y la CRP suelen ser elevados, y otros marcadores inespecíficos de la inflamación crónica pueden ser la leucocitosis, la trombocitosis, la anemia de la inflamación crónica y la hipergammaglobulinemia. Los autoanticuerpos no son útiles en el diagnóstico excepto para excluir otras enfermedades autoinmunitarias.

La evaluación radiográfica es esencial para establecer la afectación arterial de los vasos grandes. La arteriografía tradicional de la aorta y las ramas principales, incluidas las ramas carótidas, subclavias, pulmonares, renales y mesentéricas, puede identificar defectos en la luz, incluidas la dilatación, los aneurismas y las estenosis, incluso en vasos pequeños como las arterias mesentéricas. La figura 167-4 muestra una arteriografía clásica de un niño con AT. Aunque aún no se ha confirmado completamente en la AT, la angiografía por resonancia magnética y la angiografía por TC proporcionan información importante sobre el espesor y el engrosamiento de la pared de los vasos, aunque los vasos más pequeños no se ven tan bien como en la angiografía tradicional. La tomografía por emisión de positrones puede detectar la inflamación de la pared de los vasos pero aún no se ha estudiado extensamente. La ecoDoppler con doble flujo en color también identifica el engrosamiento de la pared de los vasos y evalúa la presión arterial. Se recomienda una ecocardiografía para comprobar la afectación valvular aórtica. La ecografía vascular seriada suele ser necesaria para evaluar la respuesta al tratamiento y detectar el daño vascular progresivo.

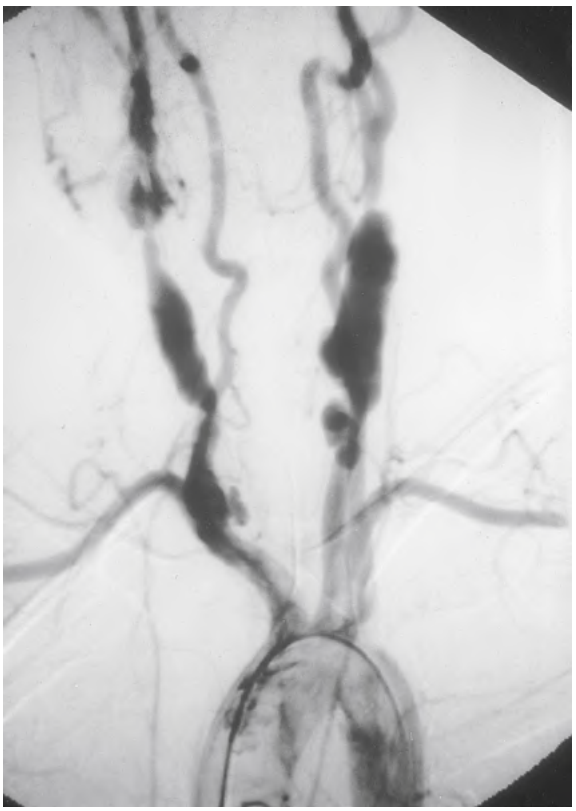

Figura 167-4 Angiografía tradicional de un niño con arteritis de Takayasu que muestra una dilatación carótida bilateral abultada, estenosis y dilatación postestenótica.

TRATAMIENTO

Los glucocorticoides son la piedra angular del tratamiento, que suele comenzar con dosis altas (1-2 mg/kg/día de prednisona) seguidas por una disminución gradual de las mismas. Cuando la AT progresa o recidiva suele ser necesario un tratamiento ahorrador de corticoides, generalmente con metotrexato o azatioprina. La ciclofosfamida se reserva para la enfermedad grave o resistente al tratamiento. El resultado de una serie de casos pequeños indica además que el micofenolato mofetilo, el tocilizumab y el tratamiento anti-TNF-α pueden ser beneficiosos en determinados pacientes. Suelen ser necesarios fármacos antihipertensivos para controlar la presión arterial causada por la enfermedad renovascular.

COMPLICACIONES

El daño vascular progresivo puede provocar estenosis arterial, aneurismas y oclusiones, lo que produce síntomas isquémicos y puede ser una amenaza para los órganos o la vida. Las posibles complicaciones isquémicas son el accidente cerebrovascular, la insuficiencia o el deterioro renal, los infartos de miocardio, la isquemia mesentérica y la enfermedad arterial que pone en peligro las extremidades. Cuando estas complicaciones ocurren o son inminentes, puede ser necesaria una intervención con un implante vascular quirúrgico o angioplastia con catéter y la colocación de una endoprótesis para restaurar el flujo sanguíneo adecuado. Se ha publicado un índice alto de estenosis recurrente después de la angioplastia y la colocación de endoprótesis. Puede ser necesaria la colocación de una válvula aórtica si aparece una insuficiencia aórtica significativa.

PRONÓSTICO

Aunque más del 20% de las personas con AT tiene una evolución monofásica y consigue una remisión continua, la mayoría sufre recaídas. La supervivencia ha mejorado considerablemente en las últimas décadas, aunque se ha publicado una mortalidad más alta en los niños y los adolescentes. La supervivencia total estimada de las personas con AT es del 93% a los 5 años y del 87% a los 10 años. Sin embargo, la morbilidad por las complicaciones vasculares sigue siendo alta, en particular cuando hay indicios de inflamación activa detectada mediante CRP y VSG. Debido a la lesión endotelial crónica y la inflamación, los niños y adolescentes con AT probablemente tengan un riesgo más alto de aterosclerosis acelerada. El tratamiento y la detección temprana son críticos para optimizar el resultado final en la AT.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

167.3 Poliarteritis nudosa y poliarteritis nudosa cutánea

Stacy P. Ardoin y Edward Fels

La **poliarteritis nudosa (PAN)** es una vasculitis necrosante sistémica que afecta a las arterias de tamaño pequeño y medio. Los aneurismas y la estenosis se forman a intervalos irregulares a lo largo de las arterias afectadas. La PAN cutánea está limitada a la piel.

EPIDEMIOLOGÍA

La PAN es rara en la infancia. Afecta por igual a niños y niñas, y la edad promedio de presentación son los 9 años. Se desconoce la causa, pero la PAN aparece después de infecciones, entre ellas las provocadas por estreptococos del grupo A y la hepatitis B crónica, lo que indica que pueden constituir una respuesta autoinmunitaria postinfecciosa. Las infecciones por otros microorganismos, entre ellos el virus de Epstein-Barr, *Mycobacterium tuberculosis,* el citomegalovirus, el parvovirus B19 y el virus de la hepatitis C, también se han asociado a la PAN. Como en la púrpura de Henoch-Schönlein, hay una posible asociación entre la PAN y la fiebre mediterránea familiar.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las biopsias muestran vasculitis necrosante con granulocitos y monocitos que infiltran las paredes de las arterias de tamaño pequeño y medio (fig. 167-5). La afectación suele ser segmentaria y aparecer en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dedeoglu F, Sundel RP: Vasculitis in children, *Rheum Dis Clin North Am* 33:555-583, 2007.

Eleftheriou D, Dillon M, Tullus K, et al: Systemic polyarteritis nodosa in the young: a single center experience over 32 years, *Arthritis Rheum* 65(9):2476-2485, 2013.

Elkan PN, Pierce SB, Segel R, et al: Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy, *N Engl J Med* 370:921-930, 2014.

Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al: Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: a prospective study in 342 patients, *Medicine (Baltimore)* 75:17-29, 1996.

Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference, *Arthritis Rheum* 37:187-192, 1994.

Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T, et al: Cutaneous polyarteritis nodosa: revisiting its definition and diagnostic criteria, *Arch Dermatol Res* 301:117-121, 2009.

Ozen S, Anton J, Arisoy N, et al: Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children, *J Pediatr* 145:517-522, 2004.

Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, *Ann Rheum Dis* 69:798-806, 2010.

Reddy VB, Schloemer N: Polyarteritis nodosa in a 9-year-old boy, *J Pediatr* 162:216, 2013.

Villiger PM, Guillevin L: Microscopic polyangiitis: clinical presentation, *Autoimmunity Rev* 9:812-819, 2010.

Yalcinkaya F, Ozcakar B, Kasapcoupur O, et al: Prevalence of the MEFV gene mutations in childhood polyarteritis nodosa, *J Pediatr* 151:675-678, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

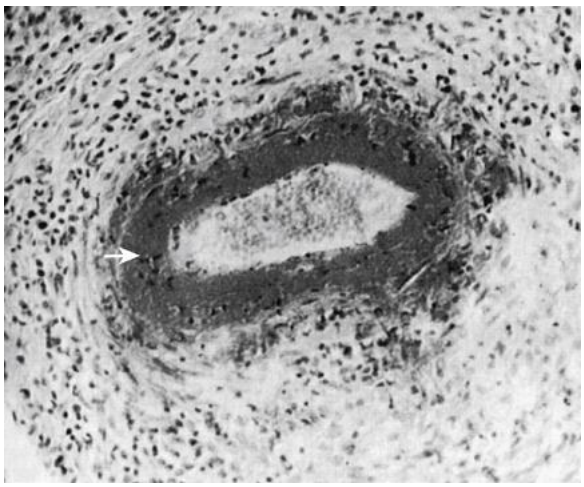

Figura 167-5 Muestra de biopsia de una arteria muscular de tamaño medio que presenta una necrosis fibrinoide importante de la pared vascular *(flecha). (De Cassidy JT, Petty RE: Polyarteritis and related vasculitides. En* Textbook of pediatric rheumatology, *5.ª ed., Filadelfia, 2005, Elsevier/Saunders.)*

las bifurcaciones de los vasos. No hay inflamación granulomatosa y raramente se observan el depósito de complemento e inmunocomplejos. Se encuentran diferentes fases de inflamación, y varían desde los cambios inflamatorios leves a la necrosis fibrinoide de toda la pared asociada a la formación de aneurisma, trombosis y oclusión vascular.

PATOGENIA

Se cree que los inmunocomplejos son patogénicos, pero no se conoce bien el mecanismo. No está clara la asociación génica con la PAN, y no se sabe por qué ésta tiene predilección por los vasos sanguíneos de tamaño pequeño y medio. La pared de los vasos inflamados se hace más gruesa y estrecha, lo que bloquea el flujo sanguíneo y contribuye al daño en el órgano diana característico de esta enfermedad. Se ha publicado que la enfermedad familiar en pacientes judíos georgianos se debe a mutaciones en el gen *CECR1*, que codifica la adenosina desaminasa 2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la PAN es variable pero generalmente refleja la distribución de los vasos inflamados. Al inicio de la enfermedad la mayoría de los niños presenta síntomas constitucionales. La pérdida de peso y el dolor abdominal intenso indican una inflamación arterial mesentérica e isquemia. La arteritis renovascular puede provocar hipertensión, hematuria o proteinuria, aunque la glomerulonefritis no es típica. Las manifestaciones cutáneas son la púrpura, lividez reticular, úlceras, isquemia digital y nódulos dolorosos. La arteritis que afecta al sistema nervioso central puede provocar accidentes cerebrovasculares, crisis isquémicas transitorias, psicosis y neuropatía periférica isquémica motora o sensitiva (mononeuritis múltiple). La miocarditis o la arteritis coronaria pueden provocar insuficiencia cardíaca e isquemia miocárdica; también se han descrito pericarditis y arritmias. Con frecuencia hay artralgias, artritis o mialgias. Los síntomas menos frecuentes son el dolor testicular que simula una torsión testicular, el dolor óseo y la pérdida de visión debida a la arteritis retiniana. Los vasos pulmonares suelen respetarse en la PAN.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PAN requiere la demostración de la afectación de los vasos en una biopsia o una angiografía (tabla 167-7). La biopsia de las lesiones cutáneas muestra la vasculitis de los vasos pequeños o medios (v. fig. 167-5). Una biopsia renal en pacientes con manifestaciones renales puede mostrar la arteritis necrosante. La electromiografía en los niños con una neuropatía periférica identifica los nervios afectados, y una biopsia del nervio sural puede revelar una vasculitis. La arteriografía clásica es la prueba radiográfica de referencia en la PAN y muestra las zonas de dilatación aneurismática y estenosis segmentaria, el aspecto

Tabla 167-7 Criterios de clasificación propuestos para la poliarteritis nudosa de comienzo en la infancia*

Histopatología	Vasculitis necrosante en arterias medianas o pequeñas
Anomalías angiográficas	La angiografía muestra aneurismas, estenosis u oclusión de arteria mediana o pequeña no debida a causa inflamatoria
Observaciones cutáneas	Lividez reticular, nódulos subcutáneos dolorosos, úlceras cutáneas superficiales, úlceras cutáneas profundas, necrosis digital, infartos en lechos ungueales o hemorragias en astilla
Afectación muscular	Mialgias o dolor muscular a la palpación
Hipertensión	Presión arterial sistólica o diastólica percentil >95 para la talla
Neuropatía periférica	Neuropatía sensitiva periférica, mononeuritis motora múltiple
Afectación renal	Proteinuria (>300 mg/24 h equivalente), hematuria o cilindros de eritrocitos, alteración de la función renal (filtrado glomerular <50% de lo normal)

*La presencia de los 5 criterios proporciona un 89,6% de sensibilidad y un 99,6% de especificidad en el diagnóstico de la poliarteritis nudosa de comienzo en la infancia.

Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, y cols: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, Ann Rheum Dis *69:798-806, 2010.*

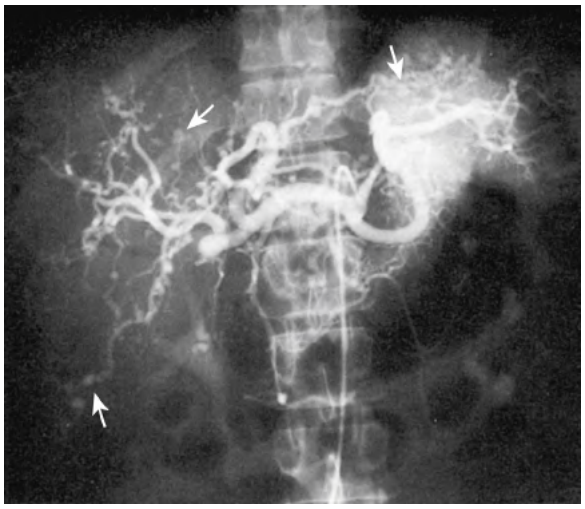

Figura 167-6 Angiografía celíaca en un niño de 18 años que muestra aneurismas en múltiples vasos. *(De Cassidy JT, Petty RE: Polyarteritis and related vasculitides. En* Textbook of pediatric rheumatology, *5.ª ed., Filadelfia, 2005, Elsevier/Saunders.)*

clásico en «perlas ensartadas» (fig. 167-6). La angiografía por resonancia magnética y la angiografía por TC, las alternativas radiológicas menos cruentas, están ganando adeptos pero no son tan eficaces para identificar la enfermedad de los vasos pequeños ni en los niños de menor edad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las lesiones cutáneas tempranas pueden parecerse a las de la PHS, aunque la observación de las lesiones nodulares y la presencia de signos sistémicos ayudan a distinguirla de la PAN. Como la afectación vascular pulmonar es inusual en la PAN, las lesiones pulmonares hacen pensar en una vasculitis asociada a ANCA o la enfermedad de Goodpasture. Otras enfermedades reumáticas, como el lupus eritematoso sistémico, tienen una afectación orgánica característica y se asocian a autoanticuerpos, lo

booksmedicos.org

que las distingue de la PAN. La fiebre prolongada y la pérdida de peso deberían incitarnos a considerar una enfermedad intestinal inflamatoria o un tumor maligno.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio inespecíficas son aumento de la VSG y la CRP, anemia, leucocitosis e hipergammaglobulinemia. El sedimento urinario anómalo, la proteinuria y la hematuria indican una enfermedad renal. Las pruebas de laboratorio pueden ser normales en la PAN cutánea o similares a las de la PAN sistémica. El aumento de los valores de las enzimas hepáticas puede indicar una hepatitis B o C. En todos los pacientes deberían realizarse las pruebas serológicas de la hepatitis (el antígeno de superficie de la hepatitis B y el anticuerpo de la hepatitis C).

TRATAMIENTO

La prednisona por vía oral (1-2 mg/kg/día) e intravenosa (30 mg/kg/día) es la piedra angular del tratamiento. La ciclofosfamida por vía oral o intravenosa se utiliza a menudo como tratamiento complementario, y la plasmaféresis puede ser aconsejable en la enfermedad peligrosa para la vida. Si se identifica una hepatitis B, debe iniciarse el tratamiento antivírico apropiado (v. cap. 358). La mayoría de casos de PAN cutánea pueden tratarse con un tratamiento menos intensivo como corticoides solos, antiinflamatorios no esteroideos y metotrexato. La azatioprina, el micofenolato mofetilo, las inmunoglobulinas intravenosas, la talidomida, la ciclosporina y el anti-TNF han resultado exitosos en el tratamiento de la PAN cutánea o sistémica refractaria, aunque carecemos de ensayos clínicos. Si se identifica un desencadenante infeccioso de la PAN puede considerarse la profilaxis antibiótica.

COMPLICACIONES

Los nódulos cutáneos pueden ulcerarse y llegar a infectarse. En la PAN pueden aparecer hipertensión e insuficiencia renal crónica por la afectación renovascular. La afectación cardíaca puede provocar la disminución de la actividad cardíaca o la enfermedad de la arteria coronaria. La vasculitis mesentérica puede predisponer a malabsorción, rotura e infarto intestinal. El accidente cerebrovascular y la ruptura del aneurisma arterial hepático son complicaciones poco frecuentes en esta enfermedad.

PRONÓSTICO

La evolución de la PAN varía desde la enfermedad leve con pocas complicaciones a una multiorgánica y grave con una morbilidad y mortalidad altas. Los malos factores pronósticos en la PAN son el aumento de la creatinina sérica, la proteinuria, la afectación digestiva, la miocardiopatía y la afectación del SNC. Un tratamiento inmunosupresor intensivo y temprano incrementa la probabilidad de remisión clínica. En comparación con la enfermedad en los adultos, la PAN infantil se asocia a una mortalidad menor. Es poco probable que la PAN cutánea se transforme en una enfermedad sistémica. Reconocer y tratar la enfermedad desde el principio es importante para minimizar las posibles complicaciones vasculares a largo plazo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

167.4 Vasculitis asociada a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos

Stacy P. Ardoin y Edward Fels

Las vasculitis asociadas a ANCA se caracterizan por la afectación de los vasos pequeños, los ANCA circulantes y el escaso depósito de inmunocomplejos en los tejidos afectados. La vasculitis asociada a ANCA se clasifica en tres formas distintas: **granulomatosis con polivasculitis (GPV; antes granulomatosis de Wegener), polivasculitis microscópica (PVM)** y granulomatosis eosinofílica con polivasculitis, antes **síndrome de Churg-Strauss (SCS)** (v. tabla 167-1).

EPIDEMIOLOGÍA

La **GPV** es una vasculitis de los vasos pequeños y medianos granulomatosa necrosante que aparece a cualquier edad y afecta a las vías respiratorias superior e inferior y a los riñones. Aunque la mayoría de los casos de GPV se produce en los adultos, la enfermedad también aparece en los niños, con una media de edad en el momento del diagnóstico de 14 años. Existe un predominio femenino de 3-4:1, y la GPV pediátrica prevalece en las personas de raza blanca.

La **PVM** es una vasculitis necrosante de los vasos pequeños con características clínicas similares a las de la GPV. El **SCS** es una vasculitis granulomatosa necrosante de los vasos pequeños (granulomatosis alérgica) asociada a asma rebelde y eosinofilia periférica. La PVM y el SCS son poco frecuentes en los niños, y ninguna de estas dos enfermedades parece mostrar predilección de género.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La vasculitis necrosante es la característica histológica cardinal en la GPV y la PVM. Las biopsias renales suelen demostrar una glomerulonefritis en medias lunas con poco o ningún depósito de inmunocomplejos («paucinmunitario»), en comparación con las biopsias de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Aunque la inflamación granulomatosa es frecuente en la GPV y el SCS, no suele estar presente en la PAM. Las biopsias que muestran infiltrados eosinofílicos perivasculares distinguen el SCS de la PVM y la GPV (v. tabla 167-7).

PATOGENIA

La etiología de la vasculitis asociada a ANCA sigue siendo desconocida, aunque los neutrófilos, los monocitos y las células endoteliales están implicados en su patogenia. Los neutrófilos y los monocitos están activados por los ANCA, de forma específica por los antígenos asociados a ANCA proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO), y liberan citocinas proinflamatorias como el TNF-α y la IL-8. La localización de estas células inflamatorias en el endotelio provoca el daño vascular característico de las vasculitis por ANCA. Se desconoce el motivo por el cual las vías respiratorias y los riñones son los objetivos preferentes en la GPV y la PVM.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evolución inicial de la enfermedad se caracteriza por síntomas constitucionales inespecíficos, como fiebre, malestar general, pérdida de peso, mialgias y artralgias. En la **GPV,** la afectación de las vías respiratorias altas puede manifestarse como sinusitis, úlceras nasales, epistaxis, otitis media e hipoacusia. Los síntomas de las vías respiratorias bajas en la GPV son tos, sibilancias, disnea y hemoptisis. Una hemorragia pulmonar puede provocar una insuficiencia respiratoria superficial. En comparación con los adultos, la GPV en los niños suele complicarse con una estenosis subglótica (v. fig. 167-5). La lesión inducida por la inflamación del cartílago nasal puede producir una deformidad nasal en silla de montar (fig. 167-7). La afectación oftalmológica consiste en conjuntivitis, escleritis, uveítis, neuritis óptica y seudotumor orbitario invasor (que provoca proptosis). La vasculitis perineural o la compresión directa de los nervios por las lesiones granulomatosas pueden provocar neuropatías craneales y periféricas. La hematuria, la proteinuria y la hipertensión en la GPV señalan una enfermedad renal. Las lesiones cutáneas son la púrpura palpable y las úlceras. La tromboembolia venosa es una complicación de la GPV poco frecuente pero potencialmente mortal. Las frecuencias de afectación orgánica durante la evolución de la enfermedad en la GPV son: vía respiratoria, 84%; riñones, 88%; articulaciones, 44%; ojos, 60%; piel, 48%; senos, 56%, y sistema nervioso, 12%. La tabla 167-8 presenta los criterios de clasificación de la GPV de comienzo en la infancia.

La presentación clínica de la **PVM** se parece mucho a la de la GPV, aunque la enfermedad de los senos es menos frecuente; pueden dominar las manifestaciones sistémicas como la fiebre, el malestar general, la pérdida de peso, las mialgias y las artralgias; otros órganos sistémicos afectados son la piel, el SNC, el músculo, el corazón y los ojos. El **SCS** provoca con frecuencia una inflamación de las vías respiratorias altas y bajas, pero la destrucción del cartílago es poco frecuente. El SCS puede mostrar al principio una rinitis/sinusitis crónica o recurrente, poliposis nasal y un asma difícil de tratar. La eosinofilia con infiltrados pulmonares puede preceder a la fase vasculítica. Otros órganos afectados son la piel, el corazón, los nervios periféricos, el tubo digestivo y el músculo. La afectación neural en el SCS es infrecuente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Akikusa JD, Schneider R, Harvey EA, et al: Clinical features and outcome of pediatric Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 57:837-844, 2007.

Berden A, Goceroglu A, Jayne D, et al: Diagnosis and management of ANCA associated vasculitis, *BMJ* 344:40-44, 2012.

Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, et al: Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *JAMA* 298:655-668, 2007.

Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al: Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 63(4):863-864, 2011.

Finkielman JD, Merkel PA, Schroeder D, et al: Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis, *Ann Intern Med* 147:611-619, 2007.

Frosch M, Foell D: Wegener granulomatosis in childhood and adolescence, *Eur J Pediatr* 163:425-434, 2004.

Gendelman S, Zeft A, Spaulding SJ: Childhood-onset eosinophillic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome): a contemporary single-center cohort, *J Rheumatol* 40:929-935, 2013.

Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al: Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 371:1771-1780, 2014.

Kallenberg CG: Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis, *J Autoimmun* 30:29-36, 2008.

Levine D, Akikusa J, Manson D, et al: Chest CT findings in pediatric Wegener's granulomatosis, *Pediatr Radiol* 37:57-62, 2007.

Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al: Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 367(3):214-222, 2012.

Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al: Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 359:2790-2802, 2008.

Simmon E, Tramma D, Bowen C, et al: ANCA-associated glomerulonephritis/systemic vasculitis in childhood: clinical features—outcome, *Pediatr Nephrol* 27:1911-1920, 2012.

Siomou E, Tramma D, Bowen C, et al: ANCA-associated glomerulonephritis/systemic vasculitis in childhood: clinical features-outcome, *Pediatr Nephrol* 10:1911-1920, 2012.

Specks U, Merkel PA, Seo P, et al: Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 369:417-426, 2013.

Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 363:221-232, 2010.

Wung PK, Stone JH: Therapeutics of Wegener's granulomatosis, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:192-200, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

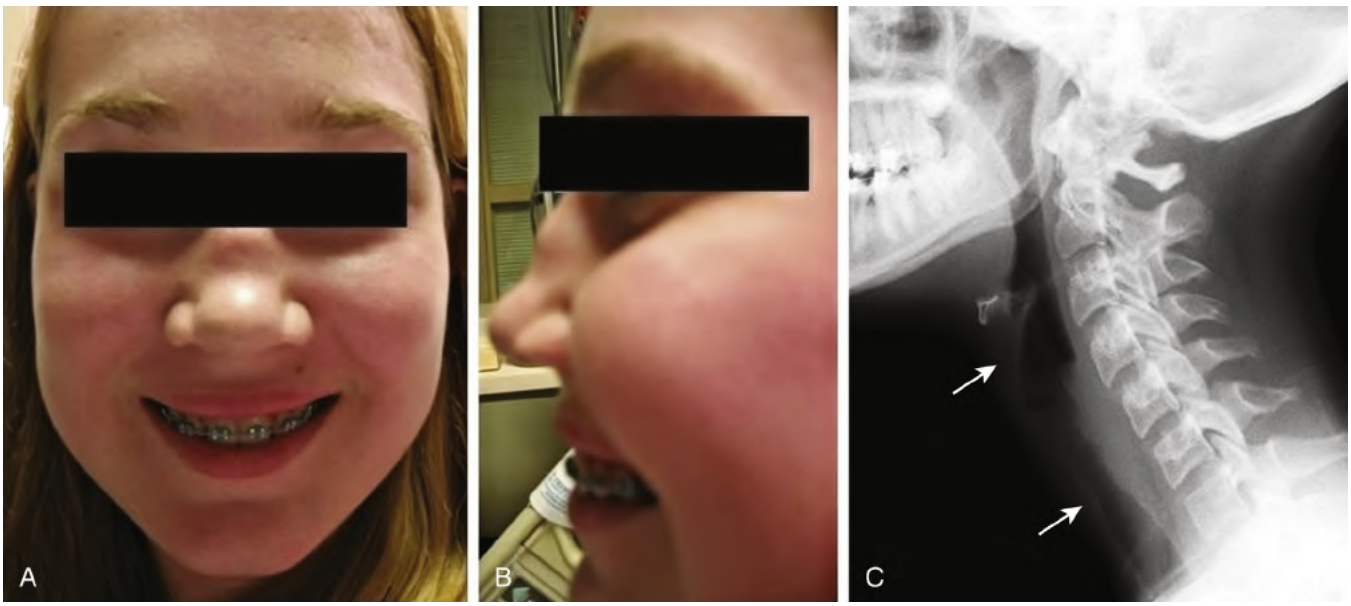

Figura 167-7 **A** y **B,** Proyección anterior y lateral de una deformidad de nariz en silla de montar en una adolescente con granulomatosis con polivasculitis. **C,** Segmento de irregularidad traqueal posterior subglótica (entre las *flechas*) en una radiografía lateral del cuello de la misma paciente.

Tabla 167-8 Criterios de clasificación de EULAR/PRES de la granulomatosis con polivasculitis de comienzo pediátrico*

Estudio histopatológico que muestra inflamación granulomatosa
Afectación de vía respiratoria superior
Afectación laríngea, traqueal o bronquial
ANCA positivos
Afectación renal
Proteinuria, hematuria, cilindros de eritrocitos, glomerulonefritis paucinmunitaria necrosante

*El diagnóstico exige 3 de 6 criterios.

Adaptada de Ozen S, Pistorio A, Iusan SM y cols.: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, Ann Rheum Dis *69:798-806, 2010.*

DIAGNÓSTICO

La **GPV** debería considerarse en los niños con sinusitis resistente, infiltrados pulmonares y pruebas de nefritis. La radiografía torácica no suele detectar las lesiones pulmonares, y la TC torácica puede mostrar nódulos, opacidades en vidrio deslustrado, linfadenopatía mediastínica y lesiones cavitadas (fig. 167-8). El diagnóstico se confirma por la presencia de ANCA específicos frente a la PR3 (ANCA-PR3) y la observación de la vasculitis granulomatosa necrosante en las biopsias pulmonar, sinusal y renal. Los ANCA son positivos en aproximadamente el 90% de los niños con GPV, y la presencia de anti-PR3 incrementa la especificidad de esta prueba.

En la **PVM** también suele haber ANCA, pero tienen reactividad frente a la MPO (ANCA-MPO). La PVM puede distinguirse de la PAN por la presencia de ANCA y la tendencia a la afectación de los vasos pequeños. Los ANCA son positivos en aproximadamente el 70% de los casos de **SCS,** y son más frecuentes los ANCA-MPO que los ANCA-PR3. La presencia de asma crónica y eosinofilia periférica sugiere el diagnóstico del SCS.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los ANCA no están presentes en otras enfermedades granulomatosas, como la sarcoidosis y la tuberculosis. La enfermedad de Goodpasture se caracteriza por los anticuerpos frente a la membrana basal glomerular. Los fármacos como el propiltiouracilo, la hidralazina y la minociclina se asocian a la vasculitis con ANCA (habitualmente ANCA perinuclear) inducida por fármacos. El lupus eritematoso sistémico y la PHS pueden manifestarse como hemorragia pulmonar y nefritis.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Hay valores elevados de la VSG y la CRP, leucocitosis y trombocitosis en la mayoría de los pacientes con vasculitis asociada a ANCA, pero son inespecíficos. La anemia puede deberse a la inflamación crónica o a la hemorragia pulmonar. Los anticuerpos ANCA muestran dos patrones de inmunofluorescencia distintos: perinuclear y citoplásmico. Además, los ANCA también pueden definirse por su especificidad frente a PR3 o MPO. La GPV se asocia con fuerza a los anticuerpos ANCA citoplásmicos/anti-PR3 (v. tablas 167-1 y 167-9).

TRATAMIENTO

Cuando afecta de forma significativa a las vías respiratorias bajas o a los riñones, el tratamiento de inducción inicial consiste generalmente en corticoides (2 mg/kg/día v.o. o 30 mg/kg/día × 3 días v.i.) junto a ciclofosfamida oral una vez al día (2 mg/kg/día). El rituximab es una opción para el tratamiento de inducción en las vasculitis con ANCA aunque se ha estudiado sobre todo en adultos. Los pacientes efectúan una transición a un fármaco de mantenimiento menos tóxico (generalmente metotrexato, azatioprina o micofenolato mofetilo) en 3-6 meses, una vez alcanzada la remisión. Suele recetarse trimetoprima-sulfametoxazol (un comprimido de 180 mg/800 mg 3 días/semana) como profiláctico frente a una infección por *Pneumocystis jirovecii* y para reducir la colonización bacteriana de las vías respiratorias altas por *S. aureus,* que puede desencadenar la enfermedad. Si la enfermedad se limita a las vías respiratorias altas, los corticoides (1-2 mg/kg/día) y el metotrexato (0,5-1 mg/kg/semana) pueden ser el tratamiento de primera línea.

COMPLICACIONES

Las lesiones de las vías respiratorias altas pueden invadir la órbita y ser una amenaza para el nervio óptico, y las lesiones en el oído pueden provocar una pérdida auditiva permanente. Las complicaciones respiratorias son la hemorragia pulmonar que puede poner en peligro la supervivencia y la obstrucción de las vías respiratorias altas por la estenosis subglótica. La enfermedad pulmonar crónica secundaria a la inflamación granulomatosa, las lesiones cavitadas y la cicatrización pueden predisponer a las complicaciones infecciosas. La glomerulonefritis crónica puede progresar a una enfermedad renal terminal en un subgrupo de pacientes con una enfermedad avanzada o tratada incorrectamente.

booksmedicos.org

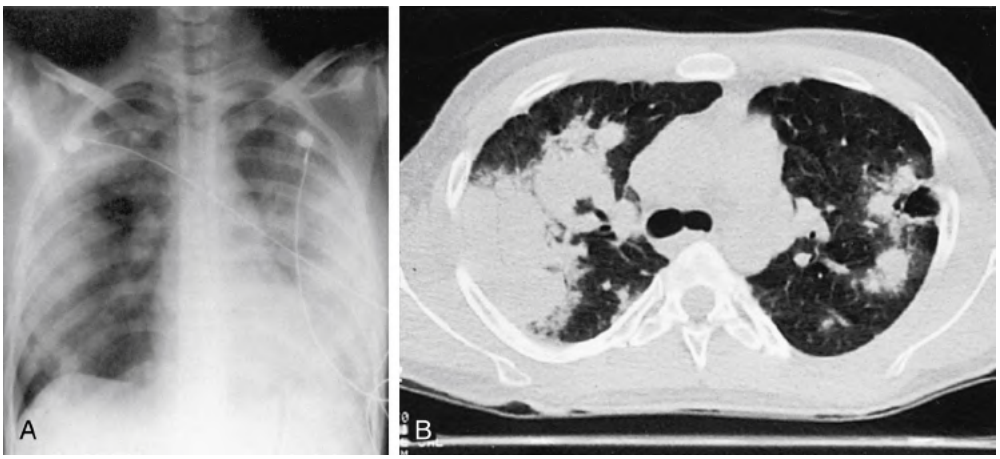

Figura 167-8 Radiografías de la enfermedad de las vías respiratorias bajas en la granulomatosis con polivasculitis. **A,** Una radiografía torácica de una niña de 14 años con granulomatosis de Wegener y hemorragia pulmonar. Se visualizan infiltrados algodonosos bilaterales extensos. **B,** TC torácica de un paciente de 17 años con granulomatosis de Wegener. Se observan consolidación de espacio aéreo, engrosamiento septal y una lesión cavitada única. (**A,** *De Cassidy JT, Petty RE: Granulomatous vasculitis, giant cell arteritis and sarcoidosis. En* Textbook of pediatric rheumatology, *3.ª ed., Filadelfia, 1995, WB Saunders;* **B,** *De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *10.ª ed., vol. 1, Filadelfia, 2004, Mosby.)*

Tabla 167-9 Características diagnósticas diferenciales de la vasculitis de los vasos pequeños

CARACTERÍSTICA	PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN	GRANULOMATOSIS CON POLIVASCULITIS	SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS	POLIVASCULITIS MICROSCÓPICA
Signos y síntomas de la vasculitis de vasos pequeños*	+	+	+	+
Depósitos inmunitarios sobre todo de inmunoglobulina A	+	–	–	–
Anticuerpos circulantes contra el citoplasma del neutrófilo	–	+ (PR3)	+ (MPO > PR3)	+ (MPO)
Vasculitis necrosante	–	+	+	+
Inflamación granulomatosa	–	+	+	–
Asma y eosinofilia	–	–	+	–

MPO, anticuerpos reactivos contra la mieloperoxidasa; PR3, anticuerpos reactivos contra la proteinasa 3; +, presencia; –, falta.
*Los síntomas y signos de la vasculitis de vasos pequeños son la púrpura, otros exantemas, las artralgias, la artritis y los síntomas constitucionales.
Adaptada de Jeannett JC, Falk RJ: Small-vessel vasculitis, N Engl J Med *337:1512-1523, 1997.*

PRONÓSTICO

La evolución es variable pero se produce una recidiva en hasta el 60% de los pacientes. Con la introducción de la ciclofosfamida y de otros fármacos inmunosupresores se ha reducido la mortalidad. En comparación con los adultos, los niños tienen más probabilidades de sufrir una afectación de múltiples órganos, de enfermedad renal y de estenosis subglótica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

167.5 Otros síndromes vasculíticos

Stacy P. Ardoin y Edward Fels

Además de las vasculitis más frecuentes expuestas con anterioridad en este capítulo hay otras enfermedades vasculíticas que pueden aparecer en la infancia; la más frecuente de ellas es la enfermedad de Kawasaki (v. cap. 166). La **vasculitis por hipersensibilidad** es una vasculitis cutánea desencadenada por la exposición a fármacos o toxinas. El exantema es una púrpura palpable u otro exantema inespecífico. Las biopsias cutáneas revelan cambios característicos de la **vasculitis leucocitoclástica** (vasos pequeños con infiltración neutrofílica extravascular o neutrofílica perivascular). La **vasculitis urticarial hipocomplementémica** afecta a los vasos pequeños y se manifiesta como una urticaria periódica que se resuelve a lo largo de varios días pero deja una hiperpigmentación residual. Esta enfermedad se asocia a concentraciones bajas del componente del complemento C1q y las manifestaciones sistémicas son fiebre, síntomas digestivos, artritis y glomerulonefritis. La **vasculitis crioglobulinémica** puede complicar la crioglobulinemia idiopática mixta y es una vasculitis de los vasos pequeños que afecta a la piel, las articulaciones, los riñones y los pulmones.

La **vasculitis primaria del SNC** constituye una vasculitis limitada al SNC y requiere la exclusión de otras vasculitis sistémicas. La enfermedad de vasos grandes (angiografía positiva) puede manifestarse con deficiencias focales similares a un accidente cerebrovascular oclusivo con hemiparesia, deficiencias motoras focales acentuadas o finas, trastornos del lenguaje o deficiencias de nervios craneales. Se observan deficiencias cognitivas difusas, de memoria y de concentración más trastornos conductuales en el 30-40%. La afectación de vasos pequeños (angiografía negativa, biopsia positiva) manifiesta con mayor frecuencia problemas de lenguaje y déficits difusos como los problemas cognitivos, de memoria, conductuales y de concentración, así como convulsiones focales.

La **vasculitis benigna del SNC, conocida también como angiopatía transitoria del SNC,** es una variante autolimitada. El **síndrome de Cogan** es raro en los niños; sus posibles manifestaciones clínicas son síntomas constitucionales, enfermedad ocular inflamatoria, disfunción vestibuloauditiva, artritis y aortitis.

La identificación de estos síndromes vasculíticos requiere una anamnesis y exploración física exhaustivas. En la tabla 167-10 se describen otras consideraciones diagnósticas. Aunque el tratamiento se adapta a la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abril A: Chrug-Strauss syndrome: an update, *Curr Rheumatol Rep* 13:489-495, 2011.

Benseler SM: Central nervous system vasculitis in children, *Curr Rheumatol Rep* 8:442-449, 2006.

Cassidy JT, Petty RE: *Systemic vasculitis. In Textbook of pediatric rheumatology*, ed 5, Philadelphia, 2005, Elsevier.

Dedeoglu F, Sundel RP: Vasculitis in children, *Rheum Dis Clin North Am* 33:555-583, 2007.

Gray PEA, Bock A, Ziegler DS, et al: Neonatal sweet syndrome: a potential marker of serious systemic illness, *Pediatrics* 129(5):e1333-e1359, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 167-10 Consideraciones diagnósticas de otros síndromes vasculíticos

SÍNDROME VASCULÍTICO	ABORDAJE DIAGNÓSTICO
Vasculitis por hipersensibilidad	Biopsia cutánea que demuestre la vasculitis leucocitoclástica
Vasculitis urticarial hipocomplementémica	Biopsia del tejido afectado que demuestre la vasculitis de los vasos pequeños Concentraciones bajas de C1q circulante
Vasculitis crioglobulinémica	Biopsia del tejido afectado que demuestre la vasculitis de vasos pequeños Determinación de crioglobulinas séricas Exclusión de infecciones por hepatitis B o C
Vasculitis primaria del SNC	Pruebas angiográficas tradicional, por TC o por RM de la vasculitis del SNC Consideración de biopsia de duramadre o cerebral
Vasculitis benigna del SNC	Pruebas angiográficas tradicional, por TC o por RM de la vasculitis del SNC
Síndrome de Cogan	Evaluaciones oftalmológica y audiológica Pruebas angiográficas tradicional, por TC o por RM de la vasculitis aórtica

RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; TC, tomografía computarizada.

gravedad de la enfermedad, suele incluir prednisona (más de 2 mg/kg/día) más fármacos inmunosupresores ahorradores de corticoides si es necesario. Para las vasculitis por hipersensibilidad está indicado retirar el fármaco o la toxina desencadenante si es posible.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **168**

Síndromes de dolor osteomuscular

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

Los niños que acuden al pediatra refieren con frecuencia dolor osteomuscular, y éste es el problema más frecuente por el que se deriva a los niños a los reumatólogos pediátricos. La prevalencia estimada del dolor osteomuscular persistente en muestras comunitarias varía aproximadamente un 10-30%. Aunque las enfermedades como la artritis idiopática juvenil y el lupus eritematoso sistémico pueden manifestarse en forma de dolor osteomuscular persistente, la mayoría de los dolores osteomusculares referidos en los niños resultan ser de naturaleza benigna y atribuibles a un traumatismo, uso excesivo y variaciones normales del crecimiento esquelético. Hay un subgrupo de niños en los que aparece un dolor crónico aunque no haya anomalías físicas ni de laboratorio. Los niños con síndromes de dolor osteomuscular idiopático también suelen tener dolor subjetivo notable y deterioro funcional. Por tanto, el tratamiento más adecuado abarca procedimientos farmacológicos y no farmacológicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todos los síndromes de dolor osteomuscular crónico refieren dolor durante al menos 3 meses de duración sin anomalías objetivas en la exploración física ni en el estudio de cribado de laboratorio. Además, los niños y adolescentes afectados suelen referir dolor persistente a pesar del tratamiento anterior con fármacos antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos. La localización varía dependiendo de si el dolor está localizado en una extremidad aislada o si es más difuso y afecta a múltiples extremidades. No es infrecuente que el dolor empiece en una sola zona del cuerpo antes de intensificarse e irradiarse a otras zonas con el tiempo. La incidencia de estos síndromes aumenta con la edad y es más alta en las mujeres, lo que hace que las adolescentes tengan un riesgo superior.

Los síntomas somáticos de los niños y adolescentes con síndromes de dolor osteomuscular suelen ir acompañados de sufrimiento psicológico, dificultades para dormir y un deterioro funcional en los dominios familiar, escolar y social. El sufrimiento psicológico puede incluir síntomas de ansiedad y depresión, como crisis de llanto frecuentes, astenia, alteraciones del sueño, sentimientos de insignificancia, mala concentración y preocupación constante. Ciertamente, un número considerable de niños con síndromes de dolor osteomuscular presenta la variedad completa de síntomas psicológicos, lo que justifica el diagnóstico adicional de un estado del humor o ansiedad asociados (es decir, episodio depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizado). Las **alteraciones del sueño** en estos niños abarcan la dificultad para quedarse dormidos, múltiples despertares nocturnos, la interrupción de los ciclos de sueño y vigilia con un incremento del sueño diurno, el sueño no reparador y la astenia.

Para los niños y adolescentes con síndromes de dolor osteomuscular, la constelación del dolor, el sufrimiento psicológico y las alteraciones del sueño suelen conducir a un grado mayor de deterioro funcional. Es frecuente la falta de atención en el colegio, y los niños pueden esforzarse para completar otras actividades diarias relacionadas con los cuidados personales y la participación en las tareas domésticas. También puede reducirse la forma física, así como aparecer cambios en la marcha y en la postura, ya que los niños evitan el contacto con la zona corporal afectada o su uso por el dolor. También pueden interrumpirse las relaciones con los compañeros por las menores oportunidades de interacción social debido al dolor. Por tanto, estos niños y adolescentes suelen referir aislamiento social y soledad, lo que se traduce en escasas amistades y falta de participación en actividades extraescolares.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de un síndrome de dolor osteomuscular suele hacerse por exclusión cuando la exploración física minuciosa y repetida y las pruebas de laboratorio no revelan ninguna causa. En la presentación inicial, a los niños que refieren dolor se les debe hacer una anamnesis clínica directa y una exploración física completa que busque una etiología obvia (es decir, esguinces, distensiones o fracturas), las características del dolor (localizado o difuso) y pruebas de afectación sistémica. Una anamnesis exhaustiva puede ser particularmente útil a la hora de proporcionar pistas sobre la posibilidad de que haya una enfermedad subyacente o sistémica. La presencia de fiebre recurrente o reciente puede ser indicativa de un proceso inflamatorio o neoplásico si el dolor también se acompaña de síntomas que empeoran con el tiempo o de pérdida de peso.

Por tanto, la repetición de las exploraciones físicas de los niños afectados puede revelar el desarrollo posterior de enfermedades reumáticas o de otro tipo y de sus manifestaciones. Debería individualizarse la necesidad de solicitar pruebas adicionales, dependiendo de los síntomas específicos y de las observaciones físicas. Habría que continuar con el cribado de laboratorio y las radiografías si existe la sospecha de ciertos procesos mórbidos subyacentes. Los posibles indicadores de una causa grave, en oposición a una causa benigna, de dolor osteomuscular son el dolor en reposo y que mejora durante la actividad, el edema articular durante la exploración física, la rigidez o la limitación de la amplitud de movimiento en las articulaciones, el dolor óseo a la palpación, la debilidad muscular, el retraso del crecimiento, la pérdida de peso y los síntomas constitucionales (es decir, fiebre, malestar general) (tabla 168-1). En el caso de los estudios de cribado de laboratorio, el hemograma completo y la medida de la velocidad de sedimentación globular (VSG) probablemente sean anómalos en los niños con dolor secundario a una infección ósea o articular, el lupus eritematoso sistémico o un tumor maligno. Los tumores óseos, las fracturas y otros trastornos focales resultantes de una infección, un tumor maligno o un traumatismo pueden identificarse con frecuencia a través de estudios radiográficos, entre ellos las radiografías simples, la RM y las gammagrafías óseas con tecnecio-99m.

booksmedicos.org

Bibliografía

Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference, *Arthritis Rheum* 37:187-192, 1994.

Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al: Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis, *N Engl J Med* 363(3):211-226, 2010.

Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al: EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides, *Ann Rheum Dis* 65:936-941, 2006.

Wahezi DM, Gomes WA, Howite NT: Cranial nerve involvement with juvenile polyarteritis nodosa: clinical manifestations and treatment, *Pediatrics* 126(3):e719-e722, 2010.

Weiss PF: Pediatric Vasculitis, *Pediatr Clin North Am* 49(2):407-423, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 168-1 Posibles indicadores de causas benignas frente a graves del dolor osteomuscular

OBSERVACIÓN CLÍNICA	CAUSA BENIGNA DEL DOLOR OSTEOMUSCULAR	CAUSA GRAVE DEL DOLOR OSTEOMUSCULAR
Efectos del descanso frente a la actividad en el dolor	Alivio con el reposo y empeoramiento con la actividad	Se alivia con la actividad y aparece durante el reposo
Momento del día en el que aparece el dolor	Al final del día y por la noche	Por la mañana*
Edema articular objetivo	No	Sí
Características articulares	Hipermóvil/normal	Rigidez, limitación de la amplitud de movimiento
Sensibilidad ósea	No	Sí
Fuerza muscular	Normal	Disminuida
Crecimiento	Patrón de crecimiento normal o aumento de peso	Retraso del crecimiento y pérdida de peso
Síntomas constitucionales (p. ej., fiebre, malestar general)	Astenia sin otros síntomas constitucionales	Sí
Pruebas de laboratorio	Hemograma, VSG y CRP normales	Hemograma alterado, aumento de la VSG y de la CRP
Pruebas radiográficas	Normal	Derrame, osteopenia, líneas metafisarias radiotransparentes, pérdida del espacio articular, destrucción ósea

CRP, concentración de proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular.
*El dolor del cáncer suele ser intenso y empeora durante la noche.
Adaptada de Malleson PN, Beauchamp RD: Diagnosing musculoskeletal pain in children, CMAJ *165:183-188, 2001.*

La presencia de dolor persistente acompañado de sufrimiento psicológico, trastornos del sueño y deterioro funcional sin observaciones físicas ni de laboratorio objetivas anómalas hace pensar en el diagnóstico de un síndrome de dolor osteomuscular. Todos los síndromes pediátricos de dolor osteomuscular comparten esta constelación general de síntomas en la presentación. Los pediatras ven habitualmente diversos síndromes de dolor más específicos que pueden diferenciarse por la región anatómica y los síntomas asociados. En la tabla 168-2 se proporciona una lista de los síndromes pediátricos de dolor osteomuscular, que incluye los dolores del crecimiento (v. cap. 168.1), la fibromialgia (v. cap. 168.3), el síndrome de dolor regional complejo (v. cap. 168.4), los síndromes de dolor localizado, la lumbalgia y los síndromes de dolor crónico relacionados con el deporte (p. ej., la enfermedad de Osgood-Schlatter).

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento de los síndromes pediátricos de dolor osteomuscular es mejorar la actividad en lugar de aliviar el dolor, y puede que estos dos resultados deseables no se obtengan simultáneamente. Ciertamente, es frecuente que los niños con síndromes de dolor osteomuscular continúen refiriendo dolor incluso aunque hayan reanudado la actividad normal (p. ej., aumento de la asistencia escolar y de la participación en actividades extraescolares). En todos los niños y adolescentes afectados, la asistencia escolar regular es crucial, ya que es la marca distintiva del funcionamiento normal en este grupo de edad. Es necesario explicar con claridad la naturaleza dual del tratamiento dirigido a la actividad y al dolor a los niños y a sus familias para definir mejor los objetivos mediante los cuales se medirán los éxitos del tratamiento. De hecho, los niños y las familias necesitan un apoyo para desengancharse del menor objetivo de aliviar el dolor y embarcarse en objetivos terapéuticos más amplios de una mejor funcionalidad.

Las modalidades de tratamiento recomendadas suelen incluir la fisioterapia y el tratamiento ocupacional, los procedimientos farmacológicos y los psicoterapéuticos y cognitivo-conductuales. El objetivo común del tratamiento físico es mejorar la actividad física de los niños y debería poner énfasis en la participación en ejercicios aeróbicos intensos pero graduales. Los procesos farmacológicos deberían usarse de forma racional. Los antidepresivos tricíclicos en dosis bajas (10-50 mg de amitriptilina por vía oral 30 minutos antes de acostarse) están indicados para el tratamiento de las alteraciones del sueño; los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (10-20 mg de sertralina una vez al día) pueden ser útiles en el tratamiento de la depresión y de la ansiedad si se presentan. Se autoriza la derivación para una evaluación psicológica si estos síntomas no se resuelven con el tratamiento inicial o si aparecen ideas suicidas. Los procedimientos psicoterapéuticos y cognitivo-conductuales suelen diseñarse para enseñar a los niños y adolescentes habilidades que les ayuden a controlar las respuestas conductuales, cognitivas y psicológicas al dolor. Los componentes específicos suelen incluir la reestructuración cognitiva, la relajación, la distensión y habilidades para resolver problemas; los objetivos adicionales del tratamiento son la higiene del sueño y la planificación de las actividades, todo ello con la finalidad de restablecer los patrones de sueño normales y las actividades de la vida diaria. La educación e implicación de los padres en la intervención psicológica es importante para asegurar que el progreso se mantenga. Pueden ser aconsejables abordajes familiares más intensivos si se identifican barreras al tratamiento en el ámbito familiar. Entre ellos pueden encontrarse estrategias parentales o dinámicas familiares que sirven para mantener la queja de dolor de los niños, como respuestas excesivamente solícitas al dolor del niño, y modelos mal adaptados de afrontamiento del dolor en la familia.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Los síndromes de dolor osteomuscular pueden afectar negativamente al desarrollo de los niños y a su funcionamiento social futuro. El empeoramiento del dolor y los síntomas asociados de depresión y ansiedad pueden llevar a ausencias escolares significativas, al aislamiento social y a retrasos en el desarrollo al final de la adolescencia y al principio de la edad adulta. De forma específica, adolescentes pueden no alcanzar el nivel de autonomía e independencia necesario para las actividades propias de la edad como la asistencia al colegio, el vivir fuera de casa y la posesión de un trabajo. Por suerte, no todos los niños y adolescentes con síndromes de dolor osteomuscular experimentan este grado de deterioro, y la probabilidad de conseguir una buena salud aumenta con un tratamiento multidisciplinar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 168-2 Síndromes de dolor osteomuscular frecuentes en los niños por región anatómica

REGIÓN ANATÓMICA	SÍNDROMES DOLOROSOS	
Hombro	Síndrome por compresión	
Codo	Codo de la liga infantil Fracturas por avulsión Osteocondritis disecante	Codo de tenista Enfermedad de Panner
Brazo	Síndrome de hipermovilidad localizada Síndrome doloroso regional complejo	
Pelvis y cadera	Lesiones por avulsión Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes	Luxación de la epífisis de la cabeza femoral Displasia congénita de la cadera
Rodilla	Osteocondritis disecante Enfermedad de Osgood-Schlatter Síndrome de Sinding-Larsen	Síndrome rotulofemoral Síndromes por mala alineación
Pierna	Dolores del crecimiento Síndrome de dolor regional complejo Síndrome localizado de hipermovilidad	Dolor tibial Fracturas por sobrecarga Síndromes compartimentales
Pie	Fascitis plantar Unión tarsal Fracturas por sobrecarga	Tendinitis de Aquiles Juanete juvenil
Columna vertebral	Distensión osteomuscular Espondilolistesis Espondilólisis	Escoliosis Enfermedad de Scheuermann (cifosis) Lumbalgia
Generalizado	Síndrome de hipermovilidad Fibromialgia juvenil Síndrome de dolor generalizado	

Adaptada de Anthony KK, Schanberg LE: Box 1 in assessment and management of pain syndromes and arthritis pain in children and adolescents, Rheum Dis Clin North Am *33:625-660, 2007.*

168.1 Dolores del crecimiento

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

Conocidos de forma más apropiada como **dolores nocturnos de la infancia,** los dolores del crecimiento afectan al 10-20% de los niños, con una incidencia máxima entre los 4 y los 12 años. El dolor no aparece durante los períodos de crecimiento rápido ni en las zonas de crecimiento. Los dolores de crecimiento, la causa más frecuente de dolor osteomuscular recurrente en los niños, son intermitentes y bilaterales, y afectan predominantemente a la parte anterior del muslo, la espinilla y la pantorrilla pero no a las articulaciones. En ocasiones puede haber un dolor bilateral en las extremidades superiores con dolor en la pierna; no hay dolor aislado en las extremidades superiores. Los niños suelen describir con frecuencia calambres musculares o dolor que aparecen al final de la tarde o durante la noche. El dolor puede despertar al niño y durar de minutos a horas, pero se resuelve rápidamente con un masaje o analgésicos; el dolor siempre desaparece a la mañana siguiente (tabla 168-3). El dolor sigue a menudo a un día de ejercicio u otras actividades físicas. Las observaciones físicas son normales, y el modo de caminar no se ve afectado. Los dolores del crecimiento suelen considerarse un trastorno benigno y de tiempo limitado; cada vez hay más pruebas que indican que son un síndrome de amplificación del dolor. Efectivamente, los dolores de crecimiento persisten en un porcentaje significativo de los niños, y algunos de ellos sufren otros síndromes dolorosos como dolor abdominal y cefaleas. Es más probable que los dolores de crecimiento persistan en los niños con un padre que tiene antecedentes de síndrome de dolor y en un niño que tiene umbrales del dolor más bajos. El tratamiento debe centrarse en el consuelo, la educación y el sueño saludable. El masaje durante el episodio es muy eficaz, y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden ser útiles en episodios frecuentes.

El **síndrome de las piernas inquietas,** que se observa más en adultos, es un trastorno sensitivomotor que puede confundirse con los dolores del crecimiento (v. cap. 19). El síndrome de las piernas inquietas es una necesidad urgente y difícil de controlar de mover las piernas que se exacerba durante el reposo y por la noche y se alivia con el movimiento.

168.2 Polineuropatía de fibras pequeñas

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

Muchos pacientes con síndromes de dolor generalizado de comienzo juvenil, así como los pacientes con fibromialgia pediátrica (v. cap. 168.3), síndrome de dolor regional complejo del tipo I (v. cap. 168.4) y eritromelalgia tienen signos de una polineuropatía de fibra pequeña que produce una alteración funcional o degeneración de las fibras C no mielinizadas de diámetro pequeño y de las fibras ligeramente mielinizadas de diámetro pequeño A-delta que median la nocicepción y el sistema nervioso autónomo. La fibromialgia (v. cap. 168.3) comprende un dolor crónico generalizado definido como ≥3 meses de duración del dolor axial que es a menudo bilateral y también afecta a las extremidades superiores e inferiores. Además, muchos pacientes tienen síntomas cardiovasculares crónicos asociados (mareo, síndrome ortostático postural), así como dolor abdominal crónico e íleo, cefaleas, astenia y eritromelalgia, indicativos de una disautonomía.

No hay hallazgos típicos en la exploración física ni en las pruebas estándar de laboratorio. El diagnóstico de la polineuropatía de fibra pequeña exige una biopsia de la piel de la zona distal de la pierna con inmunotinción con el fin de identificar fibras nociceptivas epidérmicas y pruebas de función autónoma para examinar la función de las fibras pequeñas cardiovagales, adrenérgicas y sudomotoras.

El tratamiento de los pacientes con una polineuropatía de fibras pequeñas y un síndrome de dolor generalizado aislado de inicio juvenil, o de esos subgrupos de pacientes con una polineuropatía de fibras pequeñas y fibromialgia, síndrome de dolor regional complejo o eritromelalgia está evolucionando y ha incluido la prednisona o las inmunoglobulinas intravenosas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Tabla 168-3 Definición de los «dolores del crecimiento»

	INCLUSIONES	EXCLUSIONES
Naturaleza del dolor	Intermitente; algunos días y noches sin dolor, dolor profundo, calambres	Persistente; aumenta la intensidad, dolor durante el día
Unilateral o bilateral	Bilateral	Unilateral
Localización del dolor	Parte anterior del muslo, pantorrilla, parte posterior de la rodilla: en los músculos	Dolor articular, de espalda o inguinal
Inicio del dolor	Al final de la tarde o por la noche	El dolor permanece hasta la mañana siguiente
Observaciones físicas	Normales	Edema, eritema, dolor al tacto; traumatismo local o infección; reducción de la amplitud de movimiento articular; cojera, fiebre, pérdida de peso, masa
Observaciones de laboratorio	Normales	Pruebas objetivas de anomalías; aumento de velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, hemograma anómalo, radiografías, gammagrafías óseas o RM

De Evans AM, Scutter SD: Prevalence of «growing pains» in young children, J Pediatr *145:255-258, 2004.*

168.3 Fibromialgia

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

El **síndrome de la fibromialgia primaria juvenil (SFPJ)** es un síndrome de dolor osteomuscular pediátrico frecuente. Aproximadamente al 25-40% de los niños con síndromes de dolor crónico se les puede diagnosticar SFPJ. Aunque no se han determinado sus criterios diagnósticos específicos, los niños y adolescentes con SFPJ tienen dolor osteomuscular difuso multifocal, que aumenta y disminuye y a veces migratorio, en al menos 3 zonas del cuerpo que persiste durante al menos 3 meses sin ninguna enfermedad subyacente. Los resultados de las pruebas de laboratorio son normales y la exploración física revela al menos 5 puntos dolorosos bien definidos (fig. 168-1). Los niños y los adolescentes con SFPJ también presentan muchos síntomas asociados, entre ellos sueño no reparador, astenia, parestesias, ansiedad o tensión crónicas, cefaleas crónicas, edema subjetivo de partes blandas y dolor modulado por la actividad física, el tiempo y la ansiedad o el estrés. Hay un solapamiento considerable entre los síntomas asociados al SFPJ y las dolencias asociadas a otros **trastornos funcionales** (p. ej., enfermedad intestinal irritable, migrañas, trastornos articulares temporomandibulares, síndrome premenstrual, trastornos del humor y ansiedad, y síndrome de fatiga crónica), lo que incrementa la especulación de que estos trastornos puedan formar parte de un amplio espectro de síndromes relacionados.

Aunque se desconoce la causa precisa del SFPJ, hay una idea emergente de que su desarrollo y mantenimiento se relacionan con factores biológicos y psicológicos. El SFPJ es una anomalía del procesamiento central del dolor caracterizada por una alteración de la fisiología del sueño, un incremento de la percepción del dolor con concentraciones anómalas de sustancia P en el líquido cefalorraquídeo, trastornos del humor y una alteración en la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y de otros ejes neuroendocrinos que dan como resultado unos umbrales de dolor en un punto de sensibilidad más bajo y un incremento de la sensibilidad al dolor. Los niños y los adolescentes con fibromialgia a menudo se encuentran en un círculo vicioso de dolor, por lo cual los síntomas se agregan unos a otros y contribuyen a iniciar y mantener los síntomas nuevos (fig. 168-2).

El SFPJ tiene una evolución crónica que puede afectar de manera perjudicial a la salud y al desarrollo del niño. Los adolescentes afectados que no reciben tratamiento o lo reciben inadecuadamente pueden distanciarse del ambiente escolar y social, lo que complica su transición a la edad adulta. El tratamiento del SFPJ suele seguir las recomendaciones consensuadas de la American Pain Society. Las metas principales son restaurar la actividad y aliviar el dolor, así como

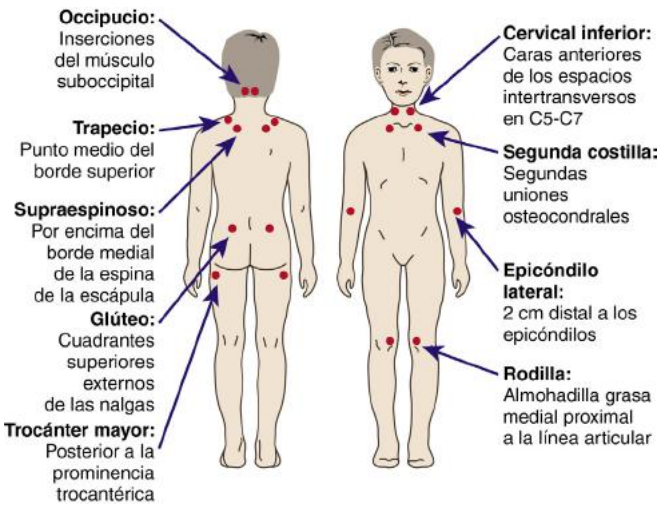

Figura 168-1 Puntos dolorosos en la fibromialgia.

Figura 168-2 Ciclos viciosos que estimulan el mantenimiento de los síntomas del síndrome de la fibromialgia primaria juvenil. *(Adaptada de Anthony KK, Schanberg LE: Juvenile primary fibromyalgia syndrome,* Curr Rheumatol Rep *3:168-171, 2001, fig. 1.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Anthony KK, Schanberg LE: Assessment and management of pain syndromes and arthritis pain in children and adolescents, *Rheum Dis Clin North Am* 33:625-660, 2007.

Clinch J, Eccleston C: Chronic musculoskeletal pain in children: assessment and management, *Rheumatology (Oxford)* 48:466-474, 2009.

Connelly MA, Schanberg LE: Evaluating and managing pediatric musculoskeletal pain in primary care. In Walco G, Goldschneider K, Berde A, editors: *Pain in children: a practical guide for primary care*, 2008, Humana Press.

El-Metwally A, Salimen JJ, Auvinen A, et al: Lower limb pain in a preadolescent population: prognosis and risk factors for chronicity-a prospective 1- and 4-year follow-up study, *Pediatrics* 116:673-681, 2005.

Oaklander AL, Fields HL: Is reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I a small-fiber neuropathy? *Ann Neurol* 65:629-638, 2009.

Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, et al: Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia, *Pain* 154:231023-231026, 2013.

Oaklander AL, Klein MM: Evidence of small-fiber polyneuropathy in unexplained juvenile-onset, widespread pain syndromes, *Pediatrics* 131(4):e1091-e1100, 2013.

Paticoff J, Valovski A, Nedelijkovic SS, et al: Defining a treatable cause of erythromelalgia: acute adolescent autoimmune small-fiber axonopathy, *Pain Med* 104:438-441, 2007.

Scharff L, Langan N, Rotter N, et al: Psychological, behavioral, and family characteristics of pediatric patients with chronic pain, *A 1-year retrospective study and cluster analysis, Clin J Pain* 21:432-438, 2005.

Stahl M, Kautiainen H, El-Metwally A, et al: Non-specific neck pain in schoolchildren: prognosis and risk factors for occurrence and persistence, *A 4-year follow-up study, Pain* 137:316-322, 2008.

Tobias JH, Deere K, Palmer S, et al: Joint hypermobility is a risk factor for musculoskeletal pain during adolescence, *Arthritis Rheum* 65:1107-1115, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mejorar el estado de ánimo y los trastornos del sueño asociados. Las estrategias terapéuticas son la educación de padres e hijos, las intervenciones farmacológicas, los procedimientos basados en el ejercicio y las intervenciones psicológicas. En el procedimiento basado en el ejercicio se recomienda el ejercicio aeróbico gradual, mientras que en las intervenciones psicológicas deberían incluirse el entrenamiento de las habilidades de afrontamiento del dolor, las habilidades para manejar el estrés, el apoyo emocional y la higiene del sueño. Las intervenciones cognitivas-conductuales son particularmente eficaces reduciendo los síntomas de la depresión en los niños y los adolescentes con SFPJ y también ayudan a reducir la incapacidad funcional. Los tratamientos con fármacos, aunque parcialmente infructuosos por sí solos, pueden incluir antidepresivos tricíclicos (10-50 mg de amitriptilina por vía oral 30 minutos antes de acostarse), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (10-20 mg de sertralina una vez al día) y antiepilépticos. La pregabalina y el clorhidrato de duloxetina fueron aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la fibromialgia en los adultos (18 años o mayores), pero nunca se ha estudiado en los niños. Generalmente a estos últimos no se les administran relajantes musculares porque influyen de forma adversa en la asistencia escolar.

Las pruebas que se están obteniendo indican que hasta el 50% de los pacientes con fibromialgia pueden tener una polineuropatía de fibras pequeñas (v. cap. 168.2).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

168.4 Síndrome de dolor regional complejo

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

El **síndrome de dolor regional complejo (SDRC)** se caracteriza por dolor quemante continuo en una extremidad, que aparece después de una lesión, una inmovilización u otro episodio nocivo que afecte a la extremidad. El SDRC1, llamado formalmente distrofia simpática refleja, no tiene signos de lesión del nervio, mientras que el SDRC2, denominado formalmente causalgia, aparece después de una lesión nerviosa previa. Las características principales asociadas son el dolor desproporcionado respecto al episodio incitador, la **alodinia** persistente (una respuesta dolorosa intensificada a estímulos que normalmente no son nocivos), la **hiperalgesia** (reactividad dolorosa exagerada a estímulos nocivos), el edema de la parte distal de las extremidades y los indicadores de **disfunción autónoma** (p. ej., cianosis, lividez e hiperhidrosis) (tabla 168-4).

El diagnóstico requiere lo siguiente: la iniciación con un episodio nocivo o una inmovilización; el dolor continuo, la alodinia y la hiperalgesia desproporcionada respecto a un episodio incitador; el edema, las anomalías del flujo sanguíneo cutáneo o la actividad sudomotora, y la exclusión de otros trastornos. Las características asociadas son la atrofia del pelo o las uñas; las alteraciones en el crecimiento del pelo; la pérdida de la movilidad articular; la debilidad, el temblor, la distonía, y el dolor mantenido por mecanismos simpáticos.

Aunque la mayoría de los pacientes pediátricos con el SDRC presenta el antecedente de un traumatismo leve o una lesión por estrés repetida (p. ej., provocada por deportes de competición), una proporción considerable es incapaz de identificar el acontecimiento que lo ha desencadenado. La edad habitual de inicio está entre los 8 y los 16 años, y las niñas superan en número a los niños en hasta 6:1. El SDRC infantil difiere del de la forma adulta en que afecta con mayor frecuencia a las extremidades inferiores que a las superiores. Se desconoce la incidencia del SDRC en los niños, en gran parte porque no se suele diagnosticar o se diagnostica tarde, con un retraso de aproximadamente un año. Si no se trata, el SDRC puede tener consecuencias graves para el niño, como la desmineralización ósea, la atrofia muscular y las contracturas articulares.

Un abordaje científico del tratamiento del SDRC continúa indicando un enfoque terapéutico en múltiples fases. Debería iniciarse una fisioterapia intensiva nada más realizarse el diagnóstico, y si es necesario habría que añadir intervenciones cognitivo-conductuales (TCC). Se recomienda la fisioterapia (FT) 3 o 4 veces por semana, y puede que al principio los niños necesiten premedicación analgésica, en particular antes de las sesiones de FT. La FT se limita inicialmente a la desensibilización y después pasa a actividades con peso, de amplitud de movimiento y otras actividades funcionales. El TCC empleado como un tratamiento adjunto se dirige a los obstáculos psicosociales existentes para la participación completa en la FT y entrena habilidades para afrontar el dolor. Debería intentarse el bloqueo de los nervios simpáticos y el epidural únicamente en los casos resistentes al tratamiento y sólo bajo la supervisión de un especialista en dolor pediátrico. El objetivo de los tratamientos farmacológico y complementario en el SDRC es proporcionar un alivio del dolor suficiente que permita al niño participar en una rehabilitación física intensiva. Si el SDRC se identifica y trata desde el principio, la mayoría de los niños y adolescentes con la enfermedad pueden tratarse con éxito mediante dosis bajas de amitriptilina (10-50 mg por vía oral 30 minutos antes de acostarse), FT intensiva y TCC. Los opiáceos y los antiepilépticos como la gabapentina también pueden ser eficaces. Es notable que múltiples estudios hayan mostrado que los tratamientos incruentos, particularmente la FT y el TCC, sean igual de eficaces que el bloqueo de los nervios en los niños con SDRC en la resolución de los síntomas.

Cada vez hay más pruebas de que algunos pacientes con SDRC1 tienen una polineuropatía de fibras pequeñas (v. cap. 168.2).

Tabla 168-4 Criterios diagnósticos del síndrome de dolor regional complejo

DESCRIPTORES NEUROPÁTICOS	DISFUNCIÓN AUTONÓMICA
Dolor quemante	Cianosis
Disestesia	Lividez
Parestesia	Hiperhidrosis
Alodinia	Frialdad (≥3 °C)
Hiperalgesia al frío	Edema

*Un diagnóstico de SDRC requiere dolor regional y síntomas sensitivos más 2 descriptores de dolor neuropático y 2 síntomas físicos de disfunción autonómica.

Datos de Wilder RT, Berde CB, Wolohan, M y cols.: Reflex sympathetic dystrophy in children: clinical characteristics and follow-up of seventy patients, J Bone Joint Surg Am 74:910-919, 1992.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

168.5 Eritromelalgia

Laura E. Schanberg

Los niños con **eritromelalgia** experimentan episodios de dolor intenso, eritema y calor en las manos y los pies (fig. 168-3). Se ven afectados con menor frecuencia la cara, los pabellones auriculares o las rodillas. Los síntomas pueden desencadenarse por el ejercicio o la exposición al calor, y duran varias horas y en algunos casos varios días. Es más frecuente en las niñas y en los años de adolescencia, y el diagnóstico se retrasa a menudo durante años. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, hay una forma hereditaria autosómica dominante debida a mutaciones en el gen *SCN9A* situado en el cromosoma 2q31-32, lo que provoca una canalopatía dolorosa. La eritromelalgia secundaria se asocia a diversos trastornos, entre ellos las enfermedades mieloproliferativas, la neuropatía periférica, el eritema pernio, la hipertensión y las enfermedades reumáticas. El tratamiento incluye evitar la exposición al calor, así como otras situaciones desencadenantes, y la utilización de técnicas de enfriamiento que no provoquen daño en el tejido durante las crisis. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, los opiáceos, los fármacos anestésicos (parche de lidocaína), los antiepilépticos (oxcarbazepina, carbamazepina, gabapentina) y los antidepresivos, así como la biorretroalimentación y la hipnosis, pueden ser útiles para el tratamiento del dolor. Los fármacos que actúan sobre el sistema vascular

booksmedicos.org

Bibliografía

American Pain Society: *Guidelines for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children*, Glenview IL, 2005, American Pain Society.

Clauw DJ: Fibromyalgia: a clinical review, *JAMA* 311:1547-1554, 2014.

Kashikar-Zuck S, Parkins IS, Graham TB, et al: Anxiety, mood, and behavioral disorders among pediatric patients with juvenile fibromyalgia syndrome, *Clin J Pain* 24:620-626, 2008.

Kashikar-Zuck S, Ting TV, Arnold LM, et al: Cognitive behavioral therapy for the treatment of juvenile fibromyalgia: a multisite, single-blind, randomized, controlled clinical trial, *Arthritis Rheum* 64:297-305, 2012.

Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, et al: Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia, *Pain* 154(11):2310-2316, 2013.

Swain NF, Kashikar-Zuck S, Graham TB, et al: Tender point assessment in juvenile primary fibromyalgia syndrome, *Arthritis Rheum* 53:785-787, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Berde C, Lebel A: Complex regional pain syndromes in children and adolescents, *Anesthesiology* 102(2):252-255, 2005.

Goebel A, Baranowski A, Maurer K, et al: Intravenous immunoglobulin treatment of the complex regional pain syndrome, *Ann Intern Med* 152:152-158, 2010.

Oaklander AL, Fields HL: Is reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I a small-fiber neuropathy, *Ann Neurol* 65:629-638, 2009.

Stanton-Hicks M: Plasticity of complex regional pain syndrome (CRPS) in children, *Pain Med* 11:1216-1223, 2010.

Wilder RT: Management of pediatric patients with complex regional pain syndrome, *Clin J Pain* 22:443-448, 2006.

booksmedicos.org

Figura 168-3 Edema y enrojecimiento típicos de un pie con eritromelalgia. *(De Pfund Z, Stankovics J, Decsi T y cols.: Childhood steroid-responsive acute erythromelalgia with axonal neuropathy of large myelinated fibers: a dysimmune neuropathy?* Neuromuscul Disord *19:49-52, 2009, fig. 1A, pág. 50.)*

(ácido acetilsalicílico, nitroprusiato sódico, magnesio, misoprostol) también pueden ser algo eficaces. No obstante, carecemos de un tratamiento de eficacia fiable, lo que influye negativamente en la salud física y mental.

Cada vez hay más pruebas de que algunos pacientes con eritromelalgia tienen una polineuropatía de fibras pequeñas (v. cap. 168.2).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **169**

Diversas enfermedades asociadas a la artritis

Reut Gurion, Angela Byun Robinson y C. Egla Rabinovich

POLICONDRITIS RECIDIVANTE

La **policondritis recidivante (PR)** es una enfermedad rara caracterizada por una condritis episódica que provoca su destrucción y la deformación de la parte externa del oído (respetando los lóbulos), la nariz, la laringe y el árbol traqueobronquial. Hay anticuerpos frente a la matrilina 1 y el colágeno (tipos II, IX y XI) en aproximadamente el 60% de los pacientes con PR, lo que hace pensar en una patogenia autoinmunitaria. Los pacientes pueden sufrir artritis, uveítis y pérdida de audición por la inflamación cerca de los nervios vestibulares y auditivos. Al principio los niños pueden referir sólo episodios de eritema intenso en los pabellones auriculares. Pueden observarse otras manifestaciones cutáneas como el eritema nudoso, el exantema maculopapulado y la púrpura. Se han descrito la afectación cardíaca y la vasculitis coronaria. En la infancia es inusual la enfermedad grave, progresiva y en potencia mortal debido a la destrucción del árbol traqueobronquial y la obstrucción de la vía respiratoria. Los criterios diagnósticos establecidos para los adultos ayudan a evaluar a los niños con síntomas indicativos (tabla 169-1). El curso clínico de la PR es variable; las reactivaciones de la enfermedad suelen asociarse a elevaciones de los reactantes de fase aguda y pueden remitir de manera espontánea. Aunque se observa más en la población adulta, la PR puede coexistir con otras enfermedades inflamatorias, como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y la púrpura de Henoch-Schönlein. El diagnóstico diferencial comprende la vasculitis asociada a anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo (granulomatosis con polivasculitis) (v. cap. 167.4) y el síndrome de Cogan, que se caracteriza por la inflamación de los nervios auditivos y la queratitis pero no la condritis. Muchos niños responden a los antiinflamatorios no esteroideos, pero otros necesitan corticoides u otros fármacos inmunosupresores (azatioprina, metotrexato, hidroxicloroquina, colchicina, ciclofosfamida, ciclosporina y fármacos frente al factor de necrosis tumoral), como se ha publicado en series pequeñas y casos aislados.

Tabla 169-1 Criterios diagnósticos empíricos de la policondritis recidivante*

CRITERIOS PRINCIPALES
Episodios inflamatorios demostrados que afectan al cartílago auricular
Episodios inflamatorios demostrados que afectan al cartílago nasal
Episodios inflamatorios demostrados que afectan al cartílago laringotraqueal
CRITERIOS SECUNDARIOS
Inflamación ocular (conjuntivitis, queratitis, epiescleritis, uveítis)
Pérdida de audición
Disfunción vestibular
Artritis inflamatoria seronegativa

*El diagnóstico se establece por la presencia de 2 criterios principales o de 1 criterio principal y 2 secundarios. No es necesaria la exploración histológica del cartílago afectado.

De Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS y cols.: Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestations, Ann Intern Med *104:74-78, 1986.*

ENFERMEDAD DE MUCHA-HABERMANN/ PITIRIASIS LIQUENOIDE Y VARIOLIFORME AGUDA

La pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (PLEVA) es una vasculitis cutánea benigna autolimitada caracterizada por episodios de máculas, pápulas y lesiones papulovesiculares que puede dar lugar a úlceras centrales, necrosis y costras. Suelen observarse diferentes estadios de desarrollo a la vez. **La PLEVA fulminante o enfermedad de Mucha-Habermann ulceronecrótica febril** es la forma grave y peligrosa para la vida de PLEVA. Se observan grandes lesiones ulcerosas y necrosadas que se unen, y se acompaña de fiebre alta y de un aumento de la velocidad de sedimentación. Entre las manifestaciones sistémicas se encuentran la neumonitis intersticial, el dolor abdominal, la malabsorción, la artritis y las manifestaciones neurológicas. Hay un predominio masculino y es más frecuente en la infancia. El diagnóstico se confirma con la biopsia de las lesiones cutáneas que revela una inflamación linfocítica perivascular e intraparietal que afecta a los capilares y las vénulas en la parte superior de la dermis, y que puede provocar una necrosis queratinocítica. Cuando la enfermedad es grave se han usado los corticoides con un efecto cuestionable y se ha publicado que el metotrexato induce una remisión rápida en los casos resistentes. En algunos casos publicados se han empleado fármacos contra el factor de necrosis tumoral y ciclosporina.

SÍNDROME DE SWEET

El síndrome de Sweet, o **dermatosis neutrofílica febril aguda,** es una entidad infrecuente en los niños. Se caracteriza por fiebre, un número elevado de neutrófilos y placas y nódulos eritematosos dolorosos y abultados en la cara, las extremidades y el tronco. La biopsia cutánea revela una infiltración perivascular neutrofílica en la porción superior de la dermis, se observa un predominio femenino en la población adulta, mientras que en los niños la distribución por sexos es igual. Los criterios establecidos son útiles para el diagnóstico (tabla 169-2). Los niños también pueden tener artritis, osteomielitis estéril, miositis y otras manifestaciones extracutáneas. El síndrome puede ser idiopático o secundario a una neoplasia maligna (particularmente la leucemia mielógena aguda), fármacos (factor estimulante de colonias de granulocitos) o enfermedades reumáticas (enfermedad de Behçet, síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, lupus eritematoso sistémico). La enfermedad responde generalmente al tratamiento con corticoides.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Cook-Norris RH, Tollefson MM, Cruz-Inigo AE, et al: Pediatric erythromelalgia: a retrospective review of 32 cases evaluated at Mayo Clinic over a 37-year period, *J Am Acad Dermatol* 66:416-423, 2011.

Dabby R: Pain disorders and erythromelalgia caused by voltage-gated sodium channel mutations, *Curr Neurol Neurosci Rep* 12:76-83, 2012.

Davis MDP, Rooke T: Erythromelalgia, *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 8:153-165, 2006.

Paticoff J, Valovska A, Nedeljkovic SS, et al: Defining a treatable cause of erythromelalgia: acute adolescent autoimmune small-fiber axonopathy, *Pain Med* 104:438-441, 2007.

Pfund Z, Stankovics J, Decsi T, et al: Childhood steroid-responsive acute erythromelalgia with axonal neuropathy of large myelinated fibers: a dysimmune neuropathy? *Neuromuscul Disord* 19:49-52, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Cook-Norris RH, Tollefson MM, Cruz-Inigo AE, et al: Pediatric erythromelalgia: a retrospective review of 32 cases evaluated at Mayo Clinic over a 37-year period, *J Am Acad Dermatol* 66:416-423, 2011.

Dabby R: Pain disorders and erythromelalgia caused by voltage-gated sodium channel mutations, *Curr Neurol Neurosci Rep* 12:76-83, 2012.

Davis MDP, Rooke T: Erythromelalgia, *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 8:153-165, 2006.

Paticoff J, Valovska A, Nedeljkovic SS, et al: Defining a treatable cause of erythromelalgia: acute adolescent autoimmune small-fiber axonopathy, *Pain Med* 104:438-441, 2007.

Pfund Z, Stankovics J, Decsi T, et al: Childhood steroid-responsive acute erythromelalgia with axonal neuropathy of large myelinated fibers: a dysimmune neuropathy? *Neuromuscul Disord* 19:49-52, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 169-2 Criterios diagnósticos del síndrome de Sweet clásico*

CRITERIOS PRINCIPALES
Inicio brusco de placas eritematosas o nódulos dolorosos
Prueba histopatológica de un infiltrado neutrofílico denso sin signos de vasculitis leucocitoclástica
CRITERIOS SECUNDARIOS
Fiebre >38 °C
Asociación a una neoplasia visceral o sanguínea subyacente, enfermedad inflamatoria o embarazo o precedido por una infección digestiva o respiratoria alta o por una vacunación
Respuesta excelente a corticoides sistémicos o yoduro potásico
Valores anómalos en las pruebas de laboratorio en la presentación (3 de 4): velocidad de sedimentación globular >20 mm/hora, elevación de proteína C reactiva, >8.000 leucocitos/mm^3, >70% neutrófilos/mm^3

*El diagnóstico se establece por la presencia de 2 criterios principales más 2 de los 4 criterios secundarios.

De Cohen PR: Sweet's syndrome—a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis, Orphanet J Rare Dis *2:34, 2007.*

OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA

Los niños con una enfermedad crónica, especialmente una enfermedad pulmonar o cardíaca, pueden mostrar acropaquias en la parte terminal de las falanges y tener una reacción perióstica y artritis asociada. Estos hallazgos caracterizan a la presentación clásica de la **osteoartropatía hipertrófica (OAH).** La OAH puede ser primaria (idiopática) o secundaria. Aunque inusual, la OAH secundaria es más frecuente en los niños y se encuentra en aquéllos con enfermedad pulmonar crónica (fibrosis quística), cardiopatía congénita, enfermedad digestiva (síndromes de malabsorción, atresia biliar, enfermedad inflamatoria intestinal) y neoplasias malignas (sarcoma nasofaríngeo, osteosarcoma, enfermedad de Hodgkin). La patogenia de la OAH es desconocida; los síntomas suelen mejorar si se trata adecuadamente la enfermedad subyacente. El dolor asociado a la OAH puede ser incapacitante, y se ha descrito el tratamiento en los adultos con bifosfonatos. La evaluación de los niños que presentan OAH debería incluir una radiografía de tórax en busca de una enfermedad pulmonar o de una masa intratorácica.

SINOVITIS POR ESPINAS DE PLANTAS

Debe considerarse la diagnosis de sinovitis por espinas de plantas en los niños con artritis monoarticular que no responde al tratamiento antiinflamatorio. Puede producirse una artritis aguda y crónica después de que una espina vegetal u otro objeto extraño penetren en una articulación. Al contrario que la artritis séptica, los niños con una sinovitis por espinas de plantas no suelen tener fiebre. El microorganismo más frecuente visto en la sinovitis por espinas de plantas es *Pantoea agglomerans,* aunque los cultivos son a menudo negativos. La primera lesión puede desconocerse u olvidarse, lo que dificulta el diagnóstico. La ecografía o la RM pueden ser útiles para identificar el cuerpo extraño. La extracción del cuerpo extraño a través de una artroscopia seguida de un ciclo antibiótico es el tratamiento aceptado.

SINOVITIS VELLONODULAR PIGMENTADA

En la **sinovitis vellonodular pigmentada** (SVNP) se observa una proliferación del tejido sinovial. Esta proliferación es localizada o difusa, y puede afectar a la articulación, la vaina tendinosa o la bolsa serosa. En el estudio histológico hay macrófagos y células gigantes multinucleadas con hemosiderina marronácea. No está claro si la etiología de la SVNP es de naturaleza inflamatoria o neoplásica. Aunque los hallazgos no son patognomónicos, la RM con contraste es una herramienta diagnóstica útil donde la SVNP puede verse como una masa o una erosión ósea. Se observa un líquido sinovial marrón o sanguinolento con la artrocentesis, pero el diagnóstico se hace con la biopsia tisular. La extirpación quirúrgica del tejido afectado es la modalidad terapéutica, y en la enfermedad difusa se recomienda una sinovectomía total.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Belot A, Duquesne A, Job-Deslandre C, et al: Pediatric-onset relapsing polychondritis: case series and systematic review, *J Pediatr* 156:484-489, 2010.

Duerinckx JFH: Subacute synovitis of the knee after a rose thorn injury unusual clinical picture, *Clin Orthop Relat Res* 466:3138-3142, 2008.

Fernandes NF, Rozdeba PJ, Schwartz RA, et al: Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta: a disease spectrum, *Int J Dermatol* 49:257-261, 2010.

Jayakar BA, Abelson AG, Yao Q: Treatment of hypertrophic osteoarthropathy with zoledronic acid: case report and review of the literature, *Semin Arthritis Rheum* 41:291-296, 2011.

Mathew SD, Battafarano DF, Morris MJ: Relapsing polychondritis in the Department of Defense population and review of the literature, *Semin Arthritis Rheum* 42:70-83, 2012.

Patel AM, Brown AG, Galambos C, et al: Pediatric pigmented villonodular synovitis mimicking a septic hip, *J Clin Rheumatol* 16:71-73, 2010.

Uihlein LC, Brandling-Bennett HA, Lio PA, et al: Sweet syndrome in children, *Pediatr Dermatol* 29:38-44, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Enfermedades infecciosas

PARTE XVII

Sección 1

Consideraciones generales

Capítulo 170

Diagnóstico microbiológico

Carey-Ann D. Burnham y Gregory A. Storch

Los datos de laboratorio que apoyan el diagnóstico de una enfermedad infecciosa se basan en 1 o más de los siguientes aspectos: examen directo de las muestras con el microscopio o con técnicas de detección antigénica, aislamiento del microorganismo en el cultivo, pruebas serológicas, patrones de expresión de los genes del huésped y detección molecular de un microorganismo, determinante de resistencia o factor de virulencia. Otras funciones adicionales importantes del laboratorio de microbiología diagnóstica son las pruebas de sensibilidad antimicrobiana para pautar el tratamiento antibiótico más adecuado y el asesoramiento al servicio de epidemiología hospitalaria para detectar y caracterizar la epidemiología de los patógenos asociados con infecciones nosocomiales.

RECOGIDA DE MUESTRAS

El éxito de los cultivos microbiológicos, es decir, el aislamiento de un patógeno en caso de estar presente, se relaciona directamente con las técnicas de recogida de muestras. En general, esto significa la recogida del tipo de muestra correcta en relación con la enfermedad o afección en cuestión y el rápido transporte de la muestra al laboratorio para su análisis. Aunque para algunas afecciones pueden requerirse muestras con torunda, en general una torunda es una muestra subóptima. Una torunda es capaz de contener una muy pequeña cantidad de muestra (aproximadamente 100 μl) y, con empleo de una torunda tradicional, sólo una pequeña fracción de microorganismos absorbidos en ella son liberados de nuevo al cultivo. Las torundas floqueadas, junto con un medio de transporte, mejoran la recuperación de microorganismos. Sin embargo, cuando sea posible, se debe remitir líquido o tejido al laboratorio para su análisis. En caso de sospecha de infección por anaerobios, debe transportarse la muestra en un medio apropiado para preservar la viabilidad de las bacterias anaerobias. Para la recuperación de algunos tipos de microorganismos, como virus y *Neisseria gonorrhoeae,* se puede requerir el empleo de medios de transporte especiales. En la sección de hemocultivos se tratan las consideraciones específicas para la recogida de hemocultivos.

DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS Y FÚNGICAS EN EL LABORATORIO

Aunque está aumentando a gran ritmo el campo de acción y la disponibilidad de métodos moleculares para la detección de patógenos bacterianos y fúngicos, el estado actual de los conocimientos para el diagnóstico de muchas de estas infecciones depende de la detección microscópica de los microorganismos o del cultivo de dichos microorganismos en medios de cultivo.

Microscopia

La tinción de Gram es una técnica diagnóstica de gran utilidad para proporcionar una información rápida y barata en relación con la ausencia o presencia de células inflamatorias y microorganismos en las muestras clínicas. Para algunos tipos de muestras, se juzga la idoneidad de la presencia de células inflamatorias y epiteliales de una muestra para cultivo. Por ejemplo, la presencia de más de 10 células epiteliales por campo a bajo aumento en una muestra de esputo es muy sugestiva de una muestra contaminada con secreciones de la cavidad oral. Además, puede realizarse una valoración preliminar del agente etiológico a tenor de la morfología (p. ej., cocos o bacilos) y la reacción tintorial de los microorganismos (p. ej., los aislados grampositivos son de color púrpura; los bacilos gramnegativos son de color rojo). Sin embargo, un resultado negativo en la tinción de Gram no descarta una infección, ya que se requieren de 10^4 a 10^5 microorganismos por ml en la muestra para la detección por este método.

Además de la tinción de Gram, se utilizan otras muchas tinciones en microbiología, tanto para detectar microorganismos como para ayudar a inferir su identidad. La tabla 170-1 proporciona una visión panorámica de la mayoría de las tinciones utilizadas con mayor frecuencia.

Aislamiento e identificación

El planteamiento del aislamiento de microorganismos en una muestra clínica varía dependiendo de la localización corporal y del patógeno sospechado. En las localizaciones generalmente estériles, como el líquido cefalorraquídeo, se utilizan medios ricos en nutrientes como agar sangre de carnero y agar chocolate para ayudar a la recuperación de microorganismos exigentes en sus requerimientos nutricionales. Por el contrario, las muestras fecales contienen abundantes cantidades de bacterias comensales, por lo que para aislar los patógenos bacterianos se deben utilizar medios selectivos y diferenciales. Los medios selectivos inhiben el crecimiento de algunos microorganismos para ayudar al aislamiento de los patógenos sospechados; los medios diferenciales se basan en las características de crecimiento o en las características de asimilación de carbohidratos que imparten un patrón de crecimiento que diferencia a los microorganismos. El agar MacConkey apoya el crecimiento de bacilos gramnegativos y suprime los microorganismos grampositivos; un cambio de color en los medios de transparente a un color rosa distingue los microorganismos fermentadores de lactosa de otros bacilos gramnegativos. Se utilizan medios especiales, como el agar Sabouraud dextrosa y el agar inhibidor de hongos filamentosos, para recuperar hongos en muestras clínicas. Muchos patógenos, como *Bartonella, Bordetella pertussis, Legionella, Mycoplasma* y ciertos patógenos fúngicos como *Malassezia furfur,* requieren medios de crecimiento o condiciones de incubación especializados. Se aconseja consultar con el laboratorio cuando se sospechen estos patógenos.

Una vez que se ha recuperado en cultivo un microorganismo, hay que realizar otras pruebas para identificar el aislado. La confirmación de la identidad microbiana se ha llevado a cabo de modo clásico por medio de pruebas fenotípicas que se basan en las propiedades fenotípicas de un aislado. Como ejemplos figuran los patrones de asimilación de carbohidratos, la producción de indol y la motilidad. Sin embargo, estos métodos no son capaces de resolver todos los microorganismos a nivel de especie y requieren un tiempo de incubación. En algunos casos, la identificación basada en secuencias, en las bacterias por lo general basada en el análisis de secuencias de **gen ARNr 16S bacteriano,** se utiliza para la identificación de un microorganismo (en particular microorganismos difíciles de cultivar).

La *espectrometría de masas mediante desorción/ionización mediante láser asistida por matriz acoplada a un analizador TOF (tiempo de vuelo) (MALDI-TOF MS)* es una técnica rápida y precisa. Se basa en la generación de una huella dactilar de proteínas de un microorganismo

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Tabla 170-1 Tinciones utilizadas en el examen microscópico

TIPO DE TINCIÓN	USO CLÍNICO
Tinción de Gram	Tiñe bacterias (con diferenciación entre microorganismos grampositivos y gramnegativos), hongos, leucocitos y células epiteliales
Hidróxido de potasio (KOH)	La solución de KOH al 10% disuelve restos celulares y orgánicos, facilitando la detección de elementos fúngicos
Tinción blanca de calcoflúor	Fluorocromo inespecífico que se une a la celulosa y a la quitina de las paredes de los hongos Puede combinarse con KOH al 10% para disolver el material celular
Tinciones de Ziehl-Neelsen y de Kinyoun	Tinciones ácido-alcohol resistentes en las que se utiliza carbolfucsina básica seguida de decoloración ácido-alcohol y de contratinción con azul de metileno Los microorganismos ácido-alcohol resistentes (p. ej., *Mycobacterium, Cryptosporidium* y *Cyclospora*) soportan la decoloración y se tiñen de rosa Para los microorganismos parcialmente ácido-alcohol resistentes (p. ej., *Nocardia*) se usan agentes decolorantes menos potentes
Tinción de auramina-rodamina	Tinción ácido-alcohol resistente que utiliza fluorocromos; éstos se unen al ácido micólico en las paredes de las micobacterias y resisten la decoloración ácido-alcohol; suele realizarse directamente sobre las muestras clínicas Los microorganismos ácido-alcohol resistentes se tiñen de naranja-amarillo sobre un fondo negro
Tinción naranja de acridina	Colorante fluorescente que se intercala en el ADN. Se usa para ayudar a diferenciar microorganismos de restos durante el examen directo de la muestra y también para detectar microorganismos no visibles con Gram Las bacterias y los hongos se tiñen de naranja y el material celular de fondo de verde
Tinción de yodo de Lugol	Se añade a preparaciones humedecidas de muestras fecales para detectar huevos y parásitos, aumentando el contraste de las estructuras internas (núcleos, vacuolas de glucógeno)
Tinciones de Wright y de Giemsa	Se utilizan sobre todo para la detección de parásitos en sangre (*Plasmodium, Babesia* y *Leishmania*), detección de amebas en muestras de líquido cefalorraquídeo y hongos en tejidos (levaduras, *Histoplasma*)
Tinción tricrómica	Tiñe muestras de heces para identificación de protozoos
Tinción de anticuerpos con fluorescencia directa	Se utiliza para la detección directa de una variedad de microorganismos en muestras clínicas por medio de anticuerpos específicos marcados con fluoresceína (p. ej., *Pneumocystis jirovecii* y muchos virus)

para compararla con huellas dactilares de microorganismos conocidos y lograr así una identificación. Este método puede identificar bacterias o levaduras que crecen en cultivo en unos minutos y los costes de consumibles de estos análisis son mínimos.

Hemocultivos

La realización de hemocultivos es una de las funciones más importantes del laboratorio de microbiología clínica. La mayoría de los hemocultivos se realizan recogiendo sangre en frascos de caldo rico en nutrientes para facilitar el crecimiento de bacterias y levaduras. Algunos medios para hemocultivos contienen resinas u otros agentes que ayudan a neutralizar los antibióticos que puedan estar presentes en la sangre del paciente. A continuación se incuban los frascos de hemocultivo en una incubadora de hemocultivos automatizada que monitoriza los frascos de hemocultivos a intervalos regulares en busca de crecimiento. Cuando el instrumento detecta crecimiento microbiano se pone en marcha una alarma para alertar al laboratorio. Aproximadamente el 80% de los hemocultivos que terminarán siendo positivos se identifican en las primeras 24 horas de incubación. A continuación se realiza una tinción de Gram de una porción del caldo del frasco de hemocultivo que ha dado la señal de positivo y se cultiva en medios de cultivo adecuados de modo que se pueda aislar e identificar el microorganismo. Hay numerosas variables preanalíticas que pueden influir en la exactitud de los resultados de los hemocultivos. Con el fin de facilitar una interpretación exacta de un hemocultivo positivo, hay que obtener un mínimo de 2 hemocultivos a partir de diferentes localizaciones cuando sea posible. El crecimiento de un microorganismo que forma parte de la flora cutánea normal en un solo frasco de hemocultivo suscita la posibilidad de que el aislado sea contaminación del cultivo.

Con el fin de potenciar al máximo la detección de infección en el torrente circulatorio se deben recoger hasta 4 hemocultivos durante un período de 24 horas. Es esencial una antisepsia cutánea adecuada antes de la recogida de sangre. Con frecuencia se utiliza clorhexidina para este fin, aunque también se utiliza alcohol. Si se recoge la sangre por medio de una vía permanente, es también muy importante realizar una antisepsia adecuada. Debe desaconsejarse la práctica de obtener sangre para cultivo a partir de catéteres intravasculares sin acompañamiento de hemocultivos de sangre venosa periférica, porque es difícil determinar la significación de estafilococos coagulasa-negativos y de otros microorganismos de la flora cutánea o del entorno aislados de sangre obtenida de cultivos de la vía. Un tiempo diferencial hasta la positividad de 2 o más horas entre hemocultivos pareados obtenidos simultáneamente de un catéter y de una vena periférica es un indicador útil de la infección del torrente circulatorio relacionada con el catéter.

El volumen de sangre recogida es también un factor importante en la recuperación de patógenos a partir del torrente circulatorio, especialmente porque el número de microorganismos por mililitro de sangre en la sepsis puede ser bajo. La cantidad óptima de sangre que debe recogerse de un paciente pediátrico depende del peso del niño. Los documentos del Clinical and Laboratory Standards Institute y los de Cumitech aportan una guía sobre la cantidad de sangre que se debe recoger de niños con pesos diferentes. La recogida pareada de hemocultivos en frascos de aerobiosis y anaerobiosis da lugar a la máxima recuperación de patógenos en caso de estar presentes.

Hay numerosos ensayos de diagnóstico rápido que pueden utilizarse directamente en el caldo de un hemocultivo positivo para identificar los patógenos asociados comúnmente con bacteriemia y algunos determinantes de resistencia antimicrobiana. La mayoría de estos ensayos de diagnóstico rápido se basan en técnicas de detección de ácidos nucleicos. Como ejemplo figura el **sistema Verigene,** que puede identificar numerosas especies de estreptococos y enterococos, así como los genes *mecA* y *vanA,* en el caldo de los hemocultivos positivos, en aproximadamente 2 horas. También puede realizarse la técnica MALDI-TOF MS en el caldo del hemocultivo que es positivo con crecimiento de microorganismos. Estos ensayos pueden ayudar a acortar el intervalo entre un hemocultivo positivo y la identificación definitiva de los microorganismos, con el fin de una optimización temprana del tratamiento antimicrobiano.

La detección de micobacterias y de algunos hongos filamentosos (como *Histoplasma capsulatum* y *Fusarium*) del torrente circulatorio se potencia al máximo empleando técnicas de lisis-centrifugación, como el sistema Isolator (Wampole, Cranbury, NJ).

booksmedicos.org

Cultivo de LCR

El líquido cefalorraquídeo (LCR) debe trasladarse rápidamente al laboratorio y luego citocentrifugarse con el fin de concentrar los microorganismos para su posterior examen microscópico. El LCR se cultiva de rutina en agar sangre y en agar chocolate, medios que facilitan el crecimiento de los patógenos responsables de la meningitis. Si se sospecha meningitis tuberculosa, se deben solicitar cultivos específicos para micobacterias. El cultivo de volúmenes mayores de LCR (>5 ml) mejora significativamente el cultivo de micobacterias.

Históricamente se utilizaban pruebas de detección antigénica rápida para patógenos bacterianos como *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae* con el fin de detectar microorganismos en el LCR sin necesidad de realizar cultivo. En la actualidad ha quedado demostrado que estas técnicas carecen de sensibilidad y, en algunos casos, de especificidad. Se ha demostrado que una tinción de Gram en el citocentrifugado es tan sensible como las pruebas de detección antigénica bacterianas para la detección de microorganismos en el LCR. En contraste, la prueba de antígeno criptocócico puede ser de utilidad en caso de sospecha de meningitis criptocócica. Históricamente, se utilizaban las preparaciones con tinta china para detectar *Cryptococcus* en el LCR, pero este método no es sensible en comparación con la prueba de detección antigénica.

En la era posvacunal, está cambiando rápidamente la epidemiología de la meningitis infecciosa, y en la actualidad la meningitis bacteriana aguda es relativamente infrecuente en Norteamérica. Muchas infecciones del LCR se asocian con derivaciones u otros dispositivos, y *Propionibacterium* y los estafilococos coagulasa-negativos son los microorganismos aislados con mayor frecuencia de las infecciones de derivaciones. El laboratorio debe incluir medios para facilitar el crecimiento de *Propionibacterium* en las muestras de LCR recibidas de pacientes de neurocirugía.

Cultivo de orina

La orina para cultivo y recuento de colonias se obtiene a partir de la orina clara evacuada a mitad de la micción, por catéter urinario o por aspiración suprapúbica. No son aceptables para cultivo las muestras de orina recogidas por medio de bolsas en el periné, porque las muestras están con frecuencia contaminadas. Es indispensable el transporte rápido al laboratorio de la muestra de orina (<2 horas); un retraso en el transporte o en la siembra de muestras resta fiabilidad al recuento de colonias. Cuando es imposible evitar el retraso, las muestras pueden guardarse refrigeradas o pueden utilizarse dispositivos de transporte de orina con conservante de ácido bórico.

Los recuentos de colonias específicos utilizados para definir el crecimiento en un cultivo de orina como «significativo» son algo controvertidos y varían según los laboratorios. La orina obtenida por aspiración suprapúbica es normalmente estéril, por lo que suele considerarse como significativo cualquier crecimiento de microorganismos. La orina recogida por sondaje refleja probablemente infección si hay $\geq 10^3$-10^4 microorganismos/ml. Se considera anormal la orina clara miccionada si hay $\geq 10^4$-10^5 microorganismos/ml.

Cultivo del tracto genital

Neisseria gonorrhoeae es un microorganismo frágil, por lo que resulta crucial la recogida y transporte en un medio especial para un aislamiento eficiente. Se debe utilizar un agar selectivo, como el medio de Thayer-Martin modificado, para aumentar la recuperación de *N. gonorrhoeae* en muestras clínicas, como torundas genitales, anorrectales y faríngeas. Está aumentando la resistencia antimicrobiana en *N. gonorrhoeae,* aunque pocos laboratorios clínicos tienen la capacidad de llevar a cabo pruebas de sensibilidad antimicrobiana para este microorganismo. En los pacientes pediátricos, la identificación de un microorganismo como *N. gonorrhoeae* debe confirmarse empleando 2 métodos independientes.

Las muestras para cultivo de *Chlamydia trachomatis* se obtienen mediante escobillones con varilla de aluminio y punta de algodón. Las muestras endocervicales con escobillón de aluminio o plástico deberán recogerse frotándolo bien contra la pared endocervical para obtener la mayor cantidad posible de material celular. *C. trachomatis* es un microorganismo intracelular obligado y se cultiva inoculando la muestra en sistemas de cultivo celulares, seguido de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales contra este microorganismo. Sin embargo, otros métodos que no incluyen el cultivo, como el enzimoinmunoanálisis (EIA), la tinción con inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales y los métodos de amplificación de ADN, se utilizan ampliamente y tienen una mejor relación coste-eficacia que el cultivo.

Aunque las **pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT)** para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* no están aprobadas por la FDA para su empleo en niños, estas pruebas se utilizan con frecuencia en esta población para detectar estos microorganismos en muestras de orina, torundas endocervicales y vaginales y torundas peneanas. Las NAAT muestran una sensibilidad superior en comparación con las técnicas basadas en cultivos. Algunos laboratorios adoptan el planteamiento de confirmar todas las pruebas positivas por NAAT con una NAAT alternativa que detecta una diana genética alternativa.

Cultivos orofaríngeos y respiratorios

La faringitis y la amigdalitis estreptocócicas constituyen diagnósticos comunes en los pacientes pediátricos; puede realizarse un frotis vigoroso de la zona amigdalina y de la faringe posterior con el fin de obtener una muestra para la detección de estreptococos del grupo A *(Streptococcus pyogenes).* Con frecuencia se llevan a cabo ensayos de detección antigénica rápida cuando se sospecha estreptococo del grupo A. Los ensayos antigénicos rápidos negativos se deben confirmar empleando técnicas de cultivo. También se están empleando cada vez con mayor frecuencia las NAAT para la detección de estreptococos del grupo A. La mayoría de los laboratorios realizan cribados selectivos con cultivo faríngeo exclusivamente en busca de la presencia de estreptococos del grupo A. Sin embargo, variantes de colonias de gran tamaño de estreptococos del grupo C y del grupo G causan también faringitis, pero no se asocian con las mismas secuelas postinfecciosas atribuidas a estreptococos del grupo A; las prácticas de laboratorio para detectar e informar de los estreptococos de los grupos C y G son variables y son motivo de controversia.

Además de la detección de estreptococos patogénicos, los laboratorios clínicos pueden inquirir por difteria, faringitis gonocócica o infección por *Arcanobacterium haemolyticum* en muestras faríngeas. Se debe notificar al laboratorio cualquier sospecha de estos patógenos para asegurarse el empleo de métodos apropiados para recuperar estos microorganismos en caso de estar presentes.

Se pueden obtener cultivos para *Bordetella pertussis* por aspiración o frotis con torunda de la nasofaringe empleando una torunda de dacrón o de alginato cálcico. Se inocula el aspirado o la torunda en medios especiales de carbón-sangre (Regan-Lowe) o de Bordet-Gengou, aunque en la actualidad se realizan con frecuencia ensayos moleculares para la detección de *B. pertussis* en estas muestras.

La causa de enfermedad del tracto respiratorio inferior en niños es con frecuencia difícil de confirmar microbiológicamente por la dificultad de obtener muestras de esputo adecuadas. Se deben realizar extensiones para tinción de Gram con el fin de comprobar la idoneidad de las muestras de esputo; las muestras con una gran cantidad de células epiteliales (>10 por campo de gran aumento) o con pocos neutrófilos no resultan adecuadas para el cultivo, ya que existe una falta de correlación entre la flora del tracto respiratorio superior y los microorganismos que causan enfermedad del tracto respiratorio inferior. En los pacientes con fibrosis quística, se deben utilizar medios especiales para detector los patógenos importantes en la fibrosis quística, como *Burkholderia cepacia.*

En los pacientes intubados, el aspirado endotraqueal puede ser útil si la tinción de Gram muestra abundantes neutrófilos y bacterias, aunque los patógenos aislados de tales muestras podrían tan sólo reflejar contaminación del tubo o del tracto respiratorio superior. Los cultivos cuantitativos del líquido de lavado broncoalveolar pueden ser importantes para distinguir la contaminación del tracto respiratorio superior de la infección del tracto inferior.

Si se sospecha infección por *Legionella,* se debe alertar al laboratorio de modo que pueda inocularse la muestra en medios especiales (como agar tamponado con extracto de levadura y carbón) para facilitar la recuperación de este patógeno. La prueba de antígeno de *Legionella* en orina es un método no invasivo, sensible y específico para una rápida detección del serogrupo 1 de *Legionella pneumophila.*

La mejor confirmación diagnóstica de tuberculosis pulmonar en el niño se realiza mediante cultivo de aspirados gástricos a primera hora de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la mañana, obtenidos durante 3 días sucesivos. La inducción del esputo para la obtención de muestras para cultivo de micobacterias ha demostrado ser útil en niños pequeños, pero requiere personal capacitado y medidas de seguridad para evitar la exposición de los profesionales sanitarios. Los cultivos para *Mycobacterium tuberculosis* deben procesarse únicamente en laboratorios equipados con cabinas de seguridad biológica y medidas de seguridad adecuadas. Con el tiempo se están generalizando las NAAT para la detección de *M. tuberculosis* en muestras respiratorias con extensiones positivas.

Detección de enteropatógenos

En los pacientes pediátricos con enfermedades diarreicas, puede solicitarse el cultivo de heces en busca de enteropatógenos. Lo ideal es una muestra fresca de heces, pero no siempre puede obtenerse. En caso de producirse un retraso inevitable en el transporte de las muestras, éstas se colocarán en un medio de transporte apropiado, como el de Cary-Blair. También son aceptables las torundas rectales para cultivo de enteropatógenos si la torunda está visiblemente sucia de heces. En general, se deben realizar los cultivos entéricos con muestras de pacientes ambulatorios o de pacientes que hayan sido hospitalizados durante un tiempo inferior a 3 días, ya que es muy infrecuente la adquisición nosocomial de un enteropatógeno.

Es típico sembrar las muestras fecales en una serie de medios selectivos y diferenciados para disminuir el sobrecrecimiento de la flora normal y recuperar los patógenos si están presentes. Los patógenos específicos inquiridos varían según los laboratorios. La mayoría de los laboratorios de Norteamérica cultivan de modo habitual en busca de *Salmonella, Shigella, Campylobacter* y cepas productoras de la toxina Shiga de *Escherichia coli*. Los CDC recomiendan que todos los laboratorios utilicen un medio con agar para la recuperación de *E. coli* O157 además de un ensayo para la detección de la producción de la toxina Shiga en todas las muestras remitidas para cultivo entérico. Las prácticas en relación con el cultivo de rutina de *Yersinia enterocolitica, Vibrio cholerae, Edwardsiella, Aeromonas* y *Plesiomonas* varían según la epidemiología local, y siempre debe informarse al laboratorio en caso de sospecharse específicamente cualquiera de estos patógenos.

Clostridium difficile es una causa importante de diarrea asociada con antibióticos. Hace tiempo que *C. difficile* fue caracterizado como patógeno nosocomial de adultos mayores, pero está surgiendo la enfermedad asociada a la comunidad y la incidencia y la gravedad de la infección por *C. difficile* en niños están aumentando. Aunque durante muchos años los laboratorios se han basado en las técnicas de EIA para la detección de las toxinas de *C. difficile,* estos ensayos carecen de una sensibilidad adecuada. Los laboratorios utilizan métodos de detección de ácidos nucleicos para ayudar en el diagnóstico de *C. difficile*. Se debe desaconsejar realizar pruebas en busca de *C. difficile* en los niños menores de 1 año de edad debido a la elevada incidencia de colonización en esta población de pacientes.

Los virus son una causa importante de gastroenteritis en los pacientes pediátricos. Los métodos para la detección viral varían pero pueden incluir la detección antigénica (p. ej., para rotavirus o adenovirus 40/41) o métodos de detección de ácidos nucleicos (como en el caso de norovirus).

En Norteamérica, la carga de la gastroenteritis por parásitos es baja. Por lo general tienen un bajo rendimiento los exámenes microscópicos completos en busca de huevos y parásitos en muestras de heces, y los ensayos de detección antigénica de *Cryptosporidium* y *Giardia,* los agentes que se encuentran con mayor frecuencia, son un método sensible y rentable para la detección de estos patógenos.

Están apareciendo pruebas de detección de ácidos nucleicos multiplex para la detección simultánea de una docena de enteropatógenos, entre ellos bacterias, virus y parásitos. No está completamente claro de qué modo se van a desplegar en los laboratorios clínicos.

Cultivos de otros fluidos y tejidos

Los abscesos, las heridas, el líquido pleural, el peritoneal y el sinovial, así como otros fluidos purulentos, se cultivan en agar sólido y, en algunos casos, en medios líquidos. Siempre que sea posible se debe enviar al laboratorio el fluido del foco infectado más que el escobillado porque el cultivo de grandes volúmenes de fluido puede detectar microorganismos presentes en muy baja concentración. Los anaerobios están involucrados en muchos abscesos abdominales y de heridas. Estas muestras se recogerán y transportarán al laboratorio con rapidez en tubos de transporte anaerobio.

Aunque *Staphylococcus aureus* es la causa más común de infecciones óseas y articulares, *Kingella kingae* es causa importante de artritis séptica en niños, especialmente en niños <4 años de edad. La detección de *K. kingae* se potencia al máximo mediante la inoculación del líquido sinovial en caldo de hemocultivos además de la siembra en placa con medio sólido, así como mediante la detección molecular de *K. kingae* en muestras de pacientes jóvenes con sospecha de artritis séptica.

Cultivos de cribado

Los laboratorios clínicos pueden realizar cultivos de vigilancia en busca de patógenos específicos, bien para ayudar a controlar la infección en la identificación de pacientes que requieren aislamiento de contactos o bien para la investigación de brotes. En ciertas poblaciones de pacientes se pueden realizar de modo habitual cultivos de cribado para la detección de *S. aureus* resistente a meticilina o enterococos resistentes a vancomicina. Además, en los hospitales con Enterobacteriaceae resistentes a carbapenemes se puede realizar cribado de pacientes para comprobar si son portadores rectales de estos microorganismos. Para este fin se emplean con frecuencia medios cromogénicos. Estos medios contienen compuestos patentados para seleccionar el agente de interés y dar lugar al crecimiento de colonias de color para identificar los patógenos de interés.

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA

Por lo general se llevan a cabo pruebas de sensibilidad antimicrobiana en microorganismos de significación clínica para los cuales existen estándares y criterios interpretativos de la sensibilidad. En Norteamérica, la mayoría de los laboratorios utilizan sistemas comerciales automatizados para las pruebas de sensibilidad. El rendimiento de estos sistemas es un valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI) y la interpretación de dicho valor como sensible, intermedio o resistente. La siguiente técnica más común es la difusión en disco de Kirby-Bauer, en la que se siembra un inóculo estandarizado del microorganismo en una placa de agar. A continuación se colocan discos de papel de filtro impregnados de antibiótico en la superficie del agar. Tras 18-24 horas de incubación se mide la zona de inhibición del crecimiento bacteriano en torno a cada disco y se compara con el estándar nacional determinado de sensibilidad o resistencia.

Una técnica utilizada con menor frecuencia es la prueba de dilución en caldo o microcaldo. Se inocula una concentración estándar de microorganismos en concentraciones diluidas seriadas de antibiótico y se determina la CMI en μg/ml, la menor concentración de antibiótico requerida para inhibir el crecimiento del microorganismo. El E-test es un híbrido de la difusión en disco y la dilución en caldo y puede utilizarse para determinar la CMI de los diferentes antibióticos en una placa de agar. Utiliza una tira de papel impregnada con un gradiente de concentración continua conocida de antibiótico que se difunde por la superficie del agar, inhibiendo el crecimiento microbiano en una zona elíptica. La CMI se lee a partir de la impresión en la tira de papel, en el punto en el que el crecimiento microbiano cruza la tira. Las principales ventajas del E-test son la fiabilidad, la reproducibilidad y la aplicación en microorganismos que requieren medios o condiciones de crecimiento especiales.

Además de aportar datos para guiar el tratamiento de los pacientes individuales, los laboratorios utilizan datos agregados de las pruebas de sensibilidad para generar informes de antibiograma específicos de cada institución. Estos informes resumen las tendencias de sensibilidad de los microorganismos comunes y se pueden utilizar para guiar el tratamiento empírico antes de disponer de los resultados de las pruebas de sensibilidad.

Los patrones de sensibilidad cambian rápidamente a medida que los microbios desarrollan nuevos mecanismos de resistencia. Las recomendaciones en relación con los estándares de realización de las pruebas de sensibilidad antimicrobiana y su interpretación son actualizadas de modo regular por el Clinical and Laboratory Standards Institute.

booksmedicos.org

CULTIVOS DE HONGOS

Se emplean medios de crecimiento especiales para recuperar hongos, tanto levaduras como mohos, en muestras clínicas. Dado que la mayoría de los hongos prefieren unas temperaturas de crecimiento reducidas y algunas especies crecen lentamente, los cultivos de hongos se incuban a 30 °C durante 4 semanas.

La mayoría de los hongos se identifican empleando métodos similares a los utilizados con las bacterias. En contraste, la identificación de los hongos filamentosos no ha cambiado en casi un siglo. El laboratorio considera la velocidad de crecimiento, el color y las características de la colonia de un aislado dado y luego prepara la muestra en azul de lactofenol alanina para su evaluación microscópica. Se utilizan estas características en conjunto para identificar el aislado. En algunos casos se emplea la secuenciación del ADN para la identificación fúngica, y también está surgiendo la técnica MALDI-TOF MS para la identificación de los hongos filamentosos. Todas las manipulaciones de los hongos filamentosos deben llevarse a cabo en una cabina de seguridad biológica para evitar que se infecte el personal de laboratorio y prevenir la contaminación del laboratorio.

También se dispone de ensayos de detección antigénica para algunos patógenos fúngicos como *Cryptococcus neoformans* y *H. capsulatum*. Se dispone comercialmente de ensayos para detectar galactomanano, molécula que se encuentra en la pared celular de *Aspergillus;* cada vez se utilizan más para ayudar a realizar el diagnóstico de la aspergilosis invasiva en poblaciones de inmunocomprometidos.

DIAGNÓSTICO A LA CABECERA DEL PACIENTE

Se pueden realizar otras pruebas microbiológicas en la consulta, siempre y cuando esté certificado que cumplen los estándares de calidad y seguridad especificados en las Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) de 1988. Entre ellas se incluyen procedimientos agrupados bajo la categoría de «microscopia realizada por el médico», lo que incluye preparaciones en fresco, preparaciones con hidróxido de potasio (KOH), investigación de oxiuros y análisis de sedimento urinario.

Muchas consultas pediátricas realizan pruebas antigénicas rápidas para la detección de la faringitis por estreptococos del grupo A. La sensibilidad de las pruebas en la consulta depende de la técnica de recogida de la muestra, del tipo de equipo utilizado y de la concentración de estreptococos presentes en la muestra. Sin embargo, a la vista de que hasta el 30% de las pruebas de detección antigénica rápida de estreptococos del grupo A son falsamente negativas, se recomienda la confirmación por cultivo de todos los resultados negativos.

Los laboratorios autorizados para realizar pruebas legalizadas se limitan a realizar estas pruebas y evitan las inspecciones periódicas y las pruebas de capacidad, aunque sigan estando sujetos a los requerimientos específicos para estas pruebas que establece el certificado de las CLIA. Siguiendo estas especificaciones, la tinción de Gram, la inoculación en cultivo y el aislamiento de bacterias constituyen pruebas de complejidad media o elevada. Cualquier consulta de laboratorio que realice tinciones de Gram o cultivos debe cumplir los mismos requisitos y someterse a las mismas inspecciones de calidad, capacidad y requerimientos de personal que los laboratorios de microbiología con licencia plena.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LAS PARASITOSIS

La mayoría de los parásitos se detectan mediante el examen microscópico de las muestras. Por ejemplo, *Plasmodium* y *Babesia* se detectan en extensiones de sangre teñida, *Leishmania* en extensiones de médula ósea, y los huevos de helmintos, los quistes de *Entamoeba histolytica* y de *Giardia lamblia* y los trofozoítos en muestras fecales teñidas (v. tabla 170-1). Las pruebas serológicas son importantes para documentar la exposición a ciertos parásitos que no suelen encontrarse en las heces o en la sangre y, por tanto, son difíciles de demostrar en las muestras clínicas, como *Trichinella*.

La oxiuriasis es una infección parasitaria relativamente frecuente en los pacientes pediátricos. Se puede realizar un diagnóstico de oxiuriasis evaluando una «preparación de oxiuros». El mejor momento para obtener esta muestra es a primera hora de la mañana, antes de que el paciente se haya bañado o haya defecado. Se ejerce presión con cinta adhesiva transparente sobre la región perianal del paciente y luego se aplica la cinta sobre un portaobjetos. A continuación se examina la preparación en busca de huevos de oxiuros o de gusanos.

Las muestras fecales no deben contaminarse con agua u orina, porque el agua puede contener microorganismos de vida libre que pueden ser confundidos con parásitos humanos y la orina puede destruir microorganismos móviles. El aceite mineral, el bario y el bismuto interfieren en la detección de parásitos, por lo que la recogida de muestras debe posponerse 7-10 días después de la ingesta de estas sustancias. Dado que *Giardia* y muchos huevos de gusanos son eliminados de forma intermitente por las heces, se requiere un mínimo de 3 muestras obtenidas en días no consecutivos para excluir de modo adecuado el diagnóstico de un parásito intestinal. Debido a que muchos parásitos protozoarios se destruyen fácilmente, se deben emplear equipos de recogida con conservantes de heces adecuados (por lo general un sistema de 2 viales con formalina y alcohol polivinilo como fijadores) si se piensa que va a haber un retraso entre el momento de recogida de la muestra y el transporte hasta el laboratorio.

El examen de huevos y parásitos en las muestras fecales incluye una preparación en fresco (para detectar microorganismos móviles si se recibe una muestra reciente de heces), concentración (para mejorar el rendimiento) y una tinción permanente, como tricrómico, para el examen microscópico. Los microorganismos *Cryptosporidium, Cyclospora* e *Isospora* se detectan por una tinción ácido- alcohol resistente modificada y los microsporidios, por una modificación de la tinción tricrómica. Además, *Cyclospora* e *Isospora* autofluorescen en el microscopio de UV. Se debe alertar al laboratorio en caso de sospecha de estos parásitos. Puede simplificarse la detección de ciertos parásitos intestinales, en especial *Giardia* y *Cyclosporidium,* por medio de pruebas de detección antigénica.

La encefalitis amebiana, causada por *Acanthamoeba, Balamuthia* o *Naegleria,* es una enfermedad devastadora rápidamente progresiva. Se requieren tinciones y procedimientos de laboratorio especiales para detectar estos microorganismos. Se debe informar al laboratorio en caso de sospecha de esta infección.

Se dispone de pruebas de detección antigénica rápida para *Plasmodium*. La sensibilidad y la especificidad de estas pruebas varían dependiendo de la carga parasitaria en la muestra y de la especie específica de *Plasmodium*. En general, estas pruebas son muy sensibles para detectar *Plasmodium falciparum* y poco sensibles para detectar *Plasmodium malariae*. Estas pruebas son particularmente útiles en los laboratorios que carecen de personal con preparación en la evaluación de preparaciones gruesas y finas de malaria, o para proporcionar un resultado preliminar rápido mientras se está a la espera de la microscopia. Se deben confirmar todos los ensayos positivos y negativos rápidos de malaria con análisis de extensiones de sangre.

Trichomonas vaginalis es un parásito protozoario de transmisión sexual que también puede ser transmitido por fómites del hogar. Los individuos infectados pueden estar asintomáticos o pueden tener una ligera inflamación o una intensa inflamación y molestias. Se puede detectar *Trichomonas* empleando una preparación húmeda, pero este método no es sensible. Se dispone de ensayos antigénicos rápidos. Para realizar el diagnóstico, el modo más sensible es por medio de técnicas de cultivo o de amplificación de ácidos nucleicos.

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

Las pruebas serológicas se utilizan principalmente en el diagnóstico de los agentes infecciosos difíciles de cultivar in vitro o de ser detectados por examen directo, como *Bartonella, Francisella, Legionella, Borrelia* (enfermedad de Lyme), *Treponema pallidum, Mycoplasma, Rickettsia,* algunos virus (VIH, virus de Epstein-Barr [VEB], virus de la hepatitis A) y parásitos *(Toxoplasma, Trichinella).*

Las pruebas de anticuerpos pueden ser específicas para inmunoglobulina (Ig) G o IgM o pueden medir la respuesta de anticuerpos con independencia de la clase de inmunoglobulina. En términos muy generales, se produce una respuesta de IgM en una fase temprana de la enfermedad, alcanzando generalmente el máximo a los 7-10 días después de la infección y desapareciendo por lo general en unas semanas, pero en algunas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

infecciones (p. ej., hepatitis A, virus del Nilo Occidental) puede persistir durante meses. La respuesta de IgG alcanza un máximo a las 4-6 semanas y con frecuencia persiste de por vida. Al ser transitoria la respuesta de IgM, la presencia de anticuerpos IgM se correlaciona en la mayoría de los casos con infección reciente. Sin embargo, son difíciles de estandarizar los métodos para la detección de anticuerpos IgM, y con algunas pruebas se dan comúnmente resultados falsos positivos. La presencia de anticuerpos IgG puede indicar una nueva seroconversión o una exposición pasada al patógeno. Para confirmar una nueva infección con empleo de pruebas de IgG, es esencial demostrar seroconversión o un título de IgG en ascenso. Un incremento de cuatro veces en el título convaleciente, obtenido 2-3 semanas tras el título agudo, se considera diagnóstico en la mayoría de los casos. En los neonatos es muy difícil la interpretación de las pruebas serológicas debido a la transferencia pasiva de IgG materna que puede persistir durante 6-18 meses después del nacimiento.

El contexto es extraordinariamente importante en la interpretación de los datos serológicos. Son consideraciones importantes la capacidad del huésped para montar una respuesta inmunitaria, la tasa de fondo de seropositividad (especialmente en los ensayos de detección de IgG) y, en algunas enfermedades, el título de anticuerpos. Además, la interpretación de algunos ensayos serológicos, como los utilizados para el diagnóstico de la enfermedad de Lyme, es problemática debido a la falta de especificidad de los inmunoanálisis. Se requiere una inmunotransferencia de confirmación (Western blot) en todos los resultados positivos y equívocos de EIA para la enfermedad de Lyme.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LAS INFECCIONES VIRALES

Las enfermedades virales son extraordinariamente importantes en pediatría y desde hace mucho la virología diagnóstica ha sido importante en la práctica pediátrica, especialmente en el contexto de los pacientes hospitalizados.

Muestras

Las muestras para el diagnóstico viral se seleccionan teniendo en cuenta la localización que con mayor probabilidad producirá el patógeno sospechado. Al evaluar a los pacientes con infecciones virales agudas, se deben recoger las muestras al comienzo de la infección cuando la eliminación viral tiende a ser máxima. Se debe realizar un frotis vigoroso de una torunda sobre las superficies mucosas o cutáneas para obtener tanto material celular como sea posible y se debe remitir en medio de transporte para virus que contenga antibióticos para inhibir el crecimiento bacteriano. Las torundas rectales deben contener material fecal visible. Se ha demostrado que las torundas «floqueadas» proporcionan más material para el laboratorio, con la consiguiente mejora en la realización de las pruebas diagnósticas. Los líquidos y las secreciones respiratorias deben recogerse en recipientes estériles y remitirse con prontitud al laboratorio. Todas las muestras deben transportarse en hielo en caso de preverse una demora. La congelación de las muestras, especialmente a −20 °C, puede dar lugar a una disminución significativa en la sensibilidad del cultivo. Se recomienda la consulta con el laboratorio, porque algunos equipos comerciales de pruebas diagnósticas utilizados por los laboratorios pueden requerir unos dispositivos de recogida específicos.

El diagnóstico de laboratorio de las infecciones virales puede realizarse por microscopia electrónica, detección antigénica, aislamiento viral en cultivo, pruebas serológicas o técnicas moleculares para detectar los ácidos nucleicos virales. En los últimos años han aparecido pruebas moleculares como el principal medio de detección de las infecciones virales, y algunos laboratorios de virología han abandonado el empleo del cultivo viral. Las pruebas serológicas siguen siendo útiles, especialmente en las infecciones por arbovirus como el virus del Nilo Occidental, infecciones agudas por el VEB, VIH, hepatitis A a C y enfermedades de la infancia como el sarampión, la rubéola y la parotiditis. Además, la serología es singularmente útil para definir la inmunidad frente a infecciones virales específicas.

Pruebas de detección antigénica

Las técnicas de anticuerpos inmunofluorescentes (IFA) u otros métodos, como el EIA, que emplean anticuerpos para detectar antígenos virales directamente en muestras clínicas para permitir la rápida identificación de los virus, han sido el pilar principal del diagnóstico de las infecciones virales respiratorias, pero en la actualidad están siendo reemplazadas por pruebas moleculares. Las extensiones de material celular de las secreciones respiratorias teñidas por reactivos inmunológicos pueden identificar los antígenos del virus respiratorio sincitial (VRS), el adenovirus, los virus de la gripe A y B, el virus parainfluenza tipos 1-3 y el metapneumovirus humano en 2-3 horas después de la recepción de la muestras. La sensibilidad de la tinción IFA para el VRS supera a la del cultivo en muchos laboratorios. En cuanto a los virus de la gripe A y B, la sensibilidad de la IFA se acerca a la del cultivo, mientras que, en los virus parainfluenza y los adenovirus, la sensibilidad de la IFA es menor. Las cepas nuevas de gripe, como la responsable de la gripe H1N1 pandémica, se detectan con dificultad mediante IFA y otras técnicas de detección antigénica y requieren pruebas moleculares para una sensibilidad óptima.

También se dispone de técnicas de tinción IFA sensibles para la identificación del virus de la varicela-zóster y del virus herpes simplex (VHS). Estos métodos específicos han suplantado a la extensión de Tzanck en busca de células multinucleadas gigantes características de las infecciones por el virus de la varicela-zóster o el VHS. También se dispone de un método para detectar el antígeno pp65 del citomegalovirus (CMV) en la sangre de pacientes inmunocomprometidos, pero está siendo reemplazado por pruebas moleculares. La IFA no es de utilidad para la detección de virus en muestras que no contienen un número adecuado de células infectadas.

La FDA ha aprobado pruebas antigénicas rápidas basadas generalmente en la inmunocromatografía de flujo lateral para la detección de los virus de la gripe A y B y el VRS. Algunas de estas pruebas tienen el estado de «waived» (complejidad moderada) bajo las CLIA, lo que significa que pueden ser llevadas a cabo por personal que no sean técnicos de laboratorio preparados, con un control de calidad formal relativamente pequeño aparte de los controles que incorporan estos dispositivos de las pruebas. Algunas requieren tan sólo 10 minutos para su realización. Así, estas pruebas pueden llevarse a cabo en la consulta médica o en una unidad de urgencias. La sensibilidad en los niños es más elevada que en los adultos y se sitúa en el rango del 50-80%. Las pruebas antigénicas rápidas pueden ser de utilidad en el manejo de los pacientes con infecciones respiratorias agudas, siempre que se tenga presente que una prueba negativa no descarta el diagnóstico de infección por el virus de la gripe o por el VRS. Las pruebas positivas que son leídas de modo apropiado tienden a ser fiables, pero también es importante tener presente que la presencia de un virus como el de la gripe o el VRS no excluye la presencia de una infección bacteriana concomitante.

Además de su papel en las infecciones virales respiratorias, las pruebas de detección antigénica por EIA se utilizan de modo habitual para el diagnóstico de virus difíciles de cultivar, como rotavirus, adenovirus intestinales y virus de la hepatitis B. La detección del antígeno p24 del VIH junto con anticuerpos frente al VIH se incluye en las pruebas EIA de «cuarta generación» utilizadas para el diagnóstico del VIH.

Cultivo viral

Los virus requieren células vivas para su propagación; las células utilizadas con mayor frecuencia son monocapas de cultivo tisular derivadas de seres humanos o animales, como los fibroblastos de pulmón de embrión humano o las células de riñón de mono. Históricamente se han utilizado también métodos in vivo como la inoculación de ratones lactantes, pero en la actualidad rara vez se utilizan. El crecimiento viral en cultivo celular susceptible suele llevarse a cabo detectando el efecto citopático característico que es visible por microscopia óptica a bajo aumento en las células cultivadas. En algunos virus (p. ej., gripe, parainfluenza y parotiditis), este método es suplementado por hemadsorción, que se basa en la producción de hemaglutininas codificadas viralmente en las membranas celulares infectadas que causan adherencia de los hematíes a las células infectadas. El método de confirmación más fiable para la detección viral en cultivo celular implica la tinción de anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína o enzimas de las monocapas de células infectadas. Una mejora técnica importante en los cultivos virales respiratorios es el desarrollo de sistemas de cultivo celular que

booksmedicos.org

Tabla 170-2 Ensayos multiplex para la detección de virus respiratorios

PRUEBA	FABRICANTE	VIRUS DETECTADOS*
xTag	Luminex, Austin, TX	Gripe A, AH1, AH3, gripe B, VRS, VP 1-3, Ad B/C/E, MPVH, rinovirus/enterovirus†
FAST	Luminex, Austin, TX	Gripe A, AH1, AH3, gripe B, VRS, Ad B/C/E, MPVH, rinovirus/enterovirus†
FilmArray	Biofire, Salt Lake City, UT	Gripe A, AH1, AH1(2009), AH3, gripe B, VRS, VP 1-4, rinovirus/enterovirus†, MPVH, adenovirus, coronavirus OC43, 229E, NL63, HKU1
eSensor	GenMark	Gripe A, AH1, AH1(2009), AH3, gripe B, VRS, VP 1-3, MPVH, adenovirus B/C/E, rinovirus

*Autorizada por la FDA en julio de 2013. Fuera de EE.UU. se dispone de otras versiones que detectan otros virus.
†Detecta rinovirus y enterovirus pero no distingue entre ellos.
Ad, adenovirus; AH1, gripe A, hemaglutinina tipo 1; AH3, gripe A, hemaglutinina tipo 3; MPVH, metapneumovirus humano; VP, virus parainfluenza; VRS, virus respiratorio sincitial.

incluyen más de 1 tipo de célula (R-Mix, Diagnostic Hybrids/Quidel, San Diego, CA) y emplean la tinción IFA para la detección viral. Este sistema proporciona los resultados en 16-40 horas a partir del momento en que se recibe la muestra en el laboratorio, mientras que con los cultivos convencionales se necesitan de 2 a 10 días. Los métodos de cultivo celular están siendo reemplazados de modo firme por pruebas moleculares, que son más rápidas, pueden ser más sensibles y tienen el potencial de detectar virus que no crecen fácilmente en cultivo celular.

Diagnóstico molecular

La mayoría de las pruebas moleculares para detectar virus emplean la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y otras pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. La primera aplicación de la PCR en ser ampliamente aceptada fue una prueba para detectar ADN del VHS en el LCR de pacientes con posible encefalitis por el VHS. La primera prueba aprobada por la FDA lo fue en 2014. Muchos laboratorios siguen utilizando pruebas desarrolladas en el laboratorio, cuyas características de realización han de ser validadas según especifican las CLIA. La consecuencia de esta situación es que la prueba no está estandarizada y las características de realización de dicha prueba (sensibilidad y especificidad) pueden variar de un laboratorio a otro. En el mejor de los casos, la PCR tiene una sensibilidad y especificidad superior al 95% en la encefalitis por el VHS. También se está utilizando la PCR cada vez con mayor frecuencia para diagnosticar las infecciones mucocutáneas por el VHS y por el virus de la varicela-zóster. Esta prueba es más sensible que el cultivo celular y proporciona un menor tiempo de procesamiento.

Una prueba autorizada por la FDA para enterovirus en el LCR (GeneXpert, Cepheid, Sunnyvale, CA) proporciona una detección sensible de enterovirus con un tiempo de realización de aproximadamente 3 horas. Dado que esta prueba es de sencilla realización, algunos laboratorios hospitalarios son capaces de ofrecer la prueba en todo momento, potenciando así al máximo la utilidad clínica de la prueba. Los parechovirus, que pueden causar una enfermedad similar a las causadas por enterovirus, especialmente en lactantes <6 meses de edad, han de ser detectados por ensayos moleculares aparte. En la actualidad no se dispone de ensayos para parechovirus aprobados por la FDA.

Cada vez con mayor frecuencia, las pruebas moleculares autorizadas por la FDA para virus respiratorios están reemplazando a la detección antigénica y al cultivo. En la actualidad se dispone de varias pruebas moleculares multiplex autorizadas por la FDA para la detección de los virus de la gripe A y B y del VRS. Desde 2014 se dispone también de 4 pruebas multiplex que detectan mayores cifras de virus respiratorios (tabla 170-2). Entre los virus detectados por estas pruebas se incluyen los virus de la gripe A y B, VRS, parainfluenza 1-4, metapneumovirus humanos, adenovirus, rinovirus/enterovirus y los coronavirus OC43, 229E, NL63 y OC43. La realización de cada una de las pruebas para cada una de las dianas virales ha de ser aprobada o autorizada por la FDA, de modo que las pruebas varían en relación con las dianas virales específicas en las que se ha conseguido la aprobación/autorización de la FDA (tabla 170-2). Además, 1 de estas pruebas (FilmArray) está también autorizada para la detección de los agentes bacterianos *B. pertussis, Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydophila pneumoniae*. También es notable esta prueba porque el tiempo de realización es de sólo 1 hora aproximadamente, lo que permite un menor tiempo de procesamiento.

La FDA ha autorizado un ensayo multiplex para la detección de virus (norovirus y rotavirus) y patógenos bacterianos y parasitarios importantes (xTAG Gastrointestinal Panel, Luminex, Austin, TX), y muchas otras compañías están desarrollando pruebas similares.

Otro campo importante de aplicación de pruebas moleculares es la detección de virus en sangre. Los ensayos aprobados por la FDA para detectar los ARN del VIH y del virus de la hepatitis C son esenciales para el manejo de estas infecciones, que incluye la prevención de la transmisión de la madre al lactante. Cada vez se utilizan más las pruebas moleculares para el virus de la hepatitis B. Además, se utilizan ampliamente en la actualidad pruebas moleculares para los virus causantes de enfermedad sistémica en pacientes inmunocomprometidos, especialmente CMV, VEB, VHS, el poliomavirus BK y adenovirus. Para estos virus, así como para el VIH y los virus de la hepatitis, se requieren pruebas cuantitativas. En la actualidad se dispone de un análisis por PCR aprobado por la FDA para la determinación cuantitativa del ADN del CMV en plasma. Además, se han desarrollado estándares internacionales para el CMV. Este aspecto es importante porque posibilita una mejor comparabilidad entre los diferentes ensayos cuantitativos del CMV si cada uno de ellos se referencia con el estándar internacional. Las pruebas para otros virus han de llevarse a cabo por medio de pruebas desarrolladas en el laboratorio, en ocasiones con empleo de reactivos específicos del analito, una clase de reactivos que están regulados por la FDA aunque no incorporados en kits diagnósticos completos.

Algunos laboratorios utilizan análisis por PCR y otros de tipo molecular desarrollados por los propios laboratorios para muchos otros virus, como el parvovirus B19; el virus herpes humano 6; los virus de la parotiditis, el sarampión y la rubéola; y el poliomavirus JC.

Se han utilizado los patrones de expresión génica del huésped en sangre completa para diferenciar las infecciones virales de las bacterianas. Este ensayo basado en micromatrices puede identificar rápidamente un perfil viral o bacteriano de la repetición de la expresión génica del huésped; esto acorta en gran medida el tiempo hasta el diagnóstico y evita potencialmente un tratamiento inapropiado al tiempo que sugiere unas terapias indicadas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 171

El microbioma y la salud pediátrica

Patrick C. Seed

Desde el momento del nacimiento, el lactante humano está expuesto a una miríada de microbios que se encuentran en la madre y en el medio ambiente circundante. Los microbios rápidamente forman colecciones en todas las áreas expuestas del cuerpo, que incluyen la piel y el tracto intestinal. Las comunidades microbianas reciben el nombre de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arendrup MC, Fisher BT, Zaoutis TE: Invasive fungal infections in the paediatric and neonatal population: diagnostics and management issues, *Clin Microbiol Infect* 15:613-624, 2009.

Blaschke AJ, Heyrend C, Byington CL, et al: Molecular analysis improves pathogen identification and epidemiologic study of pediatric parapneumonic empyema, *Pediatr Infect Dis J* 30:289-294, 2011.

Buchan BW, Ledeboer NA: Advances in identification of clinical yeast isolates by use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry, *J Clin Microbiol* 51:1359-1366, 2013.

Connell TG, Rele M, Cowley D, et al: How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital, *Pediatrics* 119:891-896, 2007.

Denno DM, Shaikh N, Stapp JR, et al: Diarrhea etiology in a pediatric emergency department: a case control study, *Clin Infect Dis* 55:897-904, 2012.

Dunn JJ, Hindiyeh MY: Clinical microbiology in pediatrics, Perspect Dev Pathol Feb 2010 [Epub ahead of print].

Gould LH, Bopp C, Strockbine N, et al: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for diagnosis of shiga toxin–producing *Escherichia coli* infections by clinical laboratories, *MMWR Recomm Rep* 58(RR12):1-14, 2013.

Gutierrez K: Bone and joint infections in children, *Pediatr Clin North Am* 52:779-794, vi, 2005.

Insa R, Marin M, Martin A, et al: Systematic use of universal 16S rRNA gene polymerase chain reaction (PCR) and sequencing for processing pleural effusions improves conventional culture techniques, *Med (Baltim)* 91:103-110, 2012.

Kirn TJ, Weinstein MP: Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret, *Clin Microbiol Infect* 19:513-520, 2013.

Parnell GP, Tang BM, Nalos M, et al: Identifying key regulatory genes in the whole blood septic patients to monitor underlying immune dysfunctions, *Shock* 40:166-174, 2013.

Patel R: MALDI-TOF mass spectrometry: transformative proteomics for clinical microbiology, *Clin Chem* 59:340-342, 2013.

Popowitch EB, O'Neill SS, Miller MB: Comparison of the Biofire FilmArray RP, Genmark eSensor, Luminex xTAG RVP1, and Luminex xTAG RVP fast multiplex assays for detection of respiratory viruses, *J Clin Microbiol* 51:1528-1533, 2013.

Razonable RR, Åsberg A, Rollag H, et al: Virologic suppression measured by a cytomegalovirus (CMV) DNA test calibrated to the World Health Organization international standard is predictive of CMV disease resolution in transplant recipients, *Clin Infect Dis* 56:1546-1553, 2013.

Schutze GE, Willoughby RE: *Clostridium difficile* infection in infants and children, *Pediatrics* 131:196-200, 2013.

Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 55:e86-e102, 2012.

Zaas AK, Burke T, Chen M, et al: A host-based RT-PCR gene expression signature to identify acute respiratory viral infection, *Sci Transl Med* 5:1-9, 2013.

Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN: Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections, *Clin Microbiol Rev* 18:417-422, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

microbiota, y ejercen un impacto sustancial sobre la fisiología a corto y largo plazo, que incluye el desarrollo y la función inmunológicos y metabólicos. Se estima que, en conjunto, el número de células bacterianas asociadas al cuerpo es 10 veces superior al número de células humanas del cuerpo. En conjunto, la totalidad de los microbios, incluidos los genes microbianos y las interacciones ambientales, constituyen el microbioma, y se estima que los genes microbianos del microbioma humano superan el número de genes humanos en al menos 100 veces, constituyendo en conjunto un macroorganismo con una fisiología colectiva inseparable. Los datos actuales indican que el microbioma evoluciona durante la vida, lo que influye en la salud y la enfermedad.

DETERMINACIÓN DEL MICROBIOMA

El conocimiento previo de los microbios sobre y alrededor del cuerpo humano se basaba en métodos específicos para cultivar los microorganismos. Las tecnologías moleculares han revolucionado la identificación de microbios de difícil cultivo, microbios infrecuentes y microbios en comunidades complejas como las que se asocian con el cuerpo humano (fig. 171-1). El desarrollo de la reacción en cadena de la polimerasa y la disponibilidad de la secuenciación moderna de ácidos nucleicos han mejorado la sensibilidad de la detección de muchos microorganismos y han dado lugar también al descubrimiento de nuevos microorganismos. Las tecnologías modernas de secuenciación, denominadas plataformas de secuenciación de próxima generación, permiten la secuenciación de gran volumen y profundidad, con millones de secuencias obtenidas a partir de una sola muestra biológica. Tres principales enfoques han utilizado la secuenciación de próxima generación para comprender la composición, diversidad y actividad del microbioma: 1) secuenciación de regiones específicas de especie de genomas como huellas codificadoras de ARN ribosómico y regiones intergénicas, 2) secuenciación de ADN total y ensamblaje de fragmentos de la secuencia en grandes piezas genómicas, lo que se denomina *metagenómica,* y 3) secuenciación de ARN transcriptos para descifrar la composición y, como sustituto de la actividad funcional, la actividad transcripcional de un microbioma. Nuevas herramientas bioinformáticas han posibilitado el análisis y la comparación de grandes conjuntos de datos que han surgido a partir de estos métodos.

Además, se han desarrollado rápidamente otros dos enfoques para determinar el microbioma. Primero, las determinaciones a gran escala de la composición peptídica de la microbiota, denominadas **proteómica,** se han utilizado cada vez con mayor frecuencia para describir la actividad de una muestra de microbioma, ya que los péptidos proporcionan información sobre la composición y la función de un microbioma. Segundo, en un enfoque complementario denominado **metabolómica,** se determinan los metabolitos derivados del microbioma empleando técnicas avanzadas de espectrometría de masas. En conjunto, la proteómica y la metabolómica describen mejor la actividad de un microbioma que los enfoques de secuenciación de nucleótidos; sin embargo, en el momento actual, proporcionan una menor profundidad de resolución y especificidad de la composición de un microbioma.

A pesar del poder de estas nuevas metodologías para interrogar al microbioma, no reemplazan aún al cultivo de los microbios en muchas circunstancias clínicas. El cultivo de los microorganismos representa el medio más práctico para diferenciar las especies potencialmente patogénicas de las especies más benignas y para proporcionar información clave como la sensibilidad a los antimicrobianos.

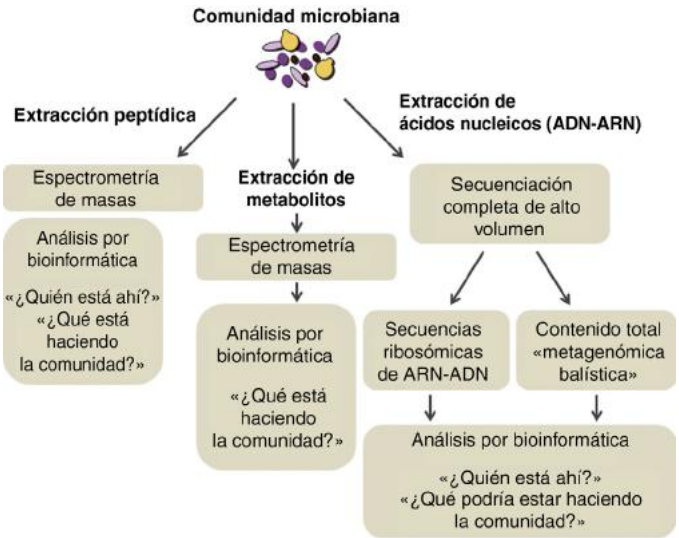

Figura 171-1 Metodologías moleculares comunes en la identificación de los componentes y de las funciones de las comunidades microbianas complejas.

DESARROLLO DEL MICROBIOMA EN LA INFANCIA TEMPRANA

En los partos a término no complicados de niños sanos, se cree que los niños son estériles hasta el nacimiento. La rotura de las membranas fetales y el posterior parto es probablemente la primera exposición importante a los microbios colonizadores. Las excepciones pueden ser la prematuridad como complicación de infección de las membranas fetales y la corioamnionitis, subclínica o clínica, donde los análisis moleculares sugieren que es común la exposición in utero a los microbios. El modo del parto tiene una influencia importante sobre el microbioma de la vida temprana; los niños que nacen por vía vaginal son colonizados de modo agudo por microorganismos intestinales que reflejan el tracto vaginal de la madre y los niños nacidos por cesárea son colonizados por microorganismos intestinales que reflejan la piel de la madre.

En el niño nacido por vía vaginal, los primeros microbios intestinales, denominados microorganismos pioneros, comprenden microorganismos como Enterobacteriaceae (p. ej., *E. coli*), Streptococcaceae y Staphylococcaceae. Algunos niños tienen anaerobios en la microbiota colonizadora temprana, como Clostridiaceae y Bacteroidaceae. No obstante, son poco frecuentes los anaerobios, probablemente por el ambiente aerobio del tracto intestinal del neonato, la capa de moco infradesarrollada y una motilidad intestinal relativamente elevada. Se ha descrito que la lactancia materna exclusiva da lugar a unas cantidades elevadas de bifidobacterias y *Lactobacillus* en la semana siguiente al comienzo de la alimentación. Estos microorganismos probióticos tienen capacidades singulares para excluir de la colonización a posibles patógenos al secuestrar nutrientes y producir factores antimicrobianos al tiempo que estimulan el epitelio intestinal para ajustar las uniones intercelulares y expresar péptidos antimicrobianos. Sin embargo, estos géneros han sido notablemente deficientes a partir de cohortes de lactantes amamantados, sobre todo en EE.UU.

El lactante prematuro nace muy probablemente por cesárea y con frecuencia es colonizado por microorganismos relacionados con la piel como estafilococos coagulasa-negativos, de modo similar al del niño nacido a término por un modo de parto similar. Sin embargo, puede que el lactante prematuro no progrese a través de los mismos estadios de expansión y diversificación del microbioma durante la primera semana de vida como lo hace el niño nacido a término. No están del todo claros los factores relacionados con un retraso en la maduración pero predeciblemente se relacionan con una alimentación enteral retrasada o limitada, una exposición ambiental normal al ambiente del hogar y una exposición a intervenciones médicas como antimicrobianos.

El cambio más significativo en la microbiota intestinal parece producirse después del destete y con la introducción de alimentos sólidos. A medida que se produce la transición en el lactante de la leche materna a una alimentación con alimentos sólidos que contienen polisacáridos complejos derivados de plantas, la microbiota empieza a remodelarse de modo progresivo hacia una composición más madura que comienza a parecerse a la microbiota del adulto. Se produce una transición parcial de aerobios y anaerobios facultativos como estreptococos y coliformes como *E. coli* a anaerobios más estrictos como *Bacteroides* spp.; sin embargo, se requieren más estudios con un gran número de niños para comprender plenamente los estadios de desarrollo de la maduración y el parecido hacia el estado adulto maduro y sano.

En la actualidad no se comprende del todo el desarrollo de los microbiomas de la cavidad oral y de la piel en la infancia. Estudios previos ponían de manifiesto una gran diversidad en la composición de la microbiota en el interior de la cavidad oral en presencia de una dentición

booksmedicos.org

adulta completa, con unas 1.000 especies bacterianas estimadas. Incluso con una cavidad oral sana, hay una diversidad sustancial en las encías de los diferentes tipos de dientes, denominada geodiversidad, y la diversidad cambia de modo espectacular con el desarrollo de afecciones de la cavidad oral como la periodontitis. Sin embargo, el microbioma oral predentición, durante la dentición y durante la transición de dentición primaria a secundaria no se comprende bien actualmente. Además, es habitual en la infancia la colocación y la retirada de aparataje oral por motivos ortodóncicos, lo que puede producir importantes alteraciones en el microbioma de la cavidad oral.

El microbioma de la piel adulta exhibe un alto grado de geodiversidad: diferencias en la composición dependiendo del sitio y de la fisiología local, con las mayores diferencias en los sitios de piel seca y piel húmeda. Sin embargo, la conexión entre el desarrollo de la piel en la infancia y la maduración del microbioma de la piel sigue siendo un objeto de estudio clave en el futuro.

La estructura social y las interacciones familiares desempeñan probablemente un papel importante en el desarrollo del microbioma de la vida temprana. La lactancia materna proporciona una conexión microbiológica entre las madres y los lactantes, que incluye la transmisión de microorganismos de tipo probiótico como lactobacilos y bifidobacterias, cada uno de los cuales puede tener efectos protectores, como la protección frente a los procesos diarreicos y la atopia. Desde hace tiempo los pediatras son conocedores de los riesgos y beneficios de las enfermedades infecciosas asociados a la asistencia a guarderías, con ejemplos de cepas neumocócicas compartidas que producen otitis media y brotes de infección por el virus respiratorio sincitial y asociaciones con menores atopia, alergia y, posiblemente, asma. Los contactos familiares son riesgos de adquisición de *S. aureus* resistente a meticilina y posterior enfermedad. Estudios recientes demuestran que al menos partes del microbioma humano se transmiten entre individuos del hogar y animales domésticos como perros y gatos. Por ejemplo, los miembros de una familia comparten las mismas cepas de *E. coli* que se sabe producen infecciones del tracto urinario en uno de los miembros del hogar. Puede haber diferencias en la microbiota oral en lactantes dependiendo de si los padres utilizaron o no la práctica de succionar el chupete para su limpieza. Así, el desarrollo del microbioma durante la infancia es un proceso complejo que está empezando a comprenderse.

EL MICROBIOMA Y EL DESARROLLO FISIOLÓGICO

El microbioma tiene cada vez más papeles complejos en el desarrollo de la fisiología de los mamíferos (fig. 171-2). Éstos comprenden el desarrollo del tracto intestinal, el sistema inmunológico, el sistema hematológico, el sistema metabólico-endocrino y el sistema neurológico. Se hallan aún bajo intensa investigación los detalles del modo en que el microbioma contribuye a estos procesos del desarrollo en los seres humanos; sin embargo, el modelado en otros sistemas de los mamíferos predice que el microbioma tiene un papel crítico.

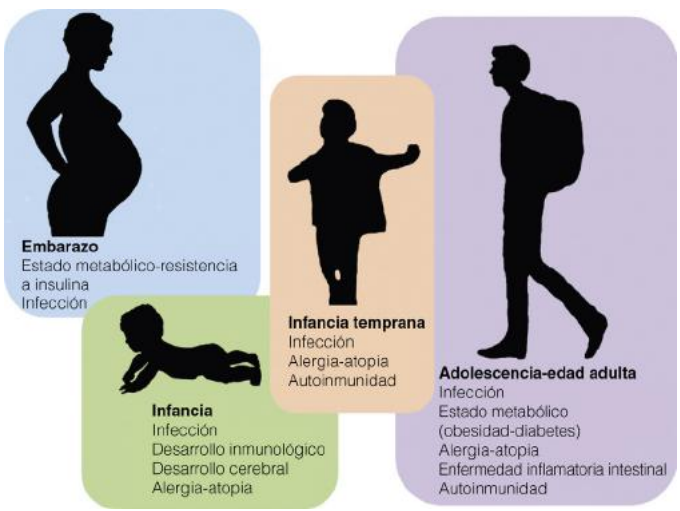

Figura 171-2 Papeles fisiológicos y patológicos del microbioma con importancia en pediatría. El microbioma humano tiene repercusión sobre la salud y el desarrollo desde el embarazo hasta la vida adulta con procesos relacionados y no relacionados con la infección.

Microbioma y metabolismo

Poco después de la entrada en el mundo físico, el tracto intestinal del mamífero es colonizado y la interacción de los microbios pioneros tempranos en el tracto intestinal estimula el desarrollo de la mucosa intestinal. En los modelos de animales neonatales y jóvenes, un retraso o ausencia en la colonización intestinal da lugar a un desarrollo incompleto del epitelio, aplanamiento de las criptas intestinales, pérdida de la vasculatura y una disminución muy acusada de la función enzimática, como la fosfatasa alcalina y las glucosidasas.

La microbiota entérica tiene un gran número de papeles en la fisiología del tracto intestinal. Además de su función en el desarrollo de la mucosa y del sistema inmunológico y en el desarrollo y regeneración del epitelio, la microbiota desempeña un papel en aspectos clave del metabolismo: 1) digestión de polisacáridos vegetales por lo demás indigeribles; 2) producción de vitaminas y cofactores; 3) metabolismo de xenobióticos, que incluyen fármacos clínicamente relevantes; y 4) estimulación del metabolismo local y sistémico, incluido el almacenamiento de lípidos. Los animales axénicos que carecen de microbiota entérica tienen una extracción limitada de nutrientes y tienen un fenotipo de insuficiencia ponderal.

Ratones nacidos en un ambiente estéril han sido colonizados por comunidades microbianas fecales humanas. La alimentación de dietas de ratones «humanizados» con y sin polisacáridos, similar al destete hacia una transición con alimentos sólidos, da lugar a espectaculares alteraciones en los metabolitos centrales. Los «ratones humanizados» que han hecho el tránsito de una alimentación rica en polisacáridos y baja en grasas a una alimentación más «occidentalizada» rica en grasas y monosacáridos pasan por un florecimiento de los filos Actinobacteria y Firmicutes en la microbiota entérica con una reducción acorde en Bacteroidetes, similar a las observaciones de un aumento de Firmicutes y disminución de Bacteroidetes en la obesidad.

En los seres humanos puede haber patrones comunes en la composición de la comunidad microbiótica entérica madura y la función prevista. La secuenciación de microbios fecales de adultos en múltiples naciones ha puesto de manifiesto 3 patrones comunes de composiciones de la comunidad microbiana, denominados enterotipos. Se observaron aumentos significativos en las proporciones de *Bacteroides, Prevotella* y *Ruminococcus* como centinelas de los diferentes enterotipos, y estos enterotipos pudieron ser identificados en individuos de múltiples continentes, incluidos Norteamérica, Europa y Asia. No están bien definidos los diferentes enterotipos entre los lactantes y los niños, con la posibilidad de que se formen enterotipos maduros y estables en el período posdestete temprano o después de la lactancia. Se han descrito enterotipos de leche materna y de alimentación con fórmula, con un enriquecimiento notable de bacterias gramnegativas como *E. coli* y *Clostridia* spp. anaerobios en los lactantes alimentados con fórmula.

Microbioma, inflamación e inmunidad

Los microorganismos que componen el microbioma son críticos en relación con una programación inmunitaria temprana, el desarrollo de la tolerancia inmunitaria y el mantenimiento global de los valores establecidos de la inmunidad. Las células producen una variedad de receptores para reconocer los ligandos microbianos, en un proceso denominado *reconocimiento de patrones*. A su vez, los microbios producen una estimulación intencional y no intencional de dichos receptores celulares para activar y reprimir las vías inflamatorias. Ejemplos clásicos de tales interacciones reguladoras son los peptidoglucanos en las bacterias que se unen al receptor tipo Toll 2 (en complejo con el receptor tipo Toll 3 y el receptor tipo Toll 6), los lipopolisacáridos de bacterias gramnegativas que se unen al receptor tipo Toll 4 y los glucanos de hongos que se unen al receptor de dectina. Entre los resultados de estas interacciones con los receptores se incluyen la producción de quimiocinas y citocinas, la diferenciación y el desarrollo celulares, la alteración del metabolismo y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la estimulación de los programas de muerte y supervivencia celulares, todos supeditados al tipo de célula, el estado celular y la magnitud de la estimulación.

La estimulación microbiana de estos sistemas de reconocimiento microbianos es tan crítica en el desarrollo que animales criados en ausencia de microbios tienen menores respuestas inmunitarias innatas como péptidos antimicrobianos en las superficies mucosas, desregulación en las respuestas proinflamatoria y de tolerancia inmunológica y un menor número en las poblaciones de células T y células B. Tras la restauración de la colonización normal semanas después de ser estériles, los animales tienen respuestas citocínicas aberrantes a largo plazo con respuestas proinflamatorias hiperactivas a los estímulos, demostrando así las consecuencias perdurables de la alteración de la adquisición microbiana temprana. Los diferentes patrones de colonización en la vida temprana se correlacionan también con el desarrollo inmunológico a largo plazo. En un estudio escandinavo, niños con colonización persistente en la vida temprana por *E. coli* tuvieron una mayor memoria sostenida de niveles de células B ($CD3^+CD20^+CD27^+$) al año y medio de vida en comparación con niños con menores niveles de colonización por *E. coli,* a pesar incluso de una abundante colonización por *Lactobacillus* spp., bacterias probióticas prototípicas.

Microbioma y conexiones neurobiológicas

Los nuevos estudios están demostrando un eje que va del intestino al cerebro que puede alterarse por la composición y actividad del microbioma entérico. Investigaciones en modelos animales han demostrado que el microbioma altera el sistema hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Los ratones axénicos tienen una conducta exagerada al estrés y ansiedad acompañada de un aumento en las concentraciones de corticosterona y de adrenocorticotropina en comparación con ratones libres de patógenos colonizados de modo convencional. La RM funcional ha demostrado que la ingestión de 5 cepas de bacterias de tipo probiótico altera la actividad cerebral en los seres humanos, dando lugar a una disminución en las respuestas cerebrales a las tareas de atención emocional en las regiones cerebrales de entrada de estímulos sensoriales y emocionales. Aunque sólo pueda inferirse el mecanismo de base en estos cambios, el tracto solitario y, por ende, el nervio vago parecen mediar en la conexión entre el tracto intestinal y el cerebro.

Otro mecanismo por el cual el microbioma intestinal puede alterar la actividad cerebral es mediante los metabolitos que produce. La administración de leche fermentada con microorganismos de tipo probiótico, sobre todo *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis,* a gemelos monocigóticos humanos y a ratones no cambió de modo espectacular la composición del microbioma intestinal pero sí alteró sus perfiles transcripcionales, con una desviación a un aumento en la fermentación de carbohidratos a ácidos grasos, que se piensa que atenúa las emociones de tristeza en los seres humanos.

CONTRIBUCIONES DEL MICROBIOMA A LA ENFERMEDAD

Hay estudios que demuestran que algunas comunidades microbianas pueden actuar de forma concertada para ejercer efectos negativos sobre la salud, mientras que otras comunidades pueden ser restauradoras o resistentes a la enfermedad. En las secciones que siguen se aportan ejemplos de este concepto de comunidades microbianas alteradas, denominadas también **disbiosis.**

Microbioma del nacimiento prematuro

Si bien la etiología del nacimiento prematuro es multifactorial, se han propuesto afecciones inflamatorias, que incluyen infecciones subclínicas y clínicamente manifiestas de la madre y/o el feto, como instigadoras del nacimiento prematuro. El perfil de biomarcadores inflamatorios subraya este punto, ya que mujeres que llegaron hasta el nacimiento pretérmino tienen un aumento en la angiotensina, la interleucina 8 y el receptor 1 del factor de necrosis tumoral, junto con un número de alteraciones específicas de raza en otras citocinas y quimiocinas. En trabajos previos se señala que las mujeres que experimentan nacimiento pretérmino tienen un aumento en la colonización vaginal por *Gardnerella* spp. y *Lactobacillus crispatus.* Puede haber una menor diversidad en la microbiota del fondo de saco vaginal posterior de las mujeres que experimentan nacimiento pretérmino. Un metaanálisis del tratamiento temprano de la vaginosis con clindamicina antes de la semana 22 del embarazo demostró una reducción en el nacimiento pretérmino espontáneo a <37 semanas, en línea con una asociación entre disbiosis de la microbiota asociada al embarazo y el nacimiento pretérmino.

Tradicionalmente, se ha supuesto que la cavidad amniótica y el feto eran estériles antes de la rotura de las membranas fetales al nacimiento. Sin embargo, varios trabajos identifican pruebas de ADN bacteriano en el meconio, con dos tipos de meconio predominantes con independencia del modo de alumbramiento: 1) dominado por Enterobacteriaceae y 2) dominado por Leuconostocaceae, Enterococcaceae y Streptococcaceae. Además, los datos indican que el líquido amniótico en la corioamnionitis subclínica y clínicamente manifiesta tiene datos de presencia de microbios derivados de la vagina materna, que incluyen microorganismos difícilmente cultivables o no cultivables como *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium, Sneathia sanguinegens* y *Leptotrichia amnionii.* Existe una correlación entre la carga de microorganismos intraamnióticos y el grado de prematuridad. La invasión microbiana del espacio amniótico puede llevar a la inducción de vías inflamatorias por medio de receptores de reconocimiento de patrones microbianos inmunitarios innatos como los receptores tipo Toll. El resultado puede ser la inducción del parto y estrés fisiológico sobre el feto y la madre. La exposición a factores microbianos puede tener consecuencias sobre el desarrollo pulmonar e intestinal, lo que prepara el escenario para una posible patología posnatal, incluida la enterocolitis necrosante. Más allá de una amenaza aguda a la díada materno-fetal, la corioamnionitis puede no producir las consecuencias a largo plazo en el neurodesarrollo que se pensaba que causaba, con niños prematuros nacidos antiguamente de madres con corioamnionitis con unos desenlaces cognitivos y neuropsiquiátricos similares hasta incluso los 18 años de edad a los de lactantes no expuestos a la corioamnionitis.

Cambios en el microbioma con la enterocolitis necrosante

La enterocolitis necrosante (ECN) es una enfermedad devastadora del intestino neonatal que de modo desproporcionado afecta a lactantes muy prematuros con un peso inferior a 1.500 g al nacimiento. Las etapas anatomopatológicas en la ECN comprenden inflamación intestinal con pérdida de la función de barrera, invasión microbiana del intestino y posible muerte del intestino afectado. Años de investigación implicaron a microorganismos específicos como causa de la ECN en series de casos; sin embargo, ninguna de las etiologías específicas propuestas fue común en todos los casos de ECN y los causantes fueron, en cambio, los microorganismos emergentes tras una patología intestinal grave.

Actualmente se prefiere un modelo de disbiosis del microbioma intestinal de la vida temprana en la patogenia de la ECN. Se ha demostrado en estudios epidemiológicos llevados cabo en lactantes de muy bajo peso al nacimiento una asociación de las cefalosporinas y la duración de la exposición antibiótica con el desarrollo de ECN, en línea con la idea de que desviaciones en la microbiota predisponen a la ECN o incitan a ella. Hay estudios que demuestran una menor diversidad de la microbiota antes y durante la ECN. La microbiota en la ECN en el momento de los síntomas clínicos se asemeja a la microbiota 72 horas antes del comienzo pero no a la microbiota 1 semana antes del comienzo de los síntomas, lo que sugiere que una desviación en la microbiota intestinal comienza bastante antes de la aparición de la ECN. Algunas diferencias en la colonización temprana después del nacimiento pueden presagiar un mayor riesgo de ECN.

Microbioma y trastornos alérgicos

Dado el papel del microbioma en el desarrollo y la modulación de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, se ha prestado un considerable interés a su papel en el desarrollo y la exacerbación de afecciones alérgicas como la dermatitis atópica.

El microbioma de la piel se ha estudiado antes, durante y después del tratamiento de exacerbaciones de dermatitis atópica. Las exacerbaciones dan lugar a pérdida de diversidad de bacterias en la zona afectada y el tratamiento introduce una nueva diversidad. *S. aureus* y *Staphylococcus*

booksmedicos.org

epidermidis aumentan antes y después de las exacerbaciones atópicas, mientras que *Streptococcus* spp. y *Corynebacterium* spp. aumentan inmediatamente antes y durante la mejoría clínica. En ratones, el tratamiento oral de animales lactantes con antibióticos no absorbibles aumenta la inmunoglobulina (Ig) E sérica, aumenta los síntomas clínicos como el prurito y produce rasgos de tipo atópico. Estos datos sugieren que la dermatitis atópica se ve influida por el microbioma cutáneo local y microbiomas más distantes, como el del tracto intestinal, lo que también sugiere por qué la administración de probióticos orales como *Lactobacillus* spp. puede disminuir la dermatitis atópica con una desviación acompañante en el equilibrio de células T Th1/Th2 y aumento en el interferón-γ, que forman parte de la tolerancia inmunitaria.

El tracto respiratorio es un sitio común de enfermedad alérgica, y las infecciones se han asociado desde hace mucho con exacerbaciones alérgicas del tracto respiratorio. La idea tradicional es que el árbol respiratorio inferior es estéril; sin embargo, estudios del microbioma de las vías respiratorias en niños y adultos sanos y asmáticos indican que esta idea es incorrecta. Medidas por medio de un muestreo broncoscópico cuidadoso y cepillados citológicos, las vías respiratorias tienen una microbiota diversa durante la buena salud.

La determinación de la microbiota en el tracto respiratorio inferior de niños sanos y asmáticos indica diferencias significativas. Estudios antiguos basados en el cultivo indican que la colonización en la vida temprana del árbol respiratorio neonatal por *H. influenzae, Moraxella catarrhalis* y *S. pneumoniae* se asocia con un mayor riesgo de asma en la infancia. Estos mismos microorganismos se asocian también estrechamente con exacerbaciones asmáticas. Se ha propuesto a *M. pneumoniae* como inductor bacteriano principal de exacerbaciones de asma infantil cuando se identifica infección. El empleo de determinaciones independientes del cultivo de la composición de la microbiota de las vías respiratorias inferiores (v. fig. 171-1) indica que los niños con asma tienen una mayor probabilidad de tener mayores niveles de Proteobacteria, incluidos *H. influenzae,* así como Firmicutes como *Staphylococcus* spp. y *Streptococcus* spp. Es de destacar que los niños sanos tienen mayor probabilidad que los niños asmáticos emparejados por edad de tener Bacteroidetes en las vías respiratorias inferiores, sobre todo *Prevotella* spp., grupo de bacterias anaerobias. La asociación de unas vías respiratorias sanas con una población de bacterias anaerobias en el árbol respiratorio inferior es sorprendente porque se supone que un ambiente con tensión elevada en oxígeno es tóxico para los anaerobios. Este estudio indica que el ambiente de las vías respiratorias es significativamente diferente de lo que previamente se había pensado, y es preciso estudiar los atributos potencialmente protectores de una microbiota nativa asociada a la salud para determinar si estas asociaciones son también causales.

Microbioma de las vías respiratorias en la fibrosis quística

La fibrosis quística se caracteriza por una enfermedad e inflamación progresiva de las vías respiratorias con exacerbaciones agudas acompañadas de pérdida de la función pulmonar. Se ha sabido desde hace tiempo que la fibrosis quística tiene un cambio dependiente de la edad en la colonización de las vías respiratorias inferiores, que comienza en las primeras fases de la infancia con *S. aureus* y *H. influenzae* y progresivamente se desvía hacia microorganismos más intrínsecamente multirresistentes, incluidas las bacterias notoriamente persistentes y refractarias al tratamiento *Pseudomonas aeruginosa* y complejo *B. cepacia*. El análisis molecular independiente del cultivo de la microbiota asociada al pulmón en la fibrosis quística ha puesto de manifiesto comunidades microbianas mucho más complejas de lo que se había esperado y ha demostrado una asociación con la edad del paciente y la gravedad de la enfermedad. Además de la presencia de una variedad de microorganismos previamente inesperados en las vías respiratorias como anaerobios y micobacterias, la gravedad de la enfermedad se relaciona de modo inverso con la diversidad de la comunidad microbiana de las vías respiratorias inferiores, de modo que una enfermedad menos avanzada se asocia con una mayor riqueza y regularidad de especies. Por el contrario, la pérdida de diversidad, incluido el cambio de unas comunidades microbianas menos complejas a las dominadas por *P. aeruginosa,* se correlaciona fuertemente con gravedad de la enfermedad, y los niveles de *H. influenzae,* el colonizador de la infancia temprana, tienen una correlación negativa con la gravedad de la enfermedad. Aunque los antibióticos disminuyen la progresión de la función pulmonar, disminuyen también la diversidad de la comunidad microbiana, lo que sugiere un equilibrio entre una microbiota diversa y reduce la dominancia de ciertos microorganismos como *P. aeruginosa*.

El microbioma durante la diarrea asociada a antibióticos y la colitis por *Clostridium difficile*

El tratamiento con antibióticos orales y parenterales da lugar a una alteración rápida y significativa de la microbiota intestinal. Se ha demostrado en estudios de individuos normales que toman ciprofloxacino unas respuestas espectaculares pero individuales al antibiótico, con reducciones significativas en bacterias fuera del espectro esperado del antibiótico, lo que resalta la intradependencia de los miembros de la comunidad microbiana en relación con su estabilidad en la comunidad como conjunto. Además, la respuesta al ciprofloxacino en sujetos varió según los individuos, lo que sugiere grados diferentes de estabilidad de la microbiota y resiliencia frente al estrés, como los antibióticos. En general, con la excepción de algunos miembros infrecuentes de la comunidad, ésta quedó restablecida en gran medida en el transcurso de 4 semanas después de haber completado la tanda antibiótica.

Algunos antibióticos, como la amoxicilina-clavulanato, con el conocido efecto adverso de diarrea asociada a su administración, producen una pérdida de *Clostridium* y *Bacteroides,* que se sabe son importantes en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y en el metabolismo de carbohidratos de otro modo indigeribles. En conjunto, su pérdida puede disminuir la integridad metabólica del epitelio intestinal que utiliza AGCC para energía al tiempo que da lugar a un ambiente osmótico alto en el que el líquido es arrastrado a la luz intestinal. La diarrea asociada a antibióticos puede ser consecuencia de estos efectos combinados.

Una de las complicaciones más graves de la exposición a los antibióticos es el desarrollo de diarrea asociada a *C. difficile* (DACD), que se asocia con una morbilidad e incluso mortalidad elevadas. Los estudios microbiológicos sugieren que *C. difficile* es un constituyente común de la microbiota en desarrollo en la vida temprana con menos prevalencia durante la vida. Más del 30% de los lactantes están colonizados por *C. difficile* en el primer mes de vida, continuando hasta aproximadamente los 6 meses de edad. Al año de edad, la colonización varía entre el 15% y el 70% y luego declina hasta la edad adulta, cuando se estima que el estado de portador es <3%. Aunque se ha encontrado *C. difficile* en la microbiota vaginal de mujeres embarazadas, el parto vaginal no se ha asociado con mayores tasas de colonización neonatal por *C. difficile;* las tasas de colonización en los partos vaginales y por cesárea son del 30% y el 37%, respectivamente. Se ha descrito que la DACD da lugar a 35-45 hospitalizaciones por 10.000 ingresos pediátricos en niños de 1-9 años de edad.

Aunque los estudios no han determinado aún el modo en que se altera el microbioma intestinal antes, durante y con la resolución de la DACD en niños, los estudios moleculares de la microbiota intestinal en adultos proporcionan algunos detalles de las consecuencias de la DACD sobre la microbiota intestinal. Los estudios que emplean secuenciación profunda de heces de individuos con DACD y colonización por *C. difficile* sin enfermedad han revelado una reducción de ciertos géneros bacterianos que acompañan a la presencia de colonización por *C. difficile*. Entre estos géneros se incluyen *Blautia, Pseudobutyrivibrio, Roseburia, Faecalibacterium, Anaerostipes, Subdoligranulum, Ruminococcus, Streptococcus, Dorea* y *Coprococcus*. La relación de causa-efecto y los acontecimientos que desencadenan la transición desde la colonización a la enfermedad sintomática siguen siendo desconocidos. De modo similar a los estudios sobre la diarrea asociada a antibióticos, estos estudios demuestran también una reducción en *Clostridium* spp. productoras de butirato, que se han propuesto como importantes para producir butirato como fuente de energía en el epitelio intestinal y su robusta integridad.

Aunque antibióticos como el metronidazol y la vancomicina se han utilizado para tratar la DACD, el tratamiento tradicional no elimina la DACD recurrente en la medida en que podría esperarse. Para tratar este problema, el **trasplante fecal** o la administración de heces de donantes sanos a receptores con DACD es eficaz en el tratamiento de la DACD y, lo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que es más importante, superior a estos antibióticos a la hora de reducir la probabilidad de enfermedad recurrente. Acompañando a la resolución clínica figura el aumento de Bacteroidetes y de los grupos IV y XIVa de *Clostridium* con una disminución emparejada en Proteobacteria. La mayor parte de la experiencia con el trasplante fecal se ha obtenido en adultos con un solo grupo pediátrico publicado, aunque están en marcha estudios de investigación.

Microbioma y asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son enfermedades inflamatorias crónicas del tracto intestinal; se cree que son consecuencia de la intersección de la susceptibilidad del huésped y la disbiosis, una alteración de la microbiota intestinal. Estudios realizados con gemelos indican unas tasas de concordancia en gemelos monocigóticos del 10-15% en la colitis ulcerosa y del 30-35% en la enfermedad de Crohn, lo que demuestra un componente genético en cada enfermedad al tiempo que destaca factores ambientales que probablemente inducen y accionan la progresión de la enfermedad. Más de 150 polimorfismos de un solo nucleótido se asocian con las enfermedades, lo que pone de manifiesto defectos potenciales en el manejo de los microbios, incluidos los implicados en la función de barrera, la inmunidad innata, la autofagia, la inmunidad adaptativa y el metabolismo y la homeostasis celular.

En la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la microbiota sufre una alteración en asociación con la enfermedad en el tracto intestinal. Aunque se ha descrito una considerable heterogeneidad, con frecuencia se demuestra que la EII se acompaña de una disminución de bacteroides, clostridios, bifidobacterias y Firmicutes. Recíprocamente, se describen brotes de *E. coli* y otras Enterobacteriaceae. También se ha descrito un aumento de metabolizadores de azufre en la EII. Se han utilizado antibióticos junto con tratamientos biológicos como anticuerpos dirigidos a neutralizar el factor de necrosis tumoral en el tratamiento de la disbiosis de la EII y la reacción inflamatoria. Están en marcha estudios de trasplante fecal para determinar si una microbiota no inflamatoria de un donante sano puede mitigar los síntomas y la progresión de la EII.

Microbioma y obesidad

La obesidad y el síndrome metabólico se asocian con cambios importantes en el microbioma intestinal en términos de composición y función metabólica, que en último término dan lugar a una mayor extracción de energía a partir de la alimentación. Entre los cambios «típicos» en el microbioma se incluye un aumento en el cociente de los filos Firmicutes:Bacteroidetes. Otros trabajos indican que Prevotellaceae, una familia del filo Bacteroidetes, puede aumentar específicamente con la obesidad. Sin embargo, sigue habiendo un considerable debate sobre los cambios específicos de la obesidad en el microbioma, ya que estudios distintos a los mencionados previamente han demostrado una disminución en los cocientes Firmicutes:Bacteroidetes en la microbiota fecal de individuos obesos en comparación con controles delgados. Nuevos estudios muestran que las proporciones de grupos a nivel de filos pueden ser menos importantes que los cambios en los subgrupos de Firmicutes que producen butirato, sustrato de ácidos grasos que se sabe se adquiere fácilmente y es utilizado por el epitelio intestinal, y, así, calorías listas para el huésped.

El microbioma intestinal beneficia al huésped de modos importantes, entre ellos un aumento de la extracción calórica a partir de sustratos indigeribles como los polisacáridos de la alimentación. El microbioma produce enzimas degradativas para desdoblar estos sustratos donde enzimas con funciones comparables, como algunas glucosil hidrolasas, no están codificadas en el genoma humano. Estudios moleculares indican que el microbioma intestinal puede también interactuar con el epitelio intestinal de tal modo que altera la homeostasis general de la energía y el almacenamiento de grasas. Por ejemplo, el microbioma intestinal puede producir AGCC que, a su vez, alteran la expresión peptídica endocrina como el péptido 1 similar al glucagón y el péptido YY, que alteran la homeostasis de la glucosa y la saciedad, respectivamente. Además, por medio de la producción de AGCC y de cetonas, la microbiota puede alterar el tono simpático. Se sabe que ciertos microbiomas suprimen y otros inducen el factor adiposo inducido por el ayuno (denominado también proteína 4 similar a angiopoyetina), un inhibidor de la lipoproteína lipasa de los tejidos intestinal, hepático y adiposo. La colonización con una diversa microbiota suprime la expresión del factor adiposo inducida por el ayuno, y la suplementación en la alimentación de una alimentación occidental con *Lactobacillus paracasei* suprimió aún más la por otra parte alta expresión del factor adiposo inducida por el ayuno. Los ratones alimentados con una dieta occidental desarrollaron adiposidad, que fue transferible a ratones receptores delgados después del trasplante con microbiota de ratones obesos. Recíprocamente, los ratones obesos tratados con antibióticos experimentaron una menor resistencia a insulina, menores índices glucémicos en ayunas y mejor tolerancia a la glucosa en comparación con los homólogos no tratados, lo que implica más aún al microbioma en estos cambios fisiológicos.

El microbioma durante la malnutrición

La malnutrición es una causa importante de morbimortalidad en todo el mundo. En su forma más grave, la malnutrición puede dar lugar al kwashiorkor, que se caracteriza por edema generalizado, anorexia, hipertrofia hepática grasa, úlceras cutáneas e irritabilidad. Se emplean alimentos listos para su consumo con el fin de restablecer la nutrición en áreas con importantes restricciones de alimentación. Se realizó un estudio en Malawi con gemelos monocigóticos y dicigóticos en busca de alteraciones en el microbioma en asociación con malnutrición de moderada a grave, incluido el kwashiorkor. En los gemelos con grados discordantes de malnutrición con suplementos alimentarios, los gemelos con malnutrición preexistente leve tenían microbiotas intestinales que cambiaron significativamente durante el curso de la suplementación. Por el contrario, los gemelos con kwashiorkor preexistente tenían microbiotas con escasos o nulos cambios en respuesta a la suplementación nutricional. Estos hallazgos se recapitularon en cierta medida después del trasplante de microbiotas de gemelos a ratones previamente estériles. Los ratones que recibieron las microbiotas de los gemelos de Malawi con kwashiorkor experimentaron una pérdida de peso más espectacular con una alimentación de tipo malawi y una pérdida más rápida de su ganancia ponderal una vez apartados de los suplementos alimentarios listos para su empleo que los ratones a los que se trasplantaron heces de gemelos más sanos. Los ratones con las microbiotas de kwashiorkor trasplantadas tuvieron problemas mantenidos con el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y aminoácidos a pesar de la suplementación nutricional de la dieta malawi. En conjunto, estos datos indican que la malnutrición grave es consecuencia de la combinación de déficits nutricionales y de un microbioma con capacidades metabólicas alteradas que no se restablecen con facilidad con los tratamientos contemporáneos de suplementación nutricional.

MANIPULACIÓN TERAPÉUTICA DEL MICROBIOMA

La manipulación terapéutica del microbioma se clasifica en 5 categorías generales: 1) antimicrobianos, 2) prebióticos, 3) probióticos, 4) posbióticos y 5) trasplante fecal. En las secciones de diarrea por *C. difficile* y de EII se hizo una breve mención del trasplante fecal. Los posbióticos son componentes microbianos no viables o metabolitos microbianos que pueden alterar la microbiota o producir alteraciones fisiológicas en el huésped. Se dispone de escasos datos como para justificar aquí unos comentarios de la terapéutica con posbióticos.

Prebióticos

Se define el término «prebiótico» como «componentes de alimentos no digeribles que proporcionan un beneficio al huésped al estimular de modo selectivo el crecimiento y/o la actividad de 1 o de un número limitado de bacterias del colon y de este modo mejoran la salud del huésped». Mientras que los antimicrobianos reducen porciones de la microbiota, los prebióticos se dirigen a promover el crecimiento de microorganismos beneficiosos como bifidobacterias y lactobacterias. Típicamente, los prebióticos son carbohidratos como oligosacáridos que pueden ser metabolizados de modo selectivo por constituyentes de la microbiota. Pueden no sólo estimular el crecimiento de microorganismos deseables, sino que también pueden ser catabolizados a productos finales beneficiosos como AGCC, que pueden, a su vez, ser utilizados

booksmedicos.org

como sustratos de energía por el epitelio intestinal. Los oligosacáridos prebióticos se encuentran de modo natural en la leche materna y se han utilizado como suplementos de la leche materna y de fórmula.

La administración de prebióticos en lactantes nacidos a término ha demostrado el esperado brote de crecimiento de bacterias; sin embargo, no se han establecido con claridad beneficios clínicamente significativos derivados de la suplementación de prebióticos. El tratamiento de lactantes nacidos a término con fructooligosacáridos aumenta las bifidobacterias fecales, pero sin un cambio en el crecimiento del lactante, a pesar de que algunos lactantes tengan un aumento de AGCC en la masa fecal. Una revisión sistemática del tema ha proporcionado una conclusión similar.

Los lactantes pretérmino tienen unos niveles de bajos a ausentes de bifidobacterias y lactobacilos en el tracto intestinal, a pesar de una nutrición plena con leche materna. Se ha propuesto la suplementación con prebióticos como medio para aumentar estas poblaciones bacterianas en el tracto intestinal del lactante pretérmino. Entre los beneficios propuestos puede haber una disminución de ECN. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios clínicos aleatorizados suficientemente potentes para demostrar la validez de esta hipótesis.

Probióticos

Los probióticos son microorganismos viables que poseen beneficios para la salud después de su administración. Casi todos los probióticos son aislados de la microbiota humana, aunque pueden no necesariamente residir en el individuo que los toma con fines terapéuticos. Los probióticos también pueden administrarse para aumentar los niveles de un microorganismo ya presente en la microbiota. Generalmente, los probióticos se han administrado por vía oral o como supositorios vaginales.

Son múltiples los géneros y especies bacterianas y fúngicas estudiados en relación con efectos probióticos. Los géneros bacterianos comunes comprenden bifidobacterias, lactobacilos, estreptococos, enterococos y *E. coli*. Un menor número de microorganismos no bacterianos se han estudiado en relación con efectos probióticos. *Saccharomyces boulardii* se relaciona con la levadura de panadero *(Saccharomyces cerevisiae),* pero fue aislado por efectos beneficiosos específicos.

No se deben confundir estos microorganismos probióticos con cepas más patogénicas dentro de sus géneros y especies. La mayoría de los probióticos se han aislado atendiendo a su asociación con estados de salud. Por ejemplo, son comunes en la leche materna y las heces las bifidobacterias y los lactobacilos en lactantes con tasas bajas de enfermedades diarreicas y alergia. Con excepción de individuos con inmunodeficiencias significativas, barreras mucosas gravemente comprometidas y catéteres centrales, donde muchos de estos microorganismos pueden adherirse al plástico del catéter con una translocación transitoria por lo demás benigna a partir del tracto intestinal, se ha demostrado que estos probióticos bacterianos son relativamente inocuos incluso después de la administración de miles de millones de unidades formadoras de colonias. Los efectos adversos más comunes asociados con los probióticos son dolor cólico abdominal, náuseas, fiebre, heces blandas, flatulencia y trastornos del sentido del gusto.

Aunque se han administrado ampliamente probióticos bacterianos a los seres humanos, las pruebas sobre su eficacia se limitan a un pequeño número de afecciones. Los probióticos han mostrado eficacia de manera regular en afecciones específicas, como la diarrea asociada a antibióticos, en la prevención y reducción de la atopia en niños de alto riesgo y en las reducciones en la duración y recurrencia de la infección por *C. difficile*. Los estudios indican una reducción en la ECN en lactantes pretérmino. Los probióticos pueden reducir el riesgo de infecciones respiratorias y de infecciones del tracto urinario recurrentes al tiempo que reducen los síntomas y la frecuencia de las exacerbaciones de la EII.

La diarrea asociada a antibióticos se reduce en frecuencia y duración. Un metaanálisis indicó un riesgo relativo de diarrea asociada a antibióticos con administración de probióticos de 0,58 (intervalo de confianza del 95% [IC], 0,05-0,68) en estudios combinados con empleo de *Lactobacillus, Bifidobacterium, Saccharomyces, Streptococcus, Enterococcus* y/o *Bacillus*. Por lo general, la administración de combinaciones de microorganismos no ha dado lugar a una mayor eficacia.

Un metaanálisis específicamente de la eficacia de los probióticos en la reducción de la incidencia de DACD demostró una evidencia moderada en relación con la práctica. En un análisis de más de 1.800 estudios, incluidos muchos de población pediátrica, los probióticos redujeron la DACD en un 64% con un riesgo relativo de 0,36 (IC del 95%, 0,26-0,51). Se analizó un subgrupo pediátrico en estudios relevantes y puso de manifiesto un beneficio en los pacientes pediátricos y en un subgrupo de niños sanos (riesgo relativo, 0,37; IC del 95%, 0,23-0,60). Se utilizaron varios probióticos, incluidas diferentes cepas de *Lactobacillus* y *S. boulardii*.

Se han llevado a cabo más de 15 estudios para investigar el efecto de la administración de probióticos durante el embarazo y a lactantes para prevenir la dermatitis atópica. El metaanálisis sugiere un modesto beneficio de la administración de probióticos para prevenir el desarrollo de dermatitis atópica. Los estudios han incluido principalmente la administración de *Lactobacillus rhamnosus*. Los estudios han incluido la administración a la madre embarazada, al lactante o a ambos. El riesgo relativo global de 0,79 (IC del 95%, 0,71-0,88) fue generalmente constante con independencia del tratamiento de la madre, del niño o de ambos. La duración fue generalmente >6 meses; sin embargo, no pareció que la duración alterara significativamente el efecto. El RR fue similar en cuanto a la prevención de la dermatitis atópica asociada y no asociada a IgE.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 2
Medidas preventivas

Capítulo 172
Prácticas de vacunación

Larry K. Pickering y Walter A. Orenstein

La inmunización es una de las medidas preventivas más beneficiosas y rentables de las que disponemos. Gracias a vacunas eficaces y seguras se ha erradicado la viruela, la poliomielitis está casi erradicada a nivel mundial y el sarampión y la rubéola ya no son endémicos en EE.UU., aunque siguen produciéndose casos de enfermedades prevenibles con vacunas, como el sarampión, la rubéola y la parotiditis en EE.UU. Las enfermedades infantiles prevenibles con vacunas se han reducido en ≥99% con respecto a la morbilidad anual previa al desarrollo de la correspondiente vacuna (tabla 172-1a), y las vacunas más nuevas no alcanzan el mismo porcentaje de disminución (tabla 172-1b). Un análisis de las medidas preventivas eficaces recomendadas para uso generalizado por la U.S. Preventive Services Task Force indicó que la vacunación infantil recibía una puntuación óptima, basada en la carga clínica prevenible de la enfermedad y el coste-efectividad.

La **inmunización** es el proceso de inducir inmunidad contra una enfermedad específica. La inmunidad puede lograrse de forma **pasiva,** mediante la administración de preparaciones con anticuerpos, o de forma **activa,** con la administración de una vacuna o toxoide para estimular la producción de una respuesta humoral y/o celular prolongada del sistema inmunitario. A partir de 2015, los lactantes, niños y adolescentes en EE.UU. son inmunizados de modo rutinario frente a 16 enfermedades: difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, enfermedad por *H. influenzae* tipo b (Hib), hepatitis A, hepatitis B, sarampión, parotiditis, rubéola, rotavirus, varicela, enfermedad neumocócica, enfermedad meningocócica, gripe e infección por el virus del papiloma humano (VPH).

INMUNIDAD PASIVA

La inmunidad pasiva se logra mediante la administración de anticuerpos preformados para inducir una protección transitoria contra un agente infeccioso. Entre los productos utilizados se incluyen:

- Inmunoglobulina (Ig) administrada por vía intramuscular (i.m.).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Comito D, Romano C: Dysbiosis in the pathogenesis of pediatric inflammatory bowel diseases, *Int J Inflamm* 2012:687143, 2012.

Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al: Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants, *Pediatrics* 123:58-66, 2009.

DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, et al: Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation, *PLoS ONE* 3:e3056, 2008.

Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al: Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:11971-11975, 2010.

Grice EA, Segre JA: The skin microbiome, *Nat Rev Microbiol* 9:244-253, 2011.

Harris JK, De Groote MA, Sagel SD, et al: Molecular identification of bacteria in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:20529-20533, 2007.

Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al: Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis, *JAMA* 307:1959-1969, 2012.

Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al: Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma, *J Allergy Clin Immunol* 127:372-381, e1-3, 2011.

Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, et al: *Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth*, Thousand Oaks, CA, 2013, Reproductive Sciences.

Jangi S, Lamont JT: Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51:2-7, 2010.

Johnson CL, Versalovic J: The human microbiome and its potential importance to pediatrics, *Pediatrics* 129:950-960, 2012.

Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al: Human nutrition, the gut microbiome and the immune system, *Nature* 474:327-336, 2011.

Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al: Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41), *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:8030-8035, 2011.

Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al: Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(Suppl): 4578-4585, 2011.

LaTuga MS, Ellis JC, Cotton CM, et al: Beyond bacteria: a study of the enteric microbial consortium in extremely low birthweight infants, *PLoS ONE* 6:e27858, 2011.

Liu B, Faller LL, Klitgord N, et al: Deep sequencing of the oral microbiome reveals signatures of periodontal disease, *PLoS ONE* 7:e37919, 2012.

Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al: Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis, *PLoS ONE* 6:e20647, 2011.

Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al: Host-gut microbiota metabolic interactions, *Science* 336:1262-1267, 2012.

Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al: Development of the human infant intestinal microbiota, *PLoS Biol* 5:e177, 2007.

Rao S, Srinivasjois R, Patole S: Prebiotic supplementation in full-term neonates: a systematic review of randomized controlled trials, *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:755-764, 2009.

Shanks N, Windle RJ, Perks PA, et al: Early-life exposure to endotoxin alters hypothalamic-pituitary-adrenal function and predisposition to inflammation, *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:5645-5650, 2000.

Slack E, Hapfelmeier S, Stecher B, et al: Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism, *Science* 325:617-620, 2009.

Tilg H, Kaser A: Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction, *J Clin Invest* 121:2126-2132, 2011.

Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, et al: Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface, *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:20858-20863, 2008.

Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al: Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*, *N Engl J Med* 368:407-415, 95, 2013.

Van Oudenhove L, McKie S, Lassman D, et al: Fatty acid-induced gut-brain signaling attenuates neural and behavioral effects of sad emotion in humans, *J Clin Invest* 121:3094-3099, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 172-1a Comparación de la morbilidad anual en el siglo XX y la morbilidad actual: enfermedades prevenibles por vacunas

ENFERMEDAD	MORBILIDAD ANUAL EN EL SIGLO XX*	CASOS NOTIFICADOS EN 2013†	PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN
Viruela	29.005	0	100%
Difteria	21.053	0	100%
Sarampión	530.217	187	>99%
Parotiditis	162.344	584	>99%
Tos ferina	200.752	28.639	86%
Poliomielitis (paralítica)	16.316	1	>99%
Rubéola	47.745	9	>99%
Síndrome de rubéola congénita	152	1	99%
Tétanos	580	26	96%
Haemophilus influenzae	20.000	31‡	>99%

*Roush SW, Murphy TV, Vaccine-Preventable Disease Table Working Group: Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA* 298(18):2155-2163, 2007.

†Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to readers: Final 2013 reports of nationally notifiable infectious diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*:63(32):702, 2014.

‡*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) <5 años de edad. Se estima que otros 10 casos de Hib han ocurrido en 185 notificaciones de *H. influenzae* (<5 años de edad) con serotipo desconocido.

Tabla 172-1b Comparación de la morbilidad anual estimada en la era prevacunal con las estimaciones actuales: enfermedades prevenibles por vacunas

ENFERMEDAD	ESTIMACIÓN ANUAL EN LA ERA PREVACUNAL*	ESTIMACIÓN EN 2013 (A MENOS QUE SE ESPECIFIQUE OTRA COSA)	PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN
Hepatitis A	117.333*	2.890†	98%
Hepatitis B (aguda)	66.232*	18.800†	72%
Neumococo (invasivo)			
Todas las edades	63.067*	33.500§	47%
<5 años de edad	16.069*	1.900‖	88%
Rotavirus (hospitalizaciones, <3 años de edad)	62.500‡	12.500¶	80%
Varicela	4.085.120*	167.490**	96%

*Roush SW, Murphy TV and Vaccine-Preventable Disease Table Working Group: Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA* 298(18):2155-2163, 2007.

†Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Viral Hepatitis Surveillance–United States, 2011.

‡Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 58(RR-2):1-25, 2009.

§Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Active bacterial core surveillance provisional report; *S. pneumoniae* 2013.

‖Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Active bacterial core surveillance [unpublished].

¶New Vaccine Surveillance Network 2013 data [no publicado]. U.S. rotavirus disease now has biennial pattern.

**Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Varicella Program 2013 data [no publicado].

- Preparaciones de Ig específicas o hiperinmunes administradas i.m.
- Inmunoglobulina intravenosa (IGIV).
- Preparaciones específicas o hiperinmunoglobulina administradas i.v.
- Inmunoglobulina humana subcutánea (s.c.), que ha sido autorizada para tratar a pacientes con inmunodeficiencias primarias.
- Anticuerpos de origen animal.
- Anticuerpos monoclonales.

También puede inducirse la inmunidad pasiva de modo natural mediante la transferencia transplacentaria de anticuerpos (IgG) maternos durante la gestación. Los anticuerpos de origen materno transplacentarios pueden proporcionar protección durante los primeros meses de vida y durante más tiempo con la lactancia materna. En algunas enfermedades, la protección puede persistir hasta un año después del nacimiento, dependiendo de la cantidad de anticuerpos transferida y del tiempo hasta que los niveles caen por debajo de los considerados protectores.

Las principales indicaciones para la inmunidad pasiva son proporcionar protección a niños inmunodeficientes con defectos en linfocitos B que tengan dificultades para la producción de anticuerpos, a personas expuestas a enfermedades infecciosas o que estén en riesgo inminente de exposición donde no se disponga de un tiempo adecuado para el desarrollo de una respuesta inmune activa a una vacuna, y a personas con una enfermedad infecciosa como parte de una terapia específica para esa enfermedad (tabla 172-2).

Inmunoglobulina intramuscular

La inmunoglobulina intramuscular es una solución estéril de anticuerpos, normalmente obtenida del fraccionamiento con etanol frío de bancos de plasma humano de adultos. Las concentraciones de anticuerpos reflejan la exposición a una enfermedad infecciosa y la experiencia frente a las inmunizaciones de los donantes de plasma. La inmunoglobulina contiene un 15-18% de proteína, es principalmente IgG y se administra por vía intramuscular. El uso intravenoso de inmunoglobulina intramuscular humana está contraindicado. No se han descrito casos de transmisión de agentes infecciosos a través de inmunoglobulina, incluidos virus causantes de hepatitis y el VIH.

Las principales indicaciones de la inmunoglobulina son:

- Terapia de sustitución en niños con trastornos de deficiencia de anticuerpos.
- Profilaxis frente al sarampión.
- Profilaxis frente a la hepatitis A.

En la terapia de sustitución, la dosis habitual de inmunoglobulina intramuscular es de 100 mg/kg (equivalente a 0,66 ml/kg) mensualmente. El intervalo entre dosis suele ser de 2-4 semanas dependiendo de las concentraciones valle de IgG y de la respuesta clínica. En la práctica, la **IGIV** ha reemplazado a la inmunoglobulina intramuscular en la terapia de sustitución. Puede utilizarse la inmunoglobulina intramuscular para prevenir o modificar el sarampión si se administra en niños susceptibles dentro de los 6 días de la exposición (dosis habitual de 0,5 ml/kg de peso corporal; dosis máxima: 15 ml). La dosis recomendada de IGIV es de 400 ml/kg. Los datos sugieren que la vacuna frente al sarampión, si se administra en las 72 horas siguientes a la exposición al sarampión, proporciona protección en algunos casos. No deben administrarse al mismo tiempo la vacuna frente al sarampión y la inmunoglobulina.

Se dispone de dos métodos para la profilaxis postexposición frente a la hepatitis A. En personas de 12 meses hasta 40 años de edad, se prefiere la inmunización frente a la hepatitis A sobre la inmunoglobulina para la profilaxis postexposición y para protección de personas que viajan a áreas en donde es endémica la hepatitis A. Puede administrarse inmunoglobulina a niños <12 meses de edad y a personas >40 años de edad para la profilaxis frente a la hepatitis A y para la profilaxis postexposición en personas que viajan internacionalmente a áreas endémicas de hepatitis A (0,06 ml/kg). En niños <12 meses de edad, adultos >40 años de edad y niños y adultos susceptibles con inmunodeficiencias subyacentes o hepatopatía crónica, se prefiere la inmunoglobulina a la inmunización frente a la hepatitis A.

booksmedicos.org

Tabla 172-2 Preparaciones de inmunoglobulinas y antisuero animal

PRODUCTO	INDICACIONES PRINCIPALES
Inmunoglobulina para inyección intramuscular	Terapia de sustitución en trastornos de inmunodeficiencia primaria Profilaxis hepatitis A Profilaxis sarampión
Inmunoglobulina intravenosa (IGIV)	Terapia de sustitución en trastornos de inmunodeficiencia primaria Enfermedad de Kawasaki Infección pediátrica por VIH Hipogammaglobulinemia en leucemia linfocítica crónica B Trombocitopenia de mediación inmunitaria Trasplante de células hematopoyéticas en adultos para prevenir la enfermedad injerto contra huésped e infecciones Puede ser útil en otra serie de condiciones
Inmunoglobulina hepatitis B (i.m.)	Profilaxis postexposición Prevención de infección perinatal en hijos de madres $HBsAg^+$
Inmunoglobulina rabia (i.m.)	Profilaxis postexposición
Inmunoglobulina tétanos (i.m.)	Profilaxis de heridas Tratamiento del tétanos
Inmunoglobulina varicela-zóster (i.m.) o IGIV	Profilaxis postexposición en personas susceptibles con riesgo elevado de complicaciones de varicela
IGIV citomegalovirus	Profilaxis de la enfermedad en receptores de trasplante seronegativos
Inmunoglobulina subcutánea	Tratamiento de pacientes con inmunodeficiencias primarias
Inmunoglobulina viruela (i.v.)	Prevenir o modificar los episodios adversos graves después de la vacunación contra la viruela por replicación del virus
IGIV botulismo	Tratamiento del botulismo infantil
Antitoxina diftérica, equina	Tratamiento de la difteria
Antitoxina botulínica heptavalente frente a los 7 tipos de toxina botulínica (A-G)	Tratamiento del botulismo por ingesta o por heridas
Palivizumab (anticuerpo monoclonal) (i.m.)	Profilaxis en niños frente al virus respiratorio sincitial (v. cap. 260)

American Academy of Pediatrics, Passive immunization. En Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SL, editores: Red book 2012: report of the Committee on Infectious Diseases, *Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, págs. 56-63.*

El efecto adverso más común de la inmunoglobulina es dolor y molestia en la zona de inyección y, con menor frecuencia, rubefacción, cefalea, escalofríos y náuseas. Son infrecuentes los efectos adversos graves, como dolor torácico, disnea, anafilaxia y colapso sistémico. No debe administrarse inmunoglobulina a personas con deficiencia selectiva de IgA. Los pacientes con deficiencia selectiva de IgA pueden producir anticuerpos contra trazas de IgA en preparaciones de inmunoglobulina y desarrollar reacciones tras dosis repetidas. Estas reacciones incluyen fiebre, escalofríos y síndrome tipo shock. Dado que estas reacciones son raras, no se recomienda realizar pruebas para deficiencias selectivas de IgA.

Inmunoglobulina intravenosa

La IGIV es una preparación muy purificada de anticuerpos de inmunoglobulinas preparada a partir de donantes de plasma adultos con empleo de fraccionamiento por alcohol y modificada para permitir su uso i.v. La IGIV tiene más del 95% de IgG y se prueba para asegurar un mínimo de títulos de anticuerpos a *Corynebacterium diphtheriae,* virus de la hepatitis B, virus del sarampión y poliovirus. Las concentraciones de anticuerpos frente a otros patógenos varían ampliamente según los productos e incluso según los lotes de la misma casa fabricante. También se dispone de preparaciones líquidas y en polvo liofilizado. La IGIV no contiene timerosal.

No todos los productos de IGIV están aprobados por la FDA para todas las indicaciones. Las principales **indicaciones recomendadas** de la IGIV son:

- Terapia de sustitución en trastornos de inmunodeficiencia primaria.
- Enfermedad de Kawasaki para prevenir anomalías de la arteria coronaria y acortar el curso clínico.
- Terapia de sustitución en las infecciones bacterianas graves en niños infectados por VIH.
- Prevención de infecciones bacterianas graves en personas con hipogammaglobulinemia en la leucemia de linfocitos B crónica.
- Trombocitopenia de mediación inmunitaria para aumentar el recuento plaquetario.
- Profilaxis de la infección después del trasplante de médula ósea.

La IGIV puede ser útil en pacientes con síndrome de shock tóxico grave, síndrome de Guillain-Barré y anemia por parvovirus B19. La IGIV se emplea en muchas otras condiciones en función de la experiencia clínica. Puede utilizarse IGIV para la postexposición a la varicela si no se dispone de inmunoglobulina de varicela-zóster.

Las reacciones a la IGIV ocurren en el 1-15% de los casos. Algunas de estas reacciones parecen estar relacionadas con el ritmo de infusión y pueden ser mitigadas disminuyendo el mismo. Estas reacciones son fiebre, cefalea, mialgia, escalofríos, náuseas y vómitos. En raras ocasiones se han descrito reacciones más graves, como episodios anafilácticos, trastornos tromboembólicos, meningitis aséptica e insuficiencia renal. El fracaso renal se produce principalmente en pacientes con disfunción renal preexistente.

Las **preparaciones de inmunoglobulina específica** derivan de donantes con títulos elevados de anticuerpos a agentes específicos y están diseñadas para proporcionar protección contra estos agentes (v. tabla 172-2).

Inmunoglobulina subcutánea

La administración subcutánea de inmunoglobulina es inocua y eficaz en niños y adultos con trastornos de inmunodeficiencia primaria. Las dosis más pequeñas administradas con menor frecuencia (semanalmente) dan lugar a una menor fluctuación de las concentraciones séricas de IgG a lo largo del tiempo. Las reacciones sistémicas son menos frecuentes que con la IGIV y los efectos adversos más comunes de la inmunoglobulina subcutánea son reacciones producidas en el sitio de inyección. No hay datos sobre la administración de inmunoglobulina intramuscular por vía subcutánea.

Preparaciones de antisuero animal hiperinmune

Las preparaciones de antisuero animal se obtienen de caballos. La fracción de inmunoglobulina se concentra empleando sulfato de amonio. Algunos productos son tratados adicionalmente con enzimas para disminuir las reacciones a proteínas foráneas. En 2014 existían dos preparaciones de antisuero equino disponibles para su utilización en los seres humanos:

- Antitoxina diftérica, que puede obtenerse de los CDC (http://www.cdc.gov/diphtheria/dat.html) y se emplea para tratar la difteria.
- Antitoxina botulínica heptavalente, que puede obtenerse de los CDC (770-4888-7100) para su empleo en adultos con botulismo. Este producto contiene antitoxina frente a los 7 tipos de toxina botulínica (A-G).

Hay que ser cuidadoso antes de administrar antisueros derivados de animales por la posibilidad de reacciones alérgicas graves. Una precaución justificada incluye pruebas de sensibilidad antes de la administración; desensibilización, en caso necesario; y tratamiento de las reacciones potenciales, como fenómenos febriles, enfermedad del suero

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y anafilaxia. *Para el botulismo infantil está autorizada la IGIV (BabyBIG), una antitoxina derivada de humanos, y debe administrarse.*

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales son preparaciones de anticuerpos contra un único antígeno. Se producen en masa a partir de un hibridoma creado mediante la fusión de un linfocito B productor de anticuerpos y de una célula inmortal de rápido crecimiento, como una célula cancerígena. El **palivizumab** es un anticuerpo monoclonal importante empleado para la prevención de enfermedad grave por virus respiratorio sincitial (VRS) en niños ≤24 meses y menores con enfermedad pulmonar crónica (también denominada displasia broncopulmonar), con antecedente de parto prematuro (<35 semanas) o con lesiones cardíacas congénitas o afecciones neuromusculares. La Asociación Americana de Pediatría (AAP) ha desarrollado recomendaciones específicas para el uso del palivizumab (v. cap. 260). La IGIV-virus respiratorio sincitial, una hiperinmunoglobulina formulada para administración intravenosa, ya no se produce en EE.UU. Los anticuerpos monoclonales también se usan para prevenir el rechazo en trasplantes y para el tratamiento de algunos tipos de cáncer y enfermedades autoinmunes. Los anticuerpos monoclonales contra la interleucina 2 y el factor de necrosis tumoral α se emplean como parte del tratamiento en pacientes con una serie de enfermedades neoplásicas y autoinmunes.

Las reacciones adversas graves asociadas al palivizumab son casos raros de anafilaxia e hipersensibilidad. Las reacciones adversas a los anticuerpos monoclonales que modifican la respuesta inmune, como los anticuerpos contra la interleucina 2 o el factor de necrosis tumoral, pueden ser más graves, y entre ellas se incluyen el síndrome de liberación de citocinas, fiebre, escalofríos, temblores, dolor torácico, inmunosupresión e infección por varios microorganismos, incluidas micobacterias.

INMUNIZACIÓN ACTIVA

Las **vacunas** se definen como partes de microorganismos o microorganismos enteros que se administran para prevenir una enfermedad infecciosa. Las vacunas pueden consistir en microorganismos enteros inactivados (p. ej., polio y hepatitis A), partes del microorganismo (tos ferina acelular, VPH y hepatitis B), cápsulas polisacáridas (vacunas polisacáridas neumocócicas y meningocócicas), cápsulas polisacáridas conjugadas a proteínas de transporte (p. ej., vacunas conjugadas neumocócicas, meningocócicas, Hib), microorganismos vivos atenuados (vacunas vivas atenuadas de sarampión, parotiditis, rubéola, varicela, rotavirus y gripe) y toxoides (tétanos y difteria) (tabla 172-3). Un **toxoide** es una toxina bacteriana modificada que se hace no tóxica pero que aún puede inducir una respuesta inmune activa contra la toxina.

Los agentes inmunizantes pueden contener una serie de otros constituyentes aparte del propio antígeno inmunizante. Los **fluidos en suspensión** pueden ser agua estéril o salino pero también pueden ser un fluido complejo con pequeñas cantidades de proteínas u otros constituyentes derivados del sistema biológico empleado para cultivar el inmunobiológico. Los **conservantes, estabilizadores** y **agentes antimicrobianos** se utilizan para inhibir el crecimiento bacteriano y prevenir la degradación del antígeno. Estos componentes pueden ser gelatina, 2-fenoxietanol y agentes antimicrobianos específicos. Los conservantes se añaden a viales multidosis de vacunas, principalmente para prevenir la contaminación bacteriana en las sucesivas entradas del vial. Antes, muchas vacunas infantiles contenían timerosal, un conservante con etil mercurio. En 1999 se inició la retirada del timerosal como conservante en vacunas infantiles como medida de precaución en ausencia de datos sobre posibles daños debidos a dicho conservante. Esta medida se llevó a cabo con el cambio a los envases monodosis. Las vacunas incluidas en el calendario recomendado de vacunación para niños pequeños que contienen timerosal como conservante son algunas preparaciones de la vacuna de la gripe. Puede encontrarse el contenido en timerosal en las vacunas autorizadas en EE.UU. que se fabrican en la actualidad en http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/vaccinesafety/ucm096228.htm. Los **adyuvantes** se utilizan en algunas vacunas para aumentar la respuesta inmune. Actualmente, los únicos adyuvantes autorizados en EE.UU. por la **FDA para formar parte de las vacunas son las sales de aluminio y el arseniato (AsO_4),** un adyuvante que contiene hidróxido de aluminio y monofosforil lípido A. Las vacunas con adyuvantes deben inyectarse de forma profunda en el músculo para evitar irritación local, formación de granulomas y necrosis asociada a la administración s.c. o intracutánea.

Las vacunas pueden inducir inmunidad al estimular la formación de anticuerpos, la inmunidad celular o ambas. Se piensa que la protección inducida por la mayoría de las vacunas está mediada principalmente por linfocitos B, que producen anticuerpos. Éstos pueden inactivar toxinas, neutralizar virus y prevenir su adhesión a los receptores celulares, facilitar la fagocitosis y la actividad bactericida, interactuar con el complemento en la lisis bacteriana y prevenir la adhesión a las superficies mucosas mediante la interacción con la superficie de la célula bacteriana.

La mayoría de las respuestas de los linfocitos B requieren de la asistencia de los linfocitos T CD4 colaboradores. Estas respuestas dependientes de linfocitos T tienden a inducir niveles altos de anticuerpos funcionales con avidez elevada, maduran de una respuesta IgM a una respuesta IgG persistente a largo plazo e inducen la memoria inmunológica que da lugar a respuestas aumentadas tras la administración de recuerdos. Las **vacunas dependientes de linfocitos T,** que incluyen fracciones proteicas, inducen buenas respuestas inmunes incluso en lactantes jóvenes. En cambio, los antígenos polisacáridos inducen respuestas de linfocitos B en ausencia de la ayuda de linfocitos T. Estas **vacunas independientes de linfocitos T** se asocian con respuestas inmunes pobres en niños menores de 2 años, inmunidad de corta duración y ausencia de una respuesta aumentada o de recuerdo tras una exposición repetida al antígeno. En algunas vacunas polisacáridas, las dosis repetidas se asocian realmente con unas menores respuestas, como se determina por las concentraciones de anticuerpos, en comparación con las primeras dosis (es decir, hiporreactividad). Para superar los problemas de las vacunas polisacáridas simples se han **conjugado** los polisacáridos, o se han unido de forma covalente, a proteínas de transporte, convirtiendo así la vacuna en una vacuna dependiente de linfocitos T. A diferencia de las vacunas polisacáridas simples, las conjugadas inducen anticuerpos con mayor avidez, memoria inmunológica que resulta en respuestas reforzadas tras una exposición repetida al antígeno, inmunidad a largo plazo y protección colectiva al disminuir el número de portadores del microorganismo (tabla 172-4). En 2014, en EE.UU. había vacunas conjugadas autorizadas para prevenir enfermedades por Hib, neumocócicas y meningocócicas.

Los anticuerpos en suero pueden detectarse tan pronto como a los 7-10 días de la inyección del antígeno. Los anticuerpos tempranos suelen ser de la clase IgM que pueden fijar complemento. Los anticuerpos IgM tienden a disminuir a medida que aumentan los anticuerpos IgG. Éstos suelen tener un pico aproximadamente un mes tras la vacunación y en la mayoría de las vacunas persisten durante un tiempo tras un ciclo primario de vacunación. Las respuestas secundarias o de recuerdo ocurren más rápidamente y resultan de la rápida proliferación de linfocitos B memoria y T.

La evaluación de la respuesta inmune a la mayoría de las vacunas se lleva a cabo mediante la medición de los anticuerpos en plasma. Aunque la detección de anticuerpos en suero en niveles considerados protectores tras la vacunación puede indicar inmunidad, la pérdida de anticuerpos detectables en el tiempo no necesariamente indica susceptibilidad a la enfermedad. Algunas vacunas pueden inducir memoria inmunológica dando lugar a una respuesta de recuerdo o anamnésica tras la exposición al microorganismo, que lleva a una protección contra la enfermedad. En algunas ocasiones, la respuesta celular inmune se emplea para evaluar el estado inmunitario. Para algunas vacunas (p. ej., tos ferina acelular), no hay un correlato serológico aceptado de protección.

Las vacunas vivas atenuadas recomendadas de rutina para niños y adolescentes comprenden sarampión, parotiditis y rubéola (SPR); SPR y varicela (SPRV); rotavirus, y varicela. Por otro lado, hay disponible una vacuna de la gripe viva atenuada tetravalente adaptada a frío (LAIV) para personas de 2 hasta 49 años que no presenten condiciones que les sitúen en un riesgo elevado de presentar complicaciones por gripe. Las vacunas vivas atenuadas tienden a inducir respuestas inmunes a largo plazo. Se replican frecuentemente de forma similar a las infecciones naturales, hasta que una respuesta inmune inhibe la reproducción. La mayoría de las vacunas se administran en programas de una o dos dosis. El propósito de las dosis repetidas, como la segunda dosis de la vacuna

booksmedicos.org

Tabla 172-3 Vacunas disponibles actualmente en EE.UU. por tipo*

PRODUCTO	TIPO
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)	Cepa viva atenuada de micobacteria empleada en la prevención de la tuberculosis en circunstancias muy limitadas
DTPa con VPI y Hib (DTPa-VPI/Hib)	DTPa con poliovirus enteros inactivados y polisacárido de Hib conjugado a toxoide tetánico
DTPa y polio inactivada (DTPa-VPI)	DTPa con poliovirus enteros inactivados
DTPa-hepatitis B-polio inactivada (DTPa-HepB-VPI)	DTPa con antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) producido por técnicas de recombinación en levaduras con poliovirus enteros inactivados
Hepatitis A (VHA)	Virus enteros inactivados
Hepatitis A-hepatitis B (VHA-VHB)	Vacuna combinada hepatitis A y B
Hepatitis B (VHB)	HBsAg producido mediante técnicas de recombinación en levadura
Hepatitis B-Hib (Hib-VHB)	Vacuna combinada hepatitis B-Hib; el componente Hib es un polisacárido conjugado a proteína de membrana externa del meningococo grupo B
Hib conjugada (Hib)	Polisacárido conjugado ya sea a toxoide tetánico o a proteína de membrana externa del meningococo grupo B
Poliomielitis (inactivada, potencia aumentada) (VPI)	Virus enteros inactivados
Sarampión, parotiditis, rubéola (SPR)	Virus vivos atenuados
Sarampión, parotiditis, rubéola, varicela (SPRV)	Virus vivos atenuados
Toxoides diftérico y tetánico más tos ferina acelular (DTPa)	Toxoides diftérico y tetánico y componentes purificados y detoxificados de *Bordetella pertussis*
Toxoides tetánico y diftérico adsorbidos (Td, uso en adultos)	Toxoide tetánico más una cantidad reducida del toxoide diftérico utilizado en niños <7 años de edad
Toxoides tetánico y diftérico adsorbidos más tos ferina acelular (Tdpa)	Toxoide tetánico más una cantidad reducida de toxoide diftérico más tos ferina acelular para su empleo en adultos y niños de 7 a 9 años de edad que no hayan sido inmunizados adecuadamente con DTPa
Vacuna de la encefalitis japonesa	Virus enteros inactivados purificados
Vacuna de la fiebre amarilla	Cepa 17D viva atenuada
Vacuna de la varicela	Cepa Oka viva atenuada
Vacuna de la viruela	Virus vaccinia y poxvirus atenuado que confiere protección cruzada contra la viruela
Vacuna del carbunco adsorbida	Filtrado acelular de los componentes, incluido el antígeno protector
Vacuna meningocócica conjugada contra los serogrupos A, C, W135 e Y (MCV4)	Polisacárido de cada uno de los serogrupos conjugado con toxoide diftérico o CRM197
Vacuna meningocócica conjugada contra los serogrupos C e Y y vacuna conjugada de Hib	Polisacárido de cada uno de los serogrupos conjugado con toxoide diftérico y polisacárido de Hib conjugado con toxoide tetánico
Vacuna meningocócica polisacárida contra los serogrupos A, C, W135 e Y (MPSV4)	Polisacáridos de cada uno de los serogrupos
Vacuna neumocócica conjugada (13-valente) (VPC13)	Polisacáridos neumocócicos conjugados a una forma atóxica de la toxina diftérica CRM197 Contiene 13 serotipos responsables de >80% de las enfermedades invasivas en niños pequeños antes de la autorización de la vacuna
Vacuna neumocócica polisacárida (23-valente) (PPSV23)	Polisacáridos neumocócicos de 23 serotipos responsables del 85-90% de las enfermedades bacteriémicas en EE.UU.
Vacuna tifoidea (oral)	Cepa viva atenuada Ty21a de *S. typhi*
Vacuna tifoidea (polisacárida)	Polisacárido capsular Vi de *Salmonella typhi*
Vacunas de la rabia (diploide humana y células de embrión de pollo purificadas)	Virus enteros inactivados
Vacunas de rotavirus (RV5 y RV1)	Rotavirus bovino vivo atenuado reagrupado pentavalente (RV5) y humano vivo atenuado (RV1)
Virus de la gripe inactivado (IIV)	Vacunas desdobladas y purificadas inactivadas disponibles como preparaciones trivalentes (A/H_3N_2, A/H_1N_1 y B) que contienen la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N) de cada tipo o como preparaciones tetravalentes (que incluyen cepas representativas de 2 clados de linfocitos B además de las 2 cepas de la gripe A en la vacuna de la gripe trivalente inactivada)
Virus de la gripe vivo, intranasal (LAIV)	Vacuna trivalente con virus vivo atenuado, termosensible, adaptado al frío que contiene los genes H y N de las cepas salvajes reagrupadas para poseer los otros 6 genes de la cepa madre adaptada al frío, disponible sólo como preparación tetravalente
Virus del papiloma humano bivalente (VPH2), tetravalente (VPH4) y 9-valente (VPH9)	Proteínas de la cápside L1 de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH para prevenir el cáncer cervical y las verrugas genitales (VPH4) y los tipos 16 y 18 para prevenir el cáncer cervical (VPH2); la VPH9 contiene también los tipos 31, 33, 45, 52 y 58

*Enero de 2015.
Datos de los Centers for Disease Control and Prevention: U.S. vaccine names. http://www.cdc.gov/vaccines/about/terms/USvaccines.html.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

SPR o SPRV, es inducir la respuesta inmune inicial en personas que no han respondido a la primera dosis. Se recomienda la administración anual de las vacunas de la gripe, incluida la LAIV, para proporcionar protección frente a cambios en las cepas circulantes del virus de la gripe.

Las restantes vacunas en el calendario recomendado para niños y adolescentes son vacunas inactivadas. Éstas tienden a requerir múltiples dosis para inducir una respuesta inmune adecuada y es más probable que necesiten dosis de recuerdo para mantener la inmunidad que las vacunas vivas atenuadas. Sin embargo, algunas vacunas inactivadas parecen inducir inmunidad a largo plazo, quizá de por vida, tras una serie primaria, como la vacuna de la HepB y la vacuna de la polio inactivada (VPI).

EL SISTEMA DE VACUNACIÓN EN EE.UU.

Desarrollo de vacunas

El conocimiento científico básico sobre un microorganismo, su patogenia y las respuestas inmunes supuestamente asociadas con la protección es financiado principalmente mediante patrocinio gubernamental de la investigación universitaria y de la investigación realizada por la industria privada (fig. 172-1). La industria privada normalmente asume el liderazgo en el estudio de candidatos vacunales mediante ensayos preclínicos y clínicos en humanos. Existen 3 fases de pruebas clínicas previas a la autorización: la **fase I,** que generalmente implica <100 participantes para estimar la seguridad y la dosis; la **fase II,** que implica varios cientos o más de participantes para definir la seguridad y la dosis, y la **fase III** o ensayos pivotales, que pueden implicar miles o decenas de miles de participantes. Los datos de la fase III son la base principal de la autorización. Tras un desarrollo clínico exitoso, el patrocinador de la vacuna solicita a la FDA la aprobación de dicha vacuna. Los cálculos estimados del coste del desarrollo de cada vacuna son superiores a 800 millones de dólares. Tras la autorización de la FDA, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) lleva a cabo las recomendaciones para su uso y se realiza un seguimiento postautorización entre cientos de miles y millones de personas para evaluar la seguridad y la efectividad de la vacuna.

Tabla 172-4 Características de las vacunas polisacáridas y conjugadas

CARACTERÍSTICA	CONJUGADA	POLISACÁRIDA
Respuesta inmune dependiente de linfocitos T	Sí	No
Memoria inmunitaria	Sí	No
Persistencia de la protección	Sí	No
Efecto de refuerzo	Sí	No
Reducción estado de portador	Sí	No
Protección de grupo	Sí	No
Ausencia de hiporreactividad	Sí	No

Producción de vacunas

La producción de vacunas es principalmente responsabilidad de la industria privada. Muchas de las vacunas recomendadas de rutina en niños son producidas tan sólo por 1 de los fabricantes. Únicamente las vacunas de Hib, hepatitis B, VPH, rotavirus, MCV4 (vacuna conjugada de meningococo frente a los serogrupos A, C, W135 e Y), toxoides diftérico y tetánico y tos ferina acelular (DTPa) y toxoides tetánico y diftérico y tos ferina acelular (Tdpa) para adolescentes y adultos tienen múltiples fabricantes. La VPI como vacuna única sólo tiene un fabricante, pero también está disponible en productos de combinación (DTPa-hepatitis B-VPI, DTPa-VPI/Hib y DTPa-VPI) de diversos fabricantes. La vacuna de la gripe para niños ≤2 años es producida por menos fabricantes (v. http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/vaccines.htm en relación con las vacunas existentes frente a la gripe). Las vacunas del SPR, del SPRV, de la varicela, la vacuna neumocócica conjugada (13-valente) (VPC13) y las vacunas del tétanos y la difteria son igualmente producidas por compañías únicas.

Política de vacunación

Existen dos comités principales que elaboran recomendaciones de política de vacunación infantil: el Committee on Infectious Diseases (COID) de la AAP (el Red Book Committee) y el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los CDC. Una vez al año, la AAP, el ACIP y la American Academy of Family Physicians publican un calendario de inmunización infantil y adolescente **consensuado** *(*www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html*).* El COID está formado principalmente por especialistas universitarios en enfermedades infecciosas pediátricas con vinculaciones con pediatras clínicos, organizaciones profesionales y

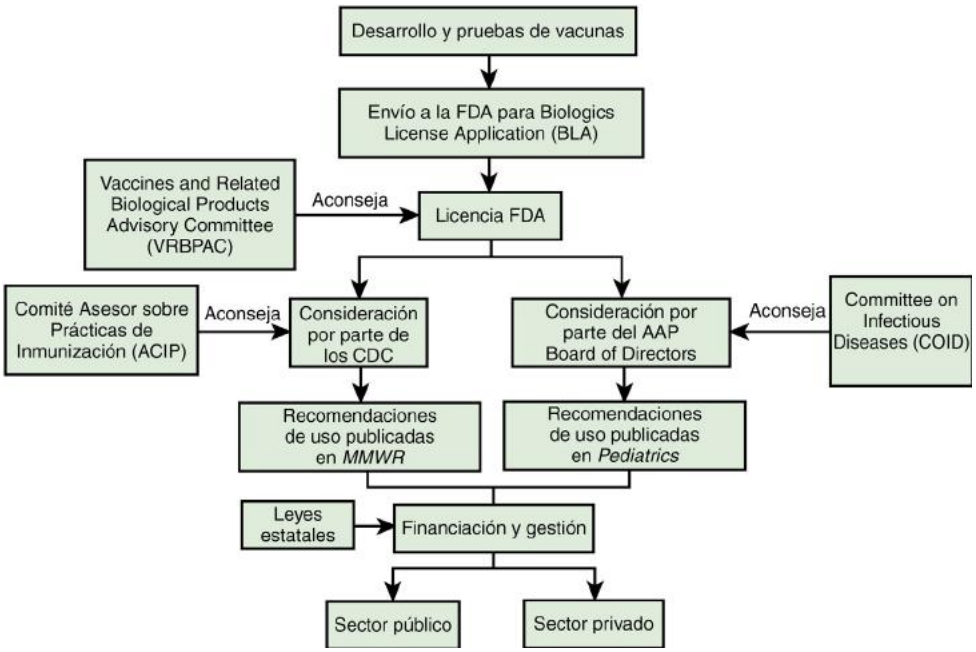

Figura 172-1 Desarrollo y pruebas de vacunas. *(Modificada de Pickering LK, Orenstein WE: Development of pediatric vaccine recommendations and policies.* Semin Pediatr Infect Dis *13[3]:148-154, 2002.)*

booksmedicos.org

agencias gubernamentales como la FDA, los CDC, los National Institutes of Health y la National Vaccine Program Office. Las recomendaciones del COID deben ser aprobadas por el AAP Board of Directors. El ACIP está formado por 15 miembros con voto que son expertos universitarios en enfermedades infecciosas (tanto en niños como en adultos), médicos de familia, directivos de salud pública local y estatal, enfermeras y 1 representante de los consumidores. El ACIP también cuenta con representantes de 29 organizaciones de enlace, que incluyen las principales sociedades médicas, organizaciones profesionales, atención médica administrada y otros, así como 8 entidades gubernamentales ex officio que tratan con las vacunas. Sólo los miembros del ACIP votan sobre las recomendaciones de las vacunas. Desde octubre de 2011, el ACIP ha utilizado el proceso Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) para desarrollar recomendaciones sobre las vacunas basadas en la evidencia. Las recomendaciones del ACIP, disponibles en http://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/index.html, son oficiales sólo después de la adopción por el director de los CDC, lo que lleva a su publicación en el *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR Morb Mortal Wkly Rep)*. Las recomendaciones de la AAP están publicadas en el *Red Book* y en números de la revista *Pediatrics*.

Financiación de las vacunas

Aproximadamente el 50% de las vacunas administradas de rutina a niños y adolescentes <19 años se compran a través de un contrato negociado por el gobierno federal con los fabricantes de vacunas autorizados. Existen tres fuentes principales de fondos para realizar la compra de las vacunas a través de este contrato.

El mayor porcentaje procede del programa Vaccines for Children (VFC), un programa federal (http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/index.html) establecido en 1993. Éste cubre a los niños en Medicaid, a los niños no asegurados y a los nativos americanos y los nativos de Alaska. Además, los niños asegurados pero sin cobertura respecto a inmunizaciones (infraasegurados) pueden adscribirse al VFC, pero únicamente si acuden a un centro sanitario federal cualificado (http://www.cms.gov/center/fqhc.asp). En comparación con otras fuentes de fondos públicos que requieren la aprobación de cuerpos legislativos, los fondos del programa VFC están disponibles inmediatamente para nuevas recomendaciones siempre que el ACIP vote la vacuna y la recomendación de su uso en el VFC, que el gobierno federal negocie un contrato y que la Office of Management and Budget adjudique los fondos. El programa VFC puede proporcionar vacunas gratis a proveedores privados participantes para su administración a niños candidatos por cobertura bajo el programa.

La segunda fuente federal principal es el Section 317 Discretionary Federal Grant Program para los estados y las localidades seleccionadas. Estos fondos deben ser aprobados anualmente por el Congreso de EE.UU., pero, en comparación con el VFC, no tienen requerimientos para su uso. La tercera fuente pública principal de fondos son las estatales. El propio programa VFC no cubre los costes de la administración de las vacunas. Medicaid cubre las tarifas de administración de los niños enrolados en dicho programa. Los padres de otros niños candidatos para el VFC deben pagar las tarifas de su bolsillo, aunque hay una estipulación legal por la que no puede negarse el programa de vacunación a ningún niño candidato por incapacidad para pagar la tarifa de la administración. La Affordable Care Act establece que todas las vacunas recomendadas por el ACIP e incluidas en los programas de inmunización han de ser proporcionadas por programas de seguros cualificados sin copago y no deducibles.

Seguimiento de la seguridad de las vacunas

El seguimiento de la seguridad de las vacunas es responsabilidad de la FDA, los CDC y los fabricantes de vacunas. Una parte crítica del seguimiento depende de los informes aportados al Vaccine Adverse Event Reporting System. Se puede informar de los episodios adversos tras una inmunización rellenando el formulario Vaccine Adverse Event Reporting System disponible en http://www.vaers.hhs.gov o llamando al 1-800-822-7967. Los informes de casos al Vaccine Adverse Event Reporting System pueden ser útiles para generar hipótesis sobre si las vacunas están causando ciertos síndromes clínicos, pero por lo general no son útiles para evaluar la relación causal de las vacunas con el episodio adverso. Esto se debe a que la mayoría de los síndromes clínicos que ocurren tras la vacunación son similares a síndromes que ocurren en ausencia de vacunación, que constituyen las tasas de fondo. Para evaluar la causalidad suelen ser necesarios estudios epidemiológicos que comparen la tasa de incidencia del episodio adverso tras la vacunación con la tasa cuando no ha habido vacunación previa. Una tasa mayor estadísticamente significativa cuando ha habido vacunación sería compatible con una relación de causalidad.

El Vaccine Safety Datalink consta de informes de pacientes ingresados y pacientes externos de algunas de las mayores organizaciones de planes de salud en EE.UU. y proporciona una evaluación de la causalidad. Por otro lado, se ha formado la red de evaluación de seguridad de la inmunización para aconsejar a los médicos de atención primaria sobre la evaluación y manejo de los episodios adversos (http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/CISA.html).

El Institute of Medicine (IOM) ha revisado independientemente una variedad de asuntos de interés en relación con la seguridad de las vacunas y ha publicado informes (disponibles en http://www.iom.edu/Reports.aspx?Search=vaccine%20safety) en los que se resumen sus hallazgos. Desde 2001 hasta 2004, el IOM publicó 8 informes que concluían que el conjunto de datos epidemiológicos no mostraba una asociación entre vacunas y autismo.

En 2011, el IOM publicó un informe titulado «Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality» (http://www.iom.edu/Reports/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality.aspx), en que el IOM Committee revisaba una lista de efectos adversos notificados asociados con 8 vacunas para evaluar los datos científicos, en caso de haber alguno, de relación entre la reacción adversa y la vacuna. Para los fines del informe, el comité desarrolló 158 conclusiones de causalidad y asignó cada relación entre una vacuna y un problema de salud a 1 de 4 categorías de causalidad. El comité llegó a la conclusión de que los datos existentes apoyaban de modo convincente una relación causal entre las vacunas de SPR, varicela-zóster, gripe, hepatitis B, meningocócica y tétanos y la anafilaxia. Además, los datos favorecían el rechazo de 5 relaciones entre la vacuna y reacciones adversas, que incluían la vacuna SPR y autismo, vacunas de la gripe inactivadas y episodios de asma, así como parálisis de Bell, y SPR y DTPa y diabetes mellitus tipo 1. En la mayoría de los casos (135 pares de vacuna-reacción adversa), la evidencia era insuficiente para aceptar o rechazar una relación causal por la rareza de las reacciones. Globalmente, el comité concluía que son pocos los problemas de salud causados por las vacunas o claramente asociados a ellas.

En 2013, el IOM publicó un informe titulado «Childhood Immunization Schedule and Safety: Stakeholder Concerns, Scientific Evidence, and Future Studies» (http://www.iom.edu/Reports/2013/The-Childhood-Immunization-Schedule-and-Safety.aspx). El IOM Committee no descubrió pruebas de preocupaciones importantes en relación con la seguridad asociadas a la adherencia al programa recomendado de la inmunización en la infancia. Para más información sobre los informes del IOM, véase http://www.iom.edu/.

El National Vaccine Injury Compensation Program, creado en 1988, está diseñado para compensar a personas dañadas por vacunas del calendario de inmunización infantil y adolescente. Este programa se financia mediante un impuesto que deduce 0,75 dólares por enfermedad prevenida por dosis. En 2013, todas las vacunas recomendadas de rutina que protegen a los niños frente a 16 enfermedades estaban cubiertas por este programa. El National Vaccine Injury Compensation Program se creó para proporcionar un sistema no defectuoso. Existe una tabla de daños e intervalos de tiempo. Todas las personas que aleguen daños por vacunas cubiertas deben informar primero al programa. Si el daño cumple los requisitos de la tabla, la compensación es automática. En caso contrario, el reclamante tiene la responsabilidad de probar la causalidad. Si se acepta la compensación, el reclamante no puede demandar al fabricante o al médico que administró la vacuna. Si el reclamante rechaza la compensación ofrecida por el sistema, puede introducirse en el sistema legal, lo que es infrecuente. La información sobre el National Vaccine Injury Compensation Program está disponible en http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation o llamando al 1-800-338-2382. Todos los médicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que administren vacunas cubiertas por el sistema están obligados por ley a proporcionar el Vaccine Information Statement aprobado al padre o tutor en cada visita antes de la administración de las vacunas. Se puede encontrar más información sobre el Vaccine Information Statement en http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/index.html.

Administración de vacunas

Para asegurar su potencia, las vacunas deben almacenarse a las temperaturas recomendadas antes y después de su reconstitución. Se encuentra un recurso integral para los profesionales sanitarios y recomendaciones sobre manejo y estrategias sobre las mejores prácticas en www.cdc.gov/vaccines/recs/storage/default.htm. Hay que comprobar las fechas de caducidad y descartar las vacunas caducadas. Las vacunas liofilizadas tienen una larga vida útil. Sin embargo, la vida útil de vacunas reconstituidas es por lo general corta, desde 30 minutos en la vacuna de la varicela hasta 8 horas en la vacuna de SPR.

Todas las vacunas tienen una vía preferente de administración, que está especificada en los envases y en las recomendaciones de la AAP y del ACIP. La mayoría de las vacunas inactivadas, incluyendo DTPa, hepatitis A, hepatitis B, Hib, vacuna de la gripe inactivada (IIV), VPH, VPC13, MCV4 y Tdpa, se administran por vía intramuscular (i.m.). En cambio, las vacunas MPSV4 y las vacunas vivas atenuadas más comunes, SPR, SPRV y varicela, deben administrarse por vía subcutánea (s.c.); la vacuna del rotavirus se administra por vía oral. La VPI y la PPS23 (vacuna neumocócica polisacárida) pueden administrarse por vía i.m. o s.c. Una vacuna de la gripe, LAIV, se administra por vía nasal, y otra vacuna de la gripe por vía intradérmica. El punto preferente para las inyecciones i.m. en lactantes y niños pequeños es la zona anterolateral del muslo. La longitud de aguja recomendada varía dependiendo de la edad y del tamaño: 16 mm en recién nacidos, 25 mm en lactantes de 2 a 12 meses y 25-32 mm en niños de mayor edad. En adolescentes y adultos, el punto recomendado para la inyección i.m. es el músculo deltoides, con longitudes de aguja de 25-32 mm aproximadamente en función del tamaño del paciente. La mayoría de las inyecciones i.m. pueden realizarse con agujas de calibre 23-25. Para las inyecciones s.c., las longitudes de aguja varían desde 16 mm hasta 19 mm con agujas de calibre 23-25.

Otras áreas que tratan diversos aspectos de la inmunización son importantes para los pediatras y otros profesionales sanitarios. La tabla 172-5 recoge una lista de páginas web que aportan información sobre estas áreas.

CALENDARIO DE INMUNIZACIÓN RECOMENDADO

Todos los niños en EE.UU. deberían vacunarse contra 16 enfermedades (figs. 172-2 y 172-3) (calendario actualizado anualmente disponible en http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html).

La vacuna de la hepatitis B se recomienda en tres dosis comenzando al nacer. La dosis al nacer, así como la inmunoglobulina frente a la hepatitis B, es crítica para aquellos niños con madres positivas para el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) o en las que se desconoce el estado inmunitario, pero la recomendación es administrar la vacuna de la hepatitis B a todos los recién nacidos antes del alta hospitalaria.

Las series de DTPa consisten en 5 dosis administradas a los 2, 4, 6, 15-18 meses y 4-6 años de edad. La cuarta dosis puede administrarse a los 12 meses de edad siempre que hayan pasado 6 meses desde la tercera dosis. La quinta dosis (recuerdo) de la vacuna DTPa no es necesaria si la cuarta dosis se administró a los 4 años de edad o más tarde. Se recomienda una dosis de una preparación adulta de Tdpa a todos los adolescentes a los 11-12 años de edad. Los adolescentes entre 13 y 18 años que no recibieron la dosis de recuerdo de Tdpa a los 11-12 años deben recibir además una dosis única de Tdpa si han completado las series de difteria, tétanos y tos ferina (DTP)/DTPa. Puede administrarse la Tdpa en cualquier intervalo después de la última Td. La tabla 172-6 recoge una lista de las preparaciones en las que se combina la DTPa con otras vacunas.

Existen tres preparaciones autorizadas de vacuna Hib de antígeno único. La vacuna conjugada a toxoide tetánico (PRP-T) se administra en series de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad, y la vacuna Hib conjugada a una proteína de membrana externa meningocócica (PRP-OMP) se recomienda en series de 3 dosis a los 2, 4 y 12-15 meses de edad. La tercera vacuna Hib está autorizada como refuerzo en niños de 15 meses a 4 años. Hay varias vacunas en las que Hib es un componente, además de las vacunas conjugadas Hib de antígeno único (tabla 172-7).

La vacuna de la gripe está recomendada en todos los niños comenzando a los 6 meses de edad, con una edad mínima de 6 meses para la IIV y 24 meses de edad para la LAIV. Diversas preparaciones de vacuna de la gripe están autorizadas por la FDA según los diferentes grupos de edad (v. http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/vaccines.htm y http://aapredbook.aappublications.org/site/news/vaccstatus.xhtml#flu). Los niños entre los 6 meses y los 8 años de edad que son vacunados por vez primera deben recibir 2 dosis con al menos un intervalo de separación de 4 semanas. Si dichos niños sólo recibieron una dosis única de VII la estación previa, necesitan 2 dosis la siguiente estación. Para nuevas pautas, hay que seguir las instrucciones de dosificación en la declaración de la gripe, que es actualizada anualmente por los CDC. Por lo general, la vacuna de la gripe se administra en octubre o noviembre, aunque reporta beneficios incluso cuando se administra en un momento tan tardío como febrero o marzo porque lo más común es que las estaciones de la gripe alcancen su máximo en febrero. Las personas de 9 años de edad o mayores deben recibir 1 dosis de vacuna de la gripe anualmente.

La VPI debe administrarse a los 2, 4 y 6-18 meses de edad con una dosis de refuerzo entre los 4 y los 6 años de edad. Debe administrarse la dosis final de la serie a los 4 años de edad o más tarde y al menos 6 meses después de la dosis previa. La dosis final de la serie VPI debe administrarse a los 4 años de edad o más tarde con independencia del número de dosis previas, y el intervalo mínimo entre la tercera y la cuarta dosis es de 6 meses. En relación con las recomendaciones de vacunación de rescate, véase el programa de inmunización pediátrica recomendado en http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/catchup.html.

La SPR debe administrarse a los 12-15 meses de edad, seguida de una segunda dosis a los 4-6 años de edad. Se deben administrar dos dosis de la vacuna de la varicela, la primera a los 12-18 meses de edad y la segunda a los 4-6 años de edad. Se dispone de preparaciones de SPR y SPRV. Se prefiere la vacuna SPRV tetravalente en vez de administrar de modo separado las vacunas SPR y de la varicela en la visita que se realiza a los 4-6 años de edad. Debido a un ligero aumento en los accesos febriles asociados con la vacuna SPRV combinada en comparación con la administración de los productos separados, no se prefiere la SPRV sobre las vacunas SPR y de la varicela en la dosis inicial a los 12-15 meses de edad.

Puede proporcionarse protección frente a la enfermedad neumocócica y meningocócica con vacunas conjugadas o con vacunas polisacáridas. Las vacunas conjugadas ofrecen varios beneficios sobre las vacunas polisacáridas (v. tabla 172-4). Se recomienda la VCP13 como serie de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. En niños de 14 a 59 meses de edad que hayan recibido una serie apropiada a su edad de VCP7, se debe administrar una dosis suplementaria única de VCP13. Se recomienda la PPSV23 en el caso de niños seleccionados con afecciones que los sitúen en riesgo de enfermedad neumocócica.

Una serie de 2 dosis de MCV4 incluye una dosis recomendada para todos los adolescentes de 11 a 12 años de edad y una dosis de recuerdo a los 16 años de edad. Si la primera dosis se administra a los 13-15 años de edad, debe administrarse una dosis de recuerdo a los 16-18 años de edad. No se requiere dosis de recuerdo si la primera dosis se administra a los 16 años de edad. Además, la MCV4 debe administrarse a personas de 2 meses a 55 años de edad con afecciones subyacentes que los sitúen en alto riesgo de enfermedad meningocócica. Las personas con afecciones de alto riesgo deben recibir dos dosis de MCV4 a los 0 y los 2 meses seguidas de dosis de recuerdo.

La vacuna de la hepatitis A, autorizada para ser administrada a niños ≥12 meses, se recomienda para administración universal en todos los niños de 12-23 meses y para determinados grupos de alto riesgo. Las dos dosis de la serie deben estar separadas al menos por 6 meses. Los niños que hayan recibido 1 dosis de la vacuna de la hepatitis A antes de los 24 meses de edad deben recibir una segunda dosis 6-18 meses después de la primera dosis. En los individuos de 2 años de edad o mayores que no hayan recibido aún la segunda dosis de la serie de la vacuna de la hepatitis A, se puede administrar 2 dosis de vacuna separadas por 6-18 meses si se desea inmunidad frente a la infección por el virus de la hepatitis A.

booksmedicos.org

Tabla 172-5 Páginas web y recursos sobre vacunas

ORGANIZACIÓN	PÁGINA WEB
ASOCIACIONES DE PROFESIONALES SANITARIOS	
AAP Childhood Immunization Support Program	http://www.aap.org/immunization/
American Academy of Family Physicians (AAFP)	http://www.familydoctor.org/online/famdocen/home.html
American Academy of Pediatrics (AAP)	http://www.aap.org/
American Association of Occupational Health Nurses (AAOHN)	http://www.aaohn.org/
American College Health Association (ACHA)	http://www.acha.org/
American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)–Immunization for Women	http://www.immunizationforwomen.org/
American Medical Association (AMA)	http://www.ama-assn.org/
American Nurses Association (ANA)	http://www.nursingworld.org/
American Pharmacists Association (APhA)	http://www.pharmacist.com/
American School Health Association (ASHA)	http://www.ashaweb.org/
American Travel Health Nurses Association (ATHNA)	http://www.athna.org/menu-about/about-nursingfact.asp
Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC)	http://www.apic.org/
Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO)	http://www.astho.org/
Association of Teachers of Preventive Medicine (ATPM)	http://www.atpm.org/
National Medical Association (NMA)	http://www.nmanet.org/
Society of Teachers of Family Medicine—Group on Immunization Education	http://www.immunizationed.org/
GRUPOS SIN ÁNIMO DE LUCRO Y UNIVERSIDADES	
Albert B. Sabin Vaccine Institute	http://www.sabin.org/
Allied Vaccine Group (AVG)	http://www.vaccine.org/
Brighton Collaboration	https://brightoncollaboration.org/public
Center for Vaccine Awareness and Research—Texas Children's Center	http://www.texaschildrens.org/Locate/Departments-and-Services/Vaccine/
Children's Vaccine Program	http://www.path.org/vaccineresources/
Every Child by Two (ECBT)	http://www.ecbt.org/
Families Fighting Flu	http://www.familiesfightingflu.org/
Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI)	http://www.gavialliance.org/
Health on the Net Foundation (HON)	http://www.hon.ch/
Immunization Action Coalition (IAC)	http://www.immunize.org/
Infectious Diseases Society of America (IDSA)	http://www.idsociety.org/Index.aspx
Institute for Vaccine Safety (IVS), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health	http://www.vaccinesafety.edu/
Institute of Medicine (IOM)	http://www.iom.edu/Activities/PublicHealth/ImmunizationSafety.aspx
National Alliance for Hispanic Health	http://www.hispanichealth.org/
National Foundation for Infectious Diseases (NFID)	http://www.idsociety.org/Index.aspx
National Foundation for Infectious Diseases (NFID)—Childhood Influenza Immunization Coalition (CIIC)	http://www.preventchildhoodinfluenza.com/
National Healthy Mothers, Healthy Babies Coalition (HMHB)	http://www.hmhb.org/
National Network for Immunization Information (NNii)	http://www.immunizationinfo.org/
Parents of Kids with Infectious Diseases (PKIDS)	http://www.pkids.org/
PATH Vaccine Resource Library	http://www.cdc.gov/vaccines/acip/index.html
The Vaccine Education Center at the Children's Hospital of Philadelphia	http://www.chop.edu/service/vaccine-education-center/home.html
The Vaccine Place	http://www.vaccineplace.com/?fa=home
Vaccinate Your Baby	http://www.vaccinateyourbaby.org/
ORGANIZACIONES GUBERNAMENTALES	
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)	http://www.cdc.gov/vaccines/acip/index.html
ACIP Vaccine Recommendations	http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html
Current Vaccine Delays and Shortages	http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/shortages/
Public Health Image Library	http://www.phil.cdc.gov/phil/home.asp
Travelers' Health	http://www.cdc.gov/travel/
Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS)	http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/vaers.html
Vaccine Administration: Recommendations and Guidelines	http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/default.htm
Vaccines and Immunizations	http://www.cdc.gov/vaccines/
Vaccines for Children Program	http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/index.html
Vaccines for Children—Vaccine Price List	http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/awardees/vaccine-management/price-list/index.html
Vaccine Safety	http://www.cdc.gov/vaccinesafety/index.html
Vaccine Storage and Handling	http://www.cdc.gov/vaccines/recs/storage/default.htm
Department of Health and Human Services (HHS)	
National Vaccine Program Office (NVPO)	http://www.hhs.gov/nvpo/
Health Resources and Services Administration	
National Vaccine Injury Compensation Program	http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/
National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	
Vaccines	http://www.niaid.nih.gov/topics/vaccines/Pages/Default.aspx
World Health Organization (WHO)	
Immunization, Vaccines, and Biologicals	http://www.who.int/immunization/en/

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Calendario de inmunización recomendado para las personas de edades comprendidas entre 0 y 18 años, EE.UU., 2015.

(PARA LOS QUE VAN RETRASADOS O COMIENZAN TARDE, VÉASE EL CALENDARIO DE VACUNACIÓN DE RESCATE [FIG. 172-3]).

Estas recomendaciones deben leerse junto con las notas al pie que siguen. Para los que van retrasados o comienzan tarde se debe proporcionar vacunación de rescate en la primera oportunidad, como se indica por las barras verdes de la figura 172-2. Para determinar los intervalos mínimos entre dosis, véase el calendario de rescate (fig. 172-3). Están sombreados los grupos de edad al ingreso escolar y adolescentes.

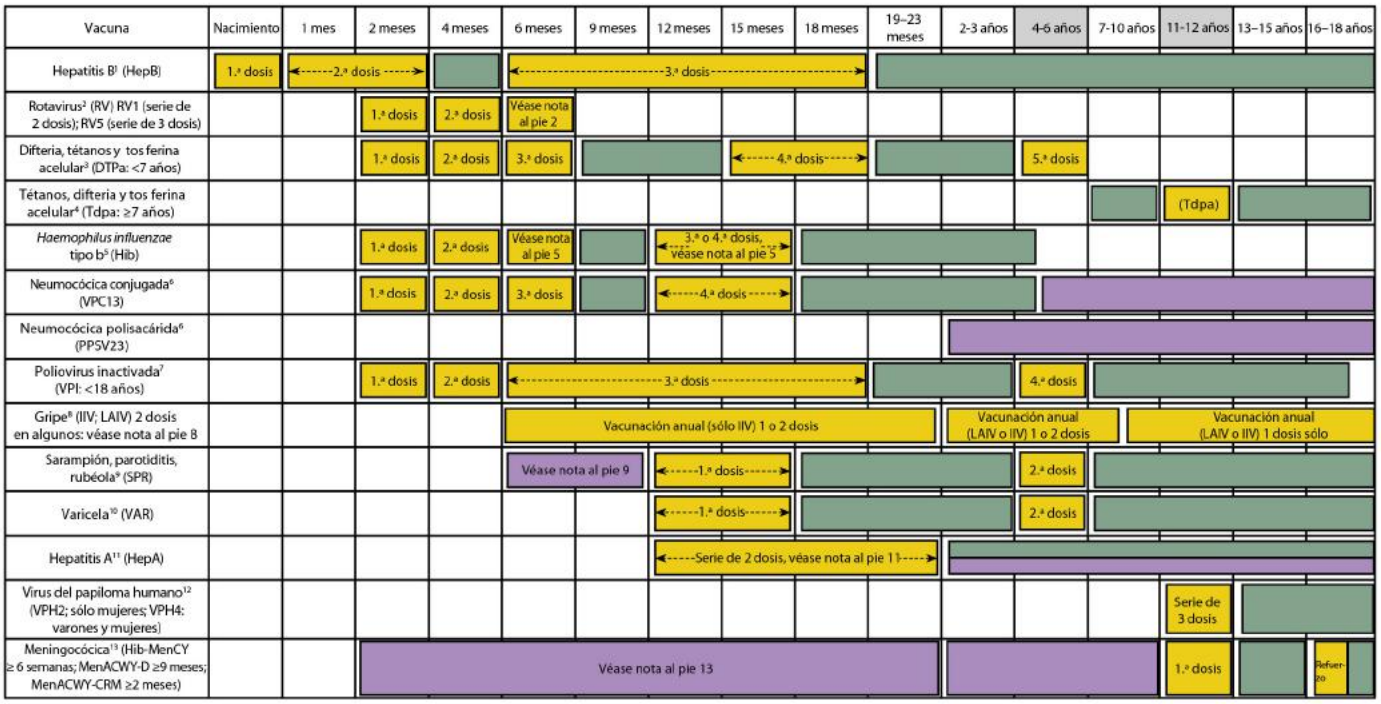

Este calendario incluye las recomendaciones vigentes a partir del 1 de enero de 2015. Cualquier dosis no administrada en la edad recomendada debe administrarse en una visita posterior, cuando esté indicado y sea factible. Se prefiere generalmente el empleo de una vacuna combinada a las inyecciones separadas de sus componentes vacunales equivalentes. Los sanitarios encargados de realizar la vacunación deben consultar la declaración relevante del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) en relación con las recomendaciones detalladas, disponible en http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html. Las reacciones adversas clínicamente significativas que siguen a la vacunación deben ser notificadas al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) a través de su página web (http://www.vaers.hhs.gov) o por teléfono (800-822-7967). Los casos sospechosos de enfermedades prevenibles por vacunas deben ser notificados al departamento de salud estatal o local. Se puede obtener más información, incluidas las precauciones y contraindicaciones para la vacunación, en la página web de los CDC (http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/contraindications.htm) o en el teléfono (800-CDC-INFO [800-232-4636]). Este calendario está aprobado por el Advisory Committee on Immunization Practices (http://www.cdc.gov/vaccines/acip), la American Academy of Pediatrics (http://www.aap.org), la American Academy of Family Physicians (http://www.aafp.org) y el American College of Obstetricians and Gynecologists (http://www.acog.org).

NOTA: las recomendaciones arriba expuestas han de leerse junto con las notas al pie de este calendario.

Notas al pie: calendario de inmunización recomendado para las personas de edades comprendidas entre 0 y 18 años, EE.UU., 2015

Para una guía más extensa sobre el empleo de las vacunas mencionadas más adelante, véase: http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html. En relación con las recomendaciones sobre vacunas en las personas de 19 años de edad y mayores, véase el Adult Immunization Schedule (calendario de inmunización para adultos).

Información adicional

- En relación con las contraindicaciones y precauciones que hay que tener en cuenta con el empleo de una vacuna y para una información más detallada en relación con dicha vacuna, los profesionales sanitarios encargados de realizar la vacunación deben consultar la declaración relevante del ACIP disponible en http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html.
- A la hora de calcular los intervalos entre dosis, 4 semanas = 28 días. Los intervalos de 4 meses o más se determinan por los meses del calendario.
- Se consideran válidas las dosis de las vacunas administradas 4 días o menos antes del intervalo mínimo. Las dosis de cualquier vacuna administradas ≥5 días antes del intervalo mínimo o edad mínima no deben ser contadas como dosis válidas y deben repetirse de acuerdo con la edad. La dosis repetida debe espaciarse después de la dosis no válida de acuerdo al intervalo mínimo recomendado. Para más detalles, véase *MMWR, General Recommendations on Immunization and Reports* / Vol. 60 / No. 2; Table 1. *Recommended and minimum ages and intervals between vaccine doses*, disponible en http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf.
- La información sobre los requerimientos y recomendaciones de las vacunas para viajes está disponible en http://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/list.
- En relación con la vacunación de las personas con inmunodeficiencias primarias y secundarias, véase la tabla 13, *"Vaccination of persons with primary and secondary immunodeficiencies"*, en *General Recommendations on Immunization* (ACIP), disponible en http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf.; y American Academy of Pediatrics. "Immunization in Special Clinical Circumstances," en Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases. 29.ª ed.* Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.

1. Vacuna de la hepatitis B (HepB). (Edad mínima: nacimiento)

Vacunación de rutina:

Al nacimiento:

- Administrar la vacuna HepB monovalente a todos los recién nacidos antes del alta hospitalaria.
- En los lactantes nacidos de madres positivas al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), administrar la vacuna HepB y 0,5 ml de inmunoglobulina de la hepatitis B (IGHB) en las 12 horas siguientes al nacimiento. Estos niños deben ser analizados en relación con el HBsAg y anticuerpos al HBsAg (anti-HBs) 1-2 meses después de haber completado la serie de la HepB entre los 9 y los 18 meses (preferiblemente en la siguiente visita programada).
- Si se desconoce el estado de la madre frente al HBsAg, en las 12 horas siguientes al nacimiento administrar vacuna HepB con independencia del peso al nacimiento. En los niños con peso al nacimiento inferior a 2.000 gramos, administrar IGHB además de la vacuna HepB en las 12 horas siguientes al nacimiento. Determinar el estado HBsAg de la madre tan pronto como sea posible y, si la madre es HBsAg-positiva, administrar también IGHB a los niños que pesen 2.000 gramos o más tan pronto como sea posible, pero no pasados los 7 días de edad.

Dosis después de la dosis al nacimiento

- La segunda dosis debe administrarse a la edad de 1-2 meses. Se debe utilizar la vacuna monovalente de la HepB en las dosis administradas antes de las 6 semanas de edad.
- Los niños que no recibieron una dosis al nacimiento deben recibir 3 dosis de vacuna que contenga HepB en un calendario de 0, 1-2 y 6 meses, comenzando tan pronto como sea posible. Véase la figura 2.
- Administrar la segunda dosis 1-2 meses después de la primera dosis (intervalo mínimo de 4 semanas), administrar la tercera dosis al menos 8 semanas después de la segunda dosis Y al menos 16 semanas después de la **primera** dosis. La última dosis (tercera o cuarta) en una serie vacunal de HepB debe administrarse **no antes de las 24 semanas** de edad.
- Está permitida la administración de un total de 4 dosis de vacuna HepB cuando se administre una vacuna de combinación que contenga HepB después de la dosis al nacimiento.

Vacunación de rescate:

- Las personas no vacunadas deben completar una serie de 3 dosis.
- Está autorizada una serie de 2 dosis (dosis separadas por al menos 4 meses) de la formulación para adultos de Recombivax HB para su empleo en niños de edades comprendidas entre 11 y 15 años.
- En relación con otra guía de vacunación de rescate, véase la figura 172-3.

2. Vacunas frente a rotavirus (RV). (Edad mínima: 6 semanas tanto para RV1 [Rotarix] como para RV5 [RotaTeq])

Vacunación de rutina:

Administrar una serie de vacuna RV a todos los lactantes del siguiente modo:

1. Si se utiliza Rotarix, administrar una serie de 2 dosis a los 2 y 4 meses de edad.
2. Si se utiliza RotaTeq, administrar una serie de 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad.
3. Si cualquiera de las dosis de la serie fue RotaTeq o si se desconoce el producto vacunal de cualquier dosis de la serie, se debe administrar un total de 3 dosis de vacuna RV.

Vacunación de rescate:

- La edad máxima para la primera dosis de la serie es 14 semanas, 6 días; no debe comenzarse la vacunación en los lactantes de 15 semanas, 0 días de edad o mayores.
- La edad máxima para la dosis final de la serie es 8 meses, 0 días.
- En relación con otra guía de vacunación de rescate, véase la figura 172-3.

3. Toxoides diftérico y tetánico y tos ferina acelular (DTPa). (Edad mínima: 6 semanas. Excepción: DTPa-VPI [Kinrix]: 4 años)

Vacunación de rutina:

- Administrar una serie de 5 dosis de vacuna DTPa en las edades de 2, 4, 6, 15-18 meses y 4-6 años. La cuarta dosis puede administrarse tan temprano como a los 12 meses siempre que hayan transcurrido al menos 6 meses desde la tercera dosis. Sin embargo, no es preciso repetir la cuarta dosis de DTPa si se administró al menos 4 meses después de la tercera dosis de DTPa.

Figura 172-2 Calendario de inmunización recomendado para las personas de edades comprendidas entre 0 y 18 años, EE.UU., 2015. *(De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Disponible en: http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html.)*

booksmedicos.org

3. Toxoides diftérico y tetánico y tos ferina acelular (DTPa). (Edad mínima: 6 semanas. Excepción: DTPa-VPI [Kinrix]: 4 años) *(cont.)*

Vacunación de rescate:
- No es necesaria la quinta dosis de la vacuna DTPa si la cuarta dosis se administró a la edad de 4 años o más.
- En relación con otra guía de vacunación de rescate, véase la figura 172-3.

4. Toxoides tetánico y diftérico y tos ferina acelular (Tdpa). (Edad mínima: 10 años tanto para Boostrix como para Adacel)

Vacunación de rutina:
- Administrar 1 dosis de vacuna Tdpa a todos los adolescentes de 11-12 años de edad.
- Puede administrarse Tdpa con independencia del intervalo desde la última vacuna con toxoides de tétanos y difteria.
- Administrar 1 dosis de vacuna Tdpa a las adolescentes embarazadas durante cada embarazo (preferiblemente durante las semanas 27-36 de gestación) con independencia del tiempo transcurrido desde la vacunación Td o Tdpa previa.

Vacunación de rescate:
- Las personas de 7 años de edad y mayores no totalmente inmunizadas con la vacuna DTPa deben recibir la vacuna Tdpa como 1 dosis (preferiblemente la primera) en la serie de vacunación de rescate; si se requieren dosis adicionales, utilizar la vacuna Td. En niños de 7 a 10 años de edad que reciban una dosis de Tdpa como parte de la serie de vacunación de rescate, NO debe administrarse una vacuna Tdpa de adolescente a la edad de 11-12 años. En su lugar, debe administrase Td 10 años después de la dosis de Tdpa.
- Las personas de 11-18 años de edad que no hayan recibido la vacuna Tdpa deben recibir una dosis seguida de dosis de refuerzo de toxoide de tétanos y difteria (Td) cada 10 años a continuación.
- Dosis inadvertidas de vacuna DTPa:
  - Si se administró de modo inadvertido una dosis a un niño de 7-10 años de edad, puede contarse como parte de la serie de vacunación de rescate. Esta dosis puede contar como la dosis de Tdpa adolescente, o el niño puede recibir posteriormente una dosis de refuerzo de Tdpa cuando tenga 11-12 años de edad.
  - Si se administró de modo inadvertido una dosis a una persona adolescente entre 11 y 18 años de edad, debe contar como la dosis de refuerzo Tdpa adolescente.

  En relación con otra guía de Vacunación de rescate, véase la figura 172-3.

5. Vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). (Edad mínima: 6 semanas para PRP-T [ACTHIB, DTPa-VPI/Hib (Pentacel) y Hib-MenCY (MenHibrix)], PRP-OMP [PedvaxHIB o COMVAX], 12 meses para PRP-T [Hiberix])

Vacunación de rutina:
- Administrar una serie primaria de vacuna Hib de 2 o 3 dosis y una dosis de refuerzo (dosis 3 o 4 dependiendo de la vacuna utilizada en la serie primaria) a la edad de 12-15 meses para completar una serie completa de la vacuna Hib.
- La serie primaria con ActHIB, MenHibrix o Pentacel consta de 3 dosis y debe administrarse a los 2, 4 y 6 meses de edad. La serie primaria con PedvaxHib o COMVAX consta de 2 dosis y debe administrarse a los 2 y 4 meses de edad; no está indicada una dosis a los 6 meses de edad.
- Se debe administrar una dosis de refuerzo (dosis 3 o 4 dependiendo de la vacuna utilizada en la serie primaria) de cualquiera de las vacunas Hib a los 12-15 meses de edad. Una excepción es la vacuna Hiberix. Se debe utilizar Hiberix solamente para la dosis de refuerzo (final) en niños de 12 meses a 4 años de edad que no hayan recibido al menos 1 dosis anterior de vacuna que contenga Hib.
- En relación con las recomendaciones sobre el uso de MenHibrix en pacientes con mayor riesgo de enfermedad meningocócica, véanse por favor las notas al pie de la vacuna meningocócica y también *MMWR* del 28 de febrero de 2014 / 63(RR01);1-13, disponible en http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr6301.pdf.

Vacunación de rescate:
- Si la dosis 1 se administró a los 12-14 meses, administrar una segunda dosis (final) al menos 8 semanas después de la dosis 1, con independencia de la vacuna Hib utilizada en la serie primaria.
- Si ambas dosis fueron de PRP-OMP (PedvaxHIB o COMVAX) y se administraron antes de cumplir el primer año de vida, la tercera dosis (y final) debe administrarse entre los 12 y los 59 meses de edad y al menos 8 semanas después de la segunda dosis.
- Si la primera dosis se administró a los 7-11 meses, administrar la segunda dosis al menos 4 semanas después y una tercera dosis (y final) entre los 12 y los 15 meses de edad u 8 semanas después de la segunda dosis, lo que sea más tarde.
- Si la primera dosis se administra antes de cumplir el primer año de vida y la segunda dosis se administra antes de cumplir 15 meses de edad, se debe dar una tercera dosis (y final) 8 semanas después.
- En relación con los niños no vacunados de 15 o más meses de edad, administrar sólo 1 dosis.
- En relación con otra guía de vacunación de rescate, véase la figura 172-3. En relación con la guía de vacunación de rescate relacionada con MenHibrix, véanse por favor las notas al pie de la vacuna meningocócica y también *MMWR* del 28 de febrero de 2014 / 63(RR01);1-13, disponible en http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr6301.pdf.

Vacunación de las personas con afecciones de alto riesgo:
- Los niños de edades comprendidas entre 12 y 59 meses que tienen un mayor riesgo de enfermedad por Hib, incluidos receptores de quimioterapia y los que tienen asplenia anatómica o funcional (incluida la enfermedad de células falciformes), infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), deficiencia de inmunoglobulina o deficiencia en componentes tempranos del complemento, que no hayan recibido dosis o que hayan recibido sólo 1 dosis de la vacuna Hib antes de los 12 meses de edad, deben recibir 2 dosis adicionales de la vacuna Hib con un intervalo de 8 semanas; los niños que recibieron 2 o más dosis de la vacuna Hib antes de los 12 meses de edad deben recibir 1 dosis adicional.
- En los pacientes menores de 5 años de edad sometidos a quimioterapia o radioterapia que recibieron una dosis de vacuna Hib en los 14 días siguientes al comienzo del tratamiento o durante él, repetir la dosis al menos 3 meses después de haber completado el tratamiento.
- Los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) deben ser revacunados con un régimen de 3 dosis de vacuna Hib comenzando 6-12 meses después del trasplante satisfactorio, con independencia de la historia de vacunación; las dosis deben administrarse con un intervalo entre ellas de al menos 4 semanas.
- Debe administrarse una dosis única de cualquier vacuna que contenga Hib a los niños no inmunizados* y a los adolescentes de 15 meses de edad y mayores sometidos a esplenectomía programada; si es posible, la vacuna debe administrarse al menos 14 días antes del procedimiento.
- No se recomienda de modo rutinario la vacuna Hib a los pacientes de 5 años de edad o mayores. No obstante, debe administrarse 1 dosis de vacuna Hib a personas no inmunizadas* de 5 años de edad o mayores que tengan asplenia anatómica o funcional (incluida la enfermedad de células falciformes) y a personas no vacunadas de 5 a 18 años de edad con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

**Se consideran no inmunizados los pacientes que no hayan recibido una serie primaria y dosis de refuerzo o al menos 1 dosis de vacuna Hib después de los 14 meses de edad.*

6. Vacunas neumocócicas. (Edad mínima: 6 semanas para la VPC13, 2 años para la PPSV23)

Vacunación de rutina con VPC13:
- Administrar una serie de 4 dosis de la vacuna VPC13 en las edades de 2, 4, 6 y 12-15 meses.
- En los niños de edades comprendidas entre 14 y 59 meses que hayan recibido una serie apropiada para la edad de VPC heptavalente (VPC7), administrar una dosis suplementaria única de VPC 13-valente (VPC13).

Vacunación de rescate con VPC13:
- Administrar 1 dosis de VPC13 a todos los niños sanos de edades comprendidas entre 24 y 59 meses que no estén completamente vacunados para su edad.
- En relación con otra guía de vacunación de rescate, véase la figura 172-3.

Vacunación de personas con afecciones de alto riesgo con VPC13 y PPSV23:
- Todas las dosis recomendadas de VPC13 deben administrarse antes de la vacunación con PPSV23 si es posible.
- En los niños de edades comprendidas entre 2 y 5 años con cualquiera de las siguientes afecciones: cardiopatía crónica (sobre todo cardiopatía congénita cianótica e insuficiencia cardíaca), neumopatía crónica (incluida asma si tratado con dosis altas de corticoides por vía oral), diabetes mellitus, fugas de líquido cefalorraquídeo, implante coclear, enfermedad de células falciformes y otras hemoglobinopatías, asplenia anatómica o funcional, infección por VIH, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, enfermedades asociadas con tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia, que incluyen neoplasias malignas, leucemias, linfomas y enfermedad de Hodgkin, trasplante de órganos sólidos o inmunodeficiencia congénita:
  1. Administrar 1 dosis de VPC13 en caso de haber recibido previamente cualquier calendario incompleto de 3 dosis de VPC (VPC7 y/o VPC13).
  2. Administrar 2 dosis de VPC13 con un intervalo de al menos 8 semanas en caso de no estar vacunado o de haber recibido previamente un calendario incompleto o menos de 3 dosis de VPC (VPC7 y/o VPC13).
  3. Administrar 1 dosis suplementaria de VPC13 en caso de haber recibido previamente 4 dosis de VPC7 u otra serie completa de VPC7 apropiada para la edad.
  4. El intervalo mínimo entre dosis de VPC (VPC7 o VPC13) es de 8 semanas.
  5. En los niños sin historia de vacunación con PPSV23, administrar PPSV23 al menos 8 semanas después de la dosis más reciente de VPC13.
- En los niños de edades comprendidas entre 6 y 18 años que tienen fugas de líquido cefalorraquídeo, implante coclear, enfermedad de células falciformes y otras hemoglobinopatías, asplenia anatómica o funcional, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, infección por VIH, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, enfermedades asociadas con tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia, que incluyen neoplasias malignas, leucemias, linfomas y enfermedad de Hodgkin, enfermedad maligna generalizada, trasplante de órganos sólidos o mieloma múltiple:
  1. Si previamente no se ha recibido ni VPC13 ni PPSV23, administrar 1 dosis de VPC13 ahora y 1 dosis de PPSV23 al menos 8 semanas más tarde.
  2. Si previamente se ha recibido VPC13 pero no se ha recibido PPSV23, administrar 1 dosis de PPSV23 al menos 8 semanas después de la dosis más reciente de VPC13.
  3. Si se ha recibido PPSV23 pero no VPC13, administrar 1 dosis de VPC13 al menos 8 semanas después de la dosis más reciente de PPSV23.
- En los niños de edades comprendidas entre 6 y 18 años con cardiopatía crónica (sobre todo cardiopatía congénita cianótica e insuficiencia cardíaca), neumopatía crónica (incluida asma si tratado con dosis altas de corticoides por vía oral), diabetes mellitus, alcoholismo o hepatopatía crónica, que no hayan recibido PPSV23, administrar 1 dosis de PPSV23. Si previamente se ha recibido VPC13, se deberá administrar PPSV23 al menos 8 semanas después de cualquier dosis previa de VPC13.
- Se debe administrar una única revacunación con PPSV23 5 años después de la primera dosis a los niños con enfermedad de células falciformes u otras hemoglobinopatías, asplenia anatómica o funcional, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, infección por VIH, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, enfermedades asociadas con tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia, que incluyen neoplasias malignas, leucemias, linfomas y enfermedad de Hodgkin, enfermedad maligna generalizada, trasplante de órganos sólidos o mieloma múltiple.

7. Vacuna de la polio inactivada (VPI). (Edad mínima: 6 semanas)

Vacunación de rutina:
- Administrar una serie de 4 dosis de VPI en las edades de 2, 4, 6-18 meses y 4-6 años. La dosis final de la serie debe administrarse al cumplir 4 años de edad o después y al menos 6 meses después de la dosis previa.

Vacunación de rescate:
- En los 6 primeros meses de vida, la edad mínima y los intervalos mínimos sólo se recomiendan si la persona está en riesgo de exposición inminente a poliovirus circulante (p. ej., viaje a una región con polio endémica o durante un brote).
- Si antes de los 4 años de edad se administran 4 o más dosis, debe administrarse una dosis adicional entre los 4 y los 6 años de edad y al menos 6 meses después de la dosis previa.
- No se requiere una cuarta dosis si la tercera dosis se administró a los 4 años de edad o más y al menos 6 meses después de la dosis previa.
- Si tanto la VPO como la VPI se administraron como parte de una serie, debe administrarse un total de 4 dosis, con independencia de la edad actual del niño. No se recomienda la VPI de rutina para los residentes de EE.UU. de 18 años de edad o más.
- En relación con otra guía de vacunación de rescate, véase la figura 172-3.

8. Vacunas de la gripe. (Edad mínima: 6 meses para la vacuna de la gripe inactivada [IIV], 2 años para la vacuna de la gripe viva atenuada [LAIV])

Vacunación de rutina:
- Administrar la vacuna de la gripe anualmente a todos los niños comenzando a los 6 meses de edad. Para la mayoría de personas sanas no embarazadas de 2 a 49 años de edad, se puede utilizar la LAIV o la IIV. Sin embargo, NO debe administrarse la LAIV a algunas personas, como 1) las personas que hayan experimentado reacciones alérgicas importantes a la LAIV, a cualquiera de sus componentes o a una dosis previa de cualquier vacuna de la gripe; 2) niños de 2 a 17 años que reciben aspirina o productos que contengan aspirina; 3) personas alérgicas a los huevos; 4) mujeres embarazadas; 5) personas inmunosuprimidas; 6) niños de 2 a 4 años de edad con asma o que tuvieron sibilancias en los 12 meses últimos; o 7) personas qu e hayan tomado medicaciones frente al virus de la gripe en la 48 horas previas. En relación con todas las demás contraindicaciones y precauciones para utilizar la LAIV, véase *MMWR* del 15 de agosto de 2014 / 63(32);691-697 [40 páginas] disponible en http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6332.pdf.

Figura 172-2 *(cont.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

8. Vacunas de la gripe. *(cont.)*

En los niños de 6 meses a 8 años de edad:

- Para el período 2014-15, administrar 2 dosis (separadas al menos por 4 semanas) a niños que estén recibiendo la vacuna de la gripe por vez primera. Algunos niños de este grupo de edad que hayan sido vacunados previamente necesitan también 2 dosis. Para una guía adicional, siga las directrices de dosificación en el 014-15 ACIP influenza vaccine recommendations, *MMWR* del 15 de agosto de 2014 / 63(32);691-697 [40 páginas] disponible en http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6332.pdf.
- Para el período 2015-16, siga las directrices de dosificación del 2015 ACIP influenza vaccine recommendations.

En las personas de 9 años de edad o mayores:

- Administrar 1 dosis.

9. Vacuna del sarampión, parotiditis y rubéola (SPR). (Edad mínima: 12 meses para la vacunación de rutina)

Vacunación de rutina:

- Administrar una serie de 2 dosis de la vacuna SPR en las edades de 12-15 meses y 4-6 años. Puede administrarse la segunda dosis antes de los 4 años de edad siempre que hayan transcurrido al menos 4 semanas desde la primera dosis.
- Administrar 1 dosis de la vacuna SPR a los lactantes de edades comprendidas entre 6 y 11 meses antes de la salida de EE.UU. para un viaje internacional. Estos niños deben ser revacunados con 2 dosis de la vacuna SPR, la primera a la edad de 12-15 meses (12 meses si el niño sigue en un área donde sea alto el riesgo de enfermedad) y la segunda al menos 4 meses después.
- Administrar 2 dosis de la vacuna SPR a los niños de 12 años de edad o mayores antes de la salida de EE.UU. para un viaje internacional. La primera dosis debe administrarse a los 12 años de edad o después y la segunda dosis, al menos 4 semanas después.

Vacunación de rescate:

- Hay que asegurarse de que todos los niños en edad escolar y los adolescentes hayan recibido 2 dosis de la vacuna SPR; el intervalo mínimo entre las 2 dosis es de 4 semanas.

10. Vacuna de la varicela (VAR). (Edad mínima: 12 meses)

Vacunación de rutina:

- Administrar una serie de 2 dosis de la vacuna VAR en las edades de 12-15 meses y 4-6 años. Puede administrarse la segunda dosis antes de los 4 años de edad siempre que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la primera dosis. Si la segunda dosis se administró al menos 4 semanas después de la primera dosis, puede aceptarse como válida.

Vacunación de rescate:

- Hay que asegurarse de que todas las personas de edades comprendidas entre 7 y 18 años sin datos de inmunidad (v. *MMWR* 2007 / 56 [N.º RR-4], disponible en http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5604.pdf) tienen 2 dosis de la vacuna de la varicela. En los niños de 7 a 12 años de edad, el intervalo mínimo recomendado entre las dosis es de 3 meses (si la segunda dosis se administró al menos 4 semanas después de la primera dosis, puede aceptarse como válida); en las personas de 13 años de edad y mayores, el intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas.

11. Vacuna de la hepatitis A (HepA). (Edad mínima: 12 meses)

Vacunación de rutina:

- Comenzar una serie de 2 dosis de la vacuna HepA entre los 12 y los 23 meses de edad; separar las 2 dosis por un intervalo de 6-18 meses.
- Los niños que hayan recibido 1 dosis de la vacuna HepA antes de los 24 meses deben recibir una segunda dosis 6-18 meses después de la primera dosis.
- En cualquier persona de 2 años de edad y mayor que no haya recibido todavía la serie de la vacuna HepA, se pueden administrar 2 dosis de la vacuna HepA separadas por 6-18 meses si se desea inmunidad frente a la infección por el virus de la hepatitis A.

Vacunación de rescate:

- El intervalo mínimo entre las dosis es de 6 meses.

Poblaciones especiales:

- Administrar 2 dosis de la vacuna HepA con un intervalo de al menos 6 meses a las personas no vacunadas previamente que vivan en áreas en las que los programas de vacunación se dirigen a niños mayores o que tengan un mayor riesgo de infección. Se incluyen las personas que viajan a países con una endemicidad alta o intermedia de infección o que trabajan en ellos; hombres con relaciones homosexuales; consumidores de drogas ilícitas inyectadas o no; personas que trabajan con primates infectados por VHA o con VHA en un laboratorio de investigación; personas con trastornos de los factores de coagulación; personas con hepatopatía crónica, y personas que van a tener un contacto personal estrecho (p. ej., contactos domiciliarios o cuidadores habituales) con un adoptado internacional durante los primeros 60 días después de la llegada a EE.UU. de un país con una endemicidad alta o intermedia. La primera dosis debe administrarse tan pronto como se planifique la adopción, idealmente 2 o más semanas antes de la llegada del adoptado.

12. Vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH). (Edad mínima: 9 años para VPH2 [Cervarix] y VPH4 [Gardasil])

Vacunación de rutina:

- Administrar una serie de 3 dosis de la vacuna VPH en un calendario de 0, 1-2 y 6 meses a todos los adolescentes de 11 a 12 años de edad. En las chicas se puede utilizar VPH4 o VPH2; en los chicos, sólo VPH4.
- Se puede comenzar la serie vacunal a los 9 años de edad.
- Administrar la segunda dosis 1-2 meses después de la primera dosis (intervalo mínimo de 4 semanas); administrar la tercera dosis 24 semanas después de la primera dosis y 16 semanas después de la segunda dosis (intervalo mínimo de 12 semanas).

Vacunación de rescate:

- Administrar la serie vacunal a las chicas (VPH2 o VPH4) y chicos (VPH4) a la edad de 13-18 años si no se han vacunado previamente.
- Utilizar los intervalos de dosificación recomendados de rutina (v. Vacunación de rutina antes) para la serie de vacunación de rescate.

13. Vacunas meningocócicas conjugadas. (Edad mínima: 6 semanas para Hib-MenCY [MenHibrix], 9 meses para MenACWY-D [Menactra], 2 meses para MenACWY-CRM [Menveo])

Vacunación de rutina:

- Administrar una dosis única de la vacuna Menactra o Menveo a los 11-12 años de edad, con una dosis de refuerzo a la edad de 16 años.
- Los adolescentes con edades comprendidas entre 11 y 18 años con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) deben recibir una serie primaria de 2 dosis de Menactra o Menveo con al menos un intervalo de 8 semanas entre las dosis.
- En niños con edades comprendidas entre 2 meses y 18 años con afecciones de alto riesgo, véase más adelante.

Vacunación de rescate:

- Administrar la vacuna Menactra o Menveo a la edad de 13-18 años si no se han vacunado previamente.
- Si la primera dosis se administra entre los 13 y los 15 años de edad, se debe administrar una dosis de refuerzo a la edad de 16-18 años con un intervalo mínimo de 8 semanas entre las dosis.
- Si la primera dosis se administra a los 16 años de edad o más tarde, no se requiere una dosis de refuerzo.
- En relación con otra guía de vacunación de rescate, véase la figura 172-3.

Vacunación de personas con afecciones de alto riesgo y de otras personas con mayor riesgo de enfermedad:

- Niños con asplenia anatómica o funcional (incluida la enfermedad de células falciformes):
  1. Menveo
     - *Niños que comienzan la vacunación entre las 8 semanas y los 6 meses de edad:* administrar dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad.
     - *Niños no vacunados con edades comprendidas entre los 7 y los 23 meses:* administrar 2 dosis, con la segunda dosis al menos 12 semanas después de la primera dosis Y después del primer cumpleaños.
     - *Niños de 24 meses de edad y mayores que no hayan recibido una serie completa:* administrar 2 dosis primarias con un intervalo de al menos 8 semanas entre ellas.
  2. MenHibrix
     - *Niños con edades comprendidas entre las 6 semanas y los 18 meses:* administrar dosis a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad.
     - Si la primera dosis de MenHibrix se administra a los 12 meses de edad o más tarde, se debe administrar un total de 2 dosis con un intervalo de separación mínimo de 8 semanas para asegurar protección frente a la enfermedad meningocócica por los serogrupos C e Y.
  3. Menactra
     - *Niños de 24 meses de edad y mayores que no hayan recibido una serie completa:* administrar 2 dosis primarias con una separación de al menos 8 semanas. Si se administra Menactra a un niño asplénico (incluida la enfermedad de células falciformes), no administrar Menactra hasta los 2 años de edad ni hasta 4 semanas después de completar todas las dosis de VPC13.
- Niños con deficiencia persistente de componentes del complemento:
  1. Menveo
     - *Niños que comienzan la vacunación entre la semana 8 y los 6 meses de edad:* administrar dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad.
     - *Niños no vacunadas entre 7 y 23 meses de edad:* administrar 2 dosis, con la segunda dosis al menos 12 semanas después de la primera dosis Y después del primer cumpleaños.
     - *Niños de 24 meses de edad y mayores que no hayan recibido una serie completa:* administrar 2 dosis primarias con un intervalo de separación mínimo de 8 semanas.
  2. MenHibrix
     - *Niños de edades comprendidas entre 6 semanas y 18 meses:* administrar dosis a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad.
     - Si la primera dosis de MenHibrix se administra a los 12 meses de edad o más tarde, se debe administrar un total de 2 dosis con un intervalo de separación de al menos 8 semanas para asegurar protección frente a la enfermedad meningocócica por los serogrupos C e Y.
  3. Menactra
     - *Niños de 9 a 23 meses de edad:* administrar 2 dosis primarias con una separación mínima de 12 semanas.
     - *Niños de 24 meses de edad y mayores que no hayan recibido una serie completa:* administrar 2 dosis primarias con una separación de al menos 8 semanas.
- En niños que viajen a países en los que la enfermedad meningocócica es hiperendémica o epidémica o que residan en ellos, incluidos los países del cinturón de la meningitis africana o de la Hajj, administrar una formulación apropiada para la edad y series de Menactra o Menveo para protección frente a la enfermedad meningocócica por los serogrupos A y W. No es suficiente haber recibido previamente MenHibrix para los niños que viajen al cinturón de la meningitis o a la peregrinación Hajj porque no contiene los serogrupos A o W.
- En los niños en riesgo durante un brote comunitario atribuible a un serogrupo vacunal, administrar o completar una serie MenHibrix, Menactra o Menveo apropiada según formulación y edad.
- En relación con dosis de refuerzo en personas con afecciones de alto riesgo, véase *MMWR* 2013 / 62(RR02);1-22, disponible en http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6202a1.htm.

Para otras recomendaciones de vacunación de rescate para estas personas y una información completa sobre el empleo de vacunas meningocócicas, incluida una guía relacionada con la vacunación de personas en mayor riesgo de infección, véase *MMWR* del 22 de marzo de 2013 / 62(RR02);1-22, disponible en http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6202.pdf.

Figura 172-2 *(cont.)*

booksmedicos.org

Calendario de actualización vacunal para personas de 4 meses a 18 años que comienzan tarde o que tienen un retraso de más de 1 mes, EE.UU., 2015. Esta figura presenta el calendario de actualización y los intervalos mínimos entre dosis para niños con retrasos en sus vacunaciones. No es necesario reiniciar el calendario para cada vacuna, independientemente del tiempo que haya transcurrido entre las dosis. Use la sección apropiada en relación con la edad del niño. Utilice siempre esta tabla junto con la figura 1 y las notas al pie que siguen.

Vacuna	Edad mínima en la dosis 1	Intervalo mínimo entre dosis			
		Dosis 1 a dosis 2	Dosis 2 a dosis 3	Dosis 3 a dosis 4	Dosis 4 a dosis 5
Niños de 4 meses a 6 años					
Hepatitis B[1]	Nacimiento	4 semanas	8 semanas y al menos 16 semanas después de la primera dosis		
Rotavirus[2]	6 semanas	4 semanas	4 semanas[2]		
Difteria, tétanos y tos ferina acelular[3]	6 semanas	4 semanas	4 semanas	6 meses	6 meses[3]
Haemophilus influenzae tipo b[4]	6 semanas	4 semanas si la primera dosis se administró antes de cumplir 1 año 8 semanas (como dosis final) si la primera dosis se administró a los 12-14 meses No se requieren nuevas dosis si la primera dosis se administró a los 15 meses de edad o más tarde	4 semanas[5] si la edad actual es de menos de 12 meses **y** la primera dosis se administró antes de los 7 meses de edad **y** al menos 1 dosis previa fue PRP-T (ActHib, Pentacel) o no se sabe 8 semanas y la edad es de 12 a 59 meses (como dosis final)[5] • si la edad actual es de menos de 12 meses **y** la primera dosis se administró entre los 7 y los 11 meses de edad; O • si la edad actual es de 12 a 59 meses **y** la primera dosis se administró antes de cumplir 1 año y la segunda dosis se administró antes de los 15 meses de edad; O • si ambas dosis fueron PRP-OMP (PedvaxHIB; Comvax) **y** se administraron antes de cumplir 1 año. No se requieren nuevas dosis si la dosis previa se administró a los 15 meses de edad o más tarde	8 semanas (como dosis final) Esta dosis es sólo necesaria en niños de 12 a 59 meses que recibieron 3 dosis antes de los 12 meses de edad	
Neumocócica[6]	6 semanas	4 semanas si la primera dosis se administró antes de cumplir 1 año 8 semanas (como dosis final en niños sanos) si la primera dosis se administró a los 12 meses o más tarde No se requieren nuevas dosis en niños sanos si la primera dosis se administró a los 24 meses de edad o más tarde	4 semanas si la edad actual es de menos de 12 meses y la dosis previa se administró antes de los 7 meses de edad 8 semanas (como dosis final en niños sanos) si la dosis previa se administró entre los 7 y los 11 meses de edad (esperar hasta al menos los 12 meses de edad; O si la edad actual es de 12 meses o más y al menos se administró 1 dosis antes de los 12 meses de edad No se requieren nuevas dosis en niños sanos si la dosis previa se administró a una edad de 24 meses o más	8 semanas (como dosis final) Esta dosis sólo es necesaria en niños de 12 a 59 meses que recibieron 3 dosis antes de los 12 meses o en niños en alto riesgo que recibieron 3 dosis a cualquier edad	
Poliovirus inactivado[7]	6 semanas	4 semanas[7]	4 semanas[7]	6 meses[7] (edad mínima de 4 años para la dosis final)	
Meningocócica[13]	6 semanas	8 semanas[13]	Véase nota al pie 13	Véase nota al pie 13	
Sarampión, parotiditis, rubéola[9]	12 meses	4 semanas			
Varicela[10]	12 meses	3 meses			
Hepatitis A[11]	12 meses	6 meses			
Niños y adolescentes de 7 a 18 años					
Tétanos, difteria; tétanos, difteria y tos ferina acelular[4]	7 años[4]	4 semanas	4 semanas si la primera dosis de DTaP/DT se administró antes de cumplir el primer año 6 meses (como dosis final) si la primera dosis se administró después de cumplir el primer año	6 meses si la primera dosis de DTaP/DT se administró antes de cumplir el primer año	
Virus del papiloma humano[12]	9 años	Se recomiendan los intervalos de dosificación habituales[12]			
Hepatitis A[11]	No se aplica (N/A)	6 meses			
Hepatitis B[1]	N/A	4 semanas	8 semanas **y** al menos 16 semanas después de la primera dosis		
Poliovirus inactivado[7]	N/A	4 semanas	4 semanas[7]	6 meses[7]	
Meningocócica[13]	N/A	8 semanas[13]			
Sarampión, parotiditis, rubéola[9]	N/A	4 semanas			
Varicela[10]	N/A	3 meses si la persona es menor de 13 años 4 semanas si la persona tiene 13 años o más			

NOTA: las recomendaciones arriba expuestas han de leerse junto con las notas al pie de este calendario de la figura 172-2.

Figura 172-3 Calendario de actualización vacunal para personas de 4 meses a 18 años que comienzan tarde o que tienen un retraso de más de 1 mes, EE.UU., 2015. *(De los Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/catchup-schedule-pr.pdf.)*

Hay que administrar una serie de 3 dosis de la vacuna VPH a todos los adolescentes de 11-12 años de edad. Se recomienda la VPH4 o la VPH2 en una serie de 3 dosis a las niñas y sólo se recomienda la VPH4 en el mismo programa a los niños (varones). Puede comenzarse la serie vacunal a los 9 años de edad. La segunda dosis debe administrarse 1-2 meses después de la primera dosis y la tercera dosis, 6 meses después de la primera dosis (al menos 24 semanas después de la primera dosis).

Existen dos vacunas de rotavirus, RotaTeq (RV5) y Rotarix (RV1). Con ambas vacunas, la primera dosis puede administrarse a una edad tan temprana como las 6 semanas y debe hacerse como máximo en la semana 14 y 6 días. La dosis final de la serie debe administrarse no más tarde de los 8 meses de edad. La vacuna RV5 se administra en 3 dosis con una separación de al menos 4 semanas. No debe comenzarse la inmunización en los lactantes de 15 semanas de edad y mayores, tal como se expresa en el programa de inmunización.

El calendario actual, con exclusión de la vacuna de la gripe, puede requerir hasta 34 dosis, 31 de las cuales han de administrarse mediante inyección. De las dosis, 25 se recomiendan antes de alcanzar los 2 años de edad. La vacunación frente a la gripe, que comienza a los 6 meses de edad, puede añadir otras 20 inyecciones hasta los 18 meses de edad. Para reducir la carga de inyecciones, existen varias combinaciones de vacunas disponibles (v. tabla 172-7).

El calendario de inmunización infantil y adolescente recomendado establece una visita de rutina a los 11-12 años de edad. La MCV4, la Tdpa de recuerdo y la vacuna VPH deberían administrarse en esta visita. La vacuna de la gripe debe administrarse anualmente. Además, la visita de los 11-12 años es también un momento oportuno para revisar todas las vacunaciones que el adolescente ha recibido previamente, para proporcionar cualquier dosis que falte y para revisar otros servicios preventivos apropiados para la edad. La visita de los 11-12 años establece una importante plataforma para incorporar otras vacunas. Puede obtenerse información sobre el estado actual de las nuevas vacunas autorizadas y recomendaciones en http://aapredbook.aappublications.org/site/news/vaccstatus.xhtml y http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM093833.

Para los niños con al menos un mes de retraso en sus inmunizaciones hay calendarios de puesta al día disponibles para edades de 4 meses a 18 años (http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/catchup.html). También se dispone de programadores de inmunización interactivos para niños <6 años de edad en https://www.vacscheduler.org y para adolescentes en http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/easy-to-read/preteen-teen.html.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 172-6 Vacunas en combinación autorizadas y disponibles en EE.UU.

PRODUCTO VACUNAL (FABRICANTE)*	NOMBRE COMERCIAL (AÑO DE AUTORIZACIÓN)	COMPONENTES	Edades recomendadas	
			SERIE PRIMARIA	DOSIS DE REFUERZO
Hib-HepB†‡ (Merck & Co, Inc.)	Comvax (1996)	Vacuna PRP-OMP + HepB	2, 4 meses de edad	12 a 15 meses de edad
MenCY/Hib (GlaxoSmithKline)	MenHibRix (2013)	MenCY + PRP-T	2, 4, 6 meses de edad	12 a 15 meses de edad
DTaP-IPV/Hib (Sanofi Pasteur)	Pentacel (2008)	DTPa-VPI+ PRP-T	2, 4, 6 meses de edad	15 a 18 meses de edad
DTaP-HepB-IPV (GlaxoSmithKline)	Pediarix (2002)	DTPa + HepB + VPI	2, 4, 6 meses de edad	
DTaP-IPV (GlaxoSmithKline)	Kinrix (2008)	DTPa + VPI		4 a 6 años de edad: • refuerzo para 5.ª dosis de DTPa • refuerzo para 4.ª dosis de VPI
HepA-HepB (GlaxoSmithKline)	Twinrix (2001)	HepA + HepB	>18 años de edad; 0, 1 y 6 meses	
MMRV (Merck & Co, Inc.)	ProQuad (2005)	SPR + varicela	12 a 15 meses de edad	4 a 6 años de edad

*El guion (-) indica que los productos son suministrados en su forma final por la casa fabricante y no requieren mezcla o reconstitución por el usuario; la barra inclinada (/) indica que los productos son mezclados o reconstituidos por el usuario.

†Si una vacuna PRP-OMP no se administra como ambas dosis en la serie primaria o si hay incertidumbre sobre qué productos se administraron previamente, se requiere una 3.ª dosis de vacuna conjugada de Hib para completar la serie primaria.

‡Preferida para los niños indios americanos/nativos de Alaska.

DTPa, toxoides diftérico y tetánico y tos ferina acelular; HepA, vacuna de la hepatitis A; HepB, vacuna de la hepatitis B; VPI/Hib, vacuna de la polio inactivada trivalente y vacuna *Haemophilus influenzae* tipo b; SPRV, vacuna de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela.

Modificada de MMWR 62(2):1-28, 2013.

Tabla 172-7 Vacunas recomendadas para niños y adolescentes con afecciones subyacentes o en alto riesgo

VACUNAS	AFECCIONES

VPC13 (y PPSV23 en ciertas afecciones)	• Niños inmunocompetentes con:
	  • Cardiopatía crónica (sobre todo cardiopatía cianótica congénita e insuficiencia cardíaca)
	  • Neumopatía crónica (incluido el asma si se trata con dosis altas de corticoides)
	  • Diabetes mellitus
	  • Fugas de líquido cefalorraquídeo
	  • Implante coclear
	• Asplenia anatómica o funcional (incluida la enfermedad de células falciformes y otras hemoglobinopatías, asplenia congénita o adquirida o disfunción esplénica)
	• Afecciones de inmunocompromiso: infección por VIH; insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico; enfermedades asociadas con tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia, incluidas neoplasias malignas, leucemias, linfomas y enfermedad de Hodgkin o trasplante de órgano sólido; inmunodeficiencia congénita

MCV4	• Asplenia anatómica o funcional (incluida enfermedad de células falciformes) • Deficiencia persistente de componentes del complemento • Residentes en países del cinturón de la meningitis africana o que viajen a ellos o peregrinos durante la Hajj • Durante brotes causados por un serogrupo vacunal
Hib	• Asplenia anatómica o funcional (incluida enfermedad de células falciformes) • Afecciones de inmunocompromiso: enfermedad por VIH; tratamiento inmunosupresor por neoplasias malignas; deficiencia de inmunoglobulina, incluida la deficiencia de la inmunoglobulina de subclase G_2, o deficiencia del complemento temprano; receptores de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)

VACUNAS RECOMENDADAS EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

Existen 4 vacunas (VCP13, PPSV23, MCV4 y Hib) recomendadas para niños y adolescentes con mayor riesgo de complicaciones por enfermedades prevenibles con vacunas o para niños con mayor riesgo de exposición a estas enfermedades, que se encuentran fuera de los grupos de edad para los que se recomiendan normalmente estas vacunas (la PPSV23 no se recomienda de rutina en cualquiera de los grupos de edad de los niños y sólo se utiliza en los niños con afecciones de alto riesgo; v. tabla 172-7). En el programa de inmunización recomendado pueden encontrarse las recomendaciones específicas para el empleo de estas vacunas en niños con diversas afecciones de base.

Se recomienda la VPC13 en todos los niños menores de 5 años con afecciones que los sitúen en riesgo de enfermedad neumocócica. Esta recomendación incluye a los niños con enfermedad de células falciformes y otras hemoglobinopatías, como la hemoglobina SS, la hemoglobina S-C o la hemoglobina S-β-talasemia, o a niños funcional o anatómicamente asplénicos, niños con infección por VIH y niños con enfermedad crónica (v. tabla 172-7). Los niños con riesgo elevado de enfermedad neumocócica también deberían recibir PPS23 para proporcionar inmunidad a serotipos no incluidos en la vacuna 13-valente conjugada. La PPSV23 debe administrarse en el segundo cumpleaños o después y debería seguir a la serie completa de VPC13 tras al menos 6-8 semanas. Se recomiendan dos dosis de PPSV23, con un intervalo de 3-5 años entre dosis. La inmunización de niños mayores de 5 años no vacunados previamente con condiciones de alto riesgo puede realizarse con una dosis de VPC13 o una dosis de PPSV23.

La MCV4 se recomienda en personas con VIH, niños con asplenia funcional o anatómica, déficit persistente de componentes terminales del complemento o properdina y como parte de programas de control de brotes. Se recomienda la vacuna Hib en niños con ciertas afecciones de alto riesgo (v. tabla 172-7).

Existe una serie de vacunas disponibles para niños que vayan a **viajar** a zonas del mundo donde ciertas enfermedades infecciosas son comunes, además de las vacunas recomendadas en el calendario infantil y adolescente (tabla 172-8). Las vacunas para viajeros comprenden fiebre

booksmedicos.org

Tabla 172-8 Inmunizaciones recomendadas para viajeros a países en desarrollo*

INMUNIZACIONES	Duración del viaje		
	CORTO, <2 SEMANAS	INTERMEDIO, 2 SEMANAS-3 MESES	LARGO PLAZO, RESIDENCIAL, >3 MESES
Revisar y completar el calendario infantil y del adolescente (v. texto para más detalles)	+	+	+
• Las vacunas DTPa, poliovirus, neumocócicas y *Haemophilus influenzae* tipo b pueden administrarse en intervalos de 4 semanas si es necesario completar el calendario recomendado antes de la salida • Sarampión: 2 dosis adicionales si era menor de 12 meses en la primera dosis • Rotavirus • Varicela • VPH • Hepatitis B† • Tdpa • MCV4			
Fiebre amarilla‡	+	+	+
Hepatitis A§	+	+	+
Fiebre tifoidea‖	±	+	+
Enfermedad meningocócica¶	±	±	±
Rabia**	±	+	+
Encefalitis japonesa††	±	±	+

*Véanse los capítulos sobre las enfermedades específicas en el Red Book para más detalles. Para otras fuentes de información, véase texto.
†Si no hay tiempo suficiente para completar la serie primaria de 6 meses, puede administrarse una serie acelerada.
‡En regiones con infección endémica, véase Health Information for International Travel (http://www.cdc.gov/travel).
§Indicada en personas que viajan a regiones con tasas intermedias o elevadas de infección por el virus de la hepatitis A.
‖Indicada en viajeros que consumirán alimentos y líquidos en zonas de baja salubridad.
¶Recomendada para regiones de África con infección endémica y durante las epidemias locales y requerida para viajar a Arabia Saudí durante la Hajj.
**Indicada en individuos con alto riesgo de exposición a animales (especialmente a perros) y en personas que viajan a países con infección endémica.
††En regiones con infección endémica (v. Health Information for International Travel). En actividades de alto riesgo en zonas en las que se esté dando un brote se recomienda la vacunación, incluso para viajes cortos.
+, recomendada; ±, considerar; DTPa, toxoides de difteria y tétanos y tos ferina acelular.
Modificada de Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SL, editores: Red Book 2012: report of the Committee on Infectious Diseases, *Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, pág. 104.*

tifoidea, hepatitis A, hepatitis B, encefalitis japonesa, MCV4 o MPS4, rabia y fiebre amarilla, dependiendo de la zona y las circunstancias del viaje. El sarampión es endémico en muchas partes del mundo. Los niños de 6-11 meses deben recibir una dosis de SPR previa al viaje internacional. Sin embargo, las dosis de la vacuna del sarampión recibidas antes de los 12 meses de edad no deben tenerse en cuenta para determinar si se ha completado el calendario de dos dosis de SPR recomendado. Puede obtenerse información adicional sobre vacunas para viajes internacionales en http://wwwnc.cdc.gov/travel/.

Las recomendaciones de vacunación en niños con **afecciones de inmunocompromiso,** ya sea de forma primaria (heredada) o secundaria (adquirida), varían según la condición subyacente, el grado de inmunodeficiencia, el riesgo de exposición a enfermedades y la propia vacuna (tabla 172-9). La inmunización de niños inmunocomprometidos plantea los siguientes problemas potenciales: la incidencia o gravedad de algunas enfermedades prevenibles con vacunas es más elevada, por lo que determinadas vacunas se recomiendan específicamente para ciertas condiciones; las vacunas pueden ser menos eficaces durante el período de inmunocompetencia alterada y puede que tengan que repetirse cuando se restablezca la inmunocompetencia; y, debido a la alteración de la inmunocompetencia, algunos niños y adolescentes pueden tener mayor riesgo de una reacción adversa tras recibir una vacuna viral viva. Las vacunas vivas atenuadas generalmente están contraindicadas en personas inmunodeprimidas. Existen algunas excepciones, como la SPR, que puede administrarse a niños con infección por VIH siempre que estén asintomáticos o sintomáticos sin evidencia de una inmunodepresión grave, y la vacuna de la varicela, que puede administrarse a niños con VIH si el recuento de linfocitos $CD4^+$ es de al menos el 15%. En estas situaciones no se recomienda la SPRV.

La inmunocompetencia alterada debe incitar a la precaución respecto al rotavirus; sin embargo, la vacuna está contraindicada en niños con la enfermedad de inmunodeficiencia combinada grave. Las vacunas inactivadas pueden administrarse en niños inmunocomprometidos, aunque, dependiendo del déficit inmune, su eficacia podría no ser óptima. Los niños con déficit del complemento pueden recibir todas las vacunas, incluidas las vivas atenuadas. En cambio, los niños con trastornos fagocíticos pueden recibir tanto vacunas virales inactivadas como vivas atenuadas, pero no pueden recibir vacunas bacterianas vivas atenuadas.

Los corticoides pueden suprimir el sistema inmunitario. Los niños que estén recibiéndolos (≥2 mg/kg/día o ≥20 mg/día de prednisona o equivalente) durante 14 días o más no deben recibir vacunas vivas hasta que se haya interrumpido el tratamiento durante al menos un mes. Los niños con los mismos niveles de dosis pero con tratamiento <2 semanas pueden recibir vacunas virales vivas en cuanto se interrumpa el tratamiento, aunque algunos expertos recomiendan esperar dos semanas desde la interrupción del mismo. Los niños que reciban dosis menores de corticoides pueden ser vacunados durante el tratamiento.

Los niños y adolescentes con neoplasias y aquéllos con trasplante de órgano sólido o de células madre hematopoyéticas y terapia inmunosupresora o radioterapia no deben recibir vacunas vivas bacterianas o virales dependiendo de su estado inmunitario. Los niños que se han sometido a quimioterapia por leucemia pueden requerir la reinmunización con dosis únicas apropiadas para su edad de las vacunas administradas previamente.

Los **lactantes pretérmino** generalmente pueden ser vacunados a la misma edad cronológica que los nacidos a término según el calendario de inmunización infantil recomendado, exceptuando la dosis al nacer de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 172-9 Vacunación de personas con inmunodeficiencias primarias y secundarias

PRIMARIA

CATEGORÍA	INMUNODEFICIENCIA ESPECÍFICA	VACUNAS CONTRAINDICADAS*	VACUNAS RECOMENDADAS POR RIESGO ESPECÍFICO*	EFICACIA Y COMENTARIOS
Linfocitos B (humoral)	Importantes deficiencias de anticuerpos (p. ej., agammaglobulinemia ligada a X e inmunodeficiencia común variable)	VPO† Viruela LAIV BCG Ty21a (tifoidea viva) FA	Neumocócica Considerar la vacunación del sarampión y la varicela	La eficacia de cualquier vacuna dependiente únicamente de la respuesta humoral es dudosa (p. ej., PPSV, MPSV) La IGIV interfiere en la respuesta a la vacuna del sarampión y probablemente a la vacuna de la varicela
	Deficiencias de anticuerpos menos importantes (p. ej., deficiencia selectiva de IgA y deficiencia de la subclase IgG)	VPO† BCG FA Otras vacunas vivas parecen ser seguras	Neumocócica	Probablemente son eficaces todas las vacunas La respuesta inmune puede ser atenuada
Linfocitos T (celular y humoral)	Defectos completos (p. ej., ICG, síndrome de DiGeorge completo)	Todas las vacunas vivas‡§‖	Neumocócica	Las vacunas pueden ser ineficaces
	Defectos parciales (p. ej., mayoría de pacientes con síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia)	Todas las vacunas vivas‡§‖	Neumocócica Meningocócica Hib (si no se administró en la lactancia)	La eficacia de cualquier vacuna depende del grado de inmunosupresión
Complemento	Deficiencia persistente de complemento, properdina o factor B	Ninguna	Neumocócica Meningocócica	Probablemente todas las vacunas de rutina son eficaces
Función fagocítica	Enfermedad granulomatosa crónica, defecto de adhesión de los leucocitos y deficiencia en mieloperoxidasa	Vacunas bacterianas vivas‡	Neumocócica¶	Todas las vacunas inactivadas son seguras y probablemente eficaces Las vacunas virales vivas son probablemente seguras y eficaces

SECUNDARIA

INMUNODEFICIENCIA ESPECÍFICA	VACUNAS CONTRAINDICADAS*	VACUNAS RECOMENDADAS POR RIESGO ESPECÍFICO*	EFICACIA Y COMENTARIOS
VIH/SIDA	VPO† Viruela BCG LAIV No administrar SPR y varicela en personas con inmunocompromiso importante	Neumocócica Considerar Hib (si no se administró en la lactancia) y vacunación meningocócica	SPR, varicela, rotavirus y todas las vacunas inactivadas, incluida la de la gripe inactivada, pueden ser eficaces#
Neoplasia maligna, trasplante, tratamiento inmunosupresor o radioterapia	Virales y bacterianas vivas, dependiendo del estado inmunitario‡§	Neumocócica	La eficacia de cualquier vacuna depende del grado de inmunosupresión
Asplenia	Ninguna	Neumocócica Meningocócica Hib (si no se administró en la lactancia)	Todas las vacunas de rutina son probablemente eficaces
Insuficiencia renal crónica	LAIV	Neumocócica Hepatitis B**	Todas las vacunas de rutina son probablemente eficaces

*Otras vacunas recomendadas de modo universal o de rutina deben administrarse si no están contraindicadas.

†La VPO ya no se recomienda para su uso de rutina en EE.UU.

‡Vacunas bacterianas vivas: vacuna de BCG y Ty21a *Salmonella typhi* oral.

§Vacunas virales vivas: SPR, SPRV, VPO, LAIV, FA, zóster, rotavirus y vaccinia (viruela). No se recomienda la vacuna de la viruela a los niños ni al público general.

‖En relación con la inmunodeficiencia de linfocitos T como contraindicación para la vacuna de rotavirus, sólo se dispone de información en relación con IDGC.

¶La vacuna neumocócica no está indicada en niños con enfermedad granulomatosa crónica más allá de las recomendaciones universales para VPC. Los niños con enfermedad granulomatosa crónica no tienen un mayor riesgo de enfermedad neumocócica.

#Los niños infectados por VIH deben recibir inmunoglobulina después de la exposición al sarampión y pueden recibir la vacuna de la varicela, el sarampión y la FA si el recuento de linfocitos T $CD4^+$ es mayor del 15%. (En cuanto a la vacuna de la FA, un recuento de linfocitos T $CD4^+$ entre el 15% y el 24% constituye una precaución.)

**Indicada en función del riesgo de la transmisión hemática basada en la diálisis.

BCG, vacuna con bacilo de Calmette-Guérin; FA, fiebre amarilla; Hib, vacuna de *Haemophilus influenzae* tipo b; ICG, inmunodeficiencia combinada grave; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; LAIV, vacuna de la gripe viva atenuada; MPSV, vacuna tetravalente de polisacárido meningocócico; PPSV, vacuna del polisacárido neumocócico; SPR, vacuna del sarampión, parotiditis, rubéola; VIH/SIDA, virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VPO, vacuna de poliovirus oral (viva).

Adaptada de American Academy of Pediatrics: Passive immunization. En Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editores: Red book 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, *Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, págs. 75-77.*

booksmedicos.org

vacuna de la hepatitis B. Los lactantes estables y que pesen ≥2 kg pueden recibir la dosis al nacer. Sin embargo, la vacuna de la hepatitis B debe retrasarse en lactantes que pesen <2 kg al nacer hasta que alcancen los 30 días si su madre es HBsAg-negativa. Todos los lactantes prematuros y de bajo peso al nacer, con madres HBsAg-positivas, deben recibir inmunoglobulina frente a la hepatitis B y la vacuna de la hepatitis B dentro de las 12 horas desde el parto. Sin embargo, estos lactantes deben recibir 3 dosis adicionales de la vacuna a partir de los 30 días de vida (v. fig. 172-2).

Algunos niños presentan situaciones que no están contempladas directamente en los calendarios de inmunización actuales. Existen reglas generales que los médicos pueden usar como guía para tomar decisiones sobre la inmunización en estos casos. En general, las vacunas pueden administrarse simultáneamente en el mismo día, ya sean inactivadas o vivas. Las vacunas inactivadas diferentes pueden administrarse en cualquier intervalo entre dosis. Sin embargo, debido a las preocupaciones teóricas sobre la interferencia viral, las vacunas virales vivas atenuadas (SPR, varicela, LAIV), si no se administran el mismo día, deben administrarse al menos con un mes de diferencia. Una vacuna inactivada y una viva pueden administrarse con cualquier intervalo de tiempo entre una y otra.

La inmunoglobulina no interfiere en las vacunas de microorganismos muertos. Sin embargo, puede interferir en la respuesta inmune a la vacuna del sarampión y de la varicela. En general, si se necesita inmunoglobulina, debe administrarse al menos dos semanas después de la vacuna del sarampión. Dependiendo de la dosis de inmunoglobulina recibida, la SPR debe retrasarse hasta 3-11 meses. Se piensa que la inmunoglobulina no interfiere en la respuesta inmune a la LAIV o a vacunas del rotavirus.

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Es esencial tener en cuenta las precauciones y contraindicaciones válidas para asegurarse de que las vacunas se emplean de la forma más segura posible y para obtener una inmunogenicidad óptima. Cuando un niño acude para vacunarse y presenta un trastorno que supone una precaución, el médico debe sopesar los beneficios y riesgos para ese paciente concreto. Si se considera que los beneficios son mayores que los riesgos, la vacuna o las vacunas en cuestión pueden administrarse. Una contraindicación significa que la vacuna no debe administrarse en ningún caso.

Una contraindicación general para todas las vacunas es la reacción anafiláctica. La hipersensibilidad anafiláctica a los componentes de una vacuna también es una contraindicación. Sin embargo, si una vacuna es imprescindible, existen protocolos desensibilizadores para algunas vacunas. Los principales componentes que hay que considerar son las proteínas de huevo en vacunas cultivadas en huevos; la gelatina, un estabilizante presente en muchas vacunas; y los agentes antimicrobianos. Los componentes de sarampión y parotiditis en la SPR se cultivan en tejido fibroblástico de embrión de pollo. Sin embargo, la cantidad de proteínas de huevo en la SPR es tan pequeña que no requiere procedimientos especiales previos a la administración de la vacuna a un paciente con antecedentes de anafilaxia tras la ingesta de huevo.

Generalmente, se deben retrasar las vacunas en niños con enfermedades agudas moderadas a graves, independientemente de la presencia de fiebre, hasta que el niño se recupere. No obstante, los niños con enfermedades leves pueden ser vacunados. Los estudios en niños infravacunados han documentado oportunidades perdidas porque enfermedades leves se asumieron como contraindicaciones no válidas. Las tablas completas de contraindicaciones y errores respecto a las contraindicaciones pueden consultarse en http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/contraindications.htm.

MEJORA DE LA COBERTURA VACUNAL

Las prácticas estándar de inmunización de niños y adolescentes se han desarrollado para apoyar la consecución de altos niveles de cobertura vacunal a la vez que se proporcionan vacunas de forma segura y efectiva, y para educar a los padres en los riesgos y beneficios de las vacunas (tabla 172-10).

A pesar de los beneficios que ofrecen las vacunas, muchos niños están infrainmunizados debido a que no han recibido las vacunas recomendadas o a que no las han recibido a las edades recomendadas. Gran parte del problema de la inmunización deficiente puede resolverse a través de los médicos. La mayoría de los niños reciben un cuidado y seguimiento sanitario regulares. Sin embargo, las oportunidades perdidas para proporcionar inmunizaciones en las visitas sanitarias incluyen: no proporcionar todas las vacunas recomendadas que podrían administrarse de una sola vez en esa visita en concreto, no proporcionar vacunas a niños fuera de las visitas de control habituales cuando las posibles condiciones médicas de dichos niños no suponen contraindicaciones para la vacunación, y derivar a los niños a la sanidad pública cuando no pueden costearse las vacunas. La administración de múltiples vacunas generalmente es segura y eficaz. Muchos padres, cuando reciben explicaciones sobre los beneficios de la vacunación simultánea, prefieren esta inmunización en lugar de hacer otra visita. Proporcionar todas las vacunas necesarias de forma simultánea debería ser una práctica habitual.

Únicamente deberían considerarse las contraindicaciones y precauciones válidas para la administración de vacunas. Éstas deben administrarse preferentemente en las visitas de control habituales, pero también es importante aprovechar otras visitas para administrar vacunas si no existen contraindicaciones, especialmente si el niño lleva retraso en sus vacunaciones. No existe evidencia de que las inmunizaciones fuera de las visitas de control habituales resulten en una disminución de dichas visitas.

Tabla 172-10 Estándares de prácticas de inmunización de niños y adolescentes

DISPONIBILIDAD DE VACUNAS
Servicios de vacunación disponibles.
Coordinación con otros servicios sanitarios y vacunación proporcionada en centro médico siempre que sea posible.
Identificar y minimizar las barreras a la vacunación.
Minimizar los costes para el paciente.
VALORACIÓN DEL ESTADO DE VACUNACIÓN
Los profesionales sanitarios revisan el estado de vacunación y de salud de los pacientes en cada visita para determinar la indicación de vacunas.
Los profesionales sanitarios valoran las contraindicaciones con validez médica.
COMUNICACIÓN EFECTIVA SOBRE RIESGOS Y BENEFICIOS
Educación de los padres/tutores sobre los riesgos y beneficios de la vacunación de forma culturalmente adecuada y con lenguaje sencillo.
ALMACENAMIENTO, ADMINISTRACIÓN Y DOCUMENTACIÓN DE VACUNAS ADECUADOS
Los profesionales sanitarios siguen procedimientos apropiados de almacenamiento y manejo de vacunas.
Los protocolos de vacunación actualizados y por escrito son accesibles en todos los centros en los que se administran vacunas.
Las personas que administran las vacunas tienen formación y reciben una educación continuada.
Los profesionales sanitarios administran simultáneamente tantas dosis vacunales como sea posible.
Los registros de vacunación para los pacientes son exactos, completos y fácilmente accesibles.
Los profesionales sanitarios notifican los efectos adversos producidos después de la vacunación con prontitud y exactitud al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) y tienen conocimiento del National Vaccine Injury Compensation Program (VICP).
Todo el personal que tiene contacto con los pacientes está adecuadamente vacunado.
IMPLEMENTACIÓN DE ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA COBERTURA VACUNAL
Se utilizan sistemas para recordar a los padres o tutores, pacientes y profesionales sanitarios el calendario vacunal y avisar a todos a los que se les ha pasado la fecha.
Anualmente se llevan a cabo revisiones de las historias de los pacientes en la consulta y valoraciones de la cobertura vacunal.
Los profesionales sanitarios llevan a cabo planteamientos basados en la comunidad.

Del National Vaccine Advisory Committee: Standards for child and adolescent immunization practices. Pediatrics *112:958-963, 2003.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Deberían minimizarse las barreras financieras para la inmunización. La participación en el programa Vaccines for Children permite a los médicos recibir vacunas gratis para pacientes seleccionados, lo cual ayuda a que estos pacientes sean vacunados en su centro médico habitual.

Varias intervenciones han demostrado ser útiles para ayudar al médico a incrementar la cobertura de inmunización en sus prácticas. Los sistemas de recordatorio para los niños antes de una cita médica o los sistemas de recuerdo para los niños que no acuden a sus citas han demostrado en repetidas ocasiones que mejoran la cobertura. La valoración y revisión de las historias puede ser una intervención relevante. Muchos médicos sobrestiman la cobertura de sus pacientes y, por tanto, no están motivados a realizar cambios en sus prácticas habituales. La evaluación de la cobertura vacunal de los pacientes por parte de su médico habitual y la revisión de los propios resultados pueden constituir una motivación mayor para mejorar las prácticas de inmunización. Con frecuencia puede contactarse con los departamentos de salud pública para buscar valoraciones y revisiones. Por otra parte, los médicos pueden realizar autorrevisiones. La revisión de unas 60 historias de niños de 2 años de edad puede proporcionar una estimación razonable de la cobertura vacunal. Otro planteamiento es que un miembro de la plantilla revise las historias de los pacientes que acudirán a consultas y coloque recordatorios de necesidades de inmunización para que los vea el médico. Se pueden diseñar historias médicas electrónicas que cumplan este objetivo.

Algunos padres rechazan, retrasan o espacian las inmunizaciones de sus hijos. Los pediatras deben intentar dialogar con estos padres para comprender las razones de su rechazo e intentar colaborar con ellos para superar sus preocupaciones a lo largo de las visitas. El diálogo debería basarse en el motivo del rechazo y en el conocimiento del padre o de la madre. Los pediatras deben referir a los pacientes a fuentes de información válidas sobre vacunas (v. tabla 172-6) y comentar los riesgos y beneficios de las vacunas. Los recursos del profesional sanitario en relación con las conversaciones sobre vacunas con los padres están disponibles en http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/patient-ed/conversations/index.html. Las cuestiones de los médicos en relación con su responsabilidad deben recogerse en la documentación de consulta del historial. El Committee on Bioethics de la AAP ha publicado unas guías para abordar el rechazo a la inmunización por parte de los padres. Los médicos igualmente pueden considerar que los padres firmen una renuncia. Puede consultarse un ejemplo de documento de renuncia en http://www2.aap.org/immunization/pediatricians/pdf/refusaltovaccinate.pdf.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

172.1 Prácticas de inmunización internacionales

Jean-Marie Okwo-Bele y John David Clemens

Las vacunas se utilizan para prevenir enfermedades infecciosas en todo el mundo. Sin embargo, los tipos de vacuna empleados, las indicaciones y contraindicaciones y los calendarios de inmunización varían sustancialmente. La mayoría de los países en desarrollo siguen los calendarios de inmunización promulgados por el Programa de Vacunación de la Organización Mundial de la Salud; la última actualización está disponible en http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table2.pdf.

Según este calendario, todos los niños deben ser vacunados al nacer contra la tuberculosis con la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin. Muchos niños reciben también al nacer una dosis de la vacuna de la polio oral viva atenuada (VPO). Las visitas siguientes se programan a las 6, 10 y 14 semanas de edad, cuando se administra la vacuna DTP y la VPO. Se recomiendan dos dosis de las vacunas del sarampión, la primera dosis administrada entre los 9 y los 12 meses de edad y la segunda dosis, entre los 15 y los 18 meses de edad. La vacuna del sarampión se administra a los 9 meses de edad. Casi todos los países en desarrollo han añadido la vacunación contra la hepatitis B. Pueden utilizarse dos opciones de calendario dependiendo de las consideraciones epidemiológicas y programáticas. Puede administrarse la vacuna de la hepatitis B al mismo tiempo que las dosis de la vacuna de DTP a las 6, 9 y 14 semanas de edad, con frecuencia en vacunas de combinación. Para prevenir la transmisión perinatal, la primera dosis debe administrarse tan pronto como sea posible después del nacimiento (<24 horas) y a las 6 y 14 semanas de edad. Se recomiendan las vacunas de la fiebre amarilla y de la encefalitis japonesa para los lactantes de 9 meses de edad que vivan en regiones endémicas. Se han realizado importantes esfuerzos para incorporar las vacunas Hib en todos menos 3 países en desarrollo que son candidatos para apoyo por la GAVI Alliance, con frecuencia con una vacuna de combinación basada en la DTP.

En los años pasados, el apoyo de la GAVI Alliance ha facilitado la adopción de las vacunas conjugadas del rotavirus y neumocócica en los programas de inmunización de los países en desarrollo. La mayor cobertura con estas vacunas adicionales reducirá de modo considerable la morbimortalidad infantil global debida a neumonía, meningitis y enfermedades diarreicas.

En 1988, la World Health Assembly asumió el objetivo de erradicar la polio en el mundo para el año 2000. Aunque no se ha logrado este objetivo, la transmisión endémica de la polio se restringió a 3 países en todo el mundo (Afganistán, Nigeria y Pakistán) a finales de 2014. La principal estrategia es utilizar la VPO tanto para la vacunación de rutina como en campañas masivas, al menos dos veces al año, durante las cuales todos los niños menores de 5 años son sujeto de vacunación, independientemente de su estado de inmunización previo. Una vez se haya erradicado la transmisión del virus salvaje de la polio, el objetivo es interrumpir el uso de la VPO, que en raras ocasiones puede causar polio asociada a la vacuna y es capaz de mutar y adoptar las características fenotípicas del virus salvaje.

Los países de Latinoamérica han mantenido la eliminación de la circulación indígena del sarampión desde 2002. La estrategia exigía la obtención de una elevada cobertura de inmunización de rutina de los lactantes con una dosis a los 9 meses de edad, una única campaña masiva que abarcaba a todos los individuos desde los 9 meses a los 14 años de edad, independientemente de su estado de inmunización previo, y campañas de seguimiento de niños nacidos desde la campaña inicial, generalmente cada 3-5 años. Si bien las muertes globales por sarampión han disminuido en un 78% en todo el mundo en los últimos años (de 562.000 muertes en 2000 a 122.000 en 2012), el sarampión sigue siendo común en muchos países en desarrollo, sobre todo en partes de África y Asia. Los países latinoamericanos han logrado la eliminación de la rubéola indígena, con estrategias tanto de inmunización de rutina como de campañas masivas.

Los calendarios de vacunación en el mundo industrializado son bastante más variables que en el mundo en desarrollo. Las recomendaciones de inmunización en Canadá son desarrolladas por el Canadian National Advisory Committee on Immunization, pero se implementan con ciertas diferencias en cada provincia. El calendario canadiense es similar al de EE.UU. (http://www.phac-aspc.gc.ca/im/is-cv/index-eng.php), con unas pocas excepciones. No se recomienda específicamente una dosis al nacimiento de la vacuna de la hepatitis B como en EE.UU. La vacuna meningocócica conjugada se recomienda en series de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. Se recomienda una dosis única tras alcanzar los 12 meses de edad si el niño nunca ha sido vacunado o ha recibido menos de tres dosis en la infancia. A diferencia de lo que se hace en EE.UU., no se recomienda la vacuna de la hepatitis A como inmunización pediátrica de rutina.

Existen unas grandes variaciones en las vacunas empleadas y en los calendarios de vacunación recomendados en Europa. Los calendarios de inmunización europeos pueden consultarse en http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary. Por ejemplo, Reino Unido desarrolló un calendario de vacunación a finales de la década de 1980 que incluía visitas a los 2, 3 y 4 meses de edad en las que se administraba una vacuna de combinación DTPa-Hib-VPI. Como los datos mostraban que una serie de tres dosis de la vacuna Hib a estas edades era insuficiente para asegurar una protección de alto grado a largo plazo, se añadió una dosis de refuerzo a los 12-13 meses de edad. La administración de la SPR se recomienda en 2 dosis a los 13 y 40 meses de edad. Durante la segunda visita para la SPR, se administra un recuerdo de DTPa y VPI. Se recomienda un recuerdo de Td/VPI entre los 13 y los 18 años. La VPC13 se recomienda a los 2, 4 y 12-13 meses de edad. Reino Unido fue el primer país en utilizar la vacuna meningocócica C conjugada (MCV-C) durante una campaña masiva de actualización para niños, adolescentes y adultos jóvenes. La eficacia de la vacuna en el primer año fue del 88% o mayor y se indujo inmunidad colectiva con una reducción de aproximadamente dos tercios en la incidencia entre niños

booksmedicos.org

Bibliografía

Ahmed F, Temte JL, Campos-Outcalt D, et al: Methods for developing evidence-based recommendations by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) of the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *Vaccine* 29:9171-9176, 2011.

American Academy of Pediatrics Committee on Practice: and Ambulatory Medicine and Council on Community Pediatrics: Policy statement: increasing immunization coverage, *Pediatrics* 125:1295-1304, 2010.

Atkinson W, Hamborsky J, Stanton A, et al, editors: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, ed 12, Washington, DC, 2012, Public Health Foundation.

Baxter R, Bakshi N, Fireman B, et al: Lack of association of Guillain-Barré syndrome with vaccinations, *Clin Infect Dis* 57(2):197-207, 2013.

Berberich FR, Landman Z: Reducing immunization discomfort in 4- to 6-year-old children: a randomized clinical trial, *Pediatrics* 124:e203-e209, 2009.

Brady MT, Byington CL, Davies HD, et al: Recommended childhood and adolescent immunization schedule–United States, 2014, *Pediatrics* 133:357-358, 2014.

Briere EC, Rubin L, Moro PL, et al: Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention and control of *Haemophilus influenzae* type b disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 63(RR–01):1-14, 2014.

Bryant KA, Block SL, Baker SA, et al: Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, *Pediatrics* 125:866-875, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention: ACIP recommendations (Advisory Committee on Immunization Practices). http://www.cdc.gov/vaccines/acip/index.html.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): General recommendations on immunization, *MMWR* 60(2):3-61, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: Infant Meningococcal Vaccination: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommendations and Rationale, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(3):52-54, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): National, state, and local area vaccination coverage among children aged 19-35 months–United States, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:733-740, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention and control of influenza with vaccines: interim recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(18), 356, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60(1):13-15, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women–Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(7):131-135, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Updated recommendations for use of VariZIG—United States, 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(28): 574-576, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(25):521-524, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Vaccine preventable deaths and the global immunization vision and strategy, 2006-2015, *JAMA* 295:2840-2842, 2006.

Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al: Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 62(RR–2):1-28, 2013.

Diekema DS: American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics: responding to refusals of immunization of children, *Pediatrics* 115:1428-1431, 2005.

Goldblatt D, Miller E: Nonspecific effects of vaccines, *JAMA* 311:804-805, 2014.

Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, et al: U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination, *N Engl J Med* 369(2):155-163, 2013.

Johnson MG, Bradley KK, Mendus S, et al: Vaccine-preventable disease among homeschooled children: two cases of tetanus in Oklahoma, *Pediatrics* 132:e1686-e1689, 2013.

Kelso JM, Li JT: Adverse reactions to vaccines, *Ann Allergy Asthma Immunol* 103:S1-S14, 2009.

Markowitz LE, Hariri S, Lin C, et al: Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010, *J Infect Dis* 208(3):385-393, 2013.

McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al: Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 62(RR–4):1-34, 2013.

Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al: Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants, *JAMA* 311:1760-1769, 2014.

Nabel GJ: Designing tomorrow's vaccines, *N Engl J Med* 368:551-560, 2013.

Nuorti JP, Whitney CG: Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of pneumococcal disease among infants and children—use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 59(RR–11):1-18, 2010.

Omer SB, Salmon DA, Orenstein WA, et al: Vaccine refusal, mandatory immunization, and the risks of vaccine-preventable diseases, *N Engl J Med* 360:1981-1988, 2009.

Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, et al, editors: *Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 28, Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics.

Pickering LK, Orenstein WA: Development of pediatric vaccine recommendations and policies, *Semin Pediatr Infect Dis* 13(3):148-154, 2002.

Plotkin SA, Gilbert PB: Nomenclature for immune correlates of protection after vaccination, *Clin Infect Dis* 54(11):1615-1617, 2012.

Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors: *Vaccines*, ed 6, Philadelphia, 2013, Elsevier.

Quinn P, Gold M, Royle J, et al: Recurrence of extensive injection site reactions following DTPa or dTpa vaccine in children 4-6 years old, *Vaccine* 29:4230-4237, 2011.

Rolfe A, Sheikh A: Measles, mumps, and rubella vaccination in a child with suspected egg allergy, *BMJ* 343:d4536, 2011.

Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al: 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host, *Clin Infect Dis* 58:309-318, 2014.

Smith JC, Snider DE, Pickering LK: Immunization policy development in the United States: the role of the Advisory Committee on Immunization Practices, *Ann Intern Med* 150(1):45-49, 2009.

The Medical Letter: Vaccines and pregnancy, *Med Lett Drugs Ther* 53:94-95, 2011.

Varricchio F, Iskander J, Destefano F, et al: Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System, *Pediatr Infect Dis J* 23:287-294, 2004.

Witt MA, Arias L, Katz P, et al: Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large U.S. cohort, *Clin Infect Dis* 56(9):1248-1254, 2013.

Zimmerman RK: Size of the needle for infant vaccination: longer needles reduce incidence of local reactions, *BMJ* 333:563-564, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

no vacunados. La MCV-C se administra a los 3, 4 y 12-13 meses de edad. En abril de 2013, el calendario de vacunación de Reino Unido no incluía en la vacunación infantil universal la vacuna de la hepatitis B, la de la varicela ni la de la gripe (http://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/pages/vaccination-schedule-age-checklist.aspx).

El calendario de inmunización japonés en 2013 era considerablemente diferente al de EE.UU. Los japoneses no emplean SPR, sino que utilizan vacunas individuales del sarampión y de la rubéola o SR combinada. Los niños japoneses son vacunados de rutina contra la polio con la VPO; contra la difteria, el tétanos y la tos ferina con la DTPa; contra la encefalitis japonesa, y contra la tuberculosis con el bacilo de Calmette-Guérin. Los adultos a partir de los 65 años de edad reciben vacunaciones anuales frente a la gripe. Una ley aprobada en marzo de 2013 obliga a vacunar a los niños frente a Hib, neumococo y VPH.

Algunos niños llegan a EE.UU. habiendo iniciado o completado calendarios de vacunación internacionales con vacunas producidas fuera de EE.UU. En general, las dosis administradas en otros países deben considerarse válidas si se administran a las mismas edades recomendadas que en EE.UU. Los pediatras tienen dos opciones en los casos de dosis ausentes, dosis administradas a edades inapropiadas u otras circunstancias: administrar o repetir las dosis ausentes o inapropiadas, o realizar pruebas serológicas y, si son negativas, administrar las vacunas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **173**

Prevención y control de la infección

Michael J. Chusid y Mary M. Rotar

La prevención y el control de la infección desempeñan un papel cada vez más importante en la medicina pediátrica. Para ser plenamente eficaces, tales programas requieren una infraestructura funcional que permita la colaboración con el sistema de salud pública, vacunaciones generalizadas y la utilización de técnicas apropiadas para evitar la transmisión de la infección en la población general y dentro de las instituciones sanitarias. El foco nacional en la prevención de la infección nosocomial se ve enfatizado por el hecho de que 5 de los 15 elementos de los Joint Commission's 2013 National Patient Safety Goals se relacionan con la reducción y prevención de la infección asociada a cuidados sanitarios (IACS). Organismos gubernamentales y compañías aseguradoras han reducido o eliminado el pago a instituciones por los gastos asociados con ciertas IACS y se han establecido una gran cantidad de organizaciones nacionales para monitorizar y notificar las tasas de IACS en los centros sanitarios. Las valoraciones de los centros sanitarios por periódicos como *Parents Magazine* y *US News and World Report* incorporan tasas institucionales de IACS en sus revisiones y clasificación de los centros.

Las IACS o infecciones nosocomiales hacen referencia a infecciones contraídas durante la hospitalización o contraídas en otras instalaciones sanitarias, como residencias de ancianos o centros de atención quirúrgica ambulatoria. Se calcula que entre el 3% y el 5% de los niños que ingresan en hospitales contraen una IACS; las tasas más altas de IACS se dan en los pacientes sometidos a procedimientos invasivos. También se pueden contraen infecciones en los servicios de urgencias, las consultas médicas, las guarderías y los entornos de asistencia de larga duración. Las infecciones asociadas con dispositivos médicos pueden producirse tanto en el domicilio como en el hospital. Es fundamental educar al personal que realiza atención sanitaria a domicilio, así como a las familias, para prevenir o minimizar las infecciones asociadas a aparatos médicos, ya que cada vez es mayor el número de niños enviados a su domicilio desde el hospital con catéteres intravenosos y otros dispositivos médicos.

Entre los factores que aumentan la susceptibilidad a la IACS se incluyen factores del huésped, procedimientos invasivos recientes, presencia de catéteres u otros aparatos, utilización de antibióticos, ambiente físico contaminado y exposición a otros pacientes, visitas o personal sanitario con infecciones contagiosas activas o colonizados por microorganismos invasivos. Entre los factores del huésped que aumentan el riesgo de IACS figuran alteraciones anatómicas (p. ej., senos dérmicos, fisura del paladar, uropatía obstructiva), piel anormal, disfunción orgánica, malnutrición y enfermedades subyacentes o comorbilidades. Los procedimientos invasivos pueden introducir patógenos potenciales al lesionar las defensas anatómicas normales de barrera del huésped. Los catéteres intravenosos y de otro tipo proporcionan acceso directo a lugares anatómicos estériles a microorganismos en general mínimamente patogénicos, así como a superficies adherentes para la unión microbiana, y pueden desestructurar los patrones de un flujo de moco normalmente protector (p. ej., sondas nasotraqueales y entradas a los senos). El empleo de antibióticos puede modificar la composición de la flora intestinal y favorecer la multiplicación y aparición de microorganismos invasivos toxigénicos ya presentes en pequeñas cifras en el intestino, como *C. difficile* y *Salmonella*.

La transmisión de microorganismos infecciosos se produce por diversas vías, aunque la más frecuente e importante es, con diferencia, a través de las manos. Los aparatos médicos, los juguetes y los muebles del hospital y la consulta pueden contaminarse con microbios y, por tanto, desempeñan el papel en la transmisión de posibles patógenos. Los teléfonos, los buscapersonas, los ratones de ordenador e incluso las corbatas se contaminan con facilidad. Estos objetos inanimados actúan como fómites de bacterias. Cada vez se reconoce más la importancia del ambiente que rodea a la atención médica en la adquisición de microorganismos como *S. aureus* resistente a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina, enterobacterias resistentes a carbapenemes, *C. difficile* y virus respiratorio sincitial. Los termómetros y otros tipos de equipos que entran en contacto con las mucosas plantean riesgos especiales. Algunos microorganismos se propagan fácilmente por transmisión aérea, como el virus de la varicela, el virus del sarampión y *M. tuberculosis*. Los alimentos pueden estar contaminados y se han relacionado con brotes hospitalarios de infección nosocomial. El ambiente físico hospitalario también puede servir como factor de riesgo de infección, sobre todo en los pacientes inmunocomprometidos. En particular, el agua de lluvia o las fugas de las conducciones de agua se asocian con infecciones bacterianas y fúngicas; la nueva construcción o renovación, con infección fúngica vehiculada por el aire, y la contaminación del agua potable de un centro hospitalario, con infecciones nosocomiales bacterianas, fúngicas y micobacterianas atípicas.

Las causas frecuentes de IACS en los niños son los virus estacionales, como rotavirus y virus respiratorios, los estafilococos y los bacilos gramnegativos. Los hongos y las bacterias multirresistentes son causas habituales de infección en niños inmunodeprimidos y en los que requieren cuidados intensivos y hospitalización prolongada. Los lugares frecuentes de infección son el aparato respiratorio, el aparato digestivo, el torrente circulatorio, la piel y las vías urinarias.

La liberalización de las políticas de visitas y la generalización de visitas de animales en hospitales han aumentado la probabilidad de adquisición de IACS. El empleo generalizado de productos farmacéuticos contaminados como corticoides depot inyectables ha dado lugar a grandes brotes recientes de IACS fúngicas fatales.

Las IACS provocan una morbilidad importante y una mortalidad ocasional en los niños hospitalizados; las infecciones prolongan las estancias hospitalarias e incrementan los costes sanitarios. La vigilancia de la infección, el paso inicial para identificar tales infecciones y recomendar métodos de prevención, es responsabilidad de los **prevencionistas de infecciones.** Dentro de los hospitales, la tarea de la vigilancia suele ser responsabilidad de la **comisión para el control de las infecciones,** un grupo multidisciplinar que recopila y analiza los datos de la vigilancia, establece directrices institucionales e investiga los brotes intrainstitucionales. El presidente del comité es con frecuencia especialista en enfermedades infecciosas. La vigilancia en el contexto ambulatorio y los cuidados domiciliarios a menudo está menos definida. Los departamentos de salud locales, estatales y federales desempeñan papeles importantes en la identificación y el control de las epidemias, así como en la definición de la política de salud pública.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Recommended childhood and adolescent immunization schedule—United States, 2013, *Pediatrics* 131:397-398, 2013.

Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, editors: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, ed 9, Washington, DC, 2006, Public Health Foundation.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55:Q1-Q3, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Progress in global measles control and mortality reduction, 2000-2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:1303-1306, 2008.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Recommended adult immunization schedule, United States, October 2006–September 2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55:Q1-Q4, 2006.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine—United States, June 2005–September 2006, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55:1120-1124, 2006.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Vaccine preventable deaths and the global immunization vision and strategy, 2006-2015, *JAMA* 295:2840-2842, 2006.

Clark HF, Offit PA, Plotkin SA, et al: The new pentavalent rotavirus vaccine composed of bovine (strain WC3) human rotavirus reassortments, *Pediatr Infect Dis J* 25:577-582, 2006.

Cohn AC, Broder KR, Pickering LK: Immunizations in the US: a rite of passage, *Pediatr Clin North Am* 52:669-693, 2005.

Diekema DS, American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics: Responding to refusals of immunization of children, *Pediatrics* 115:1428-1431, 2005.

O'Brien KL, Levine OS: Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine, *Lancet* 368:1469-1470, 2006.

Omer SB, Pan WKY, Halsey NA, et al: Nonmedical exemptions to school immunization requirements: secular trends and association of state policies with pertussis incidence, *JAMA* 296:1757-1763, 2006.

Orenstein WA, Douglas RG, Rodewald LE, et al: Immunizations in the US: success, structure and stress, *Health Aff (Millwood)* 24:559-610, 2005.

O'Ryan M, Matson DO: New rotavirus vaccines: renewed optimism, *J Pediatr* 149:448-451, 2006.

Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, et al, editors: *Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 29, Elk Grove Village, IL, 2013, American Academy of Pediatrics, pp 1-109.

Plotkin SA, Orenstein WA, editors: *Vaccines*, ed 5, Philadelphia, 2007, Elsevier.

Varricchio F, Iskander J, Destefano F, et al: Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System, *Pediatr Infect Dis J* 23:287-294, 2004.

World Health Organization: Progress in global measles control and mortality, 2000-2010, *Wkly Epidemiol Rec* 87:45-52, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

HIGIENE DE MANOS

La herramienta más importante en cualquier programa de control de la infección es una buena higiene de manos. Aunque se presta mucha atención a los tipos de agentes de limpieza empleados, el aspecto más importante del lavado de manos es la colocación de las mismas bajo el agua y el empleo de la fricción con o sin jabón. Los estudios demuestran que una fricción de 15 segundos elimina la mayor parte de la flora transitoria pero no altera la flora permanente de la mano. Pueden utilizarse diversos geles de manos y limpiadores para frotar en lugar de lavarse las manos. Los productos de **higiene sin agua para las manos** aumentan la observancia de las normas y ahorran tiempo; actualmente, estos productos son los preferidos para la higiene habitual de las manos cuando éstas no están visiblemente sucias. Son eficaces para destruir los microbios, pero no eliminan la suciedad ni los restos. No obstante, son ineficaces frente a las esporas de *C. difficile*, por lo que se requiere el uso de otros productos de limpieza durante los brotes hospitalarios por *C. difficile*. Las manos deben lavarse antes y después de cada encuentro con un paciente. En estudios sobre la observancia del lavado de manos en el hospital, los médicos suelen ser el grupo estudiado menos cumplidor, y los programas de observancia deben prestar una atención especial a este grupo de cuidadores.

PRECAUCIONES ESTÁNDAR

Las **precauciones estándar,** antiguamente conocidas como precauciones universales, tratan de proteger a los profesionales sanitarios de patógenos y deben utilizarse cuando haya un contacto directo con los pacientes. Los pacientes infectados a menudo son contagiosos antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad. Los pacientes infectados asintomáticos pueden transmitir agentes infecciosos. Las precauciones estándar comprenden el empleo de tantas barreras (guantes, batas, mascarillas, gafas y protectores faciales) como sean necesarias para evitar la transmisión de microbios asociados al contacto con sangre y fluidos corporales (tabla 173-1).

Tabla 173-1 Recomendaciones para la aplicación de las precauciones estándar para el cuidado de todos los pacientes en todas las instalaciones sanitarias

COMPONENTE	RECOMENDACIONES
Higiene de manos	Antes y después de cada contacto con el paciente, con independencia del empleo de guantes Tras tocar sangre, fluidos corporales, secreciones, excreciones o elementos contaminados, inmediatamente tras retirar los guantes; entre contactos con pacientes Se prefieren las fricciones manuales de antisépticos con alcohol excepto cuando las manos están visiblemente manchadas con sangre u otros materiales proteináceos o si es posible que haya habido exposición a esporas (p. ej., *Clostridium difficile, Bacillus anthracis*); en dichos casos se prefiere agua y jabón
EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL	
Guantes	Para tocar sangre, fluidos corporales, secreciones, excreciones o elementos contaminados; para tocar mucosas y piel no intacta Emplear higiene de manos antes y después del empleo de guantes
Bata	Durante procedimientos y actividades de cuidado del paciente cuando se anticipe el contacto con ropas o piel expuesta con sangre o fluidos corporales, secreciones y excreciones
Mascarilla, protección ocular (gafas), mascarilla facial	Durante procedimientos y actividades de cuidado del paciente con probabilidad de generar salpicaduras o emulsiones de sangre, fluidos corporales o secreciones, especialmente succión e intubación endotraqueal, para proteger al personal sanitario Para la protección del paciente, uso de mascarilla por parte del personal que inserta la aguja de anestesia epidural o que realiza mielogramas cuando es probable que se produzca una exposición prolongada del punto de inserción
Material usado en la asistencia a los pacientes	Manejarlo de tal manera que se evite la transferencia de microorganismos tanto al entorno como a otras personas Utilizar guantes si hay contaminación visible Llevar a cabo higiene de manos
AMBIENTE	
Control ambiental	Desarrollar procedimientos de cuidado habitual, limpieza y desinfección de superficies ambientales, especialmente superficies tocadas frecuentemente en las zonas de cuidado de pacientes
Textiles (ropa de cama) y ropa sucia	Manejarlos de tal manera que se evite la transferencia de microorganismos tanto al entorno como a otras personas
CUIDADO DE PACIENTES	
Procedimientos de inyección (uso de agujas y de otros objetos punzantes)	No reencapuchar, doblar, romper o manipular agujas usadas; si es necesario reencapuchar, emplear una técnica de una sola mano Emplear dispositivos de seguridad libres de agujas; colocar las agujas usadas en contenedores resistentes a pinchazos Utilice agujas y jeringuillas estériles, de un uso y desechables para cada inyección Preferentemente medicación con viales de una dosis cuando se administre a más de un paciente
Reanimación del paciente	Utilizar boquilla, bolsas de reanimación y otros aparatos de ventilación para prevenir el contacto con la boca y las secreciones orales
Emplazamiento del paciente	Priorizar habitaciones individuales si el paciente tiene un mayor riesgo de transmisión, probabilidad de contaminar el ambiente, no mantiene una higiene apropiada o tiene un mayor riesgo de contraer una infección o de desarrollar complicaciones graves después de la infección
Higiene respiratoria/protocolo de tos (contención de la fuente de secreciones respiratorias en pacientes sintomáticos) comenzando en el punto inicial del encuentro, como el área de clasificación o recepción en un servicio de urgencias o en las consultas médicas	Enseñar a las personas sintomáticas a cubrir la boca/nariz cuando estornuden o tosan y a utilizar pañuelos y desecharlos en un recipiente que no se toque Emplear higiene de manos después de haberse manchado las manos con secreciones respiratorias Utilizar mascarilla quirúrgica si se tolera o mantener una distancia física (>1 metro si es posible)

De Pickering LK, editor: Red book 2012: report of the Committee on Infectious Diseases, *29.ª ed., Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, pág. 162.*

booksmedicos.org

AISLAMIENTO

El aislamiento de los pacientes infectados por patógenos transmisibles disminuye el riesgo de transmisión nosocomial de los microorganismos al personal y otros pacientes. El tipo de aislamiento específico depende del microorganismo infeccioso y de la vía de transmisión potencial. La transmisión por contacto es la forma más frecuente y supone el contacto directo con el paciente o el contacto con un objeto intermedio contaminado. El **aislamiento del contacto** requiere el empleo de batas y guantes cuando se esté en contacto con el paciente o en las cercanías inmediatas. La transmisión por gotitas supone la proyección de grandes partículas infecciosas a una corta distancia (<1 metro) a través del aire y que se depositan sobre las mucosas o la piel de otra persona. El **aislamiento de gotitas** requiere el empleo de guantes y batas, así como de mascarillas y protectores oculares, cuando se está a 1-2 metros del paciente. La transmisión por el aire se produce por diseminación de núcleos goticulares evaporados (≤5 μm) o partículas de polvo portadoras del microorganismo infeccioso. El **aislamiento de la transmisión aérea** requiere el empleo de mascarillas y de sistemas de manejo de aire con presión negativa para prevenir la diseminación del agente infeccioso. En el caso de tuberculosis pulmonar activa en niños mayores y adultos, síndrome respiratorio agudo grave o gripe aviar se recomienda el empleo de mascarillas de alta densidad especiales (N95) o sistemas de respiración independientes (PAPR). Se utilizan sistemas de manejo de aire de presión positiva filtrado por HEPA en algunas instituciones para alojar a pacientes con un importante inmunocompromiso.

Las **precauciones estándar** están indicadas en todos los pacientes y son adecuadas tanto para el consultorio como para el hospital. Además, en los pacientes hospitalizados están indicadas las precauciones basadas en el tipo de transmisión para determinadas enfermedades (tabla 173-2). Para el aislamiento de contactos y de gotitas son preferibles, aunque no imprescindibles, las habitaciones individuales. Es aceptable agrupar a los niños infectados con el mismo patógeno, pero debe confirmarse el diagnóstico etiológico por métodos de laboratorio antes de exponer entre sí a los niños infectados. Las precauciones basadas en la transmisión se mantienen durante todo el tiempo que se considere contagioso al paciente.

No está bien estudiado el empleo de técnicas de aislamiento en el entorno ambulatorio. Cada consultorio debe establecer protocolos para asegurar el uso de métodos adecuados de limpieza, desinfección y esterilización. Muchos consultorios y clínicas tienen salas de espera independientes para niños sanos y enfermos. Es fundamental la clasificación de los pacientes a la entrada para asegurarse de que no hay niños o adultos contagiosos en las salas de espera. Se han descrito brotes de sarampión en pacientes que permanecieron en salas de espera donde el flujo de aire permitía que la salida de aire de la sala de exploración penetrara en la sala de espera. La limpieza del ambiente es importante, sobre todo en áreas de «alto contacto». Los juguetes y objetos compartidos por los pacientes deben limpiarse cada vez que se utilizan; si es posible, se deben utilizar juguetes desechables. Los juguetes contaminados con sangre o líquidos orgánicos deben ser autoclavados o desechados.

MEDIDAS ADICIONALES

Otras medidas de prevención comprenden una técnica aséptica, cuidados de los catéteres, uso prudente de antibióticos, aislamiento de pacientes contagiosos, limpieza periódica del entorno, desinfección y esterilización de los aparatos médicos, notificación de las infecciones, manipulación segura de agujas y otros instrumentos cortantes, y creación de servicios de salud laboral. Debe emplearse una técnica aséptica en todas las intervenciones invasivas, lo cual es especialmente importante durante la colocación y manipulación de catéteres. El empleo de técnicas de barrera en el momento de la colocación de un catéter intravenoso ha reducido a la mitad la tasa de infecciones del torrente circulatorio relacionadas con catéteres. El empleo apropiado de los catéteres también supone limitar en lo posible su duración, limpiar los sistemas conectores de los catéteres periódicamente y retirarlos cuando dejan de ser necesarios.

PROFILAXIS QUIRÚRGICA

La profilaxis quirúrgica es adecuada cuando existe un alto riesgo de infección postoperatoria o cuando las consecuencias de la infección son catastróficas. La elección del antibiótico depende del lugar y del tipo de cirugía (tabla 173-3). Una clasificación útil de las intervenciones quirúrgicas basada en estos riesgos identifica cuatro grupos: heridas limpias, heridas limpias contaminadas, heridas contaminadas y heridas sucias e infectadas. Las recomendaciones clínicas son estándares del American College of Surgeons, la Surgical Infection Society y la American Academy of Pediatrics.

Las **heridas limpias** son heridas quirúrgicas no infectadas en las que no se observa inflamación en el sitio de la operación y no hay entrada en los aparatos respiratorio, digestivo y urinario ni en la orofaringe. Estas heridas son con frecuencia consecuencia de procedimientos programados en los que se realiza una sutura primaria o se emplea drenaje cerrado. Las heridas quirúrgicas por incisión tras un traumatismo no penetrante se engloban en este grupo. En las heridas limpias *no* se recomienda profilaxis antibiótica, excepto en los pacientes con alto riesgo de infección y en circunstancias en las que las consecuencias de la infección podrían ser potencialmente mortales, como implante de un cuerpo extraño como una prótesis valvular cardíaca o derivación del líquido cefalorraquídeo, cirugía a corazón abierto para reparación de defectos estructurales y cirugía en pacientes inmunodeprimidos y niños pequeños.

Las **heridas limpias contaminadas** son heridas quirúrgicas en las que se penetra en los aparatos respiratorio, digestivo o genitourinario bajo condiciones controladas y que no presentan una contaminación preoperatoria inusual. Estas heridas se realizan en las intervenciones que afectan a la vía biliar, el apéndice, la vagina y la orofaringe, en las que no existen signos de infección ni se produce una alteración importante de la técnica, así como en cirugía de urgencia con intervenciones por lo demás limpias. En las intervenciones limpias pero potencialmente contaminadas, el riesgo de contaminación es variable. Las recomendaciones para los pacientes pediátricos derivadas de datos obtenidos en adultos aconsejan realizar profilaxis en las intervenciones efectuadas en pacientes con ictericia obstructiva, en determinadas operaciones del aparato digestivo y en cirugía o instrumentación del aparato urinario en presencia de bacteriuria o uropatía obstructiva.

Las **heridas contaminadas** comprenden heridas abiertas, recientes y accidentales, negligencias importantes en una técnica quirúrgica por lo demás aséptica, derrame macroscópico procedente del aparato digestivo, traumatismo penetrante de menos de 4 horas de evolución e incisiones en las que se encuentra una inflamación aguda no purulenta.

Las **heridas sucias e infectadas** comprenden heridas penetrantes de más de 4 horas antes de la intervención, heridas con tejido desvitalizado retenido y heridas en las que es evidente la infección o en las que se han perforado vísceras. En las heridas contaminadas y sucias o infectadas está indicado el tratamiento antibiótico y puede ser necesario mantenerlo durante varios días. En estos casos, el tratamiento antibiótico se considera más terapéutico que verdaderamente profiláctico.

Los antibióticos profilácticos deben administrarse preferiblemente por vía intravenosa una hora antes de la incisión de la piel con la intención de tener en ese momento concentraciones séricas máximas del fármaco presentes en sangre y tejidos. Deben mantenerse unas concentraciones plasmáticas y tisulares adecuadas de los antibióticos hasta que se cierre la incisión. Puede requerirse una dosificación antibiótica intraoperatoria si se prolonga la intervención quirúrgica y/o el antibiótico que se está utilizando tiene una corta semivida intravascular. No se recomienda la continuación de la terapia profiláctica después del procedimiento. En casos de cirugía contaminada se continúa con el tratamiento antibiótico de la infección en el lugar quirúrgico. Los fármacos administrados en el postoperatorio como profilaxis no reducen la tasa de infección. En los pacientes sometidos a intervenciones en el colon se pueden usar antibióticos adicionales por vía oral y también se deben administrar el día anterior a la cirugía.

La selección de la pauta antibiótica para la profilaxis se basa en la intervención, los microorganismos contaminantes esperados y el antibiótico. Debido a la extensa gama de antibióticos disponibles actualmente, muchos regímenes son aceptables (v. tabla 173-2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 173-2 Síndromes clínicos con indicaciones empíricas de aislamiento basadas en la transmisión además de las precauciones estándar a la espera del diagnóstico*

SÍNDROME CLÍNICO O TRASTORNO†	POSIBLES PATÓGENOS‡	PRECAUCIONES EMPÍRICAS (INCLUYE SIEMPRE PRECAUCIONES ESTÁNDAR)
DIARREA		
Diarrea aguda con una probable causa infecciosa en paciente incontinente o con pañal	Patógenos entéricos§	Precauciones de contacto (niños y adultos)
Meningitis	*Neisseria meningitidis*	Precauciones de gotitas durante las primeras 24 horas de tratamiento antimicrobiano; mascarilla y protección facial para intubación
	Enterovirus	Precauciones de contacto en lactantes y niños
	Mycobacterium tuberculosis	Precauciones de transmisión aérea si infiltrado pulmonar Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto si hay drenaje de líquido orgánico potencialmente infeccioso
ERUPCIONES O EXANTEMAS GENERALIZADOS DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA		
Petequial o equimótico con fiebre (general)	*Neisseria meningitidis*	Precauciones de gotitas durante las primeras 24 horas de tratamiento antimicrobiano
Si historia positiva de viaje a área con brote activo de FHV en los 10 días previos al comienzo de la fiebre	Virus de Ébola, Lassa, Marburg	Precauciones de gotitas más precauciones de contacto, con protección facial/ocular, recalcando las medidas de seguridad frente a los objetos puntiagudos y las precauciones de barrera cuando sea probable la exposición a la sangre. Utilizar protección respiratoria N-95 o superior cuando se realice un procedimiento generador de aerosoles
Vesicular	Virus de la varicela-zóster, herpes simplex, viruela, vaccinia	Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto
	Virus vaccinia	Precauciones de contacto solo si hay probabilidad de herpes simplex, zóster localizado o en un huésped inmunocompetente o virus vaccinia
Maculopapular con tos, coriza y fiebre	Virus de la rubéola (sarampión)	Precauciones de transmisión aérea
INFECCIONES RESPIRATORIAS		
Tos/fiebre/infiltrado pulmonar en lóbulo superior en un paciente VIH-negativo o en un paciente con riesgo bajo de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	*M. tuberculosis,* virus respiratorios, *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* (SASM o SARM)	Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto
Tos/fiebre/infiltrado pulmonar en cualquier localización pulmonar en un paciente infectado por VIH o en un paciente con riesgo alto de infección por VIH	*M. tuberculosis,* virus respiratorios, *S. pneumoniae, S. aureus* (SASM o SARM)	Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto. Emplear protección ocular/facial si se anticipa un procedimiento generador de aerosoles o contacto con secreciones respiratorias Si es improbable la tuberculosis y no se dispone de HAIA y/o respiradores, emplear precauciones de gotitas en lugar de las precauciones de transmisión aérea La tuberculosis es más probable en los individuos infectados por VIH que en los individuos VIH-negativos
Tos/fiebre/infiltrado pulmonar en cualquier localización pulmonar en un paciente con historia de viaje reciente (10-21 días) a países con brotes activos de SARM, gripe aviar	*M. tuberculosis,* virus del síndrome respiratorio agudo grave (SRAG-CoV), gripe aviar	Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto más protección ocular. Si SRAG y tuberculosis improbables, emplear precauciones de gotitas en lugar de precauciones de transmisión aérea
Infecciones respiratorias, sobre todo bronquiolitis y neumonía, en lactantes y niños de corta edad	Virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza, adenovirus, virus de la gripe, metapneumovirus humano	Precauciones de contacto más precauciones de gotitas; se pueden suspender las precauciones de gotitas cuando se haya descartado adenovirus y la gripe
INFECCIÓN CUTÁNEA O DE HERIDAS		
Absceso o herida que drena y que no puede cubrirse	*S. aureus* (SASM o SARM), estreptococo del grupo A	Precauciones de contacto Añadir precauciones de gotitas durante las primeras 24 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado en caso de sospecha de enfermedad invasiva por estreptococo del grupo A

*Los profesionales del control de la infección deben modificar o adaptar esta tabla de acuerdo a las condiciones locales. Para asegurarse de que siempre se cumplan las precauciones empíricas adecuadas, los hospitales han de tener sistemas para evaluar a los pacientes de modo rutinario de acuerdo a estos criterios como parte de la atención médica previa al ingreso y en el ingreso.

†Los pacientes con los síndromes o afecciones recogidos en la tabla pueden presentar signos o síntomas atípicos (p. ej., los neonatos y adultos con tos ferina pueden no tener tos paroxística o intensa). El índice de sospecha del clínico debe guiarse por la prevalencia de las afecciones específicas en la comunidad, así como por el juicio clínico.

‡No se pretende que los microorganismos que figuran en la columna «Posibles patógenos» representen los diagnósticos completos, o incluso más probables, sino más bien los posibles agentes causales que requieren precauciones adicionales a las precauciones estándar hasta que puedan descartarse.

§Estos patógenos incluyen *Escherichia coli* O157:H7 enterohemorrágico, *Shigella* spp., virus de la hepatitis A, norovirus, rotavirus, *Clostridium difficile*.

FHV, fiebre hemorrágica viral; HAIA, habitaciones de aislamiento de la infección por transmisión aérea; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; SRAG, síndrome respiratorio agudo grave; SRAS-CoV, síndrome respiratorio agudo grave asociado a coronavirus.

Adaptada de Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L y el Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. *Centers for Disease Control and Prevention, tabla 2. Disponible en: http://www.cdc.gov/hicpac/2007ip/2007ip_table2.html.*

booksmedicos.org

Tabla 173-3 Procedimientos quirúrgicos habituales en los que se recomienda profilaxis antibiótica perioperatoria

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	PATÓGENOS PROBABLES	FÁRMACOS RECOMENDADOS	ALTERNATIVA NO β-LACTÁMICO
HERIDAS LIMPIAS			
Cirugía cardíaca (p. ej., cirugía a corazón abierto) Cirugía vascular Neurocirugía Cirugía ortopédica (p. ej., artroplastia de sustitución)	Flora cutánea, bacilos gramnegativos entéricos	Cefazolina o cefuroxima	Clindamicina o vancomicina
HERIDAS LIMPIAS CONTAMINADAS			
Cirugía de cabeza y cuello que penetra en la cavidad bucal o la faringe	Flora cutánea, anaerobios bucales, estreptococos bucales	Cefazolina + metronidazol, ampicilina-sulbactam	Clindamicina
Cirugía digestiva y genitourinaria	Bacilos gramnegativos entéricos, anaerobios, cocos grampositivos	Cefazolina + metronidazol, cefotetán o piperacilina-tazobactam Si está afectado el colon, considerar la reducción bacteriana con neomicina o eritromicina por vía oral	Clindamicina
HERIDAS CONTAMINADAS			
Heridas traumáticas (p. ej., fracturas múltiples)	Flora cutánea	Cefazolina	Clindamicina, vancomicina
HERIDAS SUCIAS			
Apendicectomía, heridas abdominales con penetración, cirugía colorrectal	Bacilos gramnegativos entéricos, anaerobios, cocos grampositivos	Cefazolina + metronidazol, cefoxitina, cefotetán o ampicilina-sulbactam	Clindamicina + aminoglucósido

Adaptada de Bratzler DW, Dellinger PD, Olsen KM y cols. Clinical practice guidelines from antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm *70:195-283, 2013.*

SALUD LABORAL

La salud laboral es importante en el control de la infección hospitalaria porque los trabajadores tienen riesgo de contraer infecciones a partir de los pacientes y los trabajadores infectados suponen un riesgo para los pacientes. Este riesgo se reduce al mínimo utilizando las precauciones estándar y la higiene de manos antes y después de cualquier contacto con pacientes. Dentro de los hospitales, los servicios de salud laboral o los departamentos de salud y seguridad laboral gestionan las cuestiones relacionadas con la salud de los trabajadores. Se deben efectuar pruebas de detección selectiva de enfermedades infecciosas en los nuevos trabajadores. Es necesario anotar sus antecedentes vacunales y se les deben ofrecer las vacunas necesarias.

Todos los profesionales sanitarios (médicos o no médicos, retribuidos o voluntarios, a tiempo completo o parcial, estudiantes o no estudiantes, con o sin responsabilidad en la atención de los pacientes) que trabajan en instalaciones que proporcionan asistencia sanitaria a los pacientes (ingresados o ambulatorios, públicos o privados) deben estar inmunizados frente al sarampión, la rubéola y la varicela. Todos los trabajadores que puedan estar expuestos a sangre o fluidos corporales deben estar vacunados contra la hepatitis B. En las instituciones pediátricas, se debe instar a los trabajadores con contacto con pacientes a que reciban la vacuna de refuerzo de la tos ferina. Se recomienda enfáticamente la vacunación anual contra la gripe de todos los profesionales sanitarios, y las instituciones están siendo clasificadas por grados de modo público en relación con las tasas de inmunización de los empleados como medida de la calidad de la atención médica. Muchos centros sanitarios obligan en la actualidad a vacunarse contra la gripe a los trabajadores a menos que existan razones médicas legítimas para no vacunarse. Este programa disminuye la enfermedad y el absentismo de la plantilla durante la temporada de gripe y reduce las IACS. Deben fomentarse las vacunaciones y, dentro de lo posible, deben ser gratuitas para aumentar el cumplimiento.

Todos los profesionales sanitarios cuyas tareas impliquen contacto cara a cara con pacientes con tuberculosis confirmada o sospechada (incluyendo los transportistas) deben incluirse en un programa de vigilancia de tuberculosis en el momento de su contratación y pueden requerir nuevos análisis periódicamente si se determina que el lugar de trabajo es un ambiente de alta prevalencia de tuberculosis. Cada consultorio y hospital debe cumplir las reglas elaboradas por la Occupational Safety and Health Administration y contar con directrices escritas sobre la exclusión del personal infectado. Se debe alentar a los trabajadores a que no vayan a trabajar si están enfermos. Se deben llevar a cabo sesiones educativas periódicas para asegurar que toda la plantilla conoce los métodos de control de la infección y que se adhiere a las directrices de control.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **174**

Cuidados infantiles y enfermedades transmisibles

Linda A. Waggoner-Fountain

Más de 25 millones de niños menores de 5 años de edad acuden a centros de cuidado infantil. Estos centros incluyen algún tipo de atención extradomiciliaria de modo regular, como guarderías, centros preescolares y programas de día, ya sea en centros o en hogares particulares. Independientemente de la edad de inicio, los niños que acuden a este tipo de servicios son más propensos a contraer infecciones. La exposición a grupos numerosos de niños aumenta la probabilidad de éstos a enfermar. Los centros de cuidado infantil pueden clasificarse según el número de niños inscritos, su edad, su estado de salud y el tipo de centro. Tal como se definen en EE.UU., los **centros de cuidado infantil** pueden ser guarderías, centros familiares pequeños y grandes para el cuidado de niños y centros para niños enfermos o con necesidades especiales. Los centros están autorizados y regulados por los gobiernos de los estados y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Babcock HM, Gemeinhart N, Jones M, et al: Mandatory influenza vaccination of health care workers: translating policy to practice, *Clin Infect Dis* 50:459-464, 2010.

Bucher BT, Warner BW, Dillon PA: Antibiotic prophylaxis and the prevention of surgical site infection, *Curr Opin Pediatr* 93:334-338, 2011.

Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al: Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection, *N Engl J Med* 368(6):533-542, 2013.

Committee on Infectious Diseases: *Clostridium difficile* infection in infants and children, *Pediatrics* 131:196-200, 2013.

Huskins WC: Quality improvement interventions to prevent healthcare-associated infections in neonates and children, *Curr Opin Pediatr* 24:103-112, 2012.

Joint Commission: Hospital national patient safety goals, 2014. http://www.jointcommission.org/standards_information/npsgs.aspx.

Kerkering TM, Grifasi ML, Baffoe-Bonnie AW, et al: Early clinical observation in prospectively followed patients with fungal meningitis related to contaminated epidural steroid injections, *Ann Intern Med* 158:154-161, 2013.

O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, *Clin Infect Dis* 52(9):e162-e193, 2011.

Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee: Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings, 2006. Available at: http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/MDRO/MDROguideline2006.pdf.

Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee: 2007. Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. Available at: http://www.cdc.gov/hicpac/2007IP/2007isolationPrecautions.html.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

atienden a un número de niños superior a los cuidados en sus domicilios. Por otro lado, los **centros familiares de cuidado infantil** pueden ser pequeños (1-6 niños) o grandes (7-12 niños), pueden ser para todo el día o parte de él y pueden prestar atención diaria regular o estar diseñados para uso esporádico. Generalmente no están autorizados o registrados, dependiendo de los requisitos estatales.

A pesar de que la mayoría de los niños que acuden a centros de cuidado infantil lo hacen en centros emplazados en hogares, la mayor parte de los estudios sobre enfermedades infecciosas se han realizado entre lactantes (nacimiento-12 meses) y niños que comienzan a andar (13-36 meses) matriculados en guarderías. Prácticamente cualquier microorganismo tiene la posibilidad de propagarse y producir enfermedad en el entorno de una guardería. Los estudios epidemiológicos han constatado que los niños de guarderías presentan de 2 a 18 veces más probabilidades de contraer una serie de enfermedades que los que no acuden a un centro de este tipo (tabla 174-1). Los niños de guarderías tienen riesgo tanto de recibir más tratamientos antibióticos durante períodos más prolongados como de contraer microorganismos resistentes a los mismos. La transmisión de los agentes infecciosos en grupo depende de la edad y el estado inmunológico de los niños, la estación del año, los hábitos higiénicos, el hacinamiento, las características ambientales de los centros y las características del patógeno, como la infecciosidad, la supervivencia en el ambiente y la virulencia. Las tasas de infección, la duración de la enfermedad y el riesgo de hospitalización tienden a disminuir en los niños de guarderías tras los 6 primeros meses de asistencia y después de los 3 años de edad decrecen hasta las cifras observadas en los niños que permanecen en casa. Los cuidadores también tienen un mayor riesgo de contraer y transmitir enfermedades infecciosas, especialmente en el primer año de contacto con niños en este tipo de instalaciones.

Tabla 174-1 Enfermedades infecciosas en el contexto de los cuidados infantiles

ENFERMEDAD	MAYOR INCIDENCIA CON LOS CUIDADOS INFANTILES
INFECCIONES RESPIRATORIAS	
Otitis media	Sí
Sinusitis	Probablemente
Faringitis	Probablemente
Neumonía	Sí
INFECCIONES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL	
Diarrea (rotavirus, calicivirus, astrovirus, adenovirus entéricos, *Giardia lamblia, Cryptosporidium, Shigella, Escherichia coli* O157:H7 y *Clostridium difficile*)	Sí
Hepatitis A	Sí
ENFERMEDADES CUTÁNEAS	
Impétigo	Probablemente
Sarna	Probablemente
Pediculosis	Probablemente
Tiña (dermatofitosis)	Probablemente
INFECCIONES BACTERIANAS INVASIVAS	
Haemophilus influenzae tipo b	No*
Neisseria meningitidis	Probablemente
Streptococcus pneumoniae	Sí
MENINGITIS ASÉPTICA	
Enterovirus	Probablemente
INFECCIONES POR HERPESVIRUS	
Citomegalovirus	Sí
Virus de la varicela-zóster	Sí
Virus del herpes simple	Probablemente
INFECCIONES TRANSMITIDAS POR LA SANGRE	
Hepatitis B	Algunos casos notificados
VIH	No hay casos notificados
Hepatitis C	No hay casos notificados
ENFERMEDADES PREVENIBLES POR LAS VACUNAS	
Sarampión, parotiditis, rubéola, difteria, tos ferina, tétanos	No establecido
Poliomielitis	No
H. influenzae tipo b	No*
Varicela	Sí
Rotavirus	Sí

*No en la era posvacunal; sí en la era prevacunal.

EPIDEMIOLOGÍA

Hay varios patrones diferentes de aparición de enfermedades infecciosas en los niños que acuden a centros de cuidado infantil y sus contactos. En muchas infecciones virales, los niños son infectados 2-3 días antes de que exhiban síntomas de la enfermedad. Las infecciones respiratorias y la diarrea son las enfermedades más frecuentes relacionadas con tales centros. Estas infecciones afectan a los niños, el personal de los centros y los contactos domésticos, y pueden extenderse a la comunidad. Los patógenos respiratorios y los enteropatógenos pueden infectar tanto a niños como a adultos en estas instalaciones, pero pueden tener distintos grados de impacto dependiendo de la salud del individuo, las exposiciones previas y la edad. Las infecciones producidas por el virus de la hepatitis A pueden ser subclínicas en los niños pequeños que acuden a guarderías, pero pueden tener una repercusión clínica importante en niños mayores y en contactos adultos, incluido el personal de los centros y los contactos domiciliarios. Otras enfermedades, como la otitis media y la varicela, habitualmente afectan a los niños más que a los adultos. Algunas infecciones comunes, como las debidas a citomegalovirus (CMV) y parvovirus B19, pueden tener consecuencias graves para los fetos de mujeres embarazadas o para ciertos huéspedes inmunodeprimidos. En centros de cuidado infantil rara vez se ha documentado la transmisión del virus de la hepatitis B, y nunca se ha descrito la transmisión del virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis D o del VIH. Las infecciones e infestaciones cutáneas y capilares se contraen por un contacto personal estrecho y la lencería del hogar o ropas contaminadas.

INFECCIONES RESPIRATORIAS

Las infecciones respiratorias suponen la mayoría de las enfermedades relacionadas con los centros de cuidado infantil. Los niños menores de 2 años que acuden a estos centros presentan más infecciones respiratorias de vías superiores e inferiores que los de la misma edad que no van a estos centros. Los microorganismos responsables de estas enfermedades son similares a los que circulan en la comunidad y entre ellos figuran el virus respiratorio sincitial, el virus parainfluenza, el virus de la gripe, los adenovirus, los rinovirus, los coronavirus, el parvovirus B19 y *S. pneumoniae.* El riesgo de otitis media es 2-3 veces mayor en los niños que acuden a guarderías que en los que son cuidados en sus casas. La otitis media es responsable de la mayor parte del consumo de antibióticos en niños de 2-3 años en guarderías. Estos niños tienen también un mayor riesgo de otitis media recurrente, lo que aumenta aún más el uso de antibióticos en esta población. Aunque los niños atendidos en estos centros adquieren de forma más precoz el estado de portador faríngeo de estreptococo del grupo A, son infrecuentes los brotes epidémicos de este microorganismo. El contagio se produce a partir de las gotitas aéreas que se diseminan desde las vías respiratorias y que contactan con la mucosa de otra persona o al tocar una superficie contaminada con las secreciones. Este contacto íntimo forma parte del juego y de la relación con niños pequeños, con independencia del entorno. Las superficies más habituales desde las que se diseminan las gotitas aéreas son las manos, por lo que la forma más eficaz de controlar la infección entre los niños es mediante el lavado de manos.

INFECCIONES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

La diarrea infecciosa aguda es 2-3 veces más frecuente en los niños que acuden a centros de cuidado infantil que en los atendidos en sus casas. Los brotes de diarrea son habituales en estos centros y generalmente están producidos por virus entéricos, como rotavirus, calicivirus que

booksmedicos.org

incluyen norovirus, adenovirus entéricos y astrovirus, o por parásitos intestinales, como *G. lamblia* o *Cryptosporidium*. Los enteropatógenos más frecuentes, como rotavirus y *G. lamblia,* se caracterizan por inóculos infecciosos bajos y tasas altas de excreción asintomática entre los niños que acuden a centros pediátricos. Los enteropatógenos bacterianos, como *Shigella* y *E. coli* O157:H7, y, menos a menudo, *Campylobacter, C. difficile* y *Bacillus cereus* también han provocado epidemias de diarrea en centros de cuidado infantil. En raras ocasiones han aparecido brotes de diarrea por *Salmonella* en estos centros, ya que la diseminación persona a persona es infrecuente en el caso de este microorganismo. La hepatitis A en niños que acuden a guarderías ha originado epidemias extensas en la comunidad. La hepatitis A suele ser leve o asintomática en los niños pequeños y se diagnostica cuando la enfermedad se manifiesta en niños mayores o adultos. Los enteropatógenos y el virus de la hepatitis A se transmiten en las guarderías por vía fecal-oral y rara vez por alimentos o agua contaminados. Los niños portadores de pañales constituyen una fuente de riesgo para la diseminación de infecciones del tracto gastrointestinal a través de la vía fecal-oral. Las infecciones entéricas y la hepatitis A son más habituales en los centros donde se atienden niños que no controlan los esfínteres y donde no existen unas prácticas higiénicas adecuadas.

ENFERMEDADES CUTÁNEAS

Las infecciones o infestaciones cutáneas que se detectan con más frecuencia en los niños de centros de cuidado infantil son el impétigo producido por *S. aureus* o estreptococos del grupo A, la pediculosis, la sarna, la tiña de la cabeza y la tiña corporal. Muchas de estas enfermedades se diseminan por contacto con lencería del hogar, ropa, cepillos o sombreros infectados y a través del contacto personal directo. Estos casos afectan sobre todo a niños >2 años de edad. Se desconoce la magnitud de estas infecciones e infestaciones en los niños que acuden a centros de cuidado infantil. El parvovirus B19, que causa el eritema infeccioso (quinta enfermedad), se propaga por vía respiratoria y han surgido epidemias en guarderías. El eritema es una manifestación sistémica y, una vez que aparece, el niño deja de ser contagioso (v. cap. 251). Al igual que en el caso del CMV, las embarazadas y los huéspedes inmunodeprimidos son quienes presentan un mayor riesgo para su salud, debido a los respectivos riesgos de pérdida fetal y crisis aplásicas.

MICROORGANISMOS INVASIVOS

Antes de la vacunación universal, la enfermedad invasiva primaria por *H. influenzae* tipo b era más frecuente en los niños que acudían a centros de cuidado infantil, aunque las pruebas sobre un aumento del riesgo de enfermedad posterior o secundaria por *H. influenzae* son menos convincentes. Hay indicios de que el riesgo de enfermedad primaria por *Neisseria meningitidis* es mayor en los niños que acuden a centros de cuidado infantil que en los que permanecen en sus casas. La asistencia a estos centros se asocia al estado de portador nasal de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y enfermedad neumocócica invasiva, especialmente en los niños con antecedentes de otitis media recurrente y uso de antibióticos. Se ha descrito la diseminación secundaria de *S. pneumoniae* y *N. meningitidis,* lo que indica la posibilidad de aparición de brotes en este contexto. El empleo rutinario de la vacuna meningocócica conjugada ha disminuido la incidencia de la enfermedad invasiva y ha reducido el estado de portador de los serotipos de *S. pneumoniae* que contiene la vacuna tanto en el niño como en sus hermanos. En un futuro próximo se prevé el uso de la vacuna meningocócica conjugada en niños <2 años, lo que alterará la epidemiología de la enfermedad meningocócica en este grupo de edad. Se han descrito epidemias de meningitis aséptica por echovirus 30 en niños de guarderías, sus padres y sus profesores.

VIRUS HERPES

Los estudios sobre la infección por CMV en centros de cuidado infantil han demostrado que hasta el 70% de los niños con pañales eliminan continuamente CMV por la orina y la saliva después de contraerlos. Los niños infectados por CMV a menudo transmiten el virus a otros niños con los que tienen contacto, así como al 8-20% de sus cuidadores y madres al año. La transmisión tiene lugar por el contacto con saliva u orina infectadas. La abrumadora mayoría de las infecciones por CMV, tanto primarias como reactivaciones, en niños sanos producen la diseminación asintomática de este microorganismo; en cualquier caso, esto puede provocar un riesgo sanitario en cuidadoras embarazadas sin infecciones previas o en personas inmunodeprimidas (v. cap. 255). La varicela se ha transmitido frecuentemente en los centros de cuidado infantil, pero la vacunación sistemática contra este virus ha reducido este riesgo. Los niños vacunados que se infectan con varicela suelen presentar síntomas y signos atípicos y leves, lo que puede provocar una detección tardía y facilitar su diseminación a contactos susceptibles. Es necesario aclarar más el papel de las guarderías en la propagación del virus del herpes simple, especialmente durante los episodios de gingivoestomatitis.

MICROORGANISMOS TRANSMITIDOS POR LA SANGRE

Debido a que es imposible identificar a todos los niños que pueden desarrollar una infección de este tipo, como hepatitis B, C o D o VIH, resulta fundamental que se tomen precauciones universales estandarizadas de forma rutinaria para reducir el riesgo de transmisión de estos virus. La transmisión de la hepatitis B entre los niños de centros de cuidado infantil se ha confirmado en pocos casos, pero la posibilidad de transmisión de esta infección disminuyó con la implantación de la vacunación universal de los lactantes contra el VHB. No se han notificado casos de transmisión de hepatitis C o D en estos centros.

Las cuestiones respecto al VIH en los centros de cuidado infantil tienen que ver con el posible riesgo de transmisión del VIH dentro de los centros y los riesgos asociados de los niños infectados de contraer enfermedades oportunistas. No se han descrito casos de transmisión del VIH en centros de cuidados extradomiciliarios. En los niños infectados por VIH que acuden a guarderías debe vigilarse la exposición a enfermedades infecciosas, así como evaluar con frecuencia su salud y estado inmunitario.

Algunas infecciones se diseminan por el contacto de sangre contaminada con mucosas o con heridas abiertas. Aunque teóricamente es posible, es poco probable que la infección se disemine porque el niño muerda a sus compañeros. La mayoría de estas mordeduras no laceran la piel y, en caso de que produzcan heridas, la boca no permanece lo suficientemente en contacto con la víctima como para transferir sangre de la víctima al niño que ha mordido. Si hay preocupaciones sobre la transmisión de hepatitis B, hepatitis C o infección por VIH, se recomienda comprobar el estado del niño mordedor más que el de la víctima mordida como parte del proceso de evaluación inicial.

USO DE ANTIBIÓTICOS Y RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia a los antibióticos se ha convertido en un problema significativo en las guarderías porque ha crecido de forma espectacular la frecuencia de infección por microorganismos resistentes a los antibióticos de uso habitual. La tasa anual estimada de utilización de antibióticos en niños de centros de cuidado infantil es 2-4 veces superior que en los niños de la misma edad atendidos en sus casas. Además, la duración media del tratamiento antibiótico es 4 veces mayor en los niños que acuden a estos centros. Esta frecuencia de empleo de antibióticos, junto con la propensión a la transmisión de patógenos de persona a persona en un ambiente hacinado, ha tenido como consecuencia un incremento de la prevalencia de bacterias resistentes a los antibióticos en los aparatos respiratorio y digestivo, como *S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis, E. coli* O157:H7 y especies de *Shigella*. Los datos preliminares no demuestran una diferencia significativa entre las cepas de *S. aureus* resistente a meticilina y de *S. aureus* sensible a meticilina en niños de centros de cuidado infantil.

PREVENCIÓN

En los centros de cuidado infantil deben existir protocolos escritos diseñados para evitar o controlar la propagación de microorganismos infecciosos, así como actualizarse periódicamente. Es aconsejable la participación de un consultor especializado para ayudar en el desarrollo y puesta en marcha de estas políticas de control. Los estándares de higiene personal y ambiental deben incluir el mantenimiento de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

registros de las vacunaciones habituales de los niños y el personal, políticas apropiadas de exclusión de niños y cuidadores enfermos, limpieza ambiental dirigida a las zonas más contaminadas, cumplimiento de los procedimientos adecuados para el cambio de pañales, manipulación adecuada de los alimentos, manipulación de mascotas y vigilancia y notificación de las enfermedades transmisibles. El personal implicado en la preparación de alimentos no debe cambiar pañales. Se deben poner en marcha estrategias educativas para mejorar el cumplimiento de estos estándares. Una higiene de manos adecuada y exhaustiva es el factor más importante para reducir las enfermedades infecciosas en los centros de cuidado infantil. Los niños que presenten riesgo de introducir una enfermedad infecciosa no deben acudir a estos centros hasta que dejen de ser contagiosos (tablas 174-2 y 174-3).

En EE.UU. existen 15 enfermedades y microorganismos contra los que todos los niños deben estar vacunados, salvo en caso de contraindicaciones: difteria, tos ferina, tétanos, sarampión, parotiditis, rubéola, poliomielitis, hepatitis A y B, varicela, *H. influenzae* tipo b, *S. pneumoniae,* rotavirus, *N. meningitidis* y gripe. Las tasas de vacunación entre los niños de guarderías autorizadas son altas, en parte gracias a las leyes que existen en casi todos los estados con un calendario vacunal obligatorio en este grupo de población. La vacunación rutinaria ha logrado un claro efecto beneficioso sobre la salud de estos niños. Las vacunas contra la gripe *H. influenzae* tipo b, rotavirus, varicela, *S. pneumoniae* y hepatitis A y B también benefician a los niños que acuden a centros de cuidado infantil. La vacuna antigripal en los niños pequeños reduce el número de casos y las secuelas secundarias tanto en los niños como en los adultos que les cuidan en estos centros. Las personas que proporcionan cuidados infantiles deben recibir todas las vacunaciones recomendadas sistemáticamente para los adultos y someterse a una evaluación sanitaria antes de comenzar a trabajar, incluida una prueba

Tabla 174-2 Recomendaciones específicas para la exclusión de niños en cuidados extradomiciliarios en función del contexto clínico

TRASTORNO	TRATAMIENTO DEL CASO	TRATAMIENTO DE LOS CONTACTOS
Escherichia coli productora de toxina Shiga (STEC), incluida infección por *E. coli* O157:H7 o *Shigella*	Exclusión hasta la resolución de la diarrea y que sean negativos los resultados de 2 coprocultivos para estos microorganismos, dependiendo de las normas estatales	Higiene de manos meticulosa; se deben realizar coprocultivos en los contactos Los centros con casos deben rechazar nuevos ingresos durante un brote de diarrea por *E. coli* O157:H7
Faringitis estreptocócica	Exclusión hasta 24 horas después de haber comenzado el tratamiento y de que el niño sea capaz de participar en actividades	Los contactos sintomáticos de los casos documentados de infección estreptocócica del grupo A deben ser analizados y tratados si los resultados de las pruebas son positivos
Impétigo	Exclusión hasta 24 horas después de haber comenzado el tratamiento Cubrir las lesiones de la piel expuesta con vendaje impermeable al agua	No se requiere intervención a menos que se desarrollen nuevas lesiones
Infección por el virus de la hepatitis A (VHA)	Pruebas serológicas para confirmar la infección por el VHA en los casos sospechosos Exclusión hasta 1 semana después de la aparición de ictericia	Si se confirma ≥1 caso en niños o en el personal o asistentes, o ≥2 casos en personas que conviven con el personal o asistentes, debe administrarse al personal y asistentes no inmunizados la vacuna VHA o Ig en los 14 días siguientes a la exposición En centros sin niños con pañales debe administrarse la vacuna VHA o Ig a los contactos escolares no inmunizados del caso índice Los receptores de Ig asintomáticos pueden volver después de haber recibido Ig
Infección por *Salmonella* de serotipo distinto a Typhi	Exclusión hasta que se resuelva la diarrea No se requieren resultados negativos en coprocultivos en las especies de *Salmonella* de serotipo distinto a Typhi	Los contactos sintomáticos deben ser excluidos hasta que se resuelvan los síntomas No se requieren coprocultivos en los contactos asintomáticos No se recomienda el tratamiento antimicrobiano en la infección asintomática o la diarrea no complicada o en los contactos
Infección por *Salmonella* serotipo Typhi	Exclusión hasta que se resuelva la diarrea Se requieren 3 resultados negativos de coprocultivos antes de la readmisión	Se deben realizar coprocultivos en los asistentes y el personal; las personas infectadas deben quedar excluidas atendiendo a su edad
Infecciones cutáneas por *Staphylococcus aureus*	Exclusión sólo si las lesiones cutáneas supuran y no pueden cubrirse con un vendaje impermeable al agua	Higiene de manos meticulosa No se recomiendan cultivos de los contactos
Parotiditis	Exclusión hasta 5 días después del comienzo del aumento de tamaño de la glándula parótida	En el marco de un brote, las personas sin documentación de inmunidad deben ser inmunizadas o excluidas Puede realizarse la readmisión inmediata después de la inmunización Las personas no inmunizadas deben ser excluidas durante ≥26 días después del comienzo de la parotiditis en el último caso
Pediculosis capitis (piojo de la cabeza)	Tratamiento al final del día de programa y readmisión al haber completado el primer tratamiento	Los convivientes y los contactos íntimos deben ser explorados y tratados si están infestados No se requiere la exclusión
Rubéola	Exclusión hasta 6 días después del comienzo de la erupción por infección posnatal	Se debe evaluar a las contactos embarazadas

booksmedicos.org

Tabla 174-2 Recomendaciones específicas para la exclusión de niños en cuidados extradomiciliarios en función del contexto clínico *(cont.)*

TRASTORNO	TRATAMIENTO DEL CASO	TRATAMIENTO DE LOS CONTACTOS
Sarampión	Exclusión hasta 4 días después de que haya comenzado la erupción y cuando el niño sea capaz de participar	Inmunizar a los niños expuestos sin datos de inmunidad en las 72 horas siguientes a la exposición Los niños que no reciban una vacuna en las 72 horas siguientes o que permanezcan sin inmunizar después de la exposición deben ser excluidos hasta al menos 2 semanas después de la aparición de la erupción en el último caso de sarampión
Sarna	Exclusión hasta después del tratamiento administrado	Los contactos íntimos con contacto cutáneo prolongado deben recibir profilaxis La ropa de cama y las ropas en contacto con personas infectadas deben ser lavadas
Tos ferina	Exclusión hasta 5 días después de que se haya completado un tratamiento antimicrobiano adecuado	Debe administrarse inmunización y quimioprofilaxis tal como se recomienda para los contactos domiciliarios Los niños y el personal sintomáticos deben ser excluidos hasta haber completado un ciclo de tratamiento antimicrobiano de 5 días Los adultos no tratados deben ser excluidos hasta 21 días después del comienzo de la tos
Tuberculosis	Para la enfermedad activa, exclusión hasta que el médico o la autoridad del departamento de salud determine que ya no es infeccioso Puede volver a las actividades después de que se haya instaurado el tratamiento, los síntomas hayan disminuido y se demuestre adherencia al tratamiento No se requiere la exclusión en el caso de infección tuberculosa latente	El personal del departamento de salud local debe ser informado para realizar la investigación de los contactos
Varicela	Exclusión hasta que todas las lesiones se hayan secado y se hayan formado costras, por lo general 6 días después de la aparición de la erupción en personas inmunocompetentes; puede ser mayor en las personas inmunodeprimidas	Debe administrarse la vacuna de la varicela entre el tercer y el quinto día después de la exposición, y debe administrarse Ig varicela-zóster hasta 96 horas después de la exposición cuando esté indicado

Ig, inmunoglobulina; VHA, virus de la hepatitis A.

De Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW y cols., editores: Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, *29.ª ed., Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics.*

Tabla 174-3 Recomendaciones generales sobre la exclusión de niños en cuidados extradomiciliarios

SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
Enfermedad que impide la participación en actividades, determinado por el personal que atiende al niño	Exclusión hasta que se haya resuelto la enfermedad y el niño sea capaz de participar en las actividades
Enfermedad que requiere una atención mayor de la que puede proporcionar el personal sin comprometer la salud y la seguridad de otros niños	Exclusión o colocación en un ambiente de cuidados donde pueden proporcionarse unos cuidados adecuados sin comprometer la atención de otros niños
Enfermedad grave sugerida por fiebre con cambios conductuales, letargo, irritabilidad, llanto persistente, dificultad respiratoria, erupción progresiva	Evaluación médica y exclusión hasta que los síntomas se hayan resuelto
Erupción con fiebre o cambio conductual	Evaluación médica y exclusión hasta que se determine que la enfermedad no es transmisible
Dolor abdominal persistente (≥2 horas) o dolor abdominal intermitente asociado con fiebre, deshidratación u otros signos y síntomas sistémicos	Evaluación médica y exclusión hasta que se hayan resuelto los síntomas
Vómitos ≥2 veces en las últimas 24 horas	Exclusión hasta que se hayan resuelto los síntomas a menos que se determine que los vómitos están causados por una afección no transmisible y que el niño pueda permanecer hidratado y participar en las actividades
Diarrea o heces que contienen sangre o moco	Evaluación médica y exclusión hasta que se hayan resuelto los síntomas
Lesiones bucales	Exclusión hasta que se determine que el niño o el miembro del personal no es infeccioso (lesiones costrosas y secas)

De Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW y cols., editores: Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, *29.ª ed., Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cutánea de tuberculina. Se deben notificar a las autoridades locales de salud pública todos los casos de enfermedad transmisible que afectan a los niños o al personal de estos centros.

ESTÁNDARES

Cada estado cuenta con estándares específicos de autorización e inspección de los diferentes centros de cuidado infantil. La Academia Americana de Pediatría, la American Public Health Association y el National Resource Center publican de forma conjunta estándares exhaustivos de salud y seguridad que pueden ser utilizados por los pediatras y otros profesionales sanitarios para orientar las decisiones sobre enfermedades infecciosas y otras cuestiones relacionadas con la salud en este tipo de centros (disponibles en http://cfoc.nrckids.org/). En esta página web se encuentran los estándares específicos aplicados por todos los estados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 175

Consejos sanitarios para los niños que realizan viajes internacionales

Stephen J. Swanson y Chandy C. John

Los niños realizan viajes internacionales cada vez con mayor frecuencia y a destinos más «exóticos» que plantean riesgos de lesiones y enfermedades únicas. En comparación con los adultos, los niños tienen *menos* probabilidades de recibir consejos previos al viaje y *más* probabilidades de ser vistos por un profesional sanitario o de ser hospitalizados cuando vuelven por una enfermedad relacionada con el viaje. Los médicos de atención primaria se enfrentan al reto de hacer un viaje seguro y saludable para su paciente, ya sea el viaje por turismo, estudios en el extranjero, visita a amigos y familiares o voluntariado. Siempre que sea posible, se anima a los profesionales sanitarios a consultar con especialistas en medicina de viajes, sobre todo cuando no están seguros sobre los consejos previos al viaje, las vacunas únicas de la medicina de viajes (p. ej., fiebre amarilla, encefalitis japonesa, fiebre tifoidea, rabia) y las recomendaciones respecto a los medicamentos frente al paludismo.

La medicina de viajes es una especialidad singular, y los médicos con experiencia en ella proporcionan una guía especializada sobre los riesgos infecciosos y no infecciosos en función de la edad, el itinerario, la duración, la estación, el motivo del viaje y las características de base del viajero (estado de salud y de vacunaciones). Una consulta previa al viaje incluye los elementos esenciales de 1) consejos sobre seguridad y prevención frente a lesiones y enfermedades, 2) vacunas de rutina, recomendadas y requeridas, según la evaluación del riesgo individual, 3) consejos y medicamentos para autotratamiento de la diarrea del viajero, y 4) cuando esté indicado por el itinerario, quimioprofilaxis frente al paludismo.

En EE.UU., las recomendaciones y los requisitos de vacunación para viajar a diferentes países son proporcionados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y están disponibles en internet en http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/travel-vaccines-and-malaria-information-by-country. *Algunas vacunas y medicaciones del viaje pueden no estar recomendadas atendiendo a las características específicas del itinerario del viaje, su duración o las características del paciente. En otras ocasiones, algunas vacunas no están aprobadas para los niños más pequeños por falta de datos o una respuesta inmunológica limitada, pero pueden seguir confiriendo un beneficio potencial al viajero más joven con una administración extraoficial de la vacuna. En ambos escenarios, se anima a realizar una consulta o remisión a un médico con experiencia en medicina de viajes, sobre todo si hay incertidumbre sobre las recomendaciones previas al viaje.*

CONSULTA PEDIÁTRICA DE MEDICINA DE VIAJES

Los padres de los niños que viajan deben realizar una consulta médica 4-6 semanas antes de la salida para revisar el itinerario del viaje, obtener asesoramiento sobre seguridad y prevención, asegurarse las vacunaciones adecuadas (de rutina, recomendadas y requeridas), recibir las medicaciones necesarias para las afecciones crónicas y obtener medicaciones importantes para el autotratamiento de la diarrea del viajero y, cuando esté indicado, quimioprofilaxis frente al paludismo con asesoramiento. La preparación de un niño que vaya a realizar un viaje internacional debe comenzar con un énfasis sobre los aspectos positivos del viaje y no centrarse solamente en los riesgos del viaje y las posibles enfermedades. Debe incidirse en información, vacunas y medicaciones posteriores como medidas importantes con el objetivo de *mantener sano al niño durante el viaje en lugar de disuadirlo para que no realice dicho viaje.*

Niños que viajan para visitar a amigos y familiares

En comparación con la mayoría de niños que realizan viajes internacionales, los niños que viajan para visitar a amigos o familiares (VAF) son una población singularmente vulnerable en riesgo de sufrir enfermedades relacionadas con el viaje. Los viajeros VAF pueden ser inmigrantes, refugiados, emigrantes, estudiantes o personas desplazadas que realizan el viaje de vuelta a sus países de origen para visitar a amigos y familiares. Es típico que los viajeros pediátricos VAF sean niños que acompañan a sus padres o a miembros de la familia de vuelta al país de sus antepasados, donde permanecen las conexiones de relación, sociales y culturales. En comparación con los viajeros turistas, los viajeros VAF tienen una mayor probabilidad de realizar un viaje de mayor duración, visitar destinos más remotos, viajar con modos de transporte locales de mayor riesgo, experimentar un contacto más íntimo con la población local y utilizar menos precauciones frente a insectos, alimentos y agua. Los viajeros VAF adultos y pediátricos tienen también una menor probabilidad de percibir un riesgo de enfermedades relacionadas con los viajes, de buscar consejos antes del viaje, de recibir inmunizaciones o de utilizar profilaxis eficaz frente al paludismo al llegar al país de destino. Las visitas a amigos y familiares comprenden el 50-84% de los casos de paludismo importados en niños en EE.UU. (es decir, paludismo contraído fuera de EE.UU.) y se ha descrito que los viajeros pediátricos VAF tienen una probabilidad 4 veces superior de contraer paludismo. Entre todos los viajeros, los viajeros pediátricos VAF siguen estando en mayor riesgo de contraer hepatitis A y de tener enfermedad sintomática. Varios estudios sugieren que los viajeros VAF se encuentran en situación de riesgo desproporcionado de contraer fiebre tifoidea y posiblemente tuberculosis. Los médicos deben investigar si sus pacientes nacidos en el extranjero van a realizar viajes internacionales y buscar oportunidades para animar a la consulta previa al viaje en los viajeros VAF.

CONSEJOS SOBRE SEGURIDAD Y PREVENCIÓN

Seguros sobre salud y evacuación, enfermedades médicas subyacentes y medicaciones

Se debe concienciar a los padres de que su póliza de seguros podría no proporcionar cobertura de hospitalizaciones o urgencias médicas en países extranjeros y de que es improbable que cubra el elevado coste de una evacuación médica de urgencias. Se pueden adquirir coberturas suplementarias de seguros médicos de viaje, que se recomiendan muy especialmente para itinerarios de viaje prolongados, para destinos remotos y para niños con trastornos de salud preexistentes de mayor riesgo que se dirigen a países donde puede no estar disponible una atención médica hospitalaria comparable a la del propio país del viajero. Puede consultarse una lista de los suministradores de seguros médicos y de evacuación en la página web del U.S. Department of State's International Travel (http://travel.state.gov/travel/cis_pa_tw/cis/cis_1470.html).

Los padres de los niños con enfermedades deben llevar con ellos un breve historial clínico y un suministro suficiente de los fármacos

booksmedicos.org

Bibliografía

Alder SP, Finney JW, Manganello AM, et al: Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women, *J Pediatr* 145:485-491, 2004.

American Academy of Pediatrics and the American Public Health Association: *Caring for our children: national health and safety performance standards: guidelines for early care and early education programs*, ed 3, Elk Grove Village, IL, 2011, American Academy of Pediatrics.

Aronson SS, Shope TR, editors: *Managing infectious diseases in child care and schools*, ed 3, Elk Grove Village, IL, 2013, American Academy of Pediatrics.

Bradley RH: Child care and common communicable illnesses in children aged 37 to 54 months, *Arch Pediatr Adolesc Med* 157:196-200, 2003.

Cortese MM, Parashar UD, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 58(RR–2):1-25, 2009.

Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, et al: Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees, *Pediatr Infect Dis J* 20:951-958, 2001.

Dayan GH, Quinlisk P, Parker AA, et al: Recent resurgence of mumps in the United State, *N Engl J Med* 15:1580-1589, 2008.

Fairchok MP, Martin ET, Chambers S, et al: Epidemiology of viral respiratory tract infections in a prospective cohort of infants and toddlers attending daycare, *J Clin Virol* 49:16-20, 2010.

Fiore AE, Shay DK, Haber P, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC): et al: Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007, *MMWR Recomm Rep* 56(RR–06):1-54, 2007.

Givo-Lavi N, Fraser D, Dagan R: Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of *Streptococcus pneumoniae* among their younger siblings, *Pediatr Infect Dis J* 22:524-532, 2003.

Hurwitz ES, Haber M, Chang A, et al: Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts, *JAMA* 284:1677-1682, 2000.

Miller MB, Weber DJ, Goodrich JS, et al: Prevalence and risk factor analysis for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization in children attending child care centers, *J Clin Microbiol* 49(3):1041-1047, 2010.

National Institute of Child Health and Human Development Early Childcare Research Network: Childcare and common communicable illnesses. Results from the National Institute of Child Health and Human Development Study of Early Child Care, *Arch Pediatr Adolesc Med* 155:481-488, 2001.

Pass RF: Day care centers and the spread of cytomegalovirus and parvovirus B19, *Pediatr Ann* 20:419-426, 1991.

Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, et al, editors: *Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 29, Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics.

Richardson M, Elliman D, Maguire H, et al: Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable disease in schools and preschools, *Pediatr Infect Dis J* 20:380-391, 2001.

Roberts L, Smith W, Jorm L, et al: Effect of infection control measures on the frequency of upper respiratory infection in childcare: a randomized, controlled trial, *Pediatrics* 105:738-742, 2000.

Rossi GA, Medici MC, Arcangeletti MC, et al: Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infection over four consecutive epidemics, *Eur J Pediatr* 166:1267-1272, 2007.

Thrane N, Olesen C, Mortensen JT, et al: Influence of day care attendance on the use of systemic antibiotics in 0- to 2-year-old children, *Pediatrics* 107:E76, 2001.

U.S. Census Bureau: School enrollment. Available at: http://www.census.gov/hhes/school/index.html.

Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, et al: Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care, *Pediatrics* 118:2298-2312, 2006.

Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al: Safety and efficacy of pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine, *N Engl J Med* 354:23-33, 2006.

Zomer TP, Erasmus V, Vlaar N, et al: A hand hygiene intervention to decrease infections among children attending day care centers: design of a cluster randomized controlled trial, *BMC Infect Dis* 13:259, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alder SP, Finney JW, Manganello AM, et al: Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women, *J Pediatr* 145:485-491, 2004.

American Academy of Pediatrics and the American Public Health Association: *Caring for our children: national health and safety performance standards: guidelines for early care and early education programs*, ed 3, Elk Grove Village, IL, 2011, American Academy of Pediatrics.

Aronson SS, Shope TR, editors: *Managing infectious diseases in child care and schools*, ed 3, Elk Grove Village, IL, 2013, American Academy of Pediatrics.

Bradley RH: Child care and common communicable illnesses in children aged 37 to 54 months, *Arch Pediatr Adolesc Med* 157:196-200, 2003.

Cortese MM, Parashar UD, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 58(RR–2):1-25, 2009.

Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, et al: Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees, *Pediatr Infect Dis J* 20:951-958, 2001.

Dayan GH, Quinlisk P, Parker AA, et al: Recent resurgence of mumps in the United State, *N Engl J Med* 15:1580-1589, 2008.

Fairchok MP, Martin ET, Chambers S, et al: Epidemiology of viral respiratory tract infections in a prospective cohort of infants and toddlers attending daycare, *J Clin Virol* 49:16-20, 2010.

Fiore AE, Shay DK, Haber P, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC): et al: Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007, *MMWR Recomm Rep* 56(RR–06):1-54, 2007.

Givo-Lavi N, Fraser D, Dagan R: Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of *Streptococcus pneumoniae* among their younger siblings, *Pediatr Infect Dis J* 22:524-532, 2003.

Hurwitz ES, Haber M, Chang A, et al: Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts, *JAMA* 284:1677-1682, 2000.

Miller MB, Weber DJ, Goodrich JS, et al: Prevalence and risk factor analysis for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization in children attending child care centers, *J Clin Microbiol* 49(3):1041-1047, 2010.

National Institute of Child Health and Human Development Early Childcare Research Network: Childcare and common communicable illnesses. Results from the National Institute of Child Health and Human Development Study of Early Child Care, *Arch Pediatr Adolesc Med* 155:481-488, 2001.

Pass RF: Day care centers and the spread of cytomegalovirus and parvovirus B19, *Pediatr Ann* 20:419-426, 1991.

Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, et al, editors: *Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 29, Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics.

Richardson M, Elliman D, Maguire H, et al: Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable disease in schools and preschools, *Pediatr Infect Dis J* 20:380-391, 2001.

Roberts L, Smith W, Jorm L, et al: Effect of infection control measures on the frequency of upper respiratory infection in childcare: a randomized, controlled trial, *Pediatrics* 105:738-742, 2000.

Rossi GA, Medici MC, Arcangeletti MC, et al: Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infection over four consecutive epidemics, *Eur J Pediatr* 166:1267-1272, 2007.

Thrane N, Olesen C, Mortensen JT, et al: Influence of day care attendance on the use of systemic antibiotics in 0- to 2-year-old children, *Pediatrics* 107:E76, 2001.

U.S. Census Bureau: School enrollment. Available at: http://www.census.gov/hhes/school/index.html.

Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, et al: Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care, *Pediatrics* 118:2298-2312, 2006.

Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al: Safety and efficacy of pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine, *N Engl J Med* 354:23-33, 2006.

Zomer TP, Erasmus V, Vlaar N, et al: A hand hygiene intervention to decrease infections among children attending day care centers: design of a cluster randomized controlled trial, *BMC Infect Dis* 13:259, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

prescritos para los niños, y han de asegurarse de que los botes están claramente identificados con etiquetas de prescripción. Para los niños que necesitan atención por especialistas, puede consultarse un directorio internacional para esa especialidad. Un directorio de los médicos del mundo que hablan inglés y que reúnen determinados requisitos está disponible en la International Association for Medical Assistance to Travelers (http://www.iamat.org/index.cfm). Si se necesita atención médica urgentemente cuando se está en el extranjero, las fuentes de información incluyen la embajada o el consulado estadounidenses, los directores de hotel, los agentes de viajes que ofrecen sus servicios a turistas extranjeros y los hospitales de misioneros.

Es muy recomendable en todos los niños un botiquín de viaje con fármacos de prescripción y de venta sin receta, como paracetamol, un antihistamínico, sobres de solución de rehidratación oral, pomada antibiótica, vendas, repelente de insectos y bronceador con filtro solar. Los niños con asma persistente deben tener broncodilatadores y esteroides orales prescritos para tratamiento de cualquier exacerbación asmática aguda que pueda producirse durante el viaje por el extranjero. Los niños con antecedentes de angioedema, anafilaxia o alergias importantes a alimentos o insectos deben disponer de un autoinyector de adrenalina (EpiPen) y de antihistamínicos para su uso durante el viaje.

Los padres y los familiares deben ser conscientes de la prevalencia de la medicación falsificada y de la falta de control de calidad de las medicaciones en muchas áreas del mundo, especialmente en los países con ingresos económicos de bajos a medios. Las medicaciones críticas, como insulina y antipalúdicos de reciente prescripción, deben adquirirse antes de realizar el viaje internacional y empaquetarse en envases de prescripción originales.

Seguridad y prevención de lesiones

Los accidentes de tráfico constituyen una causa importante de lesiones traumáticas, hospitalizaciones y muertes de viajeros pediátricos y adultos. Se debe hacer hincapié a los niños sobre las diferencias en los patrones de tráfico y se debe insistir en el empleo de los cinturones de seguridad. Los padres deben ser también conscientes de otros riesgos para los niños pequeños que puedan existir en el extranjero, como balcones abiertos, ventanas sin cortinas o barras, cables y tomas de corriente expuestas, pinturas descascarilladas, pesticidas y raticidas y animales extraviados. Las actividades acuáticas se asocian también con lesiones significativas en los viajeros pediátricos y las piscinas y playas con frecuencia no son supervisadas y carecen de vigilantes en los destinos en el extranjero.

Contacto con animales

Entre los viajeros, es mucho más probable que ocurran ataques por animales domésticos o extraviados que los ataques por animales salvajes. Las heridas por mordeduras de animales presentan el riesgo de infecciones bacterianas, tétanos y rabia. Los perros son responsables de más del 9% de todos los casos de transmisión de rabia en Asia, África y América Latina. Globalmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que se producen aproximadamente 55.000 muertes por rabia cada año, y la mayoría de los casos se producen en el sur y el sudeste asiático y África. Se han producido menos notificaciones de transmisión de rabia por mordeduras de gatos y otros carnívoros, monos y murciélagos. Se pueden encontrar monos macacos, nativos de Asia y el norte de África, en centros urbanos y sitios turísticos y plantean un riesgo de rabia e infecciones por virus herpes B por mordeduras y arañazos.

Los niños pequeños tienen una mayor probabilidad de ser mordidos y experimentar más heridas faciales importantes por su corta estatura. Como tal, tienen mayor riesgo de exposición a la rabia por perros y otros animales durante el viaje y requieren una mayor supervisión. Los padres deben instar siempre a sus hijos a que cuenten las lesiones por mordeduras y a que eviten acariciar, dar alimentos o estar en contacto con perros, monos y animales extraviados. Antes del viaje, es preciso que todos los viajeros estén al corriente de las vacunaciones frente al tétanos. Los niños, los viajeros de larga estancia, los expatriados y todos los individuos que tengan probabilidad de estar en contacto con animales en una región con rabia endémica (sobre todo África y el sur y el sudeste asiático) deben considerar la vacunación previa a la exposición frente a la rabia antes del viaje internacional (v. «Rabia» más adelante). Las heridas por mordeduras o arañazos deben lavarse a conciencia y durante un tiempo prolongado (15 minutos) con agua abundante y jabón. La atención médica de las heridas locales reduce sustancialmente el riesgo de transmisión de la rabia por caninos y otros mamíferos. Se debe considerar la vacunación postexposición a la rabia y la inmunoglobulina a la rabia. Puede que haya que administrar antibióticos (amoxicilina-clavulanato) a un niño para prevenir infecciones secundarias, especialmente en las mordeduras por animales que afectan a las áreas de las manos y la cabeza y el cuello.

VACUNACIONES DE RUTINA EN LA INFANCIA REQUERIDAS PARA LOS VIAJES PEDIÁTRICOS

Los padres deben dejar un margen de 4-6 semanas antes de la partida para la administración óptima de las vacunas a sus hijos. Todos los niños que viajen deben ser inmunizados de acuerdo al calendario de rutina de inmunización pediátrica con todas las vacunas apropiadas para su edad. Puede acelerarse el calendario de inmunizaciones para maximizar la protección de los niños viajeros, especialmente en los niños no vacunados o vacunados de modo incompleto (v. fig. 172-4 en el cap. 172). Los calendarios de vacunación de rutina y de rescate para los profesionales sanitarios se pueden encontrar en la página web de los CDC (http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html).

Las vacunas de virus vivos atenuados deben administrarse simultáneamente o al menos con 30 días de separación para disminuir la interferencia inmunológica. La inmunoglobulina (Ig) intramuscular interfiere en la respuesta inmunitaria de la vacuna del sarampión y posiblemente en la de la varicela. Si un niño necesita vacunarse contra el sarampión o la varicela, las vacunas deben administrarse 2 semanas antes o 3 meses después de la administración de Ig (más tiempo con unas dosis más altas de Ig intravenosa). La inmunoglobulina no interfiere en la respuesta de las vacunas antitifoidea oral, de la poliomielitis oral o de la fiebre amarilla.

Los productos vacunales preparados en huevos (fiebre amarilla, gripe) pueden asociarse con respuestas de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en las personas con sensibilidad grave conocida al huevo. La detección selectiva preguntando por las reacciones adversas al tomar huevos es un método razonable para identificar a las personas que tienen riesgo de anafilaxia al recibir las vacunas de la gripe o la fiebre amarilla. Aunque las vacunas del sarampión y la parotiditis se elaboran en cultivos celulares de embrión de pollo, los niños con alergia al huevo tienen un riesgo muy bajo de anafilaxia con estas vacunas.

Difteria, tétanos y tos ferina

Los niños que realicen viajes internacionales deberían estar plenamente vacunados con los toxoides diftérico y tetánico y la tos ferina acelular (DTPa), habiendo completado la 4.ª o 5.ª dosis de recuerdo a los 4-6 años de edad. Se recomienda una dosis única de una preparación para adolescentes/adultos de los toxoides tetánico y diftérico y la tos ferina acelular (Tdpa) a los 11-12 años de edad en los que hayan completado la serie primaria de DTPa (o DTP).

Los adolescentes y adultos deben recibir una única dosis de recuerdo de Tdpa si han transcurrido más de 5 años desde la última dosis, ya que puede no disponerse fácilmente de una dosis de recuerdo que contenga el elemento del tétanos (Td o Tdpa) en las heridas proclives al tétanos durante el viaje internacional o en entornos remotos (viaje de aventuras, zonas selváticas).

Haemophilus influenzae tipo b

Haemophilus influenzae tipo b sigue siendo una causa principal de meningitis en niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 3 años en muchos países con ingresos económicos de bajos a medios. Antes de viajar, todos los niños no inmunizados menores de 5 años de edad deben ser vacunados (v. cap. 172). También debe administrarse una dosis única de vacuna de *H. influenzae* tipo b a niños no vacunados o parcialmente vacunados de 5 o más años de edad si tienen asplenia anatómica o funcional, enfermedad de células falciformes, infección por VIH, leucemia, enfermedad maligna u otro trastorno de inmunocompromiso. Los niños no vacunados mayores de 5 años de edad no necesitan vacunación a no ser que tengan un trastorno de alto riesgo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Hepatitis A

La hepatitis A es una vacuna pediátrica de rutina en EE.UU. pero requiere unas consideraciones especiales en el paciente pediátrico viajero, y la protección frente a la hepatitis A en niños específicos puede implicar también el suministro de inmunoglobulina. Por este motivo, la vacunación de la hepatitis A se trata más adelante en «Vacunaciones especializadas en los viajeros pediátricos».

Hepatitis B

La hepatitis B es una infección asociada a viajes. La hepatitis B es muy prevalente en gran parte del mundo, como regiones de Sudamérica, África subsahariana, el este y el sudeste asiático y la mayor parte de la cuenca del Pacífico. En ciertas partes del mundo, un 8-15% de la población puede estar crónicamente infectada. La enfermedad puede transmitirse por transfusiones de sangre sin detección selectiva de antígeno de superficie de la hepatitis B, el contacto con agujas no esterilizadas, el contacto estrecho con niños de la zona que tienen heridas abiertas en la piel y el contacto sexual. La exposición a la hepatitis B es más probable en los viajeros que residen mucho tiempo en zonas endémicas. Se puede conseguir una protección parcial con una o dos dosis, pero lo ideal es que antes de viajar se administren 3 dosis. En los adolescentes no vacunados, las dos primeras dosis se administran con un intervalo de 4 semanas, seguidas de una tercera dosis 8 semanas después (al menos 16 semanas después de la primera dosis).

Todos los niños y adolescentes no vacunados deben recibir la serie acelerada de la vacuna de la hepatitis B antes del viaje. Dado que 1 o 2 dosis confieren alguna protección, la vacunación de la hepatitis B debe iniciarse incluso si no puede completarse antes del viaje la serie completa.

Gripe y gripe aviar

La gripe sigue siendo la enfermedad prevenible por vacuna más común que se da en los viajeros pediátricos y adultos. El riesgo de exposición a la gripe durante un viaje internacional varía en función de la época del año, el destino y la mezcla de personas de diferentes partes del mundo en las que puede estar circulando la gripe. En las áreas tropicales, la gripe puede aparecer a lo largo de todo el año, mientras que en las regiones templadas del hemisferio sur la mayor actividad tiene lugar entre abril y septiembre. En el hemisferio norte, la gripe generalmente aparece de noviembre a marzo. Se recomienda encarecidamente la vacunación frente a la gripe estacional en todos los viajeros pediátricos y adolescentes que no tengan una contraindicación o alergia importante al huevo.

Actualmente no hay disponible ninguna vacuna efectiva contra la gripe aviar, el virus H5N1, que se ha convertido en una preocupación creciente a nivel mundial. Sin embargo, hay precauciones para los que viajan a zonas endémicas, que comprenden partes de Asia, África, Europa del Este y Oriente Medio (v. la página web de los CDC para una lista detallada de países). Dado que la gripe H5N1 se transmite por contacto con aves infectadas, estas precauciones incluyen evitar el contacto directo con aves o superficies con excrementos de aves, evitar las granjas o mercados aviarios, comer sólo carne o productos aviarios bien cocinados y lavarse las manos frecuentemente. Se ha descrito la transmisión entre humanos pero es muy rara y no ha implicado la transmisión a más de una persona. El oseltamivir es el antiviral de elección para tratar la gripe aviar porque el virus es resistente a la amantadina y la rimantadina. El oseltamivir está aprobado por la FDA en niños de 1 año de edad y mayores, pero puede administrase también para el tratamiento de la gripe durante la primera infancia con ajuste de dosis según el peso (http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm).

Sarampión-parotiditis-rubéola

El sarampión sigue siendo una enfermedad endémica en muchos países de ingresos económicos bajos y medios y en algunas naciones industrializadas. Sigue siendo una causa importante de muerte prevenible por vacunas en muchas partes del mundo. Es importante el estado de vacunación en todos los niños que viajan, sobre todo si viajan a países con ingresos económicos de bajos a medios o a áreas con brotes de sarampión. La vacuna del sarampión, preferiblemente en combinación con las vacunas de la parotiditis y la rubéola (SPR), debe administrarse a todos los niños a los 12-15 meses de edad y a los 4-6 años de edad, a menos que exista una contraindicación (v. cap. 172.2). En los niños que viajan internacionalmente, la segunda vacunación puede administrarse tan pronto como 4 semanas después de la primera para inducir inmunidad en los niños que no respondieron a la primera vacuna de SPR.

Los niños de edades comprendidas entre 6 y 12 meses que viajan a países de ingresos económicos bajos o medios deben ser vacunados con la vacuna monovalente del sarampión. Si no se dispone de la vacuna monovalente, se debe utilizar la vacuna SPR. Una vacunación temprana (p. ej., a los 6-12 meses de edad) proporciona una cierta inmunidad al sarampión, pero la respuesta de anticuerpos no es duradera. Cualquier vacuna SPR antes de los 12 meses de edad no cuenta en el calendario de vacunación de rutina; los niños vacunados en edad temprana porque van a realizar un viaje internacional han de ser revacunados en el primer cumpleaños o después con 2 dosis, con un intervalo entre ellas de al menos 4 semanas. Los lactantes <6 meses de edad están protegidos generalmente por anticuerpos maternos y no deben recibir una vacunación temprana con SPR antes del viaje.

Vacunas neumocócicas

Streptococcus pneumoniae es la causa principal de neumonía bacteriana en la infancia y se encuentra entre las causas principales de bacteriemia y meningitis bacteriana en niños de países de ingresos económicos bajos y medios e industrializados. La preparación de un niño para que realice un viaje internacional incluye una vacunación de rutina o de rescate con la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (PCV13) y, en niños con ciertas afecciones de alto riesgo, el empleo de la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (PPSV23). Debe administrarse una única dosis de la PPSV23 a niños previamente no vacunados de 6-18 años de edad con afecciones médicas de base de alto riesgo: asplenia anatómica o funcional (incluida la enfermedad de células falciformes), infección por VIH, una inmunodeficiencia congénita o afección de inmunocompromiso, cardiopatía o neumopatía crónica, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico, diabetes mellitus, fuga de líquido cefalorraquídeo o implante coclear. El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización recomienda también que los niños de 2 y más años en alto riesgo reciban la vacuna PPSV23 8 o más semanas después de la última dosis de la PCV13. Las recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización sobre la prevención de la enfermedad neumocócica en lactantes y niños mediante PCV13 y PPSV23 pueden encontrarse en http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/pneumo.html.

Vacuna de la polio

La poliomielitis fue erradicada del hemisferio occidental en 1991 y sigue siendo endémica en 3 países (Afganistán, Nigeria y Pakistán), con países circundantes adicionales en riesgo de importación de la enfermedad. Varios países continúan experimentando brotes periódicos de polio de importación, sobre todo países que se extienden desde África occidental hasta el Cuerno de África. El calendario de vacunación frente a la polio en EE.UU. es en la actualidad un régimen de cuatro dosis de poliovirus inactivado (VPI) (v. cap. 172). Los niños que viajan deben comenzar la serie VPI a una edad tan temprana como 6 semanas. Para un calendario de dosificación acelerado para niños, véase la figura 172-4 en el capítulo 172. No se conoce la duración de la inmunidad conferida por la VPI; por tanto, se recomienda una dosis de recuerdo única de VPI para los adolescentes y adultos previamente vacunados que viajen a áreas con polio endémica si han transcurrido aproximadamente 10 años desde que completaron la serie primaria. En EE.UU. no se dispone ya de la vacuna de poliovirus oral.

Varicela

Todos los niños a partir de los 12 meses de edad que no tengan historia de vacunación frente a la varicela deben ser vacunados a menos que haya una contraindicación a la vacunación (v. cap. 172). Los lactantes <6 meses de edad están protegidos generalmente por anticuerpos de la madre. Todos los niños requieren en la actualidad 2 dosis, la primera a los 12 meses de edad y la segunda a los 4-6 años de edad. La segunda dosis se puede administrar ya una vez transcurridos 3 meses después

booksmedicos.org

de la primera dosis. En los niños no vacunados de 13 años de edad o más, la primera y la segunda dosis pueden estar separadas por un intervalo de 4 semanas.

VACUNACIONES ESPECIALIZADAS EN LOS VIAJES PEDIÁTRICOS

En la tabla 175-1 se resumen las dosis y las restricciones por edad de las vacunas que se administran específicamente a niños que realizan viajes internacionales.

Cólera

El cólera está presente en muchos países de ingresos económicos bajos y medios, pero el riesgo de infección en personas que viajan a estos países es extremadamente bajo. Actualmente no se dispone en EE.UU. de vacuna frente al cólera para las personas que viajan, aunque se dispone de una vacuna eficaz en otros países. Los viajeros que llegan a países donde se han descrito brotes de cólera están en situación de mínimo riesgo de contraer el cólera si toman unas precauciones de seguridad en relación con las comidas y bebidas y realizan frecuentes lavados de manos. En la actualidad no hay país o territorio que requiera la vacunación frente al cólera como condición para su entrada.

Vacunación frente a la hepatitis A e inmunoglobulina postexposición

El virus de la hepatitis A es endémico en la mayor parte del mundo y los viajeros se hallan en riesgo, incluso si su viaje se restringe a las rutas turísticas habituales. Puede producirse la infección por el virus de la hepatitis A como consecuencia de la ingesta de marisco recogido en aguas contaminadas, al comer verduras o frutas no lavadas o al comer alimentos preparados por un portador asintomático del virus de la hepatitis A. Los niños jóvenes infectados por el virus de la hepatitis A están con frecuencia asintomáticos, pero pueden transmitir la infección a niños mayores y adultos, que tienen una mayor probabilidad de padecer la hepatitis clínica. Hay unas pocas áreas que no comportan

Tabla 175-1 Vacunas del viajero infantiles

VACUNA	SERIE PRIMARIA	EDAD DE VACUNACIÓN	RECUERDO/COMENTARIOS
HEPATITIS A			
Havrix, Vaqta	0,5 ml i.m. × 2 dosis con ≥6 meses de separación	>1 año	Sin recuerdo; véase texto para la administración extraoficial (edad 6-11 meses)
Inmunoglobulina (Ig)	Viaje <2 meses: 0,02 ml/kg i.m. dosis única Viaje >2 meses: 0,06 ml/kg i.m. dosis única	Nacimiento	Véase texto para restricciones con las vacunas con virus vivos (p. ej., SPR) después de la administración de Ig
GRIPE			
Inactivada	6-35 meses: 0,25 ml i.m., 1 o 2 dosis 3-8 años: 0,5 ml i.m., 1 o 2 dosis >9 años: 0,5 ml i.m., dosis única	>6 meses	Nueva vacuna anual En niños de 6 meses-9 años, se deben dar 2 dosis con ≥1 mes de separación si no ha habido vacuna previa
Viva atenuada	0,25 ml en cada narina, 1 o 2 dosis	>2 años	Nueva vacuna anual
ENCEFALITIS JAPONESA B			
Ixiaro (inactivada)	2 meses-2 años: 0,25 ml i.m. en los días 0 y 28	2 meses a <3 años	Recuerdo 1-2 años después de la serie primaria
	>3 años: 0,5 ml i.m. en los días 0 y 28	>3 años	Recuerdo 1-2 años después de la serie primaria
SARAMPIÓN			
SPR	Calendario recomendado: 12-15 meses y 4-6 años Si>12 meses y viaja internacionalmente, puede administrase una segunda dosis de SPR 4 semanas después	>6-11 meses: 1 dosis recomendada si viaja a área endémica de sarampión	Véase texto. SPR a los 6-11 meses no cuenta para la serie primaria; debe administrarse la SPR simultáneamente con otras vacunas de virus vivos recomendadas/requeridas para el viaje
ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA			
A/C/Y/W-135 conjugada	0,5 ml i.m. 9-23 meses: 2 dosis, 3 meses de separación	9-23 meses	Recuerdo 3 años después de la serie primaria
	0,5 ml i.m. dosis única	>2-6 años >7 años	Recuerdo después de 3 años (edad 2-6 años) Recuerdo después de 5 años (edad >7 años) Los niños con asplenia funcional/anatómica reciben 2 dosis en la serie primaria, con 2 meses de separación; la vacuna conjugada recomendada sobre la polisacárida A/C/Y/W-135
A/C/Y/W-135 polisacárida	0,5 ml s.c. dosis única	>2 años	<4 años de edad: cada 2 años >4 años de edad: cada 3-5 años
RABIA			
	Preexposición: 1,0 ml i.m. × 3 dosis, días 0, 7 y 21 o 28	Cualquier edad	Véase texto para el seguimiento de la vacunación si el paciente ha sido mordido
FIEBRE TIFOIDEA			
Vi intramuscular	0,5 ml i.m. dosis única	≥2 años	Cada 2-3 años
Ty21 oral	4 dosis: 1 cápsula oral en días alternos	≥6 años	Cada 5 años; véase texto para la administración
FIEBRE AMARILLA			
	0,5 ml s.c. dosis única	>9 meses	Cada 10 años (v. texto)

A/C/Y/W-135, vacuna meningocócica de los serogrupos A, C, Y y W[135].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

riesgo de esta infección y, por tanto, se recomienda la inmunización para todos los viajeros. Se recomienda la vacuna de la hepatitis A en EE.UU. para la inmunización universal de todos los niños de 12 meses de edad o mayores, administrada en forma de 2 dosis con un intervalo de 6 meses entre ellas. Una única dosis de la vacuna de la hepatitis A administrada a los viajeros proporciona una protección adecuada en la mayoría de los casos. Se desarrolla una inmunidad protectora al cabo de 2 semanas de la dosis inicial de la vacuna. En EE.UU. se dispone de una vacuna combinada de 3 dosis frente a la hepatitis A y la hepatitis B (Twinrix, GlaxoSmithKline), pero su autorización sólo cubre el uso en adolescentes de más de 18 años de edad. Está autorizada la combinación pediátrica de la vacuna de la hepatitis A y la hepatitis B (Twinrix-Junior, GlaxoSmithKline) para su empleo en niños de 1-18 años de edad en Canadá y Europa.

Los niños menores de 1 año de edad están en situación de menor riesgo de infección clínica de hepatitis A, especialmente si son amamantados o residen en áreas con agua segura para la reconstitución de la fórmula. Algunos expertos recomiendan el empleo de inmunoglobulina intramuscular preexposición en niños de menos de 12 meses de edad que realizan viajes internacionales a destinos de mayor riesgo, sobre todos destinos o regiones con escasos ingresos económicos o en los que están limitadas las condiciones higiénicas o sanitarias. Sin embargo, la administración de inmunoglobulina disminuye la inmunogenicidad de las vacunas de virus vivos, en particular la vacuna del sarampión, que puede requerirse para viajeros pediátricos. La vacunación frente al sarampión debe producirse 2 o más semanas antes de cualquier administración de inmunoglobulina y se sugiere un intervalo de 3 meses entre la administración de inmunoglobulina y la posterior inmunización frente al sarampión.

Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de que los lactantes viajeros de 6 o más meses de edad que están siendo considerados para la inmunoglobulina preexposición pueden también requerir la vacunación frente al sarampión (SPR), ya que los países con sarampión endémico con frecuencia se superponen con destinos del viaje de mayor riesgo para la infección por el virus de la hepatitis A. Por ello, y a tenor de los datos sobre la seguridad de la vacuna, muchos expertos en medicina de viajes recomiendan la inmunización con la vacuna de la hepatitis A en vez de la administración de inmunoglobulina intramuscular a lactantes de 6-11 meses de edad que vayan a viajar a un área endémica del virus de la hepatitis A. Varios estudios demuestran que los lactantes de tan sólo 6 meses de edad desarrollan anticuerpos después de la vacuna de la hepatitis A, especialmente si no hay anticuerpos maternos interferentes a partir de una vacunación o enfermedad previa de la madre. Existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria más duradera a la vacunación frente a la hepatitis A, sobre todo en la fase tardía de la lactancia, cuando son menores las potenciales concentraciones de anticuerpos maternos interferentes. Si se administra en fase temprana la vacuna de la hepatitis A en vez de inmunoglobulina a lactantes viajeros (edad 6-11 meses), no debe contar en la serie de vacunación de 2 dosis de rutina. Igual que sucede con la vacunación frente al SPR, se debe tomar una decisión informada, de modo que los padres sopesen el riesgo de enfermedad asociada al viaje y los efectos secundarios de la vacuna con el posible beneficio protector para el lactante viajero.

Encefalitis japonesa

La encefalitis japonesa es una enfermedad transmitida por mosquitos en muchas zonas rurales de Asia, especialmente en áreas granjeras rurales. Aunque es una causa principal de encefalitis prevenible por vacuna en niños en muchos países asiáticos y partes de los países occidentales del Pacífico, el riesgo de enfermedad a los viajeros no inmunes es bajo. Puede encontrarse un mapa que muestra donde se transmite la encefalitis japonesa en http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/japanese-encephalitis#2473.

La mayoría de las infecciones humanas por el virus de la encefalitis japonesa son asintomáticas y menos del 1% de los individuos desarrollan enfermedad clínica. En la enfermedad sintomática, la mortalidad es del 20-30% y la incidencia de secuelas neurológicas o psiquiátricas en los supervivientes es del 30-50%. El riesgo de la enfermedad de la encefalitis japonesa para los viajeros pediátricos es desconocido, pero, entre todos los viajeros, se estima que es de menos de 1 caso/millón de viajeros a Asia. Se piensa que el riesgo de neuropatía en la encefalitis japonesa después de la transmisión por picadura de mosquito es mayor en los niños que en los adultos. La enfermedad se observa principalmente de junio a septiembre en las zonas templadas y a lo largo de todo el año en las tropicales. Se recomienda la vacunación para los viajeros que piensan visitar durante más de 1 mes zonas rurales de Asia donde la enfermedad es endémica, especialmente zonas de arroz o de granjas de cerdos. Se recomienda la vacunación en el caso de visitas más cortas a dichas zonas si el viajero va a estar casi siempre al aire libre (p. ej., camping o excursiones a pie). Puede reducirse en gran medida el riesgo de infección siguiendo las precauciones estándar para evitar las picaduras de mosquito.

La vacuna de la encefalitis japonesa derivada de cultivo de células Vero inactivadas (Ixiaro) ha sustituido a la antigua vacuna derivada de cerebro de ratón inactivada (JE-VAX), que ya no se fabrica. La eficacia de la vacuna Ixiaro frente a la encefalitis japonesa es >95% en los adultos que reciben 2 dosis administradas con un intervalo de 28 días. Se ha ampliado el rango de edad para la vacuna autorizada de la encefalitis japonesa (Ixiaro) para incluir a los niños de hasta 2 meses de edad, con una dosis administrada en los días 0 y 28.

Vacunas meningocócicas

En la actualidad se dispone de 2 formas de vacuna meningocócica en EE.UU.: una vacuna polisacárida tetravalente A/C/Y/W-135 (Menomune) y 2 vacunas conjugadas tetravalentes A/C/Y/W-135 (Menactra, Menveo). En Europa y Canadá está autorizada una vacuna conjugada tetravalente de dosis única A/C/Y/W-135, Nimenrix (fabricada por GlaxoSmithKline), para individuos de 12 meses a 55 años de edad.

Los niños que viajan a los países ecuatoriales del África subsahariana donde la incidencia de enfermedad meningocócica es muy elevada deben recibir una vacuna frente a *Neisseria meningitidis,* especialmente si el viaje es prolongado o se produce durante la estación seca de diciembre a junio. El riesgo es muy elevado en el «cinturón de la meningitis» en el África subsahariana (v. el mapa en http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/meningococcal-disease), con tasas de enfermedad meningocócica en regiones endémicas que alcanzan los 1.000 casos por 100.000 habitantes al año. Los niños de 9-23 meses de edad que viajan a estos países de África ecuatorial donde la enfermedad meningocócica es hiperendémica o endémica deben recibir una serie de 2 dosis de Menactra Brand MCV4, con un intervalo de 8-12 semanas. Se prefiere la vacuna conjugada en niños sobre la vacuna polisacárida, menos eficaz (Menomune). Se deben administrar dosis de recuerdo de la vacuna conjugada A/C/Y/W-135 cada 3-5 años en los viajeros que vuelven a áreas endémicas, dependiendo de la edad del viajero pediátrico. Los profesionales sanitarios podrían desear considerar la vacunación meningocócica en otros viajeros pediátricos, especialmente si hay un viaje remoto o rural a países con ingresos bajos con un acceso limitado a la atención sanitaria, ya que pueden producirse brotes meningocócicos en cualquier parte del mundo. También se necesita una prueba de haber recibido la vacunación meningocócica tetravalente en los individuos que viajan a la Meca, Arabia Saudí, por motivo de las peregrinaciones anuales del Hajj o Umrah.

Los serogrupos A y C se asocian muy comúnmente con epidemias de meningitis en el África subsahariana, especialmente en el «cinturón de la meningitis» de África ecuatorial durante los meses de la estación seca (diciembre a junio). Los serogrupos Y W-135 también se han encontrado en brotes meningocócicos. El serogrupo B, en la actualidad no incluido en las vacunas meningocócicas autorizadas en EE.UU., se asocia con más casos esporádicos de enfermedad meningocócica invasiva en países industrializados, incluido EE.UU. Se puede encontrar información adicional sobre los regímenes de vacunación meningocócica y sobre los intervalos de los recuerdos en la página web de los CDC (http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/mening/#recs).

Rabia

La rabia es endémica en la mayoría de los países de África, Asia y América Central y del Sur. Los niños tienen un riesgo especial, porque

booksmedicos.org

tienen una menor probabilidad de contar que han sido mordidos y porque las mordeduras en la cara son más habituales en ellos. La rabia tiene el potencial de un período de latencia extendido (meses) y es uniformemente fatal una vez que aparecen los síntomas clínicos. Se recomienda la profilaxis preexposición en los niños ambulatorios con viajes largos a regiones de alto riesgo, especialmente niños expatriados y niños más pequeños que viajan a áreas rurales en las que es endémica la rabia enzoótica de los perros o que viven en ellas. También debe considerarse la vacunación preexposición en los viajeros de aventura (excursionistas, motoristas), individuos que probablemente se pongan en contacto con vectores de la rabia (es decir, estudiantes que trabajan en conservación de animales o de murciélagos) o viajeros con itinerarios por las regiones con rabia endémica donde podría no disponerse de una profilaxis postexposición eficaz después de una mordedura animal. La mayoría de las mordeduras de animales en un área con rabia endémica deben considerarse una urgencia médica, en especial las mordeduras de perros extraviados, otros carnívoros y murciélagos. Un lavado inmediato de la herida debe seguirse de una rápida administración de profilaxis antirrábica postexposición adecuada en un centro médico. Se requiere profilaxis postexposición incluso en personas que recibieron vacunación preexposición. Los algoritmos para la vacunación preexposición y postexposición son los mismos, con independencia de la edad del paciente.

En todo el mundo existen numerosas formulaciones de vacuna antirrábica. En EE.UU. se dispone de 2 vacunas antirrábicas: vacuna de células diploides humanas (HDCV; Imovax, Sanofi Pasteur, SA) y vacuna de células de embrión de pollo purificadas (PCEC; RabAvert, Novartis). La profilaxis preexposición se administra por vía intramuscular (HDCV o PCEC) en forma de 3 dosis (1 ml) en los días 0, 7 y 21 o 28. La profilaxis postexposición se administra en forma de 4 dosis (1 ml) de la vacuna HDCV o PCEC por vía intramuscular en los días 0, 3, 7 y 14 si el paciente no se había vacunado previamente y 2 dosis (1 ml) por vía intramuscular en los días 0 y 3 si el paciente se había vacunado previamente. Las personas no vacunadas previamente deben recibir también inmunoglobulina frente a la rabia (IGR) (20 UI/kg), con tanta dosis como sea posible infiltrada alrededor del sitio de la herida en el momento de la profilaxis postexposición inicial. Las personas previamente vacunadas no deben recibir IGR. Aún se utilizan preparaciones de IGR equina no purificadas o purificadas en algunos países con ingresos de bajos a medios y se asocian con un mayor riesgo de reacciones graves, como la enfermedad del suero y anafilaxia. Igualmente, no siempre se dispone en el extranjero de vacunas purificadas derivadas de cultivo celular; los viajeros deben saber que cualquier vacuna antirrábica derivada de tejido neural comporta un mayor riesgo de reacciones adversas, con frecuencia con secuelas neurológicas. Si la profilaxis de la rabia se inicia en el extranjero, al regreso deben comprobarse los títulos neutralizantes y completarse con una vacuna derivada de cultivo celular. Si no puede proporcionarse profilaxis antirrábica en el extranjero, los niños con mordeduras de alto riesgo (p. ej., de perros extraviados) deben ser trasladados de urgencia a un sitio donde puedan recibir profilaxis, ya que las vacunaciones deben comenzarse tan pronto como sea posible después de la mordedura e idealmente en menos de 24 horas. Los lactantes y niños pequeños responden bien a la vacuna antirrábica, y ambas vacunaciones, preexposición y postexposición, pueden darse a cualquier edad, con empleo de la misma dosis y el mismo calendario que en los adultos. Los viajeros individuales que simultáneamente reciban mefloquina o cloroquina pueden tener reacciones inmunitarias limitadas a la vacuna antirrábica intradérmica y deben ser vacunados por vía intramuscular.

Tuberculosis

El riesgo de tuberculosis en el viajero típico es bajo. Es controvertida la prueba cutánea de la tuberculosis antes y después del viaje y debe realizarse de modo individual dependiendo del itinerario, la duración y las actividades (es decir, trabajo en un marco hospitalario). La inmunización con el bacilo de Calmette-Guérin es incluso más controvertida. Tiene una eficacia variable para reducir la enfermedad de la tuberculosis grave en los lactantes y niños pequeños, no está disponible en EE.UU. y por lo general no está recomendada en los viajeros pediátricos. Puede prevenirse la infección por *Mycobacterium bovis* evitando el consumo de productos lácteos no pasteurizados.

Fiebre tifoidea

La infección por *Salmonella typhi,* o fiebre tifoidea, es frecuente en muchos países de ingresos de bajos a medios de Asia, África y América Latina (v. cap. 198). Se recomienda la vacunación antitifoidea en la mayoría de los niños de 2 o más años de edad que viajen al subcontinente indio, ya que la incidencia de fiebre tifoidea es 10-100 veces mayor en los viajeros que van al subcontinente indio que en los que van al resto de destinos. Se debe considerar firmemente la vacunación en otras personas que viajan a países con ingresos de bajos a medios, sobre todo si visitan a amigos o familiares, carecen de acceso a agua y alimentos limpios fiables, el viaje es de gran duración o suelen querer probar comidas exóticas.

Se recomiendan dos vacunas antitifoideas, la vacuna Vi-polisacárida intramuscular y la vacuna oral de la cepa Ty21a viva atenuada para su empleo en niños en EE.UU. Ambas producen una respuesta protectora en el 50-80% de los receptores. Ninguna de las vacunaciones ofrece una protección significativa frente a *Salmonella paratyphi,* otra causa de fiebre entérica. Los viajeros que hayan sido diagnosticados previamente de «fiebre tifoidea» deben recibir aún vacunación, ya que la infección pasada no confiere inmunidad a largo plazo.

La vacuna Vi-polisacárida intramuscular está autorizada para su uso en niños de 2 o más años de edad. Puede administrarse en cualquier momento antes de partir, pero idealmente debe administrarse 2 semanas antes del viaje, con un recuerdo requerido 2-3 años después. La vacuna oral Ty21a sólo puede utilizarse en niños de 6 años o más y se da en 4 dosis durante un período de 1 semana. Las cápsulas con recubrimiento entérico han de tomarse con una bebida fría o a temperatura ambiente, al menos 1 hora antes de la comida, en días alternos hasta completar las cuatro dosis. Las cápsulas antitifoideas orales han de mantenerse refrigeradas (no congeladas). Nunca se deben partir las cápsulas, ya que la eficacia de la vacuna depende de que se traguen enteras con el fin de no verse afectadas por el contenido ácido gástrico. La vacuna oral se asocia con una respuesta inmunitaria durante 5-7 años (dependiendo del etiquetado nacional). Los antibióticos inhiben la respuesta inmunitaria a la vacuna oral Ty21a. No debe administrarse la vacuna hasta 72 horas después de la última dosis de antibiótico y se han de evitar los antibióticos hasta 7 días después de haber completado la serie vacunal. Los estudios realizados demuestran que la mefloquina, la cloroquina y la atovacuona-proguanil pueden administrarse junto con la vacuna oral Ty21a sin verse afectada la inmunogenicidad de la vacuna. La vacuna oral Ty21a no debe administrarse a niños inmunodeprimidos; estos niños deben recibir la vacuna Vi-polisacárida intramuscular.

Fiebre amarilla

La fiebre amarilla (v. cap. 270) es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos que se parece a otras fiebres hemorrágicas (v. cap. 271) pero con mayor afectación hepática. Esta enfermedad está presente en las áreas tropicales de Sudamérica y África.

La vacuna contra la fiebre amarilla está indicada en los niños mayores de 9 meses que viajan a una zona endémica. En muchos países, esta vacuna es obligatoria por ley para los viajeros que proceden de zonas endémicas, y algunos países africanos exigen el certificado de vacunación a todos los viajeros que entran en el país. Las actuales recomendaciones a este respecto pueden conseguirse a través de los servicios de salud locales o estatales o a través de la Division of Vector-Borne Infectious Diseases de los CDC (teléfono: 404-332-4555; página web: http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever). La mayoría de los países aceptan la exención médica de los niños que son demasiado pequeños para ser vacunados (<6 meses de edad) y de las personas con una contraindicación para la vacunación. Se puede vacunar a los niños con infección por VIH asintomática si no puede evitarse la exposición al virus de la fiebre amarilla.

La vacuna de la fiebre amarilla (0,5 ml por vía s.c.), una vacuna viva atenuada (cepa 17D) desarrollada en embrión de pollo, es segura y muy eficaz en los niños mayores de 9 meses, pero en los lactantes pequeños se asocia a un riesgo muy elevado de encefalitis asociada a la vacuna (0,5-4/1.000) y otras reacciones graves. **Nunca debe administrarse** a lactantes menores de 6 meses; los lactantes de 6-8 meses únicamente deben vacunarse tras consultar con los CDC o un experto en medicina de viajes para valorar la epidemiología actual, el itinerario del viaje y la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

duración y si la exposición al virus de la fiebre amarilla es mayor que los riesgos de la vacuna. En los niños de más de 9 meses de edad son infrecuentes los efectos adversos, aunque se ha descrito enfermedad neurotrópica y viscerotrópica asociada con la vacuna. El riesgo de estas reacciones es mayor en los que tienen afección tímica, alteración del estado inmunitario, edad >60 años o esclerosis múltiple y en lactantes <9 meses de edad (enfermedad neurotrópica). Por lo general está contraindicada la vacunación frente a la fiebre amarilla en el embarazo y en las madres que amamanten a su hijo, a menos que sea inevitable un viaje largo a un área con fiebre amarilla endémica.

Los niños con inmunodeficiencia o con un estado de inmunosupresión, un trastorno o disfunción tímica (p. ej., síndrome de DiGeorge) o antecedentes de reacciones anafilácticas al huevo no deben recibir la vacuna de la fiebre amarilla. Se desarrolla una inmunidad persistente a largo plazo, quizá durante toda la vida, con esta vacuna; sin embargo, los certificados internacionales de viaje exigen que el tiempo transcurrido desde la vacunación no sea superior a 10 años.

Diarrea del viajero

La ingesta de alimentos o agua contaminados hace que la diarrea asociada al viaje sea el problema de salud más frecuente en los viajeros internacionales. La diarrea del viajero, que se caracteriza por el aumento del doble o más de la frecuencia de deposiciones no formadas, aparece hasta en un 40% de las personas que viajan al extranjero (v. cap. 340.1). Los niños, especialmente los menores de 3 años, tienen una incidencia más alta de diarrea, con síntomas más graves y más prolongados que los adultos, con una tasa de ataque descrita del 60% en los menores de 3 años en un estudio.

Un factor de riesgo muy importante de la diarrea del viajero es el país de destino. Las zonas de alto riesgo (tasas de ataque del 25-50%) son las naciones con ingresos de bajos a medios de Latinoamérica, África, Oriente Medio y Asia. Existe un riesgo intermedio en el Mediterráneo, China e Israel. Entre las áreas de riesgo bajo se incluyen Norteamérica, Europa septentrional, Australia y Nueva Zelanda. Los patógenos diarreicos de transmisión fecal-oral que contraen los niños durante el viaje son similares a los contraídos por los adultos y entre ellos se incluyen *Escherichia coli* enterotoxigénico y enteroagregante, *Campylobacter, Salmonella* (serotipos no tifoideos predominantemente) y *Shigella*. Los protozoos intestinales son una causa mucho menos frecuente de diarrea del viajero que los patógenos bacterianos (*G. lamblia* es la causa protozoaria más frecuente de diarrea persistente). Los protozoos menos comunes asociados con diarrea del viajero son especies de *Cryptosporidium, E. histolytica* y *Cyclospora*. Las infecciones virales, sobre todo infecciones por rotavirus, pueden causar también diarrea asociada al viaje en niños. Los clínicos deben ser conscientes de que no todas las enfermedades diarreicas se transmiten por alimentos o por agua; los niños febriles con paludismo pueden también tener vómitos y/o diarrea no sanguinolenta y pueden ser diagnosticados de modo erróneo de diarrea del viajero.

Guía para la prevención de la diarrea del viajero

La higiene de los alimentos y del agua sigue siendo unas de las medidas importantes para reducir la incidencia de diarrea del viajero en niños. Sin embargo, crear unas largas listas de alimentos para evitar u ofrecer el simple consejo popular de «hervir, pelar, cocinar u olvidar» es por lo general un método ineficaz para reducir la diarrea del viajero. La mayoría de los estudios muestran que estos tipos de directrices de la alimentación son difíciles de mantener y pueden tener poca repercusión sobre la incidencia de la diarrea del viajero. En estudios en adultos, el riesgo de desarrollo de diarrea del viajero parece asociarse más con *dónde comes* que con *qué comes*. Comer en la casa de un familiar o amigo es por lo general más seguro que comer en un restaurante, donde puede faltar higiene en la cocina del restaurante o una refrigeración adecuada, y donde puede ser esporádico el lavado de manos de los empleados.

En general, los profesionales sanitarios que se ocupan de la medicina de viajes pueden proporcionar un cierto sentido común sobre cómo aconsejar a las familias que viajan en relación con los alimentos y el agua. Por lo general, el agua hervida o embotellada, las bebidas calientes y los refrescos enlatados o embotellados se pueden consumir con seguridad. Debe evitarse el hielo. En los países de ingresos de bajos a medios, el agua corriente no es por lo general segura para beber o para limpiarse los dientes. Hervir el agua durante 1 minuto o más (o 3 minutos en altitudes superiores a 2.000 metros) sigue siendo un método fiable para desinfectarla. Casi siempre es seguro comer el alimento que ha sido bien cocinado y servido caliente. Los alimentos secos, como las pastas, los panes y las galletas, por lo general se pueden comer con seguridad. Siempre se debe evitar la leche u otros productos lácteos (queso) no pasteurizados. Se debe fomentar la lactancia materna en el caso de los niños de corta edad, especialmente lactantes <6 meses de edad, para reducir la exposición al agua/fórmula contaminada. Se debe recordar a todos los niños que se laven las manos antes de comer y después de jugar con tierra o con animales. No se recomiendan en los niños los agentes quimioprofilácticos para la diarrea del viajero.

Tratamiento de la diarrea del viajero

La deshidratación es la principal amenaza que plantea una enfermedad diarreica en un niño pequeño. Se debe concienciar a los padres de los síntomas y signos de deshidratación y se les deben dar instrucciones sobre cómo administrar soluciones de rehidratación. Deben formar parte del equipo de viaje del niño las bolsitas de solución de rehidratación oral preembaladas de la OMS, que se pueden adquirir en farmacias en casi todos los países de ingresos de bajos a medios. La solución de rehidratación oral debe mezclarse según las indicaciones con agua embotellada o hervida y administrar lentamente al niño, según tolerancia, mientras persistan los síntomas.

Se debe evitar el empleo de agentes que reducen la motilidad, como el difenoxilato y la loperamida, en lactantes y niños jóvenes, y la American Academy of Pediatrics no recomienda su empleo de rutina en la gastroenteritis aguda. El empleo de reductores de la motilidad puede ser beneficioso en niños mayores y adolescentes afebriles con diarrea del viajero no sanguinolenta. En general, los reductores de la motilidad no deben distraer a los padres de dar una solución de rehidratación oral frecuente, ya que las pérdidas de líquido intestinal activas probablemente continúen a pesar de una disminución de las deposiciones. Debe evitarse el subsalicilato de bismuto para la gastroenteritis aguda por la posible toxicidad y el síndrome de Reye.

Tratamiento antibiótico presuntivo

La rehidratación oral es el pilar principal del tratamiento de la diarrea del viajero en pediatría. Sin embargo, se deben prescribir antibióticos en el caso del viajero pediátrico, con instrucciones a los padres de comenzar el tratamiento presuntivo al principio de la enfermedad diarreica. Los antibióticos sistémicos pueden acortar la duración e intensidad de la enfermedad diarreica, especialmente si se comienza la administración de antibióticos presuntivos inmediatamente después del comienzo de la diarrea del viajero. En los niños, el fármaco de elección es la azitromicina (10 mg/kg una vez al día durante 3 días, con una dosis máxima diaria de 500 mg). El ciprofloxacino (10 mg/kg por dosis dos veces al día durante 3 días, dosis máxima de 500 mg dos veces al día) es una alternativa en niños >1 año de edad, pero no debe prescribirse a los que se dirijan al subcontinente indio o al sudeste asiático, donde es común la resistencia a las fluoroquinolonas. Las cepas de *E. coli* productoras de la toxina Shiga, como *E. coli* O157:H7, son una causa extraordinariamente infrecuente de diarrea del viajero pediátrica en países no industrializados, y el beneficio de un tratamiento antibiótico presuntivo en los niños viajeros, incluso con diarrea sanguinolenta, sobrepasa típicamente el bajo riesgo de padecer el síndrome hemolítico-urémico.

La azitromicina es muy eficaz frente a la mayoría de los patógenos bacterianos que causan diarrea del viajero y es el antibiótico preferido entre los muchos expertos en viajes. La azitromicina puede prescribirse en forma de polvo que puede reconstituirse con agua segura en una suspensión líquida cuando sea necesario. Además, los comprimidos de 250 mg de azitromicina pueden partirse en cuartos para conseguir una dosis de aproximadamente 10 mg/kg, y luego machacarlo y mezclarlo con alimento o agua en los niños más pequeños. No se debe prescribir amoxicilina, trimetoprima-sulfametoxazol (cotrimoxazol) y eritromicina para el autotratamiento de la diarrea del viajero debido a la resistencia generalizada entre los patógenos diarreicos. La diarrea del viajero que

booksmedicos.org

da lugar a heces sanguinolentas, fiebre alta persistente, escalofríos y contracturas musculares sistémicas, dolor abdominal intenso o localizado, o pérdidas hídricas continuas debe ser objeto de una evaluación médica adicional.

INFECCIONES TRANSMITIDAS POR INSECTOS

Las infecciones transmitidas por insectos frente a las que los niños viajeros son los que más se hallan en riesgo comprenden paludismo, dengue, chikungunya, fiebre amarilla y encefalitis japonesa, dependiendo del área del viaje. El paludismo se transmite por los mosquitos *Anopheles,* que pican por la noche, mientras que el dengue se produce por picaduras de especies de mosquitos *(Culex*, *Aedes)* activas predominantemente durante el día. Se debe alentar a las familias a que protejan a los hijos frente a los mosquitos picadores durante el día y la noche, ya que muchas regiones del mundo en las que se encuentra el paludismo tienen también enfermedades transmitidas por mosquitos que pican durante el día (dengue, chikungunya).

Puede reducirse la exposición a los insectos con un atuendo apropiado y utilizando repelentes de insectos que contengan *N,N*-dietil-*m*-toluamida (DEET) o picaridina. La American Academy of Pediatrics recomienda evitar los repelentes que contienen DEET en niños <2 meses de edad. Se han descrito reacciones neurológicas infrecuentes en niños muy pequeños con exposición a aplicaciones frecuentes e inapropiadas de repelentes que contienen DEET (>10 veces al día) o que han chupado DEET. Es preciso aplicar concentraciones del 25-30% de DEET cada 4-6 horas según necesidades, mientras que DEET a concentraciones del 5-7% proporciona solamente 1-2 horas de tiempo de protección. Unas concentraciones de DEET >40-50% no confieren una protección sustancialmente más prolongada en niños y por lo general deben evitarse.

La picaridina es un repelente de insectos novedoso en EE.UU., pero se ha utilizado ampliamente en Europa y Australia durante años. La picaridina no tiene aroma, es eficaz y por lo general se tolera bien en la piel expuesta y la cara. Tiene una eficacia similar a la de DEET pero con una menor irritación por inhalación o dérmica. La picaridina a concentraciones del 20% o mayores proporciona una protección adecuada frente a mosquitos *Anopheles* que tienen el potencial de transmitir el paludismo. Cuando se aplica un filtro solar y repelentes de insectos, el filtro solar debe aplicarse en primer lugar, seguido de DEET o picaridina.

Aplicar pulverizaciones o tratar la ropa con permetrina, un piretroide sintético, es un método seguro y eficaz para reducir aún más las picaduras de insectos en los niños. Puede aplicarse la permetrina directamente a la ropa, mosquiteros, zapatos y sombreros y debe dejarse que se seque completamente antes de utilizarse. Como insecticida, la permetrina nunca debe aplicarse sobre la piel. Las prendas de vestir tratadas con permetrina retienen la actividad de repelencia e insecticida, incluso con lavados repetidos. Con el tiempo se necesitará volver a tratar la ropa para mantener la repelencia, según la etiqueta del producto. Los mosquiteros, sobre todo los impregnados con permetrina, disminuyen también el riesgo de picaduras de insectos, y se recomienda firmemente su uso en las áreas de paludismo.

Quimioprofilaxis del paludismo

El paludismo, una infección transmitida por un mosquito, es la primera causa parasitaria de muerte infantil en todo el mundo (v. cap. 288). De las cuatro especies de *Plasmodium* que infectan al ser humano, *Plasmodium falciparum* causa la mayor morbimortalidad. Cada año, más de 8 millones de ciudadanos estadounidenses visitan zonas del mundo en las que el paludismo es endémico (África subsahariana, América Central y del Sur, India, sudeste asiático, Oceanía). Los niños registraron el 15-20% de los casos de paludismo importado en un estudio de la OMS en Europa. Debido al importante resurgimiento de esta enfermedad y al aumento de los viajes en familias con niños pequeños, cada vez es más frecuente que se solicite a los médicos de los países industrializados consejo respecto a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del paludismo. Los factores de riesgo de paludismo grave y de muerte incluyen una observancia inadecuada de la quimioprofilaxis, retraso en la búsqueda de atención médica, retraso en el diagnóstico y estado no inmune, pero la mortalidad del paludismo importado sigue siendo <1% en los niños de países no endémicos. Los CDC mantienen información actualizada en http://www.cdc.gov/malaria/travelers/index.htm, así como en la línea telefónica del paludismo para los médicos (770-488-7788). Es importante comprobar esta información actualizada debido a que las recomendaciones de la profilaxis y el tratamiento se modifican frecuentemente como consecuencia de los cambios del riesgo de contraer paludismo en distintas partes del mundo, el patrón cambiante de resistencia de *Plasmodium* y la disponibilidad de nuevos antipalúdicos.

La evitación de los mosquitos y las barreras de protección contra ellos son una parte importante de la prevención del paludismo para los que viajan a zonas endémicas. El mosquito *Anopheles* se alimenta desde el crepúsculo al amanecer. Los viajeros deben permanecer en zonas bien vigiladas, llevar ropa que cubra la mayor parte del cuerpo, dormir bajo una mosquitera (mucho mejor una impregnada con permetrina) y utilizar repelentes de insectos con DEET durante estas horas. Se debe desaconsejar a los padres que lleven a un niño pequeño a un viaje que suponga exposición al atardecer o durante la noche en áreas endémicas de *P. falciparum*.

La quimioprofilaxis es la piedra angular de la prevención del paludismo en los niños y los adultos no inmunizados que viajan a zonas endémicas, pero no reemplaza a otras medidas protectoras. A menudo, los viajeros no suelen tomar la profilaxis antipalúdica tal como se ha prescrito o no la toman en absoluto. Es más probable que utilicen antipalúdicos profilácticos cuando los médicos les proporcionan recomendaciones y educación sanitaria adecuadas antes de partir. Sin embargo, en una encuesta sólo el 14% de las personas que solicitaron consejo médico obtuvieron una información correcta sobre la prevención y la profilaxis del paludismo. Las familias con niños que visiten a amigos y familiares tienen una probabilidad particularmente menor de tomar profilaxis frente al paludismo o de buscar consejos médicos antes de realizar el viaje.

La resistencia de *P. falciparum* al fármaco quimioprofiláctico tradicional, la cloroquina, es generalizada en todo el mundo, y en muchas zonas deben utilizarse otros fármacos (tabla 175-2). Hay varios factores que deben tenerse en cuenta a la hora de elegir los fármacos adecuados para la quimioprofilaxis y los calendarios de administración, como la edad del niño, el itinerario del viaje (si el niño viajará a zonas de riesgo dentro de un país determinado y si en el país existe *P. falciparum* resistente a cloroquina), las vacunas que se han administrado, las reacciones alérgicas o de otro tipo a los antipalúdicos y la disponibilidad de atención médica durante el viaje.

Los niños que viajen a zonas con *P. falciparum* resistente a cloroquina pueden recibir mefloquina, atovacuona-proguanil o doxiciclina (si >8 años de edad) como profilaxis. En los viajes de menos de 4 semanas, el fármaco recomendado es atovacuona-proguanil, porque se administra por un corto período de tiempo antes y después del viaje. La atovacuona-proguanil o la doxiciclina también se indican para los viajes de cualquier duración a la zona oeste de Camboya y a las fronteras de Tailandia con Camboya y Tailandia con Myanmar debido a la resistencia a la mefloquina en estas zonas. Para viajes de más de 4 semanas de duración a todas las zonas con *P. falciparum* resistente a cloroquina, la mefloquina es el fármaco recomendado, porque puede administrarse semanalmente.

La mefloquina está autorizada por la FDA sólo para los niños que pesan más de 15 kg, pero los CDC recomiendan la profilaxis con este fármaco en todos los niños sin tener en cuenta el peso, ya que el riesgo de contraer un paludismo grave supera el riesgo de la posible toxicidad de este fármaco. Los adultos que reciben profilaxis con mefloquina tienen una incidencia del 10-25% de trastornos del sueño y disforia y, con menor frecuencia, síntomas neuropsiquiátricos más serios. Estos efectos secundarios parece que son menos frecuentes en los niños. Otros posibles efectos secundarios son náuseas y vómitos. La ausencia de una formulación en suspensión o líquida puede hacer difícil la administración de cloroquina y mefloquina. En niños que no pueden ingerir comprimidos, los padres deben acudir a una farmacia que prepare fórmulas magistrales, donde se pulverizarán estos comprimidos y se introducirán en cápsulas. Después, los padres pueden abrir estas cápsulas y espolvorear el contenido en la comida. La medicación es tolerada mejor por los niños si está «disfrazada», ya que tiene sabor amargo. El sirope de chocolate es un buen vehículo para este procedimiento. Las personas con depresión, epilepsia o trastornos neuropsiquiátricos no deben tomar mefloquina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 175-2 Quimioprofilaxis del paludismo en los niños

ÁREA	FÁRMACO	DOSIS (ORAL)	VENTAJAS	DESVENTAJAS	MEJOR EMPLEO
Área resistente a cloroquina	Mefloquina*†	Peso <10 kg: 4,6 mg de base (5 mg de sal)/kg/semana Peso 10-19 kg: 1/4 comp/semana Peso 20-30 kg: 1/2 comp/semana Peso 31-45 kg: 3/4 comp/semana Peso >45 kg: 1 comp/semana (228 mg de base)	Dosis una vez a la semana	Sabor amargo No hay formulación pediátrica Efectos secundarios de trastornos del sueño, sueños vívidos	Niños que viajan a área de paludismo endémico durante 4 o más semanas Niños que probablemente no tomen la medicación diaria
	Doxiciclina‡	2 mg/kg/24 h (máx: 100 mg)	Barato	No puede darse a niños <8 años de edad La dosis diaria hay que tomarla con alimento o causa molestias gástricas Fotosensibilidad	Niños que viajan a área durante <4 semanas que no pueden tomar o no pueden obtener atovacuona-proguanil
	Atovacuona/proguanil§	Comprimidos pediátricos: 62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil Comprimidos para adultos: 250 mg proguanil/100 mg proguanil Peso 5-8 kg: 1/2 comp pediátrico una vez al día (extraoficial) Peso 9-10 kg: 3/4 comp pediátrico una vez al día (extraoficial) Peso 11-20 kg: 1 comp pediátrico una vez al día Peso 21-30 kg: 2 comp pediátricos una vez al día Peso 31-40 kg: 3 comp pediátricos una vez al día Peso >40 kg: 1 comp de adulto una vez al día	Formulación pediátrica Generalmente bien tolerada	Dosificación diaria Caro Puede producir molestias gástricas	Niños que viajan a área de paludismo endémico durante <4 semanas
Área sensible a cloroquina	Cloroquina fosfato	5 mg de base/kg/semana (máx: 300 mg de base)	Dosis una vez a la semana Barato Generalmente bien tolerada	Sabor amargo No hay formulación pediátrica	La mejor medicación para niños que viajan a áreas con *Plasmodium falciparum* o *Plasmodium vivax* que es sensible a cloroquina
	Los fármacos utilizados en las áreas con resistencia a cloroquina pueden utilizarse también en las áreas con sensibilidad a cloroquina				

*La cloroquina y la mefloquina deben comenzarse 1-2 semanas antes de la partida y continuarse durante 4 semanas después de la última exposición.
†Existe resistencia a la mefloquina en el oeste de Camboya y a lo largo de la frontera de Tailandia con Camboya y Tailandia con Myanmar. Los viajeros en estas zonas deberían tomar doxiciclina o atovacuona-proguanil. Véase texto para las precauciones sobre el empleo de mefloquina.
‡La doxiciclina debe comenzarse 1-2 días antes de la partida y continuarse durante 4 semanas después de la última exposición. No debe utilizarse en niños <8 años de edad o en mujeres embarazadas.
§La atovacuona-proguanil debe comenzarse 1-2 días antes de la partida y continuarse durante 7 días después de la última exposición. Debe tomarse con alimento o con una bebida láctea. No se recomienda en las mujeres embarazadas, en los niños de menos de 5 kg de peso y en las mujeres que amamanten a su hijo de menos de 5 kg. Está contraindicada en individuos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

La atovacuona-proguanil (combinación fija) es una quimioprofilaxis sumamente eficaz para las personas que viajan a zonas endémicas de paludismo resistente a cloroquina, pero actualmente es bastante cara. Los efectos adversos son infrecuentes, leves (dolor abdominal, vómitos y cefalea) y rara vez provocan la suspensión de la medicación. La profilaxis con atovacuona-proguanil debe tomarse cada día con alimento, por lo que es más adecuada durante períodos cortos de exposición. Los datos recientes permiten disminuir la dosis a 5 kg de peso corporal, aunque el uso de atovacuona-proguanil con un peso de 5-10 kg se considera extraoficial.

El uso de doxiciclina a diario es un régimen quimioprofiláctico alternativo para el paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina que es considerablemente más barato que la atovacuona-proguanil. La doxiciclina se ha utilizado ampliamente y es muy eficaz, pero no puede emplearse en niños menores de 8 años por el riesgo de tinción dental permanente, y los efectos secundarios (náuseas, vómitos, fotosensibilidad, candidiasis vaginal) son frecuentes. Las personas que reciben profilaxis con doxiciclina deben ser avisadas para que disminuyan la exposición directa al sol con el fin de minimizar la posible fotosensibilidad. La primaquina también se ha utilizado con éxito como quimioprofilaxis, sobre todo en regiones con una elevada prevalencia de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale,* pero hay pocos datos sobre su uso en niños no inmunizados. La profilaxis con primaquina en niños sólo deberá administrarse en consulta con los CDC o con un especialista en

booksmedicos.org

medicina del viajero. La cloroquina, la cloroquina-proguanil y la azitromicina no proporcionan protección adecuada a los niños que viajan a una zona endémica de paludismo resistente a cloroquina.

La cloroquina semanal es el fármaco de elección para la quimioprofilaxis del paludismo en las regiones del mundo donde *P. falciparum* permanece totalmente sensible a cloroquina (Haití, República Dominicana, la zona de América Central al norte del canal de Panamá y algunos países de Oriente Medio). Existe información actualizada sobre la sensibilidad a cloroquina y la profilaxis recomendada frente al paludismo en http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria.

Al abandonar una zona endémica de *P. vivax* y *P. ovale* después de una visita prolongada (normalmente >3 meses), los viajeros deben considerar la profilaxis terminal con primaquina (0,5 mg/kg de primaquina base diariamente, hasta una dosis máxima de 30 mg base o 52,6 mg de sal durante 14 días) para eliminar las formas extraeritrocíticas de *P. vivax* y *P. ovale* y evitar recaídas. Es obligatorio realizar un análisis selectivo de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa antes de instaurar el tratamiento con primaquina porque este agente está contraindicado en las personas con deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido a que puede producir una intensa hemólisis en dichas personas.

En la leche de las mujeres que amamantan a sus hijos se excretan pequeñas cantidades de antipalúdicos. Las cantidades del fármaco transferido no se consideran perjudiciales ni suficientes para proporcionar una profilaxis adecuada contra el paludismo. No es aconsejable la exposición prolongada del lactante a la doxiciclina a través de la leche materna.

Sigue siendo controvertido el autotratamiento del paludismo presuntivo durante el viaje. Nunca debe ser un sustituto de la búsqueda de una atención médica apropiada, pero puede considerarse en circunstancias especiales, como viajar a regiones remotas, intolerancia a la profilaxis o rechazo de la quimioprofilaxis por parte del viajero. La medicación del autotratamiento debe ser diferente de la prescrita para la quimioprofilaxis. Se debe consultar a los CDC o a un especialista en medicina de viajes si se está considerando la medicación de autotratamiento para un viajero.

REGRESO DE UN VIAJE

Las evaluaciones posteriores al viaje forman parte de la asistencia sanitaria del mismo y de la atención continuada. Los médicos no familiarizados con estas enfermedades de los países con ingresos de bajos a medios a menudo diagnostican mal la causa del trastorno en un niño que regresa de un viaje al extranjero. Entre los pacientes que vuelven identificados como enfermos por sitios Geosentinel, los trastornos comunes fueron, por orden descendiente de frecuencia, paludismo, giardiasis, dengue, campilobacteriosis, larva migrans cutánea, fiebre entérica, fiebre maculosa (rickettsiosis), fiebre chikungunya, hepatitis A y gripe. Los pacientes pediátricos de vuelta que se encuentran gravemente enfermos o con fiebres persistentes deben ser atendidos por el servicio de medicina pediátrica de viajes o por un médico de enfermedades infecciosas.

Es escasa la literatura que de modo específico aborda las causas de enfermedad en niños que regresan de un viaje. Entre todas las personas que regresan (niños y adultos) se han observado 3 patrones de enfermedad principales (tabla 175-3). La etiología de cada una de estas presentaciones de las enfermedades depende en parte del país o la región geográfica visitados.

La fiebre es particularmente un síntoma preocupante. Los niños con una enfermedad febril/sistémica que se presenta después de haber realizado un viaje a un destino con paludismo deben ser evaluados con prontitud en relación con el paludismo, especialmente si han viajado a África subsahariana y a Papúa Nueva Guinea. El paludismo por *P. falciparum* se manifiesta generalmente 1-2 meses después del retorno del viaje a un área con paludismo endémico, pero puede producirse en el primer año después del retorno. Por el contrario, los síntomas del paludismo por *P. vivax/P. ovale* suelen manifestarse más tarde después del viaje (es decir, varios meses después), son más leves y pueden manifestarse con un patrón recidivante si no son diagnosticados o no son tratados adecuadamente. Otros síntomas del paludismo pueden ser inespecíficos, como escalofríos, malestar, cefalea, mialgias, vómitos, diarrea, tos y

Tabla 175-3 Patrones de enfermedad en viajeros internacionales de regreso a sus países

ENFERMEDADES FEBRILES SISTÉMICAS
Paludismo
Dengue
Fiebre entérica (tifoidea/paratifoidea)
Virus chikungunya
Fiebre maculosa por rickettsias
Hepatitis A
VIH aguda
Leptospirosis
Sarampión
Mononucleosis infecciosa
Causas respiratorias (neumonía, gripe)
Fiebre de origen desconocido
DIARREA AGUDA
Campylobacter
Shigella spp.
Salmonella spp.
Escherichia coli diarreogénica (*E. coli* enterotoxigénica, *E. coli* enteroadherente; no investigado por los métodos de coprocultivo de rutina)
Giardiasis (aguda, persistente o recurrente)
Entamoeba histolytica
Cryptosporidium spp.
Cyclospora cayetanensis
Posible enteritis viral
MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS
Erupción con fiebre (dengue)
Dermatitis asociada con artrópodos (picaduras de insectos)
Larva migrans cutánea *(Ancylostoma brasiliense)*
Infecciones cutáneas bacterianas: pioderma, impétigo, ectima, erisipelas
Miasis (tumbu y éstridos)
Sarna
Tungiasis
Micosis superficiales
Mordedura de animal
Leishmaniasis
Enfermedades por rickettsias
Intoxicación por veneno marino/dermatitis
Dermatitis fotoalérgica y fitofotodermatitis

posibles accesos convulsivos. Los niños tienen más probabilidad que los adultos de tener fiebres altas y también síntomas gastrointestinales, hepatomegalia, esplenomegalia y anemia intensa. La trombocitopenia (sin aumento de sangrado) y la fiebre en un niño que ha regresado de una región endémica son muy sugestivos de paludismo.

Es preciso realizar pruebas de gota gruesa y de extensiones finas de sangre para realizar el diagnóstico *si* se sospecha paludismo clínicamente. Si los resultados son negativos inicialmente, se deberán realizar al menos 2 extensiones en las 12-24 horas posteriores a la extensión inicial. Hay pruebas antigénicas rápidas para el diagnóstico del paludismo (Binax Now) que están aprobadas por la FDA y son sensibles para el diagnóstico del paludismo por *P. falciparum*. Debe comenzarse el tratamiento inmediatamente después de haberse confirmado el diagnóstico o empíricamente si la forma de presentación es grave con sospecha de paludismo. El tratamiento debe determinarse consultando con un especialista en enfermedades infecciosas pediátricas y los CDC, que han actualizado la información sobre los fármacos de elección, que son similares a los de los adultos (v. cap. 288 para más detalles sobre el paludismo). Debe utilizarse una gran precaución con los niños jóvenes, los pacientes no inmunes y las mujeres embarazadas con paludismo falciparum, y se debe considerar firmemente la hospitalización de estos pacientes hasta que se observe una mejoría fiable.

Debe considerarse la fiebre entérica (tifoidea) en niños con fiebres persistentes o recurrentes después de haber vuelto de un viaje al subcontinente indio. Pueden requerirse múltiples hemocultivos y coprocultivos para diagnosticar la fiebre entérica. El dengue es otra causa de fiebre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y enfermedad sistémica en los viajeros enfermos, sobre todo cuando regresan del sudeste asiático, el Caribe, Centroamérica y Sudamérica o el subcontinente indio. Muchas causas bacterianas y protozoarias pueden dar lugar también a fiebre y síntomas sistémicos en niños. Existen otras enfermedades febriles, diarreicas y dermatológicas asociadas con viajes, de las que pueden encontrarse las causas más frecuentes en la tabla 175-3.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **176**

Fiebre

Linda S. Nield y Deepak Kamat

DEFINICIÓN

La **fiebre** se define como una temperatura rectal de ≥38 °C, y un valor de >40 °C se denomina hiperpirexia. La temperatura corporal fluctúa dentro de una gama normal definida (36,6 °C-37,9 °C en recto), de modo que el punto más alto se alcanza al comienzo del anochecer y el más bajo por la mañana. Cualquier aumento anormal en la temperatura corporal debe considerarse un síntoma de una afección subyacente.

PATOGENIA

La temperatura corporal está regulada por neuronas termosensibles localizadas en el hipotálamo preóptico o anterior que responden a cambios en la temperatura de la sangre, así como por receptores del frío y el calor localizados en la piel y los músculos. Las respuestas termorreguladoras comprenden la redistribución de sangre hacia o desde los lechos vasculares cutáneos, el aumento o disminución de la sudoración, la regulación del volumen del líquido extracelular (por la vía de la arginina vasopresina) y respuestas conductuales, como la búsqueda de temperaturas ambientales más cálidas o más frescas.

Tres mecanismos diferentes pueden producir fiebre: pirógenos, producción de calor que supera a la pérdida y pérdida de calor defectuosa.

El primer mecanismo implica la presencia de pirógenos endógenos y exógenos que aumentan el punto de ajuste hipotalámico de la temperatura. Entre los pirógenos endógenos se incluyen las citocinas interleucina 1 y 6, el factor de necrosis tumoral α y los interferones β y γ. Los leucocitos estimulados y otras células producen lípidos que también actúan como pirógenos endógenos. El mediador lipídico mejor estudiado es la prostaglandina E_2, que se une a los receptores de prostaglandinas del hipotálamo para producir el nuevo punto de ajuste de la temperatura. Junto con las enfermedades infecciosas y los fármacos, las enfermedades malignas e inflamatorias pueden producir fiebre por la producción de pirógenos endógenos. Algunas sustancias producidas en el interior del cuerpo no son pirógenos, pero son capaces de estimular los pirógenos endógenos. Entre estas sustancias se incluyen complejos antígeno-anticuerpo en presencia del complemento, componentes del complemento, productos linfocitarios, ácidos biliares y metabolitos esteroides androgénicos.

Los pirógenos o sustancias exógenas que proceden de fuera del organismo son principalmente patógenos infecciosos y fármacos. Los microbios, las toxinas microbianas y otros productos microbianos son los pirógenos exógenos más frecuentes y estimulan a los macrófagos y a otras células para producir pirógenos endógenos. La endotoxina es una de las pocas sustancias que pueden afectar directamente a la termorregulación hipotalámica y estimular la liberación de pirógenos endógenos.

Muchos fármacos producen fiebre y el mecanismo para aumentar la temperatura corporal varía según la clase del fármaco. Entre los que aumentan la temperatura corporal figuran la vancomicina, la anfotericina B y el alopurinol.

La producción de calor que supera su pérdida es el segundo mecanismo que lleva a la producción de fiebre; ejemplos son la intoxicación por salicilato y la hipertermia maligna. Una pérdida de calor defectuosa es el tercer mecanismo de la génesis de fiebre; por ejemplo, en niños con displasia ectodérmica o víctimas de una intensa exposición al calor.

ETIOLOGÍA

Las causas de la fiebre se pueden clasificar en cuatro categorías principales: infecciosa, inflamatoria, neoplásica y miscelánea. Las infecciones virales de curación espontánea (resfriado común, gastroenteritis) y las infecciones bacterianas no complicadas (otitis media, faringitis, sinusitis) son las causas más comunes de fiebre aguda. La temperatura corporal rara vez se eleva por encima de niveles potencialmente letales (42 °C) en los niños neurológicamente intactos a menos que haya unas condiciones medioambientales hipertérmicas extremas u otras circunstancias atenuantes, como una hipertermia maligna subyacente o una tirotoxicosis.

El patrón febril puede proporcionar indicios sobre la etiología subyacente. Las infecciones virales se suelen asociar con un lento descenso de la fiebre en una semana, mientras que las infecciones bacterianas se asocian con frecuencia con una rápida resolución de la fiebre después de administrar un tratamiento antimicrobiano eficaz. Aunque la administración de agentes antimicrobianos puede dar lugar a una rápida eliminación de bacterias, si el daño tisular ha sido amplio, la respuesta inflamatoria y la fiebre pueden continuar durante días después de que todos los microbios hayan sido erradicados.

La fiebre intermitente es un ritmo circadiano exagerado que incluye un período de temperatura normal la mayoría de los días; las fluctuaciones extremadamente amplias se denominan fiebre séptica o héctica. La fiebre sostenida es persistente y no varía más de 0,5 °C/día. La fiebre remitente es persistente y varía más de 0,5 °C/día. La fiebre recurrente se caracteriza por períodos febriles separados por intervalos de temperatura normal; la fiebre terciana se produce en el primer y en el tercer día (p. ej., la malaria causada por *Plasmodium vivax*) y la fiebre cuartana se produce en el primer y en el cuarto día (p. ej., la malaria causada por *Plasmodium malariae*). Se deben diferenciar las patologías caracterizadas por fiebre recurrente (tabla 176-1) de las enfermedades infecciosas que tienden a recurrir. La fiebre bifásica indica una sola enfermedad con dos períodos distintos de fiebre (patrón de joroba de camello); el ejemplo clásico es la poliomielitis. El curso bifásico también es característico de otras infecciones por enterovirus, leptospirosis, dengue, fiebre amarilla, fiebre por garrapatas de Colorado, fiebre por mordedura de rata *(Spirillum minus)* y fiebres hemorrágicas africanas (Marburg, Ébola, Lassa). Se utiliza el término *fiebre periódica* de modo restrictivo para describir los síndromes febriles con una periodicidad regular (p. ej., neutropenia cíclica y fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías) o, de manera más amplia, para incluir los trastornos caracterizados por episodios recurrentes de fiebre que no siguen un patrón periódico regular (p. ej., fiebre mediterránea familiar, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral [fiebre de Hibernia], síndrome de hiper-IgD y síndrome de Muckle-Wells) (v. cap. 163). La fiebre facticia, o fiebre autoinducida, puede estar causada por la manipulación intencional del termómetro o por la inyección de material pirogénico.

La doble fiebre cotidiana (o fiebre que alcanza dos valores altos en 24 horas) se asocia clásicamente con artritis inflamatoria. En general, un pico febril aislado no se asocia con una enfermedad infecciosa. Tal pico puede atribuirse a la infusión de productos hemáticos o de algunos fármacos, así como a ciertos procedimientos o a la manipulación de un catéter en una superficie corporal colonizada o infectada. Igualmente, las temperaturas por encima de 41 °C se asocian con mayor frecuencia con una causa no infecciosa. Entre las causas de temperaturas muy altas (>41 °C) se encuentran la fiebre central (consecuencia de disfunción del sistema nervioso central que afecta al hipotálamo), la hipertermia maligna, el síndrome neuroléptico maligno, la fiebre medicamentosa o el golpe de calor. Las temperaturas menores de lo normal (<36 °C) pueden asociarse con sepsis abrumadora, pero lo más frecuente es que lo hagan con exposición al frío, hipotiroidismo o un empleo excesivo de antipiréticos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características clínicas de la fiebre pueden variar entre una ausencia absoluta de síntomas y un malestar extremo. Los niños pueden manifestar sentir calor o frío, mostrar rubefacción facial y tener escalofríos. El cansancio y la irritabilidad pueden ser manifiestos. Con frecuencia, los padres refieren que el niño parece enfermo o pálido y que ha perdido el apetito. La causa subyacente produce también síntomas acompañantes. Aunque las causas subyacentes pueden manifestarse en una variedad

booksmedicos.org

Bibliografía

Barnett E: Pediatric travel medicine: challenges for the primary care and travel medicine specialist, *Curr Infect Dis Rep* 15:216-222, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): International travel with infants and children, Yellow Book 2012: Weinberg N, Weinberg M, Maloney SA: Traveling safely with infants & children. Available at: http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-7-international-travel-infants-children/traveling-safely-with-infants-and-children.

Dagan R, Amir J, Mijalovsky A, et al: Immunization against hepatitis A in the first year of life: priming despite the presence of maternal antibody, *Pediatr Infect Dis J* 19:1045-1052, 2000.

Fhogartaigh CN, Sanford C, Behrens RH: Preparing young travelers for low resource destinations, *BMJ* 345:e7179, 2012.

Hagmann S, Neugebauer R, Schwartz E, et al: Illness in children after international travel: analysis from the GeoSentinel Surveillance Network, *Pediatrics* 125(5):e1072-e1080, 2010.

Han P, Yanni E, Jentes ES, et al: Health challenges of young travelers visiting friends and relative compared with those traveling for other purposes, *Pediatr Infect Dis J* 31:915-919, 2012.

Harvey K, Esposito DH, Han P, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), et al: Surveillance for travel-related disease–GeoSentinel surveillance system, United States, 1997-2011, *MMWR Surveill Summ* 62:1-23, 2013.

Hendel-Paterson B, Swanson SJ: Pediatric travelers visiting friends and relatives (VFR) abroad: illnesses, barriers and pre-travel recommendations, *Travel Med Infect Dis* 9(4):192-203, 2011.

Ladhani S, Aibara RJ, Riordan FA, et al: Imported malaria in children: a review of clinical studies, *Lancet Infect Dis* 7:349-357, 2007.

Leder K, Torresi J, Brownstein JS, et al: Travel-associated illness trends and clusters, 2000-2010, *Emerg Infect Dis* 19:1049-1057, 2013.

Leder K, Torresi J, Libman M, et al: GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011, *Ann Intern Med* 158(6):456-468, 2013.

Mackell S: Traveler's diarrhea in the pediatric population: etiology and impact, *Clin Infect Dis* 41:S547-S552, 2005.

Nuorti JP, Whitney CG, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of pneumococcal disease among infants and children–use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, *MMWR Recomm Rep* 59(RR–11):1-18, 2010.

Pitzinger B, Steffen R, Tschopp A: Incidence and clinical features of traveler's diarrhea in infants and children, *Pediatr Infect Dis J* 10(10):719-723, 1991.

Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): et al: Use of reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, *MMWR Recomm Rep* 59(RR–2):1-9, 2010.

Stauffer W, Christenson JC, Fischer PR: Preparing children for international travel, *Travel Med Infect Dis* 6:101-113, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Barnett E: Pediatric travel medicine: challenges for the primary care and travel medicine specialist, *Curr Infect Dis Rep* 15:216-222, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): International travel with infants and children, Yellow Book 2012: Weinberg N, Weinberg M, Maloney SA: Traveling safely with infants & children. Available at: http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-7-international-travel-infants-children/traveling-safely-with-infants-and-children.

Dagan R, Amir J, Mijalovsky A, et al: Immunization against hepatitis A in the first year of life: priming despite the presence of maternal antibody, *Pediatr Infect Dis J* 19:1045-1052, 2000.

Fhogartaigh CN, Sanford C, Behrens RH: Preparing young travelers for low resource destinations, *BMJ* 345:e7179, 2012.

Hagmann S, Neugebauer R, Schwartz E, et al: Illness in children after international travel: analysis from the GeoSentinel Surveillance Network, *Pediatrics* 125(5):e1072-e1080, 2010.

Han P, Yanni E, Jentes ES, et al: Health challenges of young travelers visiting friends and relative compared with those traveling for other purposes, *Pediatr Infect Dis J* 31:915-919, 2012.

Harvey K, Esposito DH, Han P, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), et al: Surveillance for travel-related disease–GeoSentinel surveillance system, United States, 1997-2011, *MMWR Surveill Summ* 62:1-23, 2013.

Hendel-Paterson B, Swanson SJ: Pediatric travelers visiting friends and relatives (VFR) abroad: illnesses, barriers and pre-travel recommendations, *Travel Med Infect Dis* 9(4):192-203, 2011.

Ladhani S, Aibara RJ, Riordan FA, et al: Imported malaria in children: a review of clinical studies, *Lancet Infect Dis* 7:349-357, 2007.

Leder K, Torresi J, Brownstein JS, et al: Travel-associated illness trends and clusters, 2000-2010, *Emerg Infect Dis* 19:1049-1057, 2013.

Leder K, Torresi J, Libman M, et al: GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011, *Ann Intern Med* 158(6):456-468, 2013.

Mackell S: Traveler's diarrhea in the pediatric population: etiology and impact, *Clin Infect Dis* 41:S547-S552, 2005.

Nuorti JP, Whitney CG, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of pneumococcal disease among infants and children–use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, *MMWR Recomm Rep* 59(RR–11):1-18, 2010.

Pitzinger B, Steffen R, Tschopp A: Incidence and clinical features of traveler's diarrhea in infants and children, *Pediatr Infect Dis J* 10(10):719-723, 1991.

Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): et al: Use of reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, *MMWR Recomm Rep* 59(RR–2):1-9, 2010.

Stauffer W, Christenson JC, Fischer PR: Preparing children for international travel, *Travel Med Infect Dis* 6:101-113, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 176-1 Fiebres con tendencia a recurrir

CAUSAS INFECCIOSAS
Fiebre recurrente *(Borrelia recurrentis)*
Fiebre de las trincheras *(Bartonella quintana)*
Fiebre Q *(Coxiella burnetii)*
Fiebre tifoidea *(Salmonella typhi)*
Sífilis *(Treponema pallidum)*
Tuberculosis
Histoplasmosis
Coccidioidomicosis
Blastomicosis
Melioidosis *(Pseudomonas pseudomallei)*
Infección de la coriomeningitis linfocítica
Dengue
Fiebre amarilla
Meningococemia crónica
Fiebre por garrapatas de Colorado
Leptospirosis
Brucelosis
Fiebre de Oroya *(Bartonella bacilliformis)*
Fiebre reumática aguda
Fiebre por mordedura de rata *(Spirillum minus)*
Leishmaniasis visceral
Enfermedad de Lyme *(Borrelia burgdorferi)*
Malaria
Babesiosis
Infección por virus respiratorios distintos al de la gripe
Infección por el virus de Epstein-Barr
CAUSAS NO INFECCIOSAS
Enfermedad de Behçet
Enfermedad de Crohn
Enfermedad de Weber-Christian (paniculitis)
Síndromes de angeítis leucoclástica
Síndrome de Sweet
Lupus eritematoso sistémico y otros trastornos autoinmunes
SÍNDROMES CON FIEBRE PERIÓDICA (v. cap. 163)
Fiebre mediterránea familiar
Neutropenia cíclica
Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenopatías
Síndrome de hiperinmunoglobulina D
Fiebre de Hibernia (síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral [TRAPS])
Síndrome de Muckle-Wells
Otros

Tabla 176-2 Evaluación de la fiebre aguda

Historia detallada: comienzo, otros síntomas, exposiciones (guardería, escuela, familia, mascotas, compañeros de juego), viajes, medicamentos, otros trastornos subyacentes, inmunizaciones
Exploración física: completa, centrándose en los síntomas de localización
Estudios de laboratorio caso por caso:
• Pruebas antigénicas rápidas
• Nasofaringe: virus respiratorios por reacción en cadena de la polimerasa
• Faringe: *Streptococcus* del grupo A
• Heces: rotavirus, sangre oculta, cultivo
• Sangre: hemograma completo, hemocultivo, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación, procalcitonina
• Orina: análisis de orina, cultivo
• Líquido cefalorraquídeo: recuento celular, glucosa, proteína, tinción de Gram, cultivo
• Radiografía de tórax u otros estudios de imagen caso por caso

de modos clínicamente, hay algunas características predecibles. Por ejemplo, la fiebre con petequias en un paciente con mal aspecto indica una gran posibilidad de afecciones potencialmente mortales como meningococemia, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas o endocarditis bacteriana aguda.

Los cambios en la frecuencia cardíaca, más frecuentemente taquicardia, acompañan a la fiebre. La frecuencia cardíaca aumenta normalmente en 10 latidos/min por 1 °C de elevación en la temperatura de los niños >2 meses de edad. Una taquicardia relativa, cuando la frecuencia de pulso es desproporcionadamente alta con respecto a la temperatura, suele deberse a enfermedades no infecciosas o infecciosas en las que una toxina es responsable de las manifestaciones clínicas. Una bradicardia relativa (disociación pulso-temperatura), cuando la frecuencia del pulso permanece baja en presencia de fiebre, puede acompañar a la fiebre tifoidea, la brucelosis, la leptospirosis o la fiebre medicamentosa. La bradicardia en presencia de fiebre puede ser también consecuencia de un defecto de conducción por afectación cardíaca con fiebre reumática aguda, enfermedad de Lyme, miocarditis viral o endocarditis infecciosa.

EVALUACIÓN

La mayoría de los episodios febriles agudos en un huésped normal pueden diagnosticarse por la obtención de una historia y exploración física cuidadosas y requieren pocas pruebas de laboratorio, si es que alguna. Dado que la infección es la causa más probable de la fiebre aguda, la evaluación debe centrarse inicialmente en el descubrimiento de una causa infecciosa subyacente (tabla 176-2). Los detalles de la historia deben incluir el comienzo y el patrón de la fiebre y de cualquier signo o síntoma acompañantes. Con frecuencia, el paciente exhibe signos o síntomas que aportan indicios en cuanto a la causa de la fiebre. Deben anotarse las exposiciones a otras personas enfermas en el domicilio, la guardería y la escuela, junto con cualquier viaje reciente o medicamentos. La historia médica pasada debe incluir información sobre deficiencias inmunitarias subyacentes u otras enfermedades importantes y recepción de vacunas en la infancia.

La exploración física debe comenzar con una evaluación completa de los signos vitales y debe incluir la pulsioximetría, porque la hipoxia puede indicar infección respiratoria inferior. En el niño febril agudo, la exploración física debe centrarse en cualquier síntoma localizado, pero se recomienda un cribado de la cabeza a los pies. Por ejemplo, se puede descubrir la presencia de lesiones en las palmas de las manos o en las plantas de los pies por una exploración cutánea minuciosa, y estas lesiones aportan indicios de infección por virus coxsackie.

Si la fiebre tiene una causa manifiesta, puede no requerirse la evaluación de laboratorio y el tratamiento se ajusta a la causa subyacente con una reevaluación según las necesidades. Si la causa de la fiebre no es manifiesta, se deberá considerar la realización de nuevas pruebas diagnósticas según el caso. La historia de la presentación y unos hallazgos anormales en la exploración física guían la evaluación. Los niños con síntomas respiratorios e hipoxia pueden requerir una radiografía de tórax y una prueba antigénica rápida para el virus respiratorio sincitial o el virus de la gripe. El niño con faringitis puede beneficiarse de una prueba de detección antigénica rápida para *Streptococcus* del grupo A y un cultivo faríngeo. La presencia de disuria, dolor de espalda o antecedentes de reflujo vesicoureteral debe motivar un análisis de orina y un urocultivo, y la diarrea sanguinolenta debe motivar un coprocultivo. Se debe considerar un hemograma completo y un hemocultivo en un niño con aspecto de enfermo, junto con estudios del líquido cefalorraquídeo si tiene rigidez de nuca o si se considera la posibilidad de meningitis. Los grupos de alto riesgo bien definidos requieren una evaluación más amplia según la edad, la enfermedad acompañante o el estado de inmunodeficiencia y podrían justificar un tratamiento antimicrobiano rápido antes de que se identifique un patógeno. En el capítulo 177 se comentan las evaluaciones de los lactantes menores de 3 meses de edad y los niños con fiebres recurrentes.

TRATAMIENTO

Aunque el temor a la fiebre es una preocupación de los padres común, se carece de datos que apoyen la creencia de que una fiebre alta puede provocar daño cerebral u otro peligro corporal, excepto en raros casos de estado epiléptico febril y golpe de calor. *En un niño por lo demás sano no es necesario tratar la fiebre en las enfermedades de curación espontánea por la sola razón de devolver la temperatura normal al cuerpo.* La mayor parte de los datos sugieren que la fiebre es una respuesta de adaptación y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sólo debe tratarse en circunstancias seleccionadas. En los seres humanos, unas temperaturas altas se asocian con una disminución de la replicación microbiana y un aumento de la respuesta inflamatoria. Aunque la fiebre puede tener efectos beneficiosos, aumenta también el consumo de oxígeno, la producción de dióxido de carbono y el gasto cardíaco, y puede exacerbar una insuficiencia cardíaca en pacientes con cardiopatía o anemia crónica (p. ej., drepanocitosis), una insuficiencia pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar crónica y una inestabilidad metabólica en pacientes con diabetes mellitus o errores innatos del metabolismo. Los niños de edades comprendidas entre 6 meses y 5 años están en situación de mayor riesgo de accesos convulsivos febriles simples. *La evaluación y el tratamiento de los accesos febriles se centran en determinar la causa subyacente de la fiebre.* Los niños con epilepsia idiopática tienen también a menudo una mayor frecuencia de accesos convulsivos asociados con fiebre. Una fiebre elevada durante el embarazo puede ser teratogénica.

Una fiebre con temperaturas inferiores a 39 °C en niños sanos no requiere por lo general tratamiento. Sin embargo, a medida que aumentan las temperaturas, los pacientes tienden a sentirse más incómodos, y el tratamiento de la fiebre resulta entonces razonable. Si se incluye a un niño dentro de los grupos de alto riesgo o si el cuidador del niño se siente preocupado por que la fiebre afecte de modo adverso a la conducta del niño y cause molestias, puede administrase tratamiento para acelerar la resolución de la fiebre. Aparte de proporcionar un alivio sintomático, el tratamiento con antipiréticos no cambia el curso de las enfermedades infecciosas. Instar a una buena hidratación es el primer paso para la sustitución de los líquidos que se pierden en relación con las mayores demandas metabólicas de la fiebre. El tratamiento antipirético es beneficioso en los pacientes de alto riesgo con enfermedades cardiopulmonares crónicas, trastornos metabólicos o enfermedades neurológicas y en los que tienen riesgo de accesos convulsivos febriles. La hiperpirexia (>41 °C) indica una mayor probabilidad de trastornos hipotalámicos o de hemorragia en el sistema nervioso central y debe tratarse con antipiréticos. Algunos estudios demuestran que la hiperpirexia puede asociarse con un riesgo significativamente mayor de infección bacteriana grave, pero otros estudios no han confirmado esta relación. El paracetamol en dosis de 10-15 mg/kg/dosis cada 4 horas y el ibuprofeno en niños mayores de 6 meses en dosis de 5-10 mg/kg/dosis cada 8 horas son los antipiréticos utilizados con mayor frecuencia. Los antipiréticos reducen la fiebre al disminuir la producción de prostaglandinas. Si se utilizan correctamente, los antipiréticos son seguros; los efectos adversos pueden ser daño hepático (paracetamol) y trastornos gastrointestinales o renales (ibuprofeno). Para reducir la fiebre de modo más seguro, el cuidador debe elegir 1 tipo de medicación y anotar claramente la dosis y el momento de la administración, de modo que no se produzca una sobredosificación, especialmente si son muchos los cuidadores implicados en el tratamiento. No se consideran eficaces para reducir la fiebre medidas físicas como los baños de agua tibia y las mantas enfriadoras. También son escasos los datos a favor del empleo de intervenciones complementarias y de la medicina alternativa.

La fiebre debida a causas subyacentes específicas se resuelve cuando la afección se trata correctamente. Entre los ejemplos figuran la administración de inmunoglobulina intravenosa para tratar la enfermedad de Kawasaki o la administración de antibióticos en las infecciones bacterianas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **177**

Fiebre sin foco

Linda S. Nield y Deepak Kamat

El concepto de **fiebre sin foco** hace referencia a una temperatura rectal de 38 °C o más como único síntoma de presentación. Los términos «fiebre sin signos de localización» y «fiebre de origen desconocido» (FOD) son subcategorías de fiebre sin foco.

FIEBRE SIN SIGNOS DE LOCALIZACIÓN

La fiebre de comienzo agudo, con una duración inferior a 1 semana y sin signos de localización, es un dilema diagnóstico común en niños menores de 36 meses de edad. La etiología y la evaluación de la fiebre sin signos de localización dependen de la edad del niño. Tradicionalmente se consideran 3 grupos de edad: neonatos o niños de hasta 1 mes de edad, lactantes de 1 a 3 meses de edad y niños de 3 meses a 3 años de edad. En 1993 se publicaron directrices de práctica para ayudar al clínico en la evaluación de niños de 0 a 36 meses de edad por lo demás sanos con fiebre sin foco. Sin embargo, con la llegada y la amplia utilización de las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y de *Streptococcus pneumoniae*, las tasas de infecciones por estos dos patógenos han disminuido de modo sustancial. Como consecuencia, se han defendido las modificaciones de las directrices de 1993 como se describe en la sección «Niños de 3 a 36 meses de edad». Los niños de los grupos de alto riesgo (tabla 177-1) requieren un planteamiento diagnóstico más enérgico y la consideración de un diagnóstico diferencial más amplio.

Tabla 177-1 Pacientes febriles con riesgo elevado de infecciones bacterianas graves

GRUPO DE RIESGO	POSIBLES DIAGNÓSTICOS
PACIENTES INMUNOCOMPETENTES	
Neonatos (<28 días)	Sepsis y meningitis por *Streptococcus* del grupo B, *Escherichia coli, Listeria monocytogenes;* infección neonatal por el virus del herpes simple, enterovirus, parechovirus
Lactantes de 1-3 meses	Infección bacteriana grave en un 5-15% de los casos, incluida bacteriemia en el 5%; la infección del tracto urinario es la infección grave más común; *E. coli* es el patógeno más común; enterovirus, parechovirus, gripe
Lactantes y niños de 3-36 meses	Bacteriemia oculta en <0,5% de los niños inmunizados con las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* tipo b y neumocócica; infecciones del tracto urinario
Hiperpirexia (>40 °C)	Meningitis, bacteriemia, neumonía, golpe de calor, síndrome de encefalopatía por shock hemorrágico
Fiebre con petequias	Bacteriemia y meningitis por *Neisseria meningitidis, H. influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae* Rickettsiosis Exantema viral
PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS	
Anemia de células falciformes	Sepsis, neumonía y meningitis por *S. pneumoniae,* osteomielitis por *Salmonella* y *Staphylococcus aureus*
Asplenia	Bacteriemia y meningitis por *N. meningitidis, H. influenzae* tipo b, *S. pneumoniae* y *Capnocytophaga* sp.
Déficit de complemento o properdina	Sepsis por *N. meningitidis*
Agammaglobulinemia	Bacteriemia, infecciones sinopulmonares
SIDA	Infecciones por *S. pneumoniae, H. influenzae* tipo b y *Salmonella*
Cardiopatía congénita	Endocarditis infecciosa; absceso cerebral con cortocircuito de derecha a izquierda
Vía venosa central	*Staphylococcus aureus,* estafilococos coagulasa-negativos, *Candida*
Neoplasia	Bacteriemia con bacterias gramnegativas entéricas, *S. aureus* y estafilococos coagulasa-negativos; fungemia con *Candida* y *Aspergillus*

booksmedicos.org

Bibliografía

Adam HM: Fever and host responses, *Pediatr Rev* 17:330-331, 1996.

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Febrile Seizures: Febrile seizures: guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure, *Pediatrics* 127:38, 2011.

Aronoff SC: How useful are laboratory tests in diagnosing serious infections in febrile children? *BMJ* 342:d2782, 2011.

Avner JR: Acute fever, *Pediatr Rev* 30:5-13, 2009.

Batra P, Goyal S: Comparison of rectal, axillary, tympanic, and temporal artery thermometry in the pediatric emergency room, *Pediatr Emerg Care* 29:63-66, 2013.

Blatteis CM: The onset of fever: new insights into its mechanism, Prog, *Brain Res* 162:3-14, 2007.

Caspe WB, Nucci AT, Cho S: Extreme hyperpyrexia in childhood. Prevention similar to hemorrhagic shock and encephalopathy, *Clin Pediatr (Phila)* 28(2): 76-80, 1989.

Chaturvedi D, Vilhekar KY, Chaturvedi P, et al: Reliability of perception of fever by touch, *Indian J Pediatr* 70:871-873, 2003.

Cunha BA: The clinical significance of fever patterns, *Infect Dis Clin North Am* 1:33-44, 1996.

Dinarello CA: Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed, *J Endotoxin Res* 10(4):201-222, 2004.

Gomez B, Bressan S, Mintegi S, et al: Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants, *Pediatrics* 130:815-822, 2012.

Hanna CM, Greene DS: How much tachycardia in infants can be attributed to fever? *Ann Emerg Med* 43(6):699-705, 2004.

Purssell E, While AE: Does the use of antipyretics in children who have acute infections prolong febrile illness? A systematic review and meta-analysis, *J Pediatr* 163:822-827, 2013.

Sherman JM, Sood SK: Current challenges in the diagnosis and management of fever, *Curr Opin Pediatr* 24:400-406, 2012.

Teng CL, Ng CJ, Nik-Sherina H, et al: The accuracy of mother's touch to detect fever in children: a systematic review, *J Trop Pediatr* 54:70-73, 2007.

Trautner BW, Caviness AC, Gerlacher GR, et al: Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperatures of 106°F or higher), *Pediatrics* 118:34-40, 2006.

Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, et al: Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review, *BMJ* 342:d3082, 2011.

Wang D: Complementary, holistic and integrative medicine: fever, *Pediatr Rev* 30:75-78, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Adam HM: Fever and host responses, *Pediatr Rev* 17:330-331, 1996.

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Febrile Seizures: Febrile seizures: guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure, *Pediatrics* 127:38, 2011.

Aronoff SC: How useful are laboratory tests in diagnosing serious infections in febrile children? *BMJ* 342:d2782, 2011.

Avner JR: Acute fever, *Pediatr Rev* 30:5-13, 2009.

Batra P, Goyal S: Comparison of rectal, axillary, tympanic, and temporal artery thermometry in the pediatric emergency room, *Pediatr Emerg Care* 29:63-66, 2013.

Blatteis CM: The onset of fever: new insights into its mechanism, Prog, *Brain Res* 162:3-14, 2007.

Caspe WB, Nucci AT, Cho S: Extreme hyperpyrexia in childhood. Prevention similar to hemorrhagic shock and encephalopathy, *Clin Pediatr (Phila)* 28(2): 76-80, 1989.

Chaturvedi D, Vilhekar KY, Chaturvedi P, et al: Reliability of perception of fever by touch, *Indian J Pediatr* 70:871-873, 2003.

Cunha BA: The clinical significance of fever patterns, *Infect Dis Clin North Am* 1:33-44, 1996.

Dinarello CA: Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed, *J Endotoxin Res* 10(4):201-222, 2004.

Gomez B, Bressan S, Mintegi S, et al: Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants, *Pediatrics* 130:815-822, 2012.

Hanna CM, Greene DS: How much tachycardia in infants can be attributed to fever? *Ann Emerg Med* 43(6):699-705, 2004.

Purssell E, While AE: Does the use of antipyretics in children who have acute infections prolong febrile illness? A systematic review and meta-analysis, *J Pediatr* 163:822-827, 2013.

Sherman JM, Sood SK: Current challenges in the diagnosis and management of fever, *Curr Opin Pediatr* 24:400-406, 2012.

Teng CL, Ng CJ, Nik-Sherina H, et al: The accuracy of mother's touch to detect fever in children: a systematic review, *J Trop Pediatr* 54:70-73, 2007.

Trautner BW, Caviness AC, Gerlacher GR, et al: Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperatures of 106°F or higher), *Pediatrics* 118:34-40, 2006.

Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, et al: Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review, *BMJ* 342:d3082, 2011.

Wang D: Complementary, holistic and integrative medicine: fever, *Pediatr Rev* 30:75-78, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Neonatos

Los neonatos que experimentan fiebre sin foco constituyen un reto de evaluación porque exhiben signos de infección limitados, lo que dificulta la distinción clínica entre una infección bacteriana o viral grave (virus herpes simplex [VHS]) y una enfermedad viral de curación espontánea. Las respuestas inmunitarias inmaduras en los primeros meses de vida aumentan también el significado de la fiebre en el lactante pequeño. En general, los neonatos con fiebre y que no tienen aspecto de enfermos tienen un riesgo del 7% de padecer una infección bacteriana grave. Entre éstas se incluyen bacteriemia, meningitis, neumonía, osteomielitis, artritis séptica, enteritis e infecciones urinarias. Aunque los neonatos con infección grave pueden contraer patógenos de la comunidad, están principalmente en riesgo de enfermedades bacterianas neonatales de comienzo tardío (estreptococos del grupo B, *E. coli* y *Listeria monocytogenes*) e infección contraída en el período perinatal por el virus del herpes simple (VHS).

Las directrices de práctica clínica recomiendan que, si un neonato ha tenido fiebre registrada en el domicilio por un progenitor fiable, el paciente debe ser tratado como neonato febril. Si se sospecha que el lactante puede estar embutido en un exceso de ropas y mantas que pueden elevar falsamente la temperatura corporal, se debe retirar entonces el exceso de ropas y volver a tomar la temperatura en 15-30 minutos. Si la temperatura corporal es normal después de haber retirado el exceso de ropas, se considera que el niño está afebril.

Debido a la poca fiabilidad de los hallazgos físicos y la presencia de un sistema inmunitario inmaduro, todos los neonatos febriles deben ser hospitalizados; se deben obtener hemocultivos y cultivos de orina y líquido cefalorraquídeo (LCR), y el niño debe recibir tratamiento empírico con antibióticos intravenosos. Los estudios del LCR deben incluir recuentos celulares, glucorraquia y proteinorraquia, tinción de Gram y cultivo; se debe considerar la reacción en cadena de la polimerasa para VHS y enterovirus. Un coprocultivo y una radiografía de tórax pueden formar parte también de la evaluación. Se recomienda una combinación de antibióticos, como ampicilina y cefotaxima o ampicilina y gentamicina. Se debe incluir aciclovir en caso de sospecha de infección por el VHS debido a la presencia de convulsiones, hipotensión, elevación de transaminasas, pleocitosis en el LCR o de historia materna conocida de VHS genital, especialmente en el momento del parto.

Lactantes de 1 a 3 meses de edad

La gran mayoría de los niños con fiebre sin signos de localización en el grupo de edad de 1 a 3 meses tienen probablemente un síndrome viral. A diferencia de las infecciones bacterianas, la mayoría de las infecciones virales tienen un patrón respiratorio: las infecciones por el virus respiratorio sincitial y el virus de la gripe A son más comunes durante el invierno, mientras que las infecciones por enterovirus y parechovirus se dan en el verano y el otoño. Aunque una infección viral es la etiología más probable, la fiebre en este grupo de edad debe sugerir siempre la posibilidad de una enfermedad bacteriana grave. Los microorganismos que hay que considerar comprenden *E. coli* y *Streptococcus* del grupo B, *L. monocytogenes, Salmonella enteritidis, N. meningitidis, S. pneumoniae, H. influenzae* tipo b y *S. aureus*. La pielonefritis es la infección bacteriana grave más común en este grupo de edad y es también más común en los lactantes no circuncidados y en los lactantes con anomalías del tracto urinario. *E. coli* es el patógeno más común identificado en los lactantes bacteriémicos, la mayoría con pielonefritis. A continuación figuran *Streptococcus* del grupo B seguido de *S. aureus* como los patógenos identificados con más frecuencia que causan bacteriemia; el neumococo tiende a verse en los lactantes de mayor edad. Es muy significativo que los hemocultivos se vuelvan positivos en 24 horas (91%), y el 99% son positivos a las 48 horas de incubación. Otras enfermedades bacterianas potenciales en este grupo de edad son otitis media, neumonía, onfalitis, mastitis y otras infecciones cutáneas y de los tejidos blandos.

Los lactantes febriles con aspecto tóxico ≤3 meses de edad requieren una rápida hospitalización y un tratamiento antimicrobiano parenteral inmediato después de que se hayan obtenido cultivos de sangre, orina y LCR. La ampicilina (para cubrir *L. monocytogenes* y *Enterococcus*) más ceftriaxona o cefotaxima es un régimen antimicrobiano inicial eficaz en los lactantes con aspecto de enfermos sin hallazgos focales. Este régimen es eficaz contra las bacterias que habitualmente causan sepsis, infección urinaria y enteritis en los lactantes pequeños. No obstante, si debido a los hallazgos del LCR se sospecha meningitis, se debe incluir vancomicina para tratar un posible *S. pneumoniae* resistente a penicilina hasta obtener los resultados de los cultivos y de las pruebas de sensibilidad.

Muchos centros académicos han investigado el tratamiento óptimo de los pacientes de bajo riesgo en este grupo de edad con fiebre sin foco (tabla 177-2). El empleo de estudios diagnósticos virales (enterovirus, parechovirus, virus respiratorios y herpesvirus) en combinación con los criterios de Rochester o criterios similares puede aumentar la capacidad para determinar qué lactantes están en riesgo alto de infecciones bacterianas graves (tabla 177-2). Los lactantes febriles en los que se haya detectado un virus tienen un riesgo bajo o nulo de infección bacteriana grave. Los lactantes de 1-3 meses de edad y con buen aspecto pueden ser tratados de modo seguro empleando criterios de laboratorio y clínicos de bajo riesgo, como se indica en la tabla 177-2, si se hallan implicados unos padres fiables y se asegura un seguimiento estrecho.

Los lactantes de 1-3 meses con fiebre que no impresionan de gravedad, que previamente estaban sanos, que no presentan evidencias de infección cutánea, de tejidos blandos, ósea, articular ni de oído, que tienen un recuento de leucocitos totales de 5.000-15.000 células/μl, análisis de orina normal y resultados negativos del hemocultivo y del urocultivo, presentan una baja probabilidad de sufrir infección bacteriana grave. El valor predictivo negativo de infección bacteriana grave de estos criterios, con un intervalo de confianza del 95%, es superior al 98% y, en caso de bacteriemia, superior al 99%. Entre todas las infecciones bacterianas graves, la pielonefritis es la más común y puede aparecer en lactantes con apariencia sana y fiebre sin foco o en aquellos con mal estado general. El análisis de orina puede ser negativo en los lactantes con pielonefritis.

Tabla 177-2 Criterios de bajo riesgo en lactantes de 1-3 meses de edad con fiebre

CRITERIOS DE BOSTON

Los lactantes están en riesgo bajo si tienen un buen aspecto, una exploración física normal, un cuidador que pueda mantenerse en contacto telefónico y pruebas de laboratorio como sigue:

- Hemograma: <20.000 leucocitos/mm^3
- Orina: esterasa leucocitaria negativa
- LCR: recuento leucocitario menor de 10×10^6/l

PROTOCOLO DE FILADELFIA

Los lactantes están en riesgo bajo si tienen buen aspecto, una exploración física normal y pruebas de laboratorio como sigue:

- Hemograma: <15.000 leucocitos/mm^3; cociente cayados: neutrófilos totales <0,2
- Orina: <10 leucocitos/campo de gran aumento; sin bacterias en la tinción de Gram
- LCR: <8 leucocitos/mm^3; sin bacterias en la tinción de Gram
- Radiografía de tórax: sin infiltrados
- Heces: sin hematíes; pocos o ningún leucocito

DIRECTRICES DE PITTSBURGH

Los lactantes están en riesgo bajo si tienen buen aspecto, una exploración física normal y pruebas de laboratorio como sigue:

- Hemograma: 5.000-15.000 leucocitos/mm^3; recuento de cayados absoluto en sangre periférica <1.500/mm^3
- Orina (análisis ampliado): 9 leucocitos/mm^3 y ausencia de bacterias en la tinción de Gram
- LCR: 5 leucocitos/mm^3 y tinción de Gram negativa; si la punción es sanguinolenta, leucocitos:hematíes ≤1:500
- Radiografía de tórax: sin infiltrados
- Heces: 5 leucocitos/campo de gran aumento con diarrea

CRITERIOS DE ROCHESTER

Los lactantes están en riesgo bajo si tienen buen aspecto, una exploración física normal y pruebas de laboratorio como sigue:

- Hemograma: 5.000-15.000 leucocitos/mm^3; recuento absoluto de cayados ≤1.500/mm^3
- Orina: <10 leucocitos/campo de gran aumento a 40×
- Heces: <5 leucocitos/campo de gran aumento si diarrea

LCR, líquido cefalorraquídeo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

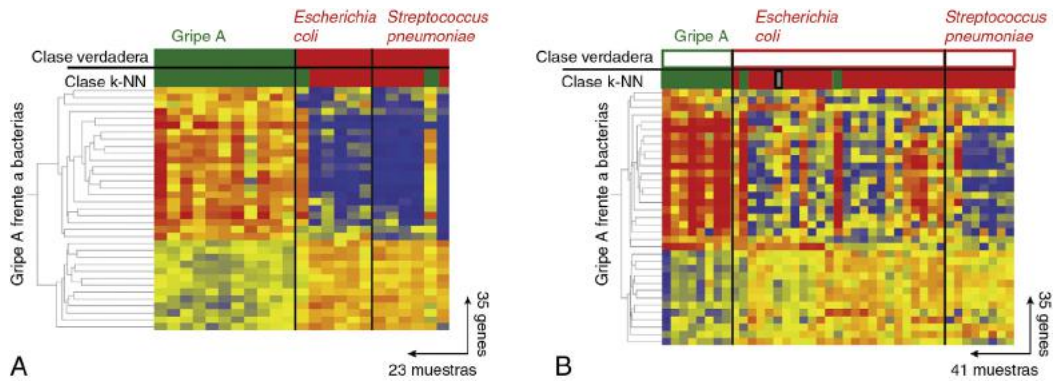

Figura 177-1 Los patrones de expresión génica pueden discriminar entre las infecciones virales y bacterianas. **A,** Conjunto de 35 genes que discrimina pacientes con infecciones virales (gripe A; *verde*) e infecciones bacterianas (*Escherichia coli* y *Streptococcus pneumoniae; rojo*). Se muestra el patrón discriminante por los patrones de expresión génica en el mapa térmico (*rojo* indica genes hiperexpresados; *azul* indica genes hipoexpresados). **B,** Se analizó la firma diagnóstica en un conjunto independiente de pacientes que confirmaron su exactitud. *K-NN* indica el algoritmo vecino más cercano. *(Modificada de Ramilo O, Allman W, Chung W y cols.: Gene expression patterns in blood leukocytes discriminate patients with acute infections,* Blood *109:2066-2077, 2007, fig 1.)*

Hay bacteriemia en menos del 30% de los lactantes con pielonefritis. La procalcitonina, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva son marcadores biológicos que pueden considerarse en la evaluación de un niño con fiebre. Es posible que los perfiles de expresión génica en micromatrices basados en el huésped determinados en los leucocitos del paciente detecten patrones transcripcionales del ARN (biofirmas) que distinguen las infecciones virales de las bacterianas (fig. 177-1).

La decisión de obtener estudios del LCR en el lactante de 1-3 meses de edad con buen aspecto depende de la decisión de administrar antibióticos empíricos. Si se plantea una observación estrecha sin antibióticos, puede demorarse la punción lumbar. Si el niño empeora clínicamente, se efectuará una evaluación de sepsis plena y se deberán administrar antibióticos intravenosos. Si se da comienzo al tratamiento empírico con antibióticos, se deben obtener estudios del LCR, preferiblemente antes de la administración de los antibióticos.

Niños de 3 a 36 meses de edad

Aproximadamente el 30% de los niños febriles del grupo de edad de 3 a 36 meses no tienen signos de localización de infección. Las infecciones virales son la causa de la gran mayoría de las fiebres en esta población, pero sí se producen infecciones bacterianas graves y están causadas por los mismos patógenos que en el caso de los pacientes de 1 a 3 meses de edad, excepto en lo que respecta a las infecciones contraídas perinatalmente. *S. pneumoniae, N. meningitidis* y *Salmonella* son responsables de la mayoría de los casos de bacteriemia oculta. *Haemophilus influenza* tipo b era una causa importante de bacteriemia oculta en niños pequeños antes de la inmunización universal con vacunas Hib conjugadas y sigue siendo común en los países en vías de desarrollo que no han puesto en práctica la inmunización con estas vacunas en su programa de vacunación.

Entre los factores de riesgo de bacteriemia oculta se incluyen una temperatura ≥39 °C, 15.000 leucocitos/μl y más, y una elevación del número absoluto de neutrófilos, de los cayados, de la velocidad de sedimentación globular (VSG) o de la proteína C reactiva. La probabilidad de bacteriemia y/o neumonía o pielonefritis entre los niños de 3-36 meses aumenta a medida que se incrementan la temperatura (sobre todo >40 °C) y los leucocitos (sobre todo >25.000/μ/l). Sin embargo, ninguna combinación de pruebas clínicas o de laboratorio es lo suficientemente sensible como para predecir la presencia de una bacteriemia oculta. Ni la posición socioeconómica, ni la raza, ni el sexo ni la edad (dentro del rango de 3-36 meses) parecen modificar el riesgo de bacteriemia oculta.

El patrón de secuelas de bacteriemia oculta puede estar relacionado con factores del huésped y con el microorganismo implicado. En algunos niños, la bacteriemia oculta representa los primeros signos de una infección localizada grave e indica que no se trata únicamente de un proceso transitorio. Sin tratamiento, la bacteriemia oculta causada por neumococo puede resolverse espontáneamente sin secuelas, puede persistir o puede llevar a infecciones localizadas como meningitis, neumonía, celulitis, pericarditis, osteomielitis o artritis supurativa. En los pacientes con bacteriemia neumocócica (oculta o focal), la resolución espontánea se da en el 30-40% de los casos, con una mayor tasa de resolución espontánea en los niños sin aspecto grave.

La bacteriemia por Hib se asocia de forma característica con un mayor riesgo de infección localizada grave que las bacteriemias debidas a *S. pneumoniae*. Los niños hospitalizados con bacteriemia por Hib suelen desarrollar infecciones localizadas, como meningitis, epiglotitis, celulitis, pericarditis o infecciones osteoarticulares, y es rara la resolución espontánea de la bacteriemia. Entre las infecciones bacterianas importantes en niños de 3 a 36 meses de edad con signos de localización figuran otitis media, sinusitis, neumonía (no siempre manifiesta sin una radiografía de tórax), enteritis, infección urinaria, osteomielitis y meningitis.

El manejo de los niños de 3-36 meses febriles y que impresionan de gravedad, sin signos focales de infección, incluye la hospitalización e instauración precoz de tratamiento antimicrobiano una vez extraídas las muestras para hemocultivo, urocultivo y cultivo de LCR. Las directrices de práctica de consenso publicadas en 1993 recomiendan que los niños de 3-36 meses de edad con temperatura ≤39 °C y que no tienen aspecto tóxico pueden ser observados de modo ambulatorio sin la necesidad de realizar pruebas diagnósticas o administrar agentes antimicrobianos. En los niños sin aspecto tóxico con temperatura rectal ≥39 °C, las opciones son: obtener un hemocultivo y administrar un tratamiento antibiótico empírico (ceftriaxona, dosis única de 50 mg/kg, sin superar 1 g); si el recuento leucocitario es >15.000/μl, obtener un hemocultivo y comenzar el tratamiento con ceftriaxona; u obtener un hemocultivo y observarlos de modo ambulatorio sin tratamiento antibiótico empírico, con vuelta para reevaluación en 24 horas. No se han establecido directrices de tratamiento de los niños de 3-36 meses de edad que han recibido las vacunas conjugadas de Hib y *S. pneumoniae,* pero por lo general es prudente una cuidadosa observación sin la administración empírica de tratamiento antibiótico. Dado que los niños pequeños plenamente vacunados tienen un riesgo mucho menor de bacteriemia oculta y meningitis como causa de fiebre aguda sin signos de localización, algunos autores defienden que las únicas pruebas de laboratorio requeridas en este grupo de edad con temperatura >39 °C son un análisis de orina y un urocultivo en los niños circuncidados menores de 6 meses de edad, en los niños no circuncidados y en todas las niñas menores de 24 meses de edad. Independientemente de cuál sea la opción escogida (tabla 177-3), se debe explicar a la familia que debe regresar inmediatamente si el niño empeora o si aparecen nuevos síntomas.

Se recomienda encarecidamente el tratamiento empírico de todos los niños con buen aspecto menores de 36 meses de edad que no hayan recibido las vacunas conjugadas de Hib y *S. pneumoniae* y que tengan una temperatura rectal >39 °C y un recuento leucocitario >15.000/μl.

booksmedicos.org

Tabla 177-3 Tratamiento de la fiebre sin signos de localización

GRUPO	TRATAMIENTO
Cualquier niño de 0-36 meses de edad con aspecto tóxico y temperatura ≥38 °C	Hospitalizar, cultivos y otras pruebas*, antibióticos por vía parenteral
Niño <1 mes y temperatura ≥38 °C	Hospitalizar, cultivos y otras pruebas*, antibióticos por vía parenteral
Niño 1-3 meses y temperatura ≥38 °C	Proceso de dos pasos 1. Determinar el riesgo según la historia, la exploración física y los estudios de laboratorio. Riesgo bajo: • Historia médica no complicada • Exploración física normal • Estudios de laboratorio normales • Orina: esterasa leucocitaria y nitritos negativos y <10 leucocitos/campo de gran aumento • Sangre periférica: 5.000-15.000 leucocitos/mm^3; <1.500 cayados o cociente cayados:neutrófilos totales <0,2 • Estudios de heces si diarrea (sin hematíes y <5 leucocitos/campo de gran aumento) • Recuento celular LCR (<8 leucocitos/mm^3) y tinción de Gram negativa • Radiografía de tórax sin infiltrados 2. Si el niño satisface todos los criterios de riesgo bajo, no administrar antibióticos, asegurar un seguimiento en 24 horas y acceso a atención de urgencia si el niño empeora. Debe haber un seguimiento diario hasta los resultados finales de los cultivos de sangre, orina y LCR. Si alguno de los cultivos es positivo, el niño debe volver para una nueva evaluación y tratamiento. Si el niño no satisface todos los criterios de riesgo bajo, hospitalizar y administrar antibióticos parenterales hasta disponer de los resultados de todos los cultivos, hasta que se determine un diagnóstico definitivo y se instaure tratamiento.
Niño 3-36 meses y temperatura 38-39 °C	Tranquilizar diciendo que el diagnóstico es probablemente una infección viral de curación espontánea, pero aconsejar volver si la fiebre persiste, las temperaturas son >39 °C y aparecen nuevos signos y síntomas
Niño 3-36 meses y temperatura >39 °C	Proceso de dos pasos: 1. Determinar el estado de inmunización 2. Si el niño recibió las vacunas conjugadas del neumococo y *H. influenzae* tipo b, obtener estudios de orina (leucocitos en orina, esterasa leucocitaria, nitritos y cultivo) en todas las niñas, todos los niños <6 meses de edad, todos los niños no circuncidados <2 años y todos los niños y niñas con infecciones urinarias recurrentes Si no recibió las vacunas conjugadas del neumococo y *H. influenzae* tipo b, tratar según las directrices de 1993 (v. Baraff y cols. *Ann Emerg Med* 22:1198-1210, 1993.)

*Otras pruebas pueden ser radiografía de tórax, estudios de heces y reacción en cadena de la polimerasa del virus del herpes simple.
LCR, líquido cefalorraquídeo.

Si se obtienen hemocultivos y se aísla *S. pneumoniae* de la sangre, el niño tendrá que volver al médico lo antes posible. Si el niño no impresiona de gravedad, está afebril y la exploración física es normal, se debe obtener un segundo hemocultivo y tratar al niño con antimicrobianos orales durante 7-10 días. Si el niño impresiona de enfermedad y sigue teniendo fiebre sin foco aparente de infección en el momento del seguimiento o si se aísla *H. influenzae* o *N. meningitidis* en el hemocultivo inicial, hay que repetir el hemocultivo y evaluar la presencia de meningitis (punción lumbar incluida), y administrar tratamiento hospitalario con antibióticos adecuados por vía intravenosa. Si el niño desarrolla una infección localizada, el tratamiento deberá dirigirse a combatir los patógenos.

FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

La clasificación de la fiebre de origen desconocido (FOD) se reserva para los casos en los que existe fiebre documentada por un especialista sanitario y cuya causa no se identifica después de 3 semanas de evaluación ambulatoria o tras 1 semana de evaluación intrahospitalaria (tabla 177-4).

Etiología

Las muchas causas de FOD en los niños son las infecciones, las enfermedades reumatológicas (enfermedades del tejido conjuntivo o autoinmunitarias) o las enfermedades autoinflamatorias (v. cap. 163) (tabla 177-5). Deben considerarse también las neoplasias, aunque la mayoría de los niños que las padecen no sólo presentan fiebre. Ha de tenerse en cuenta la posibilidad de fiebre medicamentosa si el paciente está recibiendo algún fármaco. Este tipo de fiebre generalmente es sostenida y no se asocia con otros síntomas. La suspensión del fármaco se asocia con la resolución de la fiebre, en general en cuestión de 72 horas, aunque algunos fármacos, como los yoduros, se excretan durante un largo período de tiempo, lo que hace que la fiebre pueda prolongarse hasta un mes después de la retirada del fármaco.

La mayoría de las fiebres de origen desconocido o no reconocido son presentaciones atípicas de enfermedades comunes. En algunos casos, la FOD es la presentación típica de la enfermedad, como en la artritis idiopática juvenil, pero el diagnóstico definitivo sólo puede establecerse tras una observación prolongada, ya que inicialmente no hay hallazgos específicos o asociados en la exploración física y todas las pruebas complementarias son negativas o normales.

En EE.UU., las infecciones sistémicas que con mayor frecuencia están implicadas en la FOD en los niños son salmonelosis, tuberculosis, enfermedades por rickettsias, sífilis, enfermedad de Lyme, enfermedad por arañazo de gato, presentaciones atípicas prolongadas de enfermedades virales comunes, infección por el virus de Epstein-Barr, infección por citomegalovirus (CMV), hepatitis viral, coccidioidomicosis, histoplasmosis, paludismo y toxoplasmosis. Otras causas menos frecuentes de FOD son tularemia, brucelosis, leptospirosis y fiebre por mordedura de rata. El SIDA por sí solo no suele ser responsable de FOD, aunque con frecuencia se producen procesos febriles en los pacientes que lo padecen, causados por infecciones oportunistas (v. tabla 177-4).

La artritis idiopática juvenil (AIJ) y el lupus eritematoso sistémico son las conectivopatías que con más frecuencia producen FOD. La enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad de Kawasaki también son responsables de este tipo de fiebre con cierta frecuencia. Si se sospecha fiebre facticia (inoculación de material pirogénico o manipulación del termómetro por parte del paciente o de un progenitor), se debe documentar la presencia y el patrón de fiebre en el hospital. Es indispensable llevar a cabo una observación continua y prolongada, que puede incluir la vigilancia electrónica o por vídeo. La FOD de más de 6 meses de duración es muy poco frecuente en niños y sugiere una enfermedad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 177-4 Resumen de las definiciones y de las principales características de los cuatro subtipos de fiebre de origen desconocido

CARACTERÍSTICA	FOD CLÁSICA	FOD ASOCIADA A LA ATENCIÓN MÉDICA	FOD INMUNODEFICIENTE	FOD RELACIONADA CON EL VIH
Definición	>38 °C, >3 semanas, >2 visitas o 1 semana en el hospital	≥38 °C, >1 semana, no presente o en incubación al ingreso	≥38 °C, >1 semana, cultivos negativos después de 48 horas	≥38 °C, >3 semanas en los pacientes ambulatorios, >1 semana en los ingresados, confirmada la infección por VIH
Localización del paciente	Comunidad, clínica u hospital	Hospital de cuidados agudos	Hospital o clínica	Comunidad, clínica u hospital
Causas principales	Cáncer, infecciones, afecciones inflamatorias, no diagnosticadas, hipertermia habitual	Infecciones asociadas con la atención médica, complicaciones postoperatorias, fiebre medicamentosa	La mayoría debidas a infecciones, pero la causa documentada sólo en el 40-60%	VIH (infección primaria), micobacterias típicas y atípicas, CMV, linfomas, toxoplasmosis, criptococosis, síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI)
Énfasis en la historia	Viaje, contactos, exposición a animales e insectos, medicamentos, inmunizaciones, historia familiar, trastornos valvulares cardíacos	Operaciones y procedimientos, dispositivos médicos, consideraciones anatómicas, tratamiento medicamentoso	Estadio de quimioterapia, medicamentos administrados, trastorno inmunosupresor subyacente	Medicamentos, exposiciones, factores de riesgo, viaje, contactos, estadio de la infección por VIH
Énfasis en la exploración	Fondo de ojo, orofaringe, arteria temporal, abdomen, ganglios linfáticos, bazo, articulaciones, piel, uñas, genitales, recto o próstata, venas profundas de la extremidad inferior	Heridas, drenajes, dispositivos médicos, senos, orina	Pliegues cutáneos, accesos i.v., pulmones, área perianal	Boca, senos, piel, ganglios linfáticos, ojos, pulmones, área perianal
Énfasis en la investigación	Pruebas de imagen, biopsias, velocidad de sedimentación, pruebas cutáneas	Pruebas de imagen, cultivos bacterianos	Rx de tórax, cultivos bacterianos	Sangre y recuento de linfocitos; pruebas serológicas; Rx de tórax; examen de heces; biopsias de pulmón, médula ósea e hígado para cultivos y pruebas citológicas; pruebas de imagen cerebrales
Tratamiento	Observación, gráfica de temperatura en plan ambulatorio, investigaciones, evitar tratamientos medicamentosos empíricos	Depende de la situación	Protocolos de tratamiento antimicrobiano	Protocolos de tratamiento antiviral y antimicrobiano, revisión de los regímenes de tratamiento, buena nutrición
Curso temporal de la enfermedad	Meses	Semanas	Días	Semanas a meses
Tempo de la investigación	Semanas	Días	Horas	Días a semanas

CMV, citomegalovirus; FOD, fiebre de origen desconocido; Rx, radiografía.
Adaptada de Mandell GL, Bennett, JE, Dolin R, editores: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, *7.ª ed., Filadelfia, 2010, Churchill Livingstone/Elsevier, pág. 780, tabla 51-1.*

granulomatosa, autoinflamatoria o autoinmunitaria. Se requiere una evaluación repetida cada cierto tiempo, que incluya historia clínica, exploración física, evaluación de laboratorio y estudios de imagen.

Diagnóstico

La evaluación de la FOD requiere una historia clínica y una exploración física minuciosas completadas con algunas pruebas de detección selectiva, así como pruebas de laboratorio y de imagen según lo indiquen la historia, la exploración o la detección inicial por pruebas selectivas (tabla 177-5).

Historia clínica

Debe obtenerse una historia detallada de fiebre que comprenda el comienzo, la frecuencia, la duración de la fiebre, la respuesta o falta de respuesta al tratamiento y los síntomas asociados. En los niños con septicemia son comunes los escalofríos repetidos y picos de temperatura (con independencia de la causa), sobre todo cuando se asocian con nefropatía, hepatopatía o afección de las vías biliares, endocarditis infecciosa, paludismo, brucelosis, fiebre por mordedura de rata o colección loculada de pus.

La edad del paciente resulta útil en la evaluación de la FOD. Los niños mayores de 6 años con frecuencia presentan infecciones respiratorias o genitourinarias, infecciones localizadas (abscesos, osteomielitis), AIJ o, rara vez, leucemia. Los adolescentes es más probable que presenten, además de las causas de FOD encontradas en los niños pequeños, enfermedad inflamatoria intestinal, procesos autoinmunitarios, linfomas o tuberculosis.

Se debe preguntar por exposiciones a animales domésticos o salvajes. La incidencia de infecciones zoonóticas en EE.UU. está aumentando y con frecuencia estas infecciones se contraen de animales domésticos que no parecen estar enfermos. La inmunización de los perros contra la leptospirosis previene la enfermedad en el can pero no su estado de portador de leptospiras, que puede transmitir a las personas con las que vive. El antecedente de ingesta de carne de conejo o de ardilla podría

booksmedicos.org

Tabla 177-5 Posibilidades diagnósticas de fiebre de origen desconocido en los niños

ABSCESOS
Abdominales
Cerebrales
Dentales
Hepáticos
Pélvicos
Perinéfricos
Psoas
Rectales
Subfrénicos

ENFERMEDADES BACTERIANAS
Actinomicosis
Bartonella henselae (enfermedad por arañazo de gato)
Brucelosis
Campylobacter
Enfermedad de Whipple
Fiebre por mordedura de rata (*Streptobacillus moniliformis;* forma estreptobacilar de la fiebre por mordedura de rata)
Francisella tularensis (tularemia)
Listeria monocytogenes (listeriosis)
Meningococemia (crónica)
Mycoplasma pneumoniae
Salmonella
Tuberculosis
Yersiniosis

INFECCIONES LOCALIZADAS
Colangitis
Endocarditis infecciosa
Mastoiditis
Neumonía
Osteomielitis
Pielonefritis
Sinusitis

ESPIROQUETAS
Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme)
Fiebre recurrente *(Borrelia recurrentis)*
Fiebre por mordedura de rata (*Spirillum minus;* forma espirilar de la fiebre por mordedura de rata)
Leptospirosis
Sífilis

MICOSIS
Blastomicosis (extrapulmonar)
Coccidioidomicosis (diseminada)
Histoplasmosis (diseminada)
Chlamydia
Linfogranuloma venéreo
Psitacosis

RICKETTSIAS
Ehrlichia canis
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas
Fiebre Q
Tifus transmitido por garrapatas

VIRUS
Citomegalovirus
Virus de Epstein-Barr
VIH
Virus de la hepatitis

ENFERMEDADES PARASITARIAS
Amebiasis
Babesiosis
Giardiasis
Larva migrans visceral *(Toxocara)*
Paludismo
Toxoplasmosis
Tripanosomiasis
Triquinosis

ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS
Artritis idiopática juvenil
Dermatomiositis juvenil
Enfermedad de Behçet
Fiebre reumática
Lupus eritematoso sistémico

ENFERMEDADES POR HIPERSENSIBILIDAD
Enfermedad de Weber-Christian
Enfermedad del suero
Fiebre medicamentosa
Neumonitis por hipersensibilidad

NEOPLASIAS
Enfermedad de Hodgkin
Feocromocitoma
Granuloma de colesterol
Leucemia
Linfoma
Mixoma auricular
Neuroblastoma
Seudotumor inflamatorio
Tumor de Wilms

ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS
Angeítis
Enfermedad de Crohn
Hepatitis granulomatosa
Sarcoidosis

ENFERMEDADES FAMILIARES Y HEREDITARIAS
Crisis de anemia falciforme
Disautonomía familiar
Displasia ectodérmica anhidrótica
Enfermedad de Fabry
Fiebre de Hibernia familiar
Fiebre mediterránea familiar
Hipertrigliceridemia
Ictiosis
Lesión de la médula espinal/cerebro
Neuropatías autonómicas

OTRAS
Diabetes insípida (no nefrogénica y nefrogénica)
Embolia pulmonar
Enfermedad de Addison
Enfermedad de Castleman
Enfermedad de Kawasaki
Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto
Enfermedad inflamatoria intestinal
Envenenamiento
Fiebre central hipotalámica
Fiebre facticia
Fiebre por inhalación de vapores metálicos
Fiebres periódicas
Hepatitis crónica activa
Hiperostosis cortical infantil
Neutropenia cíclica
Pancreatitis
Síndromes hemofagocíticos
Tirotoxicosis, tiroiditis
Tromboflebitis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

proporcionar una pista que conduzca al diagnóstico de tularemia orofaríngea, glandular o tifoidea. También debe preguntarse por picaduras de garrapata o viajes a zonas infestadas por garrapatas o parásitos.

Debe investigarse la existencia de pica. La ingesta de polvo es un dato especialmente importante para detectar infección por *Toxocara canis* (larva migrans visceral) o *Toxoplasma gondii* (toxoplasmosis).

Es preciso investigar cualquier antecedente de hábitos alimentarios inusuales y de viajes desde el nacimiento. El paludismo, la histoplasmosis y la coccidioidomicosis pueden resurgir años después de la visita al área endémica. Es importante recoger las inmunizaciones profilácticas y las precauciones tomadas por el paciente contra la ingesta de agua o alimentos contaminados durante los viajes. Piedras, tierra y artefactos recogidos en zonas geográficamente distantes y traídos a casa pueden servir como vectores de enfermedades.

Se debe realizar una historia medicamentosa rigurosa que incluya preparaciones de venta sin receta y fármacos tópicos, incluidas las gotas oculares, que pueden asociarse con fiebre inducida por atropina.

También es importante la historia genética del paciente. Los descendientes de los escoceses del Ulster pueden sufrir FOD debido a diabetes insípida nefrogénica. La disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day), un trastorno asociado con hipertermia recurrente, es más frecuente en los judíos que en otros grupos poblacionales. Los antepasados de origen mediterráneo sugieren la posibilidad de fiebre mediterránea familiar. Tanto la fiebre mediterránea familiar como el síndrome de hiper-IgD son trastornos autosómicos recesivos hereditarios. El síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral y el síndrome de Muckle-Wells se heredan como rasgos autosómicos dominantes.

Exploración física

Es muy importante realizar una exploración física completa para investigar cualquier indicio físico en relación con el diagnóstico de base (tabla 177-6). Se documentará el aspecto general del niño, así como la presencia de sudoración durante la fiebre. La ausencia continua de sudoración en presencia de una temperatura corporal elevada o cambiante sugiere deshidratación por vómitos, diarrea o diabetes insípida central o nefrogénica. También sugiere displasia ectodérmica anhidrótica, disautonomía familiar o exposición a atropina. Hay que observar también la actividad general del paciente y la presencia o ausencia de erupciones.

Es importante realizar una cuidadosa exploración oftalmológica. Los ojos rojos llorosos pueden ser un signo de enfermedad del tejido conjuntivo, en particular de la poliarteritis nudosa. La conjuntivitis palpebral en un paciente febril puede ser un dato que oriente hacia el sarampión, una infección por virus coxsackie, tuberculosis, mononucleosis infecciosa, linfogranuloma venéreo o enfermedad por arañazo de gato. Por el contrario, la conjuntivitis bulbar en un paciente con FOD sugiere enfermedad de Kawasaki o leptospirosis. Las hemorragias conjuntivales petequiales son propias de la endocarditis infecciosa. La uveítis sugiere sarcoidosis, AIJ, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Behçet y vasculitis. Por su parte, la coriorretinitis sugiere CMV, toxoplasmosis y sífilis. La proptosis sugiere un tumor orbitario, tirotoxicosis, metástasis (neuroblastoma), infección orbitaria, granulomatosis de Wegener o seudotumor.

El oftalmoscopio también puede utilizarse para buscar anomalías en los capilares del lecho ungueal, que se asocian con enfermedades del tejido conjuntivo, como la dermatomiositis y la esclerodermia sistémica. Se pone aceite de inmersión o gelatina lubricante en la piel adyacente a la raíz de la uña y se observa el patrón capilar con el oftalmoscopio fijado en +40.

En ocasiones, la FOD está producida por disfunción hipotalámica. Un dato a favor de ello es la ausencia de contracción pupilar debido a la ausencia del músculo esfínter del iris. Este músculo se desarrolla embriológicamente en el mismo momento en que se diferencian la estructura y la función hipotalámica.

La ausencia de lágrimas, la ausencia de reflejo corneal o la lengua lisa sin papilas fungiformes sugieren fiebre debida a disautonomía familiar. El dolor al percutir sobre los senos nasales o sobre los dientes superiores sugiere sinusitis. La candidiasis oral recurrente puede ser el dato que oriente hacia trastornos del sistema inmunológico, que afectan especialmente a los linfocitos T. Unos reflejos tendinosos profundos hiperactivos pueden sugerir tirotoxicosis como causa de la FOD.

Las ampollas febriles son hallazgos frecuentes en los pacientes con infección neumocócica, estreptocócica, palúdica y por rickettsias, así como con síndromes de fiebre periódica. Estas lesiones son también habituales en los niños con meningitis meningocócica (que no suele manifestarse como FOD), pero rara vez se observan en niños con meningococemia. Las ampollas febriles se observan en ocasiones en las infecciones por *Salmonella* o por estafilococos.

Tabla 177-6 Ejemplos de hallazgos físicos sutiles con una significación especial en pacientes con fiebre de origen desconocido

LOCALIZACIÓN CORPORAL	HALLAZGO FÍSICO	DIAGNÓSTICO
Cabeza	Dolor a la palpación de senos	Sinusitis
Arteria temporal	Nódulos, disminución de las pulsaciones	Arteritis temporal
Orofaringe	Úlceras Dientes dolorosos	Histoplasmosis diseminada Absceso periapical
Fondos de ojo o conjuntivas	Tubérculo coroideo Petequias, mancha de Roth	Granulomatosis diseminada* Endocarditis
Tiroides	Aumento de tamaño, dolor a la palpación	Tiroiditis
Corazón	Soplo	Endocarditis infecciosa o marántica
Abdomen	Adenopatías de la cresta ilíaca, esplenomegalia	Linfoma, endocarditis, granulomatosis diseminada*
Recto	Fluctuación perirrectal, dolor a la palpación Dolor a la palpación prostática, fluctuación	Absceso Absceso
Genitales	Nódulo testicular Nódulo epididimario	Periarteritis nudosa Granulomatosis diseminada
Extremidades inferiores	Dolor a la palpación de las venas profundas	Trombosis o tromboflebitis
Piel y uñas	Petequias, hemorragias en astilla, nódulos subcutáneos, dedos en palillo de tambor	Vasculitis, endocarditis

*Incluye tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, sarcoidosis y sífilis.

De Mandell GL, Bennett, JE, Dolin R, editores: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, *7.ª ed., Filadelfia, 2010, Churchill Livingstone/Elsevier, pág. 785, tabla 51-8.*

booksmedicos.org

La hiperemia de la faringe, con o sin exudado, sugiere infección estreptocócica, infección por el virus de Epstein-Barr, infección por CMV, toxoplasmosis, salmonelosis, tularemia, enfermedad de Kawasaki o leptospirosis.

Los músculos y los huesos deben palparse cuidadosamente. Los puntos óseos dolorosos pueden sugerir la presencia de osteomielitis oculta o de invasión de la médula ósea por una neoplasia. El dolor sobre el músculo trapecio puede orientar hacia un absceso subfrénico. El dolor muscular generalizado sugiere dermatomiositis, triquinosis, poliarteritis, enfermedad de Kawasaki o infección por arbovirus o micoplasma.

La exploración rectal puede revelar la existencia de linfadenopatía o dolor perirrectales, lo que apunta hacia un absceso pélvico profundo, una adenitis ilíaca o una osteomielitis pélvica. Hay que realizar una prueba con guayaco; la sangre oculta en heces puede sugerir una colitis granulomatosa o ulcerosa como causa de la FOD.

Evaluación de laboratorio

La evaluación de laboratorio del niño con FOD y si la evaluación se llevará a cabo en el hospital o de modo ambulatorio se determinan según los casos. Puede requerirse la hospitalización para realizar estudios de laboratorio o por imagen que no están disponibles o son irrealizables en el marco ambulatorio, para una observación más cuidadosa o para el alivio temporal de la angustia de los padres. El tiempo invertido en el diagnóstico deberá ajustarse al ritmo de la enfermedad; en un paciente crítico, la rapidez prima, pero en un paciente cuya enfermedad sigue un curso más crónico el procedimiento diagnóstico puede ir más lento, de modo sistemático y puede llevarse a cabo de forma ambulatoria. Si ni la historia ni la exploración física sugieren una infección específica o área afectada, es poco probable que las pruebas diagnósticas resulten de utilidad. En un escenario así, tan común, la vigilancia continua y las reevaluaciones del niño deben emplearse para detectar cualquier nuevo hallazgo clínico que se produzca.

Aunque se desaconseja solicitar un gran número de pruebas diagnósticas en los niños con FOD según una lista predeterminada, sí se deben considerar ciertos estudios en la evaluación. Parte de la evaluación inicial consistirá en un hemograma completo, con recuento diferencial de leucocitos, y en un análisis de orina. Un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 5.000/μl es un dato en contra de cualquier infección bacteriana indolente, aparte de la fiebre tifoidea. Por el contrario, los pacientes con un recuento de leucocitos polimorfonucleares >10.000/μl o de leucocitos polimorfonucleares no segmentados >500/μl tienen una alta probabilidad de padecer infección bacteriana grave. El examen directo del frotis de sangre con tinción de Giemsa o Wright puede revelar la existencia de paludismo, tripanosomiasis, babesiosis o fiebre recurrente.

Una VSG superior a 30 mm/hora indica inflamación, por lo que se debe descartar una patología infecciosa, autoinmunitaria, autoinflamatoria o una neoplasia. Una VSG mayor de 100 mm/hora sugiere tuberculosis, enfermedad de Kawasaki o enfermedad autoinmunitaria. Una VSG baja no descarta la posibilidad de infección o de AIJ. La proteína C reactiva es otro reactante de fase aguda que se eleva y vuelve a valores normales más rápido que la VSG. Los expertos recomiendan comprobar una de las dos porque no hay ninguna evidencia de que la medición de ambas sea de utilidad clínica en el mismo paciente con FOD.

Los hemocultivos se obtendrán en medio aeróbico. Los hemocultivos para anaerobios tienen un rendimiento mucho menor y sólo deben realizarse cuando existan razones para sospechar una infección por anaerobios. Con frecuencia se requieren hemocultivos múltiples o repetidos cuando se desea detectar bacteriemia por endocarditis infecciosa, osteomielitis o abscesos profundos. La bacteriemia polimicrobiana sugiere una infección facticia autoinducida o una patología gastrointestinal (GI). El aislamiento de leptospiras, *Francisella* o *Yersinia* requiere medios selectivos o condiciones específicas que no se utilizan de manera rutinaria. Así, es importante comunicar al laboratorio qué patógenos se sospechan en un caso dado. Siempre debe obtenerse un cultivo de orina.

La prueba cutánea de la tuberculina se realiza con una inyección intradérmica de 5 unidades de derivado proteico purificado, que se ha conservado refrigerado.

Los datos de la historia o de la exploración pueden indicar la realización de un examen radiológico del tórax, de los senos, de la mastoides o del tracto gastrointestinal. La evaluación por imagen del tracto gastrointestinal en busca de signos de enfermedad inflamatoria intestinal puede ser útil en los niños con FOD sin ningún otro signo ni síntoma localizador.

El examen de la médula ósea puede revelar leucemia, metástasis, infecciones por micobacterias, hongos o parásitos, así como histiocitosis, hemofagocitosis o enfermedades por depósito. Si se procede a realizar un aspirado de médula ósea, es preciso obtener muestras para cultivo de bacterias, micobacterias y hongos.

Las pruebas serológicas contribuyen al diagnóstico de infección por el virus de Epstein-Barr, infección por CMV, toxoplasmosis, salmonelosis, tularemia, brucelosis, leptospirosis, enfermedad por arañazo de gato, enfermedad de Lyme, rickettsiosis y, en alguna ocasión, AIJ. El clínico debe saber que la fiabilidad y la sensibilidad y especificidad de estas pruebas varían; por ejemplo, la serología para la enfermedad de Lyme fuera de los laboratorios de referencia generalmente no es fiable.

La gammagrafía contribuye a la detección de abscesos abdominales y osteomielitis, en especial si el foco no se localiza en un miembro en concreto o si se sospecha una enfermedad multifocal. El citrato de galio localiza tejidos inflamatorios (leucocitos) asociados con tumores o abscesos. El fosfato de tecnecio es útil en la detección de osteomielitis antes de que las radiografías detecten lesiones óseas. Los granulocitos marcados con indio o con inmunoglobulina yodada pueden ser de utilidad en la localización de procesos piogénicos. La tomografía por emisión de positrones con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa es una modalidad de imagen útil en los adultos con FOD y puede contribuir a un diagnóstico definitivo en el 30-60% de los pacientes. El ecocardiograma detecta la presencia de vegetaciones en las valvas de las válvulas cardíacas, propias de la endocarditis infecciosa. La ecografía puede detectar abscesos intraabdominales en el hígado, el espacio subfrénico, la pelvis o el bazo.

La TC o la RM de cuerpo completo (ambas con contraste) suele ser el primer estudio por imagen de elección; ambas permiten la detección de neoplasias y material purulento, y evitan así exploraciones quirúrgicas o con radioisótopos. Ambas son útiles en la detección de lesiones en la cabeza, cuello, tórax, espacios retroperitoneales, hígado, bazo, adenopatías intraabdominales o intratorácicas, riñones, pelvis y mediastino. La aspiración o biopsia de lesiones sospechosas guiadas por TC o por ecografía ha reducido el número de laparotomías y toracotomías exploratorias. La RM es especialmente útil en la detección de osteomielitis o miositis cuando se sospecha en un miembro determinado. El diagnóstico por imagen ayuda a confirmar o evaluar un diagnóstico de sospecha; en el caso de las exploraciones por TC el niño queda expuesto a grandes cantidades de radiación.

La biopsia es útil en ocasiones para diagnosticar el origen de una FOD. La broncoscopia, la laparoscopia, la mediastinoscopia y la endoscopia gastrointestinal proporcionan una visión directa y material de biopsia cuando hay manifestaciones órgano-específicas. Cuando se utiliza cualquiera de los procedimientos de pruebas más invasivas siempre se debe considerar el cociente riesgo:beneficio para el paciente antes de seguir adelante.

Tratamiento

El tratamiento definitivo de la FOD se ajusta al diagnóstico de base. En los niños, fiebre e infección no son sinónimos; los antibióticos no se deben emplear como antipiréticos y se deben evitar los tratamientos empíricos. Una excepción la constituye el tratamiento antituberculoso en niños muy enfermos con sospecha de tuberculosis diseminada. Los tratamientos empíricos con otros antibióticos pueden resultar perjudiciales y dificultar el diagnóstico de endocarditis infecciosa, meningitis, infección parameníngea y osteomielitis. Tras una evaluación completa pueden estar indicados los antipiréticos para controlar la fiebre asociada con síntomas adversos.

Pronóstico

Los niños con FOD tienen mejor pronóstico que los adultos. El pronóstico depende del proceso primario, que habitualmente es una presentación atípica de una enfermedad común de la infancia. En muchos casos no se llega a establecer un diagnóstico y la fiebre remite de manera espontánea. En el 25% de los niños en los que se mantiene la fiebre, la causa no se esclarece, ni siquiera tras una investigación en profundidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics: Fever and antipyretic use in children, *Pediatrics* 127:580-587, 2011.

Aronoff SC: *How useful are laboratory tests in diagnosing serious infections in febrile children? BMJ* 342:d2782, 2011.

Baker MD, Bell LM, Avner JR: The efficacy of routine outpatient management without antibiotics of fever in selected infants, *Pediatrics* 103:627-631, 1999.

Baraff LJ, Schriger DL, Bass JW, et al: Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source, *Pediatrics* 92:1-12, 1993.

Biondi E, Evans R, Mischler M, et al: Epidemiology of bacteremia in febrile infants in the United States, *Pediatrics* 132:990-996, 2013.

Biondi E, Mischler M, Jeradi KE, et al: Blood culture time to positivity in febrile infants with bacteremia, *JAMA Pediatr* 168:844-849, 2014.

Brauner M, Goldman M, Kozer E: Extreme leucocytosis and the risk of serious bacterial infections in febrile children, *Arch Dis Child* 95:209-212, 2010.

Bressan S, Andreola B, Cattelan F, et al: Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates, *Pediatr Infect Dis J* 29:227-232, 2010.

Cernada M, Serna E, Baueri C, et al: Genome-wide expression profiles in very low birth weight infants with neonatal sepsis, *Pediatrics* 133:e1203-e1211, 2014.

Colvin JM, Muenzer JT, Jaffe DM, et al: Detection of viruses in young children with fever without focus an apparent source, *Pediatrics* 130:e1455-e1462, 2012.

Craig JC, Williams GJ, Jones M, et al: The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15,781 febrile illnesses, *BMJ* 340:1594, 2010.

Dawes M: Identifying sick children on primary care, *Lancet* 375:784-785, 2010.

De S, Williams GJ, Hayen A, et al: Accuracy of the "traffic light" clinical decision rule for serious bacterial infections in young children with fever: a retrospective cohort study, *BMJ* 346:f866, 2013.

Fileds E, Chard J, Murphy MS, et al: Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: summary of updated NICE guidelines, *BMJ* 346:f2366, 2013.

Flynn PM: Diagnosis and management of central venous catheter-related bloodstream infections in pediatric patients, *Pediatr Infect Dis J* 28(11): 1016-1017, 2009.

Galetto-Lacour A, Zamora SA, Andreola B, et al: Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without focus, *Arch Dis Child* 95:968-973, 2010.

Gomez B, Bressan S, Mintegi S, et al: Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants, *Pediatrics* 130:815, 2012.

Gómez B, Mintegi S, Benito J, et al: Blood culture and bacteremia predictors in infants less than three months of age with fever without source, *Pediatr Infect Dis J* 29:43-47, 2010.

Greenhow TL, Hung YY, Herz AM: Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months, *Pediatrics* 129:e590-e596, 2012.

Horowitz HW: Fever of unknown origin or fever of too many origins? *N Engl J Med* 368:197-199, 2013.

Huppler AR, Eickhoff JC, Wald ER: Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: review of the literature, *Pediatrics* 125:228-233, 2010.

Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, et al: Febrile infants at low risk for serious bacterial infection—an appraisal of the Rochester Criteria and implications for management, *Pediatrics* 94:390-396, 1994.

Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, et al: Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Crit Care Med* 38(11):2229-2241, 2010.

Krief WI, Levine DA, Platt SL, et al: Influenza virus infection and the risk of serious bacterial infections in young febrile infants, *Pediatrics* 124:30-39, 2009.

Mahajan P, Ramilo O, Kuppermann N: The future possibilities of diagnostic testing for the evaluation of febrile infants, *JAMA Pediatr* 167:888-898, 2013.

Naik JD, Sathiyaseelan SRK, Vasudev NS: Febrile neutropenia, *BMJ* 342:103-104, 2011.

Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CRA, et al: Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial, *Crit Care Med* 41:2336-2343, 2013.

Rudinsky SL, Carstairs KL, Reardon JM, et al: Serious bacterial infections in febrile infants in the post-pneumococcal conjugate vaccine era, *Acad Emerg Med* 16:585-590, 2009.

Segal I, Ehrlichman M, Urbach J, et al: Use of time from fever onset improves the diagnostic accuracy of C-reactive protein in identifying bacterial infections, *Arch Dis Child* 99(11):974-978, 2014.

Thompson MJ, Van den Bruel A: Diagnosing serious bacterial infection in young febrile children, *BMJ* 340:986-987, 2010.

Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, et al: Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review, *Lancet* 375:834-844, 2010.

Vidwan G, Geis G: Evaluation, management, and outcome of focal bacterial infections (FBIs) in nontoxic infants under two months of age, *J Hosp Med* 5(2):76-82, 2010.

Yo CH, Hsieh PS, Lee SH, et al: Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis, *Ann Emerg Med* 60:591-600, 2012.

Zaas AK, Burke T, Chen M, et al: A host-based RT-PCR gene expression signature to identify acute respiratory viral infection, *Sci Transl Med* 5:1-9, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 178

Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

Marian G. Michaels y Michael Green

La infección y la enfermedad se desarrollan cuando el sistema inmunitario del huésped resulta insuficiente para proteger adecuadamente contra los patógenos potenciales. En los individuos con un sistema inmunitario intacto, la infección se produce en el marco de ausencia de contacto previo con el microbio y ausencia o inadecuada inmunidad específica del microbio preexistente específica de éste o cuando se han alterado las barreras protectoras del organismo, como la piel. Los niños inmunocompetentes son capaces de hacer frente a la mayoría de los agentes infecciosos del mundo con un armamento inmunológico capaz de prevenir el desarrollo de una enfermedad importante. Una vez comienza a desarrollarse la infección, se pone en marcha una serie de respuestas inmunitarias que intentan controlar la enfermedad y prevenir su reaparición. Por el contrario, los niños inmunodeprimidos podrían no tener esta misma capacidad. Dependiendo del nivel y del tipo de defecto inmunitario, el niño afectado podría ser incapaz de contener el patógeno o de desarrollar una respuesta inmunitaria apropiada para prevenir las recurrencias (v. cap. 122).

Es probable que el médico general encuentre en la clínica niños con sistemas inmunitarios anómalos dado que cada vez hay más que sobreviven con inmunodeficiencias primarias o que reciben tratamiento inmunosupresor debido a neoplasias, trastornos autoinmunitarios o trasplantes.

Las **inmunodeficiencias primarias** son estados de inmunodepresión que resultan de defectos genéticos que afectan a una o varias ramas del sistema inmunitario (tabla 178-1). Las **inmunodeficiencias adquiridas,** o **secundarias,** son el resultado de infecciones, como ocurre en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, de neoplasias o de efectos adversos de medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores. Entre éstos se incluyen medicamentos que afectan a las células T (esteroides, inhibidores de la calcineurina, inhibidores del factor de necrosis tumoral y quimioterapia), a los neutrófilos (agentes mielosupresores, neutropenia idiosincrásica o inmunomediada), a células reguladoras inmunoespecíficas (bloqueantes del factor de necrosis tumoral, inhibidores de interleucina-2) o a todas las células inmunes (quimioterapia). Las alteraciones de las barreras mucosa y dérmica o de la flora microbiana normal también se consideran inmunodeficiencias secundarias del sistema inmunitario, puesto que predisponen al huésped a cualquier infección, aunque sólo sea por un período de tiempo transitorio.

Los principales patógenos causantes de infecciones en los huéspedes inmunocompetentes son los mismos responsables de infecciones en los niños inmunodeprimidos. Por otra parte, microorganismos menos virulentos, que incluyen la flora dérmica normal, las bacterias comensales de la orofaringe o del tracto gastrointestinal, los hongos ambientales y los virus comunes poco patogénicos, pueden causar graves enfermedades con riesgo vital en los pacientes inmunodeprimidos (tabla 178-2). Por este motivo, la comunicación estrecha con el laboratorio resulta fundamental para que éste no desestime la importancia de la identificación de flora normal y de microorganismos considerados habitualmente contaminantes.

178.1 Infecciones en las inmunodeficiencias primarias

Marian G. Michaels y Michael Green

Se han identificado más de 120 genes que son responsables de más de 150 inmunodeficiencias primarias diferentes.

Tabla 178-1 Causas principales de mayor riesgo de infección en el huésped inmunodeprimido

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS
Deficiencia de anticuerpos (defectos de las células B; v. cap. 124)
• Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
• Inmunodeficiencia común variable
• Déficit selectivo de inmunoglobulina A (IgA)
• Déficit de las subclases de IgG
• Síndrome de hiper-IgM
• Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia
Déficit en la inmunidad celular (defectos de las células T)
• Displasia tímica (síndrome de DiGeorge)
• Defectos en el receptor de la célula T
• Defectos en la producción de citocinas
• Defectos en la activación de células T
• Linfocitopenia CD8
• Candidiasis mucocutánea crónica
Defectos combinados de células B y T (v. cap. 126)
• Inmunodeficiencia combinada grave
• Inmunodeficiencia combinada
• Síndrome de Omenn
• Trombocitopenia y eczema (síndrome de Wiskott-Aldrich)
• Ataxia-telangiectasia
• Síndrome de hiper-IgE
Defectos en los fagocitos (v. cap. 130)
• Defecto en la adhesión leucocitaria
• Síndrome de Chédiak-Higashi
• Déficit de mieloperoxidasa
• Enfermedad granulomatosa crónica
Leucopenia (v. cap. 131)
• Neutropenia congénita (síndrome de Kostmann)
• Síndrome de Shwachman-Diamond
Alteraciones del sistema del complemento (v. cap. 133)
INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS
VIH (v. cap. 276)
Neoplasias (y quimioterapia antineoplásica)
Trasplante (v. caps. 135, 339, 368, 443, 444 y 536)
• Médula ósea y células madre hematopoyéticas
• Órgano sólido
Quemaduras
Anemia de células falciformes
Fibrosis quística (v. cap. 403)
Diabetes mellitus
Fármacos inmunosupresores
Asplenia, incluido el síndrome de heteroataxia
Implantación de cuerpo extraño
Malnutrición

ANOMALÍAS DEL SISTEMA FAGOCÍTICO

Los niños con anomalías del sistema fagocítico y de los neutrófilos tienen problemas para combatir las bacterias y los hongos ambientales. La enfermedad se manifiesta como infecciones recurrentes cutáneas, de las mucosas, pulmonares, hepáticas y óseas. La disfunción de esta rama del sistema inmunitario puede deberse a un número inapropiado de neutrófilos, a anomalías en su movimiento o a una función alterada de los mismos (v. cap. 130).

La **neutropenia** se define como un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1.000 células/mm^3 y se asocia con un riesgo significativamente mayor de desarrollar infecciones bacterianas y fúngicas graves, en especial cuando el recuento es inferior a 500 células/mm^3 (v. cap. 127). Aunque es frecuente la neutropenia secundaria a inhibición de la médula ósea por virus o por medicamentos, también existen causas genéticas de la misma. La neutropenia congénita primaria se manifiesta en general durante el primer año de vida en forma de celulitis, abscesos perirrectales o estomatitis debidas a *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*. Pueden producirse episodios de infección grave como bacteriemia y meningitis. Pese a que se desconoce el defecto genético subyacente, el examen de la médula ósea muestra un defecto en la maduración de los precursores mieloides. La mayoría de las formas de neutropenia congénita son autosómicas dominantes, pero otras formas se asocian

booksmedicos.org

Tabla 178-2 Causas más frecuentes de infecciones en niños inmunodeprimidos

BACTERIAS AEROBIAS*
Acinetobacter
Bacillus
Burkholderia cepacia
Citrobacter
Corynebacterium
Enterobacter spp.
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Listeria monocytogenes
Mycobacterium spp.
Neisseria meningitidis
Nocardia
Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus, coagulasa-negativo
Staphylococcus aureus
Streptococcus, grupo viridans
Streptococcus pneumoniae
BACTERIAS ANAEROBIAS*
Bacillus
Clostridium
Fusobacterium
Peptococcus
Peptostreptococcus
Propionibacterium
Veillonella
HONGOS*
Aspergillus
Candida albicans
Otras *Candida* spp.
Cryptococcus neoformans
Fusarium spp.
Pneumocystis jirovecii
Zigomicosis *(Mucor, Rhizopus, Rhizomucor)*
VIRUS*
Adenovirus
Citomegalovirus
Poliomavirus (BK)
Virus de Epstein-Barr
Virus del herpes simple
Virus herpes humano 6
Virus respiratorios y entéricos adquiridos en la comunidad
Virus de la varicela-zóster
PROTOZOOS*
Cryptosporidium parvum
Giardia lamblia
Toxoplasma gondii

*Enumerados por orden alfabético.

con mutaciones autosómicas recesivas, como el síndrome de Kostmann (v. cap. 127) y el de Shwachman-Diamond (v. cap. 469). La neutropenia cíclica puede asociarse con un trastorno autosómico dominante hereditario o una mutación esporádica de novo y se manifiesta como ciclos fijos de neutropenia grave intercalados entre períodos con recuento normal de granulocitos. A menudo, el recuento de neutrófilos se ha normalizado cuando el paciente presenta los síntomas, lo que dificulta el diagnóstico. Habitualmente, los ciclos se dan cada 21 días (rango 14-36 días), con una duración de la neutropenia de 3-6 días. Con frecuencia, la enfermedad se caracteriza por úlceras aftosas recurrentes y estomatitis durante los períodos de neutropenia. Sin embargo, puede producirse una enfermedad diseminada con miositis o celulitis necrosante grave y enfermedad sistémica, en especial por *Clostridium septicum* o *Clostridium perfringens*. Muchos de los síndromes de neutropenia responden al factor estimulante de colonias.

Los **defectos en la adhesión leucocitaria** se deben a defectos en la cadena β de la integrina (CD18), implicada en el proceso de agregación y adhesión de los neutrófilos a la superficie endotelial (v. cap. 130). En la forma más grave existe una ausencia absoluta de CD18. Los niños afectados presentan una historia de retraso en la caída del cordón y de infecciones recurrentes de la piel, la mucosa oral y el tracto genital a temprana edad. También puede producirse ectima gangrenosa. Como se trata de un defecto que afecta a la migración de leucocitos y la adhesión en el área afectada, el recuento de neutrófilos en sangre periférica en general es muy elevado, pero no se encuentra pus en el lugar de infección. La supervivencia sin trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) es inferior a los 10 años.

La **enfermedad granulomatosa crónica** es una disfunción hereditaria de los neutrófilos que puede asociarse con el cromosoma X o ser autosómica recesiva (v. cap. 130). Además, puede desarrollarse la enfermedad granulomatosa crónica en respuesta a mutaciones espontáneas en los genes asociados con la enfermedad granulomatosa crónica hereditaria. Los neutrófilos y otras células mieloides presentan defectos en la función de la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato oxidasa, lo que impide que dichas células generen superóxido y, por tanto, dificulta su función de lisis intracelular. Así, los microbios que destruyen su propio peróxido de hidrógeno, como *S. aureus, Serratia marcescens, B. cepacia, Nocardia* spp. y *Aspergillus,* causan infecciones recurrentes en estos niños, en especial pulmonares, hepáticas y óseas. Además, estos niños pueden manifestar abscesos recurrentes que afectan a la piel o la región perirrectal o los ganglios linfáticos. La profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol, con interferón γ humano recombinante y antifúngicos orales con actividad frente a *Aspergillus* spp., como itraconazol o azoles más modernos, reducen sustancialmente la incidencia de infecciones graves. Los pacientes con infecciones de alto riesgo vital también mejoran con un tratamiento agresivo con transfusiones de leucocitos, además de los fármacos antimicrobianos dirigidos contra patógenos específicos. Además, el TCMH puede ser curativo, pero, debido a los riesgos asociados, no se lleva a cabo de modo rutinario.

DEFECTOS EN LA FUNCIÓN ESPLÉNICA, LA OPSONIZACIÓN O LA ACTIVIDAD DEL COMPLEMENTO

Los niños con asplenia congénita o disfunción esplénica asociada con poliesplenia o hemoglobinopatías, como la anemia de células falciformes, así como los esplenectomizados, presentan más riesgo de sufrir infecciones graves por bacterias encapsuladas y protozoos de transmisión sanguínea como *Plasmodium* y *Babesia*. En estos pacientes se debe considerar la profilaxis para infección bacteriana con penicilina, en particular en los niños de menos de 5 años. Los microorganismos que con más frecuencia producen infección son *S. pneumoniae, H. influenzae* tipo b y *Salmonella;* pueden producir sepsis, neumonía, meningitis y osteomielitis. Los defectos en los primeros componentes del sistema del complemento, en particular C2 y C3, también se asocian con infecciones graves por estas bacterias. Los **defectos en los componentes finales del complemento** (C5, C6, C7, C8 y C9) se asocian con infecciones recurrentes por *Neisseria*. Los pacientes con deficiencia del complemento también presentan una mayor incidencia de trastornos autoinmunitarios. Se deben administrar las vacunas contra *S. pneumoniae, H. influenzae* tipo b y *N. meningitidis* a todos los niños con anomalías en la opsonización o en las vías del complemento (v. cap. 134).

DEFECTOS DE LAS CÉLULAS B (INMUNIDAD HUMORAL)

Las **deficiencias de anticuerpos** constituyen la mayor parte de las inmunodeficiencias en los seres humanos (v. cap. 124). Los pacientes con defectos en las células B del sistema inmunitario son incapaces de producir respuestas de anticuerpos adecuadas y presentan anomalías que van desde la agammaglobulinemia completa hasta la incapacidad de producir anticuerpos contra un antígeno específico o un microorganismo. Las deficiencias de anticuerpos encontradas en los niños con enfermedades como la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o la inmunodeficiencia común variable predisponen a infecciones por microorganismos encapsulados como *S. pneumoniae* y *H. influenzae*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tipo b. Otras bacterias también pueden causar problemas en estos niños (v. tabla 178-2). Aunque la mayoría de las otras clases de microbios no son problemáticas en estos pacientes, existen notables excepciones. Los rotavirus pueden producir diarrea crónica y los enterovirus pueden diseminarse y dar lugar a una meningoencefalitis crónica en estos pacientes. Se han dado casos de poliomielitis paralítica tras la inmunización con la vacuna de la polio viva. Además, las infecciones protozoarias como la giardiasis pueden ser graves y persistentes. Los niños con defectos en las células B pueden desarrollar bronquiectasias con el tiempo tras infecciones pulmonares recurrentes o crónicas.

Los niños con alteraciones de los anticuerpos en general permanecen asintomáticos hasta los 5-6 meses de edad, cuando comienzan a disminuir los anticuerpos maternos pasivos. En ese momento comienzan a presentar episodios recurrentes de otitis media, bronquitis, neumonía, bacteriemia y meningitis. La mayoría de estas infecciones responden bien a la antibioterapia, lo cual puede retrasar el diagnóstico de deficiencia de anticuerpos. Debe considerarse la detección selectiva de niveles de inmunoglobulinas en los niños que requieran tubos de drenaje timpánico antes de los 2 años de edad por episodios repetidos de otitis media (p. ej., ≥3 episodios en 6 meses o ≥4 episodios en 12 meses).

El significado de las **deficiencias específicas de subclases de inmunoglobulina (Ig) G** se conoce peor y es muy controvertido. Estas deficiencias se observaron por primera vez en la sangre de adultos sanos donantes de sangre en los que no se documentó una mayor susceptibilidad a infecciones. Sin embargo, se han identificado deficiencias específicas de IgG que se asocian con una mayor predisposición a sufrir infección bacteriana sinopulmonar recurrente, bacteriemia, meningitis, osteomielitis y pioderma. El déficit de la subclase IgG_2 se asocia con una menor producción de anticuerpos tras la exposición a antígenos polisacáridos, ya sea tras la vacuna o después de una infección por microorganismos con cápsula polisacárida como *S. pneumoniae* o *H. influenzae* tipo b.

El **déficit selectivo de IgA** conduce a una menor producción de anticuerpos de secreción en las mucosas (v. cap. 124). Aunque la mayoría de los pacientes no presentan más riesgo de infección, algunos tienen enfermedad leve o moderada en las barreras mucosas. Así pues, las infecciones recurrentes sinopulmonares y las gastrointestinales serán las manifestaciones clínicas principales. Estos pacientes también tienen una incidencia mayor de alergias y de trastornos autoinmunitarios en comparación con la población normal.

El **síndrome de hiper-IgM** se debe a un defecto en el ligando CD40 de la célula T y se asocia con una menor producción de anticuerpos IgG e IgA (v. cap. 124). Por otra parte, también puede presentarse neutropenia recurrente, anemia hemolítica o anemia aplásica. De forma similar a lo que sucede con los pacientes que tienen agammaglobulinemia, estos pacientes tienen más riesgo de infección sinopulmonar, de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y de infección intestinal por *Cryptosporidium*.

La reposición de anticuerpos con **inmunoglobulina administrada por vía intravenosa cada 3-4 semanas** o semanalmente, con empleo de una formulación subcutánea, ha constituido el tratamiento de mantenimiento de la mayoría de los déficits primarios de anticuerpos IgG. No se recomienda la reposición de inmunoglobulina en la deficiencia de IgA porque no corrige el defecto. La profilaxis con regímenes específicos de antibióticos es un aspecto controvertido y debe individualizarse en los casos de pacientes que no responden al tratamiento de reposición con inmunoglobulinas.

DEFECTOS DE LAS CÉLULAS T (INMUNIDAD CELULAR)

Los defectos primarios en la inmunidad celular, ya sean aislados o, más frecuentemente, combinados con defectos en la inmunidad humoral, se presentan de forma temprana en la vida del niño y aumentan la susceptibilidad a infecciones virales, micóticas y protozoarias. Entre las manifestaciones clínicas se incluyen diarrea crónica, candidiasis mucocutánea y neumonía, rinitis y otitis media recurrentes. En la hipoplasia tímica (síndrome de DiGeorge), la hipoplasia o aplasia del timo y de las glándulas paratiroideas se produce durante el desarrollo fetal en asociación con la presencia de otras anomalías congénitas. Los signos de presentación del síndrome de DiGeorge son habitualmente hipocalcemia y alteraciones cardíacas, lo que debe indicar una evaluación del sistema inmunitario de células T. La **candidiasis mucocutánea crónica** es una inmunodeficiencia rara que se asocia sobre todo con disfunción de células T (v. cap. 125). Quienes la padecen podrían no manifestar hipersensibilidad retardada en las pruebas cutáneas para *Candida* a pesar de sufrir una infección crónica superficial por levaduras, pero no parecen presentar un mayor riesgo de infección sistémica. Las endocrinopatías se asocian frecuentemente con la candidiasis mucocutánea crónica.

DEFECTOS COMBINADOS DE LAS CÉLULAS B Y T

Los pacientes con defectos en ambos componentes, B y T, del sistema inmunitario tienen unas manifestaciones variables que dependen de la gravedad de la alteración de base (v. cap. 126). La inmunodeficiencia completa o casi completa es propia del **síndrome de inmunodeficiencia combinada,** mientras que los defectos parciales son propios de otras patologías, como la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome de hiper-IgE y el trastorno linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Más que un trastorno, se reconoce en la actualidad que el trastorno de inmunodeficiencia combinada grave representa un grupo heterogéneo de defectos genéticos que dejan al lactante globalmente inmunodeficiente y se manifiestan en los primeros 6 meses de vida con infecciones recurrentes y típicamente graves causadas por una serie de bacterias, hongos y virus. El retraso en el crecimiento, la diarrea crónica, la candidiasis mucocutánea o sistémica, la neumonitis por *P. jirovecii* o la infección por citomegalovirus (CMV) son habituales en etapas tempranas de la vida de estos niños. Los anticuerpos maternos confieren cierta protección contra las bacterias durante los primeros meses de vida, pero posteriormente los pacientes se vuelven susceptibles a los microorganismos grampositivos y gramnegativos. La exposición a vacunas de virus vivos también puede dar lugar a una infección diseminada. Por tanto, el empleo de vacunas vivas (incluida la vacuna viva de rotavirus) está contraindicado en pacientes con sospecha o demostración de trastorno de inmunodeficiencia combinada grave. Sin trasplante de células madre, la mayoría de estos niños sucumben ante una infección oportunista en el primer año de vida.

Los niños con **ataxia-telangiectasia** desarrollan infecciones sinopulmonares de repetición por bacterias y virus respiratorios que comienzan de forma tardía. Por otra parte, estos niños tienen una mayor incidencia de neoplasias. El síndrome de Wiskott-Aldrich es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que se asocia con eczema, trombocitopenia, un número reducido de linfocitos CD3, supresión moderada de las respuestas mitógenas y alteración de la respuesta de anticuerpos ante antígenos polisacáridos. Por esta razón, son frecuentes las infecciones por *S. pneumoniae, H. influenzae* o *P. jirovecii*. Los niños con síndrome de hiper-IgE tienen niveles de IgE muy elevados y episodios recurrentes de abscesos cutáneos, pulmonares y musculoesqueléticos por *S. aureus*. Aunque la anomalía en los anticuerpos es notable, estos pacientes tienen, además, una marcada eosinofilia y una pobre respuesta celular a los neoantígenos, y corren también un mayor riesgo de infecciones micóticas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

178.2 Infecciones en las inmunodeficiencias adquiridas

Marian G. Michaels y Michael Green

Las inmunodeficiencias pueden adquirirse secundariamente como resultado de infecciones o como consecuencia de patologías subyacentes, como neoplasias, fibrosis quística, diabetes mellitus, anemia de células falciformes o malnutrición. Los fármacos inmunosupresores que se utilizan para evitar el rechazo de los trasplantes, para prevenir la enfermedad injerto contra huésped tras el trasplante de células madre (v. cap. 137) o para tratar neoplasias hacen que el huésped sea vulnerable a las infecciones. Del mismo modo, los medicamentos empleados para controlar enfermedades reumáticas u otras enfermedades autoinmunes pueden incrementar el riesgo de desarrollo de infección. Cualquier otro

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics: Active and passive immunization. In Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, et al, editors: *Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 29, Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, pp 11-109.

Buckley RH: Primary immunodeficiency disease due to defects in lymphocytes, *N Engl J Med* 343:1313-1324, 2000.

Chiu SN, Shao PL, Wang JK, et al: Severe bacterial infection in patients with heterotaxy syndrome, *J Pediatr* 164:99-104, 2014.

Notarangelo LD: Primary immunodeficiencies, *J Allergy Clin Immunol* 125:S182-S194, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

proceso que desestructure las barreras mucosa y cutánea (quemaduras, cirugía, catéteres permanentes) lleva a un mayor riesgo de infección.

INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA A PARTIR DE AGENTES INFECCIOSOS

La infección por VIH, el agente causal del SIDA, es la causa infecciosa más importante de inmunodeficiencia adquirida (v. cap. 276). Sin tratamiento, la infección por VIH tiene graves efectos sobre muchas partes del sistema inmunitario pero en particular sobre la inmunidad mediada por las células T, lo que lleva a una mayor susceptibilidad al mismo tipo de infecciones que en las inmunodeficiencias primarias de células T.

Otros microorganismos también pueden alterar el sistema inmunitario de forma temporal. La neutropenia transitoria asociada con virus adquiridos en la comunidad produce, en muy raras ocasiones, una infección bacteriana significativa. Se pueden producir infecciones secundarias debido a un trastorno de la inmunidad o a una alteración de la inmunidad de la mucosa normal, como demuestra el aumento del riesgo de neumonía por *S. pneumoniae* o *S. aureus* tras la infección por el virus de la gripe y de celulitis y fascitis por *Streptococcus* del grupo A tras la varicela.

NEOPLASIAS

El sistema inmunitario de los niños con neoplasias se ve comprometido por el tratamiento del cáncer y, en algunas ocasiones, por los efectos directos del cáncer en sí mismo. El tipo, la duración y la intensidad del tratamiento antineoplásico continúan siendo los principales factores de riesgo de infección en estos niños, y con frecuencia afectan a múltiples ramas del sistema inmunitario. La presencia de alteraciones en las mucosas, los catéteres, la malnutrición, la exposición prolongada a antibióticos y las hospitalizaciones frecuentes aumentan el riesgo de infección en estos niños.

Aunque pueden afectarse varias ramas del sistema inmunitario, la alteración que predispone a la infección en los niños que padecen cáncer es la **neutropenia.** Su profundidad y su duración son los principales predictores del riesgo de infección en los niños con tratamiento antineoplásico. Los pacientes están en situación particular de riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas si el recuento absoluto de neutrófilos disminuye a <500 células/mm^3, y el riesgo es muy elevado en los pacientes en los que se prevén recuentos <100 células/mm^3. Los recuentos >500 células/mm^3 pero <1.000 células/mm^3 también confieren más riesgo, aunque en menor grado. La falta de neutrófilos puede dar lugar a una ausencia de reacción inflamatoria, lo que limita la capacidad para localizar los sitios de infección y deja potencialmente a la fiebre como única manifestación de la infección. Por este motivo, la ausencia de signos y síntomas no excluye de modo fiable la presencia de infección, lo que da lugar a la necesidad de antibióticos empíricos (fig. 178-1). Como los pacientes con **fiebre** y **neutropenia** podrían presentar únicamente signos y síntomas sutiles de infección, la presencia de fiebre insta a realizar un examen físico concienzudo que preste especial atención a la orofaringe, los pulmones, el periné y el ano, la piel, los lechos ungueales y los lugares de inserción de catéteres intravasculares (tabla 178-3). También deben obtenerse unas pruebas de laboratorio completas que incluyan hemograma, urea y creatinina y transaminasas séricas. Se deben extraer muestras para hemocultivo de cada puerta de entrada de catéter venoso central. Debería considerarse igualmente la obtención de muestras de sangre venosa periférica para hemocultivo, especialmente en niños con al menos 1 cultivo positivo de un catéter venoso central, lo que facilita la localización del foco de infección. Si existe algún síntoma clínico asociado, se deben realizar otros estudios microbiológicos: aspirado nasal para virus en los pacientes con clínica de vías respiratorias altas; examen de heces para rotavirus en los meses de invierno y para la toxina de *C. difficile* en pacientes con diarrea; análisis y cultivo de orina en los niños pequeños o en los mayores con urgencia miccional, polaquiuria, disuria o hematuria; y biopsia y cultivo de las lesiones cutáneas. Se realizarán radiografías de tórax en todos los pacientes con clínica respiratoria, aunque los infiltrados pulmonares pueden estar ausentes en los niños con neutropenia. Si presentan rinorrea prolongada, se deben realizar radiografías de senos paranasales en los niños >2 años. También se considerará la realización de TC abdominales en los casos de neutropenia grave y dolor abdominal para evaluar una posible tiflitis. Se considerará la tomografía de tórax y la prueba de galactomanano en los niños que no responden a los antibióticos de amplio espectro que tienen fiebre continuada y neutropenia durante >96 horas. Se valorará la realización de biopsias para citología, tinción de Gram y cultivo ante lesiones halladas durante el estudio endoscópico o ante nódulos pulmonares en la radiografía de tórax.

Antes del empleo rutinario de la antibioterapia empírica en los casos de fiebre y neutropenia, se llegaba a encontrar un foco de infección en el 75% de los niños con fiebre y neutropenia, lo que sugiere que los niños con fiebre y neutropenia tienen una infección subyacente (v. tabla 178-3). En la actualidad, los patógenos más frecuentes identificados en estos pacientes son los cocos grampositivos; no obstante, los microorganismos gramnegativos, como *P. aeruginosa, E. coli* y *Klebsiella,* pueden producir infecciones graves y deben tenerse en cuenta en la antibioterapia empírica. Otras enterobacterias multirresistentes se aíslan cada vez con mayor frecuencia en estos niños. Aunque los estafilococos coagulasa-negativos con frecuencia causan infecciones en estos niños en relación con los catéteres venosos centrales, estas infecciones habitualmente son indolentes y un pequeño retraso en la instauración del tratamiento normalmente no empeorará los resultados. Otras bacterias grampositivas, como *S. aureus* y *S. pneumoniae,* pueden causar infecciones fulminantes y requieren tratamiento precoz. Los estreptococos del grupo viridans son patógenos potenciales importantes en pacientes con mucositis, que se suele asociar con citarabina, y en pacientes que experimentan presión selectiva por el uso de ciertos antibióticos, como las quinolonas. La infección por este microorganismo puede manifestarse como síndrome de shock séptico agudo. Los pacientes con neutropenia prolongada que han recibido antibioterapia de amplio espectro tienen mayor riesgo de infecciones

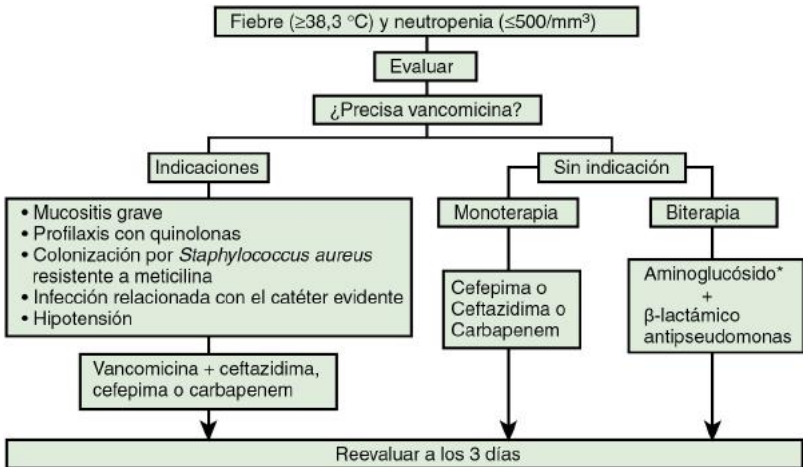

Figura 178-1 Guía para el manejo inicial del paciente neutropénico con fiebre. Puede considerarse la monoterapia con cefepima, imipenem/cilastatina, meropenem, piperacilina-tazobactam o ticarcilina-ácido clavulánico. *Se deben evitar los aminoglucósidos si el paciente también está recibiendo fármacos nefrotóxicos, ototóxicos o bloqueantes neuromusculares; si tiene disfunción renal o electrolítica grave, o si se sospecha que tiene meningitis (debido a la mala perfusión a través de la barrera hematoencefálica). *(Adaptada de Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA y cols. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America.* Clin Infect Dis *52:e56-e93, 2011.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 178-3 Posibles causas de fiebre en pacientes neutropénicos que no responden a antibióticos de amplio espectro

CAUSAS	FRECUENCIA APROXIMADA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO (%)
Micosis sensibles al tratamiento empírico	40
Micosis resistentes al tratamiento antifúngico empírico	5
Infecciones bacterianas (con focos crípticos, biopelículas y microorganismos resistentes)	10
Toxoplasma gondii, micobacterias o patógenos de difícil crecimiento (*Legionella, Mycoplasma, Chlamydophila pneumoniae, Bartonella*)	5
Infecciones virales (virus herpes, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus herpes humano 6, virus de la varicela-zóster, virus del herpes simple, virus parainfluenza, virus respiratorio sincitial, virus de la gripe)	5
Enfermedad injerto contra huésped después de trasplante de células madre hematopoyéticas	10
No definidas (p. ej., fiebre medicamentosa, efectos tóxicos de la quimioterapia, respuestas antitumorales, patógenos no definidos)	25

De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, *7.ª ed., Filadelfia, 2010, Churchill Livingstone.*

fúngicas. *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. son los hongos identificados más comúnmente. Otros hongos que pueden causar enfermedad grave en estos niños son *Mucor* spp., *Fusarium* spp. y hongos dematiáceos.

FIEBRE Y NEUTROPENIA

El empleo de tratamiento antibiótico empírico como parte del tratamiento de la fiebre y la neutropenia disminuye el riesgo de progresión a sepsis, shock séptico, síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfunción orgánica y muerte. En 2010, la Infectious Diseases Society of America actualizó una extensa guía para el uso de antimicrobianos en los niños y adultos neutropénicos con cáncer (v. fig. 178-1).

La primera línea de tratamiento debe tener en cuenta los tipos de microbios esperados y los patrones de resistencia locales, así como el nivel de riesgo de infección grave asociada con un paciente dado. Por otra parte, la elección del antibiótico puede verse limitada por circunstancias específicas, como las alergias medicamentosas o la disfunción hepática o renal. El uso empírico de antibióticos por vía oral ha demostrado ser seguro en algunos adultos con bajo riesgo que no muestran signos de foco bacteriano ni de enfermedad significativa (p. ej., convulsiones, hipotensión, cambios en el nivel de consciencia) y en los que se prevé una recuperación rápida de la médula ósea. Las guías para el manejo de la fiebre y la neutropenia en niños con cáncer y/o sometidos a TCMH, que fueron publicadas en 2012, concluyen que puede considerarse el empleo de tratamiento antimicrobiano oral como tratamiento inicial o de disminución en los niños de bajo riesgo que puedan tolerar los antibióticos orales y en los que pueda asegurarse una monitorización cuidadosa. Sin embargo, los autores de esta guía señalan que el empleo de medicación oral puede plantear importantes desafíos en los niños, como la disponibilidad de formulaciones líquidas de los antibióticos apropiados, la cooperación de los niños jóvenes y la presencia de mucositis que pudiera interferir en la absorción. Así pues, las decisiones para llevar a cabo este planteamiento deben reservarse para un subgrupo muy selecto de niños que manifiesten fiebre y neutropenia.

La decisión de utilizar inicialmente monoterapia intravenosa o un régimen de politerapia antibiótica depende de la gravedad de la enfermedad, los antecedentes personales de colonizaciones previas por microorganismos resistentes y la presencia obvia de infección relacionada con el catéter. Se añade vancomicina al tratamiento empírico si el paciente presenta hipotensión u otra evidencia de shock séptico, infección relacionada con el catéter obvia o antecedentes de colonización por *S. aureus* resistente a meticilina, o si el paciente tiene alto riesgo de infección por estreptococos del grupo viridans (mucositis grave, leucemia mieloide aguda o tratamiento previo con quinolonas). Puede considerarse la monoterapia con cefepima, imipenem/cilastatina, meropenem, piperacilina-tazobactam o ticarcilina-ácido clavulánico. No debe emplearse la ceftazidima como monoterapia en el caso de microorganismos grampositivos o bacterias gramnegativas resistentes. Puede considerarse añadir un segundo agente antibacteriano frente a gramnegativos para tratamiento empírico en pacientes clínicamente inestables cuando se sospeche la presencia de microorganismos resistentes.

Al margen de cuál sea el régimen terapéutico elegido, es de vital importancia evaluar de forma cuidadosa y continua la respuesta del paciente al tratamiento, el desarrollo de infecciones secundarias y los efectos adversos. Las recomendaciones en relación con el tratamiento de estos niños evolucionan. A tenor de las guías publicadas en 2012, puede retirarse el tratamiento antibiótico en los pacientes con hemocultivos negativos a las 48 horas que hayan estado afebriles durante al menos 24 horas y que tengan datos de recuperación de la médula ósea (recuentos absolutos de neutrófilos >100 células/mm^3). No obstante, si los síntomas persisten o progresan, se debe continuar con el mismo régimen antibiótico intravenoso. Es más controvertida la continuación de los antibióticos en niños en los que haya remitido la fiebre y que clínicamente estén bien pero que continúan con una disminución de los neutrófilos. Las guías pediátricas de 2012 abogan por suspender los antibióticos en los pacientes de bajo riesgo a las 72 horas que tengan hemocultivos negativos y que hayan estado afebriles durante al menos 24 horas con independencia de la recuperación de la médula ósea, siempre y cuando se pueda asegurar un seguimiento cuidadoso. Por el contrario, otros autores continúan defendiendo el empleo continuado de antibióticos en esta circunstancia para prevenir la recurrencia de la fiebre.

A los 3-5 días se volverá a evaluar a los pacientes con **fiebre persistente** sin etiología definida. Los que estén clínicamente estables seguirán con el mismo régimen terapéutico, aunque se considerará la retirada de la vancomicina o una doble cobertura de bacterias gramnegativas si se incluyeron al comienzo. En los pacientes que permanezcan febriles y con progresión clínica está justificado añadir vancomicina si ésta no formaba parte del tratamiento inicial y si existen ciertos factores de riesgo; los clínicos deben considerar también cambiar el régimen antibacteriano empírico. Si la fiebre persiste durante más de 96 horas, suele estar justificado añadir un **antifúngico,** sobre todo en los pacientes de alto riesgo de infección fúngica invasiva (los que presentan leucemia mielógena aguda o recidiva de leucemia linfocítica aguda o que están recibiendo quimioterapias muy inmunosupresoras por otros cánceres o con TCMH alogénico). Se han estudiado en niños medicaciones que incluyen productos de anfotericina liposomal o caspofungina; se han utilizado de modo satisfactorio en adultos el voriconazol, el itraconazol, el posaconazol y la micafungina. Los estudios que han comparado la caspofungina con la anfotericina liposomal en niños con cáncer y fiebre y neutropenia han demostrado que la caspofungina no es inferior. No está indicado el empleo de **fármacos antivirales** en los casos de fiebre y neutropenia si no existe evidencia de enfermedad viral específica. Las lesiones de herpes simple o de varicela-zóster merecen tratarse para disminuir el tiempo de curación; aunque no sean la causa de la fiebre, pueden constituir puertas de entrada de bacterias y hongos. Rara vez

booksmedicos.org

Tabla 178-4 Defectos de las defensas del huésped y patógenos comunes según el tiempo transcurrido después del trasplante de médula ósea y el trasplante de células madre hematopoyéticas

PERÍODO DE TIEMPO	DEFECTOS DE LAS DEFENSAS DEL HUÉSPED	CAUSAS	PATÓGENOS COMUNES
Pretrasplante	Neutropenia Barreras anatómicas anormales	Enfermedad subyacente Quimioterapia previa	Bacilos gramnegativos aerobios
Preinjerto	Neutropenia Barreras anatómicas anormales	Quimioterapia Radiación Catéteres permanentes	Cocos grampositivos aerobios Bacilos gramnegativos aerobios *Candida* *Aspergillus* Virus del herpes simple (en pacientes previamente infectados) Patógenos virales adquiridos en la comunidad
Postinjerto	Inmunidad celular anormal Barreras anatómicas anormales	Quimioterapia Medicaciones inmunosupresoras Radiación Catéteres permanentes Donante de sangre de cordón no emparentado	Cocos grampositivos Bacilos gramnegativos aerobios Citomegalovirus Adenovirus Patógenos virales adquiridos en la comunidad *Pneumocystis jirovecii*
Postrasplante tardío	Recuperación tardía de la función inmunitaria (celular, humoral y barreras anatómicas anormales)	Tiempo requerido para el desarrollo de la función inmunitaria relacionada con el donante Enfermedad injerto contra huésped	Virus de la varicela-zóster *Streptococcus pneumoniae*

la causa de la fiebre en un niño con cáncer y neutropenia es el CMV. Si se sospecha infección por CMV, se deben obtener ensayos para evaluar la carga viral en sangre y la infección de órganos específicos. Se puede considerar el empleo de ganciclovir, foscarnet o cidofovir a la espera de la evaluación, aunque el ganciclovir puede ser mielotóxico y el foscarnet y el cidofovir pueden ser nefrotóxicos (v. cap. 255). Si se identifica el virus de la gripe, se debe administrar tratamiento específico con antivirales. La elección del tratamiento (oseltamivir, zanamivir) debe basarse en la sensibilidad anticipada del virus de la gripe en circulación (v. cap. 258).

El empleo de **factores de crecimiento hematopoyéticos** acorta la duración de la neutropenia, pero no ha demostrado reducir la morbimortalidad. Por ello, las recomendaciones de la Infectious Diseases Society of America de 2010 no propugnan el uso rutinario de estos factores en pacientes con neutropenia febril establecida, aunque las recomendaciones sí señalan que se puede considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyéticos así como la profilaxis en los que tienen neutropenia con un alto riesgo de fiebre. Las infecciones se producen en niños con cáncer incluso sin neutropenia. La mayoría de las veces la etiología es viral; sin embargo, *P. jirovecii* puede causar neumonía independientemente del recuento de neutrófilos. La profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol es una estrategia eficaz y debe realizarse en todos los niños que se someten a tratamiento antineoplásico (v. cap. 244). Los hongos ambientales, como *Cryptococcus, Histoplasma* y *Coccidioides,* también pueden producir infección. *Toxoplasma gondii* es un patógeno poco frecuente pero ocasional en los niños con cáncer. Las infecciones de los niños sanos (p. ej., *S. pneumoniae, Streptococcus* del grupo A) también pueden afectar a los niños con cáncer, independientemente del recuento de neutrófilos.

TRASPLANTE

El trasplante de células madre hematopoyéticas y de órganos sólidos, incluidos corazón, hígado, riñón, pulmón, páncreas e intestino, se emplea cada vez más como tratamiento de diversas patologías. Los niños sometidos a trasplante tienen riesgo de contraer las mismas infecciones que afectan a los niños con inmunodeficiencias primarias. Aunque el tipo de infección tras el trasplante de órgano es generalmente similar en todos los receptores, existen algunas diferencias dependiendo del tipo de trasplante, la cantidad y el tiempo de inmunosupresión administrada, y la inmunidad preexistente del niño frente a patógenos específicos.

Trasplante de células madre hematopoyéticas

Las infecciones en el curso del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) se clasifican según se produzcan en el **período pretrasplante,** en el **período preinjerto** (0-30 días tras el trasplante), en el **período postinjerto** (30-100 días) o en el **período postrasplante tardío** (>100 días). Los defectos específicos de las defensas del huésped que predisponen a infección varían en cada uno de estos períodos (tabla 178-4). La neutropenia y las alteraciones en la inmunidad celular y la disfunción de la inmunidad humoral se producen en momentos específicos tras el trasplante, mientras que las alteraciones en las barreras anatómicas, debidas a los catéteres y a la mucositis secundaria a la radiación o a la quimioterapia, crean defectos en las defensas del huésped que se manifiestan durante cualquiera de los períodos que siguen al trasplante.

Período pretrasplante

Los niños llegan al TCMH con antecedentes heterogéneos de enfermedades subyacentes, de exposición a quimioterapia, de grado de inmunodepresión y de infecciones previas. Aproximadamente el 12% de las infecciones en los adultos receptores de TCMH ocurren durante el período pretrasplante. Con frecuencia, estas infecciones se deben a bacilos gramnegativos y se manifiestan como infecciones locales de la piel, los tejidos blandos y el tracto urinario. Es importante destacar que la infección durante este período no retrasa o afecta negativamente al injerto ni modifica su resultado.

Período preinjerto

Las **infecciones bacterianas** son las que predominan en este período (0-30 días). La infección más frecuentemente documentada es la bacteriemia, que se produce en hasta el 50% de los receptores de TCMH en los primeros 30 días que siguen al trasplante. La bacteriemia se asocia en general con la presencia de mucositis o de catéteres, pero puede estar asociada con neumonía. Asimismo, más del 40% de los niños sometidos a TCMH experimentan al menos una infección en el período preinjerto. Los cocos grampositivos, los bacilos gramnegativos, las levaduras y, con menor frecuencia, otros hongos causan infecciones en este período. En el 4-20% de los TCMH se ha identificado *Aspergillus,* que se diagnostica por lo común en la tercera semana de neutropenia. Las infecciones causadas por los hongos emergentes *Fusarium* y *Pseudallescheria boydii* se asocian con la neutropenia prolongada observada durante el período preinjerto.

Durante este período también se producen **infecciones virales.** En los adultos, la enfermedad vírica más frecuentemente observada es la reactivación del herpes simple, pero en los niños es menos habitual, lo que parece relacionarse con la ausencia del virus en el receptor antes del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TCMH. El antecedente de infección por herpes simple o la seropositividad al mismo constituyen indicaciones de profilaxis. La exposición nosocomial a patógenos virales adquiridos en la comunidad, incluido el virus respiratorio sincitial (VRS), el virus de la gripe, el adenovirus y el rotavirus, es otra fuente de infección importante en este período. Hay cada vez más evidencia de que los virus adquiridos en la comunidad son causa de aumentos en la morbimortalidad entre los receptores de TCMH en este período. El adenovirus es un patógeno particularmente importante que puede presentarse de forma temprana, aunque en general lo hace tras el injerto.

Período postinjerto

El defecto inmunitario predominante en este período es la alteración de la inmunidad celular. Por ello, los microorganismos clásicamente denominados «patógenos oportunistas» son los que predominan. El riesgo se ve acentuado en los 50-100 días postrasplante, cuando la inmunidad del huésped ha desaparecido y aún no se ha puesto en funcionamiento la del donante. La neumonía por *P. jirovecii* se presenta en este período si los pacientes no reciben profilaxis. La reactivación de *T. gondii,* causa rara de enfermedad en los receptores de TCMH, también puede producirse durante el período postinjerto. La candidiasis hepatoesplénica también puede darse en este período, aunque la siembra se produce habitualmente en la fase neutropénica.

El **CMV** es una de las causas de morbimortalidad entre los receptores de TCMH. Al contrario de lo que sucede en los pacientes sometidos a trasplantes de órgano sólido, en los que la infección primaria a partir del donante causa el mayor peligro, la reactivación del CMV en un receptor de TCMH cuyo donante no ha estado en contacto con el virus puede causar la enfermedad más grave. El riesgo de enfermedad por CMV después del TCMH también es mayor en los receptores de trasplantes no emparentados con depleción de células T y en los que padecen la enfermedad injerto contra huésped. El **adenovirus** es otro patógeno viral importante; se ha aislado en hasta un 5% los adultos y niños receptores de TCMH y causa enfermedad invasiva en el 20% de los casos. Los niños que han recibido órganos de donantes no emparentados o de células de cordón no emparentado tienen una incidencia de hasta el 14% de infección por adenovirus durante este período postinjerto precoz. Los **poliomavirus,** como el virus BK, se han reconocido con mayor frecuencia como causa de disfunción renal y cistitis hemorrágica tras el trasplante de médula ósea. Las infecciones por otros virus herpes (virus de Epstein-Barr [VEB] y virus herpes humano 6) así como patógenos adquiridos en la comunidad, también se asocian con mayor morbimortalidad en este período, similar al período preinjerto.

Período postrasplante tardío

La infección es poco frecuente transcurridos 100 días desde el trasplante en ausencia de una enfermedad injerto contra huésped crónica. Sin embargo, la presencia de enfermedad injerto contra huésped crónica afecta significativamente a las barreras anatómicas y se asocia con defectos en la inmunidad humoral, esplénica y celular (v. cap. 137). Las infecciones virales, incluida la infección primaria con reactivación del virus de la varicela-zóster, son responsables de más del 40% de las infecciones durante este período. Las infecciones bacterianas, en particular las del tracto respiratorio superior e inferior, son la causa de aproximadamente un tercio de las infecciones. Éstas pueden estar asociadas con deficiencias en la producción de inmunoglobulinas, especialmente IgG_2. Las micosis son responsables de menos de un 20% de las infecciones confirmadas durante el período postrasplante tardío.

Trasplante de órgano sólido

Los factores que predisponen a la infección tras un trasplante de órgano sólido comprenden los que estaban presentes antes del trasplante y los secundarios a los eventos intraoperatorios o a las terapias postrasplante (tabla 178-5). Algunos de estos riesgos adicionales no pueden evitarse y otros adquiridos durante o tras la intervención dependen en ocasiones de decisiones o acciones de los miembros del equipo de trasplante. De modo similar a lo que sucede con otros niños que se han sometido a procedimientos quirúrgicos, las infecciones del sitio quirúrgico son una causa frecuente de infección temprana después del trasplante. Más allá de esto, la necesidad de emplear fármacos inmunosupresores potentes para prevenir el rechazo es el mayor factor de predisposición a infección en los trasplantados. A pesar de los esfuerzos para optimizar regímenes de inmunosupresión que prevengan o traten el rechazo con una mínima alteración de la inmunidad, todos los regímenes actualmente en uso interfieren en la capacidad del sistema inmunitario de prevenir la infección. La diana principal de la mayoría de estos fármacos inmunosupresores es el sistema inmunitario celular, pero los regímenes pueden alterar, y de hecho alteran, también muchos otros aspectos del sistema inmunitario del receptor del trasplante.

Tabla 178-5 Factores de riesgo de infecciones después de un trasplante de órganos sólidos en niños

FACTORES PRETRASPLANTE
Edad del paciente
Enfermedad subyacente, malnutrición
Órgano específico trasplantado
Exposiciones previas a agentes infecciosos
Inmunizaciones previas
Presencia de infección en el donante
FACTORES INTRAOPERATORIOS
Duración de la cirugía del trasplante
Exposición a productos hemáticos
Problemas técnicos
Microorganismos transmitidos con el órgano donado
FACTORES POSTRASPLANTE
Inmunosupresión
Inducción de la inmunosupresión
Mantenimiento de la inmunosupresión
Aumento del tratamiento para el rechazo
Catéteres permanentes
Exposiciones nosocomiales
Exposiciones en la comunidad

Desarrollo de las infecciones

El momento en el que se desarrollan los distintos tipos de infección en general es predecible, independientemente de cuál sea el órgano trasplantado (tabla 178-6). De forma característica, las complicaciones infecciosas se desarrollan en 1 de 3 intervalos de tiempo: temprano (0-30 días tras el trasplante), intermedio (30-180 días) y tardío (>180 días); la mayoría de las infecciones se producen en los primeros 180 días tras el trasplante. La tabla 178-6 debe emplearse como una pauta general de los tipos de infecciones encontrados, pero puede verse modificada con la introducción de terapias inmunosupresoras más modernas o el empleo de profilaxis.

Las infecciones precoces o tempranas suelen ser el resultado de complicaciones de la propia cirugía, de la adquisición inesperada de un patógeno bacteriano o fúngico del donante, o de la presencia de un catéter permanente. Por el contrario, las infecciones del período intermedio son complicaciones de la inmunosupresión, cuya mayor intensidad se alcanza durante los 6 primeros meses que siguen al trasplante. Éste es el período de mayor riesgo de infecciones por patógenos oportunistas, como CMV, VEB y *P. jirovecii*. Las alteraciones anatómicas, como la estenosis bronquial y la estenosis biliar, que se desarrollan como consecuencia de la cirugía del trasplante, también pueden predisponer a infecciones recidivantes en este período de tiempo.

Las infecciones que se desarrollan en el período tardío son la consecuencia de alteraciones anatómicas no corregidas, rechazo crónico o exposición a patógenos adquiridos en la comunidad. La infección debida a estos últimos patógenos, como el VRS, puede dar lugar a infecciones graves secundarias al estado de inmunodepresión del receptor del trasplante durante los períodos temprano e intermedio. En comparación con los períodos iniciales, las infecciones adquiridas en la comunidad durante el período tardío en general son benignas, ya que la inmunosupresión se mantiene a niveles significativamente menores. No obstante, ciertos patógenos, como el virus de la varicela-zóster y el VEB, pueden producir infecciones graves incluso en el período tardío.

booksmedicos.org

Tabla 178-6 Momentos de las complicaciones infecciosas después del trasplante de órganos sólidos

PERÍODO TEMPRANO (0-30 DÍAS)
Infecciones bacterianas
Bacilos gramnegativos entéricos
- Intestino delgado, hígado, corazón neonatal

Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Alcaligenes
- Pulmón de la fibrosis quística

Microorganismos grampositivos
- Todo tipo de trasplantes

Micosis
Todo tipo de trasplantes
Infecciones virales
Virus del herpes simple
- Todo tipo de trasplantes

Virus respiratorios nosocomiales
- Todo tipo de trasplantes

PERÍODO MEDIO (1-6 MESES)
Infecciones virales
Citomegalovirus
- Todo tipo de trasplantes
- Receptor seronegativo de donante seropositivo

Virus de Epstein-Barr
- Todo tipo de trasplantes (intestino delgado, el grupo de mayor riesgo)
- Receptor seronegativo

Virus de la varicela-zóster
- Todo tipo de trasplantes
- Infecciones oportunistas

Pneumocystis jirovecii
- Todo tipo de trasplantes

Toxoplasma gondii
- Receptor seronegativo de trasplante cardíaco de donante seropositivo

Infecciones bacterianas
Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Alcaligenes
- Pulmón de la fibrosis quística

Bacilos gramnegativos entéricos
- Intestino delgado

PERÍODO TARDÍO (>6 MESES)
Infecciones virales
Virus de Epstein-Barr
- Todo tipo de trasplantes, pero menor riesgo que en el período medio

Virus de la varicela-zóster
- Todo tipo de trasplantes

Infecciones virales adquiridas en la comunidad
- Todo tipo de trasplantes

Infecciones bacterianas
Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Alcaligenes
- Pulmón de la fibrosis quística
- Trasplantes pulmonares con rechazo crónico

Bacteriemia por bacilos gramnegativos
- Intestino delgado

Micosis
Aspergillus
- Trasplantes de pulmón con rechazo crónico

Adaptada de Green M, Michaels MG: Infections in solid organ transplant recipients. En Long SS, Pickering L, Prober C, editores: Principles and practice of pediatric infectious disease, *4.ª ed., Nueva York, 2012, WB Saunders.*

Infecciones por bacterias y hongos

Aunque las infecciones por bacterias y hongos en los trasplantados presentan importantes diferencias según el tipo de injerto, hay varios principios que se pueden aplicar de forma global a todos los receptores de trasplantes. Las infecciones bacterianas y micóticas tras el trasplante de órganos suelen ser una consecuencia directa de la cirugía, de la rotura de la barrera anatómica, de la presencia de un cuerpo extraño, de un estrechamiento anatómico anómalo o de una obstrucción. Exceptuando las infecciones relacionadas con los catéteres, los focos de infección bacteriana suelen situarse en el órgano trasplantado o cerca de él. Las infecciones tras un trasplante abdominal (p. ej., hígado, intestino o riñón) suelen producirse en el abdomen o en la herida quirúrgica. Los patógenos suelen ser bacterias gramnegativas entéricas, *Enterococcus* y ocasionalmente *Candida*. Las infecciones en los trasplantes torácicos (p. ej., corazón, pulmón) se producen por lo común en el tracto respiratorio inferior o en la herida quirúrgica. Entre los patógenos asociados con estas infecciones se incluyen *S. aureus* y bacterias gramnegativas. Los pacientes sometidos a trasplante pulmonar por fibrosis quística presentan una elevada tasa de complicaciones infecciosas, ya que con frecuencia están colonizados por *P. aeruginosa* o *Aspergillus* antes del trasplante. Aunque se hayan retirado los pulmones quísticos infectados, los senos paranasales y las vías respiratorias superiores siguen estando colonizados por los mismos patógenos y pueden producirse las reinfecciones de los pulmones trasplantados. Los niños receptores de órganos habitualmente están hospitalizados durante largos períodos de tiempo y reciben abundantes antibióticos, por lo que el aislamiento de bacterias con patrones de resistencia a muchos antibióticos suele ser habitual tras cualquier tipo de trasplante de órgano. Las infecciones por *Aspergillus* son menos frecuentes, pero pueden producirse tras el trasplante de cualquier órgano y se asocian con una elevada morbimortalidad.

Infecciones virales

Los patógenos virales, en especial los virus herpes, son una causa mayor de morbimortalidad tras el trasplante de órganos sólidos. Además, el virus BK es una causa importante de nefropatía después de un trasplante renal. Los patrones de enfermedad asociados con cada patógeno viral individual son generalmente similares en todos los receptores de órganos. Sin embargo, la incidencia, el modo de presentación y la gravedad difieren según el tipo de órgano trasplantado y, en cuanto a muchos patógenos virales, el estado serológico pretrasplante del receptor.

Los patógenos virales se pueden catalogar generalmente en patógenos latentes, que causan infección por reactivaciones en el huésped o por la adquisición de virus del donante, como el CMV y el VEB, o en virus adquiridos en la comunidad (p. ej., VRS). En el caso del CMV y el VEB, la infección primaria tras el trasplante se asocia con una importante morbimortalidad. El riesgo más elevado se observa en el huésped sin trasplante previo que recibe un órgano de un donante previamente infectado por uno de estos virus. Esta «circunstancia de desajuste» se asocia con frecuencia con una enfermedad grave. No obstante, aunque el donante sea CMV-negativo o VEB-negativo, puede adquirirse la infección primaria a partir de un contacto estrecho o a través de productos sanguíneos. Las infecciones secundarias (reactivación de una cepa latente en el huésped o sobreinfección por una cepa nueva) suelen producir una enfermedad más leve, a menos que el paciente esté muy inmunodeprimido, como ocurre durante el tratamiento de los rechazos importantes.

El CMV es uno de los patógenos virales más frecuentemente reconocidos en el trasplante. La enfermedad por CMV ha disminuido de modo significativo con el empleo de estrategias preventivas como la profilaxis antiviral y la monitorización de la carga viral para conformar el tratamiento antiviral de anticipación. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad por CMV pueden variar desde un síndrome de fatiga y fiebre hasta una enfermedad diseminada que afecte al pulmón, al hígado y al tracto gastrointestinal.

La infección causada por el VEB es otra complicación importante del trasplante de órgano sólido. Los síntomas clínicos van desde un síndrome mononucleósido moderado hasta el **trastorno linfoproliferativo diseminado postrasplante.** Éste es más frecuente en los niños que en los adultos, ya que la primoinfección por el VEB en los inmunodeprimidos origina más fácilmente trastornos proliferativos descontrolados, incluido el linfoma postrasplante.

Otros virus, como el adenovirus, pueden estar asociados al donante pero son menos frecuentes. El desarrollo inesperado de patógenos virales asociados al donante, como el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C y el VIH, es raro en la actualidad gracias al cribado exhaustivo de los donantes.

Los virus adquiridos en la comunidad, incluidos los asociados con infección del tracto respiratorio (p. ej., VRS, virus de la gripe, adenovirus y parainfluenza) e infección del tracto gastrointestinal (p. ej., enterovirus,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

rotavirus), pueden ser causas de patología importante en los niños trasplantados. En general, los factores de riesgo de enfermedad grave son la edad joven, la adquisición de la infección de forma temprana tras el trasplante y la supresión inmunitaria aumentada. En ausencia de estos factores de riesgo, la infección tiene un curso similar al que se produce en los niños inmunocompetentes. Sin embargo, algunos virus adquiridos en la comunidad, como el adenovirus, pueden asociarse a disfunción del injerto, incluso cuando se adquieren en el período tardío tras el trasplante.

Patógenos oportunistas

Los niños sometidos a trasplante de órganos sólidos también presentan mayor riesgo de infecciones sintomáticas por patógenos que habitualmente no suelen causar enfermedad clínica en el huésped inmunocompetente. Aunque se suelen presentar en el período intermedio, estas infecciones también pueden presentarse en el período tardío en aquellos pacientes que requieren niveles elevados y prolongados de inmunosupresión. *P. jirovecii* es una causa reconocida de neumonía después de trasplante de órgano sólido, aunque la profilaxis de rutina ha eliminado este problema. *T. gondii* puede complicar trasplantes cardíacos debido al tropismo del microorganismo por el músculo cardíaco y al riesgo de transmisión desde el donante, pero rara vez complica otro tipo de trasplantes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

178.3 Prevención de infecciones en los huéspedes inmunodeprimidos

Marian G. Michaels y Michael Green

No se pueden prevenir totalmente las infecciones en los niños con defectos en una o más ramas del sistema inmunitario, pero se pueden tomar ciertas medidas que disminuyen el riesgo de infección. La reposición de inmunoglobulinas resulta beneficiosa en los niños con deficiencias primarias de células B. El interferón γ, la trimetoprima-sulfametoxazol y los antifúngicos orales reducen el número de infecciones en los niños con enfermedad granulomatosa crónica. Los niños con defectos en la inmunidad celular debido a procesos primarios, a infección por VIH avanzada o al uso de inmunosupresores se benefician de la profilaxis contra *P. jirovecii.* Las inmunizaciones previenen muchas infecciones y son de importancia en niños inmunodeprimidos. Cuando sea posible, las inmunizaciones deben administrarse antes de cualquier tratamiento que pueda comprometer el sistema inmunitario del niño.

Aunque los niños con inmunodeficiencias constituyen un grupo heterogéneo, se pueden aplicar de forma general algunos principios de prevención. El empleo de vacunas inactivadas no implica un mayor riesgo de efectos secundarios, aunque pueden ser menos eficaces debido a la alteración de la respuesta inmunitaria. En la mayoría de los casos, los niños con inmunodeficiencias deberían recibir todas las vacunas inactivadas recomendadas. Las vacunas de virus vivos atenuados pueden producir enfermedad en algunos niños inmunodeprimidos, por lo que se deben utilizar inmunizaciones alternativas siempre que sea posible, como la vacuna de la gripe inactivada en vez de la vacuna de la gripe con virus vivo atenuado. De forma general, las vacunas de virus vivos no deben emplearse en los niños con anomalías primarias de las células T; se deben realizar esfuerzos para asegurarse de que todos los contactos están inmunizados para disminuir el riesgo de exposición. En algunas circunstancias en las que la infección por la forma salvaje del virus puede ser grave está justificado vacunar al niño con inmunosupresión, incluso con virus vivos. Por ejemplo, los niños con VIH y un porcentaje de CD4 superior al 15% deben recibir vacunaciones frente al sarampión y la varicela. Además de las vacunas de rutina, los niños inmunodeprimidos deben recibir también otras vacunas. Por ejemplo, los niños con asplenia o disfunción esplénica deben recibir la vacuna del meningococo y la vacuna polisacárida neumocócica, además de la vacuna conjugada rutinaria. Se aconseja vacunar contra la gripe a los niños inmunodeprimidos y a sus contactos con el fin de reducir el riesgo de transmisión al niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 179

Infecciones asociadas con dispositivos médicos

Joshua Wolf y Patricia M. Flynn

El empleo de dispositivos sintéticos y protésicos implantados ha revolucionado la práctica pediátrica al proporcionar un acceso venoso a largo plazo, cirugía de rescate de miembros y tratamiento satisfactorio de hidrocefalia, retención urinaria e insuficiencia renal. Sin embargo, las complicaciones infecciosas de estos dispositivos siguen constituyendo una preocupación. Estas infecciones se relacionan con el desarrollo de biopelículas, comunidades organizadas de microorganismos sobre la superficie del dispositivo protegidas frente al sistema inmunitario y el tratamiento antimicrobiano. Numerosos factores son importantes en relación con el desarrollo de la infección; entre ellos, la susceptibilidad del huésped, la composición del dispositivo, la duración de la implantación y la exposición a los microorganismos colonizadores.

DISPOSITIVOS DE ACCESO INTRAVASCULAR

Los dispositivos de acceso intravascular van de agujas de acero inoxidables cortas o cánulas de plástico insertadas durante breves períodos a catéteres de plástico sintético implantables multilumen con un uso esperado de años. Entre las complicaciones infecciosas se incluyen infecciones locales de la piel y los tejidos blandos, como las del sitio de salida, del túnel y de los bolsillos de dispositivos, e **infecciones de la sangre relacionadas con el catéter (ISRC).** El empleo de dispositivos venosos centrales ha mejorado la calidad de vida de los pacientes de alto riesgo, pero ha aumentado también el riesgo de infección.

Tipos de catéteres

Las cánulas periféricas de corto plazo se utilizan mucho en los pacientes pediátricos, y las complicaciones infecciosas rara vez se producen. La tasa de ISRC periféricas en niños es <0,15%. La edad del paciente menor de 1 año, la duración del empleo durante más de 144 horas y algunos tipos de infusiones se asocian con un mayor riesgo de infección relacionada con el catéter. La flebitis asociada con el catéter es más frecuente (1-6%) pero rara vez es infecciosa y puede tratarse de modo conservador.

Los **catéteres venosos centrales (CVC),** que terminan en una vena central como la vena cava superior o la vena cava inferior, se utilizan ampliamente tanto en pacientes adultos como pediátricos y son responsables de la mayoría de las infecciones relacionadas con catéteres. Estos catéteres se utilizan comúnmente en pacientes críticamente enfermos, incluidos neonatos, que tienen otros muchos factores de riesgo de infección nosocomial. Los pacientes de una unidad de cuidados intensivos con un CVC tienen un riesgo 5 veces superior de desarrollo de infección de la sangre que los que no lo tienen.

El empleo de **catéteres centrales insertados periféricamente,** que se insertan en una vena periférica y terminan en una vena central, ha aumentado en los pacientes pediátricos. Las tasas de infección parecen ser similares a las de los CVC tunelizados a largo plazo (~2/1.000 días), pero son más frecuentes otras complicaciones, como fractura, desprendimiento y oclusión.

Cuando se requiere un acceso intravenoso prolongado, puede insertarse un catéter de goma de silicona con manguito o un catéter de poliuretano en la vena cava superior a través de la vena subclavia, cefálica o yugular. El segmento extravascular del catéter pasa a través de un túnel subcutáneo antes de dejar la piel, por lo general en la parte superior del tórax (catéter de Broviac o de Hickman). Un manguito alrededor del catéter cerca del sitio de salida induce una reacción fibrótica para sellar el túnel. Los dispositivos totalmente implantados incluyen también un reservorio subcutáneo o puerto con un tabique de silicona de autosellado inmediatamente debajo de la piel que permite un acceso repetido de agujas percutáneas.

booksmedicos.org

Bibliografía

Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al: A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy induced neutropenia in children with cancer or after hematopoietic stem cell transplantation, *Clin Infect Dis* 45: 1296-1304, 2007.

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer:2010 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 52:e56-e93, 2011.

Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al: Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation, *J Clin Oncol* 30:4427-4438, 2012.

Palazzi DL: The use of antimicrobial agents in children with fever during chemotherapy-induced neutropenia, *Pediatr Infect Dis J* 30:887-890, 2011.

Phillips R, Hancock B, Graham J, et al: Prevention and management of neutropenic sepsis in patients with cancer: summary of NICE guidance, *BMJ* 345:47-49, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Infectious Diseases Guidelines. In Blumberg EA, Danziger-Isakov L, Kumar D, et al, editors: ed 3, *Am J Transplant*, 13, pp 1-371, Suppl 4.

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 52:e56-e93, 2011.

Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al: Guideline for the Management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation, *J Clin Oncol* 30:4427-4438, 2012.

booksmedicos.org

La incidencia de infección local (sitio de salida, túnel y bolsa) con catéteres a largo plazo es de 0,2-2,8/1.000 catéter-días. La incidencia de ISRC con Broviac o Hickman es de 0,5-11,0/1.000 catéter-días, mientras que la de los dispositivos implantables es de 0,3-1,8/1.000 catéter-días. El riesgo de ISRC aumenta en los lactantes prematuros, los niños pequeños y los pacientes que reciben nutrición parenteral total.

Infección de la piel y los tejidos blandos asociada a catéter

En presencia de un CVC pueden producirse numerosas infecciones locales. Entre las **manifestaciones clínicas** de la infección local se incluyen eritema, inflamación y exudado purulento en el sitio de salida o a lo largo del tracto del túnel subcutáneo del catéter. La **infección del sitio de salida** denota infección localizada en el sitio de salida, sin marcar un trayecto significativo a lo largo del túnel, con frecuencia con exudado purulento. La **infección del tracto tunelizado** indica infección de los tejidos subcutáneos situados a lo largo de un catéter tunelizado, que puede incluir también secreción serosa o serosanguinolenta a partir de un seno que drena a lo largo del trayecto del catéter. La **infección del bolsillo** hace referencia a la infección supurativa de la zona subcutánea en la que se encuentra un dispositivo totalmente implantado. Puede coexistir la infección de la sangre con infección local.

El diagnóstico de infección local se establece clínicamente, pero debe efectuarse una extensión teñida al Gram y cultivo de cualquier sitio de salida para identificar la causa microbiológica. El origen suele ser contaminación por la flora cutánea o gastrointestinal y los microorganismos más comunes son *S. aureus,* estafilococos coagulasa-negativos, *P. aeruginosa, Candida* spp. y micobacterias. Un exudado de color verde es muy sugestivo de infección micobacteriana, y han de llevarse a cabo las tinciones y los cultivos adecuados.

El tratamiento de la infección local relacionada con una cánula periférica o un CVC a corto plazo debe incluir la retirada del dispositivo. La infección del sitio de salida puede resolverse con la sola retirada, pero los síntomas sistémicos deben abordarse con tratamiento antimicrobiano, como se recomienda más adelante en el tratamiento de la ISRC. En el caso de los CVC a largo plazo, las infecciones del sitio de salida suelen responder a cuidados locales con antibióticos tópicos o sistémicos solamente. Sin embargo, las infecciones del túnel o de la bolsa requieren la retirada del catéter y el tratamiento con antibióticos por vía sistémica en la mayoría de los casos. Cuando se retira un CVC como consecuencia de la infección del túnel, también se debe retirar el manguito, que debe ser remitido para cultivo si es posible. En casos de infección micobacteriana, por lo general se requiere un desbridamiento quirúrgico de los tejidos para obtener la curación.

Infección sanguínea relacionada con el catéter

La infección de la sangre relacionada con el catéter (ISRC) se produce cuando los microorganismos adheridos al CVC son desprendidos al torrente circulatorio, lo que da lugar a bacteriemia. En el dispositivo, los microorganismos están incluidos en biopelículas como comunidades organizadas. Puede haber colonización incluso en ausencia de síntomas o de cultivos positivos.

Los microorganismos pueden contaminar la superficie externa del CVC durante la inserción o la superficie intraluminal al manejar el sistema conector del catéter o soluciones de infusión contaminadas. La mayoría de los casos de ISRC parecen estar causados por colonización intraluminal, pero la colonización externa puede desempeñar un mayor papel en las infecciones relacionadas con catéteres insertados recientemente (<30 días). Predominan los cocos grampositivos y aproximadamente la mitad de las infecciones están causadas por estafilococos coagulasa-negativos. Se aíslan bacterias intestinales gramnegativas en aproximadamente el 20-30% de los episodios, y el 5-10% de los episodios están causados por hongos.

La fiebre sin un foco identificable es la forma de presentación clínica más común de la ISRC; suelen estar ausentes síntomas y signos locales de los tejidos blandos. El comienzo de fiebre o escalofríos durante o poco después de purgar un catéter es muy sugestivo de ISRC. También puede haber síntomas y signos de infección complicada, como tromboflebitis séptica, endocarditis o ectima gangrenoso.

Los hemocultivos recogidos antes del comienzo del tratamiento antibiótico son generalmente positivos tanto de los CVC como de la sangre periférica. Es importante no recoger cultivos a menos que se sospeche infección, ya que puede producirse contaminación del hemocultivo, lo que puede llevar a un tratamiento inadecuado. El hemocultivo debe obtenerse al menos de 2 sitios, preferiblemente incluyendo todas las luces de un CVC *y* la sangre periférica, antes de dar comienzo al tratamiento antibiótico para ayudar a interpretar los cultivos positivos con contaminantes cutáneos comunes.

Las pruebas para diferenciar la ISRC de otras fuentes de bacteriemia en presencia de un CVC incluyen el cultivo de la punta del catéter, hemocultivos cuantitativos o **tiempo diferencial hasta la positividad** de los hemocultivos extraídos desde sitios diferentes. Un diagnóstico definitivo de ISRC puede ser importante para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de la retirada del catéter o de un tratamiento auxiliar. Aunque el cultivo de la punta del CVC puede identificar la ISRC, imposibilita el rescate del catéter. La técnica disponible más fácilmente para confirmar la ISRC sin retirada del catéter es el cálculo del tiempo diferencial hasta la positividad entre los hemocultivos obtenidos de un catéter y desde una vena periférica o luz separada. Durante la ISRC, la sangre obtenida a través de la luz responsable indica generalmente crecimiento al menos 2-3 horas antes que en sangre periférica o luces no colonizadas por una mayor carga de un microorganismo intraluminal. Se han de obtener unos volúmenes de sangre idénticos de modo simultáneo de cada sitio y se requiere un sistema de hemocultivo monitorizado continuamente. La especificidad de esta prueba es buena (94-100%), y la sensibilidad es buena cuando se dispone de un cultivo de sangre periférica (~90%) pero peor cuando se comparan 2 luces de un CVC (64%). Cuando sea factible, un hemocultivo cuantitativo que muestre al menos una cifra 3 veces superior de microorganismos de sangre central en comparación con sangre periférica es también diagnóstico.

El tratamiento de la ISRC relacionada con **dispositivos de acceso vascular a largo plazo** (Hickman, Broviac, dispositivos totalmente implantables) con antibióticos sistémicos es satisfactorio en muchas infecciones bacterianas sin retirada del dispositivo. El tratamiento antibiótico debe dirigirse al patógeno aislado y administrarse durante un total de 10-14 días desde el momento en que se conoce el resultado del hemocultivo. Hasta disponer de la identificación y las pruebas de sensibilidad, está indicado el tratamiento empírico, basado en los datos de sensibilidad antimicrobiana local y que incluye generalmente vancomicina más un aminoglucósido antipseudomonas (p. ej., gentamicina), penicilina (p. ej., piperacilina-tazobactam) o cefalosporina (p. ej., ceftazidima o cefepima). Debe iniciarse un tratamiento con una equinocandina si se sospecha fungemia. El **sellado antibiótico del catéter,** con administración de soluciones de altas concentraciones de antibióticos o etanol que permanecen en el catéter hasta 24 horas, podría mejorar el desenlace cuando se utiliza como adyuvante al tratamiento sistémico y parece seguro, pero se no se dispone aún de datos suficientes para recomendar firmemente su empleo. Si los hemocultivos siguen siendo positivos después de 72 horas de tratamiento adecuado, o si el paciente empeora clínicamente, se debe retirar el dispositivo. Es muy común el fracaso del tratamiento de rescate de la ISRC en infecciones causadas por *S. aureus* (~50%), *Candida* spp. (>70%) y *Mycobacterium* spp. (>70%), aunque son prometedores algunos informes de casos clínicos de curación con sellado antimicrobiano. Otras indicaciones para la retirada de un catéter a largo plazo son la sepsis grave, la tromboflebitis supurativa y la endocarditis. Está indicado el tratamiento prolongado (4-6 semanas) en la bacteriemia o fungemia persistente a pesar de la retirada del catéter. Para tomar la decisión de intentar el rescate del catéter se sopesará el riesgo y el impacto clínico de la infección persistente o de recidiva frente al riesgo de una intervención quirúrgica.

La ISRC puede complicarse por otras infecciones intravasculares como la tromboflebitis séptica o la endocarditis. Puede sugerirse la presencia de estas afecciones por la preexistencia de factores de riesgo (como cardiopatía congénita), signos y síntomas, o bacteriemia o fungemia persistente 72 horas después de la retirada del dispositivo y de tratamiento adecuado. No se recomienda un cribado en busca de estas complicaciones en niños por lo demás de bajo riesgo, incluso en los que tienen infección por *S. aureus,* ya que la frecuencia global es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

baja y puede ser difícil interpretar las pruebas, lo que puede llevar a un tratamiento inadecuado.

Prevención de la infección

Los catéteres deben retirarse de modo habitual cuando ya no sean necesarios. Aunque la prevalencia de infección aumenta con la duración prolongada del uso del catéter, la sustitución de rutina de un CVC requerido, ya sea en un nuevo sitio o sobre una guía de alambre, da lugar a una morbilidad significativa y no se recomienda. La prevención óptima de las infecciones relacionadas con dispositivos de acceso vascular a largo plazo incluye «paquetes» de intervenciones, como una técnica meticulosa de inserción quirúrgica en un ambiente similar a un quirófano, evitar bañarse o nadar (excepto con dispositivos totalmente implantables) y un meticuloso cuidado del catéter. Las soluciones de sellado de antibióticos o etanol, la heparina con conservantes y los tapones impregnados en alcohol pueden ser también apropiados para reducir el riesgo de infecciones de la sangre relacionadas con el catéter en poblaciones de alto riesgo. Aunque los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan la sustitución de catéteres periféricos de corta duración cada 72-96 horas para prevenir la flebitis, los datos pediátricos no apoyan esta práctica.

DERIVACIONES DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Las derivaciones de líquido cefalorraquídeo (LCR) se emplean en el tratamiento de los niños con hidrocefalia. El procedimiento habitual consiste en emplear un dispositivo de goma de silicona con una porción proximal insertada en el ventrículo, una válvula unidireccional y un segmento distal que desvía el LCR desde los ventrículos hacia la cavidad peritoneal (derivación ventriculoperitoneal [VP]) o hacia la aurícula derecha (derivación ventriculoatrial [VA]). La incidencia de infección de la derivación es del 1-20%, siendo la media del 10%. Las tasas más altas se han descrito en los lactantes más pequeños, en infecciones de derivación previas y en ciertas causas de hidrocefalia. La mayoría de las infecciones son el resultado de la contaminación intraoperatoria por flora dérmica de la herida quirúrgica. Así pues, en más de la mitad de los casos se aíslan estafilococos coagulasa-negativos. *S. aureus* se aísla en aproximadamente un 20% de los casos y los bacilos gramnegativos, en un 15%.

Se han descrito cuatro síndromes distintos: colonización de la derivación, infección asociada con infección de la herida, infección distal con peritonitis e infección asociada con meningitis.

Lo más frecuente es la colonización de la derivación con síntomas que reflejan un mal funcionamiento de la misma y no la infección de la derivación per se. Los síntomas asociados con colonización de la derivación VP comprenden letargo, cefalea, vómitos, fontanela a tensión y dolor abdominal. Con frecuencia hay también fiebre, pero puede ser <39 °C. Los síntomas suelen aparecer a los pocos meses de la intervención. Los síntomas sistémicos asociados con colonización de la derivación VA son más graves y los síntomas específicos de mal funcionamiento de la derivación con frecuencia están ausentes. Los émbolos pulmonares sépticos, la hipertensión pulmonar y la endocarditis infecciosa son complicaciones frecuentes de la colonización de la derivación VA. La colonización crónica de esta derivación puede causar una glomerulonefritis hipocomplementémica como consecuencia del depósito de complejos antígeno-anticuerpo en los glomérulos, denominada nefritis de la derivación; entre los hallazgos clínicos se incluyen hipertensión, hematuria microscópica, elevación del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina sérica y anemia.

El **diagnóstico** se realiza por tinción de Gram, microscopia, bioquímica y cultivo del LCR. El LCR debe obtenerse por aspiración directa de la derivación, ya que el LCR obtenido por punción lumbar o ventricular suele ser estéril. Es infrecuente observar signos de ventriculitis y los hallazgos en el LCR pueden ser sólo mínimamente anormales. Los resultados de los hemocultivos suelen ser positivos en la colonización de la derivación VA pero negativos en la colonización VP.

La infección de la herida se presenta con eritema, hinchazón, supuración y/o dehiscencia a lo largo del tracto de la derivación y a menudo se produce en los primeros días o semanas tras la intervención. *S. aureus* es el germen que más frecuentemente se aísla. Además de los hallazgos de la exploración física, suele haber fiebre y eventualmente no aparecen signos de mal funcionamiento en la mayoría de los casos.

La infección distal de las derivaciones VP con peritonitis se presenta como síntomas abdominales, en general sin evidencia de mal funcionamiento de la derivación. La patogenia parece estar relacionada con la perforación del intestino en el momento de la colocación de la derivación VP o la translocación bacteriana a través de la pared intestinal. Así, predominan los aislados gramnegativos, y las infecciones mixtas son frecuentes. Los microorganismos implicados de manera habitual se aíslan únicamente de la porción distal de la derivación.

Los patógenos comunes responsables de meningitis adquirida en la comunidad, como *S. pneumoniae, N. meningitidis* y *H. influenzae* tipo b, también pueden ser causa de meningitis bacteriana en los pacientes con derivaciones. La presentación clínica es similar a la de la meningitis bacteriana aguda en otros niños (v. cap. 602.1).

El **tratamiento** de la colonización de la derivación incluye la retirada de la derivación y tratamiento antibiótico sistémico dirigido frente a los microorganismos aislados. Después de la recogida de muestras apropiadas para cultivo, el tratamiento empírico suele ser vancomicina más un agente antipseudomonas con una penetración en LCR relativamente buena como ceftazidima o meropenem. El tratamiento definitivo debe dirigirse frente al microorganismo aislado y tener en cuenta la mala penetración de la mayoría de los antibióticos en el LCR a través de unas meninges no inflamadas. En consecuencia, los antibióticos intraventriculares pueden estar indicados, pero por lo general se reservan a menos que existan datos de fracaso terapéutico. Si el germen aislado es sensible, el tratamiento de elección es una penicilina antiestafilocócica parenteral con o sin vancomicina. Si el microorganismo es resistente a las penicilinas, se recomienda vancomicina sistémica y posiblemente intraventricular. En los casos de infección por gramnegativos, la combinación de una cefalosporina de tercera generación y aminoglucósido intraventricular es eficaz. Cuando se emplean antibióticos intraventriculares, es necesario monitorizar los niveles en el LCR para evitar toxicidad.

Para obtener la curación se requiere la retirada del dispositivo colonizado, y la sustitución final debe retrasarse hasta que se documente la esterilidad de los cultivos del LCR. Muchos neurocirujanos retiran inmediatamente la derivación y colocan un drenaje ventricular externo para aliviar la presión intracraneal, con una sustitución de la derivación en dos estadios una vez se haya confirmado la esterilización del LCR. Otros optan por exteriorizar inicialmente la extremidad distal de la derivación y sustituir ésta en un procedimiento de un solo estadio una vez que los cultivos del LCR permanecen estériles durante 48-72 horas. Se deben obtener cultivos diariamente del LCR hasta que se documente su esterilidad en 2-3 muestras consecutivas y se debe continuar con los antibióticos durante al menos 10 días después de la esterilización documentada del LCR. Los microorganismos gramnegativos pueden requerir una mayor duración (hasta 21 días). El recuento leucocitario en el LCR suele aumentar durante los primeros 3-5 días de tratamiento adecuado y no nos debe causar preocupación de fracaso terapéutico. La infección de la derivación distal con peritonitis y la infección de la herida se tratan de modo similar.

El tratamiento de la meningitis bacteriana con patógenos adquiridos en la comunidad típicos como meningococo o neumococo suele requerir sólo tratamiento antibiótico sistémico. No se requiere la sustitución de la derivación en ausencia de un mal funcionamiento del dispositivo, mala respuesta clínica, positividad persistente de los cultivos del LCR o recidiva de la infección después del tratamiento antibiótico.

Prevención de la infección

Para prevenir la infección de la derivación son necesarias una preparación cutánea y una técnica quirúrgica meticulosas. Con el fin de reducir la incidencia de infección se utilizan antibióticos sistémicos e intraventriculares, derivaciones impregnadas en antibiótico y tubos de derivación sumergidos previamente en antibiótico; se obtienen resultados dispares. Los antibióticos profilácticos sistémicos administrados antes de la inserción de la derivación reducen el riesgo de infección, aunque los datos disponibles son limitados, y pueden utilizarse en pacientes de alto riesgo donde se dispone de dispositivos.

booksmedicos.org

SONDAS URETRALES

Las sondas urinarias son una causa frecuente de infección, con aproximadamente 14 infecciones por cada 1.000 ingresos. Como ocurre con otros dispositivos, los microorganismos se adhieren a la superficie de la sonda y establecen una biopelícula que permite su proliferación. La presencia física de la sonda disminuye las defensas del huésped al impedir el vaciado completo de la vejiga. Esto proporciona a los microorganismos un medio adecuado para su crecimiento, distiende la uretra y bloquea las glándulas periuretrales. Casi todos los pacientes sondados durante más de 30 días desarrollan una bacteriuria. La carga de microorganismos en la infección urinaria asociada a catéter es típicamente ≥10.000 unidades formadoras de colonias/ml. Se pueden utilizar unos umbrales menores cuando haya un elevado índice de sospecha, pero estos episodios pueden representar colonización más que infección. Se realizarán cultivos de orina sólo en los pacientes sondados cuando se sospeche infección, ya que la colonización asintomática es ubicua y puede llevar a un tratamiento excesivo y a un posterior desarrollo de resistencia bacteriana. Los microorganismos predominantes son los bacilos gramnegativos y *Enterococcus* spp.; los estafilococos coagulasa-negativos son responsables de un 15% de las infecciones urinarias asociadas con catéter. Las infecciones sintomáticas deben tratarse con antibióticos y con la retirada de la sonda. La colonización de la sonda por *Candida* spp. es común, pero rara vez lleva a infección invasiva, y el tratamiento no tiene una repercusión a largo plazo sobre la colonización. Por tanto, no se recomienda el tratamiento de la candiduria asintomática excepto en neonatos, pacientes inmunocomprometidos y aquéllos con obstrucción del tracto urinario.

Prevención de la infección

Todas las sondas urinarias aumentan el riesgo de infección, por lo que debe evitarse usarlas de modo inadecuado. Una vez colocadas, su duración de uso debe ser la mínima imprescindible. Los avances tecnológicos han dado lugar al desarrollo de catéteres impregnados de antibióticos o de plata que se asocian con menores tasas de infección. La profilaxis antibiótica no reduce significativamente la tasa de infección en los catéteres de larga duración, pero aumenta claramente el riesgo de infección por microorganismos resistentes a antibióticos.

CATÉTERES DE DIÁLISIS PERITONEAL

Durante el primer año de diálisis peritoneal por insuficiencia renal terminal, un 65% de los niños tendrán uno o más episodios de peritonitis. La entrada de bacterias se debe a la contaminación luminal o periluminal del catéter o a la translocación a través de la pared intestinal. La infección hematógena es rara. Las infecciones pueden estar localizadas en el orificio de salida y/o estar asociada con peritonitis. Los microorganismos responsables de peritonitis son estafilococos coagulasa-negativos (30-40%), *S. aureus* (10-20%), estreptococos (10-15%), *E. coli* (5-10%), *Pseudomonas* spp. (5-10%), otras bacterias gramnegativas (5-15%), *Enterococcus* spp. (3-6%) y hongos (2-10%). *S. aureus* es más frecuente en las infecciones localizadas en el orificio de salida o en el túnel (42%). La mayoría de los episodios de infección se deben a la flora del paciente y los portadores de *S. aureus* tienen tasas de infección más altas en comparación con los no portadores.

Las **manifestaciones clínicas** de peritonitis pueden ser sutiles y consistir en febrícula con dolor abdominal leve o inflamación. Un líquido peritoneal turbio puede ser el signo inicial y predominante. Cuando hay peritonitis, el recuento celular del líquido peritoneal suele ser mayor de 100 leucocitos/μl. Cuando se sospeche peritonitis, el líquido de diálisis debe someterse a recuento celular, tinción de Gram y cultivo. La tinción de Gram es positiva en hasta un 40% de los casos de peritonitis.

Los pacientes con un líquido turbio y síntomas clínicos deberán recibir tratamiento empírico, preferiblemente guiado por los resultados de una tinción de Gram. Si no se visualizan microorganismos, se administrará vancomicina o bien un aminoglucósido o una cefalosporina de tercera o cuarta generación con actividad antipseudomonas por vía intraperitoneal. Se deben determinar los niveles en sangre de glucopéptidos y aminoglucósidos. Los pacientes sin líquido turbio y con síntomas mínimos pueden suspender el tratamiento hasta que se obtengan los resultados del cultivo. Una vez identificada la causa mediante cultivo, pueden requerirse cambios en el tratamiento. Se puede añadir rifampicina oral en los casos de infección por *S. aureus*. La peritonitis fúngica se trata con una combinación de flucitosina oral y fluconazol intraperitoneal u oral. El tratamiento dura un mínimo de 14 días y se prolonga a 21-28 días cuando se debe a *S. aureus, Pseudomonas* spp. y bacterias gramnegativas resistentes y a 28-42 días cuando se debe a hongos. Los episodios repetidos de peritonitis en las 4 semanas siguientes al tratamiento representan peritonitis «aparentemente recidivantes». Si el paciente responde a la reintroducción del tratamiento antimicrobiano, se debe llevar a cabo un ciclo de 6 semanas. En cualquier caso, si la infección no se resuelve con el tratamiento adecuado o si el estado del paciente empeora, se debe retirar el catéter. Las infecciones del orificio de salida o del túnel pueden producirse independientemente de la peritonitis, o pueden precederla. Se deben administrar los antibióticos adecuados según los resultados de la tinción de Gram y del cultivo y se administran típicamente por vía sistémica solamente a menos que haya también peritonitis. Algunos expertos recomiendan retirar el catéter peritoneal si se aíslan *Pseudomonas* u hongos.

Prevención de la infección

Además de los hábitos higiénicos, la aplicación regular de mupirocina o gentamicina en el punto de salida reduce las infecciones del orificio de salida y la peritonitis. Algunos médicos no recomiendan la pomada de gentamicina por el riesgo de infección por bacterias resistentes a gentamicina. Debe considerarse la profilaxis antibiótica sistémica en el momento de la inserción del catéter, si hay contaminación accidental y en el momento de los procedimientos odontológicos. Puede considerarse la profilaxis antifúngica durante el tratamiento antibiótico para prevenir la infección por hongos.

PRÓTESIS ORTOPÉDICAS

Las prótesis ortopédicas se usan poco en los niños. La infección suele seguir a la introducción de los microorganismos durante la cirugía por contaminación vehiculada por el aire o inoculación directa, o por diseminación hematógena o contigua a partir de una infección adyacente. La infección posquirúrgica precoz se da en las 2-4 semanas tras la cirugía y suele manifestarse como fiebre, dolor y síntomas locales de infección de la herida. La valoración precoz con aislamiento del microorganismo por aspiración articular o cultivo intraoperatorio, el desbridamiento quirúrgico y el tratamiento antimicrobiano contribuirán a salvar el implante si la duración de los síntomas es de menos de 1 mes, la prótesis es estable y el patógeno es sensible a antibióticos. Las infecciones crónicas se dan más de 1 mes tras la cirugía y con frecuencia son producidas por microorganismos de baja virulencia que contaminan el implante en el momento de la cirugía. Las manifestaciones habituales son dolor y deterioro de la función. También puede haber síntomas locales como eritema, hinchazón o drenaje. Estas infecciones responden mal al tratamiento antibiótico y suelen requerir la retirada del implante en 1 o 2 fases. Puede considerarse el desbridamiento quirúrgico del sitio con tratamiento antibiótico supresor a largo plazo, pero la erradicación de la infección es infrecuente. Las infecciones hematógenas agudas se suelen observar transcurridos 2 años o más de la intervención. En ocasiones se intenta la retención de la prótesis, pero son insuficientes los datos a largo plazo para determinar la tasa de éxitos. Si se considera la cirugía de rescate, se recomienda un pronto desbridamiento y un tratamiento antibiótico apropiado. Como con otros dispositivos a largo plazo, los microorganismos más frecuentes se reparten equitativamente entre estafilococos coagulasa-negativos y *S. aureus*. Con tratamiento antibiótico previo, el cultivo de la prótesis puede ser negativo; en estas situaciones, determinar la tipificación del ARN ribosómico 16S puede ayudar a identificar el microorganismo.

Se ha propuesto emplear profilaxis sistémica antibiótica, cemento con antibiótico y quirófanos con flujo de aire laminar para reducir la infección. Por el momento, los resultados de los ensayos clínicos son contradictorios.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Donlan RM, Costerton JW: Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms, *Clin Microbiol Rev* 15:167-193, 2002.

Fulkerson DH, Sivaganesan A, Hill JD, et al: Progression of cerebrospinal fluid cell count and differential over a treatment course of shunt infection, *J Neurosurg Pediatr* 8:613-619, 2011.

Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al: Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 50:625-663, 2010.

Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 49:1-45, 2009.

O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, *Am J Infect Control* 39:S1-S34, 2011.

Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al: Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 56:e1-e25, 2013.

Prusseit J, Simon M, von der Brelie C, et al: Epidemiology, prevention and management of ventriculoperitoneal shunt infections in children, *Pediatr Neurosurg* 45:325-336, 2009.

Simon TD, Hall M, Riva-Cambrin J, et al: Infection rates following initial cerebrospinal fluid shunt placement across pediatric hospitals in the United States, *J Neurosurg Pediatr* 4:156-165, 2009.

Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al: Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group, *Clin Infect Dis* 30:19-24, 2000.

Warady BA, Bakkaloglu S, Newland J, et al: Consensus guidelines for the prevention and treatment of catheter-related infections and peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis: 2012 update, *Perit Dial Int* 32(Suppl 2):S32-S86, 2012.

Wolf J, Curtis N, Worth LJ, et al: Treatment of central-line associated bloodstream infections in children: an update, *Pediatr Infect Dis J* 32:905-910, 2013.

Zegers B, Uiterwaal C, Kimpen J, et al: Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children with spina bifida on intermittent catheterization, *J Urol* 186:2365-2370, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Sección 3

Tratamiento antibiótico

Capítulo 180

Principios del tratamiento antibacteriano

Mark R. Schleiss

El tratamiento antibiótico en niños plantea retos diversos. Un problema desalentador es la escasez de datos sobre farmacocinética y dosificación pediátricas para algunos compuestos; como consecuencia, las recomendaciones pediátricas se extrapolan de estudios en adultos. Un segundo reto es la necesidad de que el clínico considere las diferencias importantes entre distintos grupos de edad con respecto a las especies patogénicas responsables de infecciones bacterianas pediátricas. Hay que considerar la dosis adecuada para la edad y la toxicidad teniendo en cuenta el estado del desarrollo y la fisiología de los lactantes y niños. Por último, el estilo del empleo de los antibióticos tiene algunas diferencias importantes en comparación con el empleo en los pacientes adultos. El tratamiento antibiótico específico se determina de manera óptima a partir del **diagnóstico microbiológico,** basado en el aislamiento del patógeno de una localización normalmente estéril, y se apoya en las pruebas de sensibilidad. Dadas las dificultades inherentes que pueden surgir en la recogida de muestras de los pacientes pediátricos y dado el mayor riesgo de mortalidad y discapacidad asociadas con la infección bacteriana grave en los niños muy pequeños, gran parte de la práctica clínica de las enfermedades infecciosas en pediatría se fundamenta en el **diagnóstico clínico,** empleando **empíricamente** los antibacterianos administrados antes o incluso sin la eventual identificación del patógeno específico.

En la toma de decisiones sobre el tratamiento antibacteriano empírico en niños influyen varias consideraciones clave. Es importante conocer el diagnóstico diferencial de los patógenos probables dependiendo de la edad. Esta información afecta a la elección del fármaco, a su dosis, al intervalo entre dosis y a la vía de administración (oral o parenteral). Una anamnesis y una exploración física completas, junto con las pruebas de laboratorio y de imagen adecuadas, resultan fundamentales para establecer el diagnóstico, que a su vez afecta a la elección del fármaco, a su dosis y al grado de urgencia de su administración. La historia vacunal puede reflejar una reducción del riesgo en relación con algunas infecciones invasivas, pero no necesariamente la desaparición del mismo. El riesgo de infecciones bacterianas graves en la práctica pediátrica también se ve afectado por el estado inmunológico del niño, que puede estar comprometido debido a la inmadurez del sistema (neonatos), a enfermedades subyacentes y a tratamientos asociados (v. cap. 178). Las infecciones en niños inmunodeficientes pueden deberse a bacterias no consideradas patogénicas en los inmunocompetentes. La presencia de cuerpos extraños también aumenta el riesgo de infecciones bacterianas (v. cap. 179). Se debe considerar la posible afectación del sistema nervioso central (SNC) en todos los pacientes pediátricos con infecciones bacterianas graves, ya que muchas de las infecciones bacteriémicas más comunes de la infancia, incluida la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo, *Salmonella* y meningococo, tienen un riesgo significativo de diseminación hematógena al SNC.

Otro factor que hay que considerar son los patrones de **resistencia antimicrobiana** en la comunidad y el tratamiento empírico del posible patógeno. La resistencia a penicilinas y cefalosporinas es ya frecuente en cepas de *Streptococcus pneumoniae,* lo que a menudo hace necesario el empleo de otras clases de antibióticos. De modo similar, la alarmante emergencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) adquirido en la comunidad ha complicado aún más la elección de la antibioterapia. Además, las Enterobacteriaceae resistentes a carbapenemes son un problema creciente en los pacientes hospitalizados.

La resistencia a antibióticos resulta de múltiples modificaciones del genoma bacteriano (tablas 180-1 y 180-2). Entre los mecanismos implicados se incluyen la inactivación enzimática del antibiótico, la disminución de la permeabilidad de la membrana celular a los antibióticos intracelulares, el bombeo de antibióticos hacia el exterior de la bacteria, la protección o alteración del punto de acción del antibiótico, el exceso de zonas de acción y la evitación del sitio de acción antimicrobiano.

La resistencia antimicrobiana ha alcanzado **dimensiones críticas,** impulsada accionada por la aparición de nuevos mecanismos de resistencia (como las carbapenemasas) y por el empleo excesivo de antibióticos, tanto en los centros clínicos como en otros campos, como la agricultura. Este aumento en la resistencia antibiótica ha hecho que algunas infecciones bacterianas que se encuentran en la práctica clínica sean

Tabla 180-1 Mecanismos de resistencia a los antibióticos β-lactámicos

I. Alteración de la diana (PBP, proteína de unión a penicilina)
  A. Disminución de la afinidad de la PBP al antibiótico β-lactámico
    1. Modificación de la PBP existente
      a. Creación de PBP mosaico
        Inserción de nucleótidos obtenidos de bacterias vecinas (p. ej., *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina)
        Mutación de un gen estructural de la PBP(s) (p. ej., *Haemophilus influenzae* β-lactamasa-negativo resistente a ampicilina)
    2. Importación de nueva PBP (p. ej., mecA en *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina)
II. Destrucción del antibiótico β-lactámico
  A. Aumento de la producción de β-lactamasas, carbapenemasas
    1. Adquisición de un promotor más eficiente
      a. Mutación del promotor existente
      b. Importación de uno nuevo
    2. Desregularización del control de la producción de β-lactamasa
      a. Mutación de los genes reguladores (p. ej., *ampD* en *Enterobacter cloacae* con «desrepresión estable»)
  B. Modificación de la estructura de la β-lactamasa residente
    1. Mutación de genes estructurales (p.ej., β-lactamasas de espectro extendido en *Klebsiella pneumoniae*)
  C. Importación de nuevas β-lactamasas con distinto espectro de actividad
III. Disminución de la concentración del antibiótico β-lactámico en el interior de la célula
  A. Restricción de su entrada (pérdida de porinas)
  B. Bombeo al exterior (mecanismos de expulsión)

Tabla 180-2 Enzimas modificadoras de aminoglucósidos

ENZIMAS	ANTIBIÓTICOS USUALES MODIFICADOS	GÉNEROS COMUNES
FOSFORILACIÓN		
APH(2″)	K, T, G	SA, SR
APH(3′)-I	K	E, PS, SA, SR
APH(3′)-III	K ±A	E, PS, SA, SR
ACETILACIÓN		
AAC(2′)	G	PR
AAC(3)-I	±T, G	E, PS
AAC(3)-III, -IV, OR-V	K, T, G	E, PS
AAC(6′)	K, T, A	E, PS, SA
ADENILACIÓN		
ANT(2″)	K, T, G	
ANT(4′)	K, T, A	SA

A, amikacina; AAC, aminoglucósido acetiltransferasa; ANT, aminoglucósido nucleotidiltransferasa; APH, aminoglucósido fosfotransferasa; E, Enterobacteriaceae; G, gentamicina; K, kanamicina; PR, *Providencia-Proteus*; PS, *Pseudomonas;* SA, estafilococos; SR, estreptococos; T, tobramicina.

booksmedicos.org

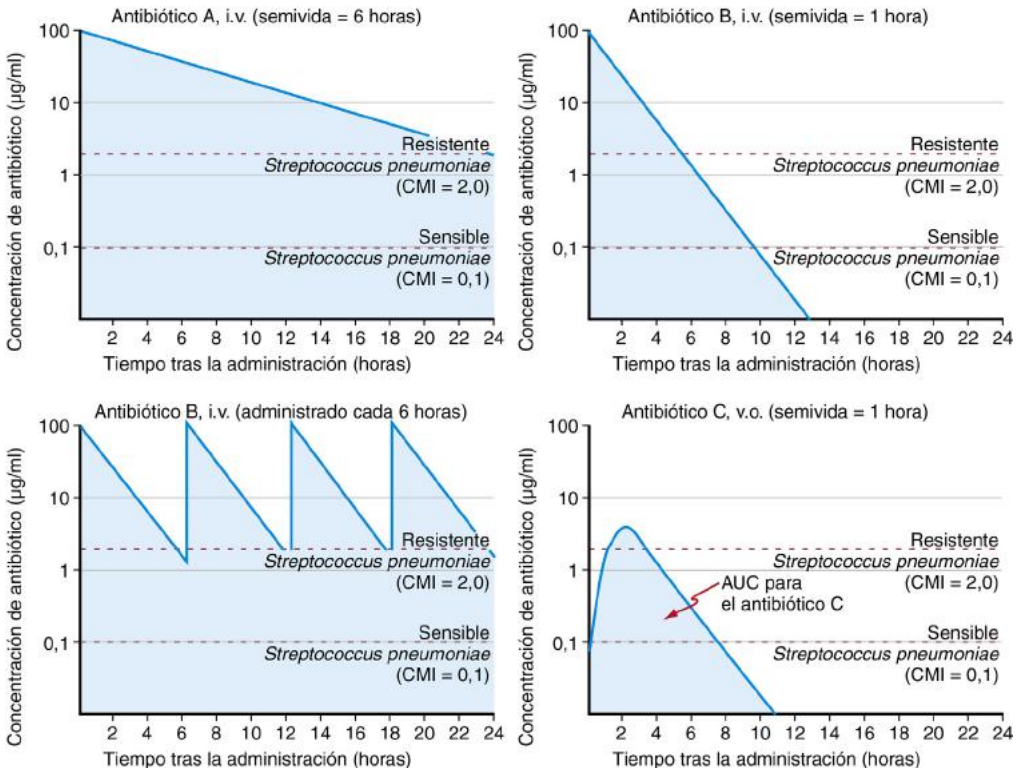

Figura 180-1 Área bajo la curva (sombreado) de diferentes antibióticos. El área bajo la curva (AUC) proporciona una medida de la exposición antibiótica de las bacterias. La mayor exposición se produce cuando se administran antibióticos con una larga semivida plasmática y por vía parenteral (*panel superior izquierdo,* antibiótico A). La menor exposición se da con la administración oral (*panel inferior derecho,* antibiótico C). La dosificación diaria del antibiótico B *(panel superior derecho)* proporciona una menor exposición que cuando se administra el mismo antibiótico cada 6 horas *(panel inferior izquierdo).* CMI, concentración mínima inhibitoria. *(De Pong AL, Bradley JS: Guidelines for the selection of antibacterial therapy in children,* Pediatr Clin North Am *52:869-894, 2005.)*

virtualmente intratables. Por ello, hay una urgente necesidad de desarrollar nuevos antimicrobianos. Además, es importante que los médicos utilicen los antibióticos solamente cuando sea necesario, con el espectro antimicrobiano lo más estrecho posible, para ayudar a impedir la aparición de resistencias. La defensa de las vacunas, sobre todo la vacuna neumocócica conjugada, puede disminuir también la presión selectiva que ejerce el empleo antimicrobiano excesivo sobre la resistencia.

La acción antibiótica efectiva requiere el logro de unos niveles terapéuticos del fármaco en el lugar de infección. Aunque la determinación del nivel de antibiótico en el lugar de infección es una medida no siempre posible de realizar, pueden medirse los niveles plasmáticos y emplear esta medida como marcador sustitutivo para conseguir el efecto deseado a nivel tisular. Hay varios niveles plasmáticos objetivo para distintos antibióticos y se determinan mediante los valores pico y valle y el área bajo la curva de nivel terapéutico (fig. 180-1). Estos niveles son a su vez un reflejo de la vía de administración (i.m., v.o.), la absorción del fármaco, el volumen de distribución, la semivida de eliminación y las interacciones medicamentosas que pueden aumentar o disminuir la inactivación del antibiótico o resultar en sinergismo o antagonismo antimicrobiano (fig. 180-2).

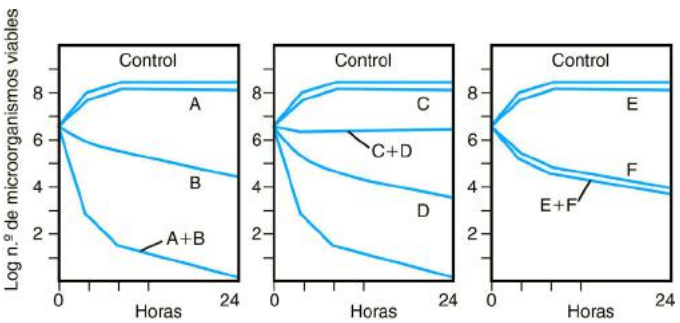

Figura 180-2 Efectos antibacterianos de combinaciones de antibióticos. *Izquierda:* la curva A + B muestra sinergismo (más microorganismos muertos). *Centro:* la curva C + D muestra antagonismo (D es menos eficaz cuando se añade C). *Derecha:* la curva E + F muestra indiferencia o efecto aditivo (la adición de E a F no tiene efecto sobre F). *(De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores:* Principles and Practice of Infectious Diseases, *6.ª ed., Filadelfia, 2005, Elsevier, pág. 247.)*

USO ESPECÍFICO DE ANTIBIÓTICOS EN NIÑOS: EDAD Y RIESGO

Neonatos

Los agentes causantes de las infecciones neonatales se adquieren habitualmente en torno al momento del parto. Por tanto, la antibioterapia empírica debe tener en cuenta la importancia de estos patógenos en neonatos (v. cap. 109). Entre las causas de sepsis neonatal, el estreptococo del grupo B es el más frecuente, pero la profilaxis antibiótica intraparto administrada a mujeres con alto riesgo de transmisión de este patógeno al niño ha reducido en gran medida la incidencia de esta infección en neonatos (v. cap. 184). Otros patógenos frecuentes causantes de sepsis neonatal son las bacterias gramnegativas adquiridas desde el canal del parto, especialmente *Escherichia coli*. Aunque poco frecuente, *Listeria monocytogenes* es también un patógeno importante por ser resistente intrínsecamente a las cefalosporinas, que se emplean con frecuencia como tratamiento empírico en las infecciones bacterianas graves en los niños pequeños. Las especies de *Salmonella* se reconocen también cada vez con mayor frecuencia como patógenos importantes en los niños de corta edad. Todos estos microorganismos pueden asociarse con meningitis en el neonato; por tanto, siempre habrá que considerar la punción lumbar en el contexto de las infecciones bacteriémicas en este grupo de edad, y, si no se puede descartar una meningitis, el tratamiento antibiótico debe incluir fármacos que crucen la barrera hematoencefálica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Niños mayores

La elección de antibióticos en niños pequeños y en niños mayores estaba orientada a la sensibilidad única de este grupo de edad a la enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo b (v. cap. 194). Con el advenimiento de las vacunas conjugadas contra *H. influenzae* tipo b, la incidencia de enfermedad invasiva ha disminuido de modo espectacular. Sin embargo, aún se producen brotes de enfermedad invasiva, sobre todo en el contexto del rechazo de las vacunas por parte de los padres. Así pues, sigue siendo importante utilizar antimicrobianos activos frente a este patógeno en muchas situaciones clínicas, especialmente si puede tratarse de una meningitis. Otros patógenos que hay que considerar en este grupo de edad son *E. coli, S. pneumoniae, Neisseria meningitidis* y *S. aureus*. Tanto *S. pneumoniae* como *S. aureus* con frecuencia muestran resistencia antimicrobiana. En la práctica clínica es frecuente encontrar cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y cefalosporinas. De igual forma, SARM es muy prevalente en muchas regiones. La resistencia de *S. pneumoniae* y de SARM se debe a mutaciones que confieren alteraciones en las proteínas de unión a penicilinas, las dianas moleculares de la actividad de penicilinas y cefalosporinas (v. tabla 180-1).

Dependiendo del diagnóstico específico, otros patógenos que frecuentemente afectan a niños mayores son *Moraxella catarrhalis, H. influenzae* no tipificable y *Mycoplasma pneumoniae,* que pueden causar infecciones en el área otorrinolaringológica y neumonías; estreptococo del grupo A, que causa faringitis, infecciones de piel y tejidos blandos, osteomielitis, artritis séptica y, rara vez, bacteriemia con síndrome de shock tóxico; *Kingella kingae,* que causa infecciones de huesos y articulaciones; estreptococo del grupo viridans y *Enterococcus,* que causan endocarditis; y *Salmonella,* que causa enteritis, bacteriemia, osteomielitis y artritis séptica. Esta complejidad resalta la importancia de formular un diagnóstico clínico preciso, que incluya una valoración de la gravedad de la infección, de acuerdo con los patrones de sensibilidad conocidos en la comunidad.

Pacientes inmunocomprometidos y hospitalizados

Es importante considerar los riesgos asociados a condiciones de inmunosupresión (neoplasias, trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos) o a situaciones de hospitalización prolongada que predisponen a infecciones nosocomiales (cuidados intensivos, traumatismos, quemaduras). Las infecciones virales graves, sobre todo por virus de la gripe, pueden predisponer también a infecciones bacterianas invasivas, sobre todo por *S. aureus*. Los niños inmunocomprometidos están predispuestos al desarrollo de una amplia gama de infecciones bacterianas, virales, fúngicas o parasitarias. La hospitalización prolongada puede llevar a infecciones nosocomiales, a menudo asociadas con vías permanentes y catéteres y causadas comúnmente por microorganismos gramnegativos entéricos. Además de las bacterias habituales, *Pseudomonas aeruginosa* y los microorganismos entéricos, como *E. coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter* y *Serratia,* son patógenos oportunistas en esta situación. La elección del antimicrobiano adecuado supone un gran reto debido a las distintas causas y espectro de resistencia antimicrobiana de estos patógenos. Muchas cepas de microorganismos entéricos presentan resistencia por β-lactamasas de espectro extendido (v. tabla 180-1). Las metalo-β-lactamasas de clase B que hidrolizan todos los antibióticos β-lactámicos excepto el aztreonam se describen cada vez con mayor frecuencia. Un desarrollo preocupante es el aumento en el número de descripciones de carbapenemasas en Enterobacteriaceae. Las Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasas son diferentes de otros microorganismos multirresistentes por el hecho de ser sensibles a pocos antibacterianos (si es que lo son a alguno). *P. aeruginosa* codifica proteínas que funcionan bombeando múltiples clases de antibióticos desde el citoplasma o el espacio periplásmico. Además de estas bacterias gramnegativas, las infecciones causadas por *Enterococcus,* tanto *E. faecalis* como *E. faecium,* son difíciles de tratar. Estos microorganismos pueden causar infección del tracto urinario o endocarditis en niños inmunocompetentes y pueden ser las responsables de distintos síndromes en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en los ingresos prolongados en unidades de cuidados intensivos. La aparición de cepas de ***Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV)** ha complicado aún más la elección de antimicrobianos en pacientes de alto riesgo y ha potenciado el desarrollo de nuevos fármacos que actúen contra estas infecciones por grampositivos tan resistentes. Aunque la experiencia con muchos de estos nuevos fármacos en pacientes pediátricos complicados es limitada, son fármacos importantes que hay que conocer (v. más adelante).

Infecciones asociadas a dispositivos

La presencia de dispositivos médicos intracorporales, como catéteres venosos, derivaciones ventriculoperitoneales, stents u otros catéteres, es una situación especial que afecta a la antibioterapia (v. cap. 172). Además de *S. aureus,* hay que tener en cuenta a los estafilococos coagulasa-negativos. Los estafilococos coagulasa-negativos rara vez causan infecciones graves si no coexiste un factor de riesgo como puede ser un catéter. Los regímenes antibióticos empíricos deben tener en cuenta este riesgo. Para la curación, con frecuencia se precisa, además de un tratamiento antibiótico adecuado, la retirada del material protésico colonizado.

ANTIBIÓTICOS DE USO FRECUENTE EN LA PRÁCTICA PEDIÁTRICA

La tabla 180-3 muestra los antibióticos de uso frecuente.

Tabla 180-3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos)*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Amikacina sulfato Inyección: 50 mg/ml, 250 mg/ml	Antibiótico aminoglucósido eficaz contra bacilos gramnegativos, especialmente *Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia* y *Pseudomonas* Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 7,5 mg/kg cada 12-18 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 10 mg/kg cada 12 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 7,5 mg/kg cada 8-12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 10 mg/kg cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 15-25 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Adultos: 15 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m.	*Precauciones:* los anaerobios y *Streptococcus* (incluido *S. pneumoniae*) son resistentes. Puede causar ototoxicidad y nefrotoxicidad. Vigilar la función renal. El fármaco se elimina por vía renal. Administración i.v. durante 30-60 minutos *Interacciones farmacológicas:* puede potenciar otros ototóxicos o nefrotóxicos *Concentraciones séricas objetivo:* pico 25-40 mg/l; valle <10 mg/l
Amoxicilina Cápsulas: 250, 500 mg Comprimidos masticables: 125, 250 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml Gotas: 50 mg/ml	β-lactámico sensible a penicilinasa: patógenos grampositivos excepto *Staphylococcus; Salmonella, Shigella, Neisseria, E. coli* y *Proteus mirabilis* Niños: 20-50 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. Dosis más alta, 80-90 mg/kg/24 h v.o. para la otitis media Adultos: 250-500 mg cada 8-12 h v.o. Gonococia no complicada: 3 g con 1 g probenecid v.o.	*Precauciones:* erupción cutánea, diarrea, dolor cólico abdominal. Fármaco eliminado por vía renal *Interacciones farmacológicas:* probenecid

*En la columna de las indicaciones, la **negrita** indica los microorganismos principales a los que se dirige el fármaco y los mecanismos de acción.

booksmedicos.org

Tabla 180-3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) *(cont.)*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Amoxicilina-ácido clavulánico Comprimidos: 250, 500, 875 mg Comprimidos masticables: 125, 200, 250, 400 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 200 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 400 mg/5 ml	**β-lactámico (amoxicilina) con inhibidor de β-lactamasa (clavulanato) que facilita la acción de la amoxicilina contra las bacterias productoras de penicilinasa: *S. aureus* (no resistente a meticilina), *Streptococcus, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, E. coli, Klebsiella, Bacteroides fragilis*** Neonatos: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Niños: 20-45 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. Dosis más alta, 80-90 mg/kg/24 h v.o. para la otitis media	*Precauciones:* el fármaco se dosifica según el componente de amoxicilina. Puede causar diarrea, erupción cutánea. Fármaco eliminado por vía renal *Interacciones farmacológicas:* probenecid *Comentario:* una dosis mayor puede ser eficaz contra *S. pneumoniae* tolerante/resistente a penicilina
Ampicilina Cápsulas: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml Inyecciones	**β-lactámico con el mismo espectro de acción que la amoxicilina** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y ≤2.000 g: 50 mg/kg/24 h i.v. o i.m. cada 12 h (meningitis: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.); >2.000 g: 75 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. (meningitis: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.). Edad posnatal >7 días y <1.200 g: 50 mg/kg/24 h i.v. o i.m. cada 12 h (meningitis: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.); 1.200-2.000 g: 75 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. (meningitis: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.); >2.000 g: 100 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v. o i.m. (meningitis: 200 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v. o i.m.) Niños: 100-200 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v. o i.m. (meningitis: 200-400 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v. o i.m.) Adultos: 250-500 mg cada 4-8 h i.v. o i.m.	*Precauciones:* menor biodisponibilidad que la amoxicilina, y causa más diarrea *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Ampicilina-sulbactam Inyecciones	**β-lactámico (ampicilina) e inhibidor de β-lactamasa (sulbactam) que facilita la actividad de la ampicilina contra bacterias productoras de penicilinasa: *S. aureus, H. influenzae, M. catarrhalis, E. coli, Klebsiella, B. fragilis*** Niños: 100-200 mg/kg/24 h divididos cada 4-8 h i.v. o i.m. Adultos: 1-2 g cada 6-8 h i.v. o i.m. (dosis máxima diaria: 8 g)	*Precauciones:* el fármaco se dosifica según el componente de ampicilina. Puede causar diarrea, erupción cutánea. El fármaco se elimina por vía renal *Nota:* dosis mayores pueden ser eficaces contra *S. pneumoniae* tolerante/resistente a penicilina *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Azitromicina Comprimidos: 250 mg Suspensión: 100 mg/5 ml, 200 mg/5 ml	**Antibiótico azálido con actividad frente a *S. aureus, Streptococcus, H. influenzae, Mycoplasma, Legionella, Chlamydia trachomatis*** Niños: 10 mg/kg v.o. el día 1 (dosis máxima: 500 mg) seguidos de 5 mg/kg v.o. cada 24 h durante 4 días Faringitis por estreptococos del grupo A: 12 mg/kg/24 h v.o. (dosis máxima: 500 mg) durante 5 días Adultos: 500 mg v.o. el día 1 seguidos de 250 mg durante 4 días Infección no complicada por *C. trachomatis:* dosis única de 1 g v.o.	*Nota:* fármaco con semivida muy prolongada que permite una dosis única diaria. Carece de interacciones farmacológicas basadas en el metabolismo (a diferencia de la eritromicina y la claritromicina); molestias digestivas limitadas. Se investigan pautas más cortas (p. ej., 1-3 días). Terapia de 3 días (10 mg/kg/24 h × 3 días) y terapia de dosis única (30 mg/kg): emplear con mayor frecuencia (no para la faringitis estreptocócica)
Aztreonam Inyecciones	**β-lactámico (monobactam) con actividad contra bacterias gramnegativas aerobias, Enterobacteriaceae y *Pseudomonas aeruginosa*** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y ≤2.000 g: 60 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 90 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y <1.200 g: 60 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; 1.200-2.000 g: 90 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 120 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Niños: 90-120 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Fibrosis quística: hasta 200 mg/kg/24 h i.v. Adultos: 1-2 g i.v. o i.m. cada 8-12 h (dosis máxima: 8 g/24 h)	*Precauciones:* erupción cutánea, tromboflebitis, eosinofilia. Eliminación renal *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Carbenicilina Inyecciones Comprimidos orales	**Penicilina de espectro extendido (sigue siendo sensible a la destrucción por penicilinasa) activa contra *Enterobacter, Proteus* indol positivos y *Pseudomonas*** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y ≤2.000 g: 225 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 300 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v. o i.m.; >7 días: 300-400 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v. o i.m. Niños: 400-600 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v. o i.m.	*Precauciones:* dolorosa por vía i.m.; erupción cutánea; cada gramo contiene 5,3 mEq de sodio. Interfiere en la agregación plaquetaria a dosis altas, aumenta las concentraciones de transaminasas hepáticas. Eliminación renal. Comprimido oral exclusivamente para tratamiento de infecciones urinarias *Interacciones farmacológicas:* probenecid

*En la columna de las indicaciones, la **negrita** indica los microorganismos principales a los que se dirige el fármaco y los mecanismos de acción.

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 180-3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) *(cont.)*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Cefaclor Cápsulas: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 187 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 375 mg/5 ml	**Cefalosporina de 2.ª generación activa contra *S. aureus, Streptococcus* (incluido *S. pneumoniae*), *H. influenzae, E. coli, Klebsiella* y *Proteus*** Niños: 20-40 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. (dosis máxima: 2 g) Adultos: 250-500 mg cada 6-8 h v.o.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia) con alta incidencia de reacción de enfermedad del suero. Eliminación renal *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Cefadroxilo Cápsulas: 500 mg Comprimidos: 1.000 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml	**Cefalosporina de 1.ª generación activa contra *S. aureus, Streptococcus, E. coli, Klebsiella* y *Proteus*** Niños: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. (dosis máxima: 2 g) Adultos: 250-500 mg cada 8-12 h v.o.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. La prolongada semivida se adapta a la dosificación cada 12-24 h *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Cefalexina Cápsulas: 250, 500 mg Comprimidos: 500 mg, 1 g Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 100 mg/ml	**Cefalosporina de 1.ª generación activa contra *S. aureus, Streptococcus, E. coli, Klebsiella* y Proteus** Niños: 25-100 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. Adultos: 250-500 mg cada 6 h v.o. (dosis máxima: 4 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Cefazolina Inyecciones	**Cefalosporina de 1.ª generación activa contra *S. aureus, Streptococcus, E. coli, Klebsiella* y *Proteus*** Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 40 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >7 días: 40-60 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Adultos: 0,5-2g cada 8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. No penetra adecuadamente en el SNC *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Cefdinir Cápsulas: 300 mg Suspensión oral : 125 mg/5 ml	**Cefalosporina semisintética de espectro extendido** Niños 6 meses-12 años: 14 mg/kg/24 h en 1 o 2 dosis v.o. (dosis máxima: 600 mg/24 h) Adultos: 600 mg cada 24 h v.o.	*Precauciones:* disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <60 ml/min). Evitar el empleo concomitante de productos con hierro y antiácidos porque disminuyen bastante la absorción; tomar al menos con un intervalo de 2 h *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Cefepima Inyecciones	**Cefalosporina de espectro extendido de 4.ª generación activa contra muchos patógenos grampositivos y gramnegativos, incluidos muchos patógenos multirresistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*** Niños: 100-150 mg/kg/24 h cada 8-12 h i.v. o i.m. Adultos: 2-4 g/24 h cada 12 h i.v. o i.m.	*Reacciones adversas:* diarrea, náuseas, candidiasis vaginal *Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Cefixima Comprimidos: 200, 400 mg Suspensión: 100 mg/5 ml	**Cefalosporina de 3.ª generación activa contra estreptococos, *H. influenzae, M. catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Serratia marcescens* y *Proteus vulgaris*. Carece de actividad antiestafilocócica o antipseudomonas** Niños: 8 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h v.o. Adultos: 400 mg/24 h divididos cada 12-24 h v.o.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. No penetra adecuadamente en el SNC *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Cefoperazona sódica Inyecciones	**Cefalosporina de 3.ª generación activa contra muchos patógenos grampositivos y gramnegativos** Neonatos: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m. Niños: 100-150 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Adultos: 2-4 g/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	*Precauciones:* cefalosporina muy ligada a proteínas con potencia limitada, que se refleja por una escasa actividad antipseudomonas. Actividad variable contra grampositivos. Se elimina fundamentalmente por la bilis *Interacciones farmacológicas:* con alcohol reacciones de tipo disulfiram
Cefotaxima sódica Inyecciones	**Cefalosporina de 3.ª generación activa contra patógenos grampositivos y gramnegativos. Carece de actividad antipseudomonas** Neonatos: ≤7 días: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >7 días y <1.200 g: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >1.200 g: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 150 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. (meningitis: 200 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v.) Adultos: 1-2 g cada 8-12 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. Cada gramo del fármaco contiene 2,2 mEq de sodio. Metabolito activo *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Cefotetán disódico Inyecciones	**Cefalosporina de 2.ª generación activa contra *S. aureus, Streptococcus, H. influenzae, E. coli, Klebsiella, Proteus* y *Bacteroides*. Inactiva contra *Enterobacter*** Niños: 40-80 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m. Adultos: 2-4 g/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 6 g/24 h)	*Precauciones:* cefalosporina muy ligada a proteínas, escasa penetración en el SNC; perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); con alcohol reacciones de tipo disulfiram. Eliminación renal (~20% por la bilis)

*En la columna de las indicaciones, la **negrita** indica los microorganismos principales a los que se dirige el fármaco y los mecanismos de acción.

booksmedicos.org

Tabla 180-3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) *(cont.)*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Cefoxitina sódica Inyecciones	**Cefalosporina de 2.ª generación activa contra *S. aureus, Streptococcus, H. influenzae, E. coli, Klebsiella, Proteus* y *Bacteroides*. Inactiva contra *Enterobacter*** Neonatos: 70-100 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Niños: 80-160 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Adultos: 1-2 g cada 6-8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	*Precauciones:* escasa penetración en el SNC; perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. La inyección i.m. es dolorosa *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Cefpodoxima proxetilo Comprimidos: 100 mg, 200 mg Suspensión: 50 mg/5 ml, 100 mg/5 ml	**Cefalosporina de 3.ª generación activa contra *S. aureus, Streptococcus, H. influenzae, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, E. coli, Klebsiella* y *Proteus*. Carece de actividad antipseudomonas** Niños: 10 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Adultos: 200-800 mg/24 h divididos cada 12 h v.o. (dosis máxima: 800 mg/24 h) Gonococia no complicada: 200 mg v.o. como tratamiento de dosis única	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. No penetra adecuadamente en el SNC. Aumento de la biodisponibilidad cuando se toma con alimento *Interacciones farmacológicas:* probenecid; los antiácidos y los antagonistas de los receptores H-2 pueden disminuir la absorción
Cefprozilo Comprimidos: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml	**Cefalosporina de 2.ª generación activa contra *S. aureus, Streptococcus, H. influenzae, E. coli, M. catarrhalis, Klebsiella* y *Proteus*** Niños: 30 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. Adultos: 500-1.000 mg/24 h divididos cada 12 h v.o. (dosis máxima: 1,5 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. Buena biodisponibilidad; el alimento no afecta a la biodisponibilidad *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Cefradina Cápsulas: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml	**Cefalosporina de 1.ª generación activa contra *S. aureus, Streptococcus, E. coli, Klebsiella* y *Proteus*** Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 6-12 h v.o. Adultos: 250-500 mg cada 6-12 h v.o. (dosis máxima: 4 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Ceftarolina fosamil Inyecciones	**Cefalosporina de 5.ª generación activa contra *S. aureus* (incluido SARM cuando se utiliza en las infecciones de la piel y los tejidos blandos), *Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, H. influenzae* y *Klebsiella oxytoca*** *Niños: 24 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. (<6 meses de edad); 36 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. (peso ≤33 kg); 400 mg cada 8 h i.v. (peso >33 kg) Adultos: 600 mg cada 12 h i.v. *Dosis sugerida; no se ha establecido aún la seguridad y la eficacia en los pacientes pediátricos	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia) *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Ceftazidima Inyecciones	**Cefalosporina de 3.ª generación activa contra patógenos grampositivos y gramnegativos, incluida *P. aeruginosa*** Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >7 días y ≤1.200 g: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >1.200 g: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. (meningitis: 150 mg/kg/24 h i.v. divididos cada 8 h) Adultos: 1-2 g cada 8-12 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 8-12 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. Se está desarrollando un creciente aumento de las resistencias con el empleo prolongado y generalizado *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Ceftizoxima Inyecciones	**Cefalosporina de 3.ª generación activa contra patógenos grampositivos y gramnegativos. Carece de actividad antipseudomonas** Niños: 150 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Adultos: 1-2 g cada 6-8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal *Interacciones farmacológicas:* probenecid

*En la columna de las indicaciones, la **negrita** indica los microorganismos principales a los que se dirige el fármaco y los mecanismos de acción.

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 180-3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) *(cont.)*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Ceftriaxona sódica Inyecciones	**Cefalosporina de 3.ª generación activa contra patógenos grampositivos y gramnegativos. Carece de actividad antipseudomonas** Neonatos: 50-75 mg/kg cada 24 h i.v. o i.m. Niños: 50-75 mg/kg cada 24 h i.v. o i.m. (meningitis: 75 mg/kg dosis 1, luego 80-100 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h i.v. o i.m.) Adultos: 1-2 g cada 24 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 4 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación por el riñón (33-65%) y por la bilis; puede causar bilis espesa. La semivida prolongada y la unión a proteínas dependiente de la dosis favorecen la dosificación cada 24 h en lugar de cada 12 h. Se puede añadir lidocaína al 1% para la inyección intramuscular *Interacciones farmacológicas:* probenecid. En neonatos, la coadministración con productos que contengan calcio puede dar lugar a una importante precipitación y complicaciones embólicas acompañantes
Cefuroxima (cefuroxima axetilo para la administración oral) Inyecciones Suspensión: 125 mg/5 ml Comprimidos: 125, 250, 500 mg	**Cefalosporina de 2.ª generación activa contra *S. aureus*, *Streptococcus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *M. catarrhalis*, *Klebsiella* y *Proteus*** Neonatos: 40-100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m. Niños: 200-240 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; administración v.o.: 20-30 mg/kg/24 h divididos cada 8 h Adultos: 750-1.500 mg cada 8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 6 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. El alimento aumenta la biodisponibilidad oral *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Ciprofloxacino Comprimidos: 100, 250, 500, 750 mg Inyecciones Solución oftálmica y pomada Suspensión ótica Suspensión oral: 250 y 500 mg/5 ml	**Quinolona activa contra *P. aeruginosa*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, algunos *S. aureus* y algunos *Streptococcus*** Neonatos: 10 mg/kg cada 12 h v.o. o i.v. Niños: 15-30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v.; fibrosis quística: 20-40 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. o i.v. Adultos: 250-750 mg cada 12 h; 200-400 mg i.v. cada 12 h v.o. (dosis máxima: 1,5 g/24 h)	*Precauciones:* las preocupaciones respecto a la destrucción articular en animales jóvenes no se han observado en los seres humanos; tendinitis, sobreinfección, mareo, confusión, cristaluria, cierta fotosensibilidad *Interacciones farmacológicas:* teofilina; antiácidos con contenido en Mg, Al, Ca; sucralfato; probenecid; warfarina; ciclosporina
Claritromicina Comprimidos: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml	**Macrólido con actividad contra *S. aureus*, *Streptococcus*, *H. influenzae*, *Legionella*, *Mycoplasma* y *C. trachomatis*** Niños: 15 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Adultos: 250-500 mg cada 12 h v.o. (dosis máxima: 1 g/24 h)	*Precauciones:* menos efectos adversos que la eritromicina; irritación gastrointestinal, dispepsia, náuseas, espasmos *Interacciones farmacológicas:* igual que la eritromicina: astemizol, carbamazepina, terfenadina, ciclosporina, teofilina, digoxina, tacrolimús
Clindamicina Cápsulas: 75, 150, 300 mg Suspensión: 75 mg/5 ml Inyecciones Solución tópica, loción y gel Crema vaginal	**Inhibidor de la síntesis proteica activo contra la mayoría de los cocos grampositivos aerobios y anaerobios excepto *Enterococcus*** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y <200 g; 10 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; >7 días y <1.200 g: 10 mg/kg/24 h i.v. o i.m. divididos cada 12 h; 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 20 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 10-40 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v., i.m. o v.o. Adultos: 150-600 mg cada 6-8 h i.v., i.m. o v.o. (dosis máxima: 5 g/24 h i.v. o i.m. o 2 g/24 h v.o.)	*Precauciones:* diarrea, náuseas, colitis asociada a *Clostridium difficile*, erupción cutánea. Administrar lentamente i.v. durante 30-60 minutos. Tópicamente activo como tratamiento del acné
Cloranfenicol Inyecciones Cápsulas: 250 mg Solución oftálmica, ótica Pomada	**Inhibidor de la síntesis proteica de amplio espectro activo contra muchas bacterias grampositivas y gramnegativas, *Salmonella*, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Bacteroides*, otros anaerobios, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Rickettsia*; por lo general inactivo contra *Pseudomonas*** Neonatos: dosis de carga inicial 20 mg/kg seguida 12 h después por: edad posnatal ≤7 días: 25 mg/kg/24 h cada 24 h i.v.; >7 días: ≤2.000 g: 25 mg/kg/24 h cada 24 h i.v.; >2.000 g: 50 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. Niños: 50-75 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o v.o. (meningitis: 75-100 mg/kg/24 h i.v. divididos cada 6 h) Adultos: 50 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v. o v.o. (dosis máxima: 4 g/24 h)	*Precauciones:* síndrome gris (dosis demasiado elevada en el neonato), anemia aplásica por supresión de la médula ósea (vigilar el hematocrito y el hierro sérico libre) *Interacciones farmacológicas:* la fenitoína, el fenobarbital y la rifampicina pueden disminuir los niveles *Concentración sérica objetivo:* pico 20-30 mg/l; valle 5-10 mg/l

*En la columna de las indicaciones, la **negrita** indica los microorganismos principales a los que se dirige el fármaco y los mecanismos de acción.

booksmedicos.org

Tabla 180-3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) *(cont.)*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Cloxacilina sódica Cápsulas: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml	**Penicilina resistente a penicilinasa activa contra *S. aureus* y otros cocos grampositivos excepto *Enterococcus* y estafilococos coagulasa-negativos** Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. Adultos: 250-500 mg cada 6 h v.o. (dosis máxima: 4 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminada principalmente por el hígado; requiere reducción de la dosis en insuficiencia renal. El alimento disminuye la biodisponibilidad *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Colistina (colistimetato sódico; polimixina E) Inyecciones Inhalación	**Tratamiento de microorganismos gramnegativos multirresistentes (Enterobacteriaceae, incluidas las cepas productoras de betalactamasa y carbapenemasa de espectro extendido)** Niños: 2,5-5 mg/kg/día en 2-4 dosis divididas i.v. Adultos: 300 mg/día en 2-4 dosis divididas i.v.	*Precauciones:* nefrotoxicidad (~3% en niños jóvenes; tasas más elevadas en adolescentes y adultos); ajustar la dosis en la insuficiencia renal; neurotoxicidad (cefaleas, parestesias, ataxia) *Interacciones farmacológicas:* no debe administrarse de modo simultáneo con polimixinas o aminoglucósidos
Cotrimoxazol (trimetoprima-sulfametoxazol) Comprimidos: SMX 400 mg y TMP 80 mg Comprimidos forte: SMX 800 mg y TMP 160 mg Suspensión: SMX 200 mg y TMP 40 mg/5 ml Inyecciones	**Combinación antibiótica con antagonismo secuencial de la síntesis del folato bacteriana con amplia actividad antibacteriana: *Shigella, Legionella, Nocardia, Chlamydia, Pneumocystis jirovecii.* La dosis se basa en el componente TMP** Niños: 6-20 mg TMP/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii:* 15-20 mg TMP/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v. Profilaxis frente a *P. jirovecii:* 5 mg TMP/kg/24 h o 3 veces/semana v.o. Adultos: 160 mg TMP cada 12 h v.o.	*Precauciones:* dosificación basada en el componente TMP (trimetoprima). Reacciones cutáneas a la sulfamida: erupción cutánea, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia. Eliminación renal y hepática; reducir la dosis en la insuficiencia renal *Interacciones farmacológicas:* desplazamiento de las proteínas con warfarina, posiblemente fenitoína, ciclosporina
Daptomicina	**Desestructura la función de la membrana celular bacteriana, causando despolarización que lleva a inhibición de la síntesis de proteínas, ADN y ARN, lo que da lugar a la muerte de la célula bacteriana. Activa contra enterococos (incluidas cepas resistentes a glucopéptidos), estafilococos (incluidos SARM), estreptococos y corinebacterias. Aprobada para el tratamiento de infecciones de la piel y los tejidos blandos. Aceptable para la bacteriemia y la endocarditis derecha por cepas sensibles** Adultos: en infecciones de la piel y los tejidos blandos, 4 mg/kg de daptomicina administrados por vía intravenosa una vez al día. En la bacteriemia por *S. aureus* o la endocarditis derecha, la dosis aprobada es 6 mg/kg por vía intravenosa una vez al día Niños: desconocida. Se han descrito dosis de 5-9 mg/kg/día una vez al día en ensayos clínicos pediátricos	*Precauciones:* no debe utilizarse en neumonía, ya que el fármaco se inactiva por tensoactivos. Asociada con erupción cutánea, insuficiencia renal, anemia, cefalea. Se ha señalado que causa miopatía, rabdomiólisis y neumonía eosinofílica *Interacciones farmacológicas:* no debe administrarse con estatinas
Demeclociclina Comprimidos: 150, 300 mg Cápsulas: 150 mg	**Tetraciclina activa contra la mayoría de los cocos grampositivos excepto *Enterococcus*, muchos bacilos gramnegativos, anaerobios, *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Mycoplasma* y *Chlamydia*** Niños: 8-12 mg/kg/24 h divididos cada 6-12 h v.o. Adultos: 150 mg v.o. cada 6-8 h Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética: 900-1.200 mg/24 h o 13-15 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. con reducción de la dosis basada en la respuesta a 600-900 mg/24 h	*Precauciones:* tinción de los dientes, posiblemente permanente (<8 años de edad) con empleo prolongado; fotosensibilidad, diabetes insípida, náuseas, vómitos, diarrea, sobreinfecciones *Interacciones farmacológicas:* alimentos con contenido en Al, Ca, Mg, Zn y Fe, leche y productos lácteos pueden disminuir la absorción
Dicloxacilina Cápsulas: 125, 250, 500 mg Suspensión: 62,5 mg/5 ml	**Penicilina resistente a penicilinasa activa contra *S. aureus* y otros cocos grampositivos excepto *Enterococcus* y estafilococos coagulasa-negativos** Niños: 12,5-100 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. Adultos: 125-500 mg cada 6 h v.o.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos. Eliminación principalmente renal (65%) y biliar (30%). El alimento puede disminuir la biodisponibilidad *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Doripenem Inyecciones	**Carbapenem con amplio espectro de actividad contra cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, incluidos *P. aeruginosa* y anaerobios.** Niños: dosis desconocida. Adultos: 500 mg cada 8 h i.v.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos; no sufre metabolismo hepático. Eliminación renal (70-75%); ajuste de la dosis en la insuficiencia renal *Interacciones farmacológicas:* ácido valproico, probenecid

*En la columna de las indicaciones, la **negrita** indica los microorganismos principales a los que se dirige el fármaco y los mecanismos de acción.

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 180-3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) *(cont.)*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Doxiciclina Inyecciones Cápsulas: 50, 100 mg Comprimidos: 50, 100 mg Suspensión: 25 mg/5 ml Jarabe: 50 mg/5 ml	**Tetraciclina activa contra la mayoría de los cocos grampositivos excepto *Enterococcus*, muchos bacilos gramnegativos, anaerobios, *B. burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Mycoplasma* y *Chlamydia*** Niños: 2-5 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h v.o. o i.v. (dosis máxima: 200 mg/24 h) Adultos: 100-200 mg/24 h divididos cada 12-24 h v.o. o i.v.	*Precauciones:* tinción de los dientes, posiblemente permanente (<8 años de edad) con empleo prolongado; fotosensibilidad, náuseas, vómitos, diarrea, sobreinfecciones *Interacciones farmacológicas:* productos con contenido en Al, Ca, Mg, Zn, Fe, caolín y pectina, leche y productos lácteos pueden disminuir la absorción. Carbamazepina, rifampicina y barbitúricos pueden disminuir la semivida
Eritromicina Estolato 125, 500 mg Comprimidos EES: 200 mg Comprimidos base: 250, 333, 500 mg Suspensión: estolato 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, EES 200 mg/5 ml, 400 mg/5 ml Gotas de estolato: 100 mg/ml Gotas de EES: 100 mg/2,5 ml Disponible en combinación con sulfisoxazol, dosificado en el contenido de eritromicina	**Macrólido bacteriostático más activo contra microorganismos grampositivos, *Corynebacterium diphtheriae* y *Mycoplasma pneumoniae*** Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 20 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o.; >7 días y <1.200 g: 20 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o.; >1.200 g: 30 mg/kg/24 h divididos cada 8 h v.o. (administrar 5 mg/kg/dosis cada 6 h para mejorar la intolerancia a la alimentación) Niños: dosis máxima habitual, 2 g/24 h Base: 30-50 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. Estolato: 30-50 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. Estearato: 20-40 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. Lactobionato: 20-40 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. Glucoheptonato: 20-50 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v.; dosis máxima habitual, 4 g/24 h i.v. Adultos: base: 333 mg v.o. cada 8 h; estolato/estearato/base: 250-500 mg cada 6 h v.o.	*Precauciones:* agonista de la motilina que produce dolor cólico abdominal, náuseas, vómitos y diarrea acusados. Asociado con estenosis pilórica hipertrófica en lactantes pequeños. Muchas sales diferentes que de forma cuestionable atemperan los efectos adversos digestivos. Toxicidad cardíaca rara con empleo i.v. Las dosis de sal son diferentes. Preparado tópico para tratar el acné *Interacciones farmacológicas:* antagoniza la actividad de CYP 3A4: astemizol, carbamazepina, terfenadina, ciclosporina, teofilina, digoxina, tacrolimús
Gentamicina Inyecciones Solución oftálmica, pomada crema tópica	**Aminoglucósido activo contra bacilos gramnegativos, especialmente *E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia* y *Pseudomonas*** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg cada 12-18 h i.v. o i.m.; < 2.000 g: 2,5 mg/kg cada 12 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8-12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 2,5 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Como alternativa pueden administrarse 5-7,5 mg/kg/24 h i.v. una vez al día Intratecal: preparado sin conservantes para empleo intraventricular o intratecal: neonatos: 1 mg/24 h; niños: 1-2 mg/24 h intratecal; adultos: 4-8 mg/24 h Adultos: 3-6 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.	*Precauciones:* los anaerobios, *S. pneumoniae* y otros *Streptococcus* son resistentes. Puede causar ototoxicidad y nefrotoxicidad. Vigilar la función renal. El fármaco se elimina por vía renal. Administrado i.v. durante 30-60 minutos *Interacciones farmacológicas:* puede potenciar otros fármacos ototóxicos y nefrotóxicos *Concentración sérica objetivo:* pico 6-12 mg/l; valle >2 mg/l con protocolos sólo a días alternos
Imipenem-cilastatina Inyecciones	**Carbapenem con amplio espectro de actividad contra cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, incluyendo *P. aeruginosa* y anaerobios. Sin actividad frente a *Stenotrophomonas maltophilia*** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y <1.200 g: 20 mg/kg cada 18-24 h i.v. o i.m.; >1.200 g: 40 mg/kg divididos cada 12 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 40 mg/kg cada 12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 60 mg/kg cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 60-100 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Adultos: 2-4 g/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 4 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), náuseas, crisis convulsivas. La cilastatina no posee actividad antibacteriana; reduce el metabolismo renal del imipenem. Se elimina fundamentalmente por vía renal *Interacciones farmacológicas:* posiblemente ganciclovir
Linezolid Comprimidos: 400, 600 mg Suspensión oral: 100 mg/5 ml Inyecciones: 100 mg/5 ml	**Oxazolidinona activa contra cocos grampositivos (especialmente microorganismos resistentes), incluyendo *Staphylococcus, Streptococcus, E. faecium, Enterococcus faecalis*. Interfiere en la síntesis proteica al unirse a la subunidad 50S del ribosoma** Niños: 10 mg/kg cada 12 h i.v. o v.o. Adultos: neumonía: 600 mg cada 12 h i.v. o v.o.; infecciones cutáneas: 400 mg cada 12 h i.v. o v.o.	*Efectos adversos:* mielosupresión, colitis seudomembranosa, náuseas, diarrea, cefalea. *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Loracarbef Cápsulas: 200 mg Suspensión: 100 mg/5 ml, 200 mg/5 ml	**Carbacefem estrechamente emparentado con el cefaclor (cefalosporina de 2.ª generación) activo contra *S. aureus, Streptococcus, H. influenzae, M. catarrhalis, E. coli, Klebsiella* y *Proteus*** Niños: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. (dosis máxima: 2 g) Adultos: 200-400 mg cada 12 h v.o. (dosis máxima: 800 mg/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal *Interacciones farmacológicas:* probenecid

*En la columna de las indicaciones, la **negrita** indica los microorganismos principales a los que se dirige el fármaco y los mecanismos de acción.

booksmedicos.org

Tabla 180-3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) *(cont.)*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Meropenem Inyecciones	**Carbapenem con amplio espectro de actividad contra cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, incluyendo *P. aeruginosa* y anaerobios. Sin actividad contra *Stenotrophomonas maltophilia*** Niños: 60 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v.; meningitis: 120 mg/kg/24 h (dosis máxima: 6 g/24 h) cada 8 h i.v. Adultos: 1,5-3 g cada 8 h i.v.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos; parece causar menos excitación del SNC que el imipenem. Eliminación renal en un 80% *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Metronidazol Gel tópico, gel vaginal Inyecciones Comprimidos: 250, 500 mg	**Muy eficaz en el tratamiento de las infecciones por anaerobios. Tratamiento oral de la colitis por *C. difficile*** Neonatos: <1.200 g: 7,5 mg/kg/48 h v.o. o i.v.; edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 7,5 mg/kg/24 h cada 24 h v.o. o i.v.; 2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v.; edad posnatal <7 días y 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v.; >2.000 g: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v. Niños: 30 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. o i.v. Adultos: 30 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. o i.v. (dosis máxima: 4 g/24 h)	*Precauciones:* mareo, crisis convulsivas, sabor metálico, náuseas, reacción de tipo disulfiram con el alcohol. Administrar por vía i.v. lentamente durante 30-60 minutos. Ajustar la dosis en caso de patología hepática *Interacciones farmacológicas:* carbamazepina, rifampicina y fenobarbital pueden aumentar el metabolismo; puede elevar los niveles de warfarina, fenitoína, litio
Mezlocilina sódica Inyecciones	**Penicilina de espectro extendido activa contra *E. coli, Enterobacter, Serratia* y *Bacteroides;* actividad antipseudomonas limitada** Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 150 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v.; >7 días: 225 mg/kg divididos cada 8 h i.v. Niños: 200-300 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v.; fibrosis quística: 300-450 mg/kg/24 h i.v. Adultos: 2-4 g/dosis cada 4-6 h i.v. (dosis máxima: 12 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa administrada por vía i.m.; cada gramo contiene 1,8 mEq de sodio. En dosis altas interfiere en la agregación plaquetaria; se han observado aumentos en los resultados de las pruebas de función hepática. Eliminación renal. Inactivada por la enzima β-lactamasa *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Mupirocina Pomada	**Antibiótico tópico activo contra *Staphylococcus* y *Streptococcus*** Aplicación tópica: nasal (elimina el estado de portador nasal) y en la piel 2-4 veces al día	*Precauciones:* absorción sistémica mínima porque el fármaco se metaboliza en el interior de la piel
Nafcilina sódica Inyecciones Cápsulas: 250 mg Comprimidos: 500 mg	**Penicilina resistente a penicilinasa activa contra *S. aureus* y otros cocos grampositivos, excepto *Enterococcus* y estafilococos coagulasa-negativos** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 50 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 75 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 75 mg/kg cada 8 h; >2.000 g: 100 mg/kg divididos cada 6-8 h i.v. (meningitis: 200 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v.) Niños: 100-200 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v. Adultos: 4-12 g/24 h divididos cada 4-6 h i.v. (dosis máxima: 12 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; absorción oral muy variable y errática (no recomendada) *Efectos adversos:* neutropenia
Nalidíxico, ácido Comprimidos: 250, 500, 1.000 mg Suspensión: 250 mg/5 ml	**Quinolona de 1.ª generación eficaz para el tratamiento a corto plazo de infecciones del tracto urinario inferior causadas por *E. coli, Enterobacter, Klebsiella* y *Proteus*** Niños: 50-55 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o.; tratamiento supresor: 25-33 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. Adultos: 1 g cada 6 h v.o.; tratamiento supresor: 500 mg cada 6 h v.o.	*Precauciones:* vértigo, mareo, erupción cutánea. No adecuado su empleo en infecciones sistémicas *Interacciones farmacológicas:* antiácidos líquidos
Neomicina, sulfato Comprimidos: 500 mg Crema tópica, pomada Solución: 125 mg/5 ml	**Antibiótico aminoglucósido empleado para uso tópico o v.o. antes de la cirugía para disminuir la flora digestiva (no absorbible) y la hiperamoniemia** Lactantes: 50 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. Adultos: 500-2.000 mg/dosis cada 6-8 h v.o.	*Precauciones:* en pacientes con disfunción renal porque las pequeñas cantidades absorbidas pueden acumularse *Efectos adversos:* fundamentalmente relacionados con la aplicación tópica, dolor cólico abdominal, diarrea, erupción cutánea. Ototoxicidad y nefrotoxicidad de los aminoglucósidos si se absorbe

*En la columna de las indicaciones, la **negrita** indica los microorganismos principales a los que se dirige el fármaco y los mecanismos de acción.

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 180-3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) *(cont.)*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Nitrofurantoína Cápsulas: 50, 100 mg Cápsulas de liberación prolongada: 100 mg Macrocristal: 50, 100 mg Suspensión: 25 mg/5 ml	**Eficaz en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario inferior causadas por patógenos grampositivos y gramnegativos** Niños: 5-7 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. (dosis máxima: 400 mg/24 h); tratamiento supresor: 1-2,5 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h v.o. (dosis máxima: 100 mg/24 h) Adultos: 50-100 mg/24 h divididos cada 6 h v.o.	*Precauciones:* vértigo, mareo, erupción cutánea, ictericia, neumonitis intersticial. No emplear con disfunción renal de moderada a intensa *Interacciones farmacológicas:* antiácidos líquidos
Ofloxacino Solución oftálmica 0,3%: 1, 5, 10 ml Solución ótica 0,3%: 5, 10 ml	**Quinolona para el tratamiento de la conjuntivitis y las úlceras corneales (solución oftálmica) y la otitis externa o la otitis media supurativa crónica media (solución ótica) causadas por bacterias sensibles grampositivas, gramnegativas, anaerobias o *Chlamydia trachomatis*** *Niño >1-12 años:* Conjuntivitis: 1-2 gotas en cada ojo afectado cada 2-4 h durante 2 días, luego 1-2 gotas cada 6 h durante 5 días Úlceras corneales: 1-2 gotas cada 30 minutos durante el día y cada 4 h por la noche durante 2 días, luego 1-2 gotas cada hora durante 5 días por el día, luego 1-2 gotas cada 6 h durante 2 días Otitis externa (solución ótica): 5 gotas en el oído afectado dos veces al día durante 10 días Otitis media supurativa crónica: tratar durante 14 días *Niño >12 años y adultos:* dosis en solución oftálmica igual que para los niños más pequeños. Otitis externa (solución ótica): 10 gotas dos veces al día durante 10 o 14 días igual que para los niños más pequeños	*Efectos adversos:* quemaduras, escozor, enrojecimiento de ojos (solución oftálmica), mareo con la solución ótica si no se calienta antes
Oxacilina sódica Inyecciones Cápsulas: 250, 500 mg Suspensión: 250 mg/5 ml	**Penicilina resistente a penicilinasa activa contra *S. aureus* y otros cocos grampositivos, excepto *Enterococcus* y estafilococos coagulasa-negativos** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 50 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v.; >2.000 g: 75 mg/kg/24 h i.v. divididos cada 8 h i.v.; edad posnatal >7 días y <1.200 g: 50 mg/kg/24 h i.v. divididos cada 12 h i.v.; 1.200-2.000 g: 75 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v.; >2.000 g: 100 mg/kg/24 h i.v. divididos cada 6 h i.v. Lactantes: 100-200 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v. Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v. Adultos: 2-12 g/24 h divididos cada 4-6 h i.v. (dosis máxima: 12 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia) Moderada biodisponibilidad oral (35-65%). Eliminación renal fundamentalmente *Interacciones farmacológicas:* probenecid *Efectos adversos:* neutropenia
Penicilina G Inyecciones Comprimidos	**Penicilina activa contra la mayoría de los cocos grampositivos; *S. pneumoniae* (resistencia en aumento), estreptococos del grupo A y algunas bacterias gramnegativas (p. ej., *N. gonorrhoeae, N. meningitidis*)** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 50.000 unidades/kg/24 h divididas cada 12 h i.v. o i.m. (meningitis: 100.000 unidades/kg/24 h divididas cada 12 h i.v. o i.m.); >2.000 g: 75.000 unidades/kg/24 h divididas cada 8 h i.v. o i.m. (meningitis: 150.000 unidades/kg/24 h divididas cada 8 h i.v. o i.m.); edad posnatal >7 días y ≤1.200 g: 50.000 unidades/kg/24 h divididas cada 12 h i.v. (meningitis: 100.000 unidades/kg/24 h divididas cada 12 h i.v.); 1.200-2.000 g: 75.000 unidades/kg/24 h cada 8 h i.v. (meningitis: 225.000 unidades/kg/24 h divididas cada 8 h i.v.); >2.000 g: 100.000 unidades/kg/24 h divididas cada 6 h i.v. (meningitis: 200.000 unidades/kg/24 h divididas cada 6 h i.v.) Niños: 100.000-250.000 unidades/kg/24 h divididas cada 4-6 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 400.000 unidades/kg/24 h) Adultos: 2-24 millones de unidades/24 h divididas cada 4-6 h i.v. o i.m.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), alergia, crisis convulsivas con dosis excesivas sobre todo en pacientes con enfermedad renal importante. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente *Interacciones farmacológicas:* probenecid

*En la columna de las indicaciones, la **negrita** indica los microorganismos principales a los que se dirige el fármaco y los mecanismos de acción.

booksmedicos.org

Tabla 180-3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) *(cont.)*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Penicilina G, benzatina Inyecciones	**Penicilina de acción prolongada (forma de depósito) eficaz en el tratamiento de infecciones que responden a concentraciones persistentes y bajas de penicilina (1-4 semanas), p. ej., faringitis por estreptococos del grupo A, profilaxis de la fiebre reumática** Neonatos >1.200 g: 50.000 unidades/kg i.m. una vez Niños: 300.000-1,2 millones de unidades/kg cada 3-4 semanas i.m. (dosis máxima: 1,2-2,4 millones de unidades/dosis) Adultos: 1,2 millones de unidades i.m. cada 3-4 semanas	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), alergia. Administrar por inyección i.m. solamente. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Penicilina G, procaína Inyecciones	**Forma de depósito de penicilina que suministra concentraciones bajas de penicilina durante unas 12 h** Neonatos >1.200 g: 50.000 unidades/kg/24 h i.m. Niños: 25.000-50.000 unidades/kg/24 h i.m. durante 10 días (dosis máxima: 4,8 millones de unidades/dosis) Gonococia: 100.000 unidades/kg (dosis máxima: 4,8 millones de unidades/24 h) i.m. una vez con probenecid 25 mg/kg (dosis máxima: 1 g) Adultos: 0,6-4,8 millones de unidades cada 12-24 h i.m.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), alergia. Administrar por inyección i.m. solamente. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Penicilina V Comprimidos: 125, 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml	**Forma preferida de dosificación oral de penicilina, activa contra la mayoría de los cocos grampositivos; *S. pneumoniae* (resistencia en aumento), otros *Streptococcus* y algunas bacterias gramnegativas (p. ej., *N. gonorrhoeae, N. meningitidis*)** Niños: 25-50 mg/kg/24 h divididos cada 4-8 h v.o. Adultos: 125-500 mg cada 6-8 h v.o. (dosis máxima: 3 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), alergia, crisis convulsivas con dosis excesivas sobre todo en pacientes con enfermedad renal. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente. Inactivada por penicilinasa *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Piperacilina Inyecciones	**Penicilina de espectro extendido activa contra *E. coli, Enterobacter, Serratia, P. aeruginosa* y *Bacteroides*** Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v.; >7 días: 200 mg/kg divididos cada 6-8 h i.v. Niños: 200-300 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v.; fibrosis quística: 350-500 mg/kg/24 h i.v. Adultos: 2-4 g/dosis cada 4-6 h (dosis máxima: 24 g/24 h) i.v.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; cada gramo contiene 1,9 mEq de sodio. Interfiere en la agregación plaquetaria, reacción tipo enfermedad del suero con dosis elevadas; elevación de las pruebas de función hepática. Eliminación renal. Inactivada por penicilinasa *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Piperacilina-tazobactam Inyecciones	**Penicilina de espectro extendido (piperacilina) combinada con un inhibidor de β-lactamasa (tazobactam) activa contra *S. aureus, H. influenzae, E. coli, Enterobacter, Serratia, Acinetobacter, P. aeruginosa* y *Bacteroides*** Niños: 300-400 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Adultos: 3,375 g cada 6-8 h i.v. o i.m.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; cada gramo contiene 1,9 mEq de sodio. Interfiere en la agregación plaquetaria, reacción tipo enfermedad del suero con dosis elevadas; elevación de las pruebas de función hepática. Eliminación renal *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Quinupristina/dalfopristina Inyecciones i.v.: polvo para reconstitución, 10 ml contiene 150 mg quinupristina, 350 mg dalfopristina	**Estreptogramina (quinupristina) activa contra *E. faecium* resistente a vancomicina (ERV) y *S. aureus* resistente a meticilina (SARM). No activa contra *E. faecalis*** Niños y adultos: ERV: 7,5 mg/kg cada 8 h i.v.; para infecciones cutáneas por ERV: 7,5 mg/kg cada 12 h i.v.	*Efectos adversos:* dolor, edema o flebitis en el sitio de inyección, náuseas, diarrea *Interacciones farmacológicas:* potente inhibidor de CYP 3A4
Sulfadiazina Comprimidos: 500 mg	**Sulfamida indicada fundamentalmente para el tratamiento de infecciones del tracto urinario inferior debidas a *E. coli, P. mirabilis* y *Klebsiella*** Toxoplasmosis: Neonatos: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. con pirimetamina 1 mg/kg/24 h v.o. (con ácido folínico) Niños: 120-200 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. con pirimetamina 2 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. ≥3 días, luego 1 mg/kg/24 h (dosis máxima: 25 mg/24 h) con ácido folínico Profilaxis de la fiebre reumática: ≤30 kg: 500 mg/24 h cada 24 h v.o.; >30 kg: 1 g/24 h cada 24 h v.o.	*Precauciones:* erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia, cristaluria. Eliminación renal y hepática; evitar su uso en enfermedad renal. Semivida: ~10 h *Interacciones farmacológicas:* desplazamiento de proteínas con warfarina, fenitoína, metotrexato
Sulfametoxazol Comprimidos: 500 mg Suspensión: 500 mg/5 ml	**Sulfamida empleada para el tratamiento de la otitis media, la bronquitis crónica y las infecciones del tracto urinario inferior debidas a bacterias sensibles** Niños: 50-60 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Adultos: 1 g/dosis cada 12 h v.o. (dosis máxima: 3 g/24 h)	*Precauciones:* erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia, cristaluria. Eliminación renal y hepática; evitar su uso en enfermedad renal. Semivida: 12 h. Dosis inicial a menudo como dosis de carga (doble) *Interacciones farmacológicas:* desplazamiento de proteínas con warfarina, fenitoína, metotrexato

*En la columna de las indicaciones, la **negrita** indica los microorganismos principales a los que se dirige el fármaco y los mecanismos de acción.

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 180-3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) *(cont.)*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Sulfisoxazol Comprimidos: 500 mg Suspensión: 500 mg/5 ml Solución oftálmica, pomada	**Sulfamida empleada en el tratamiento de la otitis media, la bronquitis crónica y las infecciones del tracto urinario inferior debidas a bacterias sensibles** Niños: 120-150 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h v.o. (dosis máxima: 6 g/24 h) Adultos: 4-8 g/24 h divididos cada 4-6 h v.o.	*Precauciones:* erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia, cristaluria. Eliminación renal y hepática; evitar su uso en enfermedad renal. Semivida: ~7-12 h. Dosis inicial a menudo como dosis de carga (doble) *Interacciones farmacológicas:* desplazamiento de proteínas con warfarina, fenitoína, metotrexato
Ticarcilina Inyecciones	**Penicilina de espectro extendido activa contra *E. coli, Enterobacter, Serratia, P. aeruginosa* y *Bacteroides*** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y <2.000 g: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v.; >7 días y <2.000 g: 225 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v.; >7 días y <1.200 g: 150 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v.; 1.200-2.000 g: 225 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v.; >2.000 g: 300 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. Niños: 200-400 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v.; fibrosis quística: 400-600 mg/kg/24 h i.v. Adultos: 2-4 g/dosis cada 4-6 h i.v. (dosis máxima: 24 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; cada gramo contiene 5-6 mEq de sodio. Interfiere en la agregación plaquetaria; elevación de las pruebas de función hepática. Eliminación renal. Inactivada por penicilinasa *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Ticarcilina-clavulanato Inyecciones	**Penicilina de espectro extendido (ticarcilina) combinada con un inhibidor de β-lactamasa (clavulanato) activa contra *S. aureus, H. influenzae, Enterobacter, E. coli, Serratia, P. aeruginosa, Acinetobacter* y *Bacteroides*** Niños: 280-400 mg/kg/24 h cada 4-8 h i.v. o i.m. Adultos: 3,1 g cada 4-8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 18-24 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; cada gramo contiene 5-6 mEq de sodio. Interfiere en la agregación plaquetaria; elevación de las pruebas de función hepática. Eliminación renal *Interacciones farmacológicas:* probenecid
Tigeciclina Inyecciones	**Antibiótico de la clase de las tetraciclinas (glicilciclina) activo contra Enterobacteriaceae, incluidas las productoras de BLEA; estreptococos (incluidos ERV); estafilococos (incluidos SARM) y anaerobios** Niños: desconocido Adultos: 100 mg dosis de carga seguidos de 50 mg cada 12 h i.v.	*Precauciones:* embarazo; niños <8 años de edad; fotosensibilidad; hipersensibilidad a las tetraciclinas; trastorno hepático (~60% aclaramiento hepático) *Interacciones farmacológicas:* warfarina; micofenolato mofetilo
Tobramicina Inyecciones Solución oftálmica, pomada	**Antibiótico aminoglucósido activo contra bacilos gramnegativos, especialmente *E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus* y *Pseudomonas*** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg cada 12-18 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 2,5 mg/kg cada 12 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8-12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 2,5 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Como alternativa se pueden administrar 5-7,5 mg/kg/24 h i.v. Preparación sin conservantes para empleo intraventricular o intratecal: neonatos: 1 mg/24 h; niños: 1-2 mg/24 h; adultos: 4-8 mg/24 h Adultos: 3-6 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.	*Precauciones:* los anaerobios, neumococos y estreptococos son resistentes. Puede causar ototoxicidad y nefrotoxicidad. Vigilar la función renal. El fármaco se elimina por vía renal. Administrado por vía i.v. durante 30-60 minutos *Interacciones farmacológicas:* puede potenciar otros ototóxicos y nefrotóxicos *Concentración sérica objetivo:* pico 6-12 mg/l; valle <2 mg/l
Trimetoprima Comprimidos: 100, 200 mg	**Antagonista del ácido fólico eficaz en la profilaxis y el tratamiento de infecciones urinarias por *E. coli, Klebsiella, P. mirabilis* y *Enterobacter*; neumonía por *P. jirovecii*** Niños: para infecciones urinarias: 4-6 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Niños >12 años y adultos: 100-200 mg cada 12 h v.o. Neumonía por *P. jirovecii* (con dapsona): 15-20 mg/kg/24 h divididos cada 6 h durante 21 días v.o.	*Precauciones:* anemia megaloblástica, supresión de la médula ósea, náuseas, malestar epigástrico, erupción cutánea *Interacciones farmacológicas:* posibles interacciones con fenitoína, ciclosporina, rifampicina, warfarina
Vancomicina Inyecciones Cápsulas: 125 mg, 250 mg Suspensión	**Antibiótico glucopéptido activo contra la mayoría de los patógenos grampositivos, incluidos *Staphylococcus* (SARM y estafilococos coagulasa-negativos), *S. pneumoniae*, incluidas cepas resistentes a penicilina, *Enterococcus* (resistencia en aumento) y colitis asociada a *C. difficile*** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y <1.200 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 24 h i.v.; 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 12-18 h i.v.; >2.000 g: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v.; edad posnatal >7 días y <1.200 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 24 h i.v. ; 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v.; >2.000 g: 45 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. Niños: 45-60 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v.; colitis asociada a *C. difficile:* 40-50 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o.	*Precauciones:* ototoxicidad y nefrotoxicidad, especialmente cuando se administra con otras ototoxinas y nefrotoxinas Realizar la infusión i.v. en 45-60 minutos. Rubefacción (síndrome del hombre rojo) asociada con infusiones i.v. rápidas, fiebre, escalofríos, flebitis (preferible vía central). Eliminación renal *Concentraciones séricas objetivo:* pico (1 h después de la infusión) 30-40 mg/l; valle 5-10 mg/l

*En la columna de las indicaciones, la **negrita** indica los microorganismos principales a los que se dirige el fármaco y los mecanismos de acción.

booksmedicos.org

Penicilinas

Aunque se ha producido una emergencia creciente de resistencia a las penicilinas, estos fármacos siguen siendo de utilidad y se emplean con frecuencia en el tratamiento de muchas infecciones pediátricas.

Las penicilinas siguen siendo los fármacos de elección de muchas infecciones pediátricas causadas por *Streptococcus* del grupo A y B, *Treponema pallidum* (sífilis), *L. monocytogenes* y *N. meningitidis*. Las **penicilinas semisintéticas** (nafcilina, cloxacilina, dicloxacilina) son útiles en el tratamiento de infecciones por estafilococos sensibles, pero el aumento de la incidencia de SARM ha limitado el empleo de estos fármacos. Las **aminopenicilinas** (ampicilina, amoxicilina) se desarrollaron para proporcionar un espectro amplio de actividad contra gramnegativos, incluyendo *E. coli* y *H. influenzae,* pero la emergencia de resistencia ha limitado también su uso en muchas situaciones. Las **carboxipenicilinas** (carbenicilina, ticarcilina) y las **ureidopenicilinas** (piperacilina, mezlocilina, azlocilina) también tienen actividad bactericida contra muchas cepas de *P. aeruginosa*.

La resistencia a la penicilina está mediada por una variedad de mecanismos (v. tabla 180-1). La producción de β-lactamasa es un mecanismo frecuente empleado por muchos microorganismos que puede superarse, con éxito variable, añadiendo un inhibidor de β-lactamasa a la penicilina. Estos productos combinados (ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam) son muy útiles en el tratamiento de infecciones por aislados resistentes si la resistencia está mediada por β-lactamasas. En particular, *S. aureus* y *S. pneumoniae* presentan resistencia por mecanismos distintos a la producción de β-lactamasa, por lo que estos fármacos combinados son de poco valor en el tratamiento de estas infecciones.

Las reacciones adversas a las penicilinas se muestran en la tabla 180-4.

Tabla 180-4 Reacciones adversas a las penicilinas*

TIPO DE REACCIÓN	FRECUENCIA (%)	SE PRESENTA MÁS FRECUENTEMENTE CON*
ALÉRGICA		
Anticuerpos IgE	0,004-0,4	Penicilina G
• Anafilaxia • Urticaria precoz (<72 h)		
Anticuerpos citotóxicos	Raro	Penicilina G
• Anemia hemolítica		
Enfermedad por complejos antígeno-anticuerpo	Raro	Penicilina G
• Enfermedad del suero		
Hipersensibilidad retardada	4-8	Ampicilina
• Dermatitis de contacto		
IDIOPÁTICA	4-8	Ampicilina
Exantema Fiebre Urticaria de inicio tardío		
GASTROINTESTINAL		
Diarrea	2-5	Ampicilina
Enterocolitis	<1	Ampicilina
HEMATOLÓGICA		
Anemia hemolítica	Raro	Penicilina G
Neutropenia	1-4	Penicilina G, nafcilina, oxacilina, piperacilina
Disfunción plaquetaria	3	Ticarcilina
HEPÁTICA		
Elevación de aspartato transaminasa	1-4	Flucloxacilina, nafcilina, oxacilina
ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS		
Sobrecarga de sodio	Variable	Ticarcilina
Hipopotasemia	Variable	Ticarcilina
Hiperpotasemia aguda	Raro	Penicilina G
NEUROLÓGICA		
Convulsiones	Raro	Penicilina G
Sensaciones anómalas		Penicilina procaína
RENAL		
Nefritis intersticial	<1%	Cualquier penicilina

*Todas las reacciones pueden darse con cualquiera de las penicilinas.
Adaptada de Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores: Principles and practice of infectious diseases, *7.ª ed. Filadelfia, 2010, Elsevier, tabla 21-7.*

Cefalosporinas

Las cefalosporinas se diferencian estructuralmente de las penicilinas porque el anillo β-lactámico tiene 6 componentes y no 5. Se usan mucho en pediatría, tanto en formulación oral como parenteral (tabla 180-5). Las de **primera generación** (cefazolina, parenteral, y cefalexina, oral) se emplean en el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por cepas sensibles de *S. aureus* y *Streptococcus* del grupo A. Las de **segunda generación** (cefuroxima, cefoxitina) tienen más actividad contra las infecciones por gramnegativos que las de primera generación y se emplean en infecciones respiratorias, urinarias y de los tejidos blandos. En el tratamiento ambulatorio de las infecciones sinopulmonares se usa una gran variedad de cefalosporinas de segunda generación de administración oral (cefaclor, cefprozilo, loracarbef, cefpodoxima). Las de **tercera generación** (cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima) se emplean en infecciones pediátricas graves, como meningitis y sepsis. La ceftazidima es muy eficaz contra muchas cepas de *P. aeruginosa,* lo que la convierte en un fármaco útil en la neutropenia febril del paciente oncológico. La ceftriaxona no debe mezclarse o

Tabla 180-5 Clasificación de las cefalosporinas parenterales y orales

CEFALOSPORINAS	PRIMERA GENERACIÓN	SEGUNDA GENERACIÓN	CEFAMICINAS	TERCERA GENERACIÓN	CUARTA GENERACIÓN	QUINTA GENERACIÓN
Parenterales	Cefazolina Cefalotina Cefapirina Cefradina	Cefamandol Cefonicida Cefuroxima	Cefmetazol Cefotetán Cefoxitina	Cefoperazona Cefotaxima Ceftazidima Ceftizoxima Ceftriaxona	Cefepima Cefpiroma Ceftolozano (combinada con tazobactam; CXA-101)	Ceftarolina Ceftobiprol
Orales	Cefadroxilo Cefalexina Cefradina	Cefaclor Cefprozilo Cefuroxima-axetilo Loracarbef		Cefdinir Cefditoreno Cefixima Cefpodoxima Ceftibuteno		

Adaptada de Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores: Principles and practice of infectious diseases, *7.ª ed. Filadelfia, 2010, Elsevier, tabla 22-1.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

reconstituirse con un producto que contenga calcio, como la solución de Ringer o de Hartmann o nutrición parenteral que contenga calcio, porque puede producirse la formación de partículas. Se han descrito casos de reacciones fatales con precipitados de ceftriaxona-calcio en pulmones y riñones en neonatos. Una cefalosporina de **cuarta generación,** la cefepima, tiene actividad contra *P. aeruginosa* y mantiene buena actividad en las infecciones por estafilococos sensibles a la meticilina. Se ha autorizado una cefalosporina de **quinta generación,** la ceftarolina. Es el metabolito activo del profármaco ceftarolina fosamil y se trata de una cefalosporina de amplio espectro con actividad bactericida frente a microorganismos grampositivos resistentes, como SARM, y patógenos gramnegativos comunes. Se ha autorizado en pacientes adultos para empleo en infecciones de la piel y los tejidos blandos y en la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad. Está indicada sólo en infecciones por SARM en el tratamiento de infecciones de la piel y los tejidos blandos y en neumonía no debida a SARM. Su actividad se atribuye a su capacidad para unirse a la proteína 2a de unión a penicilinas con mayor afinidad que otros β-lactámicos. Queda por definir su papel en la práctica pediátrica. Otra cefalosporina de quinta generación, el ceftobiprol, ha sido aprobada para su empleo en Canadá y la Unión Europea. Otra cefalosporina novedosa con actividad frente a *P. aeruginosa,* el ceftolozano, está a punto de alcanzar la autorización y se combinará con el tazobactam, inhibidor de β-lactamasas, en su formulación autorizada final.

Las reacciones adversas a las cefalosporinas se muestran en la tabla 180-6.

Tabla 180-6 Efectos adversos potenciales de las cefalosporinas

TIPO	ESPECÍFICOS	FRECUENCIA
Hipersensibilidad	Eritema	1-3%
	Urticaria	<1%
	Enfermedad del suero	<1%
	Anafilaxia	0,01%
Gastrointestinales	Diarrea	1-19%
	Náuseas, vómitos	1-6%
	Elevación transitoria de las transaminasas	1-7%
	Barro biliar	20-46%*
Hematológicos	Eosinofilia	1-10%
	Neutropenia	<1%
	Trombocitopenia	<1-3%
	Hipoprotrombinemia	<1%
	Alteración de la agregación plaquetaria	<1%
	Anemia hemolítica	<1%
Renales	Nefritis intersticial	<1%
Sistema nervioso central	Convulsiones	<1%
	Encefalopatía	<1%
Falsos positivos	Coombs positivo	3%
	Glucosuria	Rara
	Creatinina sérica	Rara
Otros	Fiebre medicamentosa	Rara
	Reacción de tipo disulfiram†	Rara
	Sobreinfección	Rara
	Flebitis	Rara
	Precipitación de antibiótico-calcio (ceftriaxona)	Desconocida; se asocia a fenómenos embólicos

*Ceftriaxona.
†Cefalosporinas con cadena lateral anillo tiometil tetrazol.
Adaptada de Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores: Principles and practice of infectious diseases, *7.ª ed. Filadelfia, 2010, Elsevier, tabla 22-6.*

Carbapenemes

Entre los carbapenemes se incluyen el imipenem formulado en combinación con cilastatina, el meropenem, el ertapenem y el doripenem. La estructura básica de estos agentes es similar a la de los antibióticos β-lactámicos y estos fármacos tienen un mecanismo de acción similar. Los carbapenemes presentan el espectro de actividad antibacteriana más amplio de todos los antibióticos actualmente comercializados y son activos contra microorganismos grampositivos, gramnegativos y anaerobios. Entre los carbapenemes, el meropenem es el único agente autorizado para el tratamiento de la meningitis pediátrica. En la actualidad no están aprobados para su empleo en pediatría el ertapenem y el doripenem. Es importante señalar que *Enterococcus faecium* y SARM son resistentes. Los carbapenemes también tienden a ser poco activos contra *Stenotrophomonas maltophilia,* lo que complica su uso en el tratamiento de pacientes con fibrosis quística colonizados con este microorganismo problemático. El ertapenem es poco activo frente a *P. aeruginosa* y especies de *Acinetobacter* y debe evitarse cuando se encuentran estos microorganismos. Aunque el imipenem-cilastatina es el primer carbapenem aprobado para uso clínico y del que se dispone de la mayor experiencia, por desgracia este antibiótico tiene tendencia a causar convulsiones en niños, sobre todo en el contexto de meningitis intercurrente. Así, el meropenem suele ser más adecuado para empleo pediátrico, en cuya práctica la meningitis constituye una consideración.

Otros carbapenemes en varios estadios de ensayos clínicos son el panipenem, el biapenem, el razupenem, el tomopenem y el tebipenem/pivoxilo (primer carbapenem oral). El panipenem y el biapenem están autorizados en Japón, pero hay una mínima experiencia en relación con la dosificación en pediatría.

Glucopéptidos

Entre los glucopéptidos se incluyen la vancomicina y la teicoplanina, el análogo de menor disponibilidad. Son bactericidas y actúan por inhibición de la síntesis de la pared bacteriana. La actividad antimicrobiana de los glucopéptidos se limita a los grampositivos, incluyendo *S. aureus,* estafilococos coagulasa-negativos, neumococos, enterococos, *Bacillus* y *Corynebacterium*. La vancomicina se utiliza con frecuencia en pediatría y es de especial valor en infecciones graves como la meningitis, causada por SARM y por *S. pneumoniae* resistente a penicilina y cefalosporinas. La vancomicina también se emplea con frecuencia en el contexto de fiebre con neutropenia en el paciente oncológico, en combinación con otros antibióticos (v. cap. 178) y en infecciones asociadas a dispositivos intracorporales (v. cap. 179). Las formulaciones orales de vancomicina se usan ocasionalmente para tratar la colitis seudomembranosa por *Clostridium difficile;* la administración intratecal también se puede emplear en algunas infecciones del SNC. Se debe administrar con precaución por la posibilidad de desencadenar un síndrome del hombre rojo, que es un efecto secundario reversible raro en niños pequeños y que característicamente puede tratarse enlenteciendo la velocidad de infusión. Entre los antibióticos glucopéptidos más modernos figuran la oritavancina, la dalbavancina y la ramoplanina, un glucolipodepsipéptido. La telavancina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de infecciones de la piel y los tejidos blandos con sospecha o conocimiento de estar causadas por SARM en situaciones en las que no son idóneas otras alternativas.

Aminoglucósidos

Entre los aminoglucósidos se incluyen la estreptomicina, la kanamicina, la gentamicina, la tobramicina, la netilmicina y la amikacina. Los más usados en pediatría son la gentamicina y la tobramicina. Ejercen su mecanismo de acción a través de la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas. Aunque se usan habitualmente para tratar infecciones por gramnegativos, son fármacos de amplio espectro y tienen actividad contra *S. aureus* y proporcionan actividad sinérgica contra estreptococos del grupo B, *L. monocytogenes,* estreptococos del grupo viridans, corinebacteria JK, *Pseudomonas, Staphylococcus epidermidis* y *Enterococcus* cuando se administran junto a β-lactámicos. El empleo de estos fármacos ha disminuido con el desarrollo de otras alternativas terapéuticas, pero aún desempeñan un papel importante en pediatría en el manejo de la sepsis neonatal, de las infecciones urinarias, de la sepsis por gramnegativos

booksmedicos.org

y de las infecciones intraabdominales complicadas; en las infecciones en pacientes con fibrosis quística (incluyendo las formas parenterales y en aerosol), y en oncología en el tratamiento de la neutropenia febril. Los aminoglucósidos, en particular la estreptomicina, son también importantes en el tratamiento de la infección por *Francisella tularensis, Mycobacterium tuberculosis* e infecciones por micobacterias atípicas. Estos fármacos pueden provocar nefrotoxicidad y ototoxicidad (coclear y/o vestibular), por lo que en los tratamientos a largo plazo deben controlarse los niveles séricos y la función renal y auditiva. La toxicidad de los aminoglucósidos puede reducirse utilizando regímenes de una sola dosis diaria basados en la monitorización de los niveles plasmáticos. La hipopotasemia, la depleción de volumen, la hipomagnesemia y otros nefrotóxicos pueden aumentar la toxicidad renal de los aminoglucósidos. Una complicación rara es el bloqueo neuromuscular, que puede producirse en presencia de otros agentes bloqueantes neuromusculares y en el botulismo infantil.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas (hidrocloruro de tetraciclina, doxiciclina, minociclina) son bacteriostáticos y ejercen su actividad uniéndose a la subunidad 30S del ribosoma, inhibiendo la transducción proteica. Estos fármacos tienen un espectro amplio de actividad contra grampositivos y gramnegativos, rickettsias y algunos parásitos. Su biodisponibilidad oral facilita su administración por esta vía en muchas infecciones, como la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la ehrlichiosis, la enfermedad de Lyme y el paludismo. Las tetraciclinas se deben prescribir con mucha precaución en niños de <9 años de edad porque pueden teñir los dientes y causar hipoplasia del esmalte y crecimiento óseo alterado en este grupo de edad. La tigeciclina, un derivado semisintético de la minociclina, se ha comercializado en EE.UU. Es un fármaco de uso parenteral perteneciente a una nueva clase de antibióticos (glicilciclinas). Tiene un espectro de actividad (bacteriostática) más amplio que las tetraciclinas tradicionales, pero sigue teniendo el perfil de efectos secundarios de las tetraciclinas. La tigeciclina es activa frente a patógenos grampositivos y gramnegativos resistentes a tetraciclina como SARM y posiblemente ERV, pero no a *Pseudomonas*.

Las complicaciones de las tetraciclinas comprenden eosinofilia, leucopenia y trombocitopenia (tetraciclina), seudotumor cerebral, anorexia, náuseas y vómitos, sobreinfección candidiásica, hepatitis, fotosensibilidad y reacción de hipersensibilidad (urticaria, reagudización asmática, edema facial, dermatitis), así como el síndrome tipo lupus eritematoso (minociclina). La FDA ha publicado un aviso de recuadro negro en relación con la tigeciclina en 2013 a tenor de un metaanálisis de 10 estudios que mostró una mayor mortalidad en los pacientes que recibieron este fármaco. Se ha identificado un efecto secundario saludable de la demeclociclina: en ocasiones se utiliza como tratamiento extraoficial de la hiponatremia resultante del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Sulfamidas

La trimetoprima y las sulfamidas son fármacos bacteriostáticos que inhiben la síntesis del folato bacteriano, impidiendo la síntesis tanto de ácidos nucleicos como de proteínas. Las sulfamidas interfieren en la síntesis del ácido dihidropteroico desde el ácido para-aminobenzoico, mientras que la trimetoprima actúa en otra localización más adelante en la cadena, interfiriendo en la síntesis del ácido tetrahidrofólico desde el ácido dihidrofólico. Las sulfamidas están disponibles en formulación parenteral y oral. Aunque se han desarrollado muchos antibióticos de esta clase, pocos están disponibles para uso pediátrico. El fármaco más importante es la combinación de trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), usado frecuentemente en las infecciones urinarias. También es un agente que se prescribe comúnmente para infecciones estafilocócicas de la piel y los tejidos blandos, ya que este antibiótico retiene actividad frente a SARM. También desempeña un papel único en los pacientes inmunocomprometidos, como profiláctico y terapéutico en la infección por *Pneumocystis jirovecii*. Otras sulfamidas de uso frecuente son el sulfisoxazol, útil en el tratamiento de las infecciones urinarias, y la sulfadiazina, que es el fármaco de elección en el tratamiento de la toxoplasmosis.

Macrólidos

Los antibióticos macrólidos más utilizados en pediatría son la eritromicina y los nuevos fármacos claritromicina y azitromicina. Esta clase de antimicrobianos ejercen su efecto antibiótico al unirse a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano y bloquear la elongación del polipéptido bacteriano. La claritromicina es metabolizada a 14-hidroxi-claritromicina y, lo que es interesante, este metabolito tiene también una potente actividad antimicrobiana. El espectro de actividad comprende muchas bacterias grampositivas. Por desgracia, está bastante generalizada la resistencia a estos agentes entre *S. aureus* y *Streptococcus* del grupo A, lo que limita la utilidad de los macrólidos para muchas infecciones de la piel y los tejidos blandos y para la faringitis estreptocócica. La azitromicina y la claritromicina han demostrado ser eficaces en la otitis media. Todos los miembros de esta clase desempeñan un papel importante en el tratamiento de las infecciones respiratorias pediátricas, incluyendo la neumonía atípica por *M. pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* y *L. pneumophila,* así como las infecciones causadas por *Bordetella pertussis*.

La telitromicina es un antibiótico cetólido derivado de la eritromicina. Fue aprobada inicialmente por la FDA para el tratamiento en adultos de la neumonía adquirida de leve a moderada, las reagudizaciones de la bronquitis crónica y la sinusitis aguda, y mantiene buena actividad contra los agentes causantes de estas infecciones (*S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae* y *L. pneumophila* en las neumonías adquiridas en la comunidad; *M. catarrhalis* y *H. influenzae* en las sinusitis). Informes de insuficiencia hepática y miastenia grave por la telitromicina en particular han movido a la retirada de la indicación de la sinusitis y la bronquitis por la FDA.

Las interacciones medicamentosas son frecuentes con eritromicina y telitromicina y menos habituales con claritromicina. Estos agentes pueden inhibir el sistema enzimático CYP 3A4, aumentando los niveles de fármacos como el astemizol, la cisaprida, las estatinas, el pimozide y la teofilina. El itraconazol puede aumentar los niveles de los macrólidos, mientras que la rifampicina, la carbamazepina y la fenitoína pueden disminuirlos. Hay pocas interacciones con la azitromicina. *Puede desarrollarse resistencia cruzada entre un macrólido y el subsiguiente uso de clindamicina.*

Lincosamidas

El prototipo de fármaco de esta clase es la clindamicina, que actúa en el ribosoma bacteriano para ejercer su efecto antimicrobiano. La subunidad 50S del ribosoma bacteriano es la diana molecular de este agente. Su espectro de actividad abarca grampositivos aerobios y anaerobios. No tiene actividad significativa frente a gramnegativos. En la actualidad desempeña un papel importante en el tratamiento de las infecciones por SARM. Debido a su gran penetración en los fluidos corporales (excepto en el SNC), en los tejidos y en el hueso, se puede emplear en las infecciones graves por SARM. También es útil, generalmente en combinación con un β-lactámico, en las infecciones invasoras por *Streptococcus* del grupo A y en muchas infecciones por anaerobios. Existe una forma de **resistencia a clindamicina inducible** presente en algunas cepas de SARM; por ello, se debe consultar al laboratorio de microbiología antes de tratar infecciones graves por SARM con clindamicina. La colitis seudomembranosa, una complicación relativamente frecuente en adultos, apenas se presenta en niños. La clindamicina desempeña también un papel importante en el tratamiento del paludismo y la babesiosis (cuando se administra junto con quinina), la neumonía por *P. jirovecii* (cuando se administra junto con primaquina) y la toxoplasmosis.

Quinolonas

Las fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, gemifloxacino, besifloxacino) son antibióticos que inhiben la replicación del ADN bacteriano mediante la unión a la topoisomerasa del patógeno diana, inhibiendo la enzima, la ADN girasa. Esta clase farmacológica tiene un espectro de actividad muy amplio frente a grampositivos y negativos. Algunas fluoroquinolonas muestran actividad frente a *S. pneumoniae* resistente a penicilina y SARM. Estos fármacos muestran de manera uniforme una actividad excelente frente a gramnegativos, incluidas las Enterobacteriaceae y patógenos respiratorios como *M. catarrhalis* y *H. influenzae*. También son muy activas frente a los patógenos asociados a neumonía atípica, especialmente *M. pneumoniae* y *L. pneumophila*.

Aunque no están aprobados para uso pediátrico, hay bastante evidencia científica que apoya su seguridad, eficacia y tolerancia en general en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

una gran variedad de infecciones bacterianas en niños. Las quinolonas parenterales son adecuadas en el paciente crítico con infección por gramnegativos. El empleo de quinolonas orales en pacientes estables ambulatorios puede ser también razonable en el caso de infecciones que, de otra forma, requerirían antibioterapia parenteral (infecciones de tejidos blandos por *P. aeruginosa* como la osteocondritis) o en determinadas infecciones genitourinarias. Sin embargo, deben reservarse para situaciones en las que no existe otra alternativa por vía oral. En 2013, la FDA anunció que estaban cambiando los avisos de advertencia en relación con las fluoroquinolonas para describir de modo más adecuado el riesgo de neuropatía periférica permanente asociada con esta clase de antimicrobianos. Entre otros riesgos figuran arritmias y desprendimiento de retina. Además, en contextos en los que se han empleado con frecuencia (fiebre tifoidea e infección gonocócica), se ha demostrado que los microorganismos pueden desarrollar resistencia con rapidez. Así pues, el empleo de fluoroquinolonas en la práctica pediátrica debe aún plantearse con precaución vigilante y se recomienda consultar con un experto.

Estreptograminas y oxazolidinonas

La emergencia de microorganismos grampositivos muy resistentes, en particular ERV, ha forzado el desarrollo de nuevas clases de antibióticos. Una de estas clases son las estreptograminas. El fármaco actualmente aprobado en esta clase es la **dalfopristina-quinupristina,** en formulación parenteral. Se ha aprobado para el tratamiento de las infecciones por SARM, estafilococos coagulasa-negativos, neumococos sensibles o resistentes a penicilina y *E. faecium* resistente a vancomicina, pero no para *E. faecalis*.

Otra clase farmacológica aprobada para tratar infecciones por grampositivos resistentes son las oxazolidinonas. El prototipo es el **linezolid,** disponible en formulación oral y parenteral y aprobado para uso pediátrico. Su mecanismo de acción tiene lugar mediante la inhibición de la síntesis de proteínas ribosomales. Está indicado en infecciones por SARM, ERV, estafilococos coagulasa-negativos y neumococos resistentes a penicilina. Existe poca información sobre el tratamiento de las infecciones del SNC con dalfopristina-quinupristina y linezolid, y ninguno de estos fármacos está aprobado para el uso en meningitis pediátrica. El linezolid puede causar anemia y trombocitopenia y es un inhibidor de la monoaminooxidasa.

Daptomicina

La daptomicina es un miembro nuevo de la clase de lipopéptidos cíclicos. Su espectro de actividad abarca prácticamente todos los microorganismos grampositivos, incluyendo *E. faecalis* y *E. faecium* (también ERV) y *S. aureus* (también SARM). La estructura de la daptomicina es un péptido de 13 aminoácidos unido a una cola lipofílica de 10 carbonos, lo que resulta en un nuevo mecanismo de acción de disrupción de la membrana bacteriana mediante la formación de canales transmembrana. Estos canales provocan la salida de iones intracelulares, lo que da lugar a la despolarización de la membrana celular y la inhibición de la síntesis de macromoléculas. Una ventaja teórica de este fármaco en las infecciones graves es su actividad bactericida frente a SARM y *Enterococcus*. Se administra por vía i.v. La experiencia en niños es limitada. Se ha descrito miopatía y elevaciones de la creatina fosfocinasa. Se ha publicado una advertencia de la FDA en la que el empleo de daptomicina se relaciona con algunos casos de neumonitis eosinofílica. La daptomicina se inactiva por tensoactivos y no debe utilizarse en el tratamiento de la neumonía.

Otros fármacos

Aunque actualmente se usa poco por motivos de seguridad y de limitada disponibilidad, el **cloranfenicol** sigue desempeñando ocasionalmente un papel en el tratamiento de infecciones pediátricas, en especial en las que afectan al SNC. Este fármaco se une a la peptidil transferasa, un componente de la subunidad 50S del ribosoma, inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas. El **metronidazol,** que actúa interrumpiendo la síntesis de ADN, mantiene un papel único en el tratamiento de las infecciones por anaerobios y tiene actividad antihelmíntica y antiparasitaria. La **rifampicina,** un antibiótico rifamicínico que inhibe la ARN polimerasa bacteriana, es clave en el tratamiento de la tuberculosis y también es importante en otras infecciones pediátricas, generalmente como segundo fármaco (sinérgico) en el caso de *S. aureus* o para eliminar la colonización nasofaríngea por *H. influenzae* tipo b y *N. meningitidis*. La **rifaximina** es una rifamicina inabsorbible que se ha utilizado como agente auxiliar en el tratamiento de pacientes con múltiples recurrencias de infección por *C. difficile*. La crisis emergente en la resistencia a antimicrobianos ha necesitado igualmente del «redescubrimiento» de agentes antimicrobianos rara vez utilizados en la práctica clínica en las últimas décadas, como la **colistina (colistimetato de sodio).** Este agente es miembro de la familia de antibióticos de las polimixinas (polimixina E). Las polimixinas poseen una estructura general que consta de un péptido cíclico con colas hidrófobas. Después de unirse al lipopolisacárido de la membrana externa de las bacterias gramnegativas, las polimixinas desestructuran las membranas externa e interna, lo que lleva a la muerte celular. La colistina es ampliamente activa frente a la familia Enterobacteriaceae, incluyendo también a *P. aeruginosa*. Es activa también frente a cepas productoras de β-lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. Las manifestaciones toxicológicas son principalmente renales y neurológicas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 4
Infecciones por bacterias grampositivas

Capítulo 181
Staphylococcus

James T. Gaensbauer y James K. Todd

Los estafilococos son bacterias aerobias grampositivas que crecen en parejas y racimos y son ubicuas como flora normal en los seres humanos y están presentes en los fómites y en el polvo. Son resistentes al calor y a la desecación y pueden encontrarse en ambientes no biológicos semanas o meses después de la contaminación. Las cepas se clasifican en *Staphylococcus aureus* si son coagulasa-positivos o en alguna de las múltiples especies de **estafilococos coagulasa-negativos** (p. ej., *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus haemolyticus,* etc.). A menudo, *S. aureus* produce un pigmento amarillo o naranja y β-hemólisis en agar sangre, y *S. epidermidis* produce un pigmento blanco con distintos resultados de hemólisis, aunque para confirmar definitivamente la especie se precisan más pruebas. *S. aureus* tiene muchos factores de virulencia que median en varias enfermedades graves, mientras que los estafilococos coagulasa-negativos no son tan patogénicos, a menos que existan cuerpos extraños intracorporales (p. ej., catéter intravascular). Desde 2000, las cepas de *S. aureus* resistentes a los antibióticos β-lactámicos, comúnmente denominados *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM), se han convertido en un problema importante en los contextos de la comunidad y hospitalario. Es infrecuente la resistencia a vancomicina, pero se han descrito SARM con una elevada concentración mínima inhibitoria (≥1,5 mg/l).

181.1 *Staphylococcus aureus*

James T. Gaensbauer y James K. Todd

S. aureus es la causa más frecuente de infección piogénica de la piel y los tejidos blandos. La bacteriemia (primaria o secundaria) es común y puede asociarse con (o desembocar en) osteomielitis, artritis piogénica,

booksmedicos.org

Bibliografía

Bergen PJ, Landersdorfer CB, et al: Old" antibiotics for emerging multidrug-resistant bacteria, *Curr Opin Infect Dis* 25:626-633, 2012.

Bowlware KL, Stull T: Antibacterial agents in pediatrics, *Infect Dis Clin North Am* 18:513-531, 2004.

Bradley JS, Jackson MA, et al: The use of systemic and topical fluoroquinolones, *Pediatrics* 128:e1034-e1045, 2011.

Breilh D, Texier-Maugein J, Allaouchiche B, et al: Carbapenems, *J Chemother* 25: 1-17, 2013.

Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al: Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs. meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis, *JAMA* 307:2390-2398, 2012.

Buckley J, Coffin SE, Lautenbach E, et al: Outcome of *Escherichia coli* and/or *Klebsiella* bloodstream infection in children with central venous catheters, *Infect Control Hosp Epidemiol* 28(11):1308-1310, 2007.

Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ: Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis, *Pediatr Clin North Am* 60:367-389, 2013.

Cohen R: Approaches to reduce antibiotic resistance in the community, *Pediatr Infect Dis J* 25:977-980, 2006.

David MZ, Daum RS: Update on epidemiology and treatment of MRSA infections in children, *Curr Pediatr Rep* 1:170-181, 2013.

Dawood FS, Chaves SS, Pérez A, et al: Complications and associated bacterial coinfections among children hospitalized with seasonal or pandemic influenza, United States, 2003-2010, *J Infect Dis* 209:686-694, 2014.

Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al: Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial, *Clin Infect Dis* 56:236-244, 2013.

Elliott DJ, Zaoutis TE, Troxel AB, et al: Empiric antimicrobial therapy for pediatric skin and soft-tissue infections in the era of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pediatrics* 123(6):e959-e966, 2009.

Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al: clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis, *Clin Infect Dis* 56:272-282, 2013.

Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarraya A, Escoresca-Ortega A, et al: De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock, *Intensive Care Med* 40:32-40, 2014.

Hawkey PM, Livermore DM: Carbapenem antibiotics for serious infections, *BMJ* 344:e3236, 2012.

Infectious Diseases Society of America: The 10 x '20 initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020, *Clin Infect Dis* 50:1081-1083, 2010.

Iroh Tam PY: Advances and challenges in the management and prevention of community-acquired pneumonia, *Minerva Pediatr* 65:587-598, 2013.

Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al: Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation, *J Clin Oncol* 30:4427-4438, 2012.

Lodha R, Kabra SK, Pandey RM: Antibiotics for community-acquired pneumonia in children, *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD004874, 2013.

Hyun DY, Hersh AL, Namtu K, et al: Antimicrobial stewardship in pediatrics: how every pediatrician can be a steward, *JAMA Pediatr* 167:859-866, 2013.

Nordmann P, Naas T, Poirel L: Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, *Emerg Infect Dis* 17:1791-1798, 2011.

Pankey GA, Steele RW: Tigecycline: a single antibiotic for polymicrobial infections, *Pediatr Infect Dis J* 26:77-78, 2007.

Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, et al: Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis (review), *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003344, 2014.

Pong AL, Bradley JS: Guidelines for the selection of antibacterial therapy in children, *Pediatr Clin North Am* 52:869-894, 2005.

Rodvold KA, McConeghy KW: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* therapy: past, present, and future, *Clin Infect Dis* 58(Suppl 1):S20-S27, 2014.

Rubino CM, Bradley JS: Optimizing therapy with antibacterial agents: use of pharmacokinetic-pharmacodynamic principles in pediatrics, *Paediatr Drugs* 9(6):361-369, 2007.

Sick AC, Tschundin-Sutter S, Turnbull AE, et al: Empiric combination therapy for Gram-negative bacteremia, *Pediatrics* 133:e1148-e1155, 2014.

Tamma PD, Newland JG, Pannaraj PS, et al: The use of intravenous colistin among children in the United States: results from a multicenter, case series, *Pediatr Infect Dis J* 32:17-22, 2013.

Tamma PD, Robinson GL, Gerber JS, et al: Pediatric antimicrobial susceptibility trends across the United States, *Infect Control Hosp Epidemiol* 34:1244-1251, 2013.

Tamma PD, Turnbull AE, Harris AD, et al: Less is more: combination antibiotic therapy for the treatment of gram-negative bacteremia in pediatric patients, *JAMA Pediatr* 167:903-910, 2013.

Wagner T, Burns JL: Anti-inflammatory properties of macrolides, *Pediatr Infect Dis J* 26:75-76, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

piomiositis, abscesos profundos, neumonía, empiema, endocarditis, pericarditis y, rara vez, meningitis. Las enfermedades mediadas por toxinas, incluidas la intoxicación alimentaria, la escarlatina estafilocócica, el síndrome de la piel escaldada y el síndrome del shock tóxico (SST), están causadas por algunas cepas de *S. aureus*.

ETIOLOGÍA

Las cepas de *S. aureus* pueden ser identificadas y caracterizadas por los factores de virulencia que producen. Estos factores tienden a desempeñar 1 o más de 4 papeles patogénicos en las enfermedades humanas: *S. aureus* protege al microorganismo de las defensas del huésped, localiza la infección, causa daño tisular local y afecta a sitios no infectados a través de la elaboración de toxina.

La mayoría de las cepas de *S. aureus* poseen factores de protección contra las defensas del huésped. Muchos estafilococos producen una cápsula polisacárida laxa, o **capa mucosa,** que puede interferir en la opsonofagocitosis. La producción del factor de agregación y/o **coagulasa** diferencia *S. aureus* de los estafilococos coagulasa-negativos. El factor de agregación interactúa con el fibrinógeno originando grandes agregados de microorganismos, que interfieren en la fagocitosis. La coagulasa produce la coagulación del plasma al interactuar con el fibrinógeno; esto puede desempeñar un papel importante en la delimitación de la infección (es decir, la formación de abscesos). La **proteína A,** presente en la mayoría de las cepas de *S. aureus* pero no en las de *S. epidermidis,* reacciona específicamente con la inmunoglobulina G (IgG1, IgG2 e IgG4). Se localiza en la capa más externa de la pared celular y puede absorber las inmunoglobulinas del suero, impidiendo la actuación de los anticuerpos antibacterianos como opsoninas y, por tanto, inhibiendo la fagocitosis. Los estafilococos producen también otras enzimas, como la **catalasa** (que inactiva el peróxido de hidrógeno, promoviendo la supervivencia intracelular), la **penicilinasa** o **β-lactamasa** (que inactiva la penicilina a nivel molecular) y la lipasa (asociada con la infección cutánea).

Muchas cepas de *S. aureus* producen sustancias que producen destrucción tisular local. Se han identificado algunas hemolisinas inmunológicamente distintas que actúan sobre las membranas celulares y producen necrosis tisular (α-toxina, β-hemolisina, δ-hemolisina). Se ha prestado mucha atención a la **leucocidina de Panton-Valentine,** una proteína que *S. aureus* combina con fosfolípido de la membrana celular del leucocito, produciendo una mayor permeabilidad y la muerte celular en último término. Las cepas de *S. aureus* productoras de la leucocidina de Panton-Valentine se asocian con enfermedad cutánea, neumonía y osteomielitis más graves e invasivas. Muchas de las cepas de *S. aureus* liberan una o más exotoxinas. Las **exfoliatinas A y B** son dos proteínas serológicamente distintas que producen manifestaciones dermatológicas generalizadas (p. ej., síndrome de la piel escaldada, escarlatina estafilocócica) o localizadas (p. ej., impétigo ampolloso) (v. cap. 659). Las exfoliatinas producen separación de la piel al romper el desmosoma y alterar la matriz intracelular en el estrato granuloso.

S. aureus puede producir más de 20 enterotoxinas (tipos A-V). La ingesta de enterotoxina preformada, sobre todo los tipos A o B, puede dar lugar a **intoxicación alimentaria,** que da lugar a vómitos y diarrea y, en algunos casos, hipotensión profunda. A los 10 años de edad, casi todos los individuos poseen anticuerpos contra al menos 1 enterotoxina.

La **toxina del síndrome del shock tóxico-1 (TSST-1)** se asocia con el SST relacionado con la menstruación y la infección estafilocócica focal. La TSST-1 es un superantígeno que induce la producción de interleucina-1 y de factor de necrosis tumoral, produciendo hipotensión, fiebre y afectación multisistémica. Las enterotoxinas A y B también pueden asociarse con el SST no menstrual.

S. aureus posee también factores intrínsecos que pueden contribuir a la patogenia, como el **ácido teicoico** de la pared celular, que media en la adherencia a las proteínas de las células de la mucosa que promueven la adherencia al fibrinógeno, la fibronectina, el colágeno y otras proteínas humanas. También es de importancia crítica la expresión de las proteínas que median en la resistencia a los antibióticos. Aunque históricamente sensibles a la penicilina, los aislados de *S. aureus* en la actualidad producen de modo casi universal penicilinasa, enzima que rompe la estructura β-lactámica de la penicilina. La producción de proteínas de unión a la penicilina (PBP) alteradas en la pared celular bacteriana media en la resistencia a los antibióticos resistentes a penicilinasa; una **PBP-2A alterada** es responsable de la resistencia a meticilina de los aislados de SARM. Parece que las cepas de SARM son al menos tan virulentas como las homólogas sensibles a penicilina.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente un 20-40% de los individuos normales portan al menos una cepa de *S. aureus* en las fosas nasales en cualquier momento, y esta colonización intermitente se produce en hasta el 70% de los individuos. Los microorganismos pueden ser transmitidos de las fosas nasales a la piel, donde la colonización es más transitoria. También pueden observarse en las zonas umbilical, vaginal y perianal de forma persistente. Muchos neonatos son colonizados en la primera semana de vida. Las tasas de colonización por SARM en la población general suelen ser menores del 2%, pero han aumentado desde 2000. Se han descrito tasas de colonización por SARM superiores al 20-30% en poblaciones de mayor riesgo con exposición significativa a la atención médica.

La exposición a *S. aureus* se produce generalmente por autoinoculación o contacto directo con las manos de otros individuos colonizados. Los portadores nasales intensamente colonizados (con frecuencia agravados por una infección viral del tracto respiratorio superior) son diseminadores eficaces. La diseminación por fómites es rara, aunque un brote producido en un equipo universitario de fútbol fue atribuido al hecho de compartir toallas. Se ha demostrado que las políticas de control de la infección en los centros sanitarios, sobre todo las que hacen hincapié en una buena higiene de manos, disminuyen las tasas de infección estafilocócica nosocomial.

Fuera del contexto hospitalario se han descrito brotes de enfermedad estafilocócica, en particular enfermedad debida a cepas resistentes a meticilina, en deportistas, militares, niños pequeños, veterinarios, consumidores de drogas y presos de centros correccionales. Se observa una mayor frecuencia de la enfermedad en contactos de un individuo colonizado o infectado por SARM. Las infecciones cutáneas producidas por *S. aureus* son considerablemente más prevalentes en personas que viven en circunstancias socioeconómicas bajas y sobre todo en los que viven en climas tropicales.

La carga de la enfermedad estafilocócica es significativa. Es muy importante el papel de *S. aureus,* incluido SARM, en infecciones contraídas en hospitales, incluidas las infecciones del torrente circulatorio, la infección de los sitios quirúrgicos y la neumonía asociada a respirador. *S. aureus* es una causa significativa de morbimortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Dos estudios poblacionales sugieren una disminución en las tasas de infección de adquisición hospitalaria relacionadas con SARM, lo que posiblemente refleja los beneficios de unos procedimientos enérgicos en el control de la infección.

Se estima que las infecciones estafilocócicas adquiridas en la comunidad dan lugar a 14 millones de visitas médicas ambulatorias. En 2005, unas 478.000 hospitalizaciones se asociaron con infección por *S. aureus* en EE.UU., y más de la mitad de ellas estuvieron causadas por SARM.

PATOGENIA

Excepto en el caso de intoxicación alimentaria como consecuencia de la ingesta de enterotoxinas preformadas, lo típico es que la enfermedad asociada con *S. aureus* comience con colonización, como se ha descrito previamente. Las posteriores manifestaciones de la enfermedad en los individuos susceptibles son consecuencia o directamente de la invasión tisular o de lesión causada por diversas toxinas y enzimas producidas por el microorganismo (fig. 181-1)

El factor de riesgo más significativo para el desarrollo de infección es la desestructuración de la piel intacta, que incluyen brechas por heridas, afección de la piel, como eczema, epidermólisis ampollosa o quemaduras, derivaciones ventriculoperitoneales y catéteres intravasculares o intratecales permanentes. Otros factores de riesgo son el tratamiento con corticoides, la malnutrición y la azoemia. El tratamiento antibiótico con un fármaco al que *S. aureus* sea resistente favorece la colonización y el desarrollo de la infección. Las infecciones virales del tracto respiratorio, especialmente por el virus de la gripe, pueden predisponer a infección bacteriana secundaria por estafilococos en ciertos individuos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

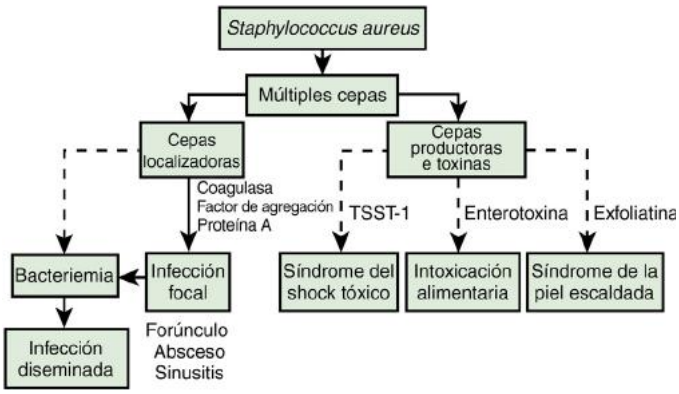

Figura 181-1 Relación entre los factores virulentos y las enfermedades asociadas con *Staphylococcus aureus*. TSST-1, toxina del síndrome del shock tóxico-1.

Los defectos congénitos en la quimiotaxis (síndrome de Job, síndrome de Chédiak-Higashi y síndrome de Wiskott-Aldrich) y los defectos en la fagocitosis y lisis bacteriana (neutropenia, enfermedad granulomatosa crónica) aumentan el riesgo de infección estafilocócica. Los pacientes con infección por VIH tienen neutrófilos con disminución de la capacidad para destruir a *S. aureus* in vitro. Se deben estudiar los posibles defectos inmunes en los pacientes con infecciones recurrentes, especialmente los que implican disfunción neutrófila.

Los lactantes pueden adquirir inmunidad humoral tipo-específica a los estafilocócicos por vía transplacentaria. Los niños de mayor edad y los adultos producen anticuerpos frente a los estafilococos como consecuencia de la colonización o de infecciones menores. Parece que los anticuerpos frente a diversas toxinas de *S. aureus* protegen frente a estas enfermedades mediadas por toxinas específicas, pero la inmunidad humoral no necesariamente protege frente a la infección por *S. aureus* focal o diseminada por los mismos microorganismos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas varían según la localización de la infección, que puede afectar a cualquier tejido, aunque con mayor frecuencia se sitúa en la piel. Los distintos grados de enfermedad son en general resultado de la supuración local, de la diseminación sistémica con infección metastásica o de los efectos sistémicos de la producción de toxinas.

Recién nacidos

S. aureus es una causa importante de infección neonatal (v. cap. 109.5).

Piel

S. aureus es una causa importante de infección cutánea piogénica, como impétigo contagioso, ectima, impétigo ampolloso, foliculitis, hidradenitis, forúnculos, ántrax (múltiples forúnculos que confluyen), paroniquia, síndrome de la piel escaldada estafilocócico y escarlatina estafilocócica. La infección puede causar también sobreinfección de otra enfermedad cutánea no infecciosa (p. ej., eczema o picaduras de insectos). La forunculosis recurrente se asocia con episodios repetidos de pioderma durante meses o años. Los abscesos recurrentes cutáneos y de tejidos blandos se han observado en SARM asociado a la comunidad y afectan con frecuencia a las extremidades inferiores y las nalgas. *S. aureus* es también una causa importante de infecciones de heridas traumáticas y quirúrgicas y puede producir afectación de los tejidos blandos profundos, como celulitis y, rara vez, fascitis necrosante.

Tracto respiratorio

Las infecciones del tracto respiratorio superior (otitis media, sinusitis) causadas por *S. aureus* son raras si se considera la frecuencia con que esta área se coloniza. La sinusitis por *S. aureus* es bastante habitual en los niños con fibrosis quística o con defectos en la función leucocitaria y puede ser el único foco de infección en algunos niños con SST. La parotitis supurativa es una infección rara, pero *S. aureus* suele ser su causa. La **traqueítis** membranosa que complica el crup viral puede ser el resultado de infección por *S. aureus,* pero también por otros microorganismos. Los pacientes suelen tener fiebre alta, leucocitosis y evidencia de obstrucción de la vía respiratoria superior. La laringoscopia o la broncoscopia directas muestran una epiglotis normal con estrechamiento subglótico, así como secreciones purulentas y densas en la tráquea. El tratamiento consiste en antibióticos y cuidado de la vía respiratoria.

La neumonía (v. cap. 400) debida a *S. aureus* puede ser primaria o secundaria a una infección viral como la gripe. La neumonía hematógena puede ser secundaria a émbolos sépticos, a endocarditis derecha o a la presencia de dispositivos intravasculares. La neumonía por inhalación se debe a alteraciones en el aclaramiento mucociliar, disfunción leucocitaria o adhesión bacteriana iniciada por una infección viral. Síntomas y signos comunes son fiebre alta, dolor abdominal, taquipnea, disnea y bronconeumonía o afectación lobar localizada o difusa. *S. aureus* suele producir una **neumonitis necrosante** que con frecuencia se asocia con un desarrollo temprano de empiema, neumatoceles, pioneumotórax y fístulas broncopleurales.

Sepsis

La bacteriemia y la sepsis por *S. aureus* pueden ser primarias o estar asociadas a cualquier infección localizada. El inicio puede ser agudo, con náuseas, vómitos, mialgias, fiebre y escalofríos. Los microorganismos se localizan en cualquier lugar (normalmente un foco único oculto), pero especialmente se encuentran en el pulmón, las válvulas cardíacas, las articulaciones, los huesos, los músculos y los abscesos de tejidos profundos.

En algunos casos, en especial en los varones adolescentes, se produce enfermedad diseminada por *S. aureus,* caracterizada por fiebre, bacteriemia persistente a pesar de los antibióticos y afectación focal de dos o más tejidos separados (p. ej., piel, hueso, articulación, riñón, pulmón, hígado, corazón). En estos casos hay que descartar la endocarditis y la tromboflebitis séptica. Todos los pacientes con bacteriemia primaria por *S. aureus,* en especial los que tienen hemocultivos persistentemente positivos, deben ser evaluados en relación con endocarditis con ecocardiogafía transtorácica, y si ésta es negativa, transesofágica.

Músculo

Los abscesos estafilocócicos musculares localizados en ocasiones sin septicemia se han venido llamando **piomiositis.** Esta enfermedad se describe con más frecuencia en las áreas tropicales y se denomina piomiositis tropical, pero también se produce frecuentemente en EE.UU. en niños sanos. En un 30-40% de los casos hay abscesos múltiples. Los antecedentes pueden incluir un traumatismo previo en el lugar del absceso. El drenaje quirúrgico y el tratamiento antibiótico adecuado son esenciales.

Huesos y articulaciones

S. aureus es la causa más frecuente de osteomielitis y de artritis supurativa en los niños (v. caps. 684 y 685).

Sistema nervioso central

La meningitis (v. cap. 603.1) por *S. aureus* es rara; se asocia con traumatismo craneal penetrante y con procedimientos neuroquirúrgicos (p. ej., craneotomía, colocación de derivación de líquido cefalorraquídeo [LCR]) y, menos frecuentemente, con endocarditis, focos parameníngeos (p. ej., abscesos epidurales o cerebrales), diabetes mellitus o neoplasias. Los resultados del LCR en la meningitis por *S. aureus* son indistinguibles de los de otras causas bacterianas de meningitis.

Corazón

S. aureus es una causa frecuente de endocarditis aguda (v. cap. 437) en válvulas nativas y da lugar a tasas elevadas de morbimortalidad. Puede complicarse con perforación valvular, abscesos miocárdicos, insuficiencia cardíaca, alteraciones de la conducción, hemopericardio agudo, pericarditis purulenta y muerte súbita.

Riñón

S. aureus es una causa frecuente de abscesos renales y perirrenales (v. cap. 538), generalmente de origen hematógeno. La infección urinaria por *S. aureus* es poco frecuente.

booksmedicos.org

Síndrome del shock tóxico

S. aureus es la principal causa de SST (v. cap. 181.2), que debe sospecharse en cualquier persona con fiebre, shock y/o erupción de tipo escarlatiniforme.

Tracto intestinal

La enterocolitis estafilocócica rara vez sigue al sobrecrecimiento por *S. aureus* de la flora normal intestinal que puede originarse tras el uso de antibióticos de amplio espectro por vía oral. La diarrea presenta sangre y moco. La peritonitis asociada con *S. aureus* en los pacientes en diálisis peritoneal a largo plazo suele afectar al túnel del catéter. Para conseguir la cura bacteriológica es necesario retirar el catéter.

La **intoxicación alimentaria** (v. cap. 340) puede deberse a la ingesta de enterotoxinas **preformadas** producidas por estafilococos en alimentos contaminados. El origen de la contaminación son con frecuencia los manipuladores de alimentos colonizados o infectados. Aproximadamente 2-7 horas tras la ingesta de la toxina aparecen intensos vómitos súbitos. Puede presentarse una diarrea acuosa, pero no hay fiebre o es poco elevada. Los síntomas rara vez persisten más de 12-24 horas. En raras ocasiones se produce shock y muerte.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por *S. aureus* depende del aislamiento del microorganismo en lugares no permisivos, como los aspirados de celulitis, las cavidades de los abscesos, la sangre u otros sitios de infección. Los cultivos por torunda de las superficies no son de utilidad, ya que pueden reflejar contaminación de la superficie en vez de una causa verdadera de infección. Las muestras de tejidos o aspirados de líquidos en una jeringa proporcionan el mejor material para cultivo. En el caso de lesiones celulíticas, lo ideal es realizar cultivo con empleo de un aspirado por aguja a partir del área más inflamada, inoculado directamente en un frasco de hemocultivo; es menos eficaz el empleo de solución salina inyectada y apuntando al borde de avance. El aislamiento en la nariz o en la piel no implica necesariamente causalidad, ya que pueden ser lugares con frecuencia colonizados. Debido al incremento en la prevalencia de SARM, el aumento en la gravedad de las infecciones por *S. aureus* y el hecho de que la bacteriemia no se presenta de forma generalizada incluso en las infecciones graves por *S. aureus,* es importante obtener un cultivo de cualquier foco potencial de la infección, así como un hemocultivo. Los microorganismos pueden crecer en medios de cultivo líquidos y sólidos. Tras el aislamiento, la identificación se realiza basándose en la tinción de Gram y en la reactividad a la coagulasa, el factor agregante y la proteína A. En los casos graves se determinarán los patrones de sensibilidad a antibióticos, ya que la resistencia antimicrobiana es cada vez más frecuente. La identificación de infección o colonización por SARM es cada vez más importante, tanto desde el punto de vista terapéutico como del control de infecciones. La inoculación de muestras en medios selectivos (p. ej., con cefoxitina) o el empleo de aglutinación con látex para identificar PBP-2a alterada en los cultivos positivos son 2 métodos utilizados comúnmente. Las técnicas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa) se están empleando cada vez con mayor frecuencia para la rápida identificación de los pacientes colonizados al ingreso en el hospital o en la unidad de cuidados intensivos. La reacción en cadena de la polimerasa para el ARN ribosómico está surgiendo como técnica para identificar patógenos bacterianos y puede complementar o sustituir en último término a los métodos de cultivo tradicionales.

El diagnóstico de intoxicación alimentaria por *S. aureus* suele establecerse a partir de los datos epidemiológicos y clínicos. En los alimentos en los que se sospeche contaminación es necesario realizar un cultivo y puede realizarse una prueba para enterotoxina.

Diagnóstico diferencial

Muchas de las entidades clínicas comentadas previamente pueden estar causadas también por otros patógenos bacterianos, y es particularmente importante la consideración del diagnóstico diferencial cuando se realizan elecciones de antibióticos utilizados empíricamente antes de la identificación definitiva del patógeno causal. Las lesiones cutáneas debidas a *S. aureus* y las causadas por los estreptococos del grupo A pueden ser indistinguibles, aunque las primeras suelen expandirse lentamente, mientras que las segundas son proclives a extenderse más rápidamente y pueden ser muy agresivas. Las lesiones fluctuantes de la piel y los tejidos blandos pueden deberse a muchos microorganismos, como *Mycobacterium tuberculosis,* micobacterias atípicas, *Bartonella henselae* (enfermedad por arañazo de gato), *Francisella tularensis* y varios hongos. La neumonía no cavitaria por *S. aureus* puede ser difícil de diferenciar de otras etiologías más comunes, aunque los niños con *S. aureus* suelen estar más enfermos. La neumonía por *S. aureus* se sospecha con frecuencia después de un fracaso en la mejoría con tratamiento estándar que no cubre *Staphylococcus* o atendiendo a las radiografías de tórax que revelan neumatoceles, pioneumotórax o absceso pulmonar (fig. 181-2). Otras causas de neumonías cavitarias

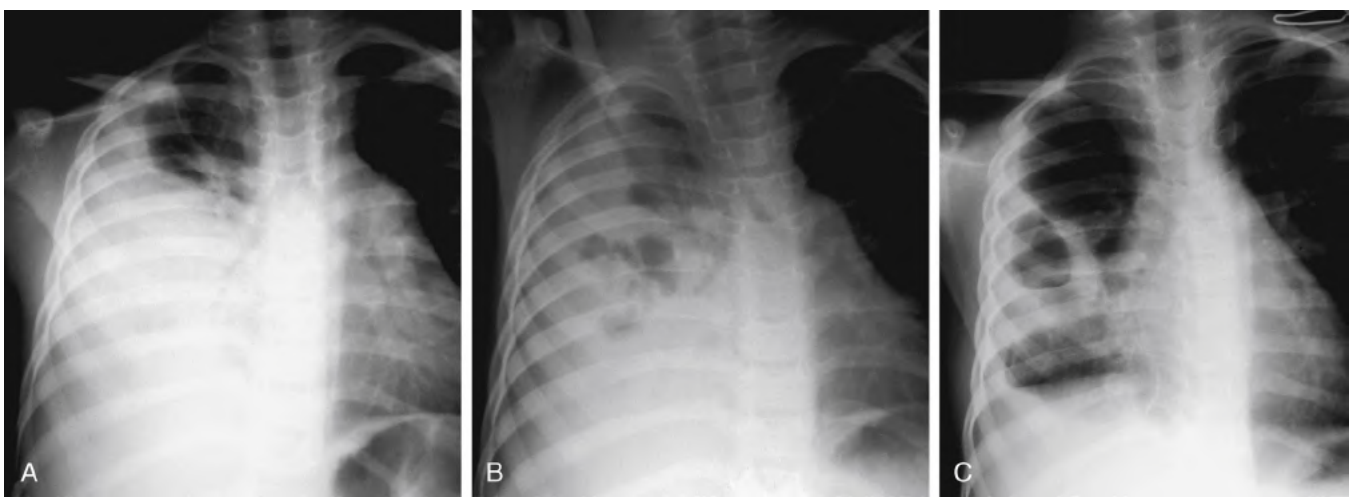

Figura 181-2 Formación de neumatocele. **A,** Niño de 5 años con neumonía estafilocócica que mostró inicialmente consolidación de las zonas derecha media e inferior. **B,** Siete días después se observan múltiples zonas translúcidas al desarrollarse los neumatoceles. **C,** Dos semanas después, la resolución radiológica es evidente, con un neumatocele de pared gruesa persistente en la zona derecha media asociado a un engrosamiento pleural residual significativo. *(De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *10.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby, págs. 1003-1004.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

son *Klebsiella pneumoniae* y *M. tuberculosis*. En las infecciones óseas y articulares, el cultivo es el único modo fiable de diferenciar *S. aureus* de otras causas menos frecuentes, incluidos los estreptococos del grupo A y, en los niños pequeños, *Kingella kingae*.

TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico por sí solo rara vez es eficaz en los pacientes con abscesos no drenados o con cuerpos extraños infectados. Las colecciones loculadas de material purulento deben tratarse con incisión y drenaje. Se deben retirar los cuerpos extraños si es posible. El tratamiento debería iniciarse siempre con un antibiótico acorde con los patrones de sensibilidad estafilocócica locales y la gravedad de la infección. En la mayoría de los pacientes con infección grave por *S. aureus* se recomienda tratamiento intravenoso hasta que el paciente permanezca 72 horas afebril y hayan desaparecido los signos de infección. Se continúa con tratamiento oral hasta un total de 3 semanas, o más tiempo en casos seleccionados. Las infecciones graves por *S. aureus,* con o sin abscesos, tienden a persistir y recurrir, por lo que se requiere un tratamiento prolongado.

El antibiótico utilizado, así como la dosis, la vía de administración y la duración del tratamiento, dependen del sitio y de la gravedad de la infección, de la respuesta del paciente al tratamiento y de la sensibilidad de los microorganismos aislados. El tratamiento de la osteomielitis (v. cap. 684), la meningitis (v. cap. 603.1) y la endocarditis (v. cap. 437) por *S. aureus* se comenta en los respectivos capítulos sobre estos diagnósticos.

El tratamiento inicial de las infecciones graves producidas probablemente por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) debe incluir una penicilina semisintética (p. ej., nafcilina) o una cefalosporina de primera generación (p. ej., cefazolina). La penicilina y la ampicilina no son apropiadas, porque más del 90% de todos los estafilococos aislados, con independencia del origen, son resistentes a estos agentes. Añadir un inhibidor de β-lactamasa (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) a una penicilina confiere también actividad antiestafilocócica, pero no tiene efecto sobre SARM. El espectro de estos agentes (que incluye bacterias gramnegativas) puede ser una ventaja cuando se requiere una cobertura empírica amplia, pero cuando se identifique *S. aureus* se debe seleccionar una cobertura más estrecha. Las penicilinas antiestafilocócicas y las cefalosporinas no proporcionan actividad frente a SARM. Para el tratamiento inicial de los individuos alérgicos a penicilina y de los que se tenga sospecha de infecciones graves causadas por SARM, puede utilizarse vancomicina. Se deben monitorizar los niveles séricos de vancomicina, con unas concentraciones séricas valle de 10-20 μg/ml, dependiendo del caso. Muchas de las cepas de SASM y de las cepas de SARM adquiridas en la comunidad son sensibles a clindamicina, y el tratamiento inicial con clindamicina por vía intravenosa, seguido de una transición a clindamicina oral, ha sido eficaz en la infección de huesos, articulaciones y tejidos blandos. La resistencia inducible a clindamicina en aislados descritos inicialmente como sensibles ha de descartarse mediante la prueba D o métodos moleculares. La clindamicina es bacteriostática y no debe utilizarse para tratar endocarditis, abscesos cerebrales o meningitis causados por *S. aureus.* Dado que el mecanismo de acción de la clindamicina implica la inhibición de la síntesis proteica, muchos expertos utilizan clindamicina para tratar las enfermedades mediadas por toxinas de *S. aureus* (SST) para inhibir la producción de toxinas.

SARM es también resistente a los carbapenemes y su sensibilidad a las quinolonas no es fiable. También se han descrito cepas infrecuentes intermedias a vancomicina y resistentes a vancomicina de *S. aureus,* sobre todo en pacientes que estaban siendo tratados con vancomicina. Los antibióticos linezolid, daptomicina y quinupristina-dalfopristina son útiles en el tratamiento de infecciones graves por *S. aureus* muy resistente a otros antibióticos (tabla 181-1). No obstante, la mayoría de los aislados de *S. aureus* con concentraciones mínimas inhibitorias superiores frente a vancomicina (≥1.5 mg/l) han si tratados de modo satisfactorio con una dosificación apropiada de vancomicina. La ceftarolina (i.v.), una cefalosporina antiestafilocócica de amplio espectro, está aprobada para infecciones cutáneas por SARM en adultos, pero la experiencia pediátrica es limitada. Tres nuevos antibióticos aprobados por la FDA en adultos con infecciones de la piel y los tejidos blandos por SARM son oritavancina, dalbavancina y tedizolid. Puede añadirse rifampicina o gentamicina a un β-lactámico o vancomicina para sinergia en infecciones graves como endocarditis, sobre todo cuando está afectado el material de la válvula protésica.

En muchas infecciones se puede realizar el paso a antimicrobianos orales para completar el ciclo de tratamiento después de un período inicial de tratamiento parenteral y la determinación de las sensibilidades antimicrobianas, o puede utilizarse el tratamiento oral como tratamiento inicial en infecciones graves. La dicloxacilina (50-100 mg/kg/24 h v.o. divididos en 4 tomas) y la cefalexina (25-100 mg/kg/24 h v.o. divididos en 3-4 tomas) se absorben bien por vía oral y son eficaces frente a SASM. La amoxicilina-clavulanato (40-80 mg de amoxicilina/kg/24 h v.o. divididos 3 tomas) es también eficaz, al igual que la clindamicina (30-40 mg/kg/24 h v.o. divididos en 3-4 tomas). La trimetoprima-sulfametoxazol puede ser un antibiótico oral eficaz en el tratamiento de infecciones causadas por muchas cepas de SASM y SARM. A pesar de la sensibilidad in vitro de *S. aureus* al ciprofloxacino y otros antibióticos quinolónicos, estos agentes no deben utilizarse en infecciones estafilocócicas graves, porque su empleo se asocia con un rápido desarrollo de resistencia.

La duración del tratamiento oral depende de la respuesta, que viene determinada por la respuesta clínica y, en algunos casos, por datos radiológicos y de laboratorio.

PRONÓSTICO

La septicemia por *S. aureus* no tratada tiene una elevada mortalidad, que se ha reducido de modo significativo con un tratamiento antibiótico adecuado. La neumonía por *S. aureus* puede ser fatal a cualquier edad, pero es más fácil que se asocie con una elevada morbimortalidad en los niños pequeños o en los pacientes cuyo tratamiento se ha retrasado. Varios factores dependientes del huésped pueden influir en el pronóstico, incluidos la nutrición, la competencia inmunológica y la presencia o ausencia de enfermedades debilitantes. En la mayoría de los casos con formación de abscesos es necesario el drenaje quirúrgico.

PREVENCIÓN

La infección por *S. aureus* se transmite principalmente por contacto directo. La medida más eficaz para la prevención de la transmisión de estafilococos de un individuo a otro es el lavado de manos (v. cap. 173). Se recomienda utilizar un detergente con clorhexidina o alcohol. En los hospitales y en otras instituciones afines, todas las personas con infecciones estafilocócicas agudas deben aislarse hasta recibir el tratamiento adecuado. En los hospitales se debe controlar constantemente la infección nosocomial por *S. aureus*. Cuando se aísla SARM, se ha demostrado que el método más eficaz para controlar la transmisión nosocomial de la infección es el aislamiento estricto de los pacientes. A partir de ese momento, las medidas de control deben dirigirse a la identificación de nuevos focos y el aislamiento estricto de pacientes colonizados o infectados. Los agrupamientos de casos pueden definirse por tipificación molecular. Si se asocia con una cepa molecular singular, puede ser necesario identificar al personal hospitalario colonizado e intentar erradicar el estado de portador en los afectados.

Se dispone de varios protocolos para lograr la descolonización de pacientes con infección cutánea recurrente por *S. aureus,* sobre todo en individuos colonizados por SARM. Con frecuencia implican diversas combinaciones de baños de descontaminación (hipoclorito, 1 cucharadita de solución de lejía común por cada galón de agua (3,785 l), o jabón de clorhexidina al 4%), un antibiótico oral apropiado y mupirocina nasal. Aunque el éxito no es universal, se puede reducir el número de infecciones recurrentes, sobre todo cuando la erradicación se realiza tanto en el paciente como en los contactos frecuentes o domiciliarios. La mayoría de los casos de enfermedad leve y recurrente se resuelven con el tiempo sin estas medidas.

La intoxicación alimentaria (v. cap. 340) puede prevenirse excluyendo a los individuos con infecciones estafilocócicas cutáneas de la preparación de las comidas. Los alimentos preparados deben consumirse inmediatamente o refrigerarse de manera adecuada para prevenir la multiplicación de los estafilococos que pueden haber contaminado los alimentos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Tabla 181-1 Agentes antimicrobianos parenterales para el tratamiento de la bacteriemia y otras infecciones graves por *Staphylococcus aureus*

SENSIBILIDAD	AGENTES ANTIMICROBIANOS	COMENTARIOS
I. TERAPIA INICIAL EMPÍRICA (MICROORGANISMO DE SENSIBILIDAD DESCONOCIDA)		
Fármacos recomendados:	Vancomicina (15 mg/kg cada 6 h + nafcilina u oxacilina)	Para infecciones con riesgo vital (p. ej., septicemia, endocarditis, infecciones del SNC); puede sustituirse por linezolid si el paciente ha recibido recientemente varios ciclos de vancomicina
	Vancomicina (15 mg/kg cada 8 h)	Para infecciones sin riesgo vital sin signos de sepsis grave (p. ej., infección cutánea, celulitis, osteomielitis, piartrosis) cuando las tasas de colonización e infección por SARM en la comunidad son sustanciales
	Clindamicina	Para infecciones sin riesgo vital sin signos de sepsis cuando las tasas de colonización y de infección por SARM en la comunidad son sustanciales y la prevalencia de resistencia a la clindamicina es baja
II. *S. AUREUS* SENSIBLE A METICILINA Y RESISTENTE A PENICILINA		
Fármacos recomendados:	Nafcilina u oxacilina[†]	Sólo en pacientes con intensa alergia a penicilina y cepa sensible a clindamicina
Alternativas (dependiendo de los resultados de la sensibilidad):	Cefazolina Clindamicina Vancomicina Ampicilina + sulbactam	Sólo para pacientes alérgicos a penicilinas y cefalosporinas
III. SARM (CMI DE OXACILINA, ≥4 μg/ml)		
A. Asociado a cuidados sanitarios (resistente a múltiples fármacos)		
Fármacos recomendados:	Vancomicina ± gentamicina[†]	
Alternativas: previa disponibilidad de los resultados de las pruebas de sensibilidad	Trimetoprima- sulfametoxazol Linezolid[‡] Quinupristina-dalfopristina[‡] Fluoroquinolonas	No recomendado en personas <18 años o como monoterapia
B. Comunidad (no resistente a múltiples fármacos)		
Fármacos recomendados:	Vancomicina + gentamicina[†]	Para infecciones graves
	Clindamicina (si la cepa es sensible)	Para neumonía, artritis séptica, osteomielitis, infecciones de la piel o los tejidos blandos
	Trimetoprima-sulfametoxazol	Para infecciones de la piel o los tejidos blandos
Alternativas:	Vancomicina	
IV. *S. AUREUS* DE SENSIBILIDAD INTERMEDIA A LA VANCOMICINA[†] (CMI, 4-16 μg/ml)[‡]		
Fármacos recomendados:	Se desconoce la terapia óptima	Dependiente de los resultados de las pruebas de sensibilidad in vitro
	Linezolid[‡] Daptomicina[§] Quinupristina-dalfopristina[‡] Tigeciclina[‡]	
Alternativas:	Vancomicina + linezolid ± gentamicina Vancomicina + trimetoprima-sulfametoxazol[†]	

[†]Debe añadirse al régimen terapéutico uno de los agentes adyuvantes, gentamicina o rifampicina, para infecciones graves como la endocarditis o la infección del SNC o infecciones con una cepa de *S. aureus* intermedia a la vancomicina. Debe considerarse consultar con un especialista en enfermedades infecciosas para determinar qué agente emplear y la duración del tratamiento.

[‡]El linezolid, la quinupristina-dalfopristina y la tigeciclina son agentes con actividad in vitro y eficacia en adultos con microorganismos grampositivos multirresistentes, incluido *S. aureus*. Dado que la experiencia con estos fármacos en niños es limitada, debe considerarse consultar con un experto en enfermedades infecciosas antes de su uso.

[§]La daptomicina es activa in vitro contra microorganismos grampositivos multirresistentes, incluido *S. aureus*, pero no ha sido evaluada en niños. La daptomicina está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. sólo para el tratamiento de infecciones complejas de la piel y de la estructura cutánea y de septicemia por *S. aureus*. La daptomicina no es eficaz en las neumonías y no está indicada en pacientes ≥18 años.

CMI, concentración mínima inhibitoria; SARM, *S. aureus* resistente a meticilina; SNC, sistema nervioso central.

De Pickering LK, editor: Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, *29.ª ed. Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics.*

181.2 Síndrome del shock tóxico

James T. Gaensbauer y James K. Todd

El síndrome del shock tóxico (SST) es una enfermedad aguda y potencialmente grave que se caracteriza por fiebre elevada, hipotensión y erupción eritematosa con subsiguiente descamación en manos y pies y afectación multisistémica que incluye vómitos, diarrea, mialgias, anomalías neurológicas no focales, hiperemia conjuntival y lengua aframbuesada.

ETIOLOGÍA

El SST está provocado por cepas de *S. aureus* productor de TSST-1, que puede colonizar la vagina o producir focos de infección estafilocócica.

EPIDEMIOLOGÍA

El SST continúa produciéndose en EE.UU. en varones, mujeres y niños; las mayores tasas se dan en mujeres de 15-25 años en la menstruación. El **SST no menstrual** se asocia con *S. aureus* en infecciones de taponamientos nasales y heridas, sinusitis, traqueítis, neumonía, empiema, abscesos,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Baron EJ, Tenover FC: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* diagnostics: state of the art, *Expert Opin Med Diagn* 6:585-592, 2012.

Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, et al: Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection, *N Engl J Med* 370:2169-2178, 2014.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Methicillin-resistant Staphylococcus aureus skin infections from and elephant calf—San Diego, California, 2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:194-198, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Methicillin-resistant Staphylococcus aureus among players on a high school football team—New York City, 2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:52-55, 2009.

Chong YP, Park SJ, Kim HS, et al: Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Medicine (Baltimore)* 92:98-108, 2013.

Climo MW, Sepkowitz KA, Zuccotti G, et al: The effect of daily bathing with chlorhexidine on the acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and healthcare-associated bloodstream infections: results of a quasi-experimental multicenter trial, *Crit Care Med* 37:1858-1865, 2009.

Corey GR, Kabler H, Mehra P, et al: Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections, *N Engl J Med* 370:2180-2190, 2014.

Duong M, Markwell S, Peter J, et al: Randomized, controlled trial of antibiotics on the management of community-acquired skin abscesses in the pediatric patient, *Ann Emerg Med* 55:401-407, 2010.

Ellis MW, Schlett CD, Millar E, et al: Hygiene strategies to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections: a cluster-randomized controlled trial among high-risk military trainees, *Clin Infect Dis* 58:1540-1548, 2014.

Fisher RG, Chain RL, Hair PS, et al: Hypochlorite killing of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pediatr Infect Dis J* 27:934-935, 2008.

Fontanilla JM, Kirkland KB, Talbot EA, et al: Outbreak of skin infections in college football team members due to an unusual strain of community-acquired methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, *J Clin Microbiol* 48:609-611, 2010.

Fritz SA, Hogan PG, Hayek G, et al: Household versus individual approaches to eradication of community-associated *Staphylococcus aureus* in children: a randomized trial, *Clin Infect Dis* 54:743-751, 2012.

Frymoyer A, Hersh AL, Benet LZ, et al: Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate, *Pediatr Infect Dis J* 28:398-402, 2009.

Fu CM, Tseng WP, Chiang WC, et al: Occult *Staphylococcus aureus* bacteremia in adult emergency department patients: rare but important, *Clin Infect Dis* 54:1536-1544, 2012.

Gonzalez BE, Teruya J, Mahoney DH Jr, et al: Venous thrombosis associated with staphylococcal osteomyelitis in children, *Pediatrics* 117:1673-1679, 2006.

Haque NZ, Zuniga LC, Peyrani P, et al: Relationship of vancomycin minimum inhibitory concentrations to mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired, ventilator-associated, or health-care-associated pneumonia, *Chest* 138:1356-1362, 2010.

Hoehn KS, Capouya JD, Daum RS, et al: Lemierre-like syndrome caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated by hemorrhagic pericarditis, *Pediatr Crit Care Med* 11:e32-e35, 2010.

Holland TL, Arnold C, Fowler VG Jr: Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia, *JAMA* 312:1330-1341, 2014.

Hyun DY, Mason EO, Forbes A, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole or clindamycin for treatment of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections, *Pediatr Infect Dis J* 28:57-58, 2009.

Iwamoto M, Mu Y, Lynfield R, et al: Trends in invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, *Pediatrics* 132:e817-e823, 2013.

Jacqueline C, Amador G, Caillon J, et al: Efficacy of the new cephalosporin ceftaroline in the treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acute osteomyelitis, *J Antimicrob Chemother* 65:1749-1752, 2010.

Jang HC, Kim SH, Kim KH, et al: Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem, *Clin Infect Dis* 49:395-401, 2009.

Jung YJ, Koh Y, Hong SB, et al: Effect of vancomycin plus rifampicin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia, *Crit Care Med* 38:175-180, 2010.

Kalil AC, Van Schooneveld TC, Fey PD, et al: Association between vancomycin minimum inhibitory concentration and mortality among patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections, *JAMA* 312:1552-1562, 2014.

Khatib R, Sharma M: Echocardiography is dispensable in uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Medicine (Baltimore)* 92:182-188, 2013.

Krishan K, Chopra S: New drugs for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an update, *J Antimicrob Chemother* 68:1465-1470, 2013.

Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al: Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children, *Clin Infect Dis* 52: 285-292, 2011.

Melo-Cristino J, Resina C, Manuel V, et al: First case of infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, *Lancet* 382:205, 2013.

Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, et al: Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study, *Clin Infect Dis* 54:51-58, 2012.

Morales G, Picazo JJ, Baos E, et al: Resistance to linezolid is mediated by the CFR gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*, *Clin Infect Dis* 50:821-825, 2010.

Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, et al: Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration >1 mg/L: a matched cohort study, *Clin Infect Dis* 56:1562-1569, 2013.

Nelson MU, Gallagher PG: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the neonatal intensive care unit, *Semin Perinatol* 36:424-430, 2012.

Nissen JL, Skov R, Knudsen JD, et al: Effectiveness of penicillin, dicloxacillin and cefuroxime for penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective propensity-score-adjusted case-control and cohort analysis, *J Antimicrob Chemother* 68:1894-1900, 2013.

Pannaraj PS, Hulten KG, Gonzalez BE, et al: Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection, *Clin Infect Dis* 43:953-960, 2006.

Reed C, Kallen AJ, Patton M, et al: Infection with community-onset *Staphylococcus aureus* and influenza virus in hospitalized children, *Pediatr Infect Dis J* 28: 572-576, 2009.

Ross AC, Toltzis P, O'Riordan MA, et al: Frequency and risk factors for deep focus of infection in children with *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Pediatr Infect Dis J* 27:396-399, 2008.

Rossi F, Diaz L, Wollam A, et al: Transferable vancomycin resistance in a community-associated MRSA lineage, *N Engl J Med* 370:1524-1530, 2014.

Singer AJ, Talan DA: Management of skin abscesses in the era of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *N Engl J Med* 370:1039-1046, 2014.

Song X, Perencevich E, Campos J, et al: Clinical and economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization or infection on neonates in intensive care units, *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:177-182, 2010.

Tebruegge M, Pantazidou A, Thorburn K, et al: Bacterial tracheitis: a multi-centre perspective, *Scand J Infect Dis*:1-10, 2009.

The Medical Letter: Ceftaroline fosamil (Teflaro)—a new IV cephalosporin, *Med Lett Drugs Ther* 53(1356):5-6, 2011.

The Medical Letter: Drugs for MRSA skin and soft-tissue infections, *Med Lett Drugs Ther* 56:39-40, 2014.

Valente AM, Jain R, Scheurer M, et al: Frequency of infective endocarditis among infants and children with *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Pediatrics* 115:e15-e19, 2005.

Vos FJ, Kullberg BJ, Sturm PD, et al: Metastatic infectious disease and clinical outcome in *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus* species bacteremia, *Medicine (Baltimore)* 91:86-94, 2012.

Weston A, Boucher HW: Early high-dose daptomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections with elevated vancomycin minimum inhibitory concentrations: ready for prime time? *Clin Infect Dis* 56:1570-1572, 2013.

Wolkewitz M, Frank U, Philips G, et al: Mortality associated with in-hospital bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*: a multistate analysis with follow-up beyond hospital discharge, *J Antimicrob Chemother* 66:381-386, 2011.

Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al: Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study, *Clin Infect Dis* 54:621-629, 2012.

Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, et al: Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease, *Am J Cardiol* 101:114-118, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

quemaduras, osteomielitis y bacteriemia primaria. La mayoría de las cepas de *S. aureus* asociadas con SST son sensibles a meticilina. Aunque el aislado USA300, SARM predominante adquirido en la comunidad en EE.UU., no contiene genes que expresen los superantígenos SST más comunes, el SST asociado a SARM se produce ocasionalmente.

PATOGENIA

La toxina primaria asociada con el SST es la TSST-1, aunque una proporción significativa de SST no menstrual está causado por 1 o más enterotoxinas estafilocócicas. Estas toxinas actúan como superantígenos, que desencadenan la liberación de citocinas, lo que causa una pérdida masiva de líquido del espacio intravascular y lesión celular en el órgano diana. Los estudios epidemiológicos e vitro sugieren que estas toxinas son producidas de modo selectivo en un ambiente clínico con un pH neutro, una alta P_{CO_2} y una P_{O_2} «aeróbica», que son las condiciones que se encuentran en abscesos y en la vagina con empleo de tampones durante la menstruación. Los factores de riesgo para la producción de enfermedad sintomática comprenden un huésped no inmune colonizado por un microorganismo productor de toxina, expuesto a condiciones de crecimiento focal (menstruación más empleo de tampones o abscesos) que inducen la producción de toxina. Parece que algunos huéspedes pueden tener una respuesta citocínica a la exposición a TSST-1, lo que ayuda a explicar el espectro de la gravedad del STT que puede incluir la fiebre escarlatiniforme estafilocócica. La mortalidad global de las pacientes tratadas es del 3-5% con tratamiento temprano.

Aproximadamente el 90% de los adultos tienen anticuerpos contra TSST-1 sin historia de SST clínico, lo que sugiere que la mayoría de los individuos son colonizados en algún momento por un microorganismo productor de toxina en una localización (parte anterior de la nariz) donde la exposición a una toxina de bajo grado o inactiva da lugar a una respuesta inmunitaria sin enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de SST se basa en las manifestaciones clínicas (tabla 181-2). El inicio es súbito, con fiebre elevada, vómitos y diarrea, y se acompaña de dolor de garganta, cefalea y mialgias. A las 24 horas aparece una erupción macular eritematosa (tipo quemadura solar o escarlatiniforme) que puede asociarse con hiperemia de las mucosas faríngea, conjuntival y vaginal. La lengua aframbuesada es común. Los síntomas habitualmente son alteraciones del nivel de consciencia, oliguria e hipotensión, que en los casos graves puede progresar a shock y coagulación intravascular diseminada. Las complicaciones, como síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfunción cardíaca e insuficiencia renal, son paralelas al grado de shock. La recuperación se produce al cabo de 7-10 días y se asocia con descamación, en particular de las palmas y de las plantas; también se ha observado pérdida de pelo y de uñas al cabo de 1-2 meses. La inmunidad a estas toxinas tiene un lento desarrollo, en especial si hay un tratamiento antibiótico insuficiente y/o empleo recurrente de tampones. Muchos de los presuntos casos de escarlatina sin shock podrían deberse a cepas de *S. aureus* productoras de TSST-1.

Tabla 181-2 Criterios diagnósticos del síndrome de shock tóxico estafilocócico

CRITERIOS MAYORES (SE REQUIEREN TODOS)
Fiebre aguda; temperatura >38,8 °C
Hipotensión (ortostática, shock; hipotensión según normas adecuadas a la edad)
Erupción (eritrodermia con descamación en la convalecencia)
CRITERIOS MENORES (3 O MÁS)
Inflamación de mucosas (hiperemia vaginal, orofaríngea o conjuntival, lengua aframbuesada)
Vómitos, diarrea
Alteraciones hepáticas (bilirrubina o transaminasas >2 veces por encima de lo normal)
Alteraciones renales (BUN o creatinina >2 veces por encima de lo normal, o >5 leucocitos por campo de gran aumento)
Alteraciones musculares (mialgias o CPK >2 veces por encima de lo normal)
Alteraciones del sistema nervioso central (alteraciones del nivel de consciencia sin signos focales)
Trombocitopenia (≤100.000/mm^3)
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Ausencia de otra explicación
Hemocultivos negativos (excepto en ocasiones para *Staphylococcus aureus*)

De Pickering LK, editor: Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, *29.ª ed. Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics.*

DIAGNÓSTICO

No existen pruebas de laboratorio específicas y el diagnóstico depende de la reunión de ciertos criterios clínicos y de laboratorio en ausencia de un diagnóstico alternativo (fig. 181-2). Las pruebas apropiadas revelan afectación de múltiples órganos, incluidos el hígado, el riñón, los músculos, el aparato gastrointestinal, el sistema cardiopulmonar y el sistema nervioso central. Los cultivos bacterianos de los focos asociados (p. ej., vagina, absceso) obtenidos antes de la administración de antibióticos suelen revelar la presencia de *S. aureus,* aunque éste no es un dato necesario para la definición del síndrome.

Diagnóstico diferencial

Streptococcus del grupo A puede causar un síndrome similar denominado **SST estreptocócico** (v. cap. 183), que frecuentemente se asocia con sepsis estreptocócica grave o con infección estreptocócica focal, como la celulitis o la neumonía.

La enfermedad de Kawasaki se asemeja mucho clínicamente al SST, pero en general no es tan grave ni progresa de forma tan rápida. Ambos trastornos se asocian con fiebre que no responde a antibióticos, hiperemia de mucosas y erupción eritematosa con subsiguiente descamación. Sin embargo, muchas de las características clínicas del SST normalmente no están presentes en la enfermedad de Kawasaki, incluidas la mialgia difusa, los vómitos, el dolor abdominal, la diarrea, la azoemia, la hipotensión, el síndrome de dificultad respiratoria aguda y el shock (v. cap. 166). La enfermedad de Kawasaki suele darse en niños de menos de 5 años de edad. La escarlatina, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la leptospirosis, la necrólisis epidérmica tóxica, la sepsis y el sarampión deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial.

TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico recomendado para el SST debe incluir la combinación de un antibiótico antiestafilocócico resistente a β-lactamasa (p. ej., nafcilina, oxacilina o una cefalosporina de primera generación) más clindamicina para reducir la producción de toxina. Aunque el SST está causado sobre todo por SASM, los clínicos deben considerar el empleo de vancomicina en lugar del β-lactámico en áreas en las que la tasa de SARM es muy elevada, cuando se sospeche SARM adquirido en el hospital y cuando el cuadro clínico se superponga con sepsis estafilocócica. Para obtener buenos resultados terapéuticos es necesario drenar la vagina, retirando el tampón en el SST menstrual y los focos infectados en el SST no menstrual. El tratamiento antiestafilocócico y evitar emplear tampones también pueden reducir el riesgo de recurrencia del SST menstrual.

El SST requiere con frecuencia cuidados intensivos de soporte, como una enérgica reposición hídrica, con el fin de prevenir o tratar la hipotensión, el fracaso renal y el colapso cardiovascular. Puede ser necesario emplear fármacos inotrópicos para tratar el shock; en los casos graves puede ser útil el uso de corticoides e inmunoglobulina intravenosa.

PREVENCIÓN

El riesgo de adquisición del SST (1-2 casos/100.000 mujeres menstruantes) es bajo. Se recomienda cambiar los tampones al menos cada 8 horas. Si durante la menstruación se produce fiebre, erupción o mareo, se debe retirar el tampón inmediatamente y solicitar atención médica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chan KH, Kraai TL, Richter GT, et al: Toxic shock syndrome and rhinosinusitis in children, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135:538-542, 2009.

DeVries AS, Lesher L, Schlievert PM, et al: Staphylococcal toxic shock syndrome 2000-2006: epidemiology, clinical features, and molecular characteristics, *PLoS ONE* 6:e22997, 2011.

Lappin E, Ferguson AJ: Gram-positive toxic shock syndromes, *Lancet Infect Dis* 9:281-290, 2009.

Zimbelman J, Palmer A, Todd JK: Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotics treatment of invasive *Streptococcus pyogenes* infection, *Pediatr Infect Dis J* 18:1096-1100, 1999.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

181.3 Estafilococos coagulasa-negativos

James K. Todd

En el momento presente hay aproximadamente 30 especies de estafilococos coagulasa-negativos (SCoN) que afectan o colonizan a los seres humanos. *Staphylococcus epidermidis,* y con menor frecuencia *Staphylococcus hominis, S. haemolyticus* y otros, se hallan ampliamente distribuidos en la piel y son causas significativas de infección nosocomial, sobre todo en el torrente circulatorio de huéspedes neonatales e inmunocomprometidos, en pacientes quirúrgicos y en aquéllos con catéteres permanentes y otros dispositivos médicos. *S. saprophyticus* es una causa común de infección del tracto urinario. *Staphylococcus lugdunensis* viene siendo reconocido, cada vez más, como causa de infección potencialmente grave.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE.UU., los SCoN son la causa más común de infección hospitalaria, sobre todo en las unidades neonatales. En muchos casos, el crecimiento de SCoN a partir de muestras clínicas representa contaminación de la piel más que causa de verdadera enfermedad, lo que plantea importantes desafíos a los clínicos y a los especialistas en el control de la infección. Los SCoN son habitantes habituales de la piel, la faringe, la boca, la vagina y la uretra humanas. *S. epidermidis* es la especie más frecuente y persistente, y representa el 65-90% de los estafilococos presentes en la piel y las mucosas. La colonización, en ocasiones con cepas adquiridas del personal sanitario, precede a la infección; otra posibilidad es la inoculación directa durante la cirugía que puede iniciar la infección de las derivaciones del LCR, de las válvulas protésicas o de los dispositivos vasculares permanentes. Por motivos epidemiológicos, los SCoN pueden identificarse con métodos moleculares.

PATOGENIA

Los SCoN producen una biopelícula protectora de **exopolisacárido,** o **capa de moco,** que rodea al microorganismo y que puede potenciar la adhesión a cuerpos extraños, resistir la fagocitosis e impedir la penetración de los antibióticos. Sin embargo, la baja virulencia de los SCoN suele requerir la presencia de otro factor para el desarrollo de enfermedad clínica. Entre estos factores, el más significativo es la presencia de catéteres o dispositivos médicos permanentes, como las derivaciones de hemodiálisis e injertos, las derivaciones del LCR (meningitis), los catéteres de diálisis peritoneal (peritonitis), los cables de marcapasos y electrodos (infección local), las válvulas cardíacas protésicas (endocarditis) y las prótesis articulares (artritis). Otros factores de riesgo para el desarrollo de infección son una inmunidad inmadura o comprometida y una exposición significativa a antibióticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Bacteriemia

Los SCoN, en particular *S. epidermidis,* son la causa más frecuente de bacteriemia nosocomial, normalmente asociada a catéteres vasculares centrales. En los neonatos, la bacteriemia por SCoN, con o sin catéter venoso central, puede manifestarse como apnea, bradicardia, inestabilidad térmica, distensión abdominal, hematoquecia, meningitis en ausencia de pleocitosis del LCR y abscesos cutáneos. La persistencia de hemocultivos positivos hasta 2 semanas a pesar del tratamiento antibiótico adecuado es común, sobre todo cuando no se retiran los catéteres. En la mayoría de los casos, la bacteriemia por SCoN es indolente y no se acompaña de shock séptico grave.

Endocarditis

La infección de una válvula cardíaca nativa o de la pared auricular secundariamente a un trombo infectado al final de una vía venosa central puede producir endocarditis. *S. epidermidis* y otros SCoN raramente provocan endocarditis subaguda de válvula nativa en pacientes previamente sanos sin catéter venoso central. Los SCoN son causa frecuente de endocarditis de válvula protésica, presumiblemente debido a la inoculación durante la cirugía. La infección del anillo de sutura de la válvula, con formación de absceso y disección, produce disfunción valvular, dehiscencia, arritmias u obstrucción de la válvula (v. cap. 437). *S. lugdunensis* se ha asociado cada vez con mayor frecuencia con infección grave del endocardio en adultos, pero no está claro su papel como patógeno significativo en pediatría.

Infección del catéter venoso central

Las vías venosas centrales se infectan a través del orificio de salida y del túnel subcutáneo, que proporcionan una vía directa hacia el torrente sanguíneo. *S. epidermidis* es el patógeno más frecuente, en parte debido a su elevada tasa de colonización cutánea. La **sepsis de origen en la vía** normalmente se manifiesta como fiebre y leucocitosis; puede haber inflamación y eritema en el lugar de salida o a lo largo del túnel subcutáneo. Pueden surgir complicaciones por trombosis del catéter. La gravedad de la enfermedad por SCoN es con frecuencia menor que otras etiologías de infección del catéter.

Derivaciones del LCR

Los SCoN, introducidos durante la cirugía, son los patógenos que con más frecuencia se asocian con meningitis por derivación del LCR. La mayoría de las infecciones (70-80%) se dan en los 2 meses que siguen a la intervención y se manifiestan como signos meníngeos, fiebre, aumento de la presión intracraneal (cefalea) o peritonitis, por la posición intraabdominal del extremo distal del tubo de derivación.

Infecciones urinarias

S. saprophyticus es una de las causas más frecuentes de infección urinaria primaria en las mujeres sexualmente activas. Las manifestaciones clínicas son similares a las características de la infección por *Escherichia coli* (v. cap. 538). Los SCoN causan también infecciones urinarias asintomáticas en los pacientes hospitalizados con catéteres urinarios y tras cirugía del tracto urinario o trasplante.

DIAGNÓSTICO

Debido a que *S. epidermidis* es un saprofito cutáneo habitual que puede contaminar hemocultivos mal obtenidos, en ocasiones resulta difícil diferenciar entre bacteriemia y contaminación. Se debe sospechar bacteriemia verdadera cuando los hemocultivos crecen rápidamente (en menos de 24 horas), cuando dos o más hemocultivos son positivos para la misma cepa de SCoN, cuando los cultivos tanto de la vía como de sitios periféricos son positivos y cuando se presentan signos y síntomas clínicos y analíticos compatibles con sepsis por SCoN, que se resuelven con el tratamiento adecuado. Ningún hemocultivo positivo para SCoN en un neonato o paciente con catéter intravascular debe considerarse contaminado sin valorar previamente los criterios expuestos y sin la exploración clínica del paciente. Antes de iniciar tratamiento empírico en estos pacientes es prudente obtener dos hemocultivos separados para facilitar la interpretación subsiguiente si crecen SCoN.

TRATAMIENTO

La mayoría de las cepas de SCoN son resistentes a meticilina. *La vancomicina es el fármaco de elección para las cepas resistentes a meticilina.* La asociación de rifampicina o gentamicina a la vancomicina puede aumentar la eficacia antimicrobiana. En ciertas circunstancias se puede considerar el empleo de otros antibióticos con buena actividad in vitro frente a SCoN, como linezolid, quinupristina-dalfopristina y daptomicina. Entre los antibióticos con potencial actividad se incluyen teicoplanina, clindamicina y trimetoprima-sulfametoxazol. Lo ideal es retirar el catéter infectado. Sin embargo, esto no siempre es posible debido a las necesidades terapéuticas de la causa subyacente (nutrición para el síndrome de intestino corto, quimioterapia para las neoplasias). Está indicado realizar una prueba con vancomicina intravenosa para intentar preservar la vía central si las manifestaciones sistémicas de infección no son graves. El tratamiento antibiótico administrado a través de un catéter venoso central infectado (alternando luces si es multilumen) y el empleo de antibióticos sellados junto con un tratamiento sistémico pueden aumentar la probabilidad de curar la sepsis de la vía con SCoN sin retirada de la misma. En muchos casos de infección por SCoN asociada con cuerpos extraños, hay que retirar el catéter, la válvula o la derivación para asegurar la curación. Por lo general hay que retirar las válvulas protésicas cardíacas y las derivaciones de LCR para tratar la infección de modo adecuado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La peritonitis causada por *S. epidermidis* en pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua es otra infección que puede tratarse con antibióticos intravenosos o intraperitoneales sin retirar el catéter de diálisis. Si el microorganismo es resistente a meticilina, la vancomicina ajustada a la función renal constituye un tratamiento adecuado. A diferencia de la mayoría de los SCoN, *S. saprophyticus* suele ser sensible a meticilina, y por lo general se puede tratar la infección del tracto urinario con una cefalosporina de primera generación (cefalexina), amoxicilina-ácido clavulánico o trimetoprima-sulfametoxazol.

PRONÓSTICO

La mayoría de los episodios de bacteriemia por SCoN responden bien a los antibióticos y a la retirada de los cuerpos extraños. Las neoplasias, la neutropenia y la infección de válvulas cardíacas nativas o protésicas se asocian con mal pronóstico. Los SCoN aumentan la morbilidad, el tiempo de hospitalización y las tasas de mortalidad en los pacientes con patología subyacente complicada.

PREVENCIÓN

Puede reducirse la morbilidad iatrogénica y la utilización de recursos debidas a hemocultivos contaminados con el empleo de guantes, con buenas técnicas de preparación de la piel y con la participación de personal bien preparado y específico para extraer los hemocultivos. La prevención de la infección por SCoN de las vías permanentes incluye unas técnicas básicas, como una buena higiene de manos, una descontaminación adecuada de los centros conectores y los puertos antes del acceso y el recambio frecuente de las conexiones externas/materiales de infusión. Se está evaluando el empleo de catéteres impregnados con antibióticos, vendajes impregnados con antisépticos y el sellado con antibióticos o con etanol para reducir las infecciones del torrente circulatorio asociadas a la vía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 182

Streptococcus pneumoniae (neumococo)

James B. Wood y Timothy R. Peters

Streptococcus pneumoniae (neumococo) es un patógeno muy importante que mata a más de 1 millón de niños cada año. La enfermedad neumocócica en la infancia es prevalente y generalmente grave, origina numerosos síndromes clínicos y es una causa importante de cuadros graves de neumonía, bacteriemia y meningitis. La resistencia antimicrobiana en el neumococo es un importante problema de salud pública, con un 15-30% de aislados en todo el mundo clasificados como multirresistentes (MDR; resistentes a ≥3 clases de antibióticos). Las vacunas conjugadas de polisacáridos-proteínas de neumococo (VPC) elaboradas para los lactantes han tenido un gran éxito en el control de la enfermedad causada por serotipos virulentos específicos de las vacunas. La vigilancia epidemiológica revela una ecología neumocócica dinámica con aparición de serotipos MDR muy virulentos. Nuestro mejor planteamiento para controlar esta amenaza a la salud infantil sigue siendo el desarrollo activo de vacunas y la distribución de esfuerzos.

ETIOLOGÍA

S. pneumoniae es un diplococo grampositivo, con cápsula polisacárida y con forma de lanceta, que en ocasiones se presenta como cocos individuales o como cocos en cadenas. Se han identificado más de 90 serotipos según los polisacáridos capsulares específicos. Los antisueros contra algunos polisacáridos neumocócicos presentan reacción cruzada con los de otros tipos neumocócicos, definiendo serogrupos (p. ej., 6A y 6B). Las cepas encapsuladas producen las enfermedades más graves en los seres humanos. El material polisacárido capsular impide la fagocitosis. La virulencia se relaciona en parte con el tamaño capsular; sin embargo, puede variar notablemente entre distintos tipos neumocócicos con el mismo tamaño capsular.

En los medios sólidos, *S. pneumoniae* forma colonias umbilicadas no pigmentadas, rodeadas por una zona de hemólisis (α) incompleta. *S. pneumoniae* es soluble en bilis (es decir, 10% desoxicolato) y es sensible a la optoquina. *S. pneumoniae* está íntimamente relacionado con los grupos viridans de *Streptococcus mitus,* que se solapan fenotípicamente con los neumococos. La definición de laboratorio convencional de los neumococos sigue dependiendo de la sensibilidad a bilis y optoquina, aunque existe una confusión considerable en la distinción entre neumococos y otros estreptococos α-hemolíticos. Las cápsulas neumocócicas pueden visualizarse en el microscopio y puede determinarse su grupo al exponer los microorganismos a antisueros tipo-específicos que se combinan con su único polisacárido capsular, haciendo que la cápsula se vuelva refráctil (reacción de Quellung). Los anticuerpos específicos contra polisacáridos capsulares confieren protección en el huésped, ya que promueven la opsonización y la fagocitosis. Además, las células T $CD4^+$ tienen un papel directo en la inmunidad independiente de anticuerpos a la colonización nasofaríngea por parte de los neumococos. Las vacunas conjugadas favorecen la inmunidad de las células T y protegen frente a la colonización neumocócica, a diferencia de la vacuna polisacárida del neumococo (PPSV23) utilizada en adultos y ciertas poblaciones pediátricas de alto riesgo y que no afecta a la colonización nasofaríngea.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los individuos sanos son portadores de varios serotipos de *S. pneumoniae* en la vía respiratoria superior; más del 90% de los niños entre los 6 meses y los 5 años de edad son portadores de *S. pneumoniae* en la nasofaringe en algún momento en esa etapa de su vida. Generalmente, un individuo dado porta un único serotipo durante un largo período (45 días hasta 6 meses). El estado de portador no induce una inmunidad sistémica o local suficiente como para prevenir la readquisición posterior del mismo serotipo. El pico de estado de portador neumocócico se alcanza durante los dos primeros años de vida y disminuye de forma gradual a partir de ese momento. Los porcentajes de portadores son mayores en el contexto de una institución y durante el invierno; los menores porcentajes se alcanzan en verano. El estado de portador nasofaríngeo es habitual en los niños pequeños cuidados fuera de casa, con porcentajes del 21-59% en las estimaciones de prevalencia puntuales.

Antes de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VPC7) en 2000, los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F causaban la mayoría de las infecciones neumocócicas invasivas pediátricas en EE.UU. La introducción de las VPC dio lugar a una acusada disminución de las infecciones neumocócicas invasivas (INI) en niños. Sin embargo, en 2005 las INI comenzaron a aumentar ligeramente como consecuencia de un aumento de los serotipos no incluidos en las VPC7, sobre todo el serotipo 19A (fig. 182-1). La aparición de una «sustitución

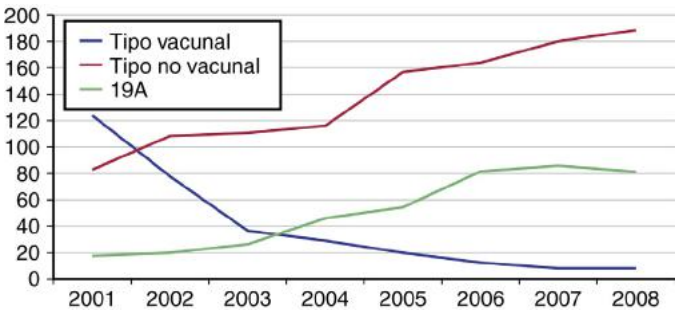

Figura 182-1 Número de aislados de neumococos invasivos (eje *y*) que eran serotipos vacunales, serotipos no vacunales o 19A, en niños de 8 hospitales pediátricos, según el año del estudio desde 2001 hasta 2008. El número total de ingresos anuales entre los 8 hospitales pediátricos fue de 91.950 en 2001, 94.055 en 2002, 95.809 en 2003, 96.472 en 2004, 99.008 en 2005, 101.116 en 2006, 103.524 en 2007 y 105.367 en 2008. *(De Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL y cols.: Serotype 19A is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children,* Pediatrics *125:429-436, 2010.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Acuna M, O'Ryan M, Cofre J, et al: Differential time to positivity and quantitative cultures for noninvasive diagnosis of catheter-related blood stream infection in children, *Pediatr Infect Dis J* 27:681-685, 2008.

Basseti M, Ginocchio F, Giacobbe D: New approaches for empiric therapy in Gram-positive sepsis, *Minerva Anestesiol* 77:821-827, 2011.

Flynn PM: Diagnosis and management of central venous catheter-related bloodstream infections in pediatric patients, *Pediatr Infect Dis J* 28:1016-1017, 2009.

German GJ, Wang B, Bernard K, et al: Staphylococcus lugdunensis, *Pediatr Infect Dis J* 32:87-89, 2013.

Mermel L, Allon M, Bouza E, et al: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 49:1-45, 2009.

Weber DJ, Rutala WA: Central line–associated bloodstream infections: prevention and management, *Infect Dis Clin North Am* 25:77-102, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de serotipos» puede ser el resultado de la expansión de unos serotipos no vacunales existentes, así como de tipos de neumococos de la vacuna que adquieren la cápsula polisacárida de un serotipo no vacunal (cambio de serotipo). Desde la introducción de la VPC13 en 2010 en EE.UU., ha habido un descenso en las INI causadas por los nuevos serotipos vacunales, incluido el 19A. Se ha producido una protección indirecta de las personas no vacunadas desde la introducción de las VPC, y esta protección grupal es probablemente el resultado de disminuciones en el estado de portador de serotipos virulentos de las vacunas neumocócicas.

S. pneumoniae es la causa más frecuente de bacteriemia, neumonía bacteriana, otitis media y meningitis bacteriana en niños. La menor capacidad de los niños <2 años para producir anticuerpos contra los antígenos polisacáridos independientes de células T y la elevada prevalencia de colonización podrían explicar una mayor sensibilidad a la infección neumocócica y una menor eficacia de las vacunas polisacáridas. Los niños en mayor riesgo de infecciones neumocócicas son los que presentan anemia falciforme, asplenia, deficiencias en la inmunidad humoral (células B) y en el complemento, infección por VIH, algunas neoplasias (p. ej., leucemia, linfoma), trastornos cardíacos, pulmonares o renales crónicos (en particular el síndrome nefrótico), fuga de líquido cefalorraquídeo e implantes cocleares. En la tabla 182-1 se observan otros grupos de alto riesgo. Algunos indios americanos, nativos de Alaska y niños afroamericanos pueden tener también un mayor riesgo. Los niños menores de 5 años de edad en guarderías tienen un mayor riesgo (aproximadamente el doble) de padecer INI que otros niños. Los niños varones se ven afectados con mayor frecuencia que las niñas.

La enfermedad neumocócica suele producirse de modo esporádico, pero puede diseminarse de persona a persona por la transmisión de gotitas del tracto respiratorio. *S. pneumoniae* es causa importante de neumonía bacteriana secundaria en los pacientes con gripe. Durante las epidemias y las pandemias de gripe, la mayoría de las muertes son consecuencia de neumonía bacteriana y el neumococo es el patógeno bacteriano predominante aislado en este contexto. La copatogenicidad neumocócica puede ser también importante en la enfermedad causada por otros virus respiratorios.

Tabla 182-1 Niños en mayor riesgo de infección neumocócica invasiva

GRUPO DE RIESGO	AFECCIÓN
Niños inmunocompetentes	Cardiopatía crónica* Neumopatía crónica† Diabetes mellitus Fugas de líquido cefalorraquídeo Implante coclear
Niños con asplenia funcional o anatómica	Anemia falciforme y otras hemoglobinopatías Asplenia congénita o adquirida, o disfunción asplénica
Niños con afecciones de inmunocompromiso	Infección por VIH Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico Enfermedades asociadas con tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia, incluidas neoplasias malignas, leucemias, linfomas y enfermedad de Hodgkin; o trasplante de órgano sólido Inmunodeficiencia congénita‡

*Sobre todo cardiopatía congénita cianótica e insuficiencia cardíaca.
†Incluido el asma si se trata con dosis altas de corticoides por vía oral.
‡Incluye deficiencia de linfocitos B (humoral) o linfocitos T; deficiencias del complemento, sobre todo deficiencia de C1, C2, C3 y C4; y trastornos de la fagocitosis (se excluye la enfermedad granulomatosa crónica).

Adaptada de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010, MMWR Morb Mortal Wkly Rep *59:258-261, 2010, tabla 1.*

PATOGENIA

La invasión del huésped se ve afectada por numerosos factores. Mecanismos de defensa inespecíficos, como la presencia de otras bacterias en la nasofaringe, pueden limitar la multiplicación de los neumococos. La aspiración de secreciones con neumococos se ve impedida por el reflejo epiglótico y por los cilios de las células del epitelio respiratorio, que dirigen el moco infectado hacia la faringe. De la misma forma, el flujo ciliar normal de líquido desde el oído medio a través de la trompa de Eustaquio y los senos paranasales hasta la nasofaringe suele prevenir la infección con flora nasofaríngea, incluidos los neumococos. La interferencia de estos mecanismos normales de aclaramiento por procesos alérgicos, infecciones virales o irritantes (p. ej., humo) puede permitir la colonización y subsiguiente infección por estos microorganismos en localizaciones normalmente estériles.

Los neumococos virulentos presentan resistencia intrínseca a la fagocitosis por macrófagos alveolares. La enfermedad neumocócica se ve facilitada por la infección viral de la vía respiratoria, que lesiona la mucosa, altera la actividad ciliar de las células epiteliales y deprime la función de los macrófagos y neutrófilos alveolares. La fagocitosis puede verse alterada por las secreciones respiratorias y el exudado alveolar. En el pulmón y otros tejidos, la diseminación de la infección se ve facilitada por las propiedades antifagocíticas de la cápsula neumocócica. Los líquidos de la superficie del tracto respiratorio contienen sólo pequeñas cantidades de inmunoglobulina G y son deficientes en complemento. Durante la inflamación hay una entrada limitada de inmunoglobulina G, complemento y neutrófilos. Puede producirse fagocitosis de bacterias por los neutrófilos, pero el suero humano normal puede no opsonizar los neumococos y facilitar la fagocitosis por los macrófagos alveolares. En los tejidos, los neumococos se multiplican y se extienden por los linfáticos o por el torrente sanguíneo o, con menos frecuencia, por extensión directa desde un foco de infección (p. ej., senos paranasales). En la bacteriemia, la gravedad de la enfermedad se relaciona con el número de microorganismos en el torrente circulatorio y con la integridad de las defensas del huésped. Un número alto de neumococos y concentraciones elevadas de polisacárido capsular en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo se relacionan con mal pronóstico.

La enfermedad neumocócica invasiva es 30-100 veces más frecuente en los niños con anemia falciforme y otras hemoglobinopatías y en los niños con asplenia congénita o quirúrgica que en la población general. Este riesgo aumenta en los niños menores de 2 años, ya que a dicha edad la producción de anticuerpos contra la mayoría de los serotipos es muy escasa. La mayor frecuencia de enfermedad neumocócica en las personas asplénicas se relaciona con una opsonización deficiente de los neumococos y con la ausencia de depuración por el bazo de bacterias circulantes. Los niños con anemia falciforme presentan también déficit de la vía de la properdina anticuerpo-independiente (alternativa) de la activación del complemento, además de asplenia funcional. Ambas vías del complemento contribuyen a la opsonofagocitosis neumocócica dependiente e independiente de anticuerpos. Con el transcurso de los años (p. ej., pasados los 5 años de edad), los niños con anemia falciforme producen anticuerpos anticapsulares, lo que aumenta la opsonofagocitosis dependiente de anticuerpos y reduce notablemente, pero no elimina, el riesgo de enfermedad neumocócica grave. La deficiencia de muchos componentes del complemento (p. ej., C2 y C3) se asocia con infección piógena recurrente, incluida la infección por *S. pneumoniae*. La eficacia de la fagocitosis también está disminuida en los pacientes con síndromes de inmunodeficiencia de células B y T (p. ej., agammaglobulinemia o inmunodeficiencia combinada grave) o pérdida de inmunoglobulina (p. ej., síndrome nefrótico) y su causa principal es un defecto en el anticuerpo anticapsular opsónico. Estas observaciones sugieren que la opsonización del neumococo depende de la vía alternativa del complemento en los pacientes con déficit de anticuerpos y que la recuperación en la enfermedad neumocócica depende del desarrollo de anticuerpos anticapsulares que actúan como opsoninas, promoviendo la fagocitosis y la muerte de los neumococos. Los niños con infección por VIH también presentan una elevada tasa de INI, similar o mayor a la que presentan los niños con anemia falciforme, aunque las tasas de enfermedad neumocócica invasiva disminuyeron después de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

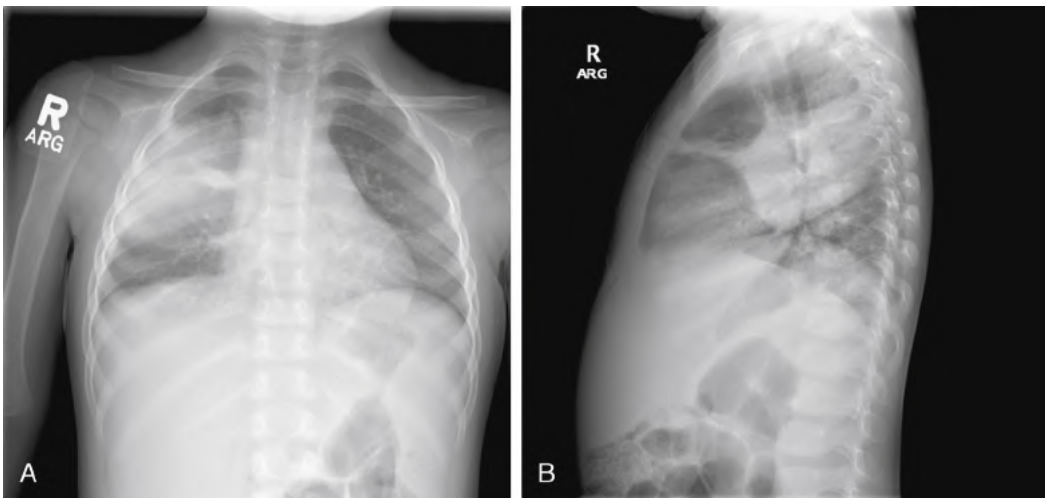

Figura 182-2 **Neumonía bacteriana.** Neumonía «redonda» causada por *Streptococcus pneumoniae* en una niña de 2 años de edad con historia de 2 días de tos, fiebre alta, leucocitosis y dolor en la región lumbar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas de la enfermedad neumocócica están relacionados con el foco anatómico de infección. Los síndromes más frecuentes son otitis media (v. cap. 640), sinusitis (v. cap. 380), neumonía (fig. 182-2) (v. cap. 400) y sepsis (v. cap. 70). Antes del empleo rutinario de las VPC, el neumococo era responsable de más del 80% de los episodios de bacteriemia en niños de 3-36 meses con fiebre sin foco identificable (es decir, bacteriemia oculta). La bacteriemia puede seguirse de meningitis (v. cap. 603), osteomielitis (v. cap. 684), artritis supurativa (v. cap. 685), endocarditis (v. cap. 437) y, rara vez, abscesos cerebrales (v. cap. 604). La peritonitis primaria (v. cap. 371) puede darse en niños con derrames peritoneales debidos a síndrome nefrótico y otras afecciones. En ocasiones se desarrollan complicaciones locales de la infección, que pueden causar empiema, pericarditis, mastoiditis, absceso epidural, celulitis periorbitaria o meningitis. Puede producirse el síndrome hemolítico-urémico (v. cap. 484.4) y coagulación intravascular diseminada como complicaciones raras de infecciones neumocócicas. También se produce conjuntivitis epidémica causada por neumococos encapsulados o no encapsulados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección neumocócica se establece a partir de la obtención de *S. pneumoniae* en el lugar de infección, en la sangre o en líquido orgánico estéril. Aunque los neumococos pueden encontrarse en la nariz o en la garganta de los pacientes con otitis media, neumonía, septicemia o meningitis, los cultivos de estas localizaciones no son generalmente de utilidad para el diagnóstico, ya que no son indicativos de infección. Se deben obtener hemocultivos en los casos de niños con neumonía, meningitis, artritis, osteomielitis, peritonitis, pericarditis o lesiones cutáneas gangrenosas. Debido a la implantación universal de la vacunación con las VPC, ha habido un descenso sustancial en la incidencia de bacteriemia oculta, pero aún deben considerarse los hemocultivos en los pacientes febriles con toxicidad clínica o leucocitosis significativa. Con frecuencia, la leucocitosis es pronunciada, con unos recuentos leucocitarios totales por encima de 15.000/μl. En los casos graves de enfermedad neumocócica, el recuento leucocitario puede ser bajo.

Los neumococos se identifican en los fluidos orgánicos como diplococos grampositivos con forma de lanceta. En los primeros momentos de la meningitis neumocócica se pueden observar múltiples bacterias en un líquido cefalorraquídeo relativamente acelular. Con los actuales métodos de sistemas de monitorización continua de hemocultivos, el tiempo medio para aislar neumococos es de 14-15 horas. Las pruebas neumocócicas de aglutinación en látex disponibles en el mercado para detectar neumococo en orina o en otras localizaciones tienen baja sensibilidad y añaden poco a los resultados obtenidos con la tinción de Gram y los cultivos estándar de los fluidos.

TRATAMIENTO

La resistencia antimicrobiana en *S. pneumoniae* continúa siendo un importante problema sanitario, en especial en relación con los β-lactámicos, los macrólidos y las fluoroquinolonas, que se utilizan de modo generalizado. Los serotipos 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F y 23F son los serotipos más comunes que se asocian con resistencia a penicilina. Por tanto, la introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas heptavalente y 13-valente (VPC7 y VPC13) ha alterado los patrones de resistencia antimicrobiana.

La resistencia neumocócica a la penicilina y a las cefalosporinas de espectro extendido cefotaxima y ceftriaxona viene definida por la concentración mínima inhibitoria (CMI), así como por el síndrome clínico. Los neumococos se consideran sensibles, intermedios o resistentes a diversos agentes antibacterianos a tenor de los puntos de corte de las CMI. Para los pacientes con meningitis neumocócica, las cepas sensibles a penicilina tienen una CMI ≤0,06 μg/ml y las cepas resistentes a penicilina, una CMI ≥0,12 μg/ml. En los pacientes con infecciones neumocócicas no meníngeas, los puntos de corte son mayores; en particular, las cepas sensibles a penicilina tienen una CMI ≤2 μg/ml y las cepas resistentes a penicilina, una CMI ≥8 μg/ml. En los pacientes con meningitis, las cepas sensibles a cefotaxima y ceftriaxona tienen una CMI ≤0,5 μg/ml y las cepas resistentes, una CMI ≥2,0 μg/ml. En los pacientes con enfermedad neumocócica no meníngea, los puntos de corte son mayores, y las cepas sensibles a cefotaxima y ceftriaxona tienen una CMI ≤1,0 μg/ml y las cepas resistentes, una CMI ≥4 μg/ml. En los casos en los que el neumococo es resistente a la eritromicina pero sensible a la clindamicina, **debe realizarse la prueba D** para determinar si la resistencia a la clindamicina puede inducirse. Si la prueba D es positiva, no debe emplearse clindamicina para completar el tratamiento del paciente. Más del 30% de los aislados neumocócicos son resistentes a la trimetoprima-sulfametoxazol; la resistencia a levofloxacino es baja, pero también se ha descrito. Todos los aislados en los niños con infección grave se someterán a pruebas de sensibilidad antibiótica, dada la diseminación generalizada de cepas neumocócicas MDR. Hasta la fecha, no se ha observado resistencia a la vancomicina, pero se han descrito neumococos tolerantes a la vancomicina que son eliminados a un ritmo más lento y que pueden estar asociados con una peor evolución clínica. El linezolid es una oxazolidinona con actividad contra microorganismos grampositivos MDR, incluido *Pneumococcus,* y se ha utilizado en el tratamiento de neumonías, meningitis y otitis graves por neumococos MDR. A pesar de los estudios iniciales favorables, el empleo de este fármaco se ve limitado por la mielosupresión y por su elevado coste, y se ha descrito resistencia a linezolid en *Pneumococcus*.

Los niños ≥1 mes de edad con sospecha de meningitis neumocócica deben ser tratados con vancomicina (60 mg/kg/24 h i.v. dividido cada 6 horas) y dosis altas de cefotaxima (300 mg/kg/24 h i.v. dividido

booksmedicos.org

Tabla 182-2 Comparación de las vacunas neumocócicas aprobadas en EE.UU.*

PROTEÍNA PORTADORA	POLISACÁRIDOS CAPSULARES NEUMOCÓCICOS	CASA FABRICANTE
Proteína CRM_{197} de difteria	**4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F**	Wyeth Lederle (PCV7, Prevnar)
Proteína CRM_{197} de difteria	1, 3, **4,** 5, 6A, **6B,** 7F, **9V, 14, 18C,** 19A, **19F, 23F**	Wyeth Lederle (PCV13, Prevnar 13)
Ninguna	1, 2, 3, **4,** 5, **6B,** 7F, 8, 9N, **9V,** 10A, 11A, 12F, **14,** 15B, 17F, **18C,** 19A, **19F,** 20, 22F, **23F,** 33F	Sanofi Pasteur MSD (PPSV23, Pneumovax II)

*En negrita los serotipos VPC7.

cada 8 horas) o ceftriaxona (100 mg/kg/24 h i.v. dividido cada 12 h). La meningitis neumocócica demostrada puede tratarse con penicilina sola o cefotaxima o ceftriaxona sola si el aislado es sensible. Si el microorganismo no es sensible (es decir, intermedio o completamente resistente) a penicilina pero es sensible a cefotaxima y ceftriaxona, la meningitis neumocócica puede tratarse con cefotaxima o ceftriaxona sola. Sin embargo, si el microorganismo no es sensible a la penicilina ni a la cefotaxima o ceftriaxona, la meningitis neumocócica debe tratarse con una combinación de vancomicina más cefotaxima o ceftriaxona, no con vancomicina sola, y se debe considerar añadir rifampicina. Algunos expertos recomiendan emplear corticoides en la meningitis neumocócica en el comienzo de la enfermedad, pero no se dispone de datos que demuestren un claro beneficio en niños.

En 2011, la Infectious Diseases Society of America publicó unas directrices en relación con el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en lactantes y niños. Según estas directrices, puede utilizarse amoxicilina como tratamiento de primera línea en lactantes y niños preescolares previamente sanos y con inmunizaciones apropiadas afectados de neumonía adquirida en la comunidad de leve a moderada. Se puede administrar ampicilina o penicilina G al lactante o niño en edad escolar plenamente inmunizado ingresado en una sala hospitalaria con neumonía adquirida en la comunidad no complicada, cuando los datos epidemiológicos locales demuestren una ausencia de altos niveles de resistencia a penicilina en *S. pneumoniae*. Debe prescribirse tratamiento empírico con una cefalosporina parenteral de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) en lactantes y niños no plenamente inmunizados que se encuentren hospitalizados, en regiones en las que la epidemiología local de las cepas neumocócicas invasivas documente una resistencia generalizada a penicilina o en lactantes y niños con infección grave, incluidos los que tengan empiema. No se ha demostrado que agentes no β-lactámicos, como la vancomicina, sean más eficaces que las cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de la neumonía neumocócica, dado el grado de resistencia antimicrobiana observado en la actualidad en EE.UU.

En los individuos alérgicos a la penicilina, la clindamicina, la eritromicina (o macrólidos relacionados como azitromicina o claritromicina), las cefalosporinas (dosificación estándar) y la trimetoprima-sulfametoxazol pueden proporcionar un tratamiento alternativo eficaz frente a las cepas sensibles dependiendo de la localización de la infección (p. ej., la clindamicina puede ser eficaz en las infecciones neumocócicas distintas a la meningitis). Unas dosis más altas de amoxicilina (80-100 mg/kg/24 h) han sido satisfactorias en el tratamiento de la otitis media causada por cepas no sensibles a penicilina. El tratamiento empírico de la enfermedad neumocócica debe basarse atendiendo al conocimiento de los patrones de sensibilidad en las comunidades específicas.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la integridad de las defensas del huésped, de la virulencia y número de microorganismos infectantes, de la edad del huésped, del lugar y extensión de la infección y del inicio oportuno y adecuado del tratamiento. La tasa de mortalidad en la meningitis neumocócica es de aproximadamente un 10% en la mayoría de los estudios. La meningitis neumocócica da lugar a hipoacusia neurosensitiva en el 20-30% de los pacientes y puede producir otras secuelas neurológicas importantes, como parálisis, epilepsia, ceguera y déficits intelectuales.

PREVENCIÓN

Las VPC muy satisfactorias han dado lugar a una notable disminución de INI en niños. Las VPC (tabla 182-2) producen respuestas de anticuerpos protectoras en el 90% de los lactantes cuando se administran estas vacunas a los 2, 4 y 6 meses de edad y se observan unas respuestas realzadas manifiestas (p. ej., memoria inmunológica) cuando se administran dosis de las vacunas a los 12-15 meses de edad. En un gran estudio clínico se demostró que la VPC7 reduce la enfermedad invasiva causada por serotipos vacunales en hasta un 97% y que reduce la enfermedad invasiva causada por todos los serotipos, incluidos los serotipos que no se hallan en la vacuna, en un 89%. Los niños que recibieron VPC7 tuvieron un 7% de episodios menos de otitis media aguda y se sometieron a un 20% menos de colocación de tubos de timpanostomía que los niños que no habían sido vacunados. En estudios preliminares después de la VPC13 se ha observado una reducción del 42% en las INI causadas por serotipos vacunales. La mayor reducción en el número de casos se produjo en niños menores de 24 meses de edad. Los casos de mastoiditis, que se han asociado especialmente con aislados del serotipo 19A, tuvieron la mayor disminución en el porcentaje. Además, las vacunas neumocócicas conjugadas reducen significativamente la presencia nasofaríngea de los serotipos de las vacunas. Las VPC han disminuido significativamente las tasas de enfermedad neumocócica invasiva en niños con enfermedad de células falciformes y los estudios sugieren una protección sustancial de los niños infectados por VIH y los adultos esplenectomizados. Entre los efectos secundarios descritos tras la administración de la VPC se incluyen inflamación y eritema local y ligero aumento de la tasa de fiebre cuando se utiliza junto con otras vacunas infantiles.

Es impredecible la respuesta inmunológica y la eficacia después de la administración de vacunas neumocócicas polisacáridas (PPSV23) en niños menores de 2 años de edad. La PPSV23 contiene polisacárido purificado de 23 serotipos neumocócicos responsables de más del 95% de los casos de enfermedad invasiva. Es controvertida la eficacia clínica de la PPSV23 y los resultados han aportado resultados contradictorios.

Se recomienda la inmunización de todos los lactantes con la VPC13 en un calendario de inmunización primaria, en lactantes previamente no vacunados, y para la transición de los parcialmente vacunados con VPC7 (tablas 182-3 y 182-4). Los niños de alto riesgo ≥2 años de edad, como aquéllos con asplenia, anemia falciforme, algunos tipos de inmunodeficiencia (p. ej., déficit de anticuerpos), infección por VIH, implante coclear, filtrado de LCR, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar, cardíaca o renal crónica (incluido el síndrome nefrótico), también se benefician de la PPSV23 administrada después de los 2 años de edad tras una estimulación previa con las dosis pautadas de VPC13. Así, se recomienda que los niños ≥2 años de edad con estas enfermedades de base reciban una vacunación suplementaria con PPSV23. Se recomienda una segunda dosis de PPSV23 5 años después de la primera dosis de PPSV23 en las personas ≥2 años inmunocomprometidas, con enfermedad de células falciformes o con asplenia funcional o anatómica. Se han realizado unas recomendaciones adicionales para los niños en riesgo de edades comprendidas entre los 6 y los 18 años (tabla 182-5).

La inmunización con las vacunas neumocócicas también previene la enfermedad neumocócica causada por los serotipos no vacunales que están serotípicamente relacionados con una cepa vacunal. Sin embargo, como las vacunas actuales no eliminan todas las infecciones neumocócicas invasivas, se recomienda la profilaxis con penicilina en los niños con alto riesgo de enfermedad invasiva, incluidos los que padezcan asplenia o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 182-3 Calendario de vacunación de rutina recomendado para la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VPC13) en lactantes y niños que no hayan recibido dosis previas de la vacuna heptavalente (VPC7) o VPC13, por edad en la primera dosis; Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP), EE.UU., 2010

EDAD EN LA PRIMERA DOSIS (MESES)	SERIE PRIMARIA DE VPC13*	DOSIS DE RECUERDO DE VPC13†
2-6	3 dosis	1 dosis a los 12-15 meses de edad
7-11	2 dosis	1 dosis a los 12-15 meses de edad
12-23	2 dosis	—
24-59 (niños sanos)	1 dosis	—
24-71 (niños con ciertas enfermedades crónicas o afecciones de inmunocompromiso)	2 dosis	—

*El intervalo mínimo entre dosis es de 8 semanas excepto en niños vacunados a una edad <12 meses, en los que el intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas. La edad mínima para la administración de la primera dosis es de 6 semanas.
†Administrada al menos 8 semanas después de la dosis previa.
De los Centers for Disease Control and Prevention: Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010, MMWR Morb Mortal Wkly Rep *59:258-261, 2010, tabla 2.*

Tabla 182-4 Calendario de vacunación de transición recomendado de la vacuna conjugada neumocócica heptavalente (VPC7) a la vacuna 13-valente (VPC13) en lactantes y niños, según el número de dosis previas recibidas de VPC7; Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP), EE.UU., 2010

SERIE EN LACTANTES			DOSIS DE RECUERDO	DOSIS SUPLEMENTARIAS DE VPC13
2 meses	4 meses	6 meses	≥12 meses*	14-59 meses†
VPC7	VPC13	VPC13	VPC13	—
VPC7	VPC7	VPC13	VPC13	—
VPC7	VPC7	VPC7	VPC13	—
VPC7	VPC7	VPC7	VPC7	VPC13

*No están indicadas dosis adicionales de VPC13 en niños de 12-23 meses de edad que hayan recibido 2 o 3 dosis de VPC antes de los 12 meses de edad y al menos 1 dosis de VPC13 a una edad ≥12 meses.
†En niños con afecciones médicas subyacentes (v. tabla 182-1) se recomienda una dosis única suplementaria de VPC13 hasta los 71 meses de edad.
De los Centers for Disease Control and Prevention: Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010, MMWR Morb Mortal Wkly Rep *59:258-261, 2010, tabla 3.*

Tabla 182-5 Afecciones médicas u otras indicaciones para la administración de VPC13* e indicaciones para la administración de PPSV23† y revacunación en niños de edades comprendidas entre los 6 y los 18 años‡

GRUPO DE RIESGO	AFECCIÓN MÉDICA SUBYACENTE	VPC13 RECOMENDADA	PPSV23 RECOMENDADA	REVACUNACIÓN 5 AÑOS DESPUÉS DE LA PRIMERA DOSIS
Personas inmunocompetentes	Cardiopatía crónica§		✓	
	Neumopatía crónica‖		✓	
	Diabetes mellitus		✓	
	Fugas de líquido cefalorraquídeo	✓	✓	
	Implantes cocleares	✓	✓	
	Alcoholismo		✓	
	Hepatopatía crónica		✓	
	Fumar cigarrillos		✓	
Personas con asplenia anatómica o funcional	Enfermedad de células falciformes/otras hemoglobinopatías	✓	✓	✓
	Asplenia congénita o adquirida	✓	✓	✓
Personas inmunocomprometidas	Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas¶	✓	✓	✓
	Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	✓	✓	✓
	Insuficiencia renal crónica	✓	✓	✓
	Síndrome nefrótico	✓	✓	✓
	Leucemia	✓	✓	✓
	Linfoma	✓	✓	✓
	Enfermedad de Hodgkin	✓	✓	✓
	Neoplasia generalizada	✓	✓	✓
	Inmunosupresión iatrogénica**	✓	✓	✓
	Trasplante de órgano sólido	✓	✓	✓
	Mieloma múltiple	✓	✓	✓

*Vacuna neumocócica conjugada 13-valente.
†Vacuna neumocócica polisacárida 23-valente.
‡Desde 2010 se ha recomendado que reciban la VPC13 los niños de 2-5 años de edad con afecciones crónicas (p. ej., cardiopatía o diabetes), afecciones con inmunocompromiso (p. ej., VIH), asplenia funcional o anatómica (incluida la enfermedad de células falciformes), fugas de líquido cefalorraquídeo o implantes cocleares y que previamente no han recibido VPC13.
§Incluidas la insuficiencia cardíaca congestiva y miocardiopatías.
‖Incluidas la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el enfisema y el asma.
¶Incluye deficiencia de linfocitos B (humoral) o de linfocitos T, deficiencias del complemento (sobre todo deficiencias de C1, C2, C3 y C4) y trastornos de la fagocitosis (excluida la enfermedad granulomatosa crónica).
**Enfermedades que requieren tratamiento con fármacos inmunosupresores, incluidos los corticoides sistémicos a largo plazo y la radioterapia.
De los Centers for Disease Control and Prevention CDC): Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep *62:521-524, 2013.*

booksmedicos.org

anemia falciforme. La penicilina V potásica oral (125 mg dos veces al día en niños <3 años; 250 mg dos veces al día en niños ≥3 años) disminuye la incidencia de sepsis neumocócica en los niños con anemia falciforme. La penicilina G benzatina intramuscular una vez al mes (600.000 U cada 3-4 semanas en los niños que pesan menos de 27 kg; 1.200.000 U cada 3-4 semanas en los niños de 27 kg o más) también confiere una profilaxis adecuada. La eritromicina puede emplearse en los niños con alergia a la penicilina, pero su eficacia no está probada. La profilaxis en la anemia falciforme se ha interrumpido con seguridad a la edad de 5 años en los niños que han recibido todas las dosis vacunales recomendadas y que no han sufrido enfermedad neumocócica invasiva. La profilaxis suele administrarse al menos 2 años después de la esplenectomía o hasta los 5 años de edad. No se ha demostrado su eficacia en los niños mayores de 5 años ni en los adolescentes. Si se emplea profilaxis antibiótica por vía oral, hay que potenciar el buen cumplimiento terapéutico. Dado el rápido surgimiento de neumococos resistentes a penicilina, sobre todo en los niños bajo tratamiento a largo plazo con dosis bajas, la profilaxis no resulta fiable para prevenir la enfermedad. Los niños de alto riesgo con fiebre deben ser evaluados de forma rápida y tratados independientemente de su historia vacunal o de la profilaxis con penicilina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **183**

Estreptococo del grupo A

Stanford T. Shulman

El estreptococo del grupo A (EGA), también conocido como *Streptococcus pyogenes,* es una causa muy frecuente de infección de la vía respiratoria superior (faringitis) y de la piel (impétigo, pioderma) en los niños; con menor frecuencia causa celulitis perianal, vaginitis, septicemia, neumonía, endocarditis, pericarditis, osteomielitis, artritis infecciosa, miositis, celulitis y onfalitis. Este microorganismo causa también entidades clínicas distintivas (la escarlatina y la erisipela), así como el síndrome del shock tóxico estreptocócico y la fascitis necrosante. El EGA también origina dos complicaciones no supurativas potencialmente graves: la fiebre reumática (v. caps. 183.1 y 438) y la glomerulonefritis aguda (v. cap. 511.1).

ETIOLOGÍA

Los estreptococos del grupo A son bacterias grampositivas con forma cocoide que tienden a crecer en cadenas. Se clasifican de forma amplia, según su actividad hemolítica en hematíes de mamífero (típicamente de carnero). La zona de hemólisis completa que rodea a las colonias crecidas en agar sangre distingue las especies β-hemolíticas (hemólisis completa) de las α-hemolíticas (hemólisis parcial o verde) y las γ (no hemolíticas). Los estreptococos β-hemolíticos pueden dividirse en grupos según el polisacárido grupo-específico **(carbohidrato C de Lancefield),** que se localiza en la pared celular de la bacteria. Se han identificado más de 20 grupos serológicos, designados con las letras A-V. El grupaje serológico con el método de Lancefield es muy preciso, pero los microorganismos del grupo A se pueden identificar más rápidamente por cualquiera de los muchos procedimientos de aglutinación en látex, coaglutinación o enzimoinmunoanálisis. Las cepas del grupo A también pueden diferenciarse de los otros grupos por su diferente sensibilidad a bacitracina. Un disco con 0,04 unidades de bacitracina inhibe el crecimiento de la mayoría de las cepas del grupo A, mientras que los otros grupos en general son resistentes a este antibiótico. Este método tiene una exactitud de aproximadamente el 95%. Los EGA pueden subdividirse en más de 220 serotipos en función del antígeno de la **proteína M,** que se localiza en la superficie celular y en las fimbrias que se proyectan desde el borde externo de la célula. En la actualidad, un planteamiento molecular de tipificación de la proteína M de los aislado de EGA empleando la reacción en cadena de la polimerasa se basa en la secuenciación de la porción terminal del gen *emm* del EGA que codifica la proteína M. Empleando la tipificación *emm* se han identificado más de 220 tipos M distintos y hay una excelente correlación entre los serotipos conocidos y los tipos *emm*. La inmunidad se basa en gran medida en la actividad opsónica tipo-específica de los anticuerpos anti-M.

La serotipificación M es de gran valor en los estudios epidemiológicos; de hecho, algunas enfermedades específicas por estreptococo del grupo A tienden a asociarse con ciertos tipos M. Los tipos 1, 12, 28, 4, 3 y 2 (en este orden) son las causas más comunes de faringitis estreptocócicas no complicadas en EE.UU. Los tipos M habitualmente asociados con faringitis rara vez son causa de infección cutánea y los tipos M que en general se asocian con infecciones cutáneas rara vez son causa de faringitis. Unas pocas de las cepas **faríngeas** (p. ej., tipo M 12) se asocian con glomerulonefritis, pero muchas más de las cepas **cutáneas** (p. ej., tipos M 49, 55, 57 y 60) se consideran nefritogénicas. Varios serotipos faríngeos (p. ej., tipos M 1, 3, 5, 6, 18, 29), pero ninguna de las cepas cutáneas, se asocian con fiebre reumática aguda en Norteamérica. El potencial reumatogénico no depende únicamente del serotipo, sino que es probablemente una característica de cepas específicas dentro de varios serotipos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los seres humanos constituimos el reservorio natural de EGA. Estas bacterias son muy transmisibles y pueden ocasionar enfermedad en individuos normales de todas las edades que no tengan inmunidad tipo-específica contra el serotipo implicado. En los neonatos es una enfermedad rara en los países desarrollados, probablemente debido a los anticuerpos maternos adquiridos. La incidencia de infecciones faríngeas es mayor entre los niños de 5-15 años, especialmente en los escolares más pequeños. Estas infecciones son más frecuentes en las regiones del norte de EE.UU., en particular durante el invierno y el principio de la primavera. Los niños con faringitis aguda no tratada diseminan el EGA a través de las gotitas de saliva de la vía respiratoria y de las secreciones nasales. La transmisión se ve favorecida por el contacto estrecho, por lo que el colegio, los barracones militares y el hogar constituyen ambientes de importante diseminación. El período de incubación de la faringitis es de 2-5 días. Los últimos datos sugieren que el EGA tiene potencial para convertirse en un patógeno importante de la vía respiratoria superior y para producir brotes de enfermedad en guarderías. Los alimentos con EGA ocasionalmente pueden producir brotes agudos de faringoamigdalitis. Los niños dejan de ser infectivos en general 24 horas después del inicio del tratamiento antibiótico adecuado. Los portadores faríngeos crónicos del EGA rara vez transmiten ese microorganismo a los demás.

El **pioderma estreptocócico (impétigo)** se produce con mayor frecuencia durante el verano y en climas templados, o durante todo el año en climas cálidos, cuando se expone la piel y se producen abrasiones y picaduras de insectos (v. cap. 665). La colonización de la piel sana por el EGA suele preceder al desarrollo del impétigo. Debido a que el EGA no puede penetrar la piel intacta, las lesiones impetiginosas se suelen dar en las localizaciones de lesiones abiertas (p. ej., picaduras de insectos, heridas traumáticas o quemaduras). Aunque los serotipos que causan el impétigo pueden colonizar la faringe, la diseminación se produce por lo general de piel a piel, no por vía respiratoria. Las uñas de las manos y la región perianal pueden ser asiento de EGA y desempeñar un papel en la diseminación del impétigo. Es frecuente encontrar casos múltiples de impétigo en la misma familia. Tanto el impétigo como la faringitis se producen con más frecuencia en niños que viven en condiciones de hacinamiento y falta de higiene.

En las últimas décadas ha aumentado la incidencia de infecciones estreptocócicas del grupo A **invasivas graves,** como la bacteriemia, el síndrome del shock tóxico estreptocócico y la fascitis necrosante. La incidencia parece ser mayor en los más pequeños y en los ancianos. Antes del empleo de rutina de la vacuna de la varicela, el factor de riesgo de infección invasiva por EGA con mayor frecuencia identificado en los niños era la varicela. Otros factores de riesgo son la diabetes mellitus, la infección por VIH, el consumo de drogas por vía intravenosa y la enfermedad pulmonar o cardíaca crónica. En casi un 50% de los casos de infección invasiva grave por EGA se desconoce la puerta de entrada; en la mayoría de ellos se cree que es la piel o las mucosas. Rara vez una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics: Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23), *Pediatrics* 126:186-190, 2010.

American Academy of Pediatrics: Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. Pickering LK, editor ed 29, Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, pp 571-582.

Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al: The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 53(7):e25-e76, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998-2003, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 54:893-897, 2005.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Effects of new penicillin susceptibility breakpoints for Streptococcus pneumoniae—United States, 2006-2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:1353-1357, 2008.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:258-261, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Pink book: pneumococcal disease epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, ed 12, Washington, DC, 2012, Public Health Foundation, pp 233-248.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP), *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:521-524, 2013.

Gona P, Van Dyke RB, Williams PL, et al: Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era, *JAMA* 296:292-300, 2006.

Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, et al: Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine, *Clin Infect Dis* 44: 1428-1433, 2007.

Hampton LM, Farley MM, Schaffner W, et al: Prevention of antibiotic-nonsusceptible *Streptococcus* pneumonia with conjugate vaccines, *J Infect Dis* 205:401-411, 2012.

Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al: Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis, *N Engl J Med* 360:244-256, 2009.

Jones RN, Sader HS, Mendes RE, et al: Update on antimicrobial susceptibility trends among Streptococcus pneumoniae in the United States: report of ceftaroline activity from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2011), *Diagn Microbiol Infect Dis* 75(1):107-109, 2013.

Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, et al: Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, *Pediatr Infect Dis J* 32(3):203-207, 2013.

Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, et al: Serotype 19A is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children, *Pediatrics* 125:429-436, 2010.

Lynch JP, Zhanel GG: Streptococcus pneumoniae: does antimicrobial resistance matter? *Semin Respir Crit Care Med* 30:210-238, 2009.

Lynch JP 3rd, Zhanel GG: *Streptococcus pneumoniae:* epidemiology, risk factors, and strategies for prevention, *Semin Respir Crit Care Med* 30:189-209, 2009.

Lynch JP, Zhanel GG: *Streptococcus pneumoniae:* epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines, *Curr Opin Pulm Med* 16:217-225, 2010.

McCavit TL, Quinn CT, Techasaensiri C, et al: Increase in invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children with sickle cell disease since pneumococcal conjugate vaccine licensure, *J Pediatr* 158(3):505-507, 2011.

Miller E, Andrews NJ, Waight PA, et al: Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, *Vaccine* 29(49):9127-9131, 2011.

Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS: Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness, *J Infect Dis* 198:962-970, 2008.

Neuman MI, Harper MB: Time to positivity of blood cultures for children with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia, *Clin Infect Dis* 33:1324-1328, 2001.

O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al: Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates, *Lancet* 374: 893-902, 2009.

Olatre L, Ampofo K, Stockmann C, et al: Invasive pneumococcal disease in infants younger than 90 days before and after introduction of PCV7, *Pediatrics* 132:e17-e24, 2013.

Park SY, Van Beneden CA, Pilishvili T, et al: Invasive pneumococcal infections among vaccinated children in the United States, *J Pediatr* 156:478-483, 2010.

Rello J, Lisbon T, Lujan M, et al: Severity of pneumococcal pneumonia associated with genomic bacterial load, *Chest* 136:832-840, 2009.

Spijkerman J, Veenhoven RH, Wijmenga-Monsuur AJ, et al: Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered according to 4 different primary immunization schedules in infants, *JAMA* 310:930-936, 2013.

Stoecker C, Hamptom LM, Link-Gelles R, et al: Cost-effectiveness of using 2 vs 3 primary doses of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, *Pediatrics* 132:e324-e332, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

faringitis por EGA clínicamente manifiesta se sigue de una enfermedad invasiva grave.

PATOGENIA

La virulencia de los estreptococos del grupo A depende principalmente de la proteína M; las cepas ricas en esta proteína resisten a la fagocitosis en sangre humana fresca, mientras que las cepas M-negativas no son resistentes. La proteína M estimula la producción de anticuerpos opsonofagocíticos protectores que son tipo-específicos y protegen frente a la infección por un tipo M homólogo pero mucho menos frente a otros tipos M. Por tanto, durante la infancia y la adolescencia son frecuentes las infecciones por múltiples estreptococos del grupo A atribuibles a tipos M distintos. En la edad adulta, los individuos probablemente son inmunes a varios o a muchos de los tipos M frecuentes en el medio ambiente.

El EGA produce una gran variedad de enzimas extracelulares y toxinas, incluidas las toxinas eritrogénicas (conocidas como *exotoxinas pirogénicas estreptocócicas*). Las **exotoxinas pirogénicas** estreptocócicas A, B y C son responsables del **exantema de la escarlatina** y son elaboradas por estreptococos que contienen un bacteriófago particular. Estas exotoxinas estimulan la formación de anticuerpos antitoxina específicos que proporcionan inmunidad contra el exantema escarlatiniforme pero no contra otras infecciones estreptocócicas. Los EGA pueden producir hasta 12 exotoxinas pirogénicas diferentes y son posibles brotes repetidos de escarlatina. Las exotoxinas pirogénicas estreptocócicas A, B, y C, así como algunas exotoxinas recientemente descubiertas, parecen estar implicadas en la patogenia de la enfermedad estreptocócica del grupo A invasiva, incluido el **síndrome del shock tóxico estreptocócico.**

Aún no se ha establecido la importancia de otras toxinas y enzimas estreptocócicas en las enfermedades humanas. Muchas de estas sustancias extracelulares también son antigénicas y estimulan la producción de anticuerpos tras la infección. Sin embargo, estos anticuerpos no confieren inmunidad. Es útil medirlos para establecer evidencia de una infección estreptocócica reciente con el fin de ayudar a realizar el diagnóstico de enfermedades postinfecciosas. Las pruebas de anticuerpos antiestreptolisina O y anti-ADNasa B son las determinaciones de anticuerpos que se utilizan con más frecuencia. Debido a que la respuesta inmunitaria a los antígenos extracelulares varía entre los individuos, así como con el lugar de infección, a veces es necesario medir otros anticuerpos estreptocócicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por EGA más frecuentes afectan a la vía respiratoria, la piel y los tejidos blandos.

Infecciones de la vía respiratoria

El EGA es una causa importante de faringitis aguda (v. cap. 381) y neumonía (v. cap. 400).

Escarlatina

La escarlatina es una infección de la vía respiratoria superior asociada a un exantema característico causada por EGA productor de **exotoxina pirogénica (toxina eritrogénica)** en individuos que no disponen de anticuerpos antitoxina. Esta enfermedad aparece con menos frecuencia y es menos virulenta que en el pasado, pero su incidencia es cíclica y depende de la prevalencia de las cepas productoras de toxinas y del estado inmunitario de la población. Las vías de transmisión, la distribución por edades y otras características epidemiológicas son similares a las de la faringitis por estreptococo del grupo A.

El exantema aparece a las 24-48 horas tras el inicio de los síntomas, pero también puede constituir uno de los primeros signos de la enfermedad (fig. 183-1*A*). Habitualmente empieza alrededor del cuello y se extiende por el tronco y las extremidades. Se trata de una erupción difusa, eritematosa, papular, que produce una coloración roja intensa de la piel, que se blanquea a la presión. En general es más intensa a lo largo del pliegue del codo, las axilas y las ingles. La piel adquiere un aspecto anserino y se vuelve áspera al tacto. Las mejillas están con frecuencia eritematosas y se observa palidez alrededor de la boca. Al cabo de 3-4 días, el exantema empieza a apagarse y aparece una descamación, primero en la cara y luego progresando caudalmente y con un aspecto similar a la descamación que se produce tras una quemadura solar leve. En ocasiones puede producirse una descamación en sábana alrededor de los márgenes libres de las uñas, las palmas y las plantas. La exploración faríngea de un paciente con escarlatina muestra los mismos hallazgos que en las faringitis por estreptococos del grupo A. Por otra parte, la lengua suele presentar papilas engrosadas (fig. 183-1*B*). Tras la descamación, las papilas enrojecidas se hacen prominentes y la lengua adquiere un aspecto aframbuesado (fig. 183-1*C*).

La escarlatina típica no resulta difícil de diagnosticar; sin embargo, la forma leve con hallazgos faríngeos equívocos puede confundirse con exantemas virales, enfermedad de Kawasaki y erupciones relacionadas con fármacos. Las infecciones estafilocócicas a veces se asocian con un exantema escarlatiniforme. Suele resultar de bastante ayuda el antecedente de exposición reciente a una infección por EGA. La identificación de un EGA en la faringe confirma el diagnóstico.

Impétigo

Tradicionalmente el impétigo (o pioderma) se ha clasificado en dos formas clínicas: ampolloso y no ampolloso (v. cap. 665). La forma más

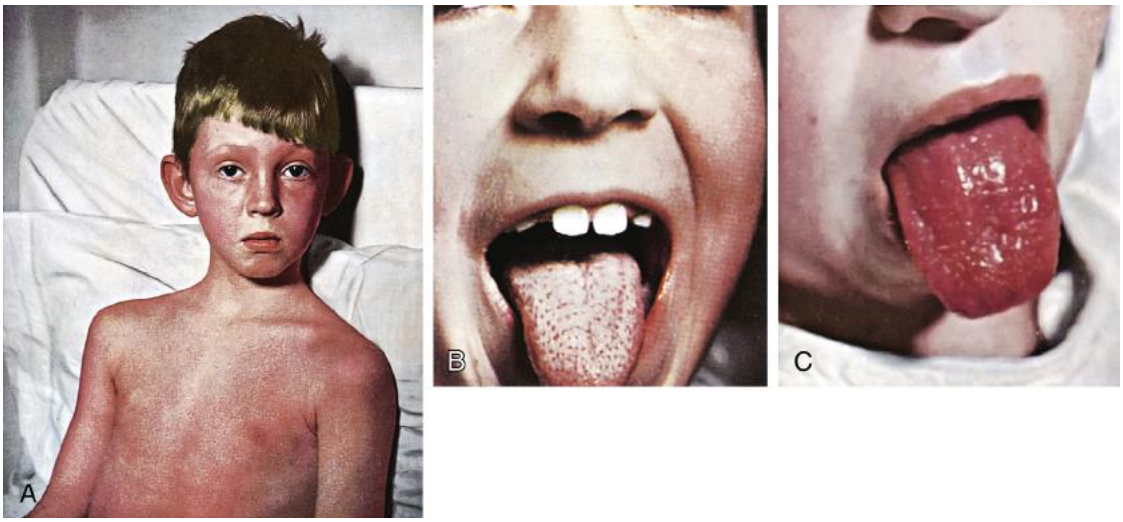

Figura 183-1 Escarlatina. **A,** Exantema punteado, eritematoso (segundo día). **B,** Lengua blanca aframbuesada (primer día). **C,** Lengua roja aframbuesada (tercer día). *(Cortesía del Dr. Franklin H. Top, Professor and Head of the Department of Hygiene and Preventive Medicine, State University of Iowa, College of Medicine, Iowa City, IA; y Parke, Davis & Company's Therapeutic Notes. De Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL:* Krugman's infectious diseases of children, *11.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby, lámina 53.)*

booksmedicos.org

frecuente es el impétigo no ampolloso. Se trata de una infección superficial de la piel que en un principio aparece como una lesión papulovesicular discreta rodeada por un área localizada de eritema. Rápidamente, las vesículas se vuelven purulentas y se recubren de una costra gruesa confluente de color ámbar que da la impresión de estar adherida a la piel. Las lesiones pueden aparecer en cualquier localización, pero son más frecuentes en la cara y las extremidades. El impétigo no ampolloso se comporta como una enfermedad leve pero crónica; se extiende con frecuencia a otras partes del cuerpo, aunque en ocasiones es autolimitada. Es habitual encontrar **linfadenitis** regional. No suele acompañarse de fiebre u otros síntomas o signos sistémicos. En las infecciones activas por EGA de la nasofaringe se observan excoriaciones impetiginizadas alrededor de la nariz, sobre todo en los niños pequeños. No obstante, el impétigo no se asocia habitualmente con una infección estreptocócica clara de las vías respiratorias superiores.

El **impétigo ampolloso** es menos frecuente y se suele producir en neonatos y en lactantes pequeños. Se caracteriza por ampollas flácidas transparentes, en general de menos de 3 cm de diámetro, que aparecen sobre piel previamente sana. La distribución habitual incluye la cara, las nalgas, el tronco y el periné. Aunque tradicionalmente se ha considerado a *Staphylococcus aureus* como el único patógeno responsable del impétigo ampolloso, ha existido cierta confusión en torno a los microorganismos responsables del impétigo no ampolloso. En la mayoría de los casos de este tipo de impétigo se aísla EGA o *S. aureus,* o bien una combinación de ambos microorganismos. Los primeros estudios sugerían que el EGA era el agente causal de la mayoría de los casos de impétigo no ampolloso y *S. aureus* no era más que un invasor secundario. Sin embargo, *S. aureus* ha aparecido recientemente como agente causal en la mayoría de casos de impétigo no ampolloso. La única forma de distinguir el impétigo no ampolloso por *S. aureus* del causado por EGA es el cultivo de las lesiones.

Erisipela

La erisipela es en la actualidad una infección aguda por EGA relativamente rara que afecta a las capas profundas de la piel y al tejido conjuntivo subyacente. La piel sobre la zona afectada presenta inflamación y enrojecimiento y es dolorosa. A veces hay ampollas superficiales. El signo más característico es un borde claramente definido y ligeramente elevado. En ocasiones, desde los márgenes de la lesión se proyectan líneas rojizas de linfangitis. El comienzo es súbito y suele presentar signos y síntomas de infección sistémica, como fiebre alta. Los cultivos obtenidos por medio de aspirado con aguja del borde de avance de la lesión suelen revelar el agente causal.

Dermatitis perianal

La dermatitis perianal, también llamada celulitis perianal o **enfermedad perianal estreptocócica,** es una entidad diferenciada caracterizada por un eritema perianal bien delimitado, asociado con prurito anal, defecación dolorosa y, ocasionalmente, heces manchadas con hilos de sangre. La exploración muestra un eritema perianal de color entre rosa y rojo intenso, no elevado, con márgenes bien delimitados, que se extiende hasta 2 cm desde el ano. El eritema puede también afectar a la vulva y la vagina. Las lesiones pueden ser muy dolorosas y, especialmente cuando son crónicas, pueden dar lugar a fisuras y sangrados. Los síntomas sistémicos y la fiebre no suelen ser habituales. El cultivo o una prueba estreptocócica rápida de una muestra perianal obtenida con torunda proporciona los estreptococos del grupo A o detecta el antígeno.

Vaginitis

El EGA es una causa frecuente de vaginitis en las niñas prepúberes (v. cap. 549). Las pacientes presentan un flujo seroso y un marcado eritema e irritación vulvar que se acompaña de molestias al caminar y al orinar.

Enfermedad invasiva grave

La infección invasiva por EGA se define por el aislamiento de EGA en una localización corporal normalmente estéril e incluye tres síndromes que se superponen. El primero es el **síndrome del shock tóxico por EGA,** que se diferencia de otros tipos de infecciones invasivas por EGA por la presencia de shock y fallo multiorgánico en estadios evolutivos tempranos de la infección (tabla 183-1). El segundo es la **fascitis necrosante por EGA,** caracterizada por una necrosis local extensa del tejido blando subcutáneo y de la piel. El tercero es el grupo de infecciones focales y sistémicas que no reúnen criterios de síndrome del shock tóxico ni de fascitis necrosante y que incluye bacteriemia sin foco identificable, meningitis, neumonía, peritonitis, sepsis puerperal, osteomielitis, artritis infecciosa, miositis e infecciones de heridas quirúrgicas. El síndrome del shock tóxico por EGA, la fascitis necrosante y las infecciones focales y sistémicas pueden estar presentes en cualquier combinación.

Tabla 183-1 Definición del síndrome del shock tóxico estreptocócico

CRITERIOS CLÍNICOS
Hipotensión y 2 o más de los siguientes:
Disfunción renal
Coagulopatía
Afectación hepática
Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
Exantema eritematoso macular generalizado
Necrosis de tejidos blandos
DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Criterios clínicos más estreptococo del grupo A aislado en una localización normalmente estéril
DIAGNÓSTICO PROBABLE
Criterios clínicos más estreptococo del grupo A aislado en una localización normalmente no estéril

El mecanismo patogénico responsable de las infecciones invasivas graves por EGA, incluidos el síndrome del shock tóxico estreptocócico y la fascitis necrosante, queda aún por definir completamente, pero se sospecha con fuerza una asociación con exotoxinas pirogénicas estreptocócicas. Las tres exotoxinas pirogénicas estreptocócicas originales (A, B y C), las exotoxinas recientemente descubiertas y las que quedan aún por descubrir actúan como superantígenos que estimulan una activación y proliferación intensa de los linfocitos T y de los macrófagos, que resulta en la producción de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias. Estas citocinas son capaces de inducir shock y lesión tisular y se cree que median en muchas de las manifestaciones clínicas de las infecciones invasivas graves por EGA.

DIAGNÓSTICO

Al decidir si se debe realizar una prueba microbiológica en un paciente con faringitis aguda, se debe tener en cuenta la clínica y la epidemiología. Suele resultar útil el antecedente de contacto con un caso bien documentado de faringitis por EGA, así como una alerta de alta prevalencia de infecciones por EGA en la comunidad. Los signos y síntomas de las faringitis estreptocócicas y no estreptocócicas se superponen demasiado como para permitir una precisión diagnóstica suficiente basándose sólo en la clínica. El diagnóstico clínico de certeza de las faringitis por EGA no lo pueden hacer con razonable exactitud ni siquiera los clínicos más experimentados, por lo que se requiere una confirmación microbiológica. La única excepción a esta afirmación son los pacientes con manifiestos signos y síntomas virales como rinorrea, tos, úlceras bucales y ronquera, que por lo general no necesitan una prueba diagnóstica.

La prueba estándar para la documentación de la presencia de EGA en la vía respiratoria superior y para la confirmación del diagnóstico clínico de faringitis estreptocócica aguda sigue siendo el cultivo faríngeo obtenido con torunda en una placa de agar sangre de carnero. Cuando se realiza de manera correcta, un único cultivo faríngeo en agar sangre de carnero tiene una sensibilidad del 90-95% para la detección de EGA en la faringe.

La desventaja significativa de este cultivo es el retraso (mínimo 24 horas) en la obtención de los resultados. Se dispone de pruebas de **detección rápida de antígenos** de estreptococo del grupo A directamente del escobillado faríngeo. A pesar de que estas pruebas son más caras que el cultivo en agar sangre, ofrecen la ventaja de la velocidad de obtención de resultados, con frecuencia en menos de 10-15 minutos. La identificación y el tratamiento rápidos de las faringitis estreptocócicas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pueden reducir el riesgo de transmisión del estreptococo, permitiendo una pronta reincorporación del paciente a la escuela o al trabajo y reduciendo la morbilidad aguda de esta patología.

Casi todas las pruebas de detección rápida de antígenos tienen una especificidad de más del 95% cuando se comparan con los cultivos en agar sangre. Los falsos positivos son muy raros, por lo que se pueden tomar decisiones terapéuticas basadas en una prueba de resultado positivo con total confianza. Sin embargo, la sensibilidad de estas pruebas es del 80-90%, a veces inferior, al compararlas con los cultivos en agar sangre. Así pues, una prueba rápida negativa no excluye completamente la presencia de EGA, y debe realizarse un cultivo faríngeo de confirmación en niños y adolescentes, pero no necesariamente en adultos, que presentan un riesgo excepcionalmente bajo de desarrollo de fiebre reumática aguda. No se dispone de estudios definitivos para determinar si algunas pruebas de detección antigénica rápida son significativamente más sensibles que otras y si cualquiera de estas pruebas es lo suficientemente sensible para utilizarse de modo habitual en niños y adolescentes sin confirmación por cultivo faríngeo de resultados negativos en las pruebas. Algunos expertos creen que los médicos que emplean una prueba de detección antigénica rápida sin respaldo de cultivo deben comparar los resultados de dicha prueba específica con los cultivos faríngeos para confirmar una sensibilidad adecuada en su práctica clínica.

También se dispone de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos que incluyen la amplificación isotérmica mediada por bucle para detectar faringitis por EGA con un alto grado de especificidad y sensibilidad, así como con un tiempo de respuesta rápido.

La infección por EGA también puede diagnosticarse de forma retrospectiva por una elevación o un aumento en el título de anticuerpos antiestreptocócicos. La prueba de antiestreptolisina O es la prueba serológica más empleada. No es específica del estreptococo del grupo A, ya que también los estreptococos de los grupos C y G producen antiestreptolisina O. La respuesta a la antiestreptolisina O después de una infección estreptocócica cutánea puede ser débil. Por el contrario, las respuestas anti-ADNasa B están generalmente presentes después de una infección tanto cutánea como faríngea. Un aumento significativo de anticuerpos se suele definir como un incremento en el título de dos o más aumentos de dilución (aumento ≥4 veces) entre las muestras de la fase aguda y de la fase de convalecencia, independientemente del valor del título de anticuerpos. Con frecuencia, los médicos interpretan de modo erróneo los títulos de anticuerpos debido a un fallo en la apreciación de que los niveles normales de estos anticuerpos son sustancialmente mayores en los niños en edad escolar que en los adultos. Las pruebas de antiestreptolisina O y anti-ADNasa B son pruebas de neutralización. Las pruebas más modernas utilizan ensayos de aglutinación con látex o nefelométricos. Por desgracia, estas nuevas pruebas con frecuencia no han estado bien estandarizadas frente a los ensayos de neutralización tradicionales. Los médicos deben tener en cuenta estos posibles problemas al interpretar los resultados de las pruebas serológicas estreptocócicas.

Una prueba de aglutinación en porta comercializada para la detección de anticuerpos frente a varios antígenos estreptocócicos es el Streptozyme test (Wampole Laboratories, Stamford, CT). La estandarización y la reproducibilidad de esta prueba son mucho menores que las de otras pruebas de anticuerpos y no debe utilizarse como prueba de demostración de una infección precedente por EGA.

Diagnóstico diferencial

Los virus son la causa más frecuente de faringitis aguda en niños. Los virus respiratorios como virus de la gripe, virus parainfluenza, rinovirus, coronavirus, adenovirus y virus respiratorio sincitial son causas frecuentes de este trastorno. Otras causas virales de faringitis aguda son enterovirus y el virus del herpes simple. El virus de Epstein-Barr constituye una causa frecuente de faringitis aguda que se acompaña de otras manifestaciones clínicas de mononucleosis infecciosa (p. ej., esplenomegalia, linfadenopatía generalizada). Las infecciones sistémicas por otros agentes virales como citomegalovirus, virus de la rubéola, virus del sarampión y VIH se pueden asociar con faringitis aguda.

El estreptococo del grupo A es con diferencia la causa más frecuente de faringitis bacteriana; es responsable del 15-30% de los casos de faringitis aguda en niños y en una menor proporción en adultos. Los estreptococos β-hemolíticos de los grupos C y G (v. cap. 185) también son capaces de producir faringitis aguda, típicamente en adolescentes y adultos jóvenes. *Arcanobacterium haemolyticum* y *Fusobacterium necrophorum* son otras causas menos frecuentes. *Neisseria gonorrhoeae* en ocasiones produce faringitis aguda en adolescentes sexualmente activos. Otras bacterias como *Francisella tularensis* y *Yersinia enterocolitica,* así como infecciones anaerobias mixtas (angina de Vincent), son causas raras de faringitis aguda. *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* se han identificado como causantes de faringitis aguda, especialmente en adultos. *Corynebacterium diphtheriae* (v. cap. 187) puede ser causa seria de faringitis, aunque es raro dada la inmunización universal. No se ha establecido el papel etiológico de otras bacterias en la faringitis, como *S. aureus, Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae,* pese a que aparecen con frecuencia en los cultivos faríngeos en niños con faringitis aguda.

La faringitis por EGA es la única causa común de faringitis aguda en la que el tratamiento antibiótico está claramente indicado. Por tanto, ante un paciente con faringitis aguda, la decisión que debe tenerse es si se trata de una faringitis atribuible a estreptococo del grupo A o no.

TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico de la faringitis por EGA previene la fiebre reumática aguda, acorta la evolución de la enfermedad, reduce la transmisión entre individuos y previene las complicaciones supurativas. Los casos que se presentan como escarlatina clásica se deben tratar inmediatamente, pero en la mayoría de los casos, que presentan una clínica menos definida, se debe esperar a tener algún tipo de confirmación bacteriológica, bien mediante cultivo faríngeo o bien mediante una prueba de detección rápida de antígenos. Las pruebas de detección rápida de antígenos, debido a su gran especificidad, han hecho posible el inicio del tratamiento antibiótico inmediato en aquellos pacientes que presentan resultados positivos.

El EGA es extremadamente sensible a la penicilina y las cefalosporinas y no se han encontrado cepas resistentes. Por tanto, la penicilina o la amoxicilina es el fármaco de elección (excepto en alérgicos) en las infecciones faríngeas y en las complicaciones supurativas. Se recomienda la penicilina V oral (250 mg/dosis dos o tres veces al día para niños ≤27 kg y 500 mg/dosis dos o tres veces al día para niños >27 kg v.o.) durante 10 días. Se debe tomar durante los 10 días completos aunque la mejoría sintomática ya se empiece a sentir a los 3-4 días. Se prefiere la penicilina V (fenoxietilpenicilina) a la penicilina G porque se puede administrar sin tener en cuenta las comidas. El problema principal con el tratamiento oral es el riesgo de abandono del mismo antes de cumplir los 10 días. Por este motivo, cuando se prescriba tratamiento oral, hay que hacer énfasis en la necesidad de completar el ciclo. Si parece que los padres del paciente no van a ser capaces de cumplir con la terapia oral por desorganización familiar, dificultad en la comprensión u otras razones, está indicado el tratamiento parenteral. El tratamiento más eficaz y habitualmente más práctico es la administración de una sola dosis intramuscular de penicilina G benzatina (600.000 UI para niños ≤27 kg, 1,2 millones de UI para niños >27 kg, i.m.). Entre las desventajas se incluyen molestias en el lugar de la inyección, que pueden durar varios días, y la posibilidad de inyectar el fármaco en los nervios o vasos sanguíneos si no se administra de manera correcta. La reacción local se minimiza al combinar, en una misma inyección, la penicilina G benzatina con la penicilina G procaína, aunque se debe garantizar una dosis adecuada de penicilina G benzatina.

En varios estudios clínicos comparativos se ha demostrado que la amoxicilina una vez al día (50 mg/kg, máximo 1.000 mg) durante 10 días es eficaz en el tratamiento de la faringitis por EGA. Este agente, con un espectro algo mayor, tiene la ventaja de la administración de una dosis al día, lo que puede favorecer el cumplimiento. Además, la amoxicilina es relativamente barata y tiene un sabor considerablemente mejor que el de la suspensión de penicilina V.

Se recomienda un ciclo de 10 días de una cefalosporina de espectro reducido en la mayoría de los individuos alérgicos a la penicilina. Se ha

booksmedicos.org

sugerido que un ciclo de 10 días con una cefalosporina oral es mejor que 10 días de penicilina oral para la erradicación del EGA de la faringe. El análisis de estos datos sugiere que la diferencia en la erradicación es el resultado principalmente de una mayor tasa de erradicación de portadores incluidos no intencionadamente en estos estudios clínicos. Algunas personas alérgicas a penicilina (hasta el 10%) son también alérgicas a las cefalosporinas, y se debe evitar emplear estos agentes en pacientes con hipersensibilidad inmediata (de tipo anafiláctico) a la penicilina. La mayoría de las cefalosporinas de amplio espectro son considerablemente más caras que la penicilina o la amoxicilina y tienen una mayor probabilidad de seleccionar flora resistente a antibióticos.

La clindamicina oral es un agente apropiado para tratar a los pacientes alérgicos a la penicilina; la resistencia a la clindamicina entre los aislados de EGA en EE.UU. es en la actualidad de aproximadamente sólo un 1%. Un macrólido oral (eritromicina o claritromicina) o un azálido (azitromicina) son también agentes apropiados para los pacientes alérgicos a la penicilina. Está indicado un ciclo de 10 días de tratamiento, excepto para la azitromicina, que se administra a razón de 12 mg/kg una vez al día durante 5 días. La eritromicina se asocia con unas tasas considerablemente más elevadas de efectos secundarios gastrointestinales que otros agentes. En los últimos años, las tasas de resistencia a macrólidos entre los aislados faríngeos de EGA en la mayoría de las regiones de EE.UU. han sido de aproximadamente un 5-8%. Las sulfamidas y las tetraciclinas no están indicadas para el tratamiento de las infecciones por EGA.

La mayoría de los antibióticos deben administrase durante 10 días para lograr tasas de erradicación faríngea máximas y prevención de la fiebre reumática, aunque algunos antibióticos nuevos obtienen tasas de curación clínica y bacteriológica similares administrados durante 5 días o menos. Sin embargo, carecemos de resultados definitivos de estudios comparativos como para autorizar el empleo de estos ciclos cortos de antibiótico oral. Por tanto, no entran dentro de las recomendaciones actuales. Además, estos antibióticos tienen un espectro más amplio que la penicilina y la mayoría de ellos, incluso administrados durante menos días, son más caros.

La mayoría de los pacientes con faringitis por EGA responden clínicamente al tratamiento antimicrobiano y el EGA queda erradicado de la faringe. Están indicados los cultivos faríngeos postratamiento sólo en los relativamente pocos pacientes que permanecen sintomáticos, cuyos síntomas recurren o que han tenido fiebre reumática o cardiopatía reumática y corren, por tanto, un riesgo inusualmente alto de recurrencia.

El tratamiento antibiótico de los pacientes con un impétigo no ampolloso puede prevenir la extensión local de las lesiones, la diseminación hacia otros focos infecciosos y la transmisión de la infección. Sin embargo, la capacidad del tratamiento antibiótico de prevenir la glomerulonefritis postestreptocócica aún no se ha demostrado. Los pacientes con pocas lesiones superficiales aisladas y sin signos sistémicos pueden ser tratados con antibioterapia tópica. La mupirocina es un fármaco seguro y eficaz que se ha convertido en el tratamiento tópico de elección. Si existen numerosas lesiones y signos de afectación sistémica, se requiere tratamiento oral con cobertura de EGA y *S. aureus*. Dada la rápida aparición de resistencias de *S. aureus* a la oxacilina en muchas comunidades, debe considerarse el uso de clindamicina sola o de una combinación de trimetoprima-sulfametoxazol y amoxicilina como tratamiento de primera línea. La cefuroxima oral es un tratamiento eficaz de la enfermedad estreptocócica perianal.

Consideraciones teóricas y datos experimentales sugieren que la clindamicina intravenosa es un fármaco más eficaz en el tratamiento de las infecciones invasivas graves por EGA que la penicilina intravenosa. Sin embargo, como un pequeño porcentaje (aproximadamente un 1%) de los EGA aislados en EE.UU. son resistentes a la clindamicina, ésta debe utilizarse inicialmente junto con penicilina hasta que se conozca la sensibilidad a la clindamicina del caso en concreto. Si se sospecha una **fascitis necrosante,** se debe realizar una exploración quirúrgica o toma de biopsia de forma inmediata para identificar una infección de tejidos blandos, que, en caso de serlo, debe ser desbridada en el acto. Los pacientes con **síndrome del shock tóxico estreptocócico** requieren tratamiento intensivo y precoz con fluidoterapia, tratamiento, si se precisa, de la insuficiencia cardíaca o respiratoria y prevención del fallo multiorgánico. Existen datos limitados que sugieren que la inmunoglobulina intravenosa puede ser eficaz como adyuvante en el tratamiento del shock tóxico.

COMPLICACIONES

En la era preantibiótica eran extraordinariamente frecuentes las complicaciones supurativas debidas a la extensión de EGA hacia estructuras adyacentes. Se siguen viendo estas complicaciones en los niños en los que la infección primaria ha pasado inadvertida o en los que el tratamiento para la faringitis no ha sido el adecuado; se trata de linfadenitis cervical, abscesos periamigdalinos, abscesos retrofaríngeos, otitis media, mastoiditis y sinusitis. También puede producirse neumonía por EGA.

La fiebre reumática aguda (v. cap. 183.1) y la glomerulonefritis aguda postestreptocócica (v. cap. 511.1) son secuelas no supurativas de las infecciones por EGA que se producen tras un período asintomático de latencia. Ambas se caracterizan por ser enfermedades alejadas del lugar de infección estreptocócica primaria. La fiebre reumática aguda y la glomerulonefritis aguda difieren en sus manifestaciones clínicas, epidemiología y morbilidad potencial. Además, la glomerulonefritis aguda sigue a una infección por EGA o de la piel o de la vía respiratoria superior, mientras que la fiebre reumática aguda tan sólo se produce tras una infección de la vía respiratoria superior.

Artritis reactiva postestreptocócica

El término artritis reactiva postestreptocócica (ARPE) se ha empleado para designar un síndrome caracterizado por una artritis aguda que sigue a un episodio de faringoamigdalitis estreptocócica en un paciente que no reúne todos los criterios diagnósticos de Jones de fiebre reumática aguda. Aún no está claro si esta entidad representa un síndrome distinto o si se trata de una variante de la fiebre reumática aguda. Aunque en general la ARPE afecta a las grandes articulaciones, como la artritis de la fiebre reumática aguda, puede afectar también a las pequeñas articulaciones y al esqueleto axial y es típicamente no migratoria, características distintas de la artritis de la fiebre reumática aguda. El período de latencia entre el episodio de faringitis por EGA y la ARPE puede ser bastante más corto (generalmente menos de 10 días) que el período de latencia de la fiebre reumática (por lo general 14-21 días). Contrariamente a la artritis de la fiebre reumática aguda, la ARPE no responde de manera espectacular a la aspirina ni a otros antiinflamatorios no esteroideos. Además, la ARPE no suele ser migratoria y pocos pacientes tienen fiebre >38 °C. Pese a que en no más de la mitad de los pacientes con ARPE en los que se realiza cultivo faríngeo se aísla EGA, todos presentan evidencia serológica de infección reciente por EGA. Dado que una muy pequeña proporción de pacientes con ARPE puede llegar a desarrollar una valvulopatía, estos pacientes deben ser observados cuidadosamente durante varios meses en busca de datos clínicos de carditis. Algunos autores recomiendan que estos pacientes reciban profilaxis secundaria durante un año. Si no se observa el desarrollo de carditis, se interrumpe la profilaxis. Si se detecta valvulopatía, se debe clasificar al paciente como si hubiese sufrido una fiebre reumática aguda y se continuará con la profilaxis secundaria.

Trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con *Streptococcus pyogenes*

El término que hace referencia a los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con *Streptococcus pyogenes* (PANDAS) fue propuesto para un grupo de trastornos neuropsiquiátricos (en particular, trastornos obsesivo-compulsivos, tics y síndrome de la Tourette) en los que se ha emitido la hipótesis de una relación con las infecciones por EGA (v. cap. 24). Esta relación no ha sido demostrada. Se ha propuesto que este subgrupo de pacientes con trastornos obsesivo-compulsivos y tics pueden producir anticuerpos autoinmunes en respuesta a una infección por EGA que reaccionan de modo cruzado con tejido cerebral de modo similar a la respuesta inmune que parece ser responsable de las manifestaciones de la corea de Sydenham. Se ha propuesto asimismo que la profilaxis secundaria que previene las recurrencias de la fiebre reumática, incluida la corea de Sydenham, también puede ser eficaz en la prevención de las exacerbaciones de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

trastornos obsesivo-compulsivos y tics en estos pacientes, pero los estudios clínicos no lo han confirmado. También se ha propuesto que estos pacientes podrían beneficiarse de terapia inmunorreguladora, como la plasmaféresis o la inmunoglobulina intravenosa, pero estas modalidades no demostradas deben utilizarse solamente en un estudio de investigación clínica. Que los PANDAS puedan representar una extensión del espectro de la fiebre reumática no deja de resultar intrigante, pero debe considerarse sólo como una hipótesis aún no probada. Hasta que unos estudios cuidadosamente diseñados y bien controlados no establezcan una relación causal entre anomalías neuroconductuales y las infecciones por EGA, claramente no se recomiendan las pruebas diagnósticas de laboratorio de rutina en busca de EGA y anticuerpos antiestreptocócicos, la profilaxis antiestreptocócica a largo plazo o el tratamiento inmunorregulador (inmunoglobulina intravenosa, intercambio de plasma) para tratar las exacerbaciones de este trastorno (v. cap. 24). También se ha sugerido que un amplio espectro de agentes infecciosos puede tener la capacidad de desencadenar exacerbaciones en niños con estos trastornos neuroconductuales.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las infecciones por EGA tratadas de manera adecuada es excelente y por lo general resultan en una recuperación completa. Cuando se instaura tratamiento dentro de los 9 días desde el comienzo de los síntomas y se continúa durante el ciclo completo, casi siempre se previene la fiebre reumática. No hay evidencia comparable a favor de que la glomerulonefritis postestreptocócica pueda prevenirse cuando ya se ha producido faringitis o pioderma a causa de una cepa nefritogénica de EGA. En raras ocasiones, en particular en neonatos y en niños cuya respuesta a la infección está comprometida, puede complicarse con neumonía fulminante, septicemia o muerte, pese a un tratamiento adecuado.

PREVENCIÓN

La única indicación de un antibiótico a largo plazo para prevenir las infecciones por EGA es el antecedente de fiebre reumática aguda y/o enfermedad reumática cardíaca. La profilaxis a gran escala en general no es factible, excepto para reducir el número de infecciones durante las epidemias de impétigo y para controlar las epidemias de faringitis en comunidades de militares y de escolares. Dado que la capacidad de los antibióticos para prevenir las infecciones por EGA es limitada, una vacuna contra el estreptococo del grupo A ofrecería la posibilidad de un abordaje más eficaz de la infección.

Varias vacunas candidatas están en desarrollo: una vacuna recombinante 30-valente basada en la proteína M, otra vacuna recombinante que incluye varios epítopos conservados no de proteína M que inducen anticuerpos protectores, y una vacuna de proteína M que incluye un epítopo en una región muy conservada de la proteína M para proporcionar amplia inmunidad. Todas estas vacunas están en fases relativamente tempranas de desarrollo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

183.1 Fiebre reumática

Stanford T. Shulman

ETIOLOGÍA

Existe considerable evidencia que apoya la relación entre el antecedente de faringitis por EGA y la fiebre reumática y la enfermedad reumática cardíaca. Hasta dos tercios de los pacientes con un episodio de fiebre reumática presentan antecedentes de infección de las vías respiratorias superiores varias semanas antes y los picos de edad y de incidencia estacional de fiebre reumática son paralelos a los de las faringitis por EGA. Los pacientes con fiebre reumática casi siempre presentan evidencia serológica de infección reciente por EGA. Sus títulos de anticuerpos son considerablemente mayores que los observados en los pacientes con infección por EGA no complicada. Los brotes de faringitis por EGA en comunidades cerradas, como los internados o las bases militares, pueden seguirse de brotes de fiebre reumática. El tratamiento antibiótico que elimina el EGA de la faringe también previene los episodios iniciales de fiebre reumática, y la profilaxis antibiótica continua a largo plazo que evita la aparición de faringitis por EGA previene asimismo la recurrencia de fiebre reumática aguda.

No todos los serotipos de EGA causan fiebre reumática. Cuando algunas cepas de EGA (p. ej., tipo M 4) causaron faringitis aguda en una población reumática sensible, no se produjeron recurrencias de fiebre reumática. Por el contrario, los episodios de faringitis causados por otros serotipos en la misma población llevaron a recurrencias frecuentes de fiebre reumática aguda, lo que sugiere que los últimos microorganismos eran reumatogénicos. El concepto de reumatogenicidad se apoya en la observación de que, aunque los serotipos de EGA frecuentemente asociados con infección cutánea pueden aislarse también de la vía respiratoria, rara vez causan recurrencias de fiebre reumática en los individuos con antecedentes de esta enfermedad o primeros episodios de fiebre reumática. Además, ciertos serotipos de EGA (tipos M 1, 3, 5, 6, 18, 29) se aíslan en pacientes que padecen fiebre reumática aguda con mayor frecuencia que otros serotipos.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de fiebre reumática aguda en algunos países en vías de desarrollo es de más de 50 por 100.000 niños y también se observan tasas muy elevadas en poblaciones minoritarias de Australia y Nueva Zelanda. En todo el mundo, la cardiopatía reumática sigue siendo la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en todos los grupos de edad y constituye el 50% de todas las enfermedades cardiovasculares y hasta el 50% de los ingresos cardiológicos en los países en vías de desarrollo. Existen notables diferencias en la incidencia de fiebre reumática aguda y de cardiopatía reumática entre los distintos grupos étnicos de un mismo país; estas diferencias se relacionan parcialmente con diferencias en el estatus socioeconómico y hay una base genética para esta mayor susceptibilidad.

A comienzos del siglo xx, en EE.UU., la fiebre reumática aguda era la causa principal de muerte en niños y adolescentes, con una incidencia anual de 100-200/100.000 personas. Además, la cardiopatía reumática era la causa más frecuente de cardiopatía en los adultos menores de 40 años. En aquellos tiempos, hasta un 25% de las camas de los hospitales estadounidenses estaban ocupadas por pacientes que sufrían fiebre reumática aguda o sus complicaciones. Hacia el año 1940, la incidencia anual de fiebre reumática aguda había disminuido hasta 50/100.000, y en las siguientes cuatro décadas disminuyó aún más aceleradamente. Al principio de la década de 1980, la incidencia anual en algunas áreas de EE.UU. había descendido hasta 0,5/100.000. Este marcado descenso de la incidencia de fiebre reumática también se ha observado en otros países industrializados.

No queda claro cuál es la razón de este drástico descenso de la incidencia de fiebre reumática y de cardiopatía reumática en EE.UU. y en otros países industrializados, pero probablemente se relaciona en gran medida con la disminución de cepas reumatogénicas circulantes causantes de faringitis aguda. Clásicamente, la fiebre reumática aguda se asociaba con la pobreza y el hacinamiento, en especial en las áreas urbanas. En gran medida la disminución de la incidencia de fiebre reumática en la era preantibiótica en los países industrializados es probablemente el resultado de mejoras en las condiciones de vida. De las distintas manifestaciones de la pobreza, el hacinamiento, que facilita la transmisión de las infecciones por EGA, se relaciona muy estrechamente con la aparición de fiebre reumática. El descenso de la incidencia de fiebre reumática en los países industrializados en las últimas cuatro décadas también se atribuye a la mayor disponibilidad de recursos médicos y al amplio uso de antibióticos. El tratamiento antibiótico para combatir la faringitis por EGA contribuye a prevenir los brotes iniciales y, en particular, las recidivas de la enfermedad. Por otra parte, este descenso en EE.UU. también se puede atribuir, al menos en parte, al cambio en la prevalencia de las cepas de EGA, de reumatogénicas a no reumatogénicas.

A principios de 1985 comenzó un brote importante de fiebre reumática aguda en el área de Salt Lake City y hacia finales de 1989 se habían declarado 198 casos. Entre 1984 y 1988 se produjeron otros brotes en Columbus y Akron, OH; Pittsburg, PA; Nashville y Memphis, TN; ciudad

booksmedicos.org

Bibliografía

Barash J, Mashiach E, Navon-Elkan P, et al: Differentiation of post-streptococcal reactive arthritis from acute rheumatic fever, *J Pediatr* 153:696-699, 2008.

Bisno AL, Stevens DL: Streptococcal infections of skin and soft tissues, *N Engl J Med* 334:240-245, 1996.

Choby BA: Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis, *Am Fam Physician* 79:383-390, 2009.

Dale JB, Fischetti VA, et al: Group A streptococcal vaccines: paving a path for accelerated development, *Vaccine* 31(Suppl 2):B216-B222, 2013.

Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, *Circulation* 119:1541-1551, 2009.

Gerber MA, Shulman ST: Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci, *Clin Microbiol Rev* 17:571-580, 2004.

Kaul R, McGeer A, Norby-Teglund A, et al: Intravenous immunoglobulin therapy in streptococcal toxic shock syndrome—a comparative observational study, *Clin Infect Dis* 28:800-807, 1999.

Kurlan R, Kaplan EL: The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) etiology for tics and obsessive-compulsive symptoms: hypothesis or entity? Practical considerations for the clinician, *Pediatrics* 113:883-886, 2004.

Lennon DR, Farrell E, Martin DR, et al: Once-daily amoxicillin versus twice-daily penicillin V in group A β-haemolytic streptococcal pharyngitis, *Arch Dis Child* 93:474-478, 2008.

Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al: Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci on healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Lancet* 369:482-490, 2007.

Navarini S, Erb T, Schaad UB, et al: Randomized, comparative efficacy trial of oral penicillin versus cefuroxime for perianal streptococcal dermatitis in children, *J Pediatr* 153:799-802, 2008.

Olson D, Edmonson B: Outcomes in children treated for perineal group A beta-hemolytic streptococcal dermatitis, *Pediatr Infect Dis J* 30:933-936, 2011.

Rodriguez-Nuñez A, Dosil-Gallardo S, Jordan I: Clinical characteristics of children with group A streptococcal toxic shock syndrome admitted to pediatric intensive care unit, *Eur J Pediatr* 170:639-644, 2011.

Shulman ST, Ayoub EM: Post-streptococcal reactive arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 14:562-565, 2002.

Shulman ST, Bisno A, Clegg HW, et al: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of group a streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Disease Society of America, *Clin Infect Dis* 55:1279-1282, 2012.

Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, et al: Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy, *Pediatr Infect Dis J*:131-137, 1994.

Shulman ST, Tanz RR, Dale JB, et al: Seven-year surveillance of North American pediatric group A streptococcal pharyngitis isolates, *Clin Infect Dis* 49:78-84, 2009.

Shulman ST: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS): Update, *Curr Opin Pediatr* 21:127-131, 2009.

Stevens DL: Streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis, *Annu Rev Med* 51:271-288, 2000.

The Medical Letter: Extended release amoxicillin for strep throat, *Med Lett Drugs Ther* 51:17, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de Nueva York, NY; Kansas City, MO; Dallas, TX; y entre los reclutas de la Marina en California y los reclutas del Ejército en Missouri. En la práctica totalidad de las áreas de EE.UU., las tasas en la actualidad se han reducido de modo muy sustancial.

Algunos serotipos reumatogénicos (tipos 1, 3, 5, 6 y 18) que se aislaban con poca frecuencia en la década de 1970 y principios de la década de 1980 volvieron a resurgir durante los brotes de fiebre reumática y su aparición en comunidades seleccionadas fue probablemente un factor importante. Los EGA asociados con reumatogenicidad con frecuencia forman colonias muy mucoides en las placas de cultivo de tomas faríngeas.

Además de las características específicas de la cepa de EGA infectante, el riesgo de desarrollo de fiebre reumática aguda también depende de factores del huésped. La incidencia de los brotes iniciales y de las recidivas de fiebre reumática tiene un pico en los niños de 5-15 años, que es el momento de mayor riesgo de faringitis estreptocócica. Los pacientes que han presentado un brote de fiebre reumática tienden a sufrir recidivas y las características clínicas de éstas son similares a las del brote inicial. Por otra parte, parece existir una predisposición genética a sufrir esta enfermedad. Los estudios en gemelos ponen en evidencia una tasa de concordancia de fiebre reumática aguda mayor en los monocigotos que en los dicigotos. Algunos investigadores han demostrado también una asociación entre la susceptibilidad a la fiebre reumática y los marcadores del antígeno leucocitario humano específico.

PATOGENIA

No se han esclarecido aún los detalles del mecanismo patogénico entre la infección de la vía respiratoria superior por EGA y el brote de fiebre reumática aguda, caracterizado por afectación de órganos y tejidos en sitios alejados de la faringe. Un obstáculo importante en el conocimiento de la patogenia de la fiebre reumática aguda y de la cardiopatía reumática ha sido la incapacidad para establecer un modelo animal. Se han propuesto varias teorías patogénicas; las más importantes son la teoría de la citotoxicidad y la teoría inmunológica.

La teoría de la citotoxicidad sugiere que una toxina de EGA puede estar implicada en la patogenia de la fiebre y de la cardiopatía reumática. El EGA produce numerosas enzimas que son citotóxicas para las células cardíacas de los mamíferos, como la estreptolisina O, que tiene un efecto citotóxico directo sobre las células de mamíferos en cultivo tisular. La mayoría de los defensores de esta teoría han centrado sus estudios en esta enzima. Sin embargo, uno de los problemas a los que se enfrenta la teoría de la citotoxicidad es su incapacidad a la hora de explicar el porqué del período de latencia sustancial (aproximadamente 2-4 semanas) entre el episodio de faringitis estreptocócica y el inicio de la fiebre reumática aguda.

Se ha sugerido una patogenia inmunitaria en la fiebre reumática aguda y la cardiopatía reumática dada su similitud con otras enfermedades con una inmunopatogenia y el período de latencia entre la infección por EGA y la fiebre reumática. La antigenicidad de varios epítopos celulares y extracelulares de EGA y su reactividad inmunológica cruzada con epítopos antigénicos cardíacos también apoyan la hipótesis del mimetismo molecular. Los epítopos comunes son compartidos entre ciertos componentes de EGA (p. ej., proteína M, membrana celular, carbohidrato de la pared celular del grupo A, hialuronato capsular) y tejidos específicos de mamíferos (p. ej., válvula cardíaca, sarcómero, cerebro, articulación). Por ejemplo, ciertas proteínas M reumatogénicas (M1, M5, M6 y M19) comparten epítopos con proteínas miocárdicas humanas como tropomiosina y miosina. Además, se ha propuesto la implicación de superantígenos de EGA como exotoxinas pirogénicas en la patogenia de la fiebre reumática aguda.

Una hipótesis patogénica propuesta más recientemente es que la unión de un dominio N-terminal de la proteína M a una región del colágeno tipo IV lleva a una respuesta de anticuerpos al colágeno, lo que da lugar a una inflamación de sustancia básica especialmente en áreas subendoteliales como las válvulas cardíacas y el miocardio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Debido a que ningún hallazgo clínico o de laboratorio es patognomónico de fiebre reumática aguda, T. Duckett Jones propuso en 1944 unas guías para ayudar en el diagnóstico y limitar el sobrediagnóstico. Los **criterios de Jones,** revisados en 2015 por la American Heart Association (AHA) (tabla 183-2), están indicados en la actualidad para el diagnóstico de brote agudo de fiebre reumática y no para las recidivas. Hay **5 criterios mayores** y **4 criterios menores** y se requiere una evidencia absoluta de infección reciente por EGA. La revisión de 2015 incluye en la actualidad criterios aparte para las poblaciones de bajo riesgo (definidas como las que tienen una incidencia ≤2 por 100.000 niños en edad escolar por año o una prevalencia de cardiopatía reumática en todas las edades de ≤1 por 1.000 habitantes) y para las poblaciones de riesgo de moderado a alto (definidas como las que tienen unas tasas de incidencia o prevalencia mayores). La práctica totalidad de EE.UU., Canadá y Europa Occidental son áreas de bajo riesgo, mientras que las poblaciones de riesgo moderado/alto incluyen a los maoríes de Nueva Zelanda, los aborígenes de Australia, los habitantes de las Islas del Pacífico y la mayoría de los países en vías de desarrollo. El diagnóstico

Tabla 183-2 Directrices para el diagnóstico de brote agudo de fiebre reumática (criterios de Jones, actualizados en 2015)[1-5]

MANIFESTACIONES MAYORES*	MANIFESTACIONES MENORES	EVIDENCIA DE INFECCIÓN PREVIA POR ESTREPTOCOCO DEL GRUPO A
Carditis	**Parámetros clínicos:**	Cultivo faríngeo positivo o prueba antigénica rápida positiva
Poliartritis	Artralgia	Título de anticuerpos antiestreptocócicos alto o en aumento
Eritema marginatum	Fiebre	
Nódulos subcutáneos	**Parámetros de laboratorio:**	
Corea	Elevación de reactantes de fase aguda:	
	Velocidad de sedimentación eritrocitaria	
	Proteína C reactiva	
	Prolongación del intervalo P-R	

De Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 2015 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association (in press).

1. *Brote inicial:* 2 manifestaciones mayores, o 1 manifestación mayor y 2 manifestaciones menores, más evidencia de infección reciente por EGA. *Brote recurrente:* 2 manifestaciones mayores, o 1 manifestación mayor y 2 manifestaciones menores, o 3 manifestaciones menores (la última sólo en la población de riesgo moderado/alto), más evidencia de infección reciente por EGA (v. texto).
2. Se define una población de bajo riesgo como incidencia de brote de fiebre reumática <2 por 100.000 niños en edad escolar por año, o prevalencia de cardiopatía reumática en todas las edades de <1 por 1.000 habitantes. Se define una población de riesgo moderado/alto como incidencia de brote de fiebre reumática >2 por 100.000 niños en edad escolar por año, o prevalencia de cardiopatía reumática en todas las edades >1 por 1.000 habitantes.
3. La carditis se define en la actualidad como clínica y/o subclínica (valvulitis ecocardiográfica). Véase la tabla 183-3.
4. La artritis (mayor) hace referencia sólo a poliartritis en poblaciones de bajo riesgo, pero también a monoartritis o poliartralgia en poblaciones de riesgo moderado/alto.
5. Los criterios menores de poblaciones de riesgo moderado/alto incluyen solamente monoartralgia (poliartralgia en poblaciones de bajo riesgo), fiebre de >38 °C (>38,5 °C en poblaciones de bajo riesgo), VS >30 mm/h (>60 mm/h en poblaciones de bajo riesgo).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 183-3 Hallazgos ecocardiográficos en la valvulitis reumática

REFLUJO MITRAL PATOLÓGICO (LOS 4)	REFLUJO AÓRTICO PATOLÓGICO (LOS 4)
1. Visto al menos en 2 proyecciones 2. Longitud del chorro ≥2 cm en al menos 1 proyección 3. Velocidad pico >3 metros/segundo 4. Chorro pansistólico en al menos 1 envolvente	1. Visto al menos en 2 proyecciones 2. Longitud del chorro ≥1 cm en al menos 1 proyección 3. Velocidad pico >3 metros/segundo 4. Chorro pandiastólico en al menos 1 envolvente

de un primer brote o de un brote recurrente de fiebre reumática aguda puede establecerse cuando un paciente satisface 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 criterios menores y tiene datos de infección precedente por EGA. También puede establecerse el diagnóstico de fiebre reumática aguda recurrente sólo en la población de riesgo moderado/alto por la presencia de 3 criterios menores con datos de infección precedente por EGA. En la revisión de 2015 de los criterios de Jones, un cambio importante con respecto a versiones previas amplía la definición del criterio mayor –la carditis– para incluir datos subclínicos (es decir, en ausencia de un soplo, datos ecocardiográficos de reflujo mitral [RM] que satisfacen criterios específicos para distinguir la RM fisiológica de la patológica) (tabla 183-3). Las áreas en las que difieren los criterios de Jones en las poblaciones de bajo riesgo de las poblaciones de riesgo moderado/alto se relacionan con el criterio mayor de artritis y en los criterios menores de artralgia, definición de fiebre y de aumento de los marcadores inflamatorios (v. tabla 183-2 y texto más adelante). Estos cambios se designan para hacer más fácil satisfacer los criterios de Jones en los pacientes de las poblaciones de riesgo moderado/alto. Incluso con la aplicación estricta de los criterios de Jones, puede producirse tanto un exceso como un defecto de diagnósticos de fiebre reumática aguda. Hay tres circunstancias en las que puede establecerse el diagnóstico de fiebre reumática aguda sin una observancia estricta de los criterios de Jones: 1) cuando hay corea como la única manifestación mayor de fiebre reumática aguda, 2) cuando una carditis indolente es la única manifestación en pacientes que buscan atención médica sólo meses después del comienzo evidente de fiebre reumática aguda, y 3) en un número limitado de pacientes con recurrencias de fiebre reumática aguda en poblaciones particularmente de riesgo alto.

Los cinco criterios mayores

Poliartritis migratoria

En aproximadamente el 75% de los pacientes con fiebre reumática aguda se produce artritis, que de forma característica afecta a grandes articulaciones, en particular a las rodillas, los tobillos, las muñecas y los codos. La afectación de la columna, las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies o las caderas es poco frecuente. Las articulaciones afectadas están calientes, enrojecidas, inflamadas y son muy dolorosas, e incluso la fricción con la ropa de cama resulta molesta. El dolor puede preceder y parecer desproporcionado a los signos objetivos. La afectación articular suele ser migratoria; es decir, una articulación muy inflamada puede volver a la normalidad al cabo de 1-3 días sin tratamiento, al tiempo que se ve afectada otra u otras articulaciones grandes. La artritis grave puede persistir durante varias semanas en los pacientes no tratados. La artritis monoarticular no es habitual, a menos que se haya comenzado con tratamiento antiinflamatorio de forma precoz, abortándose la progresión de la poliartritis migratoria. Si se sospecha que un niño con artritis tiene fiebre reumática aguda, suele resultar de utilidad no utilizar salicilatos y observar la progresión de la enfermedad. La respuesta notoria a los salicilatos, incluso a bajas dosis, es otra característica de la artritis y la ausencia de dicha respuesta debe hacer pensar en otras posibilidades diagnósticas. La artritis reumática casi nunca es deformante. El líquido sinovial en la fiebre reumática aguda en general presenta 10.000-100.000 leucocitos/μl con predominio de neutrófilos, concentración de proteínas en torno a 4 g/dl y glucosa normal y forma un buen coágulo de mucina. Con frecuencia, la artritis es la primera manifestación de la fiebre reumática aguda y puede relacionarse temporalmente con el pico en el título de anticuerpos antiestreptocócicos. Con frecuencia hay una relación inversa entre la gravedad de la artritis y la gravedad de la afectación cardíaca. Solamente en las poblaciones de riesgo moderado/alto, una monoartritis en ausencia de tratamientos antiinflamatorios previos o incluso una poliartralgia sin signos objetivos francos de artritis pueden satisfacer este criterio mayor. Antes de considerar la poliartralgia un criterio mayor en la población de riesgo moderado/alto, se deben excluir otras causas potenciales.

Carditis

Un cambio importante en la revisión de 2015 de los criterios de Jones es la aceptación de carditis subclínica (definida como ausencia de soplo de valvulitis pero con evidencia ecocardiográfica de valvulitis) o carditis clínica (con un soplo de valvulitis) como validaciones del criterio mayor de carditis en todas las poblaciones. Las características ecocardiográficas de la carditis subclínica han de incluir las que se presentan en la tabla 183-3 con el fin de distinguir los grados patológicos de los fisiológicos del reflujo valvular. La evidencia subclínica (ecocardiográfica) de reflujo mitral patológico requiere que se vea un chorro en al menos 2 proyecciones, la longitud del chorro sea ≥2 cm en al menos una proyección, la velocidad máxima del chorro sea >3 metros/segundo, y el chorro sistólico pico esté en al menos una envolvente. La evidencia patológica subclínica de reflujo aórtico es similar excepto por el hecho de que la longitud del chorro es ≥1 cm en al menos una proyección. La carditis y su resultado, la cardiopatía reumática crónica, son las manifestaciones más graves de la fiebre reumática aguda y a ellas se debe la morbimortalidad asociada con la enfermedad. La carditis reumática se caracteriza por pancarditis, con inflamación activa del miocardio, del endocardio y del pericardio (v. cap. 438). La gravedad de la afectación cardíaca durante la fiebre reumática aguda varía en intensidad desde una pancarditis exudativa fulminante, potencialmente fatal, hasta una afectación leve y transitoria. La endocarditis (valvulitis) es una manifestación universal en la carditis reumática, mientras que la presencia de pericarditis o de miocarditis es variable. La miocarditis y/o la pericarditis sin evidencia clínica de endocarditis casi nunca es carditis reumática; es preciso buscar otras causas (especialmente virales). La mayoría de las cardiopatías reumáticas son afectaciones valvulares mitrales aisladas o una combinación de afectación valvular mitral y aórtica. Es muy poco frecuente encontrar una afectación aislada de la válvula aórtica o de las válvulas derechas. La enfermedad grave y crónica se debe enteramente a la intensidad de la valvulopatía, como consecuencia de un único brote o de brotes recurrentes de fiebre reumática. La insuficiencia valvular es característica tanto del período agudo como del período de convalecencia de la fiebre reumática; por el contrario, la estenosis valvular mitral y/o aórtica suele aparecer años o incluso décadas después de la enfermedad aguda. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, donde la fiebre reumática se produce a edades más tempranas, las estenosis mitral y aórtica pueden desarrollarse después de la fiebre reumática antes que en los países desarrollados, y pueden darse también en los niños pequeños.

La carditis reumática aguda suele presentarse como taquicardia y soplos cardíacos, con o sin evidencia de afectación miocárdica o pericárdica. La carditis reumática de moderada a grave origina en ocasiones cardiomegalia e insuficiencia cardíaca con hepatomegalia y edema pulmonar. Los hallazgos ecocardiográficos no son diagnósticos, pero incluyen derrame pericárdico, disminución de la contractilidad ventricular e insuficiencia aórtica y/o mitral. La insuficiencia mitral suele caracterizarse por un soplo holosistólico apical de alta frecuencia que se irradia a la axila. En los pacientes con insuficiencia significativa, ésta puede asociarse con un soplo mesodiastólico apical, de estenosis mitral relativa. La insuficiencia aórtica se caracteriza por un soplo diastólico de alta frecuencia en decrescendo que se localiza en el borde esternal izquierdo.

La carditis se da en un 50-60% de los casos de fiebre reumática. Los brotes recurrentes de fiebre reumática en los pacientes que han sufrido una carditis durante el brote inicial están asociados con un mayor porcentaje de carditis con un aumento de la gravedad de la cardiopatía. La consecuencia principal de la carditis reumática aguda es la valvulopatía progresiva crónica, en particular la estenosante, que puede requerir sustitución valvular.

booksmedicos.org

Corea

La corea de Sydenham se presenta en un 10-15% de los pacientes con fiebre reumática y suele manifestarse como un trastorno de movimientos, aislado, habitualmente sutil. Son característicos la labilidad emocional, la descoordinación, el bajo rendimiento escolar, los movimientos involuntarios y la gesticulación facial, y todos ellos se exacerban por el estrés y desaparecen durante el sueño. Ocasionalmente, la corea es unilateral (hemicorea). El período de latencia entre la infección aguda por EGA y la corea suele ser sustancialmente más prolongado que en la carditis o la artritis y en ocasiones dura meses. El inicio a veces es insidioso y los síntomas pueden estar presentes durante varios meses antes de establecerse el diagnóstico. Las pruebas clínicas para poner de manifiesto una corea comprenden: 1) demostración de **signo del ordeñador** (contracciones y relajaciones irregulares de los músculos de los dedos al apretar los dedos del explorador), 2) supinación y pronación de las manos al mantener los brazos extendidos, 3) movimientos reptantes y rápidos de la lengua al intentar mantener la protrusión de la misma y 4) un examen de la escritura para evaluar la movilidad motora fina. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, apoyados por una evidencia de anticuerpos contra el EGA. No obstante, en el paciente habitual con período de latencia largo desde la infección estreptocócica desencadenante hasta el comienzo de la corea, los títulos de anticuerpos con frecuencia descienden hasta cifras normales. Aunque la enfermedad aguda es muy alarmante, la corea rara vez conduce a una secuela neurológica permanente.

Eritema marginatum

El eritema marginatum es un exantema raro (aproximadamente un 1% de los pacientes con fiebre reumática) pero característico de la fiebre reumática. Consiste en lesiones maculares, eritematosas, serpiginosas, con centros pálidos, no pruriginosas (fig. 183-2). Aparece principalmente en el tronco y las extremidades, pero no en la cara, y puede acentuarse al calentarse la piel.

Nódulos subcutáneos

Los nódulos subcutáneos son un hallazgo poco frecuente (≤1% de los pacientes con fiebre reumática) y consisten en nódulos firmes de aproximadamente 1 cm de diámetro en las superficies extensoras de los tendones, cercanas a las prominencias óseas. Existe una correlación entre estos nódulos y la cardiopatía reumática significativa.

Criterios menores

Son más inespecíficos que los criterios mayores, y los criterios de Jones revisados de 2015 han incluido algunos cambios con respecto a los criterios previos. El primero de los 2 criterios clínicos menores implica manifestaciones articulares (sólo si no se emplea la artritis como criterio mayor) y se define como *poliartralgia* en poblaciones de bajo riesgo y *monoartralgia* en poblaciones de riesgo moderado/alto. La segunda manifestación clínica menor es la fiebre, definida como *al menos* 38,5 °C en las poblaciones de bajo riesgo y *al menos* 38,0 °C en las poblaciones de riesgo moderado/alto. Los 2 criterios menores de laboratorio son: 1) aumento de reactantes de fase aguda (definidos como VS de al menos 60 mm/h o una PCR de al menos 3,0 mg/dl [30 mg/l] en poblaciones de bajo riesgo, y una VS de al menos 30 mm/h y/o una PCR de al menos 3,0 mg/dl [30 mg/l] en poblaciones de riesgo moderado/alto) y 2) intervalo P-R prolongado en el ECG (a menos que la carditis sea un criterio mayor). Sin embargo, un intervalo P-R prolongado solo no constituye evidencia de carditis ni predice las secuelas cardíacas a largo plazo.

Figura 183-2 Bordes rojos y policíclicos de un eritema marginatum en un niño febril con fiebre reumática aguda. *(De Schachner LA, Hansen RC, editores:* Pediatric dermatology, *3.ª ed., Filadelfia, 2003, Mosby, pág. 808.)*

Infección reciente por estreptococo del grupo A

El requerimiento absoluto para el diagnóstico de fiebre reumática es la evidencia de infección reciente por EGA. La fiebre reumática aguda suele desarrollarse tras 2-4 semanas de un episodio de faringitis aguda por EGA, en un momento en el que ya no están presentes los signos típicos de la faringitis y en el que tan sólo el 10-20% de los pacientes aún albergan EGA en la faringe. Un tercio de los pacientes con fiebre reumática aguda no tiene antecedentes de faringitis. Por ello, la evidencia de infección previa por EGA se suele basar en un título de anticuerpos elevado o en aumento. Se ha introducido una prueba de aglutinación en porta (Streptozyme) que supuestamente detecta cinco tipos de antígenos de EGA. Aunque esta prueba es rápida, relativamente simple de realizar y se encuentra disponible en muchos lugares, está menos estandarizada y es menos reproducible que otras pruebas, por lo que no se utiliza como prueba diagnóstica de la evidencia de infección previa por EGA. Si tan sólo se midiera un único anticuerpo (generalmente antiestreptolisina O), apenas un 80-85% de los pacientes con fiebre reumática presentarían títulos elevados; por el contrario, un 95-100% presentarían una elevación si se midieran los títulos de tres anticuerpos diferentes (antiestreptolisina O, anti-ADNasa B y antihialuronidasa). Por este motivo, cuando existe una sospecha clínica de fiebre reumática, se deben llevar a cabo múltiples pruebas de anticuerpos. Excepto en la corea, los hallazgos clínicos de la fiebre reumática suelen coincidir con el pico de título de anticuerpos. La mayoría de los pacientes con corea tienen elevación de anticuerpos contra al menos 1 antígeno de EGA. No obstante, en los pacientes con un gran período de latencia desde el comienzo de la infección causal por EGA, los niveles de anticuerpos pueden haber descendido a unos valores normales. No debe realizarse el diagnóstico de fiebre reumática en los pacientes con títulos de anticuerpos antiestreptocócicos elevados o en aumento cuando no cumplan los criterios de Jones.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de fiebre reumática incluye muchas patologías infecciosas y no infecciosas (tabla 183-4). Ante un niño con artritis se

Tabla 183-4 Diagnóstico diferencial de la fiebre reumática aguda

ARTRITIS	CARDITIS	COREA
Artritis idiopática juvenil	Miocarditis viral	Corea de Huntington
Artritis reactiva (p. ej., *Shigella, Salmonella, Yersinia*)	Pericarditis viral	Enfermedad de Wilson
Enfermedad del suero	Endocarditis infecciosa	Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad de células falciformes	Enfermedad de Kawasaki	Parálisis cerebral
Neoplasias	Cardiopatía congénita	Tics
Lupus eritematoso sistémico	Prolapso de la válvula mitral	Hiperactividad
Enfermedad de Lyme *(Borrelia burgdorferi)*	Soplos no significativos	
Artritis piogénica		
Artritis reactiva postestreptocócica		

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

debe pensar en una enfermedad del colágeno vascular. En particular, se debe diferenciar la artritis reumatoide juvenil de la fiebre reumática. Los niños con artritis reumatoide suelen tener menos edad y generalmente tienen menos dolor articular en relación con el resto de los hallazgos clínicos que los niños con fiebre reumática aguda. La fiebre en picos, la artritis no migratoria, la linfadenopatía y la esplenomegalia sugieren más una artritis reumatoide que una fiebre reumática aguda. La respuesta a los salicilatos también es menos notable en los casos de artritis reumatoide que en los de fiebre reumática. El lupus eritematoso sistémico habitualmente puede diferenciarse de la fiebre reumática por la presencia en el primero de anticuerpos antinucleares. También deben considerarse otras causas de artritis, como la artritis piogénica, las neoplasias, la enfermedad del suero, la enfermedad de Lyme, la anemia de células falciformes y la artritis reactiva relacionada con infecciones gastrointestinales (p. ej., *Shigella, Salmonella, Yersinia*). La artritis reactiva postestreptocócica se ha comentado previamente (v. antes «Artritis reactiva postestreptocócica»).

Cuando la carditis es la única manifestación en un caso de sospecha de fiebre reumática, también se debe considerar la miocarditis viral, la pericarditis viral, la enfermedad de Kawasaki y la endocarditis infecciosa. Los pacientes con endocarditis infecciosa pueden presentarse con manifestaciones tanto cardíacas como articulares. Estos pacientes se diferencian de los que padecen fiebre reumática por medio de hemocultivos y por la presencia de hallazgos extracardíacos (p. ej., hematuria, esplenomegalia, hemorragias en astilla). En los casos en los que la corea es la única manifestación de fiebre reumática, el diagnóstico diferencial se establece con la corea de Huntington, la enfermedad de Wilson, el lupus eritematoso sistémico y varias encefalitis.

TRATAMIENTO

Los pacientes con fiebre reumática deben guardar reposo en cama y deben ser monitorizados para evidenciar la aparición de carditis. Podrán deambular cuando los signos de inflamación aguda hayan desaparecido. Los pacientes con carditis requieren períodos de reposo en cama más largos.

Tratamiento antibiótico

Una vez establecido el diagnóstico de fiebre reumática, e independientemente de los resultados del cultivo faríngeo, el paciente debe recibir penicilina o amoxicilina por vía oral durante 10 días, o una única inyección intramuscular de penicilina benzatina para asegurar la erradicación del EGA de la vía respiratoria superior. Si el paciente es alérgico a la penicilina, está indicado un ciclo de 10 días de eritromicina o clindamicina o un ciclo de 5 días de azitromicina. Tras este primer ciclo de antibiótico, se debe instaurar una profilaxis antibiótica a largo plazo.

Tratamiento antiinflamatorio

Los fármacos antiinflamatorios (p. ej., salicilatos, corticoides) no se emplearán si la única manifestación de la presunta fiebre reumática es una artralgia o una artritis atípica. El tratamiento prematuro con uno de estos fármacos puede interferir en el desarrollo de la poliartritis migratoria característica y entorpecer el diagnóstico de fiebre reumática aguda. Se puede utilizar paracetamol para controlar el dolor y la fiebre mientras se mantiene al paciente en observación a la espera de signos definitorios de fiebre reumática o de evidencia de alguna otra enfermedad.

Los pacientes con poliartritis migratoria típica y aquéllos con carditis sin cardiomegalia o insuficiencia cardíaca se tratarán con salicilatos orales. La dosis habitual de aspirina es de 50-70 mg/kg/día en cuatro tomas, durante 3-5 días, seguidos de 50 mg/kg/día en cuatro tomas durante 3 semanas y la mitad de dicha dosis durante otras 2-4 semanas. La determinación de los niveles de salicilatos en sangre no es necesaria a menos que la artritis no responda o aparezcan signos de toxicidad (p. ej., acúfenos, hiperventilación). No existe evidencia que demuestre que los antiinflamatorios no esteroideos sean más eficaces que los salicilatos.

Los pacientes con carditis y cardiomegalia más que mínima y/o insuficiencia cardíaca deben recibir corticoides. La dosis habitual de prednisona es de 2 mg/kg/día en cuatro tomas durante 2-3 semanas, seguido de la mitad de la dosis durante 2-3 semanas y luego una pauta descendente reduciendo 5 mg/24 h cada 2-3 días. Cuando se reduce paulatinamente la dosis de prednisona, se debe comenzar a tratar con aspirina, 50 mg/kg/día en 4 dosis divididas durante 6 semanas, para prevenir un rebote de la inflamación. Los tratamientos de mantenimiento en los casos de carditis moderada-grave incluyen digoxina, restricción de sal y de líquidos, diuréticos y oxigenoterapia. La toxicidad cardíaca de la digoxina se ve potenciada por la miocarditis.

La finalización del tratamiento antiinflamatorio puede seguirse de la reaparición de manifestaciones clínicas o de un aumento de la velocidad de sedimentación y de la proteína C reactiva (rebote). Puede resultar prudente aumentar los salicilatos o los corticoides hasta conseguir una casi normalización.

Corea de Sydenham

Debido a que la corea suele producirse como manifestación aislada tras la resolución de la fase aguda, generalmente no están indicados los antiinflamatorios. En las primeras etapas de la corea pueden ser útiles los sedantes; el fármaco de elección es el fenobarbital (16-32 mg v.o. cada 6-8 horas). Si éste no es eficaz, se debe iniciar tratamiento con haloperidol (0,01-0,03 mg/kg/24 h v.o. en dos tomas) o clorpromazina (0,5 mg/kg v.o. cada 4-6 horas). Algunos pacientes pueden beneficiarse de un ciclo de pocas semanas de corticoides.

COMPLICACIONES

La artritis y la corea de la fiebre reumática aguda se resuelven sin dejar secuelas. Por ello, las secuelas a largo plazo de la fiebre reumática se limitan esencialmente al corazón (v. cap. 438).

La AHA ha publicado unas recomendaciones actualizadas en relación con el empleo de antibióticos profilácticos para prevenir la endocarditis infecciosa (v. cap. 437). Las recomendaciones de la AHA ya no sugieren la profilaxis de rutina en los pacientes con cardiopatía reumática. Sin embargo, el mantenimiento de una salud oral óptima sigue siendo un componente importante de un programa de cuidados de salud global. En relación con los escasos pacientes con cardiopatía reumática en los que se sigue recomendando profilaxis para la endocarditis infecciosa, como los que tienen una prótesis valvular o material de prótesis utilizado en la reparación valvular, se deben seguir las recomendaciones actuales de la AHA (v. cap. 437). Estas recomendaciones aconsejan el empleo de un agente distinto a la penicilina para prevenir la endocarditis infecciosa en los que reciben profilaxis con penicilina para la fiebre reumática porque probablemente los estreptococos α-hemolíticos orales han desarrollado resistencia a la penicilina.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con fiebre reumática depende de las manifestaciones clínicas presentes en el momento del episodio inicial, de la gravedad de éste y de la presencia de recurrencias. Aproximadamente un 50-70% de los pacientes con carditis durante el episodio inicial se recuperan sin cardiopatía residual; cuanto más grave es la afectación cardíaca inicial, mayor es el riesgo de cardiopatía residual. Los pacientes sin carditis en el episodio inicial tienen menos probabilidad de tener carditis con los brotes recurrentes, pero hay un aumento escalonado en la afectación cardíaca a medida que aumenta el número de episodios. Por el contrario, los pacientes con carditis en el episodio inicial es muy probable que la vuelvan a presentar durante las recurrencias y el riesgo de lesión cardíaca permanente aumenta con cada recidiva. Los pacientes que han sufrido fiebre reumática son susceptibles de sufrir brotes recurrentes durante las reinfecciones del tracto respiratorio superior por EGA, con aproximadamente un riesgo del 50% con cada faringitis por EGA. Por tanto, requieren quimioprofilaxis continua a largo plazo.

Antes del empleo de la profilaxis antibiótica, un 75% de los pacientes con un episodio inicial de fiebre reumática presentaban una o más recidivas durante su vida; estas recidivas constituían una causa importante de morbimortalidad. El riesgo de recidiva es mayor en los primeros 5 años tras el episodio inicial y disminuye con el paso del tiempo.

Aproximadamente un 20% de los pacientes que presentan corea «pura» y no reciben profilaxis secundaria desarrollan cardiopatía reumática en los siguientes 20 años. Por este motivo, los pacientes con corea, incluso en ausencia de otras manifestaciones de fiebre reumática, requieren quimioprofilaxis antibiótica a largo plazo (tabla 183-5).

booksmedicos.org

Tabla 183-5 Quimioprofilaxis para recurrencias de fiebre reumática aguda (profilaxis secundaria)

FÁRMACO	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Penicilina G benzatina	600.000 UI en niños, ≤27 kg 1,2 millones de UI en niños >27 kg, cada 4 semanas*	Intramuscular
o		
Penicilina V	250 mg, dos veces al día	Oral
o		
Sulfadiazina o sulfisoxazol	0,5 g, una vez al día en pacientes ≤27 kg 1,0 g, una vez al día en pacientes >27 kg	Oral
EN PERSONAS ALÉRGICAS A LA PENICILINA Y LAS SULFAMIDAS		
Macrólido o azálido	Variable	Oral

*En situaciones de alto riesgo se recomienda la administración cada 3 semanas.

De Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB y cols.: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Circulation *119:1541-1551, 2009.*

PREVENCIÓN

La prevención tanto de los episodios iniciales como de las recidivas depende del control de las infecciones de la vía respiratoria superior por EGA. La prevención de los brotes iniciales (prevención primaria) depende de la identificación y de la erradicación del EGA que produce los episodios de faringitis aguda. Los individuos que ya han sufrido un brote de fiebre reumática son particularmente susceptibles a las recidivas con cualquier infección por EGA de las vías respiratorias superiores, sean o no sintomáticas. Por tanto, estos pacientes deben recibir profilaxis antibiótica continua para evitar las recidivas (prevención secundaria).

Prevención primaria

Un tratamiento antibiótico adecuado instaurado antes del 9.° día desde el inicio de los síntomas de faringitis es muy eficaz para prevenir los primeros brotes de fiebre reumática. Sin embargo, aproximadamente un 30% de los pacientes con fiebre reumática no recuerdan haber pasado una faringitis y no buscaron atención médica.

Prevención secundaria

La prevención secundaria está dirigida a la prevención de las faringitis agudas por EGA en los pacientes con riesgo de recidiva de fiebre reumática. Requiere profilaxis antibiótica continua, que debe comenzar en cuanto se hace el diagnóstico de fiebre reumática e inmediatamente después del ciclo completo de tratamiento antibiótico. Como los pacientes con carditis en el episodio inicial tienen mayor riesgo de carditis durante las recidivas y de lesión cardíaca adicional, deben recibir profilaxis antibiótica a largo plazo hasta bien entrada la edad adulta, e incluso de por vida.

Los pacientes que no sufrieron carditis durante el episodio inicial presentan un menor riesgo de carditis durante las recidivas. La profilaxis antibiótica en estos pacientes debe continuarse hasta que el paciente llegue a los 21 años de edad o hasta que hayan transcurrido 5 años desde el último brote de fiebre reumática, lo que sea mayor. La decisión de interrumpir la profilaxis antibiótica se debe hacer únicamente tras considerar cuidadosamente los potenciales riesgos y beneficios y los factores epidemiológicos, como el riesgo de exposición a infecciones por EGA.

Tabla 183-6 Duración de la profilaxis en individuos con antecedentes de fiebre reumática aguda: recomendaciones de la American Heart Association

CATEGORÍA	DURACIÓN
Fiebre reumática aguda sin carditis	5 años o hasta 21 años de edad, la mayor de las dos
Fiebre reumática con carditis pero sin cardiopatía residual (sin valvulopatía*)	10 años o hasta los 21 años de edad, la mayor de las dos
Fiebre reumática con carditis y cardiopatía residual (valvulopatía persistente*)	10 años o hasta los 40 años de edad, la mayor de las dos; en ocasiones profilaxis de por vida

*Evidencia clínica o ecocardiográfica.

De Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB y cols.: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Circulation *119:1541-1551, 2009.*

El régimen de elección en la prevención secundaria es una única inyección intramuscular de penicilina G benzatina (600.000 UI en niños que pesan ≤27 kg y 1,2 millones de UI en los que pesan >27 kg) cada 4 semanas (tabla 183-5). En algunos pacientes de alto riesgo y en ciertas áreas del mundo en las que la incidencia de fiebre reumática es particularmente elevada, puede ser necesario utilizar penicilina G benzatina cada 3 semanas porque las concentraciones séricas de penicilina pueden disminuir hasta valores casi ineficaces pasadas 3 semanas. En EE.UU., la administración de penicilina G benzatina cada 3 semanas se recomienda sólo para los que tienen fiebre reumática aguda a pesar de la observancia de un régimen de 4 semanas. Se puede emplear profilaxis continua oral en pacientes cumplidores. La penicilina V, 250 mg 2 veces al día, y la sulfadiazina o sulfisoxazol, 500 mg en los que pesan ≤27 kg o 1.000 mg en los que pesan >27 kg en toma única diaria, son igualmente eficaces en dichos pacientes. En los casos excepcionales de pacientes alérgicos tanto a penicilina como a sulfamidas, se puede emplear un macrólido (eritromicina o claritromicina) o un azálido (azitromicina). La tabla 183-6 muestra la duración de la profilaxis secundaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **184**

Estreptococo del grupo B

Catherine S. Lachenauer y Michael R. Wessels

Los estreptococos del grupo B (EGB), o *Streptococcus agalactiae,* es una de las principales causas reconocidas de sepsis bacteriana neonatal en EE.UU. Pese a que los avances en las estrategias de prevención han dado como resultado un descenso de la incidencia de enfermedad neonatal, el EGB sigue siendo un patógeno importante en neonatos, embarazadas y en adultos no gestantes.

ETIOLOGÍA

Los estreptococos del grupo B son cocos grampositivos anaerobios facultativos que forman cadenas o diplococos en los cultivos en caldo y pequeñas colonias blancogrisáceas en los medios sólidos. El EGB se identifica definitivamente mediante la demostración del antígeno carbohidrato grupo B de Lancefield, por ejemplo con las técnicas de aglutinación en látex ampliamente empleadas en los laboratorios clínicos. La identificación de presunción se establece en función de una zona

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ: Acute rheumatic fever, *Lancet* 366:155-168, 2005.

Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, et al: The global burden of group A streptococcal diseases, *Lancet Infect Dis* 5:685-694, 2005.

Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, *Circulation* 119:1541-1551, 2009.

Kerdemelidis M, Lennon DR, Arroll B, et al: The primary prevention of rheumatic fever, *J Paediatr Child Health* 46:534-548, 2010.

Logan LK, McAulley JB, Shulman ST: Macrolide treatment failure in streptococcal pharyngitis resulting in acute rheumatic fever, *Pediatrics* 129:e798-e802, 2012.

Marijon E, Ou P, Celermajer DS, et al: Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening, *N Engl J Med* 357:470-476, 2007.

Martin JM, Barbadora KA: Continued high caseload of rheumatic fever in western Pennsylvania: possible rheumatogenic emm types of *Streptococcus pyogenes*, *J Pediatr* 149:58-63, 2006.

Milne RJ, Lennon DR, et al: Incidence of acute rheumatic fever in New Zealand children and youth, *J Paediatr Child Health* 48:685-691, 2012.

Shulman ST, Stollerman G, Beall B, et al: Temporal changes in streptococcal M protein types and the near-disappearance of acute rheumatic fever in the United States, *Clin Infect Dis* 42:441-447, 2006.

Tandon R, Sharma M, Chandrashekhar Y, et al: Revisiting the pathogenesis of rheumatic fever and carditis, *Nat Rev Cardiol advanced online publication* 10(3):171-177, 2013.

Tani LY, Veasy LG, Minich LL, et al: Rheumatic fever in children younger than 5 years: is the presentation different? *Pediatrics* 112:1065-1068, 2003.

Walker AR, Tani LY, Thompson JA, et al: Rheumatic chorea: relationship to systemic manifestations and response to corticosteroids, *J Pediatr* 151:679-683, 2007.

Zuhlke LJ, Karthikeyan G: Primary prevention for rheumatic fever, *Glob Heart* 8:221-226, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de β-hemólisis estrecha en agar sangre, la resistencia a bacitracina y a trimetoprima-sulfametoxazol, la ausencia de hidrólisis en bilis esculina y la elaboración de factor CAMP (en honor de sus descubridores, **C**hristie, **A**tkins y **M**unch-**P**etersen), una proteína extracelular que, en presencia de la toxina β de *Staphylococcus aureus,* produce una zona de mayor hemólisis en agar-sangre de carnero. Las cepas individuales de EGB se clasifican serológicamente según la presencia de polisacáridos capsulares (PSC) diferentes en cuanto a su estructura, que son factores de virulencia importantes y estimuladores de inmunidad humoral. Hasta el momento se han identificado diez tipos de EGB: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII y IX.

EPIDEMIOLOGÍA

El EGB surgió como patógeno neonatal prominente a finales de la década de 1960. En las siguientes dos décadas, la incidencia de enfermedad neonatal por EGB se mantuvo constante y afectó a 1,0-5,4/1.000 recién nacidos vivos en EE.UU. Se observaron dos patrones de enfermedad: una **enfermedad precoz,** que se presentaba en recién nacidos de menos de 7 días de edad, y una **enfermedad tardía,** que se presentaba a partir de los 7 días. Desde comienzos de la década de 1990, la amplia aplicación de quimioprofilaxis materna intraparto ha llevado a una sorprendente disminución en la incidencia de enfermedad neonatal de comienzo precoz por EGB desde 1,7 por 1.000 nacimientos vivos a 0,25 por 1.000 nacimientos vivos en los últimos años. Esta estrategia no ha tenido un efecto significativo sobre la incidencia de la enfermedad de comienzo tardío, que ha permanecido estable en aproximadamente 0,3-0,4 por 1.000 nacimientos vivos (fig. 184-1). La incidencia de enfermedad neonatal por EGB es más elevada en los prematuros y en los niños de bajo peso, aunque la mayoría de los casos se dan en recién nacidos a término. Las tasas de enfermedad, tanto de comienzo precoz como tardío, son mayores en los niños de raza negra.

En los adultos sanos es frecuente la colonización por EGB. Se produce colonización rectal o vaginal en un 30% de las mujeres embarazadas y ésta suele ser la vía de transmisión al recién nacido. En ausencia de quimioprofilaxis materna, un 50% de los recién nacidos de madres colonizadas se colonizan y un 1-2% de los niños nacidos de madres colonizadas desarrollan enfermedad de comienzo precoz. La colonización materna de alto grado aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad precoz. Otros factores de riesgo de enfermedad precoz son la rotura prolongada de membranas, la fiebre intraparto, la prematuridad, la bacteriuria materna durante la gestación o el antecedente de recién nacido con enfermedad por EGB. Los factores de riesgo de enfermedad tardía están menos definidos. La enfermedad tardía puede tener una transmisión vertical, pero se han descrito casos de transmisión horizontal desde el personal de enfermería u otras fuentes de la comunidad.

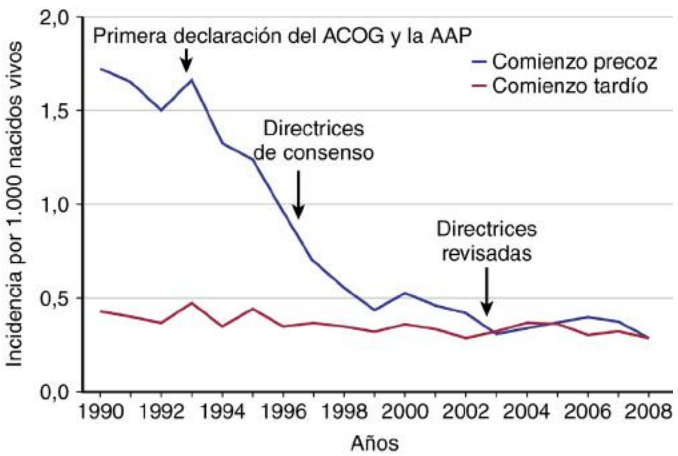

Figura 184-1 Incidencia de enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B (EGB) de comienzo precoz y tardío–áreas de vigilancia bacteriana activa, 1990-2008, y actividades para la prevención de enfermedad por EGB. AAP, American Academy of Pediatrics; ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists. Las tasas de incidencia en 2008 son preliminares porque no se ha finalizado el denominador de nacidos vivos. *(Adaptada de Jordan HT, Farley MM, Craig A y cols.: Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease.* Pediatr Infect Dis *J 27:1057-1064, 2008.)*

El EGB también es una causa importante de enfermedad invasiva en adultos. Puede dar lugar a infecciones urinarias, bacteriemia, endometritis, corioamnionitis e infecciones de heridas en embarazadas y parturientas. En adultos no gestantes, en especial en los que tienen patología médica de base como diabetes mellitus, cirrosis o neoplasias, puede causar infecciones graves como bacteriemia, infecciones de la piel y tejidos blandos, infecciones óseas y articulares, endocarditis, neumonía y meningitis. En la era de la quimioprofilaxis materna, la mayoría de las infecciones invasivas por EGB se dan en adultos no gestantes. A diferencia de la enfermedad neonatal, la incidencia de enfermedad invasiva por EGB en adultos ha aumentado de modo sustancial, duplicándose entre 1990 y 2007.

Los serotipos más frecuentemente asociados con la enfermedad neonatal por EGB son los tipos Ia, III y V; son menos frecuente los serotipos Ib e IL. Las cepas de serotipo III se aíslan en más del 50% de los casos de infección tardía y de las meningitis asociadas con infección precoz o tardía. La distribución de los serotipos de los aislados colonizadores e invasivos en las embarazadas es similar a la de los recién nacidos infectados. En Japón, los serotipos VI y VIII son colonizadores maternos frecuentes y los casos descritos indican que las cepas tipo VIII pueden causar una infección neonatal indistinguible de la que producen otros serotipos.

PATOGENIA

La colonización materna rectal o vaginal es un factor de riesgo mayor de desarrollo de infección neonatal precoz por EGB. El recién nacido adquiere EGB a través de infección ascendente o durante su paso por el canal del parto. Se puede producir una aspiración fetal de líquido amniótico infectado. La incidencia de infección precoz por EGB aumenta con el tiempo desde la rotura de las membranas. También puede producirse infección a través de membranas aparentemente intactas. En los casos de infección tardía, la adquisición de EGB puede haberse producido por vía vertical o, posteriormente, por contacto materno o no materno.

En la fisiopatología de la infección invasiva por EGB están implicados varios factores bacterianos. De ellos, el principal es el polisacárido capsular tipo-específico. En los seres humanos, las cepas asociadas con infección invasiva elaboran más polisacárido capsular que las colonizadoras. Todos los polisacáridos capsulares son polímeros de alto peso molecular y todos contienen una cadena corta lateral terminada en ácido *N*-acetilneuramínico (ácido siálico). Los estudios realizados en EGB tipo III muestran que el componente de ácido siálico del polisacárido capsular previene la activación de la vía alternativa del complemento en ausencia de anticuerpos tipo-específicos. El polisacárido capsular sialilado de la superficie del EGB interactúa también con las lectinas fijadoras de ácido siálico o siglecs de los leucocitos humanos para amortiguar la activación de genes inflamatorios. Así pues, el polisacárido capsular parece ejercer un efecto virulento protegiendo al microorganismo de la opsonofagocitosis en el huésped no inmune y por disminución de la activación leucocitaria. Además, el hecho de que las cepas tipo III estén implicadas en la mayoría de los casos de enfermedad neonatal tardía y meningitis sugiere una virulencia tipo-específica. Las cepas tipo III son adquiridas por las células endoteliales cerebrales de manera más eficaz que las de otros serotipos, aunque los estudios con cepas mutantes acapsulares demuestran que no es la cápsula en sí misma la que facilita la invasión celular. Un único clon del EGB tipo III está muy asociado con la enfermedad de comienzo tardío y con meningitis. Este grupo clonal, ST-17, produce una proteína anclada a la membrana denominada adhesina hipervirulenta del EGB (HvgA) que no está presente en otros aislados de EGB. La HvgA contribuye a la adherencia del EGB a las células intestinales y endoteliales y media en la invasión del sistema nervioso central en un modelo de infección experimental en ratones. Otros posibles factores de virulencia de EGB son: las proteínas de superficie, que podrían desempeñar un papel en la adhesión a las células del huésped; la C5a peptidasa, que, según se postula, inhibe el reclutamiento de polimorfonucleares en el foco de infección; la β-hemolisina, que se ha asociado con lesión celular in vitro; y la hialuronidasa, que, según se cree, actúa como factor de diseminación en los tejidos del huésped.

booksmedicos.org

En un estudio clásico en mujeres embarazadas colonizadas por EGB tipo III, las que dieron a luz niños sanos presentaron niveles de anticuerpos específicos contra polisacárido capsular más elevados que las que dieron a luz niños que desarrollaron la enfermedad invasiva. Por otra parte, existe una alta correlación del título de anticuerpos contra PSC tipo III en los sueros pareados de madre e hijo. Estas observaciones indican que la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos constituye un factor crítico en la inmunidad neonatal contra EGB. Para que ésta sea óptima, también se requiere un sistema de complemento intacto. La vía clásica del complemento es un componente importante de la inmunidad contra EGB en ausencia de anticuerpos tipo-específicos; además, la opsonofagocitosis puede llevarse a cabo por la vía alternativa del complemento. Estos y otros resultados indican que los anticuerpos anticapsulares pueden superar la prevención del depósito de C3 en la superficie bacteriana por el componente siálico de la cápsula tipo III.

Siguen sin conocerse los pasos precisos desde la colonización por EGB hasta la enfermedad invasiva. Los estudios in vitro que muestran la entrada de EGB en las células del epitelio alveolar y en las células endoteliales de los vasos pulmonares sugieren que el EGB llega al torrente sanguíneo a través de la invasión del espacio alveolar, quizás tras una aspiración intraparto de líquido infectado. La β-hemolisina/citolisina puede facilitar la entrada de EGB en el torrente sanguíneo tras su inoculación en los pulmones. No obstante, las cepas muy encapsuladas de EGB entran difícilmente en las células eucariotas in vitro, en comparación con las que presentaban cápsulas deficientes y se asocian con virulencia en la clínica y en modelos experimentales de infección.

El EGB induce la liberación de citocinas proinflamatorias. El antígeno del grupo B y el componente peptidoglucano de la pared de EGB son potentes inductores del factor de necrosis tumoral (TNF)-α in vitro, mientras que el polisacárido capsular tipo III purificado no lo es. Aunque la cápsula desempeña un papel central en la virulencia mediante la prevención de la eliminación inmunitaria, no contribuye directamente a la liberación de citocinas ni a la respuesta inflamatoria resultante.

Se ha descrito la secuencia completa del genoma de las cepas de EGB de los tipos Ia, III y V y se subraya la importancia del enfoque genómico para mejorar el conocimiento de EGB. El análisis de estas secuencias muestra que el EGB está íntimamente relacionado con *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae*. Muchos de los genes de virulencia de EGB conocidos se agrupan en **islotes de patogenicidad** que también contienen elementos genéticos móviles, lo que sugiere que la adquisición interespecífica de material genético desempeña un papel importante en la diversidad genética.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se distinguen dos síndromes de enfermedad neonatal por EGB en función de la edad de presentación, las características epidemiológicas y las características clínicas (tabla 184-1). La **infección precoz por EGB** se presenta en los primeros 7 días de vida y se asocia frecuentemente con complicaciones maternas obstétricas, incluidas la corioamnionitis, la rotura prolongada de membranas y el inicio prematuro del parto. Los recién nacidos pueden tener mal aspecto al nacer y la mayoría enferman durante las primeras 24 horas de vida. La infección intrauterina puede dar lugar a un aborto séptico. Más del 80% de las enfermedades por EGB de comienzo precoz se manifiestan en forma de sepsis; la neumonía y la meningitis son otras formas de manifestación comunes. La bacteriemia asintomática no es habitual, pero puede ocurrir. En los pacientes sintomáticos pueden aparecer en ocasiones signos no específicos, como hipotermia o fiebre, irritabilidad, letargo, apnea y bradicardia. Los signos respiratorios son prominentes, independientemente de la presencia de neumonía, e incluyen cianosis, apnea, taquipnea, estertores, aleteo nasal y retracciones. Este cuadro se sigue a veces de un curso fulminante con inestabilidad hemodinámica, taquicardia, acidosis y shock. Puede desarrollarse una circulación fetal persistente. La neumonía asociada con infección precoz por EGB es difícil de distinguir del síndrome de dificultad respiratoria, tanto clínica como radiológicamente. Los pacientes con meningitis suelen presentar manifestaciones inespecíficas, como las descritas para sepsis o neumonía, e inicialmente no aparecen signos específicos de afectación del sistema nervioso central.

La **infección tardía por EGB** se produce en el 7.° día de vida o en días posteriores y en general se manifiesta como bacteriemia (45-65%) y meningitis (25-35%). También se pueden ver infecciones locales que afectan a huesos y articulaciones, piel y tejidos blandos, vía urinaria o pulmones. La celulitis y la adenitis con frecuencia se limitan a la región submandibular o parotídea. Al contrario que en la infección precoz, las complicaciones maternas obstétricas no representan un factor de riesgo de desarrollo de infección tardía. Los niños con infección tardía generalmente están menos graves en el momento de la presentación que los niños con infección precoz y el curso es menos fulminante.

Después de la etapa temprana de la infancia, la enfermedad invasiva por EGB es poco frecuente. La bacteriemia sin foco es el síndrome más común asociado con enfermedad por EGB en niños después de este período. Las infecciones focales pueden ser meningitis, neumonía, endocarditis e infecciones de huesos y articulaciones.

DIAGNÓSTICO

Uno de los retos diagnósticos es diferenciar el síndrome de dificultad respiratoria de la infección neonatal invasiva por EGB en los niños prematuros, ya que ambos procesos comparten características clínicas y radiográficas. Una apnea grave, un inicio precoz de shock, unas anomalías en el recuento periférico de leucocitos y una mayor distensibilidad pulmonar pueden orientar hacia una enfermedad por EGB. Otros patógenos neonatales, como *Escherichia coli* o *Listeria monocytogenes,* pueden producir cuadros clínicamente indistinguibles de la infección por EGB.

El diagnóstico de enfermedad invasiva por EGB se establece mediante el aislamiento e identificación del microorganismo a partir de un foco habitualmente estéril, como la sangre, la orina o el líquido cefalorraquídeo (LCR). El aislamiento a partir de aspirados gástricos, traqueales, de la piel o las mucosas indica colonización y no es diagnóstico de enfermedad invasiva. Se debe examinar el LCR en todos los neonatos con sospecha de sepsis, ya que los signos específicos de afectación del sistema nervioso central suelen estar ausentes en presencia de meningitis, especialmente en la enfermedad precoz. Se dispone de pruebas para la detección de antígenos, como la aglutinación en látex, que utilizan suero específico antipolisacárido grupo B, para realizar sobre muestras de orina, sangre o LCR, pero estas pruebas son menos sensibles que el cultivo. Además, con frecuencia se detecta antígeno en muestras de orina recogidas en bolsa de neonatos por lo demás sanos que están colonizados por EGB en el periné o en el recto.

Tabla 184-1 Características de infección precoz y tardía por EGB

	INFECCIÓN PRECOZ	INFECCIÓN TARDÍA
Edad de inicio	0-6 días	7-90 días
Mayor riesgo tras complicaciones obstétricas	Sí	No
Manifestaciones clínicas habituales	Sepsis, neumonía, meningitis	Bacteriemia, meningitis, otras infecciones focales
Serotipos frecuentes	Ia, III, V, II, Ib	Predomina el III
Tasa de mortalidad	4,7%	2,8%

Adaptada de Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM y cols.: Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis, N Engl J Med *342:15-20, 2000.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Con frecuencia se detectan anomalías en el recuento periférico de leucocitos, que incluyen un número absoluto elevado o disminuido de neutrófilos, un número elevado de cayados, una proporción cayados-neutrófilos totales aumentada o leucopenia. Se ha investigado la elevación de la proteína C reactiva como potencial marcador precoz de sepsis por EGB, pero los resultados no parecen fiables. Los hallazgos en la radiografía de tórax suelen ser indistinguibles de los del síndrome de dificultad respiratoria y pueden incluir patrones reticulonodulares, infiltrados parcheados, opacificaciones generalizadas, derrame pleural o aumento de la trama intersticial.

TRATAMIENTO

La penicilina G es el tratamiento de elección de los casos de infección por EGB confirmada. El tratamiento empírico de la sepsis neonatal que podría estar causada por EGB incluye generalmente ampicilina y un aminoglucósido, tanto para cubrir un amplio espectro a la espera de la identificación del microorganismo como para conseguir una actividad bactericida sinérgica. Cuando se haya identificado definitivamente el EGB y obtenido una buena respuesta clínica puede completarse el tratamiento con penicilina sola. En particular en los casos de meningitis se recomienda emplear altas dosis de penicilina (450.000-500.000 unidades/kg/día) o ampicilina (300 mg/kg/día) debido a la relativamente elevada concentración inhibitoria media de la penicilina para el EGB, así como a la posibilidad de un inóculo inicial elevado en el LCR. La duración del tratamiento depende del foco de infección (tabla 184-2) y se verá modificada por las circunstancias clínicas. Los pacientes extremadamente enfermos cercanos a término con fallo respiratorio se han tratado con éxito con oxigenación por membrana extracorpórea.

En los casos de meningitis por EGB, algunos expertos recomiendan que se vuelva a examinar el LCR al cabo de 24-48 horas para determinar si se ha alcanzado su esterilidad. Un crecimiento persistente de EGB indicaría un foco intracraneal no sospechado o una dosis antibiótica insuficiente.

En la **enfermedad recidivante por EGB** se ha sugerido tratar con el antibiótico intravenoso estándar seguido por un intento de erradicación de la colonización mucosa por EGB. Esta sugerencia se basa en los resultados de varios estudios en los que los microorganismos aislados en episodios recidivantes suelen ser idénticos entre sí e idénticos a los aislados colonizadores en el niño afectado. Para este propósito se solía emplear rifampicina, pero un estudio reciente demuestra que la erradicación de la colonización de EGB en los niños no siempre se consigue con este fármaco. El tratamiento óptimo de esta situación poco habitual sigue sin aclararse.

PRONÓSTICO

Los estudios realizados desde la década de 1970 hasta la década de 1980 mostraron que un 30% de los niños que sobrevivieron tras una meningitis por EGB presentaban secuelas neurológicas mayores a largo plazo, como retraso en el desarrollo, cuadriplejía espástica, microcefalia, trastornos convulsivos, ceguera cortical o sordera; en otros supervivientes se pueden encontrar complicaciones neurológicas menos graves. En un estudio de lactantes que sobrevivieron a meningitis por EGB diagnosticados desde 1998 hasta 2006 se observó que un 19% de los pacientes tuvieron deterioro neurológico importante y que un 25% tuvieron un deterioro de ligero a moderado en el seguimiento a largo plazo. La leucomalacia periventricular y el retraso grave en el desarrollo pueden ser el resultado de una enfermedad por EGB con shock acompañante en los niños prematuros, incluso en ausencia de meningitis. La evolución de las infecciones locales por EGB fuera del sistema nervioso central, como los huesos o los tejidos blandos, suele ser favorable.

En la década de 1990, las tasas de mortalidad asociadas con infección neonatal precoz y tardía por EGB eran del 4,7% y el 2,8%, respectivamente. La mortalidad es más alta entre los prematuros; un estudio arrojó una cifra del 30% de mortalidad en los niños cuya edad gestacional era <33 semanas y del 2% en los de 37 semanas o más. Las tasas de mortalidad en los niños de 3 meses a 14 años eran del 9% y en adultos no gestantes, del 11,5%.

Tabla 184-2 Duración recomendada del tratamiento para manifestaciones de la enfermedad por EGB

TRATAMIENTO	DURACIÓN
Bacteriemia sin foco	10 días
Meningitis	2-3 semanas
Ventriculitis	Al menos 4 semanas
Artritis séptica u osteomielitis	3-4 semanas

Datos de la American Academy of Pediatrics: Group B streptococcal infections. En Pickering LK, editor: Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, *29.ª ed. Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, págs. 680-685.*

PREVENCIÓN

La persistente morbimortalidad por enfermedad perinatal a causa de EGB a pesar de los avances en el cuidado neonatal ha intensificado la investigación en torno a los modos de prevención. La investigación en prevención se ha centrado en dos abordajes: 1) eliminación de la colonización en la madre o en el niño (quimioprofilaxis), e 2) inducción de inmunidad protectora (inmunoprofilaxis).

Quimioprofilaxis

La administración de antibióticos en embarazadas **antes** del inicio del trabajo de parto no consigue de forma fiable erradicar la colonización materna por EGB y no constituye un modo eficaz de prevención de la enfermedad neonatal por EGB. Se puede interrumpir la colonización neonatal mediante la administración de antibióticos a la madre durante el parto (v. cap. 109). Los niños nacidos de madres colonizadas por EGB con parto prematuro o rotura prolongada de membranas a las que se administraba quimioprofilaxis intraparto tenían una tasa sustancialmente menor de colonización por EGB (9% frente a 51%) y de infección precoz (0% frente a 6%) que los niños nacidos de madres no tratadas. La fiebre materna posparto también era menor en el grupo tratado.

A mediados de la década de 1990 se publicaron unas directrices para la profilaxis que especificaban la administración de antibióticos intraparto a las mujeres identificadas como de alto riesgo, bien por criterios de cultivo o bien por criterios basados en factores de riesgo. Estas guías se revisaron en 2002 después de que los datos epidemiológicos indicaran un efecto protector superior siguiendo los criterios de cultivo en la prevención de la enfermedad neonatal por EGB y en 2010 se publicó una nueva revisión de estas guías. De acuerdo con las recomendaciones actuales, se debe realizar una prueba de detección selectiva mediante cultivo vaginal y rectal a todas las mujeres embarazadas en la semana 35-37 de gestación, excepto a las que tengan bacteriuria por EGB durante el embarazo actual o un niño previo con enfermedad invasiva por EGB. Toda mujer con un cultivo prenatal positivo, bacteriuria por EGB durante el embarazo o con antecedentes de hijos que presentan enfermedad por EGB invasiva deben recibir antibióticos intraparto. Las mujeres cuyo estado de cultivo es desconocido (no se ha realizado cultivo, éste es incompleto o los resultados no se conocen) y que tienen un parto prematuro (<37 semanas de gestación), que sufren una rotura prolongada de membranas (≥18 horas) o experimentan fiebre intraparto (≥38 °C) o que tienen una prueba positiva de amplificación de ácidos nucleicos de EGB también deben recibir quimioprofilaxis durante el parto. No se recomienda la profilaxis intraparto de rutina en las mujeres con colonización por EGB que se someten a cesárea programada y que no han comenzado el trabajo de parto o que no han sufrido una rotura prolongada de membranas.

La penicilina sigue siendo el agente preferido para la profilaxis materna por su espectro reducido y por la sensibilidad universal a la penicilina de los aislados de EGB asociados con infección humana. La ampicilina es una alternativa aceptable. Si se sospecha amnionitis, un tratamiento antibiótico de amplio espectro que incluya un agente activa frente a EGB debe sustituir a la profilaxis frente al EGB. Aislados ocasionales de

booksmedicos.org

EGB han demostrado una menor sensibilidad in vitro a la penicilina y otros antibióticos β-lactámicos en asociación con mutaciones en las proteínas de unión a penicilina. Sin embargo, no se han descrito cepas así en la infección invasiva. Dado que algunos trabajos recientes indican una resistencia frecuente de EGB a clindamicina (hasta el 20%), debe utilizarse cefazolina en la mayoría de los casos de quimioprofilaxis intraparto para las mujeres que no toleren la penicilina. Para las mujeres alérgicas a penicilina en alto riesgo de anafilaxia se debe utilizar clindamicina si se demuestra que los aislados son sensibles. Debe utilizarse vancomicina si los aislados son resistentes a clindamicina, si se demuestra que tienen una resistencia inducible o si se desconoce la sensibilidad a clindamicina.

Las directrices de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) proporcionan igualmente recomendaciones en relación con la prevención secundaria de la enfermedad por EGB de comienzo precoz en recién nacidos (fig. 184-2). El grado de la evaluación del recién nacido y de la decisión de instaurar antibióticos de modo empírico se guía por la evaluación clínica del niño, así como por la edad gestacional, los factores de riesgo maternos y haber recibido profilaxis intraparto. En la era de la quimioprofilaxis materna la mayoría de los casos de enfermedad de comienzo precoz se observan en niños nacidos de mujeres con cultivos de cribado prenatal negativos. Los datos obtenidos de un estudio epidemiológico amplio indican que la administración de antibióticos intraparto a la madre no modifica el espectro clínico ni retrasa el inicio de los signos clínicos en los niños que desarrollan enfermedad por EGB, a pesar de la profilaxis materna.

Una de las preocupaciones que ha suscitado la profilaxis materna intraparto es la posibilidad de que el empleo a gran escala de antibióticos en las parturientas pueda conducir a un aumento de las tasas de resistencia antimicrobiana o a infecciones infantiles por microorganismos distintos de EGB. Hasta el momento se ha observado un aumento en la incidencia de infecciones neonatales de comienzo precoz por estreptococos no B sólo en lactantes prematuros, de bajo peso al nacimiento y de peso muy bajo al nacimiento, en los que los factores de riesgo, aparte de la quimioprofilaxis materna, pueden desempeñar un papel. Actualmente, el descenso sustancial en la enfermedad neonatal precoz por EGB favorece la continuación con la quimioprofilaxis intraparto generalizada, aunque se requiere un seguimiento continuo a este respecto.

Una limitación a la estrategia de quimioprofilaxis intraparto materna es que el empleo de antibiótico intraparto no parece tener efecto sobre la enfermedad neonatal tardía, los abortos o nacidos muertos atribuidos a EGB o la enfermedad por EGB en adultos. Además, con la mayor puesta en práctica de la quimioprofilaxis materna, se ha observado un mayor porcentaje de enfermedad neonatal de comienzo precoz en pacientes nacidos de mujeres con cultivos negativos, es decir, resultados falsos negativos en la pruebas de cribado.

Inmunización materna

Estudios en humanos demuestran que el paso transplacentario de anticuerpos maternos contra el polisacárido capsular, adquiridos de forma natural, protege a los recién nacidos de la infección invasiva por EGB, y que se produce un paso transplacentario eficaz de anticuerpos inducidos por vacuna. Se han confeccionado para su uso en humanos vacunas conjugadas compuestas por polisacárido capsular de EGB y proteínas transportadoras. En los primeros ensayos clínicos, las vacunas conjugadas contra EGB se toleraron bien e indujeron niveles de anticuerpos funcionales muy por encima de los considerados protectores en más de un 90% de los sujetos. Se administró de forma segura en mujeres embarazadas una vacuna con polisacárido tipo III unido a toxoide tetánico y se obtuvo anticuerpo tipo-específico activo que se transportó eficazmente al feto. La administración de una vacuna multivalente polisacárido-proteína antes del embarazo o durante el mismo debería dar lugar al paso de anticuerpos transplacentarios que protegieran al feto y al recién nacido contra infecciones por diversos serotipos de EGB. Tal vacuna eliminaría la necesidad de realizar engorrosos cultivos durante el embarazo, evitaría los riesgos asociados con la profilaxis antibiótica a gran escala y tendría, sin lugar a dudas, un importante efecto tanto en la infección precoz como en la tardía. La quimioprofilaxis intraparto seguiría constituyendo un importante aspecto de la prevención, en particular en las mujeres que no se hayan inmunizado contra EGB o en los niños nacidos tan prematuramente que los anticuerpos adquiridos por vía transplacentaria es probable que no hayan alcanzado niveles lo bastante elevados como para conferir protección.

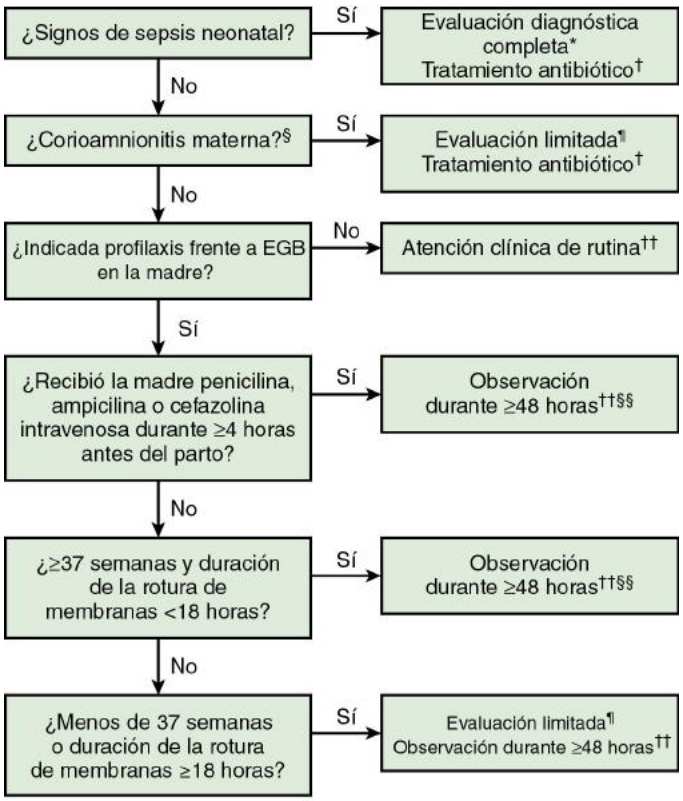

*Una evaluación diagnóstica complete incluye un hemocultivo, un hemograma completo que incluya recuento leucocitario diferencial y plaquetario, radiografía torácica (si hay anomalías respiratorias) y punción lumbar (si el paciente está lo suficientemente estable como para tolerar el procedimiento y se sospecha sepsis).

†El tratamiento antibiótico debe dirigirse hacia las causas más frecuentes de sepsis neonatal, con ampicilina intravenosa para el EGB y cobertura frente a otros microorganismos (incluido *Escherichia coli* y otros patógenos gramnegativos), y debe considerar los patrones locales de resistencia antibiótica.

§Es importante la consulta con los obstetras para determinar el nivel de sospecha clínica de corioamnionitis. La corioamnionitis se diagnostica clínicamente y algunos signos son inespecíficos.

¶Una evaluación limitada incluye un hemocultivo (al nacimiento) y un hemograma completo con recuento leucocitario diferencial y plaquetario (al nacimiento y/o a las 6-12 horas de vida).

††Si se desarrollan signos de sepsis, debe realizarse una evaluación diagnóstica completa e instaurarse tratamiento antibiótico.

§§Si ≥37 semanas de gestación, la observación puede ser domiciliaria después de 24 horas si se satisfacen otros criterios de alta, se dispone fácilmente de acceso a la atención médica y hay una persona que pueda cumplir plenamente las instrucciones relacionadas con la observación domiciliaria. Si no se satisfacen estas condiciones, el niño debe ser observado en el hospital durante al menos 48 horas y hasta que se alcancen los criterios del alta.

¶¶Algunos expertos recomiendan un hemograma completo con recuento diferencial y plaquetario a las 6-12 horas de vida.

Figura 184-2 Algoritmo para la prevención secundaria de la enfermedad estreptocócica del grupo B de comienzo precoz en recién nacidos. *(De Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC 2010.* MMWR Recomm Rep *59[RR-10]:22, 2010.)*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Baker CJ, Rench MA, McInnes P: Immunization of pregnant women with group B streptococcal type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine, *Vaccine* 21:3468-3472, 2003.

Berardi A, Rossi C, Lugli L, et al: Group B streptococcus late-onset disease: 2003-2010, *Pediatrics* 131:e361-e368, 2013.

Brady MT, Bernstein HH, Byington CL, et al: Policy statement–recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease, *Pediatrics* 128:611-616, 2011.

Bromberger P, Lawrence JM, Braun D, et al: The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infection in term infants, *Pediatrics* 106:244-250, 2000.

Cantoni L, Ronfani L, Da Riol R, et al: Physical examination instead of laboratory tests for most infants born to mother colonized with group B streptococcus: support for the Centers for Disease Control and Prevention's 2010 recommendations, *J Pediatr* 163:568-573, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Active bacterial core surveillance (ABCs) report, emerging infectious program network, group B Streptococcus, 2011, 2012. Available at: http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gbs11.pdf.

Fernandez M, Rench MA, Albanyan EA, et al: Failure of rifampin to eradicate group B streptococcal colonization in infants, *Pediatr Infect Dis J* 20:371-376, 2001.

Libster R, Edwards KM, Levent F, et al: Long-term outcomes of group B meningitis, *Pediatrics* 130:e8-e15, 2012.

Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A: Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis, *Lancet Infect Dis* 3:201-213, 2003.

Puopolo KM, Eichenwald EC, Madoff LC: Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening, *Pediatrics* 115:1240-1246, 2005.

Skoff TH, Farley MM, Petit S, et al: Increasing burden of invasive group B streptococcal disease in nonpregnant adults, 1990-2007, *Clin Infect Dis* 49:85-92, 2009.

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al: Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birthweight infants, *N Engl J Med* 347:240-247, 2002.

Tazi A, Disson O, Beliais S, et al: The surface protein HvgA mediates group B streptococcus hypervirulence and meningeal tropism in neonates, *J Exp Med* 207:2313-2322, 2010.

VanDyke MK, Phares CR, Lynfield R, et al: Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus, *N Engl J Med* 360:2626-2636, 2009.

Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC 2010, *MMWR Recomm Rep* 59(RR–10):1-36, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 185

Estreptococos grupo no-A no-B

David B. Haslam

El género *Streptococcus* es excepcionalmente diverso e incluye los importantes patógenos humanos *Streptococcus pyogenes* (estreptococo del grupo A), *Streptococcus agalactiae* (estreptococo del grupo B) y *Streptococcus pneumoniae* (tabla 185-1). Otros patógenos importantes incluyen especies formadoras de colonias de gran tamaño que portan los antígenos de Lancefield de los grupos C y G y numerosas variantes formadoras de colonias pequeñas que pueden o no expresar el antígeno carbohidrato de Lancefiel incluido en los estreptococos viridans (tabla 185-1). Este capítulo se centra en *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis,* conocido comúnmente como «estreptococos de los grupos C y G», mientras que en el capítulo 182 se comenta *S. pneumoniae* y en el capítulo 186 se comentan los enterococos, anteriormente clasificados entre los estreptococos pero que en la actualidad conforman su propio género.

Todos los miembros del género *Streptococcus* son microorganismos grampositivos y catalasa-negativos. Clásicamente se han empleado las características del antígeno carbohidrato de Lancefield, la actividad hemolítica y la morfología de la colonia para distinguir de modo más preciso los estreptococos y clasificarlos. Estas características proporcionan un armazón útil para el clínico y siguen constituyendo en la actualidad el esquema de clasificación habitualmente utilizado. Sin embargo, el agrupamiento basado en estas características fenotípicas no se correlaciona precisamente con la interrelación genética, y cada vez está más claro que la propensión a la enfermedad se correlaciona mejor con la homología de secuencias que con el agrupamiento de Lancefield o la actividad hemolítica. Como resultado, los estreptococos están sometidos a una reclasificación taxonómica a medida que se va disponiendo de la información de la secuencia genómica.

En este capítulo, los estreptococos de los grupos C y G hacen referencia exclusivamente a los microorganismos formadores de colonias grandes, con frecuencia denominados *S. pyogenes-like,* ya que sus características microbiológicas y clínicas tienen a remedar las del estreptococo del grupo A. A pesar de sus diferentes antígenos de Lancefield, los estreptococos de los grupos C y G son genéticamente casi idénticos y están colocados dentro de *S. dysgalactiae* subespecie *equisimilis*. Sus secuencias genómicas equidistan aproximadamente entre *S. pyogenes* y patógenos de animales portadores del antígeno del grupo C, que se clasifican como *S. dysgalactiae* subespecie *dysgalactiae*. Es probable que *S. dysgalactiae* se separe en especies distintas en el futuro, cuando su agrupamiento basado en las secuencias refleje su propensión a causar infecciones en humanos (representado por la subespecie *equisimilis*) y en animales (representado por la subespecie *dysgalactiae*).

Los estreptococos de los grupos C y G comparten varios factores de virulencia con *S. pyogenes,* incluida la producción de estreptolisina O, proteína M, exotoxina B pirogénica estreptocócica e hialuronidasa. La proteína M es similar a la de *S. pyogenes* y puede dar cuenta de la glomerulonefritis postinfecciosa que se observa de modo ocasional después de la infección por estos microorganismos. Se ha relacionado un síndrome similar al shock tóxico asociado con la infección por estreptococos de los grupos C y G con la producción de una exotoxina pirogénica por *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis.*

Los estreptococos de los grupos C y G son habitantes comunes de la faringe y se detectan en hasta el 5% de los niños asintomáticos. Otros sitios potenciales de colonización son la piel y el tracto gastrointestinal. Se describe colonización de la vagina y puede ser el origen de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* ocasional aislado del ombligo de neonatos sanos.

Las manifestaciones clínicas de enfermedad causada por estreptococos de los grupos C y G se superponen con las causadas por *S. pyogenes*. En los niños, estos microorganismos están implicados muy frecuentemente en faringitis. Es difícil determinar el verdadero papel de estos microorganismos como causa de faringitis por ser común la colonización asintomática. No obstante, se han descrito varias epidemias de faringitis estreptocócica de los grupos C y G, incluidos brotes transmitidos por alimentos. Es posible que la infección primaria por estreptococos de los grupos C y G tenga el mismo potencial de terminar en enfermedad como la infección por *S. pyogenes,* mientras que la respuesta inmunológica

Tabla 185-1 Relación entre los estreptococos identificados mediante la clasificación de Lancefield y las reacciones hemolíticas con los lugares de colonización y patologías

	ESTREPTOCOCO DEL GRUPO A (*S. PYOGENES*)	ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B (*S. AGALACTIAE*)	OTROS ESTREPTOCOCOS β-HEMOLÍTICOS	ESTREPTOCOCOS VIRIDANS
Hemólisis	β	β	β	α
Grupo de Lancefield	A	B	C-H, K-V Especialmente C y G	
Especies o cepas	Tipos M (>180)	Serotipos (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, y VIII)		*S. bovis* *S. mitis* *S. mutans* *S. sanguis* Muchos otros
Flora normal	Faringe, piel, ano	Tracto gastrointestinal y genitourinario	Faringe, piel, tractos gastrointestinal y genitourinario	Faringe, nariz, piel, tracto genitourinario
Infecciones habituales en humanos	Faringitis, amigdalitis, erisipela, impétigo, septicemia, infecciones de heridas, fascitis necrosante, celulitis, meningitis, neumonía, escarlatina, síndrome parecido al shock tóxico, fiebre reumática, glomerulonefritis aguda	Sepsis puerperal, corioamnionitis, endocarditis, sepsis neonatal, meningitis, osteomielitis, neumonía	Infecciones de heridas, sepsis puerperal, celulitis, sinusitis, endocarditis, absceso cerebral, sepsis, infecciones nosocomiales, infecciones oportunistas	Endocarditis, infecciones por mordedura humana

α, hemólisis parcial; β, hemólisis completa; γ, ausencia de hemólisis (anhemolítica).

booksmedicos.org

protege frente a enfermedad posterior, lo que explica por qué los niños que viven en ambientes tropicales están colonizados comúnmente pero es menos probable que tengan síntomas. En efecto, la exposición a *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* puede proporcionar una cierta protección cruzada frente a la infección por *S. pyogenes*. Cuando la faringitis es un rasgo de la infección por estreptococos de los grupos C y G, la forma de presentación clínica es indiferenciable de la faringitis asociada con *S. pyogenes.* Algunas descripciones de casos clínicos aislados han descrito la neumonía estreptocócica C en niños, mientras que la formación de abscesos, el empiema y la bacteriemia son comunes. Otras infecciones respiratorias incluyen algunas descripciones de epiglotitis y sinusitis por estreptococos de los grupos C y G.

Los estreptococos de los grupos C y G son causa significativa de infecciones de la piel y los tejidos blandos. Al igual que con *S. pyogenes,* la linfangitis puede complicar infecciones superficiales causadas por microorganismos de los grupos C y G. Las infecciones musculoesqueléticas, sobre todo la artritis piogénica, están causadas ocasionalmente por estreptococos de los grupos C y G. Los casos pediátricos son infrecuentes, pero puede estar aumentando su incidencia.

Estos microorganismos pueden causar septicemia neonatal similar a la enfermedad estreptocócica B de comienzo precoz. Entre los factores de riesgo se incluyen prematuridad y rotura de membranas prolongada. Se puede observar dificultad respiratoria, hipotensión, apnea, bradicardia y coagulación intravascular diseminada, y es común la infección materna asociada. También se ha descrito el síndrome de shock tóxico neonatal asociado con *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis.*

Se han descrito endocarditis, bacteriemia, abscesos cerebrales y shock tóxico causados por infección estreptocócica de los grupos C y G, pero son entidades infrecuentes en los niños. Estas infecciones se producen generalmente en niños con deficiencia inmunológica o en adolescentes después de que se haya producido un retraso en el reconocimiento de una sinusitis.

Se ha descrito artritis reactiva después de infección estreptocócica del grupo C; sin embargo, a diferencia de *S. pyogenes,* no ha habido datos convincentes de fiebre reumática aguda después de una infección por estreptococo del grupo C y, por tanto, no se recomienda la profilaxis antibiótica después de que se haya producido una artritis reactiva por este microorganismo.

El tratamiento de las infecciones por estreptococos de los grupos C y G es similar al de las infecciones causadas por *S. pyogenes*. Estos microorganismos conservan la sensibilidad a la penicilina y otros β-lactámicos. Otros agentes con una actividad fiable frente a los estreptococos de los grupos C y G son linezolid, quinupristina-dalfopristina y vancomicina, aunque algunos aislados ocasionales muestran tolerancia a la vancomicina. La clindamicina y los macrólidos poseen una mala actividad bactericida frente a estos microorganismos, sobre todo frente a los estreptococos del grupo G. Se ha descrito resistencia a quinolonas, y hasta el 70% de los estreptococos del grupo C son resistentes a tetraciclina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **186**

Enterococcus

David B. Haslam

Enterococcus, reconocido desde hace tiempo como patógeno en poblaciones determinadas, se ha convertido en causa frecuente y preocupante de infección adquirida en hospitales en las dos últimas décadas. Los enterococos fueron clasificados antiguamente junto con *Streptococcus bovis* y *Streptococcus equinus* como grupo estreptocócico D de Lancefield, pero ahora constituyen un género separado y son notorios por su frecuente resistencia a los antibióticos.

ETIOLOGÍA

Los enterococos son anaerobios facultativos grampositivos catalasa-negativos que crecen en parejas o en cadenas cortas. La mayoría son no hemolíticos (también llamados γ-hemolíticos) en agar sangre de carnero, aunque algunos tienen actividad α- o β-hemolítica. Se distinguen de la mayoría de los estreptococos que se pueden agrupar por el método de Lancefield por su capacidad de crecimiento en bilis y de hidrolizar la esculina. Los enterococos son capaces de crecer en NaCl al 6,5% y de hidrolizar la L-pirrolidonil-β-naftilamida, características empleadas por los laboratorios clínicos para distinguirlos de los estreptococos del grupo D. La identificación de especies se basa en diferentes patrones de fermentación de hidratos de carbono.

EPIDEMIOLOGÍA

Los enterococos habitan en el tracto gastrointestinal de humanos y otros organismos de todo el reino animal, lo que sugiere que son muy evolucionados para ocupar este nicho. Las secreciones orales, la placa dental, la vía respiratoria superior, la piel y la vagina también pueden estar colonizadas por *Enterococcus*. *Enterococcus faecalis* es el microorganismo predominante, con colonización que se produce comúnmente en la primera semana de vida. En la etapa adulta, la colonización por *E. faecalis* es casi ubicua. La colonización por *Enterococcus faecium* es menos constante, aunque aproximadamente un 25% de los adultos son portadores de este microorganismo. La desestructuración de la microbiota intestinal normal por exposición a antibióticos o trasplante de células madre hematopoyéticas enriquece de modo acusado la abundancia fecal de enterococos y aumenta de modo espectacular el riesgo de posterior infección del torrente circulatorio.

E. faecalis es el responsable de aproximadamente el 80% de las infecciones por enterococos, y la mayor parte de las restantes infecciones están causadas por *E. faecium*. Sólo de modo infrecuente otras especies, como *Enterococcus gallinarum* y *Enterococcus casseliflavus,* se asocian a infección, pero estos microorganismos destacan por su resistencia intrínseca de bajo nivel a la vancomicina. La secuenciación genómica completa sugiere que la flora indígena del paciente es el origen de la infección enterocócica en la mayoría de los casos. Sin embargo, puede producirse la diseminación directa de persona a persona o de dispositivos médicos contaminados, sobre todo en salas de recién nacidos y unidades de cuidados intensivos, donde la diseminación nosocomial ha dado lugar a brotes hospitalarios.

PATOGENIA

Los enterococos no son microorganismos que causen una invasión agresiva; sólo suelen generar una enfermedad en niños con lesiones en las superficies mucosas o con alteración de la respuesta inmunitaria. Su espectacular aparición como causa de infección nosocomial se debe a su resistencia a los antibióticos de empleo habitual en la práctica clínica hospitalaria. Los enterococos asociados a hospitales carecen generalmente de elementos CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats,* repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas). Su diverso repertorio de resistencia antimicrobiana se relaciona probablemente con una deficiente defensa mediada por CRISPR frente a la transferencia génica horizontal de mediación fágica. En la patogenia están implicadas moléculas segregadas y de la superficie molecular. Los factores que promueven la adhesión, como la proteína de superficie Eps, dan cuenta probablemente de la propensión de este microorganismo a producir endocarditis e infecciones del tracto urinario (ITU). La capacidad para formar biopelículas probablemente facilita la colonización de los catéteres urinarios y vasculares. Otros factores de virulencia propuestos son la citolisina, la sustancia de agregación, la gelatinasa y el superóxido extracelular.

Resistencia a antibióticos

Los enterococos son muy resistentes a las cefalosporinas y a las penicilinas semisintéticas, como la nafcilina, la oxacilina y la meticilina. Tienen una resistencia moderada a las penicilinas de espectro extendido como la ticarcilina y la carbenicilina. Los β-lactámicos más activos contra los enterococos son la ampicilina, el imipenem y la penicilina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Brandt CM, Spellerberg B: Human infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*, *Clin Infect Dis* 49:766-772, 2009.

Broyles LN, et al: Population-based study of invasive disease due to beta-hemolytic streptococci of groups other than A and B, *Clin Infect Dis* 48:706-712, 2009.

Jensen A, Kilian M: Delineation of *Streptococcus dysgalactiae*, its subspecies, and its clinical and phylogenetic relationship to *Streptococcus pyogenes*, *J Clin Microbiol* 50:113-126, 2012.

Sunaoshi K, et al: Molecular emm genotyping and antibiotic susceptibility of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* isolated from invasive and non-invasive infections, *J Med Microbiol* 59(Pt 1):82-88, 2010.

Tartof SY, et al: Inverse association between Lancefield group G Streptococcus colonization and sore throat in slum and nonslum settings in Brazil, *J Clin Microbiol* 49(1):409-412, 2011.

Watanabe S, Kirikae T, Miyoshi-Akiyama T: Complete genome sequence of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* 167 carrying Lancefield group C antigen and comparative genomics of *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strains, *Genome Biol Evol* 5(9):1644-1651, 2013.

Zaoutis T1, Moore LS, Furness K, et al: In vitro activities of linezolid, meropenem, and quinupristin-dalfopristin against group C and G streptococci, including vancomycin-tolerant isolates, *Antimicrob Agents Chemother* 45(7):1952-1954, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Algunas cepas de *E. faecalis* y *E. faecium* muestran menor resistencia a antibióticos β-lactámicos debido a mutaciones en la proteína 5 de unión a la penicilina. Por otro lado, algunas cepas ocasionales de *E. faecalis* producen una β-lactamasa codificada por un plásmido y parecida a la de *Staphylococccus*. Son microorganismos totalmente resistentes a las penicilinas, y se necesita la combinación de una penicilina con un inhibidor de la β-lactamasa o el empleo de imipenem o vancomicina. Cualquier fármaco puede resultar insuficiente empleado en monoterapia para las infecciones graves en las que se desea una elevada actividad bactericida (tablas 186-1 y 186-2).

Todos los enterococos tienen una resistencia intrínseca de bajo nivel a los aminoglucósidos porque estos antibióticos se transportan mal a través de la pared celular de *Enterococcus*. El empleo concomitante de un fármaco activo contra la pared celular, como un β-lactámico o un glucopéptido, mejora la permeabilidad de la pared celular para los aminoglucósidos, y el resultado es una acción bactericida sinérgica. No obstante, algunos enterococos muestran resistencia de alto nivel, definida como concentración inhibitoria media (CIM >2.000 μg/ml) debido a la modificación o inactivación de los aminoglucósidos. Las cepas que muestran alta resistencia, e incluso algunos aislados con resistencia moderada, no se ven afectadas de forma sinérgica por la combinación de aminoglucósidos y antibióticos activos contra la pared celular.

Se han descrito enterococos con resistencia a casi todas las demás clases de antibióticos, incluidas las tetraciclinas, los macrólidos y el cloranfenicol, y se precisan pruebas individuales de sensibilidad a estos antibióticos cuando se considere su uso. A pesar de la aparente sensibilidad in vitro, la trimetoprima-sulfametoxazol tiene poca actividad in vivo y no debe emplearse como fármaco principal contra las infecciones enterocócicas.

De forma tradicional, la vancomicina ha sido eficaz contra los aislados de *Enterococcus,* pero cada vez son más frecuentes los microorganismos resistentes a la vancomicina (CIM >32 μg/ml) y a otros glucopéptidos, como la teicoplanina. La aparición de *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV) se ha convertido en un reto importante en la atención de los pacientes hospitalizados. En particular, la mortalidad en los pacientes con infección en el torrente circulatorio por ERV es considerable y el tratamiento se ve complicado por la frecuente resistencia de ERV a la mayoría de las otras clases de antibióticos. En los casos de *E. faecalis* y de *E. faecium* se han descrito resistencias de alto y de moderado nivel. La resistencia de alto nivel (CIM ≥64 μg/ml) se puede transferir mediante conjugación y suele deberse a la transferencia mediada por plásmido del gen *vanA*. Esta resistencia es más frecuente en *E. faecium,* pero cada vez se aprecia más en *E. faecalis*. La resistencia de nivel moderado (CIM 8-256 μg/ml) es el resultado de un homólogo cromosómico de *vanA,* llamado *vanB*. Los enterococos portadores del gen *vanB* son resistentes a la vancomicina y al principio muestran sensibilidad a la teicoplanina, aunque durante el tratamiento pueden desarrollar resistencia. La resistencia a los agentes más novedosos, como linezolid y daptomicina, es infrecuente hasta el presente. La resistencia a linezolid es consecuencia de mutaciones en la subunidad ribosómica 26S, mientras que la resistencia a daptomicina se asocia con mutaciones en genes requeridos para la síntesis y reparación de la membrana.

Tabla 186-1 Mecanismos de resistencia intrínseca en *Enterococcus*

ANTIMICROBIANO	MECANISMO
Ampicilina, penicilina	Proteína de unión alterada
Aminoglucósido (bajo nivel)	Disminución de la permeabilidad, unión ribosómica alterada
Clindamicina	Unión ribosómica alterada
Eritromicina	Unión ribosómica alterada
Tetraciclinas	Bomba de eflujo
Trimetoprima-sulfametoxazol	Utilizan folato exógeno

Tabla 186-2 Mecanismos de resistencia adquirida en *Enterococcus*

ANTIMICROBIANO	MECANISMO
Ampicilina, penicilina (alto nivel)	Mutación de PBP-5
Aminoglucósido (alto nivel)	Modificación enzimática
Quinolonas	Mutación en ADN girasa
Cloranfenicol	Bomba de eflujo
Glucopéptido	Alteración de la unión a la pared celular
Quinupristina/dalfopristina	Modificación ribosómica, bomba de eflujo
Linezolid	Mutación puntual
Daptomicina	Desconocido

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre los pacientes pediátricos, las infecciones por *Enterococcus* se producían tradicionalmente en los recién nacidos. Sin embargo, la infección en niños de más edad es cada vez más frecuente. La mayoría de las infecciones por *Enterococcus* se dan en pacientes con alteración de las barreras físicas naturales, como el tracto gastrointestinal, la piel o las vías urinarias. Otros factores de riesgo de infección por *Enterococcus* son la hospitalización prolongada, los catéteres intravasculares permanentes, el uso previo de antibióticos y la alteración de la inmunidad.

Infecciones neonatales

Enterococcus es el responsable de hasta un 15% de las bacteriemias y septicemias neonatales. Como las infecciones por estreptococo del grupo B, las infecciones por *Enterococcus* se observan en dos contextos distintos en los pacientes neonatales. Su comienzo precoz (con menos de 7 días de edad) simula la septicemia precoz por estreptococo del grupo B, aunque tiende a ser más leve. La sepsis precoz por *Enterococcus* se produce con más frecuencia en recién nacidos a término por lo demás sanos. La infección tardía (≥7 días de edad) se asocia a factores de riesgo como la prematuridad extrema, la presencia de catéteres intravasculares o la enterocolitis necrosante, o puede seguir a un procedimiento quirúrgico intraabdominal. Los síntomas de la infección tardía son más graves que los de la precoz y consisten en apnea, bradicardia y deterioro del estado funcional respiratorio. Infecciones locales, como los abscesos de cuero cabelludo y la infección del catéter, suelen asociarse a ella. Las tasas de mortalidad van desde un 6% en la septicemia precoz hasta un 15% en las infecciones tardías asociadas a enterocolitis necrosante.

Los enterococos son una causa ocasional de meningitis. En particular en los neonatos, la meningitis se produce como complicación de una septicemia. El microorganismo puede llegar al sistema nervioso central por diseminación contigua, como en el caso de un defecto en el tubo neural, o en asociación con una derivación intraventricular. La meningitis enterocócica puede relacionarse con mínimas anomalías en el líquido cefalorraquídeo.

Infecciones en niños mayores

Enterococcus rara vez es causa de ITU en los niños sanos, pero es la causa de un 15% de los casos de ITU de adquisición nosocomial, tanto en niños como en adultos. La presencia de un catéter urinario es el factor de riesgo principal de ITU nosocomial. Los enterococos se aíslan con frecuencia en las infecciones intraabdominales que siguen a una perforación intestinal o a una cirugía. Se ha cuestionado su importancia en las infecciones polimicrobianas, aunque las tasas de mortalidad son más altas cuando la infección intraabdominal incluye al enterococo. *Enterococcus* era una causa cada vez más común de bacteriemia nosocomial, siendo responsable de aproximadamente el 10% de las infecciones sanguíneas nosocomiales en niños, por detrás únicamente de las causadas por estafilococos coagulasa-negativos. Los factores predisponentes a bacteriemia

booksmedicos.org

y endocarditis enterocócica comprenden los catéteres venosos centrales, la cirugía gastrointestinal, la inmunodeficiencia y las anomalías cardiovasculares. Los factores de riesgo de bacteriemia enterocócica resistente a vancomicina incluyen ventilación mecánica prolongada, inmunosupresión y reciente exposición a vancomicina.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones invasivas por *Enterococcus* debe tener en cuenta que estos microorganismos son con frecuencia resistentes a los antibióticos comúnmente utilizados como terapia empírica. En especial, no deben emplearse cefalosporinas en aquellos casos en los que se haya identificado o se sospeche *Enterococcus*. En general, en el huésped inmunocompetente, las infecciones menores localizadas por *Enterococcus* sensible pueden tratarse sólo con ampicilina. Los antibióticos con actividad inhibidora de β-lactamasa (clavulánico o sulbactam) proporcionan una ventaja adicional únicamente contra los pocos microorganismos cuya resistencia se debe a la producción de β-lactamasa. En las ITU no complicadas, la nitrofurantoína es eficaz cuando se sabe que el microorganismo es sensible a este antibiótico.

Las infecciones invasivas, como la sepsis, la meningitis y la endocarditis, por lo general se tratan con una combinación de penicilina o ampicilina con un aminoglucósido, cuando el germen es sensible. La vancomicina puede sustituir a la penicilina en los pacientes alérgicos, pero debe emplearse junto con un aminoglucósido, ya que ella sola no es bactericida. La endocarditis debida a cepas con alto nivel de resistencia a aminoglucósidos puede recidivar incluso tras un tratamiento prolongado. Se ha propuesto el empleo de altas dosis o de perfusión continua de penicilina para tratar estas infecciones en adultos, pero la sustitución valvular puede llegar a ser necesaria en última instancia. En los pacientes con bacteriemia enterocócica asociada a un catéter, éste debe retirarse con rapidez en la mayoría de los casos, aunque en ocasiones se ha conservado el catéter infectado mediante el uso combinado de ampicilina o vancomicina con un aminoglucósido.

Tratamiento de los enterococos resistentes a vancomicina (ERV)

El tratamiento de las infecciones graves causadas por cepas multirresistentes resistentes a la vancomicina es un reto especial. El linezolid, un antibiótico del grupo de las oxazolidinonas que inhibe la síntesis proteica, es bacteriostático contra la mayoría de las cepas de *E. faecium* y de *E. faecalis,* incluidos los aislados resistentes a la vancomicina. Las tasas de respuesta suelen ser >90%, incluidos los casos de bacteriemia y sepsis, y este antibiótico se ha convertido en el agente preferido del tratamiento de las infecciones por ERV en muchos centros. Informes anecdóticos ponen de manifiesto el éxito del linezolid en el tratamiento de meningitis causada por enterococos resistentes a vancomicina. Por desgracia, como se ha visto con otros antibióticos, está documentada la resistencia a linezolid y puede producirse la diseminación nosocomial de estos microorganismos. Con frecuencia el linezolid produce una supresión reversible de la médula ósea después de un uso prolongado y se asocia con infrecuentes apariciones de acidosis láctica y de neuropatía periférica irreversible. Puede observarse el síndrome serotonínico en pacientes que toman de modo concomitante antidepresivos selectivos inhibidores de la recaptación de serotonina. Entre las oxazolidinonas en desarrollo se incluye el tedizolid, que tiene mejor actividad in vitro frente a enterococos y parece tener unos favorables perfiles farmacocinéticos y de toxicidad en comparación con el linezolid.

La quinupristina-dalfopristina es un antibiótico combinado del tipo de las estreptograminas que inhibe la síntesis bacteriana de proteínas en dos etapas diferentes. Presenta actividad contra la mayoría de las cepas de *E. faecium,* incluidas las de alto nivel de resistencia a la vancomicina. Aproximadamente un 90% de las cepas de *E. faecium* son sensibles a quinupristina-dalfopristina in vitro. Sin embargo, este antibiótico es inactivo contra *E. faecalis,* por lo que no debe emplearse como fármaco único contra microorganismos grampositivos hasta que se excluya por el cultivo la presencia de *E. faecalis*. Los estudios sobre niños muestran que este antibiótico es eficaz y en general bien tolerado, aunque se han descrito episodios de artralgia y mialgia durante el tratamiento. Se ha descrito resistencia a él, pero es rara.

Antibióticos más modernos con actividad fiable contra ERV son la daptomicina y la tigeciclina. La daptomicina es un lipopéptido cíclico que es rápidamente bactericida frente a una amplia gama de microorganismos grampositivos. El antibiótico se inserta en la pared celular bacteriana, causando despolarización de la membrana y muerte celular. Se ha aprobado para el tratamiento de adultos con infecciones graves de la piel y los tejidos blandos, endocarditis del lado derecho y bacteriemia debida a microorganismos sensibles. La mayoría de las cepas de ERV (tanto *E. faecium* como *E. faecalis*) son sensibles a daptomicina in vitro, y su eficacia en pacientes adultos con ERV parece ser similar a la del linezolid. La experiencia con daptomicina en niños es limitada, sobre todo en el marco de infecciones por *Enterococcus*. Sin embargo, a tenor de la experiencia con pacientes adultos, la daptomicina puede ser una alternativa al linezolid cuando la resistencia o los efectos secundarios limitan la utilidad de dicho antibiótico. Puede que las dosis de daptomicina tengan que ser más altas en niños en comparación con las de los adultos debido a un aclaramiento renal más rápido. El antibiótico tiene una actividad no fiable en el pulmón y, por tanto, no debe utilizarse como único agente para tratar la neumonía. Se ha descrito rara vez resistencia tanto de *Staphylococcus aureus* como de *Enterococcus* a la daptomicina, en ocasiones apareciendo durante el tratamiento. La ceftarolina, una cefalosporina de quinta generación con actividad frente a *S. aureus* resistente a meticilina, tiene actividad frente a muchas cepas de *S. faecalis* y puede ser muy sinérgica con daptomicina frente a cepas no sensibles a daptomicina.

La tigeciclina es el primer antibiótico glicilciclínico clínicamente disponible. Se trata de un derivado de espectro ampliado de la familia de las tetraciclinas. Este agente inhibe la síntesis de proteínas al unirse al ribosoma 30S y es bacteriostático frente a los microorganismos sensibles. La tigeciclina tiene una amplia actividad contra microorganismos grampositivos, gramnegativos y anaerobios, incluidos *S. aureus* resistente a meticilina y ERV, y está aprobado para el tratamiento de adultos con infecciones de la piel y los tejidos blandos e infecciones intraabdominales debidas a microorganismos sensibles. No se ha demostrado aún su eficacia en infecciones por ERV en estudios clínicos y hay escasa experiencia publicada con empleo de tigeciclina en niños hasta el presente. Al igual que otros antibióticos tetraciclínicos, el empleo de tigeciclina puede producir discromía de los dientes y por lo general debe evitarse en niños menores de 8 años de edad. Son comunes los efectos secundarios gastrointestinales, que pueden ser intolerables.

Prevención

Las estrategias de prevención de la infección por enterococos suponen la retirada precoz de los catéteres urinarios e intravenosos y el desbridamiento de los tejidos necróticos. Las medidas generales de control de infecciones, como el seguimiento de los cultivos, de los pacientes y del personal, y el empleo estricto de bata y guantes son eficaces en la disminución de la tasas de colonización por ERV. No obstante, los microorganismos pueden persistir en objetos inanimados, como estetoscopios, lo que complica el control de su diseminación nosocomial. Para prevenir el surgimiento y la diseminación de los enterococos resistentes a la vancomicina, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades han elaborado unas pautas para el empleo prudente de la vancomicina. Se piensa también que los antibióticos con una amplia actividad frente a microorganismos anaerobios contribuyen a la colonización por ERV, lo que sugiere que un empleo prudente de tales antibióticos puede ayudar también a limitar la diseminación de ERV. Se han intentado estrategias de descolonización, pero son generalmente ineficaces en la erradicación del estado de portador en la piel o en el tracto gastrointestinal de ERV. En particular, no está indicado el tratamiento antimicrobiano para esta finalidad. En la actualidad no está claro el papel de los agentes probióticos en la eliminación de la colonización de ERV, pero pueden ayudar en el empleo antimicrobiano prudente y otras intervenciones de control de infecciones en la limitación de la diseminación nosocomial de ERV.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arias CA, Murray BE: The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance, *Nat Rev Microbiol* 10:266-278, 2012.

Butler KM: Enterococcal infection in children, *Semin Pediatr Infect Dis* 17:128-139, 2006.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), *Infect Control Hosp Epidemiol* 16: 105-113, 1995.

Linden PK: Optimizing therapy for vancomycin-resistant enterococci (VRE), *Semin Respir Crit Care Med* 28:632-645, 2007.

Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, et al: Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *Clin Infect Dis* 55:905-914, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 187

Difteria (*Corynebacterium diphtheriae*)

E. Stephen Buescher

La difteria es una infección tóxica aguda causada por especies de *Corynebacterium,* generalmente *Corynebacterium diphtheriae* y rara vez cepas toxigénicas de *Corynebacterium ulcerans*. A principios del siglo xx la difteria dejó de ser una causa importante de mortalidad infantil en Occidente para convertirse en una entidad médica rara. Los recuerdos recurrentes de la fragilidad de este éxito subrayan la necesidad de continuar con una promoción enérgica de los mismos principios en toda la comunidad global.

ETIOLOGÍA

Las corinebacterias son bacilos grampositivos aerobios, no encapsulados, no formadores de esporas y principalmente no móviles y pleomórficos. *C. diphtheriae* es con diferencia el agente más comúnmente aislado de difteria. *C. ulcerans* suele aislarse de animales y puede provocar una enfermedad humana similar. Dado que las corinebacterias no son exigentes en cuanto a medios de cultivo, su aislamiento se optimiza con el uso de un medio selectivo (agar sangre con cistina-telurito), que inhibe el crecimiento de microorganismos competidores y que, cuando se reduce por *C. diphtheriae,* deja las colonias de color negro-grisáceo. La diferenciación entre *C. diphtheriae* y *C. ulcerans* se basa en la actividad ureasa, siendo *C. ulcerans* ureasa-positivo. Se diferencian cuatro biotipos capaces de causar difteria (mitis, intermedius, belfanti y gravis), según la morfología de las colonias, la hemólisis y las reacciones de fermentación. La capacidad para producir la toxina diftérica resulta de la adquisición de un corinebacteriófago lisogénico bien por *C. diphtheriae* o bien por *C. ulcerans,* que codifica el gen de la toxina diftérica y confiere el potencial de producir difteria a estas cepas. Por tanto, *C. diphtheriae* no toxigénica indígena puede transformarse en toxigénica y causante de la enfermedad tras la importación de un *C. diphtheriae* toxigénico. Es necesario demostrar la producción de toxina diftérica o el potencial para la producción de la toxina en un aislado para confirmar la enfermedad. Esto se consigue in vitro mediante la técnica de inmunoprecipitación en agar (test de Elek) o in vivo con la neutralización de la toxina en cobayas, y esto último mediante la prueba de reacción de la cadena de polimerasa para la presencia del gen de la toxina. Las cepas toxigénicas y no toxigénicas son indistinguibles por el tipo de colonia, por microscopia o por pruebas bioquímicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Al contrario que otros **difteroides (bacterias corineformes),** que son ubicuos en la naturaleza, *C. diphtheriae* es un habitante exclusivo de las mucosas y la piel del ser humano. La diseminación se produce a través de las gotitas respiratorias, por contacto directo con secreciones respiratorias de individuos sintomáticos o por los exudados de lesiones cutáneas infectadas. Los portadores respiratorios asintomáticos son un medio importante de transmisión. Allí donde la difteria es endémica, un 3-5% de los individuos sanos pueden portar el microorganismo toxigénico, pero si la difteria no es frecuente, es raro que haya portadores. Las infecciones cutáneas y la presencia de portadores cutáneos son reservorios silenciosos de *C. diphtheriae* y los microorganismos pueden permanecer viables en el polvo o en los fómites hasta 6 meses. Se han probado o sospechado casos de transmisión a través de leche contaminada y de manipuladores de alimentos infectados.

En la década de 1920 se declararon cada año en EE.UU. más de 125.000 casos de difteria con 10.000 muertes, con unas tasas de mortalidad más elevadas entre los muy jóvenes y en los ancianos. La incidencia comenzó a bajar a partir de entonces, y con el uso extendido en EE.UU. del toxoide diftérico tras la Segunda Guerra Mundial descendió de forma constante durante el final de la década de 1970. Desde entonces, se han contado ≤5 casos de difteria al año en EE.UU. y ninguna epidemia de vía respiratoria. En Europa se alcanzaron reducciones similares. A pesar de la disminución en todo el mundo de la incidencia, la difteria es endémica en muchos países en vías de desarrollo con bajas tasas de inmunización contra la difteria.

Cuando la difteria era endémica en todo el mundo, afectaba más a los niños menores de 15 años. Desde la introducción de la inmunización con el toxoide, la enfermedad ha virado hacia los adultos que no se han expuesto de manera natural a *C. diphtheriae* toxigénica en la era de la vacuna y que presentan bajas tasas de vacunaciones de recuerdo. De los 27 casos esporádicos de difteria de la vía respiratoria que se declararon en la década de 1980, el 70% se produjeron entre personas mayores de 25 años. El brote más importante en el mundo desarrollado desde la década de 1960 sucedió entre 1990 y 1996 en los nuevos países independientes de la antigua Unión Soviética. Hubo más de 150.000 casos en 14 países. De éstos, más de un 60% de los casos se dieron en individuos mayores de 14 años. Las tasas de casos fatales estuvieron entre el 3% y el 23% según los países. Los factores de la epidemia fueron una gran población de adultos mal inmunizados, una tasa de inmunización infantil reducida, la inmigración, el hacinamiento y la incapacidad de responder de forma intensa durante las primeras fases de la epidemia. Se transportaron casos de difteria a muchos países europeos a partir de viajeros provenientes de estas áreas endémicas.

La mayoría de los casos demostrados de difteria de la vía respiratoria en EE.UU. en la década de 1990 se asociaron a la **importación** de *C. diphtheriae* toxigénica. Aunque está relacionado de forma clónica, se ha demostrado la persistencia de *C. diphtheriae* toxigénica en este país y Canadá durante al menos 25 años.

La **difteria cutánea,** una curiosidad cuando la difteria era frecuente, suponía más del 50% de los aislamientos de *C. diphtheriae* notificados en EE.UU. en 1975. Esta infección local, indolente en comparación con la infección mucosa, se asocia a una secreción prolongada de la bacteria, a una mayor contaminación del entorno y a una mayor transmisión a la faringe y la piel de los individuos en contacto estrecho. Los brotes se relacionan con la falta de hogar, el hacinamiento, la pobreza, el alcoholismo, la mala higiene, los fómites contaminados, la dermatosis subyacente y la introducción de nuevas cepas de fuentes exógenas. Ya no es una enfermedad tropical o subtropical: se documentaron 1.100 infecciones por *C. diphtheriae* en un vecindario de Seattle, WA (el sitio del último gran brote en EE.UU.), desde 1971 hasta 1982; el 86% eran cutáneas y en un 40% estaban implicadas cepas toxigénicas. La difteria cutánea es un reservorio importante de *C. diphtheriae* toxigénica en EE.UU. y su importación es con frecuencia el origen de casos esporádicos de difteria respiratoria.

PATOGENIA

Tanto *C. diphtheriae* toxigénico como no toxigénico causan infección mucosa y cutánea y rara vez son causa de infección local tras bacteriemia. El microorganismo suele quedarse en las capas superficiales de las lesiones cutáneas o en la mucosa respiratoria, induciendo inflamación local. La virulencia del microorganismo reside en su capacidad de producir la potente exotoxina polipeptídica de 62 kDa, que inhibe la síntesis proteica y causa necrosis tisular local. Durante los primeros días de infección respiratoria (normalmente en la faringe), se crea un denso coágulo necrótico de microorganismos, células epiteliales, fibrina, leucocitos y eritrocitos, que se convierte en una **seudomembrana** adherente gris-marrón con aspecto de cuero (*Diphthera* significa «cuero» en griego). Retirar dicha membrana es difícil y después se observa una submucosa sangrante y edematosa. La parálisis del paladar y la hipofaringe es un efecto local temprano de la toxina diftérica. La absorción de la toxina puede dar lugar a manifestaciones sistémicas: necrosis de los túbulos renales, trombocitopenia, miocardiopatía y/o desmielinización. Debido a que estas dos últimas complicaciones pueden darse entre 2 y 10 semanas tras la infección mucocutánea, se sospecha que el mecanismo fisiopatológico en algunos casos puede ser de origen inmunológico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la infección por *C. diphtheriae* dependen de la localización anatómica de la lesión, del estado inmunológico del huésped y de la producción y distribución sistémica de la toxina.

booksmedicos.org

Figura 187-1 Difteria amigdalina. *(Cortesía de Franklin H. Top, MD, Professor and Head of the Department of Hygiene and Preventive Medicine, State University of Iowa, College of Medicine, Iowa City, IA; y Parke, Davis & Company's Therapeutic Notes.)*

Difteria de la vía respiratoria

En la descripción clásica de 1.400 casos de difteria en California (1954), el principal foco de infección estuvo en las amígdalas o la faringe (94% de los casos), y la nariz y la laringe fueron las dos localizaciones siguientes en frecuencia. Tras un período de incubación de 2 a 4 días, se desarrollan signos y síntomas de inflamación local. La infección de la parte anterior de la nariz, que es más frecuente en los niños, causa una rinitis serosanguinolenta, purulenta y erosiva, con formación de membranas. Es característica la ulceración poco profunda de la nariz externa y del labio superior. En la difteria amigdalina y faríngea, el dolor de garganta es el síntoma universal precoz: sólo la mitad de los pacientes presentan fiebre, y unos pocos tienen disfagia, disfonía, malestar o cefalea. La inflamación faríngea leve va seguida de la formación de membranas amigdalinas unilaterales o bilaterales, que pueden extenderse a la úvula (lo que puede causar parálisis mediada por toxina), el paladar blando, la orofaringe posterior, la hipofaringe o las áreas glóticas (fig. 187-1). El edema de tejidos blandos subyacente y las adenopatías pueden ofrecer un aspecto de cuello de toro. El grado de extensión local se correlaciona de forma directa con la postración profunda, el aspecto de cuello de toro y la mortalidad debida al compromiso de la vía respiratoria o a las complicaciones secundarias a la toxina (fig. 187-2).

La membrana adherente característica, la extensión más allá de las fauces, la disfagia y la relativa ausencia de fiebre ayudan a diferenciar la difteria de las faringitis exudativas causadas por *Streptococcus pyogenes* o el virus de Epstein-Barr. La angina de Vincent, la flebitis infecciosa con trombosis de las venas yugulares (enfermedad de Lemierre) y la mucositis en pacientes que reciben quimioterapia suelen ser fáciles de distinguir por el contexto clínico. La infección de la laringe, la tráquea y los bronquios puede ser primaria o una extensión secundaria de una infección faríngea. La disfonía, el estridor, la disnea y una tos parecida al crup son signos clave. La diferenciación entre epiglotitis bacteriana, laringotraqueobronquitis viral grave y traqueítis estafilocócica o estreptocócica se basa en parte en la relativa escasez de otros signos y síntomas en la difteria y sobre todo en la visualización de seudomembranas adherentes en la laringoscopia y en la intubación.

Los pacientes con difteria laríngea tienen un riesgo importante de asfixia a causa del edema local de los tejidos blandos y de la obstrucción de la vía respiratoria por la membrana diftérica, un conglomerado denso de epitelio respiratorio y coágulo necrótico. El establecimiento de una vía respiratoria artificial y la resección de las seudomembranas son medidas que salvan la vida, pero los problemas obstructivos posteriores son frecuentes y las complicaciones sistémicas tóxicas, inevitables.

Figura 187-2 Difteria. Apariencia de cuello de toro en la linfadenopatía diftérica cervical. *(Cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.)*

Difteria cutánea

La difteria cutánea clásica es una infección indolente y no progresiva caracterizada por una úlcera superficial ectímica que no se cura, con una membrana gris-marrón. Las infecciones cutáneas diftéricas no siempre pueden diferenciarse del impétigo estreptocócico o estafilocócico y con frecuencia estas afecciones coexisten. En la mayoría de los casos, un proceso primario –como dermatosis, laceraciones, quemaduras, mordeduras o impétigo– es infectado secundariamente por *C. diphtheriae*. Las extremidades suelen afectarse más que el tronco o la cabeza. Son típicos el dolor, la inflamación, el eritema y el exudado. La hiperestesia o hipoestesia local es rara. En una minoría de pacientes con difteria cutánea se produce colonización de la vía respiratoria o infección sintomática con complicaciones tóxicas. Entre los adultos infectados en el brote de Seattle, un 3% con infecciones cutáneas y un 21% con infección nasofaríngea sintomática, con o sin afectación de la piel, mostraron miocarditis, neuropatía o complicaciones respiratorias obstructivas. Todos habían recibido al menos 20.000 unidades de antitoxina equina en el momento de la hospitalización.

Infecciones en otras localizaciones

C. diphtheriae puede causar infecciones mucocutáneas en otras localizaciones, como el oído (otitis externa), el ojo (conjuntivitis purulenta y ulcerosa) y el tracto genital (vulvovaginitis purulenta y ulcerosa). El contexto clínico, la ulceración, la formación de membranas y el sangrado submucoso ayudan a diferenciar la difteria de otras causas bacterianas y virales. Se han descrito casos raros de septicemia, que son casi siempre mortales. Se pueden producir casos esporádicos de endocarditis y en varios países ha habido casos agrupados en consumidores de drogas por vía parenteral; la puerta de entrada es probablemente la piel y casi todas las cepas son no toxigénicas. También se han observado casos esporádicos de artritis piogénica, sobre todo por cepas no toxigénicas, en adultos y en niños. Los difteroides aislados en localizaciones estériles no deben considerarse de forma rutinaria contaminantes sin un cuidadoso estudio del contexto clínico.

DIAGNÓSTICO

Las muestras para cultivo se deben obtener de la nariz y de la faringe y de cualquier otra lesión cutaneomucosa. Se debe recoger una porción de membrana para cultivo junto con el exudado subyacente. Se debe notificar al laboratorio el uso de medios selectivos. *C. diphtheriae* sobrevive a la desecación. Si se ha obtenido en un lugar alejado, se puede obtener una muestra con escobillón y guardarla en un envoltorio con gel de sílice para enviarla a un laboratorio de referencia. El examen directo de un frotis con tinción de Gram o con anticuerpos fluorescentes específicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

no es fiable. Los microorganismos corineformes que se aíslen en cultivos deben identificarse a nivel de especie, y en el caso de tratarse de *C. diphtheriae,* se realizarán pruebas de toxigenicidad y sensibilidad.

COMPLICACIONES

La obstrucción del tracto respiratorio por seudomembranas puede requerir broncoscopia o intubación y ventilación mecánica. Existen otros dos tejidos normalmente alejados de los puntos de infección por *C. diphtheriae* que pueden verse afectados de forma significativa por la **toxina diftérica:** el corazón y el sistema nervioso.

Miocardiopatía tóxica

La miocardiopatía tóxica se produce en aproximadamente un 10-25% de los pacientes con difteria respiratoria y es la responsable de un 50-60% de las muertes. En la mayoría de los pacientes se pueden detectar signos sutiles de miocarditis, en especial en los ancianos, pero el riesgo de complicaciones significativas se correlaciona de forma directa con la extensión y la gravedad de la enfermedad exudativa local orofaríngea, así como con el retraso en la administración de antitoxina. La primera evidencia de toxicidad cardíaca suele aparecer en la 2.ª o 3.ª semana de enfermedad, según mejora la clínica faríngea, pero puede ser de tipo agudo y presentarse en la primera semana de la enfermedad, un signo de mal pronóstico, o surgir insidiosamente en la 6.ª semana. La **taquicardia** desproporcionada para la fiebre suele ser habitual y puede demostrar toxicidad cardíaca o disfunción del sistema nervioso autónomo. Es frecuente encontrar en el electrocardiograma un intervalo PR alargado y cambios en el segmento ST y onda T, y a veces se ha detectado por ecocardiograma miocardiopatía hipertrófica o dilatada. Puede haber **disritmias** cardíacas únicas o progresivas como bloqueos de primer, segundo o tercer grado. Los resultados pueden mejorarse con marcapasos transvenosos temporales. También se han descrito disociación auriculoventricular y taquicardia ventricular, esta última con una elevada mortalidad asociada. La insuficiencia cardíaca congestiva puede tener un inicio insidioso o agudo. La elevación plasmática de la concentración de aspartato aminotransferasa es paralela a la gravedad de la mionecrosis. La disritmia grave tiene un pronóstico mortal. En cuanto a los hallazgos histológicos post mórtem, son variables: poca o difusa mionecrosis con una respuesta inflamatoria aguda. La recuperación de la miocardiopatía tóxica suele ser completa, aunque los que sobreviven a disritmias graves pueden sufrir defectos de conducción permanentes.

Neuropatía tóxica

Las complicaciones neurológicas se corresponden con la gravedad de la infección primaria y son de inicio multifásico. Unas 2 o 3 semanas después del inicio de la inflamación orofaríngea suele aparecer hipoestesia y **parálisis** local del paladar blando. Después puede producirse una debilidad de los nervios de la faringe posterior, la laringe y la cara que da lugar a una **voz nasal,** dificultad para tragar y riesgo de muerte por aspiración. Las **neuropatías craneales** se originan de forma característica en la 5.ª semana y provocan parálisis oculomotora y ciliar, que pueden provocar estrabismo, visión borrosa o dificultad para la acomodación. La **polineuropatía** simétrica comienza en un plazo de 10 días a 3 meses tras la infección faríngea y causa sobre todo insuficiencia motora con disminución de los reflejos tendinosos. Se ha descrito debilidad muscular proximal en las extremidades con progresión distal y, con mayor frecuencia, debilidad muscular distal con progresión proximal. En este último caso, los hallazgos clínicos y en líquido cefalorraquídeo son indistinguibles de los del síndrome de Guillain-Barré. Después puede sobrevenir una parálisis diafragmática. Es probable que la recuperación neurológica sea completa. Rara vez, al cabo de 2 o 3 semanas tras el inicio de la enfermedad, la disfunción de los centros vasomotores puede causar hipotensión o insuficiencia cardíaca.

La recuperación de la miocarditis y la neuritis suele ser completa, aunque con frecuencia es lenta. Los corticoides no reducen estas complicaciones y no se recomiendan.

TRATAMIENTO

La antitoxina específica es la piedra angular del tratamiento y se debe administrar de acuerdo al diagnóstico clínico. Debido a que neutraliza sólo a la toxina libre, su eficacia disminuye según pasa el tiempo desde el inicio de los síntomas mucocutáneos. La antitoxina diftérica equina en EE.UU. sólo está disponible en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Los médicos que se enfrenten a un caso sospechoso de difteria pueden contactar con el CDC diphteria duty officer (770-488-7100 24 horas al día). La antitoxina se administra en una sola dosis empírica de 20.000-100.000 unidades según el grado de toxicidad, la localización y el tamaño de la membrana y la duración de la enfermedad. Es probable que no tenga ningún valor en el tratamiento de las lesiones cutáneas locales, pero aun así su uso es prudente, ya que se pueden producir secuelas tóxicas. Los preparados comerciales de inmunoglobulina intravenosa contienen títulos bajos de anticuerpos contra la toxina diftérica; su empleo en el tratamiento de la difteria no está probado ni aprobado. Tampoco se recomienda la antitoxina en los portadores asintomáticos.

El tratamiento antibiótico se indica para interrumpir la producción de toxina, tratar la infección localizada y prevenir la transmisión del microorganismo a las personas cercanas. *C. diphtheriae* suele ser sensible a varios fármacos in vitro, como las penicilinas, la eritromicina, la clindamicina, la rifampicina y la tetraciclina. Es frecuente encontrar resistencia a la eritromicina en aquellas poblaciones en las que se ha empleado mucho ese antibiótico. Tan sólo se recomienda el uso de eritromicina o penicilina; la eritromicina muestra un margen superior a la penicilina en la erradicación del estado de portador nasofaríngeo. Un tratamiento adecuado es la eritromicina (40-50 mg/kg/día v.o. o i.v. divididos en tomas cada 6 horas; máximo: 2 g/día), la penicilina G cristalina acuosa (100.000-150.000 unidades/kg/día i.v. o i.m. divididas en tomas cada 6 horas), o la penicilina procaína diariamente (300.000 unidades/día i.m. en los que pesan menos de 10 kg; 600.000 unidades/día i.m. en los que pesan más de 10 kg) durante 14 días. El tratamiento antibiótico no sustituye a la terapia con antitoxina. Algunos pacientes con difteria cutánea han sido tratados durante 7-10 días. La eliminación del microorganismo se debe documentar con dos cultivos sucesivos con resultado negativo, como mínimo, de la nariz y de la faringe (o de la piel), obtenidos con un intervalo de 24 horas tras completar el ciclo de tratamiento. Se repite la terapia con eritromicina si cualquiera de los cultivos resulta positivo para *C. diphtheriae*.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Se instauran precauciones frente a las gotitas en los pacientes con difteria faríngea; en los pacientes con difteria cutánea se observan precauciones de contacto hasta que los resultados de los cultivos posteriores al tratamiento sean negativos. Las heridas cutáneas se limpian en profundidad con agua y jabón. El reposo en cama es esencial durante la fase aguda, por lo general durante 2 semanas o más, hasta que pase el riesgo de lesión cardíaca sintomática. La vuelta a la actividad física vendrá guiada por el grado de toxicidad y la afectación cardíaca.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con difteria depende de la virulencia del microorganismo (la subespecie *gravis* tiene la tasa más alta de mortalidad), la edad del paciente, el estado de inmunización, la localización de la infección y la prontitud en la administración de la antitoxina. La mayoría de las muertes por difteria se deben a la obstrucción mecánica por la difteria laríngea o por la difteria en cuello de toro y a las complicaciones derivadas de la miocarditis. La tasa de mortalidad por difteria respiratoria de casi el 10% de los casos no ha variado en los últimos 50 años; en un brote ocurrido en Vietnam en 2004 la tasa fue del 8%. Durante la recuperación está indicada la administración de toxoide diftérico para completar las primeras series de dosis de recuerdo de inmunización, ya que no todos los pacientes desarrollan anticuerpos contra la toxina diftérica tras la infección.

PREVENCIÓN

La protección contra la enfermedad grave causada por infección por *C. diphtheriae* importada o autóctona depende de la inmunización. El mínimo nivel protector de antitoxina de difteria se estima en 0,01-0,10 UI/ml; el límite protector preciso no se ha definido. En los brotes, un 90% de los individuos con la enfermedad clínica tienen una cantidad de anticuerpos <0,01 UI/ml y un 92% de los portadores

booksmedicos.org

asintomáticos tiene valores >0,1 UI/ml. En estudios de seguimiento inmunológico en EE.UU. y en Europa Occidental, donde casi se ha alcanzado la inmunización universal durante la infancia, se ha visto que de un 25% hasta más de un 60% de los adultos carecen de niveles protectores de antitoxina, con niveles muy bajos sobre todo en los ancianos.

Todos los casos sospechosos de difteria se deben comunicar a las autoridades sanitarias locales y estatales. El fin de la investigación es prevenir los casos secundarios en los individuos expuestos y detectar las fuentes y los portadores para interrumpir la extensión de la enfermedad a individuos no expuestos. Las tasa de portadores entre quienes conviven con un caso de difteria es del 0-25%. El riesgo de desarrollo de difteria por la exposición a un caso en el hogar es aproximadamente del 2%, y del 0,3% tras el contacto con un portador.

Contactos con casos asintomáticos

Todas las personas que convivan con un paciente y las que tengan contacto respiratorio estrecho o contacto físico habitual con él serán monitorizadas con mucha atención durante los 7 días del período de incubación. Se realizarán cultivos de la nariz, la faringe y las lesiones cutáneas. La profilaxis antibiótica se presume que es efectiva y se administrará con independencia del estado de inmunización, empleando una única inyección de penicilina G benzatina (600.000 U i.m. en pacientes menores de 6 años de edad o 1.200.000 unidades i.m. en pacientes mayores de 6 años de edad) o eritromicina (40-50 mg/kg/día v.o. divididos en 4 tomas durante 10 días; máximo: 2 g/día). La vacuna con toxoide diftérico, en una presentación adecuada a la edad, se administra a individuos inmunizados que no han recibido una dosis de recuerdo en los últimos 5 años. Los niños que no hayan recibido su cuarta dosis deberán ser vacunados. Aquéllos que hayan recibido menos de tres dosis de toxoide diftérico o cuyo estado de inmunización se desconozca serán inmunizados con una preparación adecuada a la edad según el esquema primario.

Portadores asintomáticos

Cuando se identifica un portador asintomático, se administra de inmediato una profilaxis antibiótica durante 10-14 días y una preparación de toxoide diftérico adecuada a la edad, si no se ha recibido una dosis de recuerdo en el último año. Se coloca a los individuos bajo aislamiento respiratorio (colonización de la vía respiratoria) o bajo aislamiento cutáneo (sólo colonización cutánea) hasta que al menos los resultados de dos cultivos consecutivos, obtenidos con una diferencia de 24 horas tras el fin del tratamiento, sean negativos.

Se repiten los cultivos a partir de las 2 semanas desde el fin del tratamiento tanto para los pacientes como para los portadores; si los resultados son positivos, se administra un ciclo adicional de 10 días de eritromicina oral, con cultivos de seguimiento. Se deben realizar pruebas de sensibilidad, ya que se han descrito casos de resistencia a eritromicina. Ningún antibiótico erradica el estado de portador en el 100% de los individuos. En un informe no se consiguió la erradicación en un 21% de los portadores tras un único ciclo de antibiótico. En los hospitales modernos, la transmisión de la difteria es rara. Sólo se tratará como contactos a aquellas personas que tengan un contacto inusual con las secreciones respiratorias u orales. La investigación de los contactos casuales de los pacientes y de los portadores, o de las personas de la comunidad sin exposición conocida, ha mostrado tasas de portadores muy bajas y no se recomienda hacerla por rutina.

Vacuna

La única medida de control eficaz para proporcionar unos niveles protectores constantes y para disminuir la gravedad de la enfermedad por *C. diphtheriae* es la inmunización universal con toxoide diftérico a lo largo de la vida. Aunque la inmunización no evita el estado de portador respiratorio o cutáneo de *C. diphtheriae* toxigénica, sí disminuye la extensión tisular local, previene las complicaciones tóxicas, disminuye la transmisión del microorganismo y proporciona inmunidad en masa cuando al menos un 70-80% de la población está inmunizada.

El toxoide diftérico se prepara tratando la toxina con formaldehído, con potencia estandarizada y adsorbido a sales de aluminio, para aumentar la inmunogenicidad. Se han formulado dos preparaciones de toxoide diftérico según el límite de floculación (Lf), una medida de la cantidad de toxoide. Las preparaciones pediátricas (6 meses-6 años) (es decir, DTPa [toxoides diftérico y tetánico y tos ferina acelular], DT [toxoides diftérico y tetánico]) contienen 6,7-25,0 unidades Lf de toxoide por dosis de 0,5 ml; la preparación para adulto (es decir, dT; 10% de la dosis pediátrica de toxoide diftérico) contiene no más de 2 unidades Lf de toxoide por dosis de 0,5 ml. La formulación más potente (es decir, D) se utiliza en las series primarias y en las dosis de recuerdo para los niños de hasta 6 años, debido a su mayor inmunogenicidad y su mínima reactogenicidad. En los individuos de 7 años o más se recomienda dT en las series primarias y en las dosis de recuerdo, porque la concentración más baja de toxoide es lo bastante inmunogénica y porque, con la edad, al aumentar el contenido de toxoide se aumenta la reactogenicidad.

En los niños desde 6 semanas hasta 6 años se administran cinco dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica (D) (preferida DTPa) en una primera serie, que incluyen tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, más una cuarta dosis como parte integral de la serie primaria a los 15-18 meses de la tercera dosis. A los 4-6 años de edad se administra una dosis de recuerdo (a menos que la cuarta dosis primaria se haya aportado a la edad de 4 años o más). Para niños de 7 años o mayores, se disponen tres dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica de bajo nivel (d), en una serie primaria de dos dosis separadas por 4-8 semanas y una tercera a los 6-12 meses de la segunda dosis. La primera dosis debe ser Tdpa, y las dosis posteriores deben ser Td. La única contraindicación del toxoide diftérico y del tétanos es el antecedente de una reacción neurológica o de hipersensibilidad grave tras una dosis previa. En los niños menores de 7 años en los que está contraindicada la vacuna de *B. pertussis* se emplea DT. Los que han comenzado la inmunización con DTPa o DT antes del primer año de edad deben recibir un total de cinco dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica (D) antes de los 6 años. En aquéllos que comienzan la inmunización aproximadamente al cumplir el primer año de edad, la serie primaria es de tres dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica (D), con un recuerdo a los 4-6 años, a menos que la tercera dosis se diese después de los 4 años.

Se recomienda una dosis de recuerdo, compuesta por una preparación adulta de Tdpa, a los 11-12 años de edad. Los adolescentes de 13-18 años que no hayan recibido la dosis de recuerdo Td o Tdpa a los 11-12 años o en quienes hayan pasado 5 años o más desde la dosis de recuerdo Td también deben recibir una dosis única de Tdpa si han completado las series DTP/DTPa.

No existe ninguna asociación conocida de DT o dT con un alto riesgo de convulsiones. Los efectos secundarios locales por sí solos no impiden su uso. El paciente que experimenta una reacción de hipersensibilidad tipo Arthus o una temperatura ≥39,4 °C tras una dosis de dT, lo cual es raro, suele tener niveles altos de antitoxina tetánica en plasma y no debe recibir dT más de una vez cada 10 años, incluso si presenta heridas con riesgo de infección tetánica. Las preparaciones DT o dT pueden administrase junto con otras vacunas. Las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* que contienen toxoide diftérico (PRP-D) o la variante de la toxina diftérica, la proteína CRM_{197} (HbOC), no son sustitutos de la inmunización con el toxoide diftérico y no parecen afectar a la reactogenicidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **188**

Listeria monocytogenes

Robert S. Baltimore y Thomas S. Murray

La listeriosis en los seres humanos la causa sobre todo *Listeria monocytogenes,* una de las seis especies del género *Listeria,* de distribución amplia en la naturaleza y a lo largo de la cadena alimentaria. Se suele encontrar un reservorio animal que origina las infecciones en los seres humanos, que a su vez son más frecuentes en los más pequeños y en los más mayores. Entre la población pediátrica predominan las infecciones perinatales y suelen ser secundarias a la infección o colonización materna. Después

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Respiratory diphtheria-like illness caused by toxigenic Corynebacterium ulcerans—Idaho, 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60(3):77, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

del período neonatal, la infección es más frecuente en los niños y adultos inmunodeprimidos (deficiencias de células T) y en los ancianos. Para la mayoría de la gente, el principal riesgo de infección por *Listeria* es la transmisión por alimentos. En EE.UU., los brotes por causa alimentaria se deben a productos lácteos tratados de forma inadecuada y a vegetales contaminados, y afectan sobre todo a los individuos con más riesgo de enfermedad esporádica.

ETIOLOGÍA

Los miembros del género *Listeria* son bacilos grampositivos anaerobios facultativos, móviles, no formadores de esporas y catalasa-positivos. En el laboratorio, *Listeria* puede distinguirse de otros bacilos grampositivos por su característica motilidad por volteo y crecimiento a temperatura fría (4-10 °C). Las seis especies de *Listeria* se dividen en dos grupos genéticamente diferentes según los estudios de hibridación ADN-ADN. Un grupo contiene la especie *L. grayi,* considerada no patogénica. El segundo grupo contiene cinco especies: las no hemolíticas *Listeria innocua* y *L. welshimeri* y las hemolíticas *L. monocytogenes, L. seeligeri* y *L. ivanovii*. *L. ivanovii* es patogénica en animales y la gran mayoría de las enfermedades en humanos y animales se deben a *L. monocytogenes*.

Se ha intentado la subtipificación de *L. monocytogenes* para fines epidemiológicos con el empleo del antígeno termoestable somático O y el termolábil flagelar H, la fagotipificación, la electroforesis en gel de campo pulsado, la ribotipificación y la electroforesis enzimática multifocal. La tipificación electroforética demuestra la estructura clonal de las poblaciones de *L. monocytogenes,* así como la existencia de poblaciones compartidas entre las fuentes animales y humanas. La subtipificación es un componente importante para determinar si los casos están conectados o son esporádicos, pero por lo general requiere la colaboración con un laboratorio especializado.

Para establecer una identificación de *L. monocytogenes* suele bastar con pruebas bioquímicas seleccionadas, junto con la demostración de la motilidad por volteo, la formación de un velo en forma de paraguas bajo la superficie del medio semisólido, hemólisis y una típica prueba de adenosina monofosfato cíclico.

EPIDEMIOLOGÍA

L. monocytogenes se encuentra en la naturaleza, se ha aislado en todos los entornos ambientales y se asocia a una enfermedad epizoótica y a más de 42 especies de animales domésticos y salvajes y 22 especies de aves que lo portan. La enfermedad epizoótica en grandes animales como las ovejas y el ganado vacuno se ha asociado con los abortos y con «enfermedad del rodeo», una forma de meningitis basilar. *L. monocytogenes* se ha aislado en aguas de desecho, en el forraje y en la tierra, donde sobrevive durante más de 295 días. Rara vez se produce la transmisión entre humanos excepto en la transmisión materno-fetal. La incidencia anual de listeriosis disminuyó un 36% entre 1996 y 2004, y ha permanecido al mismo nivel desde entonces. En 2002, un brote resultó en 54 enfermos, 8 muertes y 3 muertes fetales en 9 estados. El estudio del origen de la infección encontró como fuente común el consumo de carne de pavo contaminada. Las tasas varían entre los diferentes estados de EE.UU. En 2011 se rastreó un brote con 84 casos y 15 fallecimientos en 19 estados hasta cantalupos a partir de un único origen. Los casos fueron conectados por medio del empleo de electroforesis en gel de campo pulsado, que mostró cuatro cepas diferentes rastreadas al mismo origen. La tasa de infecciones listeriósicas varía según los estados. La listeriosis humana epidémica se ha asociado a la transmisión alimentaria en algunos brotes importantes, sobre todo debido a quesos blandos caducados; a leche y productos lácteos mal pasteurizados; a carnes crudas, preparados precocinados de vaca, cerdo y pollo y carne envasada contaminados; y a vegetales que han crecido en granjas con suelo contaminado por las heces de los animales colonizados. La incidencia de infecciones por *Listeria* en EE.UU. en 2008 fue de 0,29 casos por 100.000 habitantes, y la más alta se dio en niños menores de 4 años de edad, seguidos de los adultos de más de 60 años de edad. La capacidad de *L. monocytogenes* de crecer a temperaturas de hasta 4 °C aumenta el riesgo de transmisión a partir de quesos blandos caducados y comida contaminada almacenada. Se han producido pequeños brotes nosocomiales de transmisión persona a persona en los servicios obstétricos y en las guarderías de hospitales. La listeriosis esporádica endémica está menos caracterizada. Las vías probables de transmisión son la alimentaria y la zoonótica. La transmisión zoonótica con infecciones cutáneas se da entre los veterinarios y granjeros que tratan con animales enfermos.

Tabla 188-1 Tipos de infección por *Listeria monocytogenes*

Listeriosis del embarazo
Listeriosis neonatal:
Inicio precoz
Inicio tardío
Brotes alimentarios/gastroenteritis febril
Listeriosis en niños y adultos sanos (rara)
Infecciones focales por *Listeria* (p. ej., meningitis, endocarditis, neumonía, absceso hepático, osteomielitis, artritis séptica)
Listeriosis en inmunodeprimidos:
Neoplasias linfohematógenas
Enfermedades vasculares del colágeno
Diabetes mellitus
Infección por VIH
Receptores de trasplante
Insuficiencia renal en diálisis peritoneal
Listeriosis del anciano

Los casos de listeriosis se acumulan en las edades extremas de la vida. Algunos estudios muestran tasas más altas en los varones y un predominio estacional al final del verano y en el otoño en el hemisferio norte. Fuera del período neonatal y durante el embarazo, la enfermedad se suele presentar en los pacientes con inmunosupresión, con un riesgo 100-300 veces mayor entre los pacientes VIH-positivos y los ancianos (tabla 188-1). En un estudio de vigilancia reciente realizado en Inglaterra, las neoplasias dieron cuenta de un tercio de los casos, con un riesgo especial asociado con cáncer en las personas de edad avanzada.

El período de incubación, que se define sólo para la enfermedad alimentaria, es de 21-30 días, pero en algunos casos puede ser mayor. En un 1-5% de las personas sanas y en un 5% de los trabajadores de los mataderos se ha descrito estado de portador asintomático y excreción fecal, pero la duración de dicha excreción, cuando se estudia, es corta (<1 mes).

PATOLOGÍA

Uno de los principales conceptos de la patología y patogenia de *Listeria* es su capacidad para sobrevivir como patógeno intracelular. *Listeria* incita una respuesta mononuclear y la elaboración de citocinas produciendo una enfermedad multisistémica, en particular meningitis piogénica. Se han descrito reacciones granulomatosas y formación de microabscesos en muchos órganos, incluidos el hígado, los pulmones, las glándulas suprarrenales, los riñones, el sistema nervioso central (SNC) y, sobre todo, la placenta. Los modelos animales muestran translocación, el paso de microorganismos intraluminales a través de la mucosa intestinal intacta; no se sabe si esto mismo ocurre en los seres humanos. El examen histológico de tejidos, incluida la placenta, muestra inflamación granulomatosa y formación de microabscesos. Los microorganismos intracelulares pueden observarse con frecuencia con empleo de tinciones especiales.

PATOGENIA

Listeria normalmente penetra en el huésped a través del tracto gastrointestinal. La acidez gástrica aporta una cierta protección, y los medicamentos que elevan el pH gástrico pueden favorecer la infección. Los estudios de diseminación intracelular e intercelular de *L. monocytogenes* revelan una patogenia compleja. Se identifican cuatro etapas patogénicas: internalización por fagocitosis, escape de la vacuola fagocítica, nucleación de filamentos de actina y diseminación de célula a célula. La listeriolisina, una hemolisina que es el factor de virulencia mejor caracterizado, probablemente media en la lisis de las vacuolas y es la responsable de la zona de hemólisis alrededor de las colonias en los cultivos sólidos que contienen sangre. En la diseminación de célula a célula, la locomoción se realiza a través de la polimerización

booksmedicos.org

citocalasina-sensible de los filamentos de actina, que extruyen la bacteria en seudópodos, que a su vez son fagocitados por las células adyacentes, necesitando escapar de una vacuola con doble membrana. Este mecanismo protege a la bacteria intracelular de la acción de la inmunidad humoral y es el responsable de la necesidad, bien conocida, de la activación, mediada por células T, de los monocitos por parte de linfocinas para eliminar la infección y establecer la inmunidad. Parece que la secreción de adenosina monofosfato cíclico por las bacterias induce la producción de interferón por el huésped, lo que activa el sistema inmunitario para luchar contra el microorganismo. El riesgo significativo de listeriosis en pacientes con depresión de la inmunidad por células T habla del papel de esta rama del sistema inmunitario. El papel de los anticuerpos opsonizantes en la protección contra la infección no se conoce con claridad. Además, los sideróforos depuran hierro del huésped, lo que facilita el crecimiento del microorganismo y explica probablemente el riesgo relativamente mayor de listeriosis en los síndromes de sobrecarga de hierro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la listeriosis depende mucho de la edad del paciente y de las circunstancias de la infección.

Listeriosis en el embarazo

Las mujeres embarazadas tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones por *Listeria* (aproximadamente 20 veces más que las mujeres no embarazadas) debido probablemente a un deterioro relativo de la inmunidad celular. *L. monocytogenes* ha crecido en cultivos fetales y de placenta de embarazos que terminaron en abortos espontáneos. La presentación habitual es en el 2.° y el 3.^{er} trimestre como una enfermedad de tipo griposo que puede dar lugar a una siembra de los contenidos uterinos por bacteriemia. La listeriosis materna rara vez es grave, pero se han descrito casos de meningitis durante el embarazo. La identificación y el tratamiento en esta etapa se asocian a una evolución gestacional normal, y el feto puede no estar infectado incluso si la madre no recibe tratamiento. En otros casos, la listeriosis placentaria da lugar a la infección del feto, lo que puede relacionarse con abortos o con partos prematuros. Los partos de prematuros infectados conllevan una mortalidad infantil muy elevada. La enfermedad diseminada se manifiesta al nacer, con frecuencia por un exantema pustuloso difuso. La infección de la madre suele resolverse sin tratamiento específico tras el parto, pero puede presentarse fiebre posparto e infección de los loquios.

Listeriosis neonatal

Se reconocen dos presentaciones clínicas de la listeriosis neonatal: enfermedad neonatal de inicio precoz (con menos de 5 días de edad, generalmente entre 1 y 2 días después del nacimiento), que es una forma ante todo septicémica, y enfermedad neonatal de inicio tardío (con más de 5 días de edad, y una media de 14 días de vida), que es una forma predominantemente meningítica (tabla 188-2). Las principales características de las dos presentaciones son similares a los síndromes clínicos descritos para el estreptococo del grupo B (v. cap. 184).

La enfermedad precoz se debe a infecciones leves transplacentarias o ascendentes desde el tracto genital femenino. Existe una fuerte asociación entre el aislamiento de *L. monocytogenes* en el tracto genital materno, las complicaciones obstétricas, la prematuridad y la sepsis neonatal con afectación multiorgánica sin localización en el SNC. La tasa de mortalidad es de aproximadamente un 20-30%.

Se conoce poco sobre la epidemiología de la enfermedad tardía. El inicio suele ser tras el 5.° día de vida y antes del día 30. Los niños afectados con frecuencia han nacido a término, los cultivos en la madre son negativos y ésta no presenta síntomas. El síndrome de presentación suele ser una meningitis purulenta que, si se trata bien, tiene una mortalidad menor del 20%.

Tabla 188-2 Características de la listeriosis neonatal precoz y tardía

INICIO PRECOZ (<5 DÍAS)	INICIO TARDÍO (≥5 DÍAS)
Cultivos maternos positivos para *Listeria*	Cultivos maternos negativos para *Listeria*
Complicaciones obstétricas	Gestación sin complicaciones
Parto prematuro	Parto a término
Bajo peso al nacer	Peso normal al nacer
Sepsis neonatal	Meningitis neonatal
Media de edad al inicio, 1,5 días	Media de edad al inicio, 14,2 días
Tasa de mortalidad >30%	Tasa de mortalidad <10% Brotes nosocomiales

Infecciones posnatales

La listeriosis fuera del período neonatal puede presentarse en raras ocasiones en niños por lo demás sanos, pero es más frecuente asociada a estados de inmunodepresión o neoplasias. Cuando está asociada con brotes de transmisión alimentaria, la enfermedad puede cursar con síntomas gastrointestinales o con cualquiera de los síndromes de *Listeria*. La presentación clínica suele ser la meningitis, con menos frecuencia la sepsis y, rara vez, otra afectación del SNC como la cerebritis, la meningoencefalitis, el absceso cerebral o el absceso de la médula espinal. También puede aparecer en un foco fuera del SNC como una artritis infecciosa, una osteomielitis, una endocarditis, una peritonitis (asociada con diálisis peritoneal) o un absceso hepático. No se sabe si los frecuentes síntomas gastrointestinales son el resultado de una infección entérica, ya que la vía de adquisición con frecuencia es desconocida.

DIAGNÓSTICO

Se debe incluir la listeriosis en el diagnóstico diferencial de las infecciones del embarazo, la sepsis y meningitis neonatal y la sepsis o meningitis de los niños mayores con neoplasias, bajo tratamiento inmunosupresor o que han sido sometidos a trasplante. El diagnóstico se establece con el cultivo de *L. monocytogenes* en sangre o en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Cuando la infección intrauterina resulte en un parto prematuro o en una sepsis neonatal de inicio precoz se deben obtener cultivos del cérvix, la vagina, los loquios y, si es posible, la placenta. Los cultivos de infecciones en espacios cerrados también pueden resultar útiles. Es importante avisar al laboratorio en los casos sospechosos para que los aislados de *Listeria* no se interpreten como difteroides contaminantes.

También resulta útil realizar un examen histológico de la placenta. Las pruebas con la reacción en cadena de la polimerasa detectan *L. monocytogenes,* pero los ensayos comerciales sólo están disponibles para uso en investigación, no para fines diagnósticos. Las pruebas serológicas no son útiles.

Diagnóstico diferencial

La listeriosis es indistinguible en el plano clínico de la sepsis y la meningitis neonatales debidas a otros microorganismos. La presencia de monocitosis en sangre periférica sugiere la posibilidad de listeriosis. La linfocitosis o la monocitosis pueden ser moderadas o importantes. Después del período neonatal, la infección del SNC por *L. monocytogenes* produce fiebre, cefalea, convulsiones y signos de irritación meníngea. De forma característica puede estar afectado el tronco cerebral. La concentración de leucocitos puede oscilar entre normal y levemente elevada y los hallazgos en el LCR son variables y menos llamativos que en las causas más comunes de meningitis bacteriana. Pueden predominar los leucocitos polimorfonucleares o las células mononucleares, con cambios de polimorfonucleares a células mononucleares en muestras de punciones lumbares secuenciales. La glucorraquia puede ser normal, pero una hipoglucorraquia refleja la gravedad de la infección. La concentración de proteínas en LCR tiene una elevación moderada. *L. monocytogenes* se aísla en la sangre en un 40-75% de los casos de meningitis debidos a este microorganismo. Las infecciones focales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

profundas como la endocarditis, la osteomielitis y los abscesos hepáticos por *L. monocytogenes* no son distinguibles en la clínica de las originadas por los microorganismos que con más frecuencia causan infección en estas localizaciones. Se deben sospechar infecciones cutáneas en los pacientes con antecedentes de contacto con animales, sobre todo con los productos de la concepción.

TRATAMIENTO

El surgimiento de múltiples resistencias antibióticas obliga a realizar de rutina pruebas de sensibilidad de todos los aislados. El tratamiento de elección es la ampicilina sola (100-200 mg/kg/día i.v. cada 6 horas; 200-400 mg/kg/día i.v. cada 6 horas si existe meningitis) o en combinación con un aminoglucósido (5-7,5 mg/kg/día i.v. cada 8 horas). El aminoglucósido favorece la actividad bactericida y se recomienda generalmente en casos de endocarditis y meningitis. La dosis para los adultos es ampicilina (4-6 g/día divididos en dosis cada 6 horas) más un aminoglucósido. En caso de meningitis debe doblarse la dosis de ampicilina. Los neonatos requieren especial atención en cuanto a las dosis, ya que necesitan intervalos más largos entre dosis por la mayor semivida de los antibióticos en su organismo. *L. monocytogenes* no es sensible a las cefalosporinas, incluidas las de tercera generación. Si se emplean estos antibióticos como tratamiento empírico de la sepsis o meningitis neonatal resulta esencial añadir ampicilina por la posible infección por *L. monocytogenes*. Otras opciones son la vancomicina, la vancomicina más un aminoglucósido, la trimetoprima-sulfametoxazol y la eritromicina. La duración del tratamiento es de 2 a 3 semanas, con la recomendación de 3 semanas en las personas inmunodeprimidas o en los pacientes con meningitis. En los casos de endocarditis, absceso cerebral u osteomielitis, el tratamiento es más largo. Es innecesario el tratamiento antibiótico para la gastroenteritis sin enfermedad invasiva.

PRONÓSTICO

La listeriosis gestacional precoz puede asociarse con abortos, aunque se ha descrito infección materna sin afectación fetal. No existen evidencias convincentes sobre la asociación de *L. monocytogenes* con los abortos de repetición en los seres humanos. La tasa de mortalidad es mayor del 50% en los niños prematuros infectados en el útero, del 30% en la sepsis neonatal de inicio precoz, del 15% en la meningitis neonatal de inicio tardío y menor del 10% en los niños mayores con tratamiento adecuado precoz. Se ha descrito retraso mental, hidrocefalia y otras secuelas del SNC en pacientes que han sobrevivido a una meningitis por *Listeria*.

PREVENCIÓN

La listeriosis se puede prevenir con la pasteurización y cocinando los alimentos. También puede ser beneficioso irradiar los productos cárnicos. Se debe evitar el consumo de lácteos no pasteurizados o sin los procesos adecuados, sobre todo quesos blandos, y de carnes no cocinadas o precocinadas que se han almacenado a más de 4 °C durante mucho tiempo y vegetales sin lavar (tabla 188-3). Esto cobra especial importancia durante el embarazo y en los inmunodeprimidos. Hay que evitar, en la medida de lo posible, los animales domésticos infectados. La educación en relación con la reducción del riesgo se dirige particularmente a las mujeres embarazadas y las personas que están siendo tratadas por cánceres.

El cuidadoso lavado de las manos es esencial para prevenir la diseminación nosocomial en las unidades obstétricas y de neonatos. Los pacientes inmunocomprometidos que reciben profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol están protegidos contra infecciones por *Listeria*. Debe informarse inmediatamente de los casos y en especial de los brotes a las autoridades sanitarias públicas para poder iniciar a tiempo la investigación con el objeto de interrumpir la transmisión desde la fuente contaminada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 188-3 Prevención de la listeriosis de origen alimentario

Recomendaciones generales para prevenir una infección por *Listeria:*	Recomendaciones de la FDA sobre el lavado de manos y manipulación de alimentos.
	• Lave minuciosamente con agua corriente los alimentos crudos, como frutas y verduras, antes de comerlos, cortarlos o cocinarlos. Aunque estén pelados, deben ser lavados primero.
	• Limpie con un cepillo los alimentos, como melones y pepinos.
	• Séquelos con un paño limpio o una toalla de papel.
	• Separe las carnes y aves no cocinadas de las verduras, alimentos cocinados o precocinados.
	Mantenga la cocina y el ambiente limpios y seguros.
	• Lave los cuchillos, tablas de cortar, encimeras y las manos después de manipular y preparar alimentos no cocinados.
	• Sepa que *Listeria monocytogenes* puede crecer en los alimentos del refrigerador. Utilice un termómetro de refrigerador para comprobar la temperatura en su interior. El refrigerador debe estar a 4,5 °C o menos y el congelador a −17,8 °C o menos.
	• Limpie inmediatamente los vertidos en el refrigerador, especialmente líquido de envases de salchichas y de carne, carne cruda y aves crudas.
	• Limpie las paredes interiores y las estanterías del refrigerador con agua caliente y jabón líquido. Luego, aclare.
	Cocine suficientemente la carne y las aves.
	• Cocine suficientemente los alimentos crudos de origen animal como ternera, cerdo o aves hasta lograr una temperatura interior segura. En relación con las temperaturas recomendadas de carne y aves véase el gráfico de temperaturas de cocinado mínimas seguras en http://www.FoodSafety.gov.
	Almacene los alimentos de modo seguro.
	• Use el alimento precocinado o listo para su consumo lo antes posible. No lo almacene en el refrigerador pasada la fecha de caducidad; siga las directrices del tiempo de almacenamiento de la USDA:
	  • Perritos calientes: no almacene un envase abierto durante más de 1 semana y un envase no abierto más de 2 semanas en el refrigerador.
	  • Fiambres y embutidos envasados: no almacene un envase sin abrir sellado en fábrica durante más de 2 semanas. No almacene en el refrigerador durante más de 3-5 días envases abiertos o carne cortada en la charcutería.
	• Divida las sobras en recipientes poco hondos para facilitar un enfriamiento rápido y homogéneo. Cubra con cierre hermético o envuelva en papel transparente o de aluminio. Consuma las sobras en 3-4 días.
	Elija los alimentos más seguros.
	• No beba leche no pasteurizada y no consuma alimentos que contengan leche no pasteurizada.

booksmedicos.org

Tabla 188-3 Prevención de la listeriosis de origen alimentario *(cont.)*

Además de lo indicado previamente, las recomendaciones para las personas de alto riesgo, como embarazadas, inmunodeprimidos y ancianos, incluyen:	Carnes • No consuma perritos calientes, fiambres, embutidos (p. ej., mortadela de Bolonia) o salchichas fermentadas o secas a menos que sean calentadas hasta una temperatura interior de 73,9 °C o hasta que estén humeantes inmediatamente antes de servir. • Evite que el líquido de los envases de salchichas y de fiambres entre en contacto con otros alimentos, utensilios y superficies de preparación de alimentos. Lávese las manos después de manipular perritos calientes y embutidos. • Fíjese bien en las etiquetas de los productos. No consuma paté refrigerado adquirido en una charcutería o en la sección de charcutería de un supermercado. Pueden consumirse con seguridad los alimentos que no requieren refrigeración, como paté enlatado o en conserva. Se debe refrigerar el producto una vez abierto el envase. Quesos • No consuma quesos blandos, como feta, queso blanco, queso fresco, brie, Camembert, quesos azules o panela (queso panela) a menos que figure en la etiqueta que está fabricado con leche pasteurizada. Asegúrese de que en la etiqueta se lee «FABRICADO CON LECHE PASTEURIZADA». Pescados • No consuma pescado ahumado refrigerado a no ser que se encuentre en un plato cocinado, como un guiso, o a menos que sea un producto enlatado o en conserva. • Los pescados ahumados refrigerados, como salmón, trucha, pescado blanco, bacalao, atún y caballa, suelen estar etiquetados como «nova-style», «salmón ahumado», «arenque ahumado», «ahumado» o «cecina de atún». • Estos pescados suelen encontrarse en la sección de productos refrigerados o venderse en los mostradores de pescadería o gourmet en los establecimientos de comestibles y tiendas de delicatessen. • Se pueden consumir atún, salmón y otros pescados enlatados. Siga este consejo general de la FDA en relación con la seguridad del melón: • Los consumidores y los manipuladores de alimentos deben lavarse las manos con agua caliente y jabón durante al menos 20 segundos antes y después de manipular cualquier melón entero, como cantalupo, sandía o melón de pulpa dulce. • Limpie con un cepillo la superficie de los melones, como cantalupos, al agua corriente y séquelos con un paño seco o una toalla de papel antes de proceder al corte con un cuchillo. Asegúrese de desinfectar el cepillo después de haberlo usado, para evitar transferir bacterias de un melón a otro. • Consuma con prontitud el melón cortado o refrigérelo rápidamente. Mantenga refrigerado el melón cortado a 4,5 °C o menos (lo mejor es a 0-1,1 °C), durante no más de 7 días. • Deseche las porciones de melón cortado que hayan estado a temperatura ambiente durante más de 4 horas.

Adaptada de los Centers for Disease Control and Prevention: Listeria *(Listeriosis): prevention. Disponible en* http://www.cdc.gov/listeria/prevention.html.

Capítulo **189**

Actinomyces

Richard F. Jacobs y Gordon E. Schutze

Los microorganismos del género *Actinomyces* son bacterias anaerobias no esporuladas grampositivas que forman parte de la flora oral endógena normal de los seres humanos y tienen una estructura filamentosa y ramificada. La infección por estas bacterias se denomina **actinomicosis,** que es una enfermedad crónica, granulomatosa, supurativa, que se caracteriza por la diseminación directa a los tejidos contiguos a través de barreras anatómicas naturales formando numerosos tractos sinusales y fístulas de drenaje. Estas infecciones suelen afectar a las regiones cervicofacial, torácica, abdominal y pélvica.

ETIOLOGÍA

Se han identificado al menos 21 especies de *Actinomyces* que causan infección humana por medio de la secuenciación de ARNr 16S. *Actinomyces israelii* es la especie predominante que causa actinomicosis en los seres humanos. Otras especies implicadas son *Propionibacterium propionicum, Actinomyces odontolyticus, Actinomyces meyeri, Actinomyces naeslundii, Actinomyces gerencseriae* y *Actinomyces viscosus*.

Los microorganismos del género *Actinomyces* son parte de la flora endógena de las mucosas y se encuentran con frecuencia en varios especímenes clínicos, como el esputo, los lavados bronquiales, los exudados purulentos y los tejidos obtenidos quirúrgicamente o en necropsias. La tinción de las muestras de tejidos triturados lavados con suero salino estéril o de los exudados purulentos con procedimientos tipo Gram o ácido-alcohol resistencia pueden revelar estos microorganismos entre los clásicos gránulos de azufre, que se asocian característicamente con la enfermedad pulmonar causada por *A. israelii* o *A. meyeri*. Los cultivos en agar infusión de cerebro y corazón incubados a 37 °C en condiciones anaerobias (95% nitrógeno y 5% dióxido de carbono) y una muestra separada incubada aeróbicamente muestran microorganismos en las estrías de la siembra a las 24-48 horas. Las colonias de *A. israelii* son masas laxas de delicados filamentos ramificados que tienen un crecimiento característico en forma de araña. Las colonias de *A. naeslundii, A. viscosus* y *P. propionicum* pueden tener similares características de crecimiento. Las pruebas bioquímicas se emplean con frecuencia para el diagnóstico de especie, pero quedan limitadas por la complejidad de este grupo. Los nuevos métodos se basan en el análisis de la secuencia del ARN recombinante 16S.

EPIDEMIOLOGÍA

La actinomicosis tiene una distribución mundial y afecta a personas de todas las edades, con mayor incidencia en varones, posiblemente relacionada con una mayor incidencia de traumatismos o una higiene dental pobre. No hay relación con la raza, la estación ni la ocupación. En una revisión de 85 casos de actinomicosis, el 27% se dieron en personas de menos de 20 años de edad, y un 7% de ellos eran niños menores de 10 años. El paciente más joven de esta serie tenía 28 días. La fuente de infección en humanos es casi siempre la flora endógena. La incidencia ha disminuido gracias a la mejora en la higiene oral y al tratamiento antibiótico precoz de infecciones orales. Los factores de riesgo en niños incluyen traumatismos, caries dental, debilitamiento y diabetes mellitus mal controlada. Aunque la actinomicosis no es una infección oportunista común, se ha asociado con el uso de corticoides, leucemia, insuficiencia renal, inmunodeficiencias congénitas e infección por VIH. En un estudio, un antecedente de enfermedad o cirugía predispuso a 81 de 181 pacientes a la infección.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Cartwright EJ, Jackson KA, Johnson SD, et al: Listeriosis outbreaks and associated food vehicles, United States, 1998-2008, *Emerg Infect Dis* 19:1-9, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Multistate outbreak of listeriosis associated with Jensen Farms cantaloupe—United States, August-September 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:1357-1358, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Outbreak of invasive listeriosis associated with the consumption of hog head cheese–Louisiana, 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:401-405, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Vital signs: *Listeria* illness, deaths, and outbreaks–United States, 2009-2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:448-452, 2013.

Choi MJ, Jackson KA, Medus C, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): et al: Multistate outbreak of Listeriosis linked to soft-ripened cheese–United States, 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:294-295, 2014.

Le Monnier A, Abachin E, Beretti JL, et al: Diagnosis of *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis by real-time PCR for *HLY* gene, *J Clin Microbiol* 49:3917-3923, 2011.

Mook P, O'Brien SJ, Gillespie IA: Concurrent conditions and human Listeriosis, England, 1999-2009, *Emerg Infect Dis* 17:38-43, 2011.

Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB: Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes:* 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature, *Medicine (Baltimore)* 77:313-336, 1998.

Mylonakis E, Palious M, Hohmann EL, et al: Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases, *Medicine (Baltimore)* 81:260-269, 2002.

Ooi ST, Lorber B: Gastroenteritis due to *Listeria monocytogenes*, *Clin Infect Dis* 40:1327-1332, 2005.

Sauders BD, Fortes ED, Morse DL, et al: Molecular subtyping to detect human listeriosis clusters, *Emerg Infect Dis* 9:672-680, 2003.

Schaechter E, Youle M: Small things considered. Listeria's calling card, *Microbe Wash DC* 6:333, 2011.

Williams M, Schmidt RL, Lenz LL: Early events regulating immunity and pathogenesis during *Listeria monocytogenes* infection, *Trends Immunol* 33:488-495, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PATOGENIA

Las tres localizaciones importantes de infección por *Actinomyces* son, por orden de frecuencia, la cervicofacial, la abdominal y pélvica, y la pulmonar, aunque la infección puede afectar a cualquier órgano del cuerpo. La infección suele seguir a la introducción del microorganismo en los tejidos tras un traumatismo o cirugía. El sello distintivo de la actinomicosis es la diseminación que no respeta los tejidos o los planos fasciales. El uso de dispositivos intrauterinos puede predisponer al desarrollo de actinomicosis pélvica. La actinomicosis pulmonar ocurre tras la inhalación o aspiración de microorganismos, la introducción de un cuerpo extraño colonizado o la extensión a partir de una infección actinomicótica cervicofacial o abdominal existente.

La infección se extiende de forma contigua y rara vez por vía hematógena. La actinomicosis es un proceso inflamatorio crónico, supurativo y cicatrizante. Los focos de infección muestran infiltrados celulares densos y supuración que forman muchos abscesos interconectados y trayectos fistulosos. Estos abscesos y trayectos fistulosos pueden seguirse de cicatrización curativa y a partir de ella el microorganismo se disemina en profundidad a través de los planos fasciales, lo que causa profundos trayectos fistulosos comunicantes. Los **gránulos de azufre** son característicos de la actinomicosis. En la tinción de hematoxilina-eosina se presentan como una masa adherente de neutrófilos polimorfonucleares que están adheridos a los conglomerados eosinófilos radiales del gránulo, que constituye la respuesta inmune del huésped. Pueden ser microscópicos o macroscópicos y suelen ser amarillos, acordes con su nombre, aunque también pueden ser blancos, grises o marrones.

La actinomicosis, incluso en las infecciones cerradas, suele ser, si no siempre, parte de una infección polimicrobiana en la que está implicada una mezcla de bacterias. En un gran estudio de más de 650 casos, la infección por *Actinomyces* se identificó como cultivo puro sólo en un caso y en general se identificó junto con otras bacterias de la flora oral, en especial las del **grupo HACEK,** que incluye *Haemophilus aphrophilus, Aggregatibacter* (antes *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*. *A. actinomycetemcomitans* es un bacilo gramnegativo exigente que forma parte de la flora oral y ha sido implicado como patógeno en la enfermedad periodontal. Otras especies bacterianas aisladas de forma concomitante en la actinomicosis humana son *Fusobacterium, Bacteroides, Capnocytophaga, Staphylococcus,* estreptococos aerobios y anaerobios*, Enterococcus* y Enterobacteriaceae.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las tres principales formas de actinomicosis (cervicofacial, abdominal y pélvica, y pulmonar) tienen distintos orígenes, pero pueden evolucionar a otras formas de enfermedad. El diagnóstico de actinomicosis en los niños sugiere un estado de inmunodeficiencia de base, en especial una enfermedad granulomatosa crónica (v. cap. 130).

Actinomicosis cervicofacial

En el paciente con actinomicosis cervical hay con frecuencia antecedentes de traumatismo oral, cirugía oral, procedimientos dentales o caries que facilitan la entrada de los microorganismos a los tejidos cervicofaciales. La actinomicosis cervicofacial suele presentarse como una masa indolora, de crecimiento lento, que puede producir fístulas cutáneas, una condición conocida como **mandíbula abultada** (fig. 189-1). Con menos frecuencia, la actinomicosis cervicofacial se presenta clínicamente como una infección piogénica aguda con una masa dolorosa, fluctuante y acompañada de trismus, de inflamación dura y de fístulas que drenan los característicos gránulos de azufre. El hueso no está afectado en las primeras etapas de la enfermedad, pero después puede desarrollarse una periostitis, una osteomielitis mandibular o un absceso perimandibular. La infección puede diseminarse por los trayectos fistulosos hasta los huesos craneales, lo que puede originar una meningitis. La capacidad de *Actinomyces* de progresar a través de los planos tisulares, e incluso a través del hueso, es clave para diferenciar esta infección de la nocardiosis. La forma cervicofacial de la actinomicosis es la que tiene mejor pronóstico, y en general se cura con el desbridamiento quirúrgico y con la escisión combinados con un tratamiento antibiótico.

Figura 189-1 Niño de 2 años con infección por VIH que presenta una actinomicosis con una fístula de drenaje crónica.

Actinomicosis abdominal y pélvica

Presenta característicamente una rotura de la mucosa del tracto gastrointestinal, normalmente como resultado de una perforación gastrointestinal aguda o tras un traumatismo abdominal. Los pacientes suelen presentar antecedentes de cirugía gastrointestinal, diverticulitis o apendicitis. De todas las formas de actinomicosis, el retraso en el diagnóstico es típico de la enfermedad abdominal o pélvica. La dolencia gastrointestinal se desarrolla clínicamente como apendicitis en un 25% de los casos, pero también puede hacerlo en forma de enfermedades ulcerosas. La infección suele aparecer tras una apendicectomía con una masa dura e irregular en el área ileocecal que se reblandece y después drena al exterior a través de una fístula. En un 15% de los casos de actinomicosis abdominal se ha descrito afectación hepática, con abscesos múltiples o únicos o con un patrón miliar. La evolución clínica es indolora, con fiebre, escalofríos, sudores nocturnos y pérdida de peso, similar a la presentación de la peritonitis tuberculosa. La infección suele diseminarse por extensión directa o, rara vez, por vía hematógena, lo cual puede afectar a cualquier tejido u órgano, incluidos los músculos, el bazo, los riñones, las trompas de Falopio, los ovarios, el útero, los testículos, la vejiga o el recto.

Las mujeres que utilizan dispositivos intrauterinos tienen riesgo de desarrollo de actinomicosis pélvica, que clásicamente se manifiesta en forma de un flujo vaginal anormal, dolor pélvico, dolor abdominal, menorragia, fiebre, masa pélvica y antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica. El riesgo es mayor si se ha llevado el dispositivo intrauterino durante más de 2 o 3 años.

Actinomicosis pulmonar

Una aspiración no detectada en un huésped predispuesto es el mecanismo típico para la actinomicosis torácica. Ni la clínica ni la presentación radiológica de la actinomicosis pulmonar son específicas. La actinomicosis pulmonar puede declararse como una infección endobronquial, una lesión de tipo tumoral, una neumonía difusa o un derrame pleural. Los principales síntomas son fiebre, tos productiva, dolor torácico y pérdida de peso. La infección con frecuencia diseca los planos tisulares y se extiende a través de la pared torácica o el diafragma, produciendo numerosas fístulas. Estas fístulas características contienen pequeños abscesos y drenaje purulento. Otras complicaciones son la destrucción ósea de las costillas adyacentes, el esternón y los cuerpos vertebrales. En ocasiones, la afectación de los pulmones es multilobar. Entre las condiciones que predisponen a la actinomicosis se incluyen las caries dentales, la aspiración, las lesiones térmicas o químicas por inhalación, los cuerpos extraños colonizados o la patología cervicofacial o abdominal preexistentes. La tríada radiográfica clásica de la actinomicosis torácica es consolidación crónica del lóbulo pulmonar inferior, empiema y periostitis ondulada de las costillas. El diagnóstico preciso puede ser más difícil por la propensión de *Actinomyces* a infectar cavidades pulmonares preexistentes. El diagnóstico puede establecerse con el examen

booksmedicos.org

del drenaje purulento de las fístulas, con la búsqueda de los gránulos de azufre y con el cultivo. La importancia de *Actinomyces* en esputo o en muestras de broncoscopia es limitada, ya que son microorganismos habituales en la flora oral.

Otras formas

La actinomicosis laríngea se ha descrito rara vez en adolescentes mayores. La colonización de la orofaringe por *Actinomyces* puede estar implicada en el desarrollo de hipertrofia amigdalina obstructiva. *Actinomyces pyogenes* en muy pocas ocasiones ha causado infecciones en los seres humanos, aunque ha habido casos de septicemia, endocarditis, meningitis, artritis, empiema, neumonía, otitis media, cistitis, mastoiditis, apendicitis e infección cutánea.

Las formas graves de periodontitis, en particular la periodontitis localizada juvenil, se han relacionado con *Actinomyces,* especialmente en pacientes de 10 a 19 años de edad. *Actinomyces* es propenso a infectar las válvulas cardíacas, proceso que da lugar a una forma insidiosa de endocarditis, en la que la fiebre se presenta en menos de la mitad de los casos.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El examen microscópico con tinciones apropiadas y el cultivo del drenaje purulento de las fístulas, abscesos, tractos sinusales, lavado broncoalveolar y esputo puede revelar la presencia de *Actinomyces*. Excepto *A. meyeri,* que no es ramificado, los microorganismos del género *Actinomyces* aparecen como bacilos ramificados y filamentosos. La incubación aeróbica y anaeróbica de los medios mejora el rendimiento de los cultivos. Las tinciones de Gram, Gomori plata metenamina o Giemsa de material purulento o tejido revelan bacterias filamentosas y ramificadas en la periferia de los gránulos de azufre. En la tinción de Gram no puede distinguirse *Nocardia* de *Actinomyces,* pero, a diferencia de *Actinomyces, Nocardia* se tiñe con la tinción modificada ácido-alcohol resistente.

Es importante realizar una TC o RM craneal para evaluar la posibilidad de actinomicosis cerebral en pacientes con enfermedad cervicofacial o hallazgos neurológicos. La infección que evoluciona a través de los planos de tejidos e ignora las barreras anatómicas sugiere con alta probabilidad actinomicosis. La TC abdominal puede ser útil para identificar la presencia de una lesión multiquística realzada con contraste, de la que se puede obtener un cultivo y una biopsia con aguja fina guiada por TC.

Las lesiones en forma de masa de la actinomicosis pueden manifestarse en forma de tumor, lo que requiere un enfoque invasivo para su diagnóstico. Debe diferenciarse la actinomicosis de otras infecciones inflamatorias crónicas, como tuberculosis, nocardiosis, infecciones bacterianas microbianas e infecciones fúngicas. La actinomicosis puede emular a la apendicitis, la seudoapendicitis causada por *Yersinia enterocolitica,* la amebiasis, los abscesos hepáticos, los abscesos pulmonares y la osteomielitis.

TRATAMIENTO

La base del tratamiento de la actinomicosis es una intervención quirúrgica de las fístulas y los abscesos, una terapia antibiótica prolongada y el manejo de complicaciones como la hemoptisis. Los abscesos grandes suelen requerir escisión quirúrgica completa. La enfermedad ósea puede requerir múltiples desbridamientos. El empleo precoz de antibióticos tiene una tasa elevada de curación. La actinomicosis se trata con penicilina G (250.000 unidades/kg/día i.v. divididas en dosis cada 4 horas; máximo, 18-24 millones de unidades/día). Otros antibióticos adecuados pueden ser las tetraciclinas, la clindamicina y los carbapenemes. Aunque continúa la controversia en torno a la dosis óptima y la duración del tratamiento, lo adecuado es tratar por vía parenteral de 2 a 6 semanas y continuar por vía oral de 3 a 12 meses. El antibiótico oral de elección es la penicilina V (100 mg/kg/día v.o. en tomas cada 6 horas). Los abscesos hepáticos u otras infecciones titulares profundas deben tratarse durante 6-12 meses. La mayoría de las cepas de *A. israelii* son sensibles a la penicilina con concentraciones mínimas inhibitorias de 0,03-0,5 μg/ml, pero se han identificado algunas cepas resistentes. Se deben realizar pruebas de sensibilidad a antibióticos en todos los aislados de pacientes con enfermedad grave o con inmunodeficiencia.

A. actinomycetemcomitans es un **copatógeno** en al menos el 30% de las infecciones actinomicóticas. Es importante considerar cubrir este microorganismo empíricamente, en especial si la situación del paciente es crítica. El fracaso en la identificación de este microorganismo y su tratamiento ha resultado en una recaída clínica y deterioro en pacientes con actinomicosis. *A. actinomycetemcomitans* es sensible a cefalosporinas, la amoxicilina-clavulánico, la rifampicina, la trimetoprima-sulfametoxazol, los aminoglucósidos, el ciprofloxacino, las tetraciclinas y la azitromicina. También es sensible a la penicilina y a la ampicilina in vitro, pero estas pruebas no se correlacionan por necesidad con los resultados clínicos. En algunos pacientes con periodontitis asociada a *A. actinomycetemcomitans,* la combinación de tratamiento mecánico periodontal y metronidazol más amoxicilina es eficaz en la supresión subgingival.

PRONÓSTICO

El pronóstico es excelente con un diagnóstico temprano, un desbridamiento quirúrgico adecuado y terapia antimicrobiana. La extirpación de las amígdalas crónicamente infectadas y el tratamiento de periodontitis o caries pueden eliminar las fuentes de posibles reinfecciones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **190**

Nocardia

Richard F. Jacobs y Gordon E. Schutze

Los microorganismos del género *Nocardia* causan enfermedad localizada y diseminada en niños y adultos. Estos microorganismos son patógenos oportunistas que infectan a personas inmunocomprometidas. La infección causada por estas bacterias se denomina **nocardiosis,** que consta de infecciones supurativas agudas, subagudas o crónicas con una tendencia a la remisión y a las exacerbaciones.

ETIOLOGÍA

Hay más de 80 especies en el género *Nocardia*. Los microorganismos del género *Nocardia* son bacterias filamentosas grampositivas. Estos microorganismos son saprofitos ambientales ubicuos en el suelo y en material vegetal en descomposición. Son aerobios obligados y crecen en medios de cultivo habituales. El mejor crecimiento se obtiene a 37 °C con 10% de dióxido de carbono, aunque muchos aislados de *Nocardia* son termófilos y pueden crecer a temperaturas de hasta 50 °C. Las colonias aparecen a las 1-2 semanas en agar infusión de cerebro y corazón, en el medio Lowenstein-Jensen y en agar sangre simple, por lo general como una colonia con aspecto de cera, plegada o apilada en los bordes. En las muestras de biopsia o en los fluidos corporales en los que se usa la tinción ácido-alcohol resistente modificada de Kinyoun, *Nocardia* se muestra como bacilos fragmentados con el colorante acumulado en un **patrón arrosariado** en las porciones de los filamentos ramificados.

La identificación progresiva de las nuevas especies continúa planteando un reto a los laboratorios de microbiología. Es crítico conseguir la identificación a nivel de especies y las pruebas de sensibilidad antimicrobiana para conseguir unos resultados clínicos óptimos, sobre todo en la enfermedad grave en pacientes inmunocomprometidos. Los aislados clínicos más comunes de *Nocardia asteroides* han sido clasificados en la actualidad en los grupos complejos I-VI. Los grupos taxonómicos válidos por secuenciación génica y las pruebas de sensibilidad antimicrobiana han llevado a una nueva información que sirve de guía a los clínicos. El término complejo *N. asteroides* I-VI hace referencia en la actualidad a un grupo de cepas similares. Los microorganismos que no pertenecen al complejo *N. asteroides* suelen ser *Nocardia brasiliensis* o *Nocardia otitidiscaviarum.*

El complejo *N. asteroides* incluye los agentes más comunes de nocardiosis sistémica en EE.UU. *N. brasiliensis* es la causa principal de celulitis nocardial localizada y de linfadenitis en niños inmunocompetentes, pero también puede provocar una forma de enfermedad sistémica y pulmonar, sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos. *N. brasiliensis* se suele encontrar más en el sur de EE.UU., en Centroamérica, en Sudamérica y en Asia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Asseray N, Papin C, Touchais S, et al: Improving diagnostic criteria for *Propionibacterium acnes* osteomyelitis: a retrospective analysis, *Scand J Infect Dis* 42:421-425, 2010.

Bartlett AH, Rivera AL, Krishnamurthy R, et al: Thoracic actinomycosis in children: case report and review of the literature, *Pediatr Infect Dis J* 27:165-169, 2008.

Clarridge JE III, Zhang Q: Genotypic diversity of clinical *Actinomyces* species: phenotype, source, and disease correlation among genospecies, *J Clin Microbiol* 40:3442-3448, 2002.

Sharma M, Briski LE, Khatib R: Hepatic actinomycosis: an overview of salient features and outcome of therapy, *Scand J Infect Dis* 34:386-391, 2002.

Smego RA Jr, Foglia G: Actinomycosis, *Clin Infect Dis* 26:1255-1261, 1998.

Sung HY, Lee IS, Kim SI, et al: Clinical features of abdominal actinomycosis: a 15-year experience of a single institute, *J Korean Med Sci* 26:932-937, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

EPIDEMIOLOGÍA

Antiguamente se pensaba que la nocardiosis era una enfermedad humana rara, pero ahora aparece con más frecuencia, y ha sido diagnosticada en individuos de edades desde las 4 semanas hasta los 82 años. Casi todos los pacientes presentan inmunidad celular comprometida debida a una enfermedad de base, como trasplante de órganos, neoplasia, corticoides, diabetes, infección por VIH o inmunodeficiencia primaria, especialmente enfermedad granulomatosa crónica (v. cap. 130). Las infecciones por *Nocardia* entre los receptores de trasplante de médula ósea se asocian con una tasa alta de infección concomitante invasiva por hongos y una falta de protección con profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol. Una evaluación de las infecciones oportunistas en 547 receptores de trasplantes de órganos que fueron tratados con alemtuzumab (anticuerpo CD52 monoclonal humanizado) puso de manifiesto el desarrollo de 62 infecciones oportunistas en 56 pacientes (10%), y se encontró *Nocardia* en 4 pacientes.

PATOGENIA

La tierra es el hábitat natural de *Nocardia,* que se ha aislado en el mundo entero. El microorganismo se inhala con el polvo aerosolizado y causa infección pulmonar, con diseminación amplia en los huéspedes susceptibles. Puede transmitirse por inoculación directa en la piel, incluida una mordedura de gato o una picadura de artrópodo. La transmisión de persona a persona es rara. Sin embargo, se han descrito infecciones de herida quirúrgica esternal por *Nocardia farcinica* en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, lo que aumenta la preocupación sobre *Nocardia* como patógeno nosocomial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La nocardiosis pulmonar es responsable de un 75% de los casos de infección, y casi todos ellos se presentan en pacientes inmunodeprimidos o en pacientes con patología pulmonar subyacente. Es importante demostrar invasión tisular para identificar una infección pulmonar activa porque este microorganismo de forma ocasional existe como saprofito de la vía respiratoria. Las manifestaciones clínicas consisten en neumonía y neumonía necrosante con abscesos únicos o múltiples.

Las lesiones metastásicas únicas o múltiples pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo. La localización secundaria más frecuente es el cerebro, afectado en un 15-40% de los casos de nocardiosis pulmonar. La presentación más frecuente es el absceso cerebral y, en segundo lugar, la meningitis, que se manifiesta en forma de pleocitosis (con predominio linfocítico o neutrofílico), proteínas elevadas en líquido cefalorraquídeo e hipoglucorraquia. La meningitis con neutrofilia persistente y resultados estériles de los cultivos es un dato clásico de infección del sistema nervioso central (SNC). El inicio de la afectación del SNC puede ser gradual o súbito y tiene manifestaciones que van desde la cefalea hasta el coma.

La piel es el tercer órgano más afectado y la infección cutánea puede manifestarse como **nocardiosis esporotricoide** o úlceras superficiales (fig. 190-1). El **micetoma** es una infección crónica y progresiva que se desarrolla de días a meses después de la inoculación, normalmente en la zona distal de los miembros. La cuarta localización es el riñón, donde suele manifestarse con disuria, hematuria o piuria. Las lesiones pueden extenderse desde la corteza hasta la médula. La afectación gastrointestinal también puede asociarse con náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal y melenas. La infección puede extenderse a la piel, el pericardio, el miocardio, el bazo, el hígado o las glándulas suprarrenales. La afectación ósea es rara. Casi todos los órganos afectados presentan varios abscesos, pero, al contrario que en la actinomicosis, rara vez se encuentran gránulos en la nocardiosis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio de la nocardiosis requiere un examen directo del material clínico para identificar los característicos microorganismos grampositivos ácido-alcohol resistentes y hacer un aislamiento en cultivo. Las extensiones de muestras clínicas se tiñen con la técnica de Gram o con la tinción ácido-alcohol resistente modificada de Kinyoun. El complejo *N. asteroides* y el microorganismo *N. brasiliensis* aparecen como bacterias entre cocoides y bacilares delicadamente ramificadas grampositivas que tienden a fragmentarse. En las extensiones correctamente teñidas y decoloradas con alcohol-ácido, los microorganismos aparecen como bacilos

Figura 190-1 Niña de 2 años con múltiples pústulas en el dorso del pie derecho causadas por *Nocardia brasiliensis*. *(Cortesía de Jaime E. Fergie, MD.)*

fragmentados que concentran la tinción en un patrón arrosariado en las porciones de los filamentos. Se requiere el análisis por secuenciación génica (ARNr 16S; caracterización por secuencia de multilocus) para una identificación definitiva. En la actualidad está estandarizado el conjunto de pruebas de sensibilidad antimicrobiana con valores críticos.

El diagnóstico de nocardiosis pulmonar se establece en el 30% de los casos en adultos mediante análisis y cultivo de esputo. Puede ser necesario un lavado broncoalveolar o una biopsia pulmonar para establecer el diagnóstico en el 60% restante de adultos y en los niños.

Se recomienda una TC o RM craneal en todos los pacientes inmunocomprometidos con nocardiosis pulmonar, incluso si están asintomáticos, dada la elevada frecuencia de implicación del SNC, y también debe considerarse en pacientes inmunocompetentes.

TRATAMIENTO

Es importante el drenaje quirúrgico de los abscesos. La elección, la dosis y la duración del tratamiento antibiótico dependen del lugar y extensión de la infección, del estado inmune del huésped, de la respuesta clínica inicial y de la especie y las pruebas de sensibilidad del aislado de *Nocardia*. La selección inicial del tratamiento antimicrobiano ha de ser empírica. Las sulfamidas han sido la base del tratamiento de la nocardiosis desde la década de 1940, pero cada vez hay más trabajos que señalan que la resistencia ha llevado al empleo de otros regímenes. La trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) es el fármaco recomendado, aunque se ha empleado la sulfadiazina y el sulfisoxazol. La resistencia a TMP-SMX oscila entre el 20% en *N. brasiliensis* y el 80% en *N. farcinica*. Un estudio de la sensibilidad de 78 aislados clínicos del complejo *N. asteroides* realizado en EE.UU. encontró que un 95% de las cepas exhibía uno de los seis patrones de resistencia antibiótica. El grupo más frecuente, que suponía un 35% de los aislados, fue resistente a la ampicilina y la eritromicina, pero sensible a la cefotaxima, la ceftriaxona y los carbapenemes. Aproximadamente un 20% de los aislados, que después se identificaron como *N. farcinica,* fueron resistentes a cefotaxima y ceftriaxona. A tenor del análisis de todas las cepas estudiadas hasta la fecha, la resistencia más

booksmedicos.org

baja fue a amikacina (5%), imipenem (30%) y ceftriaxona (52%). *N. farcinica* es típicamente resistente siempre a ertapenem. Se ha descrito una infección por *Nocardia cyriacigeorgica* resistente a imipenem en un niño con enfermedad granulomatosa crónica. Los fármacos más activos por vía oral fueron las sulfamidas (100%) y la minociclina (100%). Se recomienda el uso de los nuevos agentes antimicrobianos con biodisponibilidad oral dado el aumento de los casos de resistencia a la sulfamida y los efectos adversos descritos en pacientes con infección por VIH. Los estudios in vitro muestran sensibilidad de todas las cepas al linezolid, que parece ser un tratamiento alternativo efectivo, pero hay que tener en cuenta la toxicidad potencial con el tratamiento a largo plazo con este agente.

La terapia combinada con un carbapenem o una cefalosporina de tercera generación con o sin amikacina suele recomendarse en pacientes graves o con implicación del SNC. Las tasas de mortalidad son cercanas al 50% en los tratamientos únicamente con sulfamida. A tenor de las pruebas de sensibilidad in vitro de los aislados del complejo *N. asteroides,* las combinaciones alternativas de fármacos pueden incluir eritromicina y nuevos macrólidos (azitromicina y claritromicina), carbapenemes, estreptomicina, minociclina, quinolonas, cefalosporinas de tercera generación y linezolid. Las consideraciones con respecto al uso de linezolid incluyen los datos limitados de su uso en niños y los efectos adversos de su uso a largo plazo. Ensayos clínicos demuestran la eficacia de la ampicilina o la amoxicilina-clavulánico en las infecciones por *N. brasiliensis.*

Las pruebas de sensibilidad de *Nocardia* deben ser realizadas por un laboratorio de referencia para aislados de infecciones profundas o diseminadas de cepas como *N. farcinica* y *Nocardia otitidiscaviarum,* que suelen ser resistentes a las cefalosporinas, si se consideran tratamientos sin sulfamida, para una respuesta pobre a la terapia inicial o para recaída.

Las infecciones cutáneas superficiales se tratan durante 6-12 semanas. Los micetomas o las nocardiosis pulmonar o sistémica en personas inmunocompetentes se tratan durante 6-12 meses. La infección del SNC se trata durante al menos 12 meses, con empleo de al menos 2-3 antibióticos con sensibilidad demostrada durante al menos las primeras 4-12 semanas, hasta que se observe algún dato de mejoría clínica y radiológica. Se han producido recaídas en infecciones sistémicas por *Nocardia* tratadas durante menos de 3 meses.

PRONÓSTICO

A pesar de un tratamiento adecuado, la mortalidad global de la nocardiosis es >50%. Esta tasa elevada puede ser secundaria al retraso en el diagnóstico o al delicado estado de los pacientes con inmunodepresión grave.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 5

Infecciones por bacterias gramnegativas

Capítulo 191

Neisseria meningitidis (meningococo)

Andrew J. Pollard y Manish Sadarangani

Neisseria meningitidis (el meningococo) es un microorganismo comensal de la nasofaringe humana en aproximadamente el 10% de la población y con poca frecuencia se introduce en el torrente circulatorio y puede causar una enfermedad invasiva devastadora como la meningitis la septicemia meningocócica (meningococemia). Aunque es una enfermedad endémica infrecuente en la mayoría de los países, la epidemiología varía mucho a lo largo del tiempo y en diferentes regiones geográficas, de modo que se producen patrones de enfermedad hiperendémica y epidémica. El inicio de la enfermedad en personas susceptibles puede ser muy rápido, en un plazo de horas, y la tasa de letalidad es elevada, especialmente en los pacientes que inicialmente tienen shock séptico, a pesar del acceso a los modernos cuidados intensivos. Actualmente se sabe que la susceptibilidad individual supone una compleja relación entre factores ambientales, del huésped y bacterianos y que la prevención de la enfermedad mediante modificación de la conducta (como evitar el humo de tabaco) y vacunación ofrece la mejor posibilidad de control.

ETIOLOGÍA

N. meningitidis fue descrito por primera vez por Weichselbaum, que observó el microorganismo, al que denominó *Diplococcus intracellularis meningitidis,* en muestras de 6 pacientes que murieron de meningitis en 1887. *N. meningitidis* es un diplococo encapsulado gramnegativo, de condiciones de crecimiento exigentes, oxidasa-positivo y aerobio. Las diferencias en la composición química de la cápsula de polisacárido permiten la definición de 13 grupos capsulares meningocócicos serológicamente distintos, de los que 6, denominados A, B, C, W (previamente denominado W-135), X e Y, son responsables de casi todos los casos de enfermedad. Las cepas de meningococo se pueden subclasificar atendiendo a la variación antigénica en 2 proteínas porínicas que se encuentran en la membrana externa, PorB (serotipo) y PorA (serosubtipo), y por el lipopolisacárido (inmunotipo), utilizando serología. La tipificación serológica está siendo reemplazada por métodos moleculares, que identifican genes sometidos a selección inmunitaria para obtener la tipificación de la secuencia antigénica (que se basa en la variación de aminoácidos en diversas proteínas de la superficie, como PorA y FetA). El secuenciado de los genes de los antígenos (como *PorA, fHbp, NadA* y *NHBA*) se puede convertir en un importante método de monitorización de la presión sobre las poblaciones meningocócicas por las vacunas basadas en proteínas. Como los meningococos intercambian fácilmente material genético la tipificación basada en unos pocos antígenos no puede ofrecer un cuadro exacto de la relación entre cepas, que es un objetivo importante de la monitorización de la epidemiología. La tipificación de secuencias multilocus, que tipifica los meningococos utilizando la variación en 7 genes constitutivos, se utiliza mucho actualmente para cartografiar la distribución de los linajes genéticos de los meningococos (http://pubmlst.org/neisseria/) y ofrece un cuadro más claro de la relación genética y epidemiológica entre cepas. Para definir aún mejor la variación genética en algunos países, como el Reino Unido, actualmente se utiliza el secuenciado pangenómico para tipificar los meningococos, y es probable que sustituya al secuenciado antigénico y a la tipificación de secuencias multilocus a medida que sigan disminuyendo los precios. La aplicación de abordajes moleculares en epidemiología ha establecido que 1) la enfermedad meningocócica endémica está causada por cepas genéticamente heterogéneas, aunque sólo un pequeño número de linajes genéticos se asocia a la mayoría de los casos de enfermedad invasiva, y 2) los brotes suelen ser clonales y estar causados por cepas únicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los meningococos se transmiten por contacto cercano mediante gotitas de aerosoles o por la exposición a secreciones respiratorias, como sucede al besarse. El microorganismo no sobrevive durante períodos de tiempo prolongados en el entorno. Se ha visto mayor frecuencia de colonización de la mucosa y mayor riesgo de enfermedad asociados a actividades que aumentan la probabilidad de exposición a una nueva cepa o la proximidad a un portador, lo que facilita la transmisión, como besarse, ser cliente de un bar, la bebida social, la asistencia a clubes nocturnos y vivir en dormitorios de estudiantes de primer año. Los factores que lesionan la mucosa nasofaríngea, como el tabaco y las infecciones respiratorias víricas (sobre todo la gripe), también se asocian con un aumento de las tasas del estado de portador y de enfermedad, tal vez por la activación de moléculas de adhesión del huésped que son receptores para los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bassiri-Jahromi S, Doostkam A: *Actinomyces* and *Nocardia* infections in chronic granulomatous disease, *J Glob Infect Dis* 3:348-352, 2011.

Blackmon KN, Ravenel JG, Gomez JM, et al: Pulmonary nocardiosis: computed tomography features at diagnosis, *J Thorac Imaging* 26:224-229, 2011.

Hagerman A, Rodriguez-Nava V, Boiron P, et al: Imipenem-resistant *Nocardia cyriacigeorgica* infection in a child with chronic granulomatous disease, *J Clin Microbiol* 49:1185-1187, 2011.

Hardak E, Yigla M, Berger G, et al: Clinical spectrum and outcome of *Nocardia* infection: experience of 15-year period from a single tertiary medical center, *Am J Med Sci* 343:286-290, 2012.

Kobayashi N, Sueoka-Aragane N, Naganobu N, et al: Disseminated nocardiosis caused by *Nocardia concava* with acute respiratory failure and central nervous system involvement treated with linezolid, *Intern Med* 51:3281-3285, 2012.

Wilson JW: Nocardiosis: Updates and clinical overview, *Mayo Clin Proc* 87:403-407, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

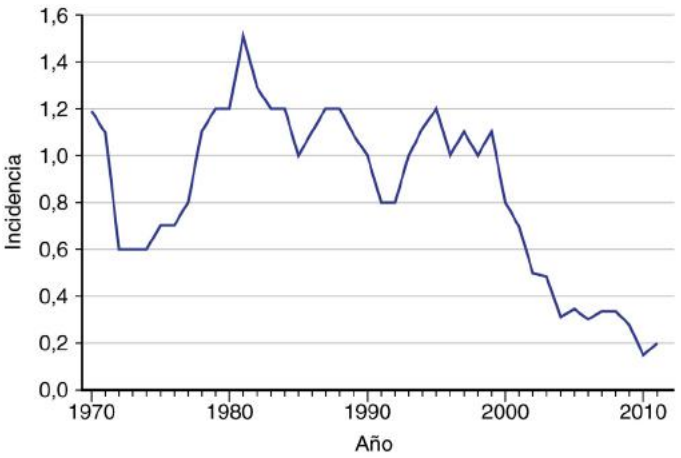

Fuente: CDC, datos inéditos, National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) for 1970-1996 y sistema Active Bacterial Core surveillance (ABCs) para 1997-2011.
* Por cada 100.000 personas.
† Los casos del sistema ABCs fueron menores que los casos notificados al sistema NNDSS y podrían no ser representativos.

Figura 191-1 Incidencia de enfermedad meningocócica por año. Estados Unidos, 1970-2011. *(De Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, y cols.: Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP),* MMWR Recomm Rep *62(RR-2):1-28, 2013.)*

meningococos. El estado de portador es poco habitual en la primera infancia y alcanza su máximo durante la adolescencia y al comienzo de la edad adulta.

La enfermedad meningocócica es un problema global, pero la frecuencia de la enfermedad varía en un factor de 10-100 veces en diferentes lugares geográficos en un momento temporal y en el mismo lugar en diferentes momentos. La mayoría de los casos de enfermedad meningocócica son esporádicos, aunque los brotes pequeños (habitualmente en colegios y universidades, que representan <3% de los casos en EE.UU.), la enfermedad hiperendémica (aumento de la incidencia de enfermedad que persiste durante una década o más como consecuencia de un único clon) y la enfermedad epidémica son todos ellos patrones reconocidos. Sin embargo, en la última década la incidencia de enfermedad meningocócica ha disminuido en la mayoría de los países industrializados, en parte por la introducción de los programas de vacunación y, posiblemente, facilitado por la legislación generalizada contra el consumo de tabaco en lugares públicos. En Estados Unidos la incidencia de la enfermedad fue de 1,1 casos por cada 100.000 personas en 1999, aunque había disminuido hasta 0,2 casos por cada 100.000 personas en 2011 (fig. 191-1). Por el contrario, la incidencia de la enfermedad en Irlanda en 1999 era >12 por cada 100.000 personas, y se han descrito valores de incidencia de 1.000 por cada 100.000 personas durante la enfermedad epidémica en el África subsahariana. Se ha detectado enfermedad producida por clones hiperendémicos dominantes en la última década en Oregón, Estados Unidos, en toda Nueva Zelanda y en Normandía, Francia. Los datos de laboratorio infraestiman las tasas de incidencia de enfermedad meningocócica porque en hasta el 50% de los casos no se confirma mediante cultivo. En Reino Unido se utilizan sistemáticamente métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico de los casos sospechosos, lo que aumenta al doble el número de casos confirmados.

La mayor incidencia de enfermedad meningocócica se da en los lactantes de menos de 1 año de edad, posiblemente como consecuencia de la inexperiencia inmunitaria (los anticuerpos que reconocen los antígenos meningocócicos se adquieren de forma natural al final de la infancia), la inmadurez de las vías alternativa y de la lectina del complemento, y tal vez la escasa respuesta que generan los lactantes a los polisacáridos bacterianos. En ausencia de vacunación las tasas de incidencia disminuyen durante toda la infancia, aparte de un pico de enfermedad en adolescentes y adultos jóvenes, que puede relacionarse con una mayor oportunidad de exposición por actividades sociales.

En Estados Unidos la mayoría de los casos de enfermedad en el primer año de vida está causada por cepas del serogrupo B. Después del primer año de edad la enfermedad se distribuye aproximadamente por igual entre las cepas de los serogrupos B, C e Y. En la mayoría de los otros países industrializados predominan las cepas del serogrupo B en todas las edades, en parte por la introducción de la vacunación rutinaria con el conjugado meningocócico del serogrupo C en los lactantes y en los niños que comienzan a andar. Por razones que no están claras la enfermedad en niños causada por cepas del grupo Y fue infrecuente en Estados Unidos antes de la década de 1990 y sigue siendo relativamente infrecuente fuera del país.

Se produjeron grandes brotes de enfermedad por meningococos del serogrupo A durante la primera y la segunda guerras mundiales e inmediatamente después de las mismas, tanto en Europa como en Estados Unidos, pero desde la década de 1990 casi todos los casos debidos a cepas del serogrupo A se han producido en Europa oriental, Rusia y los países en vías de desarrollo. La mayor incidencia de la enfermedad por el serogrupo A se da en una banda que abarca el África subsahariana, el «cinturón de la meningitis», con unas tasas endémicas anuales de 10-25 por cada 100.000 personas. Durante más de un siglo esta región ha experimentado grandes epidemias por el serogrupo A cada 7-10 años, con unas tasas anuales de hasta 1.000 por cada 100.000 personas. El comienzo de los casos en la región subsahariana se da en la estación seca, posiblemente en relación con la desecación y el daño de la mucosa nasofaríngea, y remite con la llegada de la estación de lluvias, y puede resurgir en la siguiente estación seca. La incidencia de enfermedad meningocócica por el serogrupo A está disminuyendo actualmente en esta región como consecuencia de la aplicación de vacunación masiva. Sin embargo, la enfermedad meningocócica endémica y epidémica en esta región está causada también por cepas de los serogrupos W y X. Estas cepas son causas infrecuentes de enfermedad en otras regiones del mundo, aunque las cepas de los serogrupos A y W se han asociado con brotes en peregrinos que vuelven del Hajj.

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La colonización de la nasofaringe por *N. meningitidis* es el primer paso tanto en el estado de portador como en la enfermedad invasiva. La enfermedad habitualmente se produce 1-14 días después del contacto con el patógeno. El contacto inicial de los meningococos con las células epiteliales del huésped está mediado por fimbrias, que pueden interactuar con la molécula CD46 o con una integrina del huésped. Después la adhesión estrecha está mediada por la unión de Opa y Opc a los receptores de la molécula de adhesión celular del antígeno carcinoembrionario y las integrinas, respectivamente. A la posterior interiorización de los meningococos por las células epiteliales le sigue la transcitosis hacia los tejidos basolaterales y la diseminación hacia el torrente sanguíneo. La proteasa de la inmunoglobulina A_1 segregada por las bacterias invasoras degrada la inmunoglobulina A secretora de la superficie mucosa, lo que permite evitar este mecanismo de defensa de primera línea del huésped.

Una vez en el torrente sanguíneo los meningococos se multiplican rápidamente hasta cifras elevadas para producir septicemia. Los pacientes con mayor cantidad de bacterias tienen un deterioro clínico más rápido y un período más prolongado de hospitalización, además de mayor riesgo de muerte y de secuelas permanentes. La resistencia a la lisis mediada por el complemento y la fagocitosis está, a su vez, mediada en gran parte por la cápsula de polisacárido y por el lipopolisacárido (LPS). Las vesículas de la membrana externa liberadas desde la superficie del microorganismo contienen LPS, proteínas de la membrana externa, proteínas periplásmicas y fosfolípidos, y tienen una función importante en la cadena inflamatoria que produce enfermedad grave.

Una parte del daño tisular está causado por los mecanismos inmunitarios del huésped que son activados por los componentes del meningocócico, en particular el LPS. Durante la enfermedad invasiva el LPS se une a una proteína plasmática circulante, conocida como proteína de unión al LPS. El complejo del receptor del huésped para el LPS está formado por el receptor tipo Toll 4, CD14 y la proteína de diferenciación mieloide 2. La unión del LPS al receptor tipo Toll 4, que está activado

booksmedicos.org

en los leucocitos circulantes durante la septicemia, lleva a la activación de diversos tipos celulares. Se produce una reacción inflamatoria intensa por la secreción de citocinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral α, interleucina (IL) 1β, IL-6, IL-8 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, cuyas concentraciones están relacionadas estrechamente con las concentraciones plasmáticas de LPS. Las principales citocinas antiinflamatorias IL-1Ra, IL-2, IL-4 y IL-12 y el factor de crecimiento transformante β están presentes a concentraciones muy bajas. Se han observado concentraciones tanto altas como bajas de IL-10 y de interferón γ.

Los fenómenos fisiopatológicos que se producen durante la septicemia meningocócica se relacionan principalmente con la lesión microvascular, que produce mayor permeabilidad vascular y síndrome de fuga capilar, vasoconstricción y vasodilatación patológicas, coagulación intravascular diseminada y disfunción miocárdica intensa. El aumento de la permeabilidad vascular puede producir una llamativa pérdida de líquido con hipovolemia grave. El síndrome de fuga capilar, con o sin reposición intensiva de líquidos (que es esencial en los casos graves), produce edema pulmonar e insuficiencia respiratoria. La vasoconstricción inicial es un mecanismo compensador en respuesta a la hipovolemia y produce las manifestaciones clínicas de palidez y extremidades frías. Después de la reposición de líquido algunos pacientes tienen «shock caliente», es decir, vasodilatación intensa con pulsos de rebote y extremidades calientes, a pesar de hipotensión y acidosis metabólica persistentes. Durante la sepsis meningocócica hay disfunción de prácticamente todos los mecanismos antitrombóticos, lo que lleva a un estado procoagulante con coagulación intravascular diseminada. Todos estos factores contribuyen al deterioro del funcionamiento miocárdico, aunque también hay un efecto negativo directo de las citocinas sobre la contractilidad miocárdica, que probablemente esté mediado principalmente por la IL-6. En la septicemia grave es frecuente que haya hipoxia, acidosis, hipoglucemia, hipopotasemia, hipocalcemia e hipofosfatemia, factores que reducen aún más el funcionamiento cardíaco. Algunos pacientes se hacen refractarios a los efectos inótropos positivos de las catecolaminas y precisan niveles elevados de soporte con inótropos durante su tratamiento en cuidados intensivos. Estos procesos causan un deterioro del flujo sanguíneo microvascular en todo el cuerpo y en último término producen insuficiencia multiorgánica, que es responsable de buena parte de la mortalidad.

Después de la invasión de la circulación los meningococos también pueden atravesar la barrera hematoencefálica y entrar en el líquido cefalorraquídeo (LCR), fenómeno facilitado por las fimbrias y posiblemente por Opc. Una vez ahí las bacterias siguen proliferando y el LPS y otros productos de la membrana externa pueden estimular una cadena proinflamatoria similar a la que se observa en la sangre, la cual lleva a la activación de moléculas de adhesión específicas y a la atracción de leucocitos hacia el LCR. El daño del sistema nervioso central se produce directamente por la inflamación meníngea e indirectamente por el colapso circulatorio y se asocia a una elevada incidencia de secuelas neurológicas en los pacientes afectados. Se puede producir la muerte por edema cerebral, que da lugar a un aumento de la presión intracraneal con herniación cerebral o cerebelosa.

Inmunidad

Hay una correlación inversa entre la incidencia de la enfermedad y la prevalencia de anticuerpos bactericidas séricos (ABS) dependientes del complemento. La concentración de ABS es máxima en el momento del nacimiento y en adultos y mínima en niños entre los 6 meses y los 2 años de edad, cuando se produce la máxima incidencia de la enfermedad. Estos anticuerpos frente a los meningococos están provocados de manera natural por el estado de portador asintomático de cepas patógenas y no patógenas y por el estado de portador de especies relacionadas antigénicamente, como *Neisseria lactamica*. Se ha descrito una relación similar para los serogrupos A, B y C. Los ensayos con vacunas respaldan estos hallazgos anteriores. Para la vacuna conjugada contra los meningococos del serogrupo C un título de ABS ≥1:8 se correlacionó intensamente con la eficacia de la vacuna después de su autorización. Para la enfermedad por el serogrupo B los datos son menos seguros, aunque la proporción de receptores de la vacuna contra el serogrupo B con aumentos ≥4 veces del título de ABS después de la vacunación, o con títulos de ABS ≥1:4, se ha correlacionado con la eficacia clínica en los ensayos de vacunas contra las vesículas de la membrana externa. Por tanto, actualmente se utilizan estos valores de corte para la autorización por las autoridades de registro de las nuevas vacunas antimeningocócicas.

Cada vez hay más datos de que mecanismos distintos a los anticuerpos bactericidas dependientes del complemento son importantes determinantes de la protección frente a la enfermedad meningocócica. La relación entre la incidencia de la enfermedad y la prevalencia de ABS no se ha observado en los estudios más recientes de Reino Unido y Canadá, donde la disminución de la incidencia durante toda la infancia no se asoció a cambios en la seroprevalencia de ABS. En el estudio de Reino Unido el segundo pico de enfermedad en adolescentes coincidió con un aumento paradójico de la proporción con un título de ABS ≥1:4 y los adultos tuvieron riesgo bajo de la enfermedad a pesar de una prevalencia mucho menor de reactividad de los ABS. Además, la enfermedad en personas con deficiencia del complemento tiene una distribución etaria diferente y manifestaciones clínicas de menor gravedad, y a menudo están implicados serogrupos poco habituales. En particular, la deficiencia del complemento no parece relacionarse de forma importante con mayor riesgo de enfermedad por el serogrupo B. Los marcadores indirectos alternativos de protección incluyen el ensayo opsonofagocítico y la avidez de los anticuerpos, pero no se han realizado estudios en los que se haya intentado relacionar estas pruebas de laboratorio con la eficacia de la vacuna o incluso con la protección en la población, como sí se ha visto con los ABS.

Factores del huésped

La susceptibilidad del huésped se relaciona claramente con la edad, tal y como se ha descrito antes, lo que indica que la reactividad inmunitaria o la falta de contacto con el antígeno durante la lactancia y la primera infancia son importantes determinantes del riesgo. El complemento es un factor fundamental que protege frente a la enfermedad meningocócica. Las personas con deficiencias hereditarias de properdina, factor D o componentes terminales del complemento tienen un riesgo de hasta 1.000 veces superior de desarrollar enfermedad meningocócica que las personas sin deficiencias del complemento. El riesgo de enfermedad meningocócica está aumentado también en pacientes con deficiencias del complemento adquiridas asociadas con enfermedades como el síndrome nefrótico, el lupus eritematoso sistémico y la insuficiencia hepática.

Entre las personas con deficiencias del complemento la enfermedad meningocócica es más prevalente durante la parte final de la infancia y la adolescencia, cuando las tasas de portador son mayores que en los niños menores de 10 años; las infecciones meningocócicas pueden ser recurrentes. Aunque la enfermedad meningocócica puede en ocasiones ser abrumadora en pacientes con deficiencias en los componentes tardíos del complemento, los casos se describen más típicamente como menos graves que en las personas sin deficiencias del complemento (la excepción es la deficiencia de properdina), lo que quizás refleja el hecho de que estos casos están causados con frecuencia por serogrupos capsulares inhabituales. En un estudio, la tercera parte de los pacientes con enfermedad meningocócica producida por los serogrupos X, Y y W tenían una deficiencia del complemento. Aunque protegen frente a la infección temprana, una extensa activación del complemento y la bacteriólisis pueden contribuir a la patogenia de enfermedad grave una vez que se ha producido la invasión bacteriana.

El cociente de riesgo de enfermedad meningocócica entre hermanos es similar al de otras enfermedades en las que la susceptibilidad tiene una herencia poligénica, y actualmente se ha identificado un gran número de factores genéticos del huésped que afectan a la susceptibilidad a la enfermedad meningocócica o a la gravedad de la enfermedad. Las dificultades de estos estudios son la necesidad de grandes números de casos y testigos y de confirmar cualquier posible asociación en más de una población. Las moléculas implicadas suponen polimorfismos de genes que se expresan en las superficies epiteliales, la cascada del complemento, receptores de reconocimiento de patrones, factores de coagulación o mediadores inflamatorios. Las deficiencias de las vías del complemento se asocian de forma constante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

a mayor riesgo de enfermedad meningocócica, de forma que se ha visto que polimorfismos específicos de la lectina de unión a la manosa y del factor H se asocian a susceptibilidad a la enfermedad. En un estudio de asociación pangenómica de 7.522 personas europeas se identificaron polimorfismos mononucleotídicos de genes que codifican el factor del complemento H *(CFH)* y la proteína 3 relacionada con CFH *(CFHR3),* que se asociaron a la susceptibilidad del huésped a la enfermedad meningocócica. Se sabe que la bacteriólisis mediada por el complemento es muy importante en la protección frente a la enfermedad meningocócica, lo que confiere plausibilidad biológica a estas asociaciones. En particular, el factor H se une a varias proteínas de unión que se expresan en la superficie bacteriana e inhibe la activación del complemento, permitiendo que el microorganismo escape a las respuestas del huésped.

En lo relativo a la gravedad de la enfermedad, en un metaanálisis realizado para combinar datos de estudios de menor tamaño se encontró que polimorfismos mononucleotídicos de genes que codifican el inhibidor del activador del plasminógeno 1 *(SERPINE1),* el antagonista del receptor de la IL-1 *(IL1RN)* e IL-1β *(IL1B)* se asocian a mayor mortalidad por la enfermedad meningocócica, lo que, una vez más, se puede predecir a partir de los cambios fisiopatológicos conocidos que se producen durante la enfermedad invasiva. Teniendo en cuenta que cualquier polimorfismo mononucleotídico específico único probablemente tenga consecuencias tan sólo pequeñas sobre la susceptibilidad a la enfermedad o su gravedad, hacen falta más estudios de asociación pangenómica extensos en poblaciones diferentes desde el punto de vista genético.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La manifestación clínica más frecuente de la infección meningocócica es el estado de portador asintomático del microorganismo en la nasofaringe. En los infrecuentes casos en los que se produce enfermedad invasiva, el espectro clínico de la enfermedad meningocócica varía ampliamente, aunque la mayor proporción de los casos presenta meningitis meningocócica (30-50% de los casos). Otros cuadros clínicos reconocidos incluyen bacteriemia sin sepsis, septicemia meningocócica con o sin meningitis, neumonía, bacteriemia crónica y bacteriemia oculta. Se conocen bien las infecciones focales en varias localizaciones (p. ej., miocardio, articulaciones, pericardio, hueso, ojo, peritoneo, senos paranasales y oído medio) y todas ellas pueden progresar hasta enfermedad diseminada. También puede producirse uretritis, cervicitis, vulvovaginitis, orquitis y proctitis.

La **septicemia meningocócica aguda** no se puede distinguir de otras infecciones víricas o bacterianas en fases tempranas después del inicio de los síntomas (tabla 191-1). Los síntomas tempranos habituales, aunque inespecíficos, incluyen fiebre, irritabilidad, letargo, síntomas respiratorios, negativa a beber y vómitos. Con menos frecuencia hay diarrea, faringitis y escalofríos o temblores. Se puede observar un exantema maculopapuloso fino, indistinguible de los exantemas que se observan en algunas infecciones víricas, en alrededor del 7% de los casos, al inicio de la infección. Puede producirse dolor de las extremidades, mialgias y negativa a caminar, y son los síntomas principales en el 7% de los casos en los que en principio no se sospecha clínicamente. A medida que avanza la enfermedad, la frialdad de manos o pies y una coloración cutánea anómala pueden ser signos importantes, el tiempo de relleno capilar se prolonga y aparece un exantema que no se blanquea con la presión o un exantema petequial en más del 80% de los casos. En los casos de septicemia meningocócica fulminante la enfermedad progresa con rapidez, en cuestión de horas, desde fiebre con signos inespecíficos hasta shock séptico, que se caracteriza por petequias y púrpura llamativas **(púrpura fulminante)** con perfusión periférica inadecuada, taquicardia (para compensar la reducción del volumen sanguíneo debido a la fuga capilar), aumento de la frecuencia respiratoria (para compensar el edema pulmonar), hipotensión (un signo tardío de shock en niños pequeños), confusión y coma (por la disminución de la perfusión cerebral). Puede producirse coagulopatía, trastornos electrolíticos (especialmente hipopotasemia), acidosis, hemorragia suprarrenal, insuficiencia renal e insuficiencia miocárdica (fig. 191-2). Se puede acompañar o no de meningitis.

La **meningitis meningocócica** es indistinguible de otras meningitis debidas a otras bacterias. Predominan los síntomas y signos inespecíficos (v. tabla 191-1), como fiebre y cefalea, especialmente en niños pequeños y en fases tempranas de la enfermedad. Los niños menores de 5 años de edad raras veces refieren cefalea. Pueden aparecer síntomas más específicos como fotofobia, rigidez de nuca, protrusión de la fontanela y signos clínicos de irritación meníngea, aunque son poco frecuentes en lactantes. En los pacientes con meningitis meningocócica las convulsiones y otros signos neurológicos focales son menos frecuentes que en los pacientes con meningitis causada por *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* tipo b. Puede haber un cuadro parecido a una meningoencefalitis, que se asocia a edema rápidamente progresivo y muerte por elevación de la presión intracraneal, que puede ser más habitual en la infección por el serogrupo A.

La **bacteriemia meningocócica oculta** se manifiesta como fiebre, con o sin síntomas asociados que sugieren una infección vírica leve. Puede producirse desaparición de la bacteriemia sin antibióticos, aunque una bacteriemia mantenida produce meningitis en aproximadamente el 60% de los casos, e infecciones en tejidos distantes.

La **meningococemia crónica** es menos frecuente y se caracteriza por la presencia de fiebre, aspecto no tóxico, artralgias, cefalea, esplenomegalia y un exantema maculopapuloso o petequial. Los síntomas son intermitentes. La duración media de la enfermedad es de 6-8 semanas. Los resultados de los hemocultivos suelen ser positivos, pero los cultivos pueden ser inicialmente negativos. La meningococemia crónica puede resolverse de modo espontáneo, pero en los casos no tratados puede desarrollarse meningitis. Algunos casos se han asociado a deficiencia del complemento y otros a tratamiento con sulfonamidas. En un trabajo se indica que hasta el 47% de los aislados de pacientes con meningococemia crónica (en comparación con menos del 10% en los casos agudos) tienen una mutación del gen *lpxl* 1, que da lugar a menor respuesta inflamatoria y una evolución más leve de la infección.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicial de la enfermedad meningocócica se debe hacer por la valoración clínica para evitar el retraso en la administración de un tratamiento adecuado. Los hallazgos de laboratorio son variables y pueden incluir leucocitopenia o leucocitosis, muchas veces con aumento del porcentaje de neutrófilos y cayados, anemia, trombocitopenia, proteinuria y hematuria. Puede haber elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva, aunque en pacientes con enfermedad de inicio rápido estos valores pueden estar dentro de los límites normales en la primera consulta. Por el contrario, la elevación de la proteína C reactiva en presencia de fiebre y petequias hace que el diagnóstico sea probable. En pacientes con septicemia meningocócica suele haber hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipoglucemia y acidosis metabólica, muchas veces con elevación de la concentración de lactato. Los pacientes con coagulopatía tienen menores concentraciones séricas de protrombina y fibrinógeno y prolongación de los tiempos de coagulación.

La confirmación del diagnóstico de enfermedad meningocócica se establece por el aislamiento de *N. meningitidis* de cualquier fluido corporal que normalmente sea estéril como la sangre, el LCR o el líquido sinovial. Los meningococos se pueden identificar en la preparación teñida al Gram y/o el cultivo de lesiones cutáneas petequiales o purpúricas, aunque raras veces se realiza esta técnica, y en ocasiones se observan en la tinción de Gram de la capa leucocitaria de una muestra de sangre centrifugada. Aunque el hemocultivo puede ser positivo en más de dos tercios de los casos antes del uso de antibióticos, los resultados de los cultivos son con frecuencia negativos si el paciente ha sido tratado con antibióticos antes de la recogida de la muestra para cultivo; los datos indican que el cultivo es positivo en menos del 50%. El aislamiento del microorganismo de la nasofaringe no es diagnóstico de enfermedad invasiva porque el microorganismo es un comensal habitual.

La PCR utilizando cebadores específicos de genes meningocócicos (p. ej., *ctrA*) tiene valores elevados de sensibilidad y especificidad para la detección de meningococos utilizando muestras de sangre entera y ha elevado la confirmación de los casos sospechosos en más del 40% en Reino Unido.

booksmedicos.org

Tabla 191-1 Prevalencia de síntomas y signos en niños y jóvenes con septicemia meningocócica, enfermedad meningocócica y meningitis bacteriana

	Intervalo de prevalencia (número de estudios)		
SÍNTOMA O SIGNO	**MENINGITIS BACTERIANA**	**ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA**	**SEPTICEMIA MENINGOCÓCICA**
Fiebre	66-97% (10)	58-97% (7)	98% (1)
Náuseas o vómitos	18-70% (10)	44-76% (6)	64% (1)
Exantema	9-62% (6)	59-100% (9)	70% (1)
Cefalea	3-59% (7)	16-49% (5)	40% (1)
Letargo	13-87% (6)	36-65% (3)	59% (1)
Tos	NP (0)	15-27% (2)	33% (1)
Irritabilidad o inquietud	21-79% (8)	36-67% (3)	32% (1)
Rinorrea	NP (0)	24% (1)	31% (1)
Dolor muscular o articular	23% (1)	7-65% (3)	30% (1)
Negativa a comer o beber	26-76% (4)	13-60% (3)	27% (1)
Alteración del estado mental*	26-93% (6)	45-81% (3)	NP (0)
Rigidez cervical	13-74% (13)	5-71% (6)	NP (0)
Disminución del nivel de conciencia	60-87% (4)	10-72% (2)	NP (0)
Inconsciencia	4-18% (4)	NP (0)	NP (0)
Escalofríos o tiritona	NP (0)	39% (1)	NP (0)
Fotofobia	5-16% (2)	2-31% (5)	NP (0)
Síntomas respiratorios	25-49% (4)	16-23% (2)	NP (0)
Dificultad respiratoria	13-34% (4)	11% (1)	NP (0)
Frialdad de manos o pies	NP (0)	43% (1)	NP (0)
Shock	8-16% (2)	27-29% (2)	NP (0)
Convulsiones	14-38% (12)	7-17% (3)	NP (0)
Diarrea	21-29% (2)	7-9% (2)	NP (0)
Dolor o distensión abdominal	17% (1)	4% (1)	NP (0)
Dolor en las piernas	NP (0)	11-37% (2)	NP (0)
Sed	NP (0)	8% (1)	NP (0)
Dolor de garganta, coriza o faringitis	18% (1)	24% (1)	NP (0)
Aspecto de gravedad	NP (0)	79% (1)	NP (0)
Tiempo de relleno capilar >2 s	NP (0)	83% (1)	NP (0)
Hipotensión	NP (0)	28% (1)	NP (0)
Color cutáneo anómalo	NP (0)	19% (1)	NP (0)
Protrusión de la fontanela†	13-45% (4)	NP (0)	NP (0)
Infección ótica o infecciones ótica, nasal y faríngea‡	18-49% (5)	NP (0)	NP (0)
Infección torácica	14% (1)	NP (0)	NP (0)
Signo de Brudzinski	11-66% (2)	NP (0)	NP (0)
Signo de Kernig	10-53% (3)	NP (0)	NP (0)
Pupilas anormales	10% (1)	NP (0)	NP (0)
Afectación de pares craneales	4% (1)	NP (0)	NP (0)
Estado tóxico moribundo	3-49% (2)	NP (0)	NP (0)
Rigidez de espalda	46% (1)	NP (0)	NP (0)
Paresia	6% (1)	NP (0)	NP (0)
Defecto neurológico focal	6-47% (3)	NP (0)	NP (0)

La clasificación de los trastornos presentados en la tabla refleja terminología utilizada en las pruebas.
*Se incluye confusión, trastorno confusional agudo y somnolencia.
†Los intervalos de edad en los 4 estudios son 0-14 años, 0-2 años, 0-12 meses y 0-13 semanas.
‡En un estudio se indicó el número de niños y jóvenes con infecciones de oído, nariz y faringe; en los otros 4 estudios se señaló únicamente el número de infecciones de oído.
NP, no procede.
Modificada de National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK): Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia: management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care. NICE clinical guidelines, No. 102. *London, 2010, RCOG Press.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 191-2 **A,** Exantema purpúrico en un niño de 3 años de edad con meningococemia. **B,** Púrpura fulminante en un niño de 11 meses de edad con meningococemia. *(De Thompson ED, Herzog KD: Fever and rash. En Zaoutis L, Chiang V, editores:* Comprehensive pediatric hospital medicine, *Filadelfia, 2007, Mosby, pág. 332, figs. 62-6 y 62-7.)*

La punción lumbar se debe realizar para determinar el diagnóstico de meningitis meningocócica en los pacientes que no tengan contraindicaciones (como presencia de shock séptico, coagulopatía, trombocitopenia, dificultad respiratoria, convulsiones, elevación de la presión intracraneal o infección local). En pacientes con meningitis meningocócica las características celulares y químicas del LCR son las de la meningitis bacteriana aguda; aparecen diplococos gramnegativos en la tinción de Gram en hasta el 75% de los casos. Los resultados del cultivo del LCR pueden ser positivos en pacientes con meningococemia en ausencia de pleocitosis del LCR o datos clínicos de meningitis; a la inversa, en ocasiones se dan resultados negativos en los cultivos de muestras de LCR positivas en la tinción de Gram. En las preparaciones teñidas al Gram los neumococos muy decolorados pueden ser interpretados de modo erróneo por meningococos, por lo que no debe estrecharse el tratamiento empírico a infección por *N. meningitidis* a tenor de los hallazgos de la tinción de Gram solamente.

La detección de antígenos polisacáridos capsulares en el LCR con aglutinación rápida en látex apoya el diagnóstico en los casos con clínica compatible con el diagnóstico de enfermedad meningocócica, pero las pruebas no se han realizado adecuadamente en la práctica clínica (baja sensibilidad y reacciones cruzadas con el antígeno K1 de *Escherichia coli*) y han sido sustituidas por métodos de diagnóstico molecular. El estudio del antígeno en orina no es sensible y no se debe utilizar. Están en fase de desarrollo varios análisis basados en la PCR para la detección de meningococos en sangre y LCR y análisis por PCR multiplex que detectan varias especies bacterianas asociadas con meningitis, incluido el meningococo, y se utilizan en algunos laboratorios.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La enfermedad meningocócica puede presentarse de forma similar a la sepsis o la meningitis causada por muchas otras bacterias grampositivas, *S. pneumoniae, Staphylococcus aureus* o estreptococos del grupo A; a la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la ehrlichiosis o el tifus epidémico, y a la endocarditis bacteriana. Se debe descartar una meningoencefalitis de origen vírico o de otra etiología infecciosa.

En las infecciones víricas (enterovirus, virus gripales y otros virus respiratorios, sarampión, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y parvovirus) son comunes los exantemas petequiales, y se pueden confundir con la enfermedad meningocócica. También se observan exantemas petequiales o purpúricos en la deficiencia de proteína C o S, trastornos plaquetarios (como púrpura trombocitopénica idiopática), púrpura de Henoch-Schönlein, trastornos del tejido conjuntivo, exantemas medicamentosos y traumatismos, incluyendo lesiones no accidentales. Los exantemas maculopapulosos no petequiales que desaparecen con la presión y que se observan en algunos casos de enfermedad meningocócica, especialmente en fases tempranas de la evolución, pueden ser confundidas al principio con un exantema de origen vírico.

TRATAMIENTO

Antibióticos

Debe comenzarse el tratamiento antimicrobiano empírico inmediatamente después de que se sospeche el diagnóstico de infección meningocócica invasiva y de que se hayan obtenido muestras para cultivos, utilizando una cefalosporina de tercera generación para cubrir los patógenos bacterianos más probables hasta que se haya confirmado el diagnóstico. En las regiones con una elevada incidencia de *S. pneumoniae* resistente a β-lactámicos se recomienda la adición empírica de vancomicina intravenosa (i.v.) (v. cap. 603.1) mientras se espera el resultado de las pruebas de identificación y sensibilidad bacterianas, aunque no es necesario en otras situaciones en las que la resistencia de los neumococos a las cefalosporinas es muy infrecuente (en estas situaciones se debe realizar una evaluación del riesgo de forma individualizada). Cuando ya se haya confirmado en el laboratorio el diagnóstico de enfermedad meningocócica sensible a β-lactámicos algunos autores recomiendan cambiar a penicilina; sin embargo, aunque no haya datos de que la supervivencia sea diferente hay datos escasos de un estudio que indican que en la púrpura meningocócica las lesiones cutáneas necróticas son menos frecuentes en niños tratados con ceftriaxona que en los que reciben penicilina. Además, se pueden ahorrar costes utilizando una dosis única diaria de ceftriaxona para el tratamiento de niños pequeños, y ésta es la práctica recomendada actualmente en Reino Unido (tabla 191-2). No se han realizado estudios adecuados para investigar la duración óptima del tratamiento en niños, aunque el tratamiento en ellos suele mantenerse 5-7 días.

El tratamiento precoz de las infecciones meningocócicas puede prevenir la aparición de secuelas graves, aunque con frecuencia es difícil un diagnóstico precoz en ausencia de hallazgos cutáneos de tipo petequial o purpúrico. En niños que consultan con exantemas petequiales el 1-10% puede tener enfermedad meningocócica subyacente, y se han establecido protocolos para asegurarse de que se identifique a estos pacientes sin exponer a un tratamiento antibiótico parenteral innecesario a más de 90% de los casos sin enfermedad meningocócica (fig. 191-3).

Se han detectado cepas de *N. meningitidis* con disminución de la sensibilidad a la penicilina (concentración mínima inhibitoria de penicilina de 0,1-1,0 mg/ml) en Europa, África, Canadá y Estados Unidos (4% de los aislados en 2006). La menor sensibilidad a la penicilina se cree que se debe en parte a alteraciones de la proteína de unión a penicilina-2 y no parece que afecte de modo adverso a la respuesta al tratamiento, y es irrelevante si se utilizan cefalosporinas de tercera generación para el tratamiento.

Tratamiento de soporte

A la mayoría de los niños con enfermedad meningocócica se les puede tratar con antibióticos y medidas de soporte sencillas y mejorarán rápidamente. Sin embargo, con una tasa de letalidad total del 10%, la prioridad en el inicio del tratamiento de los niños que consultan con enfermedad meningocócica es la identificación de las características potencialmente mortales de la enfermedad: shock y elevación de la presión intracraneal. El retraso en el inicio del tratamiento de soporte se asocia a mala evolución, y por ello se han establecido protocolos para ayudar a los médicos en un abordaje escalonado (http://www.meningitis.org). En todos los niños que consultan con enfermedad meningocócica se debe evaluar la vía respiratoria, ya que podría estar en riesgo como consecuencia de la disminución del nivel de conciencia (aumento de la presión intracraneal en la meningitis o perfusión cerebral baja en el shock). En los pacientes con septicemia meningocócica se debe administrar oxígeno suplementario para tratar la hipoxia, que se debe a

booksmedicos.org

Tabla 191-2 Tratamiento de las infecciones invasivas por *Neisseria meningitidis*

FÁRMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS	INTERVALO ENTRE DOSIS (h)	DOSIS MÁXIMA DIARIA	NOTAS
Penicilina G	i.m. o i.v.	300.000 U/kg/día	4-6	12-24 millones de U	No elimina el estado de portador y es necesaria «profilaxis» al final del tratamiento
Ampicilina	i.m. o i.v.	200-400 mg/kg/día	6	6-12 g	No elimina el estado de portador y es necesaria «profilaxis» al final del tratamiento
Cefotaxima	i.m. o i.v.	200-300 mg/kg/día	6-8	8-12 g	Recomendada en recién nacidos
Ceftriaxona	i.m. o i.v.	100 mg/kg/día	12-24	2-4 g	Tratamiento preferido en administración una o dos veces al día, puede reducir las complicaciones cutáneas
TRATAMIENTO ALTERNATIVO CUANDO EXISTA ALERGIA GRAVE A LOS ANTIBIÓTICOS β-LACTÁMICOS					
Cloranfenicol*	i.v.	50-100 mg/kg/día	6	2-4 g	
Ciprofloxacino†	i.v.	30-40 mg/kg/día	12	1-1,5 g	
Meropenem‡	i.v.	60-120 mg/kg/día	8	1,5-6 g	

*Vigilar las concentraciones en sangre para evitar toxicidad.
†Aprobado para individuos >18 años.
‡La incidencia de reactividad cruzada en adultos alérgicos a penicilina es del 2-3%.
i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.

edema pulmonar (por la fuga capilar), y algunos pacientes necesitarán intubación endotraqueal. En la hipovolemia hace falta tanto reposición de volumen como soporte con inótropos para mantener el gasto cardíaco. Como la reposición continua de líquidos puede producir edema pulmonar, en el paciente que se mantenga en estado de shock compensado después de reposición de 40 ml/kg de líquidos se debe iniciar la intubación endotraqueal con ventilación para mejorar la oxigenación y reducir el trabajo de la respiración. En la septicemia meningocócica son frecuentes las alteraciones bioquímicas y hematológicas, y los protocolos recomiendan la anticipación, evaluación y corrección de las alteraciones de la glucosa, el potasio, el calcio, el magnesio, el fosfato, los factores de la coagulación y la sangre.

A los niños con meningitis meningocócica se les debe tratar de manera cauta con líquidos de mantenimiento (no se recomienda la restricción de líquidos y puede ser perjudicial) y en los que tengan elevación de la presión intracraneal se debe prestar mucha atención a las maniobras para mantener la perfusión cerebral. Si hay shock asociado a aumento de la presión intracraneal se debe corregir cuidadosamente el shock para asegurarse de que se mantenga la presión de perfusión cerebral.

Se han intentado muchos tratamientos complementarios en pacientes con septicemia meningocócica grave, aunque se han realizado ensayos aleatorizados y controlados de pocos de ellos. No hay datos suficientes que permitan recomendar el uso de anticoagulantes o fibrinolíticos, oxigenación con membrana extracorpórea, plasmaféresis y oxígeno hiperbárico. En ensayos clínicos bien diseñados un anticuerpo dirigido contra la endotoxina (HA1A) no produjo ninguna mejoría en niños con enfermedad meningocócica, y aunque inicialmente fue prometedora en la sepsis del adulto, la proteína C activada no fue útil en la sepsis pediátrica y se asoció a mayor riesgo de hemorragia. En un ensayo con poca potencia (criterio de valoración de supervivencia) se estudió una proteína recombinante bactericida que aumentaba la permeabilidad, y se vieron algunos efectos posiblemente beneficiosos en criterios de valoración secundarios (amputaciones, transfusiones, desenlace funcional), por lo que hace falta un estudio adicional.

Aunque se aceptan los efectos beneficiosos de los esteroides como tratamiento complementario en la meningitis bacteriana pediátrica producida por *H. influenzae* de tipo b (Hib), no hay datos pediátricos que demuestren específicamente su utilidad en la meningitis meningocócica. Sin embargo, algunos autores extrapolan de datos en animales la experiencia con el Hib y datos convincentes de la meningitis en adultos, y recomiendan el uso de esteroides como tratamiento complementario en la meningitis meningocócica, al mismo tiempo que la primera dosis de antibióticos o poco después de la misma. En la septicemia meningocócica no se deben utilizar habitualmente dosis terapéuticas de esteroides. Algunos intensivistas recomiendan el uso de dosis de restitución de esteroides en pacientes con shock séptico grave, porque la sepsis grave producida por el meningococo se asocia a insuficiencia suprarrenal por necrosis o hemorragia suprarrenal (síndrome de Waterhouse-Friderichsen).

COMPLICACIONES

Durante la fase aguda de la infección se pueden producir diversas complicaciones, como hemorragia suprarrenal, endoftalmitis, artritis, endocarditis, pericarditis, miocarditis, neumonía, absceso pulmonar, peritonitis e infartos renales. Puede producirse insuficiencia renal con necesidad de diálisis por mecanismo prerrenal. Durante la infección meningocócica es frecuente la reactivación de una infección latente por el virus del herpes simple.

Puede haber vasculitis por inmunocomplejos con resolución espontánea, habitualmente en los primeros 10 días después del inicio de la enfermedad, y produce diversas manifestaciones como fiebre, exantema, artritis y, raras veces, iritis, pericarditis o carditis. La **artritis** puede ser monoarticular u oligoarticular, afecta a articulaciones grandes y se asocia a derrames estériles que responden a los antiinflamatorios no esteroideos. Como la mayoría de los pacientes con meningitis meningocócica están afebriles el séptimo día de la estancia hospitalaria, la persistencia o la reaparición de la fiebre después de 5 días de tratamiento antibiótico justifica la evaluación para detectar complicaciones mediadas por inmunocomplejos.

La complicación más frecuente de la septicemia meningocócica aguda grave es el infarto cutáneo focal, que la mayoría de las veces afecta a las extremidades inferiores, puede producir cicatrices importantes y precisar injerto cutáneo. La necrosis hística distal en la púrpura fulminante puede precisar la amputación (que se debe retrasar para permitir la delimitación de la zona) en aproximadamente el 2% de los supervivientes. La coagulación intravascular diseminada generalizada puede originar necrosis avascular de las epífisis y defectos metafisoepifisarios que causan alteraciones del crecimiento y deformidades esqueléticas tardías.

La secuela neurológica más frecuente de la meningitis es la hipoacusia, que aparece en un 5-10% de los niños. En los casos más graves se puede producir una trombosis cerebral, arterial o venosa, que puede desencadenar un infarto cerebral. La meningitis meningocócica rara vez se complica con un derrame o empiema subdural o con un absceso cerebral. Otras secuelas neurológicas infrecuentes son la ataxia, las convulsiones, la ceguera, las parálisis de los pares craneales, la hemiparesia o la tetraplejía y la hidrocefalia obstructiva (se presenta unas 3-4 semanas después del inicio de la enfermedad). Finalmente, con frecuencia se describen las complicaciones conductuales y psicosociales de la enfermedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

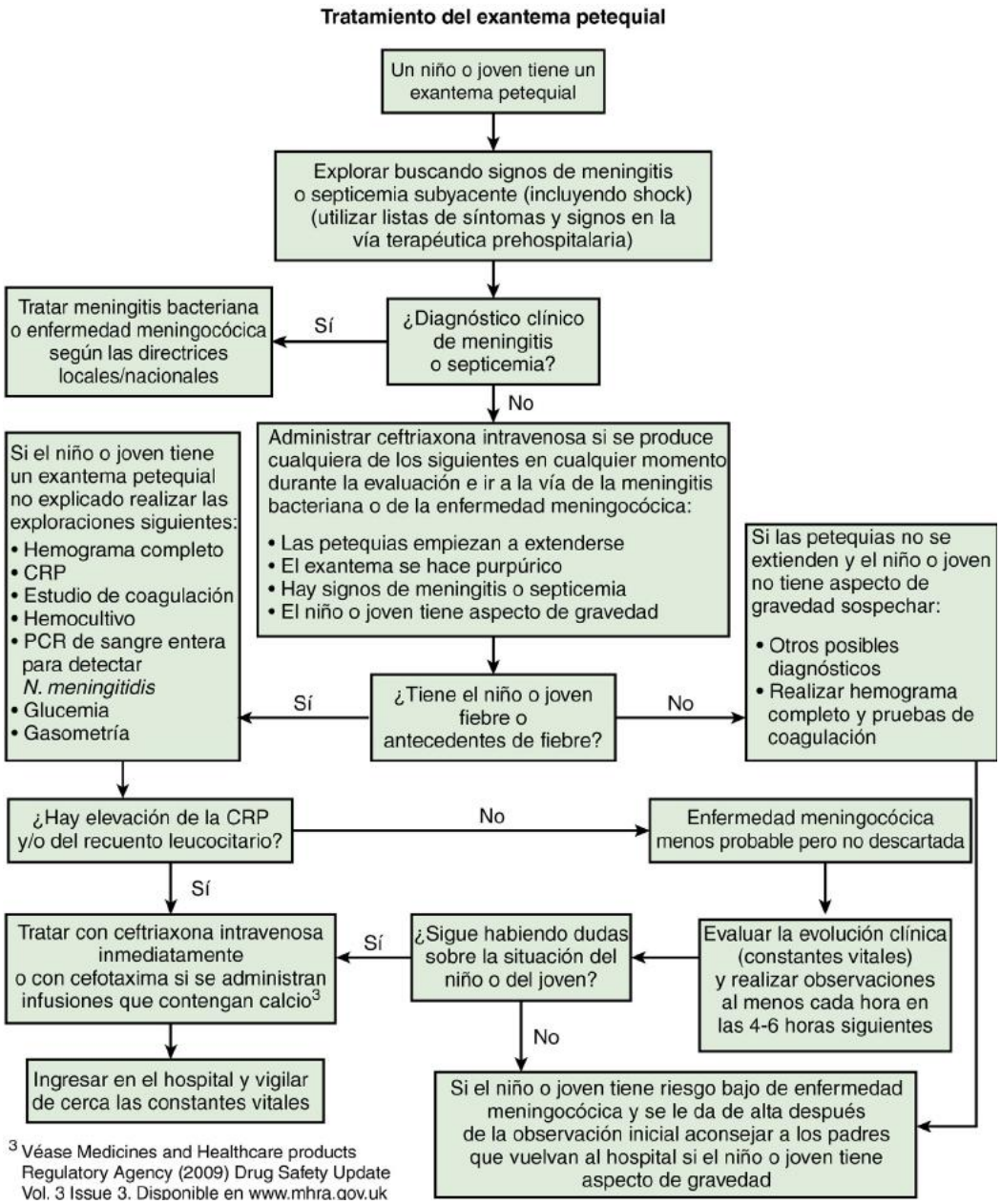

Figura 191-3 Abordaje para el tratamiento del exantema petequial. *(De National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK): Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia: management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care. NICE clinical guidelines, No. 102. London, 2010, RCOG Press.)*

PRONÓSTICO

La letalidad de la enfermedad meningocócica invasiva es del 5-10%, con claras diferencias relacionadas con la edad del paciente y el genotipo del meningococo. La mayoría de los fallecimientos se producen en las 48 horas siguientes a la hospitalización en niños con meningococemia. Los factores indicativos de un mal pronóstico en el inicio son hipotermia o fiebre extrema, hipotensión o shock, púrpura fulminante, convulsiones, leucopenia, trombocitopenia (incluyendo coagulación intravascular diseminada), acidosis y niveles séricos elevados de endotoxina y de factor de necrosis tumoral α. La presencia de petequias de menos de 12 horas de evolución en el momento del ingreso junto con la ausencia de meningitis y una velocidad de sedimentación globular baja o normal indican una progresión rápida y fulminante, así como un peor pronóstico.

Como la deficiencia del complemento es poco frecuente después de la infección por el grupo capsular B, es poco probable que la **detección selectiva** sea útil para detectar los casos producidos por este grupo. Sin embargo, como la tercera parte o más de los casos de enfermedad están producidos por los grupos X, Y y W asociados aparentemente a deficiencia del complemento, es adecuado realizar pruebas de detección sistemática después de la infección por serogrupos distintos al B.

PREVENCIÓN

Prevención secundaria

Los contactos cercanos a un paciente con enfermedad meningocócica poseen un riesgo elevado de infección porque estas personas probablemente estén colonizadas por la cepa índice (hiperinvasiva). La profilaxis antibiótica debe ofrecerse tan pronto como sea posible a las personas que han estado expuestas directamente a las secreciones bucales de un paciente, para las cuales el riesgo puede ser 1.000 veces la incidencia de fondo en la población. Esto incluye los contactos en el hogar, los besos

booksmedicos.org

y los contactos familiares estrechos de los casos, además de los cuidados de puericultura y los contactos preescolares recientes en Estados Unidos. Hasta el 30% de los casos se producen en la primera semana, aunque el riesgo persiste hasta un año después de la presentación del caso índice. Aunque la profilaxis no es eficaz en la prevención de los casos secundarios, pueden producirse casos coprimarios en los días siguientes a la presentación del caso índice, y se debe evaluar cuidadosamente a los contactos si presentan síntomas. El consejo sobre el tratamiento de los contactos no próximos, como en guarderías y centros de día, o escuelas u otras instituciones, varía de unos países a otros porque el riesgo de un caso secundario en estas situaciones es bajo y la opinión sobre la evaluación del riesgo es variable. La ceftriaxona y el ciprofloxacino son los fármacos más eficaces para la profilaxis, y este último es el fármaco de elección en algunos pacientes. La rifampicina se utiliza mucho, aunque no consigue erradicar la colonización en el 15% de los casos (tabla 191-3). No se recomienda la profilaxis de rutina al personal médico a menos que haya tenido un contacto estrecho con aerosoles de secreciones respiratorias, como puede ser en las maniobras de reanimación boca a boca, en una intubación o en las maniobras de aspiración anteriores o en las 24 horas siguientes al inicio del tratamiento antibiótico del caso índice.

Ni el tratamiento con penicilina ni el tratamiento con ampicilina erradican el estado de portador nasofaríngeo, y no se deben utilizar sistemáticamente para la profilaxis. Los pacientes con infección meningocócica tratados únicamente con penicilina o ampicilina tienen, por tanto, riesgo de recurrencia y de transmisión a un contacto cercano, y deben recibir profilaxis antimicrobiana con uno de los fármacos que se señalan en la tabla 191-3 antes de ser dados de alta. Como se ha señalado anteriormente, preferimos utilizar ceftriaxona para tratar el caso índice, en cuyo caso no es necesaria una profilaxis adicional. Se deben observar las precauciones de gotitas en los pacientes hospitalizados durante 24 horas después del comienzo del tratamiento efectivo. Todos los casos de enfermedad meningocócica probables o confirmados deben declararse a los organismos sanitarios competentes de acuerdo con la legislación nacional o regional.

Tabla 191-3 Profilaxis antibiótica para prevenir la infección por *Neisseria meningitidis**

FÁRMACO	DOSIS	DURACIÓN
RIFAMPICINA†		
Lactantes <1 mes	5 mg/kg v.o. cada 12 h	2 días (4 dosis)
Niños ≥1 mes	10 mg/kg v.o. cada 12 h (máximo: 600 mg)	2 días (4 dosis)
Adultos	600 mg v.o. cada 12 h	2 días (4 dosis)
CEFTRIAXONA		
Niños <15 años	125 mg i.m.	1 dosis
Niños ≥15 años	250 mg i.m.	1 dosis
CIPROFLOXACINO		
Niños ≥1 mes†‡	20 mg/kg (máximo: 500 mg) v.o.	1 dosis

*Recomendada para los contactos en el hogar y los contactos en los que ha habido besos. En Estados Unidos se recomienda la quimioprofilaxis para:
- Contacto en el hogar, especialmente niños menores de 2 años.
- Contacto en guarderías o escuelas de preescolar en cualquier momento durante los 7 días previos al inicio de la enfermedad.
- Exposición directa a las secreciones del paciente índice mediante besos, compartir cepillos de dientes o utensilios de comida en cualquier momento durante los 7 días previos al inicio de la enfermedad.
- Reanimación con respiración boca a boca o contacto no protegido durante la intubación endotraqueal en los 7 días previos al inicio de la enfermedad.
- Han dormido con frecuencia en el mismo lugar que el paciente índice en los 7 días previos al inicio de la enfermedad.
- Pasajeros sentados directamente al lado del caso índice durante vuelos en líneas aéreas de más de 8 horas de duración.

†No recomendado en embarazadas.

‡No recomendado sistemáticamente en personas menores de 18 años; utilizar sólo si no se han identificado en la comunidad cepas resistentes a quinolonas de *N. meningitidis*.

i.m., intramuscular; v.o., vía oral.

También se debe vacunar a los contactos cercanos de los casos para reducir aún más el riesgo de infección secundaria, tal y como se describe a continuación.

Vacunación

Desde la década de 1960 se dispone de vacunas contra el *polisacárido* meningocócico solo que contienen polisacáridos capsulares de los serogrupos A + C o de los serogrupos A, C, W e Y, y se han utilizado para el control de brotes y epidemias y en grupos de alto riesgo. Sin embargo, estas vacunas son poco inmunógenas en lactantes, no inducen memoria inmunitaria y se asocian a hiporrespuesta inmunitaria (reducción de la respuesta a dosis futuras del polisacárido). Las vacunas con polisacárido sólo han sido superadas por las vacunas conjugadas con proteínas-polisacárido meningocócico, que generalmente son más inmunógenas que los polisacáridos solos, son inmunógenas desde las primeras fases de la lactancia, inducen memoria inmunitaria y no se asocian a hiporrespuesta. Las vacunas conjugadas contienen polisacáridos meningocócicos que se conjugan químicamente con una proteína transportadora. En diversas vacunas conjugadas meningocócicas se utilizan tres proteínas transportadoras: toxoides tetánico y diftérico y la toxina diftérica mutante CRM197. Sin embargo, aunque actualmente se debe considerar que las vacunas con polisacárido sólo son redundantes en la mayoría de los países industrializados en los que se dispone de las vacunas conjugadas de nueva generación, siguen siendo útiles en algunas regiones en las que todavía no se dispone de vacunas conjugadas.

La primera vacuna meningocócica conjugada que se utilizó era una vacuna conjugada meningocócica monovalente contra el serogrupo C (MenC), que se administró a todos los niños y jóvenes menores de 19 años en una campaña de «repesca» masiva antes de su introducción en el calendario sistemático de vacunaciones del lactante. La vacuna MenC ha sido muy eficaz (>95%) en el control de la enfermedad mediante la protección directa de la población vacunada y la inducción de inmunidad de grupo, lo que protege a la población general. La inmunidad de grupo se induce mediante el efecto de las vacunas conjugadas sobre la colonización, la reducción del estado de portador y el bloqueo de la transmisión de los meningococos entre adolescentes y adultos jóvenes. Las vacunas monovalentes MenC se utilizan actualmente mucho en los países industrializados de Europa occidental, Canadá y Australia, en los que la enfermedad producida por meningococos del serogrupo C prácticamente ha desaparecido. Sin embargo, en estudios epidemiológicos se ha visto que las concentraciones de anticuerpos disminuyen a lo largo del tiempo, especialmente después de la vacunación de lactantes, y actualmente se recomiendan dosis de refuerzo durante la adolescencia para mantener la inmunidad individual y poblacional.

Las vacunas meningocócicas conjugadas tetravalentes frente a los serogrupos A, C, Y y W (MenACWY) han estado disponibles desde 2005 y actualmente se utilizan de forma sistemática en adolescentes en Estados Unidos, y como única dosis de «refuerzo» en adolescentes en algunos países que habían establecido programas de vacunación de lactantes con MenC hace más de una década. Se introdujo inicialmente en Estados Unidos como una única dosis a los 11 años de edad, aunque las preocupaciones por la desaparición progresiva de la inmunidad llevaron a la adopción de una segunda dosis. Las descripciones iniciales sobre la eficacia (>80%) de MenACWY en el programa estadounidense indican que estas vacunas probablemente permitan controlar la enfermedad producida por los serogrupos C, W e Y (el serogrupo A es poco importante en la actualidad), aunque el programa ha tardado cierto tiempo en aplicarse por completo. A medida que crezca la población de lactantes y adultos jóvenes inmunizados en Estados Unidos es probable que los efectos de estas vacunas sobre el estado de portador del meningococo reduzcan la enfermedad en otros segmentos de la población mediante inmunidad de grupo, suponiendo que la dinámica de transmisión de los meningococos Y y W sea la misma que la del serogrupo C. Aunque actualmente no se recomienda el uso sistemático de las vacunas MenACWY a una edad más temprana en Estados Unidos a la vista de la baja incidencia de enfermedad producida por estos serogrupos en lactantes, pueden ofrecer una protección más amplia en los países que ya utilizan vacunas MenC en programas en lactantes. Otras vacunas combinadas que contienen diversos conjugados, como Hib-MenC (se utiliza

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 191-4 Recomendaciones para la vacunación meningocócica

POBLACIÓN GENERAL <2 AÑOS	2-10 AÑOS	11-21 AÑOS	22-55 AÑOS
No recomendada	No recomendada	Una dosis única de MenACWY-D o MenACWY-CRM a los 11-12 años de edad, o a los 13-18 si no estaba vacunado previamente. Edad 19-21 años: no se recomienda sistemáticamente, pero se puede administrar como «rescate» en personas que no hayan recibido una dosis después del 16.° cumpleaños. Dosis de refuerzo 5 años después (v. texto)*	No recomendada

POBLACIONES ESPECIALES CON MAYOR RIESGO DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA‡ FACTOR DE RIESGO	2-18 MESES	9-23 MESES	2-55 AÑOS†
Deficiencias persistentes del complemento, asplenia funcional o anatómica	4 dosis de Hib-MenCY-TT a los 2, 4, 6 y 12-15 meses	2 dosis de MenACWY-D separadas entre sí 12 semanas§	2 dosis de MenACWY separadas entre sí 8-12 semanas‖
En riesgo durante un brote comunitario con un serogrupo de la vacuna	4 dosis de Hib-MenCY-TT a los 2, 4, 6 y 12-15 meses	2 dosis de MenACWY-D separadas entre sí 12 semanas	1 dosis de MenACWY
Viaje o residencia en países en los que la enfermedad meningocócica es hiperendémica o epidémica¶	Debe recibir una vacuna meningocócica tetravalente aprobada para niños de ≥9 meses de edad antes del viaje	2 dosis de MenACWY-D separadas entre sí 12 semanas**	1 dosis de MenACWY
Tiene VIH, si hay otra indicación para la vacunación	—	2 dosis de MenACWY-D separadas entre sí 12 semanas	2 dosis de MenACWY separadas entre sí 8-12 semanas‖
Otros factores de riesgo	—	—	1 dosis de MenACWY

*Los adolescentes por lo demás sanos que recibieron una primera dosis a los 11-12 años de edad deben recibir una dosis de refuerzo de una vacuna meningocócica conjugada a los 16 años de edad. En cuanto a los que recibieron una primera dosis a los 13-15 años y no han cumplido aún los 21 años de edad, la dosis de refuerzo debe administrarse 5 años después de la primera dosis.

†Asumiendo que no estuviera vacunado previamente.

‡Las personas previamente vacunadas a los 7 años de edad o mayores y que se encuentren en situación de mayor riesgo deben ser revacunadas 5 años después de haber recibido la vacuna meningocócica previa. Las personas previamente vacunadas a los 2 meses-6 años de edad y que se encuentren en situación de mayor riesgo deben ser revacunadas 3 años después de haber recibido la vacunación meningocócica previa y posteriormente cada 5 años.

§Debido al elevado riesgo de enfermedad neumocócica invasiva no se debe vacunar antes de los 2 años de edad con MenACWY-D a los niños con asplenia funcional o anatómica para evitar la interferencia con la respuesta inmunitaria a la vacuna conjugada neumocócica (PCV).

‖Si se usa MenACWY-D se debe administrar al menos 4 semanas después de finalizar todas las dosis de PCV.

¶Por ejemplo, personas que viajen al «cinturón de la meningitis» del África subsahariana. El gobierno de Arabia Saudí también requiere la vacunación a todos los que peregrinan a la Meca durante el Hajj anual.

**Si se recibe la vacuna antes del viaje se pueden administrar 2 dosis separadas entre sí tan sólo 8 semanas.

Adaptada de American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Updated recommendations on the use of meningococcal vaccines, Pediatrics *134:400-403, 2014.*

en el Reino Unido como refuerzo a los 12 meses) y Hib-MenCY, pueden ser importantes para ampliar la protección más allá de MenC en fases tempranas de la vida. En la tabla 191-4 se resumen las recomendaciones actuales del programa estadounidense.

Las personas con riesgo elevado de enfermedad meningocócica, como las que tienen deficiencia del complemento y los viajeros a regiones en las que hay riesgo de enfermedad meningocócica epidémica producida por A o W, deben recibir MenACWY (en la tabla 191-4 se señalan las recomendaciones de uso en Estados Unidos). El riesgo de enfermedad en los contactos cercanos de los casos de enfermedad producidos por los serogrupos de la vacuna puede reducirse aún más si se les ofrece MenACWY además de profilaxis antimicrobiana. No se ha confirmado la posible asociación entre el toxoide diftérico y el síndrome de Guillain-Barré, que planteó preocupaciones poco después de que se utilizara esta vacuna por primera vez en Estados Unidos.

Se ha desarrollado una vacuna conjugada meningocócica frente al serogrupo A, MenA, para su uso en el cinturón de la meningitis del África subsahariana, y su aplicación en 2010 mediante vacunación en masa ya parece haber interrumpido la enfermedad producida por este serogrupo. A finales de 2012 se había vacunado a más de 100 millones de personas.

Como se ha señalado anteriormente, la mayor parte de la enfermedad en lactantes en la mayoría de los países industrializados está producida por meningococos portadores de polisacárido del serogrupo B. Esta cápsula de polisacárido tiene identidad química con antígenos proteicos glucosilados del feto humano y, como autoantígeno, no es inmunógena en seres humanos y plantea el riesgo teórico de inducción de autoinmunidad. Por tanto, el desarrollo de la vacuna se ha centrado en antígenos proteicos subcapsulares. En varios países (como Cuba, Noruega y Nueva Zelanda) se han controlado con éxito epidemias por el serogrupo B inmunizando con vacunas de vesículas de la membrana externa individualizadas preparadas con vesículas de la membrana externa obtenidas de las correspondientes cepas epidémicas. La principal limitación de las vacunas de vesículas de membrana externa es que las respuestas humorales bactericidas inducidas con la vacunación están limitadas a la cepa de la vacuna, porque la respuesta está dirigida en gran medida contra la proteína PorA homóloga (serosubtipo) y, por tanto, no se considera su uso en situaciones endémicas, como ocurre en Estados Unidos y en la mayor parte de los demás países industrializados.

En la última década se han desarrollado abordajes prometedores para la prevención de la enfermedad por el serogrupo B. En Estados Unidos se autorizó en 2014 una vacuna que se desarrolló para la vacunación de adolescentes y contiene dos variantes de la proteína de unión al factor H; parece ser muy inmunógena en la población tratada. Se espera que se publiquen recomendaciones sobre su uso. La proteína de unión al factor H parece ser un importante determinante de virulencia que facilita la supervivencia de los meningococos en la sangre y se expresa en prácticamente todas las cepas.

Otra vacuna meningocócica de 4 componentes, 4CMenB, que ha sido autorizada por la Agencia Europea de Medicamentos (2013) para su uso desde la lactancia, está disponible en otras diversas regiones y se espera que se autorice en Estados Unidos en 2015. Esta vacuna contiene una vesícula de la membrana externa (derivada de la cepa causante del brote Nueva Zelanda) y 3 proteínas recombinantes: una variante única de la proteína de unión al factor H, la adhesina A de neisserias y el antígeno de neisseria de unión a heparina. En ensayos clínicos la vacuna

booksmedicos.org

4CMenB indujo anticuerpos bactericidas frente a cepas que contenían los antígenos de la vacuna en lactantes, niños pequeños y adolescentes. La vacuna parece tener un perfil de seguridad en general favorable, aunque es frecuente que induzca fiebre en lactantes y dolor en el punto de inyección en otros grupos de edad. Se ha utilizado esta vacuna para controlar brotes de enfermedad meningocócica por el grupo capsular B en dos universidades de Estados Unidos y la enfermedad hiperendémica en Canadá. En 2014 se recomendó su uso sistemático en el programa de vacunación de lactantes en Reino Unido si se pudiera negociar un precio rentable con el fabricante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **192**

Neisseria gonorrhoeae (gonococo)

Toni Darville

Neisseria gonorrhoeae produce varias formas de **gonorrea,** una infección de las mucosas del aparato genitourinario y, con menor frecuencia, de la mucosa del recto, la orofaringe y la conjuntiva. De las enfermedades transmisibles que se declaran a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, el número de casos de gonorrea, transmitida por contacto sexual o vía perinatal, ocupa el segundo puesto, sólo superada por las infecciones debidas a clamidias. Esta elevada prevalencia y la aparición de cepas resistentes a los antibióticos son las causas de la elevada morbilidad de la enfermedad en la población adolescente.

ETIOLOGÍA

N. gonorrhoeae es un diplococo intracelular gramnegativo, aerobio, sin movilidad, no formador de esporas y con superficies adyacentes aplanadas. El crecimiento óptimo tiene lugar a 35-37 °C y a un pH de 7,2-7,6 en una atmósfera con dióxido de carbono al 3-5%. La muestra se debe inocular de inmediato en un medio de transporte especializado o en el medio de Thayer-Martin modificado, húmedo y fresco, ya que los gonococos no toleran la desecación. El medio de Thayer-Martin contiene agentes antimicrobianos que inhiben el crecimiento de la flora saprofita, más resistente, presente en las muestras clínicas y que podría invadir e impedir el crecimiento del gonococo. La identificación de presunción se puede basar en el aspecto de las colonias, en el aspecto de la tinción de Gram y en la producción de citocromo oxidasa. Los gonococos se diferencian de otras especies de *Neisseria* porque fermentan la glucosa, pero no la maltosa, la sacarosa o la lactosa. Se pueden observar diplococos gramnegativos en el material infectado, a menudo en el interior de los leucocitos polimorfonucleares.

Como todas las bacterias gramnegativas, *N. gonorrhoeae* posee una envoltura celular compuesta por una membrana citoplasmática interna, una capa intermedia de peptidoglucano y una membrana externa. La membrana externa contiene lipooligosacáridos (endotoxina), fosfolípidos y diversas proteínas que contribuyen a la adherencia celular, a la invasión tisular y a la resistencia frente a las defensas del huésped. Los dos sistemas principales que se emplean para caracterizar las distintas cepas de gonococo son el auxotipo y el serotipo. El auxotipo se basa en los requerimientos, genéticamente estables de las cepas, de nutrientes específicos o de cofactores que condicionan el crecimiento de las bacterias en distintos medios definidos por su composición química. El sistema más empleado para diferenciar serotipos se basa en una porina, denominada PorI, una proteína trimérica de la membrana externa que conforma gran parte de la estructura de cubierta del gonococo. Los anticuerpos generados frente a la *PorI* se han empleado para serotipificar a los gonococos (p. ej., PorIA-4 y PorIB-12) y se cree que los cambios en las proteínas de la PorI presentes en una misma comunidad son debidos, en parte, a una presión inmunitaria selectiva.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *N. gonorrhoeae* ocurre sólo en seres humanos. El microorganismo está presente en exudados y secreciones de las mucosas infectadas y se transmite por contacto directo, por ejemplo sexual o durante el parto, y raramente a través de fómites. Las infecciones gonocócicas en el recién nacido se suelen adquirir durante el parto. La gonorrea es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en niños que han sufrido abuso sexual. Pocas veces *N. gonorrhoeae* se transmite de un niño a otro por juegos sexuales, pero es probable que el paciente índice sea víctima de abuso sexual. También es infrecuente que las infecciones gonocócicas en los niños se adquieran en el ámbito familiar por la exposición a un cuidador infectado. En estos casos se debe considerar seriamente la posibilidad de un abuso sexual.

En Estados Unidos el número de casos declarados de gonorrea aumentó ininterrumpidamente en el período 1964-1977, fluctuó en la primera parte de la década de 1980 y aumentó hasta 1987, cuando se notificaron 323 por cada 100.000 personas. Después de la puesta en funcionamiento del programa nacional para el control de la gonorrea la incidencia disminuyó o se mantuvo estable todos los años desde 1987 hasta 2004. En 2005 la tasa nacional (116 por cada 100.000 personas) aumentó por vez primera desde 1999. En 2009 la incidencia era de 98,1 por cada 100.000 personas, que es la menor desde que comenzó el registro de la incidencia de gonorrea. Esta tasa aumentó ligeramente en 2010 hasta 100,2 por cada 100.000 personas, y volvió a aumentar en 2011 hasta 104,2 por cada 100.000 personas. La descripción del aumento de las concentraciones inhibitorias mínimas para las cefalosporinas en 2011 plantea la preocupación de una amenaza de gonorrea intratable y la necesidad de una vigilancia intensiva. La incidencia de gonorrea es más elevada entre personas promiscuas menores de 24 años que habitan en núcleos urbanos densamente poblados y que no toman medidas de protección durante la práctica sexual. Últimamente se está observando un aumento de la prevalencia de la gonorrea en los varones que mantienen relaciones homosexuales. Entre los factores de riesgo se incluyen la raza distinta a la blanca, la homosexualidad, la promiscuidad, la prostitución, la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual (ETS), el estado civil soltero, la pobreza y el no usar preservativos. Las técnicas de auxotipificación y de serotipificación, junto con los métodos de tipificación molecular, se emplean para analizar la extensión de una misma cepa de *N. gonorrhoeae* en una comunidad.

El mantenimiento y la extensión posterior de las infecciones gonocócicas en una comunidad requieren la existencia de un grupo central de riesgo elevado, hiperendémico, como las prostitutas o los adolescentes promiscuos. Esta observación refleja el hecho de que la mayoría de las personas con gonorrea interrumpen su actividad sexual y buscan asistencia médica, a menos que por necesidades económicas u otros factores (p. ej., drogadicción) mantengan sus hábitos sexuales. Por tanto, muchos transmisores centrales pertenecen a un subgrupo de personas infectadas asintomáticas o que, ignorando sus síntomas, continúan siendo sexualmente activos. Esto subraya la importancia de buscar y tratar a los contactos sexuales de las personas infectadas que solicitan asistencia médica.

La infección gonocócica en los **recién nacidos** suele ocurrir por exposición en el parto a los exudados infectados del cuello uterino materno. La infección aguda comienza 2-5 días después del parto. La incidencia de la infección neonatal depende de la prevalencia de la infección gonocócica en las mujeres embarazadas, de la búsqueda y detección de infección gonocócica en la etapa prenatal y de la profilaxis oftálmica neonatal.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

N. gonorrhoeae infecta principalmente los epitelios cilíndricos, ya que los epitelios escamosos estratificados son relativamente resistentes a la invasión. La invasión de las mucosas por los gonococos desencadena una inflamación local que da lugar a un exudado purulento de leucocitos polimorfonucleares, suero y epitelio descamado. El lipooligosacárido del gonococo (endotoxina) tiene un efecto citotóxico directo, lo que paraliza

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Updated recommendations on the use of meningococcal vaccines, *Pediatrics* 134:400-403, 2014.

Brouwer MC, Read RC, van de Beek D: Host genetics and outcome in meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Infect Dis* 10(4):262-274, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Outbreak of meningococcal disease associated with an elementary school–Oklahoma, March 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:217-221, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Infant meningococcal vaccination: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations and rationale, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:52-54, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Serogroup C invasive meningococcal disease among men who have sex with men–New York City, 2010-2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:1048, 2013.

Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): et al: Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 62(RR–2):1-28, 2013.

Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, et al: Changes in Neisseria meningitidis disease epidemiology in the United States, 1998-2007: implications for prevention of meningococcal disease, *Clin Infect Dis* 50:184-193, 2010.

Darton T, Guiver M, Naylor S, et al: Severity of meningococcal disease associated with genomic bacterial load, *Clin Infect Dis* 48(5):587-594, 2009.

Davila S, Wright VJ, Khor CC, et al: Genome-wide association study identifies variants in the CFH region associated with host susceptibility to meningococcal disease, *Nat Genet* 42(9):772-776, 2010.

Gossger N, Snape MD, Yu LM, et al: Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial, *JAMA* 307:573-582, 2012.

Granoff DM: Relative importance of complement-mediated serum bactericidal and opsonic activity for protection against meningococcal disease, *Vaccine* 27 (Suppl 2):B117-B125, 2009.

Harrison OB, Brueggemann AB, Caugant DA, et al: Molecular typing methods for outbreak detection and surveillance of invasive disease caused by *Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*, a review, *Microbiology* 157(Pt 8):2181-2195, 2011.

MacNeil JR, Cohn AC, Zell ER, et al: Active Bacterial Core surveillance (ABCs) Team and MeningNet Surveillance Partners: Early estimate of the effectiveness of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, *Pediatr Infect Dis J* 30(6): 451-455, 2011.

MacNeil JR, Rubin L, McNamara L, Meningitis and Vaccine Preventable Diseases Branch, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases CDC: et al: Use of MenACWY-CRM vaccine in children aged 2 through 23 months at increased risk for meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:527-530, 2014.

Pollard AJ, Riordan A, Ramsay M: Group B meningococcal vaccine: recommendations for UK use, *Lancet* 383:1103-1104, 2014.

Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, et al: Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind placebo-controlled study, *Lancet* 379:617-624, 2012.

Stephens DS: Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*, *Vaccine* 27(Suppl 2):B71-B77, 2009.

The Medical Letter: Meningococcal vaccine for infants, *Med Lett Drugs Ther* 55:92, 2013.

The Medical Letter: Prevention of meningococcal B disease, *Med Lett Drugs Ther* 55:97, 2013.

Viner RM, Booy R, Johnson H, et al: Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study, *Lancet Neurol* 11(9):774-783, 2012.

World Health Organization: Meningococcal disease in countries of the African meningitis belt, 2012-emerging needs and future perspectives, *Wkly Epidemiol Rec* 88(12):129-136, 2013.

Wright V, Hibberd M, Levin M: Genetic polymorphisms in host response to meningococcal infection: the role of susceptibility and severity genes, *Vaccine* 27(Suppl 2):B90-B102, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el movimiento de los cilios mucosos y provoca la pérdida de las células epiteliales ciliadas. Tras atravesar la barrera mucosa el lipooligosacárido se une a anticuerpos bactericidas de tipo inmunoglobulina (Ig) M y a factores del complemento séricos, con una respuesta inflamatoria aguda en el espacio subepitelial. La citotoxicidad de las infecciones gonocócicas se cree que se encuentra mediada por el factor de necrosis tumoral y por otras citocinas.

Los gonococos pueden ascender por el aparato genitourinario y producir uretritis o epididimitis en los varones pospuberales y endometritis aguda, salpingitis y peritonitis, que en conjunto forman la denominada **enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) aguda** en las mujeres pospuberales. La **perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis)** se produce tras la diseminación peritoneal desde las trompas de Falopio hasta la cápsula hepática. Los gonococos, tras invadir los vasos linfáticos y los vasos sanguíneos, pueden producir una linfadenopatía inguinal, abscesos perineales, perianales, isquiorrectales o periprostáticos o bien una infección gonocócica diseminada (IGD).

Varios factores de virulencia del gonococo y del estado inmunitario del huésped influyen en la penetración de las barreras mucosas y las posteriores manifestaciones de la infección local y sistémica. La presión selectiva de las distintas mucosas probablemente cause los cambios en la membrana externa del microorganismo, entre los que se incluyen la expresión de distintas variantes de pilis, proteínas de opacidad (Opa, antes proteína II) y lipooligosacáridos. Estas variaciones pueden aumentar la adhesividad del gonococo, su capacidad invasiva, su poder de replicación y la evasión de la respuesta inmunitaria del huésped.

Para que la infección tenga lugar los gonococos deben adherirse primero a las células del huésped. Una proteasa de IgA presente en el gonococo inactiva la IgA1 mediante la escisión de la molécula a través de su región bisagra; este mecanismo puede ser importante para la colonización e invasión de la superficie de las mucosas del huésped. Los gonococos se adhieren a las microvellosidades de las células epiteliales no ciliadas a través de unas estructuras filamentosas compuestas por proteínas denominadas pilis que se extienden a partir de la pared celular. Se cree que los pilis median en la protección del gonococo frente a la fagocitosis y a la destrucción mediada por el sistema del complemento. Los pilis sufren variaciones antigénicas de alta frecuencia que contribuyen a la defensa del gonococo frente a la respuesta inmunitaria del huésped y proporcionan ligandos específicos para unirse a diversos receptores celulares. Las proteínas de opacidad, que en la mayor parte de los casos confieren un aspecto opaco a las colonias, se cree que también actúan como ligandos que favorecen la adherencia a las células del ser humano. Los gonococos que expresan determinadas proteínas Opa se adhieren a los neutrófilos humanos y son fagocitados por ellos en ausencia de suero.

Otras variaciones fenotípicas que tienen lugar como respuesta a las condiciones adversas del medio también contribuyen a la capacidad de producir infecciones del gonococo. Entre estas variaciones se incluyen las proteínas quelantes del hierro que se fijan a la transferrina o a la lactoferrina, ciertas proteínas que se expresan en condiciones anaerobias y proteínas que son sintetizadas en respuesta al contacto con las células epiteliales. Los gonococos pueden crecer in vivo en condiciones anaerobias o en ambientes con una falta relativa de hierro.

Aproximadamente 24 horas después de la unión la célula epitelial sufre una invaginación de su superficie y engloba al gonococo en el interior de una vacuola fagocítica. Se cree que este fenómeno está mediado por la inserción de la proteína I de la membrana externa del gonococo en el interior de la célula huésped y la posterior alteración de la permeabilidad de la membrana celular. A continuación, las vacuolas fagocíticas liberan gonococos al espacio subepitelial por medio de exocitosis. Los microorganismos viables pueden entonces producir formas locales de enfermedad gonocócica (salpingitis) o bien diseminarse al torrente sanguíneo o a los vasos linfáticos.

Las IgG e IgM séricas dirigidas contra las proteínas y los lipooligosacáridos del gonococo contribuyen a la lisis bacteriana mediada por el complemento. Puede existir una resistencia sérica permanente a estos anticuerpos bactericidas, probablemente debida a un tipo específico de proteína porina expresada por los gonococos (la mayor parte posee la proteína PorIA), lo que predispone a la enfermedad diseminada. *N. gonorrhoeae* disminuye la eficacia del complemento y altera las respuestas inflamatorias tras infecciones en el ser humano. Las cepas que se asocian con la IGD por lo general no se destruyen por la acción del suero normal (son resistentes al suero), inactivan más C3b, producen menos C5a y dan lugar a una menor respuesta inflamatoria local. Las cepas causantes de la EPI son sensibles al suero, inactivan una menor cantidad de C3b, producen más C5a y desencadenan una mayor respuesta inflamatoria local. Los anticuerpos IgG dirigidos contra la proteína modificable por reducción (Rmp) gonocócica bloquean la destrucción de *N. gonorrhoeae* mediada por el complemento. Los anticuerpos bloqueantes anti-Rmp pueden presentar especificidad frente a ciertas secuencias de las proteínas de la membrana externa comunes con otras especies de *Neisseria* o de Enterobacteriaceae y/o pueden dirigirse a secuencias específicas del bucle de cisteína proximal de la Rmp. Los anticuerpos preexistentes dirigidos contra la Rmp facilitan la transmisión de la infección gonocócica en las mujeres expuestas; la Rmp se encuentra muy conservada en *N. gonorrhoeae* y una de sus funciones puede ser bloquear las defensas de las mucosas. Los mecanismos de adaptación de los gonococos, como la sialilación de los lipooligosacáridos, el aumento de producción de catalasa y las variaciones de la expresión de las proteínas de superficie, parecen importantes para evitar ser destruidos por los neutrófilos.

Ciertos factores del huésped influyen sobre la incidencia y las manifestaciones de la infección gonocócica. Las niñas prepuberales son susceptibles de contraer vulvovaginitis y casi nunca padecen salpingitis. *N. gonorrhoeae* infecta epitelios no queratinizados, y el delgado epitelio vaginal, no queratinizado, junto con el pH alcalino de la secreción mucosa vaginal predisponen a este grupo de edad a padecer infecciones del aparato genital inferior. La queratinización del epitelio vaginal inducida por estrógenos que se ve en recién nacidas y en mujeres maduras favorece la resistencia frente a la infección. Las mujeres pospuberales son más susceptibles de padecer salpingitis, especialmente en la menstruación, cuando la menor actividad bactericida del moco cervical y el reflujo de sangre desde la cavidad uterina hacia las trompas de Falopio facilitan el paso de los gonococos a la porción superior del aparato reproductor.

Las poblaciones con riesgo de padecer una IGD son los portadores asintomáticos, los neonatos, las mujeres durante la menstruación, el embarazo y el puerperio, los homosexuales y los huéspedes inmunodeprimidos. El estado de portador asintomático implica el fracaso del sistema inmunitario del huésped en el reconocimiento del gonococo como un patógeno y/o la capacidad del gonococo para evitar ser destruido. La colonización faríngea es un factor de riesgo de sufrir una IGD. El porcentaje elevado de infecciones asintomáticas en la gonorrea faríngea puede justificar este fenómeno. Las mujeres tienen mayor riesgo de sufrir IGD en la menstruación, el embarazo y el puerperio, tal vez por la mayor descamación del epitelio endocervical y por la menor actividad bactericida de la peroxidasa del moco cervical durante estos períodos. La ausencia de anticuerpos IgM bactericidas en los neonatos se cree que es la causa de la mayor susceptibilidad de los neonatos a la IGD. Los pacientes con deficiencias de los componentes terminales del sistema del complemento (C5-C9) tienen un riesgo considerable de padecer episodios recurrentes de IGD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de presentaciones clínicas de la gonorrea puede variar desde un estado de portador asintomático hasta la infección sistémica diseminada, pasando por las características infecciones urogenitales localizadas (v. cap. 120).

Gonorrea asintomática

La incidencia de la gonorrea asintomática en los niños no ha sido determinada. Se han aislado gonococos de la orofaringe de niños de corta edad que han sufrido abusos sexuales por parte de un contacto masculino; no suelen cursar con síntomas orofaríngeos. La mayor parte de las infecciones del aparato genital son sintomáticas en los niños. Sin embargo, hasta el 80% de las mujeres sexualmente maduras con infecciones gonocócicas urogenitales se encuentran asintomáticas en poblaciones donde la mayor parte de las infecciones se detectan a través de pruebas de detección selectiva u otro tipo de tácticas para descubrir

booksmedicos.org

nuevos casos. Esta situación contrasta con la de los varones, que son asintomáticos sólo en el 10% de los casos. El 40-60% de las mujeres con infección urogenital son portadoras rectales asintomáticas de *N. gonorrhoeae*. La mayor parte de las personas con resultados positivos en los cultivos rectales se encuentran asintomáticas. La mayoría de las infecciones faríngeas gonocócicas cursa de modo asintomático. Es tema de discusión la importancia de documentar las infecciones faríngeas. La mayor parte de los casos se resuelve espontáneamente, la transmisión a otros pacientes a partir de la faringe es poco frecuente y pocas veces la faringe es el único lugar donde reside la infección. Sin embargo, la infección faríngea asintomática puede producir una infección sistémica y en ocasiones es la fuente de transmisión a otros contactos sexuales.

Gonorrea no complicada

La gonorrea genital posee un período de incubación de 2-5 días en los varones y de 5-10 días en las mujeres. La infección primaria se desarrolla en la uretra masculina, en la vulva y la vagina de las mujeres prepuberales y en el cérvix de las mujeres pospuberales. La oftalmitis neonatal se produce en ambos sexos.

La **uretritis** suele caracterizarse por una secreción purulenta y disuria sin tenesmo vesical ni polaquiuria. La uretritis masculina no tratada cura espontáneamente en varias semanas o puede complicarse con epididimitis, edema peneano, linfangitis, prostatitis o vesiculitis seminal. En la secreción purulenta se encuentran diplococos intracelulares gramnegativos.

En las mujeres prepuberales la **vulvovaginitis** se suele caracterizar por una secreción vaginal purulenta y una vulva inflamada, eritematosa, dolorosa y excoriada. Puede existir disuria. En las mujeres pospuberales la uretritis y la cervicitis gonocócicas sintomáticas se caracterizan por una secreción purulenta, dolor suprapúbico, disuria, hemorragia intermenstrual y dispareunia. El cuello uterino puede estar inflamado y sensible. En la gonorrea urogenital limitada al tracto genital inferior no se produce una exacerbación del dolor con los movimientos del cuello uterino y los anejos tampoco son dolorosos a la palpación. Se puede observar secreción purulenta que puede provenir de la uretra o de los conductos de la glándula de Bartolino. La gonorrea rectal es a menudo asintomática, pero puede causar proctitis, caracterizada por secreción anal, prurito, hemorragia, dolor, tenesmo rectal y estreñimiento. La gonorrea rectal asintomática no siempre se debe a coito anal; en ocasiones puede representar una colonización a partir de una infección vaginal.

La **oftalmitis** gonocócica puede ser unilateral o bilateral y puede ocurrir en cualquier grupo de edad tras la inoculación ocular con secreciones infectadas. La **oftalmía neonatal** debida a *N. gonorrhoeae* suele aparecer 1-4 días después del parto (v. cap. 626). La infección ocular en pacientes más mayores se produce tras inoculación o autoinoculación de una infección genital. Comienza con una inflamación moderada y una secreción serosanguinolenta. En 24 horas la secreción es purulenta y espesa y se produce edema a tensión de los párpados con quemosis importante. Si no se instaura un tratamiento precoz puede haber ulceración con perforación corneal que puede llegar a la ceguera.

Infección gonocócica diseminada

La diseminación hematógena se produce en el 1-3% de todas las infecciones gonocócicas, y con más frecuencia después de una infección primaria asintomática que de una infección sintomática. La mayor parte de los casos ocurre en mujeres, con síntomas que comienzan 7-30 días después de la infección y en los 7 días siguientes a la menstruación. Las manifestaciones más frecuentes son artralgia asimétrica, lesiones cutáneas en zonas acras de tipo pustuloso o petequial, tenosinovitis, artritis supurativa y, con menor frecuencia, carditis, meningitis y osteomielitis. El síntoma inicial más frecuente es una instauración aguda de poliartralgia con fiebre. Sólo un 25% de los pacientes presenta lesiones cutáneas. La mayoría de los pacientes niega sufrir síntomas genitourinarios, aunque los cultivos genitourinarios confirman la infección primaria de la mucosa. Los resultados de aproximadamente el 80-90% de los cultivos de las secreciones del cuello uterino son positivos en las mujeres con IGD. En los varones los resultados de los cultivos uretrales son positivos en el 50-60% de los casos, de los cultivos faríngeos en el 10-20% y de los rectales en el 15%.

La IGD se ha clasificado en dos síndromes clínicos que poseen algunas características en común. El primero, y más frecuente, es el **síndrome tenosinovitis-dermatitis,** caracterizado por escalofríos, fiebre, lesiones cutáneas y poliartralgias que afectan principalmente a muñecas, manos y dedos. Los resultados de los hemocultivos son positivos en aproximadamente el 30-40% de los casos, mientras que los cultivos del líquido sinovial son casi siempre negativos. El segundo es el **síndrome de la artritis supurativa,** en el que los síntomas y signos sistémicos son menos llamativos y resulta más habitual la artritis monoarticular, que suele afectar a la rodilla. La infección monoarticular puede encontrarse precedida de una fase de afectación poliarticular. En los casos de afectación monoarticular los cultivos del líquido sinovial son positivos en aproximadamente el 45-55% de los casos, y el análisis del líquido sinovial es indicativo de artritis séptica. Los hemocultivos suelen ser negativos. La IGD en los neonatos suele cursar como una artritis séptica poliarticular.

Las lesiones dermatológicas suelen comenzar como máculas rojizas o rosáceas de 1-20 mm, no confluentes y dolorosas y evolucionan a lesiones petequiales, pustulosas, ampollosas, vesiculosas o maculopapulosas. Las típicas pústulas necróticas sobre un fondo eritematoso se distribuyen desigualmente en las extremidades, incluidas las superficies palmoplantares, respetando por lo general la cara y el cuero cabelludo. Su número oscila de 5 a 40 y el 20-30% pueden contener gonococos. Aunque en la IGD pueden existir inmunocomplejos, los niveles de complemento se encuentran normales, y se desconoce el papel de estos inmunocomplejos en la patogenia de la enfermedad.

La endocarditis aguda es una manifestación poco frecuente (1-2%), pero a menudo mortal, de la IGD que suele ocasionar una rápida destrucción de la válvula aórtica. La pericarditis aguda es una entidad que rara vez se ha descrito en los pacientes con gonorrea diseminada. Se han registrado casos de meningitis por *N. gonorrhoeae* y los signos y síntomas son similares a los de cualquier otra meningitis bacteriana aguda.

DIAGNÓSTICO

No es posible distinguir la uretritis gonocócica de la uretritis no gonocócica basándose sólo en los signos y los síntomas. La uretritis y la vulvovaginitis gonocócicas deben ser diferenciadas de otras infecciones que producen una secreción purulenta, entre las que se incluyen las infecciones por estreptococos β-hemolíticos, *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Trichomonas vaginalis* y *Candida albicans*. Pocas veces la infección por el virus del herpes simple tipo 2 puede producir síntomas similares a los de la gonorrea.

En los varones con uretritis sintomática se puede realizar un diagnóstico de presunción de gonorrea tras la identificación de diplococos gramnegativos intraleucocitarios en la secreción uretral. Un hallazgo similar no es suficiente en las mujeres debido a que *Mima polymorpha* y *Moraxella,* que son parte de la flora vaginal normal, poseen un aspecto similar. La sensibilidad de la tinción de Gram en el diagnóstico de la cervicitis gonocócica y de infecciones asintomáticas también es baja. La presencia de especies de *Neisseria* comensales en la orofaringe impide el uso de la tinción de Gram en el diagnóstico de la gonorrea faríngea. Las especies de *Neisseria* no patógenas no son intracelulares.

Se recomiendan unas pruebas específicas para *N. gonorrhoeae* porque el diagnóstico específico puede favorecer la notificación a la pareja. Se dispone de métodos de pruebas muy sensibles y específicas. Se dispone de cultivo, pruebas de hibridación de ácidos nucleicos y pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) para la detección de la infección genitourinaria. Las desventajas del cultivo incluyen que es menos sensible que las técnicas de amplificación del ADN y que se tarda 48 horas en disponer de los resultados. El cultivo se puede realizar con muestras de cualquier localización, incluyendo focos no genitales. Las pruebas de hibridación de ácidos nucleicos requieren muestras por torunda del endocérvix en la mujer y de la uretra en el varón y tienen menor sensibilidad que las NAAT. La FDA ha aprobado las NAAT para su empleo con torundas endocervicales, torundas vaginales, torundas de uretra masculina y orina de ambos sexos. Aunque las muestras de orina son aceptables en mujeres, su sensibilidad parece ser menor que la de las muestras vaginales obtenidas con torunda. Por el contrario, la sensibilidad y la especificidad de las muestras de orina y de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de las muestras uretrales obtenidas con torunda son similares. Hay que examinar cuidadosamente los prospectos de cada fabricante de NAAT para valorar las indicaciones actuales. Las pruebas distintas al cultivo no están aprobadas por la FDA para su empleo con muestras del recto, la faringe y la conjuntiva. Sin embargo, algunos laboratorios han establecido las especificaciones de rendimiento del estudio mediante NAAT en muestras no genitales, lo que facilita uso en la práctica clínica. No se deben utilizar pruebas distintas al cultivo para gonococos (p. ej., extensión teñida al Gram, pruebas de hibridación de ácidos nucleicos y NAAT) sin un cultivo estándar en niños debido a las implicaciones legales de un diagnóstico de infección por *N. gonorrhoeae* en un niño. Las pruebas distintas al cultivo no pueden proporcionar resultados de sensibilidad antimicrobiana, de modo que, en los casos de infección gonocócica persistente después de un tratamiento, los médicos deben obtener pruebas de cultivo y de sensibilidad antimicrobiana.

El material para los cultivos cervicales se obtiene del siguiente modo: tras limpiar el exocérvix se coloca una torunda en el orificio cervical y se rota suavemente durante varios segundos. Las muestras uretrales de varones se obtienen colocando una pequeña torunda 2-3 cm en el interior de la uretra. El material para los cultivos rectales se obtiene introduciendo torundas 2-4 cm por el conducto anal, desechando las muestras más contaminadas por heces. Para que los resultados del cultivo sean óptimos las muestras deberían obtenerse con torundas que no sean de algodón (p. ej., las torundas uretrogenitales con punta de alginato de calcio [Calgiswab, Puritan Medical Products, Guilford, ME]), inoculadas directamente en las placas de cultivo e incubadas inmediatamente. La elección del sitio anatómico que se va a cultivar depende del tipo de exposición y de las manifestaciones clínicas. En los varones heterosexuales se deben cultivar las muestras uretrales, y en todas las mujeres se deben realizar cultivos endocervicales y rectales, independientemente de que haya antecedentes o no de coito anal. Los cultivos de muestras faríngeas se reservan a los varones y a las mujeres con síntomas de faringitis o con antecedentes de una exposición oral a una persona con gonorrea genital conocida. En los casos en que se sospeche abuso sexual infantil se deben cultivar las muestras obtenidas mediante torunda de secreciones del recto, la faringe, la uretra (niños) y la vagina (niñas). No se debe intentar tomar muestras endocervicales hasta pasada la pubertad.

Las muestras obtenidas de zonas normalmente colonizadas por otros microorganismos (p. ej., del cuello uterino, el recto o la faringe) se deben inocular en un medio de cultivo selectivo como el de Thayer-Martin modificado (reforzado con vancomicina, colistina, nistatina y trimetoprima para inhibir el crecimiento de la flora comensal). Las muestras de fluidos normalmente estériles o mínimamente contaminados (es decir, como el líquido sinovial, la sangre o el líquido cefalorraquídeo) se deben inocular en un medio no selectivo de agar chocolate. Ante la sospecha de IGD se deben realizar cultivos de muestras de sangre, faringe, recto, uretra, cuello uterino y líquido sinovial (en caso de afectación articular). Las muestras cultivadas se deben incubar a una temperatura de 35-37 °C en una atmósfera con dióxido de carbono al 3-5%. Cuando las muestras tengan que enviarse a un laboratorio central para su cultivo en placas debe utilizarse un medio de transporte de mantenimiento, no nutriente (como el medio de Stuart modificado por Amies), que conserve las muestras hasta 6 horas con una pérdida mínima de viabilidad. Si el cultivo en placas se va a retrasar más de 6 horas por necesidad de transportar la muestra es preferible inocularla directamente en un medio de cultivo y transportarla a temperatura ambiente en un recipiente con una vela. Los sistemas Transgrow y JEMBEC (John E. Martin Biological Environmental Chamber) del medio de Thayer-Martin modificado son sistemas de transporte alternativo.

La artritis gonocócica se debe distinguir de otros tipos de artritis séptica, así como de la fiebre reumática, de la artritis reumatoide, de la enfermedad intestinal inflamatoria y de la artritis secundaria a la rubéola o a la vacunación antirrubeólica. Se debe realizar el diagnóstico diferencial entre la conjuntivitis gonocócica del recién nacido y la conjuntivitis química debida al uso de colirio de nitrato de plata, así como las conjuntivitis causadas por *C. trachomatis, Staphylococcus aureus,* estreptococos del grupo A o B, *Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae* o virus del herpes simple humano tipo 2.

TRATAMIENTO

En todos los pacientes en los que se sospecha o en los que se demuestra la existencia de una gonorrea se debe descartar la coexistencia de una sífilis o de infecciones por virus de la hepatitis B, por VIH o por *C. trachomatis*. La incidencia de coinfección por *Chlamydia* es del 15-25% en los varones y del 35-50% en las mujeres. Los pacientes después del período neonatal deben recibir de manera profiláctica el tratamiento de las infecciones por *C. trachomatis* (a menos que se documente un resultado NAAT clamidial negativo en el momento que se comience el tratamiento para la gonorrea). Sin embargo, si no se dispone del resultado de las pruebas clamidiales o si es negativo el resultado de una prueba no NAAT para *Chlamydia,* los pacientes deben ser tratados de gonorrea y de infección por *Chlamydia* (v. cap. 226.2). Hay que examinar a los contactos sexuales de los 60 días anteriores, tomar cultivos e instaurar un tratamiento empírico.

A lo largo de los años *N. gonorrhoeae* ha desarrollado progresivamente resistencia a los antibióticos utilizados para su tratamiento. La resistencia a los antibióticos de *N. gonorrhoeae,* a la penicilina y a la tetraciclina está mediada por plásmidos, y frente a penicilinas, tetraciclinas, espectinomicina, fluoroquinolonas y cefalosporinas es una resistencia cromosómica. En 2007, debido a la gonorrea resistente a fluoroquinolonas generalizada en Estados Unidos, dejó de recomendarse esta clase de antibióticos para el tratamiento de la gonorrea. Datos de vigilancia (2006-2011) del proyecto Gonococcal Isolate Surveillance Project de los CDC muestran un aumento de las concentraciones inhibitorias mínimas de la cefalosporina oral cefixima y de la cefalosporina de tercera generación inyectable ceftriaxona, lo que llevó a los CDC a revisar en 2012 sus directrices para el tratamiento de la gonorrea, recomendándose el tratamiento dual en un intento de mantener el último tratamiento eficaz que está disponible comercialmente.

Infecciones en adolescentes y en adultos

Ya no se recomienda la cefixima oral como opción terapéutica. Se recomienda el tratamiento combinado con ceftriaxona (250 mg i.m.) y azitromicina (1 g v.o. en dosis única) o doxiciclina (100 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días) como tratamiento más fiable y eficaz de la gonorrea urogenital, anorrectal y faríngea no complicada. Otras posibles alternativas con cefalosporinas en dosis única incluyen ceftizoxima (500 mg i.m.), cefotaxima (500 mg i.m.) o cefoxitina (2 g i.m.), administrada con probenecid (1 g v.o.). Estos fármacos no tienen ventajas respecto a la ceftriaxona inyectable y también se deben combinar con azitromicina o doxiciclina. Hay una base teórica para utilizar dos antimicrobianos con diferentes dianas moleculares para mejorar la eficacia del tratamiento y posiblemente retrasar la aparición y la diseminación de la resistencia a las cefalosporinas. Sin embargo, no hay datos que respalden esta hipótesis y hay una necesidad urgente de ensayos clínicos para determinar el tratamiento más adecuado de *N. gonorrhoeae* a la vista de la creciente resistencia a antimicrobianos. Se prefiere el uso como segundo antimicrobiano de azitromicina en lugar de doxiciclina por la comodidad y las ventajas de cumplimiento de un tratamiento de dosis única y la mayor prevalencia de resistencia de los gonococos a las tetraciclinas en comparación con la azitromicina en aislados de seguimiento de gonococos, particularmente en cepas con concentraciones inhibitorias mínimas de cefixima elevadas. Si se diagnostica una infección persistente en un paciente después del tratamiento con el régimen combinado anterior se deben obtener cultivos de todos los focos con importancia clínica y se debe estudiar la sensibilidad a antimicrobianos de los aislados de *N. gonorrhoeae* utilizando difusión en disco, prueba de epsilometría o técnicas de dilución en agar.

Si no se dispone de ceftriaxona se puede utilizar cefixima (400 mg v.o.) más azitromicina (1 g v.o.) o doxiciclina (100 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días). El uso de azitromicina (2 g v.o. en dosis única) en monoterapia debe estar limitado a los pacientes con alergia grave a las penicilinas en los que no se puede realizar desensibilización de los β-lactámicos. Si se trata a un paciente con gonorrea con un régimen oral alternativo, el paciente debe volver 1 semana después del tratamiento para evaluar la curación del foco anatómico infectado. La prueba de curación se debe realizar mediante cultivo o NAAT para *N. gonorrhoeae* si no se dispone fácilmente de cultivo. Si la prueba de NAAT es positiva

booksmedicos.org

se debe intentar por todos los medios realizar un cultivo. En todas las muestras de la prueba de curación en las que se vea crecimiento se deben realizar pruebas fenotípicas de sensibilidad a antimicrobianos. Los pacientes que tengan fracaso terapéutico después del tratamiento con regímenes alternativos deben recibir ceftriaxona (250 mg i.m.) en dosis única y azitromicina (2 g v.o. en dosis única), y se debe consultar con un especialista en enfermedades infecciosas. Se debe notificar el caso a los CDC a través del departamento de salud local o estatal.

La espectinomicina (2 g i.m. en dosis única) es una alternativa parenteral segura y eficaz para la gonorrea urogenital, aunque no es eficaz para la infección faríngea. Actualmente no está disponible en Estados Unidos.

Las mujeres embarazadas no deberían recibir tratamiento con quinolonas o tetraciclinas. Las que presenten una infección por *N. gonorrhoeae* deberían recibir ceftriaxona (250 mg i.m.) y azitromicina (1 g v.o. en dosis única). Si la paciente es alérgica a antibióticos β-lactámicos se deben realizar técnicas de desensibilización antes de administrar el fármaco.

Se recomienda la hospitalización y la administración de ceftriaxona (1 g/24 horas) por vía parenteral como tratamiento inicial de la IGD. Las cefalosporinas alternativas serían cefotaxima (1 g i.v. cada 8 horas) y ceftizoxima (1 g i.v. cada 8 horas). Los pacientes también deben recibir azitromicina (1 g v.o. en una dosis única) para el tratamiento dual de las infecciones gonocócicas y para cubrir una posible coinfección por *C. trachomatis*. La doxiciclina (100 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días) es un segundo fármaco alternativo. Se debe realizar una exploración a los pacientes para descartar la presencia de endocarditis o de meningitis. El tratamiento con ceftriaxona se debe mantener durante al menos 7 días, y los pacientes que tengan artritis purulenta necesitan tratamiento antibiótico durante 7-14 días, aunque después de la mejoría clínica se puede cambiar la dosis a ceftriaxona (250 mg i.m./día). Debido a la cada vez menor sensibilidad de *N. gonorrhoeae* a los fármacos orales, sólo se debe plantear el tratamiento «descendente» con fármacos orales para completar el tratamiento, como cefixima (400 mg v.o. dos veces al día) y cefpodoxima (400 mg v.o. dos veces al día), si se dispone del cultivo y el estudio de sensibilidad del aislado y se documenta una sensibilidad completa al fármaco oral. Las fluoroquinolonas pueden ser una opción terapéutica alternativa si se puede documentar por cultivo la sensibilidad antimicrobiana a estos agentes. En los pacientes con artritis purulenta también se debe realizar drenaje de la articulación mediante aspiración con aguja, por vía artroscópica o con una intervención quirúrgica abierta. Se debe realizar drenaje quirúrgico abierto en los pacientes que tengan síntomas continuos (leucocitosis, fiebre, dolor articular intenso y derrames) a pesar de la aspiración y de un tratamiento antibiótico correcto.

La conjuntivitis gonocócica debe tratarse con ceftriaxona (1 g en dosis única por vía i.m.) y lavados del ojo infectado con suero salino. La meningitis se trata con ceftriaxona (1-2 g/12 h, i.v.) durante 10-14 días. El tratamiento de la endocarditis consiste en ceftriaxona (1-2 g/12 h, i.v.) durante al menos 4 semanas. Es importante el tratamiento concurrente de la infección genital por *Chlamydia*.

Infecciones en lactantes y en niños

Las infecciones gonocócicas no complicadas en los niños deben tratarse con ceftriaxona (50 mg/kg en dosis única por vía i.m.; dosis máxima: 125 mg). Los niños con bacteriemia o artritis deben ser tratados con ceftriaxona (50 mg/kg/24 h; dosis máxima: 1 g/día con menos de 45 kg de peso) durante un mínimo de 7 días. El tratamiento de la meningitis consiste en ceftriaxona (50 mg/kg/dosis cada 12 horas; dosis máxima: 1-2 g i.v. cada 12 h) durante 10-14 días. La ceftriaxona se emplea en el tratamiento de la endocarditis con la misma dosis y durante un mínimo de 28 días. La oftalmía gonocócica neonatal responde a la ceftriaxona (50 mg/kg en una sola dosis i.m.; dosis máxima: 125 mg); puede emplearse como alternativa la cefotaxima (100 mg/kg en dosis única i.m.). La conjuntiva debe irrigarse a menudo con suero salino fisiológico. Los lactantes cuyas madres presentan una infección gonocócica en el momento del parto también deberían recibir una dosis única de ceftriaxona (50 mg/kg i.m.; dosis máxima: 125 mg). Los casos de sepsis neonatal deben recibir el tratamiento por vía parenteral durante un mínimo de 7 días y los casos de meningitis durante un mínimo de 10 días. En los lactantes con hiperbilirrubinemia el tratamiento recomendado es la cefotaxima, ya que la ceftriaxona compite con los sitios de unión de la bilirrubina a la albúmina. Los neonatos que presentan oftalmitis gonocócica deben ser hospitalizados para descartar el desarrollo de una IGD.

Enfermedad pélvica inflamatoria

La EPI engloba diferentes enfermedades infecciosas del tracto genital superior causadas por *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* y flora endógena (estreptococos, anaerobios y bacilos gramnegativos). En las mujeres con síntomas más intensos debe comenzarse un tratamiento parenteral en el hospital. Un régimen terapéutico frecuentemente utilizado consiste en la administración de cefoxitina (2 g/6 h, i.v.) o cefotetán (2 g/12 h, i.v.) más doxiciclina (100 mg/12 h, v.o. o i.v.). Los regímenes alternativos incluyen clindamicina (900 mg/8 h, i.v.) más una dosis de carga de gentamicina (2 mg/kg, i.v.) seguida de una pauta de mantenimiento de gentamicina (1,5 mg/kg/8 h, i.v.) y ampicilina/sulbactam (3 g i.v. cada 6 horas) más doxiciclina (100 mg v.o. o i.v. cada 12 horas). La experiencia clínica debe guiar la transición al tratamiento oral, que generalmente puede iniciarse en las 24 horas siguientes a la mejoría. Después se administra doxiciclina oral hasta completar 14 días de tratamiento total.

El tratamiento parenteral y el tratamiento oral parecen ser similares en eficacia clínica en relación con las mujeres con EPI de intensidad de leve a moderada. La respuesta clínica al tratamiento ambulatorio es similar entre las mujeres jóvenes y mayores. La decisión de hospitalizar a adolescentes con EPI debe basarse en los criterios clínicos utilizados con las mujeres mayores. Las que no muestren respuesta al tratamiento oral en las 72 primeras horas deben ser reevaluadas para confirmar el diagnóstico y después deben recibir tratamiento parenteral. Los regímenes orales recomendados son los siguientes: dosis única de ceftriaxona (250 mg i.m.) más doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día) con o sin metronidazol (500 mg v.o. dos veces al día) durante 14 días; y dosis únicas de cefoxitina (2 mg i.m.) y probenecid (1 g v.o.) más doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día) con o sin metronidazol (500 mg v.o. dos veces al día) durante 14 días. Los contactos sexuales de la paciente deben ser examinados y tratados con el mismo régimen empleado para tratar la gonorrea no complicada. No se recomienda el cultivo de control (prueba de curación) después del tratamiento con cefalosporina-doxiciclina de la ETS gonocócica debido al bajo porcentaje de fallo terapéutico. Se debe evaluar cuidadosamente a los pacientes que reciban tratamiento ambulatorio para determinar si ha habido una mejoría clínica en las primeras 72 horas. Se recomienda una exploración y un cultivo de control al cabo de 1-2 meses para valorar la posibilidad de una reinfección o, más raramente, de un fracaso terapéutico.

COMPLICACIONES

Ocurren por la diseminación de los gonococos desde un sitio local de invasión. El intervalo entre la infección primaria y el desarrollo de una complicación suele ser de días o semanas. En las mujeres pospuberales se puede observar endometritis, en especial durante las menstruaciones, y puede progresar a salpingitis y peritonitis (EPI). Las manifestaciones de la EPI consisten en signos de infección del tracto genital inferior (p. ej., secreción vaginal, dolor suprapúbico y dolor del cuello uterino) y superior (p. ej., fiebre, leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular y dolor o masas en los anexos). El diagnóstico diferencial incluye enfermedades ginecológicas (quiste ovárico, tumor ovárico y embarazo ectópico) y trastornos intraabdominales (apendicitis, infección del tracto urinario y enfermedad inflamatoria intestinal).

Una vez dentro del peritoneo los gonococos pueden producir una siembra en la cápsula hepática y originar una perihepatitis. La presencia de dolor en el hipocondrio derecho con o sin signos de salpingitis se conoce como síndrome de Fitz-Hugh-Curtis. La perihepatitis también puede deberse a *C. trachomatis*. La progresión a EPI ocurre en un 20% de los casos de cervicitis gonocócica. *N. gonorrhoeae* se aísla en aproximadamente el 40% de los casos de EPI en Estados Unidos. Los casos no tratados pueden evolucionar a hidrosálpinx, piosálpinx, absceso tuboovárico y, finalmente, esterilidad. Incluso con un correcto tratamiento de la EPI, el riesgo de esterilidad debido a una oclusión bilateral de las trompas es cercano a un 20% tras un primer episodio de salpingitis y superior a un 60% si se han producido 3 o más episodios. El riesgo de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

embarazo ectópico se multiplica por siete después de haber padecido un episodio o más de salpingitis. Las secuelas adicionales de la EPI consisten en dolor crónico, dispareunia y mayor riesgo de EPI recurrente.

La infección gonocócica urogenital adquirida en el primer trimestre del embarazo conlleva un riesgo de derivar en un aborto séptico. Tras la semana 16 la infección produce una corioamnionitis, que es una causa importante de rotura de las membranas y de partos prematuros.

PRONÓSTICO

El diagnóstico precoz y un correcto tratamiento logran la recuperación completa en los casos de enfermedad gonocócica no complicada. Las complicaciones y las secuelas permanentes se asocian con el retraso en la instauración del tratamiento, la infección recurrente, la presencia de sitios de infección metastásicos (meninges, válvula aórtica) o el tratamiento tardío o tópico de la oftalmía gonocócica.

PREVENCIÓN

Los esfuerzos por desarrollar una vacuna antigonocócica a partir de los pilis han sido infructuosos hasta la fecha. La principal dificultad encontrada para obtener una única vacuna efectiva frente a los pilis es el elevado grado de variabilidad antigénica de éstos entre las distintas cepas de gonococos y dentro de una misma cepa de gonococo. Otras estructuras de la superficie del gonococo, como porinas, proteínas de estrés y lipooligosacáridos, pueden resultar más prometedoras como candidatas para la obtención de la vacuna. Ante la ausencia de una vacuna la prevención de la gonorrea se puede conseguir por medio de la educación, del empleo de anticonceptivos de barrera (en especial preservativos y espermicidas), de una vigilancia epidemiológica y bacteriológica intensiva (detección selectiva de contactos sexuales) y de la identificación y el tratamiento precoz de los contactos infectados. La oftalmía neonatal gonocócica se puede prevenir con la instilación de pomada oftálmica de eritromicina (0,5%) en el saco conjuntival (v. cap. 626).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **193**

Kingella kingae

Pablo Yagupsky

Cada vez se reconoce más que *Kingella kingae* es la causa más frecuente de las infecciones articulares y óseas en niños pequeños.

ETIOLOGÍA

K. kingae es un miembro de la familia Neisseriaceae de cultivo exigente y β-hemolítico que aparece en forma de parejas o cadenas cortas de cocobacilos gramnegativos con extremos afilados (fig. 193-1).

EPIDEMIOLOGÍA

K. kingae es portado de forma asintomática en la cara posterior de la faringe. La colonización habitualmente comienza después de los 6 meses de edad, alcanza una prevalencia del 10% entre los 12 y los 24 meses de edad y disminuye en niños mayores. La colonización faríngea es fundamental para la transmisión del microorganismo por contacto estrecho entre hermanos y compañeros de juego. Las cepas colonizadoras de *K. kingae* difieren en cuanto a su potencial invasivo. Mientras que algunos clones se encuentran habitualmente como colonizadores respiratorios pero raras veces se pueden cultivar en los focos de enfermedad, otros clones se detectan con poca frecuencia en niños sanos y, una vez establecido el contacto, penetran fácilmente en el torrente sanguíneo y se diseminan hasta zonas distantes. La asistencia a guarderías incrementa el riesgo de colonización y transmisión, y en centros de puericultura se han descrito brotes de infección invasiva.

La enfermedad invasiva por *K. kingae* se diagnostica la mayoría de las veces en niños por lo demás sanos de 6 meses a 3 años, y coincide con la prevalencia máxima del estado de portador faríngeo (fig. 193-2). Por el contrario, los niños mayores y adultos con infecciones por *K. kingae* muchas veces tienen enfermedades crónicas subyacentes, enfermedades que causan inmunodepresión, neoplasias malignas o valvulopatías cardíacas. Se ha estimado una incidencia anual de 9,4 por cada 100.000 para las infecciones invasivas demostradas mediante cultivo en niños israelíes menores de 5 años.

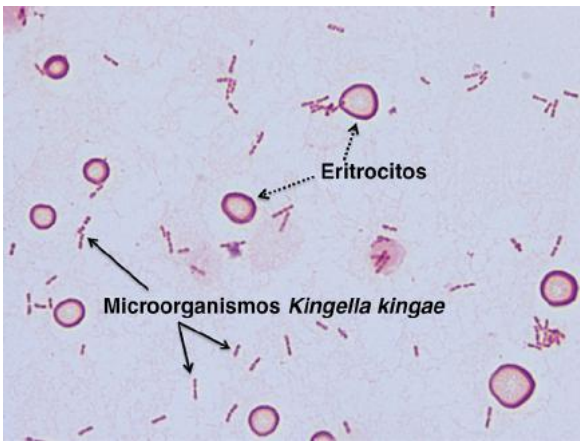

Figura 193-1 Tinción de Gram típica de un frasco de hemocultivo positiva de un niño con bacteriemia por *K. kingae* en la que se ven parejas y cadenas cortas de cocobacilos gramnegativos redondeados.

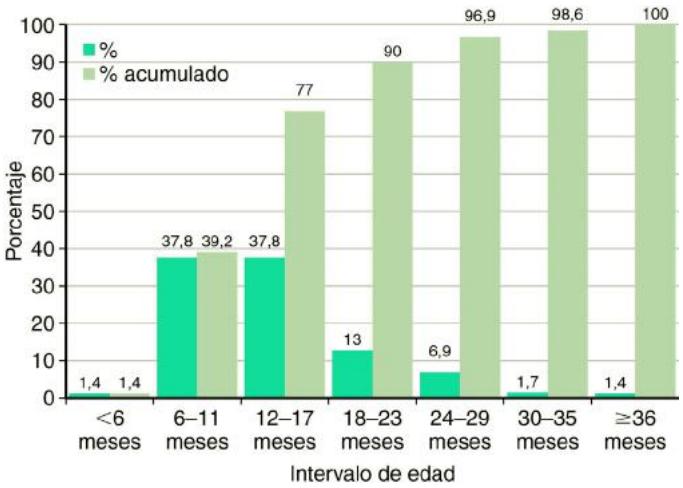

Figura 193-2 Distribución por edades de 291 niños previamente sanos con infecciones invasivas por *K. kingae*. *(Datos de Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty BZ, y cols.: Invasive pediatric* Kingella kingae *infections: a nationwide collaborative study,* Pediatr Infect Dis J *2010; 29: 639-643.)*

PATOGENIA

La patogenia de la enfermedad por *K. kingae* comienza con la adhesión del microorganismo al epitelio faríngeo, que está mediada por fimbrias y por mecanismos distintos a las fimbrias. *K. kingae* segrega una potente toxina con repetición interna (*repeat-in-toxin*, RTX) con actividad citotóxica frente a las células epiteliales respiratorias, los macrófagos y los sinoviocitos, lo que indica que puede participar en la alteración del epitelio respiratorio, favorecer la supervivencia de la bacteria en el torrente sanguíneo y facilitar la invasión de los tejidos del sistema esquelético. Los niños con enfermedad por *K. kingae* a menudo consultan con síntomas de infección respiratoria superior, estomatitis herpética o úlceras aftosas bucales, lo que plantea la posibilidad de que el daño de la mucosa colonizada inducido por virus facilite la invasión del torrente sanguíneo.

booksmedicos.org

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:1-109, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Cephalosporin susceptibility among *Neisseria gonorrhoeae* isolates–United States, 2000-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:873-877, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 56:332-335, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:590-594, 2012.

Cohen MS, Sparling PF: Mucosal infection with *Neisseria gonorrhoeae*, bacterial adaptation and mucosal defenses, *J Clin Invest* 89:1699-1705, 1992.

Gaydos CA, Quinn TC, Willis D, et al: Performance of the APTIMA Combo 2 Assay for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in female urine and endocervical swab specimens, *J Clin Microbiol* 41(1):304-309, 2003.

Hook EW, Holmes KK: Gonococcal infections, *Ann Intern Med* 102:229-243, 1985.

Mathews C, Coetzee D: Partner notification for the control of STIs, *BMJ* 334:323, 2007.

Plummer FA, Chubb H, Simonsen JN, et al: Antibody to Rmp (outer membrane protein 3) increases susceptibility to gonococcal infection, *J Clin Invest* 91: 339-343, 1993.

Rice PA, McQuillen DP, Gulati S, et al: Serum resistance of Neisseria gonorrhoeae: does it thwart the inflammatory response and facilitate the transmission of infection? *Ann N Y Acad Sci* 730:7-14, 1994.

Van Der Pol B, Ferrero DV, Buck-Barrington L, et al: Multicenter evaluation of the BDProbe Tec ET System for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in urine specimens, female endocervical swabs, and male urethral swabs, *J Clin Microbiol* 39(3):1008-1016, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ENFERMEDAD CLÍNICA

La artritis séptica es la infección invasiva más frecuente por *K. kingae,* seguida por bacteriemia, osteomielitis y endocarditis, mientras que otras manifestaciones clínicas son infrecuentes (tabla 193-1). El microorganismo es la causa más frecuente de las infecciones del sistema esquelético en niños de 6 meses a 3 años. Con la excepción de la endocarditis, la presentación de las infecciones invasivas por *K. kingae* suele ser leve y es frecuente que haya una temperatura corporal <38 °C, una concentración normal de proteína C reactiva y un recuento leucocítico normal, por lo que es necesario un elevado índice de sospecha clínica.

Artritis séptica

Aunque la artritis por *K. kingae* afecta especialmente a las grandes articulaciones que soportan carga, no es infrecuente la afectación de las pequeñas articulaciones metacarpofalángicas, esternoclaviculares y tarsianas (v. cap. 685). La enfermedad tiene una presentación aguda y se solicita asistencia médica para los niños después de una mediana de 3 días. El recuento leucocítico del líquido sinovial es menor de 50.000 leucocitos/μl en casi el 25% de los pacientes y la tinción de Gram del líquido sinovial es positiva en sólo un pequeño porcentaje de casos.

Osteomielitis

La osteomielitis por *K. kingae* habitualmente afecta a los huesos largos de las extremidades (v. cap. 685). También se ven afectados con frecuencia el calcáneo, el astrágalo, el esternón y la clavícula (raras veces son infectados por otros patógenos bacterianos). El inicio de la osteomielitis por *K. kingae* es insidioso y la enfermedad se diagnostica después de 1 semana o más en el 70% de los pacientes. En la RM se observan cambios leves en el hueso y las partes blandas. La afectación del cartílago epifisario parece asociarse de forma específica a este microorganismo. A pesar de frecuente retraso en el diagnóstico es poco habitual que haya osteomielitis crónica y discapacidades ortopédicas funcionales.

Tabla 193-1 Espectro clínico y frecuencia relativa de las infecciones por *Kingella kingae*

ENFERMEDAD CLÍNICA	FRECUENCIA
Sistema esquelético	+++
Artritis séptica	+++
Osteomielitis	++
Espondilodiscitis	+
Tenosinovitis	±
Dactilitis	±
Bursitis	±
Bacteriemia sin foco	+++
Cardíaca	+
Endocarditis	+
Pericarditis	±
Meningitis	±
Peritonitis	±
Celulitis	±
Abscesos de partes blandas	±
Aparato respiratorio inferior	±
Laringotraqueobronquitis	±
Neumonía	±
Empiema pleural	±
Oculares	±
Queratitis	±
Absceso corneal	±
Endoftalmitis	±
Absceso palpebral	±

+++, muy frecuente; ++, frecuente; +, infrecuente; ±, excepcional.

Espondilodiscitis

K. kingae es actualmente la segunda bacteria que se aísla con más frecuencia en niños menores de 4 años con espondilodiscitis después de *Staphylococcus aureus* (v. cap. 679.7). Se supone que el microorganismo penetra en la abundante red de vasos sanguíneos que atraviesan las placas epifisarias cartilaginosas vertebrales y entran en el anillo en niños pequeños durante un episodio de bacteriemia. La espondilodiscitis por *K. kingae* habitualmente afecta a los espacios intervertebrales lumbares y, en orden de frecuencia decreciente, a los discos toracolumbares, torácicos, lumbosacros y cervicales. Es infrecuente la afectación de múltiples discos. Los pacientes consultan con cojera, dolor lumbar, rigidez de la espalda, negativa a sentarse o caminar, síntomas neurológicos o síntomas abdominales. La radiografía y la RM muestran estrechamiento del espacio intervertebral. Los pacientes responden bien a un tratamiento antibiótico adecuado y se recuperan sin complicaciones, aunque puede persistir un estrechamiento residual del espacio intervertebral.

Bacteriemia oculta

Los pacientes con bacteriemia por *K. kingae* y sin infección focal (bacteriemia oculta) habitualmente consultan con fiebre leve o moderada, síntomas indicativos de una infección respiratoria superior vírica, una concentración media de proteína C reactiva de 2,2 mg/dl y un recuento leucocítico medio de 12.700/μl. Los niños con bacteriemia por *K. kingae* responden favorablemente a un ciclo corto de antibióticos.

Endocarditis

Al contrario de otras infecciones por *K. kingae,* la endocarditis también se diagnostica en niños en edad escolar, adolescentes y adultos. La enfermedad puede afectar a válvulas cardíacas tanto naturales como protésicas. Los factores predisponentes incluyen cardiopatías congénitas y valvulopatía reumática, aunque algunos pacientes tenían previamente un corazón normal. Habitualmente afecta al lado izquierdo del corazón, generalmente la válvula mitral. La fiebre y los reactantes de fase aguda están más elevados en los pacientes con endocarditis que en los que tienen bacteriemia no complicada; no hay ningún valor de corte particular que distinga de manera exacta entre las dos situaciones. A pesar de la elevada sensibilidad de *K. kingae* a los antibióticos, es frecuente que haya insuficiencia cardíaca, shock séptico, accidentes cerebrovasculares y otras complicaciones potencialmente mortales, y la tasa de mortalidad es elevada (aproximadamente el 16%). Debido a la posible gravedad de la endocarditis por *K. kingae* está indicada la evaluación ecocardiográfica sistemática de los niños con bacteriemia aislada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad por *K. kingae* se basa en el aislamiento de la bacteria o en la positividad de un ensayo de amplificación de ácidos nucleicos en una localización normalmente estéril como la sangre, el líquido sinovial y el tejido óseo. Aunque *K. kingae* crece en los medios bacteriológicos habituales generalmente no se consigue aislarla en los exudados. La detección mejora si se inoculan muestras de líquido sinovial en frascos de hemocultivo, lo que sugiere que la dilución de las muestras purulentas en un gran volumen de caldo nutritivo reduce la concentración de factores perjudiciales, lo cual mejora el aislamiento de esta bacteria de cultivo exigente.

El estudio de muestras de hueso y articulación mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos que detectan genes específicos de *K. kingae,* como *cpn* y los genes que codifican la toxina RTX de la bacteria, han mejorado la detección del microorganismo y han reducido la proporción de «artritis séptica con cultivo negativo» en niños pequeños.

TRATAMIENTO

K. kingae habitualmente es muy sensible a la penicilina y las cefalosporinas, aunque es poco sensible a la oxacilina. Aunque a menudo se detecta producción de β-lactamasa en cepas de *K. kingae* colonizadoras, su prevalencia en los microorganismos invasivos es baja, y hay una amplia variación geográfica. Se debe estudiar sistemáticamente la producción de β-lactamasa en todos los aislados obtenidos de localizaciones corporales que normalmente son estériles.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Debido a la falta de directrices específicas para el tratamiento de la enfermedad por *K. kingae* se han administrado a los pacientes diversos regímenes antibióticos según los protocolos desarrollados para las infecciones causadas por los patógenos tradicionales. El tratamiento de primera línea de las infecciones esqueléticas en niños pequeños habitualmente supone la administración intravenosa de una cefalosporina de segunda o tercera generación, a la espera de los resultados del cultivo. *K. kingae* siempre es resistente a los antibióticos glucopeptídicos y el 40% de los aislados también son resistentes a la clindamicina, lo cual plantea un problema grave en las zonas en las que son frecuentes las infecciones esqueléticas causadas por *S. aureus* resistente a meticilina contraído en la comunidad, porque inicialmente se administra vancomicina o clindamicina a los niños con sospecha de artritis séptica u osteomielitis. A menudo se cambia el régimen antibiótico inicial a ampicilina o una cefalosporina (cefotaxima, ceftriaxona) una vez que se ha identificado *K. kingae* y se ha excluido la producción de β-lactamasa. Se utiliza la respuesta clínica favorable y la disminución de la concentración de proteína C reactiva hasta ≤20 μg/ml para guiar el cambio a antibióticos orales y definir la duración del tratamiento. La duración del tratamiento antibiótico ha sido de 2-3 semanas en la artritis, de 3-6 semanas en la osteomielitis y de 3-12 semanas en la espondilodiscitis causadas por *K. kingae*. Aunque a algunos niños con artritis séptica se les ha tratado con aspiraciones articulares repetidas y lavado, la mayoría de los pacientes responde rápidamente al tratamiento conservador con antibióticos adecuados y no son necesarias técnicas quirúrgicas invasivas.

A los niños con bacteriemia por *K. kingae* inicialmente se les trata con un antibiótico β-lactámico por vía intravenosa, y posteriormente se les cambia a un fármaco oral cuando la situación clínica ha mejorado. En la mayoría de los casos la duración total del tratamiento es de 1 a 2 semanas.

Los pacientes con endocarditis por *K. kingae* habitualmente reciben un antibiótico β-lactámico intravenoso en monoterapia o combinado con un aminoglucósido durante 4-7 semanas. Es necesaria la intervención quirúrgica temprana en caso de complicaciones potencialmente mortales que no respondan al tratamiento médico.

PREVENCIÓN

Como el riesgo de que los portadores faríngeos asintomáticos presenten una infección invasiva por *K. kingae* es bajo (<1% al año), mientras no haya enfermedad clínica no está indicado erradicar el microorganismo de las superficies mucosas colonizadas. Sin embargo, en los brotes descritos de infecciones por *K. kingae* en guarderías, 14 de 75 (18,7%) compañeros de clase presentaron una infección confirmada o probable, incluyendo endocarditis mortal, en un período de 1 mes, lo que indica que las cepas causales combinaban una capacidad de transmisión y una virulencia anormalmente altas. En estas circunstancias se ha intentado la administración de antibióticos profilácticos dirigida a erradicar la colonización en los contactos y a evitar que se produzcan más casos de enfermedad, empleando rifampicina 10 o 20 mg/kg 2 veces/día durante 2 días, en monoterapia o combinada con amoxicilina (80 mg/kg/día) durante 2 o 4 días. La eficacia de estos regímenes ha variado entre el 47% y el 80%, lo que indica que es difícil erradicar *K. kingae* de la mucosa colonizada e impide recomendar, en este momento, el uso sistemático de antibióticos profilácticos en esta situación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **194**

Haemophilus influenzae

Robert S. Daum

La introducción en Estados Unidos y en la mayoría de los demás países de una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad causada por *Haemophilus influenzae* ha permitido una reducción espectacular de la incidencia de infecciones causadas por este microorganismo. Sin embargo, la morbimortalidad de las infecciones por *H. influenzae* de tipo b continúa siendo un problema a nivel mundial, principalmente en los países en vías de desarrollo. Aunque sigue habiendo casos ocasionales de enfermedad invasiva causada por microorganismos de tipo no b son infrecuentes. Los miembros no tipificables de la especie son causas destacadas de otitis media, sinusitis y bronquitis crónica.

ETIOLOGÍA

H. influenzae es un delicado cocobacilo pleomórfico gramnegativo que requiere la presencia de factor X (hematina) y factor V (nucleótido de fosfopiridina) para su crecimiento. Algunos tipos de *H. influenzae* se encuentran rodeados de una cápsula compuesta de polisacáridos. Estas cepas encapsuladas pueden clasificarse en seis serotipos distintos tanto bioquímica como antigénicamente que se denominan por las letras a, b, c, d, e y f.

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de la aparición de la eficaz vacuna conjugada contra el tipo b en 1988 *H. influenzae* era una causa destacada de diversas enfermedades graves infantiles. Era sorprendente la distribución por edades de los casos, ya que más del 90% de ellos correspondía a niños menores de 5 años y la mayoría ocurría en niños menores de 2 años. La tasa de ataque anual de la enfermedad invasiva se estimó en 64-129 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años. La enfermedad invasiva causada por otros serotipos capsulares es mucho menos frecuente, pero sigue produciéndose; la incidencia de enfermedad invasiva por serotipos b y no b se ha estimado en Estados Unidos en alrededor de 0,08 y 1,02 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años por año, respectivamente. Las variedades no encapsuladas (no tipificables) de *H. influenzae* también causan de forma infrecuente enfermedad invasiva, sobre todo en los neonatos, en niños inmunodeprimidos y en niños de países en vías de desarrollo. La tasa estimada de enfermedad invasiva debida a *H. influenzae* no tipificable en Estados Unidos es de 1,88 por cada 100.000 niños menores de 5 años por año. Dichas cepas no tipificables con frecuencia son los agentes causantes de otitis media, sinusitis y bronquitis crónicas.

El ser humano es el único huésped natural de *H. influenzae*. Este microorganismo forma parte de la flora normal de la vía respiratoria en un 60-90% de los niños sanos, siendo la mayoría cepas no tipificables. Antes de la aparición de la inmunización con la vacuna conjugada se podía aislar *H. influenzae* de tipo b en la faringe de un 2-5% de los niños sanos en edad preescolar y escolar, con tasas menores en lactantes y en adultos. Dicha colonización asintomática por *H. influenzae* de tipo b ocurre a mucha menor escala en poblaciones inmunizadas.

La circulación continua de la bacteria de tipo b a pesar de la cobertura vacunal actual sugiere que la eliminación de la enfermedad por este tipo será una tarea ímproba. Los pocos casos de enfermedad invasiva de tipo b en Estados Unidos se producen en la actualidad en niños vacunados y no vacunados; alrededor del 50% aparecen en lactantes menores de 6 meses de edad, demasiado jóvenes para haber recibido una serie inicial primaria completa. Entre los casos en pacientes lo suficientemente mayores como para haber recibido una serie vacunal completa la mayoría están infrainmunizados. Para ilustrar este punto, durante una cierta carencia de vacuna de *H. influenzae* de tipo b se produjo enfermedad invasiva en cinco niños en Minnesota, todos ellos incompletamente inmunizados. Se requerirán esfuerzos continuos para proporcionar las vacunas conjugadas disponibles en la actualidad a los niños de países en vías de desarrollo, donde el factor económico sigue siendo un problema significativo.

En la era prevacunal ciertos grupos e individuos tuvieron una mayor incidencia de enfermedad invasiva de tipo b; entre ellos los esquimales de Alaska, los apaches, los navajos y la población afroamericana. También se sabía que las personas con trastornos médicos crónicos tienen un mayor riesgo de padecer una enfermedad invasiva, como las que padecen una drepanocitosis, asplenia, inmunodeficiencias primarias o adquiridas y neoplasias malignas. Los lactantes no vacunados que hayan padecido una infección invasiva por *H. influenzae* de tipo b poseen un riesgo mayor de sufrir recurrencias, lo que refleja el hecho de que no suelen desarrollar una respuesta inmunitaria protectora a *H. influenzae*.

booksmedicos.org

Bibliografía

Amit U, Porat N, Basmaci R, et al: Genotyping of invasive *Kingella kingae* isolates reveals predominant clones and association with specific clinical syndromes, *Clin Infect Dis* 55:1074-1079, 2012.

Chometon S, Benito Y, Chaker M, et al: Specific real-time polymerase chain reaction places *Kingella kingae* as the most common cause of osteoarticular infections in young children, *Pediatr Infect Dis J* 26:377-381, 2007.

Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty BZ, et al: Invasive pediatric *Kingella kingae* infections: a nationwide collaborative study, *Pediatr Infect Dis J* 29:639-643, 2010.

Kehl-Fie TE, St Geme JW 3rd: Identification and characterization of an RTX toxin in the emerging pathogen *Kingella kingae*, *J Bacteriol* 189:430-436, 2007.

Kiang KM, Ogunmodede F, Juni BA, et al: Outbreak of osteomyelitis/septic arthritis caused by *Kingella kingae* among child care center attendees, *Pediatrics* 116:e206-e213, 2005.

Porsch EA, Kehl-Fie TE, St Geme JW 3rd: Modulation of *Kingella kingae* adherence to human epithelial cells by type IV pili, capsule, and a novel trimeric autotransporter, *MBio* 3:e00372-e412, 2012.

Yagupsky P, Dagan R, Howard CW, et al: High prevalence of *Kingella kingae* in joint fluid from children with septic arthritis revealed by the BACTEC blood culture system, *J Clin Microbiol* 30:1278-1281, 1992.

Yagupsky P, Katz O, Peled N: Antibiotic susceptibility of *Kingella kingae* isolates from respiratory carriers and patients with invasive infections, *J Antimicrob Chemother* 47:191-193, 2001.

Yagupsky P, Porat N, Pinco E: Pharyngeal colonization by *Kingella kingae* in children with invasive disease, *Pediatr Infect Dis J* 28:155-157, 2009.

Yagupsky P, Porsch EA, St Geme JW 3rd: *Kingella kingae:* an emerging pathogen in young children, *Pediatrics* 127:557-565, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los factores socioeconómicos asociados con un mayor riesgo de padecer la forma invasiva de la infección por *H. influenzae* de tipo b son el cuidado de los niños fuera del hogar, tener hermanos en escuelas de enseñanza primaria o más pequeños, un corto período de lactancia y el tabaquismo de los padres. El antecedente de otitis media se asocia con un riesgo más elevado de enfermedad invasiva. Con la excepción del serotipo b, es mucho menos conocida la epidemiología de la enfermedad invasiva debida a cepas de tipo no b, y no está claro si las características epidemiológicas de la enfermedad de tipo b se aplican a la enfermedad causada por los aislados de tipo no b.

Entre los contactos familiares en edad susceptible que hayan estado expuestos a un caso de enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo b existe un riesgo más elevado de casos secundarios de enfermedad invasiva en los primeros 30 días tras el contacto, en especial en los niños susceptibles menores de 24 meses. No se sabe si existe un aumento similar del riesgo en los contactos de individuos con enfermedad de tipo no b.

El modo de transmisión más frecuente es por contacto directo o por inhalación de gotitas provenientes del aparato respiratorio que contengan *H. influenzae*. El período de incubación de la enfermedad invasiva es variable y se desconoce el tiempo exacto durante el cual la enfermedad es transmisible. La mayor parte de los niños con la enfermedad invasiva de tipo b presenta una colonización nasofaríngea previa al inicio del tratamiento antimicrobiano y en un 25-40% puede persistir dicha colonización las primeras 24 horas tras el inicio del mismo.

Al disminuir la enfermedad causada por microorganismos de tipo b se ha reconocido con más claridad la debida a otros serotipos (a, c-f) y a otros microorganismos no tipificables. No hay evidencias de que estas infecciones por tipos no b hayan aumentado su frecuencia. Sin embargo, se han producido brotes de infecciones de tipo a y, con menos frecuencia, de tipo f y de tipo e. Datos de Israel sugieren que en la actualidad *H. influenzae* no tipificable es la causa más frecuente de la enfermedad invasiva por *H. influenzae* en ese país.

PATOGENIA

La patogenia de la enfermedad comienza con la adherencia al epitelio respiratorio y la colonización de la nasofaringe, que está mediada por factores de adherencia del pilus y de otro tipo. No está claro el mecanismo de entrada en el compartimento intravascular, pero parece que está influido por factores citotóxicos. Una vez en el interior del torrente sanguíneo las cepas de *H. influenzae* de tipo b y quizá otras cepas encapsuladas resisten los mecanismos intravasculares para su eliminación al menos en parte por la presencia de una cápsula polisacárida. En el caso de *H. influenzae* de tipo b la magnitud y la duración de la bacteriemia influyen sobre la probabilidad de diseminación bacteriana a sitios como las meninges y las articulaciones.

Las infecciones no invasivas producidas por *H. influenzae,* como la otitis media, la sinusitis y la bronquitis, causadas generalmente por cepas no tipificables, probablemente acceden al oído medio o a los senos por extensión directa desde la nasofaringe. Entre los factores que facilitan la extensión se incluyen la disfunción de la trompa de Eustaquio y el antecedente de una infección vírica de la vía respiratoria superior.

Resistencia a antibióticos

La mayor parte de las cepas de *H. influenzae* son sensibles a la ampicilina o a la amoxicilina, pero aproximadamente un tercio de las mismas son resistentes a dichos antibióticos debido a la producción de una β-lactamasa. Se han identificado aislados β-lactamasa-negativos resistentes a la ampicilina que manifiestan su resistencia mediante la producción de una enzima de síntesis de la pared celular insensible a β-lactámicos denominada PBP3.

La combinación amoxicilina-ácido clavulánico es uniformemente activa frente a las cepas clínicas de *H. influenzae,* excepto en los casos infrecuentes de aislados β-lactamasa-negativos resistentes a la ampicilina. Entre los macrólidos la azitromicina tiene actividad in vitro frente a aproximadamente un porcentaje elevado de los aislados de *H. influenzae;* por el contrario, la actividad de la eritromicina y la claritromicina frente a las cepas clínicas de *H. influenzae* es baja. No se ha documentado resistencia de *H. influenzae* a las cefalosporinas de tercera generación. La resistencia a la trimetoprima-sulfametoxazol es infrecuente (aproximadamente el 10%) y se piensa que la resistencia a las quinolonas es poco común.

Inmunidad

En la era prevacunal, el principal elemento conocido de defensa del huésped era el anticuerpo que va dirigido contra el polisacárido capsular del serotipo b, polirribosilribitol fosfato (PRP). El anticuerpo anti-PRP se adquiere con la edad y facilita la eliminación de *H. influenzae* de tipo b del torrente sanguíneo, en parte por su actividad opsónica. Los anticuerpos dirigidos contra antígenos como el lipopolisacárido o las proteínas de la membrana externa también pueden participar en la opsonización. Las vías del complemento, tanto la clásica como la alternativa, son importantes en la defensa contra *H. influenzae* de tipo b.

Antes del empleo de la vacunación se creía que la protección frente a *H. influenzae* de tipo b se correlacionaba con la concentración del anticuerpo anti-PRP circulante en el momento de la exposición. Una concentración de anticuerpo en suero de 0,15-1,0 μg/ml se consideraba protectora frente a la infección invasiva. Los lactantes no inmunizados mayores de 6 meses y los niños pequeños carecían generalmente de una concentración de anticuerpo anti-PRP de esta magnitud, por lo que eran susceptibles de contraer la infección ante un contacto con *H. influenzae* de tipo b. Esta ausencia de anticuerpos en los lactantes y en los niños pequeños puede haber reflejado un retraso en la maduración de la respuesta inmunológica ante antígenos de tipo 2 independientes del timo como el PRP no conjugado, lo que presumiblemente explica la elevada incidencia de infecciones por el tipo b en estos lactantes y niños pequeños en la era prevacunal.

Las vacunas conjugadas (tabla 194-1) actúan como antígenos dependientes del timo y producen respuestas de anticuerpos séricos en lactantes y en niños pequeños. Se cree que estas vacunas preparan la producción de anticuerpos en los lactantes pequeños, aunque se necesitan dosis repetidas, y se cree que proporcionan una respuesta humoral con memoria ante futuras exposiciones al antígeno PRP. La concentración de anticuerpos anti-PRP circulantes en un niño inmunizado mediante

Tabla 194-1 Vacunas conjugadas frente a *Haemophilus influenzae* de tipo b comercializadas en Estados Unidos

VACUNA	NOMBRE COMERCIAL	COMPONENTES	FABRICANTE
PRP-T*	Hiberix*	PRP conjugado con toxoide tetánico	GlaxoSmithKline Biologicals
PRP-OMP	PedvaxHIB	PRP conjugado con OMP	Merck & Co, Inc.
PRP-OMP-HepB	Comvax	PRP-OMP + vacuna frente a hepatitis B	Merck & Co, Inc.
PRP-T/DTaP-IPV	Pentacel	PRP-T + vacunas DTaP-IPV	Sanofi Pasteur
PRP-T	MenHibRix	PRP-T + MenCY	GlaxoSmithKline Biolgicals

*PRP (Hiberix) está autorizado sólo para la última dosis (de refuerzo) de la serie vacunal frente a Hib y no debe utilizarse para la inmunización primaria de lactantes a los 2, 4 o 6 meses de edad.

DTPa, toxoides diftérico y tetánico y tos ferina acelular; HepB, vacuna contra la hepatitis B; Hib, *Haemophilus influenzae* de tipo b; IPV, vacuna de la polio trivalente inactivada; OMP, complejo de proteínas de la membrana externa de *Neisseria meningitidis;* PRP, polirribosilribitol fosfato.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

una vacuna conjugada puede no guardar una correlación precisa con el grado de protección, supuestamente porque tras una exposición al antígeno PRP se puede obtener con rapidez una respuesta de memoria que proporcione protección.

Se sabe mucho menos sobre la inmunidad frente a otros serotipos de *H. influenzae* o frente a aislados no tipificables. En cuanto a estos últimos, existen datos que indican que los anticuerpos dirigidos contra una o más proteínas de la membrana externa poseen propiedades bactericidas y protegen en condiciones experimentales. Se han evaluado varios antígenos para intentar identificar candidatos a vacuna frente a *H. influenzae* no tipificable, como proteínas de la membrana externa (P1, P2, P4, P5, P6, D15 y Tbp A/B), lipopolisacárido, varias adhesinas y lipoproteína D.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico microbiológico de presunción de *H. influenzae* se realiza tras la identificación del microorganismo mediante examen directo de una tinción de Gram. En ocasiones *H. influenzae* es difícil de visualizar debido a su pequeño tamaño, al pleomorfismo que presenta, a la poca captación en ocasiones de los colorantes por algunas cepas y a la tendencia por parte de los líquidos proteináceos a tener un fondo rojizo. Además, dado que la identificación de microorganismos en un frotis mediante cualquier técnica requiere la existencia de al menos 10^5 bacterias/ml, un resultado negativo no excluye su presencia.

Para cultivar *H. influenzae* se debe realizar con prontitud el transporte y el procesamiento de la muestra, ya que se trata de microorganismos delicados. Las muestras se deben proteger de ambientes secos y de temperaturas extremas. El aislamiento primario de *H. influenzae* se puede lograr tras su cultivo en agar chocolate o en placas de agar sangre empleando la técnica de la estría de *Staphylococcus*.

La serotipificación de *H. influenzae* se efectúa con técnicas de aglutinación en portaobjetos con antisuero tipo-específico. Una precisa determinación del serotipo es esencial para monitorizar el éxito en la erradicación de la enfermedad invasiva por el serotipo b. Todos los casos deben declararse en los plazos adecuados a las autoridades sanitarias competentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico inicial de las infecciones invasivas causadas supuestamente por *H. influenzae* debe realizarse con un antibiótico por vía parenteral que elimine todos los focos de infección y que sea eficaz frente a las cepas resistentes a ampicilina, generalmente una cefalosporina de espectro extendido como la cefotaxima o la ceftriaxona. Estos antibióticos han adquirido popularidad por su relativa falta de efectos adversos graves y por su fácil administración. Una vez determinada la sensibilidad del microorganismo causante se elige el antibiótico más apropiado para completar el tratamiento. La ampicilina continúa siendo el fármaco de elección en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos sensibles. Si el patógeno aislado es resistente a la ampicilina, la ceftriaxona puede emplearse en casos seleccionados, administrada una vez al día, en pacientes ambulatorios.

Los antibióticos orales se emplean en ocasiones para completar el tratamiento iniciado por vía parenteral y suelen ser el tratamiento inicial para las infecciones no invasivas, como otitis media y sinusitis. Cuando el microorganismo es sensible la amoxicilina es el fármaco de elección. Ante cepas resistentes a la ampicilina se emplean cefalosporinas de tercera generación o la combinación amoxicilina-ácido clavulánico.

Meningitis

En la era prevacunal la meningitis suponía más de la mitad de todos los casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae*. Desde el punto de vista clínico, la meningitis debida a *H. influenzae* de tipo b es clínicamente indistinguible de la causada por *N. meningitidis* o por *Streptococcus pneumoniae* (v. cap. 603.1); puede verse complicada por otros focos infecciosos en los pulmones, las articulaciones, los huesos y el pericardio.

El tratamiento antimicrobiano en casos no complicados debe hacerse por vía intravenosa durante 7-14 días. La cefotaxima, la ceftriaxona y la ampicilina en la fase de inflamación aguda son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica en concentraciones adecuadas para el tratamiento de la meningitis por *H. influenzae*. En pacientes con una perfusión de órganos adecuada puede emplearse un tratamiento intramuscular con ceftriaxona.

El pronóstico de la meningitis debida a *H. influenzae* de tipo b depende de la edad de presentación, de la duración de la enfermedad con anterioridad a la instauración del tratamiento adecuado, de la concentración de polisacárido capsular en el líquido cefalorraquídeo y de la rapidez con que los microorganismos son eliminados del líquido cefalorraquídeo, la sangre y la orina. La secreción inadecuada de hormona antidiurética clínicamente manifiesta y el hallazgo de déficits neurológicos focales en el momento de la presentación son factores de mal pronóstico. Alrededor de un 6% de los pacientes con meningitis debida a *H. influenzae* de tipo b sufrirá problemas de audición debidos a la inflamación de la cóclea y el laberinto. La incidencia de hipoacusia disminuye si se administra dexametasona (0,6 mg/kg/24 horas divididos cada 6 horas durante 2 días), en especial si se instaura poco antes o coincidiendo con el inicio del tratamiento antimicrobiano. Las secuelas neurológicas más importantes de la meningitis debida a *H. influenzae* de tipo b son problemas de conducta, alteraciones del lenguaje, alteraciones visuales, retraso mental, anomalías motoras, ataxia, convulsiones e hidrocefalia.

Celulitis

Los niños con celulitis por *H. influenzae* de tipo b a menudo tienen antecedentes de una infección de las vías respiratorias superiores. No suele haber antecedentes de traumatismo y se cree que la infección representa la diseminación del microorganismo en los tejidos blandos afectados durante la fase de bacteriemia. La cabeza y el cuello, especialmente la mejilla y la región preseptal del ojo, son las zonas más frecuentes de infección. Estas zonas suelen presentar bordes poco definidos y están induradas e hiperestésicas. La celulitis bucal presenta generalmente una tonalidad eritematosa con un tinte violáceo, aunque este último signo no está siempre presente. A menudo es posible aislar *H. influenzae* directamente a partir de las secreciones aspiradas en el borde de progresión; no obstante, este procedimiento rara vez se lleva a cabo. El hemocultivo también puede poner de manifiesto el microorganismo causante. De manera concomitante pueden existir otros focos de infección, sobre todo en los niños menores de 18 meses. En estos casos se debe valorar la necesidad de realizar una punción lumbar dentro de la batería de pruebas diagnósticas.

El tratamiento antimicrobiano por vía parenteral debe mantenerse hasta que los pacientes se encuentren afebriles y después sustituirlo por una pauta por vía oral con el antibiótico apropiado durante 7-10 días.

Celulitis preseptal

La celulitis preseptal, que puede estar producida por *H. influenzae,* hace referencia a la infección de las capas superficiales de los tejidos que se encuentran en una disposición anterior al tabique orbitario. La celulitis preseptal no complicada no presenta riesgo de dañar la función visual ni de extensión directa al sistema nervioso central. Sin embargo, la bacteriemia concurrente puede asociarse al desarrollo de meningitis. La celulitis preseptal producida por *H. influenzae* se caracteriza por presentarse con fiebre, edema, hiperestesia, aumento de la temperatura palpebral y, en ocasiones, un tono violáceo local. No suele existir solución de continuidad cutánea. Puede asociarse con la producción de secreción conjuntival. Las celulitis preseptales por *S. pneumoniae, Staphylococcus aureus* y estreptococos del grupo A son clínicamente indistinguibles. Es más probable que la celulitis esté causada por los dos últimos patógenos cuando no se acompaña de fiebre y existe una herida cutánea (p. ej., una picadura de insecto o un traumatismo).

Cuando se sospeche que la celulitis preseptal puede deberse a *H. influenzae* o a *S. pneumoniae* (p. ej., pacientes de poca edad, fiebre elevada, ausencia de solución de continuidad cutánea) se debe practicar un hemocultivo y considerar la realización de una punción lumbar.

El tratamiento de la celulitis preseptal consiste en antibioterapia por vía parenteral. Debido a que entre los posibles agentes causantes se encuentran *S. aureus, S. pneumoniae* y los estreptococos β-hemolíticos del grupo A, el tratamiento empírico debe incluir agentes activos frente a estos patógenos. En los casos de celulitis preseptal sin meningitis acompañante el tratamiento debe mantenerse 5 días, hasta que la fiebre

booksmedicos.org

y el eritema hayan remitido. El tratamiento antimicrobiano de los casos no complicados debe prolongarse durante 10 días.

Celulitis orbitaria

Las infecciones orbitarias son infrecuentes y generalmente se desarrollan como complicaciones de las sinusitis esfenoidales o etmoidales. La celulitis orbitaria puede manifestarse como edema palpebral, pero se caracteriza por la presencia de proptosis, quemosis conjuntival, deterioro de la función visual, limitación de los movimientos extraoculares, disminución de la movilidad del globo ocular o dolor que aumenta con la movilización del mismo. La distinción entre celulitis preseptal y celulitis orbitaria puede ser difícil. El mejor método para delimitar la extensión de la infección es la TC.

Las infecciones orbitarias se tratan mediante antibióticos por vía parenteral durante al menos 14 días. La asociación con una sinusitis o un absceso orbitario subyacente puede requerir un drenaje quirúrgico y un tratamiento antimicrobiano más prolongado.

Epiglotitis aguda o supraglotitis

La supraglotitis es una celulitis de los tejidos que rodean la entrada laríngea (v. cap. 385). Su incidencia es extremadamente infrecuente desde la introducción de las vacunas conjugadas de tipo b. El fenómeno fisiopatológico inicial es probablemente la invasión bacteriana directa de los tejidos afectados. Esta enfermedad espectacular y potencialmente mortal puede ocurrir a cualquier edad. La supraglotitis es una urgencia médica debido al riesgo de que se produzca una obstrucción repentina e imprevisible de las vías respiratorias. Es poco frecuente que se acompañe de otros focos de infección, como una meningitis. El tratamiento antimicrobiano, dirigido contra *H. influenzae* y otros agentes etiológicos, debe administrarse por vía parenteral, después de garantizar la permeabilidad de la vía respiratoria, hasta que el paciente sea capaz de tolerar una dieta líquida. El tratamiento generalmente se mantiene durante 7 días.

Neumonía

La incidencia real de neumonía por *H. influenzae* en los niños se desconoce debido a que pocas veces se efectúan las técnicas invasivas necesarias para la obtención de muestras para cultivo (v. cap. 400). En la época prevacunal se creía que la bacteria de tipo b era la causa habitual. Los signos y síntomas de la neumonía causada por *H. influenzae* son indistinguibles de los producidos por otros patógenos. La neumonía puede acompañarse de otros focos de infección de manera concomitante.

Ante la sospecha de neumonía por *H. influenzae* de tipo b en niños menores de 12 meses se debe instaurar un tratamiento con antibióticos por vía parenteral por el elevado riesgo de bacteriemia y sus complicaciones. El tratamiento en los niños más mayores sin síntomas de gravedad se puede administrar por vía oral. El tratamiento combinado por vía parenteral y por vía oral se mantiene durante 7-10 días. El derrame pleural no complicado asociado con la neumonía por *H. influenzae* no requiere ninguna medida adicional. Sin embargo, si evoluciona hacia la formación de un empiema está indicado un drenaje quirúrgico.

Artritis supurativa

Las articulaciones grandes, como las rodillas, las caderas, los tobillos y los codos, son las afectadas con mayor frecuencia (v. cap. 685). La artritis puede acompañarse de otros focos de infección de manera concomitante. Aunque la artritis suele ser monoarticular, en un 6% de los casos afecta a múltiples articulaciones. Los signos y síntomas de la artritis séptica debida a *H. influenzae* son indistinguibles de los que se presentan en artritis producidas por otras bacterias.

El tratamiento de la artritis séptica no complicada consiste en la administración por vía parenteral del antibiótico adecuado durante al menos 5-7 días. Si la respuesta clínica es satisfactoria el resto del tratamiento se puede administrar por vía oral. El tratamiento suele mantenerse durante 3 semanas en los casos de artritis séptica no complicada, pero puede prolongarse más de 3 semanas, hasta que se normalice la concentración de proteína C reactiva.

Pericarditis

H. influenzae es una causa infrecuente de pericarditis (v. cap. 440). A menudo hay antecedente de infección de las vías respiratorias superiores. Son hallazgos constantes la fiebre, la dificultad respiratoria y la taquicardia. Pueden existir otros focos de infección concomitantes.

El diagnóstico se puede confirmar tras el aislamiento del microorganismo en la sangre o en el líquido pericárdico. También son de ayuda diagnóstica la tinción de Gram o el hallazgo de PRP (en caso de que el patógeno causante pertenezca al serotipo b) en el líquido pericárdico, la sangre o la orina. El tratamiento con antibióticos por vía parenteral es similar al instaurado en los casos de meningitis (v. cap. 603.1). La pericardiectomía es útil para drenar el material purulento de manera eficaz y prevenir de este modo el taponamiento y la pericarditis constrictiva.

Bacteriemia sin foco asociado

La bacteriemia causada por *H. influenzae* puede asociarse a fiebre sin foco de infección aparente (v. cap. 177). En esta situación, entre los factores de riesgo de presentar bacteriemia «oculta» figuran la intensidad de la fiebre (≥39 °C) y la presencia de leucocitosis (≥15.000 células/μl). En la era prevacunal se desarrollaba meningitis en aproximadamente un 25% de los niños con bacteriemia oculta por *H. influenzae* de tipo b que no recibía tratamiento. Desde el empleo de la vacunación este tipo de infección por *H. influenzae* tipo b es sumamente infrecuente. Cuando se presenta el niño debe ser reevaluado para descartar un foco infeccioso y se debe obtener un segundo hemocultivo. Se debe ingresar al niño en el hospital y tras realizar una radiografía de tórax y una punción lumbar diagnóstica se debe iniciar el tratamiento antibiótico por vía parenteral.

Otras infecciones

H. influenzae es una causa poco habitual de infección del tracto urinario, orquiepididimitis, adenitis cervical, glositis aguda, infección de quistes del conducto tirogloso, uvulitis, endocarditis, endoftalmitis, peritonitis primaria, osteomielitis y absceso periapendicular.

Enfermedad invasiva en recién nacidos

La enfermedad invasiva por *H. influenzae* en los recién nacidos es infrecuente. En el lactante con enfermedad en las primeras 24 horas de vida, asociada especialmente con una corioamnionitis materna o con una rotura prolongada de membranas, la transmisión del patógeno al lactante es probable que se haya producido a partir del aparato genital materno, que en menos de un 1% de los casos se encuentra colonizado por cepas no tipificables de *H. influenzae*. Entre las manifestaciones clínicas de infección neonatal invasiva se incluyen cuadros de bacteriemia con sepsis, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria con shock, conjuntivitis, abscesos o celulitis del cuero cabelludo, y meningitis. Con menos frecuencia se puede encontrar una mastoiditis, una artritis séptica o una erupción vesiculosa congénita.

Otitis media

La otitis media aguda es uno de los procesos infecciosos más comunes durante la infancia (v. cap. 640). Se debe a la extensión de bacterias desde la nasofaringe a través de la trompa de Eustaquio hacia la cavidad del oído medio. Suele existir el antecedente de una infección vírica de las vías respiratorias superiores que provoca inflamación e hiperemia de la mucosa de esa zona, lo que ocasiona su obstrucción y la posibilidad de la multiplicación bacteriana en el oído medio.

Las bacterias causantes con más frecuencia de este cuadro son *H. influenzae, S. pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. La mayor parte de las cepas de *H. influenzae* causantes de otitis media son de la variedad no tipificable. También puede haber una conjuntivitis ipsilateral. Como tratamiento empírico de primera línea se administra amoxicilina (80-90 mg/kg/24 h) por vía oral, ya que la probabilidad de que, de manera conjunta, el patógeno sea resistente a la amoxicilina y posea potencial invasivo es muy baja para justificar este enfoque. Como alternativa a la amoxicilina, en algunos casos la administración de una sola dosis de ceftriaxona es un tratamiento adecuado.

En caso de ausencia de respuesta al tratamiento, o si del cultivo de las muestras obtenidas por timpanocentesis o de las secreciones de drenaje se obtiene una cepa productora de β-lactamasa, el tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico es una alternativa adecuada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Conjuntivitis

La infección aguda de las conjuntivas es una infección común en la infancia (v. cap. 626). En los neonatos *H. influenzae* es una causa poco frecuente de conjuntivitis. Sin embargo, en los niños más mayores es un patógeno importante. La mayor parte de las cepas de *H. influenzae* causantes de conjuntivitis no son tipificables, aunque en ocasiones es posible aislar cepas del serotipo b y de otros serotipos. El tratamiento empírico de la conjuntivitis después del período neonatal suele consistir en la administración tópica de sulfacetamida. Se debe evitar el uso tópico de fluoroquinolonas debido a su amplio espectro, su elevado coste y la elevada tasa de resistencias emergentes entre muchas especies bacterianas. Puede haber una **otitis media** ipsilateral causada por el mismo microorganismo, que requerirá tratamiento antibiótico oral.

Sinusitis

H. influenzae es una causa destacada de sinusitis aguda en la infancia, la segunda más frecuente después de *S. pneumoniae* (v. cap. 380). La sinusitis crónica de más de 1 año de duración o los casos más graves de sinusitis que precisan hospitalización están causados a menudo por *S. aureus* o por especies de anaerobios como *Peptococcus, Peptostreptococcus* y *Bacteroides*. Otros patógenos aislados con frecuencia son *H. influenzae* no tipificable y estreptococos viridans.

El tratamiento de los casos de sinusitis no complicada se puede iniciar con amoxicilina. Sin embargo, si no se observa mejoría clínica se puede cambiar a un agente de más amplio espectro como amoxicilina más ácido clavulánico. Un ciclo de 10 días es suficiente para la sinusitis no complicada. En pocas ocasiones es necesaria la hospitalización para administrar el tratamiento por vía parenteral; la razón habitual es la sospecha de una progresión a celulitis orbitaria.

PREVENCIÓN

Se recomienda la inmunización de todos los lactantes con la vacuna conjugada de *H. influenzae* de tipo b. La quimioprofilaxis está indicada para los contactos próximos no vacunados de un paciente índice que tenga la enfermedad por el tipo b. La contagiosidad de las infecciones por *H. influenzae* de tipo no b no se conoce y no se recomienda la profilaxis.

Vacuna

Existen varios tipos de vacunas conjugadas de *H. influenzae* de tipo b actualmente comercializadas en Estados Unidos que contienen PRP-proteína de membrana externa (PRP-OMP) o PRP-toxoide tetánico (PRP-T), que difieren en la proteína portadora utilizada y en el método de conjugación del polisacárido a la proteína (v. tabla 194-1 y cap. 172). Una de las vacunas combinadas consta de PRP-OMP combinada con la vacuna de la hepatitis B (Comvax, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ) y se puede usar para las dosis recomendadas a los 2, 4 y 12-15 meses de edad. Otra consta de PRP-T combinado con la vacuna DTPa (toxoides diftérico y tetánico y tos ferina acelular) y la vacuna IPV (vacuna de la polio trivalente inactivada) (Pentacel, Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA) y puede utilizarse para las dosis recomendadas a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. Una tercera consta de PRP-T combinado con *N. meningitidis* de los serogrupos C e Y (GlaxoSmithKline Biologicals) y se puede usar para las dosis recomendadas a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad en niños con aumento del riesgo de enfermedad por *N. meningitidis*. PRP-T en sí mismo está autorizado para las dosis programadas para niños de 15 meses de edad o mayores.

Las vacunas conjugadas frente a *H. influenzae* de tipo b estimulan los anticuerpos anticapsulares circulantes y generan una inmunidad a largo plazo mediada por linfocitos B de memoria.

Profilaxis

Los niños menores de 48 meses no vacunados en estrecho contacto con un caso índice de infección invasiva por *H. influenzae* de tipo b presentan un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad invasiva. El riesgo de enfermedad secundaria en niños mayores de 3 meses es inversamente proporcional a la edad. Aproximadamente la mitad de los casos de enfermedad secundaria entre los contactos familiares susceptibles se producen durante la primera semana tras la hospitalización del caso índice. La necesidad de instaurar medidas quimioprofilácticas está disminuyendo gracias a que muchos niños se encuentran protegidos frente a *H. influenzae* de tipo b por la inmunización previa. Cuando se utiliza, la profilaxis con rifampicina está indicada para todos los miembros del domicilio o para el grupo de contactos próximos, incluido el paciente índice, cuando en el grupo hay un niño o varios niños menores de 48 meses que no están totalmente inmunizados.

Los padres de los niños hospitalizados por una enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo b deben ser advertidos del elevado riesgo de padecer una infección secundaria por este microorganismo que tienen los demás niños pequeños que convivan en el mismo hogar en caso de no estar completamente inmunizados. De igual manera, se debe informar a los padres de los niños expuestos a un caso de infección invasiva por *H. influenzae* de tipo b en una guardería o en una escuela infantil, aunque no existe acuerdo acerca del empleo de la profilaxis con rifampicina en estos casos.

La profilaxis en los niños se realiza con rifampicina por vía oral (10 mg/ kg/dosis en los menores de 1 mes y 20 mg/kg/dosis en los mayores de 1 mes, sin sobrepasar los 600 mg/dosis) una vez al día durante 4 días consecutivos. La dosis en adultos es de 600 mg también una vez al día. La profilaxis con rifampicina no se recomienda en mujeres embarazadas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **195**

Chancroide *(Haemophilus ducreyi)*

H. Dele Davies

El chancroide es una enfermedad de transmisión sexual que se caracteriza por la ulceración dolorosa de los órganos genitales acompañada de linfadenopatía inguinal.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

El chancroide está causado por *Haemophilus ducreyi,* un delicado bacilo gramnegativo. Es prevalente en muchos países en vías de desarrollo y esporádico en el mundo desarrollado. La mayoría de los casos de los países occidentales se dan en viajeros que vuelven (el 90% son varones) de áreas endémicas, u ocasionalmente en brotes urbanos localizados asociados a prostitutas. Constituye un factor de riesgo para la transmisión del VIH. El diagnóstico de chancroide en los lactantes y en los niños debe hacer sospechar con fuerza la existencia de un abuso sexual. La circuncisión en los varones disminuye el riesgo de chancroide. La incidencia del chancroide ha disminuido significativamente y sigue siendo baja en Estados Unidos desde 1981.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación es de 4-7 días, aparece una pequeña pápula inflamatoria en el prepucio o en el frenillo en los varones y en los labios mayores, la horquilla vulvar o la región perineal en las mujeres. La lesión se hace pustulosa, se erosiona y se ulcera en 2-3 días. El borde de la úlcera suele ser irregular y excavado. Sin tratamiento las úlceras pueden persistir durante semanas o meses. En más de la mitad de los casos se acompaña de una linfadenitis inguinal dolorosa, sobre todo en los varones. La linfadenopatía puede volverse fluctuante y formar **bubones,** que pueden romperse de forma espontánea.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa generalmente en las manifestaciones clínicas tras excluir la sífilis *(Treponema pallidum)* y la infección por virus del herpes simple. La tinción de Gram de las secreciones obtenidas de la úlcera puede mostrar cocobacilos gramnegativos paralelos en racimos

booksmedicos.org

Bibliografía

Adderson EE, Byington CL, Spencer L, et al: Invasive serotype a *Haemophilus influenzae* infections with a virulence genotype resembling *Haemophilus influenzae* type b: emerging pathogen in the vaccine era? *Pediatrics* 108:18-24, 2001.

Bamberger EE, Ben-Shimol S, Raya BA, Israeli Pediatric Bacteremia and Meningitis Group: et al: Pediatric invasive *Haemophilus influenzae* infections in Israel in the era of Haemophilus influenzae type b vaccine: a nationwide prospective study, *Pediatr Infect Dis J* 33(5):477-481, 2014.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in five young children—Minnesota, 2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:58-60, 2009.

Gessner BD, Sutanto A, Linehan M, et al: Incidences of vaccine-preventable *Haemophilus influenzae* type b pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial, *Lancet* 365:43-52, 2005.

Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination WHO position paper: July 2013-Recommendations, Vaccine 316168-6169, 2013.

McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al: Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988, *JAMA* 278:925-931, 1997.

Perrett KP, John TM, Jin C, et al: Long-term persistence of immunity and B-cell memory following *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in early childhood and response to booster, *Clin Infect Dis* 58(7):949-959, 2014.

Prymula P, Peeters P, Chrobok V, et al: Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae*: a randomized double-blind efficacy study, *Lancet* 367:740-748, 2006.

Saha SK, Baqui AH, Darmstadt GL, et al: Invasive *Haemophilus influenzae* type b diseases in Bangladesh, with increased resistance to antibiotics, *J Pediatr* 146: 227-233, 2005.

Triden L, Glennen A, Juni B, et al: Invasive *Haemophilus influenzae* disease and antibiotic susceptibility of invasive isolates in Minnesota, 2002-2005, *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)* 15:373-376, 2007.

Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, et al: Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates, *Lancet* 374:903-910, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

(en banco de peces). El cultivo requiere medios especiales y caros; su sensibilidad es sólo del 80%. La reacción en cadena de la polimerasa y la inmunofluorescencia indirecta empleando anticuerpos monoclonales siguen siendo herramientas de investigación o se realizan en algunos laboratorios clínicos utilizando sus propios kits CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) internos verificados. Actualmente no hay pruebas de reacción en cadena de la polimerasa aprobadas por la FDA para *H. ducreyi*. La úlcera del chancroide se acompaña de una **linfadenopatía** concurrente que suele ser unilateral, a diferencia del linfogranuloma venéreo (v. cap. 226.4). El herpes genital se caracteriza por regiones vesiculosas con antecedentes de recurrencia (v. cap. 252).

TRATAMIENTO

La mayoría de los microorganismos de *H. ducreyi* son resistentes a la penicilina y a la ampicilina debido a la producción de β-lactamasas mediada por plásmidos. La extensión del mecanismo de resistencia mediado por plásmidos entre *H. ducreyi* ha conducido a la pérdida de eficacia de ciertos fármacos que antes resultaban útiles; entre ellos, las sulfamidas y las tetraciclinas. El chancroide es fácil de tratar si se detecta precozmente. La recomendación terapéutica actual es azitromicina (1 g en dosis única v.o.) o ceftriaxona (250 mg en dosis única i.m.). Como tratamiento alternativo se puede emplear eritromicina (500 mg/8 horas v.o. durante 7 días) o ciprofloxacino (500 mg/12 horas v.o. durante 3 días, para personas de 18 años en adelante). Los nódulos que presenten fluctuación pueden necesitar drenaje. Los síntomas desaparecen generalmente en 3-7 días. Las recidivas suelen responder al tratamiento inicial. El tratamiento en los pacientes con infección por VIH puede requerir un período más prolongado. La persistencia de la úlcera y del microorganismo después del tratamiento debe hacer sospechar la resistencia al antibiótico prescrito.

Se debe evaluar a los pacientes con chancroide para descartar otras enfermedades de transmisión sexual, como sífilis, virus de la hepatitis B, VIH, clamidia y gonorrea; se estima que el 10% de los pacientes tiene sífilis o herpes genital de manera concomitante. Si el estudio inicial del VIH es negativo se les debe volver a estudiar en 3 meses debido al elevado riesgo de coinfección. En los países en vías de desarrollo los pacientes con una úlcera genital compatible se tratan para el chancroide y la sífilis. Todos los contactos sexuales de los pacientes con chancroide deben ser examinados y tratados.

COMPLICACIONES

Entre las posibles complicaciones se encuentran la fimosis en varones y las infecciones bacterianas secundarias. En los casos no tratados puede ocurrir la formación de bubones. La ulceración genital como síndrome aumenta el riesgo de transmisión del VIH.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **196**

Moraxella catarrhalis

Timothy F. Murphy

Moraxella catarrhalis es un diplococo gramnegativo no encapsulado y es un patógeno específico del ser humano que coloniza las vías respiratorias con comienzo en la lactancia. La colonización y la infección por *M. catarrhalis* están aumentando en los países en los que se utilizan ampliamente vacunas neumocócicas conjugadas. La manifestación clínica más importante de la infección por *M. catarrhalis* en niños es la otitis media.

ETIOLOGÍA

Durante mucho tiempo se ha considerado que *M. catarrhalis* es un comensal de las vías respiratorias superiores. Existe una importante heterogeneidad genética entre las cepas de *M. catarrhalis*. Varias proteínas de la membrana externa demuestran diferencias de secuencia entre las cepas, sobre todo en las regiones de las proteínas expuestas en la superficie bacteriana. La endotoxina de *M. catarrhalis* carece de cadenas laterales polisacáridas repetidas, por lo que es un lipooligosacárido. A diferencia de otros patógenos respiratorios gramnegativos, como *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis,* el lipooligosacárido de *M. catarrhalis* se encuentra relativamente conservado entre las cepas; sólo se han identificado 3 serotipos (A, B y C) que se basan en la estructura oligosacárida. Las diferencias genéticas y antigénicas entre las cepas explican el hecho de que la resolución de una infección por una cepa no induzca inmunidad protectora frente a otras cepas. *M. catarrhalis* causa infecciones recurrentes, que generalmente representan reinfección por nuevas cepas.

EPIDEMIOLOGÍA

El nicho ecológico de *M. catarrhalis* es el tracto respiratorio humano. No se ha aislado la bacteria de animales ni de fuentes ambientales. La edad es el determinante más importante de la prevalencia de la colonización en las vías respiratorias superiores. Común en la lactancia, la colonización nasofaríngea es un proceso dinámico con un recambio activo debido a la adquisición y eliminación de cepas de *M. catarrhalis*. Se observa una cierta variación geográfica en las tasas de colonización. A tenor de los cultivos mensuales o bimensuales, la colonización durante el primer año de vida puede variar entre el 33% y el 100%. Es probable que diversos factores den cuenta de esta variabilidad entre los estudios, como son las condiciones de vida, la asistencia a guarderías, la higiene, factores ambientales (p. ej., fumar en el domicilio) y la genética de la población. La prevalencia de la colonización disminuye de modo pronunciado con la edad. Es importante comprender los patrones de colonización nasofaríngea, ya que la patogenia de la otitis media implica la migración de la bacteria desde la nasofaringe hasta el oído medio a través de la trompa de Eustaquio.

El empleo generalizado de las vacunas neumocócicas polisacáridas en algunos países ha dado lugar a un cambio en los patrones de colonización nasofaríngea en la población. Se ha producido un aumento relativo en la colonización por serotipos neumocócicos que no entran en las vacunas, *H. influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis*. Estos cambios en los patrones de colonización pueden explicar las mayores tasas de otitis media debida a *H. influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis*. Se están observando también unos cambios similares en la etiología en niños con sinusitis.

PATOGENIA DE LA INFECCIÓN

Las cepas de *M. catarrhalis* difieren en sus propiedades de virulencia. La especie está compuesta de linajes genéticos resistentes y sensibles al complemento, y las cepas resistentes al complemento se asocian más fuertemente con la virulencia. Las cepas productoras de infección en niños difieren en varias características fenotípicas de las cepas que producen infección en adultos, en los que la manifestación clínica más común es la infección de las vías respiratorias inferiores en el contexto de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La presencia de varias moléculas de adhesinas con especificidades diferentes en relación con los diversos receptores celulares del huésped refleja la importancia de la adherencia a la superficie epitelial respiratoria humana en la patogenia de la infección. Durante mucho tiempo se ha considerado que *M. catarrhalis* era un patógeno exclusivamente extracelular. Sin embargo, se sabe en la actualidad que la bacteria invade múltiples tipos celulares, como las células del epitelio bronquial, las células de las vías respiratorias pequeñas y las células alveolares de tipo 2. Además, *M. catarrhalis* reside intracelularmente en el tejido linfoide, lo que proporciona un reservorio potencial para la persistencia en las vías respiratorias humanas. Como muchas bacterias gramnegativas *M. catarrhalis* desprende vesículas de su superficie durante su desarrollo. Estas vesículas son interiorizadas por las células del epitelio respiratorio y son las mediadoras de varios mecanismos de virulencia, como activación de linfocitos B, inducción de inflamación y transmisión de β-lactamasas. El análisis genómico muestra una pequeña heterogeneidad genética entre cepas.

M. catarrhalis forma biopelículas in vitro y en los oídos medios de los niños con otitis media crónica y recurrente. Las biopelículas son

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Belda W Jr, Di Chiacchio NG, Di Chiacchio N, et al: A comparative study of single-dose treatment of chancroid using thiamphenicol versus azithromycin, *Braz J Infect Dis* 13:218-220, 2009.

Hope-Rapp E, Anyfantakis V, Fouéré S, et al: Etiology of genital ulcer disease. A prospective study of 278 cases seen in an STD Clinic in Paris, *Sex Transm Dis* 37(3):153-158, 2010.

Johnson LF, Lewis DA: The effect of genital tract infections on HIV-1 shedding in the genital tract: a systematic review and meta-analysis, *Sex Transm Dis* 11: 946-959, 2008.

Kemp M, Christensen JJ, Lautenschlager S, et al: European guideline for the management of chancroid, 2011, *Int J STD AIDS* 22:241-244, 2011.

Lemonovich TI, Salata RA: Chancroid and lymphogranuloma venereum. In Beigi RH, editor: *Sexually transmitted diseases*, New York, 2012, Wiley and Sons, pp 45-53.

Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010, *MMWR Recomm Rep* 59(RR–12):1-110, 2010, 19.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

comunidades de bacterias embutidas en una matriz unida a una superficie. Las bacterias de las biopelículas son más resistentes a los antibióticos y a las respuestas inmunitarias del huésped que las bacterias que crecen de modo individual en forma planctónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

M. catarrhalis causa de modo predominante infecciones de las mucosas en niños. El mecanismo de infección es la migración de las cepas infecciosas desde la nasofaringe hasta el oído medio en el caso de la otitis media o hasta los senos en el caso de la sinusitis. El fenómeno desencadenante de la otitis media y de la sinusitis es con frecuencia una infección vírica precedente.

Otitis media aguda

Aproximadamente el 80% de los niños tiene uno o más episodios de otitis media a los 3 años de edad. La otitis media es la razón más común por la que los niños reciben antibióticos. Atendiendo al cultivo del líquido del oído medio obtenido por timpanocentesis, las causas predominantes de otitis media aguda son *Streptococcus pneumoniae, H. influenzae* y *M. catarrhalis* (fig. 196-1). Globalmente, *M. catarrhalis* causa un 15-20% de los casos de otitis media. La distribución de los agentes causales de la otitis media está cambiando como consecuencia de la administración generalizada de las vacunas neumocócicas conjugadas, con un aumento relativo en *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.

La otitis media aguda debida a *M. catarrhalis* es clínicamente más leve que la otitis media debida a *H. influenzae* o *S. pneumoniae,* con menos fiebre y una menor prevalencia de una membrana timpánica enrojecida y a tensión. Sin embargo, los síntomas se solapan de forma considerable, de modo que no es determinar el organismo causal atendiendo solo a la presentación clínica. Se requiere una timpanocentesis para hacer un diagnóstico etiológico, aunque no se lleva a cabo de modo habitual, por lo que el tratamiento de la otitis media generalmente es empírico.

Otitis media recurrente y otitis media con derrame

La *otitis media con derrame* hace referencia a la presencia de líquido en el oído medio en ausencia de signos y síntomas de infección aguda. Los niños que experimentan cuatro o más episodios de otitis media aguda en un año o con al menos 8 meses de derrame en el oído medio en un año son definidos como *propensos a la otitis.* Estos niños sufren hipoacusia de conducción, que puede provocar retrasos en el desarrollo del habla y el lenguaje. El análisis del líquido del oído medio de niños con otitis media con derrame con empleo de técnicas moleculares sensibles como la reacción en cadena de la polimerasa indica que hay ADN bacteriano en hasta un 80% de las muestras de dichos niños. En efecto, hay ADN de *M. catarrhalis* en una mayor proporción de casos de otitis media con derrame que de otitis media aguda. Las biopelículas pueden explicar estas observaciones, aunque no se dispone de pruebas definitivas para esta conclusión.

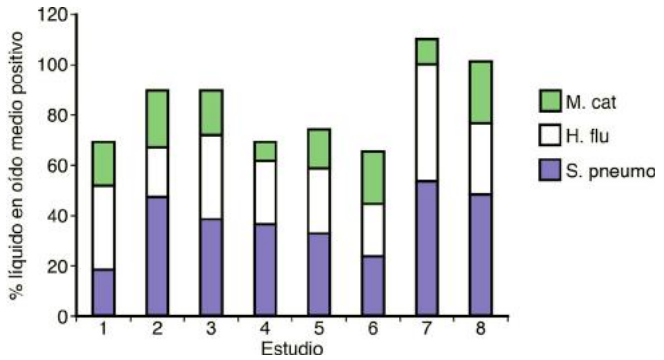

Figura 196-1 Causas bacterianas de otitis media según los resultados de los cultivos del líquido del oído medio obtenido por timpanocentesis a partir de 8 estudios publicados desde 1992 a 2006. Las *barras* representan el porcentaje de resultados positivos de los cultivos de los líquidos del oído medio. Algunos cultivos tuvieron más de una especie, lo que hace que el total sea mayor del 100%. H. flu, *Haemophilus influenzae* no tipificable; M. cat, *Moraxella catarrhalis,* S. pneumo, *Streptococcus pneumoniae (De Murphy TF, Paramswaran GI:* Moraxella catarrhalis, *a human respiratory tract pathogen,* Clin Infect Dis *49:124-131, 2009.)*

Sinusitis

Una pequeña proporción de infecciones víricas de las vías respiratorias superiores se complica por sinusitis bacteriana. De acuerdo a los hallazgos de estudios que emplean la punción sinusal, *M. catarrhalis* es responsable de aproximadamente un 20% de los casos de sinusitis bacteriana aguda en niños y en una proporción más pequeña en adultos. La sinusitis causada por *M. catarrhalis* es clínicamente indiferenciable de la causada por *S. pneumoniae* o *H. influenzae*.

Bacteriemia

M. catarrhalis rara vez causa bacteriemia o infecciones invasivas en niños. Cuando se produce bacteriemia la fuente habitual es el tracto respiratorio. Algunos niños tienen afecciones de inmunocompromiso subyacentes, pero no hay una inmunodeficiencia particular que se asocie con infecciones invasivas por *M. catarrhalis*.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de otitis media se lleva a cabo por la demostración de líquido en el oído medio mediante otoscopia neumática. Se requiere una timpanocentesis para establecer un diagnóstico etiológico, pero este procedimiento no se lleva a cabo de modo habitual. Así, la elección de un antibiótico para la otitis media es empírica y por lo general se basa en directrices. También es empírico el tratamiento de la sinusitis bacteriana, ya que para determinar la etiología de la sinusitis se requiere una punción sinusal, igualmente un procedimiento que no se efectúa de modo rutinario.

La clave para establecer un diagnóstico microbiológico es distinguir *M. catarrhalis* de las especies comensales de *Neisseria* que forman parte de la flora normal de las vías respiratorias superiores. En efecto, la dificultad para distinguir las colonias de *M. catarrhalis* de especies de *Neisseria* explica en parte por qué *M. catarrhalis* se pasaba por alto en el pasado como patógeno del tracto respiratorio. *M. catarrhalis* produce unas colonias redondas y opacas que pueden ser deslizadas por la superficie de agar sin romperlas, el «signo del disco de hockey». Además, después de 48 horas las colonias de *M. catarrhalis* tienden a ser mayores que las de *Neisseria* y adoptan un color rosado. Una variedad de pruebas bioquímicas distinguen *M. catarrhalis* de especies de *Neisseria* y se dispone de equipos comercializados basados en estas pruebas.

Se encuentran en fase de desarrollo pruebas sensibles que emplean la reacción en cadena de la polimerasa para detectar patógenos bacterianos en las secreciones del tracto respiratorio humano. Es probable que la aplicación de tales pruebas cuando se comercialicen aporte nueva información sobre la epidemiología y los patrones de la enfermedad por *M. catarrhalis*.

TRATAMIENTO

Una proporción de casos de otitis media por *M. catarrhalis* se resuelven espontáneamente. El tratamiento de la otitis media es empírico y se aconseja a los clínicos que sigan las directrices de la Academia Americana de Pediatría (v. cap. 640).

Las cepas de *M. catarrhalis* adquirieron rápidamente en todo el mundo β-lactamasa en las décadas de 1970 y 1980, lo que hizo que esencialmente todas las cepas sean resistentes a la amoxicilina. Los patrones de sensibilidad antimicrobiana han permanecido relativamente estables desde entonces. La mayoría de las cepas de *M. catarrhalis* son sensibles a amoxicilina-ácido clavulánico, las cefalosporinas de espectro extendido, los macrólidos (azitromicina, claritromicina), la trimetoprima-sulfametoxazol y las fluoroquinolonas.

PREVENCIÓN

Las vacunas para prevenir la otitis media y otras infecciones causadas por *M. catarrhalis* se encuentran en fase de desarrollo, por lo que todavía no se dispone de ninguna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Broides A, Dagan R, Greenberg D, et al: Acute otitis media caused by *Moraxella catarrhalis*: epidemiologic and clinical characteristics, *Clin Infect Dis* 49: 1641-1647, 2009.

Davie JJ, Earl J, de Vries SP, et al: Comparative analysis and supragenome modeling of twelve *Moraxella catarrhalis* clinical isolates, *BMC Genomics* 12:70, 2011.

Murphy TF: Vaccine development for *Moraxella catarrhalis*: rationale, approaches and challenges, *Expert Rev Vaccines* 8:655-658, 2009.

Murphy TF, Parameswaran GI: *Moraxella catarrhalis*, a human respiratory tract pathogen, *Clin Infect Dis* 49:124-131, 2009.

Ren D, Xie H, Zhang W, et al: Intranasal immunization of the combined lipooligosaccharide conjugates protects mice from the challenges with three serotypes of *Moraxella catarrhalis*, *PLoS One* 6:e29553, 2011.

Ruohola A, Pettigrew MM, Lindholm L, et al: Bacterial and viral interactions within the nasopharynx contribute to the risk of acute otitis media, *J Infect* 66:247-254, 2013.

Schaar V, Nordstrom T, Morgelin M, et al: *Moraxella catarrhalis* outer membrane vesicles carry beta-lactamase and promote survival of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* by inactivating amoxicillin, *Antimicrob Agents Chemother* 55:3845-3853, 2011.

Su YC, Singh B, Riesbeck K: *Moraxella catarrhalis*: from interactions with the host immune system to vaccine development, *Future Microbiol* 7:1073-1100, 2012.

Verhaegh SJ, Snippe ML, Levy F, et al: Colonization of healthy children by *Moraxella catarrhalis* is characterized by genotype heterogeneity, virulence gene diversity and co-colonization with *Haemophilus influenzae*, *Microbiology* 157(Pt 1): 169-178, 2011.

Yang M, Johnson A, Murphy TF: Characterization and evaluation of the *Moraxella catarrhalis* oligopeptide permease A as a mucosal vaccine antigen, *Infect Immun* 79:846-857, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo **197**

Tos ferina (*Bordetella pertussis* y *Bordetella parapertussis*)

Sarah S. Long

La tos ferina es una infección aguda de las vías respiratorias cuya descripción data del siglo XVI. Sydenham fue el primero en emplear el término *pertussis* (tos intensa) en 1670; este término es preferible al de *tos quintosa* porque la mayoría de los pacientes no presentan la «quinta o canto del gallo».

ETIOLOGÍA

Bordetella pertussis es la causa de la tos ferina epidémica y la causa habitual de la tos ferina esporádica. *B. parapertussis* es una causa ocasional de tos ferina esporádica que contribuye de forma significativa al número total de casos de la enfermedad en Europa oriental y occidental, pero supone menos del 5% de los cultivos de las especies de *Bordetella* en Estados Unidos. *B. pertussis* y *B. parapertussis* son patógenos exclusivos del ser humano (y de algunos primates). Se ha señalado que *Bordetella holmesii,* identificada por primera vez como causa de bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos, también produce una enfermedad cursiva similar a la tos ferina en personas sanas de Japón, Francia y Estados Unidos. *Bordetella bronchiseptica* es un patógeno habitual en los animales; descripciones esporádicas de infecciones en el ser humano señalan que puede afectar a diversas localizaciones corporales, y los casos por lo general se producen en pacientes inmunodeprimidos o en niños pequeños con una exposición intensa a animales. Una tos prolongada (que en algunos casos es paroxística) puede deberse a *Mycoplasma,* al virus de la gripe, al virus parainfluenza, a enterovirus, al virus respiratorio sincitial o a adenovirus.

EPIDEMIOLOGÍA

Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud sugieren que en 2008 hubo aproximadamente 16 millones de casos de tos ferina y 195.000 muertes infantiles, el 95% de las cuales se produjo en países en desarrollo. La Organización Mundial de la Salud también estimó que en 2008 el 82% de los lactantes de todo el mundo recibieron tres dosis de vacuna antitosferínica y que la vacunación mundial contra la tos ferina permitió evitar 687.000 muertes. Durante la era prevacunal la tos ferina se erigió como la causa más frecuente de mortalidad debida a enfermedades transmisibles entre niños menores de 14 años en Estados Unidos, con 10.000 fallecimientos anuales. La generalización del empleo de la vacunación con la vacuna celular completa (DTP) condujo a una disminución de la incidencia superior al 99%. Tras la declaración en 1976 del número más bajo de casos en Estados Unidos (1.010) se produjo un aumento de la incidencia anual de tos ferina a 1,2 casos por cada 100.000 habitantes desde 1980 hasta 1989, con tos ferina epidémica en muchos estados en el período 1989-1990, en 1993 y en 1996. Desde entonces la tos ferina cada vez es más endémica, con cambio en la carga de la enfermedad a los lactantes pequeños, adolescentes y adultos. En 2004 la incidencia de casos notificados de tos ferina en Estados Unidos aumentó por tercer año consecutivo a 8,9 casos por 100.000 habitantes en la población general y aproximadamente 150 por cada 100.000 en lactantes menores de 2 meses de edad, lo que da un total de 25.827 casos, el mayor número desde 1959. Los estudios prospectivos y serológicos sugirieron que la tos ferina está infrarreconocida, especialmente en adolescentes y adultos, en los que se calcula que la cifra real de casos es de 600.000 anualmente. Numerosos estudios demostraron tos ferina en el 13-22% de los adolescentes y adultos con enfermedad que cursa con tos durante más de 7 días. En 2005 se notificaron un total de 40 muertes relacionadas con la tos ferina y en 2006 se notificaron 16; más del 90% de estos casos se produjeron en lactantes pequeños.

La recomendación universal de la administración de toxoide tetánico, toxoide diftérico con contenido reducido y antígenos acelulares (dTpa) en 2006 para los niños de 11-12 años tenía como objetivo mejorar el control. Con una tasa de vacunación con dTpa de más del 70% en adolescentes la magnitud de la enfermedad en adolescentes jóvenes ha disminuido de manera proporcionada, aunque sin datos de protección del grupo de lactantes pequeños ni de adolescentes de mayor edad o adultos. De hecho, en esta década ha surgido una nueva epidemiología de la tos ferina, con datos evidentes de una rápida desaparición de la protección después de las vacunas antitosferínicas acelulares (tanto DTPa como dTpa), especialmente en los pacientes que nunca habían recibido, es decir, que no habían sido «cebados», DTP (celular completa), que fue sustituida por la vacuna DTPa hasta la dosis 1 en 1997 en Estados Unidos. Los más de 42.000 casos de tos ferina notificados en 2012 fueron el mayor número en más de 50 años; se notificaron mayores números de casos en todos los estados excepto en uno; los niños mayores de 10 años tuvieron la mayor incidencia por edades después de los lactantes pequeños.

Ni el padecimiento de la enfermedad natural ni la vacunación proporcionan una inmunidad completa o permanente frente a la reinfección o la enfermedad. La reinfección subclínica contribuyó de manera significativa a la inmunidad contra la enfermedad que se atribuía previamente a la vacunación y a la infección previa. El resurgimiento de la tos ferina se ha atribuido a diversos factores, como el control parcial de la tos ferina que llevó a la pérdida de la exposición continua, la mayor concienciación, las mejoras en el diagnóstico, las vacunas subóptimas, la desaparición progresiva de la inmunidad inducida por la vacuna y la adaptación del patógeno. La tos ferina es la única enfermedad prevenible mediante vacunas para la cual se recomienda la vacunación universal en Estados Unidos y que sigue siendo endémica.

PATOGENIA

Bordetella es un pequeño cocobacilo gramnegativo muy exigente que sólo coloniza epitelios ciliados. Los mecanismos exactos de la sintomatología de la enfermedad no se conocen. Las diferentes especies comparten un elevado grado de homología en el ADN entre los genes relacionados con la virulencia. Tan sólo *B. pertussis* expresa la **toxina de la tos ferina** o **toxina pertussis** (TP), que es la proteína más virulenta. La TP tiene numerosos efectos biológicos demostrados (p. ej., sensibilidad a la histamina, secreción de insulina, disfunción leucocítica). La inyección de TP en animales de experimentación provoca una linfocitosis inmediata mediante el desvío de los linfocitos para que permanezcan en el compartimento intravascular, pero no produce tos. La TP parece tener un papel central, aunque no exclusivo, en la patogenia. *B. pertussis* produce otras sustancias activas biológicamente, muchas de las cuales se supone que participan en la enfermedad y en la inmunidad frente a ella. Tras la inhalación de las gotitas de aerosol, la **hemaglutinina filamentosa,** algunos **aglutinógenos** (en especial las fimbrias [Fim] tipo 2 y tipo 3) y una proteína de superficie de 69 kDa, no relacionada con las fimbrias, denominada **pertactina** (Prn), son importantes elementos de anclaje a las células del epitelio respiratorio ciliado. La **citotoxina traqueal,** la adenilato ciclasa y la TP parecen inhibir la eliminación del microorganismo. Se cree que la citotoxina traqueal, el factor dermonecrótico y la adenilato ciclasa son en su mayoría responsables del daño epitelial local que da lugar a los síntomas respiratorios y facilita la absorción de TP. Después de la infección y la vacunación se producen respuestas inmunitarias humorales y celulares. Los anticuerpos frente a la TP neutralizan la toxina y los anticuerpos frente a Prn estimulan la opsonofagocitosis.

La tos ferina es sumamente contagiosa, con tasas de ataque de hasta el 100% en las personas susceptibles expuestas a gotitas en aerosol a corta distancia. En un modelo de tos ferina en babuino se observaron elevadas tasas de transmisión por el aire a pesar de la vacunación con la vacuna acelular. *B. pertussis* no sobrevive durante períodos de tiempo prolongados en el ambiente. No se ha documentado el estado de portador crónico en el ser humano. Después de una exposición intensa, como en la familia, la tasa de infección subclínica es de hasta un 80% en los contactos que han recibido inmunización completa o han sido infectados previamente. Un estudio meticuloso es capaz de encontrar una fuente sintomática en la mayoría de los casos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Generalmente la tos ferina es una enfermedad prolongada que se divide en tres estadios: catarral, paroxístico y de convalecencia. El **estadio catarral** (1-2 semanas) comienza de forma insidiosa tras un período de incubación de 3-12 días con síntomas inespecíficos como congestión y rinorrea, acompañados de forma variable de febrícula, estornudos, epífora e inyección conjuntival. A medida que los síntomas iniciales desaparecen la tos marca el inicio del **estadio paroxístico** (2-6 semanas). La tos inicialmente es seca, intermitente e irritativa y evoluciona hacia los paroxismos inexorables, que constituyen el auténtico sello de la enfermedad. Un niño pequeño alegre y aparentemente sano ante provocaciones insignificantes responderá con ansiedad y puede abrazarse a sus padres o a un familiar antes de comenzar con un arranque de tos en ametralladora o ininterrumpida en una única espiración, con la barbilla y la cavidad torácica hiperextendidas, la lengua en protrusión máxima, los ojos saltones con epífora y coloración facial purpúrea, hasta que finaliza el ataque de tos y se oye un fuerte «gallo» por el aire que atraviesa las vías respiratorias todavía parcialmente obstruidas. Es frecuente observar vómitos tras la tos ferina. De igual manera, es común que los pacientes estén agotados tras los ataques de tos. El número y la intensidad de los paroxismos aumentan durante varios días o una semana hasta alcanzar una etapa de meseta que dura de días a semanas. En el punto álgido del estadio paroxístico los pacientes pueden sufrir más de un episodio cada hora. A medida que el estadio paroxístico entra en el **estadio de convalecencia** (≥2 semanas) va disminuyendo el número, la intensidad y la duración de los episodios.

Los **lactantes menores de 3 meses** no muestran los estadios clásicos. El estadio catarral dura pocos días o pasa desapercibido y, entonces, tras un sobresalto sin importancia como una corriente de aire, una luz, un sonido, una succión o un estiramiento, un lactante de poca edad aparentemente sano comienza a asfixiarse, a respirar con dificultad y a agitar las extremidades, y presenta enrojecimiento facial. La tos puede no ser prominente, especialmente en la fase inicial. Es poco frecuente ver el «gallo» (esfuerzo inspiratorio masivo) en los lactantes menores de 3 meses al final de un episodio paroxístico y que no posean el tamaño o la fuerza muscular para crear una brusca presión intratorácica negativa. Después de un episodio paroxístico de tos puede haber apnea y cianosis. La apnea puede ser el único síntoma. La apnea y la cianosis son más comunes en la tos ferina que en las infecciones víricas neonatales, incluido el virus respiratorio sincitial. Los estadios paroxístico y de convalecencia en los lactantes pequeños son prolongados. De forma paradójica, en los lactantes la tos y el «gallo» pueden ser más ruidosos y más típicos en la fase de convalecencia. En dicha fase se observan episodios paroxísticos de tos durante el primer año de vida, incluyendo «exacerbaciones» con posteriores enfermedades respiratorias no debidas a recidiva o reinfección por *B. pertussis*.

Los **adolescentes** y los niños inmunizados previamente presentan un acortamiento de todos los estadios de la tos ferina. Los adultos no presentan una clínica dividida en estadios definidos. Por lo general, los adolescentes y adultos describen una brusca sensación de estrangulamiento seguida de toses ininterrumpidas, con ahogo, cefalea intensa y disminución de la conciencia, para finalizar con una inhalación brusca habitualmente sin «gallo». Los vómitos posteriores a los episodios de tos y los paroxismos intermitentes separados por períodos de bienestar que duran horas son pistas específicas para el diagnóstico en adolescentes y adultos. Al menos el 30% de las personas mayores con tos ferina tenía una enfermedad tusígena inespecífica, que sólo se distinguía por la duración (por lo general más de 21 días).

La exploración física suele ser anodina. No hay signos de enfermedad de las vías respiratorias inferiores a menos que exista una neumonía bacteriana secundaria como complicación. Es frecuente la aparición de hemorragias conjuntivales y de petequias en la mitad superior del cuerpo.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar la presencia de tos ferina en un paciente cuyo único síntoma o la queja predominante sea la tos, especialmente en ausencia de las siguientes características: fiebre, malestar o mialgias, exantema o enantema, faringodinia, disfonía, taquipnea, sibilancias y crepitantes. En los casos esporádicos la definición de caso clínico como una tos de más de 14 días de duración con al menos uno de los síntomas de los paroxismos, «gallo» o vómitos posteriores al ataque de tos posee una sensibilidad del 81% y una especificidad del 58% antes de la confirmación con cultivo. La tos ferina debería sospecharse en los niños mayores en los que se agrave una enfermedad tusígena a partir de 7-10 días y en los que los episodios de tos no sean continuos. También debería sospecharse en lactantes menores de 3 meses con arcadas, emisión de gritos ahogados, apnea, cianosis o un episodio potencialmente mortal. La muerte súbita del lactante está causada en ocasiones por *B. pertussis*.

Las infecciones adenovíricas suelen diferenciarse por los signos clínicos asociados como la fiebre, la faringodinia y la conjuntivitis. El género *Mycoplasma* produce accesos de tos prolongados, pero los pacientes suelen presentar fiebre, cefalea y síntomas sistémicos al inicio de la enfermedad, así como tos más continua y crepitantes en la auscultación pulmonar. Los brotes epidémicos de *Mycoplasma* y de *B. pertussis* en los adultos jóvenes pueden ser difíciles de diferenciar atendiendo a los cuadros clínicos. Aunque la tos ferina se incluye con frecuencia en la batería de pruebas diagnósticas de laboratorio que se realizan en los lactantes pequeños con neumonía afebril, *B. pertussis* no se asocia con la presencia de tos «en staccato» (una inspiración profunda acompañando a cada golpe de tos), conjuntivitis purulenta, taquipnea, crepitantes o sibilancias, los signos característicos de la infección por *Chlamydia trachomatis,* o con signos típicos de la afectación de las vías respiratorias inferiores que caracterizan la infección debida al virus respiratorio sincitial. A no ser que un lactante con tos ferina desarrolle una neumonía secundaria (y tenga apariencia de estar enfermo), las exploraciones físicas entre los paroxismos son completamente normales, incluida la función respiratoria.

La leucocitosis (15.000-100.000 células/μl) por linfocitosis absoluta es propia del estadio catarral. Los linfocitos son de estirpe T y B y son células pequeñas de apariencia normal, a diferencia de los linfocitos grandes y atípicos de las infecciones víricas. Los adultos, los niños parcialmente inmunes y a veces los lactantes pequeños pueden presentar una linfocitosis menos llamativa. Una neutrofilia absoluta sugiere otro diagnóstico o una infección bacteriana secundaria. La tos ferina no cursa con eosinofilia. La leucocitosis extrema (la mediana del recuento leucocitario en casos mortales frente a casos no mortales es de 94.000 frente a 18.000 células/μl, respectivamente) con un aumento rápido y la trombocitosis (la mediana del recuento plaquetario en casos mortales frente a casos no mortales es de 782.000 frente a 556.000 células/μl, respectivamente) se correlacionan con una evolución grave y la muerte. Los hallazgos en la radiografía de tórax son sólo leves anomalías en la mayor parte de los lactantes hospitalizados, con infiltrados o edema perihiliar (en ocasiones con aspecto en mariposa) y atelectasias en grado variable. La consolidación parenquimatosa indica una infección bacteriana secundaria. Ocasionalmente puede cursar con neumotórax, neumomediastino o enfisema subcutáneo.

Los métodos empleados para confirmar la infección por *B. pertussis* (p. ej., cultivo, reacción en cadena de la polimerasa [PCR] y serología) tienen limitaciones en la sensibilidad, la especificidad o la utilidad práctica, y su valor relativo depende del contexto, la fase de la enfermedad y la finalidad de su uso (p. ej., para el diagnóstico clínico o como herramienta epidemiológica). Para el cultivo se debe prestar atención especial a la recolección de la muestra, al transporte y a la técnica de aislamiento. La muestra se obtiene por aspirado nasofaríngeo profundo o mediante una torunda flexible, preferentemente una torunda de dacrón o con punta de alginato cálcico, que se mantiene en la nasofaringe posterior durante 15-30 segundos (o hasta que el paciente tosa). Un medio líquido con casaminoácidos al 1% conserva la muestra hasta 2 horas. Si se necesita conservar la muestra durante períodos de transporte más largos, de hasta 4 días, se emplea el caldo de cultivo de Stainer-Scholte o el medio de transporte semisólido de Regan-Lowe. Los medios de aislamiento preferidos son el agar carbón vegetal de Regan-Lowe con sangre de caballo al 10% y 5-40 μg/ml de cefalexina y el medio de Stainer-Scholte con resinas de ciclodextrina. Se incuban los cultivos a 35-37 °C en un ambiente húmedo y se examinan diariamente durante una semana en búsqueda de colonias brillantes, diminutas y de crecimiento lento. La prueba de inmunofluorescencia directa en los aislados potenciales con

booksmedicos.org

anticuerpos específicos frente a *B. pertussis* y *B. parapertussis* aumenta el rendimiento diagnóstico. La PCR de las muestras nasofaríngeas tiene una sensibilidad similar al cultivo y evita las dificultades de su aislamiento, pero sólo se deben usar cebadores validados y estandarizados. Cabe esperar que el cultivo y la PCR en los niños no inmunizados y sin tratamiento sean positivos en los estadios catarral y paroxístico inicial de la enfermedad. Sin embargo, menos del 20% de los cultivos o de las pruebas de PCR son positivos cuando se practican durante el estadio paroxístico de la enfermedad en los pacientes que recibieron inmunización parcial o remota en el tiempo. Las pruebas serológicas para la detección de las modificaciones de los anticuerpos dirigidos contra antígenos del microorganismo en las muestras obtenidas en la fase aguda y en la fase de convalecencia son las pruebas diagnósticas más sensibles en los pacientes inmunizados y poseen utilidad epidemiológica. Una sola muestra de suero en la que se detecten anticuerpos de inmunoglobulina (Ig) G contra la toxina de *B. pertussis* con una elevación superior a 2 DE por encima de la media de la población vacunada (>90 UI/ml) indica una infección sintomática reciente y habitualmente es positiva a mediados de la fase paroxística. Los análisis de IgA e IgM frente a *B. pertussis* o de anticuerpos a antígenos distintos a TP no son pruebas diagnósticas serológicas fiables.

TRATAMIENTO

Los lactantes menores de 3 meses con sospecha de tos ferina son hospitalizados habitualmente, así como muchos lactantes de 3-6 meses de edad, a menos que los paroxismos no sean graves, y los pacientes de cualquier edad si desarrollan cualquier complicación. Los lactantes pequeños que hayan sido prematuros tienen riesgo elevado de enfermedad grave y potencialmente mortal, y los niños con una alteración cardíaca, pulmonar, muscular o neurológica subyacente presentan un riesgo superior de una mala evolución después de la lactancia. En la tabla 197-1 se muestran las advertencias en la evaluación y la asistencia de los lactantes con tos ferina. Los fines específicos de la hospitalización son: 1) valorar la progresión de la enfermedad y la probabilidad de que se produzcan complicaciones potencialmente mortales en el acmé de la enfermedad, 2) maximizar la nutrición, 3) prevenir o tratar las complicaciones y 4) formar a los padres sobre la historia natural de la enfermedad y los cuidados en el domicilio. El ritmo cardíaco, la frecuencia respiratoria y la pulsioximetría del paciente se monitorizan de manera continua y con sistemas de alarma para que el personal presencie y grabe algún paroxismo. El registro detallado del historial tusígeno del paciente y de los hábitos de alimentación, de vómitos y cambio de peso es útil para valorar la gravedad de la enfermedad. Los paroxismos típicos que no ponen en peligro la vida del paciente tienen estas características: duración menor de 45 segundos, coloración rojiza sin cianosis, taquicardia, bradicardia (no <60 latidos/minuto en los lactantes) o desaturación de oxígeno que se resuelve espontáneamente al finalizar el paroxismo, «gallo» o inspiración profunda de autorrecuperación rápida al finalizar el paroxismo, expectoración espontánea de tapones de moco y agotamiento después del ataque tusígeno sin pérdida de conocimiento. Para valorar la necesidad de oxigenoterapia e iniciar medidas de estimulación o de aspiración se necesita personal especializado que pueda observar de manera vigilante la capacidad del lactante de autorrecuperación y que pueda también actuar rápida y eficazmente cuando sea necesario. No se debe renunciar a los beneficios de un ambiente tranquilo, silencioso y poco iluminado por el afán de monitorizar al paciente o de intervenir en caso de que sea necesario. La alimentación del lactante con tos ferina es problemática. El riesgo de desencadenar un ataque de tos por la lactancia materna no justifica el empleo de alimentación parenteral, nasoyeyunal o nasogástrica en la mayor parte de los lactantes. La composición o densidad de las fórmulas empleadas para la alimentación no afecta a la calidad de las secreciones, a la tos ni a la retención de líquidos. Deben evitarse las tomas cuantiosas.

Tabla 197-1 Advertencias en la evaluación y el cuidado de los lactantes con tos ferina

- Los lactantes con tos ferina potencialmente letal pueden presentar una apariencia normal entre los episodios
- Se debe presenciar un paroxismo antes de decidir entre la hospitalización o el tratamiento domiciliario
- Sólo el análisis del historial tusígeno detallado permite valorar la gravedad y la progresión de la enfermedad
- No se debe realizar de forma «preventiva» un aspirado nasal, orofaríngeo o traqueal
- La alimentación del lactante tras un paroxismo puede resultar más satisfactoria que después del sueño
- El apoyo a la familia comienza desde el momento de la hospitalización; hay que familiarizarse con la experiencia del niño y de su familia hasta la fecha, trasladar la carga de la responsabilidad de la seguridad del niño al equipo médico y planear las exploraciones que se deben realizar y los tratamientos que se han de instaurar
- Es esencial la educación de la familia (que debe incorporarse como parte del equipo), así como el apoyo continuado tras el alta

En 48-72 horas, tras analizar toda la información registrada, es posible conocer la evolución y la gravedad de la enfermedad. Muchos lactantes experimentan una marcada mejoría tras la hospitalización y el inicio del tratamiento antibiótico, en especial si estas medidas se instauran de manera temprana en el curso de la enfermedad o si han sido apartados de circunstancias agravantes como el humo ambiental, una estimulación excesiva o una fuente de calor seco o contaminante. El alta hospitalaria está indicada si en un período de 48 horas la gravedad de la enfermedad se mantiene constante o se evidencia mejoría, si no se necesita ninguna actuación durante los paroxismos, si la nutrición es adecuada, si no ha aparecido ninguna complicación y si los padres se encuentran suficientemente preparados para un tratamiento domiciliario. En la fase aguda de la enfermedad y en los pacientes con enfermedad complicada se pueden observar apnea y convulsiones. El lactante no debería abandonar el hospital si necesita oxígeno portátil, monitorización o un aparato de aspiración.

Los lactantes con apnea, con paroxismos que de modo repetido llevan a fenómenos que ponen en peligro la vida a pesar de la toma pasiva de oxígeno o con insuficiencia respiratoria requieren intubación, parálisis por inducción farmacológica y ventilación.

Antibióticos

Si existe sospecha o confirmación de tos ferina se instaura siempre un tratamiento antibiótico, sobre todo para frenar la diseminación de la enfermedad y de forma secundaria por su beneficio clínico. Los macrólidos son los fármacos de elección y tienen una eficacia similar in vitro (tabla 197-2). Los casos de resistencia notificados han sido excepcionales. Los lactantes en tratamiento con eritromicina oral poseen un riesgo relativo de sufrir estenosis pilórica hipertrófica infantil unas 7-10 veces superior. La azitromicina es el fármaco de elección en todos los grupos de edad; se han dado casos de estenosis pilórica hipertrófica infantil después de su empleo en recién nacidos. Se debe seguir a todos los lactantes pequeños tratados con cualquier macrólido en busca de síntomas de estenosis pilórica. Los beneficios de la profilaxis postexposición en lactantes superan con mucho el riesgo de estenosis pilórica hipertrófica infantil. La FDA también advierte del riesgo de arritmias mortales con el uso de azitromicina en pacientes que ya tienen riesgo de episodios cardiovasculares, especialmente los que tienen prolongación del intervalo QT.

Tratamientos complementarios

Ningún ensayo clínico riguroso ha demostrado un efecto beneficioso de agonistas β_2-adrenérgicos como el salbutamol. La ansiedad asociada al tratamiento con aerosoles puede desencadenar paroxismos. No existe ningún ensayo clínico aleatorizado ciego de tamaño suficiente que evalúe la utilidad de los corticoides en el tratamiento de la tos ferina; su uso clínico no está justificado. Un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo de inmunoglobulina antitosferínica intravenosa se detuvo prematuramente por la caducidad o la falta de suministro adicional del producto del estudio; no hubo datos que indicaran su utilidad clínica. No se ha estudiado la inmunoglobulina estándar intravenosa y no se debe utilizar para el tratamiento ni la profilaxis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 197-2 Tratamiento antimicrobiano y profilaxis postexposición recomendados en la tos ferina según el grupo de edad

	Fármacos de primera elección		Fármaco alternativo*	
GRUPO DE EDAD	**AZITROMICINA**	**ERITROMICINA**	**CLARITROMICINA**	**TMP-SMZ**
<1 mes	Fármaco recomendado; 10 mg/kg/día en dosis única durante 5 días (sólo se dispone de datos limitados de seguridad)	No de primera elección La eritromicina se asocia a estenosis pilórica hipertrófica infantil Puede usarse si no se dispone de azitromicina; 40-50 mg/kg/día divididos en 4 dosis durante 14 días	No recomendada (no se dispone de datos de seguridad)	Contraindicado en lactantes menores de 2 meses (riesgo de kernicterus)
1-5 meses	10 mg/kg/día en dosis única durante 5 días	40-50 mg/kg/día divididos en 4 dosis durante 14 días	15 mg/kg/día divididos en 2 dosis durante 7 días	Contraindicado en lactantes <2 meses En lactantes ≥2 meses: TMP 8 mg/kg/día más SMZ 40 mg/kg/día divididos en 2 dosis durante 14 días
Lactantes ≥6 meses y niños	10 mg/kg en dosis única el primer día (máximo 500 mg) y luego 5 mg/kg/día (máximo 250 mg) los días 2-5	40-50 mg/kg/día (máximo 2 g/día) divididos en 4 dosis durante 14 días	15 mg/kg/día divididos en 2 dosis (máximo 1 g/día) durante 7 días	TMP 8 mg/kg/día más SMZ 40 mg/kg/día divididos en 2 dosis (máximo de TMP: 320 mg/día) durante 14 días
Adultos	500 mg en dosis única el primer día y luego 250 mg/día los días 2-5	2 g/día divididos en 4 dosis durante 14 días	1 g/día dividido en 2 dosis durante 7 días	TMP 320 mg/día, SMZ 1.600 mg/día divididos en 2 dosis durante 14 días

*La trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) puede usarse como fármaco alternativo en pacientes ≥2 meses alérgicos a los macrólidos, que no toleran los macrólidos o que tienen una infección debida a una cepa de *Bordetella pertussis* resistente a los macrólidos.

De Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Recommended antimicrobial agents for treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines, MMWR Morb Mortal Wkly Rep *54:1-16, 2005.*

Aislamiento

Los pacientes con sospecha de tos ferina se mantienen en aislamiento con precauciones frente a las gotitas para reducir el contacto estrecho del aparato respiratorio o las membranas mucosas con las secreciones respiratorias. Todo el personal sanitario que entre en la habitación debe usar mascarilla. Hay que preguntar por la presencia de tos en los pacientes que acudan a los servicios de urgencias, las consultas y los hospitales para comenzar el aislamiento de inmediato y durante los 5 días posteriores al inicio del tratamiento con macrólidos. Los niños y el personal de los centros de cuidado infantil o de escuelas que padezcan tos ferina deben mantenerse aislados hasta completar 5 días de tratamiento con macrólidos.

Asistencia a familiares y a otros contactos directos

Se debería administrar con prontitud un macrólido a toda la familia y a los contactos directos, con independencia de la edad, la historia de inmunización y los síntomas (v.tabla 197-2). Para el tratamiento se usan los mismos fármacos y dosis según la edad que para la profilaxis. Las visitas al hospital de familiares con tos se deben controlar estrechamente hasta que hayan completado la pauta de macrólido durante 5 días. Se debe iniciar una nueva pauta de vacunación con DTPa o completar las dosis recomendadas en los contactos estrechos menores de 7 años que hayan recibido menos de 4 dosis de la vacuna de la tos ferina. Se debe administrar una dosis de recuerdo de DTPa a los niños menores de 7 años que recibieron la tercera dosis más de 6 meses antes del contacto o la cuarta dosis hace más de 3 años. Las personas a partir de 9 años deberían recibir una dosis de refuerzo de DTPa si no recibieron previamente la DTPa. El personal sanitario que no utiliza mascarillas y que está expuesto a los pacientes no tratados debe ser evaluado en relación con profilaxis postexposición y seguimiento. El personal sanitario que tosa con o sin exposición conocida a la tos ferina debe ser evaluado con prontitud en relación con la tos ferina.

COMPLICACIONES

Los lactantes menores de 6 meses presentan una elevada morbimortalidad. Los lactantes menores de 2 meses son los que presentan tasas más altas de hospitalización relacionada con la tos ferina (82%), neumonía (25%), convulsiones (4%), encefalopatía (1%) y muerte (1%). Los lactantes menores de 4 meses suponen el 90% de los casos mortales de la enfermedad. La prematuridad y la juventud de la madre se relacionan significativamente con un desenlace mortal de la enfermedad. Los neonatos con tos ferina tienen unas hospitalizaciones significativamente más prolongadas y una mayor necesidad de oxígeno y de ventilación mecánica que los neonatos con infección respiratoria vírica.

Las complicaciones principales de la tos ferina son: apnea, infecciones secundarias (como otitis media y neumonía) y las secuelas físicas de los accesos de tos intensa. La existencia de neumonía se debe sospechar ante la presencia de fiebre, taquipnea o dificultad respiratoria entre paroxismos y neutrofilia absoluta. Los patógenos causantes son *Staphylococcus aureus, S. pneumoniae* y bacterias de la flora orofaríngea. El aumento de la presión intratorácica e intraabdominal durante los accesos de tos puede producir hemorragias conjuntivales y esclerales, petequias en la parte superior del cuerpo, epistaxis, hemorragias en el sistema nervioso central y en la retina, neumotórax, enfisema subcutáneo y hernias inguinales y umbilicales. De modo ocasional se produce la laceración del frenillo lingual.

La necesidad de cuidados intensivos y de ventilación mecánica suele limitarse a los lactantes menores de 3 meses y a aquéllos con afecciones subyacentes. La insuficiencia respiratoria debida a apnea puede precipitar la necesidad de intubación y de ventilación en los días en que la enfermedad alcanza el acmé; el pronóstico es bueno. La hipertensión pulmonar progresiva en los lactantes muy pequeños y la neumonía bacteriana secundaria son complicaciones graves de la tos ferina y suelen ser las causas de muerte. La hipertensión pulmonar y el shock cardiogénico con un desenlace fatal se asocian con elevaciones extremas de los recuentos de linfocitos y de plaquetas. Las autopsias en los casos mortales muestran agregados leucocitarios luminales en los vasos pulmonares. La oxigenación con membrana extracorpórea de lactantes con tos ferina en los que ha fracasado la ventilación mecánica se ha asociado con una mortalidad superior al 80% (lo que cuestiona lo aconsejable de este procedimiento). No obstante, la exanguinotransfusión o la leucoféresis se asocian con disminución en los recuentos de linfocitos y de plaquetas, con recuperación en varios casos descritos. Se debe realizar una ecografía en los lactantes graves con tos ferina para detectar la presencia de hipertensión pulmonar y para actuar de manera rápida.

booksmedicos.org

Las alteraciones del sistema nervioso central se presentan con relativa frecuencia en la tos ferina y son casi siempre por hipoxemia o hemorragia asociada a los accesos de tos o a la apnea de los lactantes más pequeños. La apnea y/o la bradicardia pueden deberse al laringoespasmo aparente o a la estimulación vagal que ocurre justo antes de un acceso de tos, a la obstrucción que tiene lugar durante un ataque de tos o a la hipoxemia que sigue a dicho episodio. Las convulsiones se deben a hipoxemia, pero puede existir hiponatremia por una secreción excesiva de hormona antidiurética en la neumonía. Las únicas alteraciones neurohistológicas documentadas en la tos ferina son la hemorragia parenquimatosa y la necrosis isquémica.

Rara vez se ha descrito la aparición de bronquiectasias después de la tos ferina. Los niños con tos ferina antes de los 2 años de edad pueden tener una función pulmonar anormal cuando llegan a la vida adulta.

PREVENCIÓN

La inmunización universal de todos los niños con la vacuna de la tos ferina, comenzando durante la lactancia con dosis de refuerzo hasta la adolescencia y la etapa adulta, es un factor fundamental para controlar la enfermedad. La prevención de la tos ferina en lactantes pequeños depende de la vacunación materna universal en todos los partos y la vacunación completa dirigida de los contactos, tanto niños como adultos de cualquier edad (v. cap. 172).

Vacunas DTPa

En Estados Unidos existen actualmente varias vacunas compuestas por los toxoides de la difteria y el tétanos, combinados con la vacuna acelular de la tos ferina (DTPa), o productos de combinación que están autorizados para niños menores de 7 años. Las vacunas DTPa tienen menos efectos secundarios que las combinaciones que contienen la vacuna celular de la tos ferina (DTP), que no están disponibles en Estados Unidos pero se administran a lactantes y niños de muchos otros países. Todas las vacunas acelulares de la tos ferina contienen la TP inactivada y dos o más del resto de los componentes bacterianos (hemaglutinina filamentosa, Prn y Fim de los tipos 2 y 3). La eficacia clínica contra la tos ferina grave, definida como tos paroxística durante más de 21 días, es de aproximadamente el 85%. Los lactantes que reciben la vacuna DTPa presentan una menor frecuencia de efectos adversos locales y sistémicos y de efectos adversos más graves (entre los que se incluyen la fiebre elevada, las crisis de llanto persistentes de más de 3 horas de duración, los episodios hipotónicos con una pobre respuesta y las convulsiones) que los que reciben la vacuna DTP. Las vacunas que contienen DTPa pueden ser administradas simultáneamente con cualquier otra vacuna del calendario de vacunación normal infantil.

Durante los dos primeros años de vida deben administrarse cuatro dosis de DTPa, generalmente a los 2, 4, 6 y 15-18 meses de edad. La 4.ª dosis puede administrarse con tan sólo 12 meses, siempre que hayan pasado 6 meses desde la 3.ª dosis. Se recomienda una 5.ª dosis en los niños de 4-6 años. Esta 5.ª dosis no es necesaria si la 4.ª dosis de la serie se administró a los 4 años o después. No se debe administrar una dosis de DTPa a un recién nacido por la interferencia con las posteriores vacunaciones del lactante, pero puede considerarse el comienzo de la vacunación a las 6 semanas de edad, con dosis mensuales hasta la tercera dosis en los contextos de alto riesgo.

Cuando sea posible se recomienda emplear el mismo tipo de vacuna DTPa para las tres dosis de la serie primaria del calendario de vacunación. Las reacciones locales aumentan en número y en gravedad con las dosis sucesivas de DTPa, aunque nunca alcanzan la magnitud de las reacciones observadas tras dosis similares de la vacuna DTP. La tumefacción del muslo o del brazo en su totalidad, a veces acompañada de dolor, eritema y fiebre, se ha descrito en el 2-3% de los vacunados después de la 4.ª o 5.ª dosis de una variedad de productos DTPa. La limitación de la actividad es menor de lo que podría esperarse. La tumefacción desaparece espontáneamente sin dejar secuela alguna. Se desconoce la patogenia. Una tumefacción importante de la extremidad después de la 4.ª dosis de DTPa no suele asociarse con una reacción similar a la 5.ª dosis y no constituye contraindicación a una o varias dosis posteriores de vacuna contra la tos ferina.

Se debe tomar en consideración eximir a los niños de la administración de la vacuna de la tos ferina tan sólo en ciertas circunstancias concretas. Los niños que no han recibido la inmunización presentan un riesgo significativamente superior de padecer la tos ferina y de participar en los brotes de tos ferina en la población inmunizada. Aunque la tos ferina bien documentada confiere protección a corto plazo, la duración de la protección es desconocida; la inmunización debe completarse de acuerdo al calendario en los niños diagnosticados de tos ferina. Un almacenamiento inapropiado de la vacuna reduce la inmunidad.

Vacunas dTpa

En 2005 se autorizaron dos productos adsorbidos con toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna con antígeno acelular de la tos ferina (dTpa) y se recomendaron universalmente en 2006 para su empleo en individuos de 11 a 18 años y en individuos mayores como vacuna de refuerzo en monodosis para proporcionar protección frente al tétanos, la difteria y la tos ferina. La edad preferida para la vacunación dTpa es 11-12 años. Las recomendaciones sobre la vacuna dTpa se han ampliado a lo largo de 2012. Todos los adolescentes y adultos de cualquier edad (incluyendo a los de 65 años y mayores) que no hayan recibido dTpa deben recibir una dosis única de dTpa independientemente del intervalo desde que recibieron dT. Las embarazadas deben recibir dTpa en todos los partos para aportar protección pasiva con anticuerpos al lactante hasta la administración de DTPa. El momento óptimo de la administración de dTpa a la madre es de la semana 26 a la 37 de embarazo, aunque dTpa se puede administrar en cualquier momento del mismo. Se debe intentar por todos los medios asegurarse de que los contactos de los lactantes hayan recibido DTPa o dTpa porque se recomienda de forma universal. No hay recomendación sobre la revacunación con dTPa de personas distintas a embarazadas. La incidencia relativamente menor de la tos ferina en adolescentes mayores y adultos, la eficacia moderada de la vacuna dTpa y la rápida desaparición de la protección no respaldan la rentabilidad de la vacunación sistemática. No hay contraindicación a la administración simultánea de cualquier otra vacuna. Se recomienda una dosis única de dTpa para los niños de 7-10 años con una vacunación incompleta frente a la tos ferina antes de los 7 años de edad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **198**

Salmonella

Zulfiqar Ahmed Bhutta

La salmonelosis es una enfermedad frecuente y con una amplia distribución. Se transmite por los alimentos y constituye un problema de salud pública grave que afecta a millones de personas y da lugar a una mortalidad significativa. Las salmonelas viven en el aparato digestivo de animales de sangre fría y caliente. Algunas especies son ubicuas, mientras que otras están adaptadas específicamente a un huésped concreto.

La secuenciación de los genomas de *Salmonella enterica* serovariedad Typhi (antes denominada *Salmonella typhi*) y de *Salmonella typhimurium* ha mostrado que existe una homología genética de casi el 95% entre estos microorganismos. Sin embargo, las enfermedades clínicas causadas por ambos son muy diferentes. Las salmonelas ingeridas por vía oral sobreviven al bajo pH del estómago y evaden las múltiples defensas del intestino delgado hasta conseguir acceder al epitelio. Las salmonelas se introducen de modo preferencial en las células M, que las transportan hasta las células linfoides (T y B) en las placas de Peyer subyacentes. Una vez atravesado el epitelio, los serotipos de *Salmonella* que se asocian con enfermedad generalizada se introducen en los macrófagos intestinales y se diseminan por todo el sistema reticuloendotelial. Por el contrario, las serovariedades de *Salmonella* no tifoideas (SNT) inducen una respuesta inflamatoria local inicial, que da lugar a la infiltración de leucocitos polimorfonucleares en la luz intestinal y a diarrea. Las serovariedades de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics and Committee on Infectious Diseases: Prevention of pertussis among adolescents: recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine, *Pediatrics* 117:965-978, 2006.

Berbers GAM, de Greef SC, Mooi FR: Improving pertussis vaccination, *Hum Vaccin* 5:497-503, 2009.

Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): et al: Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 55(RR–3):1-34, 2006.

Castagnini LA, Munoz FM: Clinical characteristics and outcomes of neonatal pertussis: a comparative study, *J Pediatr* 156:498-500, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine in adults aged 65 years and older–Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:468-470, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:131-135, 2013.

Donegan K, King B, Bryan P: Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study, *BMJ* 349:g4219, 2014.

Glanz JM, McClure DL, Magid DJ, et al: Parental refusal of pertussis vaccination is associated with an increased risk of pertussis infection in children, *Pediatrics* 123:1446-1451, 2009.

Halasa NB, Barr FE, Johnson JE, et al: Fatal pulmonary hypertension associated with pertussis in infants: does extracorporeal membrane oxygenation have a role? *Pediatrics* 112:1274-1278, 2003.

Hambidge SJ, Newcomer SR, Narwaney KJ, et al: Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures, *Pediatrics* 133:e1492-e1499, 2014.

Healy CM, Renck MA, Baker CJ: Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants, *Clin Infect Dis* 56:539-544, 2013.

Liu BC, McIntyre P, Kaldor JM, et al: Pertussis in older adults: prospective study of risk factors and morbidity, *Clin Infect Dis* 55:1450-1456, 2012.

McColloster P, Vallbona C: Graphic-output temperature data loggers for monitoring vaccine refrigeration: implications for pertussis, *Am J Public Health* 101:46-47, 2011.

McIntyre PB, Sintchenko V: The "how" of polymerase chain reaction testing for *Bordetella pertussis* depends on the "why", *Clin Infect Dis* 56:332-334, 2013.

Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al: Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants—a randomized clinical trial, *JAMA* 311:1760-1768, 2014.

Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, et al: Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants, *Clin Infect Dis* 47:328-338, 2008.

Reyes IS, Hsieh DT, Laux LC, et al: Alleged cases of vaccine encephalopathy rediagnosed years later as Dravet syndrome, *Pediatrics* 128:e699-e702, 2011.

Rodgers L, Martin SW, Cohn A, et al: Epidemiologic and laboratory features of a large outbreak of pertussis-like illnesses associated with cocirculating Bordetella holmesii and Bordetella pertussis—Ohio 2010-2011, *Clin Infect Dis* 56:322-331, 2013.

Shapiro ED: Acellular vaccines and resurgence of pertussis, *JAMA* 308:2149-2150, 2012.

Shapiro ED: Preventing pertussis, *BMJ* 349:g4518, 2014.

Wang K, Fry NK, Campbell H, et al: Whooping cough in school age children presenting with persistent cough in UK primary care after introduction of the preschool pertussis booster vaccination: prospective cohort study, *BMJ* 348:g3668, 2014.

Warfel JM, Beren J, Merkel TJ: Airborne transmission of *Bordetella pertussis*, *J Infect Dis* 206:902-906, 2012.

Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ: Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model, *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:787-792, 2014.

Witt MA, Arias L, Katz PH, et al: Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort, *Clin Infect Dis* 56:1248-1254, 2013.

Witt MA, Katz PH, Witt DJ: Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak, *Clin Infect Dis* 54:1730-1735, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 198-1 Salmonella: especies, subespecies, serotipos y hábitats habituales

ESPECIES Y SUBESPECIES DE *SALMONELLA*	N.º DE SEROTIPOS EN LA SUBESPECIE	HÁBITAT HABITUAL
S. enterica subsp. *enterica* (I)	1.504	Animales de sangre caliente
S. enterica subsp. *salmae* (II)	502	Animales de sangre fría y el medio ambiente*
S. enterica subsp. *arizonae* (IIIa)	95	Animales de sangre fría y el medio ambiente*
S. enterica subsp. *diarizonae* (IIIb)	333	Animales de sangre fría y el medio ambiente*
S. enterica subsp. *houtenae* (IV)	72	Animales de sangre fría y el medio ambiente*
S. enterica subsp. *indica* (VI)	13	Animales de sangre fría y el medio ambiente*
S. bongori (V)	22	Animales de sangre fría y el medio ambiente*
Total	2.541	

*En los seres humanos se han visto aislados de todas las especies y subespecies.
Datos de Popoff MY, Bockemühl J, Gheesling LL: Supplement 2002 (No. 46) to the Kauffmann-White scheme, Res Microbiol *155:568-570, 2004.*

SNT causan una gastroenteritis de comienzo rápido y de breve duración, en contraste con la fiebre tifoidea, que tiene un período de incubación y una duración de la enfermedad considerablemente más prolongados y en la que la enfermedad sistémica predomina y sólo una pequeña proporción de niños tiene diarrea. Estas diferencias en las manifestaciones de la infección por los dos grupos de patógenos, uno que causa de modo predominante inflamación intestinal y el otro que lleva a enfermedad sistémica, pueden relacionarse con islotes de patogenicidad genética específica en los microorganismos. Las serovariedades de SNT son incapaces de superar los mecanismos defensivos que limitan la diseminación bacteriana desde el intestino a la circulación sistémica en los individuos inmunocompetentes y producen una gastroenteritis autolimitada. Por el contrario, *S. typhi* puede poseer rasgos de virulencia únicos que le permiten superar las funciones de barrera de la mucosa en los huéspedes inmunocompetentes, lo que da lugar a una enfermedad sistémica grave. Curiosamente, las frecuencias de fiebre tifoidea en los individuos inmunocompetentes e inmunodeprimidos no difieren. Sin embargo, se han detectado cepas de *Salmonella* no tifoideas invasivas en África en adultos infectados por el VIH y en niños con VIH, paludismo o desnutrición. La presentación puede ser más similar a la fiebre tifoidea que a una gastroenteritis.

La nomenclatura de *Salmonella* refleja el nombre de la especie *Salmonella enterica* con un número de serovariedades. Esta nomenclatura ha sufrido variaciones considerables. La taxonomía original se basaba en los síndromes clínicos (*S. typhi, S. choleraesuis* y *S. paratyphi*). Cuando se adoptaron los análisis serológicos, una especie de *Salmonella* pasó a definirse como «un grupo de fagotipo de fermentación relacionada», de modo que cada serovariedad de *Salmonella* se consideraba como una especie en sí misma. Aunque es simplista, el uso de esta clasificación hasta 2004 permitió la identificación de 2.501 serovariedades de *Salmonella,* lo que obligó a establecer una nueva subclasificación para mejorar la comunicación entre los científicos, las autoridades sanitarias y el público.

Todas las serovariedades de *Salmonella* forman un único grupo de hibridación de ADN: una única especie denominada *S. enterica* constituida por varias subespecies (tabla 198-1). Cada subespecie contiene varios serotipos definidos por los antígenos O y H. A fin de simplificar aún más la nomenclatura para los médicos y los epidemiólogos, los nombres comunes de las serovariedades se mantienen para las cepas de la subespecie I, lo que representa más del 99,5% de las cepas de *Salmonella* aisladas del ser humano y de otros animales de sangre caliente.

198.1 Salmonelosis no tifoidea

Zulfiqar Ahmed Bhutta

ETIOLOGÍA

Las salmonelas son bacilos gramnegativos móviles no encapsulados y no formadores de esporas. Crecen en condiciones aerobias y son capaces de hacerlo de forma anaerobia facultativa. Las salmonelas son resistentes a muchos agentes físicos, pero pueden ser destruidas mediante calentamiento a 54,4 °C durante 1 hora o a 60 °C durante 15 minutos. Los microorganismos permanecen viables a temperatura ambiente o en condiciones de baja temperatura durante días y pueden sobrevivir semanas en las aguas residuales, en los restos de comida, en los preparados farmacéuticos y en la materia fecal. Al igual que otros miembros de la familia Enterobacteriaceae, *Salmonella* posee antígenos somáticos O y antígenos flagelares H.

A excepción de algunos serotipos que sólo afectan a una o algunas especies animales, como *Salmonella dublin* en las vacas y *S. choleraesuis* en los cerdos, la mayoría de los serotipos tienen un amplio espectro. Por lo general, estas cepas provocan cuadros de gastroenteritis que no suelen complicarse y que no requieren tratamiento, pero que pueden ser graves en personas jóvenes, ancianos y pacientes con alteraciones inmunitarias. Las causas suelen ser *Salmonella* Enteritidis (*Salmonella enterica* serotipo Enteritidis) y *Salmonella* Typhimurium (*S. enterica* serotipo Typhimurium), que son los dos serotipos fundamentales de la salmonelosis contagiada de los animales al ser humano. Las salmonelas no tifoideas han surgido como causa importante de bacteriemia en África, especialmente en poblaciones con una elevada incidencia de infección por VIH.

EPIDEMIOLOGÍA

La salmonelosis constituye una carga considerable de salud pública y representa un coste significativo para la sociedad en muchos países. La fiebre tifoidea causada por este microorganismo es un problema mundial, con más de 27 millones de casos en todo el mundo cada año, lo que culmina con una cifra estimada de 217.000 muertes. Aunque existe poca información sobre la epidemiología y sobre la carga que supone la gastroenteritis en los países en vías de desarrollo, las infecciones por *Salmonella* se reconocen como una causa esencial de enfermedad diarreica infantil. A medida que aumenta la carga de las infecciones por VIH y la desnutrición en África, las infecciones bacteriémicas por SNT han surgido como causa importante de morbilidad y mortalidad en niños y adultos.

Las infecciones por SNT tienen una distribución mundial, con una incidencia proporcional a los estándares de higiene, de instalaciones sanitarias, de disponibilidad de agua segura y de preparación de los alimentos. En los países desarrollados la incidencia de las infecciones por *Salmonella* ha aumentado varias veces en las últimas décadas, lo que puede deberse a las prácticas modernas de producción en masa de la comida, algo que aumenta la posibilidad de epidemias. Las infecciones por serovariedades de SNT, como *S. enterica* serovariedad Typhimurium y *S.* Enteritidis, tienen unas consecuencias importantes, con una cifra estimada de 93,8 millones de casos en todo el mundo y 155.000 muertes cada año. La gastroenteritis por *Salmonella* justifica alrededor de la mitad de todos los episodios de diarrea bacteriana en Estados Unidos, con picos de incidencia en los extremos de edad, entre los lactantes pequeños y los ancianos. La mayoría de las infecciones en el ser humano han correspondido a *S.* Enteritidis; la prevalencia de este microorganismo ha

booksmedicos.org

disminuido durante la última década y *S.* Typhimurium se ha convertido en la causa principal en algunos países.

El aumento de las infecciones por *Salmonella* en muchas partes del mundo en las últimas 3 décadas también puede estar relacionado con prácticas intensivas de cría animal, que fomentan de forma selectiva la proliferación de ciertas cepas, sobre todo de variedades resistentes a fármacos que aparecen en respuesta al uso de antibióticos en los piensos animales. Tradicionalmente se ha considerado que las aves eran fuente común de salmonelosis, pero en la actualidad el consumo de una amplia gama de alimentos se ha asociado con brotes, incluidas las frutas y las verduras. Aunque este cambio en la epidemiología puede estar relacionado con la presión selectiva debida al uso de antibióticos, puede haber otros factores, como el aumento de las cepas con una propensión selectiva a desarrollar resistencia y virulencia. Parece que las cepas multirresistentes de *Salmonella* son más virulentas que las cepas sensibles y que un peor pronóstico no se relaciona simplemente con el retraso de la respuesta terapéutica debido a la elección empírica de un antibiótico ineficaz. Las cepas de *Salmonella* multirresistentes, como *S.* Typhimurium fagotipo DT104, tienen una isla genómica que contiene muchos de los genes de resistencia a fármacos. Es posible que estos integrones también alberguen genes que codifican factores de virulencia. La diseminación global de *S.* Typhimurium fagotipo DT104 multirresistente en animales y en el ser humano puede estar relacionada con el uso creciente de antibióticos y facilitada por el comercio internacional y nacional de animales infectados.

Varios factores de riesgo se asocian con los brotes de infecciones por *Salmonella.* Los animales constituyen la fuente principal de las enfermedades humanas por SNT, y se han producido casos en los que los pacientes habían tenido contacto con animales infectados, entre ellos animales domésticos como gatos, perros, reptiles, roedores usados como mascotas y anfibios. Algunos serotipos específicos pueden asociarse con huéspedes animales especiales; los niños con *S. enterica* serovariedad Marina suelen haber estado expuestos a lagartos usados como mascotas. Las serovariedades de SNT habitualmente causan diarrea autolimitada, y se produce bacteriemia secundaria en menos del 10% de los pacientes. Las serovariedades de SNT tienen una amplia variedad de huéspedes, como aves de corral y ganado vacuno, y en los países desarrollados la infección por SNT habitualmente se debe a intoxicación alimentaria.

Los animales domésticos probablemente adquieren la infección del mismo modo que los humanos, a través del consumo de carne cruda, aves o productos de origen avícola contaminados. Los piensos animales que contienen harina de pescado o harina de hueso contaminada con *Salmonella* son una fuente relevante de infección animal. Además, se suelen añadir concentraciones subterapéuticas de antibióticos al pienso animal para favorecer el crecimiento. Estas prácticas favorecen la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos, con la contaminación posterior de su carne. Existen evidencias sólidas que relacionan la resistencia de *S.* Typhimurium a las fluoroquinolonas con el empleo de este grupo de antimicrobianos en piensos animales. Puede producirse una transmisión entre los animales, pero la mayoría de los que están infectados son asintomáticos.

Un número creciente de brotes relacionados con el consumo de productos alimentarios en Estados Unidos asociados con contaminación bacteriana son principalmente por *Salmonella*. Aunque casi el 80% de las infecciones por *Salmonella* son esporádicas, los brotes epidémicos pueden suponer una carga desmesurada para los sistemas de salud pública. Durante 1998-2008 se notificaron un total de 1.491 brotes de infecciones por *Salmonella* al sistema Foodborne Disease Outbreak Surveillance System, y el 80% de los mismos estaba producido por un único serotipo. De los brotes con serotipo único, en el 50% había un alimento implicado y en el 34% se pudo asignar a un solo producto alimenticio. De los 47 serotipos descritos, los más frecuentes, que causaron más de dos tercios de los brotes, fueron Enteritidis, Typhimurium, Newport y Heidelberg. En total los huevos fueron el alimento implicado con más frecuencia, seguido por la carne de pollo, cerdo, vacuno, frutas y pavo. Las infecciones por *Salmonella* en pollos aumentan el riesgo de contaminación de huevos, y tanto las aves como los huevos han sido considerados como causa dominante de brotes de origen común. Sin embargo, una proporción creciente de brotes por *Salmonella* se asocia también con otras fuentes de alimentación. Las fuentes alimentarias incluyen muchas frutas y verduras, como tomates, coles, sandía, melón, lechuga y mangos.

Además del efecto del uso de antibióticos en los piensos animales es bien conocida la relación de las infecciones por *Salmonella* con el uso previo de antibióticos en niños en el mes anterior. Este aumento del riesgo de infección en personas que han recibido antibióticos por un motivo no relacionado puede deberse a alteraciones de la ecología bacteriana intestinal, que las predisponen a la colonización y la infección con cepas de *Salmonella* resistentes a los antibióticos. Estas cepas resistentes de *Salmonella* también son más virulentas. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han visto resistencia a la ceftriaxona en aproximadamente el 3% de las cepas de SNT estudiadas, y cierto nivel de resistencia al ciprofloxacino en aproximadamente el 3% de los aislados. Aproximadamente el 5% de las cepas de SNT estudiadas por los CDC son resistentes a cinco o más tipos de fármaco. En consecuencia, también se espera que los costes sean mayores para las infecciones por cepas resistentes que por cepas sensibles debido a la gravedad de las primeras. Estos pacientes tienen más probabilidad de ser hospitalizados y el tratamiento será menos eficaz. Los CDC están observando cierto nivel de resistencia al ciprofloxacino en dos tercios de los aislados de *Salmonella* Typhi estudiados. No han detectado todavía resistencia a la ceftriaxona o la azitromicina en Estados Unidos, aunque sí se ha visto resistencia a estos antibióticos en otras partes del mundo.

Dada la naturaleza ubicua del microorganismo, las infecciones nosocomiales causadas por cepas de SNT también pueden producirse por instrumental y preparaciones diagnósticas o farmacológicas contaminados, sobre todo de origen animal (extractos pancreáticos o hipofisarios, sales biliares). Los niños hospitalizados tienen mayor riesgo de sufrir infecciones graves y complicadas por *Salmonella,* sobre todo por microorganismos resistentes a fármacos.

PATOGENIA

El número estimado de bacterias que deben ingerirse para que se produzca una enfermedad sintomática en adultos sanos es de 10^6-10^8 microorganismos *Salmonella.* La acidez gástrica inhibe la multiplicación de las salmonelas y la mayoría de los microorganismos se destruyen con rapidez a pH $\leq$2. La aclorhidria, los antiácidos, un vaciado gástrico rápido tras una gastrectomía o una gastroenterostomía, así como un gran inóculo, permiten que lleguen microorganismos viables al intestino delgado. Los recién nacidos y los lactantes pequeños presentan hipoclorhidria y un vaciado gástrico rápido, lo que contribuye a su mayor vulnerabilidad a presentar una salmonelosis sintomática. En los lactantes que suelen tomar líquidos el tamaño del inóculo requerido para producir enfermedad también es comparativamente más pequeño debido al tránsito gástrico más rápido.

Una vez que las salmonelas alcanzan el intestino delgado y el grueso su capacidad de multiplicarse y de provocar infección depende de la dosis infectante, así como de la competición con la flora normal. Un tratamiento antibiótico previo puede alterar esta relación, al igual que otros factores como la coadministración de fármacos inhibidores de la motilidad. La respuesta típica de la mucosa intestinal a la infección por SNT es una enterocolitis con inflamación mucosa difusa y edema, a veces con erosiones y microabscesos. Las salmonelas son capaces de atravesar la mucosa intestinal, aunque no suelen producir destrucción de las células epiteliales ni úlceras. La inflamación intestinal, con presencia de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos, afecta por lo general a la lámina propia. El tejido linfoide intestinal subyacente y los ganglios linfáticos mesentéricos aumentan de tamaño y pueden mostrar pequeñas áreas de necrosis. Esta hipertrofia linfoide puede impedir el aporte adecuado de sangre a la mucosa intestinal. También se observa hiperplasia del sistema reticuloendotelial hepático y esplénico. Si se produce una bacteriemia se pueden sufrir infecciones localizadas y supuración en casi cualquier órgano.

Tanto *S.* Typhi como SNT poseen sistemas de virulencia comunes y distintos (fig. 198-1). Aunque *S.* Typhimurium puede provocar infección sistémica en el ser humano, la infección intestinal suele producir una enteritis localizada que se asocia a una respuesta secretora en el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

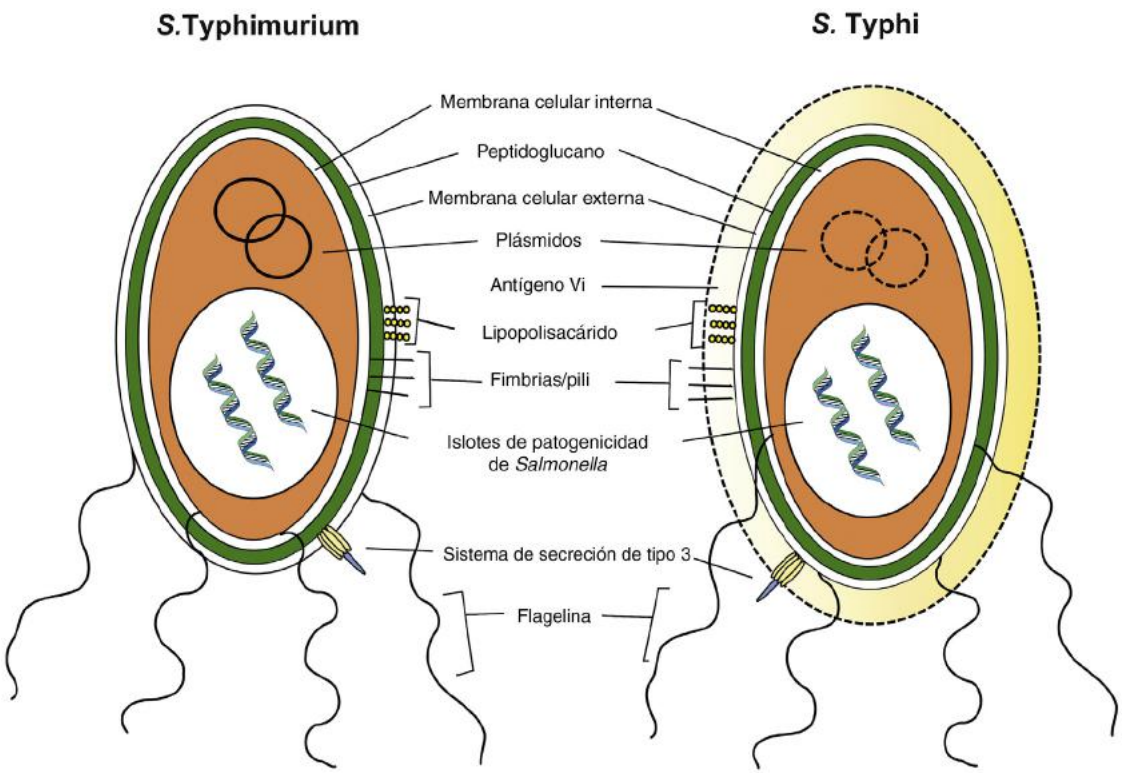

Figura 198-1 Sistemas de virulencia comunes y distintos de *Salmonella typhi* y *Salmonella* no tifoidea. *(De de Jong HK, Parry CM, van der Poll T, Wiersinga WJ: Host-pathogen interaction in invasive Salmonellosis,* PLoS Pathog *2012;8(10):e1002933.)*

epitelio intestinal. La infección intestinal induce también la secreción de interleucina (IL) 8 a partir de la superficie basolateral y otros factores quimiotácticos de la superficie apical, dirigiendo el reclutamiento y la transmigración de neutrófilos a la luz intestinal, lo que evita la diseminación sistémica de la bacteria (fig. 198-2).

En la patogenia de la infección por *S.* Typhimurium son fundamentales dos sistemas de secreción de tipo III codificados por los islotes de patogenicidad SPI-1 y SPI-2 y que son responsables de la secreción y la translocación de diversas proteínas bacterianas, denominadas efectores, hacia las células del huésped con la finalidad de alterar la fisiología de dichas células para facilitar la entrada y la supervivencia de las bacterias. Así, una vez liberados por los sistemas de secreción de tipo III, los efectores segregados tienen funciones importantes en la manipulación de la célula del huésped para permitir la invasión bacteriana, la inducción de respuestas inflamatorias y la creación de un nicho protector intracelular para la supervivencia y la replicación de las bacterias. El sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-1 media la invasión del epitelio intestinal, mientras que el sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-2 es necesario para la supervivencia en el interior de los macrófagos. Además, la expresión de potentes agonistas de receptores de reconocimiento de patrones innatos (lipopolisacárido y flagelina) es importante para activar una respuesta inflamatoria mediada por un receptor tipo Toll (TLR). Estas observaciones sugieren que *S.* Typhimurium debe de haber adquirido factores adicionales que modulan más la respuesta del huésped durante la infección.

Las especies de *Salmonella* invaden las células epiteliales in vitro por un proceso de endocitosis de mediación bacteriana que implica el reordenamiento citoesquelético, la desestructuración del borde en cepillo de las células epiteliales y la posterior formación de ondulaciones en la membrana (fig. 198-3). Se activa un fenotipo adherente e invasivo de *S.* Enterica en condiciones similares a las encontradas en el intestino delgado humano (elevada osmolaridad, bajo contenido en oxígeno). El fenotipo invasivo está mediado en parte por SPI-1, una región de 40 kb que codifica proteínas reguladoras como HilA, el sistema de secreción de tipo III implicado en la invasión de las células epiteliales y otros diversos productos. En el ser humano, el sistema IL-12/interferón (IFN) λ dependiente del receptor tipo Toll es un inmunorregulador importante que conecta la inmunidad innata y la adaptativa y es responsable de la restricción de la diseminación sistémica de SNT.

Poco después de la invasión del epitelio intestinal los microorganismos *Salmonella* invasivos se encuentran con los macrófagos en el interior del tejido linfoide asociado al intestino. La interacción entre *Salmonella* y los macrófagos da lugar a una alteración en la expresión de numerosos genes del huésped, incluidos los que codifican mediadores proinflamatorios (óxido nítrico sintasa inducible, quimiocinas, IL-1β), receptores o moléculas de adhesión (receptor del factor de necrosis tumoral [TNF] α, CD40, molécula 1 de adhesión intercelular) y mediadores antiinflamatorios (factores de crecimiento transformante β1 y β2). Otros genes activados son los implicados en la muerte celular o apoptosis (proteasa de la célula epitelial intestinal, TNF-R1, Fas) y factores de transcripción (respuesta de crecimiento temprana 1, factor regulador de IFN-1). *S.* Typhimurium puede inducir una muerte rápida de los macrófagos in vitro, que depende de la proteína caspasa 1 de la célula huésped y está mediada por la proteína efectora SipB (proteína B de invasión de *Salmonella*). *S.* Typhimurium intracelular se encuentra en el interior de vacuolas especializadas que se han separado de la vía endocítica normal. Esta capacidad para sobrevivir en el interior de los monocitos/macrófagos es esencial para que *S.* Typhimurium establezca una infección sistémica en el ratón. La respuesta proinflamatoria de la mucosa a la infección por *S.* Typhimurium y el posterior reclutamiento de células fagocitarias al sitio de infección puede facilitar también la diseminación sistémica de las bacterias.

Algunos rasgos de virulencia son compartidos por todas las salmonelas, pero otros quedan restringidos a los serotipos. Estos rasgos de virulencia han sido definidos en cultivo tisular y modelos murinos y es probable que las características clínicas de la infección humana por *Salmonella* se relacionen en último término con secuencias específicas del ADN. En la mayoría de las salmonelosis no tifoideas asociadas con diarrea la infección no se extiende más allá de la lámina propia y los linfáticos locales. Los genes de virulencia específicos se relacionan con

booksmedicos.org

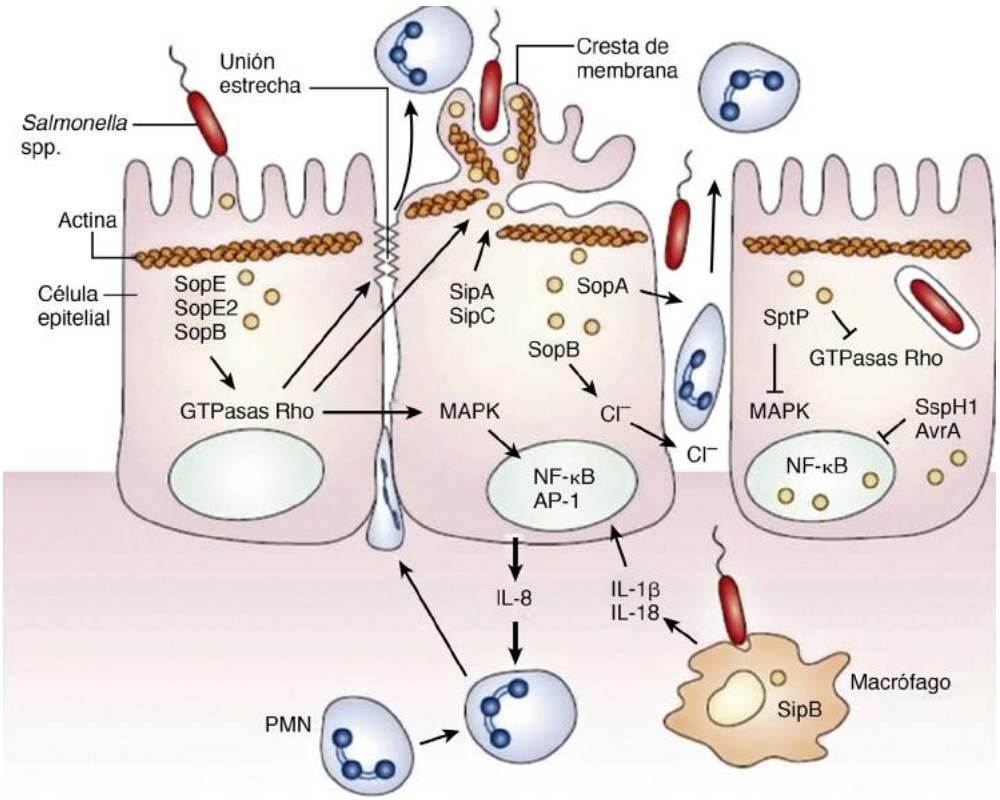

Figura 198-2 En contacto con la célula epitelial las salmonelas ensamblan el sistema de secreción de tipo III (TTSS-1) codificado en el islote de patogenicidad de *Salmonella* 1 y translocan efectores *(esferas amarillas)* al citoplasma eucariótico. Efectores como SopE, SopE2 y SopB activan a continuación las guanosina trifosfatasas (GTPasas) Rho, lo que da lugar al reordenamiento del citoesqueleto actínico en ondulaciones de la membrana, la inducción de vías de proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y la desestabilización de las uniones herméticas. Los cambios en el citoesqueleto actínico, modulados todavía más por las proteínas fijadoras de actina SipA y SipC, provocan captación bacteriana. La señalización por MAPK activa los factores de transcripción proteína activadora 1 (AP-1) y el factor nuclear κB (NF-κB), que activa la producción de la interleucina (IL) 8, quimiocina proinflamatoria de los leucocitos polimorfonucleares. SipB induce la activación de caspasa 1 en los macrófagos, con liberación de IL-1β e IL-18, aumentando de este modo la respuesta inflamatoria. Además, SopB estimula la secreción de Cl^- por su actividad inositol fosfatasa. La desestabilización de las uniones herméticas permite la transmigración de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) desde la superficie basolateral a la superficie apical, la fuga de líquido paracelular y el acceso de bacterias a la superficie basolateral. Sin embargo, la transmigración de leucocitos polimorfonucleares se produce también en ausencia de desestructuración de las uniones herméticas y se ve favorecida por SopA. Se restablece el citoesqueleto actínico y se desconecta la señalización por MAPK por las actividades enzimáticas de SptP. Esto da lugar también a una menor modulación de las respuestas inflamatorias, a las que contribuyen también SspH1 y AvrA al inhibir la activación del NF-κB. *(De Haraga A, Ohlson MB, Miller SI: Salmonellae interplay with host cells,* Nat Rev Microbiol *6:53-66, 2008.)*

la capacidad para producir bacteriemia. Estos genes se encuentran con una frecuencia significativamente mayor en cepas de *S.* Typhimurium aisladas de la sangre que en las cepas aisladas de las heces. Aunque tanto *S. dublin* como *S. choleraesuis* tienen una mayor propensión a invadir rápidamente el torrente circulatorio con escasa o nula afectación intestinal, el desarrollo de enfermedad después de la infección por *Salmonella* depende del número de microorganismos infecciosos, de los rasgos de virulencia y de varios factores de defensa del huésped. Diversos factores del huésped pueden afectar también al desarrollo de complicaciones específicas o de síndromes clínicos (tabla 198-2) y, de éstos, las infecciones por VIH están adoptando una mayor importancia en África en todos los grupos de edad.

Es posible la **bacteriemia** con cualquier serotipo de *Salmonella,* especialmente en individuos con disminución de las defensas del huésped y especialmente en los que tienen una alteración del sistema reticuloendotelial o de la función inmunitaria celular. Así, los niños con infección por VIH, enfermedad granulomatosa crónica y leucemia tienen una mayor probabilidad de mostrar bacteriemia después de la infección por *Salmonella,* aunque la mayoría de los niños con bacteriemia por *Salmonella* en África son VIH-negativos. Los niños con infección por *Schistosoma mansoni* y afectación hepatoesplénica, así como anemia crónica palúdica, tienen también un mayor riesgo de desarrollar salmonelosis crónica.

Tabla 198-2 Factores y enfermedades del huésped que predisponen al desarrollo de una enfermedad sistémica por cepas de *Salmonella* no tifoideas

Recién nacidos y lactantes pequeños (≤3 meses de edad)
VIH/SIDA
Otras inmunodeficiencias y enfermedad granulomatosa crónica
Tratamiento inmunosupresor y corticoideo
Tumores malignos, en especial leucemias y linfomas
Anemia hemolítica (drepanocitosis, paludismo y bartonelosis)
Colagenosis vascular
Enfermedad inflamatoria intestinal
Aclorhidria o empleo de medicación antiácida
Alteración de la motilidad intestinal
Esquistosomiasis, paludismo
Desnutrición

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

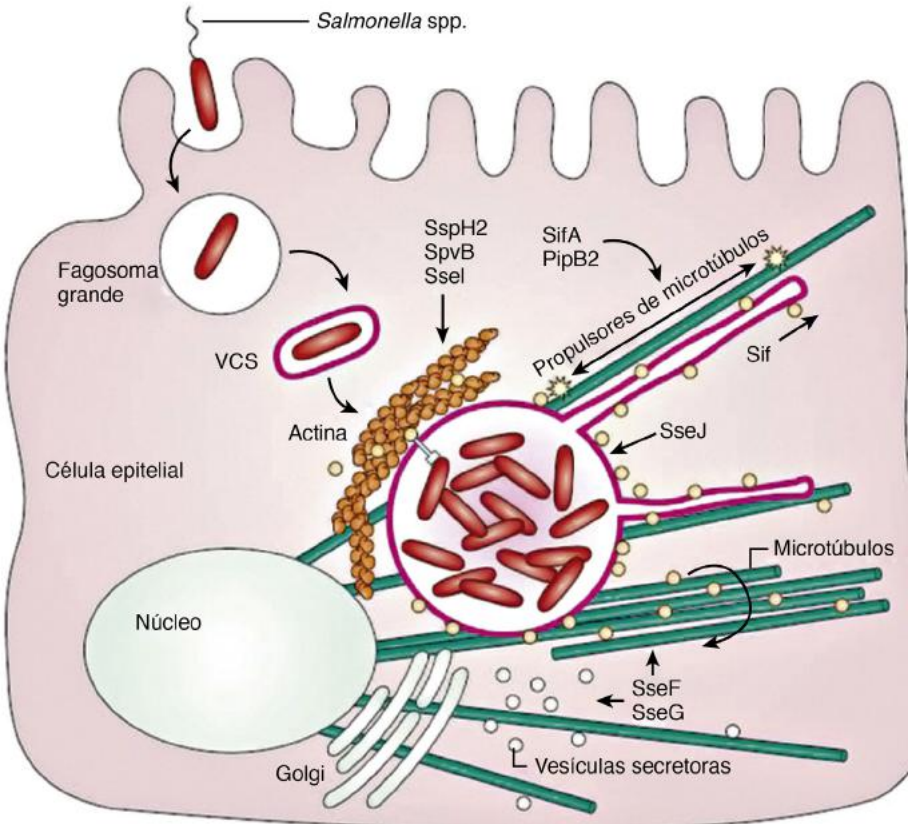

Figura 198-3 Formación de la vacuola que contiene *Salmonella* (VCS) e inducción del sistema de secreción tipo III (TTSS) por el islote de patogenicidad de *Salmonella* 2 (SPI-2) en el interior de la célula huésped. Poco después de la internalización por macropinocitosis las salmonelas están encerradas en un fagosoma grande que está formado por ondulaciones de la membrana. Más tarde el fagosoma se fusiona con lisosomas, se acidifica y se encoge hasta adherirse alrededor de la bacteria, y se denomina entonces VCS. Contiene el marcador endocítico proteína de membrana asociada a lisosomas 1 (LAMP-1; *púrpura*). El SPI-2 de *Salmonella* se induce dentro de la VCS y transloca proteínas efectoras *(esferas amarillas)* a través de la membrana fagosómica varias horas después de la fagocitosis. Los efectores de SPI-2 SifA y PipB2 contribuyen a la formación de filamentos inducidos por *Salmonella* a lo largo de los microtúbulos *(verde)* y regulan la acumulación de propulsores de microtúbulos *(forma de estrella amarilla)* en Sif y la VCS. SseJ es una desacilasa que es activa sobre la membrana fagosómica. SseF y SseG producen un empaquetamiento de los microtúbulos adyacentes a la VCS y dirigen el tráfico vesicular derivado del aparato de Golgi hacia la VCS. La actina se acumula alrededor de la VCS por un mecanismo dependiente de SPI-2, en el que se piensa que participan SspH2, SpvB y SseI. *(De Haraga A, Ohlson MB, Miller SI: Salmonellae interplay with host cells,* Nat Rev Microbiol *6:53-66, 2008.)*

Los niños con drepanocitosis tienen un mayor riesgo de septicemia y osteomielitis por *Salmonella*. Este riesgo puede relacionarse con la presencia de numerosas áreas infartadas en el tracto gastrointestinal, los huesos y el sistema reticuloendotelial, así como con una disminución de la capacidad fagocítica y opsonizante de los pacientes, lo que permite el florecimiento del microorganismo.

Algunos defectos hereditarios, como deficiencia de IL-12 (deficiencia de las cadenas IL-12β1, deleción de la subunidad IL-12p40), se asocian con un mayor riesgo de infecciones por *Salmonella*, lo que sugiere un papel clave de la IL-12 en la eliminación de *Salmonella*. La IL-12 es producida por los macrófagos activados y es un potente inductor de IFN-γ por las células citolíticas naturales y los linfocitos T. Dado el supuesto papel protector de la IL-12 frente a la infección palúdica, la infección por *Salmonella* de los fagocitos puede afectar de modo secundario a la producción de IL-12 y producir de este modo un círculo vicioso de coinfección crónica por paludismo y *Salmonella*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enteritis aguda

La enteritis aguda constituye la forma de presentación clínica más frecuente de la salmonelosis. Tras un período de incubación de 6-72 horas (tiempo de incubación medio de 24 horas) se instaura de forma súbita un cuadro de náuseas, vómitos y dolor abdominal espasmódico de predominio periumbilical y en la fosa ilíaca derecha, seguido de una diarrea acuosa moderada o grave, que en ocasiones puede contener moco y sangre. Una gran proporción de niños presenta fiebre, aunque los lactantes más pequeños pueden tener una temperatura normal o hipotermia. Los síntomas suelen disminuir en 2-7 días en los niños sanos, siendo infrecuentes los casos mortales. Sin embargo, algunos niños pueden desarrollar un cuadro grave de la enfermedad, con rasgos similares a una septicemia (fiebre alta, cefalea, somnolencia, confusión, meningismo, convulsiones, distensión abdominal). Las heces contienen por lo general sangre oculta y un número moderado de leucocitos polimorfonucleares. Se puede observar una leucocitosis leve.

Bacteriemia

Aunque la incidencia precisa de bacteriemia secundaria a gastroenteritis por *Salmonella* no se conoce, en un 1-5% de los niños con diarrea por *Salmonella* puede producirse una bacteriemia transitoria. Aunque la bacteriemia puede existir con mínimos síntomas asociados en los recién nacidos y los lactantes muy pequeños, en los niños mayores suele producirse después de una gastroenteritis y puede asociarse a fiebre, escalofríos y shock séptico. En los pacientes con SIDA se produce una septicemia recurrente a pesar del tratamiento antibiótico, a menudo con un coprocultivo negativo para la bacteria y a veces sin un foco identificable de la infección. Las infecciones digestivas por SNT suelen provocar bacteriemia en los países en vías de desarrollo. Las altas tasas de enfermedad invasiva por *S.* Typhimurium y *S.* Enteritidis notificadas en África (el 38-70% de las cepas) sugieren una asociación con las infecciones por VIH y el paludismo.

booksmedicos.org

Infecciones focales extraintestinales

Después de la bacteriemia las salmonelas tienden a diseminarse y provocan una infección supurativa de muchos órganos. Las infecciones focales más frecuentes afectan al sistema esquelético, las meninges y a zonas intravasculares y de anomalías preexistentes. La incidencia máxima de meningitis por *Salmonella* se produce en la lactancia y puede asociarse a una evolución clínica florida, mortalidad elevada y secuelas neurológicas.

COMPLICACIONES

La gastroenteritis por *Salmonella* puede asociarse a deshidratación aguda y a complicaciones debidas a una presentación tardía y a un tratamiento inadecuado. La bacteriemia en los lactantes más pequeños y en personas inmunodeprimidas puede tener consecuencias graves y un posible resultado mortal. Los microorganismos de *Salmonella* pueden diseminarse a numerosos órganos y provocan osteomielitis en niños con drepanocitosis, entre otras infecciones. Después de una gastroenteritis por *Salmonella* puede aparecer una artritis reactiva, por lo general en adolescentes con el antígeno HLA-B27.

En algunos grupos de alto riesgo, sobre todo en los que tienen una alteración inmunitaria, la evolución de la gastroenteritis por *Salmonella* puede ser más complicada. Los neonatos, los lactantes menores de 6 meses y los niños con inmunodeficiencias primarias o secundarias pueden tener síntomas persistentes durante varias semanas. La evolución de la enfermedad y las complicaciones también pueden verse afectadas por la coexistencia de otras enfermedades. En los niños con SIDA la infección por *Salmonella* suele diseminarse y volverse incontenible, lo que provoca una afectación multisistémica, shock séptico y la muerte. En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo con colitis ulcerosa activa, la gastroenteritis por *Salmonella* puede llevar a un desarrollo rápido de megacolon tóxico, translocación bacteriana y sepsis. En los niños con esquistosomiasis *Salmonella* puede persistir y multiplicarse en los esquistosomas, lo que provoca una infección crónica, a menos que se trate de forma adecuada la esquistosomiasis. La bacteriemia prolongada o intermitente se asocia a febrícula, anorexia, pérdida de peso, diaforesis y mialgias, y puede producirse en niños con problemas de base y disfunción del sistema reticuloendotelial, como una anemia hemolítica o paludismo.

DIAGNÓSTICO

Son pocas las características clínicas específicas de la gastroenteritis por *Salmonella* y que permitan diferenciarla de otras causas bacterianas de diarrea. El diagnóstico definitivo de la infección por *Salmonella* se basa en la correlación clínica de la presentación, el cultivo y la posterior identificación de *Salmonella* en las heces u otros líquidos corporales. En los niños con gastroenteritis el coprocultivo posee un mayor rendimiento que el cultivo de los exudados rectales. En los niños con gastroenteritis por SNT la fiebre prolongada durante 5 días o más y una corta edad deben identificarse como factores de riesgo estrechamente asociados con el desarrollo de bacteriemia. En los pacientes con focos de supuración local se deben recoger muestras por aspiración para efectuar tinciones de Gram y cultivos. Las salmonelas crecen bien en medios no selectivos o enriquecidos como el agar sangre, agar chocolate o caldo nutritivo, pero las muestras de heces que contienen una flora bacteriana mixta requieren medios selectivos como el MacConkey, xilosa-lisina-desoxicolato, sulfito de bismuto o agar *Salmonella-Shigella* para su aislamiento.

Aunque se han desarrollado otros métodos de diagnóstico rápido, como la aglutinación en látex y la inmunofluorescencia, para el diagnóstico de *Salmonella* en cultivos hay pocas pruebas comparables para una detección serológica rápida. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa ofrecen una alternativa rápida a los cultivos clásicos, pero aún no son de uso corriente en el contexto clínico.

TRATAMIENTO

El tratamiento adecuado de las infecciones por *Salmonella* depende del tipo de presentación clínica de la infección. En los niños con gastroenteritis son fundamentales la valoración clínica rápida, la corrección de la deshidratación y del desequilibrio electrolítico y la instauración de medidas de mantenimiento (v. cap. 340). Los antibióticos no suelen recomendarse para tratar la gastroenteritis aislada no complicada por *Salmonella* porque pueden suprimir la flora intestinal normal y prolongar tanto la excreción de *Salmonella* como el riesgo remoto de producir un estado de portador crónico (por lo general en adultos). Sin embargo, dado el riesgo de bacteriemia en los lactantes (menores de 3 meses) y de diseminación de la enfermedad en los grupos de alto riesgo con inmunodepresión (VIH, tumores malignos, tratamiento inmunosupresor, drepanocitosis, estados de inmunodeficiencia), estos niños deben recibir un antibiótico adecuado elegido empíricamente hasta que se disponga de los resultados del cultivo (tabla 198-3). La cepa de *S.* Typhimurium fagotipo DT104 suele ser resistente a los 5 fármacos siguientes: ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, sulfamidas y tetraciclina. Una proporción creciente de esta misma cepa también presenta una menor sensibilidad a las fluoroquinolonas. Dada la mayor mortalidad asociada a las infecciones por *Salmonella* multirresistente es necesario realizar antibiogramas en todas las cepas humanas. Las infecciones por *Salmonella* sospechosa de ser multirresistente deberían controlarse estrechamente y tratarse con un antibiótico adecuado.

Tabla 198-3 Tratamiento de la gastroenteritis por *Salmonella*

MICROORGANISMO E INDICACIÓN	DOSIS Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
Infecciones por *Salmonella* en lactantes menores de 3 meses o personas inmunodeprimidas (además de un tratamiento apropiado del trastorno de base)	Cefotaxima 100-200 mg/kg/día cada 6-8 h durante 5-14 días *o* Ceftriaxona 75 mg/kg/día una vez al día durante 7 días *o* Ampicilina 100 mg/kg/día cada 6-8 h durante 7 días *o* Cefixima 15 mg/kg/día durante 7-10 días

PRONÓSTICO

En la mayoría de los niños sanos la recuperación de la gastroenteritis por *Salmonella* es completa. Sin embargo, los niños con desnutrición y los niños que no reciben un tratamiento de soporte óptimo (v. caps. 58 y 340) presentan un riesgo de desarrollar una diarrea prolongada y complicaciones. Los lactantes pequeños y los pacientes inmunodeprimidos a menudo desarrollan una afectación sistémica, un curso prolongado y focos extraintestinales. En especial, los niños con infección por VIH y por *Salmonella* pueden tener una evolución florida.

Después de la infección las SNT se excretan por las heces durante una mediana de 5 semanas. Es infrecuente que exista un estado prolongado de portador (<1%), pero se puede producir en niños con enfermedades de la vía biliar y colelitiasis secundaria a una hemólisis crónica. El estado prolongado de portador de *Salmonella* es infrecuente en niños sanos, pero se ha descrito en los que padecen alguna inmunodeficiencia de base. Durante el período de excreción de *Salmonella* el paciente puede infectar a otras personas, de forma directa por la vía fecal-oral o de forma indirecta al contaminar los alimentos.

PREVENCIÓN

La prevención de la transmisión de las infecciones por *Salmonella* al ser humano requiere el control de la infección en el reservorio animal, el uso juicioso de los antibióticos en las granjas de productos lácteos y de ganado, la prevención de la contaminación de los productos alimenticios elaborados a partir de animales y el empleo de las medidas de higiene elementales en la manipulación de alimentos tanto en las cocinas privadas como en las comerciales (tabla 198-4). Debido a que los brotes extensos suelen relacionarse con la producción en masa de alimentos, hay que saber que la contaminación de una sola máquina utilizada para la preparación de los alimentos puede provocar un brote; es esencial una limpieza meticulosa de todos los equipos. Un suministro de agua limpia y la educación respecto al lavado de las manos y de la preparación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 198-4	Recomendaciones para la prevención del contagio de *Salmonella* de reptiles y anfibios al ser humano
Los propietarios de tiendas de mascotas, los profesionales sanitarios y los veterinarios deberían informar a los propietarios y posibles compradores de reptiles y anfibios sobre los riesgos y la prevención de la salmonelosis cuando se tienen estos animales	
Las personas con mayor riesgo de infección o de complicaciones graves por la salmonelosis (p. ej., niños menores de 5 años y personas inmunodeprimidas) deberían evitar el contacto con reptiles y anfibios, así como con cualquier objeto que haya estado en contacto con ellos	
Los reptiles y anfibios deben mantenerse alejados de hogares donde vivan niños menores de 5 años o personas inmunodeprimidas. Una familia que vaya a tener un hijo debe sacar cualquier reptil o anfibio del hogar antes del nacimiento del niño	
Los reptiles y anfibios no deberían permitirse en las guarderías	
Las personas siempre deberían lavarse las manos de forma concienzuda con agua y jabón después de manipular reptiles y anfibios o sus jaulas	
No se debe permitir que los reptiles y anfibios vayan libremente por la casa o zona habitada	
Los reptiles y anfibios deben mantenerse alejados de las cocinas y otras zonas donde se preparen alimentos. Las pilas de las cocinas no deben usarse para bañar a estos animales ni para lavar sus platos, jaulas o acuarios. Si se emplean las bañeras con estos fines deberían limpiarse de forma exhaustiva y desinfectarse con lejía	
Los reptiles y anfibios de zonas públicas (p. ej., zoos y exposiciones) deberían alejarse del contacto directo o indirecto con los responsables, salvo en áreas diseñadas a tal fin equipadas con dispositivos adecuados para lavarse las manos. No se debería permitir llevar comida a las zonas de contacto con animales	

De los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Reptile-associated salmonellosis—selected states, 1998-2002, MMWR Morb Mortal Wkly Rep *52:12061210, 2003.*

y almacenamiento de los alimentos son fundamentales para reducir la transmisión interpersonal. Las salmonelas pueden permanecer viables si el método de cocinado no logra que la comida alcance una temperatura superior a 65,5 °C durante más de 12 minutos. Los progenitores deben recibir información sobre el riesgo de mantener reptiles como mascotas en hogares donde vivan lactantes pequeños.

A diferencia de los países desarrollados, se sabe relativamente poco sobre la transmisión de las infecciones por SNT en los países en vías de desarrollo, y es probable que la transmisión interpersonal pueda ser relativamente más relevante en algunos contextos. Aunque se han utilizado algunas vacunas en animales, en la actualidad no se dispone de una vacuna contra las infecciones por SNT. Las infecciones deben notificarse a las autoridades sanitarias, para que los brotes puedan ser identificados e investigados. Dado el rápido aumento de las resistencias entre las cepas de *Salmonella* es obligatorio llevar a cabo una regulación rigurosa del uso de antibióticos en los piensos animales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

198.2 Fiebre entérica (fiebre tifoidea)

Zulfiqar Ahmed Bhutta

La fiebre entérica, denominada más comúnmente fiebre tifoidea, sigue siendo endémica en muchos países en vías de desarrollo. Dada la facilidad de los viajes en la actualidad, en la mayoría de los países desarrollados se notifican casos con regularidad, por lo general al regresar de esos viajes.

ETIOLOGÍA

La fiebre tifoidea está causada por *S. enterica* serovariedad Typhi (*S.* Typhi), que es una bacteria gramnegativa. Un cuadro muy similar, pero con frecuencia menos grave, se debe a *Salmonella* Paratyphi A y en menos ocasiones a *S.* Paratyphi B (Schottmulleri) y *S.* Paratyphi C (Hirschfeldii). *S.* Typhi causa 10 veces más casos de enfermedad que *S.* Paratyphi, aunque la proporción de las infecciones por *S.* Paratyphi está aumentando en algunas partes del mundo por razones que no están claras. Aunque *S.* Typhi comparte muchos genes con *Escherichia coli* y al menos un 95% de los genes con *S.* Typhimurium, algunos grupos de genes específicos denominados *islotes de patogenicidad* y otros genes han sido adquiridos durante la evolución. La inactivación de ciertos genes únicos, así como la adquisición o pérdida de genes únicos o de islas de ADN extensas, pueden haber contribuido a la adaptación al huésped y a la restricción de *S.* Typhi.

Uno de los productos génicos más específicos es la cápsula polisacárida Vi (virulencia), que está presente en alrededor del 90% de todas las cepas de *S.* Typhi recién aisladas y que tiene un efecto protector contra la acción bactericida del suero de los pacientes infectados.

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que anualmente se producen más de 26,9 millones de casos de fiebre tifoidea, de los que el 1% lleva a la muerte. La mayor parte de la carga que supone la enfermedad se produce en Asia. Además, el número estimado de casos paratifoideos al año es de 5,4 millones. En 2010 se notificaron 13,5 millones de casos de fiebre tifoidea, y las fiebres tifoidea y paratifoidea juntas fueron responsables de la pérdida de más de 12 millones de años de vida ajustados por la discapacidad. La mortalidad causada por la fiebre tifoidea en el mismo año fue de 7,2 por 100.000 personas en la región subsahariana de África. Dada la carencia de medios microbiológicos en los países en vías de desarrollo, estas cifras pueden ser más representativas del síndrome clínico que de la enfermedad demostrada mediante cultivo. En la mayoría de los países desarrollados la incidencia de la fiebre tifoidea es menor de 15 casos por 100.000 habitantes y la mayor parte se produce en viajeros. En cambio, la incidencia puede variar considerablemente en los países en vías de desarrollo, con tasas estimadas en 100-1.000 casos por 100.000 habitantes. Hay también diferencias significativas en cuanto a la distribución por edades y la población de riesgo. Los estudios basados en la población realizados en el sur de Asia también indican que, al contrario de lo que se pensaba previamente, la incidencia específica por edad de la fiebre tifoidea puede ser mayor en niños menores de 5 años, en asociación con unas tasas comparativamente superiores de complicaciones y hospitalización.

La fiebre tifoidea se caracteriza por la aparición de resistencia a los antibióticos. Después de varios brotes esporádicos de infección por *S.* Typhi resistente al cloranfenicol, muchas cepas de *S.* Typhi desarrollaron multirresistencia mediada por plásmidos a los tres antibióticos principales: ampicilina, cloranfenicol y trimetoprima-sulfametoxazol. Hay también un aumento considerable en los aislados de *S.* Typhi resistentes al ácido nalidíxico, así como la aparición de aislados resistentes a fluoroquinolonas. Los aislados resistentes al ácido nalidíxico aparecieron por vez primera en el sudeste asiático y en India y dan cuenta en la actualidad de la mayoría de los casos de fiebre tifoidea asociados con viajes en Estados Unidos.

S. Typhi está muy adaptada a la infección en el ser humano, hasta el punto de que ha perdido la capacidad de provocar enfermedades transmisibles en otros animales. El descubrimiento de un gran número de seudogenes en esta bacteria sugiere que el genoma de este patógeno ha experimentado un proceso de degeneración para facilitar una asociación especializada con el huésped humano. Por tanto, el contacto directo o indirecto con una persona infectada (enferma o portador crónico) es un requisito previo para la infección. La ingesta de alimentos o de agua contaminada con *S.* Typhi procedente de heces humanas es el modo más frecuente de transmisión, aunque se han descrito brotes en los países en vías de desarrollo transmitidos por el agua debido a las malas instalaciones sanitarias o a la contaminación. En otras partes del mundo, las ostras y otros mariscos cultivados en agua contaminada por aguas residuales y el uso de heces humanas como fertilizante también pueden provocar la infección.

booksmedicos.org

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Reptile-associated salmonellosis—selected states, 1998-2002, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52:1206-1210, 2003.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Outbreak of multidrug-resistant *Salmonella typhimurium* associated with rodents purchased at retail pet stores—United States, December 2003-October 2004, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 54:429-434, 2005.

Centers for Disease Control and Prevention CDC): Notes from the field: Update on human Salmonella typhimurium infections associated with aquatic frogs–United States, 2009-2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:628, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Notes from the field: Human *Salmonella* infantis infections linked to dry dog food–United States and Canada, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:436, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Notes from the field: *Salmonella typhi* infections associated with contaminated water–Zimbabwe, October 2011-May 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:435, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Multistate outbreak of human *Salmonella typhimurium* infections linked to contact with pet hedgehogs–United States, 2011-2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:73, 2013.

Chiu CH, Chuang CH, Chiu S, et al: *Salmonella enterica* serotype choleraesuis infections in pediatric patients, *Pediatrics* 117:e1193-e1196, 2006.

Coburn B, Grassl GA, Finlay BB: *Salmonella*, the host and disease: a brief review, *Immunol Cell Biol* 85:112-118, 2007.

Crump JA, Mintz ED: Global trends in typhoid and paratyphoid fever, *Clin Infect Dis* 50:241-246, 2010.

de Jong HK, Parry CM, van der Poll T, et al: Host-pathogen interaction in invasive Salmonellosis, *PLoS Pathog* 8(10):e1002933, 2012.

Feasey NA, Dougan G, Kingsley RA, et al: Invasive non-typhoidal salmonella disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa, *Lancet* 379: 2489-2499, 2012.

Graham SM: Salmonellosis in children in developing and developed countries and populations, *Curr Opin Infect Dis* 15:507-512, 2000.

Hanning IB, Nutt JD, Ricke SC: Salmonellosis outbreaks in the United States due to fresh produce: sources and potential intervention measures, *Foodborne Pathog Dis* 6:635-648, 2009.

Haraga A, Ohlson MB, Miller SI: Salmonellae interplay with host cells, *Nat Rev Microbiol* 6:53-66, 2008.

Helms M, Simonsen J, Molbak K: Quinolone resistance is associated with increased risk of invasive illness or death during infection with *Salmonella* serotype Typhimurium, *J Infect Dis* 198:1652-1654, 2004.

Helms M, Vastrup P, Gerner-Smidt P, et al: Excess mortality associated with antimicrobial drug-resistant *Salmonella typhimurium*, *Emerg Infect Dis* 8: 490-495, 2002.

Hohmann EL: Nontyphoidal salmonellosis, *Clin Infect Dis* 32:263-269, 2001.

International Food Safety Authorities Network: Antimicrobial-resistant *Salmonella*. Available at: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_03_Salmonella_Apr05_en.pdf.

Jackson BR, Griffin PM, Cole D, et al: Outbreak associated *Salmonella enterica* serotypes and food commodities 1998-2008, United States, *Emerg Infect Dis* 19:1239-1244, 2013.

Jones TF, Ingram LA, Fullerton KE, et al: A case-control study of the epidemiology of sporadic salmonella infection in infants, *Pediatrics* 118:2380-2387, 2006.

McEwen SA, Fedorka-Cray PJ: Antimicrobial use and resistance in animals, *Clin Infect Dis* 34(Suppl 3):S93-S106, 2002.

Morpeth SC, Ramadhani HO, Crump JA: Invasive non-Typhi *Salmonella* disease in Africa, *Clin Infect Dis* 49:606-611, 2009.

Santos RL, Tsolis RM, Baumler AJ, et al: Pathogenesis of *Salmonella*-induced enteritis, *Braz J Med Biol Res* 36:3-12, 2003.

Sirinavin S, Chiemchanya S, Vorachit M: Systemic nontyphoidal *Salmonella* infection in normal infants in Thailand, *Pediatr Infect Dis J* 20:581-587, 2001.

Stevens MP, Humphrey TJ, Maskell DJ: Molecular insights into farm animal and zoonotic *Salmonella* infections, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:2709-2723, 2009.

Walsh AL, Phiri AJ, Graham SM, et al: Bacteremia in febrile Malawian children: clinical and microbiologic features, *Pediatr Infect Dis J* 19:312-318, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PATOGENIA

La fiebre entérica se produce por la ingesta del microorganismo y se han descrito varias fuentes de contaminación fecal, incluyendo las comidas de puestos callejeros y la contaminación de embalses.

Los experimentos con voluntarios humanos han establecido que la dosis infecciosa es de unos 10^5-10^9 microorganismos, con un período de incubación que oscila entre 4 y 14 días, en función de la dosis inoculada de bacterias viables. Tras la ingesta se cree que las bacterias invaden el organismo a través de la mucosa intestinal en el íleon terminal, posiblemente a través de células especializadas que detectan antígenos, denominadas células M, situadas sobre los tejidos linfoides asociados al intestino, o bien a través de los enterocitos o de una vía paracelular. *S.* Typhi atraviesa la mucosa intestinal tras adherirse a las microvellosidades por un complejo mecanismo en el que interviene la ondulación de la membrana, la remodelación de la actina y la internalización en una vacuola intracelular. A diferencia de SNT, *S.* Typhi expresa factores de virulencia capaces de disminuir la respuesta inflamatoria del huésped mediada por el receptor de reconocimiento de patógenos. Dentro de las placas de Peyer del íleon terminal *S.* Typhi atraviesa la barrera intestinal mediante varios mecanismos, incluidas las células M en el epitelio asociado a folículos, las células epiteliales y las células dendríticas. En las vellosidades *Salmonella* puede introducirse a través de las células M o pasar a través de células epiteliales comprometidas o entre ellas.

En contacto con las células epiteliales, *S.* Typhi ensambla el sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-1 y transloca efectores al interior del citoplasma. Estos efectores activan las guanosina trifosfatasas Rho del huésped, lo que da lugar a la reordenación del citoesqueleto actínico en las ondulaciones de la membrana, la inducción de las vías de proteína cinasa activada por mitógenos y la desestabilización de las uniones herméticas. Los cambios en el citoesqueleto actínico son modulados todavía más por las proteínas SipA y SipC de unión a la actina y provocan captación bacteriana. La señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos activa el factor de transcripción proteína activadora 1 y el factor nuclear κB, que, a su vez, activa la producción de IL-8. La desestabilización de las uniones herméticas permite la transmigración de leucocitos polimorfonucleares desde la superficie basolateral a la superficie apical, la fuga de líquido paracelular y el acceso de bacterias a la superficie basolateral. Poco después de la internalización de *S.* Typhi por macropinocitosis, las salmonelas están encerradas en un fagosoma grande que se forma por ondulaciones de la membrana. Más tarde, el fagosoma se fusiona con los lisosomas, se acidifica y se encoge hasta adherirse alrededor de la bacteria, formando la vacuola que contiene *Salmonella*. El sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-2 es inducido en el interior de la vacuola que contiene *Salmonella* y transloca las proteínas efectoras SifA y PipB2, que contribuyen a la formación de filamentos inducida por *Salmonella* a lo largo de los microtúbulos. Se ha aislado y caracterizado la toxina de *S.* Typhi, y se ha visto que tiene dos subunidades A, PltA y CdtB, que son homólogos de la subunidades A de las toxinas tosferínica y distensora citoletal, respectivamente. Su única subunidad B, PltB, es homólogo de uno de los componentes de la subunidad B heteropentamérica de la toxina tosferínica. Aunque todavía no se han identificado las dianas celulares de la actividad difosfato de adenosina glucosiltransferásica de PltA, CdtB es una ADNasa que produce daños en el ADN e induce la detención del ciclo celular. *S.* Typhi produce toxina tifoidea sólo en el interior de células de mamífero y después la proteína es transportada hasta el entorno extracelular por un mecanismo de transporte específico en el que están implicados intermediarios de transportadores de vesículas (fig. 198-4). Estos hallazgos abren la puerta a futuras oportunidades para desarrollar estrategias diagnósticas y preventivas.

Después de atravesar la mucosa intestinal, los microorganismos *S.* Typhi se introducen en el sistema linfoide mesentérico y luego pasan al torrente sanguíneo por los linfáticos. Esta bacteriemia primaria suele ser asintomática y con frecuencia los resultados de los hemocultivos son negativos en esta fase de la enfermedad. Las bacterias vehiculadas por la sangre se diseminan por todo el cuerpo y se piensa que colonizan los órganos del sistema reticuloendotelial, donde se pueden replicar en el interior de los macrófagos. Después de un período de replicación bacteriana los microorganismos de *S.* Typhi son arrojados a la sangre, lo que provoca una bacteriemia secundaria que coincide con el comienzo de los síntomas clínicos y marca el final del período de incubación.

Los estudios in vitro con líneas celulares humanas han demostrado diferencias cualitativas y cuantitativas en la respuesta de las células epiteliales a *S.* Typhi y *S.* Typhimurium respecto a la secreción de citocinas y quimiocinas. Por tanto, al evitar que se desencadene una respuesta inflamatoria precoz en el intestino, *S.* Typhi podría colonizar tejidos

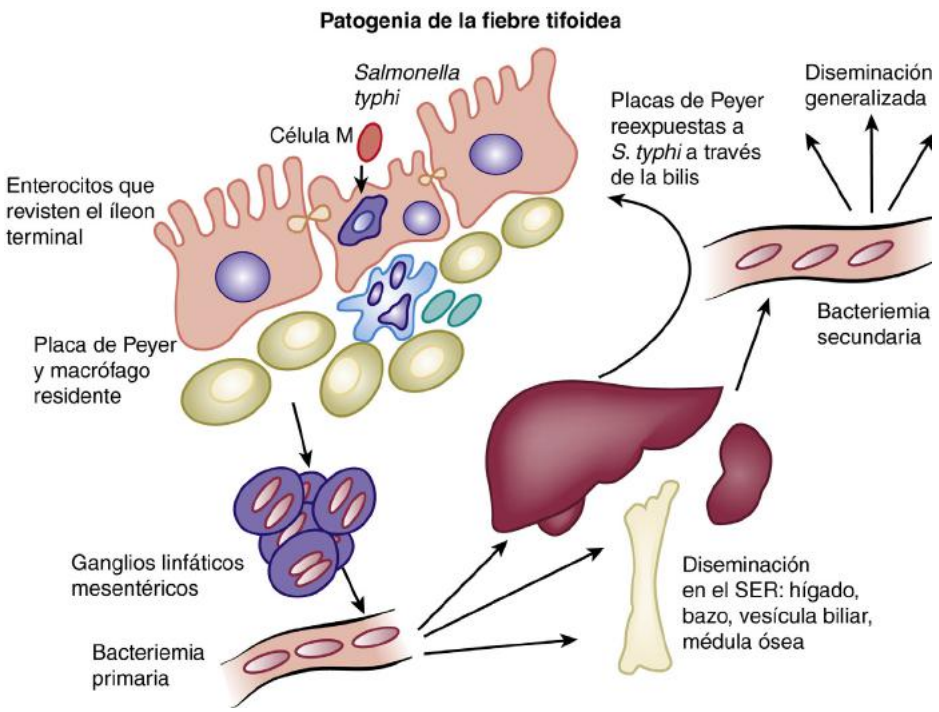

Figura 198-4 Patogenia de la fiebre tifoidea. SRE, sistema reticuloendotelial. *(Adaptada de Richens J: Typhoid fever. En Cohen J, Powderly WG, Opal SM, editores:* Infectious diseases, *2.ª ed., Londres, 2004, Mosby, págs. 1561-1566.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y órganos más profundos. La infección por *S.* Typhi produce una respuesta inflamatoria en las capas más profundas de la mucosa y el tejido linfoide subyacente, con hiperplasia de las placas de Peyer, así como una necrosis posterior y el desprendimiento del epitelio suprayacente con ulceración. Las úlceras pueden sangrar, pero suelen curar sin dejar cicatriz ni producir estenosis. La lesión inflamatoria puede penetrar en ocasiones en la capa muscular y en la serosa del intestino y provocar una perforación. Los ganglios linfáticos mesentéricos, el hígado y el bazo aparecen hiperémicos y también suelen presentar áreas de necrosis focal. Puede observarse una respuesta mononuclear en la médula ósea en asociación con áreas de necrosis focal. Los cambios morfológicos debidos a la infección por *S.* Typhi son menos marcados en los lactantes en comparación con los de los niños mayores y los adultos.

Se cree que se necesitan varios genes de virulencia, como el sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-2, para que la bacteria tenga propiedades de virulencia y la capacidad de provocar una infección sistémica. El antígeno capsular polisacárido de superficie Vi encontrado en *S.* Typhi interfiere en la fagocitosis al evitar la unión de C3 a la superficie de la bacteria. La capacidad de los microorganismos para sobrevivir en el interior de los macrófagos tras la fagocitosis es un rasgo significativo de virulencia codificado por el regulón PhoP y puede estar relacionado con los efectos metabólicos sobre las células huésped. La aparición ocasional de diarrea puede explicarse por la presencia de una toxina relacionada con la toxina del cólera y con la enterotoxina termolábil de *E. coli.* El síndrome clínico de fiebre y síntomas sistémicos se debe a la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1β y TNF-α) a partir de las células infectadas.

Además de la virulencia de los microorganismos infecciosos, varios factores del huésped y su inmunidad también pueden tener un papel destacado en la predisposición a la infección. Existe una asociación entre la susceptibilidad a la fiebre tifoidea y los genes humanos de los locus del sistema principal de histocompatibilidad de las clases II y III. Los pacientes infectados por VIH tienen un riesgo mucho mayor de sufrir una infección clínica por *S.* Typhi y *S.* Paratyphi. De modo similar, los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* también tienen un mayor riesgo de adquirir una fiebre tifoidea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación de la fiebre tifoidea suele ser de 7-14 días, pero depende del tamaño del inóculo ingerido y varía entre 3 y 30 días. La presentación clínica varía desde una enfermedad leve con febrícula, malestar general y una ligera tos seca a un cuadro clínico grave con dolor abdominal y numerosas complicaciones.

Muchos factores influyen en la gravedad y la evolución clínica global de la infección. Entre ellos se encuentra la duración de la enfermedad antes del inicio de un tratamiento adecuado, la elección del tratamiento antibiótico, la edad, la exposición previa o los antecedentes vacunales, la virulencia de la cepa bacteriana, la cantidad del inóculo ingerido y diversos factores del huésped que afectan al estado inmunitario.

La presentación de la fiebre tifoidea también puede diferir en función de la edad. Aunque ciertos datos de Sudamérica y de partes de África sugieren que la fiebre tifoidea puede manifestarse como una enfermedad leve en niños pequeños, esta presentación puede variar en otras partes del mundo. Cada vez hay más datos procedentes del sur de Asia indicativos de que la presentación de la enfermedad puede ser más grave en niños menores de 5 años, con tasas de complicaciones y de hospitalización comparativamente mayores. La diarrea, la toxicidad y complicaciones como la coagulopatía intravascular diseminada también son más frecuentes en la lactancia, lo que da lugar a una mayor mortalidad. Sin embargo, algunas de las demás manifestaciones y complicaciones de la fiebre tifoidea que aparecen en adultos, como la bradicardia relativa, las manifestaciones neurológicas y la hemorragia digestiva, son infrecuentes en niños.

La fiebre tifoidea suele manifestarse con febrícula asociada a una gran variedad de manifestaciones, como mialgias generalizadas, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia, dolor abdominal y anorexia (tabla 198-5). En los niños la diarrea puede ocurrir en los estadios iniciales de la enfermedad y puede ir seguida de estreñimiento. Si no existen signos focales el estadio inicial de la enfermedad puede ser difícil de diferenciar de otras enfermedades endémicas como el paludismo y la fiebre dengue. La fiebre puede elevarse de forma gradual, pero el clásico ascenso de la fiebre en escalera es relativamente infrecuente. En alrededor del 25% de los casos puede observarse un exantema maculoso o maculopapuloso (manchas rosas) en torno al 7.°-10.° día de la enfermedad y las lesiones pueden aparecer en grupos de 10-15 en la zona inferior del tórax y el abdomen con una duración de 2-3 días (fig. 198-5). Estas lesiones pueden ser difíciles de ver en niños de piel oscura. Los pacientes tratados de forma ambulatoria tienen fiebre (99%), pero menos vómitos, diarrea, hepatomegalia, esplenomegalia y mialgias que los pacientes que requieren el ingreso hospitalario.

Tabla 198-5 Características frecuentes de la fiebre tifoidea en niños*

CARACTERÍSTICA	TASA (%)
Fiebre elevada	95
Legua saburral	76
Anorexia	70
Vómitos	39
Hepatomegalia	37
Diarrea	36
Toxicidad	29
Dolor abdominal	21
Palidez	20
Esplenomegalia	17
Estreñimiento	7
Cefalea	4
Ictericia	2
Obnubilación	2
Íleo	1
Perforación intestinal	0,5

*Datos recogidos en Karachi, Pakistán, de 2.000 niños.

La presentación de la fiebre tifoidea puede verse atenuada por enfermedades coexistentes y por el diagnóstico y la administración de antibióticos de modo precoz. En las áreas endémicas para el paludismo y en las partes del mundo donde la esquistosomiasis es frecuente la presentación de la enfermedad también puede ser atípica. Además, se sabe que la infección por *S.* Typhi multirresistente es un cuadro clínico más grave, con tasas más elevadas de toxicidad, complicaciones y mortalidad, lo que puede deberse a la mayor virulencia, así como al mayor número de bacterias circulantes. La aparición de infecciones tifoideas resistentes al ácido nalidíxico y a las fluoroquinolonas se asocia con mayores tasas de mortalidad y de fracaso terapéutico. Estos hallazgos pueden tener implicaciones para los algoritmos terapéuticos, sobre todo en las áreas endémicas con tasas elevadas de fiebre tifoidea resistente a múltiples fármacos y resistente a ácido nalidíxico o fluoroquinolonas.

Si no se producen complicaciones los síntomas y signos físicos desaparecen de forma gradual en 2-4 semanas; sin embargo, la enfermedad puede asociarse a desnutrición en algunos de los niños afectados. Aunque la fiebre entérica causada por *S.* Paratyphi se ha considerado por lo general una enfermedad más leve, ha habido varios brotes de infecciones con cepas de *S.* Paratyphi A multirresistentes, lo que sugiere que la fiebre paratifoidea también puede ser grave, con una morbilidad y complicaciones significativas.

COMPLICACIONES

Aunque muchos pacientes con fiebre entérica presentan una alteración de la función hepática, es relativamente infrecuente encontrar una hepatitis con relevancia clínica, ictericia y colecistitis. Estas alteraciones pueden asociarse a una tasa más elevada de evolución adversa.

booksmedicos.org

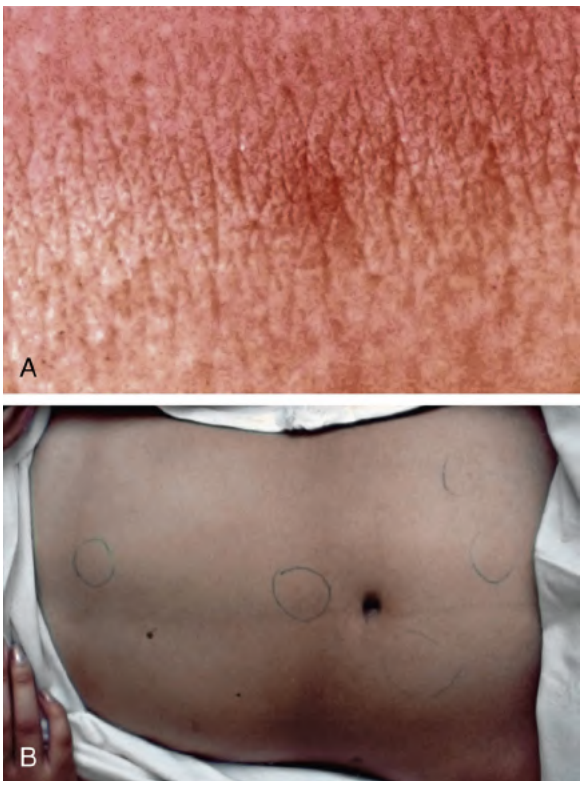

Figura 198-5 **A,** Pápula rosada en un voluntario con fiebre tifoidea experimental. **B,** Pequeño grupo de pápulas que suele estar localizado en el abdomen. Estas lesiones pueden ser difíciles de identificar, sobre todo en personas de piel oscura. *(De Huang DB, DuPont HL: Problem pathogens: extra-intestinal complications of Salmonella enterica serotype Typhi infection,* Lancet Infect Dis *5:341-348, 2005.)*

La hemorragia intestinal (<1%) y la perforación (0,5-1%) son infrecuente en los niños. La perforación intestinal puede ir precedida de un aumento significativo del dolor abdominal (por lo general en la fosa ilíaca derecha), hipersensibilidad, vómitos y signos de peritonitis. La perforación intestinal y la peritonitis pueden acompañarse de un aumento súbito del pulso, hipotensión, hipersensibilidad abdominal marcada y defensa, así como de una posterior rigidez abdominal. En muchos casos se observa leucocitosis con desviación izquierda y aire libre en las radiografías abdominales.

Entre las complicaciones infrecuentes está la miocarditis tóxica, que puede manifestarse como arritmias, bloqueo sinoauricular o shock cardiogénico (tabla 198-6). Las complicaciones neurológicas también son relativamente infrecuentes en los niños; pueden consistir en delirio, psicosis, aumento de la presión intracraneal, ataxia cerebelosa aguda, corea, hipoacusia y síndrome de Guillain-Barré. Aunque la mortalidad puede ser más elevada cuando aparecen complicaciones neurológicas, se suele producir la recuperación sin secuelas. Otras complicaciones descritas son necrosis mortal de la médula ósea, coagulación intravascular diseminada, síndrome hemolítico-urémico, pielonefritis, síndrome nefrótico, meningitis, endocarditis, parotiditis, orquitis y linfadenitis supurativa.

La propensión a convertirse en portador sigue la epidemiología de la enfermedad de la vesícula biliar y aumenta con la edad del paciente y la resistencia a los antibióticos de las cepas prevalentes. Aunque se dispone de pocos datos, las tasas de portadores crónicos son menores en los niños que en los adultos.

DIAGNÓSTICO

El dato fundamental para el diagnóstico de la fiebre tifoidea es un resultado positivo en un hemocultivo o en un cultivo de otra localización anatómica. Los resultados de los hemocultivos son positivos en el 40-60% de los pacientes durante las fases iniciales de la enfermedad y los de los urocultivos y de los coprocultivos son positivos después de la primera semana. Ocasionalmente, los coprocultivos también pueden ser positivos durante el período de incubación. Sin embargo, la sensibilidad

Tabla 198-6 Complicaciones infecciosas extraintestinales de la fiebre tifoidea causada por *Salmonella enterica* serotipo Typhi

SISTEMA AFECTADO	PREVALENCIA (%)	FACTORES DE RIESGO	COMPLICACIONES
Sistema nervioso central	3-35	Residencia en región endémica, tumor maligno, endocarditis, cardiopatía congénita, infecciones de los senos paranasales, infecciones pulmonares, meningitis, traumatismo, cirugía, osteomielitis craneal	Encefalopatía, edema cerebral, empiema subdural, absceso cerebral, meningitis, ventriculitis, parkinsonismo transitorio, trastornos de la motoneurona, ataxia, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, psicosis
Sistema cardiovascular	1-5	Anomalías cardíacas (p. ej., valvulopatías previas, cardiopatía reumática o cardiopatías congénitas)	Endocarditis, miocarditis, pericarditis, arteritis, insuficiencia cardíaca congestiva
Sistema respiratorio	1-6	Residencia en región endémica, infección pulmonar previa, drepanocitosis, abuso de alcohol, diabetes, infección por VIH	Neumonía, empiema, fístula broncopleural
Sistema osteoarticular	<1	Drepanocitosis, diabetes, lupus eritematoso sistémico, linfoma, hepatopatía, cirugía previa o traumatismo, extremos de edad, uso de corticoides	Osteomielitis, artritis séptica
Sistema hepatobiliar	1-26	Residencia en región endémica, infecciones piógenas, consumo de drogas intravenosas, traumatismo esplénico, VIH, hemoglobinopatía	Colecistitis, hepatitis, abscesos hepáticos, absceso esplénico, peritonitis, íleo paralítico
Sistema genitourinario	<1	Anomalías del tracto urinario, pélvicas y sistémicas	Infección del tracto urinario, absceso renal, infecciones pélvicas, absceso testicular, prostatitis, epididimitis
Infecciones de los tejidos blandos	Al menos 17 casos publicados en la literatura de lengua inglesa	Diabetes	Absceso del psoas, absceso glúteo, vasculitis cutánea
Sistema hematológico	Al menos 5 casos publicados en la literatura de lengua inglesa		Síndrome de hemofagocitosis

De Huang DB, DuPont HL: Problem pathogens: extra-intestinal complications of Salmonella enterica *serotype Typhi infection,* Lancet Infect Dis *5:341-348, 2005.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de los hemocultivos para el diagnóstico de la fiebre tifoidea en muchos países en vías de desarrollo es limitada porque el empleo generalizado de antibióticos puede dificultar la confirmación bacteriológica. Aunque los cultivos de la médula ósea pueden incrementar la probabilidad de lograr la confirmación bacteriológica de la fiebre tifoidea, la recogida de muestras es difícil y relativamente invasiva.

Los resultados de otras pruebas de laboratorio son inespecíficos. Aunque el recuento de leucocitos suele ser bajo en relación con la fiebre y la toxicidad existe un amplio rango en las cifras; en los niños más pequeños la leucocitosis suele ser común y puede alcanzar valores de 20.000-25.000 células/μl. La trombocitopenia puede ser un marcador de enfermedad grave y acompañarse de coagulopatía intravascular diseminada. Las pruebas de función hepática pueden estar alteradas, pero es infrecuente encontrar una insuficiencia hepática grave.

La clásica prueba de Widal mide los anticuerpos producidos contra los antígenos O y H de *S.* Typhi, pero carece de sensibilidad y especificidad en las áreas endémicas. Dado que se producen numerosos falsos positivos y falsos negativos, el diagnóstico de fiebre tifoidea sólo con esta prueba es propenso a errores. Se han diseñado otras pruebas diagnósticas relativamente más recientes que detectan de forma directa los antígenos específicos de *S.* Typhi en el suero o el antígeno Vi de *S.* Typhi en la orina. Sin embargo, pocas de ellas han demostrado ser lo bastante sólidas en estudios a gran escala. Un análisis por reacción en cadena de la polimerasa anidada que usa cebadores *H1-d* se ha usado para amplificar genes específicos de *S.* Typhi en la sangre de pacientes; es un método prometedor para establecer un diagnóstico rápido, especialmente debido al bajo nivel de bacteriemia en la fiebre entérica. A pesar de estas innovaciones, en gran parte de los países en vías de desarrollo el pilar fundamental del diagnóstico sigue siendo clínico, y en estas áreas se han evaluado varios algoritmos diagnósticos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En las áreas endémicas la fiebre tifoidea puede simular muchas enfermedades febriles comunes sin signos focales. En los niños con manifestaciones multisistémicas las fases iniciales de la fiebre tifoidea pueden confundirse con otras afecciones, como una gastroenteritis aguda, una bronquitis y una bronconeumonía. Posteriormente se debe realizar el diagnóstico diferencial con el paludismo, la sepsis producida por otras bacterias patógenas, infecciones producidas por microorganismos intracelulares como la tuberculosis, la brucelosis, la tularemia, la leptospirosis y la rickettsiosis, e infecciones víricas como la fiebre dengue, la hepatitis y la mononucleosis infecciosa.

TRATAMIENTO

El diagnóstico precoz de la fiebre tifoidea y la instauración de un tratamiento adecuado son esenciales. La gran mayoría de los niños con fiebre tifoidea pueden recibir tratamiento domiciliario con antibióticos orales y un seguimiento médico estrecho de las complicaciones o del fracaso de la respuesta al tratamiento. Los pacientes con vómitos persistentes, diarrea grave y distensión abdominal pueden requerir hospitalización y tratamiento antibiótico parenteral.

Existen varios principios terapéuticos generales de la fiebre tifoidea. El reposo, la hidratación y la atención adecuados son esenciales para corregir el desequilibrio hidroelectrolítico. El tratamiento antipirético (paracetamol 10-15 mg/kg/4-6 horas v.o.) debería administrarse a demanda. Se debe seguir una dieta blanda fácil de digerir a menos que el paciente presente distensión abdominal o íleo. El tratamiento antibiótico es fundamental para minimizar las complicaciones (tabla 198-7). Se ha sugerido que la pauta tradicional con cloranfenicol o amoxicilina se asocia a tasas de recidiva del 5-15% y del 4-8%, respectivamente, mientras que las quinolonas y las cefalosporinas de 3.ª generación presentan tasas de curación más elevadas. El tratamiento antibiótico de la fiebre tifoidea infantil también se ve influenciado por la prevalencia de la resistencia a los antibióticos. En las últimas 2 décadas la aparición de cepas de *S.* Typhi multirresistentes (es decir, cepas totalmente resistentes a la amoxicilina, la trimetoprima-sulfametoxazol y el cloranfenicol) ha requerido aplicar tratamiento con fluoroquinolonas, que son los fármacos de elección para la salmonelosis en adultos, con cefalosporinas como alternativa. La aparición de resistencia a las quinolonas ha generado una gran presión sobre los sistemas sanitarios públicos, porque las opciones terapéuticas alternativas son limitadas.

Aunque algunos investigadores sugieren que los niños con fiebre tifoidea deberían recibir fluoroquinolonas como los adultos, otros autores cuestionan este enfoque, debido a la posibilidad de que se desarrolle

Tabla 198-7 Tratamiento de la fiebre tifoidea infantil

	Tratamiento óptimo			Fármacos alternativos eficaces		
SENSIBILIDAD	**ANTIBIÓTICO**	**DOSIS DIARIA (mg/kg/día)**	**DÍAS**	**ANTIBIÓTICO**	**DOSIS DIARIA (mg/kg/día)**	**DÍAS**
FIEBRE TIFOIDEA NO COMPLICADA						
Sensibilidad total	Cloranfenicol	50-75	14-21	Fluoroquinolona (p. ej., ofloxacino o ciprofloxacino)	15	5-7*
	Amoxicilina	75-100	14			
Multirresistencia	Fluoroquinolona	15	5-7	Azitromicina	8-10	7
	o					
	Cefixima	15-20	7-14	Cefixima	15-20	7-14
Resistente a quinolonas†	Azitromicina	8-10	7	Cefixima	20	7-14
	o					
	Ceftriaxona	75	10-14			
FIEBRE TIFOIDEA GRAVE						
Sensibilidad total	Fluoroquinolona, como ofloxacino	15	10-14	Cloranfenicol	100	14-21
				Amoxicilina	100	
Multirresistencia	Fluoroquinolona	15	10-14	Ceftriaxona	60	10-14
				o		
				Cefotaxima	80	10-14
Resistente a quinolonas	Ceftriaxona	60	10-14	Azitromicina	10-20	7
	Cefotaxima	80	10-14	Fluoroquinolona	20	7-14

*Un ciclo de 3 días también es eficaz, sobre todo para la contención epidémica.

†El tratamiento óptimo para la fiebre tifoidea resistente a quinolonas no se ha determinado. La azitromicina, las cefalosporinas de tercera generación o las dosis altas de fluoroquinolonas durante 10-14 días son eficaces.

Modificada de la Organización Mundial de la Salud: Treatment of typhoid fever. En: World Health Organization: Background document: the diagnosis, prevention and treatment of typhoid fever. Communicable disease surveillance and response: vaccines and biologicals, *Ginebra, 2003, Organización Mundial de la Salud, págs. 19-23. Disponible en http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_V&B_03.07.pdf.*

booksmedicos.org

una mayor resistencia a estos antibióticos y a que las quinolonas aún no están autorizadas para su uso generalizado en niños. Una revisión sistemática de la base de datos Cochrane sobre el tratamiento de la fiebre tifoidea también indica que hay pocas evidencias que respalden la administración indiscriminada de fluoroquinolonas en todos los casos de fiebre tifoidea. La azitromicina puede ser un antibiótico alternativo en niños con fiebre tifoidea no complicada.

Además de los antibióticos hay que destacar la relevancia del tratamiento de soporte y del mantenimiento de un equilibrio hidroelectrolítico adecuado. Aunque el tratamiento adicional con dexametasona (3 mg/kg como dosis inicial seguidos de 1 mg/kg cada 6 horas durante 48 horas) se recomienda en los pacientes muy graves con shock, obnubilación, estupor o coma, los corticoides sólo deben administrarse bajo condiciones estrictamente controladas y supervisión, ya que su empleo puede enmascarar los signos de complicaciones abdominales.

PRONÓSTICO

El pronóstico de un paciente con fiebre entérica depende de la rapidez del diagnóstico y de la instauración de un tratamiento adecuado. Otros factores son la edad del paciente, el estado general de salud y el serotipo de *Salmonella* causante de la infección y de las complicaciones que ocurran. Los lactantes y los niños con desnutrición subyacente y los pacientes infectados con cepas multirresistentes presentan más riesgo de tener una evolución adversa.

A pesar de un tratamiento adecuado, el 2-4% de los niños infectados pueden experimentar una recidiva tras la respuesta terapéutica inicial. Las personas que excretan *S.* Typhi durante 3 meses o más tras la infección se consideran portadores crónicos. El riesgo de convertirse en portador crónico es bajo en los niños (<2% de todos los niños infectados) y aumenta con la edad. En los niños con esquistosomiasis puede desarrollarse un estado de portador crónico urinario.

PREVENCIÓN

Entre los principales factores de riesgo de fiebre tifoidea el fundamental es la contaminación del suministro de agua con aguas residuales. Otros factores de riesgo para el desarrollo de fiebre tifoidea son congestión, contacto con otro paciente o individuo febril y falta de agua y de servicios sanitarios. Durante los brotes es importante combinar la cloración de la fuente central con la purificación doméstica del agua. En las situaciones endémicas el consumo de alimentos en puestos callejeros, sobre todo de helados y de fruta cortada, se identifica como un factor de riesgo significativo. La diseminación interpersonal por los portadores crónicos también es un elemento destacado, y debería intentarse la realización de una detección selectiva del estado de portador de *S.* Typhi dirigida especialmente a los manipuladores de alimentos y a los grupos de alto riesgo. Una vez identificados, los portadores crónicos deben recibir asesoramiento sobre el riesgo de transmisión de la enfermedad y consejos acerca de la importancia del lavado de las manos.

La vacuna clásica de células completas inactivadas por el calor para la fiebre tifoidea se asocia a una tasa inaceptablemente elevada de efectos secundarios y se ha retirado en gran parte de su uso sanitario. De forma general, en la actualidad se dispone de dos vacunas que pueden usarse en niños. Una vacuna viva atenuada y de administración por vía oral, obtenida de la cepa Ty21a de *S.* Typhi, tiene una buena eficacia (67-82%) durante períodos de hasta 5 años. Es raro que se produzcan efectos adversos significativos. La vacuna polisacárida capsular Vi puede usarse en niños mayores de 2 años. Esta última se administra en inyección única por vía i.m., con una dosis de recuerdo cada 2 años, y ofrece una protección del 70-80%. En la actualidad se recomiendan las vacunas a personas que viajen a zonas endémicas, pero pocos países han introducido estrategias de vacunación a gran escala. Estudios previos en Sudamérica han demostrado protección frente a la fiebre tifoidea en escolares con el empleo de una vacuna oral con una cepa Ty21 atenuada.

Varios proyectos a gran escala con empleo de una vacuna polisacárida Vi en Asia han demostrado una eficacia protectora frente a la fiebre tifoidea en todos los grupos de edad, pero los datos sobre protección en niños pequeños (menores de 5 años) han mostrado diferencias entre los estudios. La reciente vacuna conjugada Vi tiene una eficacia protectora superior al 90% en los niños más pequeños y puede proporcionar protección en áreas del mundo donde una gran proporción de los niños en edad preescolar se encuentran en riesgo de padecer fiebre entérica o tifoidea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **199**

Shigella

Theresa J. Ochoa y Thomas G. Cleary

Shigella causa una infección entérica invasiva aguda que se manifiesta clínicamente por diarrea, con frecuencia sanguinolenta. Se utiliza el término *disentería* para describir el síndrome de diarrea sanguinolenta con fiebre, espasmos abdominales, dolor rectal y heces mucoides. El término disentería bacilar se utiliza con frecuencia para distinguir la disentería causada por *Shigella* de la disentería amebiana causada por *Entamoeba histolytica*.

ETIOLOGÍA

La disentería bacilar está producida por cuatro especies de *Shigella: Shigella dysenteriae* (serogrupo A), *Shigella flexneri* (serogrupo B), *Shigella boydii* (serogrupo C) y *Shigella sonnei* (serogrupo D). El grupo A posee 15 serotipos, el grupo B 19 serotipos, el grupo C 19 serotipos y el grupo D 1 serotipo. La clasificación por especies tiene implicaciones terapéuticas significativas porque las especies difieren tanto en su distribución geográfica como en su sensibilidad a los antibióticos.

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que cada año se producen aproximadamente 80-165 millones de casos de shigelosis en todo el mundo, lo que da lugar a más de un millón de muertes; la mayoría de estos casos y muertes se producen en países en vías de desarrollo. En diversos estudios se han estimado tasas de incidencia similares, aunque con menos muertes por una disminución de la tasa de letalidad. En Estados Unidos se documentan aproximadamente 14.000 casos al año, aunque se piensa que la frecuencia real de la infección es de 450.000 casos al año. *Shigella* es el tercer patógeno más importante que se identifica en la red Foodborne Disease Active Surveillance Network de Estados Unidos. Aunque la infección puede ocurrir a cualquier edad es más frecuente durante el segundo y tercer año de vida. Alrededor del 70% de todos los episodios y el 60% de todos los fallecimientos relacionados con *Shigella* se producen en niños menores de 5 años. La infección en los primeros 6 meses de vida es poco frecuente, por razones que se desconocen. La leche materna de mujeres que viven en áreas endémicas contiene anticuerpos frente a los antígenos de virulencia mediados por plásmidos y a los lipopolisacáridos, y la lactancia materna podría explicar parcialmente la incidencia relacionada con la edad.

Las infecciones asintomáticas en los niños y en los adultos son frecuentes en las áreas endémicas. La infección por *Shigella* se produce más frecuentemente durante los meses cálidos en los climas templados y durante la estación lluviosa en los climas tropicales. Ambos sexos se ven afectados por igual. En las sociedades industrializadas *S. sonnei* es la causa más frecuente de disentería bacilar, seguida de *S. flexneri;* en las sociedades preindustriales la causa más habitual es *S. flexneri,* seguida de *S. sonnei*. *S. boydii* se encuentra sobre todo en India. La infección por el serotipo 1 de *S. dysenteriae* tiende a producir epidemias masivas, aunque en Asia y en África también presenta un carácter endémico, donde se asocia con unas elevadas tasas de mortalidad (5-15%). Sin embargo, se ha visto un cambio temporal en el dominio de serogrupos de *Shigella*. Recientemente la transición epidemiológica ha favorecido que *S. sonnei* haya pasado a ser el serogrupo dominante en algunos países, aunque no está claro el motivo de este fenómeno.

El agua y los alimentos contaminados (a menudo ensaladas u otra comida que requiera una considerable manipulación de los ingredientes)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Buckle GC, Walker CL, Black RE, et al: Typhoid fever and paratyphoid fever: systematic review to estimate global morbidity and mortality for 2010, *J Glob Health* 2:10401, 2012.

Crump JA, Barrett TJ, Nelson JT, et al: Reevaluating fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella enterica* serotype Typhi and for non-Typhi salmonellae, *Clin Infect Dis* 37:75-81, 2003.

Crump JA, Luby SP, Mintz ED: The global burden of typhoid fever, *Bull World Health Organ* 82:346-353, 2004.

Crump JA, Mintz ED: Global trends in typhoid and paratyphoid Fever, *Clin Infect Dis* 50:241-246, 2010.

Date KA, Bentsi-Enchill AD, Fox KK, et al: Typhoid fever surveillance and vaccine use–South-East Asia and Western Pacific Regions, 2009-2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:855-860, 2014.

Dolecek C, Tran TP, Nguyen NR, et al: A multi-center randomised controlled trial of gatifloxacin versus azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adults in Vietnam, *PLoS One* 3:e2188, 2008.

Effa EE, Lassi ZS, Critchley JA, et al: Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever), *Cochrane Database Syst Rev*(10):CD004530, 2011.

Fangtham M, Wilde H: Emergence of *Salmonella paratyphi* A as a major cause of enteric fever: need for early detection, preventive measures, and effective vaccines, *J Travel Med* 15:344-350, 2008.

Frenck RW Jr, Mansour A, Nakhla I, et al: Short-course azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adolescents, *Clin Infect Dis* 38:951-957, 2004.

Gasem MH, Keuter M, Dolmans WM, et al: Persistence of salmonellae in blood and bone marrow: randomized controlled trial comparing ciprofloxacin and chloramphenicol treatments against enteric fever, *Antimicrob Agents Chemother* 47:1727-1731, 2003.

House D, Bishop A, Parry C, et al: Typhoid fever: pathogenesis and disease, *Curr Opin Infect Dis* 14:573-578, 2001.

Huang DB, DuPont HL: Problem pathogens: extra-intestinal complications of *Salmonella enterica* serotype Typhi infection, *Lancet Infect Dis* 5:341-348, 2005.

Luby SP, Faizan MK, Fisher-Hoch SP, et al: Risk factors for typhoid fever in an endemic setting, Karachi, Pakistan, *Epidemiol Infect* 120:129-138, 1998.

Lynch MF, Blanton EM, Bulens S, et al: Typhoid fever in the United States, 1999-2006, *JAMA* 302:859-865, 2009.

Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al: Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet* 15:2197-2223, 2012.

Parry CM, Hien TT, Dougan G, et al: Typhoid fever, *N Engl J Med* 347:1770-1782, 2002.

Prakash P, Mishra OP, Singh AK, et al: Evaluation of nested PCR in diagnosis of typhoid fever, *J Clin Microbiol* 43:431-432, 2005.

Raffatellu M, Wilson RP, Winter SE, et al: Clinical pathogenesis of typhoid fever, *J Infect Dev Ctries* 2(4):260-266, 2008.

Sinha A, Sazawal S, Kumar R, et al: Typhoid fever in children aged less than 5 years, *Lancet* 354:734-737, 1999.

Song J, Gao X, Galán JE: Structure and function of the *Salmonella Typhi* chimaeric A(2)B(5) typhoid toxin, *Nature* 499:350-354, 2013.

Sur D, Ochiai RL, Bhattacharya SK, et al: A cluster-randomized effectiveness trial of Vi typhoid vaccine in India, *N Engl J Med* 361:335-344, 2009.

Wain J, House D, Parkhill J, et al: Unlocking the genome of the human typhoid bacillus, *Lancet Infect Dis* 2:163-170, 2002.

World Health Organization: Background document: the diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. Communicable disease surveillance and response vaccines and biologicals, Geneva, 2013, World Health Organization. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_V&B_03.07.pdf.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

son vectores importantes. La exposición a agua dulce y agua salada es un factor de riesgo de infección. La propagación rápida dentro de la familia, en las prisiones o en las guarderías demuestra la capacidad de las shigelas para transmitirse de persona a persona y el requerimiento de ingesta de muy pocos microorganismos para causar enfermedad. La ingesta de tan sólo 10 microorganismos del serotipo 1 de *S. dysenteriae* puede producir la disentería. Por el contrario, se requiere la ingesta de 10^8-10^{10} microorganismos de *Vibrio cholerae* para que se produzca la enfermedad del cólera.

PATOGENIA

Shigella tiene mecanismos especializados para sobrevivir al bajo pH gástrico. *Shigella* sobrevive al entorno ácido del estómago y pasa por el intestino hasta el colon, su órgano diana. El rasgo de virulencia básico que comparten todas las shigelas es la capacidad de invasión de las células colónicas al activar una serie de proteínas reguladas por la temperatura. Este mecanismo de invasión se halla codificado en un plásmido de gran tamaño (220 Kb) que a temperatura corporal sintetiza un grupo de polipéptidos encargados de la invasión y destrucción celular. Las shigelas que pierden el plásmido de virulencia dejan de ser patógenas. Las cepas enteroinvasivas de *Escherichia coli* que albergan un plásmido estrechamente relacionado que contiene estos genes de invasión se comportan desde un punto de vista clínico como *Shigella*. El plásmido de virulencia codifica un sistema de secreción de tipo III requerido para desencadenar la entrada en las células epiteliales y la apoptosis en macrófagos. Este sistema de secreción transloca las moléculas efectoras desde el citoplasma bacteriano a la membrana y al citoplasma de la célula diana. El sistema de secreción de tipo III está compuesto por aproximadamente 50 proteínas, incluidas las proteínas Mxi y Spa implicadas en el ensamblaje y regulación del sistema de secreción de tipo III, chaperonas (IpgA, IpgC, IpgE y Spa15), activadores de transcripción (VirF, VirB y MxiE), translocadores (IpaB, IpaC e IpaD) y aproximadamente 30 proteínas efectoras. Además de los principales rasgos de virulencia codificados por plásmidos, para mostrar una virulencia completa se requieren factores codificados por cromosomas.

Shigella atraviesa la barrera celular epitelial por transcitosis a través de las células M y se encuentra con los macrófagos residentes. Las bacterias evaden la degradación en los macrófagos al inducir la apoptosis, que se acompaña de una señalización proinflamatoria. Las bacterias libres invaden las células epiteliales desde la cara basolateral, se mueven al interior del citoplasma por polimerización actínica y se diseminan a las células adyacentes. La señalización proinflamatoria por los macrófagos y las células epiteliales activa aún más la respuesta inmunitaria innata afectando a los linfocitos citolíticos naturales y atrae leucocitos polimorfonucleares (PMN). La entrada de PMN desintegra el revestimiento celular epitelial, que inicialmente exacerba la infección y la destrucción tisular al facilitar la invasión de más bacterias. En último término, los PMN fagocitan y destruyen los microorganismos *Shigella,* contribuyendo de este modo a la resolución de la infección.

Algunas shigelas fabrican toxinas como la toxina *Shiga* y enterotoxinas. La toxina *Shiga* es una potente exotoxina que inhibe la síntesis proteica y es producida en cantidades elevadas por el serotipo 1 de *S. dysenteriae,* por un subgrupo de *E. coli,* denominado *E. coli* enterohemorrágicas o productoras de toxina *Shiga*, y en ocasiones por otros microorganismos. La toxina *Shiga* inhibe la síntesis proteica para dañar las células endoteliales a fin de desencadenar la grave complicación del síndrome hemolítico-urémico. La supresión dirigida de los genes de las otras enterotoxinas (*ShET1* y *ShET2*) disminuyó la incidencia de fiebre y disentería en voluntarios durante los estudios de desarrollo de la vacuna. Los lipopolisacáridos son factores de virulencia para todas las shigelas; otros rasgos son relevantes sólo para unos pocos serotipos (p. ej., síntesis de toxina *Shiga* por el serotipo 1 de *S. dysenteriae* y *ShET1* por *S. flexneri* 2a).

Las alteraciones anatomopatológicas de la shigelosis tienen lugar principalmente en el colon. Dichas alteraciones son más intensas en el colon distal, aunque también puede haber pancolitis. Estos microorganismos atraviesan el epitelio del colon a través de las células M en el epitelio asociado a folículos situado sobre las placas de Peyer. Macroscópicamente se puede observar edema de la mucosa localizado o difuso, mucosa friable, ulceraciones, hemorragias y exudados. Microscópicamente se aprecian ulceraciones, seudomembranas, muerte de las células epiteliales, infiltración de polimorfonucleares y de células mononucleares extendiéndose desde la mucosa hasta la capa muscular de la mucosa y edema en la región submucosa.

RESPUESTA INMUNITARIA

La inmunidad innata a la infección por *Shigella* se caracteriza por la inducción de una inflamación aguda con reclutamiento masivo de PMN y posteriormente destrucción tisular masiva. En el ser humano el análisis de la expresión de citocinas en las biopsias rectales de pacientes infectados en la fase aguda de la enfermedad ha puesto de manifiesto una activación de genes proinflamatorios, como los que codifican IL-1β, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral α y factor de necrosis tumoral β, aunque los genes antiinflamatorios que codifican IL-10 y el factor de crecimiento transformante β están también activados. El control de la invasión por *Shigella* en las células del epitelio intestinal depende del interferón γ. La inmunidad específica frente a *Shigella* producida por la infección natural se caracteriza por la inducción de una respuesta humoral. Se producen inmunoglobulina A secretoria local e inmunoglobulina G sérica contra el lipopolisacárido y algunos efectores de proteínas (Ipas). Se piensa que la protección es específica de serotipo. La inmunidad protectora natural aparece sólo después de varios episodios de infección, es de corta duración y parece ser eficaz en la limitación de la reinfección, sobre todo en los niños pequeños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

La disentería bacilar es clínicamente similar con independencia del serotipo infeccioso. Hay algunas diferencias clínicas, sobre todo en relación con la mayor gravedad y el riesgo de complicaciones en la infección por *S. dysenteriae* serotipo 1. La ingesta de shigelas se sigue de un período de incubación de 12 horas a varios días antes de que aparezcan los síntomas. Es típico que se produzca dolor abdominal intenso, fiebre alta, vómitos, anorexia, toxicidad generalizada, tenesmo y defecación dolorosa. La diarrea puede ser acuosa y de gran volumen al principio y evoluciona a unas deposiciones frecuentes, de pequeño volumen, mucoides y con sangre. En la mayoría de los niños no se produce progresión al estadio de diarrea sanguinolenta, pero en algunos se presentan heces con sangre desde el comienzo. Puede producirse una intensa deshidratación a consecuencia de las pérdidas de líquidos y electrólitos relacionadas con los vómitos y las heces. Sin tratamiento la diarrea puede durar 7-10 días y sólo en un 10% de los pacientes aproximadamente se prolonga más de 10 días. Se puede observar diarrea persistente en los niños desnutridos, en casos de SIDA y, con menor frecuencia, en niños previamente sanos. Incluso la enfermedad no disentérica también puede complicarse con la persistencia de la misma.

La exploración física muestra inicialmente distensión abdominal y dolor a la palpación, sonidos intestinales hiperactivos y un recto doloroso a la exploración digital. Puede haber prolapso rectal, sobre todo en niños desnutridos. Los signos neurológicos son una de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes de la disentería bacilar; se observan hasta en un 40% de los niños hospitalizados. *E. coli* enteroinvasiva puede producir una toxicidad neurológica parecida. Antes o después del comienzo de la diarrea es posible encontrar convulsiones, cefalea, letargo, confusión, rigidez de nuca o alucinaciones. La causa de estos trastornos neurológicos se desconoce. En el pasado estos síntomas se atribuían a la neurotoxicidad de la toxina *Shiga,* pero hoy se sabe que dicha hipótesis es falsa, porque los microorganismos que se aíslan en niños con convulsiones relacionadas con *Shigella* no suelen producir dicha toxina. Las convulsiones se presentan en ocasiones cuando no hay fiebre elevada, lo que sugiere que las convulsiones febriles simples no explican el cuadro. En un pequeño número de pacientes la hipocalcemia y la hiponatremia se pueden asociar a convulsiones. Aunque los síntomas a menudo sugieran una infección del sistema nervioso central y se observe una pleocitosis del líquido cefalorraquídeo con un nivel de proteínas mínimamente elevado, la meningitis debida a *Shigella* es poco frecuente. Teniendo en cuenta diferentes estudios con animales se ha sugerido que los mediadores proinflamatorios, como el factor de necrosis

booksmedicos.org

tumoral α y la IL-1β, el óxido nítrico y la hormona liberadora de corticotropina, desempeñan todos ellos un papel en la mayor sensibilidad a las convulsiones causadas por *S. dysenteriae*.

La complicación más habitual de la shigelosis es la deshidratación. La secreción inadecuada de hormona antidiurética con hiponatremia intensa puede complicar la disentería, sobre todo cuando el agente etiológico es *S. dysenteriae*. Son comunes la hipoglucemia y la enteropatía con pérdida de proteínas, alteraciones que disminuyen con un tratamiento antibiótico temprano y adecuado. La bacteriemia es infrecuente excepto en niños o mujeres infectadas por el VIH, niños desnutridos, lactantes pequeños y niños con infección por el serotipo 1 de *S. dysenteriae*. Cuando se produce bacteriemia con disentería (<5%) tiene tanta probabilidad de estar producida por otra bacteria entérica como por la propia *Shigella*. La presencia de *E. coli, Klebsiella* y otras bacterias intestinales en los hemocultivos de niños con shigelosis puede reflejar la pérdida de la función de barrera durante la colitis grave. La tasa de mortalidad es elevada (próxima al 20%) cuando se produce sepsis, y es mucho más frecuente en las personas infectadas por el VIH que en las que no lo están. Otra complicación grave observada es la coagulación intravascular diseminada, sobre todo en los niños muy pequeños y desnutridos. Puesto que las shigelas atraviesan la barrera mucosa intestinal, estas complicaciones son sorprendentemente infrecuentes.

La shigelosis neonatal es infrecuente. Los recién nacidos pueden presentar sólo febrícula con diarrea no sanguinolenta. Sin embargo, las complicaciones son más habituales que en los niños mayores y consisten en septicemia, meningitis, deshidratación, perforación del colon y megacolon tóxico.

Entre las complicaciones frecuentes de la infección por el serotipo 1 de *S. dysenteriae* se incluyen la hemólisis, la anemia y el síndrome hemolítico-urémico. Este síndrome se debe a la lesión endotelial vascular producida por la toxina *Shiga;* las cepas de *E. coli* productoras de toxina *Shiga* (p. ej., *E. coli* 0157:H7, *E. coli* 0111:NM y *E. coli* 026:H11, y con menos frecuencia en muchos otros serotipos) también causan síndrome hemolítico-urémico (v. cap. 518).

Otras complicaciones poco frecuentes son el prolapso rectal, el megacolon tóxico, la colitis seudomembranosa (asociada por lo general con *S. dysenteriae*), la hepatitis colestásica, la conjuntivitis, la iritis, las úlceras corneales, la neumonía, la artritis (generalmente 2-5 semanas después de la enteritis), la artritis reactiva, la cistitis, la miocarditis y la vaginitis (típicamente con una secreción teñida de sangre asociada con *S. flexneri*). Aunque las complicaciones quirúrgicas de la shigelosis son infrecuentes pueden ser graves; las más habituales son obstrucción intestinal y apendicitis, con y sin perforación.

En promedio, la gravedad de la enfermedad y el riesgo de muerte son menores en la enfermedad causada por *S. sonnei* y mayores en la infección por *S. dysenteriae* tipo 1. Los grupos de riesgo de enfermedad grave y de malos desenlaces son los lactantes, los adultos de más de 50 años, los niños no amamantados, los niños infectados por el VIH o que se recuperan del sarampión, los niños y adultos desnutridos y los pacientes con deshidratación, pérdida de conocimiento, hipotermia o hipertermia, hiponatremia, menor frecuencia de las deposiciones, o que tienen historia de convulsión cuando se ven por vez primera. La muerte es un desenlace infrecuente en los niños mayores con buen estado de nutrición. Son múltiples los factores que contribuyen a la muerte en los niños desnutridos con shigelosis: enfermedad en el primer año de vida, alteración del estado de consciencia, deshidratación, hipotermia, trombocitopenia, anemia, hiponatremia, insuficiencia renal, hiperpotasemia, hipoglucemia, bronconeumonía y bacteriemia.

El síndrome de Ekiri o «encefalopatía tóxica letal» es un trastorno infrecuente y no bien conocido que asocia la aparición de toxicidad grave, convulsiones, hiperpirexia extrema y cefalea seguida de edema cerebral y un rápido desenlace mortal sin sepsis ni deshidratación importante.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque las manifestaciones clínicas sugieren una shigelosis no son lo suficientemente específicas como para establecer un diagnóstico de certeza. Puede haber confusión con la infección por *Campylobacter jejuni,* género *Salmonella, E. coli* enteroinvasiva, *E. coli* productora de la toxina *Shiga* (p. ej., *E. coli* 0157:H7), *Yersinia enterocolitica, Clostridium difficile* y *E. histolytica,* así como con una enfermedad inflamatoria intestinal.

DIAGNÓSTICO

Los datos de presunción que apoyan el diagnóstico de disentería bacilar son el hallazgo de sangre y de leucocitos en las heces (por lo general, más de 50 o 100 PMN por campo, lo que confirma la existencia de colitis) y la demostración en sangre periférica de leucocitosis con una espectacular desviación a la izquierda (a menudo con más cayados que neutrófilos segmentados). Habitualmente el recuento leucocitario periférico total es de 5.000-15.000 células/μl, aunque también es posible observar leucopenia o reacciones leucemoides.

El coprocultivo y el cultivo de las torundas con exudados rectales aumentan las posibilidades de diagnosticar la infección por *Shigella*. Los medios de cultivo deben incluir el agar de MacConkey, así como medios selectivos como el desoxicolato lisina-xilosa y el agar *Salmonella-Shigella*. Si las muestras no se pueden cultivar inmediatamente se deben emplear medios de transporte. Hay que utilizar los medios apropiados para excluir el género *Campylobacter* y otros patógenos. Los estudios realizados en los brotes epidémicos y en los casos de enfermedad provocada en voluntarios han demostrado que las técnicas de laboratorio a menudo no son capaces de confirmar la sospecha clínica de shigelosis, incluso aunque el patógeno se encuentre presente. Estudios con métodos moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa, indican que el cultivo infraestima significativamente la verdadera frecuencia de la infección. La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa mejora la cuantificación de la infección por *Shigella* en niños con diarrea moderada o grave en países de rentas bajas. Sin embargo, estos métodos habitualmente están disponibles sólo en laboratorios de investigación. Múltiples coprocultivos mejoran el rendimiento del aislamiento de *Shigella*. La insuficiencia diagnóstica de los cultivos hace que el médico tenga que guiarse de su criterio para abordar los síndromes clínicos compatibles con una shigelosis. En los niños con signos de toxicidad se deben obtener hemocultivos, especialmente en los lactantes muy pequeños o desnutridos debido al mayor riesgo de bacteriemia.

TRATAMIENTO

Al igual que en las gastroenteritis de otras etiologías, las primeras medidas que se deben adoptar en un niño con sospecha de shigelosis deben ser la corrección y el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico (v. cap. 340). No se deben emplear los fármacos que retrasan la motilidad intestinal (p. ej., hidrocloruro de difenoxilato con atropina o loperamida) por el riesgo de prolongar la enfermedad.

Se debe prestar una especial atención a la nutrición en aquellas áreas donde la desnutrición sea frecuente. Una dieta hiperproteica e hipercalórica durante la etapa de convalecencia estimula el crecimiento en los siguientes 6 meses. En estudios controlados se ha visto que los plátanos verdes cocinados, un alimento rico en almidones resistentes a amilasa, mejoran significativamente la evolución en la enfermedad grave. Una megadosis única de vitamina A (200.000 UI) disminuye la gravedad de la shigelosis en contextos donde sea frecuente la hipovitaminosis A. Los suplementos de zinc (20 mg de zinc elemental durante 14 días) disminuyen de modo significativo la duración de la diarrea, mejoran la ganancia de peso durante la recuperación y la respuesta inmunitaria a *Shigella* y disminuyen la enfermedad diarreica en los 6 meses posteriores en niños desnutridos.

La siguiente preocupación es la decisión sobre el empleo de antibióticos. Aunque algunos expertos recomiendan prescindir del tratamiento antibiótico debido a la naturaleza autolimitada de la infección, el coste de los fármacos y el riesgo de aparición de cepas resistentes, existe una lógica convincente a favor del tratamiento empírico de todos los niños en los que se sospeche firmemente una shigelosis. Incluso aunque no sea mortal, la enfermedad no tratada postra al niño durante varias semanas y puede causar una diarrea crónica o recurrente. Existe el riesgo de que aparezca o empeore una desnutrición durante la enfermedad prolongada, sobre todo en los niños de países en vías de desarrollo. El riesgo de eliminación continua de microorganismos y de infección posterior de los contactos familiares es otro argumento en contra de la estrategia de no emplear antibióticos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las especies de *Shigella* tienen una sensibilidad antimicrobiana variable. En general, *S. flexneri* tiende a ser más resistente que *S. boydii*. Existen considerables diferencias geográficas en la sensibilidad de las shigelas a los antibióticos. En Estados Unidos las cepas suelen ser resistentes a ampicilina (74%) y trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) (36%), aunque es infrecuente la resistencia al ácido nalidíxico (2%) y el ciprofloxacino (0,5%); no obstante, la resistencia a antimicrobianos en Estados Unidos difiere por raza, origen étnico, edad, antecedente de viaje y especie. En general, la proporción de aislados resistentes a antibióticos es menor en Norteamérica y Europa que en Asia o África. Por ejemplo, en China *S. sonnei* suele ser resistente a TMP-SMX (94,5%), ampicilina (40,3%), piperacilina (36,5%) y ceftriaxona (12,8%). En general *Shigella* es sensible in vitro a azitromicina, ceftriaxona, cefotaxima, cefixima, ácido nalidíxico y quinolonas. Sin embargo, en varias regiones se está describiendo resistencia a estos antibióticos. Por ejemplo, ha aparecido rápidamente *Shigella* resistente a ácido nalidíxico en Asia y África; la resistencia a ciprofloxacino es cada vez más frecuente en India; en algunos países se ha descrito resistencia a azitromicina y ceftriaxona.

Actualmente en la mayoría de los países en vías de desarrollo e industrializados las cepas de *Shigella* son con frecuencia resistentes a la ampicilina y la TMP-SMX; por tanto, estos fármacos no deben ser utilizados para el tratamiento empírico ante la sospecha de shigelosis; se pueden emplear sólo si se sabe que la cepa es sensible (p. ej., un brote causado por una cepa definida). A la vista de la frecuente aparición de microorganismos resistentes, el tratamiento empírico óptimo en niños con disentería debe incluir azitromicina, una cefalosporina de tercera generación, ácido nalidíxico o ciprofloxacino. Se puede utilizar ceftriaxona (50 mg/kg/24 h en dosis única diaria por vía i.v. o i.m.) como tratamiento empírico, sobre todo en los lactantes pequeños. También puede utilizarse la cefalosporina de tercera generación cefixima (8 mg/kg/24 h dividida cada 12-24 h); sin embargo, las cefalosporinas de primera y segunda generación son inadecuadas como fármacos alternativos a pesar de la sensibilidad observada in vitro. El ácido nalidíxico (55 mg/kg/24 h v.o., divididos en 4 dosis al día) constituye también una alternativa terapéutica aceptable cuando esté disponible. La azitromicina (12 mg/kg/24 h v.o. el primer día seguidos de 6 mg/kg/24 h los siguientes 4 días) ha demostrado ser una alternativa eficaz para la shigelosis. El ciprofloxacino (20-30 mg/kg/24 h divididos en 2 dosis) solía ser un fármaco alternativo para tratar la shigelosis, pero en la actualidad es el fármaco de elección recomendado por la Organización Mundial de la Salud para todos los pacientes con diarrea sanguinolenta, independientemente de su edad.

Aunque se describe que las quinolonas causan artropatía en animales inmaduros, el riesgo de daño articular en niños parece ser mínimo y se ve superado por el valor de estos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad potencialmente mortal. Sin embargo, algunos expertos recomiendan reservar estos agentes para los niños gravemente enfermos con disentería bacilar debida a un microorganismo que se sospeche o se sepa que es resistente a otros fármacos, pues el uso excesivo de quinolonas favorece el desarrollo de resistencia a estos fármacos.

El tratamiento de los pacientes con sospecha clínica de shigelosis debe iniciarse tras la primera exploración. Se deben obtener coprocultivos para excluir otros patógenos y como ayuda en caso de que sea necesario cambiar de antibiótico porque el niño no responde al tratamiento empírico. Si el niño presenta un cuadro de disentería típica y responde al tratamiento antibiótico empírico inicial debe continuarse dicho régimen durante un total de 5 días, incluso si los resultados del coprocultivo son negativos. El fundamento de esta recomendación se basa en la dificultad para cultivar *Shigella* a partir de las heces de pacientes enfermos durante estudios de la infección en voluntarios adultos. Ante un niño con coprocultivos iniciales negativos y falta de respuesta al tratamiento del síndrome disentérico se deben obtener nuevos cultivos y reevaluar al niño para valorar otros posibles diagnósticos.

PREVENCIÓN

Son numerosas las medidas que se han recomendado para disminuir el riesgo de transmisión de *Shigella* a los niños. Se debe animar a las madres a que prolonguen la lactancia de sus hijos. Las familias y el personal de las guarderías deben ser educados en las técnicas apropiadas del lavado de manos y animados a que se laven las manos después de hacer uso del servicio, cambiar pañales o dedicarse a la preparación de alimentos. Se les debe enseñar el modo de tratar elementos potencialmente contaminados como verduras crudas, pañales sucios y áreas de cambio de pañales. Los niños con diarrea deben quedar excluidos de las guarderías. Asimismo, deben ser supervisados cuando se lavan las manos después de haber hecho uso del baño. Los cuidadores deben ser informados del riesgo de transmisión si preparan alimentos cuando se encuentran enfermos con diarrea. Las familias deben ser educadas en relación con el riesgo de tragar agua contaminada de lagunas, lagos o charcas no tratados. En los países en vías de desarrollo un suministro de agua seguro y sistemas adecuados de recogida de basuras son medidas importantes para reducir el riesgo de shigelosis.

No se dispone todavía de una vacuna eficaz para prevenir la infección por *Shigella*. La inmunización frente al sarampión puede reducir de modo sustancial la incidencia y gravedad de las enfermedades diarreicas, incluida la shigelosis. Todos los lactantes deben ser inmunizados frente al sarampión a la edad recomendada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **200**

Escherichia coli

Theresa J. Ochoa y Thomas G. Cleary

Los microorganismos *Escherichia coli* son causas importantes de infecciones entéricas, así como de infecciones del tracto urinario (v. cap. 538), sepsis y meningitis en el recién nacido (v. cap. 109), y de bacteriemia y sepsis en pacientes inmunodeprimidos (v. cap. 178) y en pacientes con dispositivos intravasculares (v. cap. 179). En pacientes con infecciones por *E. coli* no asociadas a diarrea, un número elevado de estos patógenos ha adquirido plásmidos transferibles, lo que lleva a una producción de β-lactamasas de espectro extendido. Esto da lugar a resistencia a penicilinas, cefalosporinas y aztreonam; los carbapenems siguen siendo eficaces.

Las especies de *E. coli* pertenecen a la familia Enterobacteriaceae. Se trata de bacilos gramnegativos anaerobios facultativos que suelen fermentar la lactosa. La mayoría de los microorganismos *E. coli* fecales no causan diarrea. Se han caracterizado seis grupos principales de *E. coli* diarreogénicos atendiendo a criterios clínicos, bioquímicos y de genética molecular: *E. coli* enterotoxigénico (ECET); *E. coli* enteroinvasivo (ECEI); *E. coli* enteropatógeno (ECEP); *E. coli* productor de toxina *Shiga* (ECTS), también denominado *E. coli* enterohemorrágico (ECEH) o *E. coli* productor de verotoxina (ECVT); *E. coli* enteroagregante (ECEA), y *E. coli* difusamente adherente (ECDA).

Las cepas de *E. coli* también se pueden clasificar por el serogrupo, de manera que O se refiere al antígeno O del lipopolisacárido (LPS), o por serotipo, de manera que H se refiere al antígeno flagelar; por ejemplo *E. coli* O157:H7. Sin embargo, como cada patotipo contiene muchos serotipos (se han identificado 117 serotipos de ECET) y algunos serotipos pueden pertenecer a más de un patotipo (p. ej., O26:H11 puede ser ECEP o ECEH dependiendo de los genes de virulencia que estén presentes), la serotipificación muchas veces no ofrece la identificación definitiva de los patotipos.

Dado que *E. coli* pertenece a la flora fecal normal, la patogenicidad se define por la demostración de características de virulencia y la asociación de dichas características con enfermedad (tabla 200-1). El mecanismo por el que *E. coli* produce diarrea suele implicar la adherencia de la bacteria a un receptor glucoproteico o glucolipídico, tras lo que se produce alguna sustancia nociva que lesiona las células intestinales o que altera su función. Los genes de las propiedades virulentas y de la resistencia a los antibióticos suelen transportarse en plásmidos transferibles, en islas de patogenicidad o en bacteriófagos. En los países en vías de desarrollo los diversos *E. coli* diarreogénicos provocan infecciones frecuentes en los primeros años de vida; como grupo, *E. coli* diarreogénico es responsable del 30-40% de todos los casos de diarrea en el mundo. Son más

booksmedicos.org

Bibliografía

Ashida H, Ogawa M, Kim M, et al: *Shigella* deploy multiple countermeasures against host innate immune responses, *Curr Opin Microbiol* 14:16-23, 2011.

Carayol N, Tran Van Nhieu G: Tips and tricks about *Shigella* invasion of epithelial cells, *Curr Opin Microbiol* 16:32-37, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Outbreak of infections caused by Shigella sonnei with decreased susceptibility to azithromycin–Los Angeles, California, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:171, 2013.

Das SK, Ahmed S, Ferdous F, et al: Changing emergence of *Shigella* sero-groups in Bangladesh: observation from four different diarrheal disease hospitals, *PLoS One* 8:e62029, 2013.

Drews SJ, Lau C, Andersen M, et al: Laboratory based surveillance of travel-related *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri* in Alberta from 2002 to 2007, *Global Health* 6:20, 2010.

El-Gendy AM, Mansour A, Weiner MA, et al: Genetic diversity and antibiotic resistance in *Shigella dysenteriae* and *Shigella boydii* strains isolated from children aged <5 years in Egypt, *Epidemiol Infect* 140:299-310, 2012.

Folster JP, Pecic G, Bowen A, et al: Decreased susceptibility to ciprofloxacin among *Shigella* isolates in the United States, 2006 to 2009, *Antimicrob Agents Chemother* 55:1758-1760, 2011.

Ghosh S, Pazhani GP, Chowdhury G, et al: Genetic characteristics and changing antimicrobial resistance among *Shigella* spp. isolated from hospitalized diarrhoeal patients in Kolkata, India, *J Med Microbiol* 60(Pt 10):1460-1466, 2011.

Gu B, Cao Y, Pan S, et al: Comparison of the prevalence and changing resistance to nalidixic acid and ciprofloxacin of *Shigella* between Europe-America and Asia-Africa from 1998 to 2009, *Int J Antimicrob Agents* 40:9-17, 2012.

Keddy KH, Sooka A, Crowther-Gibson P, et al: Group for Enteric, Respiratory, and Meningeal Disease Surveillance in South Africa (GERMS-SA). Systemic shigellosis in South Africa, *Clin Infect Dis* 54:1448-1454, 2012.

Khan WA, Griffiths JK, Bennish ML: Gastrointestinal and extra-intestinal manifestations of childhood shigellosis in a region where all four species of *Shigella* are endemic, *PLoS One* 8:e64097, 2013.

Lindsay B, Ochieng JB, Ikumapayi UN, et al: Quantitative PCR for detection of *Shigella* improves ascertainment of *Shigella* burden in children with moderate-to-severe diarrhea in low-income countries, *J Clin Microbiol* 51:1740-1746, 2013.

Marteyn B, Gazi A, Sansonetti P: *Shigella*: a model of virulence regulation in vivo, *Gut Microbes* 3:104-120, 2012.

Nandy S, Mitra U, Rajendran K, et al: Subtype prevalence, plasmid profiles and growing fluoroquinolone resistance in *Shigella* from Kolkata, India (2001-2007): a hospital-based study, *Trop Med Int Health* 15:1499-1507, 2010.

Qu F, Bao C, Chen S, et al: Genotypes and antimicrobial profiles of *Shigella sonnei* isolates from diarrheal patients circulating in Beijing between 2002 and 2007, *Diagn Microbiol Infect Dis* 74:166-170, 2012.

Rabbani GH, Ahmed S, Hossain I, et al: Green banana reduces clinical severity of childhood shigellosis: a double-blind, randomized, controlled clinical trial, *Pediatr Infect Dis J* 28:420-425, 2009.

Roy SK, Raqib R, Khatun W, et al: Zinc supplementation in the management of shigellosis in malnourished children in Bangladesh, *Eur J Clin Nutr* 62(7): 849-855, 2008.

Shiferaw B, Solghan S, Palmer A, et al: Antimicrobial susceptibility patterns of *Shigella* isolates in Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet) sites, 2000-2010, *Clin Infect Dis* 54(Suppl 5):S458-S463, 2012.

Sun Q, Lan R, Wang J, et al: Identification and characterization of a novel *Shigella flexneri* serotype Yv in China, *PLoS One* 8(7):e70238, 2013.

Wang SM, Ma JC, Hao ZY, et al: Surveillance of shigellosis by real-time PCR suggests underestimation of shigellosis prevalence by culture-based methods in a population of rural China, *J Infect* 61:471-475, 2010.

Zhang W, Luo Y, Li J, et al: Wide dissemination of multidrug-resistant *Shigella* isolates in China, *J Antimicrob Chemother* 66:2527-2535, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 200-1 Características clínicas, patogenia y diagnóstico de las infecciones por *Escherichia coli* diarreogénicos

PATÓGENO	POBLACIÓN EN RIESGO	Características de la diarrea			Principales factores de virulencia		DIAGNÓSTICO
		ACUOSA	SANGUINOLENTA	DURACIÓN	FACTORES DE ADHERENCIA	TOXINAS	
ECET	>1 año y viajeros	+++	—	Aguda	Antígenos de factores de colonización (CFA); ECP	Enterotoxina termolábil (TL) Enterotoxina termoestable (TE)	Detección de enterotoxinas (TL, TE) mediante enzimoinmunoanálisis o PCR *(lt, st)*
ECEI	>1 año	+	++	Aguda	Antígeno plasmídico de invasión (IpaABCD)		Detección del antígeno del plásmido de invasión de *Shigella (ipaH)* mediante PCR
ECEP	<2 años	+++	+	Aguda, prolongada o persistente	Lesión U/B, intimina/Tir, EspABD, Bfp	Espf, Map, EAST1, SPATE *(EspC)*	Detección del gen de la intimina *(eae)* ± pili formadores de haces *(bfpA)* mediante PCR, y ausencia de toxinas *Shiga;* ensayo de adhesión a células HEp-2 (LA, LLA)
ECTS (ECEH/ ECVT)	6 meses-10 años y ancianos	+	+++	Aguda	Lesión U/B, intimina/Tir, EspABD	Toxinas *Shiga* (Stx1, Stx2 y variantes de Stx2)	Detección de toxinas *Shiga* mediante enzimoinmunoanálisis o PCR *(Stx1, Stx2);* coprocultivo en medio de MacConkey-sorbitol para detectar *E. coli* O157. Cultivo simultáneo para O157 y análisis sin cultivo para detectar toxinas *Shiga*
ECEA	<2 años, pacientes infectados por el VIH y viajeros	+++	+	Aguda, prolongada o persistente	Fimbrias de adherencia agregante (FAA)	SPATE (Pic, Pet), ShET1, EAST1	Detección de *AggR,* plásmido AA y otros genes de virulencia: *aap, aatA, astA, set1A* mediante PCR; ensayo de adhesión a células HEp-2 (AA)
ECDA	>1 año y viajeros	++	—	Aguda	Afa/Dr, AIDA-I	SPATE (Sat)	Detección de adhesinas Dr (daaC o daaD) y de genes asociados a Dr mediante PCR; ensayo de adhesión a células HEp-2 (DA)

—, no presente; +, presente; ++, común; +++ , muy común; AA, adherencia agregante; Bfp, pilus formador de fascículos; DA, adherencia difusa; EAST1, toxina termoestable enteroagregante; ECDA, *E. coli* difusamente adherente; ECEA, *E. coli* enteroagregante; ECEH, *E. coli* enterohemorrágico; ECEI, *E. coli* enteroinvasivo; ECEP, *E. coli* enteropatógeno; ECET, *E. coli* enterotoxigénico; ECP, pilus común de *Escherichia coli;* ECTS, *E. coli* productor de toxina *Shiga;* ECVT, *E. coli* productor de verotoxina; EspABD, proteínas A, B y D secretadas por *E. coli;* LA, adherencia localizada; lesión U/B, lesión de unión y borramiento; LLA, adherencia de tipo localizado; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; ShET1, enterotoxina 1 de *Shigella;* SPATE, autotransportador de proteasa de serina de Enterobacteriaceae; Tir, receptor de intimina translocado.

habituales en los meses cálidos en los climas templados y en los meses de la estación lluviosa en los climas tropicales. La mayoría de las cepas de *E. coli* (salvo ECTS) requieren un gran inóculo de microorganismos para producir la enfermedad. La infección se produce con más frecuencia cuando el lavado de manos o la eliminación de las aguas residuales no se realizan en condiciones óptimas. Las cepas diarreogénicas de *E. coli* también son relevantes en Estados Unidos y en Europa, aunque su epidemiología está peor definida en estas áreas que en los países en vías de desarrollo. En Estados Unidos los diversos microorganismos *E. coli* diarreogénicos podrían ser la causa de hasta un 30% de los casos de diarrea infecciosa en niños menores de 5 años.

En muchos estudios se han encontrado patotipos de *E. coli* diarreogénicos en una proporción elevada de niños sanos asintomáticos que viven en países desarrollados. La contaminación fecal (humana y animal), que es frecuente en los entornos desfavorecidos en los que viven muchos niños, facilita la transmisión de patógenos. Además, con los actuales métodos microbiológicos, muy sensibles, se pueden detectar pequeños números de bacterias en muestras de heces. Por tanto, es importante evaluar la prevalencia de diversos patógenos intestinales en niños con y sin diarrea para interpretar los resultados. La excreción de patógenos intestinales por personas sin diarrea se puede explicar por las características de los patógenos (heterogeneidad en la virulencia), el huésped (susceptibilidad del huésped, edad, estado nutricional, lactancia materna, inmunidad) y factores ambientales (tamaño del inóculo).

ESCHERICHIA COLI ENTEROTOXIGÉNICO

Los microorganismos ECET dan cuenta de una fracción importante de diarrea infantil causante de deshidratación en los países en vías de desarrollo (10-30%) y de diarrea del viajero (20-60% de los casos); los microorganismos ECET son la principal causa de la diarrea del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

viajero. En un reciente estudio multicéntrico de diarrea (GEMS *[global enteric multicenter study]*) los microorganismos ECET con enterotoxina termoestable (TE) (con o sin coexpresión de la enterotoxina termolábil [TL]) se encontraron entre las causas más importantes de diarrea en niños pequeños de países en vías de desarrollo y se asociaron a mayor riesgo de muerte. Los signos y síntomas típicos son: diarrea acuosa explosiva, no mucoide ni sanguinolenta, dolor abdominal, náuseas, vómitos y febrícula o ausencia de fiebre. La enfermedad suele ser autolimitada y se resuelve en 3-5 días, aunque en ocasiones puede durar más de una semana.

Los microorganismos ECET producen pocas o ninguna alteración estructural en la mucosa intestinal. La diarrea se produce por la colonización del intestino delgado y la posterior elaboración de enterotoxinas. Las cepas de ECET secretan una TL y/o una enterotoxina TE. La enterotoxina TL, una molécula grande que consta de cinco subunidades de unión a receptores y una subunidad con actividad enzimática, está estructural, funcional e inmunológicamente relacionada con la toxina del cólera producida por *Vibrio cholerae*. La enterotoxina TL estimula la adenilato ciclasa, lo que produce un aumento de los niveles de monofosfato cíclico de adenosina. La enterotoxina TE es una molécula pequeña que no está relacionada con la toxina del cólera. La enterotoxina TE estimula la guanilato ciclasa y produce un aumento del monofosfato cíclico de guanosina. Los genes de estas toxinas son codificados en plásmidos.

Para colonizar el intestino se requieren antígenos del factor de colonización (CFA) de las fimbrias, que favorecen la adhesión al epitelio intestinal. Los CFA son fimbrias antigénicas que en la actualidad son dianas para el desarrollo de vacunas. Hay al menos 25 tipos de CFA; estos antígenos están compuestos de antígenos de superficie de *E. coli* (CS) y pueden expresarse solos o en combinación. Entre los factores de colonización prevalentes se incluyen CFA/I, CS1-CS7, CS14 y CS17. Sin embargo, no se han detectado CFA en todas las cepas de ECET. Aunque en el 30-50% de los aislados de ECET no se han caracterizado CFA mediante cribado fenotípico, se siguen identificando nuevos CFA. Los múltiples CFA y sus variantes alélicas han dificultado la definición de la inmunidad y el desarrollo de vacunas útiles. Una gran cantidad de cepas producen pili de tipo IV denominado *longus,* que funciona como un factor de colonización y también se encuentra en otras bacterias gramnegativas. Las cepas de ECET tienen también el pilus común, producido por cepas comensales y patógenas de *E. coli*. Entre las adhesiones no fimbriales TibA es una potente adhesina bacteriana que media en la unión bacteriana y la invasión de las células. Durante muchos años se utilizó el serogrupo O para distinguir *E. coli* patógeno del comensal. Dado que en la actualidad se define y se clasifica *E. coli* patógeno por el empleo de sondas o de cebadores en relación con genes de virulencia específicos, la determinación del serogrupo O ha perdido importancia. De los más de 180 serogrupos de *E. coli* sólo un número relativamente pequeño son ECET. Los grupos O más comunes son O6, O8, O128 y O153, y según algunos grandes estudios retrospectivos estos serogrupos dan cuenta solamente de la mitad de las cepas de ECET.

ESCHERICHIA COLI ENTEROINVASIVO

Las características clínicas de las infecciones por ECEI consisten en diarrea acuosa o en un síndrome disentérico caracterizado por la presencia de sangre, moco y leucocitos en las heces, así como fiebre, toxicidad sistémica, dolor cólico abdominal, tenesmo y defecación imperiosa. La enfermedad se asemeja a la disentería bacilar porque los microorganismos ECEI comparten genes de virulencia con especies de *Shigella.* El secuenciado de múltiples genes constitutivos indica que los microorganismos ECEI se relacionan más con *Shigella* que con *E. coli* no invasivo. Los microorganismos ECEI producen mayoritariamente brotes epidémicos, aunque la enfermedad endémica aparece en los países en vías de desarrollo, donde se pueden aislar estas bacterias. En algunas regiones del mundo en vías de desarrollo hasta un 5% de los episodios de diarrea esporádica y un 20% de los casos de diarrea sanguinolenta están causados por cepas de ECEI.

Los microorganismos ECEI producen lesiones en el colon con ulceración, hemorragia, edema de la mucosa y la submucosa e infiltración por polimorfonucleares. Las cepas de ECEI se comportan como *Shigella* en cuanto a la capacidad de invadir el epitelio intestinal y producir un cuadro semejante a la disentería. El proceso invasivo implica la entrada inicial en las células, la multiplicación intracelular, la propagación intracelular e intercelular y la destrucción de la célula huésped. Todos los genes bacterianos necesarios para invadir las células del huésped se encuentran agrupados en una región de 30 kb; estos genes se relacionan estrechamente con los que se encuentran en el plásmido de invasión del género *Shigella*. Esta región porta los genes que codifican las proteínas mediadoras de la entrada, que a su vez codifican las proteínas que conforman el aparato secretor de tipo III, necesario para la secreción de las invasinas (IpaA-D e IpgD). Las proteínas IpaB e IpaC han sido identificadas como las proteínas efectoras primarias responsables de la invasión de las células epiteliales. El aparato secretor de tipo III es un sistema desencadenado por el contacto con las células del huésped; las bacterias lo utilizan para transportar proteínas al interior de la membrana plasmática de la célula huésped y para inyectar toxinas en el citoplasma.

Los microorganismos ECEI constan de un número pequeño de serogrupos (O28ac, O29, O112ac, O124, O136, O143, O144, O152, O159, O164, O167 y algunas cepas no tipificables). Estos serogrupos poseen antígenos LPS relacionados con los antígenos LPS de *Shigella* y, al igual que las shigelas, no son móviles (por carecer de antígenos H o flagelares) y por lo general no fermentan la lactosa.

ESCHERICHIA COLI ENTEROPATÓGENO

Los microorganismos ECEP son una causa importante de diarrea aguda, prolongada y persistente en los niños menores de 2 años en países en vías de desarrollo (20% de los episodios de diarrea del lactante). En los países desarrollados los microorganismos ECEP son responsables de brotes epidémicos aislados en las guarderías y en los hospitales pediátricos. Producen diarrea acuosa intensa, con moco pero sin sangre; también es frecuente encontrar febrícula y vómitos. La diarrea prolongada (más de 7 días) y la diarrea persistente (más de 14 días) pueden provocar desnutrición, que es una consecuencia potencialmente grave de la infección en lactantes de países en vías de desarrollo. Los estudios demuestran el efecto protector de la lactancia materna sobre la diarrea ocasionada por ECEP.

La colonización por ECEP provoca el aplanamiento de las microvellosidades, con cambios inflamatorios y pérdida de las células superficiales de la mucosa; estas lesiones pueden encontrarse desde el duodeno al colon. Los microorganismos ECEP producen la típica lesión histopatológica en unión y borramiento, caracterizada por la estrecha adherencia de la bacteria a la superficie epitelial y el borramiento de las microvellosidades de la célula huésped. Los factores causantes de la lesión unión y borramiento se encuentran codificados por el locus de borramiento del enterocito, que es una isla de patogenicidad que contiene los genes del sistema secretor de tipo III, la intimina y el receptor de intimina translocado (Tir) y las proteínas efectoras secretadas por *E. coli* (EspA-B-D). Algunas cepas se adhieren al epitelio intestinal del huésped en un patrón conocido como adherencia localizada; este rasgo está mediado en parte por los pili formadores de haces de tipo IV (PFH) codificados por el plásmido EAF. Después del contacto inicial las proteínas bacterianas son translocadas a través de apéndices filamentosos que forman un puente físico entre las bacterias y la célula huésped; los efectores bacterianos (EspB, EspD, Tir) son translocados a través de estos conductos. El Tir se desplaza hasta la superficie de las células huésped, donde se fija por medio de la intimina, una proteína de la membrana bacteriana externa (codificada por el gen *eae*). La unión entre la intimina y el Tir desencadena la polimerización de la actina y de otros componentes del citoesqueleto en el sitio de adherencia. El resultado de estos cambios del citoesqueleto es la estrecha adhesión de la bacteria a la célula huésped, el borramiento del enterocito y la formación de pedestales.

Otros efectores codificados por el locus de borramiento del enterocito son Map, EspF, EspG, EspH y SepZ. Otras proteínas efectoras son codificadas fuera del locus de borramiento del enterocito y segregadas por el sistema de secreción de tipo III (las proteínas no codificadas por el locus de borramiento del enterocito o Nle). La contribución de estos efectores putativos (NleA/EspI, NleB, NleC, NleD, etc.) a la virulencia está todavía investigándose. Hay variabilidad en la presencia y expresión de los genes de virulencia entre las cepas de ECEP.

booksmedicos.org

Los genes *eae* (intimina) y *bfp*A son útiles para identificar los microorganismos ECEP y para subdividir este grupo de bacterias en cepas típicas y atípicas. Las cepas de *E. coli* que son *eae*$^+$/*bfp*A$^+$ se clasifican como ECEP «típicas»; la mayoría de estas cepas pertenecen a los serotipos O:H clásicos. Las cepas de *E. coli* que son *eae*$^+$/*bfp*A$^-$ se clasifican como ECEP «atípicas». Las cepas de ECEP han sido consideradas durante muchos años como una causa importante de diarrea infantil en los países en vías de desarrollo y fueron consideradas raras en los países industrializados. Sin embargo, los datos actuales sugieren que las cepas atípicas de ECEP son más prevalentes que las cepas típicas de ECEP tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo, incluso en los casos de diarrea persistente. La determinación de cuáles de estas heterogéneas cepas son patógenos verdaderos sigue siendo un trabajo en progreso. En el estudio GEMS las cepas de ECEP típicas fueron los principales patógenos asociados al aumento del riesgo de mortalidad, particularmente en lactantes africanos.

Los serogrupos clásicos de ECEP incluyen cepas de 12 serogrupos O: O26, O55, O86, O111, O114, O119, O125, O126, O127, O128, O142 y O158. Sin embargo, diversas cepas de *E. coli,* definidas como ECEP por la presencia del gen intimina, pertenecen a los serogrupos no clásicos de ECEP, especialmente las cepas atípicas.

ESCHERICHIA COLI PRODUCTOR DE TOXINA *SHIGA*

Los microorganismos ECTS producen un espectro amplio de enfermedades. Las infecciones por ECTS pueden ser asintomáticas. Los pacientes con síntomas intestinales pueden tener una diarrea leve o colitis hemorrágica grave. La enfermedad gastrointestinal se caracteriza por dolor abdominal con diarrea que inicialmente es acuosa pero que en pocos días se puede teñir de sangre o se convierte en macroscópicamente sanguinolenta. Aunque esta clínica recuerda a la producida por *Shigella* o por ECEI, se diferencia en que en el cuadro que nos ocupa la fiebre es un signo poco frecuente. La mayor parte de los pacientes infectados por ECTS se recuperan sin sufrir complicaciones. Sin embargo, un 5-10% de los niños con colitis hemorrágica por ECTS desarrolla complicaciones sistémicas en unos días, como el síndrome hemolítico-urémico (SHU), caracterizado por insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática (v. cap. 518). La enfermedad grave se da con mayor frecuencia en niños de 6 meses a 10 años. Los ancianos también pueden desarrollar un SHU o una púrpura trombocitopénica trombótica. Los niños pequeños infectados por ECTS que presentan diarrea hemorrágica y leucocitosis neutrofílica en las fases tempranas de la diarrea tienen riesgo de progresión a SHU.

Los microorganismos ECTS se transmiten de persona a persona (p. ej., en familias y guarderías), así como a través del agua o de los alimentos; la ingesta de un pequeño número de estos microorganismos es suficiente para producir la enfermedad con algunas cepas. Las hamburguesas poco cocinadas son una fuente frecuente de brotes de origen alimentario, aunque muchos otros alimentos, entre los que se incluyen la sidra de manzana, la lechuga, las espinacas, la mayonesa, el salami, las salchichas secas fermentadas y los productos lácteos no pasteurizados, también se han visto implicados.

ECTS afecta al colon de modo muy intenso. Estos microorganismos se adhieren a las células intestinales y la mayoría de las cepas que afectan al ser humano producen lesiones de unión y borramiento como las vistas con ECEP. El mecanismo de unión tiene genes (*intimin, Tir, EspA-D,* etc.) relacionados muy estrechamente con los de ECEP. Sin embargo, además de la unión al enterocito estas bacterias producen toxinas que destruyen las células. Estas toxinas (toxinas *Shiga* [Stx]) son los factores de virulencia claves de ECTS. En el pasado estas toxinas también se denominaban verotoxinas o toxinas parecidas a las de *Shigella (Shiga-like).* Hay 2 familias principales de toxina *Shiga,* Stx1 y Stx2, con múltiples subtipos identificados por letras (p. ej., Stx2a, Stx2c, etc.). Algunos ECTS producen sólo la Stx1 y otros sólo Stx2, pero muchos ECTS tienen genes para varias toxinas. La Stx1 es prácticamente idéntica a la toxina *Shiga,* la exotoxina inhibidora de la síntesis proteica producida por el serotipo 1 de *Shigella dysenteriae,* mientras que la Stx2 y sus variedades están relacionadas de modo más distante con la toxina *Shiga,* aunque comparten secuencias fundamentales con ella.

Estas toxinas se componen de una única subunidad A unida por enlaces no covalentes a un pentámero compuesto de subunidades B idénticas. Las subunidades B se unen a la globotriaosilceramida (Gb3), un receptor glucoesfingolipídico de la célula huésped. La subunidad A se capta mediante un mecanismo de endocitosis. La toxina se dirige contra el ARNr 28S, que es depurado por la toxina en un residuo específico de adenina, lo que provoca la interrupción de la síntesis de proteínas y la muerte de las células afectadas. Estas toxinas se transportan en bacteriófagos que son normalmente inactivos cuando se insertan en el cromosoma bacteriano; cuando se induce la replicación de los fagos (p. ej., por el estrés provocado por muchos antibióticos) provocan la lisis de la bacteria y la liberación de grandes cantidades de toxina. Se piensa generalmente que las toxinas se introducen en la circulación sistémica tras atravesar el epitelio intestinal, provocando el daño de las células endoteliales vasculares e induciendo la activación de la cascada de la coagulación, la formación de microtrombos, hemólisis intravascular e isquemia.

La evolución clínica de la infección por ECTS depende tanto de la unión epitelial como de la toxina o toxinas producidas por la cepa infectante. La familia de toxinas Stx2 se asocia con un mayor riesgo de SHU. Las cepas que fabrican solamente Stx1 causan con frecuencia sólo diarrea acuosa y rara vez se asocian con el SHU.

Los serotipos más frecuentes de ECTS son *E. coli* O157:H7, *E. coli* O111:NM y *E. coli* O26:H11, aunque se han descrito varios cientos más. *E. coli* O157:H7 es el serotipo más virulento y el que con más frecuencia se asocia a SHU; sin embargo, otros serotipos distintos a O157 también pueden producir esta enfermedad.

ESCHERICHIA COLI ENTEROAGREGANTE

Los microorganismos ECEA se asocian a 1) diarrea aguda y persistente en los países en vías de desarrollo, sobre todo en niños menores de 2 años y malnutridos; 2) diarrea aguda y persistente en adultos y niños infectados por el VIH, y 3) diarrea del viajero aguda; los microorganismos ECEA son la segunda causa más frecuente de diarrea del viajero aguda después de ECTS. La enfermedad típica producida por ECEA cursa con diarrea secretora acuosa y mucoide, febrícula y ausencia o escasa frecuencia de vómitos. La diarrea acuosa puede persistir durante más de 14 días. En algunos estudios muchos pacientes presentan heces sanguinolentas. Los microorganismos ECEA se asocian con retraso del crecimiento y desnutrición en lactantes en los países en vías de desarrollo.

Los microorganismos ECEA forman una biopelícula característica sobre la capa mucosa intestinal e inducen el acortamiento de las microvellosidades con presencia de necrosis hemorrágica y respuestas inflamatorias. El modelo propuesto de patogenia de ECEA consta de tres etapas: la adherencia a la mucosa intestinal por medio de las fimbrias de adherencia agregante o adhesinas relacionadas, el aumento de producción de moco y la producción de toxinas y de una respuesta inflamatoria que culmina en la lesión de la mucosa y la secreción intestinal. La diarrea producida por ECEA es principalmente secretora. La respuesta inflamatoria intestinal (aumento de lactoferrina, IL-8 e IL-1β fecales) puede deberse a desnutrición y a alteraciones del crecimiento.

Los microorganismos ECEA se reconocen por la adherencia a las células Hep-2 en un patrón agregante, parecido a ladrillos apilados, denominado *adherencia agregante* (AA). Entre los factores de virulencia de los microorganismos ECEA se incluyen las fimbrias AA (FAA-I, II y III), que confieren el fenotipo AA. Algunas cepas producen toxinas, como la enterotoxina de codificación plasmídica EAST1 (codificada por *ast*A), homóloga de la toxina TE de los microorganismos ECET; una toxina autotransportadora denominada *Pet;* otras toxinas SPATE, y la enterotoxina de codificación cromosómica ShET1 (codificada por *setA* y *setB*). Otros factores de virulencia son proteínas de la membrana externa y proteínas secretadas, como la dispersina *(aap)* y el complejo transportador de la dispersina (aatPABCD). ECEA es un grupo heterogéneo de *E. coli*. Los criterios diagnósticos originales (patrón de adherencia a las células Hep-2) han identificado muchas cepas que probablemente no sean verdaderos patógenos; los criterios genéticos parecen ser más fiables para identificar los verdaderos patógenos. Un activador transcripcional denominado AggR controla la expresión de factores

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de virulencia plasmídicos y cromosómicos. La identificación de AggR parece identificar de modo fiable las cepas de ECEA patógenas (ECEA «típico»). Se ha documentado que las cepas de ECEA que expresan *agg*R portadoras de 1, 2 o 3 de los genes *aap, ast*A y *set1A* tienen una asociación significativa con la diarrea, al contrario que los aislados de ECEA que carecen de estos genes. Aparte de AAF y AggR hay una gran diversidad genómica en las cepas de ECEA, con la correspondiente heterogeneidad en la virulencia.

Las cepas de *E. coli* clasificadas como ECEA pertenecen a múltiples serogrupos, como O3, O7, O15, O44, O77, O86, O126 y O127.

ESCHERICHIA COLI DIFUSAMENTE ADHERENTE

Aunque se ha puesto en duda el estado de los microorganismos ECDA como verdaderos patógenos, múltiples estudios, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo, han asociado estos microorganismos con diarrea, sobre todo en niños después del primer o segundo año de vida. Las cepas de ECDA aisladas de niños y adultos parecen representar dos poblaciones bacterianas diferentes. Las discrepancias entre los estudios epidemiológicos pueden explicarse por la susceptibilidad dependiente de la edad a la diarrea o por el empleo de métodos de detección inadecuados. Los datos sugieren que estos microorganismos causan también diarrea del viajero en adultos. ECDA produce diarrea acuosa aguda que no suele ser disentérica pero que con frecuencia es prolongada.

Las cepas de ECDA se han identificado a tenor de su patrón de adherencia difusa en células epiteliales cultivadas. Se han descrito dos factores de adherencia supuestos en relación con las cepas de ECDA. Uno de los factores de adherencia son las fimbrias de superficie (denominadas F1845) que son responsables del fenotipo de adherencia difusa en una cepa prototipo. Estas fimbrias son homólogas de miembros de la familia de adhesinas Afa/Dr, que se identifican por la hibridación con una sonda específica, *daaC,* común a operones que codifican las adhesiones Afa/Dr. Una supuesta segunda adhesina asociada con el fenotipo de patrón de adherencia difusa es una proteína de la membrana externa, denominada AIDA-I. La contribución de otros posibles efectores *(icuA, fimH, afa, agg-3A, pap, asta, shTE1)* a la virulencia todavía está investigándose. El único factor segregado documentado que se asocia a infección por ECDA es el transportador de tipo SPATE Sat. Las bacterias que expresan adhesivas Afa/Dr interactúan con receptores de la membrana, incluido el factor acelerador de la descomposición. Entre las lesiones estructurales y funcionales inducidas por ECDA se incluyen la pérdida de microvellosidades y la disminución en la expresión y las actividades enzimáticas de las proteínas funcionales asociadas al borde en cepillo. Los aislados de ECDA Afa/Dr producen una toxina autotransportadora secretada que induce una acusada acumulación de líquido en el intestino. Las cepas de ECDA habitualmente inducen la producción de IL-8 in vitro. Los serogrupos asociados con las cepas de ECDA están peor definidos que los de otros *E. coli* diarreogénicos.

ESCHERICHIA COLI ENTEROAGREGATIVO HEMORRÁGICO

En 2011 comenzó en Alemania un brote masivo de una cepa poco habitual, O104:H4 de *E. coli* diarreogénico. Finalmente enfermaron más de 4.000 personas con colitis hemorrágica; la enfermedad afectó principalmente a adultos (se identificaron menos de 100 niños enfermos), más de 800 personas presentaron SHU y más de 50 murieron. El secuenciado del ADN mostró que esta cepa era un ECEA que había adquirido un bacteriófago lambdoide con genes productores de Stx2a. Por tanto, era un patógeno híbrido con los mecanismos de colonización de una cepa de ECEA típica y la producción de una toxina típica de una cepa de ECTS. La cepa de este brote tiene Pic en el cromosoma y un plásmido similar a pAA que codifica AAF, AggR, Pet, ShET1 y la dispersina. Un segundo plásmido de virulencia codifica la resistencia a múltiples antibióticos. La elevada morbilidad y mortalidad asociadas a esta cepa pueden reflejar la adhesión más sólida de ECEA en comparación con la de ECTS, lo que permite que se transfiera más Stx y que se produzca una alteración mayor. Algunos autores han considerado que esta cepa es *E. coli* enteroagregativo hemorrágico, o ECEA productor de toxina *Shiga*. No está claro que la producción de toxina *Shiga* por un ECEA justifique una clasificación distinta. Se consideró que los microorganismos con los genes de la toxina *Shiga* sobre un trasfondo de ECEP eran un grupo separado (denominado ECTS, ECEH o *E. coli* productor de verotoxina) antes de que estuviera clara la importancia relativa de los diversos genes. Como se ha señalado antes, las cepas de ECEP constituyen un grupo heterogéneo en sí mismas. El problema importante no es la nomenclatura, sino el concepto de que los genes de virulencia pueden desplazarse entre *E. coli* y pueden surgir nuevas variantes.

DIAGNÓSTICO

Los signos clínicos de la enfermedad pocas veces son lo suficientemente característicos como para establecer el diagnóstico con seguridad, y los estudios de laboratorio habituales poseen un valor muy limitado. El diagnóstico actualmente depende sobre todo de estudios de laboratorio que no están al alcance con facilidad. Los métodos prácticos no dependientes del ADN para el diagnóstico de rutina de *E. coli* diarreogénico se han desarrollado sobre todo para ECTS. Se puede pensar que se trata de un serotipo O157:H7 cuando se aísla *E. coli* no fermentador de sorbitol en el medio MacConkey-sorbitol; la aglutinación en látex confirma que el microorganismo contiene LPS O157. Otros microorganismos ECTS pueden detectarse en los laboratorios hospitalarios convencionales mediante el uso de inmunoanálisis enzimáticos comerciales o de aglutinación en látex para detectar las toxinas *Shiga,* aunque la variable sensibilidad de los inmunoanálisis comerciales ha limitado su valor.

Aunque algunas cepas de ECTS (cepas O157:H7) se pueden detectar con las pruebas microbiológicas habituales utilizando medios selectivos y antisueros adecuados, el diagnóstico de otras infecciones por *E. coli* diarreogénico suele establecerse a partir del cultivo tisular (p. ej., ensayos de células HEp-2 para ECEP, ECEA, ECDA) o por identificación de factores de virulencia específicos de la bacteria mediante detección fenotípica (p. ej., para toxinas) o genotípica. Las mejores pruebas diagnósticas son las sondas de ADN para los genes que codifican los diferentes rasgos de virulencia, pero en la actualidad sólo se encuentran accesibles como herramienta de investigación. Se puede utilizar la reacción en cadena de la polimerasa multiplex en tiempo real o convencional para el diagnóstico de presunción de colonias aisladas de *E. coli*. Los genes utilizados habitualmente para la reacción en cadena de la polimerasa diagnóstica son *lt* y *st* para ECET, *IpaH* o *iaL* para ECEI, *eae* y *bfp*A para ECEP, *eae, Stx1* y *Stx2* para ECTS, *AggR* o el plásmido AA para ECEA y *daaC* o *daaD* para ECDA. Los microorganismos sospechosos pueden ser remitidos a laboratorios de referencia o de investigación para una evaluación definitiva, aunque rara vez se requiere un esfuerzo de tal índole.

La serotipificación no permite la identificación definitiva de los patotipos (excepto en algunos casos, como O157:H7) porque cada patotipo contiene muchos serotipos y algunos serotipos pueden pertenecer a más de un patotipo. En consecuencia, no se debe utilizar sistemáticamente la serotipificación para la identificación de *E. coli* diarreogénico en los laboratorios clínicos (p. ej., para diagnosticar ECEP en la diarrea del lactante), excepto durante la investigación de un brote.

Otros datos de laboratorio son, en el mejor de los casos, indicadores inespecíficos de la etiología. El hallazgo de leucocitos fecales es frecuente en las infecciones por ECEI y se puede detectar en ocasiones con otros *E. coli* diarreogénicos. En las infecciones por ECEI y ECTS puede encontrarse una leucocitosis con desviación izquierda. La determinación de la concentración sanguínea de *Stx2* al comienzo del período posterior a la diarrea hemorrágica puede ser útil para identificar a los niños con riesgo de SHU; sin embargo, se debe evaluar mejor este método. La lactoferrina, la IL-8 y la IL-1β fecales pueden emplearse como marcadores de la inflamación. Las alteraciones electrolíticas son inespecíficas; tan sólo reflejan la pérdida de líquidos.

TRATAMIENTO

La piedra angular del tratamiento es una reposición hidroelectrolítica adecuada. En general, el tratamiento debe incluir la reposición oral y el mantenimiento con soluciones de rehidratación, como las especificadas por la Organización Mundial de la Salud. Las soluciones de rehidratación oral de fácil accesibilidad son alternativas aceptables. Después de la realimentación es adecuado continuar la suplementación con líquidos

booksmedicos.org

de rehidratación oral para evitar la recidiva de la deshidratación. Se debe fomentar la vuelta precoz a la alimentación (unas 6-8 horas después de haber iniciado la rehidratación) mediante lactancia materna, biberón en los lactantes o alimentos sólidos. La suspensión prolongada de una alimentación normal conduce con frecuencia a diarrea crónica y a desnutrición. Si el niño está desnutrido se debe administrar zinc oral para acelerar la recuperación y disminuir el riesgo de futuros episodios de diarrea.

El tratamiento antibiótico específico en las infecciones por *E. coli* diarreogénico es problemático debido a la dificultad para establecer un diagnóstico de certeza rápido de estos patógenos y a la imprevisibilidad de la sensibilidad a los antibióticos. El tratamiento es complicado porque con frecuencia estos microorganismos son multirresistentes a los antibióticos debido a la exposición previa a un tratamiento antibiótico inapropiado. Múltiples estudios en países en vías de desarrollo han observado cepas de *E. coli* diarreogénicas que son comúnmente resistentes a antibióticos como la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) y la ampicilina (60-70%). La mayor parte de los datos proceden de series de casos o de estudios clínicos sobre la diarrea del viajero. Las cepas de ECET responden a antimicrobianos como la TMP-SMX en caso de ser sensibles a dicho fármaco. Los casos de ECET de estudios sobre diarrea del viajero responden al ciprofloxacino, la azitromicina y la rifamixina. Sin embargo, quitando el caso de un niño que haya vuelto recientemente de un viaje en un país en vías de desarrollo, rara vez es apropiado el tratamiento empírico de la *diarrea acuosa* grave con antibióticos.

Las infecciones por ECEI pueden recibir tratamiento empírico antes de disponer de los resultados del cultivo porque el clínico sospecha la shigelosis y ha comenzado el tratamiento empírico. Si los microorganismos son sensibles la TMP-SMX representa una opción adecuada. Aunque el tratamiento de la infección por ECEP con TMP-SMX por vía intravenosa u oral durante 5 días es eficaz para acelerar la resolución, la ausencia de una prueba de diagnóstico rápido dificulta la toma de decisiones terapéuticas. El ciprofloxacino o la rifamixina son útiles en la diarrea del viajero producida por ECEA, pero los datos en la edad pediátrica son escasos. No se ha definido el tratamiento específico de las infecciones por ECDA.

Los microorganismos ECTS representan un dilema terapéutico especialmente difícil; muchos antibióticos pueden inducir la producción de toxinas y la lisis bacteriana mediada por fagos, con liberación de toxinas. Los datos actuales sugieren que no deberían administrarse antibióticos para la infección por ECTS porque incrementan el riesgo de SHU (v. cap. 518).

PREVENCIÓN

En los países en vías de desarrollo es probable que la mejor prevención de la enfermedad causada por *E. coli* diarreogénico consista en el mantenimiento prolongado de la lactancia materna, prestando una especial atención a la higiene personal y al mantenimiento de unas correctas medidas en la manipulación del agua y de los alimentos. Las medidas de protección de los viajeros a dichos países comprenden el lavado de manos y el consumo sólo de agua procesada, bebidas embotelladas, pan, zumos de frutas, frutas que puedan ser peladas o alimentos cocidos.

La profilaxis antibiótica ha demostrado ser eficaz en los viajeros adultos, pero no ha sido estudiada en los niños, por lo que no se recomienda. Las medidas de salud pública, como la eliminación de las aguas residuales y las prácticas de manipulación de los alimentos, han contribuido a que las infecciones debidas a patógenos que requieran un gran inóculo para producir la enfermedad sean relativamente infrecuentes en los países industrializados. Los brotes epidémicos de origen alimentario debidos a infecciones por ECTS representan un problema para el que aún no se ha encontrado una solución adecuada. Durante los brotes hospitalarios ocasionales de infecciones por ECEP puede ser esencial la adopción de medidas como el aislamiento entérico de los pacientes y el agrupamiento de los que estén infectados.

La naturaleza de la inmunidad protectora frente a *E. coli* diarreogénico no se conoce por completo y en la actualidad no se dispone de vacunas para su uso clínico en niños. Existen múltiples candidatas a vacunas basadas en las toxinas bacterianas o en los factores de colonización que son prometedores para la prevención de ECET en viajeros adultos, aunque la protección a largo plazo con estas vacunas no ha sido óptima, particularmente en niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **201**

Cólera

Anna Lena Lopez

El cólera es una enfermedad diarreica que produce deshidratación y puede conducir rápidamente a la muerte si no se inicia de modo inmediato un tratamiento apropiado. El cólera es una de las enfermedades que más propensión tiene a producir brotes y hay una notificación claramente insuficiente, habiéndose registrado 590.000 casos en 2011, aunque se estima que se producen 2 millones de casos y al menos 94.000 muertes cada año. En la última década ha aumentado el número de casos de cólera, que se han notificado en 58 países de todas las regiones del mundo en este período. El brote actual en Haití, que comenzó en 2010, pone de manifiesto la forma en la que las enfermedades infecciosas, como el cólera, pueden resurgir fácilmente en áreas a las que durante mucho tiempo se ha considerado libres de enfermedad.

ETIOLOGÍA

La enfermedad está causada por *Vibrio cholerae,* un bacilo gramnegativo en forma de coma subdividido en serogrupos por su antígeno somático O. De los más de 200 serogrupos sólo los serogrupos O1 y O139 se han asociado con epidemias, aunque algunas cepas distintas a O1 y O19 (p. ej., O75 y O141) son patógenas y pueden causar pequeños brotes. Hay un antígeno flagelar H, pero no se utiliza para la identificación de las especies. El serogrupo O1 se divide en los biotipos clásico y El Tor según las características bioquímicas. Desde el cambio de siglo sólo se ha notificado el serogrupo O1 El Tor. En todo el mundo se han notificado híbridos y variantes de *V. cholerae* O1 El Tor con los genes clásicos. Estas cepas híbridas y variantes se han asociado a enfermedad más grave.

Cada biotipo puede subdividirse además en los serotipos Inaba, Ogawa e Hikojima según los determinantes antigénicos del antígeno O. Las cepas Inaba tienen determinantes antigénicos A y C, mientras que las cepas Ogawa tienen determinantes antigénicos A y B. Las cepas Hikojima producen los 3 determinantes antigénicos, pero son inestables e infrecuentes.

EPIDEMIOLOGÍA

Las primeras seis pandemias de cólera se originaron en el subcontinente indio y fueron causadas por *V. cholerae* O1 clásico. La séptima pandemia es la más extensa de todas y está causada por *V. cholerae* O1 El Tor. Comenzó en 1961 en Sulawesi, Indonesia, y se ha diseminado al subcontinente indio, el sureste asiático, África, Oceanía, Europa meridional y el continente americano. En 1991 *V. cholerae* O1 El Tor apareció por vez primera en Perú antes de diseminarse rápidamente por el continente americano. El cólera se vuelve endémico en áreas después de haber sufrido brotes, cuando se desarrolla inmunidad en un gran segmento de la población después de una exposición recurrente. En la actualidad la enfermedad es endémica en África y Asia, y probablemente será endémica en Haití.

En 1992 se identificó en India y Bangladesh el primer *V. cholerae* no O1 que dio lugar a epidemia y recibió la denominación de *V. cholerae* O139. Desde 1992 a 1994 este microorganismo sustituyó al O1 como la causa predominante de cólera en el sureste asiático, pero desde entonces se ha convertido en agente etiológico infrecuente.

Las cepas El Tor híbridas fueron identificadas por vez primera en Bangladesh. En 2004, durante una vigilancia de rutina en Mozambique, se identificaron aislados de *V. cholerae* O1 El Tor portadores de los genes clásicos. Desde entonces se han notificado cepas El Tor híbridas y variantes en otras partes de Asia y de África y han causado brotes en India y Vietnam. Aunque ha desaparecido virtualmente el biotipo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Barletta F, Ochoa TJ, Mercado E, et al: Quantitative real-time polymerase chain reaction for enteropathogenic *Escherichia coli*: a tool for investigation of asymptomatic versus symptomatic infections, *Clin Infect Dis* 53:1223-1229, 2011.

Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, et al: Characterisation of the Escherichia coli strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study, *Lancet Infect Dis* 11:671-676, 2011.

Bugarel M, Martin A, Fach P, et al: Virulence gene profiling of enterohemorrhagic (EHEC) and enteropathogenic (EPEC) *Escherichia coli* strains: a basis for molecular risk assessment of typical and atypical EPEC strains, *BMC Microbiol* 11:142, 2011.

Clements A, Young JC, Constantinou N, et al: Infection strategies of enteric pathogenic *Escherichia coli*, *Gut Microbes* 3:71-87, 2012.

Colpan A, Johnston B, Porter S, et al: *Escherichia coli* sequence type 131 (ST131) subclone H30 as an emergent multidrug-resistant pathogen among US veterans, *Clin Infect Dis* 57:1256-1265, 2013.

DOI Y, Park YS, Rivera JI, et al: Community-associated extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States, *Clin Infect Dis* 56:641-648, 2013.

Donnenberg MS, Finlay BB: Combating enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) infections: the way forward, *Trends Microbiol* 21:317-319, 2013.

Estrada-Garcia T, Navarro-Garcia F: Enteroaggregative *Escherichia coli* pathotype: a genetically heterogeneous emerging foodborne enteropathogen, *FEMS Immunol Med Microbiol* 66:281-298, 2012.

Frank C, Werber D, Cramer JP, et al: Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany, *N Engl J Med* 365:1771-1780, 2011.

Hermos CR, Janineh M, Han LL, et al: Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: diagnosis and clinical manifestations of O157:H7 and non-O157:H7 infection, *J Clin Microbiol* 49:955-959, 2011.

Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, et al: Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study, *Lancet* 382:209-222, 2013.

Lima IF, Boisen N, Quetz Jda S, et al: Prevalence of enteroaggregative *Escherichia coli* and its virulence-related genes in a case-control study among children from north-eastern Brazil, *J Med Microbiol* 62:683-693, 2013.

López EL, Contrini MM, Glatstein E, et al: An epidemiologic surveillance of *Shiga*-like toxin-producing *Escherichia coli* infection in Argentinean children: risk factors and serum *Shiga*-like toxin 2 values, *Pediatr Infect Dis J* 31:20-24, 2012.

Mansan-Almeida R, Pereira AL, Giugliano L: Diffusely adherent *Escherichia coli* strains isolated from children and adults constitute two different populations, *BMC Microbiol* 13:22, 2013.

Ochoa TJ, Contreras CA: Enteropathogenic *Escherichia coli* infection in children, *Curr Opin Infect Dis* 24:478-483, 2011.

Rohde H, Qin J, Cui Y, et al: *E. coli* O104:H4 Genome Analysis Crowd-Sourcing Consortium Open-source genomic analysis of Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4, *N Engl J Med* 365:718-724, 2011.

Ruppe E, Lixandru B, Cojocaru R, et al: Relative fecal abundance of extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* and their occurrence in urinary infections in women, *Antimicrob Agents Chemother* 57:4512-4517, 2013.

Scaletsky IC, Aranda KR, Souza TB, et al: Evidence of pathogenic subgroups among atypical enteropathogenic *Escherichia coli* strains, *J Clin Microbiol* 47:3756-3759, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

clásico, sus genes permanecen en el biotipo El Tor. La cepa que circula actualmente en Haití está estrechamente relacionada con la cepa del sur de Asia.

Los seres humanos son los únicos huéspedes conocidos, pero hay *V. cholerae* de vida libre y asociado al plancton en el ambiente marino. El microorganismo prospera mejor en agua moderadamente salada, pero puede sobrevivir en ríos y agua dulce si los niveles de nutrientes son altos, como sucede cuando hay contaminación orgánica como las heces humanas. Se ha formulado la hipótesis de que la formación de una biopelícula en superficies abióticas y la capacidad para pasar a un estado viable pero no cultivable podrían ser factores que permitirían a *V. cholerae* persistir en el ambiente. La temperatura, el pH, el contenido en clorofila y la presencia de compuestos de hierro y quitina en la superficie del mar y las condiciones climáticas como la cantidad de agua de lluvia y el aumento del nivel del mar son, todos ellos, factores medioambientales importantes que influyen en la supervivencia de *V. cholerae* en el ambiente y en la expresión de la toxina colérica, importante determinante de virulencia.

El consumo de agua contaminada y la ingesta de marisco poco cocinado son los principales modos de transmisión; este último es el observado con mayor frecuencia en los países desarrollados. En las áreas en las que el cólera es endémico la incidencia es máxima en niños menores de 2 años; sin embargo, las epidemias habitualmente afectan a todos los grupos de edad. Las personas con el grupo sanguíneo O, disminución de la acidez gástrica, desnutrición, estado de inmunodepresión y ausencia de inmunidad intestinal local (exposición previa por infección o vacunación) tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad grave. Los contactos domiciliarios de pacientes infectados por el cólera tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad, pues las heces de los pacientes infectados contienen altas concentraciones de *V. cholerae*. Además, cuando se eliminan microorganismos de *V. cholerae* entran en un estado hiperinfeccioso, de manera que hace falta una dosis infectante 10-100 veces menor que para los microorganismos que no han sido eliminados por seres humanos.

Figura 201-1 Deposiciones en agua de arroz en un paciente con cólera. *(Modificada de Harris JB, LaRocque RC, Qadri F: Cholera,* Lancet *379:2466-2474, 2012.)*

PATOGENIA

Después de la ingesta de *V. cholerae* a partir del entorno se producen varios cambios en los vibrios mientras atraviesan el intestino humano: aumento de la expresión de los genes requeridos para la adquisición de nutrientes, disminución de la respuesta quimiotáctica y expresión de factores de motilidad. En conjunto, estos cambios permiten que los vibrios alcancen un estado hiperinfeccioso, lo que lleva a que sean necesarias menores dosis infecciosas en personas infectadas de modo secundario. Esta hiperinfectividad puede continuar en las 5-24 horas tras su excreción.

Se requieren grandes inóculos bacterianos ($>10^8$) para que se produzca el cólera grave; sin embargo, en las personas en las que se desestructura la barrera gástrica se requiere una dosis mucho menor (10^5). Si los vibrios sobreviven a la acidez gástrica colonizan el intestino delgado por diversos factores, como los pili corregulados con la toxina y la motilidad, lo que lleva a una eficiente liberación de la toxina del cólera. La toxina colérica consta de 5 subunidades B de unión y de una subunidad A activa. Las subunidades B son responsables de la unión a receptores del ganglиósido GM_1 localizados en las células epiteliales del intestino delgado. Después de la unión la subunidad A es liberada al interior de la célula, donde estimula la adenilato ciclasa e inicia una cascada de reacciones. Un aumento en el monofosfato cíclico de adenosina lleva a un aumento en la secreción de cloruro por las células de las criptas, lo que a su vez produce una inhibición de la absorción de calcio y de cloruro por las microvellosidades. Estas reacciones llevan en último término a una pérdida masiva de líquido isotónico rico en electrólitos en el intestino delgado que supera la capacidad absortiva del colon, por lo que tiene lugar una rápida deshidratación y una pérdida de electrólitos, como sodio, cloruro, bicarbonato y potasio. Se produce entonces acidosis metabólica e hipopotasemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los casos de cólera son leves o asintomáticos. Entre los casos sintomáticos, aproximadamente en un 20% se desarrolla una importante deshidratación que puede conducir rápidamente a la muerte. Después de un período de incubación de 1-3 días (rango: de varias horas a 5 días) se produce diarrea acuosa aguda y vómitos. El comienzo puede ser abrupto, con diarrea acuosa profusa, pero algunos pacientes tienen un pródromo de anorexia y molestias abdominales y las heces pueden ser inicialmente de color pardo. La diarrea puede progresar a una pérdida indolora de heces profusas en agua de arroz (con salpicaduras de moco) con un olor a pescado, que es la marca distintiva de la enfermedad (fig. 201-1). Al comienzo de la enfermedad suele haber vómitos con líquido acuoso transparente.

El **cólera grave,** la forma más grave de la enfermedad, se produce cuando tienen lugar pérdidas de 500-1.000 ml/hora. Esta pérdida lleva a una deshidratación que se manifiesta por una disminución de la diuresis, fontanelas hundidas (en lactantes), ojos hundidos, ausencia de lágrimas, sequedad de la mucosa oral, piel de las manos y los pies arrugada (manos de lavandera), pérdida de la turgencia cutánea, pulso filiforme, taquicardia, hipotensión y colapso vascular (fig. 201-2). Los pacientes con acidosis metabólica pueden manifestar la típica respiración de Kussmaul. Aunque los pacientes pueden tener sed al principio y estar despiertos, rápidamente se produce una progresión a estado de obnubilación y de coma. Si las pérdidas de líquido no se corrigen rápidamente puede producirse la muerte en pocas horas.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los hallazgos asociados con la deshidratación, como el aumento de la densidad y la hemoconcentración, son manifiestos. La hipoglucemia es un hallazgo común debido a la disminución de la ingesta de alimentos durante la enfermedad aguda. La potasemia puede ser inicialmente normal o incluso alta en presencia de acidosis metabólica; sin embargo, a medida que se corrige la acidosis puede llegar a ser manifiesta una hipopotasemia. La acidosis metabólica debida a pérdida de bicarbonato es un hallazgo prominente en el cólera grave. Las concentraciones séricas de sodio y cloruro pueden ser normales o estar disminuidas, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

booksmedicos.org

Figura 201-2 Niño tumbado en una camilla para cólera, con los signos típicos de deshidratación por la enfermedad. El paciente muestra los ojos hundidos, aspecto letárgico y escasa turgencia cutánea; no obstante, a los 2 días estaba sentado, alerta y comía con normalidad. *(De Sack DA, Sack RB, Nair GB y cols.: Cholera,* Lancet *363:223-233, 2004.)*

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los niños con diarrea acuosa aguda acompañada de intensa deshidratación que residan en una zona en la que el cólera es endémico, o que hayan viajado recientemente a un área con cólera conocido, puede sospecharse la enfermedad a la espera de la confirmación de laboratorio. El cólera difiere de otras enfermedades diarreicas en que con frecuencia se produce en grandes brotes que afectan tanto a adultos como a niños.

El tratamiento de la deshidratación debe comenzar tan pronto como sea posible. La diarrea debida a otras causas (p. ej., *Escherichia coli* enterotoxigénico o rotavirus) puede ser difícil de distinguir clínicamente del cólera. El aislamiento microbiológico de *V. cholerae* sigue siendo el patrón de referencia para el diagnóstico. Aunque no se requiere un diagnóstico definitivo para que se dé comienzo al tratamiento, la confirmación del laboratorio es necesaria para la vigilancia epidemiológica. Puede aislarse *V. cholerae* de las heces, vómitos o torundas rectales. Se pueden transportar las muestras en el medio de Cary-Blair si no pueden ser procesadas de modo inmediato. Se deben utilizar medios selectivos, como el agar de tiosulfato, citrato, sales biliares y sacarosa, que inhibe la flora normal. Dado que en la mayoría de los laboratorios de los países industrializados no se procede a cultivar de modo habitual *V. cholerae*, los clínicos deben requerir los cultivos apropiados en los casos con sospecha clínica.

El análisis de las heces pone de manifiesto unos pocos leucocitos y hematíes fecales, ya que el cólera no causa inflamación. Se puede utilizar la microscopia de campo oscuro para una identificación rápida de una «motilidad rápida» típica en preparaciones en fresco de heces con aspecto de agua de arroz, que desaparece una vez que se añaden anticuerpos específicos frente a *V. cholerae* O1 u O139. En la actualidad se dispone de pruebas diagnósticas rápidas y en el futuro se podrán utilizar en áreas con pocos medios de laboratorio, lo que permitirá la identificación temprana de los casos al inicio de un brote y facilitará una respuesta temprana. Se dispone de métodos de identificación molecular con empleo de la reacción en cadena de la polimerasa y sondas de ADN, pero no se utilizan con frecuencia en áreas en las que existe cólera.

COMPLICACIONES

El retraso en el comienzo de la terapia de rehidratación o una rehidratación inadecuada lleva con frecuencia a complicaciones. Puede producirse insuficiencia renal debida a hipotensión prolongada. A menos que se aporte suplementación con potasio, la hipopotasemia puede llevar a nefropatía y necrosis miocárdica focal. La hipoglucemia es común en niños y puede llevar a convulsiones a menos que se corrija de modo apropiado.

TRATAMIENTO

El pilar fundamental del tratamiento del cólera es la rehidratación (v. cap. 57). El tratamiento del paciente con cólera de modo eficaz y a su debido tiempo disminuye la mortalidad de modo considerable. Los niños con deshidratación leve o moderada pueden ser tratados con solución de rehidratación oral (SRO) a menos que el paciente esté en shock, obnubilado o tenga íleo intestinal. El vómito no constituye contraindicación para la SRO. Los pacientes con una deshidratación importante requieren líquido intravenoso, idealmente con solución Ringer lactato. Cuando se disponga de ella se debe utilizar una SRO con arroz durante la rehidratación, pues se ha demostrado que este líquido es superior a la SRO estándar en niños y adultos con cólera. Es preciso llevar a cabo una monitorización estrecha, en especial durante las primeras 24 horas de la enfermedad, cuando pueden eliminarse grandes cantidades de heces. Después de la rehidratación es preciso volver a valorar a los pacientes cada 1-2 horas, o con mayor frecuencia en caso de que se esté produciendo una diarrea profusa. No se debe suspender la alimentación durante la diarrea. Se toleran mejor unas tomas de alimento frecuentes y pequeñas que unas tomas de alimento menos frecuentes de mayor cantidad.

Los antibióticos sólo se deben administrar en los casos en los que haya deshidratación moderadamente grave o grave (tabla 201-1). En

Tabla 201-1 Antimicrobianos recomendados para el cólera*

ORGANISMO QUE HACE LA RECOMENDACIÓN	ANTIBIÓTICO DE ELECCIÓN	ALTERNATIVA
OMS† (se recomiendan los antibióticos en los casos con deshidratación grave)	**Adultos** Doxiciclina 300 mg en dosis única v.o. *o* Tetraciclina 500 mg 4 veces/día × 3 días v.o. **Niños** Tetraciclina 12,5 mg/kg/dosis 4 veces/día × 3 días (hasta 500 mg por dosis × 3 días) v.o.	**Adultos** Eritromicina 250 mg 4 veces/día × 3 días v.o. **Niños** Eritromicina 12,5 mg/kg/dosis 4 veces/día × 3 días (hasta 250 mg 4 veces/día × 3 días) v.o.
OPS‡ (se recomiendan los antibióticos en los casos con deshidratación moderada o grave)	**Adultos** Doxiciclina 300 mg v.o. en dosis única **Niños** Eritromicina 12,5 mg/kg/dosis 4 veces/día × 3 días (hasta 500 mg por dosis × 3 días) *o* Azitromicina 20 mg/kg en dosis única (hasta 1 g)	**Adultos** Ciprofloxacino 1 g v.o. en dosis única *o* Azitromicina 1 g v.o. en dosis única **Niños** Ciprofloxacino 20 mg/kg v.o. en dosis única *o* Doxiciclina 2-4 mg/kg v.o. en dosis única

*La selección del antibiótico se debe basar en los patrones de sensibilidad de las cepas de *Vibrio cholerae* O1 y O139 en la zona.

†Adaptada de World Health Organization: *The treatment of diarrhea: a manual for physicians and other senior health workers,* 4.ª revisión, Geneva, 2005, World Health Organization.

‡Adaptada de Pan American Health Organization: *Recommendations for clinical management of cholera,* Washington, DC, 4 November 2010. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=1170&gid=10813&lang=en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 201-2 Vacunas orales disponibles contra el cólera

NOMBRE COMERCIAL DE LA VACUNA	CONTENIDO	RÉGIMEN POSOLÓGICO
Dukoral (Crucell)	1 mg de subunidad B recombinante de la toxina del cólera más 2,5 × 10^{10} de las siguientes cepas de *V. cholerae:* - El Tor Inaba muerta por formalina (Phil 6973) - Inaba clásica muerta por calor (Cairo 48) - Ogawa clásica muerta por calor (Cairo 50) - Ogawa clásica muerta por formalina (Cairo 50)	Niños 2-6 años: 3 dosis, con intervalo de 1-6 semanas Adultos y niños >6 años: 2 dosis, con intervalo de 1-6 semanas
Shanchol (Shantha Biotech)	*V. cholerae* O1 - El Tor Inaba 600 EU muerta por formalina (Phil 6973) - Inaba clásica muerta por calor 300 EU (Cairo 48) - Ogawa clásica muerta por calor 300 EU (Cairo 50) - Ogawa clásica muerta por formalina 300 EU (Cairo 50) *V. cholerae* O139-600 EU de la cepa 4260B muerta por formalina	Adultos y niños de ≥1 año de edad: 2 dosis separadas entre sí, 2 semanas

cuanto cesen los vómitos (por lo general 4-6 horas después del comienzo del tratamiento de rehidratación) se debe administrar un antibiótico al que *V. cholerae* sea sensible. Los antibióticos acortan la duración de la enfermedad, disminuyen la excreción fecal de vibrios, disminuyen el volumen de la diarrea y reducen el requerimiento de líquido durante la rehidratación. Los antibióticos en dosis única aumentan el cumplimiento; la doxiciclina, el ciprofloxacino y la azitromicina son eficaces frente al cólera. Ha habido informes cada vez más frecuentes que señalan resistencia a las tetraciclinas, la trimetoprima-sulfametoxazol y otros fármacos. Debido a la existencia de estas cepas con resistencia a múltiples fármacos, el tratamiento antibiótico se debe personalizar dependiendo de los resultados de sensibilidad de que se disponga en esa zona. Las cefalosporinas y los aminoglucósidos no son clínicamente eficaces frente al cólera y, por tanto, no deben utilizarse, aunque las pruebas in vitro muestren que las cepas son sensibles.

Debe administrarse zinc en cuanto cesen los vómitos. La deficiencia de zinc es común en los niños en muchos países en vías de desarrollo. Se ha demostrado que los suplementos de zinc en los niños menores de 5 años acortan la duración de la diarrea y reducen los posteriores episodios de diarrea cuando se administran diariamente durante 14 días en el momento de la enfermedad. En los niños menores de 6 meses deben administrarse diariamente 10 mg de zinc por vía oral durante 2 semanas y en los niños mayores de 6 meses pueden administrarse 20 mg de zinc por vía oral diariamente.

PREVENCIÓN

Los principales pilares del control del cólera son la mejora en la higiene personal, el acceso a un suministro seguro de agua y unas instalaciones sanitarias adecuadas. El tratamiento apropiado de los casos disminuye de modo sustancial la mortalidad a menos del 1%. Los viajeros procedentes de países desarrollados no tienen con frecuencia exposición previa al cólera y, por tanto, se hallan en riesgo de padecer la enfermedad. Los niños que viajen a regiones afectadas por el cólera deben evitar beber agua potencialmente contaminada y comer alimentos de alto riesgo como pescado y marisco crudo o poco cocinado.

En ningún país o territorio se requiere vacunación frente al cólera como condición para la entrada en él. No hay vacuna del cólera aprobada en Estados Unidos.

Alarmados por la creciente prevalencia del cólera, en 2011 la Asamblea Mundial de la Salud recomendó el uso de vacunas orales para complementar las iniciativas ya existentes de mejora de las condiciones del agua, el saneamiento y la higiene para su control. La Organización Mundial de la Salud (OMS) no recomienda las vacunas parenterales contra el cólera de generaciones anteriores por la escasa protección que confieren y por su mayor reactogenicidad. Las vacunas orales contra el cólera son seguras, producen protección durante aproximadamente 2-5 años y confieren una protección de grupo moderada. Actualmente se dispone de dos vacunas orales contra el cólera en el ámbito internacional y son reconocidas por la OMS (tabla 201-2). En más de 60 países, incluida la Unión Europea, se dispone de una vacuna aprobada internacionalmente de administración oral frente al cólera de células enteras destruidas con subunidad B recombinante. Proporciona protección frente al cólera en áreas endémicas y protección cruzada frente a ciertas cepas de *E. coli* enterotoxigénico. La segunda vacuna es una variante de la primera y contiene los antígenos O19 y O139 de *V. cholerae,* pero no contiene la subunidad B. Como no contiene la subunidad B no hace falta un amortiguador para su administración, lo que reduce los costes y los recursos para su administración y facilita su aplicación.

Se ha dispuesto durante más de dos décadas de vacunas orales frente al cólera y la mayoría se emplean en personas de países industrializados que viajan a áreas afectadas por cólera. Con la declaración de la OMS, los países utilizan actualmente vacunas orales contra el cólera en campañas masivas de vacunación en las zonas en las que el cólera sigue siendo un problema importante. Actualmente se dispone de un stock de vacuna contra el cólera, establecido por la OMS, y pueden acceder a él los países que se encuentran en riesgo, lo que complementa los esfuerzos para aminorar las consecuencias del azote continuo que supone el cólera.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **202**

Campylobacter

Amanda N. Shaw, Gloria P. Heresi y James R. Murphy

Campylobacter, sobre todo *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli,* se encuentra en todo el mundo y figura entre las causas más comunes de infecciones intestinales humanas. Las manifestaciones clínicas dependen de la edad y las enfermedades de base.

ETIOLOGÍA

En la actualidad se reconocen 18 especies y 6 subespecies de *Campylobacter*. La mayoría se han aislado en seres humanos y se considera que muchas son patógenas. Las más importantes de ellas son *C. jejuni* y *C. coli,* que producen la mayoría de los casos de enteritis en seres humanos. Se han identificado más de 100 serotipos de *C. jejuni. C. jejuni* se ha subdividido en *C. jejuni* subespecie *jejuni* y *C. jejuni* subespecie *doylei.* Aunque *C. jejuni* subespecie *doylei* se ha aislado en seres humanos, es mucho menos frecuente, menos resistente y más difícil de aislar. En pacientes con diarrea se han aislado otras especies, como *Campylobacter fetus, Campylobacter lari* y *Campylobacter upsaliensis,* entre otras, aunque con mucha menos frecuencia (tabla 202-1). Se han aislado otras especies de *Campylobacter* de muestras clínicas, pero su papel como patógenos no ha sido establecido.

Los microorganismos *Campylobacter* son bacilos gramnegativos, finos (0,2-0,4 μm de ancho y 1,5-3,5 μm de largo), curvos, no formadores de

booksmedicos.org

Bibliografía

Ali M, Lopez AL, You YA, et al: The global burden of cholera, *Bull World Health Organ* 90(3):209-218A, 2012.

Ali M, Sur D, You YA, et al: Herd protection by a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in the slums of Kolkata, India, *Clin Infect Dis* 56(8):1123-1131, 2013.

Barzilay EJ, Schaad N, Magloire R, et al: Cholera surveillance during the Haiti epidemic—the first 2 years, *N Engl J Med* 368(7):599-609, 2013.

Cholera vaccines: WHO position paper, *Wkly Epidemiol Rec* 85(13):117-128, 2010.

Cholera, 2011, Wkly Epidemiol Rec 87(31/32):289-304, 2012.

Chunara R, Andrews JR, Brownstein JS: Social and news media enable estimation of epidemiological patterns early in the 2010 Haitian cholera outbreak, *Am J Trop Med Hyg* 86:39-45, 2012.

Dick MH, Guillerm M, Moussy F, et al: Review of two decades of cholera diagnostics—how far have we really come? *PLoS Negl Trop Dis* 6(10):e1845, 2012.

Harris JB, LaRocque RC, Qadri F, et al: Cholera, *Lancet* 379:2466-2474, 2012.

Mutreja A, Kim DW, Thomson NR, et al: Evidence for several waves of global transmission in the seventh cholera pandemic, *Nature* 477(7365):462-465, 2011.

Sinclair D, Abba K, Zaman K, et al: Oral vaccines for preventing cholera, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD008603, 2011.

World Health Organization: WHO Consultation on oral cholera vaccine (OCV) stockpile strategic framework: potential objectives and possible policy options–18-20 September 2011 Geneva, Switzerland. WHO/IVB/12.05, Geneva, 2012, WHO.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 202-1 Especies de *Campylobacter* que causan enfermedades en el ser humano

ESPECIE	ENFERMEDAD CLÍNICA EN EL SER HUMANO	FUENTES COMUNES
C. jejuni	Gastroenteritis, bacteriemia, síndrome de Guillain-Barré	Aves de corral, leche no pasteurizada, gatos, perros, vacas, cerdos, monos, agua
C. coli	Gastroenteritis, bacteriemia	Aves de corral, leche no pasteurizada, gatos, perros, vacas, cerdos, monos, ostras, agua
C. fetus	Bacteriemia, meningitis, endocarditis, aneurisma micótico, diarrea	Ovejas, vacas, pájaros, perros
C. hyointestinalis	Diarrea, bacteriemia, proctitis	Cerdos, vacas, ciervos, hámsteres, leche no pasteurizada, ostras
C. lari	Diarrea, colitis, apendicitis, bacteriemia, infección del tracto urinario	Gaviotas, agua, aves de corral, vacas, perros, gatos, monos, ostras, mejillones
C. upsaliensis	Diarrea, bacteriemia, abscesos, enteritis, colitis, síndrome hemolítico-urémico	Gatos, perros, otras mascotas
C. concisus	Diarrea, gastritis, enteritis, periodontitis	Cavidad oral humana, perros
C. sputorum	Diarrea, úlceras de decúbito, abscesos, periodontitis	Cavidad oral humana, vacas, cerdos, perros
C. rectus	Periodontitis	
C. mucosalis	Enteritis	Cerdos, perros
C. jejuni subespecie *doylei*	Diarrea, colitis, apendicitis, bacteriemia, infección del tracto urinario	Cerdos
C. curvus	Gingivitis, absceso alveolar	Aves de corral, leche no pasteurizada, gatos, perros, vacas, cerdos, monos, agua, cavidad oral humana
C. gracilis	Abscesos de cabeza y cuello, abscesos abdominales, empiema	Perros
C. cryaerophila	Diarrea	Cerdos

esporas y, por lo general, con extremos afilados. Son más pequeños que la mayoría de los demás patógenos bacterianos intestinales y tienen una morfología variable, incluyendo microorganismos cortos y con forma de coma o de S, o largos, con espirales múltiples y filamentosas, o bien con forma de gaviota. Los microorganismos individuales suelen ser móviles y poseen un flagelo en uno o en ambos polos. Esta morfología permite que estas bacterias colonicen las superficies mucosas de los aparatos digestivo y respiratorio y que las atraviesen con un movimiento en espiral. La mayoría de los microorganismos *Campylobacter* son microaerófilos, en ocasiones son parcialmente anaerobios, y son oxidasa-positivos. La mayoría se pueden transformar en formas cocoides en condiciones adversas, especialmente de oxidación.

C. jejuni posee un cromosoma circular de 1,64 millones de pares de bases que se prevé que pueden codificar 1.654 proteínas y 54 especies estables de ARN. Unas características poco comunes del genoma son el carecer casi de secuencias de inserción o de secuencias asociadas a fagos y poseer muy pocas secuencias repetidas.

EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo la enteritis por *Campylobacter* es una importante causa de diarrea aguda. Los intentos de reducir la contaminación por *Campylobacter* y las prácticas seguras de manipulación han reducido la incidencia. Las infecciones por *Campylobacter* pueden transmitirse por los alimentos y el agua, y se deben por lo general a la ingesta de aves contaminadas (pollo o pavo) o leche no pasteurizada. Con menor frecuencia se transmiten por el agua corriente, las mascotas del hogar (gatos, perros, hámsteres) y los animales de granja. Las infecciones son más frecuentes en zonas desfavorecidas, son prevalentes durante todo el año en las áreas tropicales y pueden mostrar picos estacionales en las regiones templadas (final de primavera, con un pico de incidencia a mediados del verano en la mayor parte de Estados Unidos, con un pico secundario de menor intensidad a finales de otoño). En los países industrializados las infecciones por *Campylobacter* alcanzan un pico en la primera infancia y de nuevo en adultos jóvenes (15-44 años). Este segundo pico no se ve en las infecciones por *Salmonella* y *Shigella*. En los países en desarrollo son frecuentes las infecciones repetidas en la infancia, lo que lleva a mayor inmunidad y a baja incidencia de la enfermedad en la edad adulta. Se estima que cada año en Estados Unidos se producen 2,5 millones de casos de infecciones por *Campylobacter.* La muerte es poco frecuente, con 50-150 notificaciones cada año. La revisión de las historias clínicas en los Países Bajos muestra que en promedio cada residente contrae una infección asintomática por *Campylobacter* cada 2 años, con progresión a infección sintomática en aproximadamente el 1% de las personas colonizadas.

La enfermedad transmitida por los alimentos es la más frecuente, y se puede ver con el consumo de carne cruda o poco cocinada, así como por la contaminación cruzada por otros alimentos. Aunque los pollos son considerados la fuente clásica de *Campylobacter,* muchos alimentos para humanos de origen animal también pueden albergar *Campylobacter,* como los mariscos. Se ha relacionado a *C. coli* con el ganado porcino. Las aves tienen más probabilidad de estar muy contaminadas, mientras que las carnes rojas suelen tener menos microorganismos. Los productos lácteos no pasteurizados son también una fuente documentada. Además, una gran variedad de mascotas pueden transportar *Campylobacter*. Los insectos que viven en entornos contaminados pueden adquirir el microorganismo. Los microorganismos eliminados por los animales pueden contaminar las fuentes de agua. Los seres humanos pueden contraer la infección a través del agua, aunque con mucha menos frecuencia que por alimentos contaminados. La transmisión de *Campylobacter* a través del aire se ha producido en granjeros. El uso de antibióticos en piensos animales puede aumentar la prevalencia de cepas de *Campylobacter* resistentes a los antibióticos aisladas en seres humanos.

El ser humano se puede infectar por la exposición a tan sólo 500 bacterias, aunque a menudo hace falta una dosis mayor (>9.000 bacterias) para producir enfermedad. A veces *C. jejuni* y *C. coli* pueden transmitirse de persona a persona, por vía perinatal y en guarderías a través de los niños con pañales. Las personas infectadas con *C. jejuni* generalmente eliminan el microorganismo durante semanas, aunque puede prolongarse durante meses. El lavado de manos es fundamental para prevenir la propagación en estos entornos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PATOGENIA

La mayoría de los aislados de *Campylobacter* son sensibles al ácido, y, por tanto, en teoría deberían ser erradicados en el estómago. Por ello, los modelos de la patogenia de la enteritis por *C. jejuni* incluyen mecanismos para atravesar el estómago, adherirse a las células de la mucosa intestinal y comenzar la acumulación de líquido en la luz intestinal. Las condiciones del huésped asociadas con una disminución de la acidez gástrica, como el uso de inhibidores de la bomba de protones, y los alimentos capaces de proteger a los microorganismos en tránsito a través del estómago pueden permitir que *Campylobacter* alcance el intestino. Una vez allí *Campylobacter* puede adherirse a las células de la mucosa intestinal e invadirlas gracias a su movilidad, incluidos flagelos, a proteínas de superficie (p. ej., PEB1 y CadF), a plásmidos de gran tamaño (p. ej., pVir), a adhesinas de superficie (p. ej., JIpA) y a factores quimiotácticos. La acumulación de líquido en la luz intestinal se asocia con daño directo de las células de la mucosa como consecuencia de la invasión bacteriana y potencialmente por una toxina parecida a la del cólera y otras citotoxinas. Además, *C. jejuni* tiene mecanismos que permiten atravesar la superficie mucosa. Los factores utilizados dependen de la especie.

Los microorganismos *Campylobacter* difieren de otros patógenos bacterianos entéricos en que tienen capacidades de glucosilación ligadas a N y a O. La glucosilación ligada a N se asocia con moléculas expresadas en la superficie bacteriana y la glucosilación ligada a O parece limitada a los flagelos. Un emparejamiento erróneo por desplazamiento de hebras en los locus de glucosilación da lugar a estructuras de superficie modificadas antigénicamente diferentes. Se ha formulado la hipótesis de que la variación antigénica proporciona un mecanismo para la evasión inmunitaria.

C. fetus posee una proteína de la capa S de elevado peso molecular que le confiere un alto nivel de resistencia a la destrucción mediada por el suero y a la fagocitosis. Se cree que este factor es responsable de su propensión a producir **bacteriemia.** *C. jejuni* y *C. coli* son generalmente sensibles a la destrucción mediada por la acción del suero, pero existen variantes resistentes al suero. Se ha sugerido que estas variantes resistentes a la acción destructora del suero pueden ser más capaces de producir la diseminación sistémica.

Después de las infecciones por *Campylobacter* se puede producir síndrome de Guillain-Barré, artritis reactiva y eritema nudoso. Se piensa que estas complicaciones se deben a mimetismo molecular entre el tejido nervioso y los antígenos de superficie de *Campylobacter.* La mayoría de las infecciones por *Campylobacter* no producen complicaciones inmunorreactivas, lo que indica que se requieren alteraciones del huésped y otros factores, además del mimetismo molecular para que aparezcan estas complicaciones. Hay algunos datos que indican una asociación entre la infección por *Campylobacter* y el síndrome del intestino irritable. Se ha sugerido que la ligera inflamación causada por *Campylobacter,* por debajo del umbral que puede detectarse por endoscopia, da lugar a interferencias en los nervios intestinales, lo que lleva a la producción de síntomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay diversas presentaciones clínicas de la infección por *Campylobacter,* dependiendo de factores del huésped como la edad, el estado de inmunocompetencia y las condiciones subyacentes. La infección se manifiesta la mayoría de las veces como gastroenteritis, aunque también puede haber bacteriemia, infecciones neonatales y, en ocasiones, infecciones extraintestinales.

Gastroenteritis aguda

La diarrea se debe la mayoría de las veces a la infección por *C. jejuni* (90-95%) o *C. coli* y pocas veces por *C. lari, Campylobacter hyointestinalis* o *C. upsaliensis*. El período de incubación medio es de 3 días (intervalo: 1-7 días). Un tercio de los pacientes sintomáticos pueden tener un pródromo que consta de fiebre, cefalea, mareo y mialgias; 1-3 días después presentan dolor abdominal cólico y deposiciones sueltas y acuosas o, menos frecuentemente, sanguinolentas y con moco. En los casos graves (aproximadamente el 15%) aparece sangre en las heces 2-4 días después del comienzo de los síntomas. Más del 50% de los niños pequeños puede tener sangre en las heces. Algunos pacientes no llegan a tener diarrea, sobre todo los niños de 6-15 años de edad. La fiebre puede ser la única manifestación inicialmente, y es más pronunciada en pacientes mayores de 1 año. En este grupo de edad también pueden producirse convulsiones febriles. El 60-90% de los niños más mayores también presenta dolor abdominal, la mayoría de las veces periumbilical, y que en ocasiones persiste después de que las heces vuelvan a ser normales. El dolor abdominal puede simular una apendicitis, una colitis o una invaginación intestinal. Las náuseas son frecuentes y hasta el 25% de los adultos tiene vómitos. Los vómitos tienden a ser más frecuentes cuanto más joven es el paciente y tienen su máxima frecuencia en lactantes.

La diarrea dura aproximadamente 7 días y se resuelve espontáneamente. La infección más leve puede durar tan sólo 1-2 días; el 20-30% de los pacientes seguirá teniendo síntomas durante 2 semanas y el 5-10% están sintomáticos durante más de 2 semanas. Pueden producirse recurrencias en el 5-10% de los pacientes. Se han descrito casos de gastroenteritis por *Campylobacter* persistentes o recurrentes en pacientes inmunocompetentes, en pacientes con hipogammaglobulinemia (congénita o adquirida) y en pacientes con SIDA. La infección persistente se puede parecer a la enfermedad inflamatoria intestinal crónica; por tanto, también se debe descartar la infección por *Campylobacter* cuando se considere el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal. Hay algunos datos de que la infección también puede ser el desencadenante de la aparición de la enfermedad inflamatoria intestinal. La eliminación de microorganismos en las heces de los pacientes no tratados suele durar 2-3 semanas de media, con un intervalo que oscila de algunos días a varios meses. La eliminación de microorganismos tiende a ser relativamente más prolongada en los niños pequeños. En los pacientes apendicectomizados durante una infección por *C. jejuni* se puede encontrar una apendicitis aguda, una linfadenitis mesentérica o una ileocolitis.

Bacteriemia

Se ha visto bacteriemia transitoria en fases tempranas de la infección aguda en el 0,1-1% de los pacientes. Con excepción de la bacteriemia debida a *C. fetus,* la bacteriemia por *Campylobacter* se produce con mayor frecuencia en niños desnutridos, en pacientes con enfermedades crónicas o con inmunodeficiencias, como el VIH, y en personas muy ancianas o muy jóvenes. También se puede producir bacteriemia en pacientes sin enfermedades previas. La mayoría de los casos de bacteriemia son asintomáticos. *C. fetus* provoca bacteriemia en los adultos con o sin infección focal identificable, por lo general en el contexto de enfermedades de base como tumores malignos o diabetes mellitus. Cuando es sintomática, la bacteriemia por *C. jejuni* cursa con fiebre, cefalea, malestar general y dolor abdominal. En los casos de enfermedad prolongada la fiebre intermitente o recidivante se asocia con diaforesis nocturna, escalofríos y pérdida de peso. Puede haber letargo y confusión, pero los signos focales neurológicos son infrecuentes en ausencia de una enfermedad cerebrovascular o una meningitis. Puede haber tos en ocasiones, sin otros datos de afectación pulmonar. Se puede encontrar una leucocitosis moderada. Se han descrito presentaciones variables, como bacteriemia transitoria asintomática, septicemia rápidamente mortal y bacteriemia prolongada de 8-13 semanas.

Infecciones focales extraintestinales

Las infecciones focales causadas por *C. jejuni* son infrecuentes y se producen principalmente en recién nacidos o en pacientes inmunodeprimidos. Se han descrito infecciones en múltiples localizaciones, como meningitis, neumonía, tromboflebitis, pancreatitis, colecistitis, ileotiflitis, infección del tracto urinario, artritis, peritonitis, miocarditis, pericarditis y endocarditis. *C. fetus* muestra predilección por el endotelio vascular, lo que da lugar a endocarditis, pericarditis, tromboflebitis y aneurismas micóticos. *C. hyointestinalis* se ha relacionado con casos de proctitis, *C. upsaliensis* con abscesos de mama y *Campylobacter rectus* con periodontitis.

Infecciones perinatales

Las infecciones perinatales la mayoría de las veces se contraen en el momento del parto de una madre infectada o que elimina *Campylobacter.* Las infecciones maternas por *C. fetus* y *C. jejuni* pueden cursar de manera

booksmedicos.org

asintomática y pueden culminar en un aborto, un recién nacido muerto, un parto prematuro o una infección neonatal con sepsis y meningitis. Las infecciones perinatales graves son poco frecuentes y se deben la mayoría de las veces a *C. fetus* y raras veces a *C. jejuni*. La infección neonatal por *C. jejuni* se asocia con diarrea que puede ser sanguinolenta. También se ha descrito infección nosocomial en plantas de maternidad.

DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de la enteritis por *Campylobacter* es similar a la de la enteritis producida por otras bacterias patógenas. En el diagnóstico diferencial se deben incluir *Shigella, Salmonella, Escherichia coli, Yersinia enterocolitica, Aeromonas, Vibrio parahaemolyticus* y la amebiasis. En casi el 75% de los casos se observan leucocitos fecales y en el 50% de los casos se encuentra sangre en las heces. Se debe sospechar *Campylobacter* en pacientes con heces sanguinolentas, fiebre y dolor abdominal.

El diagnóstico de enteritis por *Campylobacter* se confirma por lo general tras la identificación del microorganismo en los cultivos de heces o de muestras rectales obtenidas con hisopo. El aislamiento es más probable con medios selectivos, como agar-CAMPY, en condiciones microaerófilas (5-10% de oxígeno), con dióxido de carbono al 1-10% y con algo de hidrógeno. Algunas cepas de *C. jejuni* crecen mejor a 42 °C. El crecimiento en medios sólidos permite obtener colonias pequeñas (0,5-1,0 mm), ligeramente elevadas y lisas. Los microorganismos se pueden identificar en el estudio microscópico de las heces en aproximadamente el 50% de los casos de infección conocida por *Campylobacter*. La tinción de Gram es todavía menos sensible. El coprocultivo tiene una sensibilidad mayor del 90% y es el método diagnóstico estándar. La mayoría de las veces se detecta crecimiento visible en el coprocultivo en 1-2 días. El crecimiento visible en los hemocultivos a menudo no se observa hasta 5-14 días después de la inoculación.

El cultivo habitual puede ser adecuado para el aislamiento de *C. jejuni* porque generalmente hay un gran número de bacterias. Sin embargo, como las bacterias del género *Campylobacter* crecen más lentamente que otras bacterias intestinales en las condiciones habituales, el cultivo habitual puede no ofrecer datos diagnósticos por el sobrecrecimiento de otras bacterias intestinales. Puede enriquecerse el cultivo de *Campylobacter,* cuando sea necesario, con métodos selectivos. Sin embargo, los medios de cultivo selectivos desarrollados para incrementar el aislamiento de *C. jejuni* pueden inhibir el crecimiento de otras especies de *Campylobacter*. Se dispone de métodos de filtración que facilitan el cribado de *Campylobacter* al seleccionarlo por su pequeño tamaño. Estos métodos permiten el cultivo posterior de la muestra enriquecida en un medio sin antibióticos, lo que aumenta la tasa de aislamiento de los microorganismos *Campylobacter* inhibidos por los antibióticos presentes en los medios de cultivo selectivo estándar. El aislamiento de *Campylobacter* de localizaciones normalmente estériles no requiere procedimientos de enriquecimiento. En la práctica clínica no es necesario determinar la especie de *Campylobacter* porque la enfermedad clínica es la misma. Se puede realizar la distinción entre especies cuando sea necesario y en laboratorios especializados se puede realizar la tipificación de las cepas cuando sea preciso para fines epidemiológicos.

Para el diagnóstico rápido de la enteritis por *Campylobacter* se puede emplear la tinción directa de carbol-fucsina en un frotis de heces, la prueba de anticuerpos de fluorescencia indirecta, la microscopia de campo oscuro o la aglutinación en látex. Se ha evaluado el enzimoinmunoanálisis y la reacción en cadena de la polimerasa y se utilizan en estudios de investigación, aunque todavía no están disponibles en la práctica clínica. Estas pruebas son bastante sensibles. Sin embargo, sigue habiendo dudas sobre la especificidad de estas pruebas. En un reciente estudio publicado en 2013 el enzimoinmunoanálisis tuvo un valor predictivo positivo del 91% en estudios de verificación, aunque disminuyó hasta el 42% en los estudios diagnósticos habituales. La reacción en cadena de la polimerasa parece ser más específica y actualmente se está estudiando para la diferenciación entre especies. En este momento se sigue recomendando confirmar todas las pruebas rápidas positivas con cultivo. También se puede realizar el diagnóstico serológico. Esto es especialmente importante en pacientes con artritis reactiva de inicio tardío o síndrome de Guillain-Barré, porque estos pacientes pueden tener coprocultivos negativos.

COMPLICACIONES

Los pacientes con inmunodeficiencias como la hipogammaglobulinemia o los enfermos desnutridos pueden sufrir infecciones graves y prolongadas por *C. jejuni*. En los pacientes con SIDA se observa un incremento de la frecuencia y de la gravedad de las infecciones por *C. jejuni;* la gravedad se correlaciona de manera inversamente proporcional al recuento de CD4. Las complicaciones pueden incluir procesos agudos, como ya se ha descrito, y complicaciones de inicio tardío que pueden manifestarse después de la resolución de la infección aguda. Las complicaciones de inicio tardío más frecuentes son artritis reactiva y síndrome de Guillain-Barré.

Artritis reactiva

La artritis reactiva puede aparecer en los casos de enteritis por *Campylobacter* de adolescentes y adultos, especialmente en los pacientes HLA-B27 positivos. La artritis reactiva se produce en hasta el 3% de los pacientes, aunque hasta el 13% puede tener síntomas articulares. Esta manifestación aparece la mayoría de las veces 1-2 semanas después del inicio de la diarrea, aunque se ha visto 5-40 días después. Afecta principalmente a grandes articulaciones y se resuelve sin dejar secuelas. La artritis suele ser migratoria y no se acompaña de un cuadro febril. El líquido sinovial carece de bacterias. La artritis responde bien a los antiinflamatorios no esteroideos y habitualmente se resuelve después de 1 semana a varios meses. También aparece una artritis reactiva con conjuntivitis, uretritis y exantema (incluido el eritema nudoso), pero es menos frecuente.

Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una enfermedad desmielinizante aguda del sistema nervioso periférico caracterizada clínicamente por un cuadro de parálisis flácida aguda y es la causa más frecuente de parálisis neuromuscular en todo el mundo. El SGB conlleva una mortalidad de alrededor del 2%, y cerca del 20% de los pacientes con SGB tendrán secuelas neurológicas graves. Se ha identificado a *C. jejuni* como el desencadenante en hasta el 45% de los pacientes con SGB y se relacionó sobre todo con los serotipos Penner O19 y O14. Se ha descrito 1-12 semanas después de la gastroenteritis por *C. jejuni* en 1 de cada 1.000 infecciones por dicha bacteria. *C. jejuni* se aísla en los coprocultivos realizados en los pacientes con SGB al inicio de los síntomas neurológicos en más del 25% de las ocasiones. Los estudios serológicos indican que el 20-45% de los pacientes con SGB ha sufrido una infección reciente por *C. jejuni*. El mimetismo molecular entre el ganglíosido GM_1 del tejido nervioso y antígenos de superficie de *Campylobacter* puede ser el factor desencadenante del SGB asociado a *Campylobacter*. La variante de Miller-Fisher, que afecta fundamentalmente a los pares craneales, se caracteriza por ataxia, arreflexia y oftalmoplejía, y se debe a anticuerpos que producen reacción cruzada con el ganglíosido GQ1b de la mielina de los pares craneales. El siguiente serotipo en frecuencia es Penner O2. Cuando se asocia a *Campylobacter* el SGB tiene más probabilidad de ser de la forma axonal y tiene peor pronóstico, con una recuperación más lenta y más secuelas neurológicas. El tratamiento del SGB consiste en medidas de apoyo, administración intravenosa de inmunoglobulinas y plasmaféresis.

Otras complicaciones

Se ha descrito una nefropatía por inmunoglobulina A y glomerulonefritis por inmunocomplejos con antígenos de *C. jejuni* en los riñones. La infección por *Campylobacter* se ha asociado también con anemia hemolítica.

TRATAMIENTO

El tratamiento principal de la gastroenteritis por *Campylobacter* en los niños consiste en la reposición de líquidos, la corrección del desequilibrio electrolítico y las medidas de apoyo. Los fármacos que disminuyen la motilidad intestinal pueden prolongar la evolución de la enfermedad o desencadenar un desenlace mortal, por lo que deben evitarse. El empleo de antibióticos en los pacientes con una gastroenteritis no complicada es controvertido. Algunos estudios sugieren que la utilización de antibióticos en las fases iniciales de la enfermedad puede acortar la duración de los síntomas (en una media de 1,3 días) y el período de eliminación intestinal de los microorganismos.

La mayor parte de los aislados de *Campylobacter* son sensibles a macrólidos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, cloranfenicol,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tetraciclinas y clindamicina y resistentes a cefalosporinas, rifampicina, penicilinas, trimetoprima y vancomicina. Se ha descrito resistencia a tetraciclinas, macrólidos y fluoroquinolonas. La resistencia a los antibióticos en *C. jejuni* se ha convertido en un serio problema en todo el mundo. Ha aumentado la resistencia a macrólidos en áreas como Tailandia e Irlanda, mientras que se ha descrito resistencia a fluoroquinolonas en España y Hungría y en múltiples países en desarrollo en más del 50% de las cepas de *Campylobacter* cultivadas. La resistencia a fluoroquinolonas sigue aumentando en Estados Unidos en relación con su uso veterinario y en productos alimentarios, además de su adquisición a través de viajeros. Los aislados de *Campylobacter* resistentes a eritromicina son poco habituales, y por ello la azitromicina o la eritromicina es el fármaco de elección si es necesario tratamiento. Se debe determinar la sensibilidad a los fármacos en los pacientes que no responden al tratamiento. El empleo de antibióticos se recomienda en los pacientes con deposiciones hemorrágicas, fiebre elevada o una evolución grave y en los niños inmunodeprimidos o que padecen un trastorno de base. La sepsis se trata con antibióticos parenterales, como aminoglucósidos, meropenem o imipenem. Las infecciones extraintestinales también se deben tratar con antibióticos. En relación con la infección extraintestinal causada por *C. fetus* se aconseja un tratamiento prolongado. Se han descrito aislados de *C. fetus* resistentes a eritromicina.

PRONÓSTICO

Aunque la gastroenteritis por *Campylobacter* suele ser un cuadro autolimitado, los niños inmunodeprimidos, incluidos los niños con SIDA, pueden sufrir un curso grave o prolongado. La septicemia en los recién nacidos y en los huéspedes inmunodeprimidos presenta un mal pronóstico, con una mortalidad estimada del 30-40%. El pronóstico posterior depende de las secuelas secundarias que puedan aparecer.

PREVENCIÓN

La mayor parte de la infecciones por *Campylobacter* en el ser humano son esporádicas y se adquieren a partir de animales infectados o de alimentos contaminados. Entre las medidas dirigidas a disminuir el riesgo de transmisión se incluyen cocinar por completo las carnes, evitar que se vuelvan a contaminar una vez cocinadas no empleando las mismas superficies, los mismos utensilios o los mismos recipientes para los alimentos cocinados y no cocinados, y evitar los productos lácteos no pasteurizados. Además, es importante asegurarse de que las fuentes de agua no se encuentran contaminadas y de que el agua se mantiene en recipientes limpios. Se debe evitar el contacto con animales infectados. No hace falta un aislamiento específico y son suficientes las precauciones habituales. Sin embargo, los niños que lleven pañales no deben acudir a la guardería hasta que haya desaparecido la diarrea. La lactancia materna parece reducir la enfermedad sintomática por *Campylobacter,* pero no disminuye la colonización.

Se han evaluado diversas pautas de inmunización con microorganismos vivos atenuados, vacunas de subunidades y vacunas completas de microorganismos muertos. Actualmente no se dispone de ninguna vacuna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **203**

Yersinia

Ramia Zakhour, Gloria P. Heresi y James R. Murphy

El género *Yersinia*, miembro de la familia Enterobacteriaceae, comprende más de catorce especies, tres de las cuales son claros patógenos del ser humano. *Yersinia enterocolitica* es, con diferencia, la especie de *Yersinia* que con mayor frecuencia causa enfermedades en el ser humano y produce un cuadro de fiebre, dolor abdominal, que puede remedar una apendicitis, y diarrea. *Yersinia pseudotuberculosis* se asocia sobre todo a una linfadenitis mesentérica. *Yersinia pestis* es el agente causante de la peste y produce sobre todo linfadenitis febril aguda (peste bubónica) y, con menor frecuencia, un cuadro de peste septicémica, neumónica, faríngea o meníngea. Otros microorganismos *Yersinia* son causas poco frecuentes de infecciones en el ser humano y su identificación indica a menudo la existencia de inmunodeficiencia. *Yersinia* es enzoótica y puede colonizar las mascotas. La infección del ser humano suele ser casual y la mayoría de las veces se debe al contacto con animales infectados o sus tejidos, tras la ingesta de carne, leche o agua contaminadas, o, en el caso de *Y. pestis,* por la picadura de pulgas infectadas. La asociación con enfermedades humanas es menos clara para *Yersinia frederiksenii, Yersinia intermedia, Yersinia kristensenii, Yersinia aldovae, Yersinia bercovieri, Yersinia mollarettii, Yersinia rohdei* y *Yersinia ruckeri.* Algunos aislados de *Yersinia* se replican a bajas temperaturas (1-4 °C) o sobreviven a altas temperaturas (50-60 °C). Así, la preparación de alimentos corrientes y el almacenamiento y los métodos de pasteurización habituales podrían no limitar el número de bacterias. La mayoría son sensibles a los agentes oxidantes.

203.1 *Yersinia enterocolitica*

Ramia Zakhour, Gloria P. Heresi y James R. Murphy

ETIOLOGÍA

Y. enterocolitica es un cocobacilo grande, gramnegativo, que presenta poca o ninguna bipolaridad tras su tinción con azul de metileno o carbolfucsina. Fermenta la glucosa y la sacarosa pero no la lactosa, es oxidasa-negativo y reduce el nitrato a nitrito. Estos anaerobios facultativos crecen bien en los medios de cultivo convencionales y son móviles a 22 °C, pero no a 37 °C. La temperatura de crecimiento óptima es de 25-28 °C; sin embargo, el microorganismo puede crecer a la temperatura del frigorífico. *Y. enterocolitica* comprende diversos serotipos patógenos y no patógenos. Tiene seis biotipos diferentes (1A, 1B y 2-5). *Y. enterocolitica* depende de otras bacterias para la captación de hierro, y las condiciones asociadas a sobrecarga de hierro aumentan el riesgo de infección.

EPIDEMIOLOGÍA

La bacteria se transmite al ser humano a través de los alimentos, el agua, el contacto con animales y por medio de hemoderivados contaminados. La transmisión perinatal es posible. *Y. enterocolitica* parece tener una distribución mundial, pero es una causa poco frecuente de diarrea tropical. En 2010 la incidencia de la infección por *Y. enterocolitica,* confirmada por cultivo en Estados Unidos, fue de 0,3 por cada 100.000 personas (disminución del 52% respecto a la incidencia en 1996-1998). La infección puede ser más frecuente en el norte de Europa. La prevalencia en muestras fecales de seres humanos asintomáticos de *Y. enterocolitica* no virulenta del biotipo 1A era del 1,1% en un estudio. La mayor parte de las infecciones se produce en niños menores de 5 años (incidencia: 1,6-1,9 por cada 100.000 personas), y la mayoría en los menores de 1 año. Se estima que *Y. enterocolitica* es responsable del 5% de las enfermedades secundarias a patógenos intestinales bacterianos importantes en niños menores de 5 años en Estados Unidos. Los casos son más frecuentes en los meses fríos y en varones.

Los reservorios naturales de *Y. enterocolitica* son cerdos, roedores, conejos, ovejas, vacas, caballos, perros y gatos; los cerdos son el principal reservorio animal. En una publicación reciente se estimó que el contacto directo o indirecto con animales, incluyendo mascotas, otros animales domesticados y animales salvajes, era responsable de menos del 1% de los casos de enfermedad intestinal causada por *Y. enterocolitica.* Los cultivos y las técnicas de biología molecular han demostrado la presencia del microorganismo en múltiples alimentos y bebidas, como zumo de vegetales, leche pasteurizada, zanahorias y el agua. El consumo de agua o alimentos contaminados, especialmente carne de cerdo poco hecha, es la forma más frecuente de transmisión a los seres humanos. Una fuente de infecciones esporádicas por *Y. enterocolitica* son las asaduras de cerdo comestibles (menudillos, callos). En un estudio se observó que el 71% de las cepas aisladas en las infecciones del ser humano

booksmedicos.org

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Multistate outbreak of Campylobacter jejuni infections associated with undercooked chicken livers–Northeastern United States, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:874-876, 2013.

Chaban B, Ngeleka M, Hill J: Detection and quantification of 14 *Campylobacter* species in pet dogs reveals an increase in species richness in feces of diarrheic animals, *BMC Microbiol* 10(73):1-7, 2010.

de Boer R, Ott A, Güren P, et al: Detection of *Campylobacter* species and *Arcobacter butzleri* in stool samples by use of real-time multiplex PCR, *J Clin Microbiol* 51(1):253-259, 2013.

Denno D, Keene W, Hutter C, et al: Tri-county comprehensive assessment of risk factors for sporadic reportable bacterial enteric infection in children, *J Infect Dis* 199(4):467-476, 2009.

Feodoroff B, Lauhio A, Ellström P, et al: A nationwide study of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* bacteremia in Finland over a 10-year period, 1998-2007, with special reference to clinical characteristics and antimicrobial susceptibility, *Clin Infect Dis* 53(8):e99-e106, 2011.

Fernandez-Cruz A, Muñoz P, Mohedano R, et al: *Campylobacter* bacteremia, *Medicine (Baltimore)* 89(5):319-330, 2010.

Gardner T, Fitzgerald C, Xavier C, et al: Outbreak of campylobacteriosis associated with consumption of raw peas, *Clin Infect Dis* 53(1):26-32, 2011.

Gilter C, Saeki S, Bobenchik A, et al: Rapid detection of *Campylobacter* antigen by enzyme immunoassay leads to increased positivity rates, *J Clin Microbiol* 51(2):618-620, 2013.

Kaira V, Chaudhry R, Dua T, et al: Association of *Campylobacter jejuni* infection with childhood Guillain-Barré syndrome: a case-control study, *J Child Neurol* 24(6):664-668, 2009.

Nielsen H, Hansen K, Gradel K, et al: Bacteraemia as a result of *Campylobacter* species: a population-based study of epidemiology and clinical risk factors, *Clin Microbiol Infect* 16(1):57-61, 2010.

Sheppard S, Dallas J, Strachan N, et al: *Campylobacter* genotyping to determine the source of human infection, *Clin Infect Dis* 48:1072-1078, 2009.

World Health Organization Media Centre: *Campylobacter*: factsheet no. 255, 2011. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs255/en/.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

eran indistinguibles de las cepas aisladas de los cerdos. *Y. enterocolitica* representa un riesgo laboral para los carniceros. Hay datos de que, en las condiciones que se dan en las granjas, los cerdos pueden ser criados libres de *Y. enterocolitica*.

Debido en parte a su capacidad de multiplicarse a temperaturas de refrigerador, *Y. enterocolitica* se transmite en ocasiones por la inyección intravenosa de líquidos contaminados, como los hemoderivados.

Los pacientes que padecen enfermedades que producen sobrecarga de hierro tienen más riesgo de presentar infecciones por *Yersinia*.

PATOGENIA

La vía de entrada más común de las infecciones por *Yersinia* la constituye el aparato digestivo, donde puede producir úlceras en la mucosa del íleon, lesiones necróticas en las placas de Peyer y linfadenitis mesentérica. Si se produce septicemia se encuentran lesiones supurativas en los órganos infectados. La infección puede desencadenar una artritis reactiva o un eritema nudoso.

Los rasgos de virulencia de los biotipos patógenos (1B y 2-5) son codificados por genes cromosómicos y un plásmido de virulencia de 70 kb muy conservado (pYV/pCD). Los genes cromosómicos controlan la producción de enterotoxinas termoestables y el plásmido permite la penetración en la pared intestinal. Los mecanismos patogénicos fundamentales son la adherencia, la invasión y la producción de toxinas. Las bacterias invaden principalmente el epitelio intestinal en las placas de Peyer del íleon. Después de la invasión, la secreción de tipo III de tres proteínas antifagocíticas protege a *Yersinia* de la respuesta inmunitaria de los macrófagos locales. Desde las placas de Peyer las bacterias pueden diseminarse y producir enfermedad local o sistémica. Parece que se requiere la movilidad para que *Y. enterocolitica* sea patógena. Los serogrupos que causan con mayor frecuencia enfermedades en el ser humano son el O:3, el O:8, el O:9 y el O:5,27. *Yersinia* no produce sideróforos y utiliza sideróforos análogos de otras bacterias o los depósitos de hierro quelados por el anfitrión para desarrollarse, lo que hace que las personas con sobrecarga de hierro, como los pacientes con hemocromatosis, talasemia o drepanocitosis, presenten un riesgo superior de contraer la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad suele presentarse como una enterocolitis con diarrea, fiebre y dolor abdominal. La enteritis aguda es más frecuente en los niños más pequeños, mientras que los niños mayores y los adolescentes pueden sufrir un cuadro de linfadenitis mesentérica que puede simular una apendicitis. Las heces pueden ser acuosas o contener leucocitos o, en menos ocasiones, sangre macroscópica y moco. *Y. enterocolitica* se elimina con las heces durante 1-4 semanas. Los familiares que conviven con un paciente pueden ser colonizados de modo asintomático por el microorganismo. La septicemia por *Y. enterocolitica* es menos frecuente y suele observarse sobre todo en los lactantes más pequeños (menores de 3 meses) y en las personas inmunodeprimidas. La infección sistémica puede asociarse con la formación de abscesos hepáticos y esplénicos, osteomielitis, artritis séptica, meningitis, endocarditis y aneurismas micóticos. Con menos frecuencia se asocia con faringitis exudativa, neumonía, empiema, absceso pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Entre las complicaciones reactivas se incluyen eritema nudoso, artritis reactiva y raras veces uveítis. Estas manifestaciones pueden ser más frecuentes en poblaciones seleccionadas (Europa del norte), en asociación con el HLA-B27, y en niñas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico habitualmente se hace aislando el microorganismo, generalmente en las heces. *Y. enterocolitica* se cultiva fácilmente a partir de localizaciones normalmente estériles, pero requiere procedimientos especiales para el aislamiento a partir de las heces, donde otras bacterias podrían crecer en exceso. El enriquecimiento en frío, en el que una muestra se mantiene en suero salino tamponado, puede permitir un crecimiento preferente de *Yersinia,* pero el procedimiento dura semanas. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y las micromatrices de ADN son más sensibles que el cultivo, y las micromatrices de ADN son más sensibles y exactas que la PCR multiplex. Muchos laboratorios no realizan de modo rutinario cultivos para detectar *Y. enterocolitica*. Los procedimientos dirigidos a este microorganismo se deben solicitar de manera específica. Una historia de contacto con posibles fuentes ambientales de *Yersinia,* junto con la detección de leucocitos fecales, son indicadores útiles de la necesidad de practicar pruebas en relación con *Y. enterocolitica*. El aislamiento de *Yersinia* en un coprocultivo debe acompañarse de pruebas que confirmen que el microorganismo aislado es un patógeno. Es posible el serodiagnóstico, pero no se dispone de él fácilmente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La presentación clínica es similar a otras formas de enterocolitis bacteriana. Entre las consideraciones más importantes se incluyen *Shigella, Salmonella, Campylobacter, Clostridium difficile, Escherichia coli* enteroinvasivo, *Y. pseudotuberculosis* y, en ocasiones, enfermedad diarreica relacionada con *Vibrio*. También se deben considerar la amebiasis, la apendicitis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la diverticulitis y la colitis seudomembranosa.

TRATAMIENTO

La enterocolitis en un paciente inmunocompetente es un cuadro autolimitado y no se obtiene beneficio alguno con un tratamiento antibiótico. Los pacientes con infección sistémica y los niños muy pequeños en los que la septicemia es frecuente deben ser tratados. Las cepas de *Yersinia* habitualmente son sensibles a la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), los aminoglucósidos, las cefalosporinas de tercera generación y las quinolonas, aunque recientemente se han descrito cepas resistentes a quinolonas. *Y. enterocolitica* produce β-lactamasas, responsables de la resistencia a las penicilinas y las cefalosporinas de primera generación. El tratamiento empírico recomendado en los niños por su actividad frente a la mayoría de las cepas y ser bien tolerado es la combinación TMP-SMX para la enterocolitis (generalmente un ciclo de 5 días). En las infecciones más graves, como en los casos de bacteriemia, las cefalosporinas de tercera generación asociadas o no a aminoglucósidos han mostrado ser eficaces, y habitualmente se administra un ciclo de tratamiento de 3 semanas, con el posible cambio a tratamiento oral. Los pacientes en tratamiento con deferoxamina deben suspender la terapia quelante del hierro durante el tratamiento de las infecciones por *Y. enterocolitica,* especialmente ante casos de infecciones gastrointestinales complicadas o infecciones extraintestinales.

COMPLICACIONES

La infección por *Y. enterocolitica* se asocia con artritis reactiva, eritema nudoso, eritema multiforme, anemia hemolítica, trombocitopenia y diseminación sistémica de la infección. La septicemia es más frecuente en los niños más pequeños, y la artritis reactiva en los pacientes más mayores. La artritis parece estar mediada por inmunocomplejos, que se forman como consecuencia del mimetismo antigénico; no se aíslan microorganismos viables en las articulaciones afectadas.

PREVENCIÓN

Las medidas preventivas deben concentrarse en la reducción del contacto con las fuentes ambientales de *Yersinia*. Las mayores posibilidades de éxito de reducir las infecciones pasan por la rotura o la esterilización de la cadena desde los reservorios animales hasta el ser humano, y las técnicas que se deben aplicar han de adaptarse al tipo de reservorio presente en cada área geográfica. No se dispone de vacuna aprobada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

203.2 *Yersinia pseudotuberculosis*

Ramia Zakhour, Gloria P. Heresi y James R. Murphy

Y. pseudotuberculosis presenta una distribución mundial. La enfermedad por *Y. pseudotuberculosis* es menos frecuente que la enfermedad por *Y. enterocolitica*. La forma de presentación más frecuente es una linfadenitis mesentérica que simula una apendicitis. *Y. pseudotuberculosis* también puede producir un cuadro similar al de la enfermedad de Kawasaki en alrededor del 8% de los casos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Vital signs: incidence and trends of infection with pathogens transmitted commonly through food—foodborne diseases active surveillance network, 10 U.S. sites, 1996-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60(22):749-755, 2011.

Hale CR, Scallan E, Cronquist AB, et al: Estimates of enteric illness attributable to contact with animals and their environments in the United States, *Clin Infect Dis* 54(Suppl 5):S472-S479, 2012.

Porter CK, Choi D, Cash B, et al: Pathogen-specific risk of chronic gastrointestinal disorders following bacterial causes of foodborne illness, *BMC Gastroenterol* 13:46, 2013.

Sabina Y, Rahman A, Ray RC, et al: *Yersinia enterocolitica*: mode of transmission, molecular insights of virulence, and pathogenesis of infection, *J Pathog* 2011:429069, 2011.

Scallan E, Mahon BE, Hoekstra RM, et al: Estimates of illnesses, hospitalizations and deaths caused by major bacterial enteric pathogens in young children in the United States, *Pediatr Infect Dis J* 32:217-221, 2013.

Stephan R, Joutsen S, Hofer E, et al: Characteristics of *Yersinia enterocolitica* biotype 1A strains isolated from patients and asymptomatic carriers, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 32:869-875, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ETIOLOGÍA

Y. pseudotuberculosis es un pequeño cocobacilo gramnegativo aerobio y anaerobio facultativo. Igual que *Y. enterocolitica,* fermenta la glucosa y no fermenta la lactosa; es oxidasa-negativo, produce catalasa y desdobla la urea, y comparte muchas características morfológicas y de cultivo. Se diferencia de *Y. enterocolitica* desde el punto de vista bioquímico por la actividad de la ornitina descarboxilasa y por la fermentación de sacarosa, sorbitol y celobiosa, y por otras pruebas, aunque pueden observarse algunas coincidencias entre ambas especies. La diferenciación entre las dos especies también se puede realizar mediante el antisuero frente a los antígenos somáticos O y valorando la sensibilidad a los fagos de *Yersinia*. Se han descrito secuencias de ADN que son específicas de las distintas subespecies de *Yersinia* y permiten la diferenciación directa por sondas y cebadores específicos de *Y. pestis, Y. pseudotuberculosis* y *Y. enterocolitica*. *Y. pseudotuberculosis* se encuentra más estrechamente emparentada filogenéticamente con *Y. pestis* que con *Y. enterocolitica*.

EPIDEMIOLOGÍA

Y. pseudotuberculosis es un microorganismo zoonótico, con reservorios en roedores salvajes, conejos, ciervos, animales de granja, diversas aves y animales domésticos como los gatos y los canarios. La transmisión al ser humano se realiza por medio del consumo de animales contaminados o por contacto con animales contaminados, o tras el contacto con una fuente ambiental contaminada por estos animales. Se han publicado evidencias directas de la transmisión de *Y. pseudotuberculosis* al ser humano por consumo de lechuga y zanahorias crudas. El microorganismo está distribuido en todo el mundo; sin embargo, las infecciones se notifican con más frecuencia en Europa, en niños varones y en invierno. Durante 1996-2007 FoodNet notificó 18 casos de infecciones secundarias a *Y. pseudotuberculosis* en Estados Unidos, con una incidencia media anual de 0,04 por cada 100.000 personas. En comparación con las infecciones por *Y. enterocolitica,* las infecciones producidas por *Y. pseudotuberculosis* tienen más probabilidad de ser invasivas y de producirse en adolescentes y adultos. Las enfermedades con sobrecarga de hierro, la infección por el VIH y otras enfermedades debilitantes (como la cirrosis hepática) pueden predisponer a las infecciones invasivas por *Y. pseudotuberculosis*.

PATOGENIA

Los signos característicos de la infección son la ulceración de la mucosa del colon y el íleon y la linfadenitis mesentérica. Pueden observarse granulomas epitelioides necrosantes en los ganglios linfáticos mesentéricos, aunque el apéndice con frecuencia se encuentra normal tanto macroscópicamente como microscópicamente. Los ganglios mesentéricos a menudo constituyen la única fuente de aislamiento de los microorganismos. Los antígenos de *Y. pseudotuberculosis* se unen directamente a las moléculas de los antígenos leucocíticos humanos de clase II originando superantígenos que dan lugar al cuadro clínico similar a la enfermedad de Kawasaki producida por este microorganismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma de presentación clínica más frecuente es una seudoapendicitis y la adenitis mesentérica con dolor abdominal, hipersensibilidad en la fosa ilíaca derecha, fiebre y leucocitosis. Es poco común encontrar enterocolitis o diseminación extraintestinal. La infección extraintestinal producida por *Y. pseudotuberculosis* se asocia con sobrecarga de hierro, diabetes mellitus y enfermedad hepática crónica. Puede observarse afectación renal con nefritis tubulointersticial, azoemia, piuria y glucosuria. La infección por *Y. pseudotuberculosis* se puede manifestar como una enfermedad similar a la enfermedad de Kawasaki con fiebre de 1-2 días de duración, lengua de fresa, eritema faríngeo, exantema escarlatiniforme, labios agrietados, rojos y tumefactos, conjuntivitis, piuria estéril, descamación periungueal y trombocitosis. Otras manifestaciones poco habituales son artritis séptica, hemorragia digestiva baja masiva, infección vascular protésica postaneurismática y encefalopatía aguda.

DIAGNÓSTICO

Puede emplearse la PCR del tejido afectado para identificar el microorganismo; el aislamiento por cultivo puede requerir un amplio intervalo. *Y. pseudotuberculosis* suele aislarse a partir del cultivo de los ganglios linfáticos mesentéricos obtenidos durante la apendicectomía. La TC o la ecografía abdominal en los niños con fiebre de origen desconocido y dolor abdominal puede revelar un cuadro característico consistente en hiperplasia de los ganglios linfáticos mesentéricos y engrosamiento del íleon terminal, con o sin hallazgos peritoneales, como inflamación del apéndice y líquido periapendicular. Rara vez se recupera *Y. pseudotuberculosis* de las heces. Se dispone de procedimientos serológicos, pero no en la mayoría de laboratorios de rutina.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe realizar con la apendicitis (con mayor frecuencia), la enfermedad inflamatoria intestinal y otras infecciones intraabdominales. La enfermedad de Kawasaki, las infecciones por estafilococos o estreptococos, la leptospirosis, el síndrome de Stevens-Johnson y las colagenosis vasculares, entre las que se incluye la artritis reumatoide juvenil de comienzo agudo, pueden simular la enfermedad con un síndrome de fiebre prolongada y exantema. También hay que considerar la colitis por *C. difficile,* la meningitis, la encefalitis, las artropatías enteropáticas, la pancreatitis aguda, la sarcoidosis, el síndrome del shock tóxico, la fiebre tifoidea y la colitis ulcerosa.

TRATAMIENTO

La linfadenitis mesentérica no complicada causada por *Y. pseudotuberculosis* es un cuadro autolimitado que no requiere tratamiento antibiótico. Hay pocos datos sobre el tratamiento óptimo y la duración del mismo. Las infecciones por *Y. pseudotuberculosis* generalmente se pueden tratar igual que las que produce *Y. enterocolitica*. Los casos de bacteriemia confirmados mediante cultivo deben tratarse con un aminoglucósido, ampicilina, cloranfenicol, una cefalosporina de tercera generación, una fluoroquinolona o cloranfenicol.

COMPLICACIONES

Se ha descrito la formación de aneurismas coronarios. Tras la infección se puede desarrollar un eritema nudoso o una artritis reactiva. Se ha descrito la formación de aneurismas coronarios con un cuadro que se manifiesta como la enfermedad de Kawasaki. Las complicaciones locales poco habituales de la enfermedad gastrointestinal son perforación, obstrucción e invaginación.

PREVENCIÓN

La infección podría prevenirse evitando la exposición a los animales potencialmente infectados y mediante una correcta manipulación de los alimentos. El carácter esporádico de la enfermedad dificulta la aplicación de medidas preventivas dirigidas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

203.3 Peste (*Yersinia pestis*)

Ramia Zakhour, Gloria P. Heresi y James R. Murphy

ETIOLOGÍA

Y. pestis es un cocobacilo gramnegativo, anaerobio facultativo, pleomórfico, inmóvil y no formador de esporas. Es un agente potencial de bioterrorismo. Evolucionó a partir de *Y. pseudotuberculosis* mediante la adquisición de cambios cromosómicos y factores asociados a plásmidos que son esenciales para la virulencia y para sobrevivir en los huéspedes mamíferos y en las pulgas. *Y. pestis* comparte las características tinciones bipolares de *Y. pseudotuberculosis* y puede diferenciarse por medio de reacciones bioquímicas, serología, sensibilidad a ciertos fagos y ciertas técnicas moleculares. Se ha determinado el genoma de *Y. pestis* y tiene un tamaño de aproximadamente 4.600.000 pares de bases. *Y. pestis* aparece en tres biovariedades: Antigua (África), Medievalis (Asia central) y Orientalis (diseminada ampliamente)

EPIDEMIOLOGÍA

La peste es una enfermedad endémica en al menos 24 países. Se notifican alrededor de 3.000 casos anuales en todo el mundo, con unas 100-200 muertes. La peste es infrecuente en Estados Unidos (0-40 casos/año);

booksmedicos.org

Bibliografía

Bülbüloğlu E, Ciralik H, Kantarçeken B, et al: *Yersinia pseudotuberculosis* colitis presented with severe gastrointestinal bleeding, *Turk J Gastroenterol* 21:179-182, 2010.

Kaito H, Kamei K, Ogura M, et al: Acute encephalopathy and tubulointerstitial nephritis associated with *Yersinia pseudotuberculosis*, *Pediatr Int* 54:926-928, 2012.

Loïez C, Carnoy C, Decoene C, et al: First case of postaneurysmal prosthetic vascular infection due to a nonsuperantigenic *Yersinia pseudotuberculosis* strain, *J Clin Microbiol* 48:3024-3026, 2010.

Long C, Jones TF, Vugia DJ, et al: Yersinia pseudotuberculosis and Y. enterocolitica infections, FoodNet, 1996-2007, *Emerg Infect Dis* 16:566-567, 2010.

Mischnik A, Dahme T, Bekeredjian R, et al: Haemophilia-associated *Yersinia pseudotuberculosis* serotype O:1 septicaemia: the role of iron, *J Med Microbiol* 61(Pt1):157-159, 2012.

Vasala M, Hallanvuo S, Ruuska P, et al: High frequency of reactive arthritis in adults after *Yersinia pseudotuberculosis* 0:1 outbreak caused by contaminated grated carrots, *Ann Rheum Dis* 73:1793-1796, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la mayoría de estos casos se producen al oeste de una línea trazada desde la parte oriental de Texas a la parte oriental de Montana, con el 80% de los casos confinados en Nuevo México, Arizona y Colorado. La forma epidémica de la enfermedad mató a alrededor del 25% de la población de Europa durante la Edad Media en una de las varias epidemias y pandemias que se produjeron. La epidemiología de la peste epidémica implica la extensión de la infección a partir de los reservorios zoonóticos a las ratas urbanas, *Rattus ratus* y *Rattus norvegicus,* y de las pulgas de estas ratas al ser humano. Ya no se producen epidemias. Se supone que la presión selectiva ejercida por las pandemias de peste en la Europa medieval ha producido un aumento de una mutación por deleción en el gen que codifica CCR5 (CCR5-Δ32). La mayor frecuencia de esta mutación en las poblaciones europeas tiene relevancia en la actualidad porque dota a alrededor del 10% de los descendientes europeos con resistencia al VIH-1.

El modo de transmisión más común de *Y. pestis* al ser humano es a través de la picadura de pulgas. Históricamente se pensaba que la mayor parte de las infecciones en humanos habían sido producidas por picaduras de pulgas que adquirieron la infección alimentándose de ratas urbanas infectadas. Con menor frecuencia la infección es causada por el contacto con fluidos o tejidos corporales infectados o por la inhalación de las secreciones respiratorias de los animales infectados. Actualmente la mayor parte de los casos de peste secundarios al contacto directo con animales o a la inhalación de secreciones de animales se relacionan con los gatos domésticos. Puede producirse la transmisión directa entre seres humanos por la inhalación de gotitas, aunque es muy poco probable. También se ha descrito la transmisión de *Y. pestis* en el laboratorio. La peste selvática puede existir como una infección enzoótica estable o como una enfermedad epizoótica con una elevada mortalidad en los huéspedes. Las ardillas terrestres, las ardillas arbóreas, los perros de las praderas, las ratas, los ratones, los linces, los gatos, los conejos y las ardillas listadas pueden infectarse. La transmisión entre animales se realiza por lo general a través de las picaduras de las pulgas o por la ingesta de tejidos contaminados. *Xenopsylla cheopis* es la pulga que se asocia con más frecuencia a la transmisión al ser humano, pero se ha demostrado que más de 30 especies de pulgas podrían ser vectores, y *Pulex irritans,* la pulga humana, puede transmitir la peste, además de haber sido un vector destacado en algunas epidemias históricas. Ambos sexos se ven afectados de forma similar por la peste y la transmisión es más frecuente en las regiones y las estaciones más frías, debido probablemente a los efectos de temperatura en las infecciones por *Y. pestis* en las pulgas vectores.

PATOGENIA

En la forma más frecuente de la peste las pulgas infectadas regurgitan los microorganismos sobre la piel del paciente en sus intentos por alimentarse. *Y. pestis* pasa por los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos regionales, donde se replica, dando lugar a la peste bubónica. Si no se instaura un tratamiento específico precoz puede dar lugar a una bacteriemia, que se traduce en la aparición de lesiones hemorrágicas, necróticas y purulentas en gran cantidad de órganos. Para que la virulencia sea completa se requieren genes cromosómicos y plasmídicos. La peste neumónica puede ser secundaria a bacteriemia, o puede ser primaria tras la inhalación de material infectado. El microorganismo es altamente transmisible a partir de las personas con peste neumónica y de los gatos domésticos con infección neumónica. La elevada capacidad de contagio y la alta morbimortalidad han impulsado los intentos por emplear *Y. pestis* como arma biológica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por *Y. pestis* puede manifestarse bajo la apariencia de diversos síndromes clínicos, pudiendo en ocasiones ser subclínica. Las tres formas de presentación principales de la peste son la bubónica, la septicémica y la neumónica. La **peste bubónica** es la forma más frecuente (el 80-90% de los casos en Estados Unidos). En los 2-8 días posteriores a la picadura de una pulga se desarrolla linfadenitis en los ganglios linfáticos más próximos al sitio de inoculación, incluidos los ganglios de las regiones inguinal (la más común), axilar o cervical. Estos bubones destacan por su hiperestesia. Es frecuente encontrar fiebre, escalofríos, debilidad, postración, cefalea y el desarrollo de septicemia. La piel podría mostrar las picaduras de los insectos o las marcas de rascado. Se puede producir púrpura y gangrena de las extremidades como consecuencia de la coagulación intravascular diseminada. Estas lesiones pueden ser el origen del nombre Muerte Negra. La peste no tratada culmina en la muerte de hasta un 50% de los pacientes sintomáticos a los 2-4 días del comienzo de los síntomas.

De modo ocasional, *Y. pestis* establece una infección sistémica e induce los síntomas sistémicos observados en la peste bubónica pero sin originar bubones **(peste septicémica primaria).** Debido al retraso en el diagnóstico, ocasionado por la ausencia de bubones, la peste septicémica posee una mortalidad más elevada que la bubónica. En algunas áreas la peste septicémica sin bubones puede suponer un 25% de todos los casos.

La **peste neumónica** es la forma menos frecuente, pero la más peligrosa y con mayor tasa de mortalidad. Puede producirse tras la diseminación hematógena de *Y. pestis* o, más raramente, tras la inhalación del microorganismo a partir de un paciente o de un animal con peste neumónica (peste neumónica primaria), o potencialmente de un ataque biológico. Se caracteriza por una neumonía grave con fiebre elevada, disnea y hemoptisis.

La peste puede cursar con meningitis, amigdalitis o gastroenteritis. La meningitis suele presentarse como una complicación tardía tras un tratamiento inadecuado. La amigdalitis y la gastroenteritis pueden aparecer en presencia o ausencia de bubones o de linfadenopatías.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar peste en todo paciente febril que haya estado expuesto a animales pequeños de áreas endémicas. De este modo, ante un paciente con una linfadenopatía dolorosa, fiebre y postración que haya estado expuesto a pulgas o roedores en el oeste de Estados Unidos debe sospecharse la peste bubónica. Un antecedente de acampada o la presencia de picaduras de pulgas deben aumentar el índice de sospecha.

Y. pestis se transmite con facilidad al ser humano mediante ciertas manipulaciones de rutina, por lo que *es obligatorio notificar con claridad al laboratorio* si se remite una muestra sospechosa de contener la bacteria. El diagnóstico de laboratorio se basa en el cultivo o en la visualización directa empleando las tinciones de Gram, Giemsa o Wayson sobre el material aspirado de los ganglios linfáticos, la sangre, el esputo o los exudados. *Y. pestis* crece despacio en las condiciones de cultivo empleadas de rutina en muchos laboratorios clínicos. Están disponibles los métodos de enzimoinmunoadsorción y de PCR, pero no para su empleo clínico de rutina. También hay una prueba antigénica rápida para la detección del antígeno F1 de *Y. pestis* en muestras de esputo y suero. Los aislados sospechosos de *Y. pestis* deben ser remitidos a los laboratorios de referencia para su confirmación en contenedores especiales. Los casos de peste deben ser declarados inmediatamente a los departamentos de sanidad locales y estatales, así como a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La tinción de Gram de *Y. pestis* puede confundirse con la de *Enterobacter agglomerans*. Las formas leves y subagudas de la peste bubónica pueden ser confundidas con otras enfermedades causantes de linfadenitis localizada o linfadenopatía. La peste septicémica puede ser indistinguible de otras formas de sepsis bacteriana fulminante como la tularemia y la enfermedad por arañazo de gato.

Las manifestaciones pulmonares de la peste son similares a las del carbunco, la fiebre Q y la tularemia. Todos estos agentes pueden usarse como elementos de bioterrorismo y de guerra biológica. Por tanto, la presentación de un caso sospechoso y, sobre todo, la de un grupo de casos deben notificarse de inmediato. Se puede encontrar información adicional sobre este aspecto de la peste y los procedimientos pertinentes en la página http://www.bt.cdc.gov/agent/plague/.

TRATAMIENTO

Los pacientes en los que se sospeche la peste bubónica deben permanecer en aislamiento contra gotitas hasta que se haya descartado neumonía, los cultivos de esputo sean negativos y se haya administrado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tratamiento antibiótico durante 48 horas. El tratamiento de elección de la peste bubónica ha sido la estreptomicina (30 mg/kg/día, máximo 2 g/día, divididos cada 12 h, i.m., durante 10 días). La estreptomicina administrada por vía intramuscular resulta inapropiada en los casos de septicemia, ya que la absorción del fármaco a partir de los músculos puede ser imprevisible cuando la perfusión es escasa. La reducida penetración de la estreptomicina en el sistema nervioso central la convierte en un fármaco poco apropiado para el tratamiento de la meningitis. Además, la estreptomicina podría no estar disponible de modo amplio e inmediato. Se ha demostrado que la gentamicina (niños, 7,5 mg/kg i.m. o i.v. divididos cada 8 horas; adultos, 5 mg/kg i.m. o i.v. una vez al día) es tan eficaz como la estreptomicina. Los tratamientos alternativos son la doxiciclina (en niños que pesan <45 kg, 2-5 mg/kg/día cada 12 h, i.v., máximo 200 mg/día; no recomendada para niños menores de 8 años de edad; en niños que pesan ≥45 kg, 100 mg cada 12 h, v.o.), el ciprofloxacino (30 mg/kg/día divididos cada 12 h, máximo 400 mg cada 12 h, i.v.) y el cloranfenicol (50-100 mg/kg/día divididos cada 6 h, i.v.). La meningitis suele tratarse con cloranfenicol o una fluoroquinolona. La resistencia a estos fármacos y las recidivas son poco frecuentes. *Y. pestis* es sensible a las fluoroquinolonas in vivo, que son un tratamiento eficaz contra la peste experimental en animales. Asimismo, es sensible a la penicilina in vitro, pero la penicilina resulta ineficaz en el tratamiento de la enfermedad en el ser humano. Los casos leves en los niños mayores de 8 años pueden tratarse con cloranfenicol o tetraciclinas orales. La mejoría clínica se observa en las primeras 48 horas de iniciar el tratamiento. La duración habitual del tratamiento es de 7-10 días, o varios días después de la mejoría clínica.

Se debe administrar **quimioprofilaxis postexposición** a los contactos cercanos de los pacientes con peste neumónica. La profilaxis antibiótica se recomienda en los primeros 7 días tras la exposición en las personas con contacto directo con un paciente que tiene peste neumónica o en las expuestas a un aerosol accidental o de origen terrorista. Entre las pautas recomendadas se incluye la administración de un ciclo de 7 días de tetraciclina, doxiciclina o TMP-SMX. Los contactos cercanos de los pacientes con peste bubónica no complicada no necesitan recibir profilaxis. *Y. pestis* es un agente potencial de bioterrorismo que puede requerir profilaxis de ataque con múltiples víctimas.

PREVENCIÓN

El mejor método de prevención de la enfermedad consiste en evitar la exposición a las pulgas y los animales infectados. En Estados Unidos se requiere un cuidado especial en ambientes donde habiten roedores que sean reservorios de *Y. pestis* y sus ectoparásitos. Se debe aislar a los pacientes con peste y síntomas pulmonares, y los materiales infectados deben ser manipulados con una precaución extrema. Actualmente no está autorizada ninguna vacuna para *Y. pestis*. Se están realizando ensayos para el desarrollo de vacunas, y las vacunas de subunidades recombinantes basadas en los antígenos rF1 y rV parecen ser las más prometedoras. La utilización de cebos que contienen vacunas vivas para la inmunización oral de animales salvajes puede ser una alternativa útil para el control de las epidemias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **204**

Aeromonas y *Plesiomonas*

Amanda N. Shaw y Gloria P. Heresi

Aeromonas y *Plesiomonas* son bacilos gramnegativos que incluyen especies que pueden causar enteritis y, con menor frecuencia, infecciones cutáneas y de los tejidos blandos y septicemia. Son microorganismos habituales en las aguas dulces y salobres y colonizan a los animales y las plantas en estos entornos.

204.1 *Aeromonas*

Amanda N. Shaw y Gloria P. Heresi

ETIOLOGÍA

Aeromonas es un miembro de la familia Aeromonadaceae y corresponde a bacilos gramnegativos, oxidasa-positivos y facultativamente anaerobios que fermentan la glucosa. Se conocen al menos 24 especies fenotípicas, aunque hay controversia sobre la diferenciación en especies. Se reconocen 11 como patógenos humanos clínicamente significativos. *Aeromonas hydrophila, Aeromonas veronii* biotipo sobria y *Aeromonas caviae* son las especies asociadas con mayor frecuencia con infección humana. Sigue aislándose con una frecuencia cada vez mayor *Aeromonas trota* en las heces humanas. Se ha secuenciado *A. hydrophila* cepa ATCC 7966, y se han identificado 5.195 genes codificadores de proteínas predichos.

Aeromonas infecta a muchos animales de sangre caliente y sangre fría. Hay 2 grupos principales de aislados de *Aeromonas:* los microorganismos psicrófilos inmóviles que infectan a animales de sangre fría, la mayoría de las ocasiones peces (crecimiento óptimo a 22-25 °C), y los microorganismos mesófilos móviles que infectan al ser humano y a otros animales de sangre caliente (crecimiento óptimo a 35-37 °C).

EPIDEMIOLOGÍA

Los microorganismos *Aeromonas* son ubicuos y se encuentran en las aguas dulces y salobres, como ríos y corrientes, aguas de pozo, agua para consumo tanto tratada como embotellada y aguas residuales. Se cultivan con frecuencia a partir de orígenes acuáticos durante los meses cálidos cuando pueden alcanzar grandes poblaciones. La prevalencia de la infección en el ser humano tiende a exhibir estacionalidad, dependiendo de las condiciones locales. Por ejemplo, se aísla *Aeromonas* con una frecuencia cada vez mayor de mayo a octubre en el hemisferio norte. Algunas especies pueden resistir la cloración del agua y mostrar tolerancia a una elevada concentración salina. Se ha aislado *Aeromonas* de carnes, leche, mariscos, algas marinas y verduras consumidas por el ser humano. La mayoría de las infecciones humanas por *Aeromonas* se asocian con exposición a agua contaminada. Una revisión sistemática de los casos de diarrea del viajero en todo el mundo implicó a *Aeromonas* en el 0,8-3,3% de las infecciones, y las mayores frecuencias se dieron en personas que viajaron al sudeste asiático y a África. En un estudio realizado en India con 3.500 muestras de heces de pacientes hospitalizados con diarrea se detectó *Aeromonas* en el 4,7%. En diversos sitios de desastres naturales también se han contraído infecciones por *Aeromonas*. Después del tsunami de Tailandia de 2004 se observó que 305 supervivientes con infecciones de piel y partes blandas tenían *Aeromonas,* lo que lo convirtió en el principal patógeno bacteriano productor de infecciones cutáneas después de este desastre. Se produce colonización asintomática en el ser humano, y es más frecuente en habitantes de las regiones tropicales.

PATOGENIA

Los datos clínicos y epidemiológicos parecen apoyar que los microorganismos *Aeromonas* son patógenos intestinales, aunque esto no se acepta de forma universal. Los motivos de incertidumbre incluyen la ausencia de brotes con aislados diferentes desde el punto de vista de las colonias, la infrecuente transmisión directa entre personas, la ausencia de un buen modelo animal y la superposición de la prevalencia en pacientes sintomáticos y asintomáticos. Adultos voluntarios pueden ingerir 10^4-10^{10} unidades formadoras de colonias y no padecer diarrea o ser colonizados.

Los aislados de *Aeromonas* poseen una variedad de factores de virulencia potenciales, como flagelos polares constitutivos y laterales inducibles, fimbrias, proteínas de la membrana externa, una capa S, endotoxina (lipopolisacárido), cápsulas, colagenasa, elastasa, nucleasa, gelatinasa, lipasa, quitinasa, enterotoxinas, hemolisinas y múltiples sistemas de secreción. Los flagelos polares proporcionan la motilidad en medios líquidos y los flagelos laterales actúan como adhesinas. Hay diversas hemolisinas y enterotoxinas termolábiles y termoestables. La enterotoxina citotóxica de *Aeromonas* (aerolisina) es segregada por un sistema de secreción de tipo II y es capaz de lisar hematíes, inhibir la fagocitosis e inducir citotoxicidad en células eucariotas. *Aeromonas* tiene

booksmedicos.org

Bibliografía

Bianucci R, Rahalison L, Ferroglio E: A rapid diagnostic test for plague detects *Yersinia pestis* F1 antigen in ancient human remains [in French], *C R Biol* 330:747-754, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Fatal laboratory-acquired infection with an attenuated *Yersinia pestis* strain—Chicago, Illinois, 2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:201-205, 2011.

Sun W, Roland KL, Curtiss R 3rd: Developing live vaccines against plague, *J Infect Dev Ctries* 5:614-627, 2011.

Williamson ED, Oyston PCF: The natural history and incidence of *Yersinia pestis* and prospects for vaccination, *J Med Microbiol* 61:911-918, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

también un sistema de secreción de tipo III con una proteína efectora que produce la reorganización de la actina y la apoptosis in vitro. En un aislado clínico se ha identificado un sistema de secreción de tipo VI y se está estudiando con más detalle. *Aeromonas sobria* es la más enterotóxica entre los aislados clínicos, y en el 89% de los aislados se encuentra una actividad citotóxica con efectos citopáticos e intracelulares. Algunas cepas producen toxina *Shiga*. *Aeromonas* tiene serina proteasas que pueden producir una cascada de mediadores inflamatorios que causan una fuga vascular y estudios in vitro muestran inducción de la apoptosis en macrófagos murinos por aislados humanos de *Aeromonas*. *Aeromonas* tiene también sistemas enzimáticos y bombas de eflujo que la capacitan para desarrollar resistencia a antibióticos. Hay pocos datos sobre las moléculas detectoras de quórum identificadas, con expresión coordinada de genes según la densidad local, y pueden estar implicadas en la producción de biopelículas y el control de las poblaciones.

El suero humano promueve por lo general la fagocitosis y la destrucción intracelular de *Aeromonas*. La ausencia de esta acción sérica se ha asociado con un mal pronóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La colonización con *Aeromonas* puede ser asintomática o causar enfermedad, como enteritis, infección focal invasiva y septicemia. Aunque los individuos con inmunidad aparentemente normal pueden presentar cualquiera de estas manifestaciones, la enfermedad invasiva es más común en las personas inmunodeprimidas.

Enteritis

La manifestación clínica más frecuente de infección por *Aeromonas* es una enteritis, que se produce principalmente en niños menores de 3 años. *Aeromonas* es la tercera o cuarta causa más frecuente de diarrea bacteriana en la infancia y se ha aislado en el 2-10% de los pacientes con diarrea y en el 1-5% de los sujetos control asintomáticos. Un estudio mostró el aislamiento a partir de neonatos hospitalizados con diarrea, con tasas del 0-19%, dependiendo de la estación. La diarrea es con frecuencia acuosa y autolimitada, aunque también se ha descrito un síndrome disenteriforme con sangre y moco en las heces. En los niños es común la fiebre, el dolor abdominal y los vómitos. La enteritis causada por *A. hydrophila* y *A. sobria* tiende a ser aguda y autolimitada, mientras que el 30% de los pacientes con enteritis por *A. caviae* tiene diarrea crónica o intermitente que puede durar de 4 a 6 semanas. *A. sobria* y *A. caviae* se asocian más frecuentemente con diarrea del viajero. Entre las complicaciones de la enteritis por *Aeromonas* se incluyen la intususcepción, la insuficiencia ponderal, el síndrome hemolítico-urémico, la bacteriemia y la hernia intestinal estrangulada. La infección por *A. caviae* puede remedar la enfermedad inflamatoria intestinal.

Infecciones de la piel y de los tejidos blandos

Las infecciones de la piel y de los tejidos blandos constituyen la segunda forma de presentación más común de la infección por *Aeromonas*. Entre los factores predisponentes se incluyen un traumatismo local y exposición a agua dulce contaminada. Se han descrito infecciones de los tejidos blandos por *Aeromonas* después de mordeduras de animales, como caimán, tigre, oso y serpientes, y de picaduras de garrapatas. También se ha descrito después de lesiones deportivas y del tratamiento medicinal con sanguijuelas. Actualmente se recomienda la profilaxis con antibióticos cuando se utilice tratamiento medicinal con sanguijuelas debido a la presencia de *A. hydrophila* simbiótica. El espectro de infecciones de la piel y de los tejidos blandos es amplio y va de un nódulo cutáneo localizado a fascitis necrosante, mionecrosis y gangrena gaseosa potencialmente mortales. Las infecciones de tejidos blandos se encuentran la mayoría de las veces en las extremidades y son tres veces más probables en hombres que en mujeres. La celulitis por *Aeromonas,* la manifestación cutánea más frecuente, se manifiesta clínicamente igual que la celulitis por cualquier otro patógeno bacteriano, pero debe sospecharse en heridas después de un contacto con un origen acuático, especialmente durante el verano.

Septicemia

La septicemia por *Aeromonas* es la tercera forma de presentación más frecuente de la infección y se asocia con una mortalidad del 27-73%. Los pacientes a menudo acuden con fiebre y síntomas digestivos, como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Se han descrito múltiples casos pediátricos de septicemia por *A. hydrophila;* los síntomas incluyen diarrea, neumonía e insuficiencia renal aguda. La septicemia por *Aeromonas* suele producirse en pacientes con afecciones subyacentes como enfermedad hepatobiliar o tumor maligno, pero puede producirse en personas aparentemente inmunocompetentes. *Aeromonas* puede ser el único microorganismo aislado o puede formar parte de una enfermedad bacteriémica polimicrobiana. Muchas veces no se identifica la fuente de la infección, y en estos casos muy probablemente se haya originado en el tubo digestivo. La bacteriemia por *A. sobria* puede dar lugar a una producción diseminada de gas intravascular y la posterior muerte aguda en ausencia de una afección subyacente.

Otras infecciones

Aeromonas es una causa infrecuente de infecciones del tubo digestivo como gastroenteritis necrosante, peritonitis, colecistitis, apendicitis y formación de abscesos hepáticos y pancreáticos; infecciones cardiovasculares, como endocarditis y embolia séptica, e infecciones pulmonares como traqueobronquitis, neumonía, empiema y formación de abscesos. *Aeromonas* también se asocia a infecciones osteomusculares, como osteomielitis, artritis piógena, piomiositis y fascitis necrosante, además de infecciones oculares, como endoftalmitis, queratitis y celulitis orbitaria, e infecciones otorrinolaringológicas, como otitis media y epiglotitis. Otras infecciones incluyen meningitis, infecciones urinarias, enfermedad inflamatoria pélvica, linfadenitis, foliculitis asociada al uso de *jacuzzi* e infecciones de heridas quirúrgicas. *Aeromonas* se asocia con traqueobronquitis y neumonía por aspiración después de un casi ahogamiento.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece por el aislamiento por cultivo de *Aeromonas*. El microorganismo crece fácilmente en medios convencionales cuando el material de origen es normalmente estéril. El aislamiento del microorganismo a partir de muestras que contienen numerosas bacterias es más difícil, posiblemente porque las bacterias competidoras superan en crecimiento a *Aeromonas*. A menudo no se identifica *Aeromonas* con los protocolos de laboratorio habituales para el estudio de muestras de heces. Si se sospecha *Aeromonas* el rendimiento aumentará si se informa de ello al laboratorio antes del estudio. Ya no se recomienda el uso de agares suplementados con ampicilina que se sugería previamente, porque un número elevado de cepas de *A. caviae* y todas las de *A. trota* son sensibles a la ampicilina y no crecerán en cultivo. La mayoría de las cepas (aproximadamente el 90%) produce β-hemólisis en agar sangre. Sin embargo, la falta de hemólisis no es un indicador fiable de falta de hemólisis por parte del aislado. Las cepas fermentadoras de lactosa de *Aeromonas* pueden no identificarse si el laboratorio clínico no lleva a cabo de modo habitual la prueba de la oxidasa en los fermentadores de lactosa aislados en agar MacConkey. Actualmente se utilizan de manera más amplia los sistemas de identificación automáticos, que permiten identificar la mayoría de las cepas de *Aeromonas* como grupo. La identificación más específica no se realiza con tanta frecuencia y cuando se realiza muchas veces es incompleta o errónea.

TRATAMIENTO

La enteritis por *Aeromonas* suele ser autolimitada y puede no estar indicado un tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, datos de estudios no controlados sugieren que el tratamiento antimicrobiano acorta el curso de la enfermedad. Es razonable considerar el tratamiento antimicrobiano en los pacientes con diarrea prolongada, enfermedad disenteriforme o afecciones de base como la enfermedad hepatobiliar o el estado de inmunodepresión. La sensibilidad a antibióticos varía de unas especies a otras. Por tanto, es importante identificar la especie y la sensibilidad cuando se utilizan antibióticos. La mayoría de las especies produce una β-lactamasa inducible que puede no detectarse con los sistemas automáticos. Hay una resistencia casi uniforme a la penicilina. La septicemia debe tratarse con una cefalosporina de tercera generación o con un aminoglucósido. Otras opciones serían imipenem, meropenem, cloranfenicol, trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), quinolonas y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tetraciclinas. En muchas especies se ha desarrollado multirresistencia, en especial a las quinolonas. La sensibilidad varía por región geográfica. Por ejemplo, en Taiwán hay una resistencia creciente a TMP-SMX, por lo que cuando se planifique el tratamiento se debe tener en consideración el antecedente de viajes. No se dispone de datos de ensayos clínicos que guíen la duración del tratamiento. En consecuencia, el tratamiento habitualmente está guiado por la respuesta clínica. En general la diarrea se trata durante 3 días, las infecciones de heridas durante 7-10 días y la bacteriemia durante 14 días.

PREVENCIÓN

Reducir el contacto con agua dulce y salobre ambiental contaminada y con alimentos contaminados disminuye probablemente el riesgo de infecciones por *Aeromonas*. Estos microorganismos expresan proteínas de la membrana externa parecidas a LamB que facilitan la adherencia bacteriana a los componentes de la matriz extracelular. Las proteínas de la membrana externa son muy inmunógenas y han sido antígenos diana para el desarrollo de vacunas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

204.2 *Plesiomonas shigelloides*

Amanda N. Shaw y Gloria P. Heresi

ETIOLOGÍA

Plesiomonas shigelloides se asocia más comúnmente con enteritis aguda y rara vez con infecciones extraintestinales. El microorganismo es un bacilo gramnegativo anaerobio facultativo asporógeno con más de 100 serotipos. Es catalasa y oxidasa-positivo, fermenta la xilosa y es móvil, con 2-5 flagelos polares.

P. shigelloides es el único miembro oxidasa-positivo de la familia Enterobacteriaceae. Dentro de las cepas de *P. shigelloides* se ha reconocido un alto nivel de diversidad, lo que refleja la frecuencia de recombinación homóloga y la diferencia con otros miembros de las Enterobacteriaceae.

EPIDEMIOLOGÍA

P. shigelloides es ubicua en agua dulce y puede encontrarse en el agua estuarina. Históricamente se ha encontrado con mayor frecuencia en aguas más cálidas y tropicales o durante los meses más cálidos, aunque cada vez hay más informes sobre el aislamiento de esta bacteria en el agua superficial de climas más fríos. *P. shigelloides* coloniza numerosos animales de sangre fría y sangre caliente, se ha aislado en peces y mariscos y puede causar enfermedad en gatos. Se supone que la infección en el ser humano es consecuencia del consumo de agua contaminada o de mariscos crudos y posiblemente del contacto con animales colonizados. Ha habido casos de pacientes inmunodeprimidos que se han lesionado en agua dulce. La mayoría de los pacientes sintomáticos en Norteamérica tiene una exposición conocida a agua o marisco potencialmente contaminados, o ha viajado al extranjero. En general, las infecciones entéricas por *Plesiomonas* se producen con mayor frecuencia en áreas con un desarrollo y una higiene inadecuados y se han asociado a brotes extensos.

PATOGENIA

Los datos epidemiológicos indican que *P. shigelloides* es un enteropatógeno. Sin embargo, no se ha confirmado la capacidad patógena de *P. shigelloides* cuando se ha alimentado a voluntarios con este microorganismo. No se conoce el mecanismo de la enteritis, pero parece que puede causar comúnmente enfermedad secretora y, con menor frecuencia, enfermedad invasiva. Los estudios in vitro muestran que los aislados de *P. shigelloides* son capaces de invadir e inducir apoptosis en células de origen intestinal. La mayoría de las cepas de *P. shigelloides* segregan una β-hemolisina, probablemente un factor de virulencia importante. Producen también una β-lactamasa, que hace que sean resistentes a las penicilinas. Los estudios muestran datos de modulación de las defensas del huésped por medio de la inhibición de catepsinas implicadas en el procesamiento y la presentación de antígenos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad clínica en el ser humano generalmente comienza 24-48 h después del contacto con el microorganismo, aunque se han producido casos 4 días después de la exposición. La diarrea es comúnmente secretora o acuosa, y con menor frecuencia se manifiesta como disentería invasiva. En el 13% de los casos la diarrea puede durar más de 2 semanas, y se ha visto que puede durar hasta 3 meses. La frecuencia de la presentación secretora o disentérica parece agruparse según el brote individual, lo que sugiere que las poblaciones humanas o las poblaciones bacterianas implicadas se asocian con su tipo particular de presentación. Entre los síntomas se incluyen diarrea (84-100%), vómitos (70%), fiebre (8-50%), cefalea, cólicos abdominales (más frecuentes en adultos), náuseas y artralgias transitorias. Frecuentemente la diarrea es leve y acuosa, sin una deshidratación significativa. En las deposiciones puede haber sangre y/o moco, y se pueden observar leucocitos en las preparaciones fecales teñidas.

Las infecciones extraintestinales son infrecuentes y por lo general se producen en pacientes con afecciones subyacentes, como inmunodeficiencia (incluida la infección por VIH), tumor maligno, drepanocitosis, talasemia, esplenectomía o enfermedad hepatobiliar. Las heridas traumáticas producidas en ambientes acuáticos contienen menos comúnmente *P. shigelloides*. Rara vez se ha documentado bacteriemia que acompaña a la enteritis en niños en principio aparentemente normales. La enfermedad extraintestinal comprende septicemia, neumonía, meningitis, osteomielitis, artritis séptica, artritis reactiva, celulitis con formación de abscesos, endoftalmitis, colecistitis, seudoapendicitis, colitis seudomembranosa, proctitis, epididimitis, orquitis y piosálpinx. La sepsis y la meningitis neonatal de comienzo temprano son infrecuentes, pero comprenden la mayoría de los casos descritos de meningitis por *P. shigelloides* y tienen una mortalidad muy elevada (80%). La septicemia tiene una elevada mortalidad en adultos.

DIAGNÓSTICO

Unos antecedentes de viaje al extranjero, la ingesta de marisco crudo o la exposición a agua contaminada o a un animal con diarrea sugieren una posible infección por *P. shigelloides*. Puede darse una infección mixta por *Salmonella, Aeromonas,* rotavirus u otros patógenos intestinales en el 30-50% de los pacientes. *P. shigelloides* no fermenta la lactosa y crece bien en los medios entéricos tradicionales, aunque se pueden necesitar técnicas selectivas para aislar el microorganismo de cultivos mixtos y diferenciar *P. shigelloides* de especies de *Shigella*. Muchas cepas dan reacción cruzada con *Shigella* en el estudio serológico, aunque se pueden diferenciar fácilmente por ser microorganismos oxidasa-positivos. Puede pasar desapercibido en laboratorios clínicos que no llevan a cabo de modo habitual la prueba de la oxidasa. Los sistemas de identificación rápida tienen una precisión bastante elevada para *P. shigelloides*.

TRATAMIENTO

La enteritis debida a *P. shigelloides* suele ser leve y autolimitada. En casos asociados con deshidratación los pacientes responden de modo favorable a la solución de rehidratación oral. Se reserva el tratamiento antimicrobiano para los pacientes con diarrea prolongada o sanguinolenta, los inmunodeprimidos, los muy ancianos y los muy jóvenes. Los datos de estudios no controlados sugieren que el tratamiento antimicrobiano disminuye la duración de los síntomas, aunque no se encontraron diferencias en un estudio exclusivamente pediátrico. La mayoría de las cepas de *P. shigelloides* son sensibles a la TMP-SMX, las cefalosporinas, los carbapenems y las fluoroquinolonas. *P. shigelloides* es generalmente resistente a las penicilinas de amplio espectro, los aminoglucósidos y las tetraciclinas. En algunas cepas se ha observado también resistencia a la TMP-SMX y las fluoroquinolonas. Se ha demostrado resistencia a la gentamicina, el cloranfenicol y el ácido nalidíxico en cepas de *P. shigelloides* aisladas de tilapia.

Los antibióticos son esenciales para el tratamiento de la enfermedad extraintestinal. El tratamiento empírico con una cefalosporina de tercera generación suele ser el tratamiento de elección, porque la mayoría de los aislados son sensibles in vitro. Las alternativas incluyen el imipenem, el aztreonam, las combinaciones de β-lactámicos/inhibidores de la

booksmedicos.org

Bibliografía

Aravena-Roman M, Inglis TJ, Henderson B, et al: Antimicrobial susceptibilities of *Aeromonas* strains isolated from clinical and environmental sources to 26 antimicrobial agents, *Antimicrob Agents Chemother* 56:1110-1112, 2012.

Janda J, Abbott S: The genus *Aeromonas*: taxonomy, pathogenicity, and infection, *Clin Microbiol Rev* 23:35-73, 2010.

Klontz E, Faruque A, Das S, et al: Clinical and epidemiologic features of diarrheal disease due to *Aeromonas hydrophila* and *Plesiomonas shigelloides* infections compared with those due to *Vibrio* cholera non-O1 and *Vibrio parahaemolyticus* in Bangladesh, *ISRN Microbiol* 2012:1-6, 2012.

Krzyminska S, Kaznowski A: Chodysz M: *Aeromonas* spp. human isolates induce apoptosis of murine macrophages, *Curr Microbiol* 58:252-257, 2009.

Parker J, Shaw J: *Aeromonas* spp. clinical microbiology and disease, *J Infect* 62: 109-118, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

β-lactamasa y las quinolonas. El tratamiento definitivo debe ser guiado por la sensibilidad de los aislados concretos. La duración del tratamiento suele ser de 1-2 semanas, aunque se puede prolongar dependiendo de las enfermedades crónicas subyacentes y de la respuesta clínica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **205**

Pseudomonas, Burkholderia y Stenotrophomonas

205.1 *Pseudomonas aeruginosa*

Thomas S. Murray y Robert S. Baltimore

ETIOLOGÍA

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo gramnegativo y un aerobio estricto. Puede multiplicarse en una gran variedad de ambientes que contienen cantidades mínimas de compuestos orgánicos. Las cepas de muestras clínicas no fermentan la lactosa, son oxidasa-positivas y pueden producir β-hemólisis. Muchas cepas producen pigmentos como piocianina, pioverdina y piorrubrina que se difunden y colorean el medio que rodea a las colonias. Las distintas cepas de *P. aeruginosa* se diferencian con fines epidemiológicos mediante diversos métodos de tipificación, como polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción genómica empleando la electroforesis en gel de campo pulsado y tipificación de secuencias multilocus.

EPIDEMIOLOGÍA

P. aeruginosa es un clásico oportunista. Rara vez causa enfermedad en personas que no tienen un factor de riesgo predisponente. Unos mecanismos de defensa del huésped comprometidos debido a traumatismo, neutropenia, mucositis, inmunosupresión o alteración del transporte mucociliar explican el papel predominante de este microorganismo en la producción de infecciones oportunistas. En una serie de infecciones en unidades de cuidados intensivos neonatales se señaló que 33/862 (3,8%) episodios de bacteriemia neonatal desde 1989 hasta 2003 habían estado producidos por *P. aeruginosa*. En otro hospital infantil se notificaron 232 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* durante un período de 10 años, y la mitad de los niños infectados estaban diagnosticados de una neoplasia maligna subyacente. *P. aeruginosa* y otras *Pseudomonas* acceden frecuentemente al medio hospitalario a través de las ropas, los zapatos o la piel de los pacientes o del personal sanitario, en las plantas o en los vegetales que se introducen en el hospital, o en el interior del aparato gastrointestinal de los pacientes. A continuación pueden colonizar cualquier sustancia húmeda o líquida y pueden encontrarse en cualquier reservorio de agua, como el agua destilada, en las lavanderías o en los fregaderos de las cocinas, en algunas soluciones antisépticas y en los equipos empleados para la terapia respiratoria y las técnicas urológicas. En el momento del ingreso hospitalario el paciente presenta un bajo nivel de colonización cutánea, faríngea, de la mucosa nasal o de las heces, pero se incrementa hasta el 50-70% en caso de hospitalización prolongada o de emplear antibióticos de amplio espectro, quimioterapia, ventilación mecánica y sondas urinarias. La flora microbiana intestinal del paciente puede verse alterada por el empleo de antibióticos de amplio espectro, lo que reduce la resistencia ante la colonización y permite que *P. aeruginosa* presente en el medio ambiente se instale en el aparato digestivo. La alteración de la mucosa intestinal asociada con el empleo de ciertas medicaciones, en particular con los agentes citotóxicos, y con la enteritis nosocomial puede facilitar la vía de diseminación de *P. aeruginosa* hasta los linfáticos o el torrente sanguíneo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las manifestaciones anatomopatológicas de las infecciones por *P. aeruginosa* dependen de la localización y el tipo de infección. Debido a que sintetiza toxinas y factores invasivos, el microorganismo a menudo puede invadir los vasos sanguíneos y provocar necrosis vascular. En algunas infecciones se disemina a través de los tejidos con necrosis y formación de microabscesos. En los pacientes con fibrosis quística se han descrito casos de bronquitis o bronquiolitis difusa con formación de bronquiolitis obliterante.

Patogenia

El potencial invasivo de *P. aeruginosa* está mediado por numerosos factores de virulencia. La unión bacteriana se ve facilitada por los pili que se adhieren al epitelio dañado por una lesión o infección previa. Las proteínas extracelulares, las proteasas, las elastasas y la citotoxina desestructuran las membranas celulares y, en respuesta, las citocinas producidas por el huésped causan permeabilidad vascular capilar e inducen una respuesta inflamatoria. La diseminación e invasión del torrente circulatorio siguen a la extensión del daño tisular local y se ven facilitadas por las propiedades antifagocíticas de la endotoxina, el exopolisacárido y la escisión proteásica de la inmunoglobulina G. *P. aeruginosa* produce también numerosas exotoxinas, entre las que se incluye la **exotoxina A,** que provoca necrosis local y facilita la invasión bacteriana sistémica. *P. aeruginosa* posee un sistema de secreción de tipo III que es importante para la virulencia en múltiples modelos animales. Esta estructura en aguja se inserta en las membranas de las células del huésped y permite la secreción de exotoxinas directamente al interior de las células del huésped. Las cepas de *P. aeruginosa* con el gen que codifica la fosfolipasa ExoU dependiente del sistema de secreción de tipo III se asocian con una mayor mortalidad en comparación con las cepas ExoU negativas en estudios retrospectivos de pacientes con neumonía por *P. aeruginosa* asociada al respirador. El huésped responde a la infección con una respuesta inflamatoria intensa, con atracción de neutrófilos hasta el foco de la infección y producción de anticuerpos frente a proteínas de *P. aeruginosa* como la exotoxina y la endotoxina. No hay datos convincentes de que estos anticuerpos protejan frente al establecimiento de la infección.

Además de la infección aguda, *P. aeruginosa* también es capaz de persistencia crónica debida probablemente en parte a la formación de biopelículas, comunidades organizadas de bacterias embutidas en una matriz extracelular que protege a los microorganismos de la respuesta inmunitaria del huésped y de los efectos de los antibióticos. La formación de las biopelículas requiere la unión a la superficie mediada por pilus, la proliferación del microorganismo y la producción de exopolisacárido como el principal componente de la matriz extracelular. Una biopelícula madura puede persistir a pesar de una respuesta inmunitaria intensa del huésped, es resistente a muchos antimicrobianos y es difícil de erradicar con los tratamientos actuales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los cuadros clínicos (tabla 205-1) se relacionan con infecciones oportunistas en huéspedes inmunodeprimidos (v. cap. 178) o se asocian con derivaciones o con catéteres permanentes (v. cap. 179). *P. aeruginosa* puede introducirse en una herida de poca importancia en una persona sana, como un agente invasor secundario, y provocar un cuadro de celulitis y un absceso localizado que drena un pus azul verdoso. Las lesiones cutáneas características de *P. aeruginosa,* el **ectima gangrenoso,** ya sea por inoculación directa o por un foco metastásico secundario a septicemia, comienzan como máculas rosadas y progresan a nódulos hemorrágicos y, por último, a úlceras con centros equimóticos y gangrenosos, con formación de escaras rodeadas de una aureola de color rojo intenso (fig. 205-1).

En personas sanas se han descrito brotes de dermatitis e infecciones del tracto urinario causados por *P. aeruginosa* tras la utilización de instalaciones con agua caliente. La foliculitis cutánea se desarrolla entre varias horas y 2 días tras el contacto con estas fuentes acuáticas. Las lesiones cutáneas pueden ser eritematosas, maculares, papulosas o pustulosas. El cuadro puede oscilar desde algunas lesiones dispersas hasta la afectación extensa del tronco. En algunos niños, las lesiones dérmicas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Escobar JC, Bhavnani D, et al: Plesiomonas shigelloides infection, Ecuador, 2004-2008, *Emerg Infect Dis* 18(2):322-324, 2012.

Klatte J, Dastjerdi M, Clark K, et al: Hyperacute infectious keratitis with *Plesiomonas shigelloides* following traumatic lamellar corneal laceration, *Pediatr Infect Dis J* 31:1200, 2012.

Klontz E, Faruque A, Das S, et al: Clinical and epidemiologic features of diarrheal disease due to *Aeromonas hydrophila* and *Plesiomonas shigelloides* infections compared with those due to *Vibrio* cholera non-O1 and *Vibrio parahaemolyticus* in Bangladesh, *ISRN Microbiol* 2012:1-6, 2012.

Shah N, DuPont HL, Ramsey DJ: Global etiology of travelers' diarrhea: systematic review from 1973 to the present, *Am J Trop Med Hyg* 80:609-614, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 205-1 Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

INFECCIÓN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS COMUNES
Endocarditis	Enfermedad de la válvula tricúspide nativa, consumo de drogas por vía parenteral
Neumonía	Mecanismos de defensa locales (pulmón) o sistémicos del huésped comprometidos. La patogenia puede ser nosocomial (respiratoria), bacteriémica (tumor maligno) o por alteración de los mecanismos de aclaramiento mucociliar (fibrosis quística). La fibrosis quística se asocia con *P. aeruginosa* mucoides que producen moco capsular
Infección del sistema nervioso central	Meningitis, absceso cerebral; diseminación por contigüidad (mastoiditis, tractos de los senos dérmicos, sinusitis); bacteriemia o inoculación directa (traumatismo, cirugía)
Otitis externa	Oído del nadador; climas cálidos y húmedos, piscinas contaminadas
Otitis externa maligna	Lesión necrosante, destructiva, invasiva, indolente, febril, tóxica en los lactantes pequeños, en pacientes neutropénicos inmunocomprometidos o en pacientes diabéticos; se asocia con parálisis del 7.° par craneal y con mastoiditis
Mastoiditis crónica	Supuración, inflamación y eritema del oído; perforación timpánica
Queratitis	Úlcera corneal; queratitis en portadores de lentes de contacto
Endoftalmitis	Traumatismo perforante, cirugía, úlcera corneal perforada; progresión fulminante
Osteomielitis/artritis séptica	Heridas puntiformes en los pies y osteocondritis; consumo de drogas por vía parenteral; articulaciones fibrocartilaginosas, esternón, vértebras, pelvis; osteomielitis con fracturas abiertas; pielonefritis indolente y osteomielitis vertebral
Infección del tracto urinario	Iatrogénica, nosocomial; infecciones recurrentes del tracto urinario en niños; pacientes instrumentados, pacientes con obstrucción o litiasis
Infección del tracto intestinal	Inmunosupresión, neutropenia, tiflitis, absceso rectal, ulceración, raramente diarrea; peritonitis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal
Ectima gangrenoso	Diseminación metastásica; hemorragia, necrosis, eritema, escara, lesiones no confluentes con invasión bacteriana de los vasos sanguíneos; también nódulos subcutáneos, celulitis, pústulas, abscesos profundos
Infecciones cutáneas primarias y secundarias	Infección local; quemaduras, traumatismo, úlceras de decúbito, infección del dedo del pie, uñas verdes (paroniquia), dermatitis de la bañera de hidromasaje; lesiones eritematosas, maculopapulares o vesiculopustulares, foliculitis difusa pruriginosa

Figura 205-1 Lesión cutánea redonda y no dolorosa a la presión en la nalga de una niña de 2 años de edad. Obsérvese el centro negro y ulcerado de la lesión y su borde rojo. *(De Ghanaiem H, Engelhard D: A healthy 2-year-old child with a round black skin lesion,* J Pediatr *163:1225, 2013.)*

pueden asociarse con malestar, fiebre, vómitos, dolor de garganta, conjuntivitis, rinitis e inflamación de las mamas. Las infecciones urinarias producidas por *P. aeruginosa* son la mayoría de las veces nosocomiales y suelen asociarse a la presencia de una sonda urinaria permanente, malformaciones de las vías urinarias y uso previo de antibióticos. Las infecciones urinarias se pueden minimizar o prevenir con la retirada rápida de la sonda y mediante la identificación temprana y la cirugía correctora de las lesiones obstructivas cuando estén presentes.

Infección de quemaduras y heridas

Las superficies de las quemaduras o de las heridas son pobladas frecuentemente por *P. aeruginosa* y otros microorganismos gramnegativos; esta colonización inicial con un número pequeño de microorganismos adherentes es un requisito previo necesario para la enfermedad invasiva. La colonización por *P. aeruginosa* de una quemadura puede dar lugar a una sepsis originada en dicha quemadura, que tiene una mortalidad elevada cuando la densidad de microorganismos alcanza una concentración crítica. La administración de antibióticos puede disminuir la flora bacteriana sensible, lo que permite el crecimiento de cepas de *P. aeruginosa* relativamente resistentes. La multiplicación de los microorganismos en los tejidos desvitalizados o asociada al empleo prolongado de catéteres intravenosos o sondas urinarias aumenta el riesgo de septicemia por *P. aeruginosa,* un problema muy importante en los pacientes quemados (v. cap. 75).

Fibrosis quística

Es frecuente encontrar *P. aeruginosa* en los niños con fibrosis quística. La prevalencia aumenta con la edad y con la gravedad de la enfermedad pulmonar (v. cap. 403). La infección inicial se debe a **cepas ambientales no mucoides** de *P. aeruginosa,* pero, después de un período de tiempo variable, predominan las **cepas mucoides** de *P. aeruginosa* que producen el exopolisacárido antifagocítico alginato, que rara vez se encuentra en otras circunstancias. El aislamiento repetido de *P. aeruginosa* mucoide del esputo se asocia con una mayor morbimortalidad. La infección comienza de manera insidiosa o incluso asintomática y el ritmo de progresión puede ser muy variable. En los niños con fibrosis quística el anticuerpo no erradica el microorganismo y los antibióticos son efectivos sólo parcialmente, por lo que la infección suele cronificarse. Después de ciclos repetidos de tratamiento antibiótico las cepas de *P. aeruginosa* pueden transformarse en resistentes a múltiples antibióticos.

Pacientes inmunodeprimidos

Los niños con leucemia u otros tumores malignos, en especial los que reciben tratamiento inmunosupresor o sufren neutropenia, habitualmente con catéteres intravasculares, son extremadamente sensibles a la septicemia causada por la invasión sanguínea por *P. aeruginosa* que

booksmedicos.org

está colonizando las vías respiratorias o el aparato digestivo. Los signos de la sepsis se suelen acompañar de una vasculitis generalizada y se pueden encontrar lesiones necróticas hemorrágicas en todos los órganos, incluida la piel (ectima gangrenoso) (v. fig. 205-1). Puede haber celulitis o abscesos perirrectales hemorrágicos o gangrenosos asociados con íleo e hipotensión profunda.

Neumonía nosocomial

Aunque *P. aeruginosa* no es una causa frecuente de las neumonías extrahospitalarias en niños, sí lo es de neumonías extrahospitalarias en adultos y de neumonías nosocomiales, en especial de las asociadas con respiradores en pacientes de cualquier edad. Históricamente se ha visto que *P. aeruginosa* contaminaba los respiradores, los sistemas de tubos y los humidificadores. Tal contaminación es infrecuente con las prácticas de desinfección apropiadas y con el cambio rutinario de los equipos. Sin embargo, la colonización de las vías respiratorias superiores y del aparato digestivo puede asociarse con la aspiración de secreciones contaminadas por *P. aeruginosa,* lo que origina una neumonía grave. El empleo previo de antibióticos de amplio espectro es un factor de riesgo de colonización con cepas de *P. aeruginosa* resistentes a antibióticos. Una de las situaciones más complicadas es la distinción entre la colonización o la neumonía en los pacientes intubados. A menudo el único modo de establecer la distinción es mediante técnicas invasivas de obtención de material de cultivo, como el lavado broncoalveolar cuantitativo.

Lactantes

P. aeruginosa es una causa esporádica de bacteriemia nosocomial en los recién nacidos y se aísla en el 2-5% de los hemocultivos positivos realizados en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La **conjuntivitis** es un foco infeccioso que con frecuencia precede a la bacteriemia. Los lactantes mayores pueden presentar de manera ocasional sepsis por *P. aeruginosa* de adquisición comunitaria, pero esta circunstancia es poco frecuente. En los pocos casos declarados de esta sepsis adquirida en la comunidad existían como antecedentes lesiones cutáneas semejantes al ectima, neutropenia transitoria asociada a infecciones víricas y un contacto prolongado con aguas de baño o *jacuzzi* contaminados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las infecciones por *P. aeruginosa* no suele basarse únicamente en las manifestaciones clínicas sino que depende del aislamiento del microorganismo en la sangre, el líquido cefalorraquídeo o la orina, o en el material aspirado mediante aguja del pulmón o el material purulento obtenido por aspiración de los abscesos subcutáneos o de las áreas de celulitis. En una situación clínica adecuada la recuperación de *P. aeruginosa* en una muestra de esputo expectorado o aspirado puede representar infección, aunque también puede representar tan sólo colonización, y se debe aplicar el juicio clínico. En raras ocasiones se producen después de la septicemia lesiones cutáneas que se asemejan a la infección por *P. aeruginosa* que son debidas a *Aeromonas hydrophila,* otros bacilos gramnegativos o *Aspergillus*. Cuando se aísla *P. aeruginosa* de sitios no estériles, como la piel, las mucosas o la orina procedente de micción, los cultivos cuantitativos pueden ser útiles para diferenciar la colonización de una infección invasiva. Por lo general, la presencia de ≥100.000 unidades formadoras de colonias/ml de líquido o por gramo de tejido es una evidencia sugestiva de infección invasiva. Los cultivos cuantitativos de tejido y piel no son de uso habitual, y puede ser necesaria la consulta con el laboratorio de microbiología clínica.

TRATAMIENTO

Las infecciones sistémicas por *P. aeruginosa* deben tratarse precozmente con un antibiótico al que sean sensibles in vitro. La respuesta al tratamiento puede ser limitada y en las infecciones sistémicas de los huéspedes inmunodeprimidos puede ser necesario un tratamiento prolongado.

La septicemia y otras formas de infección agresivas deben tratarse con uno o dos fármacos bactericidas. Aunque existe controversia sobre el número de fármacos necesarios, las pruebas siguen indicando que el beneficio de añadir un segundo fármaco es dudoso, incluso cuando en los estudios se ha incluido a pacientes inmunodeprimidos. También existen controversias sobre si el uso de dos fármacos retrasa el desarrollo de resistencia, con datos tanto a favor como en contra. Los antibióticos adecuados para la monoterapia son la ceftazidima, la cefepima, la ticarcilina-clavulánico y la piperacilina-tazobactam. Se puede asociar la gentamicina u otro aminoglucósido por su sinergismo.

La ceftazidima es sumamente eficaz en los pacientes con fibrosis quística (150-250 mg/kg/24 horas divididos cada 6-8 horas por vía i.v. hasta un máximo de 6 g/día). La piperacilina o la piperacilina-tazobactam (300-450 mg/kg/24 horas divididos cada 6-8 horas por vía i.v. hasta un máximo de 12 g/día) también son eficaces frente a las cepas de *P. aeruginosa* sensibles a las mismas en asociación con un aminoglucósido. Otros antibióticos eficaces son el imipenem-cilastatina, el meropenem y el aztreonam. El ciprofloxacino es un tratamiento ambulatorio eficaz, y aunque se utiliza habitualmente en niños con fibrosis quística no está aprobado en Estados Unidos en pacientes menores de 18 años, salvo para tratamiento oral de las infecciones urinarias o si no se dispone de otros fármacos a los que el microorganismo sea sensible. En la infección pulmonar crónica también se utiliza el tratamiento inhalado con tobramicina o aztreonam, y la colistina inhalada se reserva para el tratamiento de las pseudomonas resistentes. Es importante basar el tratamiento en el resultado de las pruebas de sensibilidad debido a que la tasa de resistencia de *P. aeruginosa* a uno o más antibióticos está aumentando. El tratamiento con macrólidos reduce las agudizaciones pulmonares en pacientes con neumopatía crónica e infección por *P. aeruginosa.* Aunque no está totalmente claro el mecanismo, probablemente se relacione con una alteración de las propiedades de virulencia de *P. aeruginosa* más que con la destrucción directa de las bacterias.

P. aeruginosa muestra resistencia intrínseca y adquirida a los antibióticos. Tiene muchos mecanismos de resistencia a múltiples clases de antibióticos, como la mutación genética, la producción de β-lactamasas y las bombas de eflujo de fármacos. En unidades de cuidados intensivos de todo Estados Unidos se ha documentado un aumento de la tasa de resistencia de *P. aeruginosa* a todas las clases principales de antibióticos.

La meningitis puede deberse a la diseminación a partir de un foco contiguo, como un foco secundario cuando existe una bacteriemia, o tras procedimientos invasivos. El tratamiento de elección de la meningitis por *P. aeruginosa* es la ceftazidima en combinación con un aminoglucósido, como la gentamicina, ambos por vía intravenosa. El tratamiento intraventricular o intratecal concomitante con gentamicina puede ser necesario cuando la medicación intravenosa fracasa, aunque no se recomienda su uso rutinario.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Las infecciones por *P. aeruginosa* son de diversa gravedad; oscilan de formas superficiales a formas sépticas intensas. En las infecciones graves suele haber una afectación multisistémica y una respuesta inflamatoria sistémica. El tratamiento de soporte es similar al de la sepsis grave causada por otros bacilos gramnegativos y requiere medidas para mantener la presión arterial, la oxigenación y una fluidoterapia apropiada.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende sobre todo de la naturaleza de los factores subyacentes que predisponen al paciente a la infección por *P. aeruginosa*. En los pacientes con inmunodepresión grave el pronóstico de la sepsis por *P. aeruginosa* es malo, a menos que ciertas alteraciones como la neutropenia o la hipogammaglobulinemia puedan solucionarse. La tasa de mortalidad total fue del 12,3% en una serie de 232 niños con bacteriemia por *P. aeruginosa;* el 3% murió en las 48 horas siguientes al ingreso. La resistencia del microorganismo a los antibióticos de primera línea también reduce la probabilidad de supervivencia. El pronóstico puede ser más favorable cuando la ruta de entrada ha sido la vía urinaria, en los casos con ausencia de neutropenia o cuando ésta se soluciona, o bien tras el drenaje de los sitios de infección local.

P. aeruginosa se aísla en los pulmones de la mayor parte de los niños que fallecen de fibrosis quística y aumenta el lento empeoramiento que sufren estos pacientes. El pronóstico respecto a conseguir un desarrollo normal en los pocos niños que logran sobrevivir a la meningitis por *Pseudomonas* es malo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PREVENCIÓN

La prevención de las infecciones depende de la limitación de la contaminación en el ambiente hospitalario y de la prevención de la transmisión a otros pacientes. Se necesitan programas eficaces de control de las infecciones hospitalarias para identificar y erradicar las fuentes del microorganismo tan pronto como sea posible. En los hospitales la infección se transmite a los lactantes a través de las manos del personal, de la superficie de las palanganas, de los catéteres y otro equipo del hospital y de las soluciones empleadas para la limpieza de las sondas de aspiración.

El cuidado estricto en la higiene antes y entre los contactos con los recién nacidos puede prevenir o detener la enfermedad epidémica. El cuidado meticuloso y la aplicación de una técnica estéril en el aspirado de los tubos endotraqueales y en la introducción y el mantenimiento de catéteres permanentes y la retirada de los catéteres tan pronto como sea médicamente razonable disminuyen en gran medida el riesgo de contaminación extrínseca por *P. aeruginosa* y por otros microorganismos gramnegativos. La prevención de la dermatitis folicular causada por la contaminación por *P. aeruginosa* de las bañeras de hidromasaje y los *jacuzzis* se consigue manteniendo el agua a un pH de 7,2-7,8.

En los pacientes quemados se puede disminuir el riesgo de contraer infecciones mediante el aislamiento protector, el desbridamiento de los tejidos desvitalizados y con aplicaciones tópicas de crema bactericida. Se puede utilizar la administración intravenosa de inmunoglobulina. Con el fin de prevenir la infección se está desarrollando una vacuna frente a *P. aeruginosa*. En la actualidad no se dispone de vacunas autorizadas en Estados Unidos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

205.2 *Burkholderia cepacia*

Thomas S. Murray y Robert S. Baltimore

Burkholderia cepacia es un bacilo filamentoso gramnegativo que actualmente se reconoce que es un grupo de especies o genomovariedades relacionadas. Aparece de forma ubicua en el ambiente, pero puede ser difícil aislarlo en el laboratorio a partir de muestras obtenidas del aparato respiratorio y necesita medios de cultivo selectivos enriquecidos de base oxidativa/fermentativa suplementados con agar lactosa-bacitracina y polimixina B (OFPBL) y al menos 3 días de incubación.

B. cepacia es un microorganismo oportunista clásico que pocas veces infecta tejidos sanos, pero puede resultar un patógeno en personas con daño preexistente del epitelio respiratorio, especialmente en pacientes con fibrosis quística o que tienen una disfunción inmunitaria como la enfermedad granulomatosa crónica. *B. cepacia* tiene múltiples factores de virulencia; entre ellos el lipopolisacárido y un sistema de secreción de tipo III que facilita la invasión de las células del epitelio respiratorio. La aparición de *B. cepacia* como patógeno nosocomial se relaciona con la resistencia que presenta a una elevada cantidad de antibióticos y desinfectantes. En las unidades de cuidados críticos puede contaminar los tubos utilizados para ventilar a los pacientes con insuficiencia respiratoria. En algunos pacientes esta colonización puede provocar neumonía invasiva y shock séptico. Aunque *B. cepacia* se encuentra muy extendida en el medio ambiente, la transmisión de persona a persona entre los pacientes con fibrosis quística se produce de manera directa por la inhalación de gotas aerosolizadas o de manera indirecta a partir de material o superficies contaminadas, lo que explica la segregación de los pacientes con fibrosis quística en algunas clínicas, en ciertas plantas de los hospitales y en las reuniones sociales, basado en la colonización por *B. cepacia*. En los pacientes con fibrosis quística el aislamiento de *B. cepacia* puede representar colonización en algunos de ellos, mientras que en otros, especialmente los que tienen *Burkholderia cenocepacia* genomovariedad III, puede presentar un síndrome respiratorio agudo compuesto por fiebre, leucocitosis e insuficiencia respiratoria progresiva, y una reducción más rápida de la función pulmonar y una menor supervivencia.

El tratamiento hospitalario debe incluir las precauciones estándar, y se debe evitar mezclar en la misma habitación a los pacientes colonizados con los no colonizados. Es recomendable que se pida a los pacientes con fibrosis quística que se encuentran colonizados por *B. cepacia* que no acudan a eventos en los que haya otras personas con fibrosis quística. La elección del antibiótico que se debe emplear se basa en los estudios de sensibilidad de las cepas propias de cada paciente, ya que el patrón de sensibilidad de esta especie es muy variable y es común que existan cepas multirresistentes de dicha especie. La trimetoprima-sulfametoxazol y la doxiciclina o la minociclina son posibles tratamientos orales de *B. cepacia*. Para el tratamiento intravenoso las posibles opciones incluyen meropenem con un fármaco de segunda línea como trimetoprima-sulfametoxazol, doxiciclina, minociclina, ceftazidima o amikacina. Si bien hay resistencia primaria a los aminoglucósidos, estos fármacos pueden ser de utilidad en combinación con otros antibióticos. Puede ser necesario el empleo de dos o más fármacos para controlar la infección y evitar la aparición de resistencias. En la actualidad no se dispone de vacunas.

BURKHOLDERIA MALLEI (MUERMO)

El **muermo** es una enfermedad infecciosa grave de los caballos y de otros animales domésticos y de granja causada por *Burkholderia mallei,* un bacilo gramnegativo inmóvil que se transmite al ser humano de manera ocasional. Se adquiere por inoculación cutánea, generalmente en zonas con abrasiones previas, o por inhalación de aerosoles. Los trabajadores de laboratorios pueden adquirirla a partir de las muestras clínicas. La enfermedad es relativamente frecuente en Asia, África y Oriente Medio. Las manifestaciones clínicas consisten en septicemia, neumonitis aguda o crónica y lesiones necrótico-hemorrágicas en la piel, la mucosa nasal y en ganglios linfáticos. El diagnóstico suele hacerse por recuperación del microorganismo en cultivos del tejido afectado. El tratamiento del muermo se realiza con sulfadiazina, tetraciclina o cloranfenicol y estreptomicina durante varios meses. La enfermedad se ha erradicado en Estados Unidos, pero el interés en este microorganismo ha aumentado debido a la posibilidad de su uso con fines bioterroristas (v. cap. 723). Aunque las precauciones estándar son adecuadas al tratar a pacientes infectados hospitalizados, el personal de laboratorio debe utilizar precauciones de bioseguridad de nivel 3 cuando trabaje con *B. mallei.* No se dispone de vacuna.

BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI (MELIOIDOSIS)

La **melioidosis** es una enfermedad del sudeste asiático y del norte de Australia y se observa en Estados Unidos principalmente en personas que vuelven de zonas endémicas. El agente causante es *Burkholderia pseudomallei,* un habitante del suelo y el agua de los trópicos que es ubicuo en las áreas endémicas. La infección se produce tras la inhalación de polvo, la ingestión o la contaminación directa de heridas o abrasiones. La transmisión de persona a persona se ha observado en pocas ocasiones. Los estudios serológicos demuestran que en las áreas endémicas se producen infecciones asintomáticas. La enfermedad puede permanecer latente y reaparecer cuando disminuye la resistencia del huésped, en ocasiones años después de la exposición inicial al microorganismo. La diabetes mellitus supone un factor de riesgo para sufrir una melioidosis grave.

La melioidosis puede presentarse como una **lesión primaria cutánea** única (vesícula, ampolla o urticaria). La infección pulmonar puede ser subaguda y simular una tuberculosis o bien puede presentarse como una neumonía necrosante aguda. En ocasiones se puede producir una septicemia, y se observan numerosos abscesos en varios órganos. Se ha observado miocarditis, pericarditis, endocarditis, abscesos intestinales, colecistitis, gastroenteritis aguda, infecciones del tracto urinario, artritis séptica, abscesos paraespinales, osteomielitis, aneurismas micóticos y linfadenopatías generalizadas. La melioidosis también se puede presentar como una encefalitis con fiebre y convulsiones. Es también causante de infecciones graves de las heridas después del contacto con agua contaminada tras un tsunami.

El diagnóstico se basa en la visualización de los característicos bacilos gramnegativos de pequeño tamaño en los frotis o en el crecimiento

booksmedicos.org

Bibliografía

Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, et al: Seventy five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003, *Pediatrics* 116:595-602, 2005.

Bitsori M, Maraki S, Koukouraki S, et al: *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infection in children: risk factors and outcomes, *J Urol* 187:260-264, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Melioidosis treatment. Available at: http://www.cdc.gov/melioidosis/treatment/index.html.

Cystic Fibrosis Foundation: Infection prevention and control policy. Available at: http://www.cff.org/aboutCFFoundation/InfectionPreventionControlPolicy/.

Ghanaiem H, Engelhard D: A healthy 2-year-old child with a round black skin lesion, *J Pediatr* 163:1225, 2013.

Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW: Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis, *Am J Respir Crit Care Med* 168:918-951, 2003.

Hall AJ, Fothergill JL, Kaye SB, et al: Intraclonal genetic diversity amongst cystic fibrosis and keratitis isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *J Med Microbiol* 62(Pt 2):208-216, 2013.

Máiz L, Girón RM, Olveira C, et al: Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: systematic review of randomised controlled trials, *Expert Opin Pharmacother* 14(9):1135-1149, 2013.

Peña C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, et al: Effect of adequate single-drug versus combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: a post hoc analysis of a prospective cohort, *Clin Infect Dis* 57(2):208-216, 2013.

Planquette B, Timsit JF, Misset BY, et al: *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med* 188:69-76, 2013.

Schulert GS, Feltman H, Rabin SDP, et al: Secretion of the toxin ExoU is a marker for highly virulent *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients with hospital-acquired pneumonia, *J Infect Dis* 188:1695-1706, 2003.

Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al: Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial, *JAMA* 309(12):1260-1267, 2013.

Tamma PD, Turnbull AE, Milstone AM, et al: Does the piperacillin minimum inhibitory concentration for Pseudomonas aeruginosa influence clinical outcomes of children with pseudomonal bacteremia? *Clin Infect Dis* 55:799-806, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en los medios de laboratorio como el de eosina-azul de metileno o el agar MacConkey. El diagnóstico serológico se establece en las personas que muestran un incremento del título de anticuerpos igual o superior a cuatro veces y que presenten una clínica compatible. También se ha identificado como posible agente de bioterrorismo (v. cap. 723).

B. pseudomallei es sensible a muchos agentes antimicrobianos, y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan meropenem o ceftazidima como tratamientos intravenosos y trimetoprima-sulfametoxazol o doxiciclina como tratamiento oral. Otras opciones son aminoglucósidos, tetraciclina, cloranfenicol y amoxicilina-ácido clavulánico. La elección del tratamiento debe basarse en las pruebas de sensibilidad. Dos o tres fármacos, como la ceftazidima o el meropenem más trimetoprima-sulfametoxazol, sulfisoxazol o un aminoglucósido, se suelen emplear en el tratamiento de la enfermedad grave o en los casos de septicemia. En los casos de enfermedad grave se recomienda un tratamiento prolongado de 2-6 meses con el fin de prevenir recaídas. El tratamiento con los antibióticos adecuados conduce por lo general a la recuperación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

205.3 *Stenotrophomonas*

Thomas S. Murray y Robert S. Baltimore

Stenotrophomonas maltophilia (antiguamente denominada *Xanthomonas maltophilia* o *P. maltophilia*) es un bacilo recto gramnegativo de un tamaño pequeño o mediano. Es ubicuo en la naturaleza y también puede encontrarse en el medio hospitalario, sobre todo en el agua del grifo o el agua estancada, y puede contaminar los lavabos y equipos hospitalarios como nebulizadores. Las cepas aisladas en el laboratorio pueden ser contaminantes; puede tratarse de comensales de la superficie colonizada de un paciente o bien pueden representar un patógeno invasivo. Se trata de una especie oportunista que suele aislarse de pacientes inmunodeprimidos y pacientes con fibrosis quística después de múltiples ciclos de tratamiento antimicrobiano. Las infecciones graves suelen producirse en los pacientes que requieren cuidados intensivos (incluidas las unidades pediátricas), especialmente en los pacientes con neumonías que requieran respiradores o en las infecciones asociadas a catéter. Los tratamientos antibióticos prolongados parecen ser un factor de riesgo frecuente en las infecciones nosocomiales por *S. maltophilia,* probablemente debido a su patrón endógeno de resistencia a los antibióticos. Las infecciones que suelen producir son la neumonía secundaria a la colonización de las vías respiratorias y a la aspiración, la bacteriemia, las infecciones de tejidos blandos, la endocarditis y la osteomielitis. La bacteriemia por *S. maltophilia* es una infección nosocomial asociada a la presencia de un catéter venoso central.

La sensibilidad a los antibióticos es variable entre las distintas cepas y el tratamiento de la infección por *S. maltophilia* puede ser difícil debido a la resistencia antimicrobiana inherente. No hay datos sobre si el tratamiento de *S. maltophilia* recuperada del aparato respiratorio de un paciente con fibrosis quística supone alguna mejoría. En las infecciones invasivas la combinación de trimetoprima-sulfametoxazol es el tratamiento de elección y es el único antimicrobiano cuya sensibilidad se comunica de modo habitual. Se dispone del estudio de la concentración inhibidora media de otros antibióticos, como ticarcilina-clavulanato, y se reserva para los aislados resistentes a trimetoprima-sulfametoxazol. Cuando los microorganismos son resistentes, o en pacientes que no puedan tolerar las sulfamidas, otras opciones basadas en los resultados clínicos son el ciprofloxacino y la ceftazidima, solas o en combinación con otros fármacos, como los aminoglucósidos. La tigeciclina es un nuevo fármaco que ha sido eficaz en el tratamiento de un aislado muy resistente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **206**

Tularemia *(Francisella tularensis)*

Gordon E. Schutze y Richard F. Jacobs

La tularemia es una infección zoonótica causada por la bacteria gramnegativa *Francisella tularensis*. Es principalmente una enfermedad de los animales salvajes que suele transmitirse al ser humano de forma accidental, a partir del contacto con insectos hematófagos o con animales salvajes vivos o muertos. La enfermedad causada por *F. tularensis* puede manifestarse como diferentes síndromes clínicos; el más común de ellos consiste en la aparición de una lesión ulcerativa en el sitio de inoculación acompañada de linfadenopatía regional o linfadenitis. *F. tularensis* también es un agente potencial de bioterrorismo (v. cap. 723).

ETIOLOGÍA

F. tularensis es un cocobacilo gramnegativo pequeño, pleomórfico e inmóvil que puede clasificarse en 4 subespecies principales, que son *F. tularensis tularensis* (tipo A), *F. tularensis holarctica* (tipo B), *F. tularensis mediasiatica* y *F. tularensis novicida*. El tipo A puede subdividirse en 4 genotipos distintos denominados A1a, A1b, A2a y A2b, y parece que el genotipo A1b es el que produce una enfermedad más grave en el ser humano. El tipo A se encuentra exclusivamente en Norteamérica y se asocia con conejos silvestres, garrapatas y tabánidos, mientras que el tipo B se encuentra en Norteamérica, Europa y Asia y se asocia con roedores semiacuáticos, liebres, mosquitos, garrapatas, tabánidos, agua (p. ej., estanques, ríos) y animales marinos. Las infecciones humanas por el tipo B suelen ser más leves y tienen una menor mortalidad en comparación con las infecciones por el tipo A.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde el año 2001 hasta el año 2010 se declararon 1.208 casos de tularemia en 47 estados de Estados Unidos, con una media de 126,5 casos (rango: 90-154) por año (fig. 206-1). Los casos declarados por seis de los estados representan el 59% de todos los casos declarados: Missouri, 231 casos (19%); Arkansas, 162 casos (13%); Oklahoma, 108 casos (9%); Massachusetts, 84 casos (7%); Dakota del Sur, 65 casos (5%), y Kansas, 59 casos (5%).

Transmisión

La tularemia se diferencia de las demás enfermedades zoonóticas por sus diferentes modos de transmisión. Un gran número de animales son reservorios de este microorganismo, que puede penetrar a través de la piel o de las mucosas intactas. La transmisión puede ocurrir por la picadura de garrapatas o de otros insectos infectados, por contacto con animales o con cadáveres de animales infectados, por consumir alimentos o agua contaminados, o por inhalación en los laboratorios. Sin embargo, el microorganismo no se transmite de persona a persona. En Estados Unidos los reservorios principales son los conejos y las garrapatas. La mayor parte de los casos de enfermedad debidos a los conejos se producen durante el invierno, mientras que los debidos a las picaduras de garrapata se producen durante los meses más cálidos (abril a septiembre). Las garrapatas que con mayor frecuencia sirven de vectores son *Amblyomma americanum* (garrapata Lone Star), *Dermacentor variabilis* (garrapata del perro) y *Dermacentor andersoni* (garrapata de los bosques). Estas garrapatas suelen alimentarse primero en roedores pequeños infectados y luego en el ser humano. La infección se transmite a través de la alimentación hematófaga realizada sobre un campo contaminado con heces.

PATOGENIA

La vía de entrada más común de las infecciones en el ser humano es a través de la piel o de las mucosas, bien a partir de la picadura de un insecto infectado o a partir de abrasiones asintomáticas. La inhalación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Burkholderia cepacia

Baldwin A, Mahenthiralingam E, Drevinek P, et al: Environmental *Burkholderia cepacia* complex isolates in human infections, *Emerg Infect Dis* 13:458-461, 2007.

Cystic Fibrosis Foundation: CF Foundation updates infection prevention and control policy for all foundation events and meetings. Available at: http://www.cff.org/aboutCFFoundation/InfectionPreventionControlPolicy/.

Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW: Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis, *Am J Respir Crit Care Med* 168:918-951, 2003.

Held MR, Begier EM, Beardsley DS, et al: Life-threatening sepsis caused by *Burkholderia cepacia* from contaminated intravenous flush solutions prepared by a compounding pharmacy in another state, *Pediatrics* 118:e212-e215, 2006.

Mahenthiralingam E, Vandamme P: Taxonomy and pathogenesis of the *Burkholderia cepacia* complex, *Chron Respir Dis* 2:209-217, 2005.

Burkholderia mallei

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Laboratory-acquired human glanders—Maryland, May 2000, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 49:532-535, 2000.

Srinivasan A, Kraus CN, DeShazer D, et al: Glanders in a military research microbiologist, *N Engl J Med* 345:256-258, 2001.

Burkholderia pseudomallei

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Melioidosis: treatment. Available at: http://www.cdc.gov/melioidosis/treatment/index.html.

Chetchotisakd P, Chierakul W, Chaowagul W, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-sulfamethoxazole plus doxycycline as oral eradicative treatment for melioidosis (MERTH): a multicenter, double-blind, non-inferiority, randomized controlled trial, *Lancet* 383:807-814, 2014.

Currie BJ, Fisher DA, Anstey NM, et al: Melioidosis: acute and chronic disease, relapse and re-activation, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94:301-304, 2000.

Currie BJ, Haslam A, Pearson T, et al: Identification of melioidosis outbreak by multilocus variable number tandem repeat analysis, *Emerg Infect Dis* 15:169-174, 2009.

Fisher DA, Harris PNA: Melioidosis: refining management of a tropical time bomb, *Lancet* 383:762-764, 2014.

Low JGH, Quek AML, Sin YK, et al: Mycotic aneurysm due to *Burkholderia pseudomallei* infection: case reports and literature review, *Clin Infect Dis* 40: 193-198, 2005.

Wiersinga WJ, Currie BJ, Peacock SJ: Melioidosis, *N Engl J Med* 367:1035-1042, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Brooke JS: Emerging global opportunistic pathogen *Stenotrophomonas*, *Clin Microbiol Rev* 25(1):2-41, 2012.

Denton M, Rajgopal A, Mooney L, et al: *Stenotrophomonas maltophilia* contamination of nebulizers used to deliver aerosolized therapy to inpatients with cystic fibrosis, *J Hosp Infect* 55:180-183, 2003.

Falagas ME, Valkimadi P-E, Huang Y-T, et al: Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review, *J Antimicrob Chemother* 62:889-894, 2008.

Garazi M, Singer C, Tai J, et al: Bloodstream infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia:* a seven-year review, *J Hosp Infect* 81:114-118, 2012.

Gulcan H, Kuzucu C, Durmaz R: Nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* cross-infection: three cases in newborns, *Am J Infect Control* 32:365-368, 2004.

Lanotte P, Cantagrel S, Mereghetti L, et al: Spread of *Stenotrophomonas maltophilia* colonization in a pediatric intensive care unit detected by monitoring tracheal bacterial carriage and molecular typing, *Clin Microbiol Infect* 9:1142-1147, 2003.

Waters AR: Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis, *Cochrane Database Syst Rev* 5:1-14, 2012.

booksmedicos.org

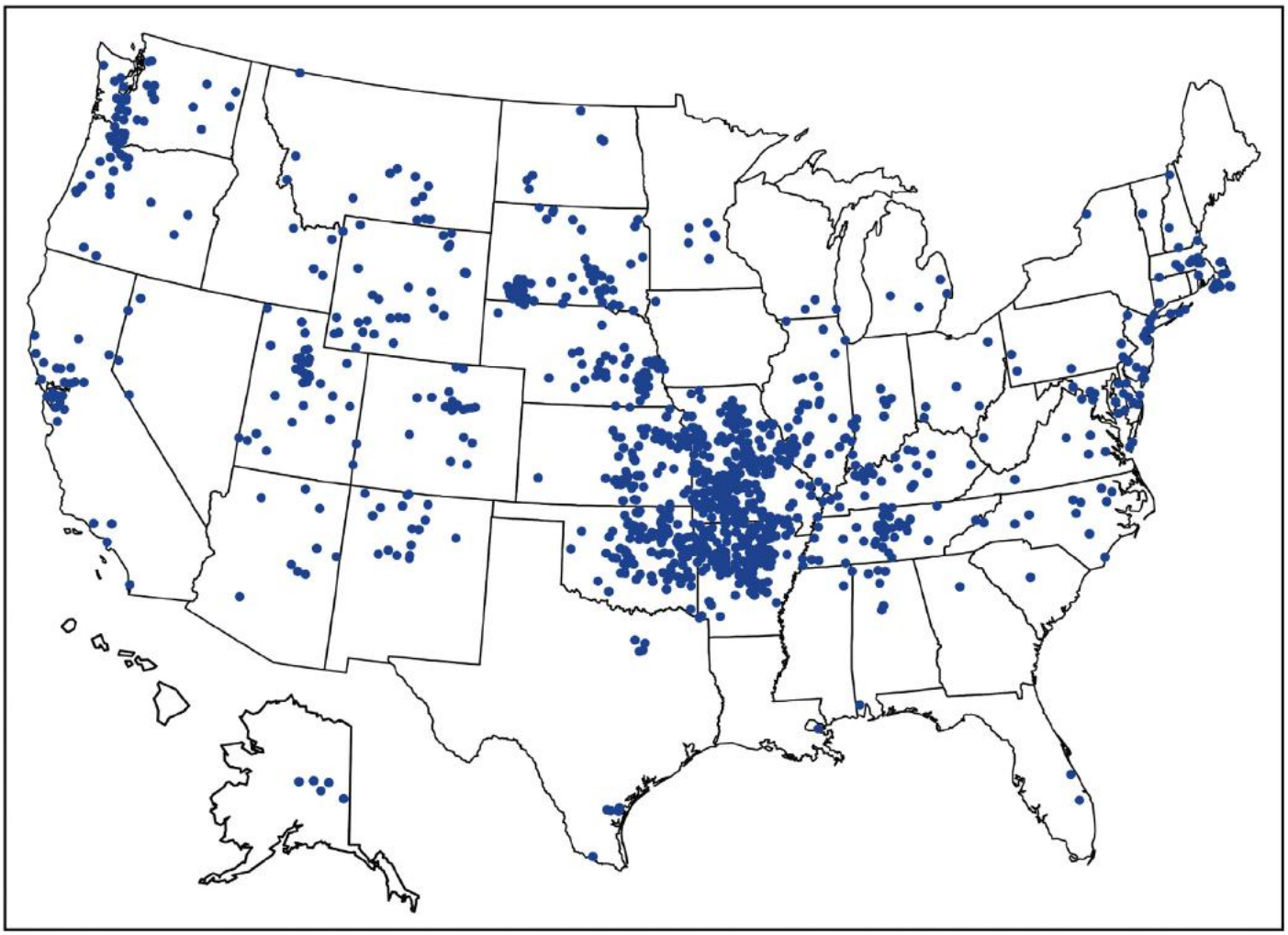

Figura 206-1 Casos de tularemia declarados en Estados Unidos entre los años 2001 y 2010. *(De Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Tularemia–United States, 2001-2010,* MMWR Morb Mortal Wkly Rep *62(47):963-966, 2013.)*

o la ingesta de *F. tularensis* también pueden causar la infección. Para ello se deben ingerir habitualmente más de 10^8 microorganismos; pero basta con tan sólo 10 cuando se inhalan o se inyectan en la piel. A las 48-72 horas siguientes a la inyección cutánea se puede observar una pápula eritematosa, hiperestésica o pruriginosa en la puerta de entrada. Esta pápula puede aumentar de tamaño y dar lugar a una úlcera de base negra, seguida de una linfadenopatía regional. Una vez que *F. tularensis* alcanza los ganglios linfáticos puede multiplicarse y formar granulomas. También se puede encontrar bacteriemia, que la mayoría de las veces se asocia a afectación del sistema reticuloendotelial, aunque se puede ver afectado cualquier órgano.

La **inoculación conjuntival** puede producir una infección ocular acompañada de linfadenopatía preauricular. La inhalación o la propagación hematógena de los microorganismos pueden causar una neumonía. Una radiografía de tórax en estos pacientes puede revelar infiltrados dispersos más que áreas de consolidación. También se pueden encontrar derrames pleurales, en ocasiones hemáticos. En las infecciones pulmonares pueden encontrarse adenopatías mediastínicas, y en las infecciones orofaríngeas los pacientes pueden desarrollar una linfadenopatía cervical. Se emplea el término tularemia tifoidea para describir los casos de septicemia grave independientemente del modo de transmisión o de la ruta de entrada.

La infección por *F. tularensis* provoca en el huésped el desarrollo de una respuesta inmunitaria con producción de anticuerpos, que tan sólo recientemente se ha visto que tienen una función importante en la respuesta inmunitaria frente a este microorganismo. La respuesta inmunitaria celular es la principal encargada de contener y erradicar la infección por *F. tularensis*. La tularemia suele generar una protección específica, por lo que las infecciones crónicas o la reinfección son improbables.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación medio desde la infección hasta la aparición de los síntomas es variable, pero suele ser de unos 3 días (rango: 1-21 días). Es frecuente la aparición súbita de un cuadro febril con otros síntomas asociados (tabla 206-1). En la exploración física pueden encontrarse linfadenopatías, hepatoesplenomegalia o lesiones cutáneas como el eritema multiforme o el eritema nudoso. Alrededor del 20% de los pacientes puede desarrollar un exantema maculopapuloso generalizado que en ocasiones se convierte en pustuloso. Estas manifestaciones clínicas de la tularemia se han dividido en varios síndromes (tabla 206-2).

Las dos formas de tularemia diagnosticadas con mayor frecuencia en los niños son la **enfermedad glandular y la enfermedad ulceroglandular.** Los ganglios linfáticos afectados con mayor frecuencia son el ganglio auricular posterior o el cervical, como consecuencia de una picadura de garrapata en la cabeza o el cuello. Las úlceras, en caso de existir, se localizan en la puerta de entrada, son eritematosas y dolorosas, pueden durar 1-3 semanas y se acompañan de una linfadenopatía regional. Los ganglios linfáticos poseen un tamaño variable de 0,5-10 cm y aparecen aislados o en grupos. Pueden fluctuar y drenar espontáneamente, pero se resuelven generalmente sin tratamiento. En un 25-30% de los casos se ha descrito la supuración tardía de los ganglios afectados a pesar de un

booksmedicos.org

Tabla 206-1 Manifestaciones clínicas frecuentes de la tularemia en los niños

SIGNO O SÍNTOMA	FRECUENCIA (%)
Linfadenopatía	96
Fiebre (>38,3 °C)	87
Úlcera/escara/pápula	45
Faringitis	43
Mialgias/artralgias	39
Náuseas/vómitos	35
Hepatoesplenomegalia	35

Tabla 206-2 Síndromes clínicos producidos por la tularemia en niños

SÍNDROME CLÍNICO	FRECUENCIA (%)
Ulceroglandular	45
Glandular	25
Neumonía	14
Orofaríngeo	4
Oculoglandular	2
Tifoideo	2
Otros*	6

*Meningitis, pericarditis, hepatitis, peritonitis, endocarditis y osteomielitis.

correcto tratamiento. El estudio de la sustancia de drenaje de los ganglios linfáticos suele mostrar un material necrótico estéril.

La **neumonía** causada por *F. tularensis* suele presentarse en forma de infiltrados parenquimatosos variables que no responden al tratamiento con antibióticos β-lactámicos. Se han descrito casos de infecciones adquiridas tras la inhalación del microorganismo en trabajadores de laboratorio durante su manipulación, y estas infecciones poseen una mortalidad relativamente elevada. También se puede producir una neumonía a partir de la inhalación de aerosoles durante las actividades agrícolas que puedan verse afectadas por la contaminación con roedores (p. ej., la recolección del heno o la trilla) o durante la destrucción de cadáveres de animales con máquinas cortacésped. También pueden encontrarse infiltrados parenquimatosos dispersos en otras formas de tularemia. Las alteraciones observadas con mayor frecuencia en las radiografías de tórax son los infiltrados segmentarios dispersos, la adenopatía hiliar y los derrames pleurales. Los pacientes también pueden presentar tos no productiva, disnea o dolor torácico de tipo pleurítico.

La **tularemia orofaríngea** se produce tras el consumo de carne poco cocinada o de agua contaminada. Este síndrome se caracteriza por faringitis aguda, con o sin amigdalitis, y adenitis cervical. Las amígdalas infectadas pueden aumentar de tamaño y cubrirse de una membrana blanco-amarillenta similar a las membranas que se observan en la difteria. También puede producirse una afectación gastrointestinal que suele presentarse como una diarrea leve e inexplicable, pero que puede progresar a una enfermedad mortal, rápidamente fulminante.

La **tularemia oculoglandular** es un tipo de infección poco frecuente cuya vía de entrada es la conjuntiva. La forma de llegada más frecuente de los microorganismos a la conjuntiva suele ser por el contacto con los dedos contaminados o a través de restos de insectos. La conjuntiva aparece dolorosa e inflamada y presenta nódulos amarillentos y ulceraciones puntiformes. El **síndrome oculoglandular de Parinaud** consiste en la aparición de una conjuntivitis purulenta asociada a una linfadenopatía submandibular o preauricular ipsilateral.

La **tularemia tifoidea** suele asociarse con inóculos grandes del microorganismo y se presenta con fiebre, cefaleas y signos o síntomas de endotoxemia. Los pacientes por lo general se encuentran gravemente enfermos y los síntomas simulan a los de otras formas de sepsis. Los facultativos que trabajen en áreas donde la tularemia sea endémica deben sospechar esta enfermedad ante todo niño que se encuentre enfermo de gravedad.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica y la exploración física del paciente pueden sugerir el diagnóstico de tularemia, en especial si el paciente ha visitado o vive en una región donde la enfermedad sea endémica. El antecedente de una exposición a animales o a garrapatas es especialmente útil. Las pruebas hematológicas no son diagnósticas. Los resultados de los frotis y de los cultivos rutinarios son positivos en tan sólo un 10% de los casos. En los laboratorios de microbiología *F. tularensis* puede cultivarse en agar sangre con glucosa y cisteína, pero debe advertirse al personal del laboratorio para que emplee la protección adecuada y así evitar la infección, si se intenta dicho cultivo.

El diagnóstico de tularemia suele establecerse con más frecuencia mediante el empleo de una prueba de aglutinación sérica estándar y muy fiable. En la prueba estándar de aglutinación en tubo, un título único ≥1:160 en un paciente con una historia y una exploración física compatibles puede establecer el diagnóstico. También es diagnóstico un aumento de cuatro veces el título en muestras séricas obtenidas con una separación de 2-3 semanas entre sí. En las fases tempranas de la infección se pueden obtener resultados serológicos falsos negativos y hasta un 30% de los casos precisa más de 3 semanas antes de arrojar un resultado positivo. Los pacientes, una vez infectados, mantienen un resultado positivo en la prueba de aglutinación (1:20 a 1:80) que puede persistir durante el resto de la vida.

Otros métodos diagnósticos disponibles son: una prueba de microaglutinación, un análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas, un análisis de orina para detectar antígenos de tularemia y la reacción en cadena de la polimerasa. Estas técnicas pueden resultar más populares en el futuro, pero en la actualidad poseen un papel limitado a la hora de establecer el diagnóstico de tularemia.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la tularemia ulceroglandular o glandular incluye la enfermedad por arañazo de gato *(Bartonella henselae),* la mononucleosis infecciosa, el síndrome de Kawasaki, la linfadenopatía causada por *Staphylococcus aureus,* estreptococos del grupo A, *Mycobacterium tuberculosis, Toxoplasma gondii,* micobacterias no tuberculosas o *Sporothrix schenckii,* la peste, el carbunco, la melioidosis y la fiebre por mordedura de rata. La enfermedad oculoglandular también puede deberse a otros agentes infecciosos como *B. henselae, Treponema pallidum, Coccidioides immitis,* virus del herpes simple, adenovirus y las bacterias responsables de las conjuntivitis purulentas. En la tularemia orofaríngea deben descartarse las mismas enfermedades causantes de la enfermedad ulceroglandular/glandular, así como las infecciones por citomegalovirus, herpes simple, adenovirus y otros virus y bacterias. La neumonía tularémica debe diferenciarse de la producida por los demás microorganismos no sensibles a β-lactámicos, como *Mycoplasma, Chlamydophila,* micobacterias, hongos y rickettsias. La tularemia tifoidea debe diferenciarse de otras formas de sepsis, así como de la fiebre entérica (fiebre tifoidea y paratifoidea) y de la brucelosis.

TRATAMIENTO

Todas las cepas de *F. tularensis* son sensibles a la gentamicina y a la estreptomicina. La gentamicina (5 mg/kg/24 horas divididos 2-3 veces al día por vía i.v. o i.m.) se ha convertido en el fármaco de elección para el tratamiento de la tularemia en los niños, debido en parte a la disponibilidad limitada de la estreptomicina (30-40 mg/kg/24 horas divididos en 2 dosis al día por vía i.m.) y al menor número de efectos adversos que produce. El tratamiento se mantiene por lo general durante 7-10 días, pero en los casos leves 5-7 días pueden ser suficientes. Antes se empleaban el cloranfenicol y las tetraciclinas, pero la elevada tasa de recaídas ha limitado su empleo en los niños. Los datos iniciales sugerían que *F. tularensis* era sensible a las cefalosporinas de tercera generación (p. ej., cefotaxima, ceftriaxona), pero la práctica clínica demuestra el fracaso casi universal de estos fármacos. Las quinolonas se han utilizado con éxito en casos de la enfermedad debidos a la subespecie *holarctica*. Se ha utilizado el ciprofloxacino (15-20 mg/kg/día en dos dosis divididas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

durante 10-14 días) en niños, aunque la falta de datos sobre el tratamiento de la subespecie *tularensis* y los problemas relacionados con el uso de fluoroquinolonas en pacientes menores de 18 años limitan el uso de este grupo de fármacos en niños estadounidenses en este momento.

La mejoría del cuadro clínico suele observarse a las 24-48 horas tras iniciar el tratamiento, y las recaídas son poco frecuentes cuando el fármaco empleado es la gentamicina o la estreptomicina. Los pacientes en los que no se instaura un tratamiento precoz pueden responder más lentamente al tratamiento antimicrobiano. A pesar de haber instaurado un tratamiento adecuado, se puede encontrar supuración tardía de los ganglios linfáticos afectados.

PRONÓSTICO

El retraso del diagnóstico y de la instauración del tratamiento se asocia con un mal pronóstico; en cambio, con una detección precoz y un rápido inicio del tratamiento los casos mortales son excepcionales. La mortalidad de la tularemia en conjunto es menor del 1%, aunque en los casos graves no tratados (p. ej., neumonía, enfermedad tifoidea) puede ser de hasta un 30%.

PREVENCIÓN

La prevención de la tularemia se basa en evitar la exposición. Los niños que vivan en regiones donde las garrapatas sean endémicas deben ser educados para evitar las zonas infestadas de las mismas, y las familias deben establecer planes para el control de las garrapatas tanto en el entorno inmediato como en sus mascotas domésticas. En las zonas infestadas por garrapatas se debe vestir ropa de protección. Se pueden emplear repelentes de insectos para su aplicación en la piel (p. ej., DEET [*N,N*-dietil-3-metilbenzamida] y picaridina) con seguridad en lactantes y niños. En caso de emplear repelentes cutáneos se deben usar en pequeñas cantidades sobre la piel expuesta, evitando las manos y la cara en niños menores de 1 año. El repelente debe eliminarse por completo tan pronto como se abandone la región de alto riesgo. Los repelentes para la ropa que emplean permetrina resultan un complemento adicional eficaz al uso de ropa protectora. No se debe permitir que los lactantes y niños pequeños masquen o chupen prendas de vestir impregnadas en permetrina. Se debe examinar a los niños con frecuencia durante su permanencia en estas áreas infestadas y con posterioridad a la misma en busca de garrapatas. Si se descubre alguna garrapata en la piel del niño se deben utilizar unas pinzas para extraerla en bloque; la piel se debe limpiar antes y después.

También se debe enseñar a los niños que no deben jugar con animales enfermos o muertos, en especial con perros o gatos, y que deben utilizar guantes durante la limpieza de los animales. Se debe instar a los niños a que se pongan guantes cuando limpien animales de caza salvajes. No existen antibióticos efectivos para la quimioprofilaxis y tampoco se deben emplear antibióticos después de una exposición. Actualmente no se dispone de ninguna vacuna contra la tularemia para la población general.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **207**

Brucella

Gordon E. Schutze y Richard F. Jacobs

La brucelosis humana está causada por microorganismos del género *Brucella* y sigue representando un grave problema de salud pública a nivel mundial. El ser humano es un huésped accidental que adquiere esta enfermedad zoonótica a través del contacto directo con un animal infectado o por el consumo de productos de dicho animal. Aunque la brucelosis se considera un riesgo laboral en los adultos que trabajan con ganado, en los niños la mayor parte de los casos se originan a partir de los alimentos y se asocian al consumo de productos lácteos no pasteurizados. El género *Brucella* también es un posible agente de bioterrorismo (v. cap. 723).

ETIOLOGÍA

Los microorganismos que con mayor frecuencia producen enfermedades en el ser humano son *Brucella abortus* (vaca), *Brucella melitensis* (cabra/oveja), *Brucella suis* (cerdo) y *Brucella canis* (perro). Se trata de cocobacilos gramnegativos pequeños, inmóviles, no formadores de esporas y aerobios. Sus requerimientos de cultivo son muy exigentes, aunque pueden crecer en varios medios de cultivo de laboratorio, entre los que se incluyen el agar sangre y el agar chocolate.

EPIDEMIOLOGÍA

Gracias a la mejora de las condiciones sanitarias la brucelosis ha pasado a ser infrecuente en los países industrializados. No obstante, es una enfermedad de distribución mundial, con una mayor prevalencia en los países de la cuenca del Mediterráneo, en el golfo Pérsico, en el subcontinente indio y en ciertas regiones de México, América Central y América del Sur. En los países industrializados la exposición a animales infectados por motivos profesionales o de recreo es un factor de riesgo destacado para la adquisición de la enfermedad. En Estados Unidos más del 50% de los casos corresponde a California, Florida y Texas, y la caza de cerdos salvajes en estos estados es un factor de riesgo reconocido recientemente. Entre los niños un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad es residir en áreas geográficas donde *B. melitensis* sea endémica. En estas regiones el empleo de leche no pasteurizada de cabras o camellos en la alimentación de los niños puede conducir al desarrollo de brucelosis. El antecedente de un viaje a una región endémica o el consumo de comidas exóticas o leche o productos lácteos no pasteurizados pueden ser pistas importantes para el diagnóstico de la brucelosis humana.

PATOGENIA

Entre las rutas de infección de estos microorganismos se encuentra la inoculación a través de heridas o abrasiones cutáneas, la inoculación a través de los fondos de saco conjuntivales, la inhalación de aerosoles infecciosos o la ingestión de carne o productos lácteos contaminados. El riesgo de infección depende del estado nutricional e inmunitario del huésped, de la ruta de inoculación y de las especies de *Brucella*. Por razones que se desconocen, se ha sugerido que *B. melitensis* y *B. suis* son más virulentas que *B. abortus* o *B. canis*.

El factor de virulencia principal de *Brucella* parece ser su pared celular de lipopolisacáridos. Las cepas que poseen lipopolisacáridos lisos son más virulentas y presentan una mayor resistencia a ser destruidas por los leucocitos polimorfonucleares. Las brucelas son patógenos intracelulares facultativos que pueden sobrevivir y replicarse en el interior de las células fagocíticas mononucleares (monocitos, macrófagos) del sistema reticuloendotelial. Aunque *Brucella* es quimiotáctica para los leucocitos, éstos son menos eficaces en la destrucción de los microorganismos en comparación con otras bacterias, a pesar de la ayuda de factores séricos como el complemento.

Los microorganismos que no son fagocitados por los leucocitos son ingeridos por los macrófagos y se localizan en el interior del sistema reticuloendotelial del hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea, lo que da lugar a la formación de **granulomas.** Se producen anticuerpos dirigidos contra los lipopolisacáridos y otros antígenos de la pared celular que facilitan el diagnóstico y probablemente intervienen en el desarrollo de la inmunidad a largo plazo. El factor fundamental para la recuperación de la infección parece ser el desarrollo de una respuesta mediada por células que produce la activación de los macrófagos y favorece la destrucción intracelular. De forma específica, los linfocitos T sensibilizados liberan citocinas (p. ej., interferón γ y factor de necrosis tumoral α) que activan a los macrófagos y aumentan su capacidad de destrucción intracelular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La brucelosis es una enfermedad sistémica que puede ser muy difícil de diagnosticar en los niños sin antecedentes de exposición a alimentos o animales infectados. Los síntomas pueden ser agudos o insidiosos y, por lo general, son inespecíficos; comienzan 2-4 semanas después de la inoculación. Aunque las mani-festaciones clínicas son variables, en casi todos los pacientes puede encontrarse la tríada clásica de la enfermedad

booksmedicos.org

Bibliografía

Calanan RM, Rolfs RT, Summers J, et al: Tularemia outbreak associated with outdoor exposure along the Western side of Utah Lake, Utah, 2007, *Public Health Rep* 125:870876, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Tularemia—Missouri, 2000-2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:744-748, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Tularemia—United States, 2001-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:963-966, 2013.

Hofinger DM, Cardona L, Mertz GJ, et al: Tularemic meningitis in the United States, *Arch Neurol* 66:523-527, 2009.

Kaya A, Deveci K, Uysal IO, et al: Tularemia in children: Evaluation of clinical, laboratory and therapeutic features of 27 tularemia cases, *Turk J Pediatr* 54: 105-112, 2012.

Kugeler KJ, Mead PS, Janusz AM, et al: Molecular epidemiology of *Francisella tularensis* in the United States, *Clin Infect Dis* 48:863-870, 2009.

Salinas LJ, Greenfield RA, Little SE, et al: Tickborne infections in the Southern United States, *Am J Med Sci* 340:194-201, 2010.

Snowden J, Stovall S: Tularemia: Retrospective review of 10 years' experience in Arkansas, *Clin Pediatr (Phila)* 50:64-68, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

consistente en fiebre, artralgia/artritis y hepatoesplenomegalia. Algunas personas presentan fiebre de origen desconocido. Otros síntomas asociados son dolor abdominal, cefalea, diarrea, exantema, diaforesis nocturna, debilidad/fatiga, vómitos, tos y faringitis. Es frecuente que los niños se nieguen a comer o a sostener peso y que presenten hipotonía o retraso del crecimiento. Aparte de la hepatoesplenomegalia y la artritis, el resto de la exploración física es anodina. El patrón de fiebre puede ser muy variable y prácticamente cualquier órgano o tejido puede verse afectado.

En caso de demostrarse alteraciones en la exploración física, se puede encontrar una artritis monoarticular de las rodillas y caderas en niños y de la articulación sacroilíaca en adolescentes y adultos. Aunque los pacientes con brucelosis pueden padecer cefalea, falta de atención y depresión, en tan sólo un 1% de los casos se observa invasión del sistema nervioso. También se han descrito infecciones neonatales y congénitas producidas por estos microorganismos, transmitidas por vía transplacentaria, a partir de la lactancia materna o a través de transfusiones de sangre. Los signos y síntomas asociados con esta infección son muy vagos y no son patognomónicos.

DIAGNÓSTICO

Los análisis de sangre habituales no resultan útiles. Puede haber trombocitopenia, neutropenia o pancitopenia. En cambio, una historia de exposición a animales o la ingesta de productos lácteos no pasteurizados pueden resultar de mayor utilidad. El diagnóstico definitivo se establece tras el aislamiento del microorganismo en sangre, médula ósea u otros tejidos. Aunque los sistemas de cultivo automatizados y el empleo de métodos de lisis-centrifugación hayan reducido el tiempo de aislamiento del microorganismo de semanas a días, es prudente poner sobre aviso al laboratorio de microbiología clínica de la sospecha de una brucelosis. El aislamiento de los microorganismos a partir de un hemocultivo todavía puede requerir 4 semanas, a menos que el laboratorio utilice un sistema de cultivo automático como el método de lisis-centrifugación, en cuyo caso se puede aislar el microorganismo en menos de 5 días. Los cultivos de médula ósea pueden ser superiores a los hemocultivos al evaluar a los pacientes con tratamiento antimicrobiano previo. Se recomienda interpretar con precaución los resultados de los sistemas de identificación bacterianos automatizados, porque algunas cepas han sido confundidas con otros microorganismos gramnegativos (p. ej., *Haemophilus influenzae* tipo b).

En ausencia de resultados positivos de los cultivos existen varias pruebas serológicas para el diagnóstico de la brucelosis. La prueba de aglutinación sérica es la más utilizada y detecta anticuerpos contra *B. abortus, B. melitensis* y *B. suis*. Esta prueba no detecta anticuerpos frente a *B. canis* porque este microorganismo carece del lipopolisacárido liso. Con un solo título no se puede hacer un diagnóstico, pero la mayor parte de los pacientes con infecciones agudas presenta títulos ≥1:160. En las fases tempranas de la enfermedad se pueden encontrar títulos bajos, por lo que se requiere el estudio del título de anticuerpos durante la fase aguda y la de convalecencia para confirmar el diagnóstico. La cantidad total de inmunoglobulina (Ig) G se mide tras el tratamiento del suero con 2-mercaptoetanol, ya que los pacientes con infección activa presentan una respuesta de IgM e IgG y la prueba de aglutinación sérica mide la cantidad total de anticuerpos aglutinantes. Este fraccionamiento es importante para determinar la significación del título de anticuerpos, porque pueden encontrarse niveles séricos bajos de IgM durante semanas o meses después de que la infección haya recibido tratamiento. Se debe recordar que todos los resultados de las pruebas serológicas han de interpretarse en función de la historia y la exploración física del paciente. Pueden producirse resultados falsos positivos debido a anticuerpos que reaccionan de forma cruzada frente a otros microorganismos gramnegativos como *Yersinia enterocolitica, Francisella tularensis* y *Vibrio cholerae*. Además, el efecto prozona puede producir un resultado falso negativo en presencia de títulos elevados de anticuerpos. Para evitar estas interferencias debe diluirse el suero que está siendo investigado a ≥1:320.

Entre las pruebas diagnósticas más novedosas el inmunoanálisis enzimático sólo se debe usar en los casos sospechosos con prueba de aglutinación sérica negativa, o para la evaluación de los pacientes en las siguientes situaciones: 1) casos complicados, 2) sospecha de brucelosis crónica, y 3) reinfección. Se han desarrollado análisis de reacción en cadena de la polimerasa, pero no se encuentran disponibles en la mayoría de los laboratorios clínicos.

Diagnóstico diferencial

La brucelosis puede confundirse con otras enfermedades infecciosas como la tularemia, la enfermedad por arañazo de gato, la fiebre tifoidea, la histoplasmosis, la blastomicosis y la coccidioidomicosis. Las infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis,* micobacterias atípicas, rickettsias y *Yersinia* pueden presentarse con una clínica similar a la brucelosis.

TRATAMIENTO

Muchos agentes antimicrobianos son activos in vitro contra las distintas especies de *Brucella,* pero la eficacia clínica no siempre se correlaciona con estos resultados. La doxiciclina es el agente antimicrobiano más útil, y su combinación con un aminoglucósido se asocia con la tasa de recaída más baja (tabla 207-1). La ineficacia del tratamiento con fármacos

Tabla 207-1 Tratamiento recomendado de la brucelosis

EDAD Y ENFERMEDAD	ANTIBIÓTICO	DOSIS	VÍA	DURACIÓN
≥8 años	Doxiciclina	2-4 mg/kg/día; máximo 200 mg/día	v.o.	6 semanas
	+			
	Rifampicina	15-20 mg/kg/día; máximo 600-900 mg/día	v.o.	6 semanas
	Alternativa:			
	Doxiciclina	2-4 mg/kg/día; máximo 200 mg/día	v.o.	6 semanas
	+			
	Estreptomicina	15-30 mg/kg/día; máximo 1 g/día	i.m.	2-3 semanas
	o			
	Gentamicina	3-5 mg/kg/día	i.m./i.v.	1-2 semanas
<8 años	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)	TMP (10 mg/kg/día; máximo 480 mg/día) y SMX (50 mg/kg/día; máximo 2,4 g/día)	v.o.	4-8 semanas
	+			
	Rifampicina	15-20 mg/kg/día	v.o.	6 semanas
Meningitis, osteomielitis, endocarditis	Doxiciclina	2-4 mg/kg/día; máximo 200 mg/día	v.o.	4-6 meses
	+			
	Gentamicina	3-5 mg/kg/día	i.v.	2 semanas
	±			
	Rifampicina	15-20 mg/kg/día; máximo 600-900 mg/día	v.o.	4-6 meses

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

β-lactámicos, incluidas las cefalosporinas de tercera generación, puede deberse a la naturaleza intracelular del microorganismo. Para erradicar la infección por *Brucella* se requieren fármacos que provoquen su destrucción intracelular. De modo similar, resulta evidente que la clave para prevenir recaídas de la enfermedad consiste en mantener el tratamiento durante un período prolongado. La recaída se confirma tras el aislamiento de *Brucella* semanas a meses después de haber finalizado el tratamiento y no suele asociarse a resistencias a los antibióticos.

El inicio del tratamiento antimicrobiano puede precipitar una reacción de tipo Jarisch-Herxheimer debido, según parece, a la gran carga antigénica, pero no suele ser lo suficientemente grave como para necesitar un tratamiento con corticoides.

PRONÓSTICO

Antes del uso de los antibióticos el curso de la brucelosis era a menudo prolongado y podía desencadenar la muerte. Desde la institución de un tratamiento específico, la mayor parte de las muertes en los casos complicados se deben a la afectación sistémica de ciertos órganos (p. ej., endocarditis). El pronóstico es excelente si el tratamiento específico se mantiene durante un período de tiempo prolongado (v. tabla 207-1).

PREVENCIÓN

La prevención de la brucelosis se basa en la erradicación eficaz del microorganismo del ganado vacuno, caprino, porcino, así como de otros animales. Otro aspecto preventivo destacado consiste en la pasteurización de la leche y de los productos lácteos empleados para el consumo humano. Se debe señalar que la certificación de la leche cruda no elimina el riesgo de contraer brucelosis. En la actualidad no existe ninguna vacuna para su empleo en los niños, por lo que la educación sigue siendo un aspecto esencial en la prevención de esta enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **208**

Legionella

Lucy S. Tompkins y Elizabeth V. Robilotti

La legionelosis comprende la **enfermedad de los legionarios** (neumonía por *Legionella*), otras infecciones invasivas extrapulmonares por *Legionella* y una enfermedad aguda similar a la gripe conocida como **fiebre de Pontiac.** A diferencia de los síndromes asociados con la forma invasiva de la enfermedad, la fiebre de Pontiac es una enfermedad autolimitada que se produce tras la exposición a aerosoles y puede representar una respuesta tóxica o de hipersensibilidad frente a *Legionella*.

ETIOLOGÍA

Las legioneláceas son bacilos gramnegativos aerobios, no encapsulados y no formadores de esporas. En los frotis realizados a partir de muestras clínicas se observa una tinción de Gram débil. En las muestras tisulares los microorganismos se observan mejor mediante impregnación argéntica (Dieterle o Warthin-Starry) o con la tinción de Gimenez. Los frotis teñidos de *Legionella pneumophila* obtenidos a partir del crecimiento de colonias se parecen a *Pseudomonas.* A diferencia del resto de las especies de *Legionella, Legionella micdadei* es ácido-alcohol resistente. Aunque hoy en día se han identificado más de treinta especies del género, la mayor parte de las infecciones clínicas (90%) están causadas por *L. pneumophila,* y la mayoría de las restantes se deben a *L. micdadei, Legionella bozemanii, Legionella dumoffii* y *Legionella longbeachae.*

Los microorganismos son exigentes y precisan L-cisteína, ion férrico y α-cetoácidos para su crecimiento. Las colonias se desarrollan en 3-5 días en un medio de agar tamponado con extracto de levadura y carbón vegetal, que puede contener antibióticos seleccionados con el fin de inhibir el sobrecrecimiento de otros microorganismos. *Legionella* pocas veces crece en los medios de cultivo rutinarios.

EPIDEMIOLOGÍA

El agua dulce (p. ej., lagos, arroyos, aguas termales contaminadas o agua potable) constituye el reservorio medioambiental de *Legionella* en la naturaleza. La neumonía invasiva (enfermedad de los legionarios) se relaciona con la exposición a agua potable o a aerosoles contaminados con la bacteria. El crecimiento de *Legionella* se ve favorecido en el agua caliente, por lo que la exposición a fuentes de agua caliente es un factor de riesgo importante para contraer la enfermedad. Los microorganismos *Legionella* son parásitos intracelulares facultativos y crecen en el interior de los protozoos presentes en las biopelículas de material orgánico o inorgánico del interior de las tuberías o de los tanques de almacenamiento de agua, así como en el interior de otras especies bacterianas. Los casos epidémicos y esporádicos de enfermedad de los legionarios extrahospitalaria pueden atribuirse a la contaminación del agua potable en el entorno local del paciente. Entre los factores de riesgo para la adquisición de una neumonía esporádica en el ámbito de una comunidad se incluyen la exposición a torres de refrigeración, el suministro de agua no municipal, las reparaciones del sistema de tuberías o una baja temperatura en los calentadores de agua, que facilita el crecimiento de las bacterias o conduce a la liberación en el agua potable de un bolo de biopelícula que contiene *Legionella*. El modo de transmisión puede ser por medio de la inhalación de aerosoles o por microaspiración. Los brotes de la enfermedad de los legionarios se asocian con la presencia de protozoos en la fuente hídrica implicada. Se cree que la replicación en el interior de estas células eucariotas amplifica y mantiene la población de *Legionella* en el interior del sistema de distribución del agua potable o en las torres de refrigeración. Los brotes de neumonía extrahospitalaria y algunos brotes nosocomiales se deben a fuentes comunes, entre las que se incluyen los calentadores de agua potable caliente, las torres de refrigeración, los condensadores por evaporación, las piscinas de hidromasaje, los humidificadores y los nebulizadores. La enfermedad de los legionarios y la fiebre de Pontiac asociadas a viajes cada vez aparecen con más frecuencia en brotes extensos.

Las infecciones de adquisición hospitalaria se relacionan más a menudo con el agua potable. La exposición al agente infeccioso puede ocurrir a través de tres mecanismos principales: 1) la inhalación de vapor de agua contaminado por ventilación artificial; 2) la aspiración de los microorganismos ingeridos que contaminan el agua del grifo, incluidos aquéllos vehiculizados a través de la alimentación gástrica, y 3) la inhalación de aerosoles que se forman en las duchas, los lavabos y las fuentes. La legionelosis extrapulmonar puede producirse a partir de la contaminación de las heridas de origen quirúrgico o traumático con agua del grifo. A diferencia de la enfermedad de los legionarios, los brotes de fiebre de Pontiac se producen tras la exposición a los aerosoles que se generan en las bañeras de hidromasaje y en los sistemas de ventilación.

En adultos la incidencia de legionelosis en Estados Unidos aumentó desde 1.100 casos en 2000 hasta 3.522 casos en 2009, con una tasa de incidencia nacional de 1,15 casos por cada 100.000 personas de acuerdo con la declaración pasiva a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) a través del sistema National Notifiable Disease Surveillance System. La legionelosis presenta diferencias geográficas, y se considera que la inmensa mayoría de los casos son enfermedad de los legionarios (99,5%) y una pequeña proporción fiebre de Pontiac (0,5%). Las infecciones por *Legionella* se notifican con mayor frecuencia en otoño y verano, y en estudios recientes se demuestra una asociación con la cantidad de lluvia total y la humedad mensuales. Alrededor de un 0,5-5,0% de la población expuesta a una fuente común desarrolla la neumonía, mientras que la tasa de ataque en los brotes de fiebre de Pontiac es muy elevada (85-100%). Aunque *Legionella* se asocia al 2-9% de los casos de neumonía en adultos, es una causa poco habitual de enfermedad en poblaciones pediátricas, siendo responsable de menos del 1% de los casos. En conjunto, *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae* y *L. pneumophila* se han identificado en el 3-23% de los niños estudiados con neumonía atípica. Estos patógenos tienen una distribución por edades específica, de modo que *M. pneumoniae* se aísla sobre todo en niños mayores y *C. pneumoniae* se aísla con más frecuencia en lactantes. *Legionella* sigue siendo una causa infrecuente de neumonía contraída en la comunidad en personas menores de 19 años. La adquisición de anticuerpos frente

booksmedicos.org

Bibliografía

Arkun R, Mete BD: Musculoskeletal brucellosis, *Semin Musculoskelet Radiol* 15: 470-479, 2011.

Atluri VL, Xavier MN, de Jong MF, et al: Interactions of the human pathogenic *Brucella* species with their hosts, *Annu Rev Microbiol* 65:523-541, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: *Brucella suis* infection associated with feral swine hunting—three states, 2007-2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:618-621, 2009.

Ramin B, MacPherson P: Human brucellosis, *BMJ* 341:884-885, 2010.

Solera J: Update on brucellosis: Therapeutic challenges, *Int J Antimicrob Agents* 36S:S18-S20, 2010.

Türel O, Sanil K, Hatipoğlu N, et al: Acute meningoencephalitis due to *Brucella*: case report and review neurobrucellosis in children, *Turk J Pediatr* 52:426-429, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

a *L. pneumophila* en niños sanos se produce de modo progresivo con el tiempo, aunque estos anticuerpos reflejan probablemente una infección subclínica o una leve afección respiratoria o anticuerpos que reaccionan de modo cruzado con otras especies bacterianas. Cada vez se notifica más la enfermedad de los legionarios adquirida en la comunidad en niños (1,7% de los casos notificados) y la mayoría de los casos se dan en aquéllos de 15 a 19 años, seguidos de los lactantes menores de 1 año. La incidencia notificada en lactantes es de 0,11 por cada 100.000. Es probable que la legionelosis esté significativamente infranotificada, tanto en niños como en adultos.

El número de casos de enfermedad de los legionarios en los niños hospitalizados con neumonía, estimados mediante la seroconversión frente a *L. pneumophila,* es muy bajo. La mayor parte de las infecciones nosocomiales se han declarado en forma de casos clínicos, por lo que la incidencia verdadera de la enfermedad en los niños es desconocida. El número de casos de infección nosocomial en adultos es difícil de determinar, pues muchos laboratorios de los hospitales no realizan cultivos para aislar *Legionella*. La legionelosis de adquisición hospitalaria en los niños se asocia con factores de riesgo clínicos y con la exposición medioambiental.

PATOGENIA

Aunque se puede cultivar *Legionella* en medios artificiales, el ambiente intracelular de las células eucariotas ofrece las condiciones óptimas para su crecimiento. El género *Legionella* está compuesto por microorganismos que son parásitos intracelulares facultativos de las células eucariotas. En la naturaleza la bacteria se replica en el interior de protozoos que habitan en el agua dulce. En el ser humano la célula diana es el macrófago alveolar, aunque también pueden ser invadidos otros tipos celulares. Después de entrar en la célula las cepas virulentas de *L. pneumophila* estimulan la formación de un fagosoma especial que permite la continuación de la replicación bacteriana. El fagosoma está constituido por componentes del retículo endoplásmico y escapa a la vía degradativa lisosómica. El crecimiento en el interior de los macrófagos es tal que termina con la destrucción de los mismos, seguida de la reinfección de nuevas células, hasta que dichas células consiguen activarse y son capaces de destruir a los microorganismos intracelulares. Las infecciones pulmonares aguda y grave provocan una respuesta inflamatoria necrótica aguda que se acompaña de una mayor presencia bacteriana en el espacio extracelular. Posteriormente, la activación de los macrófagos y de otras respuestas inmunitarias produce una intensa infiltración tisular por macrófagos que contienen bacterias en su interior. Esto consigue, en última instancia, el control de la replicación bacteriana y la destrucción del microorganismo. El tratamiento con corticoides representa un riesgo de infección elevado por interferir en el funcionamiento de los linfocitos T y de los macrófagos. Aunque la enfermedad de los legionarios puede aparecer en personas sanas inmunocompetentes sin otras afecciones comórbidas, las que tienen defectos de la inmunidad celular presentan un riesgo elevado de infección. Al igual que en otras enfermedades causadas por microorganismos intracelulares facultativos, el pronóstico depende en gran medida de las respuestas específicas e inespecíficas del huésped, sobre todo de los macrófagos y de las respuestas de los linfocitos T.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En un principio se creyó que la enfermedad de los legionarios producía un síndrome clínico denominado neumonía atípica que se asociaba con signos y síntomas extrapulmonares, como diarrea, confusión, hiponatremia, hipofosfatemia, alteración de las pruebas de función hepática e insuficiencia renal. Aunque algunos pacientes pueden presentar las manifestaciones clásicas de la enfermedad, la infección por *Legionella* suele producir una neumonía que es indistinguible de la producida por otros patógenos. Los síntomas de presentación más comunes son fiebre, tos y dolor torácico. La tos puede ser no productiva o bien productiva, asociada a un esputo purulento. Aunque las radiografías de tórax mostraban el clásico patrón de infiltración alveolar rápidamente progresivo, en los casos menos corrientes el patrón radiológico puede ser muy variable, incluyendo la aparición de sombras de aspecto tumoral, infiltrados nodulares, infiltrados unilaterales o bilaterales y cavitación. La cavitación no suele observarse en los pacientes inmunocompetentes. Este cuadro clínico se asemeja mucho al causado por *Streptococcus pneumoniae*. Aunque la enfermedad de los legionarios no suele cursar con derrame pleural, su frecuencia de aparición es tan variable que ni su presencia ni su ausencia resultan útiles para realizar un diagnóstico diferencial. Si aparece derrame pleural debe obtenerse una muestra de líquido pleural para su cultivo.

Ciertas características clínicas resultan de utilidad para diferenciar la neumonía por *Legionella* de otras causas de neumonía. La neumonía causada por *Legionella* produce una enfermedad febril de comienzo agudo con un patrón radiológico de infiltración con ocupación alveolar, y por lo general no hay respuesta a los antibióticos β-lactámicos de amplio espectro (penicilinas y cefalosporinas) o aminoglucósidos.

Un 5-10% de los casos de enfermedad de los legionarios se asocia con la infección concomitante por otros patógenos, como *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae,* por lo que la detección de otros agentes infecciosos pulmonares no excluye el diagnóstico de legionelosis.

La mayoría de los casos declarados de neumonía nosocomial por *Legionella* en los niños presentan las siguientes manifestaciones clínicas: comienzo rápido, temperatura superior a 38,5 °C, tos, dolor torácico de tipo pleurítico, taquipnea y disnea. También es frecuente encontrar dolor abdominal, cefalea y diarrea. Las radiografías de tórax pueden revelar consolidaciones lobares o infiltrados bilaterales difusos y derrames pleurales.

Entre los factores de riesgo de padecer la enfermedad de los legionarios en los adultos se incluyen las enfermedades pulmonares crónicas (p. ej., tabaquismo, bronquitis), la edad avanzada, la diabetes, la insuficiencia renal, la inmunosupresión asociada al trasplante de órganos, el tratamiento con corticoides y los episodios de aspiración pulmonar. En estudios de infección adquirida en la comunidad un número significativo de adultos no tienen factores de riesgo identificados. El número de casos declarados de enfermedad de los legionarios extrahospitalaria en la población infantil es pequeño. Entre sus factores de riesgo se encuentran la inmunosupresión, en especial el tratamiento con corticoides, y la exposición a una fuente de agua potable contaminada. También se han declarado casos de infección en niños con enfermedades pulmonares crónicas no asociados a deficiencias inmunitarias, pero es muy infrecuente encontrar infecciones en niños que carezcan de factores de riesgo. Entre los modos de transmisión de la enfermedad extrahospitalaria en los niños se incluye la exposición a humidificadores, agua dulce, enfriadores de agua y otros aparatos generadores de aerosoles. En los niños las infecciones nosocomiales por *Legionella* son más frecuentes que las extrahospitalarias y se producen más comúnmente en los inmunocomprometidos, aunque se ha observado la enfermedad de los legionarios en niños inmunocompetentes en el postoperatorio, sometidos a ventilación artificial o expuestos a otros aerosoles. Los modos de transmisión comprenden la microaspiración asociada con frecuencia al empleo de sondas nasogástricas y la inhalación de aerosoles. Las infecciones broncopulmonares por *Legionella* se han descrito en niños con fibrosis quística y se asocian con la aerosolterapia o la utilización de tiendas nebulizadoras. La enfermedad de los legionarios también se ha descrito en pacientes pediátricos con asma y estenosis traqueal. En los niños el tratamiento crónico del asma con corticoides es un factor de riesgo de sufrir infecciones por *Legionella*. La huella molecular de las cepas ha demostrado que el agua potable hace las veces de reservorio principal y de fuente de infección nosocomial.

La **fiebre de Pontiac** se caracteriza tanto en niños como en adultos por fiebre elevada, mialgia, cefalea y una debilidad extrema que suele durar unos pocos días. También puede existir tos, dificultad respiratoria, diarrea, confusión y dolor torácico, pero no existen signos de infección invasiva. La enfermedad presenta un curso autolimitado sin dejar secuelas. Prácticamente todas las personas expuestas experimentan una seroconversión frente a los antígenos de *Legionella*. En Escocia se produjo un brote extenso que afectó a 35 niños causado por *L. micdadei,* que fue aislada en la bañera de hidromasaje de un balneario. El comienzo de la enfermedad fue de 1-7 días (3 días de media) y todos los niños expuestos desarrollaron títulos significativos de anticuerpos específicos contra *L. micdadei*. La patogenia de la fiebre de Pontiac es desconocida. Ante la falta de evidencias de que se trate de una infección verdadera, la hipótesis más probable es que este síndrome se debe a una reacción tóxica o de hipersensibilidad contra antígenos microbianos o protozoarios.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

El cultivo de *Legionella* a partir del esputo, de otras muestras obtenidas de las vías respiratorias, de la sangre o de los tejidos es el patrón oro con el que comparar los métodos diagnósticos de detección indirecta. Las muestras de las vías respiratorias que se encuentren contaminadas por la flora oral deben someterse a un tratamiento y procesamiento previos para reducir los microorganismos contaminantes antes de ser cultivadas en medios selectivos. Debido a que esta manera de proceder es costosa y requiere mucho tiempo, en muchos laboratorios no se procesan las muestras para su cultivo. El análisis del antígeno urinario que detecta el serogrupo I de *L. pneumophila* ha revolucionado el diagnóstico de la infección por *Legionella* y posee una sensibilidad del 80% y una especificidad del 99%. Por tanto, dicho análisis es un método útil para establecer un diagnóstico rápido de la enfermedad de los legionarios causada por ese serogrupo, que representa la mayor parte de las infecciones sintomáticas. En Estados Unidos esta prueba se practica con frecuencia por su amplia disponibilidad en los laboratorios de referencia. Cuando está disponible se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa para identificar *L. pneumophila* en el lavado broncoscópico y en otras muestras clínicas para excluir otros patógenos respiratorios. Otros métodos, como la inmunofluorescencia directa, tienen una baja sensibilidad y generalmente no se utilizan. Se puede realizar un diagnóstico serológico retrospectivo empleando análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas o inmunoanálisis enzimático para detectar la producción de anticuerpos específicos. La seroconversión puede no tener lugar durante varias semanas tras el comienzo de la enfermedad y los análisis serológicos disponibles no detectan ni todas las cepas de *L. pneumophila* ni todas las especies. En vista de la baja sensibilidad de los métodos de detección directa y del lento crecimiento del microorganismo en los cultivos, el diagnóstico de legionelosis debe ser perseguido activamente cuando existan signos clínicos indicativos, como la falta de respuesta a los antibióticos comunes, incluso cuando los resultados de otras pruebas de laboratorio sean negativos.

TRATAMIENTO

En los adultos hospitalizados con neumonía extrahospitalaria, las directrices recomiendan un tratamiento empírico con una cefalosporina de amplio espectro más un macrólido o una quinolona para cubrir a los microorganismos atípicos *(Legionella, Chlamydophila pneumoniae, M. pneumoniae)*. Las directrices basadas en la evidencia para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en niños no incluyen todavía *Legionella* en el diagnóstico diferencial o en las recomendaciones del tratamiento empírico. El tratamiento eficaz de la enfermedad de los legionarios se basa, en parte, en la concentración intracelular de los antibióticos. La eritromicina (40 mg/kg/día v.o. o i.v.) con o sin rifampicina (15 mg/kg/día) se consideró eficaz hace muchos años. La azitromicina (10 mg/kg el primer día, sin sobrepasar los 500 mg/día, seguidos de 5 mg/kg/día durante 4 días v.o.) o la claritromicina (15 mg/kg/día v.o.) y las quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino) han sustituido generalmente a la eritromicina en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de infección por *Legionella*. Las quinolonas no están aprobadas en los pacientes menores de 18 años, y se deben evitar en los que no hayan alcanzado la madurez del crecimiento. En las infecciones graves o en los pacientes de alto riesgo se recomienda iniciar el tratamiento por vía parenteral y cambiar a la vía oral cuando se constate la respuesta clínica al tratamiento. La duración del tratamiento con azitromicina por vía oral en la enfermedad de los legionarios es de 4 días, aunque suele prolongarse durante 10-14 días en los pacientes más gravemente enfermos o en pacientes inmunocomprometidos. La administración de macrólidos por vía parenteral a dosis elevadas se asocia con hipoacusia aguda reversible. El tratamiento de las infecciones extrapulmonares, como la endocarditis de las prótesis valvulares y las infecciones de las heridas esternales, puede requerir una mayor duración. La trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX; 15 mg de TMP/kg/día y 75 mg de SMX/kg/día) se emplea como alternativa terapéutica.

PRONÓSTICO

La mortalidad de la enfermedad de los legionarios extrahospitalaria en los adultos que se encuentran hospitalizados es de un 15%, pero puede superar el 50% en pacientes inmunocomprometidos. El pronóstico depende de factores subyacentes del huésped y posiblemente de la duración de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento adecuado. A pesar de instaurar un tratamiento antibiótico correcto, los pacientes pueden fallecer por complicaciones respiratorias, como un síndrome de dificultad respiratoria aguda que precise intubación y ventilación asistida. En los niños y en los lactantes prematuros, los casos declarados se observan casi exclusivamente en situaciones de inmunosupresión y se asocian con una mortalidad elevada. El retraso en el diagnóstico se asocia también con una mayor mortalidad. Por tanto, debe considerarse *Legionella* en el diagnóstico diferencial de la neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial en niños, especialmente en los que no responden al tratamiento empírico o que tienen factores de riesgo epidemiológicos de legionelosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 209

Bartonella

Barbara W. Stechenberg

El espectro de enfermedades resultantes de la infección humana por las distintas especies de *Bartonella* incluye la angiomatosis bacilar asociada al SIDA y la enfermedad por arañazo de gato (EAG) causada por *Bartonella henselae*. Hay más de 30 especies validadas de *Bartonella;* sin embargo, seis especies principales son patógenas para el ser humano: *Bartonella henselae, Bartonella quintana, Bartonella bacilliformis, Bartonella elizabethae, Bartonella vinsonii* y *Bartonella clarridgeiae* (tabla 209-1). Se han encontrado otras especies de *Bartonella* en los animales, especialmente en los roedores y los topos.

Los miembros del género *Bartonella* son bacilos gramnegativos aerobios, oxidasa-negativos, no fermentadores de hidratos de carbono y exigentes. *B. bacilliformis* es la única especie móvil gracias a la presencia de flagelos polares. El crecimiento óptimo se consigue en medios frescos con una concentración de dióxido de carbono del 5% y que contengan un 5% o más de sangre de oveja o caballo. El empleo de sistemas de centrifugación-lisis en las muestras de sangre cultivadas en agar chocolate durante períodos de tiempo prolongados (2-6 semanas) favorece el aislamiento de los microorganismos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

209.1 Enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*)

Barbara W. Stechenberg

La forma más frecuente de presentación de las infecciones por *Bartonella* es la EAG, una linfadenitis regional subaguda causada por *B. henselae*. Es la causa más frecuente de linfadenitis crónica de más de 3 semanas de duración.

ETIOLOGÍA

B. henselae puede cultivarse a partir de la sangre de gatos sanos. *B. henselae* es el microorganismo pequeño pleomórfico gramnegativo que se visualiza en la tinción de Warthin-Starry en material procedente de ganglios linfáticos de pacientes con EAG. El desarrollo de pruebas serológicas que demostraron la prevalencia de anticuerpos en el 84-100% de los casos de EAG, el aislamiento de *B. henselae* a partir del cultivo de ganglios pertenecientes a pacientes con EAG y la detección de *B. henselae* mediante la reacción en cadena de la polimerasa en la mayor parte de las muestras de los ganglios linfáticos y del pus de los pacientes con EAG confirmaron que el microorganismo es la causa de la EAG. Algunos casos esporádicos de EAG pueden estar causados por

booksmedicos.org

Bibliografía

Abernathy-Carver KJ, Fan LL, Bogunciewicz M, et al: *Legionella* and *Pneumocystis* pneumonias in asthmatic children on high doses of systemic steroids, *Pediatr Pulmonol* 18:135-138, 1994.

Campins M, Ferrer A, Callís L, et al: Nosocomial Legionnaire's disease in a children's hospital, *Pediatr Infect Dis J* 19:228-234, 2000.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Legionellosis—United States, 2000-2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:1083-1086, 2011.

Goldberg DJ, Emslie JA, Fallon RJ, et al: Pontiac fever in children, *Pediatr Infect Dis J* 11:240-241, 1992.

Greenberg D, Chiou C, Famigliette R, et al: Problem pathogens: paediatric legionellosis–implications for improved diagnosis, *Lancet Infect Dis* 6:529-535, 2006.

Heine S, Fuchs A, von Muller L, et al: Legionellosis must be kept in mind in case of pneumonia with lung abscesses in children receiving therapeutic steroids, *Infection* 39:481-484, 2011.

Levy I, Rubin LG: *Legionella* pneumonia in neonates: a literature review, *J Perinatol* 18:287-290, 1998.

Luttichau HR, Vinther C, Uldum SA, et al: An outbreak of Pontiac fever among children following use of a whirlpool, *Clin Infect Dis* 26:1374-1378, 1998.

Sabria M, Pedro-Botet ML, Gomez J, et al: Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires disease, *Chest* 128:1401-1405, 2005.

Yiallouros P, Papadouri T, Karaoli C, et al: First outbreak of nosocomial *Legionella* infection in term neonates caused by a cold mist ultrasonic humidifier, *Clin Infect Dis* 57(1):48-56, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

otros microorganismos, como *B. clarridgeiae,* que se ha descrito en un caso de la enfermedad aparecido en un veterinario.

EPIDEMIOLOGÍA

La EAG es una enfermedad frecuente, estimada en más de 24.000 casos anuales en Estados Unidos. Se transmite a partir de la inoculación cutánea. La mayor parte de los pacientes (87-99%) ha tenido contacto con gatos, muchos de los cuales son crías menores de 6 meses. Más del 50% de los casos presenta el antecedente claro de un arañazo o de una mordedura de gato. Los gatos presentan una bacteriemia intensa asintomática por *B. henselae* durante meses; ocurre con más frecuencia en las crías que en los gatos adultos. La transmisión entre los gatos se realiza por medio de la pulga del gato, *Ctenocephalides felis*. En las zonas templadas la mayor parte de los casos se producen entre septiembre y marzo, lo que puede estar relacionado con la reproducción estacional de los gatos domésticos o con la estrecha proximidad a las mascotas domésticas durante los meses de otoño e invierno. En las zonas tropicales la prevalencia de la enfermedad no varía con un carácter estacional. La distribución de la infección es mundial y ocurre en todas las razas.

Los arañazos de gato son más frecuentes en la población infantil, y los niños se ven más afectados que las niñas. La EAG es una enfermedad esporádica; por lo general, afecta a un solo miembro de la familia, aunque el resto también juegue con el mismo gato. Sin embargo, también ocurren casos familiares con semanas de separación entre unos y otros. Existen casos aislados que implican a otras fuentes, como los arañazos de perro, las astillas de la madera, los anzuelos, las espinas de cactus y las púas de puercoespines.

PATOGENIA

Los hallazgos anatomopatológicos observados tanto en la **pápula** presente en el sitio de inoculación primario como en los ganglios linfáticos afectados son similares. En ambos casos se encuentra un área necrótica central avascular rodeada de histiocitos, células gigantes y linfocitos. En los ganglios linfáticos afectados se pueden observar tres estadios, en ocasiones de modo simultáneo en el mismo ganglio. El primer estadio consta de aumento de volumen generalizado con engrosamiento de la corteza y de hipertrofia del centro germinal con predominio de linfocitos. Se observan granulomas epitelioides con células gigantes de Langhans dispersos por todo el ganglio. El segundo estadio se caracteriza por granulomas que se hacen más densos, se fusionan y se infiltran por leucocitos polimorfonucleares, con necrosis central incipiente. En el estadio final progresa la necrosis central de estos granulomas, con formación de cavidades de gran tamaño rellenas de pus. Este material purulento puede invadir los tejidos adyacentes. Pueden aparecer granulomas similares en el hígado y el bazo y lesiones osteolíticas en el hueso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras un período de incubación de 7-12 días (rango: 3-30 días), en el sitio de inoculación cutánea aparecen una o más pápulas rojas de 3-5 mm, a menudo siguiendo una disposición lineal superpuesta al arañazo del gato. Estas lesiones son pasadas por alto por su pequeño tamaño, pero, con una búsqueda cuidadosa, se encuentran en al menos el 65% de los pacientes (fig. 209-1). La linfadenopatía suele hacerse evidente en 1-4 semanas (fig. 209-2). El signo distintivo de la enfermedad consiste en la

Tabla 209-1 Especies de *Bartonella* que causan enfermedad en el ser humano

ENFERMEDAD	MICROORGANISMO	VECTOR	FACTOR DE RIESGO PRINCIPAL
Bartonelosis	*B. bacilliformis*	Mosquitos *(Lutzomyia verrucarum)*	Vivir en áreas endémicas (los Andes)
Enfermedad por arañazo de gato	*B. henselae* *B. clarridgeiae* (1 caso)	Gato	Mordedura o arañazo de gato
Fiebre de las trincheras	*B. quintana*	Piojo del cuerpo humano	Infestación por el piojo durante una epidemia
Bacteriemia, endocarditis	*B. henselae* *B. quintana* *B. elizabethae* *B. vinsonii*	Gato para *B. henselae* Piojo del cuerpo humano para *B. quintana*	Inmunodepresión grave
Angiomatosis bacilar	*B. henselae* *B. quintana*	Gato para *B. henselae* Piojo del cuerpo humano para *B. quintana*	Inmunodepresión grave
Peliosis hepática	*B. henselae* *B. quintana*	Gato para *B. henselae* Piojo del cuerpo humano para *B. quintana*	Inmunodepresión grave

Figura 209-1 Niño con un caso típico de enfermedad por arañazo de gato con las lesiones originales del arañazo y la pápula original que se desarrolló poco después proximal al dedo medio. *(Cortesía del Dr. V.H. San Joaquin, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City.)*

Figura 209-2 En este niño con un caso típico de enfermedad por arañazo de gato apareció una linfadenopatía axilar derecha después de los arañazos y de la aparición de la pápula primaria. *(De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores:* Principles and Practice of Infectious Diseases, *6.ª ed. Filadelfia, 2006, Elsevier, pág. 2737.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

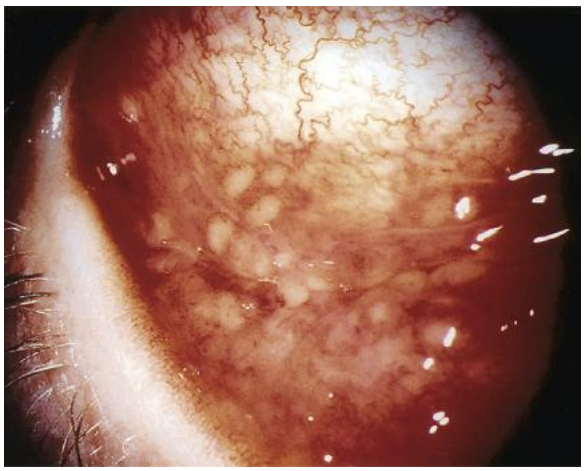

Figura 209-3 La conjuntivitis granulomatosa del síndrome oculoglandular de Parinaud se asocia a una linfadenopatía local ipsilateral, por lo general preauricular y en menos casos submandibular. *(De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores:* Principles and Practice of Infectious Diseases, *6.ª ed. Filadelfia, 2006, Elsevier, pág. 2739.)*

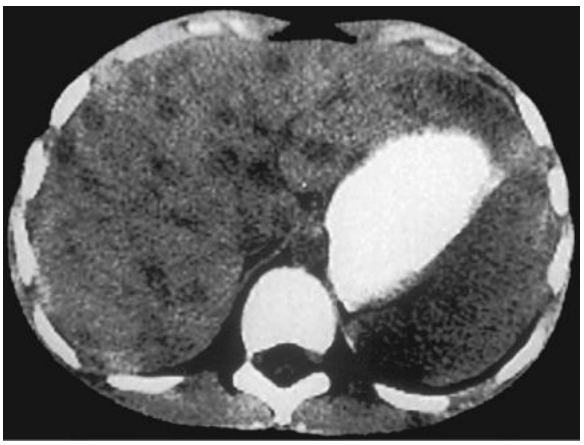

Figura 209-4 En esta TC de un paciente con afectación hepática por enfermedad por arañazo de gato, la ausencia de captación en las múltiples lesiones tras la infusión de contraste es consecuente con la inflamación granulomatosa de esta entidad. El paciente recibió tratamiento empírico con varios antibióticos sin mejoría antes de que se estableciera el diagnóstico, tras lo que se recuperó por completo sin que se añadieran otros antibióticos. *(Cortesía del Dr. V.H. San Joaquin, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City.)*

linfadenitis regional crónica, que afecta al primer o segundo grupo de ganglios que drenan la zona de la vía de entrada. Los ganglios linfáticos afectados por orden de frecuencia son los ganglios axilares, cervicales, submandibulares, preauriculares, epitrocleares, femorales e inguinales. En el 10-20% de los pacientes se ve afectado más de un grupo linfático, aunque, para una localización dada, sólo en la mitad de las ocasiones se ven afectados varios ganglios.

Los ganglios linfáticos afectados aparecen hiperestésicos y con eritema en la piel que los recubre, pero sin celulitis. Su tamaño es de 1-5 cm, aunque pueden aumentar mucho más. Un 10-40% de los mismos termina supurando. El aumento de los ganglios linfáticos puede prolongarse durante 1-2 meses y persiste hasta un año en los casos poco comunes. Alrededor de un 30% de los pacientes tiene fiebre (temperatura de 38-39 °C). En menos de un tercio de los casos se puede encontrar malestar, anorexia, fatiga y cefalea. En alrededor de un 5% de los pacientes se pueden observar exantemas transitorios, sobre todo de tipo maculopapular en el tronco. También se han descrito casos de eritema nudoso, eritema multiforme y eritema anular.

La EAG suele ser una infección autolimitada que se resuelve de modo espontáneo en semanas a meses. Dentro de las formas de presentación atípicas la más frecuente es el **síndrome oculoglandular de Parinaud,** que se observa en el 2-17% de los pacientes. Se trata de una conjuntivitis unilateral con linfadenopatía preauricular y se da en el 2-17% de los pacientes con EAG (fig. 209-3). Se cree que el modo de transmisión es la inoculación ocular directa a través del frotamiento del ojo con las manos después de haber tocado un gato. Se puede encontrar un granuloma conjuntival en el lugar de inoculación. El ojo afectado no suele doler y la secreción ocular es mínima o inexistente, pero puede encontrarse muy hiperémico e inflamado. También puede asociarse con linfadenopatía cervical o submandibular.

En un porcentaje pequeño de pacientes se puede producir una forma diseminada más grave de la enfermedad, que se caracteriza por presentación con fiebre elevada, a menudo de varias semanas de evolución. Otros síntomas prominentes son dolor abdominal significativo y pérdida de peso, que pueden ser muy intensos. Puede encontrarse **hepatoesplenomegalia,** aunque es infrecuente que se produzca disfunción hepática (fig. 209-4). El hígado y el bazo pueden sufrir cambios granulomatosos. El hueso es otro sitio de diseminación frecuente; pueden encontrarse **lesiones osteolíticas granulomatosas** asociadas con dolor localizado pero sin eritema, hipersensibilidad ni inflamación. Otras manifestaciones infrecuentes son la neurorretinitis con papiledema y exudados maculares en estrella, la encefalitis, la fiebre de origen desconocido y la neumonía atípica.

DIAGNÓSTICO

En la mayor parte de los casos el diagnóstico se sospecha por los signos clínicos en un paciente con antecedente de contacto con un gato. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos han desarrollado un análisis de inmunofluorescencia indirecta que muestra una buena correlación con la enfermedad. Se han comercializado otros análisis de inmunofluorescencia e inmunoanálisis ligados a enzimas, aunque no se dispone de muchos datos comparativos. La mayor parte de los pacientes muestra una elevación de los títulos de anticuerpos en el momento de la presentación; sin embargo, la respuesta de la inmunoglobulina G y la inmunoglobulina M a *B. henselae* puede ser muy variable. Se pueden observar reacciones cruzadas entre las distintas especies de *Bartonella,* en especial entre *B. henselae* y *B. quintana.*

Si se obtienen muestras tisulares es posible observar los bacilos mediante las tinciones de Warthin-Starry y de Brown-Hoops. El ADN de *Bartonella* puede ser identificado mediante el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa en muestras tisulares. Por lo general, el cultivo de los microorganismos no es práctico para el diagnóstico clínico de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EAG incluye prácticamente todas las causas de linfadenopatía (v. cap. 490). Las entidades más frecuentes son la linfadenitis piógena (supurativa) causada sobre todo por estafilococos o estreptococos, las infecciones por micobacterias atípicas y los tumores malignos. Otras causas menos frecuentes son la tularemia, la brucelosis y la esporotricosis. Las infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y *Toxoplasma gondii* suelen cursar con linfadenopatías más generalizadas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los análisis de rutina no resultan de utilidad. La velocidad de sedimentación globular suele encontrarse elevada. El recuento leucocitario puede encontrarse normal o levemente elevado. Las transaminasas hepáticas suelen ser normales, aunque pueden estar elevadas en los casos de enfermedad sistémica. El estudio ecográfico o mediante TC del hígado y del bazo puede revelar múltiples lesiones irregulares, redondeadas e hipodensas que se corresponden con nódulos granulomatosos.

TRATAMIENTO

No siempre se necesita un tratamiento antibiótico en la EAG ni está demostrado su beneficio. En la mayor parte de los pacientes el tratamiento consiste en la instauración de medidas sintomáticas conservadoras y

booksmedicos.org

observación. Diversos estudios muestran una discordancia significativa entre la actividad in vitro de los antibióticos y su eficacia clínica. En muchos pacientes el diagnóstico se sospecha cuando una linfadenitis supuestamente estafilocócica no responde al tratamiento con β-lactámicos.

Un estudio prospectivo reducido en el que se instauró un tratamiento con azitromicina (500 mg el primer día seguidos de 250 mg del 2.° al 5.° día; y en los niños más pequeños 10 mg/kg/día el primer día seguidos de 5 mg/kg/día del 2.° al 5.° día) mostró como único beneficio una reducción del volumen inicial del ganglio linfático en el 50% de los pacientes durante los primeros 30 días, pero no se encontraron diferencias en el volumen de los ganglios linfáticos pasados esos 30 días. En la mayoría de los pacientes la EAG es autolimitada; se resuelve a lo largo de semanas o meses sin tratamiento antibiótico. Si se considera la aplicación de tratamiento los mejores fármacos parecen ser la azitromicina, la claritromicina, la trimetoprima-sulfametoxazol, la rifampicina, el ciprofloxacino y la gentamicina.

Los ganglios linfáticos supurativos, a tensión y extremadamente dolorosos deben drenarse mediante aspiraciones con aguja repetidas. Se debe evitar la incisión y el drenaje de los ganglios no supurativos para evitar la formación de senos de drenaje crónico. Pocas veces es necesaria la exéresis quirúrgica del ganglio linfático.

Los niños con EAG hepatoesplénica parecen responder bien a la rifampicina, tanto en monoterapia como asociada a la trimetoprima-sulfametoxazol. Estos pacientes suelen recibir rifampicina en dosis de 20 mg/kg durante 14 días.

COMPLICACIONES

Hasta en un 5% de los pacientes con EAG se puede producir una **encefalopatía** que suele aparecer en las tres semanas posteriores a la aparición de la linfadenitis. Los síntomas neurológicos, entre los que se encuentran las convulsiones, la conducta extraña o agresiva y la alteración del nivel de conciencia, aparecen de forma brusca. Las técnicas de diagnóstico por imagen no suelen presentar alteraciones. El líquido cefalorraquídeo es normal o muestra una pleocitosis y una elevación de proteínas mínimas. La recuperación se logra en casi todos los pacientes sin sufrir secuelas, pero puede tener lugar lentamente durante bastantes meses.

Otras manifestaciones neurológicas son la parálisis facial periférica, la mielitis, la radiculitis, la neuropatía por compresión y la ataxia cerebelosa. Se ha descrito el caso de un paciente con encefalopatía asociada a alteraciones cognitivas y amnesia persistentes.

La **retinopatía con estrella macular** se asocia con diversas infecciones, entre las que se incluye la EAG. Los niños y los adultos jóvenes se presentan con pérdida de visión unilateral (menos frecuentemente bilateral) con escotoma central, inflamación de la papila óptica y una estrella macular formada por exudados en disposición radial a partir del centro macular. La desaparición de estos hallazgos, que suele producirse a lo largo de 2-3 meses, se acompaña de la recuperación completa de la visión. No se sabe cuál es el tratamiento óptimo de la neurorretinitis, aunque el tratamiento de adultos con doxiciclina y rifampicina durante 4-6 semanas ha tenido buenos resultados.

Las **alteraciones hematológicas** posibles son la anemia hemolítica, la púrpura trombocitopénica o no trombocitopénica y la eosinofilia. En un niño con EAG se ha descrito una **vasculitis leucocitoclástica** similar a la observada en los pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein. También se ha descrito una forma de presentación sistémica de la EAG con pleuritis, artralgia o artritis, masas mediastínicas, nódulos aumentados de tamaño en la cabeza del páncreas y neumonía atípica.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la EAG en un huésped sin enfermedades de base suele ser excelente; el cuadro clínico se resuelve a lo largo de semanas a meses. En menos ocasiones la recuperación puede ser más lenta, llegando a necesitar hasta un año.

PREVENCIÓN

No se conocen casos de transmisión de persona a persona de las infecciones causadas por *Bartonella,* por lo que no es preciso el aislamiento del paciente afectado. La prevención requeriría eliminar los gatos domésticos, lo que no sería práctico ni necesariamente conveniente. Los padres deben ser conscientes del riesgo que representan los arañazos de los gatos (sobre todo los pequeños). Los arañazos y las mordeduras de gato se deben lavar inmediatamente. Es útil el control de las pulgas del gato.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

209.2 Bartonelosis (*Bartonella bacilliformis*)

Barbara W. Stechenberg

La primera infección descrita en el ser humano causada por *Bartonella* fue la bartonelosis, una enfermedad con una distribución geográfica específica producida por *B. bacilliformis*. Existen dos formas principales de la enfermedad debida a *B. bacilliformis:* la **fiebre de Oroya,** una forma grave de anemia hemolítica febril, y la **verruga peruana,** una erupción de lesiones similares a los hemangiomas. *B. bacilliformis* también produce infecciones asintomáticas. La bartonelosis también se conoce como **enfermedad de Carrión.**

ETIOLOGÍA

B. bacilliformis es un bacilo gramnegativo pequeño y móvil que posee un penacho compuesto por diez o más flagelos unipolares, que resultan elementos importantes para la capacidad invasiva. Son aerobios obligados que crecen mejor a 28 °C en medios de agar con nutrientes semisólido que contenga suero de conejo y hemoglobina.

EPIDEMIOLOGÍA

La bartonelosis es una zoonosis que sólo se encuentra en los valles montañosos de la cordillera de los Andes en Perú, Ecuador, Colombia, Chile y Bolivia a altitudes y con condiciones ambientales favorables para el vector de la enfermedad, el mosquito *Lutzomyia verrucarum*.

PATOGENIA

Tras la picadura del mosquito *Bartonella* penetra en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, donde prolifera. Se encuentra en todo el sistema reticuloendotelial, desde donde vuelve a entrar en el torrente sanguíneo y parasita los eritrocitos. Se fija a las células, deforma sus membranas y a continuación penetra en las vacuolas intracelulares. La **anemia hemolítica** resultante puede destruir hasta el 90% de los eritrocitos circulantes. Los pacientes que logran sobrevivir a esta fase aguda pueden o no experimentar las manifestaciones cutáneas de la enfermedad, que consisten en lesiones hemangiomatosas nodulares o verrugas, cuyo tamaño oscila de unos pocos milímetros a varios centímetros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación es de 2-14 semanas. Los pacientes pueden encontrarse totalmente asintomáticos o bien pueden presentar síntomas inespecíficos como cefalea y malestar sin anemia.

Los pacientes con **fiebre de Oroya** presentan fiebre y rápidamente desarrollan la anemia. Es frecuente encontrar un estado de confusión o delirio que puede evolucionar a una psicosis franca. La exploración física revela signos de anemia hemolítica grave, como ictericia y palidez, en ocasiones asociadas a linfadenopatías generalizadas.

En el estadio preeruptivo de la **verruga peruana** (fig. 209-5) los pacientes pueden presentar artralgias, mialgias y parestesias. También se pueden producir reacciones inflamatorias como flebitis, pleuritis, eritema nudoso y encefalitis. La aparición de las verrugas, variables tanto en número como en tamaño, es un signo patognomónico de la fase eruptiva.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece mediante los hallazgos clínicos y la demostración de los microorganismos en los frotis de sangre o en los hemocultivos. La anemia es macrocítica e hipocrómica, con una cifra de reticulocitos elevada, de hasta el 50%. Se puede ver *B. bacilliformis* en preparaciones con tinción de Giemsa en forma de bacilos intraeritrocitarios de color rojo-violáceo. En la fase de recuperación los microorganismos sufren una transformación hacia formas más cocoides y desaparecen de la sangre. En los casos que no cursan con anemia, el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arisoy ES, Correa AG, Wagner ML, et al: Hepatosplenic cat-scratch disease in children: selected clinical features and treatment, *Clin Infect Dis* 28:778-784, 1999.

Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, et al: Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease, *Pediatr Infect Dis J* 17:447-452, 1998.

Batts S, Demers DM: Spectrum and treatment of cat-scratch disease, *Pediatr Infect Dis J* 23:1161-1162, 2004.

Carithers HA, Margileth AM: Cat scratch disease: acute encephalopathy and other neurologic manifestations, *Am J Dis Child* 145:98-101, 1991.

Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB: Beyond cat scratch disease: widening spectrum of *Bartonella henselae* infection, *Pediatrics* 121:e1413-e1425, 2008.

Fournier PE, Lelievre H, Ekyn SJ, et al: Epidemiologic and clinical characteristics of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* endocarditis: a study of 48 patients, *Medicine (Baltimore)* 80:245-251, 2001.

Jacobs R, Schutze G: *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children, *Clin Infect Dis* 26:80-84, 1998.

Metzkor-Cotter E, Kletter Y, Avidor B, et al: Long-term serological analysis and clinical follow-up of patients with cat scratch disease, *Clin Infect Dis* 37:1149-1154, 2003.

Ormerod LD, Dailey JP: Ocular manifestations of cat-scratch disease, *Curr Opin Ophthalmol* 10:209-216, 1999.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 209-5 Lesión única de verruga peruana en la pierna de un habitante de los Andes peruanos. Estas lesiones son propensas a la ulceración superficial y puede producirse una hemorragia copiosa como resultado de su naturaleza vascular. También se aprecia la equimosis que rodea la lesión. *(Cortesía del Dr. J.M. Crutcher, Oklahoma State Department of Health, Oklahoma City.)*

diagnóstico depende de los hemocultivos. En la fase eruptiva, la típica verruga confirma el diagnóstico. Se han empleado pruebas serológicas para documentar la infección.

TRATAMIENTO

B. bacilliformis es sensible a muchos antibióticos, como la rifampicina, la tetraciclina y el cloranfenicol. La efectividad del tratamiento se traduce en la rápida disminución de la fiebre y la erradicación de los microorganismos de la sangre. El fármaco de elección es el cloranfenicol (50-75 mg/kg/día), ya que también resulta útil para tratar infecciones concomitantes, como las producidas por *Salmonella*. También se han utilizado satisfactoriamente las fluoroquinolonas. Las transfusiones de sangre y las medidas de apoyo son fundamentales en los pacientes con anemia grave. El tratamiento antibiótico de los casos de verruga peruana no es necesario a menos que haya más de 10 lesiones cutáneas, que sean eritematosas o violáceas, o si aparecieron más de un mes antes de iniciarse el cuadro. La rifampicina oral es eficaz para la curación de las lesiones. La escisión quirúrgica puede ser necesaria en las lesiones grandes que causen desfiguración o en las que interfieran en la función.

PREVENCIÓN

La prevención se basa en evitar el vector, sobre todo de noche, mediante el empleo de ropas protectoras y de repelentes de insectos (v. cap. 175).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

209.3 Fiebre de las trincheras (*Bartonella quintana*)

Barbara W. Stechenberg

ETIOLOGÍA

El agente causante de la fiebre de las trincheras fue denominado inicialmente *Rickettsia quintana,* después fue asignado al género *Rochalimaea* y por último se ha reasignado como *B. quintana.*

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre de las trincheras fue reconocida por primera vez como una entidad clínica diferente durante la Primera Guerra Mundial, donde más de un millón de soldados se infectaron en las trincheras. La enfermedad permaneció inactiva hasta la Segunda Guerra Mundial, donde reapareció de nuevo de forma epidémica. En Estados Unidos es una enfermedad extremadamente rara.

El ser humano es el único reservorio conocido. Ningún otro animal, incluidos los empleados en los laboratorios, desarrolla la infección de un modo natural. El vector de la enfermedad es el **piojo del cuerpo,** *Pediculus humanus* var. *corporis,* y es capaz de transmitir la infección a otro huésped 5-6 días después de haberse alimentado de una persona infectada. Los piojos excretan los microorganismos durante el resto de su vida, no habiéndose observado el paso transovárico. Los pacientes infectados pueden sufrir una bacteriemia asintomática prolongada durante años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación medio de la fiebre de las trincheras es de 22 días (rango: 4-35 días) y la presentación clínica es muy variable. Los síntomas pueden ser muy leves y breves. Cerca de la mitad de las personas infectadas presenta un único episodio febril de instauración brusca y de una duración de 3-6 días. Otros pacientes presentan una fiebre sostenida y prolongada. Lo más frecuente es que la enfermedad febril sea periódica, con 3-8 episodios febriles de 4-5 días de duración cada uno. Los episodios febriles pueden repetirse durante un año o más. Esta enfermedad recuerda al paludismo o a la fiebre recurrente *(Borrelia recurrentis)*. También puede cursar en forma de bacteriemia afebril.

Los hallazgos clínicos suelen constar de fiebre (la temperatura suele ser de 38,5-40 °C), malestar, escalofríos, diaforesis, anorexia y cefalea intensa. Es frecuente encontrar inyección conjuntival marcada, taquicardia, mialgias, artralgias y un dolor intenso en el cuello, la espalda y las piernas. Hasta en el 80% de los pacientes se observan **múltiples máculas** o **pápulas eritematosas** en el tronco. Puede encontrarse esplenomegalia y una hepatomegalia moderada.

DIAGNÓSTICO

En situaciones no epidémicas es imposible establecer el diagnóstico de fiebre de las trincheras teniendo en cuenta sólo las manifestaciones clínicas, pues éstas no son específicas de la enfermedad. El antecedente de una pediculosis corporal o de exposición en un área donde la enfermedad sea epidémica debe hacer sospechar el diagnóstico. *B. quintana* puede cultivarse a partir de la sangre, con modificación para incluir el cultivo en células epiteliales. Hay pruebas serológicas para diagnosticar *B. quintana,* pero presentan reacción cruzada con *B. henselae.*

TRATAMIENTO

No se han realizado ensayos controlados para evaluar el tratamiento; sin embargo, los pacientes con fiebre de las trincheras responden espectacularmente a las tetraciclinas y al cloranfenicol, con una rápida mejoría.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

209.4 Angiomatosis bacilar y peliosis hepática bacilar (*Bartonella henselae* y *Bartonella quintana*)

Barbara W. Stechenberg

B. henselae y *B. quintana* causan dos enfermedades proliferativas vasculares, la denominada **angiomatosis bacilar** y la **peliosis bacilar,** en pacientes con inmunodepresión grave, principalmente en adultos con SIDA, cáncer o en receptores de trasplantes de órganos. La presencia de lesiones líticas óseas y subcutáneas se asocia estrechamente con *B. quintana,* mientras que la presencia de peliosis hepática se asocia exclusivamente con *B. henselae.*

ANGIOMATOSIS BACILAR

Las lesiones de la angiomatosis bacilar cutánea, también denominada angiomatosis epitelioide, constituyen la forma más fácilmente identificable y reconocible de la infección por *Bartonella* en los pacientes inmunodeprimidos. Se observa principalmente en pacientes con SIDA

booksmedicos.org

Bibliografía

Maguiña C, Garcia P, Gotuzzo E, et al: Bartonellosis (Carrión's disease) in the modern era, *Clin Infect Dis* 33:772-779, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, et al: Outcome and treatment of *Bartonella* endocarditis [original investigation], *Arch Intern Med* 163:226-230, 2003.

booksmedicos.org

con un recuento muy bajo de CD4. El aspecto clínico puede ser muy diverso. Las lesiones vasoproliferativas de la angiomatosis bacilar pueden ser cutáneas o subcutáneas y se parecen a las lesiones vasculares producidas por *B. bacilliformis* en los huéspedes inmunocompetentes (verruga peruana). Se trata de pápulas eritematosas de base eritematosa rodeadas de un collarete de descamación. Pueden crecer hasta producir lesiones pediculadas de gran tamaño. Las lesiones pueden ulcerarse y, tras sufrir un traumatismo, sangran de manera abundante.

La angiomatosis bacilar puede ser clínicamente indistinguible del sarcoma de Kaposi. Otras enfermedades que deben incluirse en el diagnóstico diferencial son el granuloma piógeno y la verruga peruana *(B. bacilliformis)*. Las masas profundas en partes blandas causadas por la angiomatosis bacilar pueden simular una tumoración maligna.

Las **lesiones óseas de la angiomatosis bacilar** afectan por lo general a los huesos largos. Estas lesiones líticas son muy dolorosas y están altamente vascularizadas. De modo ocasional puede encontrarse una placa eritematosa sobre la lesión. El alto grado de vascularización, que en una gammagrafía ósea realizada con metilendifosfonato marcado con tecnecio-99m proporciona un resultado muy positivo, recuerda el aspecto de ciertos tumores malignos.

Las lesiones pueden aparecer prácticamente en cualquier órgano, dando lugar a la típica formación proliferativa vascular. Mediante endoscopia o broncoscopia pueden mostrar un aspecto ligeramente elevado, nodular o ulcerativo. La lesión cutánea local en ocasiones puede asociarse con un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos. Se han descrito lesiones en el parénquima cerebral.

PELIOSIS BACILAR

La peliosis bacilar afecta al sistema reticuloendotelial principalmente del hígado **(peliosis hepática)** y con menor frecuencia del bazo y de los ganglios linfáticos. Se trata de una enfermedad vasoproliferativa caracterizada por la proliferación aleatoria de lagos venosos rodeados de un estroma fibromixoide que alberga una elevada cantidad de microorganismos bacilares. Las manifestaciones clínicas consisten en fiebre y dolor abdominal asociados con unos resultados anómalos en las pruebas de función hepática, en concreto con un aumento importante de los niveles de fosfatasa alcalina. La angiomatosis bacilar cutánea o la esplenomegalia pueden asociarse en ocasiones con trombocitopenia o pancitopenia. Las lesiones proliferativas vasculares del hígado y el bazo se revelan en la TC como áreas hipodensas dispersas por el parénquima. El diagnóstico diferencial debe incluir el sarcoma de Kaposi hepático, el linfoma y la infección diseminada por *Pneumocystis carinii* o por el complejo *Mycobacterium avium*.

BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS

Se han descrito casos de bacteriemia o endocarditis producidos por *B. henselae, B. quintana, B. vinsonii* y *B. elizabethae*. Se asocian con un cuadro clínico caracterizado por fiebre prolongada, diaforesis nocturna y una pérdida de peso corporal considerable. En Seattle, en 1993, se declaró una serie de casos en una población de personas sin hogar con alcoholismo crónico. Se creía que estos pacientes, que podían presentar episodios de fiebre elevada o de hipotermia, representaban casos de «fiebre de las trincheras urbanas», pero ninguno de estos casos se asoció con una pediculosis. Algunos casos de endocarditis con cultivos negativos pueden representar endocarditis por *Bartonella.* Se han descrito casos de afectación del sistema nervioso central producidos por infección por *B. quintana* en dos niños.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de angiomatosis bacilar se realiza inicialmente mediante biopsia. La característica proliferación de vasos de pequeño calibre con una respuesta inflamatoria mixta y la tinción de los bacilos con la impregnación argéntica de Whartin-Starry permite la diferenciación de la angiomatosis bacilar con el sarcoma de Kaposi o con el granuloma piógeno (v. cap. 257). La verruga peruana por lo general puede excluirse cuando no hay antecedentes de un viaje.

Los cultivos son poco prácticos en la EAG, pero deben realizarse cuando se sospeche una bacteriemia o una endocarditis. El empleo de métodos de centrifugación-lisis o el cultivo en medios frescos de agar chocolate o agar infusión de corazón con sangre de conejo al 5%, así como los tiempos de incubación prolongados, incrementan el rendimiento de los cultivos. La reacción en cadena de la polimerasa también puede ser útil.

TRATAMIENTO

Las infecciones causadas por *B. henselae* o por *B. quintana* en los huéspedes inmunodeprimidos presentan una buena respuesta al tratamiento con agentes antimicrobianos. La angiomatosis bacilar responde con rapidez al tratamiento con eritromicina, azitromicina y claritromicina, que son los fármacos de elección. La doxiciclina o la tetraciclina representan alternativas terapéuticas válidas. Se recomienda que los pacientes gravemente enfermos con peliosis hepática, osteomielitis o endocarditis reciban inicialmente el tratamiento con eritromicina o doxiciclina por vía i.v. asociado con rifampicina o gentamicina. El uso de un aminoglucósido durante un mínimo de 2 semanas se asocia a un mejor pronóstico en la endocarditis. Se puede producir una reacción de Jarisch-Herxheimer. Pueden existir recaídas, en cuyo caso sería necesario instaurar un tratamiento prolongado durante varios meses.

PREVENCIÓN

Los pacientes inmunodeprimidos deben evaluar los riesgos potenciales de tener un gato, como son las infecciones por *Bartonella,* la toxoplasmosis o las infecciones entéricas. Si se opta por tener un gato, lo preferible es que éste sea de más de un año y que goce de buena salud. Es esencial lavar enseguida cualquier herida producida por mordedura o arañazo de gato.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 6

Infecciones por bacterias anaerobias

Capítulo 210

Botulismo *(Clostridium botulinum)*

Stephen S. Arnon

Se conocen tres formas naturales de botulismo humano: botulismo del lactante (también denominado toxemia intestinal y el más frecuente en EE.UU.), botulismo transmitido por alimentos (convencional) y botulismo por heridas. Existen también otras dos formas, provocadas ambas por los seres humanos: el botulismo por inhalación accidental de la toxina en aerosol y el botulismo iatrogénico por sobredosis de toxina botulínica administrada con fines terapéuticos o cosméticos.

ETIOLOGÍA

El botulismo es una parálisis flácida y aguda producida por la neurotoxina sintetizada por *Clostridium botulinum* o, de modo infrecuente, por una neurotoxina equivalente sintetizada por cepas raras de *Clostridium butyricum* y *Clostridium baratii*. *C. botulinum* es una bacteria grampositiva, anaerobia estricta y formadora de esporas cuyo hábitat natural es la tierra, el polvo y los sedimentos marinos. El microorganismo se puede encontrar en una gran variedad de productos agrícolas frescos y cocinados. Las esporas de algunas cepas de *C. botulinum* resisten a la cocción durante varias horas, lo que permite a estos microorganismos sobrevivir a las medidas de conservación de los alimentos. Por el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB: Beyond cat scratch disease: widening spectrum of *Bartonella henselae* infection, *Pediatrics* 121:e1413-e1425, 2008.

Inoue K, Maruyama S, Kabeta H, et al: Exotic small mammals as potential reservoirs of zoonotic *Bartonella* spp, *Emerg Infect Dis* 15:526-532, 2009.

Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, et al: Recommendations for the treatment of human infections caused by *Bartonella* species, *Antimicrob Agents Chemother* 48:1921-1933, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

contrario, la toxina botulínica es termolábil y se destruye fácilmente al calentarla a ≥85 °C durante 5 minutos. Se ha aislado una cepa de *C. butyricum* neurotoxigénica en un derivado de la soja y en tierras cercanas al lago Weishan de China, una zona de brotes de botulismo alimentario producidos por este microorganismo. Es muy poco lo que se sabe acerca de la ecología de *C. baratii* neurotoxigénica.

La **toxina botulínica** es una proteína simple formada por dos cadenas, una pesada de 100 kDa que contiene las zonas de fijación neuronal y una ligera de 50 kDa que penetra en la célula tras el acoplamiento. La toxina botulínica es la sustancia más venenosa que se conoce; se calcula que la dosis letal humana por vía parenteral es de 10^{-6} mg/kg. La toxina bloquea la transmisión neuromuscular y provoca la muerte por parálisis de los músculos respiratorios y de las vías respiratorias. Se conocen ocho tipos antigénicos de esta toxina, a los que se han asignado las letras A-H, y que se distinguen por la incapacidad de cada anticuerpo neutralizante frente a un tipo de toxina para proteger frente a los tipos restantes. Los tipos de toxina se diferencian aún más en subtipos por las diferencias en las secuencias de nucleótidos de sus genes de toxinas. Al igual que el gen para la toxina tetánica, el gen para la toxina botulínica en relación con algunos tipos y subtipos de toxinas reside en un plásmido.

Los 8 tipos de toxina sirven como marcadores clínicos y epidemiológicos. Se ha demostrado que los tipos A, B, E y F producen botulismo humano, mientras que los tipos C y D afectan a otros animales. Las cepas neurotoxigénicas de *C. butyricum* producen una toxina de tipo E, mientras que las cepas neurotoxigénicas de *C. baratii* sintetizan una de tipo F. No se ha demostrado que la toxina G cause enfermedad en seres humanos o animales. La toxina de tipo H es una toxina nueva descubierta en 2013 y causó enfermedad en un lactante. Las toxinas botulínicas deben su extraordinaria potencia al hecho de que sus 8 cadenas ligeras son endopeptidasas dependientes del zinc que utilizan como sustrato una o dos de las tres proteínas del complejo de acoplamiento que permite que las vesículas sinápticas se fusionen con la membrana de la célula terminal y liberen la acetilcolina a la hendidura sináptica.

EPIDEMIOLOGÍA

El **botulismo del lactante** puede encontrarse en todos los continentes habitados excepto África. Curiosamente, el lactante es el único miembro afectado de toda la familia. La característica epidemiológica más destacada del botulismo del lactante es la edad de los afectados, que en el 95% de los casos oscila entre las 3 semanas y los 6 meses de vida, con un pico muy ancho hacia los 2-4 meses de edad. Se han reconocido casos en lactantes desde un día y medio de vida hasta de 382 días en el momento del comienzo. La proporción de casos hombres:mujeres es aproximadamente de 1:1 y se han visto casos en casi todos los grupos raciales y étnicos.

Aunque el botulismo del lactante es una enfermedad poco frecuente y a menudo difícil de diagnosticar, es la forma más común de botulismo humano en EE.UU., y se diagnostican aproximadamente 80-120 casos hospitalizados cada año. El espectro clínico completo del botulismo del lactante incluye casos leves ambulatorios y casos de muerte súbita fulminante. Aproximadamente el 40% de los casos hospitalizados en EE.UU. se han declarado en California. Coincidiendo con la conocida asimetría en la distribución de los tipos de toxina de *C. botulinum* entre los diferentes suelos, la mayoría de los casos declarados al oeste del río Misisipi se debieron a cepas del tipo A, mientras que la mayoría de los casos al este de ese río se debieron a cepas del tipo B. Un caso en cada uno de los estados de Nuevo México, Washington, Ohio, California, Iowa y Colorado había sido causado por *C. baratii* y toxina de tipo F. Cuatro casos en Italia se debieron a *C. butyricum* y toxina de tipo E. Algunos factores de riesgo identificados son la lactancia materna, la ingesta de miel, un tránsito intestinal lento (<1 deposición/día) y la ingesta de agua de pozo no tratada. La lactancia natural podría ser protectora contra la muerte súbita fulminante del lactante por botulismo. En circunstancias muy especiales de alteración de la anatomía, la fisiología y la microflora intestinales, los niños mayores y los adultos pueden contraer también el botulismo del lactante.

El **botulismo alimentario** se debe a la ingesta de un alimento en el que *C. botulinum* se ha multiplicado y ha generado su toxina. Algunos brotes observados en restaurantes de Norteamérica se han atribuido al consumo de patatas guisadas, cebollas salteadas y ajos picados; estos brotes han obligado a revisar la idea tradicional de que el botulismo alimentario se debe sobre todo al consumo de conservas caseras. También se han producido otros brotes en EE.UU. por alimentos comerciales sellados en bolsas de plástico en los que se había utilizado exclusivamente la refrigeración para prevenir el desarrollo de las esporas de *C. botulinum*. Se han observado casos de botulismo alimentario por productos no enlatados como el té de peyote, el aromatizante de avellana que se añade a los yogures, el queso de untar, las cebollas salteadas en bocadillos calientes, la ensalada de patatas y el pescado fresco o desecado. Existe una cierta tendencia a que se den casos aislados o en diferentes ciudades u hospitales, lo que hace que los médicos no se puedan basar en el agrupamiento temporal y geográfico de los casos para considerar el diagnóstico.

La mayoría de los alimentos conservados han sido implicados en el botulismo alimentario, aunque los causantes habituales en EE.UU. son las conservas caseras «poco ácidas» (pH ≥6,0), como los pimientos jalapeños, los espárragos, las aceitunas y las judías. El riesgo de botulismo alimentario es ubicuo, pero los brotes son más frecuentes en las zonas templadas que en los trópicos, donde es menos habitual conservar las frutas, las hortalizas y otros alimentos.

Se producen cada año en EE.UU. aproximadamente 5-10 brotes y 15-20 casos de botulismo alimentario. La mayoría de los brotes declarados en los EE.UU. continentales han sido causados por cepas de tipo A o B proteolíticas, que producen un olor intenso a putrefacción en los alimentos, que algunas personas consideran necesario verificar probándolos. Por el contrario, en Alaska y Canadá la mayoría de los brotes se han debido a cepas de tipo E no proteolíticas presentes en la alimentación de los nativos americanos, como las huevas de salmón fermentadas y las aletas de foca, que no muestran signos de deterioro. Otro riesgo de las cepas de tipo E radica en su capacidad para crecer a las temperaturas que mantienen los frigoríficos domésticos (5 °C).

El **botulismo por heridas** es una enfermedad muy poco frecuente de la que se han publicado menos de 400 casos en todo el mundo, aunque tiene relevancia pediátrica, ya que pueden verse afectados adolescentes y niños. Aunque se han producido muchos casos en varones jóvenes y físicamente activos que corren mayores riesgos de lesiones traumáticas, el botulismo por heridas afecta también a las heridas por aplastamiento en las que no se observan signos de rotura cutánea. En los 15 últimos años ha aumentado la incidencia de este tipo de botulismo por inyección entre los heroinómanos del oeste de EE.UU. y de Europa, y no siempre con formación evidente de abscesos o celulitis.

En 1962 se declaró un único brote de **botulismo por inhalación** debido a la exposición accidental de 3 trabajadores de un laboratorio alemán a toxina botulínica en aerosol. En EE.UU. han sido hospitalizados algunos enfermos por sobredosis accidental de toxina botulínica administrada con fines cosméticos o terapéuticos.

PATOGENIA

Todas las formas de botulismo producen la enfermedad por una vía final común. La toxina botulínica viaja por la circulación hasta las sinapsis colinérgicas periféricas, a las que se une de forma irreversible, bloqueando la liberación de acetilcolina e impidiendo la transmisión neuromuscular y neurovegetativa. El **botulismo del lactante** es una enfermedad infecciosa que se produce al ingerir las esporas de cualquiera de las tres cepas de clostridios productoras de toxina botulínica, con la posterior germinación, multiplicación y producción de la toxina en el intestino grueso. El **botulismo alimentario** es una intoxicación producida al ingerir toxina botulínica preformada, contenida en alimentos mal envasados o poco cocinados. El **botulismo por heridas** se produce al germinar y colonizar las esporas de *C. botulinum* un tejido lesionado; es análogo al tétanos. El **botulismo por inhalación** se produce al inhalar la toxina botulínica en aerosol. Un ataque de terrorismo biológico podría provocar brotes pequeños o importantes de botulismo por inhalación o alimentario (v. cap. 723).

La toxina botulínica no es una citotoxina y no provoca alteraciones histopatológicas macroscópicas o microscópicas manifiestas. En la necropsia pueden encontrarse cambios histopatológicos secundarios (neumonía, petequias en órganos intratorácicos). No existe ninguna

booksmedicos.org

técnica diagnóstica para identificar la toxina botulínica unida a la placa neuromuscular. El proceso de curación tras el botulismo consiste en la formación de nuevas motoneuronas terminales desmielinizadas. El paciente recupera la movilidad cuando estos nuevos brotes encuentran fibras musculares inmóviles y las reinervan induciendo la formación de una nueva placa motora. En animales experimentales, este proceso lleva unas 4 semanas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La toxina botulínica se distribuye por vía hematógena. Dado que la musculatura bulbar dispone de la mayor irrigación y densidad de inervación relativas, todas las formas de botulismo se manifiestan neurológicamente con una parálisis flácida, simétrica y descendente, que comienza en los músculos de los nervios craneales. No se puede sufrir botulismo sin parálisis bulbares múltiples, aunque en los lactantes no suele identificarse el origen bulbar de síntomas como rechazo del alimento, dificultad para succionar, llanto débil, babeo e incluso apnea obstructiva (fig. 210-1). Además de parálisis bulbares, los pacientes en fase de progresión pueden presentar debilidad e hipotonía generalizadas en la primera exploración. A diferencia del botulismo producido por *C. botulinum,* la mayoría de los casos infrecuentes causados por la colonización intestinal de *C. butyricum* se han asociado con un divertículo de Meckel acompañado de distensión abdominal, que suele conducir a un diagnóstico equivocado de abdomen agudo. Los casos también infrecuentes de botulismo del lactante por *C. baratii* de tipo F se han caracterizado por su presentación a muy temprana edad, la rapidez de instauración y una mayor intensidad de la parálisis pero de más breve duración.

En los niños mayores con **botulismo alimentario** o **por heridas,** el comienzo de los síntomas neurológicos sigue un patrón característico de diplopía, visión borrosa, ptosis, sequedad de boca, disfagia, disfonía y disartria, con desaparición de los reflejos corneal y nauseoso. Es importante destacar que la toxina actúa sólo sobre los nervios motores, por lo que no se observan parestesias en el botulismo, excepto cuando el paciente hiperventila por la ansiedad. El paciente conserva la capacidad de razonar, aunque este hecho puede ser difícil de verificar debido a los problemas para articular.

Figura 210-1 Lactante de 3 meses de edad con botulismo del lactante leve que muestra signos de ptosis, cara inexpresiva e hipotonía del cuello, el tronco y las extremidades. En la fotografía no se aprecian otras parálisis bulbares, como oftalmoplejía, llanto débil, dificultad para succionar y disfagia (con babeo). *(De Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE y cols.: Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism.* N Engl J Med *354:462-471, 2006.)*

El **botulismo alimentario** comienza con síntomas gastrointestinales de náuseas, vómitos o diarrea en alrededor del 30% de los casos. Se cree que estos síntomas se deben a los subproductos del metabolismo de *C. botulinum* o a la presencia de otros contaminantes tóxicos en los alimentos, ya que en el botulismo por heridas no suelen observarse molestias gastrointestinales. El botulismo alimentario puede producir estreñimiento una vez que comienza la parálisis flácida. El cuadro clínico suele empezar 12-36 horas después de la ingestión del alimento contaminado, pero puede tardar entre 2 horas y 8 días. El período de incubación en el **botulismo por heridas** es de 4-14 días. En esta forma de botulismo puede producirse fiebre, que no aparece en el botulismo alimentario a menos que exista una infección secundaria (con frecuencia neumonía). Todas las formas de botulismo pueden alcanzar una gravedad clínica muy variable, desde las formas más leves con una ptosis mínima, aplanamiento de la expresión facial, ligera disfagia y disfonía, hasta la forma fulminante de comienzo inmediato con parálisis extendida, apnea manifiesta y pupilas fijas y dilatadas. El signo clínico característico del botulismo es la fatiga con la actividad muscular repetitiva.

El **botulismo del lactante** se diferencia en los síntomas iniciales aparentes únicamente por el hecho de que el lactante no puede describirlos. Normalmente, el primer indicio de la enfermedad es una disminución de la frecuencia o incluso el cese de la defecación, aunque este signo suele pasar desapercibido. Por lo general, los padres observan que el niño no puede comer, tiene un llanto muy débil y apenas se mueve de forma espontánea. Puede detectarse disfagia por un babeo excesivo. Conforme va avanzando la parálisis disminuyen los reflejos nauseoso, de succión y corneal. Las parálisis oculares pueden evidenciarse únicamente mediante una observación continuada. De forma paradójica, el reflejo pupilar a la luz puede persistir hasta que el niño desarrolla una parálisis grave o puede estar deprimido desde el primer momento. Uno de los signos más característicos y destacados es la pérdida del control cefálico. Puede producirse una parada respiratoria repentina por una oclusión de las vías respiratorias por secreciones sin deglutir o por una obstrucción provocada por la flacidez de la musculatura faríngea. En ocasiones se sospecha el diagnóstico de botulismo del lactante por una parada respiratoria que se desencadena al flexionar al lactante para practicarle una punción lumbar.

En los casos leves o en las fases iniciales de la enfermedad, los signos físicos del botulismo del lactante pueden ser muy sutiles y se pasan por alto fácilmente. Para demostrar la parálisis de los nervios craneales y la fatiga muscular hay que efectuar una exploración muy minuciosa. La ptosis puede pasar desapercibida a menos que se mantenga erguida la cabeza del niño.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico del botulismo se confirma mediante análisis especializados que llevan varios días. Por tanto, el diagnóstico clínico constituye la base para la identificación precoz y el tratamiento de todas las formas de botulismo. Los análisis rutinarios, incluidos los del líquido cefalorraquídeo, son normales a menos que exista deshidratación, desnutrición (acidosis metabólica y cetosis) o infección secundaria.

La **tríada clásica del botulismo** consiste en una parálisis flácida, simétrica, descendente, de comienzo agudo con conservación del sensorio, sin fiebre ni parestesias. La sospecha de botulismo representa una urgencia médica y de salud pública que debe comunicarse inmediatamente por teléfono en la mayoría de las jurisdicciones sanitarias estadounidenses. En los departamentos de salud estatales (1.ª llamada) y en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (770-488-7100 a cualquier hora) se puede organizar todo lo necesario en lo referente a pruebas diagnósticas, investigaciones epidemiológicas y suministro de antitoxina equina.

El diagnóstico de botulismo se confirma inequívocamente al demostrar la presencia de toxina botulínica en el suero o de toxina o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

microorganismos de *C. botulinum* en material de heridas, en el líquido del enema o en las heces. *C. botulinum* no forma parte de la flora intestinal normal de los seres humanos, y su presencia junto con un cuadro de parálisis flácida aguda confirma el diagnóstico. Se puede establecer un diagnóstico epidemiológico de botulismo alimentario si se encuentra toxina y microorganismos de *C. botulinum* en los alimentos consumidos por los pacientes.

La electromiografía permite a veces distinguir entre distintas causas de parálisis flácida aguda, aunque los resultados pueden ser variables, e incluso normales, en los pacientes con botulismo. El signo electromiográfico distintivo en el botulismo es la facilitación (potenciación) de los potenciales de acción musculares evocados al estimular a frecuencias elevadas (50 Hz). En el botulismo del lactante se puede observar un patrón característico, conocido como **PABPA** (potenciales de acción de unidades motoras breves, pequeños y abundantes), sólo en músculos con debilidad clínica. La velocidad de conducción nerviosa y la función de los nervios sensitivos son normales en el botulismo.

Para poder diagnosticar precozmente el botulismo del lactante se requiere un índice de sospecha elevado (tabla 210-1). El diagnóstico más frecuente al ingresar el paciente sigue siendo «descartar una sepsis». Se debe considerar como probable el diagnóstico de botulismo del lactante si un niño anteriormente sano, habitualmente de 2-4 meses de edad, desarrolla debilidad con dificultad para succionar, deglutir, llorar o respirar. En estos casos resulta muy útil una exploración minuciosa de los nervios craneales. Se han producido casos infrecuentes de coinfección con *Clostridium difficile,* virus respiratorio sincitial o virus de la gripe.

Diagnóstico diferencial

Es frecuente confundir el diagnóstico del botulismo, generalmente con una polirradiculoneuropatía (síndrome de Guillain-Barré o de Miller Fisher), una miastenia grave o un trastorno del sistema nervioso central (v. tablas 210-1 y 210-2). En EE.UU. es más frecuente que un grupo de casos de parálisis flácida aguda se deba al botulismo que al síndrome de Guillain-Barré, a intoxicación o a poliomielitis. El botulismo se diferencia de otras parálisis flácidas por el hecho de que las parálisis de nervios craneales son llamativas y desproporcionadas con respecto a la debilidad e hipotonía más leves que se observan por debajo del cuello, por su simetría y por la ausencia de lesiones en los nervios sensitivos. La atrofia muscular de origen espinal puede ser muy similar al botulismo del lactante en su forma de presentación.

Tabla 210-1 Diagnósticos considerados, en casos posteriormente confirmados por el laboratorio, de botulismo del lactante

DIAGNÓSTICO AL INGRESO	DIAGNÓSTICOS CONSIDERADOS POSTERIORMENTE
Sospecha de sepsis, meningitis	Síndrome de Guillain-Barré
Neumonía	Miastenia grave
Deshidratación	Trastornos del metabolismo de los aminoácidos
Cuadro vírico	Hipotiroidismo
Hipotonía de etiología desconocida	Ingestión de fármacos Envenenamiento por organofosforados
Estreñimiento	Encefalitis del tronco
Fallo de medro	Envenenamiento por metales pesados (Pb, Mg, As)
Atrofia muscular espinal tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffmann)	Poliomielitis Polineuritis vírica Enfermedad de Hirschsprung Encefalopatía metabólica Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media

Tabla 210-2 Diagnósticos considerados en el botulismo alimentario y por heridas

Gastroenteritis aguda
Miastenia grave
Síndrome de Guillain-Barré
Envenenamiento por organofosforados
Meningitis
Encefalitis
Enfermedades psiquiátricas
Accidente cerebrovascular
Poliomielitis
Hipotiroidismo
Parálisis asociada a aminoglucósidos
Parálisis por picadura de garrapatas
Hipocalcemia
Hipermagnesemia
Envenenamiento por monóxido de carbono
Hiperemesis gravídica
Traumatismos laríngeos
Complicaciones diabéticas
Miopatía inflamatoria
Sobreesfuerzo

Existen algunas técnicas diagnósticas que pueden ayudarnos a descartar rápidamente el botulismo como causa de la parálisis. El líquido cefalorraquídeo no varía en el botulismo, pero es anormal en muchos trastornos del sistema nervioso central. Aunque las concentraciones de proteínas en el líquido cefalorraquídeo aumentan en las fases finales del síndrome de Guillain-Barré, pueden ser normales al comienzo de la enfermedad. El diagnóstico por imagen del encéfalo, la columna vertebral y el tórax puede revelar la presencia de hemorragias, inflamación o neoplasias. Una dosis de prueba de cloruro de edrofonio contrarresta brevemente los síntomas de parálisis en muchos pacientes con miastenia grave y, según se ha podido observar, en algunos con botulismo. Una inspección minuciosa de la piel, en especial del cuero cabelludo, puede detectar la presencia de una garrapata agarrada, que es la causante de la parálisis. Se debe buscar una posible intoxicación por organofosfatos, ya que existen antídotos específicos (oximas) y además el paciente puede formar parte de un colectivo expuesto, por lo que algunos de los miembros acabarán desarrollando la enfermedad. Otras pruebas en las que hay que esperar varios días para obtener los resultados son el cultivo de heces para buscar *Campylobacter jejuni* como desencadenante del síndrome de Guillain-Barré, atrofia muscular espinal y otros trastornos genéticos (como anomalías mitocondriales), y la detección de autoanticuerpos causantes de miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton y síndrome de Guillain-Barré.

TRATAMIENTO

Se ha autorizado el uso de inmunoglobulina humana antibotulínica por vía intravenosa (IGB-IV) para el tratamiento del botulismo del lactante producido por toxina botulínica de tipo A o B. El tratamiento con IGB-IV consiste en una única inyección intravenosa de 50-100 mg/kg (v. el prospecto del producto), que debe administrarse lo antes posible tras la sospecha de botulismo del lactante con el fin de poner término inmediatamente a la toxemia causante de la enfermedad. No debe retrasarse el tratamiento en espera de confirmación por el laboratorio. En EE.UU., la IGB-IV puede obtenerse en el California Department of Public Health (teléfono 24 horas: 510-231-7600; http://www.infantbotulism.org). El empleo de IGB-IV acorta la estancia media hospitalaria de aproximadamente 6 semanas a 2 semanas. La mayor parte de la disminución en la duración de la estancia hospitalaria es consecuencia del menor tiempo de ventilación requerido por el paciente y de los cuidados intensivos. Los costes hospitalarios disminuyeron en más de 100.000 dólares por caso (en dólares de 2012).

Los pacientes de más edad con sospecha de botulismo alimentario, por heridas o por inhalación pueden ser tratados con un vial de antitoxina botulínica equina autorizada (antitoxina botulínica heptavalente, A-G), disponible en EE.UU. en los Centros para el Control y la Prevención de

booksmedicos.org

Enfermedades (CDC) a través de los departamentos de salud estatales y locales.

Los antibióticos no forman parte del tratamiento del botulismo del lactante o alimentario no complicado, ya que la toxina es fundamentalmente una molécula intracelular que pasa a la luz intestinal tras la muerte celular y la lisis de las bacterias vegetativas. Los antibióticos se reservan para tratar las infecciones secundarias, y, a falta de tratamiento humoral, conviene utilizar un antibiótico no clostridiocida, como la trimetoprima-sulfametoxazol. Deben evitarse los aminoglucósidos, ya que pueden potenciar el efecto bloqueante de la toxina botulínica en la unión neuromuscular. Sin embargo, el botulismo por heridas requiere un tratamiento agresivo con antibióticos y antitoxina, muy parecido al del tétanos (v. cap. 2113).

TRATAMIENTO DE SOPORTE

El tratamiento del botulismo se basa en los tres principios siguientes: 1) el signo clínico característico de la enfermedad es la fatiga con la actividad muscular repetitiva, 2) es mejor evitar las complicaciones anticipándose a ellas y 3) se necesita un tratamiento de soporte meticuloso. El primer principio se aplica sobre todo a la alimentación y la respiración. Es fundamental colocar al paciente en una posición correcta para proteger las vías respiratorias y mejorar la mecánica respiratoria. Hay que colocarlo boca arriba sobre una cuna (o cama) de base rígida, con el cabecero inclinado 30 grados. Se coloca un pequeño rollo de tela bajo las vértebras cervicales para inclinar la cabeza hacia atrás de manera que las secreciones drenen hacia la faringe posterior y se alejen de las vías respiratorias. En esta posición inclinada, las vísceras abdominales hacen descender el diafragma, lo que facilita la mecánica respiratoria. Nunca se debe elevar la cabeza y el torso del paciente flexionando la parte central de la cama; en dicha posición, el tórax hipotónico se hunde en el abdomen y compromete la respiración.

Alrededor de la mitad de los pacientes con botulismo del lactante necesitan intubación endotraqueal, y es conveniente practicarla como medida profiláctica. Está indicada en caso de disminución de los reflejos nauseoso y tusígeno, y de obstrucción gradual de las vías respiratorias por las secreciones. Con técnicas terapéuticas meticulosas (especialmente un tubo del diámetro correcto), así como una posición y un seguimiento adecuados, los pacientes toleran la intubación durante meses sin desarrollar estenosis subglótica ni necesidad de una traqueostomía.

La alimentación debe suministrarse por sonda nasogástrica o nasoyeyunal hasta que la fuerza y la coordinación orofaríngeas permitan al niño mamar o alimentarse con el biberón. El alimento más adecuado para los lactantes es la leche materna extraída, debido en parte a sus componentes inmunológicos (inmunoglobulina A secretora, lactoferrina, leucocitos). La alimentación mediante sonda ayuda además a restablecer el peristaltismo, un factor inespecífico pero probablemente esencial a la hora de erradicar *C. botulinum* de la flora intestinal. Se desaconseja la alimentación intravenosa (hiperalimentación) debido al riesgo de infecciones y a las ventajas de la alimentación por sonda.

Dado que el paciente mantiene intacta la sensibilidad, resultan beneficiosos los estímulos auditivos, táctiles y visuales. Es esencial mantener un control muy estricto de los estímulos respiratorios centrales, por lo que se deben evitar los sedantes y los depresores del sistema nervioso central. Una correcta hidratación y el uso de reblandecedores fecales como la lactulosa pueden aliviar el estreñimiento prolongado. No se recomienda el uso de catárticos. Los pacientes con botulismo alimentario y del lactante excretan toxina y microorganismos de *C. botulinum* con las heces, a menudo durante muchas semanas, y conviene extremar las precauciones al manipular sus deposiciones. En los casos graves con parálisis vesical, una ligera presión suprapúbica con el paciente sentado y la cabeza sujeta puede ayudar a vaciar completamente la vejiga y reducir el riesgo de infección urinaria. Las familias de los pacientes afectados pueden necesitar apoyo psicológico y económico, en especial cuando la parálisis botulínica se prolonga.

COMPLICACIONES

La mayor parte de las complicaciones del botulismo son nosocomiales; unas pocas son iatrogénicas (tabla 210-3). Aun así, algunos pacientes muy enfermos, paralizados por la toxina, que deben pasar meses o semanas conectados a respiradores en las unidades de cuidados intensivos, sufren algunas de estas complicaciones de forma inevitable. Las posibles «recaídas» del botulismo del lactante suelen deberse a la premura en el alta hospitalaria o a una complicación subyacente no detectada, como una neumonía, una infección urinaria o una otitis media.

Tabla 210-3 Complicaciones en el botulismo del lactante

Anemia nosocomial
Aspiración
Atelectasias recurrentes
Colocación incorrecta de la sonda endotraqueal
Convulsiones secundarias a hiponatremia
Enterocolitis por *Clostridium difficile*
Estenosis subglótica
Fracturas de los huesos largos
Granuloma traqueal
Hipotensión
Infección del tracto urinario
Neumonía
Neumotórax
Otitis media
Reacción postransfusional
Secreción inadecuada de hormona antidiurética
Sepsis
Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Traqueítis

PRONÓSTICO

La transmisión neuromuscular se restablece cuando las terminaciones nerviosas en proceso de regeneración han inducido la formación de una nueva placa motora terminal. Si no se producen complicaciones, sobre todo las relacionadas con la hipoxia, el pronóstico del botulismo del lactante es la recuperación completa. La estancia hospitalaria del botulismo del lactante no tratado es por término medio de 5,7 semanas, aunque varía de forma significativa según el tipo de toxina; los pacientes con enfermedad por toxina de tipo B no tratados permanecen hospitalizados una media de 4,2 semanas y los casos por toxina de tipo A no tratados, una media de 6,7 semanas.

En EE.UU., la tasa de letalidad entre casos hospitalizados de botulismo del lactante es <1%. Los pacientes con botulismo del lactante no tratados parecen tener después de la recuperación una mayor incidencia de estrabismo, lo que obliga a realizar controles periódicos y a tratar esta anomalía.

Las tasas de letalidad en el botulismo alimentario y por heridas varían con la edad, y el pronóstico más favorable corresponde a los pacientes más jóvenes. Algunos adultos con botulismo sufren secuelas como debilidad y fatiga crónicas durante más de 1 año.

PREVENCIÓN

La mejor manera de prevenir el botulismo alimentario consiste en cumplir las medidas de seguridad para la elaboración de conservas caseras (olla a presión y acidificación), evitar los alimentos sospechosos y calentar todas las conservas caseras a 85 °C durante ≥5 minutos. Para prevenir el botulismo por heridas, lo mejor es no consumir drogas y tratar las heridas contaminadas mediante una limpieza escrupulosa, desbridamiento quirúrgico y administración de los antibióticos apropiados.

Es probable que la mayoría de los pacientes con botulismo del lactante hayan inhalado y después ingerido esporas de clostridio presentes en el aire. Estos casos no se pueden prevenir. La miel es la fuente conocida y evitable de esporas botulínicas ingeridas por los lactantes. *La miel es un alimento peligroso para los niños menores de un año*. Hace tiempo se creía que los jarabes de maíz eran una posible fuente de esporas botulínicas, pero estudios recientes indican lo contrario. La lactancia materna parece retrasar el comienzo del botulismo del lactante y parece reducir el riesgo de muerte súbita en los lactantes que desarrollan la enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, et al: Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism, *N Engl J Med* 354:462-471, 2006.

Barash JR, Arnon SS: A novel strain of *Clostridium botulinum* that produces type B and type H botulinum toxins, *J Infect Dis* 209:183-191, 2014.

Barash JR, Hsia JK, Arnon SS: Presence of soil-dwelling clostridia in commercial powdered infant formulas, *J Pediatr* 156:402-408, 2010.

Benjamins LJ, Gourishankar A, Yataco-Marquez V, et al: Honey pacifier use among an indigent pediatric population, *Pediatrics* 131:e1838-e1841, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Botulism associated with hone-fermented tofu in two Chinese immigrants–New York City, March-April 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:529-532, 2013.

Dabritz HA, Hill KK, Barash JR, et al: Molecular epidemiology of infant botulism in California and elsewhere, 1975-2010, *J Infect Dis* 210:1711-1722, 2014.

Derman Y, Korkeala H, Salo E, et al: Infant botulism with prolonged faecal excretion of botulinum neurotoxin and *Clostridium botulinum* for 7 months, *Epidemiol Infect* 142(2):335-339, 2014.

Fagan RP, McLaughlin JB, Castrodale LJ, et al: Endemic foodborne botulism among Alaska Native persons—Alaska, 1947-2007, *Clin Infect Dis* 52:585-592, 2011.

Juliao PC, Maslanka S, Dykes J, et al: National outbreak of type A foodbourne botulism associated with a widely distributed commercially, canned hot dog chili sauce, *Clin Infect Dis* 56:376-382, 2013.

Kobayashi T, Haginoya K, Morimoto T, et al: A case of infant botulism infection due to consumption of untreated well-water, *J Pediatr* 164:931-933, 2014.

Koepke R, Sobel J, Arnon SS: Global occurrence of infant botulism, 1976-2006, *Pediatrics* 122:e73-e82, 2008.

Radšel A, Andlovic A, Neubauer D, et al: Infant botulism: first two confirmed cases in Slovenia and literature review, *Eur J Paediatr Neurol* 17:651-656, 2013.

Rossetto O, Megighian A, Scorzeto M, et al: Botulinum neurotoxins, *Toxicon* 67: 31-36, 2013.

Simpson L: The life history of a botulinum toxin molecule, *Toxicon* 68:40-59, 2013.

The Medical Letter: Heptavalent botulism antitoxin, *Med Lett Drugs Ther* 56:44, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 211

Tétanos (*Clostridium tetani*)

Stephen S. Arnon

ETIOLOGÍA

El tétanos es un trastorno paralítico espástico agudo, conocido históricamente como **trismo,** provocado por la neurotoxina sintetizada por *Clostridium tetani,* una bacteria anaerobia estricta, grampositiva, esporógena y móvil cuyo hábitat natural en todas partes es la tierra, el polvo y los tubos digestivos de distintos animales. *C. tetani* forma esporas terminales, lo que le da en el microscopio una imagen de palillo de tambor o raqueta de tenis. Las esporas del tétanos pueden sobrevivir a la ebullición pero no al autoclave, mientras que las células vegetativas mueren con los antibióticos, el calor y los desinfectantes habituales. A diferencia de muchos otros clostridios, *C. tetani* no invade los tejidos, sino que provoca alteraciones por mediación de una única toxina, la **tetanospasmina,** más conocida como **toxina tetánica.** La tetanospasmina es la segunda sustancia más venenosa que se conoce; sólo la toxina botulínica la supera en potencia. Se calcula que la dosis letal humana de toxina tetánica es 10^{-5} mg/kg.

EPIDEMIOLOGÍA

El tétanos es una enfermedad de distribución mundial, endémica en alrededor de 90 países en vías de desarrollo, aunque su incidencia varía considerablemente. La forma más corriente, el **tétanos neonatal (o umbilical),** mata a alrededor de 300.000 lactantes cada año, y aproximadamente el 80% de estas muertes se producen en tan sólo 12 países tropicales asiáticos y africanos. Se da en lactantes cuyas madres no están inmunizadas. Además, se calcula que cada año mueren en todo el mundo 15.000-30.000 mujeres sin inmunizar debido al **tétanos materno** después del parto, después de un aborto o por una infección posquirúrgica por *C. tetani.* Cada año se registran alrededor de 50 casos de tétanos en EE.UU., generalmente en personas mayores de 60 años, aunque también en neonatos y niños pequeños. Aproximadamente un 20% de los niños norteamericanos de 10-16 años carecen de anticuerpos protectores. La mayoría de los casos recientes de tétanos infantil registrados en EE.UU. han afectado a niños no inmunizados cuyos padres se oponían a su vacunación.

La mayoría de los casos de tétanos no neonatal se deben a una lesión traumática, a menudo una herida penetrante causada por un objeto sucio, como un clavo, una astilla, un trozo de vidrio o una inyección no estéril. Cada vez son más frecuentes los casos de tétanos tras inyección de drogas ilegales. La enfermedad puede aparecer también tras el uso de material de sutura contaminado y tras la inyección intramuscular de medicinas, sobre todo quinina para el paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina. La enfermedad puede aparecer también asociada a mordeduras de animales, abscesos (incluidos los abscesos dentales), pendientes en las orejas u otras partes del cuerpo *(piercing),* úlceras cutáneas crónicas, quemaduras, fracturas compuestas, congelación, gangrena, cirugía intestinal, escarificación ritual, picaduras de insectos infectadas y circuncisión femenina. En casos excepcionales no hay antecedentes de traumatismo.

PATOGENIA

El tétanos se desarrolla cuando las esporas introducidas germinan, se multiplican y sintetizan toxina tetánica en una herida infectada con un potencial de oxidorreducción muy bajo. El gen de la toxina se encuentra en un plásmido. La toxina se libera tras la muerte y lisis de las bacterias vegetativas. La toxina tetánica y las botulínicas son proteínas simples de 150 kDa formadas por una cadena pesada (100 kDa) y otra ligera (50 kDa) unidas por un enlace disulfuro único. La toxina tetánica se fija a la unión neuromuscular y penetra en el nervio motor por endocitosis, tras lo cual pasa al citoplasma de la motoneurona α por transporte axónico retrógrado. En el nervio ciático se ha podido medir una velocidad de transporte de 3,4 mm/hora. La toxina abandona la motoneurona en la médula espinal y penetra en las interneuronas medulares inhibitorias vecinas, donde impide la liberación de los neurotransmisores glicina y ácido γ-aminobutírico. La toxina tetánica bloquea así la inhibición normal de los músculos antagonistas, de la que dependen los movimientos voluntarios coordinados; como consecuencia, los músculos afectados experimentan una contracción máxima. El tétanos también inestabiliza el sistema nervioso autónomo.

La enorme potencia de la toxina tetánica es de naturaleza enzimática. La cadena ligera de la toxina tetánica (y de varias toxinas botulínicas) es una endoproteasa que contiene zinc y cuyo sustrato es la sinaptobrevina, una proteína que forma parte del complejo de acoplamiento que permite que la vesícula sináptica se fusione con la membrana de la célula neuronal terminal. La cadena pesada de la toxina contiene sus dominios de unión y de internalización.

Como *C. tetani* no es un microorganismo invasivo, sus células vegetativas productoras de la toxina permanecen en su lugar de penetración de la herida, que puede mostrar cambios inflamatorios locales y una flora mixta bacteriana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tétanos se produce con mayor frecuencia de modo generalizado, pero también puede darse de modo localizado. El período de incubación suele ser de 2-14 días, pero puede prolongarse a varios meses después de la herida. El **trismo** (espasmo de los músculos maseteros o mandíbula encajada) es el primer síntoma en cerca de la mitad de los casos en el **tétanos generalizado.** Los síntomas iniciales son cefalea, inquietud e irritabilidad, seguidos a menudo por rigidez, dificultades para masticar, disfagia y espasmo muscular cervical. La denominada **sonrisa sardónica del tétanos *(risus sardonicus)*** se debe a espasmos intratables de los músculos faciales y bucales. Cuando la parálisis se extiende a los músculos del abdomen, la región lumbar, la cadera y el muslo, el paciente puede adoptar una postura arqueada de hiperextensión corporal extrema, u **opistótonos,** con la cabeza y los talones doblados hacia atrás y el cuerpo arqueado hacia delante, de manera que sólo la cabeza y los talones tocan la superficie de apoyo. El opistótonos es una posición de equilibrio que se produce por una contracción total y persistente de los músculos oponentes, que adquieren la rigidez en tabla típica del tétanos. El espasmo de los músculos laríngeos y respiratorios puede provocar obstrucción respiratoria y asfixia. Desgraciadamente, el paciente permanece consciente, sufre dolores extremos y teme anticipadamente la siguiente crisis tetánica, ya que la toxina tetánica no altera los nervios sensitivos ni la función cortical. Las crisis se caracterizan por contracciones musculares tónicas, repentinas e intensas, con cierre de los puños, flexión y aducción de los brazos e hiperextensión de las piernas. Sin tratamiento, las crisis pueden durar entre algunos segundos y varios minutos, con períodos intermedios de tregua, pero, conforme avanza la enfermedad, los espasmos duran cada vez más y son agotadores. El mínimo estímulo visual, sonoro o táctil puede desencadenar un espasmo tetánico. El espasmo del esfínter vesical provoca disuria y retención urinaria; puede producirse una defecación forzada. Es frecuente la fiebre, que en ocasiones puede alcanzar los 40 °C, por la gran cantidad de energía metabólica que consumen los músculos espásticos. Los efectos neurovegetativos más destacados son: taquicardia, anomalías del ritmo cardíaco, hipertensión lábil, diaforesis y vasoconstricción cutánea. La parálisis tetánica suele acentuarse en la primera semana, se estabiliza en la segunda y mejora de forma gradual en las siguientes 1-4 semanas.

El **tétanos neonatal,** el tétanos generalizado del lactante, suele manifestarse a los 3-12 días del nacimiento en forma de una dificultad progresiva para alimentarse (para succionar y deglutir), hambre y llanto consiguientes. Son características la parálisis o disminución de los movimientos, la rigidez al tacto y los espasmos, con o sin opistótonos. El muñón umbilical puede retener restos de suciedad, excrementos, sangre coagulada o suero, o puede parecer relativamente normal.

El **tétanos localizado** provoca espasmos dolorosos de los músculos vecinos a la zona herida y puede preceder a un tétanos generalizado. El **tétanos cefálico** es una forma poco frecuente de tétanos localizado que

booksmedicos.org

afecta a la musculatura bulbar como consecuencia de heridas o cuerpos extraños en la cabeza, las fosas nasales o la cara. También puede asociarse a una otitis media crónica. El tétanos cefálico se caracteriza por retracción palpebral, desvío de la mirada, trismo, sonrisa sardónica y parálisis espástica de la lengua y la musculatura faríngea.

DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico que produce el tétanos es uno de los más dramáticos que pueden encontrarse en medicina, y el diagnóstico puede establecerse con la clínica. El caso típico es el de un paciente (y/o madre) no inmunizado que ha nacido o ha sufrido una herida en las 2 semanas precedentes, presenta trismo y otras rigideces musculares, y conserva el sensorio.

Los análisis de los estudios rutinarios de laboratorio suelen ser normales. Puede observarse una leucocitosis periférica a causa de una infección bacteriana secundaria de la herida o inducida por la tensión de los espasmos tetánicos mantenidos. El líquido cefalorraquídeo es normal, aunque las intensas contracciones musculares pueden elevar la presión intracraneal. Ni el electroencefalograma ni el electrocardiograma registran un patrón característico. *C. tetani* no es siempre visible en la tinción de Gram del material de la herida y sólo se aísla en aproximadamente el 30% de los casos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El tétanos generalizado en su plena expresión no puede confundirse con ninguna otra enfermedad. No obstante, el trismo puede deberse a un absceso parafaríngeo, retrofaríngeo o dental, o, de forma excepcional, a una encefalitis que afecta al tronco del encéfalo. Tras la mordedura de un animal puede producirse rabia o tétanos, y la rabia puede cursar con trismo y espasmos. La rabia se distingue del tétanos por la hidrofobia, la intensa disfagia, las convulsiones predominantemente clónicas y la pleocitosis (v. cap. 274). Aunque la intoxicación por estricnina puede provocar espasmos musculares tónicos y contracciones generalizadas, raras veces produce trismo, y, a diferencia de lo que ocurre en el tétanos, suele observarse una relajación general entre los espasmos. La hipocalcemia puede producir tetania, caracterizada por espasmos laríngeos y carpopedales, pero sin trismo. En ocasiones, las crisis epilépticas, el síndrome de abstinencia por narcóticos u otras reacciones a drogas pueden hacer pensar en el tétanos.

TRATAMIENTO

Para tratar el tétanos hay que erradicar *C. tetani* y las condiciones de la herida que puedan favorecer su multiplicación anaerobia, neutralizar toda la toxina tetánica accesible, controlar las convulsiones y la respiración, prescribir medidas paliativas y de mantenimiento y, por último, prevenir las recidivas.

A menudo hay que proceder a la resección y el desbridamiento quirúrgicos de la herida para eliminar los cuerpos extraños o el tejido desvitalizado que han creado las condiciones anaerobias para el desarrollo bacteriano. La cirugía se debe realizar sin demora, después de administrar **inmunoglobulina antitetánica (IGT) humana** y antibióticos. Ya no se recomienda la resección del muñón umbilical en el neonato con tétanos.

La toxina tetánica ya no se puede neutralizar con IGT cuando empieza a ascender por los axones hacia la médula espinal. La IGT debe administrarse lo antes posible con el fin de neutralizar la toxina que difunde desde la herida hacia la circulación antes de que se pueda fijar a grupos musculares distantes. No se ha establecido la dosis óptima de IGT. Basta una sola inyección intramuscular de 500 unidades de IGT para neutralizar la toxina tetánica sistémica, pero también se recomiendan dosis totales de hasta 3.000-6.000 unidades. Actualmente se considera innecesario infiltrar IGT en la propia herida. Si no se dispone de IGT, podría ser necesario emplear inmunoglobulina intravenosa humana. Ésta contiene 4-90 unidades/ml de IGT; no se conoce la dosis óptima de inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento del tétanos, y no se ha aprobado su uso para esta indicación. Otra alternativa es la antitoxina tetánica (ATT) equina o bovina. La dosis habitual de ATT es de 50.000-100.000 unidades, la mitad por vía intramuscular y la otra mitad por vía intravenosa, pero pueden bastar tan sólo 10.000 unidades. En EE.UU. no puede conseguirse la ATT. Alrededor del 15% de los pacientes que reciben la dosis habitual de ATT desarrollan la enfermedad del suero. Cuando se usa la ATT, es necesario comprobar si existe una posible sensibilización al suero equino, y puede que haya que proceder a la desensibilización. Son preferibles las inmunoglobulinas humanas debido a su mayor semivida (30 días) y a la práctica ausencia de efectos adversos alérgicos y por la enfermedad del suero. La administración intratecal de IGT para neutralizar la toxina tetánica en la médula espinal no resulta eficaz.

La penicilina G (100.000 unidades/kg/día i.v. divididas y administradas cada 4-6 horas durante 10-14 días) sigue siendo el antibiótico de elección debido a su gran actividad clostridiocida y a su capacidad de difusión, lo que es una consideración muy importante, ya que puede estar comprometido el flujo sanguíneo a los tejidos heridos. También es igualmente eficaz el metronidazol (500 mg i.v. cada 8 horas para los adultos). En los pacientes alérgicos a la penicilina se puede utilizar eritromicina y tetraciclina (para personas >8 años de edad) como alternativas.

Todos los pacientes con tétanos generalizado necesitan relajantes musculares. El diazepam produce relajación muscular y ayuda a controlar las convulsiones. Tras una dosis inicial de 0,1-0,2 mg/kg cada 3-6 horas por vía intravenosa se procede a valorar las dosis hasta controlar los espasmos tetánicos, y posteriormente se mantiene la dosis efectiva durante 2-6 semanas antes de proceder a retirarlo de forma gradual. También se emplea sulfato magnésico, otras benzodiazepinas (midazolam), clorpromazina, dantroleno y baclofeno. El baclofeno intratecal produce una relajación muscular tan completa que suele provocar apnea; como la mayoría de los fármacos enumerados, el baclofeno sólo debe utilizarse en la unidad de cuidados intensivos. Los índices más elevados de supervivencia en el tétanos generalizado se consiguen con bloqueantes neuromusculares como el vecuronio y el pancuronio, que producen una parálisis flácida general que obliga a la ventilación mecánica. Para regular la inestabilidad neurovegetativa se emplean bloqueantes α y β convencionales; también ha demostrado ser útil la morfina.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Es muy deseable un tratamiento de soporte minucioso en un ambiente tranquilo, oscuro y aislado. Hay que sedar al paciente y protegerlo contra todos los ruidos, luces y contactos innecesarios, ya que el más mínimo estímulo puede desencadenar los espasmos tetánicos; también hay que planificar y coordinar con cuidado todas las manipulaciones terapéuticas y de otro tipo. Puede que no haya que recurrir a la intubación endotraqueal, pero debe practicarse para prevenir la aspiración de secreciones antes de que se produzca un laringoespasmo. Se debe disponer de un equipo de traqueostomía si no se intuba al paciente. La intubación endotraqueal y la succión suelen provocar fácilmente convulsiones tetánicas reflejas y espasmos, por lo que se debe considerar la posibilidad de practicar una traqueostomía precoz en los casos graves no tratados mediante la inducción farmacológica de una parálisis flácida. Se ha utilizado terapéuticamente la toxina botulínica para esta finalidad, es decir, vencer el trismo.

Son fundamentales la monitorización cardiorrespiratoria, las aspiraciones frecuentes y el mantenimiento de las necesidades hidroelectrolíticas y calóricas del paciente. Se precisa un cuidado muy escrupuloso de la boca, la piel y las funciones vesical e intestinal para evitar úlceras, infecciones y estreñimiento. La administración profiláctica de heparina subcutánea puede ser útil, pero debe sopesarse el riesgo de hemorragia.

COMPLICACIONES

Las convulsiones y la parálisis rígida intensa y mantenida del tétanos predisponen al paciente a numerosas complicaciones. La aspiración de secreciones y la neumonía pueden comenzar antes de que el paciente reciba la primera atención médica. Para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias hay que recurrir a menudo a la intubación endotraqueal y a la ventilación mecánica, con sus riesgos correspondientes, como el neumotórax y el enfisema mediastínico. Las convulsiones pueden producir laceraciones en la boca o la lengua, hematomas intramusculares o rabdomiólisis con mioglobinuria e insuficiencia renal, o fracturas de huesos largos o de la columna vertebral. Existe el riesgo constante de trombosis venosas, embolias pulmonares, úlceras gástricas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

con o sin hemorragia, íleo paralítico y úlceras de decúbito. El uso excesivo de relajantes musculares, que son parte integral del tratamiento, puede producir apnea iatrogénica. Las arritmias cardíacas (incluidas las asistolias), la presión arterial inestable y la labilidad térmica reflejan una alteración del control neurovegetativo que puede agravarse si no se mantienen adecuadamente las necesidades de volumen intravascular.

PRONÓSTICO

En el tétanos se produce una recuperación por regeneración de las sinapsis intramedulares, con el consiguiente restablecimiento de la relajación muscular. Sin embargo, es obligatorio inmunizar de forma activa al paciente con toxoide tetánico al darle el alta hospitalaria, asegurándose de que complete la serie básica de vacunaciones, ya que un episodio de tétanos no induce la síntesis de anticuerpos contra la toxina tetánica.

El factor que más influye en el pronóstico es la calidad del tratamiento de soporte. La mortalidad es especialmente elevada en los más jóvenes y los muy mayores. Un período de incubación prolongado, la ausencia de fiebre y una enfermedad localizada conllevan un pronóstico favorable. El pronóstico suele ser desfavorable cuando el trismo se presenta en menos de 7 días después de la lesión y con comienzo de espasmos tetánicos generalizados en menos de 3 días después del comienzo del trismo. La hipoxia cerebral puede causar secuelas, como parálisis cerebral, disminución de la capacidad mental y problemas de conducta, sobre todo en los lactantes. La mayoría de las muertes se producen durante la primera semana de enfermedad. Los índices de mortalidad del tétanos generalizado son del 5-35%, y los del tétanos neonatal van desde <10% con el tratamiento de las unidades de cuidados intensivos hasta >75% sin el mismo. El tétanos cefálico tiene un pronóstico especialmente sombrío debido a las dificultades respiratorias y de alimentación.

PREVENCIÓN

El tétanos es una enfermedad que puede prevenirse totalmente; se considera que un título de anticuerpos activos de ≥0,01 unidades/ml protege plenamente. La inmunización activa debe comenzar en la lactancia con la vacuna combinada de toxoide diftérico, toxoide tetánico y tos ferina acelular (DTPa) a los 2, 4, 6 y 15-18 meses de edad, y continuar con una dosis de recuerdo a los 4-6 años de edad (DTPa) y a los 11-12 años (Tdpa) y, posteriormente, a intervalos de 10 años durante el resto de la vida adulta con toxoide tetánico y diftérico reducido [Td]). La inmunización de las mujeres con toxoide tetánico previene el tétanos neonatal, y las mujeres embarazadas deben recibir una dosis de toxoides de difteria y tos ferina reducidos (Tdpa) durante cada embarazo, preferiblemente entre las semanas 27 y 36 de la gestación. Los programas de inmunización recomendados se actualizan de forma periódica; puede encontrarse las versiones más actualizadas en http://www.cdc.gov/vaccines/schedules.

Tras la vacunación contra el tétanos se han comunicado en raras ocasiones reacciones de Arthus (reacciones de hipersensibilidad de tipo III), una vasculitis localizada asociada con depósitos de complejos inmunes y activación del complemento. Algunas campañas de vacunación masiva en países en vías de desarrollo han provocado a veces reacciones histéricas generalizadas.

Tratamiento de la herida

Las medidas para prevenir el tétanos tras un traumatismo consisten en la inducción de la inmunidad activa frente a la toxina tetánica y la inmunización pasiva mediante la administración de anticuerpos antitoxina (tabla 211-1). La profilaxis antitetánica representa una parte esencial del tratamiento de cualquier herida, pero las medidas específicas dependen de las características de la lesión y del estado de inmunización del paciente. Por desgracia, la prevención del tétanos debe ser actualmente incluida en la planificación de las consecuencias de bombas y de otras posibles acciones con muertes de civiles en masa.

Siempre debe administrarse toxoide tetánico después de una mordedura de perro o de otro animal, aun cuando no es frecuente aislar *C. tetani* en la flora bucal de los perros. En todas las heridas importantes hay que usar IGT humana, excepto en los pacientes totalmente inmunizados.

Tabla 211-1 Profilaxis antitetánica en el tratamiento rutinario de las heridas

	Heridas limpias y pequeñas		Otras heridas*	
ANTECEDENTES DE TOXOIDE TETÁNICO ABSORBIDO	**TDPA O TD†**	**IGT‡**	**TDPA O TD†**	**IGT‡**
Desconocidos o <3 dosis	Sí	No	Sí	Sí
3 o más dosis	No§	No	No‖	No

*Como, aunque no se limitan a ellas, heridas contaminadas con suciedad, heces y saliva, heridas penetrantes, avulsiones, heridas por proyectiles, aplastamiento, quemaduras y congelaciones.

†Para niños <7 años de edad se prefiere la DTPa al toxoide tetánico sólo si previamente se han administrado <3 dosis de DTPa. Si está contraindicada la vacuna de la tos ferina, se administra DT. Para personas ≥7 años de edad se prefiere Td (o Tdpa para adolescentes de 11-18 años de edad) al toxoide tetánico solo. Se prefiere Tdpa a Td en adolescentes de 11-18 años de edad que no hayan recibido nunca Tdpa. Se prefiere Td al toxoide tetánico en adolescentes que previamente hayan recibido Tdpa o cuando no se disponga de Tdpa.

‡Debe administrarse en heridas proclives al tétanos en pacientes infectados por VIH con independencia de la historia de inmunizaciones frente al tétanos.

§Sí, en caso de ≥10 años desde la última dosis de la vacuna de toxoide tetánico.

‖Sí, en caso de ≥5 años desde la última dosis de la vacuna de toxoide tetánico. (No se requieren refuerzos más frecuentes; pueden acentuar reacciones adversas.)

DT, vacuna de toxoide diftérico y toxoide tetánico; DTPa, vacuna combinada de toxoide diftérico, toxoide tetánico y tos ferina acelular; IGT, inmunoglobulina antitetánica; Td, vacuna de toxoide tetánico y toxoide diftérico reducido; Tdpa, vacuna de toxoide tetánico, toxoide diftérico y tos ferina acelular.

Adaptada de los Centers for Disease Control and Prevention: Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR Morbid Mortal Wkly Rep *55:1-43, 2006.*

En cualquier otra circunstancia (p. ej., pacientes con antecedentes de inmunización desconocidos o incompletos; heridas por aplastamiento, punción o proyectiles; heridas contaminadas por saliva, tierra o heces; lesiones por avulsión; fracturas compuestas, o congelaciones) se deben administrar 250 unidades de IGT por vía intramuscular, aumentando la dosis a 500 unidades para las heridas muy propensas al tétanos (es decir, imposibles de desbridar, con una importante contaminación bacteriana o de >24 h desde que se produjo la herida). Si no se dispone de IGT, puede considerarse la posibilidad de usar inmunoglobulina intravenosa humana. Si no se tiene ninguno de estos productos, pueden administrarse 3.000-5.000 unidades de ATT equina o bovina por vía intramuscular después de realizar una prueba de hipersensibilidad. Incluso con estas dosis puede producirse la enfermedad del suero.

Debe procederse inmediatamente a la limpieza y el desbridamiento quirúrgicos de la herida para eliminar cuerpos extraños y cualquier tejido necrótico que pueda favorecer las condiciones anaerobias. Debe administrarse toxoide tetánico para estimular la inmunidad activa, y puede combinarse con IGT (o ATT) si se utilizan jeringuillas diferentes y puntos de punción muy separados entre sí. Hay que administrar una dosis de recuerdo de toxoide tetánico (preferiblemente Td o Tdpa) a todas las personas que presenten alguna herida si se desconoce su estado de inmunización antitetánica o si ésta es incompleta. Se administra una dosis de recuerdo a todas las personas lesionadas que han completado su inmunización primaria si: 1) la herida es limpia y pequeña pero han pasado ≥10 años desde la última dosis o 2) la herida es más importante y han pasado ≥5 años desde la última dosis. Aquellas personas que hayan sufrido una reacción de Arthus tras recibir una dosis de vacuna que contenga toxoide tetánico no deben recibir Td antes de que pasen 10 años desde la dosis anterior, incluso si es con el propósito de prevención del tétanos como parte del tratamiento de una herida. En una situación en la que se demore el tratamiento de la herida, debe procederse inmediatamente a la inmunización activa. Aunque con el toxoide tetánico líquido se obtiene una respuesta inmunitaria más rápida que con los toxoides absorbidos o precipitados, el toxoide absorbido produce títulos más duraderos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliogsrafía

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Tetanus surveillance–United States, 2001-2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:365-369, 2011.

Fowkes FJ, McGready R, Johnstone-Robertson S, et al: Antibody boosting and longevity following tetanus immunization during pregnancy, *Clin Infect Dis* 56:749-750, 2013.

Gibson K, Bonaventure-Uwineza J, Kiviri W, et al: Tetanus in developing countries: a case series and review, *Can J Anaesth* 56:307-315, 2009.

Hassel B: Tetanus: pathophysiology, treatment, and the possibility of using botulinum toxin against tetanus-induced rigidity and spasms, *Toxins (Basel)* 5:73-83, 2013.

Johnson MG, Bradley KK, Mendus S, et al: Vaccine-preventable disease among homeschooled children: two cases of tetanus in Oklahoma, *Pediatrics* 132(6):e1686-e1689, 2013.

Rossetto O, Scorzeto M, Megighian A, et al: Tetanus neurotoxin, *Toxicon* 66:59-63, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 212

Infección por *Clostridium difficile*

Ethan A. Mezoff y Mitchell B. Cohen

La **infección por *Clostridium difficile*** (ICD), conocida también como *colitis seudomembranosa* o diarrea asociada a *C. difficile,* hace referencia a la colonización gastrointestinal por *C. difficile,* que da lugar a una enfermedad diarreica. Se ha observado un aumento en la adquisición de ICD en pacientes ingresados y ambulatorios y se han identificado nuevos factores de riesgo, lo que está impulsando el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas.

ETIOLOGÍA

C. difficile es un bacilo grampositivo anaerobio capaz de formar una espora resistente a la destrucción por alcohol. Los microorganismos que causan una enfermedad sistemática producen una o ambas de las siguientes toxinas: **toxina A** y **toxina B.** Estas toxinas afectan a las vías de señalización intracelular, lo que da lugar a inflamación y muerte celular. La **toxina citotóxica binaria,** toxina AB, no se halla presente en la mayoría de las cepas, pero se ha detectado en cepas epidémicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Antiguamente se pensaba que se trataba de una infección infrecuente de pacientes crónicamente enfermos y hospitalizados, pero la incidencia de ICD está en aumento y está cambiando el marco de su adquisición. La incidencia de ICD en pacientes pediátricos aumentó un 48%, de 2,5 a 3,7 casos/1.000 ingresos pediátricos, entre 2001 y 2006. Un estudio de cohortes de tipo poblacional durante un período de tiempo similar observó que el 75% de los casos fueron adquiridos en la comunidad y el 16% no presentaban previamente una hospitalización o una exposición antibiótica. Además de un aumento global de todas las cepas, ha aparecido una cepa hipervirulenta, denominada NAP1/BI/027 (también denominada BI), y se estima que es causa de aproximadamente el 10-20% de las infecciones pediátricas. Esta cepa produce una toxina binaria y exhibe unos aumentos de 16 y 23 veces en la producción de toxinas A y B, respectivamente. No se comprende completamente el papel específico de esta cepa hipervirulenta en el cambio de la epidemiología de la ICD.

Se produce un estado de portador asintomático con las cepas potencialmente patogénicas. Es un hecho común en neonatos y lactantes menores de 1 año de edad. Puede producirse una tasa de estado de portador del 50% en niños menores de 1 año de edad, pero esta tasa es menor a los 3 años de edad. Los portadores pueden infectar a otros individuos susceptibles.

Entre los factores de riesgo de la ICD figuran el empleo de antibióticos de amplio espectro, la hospitalización (sobre todo si la habitación había estado ocupada previamente por un paciente infectado), la cirugía gastrointestinal, la enfermedad inflamatoria intestinal, la quimioterapia, la alimentación enteral, los inhibidores de la bomba de protones y la enfermedad crónica.

PATOGENIA

La enfermedad está causada por una infección gastrointestinal con una cepa productora de toxina. Cualquier proceso que desestructure la flora normal, afecte a la defensa de barrera ácida, altere la respuesta inmunitaria gastrointestinal normal (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal [EII]) o inhiba la motilidad intestinal puede dar lugar a infección. Parece que la flora intestinal normal es protectora, lo que confiere una «resistencia a la colonización».

Al afectar a las vías de señalización intracelular y a la organización citoesquelética, las toxinas inducen una respuesta inflamatoria y la muerte celular, lo que da lugar a diarrea y formación de seudomembranas. Se ha demostrado que los anticuerpos frente a la toxina A confieren protección frente a la enfermedad sintomática, y se ha demostrado que en los pacientes con enfermedad recurrente se produce una insuficiencia en la producción de anticuerpos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por cepas de *C. difficile* productoras de toxinas lleva a un espectro de enfermedades que van de una diarrea leve autolimitada a una diarrea acuosa explosiva con sangre oculta o moco, a colitis seudomembranosa e incluso a la muerte. La **colitis seudomembranosa** describe una diarrea sanguinolenta acompañada de fiebre, dolor abdominal/cólicos abdominales, náuseas y vómitos. En raras ocasiones se produce afectación del intestino delgado, bacteriemia, formación de abscesos, megacolon tóxico e incluso la muerte.

Los síntomas de la ICD comienzan generalmente menos de una semana después de la colonización y pueden desarrollarse durante la exposición a antibióticos o semanas después de ella. Son generalmente más intensos en ciertas poblaciones, como los pacientes sometidos a quimioterapia, los pacientes con enfermedad gastrointestinal crónica (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal) y algunos pacientes con fibrosis quística.

DIAGNÓSTICO

La ICD se diagnostica por la detección de una **toxina** de *C. difficile* en las heces de un paciente sintomático. La mayoría de los pacientes acuden con antecedentes de empleo reciente de antibióticos, pero la ausencia de exposición antibiótica no debe disuadir a un clínico sagaz de considerar el diagnóstico y de solicitar la prueba apropiada. A la inversa, unas elevadas tasas de estado de portador en los lactantes deben mover a una cuidadosa consideración al analizar y tratar a los niños menores de 3 años de edad.

El ensayo de citotoxicidad en cultivo celular fue sustituido como prueba de referencia para la detección de toxina por el enzimoinmunoanálisis, prueba que se realiza en el mismo día para 1 o ambas toxinas con suficiente especificidad (94-100%) pero con una sensibilidad del 88-93%, menos de la ideal. Algunos laboratorios emplean pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para suplementar o suplantar los inmunoanálisis con el fin de mejorar la sensibilidad.

El cultivo para aislar el microorganismo es una prueba sensible pero es laboriosa y su realización lleva varios días. El cultivo solo no es específico y no diferencia entre cepas toxigénicas y atoxigénicas. En la colonoscopia o en la sigmoidoscopia se pueden observar nódulos seudomembranosos y placas características.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la ICD implica la suspensión de cualquier tratamiento antibiótico no vital y la administración de reposición hidroelectrolítica. En los casos leves, este tratamiento puede ser curativo. Los síntomas persistentes o la enfermedad de moderada a grave justifican el tratamiento antimicrobiano frente a *C. difficile.*

El metronidazol oral (20-40 mg/kg/día v.o. divididos cada 6-8 horas durante 7-10 días) funciona bien en la infección de leve a moderada. La vancomicina administrada por vía oral (20-40 mg/kg/día divididos cada 6 horas durante 7-10 días) está aprobada por la Food and Drug Administration estadounidense para su empleo frente a la infección por *C. difficile.* La vancomicina muestra unas propiedades farmacológicas ideales para el tratamiento de este patógeno intestinal, ya que no se absorbe por el intestino. Se sugiere el empleo de este antibiótico como agente de primera línea en la enfermedad grave que se manifiesta en forma de hipotensión, leucocitosis periférica o colitis seudomembranosa grave. La preocupación por la aparición de enterococos resistentes a vancomicina y el coste limitan su empleo como tratamiento de primera línea en la enfermedad de leve a moderada. La fidaxomicina, un agente de segunda línea no aprobado aún para su empleo pediátrico, es un antibiótico macrólido de espectro estrecho con una eficacia no inferior a la de la vancomicina pero superior en la prevención de recurrencias. El coste de un ciclo de fidaxomicina puede ser dos veces superior al de la vancomicina y 125 veces superior al del metronidazol. Hay estudios que han demostrado un gran éxito en la eficacia terapéutica del trasplante fecal de donantes no afectados (v. más adelante recurrencias).

PRONÓSTICO

La tasa de respuesta al tratamiento inicial de la ICD es mayor del 95%; sin embargo, tanto la tasa de fracaso del tratamiento como la tasa de recurrencias han aumentado desde finales de la década de 1990. Además, el riesgo de posterior reaparición aumenta con cada recurrencia.

Las tasas de recurrencia inicial son del 5-20%, se diagnostican clínicamente y generalmente se producen en las cuatro semanas siguientes al

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tratamiento. Algunas recurrencias son consecuencia de una erradicación incompleta de la cepa original, y otras son consecuencia de reinfección con una cepa diferente. El tratamiento de la recurrencia inicial implica el retratamiento con el ciclo antibiótico original.

Las recurrencias de la ICD pueden ser consecuencia de una respuesta inmunitaria subóptima, de no destruir los microorganismos que han esporulado o de un fracaso en la liberación del antibiótico en el sitio de infección en el caso de íleo o de megacolon tóxico. En el caso de las dos primeras causas, el tratamiento con vancomicina pulsada o con disminución gradual de la dosis disminuye las tasas de recurrencia. Además de este planteamiento, otros antibióticos (rifaximina o nitazoxanida), polímeros fijadores de la toxina y probióticos (*Saccharomyces boulardii* o *Lactobacillus* GG) se han empleado como tratamiento adyuvante. Aunque no se ha estudiado bien en niños, *S. boulardii* disminuye significativamente las tasas de recurrencia cuando se utiliza como complemento al tratamiento con vancomicina en adultos. Dado que el fracaso a la hora de manifestar una respuesta inmunitaria adecuada frente a la toxina se acompaña de una mayor frecuencia de ICD recurrente, se ha utilizado la inmunoglobulina intravenosa para tratar la enfermedad recurrente. En el caso de íleo o de megacolon tóxico puede utilizarse un enema de vancomicina para poner el antibiótico directamente en el sitio de la infección, aunque lo más frecuente es que se intente en primer lugar el tratamiento intravenoso en esta circunstancia.

Se ha empleado el trasplante microbiano fecal para hacer frente a la desestructuración de la flora intestinal normal con el fin de permitir la colonización por *C. difficile*. El trasplante implica la instilación de material fecal procedente de un donante sano en el tracto gastrointestinal del paciente por medio de una sonda nasoentérica, enema, cápsulas o colonoscopia. Los trabajos iniciales indican una tasa global de éxito de aproximadamente el 90% en pacientes con ICD recurrente.

Es importante tener en cuenta que la diarrea postinfecciosa puede deberse a otras causas. Ejemplos son el síndrome de intestino irritable postinfeccioso, la colitis microscópica y la enfermedad inflamatoria intestinal. En el paciente asintomático no se recomienda una prueba de curación, y una prueba positiva de recurrencia no es de utilidad hasta al menos la cuarta semana después de la prueba inicial.

PREVENCIÓN

Entre las estrategias de prevención de la ICD figuran las siguientes: reconocimiento de los sitios de adquisición comunes (hospitales, guarderías, instalaciones de larga estancia), limpieza ambiental eficaz (es decir, empleo de soluciones de limpieza cloradas), prácticas adecuadas de prescripción de antibióticos y de inhibidores de la bomba de protones, agrupamiento de los pacientes infectados y un lavado de manos adecuado con agua y jabón. Hay datos moderados de que los probióticos pueden reducir la incidencia de diarrea asociada a *C. difficile*.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **213**

Otras infecciones por anaerobios

Michael J. Chusid

Las bacterias anaerobias son los microorganismos más numerosos que colonizan a los seres humanos. Los anaerobios están presentes en la tierra y son huéspedes normales de todos los animales vivos, pero las infecciones por anaerobios son relativamente poco frecuentes. Los anaerobios son intolerantes de forma parcial o total a la exposición al oxígeno. La mayoría son **anaerobios facultativos** y pueden sobrevivir en presencia de oxígeno, pero se desarrollan mejor con una reducida tensión de oxígeno. El resto son **anaerobios obligados** y no sobreviven en contacto con el oxígeno.

Las infecciones por anaerobios se dan con frecuencia cerca de las superficies mucosas, a menudo en forma de **infecciones mixtas** con aerobios. Los ambientes con reducida tensión de oxígeno proporcionan las condiciones óptimas para la proliferación de los anaerobios. Las zonas traumatizadas, desvascularizadas o con lesiones por aplastamiento son las ideales para las infecciones anaerobias. Suelen penetrar en áreas desvitalizadas tanto microorganismos aerobios como anaerobios, aunque la extensión local y la bacteriemia se deben la mayoría de las veces a los aerobios, más virulentos. Los abscesos evolucionan durante días o semanas y generalmente están formados tanto por aerobios como por anaerobios. Como ejemplos de esas infecciones podemos citar las apendicitis y abscesos como los apendiculares, pelvianos, perirrectales, periamigdalinos, retrofaríngeos, parafaríngeos, pulmonares y dentales. La tromboflebitis séptica, consecuencia de la apendicitis, la sinusitis crónica, la faringitis y la otitis media, constituye una vía para la diseminación hematógena de la infección a órganos vitales como el hígado, el cerebro y los pulmones.

Las infecciones anaerobias están producidas habitualmente por flora endógena. A la infección por estos habitantes anaerobios normales de las mucosas contribuyen el deterioro de las barreras físicas contra las infecciones, el compromiso de la viabilidad tisular, las alteraciones de la flora normal, el deterioro de la inmunidad del huésped y los factores de virulencia de las bacterias anaerobias (cápsulas, toxinas, enzimas y ácidos grasos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones anaerobias pueden desarrollarse en muchos sitios del organismo (tabla 213-1). Los anaerobios coexisten sinérgicamente con los aerobios. Las infecciones por anaerobios suelen ser polimicrobianas y también incluyen microorganismos aerobios.

Bacteriemia

Los anaerobios constituyen aproximadamente el 1% de los aislados bacterianos en el torrente sanguíneo en adultos, pero la tasa es menor en los niños. El aislamiento de anaerobios a partir de la sangre es con frecuencia indicación de una infección anaerobia primaria grave. Los aislados en sangre de bacterias anaerobias más comunes en niños son *Bacteroides fragilis, Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp. y *Fusobacterium* spp. Al igual que con los aerobios, las paredes celulares de los anaerobios gramnegativos pueden contener endotoxina y acompañarse del desarrollo de hipotensión y shock cuando se hallan presentes en el sistema circulatorio. Los clostridios producen hemolisinas, y la presencia de estos microorganismos en la sangre puede dar lugar a una hemólisis masiva y un colapso cardiovascular.

Sistema nervioso central

La meningitis por anaerobios es poco frecuente, pero puede producirse en neonatos y como complicación de infecciones de oído y cuello o por defectos anatómicos de las meninges (tractos fistulosos). Los abscesos cerebrales y los empiemas subdurales suelen ser polimicrobianos, y es frecuente la presencia de anaerobios (v. cap. 604). Por lo general, los abscesos cerebrales aparecen como consecuencia de la diseminación de la infección a partir de los senos, el oído medio o el pulmón.

Vías respiratorias altas

Las vías respiratorias pueden ser colonizadas por aerobios y anaerobios. Las bacterias anaerobias participan en las sinusitis crónicas, las otitis medias crónicas, las infecciones periamigdalinas, los abscesos parafaríngeos y retrofaríngeos y las infecciones periodontales. La enfermedad periodontal por anaerobios es especialmente frecuente en pacientes con una higiene dental defectuosa o que toman fármacos que provocan hipertrofia de las encías. La **angina de Vincent,** también conocida como **gingivitis ulcerosa necrosante aguda** o **boca de trinchera,** es una infección aguda fulminante por anaerobios del ribete gingival y del suelo de la boca. Se caracteriza por dolor gingival, mal aliento y formación de seudomembranas. La **angina de Ludwig** es una celulitis aguda de origen dental que afecta a los espacios sublingual y submaxilar

booksmedicos.org

Bibliografía

Best EL, Fawley WN, Parnell P, et al: The potential for airborne dispersal of *Clostridium difficile* from symptomatic patients, *Clin Infect Dis* 50:1450-1457, 2010.

Cohen MB: *Clostridium difficile* infections: emerging epidemiology and new treatments, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48(Suppl 2):S63-S65, 2009.

Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA), *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:431-455, 2010.

Daneman N: A probiotic trial: tipping the balance of evidence? *Lancet* 382: 1228-1230, 2013.

de Blank P, Zaoutis T, Fisher B, et al: Trends in *Clostridium difficile* infection and risk factors for hospital acquisition of *Clostridium difficile* among children with cancer, *J Pediatr* 163:699-705, 2013.

Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al: Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis, *J Antimicrob Chemother* 68:1951-1961, 2013.

Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, et al: Probiotics for prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children, *Cochrane Database Syst Rev*(5):CD006095, 2013.

Johnston BC, Ma SSY, Goldenberg JZ, et al: Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, *Ann Intern Med* 157:878-888, 2012.

Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, et al: The epidemiology of *Clostridium difficile* infection in children: a population-based study, *Clin Infect Dis* 56: 1401-1406, 2013.

Khanna S, Pardi DS: *Clostridium difficile* infection: new insights into management, *Mayo Clin Proc* 87:1106-1117, 2012.

Linsky A, Gupta K, Lawler EV, et al: Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection, *Arch Intern Med* 170:772-778, 2010.

Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection, *N Engl J Med* 364:422-431, 2011.

Petrella LA, Sambol SP, Cheknis A, et al: Decreased cure and increased recurrence rates for *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic *C. difficile* BI strain, *Clin Infect Dis* 55:351-357, 2012.

Schutze GE, Willoughby RE: AAP Committee on Infectious Diseases: *Clostridium difficile* infection in infants and children, *Pediatrics* 131:196-200, 2013.

Shaughnessy MK, Micielli RL, DePestel DD, et al: Evaluation of hospital room assignment and acquisition of *Clostridium difficile* infection, *Infect Control Hosp Epidemiol* 32:201-206, 2011.

Tschudin-Sutter S, Tamma PD, Naegeli AN, et al: Distinguishing community-associated *Clostridium difficile* from hospital-associated *Clostridium difficile* infections in children: implications for public health surveillance, *Clin Infect Dis* 57:1665-1672, 2013.

Turco R, Martinelli M, Miele E, et al: Proton pump inhibitors as a risk factor for paediatric *Clostridium difficile* infection, *Aliment Pharmacol Ther* 31:754-759, 2010.

Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al: Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*, *N Engl J Med* 368:407-414, 2013.

Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, et al: Relationship between bacterial strain type, host biomarkers, and mortality in *Clostridium difficile* infection, *Clin Infect Dis* 56:1589-1600, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 213-1 Infecciones asociadas a bacterias anaerobias

LUGAR DE INFECCIÓN	PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO	BACTERIAS ANAEROBIAS*
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
Absceso cerebral	Cardiopatía cianótica Fibrosis quística Traumatismo penetrante	Polimicrobiana
Empiema epidural y subdural, meningitis	Extensión directa desde una sinusitis, otitis media, mastoiditis contiguas o defecto anatómico que afecta a la duramadre	*Bacteroides fragilis*† *Fusobacterium* *Peptostreptococcus* *Veillonella*
VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS		
Absceso dental	Escasa higiene periodontal	*Peptostreptococcus*
Angina de Ludwig (celulitis del espacio sublingual-submandibular)	Fármacos que producen hipertrofia gingival	*Fusobacterium*
Gingivitis necrosante (estomatitis de Vincent)		*Prevotella melaninogenica*
Otitis-mastoiditis-sinusitis crónica	Perforación timpánica Sondas de timpanostomía	
Absceso periamigdalino	Faringitis estreptocócica	
Absceso retrofaríngeo	Lesión penetrante	
Síndrome de Lemierre	Faringitis viral o bacteriana preexistente	*Fusobacterium*
VÍAS RESPIRATORIAS BAJAS		
Neumonía por aspiración	Enfermedad periodontal	Polimicrobiana
Neumonitis necrosante	Obstrucción bronquial	*P. melaninogenica*
Absceso pulmonar	Alteración del reflejo nauseoso o de la consciencia	*Bacteroides intermedius*
	Cuerpo extraño aspirado	*Fusobacterium*
	Lóbulo secuestrado	*Peptostreptococcus, Eubacterium*
	Anomalía vascular	*B. fragilis, Veillonella*
Émbolos pulmonares sépticos		*Fusobacterium*
INTRAABDOMINAL		
Absceso	Apendicitis	Polimicrobiana
Peritonitis secundaria	Traumatismo penetrante (especialmente del colon)	*Bacteroides* spp. *Clostridium* *Peptostreptococcus* *Eubacterium* *Fusobacterium*
APARATO GENITAL FEMENINO		
Absceso de Bartolino	Vaginosis	*B. fragilis*
Absceso tuboovárico	Dispositivo intrauterino	*Bacteroides bivius*
Endometritis		*Peptostreptococcus*
Tromboflebitis pélvica		*Clostridium*
Salpingitis		*Mobiluncus*
Corioamnionitis		*Actinomyces*
Aborto séptico		*Clostridium*
PIEL Y PARTES BLANDAS		
Celulitis	Úlceras de decúbito	Varía según el sitio y la contaminación con la flora oral o entérica
Celulitis perirrectal	Heridas abdominales	*Clostridium perfringens* (mionecrosis)
Mionecrosis (gangrena gaseosa)	Seno pilonidal	*Bacteroides* *Clostridia*
Fascitis necrosante y gangrena sinérgica	Traumatismos	*Fusobacterium*
	Mordeduras humanas y de animales	*Clostridium tertium*
	Pacientes inmunosuprimidos o neutropénicos	*Clostridium septicum*
	Varicela	Estreptococos anaerobios
SANGRE		
Bacteriemia	Infección intraabdominal, abscesos, mionecrosis, fascitis necrosante	*B. fragilis* *Clostridium* *Peptostreptococcus* *Fusobacterium*

*Las infecciones pueden deberse también a bacterias aerobias como único agente o como parte de una infección mixta; el absceso cerebral puede contener estreptococos microaerófilos; las infecciones intraabdominales pueden contener microorganismos entéricos gramnegativos y enterococos; y la salpingitis puede contener *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*.

†*Bacteroides fragilis* suele aislarse de infecciones subdiafragmáticas excepto los abscesos cerebrales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y que puede poner en peligro la vida del paciente; la infección se extiende rápidamente al cuello y puede obstruir súbitamente las vías respiratorias.

El **síndrome de Lemierre,** o **sepsis postanginosa,** es una infección supurativa del espacio faríngeo lateral, con una prevalencia en aumento, que comienza habitualmente como una faringitis (v. cap. 381). Puede verse como complicación de la infección por el virus de Epstein-Barr o de otras infecciones bacterianas y virales de la faringe. Se manifiesta generalmente como tromboflebitis séptica unilateral del sistema venoso que provoca múltiples embolias sépticas a los pulmones. Los signos clínicos son hinchazón dolorosa cervical unilateral, trismo y disfagia, que culminan finalmente con signos de sepsis y dificultad respiratoria. El microorganismo aislado con mayor frecuencia es *Fusobacterium necrophorum,* aunque pueden producirse infecciones polimicrobianas. Como complicación del síndrome de Lemierre pueden producirse infecciones metastásicas que afectan a músculos, huesos y órganos sólidos.

Vías respiratorias bajas

Los abscesos pulmonares, el empiema y la neumonía por anaerobios son especialmente frecuentes en niños con disfunción de la deglución o convulsiones, o con un cuerpo extraño inhalado que ocluye un bronquio. Los niños y los adultos pueden aspirar los contenidos orales durante el sueño, los accesos convulsivos o los períodos de inconsciencia. En la mayoría de los casos, los cilios pulmonares y los fagocitos eliminan las partículas y los microorganismos. Si la aspiración es más voluminosa o frecuente, o si un cuerpo extraño bloquea la función depuradora normal de los cilios, se desborda la capacidad de los mecanismos de limpieza de los pulmones y se produce la infección. En casos inusuales, sobre todo en pacientes con una higiene dental defectuosa, los contenidos bucales aspirados pueden contener el microorganismo anaerobio *Actinomyces israelii,* lo que da lugar a actinomicosis pulmonar (v. cap. 189). Esta neumonitis anaerobia es notable por atravesar los planos tisulares, y los pacientes afectados tienen con frecuencia fístulas que extruden materia particulada distintiva, denominada gránulos de azufre, de la pared torácica por encima de las áreas de la infección intratorácica.

Infección intraabdominal

El tubo digestivo está densamente colonizado por anaerobios en toda su longitud. Los microorganismos alcanzan la máxima densidad en el colon, donde los anaerobios superan a los aerobios en una proporción de 1.000 a 1. La perforación intestinal provoca un vertido de flora intestinal al peritoneo, lo que produce una peritonitis en la que intervienen aerobios y anaerobios. La sepsis secundaria por aerobios se produce antes. Dado que la infección está encerrada en el peritoneo, con frecuencia se forma un absceso que contiene aerobios y anaerobios. Pueden desarrollarse abscesos hepáticos como complicaciones de una apendicitis, una perforación intestinal, una enfermedad inflamatoria intestinal y afecciones de las vías biliares. La mucosa intestinal suele estar dañada en los niños con neoplasias malignas sometidos a quimioterapia, y esto induce una translocación de las bacterias y una invasión focal por la flora intestinal. La **tiflitis** es una infección mixta de la pared intestinal que suele comenzar en la región ileocecal y que se caracteriza por dolor abdominal, diarrea, fiebre y distensión abdominal en pacientes neutropénicos. El tratamiento antimicrobiano empírico de la fiebre y la neutropenia puede ser insuficiente para combatir a los anaerobios implicados en la tiflitis (v. cap. 178). De modo parecido, puede producirse una infección mixta por aerobios y anaerobios de la pared intestinal y el peritoneo en un lactante pequeño como complicación de la **enterocolitis necrosante,** que probablemente es consecuencia de una relativa insuficiencia vascular en el intestino e hipoxia (v. cap. 102.2).

Aparato genital

La enfermedad inflamatoria pélvica y los abscesos tuboováricos se deben a menudo a una infección mixta por aerobios y anaerobios. El sobrecrecimiento de la flora anaerobia puede provocar vaginitis. Los anaerobios contribuyen frecuentemente a la corioamnionitis y el parto prematuro, y pueden provocar bacteriemia por anaerobios en el neonato. Aunque la mayoría de estas bacteriemias son pasajeras, los anaerobios producen en ocasiones cuadros invasivos en el recién nacido, incluida la infección del sistema nervioso central.

Piel y partes blandas

Las infecciones cutáneas por anaerobios pueden deberse a mordeduras, cuerpos extraños y úlceras cutáneas y tisulares debidas a necrosis por presión o por falta de irrigación adecuada. Las mordeduras humanas y de animales inoculan la flora oral y cutánea en los tejidos subcutáneos. La extensión de la infección depende de la profundidad de la mordedura y de las lesiones tisulares por aplastamiento asociadas. En los pacientes inmunocomprometidos, anaerobios orales inusuales como *Capnocytophaga canimorsus* pueden producir infección potencialmente mortal.

La **mionecrosis por clostridios,** o **gangrena gaseosa,** es una infección rápidamente progresiva de los tejidos blandos profundos, sobre todo músculos, producida por *Clostridium perfringens*. La **fascitis necrosante** es una infección polimicrobiana más superficial del espacio subcutáneo de comienzo agudo y progresión muy rápida que conlleva una importante morbimortalidad (v. cap. 665.2). En ocasiones, los patógenos causales son el estreptococo del grupo A (en la prensa popular conocido como la «bacteria devoradora de carne») y *Staphylococcus aureus*. Comúnmente, la fascitis necrosante está producida por una infección combinada de *S. aureus* o bacilos gramnegativos y estreptococos anaerobios denominada **gangrena sinérgica.** Con frecuencia, esta infección se ve como complicación de la varicela después de una infección secundaria de las vesículas cutáneas. Los pacientes diabéticos pueden padecer una gangrena sinérgica particularmente agresiva y destructiva del área inguinal y del escroto o la vulva adyacente conocida como **gangrena de Fournier.** Para limitar la morbimortalidad es necesario identificarlas precozmente y proceder sin demora al desbridamiento quirúrgico y la antibioterapia.

Otras zonas

En ocasiones, el hueso adyacente a una infección por anaerobios se infecta por la extensión directa de la infección contigua o por inoculación directa como consecuencia de un traumatismo. Las infecciones por anaerobios de riñón (abscesos renales y perirrenales) y de corazón (pericarditis) son poco frecuentes. La **enteritis necrosante** es una infección gastrointestinal poco frecuente pero a menudo mortal que suele producirse cuando un niño o un adulto previamente desnutrido ingiere una comida muy copiosa. La osteomielitis por anaerobios, sobre todo de los dedos de las manos y de los pies, puede complicar cualquier proceso capaz de producir necrosis hipóxica, como las diabetes, neuropatías, vasculopatías y coagulopatías.

DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar una infección por anaerobios se requiere un índice elevado de sospecha y la recogida de las muestras adecuadas y apropiadas para su cultivo (tabla 213-2). Las muestras para cultivo deben protegerse de la contaminación por bacterias de la mucosa y de la exposición al oxígeno ambiental. No se deben enviar para cultivo los frotis de superficies mucosas o de secreciones nasales, muestras respiratorias y heces, ya que estas zonas suelen albergar microorganismos anaerobios. Son adecuadas para cultivo de anaerobios las muestras aspiradas de zonas infectadas, material de abscesos y muestras de biopsia. Hay que proteger la muestra contra el oxígeno y enviarla al laboratorio de inmediato. Para potenciar la probabilidad de recuperación de los anaerobios estrictos se emplea un **medio de transporte** anaerobio. La tinción de Gram del líquido de un absceso por presunta infección por anaerobios resulta muy útil porque, aun en el caso de que los microorganismos no crezcan en cultivo, pueden ser vistos en la extensión. Es probable que el empleo de sondas de ADN en un futuro próximo aumente la sensibilidad de la confirmación microbiológica de una infección por anaerobios. Hay métodos de pruebas de sensibilidad, pero no se dispone de ellos de modo habitual. Puede utilizarse una prueba de detección rápida y sencilla de sensibilidad antibiótica para detectar la producción de β-lactamasas y la posible resistencia a la penicilina.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones por anaerobios suele precisar un drenaje adecuado y un tratamiento antibacteriano apropiado. La antibioterapia varía según los anaerobios implicados, de sospecha o confirmados. Muchas especies de la flora oral anaerobia son sensibles a las penicilinas, aunque algunas cepas sintetizan β-lactamasa. Entre los fármacos

booksmedicos.org

Tabla 213-2 Claves para el diagnóstico de presunción de las infecciones por anaerobios*

- Infección contigua o vecina a una superficie mucosa colonizada por bacterias anaerobias (orofaringe, tubo digestivo, aparato genitourinario)
- Olor pútrido
- Necrosis tisular intensa, abscesos, gangrena o fascitis
- Formación de gas en tejidos (crepitación a la exploración o aire visible en las radiografías simples)
- Incapacidad de aislamiento de microorganismos con los métodos microbiológicos convencionales para anaerobios, a pesar de la presencia de microorganismos pleomórficos mixtos en los frotis
- Incapacidad de aislamiento de microorganismos tras tratamiento previo con antibióticos con actividad frente a anaerobios
- Falta de respuesta de la infección a antibióticos con poca actividad frente a anaerobios (p. ej., aminoglucósidos)
- Síndromes mediados por toxinas: botulismo, tétanos, gangrena gaseosa, intoxicación alimentaria, colitis seudomembranosa
- Infecciones asociadas a bacterias anaerobias (v. tabla 213-1)
- Tromboflebitis séptica
- Síndrome septicémico con ictericia o hemólisis intravascular
- Aspecto típico de la tinción de Gram:
  - *Bacteroides* spp.: bacilos gramnegativos pequeños, delicados, pleomorfos y pálidos
  - *Fusobacterium nucleatum:* bacilos gramnegativos finos, fusiformes, de extremos puntiagudos
  - *Fusobacterium necrophorum:* bacilos gramnegativos pleomorfos con extremos redondeados
  - *Peptostreptococcus:* cocos grampositivos encadenados parecidos a cocos aerobios
  - *Clostridium perfringens:* bacilos grampositivos grandes, cortos, gruesos (con forma de furgón)

*Sospechar una posible infección por anaerobios es esencial antes de cultivar las muestras para garantizar el uso de las técnicas microbiológicas óptimas e instaurar de inmediato el tratamiento adecuado.

activos frente a estas cepas se encuentran el metronidazol, las penicilinas combinadas con inhibidores de β-lactamasas (ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulanato y piperacilina-tazobactam), los carbapenemes (imipenem y meropenem), la clindamicina y la cefoxitina. La penicilina y la vancomicina poseen actividad frente a anaerobios grampositivos.

Los anaerobios suelen acompañarse de microorganismos aerobios, y en el tratamiento empírico deben combinarse antibióticos de amplio espectro. El tratamiento específico se basa en los resultados de los cultivos y en la evolución clínica.

En el caso de las infecciones de partes blandas es fundamental mantener una perfusión adecuada de la zona; a veces hay que utilizar un colgajo muscular o cutáneo para garantizar que llegan a la zona afectada los nutrientes y los antibacterianos y que se mantiene una adecuada tensión de oxígeno. A menudo hay que drenar las zonas infectadas para curar la lesión. Las bacterias pueden sobrevivir en los abscesos por la gran cantidad de microorganismos, la falta de actividad bactericida y las condiciones locales, que facilitan la proliferación bacteriana. A veces, la aspiración da buenos resultados con los abscesos de pequeño tamaño, mientras que los de mayor tamaño pueden necesitar incisión y drenaje. Para controlar la fascitis y la mionecrosis hay que practicar un desbridamiento extenso y resecar todos los tejidos desvitalizados. El beneficio terapéutico del tratamiento con oxígeno hiperbárico sigue siendo incierto.

PATÓGENOS ANAEROBIOS MÁS COMUNES

Clostridium

Diferentes cepas de *Clostridium* provocan enfermedades por proliferación y con frecuencia por producción de toxinas. De las más de 60 especies que se han identificado, sólo algunas causan infecciones en los seres humanos. Los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia son *Clostridium difficile* (v. cap. 212), *C. perfringens, Clostridium botulinum* (v. cap. 210), *Clostridium tetani* (v. cap. 211), *Clostridium butyricum, Clostridium septicum, Clostridium sordellii, Clostridium tertium* y *Clostridium histolyticum*.

C. perfringens sintetiza diversas toxinas y factores de virulencia. Sus cepas se designan con las letras A a E. La **toxina alfa** es una fosfolipasa que hidroliza la esfingomielina y la lecitina, y es sintetizada por todas las cepas. Esta toxina causa hemólisis, lisis de las plaquetas, aumento de la permeabilidad capilar y hepatotoxicidad. La **toxina beta** es producida por las cepas B y C, y provoca una necrosis hemorrágica del intestino delgado. La **toxina épsilon,** sintetizada por las cepas B y D, lesiona las células del endotelio vascular al inducir un aumento de la permeabilidad vascular, edema y disfunción orgánica. La **toxina iota,** sintetizada por las cepas E, produce edema dérmico. Existe una enterotoxina que sintetiza las cepas de tipo A y algunas de los tipos C y D. Muchas cepas de *C. perfringens* sintetizan hemolisinas y diferentes enzimas.

Habitualmente, las especies de *Clostridium* invaden el torrente sanguíneo inmediatamente antes, durante o después de la muerte, lo que conlleva la contaminación de los tejidos que hayan podido ser donados para trasplante. Se ha publicado un brote importante de infecciones por *Clostridium* en 14 receptores de injertos tisulares que habían recibido injertos musculoesqueléticos procesados en un único banco de tejidos. Como resultado de este brote, las recomendaciones para el procesado de los tejidos incluyen ahora un método de tratamiento que destruye las esporas bacterianas.

Mionecrosis (gangrena gaseosa)

C. perfringens es la principal causa de mionecrosis, una infección rápidamente progresiva de los tejidos blandos por anaerobios. En personas inmunocomprometidas, especialmente en pacientes sometidos a quimioterapia, *C. septicum* es una causa clásica de gangrena gaseosa rápidamente mortal. Una clave para establecer el diagnóstico es el dolor desproporcionado para el aspecto clínico de la herida. La infección progresa con rapidez, produce edema, hinchazón, mionecrosis y a veces crepitación en las partes blandas. Son habituales la hipotensión, la confusión mental, el shock y la insuficiencia renal. El exudado serosanguinolento desprende un olor dulzón característico. La tinción de Gram del exudado revela la presencia de bacilos grampositivos y algunos leucocitos. Para controlar la infección es fundamental realizar un desbridamiento precoz y completo, con resección del tejido necrótico. Se requiere una valoración repetida y frecuente de la viabilidad del tejido en el quirófano. Se deben administrar inmediatamente dosis elevadas de penicilina (250.000 unidades/kg/día i.v. divididas en dosis cada 4-6 horas) o clindamicina (25-40 mg/kg/día i.v. divididos en dosis cada 6-8 horas). Con frecuencia se requiere la amputación de las extremidades afectadas. Todavía no se ha podido confirmar el efecto del oxígeno hiperbárico, aunque ha resultado beneficioso en varios estudios. Por desgracia, el pronóstico de los pacientes con mionecrosis es desfavorable incluso con un tratamiento agresivo y precoz.

Intoxicación alimentaria

C. perfringens del tipo A produce una enterotoxina que provoca intoxicaciones alimentarias (v. cap. 340). La intoxicación produce una diarrea acuosa de comienzo agudo con dolor abdominal cólico. Los alimentos que suelen contener la toxina son las carnes y salsas mal preparadas o mal almacenadas. Normalmente no se llega a establecer un diagnóstico etiológico específico en los niños con intoxicación alimentaria. El tratamiento consiste en la rehidratación y la reposición electrolítica si fuera necesario. La enfermedad remite espontáneamente durante las 24 horas posteriores a su inicio. La prevención se basa en el mantenimiento de la comida caliente a ≥74 °C.

Bacteroides y Prevotella

B. fragilis es uno de los patógenos anaerobios más virulentos que se aísla con mayor frecuencia en hemocultivos y en cultivos de tejidos o de pus. La infección por *B. fragilis* más frecuente en niños es la que se produce como complicación de la apendicitis. El microorganismo forma parte de la flora normal del colon, pero no es frecuente en la boca o las vías respiratorias. *B. fragilis* suele formar parte de los abscesos polimicrobianos del apéndice y de otros abscesos intraabdominales, y participa en infecciones genitales como la enfermedad inflamatoria pélvica y los abscesos tuboováricos. Los microorganismos del género *Prevotella* forman parte de la flora oral normal y suelen infectar las encías, los dientes,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

las amígdalas y los espacios parafaríngeos. Ambos microorganismos, *B. fragilis* y *Prevotella,* intervienen a veces en neumonitis por aspiración y abscesos pulmonares por anaerobios.

Algunas cepas de *B. fragilis* y *Prevotella melaninogenica* sintetizan β-lactamasa y, por tanto, son resistentes a las penicilinas. El tratamiento recomendado es ticarcilina-clavulanato, piperacilina/tazobactam, cefoxitina, metronidazol, clindamicina, imipenem o meropenem. El tratamiento debe incluir antibióticos activos frente a los patógenos aerobios más probables, ya que las infecciones en las que intervienen estos microorganismos suelen ser polimicrobianas. A menudo hay que drenar cualquier tipo de absceso presente y desbridar los tejidos necróticos para poder controlar estas infecciones.

Fusobacterium

Los microorganismos del género *Fusobacterium* habitan el intestino, el aparato respiratorio y los genitales femeninos. Estos microorganismos, que son más virulentos que la mayor parte de la flora anaerobia habitual, causan bacteriemia y una serie de infecciones rápidamente progresivas. Las más frecuentes son el **síndrome de Lemierre,** las infecciones osteoarticulares y las infecciones abdominales y genitales. Algunas cepas sintetizan una β-lactamasa y, por tanto, son resistentes a las penicilinas, por lo que se requiere tratamiento con antibióticos parecidos a la ampicilina-sulbactam y la clindamicina.

Veillonella

Los microorganismos del género *Veillonella* se encuentran en la flora normal de la boca, las vías respiratorias altas, el intestino y la vagina. Estos microorganismos anaerobios no suelen provocar infecciones. Se pueden recuperar cepas que forman parte de la flora polimicrobiana causante de abscesos, sinusitis crónica, empiema, peritonitis e infecciones de heridas. *Veillonella* es sensible a las penicilinas, las cefalosporinas, la clindamicina, el metronidazol y los carbapenemes.

Cocos anaerobios

Las especies de *Peptostreptococcus* forman parte de la flora normal de la piel, el aparato respiratorio y el tubo digestivo. Estos microorganismos suelen estar presentes en abscesos cerebrales, sinusitis crónicas, otitis crónicas y abscesos pulmonares. Esas infecciones suelen ser polimicrobianas, y el tratamiento debe dirigirse contra los aerobios acompañantes y los anaerobios. La mayoría de los cocos grampositivos son sensibles a la penicilina, las cefalosporinas, los carbapenemes y la vancomicina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 7

Infecciones micobacterianas

Capítulo 214

Principios del tratamiento antimicobacteriano

Stacene R. Maroushek

El tratamiento de la infección y la enfermedad tuberculosa puede resultar un reto clínico. Los pacientes requieren tratamiento con múltiples agentes, los patógenos causales muestran comúnmente patrones complejos de resistencia a los medicamentos y los pacientes a menudo presentan enfermedades subyacentes que afectan a la elección del fármaco y a su monitorización. Algunos de los fármacos no han sido bien estudiados en los niños y las recomendaciones actuales se extrapolan de la experiencia con adultos.

No se recomienda el tratamiento de *Mycobacterium tuberculosis* y de micobacterias no tuberculosas con un solo fármaco por la alta probabilidad de desarrollo de resistencia antimicrobiana. Con frecuencia, las pruebas de sensibilidad de los aislados micobacterianos pueden ayudar en la toma de decisiones terapéuticas.

AGENTES EMPLEADOS FRENTE A *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Agentes empleados con mayor frecuencia

Isoniazida

La isoniazida (INH) es una forma hidrazídica del ácido isonicotínico y es bactericida frente a *M. tuberculosis* de crecimiento rápido. La principal diana de la INH implica al gen INH A, que codifica la enoil ACP (proteína transportadora de acilos) reductasa necesaria para el último paso de la vía biosintética del ácido micólico en la producción de la pared celular. La resistencia a la INH se produce después de mutaciones en el gen INH A o en otros genes que codifiquen enzimas que activan la INH, como kat G.

La INH está indicada para el tratamiento de *M. tuberculosis, Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium bovis*. La dosificación pediátrica es de 10-15 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 300 mg/día. La dosificación del adulto es de 5 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 300 mg/día. Otra dosificación pediátrica alternativa es 20-30 mg/kg v.o. en una dosis única no superior a 900 mg/dosis administrada dos veces por semana bajo **observación directa del tratamiento,** en la que se observa a los pacientes durante la ingesta de cada dosis de medicación antituberculosa para maximizar la probabilidad de que se haya completado el tratamiento. La duración del tratamiento depende de la enfermedad que se está tratando (tabla 214-1). Es necesario que se tome la INH 1 hora antes o 2 horas después de las comidas porque el alimento disminuye la absorción. Está disponible en forma líquida, en comprimidos y en preparados intravenosos (sin aprobar por la FDA estadounidense) e intramusculares.

Entre los principales **efectos adversos** se incluyen hepatotoxicidad en el 1% de los niños y en aproximadamente el 3% de los adultos (que aumenta con la edad) y neuropatía periférica relacionada con la dosis. La piridoxina puede prevenir la neuropatía periférica y está indicada en los lactantes con lactancia materna y sus madres, niños y jóvenes con alimentación deficiente en leche o carne, adolescentes embarazadas y niños sintomáticos infectados con el VIH. Efectos adversos de menor importancia comprenden exantema, empeoramiento del acné, dolor epigástrico con náuseas y vómitos ocasionales, disminución de la concentración de la vitamina D y mareos. La formulación líquida de INH contiene sorbitol, que con frecuencia causa diarrea y molestias gástricas.

La INH se acompaña de interacciones significativas con otros fármacos (tabla 214-2). El metabolismo de la INH se realiza por acetilación. La velocidad de acetilación tiene poco efecto sobre la eficacia, pero los **acetiladores lentos** presentan un mayor riesgo de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean en combinación con rifampicina. Las pruebas de la función hepática basal de rutina o la monitorización mensual están solamente indicadas en las personas con hepatopatía subyacente o en tratamiento concomitante con fármacos hepatotóxicos, entre los que se incluyen otros agentes antimicobacterianos, paracetamol y alcohol. Durante el tratamiento único con INH se recomiendan visitas clínicas mensuales para monitorizar su cumplimiento, los efectos adversos y el empeoramiento de la infección.

Rifamicinas

Las rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina) son una clase de macrólidos desarrollados a partir de *Streptomyces mediterranei*. La rifampicina es un derivado sintético de la rifamicina B y la rifabutina es un derivado de la rifamicina S. La rifapentina es un derivado ciclopentilo. Las rifamicinas inhiben la ARN polimerasa dependiente del ADN de la micobacteria, lo que produce disminución de la síntesis de ARN. Son generalmente bactericidas a las dosis terapéuticas, pero pueden ser

booksmedicos.org

Bibliografía

Brook I: The role of anaerobic bacteria in chronic suppurative otitis media in children: Implications for medical therapy, *Anaerobe* 14:297-300, 2008.

Brook I: The role of anaerobic bacteria in bacteremia, *Anaerobe* 16:183-189, 2010.

Brook I: Anaerobic bacteremia in upper respiratory tract and head and neck infections: microbiology and treatment, *Anaerobe* 18:214-220, 2012.

Bryant AE, Stevens DL: Clostridial myonecrosis: new insights in pathogenesis and management, *Curr Infect Dis Rep* 12:383-391, 2010.

Caccamese JF, Coletti DP: Deep neck infections: clinical considerations in aggressive disease, *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 20:367-380, 2008.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Multidrug-resistant Bacteroides fragilis–Seattle, Washington, 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:694-696, 2013.

Kaide CG, Khandelwal S: Infectious diseases in emergency medicine hyperbaric oxygen: applications in infectious disease, *Emerg Med Clin North Am* 26:571-594, 2008.

King E, Chun R, Sulman C: Pediatric cervicofacial necrotizing fasciitis: A case report and review of a 10-year national pediatric database, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 138:372-375, 2012.

Lin YT, Vaneechoutte M, Huang AH, et al: Identification of clinically important anaerobic bacteria by an oligonucleotide array, *J Clin Microbiol* 48:1283, 2010.

Oehler RL, Velez AP, Mizrachi M, et al: Bite-related and septic syndromes caused by cats and dogs, *Lancet Infect Dis* 9:439-447, 2009.

Ridgway JM, Parikh DA, Wright R, et al: Lemierre syndrome: a pediatric case series and review of literature, *Am J Otolaryngol* 31:38-45, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 214-1 Pautas terapéuticas recomendadas para la tuberculosis sensible a fármacos en lactantes, niños y adolescentes

TIPO DE INFECCIÓN O ENFERMEDAD	PAUTA TERAPÉUTICA	COMENTARIOS
INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE*		
Sensible a isoniazida	Isoniazida, una vez al día durante 9 meses	Si no es posible el tratamiento diario, se puede utilizar dos veces por semana durante 9 meses bajo ODT
Resistente a isoniazida	Rifampicina, una vez al día durante 6 meses	Si no es posible el tratamiento diario, se puede utilizar dos veces por semana durante 9 meses bajo ODT
Resistente a isoniazida-rifampicina‡	Consultar con un especialista en tuberculosis	
INFECCIÓN PULMONAR Y EXTRAPULMONAR		
Excepto meningitis	2 meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol al día, seguida de isoniazida y rifampicina† durante 4 meses bajo ODT§ para *Mycobacterium tuberculosis* sensible a fármacos 9-12 meses de isoniazida y rifampicina para *Mycobacterium bovis* sensible a fármacos	Si la posibilidad de resistencia a fármacos es preocupante (v. texto), se añade otro fármaco (etambutol o un aminoglucósido) al tratamiento inicial con 3 fármacos hasta que se conozcan las sensibilidades; es muy deseable la ODT Si sólo hay adenopatía hiliar, es suficiente con un tratamiento de 6 meses con isoniazida y rifampicina Si existe probabilidad de incumplimiento del tratamiento, se pueden administrar los fármacos 2 o 3 veces/semana bajo ODT en la fase inicial
Meningitis	2 meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y un aminoglucósido o etambutol o etionamida, una vez al día, seguido por 7-10 meses de isoniazida y rifampicina, una vez al día o dos veces a la semana (9-12 meses en total) para *M. tuberculosis* sensible a fármacos ≥12 meses de tratamiento sin pirazinamida para *M. bovis* sensible a fármacos	Con el tratamiento inicial, se administra un cuarto fármaco, como un aminoglucósido, hasta que se conozcan las sensibilidades En los pacientes que pueden haber adquirido la tuberculosis en áreas geográficas en las que la resistencia a la estreptomicina es frecuente, se puede utilizar kanamicina, amikacina o capreomicina en lugar de estreptomicina

*Resultados positivos de PCT o IGRA, sin enfermedad.
†La duración del tratamiento es mayor en las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y pueden estar indicados fármacos adicionales.
‡Se debe administrar diariamente la medicación desde las 2 primeras semanas hasta los 2 meses del tratamiento y después se puede administrar 2-3 veces × semana bajo ODT.
§Si la radiografía de tórax inicial muestra lesiones cavitarias y el esputo sigue siendo positivo después de 2 meses de tratamiento, la duración del tratamiento se extiende hasta 9 meses.
IGRA, análisis de liberación de interferón γ; ODT, observación directa del tratamiento; PCT, prueba cutánea de la tuberculina.
De la American Academy of Pediatrics: Tuberculosis. En Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editores: Red book 2012: report of the Committee on Infectious Diseases, *29.ª ed. Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics.*

Tabla 214-2 Interacciones de la isoniazida con otros fármacos

FÁRMACO EMPLEADO CON ISONIAZIDA	EFECTOS
Paracetamol, alcohol, rifampicina	Aumento en la hepatotoxicidad de la isoniazida o en los fármacos enumerados
Sales de aluminio (antiácidos)	Disminución de la absorción de isoniazida
Carbamazepina, fenitoína, teofilina, diazepam, warfarina	Aumento de la concentración, el efecto o la toxicidad de los fármacos enumerados por disminución en el metabolismo
Itraconazol, ketoconazol, agentes hipoglucémicos orales	Disminución de la concentración o el efecto de los fármacos enumerados por aumento del metabolismo
Cicloserina, etionamida	Aumento de los efectos adversos de la cicloserina y la etionamida sobre el sistema nervioso central
Prednisolona	Aumento del metabolismo de la isoniazida

bacteriostáticas a dosis más bajas. La resistencia se produce por una mutación en el gen (RpoB) de la ARN polimerasa dependiente del ADN que con frecuencia se induce por un tratamiento previo incompleto. Se ha demostrado resistencia cruzada entre la rifampicina y la rifabutina.

La rifampicina es activa frente a *M. tuberculosis, Mycobacterium leprae, M. kansasii* y el complejo *Mycobacterium avium*. La rifampicina es un fármaco integrante del tratamiento de combinación estándar de la enfermedad activa por *M. tuberculosis* y puede utilizarse como alternativa a la INH en el tratamiento de la infección tuberculosa latente en niños que no toleran la INH. La rifabutina tiene un espectro similar con mayor actividad frente al complejo *M. avium*. La rifapentina se encuentra en fase de estudios clínicos pediátricos y parece tener una actividad similar a la de la rifampicina. La dosis pediátrica de la rifampicina es de 10-15 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 600 mg/día. La dosis de rifampicina del adulto es de 5-10 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 600 mg/día. Las preparaciones de rifampicina utilizadas comúnmente comprenden cápsulas de 150 y 300 mg y una suspensión, que suele formularse a una concentración de 10 mg/ml. La vida útil de la suspensión de rifampicina es corta (aproximadamente de 4 semanas), de modo que no debe combinarse con otros agentes antimicobacterianos. También se dispone de una forma intravenosa de rifampicina para el tratamiento inicial de los pacientes que no pueden tomar preparaciones orales. En los pacientes con insuficiencia hepática es necesario ajustar la dosis. Otras rifamicinas (rifabutina y rifapentina) han sido poco estudiadas en niños y no se recomienda su empleo.

La rifampicina puede asociarse con **efectos adversos** como elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, molestias gastrointestinales (GI) con dolor cólico, náuseas, vómitos y anorexia, cefalea, mareos y fiebre mediada inmunológicamente y síntomas gripales. También puede producirse trombocitopenia y anemia hemolítica. La rifabutina tiene un espectro de toxicidades similar, a excepción de una mayor incidencia de exantema (4%) y neutropenia (2%). La rifapentina tiene menos efectos adversos pero se asocia con hiperuricemia y citopenias, en especial linfopenia y neutropenia. Todas las rifamicinas pueden teñir la orina y otras secreciones (lágrimas, saliva, heces, esputo) de naranja, e incluso las lentes de contacto. Se debe advertir a los pacientes y sus familias sobre este común pero, por otra parte, inocuo efecto adverso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las rifamicinas inducen el sistema de la isoenzima hepática citocromo P450 y están asociadas con un aumento del metabolismo y una disminución de la concentración de varios fármacos cuando se administran de modo concomitante. Estos fármacos comprenden la digoxina, corticoides como la prednisona y la dexametasona, la dapsona, el fluconazol, la fenitoína, los anticonceptivos orales, la warfarina y muchos agentes antirretrovirales, en especial los inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. La rifabutina tiene un efecto menor en la disminución de las concentraciones de los inhibidores de la proteasa.

El uso de pirazinamida en combinación con rifampicina durante un ciclo corto de tratamiento de la tuberculosis latente se ha asociado con disfunción hepática grave y muerte. Esta combinación no ha sido nunca bien estudiada o recomendada en los pacientes pediátricos y no debe utilizarse.

No está indicada la monitorización de laboratorio de rutina de las rifamicinas a menos que el paciente esté sintomático. En los pacientes con signos de toxicidad, están indicados el hemograma completo y las pruebas de función renal y hepática.

Pirazinamida

La pirazinamida (PZA) es una pirazida sintética análoga de la nicotinamida que es bactericida frente a microorganismos *M. tuberculosis* intracelulares en ambientes ácidos, como el interior de los macrófagos o las lesiones inflamatorias. Una enzima bacteriana específica (pirazinamidasa) convierte la PZA en ácido pirazinoico, que da lugar a niveles de pH bajos no tolerados por *M. tuberculosis*. Se conoce poco acerca de la resistencia, pero puede producirse por alteraciones en la pirazinamidasa bacteriana.

La PZA está indicada en la fase inicial del tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa en combinación con otros agentes antimicobacterianos. La dosis pediátrica es de 15-30 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 2.000 mg/día. La dosificación dos veces por semana con observación directa del tratamiento se realiza con sólo 50 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 4.000 mg/día. Está disponible en comprimidos de 500 mg a partir de los cuales se puede preparar una suspensión de 100 mg/ml.

Entre los **efectos adversos** se incluyen trastornos GI (p. ej., náuseas, vómitos y pérdida de apetito) en aproximadamente el 4% de los niños, hepatotoxicidad dependiente de la dosis y elevación de las concentraciones séricas de ácido úrico que pueden precipitar la gota en los adultos susceptibles. Aproximadamente el 10% de los pacientes pediátricos tienen concentraciones elevadas de ácido úrico, pero sin secuelas clínicas asociadas. Entre las reacciones leves se incluyen artralgias, cansancio y, rara vez, fiebre.

El empleo de PZA en combinación con rifampicina durante el tratamiento en ciclos cortos de la tuberculosis latente se asocia con disfunción hepática grave y muerte, y esta combinación no debe emplearse.

La PZA no requiere monitorización de laboratorio de rutina, pero son recomendables visitas mensuales para reforzar la importancia del tratamiento.

Etambutol

El etambutol es una forma sintética del etilenedi-imino-di-1-butanol dihidrocloruro que inhibe la síntesis del ARN necesaria para la formación de la pared celular. El etambutol es bacteriostático a dosis estándar, pero a dosis >25mg/kg tiene actividad bactericida. Se desconoce el mecanismo de resistencia, pero ésta se desarrolla de forma rápida cuando el etambutol se emplea como agente único frente a *M. tuberculosis*.

El etambutol está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por *M. tuberculosis, M. kansasii, M. bovis* y el complejo *M. avium*. El etambutol debe utilizarse únicamente en régimen de tratamiento combinado para *M. tuberculosis*. La dosis diaria es de 15-20 mg/kg v.o. en una única dosis no superior a 2.500 mg/día. La dosificación dos veces por semana se realiza con 50 mg/kg v.o. en una única dosis no superior a 2.500 mg/día. En la insuficiencia renal es necesario el ajuste de la dosis. Se encuentra disponible en comprimidos de 100 y 400 mg.

El principal **efecto adverso** del etambutol es la neuritis óptica y, por ello, este fármaco debe reservarse en general para niños con la edad suficiente como para poder realizar una monitorización fiable de la agudeza visual y de la discriminación cromática. En general, los cambios visuales son dependientes de la dosis y reversibles. Otras reacciones adversas son cefalea, mareos, confusión, hiperuricemia, molestias GI, neuropatía periférica, hepatotoxicidad y citopenias, en especial neutropenia y trombocitopenia.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye pruebas basales y periódicas de agudeza visual y de discriminación cromática, hemogramas completos, concentraciones séricas de ácido úrico y pruebas de función renal y hepática.

Agentes empleados con menor frecuencia

Aminoglucósidos

Entre los aminoglucósidos empleados para las infecciones micobacterianas se incluyen estreptomicina, amikacina, kanamicina y capreomicina. La estreptomicina se aísla de *Streptomyces griseus* y fue el primer fármaco utilizado para tratar *M. tuberculosis*. La capreomicina, un polipéptido cíclico de *Streptomyces capreolus,* y la amikacina, un derivado semisintético de la kanamicina, son nuevos agentes que están recomendados cuando no se dispone de estreptomicina. Los aminoglucósidos actúan mediante unión irreversible a la subunidad 30S de los ribosomas e inhibición de la posterior síntesis de proteínas. La estreptomicina tiene actividad bactericida dependiente de la concentración y la capreomicina es bacteriostática. La resistencia se produce por mutación en el sitio de unión del 30S ribosómico, por disminución en el transporte al interior de las células o por inactivación por enzimas bacterianas. Se ha demostrado resistencia cruzada entre aminoglucósidos.

Los aminoglucósidos están indicados en el tratamiento de *M. tuberculosis* y el complejo *M. avium*. Se consideran todos fármacos de segunda línea para el tratamiento de *M. tuberculosis* y sólo se deben utilizar cuando se conocen los patrones de resistencia. Los aminoglucósidos se absorben mal por vía oral y se administran mediante inyección intramuscular. La dosificación pediátrica de la estreptomicina varía de 20 mg/kg/día si se administran diariamente a 20-40 mg/kg/día si se administran dos veces por semana; la dosificación es i.m. en una única dosis diaria. Las dosis de capreomicina, amikacina y kanamicina son de 15-30 mg/kg/día en una dosis única i.m. no superior a 1 g/día. En la insuficiencia renal es necesario ajustar la dosis.

Los aminoglucósidos tienen **efectos adversos** sobre los túbulos proximales renales, la cóclea y el aparato vestibular del oído. La nefrotoxicidad y la ototoxicidad constituyen la mayoría de los efectos adversos significativos. En raras ocasiones, los pacientes presentan fiebre o exantema con la administración de aminoglucósidos. Debe evitarse el empleo concomitante de otros agentes nefrotóxicos u ototóxicos porque los efectos adversos pueden ser aditivos. Un efecto adverso infrecuente, pero grave, sinergístico y dependiente de la dosis es la reacción del aminoglucósido con agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, que puede dar lugar a depresión o parálisis respiratorias.

Deben monitorizarse basal y periódicamente la audición y la función renal. Entre los signos tempranos de ototoxicidad se incluyen acúfenos, vértigo e hipoacusia. La ototoxicidad parece ser irreversible, pero el daño renal temprano puede ser reversible. Al igual que ocurre con otros aminoglucósidos, las concentraciones máximas y mínimas del fármaco ayudan a la dosificación y el manejo de las manifestaciones tóxicas tempranas.

Cicloserina

La cicloserina, derivada de *Streptomyces orchidaceous* o *Streptomyces garyphalus,* es un análogo sintético del aminoácido D-alanina que interfiere en la síntesis de la pared de la célula bacteriana por inhibición competitiva de los componentes de la D-alanina en su incorporación dentro de la pared de la célula. Es bacteriostática y no se conoce su mecanismo de resistencia.

La cicloserina se emplea para tratar *M. tuberculosis* y *M. bovis*. La dosis es de 10-20 mg/kg/día v.o. divididos en 2 dosis, sin superar 1 g/día. Está disponible en cápsulas de 250 mg.

El principal **efecto adverso** es la neurotoxicidad con alteraciones psicológicas significativas, como convulsiones, psicosis aguda, cefalea, confusión, depresión y cambios en la personalidad. Los efectos neurotóxicos

booksmedicos.org

son aditivos con la etionamida y la INH. También se ha asociado con anemia megaloblástica. La dosis de cicloserina debe ajustarse en la insuficiencia renal. Debe emplearse con precaución en pacientes con enfermedad psiquiátrica de base.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye las funciones renal y hepática, hemogramas completos y concentraciones de cicloserina. Los síntomas psiquiátricos son menos frecuentes con concentraciones en sangre <30 μg/ml.

Etionamida

La etionamida está estructuralmente relacionada con la INH y es un derivado etílico de la tioisonicotinamida que inhibe la síntesis de péptidos por un mecanismo poco claro que se supone que implica desestructuraciones en la nicotinamida adenina dinucleótido y la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato deshidrogenasas. La etionamida es bacteriostática en la mayoría de las concentraciones terapéuticas. Si la etionamida se emplea como único agente terapéutico desarrolla resistencia rápidamente, aunque el mecanismo es desconocido.

La etionamida se utiliza como alternativa a la estreptomicina o el etambutol en el tratamiento de *M. tuberculosis* y tiene alguna actividad frente a *M. kansasii* y al complejo *M. avium*. Un metabolito, el sulfóxido de etionamida, es bactericida frente a *M. leprae*. Se ha demostrado que la etionamida tiene una buena penetración en el sistema nervioso central (SNC) y se ha empleado como cuarto fármaco en combinación con rifampicina, INH y PZA. La dosis pediátrica es de 15-20 mg/kg/día v.o. divididos en 2 dosis sin superar 1 g/día. Está disponible en comprimidos de 250 mg.

Los trastornos GI son frecuentes, y otros **efectos adversos** son alteraciones neurológicas (ansiedad, mareos, neuropatía periférica, convulsiones, psicosis aguda), elevaciones de las enzimas hepáticas, hipotiroidismo, hipoglucemia y reacciones de hipersensibilidad con exantema y fiebre. Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad psiquiátrica o tiroidea de base. Los efectos psiquiátricos adversos pueden potenciarse con el empleo concomitante de cicloserina.

Además de la estrecha evaluación del estado de ánimo del paciente, la monitorización de laboratorio de rutina incluye pruebas de función tiroidea y hepática. En los pacientes diabéticos se deben monitorizar las concentraciones de glucosa en sangre.

Fluoroquinolonas

Las fluoroquinolonas son derivados fluorados de los antibióticos de la clase quinolona. El ciprofloxacino es una fluoroquinolona de primera generación y el levofloxacino es el l-isómero más activo del ofloxacino. El moxifloxacino y el gatifloxacino son los agentes más nuevos con un uso cada vez mayor en la enfermedad micobacteriana pediátrica. El empleo de las fluoroquinolonas no está indicado en niños menores de 18 años de edad, pero los estudios sobre su uso en pacientes pediátricos continúan indicando que pueden emplearse en circunstancias especiales. Las fluoroquinolonas son bactericidas y ejercen su efecto por inhibición de la ADN girasa. Las alteraciones de la ADN girasa producen la relajación del ADN superplegado y roturas en el ADN bicatenario. El mecanismo de resistencia no está bien definido, pero probablemente implica mutaciones en la ADN girasa.

El levofloxacino es un fármaco de segunda línea importante en el tratamiento de *M. tuberculosis* multirresistente. El ciprofloxacino tiene actividad frente al complejo *Mycobacterium fortuitum* y frente a *M. tuberculosis*. La dosis pediátrica de ciprofloxacino es de 20-30 mg/kg/día v.o. o i.v. sin superar 1,5 mg/día v.o. u 800 mg/día i.v. La dosis del adulto es de 500-750 mg/dosis v.o. divididos en 2 dosis o 200-400 mg/dosis i.v. cada 12 horas. El ciprofloxacino está disponible en comprimidos de 100, 250, 500 y 750 mg y puede prepararse en suspensiones al 5% (50 mg/ml) o al 10% (100 mg/ml). La dosis de levofloxacino en niños es de 5-10 mg/kg/día administrada una vez al día, v.o. o i.v., sin superar los 1.000 mg/día, y en adultos es de 500-1.000 mg/día v.o. o i.v. sin superar los 1.000 mg/día. El levofloxacino está disponible en comprimidos de 250, 500 y 750 mg y puede prepararse extemporáneamente una suspensión de 50 mg/ml. La suspensión tiene una vida útil de sólo 8 semanas.

Los **efectos adversos** más frecuentes de las fluoroquinolonas son molestias GI, con náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, que incluye la colitis seudomembranosa. Otros efectos adversos menos frecuentes son depresión de la médula ósea, afectación del SNC (p. ej., disminución del umbral de convulsión, confusión, temblor, mareos, cefalea), elevación de las transaminasas hepáticas, fotosensibilidad y artropatías. La posibilidad de artropatías (p. ej., roturas tendinosas, artralgias, tendinitis) es la razón predominante por la que las fluoroquinolonas no se recomiendan para uso pediátrico. El mecanismo de la lesión parece que implica la desestructuración de la matriz extracelular del cartílago y la pérdida de colágeno, una afectación particularmente relacionada con el desarrollo del hueso y la articulación de los niños.

Las fluoroquinolonas inducen las isoenzimas del citocromo P450 que pueden aumentar las concentraciones de teofilina y warfarina administradas concomitantemente. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden potenciar los efectos sobre el SNC de las fluoroquinolonas y deben evitarse cuando se tome una fluoroquinolona. Deben ajustarse las dosis de ciprofloxacino y levofloxacino en pacientes con disfunción renal importante.

Durante el tratamiento con fluoroquinolonas, se debe monitorizar a los pacientes en relación con disfunciones hepáticas y renales, artropatías y alteraciones hematológicas.

Linezolid

El linezolid es un derivado sintético de la oxazolidinona. En la actualidad, no está aprobado el uso de este fármaco para la infección micobacteriana en pacientes pediátricos o adultos, pero presenta actividad frente a algunas especies micobacterianas. Los estudios sobre la eficacia del tratamiento de las infecciones micobacterianas están en proceso. El linezolid inhibe la traslación al unirse al componente 23S ribosómico de la subunidad 50S del ribosoma, impidiendo el acoplamiento con la subunidad 70S. Se cree que la resistencia se debe a una mutación puntual en el sitio de unión, pero no se ha estudiado en profundidad, ya que sólo se han descrito unos pocos casos de resistencia.

Las indicaciones aprobadas del linezolid son para las infecciones bacterianas diferentes de micobacterias, aunque los estudios han demostrado actividad in vitro frente a micobacterias de crecimiento rápido (complejo *M. fortuitum, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium abscessus*), *M. tuberculosis* y complejo *M. avium*. La dosis para niños de 0-11 años es de 10 mg/kg/día v.o. o i.v. en dosis divididas cada 8-12 horas. Para mayores de 12 años, la dosis es de 600 mg v.o. o i.v. cada 12 horas. El linezolid está disponible en comprimidos de 400 y 600 mg y en una suspensión de 20 mg/ml.

Entre los **efectos adversos** del linezolid se incluyen molestias GI (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea), alteraciones del SNC (p. ej., mareo, cefalea, insomnio, neuropatía periférica), acidosis láctica, fiebre, mielosupresión y colitis seudomembranosa. El linezolid es un inhibidor débil de la monoaminooxidasa A y se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos con alto contenido en tiramina. El linezolid debe emplearse con precaución en los pacientes con mielosupresión preexistente.

Además de la monitorización de las molestias GI y las alteraciones del SNC, la monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos, al menos semanalmente.

Ácido para-aminosalicílico

El ácido para-aminosalicílico (PAS) es un análogo estructural del ácido para-aminobenzoico (PABA). Es bacteriostático y actúa inhibiendo competitivamente la síntesis del ácido fólico en una acción similar a la de las sulfamidas. Los mecanismos de resistencia son poco conocidos.

El PAS actúa frente a *M. tuberculosis*. La dosis es de 150 mg/kg/día v.o. divididos en 2-3 dosis. El PAS se dispensa en sobres de 4 g, y los gránulos deben mezclarse con líquido y tragarse enteros.

Entre los **efectos adversos** comunes se incluyen molestias GI; efectos menos frecuentes son hipopotasemia, hematuria, albuminuria, cristaluria y elevación de las transaminasas hepáticas. El PAS puede disminuir la absorción de rifampicina, y la administración simultánea con etionamida potencia los efectos adversos del PAS.

Además de la monitorización de la pérdida de peso, la monitorización de laboratorio de rutina incluye las pruebas de función hepática y renal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Fumarato de bedaquilina

Se ha recomendado esta diarilquinolina oral para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Debe utilizarse como parte de un tratamiento de combinación y administrase con observación directa. Aunque está aprobado para pacientes de 18 años de edad y mayores, puede considerarse para niños, pero teniendo en cuenta cada caso particular. Entre los efectos secundarios importantes figuran hepatotoxicidad y un intervalo QT prolongado.

AGENTES EMPLEADOS FRENTE A *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

Dapsona

La dapsona es una sulfona con características similares a las de las sulfamidas. Similar a otras sulfamidas, la dapsona actúa como antagonista competitivo del PABA, que es necesario para la síntesis bacteriana del ácido fólico. La dapsona es bacteriostática frente a *M. leprae*. No se comprende bien la resistencia, pero se cree que se produce después de alteraciones en el punto de unión del PABA.

La dapsona se emplea en el tratamiento de *M. leprae* en combinación con otros agentes antileprosos (rifampicina, clofazimina, etionamida). La dosis pediátrica es de 1-2 mg/kg/día v.o. en una dosis única sin superar los 100 mg/día durante 3-10 años. La dosis del adulto es de 100 mg/día v.o. en una dosis única. La dapsona se encuentra disponible en comprimidos ranurados de 25 y 100 mg y en una suspensión oral de 2 mg/ml. Debe ajustarse la dosis en la insuficiencia renal.

Se han descrito muchos **efectos adversos** de la dapsona, como anemia hemolítica relacionada con la dosis, especialmente en los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, pancreatitis, complicaciones renales (necrosis tubular aguda, insuficiencia renal aguda, albuminuria), aumento de las enzimas hepáticas, psicosis, acúfenos, neuropatía periférica, fotosensibilidad y un síndrome de hipersensibilidad con fiebre, exantema, lesión hepática y malestar general. Con el tratamiento puede producirse una **reacción de la lepra,** que consiste en un empeoramiento paradójico, atóxico, de la lepra lepromatosa al inicio del tratamiento. Esta reacción de hipersensibilidad no es una indicación para suspender el tratamiento. La dapsona debe emplearse con precaución en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa o que tomen otros antagonistas del ácido fólico. Las concentraciones de dapsona pueden disminuir con la administración concomitante de rifampicina y pueden aumentar con la administración concomitante de clotrimazol.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos semanales durante el 1.er mes de tratamiento, mensuales hasta el 6.° mes de tratamiento y luego, posteriormente, cada 6 meses. Otras evaluaciones periódicas incluyen pruebas de función renal, con concentraciones de creatinina y análisis de orina, y pruebas de función hepática.

Clofazimina

La clofazimina es un derivado sintético del tartrato de fendimetrazina que actúa mediante unión al ADN micobacteriano en los sitios de guanina. Posee actividad bactericida lenta frente a *M. leprae*. Los mecanismos de resistencia no están bien estudiados. No se ha demostrado resistencia cruzada entre la clofazimina y la dapsona o la rifampicina.

La clofazimina está indicada como parte de la terapia combinada frente a *M. leprae*. Parece que puede tener alguna actividad frente a otras micobacterias como el complejo *M. avium,* aunque son frecuentes los fracasos terapéuticos. La seguridad y la eficacia de la clofazimina están poco estudiadas en los niños. La dosis pediátrica es de 1 mg/kg/día v.o. como dosis única sin superar los 100 mg/día en combinación con dapsona y rifampicina durante 2 años y después, de forma adicional, como agente único durante más de 1 año. La dosis del adulto es de 100 mg/día v.o. Debe tomarse con alimentos para aumentar la absorción.

El **efecto adverso** más frecuente es una discromía de color rosa a parduzco de la piel y de la conjuntiva que es reversible y está relacionada con la dosis. Otros efectos adversos son una piel seca pruriginosa, exantema, cefalea, mareo, dolor abdominal, diarrea, vómitos, neuropatía periférica y elevación de las transaminasas hepáticas.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye pruebas de función hepática periódicas.

AGENTES EMPLEADOS FRENTE A MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

Cefoxitina

La cefoxitina, un derivado de la cefamicina, es una cefalosporina de segunda generación que, como otras cefalosporinas, inhibe la síntesis de la pared celular por unión con las proteínas fijadoras de la penicilina, con lo que se crea una pared celular bacteriana inestable. La resistencia se desarrolla por alteraciones en las proteínas fijadoras de la penicilina.

La cefoxitina se emplea con frecuencia en el tratamiento combinado de la enfermedad micobacteriana (tabla 214-3). La dosificación pediátrica se basa en la gravedad de la enfermedad, con un intervalo de 80-160 mg/kg/día divididos cada 4-8 horas sin superar los 12 g/día. Las dosis del adulto es de 1-2 g/día sin superar los 12 g/día. La cefoxitina se encuentra disponible en formulaciones i.v. o i.m. En la insuficiencia renal es necesario incrementar los intervalos de dosificación.

Los **efectos adversos** son principalmente hematológicos (eosinofilia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica), GI (náuseas, vómitos, diarrea con posible colitis seudomembranosa) y del SNC (mareo, vértigo). Cuando se utiliza con aminoglucósidos pueden producirse efectos adversos aditivos.

En el empleo a largo plazo, la monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos y pruebas de función hepática y renal.

Doxiciclina

La doxiciclina pertenece a la familia de las tetraciclinas y tiene un uso limitado en pediatría. Al igual que otras tetraciclinas, la doxiciclina actúa disminuyendo la síntesis de proteínas mediante unión a la subunidad 30S del ribosoma y al ARN de transferencia. También puede causar alteraciones en la membrana citoplásmica de las bacterias susceptibles.

La doxiciclina se emplea para tratar *M. fortuitum* (v. tabla 214-3). Aunque puede emplearse para tratar *Mycobacterium marinum,* se han producido fracasos en el tratamiento de adultos. La dosificación pediátrica se basa en la edad y en el peso. En los niños mayores de 8 años de edad y con un peso inferior a 45 kg, la dosis es de 4,4 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias. La dosificación en niños de mayor peso y adultos es de 100 mg dos veces al día. La doxiciclina está disponible en cápsulas o comprimidos de 50 y 100 mg y en suspensiones de 25 mg/5ml y 50 mg/5ml.

El uso de la doxiciclina en niños está limitado por una discromía permanente de los dientes, que empeora con el empleo a largo plazo. Otros **efectos adversos** son fotosensibilidad, disfunción renal y hepática y esofagitis, que pueden minimizarse mediante la dosificación con grandes volúmenes de líquido. La doxiciclina puede disminuir la eficacia real de los anticonceptivos orales. La rifampicina, la carbamazepina y la fenitoína pueden disminuir la concentración de la doxiciclina.

La monitorización de laboratorio de rutina en el empleo de tandas a largo plazo incluye pruebas de función renal y hepática, así como hemogramas completos.

Macrólidos

La claritromicina y la azitromicina pertenecen a la familia de los macrólidos. La claritromicina es un derivado metoxi de la eritromicina. Los macrólidos actúan mediante la unión a la subunidad 50S de los ribosomas, inhibiendo posteriormente la síntesis de proteínas. Los mecanismos de resistencia de las micobacterias no se conocen bien, pero pueden implicar alteraciones en los sitios de unión. Parece que la claritromicina tiene actividad sinérgica antimicobacteriana cuando se combina con las rifamicinas, el etambutol o la clofazimina.

La claritromicina se emplea ampliamente para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad por el complejo *M. avium* y tiene también actividad frente a *Mycobacterium abscessus, M. fortuitum* y *M. marinum*. La azitromicina tiene diferencias farmacocinéticas significativas en comparación con otros agentes macrólidos, no ha sido bien estudiada y no está indicada en las infecciones micobacterianas. La dosis pediátrica de claritromicina en la profilaxis primaria de las infecciones por el complejo *M. avium* es de 7,5 mg/kg/dosis v.o. administrada en 2 dosis al día sin superar los 500 mg/día. Esta dosis se utiliza para la enfermedad recurrente por el complejo *M. avium* en combinación con etambutol y rifampicina. La dosis del adulto es de 500 mg v.o. dos veces al día como agente único en la profilaxis primaria, o como parte del tratamiento de combinación con etambutol y

booksmedicos.org

Tabla 214-3 Tratamiento de las infecciones por micobacterias no tuberculosas en los niños

MICROORGANISMO	ENFERMEDAD	TRATAMIENTO
ESPECIES DE CRECIMIENTO LENTO		
Complejo *Mycobacterium avium* (MAC); *Mycobacterium haemophilus;*	Linfadenitis	Escisión completa de los ganglios linfáticos; si la escisión es incompleta o la enfermedad es recidivante, claritromicina o azitromicina más etambutol o rifampicina (o rifabutina)
Mycobacterium lentiflavum	Infección pulmonar	Claritromicina o azitromicina más etambutol con rifampicina o rifabutina (resección pulmonar en algunos pacientes que no responden al tratamiento con fármacos). En la enfermedad grave, con frecuencia se incluye una tanda inicial de amikacina o estreptomicina. Los datos clínicos en los adultos corroboran que el tratamiento de 3 ×/semana es tan eficaz como el tratamiento diario, con menor toxicidad. En los pacientes con enfermedad avanzada, los fármacos deben administrarse diariamente
	Diseminada	Véase el texto
Mycobacterium kansasii	Infección pulmonar	Rifampicina más etambutol con isoniazida
	Osteomielitis	Desbridamiento quirúrgico y tratamiento antimicrobiano prolongado usando rifampicina más etambutol con isoniazida
Mycobacterium marinum	Infección cutánea	Trimetoprima-sulfametoxazol, claritromicina o doxiciclina en la enfermedad leve; etambutol con claritromicina o rifampicina en la enfermedad extendida; las lesiones grandes pueden requerir desbridamiento quirúrgico
Mycobacterium ulcerans	Infecciones cutáneas y óseas	Estreptomicina intramuscular y rifampicina oral diarias durante 8 semanas; escisión del tejido
ESPECIES DE CRECIMIENTO RÁPIDO		
Complejo *Mycobacterium fortuitum*	Infección cutánea	El tratamiento inicial de la enfermedad grave es amikacina más cefoxitina o imipenem i.v., seguido de claritromicina, doxiciclina* o trimetoprima-sulfametoxazol o ciprofloxacino, oral, en función de las pruebas de sensibilidad in vitro; puede requerir escisión quirúrgica
	Infección del catéter	Retirada del catéter y amikacina más cefoxitina o imipenem, i.v.; claritromicina, trimetoprima-sulfametoxazol o ciprofloxacino, oral, en función de las pruebas de sensibilidad in vitro
Mycobacterium abscessus	Otitis media	Claritromicina más una tanda inicial de amikacina más cefoxitina; puede requerir desbridamiento quirúrgico en función de las pruebas de sensibilidad in vitro (el 50% son resistentes a la amikacina)
	Infección pulmonar (en fibrosis quística)	En la enfermedad grave, claritromicina, amikacina y cefoxitina en función de las pruebas de sensibilidad in vitro; puede requerir resección quirúrgica
Mycobacterium chelonae	Infección del catéter	Retirada del catéter y tobramicina (inicialmente) más claritromicina
	Infección cutánea diseminada	Tobramicina y ciprofloxacino o linezolid (inicialmente) más claritromicina

*La doxiciclina no debe administrarse a niños menores de 8 años de edad a menos que los beneficios del tratamiento sean mayores que los riesgos de la coloración dental. Sólo el 50% de los aislados de *M. marinum* son sensibles a la doxiciclina.

De la American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America Statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med *175:367-416, 2007.*

rifampicina. Se requiere ajustar la dosis en la insuficiencia renal pero no en la insuficiencia hepática. La claritromicina está disponible en comprimidos de 250 y 500 mg y en suspensiones de 125 mg/5ml y 250 mg/5ml.

El principal **efecto adverso** de la claritromicina son las molestias GI, que incluyen vómitos (6%), diarrea (6%) y dolor abdominal (3%). Otros efectos adversos son alteraciones del gusto, cefaleas y prolongación de QT si se utiliza con anestésicos inhalados, clotrimazol, agentes antiarrítmicos o azoles. La claritromicina debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática.

La monitorización de laboratorio de rutina durante el empleo prolongado de claritromicina incluye pruebas periódicas de enzimas hepáticas. La diarrea es un signo temprano de colitis seudomembranosa.

Trimetoprima-sulfametoxazol

La trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) se formula en un cociente fijo de 1 parte de TMP por 5 partes de SMX. El SMX es una sulfamida que inhibe la síntesis del ácido dihidrofólico al inhibir competitivamente el PABA, de modo similar a la dapsona. La TMP bloquea la producción del ácido tetrahidrofólico y la etapa posterior de biosíntesis de los ácidos nucleicos y proteínas al unirse reversiblemente a la dihidrofolato reductasa. La combinación de los 2 agentes es sinérgica y con frecuencia bactericida.

La TMP-SMX se emplea con frecuencia en tratamiento combinado en la enfermedad micobacteriana (v. tabla 214-3). La dosificación v.o. o i.v. en los pacientes pediátricos es de 15-20 mg TMP/kg/día divididos cada 6-8 horas en las infecciones graves y de 6-12 mg TMP/kg/día divididos cada 12 horas en las infecciones leves. La dosis del adulto es de 160 mg TMP y 800 mg SMX cada 12 horas. En la insuficiencia renal puede ser necesaria la reducción de la dosis. La TMP-SMX está disponible en comprimidos de concentración normal (80/400 mg TMP/SMX) y de doble concentración (160/800 mg TMP/SMX) y en una suspensión de 40 mg TMP y 200 mg SMX/5 ml.

El **efecto adverso** más común de la TMP-SMX es la mielosupresión. Debe emplearse con precaución en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Otros efectos adversos son alteraciones renales, exantema, meningitis aséptica, alteraciones GI (p. ej., pancreatitis, diarrea) y prolongación del intervalo QT si se administra simultáneamente con anestésicos inhalados, azoles o macrólidos.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos mensuales y determinación periódica de electrólitos y creatinina para monitorizar la función renal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis, *Am J Respir Crit Care Med* 167:603-662, 2003.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, *MMWR Recomm Rep* 62(RR–09):1-12, 2013.

Dooley KE, Sterling TR: Treatment of latent tuberculosis infection: challenges and prospects, *Clin Chest Med* 26:313-326, vii, 2005.

Duncan K, Barry CE: Prospects for new antitubercular drugs, *Curr Opin Microbiol* 7:460-465, 2004.

Fortun J, Martin-Davila P, Navas E, et al: Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, *J Antimicrob Chemother* 56:180-185, 2005.

Hampel B, Hullmann R, Schmidt H: Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use—safety report, *Pediatr Infect Dis J* 16:127-129, 160-162, 1997.

Marshall JD, Abdel-Rahman S, Johnson K, et al: Rifapentine pharmacokinetics in adolescents, *Pediatr Infect Dis J* 18:882-888, 1999.

McNeill L, Allen M, Estrada C, et al: Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity, *Chest* 123:102-106, 2003.

Rieder HL: Fourth-generation fluoroquinolones in tuberculosis, *Lancet* 373:1148-1149, 2009.

Samigun M, Santoso B: Lowering of theophylline clearance by isoniazid in slow and rapid acetylators, *Br J Clin Pharmacol* 29:570-573, 1990.

Van Scoy RE, Wilkowske CJ: Antimycobacterial therapy, *Mayo Clin Proc* 74:1038-1048, 1999.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 215

Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

Lindsay A. Hatzenbuehler y Jeffrey R. Starke

La tuberculosis ha causado enfermedad en los seres humanos durante más de 4.000 años y es una de las infecciones más importantes en todo el mundo. La tuberculosis fue reconocida por vez primera como entidad clínica a comienzos del siglo XIX por Schönlein, quien utilizó el término *tuberculosis* en 1830, derivado del término «tubérculo», la lesión de la consunción.

ETIOLOGÍA

El complejo *Mycobacterium tuberculosis* comprende 5 micobacterias íntimamente relacionadas: *M. tuberculosis, Mycobacterium bovis, Mycobacterium africanum, Mycobacterium microti* y *Mycobacterium canetti*. *M. tuberculosis* es la causa más importante de enfermedad tuberculosa en los seres humanos. Los bacilos tuberculosos son bacilos curvos, débilmente grampositivos, pleomorfos, inmóviles y no esporulados, de 1-5 μm de longitud, típicamente esbeltos y ligeramente curvados. Al microscopio pueden aparecer arrosariados o agrupados en grumos. Son aerobios estrictos y crecen en medios sintéticos que contengan glicerol como fuente de carbono y sales de amonio como fuente de nitrógeno (medios de cultivo de Löwenstein-Jensen). Estas micobacterias crecen mejor a 37-41 °C, producen niacina y carecen de pigmentación. Una pared celular rica en lípidos explica la resistencia a los efectos bactericidas de los anticuerpos y el complemento. Un dato característico de todas las micobacterias es la **ácido-alcohol resistencia,** la capacidad para formar complejos estables de micolato con colorantes arilmetanos (cristal de violeta, carbolfucsina, auramina y rodamina). Las micobacterias resisten a la decoloración con etanol y ácido clorhídrico u otros ácidos.

Las micobacterias crecen muy despacio, con un tiempo de generación de 12-24 horas. El aislamiento a partir de especímenes clínicos sobre medios sintéticos sólidos suele tardar 3-6 semanas y el antibiograma requiere 2-4 semanas más. El crecimiento en medio líquido selectivo se puede detectar al cabo de 1-3 semanas, utilizando nutrientes marcados radiactivamente (p. ej., el sistema radiométrico BACTEC), y las susceptibilidades a fármacos se pueden determinar en otros 3-5 días. Una vez detectado el crecimiento micobacteriano, puede determinarse en horas la especie de micobacteria presente mediante análisis por cromatografía líquida de alta presión (que analiza la huella digital de ácidos micólicos de cada especie) o sondas de ADN. El perfil de polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción de las micobacterias es un instrumento útil para el estudio de la epidemiología del parentesco de cepas de tuberculosis tanto en brotes como en epidemiología habitual de la tuberculosis en una comunidad.

TERMINOLOGÍA: EXPOSICIÓN, INFECCIÓN, ENFERMEDAD

Hay tres estadios principales de la tuberculosis: exposición, infección y enfermedad. La exposición significa que un niño ha tenido un contacto significativo («ha compartido el aire») con un adulto o adolescente con tuberculosis infecciosa pero no presenta prueba de infección. En este estadio, la prueba cutánea de la tuberculina (PCT) o el análisis de liberación de interferón γ (IGRA) es negativo, la radiografía de tórax es normal, la exploración física es normal y el niño no presenta signos o síntomas de enfermedad. Sin embargo, el niño puede estar infectado y desarrollar rápidamente la enfermedad tuberculosa, ya que puede no haber habido tiempo suficiente para que se vuelva positiva la PCT o el IGRA. La infección se produce cuando el individuo inhala núcleos goticulares que contienen *M. tuberculosis,* que sobreviven intracelularmente en el interior del pulmón y el tejido linfoide asociado. El distintivo de la infección tuberculosa es una PCT positiva o un resultado positivo en el IGRA. En este estadio, el niño no tiene signos o síntomas, la exploración física es normal y la radiografía de tórax es normal o pone de manifiesto tan sólo granulomas o calcificaciones en el parénquima pulmonar. La enfermedad se produce cuando se vuelven manifiestos los signos o síntomas o las manifestaciones radiológicas causadas por *M. tuberculosis*. No todos los individuos afectados tienen el mismo riesgo de desarrollar la enfermedad. Un adulto inmunocompetente con infección tuberculosa no tratada tiene aproximadamente un riesgo del 5-10% de desarrollar la enfermedad a lo largo de su **vida.** En cambio, un niño infectado menor de 1 año de edad tiene una probabilidad del 40% de desarrollar la enfermedad en el transcurso de 9 meses.

EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud estima que la tuberculosis sigue siendo la segunda causa de muerte por una enfermedad infecciosa en todo el mundo (después del VIH) y que casi una tercera parte de la población mundial (2.500 millones de personas) está infectada por *M. tuberculosis*. Aproximadamente el 95% de los casos de tuberculosis se dan en el mundo en desarrollo. Las cifras más elevadas de casos se dan en Asia, África y la región oriental del Mediterráneo. Se estima que en el año 2013 hubo 8,7 millones de casos incidentes, 12 millones de casos prevalentes y 1,4 millones de muertes por tuberculosis (fig. 215-1). La Organización Mundial de la Salud estima que en 2013 hubo 550.000 casos infantiles y 80.000 muertes asociadas con tuberculosis en niños no infectados por VIH; no se dan estimaciones de los niños infectados por VIH, que probablemente tienen una carga incluso mayor de tuberculosis. La carga global de tuberculosis se ve influida por varios factores: la pandemia del VIH, el desarrollo de tuberculosis multirresistente y el desigual acceso de las poblaciones de ámbitos con pocos recursos económicos en todo el mundo a las pruebas diagnósticas y a un tratamiento médico eficaz.

En EE.UU., las tasas de casos de tuberculosis disminuyeron firmemente durante la primera mitad del siglo XX, mucho antes de la llegada de los fármacos antituberculosos, gracias a la mejora en las condiciones de vida y, probablemente, a una selección genética que favoreció a las personas resistentes al desarrollo de la enfermedad. A finales de la década de 1980 se produjo un resurgimiento de la tuberculosis que se asoció de modo principal con la epidemia del VIH, la transmisión del microorganismo en lugares de concentración de personas, como los centros sanitarios, la enfermedad que se daba en inmigrantes recientes y una mala gestión del control de la tuberculosis en la comunidad. Desde 1992, el número de casos de tuberculosis notificados ha disminuido cada año, y se alcanzó un mínimo registrado de 9.582 casos (tasa de 3,0 casos por 100.000 personas) en 2013 (fig. 215-2). De los casos de 2011, 786 (11%) se produjeron en niños menores de 15 años de edad (tasa de 1,3 por 100.000 personas). A pesar de la disminución de las tasas en toda la nación, las minorías étnicas y las personas nacidas en otros países se ven afectadas de modo desproporcionado por la tuberculosis en EE.UU. En 2011, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) notificaron que el 84% de todos los casos de tuberculosis se dieron en poblaciones de minorías étnicas. La tasa de casos de tuberculosis en asiáticos, negros e hispanos fueron 25,0, 7,3 y 6,6 veces más altas que en los blancos de origen no hispano, respectivamente. La tasa de tuberculosis en las personas no nacidas en EE.UU. fue 11,5 veces mayor que en las personas nacidas en EE.UU. y representó el 62% de todos los casos de tuberculosis en 2011 (fig. 215-3). En la población blanca no hispana las tasas de tuberculosis son máximas en las personas de edad avanzada que contrajeron la infección décadas atrás. Por el contrario, en las poblaciones no blancas, la tuberculosis es muy común en adultos jóvenes y en niños menores de 5 años de edad. El intervalo de edad comprendido entre los 5 y los 14 años se denomina con frecuencia «edad favorecida»; en todas las poblaciones humanas, este grupo tiene la tasa más baja de enfermedad tuberculosa. En los adultos, dos tercios de los casos se dan en varones, pero en la población pediátrica no hay una diferencia significativa por sexo.

En los niños de EE.UU., haber nacido en un país con una tasa elevada de tuberculosis y ser un contacto domiciliario de un caso de tuberculosis local son los factores de riesgo más importantes para padecer la infección tuberculosa. La mayoría de los niños se infectan por *M. tuberculosis* en su hogar por alguna persona próxima a ellos, pero también se han producido brotes de tuberculosis en la infancia en las escuelas elementales y las escuelas de enseñanza secundaria, los jardines de infancia, las residencias y centros de día, las iglesias, los autobuses escolares y los equipos deportivos. Los adultos

booksmedicos.org

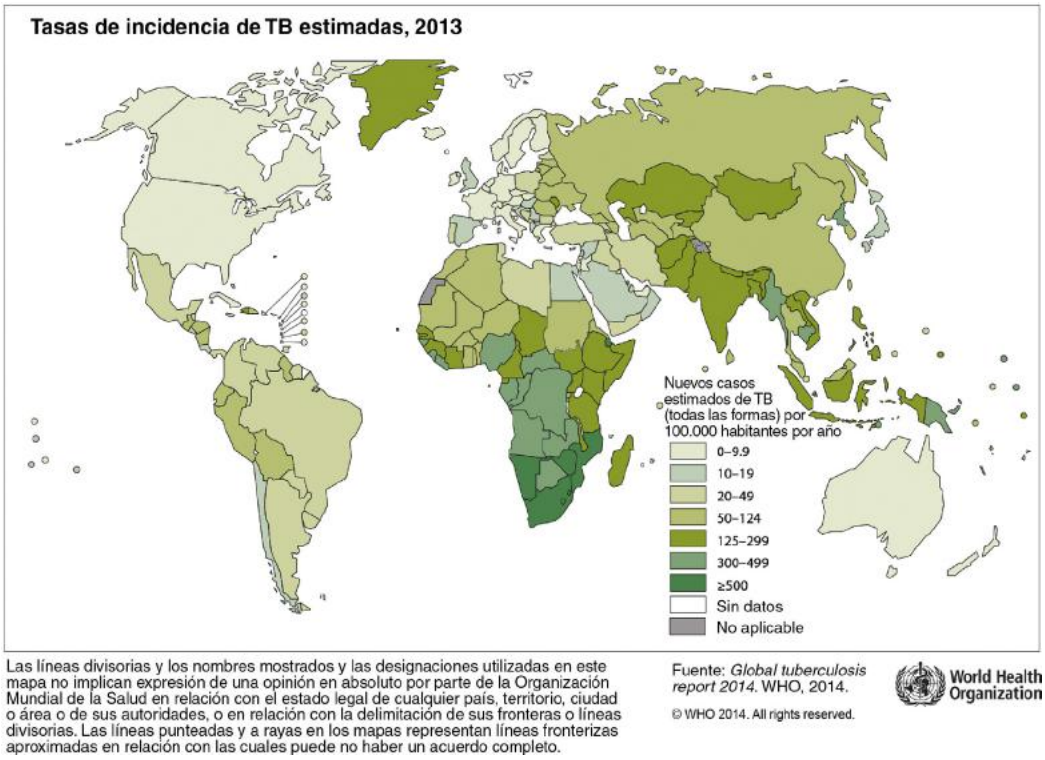

Figura 215-1 Tasas de incidencia de tuberculosis estimadas en 2013. *(De The World Health Organization:* Global tuberculosis report 2014. *Ginebra, 2014, World Health Organization.)*

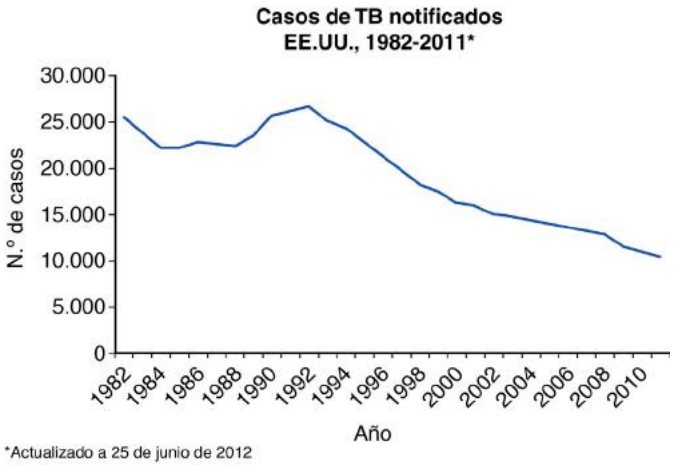

Figura 215-2 Casos de tuberculosis notificados en EE.UU. durante los años 1982-2011. *(Del National Tuberculosis Surveillance System Highlights from 2011 an accompaniment to: Centers for Disease Control and Prevention:* Reported tuberculosis in the United States, 2011. *Atlanta, 2011, U.S. Department of Health and Human Services.)*

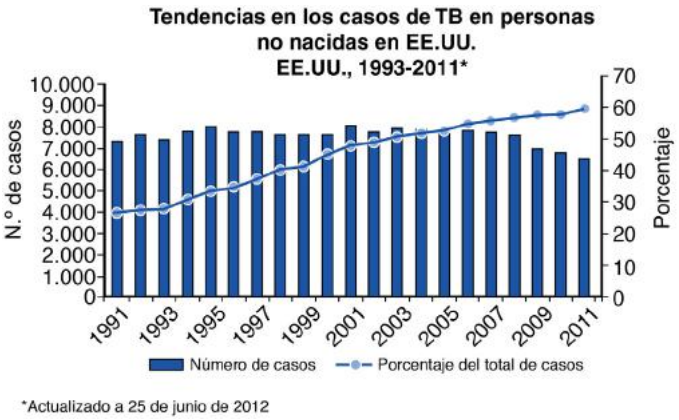

Figura 215-3 Casos de tuberculosis, porcentajes y tasas de casos por 100.000 por etnia hispana y raza no hispana en EE.UU. durante los años 1991-2011. *(De Centers for Disease Control and Prevention:* Reported tuberculosis in the United States, 2011. *Atlanta, 2011, U.S. Department of Health and Human Services.)*

infectados por VIH con tuberculosis pueden transmitir *M. tuberculosis* a los niños, y los niños con infección por VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar la tuberculosis después de la infección. Hay unos grupos específicos en mayor riesgo de contraer la infección tuberculosa y de sufrir la progresión de infección tuberculosa latente (ITBL) a tuberculosis (tabla 215-1).

La incidencia de tuberculosis **resistente a fármacos** ha aumentado de forma drástica en todo el mundo. La estimación de tuberculosis multirresistente es del 4% globalmente, pero se han señalado tasas de incluso el 26% en países de la antigua Unión Soviética. En EE.UU. se notificaron un total de 127 casos en 2011; de ellos, el 85,8% habían nacido en el extranjero (fig. 215-4). La tuberculosis multirresistente se define como resistencia a al menos isoniazida y rifampicina; una tuberculosis extensamente resistente incluye tuberculosis multirresistente más resistencia a cualquiera de las fluoroquinolonas y a al menos 1 de 3 fármacos inyectables (kanamicina, capreomicina, amikacina).

TRANSMISIÓN

La transmisión de *M. tuberculosis* se produce en general a través de núcleos de gotas con moco transportadas por el aire, partículas de 1-5 μm de diámetro que contienen *M. tuberculosis*. La transmisión pocas veces se produce por contacto directo con un exudado infectado o un fómite contaminado. La probabilidad de transmisión aumenta cuando el paciente tiene una extensión de esputo positiva para bacilos ácido-alcohol resistentes, un infiltrado extenso en el lóbulo superior o una cavidad, expectoración copiosa con esputos fluidos y tos intensa y forzada. Los factores medioambientales, como la circulación deficiente del aire, favorecen la transmisión. La mayoría de los adultos ya no transmiten el microorganismo entre varios días y 2 semanas después de iniciar quimioterapia, aunque algunos pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

siguen siendo contagiosos durante muchas semanas. Los niños pequeños con tuberculosis rara vez infectan a otros niños o a adultos. Los bacilos tuberculosos son escasos en las secreciones endobronquiales de los niños con tuberculosis pulmonar y no suele haber tos o ésta carece de la fuerza expulsiva necesaria como para suspender partículas infecciosas del tamaño correcto. Los niños y los adolescentes con tuberculosis pulmonar cavitaria o endobronquial de tipo adulto pueden transmitir el germen. También se produce la transmisión a través del aire de *M. bovis* y *M. africanum*. *M. bovis* puede penetrar la mucosa gastrointestinal o invadir el tejido linfático de la orofaringe si se ingiere un gran número de microorganismos. La infección humana por *M. bovis* es rara en los países desarrollados, ya que la pasteurización de la leche y los programas de control de la tuberculosis eficaces para el ganado vacuno lo evitan. Aproximadamente, el 30% de los casos de tuberculosis infantil con demostración por cultivo en San Diego, California, desde 1990 han sido causados por *M. bovis,* probablemente adquirido por los niños durante visitas a México u otro país con programas de control subóptimos de la tuberculosis veterinaria.

Tabla 215-1 Grupos con alto riesgo de adquirir infección tuberculosa y desarrollar la enfermedad en países con baja incidencia

FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN TUBERCULOSA
Niños expuestos a adultos de alto riesgo
Personas extranjeras procedentes de países con alta prevalencia
Vagabundos
Personas que se inyectan drogas
Residentes o empleados, presentes o pasados, en instituciones correccionales, refugios para vagabundos y residencias
Profesionales sanitarios que atienden a pacientes de alto riesgo (si el control de la infección no es adecuado)
FACTORES DE RIESGO PARA LA PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE A LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA
Lactantes y niños ≤4 años de edad, en particular los <2 años
Adolescentes y adultos jóvenes
Personas coinfectadas con el VIH
Personas con conversión de la prueba cutánea durante 1-2 años previos
Personas inmunodeprimidas, en especial en casos de enfermedad maligna y trasplante de órganos sólidos, tratamientos médicos inmunosupresores como los tratamientos anti-factor de necrosis tumoral, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, silicosis y malnutrición
FACTORES DE RIESGO PARA LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A FÁRMACOS
Antecedentes personales o de contacto de tratamiento de tuberculosis
Contactos con pacientes con tuberculosis resistente a fármacos
Nacimiento o residencia en un país con una tasa elevada de resistencia a fármacos
Mala respuesta al tratamiento estándar
Positividad de las extensiones de esputo (bacilos ácido-alcohol resistentes) o de los cultivos ≥2 meses después de iniciar el tratamiento adecuado

PATOGENIA

El complejo primario (o complejo de Ghon) de la tuberculosis incluye infección local en la puerta de entrada y los ganglios linfáticos regionales que drenan el área. En >98% de los casos dicha puerta de entrada es el pulmón. Los bacilos tuberculosos se multiplican inicialmente dentro de los alveolos y los conductos alveolares. La mayoría de los bacilos mueren, pero algunos sobreviven dentro de macrófagos no activados, que los transportan a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos regionales. Cuando la infección primaria se asienta en el pulmón suele afectar a los ganglios linfáticos hiliares, aunque un foco del lóbulo superior puede drenar en los ganglios paratraqueales. La reacción tisular en el parénquima pulmonar y los ganglios linfáticos se intensifica durante las 2-12 semanas siguientes a medida que aumenta el número de microorganismos y se produce la **hipersensibilidad** tisular. La porción parenquimatosa del complejo primario suele curar por completo, mediante fibrosis o calcificación, después de experimentar necrosis caseosa y encapsulación (fig. 215-5). En ocasiones, esta porción continúa aumentando y produce neumonitis focal y pleuritis. Si la caseificación es intensa, el centro de la lesión se licúa y se vacía en el bronquio asociado, para dejar una cavidad residual.

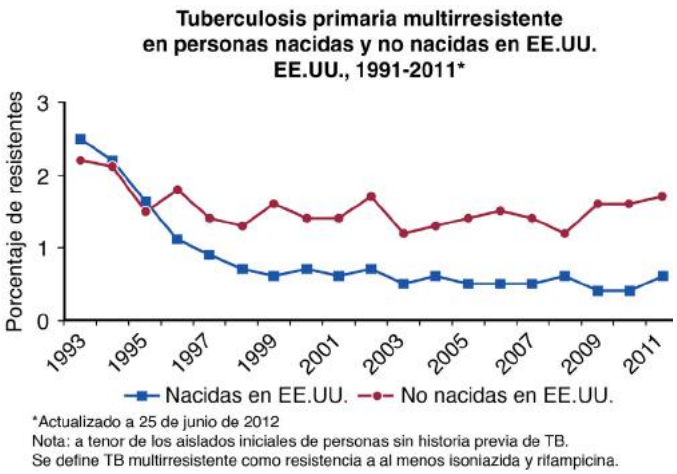

Figura 215-4 Resistencia primaria a isoniazida en personas nacidas y no nacidas en EE.UU. durante los años 1993-2011. *(Del National Tuberculosis Surveillance System Highlights from 2011 an accompaniment to: Centers for Disease Control and Prevention:* Reported tuberculosis in the United States, 20011. *Atlanta, 2011, U.S. Department of Health and Human Services.)*

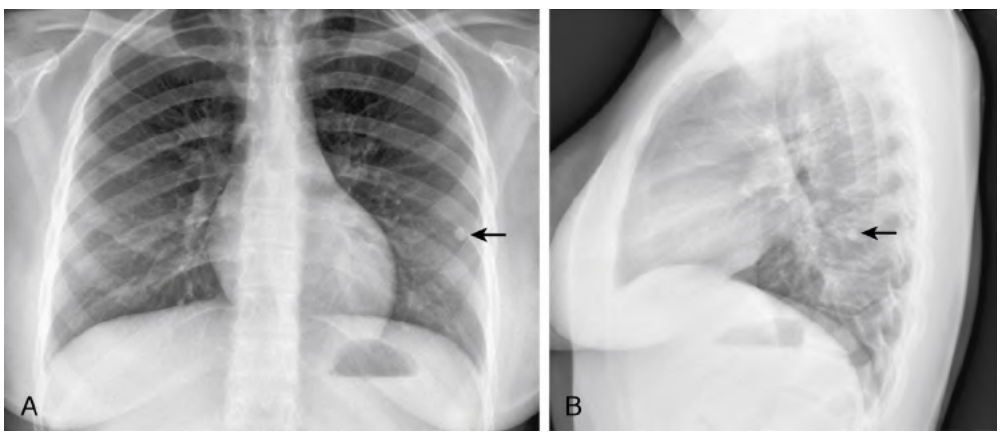

Figura 215-5 **A** y **B,** Radiografías anteroposterior y lateral del tórax de un adolescente que muestran un granuloma calcificado de 7 mm en el lóbulo inferior izquierdo *(flechas). (De Lighter J, Rigaud M: Diagnosing childhood tuberculosis: traditional and innovative modalities,* Curr Probl Pediatr Adolesc Health *Care 39:55-88, 2009.)*

booksmedicos.org

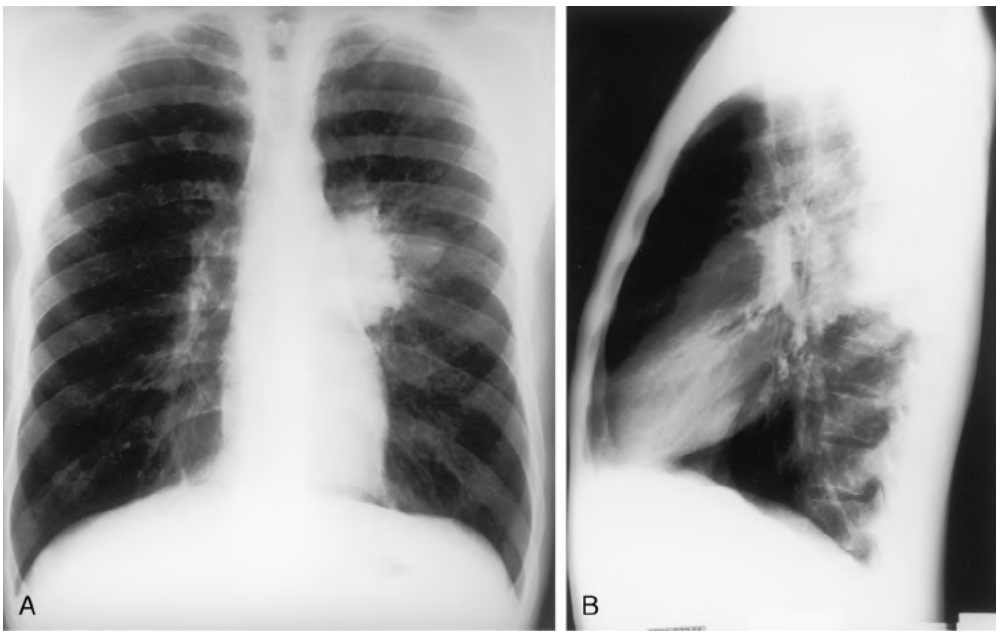

Figura 215-6 Niño de 14 años de edad con tuberculosis primaria demostrada. Proyecciones frontal **(A)** y lateral **(B)** del tórax que muestran hiperinflación, prominente linfadenopatía hiliar izquierda y consolidación alveolar que afecta al segmento posterior del lóbulo superior izquierdo, así como al segmento superior del lóbulo inferior izquierdo. *(De Hilton SVW, Edwards DK, editors:* Practical pediatric radiology, *3.ª ed., Filadelfia, 2003, Saunders, pág. 334.)*

Figura 215-7 Niño de 8 años de edad con historia de tos. La radiografía anteroposterior de tórax muestra linfadenopatías hiliar y paratraqueal derechas acusadas, con patología alveolar que afecta a los campos pulmonares derechos medio e inferior. Éste también era un caso de tuberculosis primaria. *(De Hilton SVW, Edwards DK, editores:* Practical pediatric radiology, *3.ª ed., Filadelfia, 2003, Saunders, pág. 335.)*

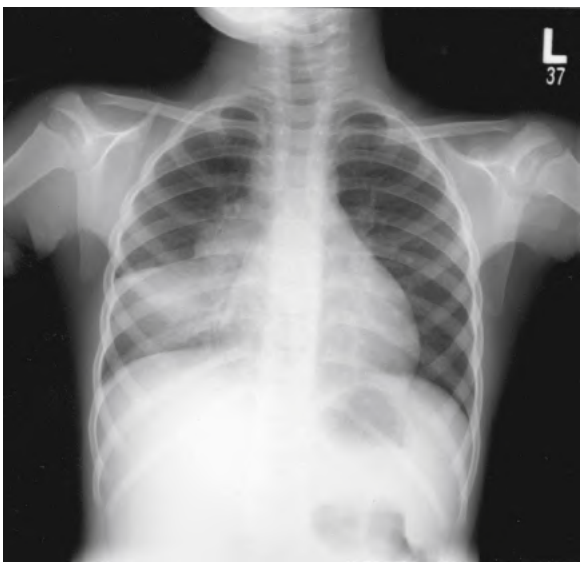

Figura 215-8 Linfadenopatía hiliar derecha y lesiones de colapso-consolidación de tuberculosis primaria en un niño de 4 años de edad.

Los focos de infección en los ganglios linfáticos regionales producen alguna fibrosis y encapsulación, pero la curación suele ser menos completa que en la lesión parenquimatosa. *M. tuberculosis* viable puede persistir durante décadas dentro de esos focos. En la mayoría de los casos de infección tuberculosa inicial, los ganglios linfáticos conservan su tamaño normal. Sin embargo, los ganglios linfáticos hiliares y paratraqueales, que aumentan significativamente de tamaño como parte de la reacción inflamatoria del huésped, pueden comprimir un bronquio regional (figs. 215-6 y 215-7). La obstrucción parcial del bronquio causada por compresión externa puede originar hiperinsuflación del segmento pulmonar distal. La obstrucción completa provoca atelectasia. Los ganglios caseosos inflamados se pueden unir a la pared bronquial y erosionarla, para provocar tuberculosis endobronquial o un tracto fistuloso. El material caseoso causa obstrucción completa del bronquio. La lesión resultante es una combinación de neumonitis y atelectasia y se ha denominado **lesión de colapso-consolidación** o **lesión segmentaria** (fig. 215-8).

Durante el desarrollo del **complejo primario,** los bacilos tuberculosos son transportados a la mayoría de los tejidos del cuerpo. Aunque la siembra de los órganos del sistema reticuloendotelial es habitual, las bacterias suelen proliferar en órganos con condiciones favorables al crecimiento de los gérmenes, como los vértices pulmonares, el encéfalo, los riñones y los huesos. Se produce **tuberculosis diseminada** si el número de bacilos circulantes es grande y la respuesta inmunitaria celular del huésped resulta inadecuada. Con frecuencia, el número de bacilos es pequeño y la diseminación conduce a la aparición de focos metastásicos, clínicamente inaparentes, en muchos órganos. Estos focos remotos suelen encapsularse, pero pueden constituir el origen de la tuberculosis extrapulmonar y de la tuberculosis por reactivación.

El intervalo de tiempo entre la infección inicial y la enfermedad clínicamente aparente es variable. La tuberculosis diseminada y la meníngea son manifestaciones tempranas, que muchas veces se producen a los 2-6 meses de la adquisición. La tuberculosis ganglionar o endobronquial clínicamente significativa suele aparecer al cabo de 3-9 meses. Las lesiones de los huesos y las articulaciones tardan varios años en desarrollarse, mientras que las lesiones renales se pueden poner de manifiesto décadas después de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

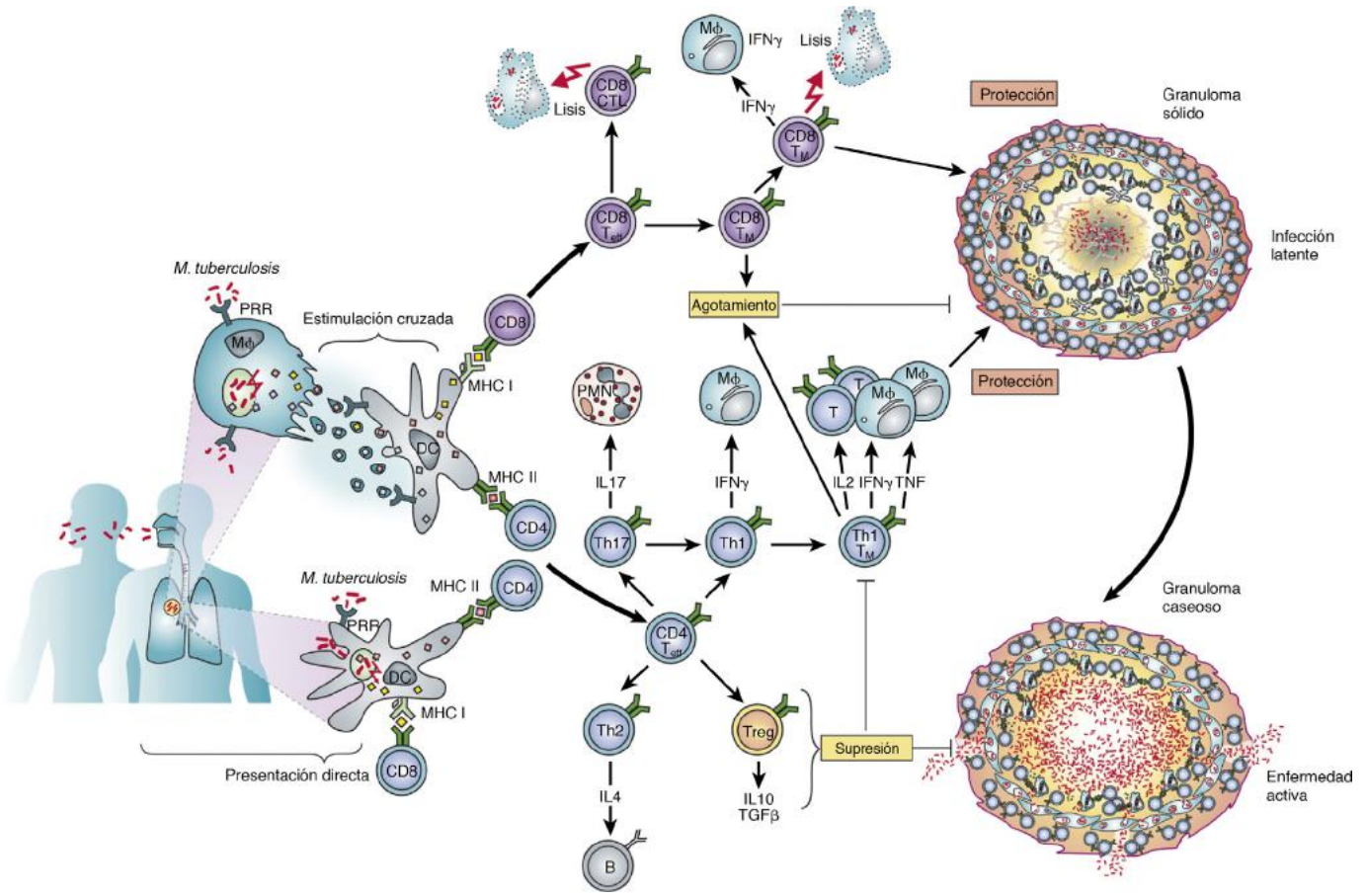

Figura 215-9 Visión de conjunto de la respuesta inmunitaria en la tuberculosis. El control de *Mycobacterium tuberculosis* es principalmente el resultado del eficaz trabajo en equipo entre las poblaciones de las células T y los macrófagos (Mϕ). *M. tuberculosis* sobrevive dentro de los macrófagos y las células dendríticas (DC) en el interior del compartimento fagosómico. Los productos génicos del MHC de clase II están cargados con péptidos micobacterianos que son presentados a las células T CD4. La estimulación de las células T CD8 requiere la carga de las moléculas del MHC I con péptidos micobacterianos en el citosol, ya sea por salida de los antígenos micobacterianos dentro del citosol o por estimulación cruzada, mediante la cual los macrófagos liberan cuerpos apoptóticos que son portadores de péptidos micobacterianos. Las DC captan estas vesículas y se presentan los péptidos. Las células CD4 T colaboradoras (Th) se polarizan en diferentes subpoblaciones. Las DC y los macrófagos expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRR), los cuales reconocen los patrones moleculares en los patógenos. Las células Th1 producen interleucina (IL)-2 por activación de las células T, interferón γ (IFN-γ) o factor de necrosis tumoral (TNF) mediante activación de los macrófagos. Las células Th17, que activan a los granulocitos polimorfonucleares (PMN), contribuyen a la formación temprana de inmunidad protectora en el pulmón después de la vacunación. Las células Th2 y las células T reguladoras (Treg) contrarregulan la protección mediada por las células Th1 a través de la IL-4, el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) o la IL-10. Las células T CD8 producen IFN-γ y TNF, que activan a los macrófagos. Estas células también actúan como linfocitos T citolíticos (CTL) mediante la secreción de perforina y granulisina, que lisan las células del huésped y atacan de forma directa a *M. tuberculosis*. Estas células T efectoras (T_{eff}) son sucedidas por las células T memoria (T_M). Las células T_M producen múltiples citocinas, sobre todo IL-2, IFN-γ y TNF. Durante la inclusión activa en el granuloma sólido, *M. tuberculosis* cae en un estado de latencia y se hace inmune al ataque. El agotamiento de las células T está mediado por las interacciones entre las células T y las DC a través de miembros del sistema 1 de muerte programada. Las células Treg secretan IL-10 y TGF-β, que suprimen a Th1. Este proceso permite la resucitación de *M. tuberculosis*, lo que lleva a la caseificación del granuloma y a la enfermedad activa. B, célula B. *(De Kaufman SHE, Hussey G, Lambert PH: New vaccines for tuberculosis.* Lancet *375:2110-2118, 2010.)*

infección. Las manifestaciones extrapulmonares son más comunes en los niños que en los adultos; se producen en el 25-35% de los niños con tuberculosis y en aproximadamente el 10% de los adultos inmunocompetentes.

La tuberculosis pulmonar que se presenta pasado más de 1 año después de la infección primaria suele deberse a la proliferación endógena de bacilos persistentes en lesiones parcialmente encapsuladas. Esta tuberculosis por reactivación es rara en niños, mientras que resulta habitual en adolescentes y adultos jóvenes. La forma más frecuente es un infiltrado o una cavidad en el vértice de los lóbulos superiores, donde son máximos la tensión de oxígeno y el flujo sanguíneo.

En las personas infectadas por VIH, el riesgo de diseminación de *M. tuberculosis* es muy elevado. La reinfección puede ocurrir también en personas con enfermedad por VIH avanzada o SIDA. En las personas inmunocompetentes, la respuesta a la infección inicial por *M. tuberculosis* suele proporcionar protección contra la reinfección cuando ocurre una nueva exposición. Sin embargo, se ha descrito reinfección exógena en adultos y niños sin compromiso inmunitario en áreas muy endémicas.

Inmunidad

Los trastornos que producen efectos adversos sobre la inmunidad celular predisponen a la progresión de infección a enfermedad tuberculosa. Entre los defectos genéticos específicos asociados con inmunidad celular deficiente en respuesta a las micobacterias se incluyen la deficiencia de receptor B1 de la interleucina-12 y las deficiencias completa y parcial de la cadena 1 del receptor de interferón γ (IFN-γ). La infección tuberculosa se asocia con una respuesta de anticuerpos humorales, que desempeña un papel poco conocido en la defensa del huésped. Poco después de la infección, los bacilos tuberculosos se multiplican en los espacios alveolares libres y en los macrófagos alveolares inactivados. Los sulfátidos de la pared celular micobacteriana inhiben la fusión del fagosoma y los lisosomas del macrófago, y permiten que los microorganismos escapen a la destrucción por las enzimas intracelulares. La **inmunidad mediada por células** se desarrolla 2-12 semanas después de la infección, junto con la hipersensibilidad tisular (fig. 215-9). Una vez que los bacilos entran en los macrófagos, los linfocitos que reconocen a los antígenos micobacterianos proliferan

booksmedicos.org

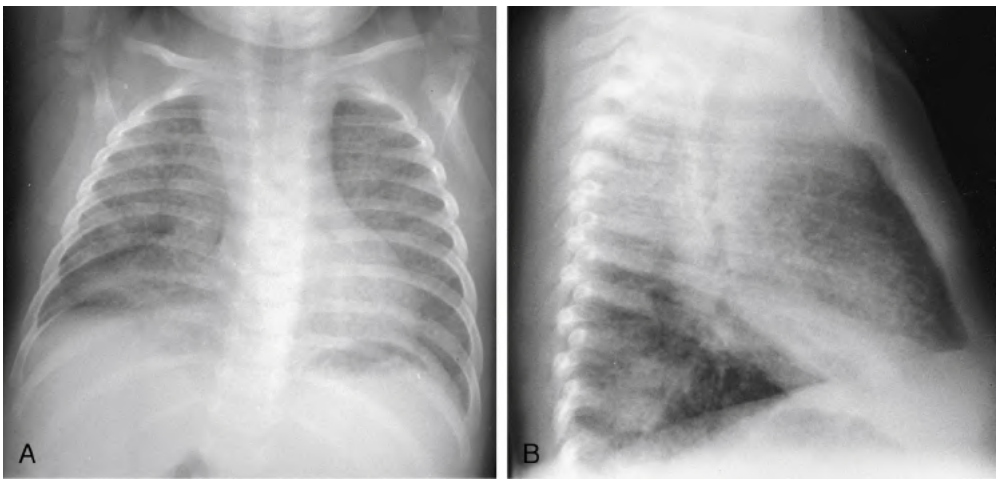

Figura 215-10 Radiografías anteroposterior (A) y lateral (B) del tórax de un lactante con tuberculosis miliar. La madre del niño había incumplido dos veces el tratamiento de tuberculosis pulmonar en los 3 años siguientes al nacimiento de este niño.

y segregan linfocinas y otros mediadores, que atraen a otros linfocitos y macrófagos hacia el área. Ciertas linfocinas activan los macrófagos y hacen que sinteticen concentraciones elevadas de enzimas líticas, con la consiguiente potenciación de su capacidad micobactericida. Un subconjunto definido de linfocitos reguladores, facilitadores y supresores, modula la respuesta inmunitaria. El desarrollo de la inmunidad celular específica evita la progresión de la infección inicial en la mayoría de las personas.

Al parecer, los signos anatomopatológicos en la infección tuberculosa inicial dependen del equilibrio entre la carga de antígenos micobacterianos, la inmunidad mediada por células, que potencia el efecto bactericida intracelular, y la hipersensibilidad tisular, que favorece la muerte extracelular. Cuando la carga de antígenos es pequeña y el grado de hipersensibilidad tisular alto, se inicia la formación de granulomas, por organización de linfocitos, macrófagos y fibroblastos. Cuando tanto la carga de antígeno como la hipersensibilidad son elevadas, la formación del granuloma es menos organizada. La necrosis tisular resulta incompleta, lo que da lugar a la formación de material caseoso. Cuando el grado de sensibilidad tisular es bajo, como sucede con frecuencia en los lactantes y las personas inmunodeprimidas, la reacción es difusa y la infección no se contiene bien, lo que conduce a diseminación y destrucción tisular local. El factor de necrosis tumoral y otras citocinas liberadas por linfocitos específicos favorecen la destrucción celular y el daño tisular en las personas susceptibles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedad pulmonar primaria

El **complejo primario** comprende el foco parenquimatoso pulmonar y los ganglios linfáticos regionales. Alrededor del 70% de los focos pulmonares son subpleurales y es habitual la pleuresía localizada. La inflamación parenquimatosa inicial no suele ser visible en la radiografía de tórax, pero se puede observar un infiltrado localizado inespecífico antes del desarrollo de hipersensibilidad tisular. Todos los segmentos lobares del pulmón experimentan igual riesgo de infección inicial. En el 25% de los casos existen dos o más focos primarios. El dato característico de la tuberculosis primaria en el pulmón es el tamaño relativamente grande de la linfadenitis regional en comparación con el tamaño más o menos pequeño del foco pulmonar inicial (v. figs. 215-6 a 215-8). Conforme se desarrolla la hipersensibilidad retardada, los ganglios linfáticos hiliares continúan aumentando en algunos niños, sobre todo en lactantes, y comprimen el bronquio regional hasta obstruirlo. La secuencia usual es linfadenopatía hiliar, hiperinsuflación focal y después atelectasia. Las sombras radiográficas resultantes se han denominado lesiones de colapso-consolidación o tuberculosis segmentaria (v. fig. 215-8). En raras ocasiones, los nódulos caseosos inflamados se adhieren a la pared endobronquial, la erosionan y causan tuberculosis endobronquial o un tracto fistuloso. El material caseoso obstruye por completo el bronquio, lo que conduce a infiltrado extenso y colapso. El agrandamiento de los ganglios linfáticos subcarinales puede causar compresión del esófago y, en raras ocasiones, una fístula broncoesofágica.

La mayoría de los casos de obstrucción bronquial tuberculosa en niños se resuelven por completo con el tratamiento adecuado. En ocasiones, existe calcificación residual del foco primario o de los ganglios linfáticos regionales, cuya aparición implica que la lesión ha estado presente durante al menos 6-12 meses. La curación del segmento se puede complicar con fibrosis o retracción asociada con bronquiectasia cilíndrica, aunque esta eventualidad es rara.

Los niños pueden presentar neumonía lobular sin un grado elevado de linfadenopatía hiliar. Si la infección primaria produce destrucción progresiva del tejido, la licuefacción del parénquima pulmonar puede conducir a la formación de una cavidad tuberculosa primaria de pared fina. En ocasiones, se producen bullas tuberculosas en los pulmones que, si se rompen, pueden dar lugar a un neumotórax. La erosión de un foco de tuberculosis del parénquima pulmonar dentro de un vaso linfático o sanguíneo puede derivar en la diseminación de los bacilos y en la radiografía de tórax se observará un **patrón miliar** con pequeños nódulos distribuidos uniformemente (fig. 215-10).

Los síntomas y los signos físicos de la tuberculosis pulmonar primaria en niños son sorprendentemente escasos si se considera la intensidad de los cambios radiográficos presentes. Cuando se lleva a cabo una detección de casos activos, hasta un 50% de los lactantes y los niños con tuberculosis pulmonar radiográficamente moderada o grave no presentan signos físicos. Es más probable que los signos y síntomas aparezcan en los lactantes. Los síntomas más frecuentes son tos no productiva y disnea leve. Los síntomas sistémicos, como fiebre, sudores nocturnos, anorexia y disminución de la actividad, son menos frecuentes. Algunos lactantes presentan dificultad para aumentar el peso o desarrollan un verdadero síndrome de retraso del crecimiento, que muchas veces no mejora de forma significativa hasta después de varios meses con tratamiento eficaz. Los signos pulmonares son todavía menos habituales. Algunos lactantes y niños pequeños con obstrucción bronquial presentan sibilancias localizadas o disminución de los sonidos respiratorios, que se pueden acompañar de taquipnea o, en raras ocasiones, dificultad respiratoria. Esos síntomas y signos pulmonares en ocasiones se alivian con antibióticos, lo que sugiere superinfección bacteriana.

Enfermedad pulmonar primaria progresiva

Se produce una complicación de la tuberculosis infantil, rara pero grave, cuando el foco primario aumenta de forma progresiva y forma un centro caseoso grande. La licuefacción puede originar la formación de una cavidad primaria asociada con un número elevado de bacilos tuberculosos. Dicho foco puede desprender restos necróticos en el bronquio adyacente, con la consiguiente diseminación intrapulmonar. En los niños con enfermedad localmente progresiva es frecuente la aparición de signos y síntomas significativos, como fiebre alta, tos intensa con producción de esputos, pérdida de peso y sudores nocturnos. Los signos físicos comprenden disminución de los sonidos respiratorios, estertores

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y matidez o egofonía sobre la cavidad. Con un tratamiento adecuado, el pronóstico de recuperación completa es excelente.

Tuberculosis por reactivación

En adultos, la tuberculosis pulmonar se suele deber a la reactivación endógena de un foco infeccioso formado previamente en algún lugar del organismo. Esta forma de tuberculosis es rara en la infancia, pero puede producirse durante la adolescencia. Los niños con infección tuberculosa curada adquirida cuando tenían menos de 2 años de edad rara vez presentan enfermedad pulmonar crónica por reactivación, que es más habitual en aquellos que adquieren la infección inicial con >7 años de edad. Las localizaciones pulmonares más frecuentes son el foco parenquimatoso original, los ganglios linfáticos o las diseminaciones apicales **(focos de Simon)** establecidas durante la fase hematógena de la infección precoz. Esta forma de enfermedad tuberculosa suele permanecer localizada en los pulmones, porque la respuesta inmunitaria ya establecida impide la mayor diseminación extrapulmonar. Las radiografías suelen mostrar infiltrados extensos o cavidades de paredes gruesas en los lóbulos superiores.

Los niños mayores y los adolescentes con tuberculosis por reactivación experimentan fiebre, anorexia, malestar general, sudoración nocturna, tos productiva, hemoptisis y dolor torácico con más frecuencia que aquéllos con tuberculosis pulmonar primaria. Sin embargo, los hallazgos de la exploración física suelen ser menores o ausentes, incluso en presencia de cavidades o infiltrados grandes. La mayoría de los signos y los síntomas mejoran al cabo de varias semanas con tratamiento eficaz, aunque es posible que la tos persista durante meses. Esta forma de tuberculosis puede ser muy contagiosa si existe expectoración significativa y tos. El pronóstico de recuperación completa es excelente con un tratamiento adecuado.

Derrame pleural

Los derrames pleurales tuberculosos, que pueden ser locales o generalizados, proceden de la descarga de bacilos en el espacio pleural desde un foco pulmonar subpleural o un ganglio linfático caseificado. El derrame pleural local asintomático es tan frecuente en la tuberculosis primaria que se considera parte del complejo primario. Los derrames mayores y clínicamente significativos se producen entre meses y años después de la infección primaria. El derrame pleural tuberculoso es infrecuente en niños menores de 6 años de edad y raro en niños menores de 2 años de edad. Los derrames suelen ser unilaterales, aunque a veces se presentan de forma bilateral. Casi nunca se asocian con una lesión pulmonar segmentaria y son poco habituales en la tuberculosis diseminada. Muchas veces, la anomalía radiográfica es más extensa de lo que sugieren los síntomas y los signos físicos (fig. 215-11).

Figura 215-11 Tuberculosis pleural en una chica de 16 años de edad.

El comienzo clínico de la pleuresía tuberculosa suele ser súbito y se caracteriza por fiebre baja o alta, disnea, dolor torácico con la inspiración profunda y disminución del murmullo vesicular. La fiebre y los demás síntomas pueden durar varias semanas después de comenzar el tratamiento antituberculoso. La PCT sólo resulta positiva en el 70-80% de los casos. El pronóstico es excelente, pero la resolución radiográfica con frecuencia tarda meses. La escoliosis es una complicación rara de los derrames de evolución prolongada.

Es importante analizar el líquido pleural y la pleura para establecer el diagnóstico de pleuresía tuberculosa. El primero suele ser amarillento y sólo rara vez está manchado de sangre. La densidad suele ser de 1,012-1,025, la concentración de proteínas es de 2-4 g/dl y la de glucosa puede ser baja, aunque por lo general permanece en los límites normales-inferiores (20-40 mg/dl). En los casos típicos existen entre varios cientos y varios miles de leucocitos por microlitro, con predominio inicial de células polimorfonucleares, seguidas después por un porcentaje elevado de linfocitos. Las extensiones con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes del líquido pleural rara vez son positivas. Los cultivos del líquido son positivos en <30% de los casos. Es probable que la biopsia de la membrana pleural dé lugar a una tinción o un cultivo positivo para bacilos ácido-alcohol resistentes, y se puede demostrar la formación de granulomas.

Enfermedad pericárdica

La forma más frecuente de tuberculosis cardíaca es la pericarditis. Esta localización es rara y ocurre en el 0,5-4% de los casos de tuberculosis infantil. La pericarditis suele producirse por invasión directa o drenaje linfático desde los ganglios linfáticos subcarinales. Los síntomas de presentación son inespecíficos y pueden comprender febrícula, malestar general y pérdida de peso. En niños, el dolor torácico es inusual. Puede existir roce de fricción pericárdico o tonos cardíacos apagados con pulso paradójico. El líquido pericárdico suele ser serofibrinoso o hemorrágico. La extensión con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes del líquido rara vez muestra el microorganismo, pero los cultivos son positivos en el 30-70% de los casos. El cultivo de muestras de biopsia pericárdica puede ser aún más fructífero y con frecuencia la presencia de granulomas sugiere el diagnóstico. En caso de pericarditis constrictiva puede ser necesario realizar una pericardiectomía parcial o completa.

Enfermedad linfohematógena (diseminada)

Los bacilos tuberculosos se diseminan hasta lugares distantes, entre ellos el hígado, el bazo, la piel y los vértices pulmonares, en todos los casos de infección tuberculosa. La diseminación linfohematógena suele ser asintomática. En ocasiones, algunos pacientes experimentan tuberculosis hematógena prolongada a causa de la liberación intermitente de bacilos tuberculosos cuando un foco caseoso erosiona la pared de un vaso sanguíneo en el pulmón. El cuadro clínico posterior a la diseminación linfohematógena depende de la carga de los microorganismos liberados del foco primario a localizaciones distantes y de la idoneidad de la respuesta inmunitaria del huésped. Aunque el cuadro clínico puede ser agudo, con más frecuencia es indolente y prolongado, con picos de fiebre que acompañan a la liberación del microorganismo en el torrente sanguíneo. Es habitual la afectación de varios órganos, lo que da lugar a hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenitis de los ganglios superficiales o profundos y aparición de tubercúlides papulonecróticas en la piel. También se pueden ver afectados los huesos y las articulaciones o los riñones. La meningitis aparece en etapas tardías de la enfermedad. La afectación pulmonar precoz es sorprendentemente leve, pero se vuelve difusa en caso de infección prolongada.

La forma clínicamente más significativa de tuberculosis diseminada es la **enfermedad miliar,** que ocurre cuando un número masivo de bacilos se liberan hacia el torrente sanguíneo y afectan al menos a 2 órganos. La tuberculosis miliar suele complicar la infección primaria y se produce 2-6 meses después de la infección inicial. Aunque esta forma de enfermedad es más frecuente en lactantes y niños pequeños, también se encuentra en adolescentes y adultos mayores, y se debe a la rotura de una lesión pulmonar primaria hasta entonces cicatrizada. Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis miliar son proteicas y dependen del número de microorganismos diseminados y de los lugares donde se alojen. Las lesiones son con frecuencia más grandes y numerosas en los pulmones, el bazo, el hígado y la médula ósea que en otros órganos. Puesto que esta forma de tuberculosis

booksmedicos.org

es más habitual en lactantes y pacientes desnutridos o inmunodeprimidos, se considera probable que la falta de competencia del sistema inmunitario del huésped también desempeña un papel en la patogenia.

El comienzo de la tuberculosis miliar rara vez es explosivo y el paciente puede presentar un cuadro grave en pocos días. Sin embargo, la mayoría de las veces el comienzo es insidioso, con signos sistémicos precoces, como anorexia, pérdida de peso y fiebre baja. En este período no suele haber signos físicos anormales. En alrededor del 50% de los casos, al cabo de varias semanas se desarrollan linfadenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia, momento en el que puede aumentar la fiebre, aunque la radiografía de tórax suele ser normal y no hay síntomas respiratorios o éstos son poco intensos. Al cabo de varias semanas más, los pulmones pueden aparecer llenos de tubérculos y el paciente muestra disnea, tos, estertores o sibilancias. Cuando se ven por primera vez en la radiografía de tórax (v. fig. 215-10), las lesiones de la tuberculosis miliar suelen ser menores de 2-3 mm de diámetro y confluyen para formar otras más grandes, y a veces producen infiltración extensa. Cuando la enfermedad pulmonar progresa, un síndrome de bloqueo alveolar puede originar dificultad respiratoria franca, hipoxia y neumotórax o neumomediastino. En el 20-40% de los pacientes con enfermedad avanzada se encuentran signos o síntomas de meningitis o peritonitis. La cefalea crónica o recurrente en un paciente con tuberculosis miliar suele indicar meningitis, mientras que el comienzo de dolor o hipersensibilidad en el abdomen es un signo de peritonitis tuberculosa. Las **lesiones cutáneas** comprenden tubercúlides papulonecróticas, nódulos o púrpura. Los tubérculos coroideos ocurren en el 13-87% de los pacientes y son muy específicos para el diagnóstico de tuberculosis miliar. Por desgracia, la PCT es negativa en hasta el 40% de los pacientes con tuberculosis diseminada.

El diagnóstico de tuberculosis diseminada puede ser difícil y requiere un índice elevado de sospecha por parte del clínico. Muchas veces, el paciente se presenta con fiebre de origen desconocido. La sensibilidad de los cultivos precoces de esputo o aspirado gástrico es baja. La biopsia del hígado o la médula ósea, con análisis bacteriológicos e histológicos adecuados, suele proporcionar un diagnóstico precoz. El indicio más importante suele ser la existencia de antecedentes de contacto reciente con un adulto con diagnóstico de tuberculosis contagiosa.

La resolución de la tuberculosis miliar es lenta, incluso con tratamiento adecuado. La fiebre suele disminuir tras 2-3 semanas con quimioterapia, aunque es probable que las anomalías radiográficas torácicas no desaparezcan hasta después de muchos meses. En ocasiones, con la administración de corticoides se acelera el alivio sintomático, sobre todo en los casos con bloqueo de vías respiratorias, peritonitis o meningitis. Con un diagnóstico precoz y la quimioterapia adecuada, el pronóstico es excelente.

Enfermedad del tracto respiratorio superior

La tuberculosis del tracto respiratorio superior es rara en los países desarrollados, aunque todavía persiste en los subdesarrollados. Los niños con tuberculosis laríngea presentan tos similar a la del crup, molestias faríngeas, ronquera y disfagia. La mayoría de ellos sufren enfermedad pulmonar extensa de los lóbulos superiores, aunque en ocasiones presentan el trastorno laríngeo primario con radiografía torácica normal. La tuberculosis del oído medio se debe a la aspiración de secreciones pulmonares infectadas al interior del mismo o a diseminación hematógena en niños mayores. Los signos y síntomas más frecuentes consisten en otorrea unilateral indolora, acúfenos, hipoacusia, parálisis facial y perforación timpánica, y en ocasiones se puede producir aumento de tamaño de los ganglios linfáticos de las cadenas preauricular o cervical anterior. El diagnóstico es difícil, puesto que las tinciones y los cultivos de líquido ótico suelen resultar negativos y la histología del tejido afectado suele mostrar inflamación aguda y crónica inespecífica sin formación de granulomas.

Enfermedad ganglionar

La tuberculosis de los ganglios linfáticos superficiales, conocida frecuentemente como **escrófula,** es la forma más habitual de tuberculosis extrapulmonar en niños (fig. 215-12). Históricamente, la escrófula solía deberse a la ingesta de leche de vaca no pasteurizada cargada con *M. bovis*. En la actualidad, los casos se producen 6-9 meses después de la infección inicial por *M. tuberculosis,* aunque algunos casos aparecen años más tarde. Existe afectación de los ganglios amigdalinos, cervicales anteriores, submandibulares y supraclaviculares, secundaria a la extensión de una lesión primaria de los campos pulmonares superiores o del abdomen. La infección de los ganglios de las regiones inguinales, epitrocleares o axilares se debe a linfadenitis regional asociada con tuberculosis de la piel o del sistema esquelético. El aumento de tamaño de los ganglios se suele producir de forma gradual en las etapas tempranas de la enfermedad ganglionar. Son firmes pero no duros, pequeños e indoloros. Muchas veces se notan fijos al tejido subyacente o suprayacente. La enfermedad suele ser **unilateral,** pero cabe la posibilidad de afectación bilateral, debido a los patrones de drenaje cruzado de los vasos linfáticos en el tórax y la región inferior del cuello. Conforme progresa la infección, afecta a varios ganglios, lo que da lugar a una masa de ganglios adheridos. No suele haber signos y síntomas sistémicos, aparte de la febrícula. La PCT suele ser positiva, pero la radiografía de tórax resulta normal en el 70% de los casos. El comienzo de la enfermedad es en ocasiones más agudo, con un agrandamiento rápido de los ganglios linfáticos, hipersensibilidad y fluctuación y fiebre elevada. La presentación inicial rara vez consiste en una masa fluctuante sobre una zona con celulitis o cambios de la coloración cutánea.

Figura 215-12 TC axial de cuello de un niño de 8 años de edad que muestra una linfadenopatía cervical derecha calcificada *(flecha negra)* con inflamación amigdalina *(flecha blanca). (De Lighter J, Rigaud M: Diagnosing childhood tuberculosis: traditional and innovative modalities,* Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care *39:55-88, 2009.)*

La tuberculosis ganglionar se puede resolver sin tratamiento, pero la mayoría de las veces progresa a caseificación y necrosis. La cápsula del nódulo se rompe y la infección se extiende a los ganglios adyacentes, lo que suele conducir a formación de tractos sinusales de drenaje, que pueden requerir eliminación quirúrgica. Por lo general, la linfadenitis tuberculosa puede diagnosticarse mediante aspiración con aguja fina del ganglio y responde bien al tratamiento antituberculoso, aunque los ganglios linfáticos no recuperan el tamaño normal durante meses o incluso años. La extirpación quirúrgica no siempre es necesaria y debe combinarse con la medicación antituberculosa, puesto que la enfermedad de los ganglios linfáticos sólo representa una parte de la infección sistémica.

El diagnóstico definitivo de adenitis tuberculosa suele requerir confirmación histológica o bacteriológica, que se obtiene mejor mediante aspiración con aguja fina para cultivo, tinción y estudio histológico. Si la aspiración con aguja fina resulta infructuosa para establecer el diagnóstico, entonces está indicada la biopsia por escisión del ganglio afectado. El cultivo del tejido ganglionar sólo revela microorganismos en alrededor del 50% de los casos. Otros muchos procesos pueden confundirse con adenitis tuberculosa, como infección por micobacterias no tuberculosas (MBNT),

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

enfermedad por arañazo de gato *(Bartonella henselae),* tularemia, brucelosis, toxoplasmosis, infección piógena o causas no infecciosas, como tumores, quistes de la hendidura branquial e higroma quístico. El problema más frecuente radica en diferenciar entre infección por *M. tuberculosis* y linfadenitis causada por MBNT en áreas geográficas donde las MBNT son frecuentes. Ambos trastornos se suelen asociar con radiografía de tórax normal y PCT positiva. Un indicio importante para el diagnóstico de adenitis tuberculosa es el enlace epidemiológico con un adulto con diagnóstico de tuberculosis contagiosa. En zonas geográficas donde ambas enfermedades son habituales, puede requerirse el cultivo del tejido afectado para establecer la causa exacta de la enfermedad.

Enfermedad del sistema nervioso central

La tuberculosis del sistema nervioso central (SNC) es la complicación más seria en niños y provoca la muerte si no se administra un tratamiento rápido y adecuado. La meningitis tuberculosa se suele deber a la formación de una lesión caseosa metastásica en la corteza cerebral o en las meninges durante la fase de diseminación linfohematógena de la infección primaria. La lesión inicial aumenta de tamaño y descarga un pequeño número de bacilos tuberculosos en el espacio subaracnoideo. El exudado gelatinoso resultante infiltra los vasos sanguíneos corticomeníngeos y produce inflamación, obstrucción y el consiguiente infarto de la corteza cerebral. El tronco del encéfalo suele ser el sitio de mayor afectación, lo que explica la frecuente disfunción asociada de los pares craneales III, VI y VII. El exudado también interfiere en el flujo normal del líquido cefalorraquídeo (LCR) hacia y desde el sistema ventricular a nivel de las cisternas basilares, lo que conduce a hidrocefalia comunicante. La combinación de vasculitis, infarto, edema cerebral e hidrocefalia origina lesiones graves, que pueden ocurrir de forma gradual o con rapidez. Las anomalías profundas que se producen en el metabolismo electrolítico por pérdida de sal o a causa del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética también contribuyen a la fisiopatología de la meningitis tuberculosa.

La meningitis tuberculosa complica alrededor del 0,3% de las infecciones tuberculosas no tratadas en niños. Suele producirse entre los 6 meses y los 4 años de edad, aunque en ocasiones ocurre muchos años después de la infección primaria al romperse 1 o más tubérculos subependimarios y descargar bacilos tuberculosos en el espacio subaracnoideo. La progresión clínica de la meningitis tuberculosa puede ser rápida o gradual. El primer caso es más frecuente en lactantes y niños pequeños, que pueden experimentar síntomas durante sólo varios días antes del comienzo de la hidrocefalia aguda, las convulsiones y el edema cerebral. Lo más habitual es que los signos y síntomas progresen con lentitud durante semanas y se dividen en 3 fases.

La **1.ª fase,** que en los casos típicos dura 1-2 semanas, se caracteriza por síntomas inespecíficos, como fiebre, cefalea, irritabilidad, somnolencia y malestar general. No hay signos neurológicos focales, aunque los lactantes pueden experimentar estancamiento o retroceso de las marcas del desarrollo. La **2.ª fase** suele comenzar de modo más brusco. Las manifestaciones más frecuentes comprenden letargo, rigidez de la nuca, convulsiones, positividad de los signos de Kernig y Brudzinski, hipertonía, vómitos, parálisis de pares craneales y otros signos neurológicos focales. La enfermedad clínica acelerada suele guardar relación con el desarrollo de hidrocefalia, hipertensión intracraneal y vasculitis. Algunos niños no muestran signos de irritación meníngea, aunque sí de encefalitis, como desorientación, trastornos del movimiento o alteración del habla. La **3.ª fase** está marcada por coma, hemiplejía o paraplejía, hipertensión, postura de descerebración, deterioro de los signos vitales y, en último término, muerte.

El pronóstico de la meningitis tuberculosa está estrechamente relacionado con la fase clínica de la enfermedad en el momento de iniciar el tratamiento. La mayoría de los pacientes en la 1.ª fase tienen una evolución excelente, mientras que la mayor parte de los pacientes en la 3.ª fase que sobreviven sufren secuelas permanentes, entre ellas ceguera, sordera, paraplejía, diabetes insípida o retraso mental. El pronóstico de los lactantes jóvenes es en general peor que el de los niños de mayor edad. Es obligatorio el tratamiento antituberculoso en cualquier niño con meningitis basilar e hidrocefalia, parálisis de pares craneales o ictus sin otra etiología aparente. Muchas veces, la clave para establecer el diagnóstico correcto es la identificación de un adulto en contacto con el niño que sufre tuberculosis contagiosa. Debido al corto período de incubación de la meningitis tuberculosa, aún no se ha diagnosticado en muchos casos la enfermedad en el adulto.

Al principio de su curso, el diagnóstico de esta enfermedad puede ser difícil y requiere un grado alto de sospecha por parte del clínico. La PCT es negativa en hasta el 50% de los casos y la radiografía de tórax es normal en el 20-50% de los niños afectados. La prueba de laboratorio más importante para diagnosticar meningitis tuberculosa es el análisis y el cultivo del líquido cefalorraquídeo obtenido mediante punción lumbar. El número de leucocitos en el LCR suele ser de 10-500 células/μl. Al principio se pueden encontrar leucocitos polimorfonucleares, pero en la mayoría de los casos predominan los linfocitos. La concentración de glucosa en el LCR es típicamente <40 mg/dl y rara vez <20 mg/dl, y hay un aumento de la concentración de proteínas, que puede ser muy elevada (400-5.000 mg/dl), por hidrocefalia y bloqueo espinal. Aunque el LCR lumbar es macroscópicamente anómalo, el análisis del LCR ventricular puede revelar niveles químicos y recuento de células normales, debido a que ese líquido se obtiene desde un sitio proximal a la inflamación y la obstrucción. Al inicio de la 1.ª fase, el LCR puede parecerse al de la meningitis aséptica viral y tarda varias semanas en alcanzar perfiles más graves. El éxito del examen microscópico del LCR con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes y del cultivo para micobacterias guarda relación directa con el volumen de la muestra de LCR. No es probable que el análisis o el cultivo de pequeñas cantidades de LCR demuestren la presencia de *M. tuberculosis*. Cuando se pueden obtener 5-10 ml de LCR lumbar, la tinción ácido-alcohol resistente del sedimento es positiva en hasta el 30% de los casos y el cultivo lo es en el 50-70% de los casos. La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del LCR puede mejorar el diagnóstico. Los cultivos de otros líquidos orgánicos pueden contribuir a la confirmación del diagnóstico.

Los estudios radiográficos pueden ayudar en el diagnóstico de la meningitis tuberculosa. Durante las primeras fases de la enfermedad es posible que la TC y la RM del encéfalo de pacientes con meningitis tuberculosa sean normales. A medida que la enfermedad progresa, el refuerzo basal y la hidrocefalia comunicante con signos de edema cerebral o isquemia focal precoz son los hallazgos más frecuentes. Algunos niños pequeños con meningitis tuberculosa tienen uno o varios tuberculomas clínicamente silentes, que la mayoría de las veces se localizan en la corteza cerebral o en el tálamo.

Otra manifestación de la tuberculosis del SNC es el **tuberculoma,** una masa de tipo tumoral producida por agregación de los tubérculos caseosos que suele manifestarse clínicamente como un tumor encefálico. Los tuberculomas son responsables de hasta el 30% de los tumores encefálicos en algunas áreas del mundo, pero resultan raros en Norteamérica. En adultos suelen tener una localización supratentorial y en niños infratentorial, en la base del encéfalo, cerca del cerebelo (fig. 215-13). Las lesiones

Figura 215-13 Resonancia magnética del cerebro de un niño de 3 años de edad que muestra múltiples tuberculomas protuberanciales.

booksmedicos.org

suelen ser únicas, aunque a veces se encuentran varias. Los síntomas más frecuentes consisten en cefalea, fiebre, hallazgos neurológicos focales y convulsiones. Por lo general, la PCT es positiva, pero la radiografía de tórax se suele mantener normal. A veces es necesario realizar la escisión quirúrgica para diferenciar entre tuberculoma y otras masas encefálicas. Sin embargo, la extirpación quirúrgica no es necesaria, ya que la mayoría de los tuberculomas se resuelven con tratamiento médico. Durante las 1.as semanas o en el período postoperatorio inmediato se suelen administrar corticoides para disminuir el edema cerebral. En la TC o la RM del encéfalo, los tuberculomas suelen aparecer como lesiones bien delimitadas, rodeadas por una cantidad significativa de edema. El refuerzo por el medio de contraste es con frecuencia impresionante y puede dar a la lesión un aspecto con forma de anillo. Desde la introducción de la TC, se ha reconocido el desarrollo paradójico de tuberculomas en pacientes con meningitis tuberculosa en tratamiento con quimioterapia, en último término eficaz. La causa y la naturaleza de estos tuberculomas se conocen mal, pero se sabe que no representan fracasos del tratamiento antimicrobiano. Esta posibilidad se debe considerar siempre que el estado de un niño con meningitis tuberculosa se deteriore o aparezcan signos neurológicos focales mientras está recibiendo tratamiento. Los corticoides contribuyen al alivio de los signos y los síntomas, en ocasiones intensos. Estas lesiones pueden persistir durante meses o años.

Enfermedad cutánea

La tuberculosis cutánea es rara en EE.UU., pero tiene una distribución mundial y representa el 1-2% de los casos de tuberculosis (v. cap. 665).

Enfermedad ósea y articular

La infección tuberculosa de los huesos y las articulaciones es más frecuente en las vértebras. La manifestación clínica de la espondilitis tuberculosa es la progresión hasta la enfermedad de Pott, en la que la destrucción de los cuerpos vertebrales conduce a cifosis con deformidad en forma de joroba (v. cap. 679.4). La tuberculosis esquelética representa una complicación tardía de la enfermedad y se ha convertido en una entidad rara desde la introducción de fármacos antituberculosos eficaces, pero es más frecuente en niños que en adultos. Las lesiones óseas tuberculosas pueden recordar a las infecciones piogénicas y micóticas, o a los tumores óseos. Es posible la afectación ósea multifocal. La biopsia ósea resulta esencial para confirmar el diagnóstico. Por lo general, no se requiere una intervención quirúrgica para obtener la curación, y el pronóstico es excelente con un tratamiento médico adecuado.

Enfermedad abdominal y gastrointestinal

La tuberculosis de la cavidad oral o de la faringe es muy inusual. La lesión más frecuente es una úlcera indolora en la mucosa, el paladar o las amígdalas, con adenopatías regionales. Rara vez se ha descrito tuberculosis de la glándula parótida en países endémicos. La afectación esofágica es poco frecuente en niños, pero se puede asociar con una fístula traqueoesofágica en lactantes. Estas formas de tuberculosis suelen estar relacionadas con enfermedad pulmonar extensa y deglución de secreciones respiratorias infecciosas. Cuando no hay enfermedad pulmonar, se producen por extensión desde ganglios linfáticos mediastínicos o peritoneales.

La peritonitis tuberculosa, más frecuente en varones jóvenes, es poco habitual en adolescentes y aún más rara en niños. La forma generalizada se puede deber a diseminación hematógena subclínica o miliar y la localizada está causada por extensión directa desde un ganglio linfático abdominal, un foco intestinal o lesiones tuberculosas genitourinarias. Rara vez, los ganglios linfáticos, el epiplón y el peritoneo se apelmazan, y es posible palparlos como una masa indolora, irregular y pastosa. Las manifestaciones típicas comprenden dolor o hipersensibilidad abdominal, ascitis, anorexia y fiebre baja. La PCT suele ser positiva. El diagnóstico se puede confirmar mediante paracentesis, con tinciones y cultivos adecuados, pero este procedimiento se debe realizar con cuidado extremo, para evitar la punción de un asa intestinal adherida al epiplón.

La enteritis tuberculosa se debe a la diseminación hematógena o la deglución de bacilos tuberculosos procedentes de los pulmones del propio paciente. El yeyuno y el íleon, cerca de las placas de Peyer, y el apéndice son los puntos afectados con más frecuencia. Las lesiones típicas consisten en úlceras superficiales que causan dolor, diarrea o estreñimiento, pérdida de peso y febrícula. La adenitis mesentérica suele complicar el cuadro. Las adenopatías pueden causar obstrucción intestinal o erosionar el epiplón para provocar una peritonitis generalizada. La presentación clínica de la enteritis tuberculosa es inespecífica y similar a otras infecciones y trastornos causantes de diarrea. La enfermedad se debe sospechar en cualquier niño con molestias gastrointestinales crónicas y PCT o IGRA positivos. Para confirmar el diagnóstico suele ser necesaria la biopsia con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes y el cultivo de las lesiones.

Enfermedad genitourinaria

La tuberculosis renal es rara en niños debido a que tiene un período de incubación mínimo de varios años. Los bacilos tuberculosos suelen alcanzar el riñón durante la diseminación linfohematógena. Con frecuencia se recuperan microorganismos en la orina de pacientes con tuberculosis miliar y, en algunos casos, de tuberculosis pulmonar, sin que exista enfermedad renal parenquimatosa. En la tuberculosis renal verdadera se desarrollan pequeños focos caseosos dentro del parénquima renal, que liberan *M. tuberculosis* hacia los túbulos. Se forma una gran masa cerca de la corteza renal, que descarga bacterias a través de una fístula dentro de la pelvis renal. La infección se extiende después localmente a los uréteres, la próstata o los epidídimos. La tuberculosis renal suele ser clínicamente silente en sus estadios tempranos, sólo caracterizada por piuria estéril y hematuria microscópica. A medida que progresa la enfermedad aparecen disuria, dolor en los flancos o el abdomen y hematuria macroscópica. En muchos casos se produce superinfección por otras bacterias y puede retrasarse el reconocimiento de la tuberculosis subyacente. La enfermedad se puede complicar con hidronefrosis o estenosis ureteral. Los cultivos de orina para *M. tuberculosis* son positivos en un 80-90% de los casos, y la tinción ácido-alcohol resistente del sedimento de grandes volúmenes de orina es positiva en el 50-70% de los pacientes. La PCT resulta negativa en hasta el 20% de los pacientes. La urografía o una TC suelen revelar lesiones de masa, dilatación de los uréteres proximales, varios pequeños defectos de llenado e hidronefrosis, si existe estenosis ureteral. La mayoría de las veces la enfermedad es unilateral.

La tuberculosis del tracto genital es infrecuente en chicos y chicas prepúberes. Esta localización se suele deber a diseminación linfohematógena, aunque en ocasiones se produce por extensión directa desde el tracto digestivo o el hueso. Las adolescentes pueden desarrollar tuberculosis del tracto genital durante la infección primaria. Los órganos afectados con más frecuencia son las trompas de Falopio (90-100% de los casos), el endometrio (50%), los ovarios (25%) y el cérvix (5%). Los síntomas más habituales consisten en dolor abdominal bajo y dismenorrea o amenorrea. No suele haber manifestaciones sistémicas y la radiografía de tórax es normal en la mayoría de los casos. Por lo general, la PCT es positiva. En los chicos adolescentes, la tuberculosis genital causa epididimitis u orquitis. La enfermedad se suele manifestar como una tumefacción nodular unilateral e indolora en el escroto. La afectación del glande es muy rara. La presencia de anomalías genitales y una PCT positiva son sugestivas de tuberculosis del tracto genital en los adolescentes, tanto varones como mujeres.

Embarazo y recién nacido

La tuberculosis pulmonar y particularmente la extrapulmonar distinta de la linfadenitis en una mujer embarazada se asocia con un mayor riesgo de prematuridad, retraso en el crecimiento fetal, bajo peso al nacer y mortalidad perinatal. La tuberculosis congénita es infrecuente porque el resultado más común de la tuberculosis del tracto genital femenino es la infertilidad. La infección primaria en la madre inmediatamente antes o durante el embarazo es más probable que cause infección congénita que la reactivación de una infección previa. La transmisión congénita suele producirse a partir de una lesión en la placenta a través de la vena umbilical, cuando los bacilos tuberculosos infectan el hígado fetal, donde puede producirse un foco primario con afectación ganglionar periportal. Los microorganismos pasan a través del hígado a la circulación principal fetal e infectan muchos órganos. Los bacilos en el pulmón suelen permanecer latentes hasta después del nacimiento, cuando aumentan de modo significativo la oxigenación y la circulación pulmonar. La tuberculosis congénita puede estar causada también por la aspiración o ingestión de líquido amniótico infectado. Sin embargo, la vía de infección más frecuente para el neonato es la transmisión aérea posnatal a partir de un adulto con tuberculosis pulmonar infecciosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Enfermedad perinatal

Los síntomas de tuberculosis congénita se pueden presentar al nacer, aunque por lo general comienzan hacia la 2.ª o la 3.ª semana de vida. Entre los signos y síntomas más habituales se incluyen dificultad respiratoria, fiebre, hepatomegalia o esplenomegalia, dificultad para alimentarse, letargo o irritabilidad, adenopatías, distensión abdominal, retraso del crecimiento, exudado ótico y lesiones cutáneas. Las manifestaciones clínicas varían en relación con la localización y el tamaño de las lesiones caseosas. En muchos lactantes, la radiografía de tórax es anormal, la mayoría de las veces con un patrón miliar. Algunos lactantes sin signos pulmonares al principio de la enfermedad desarrollan más tarde anomalías intensas, radiográficas y clínicas. Es frecuente la aparición de adenopatías hiliares y mediastínicas y de infiltrados pulmonares. El 30-50% de los pacientes presentan adenopatías generalizadas y meningitis.

En recién nacidos, la presentación clínica de la tuberculosis es similar al cuadro causado por la sepsis bacteriana y por otras infecciones congénitas, como sífilis, toxoplasmosis y citomegalovirus. El diagnóstico se debe sospechar en un lactante con signos y síntomas de infección bacteriana o congénita, cuya respuesta al tratamiento antibiótico y de soporte sea mala y en el que la evaluación para otras infecciones no revele datos significativos. El indicio más importante para el diagnóstico rápido de la tuberculosis congénita es la existencia de antecedentes maternos o familiares de tuberculosis. Muchas veces, la enfermedad de la madre sólo se descubre después de sospechar el diagnóstico del recién nacido. En lactantes, al principio la PCT es negativa, pero se puede convertir en positiva al cabo de 1-3 meses. La tinción ácido-alcohol resistente positiva del aspirado gástrico recogido a primera hora de la mañana en un neonato suele indicar tuberculosis. Puede ser útil realizar tinciones ácido-alcohol resistentes directas del exudado del oído medio, la médula ósea, el aspirado traqueal o el tejido obtenido por biopsia (en especial del hígado). El LCR debe analizarse, cultivarse y enviarse para análisis de PCR. La tasa de mortalidad de la tuberculosis congénita sigue siendo muy elevada por el retraso en el diagnóstico; si éste es precoz y se administra la quimioterapia adecuada la recuperación es completa en muchos niños.

Enfermedad en niños infectados por VIH

La mayoría de los casos de tuberculosis en niños infectados por VIH se han observado en países subdesarrollados. Sin embargo, la tasa de enfermedad tuberculosa en niños infectados por VIH no tratados es 30 veces superior a la de los niños no infectados por VIH en EE.UU. El diagnóstico de tuberculosis en un niño infectado por VIH puede ser difícil, debido a que la prueba de reactividad cutánea puede resultar negativa (también con IGRA negativo), la confirmación por cultivo es difícil y las manifestaciones clínicas de la tuberculosis son similares a las de otras muchas infecciones y diversos trastornos relacionados con el VIH. La tuberculosis en los niños infectados por VIH es con frecuencia más grave y progresiva y suele afectar a órganos extrapulmonares. Los hallazgos radiográficos son similares a los de los niños con sistema inmunológico normal, pero resultan más habituales la enfermedad lobular y la cavitación pulmonar. Los síntomas respiratorios inespecíficos, la fiebre y la pérdida de peso representan las manifestaciones más frecuentes. Las tasas de tuberculosis resistente a los fármacos tienden a ser más elevadas en los adultos con VIH y probablemente lo sean también en niños infectados por este virus. La enfermedad recurrente y la recidiva se dan más frecuentemente en niños infectados por VIH. El pronóstico es generalmente bueno si la enfermedad tuberculosa no está muy avanzada en el momento del diagnóstico y se dispone de fármacos antituberculosos adecuados.

La tasa de mortalidad de los niños con VIH y tuberculosis es elevada, en especial cuando el recuento de linfocitos CD4 disminuye. En los adultos, la respuesta inmunitaria frente a la infección tuberculosa parece potenciar la replicación del VIH y acelerar la supresión inmunológica causada por el virus. Este aumento de las tasas de mortalidad se atribuye a la infección progresiva por VIH más que a la tuberculosis. Por tanto, los niños con VIH y exposición potencial y/o infección reciente deben evaluarse sin retraso y tratarse si se diagnostica la tuberculosis. Y a la inversa, se deben hacer pruebas para infección simultánea por VIH en todos los niños con enfermedad tuberculosa.

Los niños con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) están en situación de alto riesgo de desarrollo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI). Se debe sospechar SIRI en los pacientes que experimenten un empeoramiento de los síntomas de la tuberculosis mientras están siendo tratados con fármacos antituberculosos (SIRI paradójico) o que desarrollen síntomas de tuberculosis de nuevo comienzo y datos radiológicos después del comienzo del TARGA (SIRI desenmascarado). Los factores que sugieren SIRI son una asociación temporal (en los 3 meses siguientes al comienzo del TARGA), manifestaciones clínicas poco comunes, curso clínico inesperado, exclusión de explicaciones alternativas, evidencia de restablecimiento inmunitario precedente (aumento del recuento de linfocitos CD4) y disminución de la carga viral de VIH.

Las manifestaciones clínicas más comunes del SIRI en los niños son fiebre, tos, nuevas lesiones cutáneas, hipertrofia ganglionar en el tórax o el cuello y aparición o aumento de tamaño de tuberculomas en el encéfalo, con o sin meningitis acompañante. El tratamiento del SIRI en los niños VIH-positivos con tuberculosis debe llevarlo a cabo un clínico con experiencia específica en el tratamiento de la tuberculosis.

HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS

Prueba cutánea de la tuberculina

El desarrollo de hipersensibilidad retardada en la mayoría de las personas infectadas por el bacilo tuberculoso convierte la prueba cutánea de la tuberculina (PCT) en un instrumento diagnóstico útil. La **PCT de Mantoux** consiste en la inyección intradérmica de 0,1 ml de derivado proteínico purificado (PPD) estabilizado con Tween 80. Las células T sensibilizadas por una infección previa se dirigen hacia la piel, donde liberan linfocinas que inducen induración a través de vasodilatación local,

Tabla 215-2 Recomendaciones de la prueba cutánea de la tuberculina (PCT) en lactantes, niños y adolescentes*

NIÑOS EN LOS QUE ESTÁ INDICADA LA INMEDIATA REALIZACIÓN DE LA PCT O DEL IGRA†:

- Contactos con personas con tuberculosis contagiosa confirmada o sospechada (investigación de contactos)
- Niños con signos radiográficos o clínicos sugestivos de enfermedad tuberculosa
- Niños inmigrantes de países con infección endémica (p. ej., Asia, Oriente Medio, África, América Latina, países de la antigua Unión Soviética), incluidos los niños de adopción internacional
- Niños con antecedentes de viajes a países con infección endémica y contacto importante con individuos indígenas de esos países‡
- Niños a los que se debe realizar una PCT o un IGRA anual:
  - Niños con infección por VIH

NIÑOS CON MAYOR RIESGO DE PROGRESIÓN DE LA ILMT A ENFERMEDAD TUBERCULOSA

Los niños con otras afecciones médicas, como diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, malnutrición e inmunodeficiencias congénitas o adquiridas merecen una consideración especial. En ausencia de una exposición reciente, estos niños no tienen un riesgo mayor de adquirir la infección tuberculosa. En teoría, las deficiencias inmunitarias de base asociadas a estas enfermedades podrían aumentar la posibilidad de progresión a enfermedad grave. En todos estos pacientes deben incluirse los antecedentes iniciales de exposiciones potenciales a la tuberculosis. Si estos antecedentes o los factores epidemiológicos locales sugieren la posibilidad de exposición, debe considerarse la realización inmediata y periódica de la PCT. **Debe realizarse una PCT o un IGRA inicial antes del comienzo del tratamiento inmunosupresor, que incluye la administración prolongada de esteroides, el empleo de los antagonistas del factor de necrosis tumoral-α o la terapia inmunosupresora en cualquier niño que requiera estos tratamientos.**

*La inmunización con el bacilo de Calmette-Guérin no es una contraindicación para la PCT.

†Comenzar tan pronto como a los 3 meses de edad.

‡Si el niño se encuentra bien, la PCT o el IGRA deben posponerse hasta 10 semanas después de su vuelta.

IGRA, análisis de liberación de interferón γ; ILMT, infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*.

De la American Academy of Pediatrics: Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, *29.ª ed. Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, pág. 740.*

booksmedicos.org

edema, depósito de fibrina y reclutamiento de otras células inflamatorias hacia el área. La cantidad de induración producida como respuesta a la prueba debe ser medida por una persona especialmente entrenada 48-72 horas después de la administración. En algunos pacientes, la induración comienza pasadas 72 horas después de la inyección; esto también se considera un resultado positivo. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata a la tuberculina, o a otros constituyentes del preparado, duran poco (<24 horas) y no constituyen un resultado positivo. La sensibilidad a la tuberculina aparece entre 3 semanas y 3 meses (la mayoría de las veces en 4-8 semanas) después de la inhalación de los microorganismos.

Los factores relacionados con el huésped, como edad muy joven, malnutrición, inmunosupresión por enfermedad o fármacos, infecciones víricas (sarampión, parotiditis, varicela, gripe), inmunización con vacunas de virus vivos y tuberculosis sobreaguda, pueden deprimir la reacción a la prueba cutánea en un niño infectado por *M. tuberculosis*. La administración de corticoides puede disminuir la reacción a la tuberculina, pero el efecto es variable. Aproximadamente el 10% de los niños inmunocompetentes con enfermedad tuberculosa (hasta el 50% de aquéllos con meningitis o enfermedad diseminada) no reaccionan inicialmente al PPD; la mayoría de ellos lo hacen al cabo de varios meses con tratamiento antituberculoso. Los falsos positivos a la tuberculina pueden deberse a una sensibilización cruzada a antígenos de micobacterias no tuberculosas (MBNT), que en general prevalecen más en las zonas del mundo más próximas al ecuador. Estas reacciones cruzadas suelen ser transitorias y suelen desaparecer en cuestión de meses a años y producen una induración menor de 10-12 mm. La vacunación previa con bacilos de Calmette-Guérin (BCG) también puede causar una reacción positiva a la PCT, especialmente si se han administrado 2 o más vacunaciones con BCG. Alrededor del 50% de los lactantes que reciben vacuna con BCG no desarrollan nunca una reacción positiva a la PCT y en aquéllos con prueba inicial positiva la reactividad se suele desvanecer al cabo de 2-3 años. En niños mayores y adultos que reciben la vacuna BCG es más frecuente que se produzca una reacción positiva a la tuberculina, pero la mayoría de ellos pierden la reactividad en 5-10 años después de la vacunación. En caso de positividad a la prueba cutánea, la induración suele ser <10 mm, aunque en algunas personas se producen induraciones más grandes.

El tamaño adecuado de la induración indicativo de una PCT de Mantoux positiva varía de acuerdo con los factores de riesgo y epidemiológicos relacionados. En los niños sin factores de riesgo para tuberculosis, las reacciones a la prueba cutánea suelen representar resultados falsos positivos. La Academia Americana de Pediatría (AAP) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) desaconsejan realizar la prueba de forma sistemática en niños y recomiendan la prueba de tuberculina dirigida selectivamente a los niños en peligro, identificados a través de cuestionarios de cribado periódicos (v. tablas 215-1 y 215-2). La posible exposición a un adulto con (o con riesgo alto de) tuberculosis pulmonar contagiosa es el factor de riesgo más importante para los niños. Los límites del tamaño de la reacción para definir como positivo el resultado de la prueba cutánea varían con el riesgo de infección de la persona (tabla 215-3). Para los adultos y los niños con el riesgo más alto de que la infección progrese hasta la enfermedad, la sensibilidad de la PCT es muy importante, mientras que la especificidad es más importante en las personas con riesgo bajo de progresión.

Análisis de liberación de interferón γ

Existen dos pruebas en sangre (T-SPOT.*TB* y QuantiFERON-TB) que detectan la generación de IFN-γ por las células T del paciente en respuesta a antígenos específicos de *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10 y TB7.7). La prueba QuantiFERON-TB mide las concentraciones en sangre total del IFN-γ y la prueba T-SPOT.*TB* mide el número de linfocitos productores de IFN-γ. Los antígenos de la prueba no están presentes en la BCG-*M. bovis* ni en el complejo *M. avium*, los principales grupos de micobacterias medioambientales, por lo que sería de esperar mayor especificidad respecto a las PCT y menos resultados falsos positivos. Ambas pruebas tienen controles internos positivos y negativos. Al igual que la PCT, los IGRA no pueden diferenciar entre infección tuberculosa y enfermedad. Estas pruebas tienen dos claras ventajas: la necesidad de un único encuentro con el paciente y la ausencia de reacción cruzada con la vacunación con BCG y la mayoría de las otras micobacterias.

Tabla 215-3 Definiciones de los resultados positivos de la prueba cutánea de la tuberculina (PCT) en lactantes, niños y adolescentes*

INDURACIÓN ≥5 MM
Niños en contacto estrecho con personas contagiosas con enfermedad tuberculosa conocida o sospechada
Niños con sospecha de enfermedad tuberculosa:
• Signos en la radiografía de tórax indicativos de enfermedad tuberculosa activa o previa
• Evidencia clínica de enfermedad tuberculosa†
Niños en tratamiento inmunosupresor‡ o con trastornos inmunosupresores, entre ellos la infección por VIH
INDURACIÓN ≥10 MM
Niños con mayor riesgo de padecer enfermedad tuberculosa diseminada:
• Niños menores de 4 años de edad
• Niños con otros trastornos médicos, como enfermedad de Hodgkin, linfoma, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica o malnutrición (v. tabla 215-2)
Niños con gran exposición a la enfermedad tuberculosa:
• Niños nacidos en regiones del mundo con alta prevalencia
• Niños con exposición frecuente a adultos infectados por VIH, vagabundos, consumidores de drogas ilícitas, personas que viven en residencias, encarcelados o institucionalizados, o trabajadores inmigrantes en granjas
• Niños que viajan a regiones del mundo con alta prevalencia
INDURACIÓN ≥15 MM
Niños ≥4 años de edad sin ningún factor de riesgo

*Estas definiciones se aplican con independencia de la inmunización previa con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG); la aparición de eritema en la zona de la PCT no indica un resultado positivo a la prueba. Las pruebas deben leerse a las 48-72 horas de su realización.

†Demostración por los signos de la exploración clínica o los exámenes de laboratorio, que deben incluir la tuberculosis en el proceso del diagnóstico diferencial (p. ej., meningitis).

‡Se incluyen las dosis inmunosupresoras de corticoides o de antagonistas del factor de necrosis tumoral-α.

De la American Academy of Pediatrics: Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, *29.ª ed. Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, pág. 737.*

Los IGRA deben interpretarse con cautela cuando se utilizan en niños menores de 5 años de edad y en pacientes inmunocomprometidos debido a la relativa ausencia de datos y la mayor propensión de resultados indeterminados en estos grupos, lo que hace que las PCT sean preferidas en estas poblaciones. Se prefieren los IGRA y se consideran aceptables las PCT en los niños mayores inmunizados con BCG (≥5 años) y en los que tienen ≥5 años y probablemente no vuelvan para la lectura de la PCT. Se deben obtener pruebas de PCT e IGRA en los niños con un resultado inicial indeterminado y en una prueba repetida de IGRA; en los que la PCT o el IGRA iniciales son negativos y es elevada la sospecha de enfermedad tuberculosa o de riesgo de progresión a enfermedad; en los ≥5 años que tienen una PCT positiva y han recibido la vacuna BCG; en los que la familia se muestra reacia a tratar la infección a tenor de un resultado de PCT solo; y en los que se sospeche enfermedad micobacteriana no tuberculosa (tabla 215-4). Dado que la mayoría de los estudios no han demostrado una diferencia significativa consistente entre los IGRA, los CDC recomiendan que los ensayos pueden utilizarse de modo intercambiable.

MUESTREO, SENSIBILIDAD Y CULTIVO MICOBACTERIANOS

La confirmación más específica de tuberculosis pulmonar es el aislamiento de *M. tuberculosis* a partir de una muestra clínica. Las muestras de esputo para cultivo deben recogerse de adolescentes y de niños mayores con capacidad para expectorar. El esputo inducido con un nebulizador a chorro, solución salina inhalada y percusión torácica seguido de aspiración nasofaríngea es eficaz en niños de incluso sólo 1 año de edad. La inducción del esputo proporciona muestras tanto para cultivo como para tinción de bacilos ácido-alcohol resistentes. La muestra para cultivo tradicional en niños de corta edad es el ácido gástrico matinal obtenido antes de que el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 215-4 Recomendaciones para el empleo de la prueba cutánea de la tuberculina (PCT) y el análisis de liberación de interferón γ (IGRA) en niños

PCT preferida, IGRA aceptable
- Niños <5 años de edad*

IGRA preferida, PCT aceptable
- Niños >5 años de edad que han recibido la vacuna BCG
- Niños >5 años de edad que tienen una alta probabilidad de volver para la lectura de la PCT

Se deben considerar la PCT y el IGRA cuando:
- Los IGRA inicial y repetido sean indeterminados
- La prueba inicial (PCT o IGRA) es negativa y:
  - La sospecha clínica de enfermedad tuberculosa es de moderada a alta†
  - El riesgo de progresión y de un mal desenlace es alto†
- La PCT inicial es positiva y:
  - >5 años de edad e historia de vacunación BCG
  - Se requieren más pruebas para aumentar el cumplimiento
  - Se sospecha enfermedad micobacteriana no tuberculosa

*Una resultado positivo en cualquiera de las pruebas se considera significativo en estos grupos.

†No se deben utilizar IGRA en niños menores de 2 años de edad a menos que se sospeche la enfermedad tuberculosa. En niños de 2-4 años de edad, los datos sobre la utilidad del IGRA son limitados para determinar la infección tuberculosa, pero puede realizarse el IGRA si se sospecha enfermedad tuberculosa.

De la American Academy of Pediatrics: Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, *29.ª ed. Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, pág. 744.*

niño se haya incorporado y el peristaltismo haya vaciado el estómago de las secreciones respiratorias acumuladas que han sido tragadas durante la noche. Sin embargo, incluso en condiciones óptimas, 3 aspirados gástricos matinales proporcionan microorganismos en menos del 50% de los casos. Es menor aún el rendimiento del cultivo obtenido por broncoscopia, pero este procedimiento puede revelar la presencia de enfermedad endobronquial o una fístula. Los cultivos negativos nunca excluyen el diagnóstico de tuberculosis en un niño. La presencia de una PCT o un IGRA positivos, una radiografía torácica anormal compatible con tuberculosis y el antecedente de exposición a un adulto con tuberculosis infecciosa es adecuado para el diagnóstico probable de enfermedad tuberculosa. En el caso de haber identificado un probable caso origen adulto, se pueden utilizar los resultados de la prueba de sensibilidad del aislado del adulto para determinar el mejor régimen terapéutico para el niño. Los cultivos deben obtenerse del niño cuando se desconozca el caso origen, haya múltiples casos origen posibles o el caso origen tenga tuberculosis resistente posible o confirmada.

El mejor modo de confirmar la tuberculosis extrapulmonar es con un cultivo positivo. Sin embargo, en muchas formas de tuberculosis, el rendimiento del cultivo es de sólo un 25-50%, y un diagnóstico probable es por una combinación de signos y síntomas clínicos, análisis de líquidos orgánicos cuando sea posible, datos radiográficos o histopatológicos de tuberculosis y eliminación de otros posibles diagnósticos.

Amplificación de ácidos nucleicos

La principal forma de amplificación de ácidos nucleicos estudiada en niños con tuberculosis es la PCR, que utiliza secuencias de ADN específicas como marcadores de microorganismos. La evaluación de la PCR en la tuberculosis de la infancia ha sido limitada. En comparación con un diagnóstico clínico de tuberculosis pulmonar en niños, la sensibilidad de la PCR es del 25-83% y la especificidad es del 80-100%. Un resultado negativo en la PCR nunca elimina el diagnóstico de tuberculosis, y el diagnóstico no se confirma por un resultado positivo en una PCR.

El Gene Xpert MTB/RIF es un ensayo de PCR en tiempo real para *M. tuberculosis* que simultáneamente detecta resistencia a la rifampicina, que con frecuencia se utiliza como indicador de tuberculosis multirresistente. Este ensayo utiliza un sistema de cartucho incorporado, que proporciona resultados a partir de muestras directas en 2 horas y depende menos del operario que los métodos tradicionales de detección por PCR. La sensibilidad y la especificidad fueron del 72-77% y el 99% en adultos con extensiones negativas y del 98-99% y el 99-100% en adultos con extensiones positivas, respectivamente. Los estudios pediátricos ponen de manifiesto que, en comparación con la microscopia de las extensiones, esta tecnología tiene una capacidad diagnóstica superior con los esputos directos y los aspirados gástricos. Aunque los cartuchos para el sistema Xpert son caros, ofrecen la ventaja de una rápida detección de tuberculosis multirresistente y son especialmente útiles en contextos que no poseen infraestructura de laboratorio. El sistema Xpert no debe sustituir nunca a los cultivos micobacterianos.

TRATAMIENTO

Los principios básicos del tratamiento de la tuberculosis en niños y adolescentes son los mismos que los del tratamiento en adultos. Se emplean varios fármacos para lograr una curación relativamente rápida y prevenir la aparición de resistencia farmacológica secundaria durante el tratamiento (tablas 215-5 y 215-6). La elección del régimen depende de la extensión

Tabla 215-5 Fármacos utilizados con más frecuencia en el tratamiento de la tuberculosis en lactantes, niños y adolescentes

FÁRMACO	FORMAS DE DOSIFICACIÓN	DOSIS DIARIA (mg/kg)	DOSIS 2 VECES POR SEMANA (mg/kg POR DOSIS)	DOSIS MÁXIMA	REACCIONES ADVERSAS
Etambutol	Comprimidos: 100 mg, 400 mg	20	50	2,5 g	Neuritis óptica (en general reversible), disminución de la discriminación de los colores rojo-verde, alteraciones del tracto gastrointestinal, hipersensibilidad
Isoniazida*	Comprimidos ranurados: 100 mg, 300 mg; Jarabe: 10 mg/ml	10-15†	20-30	300 mg diarios; 900 mg, 2 veces/semana	Elevación leve de las enzimas hepáticas, hepatitis†, neuritis periférica, hipersensibilidad
Pirazinamida*	Comprimidos ranurados: 500 mg	30-40	50	2 g	Efectos hepatotóxicos, hiperuricemia, artralgias, molestias gastrointestinales
Rifampicina*	Cápsulas: 150 mg, 300 mg; Jarabe formulado a partir de las cápsulas	10-20	10-20	600 mg	Coloración anaranjada de las secreciones o de la orina, tinción de las lentes de contacto, vómitos, hepatitis, reacción seudogripal, trombocitopenia, prurito, posible ineficacia de los anticonceptivos orales

*El rifamato es una cápsula que contiene 150 mg de isoniazida y 300 mg de rifampicina. Dos cápsulas proporcionan la dosis diaria habitual del adulto (>50 kg) de cada fármaco. Rifater, en comprimidos, contiene 50 mg de isoniazida, 120 mg de rifampicina y 300 mg de pirazinamida. También se dispone de isoniazida y rifampicina para administración parenteral.

†Puede aumentarse la incidencia de efectos hepatotóxicos cuando se utiliza isoniazida en dosis superiores a 10 mg/kg/día en combinación con rifampicina.

De la American Academy of Pediatrics: Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, *29.ª ed. Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, pág. 746.*

booksmedicos.org

Tabla 215-6 Fármacos utilizados con menor frecuencia en el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos en lactantes, niños y adolescentes*

FÁRMACOS	DOSIFICACIÓN, PRESENTACIÓN	DOSIS DIARIA (mg/kg)	DOSIS MÁXIMA	REACCIONES ADVERSAS
Ácido para- amino-salicílico (PAS)	Sobres: 3 g	200-300 (2-4 veces al día)	10 g	Alteraciones del tracto gastrointestinal, hipersensibilidad, efectos hepatotóxicos
Amikacina†	Viales: 500 mg, 1 g	15-30 (administración i.v. o i.m.)	1 g	Efectos tóxicos auditivos y vestibulares, efectos nefrotóxicos
Capreomicina†	Viales: 1 g	15-30 (administración i.m.)	1 g	Toxicidad auditiva y vestibular y efectos nefrotóxicos
Cicloserina	Cápsulas: 250 mg	10-20, administrada en 2 dosis divididas	1 g	Psicosis, cambios de personalidad, convulsiones, exantema
Estreptomicina†	Viales: 1 g 4 g	20-40 (administración i.m.)	1 g	Efectos tóxicos auditivos y vestibulares, efectos nefrotóxicos, exantema
Etionamida	Comprimidos: 250 mg	15-20, administrada en 2-3 dosis divididas	1 g	Alteraciones del tracto gastrointestinal, efectos hepatotóxicos, reacciones de hipersensibilidad, hipotiroidismo
Kanamicina	Viales: 75 mg/2 ml 500 mg/2 ml 1 g/3 ml	15-30 (administración i.m. o i.v.)	1 g	Efectos tóxicos auditivos y vestibulares, efectos nefrotóxicos
Levofloxacino‡	Comprimidos: 250 mg 500 mg 750 mg Viales: 25 mg/ml	Adultos: 750-1000 mg (una vez al día) Niños: 15 mg/kg al día	1 g	Efectos teóricos sobre el cartílago en crecimiento, alteraciones del tracto gastrointestinal, exantema, cefalea, inquietud, confusión
Ofloxacino	Comprimidos: 200 mg 300 mg 400 mg Viales: 20 mg/ml 40 mg/ml	Adultos y adolescentes: 800 mg Niños: 15-20 mg/kg al día	800 mg	Artropatía, artritis
Moxifloxacino	Comprimidos: 400 mg Solución i.v.: 400 mg/250 ml en solución salina al 0,8%	Adultos y adolescentes: 400 mg Niños: 7,5-10 mg/kg al día	400 mg	Artropatía, artritis

*Estos fármacos deben utilizarse mediante consulta con un especialista en tuberculosis.
†Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal.
‡En la actualidad, no está aprobado el uso de levofloxacino en niños menores de 18 años de edad; su empleo en niños más pequeños necesita la valoración de los potenciales riesgos y beneficios.
De la American Academy of Pediatrics: Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, *29.ª ed. Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, pág. 748.*

de la enfermedad, las características del huésped y la probabilidad de aparición de resistencia a los fármacos (v. cap. 214 y tabla 214-1). El tratamiento estándar de la tuberculosis intratorácica (enfermedad pulmonar y/o linfadenopatía hiliar) en niños, tal como recomiendan los CDC y la Academia Americana de Pediatría, es un régimen de 6 meses con isoniazida y rifampicina, suplementado durante los 2 primeros meses de tratamiento con pirazinamida y etambutol. En varios ensayos clínicos se ha demostrado que esta pauta proporciona una tasa de éxitos próxima al 100%, con una incidencia de reacciones adversas clínicamente significativas <2%. Un régimen con sólo isoniazida y rifampicina durante 9 meses también es muy eficaz para tratar la tuberculosis sensible a los fármacos, pero la necesidad de un tratamiento más largo, los problemas de cumplimiento por parte de los pacientes y la falta relativa de protección contra la posible resistencia al fármaco inicial han hecho que se favorezca el tratamiento de regímenes con medicaciones adicionales durante un corto período de tiempo. La mayoría de los expertos recomiendan la observación directa de la administración de los fármacos, lo que significa que un profesional sanitario está presente cuando el paciente toma los medicamentos. Cuando se emplea el **tratamiento bajo observación directa,** la administración intermitente (2 o 3 veces a la semana) del fármaco después de un período inicial de sólo 2 semanas de tratamiento diario es tan eficaz en niños como el tratamiento diario durante el ciclo completo.

La tuberculosis extrapulmonar suele estar causada por un pequeño número de micobacterias. En general, el tratamiento para la mayoría de las formas de tuberculosis extrapulmonar en niños, entre ellas la linfadenopatía cervical, es el mismo que se emplea para la tuberculosis pulmonar. Representan excepciones la tuberculosis ósea y articular, la diseminada y la del SNC, sobre las que no existen datos adecuados para recomendar 6 meses de tratamiento. Estas afecciones se tratarán entre 9 y 12 meses. Con frecuencia, el desbridamiento quirúrgico en la enfermedad ósea y articular, así como la derivación ventriculoperitoneal del LCR en la enfermedad del SNC, pueden ser complementos necesarios del tratamiento médico.

No se ha establecido el tratamiento óptimo para la tuberculosis en niños con VIH. Los adultos seropositivos con tuberculosis pueden tratarse con pautas estándar, que incluyen isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. La duración total del tratamiento debe ser de 6-9 meses, o hasta 6 meses después de la negativización de los cultivos de esputos (lo que sea más largo). Los datos sobre casos pediátricos se limitan a series relativamente pequeñas. La mayoría de los expertos creen que los niños infectados por VIH con tuberculosis sensible a los fármacos deben recibir la pauta estándar con cuatro fármacos durante los 2 primeros meses, y después isoniazida y rifampicina hasta completar un total de al menos 9 meses. Al parecer, los niños con infección por VIH experimentan reacciones adversas a los fármacos antituberculosos con más frecuencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y necesitan vigilancia estrecha durante el tratamiento. La administración conjunta de rifampicina y algunos fármacos antirretrovirales conduce a concentraciones subterapéuticas en sangre de los inhibidores de la proteasa y de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa y a niveles tóxicos de rifampicina. No se recomienda la administración simultánea de esos fármacos. El tratamiento de los niños con VIH suele ser empírico y se basa en la información epidemiológica y radiográfica, puesto que el aspecto en las radiografías de otras complicaciones pulmonares de la infección por VIH en niños, como la neumonitis intersticial linfoide y la neumonía bacteriana, puede ser similar al de la tuberculosis. Si no es posible excluir la tuberculosis, se debe considerar el tratamiento.

Tuberculosis resistente a fármacos

En muchas áreas del mundo, entre ellas Norteamérica, la incidencia de tuberculosis resistente a fármacos es cada vez mayor. Existen dos tipos principales de resistencia a los fármacos. La **resistencia primaria** ocurre cuando una persona se infecta con una cepa de *M. tuberculosis* resistente a un fármaco particular. La **resistencia secundaria** se produce cuando el microorganismo resistente emerge como población bacteriana dominante durante el tratamiento. Las principales causas de resistencia farmacológica secundaria son el cumplimiento deficiente del tratamiento por parte del paciente y la prescripción de un régimen inadecuado por parte del médico. Es más probable que el hecho de no tomar según lo prescrito un determinado fármaco conduzca a resistencia secundaria que la falta de cumplimiento en tomar todos los fármacos. La resistencia secundaria es rara en niños debido al tamaño pequeño de la población de micobacterias. Por tanto, la mayoría de los casos de resistencia en niños son primarios y los patrones de resistencia entre ellos tienden a ser similares a los hallados entre los adultos de la misma población. Los factores predictores principales de tuberculosis resistente a fármacos entre adultos son la historia de tratamiento antituberculoso previo, la infección simultánea por VIH y la exposición a otro adulto con tuberculosis contagiosa resistente a fármacos.

El tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos sólo tiene éxito cuando se administran por lo menos 2 fármacos bactericidas frente a los que sea sensible la cepa de *M. tuberculosis* causal. Cuando un niño tiene una posible tuberculosis resistente a fármacos, por lo general se deben administrar inicialmente 4 o 5 fármacos, hasta que se determine el patrón de sensibilidad y se pueda diseñar un régimen más específico. El plan terapéutico específico se debe individualizar para cada paciente de acuerdo con los resultados de los antibiogramas en los aislados del niño o del caso origen adulto. Un tratamiento de 9 meses con rifampicina, pirazinamida y etambutol suele ser adecuado para la tuberculosis resistente a isoniazida en niños. Cuando existe resistencia a isoniazida y rifampicina, la duración total del tratamiento se debe extender a 12-24 meses, y no se debe emplear la pauta de administración intermitente. El pronóstico de la tuberculosis resistente a uno o a varios fármacos en niños suele ser bueno si la resistencia se identifica pronto en el curso del tratamiento, se administran fármacos adecuados bajo observación directa, las reacciones adversas a los mismos son menores y el niño y la familia cuentan con un entorno de soporte. El tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos en niños siempre debe ser dirigido por un clínico con experiencia específica en la terapéutica de la tuberculosis.

Corticoides

Los corticoides son útiles en el tratamiento de algunos niños con enfermedad tuberculosa. Resultan más beneficiosos cuando la reacción inflamatoria del huésped contribuye de modo significativo al daño tisular o al deterioro de la función de los órganos. Existen indicios convincentes de que los corticoides disminuyen la mortalidad y las secuelas neurológicas a largo plazo en algunos pacientes con **meningitis tuberculosa** al reducir la vasculitis, la inflamación y, en último término, la presión intracraneal. El descenso de la presión intracraneal limita el daño tisular y favorece la circulación de los fármacos antituberculosos a través del encéfalo y las meninges. Los ciclos cortos de corticoides pueden ser eficaces en niños con **tuberculosis endobronquial,** que causa dificultad respiratoria, enfisema localizado o lesiones pulmonares segmentarias. En varios ensayos clínicos aleatorizados se ha demostrado que los corticoides pueden aliviar los síntomas y la constricción asociados con el **derrame pericárdico** tuberculoso agudo. Estos fármacos pueden producir una mejoría espectacular de los síntomas en algunos pacientes con derrame pleural tuberculoso y desviación del mediastino. Sin embargo, es probable que no se modifique el curso a largo plazo de la enfermedad. Algunos niños con **tuberculosis miliar** grave mejoran de forma drástica con los corticoides si la reacción inflamatoria es tan grave que causa bloqueo alveolocapilar. No existen pruebas convincentes que apoyen una preparación específica de corticoides. El fármaco utilizado con más frecuencia es la prednisona, 1-2 mg/kg/día v.o., en 1 o 2 dosis fraccionadas durante 4-6 semanas, seguido por supresión gradual.

Cuidados de soporte

Los niños en tratamiento requieren vigilancia cuidadosa para favorecer el cumplimiento del mismo, vigilar la posible aparición de reacciones tóxicas y comprobar que los fármacos administrados son adecuados. Es importante una nutrición correcta. Los pacientes deben acudir a consultas mensuales, donde se les proporcionará justo la medicación necesaria hasta la siguiente visita. La guía anticipada sobre la administración de los medicamentos a niños es crucial. El médico debe prever las dificultades que pueda experimentar la familia para administrar varios medicamentos nuevos y elegir presentaciones adecuadas para un niño pequeño. El clínico debe comunicar todos los casos de sospecha de tuberculosis en un niño al departamento de sanidad local, para asegurar que el paciente y la familia reciban una atención y evaluación adecuadas.

La falta de cumplimento del tratamiento es el principal problema de la terapéutica de la tuberculosis. Se debe informar al paciente y a la familia sobre lo que se espera de ellos mediante instrucciones verbales y escritas suministradas en términos claramente comprensibles. Cerca del 30-50% de los pacientes en tratamiento a largo plazo cometen faltas de cumplimiento significativas en la toma de los medicamentos autoadministrados y los clínicos no suelen ser capaces de determinar por adelantado qué pacientes no cumplirán el tratamiento. Es preferible el tratamiento bajo observación directa por el departamento de sanidad local.

Infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILMT)

En la formulación de las recomendaciones sobre la terapia de la ILMT en los niños se deben considerar los siguientes aspectos de la historia natural y del tratamiento: 1) los lactantes y los niños menores de 5 años de edad con ILMT se han infectado recientemente; 2) el riesgo de progresión a enfermedad es elevado; 3) los lactantes con ILMT sin tratamiento tienen una posibilidad de hasta el 40% de desarrollar la enfermedad tuberculosa; 4) el riesgo de progresión disminuye gradualmente a lo largo de la infancia hasta la adolescencia, cuando el riesgo aumenta; 5) los lactantes y los niños muy pequeños tienen más probabilidades de padecer formas graves de tuberculosis, como meningitis y enfermedad diseminada; y 6) los niños con ILMT están sometidos al riesgo de desarrollar la enfermedad durante más años que los adultos. Debido a estos factores y al excelente perfil de seguridad de la isoniazida en los niños, existe una tendencia errónea en el sentido de sobretratamiento en los lactantes, los niños pequeños y los adolescentes.

El tratamiento con isoniazida de la ILMT parece ser más eficaz en los niños que en los adultos y existen varios ensayos clínicos de gran tamaño que han demostrado una reducción del riesgo del 70-90%. El riesgo de hepatitis relacionada con la isoniazida es mínimo en los lactantes, los niños y los adolescentes, que toleran el fármaco mejor que los adultos.

El régimen recomendado en EE.UU. para el tratamiento de la ILMT en niños es un ciclo de 9 meses con isoniazida como tratamiento de autoadministración diaria o dos veces a la semana en tratamiento bajo observación directa. El análisis de los datos procedentes de varios estudios demuestra que la eficacia disminuía de forma significativa si la isoniazida se tomaba un tiempo <9 meses. Sin embargo, el estándar internacional es 6 meses de tratamiento con isoniazida. La isoniazida administrada dos veces por semana se ha utilizado ampliamente para tratar la ILMT en los niños, en especial escolares y contactos próximos al paciente caso. Se debe considerar el tratamiento bajo observación directa cuando haya escasa probabilidad de que el niño y la familia cumplan la autoadministración diaria, o si el niño corre un riesgo especialmente elevado de desarrollo rápido de la enfermedad (recién nacidos y lactantes, contactos recientes, niños inmunodeprimidos). En los niños sanos que reciben isoniazida pero que no toman ningún otro fármaco potencialmente hepatotóxico,

booksmedicos.org

no es necesaria ni la monitorización bioquímica de rutina ni el aporte complementario de piridoxina. En Europa se ha utilizado un régimen de 3 meses con rifampicina e isoniazida y los datos programáticos sugieren que el tratamiento es eficaz, pero este régimen no se recomienda en EE.UU. Se ha utilizado rifampicina sola durante 6 meses para el tratamiento de la ILMT en lactantes, niños y adolescentes en los casos de intolerancia a la isoniazida o cuando el niño había tenido contacto con un caso origen infectado con un microorganismo resistente a la isoniazida pero sensible a la rifampicina. No obstante, no se han llevado a cabo estudios clínicos controlados. La rifapentina es una rifamicina con una semivida muy larga, lo que permite la administración semanal junto con isoniazida. Los estudios han demostrado que 12 dosis de isoniazida y rifapentina una vez a la semana son tan eficaces en el tratamiento de la ILMT y tan seguras como 9 meses de isoniazida diaria, y este régimen está recomendado por la Academia Americana de Pediatría y los CDC para el tratamiento de la ILMT en pacientes de 12 y más años de edad. Por el riesgo de selección de aislados resistentes al omitir dosis intermitentes de rifamicinas, este régimen de tratamiento se recomienda en la actualidad solamente bajo la supervisión de los departamentos de salud locales.

En niños con infección tuberculosa multirresistente, el régimen dependerá del perfil de sensibilidad a los fármacos del microorganismo del caso; se debe consultar con un experto en tuberculosis.

Se han publicado unos pocos estudios controlados acerca de la eficacia de cualquier forma de tratamiento de la ILMT en los niños infectados por VIH. Se recomienda una pauta de 9 meses de isoniazida diaria. La mayoría de los expertos recomiendan que cuando los niños infectados por VIH sean tratados con isoniazida se realice monitorización de rutina de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas y se les administre piridoxina. No se conoce la duración óptima del tratamiento con rifampicina en los niños con ILMT, pero muchos expertos recomiendan un ciclo de al menos 6 meses.

Se debe administrar isoniazida a los niños menores de 5 años de edad con resultado negativo en la PCT o en el IGRA pero que han tenido exposición reciente a un adulto con enfermedad tuberculosa potencialmente contagiosa. Esta práctica es frecuentemente conocida como **profilaxis ventana.** Para cuando la sensibilidad retardada se desarrolla (2-3 meses), un niño sin tratamiento ya puede haber desarrollado una tuberculosis grave. En estos niños se repite la PCT o el IGRA 3 meses después de que se haya interrumpido el contacto con el caso origen (entendiendo como *contacto interrumpido* a la separación física o la administración de un tratamiento inicial adecuado del caso origen). Si el resultado de la segunda prueba es positivo, se continúa el tratamiento con isoniazida durante 9 meses, pero si el resultado es negativo, se puede interrumpir el tratamiento.

PREVENCIÓN

La primera prioridad de cualquier programa de control de la tuberculosis debe ser la identificación y el tratamiento de los casos, lo que interrumpe la transmisión de la infección entre los contactos íntimos. Todos los niños y los adultos con síntomas sugestivos de enfermedad tuberculosa y los que estén en contacto íntimo con un adulto con sospecha de una tuberculosis pulmonar contagiosa requieren ser analizados de infección tuberculosa (mediante PCT o IGRA) y evaluados lo antes posible. Como media, el 30-50% de los contactos domésticos de casos contagiosos están infectados y el 1% de los contactos tienen ya enfermedad franca. Este esquema se basa en una respuesta eficaz y adecuada de la sanidad pública y en la disponibilidad de recursos. Los niños, en particular los lactantes de menor edad, deben recibir prioridad alta durante las investigaciones de contactos, puesto que su riesgo de infección es elevado y experimentan una probabilidad más alta de desarrollar con rapidez formas graves de tuberculosis.

La prueba masiva de grupos grandes de niños para detectar infección tuberculosa es un proceso ineficiente. Cuando se prueban grupos grandes de niños con riesgo bajo de tuberculosis, la gran mayoría de las pruebas cutáneas positivas son en realidad falsos positivos, por la variabilidad biológica o sensibilización cruzada con MBNT. Sin embargo, es aconsejable realizar pruebas en grupos de alto riesgo de adultos o niños, ya que la mayoría de estas personas con positividad para la PCT o el IGRA tienen infección tuberculosa. La prueba sólo está justificada si se cuenta con mecanismos eficaces para asegurar la evaluación adecuada y el tratamiento de las personas con resultado positivo.

Vacunación con bacilo de Calmette-Guérin

La única vacuna disponible contra la tuberculosis es la vacuna BCG. El microorganismo original era una cepa de *M. bovis* atenuada mediante subcultivo cada 3 semanas durante 13 años. Esa cepa se distribuyó a decenas de laboratorios, que continuaron el subcultivo del microorganismo en diferentes medios y bajo distintas condiciones. El resultado ha sido la producción de muchas vacunas BCG, con grandes diferencias en la morfología, las características de crecimiento, la potencia sensibilizadora y la virulencia en animales.

La ruta de administración y la pauta de dosificación de las vacunas BCG son variables de eficacia importantes. La vía de administración preferida es la inyección intradérmica con jeringuilla y aguja, puesto que éste es el único método que permite medir con exactitud la dosis individual.

Las vacunas BCG son muy seguras en huéspedes inmunocompetentes. En el 0,1-1% de los receptores de la vacuna se produce ulceración local y adenitis supurativa regional. Las lesiones locales no sugieren defectos inmunitarios subyacentes y no afectan al nivel de protección ofrecido por la vacuna. La mayoría de las reacciones son leves y se suelen resolver de modo espontáneo, pero en ocasiones es necesario administrar quimioterapia. Rara vez está indicada la escisión quirúrgica de un ganglio con drenaje supurativo, que se debe evitar en lo posible. La osteítis es una complicación infrecuente de la vacunación con BCG que al parecer está relacionada con ciertas cepas de la vacuna que ya no se usan mucho. Los signos sistémicos, como fiebre, convulsiones, pérdida de apetito e irritabilidad, son muy raros después de la vacunación con BCG. Los pacientes profundamente inmunodeprimidos pueden desarrollar infección por BCG diseminada después de la vacunación. Los niños con infección por VIH parecen experimentar tasas de reacciones adversas locales a las vacunas BCG comparables a las tasas observadas en niños inmunocompetentes. Sin embargo, en la actualidad se desconoce la incidencia en esos niños de infección diseminada entre meses y años después de la vacunación.

Las pautas de vacunación recomendadas varían mucho entre los distintos países. La recomendación oficial de la OMS es una sola dosis administrada durante la lactancia, en poblaciones donde el riesgo de tuberculosis es elevado. Sin embargo, los lactantes con infección conocida por VIH no deben recibir la vacunación con BCG. En algunos países, la vacunación repetida es una práctica universal, aunque no hay ensayos clínicos que apoyen esta práctica. En otros, se basa en la PCT o en la ausencia de una cicatriz típica. Se desconocen la edad óptima para la administración y la mejor pauta de dosificación, puesto que todavía no se han realizado ensayos comparativos adecuados.

Aunque se han publicado docenas de ensayos sobre vacunas BCG en varias poblaciones humanas, la mayoría de los datos útiles proceden de varios ensayos controlados que han arrojado resultados dispares. En algunos se demostró que las vacunas BCG ofrecían una protección muy eficaz, mientras que en otros no se halló eficacia alguna. Un metaanálisis de los ensayos publicados sobre la vacuna BCG sugirió que ésta proporciona una eficacia del 50% para prevenir la tuberculosis pulmonar en adultos y niños. El efecto protector de la tuberculosis diseminada y meníngea parece ser un poco más alto, con prevención en el 50-80% de los casos. Se ha propuesto una serie de explicaciones para la variedad de respuestas a las vacunas BCG, entre las que se incluyen variaciones metodológicas y estadísticas dentro de los ensayos, interacción con MBNT que aumentan o disminuyen la protección ofrecida por la BCG, diferencias de potencias entre las distintas vacunas BCG y factores genéticos con influencia sobre la respuesta de la BCG dentro de las poblaciones estudiadas. Estas vacunas administradas durante la lactancia tienen poco efecto sobre la incidencia última de tuberculosis en adultos, lo que sugiere una disminución de su efecto con el tiempo.

La vacuna BCG ha funcionado bien en algunas situaciones y de forma muy deficiente en otras. Con toda claridad, esta vacunación ha tenido poco efecto en el control último de la tuberculosis en todo el mundo, puesto que se han administrado más de 5.000 millones de dosis y la tuberculosis sigue siendo epidémica en la mayoría de las regiones. La vacunación con BCG no tiene influencia sustancial sobre la cadena de transmisión, ya que los casos de tuberculosis pulmonar contagiosa en adultos que podrían prevenirse con la vacunación representan una pequeña fracción de las fuentes de infección presentes en una población. La mayor utilidad de esta vacuna es prevenir las formas muy graves de tuberculosis en los lactantes y los niños pequeños.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La vacunación con BCG no se ha adoptado nunca como parte de la estrategia para el control de la tuberculosis en EE.UU. Su uso generalizado disminuiría la utilidad posterior de la PCT. Sin embargo, puede contribuir al control de la tuberculosis en grupos de población seleccionados. La BCG se recomienda en lactantes y niños con PCT negativa y VIH-negativos, que presentan riesgo elevado de contacto íntimo y prolongado con adultos con tuberculosis pulmonar contagiosa, sin tratar o tratados defectuosamente, y que no pueden ser separados de la fuente de infección ni someterse a tratamiento preventivo prolongado. También se recomienda para los que están continuamente expuestos a personas con tuberculosis producida por bacilos resistentes a la isoniazida y a la rifampicina. Siempre se debe documentar la negatividad de la PCT antes de la vacunación con BCG. Después de la vacunación, el niño debe ser separado de la posible fuente de infección hasta que se pueda demostrar la respuesta a la vacuna, por positividad de la prueba cutánea, que suele aparecer al cabo de 1-3 meses.

La investigación activa para el desarrollo de nuevas vacunas contra la tuberculosis ha conducido a la preparación y a las pruebas preliminares de varias vacunas candidatas, basadas en cepas atenuadas de micobacterias, proteínas de subunidades o ADN. Se ha secuenciado el genoma de *M. tuberculosis,* lo que permite a los investigadores estudiar más y comprender mejor la patogenia y las respuestas inmunitarias del huésped a la tuberculosis.

Prevención de la tuberculosis perinatal

El modo más eficaz para prevenir la infección y la enfermedad tuberculosas en el recién nacido o el lactante de menor edad consiste en la evaluación y el tratamiento adecuados de la madre y de otros miembros de la familia. En las embarazadas de alto riesgo se debe realizar una PCT o un IGRA, y en aquéllas con resultado positivo se debe realizar una radiografía de tórax, con la protección abdominal adecuada. Si la radiografía de tórax es negativa y la mujer se encuentra clínicamente bien, no es necesario separar al lactante de su madre después del parto. Si el niño permanece asintomático no necesita evaluación ni tratamiento especiales. **Los demás componentes de la familia cercana también deben someterse a las pruebas de infección tuberculosa y a más pruebas de evaluación si está indicado.**

Si la madre tiene tuberculosis sospechada en el momento del parto, el recién nacido debe ser separado de ella hasta que se hagan radiografías de tórax. Si éstas son anómalas, la separación se debe mantener hasta realizar una evaluación a fondo de la madre, incluido un examen del esputo. Si la radiografía de tórax de la madre es anómala, pero la historia, la exploración física, el examen del esputo y la evaluación radiográfica no muestran signos de tuberculosis activa actual, es razonable asumir que el lactante experimenta riesgo bajo de infección. La madre debe recibir tratamiento adecuado y tanto ella como el lactante un seguimiento cuidadoso.

Si en la madre la radiografía de tórax o la extensión del esputo muestran datos de enfermedad tuberculosa actual, son necesarias medidas adicionales para proteger al lactante. El tratamiento con isoniazida en recién nacidos ha sido tan eficaz que ya no se considera imprescindible la separación de la madre y el lactante, que se convierte en necesaria sólo si la madre se encuentra lo bastante enferma como para requerir hospitalización, se sospecha que no cumplirá el tratamiento o existe una sospecha fuerte de que padece tuberculosis resistente a los fármacos. El tratamiento con isoniazida del lactante debe continuar hasta que el esputo de la madre sea negativo durante ≥3 meses. En ese momento se debe hacer una PCT de Mantoux al niño. Si la prueba es positiva, la isoniazida se mantiene hasta un total de 9-12 meses; si es negativa, puede suspenderse la administración del fármaco. Una vez que la madre y el niño están tomando el tratamiento adecuado, por lo general es seguro que la madre amamante al niño, ya que las medicaciones, aunque observadas en la leche, están presentes en bajas concentraciones. Si se sospecha resistencia a la isoniazida o se duda del cumplimiento del tratamiento por parte de la madre, se debe considerar la separación continuada del lactante y la madre, que debe durar por lo menos el tiempo necesario hasta que la madre deje de ser contagiosa. Se debe consultar con un experto en tuberculosis si el lactante de menor edad está expuesto a la madre o a otro adulto con enfermedad tuberculosa causada por una cepa de *M. tuberculosis* resistente a la isoniazida.

Aunque se cree que la isoniazida no es teratogénica, el tratamiento de mujeres embarazadas que tienen infección tuberculosa asintomática se suele retrasar hasta después del parto. Sin embargo, en las mujeres gestantes sintomáticas o en aquéllas con signos radiográficos de enfermedad tuberculosa, se debe realizar una evaluación adecuada. Puesto que la tuberculosis pulmonar es perjudicial tanto para la madre como para el feto y representa un gran peligro para el lactante después del parto, las embarazadas con enfermedad tuberculosa siempre deben tratarse. El régimen más habitual para la tuberculosis sensible a los fármacos consiste en isoniazida, rifampicina y etambutol. Se deben evitar los aminoglucósidos y la etionamida debido a sus efectos teratogénicos. No se ha comprobado la seguridad de la pirazinamida en el embarazo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **216**

Enfermedad de Hansen *(Mycobacterium leprae)*

Monica I. Ardura y Asuncion Mejias

La lepra es una infección micobacteriana heterogénea y crónica que afecta principalmente a las vías respiratorias superiores, la piel y los nervios periféricos. Las manifestaciones de la enfermedad vienen determinadas por la respuesta inmunopatológica del huésped a la infección, lo que da lugar a un amplio espectro clínico. La enfermedad de Hansen (EH) es en la actualidad la designación aceptada de la lepra. En contra de la creencia popular, la EH es una enfermedad no muy transmisible y es tratable. Además, la morbilidad y la discapacidad asociadas pueden prevenirse con un diagnóstico precoz y un tratamiento apropiado.

ETIOLOGÍA

Mycobacterium leprae, el agente causal de la lepra, es un bacilo grampositivo acido-alcohol resistente intracelular obligado de la familia Mycobacteriaceae que mide 1-8 μm de longitud. Su crecimiento óptimo se logra a 27-33 °C, pero no puede cultivarse in vitro. La infección natural se produce en los seres humanos y posiblemente en armadillos, aunque los ratones y ciertos primates pueden infectarse con *M. leprae* en el laboratorio. A tenor de los ensayos en almohadillas plantares de ratones inmunodeficientes, el tiempo de duplicación de *M. leprae* se estima en 1-13 días. El período de incubación entre la infección natural y la enfermedad clínica manifiesta en los seres humanos varía entre 3 meses y 20 años, con una media de 4 años en la lepra tuberculoide y de 10 años en la lepra lepromatosa. La infecciosidad de los pacientes con EH se vuelve insignificante pasadas 24 horas de la administración efectiva de tratamiento multifarmacológico.

EPIDEMIOLOGÍA

El objetivo de la Organización Mundial de la Salud de eliminar la lepra como problema de salud pública, definido como una reducción en la prevalencia de la lepra a menos de 1 caso por 10.000 habitantes, se logró a nivel global en el año 2000. Sin embargo, a pesar de un descenso global en la prevalencia notificada desde la introducción de un tratamiento antimicobacteriano efectivo a comienzos de la década de 1980, la EH continúa afectando a más de 2 millones de personas en todo el mundo. Aproximadamente 245.000 nuevos casos se notificaron globalmente en 2009, y más del 80% de los casos se dieron en el sudeste asiático, África y Sudamérica. En EE.UU., la EH es una enfermedad de declaración obligatoria, con 12.685 nuevos de EH desde 1894. En 2009, hubo 213 nuevos casos en EE.UU., y el 65% de ellos se produjeron en Texas, Luisiana, Hawái, California, Florida, Nueva York, Massachusetts y Puerto Rico. El 74% de los casos se dieron en inmigrantes, y la mayor parte de los cuales se identificaron como naturales de Asia o de las islas del Pacífico Sur. Menos del 4% de los casos en EE.UU. en 2009 se dieron en niños menores de 16 años de edad. Aunque es infrecuente la infección en lactantes, el paciente más joven descrito en la literatura fue un niño de 3 meses de edad.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alami NN, Yuen CM, Miramontes R, et al: Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Trends in tuberculosis—United States, 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:229-232, 2014.

Al-Dabbagh M, Lapphra K, McGloin R, et al: Drug-resistant tuberculosis: pediatric guidelines, *Pediatr Infect Dis J* 30:501-505, 2011.

Anderson ST, Kaforou M, Brent AJ, et al: Diagnosis of childhood tuberculosis and host RNA expression in Africa, *N Engl J Med* 370:1712-1722, 2014.

Blumberg HM, Kempker RR: Interferon-γ release assays for the evaluation of tuberculosis infection, *JAMA* 312:1460-1461, 2014.

Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, et al: Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralized use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study, *Lancet* 377:1495-1505, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection—United States, 2010, *MMWR Recomm Rep* 59:1-25, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Reported tuberculosis in the United States, 2011*, Atlanta, 2011, U.S. Department of Health and Human Services.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, *MMWR Recomm Rep* 62:1-12, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Transmission of Mycobacterium tuberculosis in a high school and school-based supervision of an isoniazid-rifapentine regimen for preventing tuberculosis–Colorado, 2011-2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:807-809, 2013.

Cruz AT, Starke JR, Lobato MN: Old and new approaches to diagnosing and treating latent tuberculosis in children in low-incidence countries, *Curr Opin Pediatr* 26:106-113, 2014.

Dodd LE, Wilkinson RJ: Diagnosis of paediatric tuberculosis: the culture conundrum, *Lancet* 13:3-4, 2013.

Frieden TR, Brudney KF, Harries AD: Global tuberculosis–perspectives, prospects, and priorities, *JAMA* 312:1393-1394, 2014.

Horsburgh CR Jr, Rubin EJ: Latent tuberculosis infection in the United States, *N Engl J Med* 364:1441-1448, 2011.

Jenkins HE, Tolman AW, Yuen Cm, et al: Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates, *Lancet* 383:1572-1578, 2014.

Klopper M, Warren RM, Hayes C, et al: Emergence and spread of extensively and totally drug-resistant tuberculosis, South Africa, *Emerg Infect Dis* 19:449-455, 2013.

Koh WJ, Lee SH, Kang YA, et al: Comparison of levofloxacin versus moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis, *Am J Respir Crit Care Med* 188:858-864, 2013.

Madhi SA, Nachman S, Violari A, et al: Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children, *N Engl J Med* 365:21-30, 2011.

Mandalakas AM, Detjen AK, Hesseling AC, et al: Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis, *Int J Tuberc Lung Dis* 15:1018-1032, 2011.

Marais BJ, Schaaf HS: Childhood tuberculosis: an emerging and previously neglected problem, *Infect Dis Clin North Am* 24:727-749, 2010.

McMullen SE, Pegues DA, Shofer FS, et al: Performance of QuantiFERON-TB Gold and tuberculin skin test relative to subjects' risk of exposure to tuberculosis, *Clin Infect Dis* 58:1260-1266, 2014.

Moonan PK, Teeter LD, Salcedo K, et al: Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in the USA: a cross-sectional study, *Lancet* 13:777-784, 2013.

Moore HA, Apolles P, de Villiers PJ, et al: Sputum induction for microbiological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis in a community setting, *Int J Tuberc Lung Dis* 15:1185-1190, 2011.

Oberhelman RA, Soto-Castellares G, Gilman RH, et al: Diagnostic approaches for paediatric tuberculosis by use of different specimen types, culture methods, and PCR: a prospective case-control study, *Lancet* 10:612-620, 2010.

Paganini H, Gonzalez F, Santander C, et al: Tuberculous meningitis in children: clinical features and outcomes in 40 cases, *Scand J Infect Dis* 32:41-45, 2000.

Posey DL, Naughton MP, Willacy EA, et al: Implementation of new TB screening requirements for US bond immigrants and refugees—2007-2014, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:234-236, 2014.

Roy A, Harris RJ, Rodrigues LC, et al: Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis, *BMJ* 349:g4643, 2014.

Starke JR, Cruz AT: The global nature of childhood tuberculosis, *Pediatrics* 133:e725-e727, 2014.

Sterling TR, Villarino MA, Borisov AS, et al: Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection, *N Engl J Med* 365:2155-2166, 2011.

Tameris MD, Hatherill M, Landry BS, et al: Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomized, placebo-controlled phase 2b trial, *Lancet* 381:1021-1028, 2013.

World Health Organization: *Global tuberculosis report 2012*, Geneva, 2012, World Health Organization.

Zoe HJ, Workman L, Isaacs W, et al: Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis in African children in a primary care setting by use of Xpert MTB/RIF on respiratory specimens: a prospective study, *Lancet* 1:e97-e104, 2013.

Zumla A, Raviglione M, Hafner R, et al: Tuberculosis, *N Engl J Med* 368:745-754, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La vacunación con BCG no se ha adoptado nunca como parte de la estrategia para el control de la tuberculosis en EE.UU. Su uso generalizado disminuiría la utilidad posterior de la PCT. Sin embargo, puede contribuir al control de la tuberculosis en grupos de población seleccionados. La BCG se recomienda en lactantes y niños con PCT negativa y VIH-negativos, que presentan riesgo elevado de contacto íntimo y prolongado con adultos con tuberculosis pulmonar contagiosa, sin tratar o tratados defectuosamente, y que no pueden ser separados de la fuente de infección ni someterse a tratamiento preventivo prolongado. También se recomienda para los que están continuamente expuestos a personas con tuberculosis producida por bacilos resistentes a la isoniazida y a la rifampicina. Siempre se debe documentar la negatividad de la PCT antes de la vacunación con BCG. Después de la vacunación, el niño debe ser separado de la posible fuente de infección hasta que se pueda demostrar la respuesta a la vacuna, por positividad de la prueba cutánea, que suele aparecer al cabo de 1-3 meses.

La investigación activa para el desarrollo de nuevas vacunas contra la tuberculosis ha conducido a la preparación y a las pruebas preliminares de varias vacunas candidatas, basadas en cepas atenuadas de micobacterias, proteínas de subunidades o ADN. Se ha secuenciado el genoma de *M. tuberculosis,* lo que permite a los investigadores estudiar más y comprender mejor la patogenia y las respuestas inmunitarias del huésped a la tuberculosis.

Prevención de la tuberculosis perinatal

El modo más eficaz para prevenir la infección y la enfermedad tuberculosas en el recién nacido o el lactante de menor edad consiste en la evaluación y el tratamiento adecuados de la madre y de otros miembros de la familia. En las embarazadas de alto riesgo se debe realizar una PCT o un IGRA, y en aquéllas con resultado positivo se debe realizar una radiografía de tórax, con la protección abdominal adecuada. Si la radiografía de tórax es negativa y la mujer se encuentra clínicamente bien, no es necesario separar al lactante de su madre después del parto. Si el niño permanece asintomático no necesita evaluación ni tratamiento especiales. **Los demás componentes de la familia cercana también deben someterse a las pruebas de infección tuberculosa y a más pruebas de evaluación si está indicado.**

Si la madre tiene tuberculosis sospechada en el momento del parto, el recién nacido debe ser separado de ella hasta que se hagan radiografías de tórax. Si éstas son anómalas, la separación se debe mantener hasta realizar una evaluación a fondo de la madre, incluido un examen del esputo. Si la radiografía de tórax de la madre es anómala, pero la historia, la exploración física, el examen del esputo y la evaluación radiográfica no muestran signos de tuberculosis activa actual, es razonable asumir que el lactante experimenta riesgo bajo de infección. La madre debe recibir tratamiento adecuado y tanto ella como el lactante un seguimiento cuidadoso.

Si en la madre la radiografía de tórax o la extensión del esputo muestran datos de enfermedad tuberculosa actual, son necesarias medidas adicionales para proteger al lactante. El tratamiento con isoniazida en recién nacidos ha sido tan eficaz que ya no se considera imprescindible la separación de la madre y el lactante, que se convierte en necesaria sólo si la madre se encuentra lo bastante enferma como para requerir hospitalización, se sospecha que no cumplirá el tratamiento o existe una sospecha fuerte de que padece tuberculosis resistente a los fármacos. El tratamiento con isoniazida del lactante debe continuar hasta que el esputo de la madre sea negativo durante ≥3 meses. En ese momento se debe hacer una PCT de Mantoux al niño. Si la prueba es positiva, la isoniazida se mantiene hasta un total de 9-12 meses; si es negativa, puede suspenderse la administración del fármaco. Una vez que la madre y el niño están tomando el tratamiento adecuado, por lo general es seguro que la madre amamante al niño, ya que las medicaciones, aunque observadas en la leche, están presentes en bajas concentraciones. Si se sospecha resistencia a la isoniazida o se duda del cumplimiento del tratamiento por parte de la madre, se debe considerar la separación continuada del lactante y la madre, que debe durar por lo menos el tiempo necesario hasta que la madre deje de ser contagiosa. Se debe consultar con un experto en tuberculosis si el lactante de menor edad está expuesto a la madre o a otro adulto con enfermedad tuberculosa causada por una cepa de *M. tuberculosis* resistente a la isoniazida.

Aunque se cree que la isoniazida no es teratogénica, el tratamiento de mujeres embarazadas que tienen infección tuberculosa asintomática se suele retrasar hasta después del parto. Sin embargo, en las mujeres gestantes sintomáticas o en aquéllas con signos radiográficos de enfermedad tuberculosa, se debe realizar una evaluación adecuada. Puesto que la tuberculosis pulmonar es perjudicial tanto para la madre como para el feto y representa un gran peligro para el lactante después del parto, las embarazadas con enfermedad tuberculosa siempre deben tratarse. El régimen más habitual para la tuberculosis sensible a los fármacos consiste en isoniazida, rifampicina y etambutol. Se deben evitar los aminoglucósidos y la etionamida debido a sus efectos teratogénicos. No se ha comprobado la seguridad de la pirazinamida en el embarazo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **216**

Enfermedad de Hansen *(Mycobacterium leprae)*

Monica I. Ardura y Asuncion Mejias

La lepra es una infección micobacteriana heterogénea y crónica que afecta principalmente a las vías respiratorias superiores, la piel y los nervios periféricos. Las manifestaciones de la enfermedad vienen determinadas por la respuesta inmunopatológica del huésped a la infección, lo que da lugar a un amplio espectro clínico. La enfermedad de Hansen (EH) es en la actualidad la designación aceptada de la lepra. En contra de la creencia popular, la EH es una enfermedad no muy transmisible y es tratable. Además, la morbilidad y la discapacidad asociadas pueden prevenirse con un diagnóstico precoz y un tratamiento apropiado.

ETIOLOGÍA

Mycobacterium leprae, el agente causal de la lepra, es un bacilo grampositivo acido-alcohol resistente intracelular obligado de la familia Mycobacteriaceae que mide 1-8 μm de longitud. Su crecimiento óptimo se logra a 27-33 °C, pero no puede cultivarse in vitro. La infección natural se produce en los seres humanos y posiblemente en armadillos, aunque los ratones y ciertos primates pueden infectarse con *M. leprae* en el laboratorio. A tenor de los ensayos en almohadillas plantares de ratones inmunodeficientes, el tiempo de duplicación de *M. leprae* se estima en 1-13 días. El período de incubación entre la infección natural y la enfermedad clínica manifiesta en los seres humanos varía entre 3 meses y 20 años, con una media de 4 años en la lepra tuberculoide y de 10 años en la lepra lepromatosa. La infecciosidad de los pacientes con EH se vuelve insignificante pasadas 24 horas de la administración efectiva de tratamiento multifarmacológico.

EPIDEMIOLOGÍA

El objetivo de la Organización Mundial de la Salud de eliminar la lepra como problema de salud pública, definido como una reducción en la prevalencia de la lepra a menos de 1 caso por 10.000 habitantes, se logró a nivel global en el año 2000. Sin embargo, a pesar de un descenso global en la prevalencia notificada desde la introducción de un tratamiento antimicobacteriano efectivo a comienzos de la década de 1980, la EH continúa afectando a más de 2 millones de personas en todo el mundo. Aproximadamente 245.000 nuevos casos se notificaron globalmente en 2009, y más del 80% de los casos se dieron en el sudeste asiático, África y Sudamérica. En EE.UU., la EH es una enfermedad de declaración obligatoria, con 12.685 nuevos de EH desde 1894. En 2009, hubo 213 nuevos casos en EE.UU., y el 65% de ellos se produjeron en Texas, Luisiana, Hawái, California, Florida, Nueva York, Massachusetts y Puerto Rico. El 74% de los casos se dieron en inmigrantes, y la mayor parte de los cuales se identificaron como naturales de Asia o de las islas del Pacífico Sur. Menos del 4% de los casos en EE.UU. en 2009 se dieron en niños menores de 16 años de edad. Aunque es infrecuente la infección en lactantes, el paciente más joven descrito en la literatura fue un niño de 3 meses de edad.

booksmedicos.org

La probabilidad de desarrollar EH viene determinada por diversas variables: edad (con 2 picos en la incidencia: 10-14 años y 30 años), sexo (varón:mujer, 2:1) y contacto con un paciente con enfermedad multibacilar. Aproximadamente el 5% de las personas son genéticamente susceptibles a la infección por *M. leprae*. La secuenciación completa del genoma ha permitido la identificación de genes y polimorfismos asociados con una mayor susceptibilidad a la lepra. Se ha descrito la EH en huéspedes inmunocomprometidos en receptores de trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea y en pacientes que han recibido anticuerpos monoclonales bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF). No parece que los pacientes con infección por VIH tengan un mayor riesgo de contraer la lepra, de tener una mayor gravedad en la enfermedad o de tener una mala respuesta al tratamiento. Sin embargo, los clínicos han de tener en cuenta que la infección concomitante del VIH y la lepra puede dar lugar a un empeoramiento de los síntomas de la lepra durante el tratamiento del VIH como consecuencia de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria.

No se comprende del todo el mecanismo exacto de la transmisión, pero se piensa que se produce principalmente por la vía respiratoria. Hasta un total de 10^7 bacilos viables por día pueden ser arrojados por las secreciones respiratorias de pacientes con lepra multibacilar. El tipo de enfermedad (multibacilar) y la proximidad a casos contactos son importantes determinantes de la transmisión entre los seres humanos; el riesgo relativo de desarrollo de la enfermedad en los contactos domiciliarios es 8-10 en la enfermedad lepromatosa y 2-4 en la forma tuberculoide. Se ha descrito la transmisión por leche materna y la entrada a través de piel no intacta. También se han descrito casos autóctonos de casos de lepra en la parte sur del área de la Costa del Golfo en EE.UU., que representan una zoonosis probable a partir de armadillos, aunque el riesgo de transmisión es bajo.

PATOGENIA

M. leprae es la única bacteria conocida que infecta los nervios. Se cree que el mecanismo de la diseminación micobacteriana a partir del tracto respiratorio a la piel y los nervios se produce por vía hematógena pero no se ha aclarado completamente. Se ha demostrado que *M. leprae* coloniza el espacio perineural y consigue entrar en el espacio endoneural. A continuación, el microorganismo se une a la glucoproteína laminina-2 presente en la lámina basal de las células de Schwann de los nervios periféricos. Es entonces captado al interior de la célula de Schwann, donde se replica lentamente en el interior de la célula durante varios años. Células T específicas reconocen los antígenos micobacterianos en el interior del nervio y dan comienzo a una respuesta inflamatoria. Además de la invasión directa del nervio por *M. leprae,* también contribuye la respuesta inmunitaria a la infección al daño nervioso. Las células de Schwann expresan moléculas del antígeno leucocitario humano de clase 2 y desempeñan un importante papel en la reacción inmunológica al presentar péptidos micobacterianos a las células T CD4 positivas restringidas por el antígeno leucocitario humano de clase 2. Esto explica probablemente el daño del nervio observado en la enfermedad paucibacilar y en las reacciones de inversión. La hinchazón en el interior del perineuro da lugar a isquemia, mayor lesión nerviosa y, en último término, fibrosis y muerte axonal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los estudios cutáneos y serológicos sugieren que hasta un 90% de las personas infectadas desarrollan inmunidad después de la exposición, sin manifestar enfermedad clínica. En los individuos susceptibles con suficiente exposición como para infectarse, el espectro de las manifestaciones clínicas refleja el tropismo único de *M. leprae* por los nervios periféricos, la respuesta inmunológica del huésped a la infección y el subtipo de enfermedad. Las manifestaciones clínicas de la lepra comprenden lesiones cutáneas hipopigmentadas, eritematosas o infiltrativas con o sin síntomas neurológicos como hipoestesia o anestesia, debilidad, disfunción autonómica y engrosamiento de los nervios periféricos.

Afectación cutánea

Lo ideal es llevar a cabo la exploración de la piel con luz natural y comprobar si hay hipoestesia a tacto fino, pinchazo con alfiler y temperatura, y anhidrosis. Las lesiones cutáneas más comunes son máculas o placas. Son menos frecuentes las lesiones infiltrativas difusas y los nódulos subcutáneos. Las lesiones iniciales son unas máculas hipopigmentadas insidiosas, aunque pueden mostrar un aspecto eritematoso sobre una piel pálida. Las lesiones pueden afectar a cualquier área del cuerpo, son más pronunciadas en áreas más frías (p. ej., los lóbulos de la oreja y la nariz) y se dan con menor frecuencia en el cuero cabelludo, las axilas o el periné. Aproximadamente el 70% de las lesiones cutáneas tienen una menor sensibilidad; el grado de hipoestesia depende de la localización y del tamaño de la lesión y del grado de respuesta inmunitaria Th1. Los pacientes con lepra tuberculosa tienen generalmente 1-3 máculas o placas bien delimitadas con bordes elevados (fig. 216-1) y una sensibilidad reducida o ausente. En la forma lepromatosa hay múltiples lesiones pero no son hipoestésicas o anestésicas.

Afectación de los nervios

Las lesiones cutáneas que descansan sobre la distribución de un tronco nervioso predicen la afectación de los nervios de la vecindad. Los nervios periféricos se ven afectados más comúnmente al principio de la enfermedad y deben palparse para comprobar su grosor (fig. 216-2) e hipersensibilidad y evaluarse para comprobar la función motora y sensitiva (sobre todo

Figura 216-1 Paciente afectada de lepra tuberculosa con una única lesión cutánea con borde elevado y centro aplanado.

Figura 216-2 Nervio peroneo superficial engrosado en la lepra.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

temperatura y tacto fino). El nervio tibial posterior (maléolo medial) es el nervio afectado con mayor frecuencia, seguido por los nervios cubital (codo), mediano (muñeca), poplíteo lateral (cuello del peroné) y facial. Hay una forma neurítica pura de lepra, que se da más comúnmente en India y Nepal, en la que los pacientes muestran una neuropatía asimétrica, pero no tienen lesiones cutáneas. Se requiere una biopsia (por lo general del nervio sural) para demostrar una histopatología granulomatosa, con lo que se confirma el diagnóstico.

Otros tipos de afectación

La afectación ocular que lleva a pérdida de visión es consecuencia tanto de la invasión bacilar directa del ojo como del daño del nervio óptico. Se produce lagoftalmos cuando hay destrucción del nervio facial. Las lesiones cutáneas faciales se asocian con un riesgo 10 veces mayor de daño del nervio facial. El daño en el nervio trigémino causa anestesia de la córnea y de la conjuntiva, lo que lleva a abrasiones. La afectación sistémica de otros órganos se observa principalmente en pacientes con lepra lepromatosa, donde una carga bacilar alta lleva a infiltración de la mucosa nasal, los huesos y los testículos. La afectación renal y la amiloidosis son hallazgos infrecuentes.

Los pacientes pueden manifestar también reacciones leprosas. Éstas hacen referencia a exacerbaciones clínicas agudas que reflejan trastornos del equilibrio inmunológico a la infección por *M. leprae* que se dan en el 30-50% de todos los pacientes con lepra. Estos cambios repentinos se dan más comúnmente durante los años iniciales después de la infección y en pacientes con lepra limítrofe y multibacilar, pero pueden producirse antes, durante y después de haber completado el tratamiento. Se han descrito tres tipos de reacciones leprosas, que requieren tratamiento inmediato para prevenir las complicaciones.

1. Las reacciones de tipo 1 (conocidas también como reacciones inversas) se dan en una tercera parte de los pacientes con enfermedad limítrofe y están causadas por un aumento espontáneo de reactividad mediada por células T a los antígenos micobacterianos. Este aumento en la respuesta inmunitaria celular Th1 causa una producción local y un aumento de la infiltración de interferón-γ y de linfocitos $CD4^+$ secretores de TNF-α a sitios cutáneos y neurales. Las reacciones inversas se caracterizan por edema agudo y aumento de eritema, calor e inflamación dolorosa de placas o nódulos cutáneos preexistentes con hinchazón aguda e hipersensibilidad de nervios periféricos que pueden progresar rápidamente hasta causar abscesos y necrosis de los nervios. Puede haber linfocitosis periférica y un aumento de la respuesta citocínica, pero son infrecuentes los síntomas sistémicos. Es esencial una rápida y mantenida inversión del proceso inflamatorio con empleo de corticoides para prevenir un daño nervioso continuado.
2. Las reacciones de tipo 2 (eritema nodoso leproso [ENL]) se dan en las formas limítrofes y lepromatosas, ya que estos pacientes tienen los niveles más altos de antígenos y anticuerpos de *M. leprae,* sobre todo en los primeros 2 años después del comienzo del tratamiento. El ENL se diferencia de las reacciones inversas por el desarrollo de nuevos nódulos subcutáneos dolorosos y eritematosos con una respuesta inflamatoria sistémica acompañante. El ENL se acompaña de elevadas concentraciones circulantes de TNF-α. Los pacientes tienen fiebre alta y signos de toxicidad sistémica y, en los casos graves, el ENL puede poner en peligro la vida del paciente, manifestándose con características similares a las del shock séptico. Los pacientes manifiestan o una forma de episodio agudo único, una forma recidivante compuesta de múltiples episodios agudos, o una forma crónica y continua. La sedimentación de inmunocomplejos extravasculares da lugar a infiltración de neutrófilos y activación del complemento en la piel y otros órganos. Se producen en grupos pápulas o nódulos dérmicos eritematosos dolorosos (que se asemejan al eritema nodoso), típicamente sobre las superficies de extensión de las extremidades inferiores y en la cara. La sedimentación de inmunocomplejos contribuye también a poliartralgias migratorias, adenopatías dolorosas y esplenitis, iridociclitis, vasculitis, orquitis y, rara vez, nefritis.
3. El fenómeno de Lucio (eritema necrosante) es una reacción infrecuente pero potencialmente fatal distinta de las reacciones de tipo 1 o 2 que se da en pacientes con lepra lepromatosa no tratada, más comúnmente en México. Se trata de una vasculitis necrosante causada por *M. leprae* que invade directamente el endotelio. Clínicamente, los pacientes desarrollan placas violáceas o hemorrágicas, seguidas de úlceras en ausencia de síntomas sistémicos. Son comunes las infecciones bacterianas secundarias.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EH requiere una elevada sospecha clínica y debe considerarse en cualquier paciente con una erupción cutánea hipoestésica o anestésica, especialmente si ha residido en una región endémica. Se considera que los pacientes tienen EH si tienen uno o más de tres signos cardinales: pérdida de sensibilidad en una lesión cutánea localizada, engrosamiento de un nervio periférico con pérdida de sensibilidad o debilidad de los músculos inervados por dicho nervio, o presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en la biopsia. El valor predictivo positivo para el diagnóstico de lepra en pacientes que cumplen los 3 criterios es del 98%. Se considera el patrón estándar el examen histopatológico de biopsias de grosor completo obtenidas de lesiones activas para establecer el diagnóstico; permite una clasificación precisa de la enfermedad. Con frecuencia se aplican dos esquemas de clasificación:

A. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud es una clasificación de un campo sencillo basada en el número de lesiones cutáneas.
   1. Paucibacilar, lesión única.
   2. Paucibacilar (2-5 manchas).
   3. Multibacilar (≥6 manchas).
B. La escala de Ridley-Jopling se utiliza comúnmente en EE.UU. y describe los 5 tipos de lepra, de acuerdo al espectro clínico de la enfermedad, la carga bacilar y los hallazgos en la histopatología.
   1. Forma tuberculoide: los pacientes tienen por lo general una respuesta inmunitaria celular vigorosa y específica a los antígenos de *M. leprae* y tienen un pequeño número de lesiones cutáneas. Las lesiones están infiltradas por células T colaboradoras de tipo 1 productoras de abundante interferón-γ y de TNF-α, que forman granulomas bien delimitados, con pocos bacilos (si es que alguno) observados en el interior de las lesiones.
   2. Forma tuberculoide limítrofe.
   3. Limítrofe.
   4. Lepromatosa limítrofe.
   5. Forma lepromatosa: los pacientes no tienen inmunidad celular específica a *M. leprae* pero sí una inmunidad intacta a *Mycobacterium tuberculosis*. Los pacientes con forma lepromatosa tienen la forma más grave de la enfermedad, caracterizada por muchas lesiones cutáneas, infiltración clínicamente manifiesta de nervios periféricos y lesiones cutáneas, y una elevada carga de bacilos en ausencia de una respuesta inmunitaria celular eficaz. Presentan también afectación de la mucosa nasal, lo que causa congestión y epistaxis nasal. Las biopsias cutáneas ponen de manifiesto una extensa infiltración de la piel y de nervios, que contiene ARN mensajero para las citocinas de las células T colaboradoras tipo 2 como interleucina-4 e interleucina-10, granulomas pobremente formados y proliferación incontrolada de bacilos en el interior de macrófagos espumosos. Hay una gran cantidad de anticuerpos circulantes frente a *M. leprae,* pero no confieren inmunidad protectora. Con el tiempo, los pacientes con la forma lepromatosa desarrollan una afectación simétrica de los nervios periféricos y una dermopatía infiltrativa difusa que incluye un engrosamiento de la piel facial con acentuación de las arrugas faciales y pérdida de pelo de las pestañas y las cejas (madarosis), lo que lleva a la presentación clásica de la «facies leonina».

Se considera que los pacientes con los extremos de la enfermedad (formas tuberculoide y lepromatosa) tienen una inmunidad celular estable, ya que las manifestaciones de su enfermedad no cambian mucho con el tiempo. Por el contrario, los pacientes con enfermedad limítrofe (tuberculoide limítrofe, limítrofe, lepromatosa limítrofe) tienen una inmunidad celular inestable y muestran cambios en sus manifestaciones clínicas con el tiempo hacia las formas polares o reacciones inversas súbitas. Desde las

booksmedicos.org

Figura 216-3 Paciente con lepra limítrofe que se manifiesta por numerosas lesiones hipopigmentadas de bordes mal definidos.

formas tuberculoide limítrofe a lepromatosa limítrofe, hay una reducción progresiva de las respuestas inmunitarias celulares, un aumento en la carga bacilar, lesiones cutáneas hipopigmentadas más frecuentes (fig. 216-3) y afectación de los nervios, y títulos de anticuerpos más altos.

La lepra indeterminada es la forma más temprana de lepra en la que los pacientes tienen una única mácula hipopigmentada con unos bordes mal definidos, sin eritema o induración. La anestesia es mínima o ausente, especialmente si la lesión se asienta en la cara. El diagnóstico suele ser de exclusión en el marco de una investigación de contactos. Las biopsias tisulares muestran datos diagnósticos de lepra pero no reúnen criterios suficientes para la clasificación. Hasta el 50-75% de las lesiones cicatrizan espontáneamente, mientras que el resto progresan a otra forma de lepra.

Para confirmar el diagnóstico, se debe obtener una biopsia de piel de grosor completo de la lesión cutánea más activa, completamente en el interior de la lesión e incluyendo el borde activo. El mejor modo de identificar *M. leprae* es utilizando la tinción de Fite en el tejido. Las lesiones de pacientes con la forma lepromatosa revelan numerosos bacilos ácido-alcohol resistentes en conglomerados (globis), mientras que en los pacientes con la forma tuberculoide de la enfermedad rara vez se identifican micobacterias pero se demuestra en ellos granulomas no caseificantes bien formados y afectación nerviosa. La presencia de inflamación neural diferencia la lepra de otros trastornos granulomatosos. La tinción con hematoxilina-eosina y la inmunohistoquímica pueden contribuir también al diagnóstico. Se lleva a cabo el cultivo micobacteriano de las lesiones para excluir *M. tuberculosis* y las infecciones cutáneas no tuberculosas. En el 90% de los pacientes con enfermedad lepromatosa no tratada, en el 40-50% con enfermedad paucibacilar y en el 1-5% de los controles sanos hay anticuerpos frente a *M. leprae*. Sin embargo, las pruebas serológicas son insensibles y no se utilizan para el diagnóstico.

En los países endémicos con escasos recursos médicos, el diagnóstico se basa principalmente en la evidencia clínica. En áreas con acceso al laboratorio, puede realizarse una extensión de hendidura cutánea *(slit-skin)* en lugar de una biopsia. El procedimiento de la hendidura cutánea implica realizar una pequeña incisión en la dermis de una lesión sospechosa, raspar la superficie dérmica y el borde de la lesión, realizar un frotis del raspado sobre un portaobjetos, fijar al calor y teñir (Fite) la muestra para detectar las micobacterias. Aunque las extensiones realizadas de la hendidura cutánea tienen una alta especificidad, su sensibilidad es baja, ya que sólo el 30% de los pacientes dan positivo en la extensión, por lo general pacientes con la forma lepromatosa. El índice bacteriano puede variar entre 0 (ausencia de bacilos por 100 campos de inmersión), como se observa generalmente en la enfermedad paucibacilar, y 6 (>1.000 bacilos/campo), como puede observarse en la enfermedad multibacilar.

En EE.UU. se puede obtener una consulta diagnóstica e histopatológica a través del National Hansen's Disease Program (NHDP; http://www.hrsa.gov/hansens o 800-642-2477). Se pueden remitir muestras (incluidas en formalina o parafina) al NHDP para su análisis anatomopatológico sin cargo. En la práctica clínica no se dispone de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la investigación de *M. leprae,* pero puede llevarse a cabo en el NHDP. En áreas no endémicas, la PCR puede ser de utilidad diagnóstica cuando se distinguen bacilos ácido-alcohol resistentes en el tejido, pero no son típicas las características clínicas y anatomopatológicas. Es detectable el ADN de *M. leprae* por PCR en el 95% de los casos de enfermedad multibacilar (sensibilidad >90%) y en el 55% de los casos de enfermedad paucibacilar (sensibilidad del 34-80%). La PCR ha permitido también la detección del microorganismo en las secreciones nasales de personas asintomáticas. En el NHDP se dispone también de pruebas moleculares para mutaciones causantes de resistencia farmacológica.

TRATAMIENTO

En EE.UU., los clínicos que consideran un diagnóstico y tratamiento de un paciente con EH deben obtener una consulta en el NHDP. El objetivo principal del tratamiento es instaurar una terapia antimicrobiana precoz para prevenir una neuropatía permanente. El tratamiento eficaz de la lepra requiere un tratamiento multifarmacológico (TMF) con dapsona, clofazimina y rifampicina. Se emplea el tratamiento de combinación para prevenir la resistencia antimicrobiana. En EE.UU. se puede obtener sin cargos la combinación de TMF recomendada en el NHDP (tabla 216-1) y en otros países, a través de la Organización Mundial de la Salud (tabla 216-2).

Antes de comenzar una combinación de TMF, a los pacientes se les debe analizar en busca de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, se les debe realizar un hemograma completo y pruebas de función hepática y han de evaluarse para comprobar si presentan una infección de tuberculosis concomitante. Este último aspecto es obligatorio con el fin de evitar administrar monoterapia de rifampicina a alguien con tuberculosis activa. El oscurecimiento de la piel es una reacción adversa común a la clofazimina; por lo general se resuelve 6-12 meses después de haber completado el tratamiento. Se ha descrito supresión de la médula ósea y hepatotoxicidad y se debe monitorizar cada 3 meses durante el tratamiento. Cada año se debe realizar un análisis de orina de cribado. Otras reacciones, como metahemoglobinemia y reacciones de hipersensibilidad a dapsona, son infrecuentes.

La respuesta al tratamiento se observa clínicamente como un aplanamiento o desaparición de las lesiones cutáneas y una mejora en la función nerviosa, por lo general 1-2 meses después de haber comenzado el TMF. Una mejoría o resolución completa puede llevar 6-12 meses, dependiendo de la gravedad de la infección. La mayoría de las lesiones cutáneas se curan sin formación cicatricial. Un gran número de bacilos muertos pueden permanecer en el tejido durante años antes de ser eliminados. Después de haber completado el TMF, está justificado realizar un seguimiento anual durante ≥5 años en la paucibacilar y durante ≥10 años en la multibacilar. Es rara la recidiva de la enfermedad después de haber completado el TMF (0,01-4,0%), y debe distinguirse de las reacciones inmunológicas de la lepra, más comunes. Los pacientes que han tenido un índice bacilar de ≥4 pre-TMF o de ≥3 habiendo completado el tratamiento tienen el mayor riesgo de recidiva. Cuando se produce una recidiva, suele darse 5-10 años después de haber completado el TMF y resultado de una reactivación de micobacterias sensibles a los fármacos, por lo que los pacientes son tratados con el mismo régimen TMF. Se ha documentado resistencia a dapsona y rifampicina, aunque rara vez se produce con el tratamiento de combinación. Se ha demostrado que la minociclina, la claritromicina, la rifapentina, la diarilquinolina y algunas fluoroquinolonas (ofloxacino, moxifloxacino) son bactericidas frente a *M. leprae*. Según unos datos limitados, estos antimicrobianos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 216-1 Regímenes de tratamiento multifarmacológico recomendados por el NHDP en la enfermedad de Hansen en EE.UU.

TIPO DE LEPRA	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO	POSOLOGÍA EN ADULTOS (ADMINISTRACIÓN ORAL)	POSOLOGÍA PEDIÁTRICA* (ADMINISTRACIÓN ORAL)	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
LEPRA MULTIBACILAR (LL, LLMT, LMT)				
	Dapsona *y*	100 mg/día	1 mg/kg/día	24 meses
	Rifampicina *y*	600 mg/día	10-20 mg/kg/día	24 meses
	Clofazimina	50 mg/día	1 mg/kg/día†	24 meses
LEPRA PAUCIBACILAR (TT, TLMT)				
	Dapsona *y*	100 mg/día	1-2 mg/kg/día	12 meses
	Rifampicina	600 mg/día	10-20 mg/kg/día	12 meses

*La dosis pediátrica diaria en mg/kg no debe exceder el máximo diario en el adulto.
†La clofazimina solo está disponible a través del programa Investigational New Drug (IND) del NHDP; la formulación mínima es de 50 mg y no se deben cortar las cápsulas. Una dosificación alternativa incluye: clofazimina 2 mg/kg a días alternos *o* claritromicina 7,5 mg/kg/día.
LL, lepromatosa; LLMT, lepromatosa limítrofe; LMT, limítrofe; NHDP, National Hansen's Disease Program; TLMT, tuberculoide limítrofe; TT, tuberculoide.
El tratamiento multifarmacológico del NHDP es de administración diaria y de mayor duración que el régimen recomendado por la Organización Mundial de la Salud.

Tabla 216-2 Regímenes de tratamiento multifarmacológico recomendados por la Organización Mundial de la Salud en la enfermedad de Hansen

TIPO DE LEPRA		Tratamiento antimicrobiano		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
		MENSUAL (SUPERVISADO)	DIARIO (AUTOADMINISTRADO)	
Multibacilar (LL, LLMT, LMT)	Adulto	Rifampicina 600 mg *y* clofazimina 300 mg	Dapsona 100 mg *y* clofazimina 50 mg	12-24 meses
	Pediátrica*	Rifampicina 450 mg *y* clofazimina 150 mg	Dapsona 50 mg *y* clofazimina 50 mg *a días alternos*	
Paucibacilar (TT, TLMT)	Adulto	Rifampicina 600 mg	Dapsona 100 mg	6-12 meses
	Pediátrica*	Rifampicina 450 mg	Dapsona 50 mg	6 meses
Paucibacilar (lesión única)†		Rifampicina 600 mg *y* ofloxacino 400 mg *y* minociclina 100 mg		Una vez, dosis única

*En los niños menores de 10 años de edad, las dosis del tratamiento multifarmacológico deben ser en mg/kg y no exceder la dosis máxima diaria en el adulto: rifampicina 10 mg/kg una vez al mes, dapsona 2 mg/kg/día, clofazimina 1 mg/kg a días alternos.
†El tratamiento una vez con dosis única puede ser menos eficaz que un régimen de tratamiento multifarmacológico de 6 meses.
LL, lepromatosa; LLMT, lepromatosa limítrofe; LMT, limítrofe; TLMT, tuberculoide limítrofe; TT, tuberculoide.

alternativos se utilizan en casos seleccionados de intolerancia al régimen de combinación de TMF de rutina o en el caso de resistencia demostrada. Es importante observar que algunos pacientes que han sido tratados de modo adecuado por la EH pueden mostrar más tarde datos de reacciones inversas crónicas y neuropatías tardías, pero no presentan bacilos, de modo que no deben ser considerados pacientes con recidiva. En estos pacientes se utiliza generalmente clofazimina a dosis bajas (50-100 mg tres veces por semana) hasta que hayan desaparecido todos los signos de la reacción.

El tratamiento de las reacciones de la lepra puede verse complicado y requiere la consulta con un experto. Por lo general, es esencial la continuación de los fármacos antimicobacterianos, un tratamiento antiinflamatorio eficaz y prolongado y una analgesia adecuada y soporte físico en los pacientes con neuritis activa para prevenir el daño nervioso. En las reacciones de tipo 1 se recomienda añadir prednisona, 1 mg/kg/día (40-60 mg), con una lenta disminución gradual (disminución de 5 mg cada 2-4 semanas después de la demostración de mejoría durante 3-6 meses), además del TMF estándar. Si hay datos de deterioro de nervios periféricos, pueden requerirse dosis mayores y disminuciones graduales más largas. La función nerviosa mejora después del tratamiento con corticoides en el 60-70% de los pacientes que no tenían neuritis preexistente. En las reacciones de tipo 2 en pacientes mayores de 12 años de edad con síntomas sistémicos, la talidomida (100 mg/día durante 4 días) es el fármaco de elección. Dada la teratogenicidad de la talidomida, el fármaco está disponible solamente en la Celgene Corporation bajo el programa System for Thalidomide Education and Prescribing Safety (STEPS), (http://www.celgene.com; 888-771-0141). En los pacientes más jóvenes o en las mujeres embarazadas en las que está contraindicada la talidomida o en los pacientes de mayor edad con ENL refractario a talidomida, se pueden utilizar corticoides en dosis diarias de 1 mg/kg durante 12 semanas. La monitorización y el manejo de los efectos secundarios perjudiciales del tratamiento crónico con corticoides es todo un reto en los casos crónicos. La clofazimina (300 mg con disminución gradual de la dosis a <100 mg/día durante 12 meses) ha sido también de utilidad en el tratamiento de pacientes con ENL crónico. El manejo del fenómeno de Lucio se lleva a cabo con corticoides y con el tratamiento de las infecciones de base.

En relación con el cuidado de los contactos expuestos de los pacientes índice, se recomienda emplear las precauciones de aislamiento estándar en el ámbito hospitalario. Se recomienda la higiene de manos en todas las personas en contacto con un paciente con lepra lepromatosa. Debe llevarse a cabo la desinfección de las secreciones nasales y de pañuelos hasta que se establezca el tratamiento. Se debe explorar a los contactos domiciliarios de los pacientes, sobre todo de pacientes con enfermedad multibacilar, en el momento de partida y después anualmente durante 5 años. Cualquier caso de lepra sospechado o de reciente diagnóstico en EE.UU. debe ser notificado a los departamentos de salud pública locales y estatales, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y NHDP.

En los países endémicos, una estrecha monitorización de los contactos domiciliarios de los pacientes con EH, sobre todo los que padecen enfermedad multibacilar, y la quimioprofilaxis o un tratamiento precoz de los contactos con EH temprana son estrategias de control eficaces. Una dosis

booksmedicos.org

única de la vacuna BCG (Calmette-Guérin) proporciona una eficacia protectora variable frente a la lepra, del 28-80%; una dosis adicional demostró una mayor protección. Se ha aprobado una vacuna frente a la lepra de bacilo muerto por calor, administrada como adyuvante inmunoterapéutico junto con TMF de combinación, para su empleo en India. En áreas no endémicas es infrecuente la enfermedad en contactos de pacientes con EH. La quimioprofilaxis después del contacto no se recomienda de rutina en EE.UU., pero hay que ponerse en contacto con los departamentos de salud pública locales para consultar en relación con los casos individuales. En EE.UU. no se dispone de vacunas frente a la lepra ni tampoco se recomienda su empleo.

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

Se producen consecuencias graves de la lepra a partir del efecto micobacteriano directo sobre la piel y la afectación nerviosa, así como de las reacciones inmunitarias. En efecto, la lepra es una causa principal de discapacidad física permanente entre las enfermedades comunicables en todo el mundo. Las principales complicaciones crónicas y deformidades de la lepra están causadas por una desmielinización segmentaria y una lesión nerviosa permanente. El pronóstico para detener la progresión del daño tisular y nervioso es bueno si se comienza pronto el tratamiento, pero la recuperación de la función sensitiva y motora es variable y frecuentemente incompleta. El deterioro nervioso puede ser puramente sensitivo, motor o autonómico, o puede ser una combinación de estas variedades. Las deficiencias sensitivas dan lugar a traumatismos no detectados, úlceras y osteomielitis. Las deficiencias motoras dan lugar a parálisis, atrofia y deformidades de las extremidades, especialmente de los pequeños músculos de la mano y del pie (mano en garra o pie caído). Las deficiencias autonómicas dan lugar a sequedad de la piel y grietas cutáneas. La deformidad residual más crónica es la de un pie insensible y requiere una vigilancia frecuente y de rutina de la cara plantar de ambos pies. También se observa una neuropatía dolorosa. Puede producirse deterioro de la función del nervio antes del diagnóstico, durante el TMF o después del TMF y puede desarrollarse durante una reacción o sin signos manifiestos de inflamación cutánea o nerviosa (neuropatía silente). Los pacientes con mayor riesgo de deterioro nervioso son aquéllos con lepra multibacilar y daño nervioso preexistente. Estos pacientes deben someterse a una vigilancia mensual regular durante el tratamiento y durante al menos 2 años desde el momento del diagnóstico. El 3-10% de los niños llegan a desarrollar deformidades, y el riesgo es 6,1 veces mayor en los niños con hipertrofia del nervio que en los que no presentan dicha hipertrofia. Otros factores que contribuyen al riesgo de deformidades son una mayor edad de los niños, retraso en el acceso a la atención médica, múltiples lesiones cutáneas, enfermedad multibacilar, positividad del frotis, afectación de múltiples nervios y reacción leprosa en el momento de la presentación. Un oftalmólogo debe explorar de modo rutinario a todos los pacientes con EH porque pueden producirse complicaciones oculares, como lagoftalmos y ceguera. Dada la propensión a la invasión testicular en la lepra multibacilar con disfunción testicular e infertilidad resultantes, los varones deben someterse a cribado en busca de un aumento en las concentraciones de la hormona estimulante del folículo o de la hormona luteinizante y una disminución de las concentraciones de testosterona.

PREVENCIÓN

La educación del paciente es clave para lograr un manejo satisfactorio de la EH. Hay que animar a los pacientes a que cumplan con el TMF, educarlos sobre los signos y los síntomas de la neuritis y aconsejarles que se realicen una autoexploración y busquen una pronta atención médica en el caso de que desarrollen neuritis u otros síntomas de exacerbaciones clínicas o de reacciones de la lepra. Para obtener resultados óptimos también puede requerirse cirugía y tratamientos de rehabilitación, como fisioterapia y terapia ocupacional, así como asesoramiento sobre los efectos sociales y psicológicos de la enfermedad. Son partes importantes del manejo de la enfermedad el hecho de infundir confianza al paciente sobre la capacidad para llevar una vida social normal y productiva, así como la educación de la población general, que incluye la lucha contra mitos y estigmas sociales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **217**

Micobacterias no tuberculosas

Jakko Van Ingen y Dick Van Soolingen

Las micobacterias no tuberculosas (MBNT), conocidas también como **micobacterias atípicas** o **micobacterias distintas de las tuberculosas,** son todas miembros del género *Mycobacterium* distintas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y de *Mycobacterium leprae*. Las MBNT constituyen un grupo de bacterias muy diverso que difieren de las bacterias del complejo *M. tuberculosis* en su patogenicidad, transmisibilidad interhumana, necesidades nutricionales, capacidad para producir pigmentos, actividad enzimática y sensibilidad a los fármacos. A diferencia del complejo *M. tuberculosis,* las MBNT se adquieren a partir de fuentes ambientales y no por diseminación entre personas, aunque esto último está en la actualidad en debate, sobre todo en pacientes con fibrosis quística. Su omnipresencia en nuestro medio ambiente implica que con frecuencia no esté clara la importancia clínica de su aislamiento a partir de muestras; un cultivo positivo puede reflejar una presencia ocasional o contaminación y no una verdadera enfermedad por MBNT. En pediatría, las MBNT se asocian con linfadenitis, otomastoiditis, infecciones pulmonares graves y, aunque muy raramente, enfermedad diseminada. El tratamiento es prolongado y engorroso, y con frecuencia requiere intervención quirúrgica adyuvante. Las American and British Thoracic Societies proporcionan las directrices para el diagnóstico y el tratamiento.

ETIOLOGÍA

Las MBNT abundan en el medio ambiente de todo el mundo existen como saprofitas en el suelo y el agua de grifo, nichos medioambientales que se supone son fuentes de infecciones humanas. Gracias a la introducción de métodos de identificación molecular como la secuenciación del ADN recombinante 16S, el número de especies de MBNT identificadas ha aumentado a más de 150; la importancia clínica (es decir, el porcentaje de aislados que son agentes causales de verdadera enfermedad por MBNT, y no presencia ocasional) difiere de forma significativa con las especies.

El complejo *Mycobacterium avium* (MAC; es decir, *M. avium, Mycobacterium intracellulare* y varias especies relacionadas pero más raras) y *Mycobacterium kansasii* se aíslan muy frecuentemente de muestras clínicas, pero la frecuencia de aislamiento de estas especies difiere significativamente por áreas geográficas. Se han aislado frecuentemente bacterias MAC de medios naturales y sintéticos y se han relacionado satisfactoriamente casos de enfermedad por MAC con exposición en el hogar al agua de la ducha y del grifo. A pesar de que la designación *M. avium* sugiere que la infección humana por *M. avium* se adquiere de las aves, la tipificación molecular ha establecido que las cepas de *M. avium* que causan linfadenitis pediátrica y enfermedad pulmonar del adulto representan el subgrupo *M. avium hominissuis,* que se encuentra fundamentalmente en humanos y cerdos, pero no en las aves.

Algunas MBNT tienen nichos ecológicos bien definidos que ayudan a explicar los patrones de infección. El reservorio natural de *Mycobacterium marinum* se encuentra en los peces y otros animales de sangre fría, y el «granuloma de acuario», lesión cutánea localizada causada por *M. marinum,* sigue a la lesión cutánea en un medio ambiente acuático. Las bacterias del complejo *Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium chelonae* son ubicuas en el agua y han causado brotes de infecciones nosocomiales de heridas quirúrgicas y relacionadas con catéteres venosos. *Mycobacterium ulcerans* se asocia con infecciones cutáneas crónicas graves **(enfermedad de la úlcera de Buruli)** y es endémica principalmente en África Occidental y en Australia, aunque existen otros focos. Su incidencia más alta se produce en niños menores de 15 años de edad. *Mycobacterium ulcerans* se ha detectado con frecuencia mediante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Britton WJ, Lockwood DN: Leprosy, *Lancet* 363(9416):1209-1219, 2004.

Global leprosy situation, 2012, Wkly Epidemiol Rec 87(34):317-328, 2012.

Monot M, Honore N, Garnier T, et al: Comparative genomic and phylogeographic analysis of *Mycobacterium leprae*, *Nat Genet* 41(12):1282-1289, 2009.

Ridley DS, Jopling WH: Classification of leprosy according to immunity. A five-group system, *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 34(3):255-273, 1966.

Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, et al: The continuing challenges of leprosy, *Clin Microbiol Rev* 19(2):338-381, 2006.

Truman RW, Singh P, Sharma R, et al: Probable zoonotic leprosy in the southern United States, *N Engl J Med* 364:1626-1633, 2011.

U.S. Department of Health and Human Services and National Hansen's Disease Program: A summary of Hansen's Disease in the United States, 2009. Released 2011. Available at: http://www.hrsa.gov/hansensdisease/pdfs/hansens2009report.pdf.

WHO Expert Committee on Leprosy: Eighth report. World Health Organ Tech Rep Ser 9681-61, 2012. http://www.searo.who.int/entity/global_leprosy_programme/documents/WHO_expert_comm_8th_report/en/.

Williams DL, Gillis TP: Drug-resistant leprosy: monitoring and current status, *Lepr Rev* 83(3):269-281, 2012.

Zhang FR, Huang W, Chen SM, et al: Genomewide association study of leprosy, *N Engl J Med* 361(27):2609-2618, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

reacción en cadena de la polimerasa en muestras medioambientales y sólo recientemente se ha recuperado por cultivo a partir de gérridos (*Gerris* sp.) de Benín.

EPIDEMIOLOGÍA

Los seres humanos están expuestos a las MBNT diariamente. En los condados rurales de EE.UU., en los que *M. avium* se encuentra con frecuencia en los pantanos, la **prevalencia** de síntomas de infección por el complejo *M. avium,* determinada por la prueba de sensibilización cutánea, alcanza el 70% en la edad adulta. Sin embargo, sigue siendo en gran medida desconocida la incidencia y la prevalencia de los diferentes tipos de enfermedad causada por las MBNT, en especial en la enfermedad pediátrica. En los niños australianos, la **incidencia** global de infección por MBNT es de 0,84 por 100.000, y la linfadenitis representa dos terceras partes de los casos. En Holanda, la incidencia de enfermedad pediátrica por MBNT es de 0,77 infecciones por 100.000 niños por año, y la linfadenitis representa el 92% de todas las infecciones.

En comparación, las estimaciones de la prevalencia de MBNT en las muestras respiratorias de los adultos son de 5-15/100.000 personas por año, con importantes diferencias entre países o regiones. Dado que la enfermedad pulmonar por MBNT progresa lentamente, durante años más que meses, y suele tardar varios años en curar, la prevalencia de la enfermedad pulmonar por MBNT es mucho más elevada de lo que las tasas de incidencia pueden sugerir.

El paradigma de que la enfermedad por MBNT es una entidad rara limitada a los países desarrollados está cambiando. En estudios recientes en países africanos con una elevada prevalencia de infección por VIH se ha encontrado que las MBNT pueden desempeñar un papel mucho mayor de lo que se creía como causa de una enfermedad parecida a la tuberculosis en niños y adultos, por lo que confunden el diagnóstico de tuberculosis.

Aunque se cree generalmente que las infecciones por MBNT se contraen de fuentes medioambientales, un reciente análisis de la secuencia genómica completa de cepas de *Mycobacterium abscessus* de pacientes ingresados en una clínica de fibrosis quística en Reino Unido ha suscitado la posibilidad de transmisión nosocomial entre pacientes con fibrosis quística.

PATOGENIA

Los aspectos histológicos de las lesiones causadas por *M. tuberculosis* y MBNT son con frecuencia indistinguibles. La lesión anatomopatológica clásica consiste en **granulomas caseificados.** En comparación con las infecciones por *M. tuberculosis,* las infecciones por MBNT tienden más a producir granulomas **no caseificados,** mal definidos (sin formación de empalizadas) e irregulares o serpiginosos o incluso ausentes, con sólo cambios inflamatorios crónicos. La histología refleja probablemente el estado inmunitario del paciente.

En los pacientes con SIDA e infección diseminada por MBNT, la reacción inflamatoria suele ser escasa y los tejidos aparecen llenos con un elevado número de histiocitos repletos de bacilos ácido-alcohol resistentes. Estas infecciones diseminadas por MBNT se producen típicamente sólo cuando el número de linfocitos T CD4 cae por debajo de 50/μl, lo que sugiere que para que haya inmunidad frente a la micobacteria se requieren productos o actividades específicos de las células T.

Los papeles fundamentales del interferón γ, la interleucina (IL) 12 y el factor de necrosis tumoral α en la patogenia de la enfermedad se demuestran por la elevada incidencia de enfermedad (la mayoría diseminada) por MBNT en los niños con deficiencias de las vías del interferón γ y de la IL-12 y en las personas tratadas con agentes que neutralizan el factor de necrosis tumoral α.

Las diferencias observadas en la patogenicidad, la relevancia clínica y el espectro de la enfermedad clínica asociada con las diferentes especies de MBNT subrayan la importancia de los factores bacterianos en la patogenia de la enfermedad por MBNT, aunque siguen sin conocerse en gran medida los factores de virulencia exactos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La **linfadenitis** de los ganglios linfáticos cervicales anterosuperiores o submandibulares es la manifestación más común de la infección por MBNT en niños (tabla 217-1). En ocasiones afecta a los ganglios preauriculares, cervicales posteriores, axilares e inguinales. La linfadenitis es más habitual en niños de 1-5 años de edad y se ha relacionado con exposición al suelo (p. ej., jugar en fosos de arena) y dentición, aunque no se han encontrado unas condiciones predisponentes exactas. Dada la constante exposición medioambiental a las MBNT, la aparición de estas infecciones podría reflejar también una respuesta inmunitaria atípica de un subgrupo de niños infectados durante o después de su primer contacto con ellas.

Los niños afectados no suelen presentar síntomas constitucionales y muchas veces se presentan con agrandamiento unilateral, subagudo y de progresión lenta de uno o un grupo de ganglios próximos, de tamaño >1,5 cm, firmes, indoloros, no adheridos y no eritematosos (fig. 217-1). En ocasiones, los ganglios afectados se resuelven sin tratamiento, pero la mayoría de las veces supuran al cabo de varias semanas (fig. 217-2). El centro del ganglio se convierte en fluctuante y la piel de la superficie aparece eritematosa y fina. Finalmente, se rompe y se forman tractos sinusales cutáneos que drenan durante meses o años, que recuerdan a la clásica escrófula de la tuberculosis (fig. 217-3).

En EE.UU. y en Europa Occidental, el complejo *M. avium* es responsable de alrededor del 80% de las linfadenitis por MBNT en niños. Es improbable que las aves sean una fuente de estas infecciones por el complejo *M. avium,* ya que la tipificación molecular ha demostrado que las bacterias *M. avium* asociadas a la linfadenitis son del subtipo

Tabla 217-1 Enfermedades causadas por especies micobacterianas no tuberculosas

ENFERMEDAD CLÍNICA	ESPECIES FRECUENTES	ESPECIES MENOS FRECUENTES
Infección cutánea	*M. chelonae, M. fortuitum, M. abscessus, M. marinum*	*M. ulcerans**
Linfadenitis	MAC	*M. kansasii, M. haemophilum, M. malmoense*†
Infección ótica	*M. abscessus,* MAC	*M. fortuitum*
Infección pulmonar	MAC, *M. kansasii, M. abscessus*	*M. xenopi, M. malmoense*†, *M. szulgai, M. fortuitum, M. simiae*
Infección relacionada con el catéter	*M. chelonae, M. fortuitum*	*M. abscessus*
Infección esquelética	MAC, *M. kansasii, M. fortuitum*	*M. chelonae, M. marinum, M. abscessus, M. ulcerans**
Diseminada	MAC	*M. kansasii, M. genavense, M. haemophilum, M. chelonae*

*Endémica en África Occidental y Australia; focos menores en Asia Oriental y Latinoamérica.
†Encontrada fundamentalmente en Europa Septentrional.
MAC, complejo *Mycobacterium avium.*
De la American Academy of Pediatrics: Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, *29.ª ed. Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, pág. 761.*

booksmedicos.org

Figura 217-1 Adenopatía cervical con infección por el complejo *Mycobacterium avium*. El ganglio es firme, indoloro, no adherido y no eritematoso.

Figura 217-2 Ganglio linfático cervical supurativo infectado por el complejo *Mycobacterium avium*.

Figura 217-3 Rotura de ganglio linfático cervical infectado por el complejo *Mycobacterium avium*, que se asemeja a la clásica escrófula tuberculosa.

humano o porcino más que del tipo aviar. *M. kansasii* es responsable de la mayoría de los otros casos de linfadenitis en EE.UU. Se han descrito también *Mycobacterium malmoense* y *Mycobacterium haemophilum* como causa de linfadenitis. El primero sólo es frecuente en el noroeste de Europa; en el caso del segundo, es probable que su importancia esté infravalorada, ya que la bacteria requiere condiciones de cultivo específicas (medios enriquecidos con hemina, bajas temperaturas de incubación). En Holanda, según los análisis de la reacción en cadena de la polimerasa de las muestras de ganglios linfáticos procedentes de casos de linfadenitis, *M. haemophilum* es la segunda causa más frecuente de esta infección después del complejo *M. avium*. Un estudio sugiere que los niños con linfadenitis por el complejo *M. avium* son significativamente más jóvenes que los infectados por *M. haemophilum,* lo que posiblemente se relaciona con exposiciones ambientales específicas de la edad.

La **enfermedad cutánea** causada por MBNT es rara en niños (v. tabla 217-1). La infección suele seguir a la inoculación percutánea de agua dulce o salada contaminada por *M. marinum*. Al cabo de 2-6 semanas desde la exposición se forma una pápula eritematosa en el sitio de abrasiones menores en los codos, las rodillas o los pies **(granuloma de piscina)** y en las manos y los dedos de los manipuladores de acuarios de peces, producidas principalmente durante la limpieza del tanque **(granuloma de acuario).** Estas lesiones no suelen ser dolorosas y aumentan de tamaño durante 3-5 semanas para formar placas violáceas. Pueden formarse nódulos o pústulas y, en ocasiones, estas lesiones pueden ulcerarse, lo que da lugar a una secreción serosanguinolenta. A veces, las lesiones recuerdan a las de la esporotricosis, con lesiones satélites próximas a la puerta de entrada que se extienden por la piel a lo largo de los linfáticos superficiales. No suele haber adenopatías. Aunque la mayoría de estas infecciones permanecen localizadas en la piel, las infecciones penetrantes por *M. marinum* pueden dar lugar a tenosinovitis, bursitis, osteomielitis o artritis.

La infección por *M. ulcerans* es la tercera infección micobacteriana más frecuente en pacientes inmunocompetentes, después de la infección por *M. tuberculosis* y *M. leprae,* y produce una enfermedad cutánea en niños que viven en regiones tropicales de África, Sudamérica, Asia y partes de Australia. En algunas comunidades de África Occidental, hasta el 16% de la población ha resultado infectada. La infección sigue a la inoculación percutánea a partir de traumatismos menores, como pinchazos y cortes producidos por las plantas o picaduras de insectos. Después de un período de incubación de unos 3 meses, las lesiones se presentan como un nódulo eritematoso, la mayoría de las veces en las piernas o los brazos. La lesión experimenta necrosis central y ulceración. La lesión, conocida frecuentemente como **úlcera de Buruli,** por la región de Uganda donde se describieron un gran número de casos, tiene un borde socavado característico, se expande durante varias semanas y puede dar lugar a destrucción extensa de los tejidos blandos profundos o a afectación ósea. Las lesiones suelen ser indoloras y los síntomas constitucionales son muy infrecuentes. Las lesiones pueden cicatrizar con lentitud durante 6-9 meses o continuar extendiéndose y producir deformidades y contracturas.

En niños rara vez se producen infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por micobacterias de crecimiento rápido como *M. fortuitum, M. chelonae* o *M. abscessus* y suelen seguir a la inoculación percutánea a partir de heridas punzantes o quirúrgicas, a abrasiones menores o a tatuajes. La enfermedad clínica suele aparecer tras un período de incubación de 4-6 semanas y se manifiesta como celulitis localizada, nódulos dolorosos o un absceso con drenaje. *M. haemophilum* puede producir nódulos subcutáneos dolorosos, que muchas veces se ulceran y supuran en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo después de un trasplante de riñón.

Las MBNT son causa poco frecuente de **infecciones relacionadas con catéteres,** aunque están adquiriendo cada vez más protagonismo en estos cuadros. Las infecciones causadas por *M. fortuitum, M. chelonae* o *M. abscessus* pueden manifestarse como bacteriemia o como infecciones localizadas del túnel del catéter.

La **otomastoiditis,** u otitis media crónica, es una enfermedad extrapulmonar por MBNT infrecuente que afecta de forma específica a niños con sondas de timpanostomía y antecedentes de empleo de antibioterapia tópica o con corticoides. El agente causal más común es *M. abscessus*, seguido por el complejo *M. avium* (v. tabla 217-1). Los pacientes presentan otorrea crónica indolora resistente al tratamiento antibiótico. La TC puede revelar destrucción del hueso mastoideo con inflamación de la mucosa (fig. 217-4). Un tratamiento retardado o fallido puede llevar a la pérdida permanente de la audición. En circunstancias infrecuentes, las MBNT causan otras **infecciones óseas** y **articulares** que son indistinguibles de las producidas por *M. tuberculosis* u otros agentes bacterianos. Tales infecciones suelen producirse por incisiones operatorias o heridas punzantes accidentales. Las infecciones por *M. fortuitum* de heridas punzantes en el pie se asemejan a las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

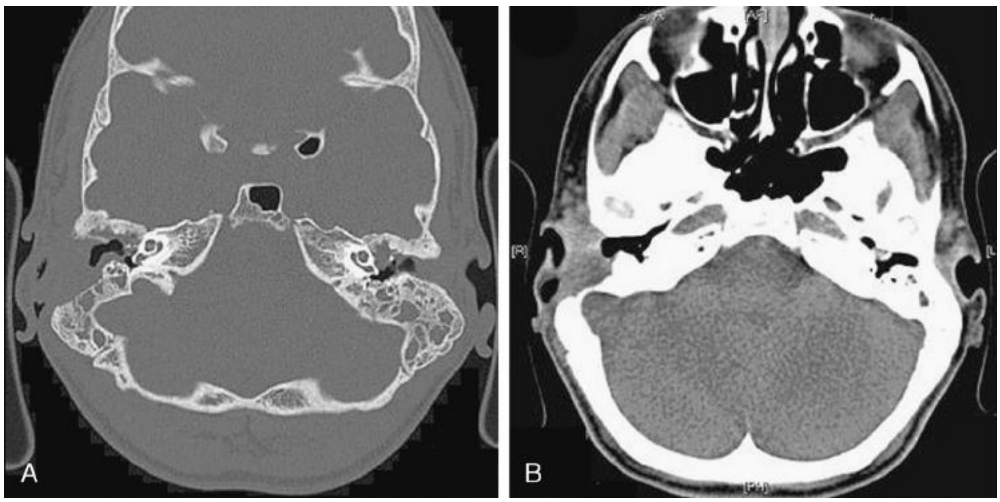

Figura 217-4 Tomografías computarizadas del oído medio de un niño de 6 años infectado por *Mycobacterium abscessus* que muestran una extensa destrucción ósea en la mastoides derecha e inflamación asociada de la mucosa del lado derecho. **A,** Ajuste de ventana para tejido óseo. **B,** Ajuste de ventana para tejido blando.

Las **infecciones pulmonares** son la forma más frecuente de enfermedad por MBNT en adultos, pero son raras en niños. Las bacterias del complejo *M. avium,* el microorganismo identificado con mayor frecuencia (v. tabla 217-1), son capaces de causar neumonitis aguda, tos crónica o sibilancias, asociadas con linfadenitis paratraqueal o peribronquial y compresión de las vías respiratorias en niños por lo demás sanos. Síntomas constitucionales asociados como fiebre, anorexia y pérdida de peso se presentan en el 60% de estos niños. Los hallazgos radiográficos torácicos son muy similares a los de la tuberculosis primaria, con infiltrados unilaterales y linfadenopatía hiliar (fig. 217-5). El derrame pleural es infrecuente. Se han publicado casos raros de progresión hasta la formación de granulomas endobronquiales.

Las **infecciones pulmonares** suelen producirse en adultos con neumopatía crónica subyacente. El comienzo es insidioso y se caracteriza por tos y cansancio, pérdida de peso progresiva, sudoración nocturna, febrícula y malestar generalizado en los casos graves. Son características las cavidades de paredes finas, con infiltrados mínimos del parénquima adyacente, pero los hallazgos radiográficos pueden recordar a los de la tuberculosis. En las mujeres posmenopáusicas se produce una manifestación particular caracterizada radiológicamente por bronquiectasias y lesiones nodulares, que con frecuencia afectan al lóbulo medio y a la língula.

Las **infecciones pulmonares crónicas** afectan de forma específica a los niños con **fibrosis quística** y están en general causadas por *M. abscessus* y el complejo *M. avium*. *M. abscessus* afecta principalmente a los niños, mientras que el complejo *M. avium* es más frecuente en los adultos. El porcentaje de pacientes con fibrosis quística con al menos un cultivo de esputo positivo para MBNT es globalmente del 6-8,1% y aumenta con la edad; se ha comunicado una prevalencia del 3,9% en los pacientes con fibrosis quística menores de 12 años de edad. Resulta destacable la frecuencia de *M. abscessus* en estos pacientes, ya que esta bacteria es un aislado poco habitual en otras categorías de pacientes. Existen indicaciones de que las infecciones por MBNT en pacientes con fibrosis quística aceleran además el empeoramiento en la función pulmonar; el tratamiento antimicobacteriano puede producir ganancia de peso y mejoría en la función pulmonar en los pacientes afectados.

La **enfermedad diseminada** suele estar asociada con la infección por el complejo *M. avium* y se produce en niños inmunodeficientes. La primera categoría de pacientes con enfermedad diseminada comprende personas con mutaciones en los genes que codifican el receptor del interferón γ (IFNGR) o el receptor de la IL-12, o en los que codifican la producción de IL-12. Los pacientes con **deficiencia** completa de **IFNGR** sufren enfermedad grave y difícil de tratar. Aquéllos en los que la deficiencia de IFNGR es parcial o presentan mutaciones en la vía de la IL-12 tienen una enfermedad más leve que puede responder a la administración de interferón γ y al tratamiento antimicobacteriano.

Figura 217-5 Radiografía de tórax de un niño de 2 años de edad infectado por el complejo *Mycobacterium avium* que muestra un infiltrado del lóbulo superior izquierdo y una linfadenopatía hiliar izquierda.

La **osteomielitis multifocal** es particularmente frecuente en las personas con la mutación IFNGR1 818del4. Está bien documentada la posibilidad de infecciones múltiples y recurrencia incluso años después de un ciclo de tratamiento. La segunda categoría de pacientes afectados por la **enfermedad diseminada** es la de los afectados por el **SIDA.** En éstos, la enfermedad diseminada por MBNT suele aparecer cuando los recuentos de células CD4 son <50 células/μl; en los niños más pequeños (especialmente los de <2 años de edad) estas infecciones se producen con recuentos más elevados de células CD4. La estimación más reciente de la incidencia de enfermedad diseminada por MBNT es de 0,14-0,2 episodios por 100 personas-años, una disminución de 10 veces en su incidencia en comparación con la existente antes del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

Es probable que la colonización del tracto respiratorio o del gastrointestinal preceda a la enfermedad diseminada por el complejo *M. avium,* pero

booksmedicos.org

los estudios de detección selectiva en las muestras de secreciones respiratorias o de heces no son útiles para predecir la diseminación. La bacteriemia continua de alto grado es común y se infectan múltiples órganos, que incluyen sobre todo a los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, la médula ósea y el tracto gastrointestinal. También pueden verse afectados el tiroides, el páncreas, la glándula suprarrenal, el riñón, el músculo y el encéfalo. Los signos y síntomas más frecuentes de infección diseminada por el complejo *M. avium* en los pacientes con SIDA son fiebre, sudoración nocturna, escalofríos, anorexia, pérdida marcada de peso, emaciación, debilidad, adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia. Es posible que se produzca ictericia, aumento de las concentraciones de fosfatasa alcalina o lactato deshidrogenasa, anemia y neutropenia. Mediante estudios de diagnóstico por imagen se suele demostrar un agrandamiento masivo de los ganglios hiliares, mediastínicos, mesentéricos o retroperitoneales. En los niños con SIDA, la supervivencia ha mejorado considerablemente con la disponibilidad del TARGA.

La enfermedad diseminada en niños sin ninguna inmunodeficiencia aparente es extremamente rara.

DIAGNÓSTICO

En las infecciones de los ganglios linfáticos, la piel, el hueso y los tejidos blandos, el aislamiento de la bacteria MBNT causal por **cultivo** para micobacterias, preferiblemente con confirmación histológica de inflamación granulomatosa, normalmente es suficiente para el diagnóstico. El diagnóstico diferencial de la linfadenitis por MBNT comprende linfadenitis bacteriana aguda, tuberculosis, enfermedad por arañazo de gato *(Bartonella henselae),* mononucleosis, toxoplasmosis, brucelosis, tularemia y neoplasias malignas, en especial linfomas. La diferenciación entre MBNT y *M. tuberculosis* puede ser difícil, pero los niños con linfadenitis por MBNT suelen tener una reacción a la prueba cutánea de Mantoux con <15 mm de induración, afectación unilateral del ganglio cervical anterior, radiografía de tórax normal y ausencia de historia de exposición a tuberculosis del adulto. El diagnóstico definitivo requiere escisión de los ganglios afectados para cultivo y estudio histológico. La aspiración con aguja fina para la **reacción en cadena de la polimerasa** y cultivo puede facilitar un diagnóstico más precoz, antes de la biopsia por escisión.

El diagnóstico de la **infección pulmonar por MBNT** es difícil en los niños, puesto que muchas especies de MBNT, entre ellas las del complejo *M. avium,* están omnipresentes en nuestro medio ambiente y pueden contaminar, o estar presentes de forma ocasional, en las muestras clínicas. Como consecuencia, el aislamiento de estas bacterias a partir de muestras no estériles (tracto respiratorio y digestivo) no refleja necesariamente una verdadera enfermedad. Para determinar la importancia clínica del aislamiento de las MBNT, constituyen una ayuda importante los criterios diagnósticos de las American and British Thoracic Societies. Estos criterios tienen en cuenta las características clínicas y radiológicas y los hallazgos anatomopatológicos y microbiológicos. La característica fundamental de estos criterios para hacer un diagnóstico definitivo de enfermedad pulmonar por MBNT es la necesidad de **múltiples cultivos positivos** en los que se aísle la misma especie de MBNT. En los niños, el diagnóstico definitivo con frecuencia requiere procedimientos invasivos como la broncoscopia y la biopsia pulmonar o endobronquial; en los pacientes con fibrosis quística, es necesario un pretratamiento más agresivo de las muestras para prevenir el sobrecrecimiento por otras especies, en especial *Pseudomonas* spp. La posibilidad de que el aislamiento de MBNT sea clínicamente importante difiere de forma significativa según la especie; algunas especies tienen más probabilidades de ser agentes causales de enfermedad pulmonar verdadera *(M. avium, M. kansasii, M. abscessus, M. malmoense),* mientras que otras es más probable que sean contaminantes *(Mycobacterium gordonae, M. fortuitum, M. chelonae).*

Los hemocultivos tienen una sensibilidad del 90-95% en los pacientes con SIDA e infección diseminada. Con los sistemas de hemocultivo automatizados, en casi todos los pacientes se puede detectar el complejo *M. avium* dentro de los 7-10 días siguientes a la inoculación. En algunos estudios se ha demostrado que en los adultos los cultivos y tinciones de las biopsias hepáticas son más sensibles que los hemocultivos o las biopsias de médula ósea. Las sondas de ADN disponibles en el mercado diferencian entre MBNT y *M. tuberculosis*. Si las sondas de ADN no pueden identificar las micobacterias causantes, la secuenciación del ADN de los genes bacterianos constitutivos siempre proporcionará un dato para la identidad de estas MBNT. La identificación de histiocitos que contienen numerosos bacilos ácido-alcohol resistentes en la médula ósea y en las biopsias de otros tejidos proporciona un diagnóstico provisional rápido de infección micobacteriana diseminada.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones por MBNT es de larga duración y engorroso, por lo que se recomienda la **consulta con un experto.** El tratamiento conlleva intervención médica, quirúrgica o ambas (v. cap. 214 y tabla 214-3). Lo ideal es el aislamiento de la cepa causal, seguido de las **pruebas de sensibilidad a los fármacos,** ya que esto proporciona los valores iniciales de la sensibilidad a los fármacos. Existen discrepancias importantes entre la sensibilidad a fármacos in vitro y la respuesta in vivo al tratamiento, explicadas en parte por sinergias, principalmente entre los fármacos antituberculosos de primera línea. In vitro, las micobacterias de crecimiento lento (*M. kansasii, M. marinum, Mycobacterium xenopi, M. ulcerans* y *M. malmoense*) suelen ser sensibles a los fármacos antituberculosos de primera línea rifampicina y etambutol; las bacterias del complejo *M. avium* con frecuencia son resistentes a estos fármacos solos, pero sensibles a la combinación de ambos, y presentan sensibilidad variable a otros antibióticos, principalmente a los macrólidos. Las micobacterias de crecimiento rápido *(M. fortuitum, M. chelonae, M. abscessus)* son altamente resistentes a los fármacos antituberculosos y con frecuencia tienen mecanismos de resistencia inducible a los macrólidos. Las sensibilidades a macrólidos, aminoglucósidos, carbapenemes, tetraciclinas y glicilciclinas son las más importantes para orientar el tratamiento. En todas las infecciones por MBNT, la politerapia es esencial para evitar el desarrollo de resistencias.

El tratamiento de elección para la linfadenitis por MBNT es la **escisión quirúrgica** completa; se ha demostrado en estudios clínicos que es más eficaz que el tratamiento antibiótico (v. tabla 214-3 en el cap. 214). Los ganglios deben extirparse mientras son todavía firmes y están encapsulados. La escisión resulta más difícil cuando se ha producido caseificación extensa, con extensión a los tejidos vecinos; en tales casos es más probable que se produzcan complicaciones en forma de daño del nervio facial o infección recurrente. No se aconseja la escisión quirúrgica incompleta, dada la posibilidad de que cause drenaje crónico. Si preocupa la posibilidad de infección por *M. tuberculosis,* se debe administrar tratamiento con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida hasta que los cultivos confirmen que la causa es una MBNT (v. cap. 215). Si por algún motivo no es posible usar cirugía para tratar la linfadenitis por MBNT, si la eliminación del tejido infectado es incompleta, si se produce una recidiva o si el drenaje se convierte en crónico, está justificado un ciclo de quimioterapia durante 3 meses. Los regímenes terapéuticos empleados con más frecuencia combinan claritromicina o azitromicina con rifabutina o etambutol (v. tabla 214-3 en el cap. 214). En casos seleccionados se puede elegir la estrategia de esperar y ver, ya que la enfermedad se puede resolver espontáneamente.

Las lesiones cutáneas postraumáticas por MBNT en pacientes inmunocompetentes suelen cicatrizar de forma espontánea después de la incisión y el drenaje, sin más tratamiento (v. tabla 214-3 en el cap. 214). ***M. marinum*** es sensible a rifampicina, amikacina, etambutol, sulfamidas, trimetoprima-sulfametoxazol y tetraciclina. El tratamiento con una combinación de estos fármacos, en particular claritromicina y etambutol, se puede administrar hasta 1 mes después de que haya desaparecido la lesión. No se deben usar corticoides inyectables. Las infecciones superficiales por *M. fortuitum* o *M. chelonae* se suelen resolver después de la incisión quirúrgica y el drenaje abierto, pero las infecciones profundas o relacionadas con catéteres exigen eliminación de las líneas centrales infectadas y tratamiento con amikacina parenteral junto con cefoxitina, ciprofloxacino o claritromicina.

Algunas formas localizadas de enfermedad cutánea por *M. ulcerans* **(úlcera de Buruli)** pueden cicatrizar de forma espontánea; en la mayoría de las formas se recomienda la escisión quirúrgica con cierre primario o injerto de piel. Las directrices provisionales de la Organización Mundial de la Salud recomiendan el tratamiento con rifampicina y estreptomicina, con o sin cirugía. En la actualidad se están comprobando en estudios clínicos regímenes exclusivamente orales de rifampicina y fluoroquinolonas o macrólidos. En la experiencia clínica, un tratamiento con fármacos de 8 semanas de duración conduce, en general, a grados

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de recaída bajos. La fisioterapia es esencial después de la cirugía para prevenir contracturas y discapacidades funcionales.

Las **infecciones pulmonares** se deben tratar inicialmente con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida, a la espera de la identificación del cultivo y las pruebas de sensibilidad a los fármacos. En las MBNT de crecimiento lento se recomienda una combinación de rifampicina o rifabutina, etambutol y claritromicina; las excepciones son *M. kansasii,* para la que se aconseja un régimen de isoniazida, rifampicina y etambutol, y *M. simiae,* para la que no se conoce un régimen eficaz y los regímenes se suelen estructurar a tenor de las sensibilidades in vitro. El tratamiento debe continuarse al menos 1 año después de la negativización del cultivo. En la enfermedad pulmonar causada por MBNT de crecimiento rápido, el tratamiento óptimo es una combinación de macrólidos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, cefoxitina y carbapenemes; los regímenes de 3 o 4 fármacos se seleccionan en función de los resultados de las pruebas de sensibilidad a los fármacos. En los pacientes con fibrosis quística, los antibióticos inhalados pueden ser beneficiosos.

Los pacientes con infección diseminada por el complejo *M. avium* y defectos en la vía de la IL-12 o deficiencia de IFNGR deben tratarse, durante al menos 12 meses, con claritromicina o azitromicina combinada con rifampicina o rifabutina y etambutol. Las pruebas de sensibilidad in vitro para claritromicina son importantes para guiar el tratamiento. Una vez resuelta la enfermedad clínica, se aconseja la profilaxis diaria durante toda la vida con azitromicina o claritromicina, para prevenir la enfermedad recurrente. El uso del tratamiento complementario con interferón dependerá del defecto genético específico.

En los niños con **SIDA,** está indicada la **profilaxis** con azitromicina o claritromicina para prevenir la infección con el complejo *M. avium*. Aunque existen pocos estudios pediátricos, el U.S. Public Health Service recomienda o bien azitromicina (20 mg/kg v.o. una vez a la semana, máximo 1.200 mg/dosis) o bien claritromicina (7,5 mg/kg/dosis v.o. dos veces al día, máximo 500 mg/dosis) en los niños infectados por VIH con insuficiencia inmunitaria significativa, definida por el recuento de CD4 (niños ≥6 años, recuento CD4 ≤50/μl; 2-6 años, recuento CD4 ≤75/μl; 1-2 años, recuento CD4 ≤500/μl; menores de 1 año, recuento CD4 ≤750/μl). La profilaxis puede interrumpirse con seguridad en los niños mayores de 2 años de edad que reciben TARGA de modo estable durante >6 meses y experimentan una recuperación mantenida (>3 meses) de las células CD4 bien por encima del objetivo específico por edad para el comienzo de la profilaxis: >100 células/μl en los niños ≥6 años y >200 células/μl en los niños de 2-5 años de edad. No existen recomendaciones específicas para interrumpir la profilaxis frente a MAC en los niños menores de 2 años de edad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 8

Infecciones por espiroquetas

Capítulo 218

Sífilis (*Treponema pallidum*)

Maria Jevitz Patterson y H. Dele Davies

La sífilis es una infección sistémica crónica de transmisión sexual que puede ser fácilmente tratada si se detecta precozmente, pero que se manifiesta con síntomas clínicos proteicos y una morbilidad significativa si no se detecta.

ETIOLOGÍA

La sífilis está causada por *Treponema pallidum,* una espiroqueta delicada, móvil, que gira en espiral, con extremos finamente afilados, perteneciente a la familia *Spirochaetaceae*. Los miembros patógenos de este género comprenden *T. pallidum* (sífilis venérea), *Treponema pallidum* subespecie *pertenue* (pian o frambesia), *Treponema pallidum* subespecie *endemicum* (sífilis endémica) y *T. pallidum* subespecie *carateum* (pinta). Puesto que estos microorganismos se tiñen mal y se encuentran por debajo de los límites de detección de la microscopia óptica convencional, su detección en muestras clínicas requiere microscopia en campo oscuro, microscopia de contraste de fases o técnicas de tinción con inmunofluorescencia directa. *T. pallidum* no se puede cultivar in vitro.

EPIDEMIOLOGÍA

Además de la presentación en las clínicas de enfermedades de transmisión sexual, los pacientes con sífilis son atendidos cada vez con mayor frecuencia por los médicos de atención primaria en clínicas privadas. En los niños y los adolescentes se producen dos formas de sífilis.

La **sífilis adquirida** se transmite casi exclusivamente por contacto sexual, incluida la exposición sexual vaginal, anal y oral. Las vías de transmisión menos frecuentes comprenden transfusión de sangre contaminada o el contacto directo con tejidos infectados. Después de un resurgimiento epidémico de la sífilis primaria y secundaria, que alcanzó un máximo en 1989 en Estados Unidos, la tasa anual disminuyó un 90% hasta el año 2000. El número total de casos de sífilis primaria y secundaria aumentó de nuevo desde el año 2000, sobre todo en varones homosexuales. A pesar de una disminución en las mujeres durante casi una década, las tasas han aumentado también cada año desde 2004-2008. Los casos de sífilis congénita aumentaron en el mismo período de tiempo, pero han disminuido desde 2008 a 2011, reflejando el ligero descenso entre las mujeres (fig. 218-1). Las tasas de infección en los estados sureños de Estados Unidos y entre individuos de raza negra no hispanos siguen siendo desproporcionadamente elevadas.

La **sífilis congénita** se debe a la transmisión transplacentaria de espiroquetas o durante el alumbramiento al ponerse en contacto con lesiones contagiosas. Las mujeres con sífilis primaria y secundaria y espiroquetemia tienen mayor probabilidad de transmitir la infección al feto que las mujeres con infección latente. La transmisión se puede producir en cualquier fase del embarazo, dando lugar a abortos tempranos, lactantes pretérmino o de bajo peso, mortinatos, muertes neonatales o lactantes que nacen con enfermedad congénita. La incidencia de infección congénita en los descendientes de las mujeres infectadas no tratadas o tratadas de modo inapropiado sigue siendo más alta durante los primeros 4 años después de la adquisición de la infección primaria, infección secundaria y la enfermedad latente precoz. Los factores maternos asociados con más frecuencia con sífilis congénita son el acceso limitado a los recursos asistenciales, una atención prenatal tardía o ausente, la drogadicción, contactos sexuales múltiples, sexo sin protección, prostitución y un tratamiento incorrecto de la sífilis durante el embarazo (fig. 218-2). Los casos confirmados de sífilis congénita o adquirida deben ser comunicados a los departamentos de salud locales.

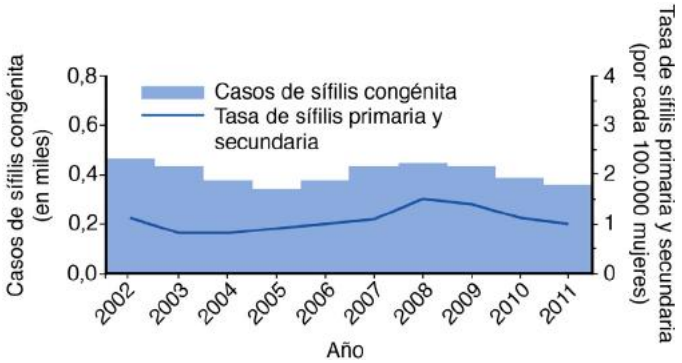

Figura 218-1 Casos de sífilis congénita en lactantes <1 año y tasa de sífilis primaria y secundaria (SPyS) en mujeres, Estados Unidos, 2002-2011. *(De los Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: 2011 Sexually transmitted disease surveillance. Disponible en http://www.cdc.gov/std/stats11/figures/50.htm.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Albright JT, Pransky SM: Nontuberculous mycobacterial infections of the head and neck, *Pediatr Clin North Am* 50:503-514, 2003.

Aubry A, Chosidow O, Caumes E, et al: Sixty-three cases of *Mycobacterium marinum* infection: Clinical features, treatment, and antibiotic susceptibility of causative isolates, *Arch Intern Med* 162:1746-1752, 2002.

Blyth CC, Best EJ, Jones CA, et al: Nontuberculous mycobacterial infection in children: a prospective national study, *Pediatr Infect Dis* 28:801-805, 2009.

Bruijnesteijn van Coppenraet LE, de Haas PE, Lindeboom JA, et al: Lymphadenitis in children is caused by *Mycobacterium avium* hominissuis and not related to "bird tuberculosis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 27:293-299, 2008.

Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, et al: Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study, *Lancet* 381:1551-1560, 2013.

Dirac MA, Horan KL, Doody DR, et al: Environment or host? A case-control study of risk factors for *Mycobacterium avium* complex lung disease, *Am J Respir Crit Care Med* 186(7):684-691, 2012.

Dorman SE, Picard C, Lammas D, et al: Clinical features of dominant and recessive interferon γ receptor 1 deficiencies, *Lancet* 364:2113-2121, 2004.

Esther CR Jr, Henry MM, Molina PL, et al: Nontuberculous mycobacterial infection in young children with cystic fibrosis, *Pediatr Pulmonol* 40:39-44, 2005.

Falkinham JO III: Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment, *J Appl Microbiol* 107:356-367, 2009.

Falsey RR, Kinzer MH, Hurst S, et al: Cutaneous inoculation of nontuberculous mycobacteria during professional tattooing: a case series and epidemiologic study, *Clin Infect Dis* 57:e143-e147, 2013.

Forslow U, Geborek A, Hjelte L, et al: Early chemotherapy for non-tuberculous mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis, *Acta Paediatr* 92: 910-915, 2003.

Franklin DJ, Starke JR, Brady MT, et al: Chronic otitis media after tympanostomy tube placement caused by Mycobacterium abscessus: a new clinical entity? *Am J Otol* 15:313-320, 1994.

Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliot BA, et al: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases, *Am J Respir Crit Care Med* 175:367-416, 2007.

Haverkamp MH, Arend SM, Lindeboom JA, et al: Nontuberculous mycobacterial infection in children: a 2-year prospective surveillance study in the Netherlands, *Clin Infect Dis* 39:457-458, 2004.

Kennedy BS, Bedard B, Younge M, et al: Outbreak of *Mycobacterium chelonae* infection associated with tattoo ink, *N Engl J Med* 367:1020-1024, 2012.

Lindeboom JA, Kuijper EJ, Bruijnesteijn van Coppenraet ES, et al: Surgical excision versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children: a multicenter, randomized, controlled trial, *Clin Infect Dis* 44:1057-1064, 2007.

Lindeboom JA, Prins JM, Bruijnesteijn van Coppenraet LE, et al: Cervicofacial lymphadenitis in children caused by *Mycobacterium haemophilum*, *J Infect Dis* 41:1569-1575, 2005.

Marras TK, Daley CL: Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria, *Clin Chest Med* 23:553-567, 2002.

Mijs W, de Haas P, Rossau R, et al: Molecular evidence to support a proposal to reserve the designation *Mycobacterium avium* subsp. *avium* for bird-type isolates and *M. avium* subsp. *hominissuis* for the human/porcine type of *M. avium*, *Int J Syst Evol Microbiol* 52:1505-1518, 2002.

Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Institutes of Health HIV, Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society, American Academy of Pediatrics: et al: Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics, *MMWR Recomm Rep* 58(RR–11):1-166, 2009.

Nolt D, Michaels MG, Wald ER: Intrathoracic disease from nontuberculous mycobacteria in children: Two cases and a review of the literature, *Pediatrics* 112:e434-e439, 2003.

Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, et al: Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Study Group: Nontuberculous mycobacteria I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis, *Am J Respir Crit Care Med* 167:828-834, 2003.

Penn R, Steehler MK, Sokohl A, et al: Nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis—a review and proposed classification system, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 75:1599-1603, 2011.

Pierre-Audigier C, Ferroni A, Sermet-Gaudelus I, et al: Age-related prevalence and distribution of nontuberculous mycobacterial species among patients with cystic fibrosis, *J Clin Microbiol* 43:3467-3470, 2005.

Portaels F, Silva MT, Meyers WM: Buruli ulcer, *Clin Dermatol* 27:291-305, 2009.

Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society: Management of opportunistic mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999, *Thorax* 55:210-218, 2000.

Thoen CO, LoBlue PA: *Mycobacterium bovis* tuberculosis: forgotten, but not gone, *Lancet* 369:1236-1238, 2007.

van Ingen J, Bendien SA, de Lange WCM, et al: The clinical relevance of nontuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, the Netherlands, *Thorax* 64:502-506, 2009.

van Ingen J, van Soolingen D: Cervicofacial lymphadenitis caused by nontuberculous mycobacteria; host, environmental or bacterial factors? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 75:722-723, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

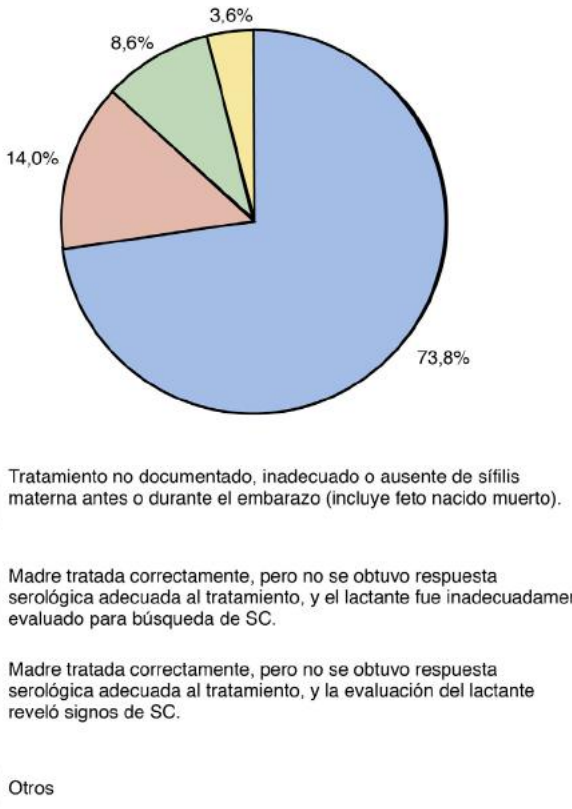

Figura 218-2 Diagnósticos de sífilis congénita (SC) en Estados Unidos, 2002. *(De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC]: Primary and secondary syphilis—United States, 2002,* MMWR Morb Mortal Wkly Rep *52:1117–1120, 2003.)*

Figura 218-3 Sífilis secundaria. Máculas palmares de color rosado en un adolescente con sífilis secundaria. *(De Weston WL, Lane AT, Morelli JG:* Color textbook of pediatric dermatology, *3.ª ed., St. Louis, Mosby, 2002.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS DE LABORATORIO

Muchas personas infectadas con sífilis se encuentran asintomáticas durante años o no reconocen los signos iniciales de la enfermedad ni solicitan tratamiento. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan que los adolescentes se sometan a pruebas en función de la aparición de lesiones o de la presencia de factores de riesgo (aquellos con otras enfermedades de transmisión sexual, varones homosexuales, individuos encarcelados o personas que intercambian sexo por drogas o dinero). La **sífilis primaria** se caracteriza por chancro y linfadenitis regional. Entre 2 y 6 semanas después de la inoculación con *T. pallidum* aparece una **pápula indolora** en el sitio de entrada (por lo general, los genitales). La pápula se transforma con rapidez en una úlcera limpia, indolora pero muy contagiosa y con bordes elevados, conocida como **chancro.** Éste contiene *T. pallidum* en abundancia. También se pueden encontrar chancros extragenitales en otras localizaciones de entrada primaria que plantean retos diagnósticos. Las lesiones orales pueden ser tomadas erróneamente por úlceras aftosas o herpes. Las lesiones en los pezones pueden confundirse con celulitis o eccema. En general, los ganglios linfáticos adyacentes están agrandados y no son dolorosos a la palpación. El chancro cicatriza de forma espontánea al cabo de 4-6 semanas y deja una cicatriz fina.

Sin tratar, las manifestaciones de **sífilis secundaria** aparecen 2-10 semanas después de la cicatrización del chancro, relacionadas con la espiroquetemia, y comprenden exantema maculopapular no pruriginoso generalizado y afectan de forma notable a las palmas de las manos y las plantas de los pies (fig. 218-3). También pueden aparecer lesiones pustulosas. En áreas húmedas alrededor del ano y la vagina pueden aparecer **condilomas planos,** que consisten en placas con aspecto verrucoso, de color entre blanco grisáceo y eritematoso, y en las mucosas se pueden encontrar placas blancas, llamadas **manchas mucosas.** Muchas veces existe un **cuadro general de tipo gripal** con febrícula, cefalea, malestar general, anorexia, pérdida de peso, faringitis, mialgias, artralgias y adenopatías generalizadas. Pueden existir manifestaciones renales, hepáticas y oftalmológicas, así como meningitis, que ocurre en el 30% de los pacientes con sífilis secundaria y se manifiesta con pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y elevación de los niveles de proteínas. Los pacientes con meningitis pueden no mostrar síntomas neurológicos. Incluso sin tratamiento, la infección secundaria se convierte en **latente** 1-2 meses después del comienzo del exantema. Durante el primer año de latencia pueden aparecer recidivas con manifestaciones secundarias **(período latente precoz).** Sigue la **sífilis tardía** y puede ser asintomática **(latente tardía)** o sintomática **(terciaria).** La enfermedad terciaria se sigue en el 30% de los casos por **lesiones** neurológicas, cardiovasculares y **gomatosas** (granulomas no supurativos de la piel y del sistema musculoesquelético, producidas por la respuesta de linfocitos T citotóxicos del huésped). La evolución clínica y sus manifestaciones tisulares reflejan la inmunopatobiología de las respuestas humorales y de hipersensibilidad tardía del huésped.

Infección congénita

La sífilis no tratada durante el embarazo tiene una tasa de transmisión vertical próxima al 100%, con profundos efectos sobre el desenlace del embarazo. El 40% de los lactantes afectados muere en las etapas fetal o perinatal. También puede producirse un parto prematuro. Los neonatos pueden infectarse también en el parto por contacto con una lesión genital activa. La mayoría de los lactantes infectados están asintomáticos al nacimiento y se identifican sólo por un cribado prenatal de rutina. En ausencia de tratamiento se desarrollan síntomas en semanas o meses. Entre los lactantes sintomáticos al nacimiento o en los primeros meses de vida, las manifestaciones se han dividido tradicionalmente en dos fases, precoz y tardía. Todas las etapas de la sífilis congénita se caracterizan por una vasculitis, con progresión a necrosis y fibrosis. Todos los **signos precoces** aparecen gradualmente durante los dos primeros años de vida, mientras que los **signos tardíos** lo hacen de forma gradual durante las dos primeras décadas. Las manifestaciones precoces varían y afectan a múltiples órganos y sistemas, como consecuencia de la espiroquetemia transplacentaria, y son análogas a las que se producen en la fase secundaria de la sífilis adquirida (tabla 218-1). Son frecuentes la hepatoesplenomegalia, la ictericia y la elevación de los niveles de enzimas hepáticas. Desde el punto de vista histológico, la afectación del hígado comprende estasis biliar, fibrosis y hematopoyesis extramedular. La linfadenopatía tiende a ser difusa y a resolverse de forma espontánea, aunque pueden persistir algunos ganglios afectados.

La anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa es característica. La trombocitopenia se asocia muchas veces con secuestro de plaquetas en un bazo agrandado. Otros signos habituales son osteocondritis y periostitis características (fig. 218-4), y un exantema mucocutáneo (fig. 218-5*A, B*) con lesiones eritematosas maculopapulares o vesiculobullosas seguidas por descamación, que afecta a las manos y los pies (fig. 218-5*C*). Las manchas mucosas, la rinitis persistente **(romadizo)** y los condilomas (fig. 218-6) son manifestaciones muy típicas de la afectación de las mucosas en la sífilis congénita y contienen abundantes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 218-1 Manifestaciones tardías de la sífilis congénita

SÍNTOMA/SIGNO	DESCRIPCIÓN/COMENTARIOS
Frente olímpica	Prominencia ósea en la frente debido a periostitis persistente o recurrente
Signo clavicular o Higouménaki	Engrosamiento unilateral o bilateral del tercio esternoclavicular de la clavícula
Tibias en sable	Curvatura anterior de la porción media de la tibia
Escápula escafoidea	Convexidad a lo largo del borde interno de la escápula
Dientes de Hutchinson	Incisivos centrales superiores en forma de clavijas; la dentición se produce durante el sexto año de vida con un esmalte anormal, que da lugar a una escotadura a lo largo de la superficie de mordida
Molares en mora	Primeros molares inferiores anormales (6 años) caracterizados por una pequeña superficie de mordida y un número excesivo de cúspides
Nariz en silla de montar*	Depresión de la raíz nasal, consecuencia de rinitis sifilítica que destruye el hueso y cartílago adyacentes
Ragadías	Cicatrices lineales que se extienden en un patrón a modo de radios de una rueda a partir de las fisuras mucocutáneas previas de la boca, ano y genitales
Paresia juvenil	Infección meningovascular latente; es infrecuente y típicamente se da durante la adolescencia con cambios conductuales, convulsiones focales o pérdida de la función intelectual
Tabes juvenil	Afectación infrecuente de la médula espinal y afectación cardiovascular con aortitis
Tríada de Hutchinson	Dientes de Hutchinson, queratitis intersticial y sordera del VIII par craneal
Articulación de Clutton	Hinchazón articular indolora uni o bilateral (por lo general con afectación de las rodillas) debida a sinovitis con líquido articular estéril; suele producirse la remisión espontánea al cabo de varias semanas
Queratitis intersticial	Se manifiesta con intensa fotofobia y lagrimeo, seguido a las pocas semanas o meses de opacificación corneal y de ceguera completa
Sordera del VIII par craneal	Puede ser unilateral o bilateral, se manifiesta a cualquier edad inicialmente en forma de vértigo y de hipoacusia de tonos altos, y progresa a sordera permanente

*Un tabique nasal perforado puede ser una anomalía asociada.

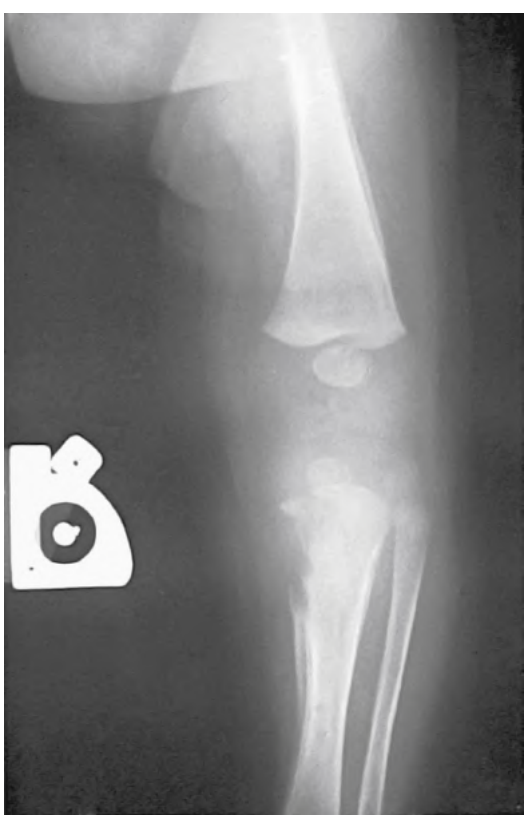

Figura 218-4 Osteocondritis y periostitis en un neonato con sífilis congénita.

espiroquetas. La sangre y las lesiones húmedas abiertas de los lactantes con sífilis adquirida primaria o secundaria son contagiosas en las primeras 24 horas después de un tratamiento apropiado.

Es frecuente la afectación ósea. Las anomalías radiológicas incluyen las **líneas de Wimberger** (desmineralización metafisaria de la cara interna de la tibia proximal), múltiples lesiones de osteocondritis en las muñecas, los codos, los tobillos y las rodillas, periostitis de los huesos largos y, rara vez, del cráneo. La osteocondritis es dolorosa y muchas veces provoca irritabilidad y negación a mover la extremidad afectada **(seudoparálisis de Parrot).**

La neurosífilis congénita suele ser asintomática en el período neonatal, aunque pueden aparecer anomalías del LCR, incluso en dichos lactantes. También puede observarse fallo de medro, coriorretinitis, nefritis y síndrome nefrótico. Entre las manifestaciones clínicas de la afectación renal se incluyen hipertensión, hematuria, proteinuria, hipoproteinemia, hipercolesterolemia e hipocomplementemia, probablemente en relación con el depósito glomerular de inmunocomplejos circulantes. Las manifestaciones clínicas menos frecuentes de la sífilis congénita precoz comprenden gastroenteritis, peritonitis, pancreatitis, neumonía, afectación ocular (glaucoma y coriorretinitis), hidropesía no inmunológica y masas testiculares.

Las manifestaciones tardías (niños mayores de 2 años de edad) rara vez se ven en los países desarrollados. Son consecuencia principalmente de inflamación granulomatosa crónica de los huesos, los dientes y el SNC, y se resumen en la tabla 218-1. Los cambios esqueléticos se deben a periostitis persistente o recurrente, y el consiguiente engrosamiento del hueso afectado. Las anomalías dentales son frecuentes e incluyen los **dientes de Hutchinson** (fig. 218-7). Los defectos en la formación del esmalte conducen a caries repetidas y, en último término, a la destrucción del diente. La **nariz en silla de montar** (fig. 218-8) es una depresión de la raíz nasal y puede asociarse con un tabique nasal perforado.

Otras manifestaciones tardías de sífilis congénita pueden manifestarse en forma de fenómenos de hipersensibilidad. Entre ellas se incluyen queratitis intersticial unilateral o bilateral y la **articulación de Clutton** (tabla 218-1). Otras manifestaciones oculares frecuentes comprenden coroiditis, retinitis, oclusión vascular y atrofia óptica. Las gomas de partes blandas (idénticas a las de la enfermedad adquirida) y la hemoglobinuria paroxística por frío son fenómenos de hipersensibilidad raros.

booksmedicos.org

Figura 218-5 **A** y **B,** Placas papuloescamosas en dos lactantes con sífilis. **C,** Descamación en la palma de la mano de un recién nacido. (***A*** *y* ***B,*** *De Eichenfeld LF, Frieden IJ, Esterly NB, editores:* Textbook of neonatal dermatology, *Filadelfia, 2001, WB Saunders, pág. 196. C, Cortesía de la Dra. Patricia Treadwell.)*

Figura 218-6 Condilomas planos perianales. *(De Karthikeyan K, Thappa DM: Early congenital syphilis in the new millennium,* Pediatr Dermatol *19:275–276, 2002.)*

Figura 218-7 Dientes de Hutchinson como manifestación tardía de la sífilis congénita.

Figura 218-8 Nariz en silla de montar en un neonato con sífilis congénita.

DIAGNÓSTICO

Las limitaciones más importantes de las pruebas disponibles actualmente para la sífilis son molestas, pero los resultados deben interpretarse siempre en el contexto de la anamnesis y la exploración física del paciente. Los médicos deberían tratar la sífilis siempre que la sospechen en función de los datos clínicos y epidemiológicos. El diagnóstico de sífilis primaria se confirma cuando se demuestra la presencia de *T. pallidum* mediante microscopia en campo oscuro o por detección de anticuerpos por inmunofluorescencia directa en muestras de lesiones cutáneas, placenta o cordón umbilical. Las pruebas de laboratorio basadas en la amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), no están todavía disponibles comercialmente. A pesar de la ausencia de un análisis serológico de referencia verdadero, las pruebas serológicas siguen siendo el principal medio para el diagnóstico de la sífilis y típicamente implica el cribado con una prueba no treponémica seguida de una prueba treponémica de confirmación (fig. 218-9A).

Las pruebas **Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)** y **reagina plasmática rápida (RPR)** son **pruebas no treponémicas** sensibles que detectan anticuerpos frente a antígenos fosfolípidos de la superficie del treponema que reaccionan de modo cruzado con antígenos cardiolipina-lecitina-colesterol de las células del huésped dañadas. Los resultados cuantitativos de estas pruebas son útiles en el cribado y en la monitorización del tratamiento. Los títulos aumentan durante la enfermedad activa, incluidos el fracaso terapéutico o la reinfección, y disminuyen con tratamiento adecuado (fig. 218-9). Las pruebas no treponémicas suelen volverse arreactivas dentro del primer año de aplicación de un tratamiento adecuado para la sífilis primaria y dentro de los 2 primeros años con tratamiento adecuado para la enfermedad secundaria. En raras ocasiones, algunos pacientes se convierten en **serofast** (los títulos no treponémicos persisten a bajos niveles durante largos períodos de tiempo). En la infección congénita, estas pruebas se vuelven negativas a los pocos meses de tratamiento correcto. Ciertas enfermedades, como la mononucleosis infecciosa y otras infecciones, enfermedades autoinmunitarias y el embarazo pueden producir falsos positivos en la prueba VDRL. Los resultados falsos positivos son menos comunes con empleo del antígeno cardiolipina-lecitina-colesterol purificado. Todas las mujeres deben someterse a un cribado precoz al comienzo del embarazo y en el parto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

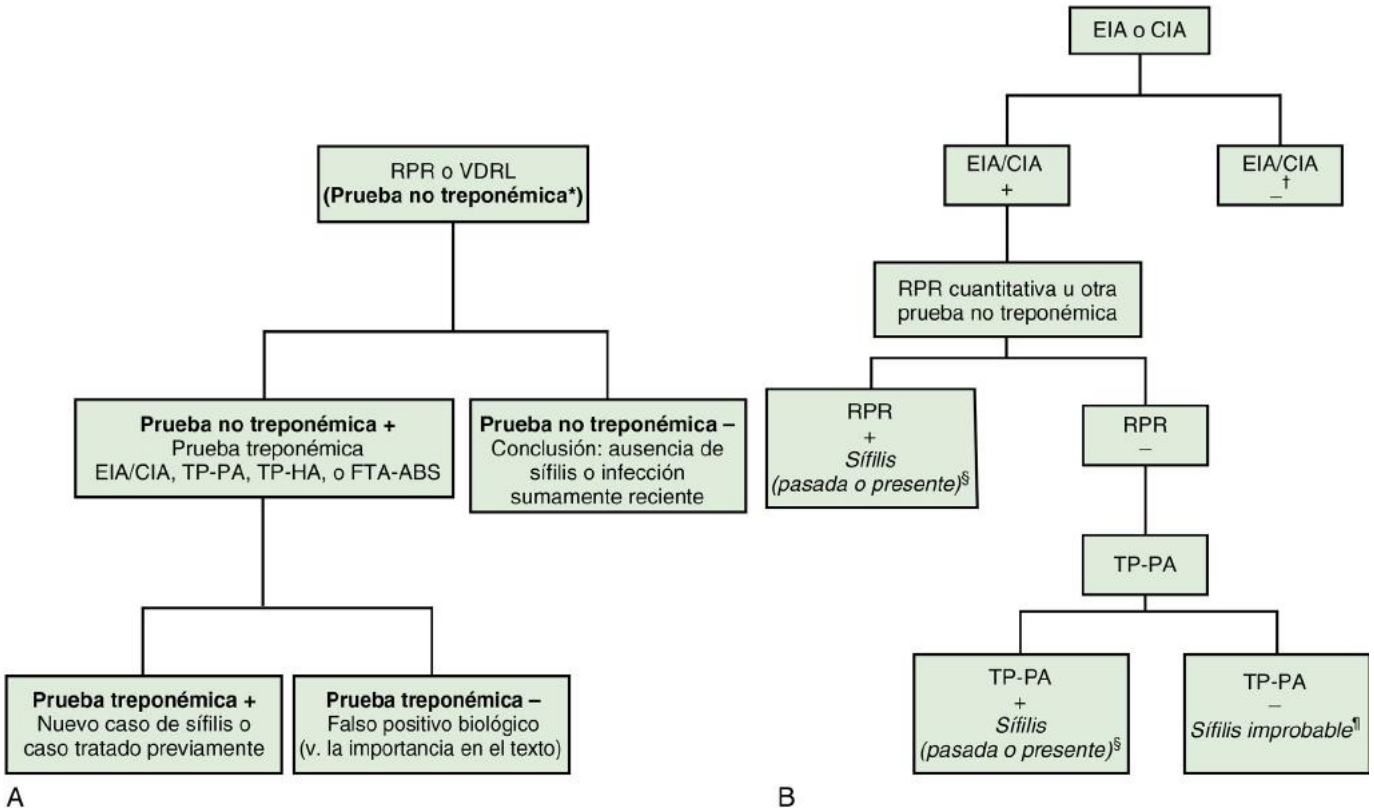

Figura 218-9 **A,** Algoritmo de pruebas de laboratorio tradicionales para la sífilis. **B,** Algoritmo recomendado por los CDC para el cribado de secuencia inversa de la sífilis (cribado de treponema seguido de prueba de confirmación no treponémica). A pesar de estas recomendaciones para el cribado de secuencia inversa de la sífilis, los CDC siguen recomendando el algoritmo tradicional con pruebas no treponémicas reactivas confirmadas por pruebas treponémicas. EIA/CIA, inmunoanálisis enzimático/inmunoanálisis de quimioluminiscencia; FTA-ABS, absorción fluorescente de anticuerpos treponémicos; RPR, reagina plasmática rápida; TP-HA, hemaglutinación de *Treponema pallidum*; TP-PA, aglutinación de partículas de *Treponema Pallidum*; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory. *Si la prueba no treponémica es positiva cualitativamente, se cuantifica el título: †Si se sospecha sífilis en período de incubación o primaria, tratar con penicilina G benzatina, 2,4 millones de unidades i.m. en una sola dosis. §Evaluación clínica, determinar si se trató previamente de sífilis, valorar el riesgo de infección y administrar el tratamiento según las CDC's 2010 STD Treatment Guidelines (disponible en http://www.cdc.gov/std/treatment/2010). ¶En caso de riesgo de sífilis, repetir la RPR en unas semanas. (***A,*** *basado en los datos de Workowski KA, Berman S: Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Sexually transmitted Diseases treatment guidelines, 2010.* MMWR Recomm Rep *59[RR-12]:1-10, 26-29, 2010;* ***B,*** *de los Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Discordant results from reverse sequence syphilis screening-five laboratories, United States, 2006-2010.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep *60(5):133-137, 2011).*

Todas las pruebas serológicas maternas positivas en relación con la sífilis, con independencia del título, necesitan una investigación concienzuda. Un exceso de anticuerpos puede dar lugar a una lectura falsa negativa a menos que se diluya el suero **(efecto prozona).** También puede haber resultados falsos negativos en el inicio de la sífilis primaria, en la latente de larga duración y en la congénita tardía.

Las **pruebas treponémicas** se utilizan tradicionalmente para confirmar el diagnóstico y miden los niveles de anticuerpos específicos frente a *T. pallidum* (IgG, IgM e IgA), que aparecen antes que los anticuerpos no treponémicos. Comprenden la prueba de la hemaglutinación de *T. pallidum* (TPHA), la de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS) y la hemaglutinación de partículas contra *T. pallidum* (TPPA). Los títulos de anticuerpos contra los treponemas se hacen positivos poco después de la infección inicial y se suelen mantener así durante toda la vida, incluso con tratamiento adecuado (v. fig. 218-10). Estos títulos de anticuerpos no se correlacionan con la actividad de la enfermedad. Son útiles tradicionalmente para el diagnóstico inicial de sífilis y para identificar los resultados falsos positivos de las pruebas no treponémicas, pero no identifican de modo exacto la duración del tiempo de la infección, la respuesta al tratamiento o la reinfección.

Existe una pequeña reactividad cruzada de las pruebas de anticuerpos antitreponémicos con otras espiroquetas, como los organismos causantes de la enfermedad de Lyme *(Borrelia burgdorferi),* frambesia o pian, sífilis endémica y pinta. En EE.UU. sólo se encuentran sífilis venérea y la enfermedad de Lyme. En esta última, las pruebas no treponémicas (VDRL, RPR) son uniformemente negativas.

Se han desarrollado inmunoanálisis enzimáticos e inmunoanálisis de quimioluminiscencia para detectar inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM) frente al treponema. Tales ensayos tienen más sensibilidad y pueden automatizarse y usarse en grandes cantidades. Deben permitir que en los países en desarrollo lleven a cabo programas de cribado de calidad en el punto de atención médica porque la OMS se basa en la actualidad en el tratamiento sindrómico de las infecciones de transmisión sexual, en donde los pacientes son tratados por todas las probables causas de su constelación de signos y síntomas. En Estados Unidos, el empleo de inmunoanálisis enzimáticos ha complicado el cribado, porque cambia el algoritmo tradicional: se efectúa la prueba treponémica específica antes de la no treponémica. Dado que la primera sigue siendo positiva de por vida, se requieren datos clínicos y epidemiológicos para proporcionar unas directrices claras con el fin de distinguir la enfermedad curada, la enfermedad latente pero potencialmente activa y las pruebas falsas positivas verdaderas. Entre los beneficios del cribado inverso está el aumento de la detección de sífilis precoz transmisible o de la sífilis latente tardía para poder monitorizar la sífilis terciaria. Aunque los CDC siguen recomendando el cribado tradicional (v. fig. 218-9A), han elaborado unas directrices para interpretar el algoritmo del cribado inverso (v. fig. 218-9B). La interpretación de las pruebas serológicas no treponémicas y treponémicas en el recién nacido puede verse confundida por los anticuerpos IgG maternos transferidos al feto. La adquisición pasiva de anticuerpos se puede sospechar cuando los títulos en el neonato son al menos 4 veces menores (es decir, dos tubos de dilución) que el título materno. Puede comprobarse esta

booksmedicos.org

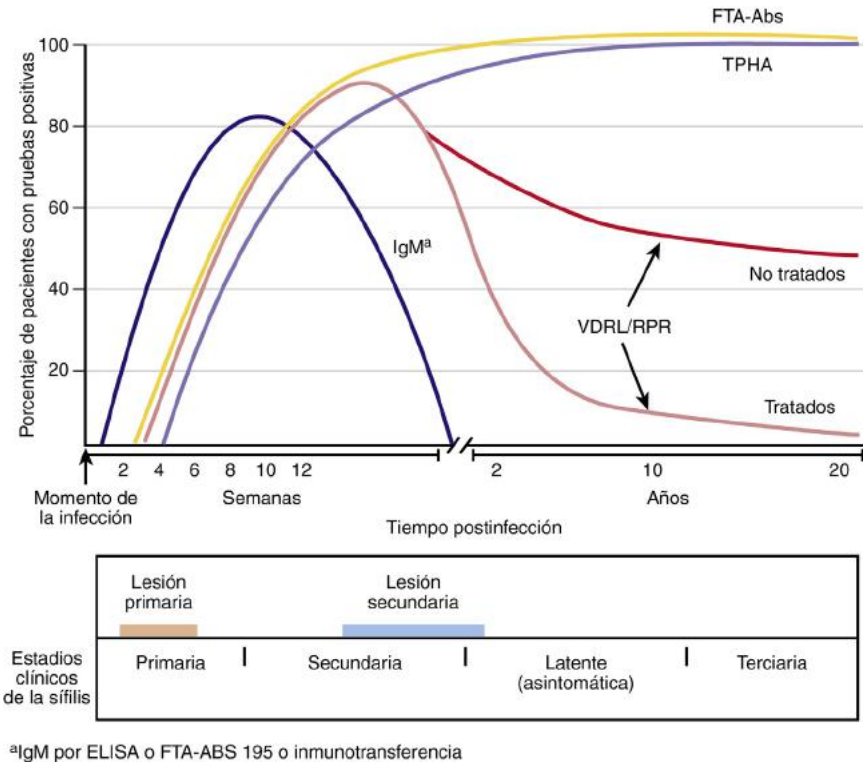

Figura 218-10 Patrones típicos de la respuesta serológica en pacientes con sífilis. FTA-ABS, prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes RPR, prueba de reagina plasmática rápida; TPHA, prueba de hemaglutinación de *Treponema pallidum;* VDRL, prueba del Venereal Disease Research Laboratory. *(De Peeling RW, Ye H: Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview,* Bull World Health Organ *82:439–446, 2004.)*

conclusión por el descenso gradual de los títulos en el lactante, hasta que dejan de detectarse a los 3-6 meses de edad.

El diagnóstico de neurosífilis sigue siendo difícil, pero se establece con frecuencia por la demostración de pleocitosis y de un aumento de proteínas en LCR, y por la positividad del VDRL en LCR junto con síntomas neurológicos. La prueba VDRL en LCR es muy específica de neurosífilis, pero relativamente insensible (22-69%). Se hallan en investigación pruebas de PCR y de inmunotransferencia de IgM en el LCR para ayudar en el diagnóstico de la neurosífilis.

La microscopia en campo oscuro de raspados de lesiones primarias o de lesiones congénitas o secundarias puede revelar la presencia de *T. pallidum,* con frecuencia cuando la serología todavía no es positiva; sin embargo, esta técnica no suele estar disponible en la práctica clínica. El examen de la placenta mediante técnicas macroscópicas y microscópicas puede ser útil para el diagnóstico de la sífilis congénita. Las placentas desproporcionadamente grandes se caracterizan desde el punto de vista histológico por villitis proliferativa focal, arteritis endovascular y perivascular e inmadurez focal o difusa de las vellosidades placentarias.

Sífilis congénita

El diagnóstico de la sífilis congénita requiere una revisión detallada de los antecedentes de tratamiento de sífilis de la madre antes de la concepción y de las pruebas maternas, del tratamiento y la dinámica de la respuesta durante la gestación actual. Independientemente del tratamiento de la madre y de la presencia o ausencia de síntomas en el lactante, es fundamental realizar una evaluación proactiva y tratar a los neonatos expuestos (fig. 218-11 y tabla 218-2). Los lactantes sintomáticos deben ser evaluados y tratados. En la tabla 218-3 se muestran las directrices para evaluar y tratar a los lactantes asintomáticos con riesgo de sífilis congénita, debido a que sus madres presentan positividad a las pruebas serológicas no treponémicas y treponémicas. También debe realizarse un cribado en los niños adoptados procedentes de otros países.

El diagnóstico de neurosífilis en recién nacidos con infección sifilítica se ve confundido por la escasa sensibilidad del VDRL en LCR en este grupo de edad y a la ausencia de anomalías en el LCR. Un resultado positivo del VDRL en el LCR de recién nacidos justifica el tratamiento para neurosífilis, a pesar de que tal positividad podría reflejar la transferencia pasiva de anticuerpos desde el suero. En la actualidad se acepta que todos los lactantes con diagnóstico de presunción de sífilis congénita deben tratarse con regímenes eficaces para la neurosífilis, porque no puede excluirse de modo fiable una afectación del SNC. El diagnóstico de sífilis pasada la lactancia inicial debe llevar a la consideración de la posibilidad de malos tratos infantiles.

A los lactantes con enfermedad comprobada o muy probable, o con hallazgos anómalos en la exploración, se les debe realizar una completa evaluación que incluya pruebas serológicas (RPR o VDRL), hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, pruebas de función hepática, radiografías de huesos largos, exploración oftalmológica, potenciales evocados auditivos y otras pruebas que pudieran estar indicadas. En los lactantes con un resultado positivo del VDRL o del RPR pero exploración normal, y cuyas madres hayan recibido un tratamiento inadecuado, no es necesaria una evaluación más amplia si se administra tratamiento parenteral durante 10 días.

TRATAMIENTO

T. pallidum sigue siendo muy sensible a la penicilina y no existen indicios de aparición de resistencia a ese antibiótico. Por lo tanto, la penicilina sigue siendo el fármaco de elección (v. tablas 218-3 y 218-4 en http://www.cdc.gov/std/treatment/). La penicilina G parenteral es el único tratamiento eficaz documentado para la sífilis congénita, la sífilis durante el embarazo y la neurosífilis. Se prefiere la penicilina G cristalina acuosa a la penicilina procaína porque consigue y mantiene mejor la concentración mínima de 0,018 μg/ml (0,03 U/ml) necesaria durante 7-10 días para alcanzar concentraciones treponemicidas. Aunque se dispone de regímenes con otros fármacos para los pacientes alérgicos a la penicilina, la desensibilización seguida por tratamiento estándar con penicilina representa la estrategia más fiable. En el 15-20% de todos los pacientes con sífilis adquirida o congénita tratados con penicilina se produce una reacción febril sistémica aguda, la denominada **reacción de Jarisch-Herxheimer** (debida a la liberación masiva de antígenos parecidos a endotoxinas durante la lisis bacteriana). No constituye una indicación para suspender la administración de penicilina.

Sífilis adquirida

Las formas primaria, secundaria y latente precoz se tratan con una sola dosis de penicilina G benzatina (50.000 unidades/kg i.m., máximo 2,4 millones de unidades). Las personas con sífilis latente o terciaria necesitan 3 dosis a intervalos de 1 semana. Los pacientes sin neurosífilis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

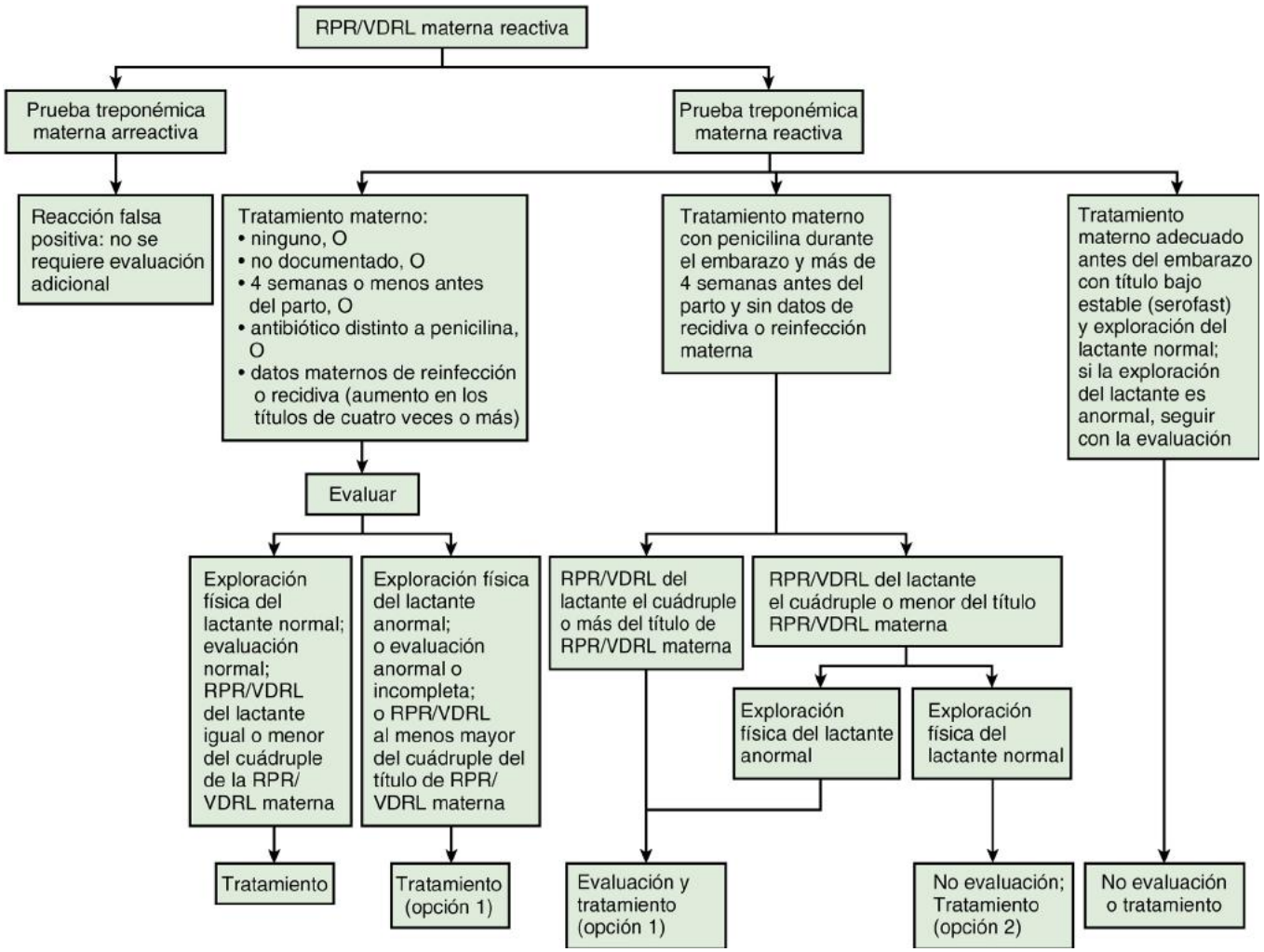

Figura 218-11 Algoritmo para evaluar y tratar a los lactantes nacidos de madres con pruebas serológicas reactivas para la sífilis. *(De la Academia Americana de Pediatría:* Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, *29.ª ed., Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, fig. 3-7, pág. 695.)*

Tabla 218-2 Claves que sugieren el diagnóstico de sífilis congénita*

CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO	SIGNOS CLÍNICOS
Sífilis precoz no tratada en la madre	Osteocondritis, periostitis
Sífilis latente no tratada en la madre	Romadizo, rinitis hemorrágica
Madre no tratada que ha tenido contacto con un sifilítico conocido durante el embarazo	Condilomas planos
	Lesiones ampollosas, exantema palmar o plantar
Madre tratada de sífilis durante el embarazo con un fármaco distinto de la penicilina	Manchas mucosas
	Hepatomegalia, esplenomegalia
Madre tratada de sífilis durante el embarazo sin seguimiento para demostrar un cambio cuádruple en el título	Ictericia
	Anasarca fetal no inmunitario
Madre coinfectada con VIH	Linfadenopatía generalizada
	Signos en el sistema nervioso central; recuento celular elevado o proteínas elevadas en el líquido cefalorraquídeo
	Anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia
	Neumonitis
	Síndrome nefrótico
	Villitis o vasculitis placentaria (aumento no explicado del tamaño de la placenta)
	Retraso del crecimiento intrauterino

*En orden decreciente de confianza diagnóstica.
Modificada de Remington JS, Klein JO, Wilson CB y cols., editores: Infectious diseases of the fetus and newborn infant, *6.ª ed., Filadelfia, 2006, Saunders, pág. 556.*

alérgicos a la penicilina, y en el caso de mujeres, las no embarazadas, pueden tratarse con doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día durante 2 semanas) o tetraciclina (500 mg v.o. cuatro veces al día durante 2 semanas). Se ha documentado resistencia a macrólidos azálidos en varias ciudades estadounidenses, lo que compromete el empleo eficaz de esta clase de antibióticos. Siempre es necesario un seguimiento serológico cuidadoso. Un descenso en el título menor del cuádruple refleja un fracaso del tratamiento.

Los CDC recomiendan que todas las personas con sífilis se sometan a pruebas para el VIH. Los pacientes coinfectados con el VIH tienen un

booksmedicos.org

Tabla 218-3 Tratamiento recomendado de los neonatos (≤1 mes de vida) nacidos de madres con pruebas serológicas de sífilis

SITUACIÓN CLÍNICA	EVALUACIÓN (ADEMÁS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA Y PRUEBAS NO TREPONÉMICAS CUANTITATIVAS)	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO*
Enfermedad confirmada o muy probable[†]	Análisis del LCR para VDRL, celularidad y proteínas Hemograma completo y recuento de plaquetas Otras pruebas, si estuvieran indicadas (p. ej., radiografía de huesos largos, pruebas de función hepática, examen oftalmológico)	Penicilina G acuosa cristalina, 100.000-150.000 U/kg/día, administradas en forma de 50.000 U/kg/dosis i.v. cada 12 horas durante los primeros 7 días de vida, y después cada 8 horas durante un total de 10 días *o* Penicilina G procaína, 50.000 U/kg/día i.m. en dosis única durante 10 días
EXPLORACIÓN NORMAL Y TÍTULO DE PRUEBAS NO TREPONÉMICAS EN SUERO IGUAL O <4 VECES DEL TÍTULO MATERNO:		
a) (i) Madre no tratada, inadecuadamente tratada o que no tiene tratamiento documentado; (ii) madre tratada con eritromicina o con otro régimen sin penicilina; (iii) la madre recibió tratamiento ≤4 semanas antes del parto; (iv) datos en la madre de reinfección o recidiva (disminución en los títulos <4 veces)	Análisis del LCR para VDRL, celularidad y proteínas[§] Hemograma completo y fórmula sanguínea y recuento de plaquetas[§] Radiografía de huesos largos[§]	Penicilina G cristalina acuosa i.v., durante 10 días[§] *o* Penicilina G procaína[‡] 50.000 U/kg i.m. en dosis única durante 10 días[§] *o* Penicilina G benzatina[‡] 50.000 U/kg i.m. en dosis única[§]
b) (i) Tratamiento materno adecuado administrado >4 semanas antes del parto; (ii) la madre no tiene datos de reinfección o recidiva	Ninguna	Seguimiento clínico y serológico, y penicilina G benzatina 50.000 U/kg i.m. en dosis única[‖]
c) Tratamiento adecuado antes del embarazo y el título serológico no treponémico de la madre permanece bajo y estable durante el embarazo y en el parto	Ninguna	Ninguno[¶]

*Si se pierde >1 día de tratamiento, se debe recomenzar el ciclo en su totalidad.

[†]Exploración física anormal, título no treponémico cuantitativo sérico cuatro veces mayor que el título de la madre, o resultado positivo de la prueba del campo oscuro o en la prueba de anticuerpos fluorescentes en líquidos orgánicos.

[‡]Penicilina G benzatina y penicilina G procaína aprobadas únicamente para la administración i.m.

[§]No se requiere una evaluación completa (análisis del LCR, radiografía ósea, hemograma completo) si se administra el tratamiento parenteral durante 10 días, pero puede ser de utilidad para apoyar un diagnóstico de sífilis congénita. Si se utiliza una dosis única de penicilina G benzatina, el niño ha de ser evaluado completamente, los resultados de la evaluación completa han de ser normales y ha de asegurarse el seguimiento. Si alguna parte de la evaluación del niño es anormal o no se realiza, o si no se puede interpretar el análisis del LCR, se requiere el ciclo de penicilina de 10 días.

[‖]Algunos expertos no tratarían al niño, pero proporcionarían un seguimiento serológico muy estrecho.

[¶]Algunos expertos tratarían con penicilina G benzatina, 50.000 U/kg, como inyección i.m. única si no es seguro el seguimiento.

LCR, líquido cefalorraquídeo; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory.

De la Academia Americana de Pediatría: Red book: 2009 report of the Committee on Infectious Diseases, *28.ª ed., Elk Grove Village, IL, 2009, American Academy of Pediatrics, pág. 645.*

mayor riesgo de complicaciones neurológicas y resultan más frecuentes los fracasos terapéuticos. Las guías de los CDC recomiendan el mismo tratamiento para la sífilis primaria y secundaria que en los individuos sin infección por VIH, pero algunos expertos recomiendan tres dosis semanales de penicilina G benzatina. En los pacientes con VIH y sífilis latente tardía o latente de duración desconocida, antes del tratamiento se debe evaluar el LCR en busca de signos de neurosífilis.

Las parejas sexuales de personas infectadas en cualquier fase de la enfermedad deben ser evaluadas y tratadas. Aquellas personas expuestas al contagio ≤90 días antes del diagnóstico de una pareja sexual deben ser tratadas de modo presuntivo incluso si son seronegativas. Las personas expuestas durante ≥90 días antes del diagnóstico en una pareja sexual deben ser tratadas si son seropositivas o si no se dispone de pruebas serológicas. Se debe realizar un seguimiento serológico de los pacientes tratados, con el fin de establecer la eficacia del tratamiento, y realizar también a todos los enfermos las pruebas pertinentes para detección de otras enfermedades de transmisión sexual, entre ellas infección por VIH.

Sífilis durante el embarazo

El tratamiento está indicado cuando los hallazgos clínicos o serológicos sugieren infección activa o cuando no se puede excluir con certeza el diagnóstico de sífilis activa. Las pacientes deben tratarse con la pauta de penicilina adecuada para la fase de la sífilis. Las mujeres que han sido adecuadamente tratadas en el pasado no requieren tratamiento adicional, a menos que la serología cuantitativa sugiera evidencia de reinfección **(aumento al cuádruplo del título).** Durante el embarazo no se deben administrar doxiciclina ni tetraciclina, y los macrólidos no previenen de modo eficaz la infección fetal. Las enfermas gestantes que sean alérgicas a la penicilina deben ser desensibilizadas y tratadas con penicilina.

Sífilis congénita

El tratamiento adecuado de la madre debe eliminar el riesgo de sífilis congénita. Ha de realizarse un seguimiento a todos los hijos de madres con sífilis hasta que la serología no treponémica sea negativa. Debe tratarse al lactante si existe cualquier tipo de incertidumbre sobre la adecuación del tratamiento materno. Cualquier lactante con riesgo de sífilis congénita debe someterse a pruebas para el VIH.

La sífilis congénita se trata con penicilina G acuosa (100.000-150.000 U/kg/24 h, divididas cada 12 h i.v. durante la 1.ª semana de vida, y cada 8 h más adelante) o penicilina G procaína (50.000 U/kg i.m. una vez al día) administrada durante 10 días. Ambos regímenes de penicilinas están reconocidos como tratamiento adecuado para la sífilis congénita, pero se consiguen concentraciones más altas de penicilina en el LCR de lactantes tratados con penicilina G acuosa intravenosa que en los tratados con penicilina procaína intramuscular. Se deben hacer serologías de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 218-4 Tratamiento recomendado de la sífilis para pacientes >1 mes de edad

ESTADO	NIÑOS	ADULTOS
Sífilis congénita	Penicilina G cristalina acuosa 200.000-300.000 U/kg/día i.v. administradas en forma de 50.000 U/kg cada 4-6 horas durante 10 días*	
Sífilis primaria, secundaria y latente precoz[†]	Penicilina G benzatina[‡], 50.000 U/kg, i.m. hasta la dosis del adulto de 2,4 millones de U en dosis única	Penicilina G benzatina[‡], 2,4 millones U i.m. en dosis única *o* *Si alergia a la penicilina y no gestante,* doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día durante 14 días *o* Tetraciclina 500 mg v.o. cuatro veces al día durante 14 días
Sífilis latente tardía[§] o sífilis de duración desconocida	Penicilina G benzatina[‡], 50.000 U/kg i.m. hasta la dosis del adulto de 2,4 millones de U, administradas en forma de 3 dosis únicas a intervalos de 1 semana (total 150.000 U/kg, hasta la dosis del adulto de 7,2 millones U)	Penicilina G benzatina[‡], 7,2 millones U total administradas en forma de 3 dosis de 2,4 millones U i.m., a intervalos de 1 semana *o* *Si alergia a la penicilina y no gestante,* doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día durante 4 semanas *o* Tetraciclina 500 mg v.o. cuatro veces al día durante 4 semanas
Sífilis terciaria		Penicilina G benzatina[‡], 7,2 millones U total, administradas en forma de 3 dosis de 2,4 millones U i.m. a intervalos de 1 semana *Si alergia a la penicilina y no gestante, igual que en la sífilis latente tardía*
Neurosífilis[‖]	Penicilina G cristalina acuosa 200.000-300.000 U/kg/día cada 4-6 horas durante 10-14 días en dosis que no superen las del adulto	Penicilina G cristalina acuosa 18-24 millones U/día administradas en forma de 3-4 millones U i.v. cada 4 horas durante 10-14 días[¶] *o* Penicilina G procaína[‡], 2,4 millones U i.m. una vez al día *más* probenecid 500 mg v.o. cuatro veces al día, ambas durante 10-14 días[¶]

*Si el enfermo no presenta manifestaciones clínicas de la enfermedad, es normal el análisis del LCR y es negativo el resultado de la prueba VDRL en el LCR, algunos expertos tratarían hasta con 3 dosis por semana de penicilina G benzatina 50.000 U/kg i.m. Algunos expertos sugieren también dar a estos pacientes una dosis única de penicilina G benzatina 50.000 U/kg i.m. después de un ciclo de 10 días de penicilina acuosa i.v.

[†]La sífilis latente precoz se define como la adquirida en el año anterior.

[‡]Penicilina G benzatina y penicilina G procaína están aprobadas únicamente para la administración i.m.

[§]La sífilis latente tardía se define como de más de un año de duración.

[‖]Los pacientes alérgicos a penicilina deben ser desensibilizados.

[¶]Algunos expertos administran penicilina G benzatina 2,4 millones U i.m., una vez a la semana durante 3 semanas después de haber completado estos regímenes de tratamiento de la neurosífilis.

LCR, líquido cefalorraquídeo; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory.

De la Academia Americana de Pediatría: Red book: 2009 report of the Committee on Infectious Diseases, *29.ª ed., Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, pág. 698, tabla 3.72.*

seguimiento cada 2-3 meses en los lactantes tratados para confirmar al menos una disminución de cuatro veces en los títulos de anticuerpos no treponémicos. Los lactantes tratados con neurosífilis congénita deben ser sometidos a evaluación clínica y del LCR a intervalos de 6 meses hasta que el LCR sea normal. En un neonato asintomático con riesgo muy escaso y cuya madre fue tratada adecuadamente, sin evidencia de recaída ni de reinfección, pero con un título bajo y estable del VDRL (serofast), no es necesaria más evaluación. Algunos especialistas consideran necesario tratar a esos lactantes con una única dosis de penicilina G benzatina 50.000 U/kg i.m.

PREVENCIÓN

La sífilis, incluida la sífilis congénita, es una enfermedad de declaración obligatoria en todo el territorio de EE.UU. y en el Distrito de Columbia. Está indicado realizar pruebas serológicas en cualquier momento en las personas con lesiones sospechosas, antecedentes de contacto sexual reciente con un individuo con sífilis o diagnóstico de otras enfermedades de transmisión sexual, entre ellas la infección por VIH. El tratamiento en el momento oportuno reduce el riesgo de diseminación a la comunidad. Sigue eludiéndonos la creación de una vacuna, dada la capacidad de los treponemas para evadir el sistema inmunitario.

Sífilis congénita

La sífilis congénita es una enfermedad evitable y la prevención primaria va ligada a la prevención de la sífilis en las mujeres en edad fértil, mientras que la prevención secundaria se basa en el diagnóstico precoz y en el tratamiento oportuno de las mujeres y sus parejas. La detección selectiva prenatal sistemática para sífilis sigue siendo el factor más importante para identificar a los lactantes con riesgo de presentar esta enfermedad. El cribado de todas las mujeres al comienzo de los cuidados prenatales constituye un estándar asistencial basado en pruebas y se exige legalmente en todos los estados de Estados Unidos. En las mujeres embarazadas sin atención prenatal óptima, la detección selectiva serológica para sífilis debe realizarse en el momento de conocer el embarazo. En cualquier mujer que tenga un parto de feto muerto con 20 semanas o menos de edad gestacional se deben hacer pruebas para sífilis. En las comunidades y las poblaciones con prevalencia elevada de esta enfermedad y en las pacientes con riesgo alto se deben realizar pruebas, por lo menos en otras 2 ocasiones: al comienzo del 3.^{er} trimestre (28 semanas) y en el parto. En algunos estados es obligatorio repetir las pruebas al parto en todas las mujeres, lo que subraya la importancia del cribado preventivo. Es posible que aquéllas con riesgo alto deban evaluarse con una frecuencia todavía mayor, mensualmente o, si la atención prenatal es inconsistente, en cada visita médica, puesto que pueden experimentar infecciones repetidas durante la gestación o reinfección al final del embarazo. Las pruebas serológicas de seguimiento de todas las mujeres tratadas deben efectuarse después del tratamiento para documentar el descenso de los títulos, la recaída o la reinfección.

Ningún recién nacido debe salir del hospital sin que se haya determinado la situación serológica materna por lo menos una vez durante el embarazo. En las regiones donde se realiza detección selectiva para sífilis en los recién nacidos se deben conocer los resultados serológicos, tanto de la madre como del hijo, antes del alta. Además, todos los lactantes nacidos de madres infectadas y no sometidos a pruebas deben someterse a pruebas de cribado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Azimi PH, Janner D, Berne P, et al: Concentrations of procaine and aqueous penicillin in the cerebrospinal fluid of infants treated for congenital syphilis, *J Pediatr* 124:649-653, 1994.

Beck-Sague C, Alexander ER: Failure of benzathine penicillin G treatment in early congenital syphilis, *Pediatr Infect Dis J* 6:1061-1064, 1987.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Congenital syphilis—United States, 2003-2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:413-416, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Discordant results from reverse sequence syphilis screening—five laboratories, United States, 2006-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:133-137, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Primary and secondary syphilis—Jefferson County, Alabama, 2002-2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:463-467, 2008.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Primary and secondary syphilis—United States, 2003-2004, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55:269-272, 2006.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2011, *MMWR Recomm Rep* 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Sexually transmitted disease surveillance 2011,* Atlanta, 2012, US Department of Health and Human Services. Available at: http://www.cdc.gov/std/stats.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Syphilis outbreak among American Indians—Arizona, 2007-2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:158-161, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Syphilis physician pocket guide (PDF), Available at: http://stacks.cdc.gov/view/cdc/12284/Print or http://www.cdc.gov/stopsyphilis/toolkit/HealthCareProviders/DocPocket.pdf.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening—four laboratories, New York City, 2005-2006, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:872-875, 2008.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Together we can. The national plan to eliminate syphilis from the United States*, Atlanta, GA, 2006, U.S. Department of Health and Human Services.

Chakraborty R, Luck S: Managing congenital syphilis again? The more things change, *Curr Opin Infect Dis* 20:247-252, 2007.

De Santis M, De Luca C, Mappa I, et al: Syphilis infection during pregnancy: fetal risk and clinical management, *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012:430585, 2012.

Douglas JM Jr: Penicillin treatment of syphilis: clearing away the shadow on the land, *JAMA* 301:769-771, 2009.

French P: Syphilis, *BMJ* 334:143-147, 2007.

Ghanem KG, Workowskoi KA: Management of adult syphilis, *Clin Infect Dis* 53:S110-S128, 2011.

Gottlieb SL, Pope V, Sternberg MR, et al: Prevalence of syphilis seroreactivity in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 2001-2004, *Sex Transm Dis* 35:507-511, 2008.

Hall CS, Klausner JD, Bolan GA: Managing syphilis in the HIV-infected patient, *Curr Infect Dis Rep* 6:72-81, 2004.

Herremans T, Kortbeek L, Notermans DW: A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborn, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29:495-501, 2010.

Hook EW: A syphilis wish list: better data, better tests, *Clin Infect Dis* 55:1623-1624, 2012.

Hook IIEW, Peeling RW: Syphilis control—a continuing challenge, *N Engl J Med* 351:122-124, 2004.

Mabey D, Peeling RW, Ballard R, et al: Prospective, multi-centre clinic-based evaluation of four rapid diagnostic tests for syphilis, *Sex Transm Infect* 82(Suppl 5):v13-v16, 2006.

Moyer VA, Schneider V, Yetman R, et al: Contribution of long-bone radiographs to the management of congenital syphilis in the newborn infant, *Arch Pediatr Adolesc Med* 152:353-357, 1998.

Newman L, Kamb M, Hawkes S, et al: Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data, *PLoS Med* 10:e1001396, 2013.

O'Connor CA, Shubin CD: Adolescent STIs for primary care providers, *Curr Opin Pediatr* 24:647-855, 2012.

Onesimo R, Buonsenso D, Gioè C, et al: Congenital syphilis: remember to not forget, *BMJ Case Rep* 2012, 2012.

Patel SJ, Klinger EJ, O'Toole D, et al: Missed opportunities for preventing congenital syphilis infection in New York City, *Obstet Gynecol* 120:882-888, 2012.

Patton ME, Su JR, Nelson R, et al: Primary and secondary syphilis–United States, 2005-2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:402-406, 2014.

Peeling RW, Holmes KK, Mabey D, et al: Rapid tests for sexually transmitted infections (STIs): the way forward, *Sex Transm Infect* 82(Suppl 5):v1-v16, 2006.

Peeling RW, Ye H: Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview, *Bull World Health Organ* 82:439-446, 2004.

Riedner G, Rusizoka M, Todd J, et al: Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis, *N Engl J Med* 353:1236-1244, 2005.

Seña AC, White BL, Sparling PF: Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century, *Clin Infect Dis* 51:700-708, 2010.

Tietz A, Davies SC, Moran JS: Guide to sexually transmitted disease resources on the Internet, *Clin Infect Dis* 38:1304-1310, 2004.

Trepka MJ, Bloom SA, Zhang G, et al: Inadequate syphilis screening among women with prenatal care in a community with a high syphilis incidence, *Sex Transm Dis* 33:670-674, 2006.

Preventive Services Task Force: US: Screening for syphilis infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement, *Ann Intern Med* 150:705-709, 2009.

Wicher K, Horowitz HW, Wicher V: Laboratory methods of diagnosis of syphilis for the beginning of the third millennium, *Microbes Infect* 1:1035-1049, 1999.

Wolff T, Shelton E, Sessions C, et al: Screening for syphilis infection in pregnant women: evidence for the US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement, *Ann Intern Med* 150:710-716, 2009.

Woods CR: Congenital syphilis—persisting pestilence, *Pediatr Infect Dis J* 28: 546-547, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 219

Infecciones treponémicas no venéreas

Stephen K. Obaro y H. Dele Davies

Las treponematosis no venéreas —la frambesia (o pian), el bejel (o sífilis endémica) y la pinta— están causadas por diferentes subespecies de *Treponema pallidum* y se dan en áreas tropicales y subtropicales. Los patógenos etiológicos de las treponematosis no venéreas —*T. pertenue, T. pallidum* subespecie *endemicum* y *T. carateum*— no pueden ser diferenciados de *T. pallidum* por pruebas serológicas o morfológicas.

Estas enfermedades, al igual que en la sífilis venérea, se caracterizan por una evolución clínica recidivante y una destacada afectación cutánea, pero no se observan en centros urbanos, no se transmiten por vía sexual y no se adquieren por vía congénita. Se transmiten principalmente a través del contacto corporal, una higiene deficiente, condiciones de hacinamiento y un acceso deficiente a la asistencia sanitaria. Los niños actúan como los reservorios más importantes de estos microorganismos, diseminando la infección a través del contacto de piel a piel o de piel a mucosas, y posiblemente a través de fómites.

La penicilina sigue siendo el tratamiento de elección para la sífilis y las infecciones treponémicas no venéreas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

219.1 Pian o frambesia (*Treponema pertenue*)

Stephen K. Obaro y H. Dele Davies

El pian o frambesia es la treponematosis no venérea más prevalente. El patógeno etiológico, *Treponema pertenue,* tiene una gran similitud genómica con *T. pallidum.* El genoma de *T. pallidum pertenue* se secuenció en 2010 y se comparó con el de cepas de *T. pallidum*; la similitud global de la secuencia entre los dos genomas era del 99,8%. Se trata de una infección contagiosa recurrente crónica, que afecta a la piel y a las estructuras óseas, y está causada por la espiroqueta *T. pertenue,* que es idéntica a *T. pallidum* tanto por microscopia como por pruebas serológicas. Se da en las regiones tropicales con fuertes lluvias y temperaturas anuales de ≥27 °C. Casi todos los casos se producen en niños de países tropicales y subtropicales. Según las áreas geográficas, se conoce también como «parangi», «bouba», «pian» o «frambesia». Un alto porcentaje de la población está infectado en las áreas endémicas.

T. pertenue se transmite por contacto directo con una lesión infectada por medio de una abrasión cutánea o una laceración. La transmisión se ve facilitada por las condiciones de hacinamiento y mala higiene personal en áreas de selva pluvial de todo el mundo. Afecta predominantemente a los niños, y casi el 75% de los casos se diagnostican en niños menores de 15 años. Esta población también constituye el reservorio para la transmisión de la enfermedad. La lesión papular inicial, la **«buba madre»,** que constituye la frambesia primaria, aparece 2-8 semanas después de la inoculación. La lesión aparece típicamente en las nalgas o extremidades inferiores. La pápula se transforma en un papiloma elevado, similar a una frambuesa, acompañado a menudo por adenopatía regional. La anatomía patológica cutánea es muy parecida a la de la sífilis venérea y consta de hiperplasia epidérmica y papilomatosis. La cicatrización de la buba madre deja una cicatriz hipopigmentada. Las **lesiones en estadio secundario** pueden surgir en cualquier zona del cuerpo, antes o después de la curación de la buba madre, y pueden ir acompañadas de linfadenopatía, anorexia y malestar general. Aparecen múltiples lesiones cutáneas (bubas hijas, pianomas o frambesias), se diseminan, se ulceran y quedan cubiertas por exudados que contienen treponemas. Las lesiones secundarias curan sin dejar cicatrices. Durante los 5 años siguientes a la lesión primaria es frecuente la aparición de lesiones recidivantes.

Las lesiones se suelen asociar con dolor óseo secundario a periostitis u osteomielitis subyacente, especialmente en los dedos de la mano, la nariz y la tibia. El período inicial de actividad clínica va seguido por un período de latencia que dura 5-10 años. La aparición de lesiones en estadio terciario se desarrolla en aproximadamente el 10% de los pacientes infectados, con un comienzo que se produce típicamente en la pubertad, con lesiones solitarias y destructivas. Las lesiones se presentan como papilomas dolorosos en las manos y los pies, ulceraciones cutáneas gomatosas u osteítis. Es frecuente que haya destrucción y deformación de los huesos, así como nódulos yuxtaarticulares, despigmentación e hiperqueratosis dolorosas **(«bubas secas»)** en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Aproximadamente el 10% de los pacientes puede evolucionar y desarrollar lesiones en estadio terciario al cabo de 5 años o más de la infección no tratada, aunque en la actualidad es infrecuente.

El diagnóstico se basa en las características manifestaciones clínicas de la enfermedad en una zona endémica. La confirmación del diagnóstico se realiza por detección de los treponemas mediante examen en campo oscuro de las lesiones cutáneas y por pruebas serológicas para sífilis, tanto treponémicas como no treponémicas, que son positivas por reactividad cruzada. Las pruebas de aglutinación no treponémicas, como la reagina plasmática rápida y las pruebas del Venereal Diseases Research Laboratory, son positivas en los casos no tratados y pueden usarse para comprobar la curación, ya que se vuelven negativas después del tratamiento. Sin embargo, las pruebas treponémicas (análisis de hemaglutinación para *T. pallidum,* análisis de aglutinación de partículas de *T. pallidum,* y absorción fluorescente de anticuerpos treponémicos) son más específicas y siguen siendo positivas de por vida. Se diseñaron tiras de prueba inmunocromatográficas nuevas que pueden aplicarse para comprobar la sangre total y el suero. Constituyen un método simple, barato y sencillo, y no necesitan refrigeración.

El diagnóstico diferencial incluye otras afecciones con manifestaciones cutáneas similares tales como eczema, psoriasis, sarna crónica escoriada, tungiasis, leishmaniasis, micosis cutáneas ulceradas tropicales y verrugas. La afectación ósea puede imitar una dactilitis, que con frecuencia se asocia a drepanocitosis.

El tratamiento de la frambesia consiste en una sola dosis de penicilina G benzatina (1,2 millones U i.m. para los adultos y 0,6 millones U para niños menores de 10 años) de acción larga, tanto para el caso índice como para los contactos. Los pacientes alérgicos a este fármaco pueden tratarse con eritromicina, doxiciclina o tetraciclina a las mismas dosis que se emplean para la sífilis venérea (v. cap. 218). Una dosis oral de azitromicina (30 mg/kg; máximo 2 gramos) tiene la misma eficacia que la penicilina benzatina. Este tratamiento cura las lesiones de frambesia activa, las convierte en no contagiosas y previene las recidivas. Los miembros familiares, contactos y pacientes con infección latente deben recibir la misma dosis que las personas que padecen la enfermedad activa. La erradicación de esta enfermedad en las áreas endémicas se puede obtener mediante el tratamiento de toda la población con penicilina o azitromicina.

219.2 Bejel (sífilis endémica; *Treponema pallidum* subespecie *endemicum*)

Stephen K. Obaro y H. Dele Davies

El bejel, o sífilis endémica, afecta a los niños de comunidades rurales remotas que viven en malas condiciones de higiene. Al contrario que la frambesia, el bejel puede aparecer también en climas templados, así como en los secos y cálidos. La infección por *T. pallidum* subespecie *endemicum* sigue a la penetración de la espiroqueta a través de la piel que ha sufrido un traumatismo o de las mucosas. En las infecciones experimentales, tras un período de incubación de 3 semanas se forma una pápula primaria en el punto de inoculación. En las infecciones en seres humanos casi nunca se ve la lesión primaria; sin embargo, se han descrito úlceras primarias que rodean los pezones de las madres que dan el pecho a niños infectados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Mabey D: Oral azithromycin for treatment of yaws, *Lancet* 379:295-296, 2012.
Mitja O, Asiedu K, Mabey D: Yaws, *Lancet* 381:763-770, 2013.
Mitja O, Hays R, Ipai A, et al: Single-dose azithromycin versus benzathine benzylpenicillin for treatment of yaws in children in Papua New Guinea: an open-label, non-inferiority, randomized trial, *Lancet* 379:342-347, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las manifestaciones clínicas de la **fase secundaria** se presentan típicamente 3-6 meses después de la inoculación y se limitan a la piel y las mucosas, y consisten en manchas mucosas muy contagiosas y lesiones similares a condilomas en las zonas húmedas del cuerpo, en especial en las axilas y el ano. Esas lesiones mucocutáneas se resuelven de forma espontánea a lo largo de varios meses, aunque son frecuentes las recidivas. La fase secundaria se sigue de un período de latencia variable, antes del bejel tardío o terciario. La fase terciaria puede presentarse tan pronto como 6 meses o tan tarde como varios años después de la resolución de los síntomas iniciales. Las lesiones de la fase terciaria son idénticas a las de la frambesia y comprenden la formación de gomas en la piel, el tejido subcutáneo y el hueso, que conducen a ulceraciones destructivas dolorosas, tumefacción y deformidad.

El diagnóstico se basa en las características manifestaciones clínicas de la enfermedad en un área endémica y se confirma por detección de los treponemas mediante examen en campo oscuro de las lesiones cutáneas y por pruebas serológicas para sífilis, tanto treponémicas como no treponémicas, que son positivas por reactividad cruzada.

La diferenciación con la sífilis venérea es muy difícil en una zona endémica. El bejel se distingue por la ausencia de chancro primario y la falta de afectación del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular durante la fase tardía.

El tratamiento de la infección consiste en una sola dosis de penicilina G benzatina (1,2 millones U i.m. en adultos y 0,6 millones U en niños <10 años). La infección tardía se trata con 3 inyecciones de la misma dosis, separadas por intervalos de 7 días. Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden recibir eritromicina o tetraciclina.

219.3 Pinta (*Treponema carateum*)

Stephen K. Obaro y H. Dele Davies

La pinta es una infección crónica no venérea causada por *Treponema pallidum* subespecie *carateum,* una espiroqueta morfológica y serológicamente indistinguible de otros treponemas humanos. Es tal vez la más leve de las treponematosis no venéreas. La enfermedad es endémica en México, América Central, Sudamérica y algunas islas de las Antillas, y afecta en gran medida a los niños <15 años de edad.

La infección sigue a la inoculación directa del treponema a través de la piel erosionada. Después de un período de incubación variable, de días, aparece la lesión **primaria** en el sitio de inoculación, como una pequeña pápula eritematosa asintomática, que recuerda a la psoriasis o el eczema localizado. Los ganglios linfáticos regionales a menudo están agrandados. Se pueden ver espiroquetas en el examen con campo oscuro de los raspados cutáneos o de biopsias de los ganglios linfáticos afectados. Después de un período de agrandamiento, la lesión primaria desaparece. A diferencia de la pinta primaria, la lesión no se ulcera pero puede expandirse con producción de resolución despigmentada central. Las lesiones **secundarias,** en 6-8 meses, consisten en pequeñas máculas y pápulas localizadas en la cara, el cuero cabelludo y otras regiones expuestas del cuerpo. Estas lesiones pigmentadas, muy contagiosas, son escamosas y no pruriginosas, y pueden confluir para formar grandes elevaciones similares a placas, que recuerdan a la psoriasis. En la fase tardía o **terciaria** se desarrollan lesiones atróficas y despigmentadas sobre las manos, las muñecas, los tobillos, los pies, la cara y el cuero cabelludo. La hiperqueratosis de las palmas de las manos y las plantas de los pies es infrecuente.

El diagnóstico se basa en las características manifestaciones clínicas de la enfermedad en un área endémica. Para confirmar el diagnóstico se emplea el examen en campo oscuro y pruebas serológicas para sífilis, tanto treponémicas como no treponémicas, que son positivas por reactividad cruzada.

El tratamiento consiste en una sola dosis de penicilina G benzatina (1,2 millones U i.m. en adultos y 0,6 millones U en niños <10 años de edad). La tetraciclina y la eritromicina proporcionan alternativas para los pacientes alérgicos a la penicilina. Para reducir y eliminar la enfermedad son necesarias campañas de tratamiento y de mejora de las condiciones de vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **220**

Leptospira

H. Dele Davies y Kari A. Simonsen

La leptospirosis es una zoonosis frecuente y generalizada en el mundo causada por espiroquetas móviles y aerobias del género *Leptospira.*

ETIOLOGÍA

Las leptospiras patógenas pertenecen a nueve especies que incluyen >300 serovariedades antigénicamente distintas. Una misma serovariedad puede producir distintos síndromes y un mismo síndrome clínico puede estar causado por diversos serotipos.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de las leptospirosis se producen en países tropicales y subtropicales, pero su distribución es mundial. Las leptospiras sobreviven durante días a semanas en condiciones ambientales cálidas y húmedas, como el agua y los terrenos húmedos. En Estados Unidos, aproximadamente el 50% de los casos se notifican en Hawái, y los estados ribereños del Pacífico y del sudeste son los que tienen una incidencia más elevada que el resto del país. Las leptospiras infectan a muchas especies de animales domésticos, entre ellos ratas, ratones, topos, ganado (vacas, cabras, ovejas, caballos y cerdos), animales salvajes como mapaches o zarigüeyas, y perros domésticos. Los animales infectados eliminan espiroquetas por la orina durante períodos de tiempo prolongados. La mayoría de los casos humanos son consecuencia de exposición ocupacional al agua o tierra contaminadas con orina de la rata; sin embargo, el reservorio más importante en Estados Unidos es el perro. Los grupos con una alta incidencia de leptospirosis incluyen las personas expuestas por motivos laborales o de ocio a tierra o agua contaminadas, a animales infectados, como agricultores, veterinarios, trabajadores de mataderos, inspectores de carne, trabajadores en el control de roedores, trabajadores de laboratorio y personal militar. Son muy pocos los casos de transmisión a través de mordeduras de animales o directamente de una persona a otra.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Las leptospiras entran en el huésped humano a través de las mucosas (sobre todo ojos, nariz y boca) o de abrasiones en la piel, o mediante el consumo de agua contaminada. Después de la penetración, circulan en el torrente sanguíneo y se diseminan por todos los órganos del cuerpo, lesionando el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos pequeños, con el consiguiente daño isquémico secundario en los órganos diana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de síntomas de la leptospirosis humana oscila desde la infección asintomática (la mayoría de los casos) hasta una enfermedad con disfunción multiorgánica y muerte. La forma de presentación es generalmente abrupta y la enfermedad tiende a un curso bifásico (fig. 220-1). Después de un período de incubación de 7-12 días comienza la **fase inicial** o **septicémica,** con 2-7 días de duración, y durante este tiempo se pueden aislar leptospiras de la sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y otros tejidos. Esta fase puede dar paso a un período breve de bienestar antes del inicio de la segunda fase sintomática **inmunitaria** o **leptospirúrica,** que se caracteriza por la aparición de anticuerpos circulantes de tipo IgM, desaparición de los microorganismos en la sangre y el LCR, y desarrollo de síntomas y signos adicionales relacionados con la localización de las leptospiras en los tejidos. A pesar de la presencia de anticuerpos circulantes, las leptospiras pueden persistir en el riñón, la orina y el humor acuoso. La fase inmunitaria puede durar varias semanas. La infección sintomática puede ser ictérica o anictérica.

Leptospirosis anictérica

La **fase septicémica** de la leptospirosis anictérica tiene un comienzo abrupto con síntomas seudogripales de fiebre, escalofríos, letargo, cefalea intensa, malestar general, náuseas, vómitos y mialgias intensas

booksmedicos.org

Bibliografía

Antal GM, Lukehart SA, Meheus AZ: The endemic treponematoses, *Microbes Infect* 4:83-94, 2002.

Castro AR, Esfandiari J, Kumar S, et al: Novel point-of-care test shows good performance in simultaneously detecting nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis, *J Clin Microbiol* 48:4615-4619, 2010.

Cejková D, Zobaniková M, Chen L, et al: Whole genome sequences of three *Treponema pallidum* ssp, pertenue strains: yaws and syphilis treponemes differ in less than 0.2% of the genome sequence, *PLoS Negl Trop Dis* 6:e1471, 2012.

Farnsworth N, Rosen T: Endemic treponematosis; review and update, *Clin Dermatol* 24:181-190, 2006.

Koff AB, Rosen T: Nonvenereal treponematoses: Yaws, endemic syphilis, and pinta, *J Am Acad Dermatol* 29:519-535, 1993.

Mabey D: Oral azithromycin for the treatment of yaws, *Lancet* 379:295-297, 2012.

Mitja O, Asiedu K, Mabey D: Yaws, *Lancet* 381:763-773, 2013.

Scolnik D, Aronson L, Lovinsky R, et al: Efficacy of a targeted, oral-penicillin-based yaws control program among children living in rural South America, *Clin Infect Dis* 36:1232-1238, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

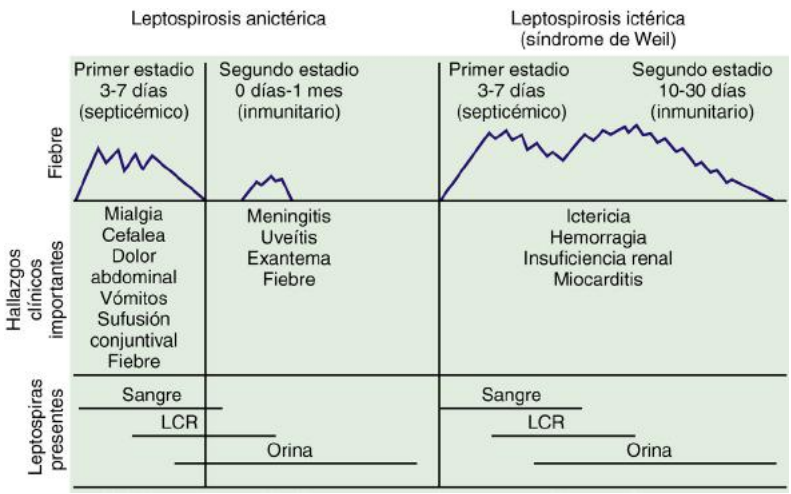

Figura 220-1 Estadios de la leptospirosis anictérica e ictérica. Correlación entre los hallazgos clínicos y la presencia de leptospiras en líquidos orgánicos. LCR, líquido cefalorraquídeo. *(Con autorización de Feigin RD, Anderson DC: Human leptospirosis,* CRC Crit Rev Clin Lab Sci *5:413–467, 1975. Copyright CRC Press, Inc, Boca Raton, FL.)*

debilitantes, más notorias en las extremidades inferiores, columna lumbosacra y abdomen. Puede haber bradicardia e hipotensión, pero el shock circulatorio es poco frecuente. También pueden existir sufusiones conjuntivales con fotofobia y dolor orbitario (en ausencia de quemosis y exudado purulento), adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia. En el 10% de los casos aparece un exantema eritematoso transitorio (<24 horas), maculopapular, urticarial, petequial, purpúrico o con descamación. Las manifestaciones menos frecuentes son faringitis, neumonitis, artritis, carditis, colecistitis y orquitis. La **segunda fase,** o **fase inmunitaria,** puede seguir a un breve interludio asintomático y se caracteriza por reaparición de la fiebre y meningitis aséptica. Aunque el 80% de los niños infectados tiene perfiles anormales en el LCR, sólo el 50% tiene manifestaciones meníngeas. Las anomalías del LCR consisten en una elevación moderada de la presión, pleocitosis con leucocitosis polimorfonuclear inicial seguida de predominio mononuclear que rara vez excede las 500 células/microlito, valores normales o ligeramente elevados de las proteínas y valores de glucosa normales. La encefalitis, las neuropatías craneales y periféricas, el edema de papila y las parálisis son poco habituales. Durante esta fase es posible la aparición de uveítis, que puede ser unilateral o bilateral, en general tiene carácter autolimitado y rara vez conduce a trastorno visual permanente. Los síntomas atribuibles al sistema nervioso central se resuelven de forma espontánea al cabo de alrededor de 1 semana, y la mortalidad es casi nula.

Leptospirosis ictérica (síndrome de Weil)

El síndrome de Weil es una forma grave infrecuente (<10% de los casos) de leptospirosis observada más comúnmente en adultos (>30 años) que en niños. Las manifestaciones iniciales son similares a las descritas para la leptospirosis anictérica. Sin embargo, la fase inmunitaria se caracteriza por ictericia, insuficiencia renal, trombocitopenia y, en los casos fulminantes, hemorragia y shock cardiovascular. La afectación hepática lleva a dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia directa e indirecta y elevación modesta de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas. La función hepática suele volver a la normalidad después de la recuperación. Todos los pacientes tienen hallazgos anormales en el análisis de orina (hematuria, proteinuria y cilindros) y es común la uremia, con frecuencia asociada a oliguria o anuria. Se produce insuficiencia renal aguda en el 16-40% de los casos, que representa la principal causa de muerte. En el 90% de los pacientes existen anomalías electrocardiográficas, pero la insuficiencia cardíaca congestiva es infrecuente. En más del 50% de los casos se produce trombocitopenia transitoria. Rara vez se producen manifestaciones hemorrágicas, que incluyen epistaxis, hemoptisis y hemorragias pulmonar, digestiva y suprarrenal. La tasa de mortalidad es del 5-15%.

DIAGNÓSTICO

La leptospirosis se debe considerar en el diagnóstico diferencial de cualquier enfermedad febril seudogripal aguda con antecedentes de contacto directo con animales o con tierra o agua contaminadas con orina de animales. Puede resultar difícil distinguir clínicamente esta enfermedad del dengue o el paludismo.

La mayoría de las veces se diagnostica mediante pruebas serológicas y con menos frecuencia al aislar los microorganismos en muestras clínicas. La técnica diagnóstica de referencia es la **prueba de aglutinación microscópica,** un método específico de serogrupo que utiliza suspensiones de antígenos de serovariedades de leptospiras vivas y la microscopia de campo oscuro para aglutinación. Un aumento de al menos 4 veces de los títulos en sueros pareados confirma el diagnóstico. Las aglutininas suelen aparecer hacia el día 12 de enfermedad y alcanzan un nivel máximo en la tercera semana. Los títulos bajos pueden persistir durante años. En alrededor del 10% de las personas infectadas, las aglutininas no se pueden detectar, presumiblemente debido a que con los antisueros disponibles no se identifican todos los serotipos de *Leptospira.* También se han desarrollado métodos de análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), aglutinación en látex y de inmunocromatografía, y se han diseñado pruebas diagnósticas mediante reacción en cadena de la polimerasa, aunque aún no están generalizados en la práctica clínica. La microscopia de contraste de fases y de campo oscuro es insensible para la detección de espiroquetas, pero los microorganismos pueden identificarse mediante la tinción argéntica de Warthin-Starry o mediante tinción fluorescente de anticuerpos de líquidos y tejidos corporales. A diferencia de otras espiroquetas patógenas, las leptospiras se cultivan con facilidad en la sangre o LCR durante los 10 primeros días de enfermedad y en la orina después de la segunda semana por cultivo repetido de un pequeño inóculo (es decir, 1 gota de sangre o LCR en 5 ml de medio) en medios comercializados. Sin embargo, el inóculo en las muestras clínicas es pequeño, y el crecimiento puede requerir hasta 13 semanas.

TRATAMIENTO

A pesar de la sensibilidad in vitro de *Leptospira* a la penicilina y la tetraciclina, la eficacia de esos antibióticos para tratar la leptospirosis humana sigue siendo controvertida debido a las tasas de recuperación espontánea naturalmente elevada. Algunos estudios sugieren que el inicio del tratamiento antes del séptimo día de enfermedad suele abreviar el curso clínico y disminuir la gravedad de la infección; por tanto, se debe instituir el tratamiento con penicilina G, cefotaxima o doxiciclina (en niños de ≥8 años) tan pronto como se sospeche el diagnóstico. Se recomienda administrar penicilina G parenteral (6-8 millones U/m^2/día, divididas en dosis cada 4 h i.v., durante 7 días), y la doxiciclina (2 mg/kg/día divididos en dosis con un máximo de 100 mg dos veces al día) se reserva como alternativa para los pacientes alérgicos a la penicilina. La azitromicina se evaluó en un estudio clínico aleatorizado con doble enmascaramiento y se demostró que era tan eficaz como la doxiciclina, de modo que puede usarse como alternativa en los pacientes en los que está contraindicada la doxiciclina. En los casos graves están justificadas medidas sintomáticas, con especial atención al estado cardiopulmonar, la función renal, las coagulopatías y el equilibrio hidroelectrolítico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PREVENCIÓN

La prevención de la leptospirosis humana se ve facilitada por las medidas de control de roedores y evitando el contacto con agua y tierra contaminadas. Se recomienda la inmunización del ganado y los perros domésticos como medio para eliminar los reservorios animales. Los intentos de conseguir una vacuna para su empleo en humanos han sido problemáticos, y la diversidad de serovariantes de *Leptospira* y sus distribuciones geográficas son aspectos a tener en cuenta en el diseño de la vacuna. Las personas con riesgo de exposición laboral deben utilizar vestimentas protectoras (es decir, botas, guantes y gafas). En el ámbito hospitalario se recomiendan las precauciones estándar, con precauciones para el contacto o la manipulación de la orina infectada. En soldados norteamericanos destinados en los trópicos se ha realizado prevención de la leptospirosis mediante la administración profiláctica de doxiciclina (200 mg v.o. una vez a la semana). Este planteamiento también puede ser eficaz para los viajeros que permanecen en una zona fuertemente endémica durante cortos períodos de tiempo; sin embargo, no hay datos pediátricos específicos como para respaldar cualquier régimen profiláctico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **221**

Fiebre recurrente *(Borrelia)*

H. Dele Davies y Stephen K. Obaro

La fiebre recurrente se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre y síntomas seudogripales tales como cefalea, mialgia, artralgia y escalofríos.

ETIOLOGÍA

La fiebre recurrente es una infección que se transmite a través de artrópodos (piojos o garrapatas) y está causada por espiroquetas del género *Borrelia*.

La **fiebre recurrente (epidémica) transmitida por piojos** se debe a *Borrelia recurrentis* y se transmite de persona a persona por *Pediculus humanus,* el piojo del cuerpo humano. La infección humana se produce cuando se aplasta al piojo al rascarse, lo que facilita la entrada de la hemolinfa infectada a través de la piel o las mucosas erosionadas o normales.

La **fiebre recurrente (endémica) transmitida por garrapatas** está causada por varias especies de *Borrelia* y se transmite a los seres humanos a través de garrapatas *Ornithodoros. Borrelia hermsii* y *Borrelia turicatae* son las especies habituales del oeste de EE.UU., mientras que *Borrelia dugesi* constituye la principal causa de enfermedad en México y América Central. La infección humana ocurre cuando la garrapata libera la saliva, el líquido coxal o los excrementos mientras se alimenta, lo que permite la penetración de las espiroquetas a través de la piel y las mucosas.

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre recurrente transmitida por piojos tiende a ocurrir en forma de epidemias, en asociación con el tifus. Las epidemias guardan relación con guerras, pobreza, hambre y deficiente higiene personal. Esta forma de fiebre recurrente ya no se observa en EE.UU., pero sí en las zonas endémicas de África Oriental. Hasta un 20,5% de todas las fiebres inexplicadas en el cuerno de África, incluida la zona noroccidental de Marruecos, donde la población vive en casas de adobe, se debe a fiebre recurrente transmitida por garrapatas; para su detección molecular se utiliza reacción en cadena de la polimerasa 16sRNA, siendo la causa más frecuente de infecciones bacterianas.

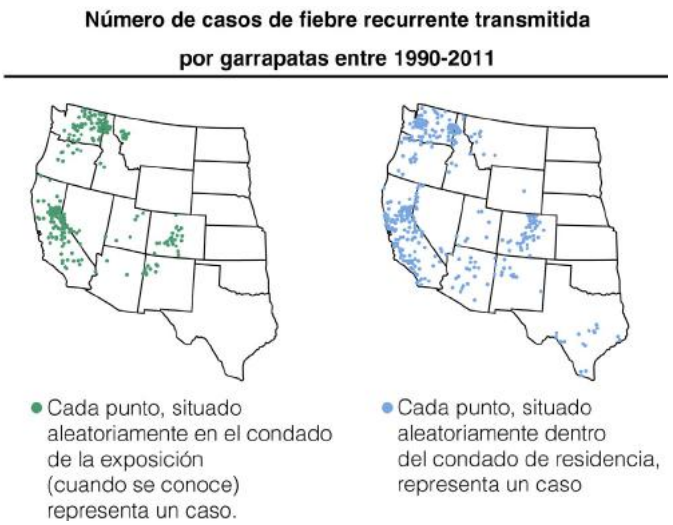

Figura 221-1 Número de casos de fiebre recurrente transmitida por garrapatas entre 1990-2011. Durante el período 1990-2011 se publicaron 483 casos de fiebre recurrente transmitida por garrapatas en la zona occidental de Estados Unidos, y la mayoría de las infecciones se transmitieron en California, Washington y Colorado. *(De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC]: Tickborne relapsing fever: distribution. Disponible en la página: http://www.cdc.gov/relapsing-fever/distribution).*

Las garrapatas del género *Ornithodoros* que transmiten la fiebre recurrente endémica están distribuidas por todo el mundo, incluyendo el oeste de EE.UU., prefieren terrenos cálidos, húmedos y de gran altura, y se encuentran en madrigueras de roedores, cuevas y otros sitios de anidamiento (fig. 221-1). Los roedores (p. ej., ardillas, ardillas listadas) son los reservorios principales. Las garrapatas infectadas obtienen acceso a las moradas humanas sobre el huésped roedor. El contacto humano pasa desapercibido con frecuencia, puesto que estas garrapatas blandas tienen una picadura indolora y se desprenden inmediatamente después de una breve ingestión de sangre.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La fiebre recurrente es de naturaleza cíclica, que se explica por la capacidad de los microorganismos *Borrelia* para experimentar variación antigénica continua (fase). Múltiples variantes evolucionan de forma simultánea durante la primera recaída y uno de los tipos se convierte en predominante. Las espiroquetas aisladas durante el episodio febril primario son antigénicamente diferentes de las recuperadas en una recaída subsiguiente. Durante los episodios febriles, las espiroquetas entran en el torrente sanguíneo, inducen el desarrollo de anticuerpos específicos del tipo inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) y experimentan aglutinación, inmovilización, lisis y fagocitosis. Durante la remisión, las espiroquetas *Borrelia* pueden en ocasiones permanecer en el torrente sanguíneo, aunque la espiroquetemia es insuficiente para producir síntomas. El número de recaídas en los pacientes no tratados depende del número de variantes antigénicas de la cepa infecciosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre recurrente se caracteriza por episodios febriles de 2-9 días de duración, separados por intervalos afebriles de 2-7 días. La enfermedad transmitida por piojos tiene un período de incubación de 2-14 días y presenta intervalos de pirexia, recidiva febril y remisión más prolongados que los de la enfermedad transmitida por garrapatas. El período de incubación de esta última suele ser de 7 días, con un abanico de 2-9 días. Ambas formas de fiebre recurrente se caracterizan por un comienzo súbito de fiebre elevada, letargo, cefalea, fotofobia, náuseas, vómitos, mialgias y artralgias. Más adelante pueden aparecer otros síntomas, entre ellos dolor abdominal, tos productiva, dificultad respiratoria leve y manifestaciones hemorrágicas como epistaxis, hemoptisis, hematuria y hematemesis. Durante la parte final del episodio febril primario puede

booksmedicos.org

Bibliografía

Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, et al: Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance, *Lancet Infect Dis* 3:757-771, 2003.

Bourhy P, Storck CH, Theodose R, et al: Serovar diversity of pathogenic *Leptospira* circulating in the French West indies, *PLoS Negl Trop Dis* 7(3):e2114, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Notes from the field: investigation of leptospirosis underreporting–Puerto Rico, 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:421, 2012.

Hartskeeri RA, Collares-Pereira M, Ellis WA: Emergence, control, and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world, *Clin Microbiol Infect* 17:494-501, 2011.

Libraty DH, Myint KSA, Murray CK, et al: A comparative study of leptospirosis and dengue in Thai children, *PLoS Negl Trop Dis* 1(3):e111, 2007.

Sharma R, Tuteja U, Khushiramani R, et al: Application of rapid dot–ELISA for antibody detection of leptospirosis, *J Med Microbiol* 56:873-874, 2007.

Vke L: Leptospirosis: a re-emerging infection, *Malays J Pathol* 33(1):1-5, 2011.

Wang Z, Jin L, Wegrzyn A: Leptospirosis vaccines, *Microb Cell Fact* 6:39, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, et al: Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance, *Lancet Infect Dis* 3:757-771, 2003.

Bourhy P, Storck CH, Theodose R, et al: Serovar diversity of pathogenic *Leptospira* circulating in the French West indies, *PLoS Negl Trop Dis* 7(3):e2114, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Notes from the field: investigation of leptospirosis underreporting–Puerto Rico, 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:421, 2012.

Hartskeeri RA, Collares-Pereira M, Ellis WA: Emergence, control, and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world, *Clin Microbiol Infect* 17:494-501, 2011.

Libraty DH, Myint KSA, Murray CK, et al: A comparative study of leptospirosis and dengue in Thai children, *PLoS Negl Trop Dis* 1(3):e111, 2007.

Sharma R, Tuteja U, Khushiramani R, et al: Application of rapid dot–ELISA for antibody detection of leptospirosis, *J Med Microbiol* 56:873-874, 2007.

Vke L: Leptospirosis: a re-emerging infection, *Malays J Pathol* 33(1):1-5, 2011.

Wang Z, Jin L, Wegrzyn A: Leptospirosis vaccines, *Microb Cell Fact* 6:39, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

aparecer un exantema difuso, eritematoso, macular o petequial sobre el tronco y los hombros, que persiste durante 1-2 días. También es posible que se produzca linfadenopatía, neumonía y esplenomegalia. La hipersensibilidad hepática asociada con hepatomegalia es un signo frecuente y la mitad de los niños afectados presenta ictericia. Las manifestaciones del sistema nervioso central incluyen letargo, estupor, meningismo, convulsiones, neuritis periférica, deficiencias neurológicas focales y parálisis de pares craneales, y pueden ser la principal característica de las recidivas tardías en la enfermedad vehiculada por garrapatas. Los signos graves comprenden miocarditis, insuficiencia hepática y coagulopatía intravascular diseminada.

El período sintomático inicial suele terminar a los 2-9 días, con una crisis marcada por diaforesis brusca, hipotermia, hipotensión, bradicardia, debilidad muscular intensa y postración. En los pacientes no tratados, la primera recidiva ocurre al cabo de 1 semana, seguida por habitualmente tres, y en algunos casos hasta diez recaídas; en cada recidiva subsiguiente, los síntomas son más leves y breves, y se prolonga el período de remisión afebril.

DIAGNÓSTICO

Se diagnostica mediante demostración de la presencia de espiroquetas en muestras de sangre por microscopia de campo oscuro o en extensión fina o en gota gruesa, teñidas con tinción de Giemsa o de Wright, y por hemocultivo (fig. 221-2). Durante las remisiones afebriles no se encuentran espiroquetas en sangre. Las pruebas serológicas no están estandarizadas y no suelen estar disponibles. La enfermedad transmitida por garrapatas produce reacción cruzada serológica con otras espiroquetas, entre ellas *Borrelia burgdorferi,* causante de la enfermedad de Lyme. Los métodos moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa o los análisis de reacción en cadena de la polimerasa 16sRNA, se han usado para detectar fiebres recurrentes transmitidas por garrapatas o piojos y se ha observado que mejoran la sensibilidad y la especificidad, comparado con los frotis sanguíneos. Sin embargo, estos análisis ya no están disponibles de rutina para su uso comercial.

TRATAMIENTO

La tetraciclina o la doxiciclina oral o parenteral es el fármaco de elección para tratar la fiebre recurrente transmitida tanto por piojos como por garrapatas. Para los niños >8 años de edad y los adultos jóvenes se aconseja administrar tetraciclina (500 mg v.o. cada 6 horas) o doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 horas) durante 10 días. El tratamiento con dosis única de tetraciclina (500 mg v.o.) o eritromicina es eficaz en los adultos, pero se tiene experiencia limitada en niños. Para los enfermos <8 años se recomienda la eritromicina (50 mg/kg/día v.o., divididos cada 6 horas) durante un total de 10 días. También es eficaz la administración de penicilina y cloranfenicol.

La resolución de cada episodio febril, bien por crisis natural o como consecuencia del tratamiento antimicrobiano, se suele acompañar de la reacción de Jarisch-Herxheimer, que se debe a la eliminación masiva de antígeno. Los corticoides o el tratamiento antipirético previo no previenen la reacción.

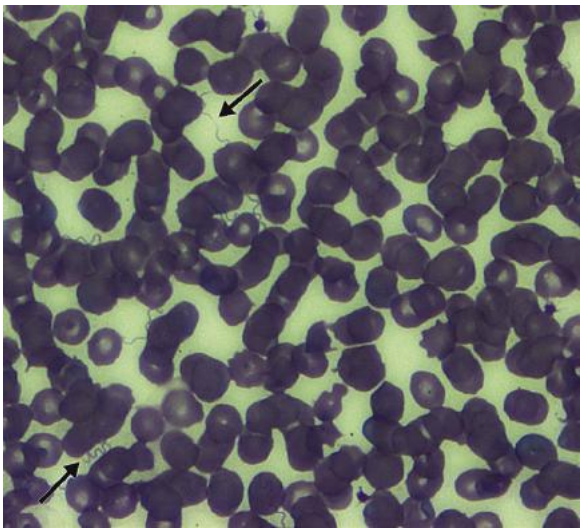

Figura 221-2 Frotis en gota fina teñido de la sangre periférica de un recién nacido mostrando la presencia de numerosas espiroquetas (señaladas por *flechas negras*) con una amplificación x 63; Colorado 2011. *(De los Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Tickborne relapsing fever in a mother and newborn child-Colorado, 2011.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep *61:174-176, 2012.)*

PRONÓSTICO

Con tratamiento adecuado, la tasa de mortalidad de la fiebre recurrente es <5%. La mayoría de los pacientes se recupera de su enfermedad, con o sin tratamiento, después de la aparición de anticuerpos contra las borrelias, que aglutinan, matan u opsonizan las espiroquetas. Sin embargo, las mujeres embarazadas y sus recién nacidos tienen más riesgo de complicaciones asociadas a la fiebre recurrente transmitida por garrapatas, como síndrome de dificultad respiratoria del adulto, reacción de Jarisch-Herxheimer y parto precipitado o prematuro. La tasa de mortalidad en los recién nacidos puede llegar hasta el 33%.

PREVENCIÓN

No se dispone de vacuna. El control de la enfermedad requiere evitar o eliminar los vectores artrópodos. En las epidemias de la enfermedad transmitida por piojos, una buena higiene personal y el despioje de las personas, las viviendas y los vestidos con insecticidas comerciales puede prevenir la diseminación. El riesgo de la enfermedad transmitida por garrapatas se puede minimizar en las áreas endémicas si se eliminan los roedores de las viviendas. La administración profiláctica de doxiciclina durante 4 días tras una mordedura de garrapata puede prevenir la aparición de fiebre recurrente por *Borrelia persica.*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **222**

Enfermedad de Lyme *(Borrelia burgdorferi)*

Stephen C. Eppes

La enfermedad de Lyme es la infección transmitida por vector más frecuente en EE.UU. y se ha convertido en un importante problema de salud pública.

ETIOLOGÍA

La enfermedad de Lyme está producida por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi.* En Norteamérica, *B. burgdorferi,* en sentido estricto, causa la práctica totalidad de los casos, y en Europa las especies *B. afzelii* y *B. garinii* causan también enfermedad. Las 3 proteínas principales de la superficie externa, denominadas OspA, OspB y OspC (que son proteínas básicas muy cargadas, con pesos moleculares de alrededor de 31, 34 y 23 kd, respectivamente), así como la proteína flagelar de 41 kd, son dianas importantes para la respuesta inmunitaria. Las diferencias en la estructura molecular de las diferentes especies se asocian con diferencias en las manifestaciones clínicas de la borreliosis en Europa y EE.UU., tales como la mayor frecuencia de radiculoneuritis en Europa.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Lyme se ha descrito en >50 países. En Estados Unidos se declararon aproximadamente 30.000 casos en 2011; sin embargo, por la declaración incompleta de los casos, se calcula que la cifra real es muy

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Cutler SJ: Relapsing fever—a forgotten disease revealed, *J Applied Micriobiol* 108:1115-1122, 2010.

Dworkin MS, Schwan TG, Anderson DE Jr, et al: Tick-borne relapsing fever, *Infect Dis Clin North Am* 22(3):449-468, viii, 2008.

Grosskinsky S, Schott M, Brenner C, et al: *Borrelia recurrentis* employs a novel multifunctional surface protein with anti-complement, anti-opsonic and invasive potential to escape innate immunity, *PLoS ONE* 4(3):e4858, 2009.

Hasin T, Davidovitch N, Cohen R, et al: Postexposure treatment with doxycycline for the prevention of tick-borne relapsing fever, *N Engl J Med* 355:148-154, 2006.

Larsson C, Andersson M, Bergström S: Current issues in relapsing fever, *Curr Opin Infect Dis* 22:443-449, 2009.

Larsson C, Bergstrom S: A novel and simple method for laboratory diagnosis of relapsing fever Borreliosis, *Open Microbiol J* 2:10-12, 2008.

Lawaczerk EW, Mead PS, Schreifer ME, et al: Tick-borne relapsing fever in a mother and newborn child–Colorado 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:174-176, 2012.

Oshaghi MA, Rafinejad J, Choubdar N, et al: Discrimination of relapsing fever *Borrelia persica* and *Borrelia microti* by diagnostic species-specific primers and polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism, *Vector Borne Zoonotic Dis* 11(3):201-207, 2011.

Parola P, Diatta G, Socolovschi C, et al: Tick-borne relapsing fever Borreliosis, rural Senegal, *Emerg Infect Dis* 17:883-885, 2011.

Sarih M, Garnier M, Boudebouch N, et al: *Borrelia hispanica* relapsing fever, Morocco, *Emerg Infect Dis* 15:1626-1629, 2009.

Vial L, Diatta G, Tall A, et al: Incidence of tick-borne relapsing fever in west Africa: longitudinal study, *Lancet* 368:37-43, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Cutler SJ: Relapsing fever—a forgotten disease revealed, *J Applied Micriobiol* 108:1115-1122, 2010.

Dworkin MS, Schwan TG, Anderson DE Jr, et al: Tick-borne relapsing fever, *Infect Dis Clin North Am* 22(3):449-468, viii, 2008.

Grosskinsky S, Schott M, Brenner C, et al: *Borrelia recurrentis* employs a novel multifunctional surface protein with anti-complement, anti-opsonic and invasive potential to escape innate immunity, *PLoS ONE* 4(3):e4858, 2009.

Hasin T, Davidovitch N, Cohen R, et al: Postexposure treatment with doxycycline for the prevention of tick-borne relapsing fever, *N Engl J Med* 355:148-154, 2006.

Larsson C, Andersson M, Bergström S: Current issues in relapsing fever, *Curr Opin Infect Dis* 22:443-449, 2009.

Larsson C, Bergstrom S: A novel and simple method for laboratory diagnosis of relapsing fever Borreliosis, *Open Microbiol J* 2:10-12, 2008.

Lawaczerk EW, Mead PS, Schreifer ME, et al: Tick-borne relapsing fever in a mother and newborn child–Colorado 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:174-176, 2012.

Oshaghi MA, Rafinejad J, Choubdar N, et al: Discrimination of relapsing fever *Borrelia persica* and *Borrelia microti* by diagnostic species-specific primers and polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism, *Vector Borne Zoonotic Dis* 11(3):201-207, 2011.

Parola P, Diatta G, Socolovschi C, et al: Tick-borne relapsing fever Borreliosis, rural Senegal, *Emerg Infect Dis* 17:883-885, 2011.

Sarih M, Garnier M, Boudebouch N, et al: *Borrelia hispanica* relapsing fever, Morocco, *Emerg Infect Dis* 15:1626-1629, 2009.

Vial L, Diatta G, Tall A, et al: Incidence of tick-borne relapsing fever in west Africa: longitudinal study, *Lancet* 368:37-43, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 222-1 Distribución aproximada del riesgo previsto de la enfermedad de Lyme en EE.UU. El riesgo varía por la distribución de *Ixodes scapularis* e *Ixodes pacificus*, la proporción de garrapatas infectadas para cada especie y cada fase de su ciclo vital, y la presencia de terrenos herbáceos o boscosos, preferidos por el ciervo de cola blanca. *(De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC]: Reported cases of Lyme disease—United States, 2011 [página web]. http://www.cdc.gov/lyme/stats/maps/map2011.html)*

superior. En 2011, el 93% de los casos de produjo en 13 estados: Connecticut, Delaware, Maine, Maryland, Massachusetts, Minnesota, New Hampshire, Nueva Jersey, Nueva York, Pennsylvania, Vermont, Virginia y Wisconsin (fig. 222-1). En las áreas endémicas, la incidencia anual declarada va de 20 a 100 casos/100.000 habitantes, aunque esta cifra puede llegar a 600 casos/100.000 habitantes en las áreas hiperendémicas. En Europa, la mayoría de los casos ocurre en los países escandinavos y en Europa Central, en especial en Alemania, Austria y Suiza. La mayor incidencia declarada se da en los niños de 5-9 años de edad, con un segundo pico de actividad de la enfermedad en los adultos de mediana edad. En Estados Unidos se diagnostica la enfermedad de Lyme en los niños con una frecuencia ligeramente mayor que en las niñas, y el 94% de los pacientes son de origen europeo. La enfermedad de Lyme en su fase inicial (que se describe más adelante) suele producirse entre la primavera y comienzos del otoño, que corresponde con una mayor actividad de la garrapata del ciervo. La enfermedad tardía (principalmente artritis) se da todo el año. En los adultos, la profesión al aire libre y las actividades recreativas constituyen factores de riesgo; en cuanto a los niños, la localización de la residencia en un área endémica es el principal factor de riesgo de infección.

TRANSMISIÓN

La enfermedad de Lyme es una zoonosis causada por la transmisión de *B. burgdorferi* al ser humano a través de la picadura de una garrapata del género *Ixodes* infectada. En las regiones del este y el medio oeste de EE.UU., el vector es *Ixodes scapularis,* la garrapata de patas negras habitualmente conocida como garrapata del ciervo, responsable de la mayoría de los casos de enfermedad de Lyme en Estados Unidos. El vector en la costa del Pacífico es *Ixodes pacificus,* la garrapata de patas negras del oeste. Estos animales tienen un ciclo vital de 2 años que se divide en 3 fases. Las larvas nacen al principio del verano y por lo general no están infectadas por *B. burgdorferi.* Se pueden infectar durante cualquier fase de su ciclo vital mientras se alimentan en un huésped, normalmente un mamífero pequeño como el ratón de patas blancas *(Peromyscus leucopus),* que constituye un reservorio natural de *B. burgdorferi.* Las larvas hibernan para emerger la primavera siguiente en la fase de ninfa, durante la que es más probable la transmisión de la infección. Las ninfas mudan y se transforman en adultas durante el otoño y después éstas pasan el segundo invierno pegadas al ciervo de cola blanca *(Odocoileus virginianus).* Las hembras depositan sus huevos la primavera siguiente, antes de morir, y el ciclo de 2 años comienza otra vez.

Son varios los factores asociados con aumento del riesgo de transmisión de *B. burgdorferi* desde las garrapatas hasta el ser humano. La proporción de garrapatas infectadas varía con el área geográfica y la fase del ciclo vital del artrópodo. En las áreas endémicas del nordeste y el medio oeste de Estados Unidos, un 15-25% de las ninfas de garrapatas y un 35-50% de las garrapatas adultas están infectadas por *B. burgdorferi.* En contraste, *I. pacificus* con frecuencia se alimenta en lagartos, que no son un reservorio competente para *B. burgdorferi,* por lo que se reduce la probabilidad de que estas garrapatas se infecten. El riesgo de transmisión de *B. burgdorferi* desde garrapatas *Ixodes* infectadas guarda relación con la duración de la alimentación. En experimentos con animales se ha demostrado que las ninfas infectadas se deben alimentar durante ≥36-48 horas, y en el caso de los adultos, durante ≥48-72 horas, para que el riesgo de transmisión de *B. burgdorferi* llegue a ser sustancial. Si se reconoce la garrapata y se retira pronto, no se produce la transmisión de *B. burgdorferi.*

Ixodes scapularis transmite también otros microorganismos, *Anaplasma phagocytophilum* y *Babesia microti.* La transmisión simultánea puede dar lugar a coinfecciones con estos organismos y *B. burgdorferi.*

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

De modo similar a lo que ocurre con otras infecciones por espiroquetas, la enfermedad de Lyme sin tratar se caracteriza por infección asintomática que se produce en estadios y una propensión a manifestaciones cutáneas y neurológicas.

La piel es la localización inicial de la infección por *B. burgdorferi.* La inflamación inducida por el microbio conduce a la aparición del exantema característico, denominado **eritema migratorio.** La enfermedad de Lyme diseminada precoz se debe al paso de las espiroquetas, por el

booksmedicos.org

torrente sanguíneo, hacia todos los tejidos del cuerpo, donde se adhieren a la superficie de una amplia variedad de células, pero los principales órganos diana son la piel, sistema nervioso central y periférico, articulaciones, corazón y ojos. Puesto que los microorganismos pueden persistir en los tejidos durante períodos de tiempo prolongados, es posible que los síntomas aparezcan bastante tiempo después de la infección inicial.

Los síntomas de la enfermedad de Lyme diseminada, tanto precoz como tardía, se deben a la inflamación mediada por la interleucina 1 y otras linfocinas, que se produce en respuesta a la presencia del microorganismo. Es probable que sean pocos los gérmenes que en realidad invaden el huésped, pero las citocinas amplifican la respuesta inflamatoria que conduce a gran parte del daño tisular. La enfermedad de Lyme se caracteriza por lesiones inflamatorias que contienen linfocitos tanto T como B, macrófagos, células plasmáticas y mastocitos. Los síntomas refractarios de la enfermedad de Lyme tardía pueden tener una base inmunogenética. Es posible que los individuos con los alotipos HLA-DR estén genéticamente predispuestos al desarrollo de artritis de Lyme crónica. Una respuesta autoinflamatoria, aunque infrecuente, puede dar lugar a síntomas clínicos bastante después de que las bacterias hayan sido destruidas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme se dividen en las fases precoz y tardía (tabla 222-1). La precoz, a su vez, se clasifica como localizada o diseminada. Si no se trata, el paciente puede presentar progresivamente síntomas clínicos de cada fase o signos de enfermedad precoz diseminada o de enfermedad tardía, sin síntomas previos aparentes de los estadios más precoces.

Enfermedad localizada precoz

La primera manifestación clínica de la enfermedad de Lyme en la mayoría de los pacientes es el eritema migratorio (fig. 222-2). Aunque suele aparecer 7-14 días después de la picadura, se han publicado casos en los que la aparición del exantema ha oscilado entre 3 y 30 días. La lesión inicial aparece en el sitio de la mordedura. Por lo general, el exantema es uniformemente eritematoso o tiene aspecto de una lesión en diana con aclaramiento central; rara vez hay áreas vesiculares o necróticas en el centro del exantema. En ocasiones, el exantema es pruriginoso o doloroso, aunque por lo general es asintomático. La lesión puede aparecer en cualquier lugar del cuerpo, aunque las localizaciones más habituales corresponden a las axilas, el área periumbilical, los muslos y las ingles. No es infrecuente que el exantema aparezca en el cuello o la cara, especialmente en los niños pequeños. Sin tratar, el exantema se expande de modo gradual (de aquí el nombre de migratorio) hasta alcanzar un diámetro medio de 15 cm y persiste por lo general 1-2 semanas. El eritema migratorio puede asociarse con rasgos sistémicos, como fiebre, mialgia, cefalea o malestar general. La coinfección con *Babesia microti* o *Anaplasma phagocytophilum* durante la infección precoz con *B. burgdorferi* se asocia con síntomas sistémicos más intensos. El virus Powassan, *Borrelia miyamotoi* y especies de *Ehrlichia* de Winsconsin también son posibles coinfecciones. Estas coinfecciones deben

Tabla 222-1 Estadios clínicos de la enfermedad de Lyme

ESTADIO DE LA ENFERMEDAD	CALENDARIO DESPUÉS DE LA PICADURA DE LA GARRAPATA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS TÍPICAS
Localizada precoz	3-30 días	EM (único), síntomas constitucionales variables (cefalea, fiebre, mialgia, artralgia, cansancio)
Diseminada precoz	3-12 semanas	EM (único o múltiple), síntomas constitucionales más intensos, neuritis craneal, meningitis, carditis, oculopatía
Tardía	>2 meses	Artritis

EM, eritema migratorio.

Figura 222-2 Manifestaciones cutáneas de la borreliosis de Lyme. **A,** Eritema migratorio en la zona proximal de la pierna, que muestra un aclaramiento central. **B,** Eritema migratorio del brazo que muestra el aspecto en «ojos de toro» característico *(De Stanek G, Strle F: Lyme borreliosis.* Lancet *362:1639–1647, 2003.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sospecharse cuando la enfermedad de Lyme presenta rasgos inusuales, una respuesta deficiente al tratamiento, y fiebre, anemia, leucopenia o trombocitopenia prolongadas.

Enfermedad diseminada precoz

En Estados Unidos, aproximadamente el 20% de los pacientes con infección aguda por *B. burgdorferi* desarrolla lesiones de eritema migratorio secundario (múltiple), una manifestación frecuente de la enfermedad de Lyme diseminada precoz, causado por la diseminación hematógena de los microorganismos hasta varios focos de la piel (fig. 222-3). Las lesiones secundarias, que pueden aparecer varios días o incluso semanas después de la primera lesión, suelen ser más pequeñas que las primarias y muchas veces se acompañan de síntomas constitucionales más intensos. Las manifestaciones neurológicas precoces más comunes son la parálisis del nervio facial periférico y meningitis. La meningitis de Lyme suele tener un comienzo indolente, con días a semanas de síntomas que pueden incluir cefalea, dolor y rigidez de cervical, y cansancio. La presencia de fiebre es variable.

Los hallazgos clínicos de papiledema, neuropatía craneal (especialmente el VII par craneal) y eritema migratorio, que se hallan presentes de modo individual o en conjunto en el 90% de los casos, ayudan a diferenciar la meningitis de Lyme de la de origen vírico; en ésta rara vez se encuentran presentes los hallazgos descritos. La meningitis de Lyme aséptica puede acompañarse de elevaciones significativas de la presión intracraneal, que en ocasiones dura semanas e incluso meses. Se ha descrito la afectación de todos los pares craneales, excepto el olfatorio, en la enfermedad de Lyme, pero los más comunes son el VI y sobre todo el VII. En áreas endémicas, la enfermedad de Lyme es la causa principal de parálisis del nervio facial periférico. Con frecuencia es la manifestación inicial o la única, y en ocasiones es bilateral. Los hallazgos de laboratorio del LCR que indican meningitis se hallan presentes en más de la mitad de los casos de parálisis del nervio facial periférico. La parálisis facial suele durar de 2 a 8 semanas y se resuelve completamente en la mayoría de los casos. Pueden producirse radiculoneuritis y otras neuropatías periféricas, pero son más frecuentes en Europa.

La afectación cardíaca se produce en el 5-15% de los pacientes con enfermedad de Lyme diseminada precoz y, por lo general, adopta la forma de bloqueo cardíaco, que puede ser de primer, segundo o tercer grado, y el ritmo puede fluctuar rápidamente. Rara vez puede producirse disfunción miocárdica. Los pacientes con sospecha o demostración de enfermedad de Lyme precoz diseminada deben ser sometidos a exploración cardiológica cuidadosa y podrían requerir un electrocardiograma. La carditis de Lyme es una afección tratable y es la única manifestación de la enfermedad de Lyme que ha sido mortal.

De las afecciones oculares descritas en la enfermedad de Lyme, el edema papilar y la uveítis son las más comunes.

Figura 222-3 Eritema migratorio múltiple en un niño con enfermedad de Lyme precoz diseminada.

Enfermedad tardía

La artritis, que comienza entre semanas y meses después de la infección inicial, es la manifestación usual de la enfermedad de Lyme tardía. Suele afectar a las articulaciones grandes, en especial a la rodilla (>90% de los casos); la afectación suele ser monoarticular. El signo distintivo de la artritis de Lyme es una hinchazón articular, que se debe a derrame sinovial y en ocasiones a hipertrofia de la membrana sinovial. La articulación afectada puede ser sólo ligeramente sintomática o dolorosa, aunque los enfermos no experimentan habitualmente el dolor intenso y la toxicidad sistémica que son comunes en la artritis piogénica. Si no se trata, la enfermedad puede durar varias semanas, resolverse y luego seguirse de ataques recurrentes en la misma articulación o en otras.

Las manifestaciones de la enfermedad de Lyme tardía con afectación del sistema nervioso central, conocidas a veces como *neuroborreliosis tardía,* rara vez se producen en niños. En adultos se han atribuido a la enfermedad de Lyme cuadros de encefalitis crónica y polineuritis. Se ha empleado el término *encefalopatía de Lyme* para describir una encefalitis crónica (demostrable por medidas objetivas), pero otra bibliografía ha utilizado este término en referencia a pérdida de memoria y otras secuelas cognitivas después de que se haya tratado esta enfermedad. En ocasiones se ha utilizado el término vago *enfermedad de Lyme crónica* para describir sintomatología en individuos que podrían no haber padecido nunca infección bien documentada por *B. burgdorferi,* tienen datos serológicos de infección previa pero unos síntomas actuales no compatibles con la enfermedad de Lyme o padecen síntomas persistentes después de haber recibido un tratamiento antibiótico apropiado. En la actualidad se prefiere el término de síndrome postenfermedad de Lyme para este último grupo.

Enfermedad de Lyme congénita

En regiones endémicas puede producirse la infección durante el embarazo, aunque la infección congénita parece ser un fenómeno infrecuente. Se ha identificado *B. burgdorferi* en varios abortos y en algunos niños nacidos vivos con anomalías congénitas; sin embargo, los tejidos en los que se ha identificado la espiroqueta no han mostrado datos histológicos de inflamación. Se han descrito diversas manifestaciones cutáneas y cardíacas en unos pocos casos, pero no se ha identificado un patrón de daño fetal que sugiera un síndrome clínico de infección congénita. Además, en estudios realizados en áreas endémicas se ha indicado que no existe diferencia en la prevalencia de malformaciones congénitas entre los descendientes de mujeres con anticuerpos séricos frente a *B. burgdorferi* y los hijos de mujeres sin tales anticuerpos.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Rara vez son de utilidad las pruebas estándar de laboratorio para diagnosticar la enfermedad de Lyme, porque cualquier anomalía de laboratorio asociada suele ser inespecífica. El recuento de leucocitos en sangre periférica puede ser normal o elevado. La velocidad de sedimentación puede estar ligeramente elevada. En ocasiones, las transaminasas hepáticas se hallan ligeramente elevadas. En la artritis de Lyme, el recuento leucocitario en el líquido articular puede variar de 25.000 a 100.000/ml, con frecuencia con predominio de células polimorfonucleares. Una velocidad de sedimentación menor y un recuento de neutrófilos absoluto en sangre periférica menor de 10.000 pueden ayudar a distinguir la enfermedad de Lyme de la artritis séptica. Cuando hay meningitis, suele haber una pleocitosis de bajo grado con predominio linfocítico y monocítico. La concentración de proteínas en el LCR puede estar elevada, pero la concentración de glucosa suele ser normal. La tinción de Gram y los cultivos bacterianos de rutina son negativos. En ocasiones, las pruebas de imagen del LCR (p. ej., resonancia magnética y tomografía computarizada por emisión monofotónica [SPECT]) revelan anomalías, pero no hay un patrón definitivo en la enfermedad de Lyme. El principal papel de las técnicas de imagen es excluir otros diagnósticos.

DIAGNÓSTICO

En el contexto epidemiológico apropiado, el eritema migratorio es virtualmente patognomónico. Puede ser difícil el diagnóstico del eritema migratorio porque el exantema puede ser confundido inicialmente con un eczema numular, tiña del cuerpo, granuloma anular, picadura de

booksmedicos.org

insectos, enfermedades exantemáticas asociadas a garrapatas del sudeste o celulitis. La expansión relativamente rápida del eritema migratorio facilita su diferenciación de esos otros trastornos cutáneos. Las otras manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme son menos específicas y pueden confundirse con otras afecciones; la artritis monoarticular o pauciarticular se confunde en ocasiones con una articulación séptica u otras causas de artritis en niños, como la artritis reumatoide juvenil o la fiebre reumática; la parálisis del nervio facial debida a enfermedad de Lyme es clínicamente indiferenciable de la parálisis de Bell idiopática, aunque es mucho más común la afectación bilateral en la enfermedad de Lyme; la meningitis de Lyme se produce generalmente en los meses más calurosos, el mismo período en que la enfermedad por enterovirus es prevalente. Por lo tanto, en relación con las manifestaciones de la enfermedad que no sean el eritema migratorio, se recomienda tener una confirmación de laboratorio de infección por *B. burgdorferi.*

Aunque se ha aislado *B. burgdorferi* de la sangre, la piel, el LCR, el miocardio y la membrana sinovial de pacientes con enfermedad de Lyme, es difícil aislar el organismo en cultivo (el cultivo queda en gran medida relegado a laboratorios de investigación). La infección suele identificarse por detección de anticuerpos en suero. Aunque algunos laboratorios ofrecen la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como método diagnóstico para la enfermedad de Lyme, su sensibilidad puede ser muy baja por las escasas concentraciones de bacterias en muchos sitios, especialmente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Otras pruebas basadas en antígenos, incluido un test para detección de antígenos de *B. burgdorferi* en orina, no han demostrado ser suficientemente fiables. Los clínicos deben ser conocedores de que algunos laboratorios emplean pruebas diagnósticas alternativas y/o criterios de interpretación alternativos que no se basan en pruebas, lo que lleva a un falso diagnóstico de enfermedad de Lyme.

Serología

Después de la transmisión de *B. burgdorferi* a partir de una picadura de garrapata, aparecen primero anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) específicos, por lo general en las 2 primeras semanas, alcanzan un máximo a las 6 a 8 semanas y posteriormente disminuyen. En ocasiones se produce una elevación prolongada de IgM a pesar de un tratamiento antimicrobiano eficaz. (Por este motivo, no deben emplearse los resultados de las pruebas de anticuerpos IgM sólo como indicador fiable de infección activa o reciente.) Los anticuerpos IgG específicos suelen aparecer a las 2-6 semanas, alcanzan un máximo después de 4-6 meses y pueden permanecer elevados durante años, sobre todo en pacientes con artritis. La respuesta de anticuerpos a *B. burgdorferi* puede verse mitigada en pacientes con enfermedad de Lyme precoz que son tratados con prontitud con un antimicrobiano eficaz. El diagnóstico serológico durante las 4 primeras semanas no es sensible y en ocasiones es preciso repetirlo.

Con mucho, el método más común utilizado para detectar anticuerpos IgG e IgM es el **análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA).** *Este método es sensible pero no tiene una especificidad óptima.* En ocasiones, el ELISA produce resultados falsos positivos porque los anticuerpos reaccionan de modo cruzado en otras enfermedades por espiroquetas (p. ej., sífilis, leptospirosis o fiebre recurrente), en ciertas infecciones víricas (p. ej., virus de Epstein-Barr o parvovirus B19) o que ocurren en ciertas enfermedades autoinmunes (p. ej., lupus eritematoso sistémico). El valor pronóstico positivo del resultado por ELISA depende principalmente de la posibilidad de que el paciente tenga la enfermedad de Lyme a tenor de los antecedentes clínicos y epidemiológicos, y de los datos de la exploración física **(probabilidad previa a la prueba).** En relación con los pacientes que hayan estado en regiones endémicas con oportunidades de exposición a la garrapata *Ixodes* y que tengan las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad de Lyme, la probabilidad previa a la prueba es alta, y los resultados positivos por ELISA suelen ser verdaderos positivos. En cuanto a los pacientes que no hayan estado en regiones endémicas y/o que tengan una baja probabilidad de exposiciones a la garrapata *Ixodes* y/o tengan síntomas inespecíficos (baja probabilidad previa a la prueba), las tasas de resultados falsos positivos son altas.

La **inmunotransferencia (Western blot)** está bien estandarizada y se dispone de criterios aceptados para su interpretación. Se considera un resultado positivo 5 de 10 bandas IgG y 2 de 3 bandas IgM. La inmunotransferencia no es tan sensible como la prueba de ELISA, especialmente al comienzo de la infección, pero es muy específica. Cualquier ELISA positiva o equívoca debe confirmarse por inmunotransferencia. En la mayoría de los casos de enfermedad de Lyme se recomienda esta prueba de dos plataformas como evaluación de laboratorio y se asocia con un alto grado de sensibilidad y especificidad cuando se utiliza de modo apropiado.

Los clínicos han de saber que la enfermedad de Lyme podría no ser la causa de los síntomas del paciente a pesar de la presencia de anticuerpos frente a *B. burgdorferi.* El resultado de la prueba puede ser falsamente positivo (como se describe para el ELISA) o el paciente podría haber sido infectado previamente. Los anticuerpos frente a *B. burgdorferi* que se desarrollan con la infección pueden persistir durante años a pesar de un tratamiento apropiado y de la curación clínica de la enfermedad. Además, y dado que algunos individuos que se infectan con *B. burgdorferi* son asintomáticos, la tasa de seropositividad de fondo entre los pacientes que nunca han tenido enfermedad de Lyme clínicamente manifiesta puede ser sustancial en las regiones endémicas. Por último, y puesto que los anticuerpos frente a *B. burgdorferi* persisten después de un tratamiento satisfactorio, no hay razón para obtener pruebas serológicas durante el seguimiento.

TRATAMIENTO

En la tabla 222-2 se dan recomendaciones sobre el tratamiento. La mayoría de los pacientes pueden ser tratados con un régimen oral de tratamiento antibiótico. Por lo general se trata a los niños pequeños con amoxicilina. La doxiciclina tiene las ventajas de una buena penetración en el SNC y es activa frente a *Anaplasma phagocytophilum,* que puede ser transmitida al mismo tiempo que *B. burgdorferi* en ciertas regiones geográficas. En general, no se debe tratar a los niños menores de 8 años de edad con doxiciclina por el riesgo de tinción permanente de los dientes (aunque por lo general, unos ciclos de menos de 2 semanas suelen ser seguros a este respecto). Los pacientes tratados con doxiciclina deben

Tabla 222-2 Tratamiento recomendado de la enfermedad de Lyme

FÁRMACO	DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA
Amoxicilina	50 mg/kg/día en 3 dosis divididas (máx. 1.500 mg/día)
Doxiciclina	4 mg/kg/día en 2 dosis divididas (máx. 200 mg/día) (v. texto en relación con el empleo de la doxiciclina en niños)
Cefuroxima axetilo	30 mg/kg/día en 2 dosis divididas (máx. 1.000 mg/día)
Ceftriaxona (i.v.)*†	50-75 mg/kg/día una vez al día (máx. 2.000 mg/día)
TRATAMIENTO RECOMENDADO EN FUNCIÓN DE LA MANIFESTACIÓN CLÍNICA	
Eritema migratorio	Régimen oral, 14-21 días
Meningitis	Ceftriaxona, 10-28 días
Parálisis de pares craneales	Régimen oral, 14-21 días (v. texto en relación con la posible necesidad de una punción lumbar)
Cardiopatía	Régimen oral o ceftriaxona, 14-21 días (v. texto en relación con los aspectos específicos)
Artritis‡	Régimen oral, 28 días
Enfermedad neurológica tardía	Ceftriaxona, 14-28 días

*La cefotaxima y la penicilina G son fármacos parenterales alternativos.
†Se pueden utilizar dosis de 100 mg/kg/día en la meningitis.
‡La artritis persistente puede ser tratada con un segundo régimen oral o ceftriaxona.

De Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED y cols.: The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis *43:1089–1134, 2006.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ser alertados sobre el riesgo de fotosensibilidad en las áreas corporales expuestas al sol mientras toman el medicamento; en caso de exposición solar directa se recomienda llevar mangas largas, pantalones largos y sombrero. La única cefalosporina oral eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Lyme es la cefuroxima axetilo, que es una alternativa para los individuos que no pueden tomar doxiciclina o que son alérgicos a la penicilina. La actividad de los macrólidos, incluida la azitromicina, ha sido limitada.

Se recomienda el tratamiento parenteral en los pacientes con infección del sistema nervioso central y mayores grados de bloqueo cardíaco. Los pacientes con artritis que no se resuelve después de un ciclo inicial de tratamiento oral pueden ser tratados otra vez con un régimen oral o recibir tratamiento antibiótico por vía intravenosa. Suele elegirse la ceftriaxona por su excelente actividad antiborreliósica, su tolerancia y su régimen en una sola dosis al día, lo que puede llevarse a cabo generalmente en régimen ambulatorio.

La parálisis del nervio facial periférico puede ser tratada con un antibiótico oral. Sin embargo, muchos de estos pacientes tienen meningitis simultánea. Los pacientes con meningitis deben recibir un antibiótico parenteral. La opinión de los expertos está dividida en cuanto a si todo paciente con parálisis facial asociada a enfermedad de Lyme debe someterse a análisis del LCR, pero los clínicos deben considerar la punción lumbar en los pacientes con cefalea significativa, dolor cervical o rigidez de nuca, o edema papilar.

Los pacientes con cardiopatía sintomática, bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado, o un intervalo PR significativamente prolongado deben ser hospitalizados y monitorizados estrechamente. Estos pacientes deben recibir un antibiótico parenteral. Aquéllos con bloqueo cardíaco de primer grado leve pueden ser tratados con un antibiótico oral.

En algunos pacientes se produce una **reacción de Jarisch-Herxheimer** poco después de iniciar el tratamiento; es consecuencia de la lisis de las borrelias y se manifiesta con febrícula y mialgias. Los síntomas se resuelven de modo espontáneo en cuestión de 24-48 horas, aunque suele ser beneficiosa la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Esos fármacos también pueden ser útiles para tratar los síntomas de la enfermedad de Lyme precoz y la artritis de Lyme. La coinfección con otros patógenos transmitidos por garrapatas *Ixodes* debe ser tratada según las recomendaciones estándar.

Los criterios para el síndrome postenfermedad de Lyme han sido propuestos por la Infectious Disease Society of America (IDSA). No hay datos claros de que esta afección se relacione con la persistencia del organismo. En estudios llevados a cabo con adultos se ha demostrado un escaso beneficio asociado con el tratamiento prolongado o repetido con antibióticos orales o parenterales.

PRONÓSTICO

Existe el concepto erróneo generalizado de que es difícil curar la enfermedad de Lyme y de que los síntomas crónicos y las recidivas clínicas son frecuentes. La razón más probable del fracaso aparente del tratamiento es un error diagnóstico de enfermedad de Lyme.

El pronóstico de los niños tratados por este trastorno es excelente. Los niños tratados por eritema migratorio rara vez progresan hasta la enfermedad de Lyme tardía. El pronóstico a largo plazo de los enfermos en tratamiento al comenzar la fase tardía también es excelente. Aunque la artritis crónica y recurrente se da de modo infrecuente, sobre todo entre los pacientes con ciertos alotipos HLA (un proceso autoinmunitario), en la mayoría de los niños tratados por artritis de Lyme la curación es permanente y no tienen secuelas. A pesar de la existencia de unos pocos informes de adultos que han desarrollado neuroborreliosis tardía, habitualmente en pacientes con enfermedad de Lyme cuyo tratamiento se retrasó, son infrecuentes los casos descritos en niños.

PREVENCIÓN

El mejor modo de evitar la enfermedad de Lyme es evitar las áreas infestadas por garrapatas. Se debe explorar a los niños en busca de garrapatas del ciervo después de una exposición conocida o potencial (aunque muchas personas no son capaces de identificar la especie ni la fase de la garrapata). Si se observa que hay una garrapata del ciervo adherida, se debe sujetar la garrapata en las partes bucales con unas pinzas de sujeción; si no se dispone de ellas, se debe cubrir la garrapata con una gasa. El método recomendado para retirar la garrapata es tirar de ella directamente hacia fuera sin retorcer; la infección suele ser evitable si se elimina la garrapata antes de 48 horas de haberse fijado al cuerpo. El riesgo global de contraer la enfermedad de Lyme después de la picadura de una garrapata es bajo (1-3%) en la mayoría de las áreas endémicas. Se puede aconsejar a los pacientes y familias que vigilen el área en busca de desarrollo de eritema migratorio y que busquen atención médica si se produce la erupción o síntomas constitucionales. Si se produce la infección, el tratamiento precoz de la infección es muy eficaz. Un estudio sobre profilaxis tras picadura de garrapatas halló que una sola dosis de doxiciclina en adultos (200 mg v.o.) tenía una eficacia del 87% en la prevención de la enfermedad de Lyme; se carece de datos en niños sobre empleo de esta estrategia. Por tanto, **no se recomienda de modo rutinario la administración sistemática de profilaxis antimicrobiana.** Tampoco se recomienda el examen sistemático de las garrapatas eliminadas de seres humanos en busca de *B. burgdorferi*, puesto que se desconoce el valor pronóstico de una prueba positiva para predecir la infección del huésped humano.

Entre las medidas de protección personal que pueden ser eficaces para reducir la oportunidad de las picaduras por garrapatas figuran el uso de prendas protectoras adecuadas (pantalones largos remetidos en los calcetines, camisas de manga larga) cuando se entra en una zona infestada por garrapatas y buscar y eliminar las posibles garrapatas adheridas después de haber permanecido algún tiempo en esas zonas, y el empleo de repelentes de garrapatas, como N,N-dietil-3-metilbenzamida DEET. Puede utilizarse con seguridad esta sustancia química en los pantalones, calcetines y zapatos; hay que tener cuidado con la aplicación en grandes dosis o repetidas en la piel, sobre todo en los lactantes, por el riesgo de absorción sistémica y toxicidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 9

Infecciones por micoplasmas

Capítulo 223

Mycoplasma pneumoniae

Asuncion Mejias y Octavio Ramilo

Entre las 7 especies de *Mycoplasma* aisladas en el sistema respiratorio humano, *Mycoplasma pneumoniae* sigue siendo la especie más frecuente y constituye una causa importante de infecciones respiratorias en niños en edad escolar y adultos jóvenes.

ETIOLOGÍA

Los micoplasmas son los procariotas autorreplicativos más pequeños que causan enfermedades en los seres humanos. Su tamaño de 150-250 nm está más en el orden de los virus que en el de las bacterias. *M. pneumoniae* es una bacteria exigente con ADN bicatenario que se distingue por un genoma pequeño (800.000 pares de bases) y un tiempo de duplicación largo, lo que condiciona que su cultivo sea un proceso lento (5-20 días) comparado con el de otras bacterias. Al igual que otros micoplasmas, *M. pneumoniae* se distingue por la ausencia completa de pared celular, lo que condiciona (1) su dependencia de células huésped para obtener nutrientes esenciales, (2) la resistencia intrínseca a betalactámicos, y (3) su forma pleomórfica y la falta de visibilidad en la tinción de Gram.

booksmedicos.org

Bibliografía

Avery RA, Frank G, Glutting JJ, et al: Prediction of Lyme meningitis in children from a Lyme disease endemic region: a logistic regression model using history, physical, and laboratory findings, *Pediatrics* 117:e1-e7, 2006.

Cohn KA, Thompson AD, Shah SS, et al: Validation of a clinical prediction rule to distinguish lyme meningitis from aseptic meningitis, *Pediatrics* 129:e46-e53, 2012.

Costello JM, Alexander ME, Greco KM, et al: Lyme carditis in children: presentation, predictive factors, and clinical course, *Pediatrics* 123:e835-e841, 2009.

Deanehan JK, Kimia AA, Tan SP, et al: Distinguishing Lyme from septic knee monoarthritis in Lyme disease-endemic areas, *Pediatrics* 131:e695-e701, 2013.

Duncan CJA, Carle G, Seaton RA: Tick bite and early Lyme borreliosis, *BMJ* 344: 45-46, 2012.

Feder HM, Johnson BJB, O'Connell S, et al: A critical appraisal of chronic Lyme disease, *N Engl J Med* 357:1422-1430, 2007.

Garro AC, Rutman M, Simonsen K, et al: Prospective validation of a clinical prediction model for lyme meningitis in children, *Pediatrics* 123:e829-e834, 2009.

Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al: Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease, *N Engl J Med* 345:85-92, 2001.

Kowalski TJ, Tata S, Berth W, et al: Antibiotic treatment duration and long-term outcomes of patients with early Lyme disease from a Lyme disease–hyperendemic area, *Clin Infect Dis* 50:512-520, 2010.

Nigrovic LE, Thompson AD, Fine AM, et al: Clinical predictors of Lyme disease among children with a peripheral facial palsy at an emergency department in a Lyme disease–endemic area, *Pediatrics* 122:e1080-e1085, 2008.

Shah SS, Zaoutis TE, Turnquist J, et al: Early differentiation of Lyme from enteroviral meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 24:542-545, 2005.

Shapiro ED: Lyme disease, *N Engl J Med* 370:1724-1730, 2014.

Skogman BH, Gilmåker K, Nordwall M, et al: Long-term clinical outcome after Lyme neuroborreliosis in childhood, *Pediatrics* 130:262-269, 2012.

Srinivasalu H, Brescia AM, Rose CD: Lyme chondritis presenting as painless ear erythema, *Pediatrics* 131:e1977-e1981, 2013.

The Medical Letter: Treatment of Lyme disease, *Med Lett Drugs Ther* 52(1342): 53-54, 2010.

Thompson A, Mannix R, Bachur R: Acute pediatric monoarticular arthritis: distinguishing Lyme arthritis from other etiologies, *Pediatrics* 123:959-965, 2009.

Vázquez M, Muehlenbein C, Cartter M, et al: Effectiveness of personal protective measures to prevent Lyme disease, *Emerg Infect Dis* 14:210-216, 2008.

Wormser GP: Early Lyme disease, *N Engl J Med* 354:2794-2801, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *M. pneumoniae* se producen en todo el mundo y durante todo el año. Constituye una causa frecuente de neumonía extrahospitalaria (NEH) en niños en edad escolar y en adultos, y es responsable del 7-40% de todas las NEH en niños de 3-15 años.

En contraste con las epidemias agudas y de duración breve causadas por algunos virus respiratorios, la infección por *M. pneumoniae* es endémica en comunidades más grandes, y los brotes epidémicos se producen cada 4-7 años, y habitualmente empiezan en otoño. La infección se transmite por vía respiratoria a través de gotitas grandes que se diseminan durante el contacto íntimo con una persona sintomática. Son posibles los brotes epidémicos en ambientes cerrados (campamentos militares, universidades y campamentos de verano para niños), y también se producen epidemias diseminadas a través de los contactos escolares. Se han documentado tasas de transmisión altas en familias, y hasta el 40% de los contactos del hogar desarrolla infección de vías respiratorias bajas por micoplasma. A diferencia de otras infecciones respiratorias, el período de incubación es de 2-3 semanas; por lo tanto, la evolución de la infección en una población concreta (familia) puede durar varias semanas.

La ocurrencia de enfermedad por micoplasmas guarda relación, en parte, con la edad y la inmunidad previa a la exposición. La enfermedad franca es inusual antes de los 3 años de edad. Los niños menores de 5 años parecen tener una enfermedad leve asociada con afectación de las vías respiratorias altas, vómitos y diarrea. La inmunidad tras la infección no es muy duradera. Las infecciones recurrentes son poco habituales, pero su incidencia está bien documentada entre los adultos, con intervalos de 4-7 años. El estado de portador tras la infección puede durar hasta 4 meses a pesar del tratamiento antibiótico y puede contribuir a la aparición de brotes prolongados.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La patogenicidad de *M. pneumoniae* depende de su adhesión extracelular y del inicio de la respuesta inmunitaria de la célula huésped. Las células del epitelio respiratorio ciliado son el objetivo de la infección por *M. pneumoniae*. El microorganismo es una estructura alargada, similar a una serpiente, con una organela en un extremo que actúa de mediadora para su adhesión a la membrana ciliar por una red compleja de proteínas de adhesión accesorias (P1, P30, P65, P116 y HMW1-3). *M. pneumoniae* rara vez invade más allá de la membrana basal del aparato respiratorio. Los microorganismos virulentos se unen a las superficies de las células epiteliales respiratorias ciliadas localizadas en los bronquios, los bronquiolos, los alveolos y posiblemente en las vías respiratorias altas, y se hunden entre las células, lo que produce ciliostasis y, en último término, desprendimiento de las células. Además, *M. pneumoniae* causa lesiones citolíticas de la célula huésped, en parte por la producción de peróxido de hidrógeno y posiblemente a través de una toxina de adenosina difosfato que produce ribosilación y vacuolización denominada SDREH: síndrome de dificultad respiratoria extrahospitalaria. Esta toxina se asocia a una enfermedad más grave, a veces mortal.

Una vez que *M. pneumoniae* alcanza las vías respiratorias bajas, favorece la activación policlonal de linfocitos B y linfocitos T CD4+, y amplifica la respuesta inmunitaria con la producción de varias citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias y quimiocinas como el factor de necrosis tumoral α, interferón γ y factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos.

Aunque se ha documentado abundantemente que tanto la inmunidad celular específica como los títulos de anticuerpos frente a *M. pneumoniae* aumentan a lo largo de la vida (probablemente como consecuencia de infecciones repetidas), no se han aclarado todavía los mecanismos inmunológicos que protegen frente a la infección o la resuelven. La elevada prevalencia de infección en niños, adolescentes y adultos jóvenes, pero la enfermedad frecuentemente leve en niños pequeños, sugiere el posible papel de mecanismos inmunitarios asociados a reinfecciones causantes de enfermedad en los pacientes de edad más avanzada. Los pacientes con inmunodeficiencias, como la hipogammaglobulinemia y la drepanocitosis, o con hemoglobinopatías asociadas a la drepanocitosis, pueden sufrir una neumonía por micoplasmas más grave. *M. pneumoniae* es una causa infecciosa frecuente de síndrome torácico agudo en la drepanocitosis y en pacientes con hipogammaglobulinemia puede persistir durante años en el aparato respiratorio a pesar del tratamiento con varios ciclos de antibióticos. Por otra parte, *M. pneumoniae* no parece ser un patógeno oportunista frecuente en los pacientes con SIDA.

M. pneumoniae se ha detectado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en numerosos focos extrapulmonares. Los mecanismos de la enfermedad extrapulmonar asociados a este patógeno no están claros. La identificación de *M. pneumoniae* mediante PCR en sangre, líquido pleural, líquido cefalorraquídeo o líquido sinovial en algunos casos indica diseminación directa, más que un mecanismo inmunitario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedades del sistema respiratorio

La traqueobronquitis y la bronconeumonía son los síndromes clínicos más frecuentemente reconocidos y que suelen asociarse con la infección por *M. pneumoniae.* Este patógeno es responsable de hasta el 20% de los todos los casos de neumonía. Aunque el comienzo de la enfermedad puede ser brusco, de modo habitual se caracteriza por la aparición gradual de cefaleas, malestar general, fiebre y faringitis, seguidos por progresión de síntomas respiratorios de las vías bajas, entre ellos ronquera y tos no productiva. El coriza o las molestias digestivas son inusuales en la neumonía por *M. pneumoniae* y por lo general sugiere una etiología vírica. Aunque la evolución clínica en los pacientes no tratados es variable, la tos, el sello distintivo de la infección por *M. pneumoniae,* suele empeorar durante la primera semana de enfermedad y todos los síntomas suelen estar resueltos al cabo de dos semanas. La tos puede durar hasta 4 semanas y puede acompañarse de sibilancias. Los pacientes suelen recuperarse sin secuelas.

Los signos radiográficos son inespecíficos, incluso en pacientes con tos intensa. Puede que no haya datos característicos a la auscultación o la percusión, o que solamente haya una cantidad mínima de crepitantes secos. Los hallazgos clínicos suelen ser menos graves que los sugeridos por la radiografía de tórax, lo que explicaría el término «neumonía caminante» que se usa a menudo para describir a la NEH causada por *M. pneumoniae.* Los datos radiológicos son variables e inespecíficos, lo cual impide la distinción con patógenos virales o bacterianos. La neumonía se suele describir como intersticial o bronconeumónica y por lo general afecta a los lóbulos inferiores. Hasta en el 30% de los pacientes se aprecian infiltrados difusos bilaterales, neumonía lobar y adenopatías hiliares. No es habitual que se produzcan cantidades significativas de líquido pleural, pero se ha descrito la asociación de infiltrados lobares y neumonía necrosante en pacientes con drepanocitosis, inmunodeficiencias, síndrome de Down y enfermedades cardiopulmonares crónicas. El recuento de leucocitos y la fórmula suelen ser normales, mientras que la velocidad de sedimentación globular (VSG) está con frecuencia elevada.

Entre los demás **trastornos respiratorios** causados de modo ocasional por *M. pneumoniae* se incluyen infecciones indiferenciadas de vías respiratorias altas, faringitis (habitualmente sin adenopatías marcadas), sinusitis, laringotraqueitis y bronquiolitis. *M. pneumoniae* puede ser un desencadenante frecuente de sibilancias en niños asmáticos o producir colonización crónica y disfunción pulmonar secundaria en adolescentes y adultos con asma. Se han descrito otitis media y miringitis bullosa, asociadas a menudo con otras infecciones virales o bacterianas, pero son raras y su ausencia no debe descartar el diagnóstico de *M. pneumoniae.*

Enfermedad extrapulmonar

A pesar de que son pocos los casos publicados de aislamiento de *M. pneumoniae* en focos extrapulmonares, la mejoría de la sensibilidad de la PCR para la detección de ADN de *M. pneumoniae* ha dado lugar a un incremento de la identificación de este patógeno en focos extrapulmonares, y en particular en el sistema nervioso central (SNC). Los pacientes, con o sin síntomas respiratorios, pueden tener afectación de la piel, el SNC, la sangre, el corazón, el aparato digestivo y las articulaciones. Entre las manifestaciones extrapulmonares de *M. pneumoniae* están:

1. ***Afectación del SNC,*** que puede ser el foco extrapulmonar más frecuente de infección por M. pneumoniae y que se manifiesta en forma de encefalitis, mielitis transversa, meningitis aséptica, síndrome de Guillain-Barré, ataxia, parálisis de Bell, desmielinización postinfecciosa, neuropatía periférica y encefalomielitis diseminada aguda. Las manifestaciones de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

afectación del SNC ocurren entre 3-23 días (media: 10 días) desde el inicio de la enfermedad respiratoria, pero puede que no vayan precedidas de signos de infección respiratoria hasta en el 20% de los casos. La encefalitis que aparece en los 5 días siguientes a los síntomas prodrómicos puede deberse a la invasión directa de *M. pneumoniae* en el SNC, aunque la PCR del líquido cefalorraquídeo (LCR) es positiva en <5% de los casos.
La encefalitis que aparece después de transcurridos 7 días desde el inicio de los síntomas prodrómicos es más probable que se deba a una respuesta autoinmunitaria frente a *M. pneumoniae* y supone el 5-15% de todas las formas de encefalitis infantil. La afectación del tronco encefálico puede condicionar una distonía grave y trastornos del movimiento. La infección simultánea con otros patógenos, como enterovirus y virus respiratorios, se observa en cerca del 10% de los niños. El LCR puede ser normal o mostrar una pleocitosis mononuclear leve. El diagnóstico se confirma mediante una PCR positiva del LCR, una PCR positiva de un frotis de garganta o por la presencia de títulos de anticuerpos séricos definitivos. Los hallazgos en la resonancia magnética (RM) consisten en cambios isquémicos focales, ventriculomegalia, edema difuso o lesiones inflamatorias multifocales de la sustancia blanca compatibles con encefalomielitis desmielinizante posinfecciosa. Las secuelas a largo plazo son infrecuentes y se han mencionado en el 23-64% de los casos.

2. ***Afectación dermatológica,*** que abarca a una amplia gama de exantemas, y en particular urticaria exantematosa maculopapular, y eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson (SSJ).
El síndrome de Gianotti-Crosti y el eritema nodoso también se asocian a infecciones por *M. penumoniae.* Aproximadamente el 10% de los niños con NEH por *M. pneumoniae* manifestará exantema maculopapular. *M. pneumoniae* es el patógeno infeccioso que con mayor frecuencia se asocia al SSJ y muestra una predominancia masculina. Este síndrome suele desarrollarse 3-12 días después de los síntomas respiratorios iniciales, dura menos de 14 días y rara vez se asocia a complicaciones graves (figs. 223-1 y 223-2). *M. pneumoniae* también se asocia a SSJ atípico con mucositis oral, pero con ausencia de exantema.
3. ***Anomalías hematológicas,*** que incluyen grados leves de hemólisis con prueba de Coombs positiva y reticulocitosis menor 2-3 semanas después del comienzo de la enfermedad.
La hemólisis grave, que se asocia con títulos altos de criohemaglutininas (≥1:512), es rara. Ocasionalmente se produce trombocitopenia, anemia aplásica y defectos de coagulación.
4. ***Artritis,*** que parece ser menos frecuente en niños que en adultos, pero también se han descrito casos de monoartritis, poliartritis y artritis migratoria.
5. ***Otros procesos,*** como hepatitis leve, pancreatitis, glomerulonefritis aguda y complicaciones cardíacas (miocarditis, pericarditis y un síndrome similar a la fiebre reumática, sobre todo en adultos) también se han descrito. La infección mortal por *M. pneumoniae* es poco frecuente.

Figura 223-1 Lesiones labiales observadas en el síndrome de Stevens-Johnson relacionado con infección por *Mycoplasma pneumoniae*.

Figura 223-2 Lesiones cutáneas clásicas de eritema multiforme observadas en el síndrome de Stevens-Johnson relacionado con infección por *Mycoplasma pneumoniae*.

DIAGNÓSTICO

No existen parámetros clínicos, epidemiológicos o analíticos específicos que permitan un diagnóstico definitivo de la infección por micoplasmas al principio de la evolución clínica. Sin embargo, la neumonía en niños en edad escolar y adultos jóvenes, sobre todo si la tos es un signo sobresaliente, siempre sugiere enfermedad por *M. pneumoniae.* El mejor método diagnóstico es una combinación de PCR de muestras respiratorias y serología (aguda y convaleciente).

Los **cultivos** en medios especiales (agar SP4) de muestras de secreciones faríngeas o de esputos pueden demostrar la presencia de las colonias clásicas de *M. pneumoniae* en forma de «mora», pero para que crezcan se necesitan normalmente 1-3 semanas y pocos laboratorios comerciales tienen la capacidad para cultivarla. Los requisitos nutricionales exigentes de *Mycoplasma* hacen que los cultivos sean lentos y poco prácticos.

Las **pruebas serológicas** (pruebas de inmunofluorescencia o inmunoanálisis enzimático) para detectar anticuerpos de IgM e IgG contra *M. pneumoniae* están disponibles en el mercado. Los anticuerpos IgM tienen una tasa elevada de resultados falsos positivos y falsos negativos. En la mayoría de los casos, los anticuerpos IgM no se detectan en la primera semana de los síntomas ni en niños con infecciones recurrentes y pueden ser positivos hasta 6-12 meses tras la infección. Un aumento de 4 veces del título de IgG frente a *M. pneumoniae,* entre las muestras de suero obtenidas en la fase aguda y durante la convalecencia, entre 10 días y 3 semanas después del comienzo de la enfermedad, establece el diagnóstico.

Las **criohemaglutininas** (anticuerpos que reaccionan al frío contra glóbulos rojos) pueden detectarse en aproximadamente el 50% de los pacientes con neumonía atípica por *M. pneumoniae.* Estos anticuerpos son inespecíficos, sobre todo en títulos <1:64, ya que pueden observarse incrementos modestos de criohemaglutininas en otras infecciones virales. Las criohemaglutininas no deben usarse para el diagnóstico de infecciones por *M. pneumoniae* si se dispone de otros métodos. No obstante, la PCR puede ser positiva en algunos pacientes asintomáticos.

Las pruebas basadas en **PCR** para M. pneumoniae han reemplazado a otras pruebas diagnósticas. La PCR en muestras nasofaríngeas o faríngeas (la realización de ambas puede aumentar la sensibilidad) para detectar ADN de *M. pneumoniae* tiene una sensibilidad y una especificidad del 80% a más del 97%. Se han usado diferentes cebadores para identificar secuencias génicas de la proteína citoadhesina P1 o del ARN ribosómico (rARN). La PCR permite un diagnóstico más rápido en los pacientes en estado crítico y puede volverse positiva antes en el transcurso de la infección que otras pruebas serológicas. La identificación de *M. pneumoniae* mediante PCR (o cultivo) de un paciente con manifestaciones clínicas compatibles sugiere la causa.

booksmedicos.org

El diagnóstico de enfermedad extrapulmonar asociada a *M. pneumoniae* es un reto. Aunque se han identificado series de casos pequeñas de *M. pneumoniae* mediante PCR en el LCR de niños con encefalitis, actualmente no se dispone de ninguna prueba fiable para el diagnóstico de focos extrapulmonares o en el SNC asociados a *M. pneumoniae.*

TRATAMIENTO

En general, la enfermedad por *M. pneumoniae* es leve y la mayoría de los casos de neumonía pueden tratarse sin hospitalización. Como los micoplasmas carecen de pared celular, muestran una resistencia inherente a antibióticos betalactámicos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular.

Tratamiento antimicrobiano

M. pneumoniae es típicamente sensible a macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) y a las tetraciclinas, y a las quinolonas in vitro. Los datos de estudios de observación demostraban que el tratamiento con macrólidos de los niños con NEH por *M. pneumoniae* acortaba de forma notable la evolución de la enfermedad. El tratamiento es más eficaz si se instaura en los 3-4 primeros días del inicio de la enfermedad. Aunque los macrólidos carecen de actividad bactericida, son los preferidos en niños menores de 8 años. En dos estudios multicéntricos sobre neumonía pediátrica extrahospitalaria se demostró que tanto la eritromicina como la claritromicina y la azitromicina tenían la misma eficacia clínica y bacteriológica. Sin embargo, los nuevos macrólidos se toleraban mejor. El tratamiento recomendado es la claritromicina (15 mg/kg/día divididos en dos dosis v.o. durante 10 días) o la azitromicina (10 mg/kg una vez al día v.o. el día 1, y 5 mg/kg/día una vez al día v.o. los días 2-5). Además de su efecto antibacteriano, los macrólidos poseen propiedades inmunomoduladoras, si bien se desconoce la relevancia de las propiedades antiinflamatorias de los macrólidos para el tratamiento de la NEH por *M. pneumoniae.* Las tetraciclinas (doxiciclina, 100 mg dos veces al día durante 7-14 días) también son eficaces y pueden usarse en niños mayores de 8 años. Las fluoroquinolonas, como el levofloxacino (500 mg una vez al día durante 7-14 días), son eficaces, pero menos activas que los macrólidos, y no se recomiendan como tratamiento de primera línea en los niños.

Las cepas resistentes a macrólidos, asociadas sobre todo a mutaciones en el 23S rARN, se han publicado en Asia (>40% en Japón y el 80-90% en China), y también están presentes en Europa y Estados Unidos (con tasas que oscilan entre el 8% y el 20%). La identificación de las cepas resistentes a macrólidos, aunque no se realiza de rutina en los laboratorios comerciales, puede llevarse a cabo mediante secuenciación e identificación de mutaciones específicas en el gen 23S rARN. La minociclina (una tetraciclina para niños >8 años) y la quinolona tosufloxacino (para niños <8 años) están aprobadas en Japón para uso pediátrico en el tratamiento de infecciones por *M. pneumoniae* resistente a macrólidos. En los pacientes con neumonía por micoplasmas que no responden a los macrólidos, debe considerarse la posibilidad de cepas resistentes, y lo más prudente sería cambiar a un antimicrobiano no macrólido.

Tratamiento complementario

No hay pruebas de que el tratamiento de la enfermedad de las vías respiratorias altas y de otros focos con antimicrobianos modifique la evolución de la enfermedad. Sin embargo, los pacientes con manifestaciones graves de focos extrapulmonares pueden beneficiarse del tratamiento antimicrobiano combinado con inmunoterapia. A este respecto, los corticoides, con o sin inmunoglobulinas intravenosas, son los fármacos usados con más frecuencia para el tratamiento de las manifestaciones extrapulmonares graves por *M. pneumoniae*, sobre todo en el caso de la afectación del SNC. Aunque no hay datos definitivos, los estudios de casos sugieren el beneficio que aportan los corticoides en el tratamiento de la enfermedad pulmonar grave, el SSJ y la anemia hemolítica.

PREVENCIÓN

Se han llevado a cabo ensayos con vacunas inactivadas y vivas atenuadas para *M. pneumoniae* con resultados desalentadores. En los pacientes hospitalizados se recomienda adoptar las precauciones estándar y de transmisión de gotas mientras duren los síntomas. Es importante recalcar que la infección por Micoplasma sigue siendo contagiosa mientras persista la tos y a pesar de un tratamiento antibiótico satisfactorio. La profilaxis con tetraciclinas o azitromicina reduce sustancialmente la tasa de crisis secundarias en los brotes institucionales y en los contactos familiares. La profilaxis antimicrobiana no se recomienda de forma sistemática, pero podría considerarse en pacientes de alto riesgo en casos de enfermedad grave, como los niños con drepanocitosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **224**

Micoplasmas genitales (*Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium* y *Ureaplasma urealyticum*)

Rebecca Wallihan y Asuncion Mejias

ETIOLOGÍA

Las especies de *Mycoplasma* son bacterias pleomórficas pequeñas que carecen típicamente de pared celular. Estos microorganismos ubicuos son difíciles de cultivar y pertenecen a la familia Mycoplasmataceae de la clase Mollicutes, y representan los microorganismos autorreplicantes más pequeños conocidos hasta la fecha. La familia Mycoplasmataceae consta de dos géneros responsables de infección en seres humanos: *Mycoplasma y Ureaplasma.* De ellos, *Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium* y especies de *Ureaplasma, como Ureaplasma urealyticum (biovariante 2) y Ureaplasma parvum (biovariante 1),* son patógenos urogenitales humanos que revisaremos en este capítulo. Los micoplasmas genitales suelen asociarse a infecciones de transmisión sexual, como cervicitis y uretritis no gonocócica (UNG), o con infecciones puerperales como la endometritis. *M. hominis* y especies de *Ureaplasma* colonizan con frecuencia el aparato genital femenino y pueden causar corioamnionitis, colonización de los recién nacidos e infecciones perinatales. Otras dos especies de *Mycoplasma* genitales, *M. fermentans* y *M. penetrans,* se observan en secreciones respiratorias o genitourinarias, más a menudo entre los pacientes infectados por VIH.

EPIDEMIOLOGÍA

M. hominis y especies de *Ureaplasma* son microorganismos comensales de las vías urogenitales bajas de mujeres y varones más allá de la pubertad. Las tasas de colonización guardan relación directa con la actividad sexual y son más elevadas entre individuos con varias parejas sexuales La colonización femenina es máxima en la vagina y menor en el endocérvix, la uretra y el endometrio, con tasas entre el 40-80% para las especies de *Ureaplasma* y del 21-70% para *M. hominis* en mujeres asintomáticas sexualmente activas. La colonización masculina es menos frecuente y se produce principalmente en la uretra. Entre los niños prepúberes y los adultos sexualmente inactivos, las tasas de colonización son <10%. *M. genitalium* está implicado en cerca del 25% de los casos de UNG en varones y también desempeña cierto papel en la cervicitis y en la enfermedad inflamatoria pélvica en las mujeres. Estudios con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) demuestran que la colonización del aparato urogenital femenino inferior con *M. genitalium* es menos frecuente que con *M. hominis* o con especies de *Ureaplasma.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics: *Mycoplasma pneumoniae* and other *Mycoplasma* species infections. In Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, et al, editors: *Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 29, Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, pp 518-521.

Atkinson TP, Balish MF, Waites KB: Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections, *FEMS Microbiol Rev* 32:956-973, 2008.

Biondi E, McCulloh R, Alverson B, et al: Treatment of *Mycoplasma* pneumonia: a systematic review, *Pediatrics* 133:1081-1090, 2014.

Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR, et al: *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate, *Pediatr Infect Dis J* 14:471-477, 1995.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Mycoplasma pneumonia respiratory illness–two rural counties, West Virginia, 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:834-838, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Mycoplasma pneumonia outbreak at a University–Georgia, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62: 603-606, 2013.

Christie LJ, Honarmand S, Talkington DF, et al: Pediatric encephalitis: what is the role of *Mycoplasma pneumoniae? Pediatrics* 120:305-313, 2007.

Defilippi A, Silvestri M, Tacchella A: Epidemiology and clinical features of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children, *Respir Med* 102:1762-1768, 2008.

Kannan TR, Hardy RD, Coalson JJ, et al: Fatal outcomes in family transmission of *Mycoplasma pneumoniae*, *Clin Infect Dis* 54:225-231, 2012.

Kawai Y, Miyashita N, Kubo M, et al: Therapeutic efficacy of macrolides, minocycline, and tosufloxacin against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients, *Antimicrob Agents Chemother* 57:2252-2258, 2013.

Spuensens EB, Fraaij PL, Visser EG, et al: Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study, *PLoS Med* 10:e1001444, 2013.

Wang ND, Grant GB, Bandy U, et al: Community outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infection: school-based cluster of neurologic disease associated with household transmission of respiratory illness, *J Infect Dis* 198:1365-1374, 2008.

Wood PR, Hill VL, Burks ML, et al: *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute and refractory asthma, *Ann Allergy Asthma Immunol* 110:328-334e1, 2013.

Yamada M, Buller R, Bledsoe S, et al: Rising rates of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in the central United States, *Pediatr Infect Dis J* 31:409, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics: *Mycoplasma pneumoniae* and other *Mycoplasma* species infections. In Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, et al, editors: *Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 29, Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, pp 518-521.

Atkinson TP, Balish MF, Waites KB: Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections, *FEMS Microbiol Rev* 32:956-973, 2008.

Biondi E, McCulloh R, Alverson B, et al: Treatment of *Mycoplasma* pneumonia: a systematic review, *Pediatrics* 133:1081-1090, 2014.

Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR, et al: *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate, *Pediatr Infect Dis J* 14:471-477, 1995.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Mycoplasma pneumonia respiratory illness–two rural counties, West Virginia, 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:834-838, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Mycoplasma pneumonia outbreak at a University–Georgia, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62: 603-606, 2013.

Christie LJ, Honarmand S, Talkington DF, et al: Pediatric encephalitis: what is the role of *Mycoplasma pneumoniae? Pediatrics* 120:305-313, 2007.

Defilippi A, Silvestri M, Tacchella A: Epidemiology and clinical features of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children, *Respir Med* 102:1762-1768, 2008.

Kannan TR, Hardy RD, Coalson JJ, et al: Fatal outcomes in family transmission of *Mycoplasma pneumoniae*, *Clin Infect Dis* 54:225-231, 2012.

Kawai Y, Miyashita N, Kubo M, et al: Therapeutic efficacy of macrolides, minocycline, and tosufloxacin against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients, *Antimicrob Agents Chemother* 57:2252-2258, 2013.

Spuensens EB, Fraaij PL, Visser EG, et al: Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study, *PLoS Med* 10:e1001444, 2013.

Wang ND, Grant GB, Bandy U, et al: Community outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infection: school-based cluster of neurologic disease associated with household transmission of respiratory illness, *J Infect Dis* 198:1365-1374, 2008.

Wood PR, Hill VL, Burks ML, et al: *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute and refractory asthma, *Ann Allergy Asthma Immunol* 110:328-334e1, 2013.

Yamada M, Buller R, Bledsoe S, et al: Rising rates of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in the central United States, *Pediatr Infect Dis J* 31:409, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRANSMISIÓN

Los micoplasmas genitales se transmiten por contacto sexual o por transmisión vertical desde la madre a sus hijos. Al igual que con otras infecciones perinatales, la transmisión vertical puede producirse a través de una infección intrauterina ascendente, por diseminación hematógena desde una infección placentaria, o a través de un canal del parto colonizado en el momento del parto. Las tasas de transmisión entre los neonatos nacidos de mujeres colonizadas con Ureaplasma son del 18-88%. Las tasas de colonización son más elevadas en los lactantes con peso <1.000 g, en nacidos en presencia de corioamnionitis y en los recién nacidos hijos de madres pertenecientes al nivel socioeconómico más bajo. Los microorganismos se recuperan en muestras de faringe, vagina, recto y, en ocasiones, de los ojos de los recién nacidos durante hasta 3 meses después del parto.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Los micoplasmas genitales pueden producir inflamación crónica del aparato genitourinario y las membranas del líquido amniótico. *Ureaplasma* puede infectar el saco amniótico en fases tempranas de la gestación, sin rotura de las membranas amnióticas, lo que origina corioamnionitis crónica, clínicamente silente, que se caracteriza por una respuesta inflamatoria intensa. La adherencia al epitelio traqueal humano fetal puede producir desorganización ciliar, apiñamiento y pérdida de células epiteliales. En estudios in vitro se ha demostrado que *Ureaplasma* estimula un aumento de la producción de interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral 2 por los macrófagos. Además, se han detectado concentraciones altas de citocinas proinflamatorias, asociadas posiblemente con el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica (EPC) de la prematuridad, como proteína-1 quimioatrayente de los monocitos e interleucina-8, en secreciones traqueales de lactantes de muy bajo peso colonizados por *Ureaplasma.* La inmunidad parece requerir anticuerpos específicos de serotipo. Así pues, la falta de anticuerpos maternos podría aumentar el riesgo de enfermedad entre los recién nacidos prematuros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infecciones intrauterinas y neonatales

Los micoplasmas genitales se asocian a una amplia gama de infecciones fetales y neonatales. Las especies de *Ureaplasma* pueden ocasionar corioamnionitis clínicamente inaparente que provoca aborto espontáneo, aumenta la tasa de mortalidad fetal o de prematuro. También pueden recuperarse especies de *Ureaplasma* de muestras traqueales, de sangre, de líquido cefalorraquídeo (LCR) o de biopsia pulmonar hasta en el 50% de los lactantes enfermos de menos de 34 semanas de edad gestacional. En un estudio de 351 niños nacidos pretérmino de 23-32 semanas de edad gestacional, el aislamiento de *U. urealyticum* o de *M. hominis* de la sangre del cordón se correlacionó con el desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Sigue existiendo controversia sobre el papel de estos microorganismos como causas de insuficiencia respiratoria grave, necesidad de ventilación asistida, desarrollo de EPC o muerte. Dos metaanálisis de estudios publicados han mostrado que la colonización respiratoria con *U. urealyticum* es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EPC. Sin embargo, en estudios de tratamiento con eritromicina en lactantes pretérmino de alto riesgo con colonización traqueobronquial por *U. urealyticum* no se demostró diferencia entre los sujetos tratados y los no tratados en lo que respecta al desarrollo de enfermedad pulmonar crónica.

M. hominis y *U. urealyticum* se han aislado en el LCR de lactantes prematuros y, con escasa frecuencia, de lactantes nacidos a término. Sin embargo, la relevancia clínica de la recuperación de estas bacterias del LCR es incierta. El aislamiento simultáneo de otros patógenos es inusual y la mayoría de los lactantes no presenta signos francos de infección del sistema nervioso central (SNC). La pleocitosis del LCR no es una observación consistente y se ha documentado aclaramiento espontáneo de los micoplasmas sin tratamiento específico. La meningitis por *U. urealyticum* se ha relacionado con hemorragia intraventricular e hidrocefalia. Datos limitados sugieren que la meningitis causada por *M. hominis* puede asociarse a una morbimortalidad significativa. En una revisión de 29 casos descritos, 8 recién nacidos (28%) fallecieron y 8 (28%) quedaron con secuelas neurológicas. Su comienzo varía entre los 1 y 196 días de vida; sin tratamiento, los microorganismos pueden persistir en el LCR durante días o semanas. La paquimeningitis puede evidenciarse en la resonancia magnética (RM). *M. hominis* y *Ureaplasma* se han descrito también como causas de conjuntivitis neonatal, linfadenitis, faringitis, neumonitis, osteomielitis, abscesos cerebrales, pericarditis, meningoencefalitis y abscesos del cuero cabelludo.

Infecciones genitourinarias

En los adultos y los adolescentes sexualmente activos, los micoplasmas genitales se asocian a enfermedades de transmisión sexual y rara vez a infecciones focales extragenitales. *Ureaplasma* y *M. genitalium* son patógenos etiológicos conocidos de UNG. Alrededor del 30% de las UNG en varones puede deberse a esos microorganismos, solos o con *Chlamydia trachomatis* (v. cap. 226). Las especies de *Ureaplasma* también se asocian al desarrollo de cálculos urinarios. La enfermedad es más frecuente en adultos jóvenes, aunque también se suele encontrar en adolescentes sexualmente activos. El período de incubación medio es de 2-3 semanas, y los síntomas típicos consisten en exudado uretral mucoide, blanquecino y escaso, disuria y molestias en el pene. El exudado a menudo se aprecia sólo por la mañana o tras expresión uretral. Algunas raras complicaciones de la UNG son epididimitis y proctitis. Alrededor del 20-60% de los pacientes con UNG aguda desarrolla uretritis crónica, a pesar del tratamiento durante 1-2 semanas con doxiciclina.

Infecciones no genitales

Las infecciones extragenitales por *Ureaplasma* son infrecuentes, pero se han descrito casos de neumonía, artritis, meningitis, mediastinitis, infección de injertos aórticos e infecciones de las incisiones de la cesárea. Los pacientes con hipogammaglobulinemia parecen tener más riesgo de artritis crónica secundaria a diversas especies de micoplasmas. Se ha descrito a *M. hominis* como una causa de septicemia, endocarditis, infección de las heridas, osteomielitis, linfadenitis, neumonía, meningitis, abscesos encefálicos, artritis, amnionitis y fiebre puerperal. En pacientes sometidos a trasplantes de órganos se han comunicado casos de mediastinitis potencialmente letal, infecciones de incisión esternal, pleuritis, peritonitis y pericarditis, con tasas de mortalidad alta.

DIAGNÓSTICO

Todas las especies pertenecientes a la clase Mollicutes carecen de pared celular y por tanto no son visibles con tinción de Gram. *M. hominis* y *Ureaplasma* pueden crecer en medios acelulares y necesitan esteroles para crecer, produciendo colonias características en agar. Las colonias de *M. hominis* tienen un diámetro de 200-300 micras, con un aspecto en «huevo frito», mientras que las colonias de *Ureaplasma* son más pequeñas (16-60 micras de diámetro). Aunque estos microorganismos pueden crecer en cultivo, los análisis de PCR tienen una mayor sensibilidad. En laboratorios experimentales y de referencia de Estados Unidos se dispone de análisis para *Ureaplasma* y *M. hominis. M. genitalium* es un microorganismo exigente que puede aislarse con dificultad en cultivos celulares; sin embargo, la PCR proporciona un método de detección más práctico.

Infección del aparato genital

La confirmación de una infección del tracto genital resulta difícil por las elevadas tasas de colonización en la vagina y la uretra. La UNG se define típicamente por un exudado uretral nuevo o disuria y en la tinción de Gram del exudado uretral hay ≥5 leucocitos polimorfonucleares por campo de inmersión en aceite y ausencia de diplococos gramnegativos (es decir, *Neisseria gonorrhoeae*). Se debe cultivar una torunda uretral o una muestra de exudado para detectar *C. trachomatis* y especies de *Ureaplasma.* La detección de *Ureaplasma* o *M. hominis* mediante PCR está disponible para una amplia gama de muestras, como orina, líquido amniótico, tejido placentario, muestras respiratorias, líquido sinovial y frotis de cuello uterino, uretra y vagina. *M. genitalium* suele identificarse

booksmedicos.org

por PCR de muestras de la primera orina de la mañana en varones y de frotis vaginales en las mujeres.

Neonatos

Se han aislado *Ureaplasma* y *M. hominis* en orina, sangre, LCR, aspirado traqueal, líquido pleural, material de abscesos y tejido pulmonar. Los recién nacidos prematuros clínicamente enfermos, con neumonitis, abscesos focales o enfermedad del SNC (en particular hidrocefalia progresiva, con o sin pleocitosis) y cultivos bacterianos negativos o que no responden al tratamiento antibiótico estándar, justifican la práctica de cultivos y PCR para micoplasmas genitales. El aislamiento requiere medios especiales y las muestras clínicas se deben cultivar de inmediato o congelarse a −70 °C para evitar la pérdida de microorganismos. Cuando la muestra se inocula en caldo que contiene arginina (para *M. hominis*) o urea (para *Ureaplasmas*), el crecimiento viene indicado por alcalinización del pH. La identificación de *Ureaplasma* sobre agar requiere 1-2 días de crecimiento y visualización con el microscopio de disección, mientras que *M. hominis* se observa a simple vista, pero puede requerir una semana para crecer. Es probable que los cultivos de muestras de vías respiratorias altas carezcan de especificidad debido a las tasas altas de colonización. Es esencial cultivar muestras de vías respiratorias bajas recogidas mediante aspirado endotraqueal o biopsia.

TRATAMIENTO

Estos microorganismos carecen de pared celular y por tanto los betalactámicos no son eficaces. También son resistentes a las sulfamidas y a trimetoprima, ya que no producen ácido fólico. Las rifampicinas carecen de actividad contra la clase Mollicutes. *M. hominis* es resistente a macrólidos, pero por lo general es sensible a clindamicina y quinolonas. La mayoría de las especies de *Ureaplasma* son sensibles a macrólidos y a quinolonas de generaciones avanzadas, como Moxifloxacino, pero a menudo muestran resistencia a ciprofloxacino y clindamicina. La sensibilidad a las tetraciclinas es variable para ambos microorganismos, y cada vez son más numerosos los casos de resistencias. *M. genitalium* es típicamente sensible a macrólidos y Moxifloxacino, con resistencias variables a tetraciclinas y clindamicina.

Adolescentes y adultos

El tratamiento recomendado de la UNG en varones es azitromicina (1 g v.o. como dosis única) y doxiciclina (100 mg cada 12 h v.o. durante 7 días). La UNG recurrente después de haber completado el tratamiento sugiere la presencia de *M. genitalium* resistente a azitromicina. El retratamiento con moxifloxacino puede ser muy eficaz. Las parejas sexuales deben ser también tratadas para evitar la recurrencia del caso índice. Las infecciones por micoplasmas no genitales pueden requerir drenaje quirúrgico y antibioticoterapia prolongada.

Neonatos

El tratamiento de las infecciones neonatales por micoplasmas genitales está indicado cuando se asocian con cultivo puro del microorganismo o si el microorganismo se detecta mediante PCR a partir de un foco normalmente estéril, junto con manifestaciones de la enfermedad compatibles para asegurar el tratamiento de un proceso infeccioso en lugar de una mera colonización. El papel del tratamiento preventivo para el posible papel de los micoplasmas genitales en la génesis de la EPC en lactantes nacidos con peso muy bajo está a la espera de estudios adicionales. El tratamiento se basa en la sensibilidad predecible a los antimicrobianos, puesto que las pruebas de susceptibilidad para aislamientos individuales no se encuentran disponibles con facilidad. En lactantes con infecciones sintomáticas del SNC se han descrito curaciones con cloranfenicol, doxiciclina y moxifloxacino. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de la infección asintomática del SNC por micoplasmas genitales, sobre todo en ausencia de pleocitosis. Puesto que los micoplasmas pueden desaparecer espontáneamente del LCR, el tratamiento debe conllevar riesgos mínimos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Sección 10

Infecciones por clamidias

Capítulo 225

Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae

Stephan A. Kohlhoff y Margaret R. Hammerschlag

Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae es una causa frecuente de enfermedades de las vías respiratorias bajas, entre ellas neumonía infantil y bronquitis y neumonía en adultos.

ETIOLOGÍA

Las clamidias son patógenos intracelulares estrictos, que han establecido un nicho particular dentro de la célula huésped. Estos microorganismos causan una variedad de enfermedades en especies animales a casi todos los niveles filogénicos. Los patógenos humanos más significativos son *C. pneumoniae* y *C. trachomatis* (v. cap. 226). *C. psittaci* es el patógeno de la psitacosis, una zoonosis importante (v. cap. 227).

Las clamidias tienen una envoltura gramnegativa sin peptidoglucanos detectables, aunque en análisis genómicos recientes se ha revelado que tanto *C. pneumoniae* como *C. trachomatis* codifican proteínas que forman una vía casi completa para la síntesis de peptidoglucanos, incluidas proteínas de unión a la penicilina. Las clamidias también comparten un antígeno lipopolisacárido específico de grupo y el uso de adenosina trifosfato (ATP) del huésped para sintetizar proteínas microbianas. Aunque las clamidias son autótrofas para 3 de 4 trifosfatos de nucleósidos, codifican enzimas funcionales del catabolismo de la glucosa, que pueden usarse para generar ATP. Como en la síntesis de peptidoglucanos, esos genes se desactivan por alguna razón. Todas las clamidias codifican también una proteína abundante expuesta en la superficie denominada proteína mayor de la membrana externa (del inglés *major outer membrana protein,* MOMP u OmpA). La MOMP es el determinante principal de la clasificación serológica de las cepas de *C. trachomatis* y *C. psittaci.*

EPIDEMIOLOGÍA

C. pneumoniae es fundamentalmente un patógeno respiratorio humano. El microorganismo también se ha aislado en especies no humanas, entre ellas caballos, koalas, reptiles y anfibios, en los que también produce infección respiratoria, aunque se desconoce el papel que puedan desempeñar esas infecciones en la transmisión al ser humano. *C. pneumoniae* parece afectar a individuos de todas las edades. La proporción de neumonías extrahospitalarias asociadas a infección por *C. pneumoniae* es del 2-19% y varía con la localidad geográfica, el grupo de edad examinado y los métodos diagnósticos usados. En varios estudios sobre el papel de *C. pneumoniae* en la infección de vías respiratorias bajas dentro de poblaciones pediátricas se han encontrado signos de infección entre el 0% y el 18% de los pacientes a tenor de la serología o cultivo para el diagnóstico. En un estudio, casi el 20% de los niños con infección por *C. pneumoniae* también estaba infectado por *M. pneumoniae. C. pneumoniae* también puede causar el 10-20% de los episodios de síndrome torácico agudo en niños con enfermedad drepanocítica, hasta un 10% de las exacerbaciones de asma, un 10% de los episodios de bronquitis y un 5-10% de los episodios de faringitis en niños. Parece que la infección asintomática es común a tenor de los estudios epidemiológicos.

Es probable que la transmisión ocurra de persona a persona, a través de gotitas respiratorias. Parece que la diseminación de la infección se ve facilitada por una estrecha proximidad, como se pone de manifiesto

booksmedicos.org

Bibliografía

Capoccia R, Greub G, Baud D: *Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis* and adverse pregnancy outcomes, *Curr Opin Infect Dis* 26(3):231-240, 2013.

Clifford V, Tebruegge M, Everest N, et al: Ureaplasma: pathogen or passenger in neonatal meningitis? *Pediatr Infect Dis J* 29(1):60-64, 2010.

Olomu IN, Hecht JL, Onderdonk AO, et al: Extremely Low Gestational Age Newborn Study Investigators. Perinatal correlates of *Ureaplasma urealyticum* in placenta parenchyma of singleton pregnancies that end before 28 weeks of gestation, *Pediatrics* 123(5):1329-1336, 2009.

She RC, Simmon KE, Bender JM, et al: Mollicute infections in neonates, *Pediatr Infect Dis J* 28(3):248-250, 2009.

Taylor-Robinson D, Jensen JS: *Mycoplasma genitalium*: from chrysalis to multicolored butterfly, *Clin Microbiol Rev* 24(3):498-514, 2011.

Viscardi RM: *Ureaplasma* species: role in diseases of prematurity, *Clin Perinatol* 37(2):393-409, 2010.

Waites KB, Schelonka RL, Xiao L, et al: Congenital and opportunistic infections: *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis*, *Semin Fetal Neonatal Med* 14(4):190-199, 2009.

Waites KB, Xiao L, Paralanov V, et al: Molecular methods for the detection of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* infections in humans: a paper from the 2011 William Beaumont Hospital Symposium on molecular pathology, *J Mol Diagn* 14(5):437-450, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

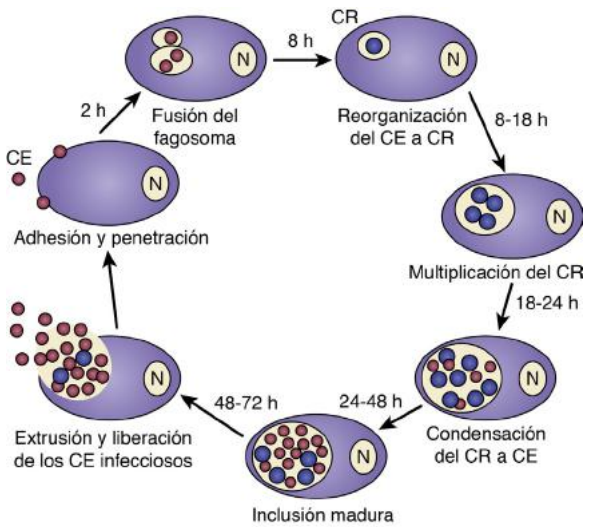

Figura 225-1 Ciclo vital de las clamidias en las células epiteliales. CE, cuerpo elemental; CR, cuerpo reticulado. *(De Hammerschlag MR: Infections due to Chlamydia trachomatis and Chlamydia pneumoniae in children and adolescents.* Pediatr Rev *2004;25:43–50.)*

en los brotes localizados en comunidades cerradas, como con reclutas militares y en centros para la tercera edad.

PATOGENIA

Las clamidias se caracterizan por un ciclo de desarrollo singular (fig. 225-1) con dos formas, reproductiva e infecciosa, bien diferenciadas: el cuerpo elemental (CE) y el cuerpo reticulado (CR). Después del contagio, los CE infecciosos, que miden 200-400 μm de diámetro, se adhieren a la célula huésped a través de un proceso de unión electrostática y la célula los capta mediante endocitosis, que no depende del sistema de microtúbulos. En el interior celular, el CE permanece dentro de un fagosoma revestido por membrana, que no se funde con el lisosoma de la célula. La membrana de la inclusión carece de marcadores celulares del huésped, pero los marcadores lipídicos viajan a la inclusión, lo que sugiere la existencia de una interacción funcional con el aparato de Golgi. A continuación, los CE se diferencian en CR, que experimentan fisión binaria y que al cabo de alrededor de 36 horas se diferencian otra vez en CE. Aproximadamente a las 48 horas se puede producir liberación por citólisis, o mediante un proceso de exocitosis o extrusión de la inclusión completa, que deja intacta la célula huésped. Las clamidias también pueden entrar en estado persistente después del tratamiento con ciertas citocinas, como el interferón γ, con antibióticos o tras la restricción de determinados nutrientes. Mientras las clamidias se encuentran en estado persistente se reduce su actividad metabólica. La capacidad para causar infección prolongada, con frecuencia subclínica, es una de las principales características de las clamidias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones causadas por *C. pneumoniae* no se pueden diferenciar con facilidad de las producidas por otros patógenos respiratorios, especialmente *M. pneumoniae.* La neumonía se suele manifestar con el cuadro clásico de la neumonía atípica (no bacteriana), que se caracteriza por síntomas generales leves o moderados entre los que se incluyen fiebre, malestar, cefalea, tos y a menudo faringitis. Se ha descrito neumonía grave con derrame pleural y empiema, al igual que infecciones respiratorias más leves que se manifiestan de forma parecida a la tos ferina.

C. pneumoniae puede actuar como un desencadenante infeccioso del asma y causar exacerbaciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística y producir el síndrome torácico agudo en pacientes con enfermedad drepanocítica. Este microorganismo se ha aislado en aspirados del oído medio de niños con otitis media aguda, la mayoría de las veces como coinfección con otras bacterias. Se ha documentado infección respiratoria asintomática en el 2-5% de los adultos y los niños, y muchos de esos cuadros persisten durante al menos un año.

DIAGNÓSTICO

No es posible diferenciar entre *C. pneumoniae* y otras causas de neumonía atípica con los datos clínicos. La auscultación revela presencia de estertores y, con frecuencia, sibilancias. El aspecto de la radiografía de tórax suele descubrir afectación más intensa de lo sugerido por la situación clínica del paciente, y en ocasiones demuestra la presencia de alteración difusa o infiltrados lobares con pequeños derrames pleurales. El recuento de leucocitos puede estar aumentado, con desviación izquierda, pero en general de modo poco notable.

El diagnóstico específico de infección por *C. pneumoniae* se basa en el aislamiento del microorganismo en el cultivo tisular. Este microorganismo crece mejor en células HL y HEp-2 tratadas con cicloheximida. La muestra óptima para el cultivo es la de nasofaringe posterior, que se recoge con torundas montadas en soportes de alambre, del mismo tipo que los empleados para *C. trachomatis.* El microorganismo puede aislarse en esputo, exudado faríngeo, líquido de lavado broncoalveolar y líquido pleural, pero pocos laboratorios realizan esos cultivos por las dificultades técnicas que conlleva. BioFire Technologies (antiguamente Idaho Technologies) dispone de un análisis de amplificación de ácidos nucleicos (Film Array) para la detección de 17 virus y algunos patógenos típicos de neumonía, como *C. pneumoniae, M. pneumoniae* y *Bordetella pertussis.* Este análisis recibió la aprobación de la FDA en julio de 2012. El sistema Film Array combina la extracción de ácidos nucleicos, la reacción en cadena de la polimerasa encajada, detección y análisis de datos.

El diagnóstico serológico se puede obtener mediante pruebas de microinmunofluorescencia (MIF) o de fijación del complemento (FC). Esta última técnica es específica de género y se usa también para el diagnóstico del linfogranuloma venéreo (v. cap. 226.4) y la psitacosis (v. cap. 227). Su sensibilidad es variable en pacientes hospitalizados con infección por *C. pneumoniae* y en niños. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han propuesto modificaciones en los criterios serológicos para el diagnóstico. Aunque la MIF se ha considerado la única prueba serológica aceptable en la actualidad, se han propuesto criterios significativamente más estrictos. La infección aguda, con la prueba MIF, se ha definido como un aumento de 4 veces en el título de inmunoglobulina G (IgG) o como un título de IgM de al menos 16; se ha desaconsejado el empleo de un solo título elevado de IgG. Se consideró que un título de IgG de 16 o mayor indicaba exposición pasada, pero ni los títulos aumentados de IgA ni ninguno de los demás marcadores serológicos se consideraron indicadores válidos de infección persistente o crónica. Como este diagnóstico serológico exige sueros pareados, es siempre un diagnóstico retrospectivo. Los CDC no recomendaron el uso de inmunoanálisis enzimáticos para detectar anticuerpos contra *C. pneumoniae,* debido a la correlación inconsistente entre sus resultados y los de los cultivos. En estudios sobre la infección por *C. pneumoniae* en niños con neumonía y asma se demuestra que más del 50% de los pacientes pediátricos con infección documentada mediante cultivo no tiene anticuerpos detectables con MIF.

TRATAMIENTO

Siguen siendo inciertas la dosis y la duración óptimas del tratamiento antimicrobiano para la infección por *C. pneumoniae.* En la mayoría de los estudios sobre tratamiento se ha utilizado sólo la serología para el diagnóstico, por lo que no se puede evaluar la eficacia microbiológica. En algunos pacientes se requiere un tratamiento prolongado durante al menos 2 semanas, puesto que se han descrito recrudescencia de los síntomas y positividad persistente de los cultivos después de 2 semanas con eritromicina y de 30 días con tetraciclina o doxiciclina.

Las tetraciclinas, la eritromicina, los macrólidos más recientes (azitromicina y claritromicina) y las quinolonas muestran actividad in vitro. Al igual que *C. psittaci, C. pneumoniae* es resistente a las sulfamidas. Los resultados de estudios sobre el tratamiento han demostrado que la eritromicina (40 mg/kg/día divididos en dos tomas v.o. durante 10 días), la claritromicina (15 mg/kg/día divididos en dos tomas v.o. durante 10 días) y la azitromicina (10 mg/kg v.o. el día 1, seguidos por 5 mg/kg v.o. los días 2-5) son eficaces para la erradicación de *C. pneumoniae* en la nasofaringe de los niños con neumonía en alrededor del 80% de los casos.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

La respuesta clínica al tratamiento antibiótico varía. Es frecuente que la tos persista durante varias semanas después de éste.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 226

Chlamydia trachomatis

Margaret R. Hammerschlag

Chlamydia trachomatis se subdivide en dos biovariedades: linfogranuloma venéreo (LGV) y tracoma, que es el patógeno etiológico de enfermedades oculogenitales humanas distintas del LGV. Aunque las cepas de ambas biovariedades tienen una homología del ADN casi completa, difieren en las características de crecimiento y la virulencia para el cultivo tisular y para los animales. En los países desarrollados, *C. trachomatis* es la enfermedad de transmisión sexual más prevalente; causa uretritis en los varones, cervicitis y salpingitis en mujeres, y conjuntivitis y neumonía en los lactantes.

226.1 Tracoma

Margaret R. Hammerschlag

El tracoma es la causa prevenible de **ceguera** más importante en el mundo. Principalmente es producido por los serotipos A, B, Ba y C de *C. trachomatis.* La enfermedad tiene carácter endémico en Oriente Medio y el Sudeste de Asia, y entre los indios navajos del sudoeste de Estados Unidos. En las áreas con tracoma endémico, como Egipto, la infección genital por clamidias está causada por los serotipos responsables de enfermedad oculogenital: D, E, F, G, H, I, J y K. La enfermedad se contagia de un ojo a otro. Las moscas son vectores comunes.

El tracoma comienza como una **conjuntivitis folicular** de aparición típica en la niñez temprana. Los folículos curan y conducen a cicatrización conjuntival, que puede causar entropión, con giro hacia dentro del párpado, de modo que las pestañas producen abrasiones en la córnea. La ulceración corneal secundaria al traumatismo constante provoca cicatrices y ceguera. La sobreinfección bacteriana puede contribuir también a las cicatrices. La ceguera se produce tras años de enfermedad activa.

El tracoma se puede diagnosticar por la clínica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere basar el diagnóstico de tracoma en al menos 2 de 4 criterios: folículos linfoides en las conjuntivas tarsales superiores, cicatrización conjuntival típica, pannus vascular y folículos en el limbo corneal. El diagnóstico se confirma mediante técnicas de cultivo o de tinción para *C. trachomatis* realizadas durante la fase activa de la enfermedad. Las pruebas serológicas carecen de utilidad clínica debido a la duración larga de la enfermedad y la elevada seroprevalencia en las poblaciones endémicas.

La pobreza y la falta de saneamiento son factores importantes para la difusión del tracoma. Al mejorar las condiciones socioeconómicas, disminuye en gran medida la incidencia de la enfermedad. El tracoma endémico se ha controlado en la mayoría de los casos mediante administración de tetraciclinas tópicas (o, rara vez, pomada de eritromicina), diariamente durante períodos de 6-10 semanas o de forma intermitente a lo largo de 6 meses. La doxiciclina oral es eficaz, pero está contraindicada en los niños <8 años de edad. La eritromicina oral requiere dosificación frecuente, que no resulta práctica para el control del tracoma endémico. En un estudio se observó que 1-6 dosis orales de azitromicina equivalían a 30 días de tratamiento con pomada de oxitetraciclina/polimixina. La OMS recomienda una sola dosis de azitromicina (20 mg/kg, máximo 1 g) para tratar el tracoma en niños. El tratamiento masivo con una dosis única de azitromicina a todos los residentes de un poblado redujo drásticamente la prevalencia y la intensidad de la infección. Este efecto continuó durante 2 años tras el tratamiento, probablemente por interrupción de la transmisión ocular de *C. trachomatis.*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

226.2 Infecciones del aparato genital

Margaret R. Hammerschlag

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que en EE.UU. se producen cada año 3 millones de casos nuevos de infección por clamidias transmitida sexualmente. *C. trachomatis* es una causa importante de epididimitis y produce un 23-55% de todos los cuadros de uretritis no gonocócica, aunque esta proporción ha disminuido de forma gradual. Hasta el 50% de los hombres con gonorrea puede sufrir coinfección por *C. trachomatis.* La prevalencia de cervicitis por clamidias en las mujeres sexualmente activas oscila entre el 2% y el 35%. Las tasas de infección entre las niñas entre 15 y 19 años de edad superan el 20% en muchas poblaciones urbanas y también pueden llegar al 15% en las suburbanas.

Los niños que han sufrido malos tratos sexuales pueden adquirir infección anogenital por *C. trachomatis,* por lo general asintomática. Sin embargo, puesto que las infecciones rectales y vaginales por *C. trachomatis* adquiridas durante el período perinatal pueden persistir hasta ≥3 años, la detección de *C. trachomatis* en la vagina o el recto de un niño pequeño no constituye prueba absoluta de malos tratos sexuales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La biovariante tracoma de *C. trachomatis* causa un espectro de enfermedad en adolescentes y adultos sexualmente activos. Hasta el 75% de las mujeres con *C. trachomatis* no presenta síntomas de infección. Este microorganismo puede causar uretritis (síndrome uretral agudo), epididimitis, cervicitis, salpingitis, proctitis y enfermedad inflamatoria pélvica. Los síntomas de las infecciones del aparato genital por clamidias son menos agudos que los de la gonorrea, con exudado por lo general mucoide en vez de purulento. La infección uretral asintomática es común en los hombres sexualmente activos. La autoinoculación desde el tracto genital hasta los ojos puede conducir a conjuntivitis de inclusión simultánea.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de infección genital por clamidias se obtiene mediante aislamiento del microorganismo en cultivo tisular y se confirma por la identificación microscópica de las inclusiones características con la tinción con anticuerpos fluorescentes en muestras de cultivo obtenidas de la uretra en los varones y del endocérvix en mujeres. La obtención de éstas debe hacerse con cuidado, ya que hay que obtener células epiteliales, no sólo exudado. *C. trachomatis* se puede cultivar en células HEp-2, McCoy y HeLa tratadas con cicloheximida. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han definido la positividad del cultivo de *Chlamydia* como aislamiento del microorganismo en cultivo tisular y como confirmación de las inclusiones intracitoplásmicas características mediante tinción con anticuerpos fluorescentes.

Como alternativa se puede usar un método sin cultivo, específicamente una prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT). Estas pruebas tienen una sensibilidad alta, quizá un 10-20% mayor que la del cultivo, y al mismo tiempo ofrecen especificidad elevada. En la actualidad existen en el mercado cuatro NAAT aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para la detección de *C. trachomatis:* reacción en cadena de la polimerasa (PCR; Amplicor Chlamydia test, Roche Molecular Diagnostics, Nutley, NJ); amplificación con desplazamiento de cadena (SDA; ProbeTec, BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) amplificación mediada por transcripción (TMA; Amp CT, Gen-Probe, San Diego, CA) y análisis GeneXpert CT/NG (Cepheid,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bastidas RJ, Elwell CA, Engel JN, et al: Chlamydial intracellular survival strategies, *Cold Spring Harb Perspect Med*:3a010256, 2013.

Conklin L, Adjemian J, Loo J, et al: Investigation of a *Chlamydia pneumoniae* outbreak in a federal correctional facility in Texas, *Clin Infect Dis* 57:639-647, 2013.

Dowell SF, Peeling RW, Boman J, et al: Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada), *Clin Infect Dis* 33: 492-503, 2001.

Hammerschlag MR, Kohlhoff SA: Treatment of chlamydial infections, *Expert Opin Pharmacother* 13:542-552, 2012.

Kumar S, Hammerschlag MR: Acute respiratory infection due to *Chlamydia pneumoniae*: current status of diagnostic methods, *Clin Infect Dis* 44:568-576, 2007.

Pierce V, Elkan M, Leet M, et al: Comparison of the Idaho Technology FilmArray system to real-time PCR for detection of respiratory pathogens in children, *J Clin Microbiol* 50:364-371, 2012.

Roulis E, Polkinghorne A, Timms P: *Chlamydia pneumoniae*: modern insights into an ancient pathogen, *Trends Microbiol* 21:120-128, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bhosai SJ, Bailey RL, Gaynor BD, et al: Trachoma: an update on prevention, diagnosis and treatment, *Curr Opin Ophthalmol* 23:288-295, 2012.

Gebre T, Ayele B, Genet A, et al: Comparison of annual versus twice-yearly mass azithromycin treatment for hyperendemic trachoma in Ethiopia: a cluster-randomised trial, *Lancet* 379:143-150, 2012.

Grassley NC, Ward ME, Ferris S, et al: The natural history of trachoma infection and disease in a Gambian cohort with frequent follow-up, *PLoS Negl Trop Dis* 2:e341, 2008.

Hammerschlag MR, Kohlhoff SA, Darville T: Chlamydia pneumoniae and Chlamydia trachomatis. In Fratamico PM, Smith JL, Brogden KA, editors: *Post-infectious sequelae and long-term consequences of infectious diseases*, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology, pp 27-52.

Taylor HR: Elimination of blinding trachoma revolves around children, *Lancet* 373:1061-1063, 2009.

booksmedicos.org

Snnyvale, CA). Las dos primeras son pruebas de amplificación del ADN y utilizan cebadores cuyas dianas son secuencias de genes en el plásmido criptogénico de *C. trachomatis,* presentes en cantidad aproximada de 10 copias en cada célula infectada. La TMA es una prueba de amplificación del ARN ribosómico. GeneXpert es una PCR cualitativa a demanda en tiempo real. Todas estas pruebas se encuentran también disponibles como métodos de amplificación conjunta para detección simultánea de *C. trachomatis* y de *Neisseria gonorrhoeae.*

Las NAAT comercializadas en la actualidad han sido aprobadas por la FDA para muestras obtenidas con torundas de cuello uterino de niñas adolescentes y mujeres, torundas uretrales de varones adolescentes y hombres, y orina de pacientes adolescentes y adultos de ambos sexos. El empleo de orina evita la necesidad de realizar una exploración ginecológica clínica y puede facilitar mucho la detección selectiva en ciertas poblaciones, en especial en adolescentes, aunque varios estudios han demostrado en la actualidad que las muestras endocervicales y las torundas vaginales son superiores a la orina en relación con las NAAT. Parece que las muestras vaginales recogidas por la propia paciente son tan fiables como las obtenidas por el personal sanitario.

Los datos sobre el uso de NAAT en muestras vaginales o de orina de niños son muy limitados e insuficientes para establecer recomendaciones. De acuerdo con los CDC, las NAAT se pueden usar como una alternativa al cultivo sólo si se dispone de confirmación. Las pruebas confirmatorias deben consistir en una segunda NAAT aprobada por la FDA y dirigida a una secuencia génica distinta de la usada en la prueba inicial.

Se desconoce la etiología de la mayoría de los casos de uretritis no gonocócica no clamidiana, aunque *Ureaplasma urealyticum* y posiblemente *Mycoplasma genitalium* están implicados en hasta un tercio de los casos (v. cap. 224). Los individuos con infección rectal por una cepa LGV pueden llegar a desarrollar proctocolitis (v. cap. 226.4).

TRATAMIENTO

Los fármacos de primera línea recomendados por los CDC para tratar la infección genital no complicada por *C. trachomatis* en hombres y mujeres no embarazadas incluyen azitromicina (dosis única de 1 g v.o.) y doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h durante 7 días). Los regímenes alternativos comprenden eritromicina base (500 mg v.o. cada 6 h durante 7 días), etilsuccinato de eritromicina (800 mg v.o. cada 6 h durante 7 días), ofloxacino (300 mg v.o. cada 12 h durante 7 días) y levofloxacino (500 mg v.o. una vez al día durante 7 días). Podrían no tolerarse bien las dosis altas de eritromicina. La doxiciclina y las quinolonas están contraindicadas en mujeres embarazadas, y las quinolonas lo están en los individuos menores de 18 años de edad. Para las mujeres embarazadas se recomienda administrar azitromicina (1 g v.o. en dosis única) o amoxicilina (500 mg v.o. cada 8 h durante 7 días). Los regímenes alternativos en las mujeres embarazadas utilizan eritromicina base (250 mg v.o. cada 6 h durante 14 días), etilsuccinato de eritromicina (800 mg v.o. cada 6 h durante 7 días, o 400 mg v.o. cada 6 h durante 14 días).

El **tratamiento empírico** sin diagnóstico microbiológico sólo se recomienda para pacientes con riesgo elevado de infección que probablemente no acudan a las visitas de seguimiento, lo que comprende a los adolescentes con varias parejas sexuales. Estos pacientes deben tratarse empíricamente contra *C. trachomatis* y la gonorrea.

Asimismo se deben tratar las **parejas sexuales** de pacientes con uretritis no gonocócica si han tenido contacto sexual con el paciente durante los 60 días previos al comienzo de los síntomas. También debe recibir tratamiento la pareja sexual más reciente, aunque el último contacto sexual se haya producido más de 60 días antes de la aparición de los síntomas.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de las infecciones por clamidias genitales en mujeres incluyen perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) y salpingitis. Entre las mujeres con infección por clamidias sin tratar que presentan enfermedad inflamatoria pélvica, hasta el 40% sufre secuelas significativas, alrededor del 17% experimenta dolor pélvico crónico, el 17% pierde la fertilidad y el 9% tendrá un embarazo ectópico (tubárico). El riesgo de complicaciones, sobre todo de salpingitis, puede ser mayor en las chicas adolescentes que en las mujeres de más edad. Además, la salpingitis de las adolescentes conduce con más frecuencia a fibrosis tubárica, obstrucción subsiguiente, infertilidad secundaria y riesgo aumentado de embarazo ectópico. Alrededor del 50% de los recién nacidos hijos de embarazadas con infección no tratada por clamidias se contagia (v. cap. 226.3). El riesgo de adquirir una infección por VIH aumenta de 3 a 5 veces en las mujeres con infección por *C. trachomatis.*

PREVENCIÓN

Es esencial tratar a tiempo a los compañeros sexuales para disminuir el riesgo de infección repetida. Éstos deben evaluarse y tratarse si han tenido relaciones sexuales durante los 60 días previos al comienzo de los síntomas en el paciente, y el compañero sexual más reciente debe recibir tratamiento aunque el último contacto sexual se haya producido hace más de 60 días. Los pacientes y sus parejas sexuales se deben abstener de tener relaciones sexuales hasta 7 días después del tratamiento con una sola dosis de medicación o con un ciclo de 7 días.

Se recomienda someter a una exploración anual sistemática para detectar *C. trachomatis* a todas las adolescentes sexualmente activas, a todas las mujeres de 20-25 años de edad y a todas las mujeres mayores con factores de riesgo, como compañeros sexuales nuevos o diversos, o uso inconsistente de anticonceptivos de barrera. La evaluación del riesgo sexual podría aconsejar realizar exploraciones más frecuentes en algunas mujeres.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

226.3 Conjuntivitis y neumonía en recién nacidos

Margaret R. Hammerschlag

EPIDEMIOLOGÍA

El 5-30% de las embarazadas presenta infección genital por clamidias y el riesgo de transmisión al recién nacido durante el parto oscila alrededor del 50%. El lactante puede desarrollar infección en uno o más lugares, entre ellos conjuntivas, nasofaringe, recto y vagina. La transmisión es rara en caso de cesárea con membranas intactas. La introducción del cribado prenatal sistemático para detección y tratamiento de las mujeres embarazadas con infección por *C. trachomatis* ha tenido como consecuencia una importante reducción de la incidencia de infección neonatal por clamidias en Estados Unidos. Sin embargo, en aquellos países en los que no se realiza cribado prenatal, como en Holanda, *C. trachomatis* sigue siendo una causa importante de infección neonatal, responsable de >60% de las conjuntivitis neonatales.

Conjuntivitis con cuerpos de inclusión

Aproximadamente el 30-50% de los lactantes hijos de madres con infección activa no tratada por clamidias desarrolla conjuntivitis clínica. Los síntomas suelen aparecer 5-14 días después del parto, o antes en caso de niños nacidos después de una rotura prolongada de las membranas. La presentación es muy variable y oscila desde inyección conjuntival leve, con exudado mucoide escaso, hasta conjuntivitis grave con exudado purulento copioso, quemosis y formación de seudomembranas. La conjuntiva puede ser muy friable y podría sangrar al tocarla con una torunda. La conjuntivitis por clamidias se debe diferenciar de la oftalmía gonocócica, que pone en peligro la visión. Por lo menos el 50% de los lactantes con conjuntivitis por clamidias presenta también infección nasofaríngea.

Neumonía

La neumonía por *C. trachomatis* afecta al 10-20% de los lactantes hijos de mujeres con infección por clamidias activa no tratada. Sólo desarrollan neumonía alrededor del 25% de los lactantes con infección nasofaríngea por clamidias. La neumonía por *C. trachomatis* tiene una presentación muy característica en la lactancia. Suele comenzar a los 1-3 meses de edad, muchas veces de forma insidiosa, con tos persistente

booksmedicos.org

Bibliografía

Black CM, Driebe EM, Howard LA, et al: Multicenter study of nucleic acid amplification tests for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in children being evaluated for sexual abuse, *Pediatr Infect Dis J* 28:608-613, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually transmitted diseases treatment guidelines, MMWR 2014. (in press).

Darville T: Recognition and treatment of chlamydial infections from birth to adolescence, *Adv Exp Med Biol* 764:109-122, 2013.

Girardet RG, Lahoti S, Howard LA, et al: The epidemiology of sexually transmitted infections in suspected child victims of sexual assault, *Pediatrics* 124:79-86, 2009.

Goldenberg SD, Finn J, Seduzi E, et al: Performance of the GeneXpet CT/NG Assay compared to that of the Aptima AC2 Assay for detection of rectal *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by use of residual Aptima samples, *J Clin Microbiol* 50:3867-3869, 2012.

Hammerschlag MR, Guillén CD: Medical and legal implications of testing for sexually transmitted infections in children, *Clin Microbiol Rev* 23:493-506, 2010.

Hammerschlag MR, Kohlhoff SA, Darville T: Chlamydia pneumoniae and *Chlamydia trachomatis*. In Fratamico PM, Smith JL, Brogden KA, editors: *Post-infectious sequelae and long-term consequences of infectious diseases*, Washington, DC, 2009, American Society for Microbiology, pp 27-52.

Van der Pol B, Liesenfeld O, Williams JA, et al: Performance of the Cobas CT/NG Test compared to the Apitma AC2 and Viper CTQ/GCQ assays for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*, *J Clin Microbiol* 50: 2244-2249, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y taquipnea, y sin fiebre. La auscultación revela estertores; las sibilancias son infrecuentes. La ausencia de fiebre y sibilancias ayuda a distinguir entre neumonía por *C. trachomatis* y por virus respiratorio sincitial. Un hallazgo de laboratorio distintivo es la presencia de eosinofilia periférica (>400 células/mm^3). El signo más constante en la radiografía de tórax es la hiperinsuflación, acompañada de mínimos infiltrados intersticiales o alveolares.

Infecciones en otras localizaciones

Los lactantes hijos de madres con infección por *C. trachomatis* pueden presentar infección del recto o la vagina. Aunque la infección de esos lugares parece ser totalmente asintomática, puede causar confusión cuando se identifica en una fecha posterior. Las infecciones rectales, vaginales y nasofaríngeas adquiridas durante el período perinatal pueden persistir durante ≥3 años. *C. pneumoniae* también se puede confundir con *C. trachomatis* en los cultivos de muestras nasofaríngeas si se usa un anticuerpo monoclonal específico de género para confirmar la positividad del cultivo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se consigue mediante aislamiento de *C. trachomatis* en los cultivos de muestras obtenidas de la conjuntiva o de la nasofaringe. Para el diagnóstico de la conjuntivitis por clamidias se han aprobado varios métodos diferentes del cultivo, como detección de anticuerpos por inmunofluorescencia directa y NAAT, pero sólo la inmunofluorescencia directa está aprobada actualmente para el diagnóstico de la conjuntivitis por clamidia, con sensibilidades de ≥90% y especificidad ≥95% para las muestras conjuntivales, en comparación con el cultivo. Su exactitud no es tan buena para las muestras nasofaríngeas. Se dispone de datos limitados sobre el uso de NAAT para el diagnóstico de infección por *C. trachomatis* en niños. Los resultados limitados sugieren que la PCR es equivalente al cultivo para la detección de *C. trachomatis* en la conjuntiva de los lactantes con conjuntivitis.

TRATAMIENTO

Los regímenes terapéuticos recomendados para tratar la conjuntivitis y la neumonía por *C. trachomatis* en lactantes son la eritromicina (base o etilsuccinato, 50 mg/kg/día v.o. divididos cada 6 h durante 14 días) y la azitromicina en suspensión (20 mg/kg/día una vez al día v.o. durante 3 días). El fundamento para usar el tratamiento oral contra la conjuntivitis es que el 50% o más de esos lactantes tiene infección nasofaríngea simultánea o enfermedad de otros lugares, y se ha demostrado que el tratamiento tópico con gotas de sulfamida o pomada de eritromicina no es eficaz. La tasa de fracaso con eritromicina oral sigue siendo del 10-20%, y algunos lactantes requieren un segundo ciclo terapéutico. Las madres (y sus contactos sexuales) de lactantes con infección por *C. trachomatis* deben recibir tratamiento empírico para la infección genital. Se ha comunicado una asociación entre la administración de eritromicina oral y la aparición de estenosis pilórica hipertrófica infantil en lactantes <6 semanas de edad que recibieron el fármaco para profilaxis después de la exposición a la tos ferina en la guardería.

PREVENCIÓN

La profilaxis antigonocócica neonatal con pomada tópica de eritromicina no parece prevenir la oftalmía por clamidias ni la colonización nasofaríngea por *C. trachomatis* o la neumonía por clamidias. *El método más eficaz para controlar la infección perinatal por clamidias parece ser la detección selectiva y el tratamiento de las mujeres embarazadas.* Los CDC recomiendan en la actualidad administrar azitromicina (1 g v.o. en dosis única) o amoxicilina (500 mg v.o. tres veces al día durante 7 días) como fármacos de primera línea para tratar la infección por *C. trachomatis* en mujeres embarazadas. La eritromicina base (250 mg v.o. cada 6 h durante 14 días) y el etilsuccinato de eritromicina (800 mg v.o. cada 6 h durante 7 días, o 400 mg v.o. cada 6 h durante 14 días) se recogen como regímenes alternativos. Entre las razones para que el tratamiento materno no consiga prevenir en ocasiones la infección infantil por clamidias se incluyen cumplimiento deficiente y reinfección procedente de un compañero sexual no tratado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

226.4 Linfogranuloma venéreo

Margaret R. Hammerschlag

El LGV es una enfermedad sistémica transmitida sexualmente y causada por los serotipos L_1, L_2 y L_3 de la biovariante LGV de *C. trachomatis.* A diferencia de las cepas de la biovariante tracoma, éstas tienen predilección por el tejido linfoide. Se han comunicado en EE.UU. <1.000 casos/año en adultos. Se ha observado un resurgimiento de LGV entre varones homosexuales en Europa y en EEUU. Muchos de estos hombres estaban también infectados por VIH y eran consumidores de drogas ilícitas, específicamente metanfetaminas. Hasta donde sabemos, no se han publicado casos pediátricos desde la aparición de grupos de casos nuevos asociados al VIH en 2003. Publicamos el caso de un chico de 16 años que acudió con proctocolitis después de haber mantenido relaciones sexuales anales sin protección con un varón de 30 años al que había conocido por Internet. Esta historia se obtuvo después de que se comprobase que el chico era positivo para el VIH. El diagnóstico del LGV, sobre todo cuando se manifiesta con proctocolitis, se basa en un índice de sospecha alto que condicionaría una profundización sobre ciertos aspectos de la historia para solicitar las pruebas pertinentes. Puede que muchos pediatras y gastroenterólogos no estén familiarizados con esta entidad y es posible que no consideren esta posibilidad diagnóstica en la población pediátrica. El diagnóstico puede venir sugerido además por pruebas para *C. trachomatis*: cultivo del microorganismo, o más frecuentemente mediante NAAT. Las NAAT disponibles en la actualidad no distinguirán el LGV de otras biovariantes de *C. trachomatis.* Las NAAT para *C. trachomatis* no están aprobadas por la FDA para la comprobación de muestras rectales. El intento de asegurar la biovariante de *C. trachomatis* para confirmar el LGV tiene implicaciones terapéuticas, ya que es probable que una dosis única de azitromicina no erradique la infección, y el tratamiento de elección consiste en un ciclo de doxiciclina durante 3 semanas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La primera fase del LGV se caracteriza por aparición de la lesión primaria, una pápula indolora y, por lo general, transitoria, en los genitales. La segunda fase se caracteriza por linfadenitis femoral o inguinal, en general unilateral, con bubones dolorosos de tamaño progresivo. Los ganglios se pueden abrir y drenar, sobre todo en los hombres. En las mujeres, la linfa de la vulva drena hacia los ganglios retroperitoneales. Es frecuente que aparezcan fiebre, mialgias y cefaleas. El tercer estadio es un síndrome genitoanorrectal, con fístulas rectovaginales, estenosis rectales y destrucción uretral. En varones homosexuales, la localización rectal de la infección por LGV puede producir proctocolitis aguda grave que puede confundirse con enfermedad inflamatoria intestinal o tumor maligno.

DIAGNÓSTICO

El LGV puede ser diagnosticado mediante pruebas serológicas, cultivo de *C. trachomatis* o pruebas moleculares para este patógeno partir de una muestra aspirada de una buba. La mayor parte de los pacientes con LGV tiene títulos de anticuerpos fijadores del complemento >1:16. El chancro blando y el virus herpes simple se pueden diferenciar clínicamente del LGV por la presencia simultánea de úlceras genitales dolorosas. La sífilis se distingue por las pruebas serológicas. Sin embargo, también es posible la coinfección.

TRATAMIENTO

Se recomienda administrar doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h durante 21 días). Como alternativa se emplea eritromicina base (500 mg v.o. cada 6 h durante 21 días). También puede ser eficaz la azitromicina (1 g v.o. una vez a la semana durante 3 semanas), pero no se dispone de datos clínicos. Las parejas sexuales de los pacientes con LGV deben tratarse si han tenido contacto sexual con el paciente durante los 30 días previos al comienzo de los síntomas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually transmitted diseases treatment guidelines, MMWR 2014.(in press).

Hammerschlag MR, Gelling M, Roblin PM, et al: Treatment of neonatal chlamydial conjunctivitis with azithromycin, *Pediatr Infect Dis J* 17:1049-1050, 1998.

Hammerschlag MR: Chlamydial and gonococcal infections in infants and children, *Clin Infect Dis* 53(S3):S99-S102, 2011.

Rours GIJG, Hammerschlag MR, De Faber JTHN, et al: *Chlamydia trachomatis* as a cause of neonatal conjunctivitis in Dutch infants, *Pediatrics* 121:e321-e326, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bäcker M, Hammerschlag MR: Case #09011: A teenager with constipation and weight loss. ID Images Available from: http://www.idimages.org/idreview/case/caseid=7.

Blank S, Schillinger JA, Harbatkin D: Lymphogranuloma venereum in the industrialized world, *Lancet* 365:1607-1608, 2005.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually transmitted diseases treatment guidelines, MMWR 2014 (In press).

booksmedicos.org

Capítulo 227

Psitacosis (*Chlamydophila psittaci*)

Stephan A. Kohlhoff y Margaret R. Hammerschlag

Chlamydophila psittaci, el patógeno de la psitacosis (conocida también como **fiebre de los loros** y **ornitosis**), es principalmente un patógeno animal y sólo rara vez causa enfermedad humana. En las aves, la infección por *C. psittaci* se conoce como *clamidiosis aviar.*

ETIOLOGÍA

C. psittaci afecta tanto a aves psitacinas (p. ej., loros, periquitos, guacamayos, etc.) como a otras no psitacinas (patos, pavos); el rango de huéspedes conocidos abarca 130 especies de aves. El ciclo vital de *C. psittaci* es igual que el de *Chlamydia pneumoniae* (v. cap. 217). Las cepas de *C. psittaci* se han analizado de acuerdo con los patrones de patogenicidad, la morfología de las inclusiones en cultivo de tejido, el análisis de endonucleasa de restricción del ADN y los anticuerpos monoclonales, y los resultados indican la existencia de 7 serovariedades de aves. Dos de éstas, la de las psitacinas y la de los pavos, tienen una importancia fundamental en la población aviar de Estados Unidos. Cada una se asocia con determinadas preferencias de huésped y características de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Entre 1988 y 2003 se comunicaron 935 casos de psitacosis en Estados Unidos. De ellos, el 85% estaba relacionado con exposición a aves, incluido un 70% por contacto con aves de jaula, usualmente psitacinas, como cacatúas, periquitos, loros y guacamayos. Entre las aves de jaula no psitacinas, la clamidiosis es más frecuente en pichones, palomas y estorninos. El grupo de individuos con mayor riesgo de contagio de psitacosis comprende cuidadores y propietarios de aves (43% de los casos), y empleados de pajarerías (10%). Los casos descritos muy probablemente infravaloran el número de infecciones reales debido a una falta de conocimiento.

La inhalación de aerosoles con heces, polvo fecal y secreciones de animales infectados por *C. psittaci* representa la principal ruta de infección. *Las aves fuente permanecen asintomáticas o presentan anorexia, plumaje revuelto, letargo y deposiciones verdes acuosas.* Este trastorno es infrecuente en niños, debido en parte a que no suelen entrar en contacto con aves infectadas. Una actividad de alto riesgo es la limpieza de la jaula. Se han producido varias epidemias importantes de psitacosis en instalaciones de procesamiento de pavos; los trabajadores expuestos a las vísceras de esta ave experimentan el riesgo más alto de infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección humana por *C. psittaci* oscila desde clínicamente inaparente hasta grave, que incluye neumonía y afectación multiorgánica. El período de incubación medio es de 15 días, con un intervalo de 5-21 días después de la exposición. El comienzo de la enfermedad suele ser brusco, con fiebre, tos, cefalea y malestar general. La fiebre es elevada y muchas veces se asocia con escalofríos y sudoración. La cefalea puede ser tan intensa como para sugerir meningitis. La tos suele ser seca. En ocasiones se describen síntomas gastrointestinales. La auscultación puede revelar crepitantes. La radiografía de tórax suele ser anormal y se caracteriza por la presencia de infiltrados variables, acompañados en ocasiones de derrames pleurales. El recuento de leucocitos suele ser normal, pero en ocasiones puede haber un ligero aumento. Es frecuente que aumenten los niveles de aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

DIAGNÓSTICO

La psitacosis puede ser difícil de diagnosticar por la presentación clínica variable. El antecedente de contacto con aves o con un caso activo puede ser un indicio importante, pero hasta el 20% de los pacientes con psitacosis no recuerda ninguno. Se ha sugerido, pero no demostrado, el contagio de persona a persona. Entre las demás infecciones que pueden causar neumonía con fiebre alta, cefalea inusualmente intensa y mialgia se incluyen las infecciones respiratorias bacterianas y víricas de rutina, así como las debidas a infección por *Coxiella burnetti* (fiebre Q), infección por *Mycoplasma pneumoniae* y *C. pneumoniae,* tularemia, tuberculosis, infecciones micóticas y legionelosis.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y el Council of State and Territorial Epidemiologists han establecido a nivel nacional las definiciones de casos de psitacosis para su vigilancia epidemiológica. Se ha considera que un paciente padece un caso confirmado de psitacosis si la enfermedad clínica es compatible con psitacosis y el caso se confirma en el laboratorio mediante: aislamiento de *C. psittaci* de secreciones respiratorias (p. ej., esputo, líquido pleural o tejidos) o de la sangre, o un aumento de al menos 4 veces en el título de anticuerpos (inmunoglobulina G) frente a *C. psitacci* mediante fijación del complemento o microinmunofluorescencia (MIF) en una pareja de muestras de suero (de fase aguda y convaleciente) recogidas con un intervalo de por lo menos 2-4 semanas. Se considera un caso probable si la enfermedad clínica es compatible con psitacosis y existe 1 de 2 resultados de laboratorio siguientes: serología compatible (p. ej., título de anticuerpos [IgM] mayor o igual de 32 en al menos una muestra de suero obtenida después del comienzo de los síntomas) o detección de ADN de *C. psitacci* en una muestra respiratoria (p. ej., esputo, líquido pleural, tejido) mediante amplificación de una diana específica mediante análisis de reacción en cadena de la polimerasa.

Aunque la microinmunofluorescencia tiene mayor especificidad para *C. psitacci* que la fijación del complemento, pueden producirse reacciones cruzadas con otras clamidias. Por lo tanto, deben analizarse al mismo tiempo muestras de suero de la fase aguda y de convalecencia en el mismo laboratorio. En los pacientes con enfermedad aguda los resultados de la microinmunofluorescencia pueden ser falsamente negativos. El tratamiento precoz de la psitacosis puede abolir la respuesta de anticuerpos.

Aunque *C. psitacci* crecerá en los mismos medios de cultivo usados para el aislamiento de *Chlamydia trachomatis,* muy pocos laboratorios hacen cultivos para *C. psittaci,* principalmente debido al riesgo biológico potencial. Se han diseñado análisis de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para detectar a *C. psitacci* en muestras respiratorias. Estos análisis pueden distinguir a este patógeno de otras clamidias e identificar los diferentes genotipos de *C. psittaci.* Sin embargo, las pruebas basadas en reacción en cadena de la polimerasa no cuentan con la aprobación de la FDA.

TRATAMIENTO

Los fármacos recomendados para tratar la psitacosis son la doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h) o tetraciclina (500 mg v.o. cada 6 h) durante al menos 10-14 días después de ceder la fiebre. El tratamiento inicial para los pacientes con enfermedad grave es el hiclato de doxiciclina (4,4 mg/kg/día divididos en dosis cada 12 h i.v.; máximo 100 mg/dosis). La eritromicina (500 mg cuatro veces al día v.o.) y la azitromicina (10 mg/kg v.o. en el primer día, sin exceder 500 mg, seguidos de 5 mg/kg v.o. en los días 2-5, sin superar 250 mg) son fármacos alternativos si están contraindicadas las tetraciclinas (p. ej., niños <8 años de edad y mujeres embarazadas), pero pueden ser menos eficaces. La remisión suele apreciarse antes de 48-72 horas. La infección inicial no parece inducir inmunidad a largo plazo. La reinfección y la enfermedad clínica pueden aparecer dentro de los 2 primeros meses después del tratamiento.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad de la psitacosis es del 15-20% sin tratamiento, pero disminuye a <1% con el tratamiento adecuado. En mujeres embarazadas se ha comunicado enfermedad grave, que conduce a fracaso respiratorio y muerte fetal.

PREVENCIÓN

Se recomiendan varias medidas de control para prevenir la transmisión de *C. psittaci* desde las aves. Los aficionados a la cría de éstas deben conocer el riesgo potencial. *C. psittaci* es susceptible al calor y a la mayoría

booksmedicos.org

de los desinfectantes y detergentes, mientras que se muestra resistente a los ácidos y los álcalis. Los registros exactos de todas las transacciones relacionadas con aves facilitan la identificación de las fuentes de aves infectadas y las personas potencialmente expuestas. Las aves de adquisición reciente, incluidas las enviadas a concursos, exhibiciones y otros acontecimientos, deben permanecer aisladas durante 30-45 días y sometidas a pruebas o tratadas profilácticamente antes de agregarlas a un grupo de aves. Se debe tener cuidado para prevenir la transferencia de materia fecal, plumas, alimentos u otros materiales entre jaulas. Las aves con signos de clamidiosis (p. ej., exudado ocular o nasal, deposiciones verdes acuosas o pérdida de peso corporal) deben aislarse y no deben ser vendidas ni compradas. Sus manipuladores deben usar prendas protectoras y un gorro quirúrgico desechable, así como un respirador con calificación de eficiencia N95 o superior (no una mascarilla quirúrgica), mientras manipulan las aves sospechosas o limpian sus jaulas. Las aves infectadas deben permanecer aisladas hasta recibir tratamiento completo, en general durante 45 días.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 11

Infecciones por rickettsias

Capítulo 228

Rickettsiosis de la fiebre maculosa y del grupo transicional

J. Stephen Dumler y Megan E. Reller

Las especies de *Rickettsia* han sido divididas clásicamente en los grupos de la «fiebre maculosa» y del «tifus» atendiendo a las reacciones serológicas y, más tarde, a la presencia o ausencia del gen de la proteína de la membrana externa *(ompA).* La secuenciación de al menos 45 genomas completos ha refinado estas diferencias. Sin embargo, sigue habiendo controversias acerca de la filogenia y ciertos datos sugieren que la diversidad y la patogenicidad son resultado de pérdidas génicas y de transferencias de genes laterales procedentes de otros procariotas o incluso de eucariotas, lo que oscurece aún más una clasificación taxonómica precisa. Una propuesta consiste en dividir las especies en los grupos de fiebre maculosa y en el grupo «transicional» basándose en la relevancia genética; ambas incluyen especies patogénicas y otras que no se sabe si producen enfermedades en el ser humano (tabla 228-1). Cada vez se conoce más acerca de las bases moleculares por las que estas bacterias afectan al hombre, pero aún no se ha definido un sistema de clasificación alternativo basado en mecanismos patogenéticos. La lista de patógenos y de patógenos potenciales en el grupo de la fiebre maculosa se ha ampliado extraordinariamente en los últimos años. Entre ellos están los patógenos transmitidos por garrapatas como *Rickettsia rickettsii,* productor de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR); *R. conorii,* que produce la fiebre botonosa o fiebre exantemática mediterránea (FEM); *R. sibirica,* patógeno del tifus por garrapatas del norte de Asia; *R. japonica,* de la fiebre exantemática oriental; *R. honei,* patógeno de la fiebre exantemática de la isla de Flinders o tifus por garrapatas de Tailandia; *R. africae,* que origina la fiebre africana por picadura de garrapata; *R. akari,* causante de la rickettsiosis pustulosa, transmitida por ácaros; *R. felis,* causa del tifus transmitido por la pulga del gato, y *R. australis,* del tifus de Queensland trasmitido por garrapatas. Una propuesta ha creado la subespecie de *R. conorii,* que incluye a la subespecie *conorii* (FEM clásica), la subespecie *indica* (tifus de la garrapata de India), la subespecie *caspia* (fiebre de Astrakhan) y la subespecie israelensis (fiebre exantemática israelí). El reconocimiento de *Rickettsia parkeri* y de *Ricketssia philippi* (*Ricketssia* 364D), causantes de la fiebre maculosa leve en Norteamérica, y la asociación de una seroprevalencia alta del grupo de infecciones por *Rickettsia* de la fiebre exantemática en seres humanos donde las garrapatas Amblyomma contienen con frecuencia *Ricettsia amblyommii,* sugieren que el amplio abanico de estos patógenos que pueden causar fiebre maculosa está aún por discernir.

Las infecciones provocadas por otros miembros de este grupo de fiebres exantemáticas y grupos transicionales son clínicamente similares a los de la FEM, con fiebre, erupción maculopapular y escara en el sitio de la picadura de la garrapata. La fiebre exantemática israelí generalmente tiene una evolución más grave, que incluye la muerte en niños. La fiebre africana por picadura de garrapatas es relativamente leve, puede incluir una erupción vesicular y generalmente se manifiesta con múltiples escaras. Se han identificado especies de rickettsias potencialmente patógenas, que incluyen *R. slovaca,* causante de la linfadenopatía por picadura de garrapata o necrosis y linfadenopatía transmitida por *Dermacentor. Rickettsia aeschlimannii, Rickettsia heilongjiangensis, Rickettsia helvética, Rickettsia massiliae y Rickettsia raoultii* causan enfermedades leves a moderadas en seres humanos, aunque se han descrito pocos casos. Afortunadamente, la inmensa mayoría de las infecciones responde bien al tratamiento con doxiciclina si se instaura pronto en el curso de la enfermedad; sin embargo, esto supone todo un reto.

228.1 Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas *(Rickettsia rickettsii)*

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

La fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR) es la rickettsiosis identificada con mayor frecuencia y la más grave en Estados Unidos. Es también la enfermedad vehiculada por vectores más común en este país, después de la enfermedad de Lyme. Aunque considerada infrecuente, la FMMR está infradiagnosticada e infranotificada. La FMMR debe tenerse en cuenta durante el diagnóstico diferencial de fiebre, cefalea y exantema en los meses de verano, especialmente tras picaduras de garrapatas. Dado que los retrasos en el tratamiento se acompañan de un curso fulminante de la enfermedad y la muerte, los pacientes en los que se sospeche clínicamente la enfermedad deben ser tratados con prontitud.

ETIOLOGÍA

La FMMR está causada por la infección sistémica de las células endoteliales por parte de la bacteria parásita intracelular obligada *R. rickettsii.*

EPIDEMIOLOGÍA

El término **fiebre maculosa de las Montañas Rocosas** es histórico, porque el agente fue descubierto en la Bitterroot Range de las Montañas Rocosas de Montana. Son pocos los casos notificados en la actualidad en esta región. Se han notificado algunos en los Estados Unidos continentales (excepto Vermont y Maine), región suroccidental de Canadá, México, América Central y América del Sur, pero no fuera del hemisferio occidental. En 2010, los criterios para la declaración de «fiebre maculosa de las Montañas Rocosas» de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) cambió a **rickettsiosis del grupo de la fiebre exantemática,** ya que la serología a menudo no distingue a *R. rickettsii* de la infección por otra *Rickettsia* del grupo de las fiebres exantemáticas. Además, algunos casos se definen como probables mediante inmunoanálisis enzimático. De este modo, en 2012 se declararon 2.802 casos confirmados y probables de rickettsiosis de fiebre exantemática en el Morbidity and Mortality Weekly Reports Summary of Notifiable Diseases. A diferencia de los años previos, la mayoría de los casos se notificó en estados de la zona sudeste y central, y sobre todo en Missouri, Oklahoma y Arkansas; también se notificó un gran número de casos en Carolina del Norte, Tennessee, Virginia, Nueva Jersey, Georgia, Alabama y en Arizona. La incidencia de la FMMR ha sido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Beeckman DSA, Vanrompay DCG: Zoonotic *Chlamydophila psittaci* infections from a clinical perspective, *Clin Microbiol Infect* 15:11-17, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS). Available at: http://wwwn.cdc.gov/nndss/default.aspx.

Moroney JF, Guevara R, Iverson C, et al: Detection of chlamydiosis in a shipment of pet birds, leading to recognition of an outbreak of clinically mild psittacosis in humans, *Clin Infect Dis* 26:1425-1429, 1998.

Smith KA, Bradley KK, Stobierski MG, et al: National Association of State Public Health Veterinarians Psittacosis Compendium Committee. Compendium of measures to control *Chlamydophila psittaci* (formerly *Chlamydia psittaci*) infection among humans (psittacosis) and pet birds, 2005, *J Am Vet Med Assoc* 226:532-539, 2005.

Yung AP, Grayson ML: Psittacosis: a review of 135 cases, *Med J Aust* 148:228-233, 1988.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 228-1 Resumen de enfermedades por rickettsias en seres humanos, incluidos los géneros *Rickettsia, Orientia, Ehrlichia, Anaplasma, Neorickettsia* y *Coxiella*

GRUPO O PATÓGENO DE ENFERMEDAD		ARTRÓPODO VECTOR/ TRANSMISIÓN	HUÉSPEDES	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN*	ANOMALÍAS ANALÍTICAS FRECUENTES	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTO†
GRUPO DE LA FIEBRE EXANTEMÁTICA								
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas	*Rickettsia rickettsii*	Picadura de garrapata: *Dermacentor* spp. (garrapata de los bosques, garrapata del perro) *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata marrón del perro)	Perros Roedores	Hemisferio occidental	Fiebre, cefalea, exantema*, vómitos, diarrea, mialgias	↑AST, ALT ↓Na (ligera) ↓Plaquetas ±Leucopenia Desviación izquierda	Inicialmente: IH, DFA, PCR Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina Cloranfenicol
Fiebre exantemática mediterránea (fiebre botonosa)	*Rickettsia conorii*	Picadura de garrapata: *R. sanguineus* (garrapata marrón del perro)	Perros Roedores	África, Mediterráneo, India, Oriente Medio	Escara indolora (mancha negra) con linfadenopatía regional, fiebre, cefalea, exantema*, mialgias	↑AST, ALT ↓Na (ligera) ↓Plaquetas ±Leucopenia Desviación izquierda	Inicialmente: IH, DFA, PCR Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina Cloranfenicol Azitromicina Claritromicina Fluoroquinolonas
Fiebre africana por picadura de garrapata	*Rickettsia africae*	Picadura de garrapata	Ganado vacuno ¿Cabras?	África subsahariana, Caribe	Fiebre, escaras únicas o múltiples, linfadenopatía regional, exantema* (puede ser vesicular)	↑AST, ALT ↓Plaquetas	Inicialmente: IH, DFA Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina**
Linfadenopatía por picadura de garrapata (TIBOLA) Necrosis y linfadenopatía transmitida por Dermacentor (DEBONEL)	*Rickettsia slovaca*	Picadura de garrapata: *Dermacentor*	?	Europa	Escara (cuero cabelludo), linfadenopatía dolorosa	?	PCR	**Doxiciclina**
Rickettsia sp., genotipo 364D	*Rickettsia philippii*	*Dermacentor occidentalis* (garrapata de la costa del Pacífico)		California	Escara, fiebre, cefalea, linfadenopatía, malestar general	Sin importancia	PCR	**Doxiciclina**
GRUPO TRANSICIONAL								
Rickettsiosis pustulosa	*Rickettsia akari*	Picadura de garrapata	Ratones	Norteamérica, Rusia, Ucrania, Adriático, Corea, Sudáfrica	Escara indolora, úlcera o pápula; linfadenopatía regional dolorosa, fiebre, cefalea, exantema* (puede ser vesicular)	↓Leucocitos	Inicialmente: IH, DFA Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Cloranfenicol
Tifus de la pulga del gato	*Rickettsia felis*	Picadura de pulga	Zarigüeyas Gatos Perros	Hemisferio occidental, Europa	Fiebre, exantema*, cefalea	?	Inicialmente: PCR Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina**
GRUPO DEL TIFUS								
Tifus murino	*Rickettsia typhi*	Heces de pulga	Ratas Zarigüeyas	Todo el mundo	Fiebre, cefalea, exantema*, mialgias, vómitos, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia	↑AST, ALT ↓Na (ligera) ↓Leucocitos ↓Plaquetas	Inicialmente: DFA Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Cloranfenicol
Tifus epidémicos (por piojos) (forma recrudescente: enfermedad de Brill-Zinsser)	*Rickettsia prowazekii*	Heces de piojo	Humanos	Sudamérica, América Central, México, África, Asia, Europa Oriental	Fiebre, cefalea, dolor abdominal, exantema*, afectación del SNC	↑AST, ALT ↓Plaquetas	Inicialmente ninguna Tras 1.ª semana: IgG/IgM, IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina Cloranfenicol
Tifus de la ardilla voladora (silvestre)	*Rickettsia prowazekii*	¿Heces de piojo? ¿Heces o picadura de pulga?	Ardillas voladoras	Parte oriental de EE.UU.	Igual que en el caso anterior (generalmente más leve)	↑AST, ALT ↓Plaquetas	Inicialmente ninguna Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina Cloranfenicol

TIFUS DE LOS MATORRALES								
Tifus de los matorrales	*Orientia tsutsugamushi*	Picadura de nigua: *Leptotrombidium*	¿Roedores?	Sur de Asia, Japón, Indonesia, Corea, China, Rusia, Australia	Fiebre, exantema*, cefalea, escara indolora, hepatoesplenomegalia, síntomas gastrointestinales	↓Plaquetas ↑AST, ALT	Inicialmente ninguna Tras 1.ª semana : IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina Cloranfenicol ***Si resistente a doxiciclina: rifampicina*** Azitromicina
EHRLICHIOSIS Y ANAPLASMOSIS								
Ehrlichiosis monocítica humana	*Ehrlichia chaffeensis*	Picadura de garrapata: *Amblyomma americanum* (garrapata «estrella solitaria»)	Ciervos Perros	EE.UU. ¿Europa? ¿África? ¿Asia?	Fiebre, cefalea, malestar, mialgias, exantema*†, hepatoesplenomegalia‡, hinchazón de manos/pies‡	↑AST, ALT ↓Leucocitos ↓Plaquetas ↓Na (ligera)	Inicialmente: PCR Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina
Anaplasmosis granulocítica humana	*Anaplasma phagocytophilum*	Picadura de garrapata: especies *Ixodes*	Roedores Ciervos Rumiantes	EE.UU., Europa, Asia	Fiebre, cefalea, malestar, mialgias	↑AST, ALT ↓Leucocitos, ↓RAN ↓Plaquetas ↓Na (ligera)	Inicialmente: PCR, frotis de sangre Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina Rifampicina
Ehrlichiosis «ewingii»	*Ehrlichia ewingii*	Picadura de garrapata: *Amblyomma americanum* (garrapata «estrella solitaria»)	Perros Ciervos	EE.UU. (centro-sur y sudeste)	Fiebre, cefalea, malestar, mialgias	↑AST, ALT ↓Leucocitos ↓Plaquetas ↓Na (ligera)	Inicialmente: PCR Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina
Patógeno similar a *Ehrlichia muris* (EMLA)	Patógeno similar a *Ehrlichia muris*	*Ixodes scapularis*	?	Minnesota, Wisconsin	Fiebre, cefalea, malestar, mialgias	↑AST, ALT ↓Leucocitos ↓Plaquetas	Inicialmente: PCR Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina**
Ehrlichiosis «sennetsu»	*Neorickettsia sennetsu*	¿Ingestión de helmintos de peces?	?	Japón Malasia	Fiebre, síntomas de «mononucleosis», linfadenopatía retroauricular y cervical posterior	Linfocitosis atípica	Inicialmente: ninguno Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina
FIEBRE Q								
Fiebre Q: aguda (en relación con la crónica, v. texto)	*Coxiella burnetti*	Inhalación de aerosoles: contacto con animales de parto, mataderos, queso y leche contaminados, ¿garrapatas?	Ganado vacuno Ovejas Cabras Gatos Conejos	Todo el mundo	Fiebre, cefalea, artralgias, mialgias, síntomas gastrointestinales, tos, neumonía, exantema (niños)	↑AST, ALT Leucocitos ↓Plaquetas Infiltrado intersticial	Inicialmente: PCR Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina Fluoroquinolonas Trimetoprima-sulfametoxazol

*El exantema rara vez se halla en la presentación inicial, pero aparece durante la primera semana de la enfermedad.
†En **negrita** figura el tratamiento preferido.
‡Con frecuencia presente en niños pero no en adultos.
ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; DFA, inmunofluorescencia directa; IFA, inmunofluorescencia indirecta; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; IH, inmunohistoquímica; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; SNC, sistema nervioso central.

cíclica a intervalos de 25-35 años, pero ha aumentado generalmente en las últimas décadas; la cifra media de casos notificados cada año a los CDC ha aumentado de forma mantenida (515 durante 1993-1998, 946 durante 1999-2004 y 2.068 casos en 2005-2010). Los hábitats favorables para las garrapatas, como las zonas boscosas, los pastizales costeros y las marismas, son los que más se relacionan con la aparición de la enfermedad, y en el sudeste de Estados Unidos y México, las áreas umbrosas donde se congregan perros se asocian a la enfermedad. Está bien documentada la existencia de focos de infección intensa en zonas rurales y urbanas. El agrupamiento de casos en familias refleja probablemente unas exposiciones ambientales compartidas. En EE.UU., el 90% de los casos se produce entre abril y septiembre, los meses de mayor actividad de humanos en el exterior. La mayor incidencia por edades la ostentan los niños <5 años, y los niños sobrepasan en número a las niñas.

TRANSMISIÓN

Las garrapatas son los huéspedes, reservorios y vectores naturales de *R. rickettsii.* Se infectan de forma natural mediante transmisión transovárica (paso del microorganismo desde la garrapata infectada a su progenie). Las garrapatas portadoras de rickettsias son sustancialmente menos fecundas que las garrapatas no infectadas; por tanto, la transmisión horizontal, por adquisición de las rickettsias al alimentarse de sangre de animales con rickettsemia, como pequeños mamíferos o perros, contribuye sustancialmente al mantenimiento de infecciones rickettsiósicas en las garrapatas. Las garrapatas no infectadas que se alimentan con garrapatas infectadas se infectan con facilidad, incluso si se alimentan en un huésped inmune, y también es probable que contribuyan a la transmisión y al mantenimiento natural. Las garrapatas transmiten el patógeno a los mamíferos (incluidos los humanos) por la saliva infectada mientras se alimentan. El patógeno *R. rickettsii* en las garrapatas se vuelve virulento después de la exposición a la sangre o con un aumento de temperatura; por ello, cuanto más tiempo se encuentra adherida la garrapata al huésped, más aumenta el riesgo de transmisión. Las principales garrapatas huéspedes de *R. rickettsii* son *Dermacentor variabilis* (garrapata americana del perro), en la región oriental de EE.UU. y Canadá; *Dermacentor andersoni* (garrapata del bosque), en la región occidental de EE.UU. y Canadá; *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata marrón común del perro), en México y en el suroeste de Estados Unidos, y *Amblyomma cajennense* y *Amblyomma aureolatum* en América Central y América del Sur (fig. 228-1).

Los perros también pueden ser reservorio de *R. rickettsii,* e incluso pueden desarrollar ellos mismos FMMR, y poner en contacto las garrapatas infectadas con los seres humanos. Los estudios serológicos sugieren que muchos pacientes con FMMR probablemente contrajeron la infección a partir de las garrapatas de su propio perro.

Los seres humanos pueden infectarse al intentar retirar una garrapata adherida, porque los líquidos o heces de la garrapata (con *R. rickettsii*) pueden penetrar en la herida abierta en el sitio de la picadura o bien a través de las conjuntivas al tocar los ojos con los dedos contaminados. Por último, la inhalación de rickettsias aerosolizadas ha producido infecciones graves y muertes en personal de laboratorio.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La infección sistémica es más evidente en la piel (exantema), pero casi todos los órganos y tejidos están afectados. Tras la inoculación en la dermis por la saliva de la garrapata, las proteínas de la superficie externa de la *Rickettsia* se unen a las proteínas de la superficie celular del endotelio vascular dando comienzo a un proceso de cambios citoesqueléticos que finalizan en endocitosis. A continuación, la disolución de las membranas endosomales mediada por la fosfolipasa de la rickettsia permite que escape al citoplasma. Los miembros del grupo de las fiebres exantemáticas provocan la polimerización activa de la actina nuclear en un polo para poder desplazarse e invadir con facilidad a las células vecinas, a pesar de un daño inicial mínimo en las células del huésped. Las rickettsias proliferan y lesionan las células del huésped mediante alteraciones peroxidativas de la membrana, la activación de proteasas o la actividad mantenida de las fosfolipasas. Es probable que algunos aspectos de la infección intracelular estén mediados por efectores proteicos de la rickettsia vertidos en el interior de la célula huésped por un sistema de secreción de tipo 4.

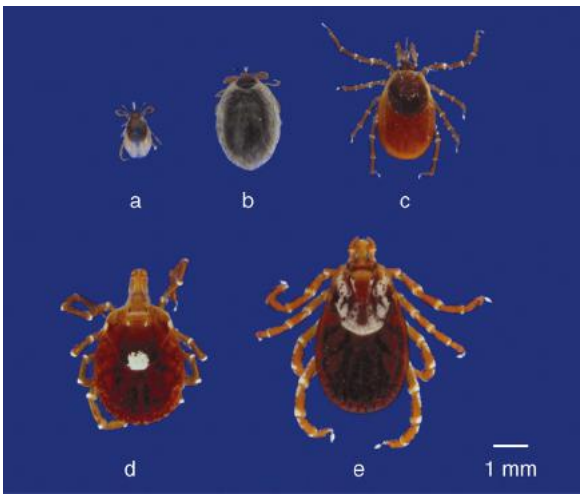

Figura 228-1 Garrapatas vectores de los patógenos productores de rickettsiosis humanas. Ninfa no adherida **(A),** ninfa ingurgitada de sangre **(B)** y hembra adulta **(C)** de *Ixodes scapularis* (la garrapata del ciervo), vector de *Anaplasma phagocytophilum,* y del patógeno parecido a *Ehrlichia muris* (EMLA), patógenos causales de la anaplasmosis granulocítica humana y la ehrlichiosis EMLA, respectivamente. Hembra adulta **(D)** de *Amblyomma americanum* (garrapata de la «estrella solitaria»), vector de *Ehrlichia chaffeensis* y *Ehrlichia ewingii,* productores de la ehrlichiosis monocítica humana y de la ehrlichiosis «ewingii», respectivamente. Hembra adulta **(E)** de *Dermacentor variabilis* (garrapata americana del perro), vector de *Rickettsia rickettsii,* patógeno causal de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas.

El correlato histológico del exantema macular o maculopapular inicial es la presencia de infiltrados perivasculares de células linfoides e histiocíticas con edema pero sin daño endotelial significativo. La proliferación de las rickettsias en el interior del citoplasma de la célula endotelial provoca una **vasculitis linfohistiocítica o leucocitoclástica** de pequeñas vénulas y capilares, lo que permite la extravasación de eritrocitos intravasculares a la dermis que se manifiesta en forma de erupción petequial. Este proceso conduce a la larga a derrames microvasculares, hipoperfusión tisular y posiblemente lesión orgánica final por isquemia. De modo infrecuente, la inflamación lleva a la formación de trombos no oclusivos; muy raramente los vasos pequeños y grandes se obstruyen por completo por trombos, lo que lleva a infarto tisular o a necrosis hemorrágica. La neumonitis intersticial y el derrame vascular pulmonar pueden provocar edema pulmonar no cardiogénico, y la meningoencefalitis puede llegar a producir un edema cerebral notable y herniación.

La presencia del patógeno infeccioso inicia una cascada inflamatoria, incluyendo la liberación de citocinas y quimiocinas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), la interleucina 1β, el interferón γ (IFN-γ) y RANTES (linfocitos T normales expresados y secretados, activados de forma regulada). La infección de las células endoteliales por *R. rickettsii* induce la expresión superficial de la E-selectina y una actividad procoagulante, seguida de reclutamiento por quimiocinas de linfocitos, macrófagos y, ocasionalmente, neutrófilos. Se sospecha que la inflamación local y la respuesta inmunitaria contribuyen a la lesión vascular característica de la rickettsiosis; sin embargo, los beneficios de la inflamación y la inmunidad son mayores. El bloqueo de la acción del TNF-α y el IFN-γ en modelos animales disminuye la supervivencia e incrementa la morbilidad, probablemente por intermediarios de oxígeno reactivos, por la expresión de óxido nítrico y por el secuestro de triptófano de las rickettsias, condicionando su muerte en el interior celular. El contacto directo de las células endoteliales infectadas con linfocitos T CD8 y células citolíticas naturales productoras de IFN-γ, acompañado de anticuerpos contra rickettsia, ayuda a controlar la infección. La cronología y el equilibrio entre los aumentos de la permeabilidad vascular mediada por las rickettsias y los beneficios de la inducción de la inmunidad innata y adaptativa probablemente sean determinantes fundamentales de la gravedad y de las consecuencias.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación de la FMMR en niños varía entre 2 y 14 días, con una mediana de 7 días. En el 49% de los casos, los pacientes o los padres señalan el antecedente de extracción de una garrapata adherida, aunque el lugar de mordedura de la garrapata es por lo general inapreciable. Otros importantes datos epidemiológicos son la estancia en un área endémica o haber realizado una visita a una de ellas, los juegos y excursiones en áreas boscosas (especialmente durante la estación típica del año), enfermedad similar en otras personas de su entorno más cercano y un estrecho contacto con un perro. En los pacientes que acuden en busca de cuidados médicos, el cuadro es al principio inespecífico, y la mayoría de los pacientes no se diagnostica durante su primera visita al médico de atención primaria. Las manifestaciones suelen consistir (>50%) en fiebre, exantema, náuseas y vómitos, y cefalea, y con menos frecuencia (<50%) en mialgias, dolor abdominal, diarrea, quemosis, alteración del estado mental, adenopatías y edema periférico, El dolor espontáneo y a la palpación en los músculos de la pantorrilla son particularmente frecuentes en los niños.

La típica **tríada clínica de fiebre, cefalea y exantema** se observa en el 58% de los pacientes, pero en tan sólo el 3% de ellos al inicio del cuadro. La fiebre y la cefalea persisten si no se trata el cuadro. La fiebre puede sobrepasar los 40 °C y mantenerse permanentemente elevada o con bruscas fluctuaciones. La cefalea es muy intensa, sin remisiones y con escasa respuesta a los analgésicos.

El exantema suele aparecer sólo después de 1-2 días de enfermedad, y aproximadamente el 3-5% de los niños nunca desarrolla una erupción que es reconocida. Inicialmente se observan discretas máculas o maculopápulas (pálidas, rosadas o rojizas, que palidecen a la presión) en extremidades, de forma característica, incluyendo tobillos, muñecas y piernas (fig. 228-2). En el 65% de los pacientes el exantema se extiende entonces rápidamente por todo el cuerpo, incluyendo plantas y palmas. Tras varios días, la erupción se hace más petequial o hemorrágica, a veces con púrpura palpable. En la enfermedad grave, las petequias pueden evolucionar a equimosis y llegar a necrosarse. Es infrecuente la obstrucción vascular grave secundaria a la vasculitis rickettsial y la trombosis, pero pueden condicionar la aparición de gangrena de los dedos, lóbulos auriculares, escroto, nariz o una extremidad entera.

La infección del **sistema nervioso central** suele manifestarse como cambios del estado mental (33%) o en forma de fotofobia (18%), crisis comiciales (17%) o meningismo (16%). Además, los pacientes pueden manifestar ataxia, coma o hipoacusia. Los parámetros del LCR son habitualmente normales, pero un tercio de los pacientes puede mostrar pleocitosis (<10-300 células/μl) mononuclear o, con menos frecuencia, con dominio neutrofílico. Algunos (20%) pueden tener proteínas elevadas (<200 mg/dl) en el líquido cefalorraquídeo; la hipoglucorraquia es poco frecuente. Los estudios de neuroimagen revelan generalmente sólo sutiles anomalías que no alteran el tratamiento. En pacientes con enfermedad grave se han observado edema cerebral, refuerzo meníngeo y espacios perivasculares sobresalientes.

Figura 228-2 Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. *(Cortesía de Debra Karp Skopocki, MD.)*

Otras

La enfermedad pulmonar aparece con más frecuencia en los adultos que en los niños. Sin embargo, en el 33% de los niños examinados se diagnostica un infiltrado o una neumonía en la radiografía de tórax. En estos casos, el cuadro se manifiesta clínicamente con estertores pulmonares, infiltrados y edema pulmonar no cardiogénico. También se pueden observar otros signos como sufusión conjuntival, edema periorbitario, edema del dorso de pies y manos y hepatoesplenomegalia. En casos graves pueden aparecer miocarditis, insuficiencia renal aguda e insuficiencia vascular.

Las personas con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) tienen mayor riesgo de FMMR fulminante, definida como infección por *R. rickettsii* que lleva a la muerte en <5 días. La evolución clínica de la FMMR fulminante se caracteriza por coagulopatía intensa y trombosis extensa, que lleva a insuficiencia renal, hepática o respiratoria. Los signos clínicos asociados a un aumento del riesgo de muerte son alteración del estado mental, ingreso en una unidad de cuidados intensivos, necesidad de apoyo inotrópico, coma y necesidad de fluidoterapia de reposición rápida.

Ocasionalmente, la infección de los vasos con rickettsias parece ser un proceso local, como apendicitis o colecistitis. Una evaluación a fondo del paciente revela habitualmente signos de un proceso sistémico y se pueden evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los resultados anómalos de las pruebas de laboratorio son frecuentes pero inespecíficos. La trombocitopenia aparece en el 60% y el recuento de leucocitos es en su mayoría normal, con leucocitosis en el 24% y leucopenia en el 9%. Otras anomalías son una fórmula leucocitaria con desviación izquierda, anemia (33%), hiponatremia (<135 mEq/ml en el 52%) y cifras elevadas de transaminasas séricas (50%).

DIAGNÓSTICO

El retraso en el diagnóstico y tratamiento de la infección por rickettsias se asocia con cuadros graves y mortales. Como no se dispone de una prueba diagnóstica fiable para la confirmación de FMMR en su fase aguda, la decisión inicial para comenzar el tratamiento debe basarse en la sospecha clínica de enfermedad con características epidemiológicas y de laboratorio compatibles. El diagnóstico de FMMR debe tenerse en cuenta en pacientes que acuden de primavera a otoño con un proceso febril agudo acompañado de cefalea y mialgia, especialmente tras la exposición a garrapatas, estancia en bosques o áreas rurales infestadas por garrapatas, o contacto con perros. Los antecedentes de exposición a garrapatas y la aparición de exantema, especialmente en palmas o plantas, junto a hallazgos de laboratorio como un recuento leucocitario normal o bajo con una acusada desviación izquierda, recuento plaquetario relativamente bajo o decreciente y una baja concentración sérica de sodio, son pistas valiosas que apoyan el diagnóstico de FMMR. En pacientes sin exantema o de piel oscura, en los que es difícil apreciarlo, el diagnóstico puede ser especialmente difícil o retrasarse. La mitad de las muertes en la infancia tiene lugar durante los primeros 9 días tras el inicio de la sintomatología. Por tanto, ante un paciente con sospecha clínica de la enfermedad, el tratamiento no debe retrasarse a la espera de los resultados definitivos de laboratorio. Además, una pronta respuesta al tratamiento precoz sirve de ayuda para el diagnóstico.

Si existe exantema, puede diagnosticarse una rickettsiosis angiotrópica, incluso en el primer o segundo día del cuadro infeccioso, con biopsia de una lesión petequial y la demostración inmunohistológica o inmunofluorescente del antígeno específico de la rickettsia en el endotelio. Aunque muy específica, la sensibilidad de este método es probablemente del 70% como mucho. Además, puede verse influido de modo adverso por tratamientos antimicrobianos previos, selección subóptima de lesiones cutáneas para biopsia o porque la cantidad de tejido sea insuficiente debido a que la lesión está muy localizada. También se pueden evaluar muestras de sangre o de tejidos para detectar ácidos nucleicos de *R. rickettsii* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en los CDC y en laboratorios de referencia o de la sanidad pública seleccionados; sin embargo, la PCR en sangre es menos sensible que en muestras tisulares y presenta una sensibilidad similar a las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pruebas inmunohistológicas, probablemente porque la rickettsemia es generalmente muy baja (<6 rickettsias/ml).

El diagnóstico definitivo suele obtenerse por serología, que es retrospectiva, porque no se observa un aumento en el título hasta después de la primera semana de la enfermedad. El patrón de referencia para el diagnóstico de la FMMR es un aumento de 4 veces en el título de anticuerpos IgG por inmunofluorescencia indirecta (IFA), en sueros recogidos durante la fase aguda y la fase de convalecencia (después de 2-4 semanas), o demostración de seroconversión. Un título único no es sensible (los pacientes pueden morir antes de la seroconversión) ni específico (un título alto puede representar una infección previa); a pesar del papel histórico de las pruebas de inmunoglobulina M, su papel en el diagnóstico precoz ha sido recientemente motivo de debate y no puede aconsejarse. Con los métodos serológicos actuales, no puede distinguirse fiablemente la FMMR de otras infecciones por rickettsias del grupo de la fiebre maculosa. También se producen reacciones cruzadas con las del grupo del tifus, pero los títulos pueden ser menores en este grupo. No se observan reacciones cruzadas en las infecciones por *Ehrlichia* o *Anaplasma.* No debe emplearse la reacción de Weil-Felix debido a sus bajas sensibilidad y especificidad. La FMMR y el grupo de las fiebres exantemáticas son de declaración obligatoria en Estados Unidos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras infecciones por rickettsias se confunden fácilmente con la FMMR, especialmente todas las formas de ehrlichiosis humana y el tifus murino, así como el novedoso grupo de las fiebres exantemáticas secundarias a infecciones por *R. parkeri* o «*R. philippii*». La FMMR puede imitar también una variedad de enfermedades por otros patógenos, como meningococcemia y exantema por enterovirus. Los hemocultivos negativos pueden excluir la meningococcemia. La PCR puede diferenciar los enterovirus de *R. rickettsii* en pacientes con meningitis aséptica y provocar pleocitosis linfocitaria en el LCR. Otras enfermedades incluidas en ocasiones en el diagnóstico diferencial son la fiebre tifoidea, la sífilis secundaria, la enfermedad de Lyme, la leptospirosis, la fiebre por mordedura de rata, la escarlatina, el síndrome de shock tóxico, la fiebre reumática, la rubéola, la infección por parvovirus, la enfermedad de Kawasaki, la púrpura trombocitopénica idiopática, la púrpura trombocitopénica trombótica, la púrpura de Henoch-Schönlein, el síndrome hemolítico-urémico, la meningitis aséptica, los trastornos gastrointestinales agudos, el abdomen agudo, la hepatitis, la mononucleosis infecciosa, los síndromes hemofagocíticos, el dengue y las reacciones a fármacos.

TRATAMIENTO

Los tratamientos que han probado su eficacia frente a la FMMR son las tetraciclinas y el cloranfenicol. El tratamiento de elección ante sospecha de FMMR en un enfermo de cualquier edad, incluidos niños pequeños, es la doxiciclina (4 mg/kg/día divididos cada 12 horas v.o. o i.v., máximo 200 mg/día). La tetraciclina (25-50 mg/kg/día v.o. divididos cada 6 horas, máximo 2 g/día) es una alternativa. El cloranfenicol (50-100 mg/kg/día i.v. divididos cada 6 horas, máximo 4 g/día) debe reservarse para los enfermos alérgicos a doxiciclina y para las mujeres gestantes, porque se ha demostrado que el cloranfenicol es un factor de riesgo independiente de aumento de mortalidad en comparación con la tetraciclina. Si se utiliza, debe monitorizarse el cloranfenicol para mantener unas concentraciones séricas de 10-30 μg/ml. El cloranfenicol es preferible para las mujeres embarazadas por los potenciales efectos adversos de la doxiciclina sobre los dientes y los huesos en desarrollo del feto y por su mayor riesgo de producción de toxicidad hepática materna. Aunque la tetraciclina y la doxiciclina pueden asociarse con discromía dental en niños menores de 8 años de edad, la FMMR es una enfermedad potencialmente mortal en la que es obligatorio instaurar un tratamiento con prontitud. La discromía dental por tetraciclinas depende de la dosis y es improbable que los niños con FMMR requieran muchos ciclos. El cloranfenicol rara vez se ha asociado con anemia aplásica y ya no está disponible como preparación oral en Estados Unidos. Un beneficio adicional de la doxiciclina sobre el cloranfenicol es su eficacia frente a la infección ehrlichial potencial. No se deben emplear sulfamidas porque se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad con la FMMR. Otros antibióticos, incluidas las penicilinas, las cefalosporinas y los aminoglucósidos, no son eficaces. No se ha evaluado el empleo de antimicrobianos alternativos, como las fluoroquinolonas y los macrólidos (azitromicina y claritromicina).

El tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de 5-7 días, hasta 3 días después de que haya desaparecido la fiebre, para evitar recaídas, especialmente en pacientes tratados precozmente. Los pacientes tratados suelen tener una defervescencia en 48 h, de modo que el período de tratamiento dura habitualmente <10 días.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

La mayoría de las infecciones remite rápidamente con un tratamiento antimicrobiano apropiado y no requiere hospitalización u otro tratamiento de soporte. Las infecciones graves precisan cuidados intensivos en el 36% de los casos. Es necesaria una especial atención al estado hemodinámico de los niños con enfermedad grave, debido a que los edemas pulmonar o cerebral iatrogénicos se pueden facilitar por las lesiones microvasculares difusas preexistentes en los pulmones, las meninges y el cerebro. Algunos autores aconsejan el empleo juicioso de corticoides en la meningoencefalitis, aunque aún no se han realizado ensayos clínicos controlados.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la FMMR incluyen el edema pulmonar no cardiogénico por derrames microvasculares pulmonares, el edema cerebral por meningoencefalitis y el daño multiorgánico (hepatitis, pancreatitis, colecistitis, necrosis epidérmica y gangrena) mediado en parte por la vasculitis rickettsial y/o por los efectos acumulados de la hipoperfusión e isquemia (insuficiencia renal aguda). Las secuelas neurológicas a largo plazo son más frecuentes en pacientes que han permanecido hospitalizados durante ≥2 semanas, e incluyen trastornos del habla y de la deglución, encefalopatía global, disfunciones cerebelosa, vestibular y motora, hipoacusia y ceguera cortical. Las secuelas neurológicas más frecuentes en los niños que sobreviven a cuadros graves de la enfermedad son discapacidades del aprendizaje y problemas de comportamiento.

PRONÓSTICO

El retraso en el diagnóstico y el tratamiento son factores que se asocian significativamente a la muerte o a la enfermedad grave. Antes de la llegada de tratamientos antimicrobianos eficaces frente a la FMMR, la tasa de mortalidad era del 10% en niños y del 30% en adultos. Aunque la tasa de mortalidad global disminuyó hasta un mínimo histórico (0,3%) durante el período 2003-2007, la tasa de mortalidad en niños de 5-9 años fue del 2,4%, y en Texas se documentó una tasa de mortalidad del 8,5% entre 1986 y 1996, y del 11,8% en Arizona entre 1999 y 2007. El diagnóstico serológico por sí solo subestima la verdadera letalidad de la FMMR, porque los enfermos pueden morir antes de 14 días (antes desarrollar una respuesta serológica). A pesar de la disponibilidad de fármacos eficaces, se siguen produciendo muertes, lo que sugiere la necesidad de una vigilancia clínica que permita sospechar el diagnóstico y de establecer un umbral suficientemente bajo como para instaurar un tratamiento precoz de tipo empírico. Incluso con la administración de antimicrobianos apropiados, el retraso en el tratamiento puede dar lugar a lesiones vasculares y orgánicas irreversibles, secuelas a largo plazo o causar la muerte. El tratamiento precoz en casos no complicados conduce generalmente a una rápida remisión de la fiebre en 1-3 días y la recuperación en 7-10 días. Puede observarse una respuesta más lenta si se retrasa la instauración del tratamiento. En los enfermos que sobreviven a pesar de no ser tratados, la fiebre remite en 2-3 semanas.

PREVENCIÓN

No existen vacunas. Como mejor se previene la FMMR es evitando o tratando la infestación por garrapatas en los perros, evitando áreas donde éstas residen, usando repelentes de insectos que contengan DEET (dietiltoluamida), llevando ropa protectora y examinando a conciencia a los niños que hayan estado jugando en el bosque o en el prado en busca de garrapatas. La recuperación de esta enfermedad deja una sólida inmunidad de por vida.

La rápida y completa extracción de las garrapatas adheridas ayuda a reducir el riesgo de transmisión, ya que las rickettsias de las garrapatas

booksmedicos.org

necesitan ser activadas antes de volverse virulentas, lo que requiere, al menos, de horas a días de exposición al calor corporal o a la sangre. En contra de la creencia popular, la aplicación de vaselina, isopropil alcohol al 70%, esmalte de uñas o una cerilla encendida no es eficaz para extraer las garrapatas de personas o animales. Éstas pueden extraerse con seguridad agarrando sus piezas bucales con unas pinzas y tirando de ellas de forma lenta pero mantenida, sin giros, para poder extraer la garrapata entera, incluida la boca. Acto seguido, debe desinfectarse el sitio de la picadura. No se debe estrujar a la garrapata ni aplastarla, ya que sus fluidos pueden ser infecciosos. La garrapata extraída debe ser empapada en alcohol o arrojarse al inodoro, y a continuación hay que proceder a lavarse las manos para evitar la inoculación accidental en las conjuntivas, membranas mucosas o brechas en la piel. No deben administrarse tratamientos antimicrobianos profilácticos debido a que las tetraciclinas y el cloranfenicol sólo son bacteriostáticos para las rickettsias; sin embargo, las pruebas para respaldar esta posición son exiguas.

228.2 Fiebre exantemática mediterránea o fiebre botonosa (*Rickettsia conorii*)

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

La fiebre botonosa está causada por *R. conorii* y sus subespecies relacionadas. Se denomina también fiebre exantemática mediterránea (FEM), tifus de Kenia por garrapatas, tifus de la India por garrapatas, fiebre exantemática israelí y fiebre de Astrakhan. Se trata de una rickettsiosis angiotrópica de moderada gravedad en los adultos y comparativamente más leve en los niños, a menudo asociada a la presencia inicial de escara en el sitio de la picadura de la garrapata. Pequeñas diferencias en la presentación clínica podrían ser secundarias a la diversidad genética de distintas subespecies de rickettsias.

ETIOLOGÍA

La FEM está causada por la infección sistémica de las células endoteliales por parte de la bacteria intracelular obligada *R. conorii*. Existen especies similares de distribución mundial, como *R. sibirica y R. mongolotimonae* en Rusia, China, Mongolia y Pakistán; *R. australis* y *R. honei* en Australia; *R. japonica* en Japón, y *R. africae* en Sudáfrica, (v. tabla 228-1). El análisis de antígenos y las secuencias de ADN relacionadas muestran que todas se relacionan estrechamente con un clado genético que incluye especies de *Rickettsia* del grupo de las fiebres maculosas o exantemáticas como *R. rickettsii,* la causa de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR).

EPIDEMIOLOGÍA

R. conorii se distribuye a lo largo de una extensa región que comprende India, Pakistán, Rusia, Ucrania, Georgia, Israel, Marruecos, sur de Europa, Etiopía, Kenia y Sudáfrica. Los casos notificados de FEM en el sur de Europa han aumentado de forma mantenida desde 1980, y la seroprevalencia es del 11-26% en algunas áreas. El pico en los casos notificados se da en julio y agosto en la cuenca mediterránea; en otras regiones tiene lugar durante los meses cálidos, cuando las garrapatas están activas.

TRANSMISIÓN

La transmisión tiene lugar tras la picadura de la garrapata marrón del perro, *R. sanguineus,* u otras especies de garrapatas, como *Dermacentor, Haemaphysalis, Amblyomma, Hyalomma* e *Ixodes.* El agrupamiento de casos humanos de fiebre botonosa, garrapatas infectadas y perros infectados implica al perro como vehículo potencial de la transmisión.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La patología subyacente en la FEM es prácticamente idéntica a la de la FMMR, exceptuando que a menudo se identifican escaras en el sitio primario de la picadura de la garrapata, en donde se produce la inoculación de las rickettsias. La histopatología de la lesión resultante por picadura de garrapata incluye necrosis de los tejidos dérmico y epidérmico, que se acompaña de una costra superficial; una dermis densamente infiltrada por linfocitos, histiocitos y neutrófilos, dispersos entre capilares y vénulas dañados. Las tinciones inmunohistoquímicas confirman que las lesiones contienen células endoteliales infectadas por rickettsias, pero la estructura vascular podría no ser manifiesta debido a la extensa inflamación y necrosis. Esta última es resultado de la vasculitis mediada directamente por las rickettsias y de la extensa inflamación local resultante. Las rickettsias liberadas en este sitio se encuentran con un acceso fácil al sistema linfático y a la sangre venosa, lo que provoca una diseminación que causa enfermedad sistémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los hallazgos típicos incluyen fiebre (93-100%), un exantema maculopapular que aparece a los 3-5 días del inicio de la fiebre (94-100%), hepatoesplenomegalia (20-66%), mialgias y artralgias (10-42%), cefalea y náuseas (29-63%), vómitos o diarrea (5-28%). El 60-90% de los pacientes presenta una escara indolora, la **mancha negra** *(tache noire),* en el sitio inicial de la picadura de la garrapata, a menudo en el cuero cabelludo y con linfadenopatía regional (50-60%). Aunque inicialmente se consideró una infección benigna y autolimitada, puede ser grave, con signos similares a los de la FMMR. Los hallazgos pueden incluir crisis comiciales, lesiones cutáneas purpúricas, déficit neurológico, dificultad respiratoria y/o insuficiencia renal aguda y trombocitopenia grave. Aunque la tasa de mortalidad puede llegar al 10% en los adultos y las infecciones graves aparecen en cerca del 9% de los niños, los fallecimientos pediátricos son infrecuentes. Igual que en la FMMR, existe una forma especialmente grave en pacientes con déficit de G6PD y en pacientes con otras enfermedades subyacentes, como hepatopatía alcohólica o diabetes mellitus.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio de la FEM y de las rickettsiosis relacionadas con el grupo de la fiebre maculosa se hace de igual forma que el de la FMMR. Los casos pueden confirmarse por la detección inmunohistológica o inmunofluorescente, o la demostración o la amplificación de ácidos nucleicos de rickettsias en biopsias cutáneas, el cultivo tisular en shell-vial con centrifugación o la demostración de seroconversión o de un aumento de 4 veces en el título de anticuerpos séricos frente a las rickettsias del grupo de la fiebre maculosa entre los sueros agudo y de convalecencia. Los anticuerpos frente a los antígenos del grupo de la fiebre maculosa reaccionan de modo cruzado, de modo que la FMMR o las rickettsiosis relacionadas con el grupo de la fiebre maculosa en Estados Unidos o la FEM en Europa, África y Asia no pueden distinguirse por estos métodos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial incluye afecciones asociadas también con escaras solitarias como el carbunco, el ectima bacteriano, la picadura de araña reclusa parda, la fiebre por mordedura de rata (producida por *Spirillum minus*) y otras rickettsiosis, como la rickettsiosis pustulosa, la fiebre africana por picadura de garrapata o el tifus de los matorrales. *R. africae,* del grupo de la fiebre maculosa, causa el tifus por garrapata africana, enfermedad más leve que la FEM que con frecuencia se asocia con escaras múltiples y, en ocasiones, con un exantema vesiculoso. El tifus por garrapata africana puede contraerse en el norte de África, en donde también existe FEM, y es una infección adquirida con frecuencia por personas que viajan al África subsahariana para realizar safaris a zonas boscosas o de sabana con hierba alta.

TRATAMIENTO Y CUIDADOS DE SOPORTE

La FEM se trata eficazmente con tetraciclina, doxiciclina, cloranfenicol, ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, azitromicina o claritromicina en los adultos. En los niños, el tratamiento de elección es la doxiciclina (4 mg/kg/día divididos cada 12 horas v.o. o i.v., máximo 200 mg/día). La tetraciclina y el cloranfenicol son alternativas, como para la FMMR. También se utilizan la azitromicina (10 mg/kg/día v.o. una vez al día durante 3 días) y la claritromicina (15 mg/kg/día v.o. divididos en dos dosis durante 7 días). Aún no se han establecido regímenes de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

quinolonas específicos para niños, aunque en artículos recientes se sugiere que la utilización de quinolonas se asocia a una mayor gravedad de la enfermedad en comparación con la doxiciclina. Puede precisarse la aplicación de cuidados intensivos.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la FEM son similares a las de la FMMR. La letalidad es del 2%, aproximadamente. Se han observado infecciones especialmente graves en pacientes con enfermedades subyacentes, como el déficit de G6PD y la diabetes mellitus.

PREVENCIÓN

La FEM se transmite a través de picaduras de garrapatas, por lo que su prevención es idéntica a la de la FMMR. Actualmente no existen vacunas.

228.3 Rickettsiosis pustulosa *(Rickettsia akari)*

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

La rickettsiosis pustulosa está causada por *Rickettsia akari,* especie de *Rickettsia* del grupo transicional que se transmite por el ácaro del ratón *Allodermanyssus sanguineus.* El ratón huésped de este ácaro está distribuido mundialmente, en poblaciones de Estados Unidos, Europa y Asia. Los estudios seroepidemiológicos sugieren una alta prevalencia de esta infección en ambientes urbanos. La enfermedad es generalmente leve y se diagnostica con escasa frecuencia. A diferencia de la mayoría de las rickettsiosis del grupo de las fiebres exantemáticas, el macrófago es una célula diana importante para *R. akari.*

La rickettsiosis pustulosa es bien conocida por producir una erupción variceliforme. De hecho, este exantema se manifiesta al principio como una erupción típica, macular o maculopapular, similar a las observadas en otras rickettsiosis angiotrópicas, y en ocasiones se observa con otras rickettsiosis como la fiebre por mordedura de garrapata africana. Los casos pediátricos son infrecuentes. El paciente acude generalmente con fiebre, cefalea y escalofríos. Hasta en un 90% de los casos existe una lesión papular o ulcerosa indolora en el sitio inicial de la inoculación, que puede estar asociada a linfadenopatía regional, a menudo dolorosa a la palpación. En algunos pacientes, el exantema maculopapular, distribuido a lo largo del tronco, la cabeza y las extremidades, puede llegar a ser vesicular. Por lo general, la infección remite espontáneamente y no requiere tratamiento. No obstante, un ciclo corto de doxiciclina acelera la resolución, y en ocasiones se utiliza en pacientes de más de 8 años de edad y en niños pequeños con enfermedad relativamente grave. Son raras las complicaciones o la muerte; sin embargo, se han descrito ejemplos claros de enfermedad grave en niños como los observados en la FMMR.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **229**

Tifus de los matorrales *(Orientia tsutsugamushi)*

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

El tifus de los matorrales es una causa importante de enfermedad febril aguda en la parte meridional y oriental de Asia y en el Pacífico. El patógeno causal es diferente de las especies de *Rickettsia,* aunque está relacionado con ellas. La infección es transmitida por las picaduras de garrapatas (fase larvaria) e implica a muchas cepas con diversidad antigénica de *Orientia tsutsugamushi,* lo que dificulta el desarrollo de una vacuna.

ETIOLOGÍA

El patógeno causal del tifus de los matorrales, o fiebre tsutsugamushi, es *Orientia tsutsugamushi,* diferente a otras rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas (v. tabla 228-1 en el cap. 228). *O. tsutsugamushi* carece tanto de lipopolisacáridos como de peptidoglucanos en su pared celular. Al igual que otras rickettsias angiotrópicas, *O. tsutsugamushi* infecta las células endoteliales y provoca vasculitis, la característica clinicopatológica más sobresaliente de la enfermedad. Sin embargo, este organismo infecta también a los miocitos cardíacos y a los macrófagos. Una nueva especie, *Orientia chuto,* se aisló de un paciente en Oriente Medio, lo que sugiere un abanico más amplio de tifus de los matorrales y de infecciones relacionadas.

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se producen aproximadamente un millón de infecciones, y se estima que más de mil millones de personas se encuentran en situación de riesgo. El tifus de los matorrales tiene lugar predominantemente en Asia, incluyendo las regiones comprendidas por el triángulo que delimitan Corea, Pakistán y el norte de Australia. Fuera de estas regiones tropicales y subtropicales, la enfermedad se extiende a Japón, la región rusa de Prymorie (en el extremo oriental de este país), Tayikistán, Nepal y la región no tropical de China, incluyendo Tíbet. Se han comunicado casos importados en EE.UU. y otras partes del mundo. La mayoría de las infecciones infantiles se adquiere en áreas rurales. En Tailandia, el tifus de los matorrales origina 1-8% de los procesos febriles agudos de origen desconocido. La infección se produce con más frecuencia durante los meses lluviosos, habitualmente de junio a noviembre. Son más los casos notificados en niños que en niñas.

TRANSMISIÓN

O. tsutsugamushi se transmite a través de la picadura de la larva de un ácaro trombicúlido *(Leptotrombidium),* que actúa como vector y reservorio. La transmisión transovárica (paso del organismo desde las garrapatas infectadas a su progenie) es el mecanismo más importante para su mantenimiento en la naturaleza. Como sólo los estadios larvarios se alimentan de sangre, no se ha probado el papel que podría desempeñar la posible transmisión horizontal desde roedores huéspedes infectados a ácaros no infectados, aunque existe la posibilidad de transmisión entre larvas que estén alimentándose simultáneamente. Se reconocen múltiples serotipos de *O. tsutsugamushi* y algunos comparten reactividad antigénica cruzada; sin embargo, no estimulan ningún tipo de inmunidad cruzada protectora.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La patogenia del tifus de los matorrales es poco clara. Estudios recientes indican que el proceso está estimulado por la infección diseminada de las células del endotelio vascular, que se corresponde con la distribución de la vasculitis y la inflamación perivascular observadas en los exámenes histopatológicos. En las series de autopsia, el resultado principal de las lesiones vasculares es la hemorragia. Sin embargo, es muy probable que la lesión vascular iniciada por la infección rickettsial se sostenga por una inflamación de mediación inmunitaria que en conjunto produce una fuga vascular significativa. El resultado neto es un compromiso vascular crítico, con el consiguiente daño orgánico final, a menudo evidente en cerebro y pulmones, como sucede en otras rickettsiosis angiotrópicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En los niños, el tifus de los matorrales puede ser leve o grave. Antes de acudir al médico, la mayoría de los enfermos ha tenido fiebre durante 9-11 días (rango 1-30 días). En el 23-93% de los enfermos con tifus de los matorrales se observa linfadenopatía regional o generalizada, hepatomegalia en cerca de dos tercios y esplenomegalia en alrededor de un tercio de los niños. Al comienzo de la enfermedad se producen síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, vómitos y diarrea, en hasta un 40% de los niños. En el 7-68% de los casos se observa una escara indolora aislada con un ribete eritematoso en el punto de mordedura de la nigua y en menos del 30% se presenta exantema maculopapular;

booksmedicos.org

Bibliografía

Baltadzhiev IG, Popivanova NI, Stoilova YM, et al: Mediterranean spotted fever—classification by disease course and criteria for determining the disease severity, *Folia Med (Plovdiv)* 54:53-61, 2012.

Botelho-Nevers E, Rovery C, Richet H, et al: Analysis of risk factors for malignant Mediterranean spotted fever indicates that fluoroquinolone treatment has a deleterious effect, *J Antimicrob Chemother* 66:1821-1830, 2011.

Buckingham SC, Marshall GS, Schutze GE, et al: Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky Mountain spotted fever in children, *J Pediatr* 150:180-184, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplasmosis—United States, *MMWR Recomm Rep* 55:1-29, 2006.

Colomba C, Saporito L, Siracusa L, et al: Mediterranean spotted fever in paediatric and adult patients: two clinical aspects of the same disease, *Infez Med* 19:248-253, 2011.

Dahlgren FS, Holman RC, Paddock CD, et al: Fatal Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1999-2007, *Am J Trop Med Hyg* 86:713-719, 2012.

Demma LJ, Traeger MS, Nicholson WL, et al: Rocky Mountain spotted fever from an unexpected tick vector in Arizona, *N Engl J Med* 353:587-594, 2005.

Eremeeva ME, Zambrano ML, Anaya L, et al: *Rickettsia rickettsii* in Rhipicephalus ticks, Mexicali, Mexico, *J Med Entomol* 48:418-421, 2011.

Garnier JM, Jurquet AL, Retornaz K, et al: Pediatric Mediterranean spotted fever, *Arch Pediatr* 16(Suppl 2):S93-S95, 2009.

Holman RC, Paddock CD, Curns AT, et al: Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy, *J Infect Dis* 184:1437-1444, 2001.

Johnston SH, Glaser CA, Padgett K, et al: *Rickettsia* sp. 364D causing a cluster of eschar-associated illness, California, *Pediatr Infect Dis J* 32:1036-1039, 2013.

Koss T, Carter EL, Grossman ME, et al: Increased detection of rickettsialpox in a New York City hospital following the anthrax outbreak of, 2001: use of immunohistochemistry for the rapid confirmation of cases in an era of bioterrorism, *Arch Dermatol* 139:1545-1552, 2003.

Mosites E, Carpenter LR, McElroy K, et al: Knowledge, attitudes, and practices regarding Rocky Mountain spotted fever among healthcare providers, Tennessee, 2009, *Am J Trop Med Hyg* 88:162-166, 2013.

Mouffok N, Parola P, Abdennour D, et al: Mediterranean spotted fever in Algerian children, *Clin Microbiol Infect* 15(Suppl 2):290-291, 2009.

Shah RG, Sood SK: Clinical approach to known and emerging tick-borne infections other than Lyme disease, *Curr Opin Pediatr* 25:407-418, 2013.

Zavala-Castro JE, Zavala-Velázquez JE, Peniche-Lara GF, et al: Human rickettsialpox, southeastern Mexico, *Emerg Infect Dis* 15:1665-1667, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ambos pueden estar ausentes. Se ha descrito linfohistiocitosis hemofagocítica. La mayoría de las veces, las cifras de leucocitos y plaquetas se encuentra dentro de los rangos normales, aunque en entre un cuarto y un tercio de los niños se observa trombocitopenia, y cerca del 40% muestra leucocitosis.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A causa de la posibilidad de complicaciones graves, el diagnóstico y la decisión de iniciar el tratamiento deben basarse en la sospecha clínica, confirmada por pruebas serológicas frente a *O. tsutsugamushi* como la inmunofluorescencia indirecta (IFA) o los análisis de inmunoperoxidasas. La IFA tiene una sensibilidad del 90% en pacientes con ≥11 días de fiebre. Aunque las rickettsias pueden aislarse en cultivos tisulares, la reacción en cadena de la polimerasa no parece ser muy sensible, y no todos los laboratorios disponen de estos métodos diagnósticos. El diagnóstico diferencial incluye diversos procesos febriles de origen desconocido, fiebre entérica, fiebre tifoidea, dengue hemorrágico, otras rickettsiosis, tularemia, carbunco, dengue, leptospirosis, paludismo y mononucleosis infecciosa.

TRATAMIENTO Y CUIDADOS DE SOPORTE

El régimen terapéutico recomendado frente al tifus de los matorrales es la doxiciclina (4 mg/kg/dosis dos veces al día v.o. o i.v., máximo: 200 mg/día). Otros regímenes alternativos son la tetraciclina (25-50 mg/kg/día v.o. divididos en dosis cada 6 h, máximo 2 g/día) o el cloranfenicol (50-100 mg/kg/día i.v. cada 6 h, máximo 4 g/24 h). Si se utiliza el cloranfenicol, debe ser monitorizado para mantener concentraciones séricas de 10-30 µg/ml. El tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de 5 días y hasta que el paciente se encuentre afebril durante al menos 3 días para evitar recaídas. Sin embargo, en un informe que abarcaba un gran número de niños con tifus de los matorrales en Tailandia se ha descrito que una sola dosis de doxiciclina oral fue eficaz en todo un grupo de 38 niños tratados con este régimen. La mayoría de los niños responde rápidamente, en 1-2 días (rango 1-5 días), a la doxiciclina o al cloranfenicol. En algunas regiones de Tailandia se ha observado la aparición de cepas de *O. tsutsugamushi* con concentraciones mínimas inhibitorias a la doxiciclina moderadamente mayores. Algunos ensayos clínicos han demostrado que, en esos casos, la azitromicina puede ser eficaz y que la rifampicina es mejor que la doxiciclina, pudiendo desempeñar cierto papel como tratamiento alternativo, sobre todo en las mujeres. El uso de ciprofloxacino en mujeres gestantes produjo un resultado adverso en las 5 mujeres gestantes de la India a las que se administró este fármaco. Los pacientes graves pueden requerir cuidados intensivos en función de su estado hemodinámico.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más graves son neumonitis, que aparece en el 20-35%, y meningoencefalitis, en aproximadamente el 10% de niños. Con mucha menor frecuencia se produce insuficiencia renal aguda, miocarditis o síndrome parecido al shock séptico. El examen del líquido cefalorraquídeo muestra una moderada pleocitosis mononuclear con cifras normales de glucosa. En la mayoría de los niños examinados, la radiografía de tórax revela infiltrados intersticiales perihiliares o peribronquiales transitorios. El índice de mortalidad en los enfermos no tratados puede llegar a ser hasta del 30%, aunque en los niños no es frecuente que se produzca la muerte.

PREVENCIÓN

La prevención se basa en evitar la exposición a los ácaros que transmiten *O. tsutsugamushi.* La ropa de protección es la segunda mejor manera de prevenir la enfermedad. La infección proporciona inmunidad frente a las reinfecciones por cepas homólogas pero no heterólogas; sin embargo, como las cepas son muy heterogéneas en la naturaleza, la infección no siempre proporciona una protección completa frente a las reinfecciones. No se dispone de ninguna vacuna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 230

Rickettsiosis del grupo de los tifus

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

Las rickettsias del grupo de los tifus (v. tabla 228-1) incluyen a *Rickettsia typhi,* productora del tifus murino, y *Rickettsia prowazekii,* patógeno causal del tifus vehiculado por piojos o tifus epidémico. *R. typhi* se transmite al hombre a través de las pulgas, y *R. prowazekii,* por las heces del piojo corporal. El tifus epidémico o transmitido por piojos está considerado como la más virulenta de las rickettsiosis, con un elevado índice de letalidad a pesar del tratamiento. El tifus murino es moderadamente grave y probablemente infranotificado en todo el mundo. Los genomas de *R. typhi* y *R. prowazekii* son genéticamente similares. A veces se incluye dentro de este grupo a *Rickettsia felis,* debido a su transmisión a través de las pulgas; sin embargo, los estudios filogenéticos la sitúan más cerca del grupo de la fiebre exantemática o dentro de un grupo «de transición» en el género *Rickettsia.*

230.1 Tifus murino, endémico o transmitido por pulgas (*Rickettsia typhi*)

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

ETIOLOGÍA

El tifus murino está causado por *R. typhi,* que se transmite desde pulgas infectadas a ratas, otros roedores y zarigüeyas, y desde éstos de nuevo a las pulgas. La transmisión transovárica (paso del microorganismo en la pulga infectada a su progenie) en las pulgas es ineficaz. La transmisión depende de su distribución a mamíferos no infectados, los cuales sufren una rickettsemia transitoria y sirven como fuentes de bacterias para las pulgas no infectadas que pican durante el período de rickettsemia.

Rickettsia felis es una nueva especie identificada como causa de una enfermedad parecida al tifus murino en todo el mundo. Esta nueva rickettsia pertenece genéticamente al grupo transicional de las rickettsias y es capaz de una transmisión transovárica eficaz en la pulga del gato. Este microorganismo se encuentra en la pulga del gato de áreas endémicas de tifus murino en EE.UU. y cada vez más en todo el mundo.

EPIDEMIOLOGÍA

El tifus murino tiene una distribución mundial, especialmente en puertos costeros de climas cálidos, donde el ciclo se mantiene gracias a las pulgas de la rata *(Xenopsylla cheopis)* y a las propias ratas (*Rattus* spp.). El pico en la incidencia tiene lugar cuando la población de ratas es máxima, durante primavera, verano y otoño. Estudios de vigilancia centinela sugieren que el tifus murino adquirido en viajes ocurre con más frecuencia en las personas que visitan regiones del sudeste de Asia y África. En Estados Unidos, la enfermedad tiene una mayor prevalencia en Texas y el sur de California, aunque estudios de seroprevalencia en niños indican una tasa de infección más alta de lo esperado en gran parte del centro-sur y del sudeste de EE.UU., lo que amplía las áreas endémicas en las que los pediatras deben mantenerse alerta para detectar esta infección. En las áreas costeras del sur de Texas y California, la enfermedad se manifiesta predominantemente entre marzo y junio, asociada a zarigüeyas, gatos y pulgas de gatos *(Ctenocephalides felis).*

TRANSMISIÓN

Normalmente, *R. typhi* mantiene su ciclo entre roedores o animales de tamaño medio, como las zarigüeyas, y sus pulgas. La transmisión al ser humano tiene lugar cuando las heces de la pulga infectada por rickettsias contaminan la herida de su picadura. La inoculación directa a través de la picadura de la pulga es factible, aunque a menudo es ineficiente.

booksmedicos.org

Bibliografía

Han DK, Baek HJ, Shin MG, et al: Scrub typhus-associated severe hemophagocytic lymphohistiocytosis with encephalitis leading to permanent sequelae: a case report and review of the literature, *J Pediatr Hematol Oncol* 34:531-533, 2012.

Jensenius M, Han PV, Schlagenhauf P, et al: Acute and potentially life-threatening tropical diseases in western travelers—a GeoSentinal multicenter study, 1996-2011, *Am J Trop Med Hyg* 88:397-404, 2013.

Mathai E, Rolain JM, Verghese L, et al: Case reports: scrub typhus during pregnancy in India, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 97:570-572, 2003.

Panpanich R, Garner P: Antibiotics for treating scrub typhus, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD002150, 2002.

Reller ME, Bodinayake C, Nagahawatee A, et al: Unsuspected rickettsioses among patients with acute febrile illness, Sri Lanka, 2007, *Emerg Infect Dis* 18:825-829, 2012.

Silpapojakul K, Chupuppakam S, Yuthasompob S, et al: Scrub and murine typhus in children with obscure fever in the tropics, *Pediatr Infect Dis J* 10:200-203, 1991.

Silpapojakul K, Varachit B, Silpapojakul K: Paediatric scrub typhus in Thailand: a study of 73 confirmed cases, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 98:354-359, 2004.

Sirisanthana V, Puthanakit T, Sirisanthana T: Epidemiologic, clinical and laboratory features of scrub typhus in thirty Thai children, *Pediatr Infect Dis J* 22:341-345, 2003.

Wang CL, Yang KD, Cheng SN, et al: Neonatal scrub typhus: a case report, *Pediatrics* 89:965-968, 1992.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ambos pueden estar ausentes. Se ha descrito linfohistiocitosis hemofagocítica. La mayoría de las veces, las cifras de leucocitos y plaquetas se encuentra dentro de los rangos normales, aunque en entre un cuarto y un tercio de los niños se observa trombocitopenia, y cerca del 40% muestra leucocitosis.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A causa de la posibilidad de complicaciones graves, el diagnóstico y la decisión de iniciar el tratamiento deben basarse en la sospecha clínica, confirmada por pruebas serológicas frente a *O. tsutsugamushi* como la inmunofluorescencia indirecta (IFA) o los análisis de inmunoperoxidasas. La IFA tiene una sensibilidad del 90% en pacientes con ≥11 días de fiebre. Aunque las rickettsias pueden aislarse en cultivos tisulares, la reacción en cadena de la polimerasa no parece ser muy sensible, y no todos los laboratorios disponen de estos métodos diagnósticos. El diagnóstico diferencial incluye diversos procesos febriles de origen desconocido, fiebre entérica, fiebre tifoidea, dengue hemorrágico, otras rickettsiosis, tularemia, carbunco, dengue, leptospirosis, paludismo y mononucleosis infecciosa.

TRATAMIENTO Y CUIDADOS DE SOPORTE

El régimen terapéutico recomendado frente al tifus de los matorrales es la doxiciclina (4 mg/kg/dosis dos veces al día v.o. o i.v., máximo: 200 mg/día). Otros regímenes alternativos son la tetraciclina (25-50 mg/kg/día v.o. divididos en dosis cada 6 h, máximo 2 g/día) o el cloranfenicol (50-100 mg/kg/día i.v. cada 6 h, máximo 4 g/24 h). Si se utiliza el cloranfenicol, debe ser monitorizado para mantener concentraciones séricas de 10-30 µg/ml. El tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de 5 días y hasta que el paciente se encuentre afebril durante al menos 3 días para evitar recaídas. Sin embargo, en un informe que abarcaba un gran número de niños con tifus de los matorrales en Tailandia se ha descrito que una sola dosis de doxiciclina oral fue eficaz en todo un grupo de 38 niños tratados con este régimen. La mayoría de los niños responde rápidamente, en 1-2 días (rango 1-5 días), a la doxiciclina o al cloranfenicol. En algunas regiones de Tailandia se ha observado la aparición de cepas de *O. tsutsugamushi* con concentraciones mínimas inhibitorias a la doxiciclina moderadamente mayores. Algunos ensayos clínicos han demostrado que, en esos casos, la azitromicina puede ser eficaz y que la rifampicina es mejor que la doxiciclina, pudiendo desempeñar cierto papel como tratamiento alternativo, sobre todo en las mujeres. El uso de ciprofloxacino en mujeres gestantes produjo un resultado adverso en las 5 mujeres gestantes de la India a las que se administró este fármaco. Los pacientes graves pueden requerir cuidados intensivos en función de su estado hemodinámico.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más graves son neumonitis, que aparece en el 20-35%, y meningoencefalitis, en aproximadamente el 10% de niños. Con mucha menor frecuencia se produce insuficiencia renal aguda, miocarditis o síndrome parecido al shock séptico. El examen del líquido cefalorraquídeo muestra una moderada pleocitosis mononuclear con cifras normales de glucosa. En la mayoría de los niños examinados, la radiografía de tórax revela infiltrados intersticiales perihiliares o peribronquiales transitorios. El índice de mortalidad en los enfermos no tratados puede llegar a ser hasta del 30%, aunque en los niños no es frecuente que se produzca la muerte.

PREVENCIÓN

La prevención se basa en evitar la exposición a los ácaros que transmiten *O. tsutsugamushi.* La ropa de protección es la segunda mejor manera de prevenir la enfermedad. La infección proporciona inmunidad frente a las reinfecciones por cepas homólogas pero no heterólogas; sin embargo, como las cepas son muy heterogéneas en la naturaleza, la infección no siempre proporciona una protección completa frente a las reinfecciones. No se dispone de ninguna vacuna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 230

Rickettsiosis del grupo de los tifus

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

Las rickettsias del grupo de los tifus (v. tabla 228-1) incluyen a *Rickettsia typhi,* productora del tifus murino, y *Rickettsia prowazekii,* patógeno causal del tifus vehiculado por piojos o tifus epidémico. *R. typhi* se transmite al hombre a través de las pulgas, y *R. prowazekii,* por las heces del piojo corporal. El tifus epidémico o transmitido por piojos está considerado como la más virulenta de las rickettsiosis, con un elevado índice de letalidad a pesar del tratamiento. El tifus murino es moderadamente grave y probablemente infranotificado en todo el mundo. Los genomas de *R. typhi* y *R. prowazekii* son genéticamente similares. A veces se incluye dentro de este grupo a *Rickettsia felis,* debido a su transmisión a través de las pulgas; sin embargo, los estudios filogenéticos la sitúan más cerca del grupo de la fiebre exantemática o dentro de un grupo «de transición» en el género *Rickettsia.*

230.1 Tifus murino, endémico o transmitido por pulgas (*Rickettsia typhi*)

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

ETIOLOGÍA

El tifus murino está causado por *R. typhi,* que se transmite desde pulgas infectadas a ratas, otros roedores y zarigüeyas, y desde éstos de nuevo a las pulgas. La transmisión transovárica (paso del microorganismo en la pulga infectada a su progenie) en las pulgas es ineficaz. La transmisión depende de su distribución a mamíferos no infectados, los cuales sufren una rickettsemia transitoria y sirven como fuentes de bacterias para las pulgas no infectadas que pican durante el período de rickettsemia.

Rickettsia felis es una nueva especie identificada como causa de una enfermedad parecida al tifus murino en todo el mundo. Esta nueva rickettsia pertenece genéticamente al grupo transicional de las rickettsias y es capaz de una transmisión transovárica eficaz en la pulga del gato. Este microorganismo se encuentra en la pulga del gato de áreas endémicas de tifus murino en EE.UU. y cada vez más en todo el mundo.

EPIDEMIOLOGÍA

El tifus murino tiene una distribución mundial, especialmente en puertos costeros de climas cálidos, donde el ciclo se mantiene gracias a las pulgas de la rata *(Xenopsylla cheopis)* y a las propias ratas (*Rattus* spp.). El pico en la incidencia tiene lugar cuando la población de ratas es máxima, durante primavera, verano y otoño. Estudios de vigilancia centinela sugieren que el tifus murino adquirido en viajes ocurre con más frecuencia en las personas que visitan regiones del sudeste de Asia y África. En Estados Unidos, la enfermedad tiene una mayor prevalencia en Texas y el sur de California, aunque estudios de seroprevalencia en niños indican una tasa de infección más alta de lo esperado en gran parte del centro-sur y del sudeste de EE.UU., lo que amplía las áreas endémicas en las que los pediatras deben mantenerse alerta para detectar esta infección. En las áreas costeras del sur de Texas y California, la enfermedad se manifiesta predominantemente entre marzo y junio, asociada a zarigüeyas, gatos y pulgas de gatos *(Ctenocephalides felis).*

TRANSMISIÓN

Normalmente, *R. typhi* mantiene su ciclo entre roedores o animales de tamaño medio, como las zarigüeyas, y sus pulgas. La transmisión al ser humano tiene lugar cuando las heces de la pulga infectada por rickettsias contaminan la herida de su picadura. La inoculación directa a través de la picadura de la pulga es factible, aunque a menudo es ineficiente.

booksmedicos.org

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

R. typhi es una rickettsia angiotrópica que causa enfermedad de modo similar a como lo hace *R. rickettsii* (v. cap. 228.1). Las *R. typhi* presentes en las heces de las pulgas, depositadas sobre la piel como parte del acto reflejo de la pulga durante su alimentación, alcanzan la herida pruriginosa causada por la picadura de la pulga. Tras un período de proliferación local, las rickettsias se diseminan sistémicamente infectando el endotelio en numerosos tejidos. Igual que sucede con las rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas, las del grupo de los tifus infectan las células endoteliales, pero, al contrario que las rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas, polimerizan la actina intracelular con menor eficacia, tienen una limitada movilidad intracelular y probablemente causan lesiones celulares por lisis mecánica cuando se acumulan en grandes cantidades en el citoplasma de la célula endotelial. La infección intracelular conduce a la lesión de las células endoteliales, al reclutamiento de células inflamatorias y a vasculitis. Los infiltrados de células inflamatorias traen consigo numerosas células efectoras, como macrófagos, que producen citocinas proinflamatorias y linfocitos CD4, CD8 y linfocitos citolíticos naturales que pueden producir citocinas inmunológicas como el interferón γ o participar en respuestas citotóxicas mediadas por células. La proliferación intracelular de las rickettsias del grupo de los tifus se inhibe gracias a mecanismos mediados por citocinas y mecanismos dependientes e independientes del óxido nítrico.

Los hallazgos anatomopatológicos demuestran vasculitis sistémica, como respuesta a las rickettsias en las células endoteliales. Esto se manifiesta como neumonitis intersticial, meningoencefalitis, nefritis intersticial, miocarditis y hepatitis leve con infiltrados linfohistiocíticos periportales. Si la vasculitis y la lesión inflamatoria progresan, puede sobrevenir un daño multiorgánico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tifus murino es una infección de gravedad moderada, similar a otras rickettsiosis angiotrópicas. El período de incubación oscila entre 1 y 2 semanas. La presentación es a menudo inespecífica y similar a la de la fiebre tifoidea; la fiebre de origen desconocido es la presentación más frecuente. Los pacientes pediátricos presentan signos típicos del tifus murino con menor frecuencia que en otras rickettsiosis angiotrópicas, como exantema (48-80%), mialgias (29-57%), vómitos (29-45%), tos (15-40%), cefalea (19-77%) y diarrea o dolor abdominal (10-40%). En niños europeos con tifus murino se observa con frecuencia linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. Se aprecia un exantema petequial en <15% de los niños, siendo generalmente máculas o maculopápulas distribuidas en tronco y extremidades. El exantema puede llegar a afectar a plantas y palmas. La linfadenopatía y la hepatoesplenomegalia son más frecuentes en los niños con tifus murino en Europa. Recientemente se ha descrito un síndrome hemofagocítico asociado al tifus murino. Aunque la afectación neurológica es un hallazgo frecuente en los adultos con tifus murino, en <20% de los niños hospitalizados y en <6% de los niños infectados tratados ambulatoriamente se observa fotofobia, confusión, estupor, coma, crisis comiciales, meningismo y ataxia.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Aunque inespecíficos, los hallazgos de laboratorio potencialmente útiles incluyen leucopenia leve (36-40%) con ligera desviación a la izquierda, trombocitopenia de leve a acusada (43-60%), hiponatremia (20-66%), hipoalbuminemia (46-87%) y elevaciones de la aspartato aminotransferasa (82%) y la alanina aminotransferasa (38%). El incremento de la urea sérica se debe generalmente a mecanismos prerrenales.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como en otras rickettsiosis angiotrópicas, el retraso en el diagnóstico y el tratamiento está asociado a un incremento de la morbilidad y la mortalidad; por ello, el diagnóstico debe basarse en la sospecha clínica. Ocasionalmente, los pacientes acuden con signos sugerentes de faringitis, bronquitis, hepatitis, gastroenteritis o sepsis, por lo que el diagnóstico diferencial puede llegar a ser muy extenso.

La confirmación del diagnóstico se logra habitualmente al comparar los títulos de anticuerpos obtenidos por inmunofluorescencia indirecta en la fase aguda y en la de convalecencia para demostrar un aumento por 4 en dicho título. Las técnicas de investigación que se estudian actualmente son la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa de los ácidos nucleicos rickettsiales en sangre de fase aguda, el cultivo de rickettsias en shell-vial mediante centrifugación y la inmunohistología de biopsias cutáneas.

TRATAMIENTO

El tratamiento del tifus murino consiste en tetraciclinas o cloranfenicol, de modo similar al recomendado para la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. No se han realizado ensayos clínicos controlados respecto a otros antimicrobianos. Estudios clínicos demuestran que el ciprofloxacino es tan eficaz como la doxiciclina y el cloranfenicol para tratar el tifus murino, pero se han descrito fracasos del tratamiento. Experimentos in vitro sugieren que pueden lograrse fácilmente concentraciones mínimas inhibitorias de azitromicina y claritromicina frente a *R. typhi*.

El régimen terapéutico consagrado por el tiempo frente al tifus murino es la doxiciclina (4 mg/kg/dosis dos veces al día v.o. o i.v., máximo 200 mg/día). Otros regímenes alternativos son tetraciclina (25-50 mg/kg/día v.o. divididos en dosis cada 6 h, máximo 2 g/día) y cloranfenicol (50-100 mg/kg/día i.v. divididos en dosis cada 6 h, máximo 4 g/día). El tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de 5 días y hasta que el paciente se encuentre afebril durante al menos 3 días, con el fin de evitar recaídas, especialmente en pacientes tratados precozmente.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Aunque la enfermedad es generalmente leve, el 7% de los niños con tifus murino puede requerir cuidados intensivos para tratar complicaciones como la meningoencefalitis o el síndrome similar a la coagulación intravascular diseminada. Como en otras infecciones por rickettsias con importantes lesiones vasculares sistémicas, es obligado un manejo hemodinámico meticuloso para evitar edemas pulmonar o cerebral.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del tifus murino en pacientes pediátricos son infrecuentes; sin embargo, se han descrito recidivas, estupor, edema facial, deshidratación, rotura esplénica y meningoencefalitis. A veces, el dolor abdominal sobresaliente ha provocado la realización de laparotomías exploradoras con el fin de excluir una perforación de víscera hueca.

PREVENCIÓN

El control del tifus murino dependía de la eliminación de los reservorios de ratas y sus pulgas, lo que continúa siendo una parte importante de dicho control. Sin embargo, tras la identificación de las pulgas del gato como potenciales reservorios y vectores, la presencia de dichas pulgas y de sus huéspedes mamíferos en áreas urbanas y suburbanas, donde tienen contacto íntimo con los humanos, planteará cada vez problemas más difíciles para su control. No se sabe con certeza si la infección confiere inmunidad protectora; sin embargo, las reinfecciones parecen ser poco frecuentes.

230.2 Tifus epidémico, transmitido por piojos (*Rickettsia prowazekii*)

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

ETIOLOGÍA

Se considera que el ser humano es el principal reservorio de *R. prowazekii,* el patógeno causal del tifus epidémico o tifus transmitido por piojos, y de su forma recrudescente, la enfermedad de Brill-Zinsser. Existe otro reservorio en ardillas voladoras, sus ectoparásitos, y potencialmente en garrapatas, en un ciclo silvestre con pequeños roedores. *R. prowazekii* es el miembro más patógeno del género *Rickettsia* y se multiplica intracelularmente en grandes cantidades antes de romper de forma mecánica la membrana de las células endoteliales infectadas.

EPIDEMIOLOGÍA

Esta infección se observa característicamente en invierno, primavera y especialmente en circunstancias en las que la higiene es pobre, como en el hacinamiento, guerras, hambrunas, pobreza extrema y contiendas

booksmedicos.org

civiles. Se ha identificado a *R. prowazekii* como causa de algunos casos esporádicos de una enfermedad leve parecida al tifus en Estados Unidos; estos casos están asociados a exposición a ardillas voladoras portadoras de pulgas o piojos infectados. Las cepas de *R. prowazekii* aisladas en estas ardillas parecen ser genéticamente similares a las aisladas durante las epidemias típicas.

La mayoría de los casos de tifus transmitido por piojos en los países en desarrollo son esporádicos, aunque durante los últimos 25 años se han identificado epidemias en África (Etiopía, Nigeria, Burundi), México, América Central, América del Sur, Europa del Este, Afganistán, Rusia, India septentrional y China. Tras la guerra civil de Burundi en 1993 se diagnosticaron entre 35.000 y 100.000 casos de tifus epidémico en los refugiados desplazados, y se piensa que se produjeron unas 6.000 muertes por esta causa.

TRANSMISIÓN

El piojo corporal humano *(Pediculus humanus corporis)* se infecta al alimentarse de la sangre de personas rickettsémicas debida a infección endotelial. Las rickettsias ingeridas infectan a las células epiteliales del intestino medio del piojo, tras lo que alcanzan sus heces que, a su vez, se introducen en los huéspedes humanos susceptibles a través de abrasiones o perforaciones en la piel, de las conjuntivas o, raramente, por inhalación de excreciones de piojos, una vez secas, presentes en la vestimenta, ropa de cama o muebles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los niños, el tifus transmitido por piojos puede ser leve o grave. El período de incubación es generalmente <14 días. Las manifestaciones clínicas típicas consisten en fiebre, cefalea intensa, dolor abdominal a la palpación y exantema en la mayoría de los pacientes, además de escalofríos (82%), mialgias (70%), artralgias (70%), anorexia (48%), tos seca (38%), mareo (35%), fotofobia (33%), náuseas (32%), dolor abdominal (30%), acúfenos (23%), estreñimiento (23%), meningismo (17%), trastornos visuales (15%), vómitos (10%) y diarrea (7%). Sin embargo, las investigaciones llevadas a cabo en torno a las recientes epidemias en África han revelado una menor incidencia de exantema (25%) y una alta incidencia de delirios (81%) y tos asociada a neumonitis (70%). Inicialmente, el exantema es rosado o eritematoso que blanquea a la presión. En un tercio de los pacientes aparecen máculas rojas, que no blanquean, y petequias, predominantemente en el tronco. Las infecciones identificadas en la era preantibiótica presentaban típicamente una gran variedad de signos del sistema nervioso central, como delirio (48%), coma (6%) y convulsiones (1%). Las estimaciones de la tasa de mortalidad durante las epidemias oscilan entre el 3,8% y el 20%.

La **enfermedad de Brill-Zinsser** es una forma rara de tifus que recidiva meses o años después de la infección primaria, por lo que rara vez se observa en niños. Cuando el paciente sufre rickettsemia, puede transmitir el microorganismo a los piojos, lo que podría ser el acontecimiento inicial que desencadenase un brote cuando las condiciones higiénicas son favorables.

TRATAMIENTO

Los regímenes terapéuticos recomendados para el tifus transmitido por piojos o silvestre son idénticos a los del tifus murino. El tratamiento de elección es la doxiciclina (4 mg/kg/dosis dos veces al día v.o. o i.v., máximo 200 mg/día). Otros tratamientos alternativos son tetraciclina (25-50 mg/kg/día v.o. divididos en dosis cada 6 h, máximo 2 g/día) y cloranfenicol (50-100 mg/kg/día i.v. divididos en dosis cada 6 h, máximo 4 g/día). Debe mantenerse el tratamiento durante un mínimo de 5 días o hasta que el paciente se encuentre afebril durante al menos 3 días, con el fin de evitar recaídas, especialmente en pacientes tratados precozmente. Existen pruebas de que también es eficaz una única dosis oral de 200 mg de doxiciclina (4,4 mg/kg en <45 kg).

PREVENCIÓN

Es importante destruir inmediatamente los vectores con insecticidas para controlar la epidemia. Los piojos viven en las ropas mejor que en la piel; por ello, la búsqueda de ectoparásitos debe incluir el examen de éstas. En el tifus epidémico, el tratamiento antibiótico y el despioje interrumpen la transmisión, reducen la prevalencia de infección en el reservorio humano y disminuyen el impacto de la epidemia. El polvo con excreciones de piojos infectados es muy estable y capaz de transmitir el tifus, por lo que debe evitarse su inhalación. La infección confiere una sólida inmunidad protectora. Sin embargo, pueden aparecer recrudescencias varios años después, como manifestación de la enfermedad de Brill-Zinsser, lo que implica que esa inmunidad no es completa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **231**

Ehrlichiosis y anaplasmosis

J. Stephen Dumler y Megan E. Reller

ETIOLOGÍA

En 1987 se detectaron racimos de bacterias confinadas en vacuolas citoplasmáticas de leucocitos circulantes (mórulas), especialmente en leucocitos mononucleares, en sangre periférica de un paciente sospechoso de padecer fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR). En 1990 se cultivó el patógeno etiológico, *Ehrlichia chaffeensis,* a partir de la sangre de un paciente infectado y se identificó como la principal causa de la «ehrlichiosis humana». Las investigaciones demostraron que las infecciones por *E. chaffeensis* se transmiten por garrapatas (*Amblyomma americanum*) y se dan con mayor frecuencia que la FMMR en algunas áreas geográficas. En 1994, la observación de otros casos en los que se encontraron mórulas sólo en el interior de neutrófilos circulantes y en los que la serología a *E. chaffeensis* fue negativa llevó al reconocimiento de otras especies, clasificadas actualmente como *Anaplasma phagocytophilum,* que abarca a varios de los patógenos veterinarios descritos previamente en al menos dos continentes distintos.

Desde estos primeros descubrimientos en seres humanos, se han identificado otras especies de la familia *Anaplasmataceae* como patógenos humanos, como: 1) *Ehrlichia ewingii* en 1996, un patógeno veterinario de neutrófilos caninos transmitido por la garrapata *A. americanum*; 2) el patógeno similar a *Ehrlichia muris* transmitido por *Ixodes scapularis* en 2009, descubierto en pruebas de cribado moleculares para infecciones por *E. chaffeensis, E. ewingii y A. phagocytophilum* y presente solamente hasta ahora en pacientes de Minnesota y Winsconsin en Estados Unidos; y 3) infecciones humanas por *Candidatus* Neoehrlichia mikurensis, transmitida presumiblemente por especies de garrapatas *Ixodes* o *Haemaphysalis concinna,* descubierto por primera vez en 2010 como causa de infecciones seudosépticas en pacientes inmunodeprimidos en Europa y también como causa de enfermedades febriles leves en individuos sanos de China. Estas dos últimas infecciones no se han identificado hasta la fecha en pacientes pediátricos.

Aunque estas infecciones están causadas por bacterias asignadas a diferentes géneros, se aplicó el término ehrlichiosis a todas ellas y los patógenos etiológicos se clasifican dentro de la familia Anaplasmataceae. Se utilizan los términos **ehrlichiosis monocítica humana (EMH)** para describir la enfermedad caracterizada por infección de monocitos predominantemente causada por *E. chaffeensis,* **anaplasmosis granulocítica humana (AGH)** para describir la enfermedad de neutrófilos circulantes causada por *Anaplasma phagocytophilum,* y de **ehrlichiosis «ewingii»,** causada por *E. ewingii* (v. tabla 228-1 en cap. 228).

Todos estos microorganismos son bacterias intracelulares obligatorias, de pequeño tamaño y se transmiten por garrapata, con paredes celulares de tipo gramnegativo. *Neorickettsia sennetsu* es otra bacteria relacionada que raramente causa enfermedad humana y no se transmite por garrapatas. *E. chaffeensis* altera la señalización y la transcripción celular del huésped una vez en el interior celular. Sobrevive en un endosoma que accede a la vía de reciclaje de receptores, lo que evita la fusión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bitsori M, Galanakis E, Gikas A, et al: *Rickettsia typhi* infection in childhood, *Acta Paediatr* 91:59-61, 2002.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Outbreak of Rickettsia typhi infection—Austin, Texas, 2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:1267-1270, 2010.

Fergie JE, Purcell K, Wanat D: Murine typhus in South Texas children, *Pediatr Infect Dis J* 19:535-538, 2000.

Marshall GS, for the Tick-Borne Infections in Children Study (TICS) Group: *Rickettsia typhi* seroprevalence among children in the southeast United States, *Pediatr Infect Dis J* 9:1103-1104, 2000.

Massung RF, Davis LE, Slater K, et al: Epidemic typhus meningitis in the southwestern United States, *Clin Infect Dis* 32:979-982, 2001.

Pradhan R, Shrestha U, Gautam SC, et al: Bloodstream infection among children presenting to a general hospital outpatient clinic in urban Nepal, *PLoS ONE* 7:e47531, 2012.

Raoult D, Ndihokubwayo JB, Tissot-Dupont H, et al: Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi, *Lancet* 352:353-358, 1998.

Silpapojakul K, Chupuppakam S, Yuthasompob S, et al: Scrub and murine typhus in children with obscure fever in the tropics, *Pediatr Infect Dis J* 10:2000-2003, 1991.

Walter G, Botelho-Nevers E, Socolovschi C, et al: Murine typhus in returned travelers: a report of thirty-two cases, *Am J Trop Med Hyg* 86:1049-1053, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bitsori M, Galanakis E, Gikas A, et al: *Rickettsia typhi* infection in childhood, *Acta Paediatr* 91:59-61, 2002.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Outbreak of Rickettsia typhi infection—Austin, Texas, 2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:1267-1270, 2010.

Fergie JE, Purcell K, Wanat D: Murine typhus in South Texas children, *Pediatr Infect Dis J* 19:535-538, 2000.

Marshall GS, for the Tick-Borne Infections in Children Study (TICS) Group: *Rickettsia typhi* seroprevalence among children in the southeast United States, *Pediatr Infect Dis J* 9:1103-1104, 2000.

Massung RF, Davis LE, Slater K, et al: Epidemic typhus meningitis in the southwestern United States, *Clin Infect Dis* 32:979-982, 2001.

Pradhan R, Shrestha U, Gautam SC, et al: Bloodstream infection among children presenting to a general hospital outpatient clinic in urban Nepal, *PLoS ONE* 7:e47531, 2012.

Raoult D, Ndihokubwayo JB, Tissot-Dupont H, et al: Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi, *Lancet* 352:353-358, 1998.

Silpapojakul K, Chupuppakam S, Yuthasompob S, et al: Scrub and murine typhus in children with obscure fever in the tropics, *Pediatr Infect Dis J* 10:2000-2003, 1991.

Walter G, Botelho-Nevers E, Socolovschi C, et al: Murine typhus in returned travelers: a report of thirty-two cases, *Am J Trop Med Hyg* 86:1049-1053, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

entre fagosoma y lisosoma, permitiendo la formación de una **mórula,** agregado intravacuolar de bacterias. *A. phagocytophilum* sobrevive en una vacuola particular que se decolora por proteínas microbianas que impiden la maduración del endosoma y la función de los lisosomas. Se sabe poco acerca de las vacuolas en las que crece *E. ewingii* y patógenos parecidos. Estas bacterias son patógenas de las células fagocíticas de los mamíferos, y es característico que cada especie presente una afinidad específica por un tipo de célula huésped: *E. chaffeensis* infecta a fagocitos mononucleares, mientras que *A. phagocytophilum* y *E. ewingii* infectan neutrófilos. La infección provoca modificaciones directas en la función de la célula huésped, en parte como consecuencia de cambios en la transducción de la señal intracelular o de la modulación epigenética de la transcripción de la célula huésped que disminuye las defensas del huésped frente a la bacteria; sin embargo, las reacciones inmunitarias e inflamatorias del huésped siguen activadas en parte y podrían explicar muchas de las manifestaciones clínicas observadas en todas las formas de ehrlichiosis.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *E. chaffeensis* aparecen en regiones extensas de los estados del sureste, centro-sur y mitad del Atlántico de EE.UU., en una distribución similar a la de la FMMR. También se han descrito casos en la parte septentrional de California. Se han comunicado casos sospechosos, con las adecuadas evidencias serológicas y cierta evidencia molecular, en Europa, África, Sudamérica y Lejano Oriente, como China y Corea. Las infecciones humanas por *E. ewingii* sólo se han identificado en EE.UU. en áreas en las que también existe *E. chaffeensis,* quizás debido a un vector artrópodo compartido. Se han documentado infecciones caninas en África subsahariana y Sudamérica.

Aunque la mediana de edad de los pacientes con EMH y AGH es generalmente elevada (>51 años), se han observado muchos casos de niños infectados y la tasa de mortalidad para la EMH es mayor en los niños de 5-9 años. Los aspectos epidemiológicos de la infección por *E. ewingii* son poco conocidos, aunque muchos pacientes han sido también niños. Todas las infecciones están fuertemente asociadas a exposición a garrapatas y a su picadura, y se identifican predominantemente entre mayo y septiembre. Aunque tanto la ninfa como la garrapata adulta pueden transmitir la infección, es más probable que las ninfas transmitan la infección porque son más activas durante el verano.

TRANSMISIÓN

La principal especie de garrapata de las que hospedan a *E. chaffeensis* y *E. ewingii* es *Amblyomma americanum,* la garrapata «estrella solitaria» (v. fig. 228-1D en el cap. 228). Los vectores de *A. phagocytophilum* son *Ixodes,* como *I. scapularis* (garrapata de patas negras o del ciervo) en los estados orientales de EE.UU. (v. fig. 228-1 en ap. 228), *I. pacificus* (garrapata de patas negras del oeste) en los estados occidentales, *I. ricinus* (garrapata de la oveja) en Europa e *I. persulcatus* en Eurasia. Las garrapatas del género *Ixodes* también transmiten *Borrelia burgdorferi, Babesia microti* y, en Europa, flavivirus asociados a las encefalitis transmitidas por garrapatas y virus de Powassan en Norteamérica. Se han documentado coinfecciones de estos agentes y *A. phagocytophilum* tanto en niños como en adultos.

Las especies de *Ehrlichia* y *Anaplasma* sobreviven en la naturaleza fundamentalmente gracias a la transmisión horizontal (de la garrapata al mamífero y de éste a la garrapata), ya que estos microorganismos no se transmiten a la progenie de las garrapatas hembra infectadas (transmisión transovárica). El mayor reservorio de *E. chaffeensis* es el ciervo de cola blanca *(Odocoileus virginianus),* abundante en muchas partes de Estados Unidos. Parece ser que un reservorio de *A. phagocytophilum* en la parte oriental de Estados Unidos es el ratón de patas blancas, *Peromyscus leucopus.* El ciervo o los rumiantes domésticos pueden tener también infecciones asintomáticas persistentes, pero las variantes genéticas en estos reservorios podrían no ser infecciosas para los humanos. La transmisión eficiente necesita infecciones persistentes en mamíferos. Aunque *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* pueden causar infecciones persistentes en animales, es muy infrecuente la documentación de infecciones crónicas en humanos. La transmisión de *Ehrlichia* puede producirse en unas pocas horas tras la adhesión de la garrapata, en contraste con la duración habitual de 1-2 días que necesita estar adherida para que se produzca la transmisión de *B. burgdorferi.* La transmisión de *A. phagocytophilum* se produce por la picadura de la pequeña ninfa de *Ixodes* spp., incluida *I. scapularis* (v. fig. 228-1 en cap. 228), que es muy activa durante el final de la primavera y el comienzo del verano en el este de Estados Unidos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Aunque la EMH y la anaplasmosis con frecuencia simulan clínicamente la FMMR o el tifus, es rara la vasculitis. Los hallazgos anatomopatológicos consisten en infiltrados linfohistiocíticos perivasculares difusos leves; hiperplasia de células de Kupffer; hepatitis lobular leve, con infrecuentes hepatocitos apoptósicos y, con menor frecuencia, necrosis centrolobulillar, colestasis y esteatosis; infiltrados de fagocitos mononucleares en bazo, ganglios linfáticos y médula ósea, donde ocasionalmente hay presencia de células eritrofagocíticas; granulomas hepáticos y de la médula ósea en pacientes con infección por *E. chaffeensis,* e hiperplasia de una o más líneas hematopoyéticas en la médula ósea.

No se conocen con exactitud los mecanismos patogénicos, aunque los exámenes histopatológicos sugieren una activación difusa de los fagocitos mononucleares y unas reacciones inmunitarias e inflamatorias del huésped mal reguladas. Esta activación da lugar a leucopenia y trombocitopenia moderadas o acusadas a pesar de una médula ósea hipercelular, y las muertes se asocian con frecuencia a hemorragia grave o infecciones oportunistas secundarias. Las lesiones hepáticas y específicas de otros órganos tienen lugar a través de un mecanismo desconocido, aparentemente desencadenado por la bacteria, pero con mayor relación con la inducción de efectores de inmunidad innata y adaptativa. Se produce meningoencefalitis con pleocitosis mononuclear en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en la EMH, pero es rara en la AGH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la EMH, la AGH y la ehrlichiosis «ewingii» son parecidas. Se han comunicado numerosas infecciones pediátricas de EMH y AGH bien descritas y de diversa gravedad, incluyendo casos mortales. Los niños con ehrlichiosis se encuentran con frecuencia enfermos durante 4-12 días, menos tiempo que los adultos. En series de niños con EMH, la mayoría precisó hospitalización y muchos (25%) requirieron cuidados intensivos; podría representar una descripción preferencial de los casos graves. Sin embargo, la revisión de casos clínicos y la vigilancia electrónica de la AGH de los Centers for Disease Control and Prevention identificó que el 42% de los pacientes de 5-9 años necesitó ingreso hospitalario. Los estudios poblacionales han documentado que con frecuencia se produce seroconversión en niños que se encuentran bien o que tienen sólo una leve enfermedad. Se describen menos casos pediátricos de infección por *E. ewingii,* de modo que están poco caracterizadas las manifestaciones relacionadas con esta infección. Sin embargo, en los adultos la ehrlichiosis por *E. ewingii* y monocítica son clínicamente similares, aunque menos graves. El período de incubación (tiempo desde la última picadura de garrapata o exposición a ella) parece oscilar entre 2 días y 3 semanas. Casi el 25% de los pacientes no refiere una picadura de garrapata.

Clínicamente, las ehrlichiosis son enfermedades febriles inespecíficas. En la EMH son muy comunes la fiebre (casi el 100%), la cefalea (77%) y las mialgias (77%), pero muchos pacientes señalan también dolor abdominal, náuseas y vómitos. La alteración de las funciones intelectuales, acompañada de otros signos de afectación del sistema nervioso central, está presente en el 36%. El exantema es más común en los niños (aproximadamente el 60%). Este exantema es generalmente macular o maculopapular, pero pueden aparecer lesiones petequiales. La fotofobia, la conjuntivitis, la faringitis, la artralgia y la linfadenopatía son rasgos menos constantes. La linfadenopatía, la hepatomegalia y la esplenomegalia se detectan en casi el 50% de los niños con ehrlichiosis. Con más frecuencia que en los adultos, aparece en los niños edema facial, de las manos y de los pies, pero la artritis es rara en ambos grupos.

En la AGH en los niños aparecen manifestaciones clínicas similares, pero menos graves, como fiebre (93%), cefaleas (73%), mialgias (73%), escalofríos (60%); en el 30% o menos de los casos aparecen náuseas, vómitos, dolor abdominal y anorexia. La tos está presente en el 20%; el

booksmedicos.org

exantema es sumamente infrecuente y en la mayoría de los casos es un eritema migratorio secundario a una enfermedad de Lyme simultánea.

La meningoencefalitis, con pleocitosis de predominio linfocitario en el LCR, es una complicación infrecuente, pero potencialmente grave, de la EMH que parece ser muy rara en la AGH. En adultos con meningoencefalitis en el contexto de la EMH, las proteínas del LCR pueden estar elevadas y la glucosa ligeramente disminuida, pero en los niños afectados estos dos parámetros son habitualmente normales. En una serie, el 19% de los pacientes adultos con síntomas del SNC y LCR anormal falleció aunque la TC cerebral era normal. .

La enfermedad crónica o persistente, sin fiebre o con febrícula, es sumamente improbable que sea una forma de ehrlichiosis.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

De modo característico, la mayoría de los niños con EMH y EGH manifiesta leucopenia (57-80%) y trombocitopenia (38-93%); las citopenias alcanzan su máximo al cabo de varios días de enfermedad. La linfopenia es frecuente tanto en la EMH como en la AGH, y la neutropenia se describe en adultos con AGH. También puede existir leucocitosis, pero normalmente después de la primera semana de la enfermedad o con tratamiento antimicrobiano eficaz. En los adultos con pancitopenia, el análisis revela generalmente una médula ósea celular o reactiva, y en casi el 75% de las muestras de médula ósea examinadas en pacientes con infección demostrada por *E. chaffeensis* se identifican granulomas o inflamación granulomatosa, sin que este hallazgo aparezca en pacientes con AGH. La elevación leve a intensa de las transaminasas hepáticas séricas es frecuente, tanto en la EMH (85-92%) como en la AGH (40-50%). Existe hiponatremia (<135 mEq/l) en la mayoría de los casos. También se ha descrito un cuadro clínico similar al de la coagulopatía intravascular diseminada.

DIAGNÓSTICO

Un retraso en el diagnóstico o el tratamiento puede contribuir a un incremento en la morbilidad o la mortalidad en los adultos, de modo que en aquellos en los que no se instaura doxiciclina a su ingreso en el hospital tienen más probabilidades de requerir cuidados intensivos y la evolución de su enfermedad y la hospitalización son significativamente más largas. Así pues, el tratamiento debe empezar lo antes posible en base a la sospecha clínica. Debido a que la EMH y la anaplasmosis pueden ser mortales, el tratamiento no debe posponerse hasta que dispongamos de los resultados de las pruebas confirmatorias de laboratorio. De hecho, una pronta respuesta al tratamiento apoya el diagnóstico.

En varios artículos se documentan pacientes pediátricos con infección por *E. chaffeensis* identificada supuestamente gracias a la presencia de mórulas típicas de *Ehrlichia* en leucocitos de sangre periférica (fig. 231-1*A*). Este hallazgo es tan infrecuente que no puede considerarse una herramienta diagnóstica útil. Por el contrario, el 20-60% de los pacientes con AGH presenta un pequeño, aunque significativo, porcentaje (1-40%) de neutrófilos circulantes (fig. 231-1*B*) que contienen las típicas mórulas.

Las infecciones por *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* pueden ser confirmadas por la demostración de un cambio de cuatro veces en el título de IgG por inmunofluorescencia indirecta (IFA) entre sueros pareados *o* detección de un ADN específico por PCR *o* demostración de antígeno ehrlichiano en una muestra tisular por inmunohistoquímica *o* aislamiento del organismo en cultivo celular. Es sugestivo un título específico único de ≥64 o la identificación de mórulas en monocitos o macrófagos en relación con *E. chaffeensis* o en neutrófilos o eosinófilos en relación con *A. phagocytophilum* por microscopia. La infección por *E. ewingii* sólo puede confirmarse por PCR, porque no ha sido cultivada y no se dispone de antígenos. La infección por *E. ewingii* induce anticuerpos que reaccionan de modo cruzado con *E. chaffeensis* en las pruebas serológicas habituales. Los pacientes con AGH tienen reacciones serológicas frente a *E. chaffeensis* hasta en el 15% de los casos, por lo que el diagnóstico serológico depende de que se hagan pruebas con antígenos tanto de *E. chaffeensis* como de *A. phagocytophilum* y la demostración de una diferencia de al menos 4 veces entre los títulos. Durante la fase aguda de la enfermedad, cuando pueden no detectarse anticuerpos, la amplificación por PCR de secuencias de ADN específicas de *E. chaffeensis* o *A. phagocytophilum* es sensible en >86% de los casos. Aunque *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* han crecido en cultivos tisulares, este método no proporciona un resultado a tiempo ni está generalizado.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a la presentación inespecífica, la ehrlichiosis puede imitar a otras infecciones vehiculadas por artrópodos, como FMMR, tularemia, babesiosis, enfermedad de Lyme, tifus murino, fiebre recurrente y fiebre por garrapatas de Colorado. Otros posibles diagnósticos a considerar son otitis media, faringitis estreptocócica, mononucleosis infecciosa, enfermedad de Kawasaki, endocarditis, síndromes virales de tipo respiratorio o gastrointestinal, hepatitis, leptospirosis, fiebre Q, colagenosis, síndromes hemofagocíticos y leucemia. Si predominan el exantema y la coagulopatía intravascular diseminada, debe sospecharse la presencia de meningococcemia, sepsis bacteriana y síndrome de shock tóxico. La meningoencefalitis podría sugerir meningitis aséptica debida a enterovirus o virus herpes simple, meningitis bacteriana o FMMR. La enfermedad respiratoria grave puede confundirse con una neumonitis de causa bacteriana, vírica o fúngica.

TRATAMIENTO

Tanto la EMH como la AGH se tratan eficazmente con tetraciclinas, especialmente con doxiciclina, y la mayoría de los pacientes experimenta una mejoría en las primeras 48 horas. Las pruebas in vitro

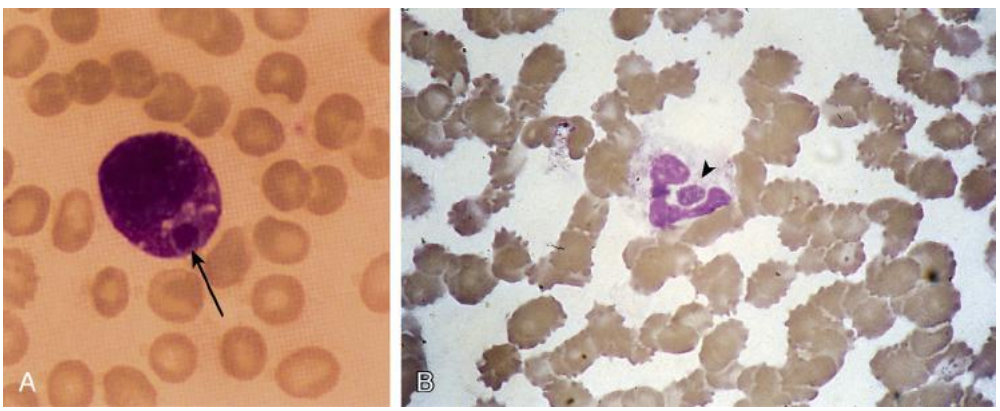

Figura 231-1 Mórulas en leucocitos de sangre periférica de pacientes con ehrlichiosis monocítica humana y con anaplasmosis granulocítica humana. **A,** Mórula *(flecha)* que contiene *Ehrlichia chaffeensis* en un monocito. **B,** Mórula *(cabeza de flecha)* que contiene *Anaplasma phagocytophilum* en un neutrófilo. Tinción de Wright, aumentos originales ×1.200. *E. chaffeensis y A. phagocytophilum* tienen una morfología similar, pero son serológica y genéticamente diferentes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

demuestran que tanto *E. chaffeensis* como *A. phagocytophilum* muestran concentraciones mínimas inhibitorias de cloranfenicol por encima de los niveles séricos que pueden alcanzarse con seguridad. Por eso, el régimen recomendado es un tratamiento corto con doxiciclina. Ésta puede emplearse con seguridad en niños menores de 8 años, ya que la coloración anómala de los dientes es dosis-dependiente y es improbable que necesiten múltiples ciclos. Existe demasiada poca información como para recomendar tratamientos alternativos; sin embargo, tanto *E. chaffeensis* como *A. phagocytophilum* son susceptibles in vitro a la rifampicina, la cual se ha empleado con éxito en el tratamiento de la AGH en mujeres embarazadas y niños.

El régimen recomendado en pacientes de cualquier edad con AGH y EMH graves o complicadas consiste en doxiciclina (para los que pesan <45 kg, 4 mg/kg/día v.o. o i.v. dosis dos veces al día, máximo 200 mg/dosis). Un régimen alternativo es la tetraciclina (25-50 mg/kg/día v.o. divididos en dosis cada 6 h, máximo 2 g/día). En los niños de más de 45 kg puede usarse la dosis del adulto, de 100 mg cada 12 horas por vía oral o intravenosa. El tratamiento debe continuar durante un mínimo de 5 días y hasta que el paciente se encuentre afebril durante, al menos, 2-4 días.

Otros antibióticos de amplio espectro, como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y macrólidos, no son eficaces. Los estudios in vitro sugieren que las fluoroquinolonas son activas frente a *A. phagocytophilum;* aunque al menos un paciente recidivó cuando se suspendió el levofloxacino. *E. chaffeensis* es naturalmente resistente a las fluoroquinolonas debido a un cambio de un único nucleótido en *gyrA,* lo que sugiere la posibilidad de un rápido desarrollo de resistencia en *A. phagocytophilum.*

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Se ha comunicado una muerte por EMH en un paciente pediátrico que presentaba principalmente compromiso pulmonar, con insuficiencia respiratoria complicada por una neumonía bacteriana nosocomial. En la actualidad está bien documentado en adultos con EMH y AGH un patrón de afectación pulmonar grave que culmina en lesiones alveolares difusas y en síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) e infecciones nosocomiales u oportunistas secundarias. Un niño con AGH murió al cabo de 3 semanas con fiebre, trombocitopenia y linfadenopatía, durante las que se sospechó una neoplasia maligna hematológica. Otras complicaciones graves son la enfermedad parecida al shock tóxico, meningoencefalitis con secuelas neurológicas a largo plazo, plexopatía braquial, polineuropatía desmielinizante, miocarditis, rabdomiólisis e insuficiencia renal. La linfohistiocitosis hemofagocítica cada vez se describe con más frecuencia tanto en niños con EMH como con AGH. Los pacientes inmunocomprometidos (p. ej., infección por VIH, tratamiento con altas dosis de corticoides, quimioterapia oncológica, inmunosupresión por trasplante de órganos) presentan un riesgo elevado de infección fulminante por *E. chaffeensis* y se han descrito casos graves de AGH después de un trasplante de células pluripotenciales en oncología pediátrica.

PREVENCIÓN

La EMH, la AGH y la ehrlichiosis «ewingii» son enfermedades transmitidas por garrapatas, de modo que cualquier actividad que suponga una exposición a tales artrópodos vectores supone un incremento del riesgo. Para dismunuir el riesgo de EMH o AGH, se deben tomar medidas como evitar áreas infestadas por garrapatas, llevar ropa adecuada de color claro e impregnar la ropa con repelentes de garrapatas, examinar el cuerpo y la ropa tras la exposición, y extraer rápidamente aquellas garrapatas que se hayan adherido. El intervalo entre la adherencia de la garrapata y la transmisión del agente infeccioso puede ser de tan sólo 4 horas; por ello, cualquier garrapata adherida debe extraerse lo antes posible. No se ha investigado la eficacia de un tratamiento profiláctico frente a la ehrlichiosis o la anaplasmosis tras la picadura de una garrapata. Se desconoce si la infección confiere inmunidad protectora; sin embargo, las reinfecciones parecen ser muy poco frecuentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 232

Fiebre Q (*Coxiella burnetii*)

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

La fiebre Q (de **fiebre «query»** [incógnita], nombre dado después de un brote de enfermedad febril en un matadero de Queensland, Australia) rara vez se informa en niños, pero probablemente está infradiagnosticada. Es una enfermedad que se presenta de forma aguda o crónica en los pacientes sintomáticos.

ETIOLOGÍA

Aunque clasificado previamente en el orden Rickettsiales, *Coxiella burnetii* (el patógeno causal de la fiebre Q) es genéticamente diferente a los géneros *Rickettsia, Orientia, Ehrlichia* y *Anaplasma.* Por ello, atendiendo a la secuenciación de la pequeña subunidad de ARNr, se ha reasignado al orden Legionellales, familia Coxiellaceae. *C. burnetii* es muy contagiosa en hombres y animales; un solo organismo puede causar infección. El patógeno es de declaración nacional obligatoria en EE.UU. desde 1999 y figura como patógeno de bioterrorismo de Categoría B por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. A diferencia de *Rickettsia, Coxiella* puede entrar en un ciclo esporogénico de diferenciación que la dota de una alta resistencia a tratamientos químicos y físicos.

C. burnetii reside en el interior de los macrófagos. El microorganismo experimenta una variación de fase en sus lipopolisacáridos, similar a la descrita para las cepas lisas y rugosas de Enterobacteriaceae. A diferencia de *Ehrlichia, Anaplasma* y *Chlamydia,* las cepas de *C. burnetii* sobreviven y proliferan en el interior ácido de los fagosomas formando agregados que contienen con frecuencia >100 bacterias.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad tiene una distribución mundial, excepto en Nueva Zelanda. Aunque los estudios seroepidemiológicos sugieren que la infección se produce con una frecuencia similar en niños y adultos, los niños acuden con menor frecuencia con enfermedad. Durante una epidemia a gran escala en Holanda entre 2007 y 2009, solo el 3,5% de los individuos diagnosticados de fiebre Q tenían 19 años o menos. Aunque las infecciones son más frecuentes en los varones que en las mujeres, los casos publicados en niños y niñas tienen la misma frecuencia. Aproximadamente el 60% de las infecciones son asintomáticas y sólo el 5% de los pacientes sintomáticos requiere hospitalización. Los estudios de seroprevalencia revelan que entre un 6% y un 70% de los niños de comunidades europeas y africanas endémicas muestra indicios de haber pasado la infección, y se estima que la incidencia global de fiebre Q en Francia es de 50 casos por 100.000 habitantes. Es probable que los casos de África sean diagnosticados erróneamente como paludismo, por lo que no pueden establecerse incidencias parecidas. La seroprevalencia en Estados Unidos se ha situado en el 3,1%. Los casos notificados de fiebre Q en Estados Unidos, recibidos en cada estado, han aumentado 9 veces, desde 17 casos en 2000 a 167 en 2008, lo que podría reflejar un aumento de la incidencia, un aumento en la notificación desde el 11 de septiembre de 2001, una mejora en las herramientas diagnósticas o una combinación de factores. Los casos registrados en Asia y Australia también se han incrementado. La mayoría de las infecciones pediátricas se diagnostica de enero a junio en niños que han estado visitando granjas durante la época de nacimiento de los corderos o tras contacto con placentas de perros, gatos y conejos. El mayor brote comunitario (unos 4.000 casos en seres humanos) jamás descrito se produjo en 2007-2010 en Holanda y se asoció con una intensa cría de cabras y ovejas. En 2011, el primer brote multiestatal de fiebre Q en seres humanos se relacionó con la venta interestatal de cabras infectadas; también se publicó un brote procedente de una fuente desconocida. Desde 2000 a 2010, el 60% de los casos declarados a los CDC ocurrió

booksmedicos.org

Bibliografía

Arnez M, Luznik-Bufon T, Avsic-Zupanc T, et al: Causes of febrile illnesses after a tick bite in Slovenian children, *Pediatr Infect Dis J* 22:1078-1083, 2003.

Berry DS, Miller RS, Hooke JA, et al: Ehrlichial meningitis with cerebrospinal fluid morulae, *Pediatr Infect Dis J* 18:552-555, 1999.

Buller RS, Arens M, Hmiel SP, et al: *Ehrlichia ewingii*, a newly recognized agent of human ehrlichiosis, *N Engl J Med* 341:148-155, 1999.

Dahlgren FS, Mandel EJ, Krebs JW, et al: Increasing incidence of Ehrlichia chaffeensis and Anaplasma phagocytophilum in the United States, 2000-2007, *Am J Trop Med Hyg* 85:124-131, 2011.

Dumler JS, Dey C, Meier F, et al: Human monocytic ehrlichiosis: a potentially severe disease in children, *Arch Pediatr Adolesc Med* 154:847-849, 2000.

Hamburg BJ, Storch GA, Micek ST, et al: The importance of early treatment with doxycycline in human ehrlichiosis, *Medicine (Baltimore)* 87:53-60, 2008.

Hanson D, Walter AW, Powell J: *Ehrlichia*-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis in two children, *Pediatr Blood Cancer* 56:661-663, 2011.

Horowitz HW, Kilchevsky E, Haber S, et al: Perinatal transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis, *N Engl J Med* 339:375-378, 1998.

Jacobs RF: Human monocytic ehrlichiosis: similar to Rocky Mountain spotted fever but different, *Pediatr Ann* 31:180-184, 2002.

Krause PJ, Corrow CL, Bakken JS: Successful treatment of human granulocytic ehrlichiosis in children using rifampin, *Pediatrics* 112:e252-e253, 2003.

Marshall GS, Jacobs RF, Schutze GE, et al: *Ehrlichia chaffeensis* seroprevalence among children in the southeast and south-central regions of the United States, *Arch Pediatr Adolesc Med* 156:166-170, 2002.

Moss WJ, Dumler JS: Simultaneous infection with *Borrelia burgdorferi* and human granulocytic ehrlichiosis, *Pediatr Infect Dis J* 22:91-92, 2003.

Pritt BS, Sloan LM, Johnson DKH, et al: Emergence of a new pathogenic Ehrlichia species, Wisconsin and Minnesota, 2009, *N Engl J Med* 365:422-428, 2011.

Schutze GE: Ehrlichiosis, *Pediatr Infect Dis J* 25:71-72, 2006.

Schutze GE, Buckingham SC, Marshall GS, et al: Human monocytic ehrlichiosis in children, *Pediatr Infect Dis J* 26:475-479, 2007.

Schotthoefer AM, Meece JK, Ivacic LC, et al: Comparison of a real-time PCR method with serology and blood smear analysis for diagnosis of human anaplasmosis: importance of infection time course for optimal test utilization, *J Clin Microbiol* 51:2147-2153, 2013.

Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al: The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 43:1089-1134, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sin una exposición declarada a ganado. Más del 20% de los casos de fiebre Q aguda o crónica clínicamente reconocida se da en huéspedes inmunocomprometidos o en personas con prótesis valvulares o válvulas nativas o vasos dañados. Estos hallazgos desatacan la necesidad de tener en cuenta la fiebre Q en los individuos con enfermedades compatibles, sobre todo en aquellos que han tenido exposiciones, y en los huéspedes vulnerables.

TRANSMISIÓN

En contraste con otras infecciones por rickettsias, los seres humanos suelen contraer *C. burnetii* por la inhalación de aerosoles (p. ej., polvo de corral contaminado) o por la ingesta (y probablemente aspiración) de alimentos contaminados. Raramente hay garrapatas implicadas en la transmisión. Los principales reservorios son el ganado vacuno, ovejas o cabras, pero también se ha descrito la infección en otros ganados y en mascotas. Los organismos se excretan por la leche, orina y heces de los animales infectados, pero sobre todo en el líquido amniótico y la placenta. En Francia, el aumento de incidencia se ha asociado con la estación del año en la que soplan los vientos mistrales, que coincide con la época de nacimiento de los corderos, mientras que en Grecia se ha observado una asociación significativa de fiebre Q aguda y consumo de queso en niños. En Nueva Escocia y Maine, la exposición a animales recién nacidos, principalmente gatos, se ha asociado a pequeñas epidemias de fiebre Q en familias. En Europa y Australia, la exposición a rumiantes domésticos es la que supone un mayor riesgo, aunque muchos habitantes de núcleos urbanos en Francia también la contraen sin dicha exposición. La transmisión interpersonal es poco frecuente. La fiebre Q clínica durante el embarazo puede ser consecuencia de una primoinfección o de la reactivación de una infección latente, y se ha asociado con aborto, retraso del crecimiento intrauterino y nacimientos prematuros. Los obstetras y otros profesionales sanitarios relacionados se hallan en riesgo de adquisición de infección por la cantidad de organismos *C. burnetii* secuestrados en la placenta. También se han publicado casos de transmisión sexual y casos achacables a transfusiones de sangre y a trasplante de médula ósea.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La patología de la fiebre Q depende del modo de transmisión, de la ruta de diseminación, de los tejidos afectados y de la evolución de la infección. Cuando se contrae por inhalación, se observa con frecuencia una neumonitis linfocitaria intersticial ligera y exudados intraalveolares ricos en macrófagos y organismos. Cuando está afectado el hígado, puede observarse una hepatitis lobular linfocítica de ligera a moderada. En el parénquima pulmonar u otros tejidos pueden desarrollarse seudotumores inflamatorios aislados. Ocasionalmente se identifican granulomas característicos con anillos de fibrina («en forma de donut») en hígado, médula ósea, meninges y otros órganos, que se asocian con infecciones autolimitadas agudas. Es típico que los tejidos infectados estén también infiltrados por linfocitos e histiocitos.

La recuperación de la infección aguda sintomática o asintomática puede dar lugar a infección subclínica persistente que puede mantenerse por una respuesta mal regulada de citocinas. La persistencia de *C. burnetii* en macrófagos tisulares de las zonas con lesión tisular preexistente induce una inflamación crónica de bajo grado que, finalmente, y dependiendo de la localización afectada, conduce a lesión irreversible de la válvula cardíaca, daño vascular persistente u osteomielitis. La endocarditis de las válvulas nativas o protésicas se caracteriza por infiltrados de macrófagos y linfocitos en las vegetaciones valvulares necróticas fibrinosas y ausencia de granulomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

En sólo un 40-50% de los individuos infectados por *C. burnetii* se llega a desarrollar síntomas. Existen dos formas de fiebre Q. La más frecuente es la **fiebre Q aguda,** que es autolimitada y en los niños se presenta generalmente en forma de fiebre indiferenciada o como un cuadro similar a la gripe con neumonitis intersticial. La **fiebre Q crónica** en adultos supone generalmente la afectación de las válvulas cardíacas, tanto nativas como protésicas, o de otras prótesis endovasculares. La osteomielitis de la fiebre Q es menos común, pero proporcionalmente más habitual en los niños.

Fiebre Q aguda

La fiebre Q aguda se desarrolla aproximadamente a las 3 semanas (rango 14-39 días) de la exposición al patógeno etiológico. La gravedad de la enfermedad en niños varía desde la infección subclínica hasta un cuadro sistémico febril de comienzo súbito caracterizado por fiebre alta, cefalea frontal intensa, tos seca, dolor torácico, vómitos, diarrea, dolor abdominal, artralgias y mialgias. Aproximadamente el 40% de los niños con fiebre Q aguda presenta fiebre; 25%, neumonía o un proceso seudogripal; >10%, meningoencefalitis, y >10%, miocarditis. Otras manifestaciones son pericarditis, hepatitis, hemofagocitosis, rabdomiólisis y un cuadro parecido al síndrome hemolítico urémico. El exantema, que va desde lesiones maculopapulares a purpúricas, es un hallazgo infrecuente en adultos con fiebre Q, pero se observa en aproximadamente el 50% de los pacientes pediátricos. Los escalofríos y la sudoración nocturna son frecuentes en los adultos con fiebre Q y menos habituales en los niños. Los signos clínicos importantes que pueden confundir el diagnóstico son fatiga, vómitos, dolor abdominal y meningismo. En algunos pacientes puede detectarse hepatomegalia y esplenomegalia.

En pacientes pediátricos con fiebre Q aguda, las pruebas de laboratorio de rutina son generalmente normales, aunque pueden revelar una ligera leucocitosis y trombocitopenia. Hasta un 85% de los niños presenta una modesta elevación de las cifras de transaminasas séricas que habitualmente se normalizan en unos 10 días. Es infrecuente la hiperbilirrubinemia en ausencia de complicaciones. La proteína C reactiva está sistemáticamente elevada en la fiebre Q pediátrica. Las radiografías de tórax son anormales en el 27% de todos los pacientes, y en niños los hallazgos más frecuentes son infiltrados bilaterales aislados o múltiples con un patrón reticular en los lóbulos inferiores.

La fiebre Q aguda en niños es generalmente una enfermedad autolimitada en la que la fiebre persiste durante sólo 7-10 días, en comparación con las 2-3 semanas que dura en los adultos. Sin embargo, se han observado infecciones graves, como miocarditis que ha requerido trasplante cardíaco, meningoencefalitis, pericarditis y hemofagocitosis, así como cuadros febriles recurrentes que duran varios días.

Fiebre Q crónica

El riesgo de desarrollo de fiebre Q crónica está fuertemente relacionado con edad avanzada y existencia de enfermedades subyacentes, como lesiones valvulares cardíacas o inmunosupresión. Por ello, raramente se diagnostica en niños. Una revisión detectó sólo 5 casos de endocarditis por fiebre Q crónica y 6 casos de osteomielitis en niños, ninguno de ellos con inmunodeficiencias predisponentes conocidas. Cuatro de los 5 casos de endocarditis se produjeron en niños con anomalías cardíacas congénitas subyacentes que afectaban a las válvulas aórtica, pulmonar y tricúspide. Cuatro de los 6 niños con osteomielitis por fiebre Q habían sido diagnosticados previamente o presentaban un curso clínico compatible con osteomielitis multifocal recurrente crónica idiopática. Un largo intervalo entre la infección y el diagnóstico, y la ausencia de fiebre alta, son comunes en los casos pediátricos de fiebre Q crónica.

Aunque la endocarditis por fiebre Q provoca a menudo la muerte del enfermo adulto (23-65% de los casos), no se ha informado mortalidad en los niños. La endocarditis asociada con la fiebre Q puede ocurrir meses o años después de la infección aguda y darse en ausencia de fiebre Q aguda reconocida. También se han mencionado casos de hepatitis crónica.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las características de las pruebas de laboratorio en los niños con fiebre Q crónica están poco documentadas; los adultos muestran a menudo una velocidad de sedimentación globular de >20 mm/hora (80% los casos), hipergammaglobulinemia (54%) e hiperfibrinogenemia (67%). En los niños, la presencia de factor reumatoide en >50% de los casos y de inmunocomplejos circulantes en casi el 90% sugieren un proceso de autoinmunidad, al igual que la detección de anticuerpos antiplaquetarios, antimúsculo liso y antimitocondriales, anticoagulantes circulantes y test de Coombs directo positivos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque se diagnostica con escasa frecuencia, la fiebre Q debe tenerse en cuenta en niños con fiebre de origen desconocido, neumonía atípica, miocarditis, meningoencefalitis, endocarditis con cultivos negativos u osteomielitis recidivante y que vivan en áreas rurales o que estén en contacto con ganado doméstico, gatos o productos animales.

El diagnóstico de la fiebre Q se confirma fácil y comúnmente mediante pruebas serológicas en sangre durante el período agudo y el convaleciente (separados de 2-4 semanas), las cuales muestran, mediante inmunofluorescencia indirecta, un incremento de 4 veces en los títulos de anticuerpos frente a antígenos *C. burnetii* de fase II. La respuesta de anticuerpos de fase II frente al patógeno aparece en primer lugar y es mayor que la respuesta de anticuerpos de fase I. La IgG de fase II puede mantenerse elevada durante meses a años, con independencia de los síntomas iniciales o de su ausencia. Por el contrario, la fiebre Q crónica se caracteriza por elevación de la IgG de fase I, y un título de anticuerpos mayor de 800 levanta la sospecha de una endocarditis por fiebre Q en pacientes con valvulopatías u otros focos de fiebre Q crónica activa. Puede haber reacciones cruzadas con los anticuerpos frente a *Legionella* y *Bartonella*.

Aunque se ha considerado que el cultivo es el patrón de referencia, la sensibilidad (en comparación con un estándar compuesto que incluye serología y PCR) es baja. *C. burnetii* crece en cultivos celulares, llegando a ser positivos en 48 horas; sin embargo, su aislamiento y pruebas de sensibilidad deben realizarse únicamente en laboratorios de bioseguridad especializados. Puede efectuarse la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre, suero y muestras tisulares, y se dispone de ella en laboratorios de sanidad pública, centros de referencia o de investigación. Aunque la PCR ha sido de utilidad en pacientes con títulos equívocos, se ha mejorado la sensibilidad por métodos en tiempo real y empleo de secuencias repetidas como dianas. Se han utilizado también tinciones inmunohistoquímicas, pero su disponibilidad es limitada.

El diagnóstico diferencial depende de la presentación clínica. En los pacientes con enfermedad respiratoria deben considerarse la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae,* legionelosis, psitacosis y la infección por el virus de Epstein-Barr. En pacientes con hepatitis granulomatosa deben tenerse en cuenta infecciones por micobacterias, salmonelosis, leishmaniasis visceral, toxoplasmosis, enfermedad de Hodgkin, ehrlichiosis monocítica, anaplasmosis granulocítica, brucelosis y enfermedad por arañazo de gato *(Bartonella henselae),* o trastornos autoinmunitarios, como la sarcoidosis. La endocarditis con cultivos negativos sugiere infección por *Brucella, Bartonella* o por microorganismos del grupo HACEK *(Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella),* endocarditis bacteriana parcialmente tratada o bien endocarditis no bacteriana.

TRATAMIENTO

La selección de un régimen terapéutico adecuado es difícil en niños debido a que no existen estudios rigurosos, a la limitada ventana terapéutica de aquellos fármacos de eficacia demostrada y a la posible prolongación del tratamiento, necesaria para prevenir las recidivas.

La mayoría de los pacientes pediátricos con fiebre Q experimenta una enfermedad autolimitada que se identifica sólo mediante estudios serológicos retrospectivos. Sin embargo, para prevenir posibles complicaciones, los pacientes con fiebre Q aguda deben comenzar el tratamiento en los 3 primeros días de sintomatología, porque un tratamiento comenzado pasados 3 días después del comienzo de la enfermedad tiene poco efecto sobre el curso de la fiebre Q aguda. Dado que en la actualidad no es posible una prueba confirmatoria temprana, y posiblemente porque la tetraciclina y la doxiciclina pueden asociarse a descoloración de los dientes en niños menores de 9 años, está justificado un tratamiento empírico en los casos con sospecha clínica en niños mayores de 8 años o con un riesgo alto de enfermedad grave. La doxiciclina (4 mg/kg/dosis, dos veces al día v.o. o i.v.; máximo de 200 mg/día) es el fármaco de elección; el ciclo habitual suele durar 2 semanas. Los niños de riesgo alto son los hospitalizados y aquellos con cuadros graves, aquellos que se diagnostican después de un cuadro sintomático prolongado (>2 semanas) sin remisión y los que padecen una valvulopatía de base o que padecen inmunodepresión. La descoloración de los dientes depende de la dosis y de la duración, y es improbable que los niños requieran múltiples ciclos de tratamiento, de manera que los niños con fiebre Q leve pueden tratarse con 5 días de doxiciclina seguidos de 14 días de trimetoprima-sulfametoxazol si persisten los síntomas. Durante el embarazo, la fiebre Q se trata preferentemente con trimetoprima-sulfametoxazol. Las fluoroquinolonas han probado su eficacia y se ha logrado también éxito con una combinación de una fluoroquinolona y rifampicina con tratamiento prolongado (16-21 días). Los macrólidos, como la eritromicina y la claritromicina, son alternativas menos eficaces.

En la fiebre Q crónica, especialmente la endocarditis, es obligado un tratamiento durante 18-36 meses. El régimen recomendado en la actualidad para la endocarditis por fiebre Q es una combinación de doxiciclina e hidroxicloroquina durante ≥18 meses. En pacientes con insuficiencia cardíaca puede requerirse la sustitución de las válvulas. Se ha empleado el interferón γ como tratamiento complementario en la fiebre Q intratable.

PREVENCIÓN

La identificación de esta enfermedad en el ganado u otros animales domésticos debe alertar a la comunidad acerca del riesgo de infección humana. La leche de ganaderías infectadas debe pasteurizarse a temperaturas adecuadas para destruir a *C. burnetii.* Ésta resiste condiciones ambientales críticas, pero puede ser inactivada con una solución de Lysol al 1%, de formaldehído al 1% o de peróxido de hidrógeno al 5%. No son necesarias medidas especiales de aislamiento porque es rara la transmisión de persona a persona, excepto cuando otros están expuestos a la placenta de una paciente infectada. Se dispone de una vacuna que protege frente a la fiebre Q durante, al menos, 5 años en el caso de trabajadores de mataderos. Debido a que la vacuna produce una fuerte reacción y no se han realizado ensayos clínicos con niños, deberá usarse sólo cuando se estime que hay un riesgo extremo. Se han documentado ampliamente agrupamientos de casos producidos de modo secundario, como en mataderos y granjas. Los agrupamientos de casos que se producen en ausencia de tal exposición deben ser investigados como potenciales acontecimientos centinela de ataques bioterroristas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, et al: Diagnosis and management of Q fever—United States, 2013: recommendations from CDC and the Q fever Working Group, *MMWR Recomm Rep* 62(RR–03):1-30, 2013.

Kobbe R, Kramme S, Kreuels B, et al: Q fever in young children, Ghana, *Emerg Infect Dis* 14:344-346, 2008.

La Scola B, Maltezou HC: Legionella and Q fever community acquired pneumonia in children, *Paediatr Respir Rev* 5(Suppl):S171-S177, 2004.

Maltezou HC, Constantopoulou I, Kallergi C, et al: Q fever in children in Greece, *Am J Trop Med Hyg* 70:540-544, 2004.

Maltezou HC, Raoult D: Q fever in children, *Lancet Infect Dis* 2:686-691, 2002.

Nourse C, Allworth A, Jones A, et al: Three cases of Q fever osteomyelitis in children and a review of the literature, *Clin Infect Dis* 39:e61-e66, 2004.

Parker NR, Barralet JH, Bell AM: Q fever, *Lancet* 367:679-688, 2006.

Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, et al: Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections, *Medicine (Baltimore)* 79:109-123, 2000.

Ravid S, Shahar E, Genizi J: Acute Q fever in children presenting with encephalitis, *Neurology* 38:44-46, 2008.

Roest HI, Tilburt JJ, van der Hoek W, et al: The Q fever epidemic in The Netherlands: history, onset, response and reflection, *Epidemiol Infect* 139:1-12, 2011.

Terheggen U, Leggat PA: Clinical manifestations of Q fever in adults and children, *Travel Med Infect Dis* 5:159-164, 2007.

Tissot-DuPont H, Raoult D, Brouqui P, et al: Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases, *Am J Med* 93:427-434, 1992.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Sección 12

Infecciones fúngicas

Capítulo 233

Fundamentos del tratamiento antifúngico

William J. Steinbach, Michael Cohen-Wolkowiez y Daniel K. Benjamin Jr.

Los avances logrados en los fármacos antineoplásicos intensivos y en el trasplante de órganos han hecho que las infecciones fúngicas invasivas sean una de las principales causas de morbimortalidad infantil. Por fortuna, el arsenal terapéutico para estas infecciones ha aumentado de forma considerable desde la década de 1990 (tabla 233-1).

POLIENOS

Anfotericina B

La anfotericina B desoxicolato es el prototipo de la clase más antigua de antifúngicos, los macrólidos poliénicos. Este fármaco fue en su momento el tratamiento de elección para las infecciones fúngicas invasivas, así como el estándar con el que se comparaban todos los antifúngicos más nuevos. La anfotericina B recibe su nombre por sus propiedades anfotéricas, ya que forma sales solubles en entornos tanto ácidos como básicos. Sin embargo, debido a su insolubilidad en agua, la anfotericina B para uso clínico es en realidad el fármaco mezclado con el detergente desoxicolato. La anfotericina B se une al ergosterol, el principal esterol presente en las membranas citoplásmicas fúngicas, y actúa al crear canales transmembrana. La actividad fungicida se debe a la lesión de la barrera que supone la membrana y la posterior muerte celular por la salida de nutrientes esenciales de la célula fúngica.

La anfotericina B se libera de su transportador y se distribuye con gran eficacia con lipoproteínas, tras lo que se capta de forma preferente por los órganos del sistema reticuloendotelial. Después de una semivida de distribución inicial de 24-48 h, se produce una liberación muy lenta y una semivida de eliminación terminal posterior de hasta 15 días. Además de la anfotericina B desoxicolato convencional, se han desarrollado tres formulaciones asociadas a lípidos básicamente diferentes que ofrecen la ventaja de un aumento de la posología diaria del fármaco original, un mejor transporte a los órganos reticuloendoteliales primarios (pulmones, hígado, bazo) y una menor toxicidad. La anfotericina B en complejo lipídico (ABCL) es una estructura en forma de lazo estrechamente empaquetada de una membrana bicapa, la anfotericina B en dispersión coloidal (ABDC) consta de estructuras disciformes de colesteril sulfato formando complejos con anfotericina B, y la anfotericina B liposómica (anfotericina B-L) consta de vesículas pequeñas de tamaño uniforme de una bicapa lipídica de anfotericina B. Las formulaciones lipídicas de anfotericia B suelen tener un inicio de acción más lento, debido supuestamente a que se requiere la disociación de la anfotericina B libre respecto del vehículo lipídico. La capacidad de administrar con seguridad dosis diarias mayores de los fármacos originales mejora su eficacia, de modo que son mejores en comparación con la anfotericina B desoxicolato y tienen menos toxicidad. Las formulaciones lipídicas tienen el beneficio añadido de lograr mayores concentraciones tisulares en comparación con la anfotericina B convencional, sobre todo en el hígado, los pulmones y el bazo. Sin embargo, no está del todo claro si estas concentraciones tisulares mayores están verdaderamente disponibles en los microfocos de infección.

La tolerancia de la anfotericina B desoxicolato se ve limitada por sus toxicidades aguda y crónica. Además de interactuar con el ergosterol fúngico, el fármaco también interacciona con el colesterol de las membranas celulares humanas, lo que probablemente explique su toxicidad. Hasta el 80% de los pacientes que reciben anfotericina B desarrolla toxicidad relacionada con la infusión o nefrotoxicidad, sobre todo cuando se usan a la vez fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos, vancomicina, ciclosporina o tacrolimus. La función renal suele normalizarse al interrumpir la anfotericina B, aunque la insuficiencia renal permanente es habitual tras dosis más amplias. La nefrotoxicidad por anfotericina B suele ser menos grave en lactantes y niños que en adultos,

Tabla 233-1 Posología sugerida de fármacos antifúngicos en niños y recién nacidos

FÁRMACO	FORMULACIONES	POSOLOGÍA PEDIÁTRICA SUGERIDA	COMENTARIOS
Anfotericina B desoxicolato	i.v.	1 mg/kg/día	Por lo general, menos toxicidad en niños que en adultos; no empezar con dosis de prueba menores
Formulaciones lipídicas de anfotericina B	i.v.	5 mg/kg/día	Por lo general, todas las formulaciones lipídicas tienen la misma posología; no existe una indicación clara para usar una formulación respecto a las demás en cuanto a su eficacia clínica
Fluconazol	i.v., v.o.	12 mg/kg/día	La dosis de carga (25 mg/kg) se deduce a partir de simulaciones farmacocinéticas, pero no está lo bastante estudiada
Itraconazol	i.v., v.o.	2,5 mg/kg/dosis dos veces al día	Dividir la posología en dos tomas diarias en los niños; mantener concentraciones estables
Voriconazol	i.v., v.o.	8 mg/kg/dosis dos veces al día de mantenimiento; 9 mg/kg/dosis dos veces al día para mantenimiento por vía oral	La farmacocinética lineal en los niños requiere dosis más elevadas que en los adultos; dosis de carga de 9 mg/kg/dosis dos veces al día, seguido de la posología de mantenimiento; mantener las concentraciones estables
Posaconazol	v.o.	12-24 mg/kg/día divididos en tres dosis al día	La posología no está clara en los niños en la actualidad. En los adultos la dosis máxima es de 800 mg/día y lo ideal es dividirla en 2-3 tomas; mantener las concentraciones estables
Micafungina	i.v.	2-10 mg/kg/día	Dosis máximas en recién nacidos (10 mg/kg/día) y menores en niños; en mayores de 8 años, usar posología de adultos
Anidulafungina	i.v.	1,5 mg/kg/día	Dosis de carga de 3 mg/kg/día
Caspofungina	i.v.	50 mg/m^2/día	Carga con 70 mg/m^2/día, después 50 mg/m^2/día como dosis de mantenimiento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

debido probablemente al aclaramiento más rápido del fármaco en los niños. Las formulaciones lipídicas parecen estabilizar la anfotericina B en un estado autoasociado, de modo que no está disponible para interactuar con el colesterol de las membranas celulares humanas.

A diferencia de las directrices antiguas, no existe una dosis total recomendada de anfotericina B y la clave del éxito consiste en administrar dosis altas en la fase inicial del tratamiento y reducir la posología si aparece toxicidad. No hay datos ni existen opiniones de consenso entre los expertos que indiquen una mayor eficacia de ninguna de las formulaciones lipídicas nuevas de anfotericina B respecto a la anfotericina B desoxicolato convencional. Una excepción es que la anfotericina B-L ha demostrado causar menos efectos adversos relacionados con la infusión que las otras formulaciones lipídicas o que la anfotericina B convencional.

ANÁLOGOS PIRIMIDÍNICOS

5-fluorocitosina

La 5-fluorocitosina es un análogo fluorado de la citosina y su actividad antifúngica se debe a la conversión rápida en 5-fluorouracilo (5-FU) en el interior de las células fúngicas susceptibles. Parece que se desarrolla una resistencia antifúngica clínica y microbiológica rápida a la monoterapia con 5-FC, por lo que los clínicos la han reservado para estrategias combinadas con el fin de aumentar la acción de otros antifúngicos más potentes. Se cree que la acción fungistática del 5-FC aumenta la actividad antifúngica de la anfotericina B, sobre todo en localizaciones anatómicas donde la penetración de esta última suele ser subóptima, como el líquido cefalorraquídeo (LCR), válvulas cardíacas y cuerpo vítreo. El 5-FC penetra bien en la mayoría de las localizaciones corporales debido a que es una molécula pequeña e hidrosoluble que no se une a proteínas plasmáticas en gran proporción. Una explicación de la sinergia detectada con la combinación de anfotericina B más 5-FC es que los efectos permeabilizantes de la membrana de las bajas concentraciones de anfotericina B facilitan la penetración del 5-FC en el interior celular. El 5-FC sólo está disponible como formulación oral en EE.UU., y la posología correcta es de 150 mg/kg/día en 4 dosis divididas.

El 5-FC puede agravar la mielosupresión en los pacientes con neutropenia y pueden desarrollarse niveles tóxicos cuando se combina con anfotericina B debido a la nefrotoxicidad de esta última y a la reducción del aclaramiento renal que produce el 5-FC. En los pacientes de alto riesgo se requiere monitorizar de forma sistemática la concentración de 5-FC, porque las concentraciones séricas ≥100 μg/ml (2 h tras la dosis) se asocian con aplasia de la médula ósea. Pueden aparecer uremia, acidosis tubular, leucopenia, trombocitopenia y otros efectos tóxicos en alrededor del 50% de los pacientes en las primeras 2 semanas de tratamiento.

Casi todos los estudios clínicos sobre el 5-FC corresponden a protocolos antifúngicos combinados para la meningitis criptococócica, debido a que su uso en monoterapia tiene una actividad antifúngica bastante débil por causas intrínsecas. El uso de 5-FC en recién nacidos prematuros se desaconseja. Un estudio que evaluó los factores de riesgo y la mortalidad de la candidiasis neonatal en lactantes muy prematuros mostró que los lactantes con meningitis candidiásica que recibieron anfotericina B en combinaciones con 5-FC requerían más tiempo para lograr la esterilización del LCR en comparación con los que recibieron anfotericina B en monoterapia.

AZOLES

Los antifúngicos azólicos inhiben el citocromo $P450_{14DM}$ fúngico (denominado también lanosterol 14α-desmetilasa), que cataliza un paso final de la biosíntesis del ergosterol de la membrana celular fúngica. De los triazoles de primera generación más antiguos, el itraconazol es activo contra *Aspergillus,* pero el fluconazol no lo es, ni tampoco contra otras levaduras. Los triazoles de segunda generación (voriconazol y posaconazol) son modificaciones de los triazoles previos, con un espectro ampliado de acción antifúngica, que engloba actividad contra mohos, y suelen tener una mayor actividad antifúngica in vitro.

Fluconazol

El fluconazol es fungistático y esta actividad no se ve influida por la concentración una vez que se supera la concentración fungistática máxima (independiente de concentración), a diferencia de la actividad fungicida dependiente de concentración de la anfotericina B. Se dispone de fluconazol en forma oral o intravenosa, y la administración oral tiene una biodisponibilidad de alrededor del 90% respecto a la intravenosa. El fluconazol pasa a los tejidos y líquidos muy rápido, debido probablemente a su lipofilia relativamente baja y a que se une a las proteínas plasmáticas en un grado limitado. Sus concentraciones son 10-20 veces mayores en la orina que en la sangre, lo que lo convierte en un fármaco ideal para tratar las infecciones fúngicas del aparato urinario. Las concentraciones en el LCR y el humor vítreo son de alrededor del 80% de las detectadas simultáneamente en la sangre.

Está claro que la conversión simple de la dosis correspondiente a adultos de fluconazol basándose en el peso es inadecuada para los pacientes pediátricos. El aclaramiento del fluconazol suele ser más rápido en los niños que en los adultos, con una semivida plasmática media de unas 20 horas en niños y de alrededor de 30 horas en pacientes adultos. Por tanto, para lograr una exposición comparable en pacientes pediátricos, básicamente hay que duplicar la posología diaria de fluconazol. La posología pediátrica correcta del fármaco debería ser proporcionalmente mayor que en los adultos, por lo general de 12 mg/kg/día. En los recién nacidos, el volumen de distribución es mucho mayor y más variable que en los lactantes y los niños, por lo que se requiere duplicar la posología en pacientes neonatales para lograr unas concentraciones plasmáticas comparables. Se cree que este mayor volumen de distribución se debe a la mayor cantidad de agua corporal que existe en el volumen corporal total de los recién nacidos. Un estudio farmacocinético realizado en lactantes prematuros sugiere que se requieren dosis de mantenimiento de fluconazol de 12 mg/kg/día para lograr exposiciones similares a las de los niños mayores y adultos. Además, una dosis de carga de 25 mg/kg lograría unas concentraciones de estado de equilibrio antes que el esquema posológico tradicional. Los efectos secundarios del fluconazol son infrecuentes, pero suelen consistir en molestias digestivas (vómitos, diarrea, náuseas) y exantema cutáneo.

El fluconazol desempeña un papel destacado en el tratamiento de la candidiasis invasiva. Las directrices más recientes sugieren el uso del fluconazol fungistático en pacientes que tienen candidiasis invasiva, pero que no están en estado crítico ni tienen neutropenia. Aunque la mayoría de las cepas de *Candida albicans* mantienen la sensibilidad al fluconazol, para algunas especies de *Candida* no es el fármaco ideal: *C. krusei* suele ser resistente, y *C. glabrata* lo es a menudo. Cuando se trata la infección causada por estas especies de *Candida,* es fundamental emplear una equinocandina o anfotericina B en lugar de fluconazol. No se ha confirmado el papel del tratamiento antifúngico combinado con fluconazol y otro antifúngico contra la candidiasis invasiva.

La profilaxis con fluconazol para prevenir la candidiasis neonatal sigue siendo un tema controvertido. En un ensayo clínico aleatorizado con doble enmascaramiento realizado a lo largo de un período de 30 meses con 100 lactantes que pesaban menos de 1.000 g al nacer, los que recibieron fluconazol durante 6 semanas tuvieron menor colonización fúngica (22% frente al 60%) y desarrollaron menos casos de infección fúngica invasiva (0% frente al 20%) en comparación con el placebo. Otros estudios han obtenido unos resultados alentadores parecidos y han demostrado que el uso de profilaxis con fluconazol durante 4-6 semanas en lactantes de alto riesgo no incrementa la incidencia de colonización fúngica ni las infecciones causadas por especies de *Candida* resistentes al fluconazol de forma nativa. No se aconseja la aplicación universal de esta estrategia en todas las unidades neonatales, porque la tasa de infecciones por *Candida* es muy variable entre los centros y los datos de seguimiento del desarrollo neurológico en estos lactantes son insuficientes para justificar la profilaxis.

Itraconazol

En comparación con el fluconazol, el itraconazol aporta el beneficio de ser activo contra el género *Aspergillus,* pero tiene varias limitaciones prácticas, como una absorción oral errática en pacientes de alto riesgo, además de unas interacciones farmacológicas significativas. Estas preocupaciones farmacocinéticas se han resuelto con una formulación intravenosa y con una solución oral de mejor absorción para sustituir las cápsulas que se utilizaban antes. El itraconazol tiene un volumen de distribución elevado y se acumula en los tejidos. Además, es probable que los niveles unidos a los tejidos tengan más relevancia clínica para el

booksmedicos.org

tratamiento de la infección que la concentración sérica. La disolución y la absorción del itraconazol se ven afectadas por el pH gástrico. Los pacientes con aclorhidria o que toman antagonistas de los receptores H_2 podrían tener una menor absorción, mientras que la coadministración de la cápsula con bebidas ácidas, como las colas o el zumo de arándanos, puede aumentar la absorción. La administración con los alimentos aumenta de forma significativa la absorción de la formulación en cápsulas, pero la nueva suspensión oral con una base de ciclodextrina se absorbe mejor con el estómago vacío.

Los efectos secundarios son relativamente escasos y pueden consistir en náuseas y vómitos (10%), elevación de las transaminasas (5%) y edema periférico. Se han notificado casos en adultos de desarrollo de miocardiopatía. El itraconazol también se asocia a interacciones farmacológicas significativas, y el uso previo o simultáneo de rifampicina, difenilhidantoína, carbamazepina y fenobarbital debería evitarse.

El itraconazol está indicado para el tratamiento de infecciones menos graves por micosis endémicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis), así como para la profilaxis contra las infecciones fúngicas invasivas en pacientes de alto riesgo. La plétora de interacciones farmacológicas convierte al itraconazol en un problema en los pacientes complejos que reciben otras medicaciones, y se recomienda monitorizar la concentración sérica del fármaco (para lograr una concentración ≥0,5 μg/ml) para confirmar que su posología es adecuada. El itraconazol ya no se recomienda para el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva.

Voriconazol

El voriconazol es un triazol de 2ª generación y un derivado sintético del fluconazol. Su espectro de actividad y su biodisponibilidad suelen ser iguales que los del itraconazol. Hay que destacar que es fungicida contra *Aspergillus* y fungistático contra *Candida*. Se metaboliza ampliamente en el hígado y tiene una biodisponibilidad oral cercana al 90%. Las enzimas del citocromo P-450 2C19 (CYP2C19) parecen desempeñar un papel destacado en el metabolismo del voriconazol y los polimorfismos de CYP2C19 se asocian con un metabolismo lento del fármaco. Hasta el 20% de los asiáticos no indios tienen una actividad baja de CYP2C19 y desarrollan niveles de voriconazol hasta 4 veces mayores que los de las personas homocigotas, lo que puede causar más toxicidad.

El voriconazol está disponible como comprimido y suspensión orales, así como en solución intravenosa. En los adultos, el voriconazol presenta una farmacocinética no lineal, tiene una semivida variable de alrededor de 6 horas, con una amplia variabilidad entre los pacientes respecto a su concentración sanguínea, y logra una buena penetración en el LCR. A diferencia de lo que sucede en adultos, la eliminación del voriconazol en los niños es lineal. Un estudio farmacocinético multicéntrico y poblacional sobre seguridad que analizó la posología del voriconazol intravenoso en pacientes pediátricos inmunodeprimidos demostró que el peso corporal influía más que la edad a la hora de explicar la variabilidad de la farmacocinética del voriconazol, que debe administrarse en dosis mayores en los pacientes pediátricos que en los adultos. La carga en los adultos se realiza con 6 mg/kg/dosis, tras lo que se pasa a una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg/dosis, pero los niños deberían empezar y continuar con 9 mg/kg/dosis (v. tabla 233-1) y seguir con una dosis de mantenimiento de 8 mg/kg/dosis. Es fundamental comprender esta necesidad de una dosis mayor al tratar a los niños, que se debe a una farmacocinética básicamente distinta del fármaco en los pacientes pediátricos. Para el éxito terapéutico es fundamental lograr valores séricos de voriconazol de 1-2 μg/ml. El voriconazol se absorbe mejor con el estómago vacío. Por lo general, se prefiere lograr una concentración mínima mayor que la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo infectante, pero los niveles mucho mayores de voriconazol se han asociado a toxicidad (generalmente >7 μg/ml). Los principales efectos secundarios del voriconazol consisten en alteraciones visuales reversibles y dependientes de la dosis (aumento del brillo, visión borrosa) en hasta un 33% de los pacientes, elevación de las transaminasas hepáticas al aumentar la posología, y reacciones cutáneas ocasionales cuya causa probable es la fotosensibilización.

El ensayo clínico prospectivo más extenso sobre el voriconazol como tratamiento primario para la aspergilosis invasiva comparó un tratamiento inicial aleatorizado con el fármaco respecto a la anfotericina B y demostró una respuesta y supervivencia mejores con el voriconazol. En la actualidad, este fármaco se recomienda en las directrices como tratamiento primario de elección contra la aspergilosis invasiva. El voriconazol también está indicado para el tratamiento de la candidiasis, pero su naturaleza fungistática hace que a menudo sea subóptimo para tratar a los pacientes en estado crítico o con neutropenia, en los que los antifúngicos de elección son las equinocandinas.

Posaconazol

El posaconazol es un triazol de segunda generación que es un derivado del itraconazol y está disponible en una formulación intravenosa, en un comprimido oral de liberación mantenida y como suspensión oral. El espectro antimicrobiano del posaconazol es similar al del voriconazol; sin embargo, el primero es activo frente a *Zygomycetes* como mucormicosis, y el voriconazol no tiene actividad contra las infecciones por este moho concreto. Cuando se administra con una dieta sin grasa o rica en grasa, la exposición al posaconazol y su concentración máxima son 3-4 veces mayores que cuando se administra en ayunas, lo que subraya la relevancia de la dieta para aumentar los niveles séricos del fármaco. La exposición al posaconazol se maximiza con bebidas ácidas, la administración en dosis divididas y la ausencia de inhibidores de la bomba de protones. El posaconazol provoca reacciones hepáticas transitorias, como elevaciones leves o moderadas de las transaminasas hepáticas, de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina total.

La posología pediátrica correcta del posaconazol no se conoce, porque los estudios iniciales aún están en marcha. En pacientes adultos, las dosis superiores a 800 mg/día no provocan un aumento de la concentración sérica, y la división de la dosis diaria en 3-4 dosis/día produce unos niveles séricos mayores que una pauta en 1-2 veces al día. Al igual que el itraconazol y el voriconazol, deben monitorizarse las concentraciones séricas para lograr un valor ≥7 μg/ml.

En un ensayo clínico internacional, aleatorizado y con enmascaramiento simple de posaconazol frente a fluconazol o itraconazol en pacientes neutropénicos sometidos a quimioterapia para leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos, el posaconazol fue mejor a la hora de prevenir las infecciones fúngicas invasivas. El número de pacientes que tuvieron aspergilosis invasivas fue menor en el grupo de posaconazol y la supervivencia fue mucho mayor en los que recibieron el fármaco, en comparación con fluconazol o itraconazol. Otro ensayo clínico aleatorizado multicéntrico internacional, con doble enmascaramiento, realizado con pacientes sometidos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y enfermedad de injerto contra el huésped demostró que el posaconazol no era inferior que el fluconazol a la hora de prevenir las infecciones fúngicas invasivas. El posaconazol está aprobado para la profilaxis contra las infecciones fúngicas invasivas, pero ha mostrado una gran eficacia en la experiencia clínica frente a las infecciones recalcitrantes por mohos.

En pacientes con enfermedad granulomatosa crónica e infección fúngica invasiva demostrada y refractaria al tratamiento estándar, el posaconazol ha demostrado tolerarse bien y ser bastante eficaz. Este fármaco podría ser muy útil en esta población de pacientes, en la que se requiere un tratamiento a largo plazo con un fármaco oral.

EQUINOCANDINAS

Las equinocandinas son una clase de antifúngicos que interfiere con la biosíntesis de la pared celular mediante la inhibición no competitiva de la 1,3-β-D-glucano sintasa, una enzima presente en los hongos, pero ausente en las células de mamíferos. El 1,3-β-glucano es un polisacárido esencial de la pared celular y proporciona integridad estructural a la pared celular fúngica. Las equinocandinas suelen ser fungicidas in vitro contra el género *Candida,* aunque no tan rápidos como la anfotericina B, y son fungistáticas contra *Aspergillus.* La clase de estos fármacos no se metaboliza a través del sistema enzimático CYP, lo que reduce algunas de las interacciones farmacológicas y efectos secundarios observados con la clase de los azoles. Las equinocandinas parecen tener un efecto antifúngico fungicida prolongado y dependiente de la dosis sobre *C. albicans,* en comparación con el fluconazol, que es fungistático. Hay tres compuestos de esta clase (caspofungina, micafungina y anidulafungina) que están aprobados por la FDA para su uso. Debido al gran tamaño de las moléculas, las equinocandinas sólo están disponibles en formulación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

intravenosa. Dado que el 1,3-β-glucano es un objetivo selectivo presente sólo en las paredes celulares fúngicas y no en las células de los mamíferos, esto elimina gran parte de la toxicidad basada en el mecanismo del fármaco para las equinocandinas, y parece no haber una mielotoxicidad o nefrotoxicidad aparente con estos agentes.

Caspofungina

En la actualidad, no se conoce cuál es la máxima dosis tolerada ni la máxima duración del tratamiento determinada por la toxicidad para la caspofungina. Lo habitual es comenzar con una dosis de carga seguida de una dosis diaria de mantenimiento menor (70 mg seguidos de 50 mg/día en pacientes adultos). Gran parte de la acumulación de la dosis se logra en la primera semana de administración, y la insuficiencia renal tiene poco efecto sobre la farmacocinética de la caspofungina. Este fármaco se ha evaluado con el doble de la dosis recomendada (100 mg/día en adultos), sin observar efectos adversos, y no está claro si una dosis superior de este fármaco relativamente seguro aumenta su eficacia clínica.

La farmacocinética es ligeramente distinta en los niños, de modo que los niveles de caspofungina son menores en los niños pequeños y su semivida es más corta. Un estudio ha evaluado la farmacocinética de la caspofungina en los niños con neutropenia y ha demostrado que en los pacientes que recibían 50 mg/m^2/día (máximo 70 mg/día) los niveles eran similares a los de los adultos que recibían 50 mg/día y se mantenían constantes entre los distintos rangos de edad. En este estudio, la posología basada en el peso (1 mg/kg/día) era subóptima cuando se comparaba con pautas basadas en la superficie corporal, por lo que la posología adecuada de la caspofungina sería de una dosis de carga de 70 mg/m^2/día, seguida por una dosis diaria de mantenimiento de 50 mg/m^2/día.

La caspofungina se ha aprobado para la aspergilosis refractaria o para la intolerancia a otros tratamientos y para la candidemia, así como para otras localizaciones de infecciones invasivas por *Candida*. En el estudio clínico central, los pacientes con aspergilosis invasiva aguda recibieron un tratamiento «de rescate» después del fracaso del tratamiento primario, y quienes recibieron el fármaco tuvieron una respuesta favorable del 41% con caspofungina. En un ensayo clínico multicéntrico realizado con pacientes que tenían candidiasis invasiva, el 73% de los pacientes que recibieron caspofungina tuvieron una respuesta favorable al final del tratamiento, en comparación con el 62% en el grupo de anfotericina B. Hay que destacar que el tratamiento con caspofungina obtuvo los mismos resultados favorables que el de anfotericina B para todas las principales especies de *Candida,* pero otros estudios han mostrado que algunas infecciones por *C. parapsilosis* no se resuelven con tanta eficacia con una equinocandina. Las recomendaciones actuales de las directrices establecen que la infección por *C. parapsilosis* debería tratarse al principio con fluconazol o anfotericina B. La caspofungina también se ha evaluado frente a la L-anfotericina B en el tratamiento empírico de los pacientes con fiebre persistente y neutropenia, y no ha sido inferior que la anfotericina B liposómica en más de 1.000 pacientes.

Se ha descrito que la caspofungina en niños es segura. Su farmacocinética se ha evaluado en lactantes mayores y niños pequeños en dosis de 50 mg/m^2/día y se ha observado que es similar a la dosis de 50 mg/día en adultos. La caspofungina se ha usado en recién nacidos fuera de sus indicaciones aprobadas como monoterapia o como tratamiento complementario para los casos refractarios de candidiasis diseminada. Los recién nacidos con candidiasis invasiva tienen un mayor riesgo de afectación del sistema nervioso central; no se sabe si la posología estudiada de caspofungina proporciona una exposición suficiente para penetrar en el sistema nervioso central a los niveles necesarios para curar la infección. Por tanto, la caspofungina no se recomienda como monoterapia en la candidiasis neonatal.

Micafungina

La farmacocinética de la micafungina se ha evaluado en niños y lactantes de corta edad. Se ha observado una relación inversa entre la edad y el aclaramiento, en la que el aclaramiento sistémico medio era significativamente mayor y la semivida media significativamente más corta en pacientes de 2-8 años en comparación con los de 9-17 años. Por tanto, la posología de la micafungina en los niños depende de la edad y debe ser mayor en niños menores de 8 años. Para lograr unas exposiciones a micafungina equivalentes a las de los adultos que reciben 100, 150 y 200 mg/día, como se ha observado con perfiles de estimulación, los niños requieren dosis superiores a 3 mg/kg.

Varios estudios farmacocinéticos sobre la micafungina en lactantes a término y prematuros han demostrado que el fármaco en los lactantes tiene una semivida más corta y un aclaramiento más rápido en comparación con los datos publicados en niños mayores y adultos. Estos resultados sugieren que los lactantes de menor edad deberían recibir 10 mg/kg/día de micafungina si se usa para tratar la candidiasis invasiva.

El perfil de seguridad de la micafungina es óptimo cuando se compara con otros fármacos antifúngicos. Varios ensayos clínicos, incluidos aquellos en los que se usó la micafungina para el tratamiento de la candidiasis localizada e invasiva, así como los de profilaxis en pacientes después de trasplante de células progenitoras, han demostrado menos efectos adversos en comparación con la anfotericina B liposómica y el fluconazol. Los efectos adversos más frecuentes que presentaron estos pacientes se relacionaron con el aparato digestivo (náuseas, diarrea). Se han descrito reacciones de hipersensibilidad con la micafungina, y las enzimas hepáticas se elevan en el 5% de los pacientes que reciben este agente. También se han identificado casos de hiperbilirrubinemia, insuficiencia renal y anemia hemolítica relacionados con el uso de micafungina en la vigilancia poscomercialización del fármaco.

Un estudio multinacional no comparativo y sin enmascaramiento realizado en pacientes adultos y pediátricos con diversos trastornos evaluó el uso de micafungina en monoterapia y en tratamiento combinado en 225 pacientes con aspergilosis invasiva. De los pacientes que sólo recibieron micafungina, se observaron respuestas favorables en el 50% del grupo de tratamiento primario y en el 41% del grupo de tratamiento de rescate.

La micafungina en posologías de 100 y 150 mg/día tampoco resultó inferior que la caspofungina en un ensayo clínico aleatorizado internacional con doble enmascaramiento realizado en adultos con candidemia o candidiasis invasiva, y se observó que era mejor que el fluconazol en la prevención de infecciones fúngicas invasivas en un estudio aleatorizado efectuado en adultos sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

De los tres fármacos de la clase de las equinocandinas, la micafungina ha sido el más estudiado en los niños, incluidos varios estudios farmacocinéticos en recién nacidos. Un subestudio pediátrico que formaba parte de un ensayo clínico multinacional, aleatorizado y con doble enmascaramiento que comparó la micafungina (2 mg/kg/día) con anfotericina B liposómica (3 mg/kg/día) como tratamiento de primera línea para la candidiasis invasiva demostró un éxito similar para ambos fármacos. Por lo general, la micafungina se toleró mejor que la anfotericina B liposómica, como lo demostró la presencia de menos efectos adversos que motivasen una interrupción del tratamiento. Se han evaluado dosis de micafungina de hasta 15 mg/kg/día en cohortes pequeñas de lactantes prematuros y se ha observado una buena tolerancia; dosis de 8-10 mg/kg/día logran exposiciones comparables a las de los adultos en esta población.

Anidulafungina

La anidulafungina tiene la semivida más prolongada de todas las equinocandinas (alrededor de 18 horas). En un estudio realizado con 25 niños neutropénicos que recibieron anidulafungina como tratamiento empírico, 4 pacientes del grupo que recibió 0,75 mg/kg/día presentaron efectos adversos como eritema y exantema faciales, elevación del nitrógeno ureico sanguíneo, fiebre e hipotensión. En un estudio farmacocinético en recién nacidos y lactantes de corta edad, se lograron exposiciones a la anidulafungina comparables a las de los adultos con dosis de 1,5 mg/kg/día (dosis de carga de 3 mg/kg). Un lactante de esta cohorte tratado con membrana de oxigenación extracorpórea logró la menor exposición, lo que sugiere la necesidad de ajustar las dosis en dicha población.

Un ensayo clínico aleatorizado con doble enmascaramiento en pacientes adultos sin neutropenia y con candidiasis invasiva demostró que la anidulafungina no era inferior que el fluconazol en el tratamiento de la candidiasis invasiva. En este estudio, la incidencia y los tipos de efectos adversos fueron similares en ambos grupos, y la mortalidad por todas las causas combinadas fue del 31% en el grupo del fluconazol, frente al 23% en el de anidulafungina. En la actualidad, no se dispone de estudios clínicos sobre la anidulafungina en pacientes pediátricos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arrieta AC, Maddison P, Groll AH: Safety of micafungin in pediatric clinical trials, *Pediatr Infect Dis J* 30(6):e97-e102, 2011.

Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, et al: Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants, *Clin Pharmacol Ther* 87(1):93-99, 2010.

Döring M, Müller C, Johann PD, et al: Analysis of posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients under 12 years of age following allogeneic stem cell transplantation, *BMC Infect Dis* 12:263, 2012.

Driscoll TA, Yu LC, Frangoul H, et al: Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised children and healthy adults, *Antimicrob Agents Chemother* 55(12):5770-5779, 2011.

Friberg LE, Ravva P, Karlsson MO, et al: Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults, *Antimicrob Agents Chemother* 56(6):3032-3042, 2012.

Larru B, Zaoutis TE: Newer antifungal agents, *Curr Opin Pediatr* 25:110-115, 2013.

Lestner JM, Smith PB, Cohen-Wolkowiez M, et al: Antifungal agents and therapy for infants and children with invasive fungal infections: a pharmacological perspective, *Br J Clin Pharmacol* 75(6):1381-1395, 2012.

Li CC, Sun P, Dong Y, et al: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of caspofungin in pediatric patients, *Antimicrob Agents Chemother* 55(5): 2098-2105, 2011.

Maertens JA, Madero L, Reilly AF, et al: Caspofungin Pediatric Study Group: A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia, *Pediatr Infect Dis J* 29(5):415-420, 2010.

Obeng AO, Egelund EF, Alsultan A, et al: CYP2C19 polymorphisms and therapeutic drug monitoring of voriconazole: are we ready for clinical implementation of pharmacogenomics? *Pharmacotherapy* 34:703-718, 2014.

Pascual A, Csajka C, Buclin T, et al: Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections, *Clin Infect Dis* 55:381-390, 2012.

Pieper S, Kolve H, Gumbinger HG, et al: Monitoring of voriconazole plasma concentrations in immunocompromised paediatric patients, *J Antimicrob Chemother* 67(11):2717-2724, 2012.

Scott LJ, Simpson D: Voriconazole–a review of its use in the management of invasive fungal infections, *Drugs* 67:269-298, 2007.

Turner K, Manzoni P, Benjamin DK, et al: Fluconazole pharmacokinetics and safety in premature infants, *Curr Med Chem* 19(27):4617-4620, 2012.

Welzen ME, Brüggemann RJ, Van Den Berg JM, et al: A twice daily posaconazole dosing algorithm for children with chronic granulomatous disease, *Pediatr Infect Dis J* 30(9):794-797, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo **234**

Candida

Jessica Ericson, P. Brian Smith y Daniel K. Benjamin Jr.

La candidiasis engloba muchos síndromes clínicos que pueden estar causados por varias especies de *Candida*. La candidiasis invasiva (infecciones por *Candida* de la sangre y otros líquidos corporales estériles) es una causa destacada de mortalidad relacionada con infección en pacientes inmunodeprimidos hospitalizados.

Candida aparece con 3 aspectos morfológicos: **blastosporos** ovales o redondos, o **células levaduriformes** (de 3-6 mm de diámetro); **clamidosporos** de doble pared (de 7-17 mm de diámetro), generalmente situados en el extremo final de una seudohifa; y **seudomicelios,** que son masas de seudohifas y representan la fase tisular de *Candida*. Las **seudohifas** son procesos filamentosos que sobresalen de la célula fúngica sin la conexión citoplasmática de una verdadera hifa. *Candida* crece en condiciones aeróbicas en medios de laboratorio de rutina, aunque su incubación puede necesitar varios días.

C. albicans es la responsable de la mayoría de las infecciones humanas, pero cada vez es más frecuente aislar *C. parapsilosis, C. tropicalis, C. krusei, C. lusitaniae, C. glabrata* y algunas otras especies en niños hospitalizados. *C. albicans* forma un tubo germinal cuando se inocula en suero de conejo o en suero humano y se incuba durante 1-2 horas, por lo que debe realizarse una **prueba rápida de filamentación** antes de realizar otras pruebas de identificación. Las demás especies con relevancia clínica de *Candida* pueden identificarse en las primeras 48 horas mediante pruebas bioquímicas. Por tanto, se deben realizar pruebas de diferenciación y sensibilidad debido a la frecuencia creciente de resistencia al fluconazol.

El tratamiento de las infecciones invasivas por *Candida* se ha complicado con la aparición de cepas no *albicans*. La anfotericina B desoxicolato es inactiva frente a alrededor del 20% de las cepas de *C. lusitaniae*. El fluconazol es útil para muchas infecciones por *Candida*, pero es inactivo frente a todas las cepas de *C. krusei* y al 5-25% de las de *C. glabrata*. Se recomienda realizar pruebas de sensibilidad en estas cepas clínicas.

234.1 Infecciones neonatales

Jessica Ericson, P. Brian Smith y Daniel K. Benjamin Jr.

Candida es una causa frecuente de infecciones de la mucosa oral **(muguet)** y de la piel del periné **(dermatitis candidiásica del pañal)** en lactantes de corta edad. Algunas presentaciones infrecuentes son la **candidiasis cutánea congénita,** causada por una infección ascendente hacia el útero durante la gestación y la **dermatitis fúngica invasiva,** una infección cutánea posnatal que causa hemocultivos positivos. La candidiasis invasiva es una complicación infecciosa frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) debido a la mayor supervivencia de los lactantes muy prematuros.

EPIDEMIOLOGÍA

El género *Candida* constituye la tercera causa más frecuente de septicemia en lactantes prematuros. La incidencia acumulada es <0,3% entre los lactantes de >2.500 g de peso al nacer ingresados en UCIN. La incidencia acumulada aumenta al 8% en los lactantes <750 g de peso al nacer. Además, la incidencia varía en gran medida entre las distintas UCIN. En la Neonatal Research Network patrocinada por los National Institutes of Health, la incidencia acumulada de candidiasis entre los lactantes <1.000 g de peso al nacer es de 2-28%. La colonización se asocia a un aumento significativo del riesgo de infección futura por *Candida* invasiva. Hasta el 10% de los lactantes a término se colonizan debido a la transmisión vertical desde la madre en el parto, con unas tasas ligeramente mayores de colonización en lactantes prematuros. Las tasas de colonización aumentan a >50% entre los lactantes ingresados en la UCIN hacia el mes de edad. Los antagonistas de los receptores H_2 y los antibióticos de amplio espectro facilitan la colonización por *Candida* y su sobrecrecimiento.

Entre los principales factores de riesgo de candidiasis invasiva en recién nacidos hay que citar la prematuridad, el bajo peso al nacimiento, la administración de antibióticos de amplio espectro, la cirugía abdominal y la presencia de un catéter venoso central.

PATOGENIA

La inmadurez inmunitaria junto con un desarrollo insuficiente de la capa cutánea, la necesidad de medidas cruentas (tubos endotraqueales, catéteres venosos centrales) y la exposición a antibióticos de amplio espectro hacen que los lactantes prematuros tengan un gran riesgo de candidiasis invasiva. Los lactantes prematuros también tienen un riesgo elevado de perforaciones intestinales espontáneas y de enterocolitis necrosante. Ambas afecciones requieren cirugía abdominal, exposición prolongada a antibióticos de amplio espectro y nutrición parenteral total que precisa la colocación de catéteres venosos centrales. Cada uno de estos factores aumenta el riesgo de candidiasis invasiva, al disminuir las barreras fisiológicas que protegen frente a la infección invasiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gravedad de las manifestaciones de la candidiasis neonatal varía del muguet oral y la dermatitis del pañal por *Candida* (v. cap. 234.2) a la candidiasis invasiva que puede manifestarse con una sepsis abrumadora (v. cap. 234.3). Los signos de candidiasis invasiva en los recién nacidos prematuros suelen ser inespecíficos y consisten en inestabilidad térmica, letargo, apnea, hipotensión, dificultad respiratoria, distensión abdominal y trombocitopenia.

La afectación del sistema nervioso central (SNC) es frecuente y corresponde a un cuadro de meningoencefalitis. Las infecciones por *Candida* que afectan al SNC suelen causar abscesos que no provocan alteraciones significativas de los parámetros del LCR (leucocitos, glucosa, proteínas) aun en presencia de infección del LCR. La endoftalmitis es una complicación infrecuente que afecta a <5% de los recién nacidos con candidiasis invasiva. Además, la candidemia se asocia a un mayor riesgo de retinopatía de la prematuridad grave. La candidiasis invasiva suele complicarse con una afectación renal, que puede limitarse a una candiduria o manifestarse con una infiltración difusa de *Candida* en todo el parénquima renal o bien por la presencia de *Candida* y detritos en el sistema colector. Otros órganos afectados son el corazón, los huesos, las articulaciones, el hígado y el bazo.

DIAGNÓSTICO

Las infecciones mucocutáneas se diagnostican en la mayoría de las ocasiones por la exploración física directa. El raspado de las lesiones cutáneas puede evaluarse mediante microscopia después de su tinción con Gram o de una suspensión en KOH. El diagnóstico definitivo de una enfermedad invasiva requiere la demostración histológica del hongo en muestras tisulares o su recuperación a partir de líquidos corporales normalmente estériles. Los parámetros hematológicos son sensibles, pero inespecíficos. Aunque más del 80% de los lactantes prematuros con candidiasis invasiva tienen trombocitopenia, ésta también se produce en el 75% de los lactantes prematuros con sepsis bacteriana por gramnegativos y casi en el 50% de los lactantes con sepsis bacteriana por grampositivos. Los hemocultivos tienen una sensibilidad muy baja para la candidiasis invasiva. En un estudio de candidiasis demostrada por autopsia en pacientes adultos, la sensibilidad de los hemocultivos múltiples para detectar la enfermedad en un único órgano fue del 28%. Los volúmenes de los hemocultivos en los recién nacidos suelen ser de tan sólo 0,5-1 ml, por lo que la sensibilidad en esta población es menor sin lugar a dudas. El volumen de los hemocultivos debería maximizarse todo lo posible para aumentar la sensibilidad. Medios específicos para hongos pueden mejorar la sensibilidad cuando *Candida* está presente como una coinfección con bacterias y también puede disminuir el tiempo hasta la positividad, acelerando el diagnóstico.

La evaluación de los recién nacidos en presencia de candidemia documentada debería constar de una ecografía o TC craneal para evaluar la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

presencia de abscesos, ecografía hepática, renal y esplénica, ecocardiografía, exploración oftalmológica, punción lumbar y urocultivo. Estas pruebas son necesarias para determinar si está infectado más de un sistema orgánico, que suele ser lo más frecuente.

PROFILAXIS

En las UCIN con una incidencia alta de candidiasis invasiva debería considerarse una profilaxis con fluconazol en lactantes de <1.000 gramos de peso al nacer. La administración de fluconazol a dosis de 3-6 mg/kg/dosis dos veces por semana disminuye la tasa de colonización por especies de *Candida* y de infecciones micóticas invasivas. No se ha demostrado que con esta posología aumente la frecuencia de infecciones causadas por cepas resistentes a fluconazol, pero se ha sugerido el uso de una clase de antimicóticos alternativa para esta clase de brotes micóticos intercurrentes.

TRATAMIENTO

Cuando no hay manifestaciones sistémicas, el tratamiento antifúngico tópico es el tratamiento de elección para la candidiasis cutánea congénita en lactantes a término. Esta forma de candidiasis en lactantes prematuros puede progresar a una enfermedad sistémica, por lo que se requiere tratamiento sistémico.

Se debería hacer todo lo posible para retirar o sustituir los catéteres venosos centrales una vez que se confirme el diagnóstico de candidemia. El retraso de su extracción se ha asociado de forma sistemática con una mayor morbimortalidad (p. ej., malos resultados del desarrollo neurológico).

No se han realizado ensayos clínicos controlados y aleatorizados de suficiente potencia para orientar la duración y el tipo de tratamiento. El tratamiento antifúngico sistémico debería administrarse durante 21 días desde el último cultivo positivo para *Candida* en los lactantes. El tratamiento antimicótico debería elegirse en base a la susceptibilidad de cada hongo. La anfotericina B desoxicolato ha sido el pilar fundamental del tratamiento para la candidiasis sistémica y es activa tanto contra levaduras como contra las formas micélicas. La nefrotoxicidad, hipopotasemia e hipomagnesemia son frecuentes, pero la anfotericina B desoxicolato se tolera mejor en recién nacidos que en pacientes adultos. *C. lusitaniae* es un patógeno infrecuente en recién nacidos que es resistente a la anfotericina B desoxicolato. La anfotericina liposomal se asocia a peores resultados en los lactantes y solo debería usarse cuando puede descartarse con fiabilidad la afectación del aparato urinario. Es particularmente útil para las infecciones del aparato urinario y alcanza concentraciones altas en la orina. Debe administrarse una dosis de carga para alcanzar concentraciones séricas terapéuticas a tiempo. El fluconazol es inactivo contra todas las cepas de *C. krusei* y algunas de *C. glabrata.* Además, en los centros en los que se usa profilaxis con fluconazol, debería usarse para el tratamiento otro fármaco, como anfotericina B desoxicolato. Las equinocandinas tienen una actividad excelente contra la mayoría de las especies de *Candida* y se han usado con éxito en pacientes con microorganismos o en quienes han fracasado otros tratamientos. Varios estudios han descrito la farmacocinética de los antifúngicos en los lactantes (tabla 234-1).

Tabla 234-1 Posología de fármacos antifúngicos en lactantes* y número de pacientes <1 año estudiados con los parámetros farmacocinéticos descritos

FÁRMACO	LACTANTES ESTUDIADOS	POSOLOGÍA SUGERIDA
Anfotericina B desoxicolato	27	1 mg/kg/día
Anfotericina B en complejo lipídico	28	5 mg/kg/día
Anfotericina B liposómica	17	5 mg/kg/día
Anfotericina B en dispersión coloidal	0	5 mg/kg/día
Fluconazol†	65	12 mg/kg/día
Micafungina‡	120	10 mg/kg/día
Caspofungina§	22	50 mg/m²/día
Anidulafungina‡	15	1,5 mg/kg/día

*La posología de voriconazol no se ha estudiado en unidades neonatales.
†Una dosis de carga de 25 mg/kg de fluconazol es necesaria para lograr concentraciones séricas terapéuticas en los primeros días del tratamiento.
‡La micafungina se ha estudiado en lactantes <120 días de vida con esta posología.
§La caspofungina y la anidulafungina deberían evitarse por lo general, porque no se ha estudiado cuál es la posología suficiente para penetrar en el tejido cerebral.

PRONÓSTICO

Las cifras descritas de mortalidad después de una candidiasis invasiva en lactantes prematuros han estado de forma constante alrededor del 20% en estudios a gran escala. La candidiasis también se asocia con malos resultados del desarrollo neurológico, neumopatía crónica y casos graves de retinopatía de la prematuridad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

234.2 Infecciones en niños y adolescentes inmunocompetentes

Jessica Ericson, P. Brian Smith y Daniel K. Benjamin Jr.

CANDIDIASIS ORAL

El **muguet oral** es una infección superficial de las mucosas que afecta a alrededor del 2-5% de los recién nacidos sanos. *C. albicans* es la especie aislada con más frecuencia. El muguet oral puede aparecer ya a los 7-10 días de vida. El uso de antibióticos, sobre todo en el primer año de vida, puede causar muguet recidivante o persistente. Se caracteriza por la presencia de un material blanco nacarado similar a la cuajada visible en la mucosa de la lengua, del paladar y bucal. El muguet oral puede ser asintomático o provocar dolor, irritabilidad y reducción de las tomas, lo que causa una ingesta nutricional inadecuada y deshidratación. Es infrecuente después del año de edad, pero puede aparecer en niños mayores tratados con antibióticos. El muguet persistente o recidivante sin un motivo predisponente claro, como un tratamiento antibiótico reciente, requiere evaluar la existencia de una inmunodeficiencia subyacente, sobre todo una infección por VIH de transmisión vertical o un defecto inmunitario genético congénito primario.

Los casos leves pueden no requerir tratamiento. Cuando sí es preciso, el antifúngico más utilizado es la nistatina. Para las infecciones recalcitrantes o recidivantes, una dosis única de fluconazol puede ser útil. En los lactantes que toman lactancia materna, puede estar indicado el tratamiento simultáneo del niño y de la madre con nistatina tópica o fluconazol oral.

DERMATITIS DEL PAÑAL

La dermatitis del pañal es la infección más frecuente de las causadas por *Candida* (v. cap. 666) y se caracteriza por un exantema eritematoso confluente con pústulas satélites. Esta dermatitis suele complicar otras dermatitis del pañal no infecciosas y a menudo aparece después de un ciclo de antibióticos orales.

Una práctica habitual es tratar de forma empírica cualquier exantema del pañal de más de 3 días de evolución con antifúngicos tópicos, como nistatina, clotrimazol o miconazol. Si se observa una inflamación significativa, la adición de hidrocortisona al 1% puede ser útil durante los primeros 1-2 días, pero los corticoides tópicos deberían usarse con cautela en los lactantes debido a que los potentes pueden causar efectos adversos. Los cambios frecuentes del pañal y los períodos cortos sin pañales son medidas complementarias fundamentales.

INFECCIONES UNGUEALES Y PERIUNGUEALES

Candida puede causar paroniquia y onicomicosis, aunque *Trichophyton* y *Epidermophyton* son etiologías mucho más frecuentes (v. cap. 663). La onicomicosis por *Candida* difiere de las infecciones por tiña debido a su propensión a afectar a las uñas de las manos y no a las de los pies, y por la paroniquia asociada. La paroniquia por *Candida* suele responder

booksmedicos.org

Bibliografía

Ascher SB, Smith PB, Watt K, et al: Antifungal therapy and outcomes in infants with invasive *Candida* infections, *Pediatr Infect Dis J* 31(5):439-443, 2012.

Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG: Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment, *Pediatrics* 126(4):e865-e873, 2010.

Bliss JM, Wong AY, Bhak G, et al: *Candida* virulence properties and adverse clinical outcomes in neonatal candidiasis, *J Pediatr* 161:441-447, 2012.

Ericson EL, Klingspor L, Ullberg M, et al: Clinical comparison of the Bactec Mycosis IC/F, BacT/Alert FA, and BacT/Alert FN blood culture vials for the detection of candidemia, *Diagn Microbiol Infect Dis* 73(2):153-156, 2012.

Greenberg RG, Benjamin DK Jr, Gantz MG, et al: Empiric antifungal therapy and outcomes in extremely low birth weight infants with invasive candidiasis, *J Pediatr* 161:264-269, 2012.

Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, et al: Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant *Candida* species, *Pediatrics* 121(4):703-710, 2008.

Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al: Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive Candida infection in high-risk infants of <1000 grams birth weight, *J Pediatr* 147(2):172-179, 2005.

Piper L, Smith PB, Hornik CP, et al: Fluconazole loading dose pharmacokinetics and safety in infants, *Pediatr Infect Dis J* 30(5):375-378, 2011.

Smith PB, Walsh TJ, Hope W, et al: Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates, *Pediatr Infect Dis J* 28(5):412-415, 2009.

Vendettuoli V, Tana M, Tirone C, et al: The role of *Candida* surveillance cultures for identification of a preterm subpopulation at highest risk for invasive fungal infection, *Pediatr Infect Dis J* 27(12):1114-1116, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

al tratamiento consistente en mantener las uñas secas y utilizar un antifúngico tópico. La psoriasis y las disfunciones inmunitarias, como el VIH y las inmunodeficiencias primarias, predisponen a infecciones por *Candida*. Para las infecciones ungueales, puede ser necesario un tratamiento sistémico con azoles. La administración semanal de fluconazol durante 4-12 meses es una estrategia terapéutica eficaz con una toxicidad relativamente baja.

VULVOVAGINITIS

La **vulvovaginitis** es una infección candidiásica frecuente en edad puberal y pospuberal (v. cap. 549). Los factores predisponentes son el embarazo, el uso de anticonceptivos orales y de antibióticos orales. Las mujeres prepuberales con vulvovaginitis por *Candida* suelen tener un factor predisponente, como diabetes mellitus o un tratamiento antibiótico prolongado. Las manifestaciones clínicas pueden consistir en dolor o prurito, disuria, eritema vulvar o vaginal y un exudado blanquecino u opaco similar al queso. Más del 80% de los casos se deben a *C. albicans*.

La vulvovaginitis por *Candida* puede tratarse con eficacia mediante cremas vaginales o tabletas de nistatina, clotrimazol o miconazol. El tratamiento oral con una dosis única de fluconazol también es eficaz.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

234.3 Infecciones en niños y adolescentes inmunodeprimidos

Jessica Ericson, P. Brian Smith y Daniel K. Benjamin Jr.

ETIOLOGÍA

C. albicans es la causa más frecuente de candidiasis invasiva entre los pacientes pediátricos inmunodeprimidos y se asocia con tasas más elevadas de mortalidad y de afectación de órganos que las especies no *albicans*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Niños infectados por VIH

El muguet oral y la dermatitis del pañal son las infecciones más frecuentes por *Candida* en los niños infectados por VIH. Aparte del muguet oral, estos niños pueden desarrollar otros tres tipos de infecciones orales por *Candida*: candidiasis atrófica, que se manifiesta por un eritema intenso de la mucosa o depapilación de la lengua; candidiasis hiperplásica crónica, que presenta placas blanquecinas orales simétricas; y queilitis angular, en la que existe eritema y fisuración de las comisuras bucales. El tratamiento antifúngico tópico puede ser eficaz, pero suele requerirse un tratamiento sistémico con fluconazol o itraconazol. Los síntomas de disfagia o mala tolerancia oral pueden indicar una progresión a esofagitis por *Candida*, que requiere tratamiento antifúngico sistémico. En pacientes con VIH, la esofagitis también puede deberse a citomegalovirus, VHS, reflujo o linfoma; *Candida* es la causa más frecuente y la esofagitis que causa puede producirse en ausencia de muguet.

La dermatitis y la onicomicosis candidiásicas son más frecuentes en los niños infectados por VIH. Estas infecciones suelen ser más graves que en los niños inmunocompetentes y pueden requerir tratamiento antifúngico sistémico.

Cáncer y pacientes trasplantados

Las infecciones fúngicas, sobre todo las causadas por *Candida* y *Aspergillus*, son un problema significativo en los pacientes oncológicos con neutropenia asociada a quimioterapia (v. cap. 178); el riesgo de estas infecciones aumenta después de 5 días de neutropenia y fiebre, por lo que se suele añadir un tratamiento antifúngico empírico a la pauta antimicrobiana si la fiebre y la neutropenia persisten ≥5 días. Puede usarse fluconazol si el paciente no está en situación crítica y no se ha usado previamente este fármaco para la profilaxis. Debería usarse una equinocandina o anfotericina B liposomal cuando no se cumplen estas condiciones. En los pacientes oncológicos de alto riesgo está justificada una profilaxis contra la infección por *Candida* invasiva. Tanto el fluconazol como las equinocandinas se usan para esta indicación; las dosis más bajas suelen usarse para este fin en lugar de las usadas para el tratamiento.

Los receptores de trasplante de médula ósea tienen un riesgo mucho mayor de sufrir infecciones fúngicas debido a una duración de la neutropenia muy prolongada. La profilaxis con voriconazol reduce la incidencia de candidemia en los receptores de este trasplante, aparte del beneficio sobre la profilaxis contra levaduras que no aporta el fluconazol. El uso de factor estimulante de colonias mielopoyéticas influye en la duración de la neutropenia después de la quimioterapia y se asocia con un menor riesgo de candidemia. Cuando se produce una infección por *Candida* en esta población, el pulmón, el bazo, el riñón y el hígado se hallan afectados en más de la mitad de los casos.

Los receptores de trasplante de órganos sólidos también tienen un mayor riesgo de infecciones superficiales e invasivas por *Candida*. Los estudios en receptores de trasplante hepático demuestran la utilidad de la profilaxis antifúngica con anfotericina B desoxicolato, fluconazol, voriconazol o caspofungina en pacientes de alto riesgo (aquellos con un tiempo quirúrgico prolongado, enfermedades asociadas, exposición reciente a antibióticos o fugas biliares).

Infecciones asociadas a catéteres

Las infecciones de un catéter venoso central se producen sobre todo en pacientes oncológicos, pero pueden afectar a cualquier paciente con un catéter central (v. cap. 179). La neutropenia, el uso de antibióticos de amplio espectro y la alimentación parenteral se asocian con un mayor riesgo de infección del catéter central por *Candida*. El tratamiento requiere retirar o sustituir el catéter y un ciclo de 2-3 semanas de tratamiento antifúngico sistémico. Se aconseja retirar el catéter venoso central en el momento en el que el resultado del hemocultivo sea positivo y usar un soporte periférico intravenoso o enteral durante al menos 48 horas antes de volver a intentar colocar otro catéter venoso central. La retirada del catéter original seguida de la implantación de uno nuevo en una localización anatómica distinta es una alternativa aceptable en caso de que no pueda demorarse el acceso central.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele ser de sospecha en los pacientes neutropénicos con fiebre prolongada debido a que sólo una minoría de pacientes en quienes después se descubre que tienen una infección diseminada presenta hemocultivos fúngicos por hongos. Si se aísla *Candida*, crece con facilidad en los medios rutinarios de hemocultivo, con una identificación de ≥90% de los cultivos positivos en 72 horas. La TC muestra datos compatibles con una infección micótica invasiva, pero también se ve limitada por la falta de especificidad de los hallazgos y por la tasa de falsos negativos. Aún no se ha definido el papel del cribado mediante TC.

TRATAMIENTO

Las equinocandinas son el tratamiento de elección en los niños con una enfermedad moderada o grave; el fluconazol es aceptable para las infecciones por microorganismos sensibles y una enfermedad menos crítica; los productos de anfotericina B también son aceptables. La elección del antimicótico definitivo debe basarse en los resultados de las pruebas de sensibilidad. El fluconazol no es eficaz contra *C. krusei* y algunas cepas de *C. glabrata*. *C. parapsilosis* muestra una resistencia ocasional a equinocandinas, pero la incidencia global aún es baja. La anfotericina B desoxicolato es inactiva contra alrededor del 20% de las cepas de *C. lusitaniae*, por lo que se debería realizar un antibiograma para todas las cepas (tabla 234-2).

DEFECTOS INMUNITARIOS PRIMARIOS

La **candidiasis mucocutánea crónica** es un grupo de infecciones por *Candida* de la cavidad oral, el esófago y la mucosa genital, así como afectación de la piel y las uñas, recurrente o persistente y difícil de tratar. Los trastornos inmunitarios genéticos asociados a la candidiasis mucocutánea crónica son variados y suelen guardar relación con defectos de los linfocitos T o trastornos de la producción de interleucina 17 (IL-17) (v. cap. 125). Los genes o trastornos asociados a la candidiasis mucocutánea crónica abarcan al síndrome de inmunodeficiencia combinada, el déficit NEMO o IKBG, el déficit de DOCK8, el déficit STAT3 (síndrome

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Gupta AK, Drummond-Main C, Paquet M: Evidence-based optimal fluconazole dosing regimen for onychomycosis treatment, *J Dermatolog Treat* 24(1):75-80, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 234-2 Posología de fármacos antifúngicos en niños >1 año para el tratamiento de la enfermedad invasiva

FÁRMACO	POSOLOGÍA SUGERIDA
Anfotericina B desoxicolato	1 mg/kg/día
Anfotericina B en complejo lipídico	5 mg/kg/día
Anfotericina B liposómica	5 mg/kg/día
Anfotericina B en dispersión coloidal	5 mg/kg/día
Fluconazol	12 mg/kg/día
Voriconazol	8 mg/kg cada 12 h
Micafungina*	2-4 mg/kg/día
Caspofungina†	50 mg/m^2/día
Anidulafungina	1,5 mg/kg/día

*En niños mayores de 8 años, se debe usar la posología para adultos.
†Se deberían utilizar dosis de carga para fluconazol (25 mg/kg), voriconazol (9 mg/kg cada 12 × 24 h), caspofungina y anidulafungina: 70 mg/m^2 y 3 mg/kg, respectivamente.

de hiperinmunoglobulinemia E autosómico dominante), la poliendocrinopatía autoinmunitaria de tipo 1, el déficit de CARD9, la ganancia STAT1 o las mutaciones funcionales, y las mutaciones IL17RA.

Las inmunodeficiencias primarias asociadas a un mayor riesgo de infecciones por *Candida* invasiva son la neutropenia congénita grave, el déficit de CARD9, la enfermedad granulomatosa crónica y el déficit de adhesión leucocitario de tipo 1.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **235**

Cryptococcus neoformans

Jane M. Gould y Stephen C. Aronoff

ETIOLOGÍA

La criptococosis es una enfermedad fúngica invasiva causada por una levadura encapsulada y monomórfica. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* es el patógeno etiológico más frecuente en todo el mundo y es la infección fúngica predominante en personas infectadas con el VIH.

EPIDEMIOLOGÍA

C. neoformans var. *neoformans* (serotipos A, D y AD) se encuentra en climas templados, principalmente en suelos contaminados por guano de determinadas especies de aves como palomas, canarios y cacatúas. También puede encontrarse en frutas y verduras, y puede ser portado por las cucarachas. *C. neoformans* var. *gattii* (serotipos B y C) se encuentra en las zonas tropicales y subtropicales y se ha asociado con diversas especies de eucaliptos. Esta especie causa una enfermedad endémica, principalmente en huéspedes inmunocompetentes que viven en los trópicos, y provoca la formación de granulomas de gran tamaño denominados **criptococomas.** La distribución y ecología de *C. gattii* parece estar cambiando y, en la actualidad, este microorganismo puede encontrarse asociado a una amplia gama de árboles, como pinos y robles. *C. gattii* ha causado enfermedad en 24 pacientes que residían en Oregón y Washington, con la mayoría de los casos aparecidos a partir de 2006. La enfermedad pulmonar, con o sin meningoencefalitis, fue la manifestación más frecuente. *C. gattii* parece ser más virulento en la clínica que *C. neoformans*. Es fundamental distinguir entre las dos especies de criptococos, porque *C. gattii* es menos sensible al fluconazol. En ocasiones, se ha descrito *Cryptococcus laurentii* como causa de enfermedad fúngica invasiva, por lo general en pacientes inmunodeprimidos y más recientemente en recién nacidos prematuros.

La exposición a *C. neoformans* es mucho más frecuente de lo que se pensaba hasta ahora. Estudios de seroprevalencia en zonas urbanas de climas templados han revelado que la mayoría de los niños >2 años de edad, y la práctica totalidad de los adultos, han estado expuestos a este microorganismo. A pesar de su elevada prevalencia, la enfermedad clínica es infrecuente en personas inmunocompetentes y rara en niños. Los criadores de palomas y el personal de laboratorio que trabaja con *Cryptococcus* son quienes presentan un mayor riesgo. La criptococosis también es infrecuente (<1%) en niños infectados por VIH, pero se observa en el 5-10% de los adultos infectados por este virus y se han comprobado mayores tasas de infección en países en vías de desarrollo. Los casos pediátricos de criptococosis se reparten equitativamente entre personas inmunocompetentes e inmunodeprimidas. La criptococosis es la tercera infección fúngica invasiva más frecuente tras la candidiasis y la aspergilosis en los pacientes trasplantados de órgano sólido. Otros factores de riesgo para la infección criptocócica son la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, la cirrosis y el uso de corticoides, quimioterápicos y anticuerpos monoclonales como etanercept, infliximab y alemtuzumab. Los niños con inmunodeficiencias primarias corren más riesgo de infección; entre ellos están aquellos con déficit de factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos o interferón gamma, déficit de ligando CD40 y síndrome monoMAC (monocitopenia, linfopenia de linfocitos B y citolíticos). Hay que destacar que los receptores de trasplantes de órganos que reciben una inmunosupresión basada en inhibidores de la calcineurina son menos propensos a tener infecciones criptocócicas del SNC y más propensos a tener una enfermedad limitada al pulmón, debido a que estos patógenos tienen actividad antifúngica in vivo.

PATOGENIA

En la mayoría de los casos, *C. neoformans* se adquiere por la inhalación de sus esporas (<5-10 μm), que son fagocitadas por los macrófagos alveolares. La inoculación local lleva en raras ocasiones al desarrollo de infección cutánea u oftálmica. Una puerta de entrada adicional puede observarse en caso de trasplante de órganos con tejido infectado. La entrada directa a través del aparato digestivo es otra posibilidad. Después de la entrada en el cuerpo, se produce una infección latente o aguda. La inmunidad celular es la defensa principal del huésped para producir una inflamación granulomatosa y, de ese modo, contener la infección criptocócica. Los pacientes con una inmunodeficiencia celular tienen el máximo riesgo de desarrollar una enfermedad criptocócica. En la mayoría de las personas inmunocompetentes, la infección queda limitada al pulmón. Cuando el sistema inmunitario no consigue contener la infección, ésta se disemina y puede afectar al cerebro, las meninges, la piel, los ojos, la próstata y el sistema esquelético.

En los pacientes inmunocompetentes, *C. neoformans* puede producir una reacción tisular tanto supurativa como granulomatosa, o sólo granulomatosa con grados variables de necrosis. La cicatrización se caracteriza por fibrosis, por lo general sin calcificación. En los pacientes inmunodeprimidos, las reacciones tisulares pueden ser mínimas o ausentes, lo que da lugar a la proliferación de la levadura y al desarrollo de lesiones quísticas mucoides. La criptococosis pulmonar produce granulomas, a menudo subpleurales, que contienen hongos levaduriformes. Aparecen criptococomas quísticos en el SNC de un 20% de los pacientes no infectados por VIH con enfermedad diseminada, y pueden aparecer en ausencia de meningitis patente. Se observan granulomas y microabscesos que contienen levaduras en pacientes con infección cutánea y ósea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la infección criptocócica reflejan la vía de inoculación y la situación inmunitaria del huésped. La infección puede localizarse en pulmón, SNC, sangre, piel, hueso y mucosas.

Neumonía

La neumonía es la forma más frecuente de criptococosis. Son frecuentes las infecciones pulmonares asintomáticas, especialmente en criadores de palomas, ornitófilos y personal de laboratorio. Puede darse un estado de portador asintomático en personas con enfermedades pulmonares

booksmedicos.org

Bibliografía

Agrawal AK, Saini N, Gildengorin G, et al: Is routine computed tomographic scanning justified in the first week of persistent febrile neutropenia in children with malignancies? *Pediatr Blood Cancer* 57(4):620-624, 2011.

Fung JJ: Fungal infection in liver transplantation, *Transpl Infect Dis* 4(Suppl 3): 18-23, 2002.

Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al: Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation, *J Clin Oncol* 30(35):4427-4438, 2012.

Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vazquez J, et al: MSG-01: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting, *Clin Infect Dis* 58:1219-1226, 2014.

Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, et al: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 48(5):503-535, 2009.

Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, et al: Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of Candida glabrata: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program (2006-2010) and the Centers for Disease Control and Prevention population-based surveillance (2008-2010), *J Clin Microbiol* 50:1199-1203, 2012.

Smego RA Jr, Ahmad H: The role of fluconazole in the treatment of *Candida* endocarditis–a meta-analysis, *Medicine (Baltimore)* 90:237-249, 2011.

Tissot F, Lamoth F, Hauser PM, et al: β-glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis, *Am J Respir Crit Care Med* 188:1100-1109, 2013.

Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al: Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective, *Bone Marrow Transplant* 44(8):453-455, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

crónicas subyacentes. La enfermedad pulmonar progresiva es sintomática, con fiebre, tos, dolor torácico de características pleuríticas y síntomas constitucionales. En una revisión de 2006 de 24 pacientes con criptococosis pulmonar, la tos fue el síntoma más frecuente. A menudo, la enfermedad pulmonar precede a la infección diseminada en personas inmunodeprimidas. Las radiografías de tórax muestran una bronconeumonía difusa, nódulos y consolidaciones lobares; la cavitación y los derrames pleurales son infrecuentes. Los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar infiltrados alveolares o intersticiales que simulan una neumonía por *Pneumocystis*. En los adultos con infección por VIH, la neumonía criptocócica suele ser asintomática, aunque >90% de los pacientes tienen una infección concomitante del SNC.

Infección diseminada

La infección diseminada sigue habitualmente a la enfermedad pulmonar primaria, sobre todo en personas inmunodeprimidas. La infección avanzada por VIH es el factor predisponente más habitual en la criptococosis diseminada. Otras situaciones predisponentes destacadas son los procesos linfoproliferativos, la terapia con corticoides, las inmunodeficiencias primarias que afectan tanto a linfocitos T como a linfocitos B, y los tratamientos inmunosupresores para las enfermedades reumáticas, la enfermedad celíaca y los trasplantes de órganos.

Meningitis

La meningitis subaguda o crónica es la manifestación clínica más frecuente de infección criptocócica diseminada. La presentación clínica es variable y pronóstica. La buena evolución se asocia a cefalea como síntoma inicial, estado mental normal, ausencia de enfermedad predisponente, presión de apertura del líquido cefalorraquídeo (LCR) normal, glucorraquia normal, tinción negativa con tinta china, ausencia de infección extraneural en cultivos y títulos de antígenos criptocócicos en LCR y sangre <1:32. Los síntomas evidentes de meningitis e infección por VIH son indicadores de mal pronóstico. Los pacientes infectados por VIH suelen presentar fiebre inexplicada, cefalea y malestar general; en estas personas, los títulos de antígenos criptocócicos son a menudo >1:1.024. La TC cerebral identifica criptococomas hasta en el 30% de los pacientes con infección diseminada, incluso sin signos clínicos de afectación del SNC. La mortalidad por meningitis criptocócica es del 15-30%; la mayoría de las muertes se producen a las pocas semanas del diagnóstico. La mortalidad es mayor entre pacientes infectados por VIH que antes de la utilización continuada del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) de mantenimiento durante toda la vida, mostraban tasas de recidiva de >50%. En los adultos, las tasas de recidivas han disminuido a <5% con la administración de fluconazol diario. La recidiva es infrecuente en las personas inmunocompetentes tratadas de forma correcta. Las secuelas posinfecciosas son habituales y consisten en hidrocefalia, disminución de la agudeza visual, hipoacusia, parálisis de pares craneales, crisis comiciales y ataxia.

Síndrome séptico

El síndrome séptico es una manifestación poco frecuente de la criptococosis y se produce casi exclusivamente en pacientes infectados con el VIH. Tras la fiebre, aparece dificultad respiratoria e insuficiencia multiorgánica, que es a menudo mortal.

Infección cutánea

La enfermedad cutánea es la mayoría de las veces secundaria a criptococosis diseminada y pocas veces a una inoculación local. Las primeras lesiones son eritematosas, únicas o múltiples, de consistencia variable y dolorosas a la palpación. A menudo se ulceran y aparecen con necrosis central y bordes elevados. La criptococosis cutánea en pacientes inmunodeprimidos puede parecerse al molusco contagioso.

Infección esquelética

La infección esquelética se observa en alrededor del 5% de los pacientes con infección diseminada, sin embargo es rara en pacientes infectados por VIH. El comienzo de los síntomas es insidioso y crónico. La afectación ósea se caracteriza por tumefacción y sensibilidad de las partes blandas, mientras que la artritis se manifiesta con derrame, eritema y dolor con el movimiento. La enfermedad esquelética es monofocal en un 75% de los casos. Las vértebras representan el sitio más habitual de infección, seguidas por tibia, ilion, costillas, fémur y húmero. La afectación concomitante de huesos y articulaciones deriva de la diseminación por contigüidad.

Infección ocular

La coriorretinitis es infrecuente, se observa sobre todo en adultos y suele ser una manifestación de la enfermedad diseminada, aunque también se ha descrito la inoculación directa en el ojo. La infección ocular se caracteriza por pérdida aguda de la agudeza visual, dolor ocular, miodesopsias y fotofobia. La exploración suele mostrar una coroiditis con o sin retinitis. Menos frecuentes son las masas en la retina o en el cuerpo vítreo, así como la uveítis anterior. La enfermedad ocular es con frecuencia una manifestación de infección diseminada, y conlleva una mortalidad >20%. Sólo el 15% de los supervivientes recupera totalmente la visión.

Ganglios linfáticos

La afectación ganglionar se ha descrito en 2 niños, de los cuales 1 tenía una inmunodeficiencia subyacente. La criptococosis linfoganglionar se caracteriza por linfadenopatías diseminadas, incluidos los ganglios torácicos y abdominales, lesiones subcutáneas, granulomas hepáticos y enfermedad pulmonar concomitante.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se logra por el aislamiento del hongo en cultivo o su visualización en preparaciones histológicas de tejidos infectados. La prueba de aglutinación con látex, que detecta el antígeno criptocócico en suero y LCR, es la técnica diagnóstica más útil. Los títulos >1:4 en líquidos corporales son muy sugestivos de infección, y los de >1:1.024, reflejan la presencia de un gran número de células fúngicas, escasa respuesta inmunitaria del huésped y mayor probabilidad de fracaso terapéutico. La tinción del LCR con tinta china tiene utilidad pronóstica, pero es menos sensible que el cultivo y la detección antigénica. Las pruebas cutáneas con antígenos están poco estudiadas, por lo que aún no se conocen su sensibilidad ni su especificidad. La serología para anticuerpos criptocócicos tiene una sensibilidad y especificidad bajas, y no suele ser útil para el diagnóstico de criptococosis. Los criptococos pueden crecer con facilidad en medios de cultivo fúngicos y bacterianos estándar. Las colonias pueden observarse en 48-72 horas cuando se cultivan en condiciones aeróbicas a temperaturas estándar. Están desarrollándose pruebas de reacción en cadena de la polimerasa.

TRATAMIENTO

La elección del tratamiento depende de los órganos involucrados y de la situación inmunitaria del huésped. Los enfermos inmunocompetentes con enfermedad asintomática o leve limitada a los pulmones pueden ser vigilados estrechamente sin tratamiento o, como alternativa, tratados con fluconazol oral (dosis pediátrica, 6-12 mg/kg/día y dosis en adultos, 200-400 mg/kg/día) o con itraconazol (dosis pediátrica, 5-10 mg/kg/día divididos en 2 tomas diarias y dosis en adultos 200-400 mg/día) durante 3-12 meses, y la duración del tratamiento dependerá de la respuesta clínica.

Los enfermos con criptococemia o con síntomas muy graves, así como los pacientes inmunodeprimidos no infectados con VIH y enfermedad pulmonar, con títulos de antígenos criptocócicos >1:8, o afectación cutánea, urinaria o del SNC deben tratarse con un enfoque terapéutico escalonado, ya que estos factores sugieren enfermedad diseminada. En general, estos pacientes se tratan en primer lugar con terapia de inducción mediante anfotericina B (0,7-1 mg/kg/día) más flucitosina (100-150 mg/kg/día divididos cada 6 horas suponiendo una función renal normal) durante un mínimo de dos semanas, manteniendo unas concentraciones séricas de flucitosina de 40-60 μg/ml. Dependiendo de la respuesta clínica, esta terapia de inducción puede continuarse hasta 6-10 semanas.

La inducción se sigue de una fase de consolidación con fluconazol o itraconazol oral durante 6-12 meses. El itraconazol no penetra bien en el LCR, por lo que el tratamiento de consolidación para la enfermedad del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

SNC debería realizarse con fluconazol. En los niños que permanezcan inmunodeprimidos puede ser necesario mantener el tratamiento de por vida. Para los pacientes que presentan intolerancia a la anfotericina B desoxicolato, se recomienda la anfotericina B en complejo lipídico (3-6 mg/kg/día), aunque la experiencia que se tiene de este agente en niños con criptococosis es limitada. Las equinocandinas actuales no tienen actividad clínica contra las infecciones criptocócicas. La eficacia del tratamiento se monitoriza con pruebas seriadas del antígeno criptocócico. Títulos ≥1:8 en suero o en LCR son predictivos de recidiva. En los enfermos con hidrocefalia puede ser necesario realizar derivaciones ventriculoperitoneales, así como una actuación médica enérgica para controlar el aumento de la presión intracraneal.

Como consecuencia del elevado índice de recidivas, las infecciones criptocócicas diseminadas, pulmonares o del SNC en los enfermos infectados por VIH requieren la administración de una terapia de inducción, de consolidación y de mantenimiento. Los pacientes con afectación pulmonar requieren a menudo tratamiento de por vida con fluconazol o con itraconazol. En los que presentan afectación del SNC, el régimen terapéutico utilizado con más frecuencia es la anfotericina B (0,7 mg/kg/día) y flucitosina (100 mg/kg/día) durante un mínimo de 2 semanas y hasta 6-10 semanas (inducción), seguidos por fluconazol durante un mínimo de 8-10 semanas (consolidación). El fluconazol debe continuarse de por vida (terapia de mantenimiento) tras finalizar el tratamiento de consolidación. El itraconazol debe utilizarse sólo cuando el enfermo presente intolerancia al fluconazol o si ha fracasado el tratamiento con éste, debido a la mayor tasa de recidivas que se observan con el itraconazol. Hasta el momento, no se ha estudiado suficientemente la posibilidad de suspender la terapia de mantenimiento en niños con infección por VIH bien controlados con TARGA.

En general, las infecciones cutáneas se tratan farmacológicamente, aunque el diagnóstico pueda requerir la obtención de biopsias quirúrgicas. Las infecciones esqueléticas suelen requerir un desbridamiento quirúrgico además del tratamiento antifúngico sistémico. La coriorretinitis requiere también un tratamiento antifúngico sistémico con anfotericina B, además de fluconazol o flucitosina, los cuales alcanzan grandes concentraciones en el cuerpo vítreo.

PREVENCIÓN

Las personas con riesgo elevado de infección deben evitar la exposición a materiales infectados, como el guano de las aves. El TARGA, eficaz en pacientes con infección por VIH, reduce el riesgo de enfermedad criptocócica. La profilaxis con fluconazol es eficaz para evitar la criptococosis en pacientes con SIDA y recuentos de linfocitos $CD4^+$ <100/μl. Se ha desarrollado una vacuna conjugada de glucuronoxilomanano (GXM)-toxoide tetánico que induce la producción de anticuerpos protectores en ratones, pero está todavía pendiente de ensayos clínicos en niños. La inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales protectores también está todavía por estudiar en niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **236**

Malassezia

Ashley M. Maranich y Martin E. Weisse

El género *Malassezia* incluye a los patógenos causantes de la **tiña (pitiriasis) versicolor** (fig. 236-1), se ha asociado con otros procesos dermatológicos y se reconoce ahora como causa infrecuente de fungemia en pacientes con catéteres permanentes. *Malassezia* es una levadura comensal lipofílica con predilección por zonas cutáneas sebáceas. Se considera una parte de la flora cutánea normal, cuya presencia se establece hacia los 3-6 meses.

La historia de la nomenclatura de *Malassezia* es compleja y puede ser origen de confusión. Debido a que las formas levaduriformes pueden

Figura 236-1 Adulto joven con tiña versicolor. Obsérvense las máculas hipopigmentadas características descamativas. El patrón asimétrico en este paciente no es característico de todos los pacientes con esta infección. *(Fotografía cortesía de Navin S. Arora, MD).*

ser tanto ovales como redondas, estos microorganismos se denominaron inicialmente *Pityrosporum ovale* y *Pityrosporum orbiculare.* Las nuevas tecnologías han permitido mejorar el sistema de clasificación, con 13 especies reconocidas. Sólo *Malassezia pachydermatitis,* una levadura zoofílica que causa dermatitis en perros, no es lipofílica.

La transformación de las levaduras en hifas facilita la enfermedad invasiva. Los racimos de blastosporos de pared gruesa junto con las hifas confieren a *Malassezia* el aspecto característico de **«spaghetti con albóndigas».**

Malassezia globosa, M. sympodialis, M. restricta, y *M. furfur* son las principales especies que producen pitiriasis versicolor (v. cap. 668). *Malassezia* también se asocia cada vez más con otros procesos dermatológicos. *M. sympodialis* y *M. globosa* se han implicado en la producción de acné neonatal, mientras que *M. globosa* y *M. restricta* son las especies más estrechamente asociadas con la dermatitis seborreica y la caspa. La psoriasis del cuero cabelludo, la foliculitis por *Pityrosporum* y la dermatitis atópica de cabeza y cuello también se han relacionado ocasionalmente con *Malassezia. Malassezia* puede aislarse en tejidos cutáneos sebáceos en personas asintomáticas, lo que significa que su detección no equivale a infección.

El **tratamiento primario tradicional de la tiña versicolor** es el sulfuro de selenio al 2,5% aplicado a diario durante al menos 10 minutos durante una semana, seguido de aplicaciones semanales o mensuales durante varios meses para evitar la recidiva. Otros fármacos tópicos con eficacia son la terbinafina, el clotrimazol y los azoles tópicos. Las afecciones cutáneas de cabeza y cuello asociadas a *Malassezia* pueden tratarse eficazmente con ciclopirox al 1%, con ketoconazol o con champús de zinc piritiona.

El tratamiento oral de la pitiriasis versicolor con fluconazol, itraconazol o ketoconazol es más fácil de administrar pero es más caro, tiene más riesgo de efectos secundarios y es menos eficaz que el tratamiento tópico. Se han usado diversas pautas posológicas con éxito, como ketoconazol (200 mg/día durante 10 días), fluconazol (300 mg semanalmente durante 2-4 semanas) e itraconazol (200 mg/día durante 3-7 días o 100 mg/día durante 2 semanas). También se han usado una monoterapia con 400 mg de fluconazol, pero con tasas de éxito menores. Con independencia de la pauta escogida, se debe animar a los pacientes a que hagan ejercicio cuando toman estas medicaciones para incrementar la concentración cutánea del fármaco mediante la sudoración.

A pesar del éxito del tratamiento, puede que la repigmentación tarde varios meses. Las recidivas son frecuentes y pueden requerir repetir el tratamiento o cambiarlo por otro.

M. furfur es la especie que con más frecuencia provoca **fungemia,** y *M. pachydermatis* se ha visto implicada en varios brotes epidémicos de infección en unidades de cuidados intensivos neonatales. El uso de emulsiones lipídicas que contienen triglicéridos de cadena media inhibe el crecimiento de *Malassezia* y puede prevenir la infección. La infección

booksmedicos.org

Bibliografía

Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study, *J Acquir Immune Defic Syndr* 51:130-134, 2009.

Chang WC, Tzao C, Hsu HH, et al: Pulmonary cryptococcosis: comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients, *Chest* 129(2):333-340, 2006.

Chaturvedi V, Chaturvedi S: *Cryptococcus gattii*: a resurgent fungal pathogen, *Trends Microbiol* 19(11):564-571, 2011.

Chayakulkeeree M, Perfect JR: Cryptococcosis, *Infect Dis Clin North Am* 20: 507-544, 2006.

Day JN, Chau TTH, Wolbers M, et al: Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis, *N Engl J Med* 368:1291-1302, 2013.

Goldman DL, Khine H, Abadi J, et al: Serologic evidence for *Cryptococcus neoformans* infection in early childhood, *Pediatrics* 107(5):E66, 2001.

Gonzalez CE, Shetty D, Lewis LL, et al: *Cryptococcus* in human immunodeficiency virus–infected children, *Pediatr Infect Dis J* 15:796-800, 1996.

Gumbo T, Kadzirange G, Mielke J, et al: *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in African children with acquired immunodeficiency syndrome, *Pediatr Infect Dis J* 21:54-57, 2002.

Lanternier F, Cypowyj S, Picard C, et al: Primary immunodeficiencies underlying fungal infections, *Curr Opin Pediatr* 25:736-747, 2013.

Leal A, FAganello J, Bassanesi M: *Cryptococcus* species identification by multiplex PCR, *Med Mycol* 46(4):377-383, 2008.

Leggiadro RJ, Barrett FF, Hughes WT: Extrapulmonary cryptococcosis in immunocompromised infants and children, *Pediatr Infect Dis J* 11:43-47, 1992.

Leggiadro RJ, Kline MW, Hughes WT: Extrapulmonary cryptococcosis in children with acquired immunodeficiency syndrome, *Pediatr Infect Dis J* 10:658-662, 1991.

Loyse A, Wilson D, Meintjes G, et al: Comparison of the early fungicidal activity of high-dose fluconazole, voriconazole, and flucytosine as second-line drugs given in combination with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis, *HIV AIDS (Auckl)* 54:121-128, 2012.

Moncino MD, Gutman LT: Severe systemic cryptococcal disease in a child: review of prognostic indicators predicting treatment failure and an approach to maintenance therapy with oral fluconazole, *Pediatr Infect Dis J* 9:363-368, 1990.

Perfect JR, Casadevall A: Cryptococcosis, *Infect Dis Clin North Am* 16:837-874, 2002.

Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al: Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 50:291-322, 2010.

Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al: Practice guidelines for the management of cryptococcal disease, *Clin Infect Dis* 30:710-718, 2000.

Singh N, Alexander BD, Lortholary O, et al: *Cryptococcus neoformans* in organ transplant recipients: impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality, *J Infect Dis* 195:756-764, 2007.

Speed BR, Kaldor J: Rarity of cryptococcal infection in children, *Pediatr Infect Dis J* 16:536-537, 1997.

Sun HY, Alexander BD, Lortholary O, et al: Lipid formulations of amphotericin B significantly improve outcome in solid organ transplant recipients with central nervous system cryptococcosis, *Clin Infect Dis* 49:1721-1728, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

es más frecuente en lactantes prematuros, aunque los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo aquéllos con neoplasias malignas, también pueden infectarse. Los síntomas de la fungemia asociada a catéteres son indistinguibles de otras causas de infección asociadas a catéteres (v. cap. 179), pero deben sospecharse en pacientes, especialmente recién nacidos, que reciben infusiones de lípidos por vía intravenosa. Comparada con otras etiologías de sepsis fúngica, es infrecuente que la fungemia por *Malassezia* relacionada con catéteres esté asociada a una infección focal secundaria.

Malassezia no crece fácilmente en medios estándares para hongos, sino que su cultivo precisa cubrir el agar con aceite de oliva. El aislamiento de *Malassezia* en hemocultivos se optimiza añadiendo al medio aceite de oliva o ácido palmítico.

La fungemia causada por *M. furfur* u otras especies puede tratarse con éxito mediante la retirada inmediata de la infusión lipídica y del catéter involucrado. En infecciones persistentes o invasivas, el tratamiento con anfotericina B (desoxicolato o formulaciones de complejos lipídicos), fluconazol e itraconazol es eficaz. La flucitosina no es activa frente a *Malassezia.*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **237**

Aspergillus

William J. Steinbach

Los hongos del género *Aspergillus* son ubicuos y su nicho ecológico normal consiste en saprofitos del suelo que reciclan el carbono y el nitrógeno. Este género contiene unas 185 especies, pero la mayoría de las enfermedades humanas se deben a *A. fumigatus, A. flavus, A. niger, A. terreus y A. nidulans.* La mayoría de los casos de enfermedad invasiva están causados por *A. fumigatus. Aspergillus* se reproduce por vía asexual mediante la producción de conidios similares a esporas. La mayoría de los casos de enfermedad causados por *Aspergillus* **(aspergilosis)** se debe a la inhalación de conidios transportados por el aire que después germinan en hifas fúngicas e invaden los tejidos del huésped. Es probable que las personas estén expuestas a los conidios a diario. Cuando una persona inmunocompetente inhala conidios, pocas veces son perjudiciales, supuestamente porque las células fagocíticas los eliminan con eficacia. Las defensas del huésped mediadas por macrófagos y neutrófilos son necesarias para resistir la enfermedad invasiva.

Aspergillus es un patógeno relativamente infrecuente, porque puede ocasionar estados patológicos muy diferentes, dependiendo de las características del huésped, como enfermedad alérgica (hipersensibilidad), saprofítica (no invasiva) o invasiva. Los huéspedes inmunodeficientes tienen riesgo de desarrollar una enfermedad invasiva, mientras que los inmunocompetentes tienden a desarrollar la forma alérgica. Las manifestaciones patológicas consisten en reacciones alérgicas primarias, colonización pulmonar o sinusal, infección localizada del pulmón o la piel, infección crónica, enfermedad pulmonar invasiva o enfermedad ampliamente diseminada del pulmón, cerebro, piel, ojo, hueso, corazón y otros órganos. Desde el punto de vista clínico, estos síndromes suelen manifestarse con síntomas leves, inespecíficos y de inicio tardío, sobre todo en huéspedes inmunodeprimidos, lo que complica establecer un diagnóstico preciso y aplicar un tratamiento a tiempo.

Los huéspedes inmunodeficientes con riesgo de desarrollar enfermedad invasiva son aquellos tratados por neoplasias malignas con quimioterapia mielosupresora, pero también pueden ser aquellos con síndromes de inmunodeficiencia primaria. Los trastornos genéticos de la regulación inmunitaria en el último grupo de pacientes abarca a aquellos con enfermedad granulomatosa crónica, déficit de STAT3 (síndrome de hiperinmunoglobulinemia E autosómico dominante), neutropenia congénita grave, monoMAC (monocitopenia B y linfopenia de células citolíticas) y déficit de adhesión leucocitaria de tipo 1.

237.1 Enfermedad alérgica (síndromes de hipersensibilidad)

William J. Steinbach

ASMA

Las crisis de asma atópica pueden desencadenarse por la inhalación de esporas de *Aspergillus,* que producen respuestas alérgicas y después broncoespasmo. La exposición a los hongos, sobre todo a *Aspergillus,* debe tenerse siempre en cuenta como desencadenante en un paciente con un episodio de asma, sobre todo en aquellos con asma grave.

ALVEOLITIS ALVEOLAR EXTRÍNSECA

La alveolitis alveolar extrínseca es una neumonitis por hipersensibilidad debida a la exposición repetitiva por inhalación de materiales desencadenantes, como los conidios de *Aspergillus.* Los síntomas suelen aparecer poco después de la exposición y consisten en fiebre, tos y disnea. No se observa eosinofilia sanguínea ni en el esputo. La exposición crónica al material desencadenante puede causar fibrosis pulmonar.

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una enfermedad por hipersensibilidad debida a la sensibilización inmunológica a antígenos de *Aspergillus.* Se observa sobre todo en pacientes con asma o fibrosis quística. La inhalación de los conidios produce una colonización no invasiva de las vías respiratorias bronquiales, lo que causa inflamación persistente y aparición de respuestas inflamatorias de hipersensibilidad. Las manifestaciones patológicas se deben a respuestas inmunológicas anómalas contra los antígenos de *A. fumigatus* y consisten en sibilancias, infiltrados pulmonares, bronquiectasias e incluso fibrosis.

Hay siete criterios principales para el diagnóstico de ABPA: obstrucción bronquial episódica, eosinofilia periférica, reactividad cutánea inmediata a los antígenos de *Aspergillus,* anticuerpos precipitantes contra el antígeno de *Aspergillus,* elevación de la IgE, infiltrados pulmonares y bronquiectasias centrales. Los criterios diagnósticos secundarios son la detección repetida de *Aspergillus* en el esputo mediante la identificación de los elementos fúngicos con morfología compatible o cultivo directo, expectoración de tapones o fragmentos de color marrón, elevación de anticuerpos inmunoglobulina E (IgE) específicos del antígeno de *Aspergillus* y reacción cutánea tardía al antígeno de *Aspergillus.* Desde el punto de vista radiológico, puede observarse un engrosamiento de la pared bronquial, infiltrados pulmonares y bronquiectasias centrales.

El tratamiento consiste en aliviar la inflamación mediante un ciclo prolongado de corticoides sistémicos. La administración simultánea de antimicóticos orales, como itraconazol o voriconazol, se emplea para disminuir la carga fúngica y reducir el estímulo desencadenante de la inflamación. Debido a que la actividad de la enfermedad se correlaciona con las concentraciones séricas de IgE, estos niveles pueden usarse como un marcador para definir la duración del tratamiento. Un área de interés en la investigación es la utilidad de la terapia con anticuerpos anti-IgE en el tratamiento de la ABPA.

SINUSITIS ALÉRGICA POR *ASPERGILLUS*

Se cree que la sinusitis alérgica por *Aspergillus* tiene una etiología similar a la ABPA. Se ha descrito principalmente en pacientes jóvenes y adultos con asma, y puede verse o no en combinación con ABPA. Los pacientes a menudo presentan síntomas de sinusitis crónica o sinusitis aguda recidivante, como congestión, cefalea y rinitis, y se observa la presencia de pólipos nasales y opacificación de múltiples senos en las pruebas de imagen. Las pruebas de laboratorio pueden mostrar niveles elevados de IgE, anticuerpos precipitantes contra el antígeno de *Aspergillus* y reactividad cutánea inmediata frente a los antígenos de *Aspergillus.* Las muestras de tejido sinusal pueden contener eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden y elementos fúngicos compatibles con el género *Aspergillus.* El drenaje quirúrgico es un aspecto relevante del tratamiento, acompañado a menudo de ciclos de esteroides sistémicos o inhalados. También puede plantearse el uso de un agente antifúngico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Difonzo EM, Faggi E: Skin diseases associated with *Malassezia* species in humans, *Clinical features and diagnostic criteria, Parassitologia* 50:69-71, 2008.

Hu SW, Bigby M: Pityriasis versicolor: A systematic review of interventions, *Arch Dermatol* 146(10):1132-1140, 2010.

Morishita N, Sei Y: Microreview of pityriasis versicolor and *Malassezia* species, *Mycopathologia* 162:373-376, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, et al: Fungi and allergic lower respiratory tract diseases, *J Allergy Clin Immunol* 129(2):280-291, 2012.

Knutsen AP, Slavin RG: Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis, *Clin Dev Immunol* 2011:843763, 2011.

booksmedicos.org

237.2 Síndromes saprofíticos (no invasivos)

William J. Steinbach

ASPERGILOMA PULMONAR

Los aspergilomas son masas de hifas fúngicas, detritos celulares y células inflamatorias que proliferan sin invasión vascular, por lo general en el contexto de lesiones cavitarias o bronquiectasias preexistentes. Estas lesiones cavitarias pueden deberse a infecciones como tuberculosis, histoplasmosis o abscesos resueltos, o ser secundarias a defectos congénitos o adquiridos, tales como quistes pulmonares o enfisema bulloso. Los pacientes pueden estar asintomáticos, y el diagnóstico se realiza en pruebas de imagen solicitadas por otras razones, o puede ser que presenten hemoptisis, tos o fiebre. En las pruebas de imagen, puede haber engrosamiento de las paredes de una cavidad al principio, o después una masa redonda sólida separada de la pared de la cavidad, a medida que la bola fúngica se desarrolla. La detección de anticuerpos frente a *Aspergillus* en el suero sugiere este diagnóstico. El tratamiento está indicado para el control de las complicaciones, como la hemoptisis. La resección quirúrgica es el tratamiento definitivo, pero se ha asociado con riesgos significativos. El tratamiento antimicótico sistémico con fármacos de la clase de los azoles puede estar indicado en determinados pacientes.

ASPERGILOSIS PULMONAR CRÓNICA

La aspergilosis crónica puede ocurrir en pacientes con sistemas inmunitarios normales o con grados leves de inmunosupresión, incluido el tratamiento intermitente con corticoides. Se han propuesto tres categorías para describir las diferentes manifestaciones de la aspergilosis crónica. La primera es la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica (APCC), que es similar al aspergiloma, salvo que se forman cavidades múltiples que se expanden con la ocupación por las bolas fúngicas. La segunda es la aspergilosis pulmonar fibrosante crónica, donde múltiples lesiones individuales progresan hasta causar una fibrosis pulmonar significativa. La última es la aspergilosis pulmonar necrosante crónica (APNC), denominada también *aspergilosis pulmonar invasiva* o *semiinvasiva subaguda,* un subtipo lentamente progresivo que se observa en los pacientes con inmunodeficiencia leve o moderada.

El tratamiento de la APCC puede requerir en ocasiones una resección quirúrgica, aunque está indicado el tratamiento antifúngico a largo plazo. El tratamiento de la APNC es similar al de la aspergilosis pulmonar invasiva; sin embargo, la enfermedad es más indolente, por lo que se hace más hincapié en el tratamiento oral. La instilación directa de antifúngicos en la cavidad de la lesión se ha empleado con cierto éxito.

SINUSITIS

La aspergilosis sinusal se suele manifestar con síntomas de sinusitis crónica que son refractarios al tratamiento antibacteriano. Las pruebas de imagen pueden mostrar un engrosamiento de la mucosa en el caso de la sinusitis por *Aspergillus* o una masa única en el seno maxilar o etmoidal en el aspergiloma sinusal. Si no se trata, la sinusitis puede progresar y extenderse a los senos etmoidales y las órbitas. El tratamiento de la sinusitis consiste en el desbridamiento quirúrgico y drenaje, incluida la resección quirúrgica de la masa fúngica en los casos de aspergiloma sinusal.

OTOMICOSIS

Aspergillus puede colonizar el conducto auditivo externo, con una posible extensión al oído medio y a los espacios aéreos mastoideos si la membrana timpánica no está íntegra debido a una infección bacteriana simultánea. Los síntomas consisten en dolor, prurito, hipoacusia unilateral u otorrea. La otomicosis es más frecuente en pacientes con alteración de la inmunidad de las mucosas, como los que tienen hipogammaglobulinemia, diabetes mellitus, eczema crónico o VIH y los que toman corticoides de forma crónica. Los tratamientos no han sido bien estudiados, pero se ha descrito el uso tópico de instilaciones de ácido acético o bórico, o las cremas de azoles, así como los azoles orales, tales como el voriconazol, el itraconazol y el posaconazol.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

237.3 Enfermedad invasiva

William J. Steinbach

La aspergilosis invasiva (AI) se produce después de que los conidios entren en el organismo, escapen a los mecanismos inmunológicos de control y germinen para producir hifas fúngicas que después invaden los parénquimas tisulares y la vasculatura. La invasión de los vasos puede provocar trombosis y necrosis localizada, y facilita la diseminación hematógena. La incidencia de la AI parece estar en aumento en las dos últimas décadas, debido posiblemente a un mayor uso de terapias inmunosupresoras potentes para una gama de enfermedades cada vez mayor y a los avances en el tratamiento de infecciones diagnosticadas en poblaciones de riesgo. El sitio más común de la primoinfección es el pulmón, pero la primoinfección se observa también en los senos paranasales y la piel, y de forma excepcional en otras zonas. La infección secundaria se puede producir después de la diseminación hematógena, con frecuencia a piel, SNC, ojo, hueso y corazón.

La AI es sobre todo una enfermedad de huéspedes inmunodeprimidos, y entre los factores de riesgo se encuentran la neutropenia (sobre todo si es intensa y/o prolongada) inducida por cáncer o quimioterapia; el trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas, especialmente durante la fase inicial previa al prendimiento o si se complica con una enfermedad de injerto contra el huésped; la disfunción de los neutrófilos o macrófagos, como sucede en la inmunodeficiencia combinada grave o en la enfermedad granulomatosa crónica (EGC), el uso prolongado de dosis altas de corticoides y, en raras ocasiones, por el VIH o el trasplante de órganos sólidos. Sólo se han realizado unos pocos estudios en pacientes pediátricos para identificar los factores de riesgo de AI, hasta el momento no se ha determinado con precisión la incidencia de AI en pacientes pediátricos.

ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA

La aspergilosis pulmonar invasiva es la forma más común de aspergilosis. Desempeña un papel destacado en la morbilidad y mortalidad en las poblaciones de pacientes con mayor riesgo de AI. Los síntomas de presentación pueden consistir en fiebre a pesar de iniciar un tratamiento antibacteriano empírico de amplio espectro, tos, dolor torácico, hemoptisis e infiltrados pulmonares. Los pacientes tratados con altas dosis de corticoides son menos propensos a presentar fiebre. Los síntomas en estos pacientes inmunodeprimidos pueden ser muy vagos, por lo que es esencial mantener un alto índice de sospecha al evaluar a un paciente de alto riesgo.

Diagnóstico

Las pruebas de imagen pueden ser útiles, aunque no hay signos patognomónicos de la enfermedad pulmonar invasiva. Como dato característico, se pueden ver múltiples nódulos mal definidos, aunque la consolidación lobar o difusa no es infrecuente y la radiografía de tórax normal no descarta la enfermedad. Uno de los signos radiológicos clásicos en la TC es el **signo del halo,** cuando la angioinvasión produce un nódulo hemorrágico, rodeado por isquemia. Al principio, se observa un nódulo rodeado de un borde de opacificación en vidrio esmerilado. Con el tiempo, estas lesiones evolucionan hacia la cavitación o a la formación de lesiones con una **media luna de aire** cuando el pulmón se necrosa alrededor de la masa fúngica, lo que se observa a menudo durante la recuperación de la neutropenia. Por desgracia, estos hallazgos no son específicos de la aspergilosis pulmonar invasiva y también se pueden ver en otras infecciones pulmonares fúngicas, así como en la hemorragia pulmonar y la neumonía organizada. Además, varias revisiones de los resultados de las pruebas de imagen de casos pediátricos de aspergilosis sugieren que la cavitación y la formación de una media luna de aire son menos comunes entre estos pacientes que en los adultos. La angiotomografía computarizada pulmonar demuestra la interrupción o la invasión de vasos arteriales y puede potenciar el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva (fig. 237-1). En la RM, el hallazgo típico de la enfermedad pulmonar es el **signo de la diana,** un nódulo con hiposeñal central en comparación con un realce periférico en anillo.

El diagnóstico de la AI puede complicarse por diversas razones. El diagnóstico definitivo requiere el cultivo de *Aspergillus* en una

booksmedicos.org

Bibliografía

Stevens DA, Melikian GL: Aspergillosis in the "nonimmunocompromised" host, *Immunol Invest* 40(7-8):751-766, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

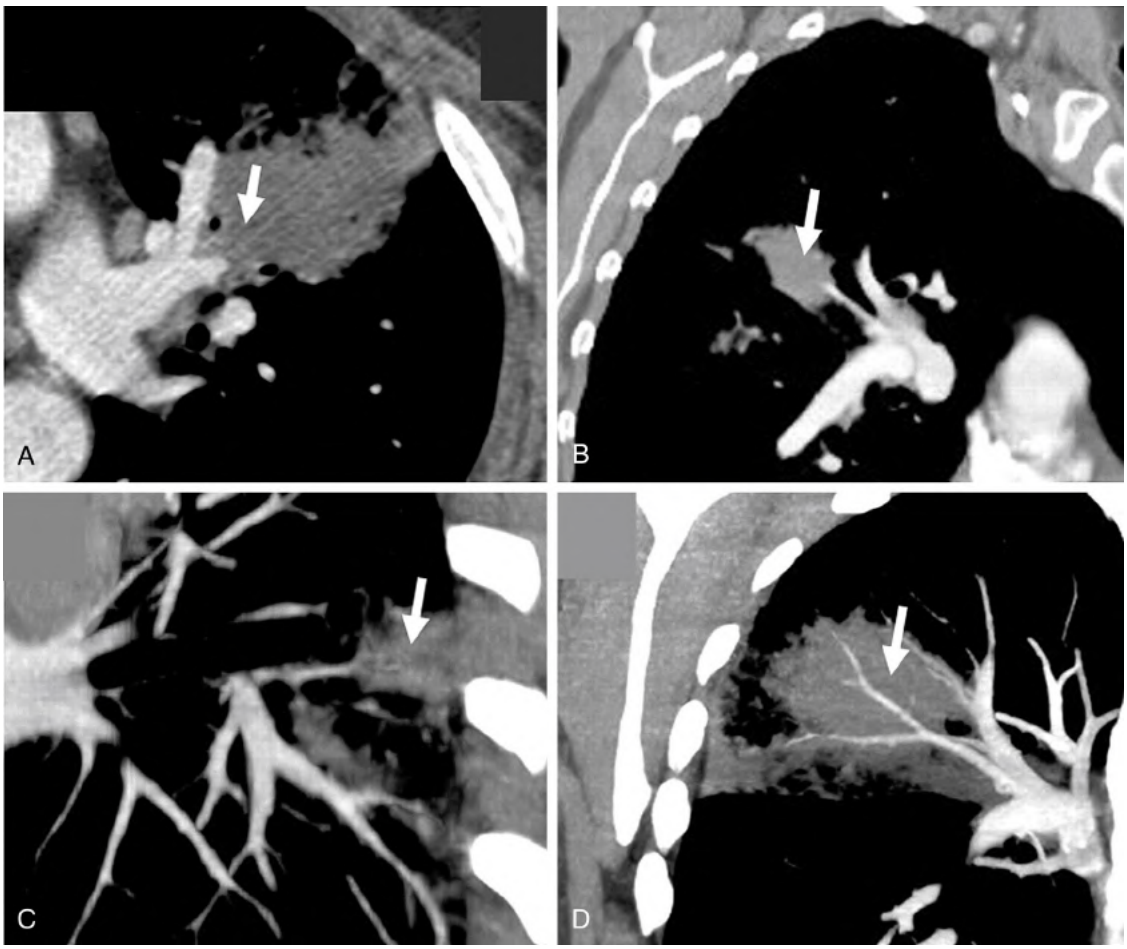

Figura 237-1 A y B, Hallazgos representativos en tomografía computarizada de alta resolución en pacientes con datos de angiotomografía pulmonar (ATGP) positivos y enfermedad invasiva por hongos confirmada. C, Datos falsos positivos de ATGP en un paciente con neumonía por *Staphylococcus aureus* con embolia séptica. D, Datos de ATGP negativos en un paciente con neumonía bacteriana. Las flechas indican áreas de interrupción vascular (A-C) o falta de interrupción vascular (D). *(De Stanzani M, Battista G, Sassi C y cols: Computed tomographic pulmonary angiography for diagnosis of invasive mold Diseases in patients with hematological malignancies.* Clin Infect Disección *54:610.616, 2012, fig. 1.)*

localización normalmente estéril y la identificación histológica de invasión tisular por hifas fúngicas compatibles con la morfología de *Aspergillus.* Sin embargo, obtener muestras de tejido suele ser prácticamente imposible en pacientes en estado crítico, a menudo neutropénicos. Además, dependiendo del tipo de muestra, un resultado positivo del cultivo puede corresponder a colonización y no a infección; sin embargo, este resultado debe interpretarse de forma conservadora en los pacientes de alto riesgo. El aislamiento de *Aspergillus* en hemocultivos no es común, debido probablemente a que la fungemia es de bajo nivel e intermitente.

La serología puede ser útil en el diagnóstico de los síndromes alérgicos debidos a *Aspergillus,* así como del aspergiloma, pero tiene un escaso rendimiento para la enfermedad invasiva, debido probablemente a la deficiencia de las respuestas inmunitarias en la población inmunodeprimida de alto riesgo. El lavado broncoalveolar (LBA) puede ser útil, pero los resultados negativos no se pueden utilizar para descartar la enfermedad, debido a la falta de sensibilidad. La adición de análisis de biología molecular, como la detección de antígenos y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), puede mejorar el rendimiento diagnóstico del LBA para la aspergilosis. Se ha desarrollado un análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) para el galactomanano, uno de los componentes de la pared celular de *Aspergillus,* para ayudar en el diagnóstico de la aspergilosis invasiva en suero, líquido de LBA y LCR. Esta nueva prueba molecular es útil cuando se utiliza en la monitorización seriada del desarrollo de la infección y se ha demostrado que es la más sensible para detectar la enfermedad en pacientes oncológicos o receptores de trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas. Las publicaciones previas que indicaban una mayor tasa de reacciones con falsos positivos en los niños que en los adultos se han refutado, y el análisis de galactomanano es eficaz parta diagnosticar la AI en los niños. Esta prueba parece tener altas tasas de falsos negativos en pacientes con inmunodeficiencia congénita (p. ej., EGC) e infecciones invasivas por *Aspergillus.* Otro análisis molecular, de betaglucano, es un análisis inespecífico para hongos que detecta el componente fundamental de la pared del hongo y se ha usado para diagnosticar la AI. A diferencia del análisis de galactomanano, el análisis de betaglucano no discriminará cuál es la infección micótica que está afectando al paciente. Se están desarrollando análisis basados en PCR para el diagnóstico de la aspergilosis, pero todavía deben optimizarse y aún no se comercializan.

Tratamiento

El éxito del tratamiento de la AI depende de la capacidad de reconstituir la función inmunitaria normal y del uso de antifúngicos eficaces hasta que se pueda lograr la recuperación inmunitaria. Por tanto, la reducción de la inmunosupresión global mediante la interrupción del uso de corticoides es vital para mejorar el resultado final. En 2008, la Infectious Diseases Society of America publicó las nuevas directrices para el tratamiento de las infecciones por *Aspergillus,* lo que supuso un cambio significativo en las recomendaciones terapéuticas. En el pasado, el tratamiento de primera línea era la anfotericina B, que destacaba por sus bajas tasas de respuesta y unas reacciones de infusión y toxicidad farmacológica significativas. Se han desarrollado formulaciones liposómicas de anfotericina B, que se asocian a menos toxicidad y todavía pueden estar indicadas como tratamiento de primera línea de la infección invasiva en determinados pacientes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En la actualidad, el tratamiento de primera elección es el voriconazol (un antifúngico azólico), lo que se basa en múltiples estudios que muestran una mejoría tanto de las tasas de respuesta como de la supervivencia en pacientes tratados con voriconazol en comparación con anfotericina B. Además, el voriconazol se tolera mejor que la anfotericina B y se puede administrar por vía oral o intravenosa. Los azoles se metabolizan a través del citocromo P-450, por lo que las interacciones farmacológicas pueden ser una complicación significativa. También se dispone de otros antifúngicos triazólicos, como el posaconazol, que se ha aprobado para la profilaxis antimicótica y puede ser un fármaco alternativo para el tratamiento de primera línea de la AI. Aunque la posología de itraconazol y voriconazol se ha establecido en pacientes pediátricos, aún no se han realizado estudios farmacocinéticos de posaconazol. Un punto importante es que la dosis de voriconazol usada en niños es mayor que la usada en adultos (v. cap. 233).

Las equinocandinas son una clase de antifúngicos que también pueden estar indicados en el tratamiento de la AI, pero por el momento estos fármacos suelen usarse como terapia de segunda línea, sobre todo como tratamiento de rescate. El tratamiento antimicótico combinado ha arrojado resultados contradictorios en estudios anecdóticos, y en la actualidad no existen recomendaciones firmes para el tratamiento antimicótico combinado. No obstante, es posible que el tratamiento combinado sea eficaz en ciertos grupos de pacientes. Por desgracia, incluso con las nuevas clases de antifúngicos, las tasas de respuesta completa o parcial para el tratamiento de la AI sólo son de alrededor del 50%. Para aumentar la eficacia de los tratamientos antifúngicos, se han usado factores de crecimiento con el fin de incrementar los recuentos de neutrófilos, transfusiones de granulocitos, interferón γ y cirugía.

Poblaciones especiales de pacientes

Los pacientes con EGC constituyen una población pediátrica con un riesgo especial de aspergilosis pulmonar. La aspergilosis pulmonar invasiva puede ser la primera infección grave que se identifique en este grupo, y el riesgo a desarrollarla a lo largo de la vida se estima en un 33%. La aparición de los síntomas suele ser gradual, con un desarrollo lento de fiebre, fatiga, neumonía y elevación de la velocidad de sedimentación. Los neutrófilos de los pacientes con EGC rodean las colecciones de elementos fúngicos, pero no pueden destruirlos, lo que permite la invasión local con extensión de la enfermedad a la pleura, costillas y vértebras, aunque no se observa angioinvasión. En estos pacientes, es mucho menos probable que las pruebas de imagen muestren el signo del halo, infartos o lesiones cavitarias, y en su lugar suelen observarse áreas de destrucción tisular debido a los procesos inflamatorios continuos.

ASPERGILOSIS CUTÁNEA

La aspergilosis cutánea puede ser una enfermedad primaria o secundaria a la diseminación hematógena o a la propagación desde estructuras subyacentes. La enfermedad cutánea primaria suele producirse en zonas de alteración de la piel, como lugares de inserción de accesos intravenosos, apósitos adhesivos o en los sitios de lesión o cirugía. Los lactantes prematuros tienen un riesgo especial, debido a la inmadurez de su piel y a la necesidad de utilizar múltiples accesos venosos. Las enfermedades cutáneas en los pacientes trasplantados tienden a reflejar la distribución hematógena a partir de un sitio primario de infección (a menudo los pulmones). Las lesiones son pápulas eritematosas induradas que se convierten en lesiones necróticas, ulceradas y dolorosas. El tratamiento depende de la combinación de desbridamiento quirúrgico y antifúngicos. El voriconazol sistémico se recomienda como tratamiento de primera línea.

ENFERMEDAD NASOSINUSAL INVASIVA

La sinusitis invasiva por *Aspergillus* es un diagnóstico difícil debido a que el cuadro clínico tiende a ser muy variable. Los pacientes pueden presentar congestión, rinorrea, epistaxis, cefalea, dolor o hinchazón facial, inflamación orbitaria, fiebre o aspecto anómalo de los cornetes nasales. Debido a que las pruebas de imagen no invasivas pueden ser normales, el diagnóstico se basa en la visualización directa mediante endoscopia y biopsia. La mucosa sinusal puede aparecer pálida, descolorida, con granulaciones o necrótica, según el estadio y la extensión de la enfermedad. La infección puede invadir estructuras adyacentes, incluidos el ojo y el cerebro. Este síndrome es difícil de distinguir clínicamente de otros tipos de enfermedad fúngica invasiva sinusal, como la mucormicosis, por lo que la obtención de muestras para el cultivo y el estudio histológico es fundamental. *Si se confirma el diagnóstico, el tratamiento debe consistir, al igual que en la enfermedad pulmonar invasiva, en voriconazol. Debido a que el voriconazol no es activo frente a la mucormicosis, se debe plantear el uso de formulaciones de anfotericina B a la espera del diagnóstico definitivo.*

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La localización primaria de la infección por *Aspergillus* tiende a ser pulmonar, pero a medida que las hifas invaden los vasos, los elementos fúngicos pueden desprenderse y viajar por el torrente sanguíneo, lo que permite que aparezcan focos de infección secundaria. Uno de los lugares que suele afectarse en la enfermedad diseminada es el sistema nervioso central (SNC). La aspergilosis cerebral también puede ser secundaria a la extensión local de la enfermedad sinusal. La presentación de la aspergilosis cerebral es muy variable, pero puede asociar cambios del nivel de conciencia, crisis comiciales, parálisis, coma y oftalmoplejía. A medida que las hifas invaden los vasos del SNC, se producen infartos hemorrágicos que se abscesifican. Se necesita una biopsia para establecer el diagnóstico definitivo, pero los pacientes suelen estar demasiado enfermos para tolerar la cirugía. Las pruebas de imagen pueden ser útiles para el diagnóstico, y es preferible la RM. Las lesiones suelen ser múltiples, localizadas en los ganglios basales, con una intensidad intermedia que no se realza, y no tienen efecto de masa. La TC muestra lesiones hipodensas, bien delimitadas, a veces con realce en anillo y edema. El diagnóstico suele depender de los hallazgos característicos en las pruebas de imagen en un paciente diagnosticado de aspergilosis en otras localizaciones. Se han evaluado los análisis de galactomanano en el LCR y pueden convertirse en una metodología futura para confirmar el diagnóstico. En general, el pronóstico de la aspergilosis del SNC es muy malo, debido probablemente a que los signos aparecen de forma tardía. La reversión de la inmunosupresión es fundamental. La resección quirúrgica de las lesiones puede ser útil. *Se cree que el voriconazol es el mejor tratamiento, y el itraconazol, el posaconazol y las formulaciones liposómicas de anfotericina B son las opciones alternativas.*

OJO

Los pacientes con infección diseminada por *Aspergillus* pueden desarrollar endoftalmitis y queratitis micóticas. Puede haber dolor, fotofobia y reducción de la agudeza visual, aunque muchos pacientes están asintomáticos. Se debe realizar una evaluación oftalmológica urgente cuando se sospechen estos cuadros. La endoftalmitis se trata con la inyección intravítrea de anfotericina B o voriconazol, junto con una intervención quirúrgica y antifúngicos sistémicos como anfotericina B o voriconazol. La queratitis requiere un tratamiento antifúngico tópico y sistémico.

HUESO

Se puede producir una osteomielitis por *Aspergillus,* sobre todo en las vértebras. La afectación costal se debe a la extensión de la enfermedad en pacientes con EGC y su causa más frecuente es *A. nidulans.* El tratamiento depende de la combinación de desbridamiento quirúrgico y antimicóticos sistémicos. Puede aparecer una artritis por diseminación hematógena o extensión local, y el tratamiento depende del drenaje articular en combinación con la terapia antifúngica. La anfotericina B era el tratamiento más usado previamente, aunque el voriconazol es el tratamiento de elección de primera línea en la actualidad.

CORAZÓN

La infección cardíaca puede ser secundaria a la contaminación quirúrgica, a una infección diseminada o a la extensión directa desde un foco contiguo de infección y consiste en endocarditis, miocarditis y pericarditis. El tratamiento requiere una intervención quirúrgica en el caso de endocarditis y pericarditis, junto con antifúngicos sistémicos, a veces de por vida, debido a la posibilidad de una infección recidivante.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EMPÍRICO

Debido a que el diagnóstico de las infecciones invasivas por *Aspergillus* suele ser complicado y a menudo se retrasa, en los pacientes de alto riesgo es frecuente comenzar un tratamiento antifúngico empírico. En la actualidad, se debe plantear una cobertura antifúngica con anfotericina B (convencional o liposómica), voriconazol, itraconazol o la equinocandina caspofungina en pacientes con riesgo de presentar una neutropenia prolongada o con signos sugestivos de infecciones fúngicas invasivas. En este momento, nuestra capacidad para diagnosticar y tratar las infecciones causadas por *Aspergillus* sigue siendo subóptima. Un estudio adicional de los análisis de detección antigénica basados en galactomanano y otros componentes de la pared celular de *Aspergillus,* así como la estandarización de los análisis basados en PCR facilitará el diagnóstico. El tratamiento óptimo sigue siendo otra cuestión difícil de esclarecer, porque las pautas terapéuticas actuales tienden a producir una respuesta completa o parcial sólo alrededor de la mitad de las veces. Se están diseñando antimicóticos nuevos que representarán el futuro del tratamiento y que se espera que mejoren la supervivencia, pero la reconstitución inmunitaria sigue siendo de vital importancia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **238**

Histoplasmosis *(Histoplasma capsulatum)*

Jane M. Gould y Stephen C. Aronoff

ETIOLOGÍA

La histoplasmosis está producida por *Histoplasma capsulatum,* un hongo dimórfico que se encuentra en el ambiente como saprofito en su forma micelial (moho filamentoso) y en los tejidos como parásito levaduriforme.

EPIDEMIOLOGÍA

La forma saprofítica se encuentra en el suelo de los estados del medio oeste de EE.UU., principalmente a lo largo de los ríos Ohio y Misisipi. Se han comunicado casos esporádicos en personas y animales en 31 de los 48 estados colindantes. En algunas zonas de Kentucky y Tennessee, casi el 90% de la población >20 años muestra resultados positivos de las pruebas cutáneas frente a la histoplasmina. *Histoplasma* es endémico en algunas zonas de las islas del Caribe, Centroamérica y Sudamérica, ciertas áreas del sudeste asiático y el Mediterráneo. *H. capsulatum* prolifera en suelos ricos en nitratos, como áreas muy contaminadas por deyecciones de aves o madera en putrefacción. Las aves portan, a menudo, las esporas en sus alas. Se han comunicado brotes focales de histoplasmosis tras la aerosolización de microconidios en obras realizadas en áreas previamente ocupadas por estorninos, gallineros o por cortar madera podrida, o bien por la quema de bambú expuesto a nidos de mirlos. A diferencia de las aves, los murciélagos se encuentran activamente infectados por *Histoplasma.* También se han comunicado brotes focales de histoplasmosis después de exposiciones intensas al guano de murciélagos en cuevas y a lo largo de puentes frecuentados por tales animales. La histoplasmosis no se transmite de persona a persona.

PATOGENIA

La inhalación de microconidios (esporas fúngicas) es la fase inicial de la infección humana. Los conidios alcanzan los alveolos, germinan y proliferan como levaduras. Alternativamente, las esporas pueden permanecer en su forma micelial con la posibilidad de activación. La mayoría de las infecciones iniciales son asintomáticas o autolimitadas. La enfermedad diseminada puede afectar a cualquier órgano. La infección inicial es una bronconeumonía. A medida que la lesión inicial evoluciona, aparecen células gigantes, a lo que sigue la formación de granulomas (caseificantes y no caseificantes) y necrosis central. Los granulomas contienen levaduras viables y la enfermedad puede recidivar. En el momento de la germinación de las esporas, las células levaduriformes son fagocitadas por los macrófagos alveolares, donde se replican y acceden al sistema reticuloendotelial a través del sistema linfático pulmonar y los ganglios linfáticos hiliares. La infección pulmonar primaria suele seguirse de la diseminación y la afectación esplénica. En huéspedes sanos, se produce una respuesta inmunitaria celular específica aproximadamente a las 2 semanas, lo que permite que los linfocitos T sensibilizados activen a los macrófagos y destruyan el microorganismo. La lesión pulmonar primaria desaparece en 2-4 meses, aunque puede calcificarse, simulando un complejo de Ghon tuberculoso. Alternativamente, es posible observar calcificaciones «en perdigonada» en pulmones y bazo. A diferencia de la tuberculosis, puede producirse una reinfección por *H. capsulatum,* lo que puede provocar respuestas exageradas del huésped en algunos casos.

Los niños con ciertas inmunodeficiencias congénitas tienen más riesgo de desarrollar histoplasmosis; entre ellas están la deficiencia de interferón-γR1, el déficit de interleucina-12Rβ1, mutaciones STAT1 con ganancia de función, linfopenia de CD4 idiopática, déficit de DOCK8, déficit de CD4OL ligado al cromosoma X y el síndrome monoMAC (monocitopenia, linfoma de linfocitos B y células citolíticas).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen tres formas de histoplasmosis humana: infección pulmonar aguda, histoplasmosis pulmonar crónica e histoplasmosis diseminada progresiva.

La **histoplasmosis pulmonar aguda** se produce como consecuencia de una primera exposición o una exposición recidivante del aparato respiratorio a los microconidios. La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos. La sintomatología aparece con mayor frecuencia en niños de corta edad; en pacientes mayores, los síntomas son la consecuencia de grandes inóculos en espacios cerrados (p. ej., gallineros, cuevas) o de exposiciones prolongadas (p. ej., acampadas en terrenos contaminados, cortar madera en descomposición). La mediana del tiempo de incubación es de 14 días. Los pródromos son inespecíficos y consisten generalmente en síntomas seudogripales: cefalea, fiebre, dolor torácico, tos y mialgias. La hepatoesplenomegalia tiene lugar con mayor frecuencia en bebés y niños de corta edad. Las infecciones sintomáticas pueden asociarse a dificultad respiratoria e hipoxia intensas, por lo que pueden requerir intubación, ventilación y tratamiento con corticoides. La enfermedad pulmonar aguda puede presentarse también como una enfermedad prolongada (10 días a 3 semanas), que cursa con pérdida de peso, disnea, fiebre elevada, astenia y cansancio. En el 10% de los pacientes, la infección se presenta como un cuadro similar a la sarcoidosis, con artritis o artralgia, eritema nodoso, queratoconjuntivitis, iridociclitis y pericarditis. La pericarditis, con derrame pericárdico y pleural, es una afección benigna autolimitada que aparece debido a una reacción inflamatoria a la enfermedad mediastínica adyacente. Los derrames son exudativos y el microorganismo pocas veces puede cultivarse a partir del líquido. La mayoría de los niños con enfermedad pulmonar aguda tienen radiografías de tórax normales. Quienes presentan síntomas muestran típicamente una bronconeumonía de aspecto parcheado; pueden presentar o no adenopatías hiliares (fig. 238-1). En niños de corta edad, las lesiones pulmonares (neumonías) pueden coalescer. Las calcificaciones focales o múltiples, en perdigonada, se observan en pacientes convalecientes de infecciones pulmonares agudas.

Una respuesta exagerada del huésped frente a los antígenos fúngicos en el interior del parénquima pulmonar o en los ganglios hiliares da lugar a complicaciones torácicas en la histoplasmosis pulmonar aguda. Los histoplasmomas son lesiones de origen parenquimatoso y suelen ser asintomáticas. Estas lesiones con aspecto de fibroma son habitualmente solitarias y calcificadas en forma concéntrica. De forma excepcional, estas lesiones pueden producir una broncolitiasis asociada a expectoración de «piedras», sibilancias y hemoptisis. En regiones endémicas, estas lesiones pueden parecerse a tumores parenquimatosos y en ocasiones se diagnostican tras la biopsia pulmonar. Los granulomas mediastínicos se forman cuando las adenopatías hiliares reactivas coalescen y forman un conglomerado. Aunque suelen ser asintomáticos, los granulomas de gran

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Baddley JW, Andes DR, Marr KA, et al: Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis, *Clin Infect Dis* 50:1559-1567, 2010.

Bueid A, Howard SJ, Moore CB, et al: Azole antifungal resistance in *Aspergillus fumigatus*: 2008 and 2009, *J Antimicrob Chemother* 65:2116-2118, 2010.

Castagnola E, Furfaro E, Caviglia I, et al: Performance of the galactomannan antigen detection test in the diagnosis of invasive aspergillosis in children with cancer or undergoing haemopoietic stem cell transplantation, *Clin Microbiol Infect* 16:1197-1203, 2010.

Cunha C, Aversa F, Lacerda JF, et al: Genetic PTX3 deficiency and aspergillosis in stem-cell transplantation, *N Engl J Med* 370:421-432, 2014.

Desai R, Ross LA, Hoffman JA: The role of bronchoalveolar lavage galactomannan in the diagnosis of pediatric invasive aspergillosis, *Pediatr Infect Dis J* 28:283-286, 2009.

Friberg LE, Ravva P, Karlsson MO, et al: Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults, *Antimicrob Agents Chemother* 56:3032-3042, 2012.

Groppo ER, El-Sayed IH, Aiken AH, et al: Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137:1005-1010, 2011.

Herbrecht R: Roedlich MN: Earlier diagnosis of angioinvasive pulmonary mold disease: is computed tomography pulmonary angiography a new step? *Clin Infect Dis* 54:617-620, 2012.

Jacobs F, Selleslag D, Aoun M, et al: An observational efficacy and safety analysis of the treatment of acute invasive aspergillosis using voriconazole, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31:1173-1179, 2012.

Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al: Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) database, *Clin Infect Dis* 50:1091-1100, 2010.

Kourkoumpetis TK, Desalermos A, Muhammed M, et al: Central nervous system aspergillosis, *Medicine (Baltimore)* 91:328-336, 2012.

Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, et al: Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007), *Clin Microbiol Infect* 17:1882-1889, 2011.

McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN, et al: Mold infections of the central nervous system, *N Engl J Med* 371:150-160, 2014.

Pascual A, Csajka C, Buclin T, et al: Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections, *Clin Infect Dis* 55:381-390, 2012.

Stanzani M, Battista G, Sassi C, et al: Computed tomographic pulmonary angiography for diagnosis of invasive mold diseases in patients with hematological malignancies, *Clin Infect Dis* 54:610-616, 2012.

Steinbach WJ: Pediatric invasive aspergillosis, *Pediatr Infect Dis J* 29(10):964-965, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 238-1 Radiografía de un niño de 8 años con histoplasmosis pulmonar aguda; se observa un aumento de tamaño hiliar con infiltrados bilaterales. (*De Fischer GB, Mocelin H, Severo CB y cols.: Histoplasmosis in children.* Paeditr Respir Rev *10:172-177, 2009, fig. 1.*)

tamaño pueden comprimir las estructuras mediastínicas, produciendo síntomas de obstrucción esofágica, bronquial o de la vena cava. La extensión local y la necrosis pueden provocar pericarditis o derrame pleural. La fibrosis mediastínica es una complicación infrecuente de los granulomas mediastínicos y representa una reacción fibrosa incontrolada desde los ganglios hiliares. Las estructuras mediastínicas se encuentran atrapadas por una masa fibrosa, dando lugar a sintomatología obstructiva. Se ha descrito la aparición de un síndrome de la cava superior, obstrucción de venas pulmonares con síndrome similar a la estenosis mitral y obstrucción de la arteria pulmonar con insuficiencia cardíaca congestiva. La disfagia se asocia a la compresión esofágica, mientras que un síndrome compuesto por tos, sibilancias, hemoptisis y disnea acompaña a la obstrucción bronquial.

La **histoplasmosis pulmonar crónica** es una infección oportunista en pacientes adultos con enfisema centrolobular. Esta entidad es rara en niños.

La **histoplasmosis diseminada progresiva** supone el 10% de los casos de histoplasmosis y afecta a lactantes y personas inmunodeprimidas**.** La enfermedad diseminada infantil tiene lugar casi exclusivamente en niños <2 años debido a la inmadurez relativa del sistema inmunitario celular y sigue a la infección pulmonar primaria. La mortalidad de la histoplasmosis diseminada progresiva sin tratamiento es del 100%. La fiebre es el signo más habitual y se puede prolongar durante semanas o meses antes de que se diagnostique la enfermedad. La mayoría de los pacientes presenta hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, anemia y trombocitopenia. Pueden presentar neumonía y pancitopenia. Algunos pacientes desarrollan ulceraciones de las mucosas y lesiones cutáneas, como nódulos, úlceras y pápulas similares al molusco. La mitad de los lactantes infectados tienen un déficit transitorio de linfocitos T y muchos de ellos, una hiperglobulinemia también transitoria. Suele observarse una elevación de los reactantes de fase aguda e hipercalcemia, pero no son específicos de la histoplasmosis diseminada. Aunque las radiografías de tórax son normales en más de la mitad de estos niños, con frecuencia pueden identificarse levaduras en el examen de la médula ósea.

Los niños inmunodeprimidos (enfermos oncológicos, receptores de trasplante de órganos o con infección por VIH) presentan un mayor riesgo de sufrir una histoplasmosis diseminada. En niños no infectados por VIH, la enfermedad diseminada se presenta con fiebre de origen desconocido, pérdida de peso, linfadenopatías y lesiones pulmonares intersticiales. La infección extrapulmonar es característica de la enfermedad diseminada, pudiendo incluir lesiones osteolíticas, úlceras orofaríngeas, enfermedad de Addison, meningitis, coriorretinitis multifocal, infección cutánea y endocarditis. Puede observarse una elevación de los marcadores de función hepática y de la concentración sérica de enzima conversiva de angiotensina.

La histoplasmosis diseminada en un paciente con infección por VIH es definitoria de SIDA. La enfermedad diseminada a menudo está precedida o seguida de otra infección oportunista en este grupo poblacional. Los pacientes infectados por VIH con un riesgo más alto de contraer una histoplasmosis diseminada son aquéllos con antecedentes de exposición a deposiciones de aves o guano de murciélagos, sin tratamiento antirretroviral previo y sin antecedentes de profilaxis antifúngica. En la mayoría de los pacientes, se observa fiebre y pérdida de peso. En la mayoría también se desarrolla una afección pulmonar; de forma menos constante puede aparecer hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, exantema y meningoencefalitis. Se ha identificado un síndrome parecido a la sepsis en un pequeño número de pacientes infectados por VIH con histoplasmosis diseminada, caracterizado por la aparición rápida de conmoción, insuficiencia multiorgánica y coagulopatía. Se ha descrito un síndrome hemofagocítico en pacientes inmunodeprimidos con histoplasmosis diseminada grave, así como la transmisión transplacentaria de *H. capsulatum* en madres inmunodeprimidas.

DIAGNÓSTICO

Histoplasma suele crecer en 6 semanas en agar Sabouraud a 25 °C. La identificación de los macroconidios tuberculados permite establecer sólo un diagnóstico de sospecha, porque *Sepedonium* también forma estructuras similares. Es necesario realizar una prueba de confirmación con una sonda de ADN quimioluminiscente para *H. capsulatum* para lograr una identificación definitiva. El aislamiento de *H. capsulatum* mediante cultivos difiere según la forma de infección. En huéspedes normales con histoplasmosis pulmonar aguda, sintomática o no, raramente se obtienen cultivos de esputo que además pueden no ser positivos; los cultivos del lavado broncoalveolar tienen una rentabilidad diagnóstica un poco mayor que los esputos. Los cultivos de esputos son positivos en el 60% de los adultos con histoplasmosis pulmonar crónica. La levadura se puede recuperar a partir de la sangre o de la médula ósea en >90% de los pacientes con histoplasmosis diseminada progresiva. Los hemocultivos son estériles en pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda, y los cultivos de cualquier localización suelen ser estériles en tejidos de los pacientes con la variante sarcoide de la enfermedad. Pueden observarse levaduras histológicamente en tejidos de pacientes con formas complicadas de la enfermedad pulmonar aguda (histoplasmoma, granuloma mediastínico y fibrosis mediastínica). El tejido debería teñirse con metenamina argéntica o ácido peryódico de Schiff, y la levadura puede observarse dentro o fuera de los macrófagos. La tinción de Wright de muestras de sangre periférica puede revelar elementos fúngicos dentro de los leucocitos. La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real se ha usado en tejido de biopsia incrustado en parafina y fijado en formalina, y posee una sensibilidad analítica de al menos 6 pg/mm^3 de ADN extraído de tejido y una sensibilidad y una especificidad clínica del 88,9% y el 100%, respectivamente. Aunque aún no están disponibles, los métodos moleculares pueden proporcionar a la larga un diagnóstico más preciso y precoz.

La detección del antígeno polisacárido fúngico por radioinmunoanálisis es la técnica más asequible en pacientes con sospecha de histoplasmosis diseminada progresiva. En pacientes infectados por VIH, así como en otros con riesgo de enfermedad diseminada, el antígeno asociado a histoplasma puede identificarse en orina, sangre o líquido del lavado broncoalveolar en >90% de los casos. Se ha demostrado que la antigenuria guarda relación con la gravedad de la histoplasmosis diseminada. La probabilidad de hospitalización era de 2,75 y la necesidad de cuidados intensivos era de 3,11 si el antígeno tenía un valor de 19 ng/ml o más. Además, la antigenuria estaba presente en el 83% de los pacientes con enfermedad aguda y en el 30% de los pacientes con enfermedad pulmonar subaguda. Puede haber falsos positivos en el análisis del antígeno urinario en pacientes con *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis* y *posadasii, Paracoccidioides brasiliensis* y *Penicillium marneffei.* Es posible encontrar resultados falsos positivos en el análisis del antígeno sérico con el factor reumatoide y el tratamiento con globulina antitimocito de conejo. La detección antigénica mediante enzimoinmunoanálisis (EIA) presenta una sensibilidad comparable y mejor especificidad, aunque su disponibilidad es limitada; sin embargo, tanto el radioinmunoanálisis como el EIA son más sensibles cuando se

booksmedicos.org

analiza la orina en lugar del suero. El suero, la orina y el líquido obtenido por lavado broncoalveolar de pacientes con infecciones pulmonares agudas o crónicas pueden mostrar resultados variables en cuanto a la detección del antígeno. La detección seriada de antígenos en pacientes con enfermedad diseminada es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento.

La seroconversión sigue siendo útil en el diagnóstico de la histoplasmosis pulmonar aguda, de sus complicaciones y de la enfermedad pulmonar crónica. Los anticuerpos séricos frente a antígenos asociados a levaduras y micelios se miden clásicamente a través de fijación de complemento. Aunque se encuentran títulos >1:8 en >80% de los pacientes con histoplasmosis, los títulos ≥1:32 son mucho más significativos para el diagnóstico de infección reciente. Con frecuencia, los títulos de anticuerpos fijadores de complemento no son significativos en los estadios iniciales de la infección y no se positivizan hasta 4-6 semanas tras la exposición. Un incremento de 4 veces de los títulos frente a la fase de levadura o micelial, o un título aislado ≥1:32 aporta una evidencia que sugiere una infección activa. Los títulos de fijación de complemento pueden ser falsamente positivos en pacientes con otras micosis sistémicas, como *Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides immitis,* y falsamente negativos en pacientes inmunodeprimidos. La detección de anticuerpos por inmunodifusión es menos sensible, pero más específica que la fijación de complemento, y se usa para confirmar aquellos títulos positivos de esta última técnica que sean dudosos. La máxima sensibilidad para las pruebas de anticuerpos se consigue combinando la fijación del complemento con las pruebas de inmunodifusión. Las pruebas cutáneas son útiles sólo en estudios epidemiológicos, debido a que la reactividad cutánea dura toda la vida y la inyección intradérmica puede provocar una respuesta inmunitaria en personas por lo demás seronegativas.

TRATAMIENTO

El tratamiento antifúngico no está justificado en personas con histoplasmosis pulmonar aguda asintomática o ligeramente sintomática. Debe considerarse el uso de itraconazol o de fluconazol oral en pacientes con infecciones pulmonares agudas que no mejoren clínicamente en 1 mes. En adultos, el itraconazol es superior al fluconazol para el tratamiento de la histoplasmosis en adultos. Los pacientes con histoplasmosis pulmonar primaria o reexposición y que desarrollen hipoxia, o que requieran ventilación asistida deben recibir anfotericina B (0,7-1 mg/kg/día) o un complejo lipídico de anfotericina B (3-5 mg/kg/día) hasta su mejoría; también se recomienda continuar el tratamiento con itraconazol oral (5-10 mg/kg/día en 2 dosis divididas sin superar los 400 mg/día) durante un mínimo de 12 semanas. No se prefieren las preparaciones lipídicas de anfotericina. Los enfermos con síntomas obstructivos graves causados por afectación granulomatosa del mediastino pueden tratarse secuencialmente, primero con anfotericina B y después con itraconazol durante 6-12 meses. Los pacientes con enfermedad mediastínica más leve pueden tratarse con itraconazol oral en solitario. Algunos expertos recomiendan que la cirugía se reserve para aquellos pacientes que no mejoren tras un mes de tratamiento intensivo con anfotericina B. La enfermedad de aspecto sarcoide, con o sin pericarditis, puede tratarse con antiinflamatorios no esteroideos durante 2-12 semanas.

La anfotericina B sigue siendo la piedra angular del tratamiento en lactantes con histoplasmosis diseminada progresiva. En un estudio, el tratamiento secuencial con anfotericina B y ketoconazol oral durante 3 meses permitió la curación del 88% de los pacientes. De modo alternativo, la anfotericina B (1 mg/kg/día), o su complejo lipídico, puede administrarse de forma aguda durante 4-6 semanas, o bien la anfotericina B (1 mg/kg/día) durante 2-4 semanas seguida de itraconazol oral (5-10 mg/kg/día en dos dosis divididas) como tratamiento de mantenimiento durante 3 meses, dependiendo de la variación de los niveles antigénicos de *Histoplasma.* En los pacientes con enfermedad grave, inmunosupresión o síndromes de inmunodeficiencia primaria, puede requerirse un tratamiento más prolongado. Se recomienda monitorizar la concentración sanguínea de itraconazol durante el tratamiento, con el fin de lograr una concentración ≥1 μg/ml, pero <10 μg/ml para evitar la posible toxicidad del fármaco. También se recomienda monitorizar los niveles antigénicos en orina durante el tratamiento y durante 12 meses después de haberlo acabado para asegurar la curación. En general, el complejo lipídico de anfotericina B puede administrarse a los niños más graves que no toleran las preparaciones clásicas del fármaco. Los azoles más nuevos (voriconazol y posaconazol) no se han estudiado lo suficiente en el tratamiento de la histoplasmosis y en la actualidad no se recomiendan.

Las recidivas son frecuentes en pacientes infectados por VIH con histoplasmosis diseminada progresiva. En la actualidad, se recomienda un tratamiento de inducción con anfotericina B o complejos lipídicos de anfotericina B. Es necesario también un tratamiento de supresión de por vida, con itraconazol diario (5 mg/kg/día hasta una dosis de 200 mg/día en adultos). En niños infectados por VIH con inmunodepresión grave y que viven en regiones endémicas, puede emplearse itraconazol (2-5 mg/kg cada 12-24 h) de forma profiláctica. Hay que procurar evitar las interacciones entre los antifúngicos azólicos y los inhibidores de la proteasa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 239

Blastomicosis (*Blastomyces dermatitidis*)

Gregory M. Gauthier y Bruce S. Klein

ETIOLOGÍA

Blastomyces dermatitidis pertenece a un grupo de hongos que presentan dimorfismo térmico. En el suelo (22-25 °C) estos hongos crecen en forma de mohos y producen esporas, que son las partículas infecciosas. Tras removerse el suelo, los micelios aerosolizados se fragmentan y las esporas se inhalan a los pulmones (37 °C), se convierten en levaduras patógenas y causan infección.

EPIDEMIOLOGÍA

B. dermatitidis causa enfermedades en niños inmunocompetentes e inmunodeprimidos. Sólo el 2-13% de los casos de blastomicosis se producen en la población pediátrica (promedio de edad: 9,1-11,5 años; intervalo 19 días a 18 años). La blastomicosis neonatal y en el lactante es infrecuente. En Norteamérica, la distribución geográfica de los casos de blastomicosis se limita al medio oeste, los estados centrales y orientales del sur de EE.UU. y las partes de Canadá que circundan los Grandes Lagos y el valle del río San Lorenzo. En estas regiones geográficas, varias zonas son hiperendémicas para blastomicosis (p. e., condados de Marathon y Vilas en Winsconsin; Washington Parish, Luisiana; zonas central y meridional de Misisipi; Kenora, Ontario). Fuera de Estados Unidos se han publicado casos en África (unos 100 casos) e India (<12 casos). *B. dermatitidis* no es endémico en Oriente Medio, Centroamérica, Sudamérica, Europa, Asia o Australia. En Norteamérica, *B. dermatitidis* crece en nichos ecológicos caracterizados por suelos arenosos que tienen vegetación en descomposición con un pH ácido y que están cerca del agua. La mayoría de las infecciones por este hongo son esporádicas, aunque se han descrito 15 brotes y la mayoría en poblaciones pediátricas. Los brotes se han asociado a actividades al aire libre (acampadas, senderismo, pesca); no obstante, algunos brotes carecen de factores de riesgo identificables aparte de la situación geográfica. La gravedad de la infección se ve influida por el tamaño del inóculo inhalado y la integridad del sistema inmunitario del paciente. Aquellos que corren riesgo de desarrollar una infección grave o diseminada son los individuos inmunodeprimidos por trasplante de órganos sólido, con SIDA o con inhibidores del factor alfa de necrosis tumoral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Adderson EE: Histoplasmosis in a pediatric oncology center, *J Pediatr* 144:100-106, 2004.

Assi MA, Sandid MS, Baddour LM, et al: Systemic histoplasmosis a 15 year retrospective institutional review of 111 patients, *Medicine (Baltimore)* 86(3): 162-169, 2007.

Bracca A, Tosello ME, Girardini JE, et al: Molecular detection of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* in human clinical samples, *J Clin Microbiol* 41: 1753-1755, 2003.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Histoplasmosis in a state where it is not known to be endemic–Montana, 2012-2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:834-837, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Outbreak of histoplasmosis among travelers returning from El Salvador—Pennsylvania and Virginia, 2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:1349-1352, 2008.

Fischer GB, Mocelin H, Severo CB, et al: Histoplasmosis in children, *Paediatr Respir Rev* 10:172-177, 2009.

Guedes HL, Guimaraes AJ, Muniz Mde M, et al: PCR assay for identification of *Histoplasma capsulatum* based on the nucleotide sequence of the M antigen, *J Clin Microbiol* 41:535-539, 2003.

Hage C, Ribes J, Wengenack N, et al: A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis, *Clin Infect Dis* 53:448-454, 2011.

Hajjeh RA, Pappas PG, Henderson H, et al: Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in HIV infected persons, *HIV AIDS (Auckl)* 32: 1215-1220, 2001.

Haselow DT, Safi H, Holcomb D, Arkansas Department of Health, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): et al: Histoplasmosis associated with a bamboo bonfire–Arkansas, October 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:165-168, 2014.

Kauffman CA: Histoplasmosis: a clinical and laboratory update, *Clin Microbiol Rev* 20:115-132, 2007.

Koepsell S, Hinrichs S, Iwen P: Applying a real-time PCR assay for *Histoplasma capsulatum* to clinically relevant formalin-fixed paraffin-embedded human tissue, *J Clin Microbiol* 50:3395-3397, 2012.

McLeod DSA, Mortimer RH, Perry-Keene DA, et al: Histoplasmosis in Australia, *Medicine (Baltimore)* 90:61-68, 2011.

Odio CM, Navarrete M, Carillo JM, et al: Disseminated histoplasmosis in infants, *Pediatr Infect Dis J* 18:1065-1068, 1999.

Swartzentruber S, Rhodes L, Kurkjian K, et al: Diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by antigen detection, *Clin Infect Dis* 49:1878-1882, 2009.

Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al: Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 45:807-825, 2007.

Wheat J, Hafner R, Wulfsohn M, et al: Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID Clinical Trials and Mycoses Study Group Collaborators, *Ann Intern Med* 118:610-616, 1993.

Wheat LJ, Kauffman CA: Histoplasmosis, *Infect Dis Clin North Am* 17:1-19, 2003.

Whitt SP, Koch GA, Fender B, et al: Histoplasmosis in pregnancy: case series and report of transplacental transmission, *Arch Intern Med* 164:454-458, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PATOGENIA

La capacidad de los fragmentos de los micelios y de las esporas de convertirse en levadura a partir de las esporas en el pulmón es el fenómeno fundamental en la patogenia de la infección por *B. dermatitidis* y de otros hongos dimórficos. Esta conversión, conocida como fase de transición, permite que *B. dermatitidis* evada al sistema inmunitario del huésped y origine la infección. En la forma de levadura, *B. dermatitidis* produce BAD-1 (adhesina-1 de *Blastomyces*; antigua WI-1), un factor de virulencia esencial que aparece en la pared celular que se segrega al medio extracelular y que se vuelve a unir a la quitina de la pared del hongo. BAD-1 estimula la unión de la levadura a los macrófagos en los alveolos pulmonares, bloquea el depósito de complemento en la superficie celular, se une al calcio y suprime la producción de citocinas proinflamatorias, como el factor alfa de necrosis tumoral, en el huésped.

La fase de transición del moho a la levadura es un fenómeno complejo que implica una modificación de la composición de la pared celular, el metabolismo, la señalización intracelular y la expresión génica. En *B. dermatitidis,* esta transición está regulada, en parte, por una histidina cinasa denominada *DRK1* (cinasa-1 reguladora del dimorfismo). Esta cinasa controla no sólo la conversión del moho en una levadura, sino también la producción de esporas, la composición de la pared celular y la expresión de *BAD-1*; la pérdida de la expresión de *DRK1* debido a la alteración del gen convierte a *B. dermatitidis* en avirulento en un modelo murino de blastomicosis.

La fase de transición es reversible, y después de un descenso en la temperatura desde 37 °C a 22 °C, el moho *B. dermatitidis* se convierte en levadura productora de esporas. El crecimiento como moho favorece la supervivencia en el suelo, permite la reproducción sexual para potenciar la diversidad genética y facilita la transmisión a los nuevos huéspedes. La transición de moho a levadura está influenciada por *SREB* (represor de la biosíntesis de sideróforos en *Blastomiyces*), que codifica un factor de transcripción. La falta de *SREB* condiciona la falta de conversión hacia mohos.

Para poder controlar eficazmente la infección por *B. dermatitidis* es preciso que los sistemas de inmunidad innata y adaptativa funcionen con normalidad; la inmunidad humoral es indispensable. Los macrófagos y los neutrófilos son capaces de ingerir y destruir conidios de *B. dermatitidis.* Por el contrario, las levaduras son escasamente destruidas por macrófagos inactivados, son resistentes a especies de oxígeno reactivas y suprimen la producción de óxido nítrico. La inmunidad adaptativa está mediada por linfocitos T (Th1 y Th17), que activan a los macrófagos y los neutrófilos para facilitar la eliminación de la infección. Después de ésta, la inmunidad celular contra *B. dermatitidis* puede durar al menos 2 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la blastomicosis son heterogéneas y consisten en infección subclínica, neumonía sintomática y enfermedad diseminada. La enfermedad clínica se desarrolla de 3 semanas a 3 meses después de la exposición a *B. dermatitidis.* Se estima que las infecciones asintomáticas o subclínicas ocurren en el 50% de los pacientes.

La manifestación clínica más común de la blastomicosis es la neumonía, que puede ir desde aguda a crónica. Los síntomas agudos simulan una neumonía extrahospitalaria y consisten en fiebre, disnea, tos, dolor torácico y malestar general. Los pacientes con una carga infecciosa abrumadora pueden tener insuficiencia respiratoria, incluyendo un síndrome de dificultad respiratoria aguda. Las pruebas de imagen del tórax suelen mostrar una consolidación del espacio aéreo, lo que puede implicar a los lóbulos superiores o inferiores. Otras características radiográficas son los patrones nodular, reticulonodular y miliar. Las adenopatías hiliares y los derrames pleurales son poco comunes. Debido a que las características clínicas y radiográficas pueden simular una neumonía bacteriana, los pacientes pueden ser tratados erróneamente con antibióticos, lo que causa la progresión de la enfermedad. Los pacientes con neumonía subaguda o crónica presentan fiebre, escalofríos, sudores nocturnos, tos, pérdida de peso, hemoptisis, disnea y dolor torácico. En la radiografía de tórax pueden observarse consolidación del espacio aéreo, lesiones ocupantes de espacio o enfermedad cavitaria. Estas características pueden simular una tuberculosis o un cáncer.

La **blastomicosis extrapulmonar** afecta sobre todo a la piel o el hueso, pero puede afectar a casi cualquier órgano. La incidencia de la enfermedad extrapulmonar en niños oscila entre el 38-50%, similar a la tasa en adultos (25-40%). La piel es el sitio más común de blastomicosis extrapulmonar, que suele deberse a la diseminación hematógena. La inoculación directa de *B. dermatitidis* en la piel por un traumatismo o un accidente de laboratorio puede causar una blastomicosis cutánea primaria. Las manifestaciones cutáneas consisten en placas, pápulas, úlceras, nódulos y lesiones verrugosas. El eritema nodoso es infrecuente en la blastomicosis. La diseminación de *B. dermatitidis* provoca destrucción lítica, dolor, inflamación de partes blandas, formación de fístulas y úlceras. Los huesos afectados con más frecuencia son costillas, cráneo, columna y huesos largos. Los pacientes con osteomielitis con frecuencia tienen manifestaciones pulmonares o cutáneas de blastomicosis. La osteomielitis vertebral puede complicarse con absceso paravertebral, abscesos en el psoas y hundimiento de cuerpos vertebrales. La extensión de una osteomielitis de hueso largo puede dar lugar a una fractura patológica o a artritis séptica. La blastomicosis genitourinaria se produce en el 10-30% de los adultos, pero es infrecuente en niños.

La blastomicosis del sistema nervioso central (SNC) se presenta en <10% de los pacientes inmunocompetentes y puede causar un absceso cerebral o meningitis. Algunos pacientes con blastomicosis del SNC tienen una enfermedad muy diseminada. Los síntomas consisten en cefalea, alteración del nivel de consciencia, amnesia, crisis comiciales, déficit de pares craneales y déficits neurológicos focales. Las complicaciones consisten en hidrocefalia, herniación cerebral, infartos, panhipopituitarismo, debilidad residual y rendimiento escolar escaso. La punción lumbar muestra leucocitosis con predominio de linfocitos, proteínas elevadas y glucosa baja. El crecimiento de *B. dermatitidis* en cultivo del líquido cefalorraquídeo ocurre en menos del 50% de los pacientes afectados.

La blastomicosis puede complicar el embarazo, y la información clínica se limita a casos clínicos. La infección diseminada con afectación de pulmones, piel y hueso es frecuente. La propagación de la infección a la placenta se ha documentado en exámenes anatomopatológicos; sin embargo, aún se desconoce la frecuencia de la blastomicosis placentaria. La transmisión de *B. dermatitidis* al feto puede implicar una transmisión transplacentaria o la aspiración de secreciones vaginales infectadas. Aunque hay pocos datos clínicos, la blastomicosis durante el embarazo no parece aumentar el riesgo de malformaciones congénitas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de blastomicosis requiere un alto índice de sospecha, debido a que las manifestaciones clínicas y radiológicas pueden simular otras enfermedades, como neumonía extrahospitalaria, tuberculosis y neoplasias malignas. La blastomicosis debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes con neumonía que viven o visitan áreas en las que este patógeno es endémico, no responden a los antibióticos, o que tienen lesiones crónicas de la piel u osteomielitis. Debe obtenerse una anamnesis meticulosa relativa a riesgos de exposición (p. ej., canoa, senderismo, pesca, zonas al aire libre, exploración de aguas bravas, remodelaciones de la casa, cercanía a trabajos de construcción en carreteras o de centros comerciales, uso de leña apilada para hornos de madera). Además, también debe asegurarse la salud de las mascotas familiares, como los perros, ya que la **enfermedad canina** puede ser un precursor de infección en seres humanos. La incidencia de blastomicosis en perros es 10 veces más frecuente que en seres humanos, y la infección canina sugiere una fuente de exposición frecuente.

El crecimiento de *B. dermatitidis* en el cultivo de esputo, piel, huesos u otras muestras clínicas proporciona un diagnóstico definitivo. Las muestras de esputo deben teñirse con hidróxido de potasio al 10% o blanco calcoflúor. La anatomía patológica muestra la infiltración de neutrófilos, con granulomas no caseificantes (piogranulomas). La levadura *B. dermatitidis* en muestras tisulares puede visualizarse usando la tinción de metenamina de Gomori argéntica o de ácido periódico de Schiff (PAS). Las levaduras tienen 8-20 μm de tamaño, cuentan con una doble pared celular refringente y presentan gemaciones de base amplia.

Los métodos serológicos deben simultanearse con los frotis micóticos y los cultivos para facilitar el diagnóstico de blastomicosis. El desarrollo de una prueba para antígeno de *Blastomyces* ha reemplazado a métodos serológicos insensibles, como la fijación del complemento y la inmunodifusión. Para realizar la prueba de antígeno a *Blastomyces* pueden obtenerse muestras de orina, suero, líquido cefalorraquídeo y de líquido broncoalveolar. La prueba de antígeno urinario de *Blastomyces* tiene una sensibilidad del 85,1-92,9%; sin embargo, presenta reacciones

booksmedicos.org

cruzadas por la infección con otros hongos dimórficos, como *Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis* y *Penicillium marneffei,* lo que reduce su especificidad al 76,9-79%. Se ha desarrollado una prueba de anticuerpo contra la proteína BAD1, con una sensibilidad del 87,8% y una especificidad del 94-99%. La combinación del antígeno y el anticuerpo contra BAD1 puede incrementar la sensibilidad diagnóstica al 97,6%.

TRATAMIENTO

El tratamiento antifúngico depende de la gravedad de la infección, la afectación del sistema nervioso central, la integridad del sistema inmunitario del huésped y la gestación. Todas las personas diagnosticadas de blastomicosis deberían recibir tratamiento antimicótico. Los recién nacidos con blastomicosis deben tratarse con anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día). Los niños con infección leve o moderadamente grave pueden tratarse con itraconazol (10 mg/kg/día, máximo 400 mg/día) durante 6-12 meses. Los niños con enfermedad grave o inmunodeficiencia subyacente deben recibir anfotericina B desoxicolato (0,7-1 mg/kg/día), o en formulación lipídica (3-5 mg/kg/día), hasta que haya una mejoría clínica, por lo general, 7-14 días, y luego itraconazol (10 mg/kg/día, máximo 400 mg/día) durante un total de 12 meses. La blastomicosis del sistema nervioso central requiere un tratamiento con una formulación lipídica de anfotericina B en dosis de 5 mg/kg/día durante 4-6 semanas seguido de itraconazol, fluconazol o voriconazol durante ≥12 meses.

Para los pacientes que reciben itraconazol, el antifúngico oral de elección, sus niveles séricos deben medirse los primeros 14 días de tratamiento (objetivo ≥1 μg/ml) y las pruebas de función hepática deben monitorizarse periódicamente. Los fármacos antifúngicos azólicos más recientes, voriconazol y posaconazol, son activos frente a *B. dermatitidis*; sin embargo, la experiencia clínica con ellos sigue siendo limitada. Las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) no deberían utilizarse para el tratamiento de la blastomicosis. La determinación seriada de los niveles de antígeno de orina para evaluar la respuesta al tratamiento parece prometedora, pero la utilidad clínica de esta estrategia aún está por determinar.

Todas las mujeres en edad fértil deben someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar un tratamiento con azoles. El itraconazol puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo y el fluconazol puede causar defectos craneofaciales que simulan un síndrome de Antley-Bixler. El voriconazol y el posaconazol causan anomalías esqueléticas en modelos animales. El tratamiento de la blastomicosis en las pacientes embarazadas consiste en anfotericina B lipídica a una dosis de 3-5 mg/kg/día.

En los pacientes tratados con itraconazol, el antimicótico de elección, deben medirse los valores séricos durante los 14 días del tratamiento (objetivo ≥1 μg/ml) y las pruebas funcionales hepáticas deben vigilarse periódicamente. Los azoles de última generación voriconazol y posaconazol poseen actividad frente a *B. dermatitidis*; sin embargo, la experiencia clínica con estos fármacos sigue siendo limitada. Las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) no deben usarse para tratar la blastomicosis. Parecen prometedoras las determinaciones seriadas de la cifra de antígeno urinario para evaluar la respuesta al tratamiento, pero aún está por determinar la utilidad clínica de dicha estrategia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **240**

Coccidioidomicosis *(género Coccidioides)*

Martin B. Kleiman

ETIOLOGÍA

La coccidioidomicosis (fiebre del valle, fiebre de San Joaquín, reumatismo del desierto, granuloma coccidioideo) está causada por *Coccidioides* spp., unos hongos dimórficos que habitan en el suelo. *Coccidioides* spp. crecen en el medio ambiente como formas micélicas que contienen esporas (portadores de artroconidios). En su forma parasitaria, aparecen como esférulas endosporulantes únicas en el tejido infectado. Las 2 especies reconocidas, *C. immitis* y *C. posadasii,* causan enfermedades similares.

EPIDEMIOLOGÍA

Coccidioides spp. habitan en el suelo de regiones áridas. *C. immitis* se encuentra principalmente en el Valle de San Joaquín en California. *C. posadasii* es endémico en regiones del sur de Arizona, Utah, Nevada, Nuevo México, oeste de Texas y en regiones de México, Centroamérica y Sudamérica.

Las migraciones de población a zonas endémicas y el número creciente de personas inmunodeprimidas han hecho que la coccidioidomicosis se convierta en un problema de salud significativo. Las tasas de infección se incrementaron de 2000 a 2007. Cerca de 150.000 nuevos casos de infecciones se producen anualmente en Estados Unidos. La positividad de la prueba cutánea con coccidioidina en estudiantes de 5-7 años en una zona altamente endémica mostró una disminución del 10% al 2% en el período de 58 años que terminó en 2000. Durante el año 2002, 153 niños requirieron hospitalización por coccidioidomicosis, y la infección fue mortal en el 9% de los casos.

La infección se debe a la inhalación de las esporas. La incidencia aumenta durante los períodos ventosos y secos que siguen a las estaciones lluviosas. Los fenómenos sísmicos, excavaciones arqueológicas y otras actividades que alteran los sitios contaminados han causado brotes. No se produce el contagio interpersonal. En raras ocasiones, las infecciones se deben a esporas que contaminan los fómites o que crecen por debajo de yesos o vendajes de heridas de los pacientes infectados. También ha habido casos de infección por un trasplante de órganos de donantes infectados y de la madre al feto o recién nacido. Quienes visiten zonas endémicas pueden infectarse, y el diagnóstico puede retrasarse cuando se evalúan en áreas no endémicas. Las esporas son muy virulentas y *Coccidioides* spp. son patógenos potenciales de bioterrorismo (v. cap. 723).

PATOGENIA

Las esporas inhaladas llegan a los bronquiolos terminales, donde se transforman en esférulas tabicadas que resisten la fagocitosis y en las que se desarrollan muchas endosporas. Las endosporas liberadas se transforman en esférulas nuevas y el proceso da lugar a un foco agudo de infección. Las endosporas también pueden diseminarse por vía linfática o hematógena. Al final, predomina una reacción granulomatosa. Tanto la recuperación como la protección frente a la reexposición dependen de una inmunidad celular eficaz.

Los niños con inmunodeficiencias primarias congénitas pueden correr más riesgo de infección; entre estos trastornos están el déficit de interleucina-12Rβ1, el déficit de interferón-γR1 y las mutaciones STAT1 de ganancia de función.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico (fig. 240-1) engloba la enfermedad pulmonar y extrapulmonar. La infección pulmonar se produce en el 95% de los casos y se puede dividir en las infecciones primarias, complicadas y residuales. Alrededor del 60% de las infecciones son asintomáticas. Los síntomas en los niños son más leves que en los adultos. La incidencia de diseminación extrapulmonar en niños se acerca a la de los adultos.

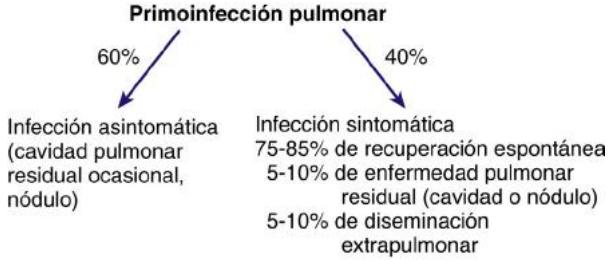

Figura 240-1 Historia natural de la coccidioidomicosis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bariola JR, Perry P, Pappas PG, et al: Blastomycosis of the central nervous system: a multicenter review of diagnosis and treatment in the modern era, *Clin Infect Dis* 50:797-804, 2010.

Chapman SW, Dismukes WE, Proia L, et al: Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 46:1801-1812, 2008.

Connolly P, Hage CA, Bariola JR, et al: *Blastomyces dermatitidis* antigen detection by quantitative enzyme immunoassay, *Clin Vaccine Immunol* 19:53-56, 2012.

Fanella S, Skinner S, Trepman E, et al: Blastomycosis in children and adolescents: a 30-year experience from Manitoba, *Med Mycol* 49:627-632, 2011.

Finkel-Jimenez B, Wuthrich M, Klein BS: BAD1, an essential virulence factor of *Blastomyces dermatitidis*, suppresses host TNF-α production through TGF-β–dependent and –independent mechanisms, *J Immunol* 168:5746-5755, 2002.

Gauthier GM, Sullivan TD, Gallardo SS, et al: SREB, a GATA transcription factor that directs disparate fates in *Blastomyces dermatitidis* including morphogenesis and siderophore biosynthesis, *PLoS Pathog* 6:e1000846, 2010.

Klein BS, Vergeront JM, Weeks RJ, et al: Isolation of *Blastomyces dermatitidis* in soil associated with a large outbreak of blastomycosis in Wisconsin, *N Engl J Med* 314:529-534, 1986.

Nemecek JC, Wuthrich M, Klein BS: Global control of dimorphism and virulence in fungi, *Science* 312:583-588, 2006.

Pfister JR, Archer JR, Hersil S, et al: Non-rural point source blastomycosis outbreak near a yard waste collection site, *Clin Med Res* 9:57-65, 2011.

Roy M, Benedict K, Deak E, et al: A large community outbreak of blastomycosis in Wisconsin with geographic and ethnic clustering, *Clin Infect Dis* 57:655-662, 2013.

Saccente M, Woods GL: Clinical and laboratory update on blastomycosis, *Clin Microbiol Rev* 23:367-381, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Coccidioidomicosis primaria

El período de incubación es de 1-4 semanas, con un promedio de 10-16 días. Los síntomas iniciales consisten en malestar general, escalofríos, fiebre y sudores nocturnos. El 50-70% de los pacientes tienen molestias torácicas que varían de una opresión leve a un dolor intenso. En ocasiones, se describe la presencia de cefalea y dolor de espalda, o ambos. Se puede observar una erupción fina eritematosa macular o urticarial evanescente y generalizada en los primeros días de infección. Puede haber eritema nodoso (con más frecuencia en las mujeres), y en ocasiones se acompaña de eritema multiforme, generalmente 3-21 días después de la aparición de los síntomas. La asociación clínica de eritema nodoso, fiebre, dolor torácico y artralgias (especialmente en las rodillas y los tobillos) se ha denominado *reumatismo del desierto* y *fiebre del valle*. La exploración del tórax suele ser normal, incluso si hay signos radiográficos. Puede haber matidez a la percusión, roce de fricción o estertores finos, así como derrames pleurales, que pueden llegar a ser lo suficientemente grandes como para comprometer la función respiratoria. Las linfadenopatías hiliares y mediastínicas son frecuentes (fig. 240-2).

Infección pulmonar complicada

Las infecciones complicadas incluyen la neumonía grave y persistente, la coccidioidomicosis primaria progresiva, la enfermedad fibrocavitaria progresiva, las cavidades transitorias que se desarrollan en áreas de consolidación pulmonar y el empiema secundario a la ruptura de una cavidad en el espacio pleural. Algunas cavidades persisten, tienen paredes delgadas, son periféricas y no causan síntomas; a veces hay hemoptisis leve y pocas veces hay una hemorragia grave. En pocas ocasiones, se produce una insuficiencia respiratoria aguda tras una exposición intensa, lo que se asocia con una mortalidad elevada.

Coccidioidomicosis pulmonar residual

En la coccidioidomicosis pulmonar residual existe fibrosis y persistencia de nódulos pulmonares. Los nódulos se encuentran presentes en el 5-7% de las infecciones y requieren a veces diferenciarlos de neoplasias malignas.

Figura 240-2 Radiografía de tórax de un varón de 19 años con coccidioidomicosis primaria aguda. Se observa una linfadenopatía hiliar sobresaliente y un ensanchamiento mediastínico.

Tabla 240-1 Factores de riesgo de mal pronóstico en pacientes con coccidioidomicosis activa

INFECCIONES PRIMARIAS
Infección grave, prolongada (≥6 semanas) o progresiva
FACTORES DE RIESGO DE DISEMINACIÓN EXTRAPULMONAR
Inmunodeficiencia primaria o adquirida (incluidos los pacientes que reciben inhibidores del factor de necrosis tumoral)
Recién nacidos, lactantes, ancianos
Varones (adultos)
Etnicidad filipina, africana, nativa americana o latinoamericana
Última etapa del embarazo y posparto precoz
Título de anticuerpo estandarizado de fijación del complemento >1:16 o título en aumento con síntomas persistentes
Grupo sanguíneo B
Alelo DRBI*1301 del HLA de clase II

Infección diseminada (extrapulmonar)

La diseminación clínicamente aparente se produce en el 0,5% de los pacientes. Su incidencia es mayor en los lactantes, varones, personas con antepasados filipinos, africanos y latinoamericanos, así como en otros países asiáticos. Los trastornos primarios o adquiridos de la inmunidad celular (tabla 240-1) aumentan notablemente el riesgo de diseminación.

Los síntomas suelen ocurrir en los primeros 6 meses de la primoinfección. La fiebre prolongada; la presencia de toxicidad; las lesiones cutáneas, subcutáneas y/o abscesos óseos fríos, así como las lesiones de la laringe pueden anunciar el inicio. Las lesiones cutáneas específicas de los microorganismos tienen una predilección por el área nasolabial y aparecen inicialmente como pápulas, que evolucionan para formar pústulas, placas, abscesos y placas verrugosas. La biopsia de estas lesiones muestra esférulas. La meningitis basilar es la manifestación más común y puede acompañarse de ventriculitis, ependimitis, vasculitis cerebral, abscesos y siringomielia. A menudo hay cefalea, vómitos, meningismo y disfunción de pares craneales. La meningitis no tratada es casi siempre mortal. Las infecciones óseas representan el 20-50% de las manifestaciones extrapulmonares, suelen ser multifocales y pueden afectar a las estructuras adyacentes. La diseminación miliar y la peritonitis pueden simular una tuberculosis.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas inespecíficas tienen una utilidad limitada. El hemograma completo puede mostrar eosinofilia, que puede ser muy intensa en las formas diseminadas.

Cultivo, hallazgos histopatológicos y detección de antígenos

Aunque el cultivo es diagnóstico, sólo es positivo en el 8,3% de las muestras del tracto respiratorio y únicamente en el 3,2% de todas las demás localizaciones. *Coccidioides* se aísla de muestras clínicas en forma de moho portador de esporas, por lo que se debe informar al laboratorio y tomar precauciones especiales cuando se sospecha el diagnóstico. La observación de esférulas endosporulantes en las muestras histopatológicas también es diagnóstica.

Se dispone de un enzimoinmunoanálisis (EIA) cuantitativo (MiraVista Diagnostics) que detecta el galactomanano coccidioideo en la orina y que tiene una especificidad excelente y es positivo en el 70% de los pacientes con infecciones graves. Aunque el EIA puede tener una reacción cruzada con otras micosis endémicas, la interpretación suele ser fácil, porque no hay una superposición geográfica apreciable con las zonas endémicas de otras micosis.

Se debería realizar un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con sospecha de formas diseminadas. Los resultados en la meningitis son similares a los observados con la meningitis tuberculosa (v. cap. 215). Puede haber una pleocitosis eosinofílica. Las tinciones para hongos y el cultivo suelen ser negativos. Los volúmenes de 10 ml en adultos han mejorado el rendimiento del cultivo.

booksmedicos.org

Serología

Las pruebas serológicas proporcionan información diagnóstica valiosa, pero pueden tener resultados falsos negativos en las fases iniciales de las infecciones autolimitadas y en pacientes inmunodeprimidos. Se emplean tres métodos principales: EIA, fijación del complemento (FC) e inmunodifusión (ID). El EIA y la FC es mejor realizarlos en laboratorios de referencia experimentados.

Los anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) específicos alcanzan un nivel detectable en el 50% de los pacientes infectados 1 semana después del inicio y en el 90% de los pacientes infectados hacia las 3 semanas. El EIA es sensible y puede detectar anticuerpos IgM e IgG, es menos específico que otros métodos, y puede ser necesaria la confirmación con ID o FC. Los anticuerpos IgG medidos por FC aparecen entre las semanas 2 y 3, pero pueden tardar varios meses; es preciso realizar análisis de seguimiento si las pruebas son negativas y persiste la sospecha clínica. En presencia de títulos de FC de 1:2 o 1:4, una prueba positiva de IDF puede ayudar a corroborar su significado. Los anticuerpos IgG específicos pueden persistir durante meses, con títulos elevados en proporción a la gravedad de la enfermedad. Unos títulos de FC >1:16 son sugestivos de diseminación. La comparación directa de los resultados de las pruebas de anticuerpos FC (IgG) medidos por diferentes técnicas debe interpretarse con precaución. Los títulos de anticuerpos IgG utilizados para monitorizar la actividad de la enfermedad deben analizarse al mismo tiempo que las muestras de suero tomadas a principios de la enfermedad utilizando la misma metodología.

Los anticuerpos contra *C. immitis* aparecen en el LCR del 95% de los pacientes con meningitis y suele ser diagnósticos. En raras ocasiones, puede haber una «fuga» al LCR en pacientes sin meningitis, pero con altos títulos de IgG en suero. El aislamiento de *Coccidioides* en cultivo de LCR de pacientes con meningitis es poco frecuente, aunque el cultivo de grandes volúmenes de LCR puede mejorar la sensibilidad.

Pruebas de imagen

Durante la primoinfección, la radiografía de tórax puede ser normal o mostrar consolidación, lesiones circunscritas únicas o múltiples, o densidades pulmonares de partes blandas. Suele haber adenopatías hiliares y subcarinales (v. fig. 240-2). Las cavidades tienden a ser de paredes delgadas (fig. 240-3). Los derrames pleurales pueden variar en tamaño. La presencia de lesiones miliares o reticulonodulares son un factor de pronóstico desfavorable. Las lesiones óseas aisladas o múltiples suelen ser líticas y a menudo afectan al hueso esponjoso. Las lesiones pueden afectar a las estructuras adyacentes, y las lesiones vertebrales pueden comprimir la médula.

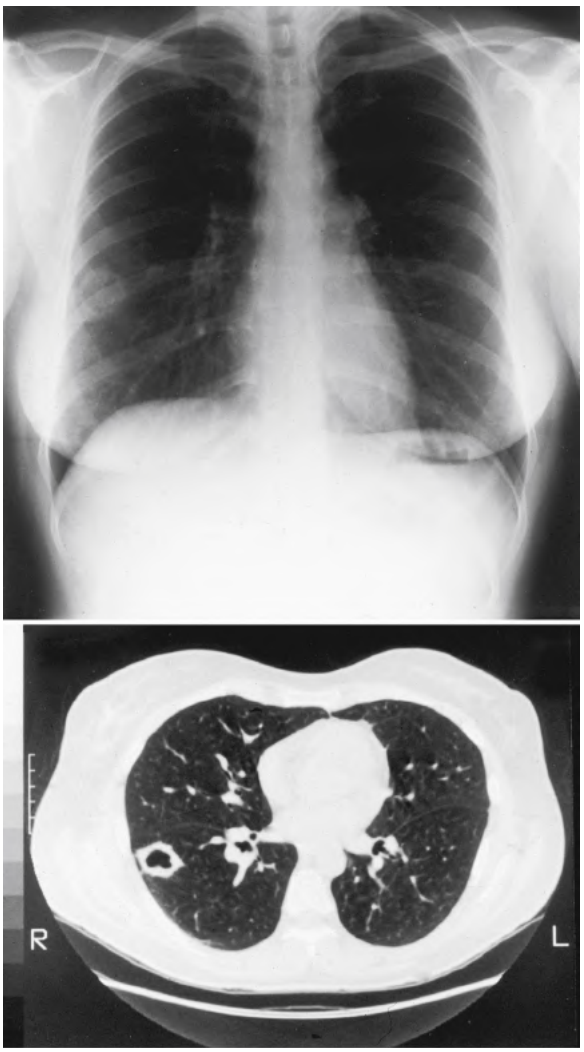

Figura 240-3 **Arriba,** Radiografía de tórax que muestra una lesión cavitaria crónica en el pulmón derecho de una mujer con coccidioidomicosis. **Abajo,** TC que muestra la misma cavidad en el pulmón derecho.

TRATAMIENTO

Se han desarrollado unas directrices terapéuticas de consenso, basadas en los escasos ensayos clínicos rigurosos llevados a cabo y en las opiniones de expertos sobre el tratamiento de la coccidioidomicosis (tabla 240-2). Debe plantearse la consulta con expertos en las zonas de endemicidad cuando se vaya a elaborar un plan terapéutico.

Los pacientes deben seguirse estrechamente, debido a que puede ocurrir una recidiva tardía, sobre todo en los que están inmunosuprimidos o que tienen manifestaciones graves. El tratamiento se recomienda en todos los pacientes infectados por VIH con coccidioidomicosis activa y recuentos de linfocitos CD4 < 250/μl. Después de un tratamiento con éxito, se pueden interrumpir los antifúngicos si el recuento de CD4 es superior a 250/μl, pero debe continuar si se mantiene por debajo de 250/μl y se debe dar por tiempo indefinido en todos los pacientes infectados por VIH con meningitis coccidioidea.

Los tratamientos de primera línea son las preparaciones orales o intravenosas de fluconazol (6-12 mg/kg/día i.v. o v.o.) e itraconazol (5-10 mg/kg/día). Deben monitorizarse los niveles séricos de itraconazol.

La anfotericina B es la alternativa de elección para el tratamiento inicial de infecciones graves. La anfotericina B desoxicolato es más barata que las formulaciones lipídicas y suele tolerarse bien en los niños. Una vez que se alcanza una dosis diaria de anfotericina B desoxicolato de 1-1,5 mg/kg/día, la frecuencia de administración puede reducirse a 3 veces a la semana. La posología total recomendada es de 15-45 mg/kg y depende de la respuesta clínica. Las formulaciones lipídicas de anfotericina se recomiendan para pacientes con insuficiencia renal, los que reciben otros fármacos nefrotóxicos o si la anfotericina B desoxicolato no se tolera. Algunos expertos prefieren la anfotericina liposómica para el tratamiento de infecciones del SNC, ya que alcanza los niveles más altos en el parénquima cerebral. Las preparaciones de anfotericina B no atraviesan la barrera hematoencefálica para tratar con eficacia las infecciones por *Coccidioides* spp., pero pueden enmascarar los signos de meningitis. Las infecciones durante el embarazo deben tratarse con anfotericina B, debido a que los azoles tienen un potencial teratogénico. El voriconazol y el posaconazol se han utilizado con éxito como terapia de rescate en las infecciones que no responden a los fármacos estándar.

Infección pulmonar primaria

La coccidioidomicosis pulmonar primaria se resuelve en el 95% de los pacientes sin factores de riesgo para su diseminación; el tratamiento antifúngico no disminuye la frecuencia de diseminación ni las secuelas pulmonares. Cuando se opta por diferir la terapia antifúngica, se recomienda al paciente que acuda a consulta según sea necesario, a intervalos de 3-6 meses durante 2 años y cuando lo precise.

Los pacientes con síntomas significativos o prolongados son más propensos a beneficiarse de los agentes antifúngicos, pero no existen criterios establecidos en los que basar la decisión. Los indicadores comúnmente utilizados en los adultos se resumen en la tabla 240-2. Un ensayo clínico del tratamiento en adultos con infecciones respiratorias

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 240-2 Indicaciones para el tratamiento de la coccidioidomicosis en adultos

INDICACIÓN	TRATAMIENTO
Neumonía aguda, leve	Observación sin tratamiento antifúngico a intervalos de 1-3 meses durante ≥1 año, algunos expertos recomiendan el tratamiento antifúngico
Pérdida de peso >10%; diaforesis durante más de 3 semanas; infiltrados en al menos la mitad de un pulmón o en partes de ambos pulmones; linfadenopatía hiliar prominente o persistente; títulos de FC >1:16; incapacidad para trabajar, síntomas durante >2 meses	Tratar con un azol a diario durante 3-6 meses, con seguimiento a intervalos de 1-3 meses durante ≥1 año
Neumonía aguda no complicada, circunstancias especiales: inmunosupresión, final del embarazo, ascendencia filipina o africana, edad >55 años, otras enfermedades crónicas (diabetes, enfermedad cardiopulmonar), síntomas durante >2 meses	Tratar con un azol a diario durante 3-6 meses, con seguimiento a intervalos de 1-3 meses durante ≥1 año Tratar con anfotericina B al final del embarazo
Neumonía difusa: los infiltrados reticulonodulares o miliares sugieren una inmunodeficiencia subyacente y posiblemente fungemia, dolor	Tratar inicialmente con anfotericina B si hay una hipoxia significativa o un deterioro rápido, seguida de un azol durante ≥1 año En casos leves, usar un azol durante ≥1 año
Neumonía crónica	Tratar con un azol durante ≥1 año
Enfermedad diseminada, no meníngea	Tratar con un azol durante ≥1 año salvo en los casos graves o con empeoramiento rápido, en los que se recomienda la anfotericina B
Enfermedad diseminada, meníngea	Tratar con fluconazol (algunos añaden anfotericina B intratecal) y tratan de forma indefinida

FC, fijación del complemento.

primarias evaluó los resultados del tratamiento antifúngico prescrito en función de la gravedad y los comparó con un grupo no tratado que tenía síntomas menos graves; sólo se produjeron complicaciones en los pacientes del grupo de tratamiento y únicamente en quienes se interrumpió la medicación. Si se opta por administrar un tratamiento, se recomienda un ciclo de 3-6 meses de fluconazol (6-12 mg/kg/día) o itraconazol (5-10 mg/kg/día).

Neumonía difusa

Las densidades reticulonodulares difusas o los infiltrados miliares, a veces acompañados de una enfermedad grave, pueden aparecer en la fase de diseminación o después de la exposición a un inóculo fúngico de gran tamaño. En este contexto, la anfotericina B se recomienda para el tratamiento inicial, seguida después por la administración prolongada de dosis altas de fluconazol (tabla 240-2).

Infección diseminada (extrapulmonar)

Para la **infección no meníngea** (v. tabla 240-2), el fluconazol y el itraconazol por vía oral son eficaces en el tratamiento de la coccidioidomicosis diseminada que no sea extensa, que no progrese rápidamente y que no haya afectado al SNC. Algunos expertos recomiendan dosis más altas para los adultos de las que se han usado en los ensayos clínicos. Un análisis de subgrupos mostró una tendencia a una mejor respuesta en las infecciones óseas tratadas con itraconazol. La anfotericina B desoxicolato se utiliza como una alternativa, sobre todo si hay un empeoramiento rápido y lesiones en lugares críticos. El voriconazol se ha utilizado con éxito como tratamiento de rescate. La duración óptima del tratamiento con azoles no se ha definido con claridad. Se han producido recidivas tardías después de un tratamiento prolongado y una respuesta clínica favorable.

Meningitis

En la actualidad, el tratamiento con fluconazol oral es la alternativa de elección en la meningitis coccidioidea. En los adultos, algunos expertos aconsejan una posología >400 mg/día. Se ha descrito que el itraconazol, en dosis de 400-600 mg/día en adultos, tiene un efecto comparable. Algunos expertos utilizan anfotericina B por vía intratecal, intraventricular o intracisternal, además de un azol, con la creencia de que la respuesta clínica puede ser más rápida. Los pacientes que responden al azol deben continuar el tratamiento indefinidamente. La hidrocefalia es una complicación común y no siempre es un indicador de fracaso terapéutico. Si fracasa el tratamiento con azoles, está indicado administrar anfotericina B desoxicolato intratecal, con o sin el azol. Se puede producir una vasculitis cerebral, que puede predisponer a isquemia, infarto o hemorragia cerebral. La eficacia de los corticoides a dosis altas no se ha determinado. El tratamiento de rescate con voriconazol ha resultado ser eficaz.

Tratamiento quirúrgico

En las cavidades de localización periférica o si hay hemorragias recidivantes o extensión pleural, la escisión puede ser necesaria. De forma esporádica, puede producirse una fístula broncopleural o una cavitación recidivante como complicaciones quirúrgicas; en raras ocasiones, se puede producir la diseminación de la infección. Se puede plantear un tratamiento perioperatorio por vía intravenosa con anfotericina B. A veces, se precisa el drenaje de los abscesos fríos, la sinovectomía y el legrado o escisión de las lesiones óseas. La administración local y sistémica de la anfotericina B puede emplearse para tratar la enfermedad articular coccidioidea.

PREVENCIÓN

La prevención se basa en la educación sobre las formas de reducir la exposición. Los médicos que ejercen en regiones no endémicas deben incorporar una anamnesis detallada de los viajes al evaluar a pacientes con síntomas compatibles con coccidioidomicosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **241**

Paracoccidioides brasiliensis

Jane M. Gould y Stephen C. Aronoff

ETIOLOGÍA

La paracoccidioidomicosis (blastomicosis sudamericana o brasileña, enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida) es una micosis infrecuente, endémica de Sudamérica, con algunos casos declarados también en

booksmedicos.org

Bibliografía

Ampel NM: The complex immunology of human coccidioidomycosis, *Ann N Y Acad Sci* 1111:245-258, 2007.

Ampel NM, Giblin A, Mourani JP, et al: Factors and outcomes associated with the decision to treat primary pulmonary coccidioidomycosis, *Clin Infect Dis* 48: 172-178, 2009.

Blair J: Approach to the solid organ transplant patient with latent infection and disease caused by *Coccidioides* sp, *Curr Opin Infect Dis* 21:415-420, 2008.

Blair JE: State-of-the-art treatment of coccidioidomycosis skeletal infections, *Ann N Y Acad Sci* 1111:422-433, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Increase in reported coccidioidomycosis–United States, 1998-2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:217-221, 2013.

DiCaudo DJ, Yiannias JA, Laman SD, et al: The exanthem of acute pulmonary coccidioidomycosis, *Arch Dermatol* 142:744-746, 2006.

Durkin M, Connolly P, Kuberski T, et al: Diagnosis of coccidioidomycosis with use of the Coccidioides antigen enzyme immunoassay, *Clin Infect Dis* 47:e69, 2008.

Fisher BT, Chiller TM, Prasad PA, et al: Hospitalizations for coccidioidomycosis at forty-one children's hospitals in the United States, *Pediatr Infect Dis J* 29:243-247, 2010.

Freifeld A, Proia L, Andes D, et al: Voriconazole use for endemic fungal infections, *Antimicrob Agents Chemother* 53:1648-1651, 2009.

Homans JD, Spencer L: Itraconazole treatment of nonmeningeal coccidioidomycosis in children, *Pediatr Infect Dis J* 29:65-67, 2010.

Laniado-Laborin R: Expanding understanding of epidemiology of coccidioidomycosis in the western hemisphere, *Ann N Y Acad Sci* 1111:19-34, 2007.

Levy ER, McCarty JM, Shane AL, et al: Treatment of pediatric refractory coccidioidomycosis with combination voriconazole and caspofung: a retrospective case series, *Clin Infect Dis* 56:1573-1578, 2013.

Mathisen G, Shelub A, Truong J, et al: Coccidioidal meningitis, *Medicine (Baltimore)* 89(5):251-284, 2010.

Saubolle MA: Laboratory aspects in the diagnosis of coccidioidomycosis, *Ann N Y Acad Sci* 1111:301-314, 2007.

Spinello IM, Munoz A, Johnson RH: Pulmonary coccidioidomycosis, *Semin Respir Crit Care Med* 29:166-173, 2008.

Stevens DA, Rendon A, Gaona-Flores V, et al: Posaconazole therapy for chronic refractory coccidioidomycosis, *Chest* 132:952-958, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Centroamérica y en México. En Brasil se han publicado más del 80% de los casos. El patógeno etiológico, *Paracoccidioides brasiliensis,* es un hongo con dimorfismo térmico que se presenta en forma micelial (moho) en el ambiente y como levadura en los tejidos.

EPIDEMIOLOGÍA

P. brasiliensis, un microorganismo que habita en el suelo, está presente únicamente en América Central y del Sur. Los brotes endémicos tienen lugar principalmente en las pluviselvas tropicales de Brasil, con algunos casos esparcidos por Argentina, Colombia y Venezuela. Existe un aumento de la incidencia en zonas con una altitud moderadamente elevada, con humedad y precipitaciones altas, donde se cultivan el café y el tabaco. El armadillo parece ser un reservorio natural de *P. brasiliensis.* La vía infecciosa más frecuente es la inhalación de conidios. En general, no se cree que la enfermedad sea contagiosa y no se ha confirmado que se transmita de persona a persona. La paracoccidioidomicosis es más frecuente en varones tras la pubertad, a causa del papel que desempeñan los estrógenos para impedir la transición de los conidios a la forma levaduriforme. Los niños suponen menos del 10% de casos en conjunto.

PATOGENIA

La vía de entrada en el organismo es el aparato respiratorio y la primoinfección se localiza en los pulmones, aunque no todos los pacientes tienen síntomas respiratorios. Una vez que los conidios alcanzan los alveolos, se produce la transformación en levadura. A continuación, la infección se disemina a las mucosas nasales, boca y tubo digestivo. La inmunidad celular, en concreto una respuesta de tipo T_H2, es crucial para contener la infección. Los macrófagos activados por TNF-α e IFN-γ son responsables de la destrucción intracelular de *P. brasiliensis.* La levadura puede diseminarse por vía linfohematógena a piel, ganglios linfáticos y otros órganos, y permanecer quiescente en los ganglios linfáticos, lo que causa una infección latente que puede reactivarse más adelante. Se han descrito casos de pacientes que desarrollaron la enfermedad 30 años o más después de dejar una región endémica.

Desde el punto de vista histopatológico, las células levaduriformes son redondeadas. La célula original es bastante grande y está rodeada por pequeñas yemas, lo que le da el aspecto de una rueda de timón. En las infecciones pulmonares, se observa una reacción inflamatoria mixta supurativa y granulomatosa, con áreas de necrosis. En las infecciones crónicas puede haber fibrosis y calcificación. Las infecciones mucocutáneas se caracterizan por la presencia de ulceración e hiperplasia seudoepiteliomatosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen 2 formas clínicas de enfermedad. La forma **aguda** es infrecuente, ocurre casi exclusivamente en niños y personas con alteración de su inmunidad y ataca al sistema reticuloendotelial. La sintomatología pulmonar puede estar ausente, aunque las radiografías de tórax a menudo muestran opacidades parcheadas, confluentes o nodulares. El inicio suele ser agudo, con fiebre, malestar general, emaciación, linfadenopatías y distensión abdominal por linfadenopatías intraabdominales. La hepatomegalia y la esplenomegalia aparecen de forma casi constante. En los niños se han descrito lesiones óseas localizadas que pueden progresar a enfermedad sistémica. También pueden presentar osteomielitis multifocal, artritis y derrame pericárdico en múltiples localizaciones. Entre los hallazgos inespecíficos de laboratorio se encuentra anemia, eosinofilia e hipergammaglobulinemia. La paracoccidioidomicosis aguda tiene una mortalidad del 25%.

Los adultos desarrollan una enfermedad **crónica** progresiva, que se presenta con un cuadro inicial seudogripal, fiebre y pérdida de peso. La infección pulmonar causa disnea, tos, dolor torácico y hemoptisis. La exploración física proporciona escasos hallazgos, mientras que las radiografías pueden mostrar infiltrados de un tamaño desproporcionado respecto a la leve sintomatología clínica. La mucositis que afecta a la cavidad oral y sus estructuras, así como a las fosas nasales, puede manifestarse con dolor localizado, cambios en la voz o disfagia. Las lesiones pueden extenderse más allá de la cavidad oral, hacia la piel. También pueden aparecer una linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y afectación suprarrenal que evoluciona a enfermedad de Addison. Tanto la meningoencefalitis como los granulomas del sistema nervioso central pueden estar presentes al inicio o aparecer como síntomas secundarios. Los adultos que pasan mucho tiempo expuestos a la tierra, como los granjeros, son más propensos a desarrollar la forma crónica de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

La identificación del hongo en una preparación directa en fresco (con hidróxido potásico) del esputo, de exudados o de pus apoya el diagnóstico en muchos casos. El examen histopatológico de muestras de biopsia mediante tinciones fúngicas especiales es también diagnóstico. La inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales contra glucoproteínas específicas también se puede realizar en cortes tisulares. El cultivo del hongo en agar Sabouraud-dextrosa o en agar extracto de levadura confirma el diagnóstico. Pueden identificarse anticuerpos frente a *P. brasiliensis* en la mayoría de los pacientes. Los títulos seriados de anticuerpos y la respuesta proliferativa de los linfocitos frente a los antígenos fúngicos son útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento. La glucoproteína de 43.000 kDa (gp43) está presente en el suero de >90% de los enfermos con paracoccidioidomicosis cuando se analiza por inmunodifusión, y en el 100% cuando se utiliza la inmunotransferencia. Está desarrollándose una prueba de aglutinación en látex con exoantígenos micóticos crudos agrupados para la detección de anticuerpos anti-*P. brasiliensis* que muestra una compatibilidad del 92% con la prueba de inmunodifusión doble. Entre los métodos diagnósticos más recientes que probablemente serán muy útiles en el futuro se incluyen la reacción en cadena de la polimerasa, la detección de gp43 y el ELISA de captura para detectar inmunoglobulinas E específicas en el suero del enfermo. Las pruebas cutáneas con paracoccidioidina no son fiables, ya que el 30-50% de los pacientes con enfermedad activa no presentan reactividad al principio y una prueba positiva indica una exposición previa, pero no necesariamente una enfermedad activa.

TRATAMIENTO

El itraconazol oral (5-10 mg/kg/día, con una dosis máxima de 400 mg/día) durante 6 meses es el tratamiento de elección de la paracoccidioidomicosis. También se ha empleado fluconazol, pero se requieren dosis más altas (600 mg/día o más) y períodos de tratamiento más prolongados. La terbinafina, una alilamina, presenta una potente actividad in vitro frente a *P. brasiliensis* y se ha utilizado con éxito para el tratamiento de la paracoccidioidomicosis refractaria a trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) (8-10 mg/kg/día). Se recomienda administrar anfotericina B en casos de enfermedad diseminada y cuando hayan fracasado otras medidas terapéuticas. De forma histórica, se ha utilizado el tratamiento con sulfamidas, como sulfadiazina, TMP-SMZ y dapsona, que suelen ser más baratas que los nuevos azoles y las alilaminas. El principal inconveniente es que el ciclo de tratamiento es muy largo y se prolonga meses o años, dependiendo del fármaco seleccionado. Se pueden producir recidivas al finalizar cualquier tipo de tratamiento, incluida la anfotericina B.

Dos tratamientos que actualmente son objeto de investigación son el uso de la curcumina, un antioxidante que se encuentra en la especia india cúrcuma, y el inhibidor de la calcineurina ciclosporina A. La curcumina ha demostrado tener una mayor actividad antifúngica que el fluconazol contra *P. brasiliensis* cuando se estudió in vitro utilizando células epiteliales bucales humanas. Se ha demostrado que la ciclosporina A bloquea el dimorfismo térmico de *P. brasiliensis.* Los modelos animales han demostrado que las vacunas tanto de ADN como de péptidos tienen un gran potencial para el desarrollo de una vacuna que pueda usarse en seres humanos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Benard G, Orii NM, Marques HHS, et al: Severe acute paracoccidioidomycosis in children, *Pediatr Infect Dis J* 13:510-515, 1994.

Blotta MH, Mamoni RL, Oliveira SJ, et al: Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brazil: a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region, *Am J Trop Med Hyg* 6:390-394, 1999.

Campos CB, DiBenedette JP, Morais FV, et al: Evidence for the role of calcineurin in morphogenesis and calcium homeostasis during mycelium-to-yeast dimorphism of *Paracoccidioides brasiliensis*, *Eukaryot Cell* 7(10):1856-1864, 2008.

de Almeida SM, Queiroz-Telles F, Teive HA, et al: Central nervous system paracoccidioidomycosis: Clinical features and laboratorial findings, *J Infect* 48:193-198, 2004.

deBastos Ascenco SR, Gomez FJ, de Almeida SM: Vaccination with heat shock protein 60 induces a protective immune response against experimental *Paracoccidioides brasiliensis* pulmonary infections, *Infect Immun* 76(9): 4214-4221, 2008.

Filler SG, Sheppard DC: Fungal invasion of normally non-phagocytic host cells, *PLoS Pathog* 2(12):1099-1105, 2006.

Gomes GM, Cisalpino PS, Taborda CP, et al: PCR for diagnosis of paracoccidioidomycosis, *J Clin Microbiol* 38:3478-3480, 2000.

Hahn RC, Fontes CJ, Batista RD, et al: In vitro comparison of activities of terbinafine and itraconazole against *Paracoccidioides brasiliensis*, *J Clin Microbiol* 40: 2828-2831, 2002.

Mamoni RL, Rossi CL, Camargo ZP, et al: Capture enzyme-linked immunosorbent assay to detect specific immunoglobulin E in sera of patients with paracoccidioidomycosis, *Am J Trop Med Hyg* 65:237-241, 2001.

Martins CV, daSilva DL, Neres AT, et al: Curcumin as a promising antifungal of clinical interest, *J Antimicrob Chemother* 63(2):337-339, 2009.

Negroni DM, Montero-Gei F, Castro LG, et al: A Pan-American 5-year study of fluconazole therapy for deep mycoses in immunocompetent host, *Pan-American Study Group, Clin Infect Dis* 14(Suppl 1):S68-S76, 1992.

Nogueira SA, Guedes AL, Wanke B, et al: Osteomyelitis caused by *Paracoccidioides brasiliensis* in a child from the metropolitan area of Rio de Janeiro, *J Trop Pediatr* 47:311-315, 2001.

Ollague JM, de Zurita AM, Calero G: Paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis) successfully treated with terbinafine: first case report, *Br J Dermatol* 143:188-191, 2000.

Ribeiro AM, Bocca AL, Amaral AC: DNAhsp65 vaccination induces protection in mice against *Paracoccidioides brasiliensis* infection, *Vaccine* 27(4):606-613, 2009.

Silveira-Gomes F, Sarmento D, Pinto T: Development and evaluation of a latex agglutination test for the serodiagnosis of paracoccidioidomycosis, *Clin Vaccine Immunol* 18(4):604-608, 2011.

Travassos L, Taborda C: New advances in the development of a vaccine against paracoccidioidomycosis, *Front Microbiol* 3:212, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 242

Esporotricosis (*Sporothrix schenckii*)

Beth Moughan y Stephen C. Aronoff

ETIOLOGÍA

La esporotricosis es una infección fúngica infrecuente de distribución mundial, que se produce tanto de forma esporádica como en brotes. El patógeno etiológico, *Sporothrix schenckii,* es un hongo con dimorfismo térmico que se presenta en forma micelial (moho) en el ambiente (a 25-30 °C) y como levadura in vivo (37 °C).

EPIDEMIOLOGÍA

Sporothrix schenckii se encuentra en todo el mundo, aunque la mayoría de los casos aparecen en Norteamérica, Sudamérica y Japón. La mayoría de los casos de EE.UU. se han producido en el Medio Oeste, sobre todo en regiones a lo largo de los ríos Misisipi y Misuri. El hongo está presente en la vegetación en estado de putrefacción y se ha aislado sobre todo en musgos del género *Sphagnum,* rosales, agracejos, paja y heno. La esporotricosis puede aparecer como enfermedad profesional de granjeros, jardineros, veterinarios y personal de laboratorio. Se ha comunicado la transmisión a partir de mordeduras y arañazos de animales, en la mayoría de las ocasiones por gatos y armadillos. La transmisión interpersonal es infrecuente. Es una enfermedad infrecuente en lactantes. El mecanismo de transmisión en los niños puede ser zoonótico, aunque no está claro. En una zona endémica de Perú, la incidencia de infección en los niños es mayor que en los adultos; los factores de riesgo para la infección en estos niños fue haber jugado en campos de cultivo, vivir en casas con suciedad en el suelo y tener gatos.

PATOGENIA

La enfermedad en el ser humano suele deberse a la inoculación cutánea del hongo en heridas de escasa consideración. La infección pulmonar puede ser secundaria a la inhalación de grandes cantidades de esporas. La infección diseminada es infrecuente, pero puede aparecer en pacientes inmunodeprimidos tras la ingestión o inhalación de esporas. La respuesta inmunitaria celular frente a la infección por *S. schenckii* es neutrofílica y monocítica. Desde el punto de vista histológico, es característica la formación de granulomas no caseosos y microabscesos concomitantes. La inmunidad mediada por linfocitos T parece ser relevante para limitar la infección y los anticuerpos no protegen contra la infección. Por lo general, debido a la escasez de microorganismos, es difícil identificar el hongo en biopsias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esporotricosis cutánea es la forma más frecuente de la enfermedad en cualquier grupo de edad. La afectación cutánea puede ser tanto linfocutánea como cutánea fija, siendo aquélla mucho más frecuente que ésta. La esporotricosis linfocutánea supone >75% de los casos infantiles y se produce tras inoculación subcutánea por traumatismos. Después de un período de incubación variable, con frecuencia prolongado (1-12 semanas), se desarrolla una pápula eritematosa, aislada e indolora, en el sitio de inoculación. La lesión inicial surge generalmente en una extremidad, aunque en niños puede aparecer en la cara. La pápula inicial aumenta de tamaño y se ulcera. Aunque la infección podría limitarse al sitio de inoculación (forma cutánea fija), aparecen lesiones satélites después de la diseminación linfangítica que aparecen en forma de múltiples nódulos subcutáneos dolorosos a la palpación a lo largo de las vías linfáticas que drenan la lesión. Estos nódulos secundarios son granulomas subcutáneos que se adhieren a la piel que los cubre y se ulceran a continuación. La esporotricosis no se cura espontáneamente, de modo que estas úlceras pueden persistir durante años si el paciente no recibe tratamiento. Los signos y síntomas sistémicos son infrecuentes.

La esporotricosis extracutánea es rara en niños y la mayoría de los casos corresponden a adultos con enfermedades subyacentes, como inmunosupresión y SIDA. La forma más frecuente de esporotricosis extracutánea es la infección osteoarticular. La esporotricosis pulmonar se presenta generalmente como una neumonitis crónica, de modo parecido a como lo hace la tuberculosis pulmonar.

DIAGNÓSTICO

Las esporotricosis linfocutánea y cutánea deben distinguirse de otras etiologías de linfangitis nodular, como la infección micobacteriana atípica, nocardiosis, leishmaniasis, tularemia, melioidosis, carbunco cutáneo y otras micosis sistémicas como la coccidioidomicosis. El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento del hongo en cultivos a partir del sitio de infección. Es necesario emplear tinciones histológicas especiales, como el ácido peryódico de Schiff o la metenamina argéntica, para identificar levaduras en los tejidos. A pesar de las tinciones especiales, el rendimiento diagnóstico de las biopsias es bajo, debido al escaso número de microorganismos en los tejidos. En casos de enfermedad diseminada, la detección de anticuerpos séricos frente a antígenos relacionados con *S. schenckii* puede ser útil para el diagnóstico. En la actualidad, no se comercializan pruebas serológicas, pero están disponibles en laboratorios especializados, como en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades en Estados Unidos.

TRATAMIENTO

Aunque no se dispone de ensayos clínicos comparativos y de una experiencia extensa en niños, el tratamiento recomendado frente a las esporotricosis ajenas al sistema nervioso central es el itraconazol. La dosis aconsejada en niños es de 5-10 mg/kg/día por vía oral, con un objetivo de 200 mg/día. La dosis puede aumentarse hasta 400 mg/día si no hay respuesta inicial. De modo alternativo, los niños más pequeños que presentan sólo la forma cutánea pueden tratarse con una solución saturada de yoduro potásico (SSKI) por vía oral una vez al día, comenzando con 5-10 gotas 3 veces al día. Esta dosis se incrementa gradualmente hasta 25-40 gotas 3 veces al día en niños, y hasta 40-50 gotas 3 veces al día en adolescentes y adultos. Las reacciones adversas (por lo general, náuseas y vómitos) deben tratarse con una suspensión temporal del tratamiento y reinstaurarse a dosis más bajas más adelante. El tratamiento se mantiene hasta que las lesiones cutáneas hayan desaparecido, lo que sucede generalmente a las 6-12 semanas. También se ha empleado con éxito la terbinafina, una alilamina, en el tratamiento de la esporotricosis cutánea. Los datos de eficacia disponibles son todavía insuficientes como para que pueda recomendarse su uso. La anfotericina B es el tratamiento de elección para las infecciones pulmonares y diseminadas, enfermedades del sistema nervioso central e infecciones en pacientes inmunodeprimidos.

El tratamiento con azoles o con SSKI no debe utilizarse en mujeres embarazadas. La anfotericina B puede usarse con seguridad para los casos de enfermedad pulmonar o diseminada en el embarazo. Las gestantes con enfermedad cutánea pueden ser tratadas con hipertermia local o es posible diferir el tratamiento hasta la finalización del embarazo. La hipertermia, en la que el área afectada se calienta a 42-45 °C con baños de agua o con compresas calientes, inhibe el crecimiento del hongo. No se produce diseminación al feto ni la gestación agrava la enfermedad. El desbridamiento quirúrgico desempeña un papel significativo en el tratamiento de algunos casos de esporotricosis, sobre todo en la enfermedad osteoarticular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 243

Zigomicosis (mucormicosis)

Jane M. Gould y Stephen C. Aronoff

ETIOLOGÍA

El término zigomicosis se aplica a un grupo de infecciones fúngicas oportunistas causadas por hongos dimórficos de la clase Zygomycetes, que son hongos primitivos de crecimiento rápido, principalmente

booksmedicos.org

Bibliografía

Barros MB, Costa DL, Schubach TM, et al: Endemic of zoonotic sporotrichosis: profiles of cases in children, *Pediatr Infect Dis J* 27(3):246, 2008.

Barros MB, Schubach AO, Oliveira RV, et al: Treatment of cutaneous sporotrichosis with Itraconazole: study of 645 patients, *Clin Infect Dis* 52:e200, 2011.

Bonifaz A, Saul A, Paredes-Solis V, et al: Sporotrichosis in childhood: clinical and therapeutic experience in 25 patients, *Pediatr Dermatol* 24:369, 2007.

Burch JM, Morelli JG, Weston WL: Unsuspected sporotrichosis in childhood, *Pediatr Infect Dis J* 20:442, 2001.

Chapman SW, Pappas P, Kauffmann C, et al: Comparative evaluation of the efficacy and safety of two doses of terbinafine (500 and 1000 mg day(-1)) in the treatment of cutaneous or lymphocutaneous sporotrichosis, *Mycoses* 47:62, 2004.

Kauffman CA: Sporotrichosis, *Clin Infect Dis* 29:231, 1999.

Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, et al: Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: update 2007 by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 45:1255, 2007.

Lindsley MD, Hurst SF, Eqbal NJ, et al: Rapid identification of dimorphic and yeast-like fungal pathogens using specific DNA probes, *J Clin Microbiol* 39:3505, 2001.

Lyon GM, Zurita S, Casquero J, et al: Population-based surveillance and a case-control study of risk factors for endemic lymphocutaneous sporotrichosis in Peru, *Clin Infect Dis* 36:34, 2003.

Pappas PG, Tellez I, Deep AE, et al: Sporotrichosis in Peru: description of an area of hyperendemicity, *Clin Infect Dis* 30:65, 2000.

Perez A: Terbinafine: broad new spectrum of indications in several subcutaneous and systemic and parasitic diseases, *Mycoses* 42(Suppl 2):111, 1999.

Rose NR, editor: *Manual of clinical laboratory immunology*, ed 6, Washington DC, 2002, *ASM Press*, p 579.

Song Y, Yao L, Zhong SX, et al: Infant sporotrichosis in northeast China: a report of 15 cases, *Int J Dermatol* 50:522, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

saprofitos y ubicuos. Estos microorganismos se encuentran habitualmente en el suelo, plantas o sustancias animales en estado de descomposición y en quesos, fruta y pan enmohecidos.

Esta clase se subdivide en dos órdenes, Mucorales y Entomophthorales, y ambos contienen patógenos humanos. El término **mucormicosis** se refiere sólo a las infecciones producidas por Mucorales, que incluye a los géneros *Absidia, Apophysomyceae, Mucor, Rhizomucor* y *Rhizopus,* y constituyen las causas más frecuentes de zigomicosis en humanos. Las infecciones producidas por los géneros *Cunninghamella, Saksenaea* y *Cokeromyces* se observan con menos frecuencia. La enfermedad producida por Mucorales en el ser humano se caracteriza por una evolución rápida, necrosis tisular e invasión de los vasos sanguíneos, además de la infección subcutánea. Estas infecciones son mucho más agudas y fulminantes en los enfermos debilitados. Los géneros del orden Entomophthorales que producen infección en el ser humano son *Conidiobolus* y *Basidiobolus.* De forma característica, estos patógenos producen infecciones indolentes subcutáneas o de los senos paranasales en personas inmunocompetentes.

EPIDEMIOLOGÍA

La zigomicosis es ante todo una enfermedad de personas con enfermedades subyacentes que alteran la inmunidad del huésped. Entre los factores predisponentes se encuentran la diabetes, neoplasias malignas hematológicas, acidosis persistente, tratamiento con corticoides o con deferoxamina, trasplante de órganos, prematuridad y, con menor frecuencia, SIDA. Los hongos patógenos para los humanos crecen en casi todos los medios de cultivo con una base de carbohidratos y son capaces de hacerlo a temperaturas por encima de 37 °C. La acidosis disminuye la capacidad fagocítica y quimiotáctica de los neutrófilos a la vez que aumenta la disponibilidad de hierro libre no ligado. El hierro ligado a deferoxamina puede ser utilizado también por el hongo para estimular su crecimiento.

PATOGENIA

Los macrófagos y los neutrófilos constituyen la principal defensa del huésped frente a Zygomycetes y a otros hongos filamentosos, y proporcionan una inmunidad prácticamente completa frente a ellos a través de la fagocitosis y de la destrucción oxidativa de sus esporas. Esto podría explicar la predilección de las zigomicosis por pacientes con neutropenia o disfunción de los neutrófilos. Gran parte de Zygomycetes tienen mecanismos de virulencia que recogen hierro del huésped, un elemento esencial para el crecimiento celular. La vía principal de infección por zigomicetos es la inhalación de esporas presentes en el medio ambiente. En las personas inmunodeprimidas, si los macrófagos no eliminan las esporas terminarán germinando para producir hifas, lo que lleva a invasión local y destrucción tisular. La adquisición de la infección por vía cutánea o subcutánea puede llevar a la producción de zigomicosis en estas localizaciones. La ingesta de bebidas o alimentos contaminados se ha relacionado con la producción de enfermedad gastrointestinal. Estas infecciones se caracterizan típicamente por invasión vascular que provoca trombosis, infartos y necrosis tisulares, lo que podría limitar la llegada de los antimicóticos y los leucocitos al foco de infección y contribuir a la diseminación del microorganismo a otros órganos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No existen signos o síntomas específicos de las zigomicosis. Pueden manifestarse mediante una diversidad de síndromes clínicos, como enfermedad sinusal/rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, diseminada o cutánea/subcutánea.

La infección sinusal y rinocerebral es la forma más frecuente de zigomicosis y afecta principalmente a personas con diabetes mellitus o con inmunodepresión. La infección se origina de forma característica en los senos paranasales. Los síntomas iniciales son compatibles con sinusitis, como cefalea, dolor retroorbitario, fiebre y rinorrea. La infección puede evolucionar rápidamente o ser lentamente progresiva. Al inicio de la enfermedad, puede aparecer un compromiso orbitario, que se manifiesta como edema periorbitario, proptosis, ptosis y oftalmoplejía. Con frecuencia, la secreción nasal tiene un aspecto oscuro y sanguinolento; la exploración de la mucosa nasal revela áreas negras y necróticas; sin embargo, su ausencia no descarta el diagnóstico. Es frecuente la extensión más allá de las fosas nasales, hasta invadir la boca. Los tejidos afectados se vuelven rojos, a continuación, violáceos, y después, negros, a medida que se desarrolla trombosis vascular y necrosis tisular. Es frecuente la afectación ósea como resultado de la presión ejercida desde tejidos adyacentes o por invasión directa e infarto del hueso. Una sinusitis paranasal destructiva con extensión intracraneal puede ser diagnosticada mediante TC o RM. Se han descrito casos complicados con trombosis del seno cavernoso y de la arteria carótida interna. En pacientes con infección rinocerebral pueden producirse abscesos cerebrales por extensión directa desde las fosas nasales y los senos, habitualmente hacia los lóbulos frontal o frontotemporal. En pacientes con enfermedad diseminada, los abscesos pueden afectar al lóbulo occipital o al tronco del encéfalo.

La zigomicosis pulmonar suele afectar a pacientes con neutropenia intensa y se caracteriza por fiebre, taquipnea y tos productiva, con dolor torácico de carácter pleurítico y hemoptisis. Se observa una amplia gama de signos radiológicos, como nódulos pulmonares solitarios, consolidación segmentaria o lobar, y cambios cavitarios y bronconeumónicos.

La zigomicosis gastrointestinal es poco frecuente. El diagnóstico suele retrasarse; solo el 25% de los casos se diagnostican antes del fallecimiento y la mortalidad puede llegar a ser del 85%. Puede ser bien una complicación de la enfermedad diseminada, bien una infección intestinal aislada en niños diabéticos, inmunodeprimidos o malnutridos, o en lactantes prematuros. Puede afectarse cualquier parte del aparato digestivo, pero por orden de frecuencia el más frecuente es el estómago, seguido del colon y el íleon. Puede haber dolor y distensión abdominales, hematemesis, hematoquecia o melenas. No es infrecuente observar perforaciones gástricas o intestinales.

La zigomicosis diseminada conlleva una mortalidad muy elevada, especialmente entre las personas inmunodeprimidas. La afectación pulmonar es la más frecuente, pero puede originarse desde cualquiera de los puntos primarios de infección. Una lesión cutánea metastásica constituye una pista importante para un diagnóstico precoz.

La zigomicosis cutánea y de partes blandas puede complicar la evolución de quemaduras o heridas quirúrgicas. Se ha descrito un brote entre niños prematuros como consecuencia del empleo de depresores linguales de madera contaminados para inmovilizar las extremidades. La enfermedad cutánea primaria puede ser localmente invasiva y progresar a través de todas las capas tisulares, incluidos el músculo, la fascia y el hueso. También puede producirse una fascitis necrosante. La infección se presenta como una pápula eritematosa que se ulcera, dejando un área central negra y necrótica. Las lesiones cutáneas son dolorosas y los enfermos afectados pueden mostrarse febriles. Las lesiones cutáneas de causa hematógena tienden a ser nodulares, con una mínima destrucción de la epidermis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la identificación morfológica directa de los elementos del hongo y en el aislamiento de Zygomycetes en cultivo o por identificación histológica en muestras obtenidas de zonas presuntamente involucradas. Para identificar el hongo por microscopía directa a partir de raspados, esputos y exudados, se recomienda la utilización de blanco calcoflúor o de hidróxido potásico al 10% y tinta Parker. Para la demostración de los elementos fúngicos en las biopsias de pulmón y de otros tejidos, se recomienda el uso de tinciones específicas para hongos. Con la tinción de metenamina argéntica de Gomori o con hematoxilina y eosina, los Mucorales muestran hifas anchas (5-25 μm de diámetro) de pared delgada, raramente tabicadas, con bifurcación irregular que forma ángulos rectos cuando se tiñe con metenamina argéntica de Gomori o con hematoxilina-eosina. Debido a su estructura con pared fina y a la falta de una tabicación regular, suelen tener un aspecto retorcido, colapsado o plegado. El angiotropismo es un signo característico de las zigomicosis. Estos hongos pueden cultivarse en medios habituales de laboratorio a partir de muestras de esputo, líquido de lavado broncoalveolar, lesiones cutáneas o material de biopsia. Sin embargo, los Mucorales aparecen a menudo como contaminantes en los medios de cultivo. Las pruebas serológicas para la mucormicosis carecen de utilidad clínica. La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real dirigida al gen del ARNr 28S se ha evaluado en un modelo de zigomicosis pulmonar experimental en conejos y muestra resultados

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

prometedores como prueba diagnóstica rápida, sensible y específica. Además, la secuenciación directa de los microorganismos cultivados, la fijación del tejido en formalina o la hibridación fluorescente in situ son métodos sumamente prometedores para aumentar la sensibilidad, la especificidad y la rapidez de los diagnósticos de laboratorio.

TRATAMIENTO

Cualquiera de las formas de la enfermedad puede ser agresiva y difícil de tratar, y presenta una mortalidad elevada. El tratamiento óptimo de la zigomicosis en niños requiere un diagnóstico precoz y la pronta instauración de farmacoterapia, combinada con un desbridamiento quirúrgico amplio de todos los tejidos desvitalizados. La corrección de la patología subyacente, si es posible, representa un componente esencial del tratamiento. Se recomienda el uso del factor estimulante de las colonias de granulocitos o del factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos para revertir la inmunosupresión, junto con los fármacos antifúngicos.

La anfotericina B desoxicolato (1-1,5 mg/kg/día hasta una dosis total de 70 mg/kg o de 3-4 g durante varias semanas) o de anfotericina B en complejo lipídico (3-5 mg/kg/día) han tenido éxito en el tratamiento de esta infección. La publicación de casos aislados sugiere que dosis totales más elevadas de anfotericina B en complejo lipídico (15-20 mg/kg/día) obtienen mejores resultados en las infecciones invasivas. Las enfermedades pulmonares y cutáneas se han tratado con éxito con dosis intermedias de anfotericina B (30 mg/kg dosis total).

Varios estudios de vigilancia epidemiológica en Estados Unidos sugieren una asociación entre el uso de profilaxis con voriconazol y la aparición de zigomicosis en enfermos trasplantados, lo que podría significar un aumento de la supervivencia de los enfermos o una selección de los microorganismos más resistentes. El voriconazol es inactivo contra los Zygomycetes. El posaconazol parece ser activo contra la mayoría de los Zygomycetes, tanto in vitro como in vivo y, junto a la cirugía, se ha asociado a respuestas clínicas muy favorables y constituye un agente terapéutico prometedor para la mucormicosis. La caspofungina presenta una actividad in vitro muy limitada o nula frente a los Zygomycetes; sin embargo, cuando se combina con anfotericina en complejo lipídico, ha resultado ser más activa que esta última sola o que la caspofungina sola para el tratamiento de la zigomicosis experimental en ratones diabéticos. Se ha demostrado que la caspofungina expone el β-glucano de la pared celular de *Rhizopus,* lo que aumenta la actividad de los neutrófilos. El oxígeno hiperbárico se ha usado de forma esporádica como tratamiento complementario, y la quelación del hierro con deferasirox se ha probado como tratamiento de rescate en la mucormicosis refractaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **244**

Pneumocystis jirovecii

Francis Gigliotti y Terry W. Wright

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (neumonitis intersticial de células plasmáticas) es una infección de riesgo vital en pacientes inmunodeprimidos. En las personas inmunocompetentes, la primoinfección suele ser subclínica y pasa desapercibida. Muy probablemente, la enfermedad aparece como consecuencia de la adquisición única o repetida del microorganismo, más que por su reactivación desde un estado de latencia. Incluso en los casos más graves, con muy raras excepciones, los parásitos y la enfermedad se limitan a los pulmones.

ETIOLOGÍA

P. jirovecii es un parásito extracelular común que se encuentra en los pulmones de los mamíferos de todo el mundo. No se ha establecido aún de forma inequívoca su ubicación taxonómica, pero las homologías de sus ácidos nucleicos lo sitúan en una posición más cercana a los hongos a pesar de que comparte características morfológicas y su sensibilidad a fármacos con los protozoos. Debido a la imposibilidad de mantener cultivos viables de *P. jirovecii,* no ha sido posible realizar hasta la fecha estudios exhaustivos sobre la biología básica de este microorganismo. Tanto los análisis fenotípicos como genotípicos demuestran que cada especie de mamíferos se infecta por una cepa (o quizá especie) diferente de *Pneumocystis.* La correlación biológica de estas diferencias ha sido puesta de manifiesto en experimentos animales que demuestran que los microorganismos no se transmiten de unas especies a otras de mamíferos. Estas observaciones han llevado a sugerir que el microorganismo debería ser identificado con un nuevo nombre, que sería ***Pneumocystis jirovecii*** para la especie que infecta al ser humano. Alternativamente, seguiría siendo aceptable la nomenclatura que utiliza el nombre de *P. carinii,* pero añadiendo la notación *forma specialis* (f. sp.) para designar al huésped de origen, de manera que *P. carinii* para humanos, ratas o ratones debería llevar la denominación f. sp. *hominis, ratti,* o *muris,* respectivamente. En la bibliografía médica siguen apareciendo ambas nomenclaturas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los seguimientos serológicos muestran que la mayoría de las personas se infectan por *P. jirovecii* antes de los 4 años de edad. En niños inmunocompetentes, estas infecciones suelen ser asintomáticas. El ADN de *P. jirovecii* puede detectarse ocasionalmente en los aspirados nasofaríngeos de lactantes sanos. La neumonía por *P. jirovecii* se produce casi exclusivamente en huéspedes con una inmunodepresión grave, incluidos los que tienen inmunodeficiencias adquiridas o congénitas, o neoplasias malignas, así como en los receptores de trasplante de órganos. Los pacientes con inmunodeficiencias primarias con riesgo de infectarse son la inmunodeficiencia grave, el déficit de ligando CD40 ligado al cromosoma X, el déficit del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, el déficit del modulador esencial del factor kappa B nuclear, el déficit del dedicador de la citocinesis 8, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el déficit del dominio 11 del reclutamiento de la caspasa. En los pulmones de lactantes que fallecen con diagnóstico de síndrome de muerte súbita del lactante pueden encontrarse pequeñas cantidades de *P. jirovecii.* Este hallazgo podría indicar una relación causa-efecto o que simplemente existe un solapamiento temporal entre la adquisición de la primoinfección por *P. jirovecii* y el síndrome de muerte súbita del lactante.

Sin profilaxis, alrededor del 40% de los lactantes y niños con SIDA, un 70% de los adultos con dicho síndrome, un 12% de los niños con leucemia y un 10% de los receptores de trasplantes de órganos sufren neumonía por *P. jirovecii.* Las epidemias padecidas por los niños debilitados de Europa durante la Segunda Guerra Mundial y después de ésta se atribuyen a malnutrición. El uso de los nuevos fármacos inmunosupresores biológicos ha aumentado las poblaciones de riesgo. La adición de inhibidores del factor de necrosis tumoral α para el tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal ha provocado un aumento demostrable de neumonía por *P. jirovecii* entre esta población de enfermos, así como el uso de rituximab en pacientes con neoplasias malignas hematológicas.

El hábitat natural y el modo de transmisión al ser humano se desconocen. En animales, el contagio se efectúa por vía respiratoria; la transmisión animal-ser humano es poco probable debido a la especificidad de las distintas especies de *P. jirovecii.* Por tanto, la transmisión interpersonal es probable, pero no se ha demostrado de forma concluyente.

PATOGENIA

En los espacios alveolares se encuentran dos formas de *P. jirovecii:* quistes, de 5-8 μm de diámetro que contienen hasta 8 esporozoítos intraquísticos pleomórficos (o cuerpos intraquísticos) y trofozoítos extraquísticos (o formas tróficas), que son células de 2-5 μm derivadas de los esporozoítos exquistados. La terminología de esporozoítos y trofozoítos se basa en similitudes morfológicas con los protozoos, ya que no existe una correlación exacta entre estas formas del microorganismo y las de los hongos. *P. jirovecii* se adhiere a las células epiteliales alveolares

booksmedicos.org

Bibliografía

Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, et al: Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi, *J Clin Microbiol* 41:3623-3626, 2003.

Fanfair RN, Benedict K, Bos J, et al: Necrotizing cutaneous mucormycosis after a tornado in Joplin, Missouri in 2011, *N Engl J Med* 367:2214-2224, 2012.

Garcia-Diaz JB, Palau L, Pankey GA: Resolution of rhinocerebral zygomycosis associated with adjuvant administration of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, *Clin Infect Dis* 32:145-150, 2001.

Gonzalez CE, Rinaldi MG, Sugar AM: Zygomycosis, *Infect Dis Clin North Am* 16(4):895-914, 2002.

Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al: Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis, *Antimicrob Agents Chemother* 50:126-133, 2006.

John BV, Chamilos G, Kontoyiannis DP: Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis, *Clin Microbiol Infect* 11:515-517, 2005.

Kasai M, Harrington SM, Francesconi A, et al: Detection of a molecular biomarker for Zygomycetes by quantitative PCR assays of plasma, bronchoalveolar lavage, and lung tissue in a rabbit model of experimental pulmonary zygomycosis, *J Clin Microbiol* 46(11):3690-3702, 2008.

Lamaris GA, Lewis RE, Chamilos G, et al: Caspofungin-mediated β-glucan unmasking and enhancement of human polymorphonuclear neutrophil activity against *Aspergillus* and non-*Aspergillus* molds, *J Infect Dis* 198(2):186-192, 2008.

Marty FM, Cosimi LA, Baden LR: Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants, *N Engl J Med* 350:950-952, 2004.

Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, et al: Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis, *Clin Infect Dis* 47(3):364-371, 2008.

Reed C, Ibrahim A, Edwards JE, et al: Deferasirox, an iron chelating agent as salvage therapy for rhinocerebral mucormycosis, *Antimicrob Agents Chemother* 50(11):3968-3969, 2006.

Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ: Zygomycetes in human disease, *Clin Microbiol Rev* 13:236-301, 2000.

Spellberg B, Fu Y, Edwards JE, et al: Combination therapy with amphotericin B lipid complex and caspofungin acetate of disseminated zygomycosis in diabetic ketoacidotic mice, *Antimicrob Agents Chemother* 49:830-832, 2005.

Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, et al: The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Antimicrob Chemother* 67:715-722, 2012.

Spellberg B, Ibrahim AS, Roiides E, et al: Combination therapy for mucormycosis: why, why, and how? *Clin Infect Dis* 54:S73-S78, 2012.

Tobin AM, Arango M, Fernandez D, et al: Mucormycosis (zygomycosis) in a heart–kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy, *Clin Infect Dis* 36:1488-1491, 2003.

Walsh TJ, Antachopoulos C: New agents for invasive mycoses in children, *Curr Opin Pediatr* 17:78-87, 2005.

Walsh TJ, Kontoyiannis D, editors: Advances against mucormycosis: a tribute to the memory and courage of Hank Schueler, *Clin Infect Dis* 54(Suppl 1):S1-S85, 2012.

Wiley JM, Seibel NL, Walsh TJ: Efficacy and safety of amphotericin lipid complex in 548 children with invasive fungal infections, *Pediatr Infect Dis J* 24:167-174, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tipo I mediante proteínas de adhesión como la fibronectina y/o ligandos dependientes de manosa.

El control de la infección depende de la existencia de una inmunidad celular intacta. Diversos estudios en pacientes con SIDA muestran un aumento de la incidencia de neumonía por *P. jirovecii* que coincide con una marcada reducción de las cifras de linfocitos T $CD4^+$. Tanto en niños mayores como en adultos, el recuento de linfocitos $CD4^+$ proporciona un indicador útil sobre la necesidad de profilaxis frente a la neumonía por *P. jirovecii.* Aunque los linfocitos T $CD4^+$ son fundamentales para controlar la infección por *P. jirovecii,* no se conoce todavía con exactitud cuál es la vía efectora final para la destrucción de este microorganismo, pero probablemente dependa de los macrófagos alveolares. Un probable papel de los linfocitos T $CD4^+$ podría ser el de proporcionar algún tipo de ayuda para la producción de anticuerpos específicos que intervendrían en la eliminación de los microorganismos por interacción con el complemento, con fagocitos o con linfocitos T, o por activación directa de macrófagos alveolares.

En ausencia de una respuesta inmunitaria adaptativa, como la que se reproduce en modelos animales de ratones con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), la infección por *P. jirovecii* provoca escasas alteraciones en la histología y en la función pulmonar hasta muy avanzada la enfermedad. Si se administran linfocitos funcionales a ratones con IDCG infectados por *P. jirovecii,* se inicia una rápida respuesta inflamatoria que provoca un infiltrado celular intenso, una reducción marcada de la elasticidad pulmonar y una hipoxia significativa, que son los cambios característicos de la neumonía por *P. jirovecii* en humanos. Estos cambios inflamatorios se asocian también a una intensa alteración de la función del surfactante. El análisis de subgrupos de los linfocitos T muestra que los linfocitos T $CD4^+$ producen una respuesta inflamatoria que elimina el microorganismo, pero también una lesión pulmonar. Los linfocitos T $CD8^+$ no son eficaces para la erradicación de *P. jirovecii,* pero sí ayudan a modular la inflamación producida por los linfocitos T $CD4^+$. No obstante, en ausencia de éstos, la respuesta inflamatoria ineficaz de los linfocitos T $CD8^+$ contribuye significativamente a la producción de lesión pulmonar. Es probable que estos diversos efectos de los linfocitos T sean responsables de las diferentes formas de presentación y pronóstico de la neumonía por *P. jirovecii* que se observan en las distintas poblaciones de enfermos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las características anatomopatológicas de la neumonía por *P. jirovecii* son de dos tipos. El primero es la **neumonitis intersticial del lactante por células plasmáticas,** que se ve en los brotes epidémicos en lactantes debilitados de 3-6 meses de edad. Se produce un infiltrado extenso con engrosamiento del tabique alveolar y las células plasmáticas son sobresalientes. El segundo tipo es una **neumonitis alveolar descamativa difusa** que se observa en niños y adultos inmunodeprimidos. Los alveolos contienen un gran número de *P. jirovecii* en un exudado espumoso con macrófagos alveolares fagocitando activamente los microorganismos. El tabique alveolar no está tan infiltrado como en el tipo del lactante y no suele haber células plasmáticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen al menos tres presentaciones clínicas diferentes de la neumonía por *P. jirovecii.* En los pacientes con intensa inmunodeficiencia congénita o en enfermos de SIDA con cifras muy bajas de linfocitos T $CD4^+$, el comienzo de la hipoxia y de la sintomatología es muy larvado, con taquipnea, a menudo sin fiebre, que evoluciona a aleteo nasal y a tiraje intercostal, supraesternal e infraesternal. En los casos graves hay cianosis. En la neumonía por *P. jirovecii* que se observa en adultos y niños con inmunodeficiencia debida a fármacos inmunosupresores, el inicio de la hipoxia y de los síntomas suele ser más abrupto, con fiebre, taquipnea, disnea y tos, que progresan a compromiso respiratorio intenso. Este tipo es el más frecuente, pero la gravedad de la expresión clínica varía. En la exploración física no se suelen auscultar crepitantes. El tercer patrón de presentación se observa en pacientes con una inmunodepresión muy intensa y con neumonía por *P. jirovecii* que parecen responder al tratamiento, pero presentan después un deterioro agudo y aparentemente paradójico que se atribuye a la restauración de su función inmunitaria. Esta situación se denomina *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria* y se observa con más frecuencia en los enfermos recién diagnosticados de SIDA y que tienen una neumonía por *P. jirovecii* con una rápida respuesta a la terapia antirretroviral instaurada a la vez que el tratamiento frente a la infección por *Pneumocystis.* También puede aparecer en receptores de un trasplante de células pluripotenciales en quienes se produce el prendimiento cuando están infectados por *P. jirovecii.*

PRUEBAS DE LABORATORIO

La radiografía de tórax muestra infiltrados bilaterales difusos con un patrón granular. Las primeras densidades son perihiliares y progresan en sentido periférico, respetando las áreas apicales hasta el final. La presión arterial de oxígeno (Pao_2) se encuentra invariablemente disminuida. El papel fundamental del laboratorio en el establecimiento del diagnóstico de neumonía por *P. jirovecii* es la identificación de los microorganismos en muestras pulmonares mediante diversos métodos. Tras su obtención, las muestras se tiñen habitualmente con uno de cuatro métodos: metenamina argéntica de Grocott-Gomori y azul de toluidina para las formas quísticas, tinciones policromáticas como el Giemsa para los trofozoítos y esporozoítos, y anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína para trofozoítos y quistes. El análisis de muestras respiratorias con reacción en cadena de la polimerasa es un método diagnóstico rápido y prometedor, aunque no se ha estandarizado todavía para uso clínico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo requiere la demostración de *P. jirovecii* en el pulmón en presencia de signos y síntomas clínicos de infección. Los microorganismos se pueden detectar en muestras recogidas por lavado broncoalveolar (LBA), aspirado traqueal, biopsia pulmonar transbronquial, cepillado bronquial, aspiración percutánea transtorácica con aguja y biopsia pulmonar abierta. Los esputos inducidos con suero salino hipertónico son útiles si se observa *P. jirovecii,* pero su ausencia no excluye la infección y se debería realizar entonces un LBA. El método más fiable es la biopsia pulmonar abierta, aunque en la mayoría de los casos el LBA es más práctico. Se estima que el rendimiento diagnóstico de las distintas muestras está entre el 20 y el 40% en el caso del esputo inducido, 50-60% para los aspirados traqueales, 75-95% para el LBA, 75-85% para la biopsia transbronquial y 90-100% para la biopsia pulmonar abierta.

TRATAMIENTO

El tratamiento recomendado de la neumonía por *P. jirovecii* es trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) (15-20 mg TMP y 75-100 mg SMX/kg/día divididos en cuatro tomas) por vía intravenosa, u oral si la enfermedad es leve y no hay malabsorción ni diarrea. La duración del tratamiento es de 3 semanas en los pacientes con SIDA y 2 semanas en el resto. Por desgracia, la TMP-SMX produce con frecuencia efectos secundarios, sobre todo erupción cutánea y neutropenia en los pacientes con SIDA. Para los pacientes que no toleran o no responden a TMP-SMX tras 5-7 días de tratamiento, se puede emplear la pentamidina isetionato (4 mg/kg/día en dosis única i.v.). Las reacciones adversas son frecuentes y consisten en insuficiencia renal y hepática, hiper o hipoglucemia, erupción cutánea y trombocitopenia. La atovacuona (750 mg dos veces al día con alimentos, para pacientes >13 años de edad) es una alternativa terapéutica que se ha empleado sobre todo en adultos con infección leve o moderada. Se tiene todavía poca experiencia en niños pequeños. Los estudios farmacocinéticos con atovacuona muestran que una dosis de 30 mg/kg/día dividida en dos tomas v.o. en niños de 0-3 meses o >2 años de edad es segura y adecuada; los niños de entre 4 meses y 2 años precisan una dosis oral de 45 mg/kg/día dividida en dos tomas. Otros tratamientos eficaces son el glucuronato de trimetrexato o combinaciones de trimetoprima más dapsona o de clindamicina más primaquina.

Algunos estudios en adultos sugieren que la administración de corticoides como tratamiento adyuvante para suprimir la respuesta inflamatoria aumenta la posibilidad de supervivencia en los casos moderados y graves de neumonía por *P. jirovecii.* La pauta recomendada de corticoides en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los adolescentes >13 años y en los adultos es prednisona oral, 80 mg/día divididos en dos tomas v.o. los días 1-5, 40 mg/día una vez al día v.o. los días 6-10, y 20 mg/día una vez al día v.o. los días 11-21. Una pauta razonable en los niños es la administración de prednisona oral, 2 mg/kg/día durante los primeros 7-10 días, seguida de una pauta descendente durante los siguientes 10-14 días.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Los cuidados básicos de soporte dependen de la situación del enfermo, poniendo especial atención al mantenimiento de una adecuada hidratación y oxigenación. Sólo el 5-10% de los enfermos con SIDA requieren ventilación mecánica, en comparación con el 50-60% de los enfermos sin SIDA, lo que concuerda con la hipótesis de que la capacidad del enfermo de establecer una respuesta inflamatoria se correlaciona con la gravedad y el pronóstico. Se han descrito casos aislados de administración de surfactante en pacientes con neumonía grave por *P. jirovecii,* aunque la utilización de surfactante para el síndrome de dificultad respiratoria del adulto es controvertida.

COMPLICACIONES

La mayoría de las complicaciones son efectos secundarios asociados con los fármacos o con la ventilación mecánica. La complicación pulmonar más grave de la neumonía por *P. jirovecii* es el síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Muy pocas veces, las infecciones por *P. jirovecii* afectan a localizaciones extrapulmonares (p. ej., retina, bazo, médula ósea), pero tales infecciones no suelen ser sintomáticas y también responden al tratamiento.

PRONÓSTICO

Sin tratamiento, la neumonitis por *P. jirovecii* es mortal en la mayoría de los huéspedes inmunodeprimidos a las 3-4 semanas del inicio. La mortalidad varía dependiendo de la población de pacientes y se relaciona con la respuesta inflamatoria más que con la carga del microorganismo. Los enfermos con SIDA presentan una mortalidad del 5-10%, mientras que los enfermos con otras patologías subyacentes, como neoplasias malignas, tienen una mortalidad de hasta el 20-25%. Los pacientes que requieren ventilación mecánica presentan una mortalidad del 60-90%. Mientras persiste la inmunodepresión, se mantiene el riesgo de neumonía por *P. jirovecii.* Se debe iniciar o reinstaurar la profilaxis continua al final del tratamiento de los pacientes con SIDA (v. cap. 276).

PREVENCIÓN

Los pacientes con riesgo elevado de neumonía por *P. jirovecii* deben recibir profilaxis. En los lactantes nacidos de madres con VIH y en los lactantes y niños infectados por VIH, ésta se basa en la edad y en el recuento de leucocitos CD4 (v. cap. 276). Los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave, los que reciben tratamiento inmunosupresor intensivo por cáncer u otras enfermedades y los receptores de trasplante de órganos también son candidatos a profilaxis. El tratamiento de elección es TMP-SMX (5 mg/kg TMP y 25 mg SMX/kg una vez [o divididos en dos dosis] al día v.o.) y puede darse durante 3 días consecutivos cada semana, o en días alternos. Otras opciones para la profilaxis, en todo caso inferiores a la TMP-SMX, son la dapsona (2 mg/kg/día una vez al día v.o., máximo 100 mg/dosis; o 4 mg/kg una vez a la semana v.o., máximo 200 mg/dosis), la atovacuona (30 mg/kg/día v.o. en lactantes de 1-3 meses y niños ≥24 meses de edad; 45 mg/kg/día en lactantes y niños de 4-23 meses) y pentamidina en aerosol (300 mg una vez al mes administrados con nebulizador Respirgard II). Por último, la escasa experiencia clínica sugiere que la pentamidina puede administrarse por vía intravenosa una vez al mes para la prevención de la neumonía por *P. jirovecii.* La profilaxis debe continuarse mientras el paciente permanezca en estado de inmunodepresión. Algunos pacientes con SIDA que reconstituyen adecuadamente su inmunidad durante el tratamiento antirretroviral de gran actividad pueden interrumpir la profilaxis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 13

Infecciones víricas

Capítulo 245

Principios del tratamiento antiviral

Mark R. Schleiss

La quimioterapia antiviral suele exigir un equilibrio delicado entre intervenciones sobre pasos cruciales de la replicación viral sin interferir con la función celular del huésped. Los virus necesitan que las funciones celulares estén intactas para completar la replicación, de manera que muchos antivirales ejercen una toxicidad celular significativa en el huésped, limitación que ha dificultado el desarrollo de estos fármacos. A pesar de esta limitación, se dispone de varios fármacos autorizados para su uso contra virus, en especial virus herpes, respiratorios y de la hepatitis (tabla 245-1).

Al tomar la decisión de comenzar la medicación antiviral, es fundamental obtener muestras diagnósticas adecuadas para facilitar la elección del fármaco. La selección de un antiviral específico se basa en el fármaco de elección para una situación clínica concreta, su farmacocinética, toxicidad, coste y la posibilidad de desarrollo de resistencia (tabla 245-2). Las posibles enfermedades concurrentes del paciente, como la insuficiencia renal, también deberían considerarse. Se debe monitorizar el tratamiento antiviral estrechamente para detectar los efectos secundarios o las toxicidades, tanto previstos como imprevistos.

Las pruebas de sensibilidad in vitro de las cepas virales al tratamiento elegido suelen requerir cultivos tisulares complejos. La potencia de un antiviral se determina por la **dosis inhibitoria del 50% (DI_{50}),** que es la concentración de antiviral requerida para inhibir al 50% el crecimiento de un inóculo viral estandarizado en cultivo celular. Debido a que estos análisis son complejos, los resultados son muy variables, por lo que la relación real entre las pruebas de sensibilidad in vitro y la respuesta esperada al tratamiento en ocasiones no está clara. Además, estos análisis no están disponibles de forma generalizada, lo que limita su utilidad en la práctica clínica. Afortunadamente, se está generalizando el acceso al **análisis genotípico** de las mutaciones de resistencia a antivirales mediante técnicas moleculares de mutaciones conocidas asociadas a resistencia antiviral.

Conocer la situación inmunológica precisa del paciente, en especial la respuesta inmunitaria celular, es esencial a la hora de seleccionar un fármaco antiviral concreto. Por ejemplo: pocas veces es necesario el tratamiento de la infección por citomegalovirus (CMV) en un paciente inmunocompetente, mientras que en el paciente inmunodeprimido por un trasplante de un órgano sólido (TOS) o de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) puede salvarle la vida. Asimismo, los antivirales pueden utilizarse con diversas intenciones terapéuticas; se pueden emplear como **tratamiento** para una enfermedad activa, o como **tratamiento anticipatorio** de una infección vírica para impedir la enfermedad. En el tratamiento anticipatorio, el paciente mostrará datos de una infección activa, habitualmente por medios moleculares, como la identificación de ácidos nucleicos virales basada en la reacción en cadena de la polimerasa, en muestras clínicas (sangre o líquidos corporales), pero puede que no refiera síntomas. Sin embargo, los pacientes con TOS o CPH corren el riesgo de desarrollar la enfermedad en dicho contexto (sobre la infección por CMV), escenario que justificaría el tratamiento anticipatorio con un antiviral. Por el contrario, la profilaxis se administra a pacientes seropositivos con riesgo de reactivación de una infección vírica latente, pero aún sin datos de replicación viral activa o de propagación.

Es fundamental comprender que los virus deben utilizar los componentes de las células del huésped para replicarse. Por tanto, el mecanismo

booksmedicos.org

Bibliografía

Choukri F, Menotti J, Sarfati C, et al: Quantification and spread of *Pneumocystis jiroveci* in the surrounding air of patients with *Pneumocystis* pneumonia, *Clin Infect Dis* 51:259-265, 2010.

Demasi JM, Cox JA, Leonard D, et al: Intravenous pentamidine is safe and effective as primary *Pneumocystis* pneumonia prophylaxis in children and adolescents undergoing hematopoietic stem cell transplantation, *Pediatr Infect Dis J* 32: 933-936, 2013.

Hughes WT: *Pneumocystis carinii* pneumonia, *Semin Pediatr Infect Dis* 12:309-314, 2001.

Hughes WT, Leoung G, Kramer F, et al: Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS, *N Engl J Med* 328:1521-1527, 1993.

Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, et al: Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. Eight European Study Groups, *N Engl J Med* 344:168-174, 2001.

Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, et al: *Pneumocystis* pneumonia in patients treated with rituximab, *Chest* 144:258-265, 2013.

McIntosh K, Cooper E, Xu J, et al: Toxicity and efficacy of daily vs. weekly dapsone for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in children infected with human immunodeficiency virus, *Pediatr Infect Dis J* 18:432-439, 1999.

Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L, et al: Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 40(Suppl 1):S1-S84, 2005.

Morgan DJ, Vargas SL, Reyes-Mugica M, et al: Identification of *Pneumocystis carinii* in the lungs of infants dying of sudden infant death syndrome, *Pediatr Infect Dis J* 20:306-309, 2001.

Morris A, Lundgren JD, Masur H, et al: Current epidemiology of *Pneumocystis* pneumonia, *Emerg Infect Dis* 10:1713-1720, 2004.

Poulsen A, Demeny AK, Bang Plum C, et al: *Pneumocystis carinii* pneumonia during maintenance treatment of childhood acute lymphocytic leukemia, *Med Pediatr Oncol* 37:20-23, 2001.

Thomas CF Jr, Limper AH: *Pneumocystis* pneumonia, *N Engl J Med* 350:2487-2498, 2004.

Torres J, Goldman M, Wheat LJ, et al: Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus–infected patients with polymerase chain reaction: a blinded comparison to standard methods, *Clin Infect Dis* 30:141-145, 2000.

Vargas SL, Hughes WT, Santolaya ME, et al: Search for primary infection by *Pneumocystis carinii* in a cohort of normal, healthy infants, *Clin Infect Dis* 32:855-861, 2001.

Vargas SL, Ponce CA, Hughes WT, et al: Association of primary *Pneumocystis carinii* infection and sudden infant death syndrome, *Clin Infect Dis* 29:1489-1493, 1999.

Wright TW, Gigliotti F, Finkelstein JN, et al: Immune-mediated inflammation directly impairs pulmonary function, contributing to the pathogenesis of *Pneumocystis carinii* pneumonia, *J Clin Invest* 104:1307-1317, 1999.

Wright TW, Notter RH, Wang Z, et al: Pulmonary inflammation disrupts surfactant function during *Pneumocystis carinii* pneumonia, *Infect Immun* 69:758-764, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 245-1 Fármacos antivirales autorizados en la actualidad*

ANTIVIRAL	MECANISMO DE ACCIÓN
Aciclovir	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Adefovir	Inhibición de la transcriptasa inversa de nucleótidos
Amantadina	Bloqueo del canal iónico de la proteína M2
Cidofovir	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Famciclovir	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Fomivirsen	Oligonucleótido fosforotioato que inhibe la replicación viral por un mecanismo complementario
Foscarnet	Inhibición de la ADN polimerasa y de la transcriptasa inversa virales en el sitio de unión del pirofosfato
Ganciclovir	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Idoxuridina	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Interferón α	Producción de múltiples proteínas efectoras que ejercen efectos antivirales; también interactúa directamente con componentes del sistema inmunitario
Interferón α 2b más ribavirina	No establecido
Interferón pegilado	Igual que el interferón
Lamivudina	Inhibición de la ADN polimerasa y de la transcriptasa inversa virales
Oseltamivir	Inhibidor de la neuraminidasa; interferencia con la desagregación y la liberación de la progenie viral
Penciclovir	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Ribavirina	Interferencia con el ARN mensajero
Rimantadina	Bloquea el canal iónico de la proteína M2
Trifluridina	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Valaciclovir	Igual que el aciclovir
Valganciclovir	Igual que el ganciclovir
Vidarabina	Inhibición de la ADN polimerasa viral (y, en menor medida, la ADN polimerasa celular)
Zanamivir	Inhibición de la neuraminidasa; interferencia con la desagregación y liberación de la progenie viral
TRATAMIENTOS COMBINADOS APROBADOS POR LA FDA	
Interferón α 2b + ribavirina	
Interferón α 2a + ribavirina	
Interferón pegilado α 2b + ribavirina	
Interferón pegilado α 2a + ribavirina	

*Véase el capítulo 276 sobre fármacos antivirales.

de acción de los fármacos antivirales debe ser selectivo contra funciones específicas de los virus siempre que sea posible, puesto que estas sustancias pueden tener una toxicidad significativa si afectan a la fisiología celular del huésped. Muchos de los antivirales aprobados que tienen actividad contra los virus herpes son análogos de desoxinucleósidos y, por consiguiente, inhiben la ADN polimerasa viral. Otras de las dianas de acción antiviral más frecuentes de estos fármacos son el mecanismo de entrada viral, su absorción, penetración y decapsidación (amantadina, rimantadina), la transcripción o replicación del genoma viral (aciclovir, valaciclovir, cidofovir, famciclovir, penciclovir, foscarnet, ganciclovir, valganciclovir, ribavirina, trifluridina), así como la síntesis y el ensamblaje de proteínas virales (interferones), su liberación o su desagregación (oseltamivir, zanamivir, interferones).

La aparición de resistencias al tratamiento antiviral es un problema poco estudiado y subestimado, sobre todo en el contexto de una carga viral elevada, una tasa de mutación viral intrínseca alta y ciclos de tratamiento antiviral prolongados o repetidos. Los virus resistentes tienen más probabilidad de desarrollarse o de seleccionarse en pacientes inmunodeprimidos debido a que dichos pacientes son más propensos a verse expuestos en múltiples ocasiones o a largo plazo al tratamiento antiviral en un contexto de inmunodepresión.

ANTIVIRALES UTILIZADOS PARA LOS VIRUS HERPES

Los virus de la familia herpes tienen gran relevancia como patógenos pediátricos, sobre todo en recién nacidos y niños inmunodeprimidos. La mayoría de los antivirales aprobados son análogos de nucleósidos e inhiben la ADN polimerasa viral, lo que induce una terminación de cadena prematura de la síntesis del ADN viral en las células infectadas.

Aciclovir

El aciclovir es un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de infecciones por virus herpes simple (VHS). El perfil de seguridad favorable del aciclovir deriva del requisito para la activación de su forma activa mediante fosforilación de una enzima viral, la timidina cinasa (TK). De este modo, el aciclovir únicamente puede activarse en células ya infectadas por VHS que expresan la enzima TK, una estrategia que maximiza la selectividad y reduce el potencial de toxicidad celular en las células no infectadas. El aciclovir presenta su máxima actividad contra el VHS y también es activo contra el virus varicela-zóster (VVZ); el tratamiento está indicado para estas infecciones en diversas circunstancias clínicas. La actividad contra el CMV es menos notoria, y contra el virus Epstein-Barr (VEB) es modesta, tanto in vitro como en clínica. Por tanto, en la mayoría de las circunstancias no debería emplearse para tratar las infecciones por CMV o VEB.

La mayor utilidad clínica del aciclovir se encuentra en el tratamiento de las infecciones genitales por VHS ya sean primarias o recidivantes. El tratamiento con nucleósidos por vía oral desempeña un papel importante en el tratamiento del herpes genital primario agudo, el tratamiento de las reactivaciones sintomáticas episódicas y la profilaxis contra la reactivación. El aciclovir también está indicado para los cuadros probados o sospechosos de encefalitis en pacientes de cualquier edad y para el tratamiento de todas las manifestaciones de infección neonatal por el virus, con afectación del SNC o sin ella. El uso empírico sistemático de aciclovir de la infección por VHS en lactantes ingresados con un cuadro febril de origen desconocido en las primeras 4-8 semanas de vida es controvertido. Está claro que debería utilizarse siempre en lactantes nacidos de mujeres con factores de riesgo de herpes genital primario o en los que presenten cualquier combinación de lesiones vesiculares, crisis comiciales, meningoencefalitis, hepatitis, neumonía o coagulación intravascular diseminada (CID). Algunos expertos recomiendan el uso del aciclovir en todos los niños con síndrome febril sin foco tras la recogida de muestras y a la espera del resultado del cultivo viral o de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Otros autores han alegado que una estrategia selectiva basada en la anamnesis y la exploración física es más adecuada a la hora de tomar decisiones sobre el uso del aciclovir

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 245-2 Tratamiento antiviral para síndromes clínicos distintos del VIH

VIRUS	SÍNDROME CLÍNICO	ANTIVIRAL DE ELECCIÓN	ANTIVIRALES ALTERNATIVOS
Gripe A	Tratamiento	Oseltamivir (>1 año)	Rimantadina Amantadina
	Profilaxis	Oseltamivir (>1 año)	Amantadina Rimantadina Zanamivir (>7 años)
Gripe B	Tratamiento	Oseltamivir	Zanamivir (>7 años)
Virus respiratorio sincitial	Bronquiolitis o neumonía en pacientes de alto riesgo	Ribavirina nebulizada	
Citomegalovirus	Infección congénita por CMV	Ganciclovir (i.v.)	Valganciclovir (si el tratamiento por vía oral es adecuado; la administración oral a largo plazo de valganciclovir está en fase de estudio, pero puede mejorar el pronóstico del desarrollo y la audición)
	Retinitis en pacientes con SIDA	Valganciclovir	Ganciclovir Cidofovir Foscarnet Ganciclovir intraocular
	Neumonitis, colitis; esofagitis en pacientes inmunodeprimidos	Ganciclovir (i.v.)	Foscarnet Cidofovir Valganciclovir
Virus del herpes simple (VHS)	Herpes neonatal	Aciclovir (i.v.)	
	Tratamiento supresor después de herpes neonatal con afectación del sistema nervioso central	Aciclovir (v.o.)	
	Encefalitis por VHS	Aciclovir (i.v.)	
	Gingivoestomatitis por VHS	Aciclovir (v.o.)	Aciclovir (i.v.)
	Primoinfección genital	Aciclovir (v.o.)	Valaciclovir Famciclovir Aciclovir (i.v.) (enfermedad grave)
	Herpes genital recidivante	Aciclovir (v.o.)	Valaciclovir Famciclovir
	Supresión del herpes genital	Aciclovir (v.o.)	Valaciclovir Famciclovir
	VHS cutáneo (panadizo, *herpes gladiatorum*)	Aciclovir (v.o.)	Penciclovir (tópica)
	Eczema herpético	Aciclovir (v.o.)	Aciclovir (i.v.) (enfermedad grave)
	Infección mucocutánea en paciente inmunodeprimido (leve)	Aciclovir (i.v.)	Aciclovir (v.o.) (si el tratamiento ambulatorio es aceptable)
	Infección mucocutánea en paciente inmunodeprimido (moderada o grave)	Aciclovir (i.v.)	
	Profilaxis en receptores de trasplante de médula ósea	Aciclovir (i.v.)	Valaciclovir Famciclovir
	VHS resistente al aciclovir	Foscarnet	Cidofovir
	Queratitis o queratoconjuntivitis	Trifluridina	Vidarabina
Virus varicela zóster (VVZ)	Varicela, niños sanos	Medidas sintomáticas	Aciclovir (v.o.)
	Varicela, niños inmunodeprimidos	Aciclovir (i.v.)	
	Zóster (ramo no oftálmico del nervio trigémino), niños sanos	Medidas sintomáticas	Aciclovir (v.o.)
	Zóster (ramo oftálmico del nervio trigémino), niños sanos	Aciclovir (i.v.)	
	Zóster, niños inmunodeprimidos	Aciclovir (i.v.)	Valaciclovir

Modificada de Kimberlin DW: Antiviral therapies in children: Has their time arrived? Pediatr Clin North Am *52:837–867, 2005.*

en lactantes con fiebre. Dada la seguridad de este antiviral, se debería indicar su uso en estos pacientes si no puede descartarse la infección por VHS. En neonatos con infección por VHS y afectación del SNC, se ha demostrado que el uso de tratamiento supresor con aciclovir oral durante 6 meses mejora el desarrollo neurológico.

El aciclovir está indicado como tratamiento de la gingivoestomatitis primaria y la primoinfección genital por VHS. El tratamiento supresor prolongado para el VHS genital y las infecciones orofaríngeas recurrentes (herpes labial) también es eficaz. El aciclovir también se recomienda para infecciones menos frecuentes por VHS, como el panadizo herpético, el eczema herpético y el herpes traumático *(herpes gladiatorum)*. Además, también se usa a menudo para la profilaxis contra la reactivación del VSH en pacientes sometidos a TOS o a trasplantes de CPH. En pacientes inmunodeprimidos o en embarazadas, pueden aparecer enfermedades potencialmente mortales por VHS, como la infección diseminada; en estas situaciones estaría justificada la administración de aciclovir.

El aciclovir modifica la evolución de la primoinfección por VVZ, aunque su efecto es modesto. El aciclovir u otro análogo nucleosídico deberían utilizarse siempre en las infecciones localizadas o diseminadas por VVZ, como la neumonía, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos.

booksmedicos.org

La primoinfección por VVZ en embarazadas es otro contexto en el que está indicado el aciclovir, sobre todo si existe una neumonía, dado el gran riesgo de esta situación.

El aciclovir se encuentra disponible en formulaciones tópicas, parenterales y orales, incluida una formulación en suspensión oral para su uso pediátrico. El tratamiento tópico se usa poco en la práctica pediátrica y debería sustituirse por otros modos de aplicación, sobre todo en lactantes con lesiones vesiculosas compatibles con una infección herpética. De hecho, en infecciones herpéticas neonatales, esta vía de administración nunca debería emplearse. La biodisponibilidad de las formulaciones orales es escasa, pues sólo se absorbe alrededor del 15-30%. Después de la administración sistémica, se produce una distribución tisular amplia y se alcanzan concentraciones elevadas del fármaco a nivel renal, pulmonar, hepático, en el miocardio y en las vesículas cutáneas. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son de alrededor del 50% de las plasmáticas. El aciclovir atraviesa la placenta, y las concentraciones en la leche materna son de alrededor del triple de las plasmáticas. No hay datos sobre la eficacia del tratamiento intrauterino ni del impacto sobre los lactantes alimentados con leche materna (su uso no contraindica la lactancia). La vía de eliminación principal es renal y se requiere un ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. A su vez, la hemodiálisis elimina el fármaco.

El perfil de seguridad del aciclovir es excelente. Resulta tóxico en circunstancias excepcionales: la infusión rápida en un paciente deshidratado o con una insuficiencia renal subyacente permite que cristalice en los túbulos renales y que cause una uropatía obstructiva reversible. Su uso en dosis altas se ha asociado con neurotoxicidad, y su administración prolongada puede provocar neutropenia. Varios estudios recientes sobre su empleo durante el embarazo han subrayado el perfil de seguridad favorable del fármaco, de modo que muchos obstetras lo consideran un tratamiento supresor estándar, por lo general junto con el valaciclovir (v. más adelante), en mujeres embarazadas con antecedentes de infección genital recidivante por VHS. Una complicación infrecuente pero grave del empleo a largo plazo del aciclovir es la selección de cepas de VHS resistentes al fármaco, que suele producirse por mutaciones en el gen de la TK viral. Este fenómeno es infrecuente en la práctica pediátrica, pero debería tenerse en cuenta en cualquier paciente que haya recibido tratamiento antiviral a largo plazo y que tenga una infección por VHS o VVZ sin la respuesta clínica esperada al tratamiento con aciclovir.

Valaciclovir

El valaciclovir es el éster L-valil del aciclovir y se convierte rápidamente a aciclovir después de su administración oral. Tiene un perfil de seguridad y actividad similar al aciclovir, pero su biodisponibilidad es mayor del 50%, siendo así 3-5 veces mayor que la de éste. Las concentraciones plasmáticas son parecidas a las que se logran con el aciclovir intravenoso. El valaciclovir sólo está disponible para la administración oral. Aún no se ha comercializado una formulación en suspensión oral, si bien puede prepararse extemporáneamente una suspensión oral (25 mg/ml o 50 mg/ml) a partir de las cápsulas de 500 mg para uso pediátrico, para cuya población no sería adecuada la dosificación sólida. Su uso como tratamiento supresor en embarazadas con antecedentes de herpes genital recidivante es habitual durante el segundo y tercer trimestres de gestación. Es importante saber la posibilidad de transmisión perinatal del virus que ocasiona un proceso sintomático, a pesar de la profilaxis antiviral prenatal materna. En tales casos debería considerarse la posibilidad de que hubieran surgido virus resistentes al aciclovir.

Penciclovir y famciclovir

El penciclovir es un análogo nucleosídico acíclico que, al igual que el aciclovir, inhibe la ADN polimerasa viral después de ser fosforilado a su forma activa. En comparación con el aciclovir, tiene una semivida intracelular mucho más prolongada, lo que puede conferirle una actividad antiviral superior a nivel intracelular, aunque no hay pruebas de que este efecto le proporcione superioridad clínica. El penciclovir sólo está autorizado como formulación tópica (crema de penciclovir al 1%) y está indicado en el tratamiento de las infecciones cutáneas por VHS. En niños mayores de 2 años se puede usar de forma tópica en el tratamiento del herpes labial primario o recidivante, o en las infecciones cutáneas por VHS.

El famciclovir es el profármaco (diacetiléster) del penciclovir. A diferencia de éste, el famciclovir puede administrarse por vía oral y su biodisponibilidad es de alrededor del 70%. Después de la administración oral, el famciclovir se desacetila para dar lugar al fármaco original (penciclovir). La eficacia del famciclovir frente a las infecciones por VHS y VVZ parece ser equivalente a la del aciclovir, aunque el perfil farmacocinético es más favorable. El famciclovir está indicado como tratamiento oral de las infecciones por VHS y VVZ. En la actualidad, no se dispone de formulación líquida ni en suspensión. El perfil de toxicidad es idéntico al del aciclovir. En un ensayo clínico se observó que el valaciclovir lograba mejores resultados que el famciclovir para la prevención de la reactivación y la reducción de la propagación viral en el contexto de una infección genital recurrente por VHS.

Ganciclovir

El ganciclovir es un análogo nucleosídico que tiene semejanza estructural con el aciclovir. Al igual que éste, debe fosforilarse para adquirir actividad antiviral, dirigida contra la polimerasa viral. El gen responsable de la fosforilación del ganciclovir no es el *TK*, sino el de la fosfotransferasa UL97. Puede aparecer resistencia antiviral frente al ganciclovir en el CMV con el uso prolongado de antivirales nucleosídicos, lo que debería tenerse en cuenta en pacientes sometidos a tratamiento a largo plazo sin respuesta clínica ni virológica. El ganciclovir presenta una extensa actividad frente a muchos virus herpes, como el VHS y el VVZ, pero su mayor utilidad es frente al CMV. El ganciclovir fue el primer fármaco antiviral autorizado específicamente para el tratamiento y la prevención de la infección por CMV. Está indicado en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones por CMV en pacientes de alto riesgo, como los infectados por el VIH o receptores de trasplantes de órgano sólido o de células progenitoras hematopoyéticas. Una aplicación fundamental es su uso en el tratamiento de la retinitis por CMV, una complicación que compromete la función visual en la infección por el VIH. El ganciclovir puede ser de utilidad en los recién nacidos con una infección congénita sintomática por CMV, y puede ser especialmente útil para mejorar parcialmente la hipoacusia neurosensitiva y las alteraciones del desarrollo que son complicaciones frecuentes de la infección congénita por CMV.

El ganciclovir se suministra en formulaciones parenterales y orales. También se dispone de implantes oculares de ganciclovir para el tratamiento de la retinitis por CMV. La biodisponibilidad del ganciclovir oral es escasa, inferior al 10%. El profármaco oral, valganciclovir, se absorbe bien en el aparato digestivo y se convierte en ganciclovir mediante metabolismo intestinal o hepático. La biodisponibilidad del ganciclovir (a partir del valganciclovir) es de alrededor del 60%, tanto a partir de comprimidos como en solución. Se encuentran concentraciones significativas (suficientes para inhibir las cepas de CMV sensibles) en el humor acuoso, el líquido subretiniano, el LCR y el tejido cerebral. Las concentraciones subretinianas son comparables a los niveles plasmáticos, mientras que las concentraciones intravítreas son inferiores. Las concentraciones del fármaco en el sistema nervioso central (SNC) son de alrededor del 24-70% de los niveles plasmáticos. La principal vía de eliminación es renal y en la insuficiencia renal se requieren ajustes de la dosis. La reducción de la dosis es proporcional a la disminución del aclaramiento de creatinina. La hemodiálisis elimina de forma eficaz el ganciclovir, de modo que es necesario administrar dosis adicionales después de la diálisis.

El ganciclovir tiene varias toxicidades destacadas, de las que la principal es la mielosupresión reversible. Esta toxicidad suele requerir la interrupción del tratamiento o la administración asociada de factor estimulante de colonias de granulocitos. También existe un riesgo teórico de carcinogenicidad y de toxicidad gonadal, aunque estos efectos sólo se han observado en animales y nunca en pacientes. La decisión de administrar ganciclovir a un paciente pediátrico es compleja y debería tomarse, por lo general, tras consultar a un especialista en enfermedades infecciosas.

Foscarnet

El foscarnet tiene un perfil específico, pues no es un análogo nucleosídico, sino un análogo del pirofosfato con amplia actividad frente a muchos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los virus herpes. El foscarnet, al igual que los análogos nucleosídicos, inhibe la ADN polimerasa viral, pero, a diferencia de dichos análogos, no requiere fosforilarse para adquirir actividad antiviral. Se une a un sitio distinto de la ADN polimerasa viral para ejercer su efecto antiviral, por lo que mantiene actividad contra cepas de VHS y CMV resistentes a los análogos nucleosídicos. Su utilidad clínica se encuentra como fármaco de segunda línea para el tratamiento de infecciones por CMV en pacientes de alto riesgo que no puedan tolerar el ganciclovir. Además, es una alternativa para pacientes con enfermedad persistente o refractaria por VHS, CMV o VVZ con sospecha o confirmación de resistencia a los fármacos antivirales.

El foscarnet sólo está disponible como formulación parenteral y es un fármaco tóxico que debe administrarse con cautela. La nefrotoxicidad es frecuente y es habitual observar casos de insuficiencia renal reversible, que se manifiesta como un aumento de la creatinina plasmática. Las anomalías de la homeostasis del calcio y del fósforo son habituales, por lo que los electrólitos y la función renal deben monitorizarse estrechamente durante el tratamiento.

Cidofovir

El cidofovir es un análogo nucleotídico acíclico que requiere su fosforilación a la forma activa (difosfato de cidofovir) para ejercer su efecto antiviral. Es análogo del penciclovir y tiene una semivida intracelular prolongada que contribuye a su larga actividad antiviral. El cidofovir es activo contra el VHS, el VVZ y el CMV. A diferencia de la mayoría de los otros agentes con actividad frente a virus herpes, el cidofovir también presenta una actividad de amplio espectro contra otros virus de ADN, sobre todo contra los poxvirus. El cidofovir posee actividad frente al virus BK, un poliomavirus, y su administración podría estar justificada en casos de reactivación de este virus tras el TOS o el de CPH. La mayor parte de la experiencia clínica con el cidofovir procede del tratamiento de la enfermedad por CMV causada por cepas resistentes al ganciclovir.

El cidofovir se administra por vía intravenosa y se elimina por nivel renal mediante secreción tubular. Se recomienda una prehidratación abundante y la administración simultánea de probenecid. La nefrotoxicidad es frecuente, incluso con una prehidratación apropiada, y la coadministración de cidofovir con otros fármacos nefrotóxicos debe realizarse con cautela. También puede producir toxicidad reproductiva y carcinogénesis.

Trifluridina

La trifluridina es un análogo nucleosídico pirimidínico con actividad contra el VHS, el CMV y los adenovirus. Se presenta en solución oftálmica al 1% y está aprobada para su uso tópico en el tratamiento de la queratitis y la queratoconjuntivitis por VHS. La trifluridina es el tratamiento de elección para la queratitis por VHS, una enfermedad que siempre debería tratarse tras consultar con un oftalmólogo.

Vidarabina

La vidarabina es un análogo nucleosídico con actividad frente al VHS. Fue el primer fármaco antiviral parenteral para el tratamiento de la infección por VHS, aunque ya no está disponible para su administración intravenosa. Se sigue disponiendo de una preparación tópica para el tratamiento de la queratitis por VHS y se considera un fármaco de segunda línea en esta indicación.

Fomivirsen

El fomivirsen es un nuevo compuesto anti-CMV que se emplea como fármaco de segunda línea en la retinitis por CMV mediante inyección directa en el espacio vítreo. Se trata de un oligonucleótido complementario de ADN 21-mer, que se une directamente al ARN mensajero complementario (fue el primer fármaco complementario de ADN aprobado por la FDA). La dosis estándar es de 330 μg por inyección intravítrea cada 2 semanas (dos dosis) seguida de un tratamiento de mantenimiento de 330 μg cada 4 semanas. Después de la inyección intravítrea no se produce absorción sistémica.

Fármacos nuevos

Hay una gran necesidad de desarrollar antivirales nuevos sin toxicidad para la infección por el VHS. Dos fármacos nuevos están a la espera de su aprobación y serán de suma utilidad para el control y tratamiento de los pacientes sometidos a TOS y a trasplante de CPH. El **CMX001,** un profármaco conjugado lipídico de cidofovir por vía oral, ha mejorado la actividad contra los virus herpes si se compara con cidofovir por vía parenteral, y su riesgo nefrotóxico es notoriamente menor. Otro fármaco novedoso, letermovir (AIC246), tiene una gran biodisponibilidad por vía oral y posee un mecanismo de acción nuevo, ejerciendo su efecto antiviral al interferir con el complejo de la terminasa viral. Podría ser una alternativa prometedora a otros antivirales más tóxicos en pacientes con alto riesgo de enfermedad por CMV, sobre todo en el contexto de los trasplantes. También es activo frente al virus BK y los poxvirus.

ANTIVIRALES UTILIZADOS PARA INFECCIONES VÍRICAS RESPIRATORIAS

Se dispone de tratamientos antivirales para muchos patógenos respiratorios, como el virus respiratorio sincitial (VRS) y los virus de la gripe A y B. El tratamiento antiviral para infecciones víricas respiratorias es especialmente útil para los lactantes, los niños con enfermedad pulmonar crónica y en aquellos con inmunodepresión.

Ribavirina

La ribavirina es un análogo de la guanosina con amplio espectro de actividad contra varios virus, sobre todo de ARN. Su mecanismo de acción preciso se desconoce por completo, pero es probable que se relacione con la interferencia del procesamiento y la traducción del ARN mensajero viral. La ribavirina está disponible en formulaciones oral, parenteral y nebulizada en aerosoles. Aunque la forma intravenosa es muy eficaz para el tratamiento de la fiebre de Lassa y de otras fiebres hemorrágicas, esta formulación no está autorizada para su uso en Estados Unidos. Las únicas formulaciones autorizadas en dicho país son la formulación acuosa para la administración en aerosol en la infección por VRS y las formulaciones orales combinadas con interferón-α en el tratamiento de la hepatitis C (v. más información de los antivirales en la hepatitis en el cap. 358). La administración de ribavirina mediante aerosol debería considerarse en las enfermedades graves de las vías respiratorias bajas por VRS en niños inmunodeprimidos, en lactantes de corta edad con enfermedad asociada a VRS, así como en lactantes y niños de alto riesgo (niños con enfermedad pulmonar crónica o con cardiopatía congénita cianótica). Las pruebas in vitro y varios estudios clínicos sin grupo control también sugieren que la ribavirina en aerosol es eficaz para las infecciones por virus parainfluenza, de la gripe y del sarampión.

La ribavirina no suele ser tóxica, sobre todo cuando se administra en aerosol. La ribavirina y sus metabolitos se concentran en los eritrocitos y pueden persistir durante varias semanas y, en pocas ocasiones, puede aparecer anemia. Se han descrito casos de conjuntivitis y de broncoespasmo después de la exposición al fármaco aerosolizado. Cuando se emplee la ribavirina aerosolizada en niños sometidos a ventilación mecánica hay que tener cuidado para evitar la precipitación de partículas en los tubos del respirador; no está oficialmente aprobado para su uso en pacientes con ventilación mecánica, aunque se han publicado experiencias de este tipo de administración y podría considerarse como un régimen «de breve duración y a dosis altas» en niños sometidos a ventilación mecánica. Las preocupaciones sobre la posible teratogenicidad observada en los estudios con animales no se han confirmado en la práctica clínica, aunque debería tenerse cuidado para evitar una exposición inadvertida al fármaco aerosolizado entre las profesionales sanitarias embarazadas.

Amantadina y rimantadina

La amantadina y la rimantadina son aminas tricíclicas muy similares entre sí desde los puntos de vista estructural y funcional. Ambas están indicadas para la profilaxis y el tratamiento de la gripe A, pero carecen de actividad apreciable contra la gripe B o contra otros virus respiratorios. Para lograr una eficacia terapéutica máxima, el tratamiento debería empezar lo antes posible y siempre en las primeras 48 horas desde la aparición de los síntomas. La inmunización contra la gripe es el método idóneo para controlar la enfermedad, pero estos fármacos son útiles para la profilaxis de personas de alto riesgo, sobre todo en las no inmunizadas, durante las epidemias estacionales de gripe.

booksmedicos.org

El mecanismo de acción de las aminas tricíclicas contra el virus de la gripe A no está claro, pero parece que ejercen su efecto antiviral a nivel de la decapsidación del virus. Ambos fármacos se absorben muy bien después de su administración oral y se eliminan por vía renal (el 90% de la dosis no se modifica), por lo que se requiere un ajuste posológico en la insuficiencia renal. La toxicidad de las aminas tricíclicas es modesta y consiste en efectos secundarios sobre el SNC (ansiedad, dificultad de concentración y mareo) y digestivos (náuseas y pérdida de apetito). Los efectos secundarios son menos frecuentes con la rimantadina que con la amantadina.

Oseltamivir, zanamivir y peramivir

Oseltamivir y zanamivir son activos contra los virus de la gripe A y B, aunque la relevancia de este espectro ampliado de actividad contra la gripe para el control de la enfermedad es discreta, puesto que la gripe B suele ser una enfermedad mucho más leve. Las cepas emergentes de gripe, incluidas la H5N1 y la cepa de la pandemia 2009-2010 H1N1 (gripe porcina), son sensibles a oseltamivir y zanamivir, pero resistentes a la amantadina. Por tanto, ambos antivirales se están convirtiendo en los antivirales de elección ante la infección por virus de la gripe. Ningún fármaco tiene una actividad apreciable contra otros virus respiratorios. El mecanismo de actividad antiviral de estos fármacos consiste en la inhibición de la neuraminidasa gripal.

El zanamivir tiene una escasa biodisponibilidad por vía oral y sólo está autorizado para su administración inhalatoria. Por esta vía, más del 75% de la dosis se deposita en la orofaringe y gran parte de ella se deglute. La cantidad real que se distribuye a las vías respiratorias y los pulmones depende de factores tales como el flujo inspiratorio del paciente. Alrededor del 13% de la dosis parece distribuirse a las vías respiratorias y los pulmones, y cerca del 10% de la dosis inhalada se distribuye de forma sistémica. Aun así, las concentraciones locales del fármaco en la mucosa respiratoria exceden en gran medida la concentración necesaria para inhibir a los virus de la gripe A y B. La eliminación se produce por vía renal y no se requiere ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, dado que la cantidad que se absorbe a nivel sistémico es baja.

El oseltamivir se administra como un profármaco esterificado que tiene una elevada biodisponibilidad por vía oral. Se elimina por secreción tubular y se requiere un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal. En ocasiones se observan efectos secundarios digestivos, como náuseas y vómitos. Este fármaco está indicado tanto para el tratamiento como para la profilaxis. La dosis usual para adultos en el tratamiento de la gripe es de 75 mg dos veces al día durante 5 días. Su administración debe iniciarse en las primeras 48 horas de aparición de los síntomas. Las dosis terapéuticas recomendadas para niños varían en función del peso. La dosis recomendada en los niños menores de 1 año es de 30 mg dos veces al día en niños ≤15 kg, 45 mg dos veces al día en niños de 15-23 kg, 60 mg dos veces al día para los que pesen 23-40 kg y 75 mg dos veces al día para niños de 40 kg o más. La dosis para la profilaxis es la misma para cada grupo de peso en los niños mayores de 1 año, pero se administra una sola vez al día en lugar de dos. La administración de oseltamivir está aprobada para el tratamiento de la gripe A y B en niños de 2 semanas de edad o más, mientras que el zanamivir se recomienda para niños de 7 años de edad o más. Las recomendaciones terapéuticas y posológicas para el tratamiento de la gripe en los niños y para la quimioprofilaxis están disponibles en www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm. Dado que se han descrito síntomas neuropsiquiátricos (narcolepsia) y efectos secundarios psicológicos (intentos autolíticos) con el uso de oseltamivir en algunos grupos de población, se debe suspender su administración si aparecen efectos secundarios psiquiátricos o de comportamiento. A finales de 2014, la FDA aprobó la utilización de otro inhibidor de la neuraminidasa, peramivir, para el tratamiento de la gripe. Está disponible para su administración en una sola dosis por vía intravenosa. La dosis estándar del adulto es de 600 mg i.v. en una sola dosis y una sola vez. Actualmente su uso solo está aprobado para los adultos.

INMUNOGLOBULINAS ANTIVIRALES

Las inmunoglobulinas son adyuvantes útiles en el tratamiento de la enfermedad viral. Sin embargo, su utilidad es mayor como profilaxis contra la infección y la enfermedad en pacientes de alto riesgo, mientras que su utilidad es menos clara para el tratamiento de la enfermedad establecida. La **inmunoglobulina (humana) frente al virus varicela-zóster [VariZIG]** es muy útil en la profilaxis contra el VVZ en los niños de alto riesgo, sobre todo en lactantes y niños inmunodeprimidos (v. cap. 253). La **inmunoglobulina contra el citomegalovirus [CMV-IG]** es obligatoria para los niños con alto riesgo de sufrir una enfermedad por CMV, sobre todo en los pacientes receptores de trasplantes de órgano sólido y de células progenitoras hematopoyéticas. Podría ser útil para prevenir las lesiones de fetos infectados cuando se administra a pacientes embarazadas (v. cap. 255). El **palivizumab** es un anticuerpo monoclonal con actividad anti-VRS. Es eficaz para la prevención de enfermedades graves de las vías respiratorias bajas por VRS en lactantes prematuros de alto riesgo y ha sustituido a la **inmunoglobulina contra el virus sincitial respiratorio** (v. cap. 260). La **inmunoglobulina contra la hepatitis B [HBIG]** está indicada en los lactantes nacidos de madres con positividad para el antígeno de superficie de la hepatitis B (v. cap. 358).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **246**

Sarampión

Wilbert H. Mason

El sarampión es una enfermedad muy contagiosa, pero gracias a la vacunación generalizada, la transmisión endémica se ha interrumpido en Estados Unidos; sin embargo, la presencia de casos autóctonos o importados (en niños o adultos) ha dado lugar en ocasiones a epidemias en dicho país en estadounidenses con vacunación nula o parcial, o en niños nacidos en otros países (niños adoptados, refugiados, turistas de regreso). En algunas áreas del mundo, el sarampión sigue siendo una amenaza grave para los niños.

ETIOLOGÍA

El virus del sarampión es un virus de ARN monocatenario con cubierta lipídica, que pertenece a la familia Paramyxoviridae y al género *Morbillivirus*. Otros miembros de este género que afectan a diversos mamíferos son el virus de la peste bovina y el virus canino del moquillo, pero el ser humano es el único huésped del sarampión. De las 6 proteínas estructurales fundamentales del virus del sarampión, las dos más relevantes en términos de inducción de inmunidad son la hemaglutinina (H) y la proteína de fusión (F). Los anticuerpos neutralizantes se dirigen contra la proteína H, y los anticuerpos contra la proteína F limitan la proliferación del virus durante la infección. Se han identificado pequeñas variaciones en la composición genética sin efectos sobre la inmunidad protectora, pero que sirven de marcadores moleculares para distinguir entre los tipos virales. Los genotipos relacionados se han agrupado en clados y la Organización Mundial de la Salud reconoce la existencia de 8 clados, A-H, y 23 genotipos. Estos marcadores han sido útiles para evaluar la diseminación endémica y epidémica del sarampión.

EPIDEMIOLOGÍA

La vacuna del sarampión ha cambiado drásticamente la epidemiología de la enfermedad. Antiguamente se distribuía en todo el mundo, pero la transmisión endémica se ha interrumpido en numerosos países en los que la cobertura de la vacuna es amplia. Desde un punto de vista histórico, en Estados Unidos el sarampión causaba una infección universal en la infancia, con una afectación del 90% de los niños antes de los 15 años de edad. La morbilidad y mortalidad asociadas al sarampión disminuyeron antes de la introducción de la vacuna debido a las mejoras en la asistencia sanitaria y la nutrición. Sin embargo, la incidencia se redujo en gran medida tras la introducción de la vacuna en 1963. La tasa de ataque se redujo de 313 casos/100.000 habitantes en 1956-1960 a 1,3 casos/100.000 en 1982-1988.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Adler SP, Nigro G: Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus, *Clin Infect Dis* 57(Suppl 4):S189-S192, 2013.

Andrei G, De Clercq E, Snoeck R: Drug targets in cytomegalovirus infection, *Infect Disord Drug Targets* 9:201-222, 2009.

Balfour HH Jr: Antiviral drugs, *N Engl J Med* 340:1255-1268, 1999.

Caviness AC, Demmler DJ, Almendarez Y, et al: The prevalence of neonatal herpes simplex virus infection compared with serious bacterial illness in hospitalized neonates, *J Pediatr* 153:164-169, 2008.

Chu HY, Englund JA: Respiratory syncytial virus disease: prevention and treatment, *Curr Top Microbiol Immunol* 372:235-258, 2013.

Fiore AE, Fry A, Shay D, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): et al: Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza, *MMWR Recomm Rep* 60(1):1-25, 2011.

James SH, Kimberlin DW, Whitley RJ: Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: Neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection, *Antiviral Res* 83:207-213, 2009.

Kimberlin DW: Antiviral therapies in children: has their time arrived? *Pediatr Clin North Am* 52:837-867, 2005.

Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, et al: Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes, *N Engl J Med* 365:1284-1292, 2011.

Kurbegov AC, Sokol RJ: Hepatitis B therapy in children, *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 3:39-49, 2009.

Long SS: In defense of empiric acyclovir therapy in certain neonates, *J Pediatr* 153:157-158, 2008.

Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, et al: CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation, *N Engl J Med* 369:1227-1236, 2013.

Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, et al: Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system, *J Clin Virol* 46(Suppl 4):S22-S26, 2009.

Pasternak B, Hviid A: Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects, *JAMA* 304:859-866, 2010.

Pavia AT: What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia? What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am* 27:157-175, 2013.

Pinninti SG, Angara R, Feja KN, et al: Neonatal herpes disease following maternal antenatal antiviral suppressive therapy: a multicenter case series, *J Pediatr* 161:134-138, 2012.

Sugaya N, Tamura D, Yamazaki M, et al: Comparison of the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir against influenza virus infection in children, *Clin Infect Dis* 47:339-345, 2008.

Swanson E, Schleiss MR: Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy, *Pediatr Clin North Am* 60:335-349, 2013.

Verghese PS, Schleiss MR: Letermovir treatment of human cytomegalovirus infection antiinfective agent, *Drugs Future* 38:291-298, 2013.

Whitley RJ: The role of oseltamivir in the treatment and prevention of influenza in children, *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 3:755-767, 2007.

Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, et al: Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants, *Pediatrics* 132:811-818, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

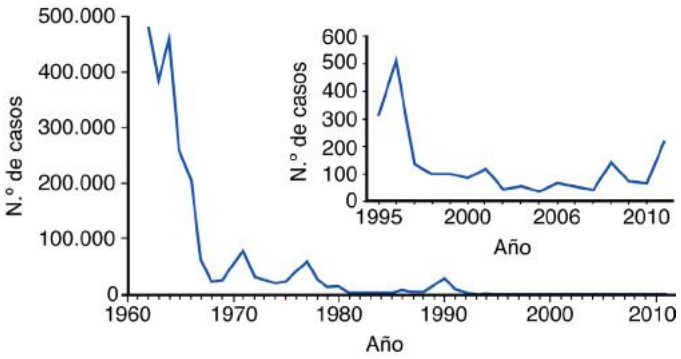

Figura 246-1 Número de casos de sarampión en Estados Unidos entre 1962-2011. Los datos proporcionados sobre el sarampión fueron declarados voluntariamente a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) por parte de los departamentos de salud estatales. (*De McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS; Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP].* MMWR Recomm Rep *62[RR-04]:1–34, 2013, fig. 1.*)

En 1989-1991 se produjo un brote de sarampión autóctono en Estados Unidos, con más de 55.000 casos, 11.000 ingresos hospitalarios y 123 fallecidos, lo que demostró que la enfermedad aún no estaba erradicada. La reaparición se atribuyó a un fallo de la vacuna en un pequeño número de niños en edad escolar y a una escasa cobertura en preescolares, así como a una disminución más rápida de los anticuerpos maternos en lactantes nacidos de madres que nunca habían sufrido infección por el sarampión del tipo salvaje. La aplicación de la vacunación con dos dosis y de estrategias de inmunización más intensivas dio lugar a la interrupción de la transmisión endémica en Estados Unidos en 1993. La tasa actual es <1 caso/1.000.000 habitantes.

El sarampión sigue apareciendo como enfermedad importada en Estados Unidos; por tanto, es necesario mantener una inmunidad superior al 90% mediante la vacunación para evitar la aparición de brotes (fig. 246-1).

En 2011 se comunicaron 222 casos de sarampión a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, lo que supuso una incidencia de 0,7 casos por millón de habitantes. Se comunicaron 17 brotes, frente a la media de 4 brotes anuales en el período 2001-2010. De los 222 casos, 200 se asociaron a importaciones de otros países (turistas de regreso, adoptados, refugiados) y 112 se asociaron a brotes. La tasa de sarampión sigue siendo alta en la World Health Organization European Region, en la que se comunicaron más de 30.000 casos en 2011. Casi la mitad de las importaciones de sarampión a Estados Unidos procedían de esta región de la OMS.

Una tasa de cobertura vacunal alta para el sarampión en la infancia es el elemento esencial para mantener la diseminación endémica del sarampión en Estados Unidos (cobertura con una dosis >90% a los 12-15 meses y cobertura con dos dosis >95% en los niños en edad escolar). Aunque la cobertura de la vacuna triple vírica (sarampión, parotiditis, rubéola) era alta (media del 94,8%) en el año escolar 2011-2012, existen huecos con tasas de cobertura menores por el rechazo de algunas personas a vacunar a sus hijos en base a creencias personales. Esta variabilidad de la vacunación ha contribuido a la aparición en los últimos años de brotes en niños en edad escolar. Además, el sarampión puede aparecer más a menudo en niños que reciben la primera dosis vacunal a los 12-13 meses, comparado con los vacunados a los 15 meses o más.

TRANSMISIÓN

El virus del sarampión utiliza como puerta de entrada al organismo la vía respiratoria y las conjuntivas, tras el contacto con gotas grandes o pequeñas aerosolizadas en las que se encuentra suspendido. Los pacientes pueden transmitir la infección durante 3 días antes y hasta 4-6 días después del inicio del exantema. Alrededor del 90% de las personas expuestas y susceptibles desarrollan el sarampión. No es necesario el contacto cercano, dado que los virus pueden permanecer viables y suspendidos en el aire hasta 1 hora después de que el caso primario abandone la habitación. Se han descrito casos secundarios en aviones, consultas médicas y hospitales por diseminación de virus en aerosol.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La infección por sarampión provoca necrosis del epitelio respiratorio con infiltrado linfocítico asociado. El sarampión produce una vasculitis microvascular en la piel y en las mucosas orales. La histología del exantema revela edema intracelular y disqueratosis asociados a la formación de células gigantes sincitiales epidérmicas de hasta 26 núcleos. Se han identificado partículas virales en estas células gigantes. En el tejido linforreticular se observa una hiperplasia linfoide muy marcada. La fusión de las células infectadas da lugar a células gigantes multinucleadas **(células gigantes de Warthin-Finkeldey)** patognomónicas del sarampión. Estas células tienen hasta 100 núcleos, así como inclusiones intracitoplasmáticas e intranucleares.

PATOGENIA

El sarampión presenta cuatro fases: período de incubación, enfermedad prodrómica, fase exantemática y recuperación. Durante la incubación, el virus del sarampión migra a los ganglios linfáticos regionales. Posteriormente, se produce una viremia primaria que disemina el virus al sistema reticuloendotelial y, a continuación, una viremia secundaria que lo difunde por las superficies corporales. La enfermedad prodrómica se produce después de la viremia secundaria y se asocia a necrosis epitelial y a la formación de células gigantes en los tejidos. Las células de múltiples tejidos son destruidas por fusión de sus membranas plasmáticas y la replicación viral asociada, como ocurre por ejemplo en las células del sistema nervioso central (SNC). La liberación comienza en esta fase prodrómica. Con la aparición del exantema comienza la producción de anticuerpos, lo que limita la replicación viral e inicia la desaparición de los síntomas. El virus del sarampión también infecta a los linfocitos T $CD4^+$, lo que suprime la respuesta inmunitaria Th1 y asocia una cierta inmunosupresión.

Trabajos recientes han aclarado la patogenia de la enfermedad causada por este virus. A diferencia de otros Paramyxoviridae que utilizan moléculas de ácido siálico sobre la superficie viral para acceder al interior celular, el virus del sarampión se adhiere a receptores de la superficie celular para infectar a las células del huésped. Los estudios en primates demuestran que las dianas iniciales del virus son los macrófagos alveolares, las células dendríticas y los linfocitos. El receptor celular parece ser la molécula activadora de la señalización de los linfocitos, o más correctamente CD150. Posteriormente se infectan las células epiteliales respiratorias, pero sin expresar CD150. El mecanismo de infección de los tejidos respiratorios consiste en la unión del receptor PVRL4 (Nectin4) que se expresa en las células de la tráquea, las mucosas orales, la nasofaringe y los pulmones. Estos dos receptores, CD150 y PVRL4 son responsables de la naturaleza linfotrópica y epiteliotrópica de la infección por el virus del sarampión natural, y junto con los efectos inmunosupresores prolongados del sarampión, sugiere que es más característico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que una enfermedad respiratoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El sarampión es una infección grave que se caracteriza por fiebre alta, enantema, tos, coriza, conjuntivitis y un exantema marcado. Después de un período de incubación de 8-12 días, la fase prodrómica comienza con un cuadro de febrícula, seguido por la aparición de conjuntivitis con fotofobia, coriza, tos intensa y fiebre progresiva. El enantema **(manchas de Koplik)** es el signo patognomónico del sarampión y aparece 1-4 días antes del inicio del exantema (fig. 246-2). Debuta como unas lesiones rojizas individuales con unos puntos de color blanco azulado en el centro, en la cara interna de las mejillas, a la altura de los premolares. Pueden extenderse y afectar a los labios, el paladar duro y las encías. También pueden aparecer en los pliegues conjuntivales y en la mucosa vaginal. Las manchas de Koplik se han descrito en el 50-70% de los casos de sarampión, pero es probable que aparezcan en la gran mayoría de ellos.

booksmedicos.org

Figura 246-2 Manchas de Koplik en la mucosa bucal durante el tercer día del exantema. (*De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades:* Public health image library, imagen n.º 4500. *Disponible en: http://phil.cdc.gov/phil/details.asp.*)

Figura 246-3 Niño con sarampión que presenta el patrón característico de exantema maculopapuloso en la cara y el cuerpo. (*De Kremer JR, Muller CP: Measles in Europe—there is room for improvement,* Lancet *373:356–358, 2009.*)

La intensidad de los síntomas aumenta durante 2-4 días hasta el primer día de exantema. Éste comienza en la frente (alrededor de la línea de implantación del pelo), por detrás de las orejas y en la parte superior del cuello, en forma de una erupción maculopapulosa rojiza. A continuación, se disemina en sentido descendente hacia el torso y las extremidades, alcanzando las palmas y las plantas hasta en el 50% de los casos. El exantema suele confluir en la cara y la parte superior del tronco (fig. 246-3).

Cuando aparece el exantema, los síntomas comienzan a remitir. Dicho exantema se desvanece en unos 7 días siguiendo la misma progresión de su inicio, dejando a menudo una fina descamación cutánea. De los síntomas principales del sarampión, la tos es el de mayor duración (a menudo hasta 10 días). En los casos más graves, puede existir una linfadenopatía generalizada, en la que los ganglios cervicales y occipitales son los más llamativos.

INFECCIÓN ASINTOMÁTICA POR SARAMPIÓN

Las personas con anticuerpos adquiridos de forma pasiva, como los lactantes o los receptores de hemoderivados, pueden presentar una forma subclínica de sarampión. El exantema puede ser inespecífico, de breve duración o, en pocas ocasiones, completamente inexistente. Asimismo, algunas personas que han sido vacunadas pueden desarrollar un exantema al exponerse al sarampión, pero presentar pocos síntomas adicionales. Las personas con un cuadro asintomático o subclínico no liberan virus y no transmiten la infección a los contactos familiares.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El diagnóstico de sarampión se basa casi siempre en datos clínicos y epidemiológicos. El hemograma en la fase aguda suele mostrar leucopenia, con una linfopenia más intensa que la neutropenia (aunque se han descrito casos de neutropenia absoluta). En el sarampión no complicado por una infección bacteriana, la velocidad de sedimentación globular y la concentración de la proteína C reactiva son normales.

DIAGNÓSTICO

En ausencia de un brote reconocido de sarampión, se suele recomendar la confirmación del diagnóstico clínico. Se debe obtener confirmación serológica mediante la identificación de anticuerpos plasmáticos de tipo inmunoglobulina M (IgM), que aparecen 1-2 días después del inicio del exantema y permanecen detectables alrededor de 1 mes. Si se recoge una muestra plasmática transcurridas menos de 72 horas tras el inicio del exantema y resulta negativa para los anticuerpos contra el sarampión, debe obtenerse otra muestra. La confirmación serológica también puede realizarse al demostrar que los niveles de anticuerpos tipo IgG se multiplican por cuatro en muestras tomadas 2-4 semanas después. El aislamiento del virus a partir de la sangre, de la orina o de secreciones respiratorias puede realizarse mediante cultivo en los CDC o en laboratorios locales o estatales. Se puede realizar también la detección molecular mediante la reacción en cadena de la polimerasa, pero ésta es una herramienta que solamente está disponible a través de algunos departamentos sanitarios locales y estatales y a través de los CDC.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es poco probable que el sarampión típico se confunda con otra enfermedad, sobre todo si se observan manchas de Koplik. El sarampión avanzado o las infecciones asintomáticas o subclínicas sí pueden confundirse con otras enfermedades e infecciones exantemáticas mediadas por mecanismos inmunitarios como la rubéola, los adenovirus, los enterovirus y el virus de Epstein-Barr. El exantema súbito (en lactantes) y el eritema infeccioso (en niños mayores) también pueden confundirse con el sarampión. *Micoplasma pneumoniae* y los estreptococos del grupo A también pueden producir exantemas similares al sarampión. El síndrome de Kawasaki puede presentar muchos signos comunes con el sarampión, pero carece de las lesiones intraorales (manchas de Koplik) y de la tos intensa prodrómica. Además, suele haber neutrofilia y elevación de los reactantes de fase aguda. Asimismo, la trombocitosis característica del síndrome de Kawasaki está ausente en el sarampión (v. cap. 166). Las erupciones medicamentosas también pueden confundirse con el sarampión.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del sarampión se deben en gran medida a los efectos patogénicos del virus sobre el aparato respiratorio y el sistema inmunitario (tabla 246-1). Hay varios factores que pueden aumentar la probabilidad de su aparición. La morbilidad y mortalidad del sarampión son máximas en los menores de 5 años (sobre todo en los menores de 1 año) y en los mayores de 20 años. En los países en vías de desarrollo, las mayores tasas de mortalidad se han asociado con el hacinamiento, lo que puede atribuirse a que las dosis del inóculo son mayores tras la exposición doméstica. La malnutrición infantil grave deriva además en una respuesta inmunitaria subóptima y una mayor morbimortalidad de la infección. Se ha demostrado que una baja concentración plasmática de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 246-1 Complicaciones de los casos de sarampión en función de la edad, Estados Unidos, 1987-2000

COMPLICACIÓN	GLOBAL (67.032 CASOS CON INFORMACIÓN DE LA EDAD)	N.º (%) de personas con complicación por grupo de edad				
		<5 AÑOS (N = 28.730)	5-9 AÑOS (N = 6.492)	10-19 AÑOS (N = 18.580)	20-29 AÑOS (N = 9.161)	>30 AÑOS (N = 4.069)
Cualquiera	19.480 (29,1)	11.883 (41,4)	1.173 (18,1)	2.369 (12,8)	2.656 (29)	1.399 (34,4)
Fallecimiento	177 (0,3)	97 (0,3)	9 (0,1)	18 (0,1)	26 (0,3)	27 (0,7)
Diarrea	5.482 (8,2)	3.294 (11,5)	408 (6,3)	627 (3,4)	767 (8,4)	386 (9,5)
Encefalitis	97 (0,1)	43 (0,2)	9 (0,1)	13 (0,1)	21 (0,2)	11 (0,3)
Hospitalización	12.876 (19,2)	7.470 (26)	612 (9,4)	1.612 (8,7)	2.075 (22,7)	1.107 (27,2)
Otitis media	4.879 (7,3)	4.009 (14)	305 (4,7)	338 (1,8)	157 (1,7)	70 (1,7)
Neumonía	3.959 (5,9)	2.480 (8,6)	183 (2,8)	363 (2)	554 (6,1)	379 (9,3)

De Perry RT, Halsey NA: The clinical significance of measles: a review, Clin Infect Dis *189(Suppl 1):S4–S16, 2004.*

retinol en los niños con sarampión se asocia a una mayor morbimortalidad en los países en vías de desarrollo y en Estados Unidos. La infección por sarampión reduce la concentración plasmática de retinol, lo que se asocia a una morbimortalidad mayor en los países en vías de desarrollo y en Estados Unidos. Los casos subclínicos de hiporretinolemia pueden volverse sintomáticos durante el sarampión. La infección por sarampión en pacientes inmunodeprimidos se asocia a una mayor morbimortalidad. El 58% de los pacientes con neoplasias malignas infectados por el sarampión presenta neumonitis, y el 20%, encefalitis.

La neumonía es la causa más frecuente de fallecimiento por sarampión. Puede aparecer como una **neumonía de células gigantes,** provocada directamente por la infección vírica o por una sobreinfección bacteriana. Los patógenos bacterianos más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus.* Después de una neumonía grave por sarampión, el fallecimiento suele producirse por el desarrollo de bronquiolitis obliterante.

El crup (laringotraqueítis), la traqueítis y la bronquiolitis son complicaciones frecuentes en lactantes y niños pequeños con sarampión. La gravedad clínica de estas complicaciones suele requerir intubación y ventilación mecánica hasta que se resuelve la infección.

La otitis media aguda es la complicación más frecuente del sarampión. Su incidencia fue especialmente elevada durante la epidemia de finales de la década de 1980 y principios de la de 1990, debido a la relativamente corta edad de los niños afectados. Otras complicaciones posibles son la sinusitis y la mastoiditis. En ocasiones se observa una traqueítis viral o bacteriana potencialmente mortal. También se han descrito casos de absceso retrofaríngeo.

Se sabe que la infección por sarampión suprime la respuesta de las pruebas cutáneas al antígeno purificado de tuberculina. A su vez, puede haber una mayor tasa de activación de tuberculosis pulmonar en las personas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis* y expuestas al virus.

La diarrea y los vómitos son síntomas frecuentes en el sarampión agudo. En el epitelio del aparato digestivo se observa la formación difusa de células gigantes. La deshidratación es habitual, sobre todo en lactantes y niños pequeños. Pueden producirse casos de apendicitis o de dolor abdominal debido a obstrucción de la luz apendicular por una hiperplasia linfoide.

En menos del 3% de los niños con sarampión se producen convulsiones febriles. La encefalitis post-sarampión ha sido durante mucho tiempo una complicación asociada a esta infección, a menudo con una evolución desfavorable. Se han descrito tasas de 1-3 encefalitis por cada 1.000 casos de sarampión, con cifras más elevadas entre los adolescentes y adultos que en niños preescolares o en edad escolar. Este proceso está causado por un mecanismo inmunológico postinfeccioso más que por un efecto directo del virus. La clínica comienza durante la fase de exantema, con crisis comiciales (56%), letargo (46%), coma (28%) e irritabilidad (26%). En el líquido cefalorraquídeo se observa pleocitosis linfocítica en el 85% de los casos y una elevación de la concentración de proteínas. La mortalidad de la encefalitis por sarampión es de alrededor del 15%. En otro 20-40% de los pacientes se producen secuelas a largo plazo, como retraso mental, discapacidades motoras e hipoacusia.

La encefalitis por sarampión en los pacientes inmunodeprimidos se debe a la lesión cerebral directa por el virus. La encefalitis subaguda por sarampión aparece 1-10 meses después del sarampión en los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en los que tienen SIDA, neoplasias malignas linforreticulares e inmunodepresión. Los signos y síntomas consisten en crisis comiciales, mioclonías, estupor y coma. Además de las inclusiones intracelulares, en el tejido cerebral se observan abundantes nucleocápsides y antígenos virales. Casi siempre se produce una enfermedad progresiva que culmina en el fallecimiento.

Una forma grave del sarampión y excepcional en la actualidad es el **«sarampión negro»** o **hemorrágico.** Se presentaba con una erupción cutánea hemorrágica y solía ser mortal. La queratitis, que aparece como múltiples focos epiteliales punteados, se resuelve al recuperarse de la infección. En ocasiones se produce trombocitopenia después del sarampión.

La miocarditis es una complicación infrecuente. Se han descrito también diversas infecciones bacterianas (bacteriemia, celulitis) y síndrome de shock tóxico. El sarampión durante el embarazo se ha asociado a una morbilidad materna elevada, abortos y mortinatos, así como a malformaciones congénitas en un 3% de los lactantes nacidos vivos.

Panencefalitis esclerosante subaguda

La panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) es una complicación crónica del sarampión. Aparece de forma diferida y presenta una evolución casi siempre mortal. Parece deberse a una infección persistente por un virus del sarampión modificado, de tal modo que es capaz de permanecer durante años en el interior de las células del sistema nervioso central (SNC). Pasados 7-10 años, el virus recupera su virulencia y ataca aquellas células del SNC en las que se encontraba protegido. Esta «infección vírica lenta» genera inflamación y muerte celular, con una evolución inexorable a la neurodegeneración.

La PEES es una enfermedad infrecuente y suele seguir la prevalencia del sarampión en la población. La incidencia en Estados Unidos en 1960 fue de 0,61 casos por millón de personas menores de 20 años. En 1980, la tasa había disminuido a 0,06 casos por millón. Entre 1956 y 1982, se notificaron un total de 634 casos al registro nacional estadounidense de PEES. Después de 1982, se notificaron sólo unos 5 casos anuales en Estados Unidos y sólo 2-3 casos anuales a principios de la década de 1990. Sin embargo, entre 1995 y 2000, los casos notificados en dicho país aumentaron, y en 2000 se comunicaron 13 casos, de los que 9 correspondieron a personas nacidas en otros países. Esta «reaparición» puede deberse a un aumento de la incidencia del sarampión entre 1989 y 1991. A pesar de que la edad de inicio oscila de menos de 1 año a menos de 30 años, la enfermedad afecta sobre todo a niños y adolescentes. El sarampión a una edad temprana favorece el desarrollo de PEES: el 50% de los pacientes con PEES tuvo el sarampión antes de los 2 años, y el 75%, antes de los 4 años. Los varones se ven afectados con el doble de

booksmedicos.org

frecuencia que las mujeres, y parece haber más casos en las poblaciones rurales que en las urbanas. Varias observaciones recientes indican una mayor prevalencia en niños de origen hispano.

La patogenia de la PEES sigue sin dilucidarse. Parece deberse a la interacción de una forma viral imperfecta con un sistema inmunitario alterado o inmaduro. El virus aislado del tejido cerebral de pacientes con PEES carece de 1 de las 6 proteínas estructurales: la proteína de matriz o M. Esta proteína es responsable del ensamblaje, la orientación y la alineación del virus en preparación para la gemación durante la replicación viral. Los virus inmaduros pueden ser capaces de residir y posiblemente de propagarse en las neuronas durante períodos prolongados. El hecho de que la mayoría de los pacientes con PEES se expusiera a una edad temprana sugiere que la inmadurez inmunitaria interviene en la patogenia. Además, la localización intracelular del virus impide la acción del sistema inmunitario y, sobre todo, de la inmunidad humoral.

Las manifestaciones clínicas de la PEES comienzan de forma insidiosa 7-13 años después de la primoinfección. Se producen cambios sutiles de conducta o del rendimiento escolar, con irritabilidad, disminución del período de atención o episodios de ira. Esta fase inicial (estadio I) puede no objetivarse debido a la brevedad o levedad de los síntomas. No hay fiebre, cefalea ni otros síntomas de encefalitis. El estadio II se caracteriza por la presencia de mioclonías masivas coincidiendo con la extensión de la inflamación a estructuras cerebrales más profundas, como los ganglios basales. Aparecen movimientos involuntarios y espasmos mioclónicos repetitivos en grupos musculares individuales que evolucionan a espasmos masivos y contracciones que afectan tanto a los músculos axiales como de las extremidades. La conciencia se mantiene. En el estadio III, los movimientos involuntarios desaparecen y son sustituidos por coreoatetosis, inmovilidad, distonía y rigidez en tubo de plomo por la destrucción de los centros más profundos en los ganglios basales. El nivel de conciencia se deteriora y aparecen demencia, estupor y coma. El estadio IV se caracteriza por la pérdida de función de las regiones vitales que dirigen la respiración, la frecuencia cardíaca y la presión arterial, tras lo que poco después se produce el fallecimiento. Las distintas fases clínicas descritas pueden seguir patrones evolutivos diferentes: agudo, subagudo o crónico progresivo.

El diagnóstico de PEES puede establecerse mediante la documentación de una evolución clínica compatible asociada a la presencia de al menos 1 de los siguientes datos: 1) detección de anticuerpos contra el sarampión en el LCR; 2) signos electroencefalográficos característicos, o 3) signos histológicos típicos y/o aislamiento del virus o del antígeno viral en el tejido cerebral obtenido por biopsia o en la autopsia.

El análisis del LCR muestra una concentración normal de células, pero un aumento de los títulos de anticuerpos IgG e IgM en diluciones mayores de 1:8. Los patrones electroencefalográficos son normales en el estadio I, pero en la fase mioclónica se observan episodios de supresión-ráfaga que son característicos, pero no patognomónicos de PEES. La biopsia cerebral ya no está indicada de rutina para el diagnóstico de la PEES.

El tratamiento de la PEES es fundamentalmente de soporte y es similar al que se aplica en otras enfermedades neurodegenerativas. En ensayos clínicos de isoprinosina, con o sin interferón, se sugieren beneficios significativos (tasa de remisión del 30-34%), comparado con los pacientes sin tratamiento (5-10% de remisiones espontáneas).

Se sabe que la carbamacepina mejora notablemente el control de las sacudidas mioclónicas en las primeras etapas de la enfermedad.

Casi todos los pacientes acaban falleciendo por la PEES. La mayoría fallece en 1-3 años tras el inicio de la infección o de la pérdida de mecanismos de control autónomo. La prevención de la PEES depende de la profilaxis de la primoinfección por sarampión mediante la vacunación. La PEES se ha descrito en pacientes sin antecedentes de infección por sarampión y sólo expuestos al virus de la vacuna. Sin embargo, en el tejido cerebral de alguno de estos pacientes se encontró el virus salvaje, lo que sugiere un cuadro subclínico previo de sarampión.

TRATAMIENTO

El tratamiento del sarampión consiste en medidas sintomáticas. Los fármacos antivirales son ineficaces para tratar el sarampión en pacientes por lo demás sanos. Mantener la hidratación, la oxigenación y el bienestar general son los objetivos terapéuticos. Los antitérmicos son beneficiosos para lograr la comodidad del paciente y el control de la fiebre. En los pacientes con afectación del aparato respiratorio, la humidificación de las vías respiratorias y la administración de oxígeno adicional pueden ser de utilidad. La insuficiencia respiratoria debida a laringotraqueítis o a neumonía puede requerir soporte ventilatorio. La rehidratación oral es eficaz en la mayoría de los casos, pero la deshidratación grave puede precisar un tratamiento intravenoso. El uso profiláctico de antibióticos no está indicado.

La infección por sarampión en pacientes inmunodeprimidos tiene una elevada mortalidad. La ribavirina es activa in vitro contra el virus del sarampión y se han descrito casos de tratamiento con ella, con o sin gammaglobulina, que sugieren cierto beneficio en pacientes individuales. Sin embargo, no se han realizado ensayos clínicos controlados y la ribavirina no está autorizada en Estados Unidos para el tratamiento del sarampión.

Vitamina A

Se sabe desde hace tiempo que la hipovitaminosis A en los niños de países en vías de desarrollo se asocia a una mayor mortalidad por ciertas enfermedades infecciosas, incluido el sarampión. En Estados Unidos, varios estudios realizados a principios de la década de 1990 documentaron que el 22-72% de los niños con sarampión presentaban unos niveles bajos de retinol. Además, en un estudio se demostró una correlación inversa entre la concentración de retinol y la gravedad de la enfermedad. Varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre el tratamiento con vitamina A en países en vías de desarrollo y Estados Unidos han demostrado una menor morbimortalidad por sarampión. El tratamiento con vitamina A está indicado en todos los pacientes con sarampión. Debería administrarse una vez al día durante 2 días a dosis de 200.000 UI en niños de un año o más; 100.000 UI en lactantes desde los 6 a los 11 meses, y 50.000 UI en lactantes menores de 6 meses.

En niños con signos o síntomas de hipovitaminosis A se recomienda administrar una tercera dosis apropiada para la edad entre 2 y 4 semanas después de la segunda dosis.

PRONÓSTICO

A principios del siglo xx, se producían 2.000-10.000 fallecimientos por sarampión, es decir, alrededor de 10 muertes por cada 1.000 casos de la enfermedad. Gracias a las mejoras en asistencia sanitaria y en los tratamientos antimicrobianos, a la mejor nutrición y el menor hacinamiento, la proporción entre fallecimientos y casos disminuyó a 1 de cada 1.000 casos. Entre 1982 y 2002, los CDC estimaron que se produjeron 259 fallecimientos por sarampión en Estados Unidos, con una proporción entre fallecimientos y casos de 2,5-2,8 de cada 1.000 casos de sarampión. La neumonía y la encefalitis fueron las complicaciones más frecuentes en los casos mortales. En el 14-16% de los casos mortales se detectó una inmunodeficiencia. En 2011, de los 22 casos declarados en Estados Unidos, 70 (32%) quedaron ingresados, incluyendo a 17 (24%) con diarrea, 15 (21%) con deshidratación y 12 (17%) con neumonía. No se mencionaron casos de encefalitis ni mortales.

PREVENCIÓN

Los pacientes liberan el virus desde el séptimo día tras la exposición hasta el cuarto-sexto día posterior al inicio del exantema. La exposición de personas susceptibles al sarampión debería evitarse durante este período. En el ámbito hospitalario se deben tomar las precauciones estándar y para patógenos trasmitidos por el aire. Los pacientes inmunodeprimidos con sarampión liberan el virus durante todo el período de la enfermedad y deben ser aislados todo ese tiempo.

Vacuna

La vacuna contra el sarampión está disponible en Estados Unidos en un preparado monovalente o combinada con las vacunas de la rubéola (SR) o de la parotiditis y la rubéola (SPR), siendo esta última la que suele recomendarse en la mayoría de las circunstancias (tabla 246-2). Después de la reaparición del sarampión en 1989-1991, se añadió una segunda dosis de vacuna de sarampión al calendario vacunal. Las recomendaciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 246-2 Recomendaciones para la inmunización contra el sarampión*

CATEGORÍA	RECOMENDACIONES
Niños no inmunizados, sin antecedentes de sarampión (12-15 meses de edad)	Se recomienda una pauta de 2 dosis (con SPR) La primera dosis se recomienda a los 12-15 meses de edad; la segunda se recomienda a los 4-6 años de edad
Niños de 6-11 meses en situaciones epidémicas o antes de un viaje internacional	Inmunización con SPR, pero esta dosis no se considera válida y se necesita administrar dos dosis válidas al cumplir el primer año de vida o después. La primera dosis válida debería administrarse a los 12-15 meses de edad. La segunda dosis se recomienda al menos 28 días más tarde y se administra a los 4-6 años de edad
Niños de guarderías o en la escuela elemental, primaria o secundaria que hayan recibido una dosis de vacuna del sarampión a los 12 meses de edad o más	Administrar la segunda dosis
Estudiantes universitarios y de otras escuelas universitarias que hayan recibido 1 dosis de vacuna contra el sarampión a los 12 meses de edad o después	Administrar la segunda dosis
Antecedentes de inmunización antes de cumplir 1 año	No se considera válida y debe vacunarse (2 dosis)
Antecedentes de haber recibido la vacuna del virus inactivado del sarampión o un tipo desconocido de vacuna en 1963-1967	No se considera válida y debe vacunarse (2 dosis)
Administración posterior de una vacuna atenuada o de tipo desconocido junto con Ig	No se considera válida y debe vacunarse (2 dosis)
Alergia al huevo	Inmunización; no es probable que aparezcan reacciones
Alergia no anafiláctica a la neomicina	Inmunización; no es probable que aparezcan reacciones
Hipersensibilidad grave (anafilaxia) a la neomicina o la gelatina	Evitar la inmunización
Tuberculosis	Inmunización; si un paciente tiene una tuberculosis no tratada, comenzar el tratamiento antituberculoso antes de la inmunización
Exposición al sarampión	Inmunización y/o administración de Ig, según las circunstancias
Pacientes infectados por el VIH	Inmunización (2 dosis) a menos que exista una inmunodepresión grave y administrar Ig si hubo exposición a sarampión
Antecedentes familiares o personales de crisis comiciales	Inmunización; avisar a los progenitores del ligero aumento del riesgo comicial
Paciente receptor de inmunoglobulinas o de sangre	Inmunización tras el intervalo apropiado (v. tabla 246-3)

*Ig, Inmunoglobulina; SPR, vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola.
De la Academia Americana de Pediatría: Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, *29.ª ed., Elk Grove Village, IL, 2012, Academia Americana de Pediatría, pág. 494.*

actuales consisten en una primera dosis a los 12-15 meses, seguida de una segunda a los 4-6 años de edad. La seroconversión es ligeramente menor en los niños que reciben la primera dosis antes o a los 12 meses de edad (87% a los 9 meses, 95% a los 12 meses y 98% a los 15 meses), debido a la persistencia de anticuerpos maternos. En los niños que no hayan recibido 2 dosis a los 11-12 años de edad, debería administrarse una segunda dosis. Los lactantes que reciben una dosis antes de los 12 meses de vida deberían recibir 2 dosis adicionales a los 12-15 meses y a los 4-6 años de edad.

Los efectos secundarios de la vacuna SPR consisten en fiebre (por lo general, 6-12 días después de la vacunación), exantema en alrededor del 5% de los casos y, en pocas ocasiones, una trombocitopenia transitoria. Los niños propensos a presentar convulsiones febriles pueden tener una crisis después de la vacunación, por lo que los riesgos y beneficios deberían ser consensuados con los progenitores. No se ha demostrado una asociación causal entre la vacuna SPR ni sus constituyentes y la encefalopatía o el autismo.

Una revisión de los efectos de la vacunación contra el sarampión sobre la epidemiología de la PEES ha demostrado que dicha vacunación protege frente a la PEES y no acelera su evolución ni desencadena la enfermedad en los pacientes que ya están infectados con el virus.

La inmunoglobulina adquirida de forma pasiva puede inhibir la respuesta inmunitaria contra la vacuna viva atenuada del sarampión. Su administración debería diferirse un tiempo variable en función de la dosis de inmunoglobulina administrada (tabla 246-3).

Las vacunas vivas atenuadas no deberían administrarse a mujeres embarazadas ni a pacientes inmunodeficientes ni inmunosuprimidos. Sin embargo, los pacientes con VIH que no tengan una inmunodepresión grave deberían inmunizarse. Dado que el virus del sarampión puede suprimir la respuesta cutánea frente al antígeno de la tuberculosis, las pruebas cutáneas de esta enfermedad deberían realizarse antes o al mismo tiempo que la administración de la vacuna. Las personas infectadas por *M. tuberculosis* deben recibir un tratamiento adecuado en el momento de administrar la vacuna del sarampión.

Profilaxis postexposición

Las personas susceptibles expuestas al sarampión pueden protegerse de la infección mediante la administración de la vacuna o por inmunización con la inmunoglobulina. La vacuna es eficaz para prevenir o modificar el sarampión si se administra en las primeras 72 horas tras la exposición. La inmunoglobulina puede administrarse hasta 6 días tras la exposición para evitar o modificar la infección. Los niños inmunocompetentes deberían recibir 0,25 ml/kg por vía i.m., y los que estén inmunodeprimidos deberían recibir 0,5 ml/kg (la dosis máxima en ambos casos es de 15 ml). La inmunoglobulina está indicada en los contactos domésticos susceptibles de los pacientes con sarampión, sobre todo en los lactantes menores de 6 meses de edad, las mujeres embarazadas y las personas inmunodeprimidas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Tabla 246-3 Intervalos sugeridos entre la administración de la inmunoglobulina y la inmunización contra el sarampión*

INDICACIÓN DE LA INMUNOGLOBULINA	Dosis			
	VÍA	UNIDADES (U) O MILILITROS (mL)	mg IgG/kg	INTERVALO (meses)†
Tétanos (como Ig antetánica)	i.m.	250 U	10	3
Profilaxis contra la hepatitis A (como Ig):				
Profilaxis de contacto	i.m.	0,02 ml/kg	3,3	3
Viaje internacional	i.m.	0,06 ml/kg	10	3
Profilaxis contra la hepatitis B (como IgHB)	i.m.	0,06 ml/kg	10	3
Profilaxis contra la rabia (como IgR)	i.m.	20 UI/kg	22	4
Profilaxis contra la varicela (como IgVariZ)	i.m.	125 U/10 kg (máx. 625 U)	20-40	5
Profilaxis contra el sarampión (como Ig):				
Estándar	i.m.	0,25 ml/kg	40	5
Huésped inmunodeprimido	i.m.	0,5 ml/kg	80	6
Profilaxis contra el VSR (anticuerpo monoclonal palivizumab)	i.m.	—	15 mg/kg (monoclonal)	Ninguno
Inmunoglobulina contra citomegalovirus	i.v.	3 ml/kg	150	6
Transfusión de sangre:				
Eritrocitos lavados	i.v.	10 ml/kg	Inapreciable	0
Eritrocitos, con adición de adenina-suero salino	i.v.	10 ml/kg	10	3
Concentrados de eritrocitos	i.v.	10 ml/kg	20-60	5
Sangre completa	i.v.	10 ml/kg	80-100	6
Plasma o derivados de plaquetas	i.v.	10 ml/kg	160	7
Sustitución (o tratamiento) de inmunodeficiencias (como IgIV)	i.v.	—	300-400	8
PTI (como IgIV)	i.v.	—	400	8
PTI	i.v.	—	1.000	10
PTI o enfermedad de Kawasaki	i.v.	—	1.600-2.000	11

*Inmunización en forma de vacuna contra sarampión-parotiditis-rubéola (SPR), sarampión-parotiditis-rubéola-varicela (SPRV), o monovalente contra el sarampión.
†Estos intervalos deberían proporcionar un tiempo suficiente para que disminuyeran los anticuerpos pasivos en todos los niños y después para que se produzca una respuesta adecuada a la vacuna del sarampión. Los médicos no deberían asumir que los niños tienen una protección completa contra el sarampión durante estos intervalos. Puede que esté indicado administrar dosis adicionales de Ig o de vacuna contra el sarampión después de la exposición a éste (v. texto).
Ig, inmunoglobulina; IgG, inmunoglobulina G; IgIV, inmunoglobulina intravenosa; PTI, púrpura trombocitopénica inmunitaria (antes denominada «idiopática»).
Modificada de la Academia Americana de Pediatría: Red book: 2012 report of the committee on infectious disease, *29.ª ed., Elk Grove Village, IL, 2012, Academia Americana de Pediatría, fig. 1-9.*

Capítulo **247**

Rubéola

Wilbert H. Mason

La rubéola es una enfermedad leve, con frecuencia exantemática, que afecta a lactantes y niños. Suele ser más grave y asociarse a más complicaciones en adultos. Su aspecto clínico más relevante es la infección transplacentaria y la afectación fetal que forma parte del **síndrome de rubéola congénita (SRC).**

ETIOLOGÍA

El virus de la rubéola pertenece a la familia Togaviridae y es la única especie del género *Rubivirus*. Se trata de un virus de ARN monocatenario dotado de una cubierta lipídica y de 3 proteínas estructurales (una proteína de la nucleocápside asociada al núcleo y 2 glucoproteínas, E1 y E2, asociadas con la cubierta). El virus es termosensible a la luz ultravioleta y a los valores extremos de pH, pero es relativamente estable a temperaturas frías. El ser humano es el único huésped conocido.

EPIDEMIOLOGÍA

En la era prevacunal, la rubéola se presentaba en epidemias graves cada 6-9 años con picos menores intercalados cada 3-4 años, y era más habitual en los niños de edad preescolar y escolar. Durante la epidemia de rubéola de 1964-1965 se produjeron unos 12,5 millones de casos asociados a 2.000 casos de encefalitis, más de 13.000 abortos o muertes perinatales, y 20.000 casos de SRC. Después de la introducción de la vacuna en 1969, la incidencia disminuyó un 78% en 1976 y el número de casos de SRC disminuyó un 69% (fig. 247-1). Una reducción adicional en los casos de rubéola y de SRC se produjo cuando se añadieron ciertas poblaciones de riesgo a las poblaciones en la que estaba indicada la vacunación, como los adolescentes y los estudiantes universitarios. Después de varios años de disminución de su incidencia, durante 1989-1991 se produjo una reaparición de la rubéola y del SRC asociada a una epidemia de sarampión durante dicho período (fig. 247-1). Por consiguiente, se aplicó una recomendación de 2 dosis de vacuna de rubéola, con lo que la incidencia de la enfermedad disminuyó de 0,45 por cada 100.000 en 1990 a 0,1 por cada 100.000 en 1999, con una reducción correspondiente del SRC, con una media de 6 casos anuales de lactantes con SRC notificados de 1992 a 2004. Las madres de estos lactantes solían ser jóvenes, de origen hispano o nacidas fuera de Estados Unidos. El número de casos notificados de rubéola continuó disminuyendo desde la década de 1990 y a principios de este siglo.

La propagación endémica de la rubéola se ha eliminado en Estados Unidos y también se ha logrado eliminar la propagación entre los nativos estadounidenses. Sin embargo, siguen importándose casos de rubéola a Estados Unidos desde países en los que sigue siendo endémica. En el período 2004-2012 hubo 79 casos de rubéola y 6 casos de SRC, todos los cuales fueron importados desde focos desconocidos. Tres de los casos de SRC se adquirieron en África. Entre el 1 de enero y el 1 de marzo de 2013 se declararon 5.442 casos de rubéola y 10 casos de SRC, confirmando

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Buchanan R, Bonthius DJ: Measles virus and associated central nervous system sequelae, *Semin Pediatr Neurol* 19:107-114, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Global control and regional elimination of measles, 2000-2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:27-31, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Hospital-associated measles outbreak–Pennsylvania, March-April 2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:30-32, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Measles among U.S.-bound refugees from Malaysia–California, Maryland, North Carolina, and Wisconsin, August-September, 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:1281-1282, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Notes from the field: measles outbreak among members of a religious community–Brooklyn, New York, March-June 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:752-753, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Notes from the field: multiple cases of measles after exposure during air travel—Australia and New Zealand, January 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:851, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Progress in global measles control, 2000-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:73-78, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Two measles outbreaks after importation—Utah, March-June 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Re*:p222-225, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Vaccination coverage among children in kindergarten—United States, 2011-12 school year, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:647-652, 2012.

Defay F, De Serres G, Skowronski DM, et al: Measles in children vaccinated with 2 doses of MMR, *Pediatrics* 132:e1126-e1133, 2013.

Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, et al: Vaccines for measles, mumps, and rubella in children, *Cochrane Database Syst Rev*(2), 2012, CD004407.

Gastañaduy PA, Redd SB, Fiebelkorn AP, et al: Division of Viral Disease, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC: Measles—United States, January 1-May 23, 2014, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:496-498, 2014.

Halsey NA: Measles in developing countries, *BMJ* 333:1234, 2006.

Maltezou H, Wicker S: Measles in health-care settings, *Am J Infect Control* 30:1-3, 2013.

McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al: Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 62:1-34, 2013.

Michel Y, Saloume K, Tournier C, et al: Rapid molecular diagnosis of measles virus infection in an epidemic setting, *J Med Virol* 85:723-730, 2013.

Moss WJ, Griffin DE: Measles, *Lancet* 379:153-162, 2012.

Noyce RS, Bondre DG, Ha MN, et al: Tumor cell marker PVRL4 (nectin 4) is an epithelial cell receptor for measles virus, *PLoS Pathog* 7, 2011, e1002240.

Nyangoma EN, Olson CK, Benoit SR, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), et al: Measles outbreak associated with adopted children from China—Missouri, Minnesota, and Washington, July 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:301-304, 2014.

Perry RT, Halsey NA: The clinical significance of measles: a review, *Clin Infect Dis* 189(Suppl 1):S4-S16, 2004.

Ravikumar S, Crawford JR: Role of carbamazepine in the symptomatic treatment of subacute sclerosing panencephalitis: a case report and review of the literature, *Case Rep Neurol Med* 2013:327647, 2013.

Rima BK, Duprex WP: New concepts in measles virus replication: getting in and out in vivo and modulating the host cell environment, *Virus Res* 162:47-62, 2011.

Sudfeld CR, Navar AM, Halsey NA: Effectiveness of measles vaccination and vitamin A treatment, *Int J Epidemiol* 39:i48-i55, 2010.

Sugerman DE, Barskey AE, Delea MG, et al: Measles outbreak in a highly vaccinated population, San Diego, 2008: role of the intentionally under vaccinated, *Pediatrics* 125:747-755, 2010.

Tatli B, Ekici B, Ozmen M: Current therapies and future perspectives in subacute sclerosing panencephalitis, *Expert Rev Neurother* 12:485-492, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

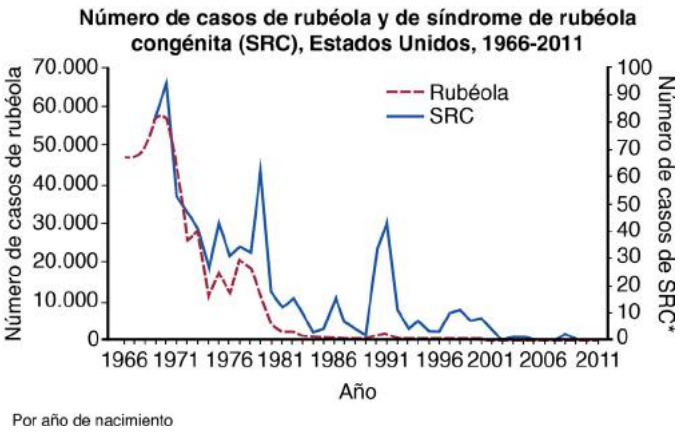

Figura 247-1 Número de casos confirmados de rubéola y de síndrome de rubéola congénita en Estados Unidos entre 1966-2011. Los datos proporcionados sobre la rubéola y el síndrome de rubéola congénito fueron declarados voluntariamente a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) por parte de los departamentos de salud estatales. (*De McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS; Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013:* MMWR Recomm Rep *62[RR-04]:1–34, 2013.*)

que no se ha logrado erradicar la rubéola a nivel internacional, lo que justifica la vigilancia y el mantenimiento continuos de cifras altas de inmunidad en Estados Unidos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se dispone de poca información sobre los signos anatomopatológicos de la rubéola posnatal. Los pocos estudios realizados con material de biopsia o autopsia procedente de casos de rubéola muestran signos inespecíficos de inflamación linforreticular y de una infiltración mononuclear perivascular y meníngea. Los signos anatomopatológicos del SRC suelen ser graves y pueden afectar a todos los órganos (tabla 247-1).

Tabla 247-1 Hallazgos anatomopatológicos del síndrome de rubéola congénita

SISTEMA	HALLAZGOS PATOLÓGICOS
Cardiovascular	Permeabilidad del conducto arterioso Estenosis de la arteria pulmonar Comunicación interventricular Miocarditis
Sistema nervioso central	Meningitis crónica Necrosis parenquimatosa Vasculitis con calcificación
Ojo	Microftalmía Cataratas Iridociclitis Necrosis del cuerpo ciliar Glaucoma Retinopatía
Oídos	Hemorragia coclear Necrosis endotelial
Pulmón	Neumonitis intersticial mononuclear crónica
Hígado	Transformación hepática de células gigantes Fibrosis Desorganización lobulillar Estasis biliar
Riñón	Nefritis intersticial
Glándula suprarrenal	Citomegalia cortical
Hueso	Malformación del osteoide Escasa mineralización del osteoide Adelgazamiento del cartílago
Bazo, ganglios linfáticos	Hematopoyesis extracelular
Timo	Reacción histiocítica Ausencia de centros germinales
Piel	Eritropoyesis en la dermis

PATOGENIA

Los mecanismos virales que causan la lesión y muerte celular en la rubéola no se conocen por completo, ni en la forma posnatal ni en la congénita. Después de la infección, el virus se replica en el epitelio respiratorio, tras lo que se disemina a los ganglios linfáticos regionales (Fig. 247-2). A continuación, se produce una viremia, que es más intensa a los 10-17 días de la infección. Alrededor de 10 días tras la infección, comienza la liberación del virus a partir de la nasofaringe, que puede detectarse hasta 2 semanas después del inicio del exantema. El período con mayor riesgo de contagio está comprendido desde 5 días antes hasta 6 días después de la aparición del exantema.

El principal factor de riesgo de presentar defectos congénitos graves se relaciona con el momento de la infección durante el embarazo. La infección materna durante las primeras 8 semanas de gestación da lugar a los defectos más graves y generalizados. El riesgo de defectos congénitos se ha estimado en un 90% si la infección materna se produce antes de la semana 11 de gestación, en un 33% en las semanas 11-12, del 11% en las semanas 13-14 y del 24% a las semanas 15-16. Después de la 16.ª semana de gestación, los defectos son infrecuentes, incluso si se produce la infección del feto.

Las causas de la lesión celular y tisular en el feto pueden ser la necrosis tisular secundaria a insuficiencia vascular, la reducción del tiempo de multiplicación celular, las roturas cromosómicas y la producción de un inhibidor proteico que provoca una detención mitótica en algunos tipos celulares. La característica más distintiva de la rubéola congénita es la cronicidad. Si el feto se infecta al principio de la gestación, el virus persiste en el tejido fetal hasta mucho después del parto. Esta persistencia sugiere la posibilidad de una lesión tisular continua y de la reactivación del virus, sobre todo en el cerebro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección posnatal de la rubéola es una enfermedad leve difícil de distinguir de otras infecciones víricas, sobre todo en los niños. Después de un período de incubación de 14-21 días, comienza una fase prodrómica con febrícula, dolor faríngeo, eritema ocular con o sin dolor ocular, cefalea, malestar general, anorexia y linfadenopatía. Los ganglios suboccipitales, retroauriculares y cervicales anteriores son los más marcados. En los niños, la primera manifestación de la rubéola suele ser el exantema, que es variable e inespecífico. Comienza en la cara y el cuello en forma de unas máculas pequeñas, irregulares y rosadas que confluyen, y se disemina en sentido centrífugo para afectar al torso y las extremidades, donde tiende a aparecer como máculas separadas (fig. 247-3). Cerca del momento en el que aparece el exantema, al explorar la faringe pueden encontrarse unas lesiones diminutas de color rosado (**manchas de Forchheimer**) o hemorragias petequiales en el paladar blando. El exantema desaparece a partir de la cara y se extiende al resto del cuerpo, de modo que puede que no todo el organismo se afecte en un mismo momento. La duración del exantema suele ser de 3 días y suele desaparecer sin descamación. Es frecuente que haya infecciones subclínicas, y el 25-40% de los niños puede no tener exantema.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Durante la rubéola posnatal se ha descrito la presencia de leucopenia, neutropenia y una trombocitopenia leve.

booksmedicos.org

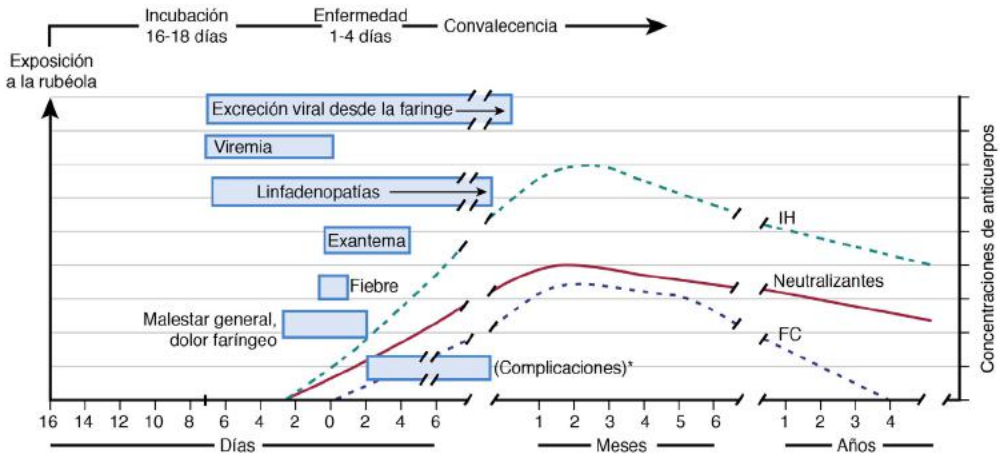

Figura 247-2 Fenómenos fisiopatológicos en la infección por el virus de la rubéola adquirida tras el nacimiento. *Las posibles complicaciones son: artralgias y/o artritis, púrpura trombocitopénica y encefalitis. FC, título de fijación del complemento; IH, título de inhibición de hemaglutinación (*De Lamprecht CL: Rubella virus. En Beshe RB, editor:* Textbook of human virology, *2.ª ed., Littleton, MA, 1990, PSG Publishing, pág. 685.*)

Figura 247-3 Exantema de la rubéola.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico específico de rubéola es esencial por motivos epidemiológicos, para el diagnóstico de la infección en mujeres embarazadas y para confirmar el diagnóstico de rubéola congénita. La prueba diagnóstica más frecuente es el análisis de inmunoabsorción enzimática de inmunoglobulina M (IgM) contra la rubéola. Al igual que con cualquier prueba serológica, el valor pronóstico positivo del análisis disminuye en las poblaciones con una baja prevalencia de la enfermedad. Los análisis deberían realizarse en caso de antecedentes de exposición o signos clínicos compatibles. La sensibilidad y especificidad relativas de los estuches comerciales utilizados en la mayoría de los laboratorios son del 96-99% y del 86-97%, respectivamente. En los niños con infección congénita, al realizar el análisis se debe tener en cuenta que al principio de la etapa de lactancia pueden producirse resultados falsos negativos debido a la presencia de anticuerpos IgG circulantes maternos. En estos pacientes, se debería realizar un análisis de captura de IgM mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)-transcriptasa inversa o bien un cultivo viral para lograr la confirmación.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La rubéola puede manifestarse con características específicas que sugieran el diagnóstico. Suele confundirse con otras infecciones, porque es infrecuente, se asemeja a otros procesos exantemáticos virales y su expresión clínica es variable. En los casos graves puede parecerse al sarampión. La ausencia de manchas de Koplik y de una fase prodrómica grave, así como la existencia de una evolución más corta permiten diferenciarla del sarampión. Otras enfermedades que suelen confundirse con la rubéola son las infecciones provocadas por adenovirus, parvovirus B19 (eritema infeccioso), virus de Epstein-Barr, enterovirus y *Mycoplasma pneumoniae.*

COMPLICACIONES

Las complicaciones que aparecen tras la infección posnatal por rubéola son infrecuentes y no suelen comprometer la vida.

La **trombocitopenia** postinfecciosa se produce en alrededor de 1 de cada 3.000 casos de rubéola y aparece con más frecuencia en la edad infantil, sobre todo en niñas. Se manifiesta unas 2 semanas después del inicio del exantema con petequias, epistaxis, hemorragia digestiva y hematuria. Suele ser autolimitada.

La **artritis** después de la rubéola se produce sobre todo en adultos, en especial en mujeres. Comienza en la primera semana del inicio del exantema y suele afectar a las pequeñas articulaciones de las manos. También es autolimitada y se resuelve sin secuelas en unas semanas. Se han descrito casos aislados y algunos datos serológicos que relacionan la rubéola con la artritis reumatoide, pero la existencia de una auténtica asociación causal sigue siendo especulativa.

La **encefalitis** es la complicación más grave de la rubéola posnatal. Existen dos formas: un síndrome postinfeccioso que aparece después de una rubéola aguda y una panencefalitis progresiva infrecuente que se manifiesta como una enfermedad neurodegenerativa años después de la rubéola.

La encefalitis postinfecciosa es infrecuente y aparece en 1 de cada 5.000 casos de rubéola. Se presenta en la primera semana tras el inicio del exantema, con cefalea, crisis comiciales, confusión, coma, signos neurológicos focales y ataxia. Puede existir una recrudescencia de la fiebre cuando comienzan los síntomas neurológicos. El líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser normal o mostrar una ligera pleocitosis mononuclear y una elevación de las proteínas, o ambas. El virus se aísla pocas veces (o nunca) del LCR o del cerebro, lo que sugiere una patogenia no infecciosa. La mayoría de los pacientes se recuperan por completo, pero se han descrito cifras de mortalidad de hasta un 20%, así como secuelas neurológicas a largo plazo.

La **panencefalitis progresiva por rubéola (PPR)** es una complicación excepcional tanto de la rubéola adquirida como del SRC. Su inicio y evolución son similares a los de la panencefalitis esclerosante subagu-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 247-2 Manifestaciones clínicas del síndrome de rubéola congénita (SRC) en 376 niños después de una rubéola materna*

MANIFESTACIÓN	PORCENTAJE (%)
Hipoacusia	67
Ocular	71
Cataratas	29
Retinopatía	39
Cardiopatía†	48
Persistencia del conducto arterioso	78
Estenosis de la arteria pulmonar derecha	70
Estenosis de la arteria pulmonar izquierda	56
Estenosis de la válvula pulmonar	40
Bajo peso al nacer	60
Retraso psicomotor	45
Púrpura neonatal	23
Fallecimiento	35

*Otros hallazgos: hepatitis, bandas lineales en los huesos, opacidad corneal, glaucoma congénito, retraso del crecimiento.
†Hallazgos en 87 pacientes con SRC y cardiopatía que se sometieron a angiografía cardíaca.
De Cooper LZ, Ziring PR, Ockerse AB y cols.: Rubella: clinical manifestations and management, Am J Dis Child *118:18–29, 1969.*

da (PEES) asociada con el sarampión (v. cap. 246). Sin embargo, a diferencia de la forma postinfecciosa de la encefalitis por rubéola, en la PPR puede aislarse el virus de la rubéola del tejido cerebral, lo que sugiere una patogenia infecciosa, aunque de tipo «lento». Los hallazgos clínicos y la evolución son indistinguibles de los de la PEES y de las encefalopatías espongiformes transmisibles (v. cap. 278). El fallecimiento sobreviene a los 2-5 años del inicio.

Otros síndromes neurológicos relacionados de forma no habitual con la rubéola son el síndrome de Guillain-Barré y la neuritis periférica. La miocarditis es una complicación infrecuente.

Síndrome de rubéola congénita (SRC)

En 1941, un oftalmólogo describió por primera vez un síndrome de cataratas y cardiopatía congénita que asoció correctamente con la infección materna por rubéola a principios de la gestación (tabla 247-2). Poco después de esta primera descripción, se identificó la hipoacusia como un hallazgo frecuente, a menudo asociado con microcefalia. En 1964-1965 se produjo una pandemia de rubéola, con 20.000 casos notificados en Estados Unidos, lo que provocó más de 11.000 abortos espontáneos o terapéuticos y 2.100 muertes neonatales. A partir de esta experiencia, surgió la definición ampliada del SRC, que incluía muchas otras anomalías transitorias o permanentes.

La hipoacusia neurosensorial es el hallazgo individual más frecuente en los lactantes con SRC. La mayoría de estos lactantes presentan cierto grado de crecimiento intrauterino retardado. Los hallazgos retinianos denominados **retinopatía en sal y pimienta** constituyen la anomalía ocular más frecuente, pero su impacto sobre la visión es escaso. El signo ocular más grave es la catarata uni o bilateral, que se presenta en alrededor del 33% de los niños (fig. 247-4). Las anomalías cardíacas aparecen en la mitad de los niños infectados durante las 8 primeras semanas de gestación. El conducto arterioso permeable es la cardiopatía más habitual, seguida de lesiones de las arterias pulmonares y valvulopatías. Se ha descrito una neumonitis intersticial causante del fallecimiento en algunos casos. Las anomalías neurológicas son frecuentes y pueden progresar después del nacimiento. La meningoencefalitis se encuentra en el 10-20% de los lactantes con SRC y puede persistir hasta 12 meses. El seguimiento longitudinal realizado durante 9-12 años en lactantes sin retraso mental inicial puso de manifiesto la aparición progresiva de anomalías adicionales sensoriales, motoras y conductuales, tales como hipoacusia y autismo. También se han encontrado casos infrecuentes de PPR después del SRC. En una minoría de pacientes se ha descrito retraso del crecimiento y talla baja final. También se han publicado casos poco habituales de síndromes de inmunodeficiencia.

Figura 247-4 Cataratas bilaterales en un lactante con síndrome de rubéola congénita.

Se han identificado manifestaciones tardías del SRC. Además de la PPR, se encuentran diabetes mellitus (20%), disfunción tiroidea (5%), glaucoma y alteraciones visuales asociadas con la retinopatía, que antes se consideraban benignas.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la rubéola adquirida ni para el SRC.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

La rubéola posnatal suele ser una enfermedad leve que requiere tan sólo antipiréticos y analgésicos. Se puede considerar la administración intravenosa de inmunoglobulina o corticoides en la trombocitopenia grave que no remita.

El tratamiento de los niños con SRC es más complejo y requiere una evaluación pediátrica, cardíaca, auditiva, oftalmológica y neurológica, así como un seguimiento, pues muchas manifestaciones pueden no estar presentes al principio o empeorar con el tiempo. El cribado auditivo es fundamental, dado que la intervención precoz puede mejorar la evolución en niños con problemas de audición por SRC.

PRONÓSTICO

La infección posnatal por rubéola tiene un pronóstico excelente. La evolución a largo plazo del SRC es menos favorable y algo variable. En una cohorte australiana evaluada a los 50 años de la infección, muchos pacientes presentaban trastornos crónicos, pero la mayoría se había casado y mostraban buena adaptación social. En una cohorte de Nueva York perteneciente a la epidemia de mediados de la década de 1960, la evolución había sido menos favorable, ya que un 30% de los pacientes llevaba una vida normal, un 30% con situaciones de dependencia, pero funcionales, y otro 30% que requería institucionalización y atención continuada.

La reinfección con el virus salvaje se produce en la vida posnatal tanto en personas que se infectaron previamente por él como en personas vacunadas. La definición serológica de la reinfección consiste en la presencia de un aumento significativo de la concentración de anticuerpos IgG y/o una respuesta IgM en una persona que tiene un nivel documentado de IgG específica contra la rubéola por encima del nivel de corte aceptado. La reinfección puede provocar una respuesta anamnésica de IgG, una respuesta IgM e IgG o una rubéola clínica. Se han publicado 29 casos de SRC después de una reinfección materna. La reinfección con una evolución grave en adultos o niños es infrecuente y se ignora su relevancia.

PREVENCIÓN

Los pacientes con una infección posnatal deberían aislarse de las personas susceptibles durante 7 días después del inicio del exantema. En los pacientes hospitalizados se recomienda la aplicación de aislamiento estándar y respiratorio. Los niños con SRC pueden excretar el virus en las secreciones respiratorias hasta cumplir 1 año de edad y deberían

booksmedicos.org

mantenerse las precauciones de contacto hasta ese momento, a menos que los cultivos repetidos de orina y de las secreciones faríngeas sean negativos. Unas precauciones similares se aplican en los pacientes con SRC respecto a su asistencia a la escuela y a guarderías.

La exposición de las mujeres embarazadas susceptibles plantea un riesgo potencial para el feto. En las gestantes expuestas a la rubéola debería extraerse una muestra de sangre lo antes posible para el análisis de anticuerpos IgG específicos de rubéola; también debería guardarse una muestra congelada para análisis posteriores. Si el resultado del análisis de anticuerpos contra la rubéola es positivo, es probable que la madre sea inmune. Si es negativo, se debería extraer una segunda muestra 2-3 semanas después y analizarla a la vez que la muestra congelada. Si ambas muestras son negativas, debería extraerse una tercera muestra a las 6 semanas de la exposición y analizarla a la vez que la muestra congelada. Si tanto la segunda como la tercera muestras son negativas, no ha habido infección. Una primera muestra negativa y un resultado positivo en la segunda o la tercera muestras indican que la madre ha sufrido una seroconversión, lo que sugiere una infección reciente. Debería ofrecerse asesoramiento sobre los riesgos y beneficios de interrumpir el embarazo. El uso rutinario de la inmunoglobulina en las gestantes susceptibles expuestas a la rubéola no se recomienda y sólo se plantea si el aborto no es una opción viable debido a las preferencias maternas. En tales circunstancias, pueden administrarse 0,55 ml/kg i.m. de inmunoglobulina, sabiendo que la profilaxis puede reducir el riesgo de una infección sintomática sin garantizar la prevención de la infección fetal.

VACUNACIÓN

La vacuna contra la rubéola en Estados Unidos es la cepa atenuada Wistar RA 27/3, que suele administrarse en combinación con la vacuna contra el sarampión y la parotiditis (SPR) o también con la de la varicela (SPRV), en una pauta de 2 dosis a los 12-15 meses y a los 4-6 años de edad. En teoría, puede ser igual de eficaz que la profilaxis postexposición si se administra en los 3 primeros días tras la exposición. La vacuna no debería emplearse en pacientes con una inmunodeficiencia grave (p. ej., en los trasplantados). Los pacientes con infección por el VIH que no presenten una inmunodeficiencia grave pueden vacunarse. La fiebre no es una contraindicación, pero si se sospecha una enfermedad más grave, debería retrasarse la inmunización. Las preparaciones de inmunoglobulina pueden inhibir la respuesta serológica contra la vacuna (v. cap. 172). La vacuna no debería administrarse durante la gestación. Si se produce un embarazo en los primeros 28 días tras la inmunización, la paciente debería recibir asesoramiento sobre los riesgos teóricos para el feto. En estudios realizados con más de 200 mujeres vacunadas de forma inadvertida contra la rubéola al inicio de una gestación, se demostró que ninguno de sus hijos desarrolló un SRC. Por tanto, es probable que no sea necesario interrumpir el embarazo.

Después de una sola dosis de la vacuna RA 27/3, el 95% de las personas de 12 meses o más desarrollan inmunidad serológica, y después de dos dosis el 99% tienen anticuerpos detectables. La vacuna confiere una protección sumamente alta, ya que el 97% de los vacunados están protegidos de la enfermedad clínica después de la primera dosis. Los anticuerpos detectables se mantienen durante 15 años en la mayoría de los individuos después de la primera dosis, y entre el 91-100% tenía anticuerpos al cabo de 12-15 años, después de 2 dosis. Aunque los valores de anticuerpos pueden desvanecerse, especialmente después de una dosis de la vacuna, no aumenta la susceptibilidad a la rubéola.

Las reacciones adversas a la vacuna contra la rubéola son infrecuentes en los niños. La administración de la vacuna SPR se asocia a fiebre en el 5-15% de las vacunaciones y a exantema en alrededor del 5%. Las artralgias y artritis son más frecuentes después de la vacunación contra la rubéola en los adultos. Alrededor de un 25% de las mujeres pospuberales presenta artralgias y un 10% desarrolla artritis. También pueden producirse casos de neuropatías periféricas y de trombocitopenia transitoria.

Como parte de un esfuerzo global para eliminar la transmisión endémica del virus de la rubéola y el desarrollo de SRC, es vital mantener una tasa elevada de inmunidad en la población mediante la cobertura vacunal y una vigilancia epidemiológica de alta calidad tanto de esta enfermedad como del sarampión para lograr el éxito de dicho objetivo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **248**

Parotiditis

Wilbert H. Mason

La parotiditis, o paperas, es una enfermedad autolimitada que fue habitual en su momento, pero ahora es infrecuente en los países desarrollados gracias al uso generalizado de la vacunación. Se caracteriza por la presencia de fiebre, tumefacción e hipersensibilidad dolorosa unilateral o bilateral de las parótidas, y la aparición frecuente de meningoencefalitis y orquitis. Aunque su incidencia es baja en los países con un programa adecuado de vacunación, sigue siendo endémica en el resto del mundo, por lo que es necesario mantener una protección continua mediante la vacuna.

ETIOLOGÍA

El virus de la parotiditis pertenece a la familia Paramyxoviridae y al género *Rubulavirus*. Es un virus dotado de un ARN monocatenario pleomórfico encapsulado en una cubierta lipoproteica y posee 7 proteínas estructurales. Dos glucoproteínas de superficie, HN (hemaglutinina-neuraminidasa) y F (fusión), median la absorción del virus en las células del huésped y su penetración en ellas, respectivamente. Ambas estimulan la producción de anticuerpos protectores. El virus de la parotiditis sólo presenta un inmunotipo, y el ser humano es el único huésped natural.

EPIDEMIOLOGÍA

En la era prevacunal, la parotiditis afectaba sobre todo a niños pequeños, de 5-9 años, en epidemias que tenían lugar aproximadamente cada 4 años. La infección por el virus se producía sobre todo en los meses de invierno y primavera. En 1968, justo después de la introducción de la vacuna, se notificaron 185.691 casos en Estados Unidos. Tras la introducción de la vacuna, cuyo uso sistemático se recomendó en 1977, la incidencia disminuyó de forma espectacular (fig. 248-1) y la enfermedad pasó a afectar a niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes. No obstante, siguieron apareciendo brotes *incluso en poblaciones con un alto índice de vacunación*, debido tanto a fallos de la vacuna como a una infravacunación de personas susceptibles. Tras aplicar la recomendación de 2 dosis de la vacuna del sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) para controlar el sarampión en 1989, el número de casos de parotiditis disminuyó aún más. Durante 2001-2003 se notificaron menos de

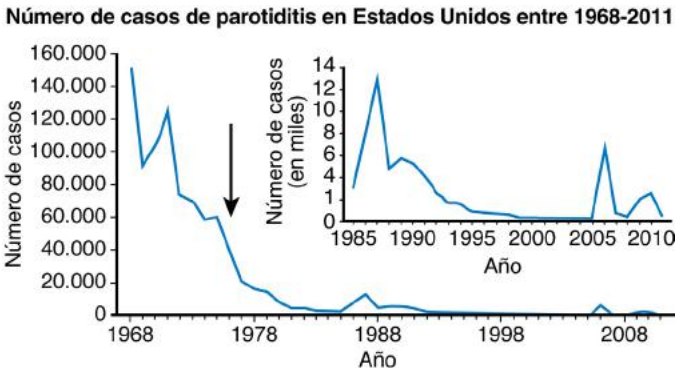

Figura 248-1 **Número de casos en Estados Unidos desde 1967, cuando se autorizó la vacuna de la parotiditis, hasta 2011.** Tras la autorización de la vacuna y su administración sistemática a partir de 1977 se produjo un declive mantenido (flecha). Obsérvense los incrementos nacionales de actividad entre 1986-1987 y en 2006. Los datos proporcionados sobre la parotiditis fueron declarados voluntariamente a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) por parte de los departamentos de salud estatales. (*De McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS; Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013:* MMWR Recomm Rep *62[RR-04]:1–34, 2013*).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Banatvala JE, Brown DWG: Rubella, *Lancet* 363:1127-1137, 2004.

Bloom S, Rguig A, Berraho A, et al: Congenital rubella syndrome burden in Morocco: a rapid retrospective assessment, *Lancet* 365:135-140, 2005.

Bullens D, Koenraad S, Vanhaesebrouck P: Congenital rubella syndrome after maternal reinfection, *Clin Pediatr (Phila)* 39:113-116, 2000.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Nationwide rubella epidemic–Japan, 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:457-462, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Progress toward control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome—worldwide, 2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59(40):1307-1310, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Progress toward elimination of rubella and congenital rubella syndrome—the Americas, 2003-2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:1176-1179, 2008.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Rubella and congenital rubella syndrome control and elimination—global progress, 2000-2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 48:983-986, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Rubella vaccination during pregnancy—United States, 1971-1988, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 38: 289-292, 1989.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Three cases of congenital rubella syndrome in the post-elimination era—Maryland, Alabama, and Illinois, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:226-229, 2013.

Cooper LZ, Ziring PR, Ockerse AB, et al: Rubella: clinical manifestations and management, *Am J Dis Child* 118:18-29, 1969.

Corcoran C, Hardie DR: Serologic diagnosis of congenital rubella: a cautionary tale, *Pediatr Infect Dis J* 24:286-287, 2005.

Dwyer DE, Robertson PW, Field PR: Clinical and laboratory features of rubella, *Pathology* 33:322-328, 2001.

Frey RK: Neurological aspects of rubella virus infection, *Intervirology* 40:167-175, 1997.

Hahne S, Macey J, van Binnendijk R, et al: Rubella outbreak in the Netherlands, 2004-2005, *Pediatr Infect Dis J* 28:795-800, 2009.

McIntosh ED, Menser MA: A fifty-year follow-up of congenital rubella, *Lancet* 340:414-415, 1992.

McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al: Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013, *MMWR Recomm Rep* 62(RR–04):1-34, 2013.

Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM: Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy, *Lancet* 2:781-784, 1982.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

300 casos anuales de parotiditis. En 2006 se produjo el mayor brote de parotiditis de los últimos 20 años en Estados Unidos. Se describieron un total de 6.584 casos, el 85% de ellos en 8 estados del Medio Oeste. El 29% de los casos se produjo en pacientes de 18-24 años, la mayoría de ellos estudiantes universitarios. Un análisis de los 4.039 pacientes vistos en los primeros 7 meses de epidemia indicó que el 63% había recibido dos o más dosis de la vacuna SPR. Posteriormente se han documentado varios brotes de parotiditis en poblaciones bien vacunadas en estados de la región noreste de EE.UU., en una universidad pública de gran tamaño en la zona occidental de EE.UU. y en la isla de Guam.

La parotiditis se contagia de persona a persona mediante gotitas respiratorias. El virus aparece en la saliva desde 7 días antes hasta 7 días después del inicio de la tumefacción parotídea. El período de máxima infecciosidad es desde 1-2 días antes hasta 5 días después de la tumefacción parotídea. La excreción viral antes del inicio de los síntomas y en personas infectadas asintomáticas dificulta los esfuerzos para contener la infección en las poblaciones susceptibles. El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la Academia Americana de Pediatría y el Health Infection Control Practices Advisory Committee de Estados Unidos recomiendan 5 días de aislamiento después del inicio de la parotiditis, tanto en el contexto comunitario como en el ámbito sanitario.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

El virus de la parotiditis tiene como objetivos las glándulas salivares, el sistema nervioso central (SNC), el páncreas, los testículos y, en menor medida, la glándula tiroides, los ovarios, el corazón, los riñones, el hígado y la sinovial articular.

Después de la infección, se produce una replicación viral inicial en el epitelio de las vías respiratorias altas. La infección se disemina a los ganglios linfáticos adyacentes por el drenaje linfático y se produce una viremia, con diseminación del virus a los tejidos diana. El virus provoca la necrosis de las células infectadas y se asocia a un infiltrado inflamatorio linfocítico. Los conductos de las glándulas salivares están revestidos con un epitelio necrótico, y el intersticio se infiltra con linfocitos. La tumefacción tisular en los testículos puede provocar infartos isquémicos focales. El líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar pleocitosis mononuclear, incluso en personas sin signos clínicos de meningitis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación de la parotiditis es de 12-25 días, pero suele ser de 16-18 días. La infección por el virus de la parotiditis puede dar lugar a una presentación clínica que oscila desde un estado asintomático o con síntomas inespecíficos a una enfermedad típica asociada a parotiditis, con o sin complicaciones en otros sistemas. El caso típico se presenta con un pródromo de 1-2 días en forma de fiebre, cefalea, vómitos y dolorimiento. A continuación, aparece la parotiditis, que puede ser unilateral al principio, pero que en el 70% de los casos se hace bilateral (fig. 248-2). La glándula parótida está dolorosa a la palpación. La parotiditis puede estar precedida o acompañada de otalgia homolateral. La ingestión de alimentos o líquidos amargos o ácidos puede incrementar el dolor en la región parotídea. A medida que la tumefacción progresa, el ángulo de la mandíbula se borra y el lóbulo de la oreja puede desplazarse en sentido superolateral (figs. 248-2 y 248-3). El orificio del conducto de Stenon puede aparecer enrojecido y edematoso. La tumefacción parotídea alcanza su grado máximo en unos 3 días y se reduce en unos 7 días. La fiebre desaparece en 3-5 días, junto con los demás síntomas. Es infrecuente que aparezca un exantema morbiliforme. Las glándulas salivares submandibulares también pueden estar afectadas o aumentar de tamaño sin que exista tumefacción parotídea. También puede haber edema esternal debido a obstrucción linfática.

DIAGNÓSTICO

Cuando la prevalencia de la parotiditis era elevada, su diagnóstico podía basarse en los antecedentes de exposición a esta infección, la presencia de un período de incubación adecuado y la aparición de los hallazgos clínicos típicos. La presencia de parotiditis podía confirmarse al objetivarse valores de amilasa sérica elevados. La leucopenia con una linfocitosis relativa era un hallazgo frecuente. En la actualidad, en los pacientes con

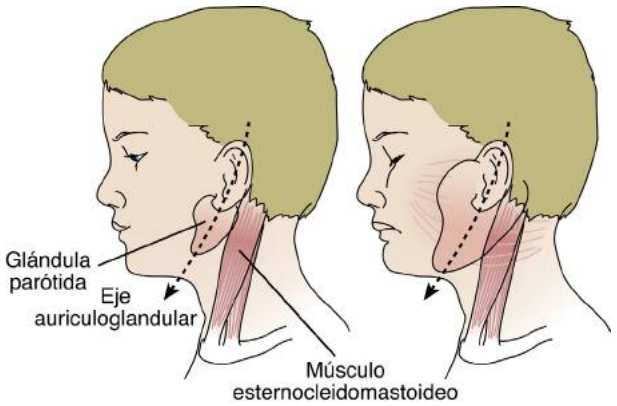

Figura 248-2 Esquema de una glándula parótida infectada con el virus de la parotiditis *(derecha)* en comparación con una glándula sana *(izquierda)*. Una línea imaginaria que pasa por el eje mayor de la oreja divide la glándula parótida en dos partes iguales. Estas relaciones anatómicas no se alteran en la glándula aumentada de tamaño. Suele existir un ganglio linfático cervical hiperplásico por detrás de esta línea imaginaria. (*De Mumps [epidemic parotitis]. En Krugman S, Ward R, Katz SL, editores:* Infectious diseases in children, *6.ª ed., San Luis, 1977, Mosby, pág. 182.*)

Figura 248-3 Niño con parotiditis que presenta tumefacción parotídea. *(Del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades: Public health image library [PHIL], imagen 4491. Disponible en la página de internet: http://phil.cdc.gov/phil/home.asp.)*

parotiditis de más de 2 días de evolución de causa desconocida, podría confirmarse o descartarse la parotiditis mediante métodos virológicos o serológicos. Esto puede realizarse mediante aislamiento del virus en cultivo celular, detección del antígeno viral mediante inmunofluorescencia directa o a través de la identificación del ácido nucleico mediante reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa. En la fase de enfermedad aguda, el virus puede aislarse en las secreciones de las vías respiratorias altas, el LCR o la orina. Las pruebas serológicas suelen ser el método diagnóstico más adecuado y disponible. El diagnóstico se establece por un incremento significativo de inmunoglobulina G (IgG) plasmática contra el virus de la parotiditis entre muestras tomadas en fase aguda y de convalecencia. Esto se realiza mediante un análisis de fijación del complemento, de neutralización de la hemaglutinación o un inmunoanálisis enzimático (EIA). Los anticuerpos IgG contra la parotiditis pueden reaccionar de forma cruzada con anticuerpos frente al virus parainfluenza en las pruebas serológicas. Para el diagnóstico de infección reciente, lo más habitual es utilizar un EIA para el anticuerpo IgM contra el virus de la parotiditis. Las pruebas cutáneas de la parotiditis carecen de sensibilidad y especificidad, por lo que no deberían utilizarse.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen otras causas infecciosas y no infecciosas de tumefacción parotídea. Se ha demostrado que los virus parainfluenza 1 y 3, gripe A, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, enterovirus, virus de la coriomeningitis linfocítica y el VIH provocan parotiditis. La parotiditis purulenta, por lo general causada por *Staphylococcus aureus,* es unilateral, muy dolorosa a la palpación y se asocia a leucocitosis. En ella puede haber un exudado purulento por el conducto de Stenon. La adenitis submandibular o cervical anterior debida a una gran variedad de patógenos también puede confundirse con una parotiditis. Otras causas no infecciosas de tumefacción parotídea son la obstrucción del conducto de Stenon, las colagenosis vasculares (síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico) y los tumores.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más frecuentes de la parotiditis son la meningitis, con o sin encefalitis, y la afectación gonadal. Entre las complicaciones infrecuentes se encuentran la conjuntivitis, la neuritis óptica, la neumonía, la nefritis, la pancreatitis y la trombocitopenia.

La infección materna por el virus de la parotiditis durante el primer trimestre del embarazo provoca un aumento del índice de abortos. No se ha asociado ninguna malformación fetal con esta infección intrauterina. Sin embargo, se han descrito casos de parotiditis perinatal en lactantes nacidos de madres que adquirieron la enfermedad en las fases finales de la gestación.

Meningitis y meningoencefalitis

El virus de la parotiditis es neurotropo y se piensa que penetra en el SNC a través de los plexos coroideos, tras lo que infecta el epitelio coroideo y las células ependimarias, elementos que pueden encontrarse en el LCR junto con leucocitos mononucleares. La afectación sintomática del SNC se produce en el 10-30% de las personas infectadas, pero se ha observado pleocitosis en el 40-60% de los pacientes con parotiditis por este virus. La meningoencefalitis puede producirse antes, de forma simultánea o después de la parotiditis. Lo más frecuente es que aparezca 5 días tras la parotiditis. Los hallazgos clínicos varían con la edad. Los lactantes y los niños pequeños presentan fiebre, malestar general y letargo, mientras que los niños mayores, los adolescentes y los adultos refieren cefalea y tienen signos meníngeos. En una serie de niños con parotiditis y afectación meníngea, los hallazgos eran fiebre (94%), vómitos (84%), cefalea (47%), parotiditis (47%), rigidez de nuca (71%), letargo (69%) y crisis comiciales (18%). En los casos típicos, los síntomas desaparecen en 7-10 días. En el LCR de la meningitis por este virus se observa una pleocitosis leucocítica de 200-600/mm^3, con predominio de linfocitos. El contenido de glucosa en el LCR es normal en la mayoría de los pacientes, pero puede encontrarse una hipoglucorraquia moderada (20-40 mg/dl) en el 10-20% de éstos. Las proteínas en el LCR son normales o ligeramente altas.

Otras complicaciones menos frecuentes de la parotiditis en el SNC son la mielitis transversa, la estenosis acueductal y la parálisis facial. La hipoacusia neurosensorial es infrecuente, pero se estima que aparece en 0,5-5 de cada 100.000 casos de parotiditis, y hay pruebas que indican que es más probable en los pacientes con meningoencefalitis.

Orquitis y ooforitis

En varones adolescentes y adultos, la orquitis es el segundo hallazgo más frecuente en la parotiditis por detrás únicamente del aumento de tamaño de la glándula parótida. La afectación de niños prepúberes es excepcional, pero después de la pubertad, el cuadro aparece en un 30-40% de los varones. Comienza unos días tras el inicio de la parotiditis en la mayor parte de los casos, y se asocia a fiebre moderada o alta, escalofríos, dolor intenso y tumefacción testicular. Hasta en el 30% de los casos la orquitis es bilateral. Puede producirse atrofia testicular, pero la esterilidad es infrecuente, incluso en la afectación bilateral.

La ooforitis es infrecuente en las mujeres pospúberes, pero puede provocar dolor intenso y es posible confundirla con una apendicitis si se localiza en fosa ilíaca derecha.

Pancreatitis

La pancreatitis puede producirse en la parotiditis con o sin afectación de las glándulas parótidas. Es infrecuente que la enfermedad sea grave, pero la presencia de fiebre, dolor epigástrico y vómitos es sugestiva. En los estudios epidemiológicos se ha sugerido que la parotiditis puede asociarse al desarrollo posterior de diabetes mellitus, pero no se ha establecido la presencia de una relación causal.

Afectación cardíaca

Se han descrito casos de miocarditis en la parotiditis. Los estudios moleculares han identificado el virus de la parotiditis en el tejido cardíaco extraído de pacientes con fibroelastosis endocárdica.

Artritis

Se han observado casos de artralgias, monoartritis y poliartritis migratoria en la parotiditis. La artritis se observa con inflamación parotídea o sin ella y suele producirse en las 3 primeras semanas del inicio de la tumefacción parotídea. Suele ser leve y autolimitada.

Tiroiditis

La tiroiditis secundaria a la parotiditis es infrecuente. No se han descrito casos sin inflamación parotídea y puede producirse varias semanas después de la infección aguda. La mayoría de ellos se resuelven, pero algunos recidivan y producen hipotiroidismo.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento antiviral específico. Las medidas terapéuticas deben encaminarse a reducir el dolor asociado a la meningitis o la orquitis y a mantener un estado adecuado de hidratación. Si aparece fiebre, pueden administrarse antipiréticos.

PRONÓSTICO

La evolución de la parotiditis es casi siempre excelente, incluso si se complica con encefalitis. A pesar de esto, se han descrito casos mortales secundarios a la afectación del SNC o a miocarditis.

PREVENCIÓN

La inmunización con la vacuna del virus vivo de la parotiditis es el método principal de prevención utilizado en Estados Unidos. Se administra formando parte de la pauta de dos dosis de la vacuna SPR, a los 12-15 meses (primera dosis) y a los 4-6 años de edad (segunda dosis). Si no se administra a los 4-6 años, la segunda dosis debería administrarse antes del inicio de la pubertad. El 94% (intervalo 89-97%) de los vacunados desarrolla anticuerpos después de la primera dosis. Las cifras de anticuerpos alcanzados tras la vacunación son menores que tras la infección natural.

La eficacia media de la vacuna de la parotiditis tras la primera dosis es del 78% (intervalo, 49-92%), y después de dos dosis, del 88% (intervalo, 66-95%). La duración de la eficacia es de 10 años o más después de la primera dosis, y de 15 años o más después de la segunda.

Al tratarse de una vacuna de virus vivos, la SPR no debería administrarse en mujeres embarazadas o en personas con una inmunodeficiencia o inmunosupresión grave. Los pacientes infectados con el VIH sin inmunodepresión grave pueden recibir la vacuna, puesto que el riesgo de sufrir una infección seria por parotiditis supera al de presentar una reacción vacunal grave. Las personas que presenten reacciones anafilactoides al huevo o a la neomicina pueden tener un riesgo de presentar reacciones de hipersensibilidad inmediata a la vacuna. En las personas que sufran otros tipos de reacciones al huevo o a otros componentes de la vacuna no hay por qué restringir su aplicación.

En 2006 se redefinió la evidencia de inmunidad contra la parotiditis mediante la vacunación en respuesta al brote que afectó a varios estados de Estados Unidos. En la actualidad, la evidencia de una inmunidad aceptable frente a la parotiditis requiere uno de los siguientes datos: 1) documentación de una vacunación adecuada a los 12 meses o más; 2) pruebas analíticas de inmunidad; 3) nacimiento antes de 1957, o 4) documentación de parotiditis diagnosticada por un médico. La evidencia de inmunidad mediante documentación de una vacunación adecuada se define en la actualidad como la administración de una dosis de vacuna con el virus vivo de la parotiditis en los niños de edad preescolar y en adultos que no estén en situación de alto riesgo o dos dosis en niños de edad escolar y adultos de alto riesgo (p. ej., profesionales sanitarios, viajeros internacionales y estudiantes que residan en centros educativos universitarios).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Todas las personas que trabajan en centros sanitarios deberían estar inmunizadas contra la parotiditis. La vacunación adecuada frente a esta enfermedad en profesionales sanitarios nacidos durante 1957 o después consiste en dos dosis de la vacuna del virus vivo de la parotiditis. Los profesionales sanitarios que no hayan recibido esta vacunación y sin otras evidencias de inmunidad deberían recibir dos dosis separadas más de 28 días. Los profesionales sanitarios que sólo hayan recibido una dosis previa deberían recibir una segunda dosis. Dado que el hecho de haber nacido antes de 1957 sólo implica presunción de inmunidad, los centros sanitarios deberían considerar la recomendación de administrar una dosis de la vacuna con el virus vivo de la parotiditis en los profesionales nacidos antes de 1957 y que no tengan antecedentes de parotiditis diagnosticada por un médico o datos analíticos de inmunidad frente a la enfermedad. Durante un brote, los centros sanitarios deberían considerar firmemente la recomendación de administrar dos dosis de vacuna con el virus vivo de la parotiditis en los profesionales nacidos antes de 1957 y que no tengan pruebas de inmunidad frente a la parotiditis.

Las **reacciones adversas** a la vacuna con el virus de la parotiditis son infrecuentes. Se han comunicado casos de parotiditis y orquitis. Otras reacciones, como las convulsiones febriles, hipoacusia, exantema, púrpura, encefalitis y meningitis pueden no tener una relación causal con la cepa del virus de la vacuna de la parotiditis utilizada para la inmunización en Estados Unidos. Las mayores tasas de meningitis aséptica aparecidas después de la vacunación se han asociado con cepas de la vacuna utilizadas en otros países, como las cepas Leningrado 3 y Urabe Am 9. Se han descrito casos de supresión transitoria de la reactividad a la prueba cutánea con tuberculina tras usar esta vacuna.

En 2005 comenzó a comercializarse una vacuna tetravalente frente a sarampión, parotiditis, rubéola y varicela (SPRV). Sin embargo, en estudios llevados a cabo en 2010 se demostró un mayor riesgo de convulsiones febriles en niños de 12-23 meses de edad a los 5-12 días de haber recibido la vacuna. No se observó un aumento del riesgo de convulsiones en los niños que recibían la primera dosis de SPRV a partir de los 48 meses de edad. Como resultado, la American Academy of Pediatrics recomienda actualmente administrar la vacuna SPR y la vacuna de la varicela por separado o bien la vacuna SPRV a niños de 12-47 meses de edad. A partir de los 48 meses de edad se prefiere la vacuna SPRV.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **249**

Poliovirus

Eric A.F. Simões

ETIOLOGÍA

Los poliovirus son virus ARN de cadena positiva sin cubierta, pertenecientes a la familia Picornaviridae, género *Enterovirus,* e incluyen tres serotipos distintos desde el punto de vista antigénico (tipos 1, 2 y 3). Los poliovirus se diseminan desde el aparato digestivo hasta el sistema nervioso central (SNC), donde causan meningitis aséptica y poliomielitis o polio. Estos virus son extraordinariamente resistentes y conservan su infectividad durante varios días a temperatura ambiente.

EPIDEMIOLOGÍA

El resultado más devastador de la infección por poliovirus es la parálisis, pero el 90-95% de las infecciones son asintomáticas e inducen inmunidad protectora. En alrededor del 5% de todas las infecciones se produce la enfermedad con signos clínicos, pero no paralítica, y la forma paralítica aparece en alrededor de 1 de cada 1.000 lactantes y 1 de cada 100 adolescentes infectados. Antes de la introducción de la vacunación universal en los países desarrollados, las epidemias de poliomielitis paralítica se observaban sobre todo en adolescentes. Por el contrario, en los países en vías de desarrollo con malas condiciones sanitarias, la infección en una época más temprana de la vida produce parálisis infantil. La mejora de las condiciones sanitarias explica la erradicación casi total de la polio en Estados Unidos al principio de la década de 1960, cuando sólo alrededor del 65% de la población estaba inmunizada con la vacuna Salk, lo que contribuyó a la desaparición del poliovirus de tipo salvaje circulante en Estados Unidos y Europa. Las malas condiciones sanitarias y el hacinamiento han permitido la transmisión continuada de poliovirus en ciertos países pobres de África y Asia, a pesar de los esfuerzos globales masivos para erradicar la polio, que en algunas áreas implica la administración de una media de 12-13 dosis de vacuna a niños menores de 5 años (fig. 249-1).

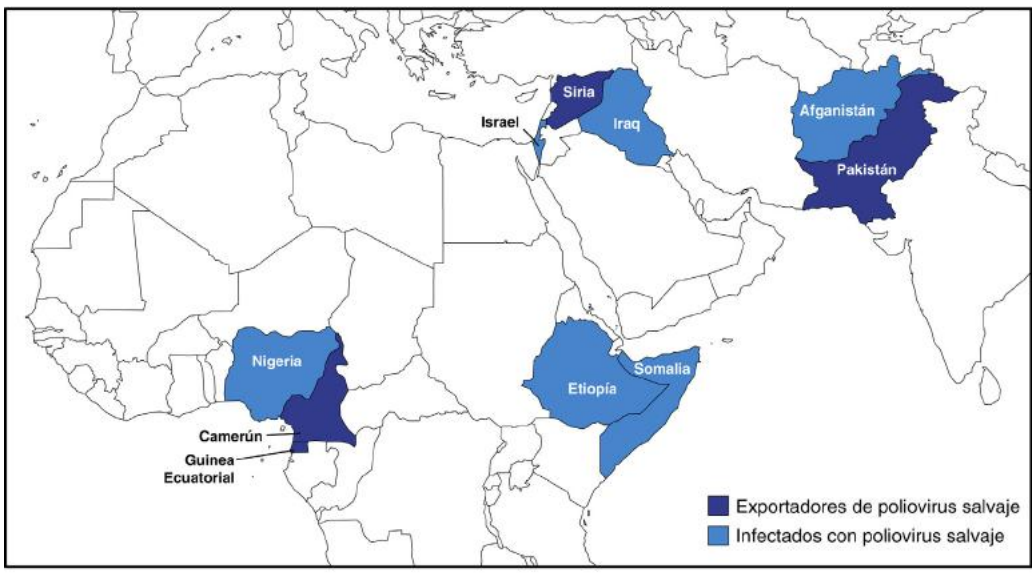

Figura 249-1 Países identificados en todo el mundo por la Organización Mundial de la Salud como exportadores de virus de la polio salvaje en los que actualmente se detecta la infección por dicho virus a fecha de 2014. (*De Wallace GS, Seward JF, Pallansch MA; Centers for Disease Control and Prevention: Interim CDC guidelines for polio vaccination for travel to and from countries affected by wild poliovirus.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep *63:591–594, 2014.*)

booksmedicos.org

Bibliografía

Azimi PH, Cramblett HG, Haynes RE: Mumps meningoencephalitis in children, *JAMA* 207:509-512, 1969.

Barskey AE, Schulte C, Rosen JB, et al: Mumps outbreak in orthodox Jewish communities in the United States, *N Engl J Med* 367:1704-1713, 2012.

Brady MT, Bernstein HH, Byington CL: Policy statement–Prevention of varicella: Update of recommendations for use of quadrivalent and monovalent varicella vaccines in children, *Pediatrics* 128:630-632, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Mumps epidemic—Iowa, 2006, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55:366-368, 2006.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Mumps outbreak on a university campus—California, 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61: 986-989, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Update: multistate outbreak of mumps—United States, January 1–May 2, 2006, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55:559-564, 2006.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Update: mumps outbreak—New York and New Jersey, June 2009–January 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:125-128, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Updated recommendations for isolation of patients with mumps, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:1103-1105, 2008.

Davidkin I, Jakinen S, Paananen A, et al: Etiology of mumps-like illness in children and adolescents vaccinated for measles, mumps and rubella, *J Infect Dis* 1991:719-723, 2005.

Dayan GH, Quinlisk MP, Parker AA, et al: Recent resurgence of mumps in the United States, *N Engl J Med* 358:1580-1589, 2008.

Endo A, Izuni H, Miyashita M, et al: Facial palsy associated with mumps parotitis, *Pediatr Infect Dis J* 20:815-816, 2001.

Horel L, Amir J, Reish O, et al: Mumps arthritis in children, *Pediatr Infect Dis J* 9:928-929, 1990.

Kanra G, Kara A, Cengiz AB, et al: Mumps meningoencephalitis effect on hearing, *Pediatr Infect Dis J* 21:1167-1169, 2002.

Kupers TA, Petrich JM, Holloway AW, et al: Depression of tuberculin hypersensitivity by live attenuated mumps virus, *J Pediatr* 76:716-721, 1970.

McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al: Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013, *MMWR Recomm Rep* 62(RR–04):1-34, 2013.

Rubin SA, Li Q, Audet SA, et al: Antibody induced by immunization with the Jeryl Lynn mumps vaccine strain effectively neutralizes a heterologous wild-type mumps virus associated with a large outbreak, *J Infect Dis* 198:508-515, 2008.

Ternavasio-de la Vega HG, Boronat M, Ojeda A, et al: Mumps orchitis in the post-vaccine era (1967-2009), *Medicine (Baltimore)* 89:96-116, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRANSMISIÓN

El ser humano es el único reservorio conocido de los poliovirus, que se diseminan por vía fecal-oral. Se han aislado poliovirus en las heces desde más de 2 semanas antes de la parálisis hasta varias semanas después del comienzo de los síntomas.

PATOGENIA

Los poliovirus infectan las células mediante su adsorción al **receptor de poliovirus** determinado genéticamente. El virus penetra en la célula, pierde su cubierta y libera el ARN, que se traduce a proteínas responsables de su propia replicación, de la detención de la síntesis de proteínas de la célula huésped y de la síntesis de elementos estructurales componentes de la cápside. Las partículas víricas maduras se producen al cabo de 6-8 horas y se liberan mediante lisis celular.

Una vez que entran en contacto con el huésped, los poliovirus de tipo salvaje y los de la vacuna penetran a través del sistema gastrointestinal. El lugar primario de replicación está en las células M que tapizan la mucosa del intestino delgado. Se infectan los ganglios linfáticos regionales y se produce una viremia primaria al cabo de 2-3 días. El virus coloniza múltiples sitios, entre ellos el sistema reticuloendotelial, los depósitos de grasa parda y el músculo esquelético. Es probable que los poliovirus de tipo salvaje accedan al SNC por medio de los nervios periféricos. Las cepas de poliovirus vacunales no se replican en el SNC, lo que explica la seguridad de la vacuna viva atenuada. Algunos **revertientes** ocasionales (por sustitución de nucleótidos) de estas cepas vacunales desarrollan un fenotipo neurovirulento y provocan una **poliomielitis paralítica asociada a la vacuna** (**PPAV**). La reversión se produce en el intestino delgado y es probable que acceda al SNC por los nervios periféricos. Puesto que los poliovirus se multiplican en las células endoteliales, la teoría de la diseminación virémica hasta el SNC fue aceptada inicialmente; sin embargo, los poliovirus casi nunca se han cultivado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con enfermedad paralítica, y los pacientes con meningitis aséptica por poliovirus nunca presentan enfermedad paralítica. Es probable que al comenzar los síntomas no relacionados con el SNC se produzca una viremia secundaria como consecuencia de la enorme replicación del virus en el sistema reticuloendotelial.

Se desconoce el mecanismo exacto de entrada en el SNC. Sin embargo, una vez en éste, el virus puede distribuirse a través de rutas neuronales y es capaz de afectar diferentes puntos del SNC. El efecto es más intenso sobre las neuronas motoras y vegetativas, y se correlaciona con las manifestaciones clínicas. La inflamación perineuronal (una reacción inflamatoria mixta en la que participan tanto leucocitos polimorfonucleares como linfocitos) se asocia a una destrucción neuronal extensa. También se producen hemorragias petequiales y un edema inflamatorio considerable en las áreas de infección por poliovirus. Estos virus infectan sobre todo las motoneuronas de la médula espinal **(células del asta anterior)** y del bulbo raquídeo (núcleos de los pares craneales). Debido a la superposición de la inervación muscular por 2-3 segmentos adyacentes de la médula espinal, los signos clínicos de parálisis en los miembros aparecen cuando ya se ha destruido más del 50% de las motoneuronas. En el bulbo, las lesiones menos extensas causan parálisis y la afectación de la formación reticular, que contiene los centros vitales encargados del control de la respiración y la circulación, puede tener consecuencias catastróficas. La afectación de las astas intermedia y dorsal y de los ganglios de las raíces dorsales de la médula espinal causa las hiperestesias y mialgias típicas de la poliomielitis aguda. Otras neuronas afectadas son las de los núcleos del techo y el vermis del cerebelo, la sustancia negra y, en ocasiones, el núcleo rojo de la protuberancia; es posible que haya una afectación variable de los núcleos talámicos, hipotalámicos y palidales, o de la corteza motora.

Aparte de la histopatología del SNC, por lo general se producen cambios inflamatorios en el sistema reticuloendotelial. El edema inflamatorio y la infiltración linfocítica dispersa se asocian con folículos linfocíticos hiperplásicos.

Los lactantes adquieren inmunidad por vía transplacentaria a partir de sus madres, que desaparece a velocidad variable durante los 4-6 primeros meses de vida. Es probable que la inmunidad sea activa durante toda la vida ante la infección natural, pero protege sólo contra el serotipo causante de la infección, de modo que puede haber infecciones por otros serotipos. Los anticuerpos neutralizantes frente a los poliovirus aparecen varios días después de la exposición, como resultado de la replicación del virus en las células M del sistema digestivo y los tejidos linfáticos profundos. Esta producción temprana de anticuerpos IgG circulantes protege contra la invasión del SNC. La inmunidad local (mucosa), conferida sobre todo por la IgA secretora, proporciona una defensa considerable contra la reinfección subsiguiente del tracto gastrointestinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se suele considerar que el período de incubación de los poliovirus, desde el contacto hasta los síntomas clínicos iniciales, es de 8-12 días, con un intervalo de 5-35 días. Las infecciones por poliovirus del tipo salvaje pueden seguir varios modelos evolutivos: **infección asintomática** (que ocurre en el 90-95% de los casos y no produce enfermedad ni secuelas), poliomielitis abortiva, poliomielitis no paralítica o poliomielitis paralítica. La parálisis, si ocurre, aparece 3-8 días después de los síntomas iniciales. Las manifestaciones clínicas de la polio paralítica provocada por las cepas del virus salvaje o de la vacuna son comparables, aunque no se conoce la incidencia de la poliomielitis abortiva y no paralítica en la poliomielitis asociada a la vacuna.

Poliomielitis abortiva

En alrededor del 5% de los pacientes, se produce un síndrome inespecífico de tipo seudogripal 1-2 semanas después de la infección, que se denomina *poliomielitis abortiva*. La fiebre, el malestar general, la anorexia y la cefalea son características notorias, y pueden existir dolor de garganta y dolor abdominal o muscular. Los vómitos aparecen de forma irregular. La enfermedad es breve (no más de 2-3 días). La **exploración física** puede resultar normal o revelar una faringitis inespecífica, dolor a la palpación abdominal o muscular y debilidad. La recuperación es completa y no se producen signos neurológicos ni secuelas.

Poliomielitis no paralítica

Alrededor del 1% de todos los pacientes infectados con el poliovirus de tipo salvaje presenta signos de la poliomielitis abortiva, como una cefalea más intensa, náuseas y vómitos, así como dolor y rigidez de nuca, el tronco y los miembros. Son frecuentes la parálisis transitoria de la vejiga y el estreñimiento. Alrededor de dos tercios de esos niños pasan por un breve interludio asintomático, entre la primera fase **(enfermedad menor)** y la segunda fase (enfermedad del SNC o **enfermedad mayor**). La rigidez de nuca y de la columna proporciona la base para el diagnóstico de la poliomielitis no paralítica durante la segunda fase.

La **exploración física** revela signos de rigidez de nuca y columna, y cambios de los reflejos superficiales y profundos. La flexión suave hacia delante del occipucio y el cuello provocará rigidez de nuca. La caída de la cabeza se demuestra colocando las manos debajo de los hombros del paciente y elevando el tronco. Mientras que la cabeza suele seguir el movimiento del tronco, en la poliomielitis con frecuencia cae hacia atrás sin fuerza, aunque no haya una verdadera parálisis de los flexores del cuello. En los lactantes que no colaboran con la exploración, puede ser difícil distinguir entre resistencia voluntaria y verdadera rigidez de nuca clínicamente significativa. Es posible colocar los hombros del lactante al nivel del borde de la camilla, soportar el peso del occipucio con la mano y después flexionar la cabeza hacia adelante. La rigidez de nuca verdadera persiste durante esta maniobra. Si la fontanela anterior está abierta, puede aparecer tensa o abombada.

Los reflejos son normales en las primeras fases y siguen siéndolo a menos que se produzca parálisis, caso en el que aumentan o disminuyen 12-24 horas antes de ésta. Los reflejos superficiales, cremastéricos y abdominales, y los de los músculos espinales y glúteos, suelen ser los primeros en disminuir. Estos últimos pueden desaparecer antes que los abdominales y los cremastéricos. En general, los cambios de los reflejos tendinosos profundos ocurren 8-24 horas después de la disminución de los superficiales e indican una parálisis inminente de las extremidades. Cuando ésta ocurre no hay reflejos tendinosos. En la poliomielitis no se producen alteraciones sensitivas.

Poliomielitis paralítica

La poliomielitis paralítica se produce en alrededor del 0,1% de los pacientes infectados por poliovirus y causa tres síndromes reconocibles

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que representan un espectro continuo y se diferencian sólo por las zonas del SNC más afectadas: 1) poliomielitis paralítica espinal; 2) poliomielitis bulbar, y 3) polioencefalitis.

La **poliomielitis paralítica espinal** puede ser la segunda fase de una enfermedad bifásica, cuya primera fase corresponde a la poliomielitis abortiva. El paciente parece mejorar durante 2-5 días, pero a continuación aparecen cefalea intensa, fiebre y exacerbación de los síntomas sistémicos previos. Existe dolor muscular intenso y es posible que aparezcan anomalías sensitivas y motoras (p. ej., parestesias, hiperestesias, fasciculaciones y espasmos). En la exploración física, la distribución de la parálisis suele ser desigual. Puede haber una afectación de músculos únicos, múltiples o de grupos musculares. Al cabo de 1-2 días aparece parálisis o paresia flácida asimétrica. La afectación más frecuente es la de una pierna, seguida por la de un brazo. En las extremidades suelen afectarse más las zonas proximales que las distales. Para detectar la debilidad muscular ligera, muchas veces es necesario aplicar una pequeña resistencia en oposición al grupo muscular que se explora. En este punto, la exploración puede revelar rigidez de nuca, hipersensibilidad muscular, reflejos tendinosos profundos inicialmente hiperactivos (durante un período breve), seguidos por abolición o disminución, y paresia o parálisis flácida. En la forma espinal, existe debilidad de algunos músculos del cuello, el abdomen, el tronco, el diafragma, el tórax o las extremidades. La sensibilidad suele estar intacta; las anomalías sensitivas, si existen, sugieren una enfermedad distinta a la poliomielitis.

La fase paralítica de la poliomielitis es muy variable; durante la observación, algunos pacientes progresan desde la paresia a la parálisis, mientras que otros se recuperan, de forma lenta o rápida. La extensión de la paresia o la parálisis guarda una relación directa con la magnitud de la afectación neuronal; se produce parálisis cuando se destruye más del 50% de las neuronas motoras. La extensión de la afectación suele resultar obvia al cabo de 2-3 días; sólo pocas veces se observa una progresión después de este intervalo. La parálisis de los miembros inferiores se suele acompañar de disfunción intestinal y vesical, que oscila desde la incontinencia transitoria hasta la parálisis con estreñimiento y retención urinaria.

El comienzo y la evolución de la parálisis son variables en los países en vías de desarrollo. La evolución bifásica es infrecuente y suele presentarse como una fase única en la que los síntomas prodrómicos y la parálisis aparecen de forma continua. En dichos países, donde los antecedentes de inyecciones intramusculares preceden a la poliomielitis paralítica en alrededor del 50-60% de los casos, los pacientes pueden presentar inicialmente fiebre y parálisis **(parálisis por provocación).** El grado y la duración del dolor muscular también son variables, oscilando de unos días a una semana por lo general. Algunos pacientes presentan espasmos e hipertonía muscular, con un aumento transitorio de los reflejos tendinosos profundos, mientras que en otros casos se observa parálisis flácida brusca. Una vez que la temperatura se normaliza, en la mayoría de los pacientes la progresión de las manifestaciones paralíticas se detiene. Durante los primeros días o semanas, hay poca recuperación de la parálisis, pero cuando ésta existe, se suele producir durante los 6 primeros meses. La recuperación de la fuerza y los reflejos es lenta y puede continuar mejorando hasta 18 meses después de la enfermedad aguda. La ausencia de mejoría de la parálisis dentro de las primeras semanas o meses después del comienzo suele indicar una parálisis permanente. La atrofia de los miembros afectados, la falta de crecimiento y la deformidad son frecuentes, sobre todo entre los niños en crecimiento.

La **poliomielitis bulbar** puede aparecer como una entidad clínica aislada, sin afectación aparente de la médula espinal. Sin embargo, la infección es un proceso continuo, y la clasificación de la enfermedad como bulbar sólo implica un predominio de las manifestaciones clínicas relacionadas con disfunción de los pares craneales y los centros bulbares. Las manifestaciones clínicas observadas en la poliomielitis bulbar con dificultad respiratoria (aparte de la parálisis de los músculos extraoculares, faciales y masticatorios) comprenden: 1) tono nasal de la voz o el llanto, causado por debilidad del paladar y la faringe (se aprecia sobre todo al pronunciar palabras con consonantes oclusivas de articulación palatal o velar, como «cuco» o «coco»); 2) incapacidad para deglutir con suavidad, lo que origina acumulación de saliva en la faringe e indica una inmovilidad parcial (para confirmar la inmovilidad, se sujeta la laringe suavemente y se pide al paciente que degluta); 3) acumulación de las secreciones faríngeas, lo que puede causar respiraciones irregulares, que aparecen interrumpidas y anómalas hasta el punto de producir la impresión falsa de debilidad intercostal o diafragmática; 4) ausencia de tos efectiva, demostrada por esfuerzos constantes para aclararse la garganta; 5) regurgitación nasal de saliva y líquidos, como resultado de la parálisis del paladar, con imposibilidad de separar la orofaringe de la nasofaringe durante la deglución; 6) desviación del paladar, la úvula o la lengua; 7) afectación de los centros vitales en el bulbo, que se manifiesta por irregularidad de la frecuencia, la profundidad y el ritmo de la respiración, alteraciones cardiovasculares, entre ellas cambios de la presión arterial (en especial, hipertensión), enrojecimiento y moteado alternantes de la piel y arritmias cardíacas, así como variaciones rápidas de la temperatura corporal; 8) parálisis de una o ambas cuerdas vocales, que causa disfonía, afonía y, en último término, asfixia, a menos que se reconozca mediante laringoscopia y se realice una traqueotomía, y 9) **signo de la cuerda,** que consiste en una angulación aguda entre el mentón y la laringe, causada por debilidad de los músculos hioideos (el hueso hioides se desplaza hacia atrás y estrecha la embocadura hipofaríngea).

En pocas ocasiones, la enfermedad bulbar culmina en parálisis ascendente (tipo Landry), que progresa en dirección cefálica desde la afectación inicial de las extremidades inferiores. La hipertensión y otros trastornos neurovegetativos son habituales en la afectación bulbar y pueden persistir durante una semana o más, o ser transitorios. En ocasiones, la hipertensión se sigue de hipotensión y shock, y se asocia con un esfuerzo respiratorio irregular o insuficiente, delirio o coma. Esta forma de la enfermedad bulbar puede ser rápidamente mortal.

La evolución de la enfermedad bulbar es variable; algunos pacientes fallecen como resultado de la afectación extensa y grave de los diversos centros del bulbo; otros se recuperan en parte, pero requieren soporte respiratorio continuado, y algunos se recuperan por completo. La afectación de los pares craneales pocas veces es permanente. La atrofia de los músculos puede resultar evidente, los enfermos inmovilizados durante períodos largos pueden desarrollar neumonía y es posible la formación de cálculos renales por la hipercalcemia y la hipercalciuria secundarias a la reabsorción ósea.

La **polioencefalitis** es una forma infrecuente de la enfermedad, en la que se ven gravemente afectados los centros superiores del encéfalo. Se pueden observar crisis comiciales, coma y parálisis espástica con hiperreflexia. Es frecuente apreciar irritabilidad, desorientación, somnolencia y temblor grueso, con parálisis simultánea o posterior de nervios periféricos o pares craneales. La hipoxia y la hipercapnia causadas por ventilación inadecuada debida a insuficiencia respiratoria pueden producir desorientación sin verdadera encefalitis. Las manifestaciones son comunes a las de las encefalitis de cualquier causa y sólo pueden atribuirse a los poliovirus tras realizar el diagnóstico viral específico o si se acompañan de parálisis flácida.

La **poliomielitis paralítica con insuficiencia ventilatoria** se debe a la suma de varios factores que provocan insuficiencia ventilatoria con hipoxia e hipercapnia. Puede afectar a otros muchos sistemas. Puesto que la insuficiencia respiratoria puede aparecer con rapidez, es esencial que se realice una evaluación clínica estrecha y continuada. A pesar de la debilidad de los músculos respiratorios, el paciente puede responder con un esfuerzo respiratorio tan intenso (asociado con ansiedad y miedo) que puede inducir hiperventilación al comienzo, lo que causa alcalosis respiratoria. Tal esfuerzo es agotador y contribuye a la insuficiencia respiratoria.

Existen ciertos patrones característicos de la enfermedad. La poliomielitis espinal pura con insuficiencia respiratoria conlleva tensión, debilidad o parálisis de los músculos respiratorios (sobre todo el diafragma y los intercostales), sin afectación clínica discernible de los pares craneales ni de los centros vitales que controlan la respiración, la circulación y la temperatura corporal. Afecta sobre todo a los segmentos cervical y dorsal de la médula espinal. La poliomielitis bulbar pura implica la parálisis de los núcleos motores de los pares craneales, con o sin afectación de los centros vitales. Cuando se hallan afectados los pares craneales IX, X y XII, se produce parálisis de la faringe, la lengua y la laringe, con la

booksmedicos.org

consiguiente obstrucción de la vía respiratoria. La poliomielitis bulboespinal con insuficiencia respiratoria afecta a los músculos respiratorios y provoca una parálisis bulbar simultánea.

Los signos clínicos asociados con la alteración de los músculos respiratorios comprenden: 1) expresión de ansiedad; 2) incapacidad para hablar sin pausas frecuentes, por lo que el paciente utiliza frases breves, entrecortadas y disneicas; 3) aumento de la frecuencia respiratoria; 4) movimiento de las alas nasales y los músculos accesorios de la respiración; 5) imposibilidad de toser o inspirar con profundidad; 6) movimientos abdominales paradójicos, causados por inmovilidad diafragmática debida a espasmo o paresia de uno o ambos hemidiafragmas, y 7) inmovilidad relativa de los espacios intercostales, que puede ser segmentaria, unilateral o bilateral. Cuando hay debilidad de los brazos, y sobre todo en los pacientes con parálisis del deltoides, la situación puede ser de parálisis respiratoria inminente, ya que los núcleos de los nervios frénicos se encuentran en áreas adyacentes de la médula espinal. La observación de la capacidad de respiración torácica del paciente mientras se inmovilizan manualmente los músculos del abdomen revela los grados menores de paresia. La inmovilización manual ligera de la caja torácica contribuye a evaluar la eficacia del movimiento diafragmático.

DIAGNÓSTICO

La poliomielitis debe considerarse en cualquier niño no vacunado, o vacunado de forma incompleta, con una enfermedad paralítica. Esta guía se aplica sobre todo a los países con poliomielitis endémica (Afganistán, Pakistán, Nigeria), pero la propagación de la polio en 2013 desde países endémicos a muchos países no endémicos (Níger, Chad, Camerún, Etiopía, Kenia, Somalia y Siria) y el aislamiento del poliovirus salvaje de tipo 1 en Israel sugiere que el diagnóstico de la polio aún debería considerarse en todos los países. El diagnóstico de PPAV debe tenerse en cuenta en cualquier niño con enfermedad paralítica aparecida 7-14 días después de recibir la vacuna de poliovirus oral (VPO), aunque también puede aparecer tras intervalos más largos después de la vacunación, y se debe considerar en cualquier niño con enfermedad paralítica en países o regiones donde los poliovirus de tipo salvaje se han erradicado y se ha administrado VPO al niño o a un contacto. La combinación de fiebre, cefalea, dolor de cuello y espalda, parálisis flácida asimétrica sin pérdida sensitiva y pleocitosis no se suele encontrar en ninguna otra enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda confirmar el diagnóstico de laboratorio de la poliomielitis mediante aislamiento e identificación de los poliovirus en heces, con identificación específica de las cepas vacunal y de tipo salvaje. En los casos en los que se sospeche una parálisis flácida aguda, se deben recoger 2 muestras fecales separadas 24-48 horas, tan pronto como sea posible una vez que se sospecha el diagnóstico de poliomielitis. Las concentraciones de poliovirus en las heces son elevadas en la primera semana después del comienzo de la parálisis, que es el momento óptimo para recoger las muestras de heces. Los poliovirus se pueden aislar en el 80-90% de los pacientes con enfermedad aguda, mientras que menos del 20% de ellos elimina virus 3-4 semanas después de comenzar la parálisis. Puesto que la mayoría de los niños con poliomielitis espinal o bulboespinal tiene estreñimiento, se pueden usar cánulas rectales para obtener muestras; lo ideal es recoger un mínimo de 8-10 gramos de heces. Desde los laboratorios capacitados para aislar poliovirus, las cepas aisladas deben enviarse a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) o a uno de los laboratorios de poliomielitis certificados por la OMS, donde se puede secuenciar el ADN para distinguir entre poliovirus salvaje y cepas de VPO neurovirulentas revertientes. Con el actual plan global de la OMS para la erradicación de la poliomielitis, la mayoría de las regiones del mundo (América, Europa y Australia) ha obtenido el certificado de ausencia de poliovirus; en esas zonas, la mayoría de las veces la poliomielitis se debe a cepas de vacuna. Por tanto, es fundamental diferenciar entre cepas de tipo salvaje y vacunales revertientes.

El LCR suele ser normal durante la enfermedad leve y suele mostrar pleocitosis, con 20-300 células/mm^3, en los casos con afectación del SNC. Las células del LCR pueden ser polimorfonucleares al principio de la enfermedad, pero cambian a mononucleares poco después. Hacia la segunda semana de enfermedad mayor, el recuento de células en el LCR disminuye hasta valores casi normales. En contraste, la cifra de proteínas en el LCR es normal o está sólo ligeramente elevada al comienzo de la enfermedad del SNC, aunque suele aumentar hasta 50-100 mg/dl hacia la segunda semana de enfermedad. En la polioencefalitis, el LCR puede permanecer normal o mostrar cambios menores. Los análisis serológicos muestran una seroconversión o un aumento de cuatro veces o más del título de anticuerpos entre la fase aguda de la enfermedad y 3-6 semanas más tarde.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La poliomielitis se debe considerar en el diagnóstico diferencial de cualquier caso de parálisis y es sólo una de las muchas causas de parálisis flácida aguda en niños y adultos. Existen muchas otras causas de parálisis flácida aguda (v. tabla 249-1). En la mayoría de los trastornos, las características clínicas bastan para diferenciar entre estas distintas causas, pero en algunos casos puede que se requieran estudios de conducción nerviosa y electromiogramas, además de biopsias musculares.

La posibilidad de la polio debe tenerse en cuenta en cualquier caso de parálisis flácida aguda, incluso en países donde esta enfermedad se ha erradicado. Los trastornos que se confunden con más frecuencia con la polio son la PPAV, la infección por el virus del Nilo occidental y otros enterovirus, así como el síndrome de Guillain-Barré, la mielitis transversa y la parálisis traumática. En el síndrome de Guillain-Barré, que es el más difícil de distinguir de la poliomielitis, la parálisis suele ser simétrica y son habituales las alteraciones sensitivas y los signos del tracto piramidal, algo que no ocurre en la poliomielitis. La fiebre, la cefalea y los signos meníngeos son menos marcados, y en el LCR hay pocas células, pero se detecta una concentración elevada de proteínas. La mielitis transversa progresa con rapidez, en horas o días, y causa una parálisis simétrica aguda de los miembros inferiores, con anestesia e hipoestesia simultáneas. Son frecuentes los signos neurovegetativos de hipotermia en los miembros afectados y existe disfunción vesical. El LCR suele ser normal. La neuritis traumática ocurre desde pocas horas hasta unos días después del traumatismo, es asimétrica, tiene carácter agudo y afecta sólo a un miembro. En la extremidad afectada hay disminución o ausencia del tono muscular y los reflejos tendinosos profundos con dolor en el glúteo. El LCR es normal.

Los procesos causantes de seudoparálisis no se presentan con rigidez de nuca-espinal o pleocitosis y comprenden: traumatismo no reconocido, sinovitis transitoria (tóxica), osteomielitis aguda, fiebre reumática aguda, escorbuto y sífilis congénita (seudoparálisis de Parrot).

TRATAMIENTO

Puesto que no existen fármacos antivirales específicos para la poliomielitis, el tratamiento es de soporte. Está destinado a limitar la progresión de la enfermedad, prevenir las deformidades esqueléticas y preparar al niño y la familia para el tratamiento prolongado necesario y para la incapacidad permanente, si parece probable que ocurra. Los pacientes con formas de poliomielitis no paralíticas o paralíticas leves pueden tratarse en su domicilio. Durante la fase aguda de la enfermedad, están contraindicados todos los procedimientos quirúrgicos y las inyecciones intramusculares, sobre todo en la primera semana, debido a que pueden inducir una progresión de la enfermedad.

Poliomielitis abortiva

Suele ser suficiente el tratamiento sintomático con analgésicos, sedantes, dieta apetitosa y reposo en cama, hasta que la temperatura del niño sea normal durante varios días. Es deseable evitar el ejercicio durante las 2 semanas siguientes, y 2 meses más tarde se deben hacer exploraciones neurológicas y musculoesqueléticas cuidadosas para detectar cualquier afectación menor.

Poliomielitis no paralítica

El tratamiento de esta forma es similar al de la forma abortiva; en especial, está indicado el alivio de las molestias causadas por tensión y espasmo de los músculos del cuello, el tronco y las extremidades. Los analgésicos son más eficaces cuando se combinan con la aplicación de compresas calientes durante 15-30 minutos cada 2-4 horas. A veces

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 249-1 Diagnóstico diferencial de la parálisis flácida aguda

SITIO, TRASTORNO, FACTOR O AGENTE	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	COMIENZO DE LA PARÁLISIS	PROGRESIÓN DE LA PARÁLISIS	SÍNTOMAS Y SIGNOS SENSITIVOS	DISMINUCIÓN O AUSENCIA DE REFLEJOS TENDINOSOS PROFUNDOS	PARÁLISIS RESIDUAL	PLEOCITOSIS
CÉLULAS DEL ASTA ANTERIOR DE LA MÉDULA ESPINAL							
Poliomielitis (salvaje y PPAV)	Parálisis	Período de incubación de 7-14 días (intervalo: 4-35 días)	24-48 horas hasta el comienzo de la parálisis completa; proximal → distal, asimétrica	No	Sí	Sí	Meningitis aséptica (leucocitosis polimorfonuclear moderada a los 2-3 días)
Enterovirus no polio	Enfermedad mano-pie-boca, meningitis aséptica, conjuntivitis aguda hemorrágica, posiblemente parálisis flácida epidémica idiopática	Como en la poliomielitis	Como en la poliomielitis	No	Sí	Sí	Como en la poliomielitis
Virus del Nilo Occidental	Meningitis, encefalitis	Como en la poliomielitis	Como en la poliomielitis	No	Sí	Sí	Sí
OTROS VIRUS NEUROTROPOS							
Virus de la rabia		De meses a años	Aguda, simétrica, ascendente	Sí	Sí	No	±
Virus varicela-zóster	Erupción vesicular exantemática	Período de incubación de 10-21 días	Aguda, simétrica, ascendente	Sí	±	±	Sí
Virus de la encefalitis japonesa		Período de incubación de 5-15 días	Aguda, proximal, asimétrica	±	±	±	Sí
SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ							
Polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda	Infección previa, debilidad facial bilateral	De horas a 10 días	Aguda, simétrica, ascendente (de días a 4 semanas)	Sí	Sí	±	No
Neuropatía axonal motora aguda	Parálisis generalizada fulminante, debilidad facial bilateral, afectación de la lengua	De horas a 10 días	1-6 días	No	Sí	±	No
NEURITIS CIÁTICA TRAUMÁTICA AGUDA							
Inyección glútea intramuscular	Aguda, asimétrica	De horas a 4 días	Completa, miembro afectado	Sí	Sí	±	No
Mielitis transversa aguda	Infección previa por *Micoplasma pneumoniae Schistosoma,* otros parásitos o virus	Hipotonía aguda simétrica de miembros inferiores	De horas a días	Sí	Sí, pronto	Sí	Sí
Absceso epidural	Cefalea, dolor de espalda, hipersensibilidad raquídea local, meningismo	Completa		Sí	Sí	±	Sí
Compresión de la médula, traumatismo		Completa	De horas a días	Sí	Sí	±	±

NEUROPATÍAS							
Exotoxina de *Corynebacterium diphtheriae*	En los casos graves, parálisis del paladar, visión borrosa	Incubación de 1-8 semanas (parálisis 8-12 semanas tras el comienzo de la enfermedad)		Sí	Sí		±
Toxina de *Clostridium botulinum*	Dolor abdominal, diplopía, pérdida de acomodación, midriasis	Incubación de 18-36 horas	Rápida, descendente, simétrica	±	No		No
Parálisis por picadura de garrapatas	Síntomas oculares	Período de latencia de 5-10 días	Aguda, simétrica, ascendente	No	Sí		No
ENFERMEDADES DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR							
Miastenia grave	Debilidad, fatigabilidad, diplopía, ptosis, disartria		Multifocal	No	No	No	No
TRASTORNOS MUSCULARES							
Polimiositis	Neoplasia, enfermedad autoinmunitaria	Subaguda, proximal → distal	Semanas a meses	No	Sí		No
Miositis vírica		Seudoparálisis	De horas a días	No	No		No
TRASTORNOS METABÓLICOS							
Parálisis periódica hipopotasémica		Músculos proximales de los miembros y respiratorios	Posprandial súbita	No	Sí	±	No
DEBILIDAD ADQUIRIDA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS							
Polineuropatía de la enfermedad crítica	Miembros flácidos y debilidad respiratoria	Aguda, después de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica/sepsis	De horas a días	±	Sí	±	No

Modificada de Marx A, Glass JD, Sutter RW: Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance, Epidemiol Rev *22:298–316, 2000.*

son útiles los baños en agua caliente. Es deseable una cama firme, que se puede improvisar en el domicilio colocando tablas o una lámina de contrachapado debajo del colchón. Se debe usar una férula o un reposapiés para mantener los pies en ángulo recto con las piernas. Puesto que las molestias y los espasmos musculares pueden continuar durante varias semanas, incluso en la forma no paralítica, pueden ser necesarias las compresas calientes y la fisioterapia suave. Estos pacientes también deben someterse a exploraciones exhaustivas 2 meses después de la recuperación aparente, para detectar defectos residuales menores que podrían causar problemas posturales en el futuro.

Poliomielitis paralítica

La mayoría de los pacientes con la forma paralítica requiere hospitalización y es deseable el reposo físico completo en un entorno tranquilo durante las 2-3 primeras semanas. La alineación corporal correcta es necesaria para que el enfermo esté cómodo y para evitar una deformidad esquelética excesiva. Mediante el uso de tableros, bolsas de arena y, en ocasiones, férulas ligeras, se consigue una posición neutra, con los pies en ángulo recto respecto a las piernas, las rodillas ligeramente flexionadas y las caderas y la columna rectas. La postura se debe cambiar cada 3-6 horas. Están indicados los movimientos activos y pasivos tan pronto como desaparezca el dolor. Las compresas calientes húmedas pueden aliviar el dolor y el espasmo de los músculos. Sólo se deben administrar opiáceos y sedantes si no existe afectación de la ventilación, actual o inminente. El estreñimiento es habitual y hay que prevenir la impactación fecal. Cuando se produce parálisis vesical, un estimulante parasimpático, como el betanecol, puede inducir la micción en 15-30 minutos; algunos pacientes no responden a este fármaco y otros lo hacen con náuseas, vómitos y palpitaciones. La paresia vesical pocas veces dura más de unos cuantos días. Si el betanecol fracasa, se deben probar la compresión manual de la vejiga y el efecto psicológico del agua corriente. Si es necesario el sondaje, se tendrá cuidado para prevenir las infecciones del aparato urinario. Se empleará una dieta agradable, con ingesta relativamente alta de líquidos, a menos que el paciente tenga vómitos. Se suministrará sal adicional si la temperatura ambiental es alta o si la aplicación de compresas calientes induce sudoración. La anorexia es frecuente al principio. La dieta y la ingesta de líquido adecuadas se pueden mantener mediante la colocación de un catéter venoso central. El ortopeda y el rehabilitador deben evaluar a estos pacientes en una fase lo más temprana posible de la evolución y deberían ocuparse de su tratamiento antes de que se produzcan deformidades fijas.

El tratamiento de la poliomielitis bulbar pura se dirige a mantener la vía respiratoria y evitar el riesgo de inhalación de saliva, alimentos o vómitos. El drenaje por gravedad de las secreciones acumuladas se favorece en posición prona con la cabeza baja (los pies de la cama elevados 20-25 grados) y la cara girada hacia un lado. Los pacientes con debilidad de los músculos de la respiración o la deglución deben atenderse en posición lateral o en semiprono. Es preferible usar sondas de aspiración con puntas rígidas o semirrígidas para la aspiración directa oral y faríngea, y para la aspiración nasofaríngea se pueden emplear sondas blandas y flexibles. El equilibrio hidroelectrolítico se conserva mejor mediante infusión intravenosa, puesto que la alimentación oral o con sonda puede provocar vómitos los primeros días. Además de la vigilancia estrecha para detectar posibles signos de insuficiencia respiratoria, la presión arterial se debe medir al menos dos veces al día, ya que la hipertensión no es infrecuente y en ocasiones conduce a encefalopatía hipertensiva. Los pacientes con poliomielitis bulbar pura pueden requerir traqueotomía por parálisis de las cuerdas vocales o constricción de la hipofaringe; la mayoría de los enfermos que se recuperan sufre poca afectación residual, aunque algunos presentan una disfagia leve y fatiga vocal ocasional, con disartria.

El trastorno de la ventilación se debe reconocer pronto; la ansiedad, la inquietud y el cansancio progresivos constituyen indicaciones precoces para una intervención preventiva. La traqueotomía está indicada en algunos pacientes con poliomielitis bulbar pura, parálisis de la musculatura respiratoria espinal o parálisis bulboespinal, puesto que esos enfermos suelen ser incapaces de toser, a veces durante muchos meses. Con frecuencia se precisa la ventilación mecánica.

COMPLICACIONES

La poliomielitis paralítica se puede asociar a numerosas complicaciones. Durante la fase aguda o de convalecencia, puede producirse una dilatación gástrica aguda brusca, que aumenta la dificultad respiratoria; están indicadas la aspiración gástrica inmediata y la aplicación externa de bolsas de hielo. Las melenas lo bastante graves como para requerir transfusión se pueden deber a erosiones intestinales superficiales, únicas o múltiples; la perforación es infrecuente. Durante la fase aguda, es habitual la hipertensión leve, que dura algunos días o semanas y que probablemente se relaciona con lesiones de los centros vasorreguladores en el bulbo y, en especial, con hipoventilación. En las fases avanzadas, la inmovilización puede dar lugar a hipertensión junto con hipercalcemia, nefrocalcinosis y lesiones vasculares. La visión borrosa, la cefalea y una sensación de mareo asociada a hipertensión deben considerarse signos premonitorios de crisis comiciales francas. Las irregularidades cardíacas son infrecuentes, aunque no son raras las anomalías electrocardiográficas sugestivas de miocarditis. En ocasiones se produce un edema agudo de pulmón, sobre todo en pacientes con hipertensión arterial. La hipercalcemia se debe a la descalcificación esquelética que comienza poco después de la inmovilización y causa hipercalciuria, que a su vez predispone a la formación de cálculos urinarios, sobre todo en presencia de estasis e infección de la orina. La única medida preventiva es la ingesta abundante de líquidos.

PRONÓSTICO

La evolución de la poliomielitis inaparente, de la forma abortiva y de los síndromes de meningitis aséptica siempre es buena, sin secuelas a largo plazo y con una mortalidad casi nula. La evolución de la enfermedad paralítica está determinada principalmente por el grado y la intensidad de la afectación del SNC. En la poliomielitis bulbar grave, la mortalidad puede llegar al 60%, mientras que en la afectación bulbar menos grave y/o la poliomielitis espinal, la mortalidad varía entre el 5% y el 10%, generalmente debido a causas distintas a la infección por poliovirus.

La parálisis máxima ocurre 2-3 días después del comienzo de la fase paralítica de la enfermedad, con estabilización seguida por un retorno gradual de la función muscular. La fase de recuperación suele durar alrededor de 6 meses, tras los cuales las parálisis que persistan serán permanentes. De forma general, la parálisis es más frecuente en varones durante la infancia y en las mujeres durante la edad adulta. La mortalidad y el grado de discapacidad aumentan después de la pubertad. El embarazo se asocia con mayor riesgo de enfermedad paralítica. La amigdalectomía y las inyecciones intramusculares pueden aumentar el riesgo de adquisición de enfermedad bulbar o localizada, respectivamente. Se han citado el incremento de la actividad física, el ejercicio y el cansancio durante la fase precoz de la enfermedad como factores de mayor riesgo de enfermedad paralítica. Por último, se ha demostrado con claridad que los poliovirus tipo 1 tienen mayor tendencia a producir poliomielitis natural y los de tipo 3 tienden a producir PPAV.

Síndrome pospolio

Después de un intervalo de 30-40 años, hasta el 30-40% de las personas que sobrevivieron a la poliomielitis paralítica en la infancia puede experimentar dolor muscular y exacerbación de la debilidad existente o desarrollar paresia o nuevas parálisis. Esta entidad, denominada *síndrome pospolio,* sólo se ha descrito en personas infectadas en la época en la que existían las cepas salvajes de poliovirus. Una duración mayor del intervalo desde la infección aguda por poliovirus, la presencia de afectación residual permanente después de la recuperación de la enfermedad aguda y el sexo femenino son factores de riesgo para este síndrome.

PREVENCIÓN

La vacunación es el único método eficaz para prevenir la poliomielitis. Las medidas higiénicas ayudan a limitar la diseminación de la infección entre los niños pequeños, pero la inmunización es necesaria para controlar la transmisión en todos los grupos de edad. Se ha demostrado la eficacia tanto de la vacuna de poliovirus inactivado (VPI), cuyos métodos de producción han mejorado respecto de los que se usaban al principio y que a veces se denomina VPI potenciada, como de la vacuna con virus vivos atenuados administrada por vía oral (VPO), para

booksmedicos.org

prevenir la infección por poliovirus y la poliomielitis paralítica. Ambas vacunas inducen la producción de anticuerpos frente a las tres cepas de poliovirus. La VPI induce títulos séricos más elevados de anticuerpos IgG, pero la VPO asocia un aumento significativo de la inmunidad mediante IgA en la mucosa de orofaringe y el tracto gastrointestinal, lo que limita la replicación de las cepas salvajes de poliovirus en esos lugares. La transmisión de los virus salvajes por diseminación fecal está limitada en los receptores de VPO. La inmunogenicidad de la VPI no se ve afectada por la presencia de anticuerpos maternos, y la VPI carece de efectos adversos. La vacuna con virus vivos puede experimentar una reversión a la neurovirulencia cuando se multiplica en el tracto gastrointestinal humano, y puede causar PPAV en los niños vacunados o en sus contactos. El riesgo global para los receptores es de 1 caso por cada 750.000 lactantes inmunizados en Estados Unidos hasta 1 caso por cada 430.000 lactantes inmunizados en India. El riesgo de parálisis en los receptores con inmunodeficiencia de linfocitos B puede ser unas 6.800 veces más alto que en los individuos normales. No se ha demostrado que la infección por el VIH dé lugar a una excreción a largo plazo del virus. A partir de enero de 2000 se ha recomendado la vacunación sistemática de los niños en Estados Unidos sólo con VPI, con cuatro dosis a los 2, 4, 6-18 meses y a los 4-6 años.

En 1988, la Asamblea Mundial de la Salud decidió intentar la erradicación mundial de la poliomielitis para el año 2000, y se han hecho progresos notables en la consecución de este objetivo. Con tal fin, la OMS usó cuatro estrategias básicas: inmunización sistemática, celebración de «Días Nacionales de Inmunización» (DNI), vigilancia de la parálisis flácida aguda e inmunización de «barrido». Esta intervención ha logrado una disminución superior al 99% del número de casos de poliomielitis; a principios de 2002, sólo quedaban 10 países endémicos en el mundo. El año 2012 fue cuando se declararon menos casos de poliomielitis y el virus era endémico solamente en 3 países (Afganistán, Pakistán y Nigeria). En India no ha habido ningún niño paralizado con el virus de la polio salvaje tipo 2 desde febrero de 2011. El último caso de infección por el virus de la polio salvaje de tipo 3 ocurrió en Nigeria en 2012, y el último caso de infección por virus de la polio salvaje de tipo 2 ocurrió en India en 1999. Esta progresión impulsó a que la asamblea de la OMS de mayo de 2013 recomendase el desarrollo de un *Plan Estratégico Final de Erradicación de la Poliomielitis* para el período 2013-2018. En este plan se incluye la retirada de la VPO trivalente con VPO bivalente (VPOb) en todos los países para 2016 y la introducción de una dosis inicial de VPI seguida de la sustitución de la VPOb con VPI en todos los países para el año 2019. Mientras se use la VPO existirá la posibilidad de que el virus de la polio derivado de la vacuna adquiera el fenotipo neurovirulento y las características de transmisión de los virus de la polio de tipo salvaje. La aparición de virus de la polio desde la vacuna VPO obedece a la replicación continua en personas inmunodeficientes o mediante la circulación en poblaciones con una cobertura vacunal baja (VDPVc). Parece que el riesgo es mayor con la cepa de tipo 2. En la actualidad, el 90% de todos los brotes de VDPVc se debe a cepas de este tipo (fig. 249-2). Los brotes de VDPVc2 se produjeron en La Española (Haití y República Dominicana), Filipinas y Madagascar en el año 2001, mientras que la circulación del VDPVc2 endémica se produjo en Egipto entre 1983-1993. A fecha de 2012 se han detectado 5 brotes de VDPVc2 en tres países con polio endémica y en Chad, República Democrática del Congo, Kenia, Somalia y China.

En la actualidad, existen varios países considerados como prioridad global dado que se enfrentan con dificultades para la erradicación de la enfermedad (v. fig. 249-1). Los poliovirus son endémicos en India, Pakistán, Afganistán y Nigeria. Veinte países previamente libres de enfermedad presentaron nuevos casos por virus tipo 1 importado, originado en Nigeria, mientras que 3 países africanos con la enfermedad ya erradicada fueron afectados por una cepa viral también tipo 1 importada desde India. En los 3 países en los que persisten brotes, hay 2 razones fundamentales del fracaso a la hora de erradicar la polio. Las dificultades más importantes a las que se enfrentan en el año 2014 son la escasa calidad de campaña en Nigeria, partes de Pakistán y el sur de Afganistán, y los países con transmisión prolongada del virus importado así como las zonas de escasa seguridad en zonas de Afganistán y Pakistán. De los 416 casos de virus de la polio salvaje en 2012, 160 se

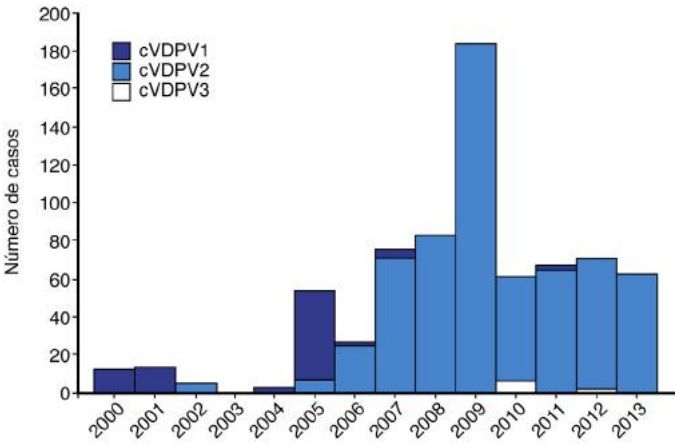

Figura 249-2 Casos de virus de la polio circulantes derivados de vacunas (VDPDc) detectable en table en todo el mundo por serotipos y años, entre 2000 y 2013. (*De Diop OM, Burns CC, Wassilak SG, Kew OM; Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Update on vaccine-derived polioviruses–worldwide, July 2012-December 2013.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep *63:242–248, 2014.*)

produjeron en los 3 países endémicos y 256 en países no endémicos. Se han producido importaciones desde Nigeria hacia los países del cuerno de África y Oriente Medio (Camerún, Etiopía, Kenia, Somalia y República Arábiga de Siria). Sin embargo, desde diciembre de 2014 ha variado esta proporción y el número de casos en los países endémicos (especialmente Nigeria y Afganistán) ha aumentado hasta 306, sobre todo en Pakistán (276). Aparte del cambio completo a la VPI, también preocupa la detección de una cepa Pakistaní del virus de la polio salvaje de tipo 1 en Israel y Cisjordania, primero en aguas residuales y detectado ahora hasta en el 4% de niños y adultos. Israel ha usado exclusivamente la VPI durante los últimos 10 años y ha introducido la VPOb a modo de actividad de inmunización suplementaria continua única (SIA). La VPOb está incluida en la vacunación sistemática, seguida al menos de una dosis de VPI. Esta estrategia imita a la experiencia estadounidense en la que no se detectaban PPAV después de la estrategia secuencial de VPI seguida de VPO. La OMS debe coordinar la interrupción global sincrónica del uso de VPO, pero la experiencia reciente en los países del cuerno de África y en Israel/Cisjordania sugiere que la detención de la transmisión de los virus de la polio salvaje de tipo 1 en los 3 países endémicos es de vital importancia, en caso de que fuésemos capaces de dejar de usar la VPO.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **250**

Enterovirus no polio

Mark J. Abzug

El género *Enterovirus* contiene un gran número de patógenos virales causantes de una amplia gama de enfermedades. El nombre del género refleja la relevancia del sistema gastrointestinal como principal fuente de invasión y replicación, así como de transmisión. Sin embargo, la diseminación virémica hasta lugares distantes es responsable de la mayoría de las manifestaciones clínicas.

ETIOLOGÍA

Los enterovirus son virus monocatenarios de sentido positivo sin cubierta, pertenecientes a la familia Picornaviridae, así llamada por agrupar virus pequeños de ARN. También son miembros de esta familia los géneros *Rhinovirus, Hepatovirus* (virus de la hepatitis A) y *Parechovirus,*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aylward B, Yamada T: The polio endgame, *N Engl J Med* 364(24):2273-2275, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Progress toward poliomyelitis eradication–Afghanistan, January 2012-September 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(46):928-933, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Progress toward poliomyelitis eradication–Pakistan, January 2012-September 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(46):934-938, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding routine poliovirus vaccination, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:829-830, 2009.

Devries AS, Harper J, Murray A, et al: Vaccine-derived poliomyelitis 12 years after infection in Minnesota, *N Engl J Med* 364:2316-2322, 2011.

Diop OM, Burns CC, Wassilak SG, et al: Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Update on vaccine-derived polioviruses–worldwide, July 2012-December 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:242-248, 2014.

Estívariz CF, Jafari H, Sutter RW, et al: Immunogenicity of supplemental doses of poliovirus vaccine for children aged 6-9 months in Moradabad, India: a community-based, randomised controlled trial, *Lancet Infect Dis* 12(2):128-135, 2012.

Jenkins HE, Aylward RB, Gasasira A, et al: Implications of a circulating vaccine-derived poliovirus in Nigeria, *N Engl J Med* 362:2360-2368, 2010.

John TJ, Vashishtha VM: Polio vaccination in Pakistan, *Lancet* 380(9854):1645, 2012.

Kopel E, Kaliner E, Grotto I: Lessons from a public health emergency–importation of wild poliovirus to Israel, *N Engl J Med* 371:981-983, 2014.

Luo HM, Zhang Y, Wang XQ, et al: Identification and control of a poliomyelitis outbreak in Xinjiang, China, *N Engl J Med* 369(21):1981-1990, 2013.

Mundel T, Orenstein WA: No country is safe without global eradication of poliomyelitis, *N Engl J Med* 369(21):2045-2046, 2013.

O'Reilly KM, Durry E, ul Islam O, et al: The effect of mass immunisation campaigns and new oral poliovirus vaccines on the incidence of poliomyelitis in Pakistan and Afghanistan, 2001-11: a retrospective analysis, *Lancet* 380(9840):491-498, 2012.

Resik S, Tejeda A, Sutter RW, et al: Priming after a fractional dose of inactivated poliovirus vaccine, *N Engl J Med* 368(5):416-424, 2013.

Roberts L: The art of eradicating polio, *Science* 342(6154):28-35, 2013.

Rutter PD, Donaldson LJ: Mandatory polio vaccination for travelers: protecting global public health, *Lancet* 383:1695-1696, 2014.

Sheikh MA, Makokha F, Hussein A, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), et al: Combined use of a inactivated and oral poliovirus vaccines in refugee camps and surrounding communities–Kenya, December 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:237-241, 2014.

Tulchinsky TH, Ramlawi A, Abdeen Z, et al: Polio lessons 2013: Israel, the West Bank, and Gaza, *Lancet* 382(9905):1611-1612, 2013.

Wallace GS, Seward JF, Pallansch MA: Interim CDC guidelines for polio vaccination for travel to and from countries affected by wild poliovirus, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:591-594, 2014.

World Health Organization: Polio eradication and endgame strategic plan 2013-2018, 2013, World Health Organization. Available at: http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEESP_EN_US.pdf.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 250-1	Clasificación de los enterovirus humanos
Familia	Picornaviridae
Género	*Enterovirus*
Subgrupos*	Poliovirus, serotipos 1-3 Virus coxsackie A, serotipos 1-22, 24 (el 23 se ha **reclasificado** como echovirus 9) Virus coxsackie B, serotipos 1-6 Echovirus, serotipos 1-9, 11-27, 29-33 (echovirus 10 y 28 se han **reclasificado** como no enterovirus; echovirus 34 se ha **reclasificado** como coxsackie A 24; echovirus 22 y 23 se han **reclasificado** en el género *Parechovirus*) Serotipos de enterovirus numerados (enterovirus 72 se ha **reclasificado** como virus de la hepatitis A)

*Los enterovirus humanos pueden clasificarse en 5 especies, basándose en su secuencia de nucleótidos y de aminoácidos (poliovirus y enterovirus humanos A-D).

así como los géneros que contienen virus animales relacionados. Los subgrupos originales de enterovirus humanos —poliovirus (v. cap. 249), coxsackievirus (denominados así por la localidad de Coxsackie, en el estado de Nueva York, donde fueron descritos por primera vez) y echovirus (de *e*ntéricos, *c*itopáticos, *h*umanos, o*rphan* [huérfanos], aplicado antes de que se asociaran a enfermedades)— se diferenciaron en función de sus patrones de replicación en cultivos tisulares y en animales (tabla 250-1). Los enterovirus humanos se han reclasificado recientemente en función de las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos, dando lugar a 5 especies, los poliovirus y los enterovirus humanos A-D. Los tipos de enterovirus se identifican por diferencias antigénicas y de secuencia genética. Aunque se han descrito más de 100 tipos diferentes, sólo 10-15 de ellos son los responsables de la mayoría de las enfermedades. Ninguna enfermedad enterovírica se asocia con un único serotipo específico, aunque ciertas manifestaciones guardan una relación preferente con serotipos específicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones enterovíricas son frecuentes y tienen una distribución mundial. En climas templados presentan un máximo epidémico anual durante el verano y el otoño, aunque existe cierto grado de transmisión durante todo el año. Los enterovirus son responsables del 33-65% de las enfermedades febriles agudas y del 55-65% de las hospitalizaciones por sospecha de sepsis en lactantes durante el verano y el otoño en Estados Unidos, y del 25% de esos cuadros durante todo el año. En áreas tropicales y semitropicales, los enterovirus circulan durante todo el año. En general, sólo unos pocos serotipos lo hacen de forma simultánea. Se pueden producir infecciones por serotipos diferentes en la misma estación. Los factores relacionados con un aumento de la incidencia y/o de la gravedad son: edad joven, sexo masculino, exposición a niños, higiene deficiente, hacinamiento y nivel socioeconómico bajo; más del 25% de las infecciones sintomáticas por enterovirus ocurren en niños menores de 1 año. La lactancia materna reduce el riesgo de infección, probablemente gracias a anticuerpos específicos de origen materno.

Las personas son el único reservorio conocido para los enterovirus humanos, aunque pueden infectarse algunos primates no humanos. Los seres humanos se contagian de una persona a otra por las rutas fecal-oral y respiratoria, aunque los serotipos que ocasionan la conjuntivitis hemorrágica aguda pueden propagarse por vía aérea. El virus puede transmitirse verticalmente, desde la madre al recién nacido antes del nacimiento, durante el período perinatal o, posiblemente, a través de la lactancia. Los enterovirus pueden sobrevivir en superficies del entorno, lo que permite su transmisión a través de fómites. Asimismo, se pueden aislar con frecuencia en fuentes de agua y en aguas residuales, y son capaces de sobrevivir durante meses en el suelo húmedo. Aunque la contaminación ambiental (del agua potable, las piscinas, estanques o depósitos hospitalarios) puede ser responsable de la transmisión en ocasiones, es más probable que se trate del resultado de la infección humana, en lugar de ser su causa. La transmisión ocurre dentro de familias (riesgo de contagio a ≥50% de los contactos domésticos susceptibles si un familiar se infecta), guarderías, áreas de juego, campamentos de verano, orfanatos y guarderías hospitalarias; durante los brotes epidémicos en guarderías se pueden producir infecciones secundarias graves. El cambio de pañales es un factor de riesgo para la diseminación, mientras que el lavado de manos disminuye el contagio. Se ha sugerido también la transmisión por mordedura de garrapata.

Ha habido brotes epidémicos extensos de infecciones por enterovirus, como epidemias de meningitis en numerosos países (echovirus 4, 6, 9, 13 y 30), epidemias del síndrome de mano-pie-boca asociadas con afectación grave del sistema nervioso central (SNC) y/o enfermedad cardiopulmonar por enterovirus 71, en Asia y Australia; brotes de enfermedad boca-mano-pie causados por el virus coxsackie A6 en Estados Unidos y Reino Unido; brotes de enterovirus humano 68, que producen afectación respiratoria y posiblemente parálisis flácida en Estados Unidos, Europa, y Asia; brotes de conjuntivitis hemorrágica aguda causados por enterovirus 70 y virus coxsackie A24, por virus coxsackie A24 variante en otras regiones tropicales y de climas templados, así como brotes de uveítis. La reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR), el análisis de polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción, el análisis de polimorfismo de conformación monocatenaria, el análisis de movilidad de heterodúplex y la secuenciación genómica ayudan a identificar los brotes, a realizar un análisis filogenético que demuestra el carácter común de las cepas epidémicas (dependiendo del brote), a detectar las diferencias entre cepas epidémicas y cepas prototípicas más antiguas, los cambios de los subgrupos de virus circulantes a lo largo del tiempo, la cocirculación de múltiples linajes genéticos, las coinfecciones con serotipos de enterovirus diferentes y la asociación entre diferentes genogrupos específicos y o sustituciones en loci genéticos específicos con sus correspondientes características clínicas y epidemiológicas. Estos análisis han demostrado que los enterovirus experimentan recombinación y deriva genética, que pueden provocar cambios en la secuencia genómica y la antigenicidad, así como una gran diversidad genética. La rápida evolución genética y los fenómenos de recombinación asociados con la aparición de nuevos subgenotipos de enterovirus 71 pueden contribuir a los brotes secuenciales y al aumento de la circulación viral.

El período de incubación suele ser de 3-6 días, excepto en la conjuntivitis hemorrágica aguda, que tiene un período de incubación de 1-3 días. Los niños infectados, tanto sintomáticos como asintomáticos, con frecuencia eliminan enterovirus cultivables a través del sistema respiratorio durante menos de 1-3 semanas, mientras que la liberación fecal continúa hasta 7-11 semanas. El ARN viral puede excretarse por las mucosas durante el mismo tiempo o incluso más.

PATOGENIA

Tras la adquisición del virus por vía oral o respiratoria, la replicación vírica inicial ocurre en la faringe y el intestino, posiblemente dentro de las células M de la mucosa. La ausencia de cubierta favorece la supervivencia de los enterovirus en el sistema gastrointestinal. Las macromoléculas de la superficie celular, incluidos el receptor para poliovirus, la integrina VLA-2 (antígeno de activación muy tardío-2), el factor acelerador de la desintegración/proteína reguladora del complemento (DAF/CD55), la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y el receptor de virus coxsackie-adenovirus, actúan como receptores, al igual que el ácido siálico para enterovirus 68, enterovirus 70 y variantes de coxsackie A24, y receptores *scavenger* humanos de clase B2 (SCARB2), el ligando 1 de la selectina P humana y DC-SIGN para enterovirus 71 que infectan el ojo. Dos o más enterovirus pueden invadir y replicarse en el sistema gastrointestinal al mismo tiempo, pero la replicación de un tipo suele interferir con el crecimiento del tipo heterólogo **(interferencia).**

booksmedicos.org

Después de que el enterovirus se adhiere a su receptor en la superficie celular, un cambio de conformación en las proteínas de la cápside superficial facilita la penetración y la decapsidación con liberación del ARN vírico en el citoplasma. A continuación, se traduce el ARN de sentido positivo, con síntesis de una poliproteína que se fragmenta por proteinasas codificadas en la poliproteína. Varias proteínas producidas después guían la síntesis de ARN de sentido negativo, que actúa como una plantilla para la replicación de nuevo ARN de sentido positivo. El genoma tiene una longitud de alrededor de 7.500 nucleótidos e incluye una región 5′ no codificante muy conservada, relevante para la eficacia de la replicación, y una región poliA 3′, también muy conservada, que flanquea una región continua que codifica proteínas víricas. El extremo 5′ está unido de forma covalente a una pequeña proteína viral (VPg), necesaria para el inicio de la síntesis del ARN. Existe una variación significativa en las regiones genómicas que codifican las proteínas estructurales (con la consiguiente variabilidad de la antigenicidad). Tras la replicación, se produce la escisión adicional de proteínas y el ensamblaje en viriones icosaédricos de 30 nm. Entre las 4 proteínas estructurales (VP1-VP4) de la cápside vírica (en el virión también existen proteínas reguladoras adicionales, como una ARN polimerasa dependiente de ARN y proteasas), la VP1 es el principal determinante de la especificidad de serotipo. La lisis de una célula 5-10 horas después de su infección libera entre 10^4-10^5 viriones.

La replicación inicial en la faringe y el intestino se sigue, al cabo de días, por la multiplicación en el tejido linfoide, como las amígdalas, las placas de Peyer y los ganglios linfáticos regionales. Una viremia primaria transitoria (**viremia menor**) origina una diseminación hasta partes más distantes del sistema reticuloendotelial, incluidos el hígado, el bazo, la médula ósea y los ganglios linfáticos lejanos. Las respuestas inmunitarias del huésped pueden limitar la replicación y la progresión fuera del sistema reticuloendotelial y originar una infección subclínica. La infección clínica se produce si la replicación progresa en dicho sistema, y el virus se propaga por medio de una viremia secundaria mantenida (**viremia mayor**) a órganos diana, como el SNC, el corazón y la piel. El tropismo hacia estos órganos está determinado, en parte, por el serotipo infeccioso.

Los enterovirus pueden lesionar una amplia variedad de órganos y sistemas, como el SNC, el corazón, el hígado, los pulmones, el páncreas, los riñones, los músculos y la piel, debido a necrosis y a la respuesta inflamatoria. Las infecciones del SNC se suelen asociar con pleocitosis mononuclear del líquido cefalorraquídeo (LCR), compuesta por macrófagos y linfocitos T activados, y por una respuesta inflamatoria meníngea mixta. La afectación parenquimatosa puede observarse en la sustancia blanca y la sustancia gris cerebrales, el cerebelo, los ganglios basales, el tronco del encéfalo y la médula espinal; puede existir inflamación linfocítica o mixta, perivascular y parenquimatosa, gliosis, degeneración celular y neuronofagocitosis. En varios brotes epidémicos, la encefalitis por enterovirus 71 se ha caracterizado por afectación grave del tronco del encéfalo, la sustancia gris de la médula espinal, el hipotálamo y los núcleos subtalámicos y dentados. Se suele complicar con edema pulmonar y/o neumonitis intersticial e insuficiencia cardiopulmonar, que se atribuyen a lesión del tronco del encéfalo, hiperactividad simpática y respuestas inflamatorias sistémica y del SNC (incluida la expresión de citocinas y quimiocinas). En ocasiones sólo se produce miocarditis. Se ha postulado a la reactividad cruzada inmunológica como uno de los mecanismos responsables del daño neurológico y de las secuelas posteriores a la infección por enterovirus 71.

La miocarditis por enterovirus se caracteriza por infiltrados inflamatorios mixtos, perivasculares e intersticiales, así como por lesión miocítica, que pueden estar mediados por mecanismos citolíticos virales (p. ej., escisión de distrofina o factor de respuesta sérico) y por el sistema inmunitario tanto innato como adaptativo. La inflamación crónica puede persistir tras la desaparición del virus.

La capacidad de producir infección persistente por parte de los enterovirus es controvertida. La infección persistente se ha implicado en casos de miocardiopatía dilatada y de infarto de miocardio. Esto se consideró tras demostrarse la presencia de ARN y/o antígenos enterovíricos en tejidos cardíacos en algunas series de casos, pero no en otros. Las infecciones por enterovirus como el coxsackievirus B4 durante la gestación o después de ella, se han considerado desencadenantes para el desarrollo de autoanticuerpos contra la células beta y de diabetes tipo 1, o ambas, en huéspedes con predisposición genética. También se ha sugerido la infección persistente en el páncreas, el intestino o las células mononucleares de la sangre periférica, con efectos inmunomoduladores a distancia, pero los datos no son concluyentes. Asimismo, la infección persistente por estos virus se relacionó con la esclerosis lateral amiotrófica, el síndrome de Sjögren y tumores del aparato digestivo; también se ha descrito una infección crónica por enterovirus en algunos estudios sobre el síndrome de fatiga crónica.

Las **infecciones neonatales** graves se pueden manifestar como necrosis, hemorragia, inflamación, endotelitis y enfermedad venooclusiva hepáticas, infiltrados inflamatorios mixtos, edema y necrosis en el miocardio; inflamación, hemorragia, gliosis, necrosis y lesión de la sustancia blanca; inflamación, hemorragia, trombosis y necrosis pulmonares, del páncreas y de las glándulas suprarrenales, así como coagulación intravascular diseminada. Las infecciones intrauterinas se caracterizan por placentitis e infección de múltiples órganos fetales, como el corazón, los pulmones y el cerebro.

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes circulantes específicos de tipo parece representar el aspecto fundamental de la respuesta inmunitaria que media la prevención contra las infecciones enterovíricas y la recuperación de éstas. Se producen anticuerpos IgM, seguidos por anticuerpos IgA e IgG de larga duración, así como IgA secretora, que media la inmunidad mucosa. Aunque la reinfección local del aparato gastrointestinal es posible, la replicación suele ser limitada y no se asocia con enfermedad. Los experimentos in vitro y con animales sugieren que los anticuerpos heterotípicos pueden potenciar la enfermedad causada por un serotipo distinto. También hay pruebas que sugieren que concentraciones inferiores a las neutralizantes de anticuerpos específicos de serotipos pueden potenciar la infección por enterovirus 71 dependiente de anticuerpos. La defensa innata y celular (macrófagos y linfocitos T citotóxicos) podrían desempeñar un papel destacado en la recuperación de la infección. La respuesta celular alterada al enterovirus 71, incluido el consumo de linfocitos T y de las células citolíticas, se ha asociado a meningoencefalitis grave con o sin edema pulmonar.

La hipogammaglobulinemia y la agammaglobulinemia predisponen a las infecciones graves, con frecuencia crónicas, por enterovirus. De modo similar, los recién nacidos infectados durante el período perinatal que carecen de anticuerpos maternos específicos de tipo frente al virus infeccioso se encuentran en riesgo de sufrir una enfermedad grave. La enfermedad por enterovirus 71 aumenta después de los 6 meses de edad, cuando disminuyen los valores de anticuerpos maternos específicos de serotipo. Otros factores de riesgo de enfermedad significativa por enterovirus son una edad joven, inmunosupresión (postrasplante o enfermedad linfoide maligna) y, según estudios en modelos animales y/o ciertas observaciones epidemiológicas el ejercicio, la exposición al frío, la desnutrición y el embarazo. Algunos genes específicos del HLA, polimorfismos génicos de la respuesta inmunitaria (p. ej., interleucina-10 e interferón gamma), así como los valores bajos de vitamina A se han asociado con la susceptibilidad al enterovirus 71 y el desarrollo de enfermedades graves.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son muy variadas, desde una infección asintomática o enfermedad febril o respiratoria indiferenciada en la mayoría de los pacientes hasta cuadros graves menos frecuentes, como meningoencefalitis, miocarditis y sepsis neonatal. La mayoría de los pacientes que liberan virus son asintomáticos o presentan una enfermedad muy leve, aunque pueden actuar como fuente significativa para la diseminación de la infección. La enfermedad sintomática suele ser más frecuente en niños pequeños.

Enfermedad febril inespecífica

La enfermedad febril inespecífica es la manifestación sintomática más frecuente de las infecciones enterovíricas, sobre todo en lactantes y niños pequeños. Son difíciles de diferenciar clínicamente de infecciones graves, como la bacteriemia y la meningitis bacteriana, por lo que se deben realizar pruebas diagnósticas, administrar un tratamiento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

empírico y hospitalizar a los lactantes de menor edad por sospecha de infección bacteriana.

La enfermedad suele comenzar con la aparición brusca de fiebre, en general de 38,5-40 °C, malestar general e irritabilidad. Otros síntomas son letargo, anorexia, diarrea, náuseas y vómitos, molestias abdominales, exantema, faringitis y síntomas respiratorios. En niños mayores suelen existir también cefalea y mialgias. Los signos en la exploración suelen ser inespecíficos y pueden consistir en conjuntivitis leve, eritema leve de la faringe y linfadenopatía cervical. Es posible que se produzca meningitis, pero en los lactantes muchas veces faltan las características clínicas específicas distintivas de los casos con y sin meningitis. La fiebre dura una media de 3 días y en ocasiones es bifásica. La duración de la enfermedad suele ser de 4-7 días, aunque puede oscilar entre 1 día y más de 1 semana. Por lo general, el recuento de leucocitos y otras pruebas de laboratorio habituales son normales, aunque puede observarse neutropenia transitoria. En un pequeño número de lactantes se ha observado una infección simultánea por enterovirus y bacterias.

La enfermedad por enterovirus se puede asociar con una amplia variedad de manifestaciones cutáneas, como erupciones maculosas, maculopapulosas, urticariales, vesiculosas y petequiales. Se han descrito casos raros de púrpura trombocitopénica idiopática y pitiriasis rosácea. En general, la frecuencia de manifestaciones cutáneas guarda una relación inversa con la edad. Los serotipos frecuentemente asociados con exantemas son los echovirus 9, 11, 16 y 25, los virus coxsackie A 2, 4, 6, 9 y 16 y los virus coxsackie B 3-5, así como el enterovirus 71. En ocasiones se pueden recuperar virus de lesiones cutáneas vesiculosas.

Enfermedad de mano-pie-boca

La **enfermedad de mano-pie-boca** es uno de los síndromes exantemáticos más característicos y en la mayoría de los casos se debe a virus coxsackie A16, a veces en brotes numerosos, pero también se puede deber a enterovirus 71, virus coxsackie A 5, 6, 7, 9 y 10; virus coxsackie B 2 y 5, y a algunos echovirus. Suele ser una enfermedad leve, con o sin febrícula. La orofaringe se inflama y contiene vesículas diseminadas por la lengua, la mucosa bucal, la pared faríngea posterior, el paladar, la encía y/o los labios (fig. 250-1), que se pueden ulcerar y dejar lesiones superficiales de 4-8 mm con eritema adyacente. También pueden aparecer lesiones maculopapulosas, vesiculosas y/o pustulosas en los dedos de las manos y de los pies, los pies, las nalgas y las ingles; afecta a las manos con más frecuencia que a los pies (v. fig. 250-1) y estas lesiones suelen ser dolorosas al tacto, con vesículas de 3-7 mm; suelen aparecer en las superficies dorsales, aunque también se encuentran a nivel palmoplantar. Las vesículas se resuelven en alrededor de 1 semana. Por lo general, las lesiones de las nalgas no se convierten en vesículas. Los exantemas vesiculosos diseminados pueden complicar un eczema previo. La enfermedad de mano-pie-boca causada por enterovirus 71 suele ser más grave que la debida al virus coxsackie A16, y tiene tasas elevadas de afectación neurológica y cardiopulmonar, sobre todo en los niños pequeños (v. más adelante en la sección de Manifestaciones neurológicas). El virus coxsackie A16 puede asociarse también con complicaciones como encefalitis, parálisis flácida aguda, miocarditis, pericarditis o shock. El virus coxsackie A6 también es responsable de la enfermedad mano-pie-boca atípica (y herpangina), característica por afectar a los adultos y los niños, y que ocasiona una afección relativamente grave, con fiebre, exantema generalizado (cara, zonas proximales de las extremidades y el tronco, además de las manos, los pies y las nalgas), dolor, deshidratación y descamación de las palmas y las plantas. Tras la infecciones por el virus coxsackie A6 y otros virus coxsackie se ha observado **onicomadesis** (descamación ungueal).

Herpangina

La **herpangina** se caracteriza por un comienzo súbito de fiebre, faringitis, disfagia y lesiones características en la pared faríngea posterior. La temperatura oscila entre normal y 41 °C, y tiende a ser mayor en los pacientes más jóvenes. Es posible que aparezcan cefalea y dolor de espalda en niños mayores, y en el 25% de los casos se producen vómitos y dolor abdominal. Las lesiones características, que aparecen en los pilares amigdalinos anteriores, el paladar blando, la úvula, las amígdalas, la pared faríngea posterior y, en ocasiones, las superficies bucales posteriores son vesículas y úlceras pequeñas, de 1-2 mm, que aumentan de tamaño durante 2-3 días hasta llegar a 3-4 mm y están rodeadas por anillos eritematosos de un diámetro de hasta 10 mm. Suele existir una media de 5 lesiones (de 1 a más de 15). El resto de la faringe tiene un aspecto normal o muy poco eritematoso. La mayoría de los casos son leves y cursan sin complicaciones; sin embargo, a veces se asocian con meningitis aséptica u otros cuadros más graves. En general, la fiebre dura 1-4 días y los síntomas se resuelven en 3-7 días. Hay varios enterovirus que pueden causar herpangina, como el enterovirus 71, aunque los virus coxsackie A son los implicados con más frecuencia.

Manifestaciones respiratorias

Los síntomas respiratorios, como faringitis y coriza, suelen acompañar a las infecciones enterovíricas y, en algunos casos, dominan el cuadro clínico. Pueden encontrarse síntomas respiratorios de vías altas, sibilancias, exacerbación del asma, apnea, dificultad respiratoria, neumonía, otitis media, bronquiolitis, laringotraqueobronquitis, parotiditis y faringoamigdalitis, en ocasiones con exudado. Las infecciones de vías respiratorias bajas son más prevalentes en pacientes inmunocomprometidos. Se han observado brotes y agrupamientos de casos de afectación respiratoria grave, con neumonía y sibilancias (tanto en niños con antecedentes de asma como en niños sanos) asociados a varias estirpes de enterovirus 68.

La pleurodinia **(enfermedad de Bornholm),** causada sobre todo por virus coxsackie B 3, 5, 1 y 2 y echovirus 1 y 6, es una entidad clínica epidémica o esporádica caracterizada por dolor torácico paroxístico debido a miositis con afectación de los músculos de la pared abdominal y

Figura 250-1 A, Ampollas ovales en las palmas de un niño con la enfermedad de mano-pie-boca (infección por el virus coxsackie A16). B, Ampollas ovales en los pies de un niño con la enfermedad de mano-pie-boca. C, Erosión de la lengua en un niño con la enfermedad de mano-pie-boca. (*De Weston WL, Lane AT, Morelli JG:* Color textbook of pediatric dermatology, *3.ª ed., San Luis, 2002, Mosby, pág. 109.*)

booksmedicos.org

torácica. Durante las epidemias, afecta a niños y adultos, pero la mayoría de los casos ocurre en personas menores de 30 años de edad. Al malestar general, las mialgias y la cefalea, les sigue un comienzo súbito de fiebre y dolor pleurítico espasmódico, que se suele localizar en el tórax o el abdomen superior, y se agrava con la tos, el estornudo, la respiración profunda u otros movimientos. Los espasmos duran desde pocos minutos hasta varias horas, y el dolor puede ser intenso, con respiraciones a menudo rápidas, superficiales y ruidosas, lo que sugiere neumonía o inflamación pleural. Durante los episodios de dolor se puede notar un roce de fricción pleural. Las radiografías de tórax suelen ser normales, pero en ocasiones se aprecian infiltrados pulmonares o derrames pleurales. El dolor localizado en el abdomen suele ser espasmódico, lo que sugiere un cólico, obstrucción intestinal, apendicitis o peritonitis. La enfermedad suele durar 3-6 días, pero a veces puede persistir hasta un par de semanas y por lo general es bifásica. En pocas ocasiones se asocia a episodios recidivantes a lo largo de varias semanas, con fiebre menos alta durante las recidivas. La pleurodinia se puede asociar con meningitis, orquitis, miocarditis o pericarditis.

En los pacientes con encefalitis por enterovirus 71, puede aparecer un edema o hemorragia pulmonares, y/o neumonitis intersticial potencialmente mortales.

Manifestaciones oculares

Las epidemias de **conjuntivitis hemorrágica aguda** suelen deberse a enterovirus 70 y el virus coxsackie A24/A24 variante. Las epidemias son explosivas y se extienden sobre todo por contacto ojo-mano-fómite-ojo. Los niños de edad escolar, los adolescentes y los adultos de 20-50 años de edad experimentan las tasas de ataque más altas. La enfermedad se caracteriza por un comienzo súbito de dolor ocular intenso asociado con fotofobia, visión borrosa, lagrimeo, eritema y congestión de las conjuntivas, edema palpebral, linfadenopatía preauricular y, en algunos casos, hemorragias subconjuntivales y queratitis punteada superficial. El exudado ocular es inicialmente seroso, pero en caso de infección bacteriana secundaria se convierte en mucopurulento. Los síntomas sistémicos, como la fiebre, son infrecuentes, aunque a veces aparece un cuadro clínico sugestivo de fiebre faringoconjuntival. La recuperación suele ser completa en cuestión de 1-2 semanas. En ocasiones hay polirradiculoneuropatía o enfermedad paralítica tras la conjuntivitis hemorrágica aguda por enterovirus 70. En la etiología de la queratoconjuntivitis se han visto implicados en ocasiones otros enterovirus.

La uveítis epidémica y esporádica en lactantes causada por los subtipos de enterovirus 11 y 19 puede asociarse a complicaciones graves, como destrucción del iris, cataratas y glaucoma. Los enterovirus se han implicado en algunos casos de coriorretinitis, uveorretinitis, neuritis óptica y maculopatía idiopática aguda unilateral.

Miocarditis y pericarditis

Los enterovirus producen alrededor del 25-35% de los casos de miocarditis y pericarditis con causa identificada (v. caps. 440 y 441). Los virus coxsackie B son la causa más habitual, aunque también pueden estar implicados los coxsackie A y los echovirus. Los adolescentes y los adultos jóvenes, en especial los varones, se ven afectados de forma desproporcionada. La miopericarditis puede ser la manifestación dominante de la enfermedad o formar parte de un cuadro diseminado, como sucede en los recién nacidos. La enfermedad oscila desde formas relativamente leves a graves. Los síntomas de las vías respiratorias altas suelen preceder a la fatiga, disnea, dolor torácico, insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias. Las presentaciones pueden asemejarse a las del infarto de miocardio; en otros casos, la enfermedad debuta con muerte súbita (incluido un síndrome de muerte súbita aparente del lactante). Un roce de fricción pericárdico indica la afectación del pericardio. La radiografía de tórax suele mostrar cardiomegalia. El electrocardiograma a menudo muestra anomalías del segmento ST, de la onda T y/o del ritmo, y el ecocardiograma puede confirmar la dilatación cardíaca, la disminución de la contractilidad y/o el derrame pericárdico. Las enzimas miocárdicas pueden estar elevadas. La mortalidad aguda de la miocarditis por enterovirus es del 0-4%. La recuperación es completa, sin incapacidad residual en la mayoría de los casos. En ocasiones, puede producirse una miocardiopatía crónica, microaneurismas ventriculares inflamatorios o pericarditis constrictiva. El papel de la infección enterovírica persistente en la miocardiopatía dilatada crónica es controvertido. La infección por enterovirus se ha implicado en la aparición de complicaciones cardíacas tardías después de un trasplante de miocardio y crisis coronarias agudas, como infarto de miocardio, endocarditis y miocardiopatía del periparto. La disfunción miocárdica observada en las epidemias de enterovirus 71 se ha producido sobre todo sin signos de miocarditis y puede tener un origen neurógeno; sin embargo, también se han descrito casos de miocarditis verdadera.

Manifestaciones gastrointestinales y genitourinarias

Los síntomas gastrointestinales, como emesis (sobre todo en los casos con meningitis), diarrea, que pocas veces es grave, y dolor abdominal son frecuentes, aunque no suelen ser características dominantes. Se han observado diarrea, hematoquecia, neumatosis intestinal y enterocolitis necrosante en lactantes prematuros infectados durante epidemias en unidades neonatales. Se ha implicado a la infección por enterovirus como una causa de gastritis aguda y crónica, invaginación, inflamación intestinal crónica en pacientes con hipogammaglobulinemia, de hepatitis esporádica en niños sanos, hepatitis grave en recién nacidos y pancreatitis que puede dar lugar a una insuficiencia pancreática exocrina transitoria.

Los virus coxsackie B son la segunda causa de orquitis, por detrás tan sólo del virus de la parotiditis. La enfermedad suele ser bifásica; después de la fiebre y la pleurodinia o la meningitis, 2 semanas después aparece una orquitis, a menudo con epididimitis. Los enterovirus también se han implicado en casos de nefritis y nefropatía IgA.

Manifestaciones neurológicas

Los enterovirus son la causa más frecuente de meningitis vírica en las poblaciones inmunizadas contra la parotiditis y suponen más del 90% de los casos en los que se identifica el patógeno causal. La meningitis es especialmente habitual en lactantes, sobre todo en los menores de 3 meses, y a menudo en epidemias comunitarias. Los serotipos identificados de forma habitual son los virus coxsackie B 2-5, echovirus 4, 6, 7, 9, 11, 13, 16 y 30, y los enterovirus 70 y 71. La mayoría de los casos en lactantes y niños pequeños son leves y cursan sin signos ni síntomas específicos. Existe fiebre en el 50-100% de los casos, acompañada de irritabilidad, malestar general, cefalea, fotofobia, náuseas, vómitos, anorexia, letargo, hipotonía, exantema, tos, rinorrea, faringitis, diarrea y/o mialgias. En más de la mitad de los niños mayores de 1-2 años se aprecia rigidez de nuca. Algunos cuadros son bifásicos, con fiebre y síntomas inespecíficos durante algunos días y reaparición posterior de la fiebre con signos meníngeos unos días después. La fiebre se suele resolver en 3-5 días, y los otros síntomas en lactantes y niños pequeños, al cabo de 1 semana. Los síntomas tienden a ser más intensos y duraderos en adultos. Los hallazgos en el LCR comprenden pleocitosis (en general, menos de 500 leucocitos/mm^3, pero, en ocasiones, hasta 1.000-8.000 leucocitos/mm^3, entre los que a menudo predominan los polimorfonucleares durante las primeras 48 horas y los mononucleares más adelante), niveles de glucosa normales o ligeramente bajos (10% por debajo de 40 mg/dl) y concentraciones de proteínas normales o ligeramente aumentadas (en general, $<$100 mg/dl). En ocasiones, el LCR es normal, a pesar de la positividad de los cultivos virales o de la PCR, sobre todo en los primeros meses de vida y poco después de la enfermedad. En alrededor del 10% de los niños pequeños se producen complicaciones, como crisis comiciales simples y complejas, obnubilación, hipertensión intracraneal, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, ventriculitis, arteriopatía cerebral transitoria y coma. El pronóstico es bueno en la mayoría de los niños con meningitis.

Los enterovirus también producen al menos el 10-20% o más de las encefalitis con causa identificada. Los serotipos implicados con frecuencia comprenden los echovirus 3, 4, 6, 9 y 11, los virus coxsackie B 2, 4 y 5, coxsackie A9 y el enterovirus 71. Después de los síntomas inespecíficos iniciales, la encefalitis progresa a un cuadro de confusión, debilidad, letargo y/o irritabilidad. La depresión suele ser generalizada, aunque en ocasiones se pueden encontrar signos focales como crisis comiciales motoras focales, hemicorea, ataxia cerebelosa aguda, afasia,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

síntomas extrapiramidales y/o anomalías radiológicas localizadas. Las manifestaciones oscilan desde una alteración del nivel de consciencia hasta el coma y el estado de descerebración; los cuadros más graves pueden ir seguidos de secuelas neurológicas a largo plazo (epilepsia, debilidad, parálisis de pares craneales, espasticidad, retraso psicomotor e hipoacusia) o del fallecimiento. En pocas ocasiones se han observado casos de infección persistente o recidivante.

Las epidemias recientes en Asia y Australia por el enterovirus 71, y en menor medida por el virus coxsackie A16, se han caracterizado por la presencia de trastornos neurológicos. La mayoría de los niños afectados presentaban enfermedad de mano-pie-boca, algunos tenían herpangina y otros no mostraban manifestaciones mucocutáneas. Los síndromes neurológicos observados en algunos de los niños fueron meningitis, meningoencefalomielitis, enfermedad paralítica flácida similar a la poliomielitis, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, ataxia cerebelosa, síndrome de opsoclono-mioclono, hipertensión intracraneal benigna y encefalitis troncoencefálica (**rombencefalitis** con afectación del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo). Esta última se caracteriza por mioclono, vómitos, ataxia, nistagmo, temblor, anomalías de los pares craneales y disfunción neurovegetativa, con observación de las lesiones del tronco del encéfalo, el tálamo y el cerebelo en la RM. Aunque en algunos casos los hallazgos fueron leves y reversibles, en otros se observó una progresión rápida a edema pulmonar neurogénico, hemorragia, insuficiencia cardiopulmonar, shock y coma. Se ha comunicado una mortalidad alta, sobre todo en niños menores de 5 años, y en especial en menores de 1 año. Se han descrito déficits neurológicos entre los niños supervivientes, como hipoventilación central, disfunción bulbar, retraso del neurodesarrollo, defectos cerebelosos, síntomas relacionados con déficit de atención/hiperactividad, así como debilidad y atrofia de las extremidades, sobre todo en los pacientes que tuvieron insuficiencia cardiopulmonar durante su enfermedad aguda. Aunque los casos más graves se han asociado a enterovirus 71, otros serotipos de enterovirus han dado lugar a cuadros clínicos parecidos (p. ej., virus coxsackie A16 y B5, echovirus 7).

Los pacientes con **déficit de anticuerpos** o **inmunodeficiencias combinadas** (incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la leucemia linfocítica aguda y el trasplante) y los pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20, presentan riesgo de **meningoencefalitis crónica** o menos frecuentemente aguda. La primera es más frecuente y se caracteriza por anomalías persistentes del LCR, detección de virus durante años mediante cultivo o PCR y encefalitis recidivante con o sin deterioro neurológico progresivo, con deterioro insidioso intelectual o de la personalidad, alteración del nivel de consciencia, crisis comiciales, debilidad motora e hipertensión intracraneal. Aunque la enfermedad puede tener altibajos, los déficits suelen ser progresivos y, en último término, pueden resultar mortales o causar secuelas a largo plazo. También puede aparecer un **síndrome similar a la dermatomiositis,** hepatitis, artritis o miocarditis, así como una infección diseminada. La frecuencia de la meningoencefalitis enterovírica crónica ha disminuido gracias a la sustitución periódica de anticuerpos con inmunoglobulina intravenosa en dosis elevadas.

Varios enterovirus no polio, en especial los enterovirus 70 y 71, los virus coxsackie A7 y A24 y coxsackie B, así como varios echovirus, y posiblemente el enterovirus 68, pueden causar una parálisis flácida similar a la poliomielitis, con debilidad motora por la afectación de las células del asta anterior. La enfermedad tiende a ser más leve que la causada por poliovirus, con menos afectación bulbar y menos debilidad persistente. Otros síndromes neurológicos consisten en ataxia cerebelosa, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía axonal y síndrome de Miller-Fisher; encefalomielitis diseminada aguda, neuritis periférica, neuritis óptica, hipoacusia súbita, acúfenos o trastornos del oído interno como neuritis vestibular, así como otras neuropatías craneales.

Miositis y artritis

Aunque la presencia de mialgia es habitual, sólo en pocas ocasiones se ha comunicado la existencia de signos directos de afectación muscular, con rabdomiólisis, tumefacción muscular, miositis focal y polimiositis. Se puede observar un síndrome similar a la dermatomiositis y artritis en los pacientes con hipogammaglobulinemia infectados por enterovirus. Es infrecuente que los enterovirus causen artritis en huéspedes sanos.

Infecciones neonatales

Las infecciones neonatales son relativamente frecuentes con una incidencia de enfermedad clínica comparable o superior a la de las infecciones neonatales por virus del herpes simple, citomegalovirus y estreptococo del grupo B. La infección suele deberse a virus coxsackie B 2-5 y echovirus 6, 9, 11 y 19, aunque se han implicado muchos serotipos de enterovirus en los últimos años, como coxsackie B1 y echovirus 30. Los enterovirus pueden adquirirse por vía vertical antes, durante o después del parto (incluida la posible transmisión por la lactancia materna), así como de forma horizontal de otros miembros de la familia, o por transmisión en unidades neonatales (esporádica o epidémica). La infección intrauterina se puede asociar con muerte fetal, anasarca fetal no inmunitario y enfermedad neonatal, además de haberse relacionado con anomalías congénitas, prematuridad, crecimiento intrauterino retardado y bajo peso al nacer, secuelas del neurodesarrollo, enfermedad y fallecimiento neonatales inexplicados, así como aumento del riesgo de diabetes tipo 1.

La infección neonatal se asocia con una serie de manifestaciones clínicas, desde una forma asintomática (la mayoría de las veces) o una enfermedad febril benigna, hasta un cuadro multisistémico grave. La mayoría de los recién nacidos afectados nace a término y estaba previamente bien; los antecedentes maternos suelen revelar una enfermedad vírica reciente, con fiebre y, con frecuencia, dolor abdominal. Los síntomas neonatales pueden aparecer a veces ya en el primer día de vida; en general, la enfermedad grave comienza dentro de las dos primeras semanas de vida. Las anomalías frecuentes comprenden fiebre o hipotermia, irritabilidad, letargo, anorexia, exantema (por lo general maculopapuloso, en ocasiones petequial o papulovesiculoso), ictericia, síntomas respiratorios, apnea, hepatomegalia, distensión abdominal, vómitos, diarrea e hipoperfusión. En la mayoría de los pacientes, la evolución es benigna, la fiebre desaparece en una media de 3 días y los otros síntomas en alrededor de 1 semana. En ocasiones se observa un curso bifásico. Una minoría de los pacientes tiene una enfermedad grave, dominada por cualquier combinación de sepsis, meningoencefalitis, miocarditis, hepatitis, coagulopatía y neumonitis. La presencia de crisis comiciales focales o complejas, abombamiento de la fontanela, rigidez de nuca o disminución del nivel de consciencia puede sugerir una meningoencefalitis. Se puede sospechar una miocarditis, muchas veces asociada a la infección por virus coxsackie B, en casos de taquicardia, disnea, cianosis y cardiomegalia. La hepatitis y la neumonitis se asocian más con una infección por echovirus, aunque pueden ocurrir con virus coxsackie B. En recién nacidos prematuros, puede predominar la clínica gastrointestinal. Las pruebas complementarias pueden revelar leucocitosis, trombocitopenia, pleocitosis del LCR, trastornos de la sustancia blanca del SNC, aumento de los niveles de transaminasas y de bilirrubina, coagulopatía, infiltrados pulmonares y cambios electrocardiográficos.

Las posibles complicaciones de la enfermedad neonatal grave comprenden necrosis del SNC y compromiso neurológico generalizado o focal, arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y pericarditis, necrosis e insuficiencia hepáticas, hemorragia intracraneal y en otros órganos, necrosis y hemorragia de las suprarrenales y neumonitis de evolución rápida e hipertensión pulmonar. Pocas veces se encuentran miositis, artritis, enterocolitis necrosante, secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome hemofagocítico con linfohistiocitosis, insuficiencia de la médula ósea y muerte súbita. La mortalidad entre los pacientes con enfermedad grave es significativa y, en la mayoría de los casos, guarda relación con hepatitis, complicaciones hemorrágicas, miocarditis o neumonitis.

La mayoría de los supervivientes de una infección neonatal grave experimenta una resolución progresiva de la disfunción hepática y cardíaca, aunque pueden desarrollarse trastornos cardíacos residuales en forma de una miocarditis calcificada crónica y aneurisma ventricular. La meningoencefalitis se puede asociar con secuelas, como alteraciones del habla y el lenguaje, defectos cognitivos, espasticidad, hipotonía o debilidad, trastornos comiciales, microcefalia o hidrocefalia y anomalías oculares. Sin embargo, la mayoría de los supervivientes no parecen sufrir

booksmedicos.org

secuelas a largo plazo. Los factores de riesgo de enfermedad grave comprenden el comienzo de ésta durante los primeros días de vida, enfermedad materna justo antes o durante el parto, prematuridad, sexo masculino, infección por echovirus 11 o virus coxsackie B, positividad del cultivo virológico, ausencia de anticuerpos neutralizantes contra el virus infeccioso e indicios de hepatitis grave y/o enfermedad multisistémica.

Receptores de trasplante y pacientes con cáncer

En los receptores de trasplante de células progenitoras y de órganos sólidos se han descrito infecciones enterovíricas graves y/o prolongadas, como neumonía progresiva, diarrea grave, pericarditis, insuficiencia cardíaca, meningoencefalitis y enfermedad diseminada. Además, se han comunicado casos de linfohistiocitosis hemofagocítica, meningitis, encefalitis y miocarditis en niños con cáncer y en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales anti-CD20. En ambos grupos, estas infecciones muestran una mortalidad elevada.

DIAGNÓSTICO

Los datos indicativos de una infección por enterovirus consisten en hallazgos característicos, como las lesiones de la enfermedad de mano-pie-boca o de herpangina, una estacionalidad concordante, brote comunitario conocido y exposición a enfermedad compatible con enterovirus. En el recién nacido, los antecedentes maternos de fiebre, malestar general y/o dolor abdominal cerca del parto, durante la estación de enterovirus, son sugestivos.

La infección por enterovirus puede confirmarse con cultivos virales con una combinación de líneas celulares. La sensibilidad del cultivo es del orden del 50-75% y aumenta si se cultivan muestras de varios sitios (p. ej., LCR más muestras de garganta o recto en los niños con meningitis). En recién nacidos, se ha observado una sensibilidad significativa (30-70%) cuando se cultivan muestras de sangre, orina y LCR, además de frotis de las mucosas. Una limitación principal del cultivo es la incapacidad de la mayoría de los virus coxsackie A para crecer en él. El rendimiento del cultivo también puede estar limitado por la presencia de anticuerpos neutralizantes en las muestras de pacientes, la manipulación incorrecta de las mismas o la insensibilidad de las líneas celulares usadas. El cultivo es relativamente lento y, por lo general, se requieren 3-8 días para detectar el crecimiento. La detección de antígenos potenciada con centrifugación acoplada al cultivo (técnicas de viales tipo *shell*) permite acortar el tiempo requerido para detectar virus, pero la baja sensibilidad de este método supone un factor limitante. En general, el cultivo de un enterovirus en la muestra tomada en cualquier lugar se puede considerar una prueba de infección reciente; sin embargo, el aislamiento en el recto o en las heces también puede reflejar una excreción más remota. De modo similar, el aislamiento en muestras de una zona mucosa puede sugerir una asociación con la enfermedad, mientras que el aislamiento a partir de muestras de un lugar normalmente estéril (LCR, sangre o un tejido) proporciona una prueba más concluyente de relación causal. La identificación del serotipo mediante tinción de anticuerpos específicos del serotipo o mediante neutralización de la cepa viral sólo suele ser necesaria para la investigación de brotes epidémicos, ante alguna manifestación patológica inusual, para el seguimiento o para distinguir entre enterovirus no polio y poliovirus (de tipo vacunal o salvaje).

El análisis directo de ácidos nucleicos supera las limitaciones del cultivo, es decir, la sensibilidad deficiente y el retraso de los resultados. La detección mediante RT-PCR de áreas muy conservadas del genoma enterovírico identifica la mayoría de los enterovirus, incluidos los virus coxsackie A (aunque, por lo general, no los parechovirus), en LCR, suero, orina y exudados conjuntival, nasofaríngeo, faríngeo, traqueal y rectal, así como heces, muestras de sangre seca y tejidos como miocardio, hígado y cerebro. La sensibilidad y la especificidad de la RT-PCR son elevadas, con resultados en tan sólo 2-3 horas. Se han desarrollado análisis en tiempo real de PCR cuantitativa y de PCR anidada, con una mayor sensibilidad, así como análisis de PCR múltiple con contenido de enterovirus y análisis de amplificación basada en la secuencia de ácidos nucleicos (NASBA), amplificación isotérmica basada en bucles de transcripción inversa, PCR de cultivos enriquecidos y PCR basada en micromatrices. Los resultados de la PCR en muestras de LCR de niños con meningitis y en pacientes hipogammaglobulinémicos con meningoencefalitis crónica suelen ser positivos, incluso en los casos con cultivos negativos. Se ha demostrado que la aplicación sistemática de la PCR en el análisis de LCR de lactantes y niños pequeños con sospecha de meningitis disminuye el número de pruebas diagnósticas, la duración de la estancia en el hospital, el uso de antibióticos y el coste global. La PCR de aspirados traqueales de niños con miocarditis muestra una buena concordancia con las muestras miocárdicas. En los recién nacidos y los lactantes de menor edad enfermos, la PCR del suero y la orina logra un rendimiento mayor que el cultivo. La carga viral en los neonatos se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, y el ácido nucleico viral puede persistir en la sangre de los recién nacidos sumamente graves hasta 2 meses.

El análisis de secuencia de ácidos nucleicos amplificados puede usarse para la identificación serotípica y el análisis filogenético, así como para establecer un nexo de transmisión entre los casos. También se han desarrollado análisis de PCR específicos de serotipo (enterovirus 71 y virus coxsackie A 16), así como análisis que pueden usarse en regiones con pocos recursos. En el caso del enterovirus 71, el rendimiento de muestras distintas al LCR o la sangre (frotis faríngeo, nasofaríngeo, rectal, de vesículas y del tejido del SNC) es mayor (por PCR o cultivo) que el de las muestras de LCR y la sangre, que pocas veces son positivas para el virus. También se han diseñado análisis de detección de antígenos frente a serotipos específicos, como enterovirus 71 con anticuerpos monoclonales.

Las infecciones enterovíricas se pueden detectar serológicamente al observar un aumento en el suero o el LCR de los títulos de anticuerpos neutralizantes, fijadores del complemento, por ELISA o de otros anticuerpos específicos de tipo, o mediante detección de anticuerpos IgM específicos de serotipo. Sin embargo, las pruebas serológicas exigen una sospecha diagnóstica del serotipo causante de la infección o una prueba con una elevada reactividad cruzada. La sensibilidad y la especificidad pueden ser bajas, y en ocasiones existe una reactividad cruzada entre los serotipos. En general, excepto para los estudios epidemiológicos o en los casos graves con signos característicos de serotipo (p. ej., enterovirus 71), la serología es menos útil que el cultivo vírico o la detección de ácidos nucleicos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de las infecciones enterovíricas varía en función de la presentación clínica (tabla 250-2).

Los **parechovirus humanos,** miembros de la familia *Picornaviridae,* son los causantes de numerosas manifestaciones similares a los de enterovirus no polio. Son virus ARN pequeños que antiguamente se clasificaban erróneamente como echovirus. Las infecciones en niños mayores a menudo se pasan por alto y dan lugar a cuadros febriles agudos y benignos inespecíficos con muy pocos signos específicos. Los recién nacidos y los lactantes de menor edad son los que muestran cuadros más graves, con meningitis aséptica, encefalitis, seudosepsis y hepatitis. Las manifestaciones graves más frecuentes son la sepsis viral y la meningitis aséptica, y a menudo exigen un tratamiento en una unidad de cuidados intensivos para solucionar el shock, las crisis comiciales y otros signos de encefalitis. Las epidemias aparecen en la misma estación que las infecciones por enterovirus, pero a diferencia de estos últimos, la incidencia de anomalías en la RM en los pacientes con encefalitis es mayor.

Los niños infectados por parechovirus pueden mostrar, con mayor frecuencia que los infectados por echovirus, ausencia de pleocitosis en el LCR, a pesar de la presencia de infección del SNC. El diagnóstico se confirma mediante PCR específica para el parechovirus humano en el LCR, las heces y las secreciones nasofaríngeas. En los lactantes con sospecha de infección enterovírica debe considerarse también la posibilidad de una infección por parechovirus, ya que ambas son indistinguibles; sin embargo, las infecciones por parechovirus parecen ser menos frecuentes.

TRATAMIENTO

El tratamiento es de soporte, dado que no existe un tratamiento específico de las infecciones por enterovirus. Los recién nacidos y los lactantes de menor edad con enfermedad febril inespecífica, así como los niños con meningitis, requieren con frecuencia evaluaciones diagnósticas para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 250-2 Diagnóstico diferencial de las infecciones por enterovirus

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	PATÓGENOS BACTERIANOS	PATÓGENOS VÍRICOS
Enfermedad febril inespecífica	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis*	Virus de la gripe, virus herpes humano 6 y 7, parechovirus humano
Exantemas/enantemas	Estreptococo del grupo A, *Staphylococcus aureus, N. meningitidis*	Virus herpes simple, adenovirus, virus varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, virus del sarampión, virus de la rubéola, virus herpes humano 6 y 7, parechovirus humano
Enfermedad respiratoria/conjuntivitis	*S. pneumoniae, H. influenzae* (no tipificable y tipo b), *N. meningitidis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae*	Adenovirus, virus de la gripe, virus sincitial respiratorio, virus parainfluenza, rinovirus, metapneumovirus humano, coronavirus
Miocarditis/pericarditis	*S. aureus, H. influenzae* tipo b, *M. pneumoniae*	Adenovirus, virus de la gripe, parvovirus, citomegalovirus
Meningitis/encefalitis	*S. pneumoniae, H. influenzae* tipo b, *N. meningitidis, Mycobacterium tuberculosis, Borrelia burgdorferi, M. pneumoniae, Bartonella henselae, Listeria monocytogenes*	Virus herpes simple, virus del Nilo Occidental, virus de la gripe, adenovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la parotiditis, virus de la coriomeningitis linfocítica, arbovirus, parechovirus humano
Infecciones neonatales	Estreptococos del grupo B, bacilos entéricos gramnegativos, *L. monocytogenes, Enterococcus*	Virus herpes simple, adenovirus, citomegalovirus, virus de la rubéola, parechovirus humano

descartar una infección bacteriana o por el virus del herpes simple, así como su hospitalización para realizar las pruebas que descarten estos diagnósticos. Los recién nacidos con enfermedad grave, los lactantes y los niños con miocarditis o con enfermedades neurológicas preocupantes (por ejemplo, enfermedad neurológica y/o cardiopulmonar por enterovirus 71) pueden requerir medidas de soporte intensivo, como soporte cardiorrespiratorio y administración de hemoderivados. La milrinona se ha sugerido como un fármaco especialmente útil en caso de afectación cardiopulmonar grave por enterovirus 71. En recién nacidos con insuficiencia hepática o cardíaca progresiva se ha empleado el trasplante de ambos órganos.

Se ha indicado el uso de inmunoglobulina como tratamiento de infecciones enterovíricas, por dos razones principales: la respuesta inmunitaria humoral a los enterovirus es una defensa clave contra la infección, y la falta de anticuerpos neutralizantes representa un factor de riesgo para sufrir una infección sintomática. Los productos de inmunoglobulinas contienen anticuerpos neutralizantes frente a muchos de los serotipos circulantes habituales, aunque los títulos varían con el serotipo y en los diferentes productos. Se han comunicado casos aislados sin grupo control de utilización de inmunoglobulina intravenosa o de plasma materno obtenido durante la convalecencia para tratar a recién nacidos con enfermedad grave con resultados variables. El único ensayo controlado aleatorizado que se ha publicado fue demasiado pequeño para demostrar beneficios clínicos significativos, aunque los recién nacidos que recibieron inmunoglobulina con títulos neutralizantes altos contra sus propias cepas tuvieron períodos más breves de viremia y viruria. Se ha usado la inmunoglobulina intravenosa e intraventricular para tratar a pacientes hipogammaglobulinémicos con meningoencefalitis enterovírica crónica, así como por vía intravenosa en pacientes oncológicos que tenían infecciones graves, con éxito variable. La inmunoglobulina intravenosa y los corticoides se han usado en pacientes con enfermedad neurológica asociada tanto al enterovirus 71 como a otros; este uso combinado ha demostrado modificar el perfil de citocinas tras su administración en pacientes con encefalitis troncoencefálica por el enterovirus 71. En modelos animales se han obtenido resultados prometedores administrando títulos altos de inmunoglobulina frente al enterovirus 71 y actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos en regiones con enfermedad epidémica por este virus. También se está llevando a cabo el desarrollo de anticuerpos monoclonales contra el enterovirus 71. En un estudio retrospectivo se sugirió que el tratamiento de una supuesta miocarditis viral con inmunoglobulina se asociaba con una mejoría de la evolución, aunque en ese estudio no se hicieron diagnósticos virológicos. La evaluación de los corticoides, la ciclosporina y otros fármacos inmunosupresores en pacientes con miocarditis no ha proporcionado resultados concluyentes. Se han descrito casos aislados de tratamiento satisfactorio de la miocarditis enterovírica con interferón α, y el interferón β se asoció a la eliminación del virus y a una mejoría de la función cardíaca en pacientes con miocardiopatía crónica asociada con la persistencia del enterovirus o del genoma de adenovirus. La actividad del interferón α frente a enterovirus 71 se ha demostrado en modelos animales y en estudios in vitro, pero la potencia del interferón es variable.

Se están evaluando antivirales específicos que actúan sobre varias etapas clave del ciclo vital de los enterovirus, como la adhesión, la penetración, la decapsidación, la traducción, el procesamiento proteico, la actividad proteasa y la replicación. Los fármacos en desarrollo comprenden compuestos químicos con actividad farmacológica, ARN de interferencia pequeños y productos de sentido contrario de tipo ADN, análogos de nucleósidos purínicos, péptidos sintéticos, inhibidores enzimáticos de vías de transducción de señales, inductores de interferón y compuestos derivados de plantas. El pleconarilo inhibe la adhesión y decapsidación de picornavirus (enterovirus y rinovirus). El uso de este fármaco oral se ha asociado con una pequeña aceleración de la resolución de los síntomas en algunos ensayos clínicos con niños y adultos diagnosticados de meningitis por enterovirus, así como con una resolución clínica ligeramente más rápida de las infecciones del tracto respiratorio superior por picornavirus. La experiencia en estudios sin grupo control sugiere posibles beneficios terapéuticos en las infecciones de alto riesgo; sin embargo, se denegó la autorización para su utilización por la posibilidad de interacciones farmacológicas potenciales. Se está realizando un ensayo clínico aleatorizado en recién nacidos con hepatitis grave, coagulopatía y/o miocarditis, en el que se sugieren posibles beneficios virológicos y clínicos del tratamiento.

El diseño y la evaluación de posibles agentes terapéuticos frente al enterovirus 71 es una prioridad actual. De los fármacos disponibles hoy en día, la ribavirina y la lactoferrina han demostrado actividad in vitro y/o en modelos animales. Entre los retos que plantean el desarrollo de antivirales para enterovirus 71 están una actividad genotípica cruzada limitada de los compuestos candidatos y la elevada tasa de mutagenicidad que favorece la aparición de resistencias.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

En la gran mayoría de las infecciones por enterovirus, el pronóstico es excelente. La morbilidad y la mortalidad se relacionan sobre todo con miocarditis, síndromes neurológicos, infecciones neonatales graves e infecciones en huéspedes inmunodeprimidos.

PREVENCIÓN

La primera línea de defensa es la higiene, como el lavado de manos para prevenir la diseminación fecal-oral y respiratoria dentro de las familias, colegios e instituciones. Se debe evitar compartir utensilios y recipientes

booksmedicos.org

para beber, así como otros posibles fómites, y proceder a la desinfección de las superficies contaminadas. También es de suma utilidad evitar los entornos en los que hay probabilidades de exposición. La cloración adecuada del agua potable y de las piscinas puede ser esencial. Se ha demostrado que las técnicas de control de la infección, como el aislamiento por cohortes, son eficaces para limitar los brotes epidémicos en las guarderías. La administración profiláctica de inmunoglobulina o plasma de convaleciente se ha usado en algunas epidemias en guarderías. Las intervenciones simultáneas para controlar la infección dificultan la determinación de la eficacia de esas estrategias.

Las embarazadas a punto de dar a luz deben evitar el contacto con personas que tengan una posible infección enterovírica. Si una mujer gestante desarrolla un cuadro clínico atribuible a enterovirus, se aconseja no realizar un parto urgente, a menos que se tema un compromiso fetal o que no se pueda excluir una urgencia obstétrica. Por el contrario, puede ser ventajoso prolongar el embarazo y dar tiempo a que el feto adquiera de forma pasiva anticuerpos protectores de origen materno. No se han hecho pruebas sobre la administración profiláctica de inmunoglobulina a recién nacidos hijos de madres con infecciones enterovíricas.

La reposición de anticuerpos de mantenimiento con dosis altas de inmunoglobulina intravenosa en pacientes diagnosticados de hipogammaglobulinemia ha reducido la incidencia de meningoencefalitis enterovírica crónica, aunque ocurren infecciones esporádicas. En la actualidad no se dispone de vacunas para los enterovirus no-polio, pero se están investigando para los serotipos de mayor virulencia, como enterovirus 71, vacunas de virus inactivados, vacunas que contienen el gen de la proteína de la cápside VP1, ADN y vectores; vacunas peptídicas combinadas, vacunas de virus vivos atenuados, partículas seudovirales; lactancia enriquecida con proteínas de la cápside del enterovirus VP1 o lactoferrina y el uso de vectores virales recombinantes capaces de expresar interferón γ. Varias vacunas candidatas frente a enterovirus 71 han logrado conferir protección en modelos animales y en ensayos clínicos humanos. Entre los retos para el diseño de vacunas están la circulación de múltiples tipos de enterovirus 71, la deriva antigénica, la recombinación viral y la posible reactividad cruzada inmunológica con el tejido cerebral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **251**

Parvovirus

William C. Koch

Los parvovirus son virus monocatenarios de ADN de tamaño pequeño que infectan a varias especies animales, como mamíferos, aves e insectos. Como grupo, estos virus comprenden varios patógenos animales relevantes. Actualmente hay 4 tipos diferentes de parvovirus que infectan a los seres humanos: los dependovirus, también denominados virus asociados a adeno (AAV); el parvovirus B19 (B19); el bocavirus humano (HBoV) y el parvovirus 4. El B19 y el HBoV son los dos únicos parvovirus conocidos patógenos para los seres humanos. De ellos, el B19 es el mejor estudiado y el de mayor relevancia clínica de los parvovirus humanos, y es la causa del **eritema infeccioso o quinta enfermedad.** *El bocavirus humano se ha descrito recientemente y constituye uno de los patógenos humanos emergentes.*

ETIOLOGÍA

Los cuatro parvovirus humanos se diferencian lo suficiente entre sí como para representar 4 géneros distintos dentro de la familia Parvoviridae. El B19 es un miembro del género *Erythrovirus.* El virus se compone de una cápside proteica icosaédrica sin envoltura, que contiene un genoma de ADN monocatenario de alrededor de 5,5 kb de longitud. Este virus es relativamente resistente al calor y los disolventes. Desde el punto de vista antigénico, es distinto de otros parvovirus de mamíferos y existe un solo serotipo conocido. El genoma relativamente pequeño del parvovirus no codifica una ADN polimerasa, de modo que requieren factores de la célula huésped presentes en la fase S tardía o la coinfección con otro virus para replicar su ADN. El B19 se puede propagar eficazmente in vitro solo en células progenitoras eritropoyéticas CD36* derivadas de médula ósea humana, sangre del cordón umbilical o sangre periférica.

El HBoV es un miembro del género *Bocavirus* y fue aislado por primera vez de muestras nasofaríngeas de niños con infecciones respiratorias en el año 2005. Se identificó usando la amplificación aleatoria de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y mediante métodos de secuenciación diseñados específicamente para detectar secuencias virales previamente desconocidas. El análisis de las secuencias génicas demostró semejanzas entre los parvovirus bovino y canino, y por este motivo se denominó bocavirus humano. Más tarde se identificaron otros tres HBoV en muestras de heces que se denominaron HBoV tipos 2, 3 y 4, junto a la cepa respiratoria aislada inicialmente, el HBoV1. La estructura de la cápside del HBoV y el tamaño del genoma son similares a los del B19, pero la organización y la replicación genómica son diferentes (aunque no se ha caracterizado por completo hasta la fecha). El HBoV no puede propagarse en medios de cultivo celulares convencionales, pero ha crecido en sistemas de cultivo de células epiteliales de las vías respiratorias humanas seudoestratificadas.

Los AAV son miembros del género *Dependovirus* y fueron los primeros parvovirus en detectarse en los seres humanos. Inicialmente se consideraron contaminantes en preparados de adenovirus y de ahí su designación como «virus asociado a adenovirus». Más tarde se aislaron directamente de muestras tisulares humanas y actualmente se conocen varios serotipos de AAV que infectan a seres humanos. Su ciclo vital es exclusivo y puede adoptar dos vías: (1) una infección lítica con replicación del ADN viral y producción de nuevos virus, o (2) mediante integración viral en el ADN de la célula huésped. En presencia de un virus «colaborador», por lo general un adenovirus o un virus herpes, el AAV puede replicar su ADN, produce cápsides y libera nuevos viriones mediante lisis celular. En ausencia de infección de un virus colaborador, el genoma del AAV se integra en el ADN de la célula huésped. Esta característica ha suscitado interés por la posibilidad de que el AAV pueda convertirse en vector potencial para terapia génica. La infección por AAV en el ser humano es frecuente, si bien no hay ninguna asociación patológica conocida y tampoco hay pruebas de patogenicidad, por lo que en este capítulo no hablaremos más de este virus.

El parvovirus 4 se identificó por primera vez en 2005 a partir de la sangre de un adulto con un «síndrome viral agudo», drogadicto por vía parenteral y coinfectado con el virus de la hepatitis C. Posteriormente se ha aislado el virus en donantes de sangre y en plasma donado en varios países diferentes. Parece estar presente en aproximadamente el 3% de la sangre donada en Estados Unidos y en el 4% de las reservas de plasma. Hasta la fecha no se ha demostrado ninguna asociación patológica ni síntomas clínicos asociados a la infección por este virus. Todavía no se ha asignado al género parvovirus y puede que represente un género nuevo, una vez que se caracterice mejor su virología. Estamos a la espera de profundizar en el estudio de la epidemiología y la relevancia clínica de este virus, y se remite al lector a la bibliografía para profundizar en su conocimiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Parvovirus B19

Las infecciones por parvovirus B19 son frecuentes y de distribución mundial. Las infecciones con síntomas clínicos, como el exantema del eritema infeccioso y las crisis aplásicas transitorias, son más frecuentes en niños de edad escolar y el 70% de los casos ocurre a los 5-15 años de edad. Hay una incidencia máxima a finales del invierno y en primavera, aunque ocurren infecciones esporádicas durante todo el año. La seroprevalencia aumenta con la edad; un 40-60% de los adultos muestra datos de infección previa.

La transmisión del B19 se produce por vía respiratoria, supuestamente a través de la difusión de gotitas grandes, por diseminación vírica nasofaríngea. La tasa de transmisión es del 15-30% entre los contactos domésticos susceptibles; infecta a las madres con más frecuencia que a los padres. En los brotes epidémicos de eritema infeccioso en las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ayscue P, Van Haren K, Sheriff H, et al: Acute flaccid paralysis with anterior myelitis–California, June 2012-June 2014, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:903-906, 2014.

Cao RY, Han JF, Jiang T, et al: In vitro and in vivo characterization of a new enterovirus type 71-specific human intravenous immunoglobulin manufactured from selected plasma donors, *J Clin Virol* 51:246-249, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Clusters of acute respiratory illness associated with human enterovirus 68—Asia, Europe, and United States, 2008-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:1301-1304, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Severe hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6–Alabama, Connecticut, California, and Nevada, November 2011-February 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:213-214, 2012.

Chi CY, Khanh TH, Thoa LPK, et al: Milrinone therapy for enterovirus 71-induced pulmonary edema and/or neurogenic shock in children: a randomized controlled trial, *Crit Care Med* 41:1754-1760, 2013.

Felsenstein S, Yang S, Eubanks N, et al: Human parechovirus central nervous system infections in southern California children, *Pediatr Infect Dis J* 33:e87-e91, 2014.

Harvala H, Wolthers KC, Simmonds P: Parechoviruses in children: understanding a new infection, *Curr Opin Infect Dis* 23:224-230, 2010.

Lee TC, Guo HR, Su HJ, et al: Disease caused by enterovirus 71 infection, *Pediatr Infect Dis J* 28:904-910, 2009.

Li YP, Liang ZL, Gao Q, et al: Safety and immunogenicity of a novel human enterovirus 71 vaccine: a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase I clinical trial, *Vaccine* 30:3295-3303, 2012.

Lott JP, Liu K, Landry ML, et al: Atypical hand-foot-and-mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection, *J Am Acad Dermatol* 69:736-741, 2013.

McMinn PC: Recent advances in the molecular epidemiology and control of human enterovirus 71 infection, *Curr Opin Virol* 2:199-205, 2012.

Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, et al: Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71, *Lancet Neurol* 9:1097-1105, 2010.

Pastula DM, Aliabadi N, Haynes AK, et al: Acute neurologic illness of unknown etiology in children–Colorado, August-September 2014, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:901-902, 2014.

Ruan F, Yang T, Ma H, et al: Risk factors for hand, foot, and mouth disease and herpangina and the preventive effect of hand-washing, *Pediatrics* 127:e898-e904, 2011.

Selvarangan R, Nzabi M, Selvaraju SB, et al: Human parechovirus 3 causing sepsis-like illness in children from Midwestern United States, *Pediatr Infect Dis J* 30:238-242, 2011.

Sinclair C, Gaunt E, Simmonds P, et al: Atypical hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection, Edinburgh, United Kingdom, January to February 2014, *Euro Surveill* 19:20745, 2014.

Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, et al: Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71, *Lancet Infect Dis* 10:778-790, 2010.

Tebruegge M, Curtis N: Enterovirus infections in neonates, *Semin Fetal Neonatal Med* 14:222-227, 2009.

Zhu F, Xu W, Xia J, et al: Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China, *N Engl J Med* 370:818-828, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

escuelas de educación primaria, las tasas de ataque secundario varían entre el 10 y el 60%. También se producen brotes nosocomiales, con tasas de ataque secundario del 30% entre los trabajadores sanitarios susceptibles.

Aunque la diseminación respiratoria es el principal modo de transmisión, el B19 se puede transmitir a través de la sangre y hemoderivados, como se ha documentado en niños con hemofilia que recibían factor de coagulación de donantes múltiples. Dada la resistencia del virus a los disolventes, la transmisión por fómites puede ser significativa en el contexto de las guarderías y en otros grupos, pero todavía no se ha descrito.

Bocavirus humano

La mayoría de los estudios publicados han usado métodos moleculares para detectar el ADN del HBoV en secreciones respiratorias, muestras fecales, sangre y otros tejidos. Puede detectarse ADN del HBoV (HBoV1) en secreciones respiratorias de niños hospitalizados con infecciones agudas de las vías respiratorias bajas (IVRB). Su prevalencia es mayor en niños de menos de 2 años y parece asociarse a enfermedades respiratorias que cursan con sibilancias. Sin embargo, puede aislarse de secreciones respiratorias de niños asintomáticos y a menudo puede observarse como una coinfección con otros patógenos respiratorios comunes de niños de esta edad, como el virus sincitial respiratorio, el metapneumovirus humano y rinovirus. Esto ha generado cierta confusión sobre el cometido patogénico del HBoV en las IVRB agudas, incluyendo el dilema de su posible persistencia en las secreciones tiempo después de una infección subclínica o si requiere la presencia de un virus colaborador. Se han realizado pocos estudios serológicos y epidemiológicos en los que se sugiere que la infección es frecuente en niños menores de 5 años. Los estudios más recientes aportan pruebas de que el virus es patógeno, sobre todo en niños menores de 2 años con sibilancias e IVRB, ya que es probable que el HBoV sea el único virus aislado en dichos pacientes y es más probable que tenga una respuesta de anticuerpos aguda cuando se combina con pruebas de anticuerpos. Cuando se usa PCR cuantitativa, los títulos virales son mucho más elevados en los casos sintomáticos.

El ADN del HBoV (HBoV2, HBoV3 y HBoV4) se ha detectado también en muestras fecales en estudios procedentes de otros países, pero aún está por determinar su papel como etiología de la gastroenteritis viral.

PATOGENIA

Parvovirus B19

El principal objetivo de la infección por B19 es la línea celular eritroide, en concreto los precursores eritroides próximos a la fase de pronormoblasto. La infección vírica produce lisis celular, lo que conduce a una reducción progresiva de los precursores eritroides y a una parada transitoria de la eritropoyesis. Parece ser que el virus no tiene efectos sobre la línea de células mieloides. El tropismo por las células eritroides se relaciona con el antígeno del grupo sanguíneo P de los eritrocitos, que es el receptor celular primario para el virus y también puede encontrarse en células endoteliales, placentarias y del miocardio fetal. La trombocitopenia y la neutropenia son frecuentes, pero su patogenia se desconoce.

La infección experimental de voluntarios sanos con B19 produjo una enfermedad bifásica. Entre 7-11 días después de la inoculación, los sujetos presentaban viremia y excreción vírica nasofaríngea, con fiebre, malestar y rinorrea. Sus recuentos de reticulocitos descendieron hasta niveles indetectables, pero sólo se observó un descenso leve, sin relevancia clínica, de la concentración sérica de hemoglobina. Los síntomas se resolvieron y los niveles de hemoglobina en suero se normalizaron al aparecer los anticuerpos específicos. Varios sujetos presentaron un exantema asociado con artralgias 17-18 días después de la inoculación. Algunas manifestaciones de la infección por B19, tales como las crisis aplásicas transitorias, parecen ser un resultado directo de la infección vírica, mientras que otras, como el exantema y la artritis, parecen ser **fenómenos postinfecciosos** relacionados con la respuesta inmunitaria. La biopsia cutánea de pacientes con eritema infeccioso muestra edema de la epidermis y un infiltrado mononuclear perivascular, compatibles con un proceso inmunitario.

Las personas con **anemia hemolítica crónica** y recambio acelerado de los eritrocitos son muy susceptibles a las alteraciones leves de la eritropoyesis. La infección por B19 causa una detención transitoria de la producción de eritrocitos y una reducción brusca de la hemoglobina plasmática, que con frecuencia requiere transfusión. El recuento de reticulocitos desciende hasta niveles indetectables, lo que refleja la lisis de precursores eritroides infectados. La inmunidad humoral es crucial para controlar la infección. La inmunoglobulina M (IgM) específica aparece al cabo de 1-2 días, seguida por IgG anti-B19, que conduce al control de la infección, con restauración de la reticulocitosis y aumento de los niveles séricos de hemoglobina.

Las personas con **alteraciones de la inmunidad humoral** presentan un mayor riesgo de infección más grave o persistente por B19, que se suele manifestar como aplasia eritrocitaria crónica, aunque también se han descrito casos de neutropenia, trombocitopenia e insuficiencia medular. Los niños que reciben quimioterapia para tratar una leucemia u otros tipos de cáncer, los pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida (incluido el SIDA) y los receptores de trasplantes tienen un riesgo de infecciones crónicas por B19.

Las infecciones de los **fetos** y los **recién nacidos** son algo parecidas a las de los huéspedes inmunodeprimidos. El B19 se asocia con anasarca fetal no inmunitario y mortinatos en mujeres con primoinfección, pero no parece ser teratogénico. Como la mayoría de los parvovirus de mamíferos, el B19 puede cruzar la placenta y causar infección fetal durante la primoinfección materna. Los efectos citopáticos de los parvovirus se ven sobre todo en eritroblastos de la médula ósea y en focos de hematopoyesis extramedular en el hígado y el bazo. Es posible que la infección fetal ocurra ya a las 6 semanas de gestación, cuando los eritroblastos aparecen por primera vez en el hígado fetal; después del cuarto mes de gestación, la hematopoyesis cambia a la médula ósea. En algunos casos, la infección fetal causa una anemia fetal profunda, con la subsiguiente insuficiencia cardíaca de alto gasto (v. cap. 103). Aparece **hídrops (anasarca) fetal,** que se asocia con frecuencia a la muerte del feto. También puede existir un efecto directo del virus sobre el tejido miocárdico, que contribuye a la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la mayoría de las infecciones durante el embarazo culminan en un parto a término normal. Se ha publicado que algunos de esos lactantes asintomáticos tienen una infección posnatal crónica por B19, de significado desconocido.

Bocavirus humano

Hasta la fecha no se han caracterizado a fondo los mecanismos de replicación del HBoV ni su patogenia. El crecimiento del HBoV en cultivo tisular es difícil, si bien, como ya hemos señalado, se ha cultivado el virus en células epiteliales respiratorias primarias. Parece ser que el foco de replicación principal del virus es el aparato respiratorio, ya que es allí donde se ha detectado el virus con más frecuencia y con un número de copias más elevado. También se ha detectado el HBoV1 ocasionalmente en el suero, lo que sugiere el potencial de diseminación generalizada. También se ha detectado en las heces, pero el número de copias es sumamente bajo. Por el contrario, los tipos 2-4 del HBoV se encuentran predominantemente en las heces, pero se desconocen los tipos de células huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Parvovirus B19

Muchas infecciones son asintomáticas. Los niños infectados suelen presentar eritema infeccioso, y los adultos, en especial las mujeres, experimentan muchas veces una poliartropatía aguda, con o sin exantema.

Eritema infeccioso (quinta enfermedad)

La manifestación más frecuente de la infección por el parvovirus B19 es el eritema infeccioso, también denominado *quinta enfermedad.* Se trata de un proceso exantemático de la infancia benigno y autolimitado.

El período de incubación del eritema infeccioso es de 4-28 días (media de 16-17 días). La fase prodrómica es leve y consiste en febrícula en el 15-30% de los casos, cefalea y síntomas de infección leve de las vías respiratorias altas. El dato característico del eritema infeccioso es el exantema típico, que cursa en tres fases, aunque no siempre se pueden distinguir. La fase inicial se caracteriza por rubefacción facial eritematosa, con frecuencia descrita como un **aspecto de «mejillas abofeteadas»** (fig. 251-1). El exantema se extiende con rapidez o de

booksmedicos.org

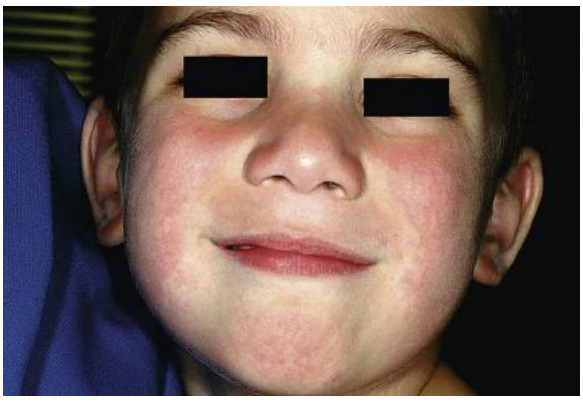

Figura 251-1 Eritema infeccioso. Eritema bilateral de las mejillas, que se asemeja a un aspecto de «mejillas abofeteadas». (*De Paller AS, Macini AJ:* Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, Elsevier Saunders, pág. 431.*)

Figura 251-2 Eritema infeccioso. Eritema reticulado en la extremidad superior en un paciente con eritema infeccioso. (*De Paller AS, Macini AJ:* Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, Elsevier Saunders, pág. 431.*)

forma simultánea al tronco y a la zona proximal de las extremidades como un eritema macular difuso en la segunda fase. El aclaramiento central de las lesiones maculares ocurre pronto y da al exantema un **aspecto reticulado, en encaje** (fig. 251-2). Se respetan las palmas y las plantas, y tiende a ser más notable en las superficies de extensión. Los niños afectados permanecen sin fiebre y no tienen aspecto de enfermos; algunos de ellos tienen petequias. Los niños mayores y los adultos suelen referir un prurito leve. El exantema se resuelve de forma espontánea, sin descamación, pero tiende a desaparecer y reaparecer durante 1-3 semanas. Puede recidivar con la exposición a la luz solar, el calor, el ejercicio y el estrés. También se describen adenopatías y exantemas vesiculares, purpúricos o papulosos atípicos.

Artropatía

La artritis y la artralgia pueden aparecer de forma aislada o asociadas a otras manifestaciones. Los síntomas articulares son mucho más frecuentes en adultos y adolescentes mayores infectados por B19. Afecta a las mujeres con más frecuencia que a los varones. En una gran epidemia de quinta enfermedad, el 60% de los adultos y el 80% de las mujeres adultas refirieron síntomas articulares. Dichos síntomas oscilan desde poliartralgias difusas con rigidez matinal hasta la artritis franca. Las articulaciones más afectadas son las manos, muñecas, rodillas y tobillos, pero se ha descrito la afectación de casi cualquier articulación. Los síntomas articulares tienen un carácter autolimitado y, en la mayoría de los pacientes, se resuelven antes de 2-4 semanas. Algunos enfermos pueden exhibir un curso prolongado, de muchos meses, lo que sugiere una artritis reumatoide. En algunos de ellos se ha descrito la positividad transitoria del factor reumatoide, pero sin destrucción articular.

Crisis aplásica transitoria

La parada transitoria de la eritropoyesis y la reticulocitopenia absoluta debidas a la infección por B19 causan un descenso súbito de la hemoglobina plasmática en las personas con enfermedades hemolíticas crónicas. Esta aplasia eritrocitaria o las crisis aplásicas transitorias inducidas por el B19 ocurren en pacientes con todos los tipos de hemólisis crónica y/o con un recambio eritrocitario rápido, como en la drepanocitosis, la talasemia, la esferocitosis hereditaria y la deficiencia de piruvato cinasa. En contraste con los niños diagnosticados sólo de eritema infeccioso, los pacientes con crisis aplásicas tienen aspecto de enfermedad, con fiebre, malestar general y letargo, y muestran signos y síntomas de anemia profunda, como palidez, taquicardia y taquipnea. Pocas veces existe exantema. El período de incubación de la crisis aplásica transitoria es más breve que el del eritema infeccioso, porque la crisis coincide con la viremia. Los niños con drepanocitosis también pueden tener crisis dolorosas simultáneas por oclusión vascular, lo que confunde aún más la presentación clínica.

Personas inmunodeprimidas

Los pacientes con alteraciones de la inmunidad humoral presentan un riesgo de sufrir infecciones crónicas por parvovirus B19. La anemia crónica es la manifestación más frecuente, acompañada a veces de neutropenia, trombocitopenia o mielosupresión completa. Se observan infecciones crónicas en personas que reciben quimioterapia oncológica, en pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor para trasplantes y en personas con inmunodeficiencias congénitas, SIDA y defectos funcionales de la producción de IgG, incapaces de generar anticuerpos neutralizantes.

Infección fetal

La primoinfección materna se asocia con hídrops fetal no inmunitario y muerte fetal intrauterina; el riesgo de muerte fetal después de la infección se estima en menos del 5%. El mecanismo de la enfermedad fetal parece ser una aplasia eritrocitaria inducida por el virus, en un período durante el que la fracción eritroide fetal se está expandiendo con rapidez. Esta situación provoca anemia intensa, insuficiencia cardíaca de alto gasto e hídrops fetal. Se ha detectado ADN vírico en abortos infectados. El segundo trimestre parece ser el período más sensible, pero se han descrito muertes fetales en todas las fases de la gestación. Si se sospecha la infección materna por B19, la ecografía fetal y la medición de la velocidad máxima del flujo sistólico de la arteria cerebral media son procedimientos sensibles e incruentos para diagnosticar la anemia y el hídrops fetales. La mayoría de los lactantes con infección intrauterina nacen a término con normalidad, incluso algunos de los que mostraban signos ecográficos de hídrops. Algunos de estos lactantes pueden adquirir una infección posnatal crónica o persistente por B19 de significado clínico desconocido. En unos pocos casos se ha descrito una anemia congénita asociada con infección intrauterina por B19, a veces después del cuadro de hídrops intrauterino. Este proceso puede simular otras formas de anemia hipoplásica congénita (p. ej., síndrome de Blackfan-Diamond). La infección fetal por B19 no se ha relacionado con otros defectos congénitos, pero sí con algunas lesiones óseas. El B19 sólo es una de las muchas causas de hídrops fetal (v. cap. 103.2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Miocarditis

La infección por B19 se ha asociado con casos de miocarditis en fetos, lactantes, niños y algunos adultos. El diagnóstico se ha basado con frecuencia en hallazgos sugestivos de infección por B19 simultánea, pero en muchos casos se ha demostrado la presencia de ADN de B19 en el tejido cardíaco. Se sabe que las células miocárdicas fetales expresan el receptor para el virus B19 (antígeno P), por lo que la miocarditis asociada con el virus es plausible. En los pocos casos en los que se comunicó la histología, se describió un infiltrado de predominio linfocítico. La evolución es variable, desde la recuperación completa hasta la miocardiopatía crónica y la parada cardíaca mortal. Aunque la miocarditis relacionada con el B19 parece ser poco frecuente, es posible que existan datos suficientes para considerar al B19 como una causa potencial de miocarditis linfocítica, sobre todo en lactantes y en personas inmunodeprimidas.

Otras manifestaciones cutáneas

Se han descrito varias erupciones cutáneas atípicas asociadas con la infección por B19. La mayoría de ellas son de naturaleza petequial o purpúrica, y con frecuencia se encuentran signos de vasculitis en los casos en los que se han realizado biopsias. Entre estos exantemas, el **síndrome papuloso-purpúrico en «guantes y calcetines» (SPPGC)** parece bien establecido en la bibliografía dermatológica como claramente asociado con la infección por B19 (fig. 251-3). El SPPGC se caracteriza por fiebre, prurito y edema-eritema dolorosos en las zonas distales de las extremidades, con una distribución definida en «guantes y calcetines», tras lo cual aparecen petequias acras y lesiones orales. El síndrome es autolimitado y se resuelve en pocas semanas. El SPPGC se describió en un principio en adultos jóvenes, aunque más tarde se han publicado algunos casos en niños. En los casos relacionados con infección por B19, la erupción se acompaña de pruebas serológicas de infección aguda.

Figura 251-3 Fotografías que muestran el exantema petequial en las extremidades (A) notablemente delimitado en los tobillos (B) en un niño de 6 años. (*De Parez N, Dehee A, Michel Y y cols: Papular-purpuric gloves and socks syndrome associated with B19V infection in a 6-year-old child.* J Clin Virol *44:167-169, 2009, fig. 1.*)

Bocavirus humano

Se han publicado varios estudios en los que se menciona una asociación entre la infección de las vías respiratorias y la infección por el HBoV demostrada mediante PCR de secreciones respiratorias, y sobre todo de secreciones nasofaríngeas. Las manifestaciones clínicas en dichos estudios han oscilado desde síntomas respiratorios leves hasta neumonía. Sin embargo, el papel del HBoV1 como patógeno se ha visto dificultado por la detección del virus en niños asintomáticos y por la frecuente detección de otros virus respiratorios en las mismas muestras. No obstante, los estudios en los que se ha incluido alguna combinación de PCR cuantitativa, PCR sérica y serología han sido mucho más convincentes sobre el papel del HBoV1 como patógeno humano. El uso de la PCR cuantitativa también parece que permite distinguir entre la infección por el HBoV1 (y sibilancias) y una propagación viral prolongada, ya que los pacientes con títulos virales más altos parecen tener más probabilidades de manifestar síntomas, de presentar viremia y de poder aislar el HBoV1 sin otros virus.

Se ha detectado ADN del HBoV2 en las heces del 3-25% de los niños con gastroenteritis, aunque a menudo con otros virus entéricos. También se ha detectado ADN de los HBoV de tipo 2, 3 y 4 en las heces de individuos sanos asintomáticos. Hasta la fecha, hay pocos datos que relacionen los HBoV2, HBoV3 o HBoV4 con la gastroenteritis u otras afecciones clínicas. Se necesitan más estudios para determinar si los HBoV se asocian a algunos casos de gastroenteritis infantil.

DIAGNÓSTICO

Infección por parvovirus B19

El diagnóstico de eritema infeccioso se suele basar en la presentación clínica del exantema típico y en pocas ocasiones requiere confirmación virológica. De modo similar, el diagnóstico de una crisis aplásica transitoria típica en un niño con drepanocitosis suele establecerse en función de la clínica, sin confirmación virológica específica.

Existen pruebas serológicas para diagnosticar la infección por B19. Las IgM específicas contra el B19 aparecen con rapidez tras la infección y persisten durante 6-8 semanas. Las IgG anti-B19 son útiles como marcadores de infección pasada o de inmunidad, mientras que la IgM anti-B19 es el mejor marcador de infección reciente/aguda en una sola muestra plasmática; la seroconversión de los anticuerpos IgG anti-B19 en muestras de suero pareadas se puede usar también para confirmar la infección reciente. La demostración de IgG anti-B19 en ausencia de IgM, incluso aunque el título sea alto, no es diagnóstica de infección reciente.

El diagnóstico serológico no es fiable en pacientes inmunodeprimidos, y en ellos hay que usar procedimientos para detectar el ADN vírico. Dado que el virus no puede aislarse en cultivo celular estándar, el diagnóstico requiere métodos para detectar las partículas o el ADN del virus, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la hibridación con ácido nucleico. Estas pruebas no están disponibles de forma generalizada fuera de los centros de investigación o de los laboratorios de referencia. El diagnóstico prenatal de hídrops fetal inducido por B19 se puede realizar mediante detección de ADN vírico en la sangre fetal o en el líquido amniótico por dichos métodos.

Infecciones por bocavirus humano

Las infecciones por el HBoV1 no pueden distinguirse de otras infecciones respiratorias virales solamente por la clínica. El ADN del HBoV puede detectarse mediante métodos de PCR y actualmente están incluidos en varios análisis de PCR de múltiples virus respiratorios disponibles en el mercado. Como ya hemos señalado, la PCR cuantitativa resulta de gran ayuda para distinguir entre una infección aguda de la propagación viral persistente, ya que un número de copias mayor (>10(4) genomas de HBoV1/ml) guarda relación con la enfermedad aguda, si bien dicha prueba no está disponible en todos los laboratorios. Asimismo, se han diseñado métodos serológicos para detectar anticuerpos IgM e IgG

booksmedicos.org

específicos, pero su disponibilidad tampoco está generalizada y existen problemas de reactividad cruzada entre anticuerpos frente a los diversos tipos de HBoV. El método más fiable para diagnosticar una infección por HBoV1 sería la detección del ADN viral en el suero mediante PCR y en muestras respiratorias mediante PCR cuantitativa, con la detección simultánea de IgM o una respuesta de IgG diagnóstica en muestras apareadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Parvovirus B19

El exantema del eritema infeccioso se debe diferenciar del de la rubéola, el sarampión, las infecciones enterovíricas y las reacciones a fármacos. La aparición de exantema y artritis en niños mayores debe hacer que se considere el diagnóstico de artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad del suero y otros trastornos del tejido conjuntivo.

Bocavirus humano

Las enfermedades respiratorias y las sibilancias ocasionadas por el HBoV1 no pueden distinguirse clínicamente de otras infecciones respiratorias virales frecuentes, en especial del virus sincitial respiratorio, el metapneumovirus humano, el rinovirus, el enterovirus 68 y el virus parainfluenzae. La infección por el HBoV1 parece ser prácticamente indistinguible de la infección por el virus sincitial respiratorio y el metapneumovirus, ya que los síntomas clínicos y los intervalos de edad suelen solaparse.

TRATAMIENTO

Parvovirus B19

No existe un tratamiento antiviral específico para el B19. Se ha usado con algún éxito la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) comercializada para tratar los episodios de anemia e insuficiencia de la médula ósea relacionados con el B19 en niños inmunodeprimidos. La administración de anticuerpos específicos puede facilitar la eliminación del virus; sin embargo, no siempre son necesarios, puesto que la interrupción de la quimioterapia citotóxica, con la restauración posterior de la función inmunitaria suele ser suficiente. Cuando no se considera probable una mejoría del estado inmunitario, como ocurre en pacientes con SIDA, la administración de IGIV puede proporcionar sólo una remisión temporal y en ocasiones requiere reinfusiones periódicas. En pacientes con SIDA, se han descrito casos de eliminación de la infección por B19 después de iniciar un tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) sin el uso de IGIV.

No se han publicado estudios con grupo control respecto a la posología de IGIV en la aplasia eritrocitaria inducida por B19. Las dosis con las que se observaron buenos resultados en un número limitado de casos son de 200 mg/kg/día durante 5-10 días o 1 g/kg/día durante 3 días. La IGIV no debería utilizarse para tratar la artropatía inducida por B19.

Se han tratado con éxito fetos infectados por B19 con anemia e hídrops mediante transfusiones intrauterinas de hematíes, aunque esta medida conlleva riesgos significativos. Una vez diagnosticado el hídrops fetal, con independencia de la causa sospechada, debe derivarse a la madre a un centro de tratamiento fetal para realizar más evaluaciones, a causa del elevado riesgo de complicaciones graves (v. cap. 103.2).

Bocavirus humano

No existe ningún tratamiento antiviral específico disponible. Se recomienda el tratamiento sintomático de las IVRA y de la neumonía en función de la gravedad de la clínica. En los niños con enfermedades sibilantes causadas específicamente por la infección por el HBoV1, no hay datos que respalden la respuesta al tratamiento broncodilatador.

COMPLICACIONES

Parvovirus B19

El eritema infeccioso se suele acompañar de artralgias o artritis en adolescentes y adultos, que pueden persistir después de la resolución del exantema. El B19 puede causar púrpura trombocitopénica. La afectación neurológica, incluida la presencia de meningitis aséptica, encefalitis y neuropatía periférica, se ha descrito en personas sanas e inmunodeprimidas. En niños con drepanocitosis puede incrementarse la incidencia de ictus tras las crisis aplásicas transitorias inducidas por B19. El B19 también provoca un síndrome hemofagocítico asociado con la infección, por lo general en pacientes inmunodeprimidos.

Bocavirus B19

No hay estudios sobre complicaciones de la infección por HBoV1. La neumonía y las sibilancias de origen viral pueden complicarse con hipoxia e infecciones bacterianas secundarias.

PREVENCIÓN

Parvovirus B19

No es probable que los niños con eritema infeccioso contagien la infección en el momento de la presentación, ya que el exantema y la artropatía son fenómenos inmunitarios postinfecciosos. El aislamiento y la exclusión de la escuela o de la guardería son medidas innecesarias e ineficaces después del diagnóstico.

Los niños con aplasia eritrocitaria inducida por el B19, incluidas las crisis aplásicas transitorias, son contagiosos al principio y muestran una viremia más intensa. La mayoría de estos niños requieren transfusiones y cuidados de soporte hasta que se estabiliza su situación hematológica. Es necesario su aislamiento en el hospital para evitar el contagio de pacientes susceptibles y del personal. El aislamiento debe continuar durante al menos 1 semana y hasta la desaparición de la fiebre, y estos pacientes no deben ser cuidados por mujeres embarazadas. La exclusión de las embarazadas de lugares de trabajo en los que puedan entrar en contacto con niños con eritema infeccioso (p. ej., los colegios de enseñanza primaria y secundaria) no se recomienda como política general, ya que no es probable que esto reduzca el riesgo. No existen datos que apoyen la administración de IGIV como profilaxis postexposición en embarazadas o en niños inmunodeprimidos. En la actualidad, no se dispone de vacuna, aunque este tema está investigándose.

Bocavirus humano

No hay estudios sobre la prevención de la transmisión de esta infección. En el contexto hospitalario deben observarse las precauciones estándar para limitar la prevención del virus. Como el HBoV1 causa infecciones respiratorias y puede detectarse en las secreciones respiratorias, a veces en títulos sumamente altos, deben considerarse las medidas para limitar el contacto con las secreciones respiratorias, como el aislamiento de contacto y de las gotas respiratorias en los niños pequeños con muchos síntomas. No existe ninguna vacuna y tampoco se han mencionado otras medidas preventivas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **252**

Virus del herpes simple

Lawrence R. Stanberry

Existen dos tipos de virus del herpes simple (VHS) íntimamente relacionados, el VHS tipo 1 (VHS-1) y el VHS-2, que causan varias enfermedades, dependiendo de la localización anatómica donde se inicie la infección, el estado inmunitario del huésped y de si se trata de una primoinfección o de una recidiva. Las infecciones habituales afectan a la piel, el ojo, la cavidad oral y el aparato genital. Las infecciones tienden a ser leves y autolimitadas, excepto en los pacientes inmunodeprimidos y en los recién nacidos, en quienes la infección puede ser grave y potencialmente mortal.

La **primoinfección** se produce en las personas que no han tenido una infección previa por el VHS-1 ni por el VHS-2. Dado que estas personas son seronegativas para el VHS y que no tienen inmunidad preexistente contra el virus, las primoinfecciones suelen ser graves. La **primoinfección no primaria** se produce en personas que ya pasaron una infección

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Brown KE: The expanding range of parvoviruses which infect humans, *Rev Med Virol* 20:231-244, 2010.

Cantey JB, Pritchard MA, Sanchez PJ: Bone lesions in an infant with congenital parvovirus B19 infection, *Pediatrics* 131:e1659-e1663, 2013.

Christensen A, Nordbo SA, Krokstad S, et al: Human bocavirus in children: mono-detection, high viral load and viraemia are associated with respiratory tract infection, *J Clin Virol* 49:158-162, 2010.

Douvoyiannis M, Litman N, Goldman DL: Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection, *Clin Infect Dis* 48:1713-1723, 2009.

Khan J: Human bocavirus: clinical significance and implications, *Curr Opin Pediatr* 20:62-66, 2008.

Lackner H, Sovinz P, Benesch M, et al: The spectrum of parvovirus B19 infection in a pediatric hemato-oncologic ward, *Pediatr Infect Dis J* 30:440-442, 2011.

Messina MF, Ruggeri C, Rosana M, et al: Purpuric gloves and socks syndrome caused by parvovirus B19 infection, *Pediatr Infect Dis J* 22:755-756, 2003.

Parez N, Dehee A, Michel Y, et al: Papular-purpuric gloves and socks syndrome associated with B19V infection in a 6-year-old child, *J Clin Virol* 44:167-169, 2009.

Peltola V, Soderlund-Venermo M, Jartti T: Human bocavirus infections, *Pediatr Infect Dis J* 32:178-179, 2013.

Ramirez MM, Mastrobattista JM: Diagnosis and management of human parvovirus B19 infection, *Clin Perinatol* 32:697-704, 2005.

Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, et al: Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease, *Blood* 103:422-427, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por uno de los VHS (p. ej., el VHS-1) y que se infectan por vez primera por el otro tipo de VHS (en este caso, el VHS-2). Como la inmunidad frente a un tipo de VHS proporciona cierta protección cruzada contra la enfermedad causada por el otro tipo de VHS, las primoinfecciones no primarias tienden a ser menos graves que las auténticas infecciones primarias. Durante las primoinfecciones primaria y no primaria, el VHS establece una infección latente en las neuronas de los ganglios sensitivos regionales. El virus se mantiene en este estado de latencia durante toda la vida del huésped, pero se puede reactivar de forma periódica y provocar una **infección recidivante.** Las infecciones recidivantes sintomáticas tienden a ser menos graves y de menor duración que las primoinfecciones. Las infecciones recidivantes asintomáticas son muy frecuentes y no provocan molestias físicas, aunque los pacientes que las padecen son contagiosos y pueden transmitir el virus a personas susceptibles. Se puede producir una reinfección con una nueva cepa de VHS-1 o VHS-2 en una localización anatómica infectada previamente (p. ej., el aparato genital), pero es relativamente infrecuente, lo que sugiere que la inmunidad del huésped (tal vez la inmunidad local específica de cada localización) debida a la infección inicial protege contra la reinfección exógena. Esta observación sugiere que podrían desarrollarse vacunas eficaces contra el VHS.

ETIOLOGÍA

El VHS contiene un genoma de ADN bicatenario de alrededor de 152 kb que codifica al menos 84 proteínas. El ADN se encuentra en el interior de una cápside icosadeltahédrica, que está rodeada por una cubierta externa compuesta por una bicapa lipídica, que contiene al menos 12 glucoproteínas virales. Estas glucoproteínas son las principales dianas de la inmunidad humoral, mientras que otras proteínas no estructurales son dianas destacadas de la inmunidad celular. Dos proteínas codificadas, la ADN polimerasa y la timidina cinasa, son dianas de los fármacos antivirales. El VHS-1 y el VHS-2 tienen una composición genética parecida, con una amplia homología del ADN y las proteínas. Una diferencia significativa entre ambos virus radica en los genes de la glucoproteína G, que se han utilizado para desarrollar una nueva generación de pruebas serológicas comerciales precisas y específicas de tipo, que pueden emplearse para discriminar si un paciente se ha infectado por el VHS-1, el VHS-2 o ambos.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por VHS son ubicuas y no existen variaciones estacionales en cuanto al riesgo de infección. El único huésped natural es el ser humano, y el modo de transmisión es el contacto directo entre superficies mucocutáneas. No se han documentado transmisiones accidentales a partir de objetos inanimados, como asientos de retretes.

Todas las personas infectadas albergan una infección latente y desarrollan infecciones recidivantes, que pueden ser sintomáticas o pasar desapercibidas, y presentan una contagiosidad periódica. Esto ayuda a explicar la amplia prevalencia del VHS.

El VHS-1 y el VHS-2 tienen la misma capacidad de provocar una infección inicial en cualquier localización anatómica, pero difieren en su capacidad de causar infecciones recidivantes. El VHS-1 tiene una mayor propensión a causar infecciones recidivantes orales, mientras que en el VHS-2 se trata de infecciones genitales. Por este motivo, la infección por VHS-1 suele deberse al contacto con secreciones orales contaminadas, mientras que la debida al VHS-2 suele estar causada por contacto anogenital.

Las tasas de seroprevalencia de VHS son mayores en los países en vías de desarrollo y en los grupos socioeconómicos más desfavorecidos, aunque en las naciones desarrolladas se observan tasas elevadas de infecciones por VHS-1 y VHS-2, al igual que en personas de los estratos socioeconómicos más favorecidos. Las infecciones incidentales por VHS-1 son más frecuentes durante la infancia y la adolescencia, pero también se encuentran en etapas posteriores de la vida. Los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) estadounidense, realizada entre 1999 y 2004, mostraron un incremento uniforme de la prevalencia del VHS-1 con la edad, que aumentó del 39% en adolescentes de 14-19 años al 65% en personas mayores de 40-49 años. La seroprevalencia de VHS-1 no se vio influida por el sexo, pero la tasa era mayor en americanos de origen mexicano (80,8%) seguida por afroamericanos no hispanos (68,3%) y blancos no hispanos (50,1%). En la encuesta NHANES llevada a cabo entre 2005 y 2008 se observó una prevalencia global de VHS-2 del 16,2%, con un aumento continuo con la edad desde el 1,4% a los 14-19 años hasta el 26,1% en el grupo de 40-49 años. La tasa era mayor en las mujeres que en los varones (20,9 y 11,5%, respectivamente) y variaba en función de la raza y del grupo étnico, con una seroprevalencia global del 39,2% en afroamericanos, un 10,1% en estadounidenses de origen mexicano y un 12,3% en personas de raza blanca. Los factores modificables que predecían una seropositividad para el VHS-2 eran un menor nivel educativo, la pobreza, el consumo de cocaína y un mayor número de parejas sexuales a lo largo de la vida. Diferentes estudios hallaron que tan sólo un 10-20% de las personas seropositivas para el VHS-2 refería antecedentes de herpes genital, lo que pone de relieve la naturaleza asintomática de la mayoría de las infecciones por VHS.

En un estudio longitudinal realizado durante tres años en mujeres adolescentes (12-15 años) del Medio Oeste de EE.UU., se encontró que el 44% eran seropositivas para el VHS-1, y el 7% para el VHS-2 al comenzar el estudio. Al final de éste, el 49% eran seropositivas para el VHS-1 y el 14% para el VHS-2. Las tasas de ataque, basadas en el número de casos por 100 personas-años, fueron de 3,2 para la infección por el VHS-1 entre todas las participantes y de 4,4 para las que referían tener relaciones sexuales. Este estudio indica que las mujeres jóvenes con actividad sexual tienen una tasa de ataque elevada de herpes genital y sugiere que esta forma de herpes debería tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de cualquier mujer joven que refiera síntomas genitourinarios recidivantes. En este estudio, las participantes que ya tenían anticuerpos contra el VHS-1 mostraban una tasa de ataque significativamente menor para la infección por VHS-2, y las que se infectaban tenían menos probabilidad de sufrir una enfermedad sintomática que las que comenzaron el estudio con seronegatividad para el VHS. La infección previa por VHS-1 parece proporcionar a las mujeres adolescentes cierta protección frente a la infección con el VHS-2 y, si se infectan por el VHS-2, la inmunidad previa para el VHS-1 parece proteger frente al desarrollo de un herpes genital sintomático.

El **herpes neonatal** es una infección infrecuente, pero potencialmente mortal del feto o, sobre todo, del recién nacido. No es una enfermedad de declaración obligatoria en la mayoría de los estados de EE.UU., por lo que no existen datos epidemiológicos fiables acerca de su frecuencia en la población general. En el condado de King (Washington), la incidencia estimada de herpes neonatal fue de 2,6 casos por cada 100.000 nacidos vivos a finales de la década de 1960, de 11,9 casos de 1978 a 1981 y de 31 casos de 1982 a 1999. Este aumento de los casos de herpes neonatal es comparable al incremento de casos de herpes genital. La tasa estimada de herpes neonatal es de 1 por cada 3.000-5.000 nacidos vivos, una cifra superior a las infecciones de transmisión sexual de declaración obligatoria adquiridas en el período perinatal, como la sífilis congénita o la conjuntivitis gonocócica. Más del 90% de los casos se debe a una transmisión maternofetal. El riesgo de transmisión es máximo durante una primoinfección primaria o no primaria (30-50%) y es mucho menor cuando la exposición se produce durante una infección recidivante (menos del 2%). El tratamiento de supresión viral del VHS no elimina de forma consistente la posibilidad de infección neonatal. Los lactantes nacidos de madres infectadas tanto con el VIH como con el VHS-2 también tienen un mayor riesgo de adquirir el VIH en comparación con los nacidos de madres positivas para el VIH que no están infectadas con el VHS-2. Se estima que alrededor del 25% de las mujeres embarazadas están infectadas con el VHS-2 y alrededor del 2% de las gestantes adquieren la infección por el VHS-2 durante el embarazo.

El VHS es una causa destacada de encefalitis mortal esporádica en niños y adultos. En EE.UU. se estima que se producen 1.250 casos anuales de encefalitis por VHS.

PATOGENIA

En los huéspedes inmunocompetentes, la patogenia de la infección por VHS supone una replicación viral en la piel y las mucosas, seguida de la replicación y diseminación en el tejido neural. La infección vírica suele empezar en una **puerta de entrada** cutánea, como la cavidad oral, la mucosa genital, la conjuntiva ocular o en soluciones de continuidad de

booksmedicos.org

los epitelios queratinizados. El virus se replica a nivel local, lo que causa la muerte celular y a veces produce unas respuestas inflamatorias sintomáticas que facilitan el desarrollo de las vesículas y úlceras herpéticas características. El virus también penetra en las terminaciones nerviosas y se disemina más allá de la puerta de entrada, hasta los ganglios sensitivos por transporte intraneuronal. El virus se replica en algunas neuronas sensitivas y los viriones de la progenie se envían por mecanismos de transporte intraneuronal de vuelta a la periferia, donde se liberan a partir de las terminaciones nerviosas y se replican aún más en la piel o en las superficies mucosas. El movimiento del virus a través de este arco neural es la principal causa del desarrollo de las lesiones herpéticas características, aunque la mayoría de las infecciones por VHS no alcanza el umbral necesario para provocar una enfermedad reconocible desde el punto de vista clínico. Aunque muchas neuronas sensitivas se infectan de un modo productivo durante la infección inicial, en algunas neuronas infectadas no se produce inicialmente una replicación viral. En estas neuronas, el virus establece una **infección latente,** trastorno en el que el genoma viral persiste en el núcleo neuronal en un estado casi de inactividad metabólica. De forma intermitente durante la vida del huésped, se pueden producir cambios indefinidos en las neuronas con infección latente, lo que inicia la replicación del virus. Esto sucede a pesar de que el huésped haya establecido varias respuestas humorales y celulares que permitieron un control satisfactorio de la infección inicial. Cuando se reactiva la neurona latente, los virus de la progenie se producen y se transportan por las fibras nerviosas de vuelta a los sitios cutáneos en zonas vecinas a la infección inicial, donde tiene lugar una replicación adicional y se producen infecciones recidivantes. Éstas pueden ser sintomáticas (con lesiones herpéticas típicas o atípicas) o asintomáticas. En cualquier caso, el virus se libera en el sitio donde se produce la replicación cutánea y puede transmitirse a las personas susceptibles que entran en contacto con la localización o las secreciones contaminadas. La latencia y la reactivación son mecanismos por los que el virus se mantiene satisfactoriamente en la población humana.

La **viremia,** o diseminación hematógena del virus, no parece tener un papel destacado en las infecciones por VHS en los huéspedes inmunocompetentes, pero puede producirse en recién nacidos, en personas con eczema y en niños con malnutrición grave. También se observa en pacientes con depresión o defecto de la inmunidad celular, como en la infección por el VIH o en algunos tratamientos inmunosupresores. La viremia puede causar una diseminación del virus a órganos viscerales, como el hígado y las suprarrenales. La diseminación hematógena del virus al sistema nervioso central parece suceder sólo en recién nacidos.

La patogenia de la infección por VHS en recién nacidos se complica por su relativa inmadurez inmunológica. La fuente del virus en las infecciones neonatales suele ser la madre, aunque no de forma exclusiva. La transmisión suele producirse durante el parto, aunque se ha documentado que se produce incluso en partos por cesárea con membranas intactas. Las puertas de entrada más habituales son la conjuntiva, el epitelio de la mucosa nasal y oral, así como las soluciones de continuidad y abrasiones de la piel que se producen por el uso de electrodos de cuero cabelludo o por partos con fórceps. La instauración precoz de tratamiento antiviral puede limitar la replicación del virus al sitio de inoculación (piel, ojo o boca), aunque el virus también puede extenderse desde la nariz a las vías respiratorias y provocar neumonía, desplazarse por transporte intraneuronal al sistema nervioso central y originar encefalitis, o diseminarse por vía hematógena a los órganos viscerales y al cerebro. Los factores que pueden influir en la infección neonatal por VHS son el tipo de virus, la puerta de entrada, el inóculo de virus al que se expone el niño, la edad gestacional y la presencia de anticuerpos derivados de la madre específicos contra el virus que provoca la infección. La infección latente se establece durante la infección neonatal, y los supervivientes pueden presentar infecciones cutáneas y neurales recidivantes. La infección persistente del sistema nervioso central puede influir en el desarrollo neurológico del lactante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características distintivas de las infecciones habituales por VHS son las vesículas y úlceras cutáneas superficiales. Las infecciones clásicas se presentan con vesículas pequeñas, de 2-4 mm, que pueden estar rodeadas por una base eritematosa. Pueden persistir durante unos días antes de evolucionar a unas úlceras superficiales mínimamente eritematosas. La fase vesiculosa tiende a persistir más tiempo si están afectados los epitelios queratinizados, y es breve (a veces fugaz) cuando la infección se localiza en mucosas húmedas. Dado que las infecciones por el VHS son habituales y que su historia natural está influida por muchos factores, como la puerta de entrada, el estado inmunitario del huésped y de si se trata de una infección inicial o recidivante, las manifestaciones típicas pocas veces son habituales. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o no se identifican, y es frecuente que existan presentaciones no clásicas, como pequeñas fisuras cutáneas y pequeñas lesiones eritematosas sin vesículas.

Infecciones orofaríngeas agudas

La gingivoestomatitis herpética suele afectar sobre todo a niños de 6 meses a 5 años, pero puede abarcar todo el rango de edades. Es un trastorno sumamente doloroso, con un inicio súbito de dolor bucal, babeo, rechazo de la comida y la bebida, y fiebre de hasta 40-40,6 °C. Las encías presentan una intensa tumefacción y pueden aparecer vesículas en toda la cavidad oral (encías, labios, lengua, paladar, amígdalas y faringe) y la piel perioral (fig. 252-1). Las vesículas pueden presentar una distribución más extensa de lo que suele verse en la herpangina enterovírica. Durante la fase inicial de la enfermedad, puede haber exudados amigdalinos sugestivos de una faringitis bacteriana. Las vesículas suelen estar presentes sólo durante unos pocos días antes de progresar a la formación de úlceras superficiales induradas que pueden estar cubiertas por una membrana amarillo-grisácea. Es frecuente que existan adenopatías dolorosas a la palpación a nivel submandibular, submaxilar y cervical. Puede haber halitosis debido al sobrecrecimiento de bacterias anaerobias orales. Sin tratamiento, la enfermedad se resuelve en 7-14 días, aunque las adenopatías pueden persistir durante varias semanas.

En los niños mayores, adolescentes y estudiantes universitarios, la infección inicial por VHS puede manifestarse como una faringitis y

Figura 252-1 Vesículas y erosiones periorales agrupadas en un lactante con gingivoestomatitis herpética. (*De Schachner LA, Hansen RC, editores:* Pediatric dermatology, *3.ª ed., Filadelfia, 1988, Mosby, pág. 1.078.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

amigdalitis, en lugar de como una gingivoestomatitis. La fase vesiculosa suele haber pasado cuando el paciente consulta con el médico, y los síntomas y signos pueden ser indistinguibles de los de una faringitis estreptocócica, con fiebre, malestar general, cefalea, dolor faríngeo y placas blancas en las amígdalas. La evolución de la enfermedad suele ser más prolongada que la de la faringitis estreptocócica no tratada.

Herpes labial

La manifestación más frecuente de las infecciones recidivantes por VHS-1 la constituyen las **ampollas febriles o calenturas.** La localización más habitual del herpes labial es el borde bermellón del labio, aunque pueden aparecer lesiones en la nariz, la barbilla, la mejilla o la mucosa oral. Los pacientes mayores refieren sensaciones de quemazón, hormigueo, prurito o dolor 3-6 horas (pocas veces hasta 24-48 horas) antes de que surjan las lesiones herpéticas. La lesión suele comenzar como un pequeño grupo de pápulas eritematosas que progresan en unas horas para formar una vesícula pequeña con una pared fina. Las vesículas pueden formar úlceras superficiales o convertirse en pustulosas. Las úlceras duran poco tiempo, se secan y forman una costra. La curación completa sin cicatrización, con reepitelización de la piel ulcerada, suele producirse en 6-10 días. Algunos pacientes presentan linfadenopatías locales, pero no síntomas constitucionales.

Infecciones cutáneas

En los niños o adolescentes sanos, las infecciones cutáneas por VHS suelen deberse a un traumatismo cutáneo con macro o microabrasiones y la exposición a secreciones infecciosas. Esta situación suele producirse jugando o en deportes de contacto, como la lucha **(herpes del gladiador)** o el rugby **(herpes de la melé).** Al igual que sucede con otras infecciones por VHS, una infección cutánea inicial da lugar a una infección latente que después provoca infecciones recidivantes en el sitio de la infección inicial o cerca de éste. A menudo, la erupción herpética está precedida de dolor, sensación de quemazón, prurito u hormigueo desde unas horas o días antes. Al igual que el herpes labial, las lesiones comienzan como un grupo de pápulas eritematosas que progresan a vesículas, pústulas, úlceras y costras, tras lo que se curan sin cicatrización en 6-10 días. Aunque el herpes labial suele originar una lesión única, la infección cutánea por VHS da lugar a varias lesiones independientes y afecta a una superficie mayor. Puede haber adenopatías regionales, pero pocas veces se encuentran síntomas sistémicos. Las recidivas se asocian en ocasiones con edema local y linfangitis o neuralgia local.

El término **panadizo herpético** suele aplicarse a la infección por VHS de los dedos de las manos o de los pies, aunque en sentido estricto se refiere a la infección por VHS de la paroniquia. En la edad pediátrica, se observa sobre todo en los lactantes y niños pequeños que se chupan el pulgar o los otros dedos de la mano y que presentan una infección oral sintomática o subclínica por VHS-1 (fig. 252-2). En ocasiones, los adolescentes desarrollan un panadizo herpético por VHS-2 debido a la exposición a secreciones genitales infecciosas. El inicio de la infección está marcado por la presencia de prurito, dolor y eritema 2-7 días después de la exposición. La cutícula se vuelve eritematosa y dolorosa a la palpación, y puede parecer que contiene pus, aunque si se punciona se obtiene poco líquido. Se desaconseja puncionar la lesión, pues suele prolongar la recuperación y aumenta el riesgo de infección bacteriana secundaria. Las lesiones y el dolor asociado suelen persistir unos 10 días, seguidos de una rápida mejoría y una recuperación completa en 18-20 días. Es frecuente encontrar adenopatías regionales, y puede haber linfangitis y neuralgia. A diferencia de otras infecciones herpéticas recidivantes, los panadizos herpéticos recidivantes suelen ser tan dolorosos como la primoinfección, pero suelen durar menos tiempo.

Las infecciones cutáneas por VHS pueden ser graves o potencialmente mortales en los pacientes con trastornos cutáneos, como el eczema (eczema herpético), el pénfigo, las quemaduras, la enfermedad de Darier o después de la renovación cutánea con láser. Las lesiones suelen ser ulcerativas y de un aspecto inespecífico, aunque en la piel sana adyacente pueden verse vesículas típicas (fig. 252-3). Si no se tratan, pueden progresar a una infección diseminada y al fallecimiento. Las infecciones recidivantes son habituales, pero suelen ser menos graves que la infección inicial.

Figura 252-2 Herpes simple, infección de la punta de los dedos (panadizo). (*De Schachner LA, Hansen RC, editores:* Pediatric dermatology, *3.ª ed., Filadelfia, 1988, Mosby, pág. 1.079.*)

Figura 252-3 Infección herpética cutánea diseminada en un niño con un eczema subyacente (eczema herpético).

Herpes genital

La infección genital por VHS es frecuente en los adolescentes que tienen relaciones sexuales y en adultos jóvenes, pero hasta el 90% de las personas infectadas ignora que lo está. La infección puede deberse a una transmisión genital-genital (habitualmente, por VHS-2) u oral-genital (generalmente, por VHS-1). Las personas sintomáticas y asintomáticas excretan periódicamente virus por vía anogenital, por lo que pueden

booksmedicos.org

transmitir la infección a sus parejas sexuales o, en el caso de las mujeres embarazadas, a su recién nacido. El herpes genital primario clásico puede estar precedido por un período breve de sensación de quemazón local e hipersensibilidad dolorosa antes de que aparezcan las vesículas en las superficies mucosas o en la piel queratinizada de la zona genital y a veces alrededor del ano o en las nalgas y los muslos. Las vesículas en las superficies mucosas duran poco tiempo y se rompen, lo que da lugar a unas úlceras superficiales y dolorosas, cubiertas por un exudado amarillo-grisáceo y rodeadas por un borde eritematoso. Las vesículas situadas en el epitelio queratinizado persisten varios días antes de progresar al estadio pustuloso, tras lo que se forman costras.

Los pacientes pueden desarrollar uretritis y disuria lo bastante graves para provocar una retención de orina, así como una linfadenopatía inguinal y pélvica dolorosa bilateral. Las mujeres pueden presentar un exudado vaginal acuoso, y los varones, un exudado uretral mucoide transparente. Es frecuente que exista un dolor local significativo y síntomas sistémicos, con fiebre, cefalea y mialgias. Se estima que en un 15% de los casos aparece una meningitis aséptica. La evolución del herpes genital primario clásico es de 2-3 semanas desde el inicio hasta la curación completa.

La mayoría de los pacientes con un herpes genital primario clásico presentará al menos una infección recidivante en el año siguiente. El herpes genital recidivante suele ser menos grave y de menor duración que la primoinfección. Algunos pacientes sufren un pródromo sensitivo con dolor, sensación de quemazón y hormigueo en la zona donde acaban por desarrollarse las vesículas. Las infecciones anogenitales recidivantes asintomáticas por VHS son frecuentes, y todas las personas seropositivas para el VHS-2 parecen excretar periódicamente virus a partir de la región anogenital. La mayoría de las transmisiones sexuales y materno-neonatales del virus se debe a episodios de excreción asintomática.

Las infecciones genitales causadas por VHS-1 y VHS-2 son indistinguibles, pero el VHS-1 causa muchos menos episodios posteriores de infección recidivante; por tanto, saber cuál es el virus causante de la infección tiene un valor pronóstico significativo. La infección genital por VHS incrementa el riesgo de adquirir la infección por VIH.

En pocas ocasiones se identifican infecciones genitales por VHS en niños pequeños y preadolescentes. Aunque esto debería hacer que se sospeche un posible maltrato sexual, se han documentado casos de autoinoculación, en los que un niño se ha transmitido de forma inadvertida virus de las secreciones orales contaminadas a sus propios genitales.

Infecciones oculares

Las infecciones oculares por VHS pueden afectar a la conjuntiva, la córnea o la retina y pueden ser primarias o recidivantes. La conjuntivitis o queratoconjuntivitis suele ser unilateral y a menudo se asocia a blefaritis y a una adenopatía preauricular dolorosa. La conjuntiva tiene un aspecto edematoso, pero pocas veces existe un exudado purulento. Pueden observarse lesiones vesiculosas en los márgenes palpebrales y en la piel periorbitaria. Los pacientes suelen tener fiebre. Si no se trata, la infección suele resolverse en 2-3 semanas. Es inusual que exista una afectación corneal evidente, pero cuando se produce puede originar úlceras con un aspecto dendrítico o geográfico. La extensión al estroma es inusual, aunque es más probable que se produzca en pacientes tratados de forma inadvertida con corticoides. Cuando se produce, puede asociarse a edema, cicatrices y perforación corneales. Las infecciones recidivantes tienden a afectar al estroma subyacente y las recidivas reiteradas pueden provocar una cicatrización corneal progresiva y lesiones que pueden ocasionar ceguera.

Las infecciones retinianas son infrecuentes y son más probables en los lactantes con herpes neonatal y en las personas inmunodeprimidas con infecciones diseminadas por VHS.

Infecciones del sistema nervioso central

La encefalitis por VHS es la causa principal de encefalitis esporádica no epidémica en niños y adultos estadounidenses. Se trata de una infección aguda necrosante que suele afectar a la corteza frontal y/o temporal y al sistema límbico y, después del período neonatal, casi siempre se debe al VHS-1. La infección puede presentarse con signos inespecíficos, como fiebre, cefalea, rigidez de nuca, náuseas, vómitos, crisis comiciales generalizadas y alteración del nivel de consciencia. Las lesiones de la corteza frontal o temporal, o del sistema límbico, pueden originar signos más indicativos de una encefalitis por VHS, como anosmia, amnesia, conducta peculiar, afasia motora y otros cambios del habla, alucinaciones y crisis comiciales focales. La infección no tratada progresa a coma y al fallecimiento en el 75% de los casos. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar un número moderado de células mononucleares y leucocitos polimorfonucleares, una hiperproteinorraquia moderada y una glucorraquia normal o algo disminuida. A menudo existe un número moderado de eritrocitos.

El VHS también provoca meningitis aséptica y es la causa más frecuente de meningitis aséptica recidivante **(meningitis de Mollaret).**

Infecciones en personas inmunodeprimidas

Se pueden producir infecciones graves y potencialmente mortales por VHS en pacientes con inmunodepresión, como los recién nacidos, las personas con una malnutrición grave, pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria (como el SIDA) y los que reciben pautas inmunosupresoras, sobre todo para el tratamiento del cáncer o en los trasplantes de órganos. Las infecciones mucocutáneas, como las mucositis y las esofagitis, son las más frecuentes, aunque sus presentaciones pueden ser atípicas y dar lugar a lesiones que aumentan despacio de tamaño, se ulceran, se vuelven necróticas y se extienden a los tejidos más profundos. Otras infecciones por VHS son las traqueobronquitis, neumonitis e infecciones anogenitales. Una infección diseminada puede provocar una presentación similar a una sepsis, con afectación hepática y suprarrenal, coagulopatía intravascular diseminada y shock.

Infecciones perinatales

La infección por VHS puede adquirirse en la vida intrauterina, durante el parto o en el período neonatal. Las infecciones intrauterinas y puerperales están bien descritas, pero son infrecuentes. La transmisión puerperal puede proceder de la madre o de otro adulto con una infección no genital (por lo general, por VHS-1) como un herpes labial. La mayoría de los casos de herpes neonatal se deben a la infección y transmisión desde la madre, por lo general durante el paso por un canal del parto infectado de una madre con un herpes genital asintomático. La transmisión se ha documentado en niños nacidos por cesárea. Menos del 30% de las madres de un lactante con herpes neonatal tiene antecedentes de herpes genital. El riesgo de infección es mayor en los lactantes nacidos de madres con una primoinfección genital (más del 30%) en comparación con la infección genital recidivante (menos del 2%). El uso de electrodos de cuero cabelludo también puede aumentar el riesgo. Se han publicado algunos casos infrecuentes de herpes neonatal asociado a las circuncisiones rituales de niños judíos, pero solamente con el contacto oral ritual del lugar de la circuncisión.

Se cree que la infección neonatal por VHS casi nunca es asintomática. Su presentación clínica refleja el momento de la infección, la puerta de entrada y la extensión de la diseminación. Los lactantes con infección intrauterina suelen tener vesículas cutáneas o cicatrices, signos oculares consistentes en coriorretinitis y queratoconjuntivitis, y microcefalia o hidranencefalia, que están presentes en el momento del parto. Pocos de ellos sobreviven sin tratamiento, y los que lo logran suelen tener secuelas graves. Los que se infectan durante el parto o en el período puerperal presentan alguno de los tres patrones patológicos siguientes: 1) enfermedad localizada en la piel, los ojos o la boca; 2) encefalitis con o sin enfermedad cutánea, ocular u oral **(COO),** o 3) infección diseminada que afecta a varios órganos, como el cerebro, los pulmones, el hígado, el corazón, las suprarrenales y la piel.

Los lactantes con enfermedad COO suelen desarrollar el trastorno a los 5-11 días de vida y tienen, por lo general, unas cuantas vesículas pequeñas, sobre todo en la zona de la presentación o en las localizaciones de traumatismos, como los sitios de colocación de electrodos de cuero cabelludo. Si no se tratan, la enfermedad COO puede progresar hasta una encefalitis o una enfermedad diseminada.

Los lactantes con encefalitis suelen presentar signos clínicos sugestivos de meningitis bacteriana a los 8-17 días de vida, tales como irritabilidad, letargo, alimentación deficiente, hipotonía y crisis comiciales. La fiebre es relativamente infrecuente y sólo alrededor del 60% tiene

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 252-4 Lesiones vesiculosas-pustulosas en la cara de un recién nacido con infección por el virus del herpes simple. *(De Kohl S: Neonatal herpes simplex virus infection,* Clin Perinatol *24:129-150, 1997.)*

vesículas cutáneas (fig. 252-4). Sin tratamiento, el 50% de los lactantes con encefalitis fallece, y la mayoría de los que sobrevivan tendrá secuelas neurológicas graves.

Los lactantes con infecciones diseminadas por VHS suelen enfermar a los 5-11 días de vida. Su cuadro clínico es similar a la sepsis bacteriana, con hiper o hipotermia, irritabilidad, tomas escasas y vómitos. También pueden presentar dificultad respiratoria, cianosis, crisis apneicas, ictericia, exantema purpúrico y signos de infección del sistema nervioso central; las crisis comiciales son frecuentes. En alrededor del 75% de los casos se observan vesículas cutáneas. Si no se trata, la infección provoca shock y coagulación intravascular diseminada; alrededor del 90% de estos lactantes fallece, y la mayoría de los que sobreviven tiene secuelas neurológicas graves.

Los lactantes con herpes neonatal cuyas madres recibieron fármacos antivirales contra el herpes en las semanas previas al parto pueden debutar más tarde que sus homólogos no tratados, aunque aún no se ha aclarado si la evolución natural de la infección de estos lactantes es diferente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de una infección por VHS, en especial de las que son potencialmente mortales y del herpes genital, debería confirmarse mediante pruebas de laboratorio, preferiblemente por aislamiento del virus o del ADN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los signos histológicos o las pruebas de imagen pueden respaldar el diagnóstico, pero no deberían sustituir a las pruebas específicas del virus. Los análisis de inmunoglobulina M (IgM) contra el virus son especialmente poco fiables, y la demostración de un aumento de 4 veces o más de los títulos de IgG específica del VHS entre las muestras séricas aguda y de la fase de convalecencia sólo tiene utilidad retrospectiva.

El cultivo del virus sigue siendo el criterio de referencia para el diagnóstico de las infecciones por VHS. El mayor rendimiento se logra cuando se rompe una vesícula sospechosa de ser herpética y se frota con fuerza la base de la lesión para obtener líquido y células. El cultivo de las lesiones secas y costrosas suele tener un rendimiento bajo. Aunque no es tan sensible como el cultivo viral, la detección directa de los antígenos del VHS puede realizarse con rapidez y tiene una especificidad muy buena. El uso de PCR para detectar el ADN del VHS es muy sensible y específico, y en ocasiones puede realizarse con rapidez. Es la prueba de elección para estudiar el LCR cuando se sospeche una encefalitis por VHS.

La evaluación de los recién nacidos en quienes se sospeche una infección por el VHS debería incluir la realización de cultivos de las lesiones sospechosas, así como de frotis oculares y orales, y PCR del LCR y la sangre. El estudio de la elevación de enzimas hepáticas en los recién nacidos puede aportar datos indirectos de diseminación del VHS hacia órganos viscerales. El cultivo o la detección antigénica deberían utilizarse para evaluar las lesiones asociadas con una sospecha de herpes genital agudo. Las pruebas de anticuerpos específicos de tipo del VHS-2 son útiles para evaluar a adolescentes o adultos jóvenes con relaciones sexuales que tengan antecedentes de signos y síntomas urogenitales recidivantes inespecíficos inexplicados, pero son menos útiles para el cribado general en poblaciones en las que las infecciones por VHS-2 tengan una baja prevalencia.

Dado que la mayoría de las pruebas diagnósticas del VHS tarda al menos unos días en completarse, el tratamiento no se debería aplazar, sino que debería iniciarse de forma precoz para asegurar el máximo beneficio terapéutico.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La mayoría de las infecciones autolimitadas por VHS provoca pocas modificaciones en las pruebas analíticas rutinarias. Las infecciones mucocutáneas pueden causar una leucocitosis moderada con neutrofilia. En la meningoencefalitis por VHS, puede haber un aumento de las células mononucleares y las proteínas en el LCR, la glucosa puede ser normal o reducida y puede haber eritrocitos. El electroencefalograma y la RM cerebral pueden mostrar anomalías del lóbulo temporal en la encefalitis por VHS después del período neonatal. La encefalitis en el período neonatal tiende a ser más global y no se limita al lóbulo temporal (fig. 252-5). La infección diseminada puede provocar una elevación de las enzimas hepáticas, trombocitopenia y anomalías de la hemostasia.

TRATAMIENTO

En el capítulo 245 puede consultarse más información sobre los principios del tratamiento antiviral.

Se dispone de tres fármacos antivirales en Estados Unidos (aciclovir, valaciclovir y famciclovir) para el tratamiento de las infecciones por VHS. Todos ellos están disponibles en forma oral, pero sólo el aciclovir lo está en suspensión. El aciclovir tiene la peor biodisponibilidad, por lo que requiere una posología más frecuente. El valaciclovir, profármaco del aciclovir, y el famciclovir, profármaco del penciclovir, tienen una biodisponibilidad oral muy buena y se administran una o dos veces al día. El aciclovir y el penciclovir también están disponibles en forma tópica, pero proporcionan pocos o ningún beneficio a los pacientes que tienen infecciones mucocutáneas recidivantes por VHS. El aciclovir es el único con formulación intravenosa. El comienzo precoz del tratamiento proporciona los máximos beneficios terapéuticos. Los tres fármacos tienen un perfil de seguridad excepcional y su uso es seguro en pacientes pediátricos. Las dosis deben modificarse en pacientes con insuficiencia renal.

La resistencia al aciclovir y al penciclovir es infrecuente en personas inmunocompetentes, pero aparece en pacientes inmunodeprimidos. Las cepas del virus deberían analizarse para evaluar la sensibilidad a los fármacos en las personas inmunodeprimidas cuya infección por VHS no responda o empeore cuando se administra aciclovir. El foscarnet y el cidofovir se han utilizado en el tratamiento de las infecciones por VHS provocadas por mutantes resistentes al aciclovir.

La trifluorotimidina, la vidarabina y la idoxuridina tópicas se utilizan en el tratamiento de la queratitis herpética.

Los pacientes con herpes genital también requieren un asesoramiento para abordar los aspectos psicosociales, como la posible estigmatización, y para ayudarlos a comprender la historia natural y el tratamiento de esta infección crónica.

Infecciones mucocutáneas agudas

En la gingivoestomatitis, la administración de aciclovir oral (15 mg/kg/dosis 5 veces al día por v.o. durante 7 días, máximo 1 g/día), comenzada en las primeras 72 horas del inicio de los síntomas, reduce la gravedad y la duración de la enfermedad. La odinofagia asociada puede limitar la ingesta oral en los lactantes y niños, lo que supone un riesgo

booksmedicos.org

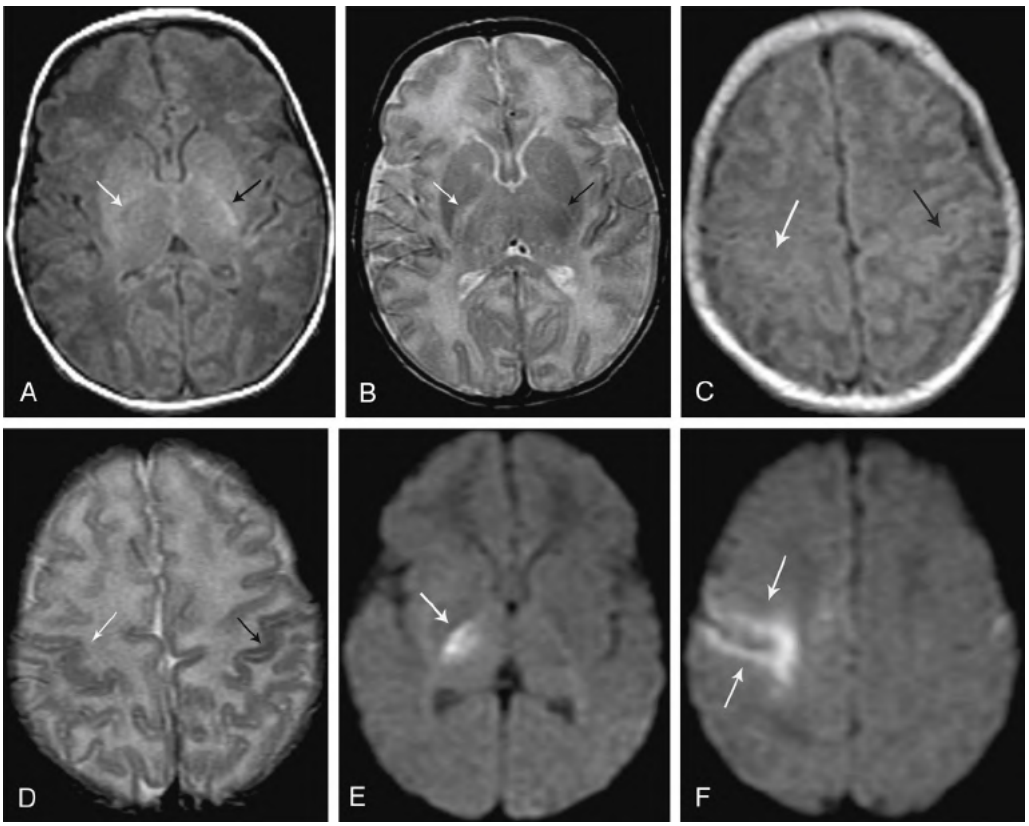

Figura 252-5 Afectación del tracto corticoespinal y del tálamo en un lactante de 2 semanas. A, RM de una imagen axial potenciada en T1 que muestra una pérdida sutil de la hiperintensidad en T1 correspondiente a mielinización de la rama posterior de la cápsula interna derecha *(flecha blanca)*. La hiperintensidad en T1 en la rama posterior izquierda de la cápsula interna está mantenida *(flecha negra)*. B, Imagen potenciada en T2 que muestra hallazgos parecidos a los observados en la imagen potenciada en T1. Imágenes axiales potenciadas en T1 (C) y en T2 (D) a través del vértice mostrando márgenes sutiles de la corteza alrededor del surco central derecho *(flecha blanca)* comparado con el aspecto normal del lado izquierdo *(flecha negra)*. E y F, imágenes potenciadas en difusión con restricción más extensa de la difusión en la rama posterior de la cápsula interna derecha y del tálamo lateral *(flechas)*, y en las circunvoluciones pre y poscentral *(flechas)*. (*De Bajaj M, Mody S, Natarajan G: Clinical and neuroimaging findings in neonatal herpes simplex virus infection.* J Pediatr *165:404-407, 2014, fig. 1*).

de deshidratación. Debería estimularse la ingesta mediante el uso de bebidas frías, helados y yogur.

En el **herpes labial,** el tratamiento oral es mejor que los antivirales tópicos. Para tratar las recidivas en adolescentes, el valaciclovir oral (2.000 mg dos veces al día por v.o. durante 1 día), el aciclovir (200-400 mg 5 veces al día por v.o. durante 5 días) o el famciclovir (1.500 mg por v. o. en dosis única) acortan la duración del episodio. El uso diario crónico de aciclovir oral (400 mg dos veces al día por v.o.) o de valaciclovir (500 mg al día por v.o.) se ha empleado para evitar las recidivas cuando éstas son frecuentes o graves.

Varias publicaciones de casos aislados sugieren que el tratamiento del **herpes del gladiador** con aciclovir oral (200 mg 5 veces al día por v.o. durante 7-10 días) o valaciclovir (500 mg dos veces al día por v.o. durante 7-10 días) cuando aparezcan los primeros signos del brote puede acortar la evolución de la recidiva. En los pacientes con antecedentes de herpes del gladiador recidivante, se ha descrito que la profilaxis diaria crónica con valaciclovir (500-1.000 mg/día) evita las recidivas.

No se dispone de ensayos clínicos que valoren el beneficio del tratamiento antiviral del **panadizo herpético.** El aciclovir oral en dosis altas (1.600-2.000 mg/día divididos en 2-3 dosis por v.o. durante 10 días) al aparecer los primeros signos de la enfermedad aborta algunas recidivas y reduce la duración de otras en los adultos.

En un ensayo clínico en adultos se ha establecido la eficacia del aciclovir oral (200 mg 5 veces al día por v.o. durante 5 días) en el tratamiento del **eczema herpético;** sin embargo, las infecciones graves deben tratarse con aciclovir intravenoso. Las infecciones orales-faciales por VHS pueden reactivarse después de la renovación facial con láser y causar una enfermedad extensa y cicatrizal. Se ha descrito que el inicio del tratamiento en adultos el día previo al procedimiento con valaciclovir (500 mg dos veces al día por v.o. durante 10-14 días) o famciclovir (250-500 mg dos veces al día por v.o. durante 10 días) es eficaz para evitar las infecciones. Las infecciones por VHS en **pacientes quemados** pueden ser graves o potencialmente mortales y se han tratado con aciclovir intravenoso (10-20 mg/kg/día divididos cada 8 horas por vía i.v.).

Los fármacos antivirales no son eficaces para el tratamiento del **eritema multiforme** asociado al VHS, pero se ha demostrado que su uso diario, como en la profilaxis del herpes labial, previene las recidivas de eritema multiforme.

Herpes genital

Los pacientes pediátricos, y por lo general los adolescentes o los adultos jóvenes en quienes se sospeche un primer episodio de herpes genital, deberían tratarse con fármacos antivirales. El tratamiento de la infección inicial reduce la gravedad y la duración de la enfermedad, pero no tiene efecto sobre la frecuencia de las infecciones recidivantes posteriores. Las opciones terapéuticas en los adolescentes consisten en aciclovir (400 mg tres veces al día por v.o. durante 7-10 días), famciclovir (250 mg tres veces al día por v.o. durante 7-10 días) o valaciclovir (1.000 mg dos veces al día por v.o. durante 7-10 días). La opción del valaciclovir dos veces al día evita el tratamiento durante las horas escolares. En los niños más pequeños, puede usarse la suspensión de aciclovir en dosis de 10-20 mg/kg/dosis 4 veces al día, sin exceder la dosis de los adultos. El primer episodio de herpes genital puede ser muy doloroso, por lo que suele estar indicado el uso de analgésicos. Todos los pacientes con herpes genital deberían recibir asesoramiento para ayudarlos a afrontar los aspectos psicosociales y para comprender la naturaleza crónica de su enfermedad.

Existen tres opciones estratégicas respecto al tratamiento de las infecciones recidivantes. La elección debe guiarse por varios factores, tales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

como su frecuencia y gravedad, el impacto psicológico sobre el paciente y las preocupaciones por la transmisión a una pareja sexual susceptible. La primera opción consiste en no aplicar tratamiento alguno; la segunda opción es aplicar un tratamiento episódico y la tercera consiste en el tratamiento supresor a largo plazo. En el **tratamiento episódico,** la medicación debería iniciarse cuando aparezcan los primeros signos de un brote. Las opciones recomendadas para el tratamiento episódico en los adolescentes son el famciclovir (1.000 mg dos veces al día por v.o. durante 1 día), el aciclovir (800 mg tres veces al día por v.o. durante 2 días) o el valaciclovir (500 mg dos veces al día por v.o. durante 3 días). El tratamiento supresor a largo plazo ofrece la ventaja de que evita la mayoría de los brotes, mejora la calidad de vida del paciente respecto al impacto psicosocial del herpes genital y, en el caso del valaciclovir diario, también reduce (aunque no elimina) el riesgo de transmisión sexual a una pareja sexual susceptible. Las opciones de **tratamiento supresor crónico** son el aciclovir (400 mg dos veces al día por v.o.), el famciclovir (250 mg dos veces al día por v.o.) y el valaciclovir (500-1.000 mg al día por v.o.).

Infecciones oculares

Las infecciones por VHS pueden provocar ceguera. El tratamiento debería incluir una consulta con un oftalmólogo.

Infecciones del sistema nervioso central

Los pacientes que hayan superado el período neonatal y que tengan encefalitis herpética deberían recibir un tratamiento precoz con aciclovir intravenoso (10 mg/kg cada 8 horas por vía i.v. a pasar en 1 hora durante 14-21 días). Puede que se requiera aplicar tratamiento de la hipertensión intracraneal, de las crisis comiciales y del compromiso respiratorio.

Infecciones en personas inmunodeprimidas

Las infecciones mucocutáneas y diseminadas graves por VHS en pacientes inmunodeprimidos deberían tratarse con aciclovir intravenoso (5-10 mg/kg o 250 mg/m^2 cada 8 horas) hasta que haya pruebas de su resolución. La administración oral de aciclovir, famciclovir o valaciclovir se ha utilizado en el tratamiento de las infecciones menos graves por VHS y para la supresión de las recidivas durante los períodos de inmunosupresión significativa. En algunas ocasiones se produce una resistencia farmacológica en pacientes inmunodeprimidos y, en las personas cuya infección por VHS no responda al tratamiento farmacológico con antivirales, debería realizarse un análisis de la sensibilidad de sus cepas aisladas. Los virus resistentes al aciclovir también suelen serlo al famciclovir, pero pueden ser sensibles al foscarnet o al cidofovir.

Infecciones perinatales

Todos los lactantes con una infección probada o sospechada por VHS deberían comenzar de forma precoz un tratamiento con dosis altas de aciclovir i.v. (60 mg/kg/día divididos cada 8 horas por vía i.v.). El tratamiento puede interrumpirse en los lactantes en quienes se demuestre la ausencia de infección mediante pruebas de laboratorio. Los lactantes con una enfermedad por VHS limitada a la piel, los ojos y la boca deberían recibir tratamiento durante 14 días, mientras que en aquellos con una enfermedad diseminada o del sistema nervioso central la duración debería ser de 21 días. Los pacientes que reciban tratamiento en dosis altas deberían monitorizarse para vigilar la aparición de neutropenia.

El tratamiento supresor con aciclovir por vía oral durante los 6 meses posteriores a la conclusión del tratamiento intravenoso mejora el desarrollo neurológico de los lactantes con infección del sistema nervioso central y previene las recidivas cutáneas en los lactantes, con independencia del patrón de la enfermedad. Los lactantes deberían recibir 300 mg/m^2 por dosis, 3 veces al día durante 6 meses. El recuento absoluto de neutrófilos debe vigilarse a las 2 y a las 4 semanas de haber iniciado el tratamiento, y después mensualmente.

PRONÓSTICO

La mayoría de las infecciones por VHS son autolimitadas, duran desde unos días (infecciones recidivantes) a 2-3 semanas (primoinfecciones) y se curan sin cicatrices. El herpes oral-facial recidivante en pacientes sometidos a dermoabrasión o a renovación facial con láser puede ser grave y originar cicatrices. El herpes genital, debido a que es una infección de transmisión sexual, puede ser estigmatizante y tener consecuencias psicológicas mucho mayores que sus efectos fisiológicos. Algunas infecciones por VHS pueden ser graves y si no se aplica un tratamiento antiviral precoz, pueden tener consecuencias serias. Los trastornos potencialmente mortales son el herpes neonatal, la encefalitis herpética y las infecciones por VHS en pacientes inmunodeprimidos o quemados y en lactantes y niños con malnutrición grave. El herpes ocular recidivante puede provocar cicatrices corneales y ceguera.

PREVENCIÓN

La transmisión de la infección se produce mediante la exposición al virus, tanto por contacto de piel con piel o con secreciones contaminadas. Un lavado adecuado de las manos y, en los casos apropiados, el uso de guantes proporcionan a los profesionales sanitarios una protección excelente contra la infección por VHS en el puesto de trabajo. Los profesionales sanitarios con un herpes oral-facial o panadizo herpético activos deberían tomar precauciones, sobre todo al ocuparse de pacientes de alto riesgo, como recién nacidos, personas inmunodeprimidas y todos aquellos con enfermedades cutáneas crónicas. Los pacientes y los progenitores deberían recibir consejos sobre las prácticas higiénicas adecuadas, como el lavado de manos y la evitación del contacto con lesiones y secreciones durante los brotes de herpes activo. En las escuelas y guarderías deberían limpiarse los juguetes comunes y el material deportivo (esterillas) al menos a diario después de su uso. Los deportistas con infecciones herpéticas activas que participen en deportes de contacto, como la lucha libre y el rugby, deberían excluirse de la práctica deportiva o de los juegos hasta la curación completa de las lesiones. El herpes genital puede prevenirse evitando el contacto genital-genital y oral-genital. El riesgo de adquirir un herpes genital puede limitarse, pero no eliminarse, mediante el uso adecuado y con regularidad de preservativos. La circuncisión masculina se asocia con una disminución del riesgo de infección genital por VHS. El riesgo de transmitir una infección genital por VHS-2 a una pareja sexual susceptible puede reducirse, pero no eliminarse, mediante el uso diario de valaciclovir oral por parte de la pareja infectada.

En las **mujeres embarazadas** con **herpes genital activo** en el momento del parto, el riesgo de transmisión de la madre al niño puede reducirse, pero no eliminarse, si el parto se realiza por cesárea (en las 4-6 primeras horas tras la rotura de membranas). El riesgo de herpes genital recidivante y, por tanto, la necesidad de parto por cesárea puede reducirse, pero no eliminarse, en las mujeres embarazadas con antecedentes de herpes genital mediante el uso diario de las formas orales de aciclovir, valaciclovir o famciclovir oral durante las últimas 4 semanas de gestación, lo que constituye el tratamiento recomendado por el American College of Obstetrics and Gynecology. Se han documentado casos de herpes neonatal en lactantes que han nacido mediante cesárea, así como en lactantes nacidos de madres que han sido tratadas adecuadamente con antivirales activos frente al herpes durante el último mes de embarazo. Por dicho motivo, el antecedente de parto mediante cesárea o de tratamiento antiviral a término no descarta la posibilidad del herpes neonatal.

Los lactantes nacidos por vía vaginal de mujeres con un primer episodio de herpes genital tienen un riesgo muy elevado de adquirir la infección por VHS. Deberían obtenerse cultivos de la nasofaringe, la boca, la conjuntiva, el recto y del ombligo en el momento del parto y al 1.º-2.º días de vida (algunos expertos recomiendan añadir pruebas de superficie de PCR). Otros expertos también recomiendan realizar PCR del VHS en sangre. Algunos expertos recomiendan que estos lactantes reciban un tratamiento profiláctico con aciclovir durante al menos 2 semanas. Otros aplican el tratamiento si aparecen signos clínicos o si los cultivos realizados a las 48 horas son positivos. Los lactantes nacidos de mujeres con antecedentes de herpes genital recidivante tienen un riesgo bajo de desarrollar herpes neonatal. En este contexto, los progenitores deberían recibir información sobre los signos y síntomas de la infección neonatal por VHS y se les debería instruir para que soliciten asistencia sin demora ante la primera sospecha de infección. En caso de duda, los lactantes deberían ser evaluados y realizar cultivos de la superficie (y PCR) en busca de herpes neonatal, así como PCR en sangre y LCR; se recomienda comenzar el tratamiento con aciclovir intravenoso hasta

booksmedicos.org

que los cultivos sean negativos o hasta que pueda encontrarse otra explicación de los signos y los síntomas.

Las infecciones genitales recidivantes por VHS pueden prevenirse con el uso diario de aciclovir, valaciclovir o famciclovir oral, fármacos que se han utilizado para prevenir las recidivas del herpes oral-facial (labial) y cutáneo (del gladiador). El aciclovir oral e intravenoso también se ha utilizado para prevenir las infecciones recidivantes por VHS en los pacientes inmunodeprimidos. Asimismo, se ha descrito que el uso de protectores solares es eficaz para prevenir el herpes oral-facial recidivante en los pacientes con antecedentes de enfermedad recidivante inducida por el sol.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **253**

Infecciones por virus varicela-zóster

Philip S. LaRussa y Mona Marin

El virus varicela-zóster (VVZ) causa infecciones primarias, latentes y recidivantes. La primoinfección se manifiesta como varicela y conduce al establecimiento de una infección latente de por vida en las neuronas de los ganglios sensitivos. La reactivación de la infección latente causa el herpes zóster. Aunque suele ser una enfermedad leve de la infancia, la varicela puede causar una morbimortalidad considerable en niños por lo demás sanos; aumenta la morbimortalidad en lactantes inmunocompetentes, adolescentes, adultos y personas inmunodeprimidas; predispone a infecciones graves por estreptococos del grupo A y *Staphylococcus aureus*. Puede aparecer una enfermedad con manifestaciones más leves entre personas vacunadas (varicela incidental). La varicela y el herpes zóster pueden tratarse con fármacos antivirales. La primoinfección clínica se puede prevenir mediante inmunización con la vacuna viva atenuada contra el VVZ (vacuna de la varicela). La vacuna frente a herpes zóster, que contiene la misma cepa de VVZ, pero con mayor potencia, está disponible para personas a partir de 50 años para potenciar su inmunidad frente al VVZ, con el fin de reducir las tasas de herpes zóster y su complicación principal, la neuralgia postherpética dolorosa.

ETIOLOGÍA

El VVZ es un virus herpes humano neurotrópico, semejante en ciertos aspectos al virus delherpes simple. Estos virus tienen cubierta y un genoma de ADN bicatenario que codifica más de 70 proteínas, algunas de las cuales son dianas de la inmunidad celular y humoral.

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de la introducción de la vacuna en Estados Unidos en 1996, la varicela era una infección de declaración obligatoria, prácticamente universal que afectaba a casi todos los niños de Estados Unidos. La mayoría pasaba la enfermedad antes de los 15 años, y menos del 5% de los adultos seguía siendo susceptible. Este patrón de infección a edades más jóvenes es típico de todos los países de climas templados. En áreas tropicales, los niños adquieren la varicela a mayor edad y una proporción de casos mayor ocurre entre adultos. En EE.UU., antes de la introducción de la vacuna de la varicela, las epidemias anuales de varicela se producían en invierno y primavera y causaban alrededor de 4 millones de casos, 11.000-15.000 hospitalizaciones y 100-150 fallecimientos cada año. La varicela es una enfermedad más grave en los lactantes, adultos y personas inmunodeprimidas, que presentan tasas más elevadas de complicaciones y mortalidad que los niños sanos. Dentro de los hogares, la transmisión del VVZ a las personas susceptibles se produce con una frecuencia del 65-86%; el contacto más casual, por ejemplo entre los compañeros de clase, se asocia con tasas de ataque más bajas entre los niños susceptibles. Los pacientes con varicela contagian desde 24-48 horas antes de aparecer el exantema hasta que las vesículas se transforman en costras, en general 3-7 días después del comienzo del exantema. Las personas susceptibles también pueden adquirir la varicela por contacto íntimo y directo con adultos o con otros niños que tengan herpes zóster.

Desde la aplicación del programa de vacunación contra la enfermedad en 1996, la morbimortalidad de la varicela ha sufrido una disminución considerable en Estados Unidos. En 2006, antes de la implantación del programa de 2 dosis, la cobertura vacunal de la vacunación con una sola dosis era del 90% y los casos de varicela habían disminuido un 90-91% desde 1995 en los lugares donde se realizaba una vigilancia activa. Los ingresos por varicela habían disminuido un 84% en comparación con las cifras previas a la vacunación. Los fallecimientos habían descendido un 88% de 1990-1994 a 2005-2007; en menores de 20 años, el descenso en la mortalidad fue del 97%. La disminución de la morbimortalidad se produjo en todos los grupos de edad, incluidos los menores de 12 meses no candidatos para la vacunación, lo que indica que existe protección frente a la exposición por los efectos indirectos de la vacunación. Aunque la incidencia específica por edad se ha reducido en todos los grupos, la mediana de edad en el momento de la infección ha aumentado y ahora es más frecuente en niños que están en los cursos superiores de la enseñanza elemental que en preescolares. Este cambio epidemiológico destaca la relevancia de ofrecer la vacuna a todos los niños, adolescentes y adultos susceptibles. La continua aparición de infecciones intercurrentes, generalmente de características clínicas leves, así como de brotes en regiones en las que la cobertura vacunal consistía en una sola dosis, junto con la prueba de que una sola dosis tiene una eficacia aproximada del 85% contra la totalidad de varicela, hizo que desde 2006 se adoptaran programas de vacunación sistemática infantil con dos dosis y dosis de recuerdo en todas las personas sin pruebas de inmunidad. Entre 2006 y 2010, la incidencia de varicela disminuyó otro 70% adicional y se declararon menos brotes.

El **herpes zóster** se debe a la reactivación del VVZ latente. Es poco frecuente en la infancia y su incidencia no muestra variación estacional. El zóster no se produce tras exposición a un paciente con varicela; la exposición a ésta activa la respuesta inmunitaria celular frente al virus en pacientes previamente infectados, lo que reduce la probabilidad de reactivación del virus latente. El riesgo durante toda la vida de sufrir herpes zóster en las personas con antecedentes de varicela es del 20-30%, y el 75% de los casos ocurre en mayores de 45 años. Pocas veces aparece en niños sanos menores de 10 años, excepto en los lactantes con infección intrauterina o durante el primer año de vida, que tienen un mayor riesgo de presentar zóster en los primeros años. El herpes zóster infantil tiende a ser más leve que la enfermedad de los adultos y se asocia con menos frecuencia a neuralgia postherpética. El herpes zóster ocurre más a menudo, en ocasiones varias veces, y puede ser grave en los niños que reciben tratamiento inmunosupresor por neoplasias malignas o por otras enfermedades, y en los infectados por el VIH. El virus atenuado en la vacuna de la varicela puede establecer una infección latente y reactivarse como herpes zóster. Sin embargo, las pruebas hasta la fecha señalan que el riesgo de desarrollar un herpes zóster posterior es menor tras la vacunación que después de pasar la infección natural por el VVZ, tanto en niños sanos como inmunodeprimidos. Los niños vacunados que desarrollan herpes zóster pueden desarrollarla como consecuencia de la vacuna o del virus salvaje.

PATOGENIA

El VVZ se transmite a través de las secreciones orofaríngeas y del líquido de las lesiones cutáneas de los individuos infectados, por diseminación a través del aire o por contacto directo. La primoinfección **(varicela)** se debe a la inoculación del virus en la mucosa de las vías respiratorias altas y en el tejido linfoide amigdalino. Durante la primera parte del período de incubación de 10-21 días, el virus se replica en el tejido linfoide local, tras lo cual se produce una breve viremia subclínica que disemina el virus al sistema reticuloendotelial. Las lesiones cutáneas diseminadas aparecen durante una segunda fase virémica que dura 3-7 días. Las células mononucleares de la sangre periférica transportan el virus infeccioso, lo que genera nuevos grupos de vesículas durante este período virémico. El VVZ también se transporta de vuelta a la mucosa respiratoria alta y la orofaringe durante la parte final del período de incubación, lo que permite su diseminación a los contactos susceptibles 1-2 días antes de que aparezca el exantema. Las respuestas inmunitarias

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aronson PL, Yan AC, Mittal MK, et al: Delayed acyclovir and outcomes of children hospitalized with eczema herpeticum, *Pediatrics* 128:1161-1167, 2011.

Bajaj M, Mody S, Natarajan G: Clinical and neuroimaging findings in neonatal herpes simplex virus infection, *J Pediatr* 165:404-407, 2014.

Cantey JB, Mejias A, Wallihan R, et al: Use of blood polymerase chain reaction testing for diagnosis of herpes simplex virus infection, *J Pediatr* 161:357-361, 2012.

Caviness AC, Demmler GJ, Almendarez Y, et al: The prevalence of neonatal herpes simplex virus infection compared with serious bacterial illness in hospitalized neonates, *J Pediatr* 153:164-169, 2008.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Neonatal herpes simplex virus infection following Jewish ritual circumcisions that included direct orogenital suction–New York City, 2000-2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:405-409, 2012.

Cernik C, Gallina K, Brodell RT: The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review, *Arch Intern Med* 168:1137-1144, 2008.

Elbers JM, Bitnum A, Richardson SE, et al: A 12-year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease? *Pediatrics* 119:e399-e407, 2007.

Handsfield HH, Waldo AB, Brown ZA, et al: Neonatal herpes should be a reportable disease, *Sex Transm Dis* 32:521-525, 2005.

Kimberlin DW, Baley J: Committee on Infectious Diseases; Committee on Fetus and Newborn: Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions, *Pediatrics* 131:e635-e646, 2013.

Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, et al: Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes, *N Engl J Med* 365:1284-1292, 2011.

Long SS, Pool TE, Vodzak J, et al: Herpes simplex virus infection in young infants during 2 decades of empiric acyclovir therapy, *Pediatr Infect Dis J* 30:556-560, 2011.

O'Riordan DP, Golden C, Aucott SW: Herpes simplex virus infections in preterm infants, *Pediatrics* 118:e1612-e1620, 2006.

Pinninti SG, Angara R, Feja KN, et al: Neonatal herpes disease following maternal antenatal antiviral suppressive therapy: a multicenter case series, *J Pediatr* 161:134-138, 2012.

Pinninti SG, Kimberlin DW: Neonatal herpes simplex virus infections, *Pediatr Clin North Am* 60:351-365, 2013.

Shah SS, Aronson PL, Mohamad Z, et al: Delayed acyclovir therapy and death among neonates with herpes simplex virus infection, *Pediatrics* 128:1153-1160, 2011.

Spiegel R, Miron D, Yodko H, et al: Late relapse of herpes simplex virus encephalitis in a child due to reactivation of latent virus: clinicopathological report and review, *J Child Neurol* 23:344-348, 2008.

Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, et al: Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis, *N Engl J Med* 360:1298-1309, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

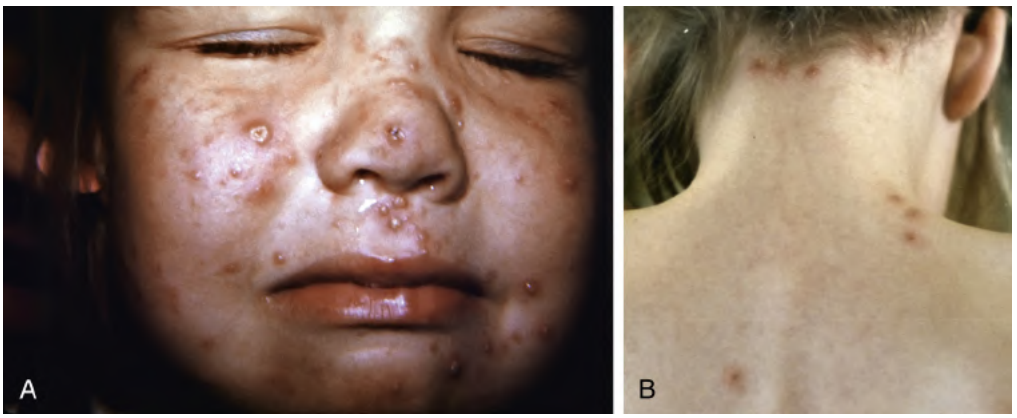

Figura 253-1 A, Lesiones de varicela en personas no vacunadas, con la característica disposición en «franjas» o en grupos; la presencia simultánea de lesiones en diversos estadios evolutivos es típica. B, Las lesiones de la varicela intercurrente suelen ser maculopapulares y las vesículas son menos frecuentes; la enfermedad suele ser leve, con menos de 50 lesiones. (***A,*** *Cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC];* ***B,*** *Cortesía de los CDC y del Dr. John Noble Jr.).*

del huésped limitan la replicación vírica y facilitan la recuperación del paciente. En niños inmunodeprimidos, el fracaso de las respuestas inmunitarias, en especial de las mediadas por células, permite la replicación vírica continuada, que puede dar lugar a una infección diseminada, con las consiguientes complicaciones en los pulmones, el hígado, el encéfalo y otros órganos. El virus se transporta de forma retrógrada a través de los axones sensitivos hasta los ganglios de las raíces dorsales de toda la médula espinal, donde establece una infección latente en las neuronas y células satélite asociadas con estos axones. También pueden alcanzar los ganglios por vía hematógena. La **reactivación** posterior del virus latente provoca **herpes zóster,** consistente en un exantema vesiculoso que suele tener una distribución según los dermatomas. Durante el herpes zóster, las neuronas y las células satélite de los ganglios asociados pueden sufrir cambios necróticos. Las lesiones cutáneas de la varicela y el herpes zóster comparten la misma histopatología y en ambas existen partículas infecciosas de VVZ. La varicela desencadena una inmunidad humoral y celular que ofrece una alta protección contra la reinfección sintomática. La supresión de la inmunidad celular contra el VVZ se correlaciona con un mayor riesgo de reactivación del VVZ en forma de herpes zóster.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La varicela es una enfermedad exantemática febril aguda, que era habitual en los niños estadounidenses antes de los programas de vacunación infantil universal. Su gravedad es variable, pero suele ser autolimitada. Se puede asociar con complicaciones graves, como sobreinfección estafilocócica y estreptocócica, neumonía, encefalitis, trastornos hemorrágicos, infección congénita e infección perinatal potencialmente mortal. El herpes zóster, poco frecuente en niños, causa síntomas cutáneos localizados, aunque se puede diseminar en los pacientes inmunodeprimidos.

Varicela en individuos no vacunados

La enfermedad suele comenzar 14-16 días después de la exposición, aunque el período de incubación puede oscilar entre 10 y 21 días. La varicela subclínica es infrecuente; casi todas las personas susceptibles expuestas presentan un exantema, aunque en los casos leves puede pasar desapercibido. Pueden existir síntomas prodrómicos, en especial en los niños mayores y en adultos. La fiebre, el malestar, la anorexia, la cefalea y, en ocasiones, el dolor abdominal leve pueden aparecer 24-48 horas antes de comenzar el exantema. La hipertermia suele ser moderada, por lo general de 37,8-38,9 °C, aunque puede llegar a los 41 °C; la fiebre y otros síntomas sistémicos persisten durante los primeros 2-4 días después del comienzo del exantema.

Las lesiones de la varicela suelen aparecer primero en el cuero cabelludo, la cara o el tronco. El exantema inicial consiste en máculas eritematosas muy pruriginosas, que se convierten en pápulas y después en vesículas llenas de líquido claro, cuyo enturbiamiento y umbilicación comienzan a las 24-48 horas. Mientras las lesiones iniciales se encuentran en la fase de costras, aparecen otras nuevas en el tronco y después en las extremidades; esta presencia simultánea de lesiones en varias fases de evolución es característica de la varicela (fig. 253-1). La distribución del exantema es predominantemente central o centrípeta, observándose la mayor concentración de lesiones en el tronco y en las zonas proximales de las extremidades. También son frecuentes las lesiones ulceradas, que afectan a la mucosa de la orofaringe y a la vagina; en muchos niños aparecen vesículas en los párpados y las conjuntivas, aunque pocas veces se produce afectación corneal y enfermedad ocular grave. El número medio de lesiones de la varicela es de alrededor de 300, pero los niños sanos pueden presentar desde menos de 10 hasta más de 1.500. En los casos producidos por diseminación doméstica secundaria y en los niños de más edad suele existir un número mayor de lesiones y pueden seguir apareciendo nuevos grupos de lesiones durante más de 7 días. El exantema puede ser mucho más extenso en niños con trastornos cutáneos, tales como eczemas o quemaduras solares recientes. La hipo o hiperpigmentación de los sitios donde se asentaban las lesiones persiste durante días o semanas en algunos niños, pero la cicatrización intensa es inusual, a menos que las lesiones se sobreinfecten de forma secundaria.

El **diagnóstico diferencial** de la varicela abarca los exantemas vesiculosos causados por otros microorganismos infecciosos, como virus del herpes simple, enterovirus, viruela de los simios, rickettsiosis exantemática y *S. aureus*, reacciones a fármacos, herpes zóster diseminado, dermatitis de contacto y picaduras de insectos (especialmente la varicela intercurrente). La varicela intensa es la enfermedad que se confundía con más frecuencia con la viruela antes de la erradicación de esta última.

Exantemas variceliformes en individuos vacunados

Los exantemas variceliformes que aparecen después de la vacunación pueden deberse al virus salvaje, a la cepa vacunal del virus o a otras etiologías (p. ej., picaduras de insectos, virus coxsackie). Durante los días 0-42 tras la vacunación, la probabilidad de que aparezca un exantema por el virus salvaje o por la cepa vacunal varía en función del programa vacunal de cada país. En las primeras fases de un programa vacunal, el exantema en las dos primeras semanas sigue debiéndose en su mayoría al virus salvaje, lo cual refleja que la exposición a la varicela antes de la vacunación podía conferir protección. El exantema que aparece 14-42 días después de la vacunación puede ser consecuencia del virus salvaje o de las cepas vacunales, lo que refleja exposición e infección antes de la protección derivada de la vacunación o un incidente adverso de la vacunación (exantema asociado a la vacuna), respectivamente. A medida que siga disminuyendo la incidencia de la varicela por el virus salvaje gracias a las programas de vacunación, también disminuirá la circulación del VVZ, y los exantemas en el intervalo de los primeros 42 días tras la vacuna cada serán menos frecuentes por el virus salvaje.

La **enfermedad intercurrente** es la varicela que aparece en personas vacunadas más de 42 días antes del comienzo del exantema y se debe al **VVZ de tipo salvaje.** Una dosis de vacuna contra la varicela tiene una

booksmedicos.org

eficacia >97% para prevenir la varicela moderada a grave, y su eficacia es del 85% (media; intervalo 44-100%) para prevenir todas las enfermedades tras la exposición al virus salvaje. Esto significa que después de una exposición cercana al VVZ, como puede suceder en un contacto en el entorno domiciliario o en un brote en el colegio o la guardería, casi 1 de cada 5 niños que recibieron una dosis de vacuna puede experimentar varicela intercurrente. La exposición al VVZ también puede dar lugar a una infección asintomática en el niño previamente inmunizado. El exantema de la enfermedad intercurrente suele ser atípico y de predominio maculopapuloso; la presencia de vesículas es menos frecuente y la enfermedad suele tener carácter leve, con menos de 50 lesiones, menor duración del exantema, menos complicaciones y fiebre escasa o nula. Sin embargo, alrededor del 25-30% de los casos intercurrentes no son leves y tienen signos clínicos más parecidos a los producidos por la infección por cepas salvajes. Los casos intercurrentes son en general **menos contagiosos** que la infección por el virus salvaje en el entorno domiciliario, pero la contagiosidad varía de forma proporcional al número de lesiones: la varicela intercurrente típica (menos de 50 lesiones) presenta un 33% de contagiosidad en comparación con los casos de tipo salvaje, mientras que los casos intercurrentes con 50 lesiones o más son igual de contagiosos que aquellos debidos al virus salvaje. Por tanto, los niños con enfermedad intercurrente deben considerarse potencialmente contagiosos y no deben acudir al colegio hasta que las lesiones hayan alcanzado la fase de costras o, si no existen vesículas, hasta que dejen de aparecer nuevas lesiones. Se ha documentado transmisión desde casos intercurrentes en el hogar, la guardería y el colegio.

Pocos estudios han evaluado el rendimiento del programa de vacunación basado en dos dosis. Un ensayo clínico estimó que la eficacia para prevenir la enfermedad con 2 vacunas es del 98%; el cálculo baja al 95% (media; intervalo 88-98%) en la condiciones de la práctica clínica diaria. Se han descrito casos de varicela intercurrente en personas que habían recibido 2 dosis de vacuna, aunque estas personas eran menos propensas a tener una enfermedad intercurrente que quienes habían recibido una sola dosis de vacuna. Otros datos sugieren que la enfermedad puede atenuarse aún más entre los receptores de 2 dosis de vacuna.

Varicela neonatal

La mortalidad es especialmente alta en los recién nacidos de madres susceptibles que contraen la vaicela cerca del momento del parto. Los lactantes cuyas madres desarrollan la varicela desde 5 días antes del parto hasta 2 días después de éste tienen un riesgo elevado de sufrir una varicela grave. El lactante adquiere la infección por vía transplacentaria como resultado de la viremia materna, que puede producirse hasta 48 horas antes del exantema materno. El exantema del lactante suele aparecer hacia el final de la 1.ª semana hasta el comienzo de la 2.ª semana de vida (aunque puede acontecer incluso desde el segundo día). Dado que la madre aún no ha desarrollado una respuesta significativa de anticuerpos, el lactante recibe una dosis amplia de virus sin el efecto moderador de los anticuerpos anti-VVZ maternos. Si la madre desarrolla la varicela más de 5 días antes del parto, seguirá pasando los virus al niño cuyo parto es inminente, pero la infección se atenúa debido a la transmisión de anticuerpos maternos específicos contra el VVZ a través de la placenta. Este efecto moderador de los anticuerpos maternos se produce si el parto tiene lugar después de las 30 semanas de gestación, cuando la inmunoglobulina G (IgG) materna puede atravesar la placenta. Las recomendaciones para la administración de inmunoglobulina anti-varicela zóster (IGVZ) reflejan las diferencias en el riesgo de los lactantes expuestos. Los recién nacidos cuyas madres sufren varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto deben recibir un vial de IGVZ lo antes posible. Aunque la varicela neonatal puede ocurrir en alrededor de la mitad de esos lactantes a pesar de la IGVZ, suele ser más leve que en ausencia de administración de la inmunglobulina. Todos los lactantes prematuros nacidos antes de las 28 semanas de gestación de madres con varicela activa en el momento del parto (aunque el exantema materno lleve presente más de 1 semana) deben recibir IGVZ. Si la IGVZ no se encuentra disponible, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) puede ofrecer cierto efecto protector (aunque los títulos de anticuerpos específicos de la varicela pueden variar de un lote a otro). Puesto que la varicela adquirida durante el período perinatal puede comprometer la vida del lactante, éste debe tratarse con aciclovir (10 mg/kg cada 8 h i.v.) cuando aparezcan las lesiones. Algunos expertos inician el tratamiento con aciclovir oral en lactantes que recibieron IGVZ. La varicela neonatal también puede seguir a la exposición posparto de un lactante nacido de una madre susceptible al VVZ, aunque la frecuencia de complicaciones disminuye con rapidez en las semanas posteriores al nacimiento. Las recomendaciones para la administración de IGVZ se describen en la sección de profilaxis postexposición. Los lactantes con varicela extrahospitalaria que desarrollan formas graves de la enfermedad, en especial aquellos con complicaciones como neumonía, hepatitis o encefalitis, también deben recibir aciclovir intravenoso (10 mg/kg cada 8 h i.v.). Los lactantes con varicela neonatal que reciben un tratamiento antiviral precoz presentan un pronóstico excelente.

Síndrome de varicela congénita

Se puede producir una transmisión intrauterina del VVZ, pero debido a que la mayoría de los adultos en climas templados son inmunes, esta complicación es inusual. Cuando las embarazadas contraen varicela al principio de la gestación, los expertos estiman que se infecta hasta un 25% de los fetos, aunque, por fortuna, la enfermedad clínica en el lactante es infrecuente: el síndrome de varicela congénita se produce en alrededor del 0,4% de los recién nacidos de madres con varicela antes de la semana 13 de gestación y en alrededor del 2% de los lactantes si las madres tuvieron varicela de la semana 13 a la 20 de gestación. En raras ocasiones, se han descrito casos de síndrome de varicela congénita en lactantes de madres infectadas después de la 20.ª semana de gestación, y el último de ellos se ha producido a las 28 semanas del embarazo. Antes de que se dispusiera de la vacuna en Estados Unidos, se estimaba que había 44 casos anuales de varicela congénita. El síndrome de varicela congénita se caracteriza por lesiones cicatrizales con distribución similar al zóster, hipoplasia de miembros y secuelas neurológicas (microcefalia, atrofia cortical, crisis comiciales y retraso mental), oculares (coriorretinitis, microftalmía y cataratas), renales (hidroureter e hidronefrosis) y del sistema nervioso autónomo (vejiga neurógena, disfagia y neumonías por aspiración). Es frecuente que los lactantes con síndrome de varicela congénita presenten bajo peso al nacer. La mayoría de los estigmas se puede atribuir a la lesión que el virus induce sobre el sistema nervioso, aunque no se conoce con exactitud la razón por la que ciertas regiones del cuerpo se ven preferentemente afectadas durante la infección fetal. La lesión cutánea característica se ha denominado «cicatriz», que tiene forma en zigzag con distribución **dermatómica.** A menudo se asocia a atrofia de la extremidad afectada (fig. 253-2). Muchos lactantes con

Figura 253-2 Recién nacido con síndrome de varicela congénita. Se aprecian malformaciones graves en ambas extremidades inferiores y cicatrices en la zona izquierda del abdomen.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

manifestaciones graves del síndrome de varicela congénita (atrofia y cicatrización de un miembro) presentan deficiencias neurológicas considerables. En otros casos no hay ni anomalías cutáneas ni de los miembros, pero el lactante puede mostrar cataratas o incluso una aplasia extensa de todo el encéfalo.

Se han descrito casos infrecuentes de anomalías fetales tras el desarrollo de herpes zóster en la madre; no está claro si éstos se pueden considerar verdaderos síndromes de varicela congénita y, en el caso de que así fuera, la incidencia de éste resultaría excepcional. El herpes zóster materno se asociaba a síndrome de varicela congénita típico en un caso, pero la madre tenía herpes zóster diseminado (a las 12 semanas de gestación).

El diagnóstico de fetopatía por VVZ se basa sobre todo en los antecedentes de varicela durante la gestación junto con la presencia de las anomalías características en el recién nacido. El virus no se puede cultivar en el recién nacido afectado, pero es posible detectar ADN vírico en muestras tisulares mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Algunos lactantes presentan anticuerpos IgM específicos contra el VVZ en la sangre del cordón umbilical, aunque estos títulos descienden con rapidez después del parto y puede que sean positivos de forma inespecífica. La biopsia de vellosidades coriónicas y la recogida de sangre fetal para la detección de anticuerpos, virus o ADN vírico se han usado para intentar diagnosticar la infección fetal y la embriopatía. No se ha definido la utilidad de estas pruebas para el tratamiento de los pacientes y el asesoramiento familiar. Puesto que esas pruebas no pueden distinguir entre infección y enfermedad, su utilidad principal puede ser el efecto tranquilizador que proporcionan cuando son negativas. Un título persistentemente positivo de IgG anti-VVZ después de los 12-18 meses de edad es un indicador fiable de infección prenatal en los niños asintomáticos, al igual que el desarrollo de zóster en el primer año de vida sin evidencia de infección posnatal.

La IGVZ se suele administrar a las embarazadas susceptibles expuestas a la varicela para modificar la gravedad de la enfermedad materna, aunque no se sabe con certeza si esa medida modifica la infección en el feto, si bien algunos datos sugieren que también puede ser beneficiosa para el feto. De modo similar, se puede administrar aciclovir a la embarazada con varicela grave. Un registro prospectivo del uso de aciclovir en el primer trimestre ha demostrado que la aparición de defectos congénitos es semejante a la observada en la población general. El aciclovir es un fármaco de clase B durante la gestación y sólo debería considerarse cuando el beneficio para la madre supere al riesgo potencial para el feto. La eficacia del tratamiento con este fármaco en las mujeres embarazadas para prevenir o modificar la gravedad de la varicela congénita no se conoce; aun así, su uso se debe plantear con el fin de proteger a la madre de una enfermedad grave. Por último, dado que la lesión causada por la infección fetal debida a VVZ no progresa después del parto, no está indicado el tratamiento antiviral de los lactantes con síndrome de varicela congénita.

COMPLICACIONES

Pueden aparecer complicaciones de la infección por VVZ durante la varicela o la reactivación de la infección, y son más frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos. En niños por lo demás sanos, la hepatitis por varicela leve es relativamente frecuente, pero pocas veces causa síntomas clínicos. Se produce trombocitopenia leve en el 1-2% de los niños con varicela y se puede asociar con petequias transitorias. La púrpura, las vesículas hemorrágicas, la hematuria y la hemorragia digestiva son complicaciones poco comunes que pueden tener consecuencias graves. Otras complicaciones de la varicela, algunas de ellas infrecuentes, son: ataxia cerebelosa, encefalitis, neumonía, nefritis, síndrome nefrótico, síndrome hemolítico-urémico, artritis, miocarditis, pericarditis, pancreatitis, orquitis y necrosis aguda de la retina. En la etapa vacunal, se espera un descenso del número y las tasas de las complicaciones relacionadas con la varicela. Se han descrito casos esporádicos de complicaciones graves relacionadas con la varicela en personas vacunadas (meningitis, un caso de mielitis transversa aguda, un caso de encefalitis mortal por VVZ en un niño aparentemente inmunocompetente y 4 casos mortales de enfermedad intercurrente, en tres de los cuales estaban implicadas dosis altas de corticoides o una afección inmunodepresora subyacente).

Además, la reducción de las hospitalizaciones y de los fallecimientos relacionados con la varicela en Estados Unidos desde la aplicación del programa de vacunación contra esta infección constituye una evidencia que respalda la reducción de las complicaciones graves de esta enfermedad gracias a la vacuna. Antes de la introducción de la vacuna se producían anualmente en Estados Unidos unos 100 fallecimientos (siendo la varicela una de las causas subyacentes); durante el período 2005-2007, la media anual de fallecimientos por varicela fue de 15. Tanto en la era previa a la vacuna como en la posterior, la mayoría de los fallecimientos (>80%) se habían producido en personas sin enfermedades de alto riesgo previas.

Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas secundarias de la piel, por lo general por estreptococos del grupo A y *S. aureus,* pueden ocurrir hasta en el 5% de los niños con varicela. Varían desde el impétigo hasta la celulitis, la linfadenitis y los abscesos subcutáneos. El eritema en la base de una vesícula nueva es una manifestación precoz de infección bacteriana secundaria. La reaparición de la fiebre 3-4 días después del exantema inicial también puede indicar una infección bacteriana secundaria. La varicela es un factor de riesgo bien descrito para las infecciones invasivas graves por estreptococos del grupo A, que pueden culminar en el fallecimiento. Las infecciones más invasivas, como varicela gangrenosa, sepsis bacteriana, neumonía, artritis, osteomielitis, celulitis y fascitis necrosante, causan gran parte de la morbimortalidad de la varicela en niños por lo demás sanos. Las enfermedades mediadas por toxinas bacterianas (p. ej., el síndrome de shock tóxico) también pueden complicar la varicela. El uso de la vacuna contra la varicela se ha asociado a una disminución sustancial de las invasiones bacterianas invasivas relacionadas con dicha enfermedad.

Encefalitis y ataxia cerebelosa

La encefalitis (1/50.000 casos de varicela en niños no vacunados) y la ataxia cerebelosa aguda (1/4.000 casos de varicela en niños no vacunados) son complicaciones neurológicas de la varicela bien descritas; la morbilidad por complicaciones del SNC es más elevada entre los pacientes menores de 5 años o mayores de 20 años. La meningoencefalitis se caracteriza por rigidez de nuca, alteración del nivel de consciencia y crisis comiciales. En los pacientes con ataxia cerebelosa, hay una aparición gradual de trastornos de la marcha, nistagmo y disartria. Los síntomas neurológicos suelen comenzar 2-6 días después del inicio del exantema, pero pueden ocurrir durante el período de incubación o tras la resolución del exantema. La recuperación clínica suele ser rápida, en 24-72 horas, y por lo general completa. Aunque la encefalitis hemorrágica grave, análoga a la causada por el virus del herpes simple, constituye una complicación muy infrecuente en niños con varicela, las consecuencias son similares a las de la encefalitis herpética. El síndrome de Reye (disfunción hepática con hipoglucemia y encefalopatía) relacionado con la varicela y otras infecciones víricas como la gripe es infrecuente desde que no se emplean salicilatos como antipiréticos en estas situaciones (v. cap. 361).

Neumonía

La neumonía varicelosa es una complicación grave que causa gran parte de la mayor morbimortalidad en los adultos y otras poblaciones de alto riesgo, aunque la neumonía también puede complicar la varicela en niños pequeños. Los síntomas respiratorios, que pueden consistir en tos, disnea, cianosis, dolor torácico pleurítico y hemoptisis, suelen comenzar 1-6 días después del inicio del exantema. El tabaquismo se ha descrito como un factor de riesgo para la neumonía grave que aparece como complicación de la varicela. La frecuencia de neumonía varicelosa puede ser mayor en las parturientas.

Varicela progresiva

La varicela progresiva, con afectación visceral, coagulopatía, hemorragia grave y desarrollo continuo de nuevas lesiones vesiculosas después de 7 días, es una complicación seria de la primoinfección por VVZ. Esta forma grave puede estar precedida por dolor abdominal intenso (que puede reflejar la afectación de los ganglios linfáticos mesentéricos o del

booksmedicos.org

hígado) y aparición de vesículas hemorrágicas en adolescentes y adultos por lo demás sanos, niños inmunodeprimidos, mujeres embarazadas y recién nacidos. Aunque es infrecuente en niños sanos, el riesgo de varicela progresiva es más elevado en niños con trastornos congénitos de la inmunidad celular y en aquellos con neoplasias malignas, sobre todo si han recibido quimioterapia durante el período de incubación y el recuento absoluto de linfocitos es <500 células/mm^3. La mortalidad de los niños que adquirieron la varicela durante el tratamiento de una neoplasia maligna y que no recibieron fármacos antivirales está cercana al 7%, y todas las muertes relacionadas con la varicela ocurren dentro de los 3 días siguientes al diagnóstico de **neumonía** por varicela. Los niños que adquieren la enfermedad tras un trasplante de órgano también presentan riesgo de infección progresiva por VVZ. En pacientes pediátricos que están recibiendo dosis bajas de corticoides sistémicos a largo plazo no parece que aumente el riesgo de varicela grave, pero la varicela progresiva sí aparece en pacientes tratados con dosis altas de corticoides y también se ha descrito en pacientes que reciben tratamiento con corticoides inhalatorios, así como en pacientes asmáticos que toman ciclos cortos múltiples de corticoterapia sistémica. Se han descrito signos clínicos inusuales de varicela, como un aspecto hiperqueratósico peculiar de las lesiones y la formación continuada de nuevas lesiones durante semanas o meses en niños con **infección por VIH** terminal no tratada. La vacunación de niños infectados por el VIH que tienen un recuento de linfocitos T CD4$^+$ mayor o igual al 15%, así como la de niños con leucemia y tumores de órganos sólidos en remisión y cuya quimioterapia ha finalizado o puede ser interrumpida dos semanas antes de la inmunización, ha reducido este problema. Desde la instauración del programa de vacunación universal en Estados Unidos, muchos niños que por enfermedad o por un tratamiento sufren inmunosupresión más adelante se encuentran protegidos frente a este virus; además, la disminución de la incidencia de varicela hace que los niños inmunodeprimidos tengan menos probabilidades de exponerse a la varicela.

Herpes zóster

El herpes zóster se manifiesta en forma de lesiones vesiculosas que se agrupan en uno o, con menos frecuencia, dos dermatomas adyacentes (fig. 253-3). En los ancianos, el herpes zóster suele comenzar con dolor urente seguido de la aparición de grupos de lesiones cutáneas en un patrón dermatómico. Casi la mitad de los ancianos con herpes zóster sufre complicaciones; la más frecuente de ellas es la neuralgia postherpética, un trastorno doloroso que afecta a los nervios a pesar de la resolución de las lesiones cutáneas herpéticas. Alrededor del 4% de los pacientes sufre un segundo episodio de herpes zóster; pocas veces ocurren 3 o más episodios. A diferencia del herpes zóster en los adultos, en los niños es inusual que se asocie a dolor localizado, hiperestesia, prurito, febrícula u otras complicaciones. En los niños el exantema es leve, con lesiones nuevas que van apareciendo durante unos días (fig. 253-4); los síntomas de neuritis aguda son mínimos y suele resolverse por completo en 1-2 semanas. A diferencia de lo que sucede en los adultos, la neuralgia postherpética es infrecuente en los niños. Se ha descrito un mayor riesgo de herpes zóster en etapas iniciales de la infancia, entre los niños que adquirieron la infección por el VVZ en la etapa intrauterina o en el primer año de vida.

Figura 253-3 Herpes zóster que afecta al dermatoma lumbar. (*De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores:* Principles and practice of infectious diseases, *6.ª ed., vol. 2, Filadelfia, 2005, Elsevier, pág. 1783.*)

Figura 253-4 Múltiples grupos de vesículas en el brazo de un niño con herpes zóster. (*De Weston WL, Lane AT, Morelli JG:* Color textbook of pediatric dermatology, *3.ª ed., Filadelfia, 2002, Mosby, fig. 8-28.*)

Los niños inmunodeprimidos pueden sufrir un cuadro de herpes zóster más grave, similar al de los adultos, incluida la neuralgia postherpética. Los pacientes con inmunodepresión también pueden presentar una enfermedad cutánea diseminada similar a la varicela, con o sin exantema dermatomérico inicial, así como diseminación visceral con neumonía, hepatitis, encefalitis y coagulación intravascular diseminada. Los niños con inmunodepresión grave, en especial aquellos con infección avanzada por VIH, pueden sufrir una enfermedad cutánea inusual, crónica o recidivante, retinitis o afectación del sistema nervioso central (SNC) sin exantema. La prueba de un riesgo menor de herpes zóster en los niños vacunados con leucemia, comparados con los que han tenido la varicela, sugiere que el virus de la vacuna se reactiva con menos frecuencia que el VVZ de tipo salvaje. Los estudios realizados hasta la fecha señalan que el riesgo de herpes zóster en los niños sanos vacunados puede ser menor que el de los niños que tuvieron la varicela de tipo salvaje, aunque se necesitarán muchos más años de seguimiento para determinar si este menor riesgo se mantiene en las personas de edad avanzada, que son los que presentan el máximo riesgo de herpes zóster. El riesgo de herpes zóster en niños sanos después de 2 dosis de vacuna de la varicela no se ha evaluado.

DIAGNÓSTICO

La varicela y el herpes zóster se han diagnosticado sobre todo por el aspecto clínico. Las pruebas de laboratorio no se han considerado necesarias para el diagnóstico ni el tratamiento de los niños sanos con varicela o herpes zóster. Sin embargo, a medida que la incidencia de la enfermedad disminuya hasta niveles bajos, será necesaria la confirmación de laboratorio de todos los casos de varicela. La naturaleza atípica de la varicela intercurrente, en la que existe una mayor proporción de exantemas papulosos en lugar de vesiculosos, planteará dificultades diagnósticas.

La leucopenia es típica durante las primeras 72 horas desde el inicio del exantema, seguida por una linfocitosis relativa y absoluta. Los resultados de las pruebas de función hepática también suelen (75%) aumentar ligeramente. Los pacientes con complicaciones neurológicas de la varicela o con herpes zóster no complicado presentan pleocitosis linfocítica leve y un aumento ligero o moderado de la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo; la glucorraquia suele ser normal.

Suele ser esencial lograr un diagnóstico de laboratorio rápido del VVZ en los pacientes de alto riesgo, y puede tener relevancia para controlar la infección, sobre todo en los casos de varicela intercurrentes con presentaciones leves o atípicas. La confirmación de las infecciones por el VVZ se puede obtener en la mayoría de los laboratorios de hospitales de referencia y en todos los laboratorios sanitarios estatales estadounidenses. El VVZ se puede identificar con rapidez (15-20 minutos) mediante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

análisis de fluorescencia directa de células de lesiones cutáneas (contenido vesicular), mediante pruebas de amplificación de PCR (líquido vesicular, costras) en horas o días, en función de la disponibilidad y en 48-72 horas mediante cultivos celulares rápidos con tinción específica inmunofluorescente (técnica de vial tipo *shell*). En ausencia de vesículas o costras, pueden recogerse raspados de las lesiones maculopapulosas para someterlas a PCR o análisis de fluorescencia directa. Pueden recolectarse virus infecciosos mediante métodos de cultivo tisular; dichos métodos exigen una experiencia concreta y el virus puede tardar días o semanas en crecer. De las pruebas disponibles, la PCR es la de mayor sensibilidad y permite distinguir entre el virus salvaje y las cepas vacunales. En análisis de fluorescencia directa es específico y menos sensible que la PCR, pero cuando está disponible permite establecer un diagnóstico rápido. Aunque es posible detectar células gigantes multinucleadas mediante tinciones inespecíficas **(frotis de Tzanck),** estas pruebas tienen poca sensibilidad y no diferencian entre VVZ y VHS. La identificación de cepas (genotipificación) permite diferenciar la forma salvaje de la vacunal en un niño vacunado, aunque sólo está disponible en laboratorios de referencia muy especializados. Los análisis de laboratorio de las lesiones no pueden distinguir entre la varicela y el herpes zóster diseminado. Los anticuerpos IgG contra el VVZ pueden detectarse con varios procedimientos y un aumento de 4 veces o más en su título también confirma la infección aguda (aunque esto obliga a un retraso de 2-3 semanas para recoger una muestra durante la fase de convalecencia); en las personas vacunadas, las pruebas comercializadas no son lo suficientemente sensibles para detectar siempre los anticuerpos después de la vacunación y puede que no se produzca el aumento por 4 en el título de IgG. Asimismo, la determinación de IgG frente a VVZ puede ser útil para precisar la situación inmunitaria de las personas con antecedentes desconocidos o dudosos de varicela. La determinación de anticuerpos IgM contra el VVZ no tiene utilidad para el diagnóstico clínico, puesto que los métodos disponibles comercialmente no son fiables y la cinética de la respuesta de IgM no está bien definida. Se dispone de análisis fiables de IgM específica del VVZ en algunos laboratorios de referencia, como un análisis de captura de IgM en el laboratorio nacional de VVZ de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Las pruebas serológicas no son útiles para el diagnóstico inicial del herpes zóster, pero un aumento grande en el título de IgG en el título convaleciente en presencia de exantema zóster atípico es una confirmación. Como sucede con cualquier prueba de laboratorio, un resultado negativo para varicela debe contemplarse en el contexto de las manifestaciones clínicas. Los médicos deben aplicar el sentido común para decidir cuál es la mejor alternativa terapéutica.

TRATAMIENTO

El tratamiento antiviral modifica el curso tanto de la varicela como del herpes zóster. La resistencia a los fármacos antivirales es infrecuente, pero ha ocurrido en niños con infección por VIH y otros estados de inmunodepresión en los que las recurrencias de infecciones por el VVZ han condicionado varios ciclos de tratamiento antiviral. El foscarnet y el cidofovir pueden ser de utilidad para el tratamiento de las infecciones por VVZ resistentes al aciclovir, pero se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas.

Varicela

El único fármaco antiviral disponible en forma líquida y aprobado para su uso pediátrico es el aciclovir. Dado su perfil de seguridad y su eficacia demostrada en el tratamiento de la varicela, se puede aceptar su uso en todos los niños, adolescentes y adultos con esta infección. Sin embargo, la Academia Americana de Pediatría no lo recomienda de forma sistemática para tratar la varicela no complicada en niños por lo demás sanos, debido al beneficio mínimo, el coste del fármaco y el riesgo bajo de complicaciones de la varicela. El aciclovir oral (20 mg/kg/dosis; máximo: 800 mg/dosis), en 4 dosis al día durante 5 días, se puede emplear para tratar la varicela en individuos con un aumento del riesgo para desarrollar una varicela moderada a grave: personas no embarazadas mayores de 12 años y en niños mayores de 12 meses que sufran trastornos crónicos cutáneos o pulmonares, en personas que reciben corticoides a corto plazo, intermitentes o en forma de aerosol, en los tratados con salicilatos a largo plazo y posiblemente en los casos secundarios ocurridos entre los contactos domésticos. Para aumentar su eficacia, el tratamiento se debe iniciar lo antes posible, preferiblemente en las 24 horas siguientes al comienzo del exantema, ya que su beneficio clínico es menor si se retrasa más de 72 horas desde su aparición. La administración de aciclovir no interfiere en la inducción de inmunidad frente al VVZ. El aciclovir se ha usado para tratar la varicela en mujeres embarazadas, aunque no se ha demostrado su seguridad para el feto (v. síndrome de varicela congénito). Algunos expertos recomiendan el uso de famciclovir y de valaciclovir en niños mayores que puedan ingerir comprimidos. Estos fármacos son sumamente activos contra el VVZ por el mismo mecanismo que el aciclovir y se absorben mejor por vía oral que el aciclovir. Valaciclovir (20 mg/kg/dosis; máximo de 1.000 mg/dosis, 3 veces al día durante 5 días) está aprobado para tratar la varicela en niños de 2 a menos de 18 años de edad, y tanto valaciclovir como famciclovir están aprobados para el tratamiento del herpes zóster en los adultos.

El tratamiento intravenoso está indicado en la enfermedad grave y para la varicela en un paciente inmunodeprimido (incluso si se comenzó más de 72 horas después del comienzo del exantema). Cualquier paciente con signos de infección diseminada por VVZ, como neumonía, hepatitis grave, trombocitopenia o encefalitis, debe recibir tratamiento de inmediato. La administración de aciclovir intravenoso (500 mg/m^2 cada 8 h i.v.) dentro de las 72 horas siguientes a la aparición de los síntomas iniciales disminuye la probabilidad de varicela progresiva y de diseminación visceral en los pacientes de alto riesgo. El tratamiento se continúa durante 7-10 días o hasta que no hayan aparecido lesiones nuevas durante 48 horas. No es aconsejable retrasar el tratamiento antiviral en personas de alto riesgo hasta que se demuestre con claridad la aparición prolongada de lesiones nuevas, puesto que la diseminación visceral ocurre durante el mismo período de tiempo.

Se ha detectado VVZ resistente al aciclovir, sobre todo en niños con infección por VIH. Estos pacientes deben tratarse con foscarnet intravenoso (120 mg/kg/día en 3 dosis diarias durante 3 semanas). En caso de insuficiencia renal, se debe adaptar la posología. Se han descrito casos de resistencia al foscarnet con su uso prolongado. En estas situaciones también es de utilidad el cidofovir. Dada la creciente toxicidad de foscarnet y cidofovir, estos dos fármacos deben instaurarse en colaboración con un especialista en enfermedades infecciosas.

Herpes zóster

Los fármacos antivirales son eficaces para tratar el herpes zóster. En los adultos sanos, el aciclovir (800 mg 5 veces al día v.o. durante 5 días), el famciclovir (500 mg cada 8 h v.o. durante 7 días) y el valaciclovir (1.000 mg cada 8 h v.o. durante 7 días) reducen la duración de la enfermedad y el riesgo de neuralgia postherpética. En los niños por lo demás sanos, el herpes zóster es una enfermedad menos grave y pocas veces se produce una neuralgia postherpética. Por tanto, no siempre es necesario administrar un fármaco antiviral a niños con herpes zóster no complicado, aunque algunos expertos aconsejan el aciclovir oral (20 mg/kg/dosis; máximo 800 mg/dosis) para acortar la duración de la enfermedad. Es fundamental iniciar cuanto antes la terapia antiviral, pues más allá de las 72 horas tras el inicio del exantema cutáneo la eficacia es menor.

En contraste, el herpes zóster en **niños inmunodeprimidos** puede ser grave y la enfermedad diseminada puede resultar mortal. Los pacientes con riesgo elevado de enfermedad diseminada deben recibir aciclovir (500 mg/m^2 o 10 mg/kg cada 8 h i.v.). El aciclovir, famciclovir o valaciclovir por vía oral son una opción para los pacientes inmunodeprimidos con herpes zóster no complicado y que se consideren de riesgo bajo de diseminación visceral. La neuritis por herpes zóster debe tratarse con los analgésicos adecuados.

El uso de corticoides en el herpes zóster infantil no se recomienda.

PRONÓSTICO

La varicela primaria tiene una mortalidad de 2-3 por cada 100.000 casos y las tasas más bajas de letalidad corresponden a los niños de 1-9 años (alrededor de 1 fallecimiento por cada 100.000 casos). En comparación con esos grupos de edad, los lactantes presentan un riesgo de fallecimiento 4 veces mayor, que se convierte en 25 veces mayor entre

booksmedicos.org

los adultos. Las complicaciones más frecuentes entre estos pacientes eran la neumonía, las complicaciones del SNC, las infecciones secundarias y los trastornos hemorrágicos. La mortalidad de la primoinfección no tratada en niños inmunodeprimidos es del 7-14% y se puede aproximar al 50% entre los adultos no tratados con neumonía.

El herpes zóster en niños sanos tiene un pronóstico excelente y suele ser un cuadro autolimitado. Los niños inmunodeprimidos pueden manifestar síntomas graves y, en ocasiones, mortales.

PREVENCIÓN

Es difícil prevenir la transmisión del VVZ, pues las personas infectadas son contagiosas durante 24-48 horas antes de que aparezca el exantema. El herpes zóster es menos infeccioso que la varicela; sin embargo, se han comunicado casos de transmisión incluso en ausencia de contacto directo con el paciente. Son esenciales las prácticas de control de la infección, como el cuidado de los pacientes infectados en habitaciones aisladas con sistemas de filtración de aire. En todos los trabajadores sanitarios se debe documentar la inmunidad frente a la varicela (tabla 253-1). Los trabajadores sanitarios no vacunados sin otros datos de inmunidad y que hayan tenido una exposición estrecha al VVZ deberían ser apartados de su trabajo durante 8-21 días tras la exposición, dado que son potencialmente infecciosos durante ese período.

Vacuna

La varicela es una enfermedad que se puede prevenir mediante vacuna. Ésta contiene VVZ vivos atenuados (cepa Oka) y puede administrarse de forma subcutánea. En Estados Unidos, la vacunación contra la varicela se recomienda de forma sistemática con una pauta de dos dosis en niños sanos, a los 12-15 meses y 4-6 años. Está indicada la administración de un recuerdo con una segunda vacuna en aquellos niños y adolescentes que sólo recibieron una dosis. Se recomienda administrar dos dosis a todas las personas sin pruebas de inmunidad. El intervalo mínimo aconsejado entre las dos dosis será de 3 meses en niños de hasta 12 años y de 4 semanas para el resto. La administración de la vacuna de la varicela antes de que pasen 4 semanas de la administración de la vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedad intercurrente, por lo que se recomienda que las vacunas se administren de forma simultánea en sitios distintos o separadas al menos por 4 semanas. La vacuna de la varicela puede administrarse en forma de vacuna monovalente (para todas las personas sanas de 12 meses de edad o más) o como la vacuna tetravalente sarampión-parotiditis-rubéola-varicela (SPRV) (en niños desde los 12 meses a los 12 años).

La vacuna de la varicela está contraindicada en personas con antecedentes de reacción anafiláctica a cualquiera de los componentes de la vacuna; embarazadas; personas con defectos de la inmunidad celular, incluidos los que tienen leucemia, linfoma y otras neoplasias malignas que afectan a la médula ósea o al sistema linfático; personas que reciben tratamiento inmunosupresor y personas con antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria en parientes de primer grado, a menos que se demuestre competencia inmunitaria en el receptor de la vacuna. Los niños con inmunodeficiencias humorales aisladas pueden recibir la vacuna de la varicela. La vacuna monovalente de la varicela se ha estudiado en ensayos clínicos en niños con leucemia linfocítica aguda y con ciertos tumores sólidos en remisión. Existen protocolos que definen la cronología de la vacunación respecto al tiempo que lleva en remisión un paciente mientras recibe la quimioterapia de mantenimiento; cuándo interrumpir la quimioterapia de mantenimiento, incluidos los corticoides, antes y después de la vacunación; y el recuento mínimo aceptable de linfocitos y plaquetas en el momento de la vacunación. Dado el riesgo de complicaciones graves asociadas a la vacuna, su uso en estas poblaciones concretas de niños solamente debería considerarse en los casos en los que pueden seguirse estos protocolos, cuando se dispone fácilmente de aciclovir y cuando los médicos tienen experiencia con el uso de estas vacunas en dichas poblaciones.

La vacunación debería considerarse en niños infectados por el VIH con un recuento de linfocitos T $CD4^+$ superior o igual al 15%. Estos niños deben recibir dos dosis de vacuna, separadas por tres meses. Las directrices específicas para vacunar a estos niños deberían revisarse antes de la vacunación. Los datos señalan que la vacuna de la varicela tiene una eficacia del 100% para prevenir el herpes zóster entre los niños infectados con VIH. La vacuna SPRV no debería usarse como sustituto en los niños infectados por el VIH.

La vacuna del zóster está aprobada para utilizarla como inmunización única con el fin de prevenir la reactivación del herpes zóster y de disminuir la frecuencia de la neuralgia postherpética en individuos de 50 años o más. No está indicada para el tratamiento del zóster o de la neuralgia postherpética.

Tabla 253-1 Constancia probada de inmunidad a la varicela

La inmunidad a la varicela se considera probada en cualquiera de los siguientes casos:

- Documentación de la vacunación contra la varicela a la edad apropiada:
  - Edad preescolar (igual o mayor de 12 meses): 1 dosis
  - Escolares, adolescentes y adultos: 2 dosis*
- Prueba de laboratorio de inmunidad† o confirmación de enfermedad con pruebas de laboratorio
- Nacimiento en EE.UU. antes de 1980§
- Diagnóstico o verificación de antecedentes de varicela por un profesional sanitario¶
- Diagnóstico o verificación de antecedentes de herpes zóster por un profesional sanitario

*Para niños que recibieron su primera dosis de vacuna con menos de 13 años y el intervalo entre las dos dosis fue de 28 días o más, la segunda dosis se considera válida.

†Se pueden utilizar análisis comerciales para determinar la inmunidad inducida por la enfermedad, pero carecen de sensibilidad para detectar el 100% de la inmunidad inducida por la vacuna (es decir, pueden proporcionar resultados falsos negativos).

§Para trabajadores sanitarios, embarazadas y personas inmunodeprimidas nacidas antes de 1980, este criterio no es válido como prueba de inmunidad.

¶La verificación de los antecedentes puede realizarse por cualquier trabajador sanitario (enfermera, auxiliar de clínica o médico). En las personas que refieran antecedentes de casos atípicos o leves, se recomienda la evaluación por un médico y debería buscarse uno de los siguientes datos: 1) relación epidemiológica con un caso de varicela típico o con un caso confirmado por pruebas de laboratorio o 2) confirmación con pruebas de laboratorio, si se realizaron durante la enfermedad aguda. Si no se dispone de esta información, el antecedente de la enfermedad no es válido, pues otras infecciones pueden simular una varicela leve atípica.

Efectos secundarios de la vacuna

La vacuna de la varicela es segura y se tolera bien. La incidencia de molestias locales observadas en los tres primeros días tras la vacunación fue ligeramente superior después de la segunda dosis a las mostradas después de la primera (25% frente al 22%). Se describió un exantema variceliforme asociado a la vacuna en el 1-5% de los vacunados sanos (6-10 lesiones eritematosas pápulo-vesiculares), con una incidencia máxima en los días 8-21 tras la vacuna. Las reacciones adversas graves secundarias claramente a la cepa vacunal son infrecuentes y consisten en neumonía, hepatitis, herpes zóster recurrente, exantema grave y 2 casos mortales. La transmisión del virus de la vacuna a los contactos susceptibles es un incidente sumamente infrecuente (9 casos documentados en receptores sanos de la vacuna, todos ellos en presencia de un exantema en el receptor de la vacuna). La vacuna SPRV se asocia a un riesgo mayor de crisis comiciales febriles 5-12 días después de la administración de la primera dosis en niños de 12-23 meses, comparada con la administración simultánea de las vacunas SPR y de la varicela (1 crisis comicial febril adicional por cada 2.500 niños vacunados).

Profilaxis postexposición

La administración de la vacuna a niños sanos en los primeros 3-5 días tras la exposición (es preferible que sea lo antes posible) es eficaz para prevenir o modificar la varicela. En la actualidad, la vacuna contra la varicela se recomienda para el uso postexposición y para el control de los brotes. La administración de aciclovir oral al final del período de incubación puede modificar la varicela posterior en los niños sanos, aunque su uso para esta indicación no se recomienda hasta que puedan realizarse más pruebas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La profilaxis postexposición con títulos altos de inmunoglobulina antivaricela-zóster (IGVZ) se recomienda en niños inmunodeprimidos, mujeres embarazadas y recién nacidos expuestos a la varicela. Desde 2012, el producto aprobado para su uso en Estados Unidos es VariZIG, distribuido por FFF Enterprises, Temecula, California (1-800-843-7477) o por ASD Healthcare, Frisco Texas (800-746-6273). La dosis recomendada es de 1 vial (125 unidades) por cada 10 kg de peso (máximo, 625 unidades), salvo en niños de 2 kilos o menos de peso, que deberían recibir 0,5 viales. La dosis debe administrarse por vía intramuscular lo antes posible, pero mantiene su eficacia hasta los 10 días posteriores a la exposición.

Los recién nacidos cuyas madres presenten varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto deben recibir un vial de VariZIG (0,5 viales en aquellos de 2 kilos o menos de peso y 1 vial para aquellos que pesan más de 2 kilos). VariZIG también está indicado en las mujeres embarazadas y en personas inmunodeprimidas sin inmunidad demostrada, en lactantes prematuros hospitalizados nacidos antes de 28 semanas de gestación (o peso <1.000 g) expuestos a la varicela en el período neonatal, con independencia de la inmunidad materna, y en los lactantes prematuros nacidos después de 28 semanas de gestación expuestos a la varicela y cuyas madres no tenían evidencia de inmunidad. Si es posible, los adultos deberían someterse a análisis de los anticuerpos IgG anti-VVZ antes de la administración de VariZIG, pues muchos adultos sin antecedentes clínicos de varicela son inmunes. La profilaxis con anticuerpos anti-VVZ puede mejorar la enfermedad, pero no elimina la posibilidad de que se produzca una forma progresiva ni asegura que la varicela no se transmita a los contactos íntimos susceptibles; los pacientes deben vigilarse y tratarse con aciclovir, si es necesario, una vez que aparezcan lesiones.

El contacto íntimo entre un paciente de alto riesgo susceptible y una persona con herpes zóster también representa una indicación para la profilaxis con VariZIG. La administración de anticuerpos pasivos o el tratamiento no reducen el riesgo de herpes zóster ni alteran el curso clínico de la varicela ni del herpes zóster cuando se aplican después de comenzar los síntomas.

Aunque se han aprobado preparados de IVIG combinados que contienen anticuerpos anti-VVZ, los títulos varían de un lote a otro. En las situaciones en las que no es posible la administración de Vari ZIG, puede administrarse IVIG (400 mg/kg una vez en los 10 días siguientes a la exposición). Los pacientes inmunodeprimidos que han recibido una dosis alta de IVIG (>400 mg/kg) para otras indicaciones en las 2-3 semanas previas a la exposición al VVZ pueden presentar anticuerpos séricos frente al VVZ.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **254**

Virus de Epstein-Barr

Hal B. Jenson

La mononucleosis infecciosa es el síndrome clínico mejor conocido de los causados por el virus de Epstein-Barr (VEB). Se caracteriza por síntomas somáticos sistémicos, sobre todo cansancio, malestar general, fiebre, dolor de garganta y linfadenopatía generalizada. Descrita en un principio como **fiebre glandular,** su nombre actual procede de la linfocitosis mononuclear, con linfocitos de aspecto atípico, que acompaña a la enfermedad. Otros patógenos pueden causar cuadros parecidos a la mononucleosis infecciosa.

ETIOLOGÍA

El VEB es un virus ADN bicatenario que pertenece a los virus herpes γ; provoca más del 90% de los casos de mononucleosis infecciosa. Se han caracterizado dos tipos distintos de VEB, **el tipo 1 y el tipo 2** (**también denominados tipos A y B**), que tienen una homología de secuencia del 70-85%. El tipo 1 es más prevalente en todo el mundo, aunque el tipo 2 es más común en África que en Estados Unidos y en Europa. Ambos tipos provocan una infección latente persistente durante toda la vida. Se han documentado infecciones duales con ambos tipos en personas inmunodeprimidas. El VEB-1 provoca la transformación del crecimiento in vitro de los linfocitos B con más eficacia que el VEB-2, pero no se han identificado manifestaciones patológicas ni diferencias clínicas específicas de cada tipo. Mediante análisis de rastreo heterodúplex, se ha demostrado que la adquisición concomitante de múltiples genotipos de VEB es frecuente en pacientes con mononucleosis infecciosa y por lo demás sanos. Sin embargo, sólo tiende a cultivarse un único genotipo. Se desconoce si esto representa el aislamiento de una cepa predominante o si las cepas que no pueden cultivarse, mediante análisis de transformación, son defectuosas.

Hasta el 5-10% de los **cuadros seudomononucleósicos** se debe a una primoinfección por citomegalovirus, *Toxoplasma gondii,* adenovirus, hepatitis vírica, VIH y, posiblemente, virus de la rubéola. No se conoce la causa exacta de la mayoría de estos cuadros seudomononucleósicos VEB-negativos.

EPIDEMIOLOGÍA

El VEB infecta a más del 95% de la población mundial. Se transmite fundamentalmente a través de las secreciones orales y puede transmitirse por relaciones sexuales con penetración. Entre los niños, la transmisión puede producirse al intercambiar saliva entre ellos, tal y como sucede entre los niños que asisten a guarderías. El contacto no íntimo, las fuentes medioambientales o los fómites no contribuyen a la diseminación del VEB.

El VEB se excreta de forma mantenida en las secreciones orales durante más de 6 meses después de la infección aguda y posteriormente lo sigue haciendo de forma intermitente toda la vida. Hasta el 20-30% de las personas sanas infectadas por el VEB excreta el virus en un momento determinado. La inmunosupresión permite la reactivación del VEB latente. Entre el 60-90% de los pacientes inmunodeprimidos e infectados por el VEB excreta virus y éste se encuentra también en el aparato genital masculino y femenino, y, sobre todo el tipo 2, se puede diseminar por contacto sexual.

En los países en vías de desarrollo y en los grupos socioeconómicos desfavorecidos de los países desarrollados, la infección por VEB suele ocurrir durante la lactancia y la primera infancia. En África Central, casi todos los niños están infectados a los 3 años de edad. Entre las poblaciones más acaudaladas en los países industrializados, la mitad de la población se infecta hacia los 6-8 años, y un 30% aproximado de las infecciones se producen en la adolescencia y la primera parte de la vida adulta. En Estados Unidos, la seroprevalencia aumenta con la edad, desde cerca del 54% hacia los 6-8 años hasta el 83% para los de 18-19 años. La seroprevalencia en cada grupo de edad es sustancialmente mayor en los estadounidenses de origen mejicano, y en los de raza negra no hispanos que en los de raza blanca no hispanos. Las diferencias más grandes están determinadas por los ingresos familiares, siendo la seroprevalencia más alta en los de ingresos más bajos.

La epidemiología de la mononucleosis infecciosa guarda relación con la edad de adquisición de la infección por el VEB. La primoinfección por VEB durante la infancia suele ser asintomática o con síntomas leves indistinguibles de otras infecciones infantiles; el síndrome clínico de la mononucleosis infecciosa se desconoce prácticamente en las regiones del mundo más pobres. La primoinfección en los adolescentes y adultos se manifiesta en el 30-50% de los casos por la **tríada clásica** de astenia, faringitis y linfadenopatías generalizadas, que constituyen las principales manifestaciones clínicas de la mononucleosis infecciosa. Es un síndrome que se puede encontrar a cualquier edad, pero suele pasar desapercibido antes de los 4 años, época en la que la mayoría de las infecciones por VEB son asintomáticas, o después de los 40 años, cuando el VEB ya ha infectado a la mayoría de las personas. Se desconoce la incidencia verdadera del síndrome, pero se estima que afecta a 20-70/100.000 personas anualmente; entre los adultos jóvenes, la incidencia aumenta hasta alrededor de 1/1.000 personas al año. La prevalencia de los indicios serológicos de haber sufrido una infección por VEB aumenta con la edad; casi todos los adultos de Estados Unidos son seropositivos.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arvin AM: Varicella-zoster virus, *Clin Microbiol Rev* 9:361-368, 1996.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Evolution of varicella surveillance–selected states, 2000-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61: 609-612, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Updated recommendations for use of VariZIG—United States, 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62: 574-576, 2013.

Chaves SS, Zhang J, Civen R, et al: Varicella disease among vaccinated persons: clinical and epidemiological characteristics, 1997-2005, *J Infect Dis* 197:S127-S131, 2008.

Choo PW, Donahue JG, Manson JE, et al: The epidemiology of varicella and its complications, *J Infect Dis* 172:706-712, 1995.

Civen R, Chaves SS, Jumaan A, et al: The incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children and adolescents after implementation of varicella vaccination, *Pediatr Infect Dis J* 28:954-959, 2009.

Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, et al: Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases, *Lancet* 343:1548-1551, 1994.

Feder HM Jr, Hoss DM: Herpes zoster in otherwise healthy children, *Pediatr Infect Dis J* 23:451-457, 2004.

Gershon AA: Live-attenuated varicella vaccine, *Infect Dis Clin North Am* 15:65-81, 2001.

Gershon AA, LaRussa P: Varicella vaccine, *Pediatr Infect Dis J* 17:248-249, 1998.

Gershon AA, Mervish N, LaRussa P, et al: Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection, *J Infect Dis* 176:1496-1500, 1997.

Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, 3rd, et al: Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study, *Pediatrics* 76(4):512-517, 1985.

Guess HA, Broughton DD, Melton LJ II, et al: Population-based studies of varicella complications, *Pediatrics* 78:723-727, 1986.

Guris D, Jumaan AO, Mascola L, et al: Changing varicella epidemiology in active surveillance sites—United States, 1995-2005, *J Infect Dis* 197:S71-S75, 2008.

Hardy I, Gershon AA, Steinberg S, et al: The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine: a study in children with leukemia, *N Engl J Med* 325:1545-1550, 1991.

Harris D, Redhead J: Should acyclovir be prescribed for immunocompetent children presenting with chickenpox? *Arch Dis Child* 90:648-650, 2005.

Heininger U, Seward JF: Varicella, *Lancet* 368:1365-1376, 2006.

Ji G, Niu J, Shi Y, et al: The effectiveness of repetitive paravertebral injections with local anesthetics and steroids for the prevention of postherpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster, *Anesth Analg* 109:1651-1655, 2009.

Kriner P, Lopez K, Leung J, et al: Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Varicella-associated death of a vaccinated child with leukemia–California, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:161, 2014.

Kurlan JG, Connelly BL, Lucky AW: Herpes zoster in the first year of life following postnatal exposure to varicella-zoster virus, *Arch Dermatol* 140:1268-1272, 2004.

Kustermann A, Zoppini C, Tassis B, et al: Prenatal diagnosis of congenital varicella infection, *Prenat Diagn* 16:71-74, 1996.

Leung J, Harpaz R, Baughman AL, et al: Evaluation of laboratory methods for diagnosis of varicella, *Clin Infect Dis* 51(1):23-32, 2010.

Lopez AS, Cardemil C, Pabst LJ, et al: Division of Viral Diseases; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Two-dose varicella vaccination coverage among children aged 7 years–six sentinel sites, United States, 2006-2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:174-177, 2014.

Lopez AS, Zhang J, Brown C, et al: Varicella-related hospitalizations in the United States, 2000-2006: the 1-dose varicella vaccination era, *Pediatrics* 127:238-245, 2011.

Marin M, Guris D, Chaves S, Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): et al: Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 56(RR–04):1-40, 2007.

Marin M, Meissner HC, Seward JF: A decade of varicella prevention in the United States–successes and challenges: a systematic review, *Pediatrics* 122(3):e744-e751, 2008.

Marin M, Zhang JX, Seward JF: Near elimination of varicella deaths in the US following implementation of the childhood vaccination, *Pediatrics* 128:214-220, 2011.

Nikkels AF, Piérard GE: Occult varicella, *Pediatr Infect Dis J* 28:1073-1075, 2009.

Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults, *N Engl J Med* 352:2271-2284, 2005.

Patel RA, Binns HJ, Shulman ST: Reduction in pediatric hospitalizations for varicella-related invasive group A streptococcal infections in the varicella vaccine era, *J Pediatr* 144:68-74, 2004.

Science M, MacGregor D, Richardson SE, et al: Central nervous system complications of varicella-zoster virus, *J Pediatr* 165:779-785, 2014.

Smith CK, Arvin AM: Varicella in the fetus and newborn, *Semin Fetal Neonatal Med* 14:209-217, 2009.

Son M, Shapiro ED, LaRussa P, et al: Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV, *J Infect Dis* 201(12):1806-1810, 2010.

Weinmann S, Chun C, Schmid DS, et al: Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005-2009, *J Infect Dis* 208:1859-1868, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PATOGENIA

Después de entrar en la cavidad oral, el VEB infecta al principio las células epiteliales de la boca, lo que puede contribuir a los síntomas de faringitis. Después de la replicación vírica dentro de la célula y la lisis celular, con liberación de nuevos viriones, el virus se extiende a las estructuras contiguas, como las glándulas salivares, y finalmente da lugar a viremia e infección de los linfocitos B de la sangre periférica y de todo el sistema reticuloendotelial, incluidos el hígado y el bazo. Los linfocitos atípicos característicos de la mononucleosis infecciosa son linfocitos T $CD8^+$. Éstos exhiben funciones tanto supresoras como citotóxicas, que se desarrollan en respuesta a los linfocitos B infectados. Este aumento relativo y absoluto de linfocitos $CD8^+$ produce una inversión transitoria de la relación normal 2:1 entre los linfocitos T $CD4^+/CD8^+$ (cooperadores/supresores). Muchas manifestaciones clínicas de la mononucleosis infecciosa se pueden deber, al menos en parte, a la liberación de citocinas debida a la respuesta inmunitaria del huésped, que es eficaz para reducir la carga de VEB hasta menos de una copia por 10^5 linfocitos B circulantes, lo que equivale a menos de 10 copias/μg de ADN en la sangre total. La carga de VEB es más variable en las personas inmunodeprimidas y puede ser superior a 4.000 copias/μg de ADN.

Las células epiteliales del cuello uterino se pueden infectar en caso de transmisión sexual del virus, aunque no se han descrito síntomas locales después de la transmisión sexual. El VEB siempre se encuentra a nivel intracelular en las células musculares lisas de los leiomiosarcomas de las personas inmunodeprimidas, lo que no ocurre en las inmunocompetentes.

El VEB, como los demás virus herpes, establece una infección latente durante toda la vida, después de la enfermedad primaria. Las células epiteliales orofaríngeas y los linfocitos B memoria sistémicos transportan el virus latente como múltiples episomas en el núcleo. Los episomas víricos se replican con la división celular y se distribuyen entre las dos células hijas. La integración vírica en el genoma celular no es típica. Durante la latencia, sólo se producen unas pocas proteínas víricas, entre ellas los antígenos nucleares determinados por el VEB (EBNA). Estas proteínas son esenciales para mantener el episoma vírico durante el estado latente. La progresión hasta la replicación vírica comienza con la producción de los antígenos precoces (EA) del VEB, continúa con la replicación del ADN viral, sigue con la producción del antígeno de la cápside vírica (VCA) y culmina con la muerte celular y la liberación de viriones maduros. La reactivación con replicación vírica tiene una tasa baja en poblaciones de células con infección latente y es responsable de la excreción vírica intermitente en las secreciones orofaríngeas de las personas infectadas. La reactivación es, en apariencia, asintomática y no se ha determinado que la acompañen síntomas clínicos distintivos.

ONCOGÉNESIS

El VEB fue el primer virus humano que se asoció con neoplasias malignas. La infección por VEB puede originar un espectro de trastornos proliferativos, que abarcan desde una enfermedad autolimitada, usualmente benigna, como la mononucleosis infecciosa, pasando por proliferaciones no malignas agresivas, como el síndrome hemofagocítico asociado con virus, hasta neoplasias malignas de células linfoides y epiteliales. Las proliferaciones benignas asociadas con el VEB comprenden la leucoplasia vellosa oral, que aparece sobre todo en adultos con SIDA, y la neumonitis intersticial linfoide, en especial en niños con SIDA. Las neoplasias malignas relacionadas con el VEB pueden ser el carcinoma nasofaríngeo, el linfoma de Burkitt, la enfermedad de Hodgkin, los trastornos linfoproliferativos y el leiomiosarcoma en los estados de inmunodeficiencia como el SIDA. No existen datos sólidos del desarrollo de cuasiespecies de VEB que contribuyan a la patogenia de neoplasias malignas positivas para el VEB.

El **carcinoma nasofaríngeo** ocurre en todo el mundo, pero es 10 veces más común en el sur de China, donde representa el tumor maligno más frecuente entre los varones adultos. También es común entre las personas de raza blanca del norte de África y en los esquimales de Norteamérica. Los pacientes suelen presentar linfadenopatía cervical, bloqueo de la trompa de Eustaquio y obstrucción nasal con epistaxis. Todas las células malignas del carcinoma nasofaríngeo indiferenciado contienen un alto número de copias de episomas del VEB. Las personas con carcinomas nasofaríngeos indiferenciados y parcialmente diferenciados no queratinizados tienen títulos elevados de anticuerpos contra el VEB, que presentan utilidad tanto diagnóstica como pronóstica. En las personas asintomáticas se pueden detectar niveles altos de anticuerpos inmunoglobulina A (IgA) contra los antígenos EA y VCA, que pueden emplearse para vigilar la respuesta al tratamiento antitumoral (tabla 254-1). Las células del carcinoma nasofaríngeo queratinizante bien diferenciado contienen pocas o ninguna copia del genoma del VEB; estas personas muestran patrones serológicos del virus similares a los de la población general.

Tabla 254-1 Correlación entre estado clínico y respuestas serológicas a la infección por VEB*

	Respuesta serológica					
	ANTICUERPOS HETERÓFILOS (PRUEBA CUALITATIVA)	Anticuerpos específicos contra el VEB				
ESTADO CLÍNICO		IgM-VCA	IgG-VCA	EA-D	EA-R	EBNA
Reacción negativa	–	<1:8*	<1:10*	<1:10*	<1:10*	<1:2.5*
Susceptible	–	–	–	–	–†	–
Primoinfección aguda: mononucleosis infecciosa	+	1:32-1:256	1:160-1:640	1:40-1:160	–†	– a 1:2.5
Primoinfección reciente: mononucleosis infecciosa	±	– a 1:32	1:320-1:1.280	1:40-1:160	–†	1:5-1:10
Infección remota	–	–	1:40-1:160	–‡	– a 1:40	1:10-1:40
Reactivación: inmunosupresión o inmunodepresión	–	–	1:320-1:1.280	–‡	1:80-1:320	– a 1:160
Linfoma de Burkitt	–	–	1:320-1:1.280	–‡	1:80-1:320	1:10-1:80
Carcinoma nasofaríngeo	–	–	1:320-1:1.280	1:40-1:160	–§	1:20-1:160

Datos obtenidos en numerosos estudios. Puede haber respuestas individuales fuera del rango característico.
*O la dilución más baja probada.
†En los niños pequeños y adultos con seroconversión asintomática, la respuesta anti-antígeno precoz puede dirigirse sobre todo contra el componente EA-R.
‡Una minoría de los pacientes tiene una respuesta anti-antígeno precoz dirigida sobre todo contra el componente EA-D.
§Una minoría de los pacientes tiene una respuesta anti-antígeno precoz dirigida sobre todo contra el componente EA-R.
–, negativo; +, positivo; EA-D, componente de tinción difusa del antígeno precoz (EA); EA-R, componente restringido al citoplasma del antígeno precoz; EBNA, antígenos nucleares de VEB; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; VCA, antígeno de la cápside vírica; VEB, virus de Epstein-Barr.
Reproducida con autorización de Jenson HB: Epstein-Barr virus. En Detrick B, Hamilton RB, Folds JD, editores: Manual of molecular and clinical laboratory immunology, *7.ª ed., Washington, DC, 2006, American Society for Microbiology.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las imágenes de TC y de RM son útiles para identificar y definir las masas en la cabeza y el cuello. El diagnóstico se establece mediante biopsia de la masa o de un ganglio linfático cervical sospechoso. La cirugía tiene relevancia para la estadificación y el diagnóstico. La radioterapia es eficaz para controlar el tumor primario y las metástasis ganglionares regionales. En cuanto a la quimioterapia con 5-fluorouracilo, cisplatino y metotrexato, es eficaz, pero no siempre curativa. El pronóstico de los tumores localizados es bueno.

El **linfoma de Burkitt endémico (africano)** se encuentra con frecuencia en la mandíbula y es el cáncer infantil más común en la zona ecuatorial de África Oriental y Nueva Guinea (v. cap. 496.2). La mediana de edad de su comienzo es de 5 años. Esas regiones son holoendémicas para el paludismo por *Plasmodium falciparum,* y sus habitantes presentan una tasa alta de infección por VEB desde edades tempranas. La exposición constante al paludismo actúa como un mitógeno para los linfocitos B, lo que contribuye a la proliferación policlonal de los linfocitos B con infección por VEB. También impide el control por parte de los linfocitos T de la población de linfocitos B infectados por VEB y aumenta el riesgo de desarrollar un linfoma de Burkitt. En alrededor del 98% de los casos de linfoma de Burkitt endémico, se detecta el genoma del VEB, mientras que sólo se detecta en el 20% de los casos de linfoma de Burkitt no endémico (esporádico o americano). Los pacientes con linfoma de Burkitt tienen niveles inusuales y característicamente altos de anticuerpos contra los antígenos VCA y EA, que se correlacionan con el riesgo de desarrollar un tumor (v. tabla 254-1).

Todos los casos de linfoma de Burkitt, incluidos los VEB-negativos, son monoclonales y presentan una translocación cromosómica del protooncogén *c-myc* a la región constante del locus de la cadena pesada de inmunoglobulina, t(8;14), al locus de la cadena ligera constante κ, t(2;8) o al locus de la cadena ligera constante λ, t(8;22). Esta translocación produce la desregulación y la transcripción constitutiva del gen *c-myc,* con sobreproducción de un producto *c-myc* normal, que autosuprime la producción de *c-myc* en el cromosoma no translocado.

La incidencia de **enfermedad de Hodgkin** alcanza el máximo durante la niñez en los países en vías de desarrollo y durante la primera parte de la vida adulta en los países desarrollados. Los niveles de anticuerpos contra el VEB están sistemáticamente elevados antes del desarrollo de la enfermedad de Hodgkin; sólo una minoría de pacientes son seronegativos para el VEB. La infección por VEB parece aumentar entre 2 y 4 veces el riesgo de enfermedad de Hodgkin, y el riesgo de desarrollarla alcanza su máximo 2,4 años después de la mononucleosis infecciosa. El VEB se asocia con más del 50% de los casos de la enfermedad de Hodgkin de celularidad mixta y con alrededor del 25% de los casos del subtipo esclerosante nodular, mientras que es infrecuente en la forma con predominio linfocítico de esta enfermedad. Los estudios inmunohistoquímicos han localizado el VEB en las células de Reed-Sternberg y en sus variantes, que son las células malignas patognomónicas de la enfermedad de Hodgkin.

El fracaso del control de la infección por VEB puede deberse a deficiencias inmunológicas del huésped. El prototipo es el **síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (síndrome de Duncan),** un trastorno recesivo del sistema inmunitario ligado al cromosoma X, que cursa con infección grave, persistente y a veces mortal por VEB (v. cap. 123). Alrededor del 65% de esos pacientes varones fallece por linfoproliferación diseminada y fulminante, que afecta a múltiples órganos en el momento de la primoinfección por VEB. Los supervivientes desarrollan hipogammaglobulinemia y/o linfoma B, y la mayoría de los pacientes muere antes de 10 años.

Muchos síndromes de inmunodeficiencia congénita o adquirida se asocian con una mayor incidencia de linfoma B relacionado con el VEB, sobre todo de linfomas del sistema nervioso central y de leiomiosarcomas. La incidencia de síndromes linfoproliferativos es paralela al grado de inmunosupresión. Está claro que el deterioro de la función de los linfocitos T permite que el VEB escape a la vigilancia inmunitaria. Entre las inmunodeficiencias congénitas que predisponen a los procesos linfoproliferativos relacionados con el VEB, se incluyen el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, la inmunodeficiencia variable común, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome de Chédiak-Higashi. Los pacientes con inmunodeficiencias adquiridas como resultado de quimioterapia antineoplásica, inmunosupresión después de un trasplante de órgano sólido o de médula ósea, o infección por el VIH, tienen mayor riesgo de sufrir una enfermedad linfoproliferativa relacionada con el VEB. Los linfomas pueden ser focales o difusos y, desde el punto de vista anatomopatológico, suelen ser policlonales, aunque pueden ser monoclonales. Su crecimiento no cesa al terminar la inmunosupresión.

El VEB se encuentra a nivel intracelular en todas las células musculares lisas de los leiomiosarcomas que aparecen en personas inmunodeprimidas, incluidos los pacientes infectados por el VIH y los receptores de trasplantes, pero no en los que se originan en personas inmunocompetentes.

El VEB se ha relacionado también con el carcinoma de las glándulas salivares. Entre los demás tumores posiblemente relacionados con el VEB, se encuentran algunos linfomas T (entre ellos, el granuloma letal de la línea media), el linfoma similar a la linfadenopatía angioinmunoblástica, los timomas y los carcinomas tímicos procedentes de células epiteliales del timo, los carcinomas laríngeos supraglóticos, los tumores linfoepiteliales de los aparatos respiratorio y gastrointestinal y el adenocarcinoma gástrico. No está definida la contribución exacta del VEB a esas neoplasias malignas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación de la mononucleosis infecciosa en los adolescentes es de 30-50 días. En los niños puede ser más corto. La mayoría de los casos de primoinfección por VEB en lactantes y niños pequeños son asintomáticos. En los pacientes mayores, el comienzo de la enfermedad suele ser insidioso y vago. Los pacientes pueden referir malestar general, cansancio, fiebre aguda o prolongada (más de 1 semana), cefalea, dolor faríngeo, náuseas, dolor abdominal y mialgia. Este período prodrómico puede durar 1-2 semanas. El dolor faríngeo y la fiebre aumentan de modo gradual hasta que el paciente solicita atención médica. La esplenomegalia puede ser tan rápida como para causar molestias e hipersensibilidad en el hipocondrio izquierdo, lo que puede ser el motivo de la consulta.

La exploración física se caracteriza por adenopatías generalizadas (en el 90% de los casos), esplenomegalia (en el 50%) y hepatomegalia (en el 10%). Las adenopatías son más frecuentes en las cadenas cervicales anteriores y posteriores, así como en los ganglios submandibulares, y menos en los ganglios axilares e inguinales. La linfadenopatía epitroclear sugiere en especial una mononucleosis infecciosa. La hepatitis sintomática o la ictericia no son frecuentes, pero la elevación de las enzimas hepáticas es común. Resulta típica la esplenomegalia hasta 2-3 cm por debajo del borde costal (15-65% de los casos), mientras que el agrandamiento masivo es inhabitual; suele apreciarse en la ecografía.

Las molestias en la faringe se acompañan a menudo de faringitis moderada o intensa, con hipertrofia notable de las amígdalas y a veces con exudados (fig. 254-1). Se suelen observar petequias en la unión de las porciones dura y blanda del paladar. La faringitis recuerda a la propia de una infección estreptocócica. Entre los demás signos clínicos se pueden hallar exantemas y edema palpebral.

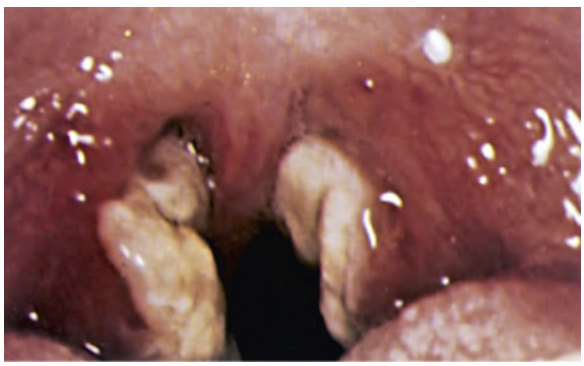

Figura 254-1 Amigdalitis con formación de membranas en la mononucleosis infecciosa. *(Cortesía de Alex J. Steigman, MD.)*

booksmedicos.org

Los exantemas suelen ser maculopapulosos y se han descrito en el 3-15% de los pacientes. Los pacientes con mononucleosis infecciosa tratados con ampicilina o amoxicilina, al igual que con otros betalactámicos, pueden experimentar un **«exantema por ampicilina».** Este exantema vasculítico morbiliforme tiene un probable origen inmunológico y se resuelve sin tratamiento específico. El VEB también se asocia con el **síndrome de Gianotti-Crosti,** un exantema simétrico de las mejillas con múltiples pápulas eritematosas que pueden formar placas y que persisten 15-50 días. El exantema parece una dermatitis atópica y puede surgir también en las extremidades y las nalgas.

Los lactantes con coinfección por el VIH adquieren la infección por el VEB a edades más tempranas, presentan cargas virales plasmáticas mayores y tardan más en resolver el cuadro, y a menudo desarrollan neumonía y hepatoesplenomegalia, y requieren ingreso hospitalario.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de mononucleosis infecciosa conlleva el de primoinfección por VEB. Se puede establecer un diagnóstico de sospecha por la presencia de síntomas clínicos típicos, con linfocitosis atípica en sangre periférica. El diagnóstico suele confirmarse mediante pruebas serológicas, bien con anticuerpos heterófilos o mediante anticuerpos específicos del VEB.

El cultivo del VEB es tedioso y requiere 4-6 semanas. El método utilizado es el **análisis de transformación,** que se realiza cultivando de forma conjunta secreciones orofaríngeas o genitales, sangre periférica (10-30 ml) o tejido tumoral con linfocitos de cordón umbilical humano. Los cultivos se observan durante 6 semanas en busca de signos de **transformación celular:** proliferación y crecimiento rápidos, imágenes mitóticas, vacuolas grandes, morfología granular y agregación celular. El VEB **inmortaliza** las células de cordón umbilical, lo que origina líneas celulares que pueden mantenerse in vitro a perpetuidad y que albergan la cepa de VEB aislada del paciente.

Diagnóstico diferencial

Las enfermedades similares a la mononucleosis infecciosa se pueden deber a una primoinfección por citomegalovirus, *T. gondii,* adenovirus, hepatitis vírica, VIH o tal vez virus de la rubéola. La infección por citomegalovirus es una causa muy común en los adultos. La faringitis estreptocócica puede originar dolor faríngeo y adenopatías cervicales indistinguibles de las originadas por la mononucleosis infecciosa, pero no se asocia a hepatoesplenomegalia. En alrededor del 5% de los casos de mononucleosis infecciosa relacionada con el VEB, los cultivos de muestras faríngeas son positivos para estreptococos del grupo A; este hallazgo representa el estado de portador faríngeo de estreptococos. La falta de mejoría de un paciente con faringitis estreptocócica al cabo de 48-72 horas debe provocar la sospecha de mononucleosis infecciosa. El problema más serio en el diagnóstico de la enfermedad aguda surge ante el paciente ocasional con recuentos de leucocitos muy altos o bajos, trombocitopenia moderada e incluso anemia hemolítica. En estos casos está justificado el examen de la médula ósea y la consulta hematológica, para descartar la posibilidad de leucemia.

Pruebas de laboratorio

En más del 90% de los casos de infección por VEB existe leucocitosis de 10.000-20.000 células/mm^3 y por lo menos 2/3 partes de esas células son linfocitos; los linfocitos atípicos suelen representar el 20-40% del número total. Las células atípicas son linfocitos T maduros que han experimentado activación antigénica. Comparados al microscopio con los linfocitos normales, los atípicos son más grandes, con núcleos también mayores colocados de forma excéntrica, con indentaciones y plegados, y con una relación núcleo/citoplasma más baja. Aunque los linfocitos atípicos se pueden ver en muchas infecciones que con frecuencia causan linfocitosis, el grado más alto de linfocitosis atípica se observa generalmente en la infección por VEB. Existen otros síndromes asociados con la linfocitosis atípica, como la infección adquirida por citomegalovirus (en contraste con la infección congénita por CMV), la toxoplasmosis, la hepatitis vírica, la rubéola, el exantema súbito, la parotiditis, la tuberculosis, la fiebre tifoidea, la infección por *Mycoplasma* y el paludismo, así como algunas reacciones a fármacos. Se produce trombocitopenia leve, de hasta 50.000-200.000 plaquetas/mm^3, en más del 50% de los pacientes, pero sólo en pocas ocasiones se asocia a púrpura. Se observa una elevación leve de las transaminasas hepáticas en alrededor del 50% de los casos no complicados, pero suele ser asintomática, sin ictericia.

Análisis de anticuerpos heterófilos

Los anticuerpos heterófilos aglutinan células de especies diferentes a las del suero original. Los anticuerpos heterófilos transitorios observados en la mononucleosis infecciosa, que también se denominan **anticuerpos de Paul-Bunnell,** son anticuerpos IgM detectables por la prueba de Paul-Bunnell-Davidsohn para aglutinación de eritrocitos de carnero. Los anticuerpos heterófilos de la mononucleosis infecciosa aglutinan los eritrocitos de carnero o, para mayor sensibilidad, los de caballo, pero no las células renales de cobaya. Esta propiedad de adsorción diferencia esta respuesta de la heterófila hallada en pacientes con enfermedad del suero, con enfermedades reumáticas y en algunas personas sanas. Los títulos superiores a 1:28 o 1:40 (dependiendo del sistema de dilución usado) después de la adsorción con células renales de cobaya se consideran positivos.

La prueba de aglutinación de eritrocitos de carnero suele ser positiva en el 75% de los casos durante la primera semana y en el 90-95% de los casos en la segunda semana. Los resultados de la prueba de aglutinación en eritrocitos de carnero suelen ser positivos durante casi 2 años. El método más empleado es la prueba rápida cualitativa en placa, usando eritrocitos de caballo. Con ese método, se detectan anticuerpos heterófilos en el 90% de los casos de mononucleosis infecciosa relacionados con el VEB que se dan en adolescentes y adultos, pero sólo se detectan en el 50% de los casos de niños menores de 4 años, ya que los títulos suelen ser más bajos en este grupo de edad. Entre el 5 y el 10% de los casos de mononucleosis infecciosa no están causados por el VEB y no se asocian de manera uniforme con una respuesta de anticuerpos heterófilos. La tasa de falsos positivos es menor del 10%, resultados que suelen deberse a errores de interpretación. Si la prueba de anticuerpos heterófilos es negativa y se sospecha una infección por VEB, está indicada la prueba de anticuerpos específicos contra el VEB. No obstante, un resultado positivo de la prueba heterófila, junto con las manifestaciones clínicas clásicas de la mononucleosis, ayuda a confirmar el diagnóstico en adolescentes y adultos. La primoinfección por VIH también puede asociarse a un resultado positivo de la prueba y un cuadro clínico parecido a la mononucleosis.

Anticuerpos específicos contra el VEB

El análisis de anticuerpos específicos contra el VEB es útil para confirmar la infección aguda por el virus, sobre todo cuando los anticuerpos heterófilos son negativos, o para confirmar una infección pasada y determinar la susceptibilidad frente a una infección futura. Se han caracterizado distintos sistemas de antígenos del VEB para fines diagnósticos (v. fig. 254-2 y tabla 254-1). Los sistemas antigénicos EBNA, EA y VCA son los más útiles desde este punto de vista. La fase aguda de la mononucleosis infecciosa se caracteriza por respuestas rápidas de anticuerpos IgM e IgG frente al VCA en todos los casos y por una respuesta IgG frente al EA en la mayoría de los pacientes. La respuesta IgM frente al VCA es transitoria, pero se puede detectar durante al menos 4 semanas y a veces hasta 3 meses después. El laboratorio debe tomar medidas para eliminar el factor reumatoide de la muestra, que puede provocar un falso positivo de la determinación de IgM contra el VCA. La respuesta IgG frente al VCA suele alcanzar su máximo avanzada la fase aguda, con una ligera disminución a lo largo de las semanas o meses siguientes, y después persiste toda la vida a un nivel relativamente estable.

Los anticuerpos anti-EA se suelen detectar durante varios meses, pero pueden persistir o detectarse de manera intermitente, a niveles bajos, durante muchos años. Los anticuerpos contra el componente de tinción difusa del EA, el EA-D, se encuentran de forma transitoria en el 80% de los pacientes en la fase aguda de la mononucleosis infecciosa y alcanzan títulos altos en los pacientes con carcinoma nasofaríngeo. Los anticuerpos contra el componente del EA restringido al citoplasma, el EA-R, aparecen de modo transitorio en la convalecencia de la mononucleosis infecciosa y suelen alcanzar títulos altos en los pacientes con linfoma de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

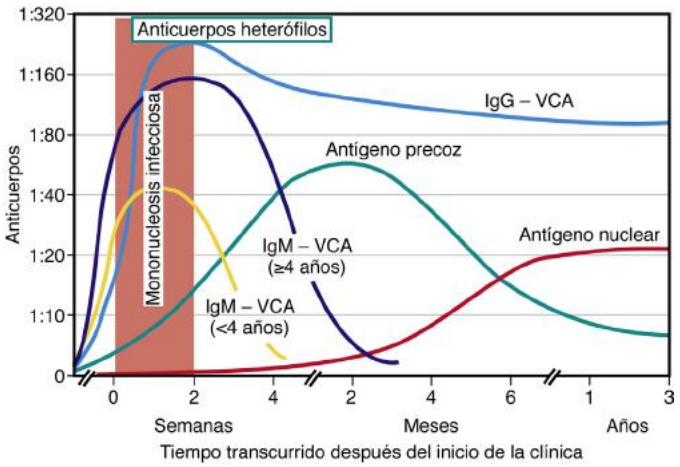

Figura 254-2 Representación esquemática del desarrollo de anticuerpos contra varios antígenos del virus de Epstein-Barr en pacientes con mononucleosis infecciosa. Los títulos son las medias geométricas de los valores expresados como recíprocos de la dilución sérica. La respuesta de inmunoglobulina M (IgM) frente al antígeno de la cápside vírica (VCA) está dividida debido a las diferencias significativas apreciadas según la edad de los pacientes. IgG, inmunoglobulina G. (*Reproducida con autorización de Jenson HB: Epstein-Barr virus. En: Detrick B, Hamilton RG, Folds JD, editores:* Manual of molecular and clinical laboratory immunology, *7.ª ed., Washington, DC, 2006, American Society for Microbiology.*)

Burkitt asociado al VEB. En la fase terminal de la enfermedad pueden verse superados por los títulos de anticuerpos contra el EA-D. También se pueden encontrar niveles altos de anticuerpos contra el EA-D o el EA-R en pacientes inmunodeprimidos con infección persistente por el VEB y replicación vírica activa. Los anticuerpos anti-EBNA son los últimos que aparecen en la mononucleosis infecciosa y lo hacen de modo gradual 3-4 meses después del comienzo de la enfermedad, para persistir a niveles bajos toda la vida. La ausencia de anti-EBNA cuando existen otros anticuerpos implica una infección reciente, mientras que su detección significa que la infección se produjo al menos 3-4 meses antes. La amplia gama de respuestas de anticuerpos individuales y los diversos métodos de laboratorio a veces pueden dificultar la interpretación del perfil de anticuerpos. La presencia de anticuerpos IgM contra el VCA proporciona la prueba serológica más útil y específica para el diagnóstico de infección aguda por VEB, y suele bastar para confirmar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la mononucleosis infecciosa. Los pilares del tratamiento son reposo, fomentar una ingesta adecuada de líquidos y nutrientes, y las medidas sintomáticas con paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos para tratar la fiebre, las molestias de garganta y el malestar general. El reposo en cama sólo es necesario si el paciente presenta cansancio extremo. Tan pronto como se aprecie una mejoría sintomática definida, hay que permitir que el paciente reanude sus actividades normales. Puesto que un traumatismo abdominal cerrado puede predisponer a la rotura del bazo, se debe desaconsejar la participación en deportes de contacto y actividades deportivas extenuantes durante las 2-3 primeras semanas de enfermedad, o mientras persista la esplenomegalia.

Los ciclos breves de corticoides (menos de 2 semanas) pueden ayudar en las complicaciones de la mononucleosis infecciosa, pero su uso no se ha evaluado críticamente. Están indicados en casos de obstrucción incipiente de la vía respiratoria, trombocitopenia con hemorragia, anemia hemolítica autoinmunitaria, crisis comiciales y meningitis. Una pauta posológica recomendada es la de administrar prednisona, 1 mg/kg/día (máximo: 60 mg/24 h) o equivalente durante 7 días, y después suprimirla de modo gradual en otros 7 días. No existen datos controlados que demuestren la eficacia de los corticoides en ninguna de esas enfermedades. Dados los peligros potenciales y desconocidos de la inmunosupresión en una infección vírica con complicaciones oncogénicas, los corticoides no se deben emplear en la mononucleosis infecciosa no complicada.

No recomienda el tratamiento antiviral. El tratamiento con dosis altas de aciclovir, con o sin corticoides, disminuye la replicación viral y la propagación orofaríngea durante el período de administración, pero no reduce la gravedad ni la duración de los síntomas, ni modifica los resultados a la larga.

COMPLICACIONES

Muy pocos pacientes con mononucleosis infecciosa presentan complicaciones. Las más temidas son la hemorragia esplénica subcapsular o la rotura de bazo, que ocurren con mayor frecuencia en la segunda semana de enfermedad, con una tasa inferior al 0,5% en adultos; se desconoce la frecuencia en los niños, pero probablemente sea mucho menor. La rotura se suele relacionar con un traumatismo, muchas veces leve, y pocas veces tiene consecuencias mortales. La tumefacción de las amígdalas y del tejido linfoide orofaríngeo puede ser considerable y causar obstrucción de la vía respiratoria, que se manifiesta por babeo, estridor y dificultad respiratoria. La afectación de la vía respiratoria con síntomas progresivos ocurre en menos del 5% de los casos y es una de las indicaciones más comunes para la hospitalización de pacientes con mononucleosis infecciosa. Se puede tratar elevando el cabecero de la cama, con hidratación intravenosa, aire humidificado y corticoides sistémicos. La dificultad respiratoria, con oclusión incipiente o franca de la vía respiratoria, se debe controlar con amigdalectomía y adenoidectomía, seguidas de intubación endotraqueal durante 12-24 horas en un contexto de cuidados intensivos.

Se han descrito muchos trastornos neurológicos inusuales relacionados con la mononucleosis infecciosa por VEB. Alrededor de la mitad de los pacientes sufre cefalea y el 1-5% de ellos muestra manifestaciones neurológicas graves, como crisis comiciales y ataxia. La distorsión de la percepción de los tamaños, las formas y las relaciones espaciales, denominada ***síndrome de Alicia en el país de las maravillas*** **(metamorfopsia),** puede constituir un síntoma de presentación. Puede haber meningitis con rigidez de nuca y presencia de células mononucleares en el líquido cefalorraquídeo, parálisis facial, mielitis transversa y encefalitis. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con encefalitis por VEB confirmada no presenta los signos y síntomas clínicos típicos de mononucleosis infecciosa.

Los síndromes de Guillain-Barré o de Reye pueden aparecer tras la enfermedad aguda. La anemia hemolítica, a menudo con un resultado positivo en la prueba de Coombs y con presencia de crioaglutininas específicas para el antígeno i de los eritrocitos, se encuentra en el 3% de los casos. El comienzo típico se produce en las dos primeras semanas de enfermedad, y el cuadro dura menos de 1 mes. La anemia aplásica es una complicación infrecuente que suele aparecer 3-4 semanas tras el comienzo de la enfermedad y que habitualmente cede en 4-8 días, pero que a veces requiere trasplante de médula ósea. Son comunes la trombocitopenia y la neutropenia leves, pero la trombocitopenia intensa (<20.000 plaquetas/μl) y la neutropenia grave (<1.000 neutrófilos/μl) son poco habituales. Si aparece miocarditis o neumonía intersticial, se resuelven en 3-4 semanas. Otras complicaciones infrecuentes pueden ser pancreatitis, parotiditis y orquitis.

PRONÓSTICO

El pronóstico respecto a la recuperación completa es excelente. Los síntomas principales suelen durar 2-4 semanas, seguidos de una recuperación gradual en los 2 meses posteriores al inicio de los síntomas. Las personas suelen albergar múltiples cepas de VEB y se han demostrado infecciones secundarias por un tipo distinto de VEB (tipo 1 o 2) en personas inmunodeprimidas, pero no se han documentado síntomas o segundos episodios clínicos de mononucleosis infecciosa por VEB. La linfadenopatía cervical y la fatiga pueden resolverse lentamente. El cansancio prolongado y debilitante, la sensación de malestar general y cierto grado de incapacidad pueden ser variables durante varias semanas o hasta 6 meses, y son síntomas comunes, incluso en casos sin otras complicaciones. Es conocida la persistencia ocasional del cansancio durante varios años después de sufrir mononucleosis infecciosa. En la

booksmedicos.org

actualidad no existen pruebas convincentes que relacionen la infección por VEB ni la reactivación de la infección con el síndrome de fatiga crónica (v. cap. 121).

PREVENCIÓN

Resulta poco práctico intentar prevenir la infección por VEB; este virus es ubicuo y la mayor parte de la población es positiva para el VEB. Una vacuna candidata de subunidades recombinantes del VEB realizada con glucoproteína 350 (gp350) resulta prometedora en una posología de 3 dosis para evitar la mononucleosis infecciosa y también las posibles neoplasias malignas asociadas al virus.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **255**

Citomegalovirus

William J. Britt

El citomegalovirus (CMV) humano es ubicuo en la población, y los individuos, una vez infectados, lo siguen estando de por vida con excreción intermitente de virus infecciosos. La mayoría de las infecciones por CMV son asintomáticas en los individuos normales, pero es una causa importante de morbilidad, y en algunos casos de mortalidad, en los huéspedes inmunodeprimidos. El CMV sigue siendo una causa bien reconocida de enfermedad en el recién nacido después de sufrir una infección intrauterina (CMV congénito) y en los receptores de aloinjertos sometidos a inmunosupresión tras el trasplante. El CMV se ha convertido en la infección oportunista más frecuente en pacientes con VIH/SIDA antes de la aparición de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Los casos clínicos también indican que pueden aparecer casos de infecciones masivas por el CMV en pacientes tratados con inmunosupresores biológicos, como los anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral. En cada una de estas situaciones clínicas, la asociación de la enfermedad con la infección por el CMV se ha relacionado con valores altos de replicación viral y de afectación orgánica terminal, habitualmente tras la diseminación del virus. Por el contrario, probablemente exista otro grupo de estados patológicos asociado a los efectos crónicos de la infección persistente por el CMV que reflejen la respuesta inflamatoria robusta inducida por este virus. En dichas asociaciones se han incluido la arteriopatía coronaria, la vasculopatía del trasplante y la pérdida de aloinjerto cardíaco, la esclerosis tubular y la pérdida de aloinjerto renal, las exacerbaciones de la enfermedad intestinal inflamatoria y posiblemente algunos cánceres, como el glioblastoma.

EL VIRUS Y SUS INTERACCIONES CON EL HUÉSPED

El CMV es el mayor de los virus herpes y tiene un tamaño estimado de 190 nm, con un genoma de ADN bicatenario de 230 kb, aproximadamente un 50% más grande que el genoma del virus herpes simple y que codifica más de 100 proteínas exclusivas de los viriones y un número indeterminado de proteínas no estructurales. La replicación viral se produce en el núcleo de las células infectadas, seguida del ensamblaje viral tanto en el núcleo como en el citoplasma. La estructura del virus es la típica de los virus herpes y consta de una envoltura compleja compuesta de membrana derivada de la célula huésped tachonada de glucoproteínas del virión, una zona amorfa entre la envoltura y la cápside denominada capa de tegumento, y una cápside icosaédrica que contiene el ADN del virión. La capa de tegumento es sumamente inmunógena e induce respuesta de inmunidad adaptativa sólidas, como linfocitos T citotóxicos CD8+ específicos del CMV que parecen desempeñar un cometido clave en el control de la replicación del CMV en el huésped infectado. Los componentes proteicos de la envoltura viral también son inmunógenos y parece que inducen respuestas de anticuerpos protectoras que pueden relacionarse estrechamente con la neutralización del virus. Parece que el CMV se replica in vivo en casi todos los tejidos y tipos celulares, mientras que la replicación productiva del virus in vitro (producción de progenie infecciosa) ocurre fundamentalmente en células derivadas del tejido epitelial y la dermis. La bibliografía de hace casi 3 decenios sugería que cada cepa de CMV aislado de individuos sin relación epidemiológica era singular desde el punto de vista genético, un hallazgo que sugiere la existencia de un número infinito de virus distintos en la población humana. Pruebas nuevas sugieren que el CMV existe en forma de hordas con diversidad genética dentro de un individuo, ya que la síntesis de ADN viral está cargada de errores, cuya tasa es mucho mayor de lo que antiguamente se creía; un individuo también puede adquirir una colección de variantes del CMV durante cada exposición e infección. Un dato importante que avala esta última posibilidad es que la reinfección de los individuos infectados previamente por cepas nuevas de CMV es algo habitual. Estas observaciones han conducido a que muchos argumenten que el CMV debe expresar un arsenal de funciones de evasión inmunitaria para poderse esconderse de la inmunidad protectora del huésped. Esta relación entre el huésped y el virus se ilustra mejor por el hecho de que un individuo con una infección persistente a lo largo de los años pueda mantener una carga viral estable, respuestas de anticuerpos antivirales inquebrantables, y en algunos casos, hasta un 15% del total de la actividad de los linfocitos T citotóxicos CD8+ en sangre periférica dedicada al reconocimiento de las células infectadas por el CMV.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por CMV pueden adquirirse a través de varios contextos: 1) exposición en la comunidad; 2) transmisión nosocomial, y 3) infección intrauterina. La exposición en la comunidad se mantiene durante toda la vida y guarda relación con la exposición al CMV presente en la saliva y la orina. Los picos de exposición ocurren durante la infancia y en la adolescencia y primeros años de la vida adulta, y en estos últimos casos se debe, presumiblemente, a la actividad sexual. Las rutas de infección más frecuentes en los lactantes de menor edad son la exposición perinatal a secreciones genitales infectadas durante el parto y la ingestión de leche materna que contiene CMV. La lactancia materna es la vía de transmisión más frecuente en la primera infancia. La ingestión de leche materna de madres seropositivas da lugar a tasas de infección en aproximadamente el 60-70% de los lactantes. La infección es más frecuente durante los 6 primeros meses de lactancia materna, pero el riesgo se mantiene durante todo el período de lactancia. Los lactantes infectados a través de la leche materna excretan virus por la saliva y la orina durante períodos prolongados de meses a años, de modo que sirven de reservorio del virus para propagarse a otros lactantes, niños o adultos. Después de este período de exposición intensa al CMV durante el primer año de vida, la infección en el resto de la infancia y en los primeros años de la adolescencia depende de exposiciones concretas, como la incorporación a grupos de niños en guarderías o el contacto con hermanos de edades parecidas infectados. Hasta el 50% de los lactantes de menor edad y de los niños que acuden a instalaciones asistenciales puede excretar el virus, y dicha fuente puede condicionar la aparición de cuadros en niños sanos que acuden a los mismos centros, y en algunos casos en los profesionales que trabajan en ellos. Además, una vez infectados, los lactantes pueden transmitir fácilmente el virus a sus padres y hermanos. El CMV se transmite durante la infancia y los primeros años de la edad adulta a través de la exposición con la saliva y la orina. Sin embargo, en la adolescencia y los primeros años de la vida adulta hay un pico de infección que posiblemente se asocia al contacto sexual. La infección por CMV se considera una enfermedad de transmisión sexual.

Las infecciones nosocomiales por CMV están bien descritas y aparecen tras la exposición a hemoderivados que contienen el virus, o con menos frecuencia, a través del trasplante de aloinjerto después de un trasplante de un órgano procedente de un donante infectado por el virus. Antes de las mejoras realizadas en los bancos de sangre que limitaban la cifra de leucocitos en las transmisiones sanguíneas, la transmisión del CMV a través de transfusiones de sangre no era inusual y guardaba una relación estrecha con el volumen de sangre transfundido. Las infecciones adquiridas mediante transfusión a menudo daban lugar a cuadros sintomáticos, con datos analíticos de hepatitis y trombocitopenia en los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Balfour HH Jr, Sifakis F, Sliman JA, et al: Age-specific prevalence of Epstein-Barr virus infection among individuals aged 6-19 years in the United States and factors affecting its acquisition, *J Infect Dis* 208:1286-1293, 2013.

Chovel-Sella A, Tov AB, Lahav E, et al: Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis, *Pediatrics* 131:e1424-e1427, 2013.

Crawford DH, Macsween KF, Higgins CD, et al: A cohort study among university students: Identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis, *Clin Infect Dis* 43:276-282, 2006.

Doja A, Bitnun A, Jones EL, et al: Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review, *J Child Neurol* 21:384-391, 2006.

Dowd JB, Palerno T, Brite J, et al: Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in U.S. children ages 6-19, 2003-2010, *PLoS ONE* 8:e64921, 2013.

Fafi-Kremer S, Morand P, Brion JP, et al: Long-term shedding of infectious Epstein-Barr virus after infectious mononucleosis, *J Infect Dis* 191:985-989, 2005.

Higgins CD, Swerdlow AJ, Macsween KF, et al: A study of risk factors for acquisition of Epstein-Barr virus and its subtypes, *J Infect Dis* 195:474-482, 2007.

Hurt C, Tammaro D: Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses, *Am J Med* 120:911. e1-911.e8, 2007.

Jenson H: Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis, *Curr Opin Pediatr* 12:263-268, 2000.

Jenson H, McIntosh K, Pitt J, et al: Natural history of primary Epstein-Barr virus infection in children of mothers infected with human immunodeficiency virus type 1, *J Infect Dis* 179:1395-1404, 1999.

Luzuriaga K, Sullivan JL: Infectious mononucleosis, *N Engl J Med* 362:1993-2000, 2010.

Njie R, Bell AI, Jia H, et al: The effects of acute malaria on Epstein-Barr virus (EBV) load and EBV-specific T cell immunity in Gambian children, *J Infect Dis* 199: 31-38, 2009.

Sitki-Green D, Covington M, Raab-Traub N: Compartmentalization and transmission of multiple Epstein-Barr virus strains in asymptomatic carriers, *J Virol* 77:1840-1847, 2003.

Slyker JA, Casper C, Tapia K, et al: Clinical and virologic manifestations of primary Epstein-Barr virus (EBV) infection in Kenyan infants born to HIV-infected women, *N Engl J Med* 207:1798-1806, 2013.

Sumaya CV, Ench Y: Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children I. Clinical and general laboratory findings, *Pediatrics* 75:1003-1010, 1985.

Sumaya CV, Ench Y: Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children II. Heterophile antibody and viral-specific responses, *Pediatrics* 75:1011-1019, 1985.

Thompson SK, Doerr TD, Hengerer AS: Infectious mononucleosis and corticosteroids, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131:900-904, 2005.

Tierney RJ, Edwards RH, Sitki-Green D, et al: Multiple Epstein-Barr virus strains in patients with infectious mononucleosis: Comparison of ex vivo samples with in vitro isolates by use of heteroduplex tracking assays, *J Infect Dis* 193:287-297, 2006.

Torre D, Tambini R: Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis, *Scand J Infect Dis* 31:543-547, 1999.

Yoshida M, Tsuda N, Morihata T, et al: Five patients with localized facial eruptions associated with Gianotti-Crosti syndrome caused by primary Epstein-Barr virus infection, *J Pediatr* 145:843-844, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

niños y los adultos. En los recién nacidos que carecen de anticuerpos frente al CMV por haber nacido de madres sin seroinmunidad al CMV o con una prematuridad extrema, a veces se desarrollaban infecciones mortales. Del mismo modo, los pacientes inmunodeprimidos que recibían sangre infectada por CMV también corrían riesgo de desarrollar una infección grave. Los métodos de leucorreducción actuales y el uso de hemoderivados de donantes seronegativos para CMV ha disminuido de un modo notable la incidencia de infecciones por este virus asociadas a la transfusión. Finalmente, también se ha descrito la transmisión del CMV a través de aloinjertos infectados y las infecciones surgidas por los CMV transferidos en el aloinjerto son una causa importante de morbilidad el período inicial y tardío tras el trasplante. Las infecciones graves y las pérdidas de injertos se asocian, sobre todo, a desigualdades entre el donante y el receptor; por ejemplo, si el donante tiene un antecedente de infección por CMV (y por tanto es seropositivo) y el receptor no se ha visto expuesto al virus (seronegativo), hay una discordancia D+/R-. Incluso con una terapia antiviral eficaz, la infección por CMV sigue ligada a una disfunción del injerto a largo plazo y con pérdida del injerto, un problema de especial relevancia en los receptores de trasplantes cardíacos y pulmonares.

La infección congénita por CMV (presente en el momento de nacer) aparece como consecuencia de la transmisión intrauterina del virus. Las tasas de infección congénita publicadas normalmente en Estados Unidos oscilan entre el 0,5 y el 1%. En algunas regiones de Asia y África pueden ser más altas, llegando incluso al 2%. Parece que el virus se transfiere al feto en desarrollo a través de la diseminación hematógena del virus hasta la placenta, seguida presumiblemente de una transferencia del virus libre de células hasta el sistema sanguíneo fetal. La tasa de transmisión al feto es de aproximadamente el 30% en las mujeres que sufren la primoinfección durante la gestación, mientras que las infecciones intrauterinas aparecen también en mujeres previamente inmunes (infección no primaria), aunque con una tasa menor del orden del 1-2%. Esta última tasa es una estimación, ya que aún no se ha establecido la tasa específica después de una infección materna no primaria. Es importante señalar que aunque la tasa de transmisión del CMV es más frecuente después de la primoinfección materna, el número total de lactantes infectados congénitamente nacidos de mujeres con infecciones no primarias en la mayoría de los grupos de población es tres o cuatro veces mayor que los casos resultantes de una primoinfección materna. Esto es especialmente cierto en África, Sudamérica y Asia, donde la seroinmunidad materna al CMV suele superar el 95%. Es interesante señalar que estos grupos de población presentan también las tasas más altas de infecciones congénitas por CMV. La fuente de la infección no primaria también es, en cierto sentido, controvertida. En los primeros artículos se sugería que eran secundarios a la recativación (recurrencia) de la infección vírica en mujeres seroinmunes, mientras que las referencias bibliográficas más recientes han demostrado que la reinfección por cepas diferentes de CMV desde el punto de vista genético se produce en mujeres previamente infectadas y que dichas cepas pueden transmitirse al feto en desarrollo. En algunos estudios, las tasas de reinfección llegan a casi el 15-20%, con tasas anuales en torno al 25%. Así pues, la inmunidad al CMV no es ni de cerca protectora, aunque parece que disminuye el riesgo de transmisión al feto en desarrollo.

Mecanismos de la enfermedad asociada a las infecciones por citomegalovirus

Los mecanismos de la enfermedad asociados a las infecciones por CMV siguen sin definirse para la mayoría de síndromes clínicos que aparecen tras la infección por este virus. Varios motivos han contribuido a la falta global de conocimientos de la patogenia de las infecciones por el CMV, entre las que se encuentran 1) la naturaleza asintomática de las infecciones en casi todos los individuos normales; 2) la complejidad de los procesos patológicos subyacentes en los huéspedes inmunodeprimidos, que confunde a menudo la asignación de manifestaciones específicas de la infección por el CMV; 3) las limitaciones de los estudios de observación, y 4) el tropismo específico de cada especie del CMV humano. Aunque el CMV se replica en un número limitado de tipos celulares in vitro, pueden demostrarse inclusiones, antígenos y ácidos nucleicos del CMV en casi todos los sistemas orgánicos y casi todos los tipos celulares en los individuos con infecciones diseminadas graves. El virus no muestra tropismo por una célula o un sistema orgánico concreto in vivo. La diseminación hematógena suele relacionarse a virus asociados a células, y normalmente suelen detectarse cifras notables de virus en el plasma, solamente en los huéspedes con inmunodepresión intensa. Es posible recuperar virus y ADN viral de los neutrófilos, los monocitos y las células endoteliales. Cifras de replicación viral altas pueden dar lugar a patología terminal en determinados órganos, secundaria presumiblemente a un daño celular directo por parte del virus. Estas manifestaciones de las infecciones por el virus parecen deberse a una replicación incontrolada del virus y a la diseminación secundaria a defectos en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa al CMV. En algunos casos se han observado manifestaciones clínicas en pacientes sin cifras significativas de replicación viral, lo que sugiere la posibilidad de mecanismos indirectos, como respuestas inmunopatológicas al CMV. Dicho mecanismo era claramente operativo en pacientes con vitretitis de recuperación inmunitaria, una respuesta patológica mediada por los linfocitos T contra el CMV en los pacientes con VIH/SIDA con retinitis por CMV que aparecía tras la reconstitución de sus respuestas de linfocitos T específicas del virus después de la terapia antirretroviral activa. Asimismo, el grado de replicación viral no se ha relacionado estrechamente con varias enfermedades crónicas asociadas al parecer al CMV, una observación que concuerda con los mecanismos indirectos de enfermedad, como las respuestas inmunopatológicas.

Desde las primeras observaciones en los pacientes con infecciones invasivas por CMV en receptores de aloinjertos se comprobó que los tratamientos inmunosupresores que alteraban la función de los linfocitos T predisponían a estos pacientes a padecer infecciones graves. La prueba concluyente de este mecanismo la proporcionó un estudio clínico en el que se demostraba que la expansión in vitro de linfocitos T citotóxicos específicos del CMV podía limitar la infección invasiva en los receptores de trasplantes de células hematopoyéticas. Otras infecciones invasivas, como la retinitis y la colitis en los pacientes con VIH/SIDA y recuentos muy bajos de linfocitos T CD4+, también demostraban claramente la importancia de las respuestas de los linfocitos T y de las infecciones invasivas por CMV. Otros estudios en receptores de trasplantes de órganos sólidos han demostrado que la transferencia pasiva de inmunoglobulinas con títulos altos de anticuerpos anti-CMV proporcionan cierto grado de protección frente a la enfermedad invasiva, dato que concuerda con el papel propuesto de los anticuerpos antivirales como limitadores de la diseminación del CMV y de la enfermedad en modelos animales de infecciones invasivas por el CMV. La importancia de las respuestas inmunitarias innatas, como las células citolíticas y los linfocitos T $\gamma\Delta$ como limitadores de las infecciones invasivas, se ha documentado en modelos animales representativos, aunque las pruebas definitivas para un papel crucial en la resistencia a las infecciones por el CMV en seres humanos son limitadas. Finalmente, parece que algunas moléculas efectoras, como el interferón γ, desempeñan un papel importante en el control de las infecciones locales por CMV en modelos animales, pero aún no se ha demostrado experimentalmente un cometido similar en seres humanos.

El control de la infección aguda por CMV depende claramente de la eficacia de la respuesta inmunitaria adaptativa; sin embargo, no basta con una respuesta sólida de los linfocitos T para eliminar al virus del huésped infectado, ya que éste persiste durante toda la vida del huésped, bien como una infección crónica de baja intensidad o como una infección latente con una expresión limitada de su genoma. La incapacidad del huésped para eliminar al CMV sigue sin comprenderse del todo, pero la gran cantidad de funciones de evasión inmunitaria codificadas por el virus probablemente contribuya a la amortiguación de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa. Entre estas funciones están la inhibición de las funciones de apoptosis de las células infectadas, la inhibición de las respuestas reguladas por el interferón, la inhibición de la activación de las células citolíticas naturales, la regulación a la baja de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, la inhibición de la función del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II y los mecanismos que limitan el reconocimiento de anticuerpos de proteínas de la envoltura, como el enmascaramiento con hidratos de carbono de los sitios de reconocimiento de anticuerpos y la extensa variación en las

booksmedicos.org

secuencias de aminoácidos en las proteínas de la envoltura del virión. Aunque cabría esperar que cada una de estas funciones tuviese efectos limitados sobre la eliminación del virus por parte del sistema inmunitario, al actuar conjuntamente probablemente le proporcionen una ventaja al virus que condicionaría su persistencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la inmensa mayoría de los pacientes normales con infecciones agudas por CMV no hay síntomas ni datos clínicos específicos. Cuando la infección es sintomática, los datos clínicos de la infección aguda concuerdan con los del síndrome seudomononucleósico, con fatiga y en ocasiones adenopatía cervical. Hasta el 20% de los casos de mononucleosis con anticuerpos heterófilos negativos podrían atribuirse al CMV. En la analítica podría destacar una elevación leve de las transaminasas y una disminución del recuento de plaquetas.

Huésped inmunodeprimido

La presentación clínica de la infección por CMV en los huéspedes inmunodeprimidos suele reflejar la magnitud de la inmunodeficiencia. Aquellos con una inmunodepresión intensa, como los receptores de aloinjertos de células hematopoyéticas, pueden debutar con una infección diseminada y síntomas clínicos que reflejan la afectación de varios sistemas orgánicos, como hígado, pulmones, aparato digestivo y, en raras ocasiones, el sistema nervioso central. En los casos con una inmunodepresión menos intensa, como los receptores de órganos sólidos, la infección por CMV puede manifestarse con fiebre, anomalías hematológicas como trombocitopenia, y una disfunción hepatocelular leve. A diferencia de los receptores de riñón e hígado, los receptores de corazón y pulmón tienen más riesgo de desarrollar manifestaciones graves de la infección por CMV, presumiblemente porque el órgano trasplantado es un lugar donde se replica el virus y provoca enfermedad. Antes de la era de los antivirales como profilaxis para los receptores de aloinjertos, la enfermedad clínica solía desarrollarse entre 30-60 días después del trasplante. En la actualidad, la profilaxis antiviral prolongada prácticamente ha eliminado la enfermedad por CMV en la mayoría de los trasplantes de órganos sólidos, si bien pueden verse manifestaciones tardías de la enfermedad tras la suspensión de la profilaxis antiviral. Estas manifestaciones tardías son más problemáticas en los receptores de células hematopoyéticas, ya que pueden indicar defectos en la función del injerto, que condicionan la aparición de infecciones invasivas por el CMV. Finalmente, parece que la función del injerto a largo plazo está influenciada por la infección por el CMV. Este hecho se ha estudiado sobre todo en los receptores de riñón, aunque se ha visto de forma más notoria en los receptores de corazón, donde parece que el CMV desempeña un papel importante en la esclerosis vascular del trasplante, una vasculopatía de las coronarias del aloinjerto que provoca la pérdida del corazón trasplantado.

Infección congénita

La infección congénita por el CMV puede manifestarse en forma de infecciones sintomáticas (tabla 255-1) en cerca del 10% de los recién nacidos infectados, mientras que el 90% de los lactantes infectados estará asintomático en el período neonatal. No es frecuente que haya una afectación multiorgánica grave, y solo se produce en menos del 5% de los lactantes con infecciones congénitas por el CMV. La clínica de los lactantes con infecciones congénitas sintomáticas por el CMV puede consistir en hepatoesplenomegalia, exantema petequial, ictericia y, en algunos casos, microcefalia. Estos síntomas fueron usados en los trabajos de la historia natural para clasificar a los lactantes dentro de los grupos con infecciones sintomáticas o asintomáticas; sin embargo, varios autores han incluido el retraso del crecimiento intrauterino como un dato de infección congénita sintomática para el CMV. La analítica muestra hiperbilirrubinemia directa, elevación de las transaminasas hepáticas, trombocitopenia, anemia y datos anormales en la ecografía craneal. Cuando se obtiene líquido cefalorraquídeo puede demostrarse la encefalitis por la elevación del número de mononucleares y, en algunos casos, por la elevación del contenido de proteínas en el LCR. En menos del 10% de los lactantes con infección sintomática se apreciará coriorretinitis. Finalmente, como la pérdida de audición es la secuela más frecuente a largo plazo que se asocia a la infección congénita por el CMV,

Tabla 255-1 Hallazgos en lactantes con infección congénita sintomática por citomegalovirus identificada mediante un programa de cribado de recién nacidos*

	PORCENTAJE DE LACTANTES
HALLAZGOS CLÍNICOS	
Prematuridad (<37 semanas)	24
Ictericia (bilirrubina directa >2 mg/dl)	42
Petequias	54
Hepatoesplenomegalia	19
Púrpura	3
Microcefalia	35
Edad gestacional pequeña	28
1 hallazgo clínico	41
2 hallazgos clínicos	59
DATOS DE LABORATORIO	
Alanina aminotransferasa elevada (>80 IU/ml)	71
Trombocitopenia (<100.000/μl)	43
Hiperbilirrubinemia directa (>2 mg/dl)	54
Anomalías en la TC craneal	42

*Hallazgos en 70 lactantes con infección congénita sintomática por CMV identificados mediante un programa de cribado en recién nacidos para lactantes con infección congénita por CMV realizado en la University of Alabama Hospitals a lo largo de un intervalo de unos 20 años.

la incapacidad del lactante para pasar la prueba de cribado auditiva neonatal debe hacer sospechar la posibilidad de una infección congénita por CMV. La pérdida de audición en los lactantes de más edad y en los niños pequeños también debería alertar al médico sobre la posibilidad de dicha infección, ya que aproximadamente el 50% de los lactantes con pérdida auditiva asociada a infección congénita por CMV pasará el examen de cribado auditivo inicial, pero en los meses siguientes o en la fase inicial de la infancia irá perdiendo audición.

Un aspecto importante del tratamiento clínico de los lactantes con infección congénita por CMV consiste en diseñar un plan de seguimiento. Como las secuelas permanentes se limitan a trastornos del sistema nervioso central, el seguimiento a largo plazo debería constar de una valoración adecuada del desarrollo y de la función neuromuscular en los lactantes infectados, remitiéndolos a los especialistas específicos cuando sea preciso. Aproximadamente el 11% de los lactantes infectados desarrollará pérdida auditiva, y en algunos casos la hipoacusia progresará durante la lactancia. Así pues, es obligatorio someterlos a pruebas auditivas y de seguimiento. Otras secuelas, como la pérdida visual, son infrecuentes, pero las pruebas de visión y las exploraciones oculares integrales deberían incluirse en el plan asistencial.

Infección perinatal

Las infecciones perinatales pueden adquirirse durante el parto o tras la ingestión de leche materna que contenga CMV. En la práctica totalidad de los casos, las infecciones perinatales no se asocian a ninguna manifestación clínica de infección, y quizás lo que resulta más importante, no se ha asociado a ninguna secuela a largo plazo. En casos infrecuentes, como en la transmisión del CMV a través de la leche materna a los lactantes extremadamente prematuros, o en los lactantes nacidos de madres no inmunes, la infección perinatal puede dar lugar a infecciones diseminadas graves con afectación terminal de determinados órganos y en ocasiones con el fallecimiento del paciente. Estas infecciones más graves parecen desarrollarse en lactantes que carecen de anticuerpos antivirales adquiridos por vía transplacentaria, bien por una prematuridad extrema o bien porque la madre carecía de anticuerpos contra el CMV.

DIAGNÓSTICO

En los individuos inmunocompetentes, el diagnóstico de la infección por CMV exige la demostración de la primoinfección. La reactividad serológica al CMV se mantiene durante toda la vida

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tras la primoinfección; por lo tanto, la presencia de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) contra el CMV no proporciona pruebas de infección. Además, la reactividad de la IgM para el CMV puede detectarse durante períodos prolongados tras la infección aguda y no puede usarse para calcular de un modo fiable la duración de la infección. Del mismo modo, la recuperación del virus de líquidos corporales, como saliva u orina, no permite diagnosticar por sí sola una infección por CMV, ya que los individuos con infección persistente pueden propagar los virus de forma intermitente. En el huésped inmunodeprimido, es frecuente que pueda recuperarse el CMV en ausencia de datos de una infección invasiva. Así pues, la asignación al CMV como causa de la enfermedad en esta población de pacientes debe hacerse con precaución, debiendo considerar también otras causas potenciales de estos síntomas y signos clínicos. Los análisis serológicos tienen un valor limitado en los receptores de trasplantes por el impacto de la inmunosupresión sobre las respuestas de anticuerpos en el receptor del aloinjerto. Además, los anticuerpos de IgM pueden producirse después de una infección no primaria en estos pacientes. Las determinaciones secuenciales de la carga viral mediante la PCR en líquidos corporales relevantes, como la sangre, y las determinaciones del ADN del CMV en tejido de biopsia, pueden ser de gran valor para establecer al CMV como causa de la enfermedad en los receptores de aloinjertos.

Infecciones congénitas

El diagnóstico de las infecciones congénitas por CMV obliga a recuperar el virus en fase de replicación, los ácidos nucleicos virales, o ambos, en las 3 primeras semanas de vida. Entre las fuentes de virus y de ácidos nucleicos virales están la orina, la saliva y la sangre. Los métodos de detección son el cultivo viral sistemático, combinado con inmunofluorescencia y PRC. Aunque la cuantificación del virus en diferentes muestras puede sugerir la probabilidad de secuelas a largo plazo, como hipoacusia en un grupo de recién nacidos infectados, el valor pronóstico para cada individuo es limitado. Se ha dedicado un gran esfuerzo a identificar análisis de cribado que pudieran ser idóneos para estas poblaciones de recién nacidos. El cribado neonatal en la saliva tiene una sensibilidad y una especificidad demostradas, y en la actualidad se realiza en algunas instituciones.

Los primeros trabajos sugerían que los lactantes infectados congénitamente podían identificarse mediante la reactividad de la IgM específica del CMV y que cifras elevadas de esta inmunoglobulina guardaban relación con la gravedad de la enfermedad. Los estudios posteriores han confirmado que, aunque tiene cierto valor, la limitación de la sensibilidad de la mayoría de los análisis empleados para detectar IgM en el recién nacido también restringen su utilidad clínica.

Infecciones no congénitas

En los pacientes inmunocompetentes, la demostración de la seroconversión de la IgG específica del CMV o la presencia de anticuerpos IgM específicos para el CMV constituyen una prueba de una infección por CMV adquirida recientemente. La reactividad de la IgM contra el CMV puede persistir varios meses dependiendo de la sensibilidad de cada análisis. El uso de análisis de avidez de IgG, en el que extraen anticuerpos que se unen específicamente al CMV con concentraciones crecientes de sustancias caotrópicas, como urea, se puede aplicar para estimar la duración de la infección. Este análisis se ha usado casi de forma exclusiva en el tratamiento de las infecciones por CMV durante el embarazo para facilitar la definición de las primoinfecciones maternas. La detección del CMV en orina, saliva y sangre, y en muestras de tejido obtenidas de biopsia, puede llevarse a cabo con más fiabilidad mediante PCR, y como pueden cuantificarse los datos, pueden monitorizarse las respuestas al tratamiento. Sin embargo, el cultivo convencional del CMV usando fibroblastos dérmicos humanos, combinados a menudo con detección mediante inmunofluorescencia de los antígenos iniciales inmediatos codificados por el CMV, también sigue siendo una prueba estándar en numerosas instituciones. Las tinciones histológicas sistemáticas permiten detectar las inclusiones nucleares (y citoplásmicas) características (inclusiones en ojo de búho) en las muestras tisulares.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los huéspedes inmunodeprimidos con enfermedad invasiva por CMV disminuye la morbimortalidad en el paciente con infecciones diseminadas por CMV con afectación orgánica terminal. Esto se ha demostrado en los receptores de trasplante y en los pacientes con VIH/SIDA. Asimismo, la profilaxis antiviral puede limitar el desarrollo de una enfermedad clínicamente importante por CMV en los receptores de trasplante. Actualmente hay varios fármacos autorizados para las infecciones por CMV, como ganciclovir y foscarnet. En algunos centros de trasplante, un componente de la profilaxis consiste en la administración de títulos altos de inmunoglobulinas contra el CMV. El tratamiento con dichas inmunoglobulinas modifica la progresión natural de la infección en los receptores de hígado y riñón. En la actualidad, la eficacia de los antivirales ha logrado disminuir la necesidad de dichos productos biológicos.

Se ha estudiado en algunos ensayos clínicos el tratamiento de los lactantes con infección congénita (sintomáticos o asintomáticos, pero con riesgo de hipoacusia) con ganciclovir; numerosos lactantes infectados han sido tratados extraoficialmente con este fármaco en casos de infecciones graves. El estudio llevado a cabo por el Collaborative Antiviral Study Group financiado por el National Institutes of Health sugería que un tratamiento un ciclo de ganciclovir durante 6 semanas podía limitar la hipoacusia y posiblemente mejorar los resultados del desarrollo en los lactantes con infección sintomática. Asimismo, los lactantes con una infección perinatal grave por CMV tras la ingestión de leche materna han sido tratados satisfactoriamente con ganciclovir. Los primeros resultados sugieren que un ciclo de ganciclovir durante 6 meses por vía oral puede ser más eficaz y menos tóxico que el ganciclovir intravenoso en lactantes con infección sintomática por CMV.

PREVENCIÓN

Inmunoprofilaxis pasiva

La transferencia pasiva de anticuerpos contra el CMV se ha utilizado para limitar la enfermedad, pero no la infección en los receptores de aloinjertos. También se ha considerado una estrategia similar para prevenir la enfermedad intrauterina. En un ensayo sin grupo control se sugería que la transferencia pasiva de anticuerpos anti-CMV a mujeres embarazadas que sufren una primoinfección por CMV puede limitar la transmisión y la enfermedad. Desafortunadamente, en otro estudio con grupo control no se pudo confirmar lo observado en el primer estudio.

Inmunoprofilaxis activa

Se han estudiado varias plataformas vacunales, como CMV atenuados en fase de replicación como vacunas, vacunas basadas en proteínas, vacunas de CMV en vectores de virus heterólogos y vacunas de ADN. En todos los casos se lograba inducir cierto grado de inmunidad en los voluntarios. Se han llevado a cabo estudios a mayor escala usando vacunas de CMV atenuado con replicación competente y vacunas de proteínas recombinantes complementarias. Sin embargo, hay pocas pruebas de que las estrategias actuales sean adecuadas para atenuar la replicación viral y que retengan una inmunogenicidad suficiente para inducir respuestas protectoras. Se han logrado más progresos en el uso de proteínas recombinantes complementarias. Una glucoproteína B recombinante complementaria, que es un componente proteico importante de la envoltura y diana de anticuerpos neutralizadores, parece inducir la producción de anticuerpos neutralizadores virales y respuestas proliferativas de linfocitos T CD4+. Además, esta vacuna disminuía la adquisición en cerca del 50% en un estudio a pequeña escala realizado en mujeres jóvenes. Sin embargo, un examen más a fondo de este ensayo vacunal reveló que la protección duraba muy poco y que la eficacia de la vacuna, aunque era estadísticamente significativa, no se demostraba convincentemente, dado el pequeño número de individuos del ensayo. No obstante, esta fue quizás la primera prueba de que la inmunización activa podría ofertar cierto grado de protección.

Dado que la población potencial hacia la que puede estar destinada una vacuna satisfactoria es muy amplia, es de prever que en un futuro cercano vayan probándose nuevas vacunas. Finalmente, un problema al que se enfrentarán todos los programas vacunales es si puede aumentarse la inmunidad existente en las mujeres seropositivas hasta un nivel en el

booksmedicos.org

que puedan prevenirse los daños de la infección en sus descendientes. La población materna con inmunidad previa al CMV antes de llegar a la edad fértil es responsable del mayor número de lactantes infectados congénitamente en la práctica totalidad de las regiones del mundo.

Consejo

Los estudios de la progresión natural del CMV confirman repetidamente que para la transmisión se necesita un contacto estrecho, a menudo directo, con el material infectado, como las secreciones orales y las del aparato genitourinario. Aunque solo algunos datos sugieren que puede transmitirse a través de fómites, la infectividad puede persistir durante horas en determinadas superficies, como los juguetes. La limitación de la exposición a dichas secreciones y la atención a la higiene, como el lavado de las manos, puede restringir de manera espectacular la adquisición del CMV.

El consejo es sumamente eficaz para prevenir la infección por CMV en las mujeres en edad fértil. De hecho, los programas de asesoramiento son más eficaces para limitar la infección por este virus durante el embarazo que cualquiera de las vacunas probadas hasta la fecha. La transmisión sexual es una vía de infección importante y, de hecho, la infección por CMV se encuadra en las enfermedades de transmisión sexual. Debería considerarse la limitación de dicha transmisión a través de la educación y el asesoramiento en todos los individuos sexualmente activos.

Se ha demostrado que la adquisición del CMV por parte de los trabajadores sanitarios y otros profesionales asistenciales es menor que en individuos de la misma edad de la población general. Es de destacar que dichos estudios se llevaron a cabo antes de que se implantasen las medidas de precaución universales en la mayoría de los hospitales. Así pues, la educación del paciente, haciendo hincapié en la descripción de las fuentes de los virus infecciosos en las comunidades y la atención a las medidas de higiene generales, puede reducir de manera espectacular la diseminación del CMV en la comunidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **256**

Roséola (virus herpes humanos 6 y 7)

Mary T. Caserta

Los virus herpes humanos 6 (VHH-6A y VHH-6B) y 7 (VHH-7) causan infecciones ubicuas en lactantes y en la primera infancia. El VHH-6B provoca la mayoría de los casos de **roséola del lactante (exantema súbito** o **sexta enfermedad)** y se ha asociado a otras enfermedades, como encefalitis, sobre todo en huéspedes inmunodeprimidos. Un pequeño porcentaje de los niños con roséola tienen una primoinfección por el VHH-7.

ETIOLOGÍA

El VHH-6A, el VHH-6B y el VHH-7 son los únicos miembros del género *Roseolovirus* de la subfamilia Betaherpesvirinae de virus herpes humanos. El citomegalovirus humano (CMV) es el otro único β-herpesvirus y comparte una homología genética limitada con el VHH-6 y el VHH-7. Desde el punto de vista morfológico, todos los virus herpes humanos están compuestos por una nucleocápside icosaédrica, un tegumento proteico denso y una envoltura lipídica. Dentro de la nucleocápside, el VHH-6 y el VHH-7 contienen un gran ADN bicatenario lineal que codifica más de 80 proteínas específicas.

Inicialmente se identificaron dos serotipos de VHH-6, las variantes A y B del VHH-6. A pesar de compartir genomas muy conservados, con un 90% de identidad de secuencia, las dos variantes se pueden distinguir por polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción, por la reactividad con los anticuerpos monoclonales, por el tropismo celular diferencial y por su epidemiología. Basándose en esto, el Comité de Taxonomía de los Virus los reclasificó en 2012 como dos especies diferentes.

Aunque la frecuencia de detección del ADN de la variante A del VHH-6 difiere según los estudios, la variante B es la cepa predominante en personas sanas e inmunodeprimidas según los datos de cultivos celulares y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se ha detectado primoinfección con VHH-6 A en niños africanos. No está claro si las diferencias en la detección del ADN de las variantes A y B de VHH-6 se relacionan con un tropismo tisular distinto, con diferencias en el modo o la edad de adquisición, con la distinta capacidad de provocar enfermedad en el ser humano o con la ubicación geográfica de la población estudiada.

EPIDEMIOLOGÍA

Casi todos los niños adquieren una primoinfección por VHH-6B con rapidez tras la pérdida de anticuerpos maternos en los primeros meses de la lactancia, de modo que el 95% de los niños está infectado con el VHH-6 a los 2 años. La edad a la que se produce la mayoría de los casos de primoinfección por VHH-6B es a los 6-9 meses de vida. Las infecciones ocurren de forma esporádica y sin predilección estacional o contacto con otros individuos enfermos. La infección por VHH-7 también es generalizada, pero se produce más tarde y a un ritmo más lento; sólo el 50% de los niños tiene evidencia de infección previa con el VHH-7 a los 3 años. La seroprevalencia alcanza el 75% a los 3-6 años. En un pequeño estudio de niños con primoinfección por VHH-7, la edad promedio de los pacientes fue 26 meses, significativamente mayor que la de los niños con infección aguda por VHH-6.

Los datos preliminares sugieren que la mayoría de los niños adquieren la primoinfección con VHH-6 de la saliva a través de gotitas respiratorias de adultos o niños mayores asintomáticos. Sin embargo, la infección congénita por VHH-6 se ha descrito hasta en un 1% de los recién nacidos. Se han identificado dos mecanismos de transmisión vertical de VHH-6: transplacentario y mediante integración cromosómica (IC-VHH6). El VHH-6 es el único virus herpes humano que se integra en el extremo telomérico de los cromosomas humanos con una frecuencia de 0,2-2,2% de la población y pasa de progenitores a hijos a través de la línea germinal. La integración cromosómica se ha identificado como el principal mecanismo por el cual el VHH-6 se transmite de forma vertical y es responsable del 86% de las infecciones congénitas, y un tercio de ellas se debe a la variante A de VHH-6, un porcentaje mucho mayor que en la primoinfección en Estados Unidos. Aún no se han determinado las consecuencias clínicas de esta integración cromosómica o infección transplacentaria por VHH-6. En una serie de lactantes diagnosticados de infección congénita por VHH-6 no hubo pruebas de enfermedad en el período neonatal precoz. No se ha demostrado la infección congénita por el VHH-7 y se supone que la primoinfección se propaga por la saliva de los individuos asintomáticos. Se ha detectado ADN del VHH-6 y VHH-7 en las secreciones cervicales de mujeres embarazadas, lo que sugiere un papel adicional para la transmisión perinatal o sexual de estos virus. La leche materna no parece transmitir el VHH-6 ni el VHH-7.

PATOLOGÍA/PATOGENIA

La primoinfección por VHH-6B provoca una viremia que puede demostrarse mediante el cultivo conjunto de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) del paciente con células mononucleares de sangre de cordón estimuladas por mitógeno. EL VHH-6 tiene un efecto citopático reconocible, consistente en la aparición de células grandes refringentes mononucleadas o multinucleadas con inclusiones intranucleares, intracitoplasmáticas o ambas. Las células infectadas presentan una vida media ligeramente prolongada en los cultivos; sin embargo, in vivo predomina la infección lítica. La infección por VHH-6 también induce apoptosis de linfocitos T y puede causar la muerte celular debido a lesión y pérdida de la membrana mitocondrial o por la alteración de las señales de muerte celular inducidas por ácido retinoico e interferón. In vitro, el VHH-6 puede infectar a una amplia gama de tipos celulares, como linfocitos T primarios, monocitos, linfocitos citolíticos naturales (NK), células dendríticas y astrocitos. También se ha documentado infección por VHH-6 de linfocitos B, así como de las líneas celulares epitelial, endotelial y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S: Secondary maternal cytomegalovirus infection—a significant cause of congenital disease, *Pediatrics* 107:1227-1228, 2001.

Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabanas F, et al: Clinical, biochemical, and neuroimaging findings predict long-term neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection, *J Pediatr* 163:828-834, 2013.

Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, et al: Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus, *Pediatrics* 104:55-60, 1999.

Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, et al: Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity, *N Engl J Med* 344:1366-1371, 2001.

Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, et al: Saliva polymerase-chain-reaction assay for congenital cytomegalovirus screening in newborns, *N Engl J Med* 364: 2111-2118, 2011.

Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, et al: Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation, *N Engl J Med* 370:1781-1788, 2014.

Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, et al: Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus, *J Am Acad Audiol* 11: 283-290, 2000.

de Vries JJ, van Zwet EW, Dekker FW, et al: The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model, *Rev Med Virol* 23:241-249, 2013.

Enders G, Daiminger A, Bader U, et al: Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age, *J Clin Virol* 52:244-246, 2011.

Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, et al: Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection, *J Pediatr* 130:624-630, 1997.

Hamprecht K, Maschmann J, Jahn G, et al: Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation, *J Clin Virol* 41:198-205, 2008.

Kenneson A, Cannon MJ: Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection, *Rev Med Virol* 17:253-276, 2007.

Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al: Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial, *J Pediatr* 143:16-25, 2003.

Lackner A, Acham A, Alborno T, et al: Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up, *J Laryngol Otol* 123:391-396, 2009.

Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, et al: Breast milk–acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants, *Pediatrics* 131:e1937-e1945, 2013.

Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, et al: New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection, *J Clin Virol* 41:192-197, 2008.

Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW, et al: Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis, *Transplantation* 81: 1645-1652, 2006.

Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, et al: CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation, *N Engl J Med* 369:1227-1236, 2013.

Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, et al: Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system, *J Clin Virol 46S:S22-S26*, 2009.

Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, et al: A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome, *Prenat Diagn* 33(8):751-758, 2013.

Razonable RR: Management strategies for cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients, *Infect Dis Clin North Am* 27:317-342, 2013.

Reddehase MJ: *Cytomegaloviruses: From molecular pathogenesis to intervention*, London, 2013, Caister Academic Press.

Renzette N, Bhattacharjee B, Jenson JD, et al: Extensive genome-wide variability of human cytomegalovirus in congenitally infected infants, *PLoS Pathog* 7:e1001344, 2011.

Revello MG, Lilleri D, Zavattoni M, et al: Prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection in amniotic fluid by nucleic acid sequence-based amplification assay, *J Clin Microbiol* 41:1772-1774, 2003.

Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, et al: Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom, *Clin Infect Dis* 56:1232-1239, 2013.

Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, et al: Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital, *J Clin Virol* 46(Suppl 4):S49-S53, 2009.

Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Boppana SB, et al: Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population, *Am J Obstet Gynecol* 202(297):e291-e298, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 256-1 **Roséola del lactante.** Exantema eritematoso, con máculas y pápulas que se blanquean con la presión (**A**) en un lactante con fiebre alta de 3 días previa al desarrollo del exantema. En una inspección más cercana (**B**), algunas lesiones muestran un sutil halo periférico de vasoconstricción. (*De Paller AS, Mancini AJ, editores:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, Elsevier, pág. 434.*)

megacariocítica. La microglía, los oligodendrocitos y los astrocitos humanos se han infectado con VHH-6 ex vivo. El amplio tropismo del VHH-6 se relaciona con el reconocimiento del CD46, una proteína de regulación del complemento presente en la superficie de todas las células nucleadas, que constituye un receptor celular del virus. Datos recientes también sugieren que el CD134 es un receptor selectivo para el VHH-6B y podría explicar algunas diferencias del tropismo tisular observado entre el VHH-6A y el VHH-6B. La molécula CD4 ha sido identificada como un receptor para el VHH-7. Se ha demostrado in vitro la capacidad del VHH-7 para reactivar el VHH-6 latente. Sigue sin conocerse si este fenómeno se produce in vivo.

La primoinfección por VHH-6 y VHH-7 se sigue de un período de latencia o persistencia de por vida del virus en diversos tejidos. El VHH-6 muestra un verdadero estado de latencia viral en monocitos y macrófagos. Se ha descrito la detección de la replicación de VHH-6 en cultivos de células progenitoras hematopoyéticas $CD34^+$ primarias, lo que sugiere que la diferenciación celular es un desencadenante de reactivación viral. Esta observación puede ser clínicamente significativa, debido a la posibilidad de que el VHH-6 cause primoinfección o su reactivación durante el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Además, la infección por VHH-6 y VHH-7 puede ser persistente en las glándulas salivares y se puede detectar ADN del VHH-6 y VHH-7 en la saliva de adultos y niños. El VHH-7 también puede aislarse en cultivos tisulares de saliva, algo que no ocurre para el VHH-6. El ADN del VHH-6 se ha identificado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de niños durante la primoinfección y después de ella, así como en necropsias de tejidos cerebrales de adultos inmunocompetentes. Esto convierte al sistema nervioso central (SNC) en un sitio adicional destacado de latencia o persistencia viral. El ADN del VHH-7 también se ha encontrado en el tejido del cerebro adulto, pero con una frecuencia significativamente menor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La roséola del lactante (**exantema súbito** o **sexta enfermedad**) es una enfermedad aguda autolimitada de la lactancia y la primera infancia. Se caracteriza por la aparición brusca de fiebre alta, que puede acompañarse de irritabilidad. La fiebre suele resolverse después de 72 horas («crisis»), pero puede disminuir de forma gradual durante un día («lisis») coincidiendo con la aparición en el tronco de un exantema morbiliforme de color rosa o ligeramente enrojecido y no pruriginoso, de 2-3 mm (fig. 256-1). El exantema suele durar 1-3 días, pero a menudo se describe como evanescente y puede ser visible sólo durante horas, extendiéndose desde el tronco hasta la cara y las extremidades. Debido a que su aspecto, localización y duración son variables, no se considera un dato distintivo de esta enfermedad. Los signos asociados son escasos, pero pueden consistir en congestión leve de la faringe, la conjuntiva palpebral o el tímpano, y en un aumento de tamaño de los ganglios suboccipitales. En los países asiáticos, suele describirse la presencia de úlceras en la unión uvulopalatoglosa **(puntos de Nagayama)** en recién nacidos con roséola.

La fiebre alta (media de 39,7 °C) es el hallazgo más frecuente asociado con la primoinfección por VHH-6B. La erupción detectada durante la enfermedad o tras la defervescencia se ha descrito en alrededor del 20% de los niños infectados en Estados Unidos. Otros signos y síntomas adicionales son irritabilidad, inflamación timpánica, rinorrea y congestión, molestias gastrointestinales y encefalopatía. Los síntomas de vías respiratorias bajas, como la tos, se identifican con mucha menos frecuencia en niños con primoinfección por VHH-6B que en los que tienen otras enfermedades febriles. La duración media de la enfermedad debida a primoinfección por VHH-6B es de 6 días, y el 15% de los niños presenta fiebre durante 6 días o más. La primoinfección por VHH-6B constituye una carga de enfermedad significativa para el sistema sanitario; en un estudio se ha observado que el 24% de las visitas a los servicios de urgencias correspondientes a lactantes de 6-9 meses se debió a primoinfección por VHH-6B. Un estudio poblacional sobre la primoinfección por VHH-6B ha confirmado que un 93% de los recién nacidos tenía síntomas, por lo que eran más propensos a visitar a un médico que los lactantes no infectados. La fiebre era menos frecuente en la infección por VHH-6B en menores de 6 meses, pero resultó mucho más común en lactantes mayores y niños.

Las manifestaciones clínicas de la infección por VHH-7 son mucho menos conocidas. Se ha detectado la primoinfección por VHH-7 en un pequeño número de niños con roséola en los que la enfermedad resultaba indistinguible de la debida al VHH-6B. También se han comunicado

booksmedicos.org

casos secundarios de roséola debidos a la infección por VHH-7. Además, la primoinfección por el VHH-7 puede ser asintomática o causar una enfermedad febril inespecífica de unos 3 días de duración.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los hallazgos de laboratorio más característicos en niños con primoinfección por VHH-6B son un recuento más bajo de leucocitos (8.900/mm^3), linfocitos (3.400/mm^3) y neutrófilos (4.500/mm^3), que en niños febriles sin primoinfección por VHH-6B. Se han descrito hallazgos hematológicos similares durante la primoinfección por VHH-7. La trombocitopenia, la elevación de los niveles séricos de transaminasas y la presencia de linfocitos atípicos también se han descrito de forma esporádica en niños con primoinfección por VHH-6B.

El análisis del LCR en pacientes con encefalitis atribuida al VHH-6 fue normal o mostró una pleocitosis leve y una ligera hiperproteinorraquia, sobre todo en las primeras fases de la enfermedad, que progresa con el paso del tiempo. Se han objetivado áreas de señal hiperintensa en RM potenciada en T2 e imágenes FLAIR (recuperación de la inversión de fluido atenuado) en el hipocampo, uncus y amígdala, así como un aumento del metabolismo en el hipocampo mediante tomografía por emisión de positrones (PET).

DIAGNÓSTICO

Aunque la roséola suele ser una enfermedad benigna autolimitada, su diagnóstico permite descartar otros trastornos más graves que causan fiebre y exantema. Una historia de 3 días de fiebre alta en un lactante de 10 meses sin datos de toxemia, con exantema maculopapular en el tronco que se blanquea por presión, sugiere su diagnóstico. El diagnóstico específico de VHH-6 no suele ser necesario, salvo si hay manifestaciones clínicas graves o inusuales que podrían mejorar con tratamiento antiviral.

El diagnóstico de la primoinfección por VHH-6 o VHH-7 se confirma demostrando la replicación del virus en una muestra de sangre de un paciente que presenta una seroconversión. El cultivo viral es la prueba de referencia para documentar la replicación viral activa. Por desgracia, el cultivo es caro, laborioso y sólo está disponible en laboratorios de investigación. Otros métodos utilizados para identificar la replicación activa del VHH-6 son la detección de ADN viral por PCR en *líquidos acelulares* como el plasma y la transcripción inversa-PCR (RT-PCR) en muestras de CMSP diseñadas para detectar la transcripción y producción de proteínas virales. Se suelen publicar trabajos con PCR cuantitativa para determinar el número de copias del genoma del VHH-6 en varias muestras y se ha comercializado esta técnica. Sin embargo, su papel no está claro, puesto que no se ha establecido el valor específico de ADN que permita discriminar entre pacientes con viremia real de los que tienen un cultivo negativo. *Otro factor que complica el uso de análisis moleculares para la detección de replicación activa del VHH-6 es la observación de que los pacientes con integración cromosómica del VHH-6 tienen unas cargas virales persistentemente elevadas de ADN del VHH-6 en el plasma, CMSP y LCR sin que haya enfermedad ni viremia.*

Se han descrito y comercializado métodos serológicos para la determinación de las concentraciones de anticuerpos contra el VHH-6 y VHH-7 en suero o plasma, como los análisis de inmunofluorescencia indirecta, ensayos de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), análisis de neutralización e inmunotransferencia. Aunque los anticuerpos IgM se producen al inicio de la infección por VHH-6, diversos análisis diseñados para medir esta respuesta no han resultado útiles en el diagnóstico de la primoinfección o reactivación. La ausencia de anticuerpos IgG en un lactante mayor de 6 meses, combinada con la presencia de replicación de virus, proporciona una evidencia sólida de primoinfección por VHH-6 o VHH-7. Como alternativa, la demostración de seroconversión entre muestras de la fase aguda y de convalecencia confirma la primoinfección, pero carece de utilidad clínica en el contexto agudo. Por desgracia, los análisis serológicos no han resultado fiables para la detección de la reactivación del VHH-6 y tampoco pueden utilizarse para diferenciar entre la infección con las variantes A y B del VHH-6. Además, se ha demostrado una limitada reactividad cruzada de anticuerpos entre el VHH-6 y VHH-7, lo que complica aún más la interpretación de los análisis serológicos, sobre todo cuando se describen títulos bajos.

Diagnóstico diferencial

La primoinfección por VHH-6B o VHH-7 suele causar una enfermedad febril indiferenciada que puede ser muy difícil de distinguir de otras infecciones víricas comunes de la infancia. Esta distinción también es difícil en las primeras etapas de la roséola, antes incluso del desarrollo de la erupción. Cuando aparece la erupción, la roséola puede confundirse con otras enfermedades exantemáticas de la infancia, sobre todo sarampión y rubéola. Los niños con **rubéola,** a diferencia de la roséola, suelen tener un pródromo caracterizado por febrícula, dolor faríngeo, artralgias y molestias gastrointestinales. En la exploración física se observan ganglios linfáticos notorios en la región suboccipital y retroauricular hasta 1 semana antes de la erupción de la rubéola, que persisten durante la fase de exantema. Además, suele comenzar en la cara y se propaga por el tórax como en el sarampión. A diferencia de la roséola, los síntomas asociados a la infección por el virus del **sarampión** consisten en tos, coriza y conjuntivitis, con fiebre alta coincidiendo con el desarrollo del exantema. La roséola también puede confundirse con la escarlatina, aunque esta última resulta infrecuente en niños menores de 2 años y causa una erupción característica con un tacto similar al papel de lija coincidiendo con la fiebre.

La roséola puede confundirse también con infecciones por enterovirus (sobre todo en verano y otoño) o con reacciones de hipersensibilidad a medicamentos. En los niños con fiebre por roséola es frecuente prescribir antibióticos antes de la aparición del exantema, por lo que los niños con erupción cutánea tras la resolución de la fiebre pueden etiquetarse de forma errónea como alérgicos al fármaco.

COMPLICACIONES

Las crisis comiciales son la complicación más frecuente de la roséola y aparecen hasta en un tercio de los pacientes. Estas crisis también son la complicación más frecuente en niños con primoinfección por VHH-6B; se producen en alrededor del 15% de los casos, con un pico de incidencia a los 12-15 meses. Se ha descrito también una mayor frecuencia de crisis comiciales parciales o prolongadas, parálisis postictales y crisis comiciales repetidas que en los niños con convulsiones febriles no asociadas al VHH-6. En un estudio limitado a niños con infección por VHH-6B y crisis comiciales, el 30% de los pacientes sufrieron crisis prolongadas, el 29% focales y el 38% tuvieron dos o más episodios comiciales. En un estudio prospectivo en niños de 2-35 meses de edad con sospecha de encefalitis o de enfermedad grave con fiebre y crisis comiciales, se observó que el 17% tenía una primoinfección por VHH-6 o VHH-7, y el estado epiléptico era la expresión clínica inicial más frecuente. En el 30% de los niños con estado epiléptico febril (EEF) se ha identificado una primoinfección por VHH-6 o VHH-7.

También se ha sugerido una asociación entre crisis comiciales e infección reactivada o persistente del sistema nervioso central por el VHH-6. Los estudios en los que se analizaron muestras de tejido cerebral han implicado al VHH-6 hasta en un 35% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, debido a que se han demostrado altas cargas virales en las regiones del lóbulo temporal o el hipocampo. La producción de proteínas del VHH-6 también se ha identificado en un pequeño número de muestras de resección tisular. Los astrocitos primarios obtenidos de estas muestras mostraban niveles indetectables de un transportador de glutamato, lo que sugiere que la pérdida de la capacidad de controlar los niveles de glutamato puede ser un posible mecanismo desencadenante de crisis comiciales recidivantes.

Contrariamente a estos hallazgos, unos pocos datos clínicos sugieren que puede haber un menor riesgo de crisis comiciales recurrentes tras la primoinfección con el VHH-6 y crisis comiciales febriles que con las crisis secundarias a otras causas. Además, los niños con EEF asociado al VHH-6B y al VHH-7 mostraban características epilépticas parecidas y una proporción similar de anomalías electroencefalográficas y de RM del hipocampo que los niños con EEF no asociado a dichos virus, lo cual sugiere una patogenia compartida con otras etiologías del EEF. Se necesitan más estudios para determinar la posibilidad de un nexo entre la infección por el VHH-6 y el VHH-7 con la epilepsia.

Se han descrito casos clínicos y una serie pequeña de pacientes con complicaciones adicionales en niños con primoinfección por VHH-6B, como encefalitis, desmielinización diseminada aguda,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

encefalitis autoinmunitaria, cerebelitis aguda, hepatitis y miocarditis. Las secuelas a largo plazo de comienzo tardío, como trastornos del desarrollo y rasgos seudoautistas, son inusuales en los niños con síntomas del sistema nervioso central durante la primoinfección por el VHH-6B.

La reactivación del VHH-6 se ha documentado en varias poblaciones diferentes, con o sin enfermedad, mediante el uso de distintos métodos de detección. La mejor prueba de reactivación del VHH-6 se ha obtenido en huéspedes inmunodeprimidos, sobre todo en los pacientes que han sido sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Dicha reactivación ocurre en alrededor del 50% de los casos, por lo general 2-4 semanas después del trasplante. Muchas de las complicaciones clínicas vistas tras el trasplante se han asociado a la reactivación del VHH-6B, como fiebre, exantema, retraso del prendimiento de las plaquetas o los monocitos y enfermedad de injerto contra huésped, con grados variables de respaldo bibliográfico.

La reactivación del VHH-6 también se ha citado como causa de encefalitis, tanto en personas sanas como inmunodeprimidas. Se ha descrito un síndrome específico de *encefalitis límbica aguda postrasplante* (ELAP) después de un TCPH, y en especial después del trasplante de células progenitoras del cordón umbilical; se caracteriza por disfunción de la memoria a corto plazo, confusión e insomnio con crisis comiciales clínicas o diagnosticadas mediante monitorización electroencefalográfica continua (EEG). Se ha detectado ADN del VHH-6B en el LCR de la mayoría de estos pacientes, con una prueba adicional de reactivación mediante la detección de ADN del VHH-6B en el plasma. Además, las proteínas del VHH-6 se han identificado en astrocitos del hipocampo en una muestra de necropsia, lo que sugiere que había una infección activa por VHH-6B en el momento del fallecimiento. El diagnóstico de ELAP se asocia a un aumento de la mortalidad y de secuelas neurocognitivas a largo plazo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los lactantes con roséola es fundamentalmente sintomático. Se debe aconsejar a los progenitores que mantengan una hidratación adecuada y que empleen antipiréticos para disminuir la fiebre, si el niño tiene muchas molestias. El tratamiento antiviral específico no se recomienda en los casos rutinarios de primoinfección por VHH-6B o VHH-7, pero puede ser beneficioso ante manifestaciones inusuales o graves, como la encefalitis o la ELAP, ya sea por primoinfección o reactivación, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. El ganciclovir, el foscarnet y el cidofovir presentan actividad inhibitoria in vitro contra el VHH-6 similar a la observada frente al CMV. Las publicaciones de casos clínicos aislados sugieren que los tres fármacos, solos o en combinación, pueden disminuir la replicación viral del VHH-6, como lo demuestra la reducción de la carga viral tanto en plasma como en LCR. Sin embargo, los datos sobre su eficacia son escasos y contradictorios, sin que se disponga de ensayos clínicos aleatorizados que orienten su uso. Además, se ha descrito la existencia de resistencia in vitro del VHH-6 a los tres fármacos. A pesar de estos inconvenientes, se ha recomendado la administración de ganciclovir o foscarnet como tratamiento de primera línea durante un mínimo de 3 semanas en pacientes con ELAP. El foscarnet parece ser más activo in vitro contra el VHH-7, pero no se dispone de datos clínicos.

PRONÓSTICO

La roséola suele ser una enfermedad autolimitada con recuperación completa. La mayoría de los niños con primoinfecciones por VHH-6B y VHH-7 también se recupera sin secuelas. Aunque las crisis comiciales son una complicación común de la primoinfección con ambos virus, el riesgo de crisis recidivantes no parece ser mayor que con otras causas de convulsiones febriles.

PREVENCIÓN

Las primoinfecciones por VHH-6 y VHH-7 se producen de forma generalizada en todas las poblaciones humanas y en la actualidad no existe ningún medio capaz de interrumpir su contagio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **257**

Virus herpes humano 8

Mary T. Caserta

El virus herpes humano 8 (VHH-8) se identificó por primera vez en muestras tisulares de pacientes con **sarcoma de Kaposi (SK).** Debido a esta asociación, también se denomina **virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi (VHSK).** Desde entonces, el VHH-8 se ha identificado como el responsable etiológico de dos trastornos linfoproliferativos adicionales: el **linfoma de derrame primario (LDP)** y la **enfermedad de Castleman multicéntrica.**

ETIOLOGÍA

El VHH-8 es un virus herpes γ-2-humano genéticamente más parecido al virus de Epstein-Barr. El virus contiene un gran genoma de ADN que codifica 85-95 proteínas específicas. La infección se sigue de los estados virales lítico y latente, con diferentes grados de replicación viral asociada y manifestaciones clínicas características.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la infección por el VHH-8 varía en función tanto de la localización geográfica como de la población afectada y coincide de forma aproximada con la epidemiología del SK. El VHH-8 es endémico en África y partes de Sudamérica, con tasas de infección de hasta el 30-60% en la adolescencia. Se han observado cifras de seroprevalencia mayores del 20% en la cuenca del Mediterráneo. En contraste, se han detectado tasas de infección del 5% en Norteamérica, Europa central y Asia. Sin embargo, la prevalencia de infección varía con las conductas de riesgo, de modo que se han observado tasas del 30-75% entre los varones que tienen relaciones homosexuales en Norteamérica y Europa. El ADN del VHH-8 puede detectarse en la saliva, la sangre y los tejidos. Basándose en estudios epidemiológicos a gran escala, el consenso actual es que la saliva es el principal modo de transmisión, mientras que otras rutas menos frecuentes de transmisión del VHH-8 son las transfusiones de sangre, así como los trasplantes de médula ósea y de órganos sólidos. La transmisión vertical puede ocurrir en las regiones donde el VHH-8 es muy endémico, aunque el riesgo parece ser bajo.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

El VHH-8 contiene múltiples genes que afectan a la regulación del ciclo celular y la respuesta inmunitaria del huésped. Las proteínas virales interfieren con la función de las moléculas supresoras tumorales p53 y proteína del retinoblastoma, inducen la expresión de factores proangiogénicos (factor de crecimiento vascular endotelial o VEGF-A y receptor de VEGF-2) y estimulan la vía de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) del ser humano, que resulta fundamental para el control del crecimiento y metabolismo celular. El VHH-8 también codifica un homólogo humano de interleucina 6 (IL-6), que puede unirse a los receptores de citocinas y activarlos, así como actuar como un factor de crecimiento autocrino de la célula huésped. Además, las proteínas virales se asocian con la expresión constitutiva del factor nuclear de transcripción κB (NF-κB). Todas estas proteínas son objetivos potenciales de intervenciones terapéuticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la infección subclínica parece ser común, se ha descrito una primoinfección sintomática por VHH-8 en niños inmunocompetentes. Los pacientes presentan a menudo fiebre y un exantema maculopapuloso o un síndrome seudomononucleósico. La recuperación completa es habitual. En los pacientes inmunodeprimidos, la primoinfección se asocia a fiebre, exantema, esplenomegalia, pancitopenia e hiperplasia linfoide, y puede ser bastante grave. Además, los datos preliminares sugieren que la primoinfección asociada a transfusión sanguínea se asocia a un mayor riesgo de mortalidad.

El SK tiene varias formas clínicas diferentes; en todas aparecen lesiones multifocales angiogénicas derivadas de las células endoteliales vasculares

booksmedicos.org

Bibliografía

Bhanushali MJ, Kranick SM, Freeman AF, et al: Human herpes 6 virus encephalitis complicating allogenic hematopoietic stem cell transplantation, *Neurology* 80:1494-1500, 2013.

Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, et al: Diagnostic assays for active infection with human herpesvirus 6 (HHV-6), *J Clin Virol* 48:55-57, 2010.

Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al: Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study, *Epilepsia* 53:1481-1488, 2012.

Flamand L, Komaroff AL, Arbuckle JH, et al: Review, part 1: Human herpesvirus-6-basic biology, diagnostic testing, and antiviral efficacy, *J Med Virol* 82:1560-1568, 2010.

Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al: Human herpesvirus-6 infection in children: a prospective study of complications and reactivation, *N Engl J Med* 331:432-438, 1994.

Hill JAKS, Guzman Suarez BB, Ho VT, et al: Cord-blood hematopoietic stem-cell transplantation confers an increased risk for human herpesvirus-6-associated acute limbic encephalitis: a cohort analysis, *Biol Blood Marrow Transplant* 18:1638-1648, 2012.

Morissette G, Flamand L: Herpesviruses and chromosomal integration, *J Virol* 84:12100-12109, 2010.

Ogata M, Satou T, Kadota J, et al: Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study, *Clin Infect Dis* 57:671-681, 2013.

Strenger V, Pfurtscheller K, Wendelin G, et al: Differentiating inherited human herpesvirus type 6 genome from primary human herpesvirus type 6 infection by means of dried blood spot from the newborn screening card, *J Pediatr* 159: 859-861, 2011.

Zerr DM: Human herpesvirus 6 (HHV-6) disease in the setting of transplantation, *Curr Opin Infect Dis* 25:438-444, 2012.

Zerr DM, Meier AS, Selke SS, et al: A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection, *N Engl J Med* 352:768-776, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

infectadas por VHH-8. El SK clásico es una enfermedad indolente que suele afectar a varones ancianos, con lesiones limitadas en la piel de las extremidades inferiores. El SK endémico es más agresivo, afecta a niños y jóvenes, sobre todo en África, y puede tener participación visceral, así como lesiones cutáneas generalizadas (parches, placas o nódulos). El SK postrasplante y el SK relacionado con el SIDA son las formas más graves, con lesiones diseminadas a menudo en el aparato digestivo y los pulmones, además de las típicas en la piel.

El **linfoma de derrame primario** es una enfermedad infrecuente causada por el VHH-8 que afecta sobre todo a pacientes infectados por el VIH. Se debe a una invasión linfomatosa de las superficies serosas de la pleura, el pericardio y el peritoneo. Asimismo, la **enfermedad de Castleman multicéntrica** es un trastorno linfoproliferativo inusual caracterizado por anemia, trombocitopenia, linfadenopatía generalizada y síntomas constitucionales. Se suele asociar con la infección por el VHH-8 y con un alto grado de replicación viral.

DIAGNÓSTICO

Los análisis serológicos, incluido el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) y la inmunotransferencia, son los métodos diagnósticos principales de la infección por el VHH-8. Sin embargo, estas pruebas tienen una sensibilidad, especificidad y reproducibilidad limitadas, y son sobre todo una herramienta de investigación. Además, se ha descrito la pérdida de anticuerpos con el tiempo *(serorreversión)*, lo que complica aún más el diagnóstico serológico. Se dispone de pruebas de inmunohistoquímica y métodos moleculares para la detección del genoma del VHH-8 en muestras tisulares y se utiliza para el diagnóstico del SK, el LDP y la enfermedad de Castleman multicéntrica.

TRATAMIENTO

El tratamiento del SK, el LPC y la enfermedad de Castleman multicéntrica combina varios métodos, como los intentos de control de las proliferaciones malignas con regímenes quimioterapéuticos convencionales y agentes biológicos o tratamientos farmacológicos dirigidos contra vías celulares específicas afectadas por las proteínas del VHH-8. El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) supone uno de los pilares profilácticos y terapéuticos de la enfermedad por VHH-8 en los pacientes infectados por el VIH. Cuando el VIH se asocia a SK, a menudo se usa el TARGA para el control de la enfermedad, asociado a quimioterapia cuando el cuadro es más grave. En el SK asociado a trasplante, el tratamiento de primera línea consiste en disminuir la inmunosupresión, asociado a menudo a un cambio de los inhibidores de calcineurina por sirolimo (rapamicina) para bloquear las dianas en los mamíferos de la vía de la rapamicina. En la enfermedad grave también es preciso usar quimioterapia tradicional. No está claro el papel del tratamiento específico contra los virus herpes. El valganciclovir oral disminuye la cantidad y la frecuencia de detección de VHH-8 en la saliva, mientras que el ganciclovir se ha asociado a una disminución de las tasas de desarrollo de SK en individuos infectados por el VIH. Sin embargo, por lo general, los resultados del uso de los antivirales en el tratamiento de la enfermedad establecida han sido desalentadores. El pronóstico del LDP suele ser malo, a pesar del uso de quimioterapia, mientras que el rituximab (anti-CD20) parece ser un fármaco prometedor en el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica, ya sea solo o combinado con quimioterapia. El rituximab puede agravar un SK simultáneo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **258**

Virus de la gripe

Fiona P. Havers y Angela J. P. Campbell

Las infecciones por el virus de la gripe causan una amplia gama de enfermedades respiratorias responsables de una morbimortalidad significativa en los niños. La gripe A puede provocar, además, pandemias globales periódicas con una penetrancia aún mayor de la enfermedad que las epidemias estacionales.

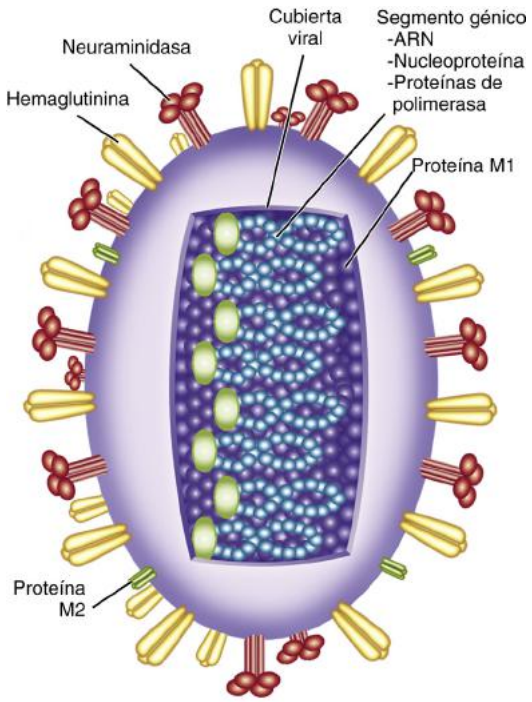

Figura 258-1 Esquema del virus de la gripe A. (*En Treanor JJ: Influenza viruses, including avian influenza and swine influenza. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors:* Mandell, Douglas, and Bennet's principles and practice of infectious diseases, *7.ª ed. Filadelfia, 2009, WB Saunders, Fig. 165-2.*)

ETIOLOGÍA

Los virus de la gripe son miembros de la familia Orthomyxoviridae. Se trata de virus grandes de ARN monocatenario en el que se integran 3 géneros (tipos): A, B y C. Los tipos A y B son los patógenos humanos principales y provocan enfermedad epidémica. El virus de la gripe tipo C es una causa esporádica de enfermedad de vías respiratorias altas, sobre todo leves. Los virus de la gripe A se dividen a su vez en 2 subtipos en función de 2 proteínas de superficie que se proyectan a modo de espículas desde la envoltura lipídica, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) (fig. 258-1). Las diferentes cepas se identifican en función de sus diferencias antigénicas en sus HA y NA, y reciben su denominación por el área geográfica en la que se aislaron por primera vez, por el número de cepas aisladas y por el año del aislamiento (p. ej., gripe A/Victoria/361/2011 [H3N2]). Los antígenos HA y NA de los virus de la gripe B y C no reciben designaciones de subtipos, ya que la variación entre los antígenos de estos virus es menor.

EPIDEMIOLOGÍA

La gripe se transmite normalmente a través de gotitas de las vías respiratorias, aunque también puede transmitirse a través del contacto con las secreciones y con partículas aerosolizadas de pequeño tamaño. El período de incubación es breve, entre 12-72 horas. La incidencia máxima de la gripe estacional ocurre durante los meses más fríos en los climas templados, mientras que en los países tropicales circula durante todo el año. La transmisión dentro de una comunidad es rápida, alcanzando su incidencia máxima a las 2-3 semanas de su introducción.

Variación antigénica

Los virus de la gripe A y B contienen un genoma que consta de 8 segmentos de ARN monocatenario. Las mutaciones puntuales durante la replicación viral, sobre todo en el gen HA, son responsables de los cambios menores dentro de cada subtipo, dando lugar a cepas gripales nuevas con el mismo tipo de HA. Este fenómeno, denominado *deriva antigénica (drift)*, ocurre tanto en el virus de gripe A como en el B. La variación en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Andreoni M, Sarmati L, Nicastri E, et al: Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children, *JAMA* 287:1295-1300, 2002.

Ariza-Heredia EJ, Razonable RR: Human herpes virus 8 in solid organ transplantation, *Transplantation* 92:837-844, 2011.

Butler LM, Were WA, Balinandi S, et al: Human herpesvirus 8 infection in children and adults in a population-based study in rural Uganda, *J Infect Dis* 203:625-634, 2011.

Casper C, Krantz EM, Corey L, et al: Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial, *J Infect Dis* 198:23-30, 2008.

Hladik W, Pellett PE, Hancock J, et al: Association between transfusion with human herpesvirus 8 antibody-positive blood and subsequent mortality, *J Infect Dis* 206:1497-1503, 2012.

Krown SE, Dittmer DP, Cesarman E: Pilot study of oral valganciclovir therapy in patients with classic Kaposi sarcoma, *J Infect Dis* 203:1082-1086, 2011.

Radu O, Pantanowitz L: Kaposi sarcoma, *Arch Pathol Lab Med* 137:289-294, 2013.

Sala I, Faraci M, Magnano GM, et al: HHV-8-related visceral Kaposi's sarcoma following allogeneic HSCT: report of a pediatric case and literature review, *Pediatr Transplant* 15:E8-E11, 2011.

Uldrick TS, Polizzotto MN, Yarchoan R: Recent advances in Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease, *Curr Opin Oncol* 24: 495-505, 2012.

Uldrick TS, Whitby D: Update on KSHV epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis, and treatment of Kaposi Sarcoma, *Cancer Lett* 305:150-162, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la composición antigénica de las proteínas de superficie del virus de la gripe ocurre casi todos los años, lo que confiere una ventaja selectiva a una cepa nueva, condicionando la aparición de epidemias anuales.

Los cambios mayores en el subtipo, menos frecuentes y espectaculares, pueden deberse a una reordenación de segmentos génicos virales cuando hay una infección simultánea por más de una cepa de gripe en un solo huésped. Este proceso se denomina *cambio antigénico (shift)* y puede producirse tanto en los seres humanos como en huéspedes animales, condicionando la aparición de subtipos nuevos. Esto ocurre en el virus de la gripe A, el cual posee numerosos huéspedes en aves y mamíferos, que actúan como reservorios de las diversas cepas.

Mediante este proceso de reordenación, actualmente se conocen 18 proteínas HA y 10 NA potenciales que residen en huéspedes no humanos y que podrían introducirse en ellos, con lo que la protección cruzada inmunológica contra los virus emergentes podría ser escasa. Una pandemia de gripe A puede aparecer cuando un virus con una HA o una NA nueva acceden al interior de una población humana no inmunizada contra él y el virus adquiere la capacidad para transmitirse de forma eficiente y mantenida dentro de dicha población. En los últimos 100 años se han producido 4 pandemias globales importantes: en 1918 (causada por el virus de la gripe A [H1N1]), en 1957 (A[H2N2]), en 1968 (A[H3N2]) y en 2009 (causada por el virus de la gripe A [H1N1] designado como A[H1N1]pdm09). La pandemia más dramática de la historia reciente ocurrió en 1918, cuando se estimó que la gripe había matado a más de 50 millones de personas. Probablemente dicha pandemia se debió al resultado de la adaptación directa de un virus de la gripe aviar a un huésped humano, más que a una reordenación. La pandemia de 2009 surgió como consecuencia de un reordenamiento de genes de virus bovino, aviar y humano (fig. 258-2), lo que condujo a la aparición de un virus de la gripe A (H1N1) nuevo que se propagó rápidamente desde Norteamérica por todo el mundo y que ha sustituido a los virus H1N1 estacionales que circulaban previamente.

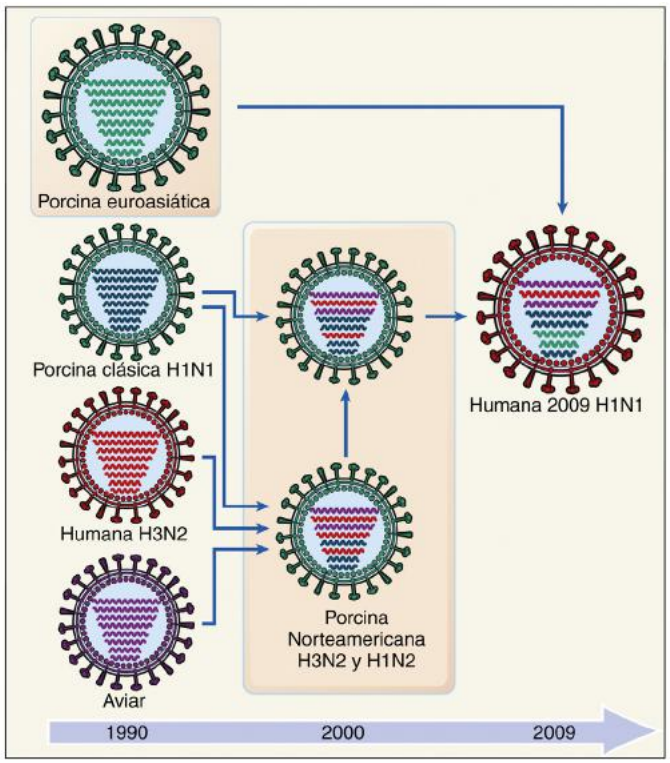

Figura 258-2 Historia de la reordenación en la evolución del virus de la gripe A (H1N1) de 2009. Los 8 segmentos mostrados dentro de cada virus codifican las proteínas siguientes del virus de la gripe A *(de arriba abajo):* polimerasa PB2, polimerasa PB1, polimerasa PA, hemaglutinina, proteína nuclear, neuraminidasa, proteínas de la matriz y proteínas no estructurales. Los segmentos del virus de la gripe A del 2009 (H1N1) han coexistido con cepas del virus de la gripe A bovina durante más de 10 años. (*En Trifonov V, Khiabanian H, Rabadan R. Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A [H1N1] virus.* N Engl J Med *361[2]:115–119, 2009, fig. 1.*)

Además de la pandemia por el H1N1 en 2009, recientemente otras cepas de gripe nuevas, todas ellas originadas en animales, han causado brotes de infecciones en seres humanos. El virus de la gripe A aviar (H5N1), una cepa virulenta aviar que se identificó por primera vez en 1997, ha causado más de 600 casos documentados en 15 países, con una tasa de mortalidad del 60%. Otro virus aviar nuevo, A(H7N9), que ocasionó su primer brote de infección en seres humanos en China durante la primavera de 2103 y un segundo brote al inicio del otoño de 2014, también parece ser sumamente virulento; provoca una tasa de mortalidad de más del 30%. Asimismo, un virus de la gripe A nuevo (H3N2v) causó más de 300 infecciones humanas confirmadas en Estados Unidos desde 2011 a 2013. Los virus de la gripe que circulan normalmente en el ganado porcino se designan como virus variantes («v») cuando se detectan en el hombre. A diferencia del virus de la gripe A(H5N1) y del A(H7N9), este virus H3N2v ocasionaba, por lo general, síntomas leves, sobre todo en niños que habían tenido contacto con este tipo de ganado en ferias agrícolas. Sin embargo, ninguno de estos virus muestra una transmisión eficiente y mantenida entre los seres humanos.

Gripe estacional

Se calcula que 20.000 niños menores de 5 años ingresan anualmente en Estados Unidos como consecuencia de complicaciones asociadas a la gripe estacional, siendo las tasas de hospitalización y de mortalidad más altas en los lactantes. Desde 2004, la cifra de casos mortales pediátricos asociados a la gripe ha oscilado desde 34 a 149 durante las épocas de gripe estacional (348 durante la pandemia de 2009 por el H1N1). La gripe afecta de un modo desproporcionado a los niños con determinadas enfermedades crónicas, como trastornos pulmonares, cardíacos, neurológicos y neuromusculares subyacentes. Los niños muy pequeños, y en especial los menores de 2 años, y los niños con enfermedades crónicas tienen más probabilidades de desarrollar complicaciones graves asociadas al cuadro gripal, como neumonía viral y bacteriana, insuficiencia respiratoria y muerte. Sin embargo, mientras los niños con enfermedades de base tienen más riesgo de desarrollar complicaciones, muchos niños sanos son ingresados con gripe y casi la mitad de los fallecimientos pediátricos asociados a la gripe son niños sin una enfermedad de base conocida.

Los ingresos hospitalarios representan una proporción pequeña de la asistencia sanitaria asociada a la gripe; la proporción de consultas ambulatorias derivadas de la gripe oscila entre el 10-25% cada año en los niños menores de 5 años, aunque muchos de los casos no se diagnostican. Muchos de los que solicitan una asistencia médica por gripe no se han sometido a pruebas de laboratorio y no se diagnostican de dicho cuadro. Los niños con primoinfección gripal tienen cargas virales de la gripe mayores y propagan el virus durante más tiempo que los adultos, de modo que representan transmisores de la infección sumamente eficaces. Los brotes nosocomiales de gripe pueden ocasionar una morbilidad significativa.

Cada año circulan simultáneamente 3 o 4 tipos o subtipos de virus gripales, como los virus H3N2, H1N1 y el de la gripe B. En cualquier estación suele predominar el subtipo 1, pero es difícil predecir qué virus predominará. Así pues, la vacuna antigripal varía cada año y contiene 3 o 4 antígenos que representan a los subtipos esperables.

PATOGENIA

Los virus de la gripe infectan el epitelio del aparato respiratorio, sobre todo las células epiteliales cilíndricas ciliadas, usando la HA para unirse a los residuos de ácido siálico. A continuación, el virus se absorbe y se replica, habitualmente en las 4-6 horas siguientes. Posteriormente se liberan virus contagiosos que infectan a las células vecinas y permiten que el virus se propague rápidamente. Es sumamente infrecuente detectar el virus en focos extrapulmonares. La replicación se mantiene durante 10-14 días con la primoinfección. El virus de la gripe ocasiona una infección lítica del epitelio respiratorio con pérdida de la función ciliar, disminución de la producción de moco y descamación de la capa epitelial. Estos cambios permiten la invasión bacteriana secundaria, bien directamente a través del epitelio, o en el caso de oído medio, mediante la obstrucción del drenaje normal por la trompa de Eustaquio.

booksmedicos.org

Los mecanismos concretos implicados en la finalización de la primoinfección y la protección contra la reinfección son complejos. Parece que la inducción de citocinas que inhiben la replicación viral, como el interferón y el factor de necrosis tumoral, así como otras defensas del huésped, como las respuestas inmunitarias celulares y las defensas de anticuerpos locales y humorales tienen un cometido concreto. Parece que los anticuerpos secretores producidos por la inmunoglobulina A de la mucosa respiratoria constituye una respuesta eficaz e inmediata durante la infección gripal. Los valores de anticuerpos séricos que inhiben la actividad de la HA suelen detectarse a las 2 semanas de la infección. Estos anticuerpos también se generan con las vacunas, y los títulos altos de inhibición de HA guardan relación con la protección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gripe suele iniciarse de forma brusca, con predominio de síntomas sistémicos como fiebre, mialgias, escalofríos, cefalea, malestar general y anorexia. Al comienzo del cuadro también suele aparecer coriza, faringitis y tos seca, pero de forma menos notoria que los síntomas sistémicos. Las manifestaciones respiratorias pueden consistir en trastornos de las vías respiratorias altas, como laringotraqueítis, que pueden progresar hacia las vías bajas, como bronquiolitis o neumonía. El virus de la gripe provoca manifestaciones sistémicas, como fiebre alta, mialgias, malestar general y cefalea, con más frecuencia que otros virus respiratorios.

Los niños también pueden manifestar dolor abdominal, vómitos y diarrea; en algunos estudios parece que la diarrea se asociaba más con el H1N1 del 2009 que con el virus gripal estacional. La gripe es una enfermedad menos característica en los lactantes y los niños pequeños. Los lactantes o los niños pequeños infectados pueden tener fiebre alta y presentar un aspecto tóxico, obligando a realizar un estudio diagnóstico completo. La duración típica de la enfermedad febril es de 2-4 días. La tos puede perdurar más y suelen observarse signos de disfunción de las vías respiratorias pequeñas semanas más tarde. Dada la gran capacidad de transmisión del virus, otros miembros de la familia o contactos íntimos de la persona infectada suelen experimentar síntomas parecidos.

COMPLICACIONES

La otitis media y la neumonía son complicaciones frecuentes de la gripe en los niños pequeños. Hasta en el 25% de los casos de gripe documentada desarrollan otitis media aguda. La neumonía que acompaña a la gripe puede ser un proceso viral primario o una infección bacteriana secundaria (normalmente *Staphylococcus aureus*) facilitada por el daño del epitelio respiratorio. Entre las manifestaciones clínicas infrecuentes de la gripe están la miositis aguda con el virus de la gripe B, caracterizada por debilidad y dolor muscular, sobre todo de los músculos de la pantorrilla, y mioglobinuria. Tanto el virus de la gripe A como el B causan miocarditis. El síndrome de shock tóxico puede asociarse a la colonización por estafilococos productores de toxinas. Pueden aparecer complicaciones del sistema nervioso central, como encefalitis, mielitis y síndrome de Guillain-Barré, más frecuentes en los niños que en los adultos. El síndrome de Reye, aunque prácticamente ha desaparecido en Estados Unidos, puede ser secundario al uso de salicilatos durante la infección por el virus de la gripe B (v. cap. 361). La gripe es particularmente grave en los niños con una enfermedad cardiopulmonar de base, como valvulopatías adquiridas o congénitas, miocardiopatía, displasia broncopulmonar, asma, fibrosis quística y enfermedades neuromusculares que afecten a los músculos accesorios de la respiración. Las mujeres embarazadas corren un riesgo especial para desarrollar gripe. En los niños que reciben quimioterapia antineoplásica o los que presentan inmunodeficiencia, el virus se propaga durante períodos más prolongados, con un mayor riesgo de complicaciones.

DATOS DE LABORATORIO

Las anomalías analíticas clínicas asociadas a la gripe son inespecíficas. Suele verse una leucopenia relativa. Las radiografías de tórax pueden mostrar datos de atelectasias o infiltrados.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la gripe depende de aspectos epidemiológicos, clínicos y analíticos. En el contexto de una epidemia, el diagnóstico clínico de la gripe en un niño pequeño con fiebre sin un foco claro, malestar general y síntomas respiratorios puede establecerse con cierta certidumbre; sin embargo, la presentación clínica a menudo es indistinguible de la causada por otros virus respiratorios, como el virus sincitial respiratorio, el virus parainfluenza, el metapneumovirus humano, el adenovirus o incluso los rinovirus. Aunque no se exige confirmar la infección del virus de la gripe mediante pruebas diagnósticas para adoptar decisiones sobre la prescripción de medicación antiviral, cuanto antes se sospeche o se diagnostique la gripe antes podrá instaurarse el tratamiento antiviral con la consiguiente disminución de una prescripción inadecuada de antibióticos. Existen varias pruebas diagnósticas para confirmar la gripe en el laboratorio (tabla 258-1).

Aunque a veces se usan pruebas diagnósticas rápidas de la gripe por su facilidad de uso y rapidez de los resultados, es posible que la sensibilidad no sea la óptima para detectar la infección por el virus de la gripe, sobre todo

Tabla 258-1 Pruebas para la detección del virus de la gripe

MÉTODO	MUESTRAS ACEPTABLES	DURACIÓN DE LA PRUEBA	COMENTARIOS
Pruebas diagnósticas de gripe rápidas	Torunda nasofaríngea, torunda de garganta, lavados nasales, aspirados nasales	<30 min	Cambio rápido; sensibilidad subóptima
Inmunofluorescencia, tinción de anticuerpos directa (DFA) o indirecta (IFA)	Torunda o lavado nasofaríngeo, lavado bronquial, aspirado nasal o endotraqueal	1-4 h	Cambio relativamente rápido; se necesita un laboratorio con experiencia
RT-PCR* (única y múltiple; en tiempo real y basada en ARN) y otros análisis moleculares	Torunda nasofaríngea, torunda de garganta, lavados nasofaríngeos o bronquiales, aspirados nasales o endotraqueales, esputo	Variable (generalmente 1-6 h)	Sensibilidad excelente, cambio relativamente rápido
Cultivo celular rápido (cultivo de viales de cubierta)	Torunda nasofaríngea, torunda de garganta, lavados nasofaríngeos o bronquiales, aspirados nasales o endotraqueales, esputo	1-3 días	Las cepas del cultivo aportan información importante sobre las cepas y sobre la monitorización de la resistencia antiviral
Cultivo de células virales (convencional)	Torunda nasofaríngea, torunda de garganta, lavados nasofaríngeos o bronquiales, aspirados nasales o endotraqueales, esputo	3-10 días	
Pruebas serológicas (detección de anticuerpos)	Sueros emparejados de fase aguda y de convalecencia	N/A (no se realizan durante la infección aguda)	Normalmente no se recomiendan para el diagnóstico sistemático de los pacientes

*Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa

Adaptada de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Rapid diagnostic testing for influenza: information for health care professionals; *disponible en* http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidclin.htm#table

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en el caso de los virus más novedosos. Las sensibilidades de las pruebas diagnósticas rápidas suele rondar el 50-70% (intervalo 10-80%), comparado con el cultivo viral o la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Las especificidades son mayores, cercanas al 95-100%. Por tanto, los resultados falsos negativos son más frecuentes que los falsos positivos. La interpretación de los resultados negativos debería tener en cuenta las características clínicas y el riesgo de complicaciones del paciente. Ante la sospecha clínica de gripe en un paciente con riesgo alto de complicaciones (tabla 258-2), debe administrarse tratamiento empírico precoz, con independencia del resultado negativo de la prueba diagnóstica rápida, y puede llevarse a cabo otro tipo de prueba (p. ej., RT-PCR, anticuerpos fluorescentes directos o cultivos virales) para confirmarla.

TRATAMIENTO

Hay dos antivirales aprobados para el tratamiento de la gripe en los niños. Los inhibidores de la NA, oseltamivir y zanamivir, pueden usarse para el tratamiento de niños desde las 2 semanas y los 7 años, respectivamente (tabla 258-3). Estos fármacos suelen administrarse por

Tabla 258-2 Niños y adolescentes con riesgo mayor de complicaciones de la gripe*

Niños menores de 2 años†
Personas con enfermedades crónicas pulmonares (como asma), cardiovasculares (excepto la hipertensión aislada), renales, hepáticas, hematológicas (como la drepanocitosis), trastornos metabólicos (como la diabetes mellitus) o neurológicos o del desarrollo neurológico (como trastornos del encéfalo, médula espinal, nervios periféricos, y musculares, como parálisis cerebral, epilepsia [trastornos comiciales], ictus, discapacidad intelectual [retraso mental], retrasos del desarrollo moderados a graves, distrofia muscular o lesión medular)
Personas con inmunodepresión, incluyendo la causada por medicación o por infección por VIH
Adolescentes embarazadas o en el puerperio (en las 2 semanas siguientes al parto)
Personas menores de 19 años con tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico
Indios americanos y oriundos de Alaska
Personas con obesidad mórbida
Residentes en instituciones asistenciales para crónicos

Adaptado de la temporada de gripe 2014-2015.

*El tratamiento antiviral se recomienda en los niños de alto riesgo cuando la gripe se sospecha o se confirma; también se recomiendan los antivirales en los niños hospitalizados o con una enfermedad grave o progresiva.

†Aunque los niños menores de 5 años se consideran de alto riesgo para complicaciones de la gripe, el riesgo máximo se da en los menores de 2 años, con las tasas de hospitalización y de mortalidad más altas entre los lactantes menores de 6 meses.

Adaptada de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Influenza antiviral medications: summary for clinicians. *Disponible en http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm. Para los detalles actuales deben consultarse las recomendaciones actualizadas anualmente en http://www.cdc.gov/flu*

Tabla 258-3 Posología y calendario recomendados de las medicaciones antivirales para el tratamiento y la quimioprofilaxis de la gripe de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

ANTIVIRAL	USO	NIÑOS	ADULTOS*
Oseltamivir (Tamiflu)	Tratamiento (5 días)	**Si el niño es menor de 1 año†:** 3 mg/kg/dosis dos veces al día‡ **Si el niño es mayor de 1 año, la dosis varía en función del peso:** 15 kg o menos, la dosis es de 30 mg **dos veces** al día >15-23 kg, la dosis es de 45 mg **dos veces** al día >23-40 kg, la dosis es de 60 mg **dos veces** al día >40 kg, la dosis es de 75 mg **dos veces** al día	75 mg dos veces al día
	Quimioprofilaxis (7 días)	Si el niño es menor de 3 meses, no se recomienda el uso de oseltamivir para la quimioprofilaxis, a menos que la situación se considere crítica, ya que los datos en este grupo de edad son limitados **Si el niño tiene 3 o más meses de edad y menos de 1 año†:** 3 mg/kg/dosis **una vez** al día‡ **Si el niño tiene 1 año o más de edad, la dosis varía en función del peso:** 15 kg o menos, la dosis es de 30 mg **una vez** al día >15-23 kg, la dosis es de 45 mg **una vez** al día >23-40 kg, la dosis es de 60 mg **una vez** al día >40 kg, la dosis es de 75 mg **una vez** al día	75 mg una vez al día
Zanamivir¶ (Relenza)	Tratamiento (5 días)	**En niños de 7 años o más:** 10 mg (dos inhalaciones de 5-mg) dos veces al día	10 mg (dos inhalaciones de 5-mg) **dos veces** al día
	Quimioprofilaxis (7 días)	**En niños de 5 años o más:** 10 mg (dos inhalaciones de 5-mg) una vez al día	10 mg (dos inhalaciones de 5-mg) **una vez** al día

Actualizado para la temporada de gripe 2013-2014, Estados Unidos.

*El peramivir (Rapivab) intravenoso se aprobó el 19 de diciembre de 2014 para su uso en el tratamiento de la gripe aguda no complicada en personas de 18 años o más.

†El oseltamivir oral está aprobado por la FDA para el tratamiento de la gripe aguda no complicada, con una posología de dos dosis al día en personas mayores de 14 días y para la profilaxis con una posología de una dosis diaria en personas de 1 año o más. Aunque no forma parte de las indicaciones aprobadas por la FDA, el uso de oseltamivir por vía oral para el tratamiento de la gripe en menores de 14 días de vida y para la profilaxis en lactantes de 3 meses a 1 año de vida, es recomendado por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y la American Academy of Pediatrics.

‡Esta es la dosis de oseltamivir oral aprobada por la FDA y recomendada por los CDC para lactantes de 14 días de vida o más y menos de 1 año, y proporciona exposición a oseltamivir en niños parecida a la alcanzada por la dosis aprobada de 75 mg al día por vía oral en dos dosis, como se muestra en los dos estudios de la farmacocinética de oseltamivir. La American Academy of Pediatrics recomienda una dosis de tratamiento con oseltamivir de 3,5 mg/kg por vía oral dos veces al día para lactantes de 9-11 meses de edad para la temporada 2013-2014, basándose en los datos que señalan que se necesitaban dosis mayores de 3,5 mg/kg para alcanzar la exposición definida por el protocolo para esta cohorte, según la definición del estudio 114 del Collaborative Antiviral Study Group (CASG). Se desconoce si esta dosis mayor mejorará la eficacia o prevendrá el desarrollo de resistencia antiviral. Sin embargo, no hay pruebas de que la dosis de 3,5 mg/kg sea nociva u ocasione más efectos adversos a los lactantes en este grupo de edad.

¶El zanamivir inhalado está aprobado para el tratamiento de la gripe aguda no complicada con dos dosis diarias en personas de 7 años o más, y para la profilaxis con una dosis diaria en personas de 5 años o más.

Adaptada de los (CDC): Influenza antiviral medications: summary for clinicians. *Disponible en http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm. Para los detalles actuales deben consultarse las recomendaciones actualizadas anualmente en http://www.cdc.gov/flu*

booksmedicos.org

vía inhalatoria (zanamivir) o por vía oral (oseltamivir). En diciembre de 2012, la FDA aprobó el uso de oseltamivir en lactantes desde las 2 semanas de vida y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y la American Academy of Pediatrics recomiendan su uso en todos los lactantes. También existe un preparado de zanamivir intravenoso para uso experimental para uso compasivo bajo una solicitud experimental urgente de este nuevo fármaco.

La segunda clase de fármacos, los adamantanos, abarcan a la amantadina y la rimantadina, eficaces solamente contra los virus de la gripe A. Estos dos antivirales no son eficaces con las cepas del virus de la gripe B y no están aprobados para su uso en niños menores de 5 años. Las mutaciones genéticas han conferido una resistencia generalizada a los adamantanos entre los virus de la gripe A (H3N2) y A(H1N1)pdm09; por tanto, esta clase de antivirales no está actualmente recomendada. Muchos virus H5N1 y el virus de la gripe aviar H7N9 detectados en 2013 y 2014 también son resistentes a la amantadina y la rimantadina. Es importante revisar las recomendaciones anuales y las actualizaciones publicadas por los CDC antes de prescribir medicamentos antivirales.

Cuando se instauran pronto en el transcurso de una gripe no complicada, los antivirales pueden disminuir la duración de los síntomas y la probabilidad de complicaciones. En los pacientes hospitalizados, los estudios de observación sugieren que el tratamiento precoz reduce la gravedad y la mortalidad de la enfermedad. La mayoría de los datos sobre los beneficios potenciales hacen referencia a los adultos; sin embargo, en unos pocos estudios se respalda el uso de antivirales en los niños. El beneficio clínico es máximo cuando el fármaco se administra pronto, especialmente en las primeras 48 horas desde el inicio de la enfermedad. Lo deseable sería instaurar el tratamiento precozmente, lo antes posible, pero incluso aunque hayan transcurrido más de 48 horas desde el inicio del proceso, se recomienda su instauración en los pacientes hospitalizados, los que presentan una enfermedad complicada o progresiva y aquellos con riesgo de desarrollar complicaciones gripales (v. tabla 258-2). **Las decisiones sobre la instauración del tratamiento antiviral no deberían depender de la confirmación de laboratorio de la gripe.** Actualmente se recomienda oseltamivir por vía oral o entérica (y no zanamivir inhalado) para los pacientes hospitalizados y aquellos con una enfermedad grave o con complicaciones. La posología recomendada para la gripe no complicada es de 2 dosis al día de un inhibidor de la NA durante 5 días; sin embargo, no se ha llegado a la certeza sobre cuál es la duración óptima ni cuál debe ser la dosis en la gripe grave o complicada y podrían considerarse ciclos de tratamiento más prolongados (p. ej., 10 días de tratamiento).

La evolución clínica, basada en la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, sus enfermedades de base, la probabilidad de la gripe y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, debe tenerse en consideración al adoptar las decisiones de instaurar tratamiento antiviral en pacientes ambulatorios con riesgo alto de complicaciones. También podría considerarse el tratamiento antiviral en cualquier paciente sintomático, previamente sano, sin riesgo pero con un cuadro gripal confirmado o sospechoso en función del estudio clínico, si el tratamiento puede iniciarse en las primeras 48 horas de la enfermedad.

La aparición de resistencias farmacológicas es habitual durante un ciclo de amantadina o rimantadina y también se han mencionado en pacientes tratados con oseltamivir. Los antivirales deberían considerarse como un complemento a la vacunación.

MEDIDAS SINTOMÁTICAS

Dos componentes importantes del tratamiento de la gripe son una ingesta hídrica adecuada y el reposo. Las superinfecciones bacterianas son relativamente frecuentes y deben tratarse convenientemente con antibioterapia. Deben sospecharse ante la recrudescencia de la fiebre, una fiebre prolongada o deterioro del estado clínico. En la gripe no complicada, los niños deberían empezar a sentirse mejor al cabo de 48-72 horas del inicio de los síntomas.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la recuperación de una gripe no complicada suele ser excelente, aunque la recuperación completa de la actividad normal y la desaparición de la tos suele tardar semanas en lugar de días. La fatiga también puede persistir varias semanas. Sin embargo, la gripe grave puede asociarse a hospitalización y muerte, incluso en niños previamente sanos.

PREVENCIÓN

La vacuna de la gripe es el mejor modo de prevenir la enfermedad grave causada por el virus. En estudios realizados en niños completamente vacunados, la vacuna de la gripe mostraba una eficacia del 50-80% para reducir el riesgo de enfermedad gripal confirmada por laboratorio. La eficacia de la vacuna puede variar de un año a otro y entre grupos de edad y de riesgo diferentes. Las recomendaciones para la administración de la vacuna antigripal se han ampliado a medida que se ha ido apreciando el impacto de la gripe en determinados grupos, como *las mujeres embarazadas y los lactantes de corta edad.* El Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP) recomienda desde 2008-2009 que todos los niños de 6 meses a 18 años sean vacunados de la gripe, a menos que muestren alguna contraindicación para recibir la vacuna. En 2012, el Departamento de Salud de Reino Unido anunció una serie de planes para ampliar sus programas de vacunación antigripal sin cargos para incluir a todos los niños de 2 a 17 años. Además, los contactos familiares y los cuidadores de los niños de 0-6 meses son grupos especiales, con el fin de proteger a los niños pequeños que son demasiado jóvenes para recibir la vacuna. La quimioprofilaxis con fármacos antivirales es una medida de prevención secundaria y no reemplaza a la vacunación.

Vacunas

Hay dos categorías principales de vacunas antigripales estacionales para los niños, la vacuna antigripal inactivada (IIV) y la vacuna antigripal con virus vivo atenuados (LAIV). La IIV, denominada antiguamente vacuna inactivada trivalente, se administra por vía intramuscular, contiene componentes virales desactivados y no puede causar infección por el virus de la gripe. La LAIV debilitaba al virus de la gripe y se administra en pulverización intranasal. Desde 2014-2015, el ACIP y los CDC recomiendan usar la vacuna LAIV en pulverización nasal para los niños sanos de 2-8 años, siempre que esté inmediatamente disponible y cuando no existan contraindicaciones ni precauciones para su uso. La LAIV no se recomienda en los menores de 2 años ni en los niños con un riesgo mayor de desarrollar complicaciones gripales. Además, deben seguirse unas instrucciones de vacunación especiales para los niños de 6 meses a 8 años: en función de su historial vacunal, algunos niños necesitarán dos dosis de vacuna antigripal estacional (administrada con una separación mínima de 4 semanas) para optimizar la respuesta inmunitaria (fig. 258-3). Las vacunas antigripales tienen un perfil de

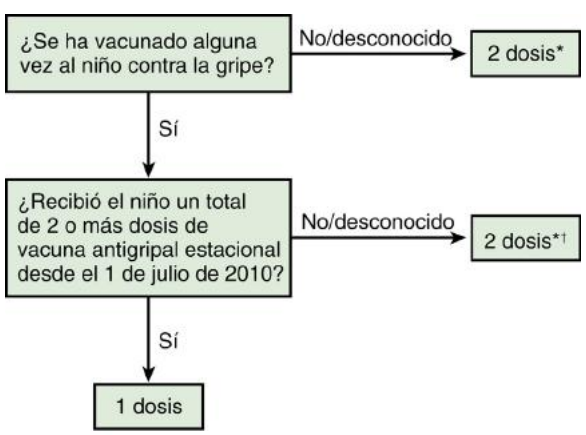

Figura 258-3 Algoritmo de dosificación de la vacuna antigripal para niños de 6 meses a 8 años. (*En Centers for Disease Control and Prevention [CDC]:* Summary recommendations: prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices–United States, 2014-15. *Disponible en http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6332a3.htm.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

seguridad excelente, y los efectos adversos más frecuentes son dolencias, enrojecimiento, dolor a la palpación o tumefacción en el lugar de la inyección, y congestión nasal tras la pulverización nasal.

Cada año, a finales de verano y principios del otoño, comienzan a distribuirse las vacunas antigripales estacionales inactivadas y de virus atenuados. La formulación refleja las cepas de los virus de la gripe que se prevé que circulen el invierno siguiente. Desde la temporada 2013-2014, las IIV estaban disponibles en formulaciones trivalentes y tetravalentes. La vacuna trivalente (IIV3) contiene dos cepas de la gripe A y una cepa de la gripe B; la vacuna tetravalente (IIV4) contiene una segunda cepa de la gripe B de un linaje antigénicamente diferente. Aparte de la IIV y la LAIV, desde la temporada 2013-2014 empezó a comercializarse una tercera categoría de vacunas, la vacuna antigripal de hemaglutinina recombinante, en una formulación trivalente.

La vacunación debe administrarse lo antes posible, preferiblemente antes de que circule el virus en la comunidad, para que los anticuerpos tengan tiempo de alcanzar niveles protectores. La ACIP publica normas de vacunación cada año cuando se formulan y se comercializan las vacunas. Estas normas tienen una gran publicidad, pero aparecen inicialmente en el *Morbidity and Mortality Weekly Report* de los CDC.

Quimioprofilaxis

No se recomienda la utilización sistemática de medicación antiviral como quimioprofilaxis. Entre las indicaciones para el uso de quimioprofilaxis para prevenir la gripe tras la exposición a una persona contagiosa están (1) las personas no vacunadas con riesgo alto de complicaciones gripales, (2) las personas en las que están contraindicadas las vacunas o en las que se prevé una eficacia baja, y (3) los residentes/pacientes de instituciones asistenciales durante los brotes gripales institucionales. Para la quimioprofilaxis de la gripe pueden usarse inhibidores de la NA o adamantanos; sin embargo, estos últimos no se recomiendan actualmente, dada la resistencia generalizada a ellos. En la tabla 258-3 se muestran las recomendaciones de dosificación y de duración del tratamiento y quimioprofilaxis para la temporada 2012-2013, pero deben consultarse cada temporada las recomendaciones actualizadas de la ACIP y los CDC (http://www.cdc.gov/flu). En general, si la quimioprofilaxis puede instaurarse en las 48 horas siguientes a la exposición, se recomienda administrar quimioprofilaxis tras la exposición a personas con riesgo alto de complicaciones gripales (v. tabla 258-2), durante al menos 7 días después de la exposición más reciente. Una alternativa a la quimioprofilaxis para algunas personas después de una exposición sospechosa consiste en una monitorización estrecha y la instauración precoz del tratamiento antiviral si comienzan a desarrollar síntomas. Para controlar los brotes de gripe estacional en instituciones asistenciales para pacientes crónicos y en hospitales, debería considerarse la quimioprofilaxis antiviral en los pacientes de alto riesgo expuestos, con independencia de su estado vacunal, así como al personal asistencial no vacunado. Los CDC y la Infectious Disease Society of America recomiendan la quimioprofilaxis durante un mínimo de 2 semanas y hasta 1 semana después del último caso conocido identificado, lo que sea más largo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **259**

Virus parainfluenza

Angela J. P. Campbell

Los virus parainfluenza (VPI) son causa común de enfermedad respiratoria en los lactantes y los niños, y son una causa importante de infección de las vías respiratorias bajas en personas inmunodeprimidas. Estos virus causan enfermedad en las vías respiratorias altas y bajas particularmente asociados con el *crup* (laringotraqueítis o laringotraqueobronquitis), la bronquiolitis y la neumonía.

ETIOLOGÍA

Los VPI son miembros de la familia Paramyxoviridae. Cuatro VPI causan enfermedad en seres humanos. Se denominan tipos 1-4 y poseen diversas manifestaciones de infección. El tipo 4 se divide en 2 subgrupos antigénicos, A y B. Todos los VPI tienen un genoma de ARN no segmentado, monocatenario, con una envoltura lipídica derivada de la membrana celular por gemación. El grupo antigénico principal son las glucoproteínas HN y F de la envoltura, que exhiben funciones de hemaglutinina-neuraminidasa y fusión, respectivamente.

EPIDEMIOLOGÍA

A los 5 años la mayoría de los niños ha experimentado primoinfección por VPI de los tipos 1, 2 y 3. Los VPI-3 producen infección en los primeros 6 meses de la vida, calculándose que la mitad de los niños están infectados al primer año de vida y el 90-100% hacia los 5 años. Los VPI-1 y 2 son más comunes después de la lactancia, estando infectados el 60-75% a los 5 años de edad. Aunque el VPI-4 no se detecta con tanta frecuencia, cerca de la mitad de los niños presentan anticuerpos a los 5 años. En EE.UU. y en climas templados, VPI-1 y 2 muestran epidemias bianuales, en otoño normalmente, alternando años entre ambos serotipos (fig. 259-1). También se han descrito brotes anuales del VPI-2. El VPI-3 es endémico durante todo el año con picos a finales de la primavera. En años con menos actividad de VPI-1, la temporada de VPI-3 puede extenderse o tener un segundo pico en el otoño (fig. 259-1). La epidemiología del VPI-4 está menos definida dado que es difícil de obtener en cultivo tisular y a menudo se excluyó en los primeros estudios epidemiológicos, pero los estudios más modernos han demostrado que tiene un patrón epidémico irregular.

Los VPI se propagan principalmente a través de las vías respiratorias por inhalación de gotitas respiratorias grandes o contacto con secreciones infectadas. Los VPI son notables por causar brotes de infección respiratoria en salas de hospital, clínicas, servicios neonatales y otros centros institucionales. El período de incubación desde la exposición hasta la aparición de síntomas es de 2-6 días. Los niños suelen excretar virus desde la orofaringe durante 2-3 semanas, pero la excreción puede prolongarse incluso en los individuos inmunocompetentes; en pacientes inmunodeprimidos, la excreción puede persistir durante meses. La primoinfección no confiere inmunidad permanente y las reinfecciones son comunes a lo largo de la vida siendo generalmente leves y autolimitadas.

PATOGENIA

Los VPI se replican en el epitelio respiratorio. La capacidad para provocar enfermedades en las vías respiratorias grandes está relacionada presumiblemente con su replicación preferencial en laringe, tráquea y bronquios en comparación con otros virus. Algunos VPI periféricos inducen fusión celular. Durante el proceso de gemación, se pierde la integridad de la membrana celular y el virus puede inducir la apoptosis de la célula huésped. En niños, la enfermedad grave coincide con el momento de máxima liberación viral. Sin embargo, la gravedad de la enfermedad probablemente guarde relación con la respuesta inmunitaria del huésped frente a la infección, y con el efecto citopático directo del virus.

Los valores de inmunoglobulina A específica de VPI se correlacionan con el grado de protección contra la infección. Es probable que los anticuerpos séricos desempeñen un papel en la protección contra la adquisición de los VPI y el desarrollo de infección grave. Los pacientes con inmunidad celular comprometida muestran una enfermedad grave y prolongada, lo que sugiere un papel crucial de las células T para controlar y finalizar la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma más común de enfermedad consiste en una combinación de fiebre o febrícula, rinorrea, tos, faringitis y ronquera y con vómitos o diarrea asociados. Raramente se ha asociado con parotiditis. La enfermedad termina generalmente pasados 4 o 5 días. El patrón, por lo general leve, de la enfermedad se pone en entredicho por una serie de enfermedades, más graves e infrecuentes, que condicionan el ingreso hospitalario (fig. 259-2). Los VPI son responsables del 50% de hospitalizaciones por laringotraqueítis y de al menos el 15% de casos de bronquiolitis y neumonía. El VPI-1 y, en menor medida, el VPI-2 causan más casos de

booksmedicos.org

Bibliografía

Ayscue P, Murray E, Uyeki T, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): et al: Influenza-associated intensive-care unit admissions and deaths–California, September 29, 2013–January 18, 2014, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63: 143-147, 2014.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Severe influenza among children and young adults with neurologic and neurodevelopmental conditions–Ohio, 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:1729-1736, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Influenza activity–United States, 2012-13 season and composition of the 2013-14 influenza vaccine, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(23):473-479, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention and control of seasonal influenza with vaccines–recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices–United States, 2014-2015 influenza season, *MMWR Recomm Rep* 63:691-697, 2014.

Chartrand C, Leeflang MMG, Minion J, et al: Accuracy of rapid influenza diagnostic tests, *Ann Intern Med* 156:500-511, 2012.

Clark NM, Lynch JP, 3rd: Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention, *Semin Respir Crit Care Med* 32:373-392, 2011.

Coffin SE, Leckerman K, Keren R, et al: Oseltamivir shortens hospital stays of critically ill children hospitalized with seasonal influenza: a retrospective cohort study, *Pediatr Infect Dis* 30:962-966, 2011.

Cowling BJ, Jin L, Lau EH, et al: Comparative epidemiology of human infections with avian influenza A H7N9 and H5N1 viruses in China: a population-based study of laboratory-confirmed cases, *Lancet* 382(9887):129-137, 2013.

Fiore AE, Fry A, Shay D, et al: Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 60(1):1-24, 2011.

Gao HN, Lu HZ, Cai B, et al: Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection, *N Engl J Med* 368:2277-2284, 2013.

Garg S, Fry AM, Patton M, et al: Antiviral treatment of influenza in children, *Pediatr Infect Dis* 31:e43-e51, 2012.

Hay AJ, Hayden FG: Oseltamivir resistance during treatment of H7N9 infection, *Lancet* 381:2230-2232, 2013.

Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al: Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments, *BMJ* 348:g2545, 2014.

Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, et al: Vaccines for preventing influenza in healthy children, *Cochrane Database Syst Rev* (8):CD004879, 2012.

Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, et al: Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants, *N Engl J Med* 371:918-930, 2014.

Miller E, Andrews N, Stellitano L, et al: Risk of narcolepsy in children and young people receiving ASO3 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis, *BMJ* 346:f794, 2013.

Poehling KA, Edwards KM, Griffin MR, et al: The burden of influenza in young children, 2004-2009, *Pediatrics* 131(2):207-216, 2013.

Salmon DA, Proschan M, Forshee R, et al: Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis, *Lancet* 381:1461-1468, 2013.

Steinhoff MC, MacDonald N, Pfeifer D, et al: Influenza vaccine in pregnancy: policy and research strategies, *Lancet* 383:1611-1612, 2014.

The Medical Letter: Antiviral drugs for influenza 2013-2014, *Med Lett Drugs Ther* 56:6-8, 2014.

Tran D, Vaudry W, Moore DL, et al: Comparison of children hospitalized with seasonal vs pandemic influenza A, 2004-2009, *Pediatrics* 130:397-406, 2012.

Wang K, Shun-Shin M, Gill P, et al: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only), *Cochrane Database Syst Rev* (4), CD002744, 2012, .

Wong KK, Jain S, Blanton L, et al: Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004-2012, *Pediatrics* 132:796-804, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

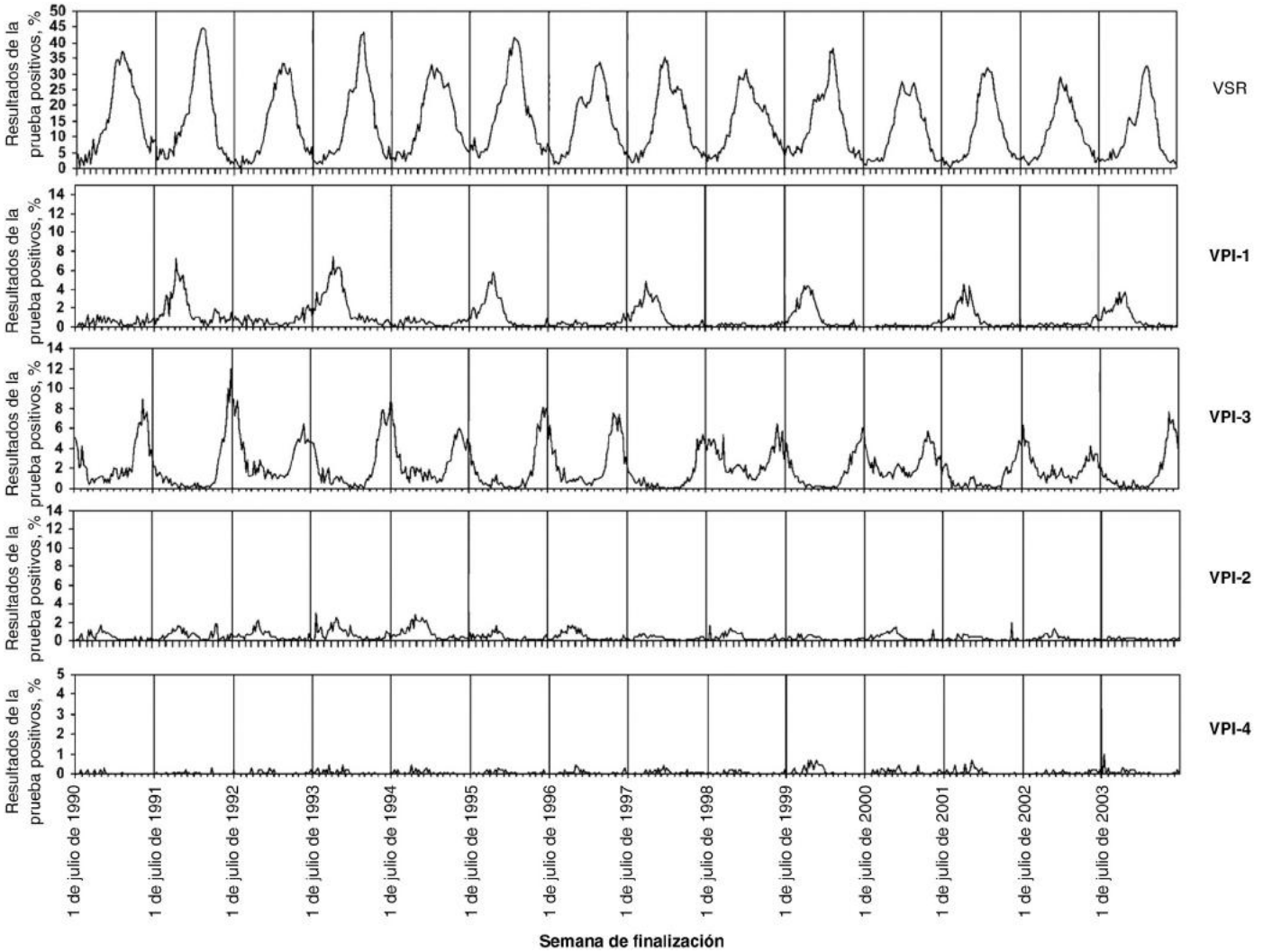

Figura 259-1 Porcentajes de pruebas positivas para los serotipos 1, 3, 2 y 4 del virus parainfluenza (VPI) declarados al National Respiratory and Enteric Viruses Surveillance Systema (NREVSS), por semanas, desde julio de 1990 a junio de 2004. Se muestra el porcentaje de detección de antígenos para el virus sincitial respiratorio (VSR) comunicado al NREVSS con fines comparativos. (*Obsérvese que el VSR y el VPI-4 tienen escalas distintas que el resto de serotipos de VPI).* (*De Fry AM, Curns AT, Harbour K, Hutwanger L, Holman RC, Anderson LJ. Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990-2004.* Clin Infect Disección *43:1016-1022, 2006, fig. 1*).

laringotraqueítis; el VPI-3 es más probable que infecte vías respiratorias de pequeño calibre causando neumonía, bronquiolitis o bronquitis. El VPI-4 causa un cuadro patológico similar al del resto de VPI. Cualquier VPI puede provocar enfermedades de vías respiratorias bajas, particularmente durante la primoinfección o en pacientes inmunodeprimidos. En niños y adultos con neoplasias hematológicas y en los sometidos a trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas, se ha demostrado repetidamente que la linfopenia es un factor de riesgo independiente para la progresión de la enfermedad en las vías respiratorias altas a las bajas.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de infección por VPI en niños se basa a menudo en criterios clínicos y epidemiológicos. La laringotraqueítis es un diagnóstico clínico y debe distinguirse de la aspiración de cuerpo extraño, la epiglotitis, el absceso de faringe y el hemangioma subglótico. Aunque el «signo de la uñada» en la radiografía lateral del cuello (estrechamiento progresivo de la región subglótica) es característico de la laringotraqueítis, se debe considerar también la posibilidad de epiglotitis aguda, una lesión térmica, el angioedema y la traqueítis bacteriana. La enfermedad de vías respiratorias inferiores puede ser similar a las enfermedades de otras infecciones víricas; por tanto, el virus debe identificarse específicamente a través de los medios diagnósticos más sensibles en ciertas enfermedades graves, como la neumonía en pacientes inmunodeprimidos.

El diagnóstico de laboratorio convencional se consigue mediante el aislamiento del VPI en cultivo tisular. La tinción mediante inmunofluorescencia directa está disponible en algunos centros para la identificación rápida del antígeno viral en las secreciones respiratorias. Numerosos laboratorios usan actualmente análisis de reacción en cadena de la polimerasa múltiples sensibles y específicos, que aumentan considerablemente la sensibilidad de la detección del VPI. En los pacientes inmunodeprimidos, estas plataformas sumamente sensibles proporcionan la capacidad crítica para establecer el diagnóstico mediante la detección de una amplia gama de patógenos virales, como los VPI, permitiendo de este modo la puesta en marcha de medidas preventivas de la infección y su tratamiento potencial.

TRATAMIENTO

No hay ningún tratamiento antiviral concreto aprobado para infecciones por VPI. Para la laringotraqueítis, dada la posibilidad de un compromiso respiratorio rápido, es fundamental un diagnóstico precoz (v. cap. 385). El aire humidificado no ha demostrado ser eficaz. Los corticoides, como la dexametasona por vía oral o parenteral, y la budesonida por vía inhalada, mejoran los síntomas a las 6 horas del tratamiento, disminuyen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

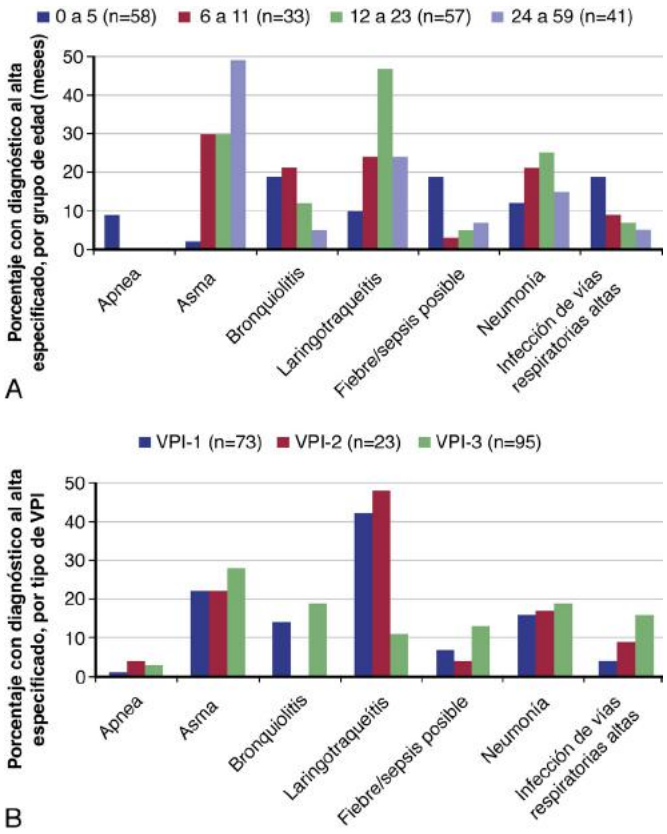

Figura 259-2 Diagnósticos seleccionados al alta de niños hospitalizados con infección por virus parainfluenza (VPI), (**A**) por edad en meses y (**B**) por el tipo de virus. (*Adaptado de los datos de Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK y cols. Parainfluenza virus infection of youyng children: estimates of the population-based burden of hospitalization.* J Pediatr *154:694-699, 2009, tabla II*).

la necesidad de otros fármacos y acortan la estancia hospitalaria. *En general, dada su seguridad, eficacia y rentabilidad, una sola dosis de dexametasona (0,6 mg/kg) es el tratamiento de elección como parte del tratamiento de la laringotraqueítis en la consulta o el servicio de urgencias.* Una dosis única de dexametasona intramuscular o de budesonida (2 mg [solución de 2 ml] mediante nebulización) puede ser una alternativa a la dexametasona en los niños con dificultad respiratoria grave o vómitos. Esta dosis puede repetirse, pero no hay guías clínicas ni directrices comparando tratamiento único o múltiple. Los síntomas moderados a graves que persisten más de unos pocos días deben impulsar el estudio de otras causas de obstrucción de las vías respiratorias.

Para los síntomas obstructivos de las vías respiratorias asociados a laringotraqueítis moderada a grave se recomienda administrar epinefrina nebulizada (racémica al 2,25%, 0,5 ml en 2,5 ml de solución salina o L-epinefrina en dilución 1:1.000 en 5 ml de solución salina) también puede proporcionar mejoría sintomática temporal. Los niños deben ser observados al menos 2 horas después de recibir tratamiento con el objeto de confirmar la mejoría. Pueden repetirse los tratamientos en función de la duración de los síntomas. El oxígeno debe administrarse ante hipoxemia, siendo razonable el uso de analgésicos y antipiréticos para control de la fiebre y el malestar asociados. Se limitará el uso de antibiótico a infecciones bacterianas secundarias documentadas en el oído medio o en vías respiratorias inferiores.

La ribavirina tiene ligera actividad antiviral ante VPI in vitro y en modelos animales. La ribavirina inhalada debe considerarse para niños con inmunodepresión grave con neumonía por VPI, aunque la mayoría de los datos señalan su ineficacia, sobre todo en el caso de la neumonía por VPI cuando se administra tardíamente. No está claro si el tratamiento administrado precozmente para prevenir la progresión a neumonía puede resultar beneficioso, aunque hay publicaciones anecdóticas del uso satisfactorio de ribavirina en aerosol para este fin en niños con inmunodeficiencia combinada grave y en receptores de trasplantes. El DAS181, un inhibidor de la proteína de fusión sialidasa, ha demostrado su potencial clínico cuando se usa para el tratamiento de las afecciones de vías respiratorias bajas por VPI en receptores de trasplantes de órganos sólidos y de células progenitoras hematopoyéticas, con mejorías en la carga viral y los síntomas tras el inicio del tratamiento. Otras estrategias prometedoras para el desarrollo de fármacos son los inhibidores de la hemaglutinina-neuraminidasa, inhibidores de la transcripción e interferinas sintéticas de ARN viral.

COMPLICACIONES

La obstrucción de la trompa de Eustaquio puede derivar en una infección bacteriana secundaria del oído medio; así la otitis media aguda aparece en el 30-50% de las infecciones por VPI. Asimismo, la obstrucción de los senos paranasales puede producir sinusitis. La destrucción celular en las vías respiratorias superiores puede dar lugar a invasión bacteriana secundaria y traqueítis bacteriana, y un antecedente de infección por VPI de las vías respiratorias inferiores puede predisponer a neumonía bacteriana. Las complicaciones no respiratorias por VPI son raras, pero consisten en meningitis aséptica, encefalitis, encefalomielitis diseminada aguda, rabdomiólisis, miocarditis y pericarditis.

PRONÓSTICO

El pronóstico de recuperación tras la infección por VPI es excelente en el niño sano sin secuelas pulmonares a largo plazo.

PREVENCIÓN

El desarrollo vacunal se centra en la obtención de una vacuna de VPI-3 vivo atenuado intranasal. Los virus candidatos son el virus de origen humano adaptado al frío (cp45), un virus bovino atenuado VPI-3 y, recientemente, una vacuna mediante virus bovino de VPI-3 con inserción de genes humanos de VPI HN y F y de proteínas F y G procedentes de virus respiratorio sincitial. La tecnología genética inversa ha conducido al desarrollo de una vacuna de un virus VIP-3 vivo atenuado experimental (rcp45) derivado del ADN complementario, así como de virus compuestos de VPI-3 bovino/humano quiméricos derivados de ADN complementario; estos candidatos muestran una buena tolerancia y son inmunógenos en lactantes y niños pequeños. Aunque aún no se ha avanzado tanto en este campo, se han diseñado dos vacunas del VPI-2 y el VPI-3 que están en estudios clínicos de fase 1 (www.clinicaltrials.gov). La protección aportada por las vacunas será difícil de evaluar, porque es frecuente la reinfección sintomática, y la incidencia de infecciones graves en la población general es baja. No obstante, parece claro que la prevención de la enfermedad respiratoria aguda causada por VPI, especialmente en lactantes y niños pequeños, resultará económicamente efectiva y clínicamente provechosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **260**

Virus respiratorio sincitial

James E. Crowe Jr.

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la primera causa de bronquiolitis (v. cap. 391) y neumonía viral en los niños menores de 1 año. Se considera el patógeno principal del sistema respiratorio durante la primera infancia.

ETIOLOGÍA

El VRS es un virus ARN dotado de envoltura y cuyo genoma monocatenario de sentido negativo se replica totalmente en el citoplasma de las células infectadas. Madura por gemación desde la superficie apical de la

booksmedicos.org

Bibliografía

Bjornson C, Russell KF, Vandermeer B, et al: Nebulized epinephrine for croup in children, *Cochrane Database Syst Rev* (2), CD006619, 2011.

Drozd DR, Limaye AP, Moss RB, et al: DAS181 treatment of severe parainfluenza type 3 pneumonia in a lung transplant recipient, *Transpl Infect Dis* 15:E28-E32, 2013.

Fairchok MP, Martin ET, Kuypers J, et al: A prospective study of parainfluenza virus type 4 infections in children attending daycare, *Pediatr Infect Dis J* 30:714-716, 2011.

Falsey AR: Current management of parainfluenza pneumonitis in immunocompromised patients: a review, *Infect Drug Resist* 5:121-127, 2012.

Liu WK, Liu Q, Chen DH, et al: Epidemiology and clinical presentation of the four human parainfluenza virus types, *BMC Infect Dis* 13:28, 2013.

Pavia AT: Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis, *Clin Infect Dis* 52(Suppl 4):S284-S289, 2011.

Russell KF, Liang Y, O'Gorman K, et al: Glucocorticoids for croup, *Cochrane Database Syst Rev* (1), CD001955, 2011.

Schomacker H, Schaap-Nutt A, Collins PL, et al: Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses, *Curr Opin Virol* 2:294-299, 2012.

Srinivasan A, Wang C, Yang J, et al: Parainfluenza virus infections in children with hematologic malignancies, *Pediatr Infect Dis J* 30:855-859, 2011.

Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK, et al: Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population-based burden of hospitalization, *J Pediatr* 154:694-699, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

membrana celular. Este virus tiene un genoma no segmentado, por lo que no sufre un cambio antigénico mediante reorganización genómica, a diferencia del virus de la gripe. Pertenece a la familia Paramyxoviridae, junto con los virus parainfluenza y del sarampión. Se clasifica en la subfamilia Pneumovirinae, que también contiene el metapneumovirus humano (v. cap. 261). Es el único miembro del género *Pneumovirus* que infecta al ser humano. Hay dos subgrupos antigénicos de VRS, cuya diferenciación se basa principalmente en la variación de una de las dos proteínas de superficie: la glucoproteína G responsable de la unión a la membrana celular. Esta variación antigénica causada por mutaciones puntuales debidas a una falta de fidelidad de la ARN polimerasa viral, puede contribuir en cierto grado a la frecuencia con la que el VRS reinfecta a niños y adultos.

El VRS se replica en una amplia variedad de cultivos de líneas celulares en monocapa in vitro, y en células HeLa o HEp-2 produce una citopatología sincitial característica de la que deriva su nombre. Como dato interesante, ahora se sabe que el virus no causa grandes sincitios en células epiteliales polarizadas in vitro, y no está claro que la formación de sincitios tenga lugar de forma significativa in vivo.

EPIDEMIOLOGÍA

El VRS se distribuye por todo el mundo y aparece en epidemias anuales. En climas templados estas epidemias ocurren cada invierno a lo largo de 4-5 meses. Durante el resto del año las infecciones son esporádicas y mucho menos comunes. En el hemisferio norte las epidemias suelen tener un pico de incidencia en enero, febrero o marzo, pero también se han descrito a principios de diciembre y en junio. Algunas áreas de EE.UU., tales como Florida, notifican una incidencia moderada durante todo el año. En el hemisferio sur también hay brotes durante los meses invernales. Los brotes de VRS a menudo se superponen con brotes de gripe y metapneumovirus humano, pero suelen ser más constantes de un año a otro y producen una enfermedad más global, sobre todo en niños menores de 6 meses. En los trópicos el patrón epidémico es menos claro. Este patrón de brotes anuales generalizados y alta incidencia de la infección durante los primeros 3-4 meses de vida es único entre los virus humanos.

Los anticuerpos séricos maternos IgG anti-VRS adquiridos por vía transplacentaria parecen ofrecer una protección parcial, aunque incompleta, contra la enfermedad si están presentes en alta concentración. Estas IgG pueden explicar la menor gravedad de las infecciones por VRS durante las primeras 4-6 semanas de vida, excepto en lactantes prematuros, dado que reciben menos inmunoglobulinas maternas. La lactancia materna proporciona una protección considerable contra la enfermedad grave en niñas, pero no en niños. El VRS es uno de los virus más contagiosos que afectan al ser humano. La infección es casi universal entre los niños al segundo año de vida. La tasa de reinfección es del 10-20% en las epidemias a lo largo de la infancia, con una frecuencia algo menor entre los adultos. En situaciones de alta exposición, tales como guarderías, la tasa de ataque es casi del 100% en lactantes previamente no infectados y del 60-80% para segundas y posteriores infecciones.

La reinfección puede ocurrir tan sólo unas semanas después de la recuperación, pero normalmente tiene lugar durante los brotes anuales subsiguientes. La variación antigénica no es necesaria para la reinfección, como se demuestra de forma experimental por el hecho de que un porcentaje de adultos inoculados repetidamente por un mismo virus pueden reinfectarse varias veces. La respuesta inmunitaria de los lactantes es deficiente en calidad, magnitud y duración. La gravedad de la enfermedad durante la reinfección en la infancia suele ser inferior y parece deberse a una inmunidad parcial, a una fisiología más robusta de las vías respiratorias y a la mayor edad.

La infección asintomática por VRS es rara en niños pequeños. La mayoría de los lactantes presentan coriza y faringitis, a menudo con fiebre y con frecuencia otitis media debido al efecto del propio virus en el oído medio o a una sobreinfección bacteriana después de la disfunción de la trompa de Eustaquio. Las vías respiratorias inferiores presentan diversos grados de afectación, con bronquiolitis y bronconeumonía en alrededor de un tercio de los niños. La tasa de hospitalización para la infección por VRS en recién nacidos sanos suele ser del 0,5-4%, dependiendo de la región, sexo, nivel socioeconómico, exposición al humo de cigarrillos, edad gestacional y antecedentes familiares de atopia. El diagnóstico al ingreso suele ser de bronquiolitis e hipoxia, aunque esta afección a menudo es indistinguible de una neumonía por VRS en los lactantes y, de hecho, con frecuencia coexisten los 2 procesos. Todas las enfermedades de las vías respiratorias inferiores (excepto la laringotraqueítis) tienen su mayor incidencia desde las 6 semanas hasta los 7 meses de edad y su frecuencia se reduce a partir de entonces. La bronquiolitis es mucho menos común después del primer año. La terminología utilizada para el diagnóstico de sibilancias asociadas a infección vírica en niños pequeños resulta confusa, pues estos cuadros suelen denominarse *infección respiratoria asociada a sibilancias, «bronquitis sibilante», exacerbación de vías respiratorias hiperreactivas o ataque de asma.* Debido a que muchos lactantes presentan sibilancias durante la infección por VRS sin tener *asma* de por vida, es mejor utilizar este término diagnóstico sólo más adelante. La neumonía viral aguda es un problema persistente durante la infancia, aunque el VRS pierde relevancia como microorganismo etiológico tras el primer año de vida. El VRS causa el 40-75% de las bronquiolitis hospitalizadas, el 15-40% de las neumonías infantiles y el 6-15% de los casos de laringotraqueitis.

La bronquiolitis y la neumonía debidas a infección por VRS son más comunes en varones en una proporción de 1,5:1. Otros factores de riesgo con efectos similares son tener 1 o más hermanos en casa, la raza blanca, residencia rural, tabaquismo materno y escolarización materna sólo hasta los 12 años. Los factores médicos asociados a un mayor riesgo en recién nacidos son displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita, inmunodeficiencia y prematuridad. Sin embargo, la mayoría de los lactantes hospitalizados por infección causada por VRS no tiene factores de riesgo fácilmente identificables. Por tanto, cualquier estrategia profiláctica aplicada únicamente en personas con factores de riesgo probablemente sólo impediría un 10% de hospitalizaciones, incluso aunque tuviese un 100% de eficacia en los pacientes de alto riesgo tratados.

El período de incubación desde la exposición hasta la aparición de los primeros síntomas es de unos 3-5 días. El virus se excreta en períodos variables, dependiendo probablemente de la gravedad de la enfermedad y del estado inmunológico. La mayoría de los lactantes con enfermedad en las vías respiratorias bajas excreta el virus 1-2 semanas después de la hospitalización. Se ha documentado la excreción viral durante 3 semanas e incluso más tiempo. La propagación de la infección se produce mediante gotas infectadas que, tanto en suspensión como en contacto con las manos u otros materiales, se inoculan en la nasofaringe de una persona susceptible. Es probable que el VRS se introduzca en la mayoría de las familias por niños escolarizados que sufren reinfección. Por lo general, en unos pocos días, el 25-50% de los hermanos mayores y uno o ambos progenitores adquieren una infección del tracto respiratorio superior, pero los lactantes desarrollan una enfermedad más grave, con fiebre, otitis media o afectación de las vías respiratorias bajas.

La infección nosocomial durante las epidemias de VRS es una preocupación destacada. El virus suele propagarse entre los niños a través de las manos de sus cuidadores u otros fómites. Los adultos con reinfección también se han implicado en la propagación del virus. Las precauciones de contacto son suficientes para evitar la propagación si su cumplimiento es meticuloso, ya que el virus no se suele propagar por aerosol de partículas pequeñas. Sin embargo, el cumplimiento de las medidas de aislamiento por parte de los cuidadores a menudo no es completo.

PATOGENIA

La bronquiolitis se produce por obstrucción y colapso de las vías respiratorias de pequeño calibre durante la espiración. Los lactantes son especialmente propensos a desarrollar obstrucción de las vías respiratorias de pequeño calibre debido al reducido tamaño de sus bronquiolos normales; la resistencia de las vías respiratorias es proporcional a 1/radio^4. Apenas se han realizado estudios anatomopatológicos de la enfermedad por VRS en las vías respiratorias bajas de personas por lo demás sanas. Es probable que el estrechamiento de las vías respiratorias se deba a la necrosis del epitelio bronquiolar inducida por el virus, la hipersecreción de moco y la infiltración por células redondas y el edema de la submucosa circundante. Estas modificaciones causan una obstrucción bronquiolar por moco con la consiguiente hiperinsuflación o colapso del tejido pulmonar distal. En la neumonía intersticial, la infiltración

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

es más generalizada y el desprendimiento epitelial se puede extender a los bronquios y alveolos. En pacientes mayores, la hiperreactividad del músculo liso puede contribuir al estrechamiento de la vía respiratoria, pero las vías respiratorias de lactantes de corta edad no suelen tener un alto grado de hiperreactividad reversible de su musculatura lisa durante la infección por VRS.

Varios hechos sugieren que diversos elementos de la respuesta del huésped pueden causar inflamación y contribuir a la lesión tisular. La respuesta inmunitaria que se precisa para eliminar las células infectadas por el virus supone una espada de doble filo, ya que reduce la carga viral a expensas de la muerte de la célula huésped, proceso en el que se libera un gran número de factores solubles, como citocinas, quimiocinas y leucotrienos, y las modificaciones de esta respuesta pueden predisponer a algunas personas a una enfermedad más grave. También hay evidencias de que varios factores genéticos pueden predisponer a formas de bronquiolitis más graves.

Los niños que recibieron una vacuna del VRS inactivada mediante formol por vía parenteral en la década de 1960 tuvieron una bronquiolitis más grave y más frecuente tras la exposición al tipo salvaje de VRS que los controles homólogos de la misma edad. Varios niños murieron durante la infección por VRS adquirida de forma natural tras la vacunación. Esta complicación ha frenado los progresos en la investigación de la vacuna contra el VRS, debido a nuestras lagunas en la comprensión del mecanismo y a las reticencias a probar nuevas vacunas experimentales que podrían inducir el mismo tipo de respuesta.

Algunos estudios han identificado la presencia de VRS y ARN viral de metapneumovirus humano en las secreciones de las vías respiratorias en un porcentaje elevado de lactantes que requieren cuidados intensivos y ventilación mecánica. Puede que la **coinfección** se asocie a una enfermedad más grave; los resultados positivos del análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) deben interpretarse con cuidado, porque esta positividad puede persistir durante períodos prolongados tras la infección, incluso cuando el virus ya no es detectable.

No está claro con qué frecuencia la sobreinfección bacteriana desempeña un papel patogénico en la enfermedad de las vías respiratorias bajas por VRS. Es probable que la bronquiolitis por VRS en lactantes sea una enfermedad exclusivamente viral, aunque hay evidencia de que la neumonía bacteriana puede desencadenarse por una infección respiratoria viral, incluido el VRS. Un estudio clínico a gran escala sobre la vacuna antineumocócica demostró que la vacunación infantil redujo la incidencia de neumonía viral en alrededor del 30%, lo que sugiere que, en la actualidad, la interacción entre virus y bacterias no se comprende del todo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Por lo general, el primer signo de infección por VRS en lactantes es la rinorrea. La tos puede aparecer al mismo tiempo, pero es más frecuente tras un intervalo de 1-3 días, momento en el que también puede haber estornudos y febrícula. Poco después de la tos, los niños con bronquiolitis presentan sibilancias audibles. Si la enfermedad es leve, los síntomas quizá no progresen más allá de esta fase. La auscultación suele revelar crepitantes difusos inspiratorios finos y sibilancias espiratorias. La rinorrea suele persistir durante toda la enfermedad, con fiebre intermitente. Las radiografías de tórax a menudo son normales en esta fase.

Si la enfermedad progresa, la tos y las sibilancias aumentan y aparece disnea, con incremento de la frecuencia respiratoria, retracciones intercostales y subcostales, hiperexpansión del tórax, inquietud y cianosis periférica. La cianosis central, la taquipnea con más de 70 respiraciones por minuto, la apatía y las crisis de apnea son signos de enfermedad grave y potencialmente mortal. En esta fase, el tórax puede mostrar una hiperexpansión significativa, con una auscultación casi silente por el poco intercambio de aire.

Las radiografías de tórax de los lactantes hospitalizados con bronquiolitis por VRS son normales en alrededor del 30% de los casos; en el 70% se aprecia hiperexpansión torácica, engrosamiento peribronquial e infiltrados intersticiales. La consolidación segmentaria o lobular es infrecuente, al igual que el derrame pleural.

En algunos lactantes el curso de la enfermedad puede parecerse al de la neumonía, con un pródromo de rinorrea y tos, seguidas de disnea, dificultad para alimentarse y apatía, con sibilancias e hiperexpansión mínimas. Aunque el diagnóstico clínico es de neumonía, a menudo existen sibilancias intermitentes y la radiografía de tórax puede mostrar atrapamiento de aire.

La fiebre es un signo inconstante en la infección por VRS. En los lactantes de escasa edad, sobre todo en los prematuros, la respiración periódica y los episodios de apnea han sido signos por desgracia comunes, incluso en los casos de bronquiolitis relativamente leve. La apnea no se debe necesariamente a agotamiento respiratorio, sino que más bien parece ser consecuencia de alteraciones del control central de la respiración.

Estas infecciones en huéspedes con inmunodepresión profunda pueden ser graves a cualquier edad. La mortalidad relacionada con neumonía por VRS en las primeras semanas después de un trasplante de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos es elevada tanto en niños como en adultos. La infección por VRS no parece grave en los pacientes VIH positivos con un control razonable de su enfermedad de base, aunque pueden excretar el virus durante períodos prolongados.

DIAGNÓSTICO

La bronquiolitis es un diagnóstico clínico. La implicación del VRS se puede sospechar con un grado de certeza variable en función de la estación del año y de la presencia del virus en la comunidad. Otras características epidemiológicas útiles son la presencia de resfriado en contactos mayores del domicilio y la edad del niño, puesto que además del VRS, los únicos virus respiratorios que afectan a los lactantes con frecuencia durante los primeros meses de vida son el virus parainfluenza de tipo 3, el metapneumovirus humano, enterovirus, coronavirus y el virus de la gripe. El rinovirus se encuentra a menudo en las vías respiratorias de los niños, y existen cada vez más indicios de que este virus puede contribuir a la enfermedad de las vías respiratorias bajas.

Las pruebas de laboratorio habituales tienen poca utilidad diagnóstica en la mayoría de los casos de bronquiolitis o neumonía por VRS. El recuento de leucocitos es normal o alto, y la fórmula puede ser normal o mostrar un predominio de neutrófilos o de células mononucleares. La hipoxemia medida con pulsioximetría o gasometría arterial es frecuente y tiende a ser más marcada que la que se esperaría según los datos clínicos. Un valor normal o elevado de CO_2 en un paciente con frecuencia respiratoria muy aumentada debe considerarse un signo de insuficiencia respiratoria.

El mayor dilema diagnóstico es la posible participación de bacterias o clamidias. Cuando la bronquiolitis no se acompaña de infiltrados en la radiografía de tórax, la probabilidad de participación bacteriana es baja. En los lactantes de 1-4 meses la neumonitis intersticial puede estar causada por *Chlamydia trachomatis* (v. cap. 226). En la neumonía por *C. trachomatis* puede haber antecedentes de conjuntivitis y el comienzo suele ser subagudo. La tos y los crepitantes inspiratorios son prominentes, pero no las sibilancias. No suele haber fiebre.

La consolidación lobular sin otros signos, o con derrame pleural, se considera de origen bacteriano mientras no se demuestre lo contrario. Los demás signos sugestivos de neumonía bacteriana son: neutrofilia, neutropenia en presencia de enfermedad grave, íleo u otros signos abdominales, fiebre y shock circulatorio. En tales casos debería iniciarse la administración de antibióticos.

El diagnóstico definitivo de infección por VRS se basa en la detección de virus vivo en las secreciones respiratorias mediante cultivo celular. La presencia de ARN viral (detectado por una prueba de diagnóstico molecular usando PCR con transcriptasa inversa [RT-PCR]) o de antígenos virales (detectados por una prueba de diagnóstico rápida, normalmente una prueba de inmunotransferencia en membrana con detección de proteínas virales mediante anticuerpos) es muy sugestiva en el contexto clínico adecuado. La prueba de antígeno es menos sensible que el cultivo y el análisis de RT-PCR es más sensible. Las muestras óptimas son el moco aspirado o el líquido de lavado nasofaríngeo de la cavidad nasal posterior del niño. También se considera aceptable un frotis nasofaríngeo o faríngeo, aunque es menos preferible. El aspirado traqueal es innecesario, pero también puede analizarse el líquido de lavado del tubo endotraqueal de pacientes intubados. La muestra se debe colocar en hielo, transportar directamente al laboratorio y procesar de inmediato para cultivo, detección de antígeno o para análisis mediante PCR.

booksmedicos.org

El virus es termolábil, de modo que se degrada en poco tiempo a menos que se congele a una temperatura baja, como -80 °C en congeladores usados en los laboratorios de experimentación.

TRATAMIENTO

En los casos de bronquiolitis no complicada el tratamiento es sintomático. El oxígeno humidificado y la aspiración de secreciones suelen estar indicados para los lactantes hospitalizados con hipoxia. Muchos lactantes muestran deshidratación ligera o moderada, por lo que los líquidos se deben administrar con cuidado, en cantidades algo mayores que las necesarias para el mantenimiento. A menudo es útil la alimentación intravenosa o con sonda, cuando la taquipnea dificulta la succión.

Los expertos no coinciden en la utilidad del suero salino en aerosol o del suero salino hipertónico, la adrenalina o los β_2-agonistas en la bronquiolitis por VRS. La mayoría de los pacientes no muestra una mejoría duradera con un tratamiento prolongado, que se asocia a una frecuencia relativamente alta de efectos secundarios. El uso de corticoides no está indicado, excepto en niños mayores con un diagnóstico establecido de asma; su uso se asocia a la excreción viral prolongada y carece de beneficio clínico comprobado.

En casi todos los casos de bronquiolitis, los antibióticos no son útiles y su uso inadecuado contribuye al incremento de las resistencias bacterianas. La neumonía intersticial en lactantes de 1-4 meses puede deberse a *C. trachomatis;* en esos casos puede estar indicado el tratamiento con macrólidos.

La ribavirina es un antiviral que se administra mediante tienda de oxígeno, mascarilla facial o tubo endotraqueal usando el generador de aerosol de partículas pequeñas durante la mayor parte del día un total de 3-5 días. Los primeros ensayos clínicos con pocos pacientes sugirieron un efecto beneficioso modesto sobre la evolución de la neumonía por VRS, con cierta reducción del período de ventilación mecánica y del ingreso hospitalario. Los estudios posteriores no han documentado un efecto beneficioso claro de la ribavirina. En la mayoría de centros médicos no se utiliza actualmente ribavirina para el tratamiento sistemático de la infección por VRS. El anticuerpo monoclonal palivizumab está autorizado para la profilaxis de lactantes de alto riesgo durante la época del VRS y previene la mitad de los ingresos hospitalarios esperables en dicha población. En ensayos clínicos a pequeña escala en los que se ha utilizado el anticuerpo como tratamiento durante casos de infección establecida no se han demostrado beneficios hasta la fecha.

PRONÓSTICO

La mortalidad de los lactantes hospitalizados con infección por VRS de vías respiratorias inferiores es baja en los países desarrollados. Casi todos los fallecimientos ocurren en lactantes prematuros o pequeños o en los que tienen enfermedades neuromusculares, respiratorias, cardiovasculares o inmunológicas. Sin embargo, se estima que en las zonas más pobres de todo el mundo fallecen cada año más de 100.000 niños debido al VRS. Asimismo, miles de ancianos fallecen todos los años en Estados Unidos debido a infección por VRS.

Muchos niños con asma tienen antecedentes de bronquiolitis durante la lactancia. Existen sibilancias recidivantes en el 30-50% de los niños con bronquiolitis grave por VRS en la lactancia. La probabilidad de recidiva aumenta en presencia de predisposición alérgica (p. ej., eczema, fiebre del heno o antecedentes familiares de asma). En los pacientes mayores de 1 año con bronquiolitis sintomática, aumenta la probabilidad de que, aunque el episodio esté inducido por virus, sea el primero de múltiples episodios de sibilancias que después se diagnosticarán como asma o hiperreactividad de las vías respiratorias. El asma es difícil de diagnosticar en los primeros años de vida. No está claro en ese momento si la enfermedad grave con sibilancias por VRS a edades tempranas causa algunos casos de asma o bien si las personas destinadas a sufrir asma presentan sus primeros síntomas al provocarlos la infección por VRS durante la lactancia. Sin embargo, los resultados de un estudio reciente de seguimiento a largo plazo de lactantes que recibieron palivizumab sugerían que la prevención de la infección grave por VRS disminuye la incidencia de hiperreactividad de las vías respiratorias a una edad posterior.

PREVENCIÓN

Las principales medidas preventivas hospitalarias se destinan a bloquear la diseminación nosocomial. Durante la estación del VRS, los lactantes de alto riesgo deben separarse de todos los que presenten síntomas respiratorios. Hay que emplear batas y guantes, y lavarse las manos con cuidado al atender a todos los lactantes con infección por VRS sospechada o confirmada. Es esencial un alto nivel de cumplimiento de las normas de aislamiento de contacto. Las pruebas virales de laboratorio son adecuadas para el diagnóstico en la enfermedad aguda, pero no están diseñadas para detectar niveles virales bajos. Por tanto, se deben respetar las medidas de aislamiento de contacto para la mayoría de los pacientes ingresados por enfermedad aguda, durante toda la hospitalización; las pruebas antigénicas rápidas no deben utilizarse para determinar si un paciente requiere o no aislamiento. Lo ideal es que los pacientes con infecciones por VRS o metapneumovirus se ingresen por separado, dado que la coinfección puede asociarse a una enfermedad más grave.

Inmunoprofilaxis pasiva

La administración de palivizumab (15 mg/kg i.m. una vez al mes), un anticuerpo monoclonal neutralizante murino humanizado contra el VRS, se recomienda para proteger a niños con riesgo alto contra las complicaciones graves de la enfermedad por VRS. La inmunoprofilaxis reduce la frecuencia y los días totales de hospitalización por estas infecciones en lactantes de alto riesgo al menos en el 50%. El palivizumab se administra mensualmente desde el comienzo hasta el final de la estación del VRS. La American Academy of Pediatrics Committee of Respiratory Syncytial Virus Infection publicó las «Recomendaciones modificadas para el uso de Palivizumab para la prevención de las infecciones por el virus respiratorio sincitial» en 2014. La profilaxis con palivizumab puede considerarse en los lactantes y niños siguientes:

- Lactantes nacidos antes de las 29 semanas de gestación en el primer año de vida.
- Lactantes nacidos antes de las 32 semanas de gestación, con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad (necesidad de una FIO_2 >21% durante 28 días o más después del parto) en el primer año de vida.
- Lactantes menores de 1 año con cardiopatía congénita con instabilidad hemodinámica significativa.
- Niños de 24 meses de edad o menos con procesos inmunosupresores intensos durante la estación del VRS.
- Lactantes en el primer año de vida con anomalías congénitas de las vías respiratorias o una enfermedad neuromuscular que comprometa la eliminación de las secreciones respiratorias.
- Se recomienda la administración durante el segundo año de vida a los niños que necesitan 28 días o más de oxigenoterapia después del nacimiento y que reciben un tratamiento continuado para una enfermedad pulmonar crónica (oxígeno, corticoides, diuréticos).

La American Academy of Pediatrics editó en 2012 el *Libro Rojo* de recomendaciones en el que se especifican normas concretas sobre la puesta en marcha de la profilaxis. Las recomendaciones para la instauración y la finalización de la profilaxis reflejan las descripciones vigentes de los Centers for Disease Control and Prevention sobre la estacionalidad del VRS en diferentes localizaciones geográficas de Estados Unidos. Por lo general, la profilaxis se inicia el 1 de julio en la zona sur de Florida, el 15 de septiembre en la zona norte, central y sur de Florida y el 1 de noviembre en la mayor parte del resto de Estados Unidos. Con independencia del mes en el que se administre la primera dosis, se recalca la recomendación de un número máximo de 5 dosis para cualquier localización geográfica para lactantes con una cardiopatía congénita que tenga una repercusión hemodinámica significativa, enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad, o que hayan nacido antes de la semana 32 de la gestación. Se recomienda un máximo de 3 dosis en lactantes con una edad gestacional de 32-35 semanas sin cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica o enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad y que sean candidatos para profilaxis. Los lactantes nacidos entre 32 y 35 semanas de gestación y que sean candidatos a recibir la profilaxis bajo estas nuevas recomendaciones solamente deberían recibir la profilaxis hasta que cumplan 3 meses de vida o un máximo de 3 dosis (lo que sea primero).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Vacuna

En la actualidad no existen vacunas autorizadas contra el VRS. La dificultad para el desarrollo de vacunas vivas consiste en producir cepas vacunales atenuadas que infecten a los lactantes en la nasofaringe tras su inoculación tópica sin producir síntomas inaceptables y que permanezcan estables genéticamente durante la excreción, proporcionando protección contra una enfermedad grave en caso de reinfección. Los candidatos más prometedores de virus vivos atenuados se han diseñado en el laboratorio a partir de cepas previamente pasadas por frío de VRS según una estrategia similar a la realizada con las cepas vacunales de los poliovirus y la gripe. Están probándose en ensayos clínicos diversas vacunas experimentales sin replicación. Están llevándose a cabo planes para estudiar algunas de las nuevas vacunas en ensayos de inmunización materna. Los fundamentos de dichos estudios son demostrar si reforzando los valores séricos de anticuerpos neutralizadores del VRS en la madre puede potenciarse la inmunidad en los recién nacidos después de la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos al lactante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **261**

Metapneumovirus humano

James E. Crowe Jr.

El metapneumovirus humano (MPVH) es un virus respiratorio identificado en 2001 y se está convirtiendo en una de las causas más frecuentes de enfermedad grave de vías respiratorias bajas en niños de todo el mundo.

ETIOLOGÍA

El MPVH es un virus con envuelta, dotado de un genoma de ARN monocatenario no segmentado de sentido negativo. Pertenece a la familia Paramyxoviridae, que se divide en 2 subfamilias, Pneumovirinae y Paramyxovirinae. La subfamilia Pneumovirinae consta de los 2 géneros *Metapneumovirus* y *Pneumovirus,* que incluye al virus respiratorio sincitial (VRS). El MPVH y los pneumovirus aviarios (PVA) están muy relacionados y se dividen en el género distinto *Metapneumovirus,* porque el orden de los genes en el genoma no segmentado está ligeramente alterado y porque los PVA/MPVH carecen de los genes de 2 proteínas no estructurales (NS1 y NS2) que se codifican en el extremo 3′ de los genomas del VRS. Se piensa que estas proteínas contrarrestan los interferones de tipo I del huésped. La ausencia de NS1/NS2 en los metapneumovirus puede contribuir a la menor patogenicidad del MPVH en comparación con las cepas salvajes de VRS.

Se han determinado las secuencias completas de varios genomas de MPVH. Se ha predicho que el genoma codifica 9 proteínas en el orden 3′-N-P-M-F-M2 (orf1 y 2)-SH-G-L-5′. El genoma también contiene una secuencia líder 3′ no codificante, una secuencia a remolque 5′ y regiones intergénicas, lo que concuerda con la organización de la mayoría de los paramixovirus, con la presencia de un promotor viral en el extremo 3′ del genoma. Las proteínas F (fusión), G (glucosilada) y SH (hidrofóbica corta) son proteínas integrales de membrana situadas en la superficie de las células infectadas y de las partículas de los viriones. La proteína F es una proteína de fusión viral integral de membrana clásica de tipo I, que contiene 2 repeticiones héptadas en el dominio extracelular que facilitan la fusión con la membrana. Existe un sitio previsto de escisión proteica cerca de un péptido de fusión hidrofóbico que probablemente se escinde por una proteasa extracelular, lo que activa la proteína F para realizar la fusión. La proteína (G) prevista de adhesión del MPVH presenta las características clásicas de una proteína glucosilada similar a la mucina de tipo II. La proteína G del MPVH difiere de la del VRS porque carece de una estructura de lazo de cisteína. Esta proteína puede inhibir las respuestas inmunitarias innatas. Las proteínas internas del virus parecen tener una función similar a la de los otros paramixovirus.

EPIDEMIOLOGÍA

Los brotes de MPVH tienen una periodicidad anual durante finales del invierno y comienzos de la primavera en los climas templados, por lo general solapándose con la segunda mitad de la epidemia anual de VRS (fig. 261-1). La infección esporádica se produce durante todo el año. Es probable que el período habitual de excreción viral sea de varias semanas tras la primoinfección en lactantes. El período de incubación es de 3-5 días. El ser humano es la única fuente del virus, y no se conocen reservorios animales ni ambientales. Se piensa que la transmisión se produce por contacto íntimo con secreciones contaminadas, a través de aerosoles de partículas grandes, gotitas o superficies contaminadas. Se han descrito infecciones nosocomiales y en los entornos médicos está indicado el aislamiento de contacto, con un lavado de manos meticuloso de los profesionales sanitarios. Este virus afecta con mayor gravedad a los pacientes inmunodeprimidos, ancianos y con hiperreactividad bronquial que a las personas por lo demás sanas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La infección suele limitarse a la capa superficial de las células del epitelio respiratorio y se asocia con un infiltrado inflamatorio local consistente en linfocitos y macrófagos. Las personas inmunodeprimidas muestran evidencias de lesión aguda y organizada durante infecciones prolongadas.

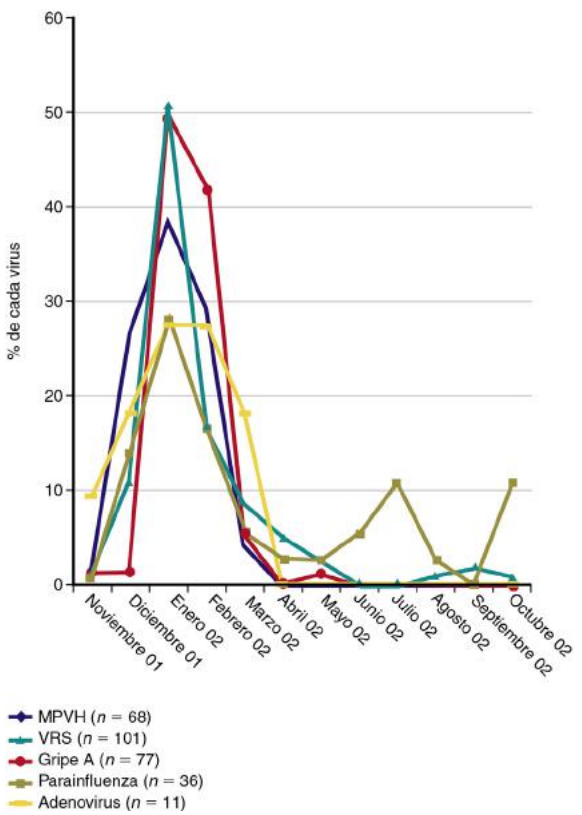

Figura 261-1 Distribución temporal de los virus respiratorios en los niños hospitalizados con infecciones de vías respiratorias bajas de noviembre de 2001 a octubre de 2002. Los datos se muestran como la proporción mensual detectada de cada virus. FluA, virus de la gripe A; MPVH, metapneumovirus humano; VRS, virus respiratorio sincitial. (*De Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D y cols.: Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower reparatory tract infections in hospitalized young children*, Pediatr Infect Dis J *25:320–324, 2006.*)

booksmedicos.org

Bibliografía

Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al: Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants, *N Engl J Med* 368:1791-1799, 2013.

Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, et al: Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid, *J Pediatr* 137:865-870, 2000.

Committee on Infectious Diseases: Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections, *Pediatrics* 124:1694-1701, 2009.

Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee: Updated guidelines for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection, *Pediatrics* 134:415-420, 2014.

Forster J, Ihorst G, Rieger CHL, et al: Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study), *Eur J Pediatr* 163:709-716, 2004.

Glezen WP, Paredes A, Allison JE, et al: Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group and maternal antibody level, *J Pediatr* 98:708-715, 1981.

Hall CB: Respiratory syncytial virus in young children, *Lancet* 375:1500-1502, 2010.

Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM, et al: Nosocomial respiratory syncytial virus infections, *N Engl J Med* 293:1343-1346, 1975.

Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al: The burden of respiratory syncytial virus infection in young children, *N Engl J Med* 360:588-598, 2009.

Henderson FW, Collier AM, Clyde WA Jr, et al: Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity: a prospective, longitudinal study in young children, *N Engl J Med* 300:530-534, 1979.

Iwane MK, Weinberg GA, Blunkin MK, et al: The burden of respiratory syncytial virus infection in young children, *N Engl J Med* 360:588-598, 2009.

Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, et al: The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection, *Mod Pathol* 20:108-119, 2007.

Kern S, Uhl M, Berner R, et al: Respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract: radiological findings in 108 children, *Eur Radiol* 11:2581-2584, 2001.

Klein MI, Bergel E, Gibbons L, et al: Differential gender response to respiratory infections and to the protective effect of breast milk in preterm infants, *Pediatrics* 121:e1510-e1516, 2008.

Madhi SA, Klugman KP: Vaccine Trialist Group: A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia, *Nat Med* 10:811-813, 2004.

Melendi GA, Laham FR, Monsalvo AC, et al: Cytokine profiles in the respiratory tract during primary infection with human metapneumovirus, respiratory syncytial virus, or influenza virus in infants, *Pediatrics* 120:e410-e415, 2007.

Wright PF, Karron RA, Belshe RB, et al: The absence of enhanced disease with wild-type respiratory syncytial virus infection occurring after receipt of live, attenuated, respiratory syncytial virus vaccines, *Vaccine* 25:7372-7378, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PATOGENIA

La infección se produce por la inoculación del virus en las vías respiratorias altas y puede propagarse con rapidez a las vías respiratorias bajas, pero no está claro si la diseminación se produce de célula a célula o por aspiración de secreciones infectadas a partir de las vías altas. Una forma grave de enfermedad de las vías respiratorias bajas, sobre todo con sibilancias, tiene lugar los primeros 12 meses de vida, época en la que las vías respiratorias tienen un diámetro pequeño y una resistencia elevada. Los anticuerpos neutralizantes del suero materno que atraviesan la placenta pueden proporcionar una protección relativa contra la enfermedad grave durante varias semanas o meses después del parto. Una vez que la infección está establecida, se sospecha que los linfocitos T citotóxicos reconocen y eliminan las células infectadas por el virus, lo que pone fin a la infección, pero también provoca un cierto grado de citopatología. Parece que el virus dispone de mecanismos específicos para inhibir las respuestas de los linfocitos T durante la infección aguda. Las personas con una predisposición subyacente a sufrir hiperreactividad de las vías respiratorias (incluidos los adultos) son susceptibles a presentar sibilancias intensas durante la reinfección en épocas posteriores de la vida, lo que sugiere que el MPVH puede causar hiperactividad del músculo liso, inflamación o aumento de la producción de moco en estas personas. La infección en personas por lo demás sanas se resuelve sin consecuencias aparentes a largo plazo en la mayoría de los casos. La infección por MPVH se asocia a exacerbaciones del asma más adelante en la vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

EL MPVH se asocia con el resfriado común (complicado con otitis media en alrededor del 30% de los casos) y con enfermedades de las vías respiratorias bajas, como bronquiolitis, neumonía, laringotraqueitis y exacerbación de una enfermedad reactiva de las vías respiratorias. El perfil de signos y síntomas causado por el MPVH es muy similar al originado por el VRS (tabla 261-1). Alrededor del 5-10% de las enfermedades de vías respiratorias bajas en un contexto ambulatorio en pacientes jóvenes por lo demás sanos se asocia a una infección por el MPVH, lo que supone el segundo puesto en incidencia, sólo por detrás del VRS. Los niños con infección por VRS o MPVH requieren oxígeno suplementario y cuidados médicos intensivos con una frecuencia similar.

Alrededor del 50% de los casos de enfermedad de vías respiratorias bajas en niños se producen en los primeros 6 meses de vida, lo que sugiere que la corta edad es un factor de riesgo fundamental para sufrir una enfermedad grave. Tanto los adultos jóvenes como los ancianos pueden tener una infección por MPVH que requiera atención médica, incluida su hospitalización, pero las formas graves son mucho menos frecuentes en los adultos que en los niños pequeños. La enfermedad grave en las personas mayores es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos y puede ser mortal. Un número significativo de pacientes adultos y pediátricos con exacerbación asmática tienen una infección por MPVH; no está claro si el virus causa sibilancias a largo plazo. Se han descrito coinfecciones por VRS y MPVH; las coinfecciones pueden ser más graves, dando lugar a ingresos en unidades de cuidados intensivos pediátricos. Es difícil definir las verdaderas coinfecciones, pues el genoma viral puede detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en las secreciones respiratorias durante al menos varias semanas después de la enfermedad, incluso tras haber finalizado la excreción viral.

Tabla 261-1 Manifestaciones clínicas del metapneumovirus humano en los niños

FRECUENTES (>50%)
Fiebre >38 °C
Tos
Rinitis, coriza
Sibilancias
Taquipnea, tiraje
Hipoxia (saturación de O_2 <94%)
Infiltrados o hiperinsuflación en la radiografía de tórax
MENOS FRECUENTES
Otitis media
Faringitis
Estertores
INFRECUENTES
Conjuntivitis
Disfonía
Encefalitis
Insuficiencia respiratoria mortal en niños inmunodeprimidos

PRUEBAS DE LABORATORIO

El virus puede visualizarse sólo con microscopio electrónico; crece en cultivos primarios en monocapa de células de riñón de mono, células LLC-MK2 o líneas celulares Vero, aunque para un aislamiento eficaz se requiere un técnico de laboratorio experimentado. La microscopia de campo claro convencional de los cultivos en monocapa de células infectadas suele mostrar efectos citopáticos sólo después de múltiples pasos en cultivo celular. Las características del efecto citopático no son lo suficientemente específicas para poder identificar el virus tan sólo con este método, ni siquiera por parte de un observador con experiencia. Existen análisis directos de antígenos para la identificación del MPVH en las secreciones nasofaríngeas, pero son menos eficientes que la detección basada en ácidos nucleicos. Algunos laboratorios obtienen buenos resultados mediante tinción con inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales o policlonales para detectar el MPVH en secreciones nasofaríngeas y cultivos en *shell vial* o monocapa. La técnica más sensible para la detección del MPHV en muestras clínicas es la RT-PCR, que suele realizarse con cebadores dirigidos contra genes virales conservados. La detección mediante esta modalidad también está disponible en algunas pruebas de PCR múltiple para paneles de virus respiratorios. Los análisis de RT-PCR en tiempo real ofrecen una mayor sensibilidad y especificidad, incluidos los que se han diseñado para detectar virus de las 4 estirpes genéticas conocidas.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En las zonas templadas, el diagnóstico debería sospecharse durante finales del invierno en los lactantes o los niños pequeños con sibilancias o neumonía y que tengan una prueba diagnóstica negativa para el VRS. Las enfermedades causadas por el VRS y el MPVH no pueden distinguirse por la clínica. Otros muchos virus respiratorios comunes, como parainfluenza, gripe, adenovirus, rinovirus, enterovirus y coronavirus pueden provocar una enfermedad similar en niños pequeños. Algunos de estos virus pueden identificarse por análisis genéticos mediante PCR o con métodos de cultivo convencionales.

COMPLICACIONES

La coinfección con bacterias no es habitual en la infección por MPVH. Es frecuente la complicación local de otitis media, probablemente como resultado de una disfunción de la trompa de Eustaquio causada por el virus.

TRATAMIENTO

En la actualidad no se dispone de tratamiento específico contra la infección por MPVH. El tratamiento consiste en aplicar medidas de soporte. La tasa de infección pulmonar bacteriana o de bacteriemia asociada con la infección por el MPVH no se ha definido por completo, pero se sospecha que es muy baja. Los antibióticos no suelen estar indicados en el tratamiento de los lactantes hospitalizados por una bronquiolitis o neumonía causada por el MPHV.

CUIDADOS DE SOPORTE

El tratamiento consiste en medidas de soporte, con una atención cuidadosa a la hidratación, la monitorización clínica del estado respiratorio mediante la exploración física y la medición de la saturación de oxígeno, el uso de oxígeno suplementario y, en caso necesario, ventilación mecánica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

La mayoría de los lactantes y los niños se recuperan de una infección aguda por MPVH sin consecuencias aparentes a largo plazo. Muchos expertos creen que existe una asociación entre las infecciones graves por MPVH en la lactancia y el riesgo de sibilancias recidivantes o el desarrollo de asma; sin embargo, no está claro si el virus provoca estos trastornos o si precipita las primeras manifestaciones.

PREVENCIÓN

El único método de prevención de la infección por MPVH es la reducción de la exposición. Se recomienda adoptar precauciones de contacto durante el período de enfermedad asociada al MPVH entre los lactantes y los niños pequeños hospitalizados. Los pacientes con una infección confirmada por este virus deberían estar en habitaciones individuales o con una cohorte de pacientes infectados por el MPVH. Puede ser prudente atender a los pacientes infectados por el VRS en una cohorte separada de los pacientes infectados por el MPVH para evitar la coinfección. Las medidas preventivas consisten en limitar cuando sea posible la exposición a los ambientes contagiosos durante las epidemias anuales (guarderías) y poner énfasis en la higiene de las manos en todos los contextos (incluido el hogar), sobre todo durante los períodos en los que los contactos de los niños de alto riesgo tienen infecciones respiratorias. Sin embargo, los profesionales sanitarios deben recordar que la infección es universal en los primeros años de vida, por lo que la reducción de la exposición tiene más sentido durante los primeros 6 meses de vida, período en el que los lactantes tienen el mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **262**

Adenovirus

Jason B. Weinberg y John V. Williams

Los adenovirus (ADV) son una causa común de enfermedad en el ser humano. La conjuntivitis es una enfermedad familiar asociada a ADV, pero estos virus también causan enfermedades de vías respiratorias altas y bajas, faringitis, gastroenteritis y cistitis hemorrágica. Los ADV pueden causar una enfermedad grave en huéspedes inmunodeprimidos. Los brotes de ADV ocurren en comunidades y poblaciones cerradas, como en el ámbito militar. No existen antivirales específicos contra los ADV. Se dispone de vacunas para los serotipos 4 y 7, pero sólo se utilizan para las poblaciones militares.

ETIOLOGÍA

Los ADV se aislaron por primera vez de muestras quirúrgicas de adenoides humanas en 1953. Son virus sin envuelta, con una cápside proteica icosaédrica. El genoma es un ADN bicatenario contenido en una partícula compleja formada con varias proteínas virales. La variabilidad antigénica en las proteínas de superficie del virión define más de 50 serotipos agrupados en ocho especies. Éstas difieren en su tropismo tisular y sus órganos diana, de modo que causan infecciones clínicas distintas (tabla 262-1). Los ADV pueden excretarse desde el sistema gastrointestinal durante períodos prolongados y causar infección crónica de bajo nivel de las amígdalas y adenoides.

EPIDEMIOLOGÍA

Los ADV circulan en todo el mundo y provocan infecciones endémicas en huéspedes inmunocompetentes durante todo el año. Las infecciones asintomáticas son también habituales. Sólo alrededor de un tercio de todos los serotipos de ADV humanos conocidos se asocian con enfermedad sintomática. Los serotipos con más prevalencia según estudios recientes son ADV 3, 2, 1 y 5. Se producen epidemias de enfermedades respiratorias, faringitis y conjuntivitis (a menudo grave), sobre todo en escuelas y centros militares. Los brotes de enfermedad respiratoria febril por ADV 4 y 7 son una fuente destacada de morbilidad en los cuarteles militares, con tasas de ataque que van desde el 25% a más del 90%. La propagación de ADV se produce por vía respiratoria y fecal-oral. Un factor destacado en la transmisión de ADV, sobre todo en epidemias, es la capacidad de la partícula viral para sobrevivir en objetos inanimados del entorno. Se han descrito brotes nosocomiales.

Tabla 262-1 Serotipos de adenovirus con las infecciones asociadas

ESPECIE	SEROTIPO	FOCO DE INFECCIÓN PREFERENTE
A	12, 18, 31	Digestivo
B1	3, 7, 16, 21, 50	Respiratorio
B2	11, 14, 34, 35	Renal/epitelio del sistema urinario
C	1, 2, 5, 6	Respiratorio
D	8, 9, 10, 13, 15, 17, 19a, 19p, 20, 22-30, 32, 33, 36, 37, 38, 39, 42-48, 49, 51	Ocular
E	4	Respiratorio
F	40, 41	Digestivo
G	52	Digestivo

PATOGENIA

Los ADV se unen a receptores de la superficie celular y se internalizan por endocitosis. La acidificación del endosoma induce cambios estructurales en la cápside viral, lo que facilita la translocación del genoma viral al núcleo celular. La transcripción de ARN mensajero viral y la replicación genómica se producen en el núcleo, donde también se unen las partículas de la progenie del virión. La lisis de la célula libera nuevas partículas infecciosas y causa daños de la mucosa epitelial, desprendimiento de restos celulares e inflamación. El ADV recluta neutrófilos, macrófagos y linfocitos citolíticos naturales en el foco de la infección e induce la liberación de citocinas y quimiocinas por parte de estas células. Por tanto, la respuesta inmunitaria del huésped contribuye a los síntomas de la infección vírica, pero los mecanismos específicos de la patogenia aún no se conocen con detalle. La especificidad estricta de cada especie de adenovirus impide que los ADV se desarrollen en modelos animales; en consecuencia, se usan adenovirus de ratón para estudiar la patogenia de los ADV en modelos murinos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los ADV causan diversos síndromes clínicos comunes en huéspedes tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos. Estos síndromes son difíciles de distinguir de forma fiable de enfermedades similares causadas por otros patógenos, como el virus respiratorio sincitial (VRS), metapneumovirus humano (MPVH), rinovirus humano (RVH), rotavirus, estreptococo del grupo A y otros patógenos virales y bacterianos comunes.

Enfermedad respiratoria aguda

Las infecciones del sistema respiratorio son manifestaciones comunes de la infección por ADV en niños y adultos. Los ADV causan un 5-10% de todas las enfermedades respiratorias infantiles. La primoinfección en lactantes puede manifestarse como bronquiolitis o neumonía. La neumonía por ADV puede manifestarse con características más típicas de enfermedad bacteriana (infiltrados lobulares, fiebre alta, derrame paraneumónico). Recientemente el ADV-14 se ha convertido en una causa importante de enfermedad respiratoria aguda grave en poblaciones militares y civiles, que en algunos casos han dado lugar a ingresos hospitalarios y a fallecimientos. La faringitis por ADV suele asociar síntomas de

booksmedicos.org

Bibliografía

Arnold JC, Singh KK, Milder E, et al: Human metapneumovirus associated with central nervous system infection in children, *Pediatr Infect Dis J* 28:1057-1060, 2009.

Bao X, Liu T, Shan Y, et al: Human meta-pneumovirus glycoprotein G inhibits innate immune responses, *PLoS Pathog* 4:e1000077, 2008.

Crowe JE, Jr: Human metapneumovirus as a major cause of human respiratory tract disease, *Pediatr Infect Dis J* 23(Suppl):S215-S221, 2004.

Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, et al: Burden of human metapneumovirus infection in young children, *N Engl J Med* 368:633-643, 2013.

Erickson JJ, Gilchuk P, Hastings AK, et al: Viral acute lower respiratory infections impair CD8+ T cells through PD-1, *J Clin Invest* 122:2967-2982, 2012.

Foulongne V, Buyon G, Rodiere M, et al: Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with respiratory tract disease, *Pediatr Infect Dis J* 25:34-39, 2006.

Klein MI, Coviello S, Bauer G, et al: The impact of infection with human metapneumovirus and other respiratory viruses in young infants and children at high risk for severe pulmonary disease, *J Infect Dis* 193:1544-1551, 2006.

Semple MG, Cowell A, Dove W, et al: Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis, *J Infect Dis* 191:382-386, 2005.

Williams JV, Crowe JE Jr, Enriquez R, et al: Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults, *J Infect Dis* 192:1149-1153, 2005.

Williams JV, Tollefson SJ, Heymann PW, et al: Human metapneumovirus infection in children hospitalized for wheezing, *J Allergy Clin Immunol* 115:1311-1312, 2005.

Williams JV, Wang CK, Yang CF, et al: The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience, *J Infect Dis* 193:387-395, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

resfriado, dolor faríngeo y fiebre. El virus puede identificarse en el 15-20% de los niños con faringitis aislada, sobre todo en preescolares y lactantes.

Infecciones oculares

La conjuntivitis folicular común por ADV es autolimitada y no requiere tratamiento específico. Una forma más grave, denominada *queratoconjuntivitis epidémica,* afecta a la córnea y la conjuntiva. La fiebre faringoconjuntival es un síndrome específico que consta de fiebre, faringitis, conjuntivitis no purulenta y linfadenopatías cervicales y preauriculares.

Infecciones digestivas

El ADV puede detectarse en las heces del 5-10% de los niños con diarrea aguda. La mayoría de los casos de diarrea aguda son autolimitados, aunque existen formas graves. La infección entérica con ADV suele ser asintomática, por lo que el papel causal en estos episodios a menudo es incierto. Los ADV también pueden causar adenitis mesentérica.

Cistitis hemorrágica

Consiste en la aparición súbita de hematuria, disuria y urgencia miccional con cultivos bacterianos de orina negativos. El análisis de orina puede mostrar piuria estéril además de eritrocitos; la enfermedad aparece con más frecuencia en varones jóvenes y se resuelve sin tratamiento en 1-2 semanas.

Otras complicaciones

Pocas veces los ADV se asocian con miocarditis, hepatitis o meningoencefalitis en personas inmunocompetentes.

Adenovirus en pacientes inmunodeprimidos

Las personas inmunodeprimidas tienen un riesgo elevado de enfermedad grave por ADV, sobre todo los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y de órgano sólido. Estos pacientes pueden experimentar primoinfección por el ADV, pero también puede ocurrir la reactivación de un virus endógeno en un receptor de trasplante, así como la transmisión del virus desde un donante de órganos. La insuficiencia orgánica por neumonía, hepatitis, gastroenteritis e infección diseminada se produce en especial en estos pacientes. La infección por ADV en los receptores de TCPH se suele manifestar como enfermedad pulmonar o diseminada en los primeros 100 días del trasplante. La cistitis hemorrágica puede ser grave en los receptores de TCPH. Las infecciones por ADV en los receptores de trasplante de órgano sólido suelen afectar al órgano trasplantado. Los niños inmunodeprimidos presentan un riesgo mayor que los adultos inmunodeprimidos de infección complicada por ADV, supuestamente por la falta de inmunidad preexistente. Otros factores de riesgo son los injertos deplecionados de linfocitos T, la inmunosupresión de alto nivel y la presencia de enfermedad de injerto contra huésped. Algunos expertos recomiendan una estrategia de cribado preventivo para detectar y tratar la infección por ADV de forma precoz en pacientes inmunodeprimidos, para impedir la diseminación y la enfermedad grave en esta población vulnerable.

DIAGNÓSTICO

Se puede sospechar que los ADV son la causa de una enfermedad a partir de múltiples características epidemiológicas o clínicas; ninguna de estas características es lo bastante específica para establecer el diagnóstico con firmeza. La frecuencia de propagación asintomática del virus dificulta a veces señalar que el virus es la causa. La mayoría de los serotipos de ADV crecen bien en cultivo, aunque este método requiere 2-7 días, por lo que no es útil para la identificación temprana. Las células de muestras respiratorias u oculares pueden analizarse mediante tinción inmunofluorescente con anticuerpos para detectar proteínas del ADV. Los inmunoanálisis enzimáticos disponibles comercialmente pueden usarse para detectar rápidamente el ADV en muestras de pacientes, habitualmente en las heces. Las técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permiten un diagnóstico rápido, sensible y específico, y son más útiles clínicamente para el tratamiento de infecciones atribuidas a ADV en huéspedes inmunodeprimidos. En estos pacientes, la determinación del *número de copias del genoma del ADV* mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real puede facilitar el diagnóstico y las determinaciones repetidas pueden facilitar la valoración de la respuesta del paciente al tratamiento. La serología sólo suele ser útil en investigaciones epidemiológicas.

COMPLICACIONES

La neumonía por ADV puede provocar insuficiencia respiratoria que precise ventilación mecánica, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. Las neumonías bacterianas secundarias no parecen ser tan comunes tras la infección por ADV como tras la gripe, pero los datos disponibles al respecto aún son limitados. La neumonía grave por ADV se ha vinculado a enfermedad pulmonar crónica y bronquiolitis obliterante en una minoría de casos. La queratoconjuntivitis epidémica es una forma de infección por ADV que compromete la vista. Casi cualquier forma de infección por ADV puede ser mortal en receptores de TCPH o de órganos sólidos. Los receptores de TCPH con cistitis hemorrágica pueden desarrollar anemia grave refractaria que requiera transfusiones de sangre repetidas. Se ha descrito una mortalidad de hasta el 60-80% en receptores de trasplante con enfermedad diseminada o neumonía por ADV.

TRATAMIENTO

El tratamiento de soporte es el elemento fundamental en la mayoría de los casos. Los pacientes con conjuntivitis grave por ADV deberían ser evaluados por un oftalmólogo. Ningún tratamiento antiviral específico ha demostrado producir un beneficio clínico evidente. El cidofovir, análogo nucleosídico, tiene actividad in vitro contra la mayoría de los serotipos de ADV. El cidofovir se utiliza por vía tópica para tratar la queratoconjuntivitis epidémica, aunque a menudo se prescriben corticoides tópicos en una fase posterior de la enfermedad para limitar el componente inflamatorio. El cidofovir puede utilizarse por vía intravenosa para infecciones en pacientes inmunodeprimidos. Este antiviral es muy nefrotóxico; sin embargo, la hidratación, la administración simultánea de probenecid y la posología semanal pueden disminuir esta nefrotoxicidad. Diversos estudios clínicos sugieren que el cidofovir es beneficioso, pero no hay ensayos clínicos aleatorizados controlados prospectivos en el tratamiento del ADV. Además, no hay directrices ni recomendaciones terapéuticas oficiales. También se han descrito casos aislados de beneficio tras el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV). La inmunoterapia de adopción, mediante infusión de linfocitos T específicos del ADV, puede aportar ciertos beneficios en los pacientes inmunodeprimidos con infecciones potencialmente mortales por ADV, pero esta medida aún no se ha estandarizado.

PREVENCIÓN

La transmisión ambiental y por fómites del ADV ocurre fácilmente; por tanto, ciertas medidas sencillas como el lavado de manos y la limpieza reducen su propagación. Las vacunas con virus vivos atenuados para los serotipos 4 y 7 se usaron de forma eficaz en militares estadounidenses desde 1970 hasta 1999. El cese de su uso motivó brotes generalizados en cuarteles, por lo que se reintrodujeron en el ámbito militar. Los ADV son muy inmunógenos y se han utilizado como vectores de terapia génica y en vacunas para otros patógenos, como el paludismo y el VIH, aunque en la actualidad no se dispone de ninguna vacuna específica contra ADV comercializada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **263**

Rinovirus

E. Kathryn Miller y John V. Williams

Los rinovirus humanos (RVH) son la causa más frecuente de **resfriado común** en adultos y niños. Aunque en su momento se pensó que los rinovirus sólo causaban resfriado común, ahora se sabe que se asocian con infecciones de vías respiratorias bajas. Muchos RVH no crecen en cultivo; las herramientas de diagnóstico molecular, como la reacción en cadena

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Anderson EJ, Guzman-Cottrill JA, Kletzel M, et al: High-risk adenovirus-infected pediatric allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients and preemptive cidofovir therapy, *Pediatr Transplant* 12:219-227, 2008.

Castro-Rodriguez JA, Daszenies C, Garcia M, et al: Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up, *Pediatr Pulmonol* 41:947-953, 2006.

Echavarria M: Adenoviruses in immunocompromised hosts, *Clin Microbiol Rev* 21:704-715, 2008.

Gray GC, McCarthy T, Lebeck MG, et al: Genotype prevalence and risk factors for severe clinical adenovirus infection, United States 2004-2006, *Clin Infect Dis* 45:120-131, 2007.

Hoffman JA: Adenovirus infections in solid organ transplant recipients, *Curr Opin Organ Transplant* 14:625-633, 2009.

Jones MS, Harrach B, Ganac RD, et al: New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis, *J Virol* 81:5978-5984, 2007.

Lenaerts L, De Clercq E, Naesens L: Clinical features and treatment of adenovirus infections, *Rev Med Virol* 18:357-374, 2008.

Lewis PF, Schmidt MA, Lu X, et al: A community-based outbreak of severe respiratory illness caused by human adenovirus serotype 14, *J Infect Dis* 199:1427-1434, 2009.

Lyons A, Longfield J, Kuschner R, et al: A double-blind, placebo-controlled study of the safety and immunogenicity of live, oral type 4 and type 7 adenovirus vaccines in adults, *Vaccine* 26:2890-2898, 2008.

Procario MC, Levine RE, McCarthy MK, et al: Susceptibility to acute mouse adenovirus type 1 respiratory infection and establishment of protective immunity in neonatal mice, *J Virol* 86:4194-4203, 2012.

Russell KL, Broderick MP, Franklin SE, et al: Transmission dynamics and prospective environmental sampling of adenovirus in a military recruit setting, *J Infect Dis* 194:877-885, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de la polimerasa (PCR), han revelado que los RVH son una de las causas principales de enfermedad respiratoria infantil de cualquier gravedad.

ETIOLOGÍA

Los RVH son miembros de la familia Picornaviridae («pico» = pequeño; «rna» = genoma de ARN). Se han identificado unos 100 serotipos mediante métodos tradicionales de tipificación viral con antisuero inmune; se clasifican en especies RVHA y RVHB según su similitud de secuencia genética. Un nuevo grupo denominado RVHC se ha detectado mediante PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR), pero aún no se ha cultivado con los métodos convencionales. El análisis de la secuencia génica viral demuestra que el RVHC es una especie distinta desde el punto de vista genético. El incremento del número de RVH comunicados en estudios recientes basados en PCR puede deberse en parte a la detección de estos RVHC previamente desconocidos y a una detección optimizada de cepas conocidas de RVHA y RVHB.

EPIDEMIOLOGÍA

Los rinovirus se distribuyen por todo el mundo, y no se ha comprobado una correlación entre los serotipos y las características epidemiológicas o clínicas, aunque varios estudios sugieren que los RVHC pueden asociarse más estrechamente a infección de vías respiratorias bajas y asma que otros RVH. Muchos serotipos pueden circular simultáneamente en una comunidad y, a su vez, determinadas cepas de RVH pueden aislarse durante estaciones epidémicas consecutivas, lo que sugiere su persistencia en una comunidad durante un período prolongado. En climas templados, la incidencia de infección por RVH tiene picos en otoño y primavera, pero estas infecciones se producen durante todo el año. Los RVHC parecen tener una variabilidad estacional, intercambiando su predominio con el RVHA. Los rinovirus pueden ser el principal detonante infeccioso de crisis asmáticas en los niños pequeños; muchos estudios han descrito un fuerte incremento de ataques asmáticos en este grupo de edad cuando se inicia la escuela en el otoño. La máxima incidencia de infección por RVH en los trópicos se produce durante la temporada de lluvias, de junio a octubre.

Los rinovirus están presentes en altas concentraciones en las secreciones nasales y pueden detectarse en las vías respiratorias inferiores. Las partículas de rinovirus no están envueltas y son bastante resistentes, con persistencia durante varias horas en las secreciones sobre las manos u otras superficies como teléfonos, interruptores, pomos y estetoscopios. La transmisión ocurre cuando las secreciones infectadas que se transportan en los dedos contaminados se transfieren a la mucosa nasal o conjuntival. Los rinovirus están presentes en los aerosoles producidos al hablar, toser y estornudar. Los niños son su reservorio principal.

PATOGENIA

La mayoría de los RVH infectan las células epiteliales respiratorias a través de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), pero algunas cepas de RVH utilizan el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL). La infección comienza en la nasofaringe y se extiende a la mucosa nasal y, en algunos casos, alcanza las células epiteliales bronquiales de las vías respiratorias inferiores. Los rinovirus no parecen causar una lesión celular directa significativa, por lo que se piensa que muchos de los efectos patógenos se deben a la respuesta inmunitaria del huésped. La infección de células epiteliales bronquiales in vitro por rinovirus induce la secreción de muchas quimiocinas y citocinas. Parece que los mecanismos inmunitarios, tanto innatos como adaptativos, son relevantes en la patogenia y eliminación de la infección por RVH. La inmunoglobulina (Ig) A nasal específica para RVH puede detectarse 3 días después de la infección, lo que se sigue a los 7-8 días de la producción de IgM e IgG. La IgG neutralizante contra el RVH puede impedir o limitar la gravedad de la enfermedad en caso de reinfección. La protección cruzada por anticuerpos de diferentes serotipos de RVH tiene una amplitud y duración limitadas. La exposición a alérgenos y los valores elevados de IgE predisponen a los pacientes con asma a padecer síntomas respiratorios más graves en respuesta a la infección vírica. Las anomalías de la respuesta celular del huésped contra esta infección pueden provocar una apoptosis alterada con un aumento de la replicación viral; esto puede causar síntomas graves y prolongados en personas con asma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por RVH son sintomáticas, pero alrededor del 15% son asintomáticas. Los síntomas típicos son estornudos, congestión nasal, rinorrea y dolor faríngeo, que aparecen tras un período de incubación de 1-4 días. La tos y la disfonía están presentes en un tercio de los casos. La fiebre es menos común que con otros virus respiratorios habituales, como el de la gripe, el virus respiratorio sincitial y el metapneumovirus humano. Los niños suelen mostrar síntomas más graves y de mayor duración; el 70% de ellos aún presenta síntomas a los 10 días, en comparación con el 20% de los adultos. Los virus se pueden excretar durante hasta 3 semanas.

Los RVH son los microorganismos más prevalentes asociados con sibilancias agudas, otitis media y hospitalización por enfermedades respiratorias en niños. Son una causa destacada de neumonía grave y exacerbación de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en adultos. Las hospitalizaciones asociadas a RVH son más frecuentes en lactantes de corta edad que en niños mayores o con antecedentes de sibilancias o asma. La infección por RVH en huéspedes inmunodeprimidos puede ser potencialmente mortal. Ciertas especies de VRH, como el VRHC, pueden ser más patógenas que otras.

DIAGNÓSTICO

El rendimiento del cultivo de RVH es relativamente bajo y además es muy laborioso; el VRHC solo se ha cultivado en cultivos de células epiteliales primarias de vías respiratorias polarizadas, un método sumamente especializado. En la actualidad, se dispone de métodos de diagnóstico comerciales sensibles y específicos basados en RT-PCR. Sin embargo, como la RT-PCR no distingue los tipos de VRH, puede ser difícil distinguir una propagación persistente a partir de una infección adquirida recientemente. Se debe tener en cuenta que la infección por RVH puede ser asintomática y que la presencia del virus no siempre demuestra que sea la causa de la enfermedad. El estudio serológico no es práctico, debido a la gran cantidad de serotipos de RVH. El diagnóstico clínico de sospecha en función de los síntomas y la estacionalidad no es específico, dado que muchos otros virus causan enfermedades similares. El cultivo bacteriano o las pruebas antigénicas pueden descartar una faringitis estreptocócica. Las técnicas de detección rápida de RVH podrían disminuir el uso de antibióticos o procedimientos innecesarios.

COMPLICACIONES

Las posibles complicaciones de infección por RVH consisten en sinusitis, otitis media, exacerbación del asma, bronquiolitis, neumonía y, de forma excepcional, el fallecimiento. Las sibilancias asociadas a RVH durante la lactancia suponen un factor de riesgo significativo para el desarrollo de asma infantil. Este efecto parece permanecer hasta la edad adulta, pero no se han dilucidado los mecanismos subyacentes. En un estudio a gran escala se determinó que las variantes genéticas en el locus 17q21 se asociaban a asma en niños que habían experimentado enfermedades con sibilancias por el CRH durante la lactancia. Se necesitan más estudios para determinar los múltiples factores genéticos y ambientales que contribuyen al asma asociado al VRH.

TRATAMIENTO

Las medidas de soporte son el tratamiento fundamental de la infección por RVH. Los síntomas de esta infección suelen tratarse con analgésicos, descongestivos, antihistamínicos o antitusígenos. Los datos sobre la eficacia de dichos medicamentos anticatarrales sin receta son limitados. Si se sospecha con fuerza o se diagnostica una sobreinfección bacteriana, los antibióticos pueden estar indicados. Los antibióticos no están indicados para las infecciones no complicadas de las vías respiratorias superiores. No se han desarrollado vacunas debido a los numerosos serotipos y la escasa protección cruzada entre ellos.

PREVENCIÓN

El lavado de manos adecuado sigue siendo el pilar para la prevención de la infección por RVH; esta recomendación debe recalcarse con frecuencia, sobre todo en los niños pequeños, dado que son los «vectores» principales de la enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arden KE, Mackay IM: Newly identified human rhinoviruses: molecular methods heat up the cold viruses, *Rev Med Virol* 20:156-176, 2010.

Calış kan M, Bochkov YA, Kreiner-Møller E, et al: Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma, *N Engl J Med* 368:1398-1407, 2013.

Gern JE: The ABCs of rhinoviruses, wheezing, and asthma, *J Virol* 84:7418-7426, 2010.

Jackson DJ, Lemanske RF, Jr: The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception, *Immunol Allergy Clin North Am* 30:513-522, 2010.

Kim WK, Gern JE: Updates in the relationship between human rhinoviruses and asthma, *Allergy Asthma Immunol Res* 4:116-121, 2012.

Linder JE, Kraft DC, Mohamed Y, et al: Human rhinovirus C: Age, season, and lower respiratory illness over the past 3 decades, *J Allergy Clin Immunol* 131:69-77, e1-6, 2013.

Miller EK: New human rhinovirus species and their significance in asthma exacerbation and airway remodeling, *Immunol Allergy Clin North Am* 30:541-552, 2010.

Miller EK, Edwards KM, Weinberg GA, et al: A novel group of rhinoviruses is associated with asthma hospitalizations, *J Allergy Clin Immunol* 123:98-104, 2009.

Simmonds P, McIntyre C, Savolainen-Kopra C, et al: Proposals for the classification of human rhinovirus species C into genotypically assigned types, *J Gen Virol* 91:2409-2419, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 264

Coronavirus

Megan Culler Freeman y Mark R. Denison

El papel que se atribuye a los coronavirus como patógenos humanos relevantes es cada vez mayor. Causan hasta el 15% de los casos de resfriado común y están implicados como causa de enfermedades más graves como laringotraqueítis, exacerbaciones de asma, bronquiolitis y neumonía. Además, hay pruebas de que los coronavirus pueden causar enteritis o colitis ulcerosa en recién nacidos y lactantes. Puede que se haya minusvalorado su papel como causa de meningitis o encefalitis. Cuatro coronavirus son endémicos en el ser humano: los coronavirus humanos **(CoV) 229E, OC43, NL63 y HKU1.** Además, dos epidemias de coronavirus previamente conocidos provocaban una dificultad respiratoria grave y tasas de mortalidad elevadas entre los individuos infectados. El descubrimiento en 2003 de que el **síndrome respiratorio agudo grave (SRAG)** se debe a un nuevo coronavirus humano **(CoV-SRAG)** y del **coronavirus que provoca el síndrome respiratorio de Oriente medio (MERS-CoV)** en 2012, ha demostrado que estos nuevos virus pueden infectar al ser humano a partir de vectores zoonóticos como los murciélagos.

ETIOLOGÍA

Los coronavirus son virus con envuelta, de mediano-gran tamaño (80-220 nm) y con el genoma de ARN monocatenario de sentido positivo más extenso conocido. Estos virus codifican la proteína nsp14-ExoN, que fue la primera enzima correctora de pruebas de ARN conocida y probablemente la responsable del genoma grande y complejo del coronavirus. Los coronavirus reciben su nombre por sus proyecciones proteicas superficiales características en forma de espiga, que dan aspecto de corona en microscopia electrónica de tinción negativa. La organización taxonómica tradicional de los coronavirus ha distinguido 3 grupos (1-3) en función de relaciones antigénicas. Esto se ha cambiado a un sistema de letras basado en relaciones genómicas filogenéticas. El grupo 1 de coronavirus (alfa: α) incluye el **coronavirus humano 229E (HCoV-229E)** y el recientemente identificado **HCoV-NL63;** el grupo 2 (beta: β) incluye 4 patógenos humanos y normalmente se divide en cuatro linajes sin un reconocimiento taxonómico formal. El **HCoV-OC43** y el recientemente descubierto **HCoV-HKU1** están en el linaje A, mientras que el SARS-CoV está en el linaje B. Los linajes C y D constaban exclusivamente de coronavirus de murciélagos, hasta el descubrimiento del MERS-CoV, que se alinea en el linaje C. Los gammacoronavirus y los deltacoronavirus incluyen exclusivamente a patógenos no humanos.

En el período 2002-2003, la atención internacional se centró en los coronavirus durante el brote de SARS, que fue responsable de más de 800 fallecimientos en 30 países. Se comprobó que el SARS-CoV, un coronavirus novedoso en el momento de la epidemia, era el responsable del SRAS. La detección de coronavirus parecidos en un mercado de ganado vivo en la provincia de Guangdong en el sudeste de China, junto con la prueba serológica de exposición en los manipuladores de alimentos de dicho mercado, sugiere que este tipo de mercados han facilitado la propagación del SARS-CoV a los seres humanos desde un reservorio animal. Estudios posteriores identificaron coronavirus parecidos al del SARS en muestras fecales procedentes de murciélagos con nariz en herradura chinos asintomáticos que guardan una relación estrecha con el SARS-CoV, pero no son precursores directos. Así pues, aunque parece que los murciélagos son reservorios de precursores similares al SARS, aún está por identificar el antecedente preciso del SARS-CoV.

En junio de 2012 se aisló otro coronavirus nuevo, el MERS-CoV, a partir de un hombre con neumonía aguda e insuficiencia renal en Arabia Saudí. Hasta la fecha se han confirmado más de 500 casos en Arabia Saudí, Qatar, Jordania, Emiratos Árabes Unidos, Omán, Kuwait, Yemen, Estados Unidos (importado) y Reino Unido; 145 de estos pacientes fallecieron a consecuencia de la infección. El MERS-CoV difiere del SARS-CoV por el hecho de que parece menos contagioso, aunque se ha confirmado la transmisión entre seres humanos. Se ha confirmado que el MERS-CoV utiliza una peptidasa dipeptidílica 4 como su receptor celular, a diferencia del SARS-CoV, que utiliza ACE-2. Gracias a esta especificidad de receptor, el MERS-CoV es capaz de infectar a células de varios linajes animales, como seres humanos, cerdos y murciélagos, lo que sugiere la posibilidad de movimiento entre varias especies.

EPIDEMIOLOGÍA

Los últimos estudios de seroprevalencia demostraron que la seropositividad para 229E y OC43 se incrementa rápidamente durante la primera infancia, de modo que a principios de la edad adulta el 90-100% de las personas son seropositivas. Aunque se dispone de menos información para HKU1 y NL63, los estudios realizados demuestran patrones similares de seroconversión para estos virus en las primeras fases de la infancia. A pesar de que se observa cierto grado de protección específica frente a una cepa tras la infección reciente, las reinfecciones son comunes y se producen a pesar de la presencia de anticuerpos específicos para la cepa causal. Las tasas de ataque son similares en diversos grupos de edad. Aunque las infecciones ocurren durante todo el año, hay un pico durante el invierno y principios de la primavera para cada uno de los HCoV. En EE.UU. se han producido brotes de OC43 y 229E en ciclos alternantes de 2-3 años. Varios estudios independientes sobre la etiología viral en infecciones de las vías respiratorias altas y bajas durante el mismo período, pero de diferentes lugares y países, han confirmado la distribución global de todos los coronavirus humanos conocidos. Tanto los cultivos previos como los estudios con PCR múltiple han demostrado que los coronavirus producen coinfección junto con otros virus respiratorios, incluido el virus respiratorio sincitial (VRS), adenovirus, rinovirus (RV) o metapneumovirus humano. Estudios en voluntarios demostraron que el OC43 y el 229E se transmiten sobre todo por vía respiratoria. Parece que la propagación por gotitas es la más importante, aunque también puede producirse propagación en aerosoles.

No se han identificado casos naturales o adquiridos en el laboratorio de SARS-CoV desde 2004, pero los mecanismos de introducción, propagación y de enfermedad siguen siendo importantes para la transmisión potencial de la enfermedad entre los seres humanos. El modo principal de transmisión del SARS-CoV es mediante contacto directo o indirecto de las mucosas con gotitas o fómites contagiosos. La transmisión por aerosol era menos frecuente y se producía principalmente en el contexto de la intubación endotraqueal, la broncoscopia o el tratamiento con medicación en aerosoles. No parecía que la transmisión fecal-oral fuese un modo de transmisión eficiente, pero puede que se haya producido por la diarrea profusa observada en algunos pacientes. Aún está por determinar la estacionalidad del SARS-CoV. Este virus no es muy contagioso, y normalmente por cada adulto infectado se producen solamente 2-4 casos secundarios. Durante la epidemia de SARS, un número pequeño de individuos infectados, «superpropagadores», transmitieron la infección a un número mucho mayor de personas, pero se desconoce el mecanismo para este grado de propagación tan alto. Por el contrario, las personas con enfermedad leve, como los niños menores de 12 años, rara vez transmiten la infección a otros. La infectividad guarda relación con el estadio de la enfermedad; la transmisión ocurría exclusivamente durante la enfermedad sintomática. Durante el brote de 2003, la mayoría de individuos con infección por SARS-CoV ingresaron en el hospital a los 3-4 días del comienzo de los síntomas. Consecuentemente, la mayoría de infecciones posteriores ocurrieron dentro del hospital e implicaron a profesionales sanitarios u otros pacientes ingresados. El MERS-CoV puede empezar en un vector animal (camello; murciélago); aunque se han mencionado casos de contagio interpersonal, constituye un mecanismo menor para la adquisición del MERS-CoV.

PATOGENIA

Los coronavirus causan una citopatología mínima. Los estudios realizados con CoV-SRAG en cultivos de células epiteliales de las vías respiratorias humanas indican que las células ciliadas son los objetivos principales del virus y que las que se infectan pueden desprenderse directamente de la monocapa infectada. Por tanto, la citopatología de otros coronavirus respiratorios humanos puede manifestarse como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la infección y pérdida de células individuales, aunque los síntomas también pueden deberse a la respuesta inmunitaria del huésped. La infección por OC43 y 229E se asocia a la síntesis de citocinas, como la interleucina 8 (IL-8) y el interferón γ (IFN-γ). En voluntarios infectados experimentalmente, la inmunoglobulina (Ig) A específica de suero y los niveles de anticuerpos IgG mostraban un pico 12-14 días después de la infección, pero se reducían con rapidez posteriormente. Después de un año tras la infección experimental sólo persiste una protección parcial contra la reinfección por la cepa homóloga, lo que sugiere un reto para el desarrollo de vacunas eficaces contra los CoV.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todos los CoV conocidos causan enfermedad respiratoria, pero su papel en la enfermedad digestiva y neurológica es menos claro y aún está por demostrar. Además de causar una patología respiratoria grave, el SARS-CoV y el MERS-CoV pueden provocar insuficiencia renal, aunque este síntoma se observa con menos frecuencia durante las infecciones por SARS-CoV.

Infecciones respiratorias

Hasta el 50% de las infecciones respiratorias por OC43 y 229E pueden ser asintomáticas. Los coronavirus producen hasta el 15% de los resfriados comunes. Los síntomas causados por coronavirus humanos son indistinguibles de los provocados por RV y otros virus respiratorios. El período de incubación promedio es de 2-4 días y los síntomas suelen durar 4-7 días. Los síntomas más comunes consisten en rinorrea, tos, dolor faríngeo, malestar general y cefalea. La fiebre puede ser más frecuente de lo que antes se creía y aparece hasta en el 60% de los casos. El coronavirus NL63 está implicado como causa de laringotraqueítis en niños menores de 3 años. Las infecciones por coronavirus se han relacionado con episodios de sibilancias en niños asmáticos, aunque con una menor frecuencia y gravedad que las infecciones por RV y VRS. También se han descrito infecciones de vías respiratorias bajas, como bronquiolitis y neumonía, en adultos y niños inmunocompetentes e inmunodeprimidos. El HCoV-HKU1 se identificó en un principio en dos adultos con neumonía. Como ocurre con el VRS o RV, la detección de coronavirus en casos de infección respiratoria alta suele asociarse con frecuencia con otitis media aguda y aislamiento del virus en el líquido del oído medio.

Secuelas no respiratorias

Existe una cierta evidencia sobre el papel de los coronavirus en patología digestiva, sobre todo en niños pequeños. Se han detectado partículas similares a coronavirus mediante microscopia electrónica en las heces de lactantes con gastroenteritis no bacteriana. Además, varios brotes de enfermedad gastrointestinal, caracterizados por diarrea, hematoquecia, distensión abdominal, aspirado gástrico bilioso y enterocolitis necrosante clásica, aparecidos en unidades de cuidados intensivos neonatales, también se han asociado con la presencia de partículas similares a coronavirus en las heces. En niños mayores y adultos se han observado virus semejantes a coronavirus con una frecuencia similar en personas sintomáticas y asintomáticas, lo que dificulta la distinción entre patógenos y saprofitos del sistema gastrointestinal. El papel de los coronavirus en la etiología de enfermedades neurológicas en animales es bien conocido, como la encefalitis desmielinizante, pero su relación causal con estas enfermedades en el ser humano sigue siendo controvertida. Se han detectado virus por cultivo, mediante hibridación in situ y con reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tejido cerebral de algunos pacientes con esclerosis múltiple. Sin embargo, también se ha recuperado ARN de coronavirus a partir del líquido cefalorraquídeo y del tejido cerebral de adultos sin enfermedad neurológica. El coronavirus humano OC43 se ha detectado mediante RT-PCR en el líquido cefalorraquídeo y en la nasofaringe de un niño con encefalomielitis diseminada aguda.

Coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SARS)

Las infecciones por SARS-CoV constaban de una fase de replicación viral y de una fase inmunológica. Durante la primera se producía un incremento progresivo de la carga viral que alcanzaba su máximo en la segunda semana de la enfermedad. La aparición de anticuerpos específicos coincidía con la replicación viral máxima. El deterioro clínico que tipificaba la segunda y tercera semanas de la enfermedad se caracterizaba por una disminución de la carga viral y signos de lesión tisular, probablemente secundarios a inmunidad por citocinas. No se ha aclarado el motivo por el que niños menores de 12 años presenten una enfermedad más leve. En los estudios serológicos y epidemiológicos se sugiere que las infecciones asintomáticas por SARS-CoV son infrecuentes. El período de incubación oscilaba entre 1-14 días, con una media de 4-6 días. Las manifestaciones clínicas eran inespecíficas y consistían sobre todo en fiebre, tos, malestar, coriza, escalofríos o temblores, cefalea y mialgia. La coriza era más frecuente en los niños de menos de 12 años, mientras que los síntomas sistémicos se observaban más a menudo en los adolescentes. Algunos niños pequeños no manifestaban síntomas respiratorios. Los síntomas digestivos, como diarrea, náuseas y vómitos, aparecían hasta en el 30% de los casos. La evolución clínica de la SRAS-CoV variaba en función de la edad. Los adultos mostraban un grado de afectación mayor, con fiebre, tos, escalofríos, mialgias, malestar general y cefaleas. Tras una mejoría inicial al final de la primera semana, la fiebre volvía a aparecer y desarrollaban dificultad respiratoria, con disnea, hipoxia y diarrea. Estos síntomas progresaban en el 20% de los pacientes hacia una dificultad respiratoria aguda e insuficiencia respiratoria. El 6,9% de los casos presentaba insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda histológica, probablemente como consecuencia de una lesión renal hipóxica. De los pacientes con SARS, el 28,8% tenía anomalías en el análisis de orina, detectándose genoma viral mediante RT-PCR. Por el contrario, los niños menores de 12 años presentaban una enfermedad inespecífica, relativamente leve, y solo una minoría de los casos experimentaba una afección importante de las vías respiratorias bajas, con una duración típica de menos de 5 días. No se produjo ningún caso de fallecimiento ni de síndrome de dificultad respiratoria aguda en niños menores de 12 años por la infección por SARS-CoV. La gravedad en los adolescentes se correlacionaba de forma directa con la mayor edad; la hipoxemia y la dificultad respiratoria se observaron en el 10-20% de los pacientes, un tercio de los cuales recibió ventilación mecánica. La tasa de mortalidad secundaria a la infección por SRAS-CoV del brote de 2003 fue del 10-17%. No se produjo ningún fallecimiento pediátrico. La tasa de mortalidad estimada en función de la edad variaba desde menos del 1% para los menores de 20 años a más del 50% para los mayores de 65 años.

Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio

El período de incubación de la infección por MERS-CoV parece ser de unos 10 días. Dado que la mayoría de los profesionales sanitarios al cargo de pacientes con infección por MERS-CoV no se han infectado, parece que es menos contagioso de persona a persona que el SRAS-CoV. Se han diagnosticado dos grupos de pacientes con casos confirmados, aunque es difícil determinar si sus infecciones se propagaron de una persona a otra o si compartieron una exposición ambiental común. Un tercer grupo en Reino Unido confirmó la transmisión entre personas, ya que solo uno de ellos había viajado a la península Arábica. Actualmente se desconoce cuál es el método de transmisión, de modo que es preciso adoptar las precauciones convenientes de contacto y de transmisión por vía aérea al tratar a los pacientes infectados. Los pacientes manifiestan infección respiratoria aguda, fiebre alta mayor de 38 °C, tos y enfermedad parenquimatosa pulmonar, como neumonía o síndrome de dificultad respiratoria aguda. En el caso inicial se observó linfopenia, neutrofilia y trombocitopenia tardía. Este paciente presentó también un deterioro renal progresivo que comenzó al noveno día de los síntomas y que progresó hasta el fallecimiento del paciente a los 11 días. La tasa de mortalidad se cifra actualmente en más del 65% para el escaso número de casos confirmados. La mayoría de los pacientes han sido adultos, si bien se han llegado a infectar niños de incluso 1 año de edad. Aproximadamente el 65% de los casos padecen una patología grave que exige su hospitalización; cerca del 5% tienen una patología leve, mientras que el resto puede permanecer asintomático.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

Antes no existían pruebas de diagnóstico específicas para las infecciones por coronavirus en la mayoría de los contextos clínicos. El uso de cebadores conservados de PCR para coronavirus en paneles de diagnóstico viral mediante RT-PCR múltiple permite detectar estos virus con relativa sensibilidad. El cultivo viral a partir de muestras clínicas primarias sigue suponiendo un reto para los CoV HKU1, OC43, 229E y NL63, aunque tanto el SRAS-CoV como el MERS-CoV pueden hacerse crecer satisfactoriamente en cultivos de muestras respiratorias. El diagnóstico serológico mediante fijación del complemento, neutralización, inhibición de la hemaglutinación, inmunoanálisis enzimático o inmunotransferencia de Western se ha utilizado en el ámbito de la investigación. El diagnóstico de la infección por CoV-SRAG puede confirmarse mediante análisis serológicos, detección del ARN viral con RT-PCR o por aislamiento del virus en cultivo celular. La serología es el método diagnóstico más fiable, con una sensibilidad y especificidad próximas al 100%, pero no se detectan anticuerpos hasta 10 días después del inicio de los síntomas, y la seroconversión de la IgG puede retrasarse hasta 4 semanas. Además, la epidemia de SARS condicionó la inclusión de los cebadores con coronavirus conservados en numerosos análisis diagnósticos de PCR múltiple para que pudieran detectarse con más facilidad estos virus. En los virus más novedosos, como el MERS-CoV, se usaron cebadores muy conservados para la detección inicial, con análisis de confirmación mediante cebadores específicos. Así pues, el pilar del diagnóstico precoz es la RT-PCR. Las muestras preferidas para todos los coronavirus endémicos y emergentes son las respiratorias (torundas o aspirados nasofaríngeos), aunque en el contexto de un posible coronavirus nuevo, el suero y las heces pueden dar resultados positivos. Actualmente se dispone de dos análisis de RT-PCR en tiempo real de gran sensibilidad para el análisis del ARN del MERS-CoV además de utilizar la microscopía inmunofluorescente para detectar la respuesta de anticuerpos.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La gran mayoría de las infecciones por coronavirus son autolimitadas, aunque la infección puede persistir y en múltiples modelos animales puede producirse su propagación con una sintomatología escasa o nula. No se dispone de fármacos antivirales para su uso clínico contra los coronavirus, aunque las estrategias dirigidas contra proteasas conservadas de coronavirus han demostrado bloquear su replicación in vitro. Es poco probable que las vacunas para OC43, 229E, HKU1 y NL63 sean eficaces, dado que las infecciones pocas veces son potencialmente mortales y la reinfección es la regla, aun en presencia de inmunidad natural por infecciones previas. El tratamiento de la infección por CoV-SRAG es sobre todo de soporte. El papel de los fármacos antivirales e inmunomoduladores sigue sin ser concluyente, en gran medida porque ninguno de estos tratamientos se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados y controlados realizados de forma adecuada. La ribavirina se usó de forma generalizada en el brote de 2003, pero su utilidad es cuestionable, dada su escasa actividad in vitro contra el CoV-SRAG a las concentraciones con relevancia clínica. La identificación de la exonucleasa nsp14 correctora de pruebas sugiere que dicha actividad puede ser importante en la resistencia a los nucleósidos antivirales y los mutágenos del ARN, como la ribavirina. La corticoterapia sistémica se asoció temporalmente con una mejoría clínica en algunos pacientes. En otro pequeño estudio piloto no aleatorizado y no enmascarado, el IFN-α se asoció con una resolución más rápida de los requisitos de oxígeno y de las anomalías radiográficas. Los anticuerpos monoclonales humanos derivados de pacientes con SRAG han mostrado un efecto de neutralización amplio contra las cepas epidémicas precoces y tardías del CoV-SRAG y posiblemente pudieran ser terapéuticos.

La obtención de una vacuna eficaz para el SARS-Cov y el MERS-CoV sería sumamente deseable, aunque aún no está disponible. Una diana potencial de la vacuna es la proteína de espiga viral, la cual podría administrarse en forma de una proteína recombinante o a través de virus o vectores de ADN. Este enfoque parece ser eficaz contra cepas estrechamente relacionadas con el SARS-CoV, pero no con variantes humanas o animales precoces. Un enfoque vacunal frente al SARS-CoV que recientemente ha demostrado resultados satisfactorios en modelos animales utilizaba un mutante de SARS-CoV vivo modificado mediante ingeniería genética con ExoN inactivado, demostrando atenuación y protección en una amplia gama de ratones de edad avanzada inmunodeprimidos. Por tanto, los enfoques dirigidos a lograr un desarrollo rápido de virus vivos atenuados estables o proteínas ampliamente inmunógenas que ofrezcan inmunidad cruzada es un área clave de investigación futura. Aunque el SARS-CoV mostró una reproducción y transmisión sintomática controlables gracias a medidas de salud pública, como la cuarentena, estas características no deben asumirse para cualquier nuevo coronavirus humano futuro. El brote reciente de MERS-CoV nos sirve de recordatorio de que la aparición de coronavirus es probable e impredecible, recalcando la importancia de continuar los estudios de la replicación, la aparición y la transmisión de estos virus. Por consiguiente, las estrategias de obtención, prueba y desarrollo rápidos de vacunas y de anticuerpos monoclonales humanos neutralizantes parecen resultar esenciales para prevenir la elevada morbimortalidad asociada a las epidemias previas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **265**

Rotavirus, calicivirus y astrovirus

Dorsey M. Bass

La diarrea es la principal causa de mortalidad infantil en el mundo, con unos 5-10 millones de fallecimientos anuales. En la primera infancia, la infección por rotavirus es la causa individual más significativa de diarrea con deshidratación grave. Los rotavirus y otros virus productores de gastroenteritis no sólo son causas principales de mortalidad pediátrica, sino que también conllevan una morbilidad significativa. Se estima que los niños estadounidenses, antes de la disponibilidad de la vacuna, tenían un riesgo de 1:43 de ser hospitalizados debido a diarrea causada por rotavirus, lo que correspondía a 80.000 ingresos anuales.

ETIOLOGÍA

Los rotavirus, astrovirus, calicivirus (como el **agente Norwalk**) y los adenovirus entéricos son patógenos con relevancia médica como causa de gastroenteritis viral humana (v. cap. 340).

Los **rotavirus** pertenecen a la familia Reoviridae y causan enfermedades en casi todos los mamíferos y aves. Estos virus tienen forma de un icosaedro similar a una rueda con triple cubierta, que contiene 11 segmentos de ARN bicatenario. Vistas con microscopio electrónico, las partículas tienen un diámetro aproximado de 80 nm. Los rotavirus se clasifican en serogrupos (A, B, C, D, E, F y G) y subgrupos (I o II). Las cepas de rotavirus son específicas de especie y no son patógenas en huéspedes heterólogos. El grupo A contiene los patógenos humanos comunes y varios virus animales. Los rotavirus del grupo B se han descrito como responsables de enfermedades graves en lactantes y adultos sólo en China. Se han descrito brotes humanos ocasionales por rotavirus de grupo C. En cuanto a los otros serogrupos no afectan al ser humano.

La subagrupación de estos virus se basa en la estructura antigénica de la proteína de la cápside interna, la VP6. La serotipificación de los rotavirus, que se ha descrito sólo para el grupo A, se determina mediante análisis de neutralización cruzada clásica y depende de las glucoproteínas de la cápside externa, VP7 y VP4. El serotipo VP7 se denomina *tipo G* (de glucoproteína). Existen 10 serotipos G, de los que 4 causan la mayoría de los casos de enfermedad, y su incidencia varía de un año a otro y entre las distintas regiones. El serotipo VP4 se denomina tipo P. Existen 11 serotipos P. Aunque VP7 y VP4 provocan la formación de anticuerpos IgG neutralizantes, aún no se ha aclarado la función relativa de esos anticuerpos sistémicos en la inmunidad protectora comparados con los anticuerpos IgA de las mucosas y con las respuestas celulares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alper CM, Winther B, Mandel EM, et al: Rate of concurrent otitis media in upper respiratory tract infections with specific viruses, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135:17-21, 2009.

Assiri A, McGeer A, Perl TM, et al: Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus, *N Engl J Med* 369:407-416, 2013.

Bialek SR, Allen D, Alvaredo-Ramy R, et al: First confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection in the United States, updated information on the epidemiology of MERS-CoV infection, and guidance for the public, clinicians, and public health authorities–May 2014, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:431-436, 2014.

Bitnun A, Read S, Tellier R, et al: Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection in Toronto children: a second look, *Pediatrics* 123:97-101, 2009.

Breban R, Riou J, Fontanet A: Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk, *Lancet* 382: 694-699, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Update: severe respiratory illness associated with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)–worldwide, 2012-2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62: 480-483, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Updated information on the epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoC) infection and guidance for the public, clinicians, and public health authorities, 2012-2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:793-796, 2013.

Denison MR, Graham RL, Donaldson EF, et al: Coronaviruses: an RNA proofreading machine regulates replication fidelity and diversity, *RNA Biol* 8(2):270-279, 2011.

Dominguez SR, Robinson CC, Holmes KV: Detection of four human coronaviruses in respiratory infections in children: a one-year study in Colorado, *J Med Virol* 81:1597-1604, 2009.

Gomersall CD, Joynt GM: Middle East respiratory syndrome: new disease, old lessons, *Lancet* 381:2229-2230, 2013.

Graham RL, Becker MM, Eckerle LD, et al: A live, impaired-fidelity coronavirus vaccine protects in an aged, immunocompromised model of lethal disease, *Nat Med* 18(12):1820-1826, 2012.

Guery B, Poissy J, el Mansouf L, et al: Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission, *Lancet* 381:2265-2272, 2013.

Hui DS: Tracking the transmission and evolution of MERS-CoV, *Lancet* 382: 1962-1964, 2013.

Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, et al: Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review, *Lancet Infect Dis* 9:291-300, 2009.

Mermish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF, et al: Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections, *N Engl J Med* 368:2487-2494, 2013.

Perlman S, Zhao J: Human coronavirus EMC is not the same as severe acute respiratory syndrome coronavirus, *MBio* 4(1):e2-e13, 2013.

Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, et al: Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis, *Acta Paediatr* 98:123-126, 2009.

Talbot HK, Crowe JE Jr, Edwards KM, et al: Coronavirus infection and hospitalizations for acute respiratory illness in young children, *J Med Virol* 81:853-856, 2009.

van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, et al: Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans, *MBio* 3(6):e473-e512, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los **calicivirus,** que constituyen la familia Caliciviridae, son virus pequeños, de 27-35 nm, y suponen la causa más común de brotes de gastroenteritis en niños mayores y adultos. Los calicivirus también provocan una enfermedad semejante a los rotavirus en lactantes de corta edad. Son virus de ARN monocatenario de sentido positivo, con una sola proteína estructural. Los calicivirus humanos se dividen en 2 géneros, los norovirus y los sapovirus. Los calicivirus se han denominado según los lugares donde aparecieron los brotes iniciales: Norwalk, Snow Mountain, Montgomery County, Sapporo y otros. Los calicivirus y los astrovirus se denominan a veces **virus redondos pequeños,** debido a su aspecto en el microscopio electrónico.

Los **astrovirus** constituyen la familia Astroviridae y son una causa destacada de gastroenteritis vírica en niños pequeños, con una incidencia alta tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. Son virus con ARN monocatenario de sentido positivo. Se trata de partículas pequeñas, de unos 30 nm de diámetro, con una forma característica de estrella central de cinco o seis puntas cuando se observan bajo el microscopio electrónico. La cápside consta de tres proteínas estructurales. Hay ocho serotipos humanos conocidos.

Los **adenovirus entéricos** son una causa común de gastroenteritis vírica en lactantes y niños. Aunque existen muchos serotipos de adenovirus y se encuentran en las heces humanas, sobre todo durante las infecciones típicas de las vías respiratorias altas (v. cap. 262) y después de éstas, sólo los serotipos 40 y 41 originan gastroenteritis. Estas cepas son muy difíciles de aislar en cultivos tisulares. Se trata de virus icosaédricos de 80 nm de diámetro y con un genoma de ADN bicatenario relativamente complejo.

El **virus Aichi** es un picornavirus que se ha asociado con gastroenteritis y se describió por vez primera en Asia. Se ha propuesto que otros virus pueden causar enfermedad diarreica en los animales, pero no se han identificado con certeza como causantes de gastroenteritis humana. Entre ellos se encuentran los coronavirus, los torovirus y los pestivirus. Los **picobirnavirus,** otro grupo no clasificado de virus ARN monocatenario pequeños, de 30 nm, se han hallado en el 10% de los pacientes con diarrea relacionada con el VIH.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que los rotavirus originan en todo el mundo más de 111 millones de casos anuales de diarrea en niños menores de 5 años, de los que por lo menos 18 millones son moderadamente graves, y hay alrededor de 500.000 muertes anuales. En EE.UU. los rotavirus provocan cada año 3 millones de casos de diarrea, 80.000 hospitalizaciones y 20-40 muertes anuales.

La infección por **rotavirus** es más común en los meses invernales en los climas templados. En EE.UU., el pico invernal anual se extiende de oeste a este. A diferencia de la difusión de otros virus invernales, como los de la gripe, esa ola de incidencia aumentada no se debe a una sola cepa o serotipo prevalentes. Desde la adopción de la vacuna, este fenómeno geográfico se ha desvanecido. Por lo general, en cada comunidad concreta predominan varios serotipos durante una o dos estaciones, mientras que en lugares cercanos pueden prevalecer cepas no relacionadas. La enfermedad tiende a ser más grave en pacientes de 3-24 meses, aunque el 25% de los casos graves ocurre en mayores de 2 años, y casi todos los niños presentan indicios serológicos de infección a los 4-5 años. Los lactantes menores de 3 meses están relativamente protegidos por los anticuerpos transplacentarios y tal vez por la lactancia materna. Las infecciones de los recién nacidos y adultos en contacto íntimo con niños infectados suelen ser asintomáticas. Algunas cepas de rotavirus han colonizado durante años y de modo estable las unidades neonatales, infectando a casi todos los recién nacidos, pero sin enfermedad sintomática.

Los rotavirus y otros virus productores de gastroenteritis se diseminan con eficacia por vía fecal-oral, y los brotes son frecuentes en los hospitales pediátricos y en las guarderías. El virus se elimina con las heces en concentraciones muy altas, antes de la enfermedad clínica y también varios días después de ésta. Se necesitan muy pocos viriones infecciosos para causar enfermedad en un huésped susceptible.

La epidemiología de los **astrovirus** no se ha estudiado tan a fondo como la de los rotavirus, pero en los niños y lactantes representan una causa común de diarrea invernal acuosa entre leve y moderada, mientras que no suelen afectar a los adultos. Los brotes hospitalarios son frecuentes. La gastroenteritis por **adenovirus entéricos** ocurre durante todo el año, sobre todo en niños menores de 2 años, y se producen epidemias nosocomiales, pero menos frecuentes que las de rotavirus y astrovirus. Los **calicivirus** son más conocidos por originar grandes brotes explosivos entre los niños mayores y los adultos, sobre todo en contextos como colegios, barcos de pasajeros y hospitales. A menudo se identifica un solo alimento que actúa como fuente, por ejemplo el marisco o el agua empleada para la preparación de las comidas. Al igual que los astrovirus y rotavirus, los calicivirus también se encuentran con frecuencia en las gastroenteritis infantiles invernales.

PATOGENIA

Los virus que causan diarrea en el ser humano infectan y destruyen selectivamente las células de las puntas de las vellosidades en el intestino delgado. Las biopsias a este nivel muestran grados variables de acortamiento de las vellosidades e infiltrado de células redondas en la lámina propia. Es posible que los cambios anatomopatológicos no se correlacionen con la gravedad de los síntomas clínicos, y las lesiones suelen desaparecer antes de la resolución clínica de la diarrea. La mucosa gástrica no se ve afectada, a pesar del uso del término habitual *gastroenteritis,* si bien se ha documentado un retraso del vaciamiento gástrico en la infección por virus Norwalk.

En el intestino delgado, los enterocitos de la parte superior de las vellosidades son células diferenciadas, con funciones tanto digestivas (hidrólisis de los disacáridos) como absortivas (transporte de agua y electrólitos a través de cotransportadores de glucosa y aminoácidos). Los enterocitos de las criptas son células indiferenciadas, que carecen de las enzimas hidrolíticas del borde en cepillo, y son secretoras netas de agua y electrólitos. La infección vírica selectiva de las células de las puntas de las vellosidades intestinales provoca: 1) una disminución de la absorción de sal y agua, y un desequilibrio de la relación entre la absorción y la secreción de líquido por parte del intestino, y 2) una disminución de la actividad disacaridasa y una malabsorción de carbohidratos complejos, en especial la lactosa. La mayor parte de la evidencia respalda el primer mecanismo como factor fundamental en la génesis de la diarrea vírica. Se ha propuesto que una proteína no estructural de los rotavirus (NSP4) actúa como una enterotoxina.

La viremia puede ocurrir en primoinfecciones graves, pero la **infección extraintestinal** sintomática es excepcional en personas inmunocompetentes, aunque los pacientes inmunodeprimidos pueden experimentar afectación hepática y renal de forma esporádica. La mayor vulnerabilidad de los lactantes (en comparación con los niños mayores y los adultos) a la morbilidad grave y la mortalidad por virus productores de gastroenteritis puede relacionarse con varios factores, como una disminución de la función de reserva intestinal, una falta de inmunidad específica y una disminución de los mecanismos inespecíficos de defensa del huésped, como la acidez y el moco gástricos. La enteritis vírica aumenta mucho la permeabilidad intestinal a las macromoléculas luminales, y se ha sugerido que aumenta el riesgo de alergias alimentarias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los casos típicos, la **infección por rotavirus** empieza tras un período de incubación menor de 48 horas (intervalo, 1-7 días), con fiebre leve o moderada y vómitos, seguidos por el comienzo de deposiciones acuosas frecuentes. Los tres síntomas aparecen en el 50-60% de los casos. Los vómitos y la fiebre suelen ceder en el segundo día de enfermedad, pero la diarrea continúa muchas veces durante 5-7 días. Las deposiciones no contienen sangre macroscópica ni leucocitos. Puede aparecer deshidratación y progresar con rapidez, sobre todo en los lactantes. La forma más grave suele producirse en niños de 4-36 meses. Los niños desnutridos y los que sufren enfermedades intestinales subyacentes, como el síndrome de intestino corto, son más propensos a adquirir una diarrea grave por rotavirus. Pocas veces, los niños con inmunodeficiencia experimentan una enfermedad grave y prolongada. Aunque la mayoría de los recién nacidos infectados permanecen asintomáticos, algunos brotes de enterocolitis necrosante se han asociado con la aparición de una nueva cepa de rotavirus en las unidades neonatales afectadas.

booksmedicos.org

El curso clínico de la enfermedad por **astrovirus** parece similar al de la causada por rotavirus, con la notable excepción de que tiende a ser más leve, con menos deshidratación grave. La **enteritis por adenovirus** suele causar diarrea de mayor duración, a menudo durante 10-14 días. El **virus Norwalk** tiene un período de incubación corto (12 horas), y en la enfermedad relacionada con él suelen predominar los vómitos y las náuseas. Su duración suele ser breve, con un período sintomático de 1-3 días. Las características clínicas y epidemiológicas de esta infección recuerdan mucho a la denominada intoxicación alimentaria por toxinas preformadas, como las de *Staphylococcus aureus* y *Bacillus cereus.*

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos se puede establecer un diagnóstico satisfactorio en función de las características clínicas y epidemiológicas. El análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), que ofrece una sensibilidad y especificidad mayores del 90%, permite detectar el rotavirus de grupo A, calicivirus y los adenovirus entéricos en muestras fecales. También se dispone de análisis de aglutinación con látex para los rotavirus del grupo A, pero son menos sensibles que el ELISA. Las herramientas de investigación son la microscopia electrónica de las heces, la reacción en cadena de la polimerasa de ARN para identificar los antígenos G y P, y el cultivo. El diagnóstico de gastroenteritis vírica siempre se debe cuestionar en los pacientes con fiebre alta o persistente, sangre o leucocitos en las heces, o vómitos graves persistentes o biliosos (sobre todo si no existe diarrea).

PRUEBAS DE LABORATORIO

La deshidratación isotónica con acidosis es el hallazgo más frecuente en niños con enteritis vírica grave. Las heces no muestran sangre ni leucocitos. Aunque el recuento de leucocitos puede ser moderadamente elevado como consecuencia del estrés, no se aprecia la desviación izquierda marcada característica de la enteritis bacteriana invasiva.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial comprende otras causas infecciosas de enteritis, como las bacterias y los protozoos. En ocasiones, procesos quirúrgicos como apendicitis, obstrucciones intestinales e invaginaciones pueden simular al principio una gastroenteritis vírica.

TRATAMIENTO

Los objetivos principales del tratamiento de la enteritis vírica son evitar la deshidratación y tratarla si ya se ha producido. Como objetivo secundario se debe mantener la situación nutricional del paciente (v. caps. 58 y 340).

Los fármacos antivirales no tienen ninguna función habitual en el tratamiento de la gastroenteritis vírica. Los estudios controlados no han demostrado beneficios del uso de fármacos antieméticos o antidiarreicos, y en cambio existe un riesgo significativo de efectos secundarios graves con ambos. Los antibióticos tampoco proporcionan beneficios. Se han administrado inmunoglobulinas por vía oral a pacientes con inmunodeficiencias y a personas, por lo demás normales, aquejados de gastroenteritis grave por rotavirus, pero es un tratamiento por ahora experimental. Se ha comprobado que la terapia con microorganismos probióticos, como el género *Lactobacillus,* sólo es útil en los casos leves y no en la enfermedad causante de deshidratación.

Tratamiento de soporte

La rehidratación oral se puede conseguir en la mayoría de los pacientes con deshidratación leve o moderada (v. caps. 58 y 340). La deshidratación grave requiere un tratamiento intravenoso inmediato, seguido de rehidratación oral. Las modernas soluciones de rehidratación que contienen cantidades apropiadas de sodio y glucosa favorecen la absorción óptima de líquido desde el intestino. No existen pruebas de que una fuente de carbohidratos en particular (p. ej., el arroz) o la adición de aminoácidos mejore la eficacia de esas soluciones en los niños con enteritis vírica. Otros líquidos claros, como la soda simple, el zumo de frutas y las bebidas para deportistas son inapropiados para la rehidratación de niños pequeños con pérdida fecal significativa. Se debe administrar rehidratación por vía oral (o nasogástrica) durante 6-8 horas, e iniciar la alimentación inmediatamente después. El suministro de líquido a un ritmo lento y mantenido (por lo general, de 5 ml/min) reduce los vómitos y mejora la tolerancia de la terapia oral. La solución de rehidratación se debe mantener como suplemento, para compensar la pérdida excesiva y constante de materia fecal. Los lactantes en estado de shock o los niños con vómitos incoercibles requieren inicialmente líquidos intravenosos.

Una vez conseguida la rehidratación, se ha demostrado que la reanudación de una dieta normal para la edad del paciente acelera la recuperación de la gastroenteritis vírica. La administración prolongada (durante más de 12 horas) sólo de líquidos claros o de fórmula diluida carece de beneficios clínicos y en realidad prolonga la duración de la diarrea. La lactancia materna se debe mantener incluso durante la rehidratación. Determinados lactantes se pueden beneficiar de los alimentos sin lactosa (como la fórmula de soja o la leche de vaca sin lactosa) durante varios días, aunque suele ser una medida innecesaria en la mayoría de los niños. No se ha demostrado que las dietas hipocalóricas pobres en proteínas y grasas (como la consistente en plátano, arroz, cereales, compota de manzana y tostadas) sean superiores a una dieta normal.

PRONÓSTICO

La mayoría de los fallecimientos ocurre en lactantes que no reciben atención médica apropiada y se atribuyen a la deshidratación. Los niños se pueden infectar por rotavirus todos los años durante los primeros 5 años de vida, pero las infecciones sucesivas suelen ser cada vez más leves. La primoinfección provoca una respuesta inmunitaria predominantemente específica de serotipo, mientras que la reinfección, que suele deberse a un serotipo distinto, induce una respuesta inmunitaria amplia, con anticuerpos heterotípicos dotados de reactividad cruzada. Después de la infección natural inicial, los niños adquieren una protección limitada contra la infección subsiguiente asintomática (38%) y una mayor protección frente a la diarrea leve (73%) y contra la diarrea moderada-grave (87%). Después de la segunda infección natural, la protección aumenta contra la infección posterior asintomática (62%) y la diarrea leve (75%), y es completa (100%) contra la diarrea moderada-grave. Después de la tercera infección natural la protección es aún más intensa frente a la infección posterior asintomática (74%) y casi completa contra la diarrea leve (99%).

PREVENCIÓN

Una buena higiene reduce la transmisión de la gastroenteritis vírica, pero incluso en las sociedades más higiénicas casi todos los niños se contagian como resultado de la eficacia de la infección por los virus de gastroenteritis. El lavado de manos correcto y los procedimientos de aislamiento ayudan a controlar las epidemias nosocomiales. La función de la lactancia materna para prevenir o mejorar la infección por rotavirus puede ser pequeña, dada la protección variable observada en varios estudios. Las vacunas ofrecen la mejor esperanza para controlar estas infecciones ubicuas.

Vacunas

En 1998 se autorizó una vacuna trivalente en EE.UU., que después se vinculó con un mayor riesgo de invaginación intestinal, sobre todo durante el período de 3-14 días tras la primera dosis y el período de 3-7 días después de la segunda dosis. La vacuna se retiró del mercado en 1999. Con posterioridad, dos nuevas vacunas orales vivas contra el rotavirus se han aprobado en EE.UU. después de amplias pruebas de seguridad y eficacia.

En EE.UU. se autorizó una vacuna oral viva pentavalente contra rotavirus en 2006. La vacuna contiene 5 rotavirus reordenados aislados de huéspedes humanos y bovinos. Cuatro de los rotavirus reordenados expresan 1 serotipo de la proteína externa VP7 (G1, G2, G3 o G4), y el quinto expresa la proteína P1A (genotipo P[8]) de la cepa progenitora del rotavirus humano. La vacuna pentavalente protege contra la gastroenteritis por rotavirus cuando se administra en una serie de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. La primera dosis debería administrarse entre las 6 y las 12 semanas de edad, y la totalidad de las 3 dosis debería completarse antes de las 32 semanas de edad. La vacuna proporciona una protección considerable contra la gastroenteritis por rotavirus, con una efi-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cacia primaria del 98% contra la gastroenteritis grave por rotavirus causada por los serotipos G1-G4 y del 74% contra la gastroenteritis de cualquier gravedad durante la primera temporada de rotavirus tras la vacunación. Proporciona una reducción del 96% de los ingresos debidos a gastroenteritis por rotavirus durante el primer y el segundo año tras la tercera dosis. En un estudio realizado con más de 70.000 lactantes, la vacuna pentavalente no incrementó el riesgo de invaginación intestinal, aunque en algún estudio se sugiere un aumento leve.

Otra nueva vacuna de rotavirus monovalente fue aprobada en EE.UU. y también parece ser segura y eficaz. Se trata de una vacuna monovalente de rotavirus humano vivo atenuado, que se administra en dos dosis orales a los 2 y 4 meses de edad. La vacuna tiene un 85% de eficacia contra la gastroenteritis grave y redujo las hospitalizaciones por diarrea en un 42%. A pesar de ser monovalente, resulta eficaz en la prevención de los cuatro serotipos comunes de rotavirus humano.

Los datos preliminares sobre la incidencia de rotavirus de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estadounidenses sugieren que la vacunación redujo en gran medida la carga de enfermedad en EE.UU. durante la temporada 2007-2008 de rotavirus. Dada la cobertura incompleta de la población durante este período, los resultados sugieren un grado de «inmunidad de grupo» frente a rotavirus. Los estudios realizados en países desarrollados demuestran una protección mayor del 90% contra la enfermedad por rotavirus grave, mientras que en los países en vías de desarrollo solo llega al 50-60%. Se ha descrito una enfermedad asociada a la vacuna en receptores con inmunodeficiencia combinada grave, por lo que en este grupo se contraindica su uso. También se ha visto que los virus derivados de la vacuna pueden experimentar reorganización y convertirse en más virulentos, con la aparición de diarrea en hermanos no vacunados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **266**

Virus del papiloma humano

Anna-Barbara Moscicki

Véase también el capítulo 667.

Los virus del papiloma humano (VPH) causan diversas lesiones proliferativas cutáneas y mucosas, como verrugas cutáneas vulgares, lesiones benignas y malignas del tracto anogenital, cánceres faríngeos orales y papilomas respiratorios potencialmente mortales. La mayoría de las infecciones relacionadas con VPH en niños y adolescentes son benignas.

ETIOLOGÍA

Los virus del papiloma son pequeños (55 nm) y contienen ADN. Están ampliamente diseminados en la naturaleza y pueden infectar a la mayoría de especies animales de mamíferos y no mamíferos. Las cepas son casi siempre específicas de especie. Se han identificado más de 100 tipos diferentes de VPH mediante comparación de la homología de secuencias. Los diferentes tipos suelen causar enfermedades en lugares anatómicos concretos; se han determinado más de 30 tipos en muestras tomadas del tracto genital.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones cutáneas por VPH son frecuentes, y la mayoría de las personas sufre infecciones por uno o más de sus tipos en algún momento. No existen reservorios animales para los VPH y se supone que todas las transmisiones se producen de forma interpersonal. Se dispone de pocos indicios para sugerir que también se transmite por fómites. Las verrugas vulgares (incluidas las palmares y plantares) afectan con frecuencia a niños y adolescentes; infectan las manos y los pies, que son áreas sometidas a frecuentes traumatismos leves.

Los VPH son la causa más común en EE.UU. de infección de transmisión sexual vírica. Hasta el 70% de las mujeres con relaciones sexuales adquieren el VPH por transmisión sexual y la mayoría se infecta durante los 3 primeros años de relaciones sexuales. El mayor riesgo entre los adolescentes con actividad sexual es la exposición a nuevas parejas sexuales o tener relaciones con más de una pareja, lo que subraya la facilidad de transmisión de este virus a través del contacto sexual. Se calcula que después de 11 relaciones sexuales se transmite el 100% de los tipos de VPH a la pareja sexual. Los estudios de parejas demuestran un grado alto de concordancia en la zona genital, así como entre la mano y la zona genital en la otra pareja. Se desconoce si el ADN detectado en la mano es capaz de transmitir partículas infecciosas. A diferencia de otras infecciones transmitidas sexualmente, parece que la transmisión desde las mujeres a los varones es mayor que en sentido contrario. Esto parece deberse a que los varones tienen, por lo general, infecciones transitorias o una deposición superficial. A su vez, los varones no desarrollan una respuesta inmunitaria adecuada, de modo que las reinfecciones son bastante frecuentes. La prevalencia del VPH en las mujeres disminuye con el tiempo, lo cual sugiere una protección inmunitaria, mientras que en los varones la prevalencia del VPH permanece alta en todas las edades.

Al igual que sucede con otros muchos patógenos genitales, también se produce transmisión perinatal a los recién nacidos, aunque la infección parece transitoria. La transmisión desde un cuidador al niño durante los primeros años de la infancia también se ha documentado, aunque por lo general es transitoria, al igual que la detección perinatal. Sigue sin estar claro si estas detecciones de ADN del VPH son la simple deposición del ADN del cuidador o infecciones verdaderas. La detección del ADN del VPH en niños preadolescentes es infrecuente. Se han mencionado casos de detección de ADN del VPH en adolescentes que no son sexualmente activos, pero es difícil confirmar la falta de actividad sexual en las poblaciones de adolescentes. Si se observan lesiones en niños mayores de 3 años se debe considerar la posibilidad de transmisión sexual.

En los adolescentes, el ADN del VPH se detecta sobre todo sin signos de lesiones. Parece que algunas de estas detecciones son el resultado del depósito por parte del compañero sexual y por tanto no representa una infección verdadera. En las mujeres mayores, la detección de ADN del VPH suele asociarse sobre todo a lesión. Esto se debe a que el ADN del VPH detectado en dichas mujeres refleja aquellas infecciones del VPH que se establecieron como infecciones permanentes. Ahora se sabe que la persistencia es un requisito imprescindible para el desarrollo de lesiones precancerosas significativas y de cáncer del cuello uterino. Alrededor del 15-20% de los adolescentes sexualmente activos presenta VPH detectable en algún momento, con una citología normal. En cambio, las verrugas genitales externas son mucho menos comunes y ocurren en menos del 1% de los adolescentes. La lesión clínica detectada con más frecuencia en mujeres adolescentes es la alteración cervical denominada **lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG)** (tabla 266-1), que parece producirse en el 25-30% de las adolescentes infectadas por VPH. La LIEBG es un término citológico e histológico que refleja los cambios benignos causados por una infección vírica y probablemente esté presente en la mayoría de las mujeres, si no en todas, con infección por VPH. Sin embargo, la mayoría de las mujeres presentan lesiones sumamente diminutas o sutiles que no se detectan fácilmente mediante citología. Al igual que la detección de ADN del VPH, la mayoría de las LIEBG regresan de forma espontánea en las mujeres jóvenes y no requieren intervención ni tratamiento. En menos ocasiones, los VPH pueden inducir alteraciones celulares más intensas, denominadas **lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG)** (v. cap. 553).

Aunque la LIEAG se considera una verdadera lesión precancerosa, pocas veces progresa a un cáncer invasivo. Aparece en alrededor del 0,4-3% de las mujeres sexualmente activas, mientras que la prevalencia del cáncer de cuello uterino invasivo es de 8 casos por cada 100.000 mujeres adultas. En las poblaciones verdaderamente vírgenes, incluidos los niños que no han sufrido maltrato sexual, las tasas de enfermedad clínica y de detección de VPH son muy bajas o nulas. En EE.UU. se producen alrededor de 12.000 nuevos casos y 3.700 fallecimientos anuales por cáncer de cuello uterino. En todo el mundo este cáncer es la segunda causa más frecuente de mortalidad oncológica femenina.

booksmedicos.org

Bibliografía

Armah GE, Sow SO, Breiman RF, et al: Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 376:606-614, 2010.

Bresee JS, Parashar UD, Widdowson MA, et al: Update on rotavirus vaccines, *Pediatr Infect Dis J* 24:947-952, 2005.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Addition of severe combined immunodeficiency as a contraindication for administration of rotavirus vaccine, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59(22):687-688, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity—United States, Nov 2007–May 2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:697-700, 2008.

Chandron A, Heinzen RR, Santosham M, et al: Nosocomial rotavirus infections: a systematic review, *J Pediatr* 149:441-447, 2006.

Clark B, McKendrick M: A review of viral gastroenteritis, *Curr Opin Infect Dis* 17:461-469, 2004.

Costa-Ribeiro H, Ribeiro TC, Mattos AP, et al: Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 36:112-115, 2003.

Glass RI, Parashar UD, Estes MD: Norovirus gastroenteritis, *N Engl J Med* 361: 1776-1785, 2009.

Grimwood K, Kirkwood CD: Human rotavirus vaccines: too early for the strain to tell, *Lancet* 371:1144-1145, 2008.

Guerrero ML, Noel JS, Mitchell DK, et al: A prospective study of astrovirus diarrhea of infancy in Mexico City, *Pediatr Infect Dis J* 17:723-727, 1998.

Jiang B, Gentsch JR, Glass RI: The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: an overview, *Clin Infect Dis* 34:1051-1061, 2002.

Lynch M, Shieh WJ, Tatti K, et al: The pathology of rotavirus-associated deaths, using new molecular diagnostics, *Clin Infect Dis* 37:1027-1033, 2003.

Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al: Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children, *Emerg Infect Dis* 9:565-572, 2003.

Payne DC, Edwards KM, Bowen MD, et al: Sibling transmission of vaccine-derived rotavirus (RotaTeq) associated with rotavirus gastroenteritis, *Pediatrics* 125:e438-e441, 2010.

Plotkin SA: New rotavirus vaccines, *Pediatr Infect Dis J* 25:575-576, 2006.

Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al: Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis, *N Engl J Med* 354: 11-22, 2006.

Soares-Weiser K, Goldberg E, Tamimi G, et al: Rotavirus vaccine for preventing diarrhoea, *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD002848, 2004.

Tate JE, Panozzo CA, Payne DC, et al: Decline and change in seasonality of US rotavirus activity after the introduction of rotavirus vaccine, *Pediatrics* 124: 465-471, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 266-1 Terminología para describir los resultados de la citología y la histología cervical

DIAGNÓSTICO DESCRIPTIVO DE LAS ANOMALÍAS DE LAS CÉLULAS EPITELIALES	TERMINOLOGÍA EQUIVALENTE
CÉLULAS ESCAMOSAS	
Células escamosas atípicas de significado indeterminado (CEASI)	Atipia escamosa
Células escamosas atípicas, sin excluir la LIEAG (CEA-A)	
Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG)	Displasia leve, atipia condilomatosa, cambios relacionados con VPH, atipia coilocítica, neoplasia intraepitelial cervical (CIN) 1
Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG)	Displasia moderada, CIN 2, displasia grave, CIN 3, carcinoma in situ
CÉLULAS GLANDULARES	
Células endometriales citológicamente benignas en mujeres posmenopáusicas	
Atípicas	
• Células endocervicales, NE	
• Células endometriales, NE	
• Células glandulares, NE	
• Células endocervicales, favorecen la neoplasia	
• Células glandulares favorecen la neoplasia	
Adenocarcinoma endocervical in situ	
Adenocarcinoma	
• Endocervical	
• Endometrial	
• Extrauterino	
• NE	

NE, no especificado

Algunos lactantes pueden adquirir el VPH durante el paso a través del canal del parto infectado, lo que produce **papilomatosis laríngea juvenil** recidivante (también denominada *papilomatosis respiratoria*). También se han descrito casos después del parto por cesárea. Se desconoce cuál es el período de incubación máximo para la aparición de lesiones clínicas apreciables (verrugas genitales o papilomas laríngeos) después de la infección perinatal, pero parece ser de 3-6 meses (v. cap. 390.2). Las infecciones pueden aparecer también al realizar la higiene de uno de los progenitores infectados.

Las verrugas genitales que surgen en la infancia tardía pueden deberse a malos tratos sexuales, con transmisión del VPH durante el contacto forzado. Las verrugas genitales pueden representar una infección de transmisión sexual incluso en algunos niños muy pequeños. Su presencia hace sospechar esa posibilidad. Por tanto, dichos niños requieren una evaluación completa para detectar posibles abusos (v. cap. 40.1), incluida la presencia de otras infecciones de transmisión sexual (v. cap. 120). La presencia de verrugas genitales en un niño no confirma un maltrato sexual, ya que las que son transmitidas de forma perinatal pueden no detectarse hasta que el niño sea mayor. La tipificación de los tipos genitales de VPH específicos en los niños carece de utilidad diagnóstica o para confirmar la situación de maltrato sexual, pues los mismos tipos aparecen tanto en la transmisión perinatal como en el maltrato.

PATOGENIA

Se cree que la infección inicial del cuello uterino por VPH comienza con la invasión vírica de las células basales del epitelio, potenciada por la alteración de éste a causa de traumatismos o inflamación. Se cree que el virus permanece relativamente latente al principio, ya que su presencia no se acompaña de ningún indicio de enfermedad clínica. El ciclo vital del VPH depende del programa de diferenciación de los queratinocitos. El patrón de transcripción del VPH varía a través de la capa epitelial, así como a través de las diferentes fases de la enfermedad (es decir, LIEBG, LIEAG, cáncer invasivo). La comprensión de dicha transcripción aumenta el conocimiento de la capacidad del VPH para comportarse como un oncovirus. Las proteínas de la región precoz (E6 y E7) actúan como factores transactivadores que regulan la transformación celular. Las interacciones complejas entre las proteínas transcritas E6 y E7 y las proteínas del huésped alteran los procesos normales que regulan la síntesis de ADN celular. Las perturbaciones causadas por E6 y E7 se producen sobre todo a través de la alteración de las anti-oncoproteínas p53 y la proteína del retinoblastoma (Rb), respectivamente, lo que contribuye al desarrollo de cánceres anogenitales. La alteración de estas proteínas produce una proliferación celular continuada, incluso bajo las circunstancias de lesión del ADN, lo que da lugar a una proliferación de células basales, anomalías cromosómicas y aneuploidía, que son los rasgos característicos del desarrollo de la LIE.

Se encuentran indicios de infección vírica productiva en lesiones benignas, como las verrugas genitales externas y la LIEBG, con expresión abundante de proteínas de la cápside vírica en los queratinocitos superficiales. La aparición del coilocito asociado con el VPH se debe a la expresión de la E4, una proteína estructural que causa colapso del citoesqueleto. La expresión de bajo grado de proteínas E6 y E7 conduce a la proliferación celular observada en la capa de células basales de la LIEBG. Las LIEAG son una manifestación de la replicación vírica activa y de la expresión de proteínas. Sin embargo, conforme las lesiones avanzan de grado (LIEHG) predomina la expresión de los productos relevantes en el proceso de la transformación celular, como E6 y E7, más que la de las proteínas estructurales L1 y L2, con el resultado de las anomalías cromosómicas y la aneuploidía características de las lesiones de mayor grado. Aún no se han verificado los acontecimientos cruciales que conducen al cáncer, aunque parece que hay varios acontecimientos cruciales, como la integración viral en el cromosoma huésped y la activación de la telomerasa para alargar los cromosomas y evitar la senectud celular fisiológica. Se han documentado más de 150 tipos de VPH que se clasifican en función de su homología del ADN en 5 géneros, de modo que cada tipo tiene unas características de ciclo vital y de enfermedad distintas. El grupo predominante son los VPH α, que se asocian a infecciones y cánceres cutáneos y mucosas anogenitales. Los tipos β, γ, μ y ν causan predominantemente lesiones cutáneas benignas, pero pueden ser difíciles de tratar en los individuos con inmunodepresión grave. Los tipos β suelen detectarse sobre todo en la piel, sin lesiones aparentes, pero se asocian al desarrollo de cánceres cutáneos en aquellos con epidermodisplasia verruciforme u otros tipos de inmunodeficiencias. Las lesiones genitales causadas por VPH α se pueden agrupar a grandes rasgos en las de potencial de malignidad bajo o nulo (es decir, riesgo bajo) y las de mayor potencial maligno (es decir, riesgo alto). Los tipos de **VPH de bajo riesgo** (tipos 6 y 11) se encuentran sobre todo en las verrugas genitales y se detectan pocas veces o nunca en las lesiones malignas. Los **tipos de VPH alto riesgo se asocian a cánceres anogenitales, y sobre todo al cáncer cervical. Parece que los VPH 16 y 18 son más oncogénicos que otros tipos de VOH, ya que son responsables del 70% de los casos de cáncer cervical, mientras que los otros 13 tipos**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y 73) **contribuyen a menos del 1-9%.** El VPH 16 parece ser incluso más importante en los cánceres anales y orofaríngeos asociados al VPH, suponiendo cerca del 90% de estos cánceres. El VPH 16 también se encuentra habitualmente en mujeres sin lesiones o en aquellos con LIEAG, lo que hace que su conexión con el cáncer sea confusa. Las verrugas genitales y las LIS suelen asociarse a la detección de varios tipos de VPH, incluida una combinación de tipos de bajo y de alto riesgo. Datos recientes demuestran la probabilidad de que surjan lesiones aisladas a partir de un solo tipo de VPH. La detección de varios tipos de VPH refleja la presencia de lesiones cervicales y anales coexistentes. Casi todos (95%) los casos de detección de ADN de VPH de alto y de bajo riesgo, con o sin LIS detectable, se resolverán espontáneamente en 1-3 años. Aunque el VPH 16 tiene un ritmo de regresión más lento que alguno de los otros tipos de alto riesgo, la mayoría de los incidentes con detección de VPH 16 también se resolverá. Los datos sugieren que la eliminación de un tipo de VPH se debe fundamentalmente a la protección inmunitaria natural contra la reinfección por ese mismo tipo. No es frecuente que vuelva a detectarse el mismo tipo de virus y, cuando sucede, suele asociarse a un antecedente de compañero sexual nuevo, lo que sugiere que no se trata de infecciones reactivadas, sino de exposiciones nuevas. Estas detecciones repetidas rara vez dan lugar a una enfermedad de alto grado. Las infecciones persistentes por tipos de alto grado se asocian a un riesgo mayor de desarrollar LIEAG y cáncer invasivo. La progresión de la LIEAG a un cáncer invasivo sigue siendo infrecuente, y sólo el 5-15% progresa. Aproximadamente el 50% de los LIEAG asociados al VPH 16 y el 80% de los LIEAG no secundarios al VPH 16 regresarán espontáneamente en las mujeres jóvenes. En general, las verrugas genitales y vulgares también se resolverán sin tratamiento, aunque pueden tardar años en hacerlo. Las verrugas genitales también pueden convertirse en malignas en procesos sumamente infrecuentes.

La mayoría de los lactantes con verrugas genitales reconocidas están infectados por tipos de bajo riesgo. En cambio, los niños con antecedentes de maltrato sexual tienen un cuadro más similar al de las verrugas genitales de los adultos, con mezcla de tipos de riesgo alto y bajo. Se han descrito pocos casos de neoplasias malignas genitales relacionadas con VPH en niños preadolescentes y adolescentes. Por otra parte, las LIEAG aparecen en adolescentes sexualmente activos. También preocupa que el comienzo de las relaciones sexuales a una edad más temprana contribuya al aumento del cáncer de cuello uterino invasivo observado en las mujeres menores de 50 años en EE.UU., y sobre todo de adenocarcinomas cervicales. Las infecciones persistentes por VPH se consideran necesarias, pero no suficientes, para el desarrollo de cánceres invasivos. Otros factores de riesgo asociados para los que hay una evidencia relativamente firme son el tabaquismo, el uso prolongado de anticonceptivos orales, la infección por *Chlamydia trachomatis* y por virus herpes simple, así como un mayor número de hijos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos de la infección por VPH dependen del sitio de la infección epitelial.

Lesiones cutáneas

Las lesiones típicas de la piel inducidas por VPH son proliferativas, papulares e hiperqueratósicas. Las verrugas vulgares son lesiones elevadas circinadas, con una superficie queratinizada (fig. 266-1), mientras que las plantares y palmares son casi planas. Las verrugas múltiples son frecuentes y pueden crear un patrón de mosaico. Las planas aparecen como pápulas pequeñas, de entre 1 y 5 mm, planas y del color de la piel normal.

Verrugas genitales

Se pueden encontrar en todo el periné, alrededor del ano, la vagina y la uretra, así como en las áreas cervical, intravaginal e intraanal (fig. 266-2). Las verrugas intraanales predominan en pacientes que han realizado coito anal receptivo, en contraste con las verrugas perianales, que pueden aparecer en varones y mujeres sin antecedentes de coito anal. Aunque es infrecuente, las lesiones causadas por los genotipos genitales también se pueden encontrar en otras superficies mucosas, como las conjuntivas, la lengua, las encías y la nariz. Pueden ser lesiones únicas o múltiples y hallarse con frecuencia en múltiples sitios anatómicos, incluido el cuello uterino. Las verrugas genitales externas pueden ser planas, cupuliformes, queratósicas, pediculadas y en forma de coliflor; pueden aparecer aisladas, en grupo o como placas. En el epitelio mucoso las lesiones son más blandas. Según su tamaño y localización anatómica pueden ser pruriginosas y dolorosas, causar quemazón con la micción, ser friables y sangrar o sobreinfectarse. Los adolescentes se pueden sentir muy afectados por el desarrollo de lesiones genitales. Entre otros trastornos menos habituales causados por los VPH en el área de los genitales externos se encuentran la enfermedad de Bowen, la papulosis bowenoide, los carcinomas epidermoides, los tumores de Buschke-Löwenstein y las neoplasias intraepiteliales vulvares (VIN).

Figura 266-1 Verrugas vulgares en la mano izquierda y la pared del tórax. (*De Meneghini CL, Bonifaz E:* An atlas of pediatric dermatology, *Chicago, 1986, Year Book Medical Publishers, pág. 45.*)

Figura 266-2 Verrugas vulgares en la mano de una madre y condilomas acuminados perianales en su hijo. (*De Meneghini CL, Bonifaz E:* An atlas of pediatric dermatology, *Chicago, 1986, Year Book Medical Publishers, pág. 44.*)

Lesiones intraepiteliales escamosas y cánceres

Las lesiones intraepiteliales escamosas detectadas por citología suelen ser inapreciables a simple vista y requieren ampliación colposcópica y aplicación de ácido acético. Con esta técnica aparecen blancas y muestran signos de neovascularización. Pueden originarse en el cuello uterino, la

booksmedicos.org

vagina, la vulva, el pene y dentro del ano. Los cánceres invasivos tienden a ser más exofíticos, con vascularización aberrante. Estas lesiones no suelen encontrarse en personas sexualmente inactivas.

Papilomatosis laríngea

El promedio de edad de comienzo de la papilomatosis laríngea recidivante es de 3 años. Los niños presentan ronquera, llanto alterado y, a veces, estridor. El crecimiento rápido de los papilomas respiratorios puede ocluir la vía respiratoria superior y causar compromiso respiratorio. Las lesiones pueden recidivar en cuestión de semanas después de su eliminación y requerir cirugía frecuente, pero no se malignizan a menos que se traten con radioterapia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las verrugas genitales externas y de las verrugas vulgares se puede establecer de modo fiable por inspección visual de una lesión por parte de un observador experto, y no requiere pruebas adicionales para su confirmación. Se debe considerar la realización de una biopsia si el diagnóstico es dudoso, las lesiones no responden al tratamiento o empeoran durante éste.

El cribado del cáncer de cuello uterino se inicia con el estudio citológico mediante frotis cervical de Papanicolaou (Pap) o citología de fluidos. Las directrices del cribado, que fueron actualizadas en 2012 por la American Cancer Society y la Preventive Services Task Force estadounidense, recomiendan iniciar el cribado a los 21 años. Si se realiza antes, es más probable que dé lugar a derivaciones innecesarias para realizar colposcopia, porque es posible que la mayoría de las lesiones de este grupo, ya sean LIEBG o de alto grado, regresen. En las normas se recomienda realizar el cribado mediante citología cada 3 años. A la edad de 30 años, el cribado puede consistir también en una prueba simultánea para el ADN del VPH. No se recomienda realizar esta prueba antes, ya que las infecciones por VPH son extremadamente frecuentes en las mujeres jóvenes, de modo que el valor pronóstico en este grupo de edad es sumamente bajo. La terminología recomendada para evaluación citológica se basa en el sistema de Bethesda (v. tabla 266-1). Muchos médicos siguen prefiriendo la terminología de la Organización Mundial de la Salud basada en la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) de grados 1, 2 y 3 (v. tabla 266-1). Aunque el propósito del cribado es identificar lesiones CIN 3+, la mayoría de estas lesiones se observan en mujeres remitidas por la presencia de **células escamosas atípicas de significado indeterminado (CEASI)** o LIEBG en la citología. Por otro lado, existen pocos casos de CIN 3 o cáncer en mujeres menores de 24 años. En las mujeres de 21-24 años, las CEASI y las LIEBG se tratan de la misma manera. La recomendación actual para las mujeres jóvenes con CEASI o LIEBG es repetir la citología cada 12 meses hasta completar 24 meses. En caso de CEASI o LIEBG persistente a los 2 años o 24 meses de seguimiento se recomienda realizar colposcopia. Las mujeres de 21-24 años con LIEAG en cualquier visita deben remitirse para colposcopia y biopsia. En mujeres adultas la LIEAG se puede tratar sin confirmación histológica. Sin embargo, esta estrategia debe evitarse en las de 21-24 años, porque la LIEAG suele diagnosticarse de forma errónea en este grupo o se resolverá de manera espontánea.

En las mujeres mayores de 21 años se pueden utilizar análisis para VPH de alto riesgo, con el fin de detectar las CEASI. Esta última recomendación se basa en la observación de que las mujeres adultas con CEASI y resultado positivo para VPH de alto riesgo tienen más probabilidades de tener CIN 2/3 que aquéllas con un resultado negativo. Sin embargo, en mujeres con CEASI y una prueba positiva para el VPH para los tipos de alto riesgo se recomienda repetir la citología. En mujeres de 21-24 años remitidas para colposcopia y sin lesión o LIEBG confirmada mediante biopsia o citología de LIEBG o CEASI, se recomienda repetir la citología cada 12 meses. Si la CEASI o la LIEBG persiste durante más de 2 años o si hay datos de LIEAG en cualquier momento se recomienda remitir a la paciente para colposcopia. En las mujeres con LIEBG confirmada mediante biopsia después de un CEASI o una LIEAG, se recomienda observar con citología y colposcopia a intervalos de 6 meses hasta que transcurran 2 años. En el caso de CEASI o LIEAG persistente a los 2 años o con progresión en cualquier momento se recomienda instaurar tratamiento. En cualquier mujer con LIEAG confirmada mediante histología se realizará colposcopia y citología de seguimiento a intervalos de 6 meses de acuerdo con la paciente. Si la LIEAG sigue persistiendo a los 2 años de seguimiento, se recomienda el tratamiento. Cuando se especifica un CIN 3 debe tratarse. Estas directrices y actualizaciones se pueden consultar en www.asccp.org.

Cada vez están más generalizadas una serie de pruebas muy sensibles para detectar la presencia de ADN, ARN y proteínas del VPH, aunque no se requieren para el diagnóstico de las verrugas genitales externas o de los trastornos relacionados. No hay indicación para utilizar pruebas de ADN del VPH en mujeres menores de 21 años ni en niños. No se recomiendan las pruebas de ADN del VPH en mujeres de 21-24 años, pero es aceptable para el cribado de CEASI.

El diagnóstico de la papilomatosis laríngea juvenil (PLJ) se establece mediante el examen de la laringe.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se deben tener en cuenta varios trastornos en el diagnóstico diferencial de las verrugas genitales, como el condiloma plano, la queratosis seborreica, los nevos displásicos y benignos, el molusco contagioso, las pápulas perladas del pene y las neoplasias, la enfermedad de Bowen, la papulosis bowenoide, los tumores de Buschke-Löwenstein y las neoplasias intraepiteliales vulvares.

El condiloma plano se debe a sífilis secundaria y se puede diagnosticar mediante microscopia de campo oscuro y pruebas serológicas estándar para sífilis. Las queratosis seborreicas son lesiones hiperpigmentadas localizadas comunes, que pocas veces se asocian con malignidad. El molusco contagioso está causado por un poxvirus, es muy infeccioso y, a menudo, umbilicado. Las pápulas perladas del pene se forman en la corona del glande y son variantes normales que no requieren tratamiento.

TRATAMIENTO

La mayoría de las verrugas vulgares (plantares, palmares, cutáneas) acaban por resolverse de modo espontáneo (v. cap. 667). Las lesiones sintomáticas se deben eliminar, lo que puede conseguirse con una amplia variedad de terapias autoaplicadas, como los preparados de ácido salicílico, o aplicadas por el médico (crioterapia, tratamiento con láser y electrocirugía). Las verrugas genitales de los niños y los adolescentes son benignas y suelen remitir, pero sólo después de un largo período. Se recomienda tratar las lesiones genitales si el paciente o los progenitores lo solicitan. Al igual que en las verrugas vulgares, el tratamiento se clasifica en autoaplicado o aplicado por un profesional. Ningún tratamiento ha demostrado más eficacia que los demás. Los regímenes terapéuticos recomendados para que se los aplique el paciente en el caso de las verrugas genitales externas son podofilox tópico, imiquimod y sinecatequinas. La solución de podofilox al 0,5% (con una torunda de algodón) o en gel (con el dedo) se aplica sobre las verrugas visibles dos veces al día durante 3 días, seguidos de 4 días sin tratamiento, y este ciclo se repite cuatro veces. La crema de imiquinod al 5% se aplica a la hora de acostarse, 3 veces por semana, a días alternos durante un total de 16 semanas; la zona tratada debe lavarse con agua y jabón neutro 6-10 horas después del tratamiento. Las sinecatequinas (pomada al 15%) son un producto tópico obtenido a partir del extracto de té verde para tratar las verrugas genitales externas y que puede usarse 3 veces al día durante un total de 16 semanas. Las terapias aplicadas por un profesional pueden ser tratamientos quirúrgicos (electrocirugía, escisión quirúrgica y cirugía con láser) o realizados en la consulta (crioterapia con nitrógeno líquido o criosonda, resina de podofilina al 10-25% y ácido bi o tricloroacético). El tratamiento en consulta se suele realizar una vez por semana durante 3-6 semanas. Las resinas de podofilina han perdido popularidad en favor de otros métodos por la variabilidad de los preparados. El interferón intralesional no es más eficaz que otras terapias y se asocia con efectos adversos significativos. Es una forma de tratamiento reservada para los casos recalcitrantes.

Muchas terapias son dolorosas, y los niños no deben recibir tratamientos genitales dolorosos a menos que se aplique una analgesia adecuada. Tampoco se puede esperar que los progenitores ni los pacientes se autoapliquen terapias dolorosas. Ninguno de los tratamientos aplicados por el paciente están aprobados para su uso en el embarazo, y la resina de podofilina está contraindicada en dicho período. Todos los tratamientos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

no quirúrgicos están contraindicados cuando hay antecedentes de hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

Si se sospecha o se conoce que la exposición al VPH se debe a malos tratos sexuales, el clínico debe comprobar y mantener la seguridad del niño.

Cuando está indicado, el tratamiento más frecuente para la CIN 2/3 es ablativo, con crioterapia, láser o exéresis electroquirúrgica con asa de diatermia. Una vez que la histología confirma una CIN 1, una LIEBG se puede seguir sin tratamiento de forma indefinida. La decisión de tratar una CIN 1 que persista será consensuada por el médico y la paciente. Los riesgos derivados del tratamiento, incluido un parto prematuro en una paciente embarazada, deben comentarse antes de tomar cualquier decisión. No se recomienda el tratamiento durante la gestación a menos que haya un cáncer invasivo.

La PLJ suele tratarse mediante la extirpación quirúrgica de las lesiones, aunque también se usan láser y microdesbridadores.

COMPLICACIONES

La presencia de lesiones por VPH en el área genital puede causar una vergüenza profunda en el niño o los progenitores. Las complicaciones del tratamiento son poco comunes; a veces se produce dolor crónico (vulvodinia) o hipoestesia en el sitio del tratamiento. Las lesiones pueden curar con hipo o hiperpigmentación, y menos a menudo con cicatrices deprimidas o hipertróficas. El tratamiento quirúrgico puede provocar infección y cicatrización. La prematuridad y el bajo peso al nacer en embarazos posteriores son complicaciones de las cirugías ablativas por CIN.

Se estima que el 5-15% de las lesiones CIN 3 no tratadas progresará a cáncer de cuello uterino. La detección precoz y el tratamiento de estas lesiones suelen impedir el desarrollo de la mayoría de los casos de cáncer. A pesar del cribado, el cáncer de cuello uterino puede desarrollarse rápidamente en algunas adolescentes y mujeres jóvenes. Se desconoce la razón por la que ocurre esto, pero es probable que existan defectos genéticos subyacentes en el huésped. Los papilomas laríngeos juveniles pocas veces se malignizan, a menos que hayan sido tratados con radioterapia. Los condilomas vulvares rara vez muestran transformación cancerosa. Otros cánceres asociados al VPH como los de vagina, vulva, ano, pene y cavidad oral son mucho más raros que los tumores cervicales, por lo que en la actualidad el cribado no está recomendado para ellos. Sin embargo, los cánceres anal, vaginal y vulvar son más frecuentes en las mujeres con cáncer cervical, y por tanto se recomienda realizar el cribado de las mujeres con cáncer de cuello uterino para dichos tumores mediante inspección visual, digital o ambas.

PRONÓSTICO

Con todas las formas de tratamiento es frecuente la recidiva de las verrugas genitales y alrededor de la mitad de los niños y adolescentes necesita un segundo o un tercer tratamiento. La recidiva también es evidente en la papilomatosis laríngea juvenil. Los pacientes y los progenitores deben ser informados de tal posibilidad. El tratamiento combinado de las verrugas genitales (imiquimod y podofilox) no mejora la respuesta y puede aumentar las complicaciones. El pronóstico de la enfermedad del cuello uterino es mejor, con tasas de curación del 85-90% después de un solo tratamiento mediante escisión electroquirúrgica con asa de diatermia. La crioterapia ofrece una tasa de curación ligeramente menor. La enfermedad recalcitrante debe motivar una evaluación y es frecuente en personas inmunodeprimidas, sobre todo en los varones y mujeres infectados por el VIH.

PREVENCIÓN

El único medio de prevenir la infección por VPH es evitar el contacto directo con las lesiones. El preservativo puede reducir el riesgo de transmisión de VPH, aparte de otras infecciones de transmisión sexual que son factores de riesgo para el desarrollo de LIE. Además, el preservativo parece acelerar la regresión de las LIEBG en mujeres. No fumar es una medida esencial en la prevención del cáncer de cuello uterino. El uso prolongado de anticonceptivos orales y el número de hijos han demostrado ser factores de riesgo de cáncer de cuello uterino. Sin embargo, no se han identificado los mecanismos asociados a estos factores, por lo que no se recomienda cambiar los consejos al respecto.

Las vacunas contra el VPH son eficaces contra la persistencia y el desarrollo de enfermedad, en ambos casos con especificidad de tipo, incluida la del cuello uterino, la vagina, la vulva y el ano. En 2006 se autorizó en EE.UU. una vacuna tetravalente contra el VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) y posteriormente, en 2009, se añadió una forma bivalente (tipos 16 y 18). Recientemente se ha aprobado una vacuna monovalente (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). La eficacia de estas vacunas está mediada por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Datos de trabajos suecos y australianos demuestran una disminución en sus tasas nacionales de verrugas genitales en los 4 años que llevan implantados estos programas de vacunación. En Estados Unidos se recomienda la vacunación sistemática de todas las mujeres a los 11-12 años de edad y se administra por vía intramuscular en la región deltoidea en una serie de 3 dosis a los 0, 1, 2 y 6 meses. Es esencial que la vacunación se realice en la infancia antes de que comience la actividad sexual, puesto que la tasa de adquisición del virus es elevada poco después del inicio de dicha actividad. La vacuna puede administrarse en niñas de tan sólo 9 años y se recomienda la revacunación a los 13-26 años de edad. Las personas que ya están infectadas con 1 o más tipos de VPH relacionados con la vacuna antes de la vacunación están protegidas de la enfermedad clínica causada por el resto de los tipos de virus vacunales. No obstante, las vacunas no son terapéuticas. La vacuna tetravalente está autorizada para administrarse en una serie de 3 dosis a varones desde los 9 a los 26 años para reducir la probabilidad de adquirir verrugas genitales y el desarrollo posterior de displasia y cáncer anales. Se ha demostrado que 2 dosis de vacunas alcanzan valores de inmunogenicidad similares que 3 dosis. Se ha aprobado una vacuna que cubrirá a 9 VPH de alto riesgo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **267**

Infecciones por arbovirus en Norteamérica

Scott B. Halstead

Las infecciones debidas a virus transmitidos por artrópodos en Norteamérica son un grupo de infecciones transmitidas por mosquitos de varios taxones que causan infecciones neurológicas o exantemas virales agudos. Los neurovirus se transmiten durante los meses cálidos en la mayor parte de EE.UU. y en una amplia región del sur de Canadá.

ETIOLOGÍA

Las causas principales de infecciones (con o sin encefalitis) transmitidas por artrópodos en Norteamérica comprenden la encefalitis del Nilo Occidental (ENOC), la encefalitis de San Luis (ESL), el Powassan (POW), el grupo de virus relacionados con la encefalitis de California (EC) y, con menos frecuencia, la encefalitis equina occidental (EEOC), la encefalitis equina oriental (EEOR) y la fiebre por garrapatas de Colorado. El virus chikungunya es un patógeno emergente en el hemisferio Occidental, incluido Estados Unidos. Los patógenos etiológicos pertenecen a diferentes taxones víricos: alfavirus de la familia Togaviridae (EEOR y EEOC), Flaviviridae (ENOC, ESL, POW), complejo California de la familia Bunyaviridae (EC) y Reoviridae (fiebre por garrapatas de Colorado). Los alfavirus son virus ARN de sentido positivo, de 69 nm de diámetro y con envoltura, que evolucionaron desde un antecesor común similar al virus de la encefalitis equina de Venezuela, en el hemisferio Occidental. Los flavivirus son virus ARN de sentido positivo, de 40-50 nm de diámetro y con envoltura, que también evolucionaron desde un antepasado común. Se transmiten por mosquitos (ENO, ESL) y por garrapatas (POW), se distribuyen por todo el mundo y causan muchas enfermedades virales humanas significativas. El serogrupo California, uno de los 16 grupos de bunyavirus, son virus con envoltura, de 75-115 nm, con un genoma ARN de sentido negativo que tiene tres segmentos. Los reovirus son virus de ARN bicatenario de 60-80 nm.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bruggink SC, de Koning MN, Gussekloo J, et al: Cutaneous wart-associated HPV types: prevalence and relation with patient characteristics, *J Clin Virol* 55(3): 250-255, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:630-631, 2010.

Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al: The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, *J Low Genit Tract Dis* 16(3): 205-242, 2012.

Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al: Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial, *JAMA* 309(17):1793-1802, 2013.

Doorbar J, Quint W, Banks L, et al: The biology and life-cycle of human papillomaviruses, *Vaccine* 30(Suppl 5):F55-F70, 2012.

Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, et al: Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis, *Vaccine* 30(Suppl 5):F34-F54, 2012.

Leval A, Herweijer E, Ploner A, et al: Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study, *J Natl Cancer Inst* 105(7):469-474, 2013.

Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al: 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors, *Obstet Gynecol* 121(4):829-846, 2013.

Maturo SC, Hartnick CJ: Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis, *Adv Otorhinolaryngol* 73:105-108, 2012.

Moscicki AB, Ma Y, Farhat S, et al: Redetection of cervical HPV16 in women with a previous history of HPV16, *J Infect Dis* 208(3):403-412, 2013.

Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, et al: Rate of and risks for regression of CIN-2 in adolescents and young women, *Obstet Gynecol* 116(6):1373-1380, 2010.

Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al: Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers, *Vaccine* 30(Suppl 5):F24-F33, 2012.

Moyer VA, U.S Preventive Services Task Force: Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement, *Ann Intern Med* 156(12):880-891, W312, 2012.

Quint W, Jenkins D, Molijn A, et al: One virus, one lesion—individual components of CIN lesions contain a specific HPV type, *J Pathol* 227(1):62-71, 2012.

Saslow D, Solomon D, Lawson HW: ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer, *CA Cancer J Clin* 62(3):147-172, 2012.

Unger ER, Fajman NN, Maloney EM, et al: Anogenital human papillomavirus in sexually abused and nonabused children: a multicenter study, *Pediatrics* 128(3):e658-e665, 2011.

Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, et al: Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix, *Obstet Gynecol* 120(6):1465-1471, 2012.

Widdice L, Ma Y, Jonte J, et al: Concordance and transmission of human papillomavirus within heterosexual couples observed over short intervals, *J Infect Dis* 207(8):1286-1294, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

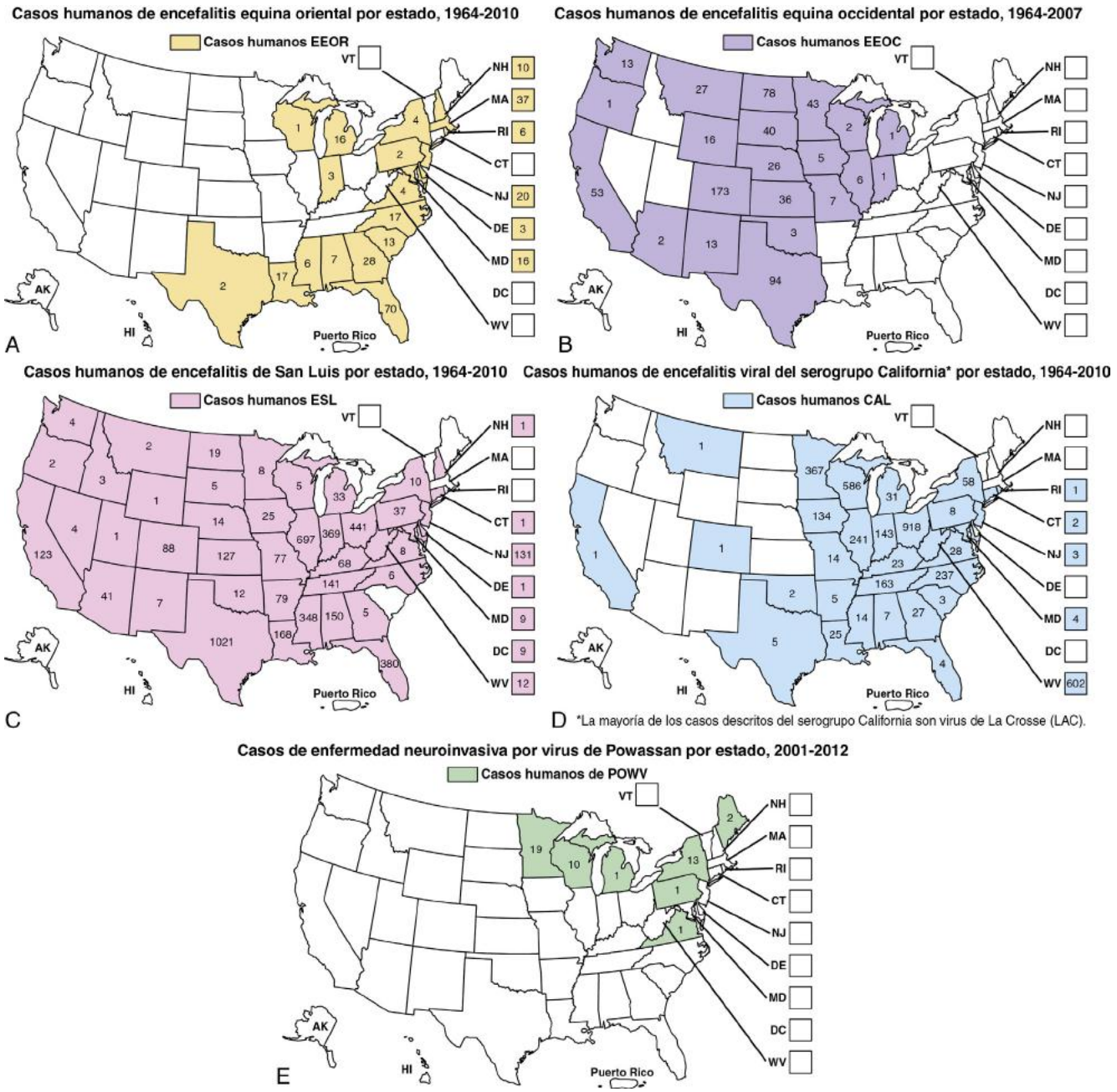

Figura 267-1 Distribución e incidencia de casos notificados de encefalitis equina oriental (A), encefalitis equina occidental (B), encefalitis de San Luis (C) encefalitis del serogrupo California (D) y encefalitis de Powassan (E) registrados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 1964-2010. *(De la Division of Vector-Borne Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/arbocase/htm).*

EPIDEMIOLOGÍA

Encefalitis equina oriental

En EE.UU. la EEOR es una enfermedad de incidencia muy baja, con una mediana de ocho casos anuales en los estados del Atlántico y del Golfo en el período 1964-2007 (fig. 267-1). La transmisión se suele producir en áreas endémicas focales de la costa de Massachusetts, los seis condados del sur de Nueva Jersey y el noreste de Florida. En Norteamérica el virus se mantiene en pantanos de agua dulce, en un ciclo zoonótico con la implicación de la especie *Culiseta melanura* y de aves. Varias especies de mosquitos se alimentan con sangre virémica de las aves y transmiten el virus a los caballos y a los seres humanos. La actividad del virus varía mucho de año en año, en respuesta a factores ecológicos todavía desconocidos. La mayoría de las infecciones son silentes en las aves, aunque en los faisanes suelen conducir a la muerte, y las epizootias de esas especies se usan como centinelas de los períodos de mayor actividad vírica. Se han descrito casos en las islas caribeñas. La proporción entre caso e infección es más baja en los niños (1:8) y algo mayor en los adultos (1:29).

Encefalitis equina occidental

Las infecciones ocurren sobre todo en EE.UU. y Canadá al oeste del río Mississippi (v. fig. 267-1), en especial en áreas rurales, donde el agua embalsada, los regadíos y las tierras inundadas de forma natural proporcionan lugares de cría para la especie *Culex tarsalis*. El virus se transmite mediante un ciclo en el que participan mosquitos, aves y otros huéspedes vertebrados. Los seres humanos y los caballos son susceptibles a la encefalitis. La proporción entre caso e infección varía con la edad; se ha estimado en 1:58 para los niños menores de 4 años y en 1:1.150 para los adultos. Las infecciones son más graves en los extremos de la vida; un 33%

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de los casos ocurre en niños menores de 1 año. Se han descrito epidemias humanas recurrentes en Yakima Valley (estado de Washington) y en Central Valley (California). El mayor brote registrado, con 3.400 casos, se extendió por Minnesota, Dakota del Norte y del Sur, Nebraska y Montana en EE.UU., y Alberta, Manitoba y Saskatchewan en Canadá. Las epizootias en los caballos preceden en un plazo de varias semanas a las epidemias humanas. Durante los últimos 20 años sólo se han declarado 3 casos de EEOC, posiblemente gracias al éxito de la lucha contra los mosquitos.

Encefalitis de San Luis

Se han notificado casos en casi todos los estados estadounidenses. Las tasas de ataque más altas se dan en los estados del Golfo y en los centrales (v. fig. 267-1). Las epidemias suelen ocurrir en las áreas urbanas y suburbanas. En la más grande, que sucedió en 1975, se vieron afectados 1.800 habitantes de Houston, Chicago, Memphis y Denver. Es frecuente que los casos se agrupen en zonas con terrenos inundados o aguas residuales, que promueven la reproducción de los mosquitos. Los vectores principales son las especies *Culex pipiens* y *Culex quinquefasciatus* en los estados centrales del Golfo, *Culex nigripalpus* en Florida y *Culex tarsalis* en California. El virus de la ESL se mantiene en la naturaleza por un ciclo ave-mosquito. La amplificación vírica aparece en especies de aves que abundan en zonas residenciales (p. ej., gorriones, arrendajo azul y palomas). El virus se transmite a finales del verano y comienzos del otoño. La proporción entre casos e infecciones puede llegar a 1:300. Las tasas de ataque específicas por edad son más bajas en los niños y más altas en personas mayores de 60 años. Los brotes pequeños más recientes fueron en Florida en 1990 y Luisiana en 2001. Durante los últimos 15 años se ha producido un promedio de 18 casos por año.

Encefalitis del Nilo Occidental

El virus de la ENOC se ha implicado en la etiología de casos humanos estivales esporádicos de encefalitis y meningitis en Israel, India, Pakistán, Rumanía, Rusia y EE.UU. Todos los virus de la ENOC americanos son similares desde el punto de vista genético y se relacionan con un virus aislado en un ganso en Israel en 1998. El virus se importó a EE.UU. en 1999 y actualmente sobrevive en un ciclo enzoótico amplio a lo largo de todo el país. Todos los estados del territorio continental estadounidense más 9 provincias de Canadá han notificado infección por este virus en mosquitos, aves, mamíferos o seres humanos, sobre todo en los meses de verano y otoño (fig. 267-2). Hasta finales de 2012 se habían notificado 35.941 casos, de los que un 40-50% eran neuroinvasivos, con 1.439 fallecimientos. El ciclo de transmisión del virus es parecido al del virus de la encefalitis japonesa, con epizootas grandes y casos en seres humanos cada 5-10 años. El virus del Nilo Occidental ha aparecido en hemoderivados a través de donantes de sangre virémicos asintomáticos. Los bancos de sangre realizan en la actualidad pruebas de cribado del ARN del virus. En 2012 se identificaron 597 donantes de sangre potencialmente virémicos y se rechazó su donación (fig. 267-2). También se han descrito casos de transmisión en el ser humano a través de la placenta, la leche materna y el trasplante de órganos. En su área de distribución el virus se mantiene en la naturaleza mediante transmisión entre mosquitos del género *Culex* y varias especies de aves. En EE.UU. las infecciones humanas se adquieren en gran parte de *Culex pipiens*. Los caballos son los vertebrados, aparte de las aves, con más probabilidad de enfermar a causa de esta infección. Durante la temporada de transmisión de 2002 se notificaron 14.000 casos equinos, con una mortalidad del 30%. La enfermedad afecta en mayor medida a personas mayores de 50 años.

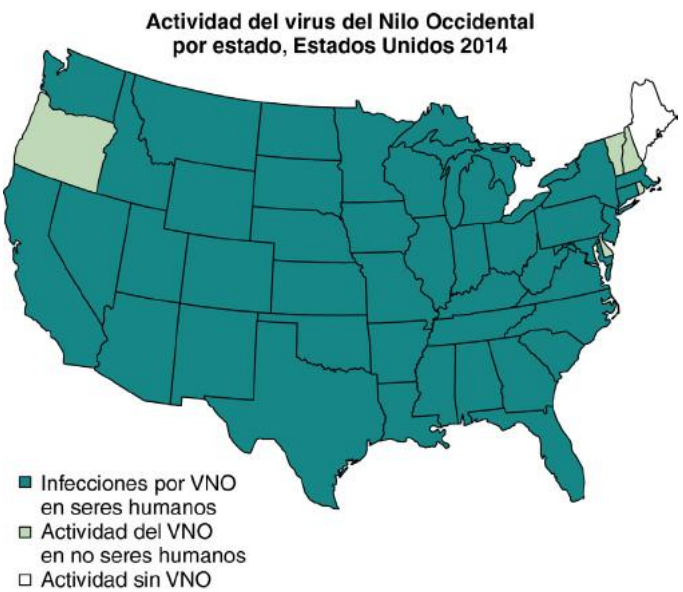

Figura 267-2 Actividad del virus del Nilo Occidental (VNO) declarados a ArboNET en cada estado de Estados Unidos, 2014. (Datos preliminares del 28 de octubre de 2014). (*De ArboNET, Arboviral Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en http://www.cdc.gov/westnile/statsMaps/preliminaryMapsData/activitystatedate.html.*)

Encefalitis de Powassan

El virus POW se transmite a través de *Ixodes cookei* entre mamíferos pequeños en la zona oriental de Canadá y Estados Unidos; se le han achacado 39 casos mortales en Estados Unidos desde 2008 (v. fig. 267-1). Otras garrapatas pueden transmitir el virus en un área geográfica más amplia y existe la preocupación de que *Ixodes scapularis* (también denominado *Ixodes dammini*), un vector competente en el laboratorio, pueda implicarse y adquiera notoriedad en Estados Unidos.

Encefalitis de La Crosse/California

Las infecciones por el virus La Crosse son endémicas en EE.UU.; aparecen cada año desde julio hasta septiembre, sobre todo en los estados del norte-centro y centrales (v. fig. 267-1). Las infecciones suceden en ambientes peridomésticos como resultado de las picaduras de mosquitos *Aedes triseriatus,* que suelen criar en orificios de los árboles. El virus se mantiene verticalmente en la naturaleza por transmisión transovárica, y se puede diseminar entre los mosquitos mediante la cópula y amplificarse en sus poblaciones por infecciones virémicas en varios huéspedes vertebrados. Los huéspedes amplificadores comprenden las ardillas listadas y las comunes, los zorros y las marmotas. Se ha estimado una proporción entre caso e infección de 1:22-300. La encefalitis de La Crosse es, sobre todo, una enfermedad de los niños, que pueden constituir hasta el 75% de los casos. Se han descrito una media de 100 casos anuales en los últimos 10 años.

Fiebre por garrapatas de Colorado

El virus causante se transmite por la garrapata de los bosques *Dermacentor andersoni,* que habita en zonas altas de los estados entre las planicies centrales y la costa del Pacífico. La garrapata se infecta por el virus en la fase de larva y mantiene la infección de por vida. Las ardillas comunes y las listadas sirven como reservorios primarios. Las infecciones humanas ocurren típicamente en excursionistas y campistas en zonas autóctonas durante la primavera y al principio del verano.

Virus chikungunya

El virus chikungunya es endémico en África y Asia y en algunas zonas de Latinoamérica. Es un patógeno emergente en algunas zonas de Estados Unidos habitados por mosquitos que pican durante el día *(Aedes aegypti, Aedes albopictus).*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los arbovirus producen síntomas de encefalitis, a excepción del virus del Nilo Occidental y el virus de la fiebre por garrapatas de Colorado, que se suelen manifestar como un cuadro seudogripal y sólo en ocasiones producen encefalitis.

Encefalitis equina oriental

Las infecciones por este virus producen una encefalitis fulminante, con progresión rápida hasta el coma y la muerte en un tercio de los casos. En los lactantes y niños, el comienzo brusco de fiebre, irritabilidad y

booksmedicos.org

cefalea va seguido de letargo, confusión, crisis comiciales y coma. Se observan fiebre, fontanela abombada, rigidez de cuello y parálisis generalizada flácida o espástica. Puede existir un pródromo breve de fiebre, cefalea y mareos. A diferencia de gran parte de las demás encefalitis víricas, el recuento de leucocitos en sangre periférica suele mostrar una leucocitosis marcada, y el líquido cefalorraquídeo (LCR) puede tener pleocitosis intensa. Se observan cambios anatomopatológicos en la corteza y la sustancia gris, con antígenos víricos localizados en las neuronas. También existen necrosis neuronal, infiltración neutrofílica y formación de manguitos perivasculares de linfocitos.

Encefalitis equina occidental

En la EEOC puede haber un pródromo con síntomas de infección de vías respiratorias altas. El comienzo suele ser súbito, con escalofríos, fiebre, mareos, somnolencia, cefalea progresiva, malestar general, náuseas y vómitos, rigidez cervical y desorientación. En los casos típicos los lactantes se presentan con interrupción súbita de la alimentación, irritabilidad, fiebre y vómitos prolongados. Las crisis comiciales y el letargo progresan con rapidez. En la exploración física el paciente aparece somnoliento, presenta signos meníngeos y tiene debilidad motora generalizada, con disminución de los reflejos tendinosos profundos. En los lactantes se pueden observar abombamiento de la fontanela, parálisis espástica y crisis comiciales generalizadas. En el examen anatomopatológico, los pequeños abscesos focales diseminados, las hemorragias focales pequeñas y las áreas parcheadas de desmielinización son datos distintivos.

Encefalitis de San Luis

Las manifestaciones clínicas varían desde un cuadro seudogripal leve hasta la encefalitis mortal. Puede haber un pródromo de síntomas inespecíficos, con cambios sutiles de la coordinación o las actividades mentales, que dura entre unos días y una semana. Entre los síntomas y signos precoces se encuentran fiebre, fotofobia, cefalea, malestar general, náuseas, vómitos y rigidez del cuello. Alrededor de la mitad de los pacientes muestra un comienzo súbito de debilidad, falta de coordinación, alteración del nivel de consciencia, inquietud, confusión, letargo y delirio o coma. Existe una leucocitosis moderada en sangre periférica, y en el LCR se encuentran 100-200 células/mm^3. En la autopsia el encéfalo muestra focos diseminados de daño neuronal e inflamación perivascular.

Encefalitis del Nilo Occidental

La infección por este virus puede ser asintomática, pero cuando hay datos clínicos consisten en un inicio abrupto de fiebre elevada, cefalea, mialgias y signos inespecíficos de vómitos, exantema, dolor abdominal o diarrea. La mayoría de las infecciones se manifiestan como una enfermedad seudogripal febril, aunque una minoría de pacientes desarrolla meningitis, encefalitis o ambas. En pocas ocasiones existen arritmias cardíacas, miocarditis, rabdomiólisis, neuritis óptica, uveítis, retinitis, orquitis, pancreatitis o hepatitis. En EE.UU. la enfermedad se ha acompañado de linfopenia prolongada y de una enfermedad paralítica asimétrica semejante a la polio, con pleocitosis del LCR, que afecta a las células del asta anterior de la médula espinal. Una manifestación llamativa, pero infrecuente, ha sido la presencia de parkinsonismo y de trastornos de los movimientos (con temblor y mioclonías). Se ha demostrado que las infecciones por este virus progresan hacia nefropatía crónica en un pequeño grupo de pacientes.

Encefalitis de Powassan

Los casos de encefalitis POW se han producido sobre todo en adultos que viven en zonas enzoóticas con exposición recreativa o profesional; se ha asociado a una morbilidad de larga duración y la tasa de mortalidad por casos es del 10-15%.

Encefalitis de La Crosse/California

El espectro clínico comprende desde una enfermedad febril leve hasta meningitis aséptica y encefalitis mortal. Los niños suelen presentar un pródromo de 2-3 días con fiebre, cefalea, malestar general y vómitos. La enfermedad evoluciona con disminución del nivel de consciencia, letargo y, en los casos graves, crisis comiciales focales o generalizadas. En la exploración física los niños aparecen aletargados pero no desorientados. Se han descrito signos neurológicos focales, como debilidad, afasia y crisis comiciales locales o generalizadas, en el 16-25% de los casos. El recuento de leucocitos en el LCR es bajo o moderado. En la autopsia del encéfalo existen áreas focales de degeneración neuronal, inflamación y manguitos perivasculares.

Fiebre por garrapatas de Colorado

La enfermedad comienza con la aparición brusca de un cuadro seudogripal, con fiebre alta, malestar general, artromialgias, vómitos, cefalea y deterioro del nivel de consciencia. La aparición de exantema no es común. Los síntomas desaparecen con rapidez después de 3 días de enfermedad. Sin embargo, en alrededor de la mitad de los pacientes reaparece un segundo episodio idéntico a las 24-72 horas, lo que produce la típica curva térmica «en silla de montar» de esta fiebre. El 3-7% de las personas infectadas desarrolla complicaciones, como encefalitis, meningoencefalitis o una diátesis hemorrágica, que pueden ser más comunes en niños menores de 12 años.

Virus chikungunya

Las manifestaciones clínicas comienzan 3-7 días después de la picadura del mosquito y tienen un inicio brusco con fiebre alta y síntomas articulares intensos (manos, pies, tobillos, muñecas) con poliartralgias y artritis bilaterales. La mayoría de los pacientes presenta síntomas, siendo vulnerables a cualquier edad. Además, pueden manifestar cefalea, mialgias, conjuntivitis, debilidad, linfopenia y un exantema maculopapular. La mortalidad es infrecuente; algunos desarrollan síntomas articulares prolongados (tenosinovitis, artritis) que durante aproximadamente un año. El episodio agudo dura unos 7-10 días. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el dengue, la fiebre del Nilo Occidental, enfermedades por enterovirus, leptospirosis, ricketsiosis, sarampión, enfermedad por parvovirus, enfermedades reumatológicas y otras enfermedades por arbovirus en áreas endémicas. En la figura 267-3 se enumeran los criterios diagnósticos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico etiológico de una infección arbovírica específica se establece por análisis de una muestra de suero de la fase aguda, tomada a partir de los 5 días posteriores al comienzo de la enfermedad. Se deben buscar anticuerpos IgM específicos contra el virus, utilizando una prueba de inmunofluorescencia indirecta o una prueba de captura de IgM mediante análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). Como alternativa, se puede tomar una muestra de suero de la fase aguda y otra de la convalecencia, para demostrar un aumento de cuatro veces o más en el ELISA, la inhibición de la hemaglutinación o los títulos de anticuerpos IgG neutralizantes. Se han comercializado equipos de diagnóstico serológico, sobre todo para las infecciones por el virus del Nilo Occidental. Se deben realizar análisis en el suero y el LCR para detectar la IgM específica de este virus. Sin embargo, la IgM puede reflejar una infección pasada, porque puede durar hasta 12 meses después de la infección. El diagnóstico también se puede determinar por aislamiento del virus en cultivos celulares de tejido encefálico, obtenido mediante biopsia del cerebro o en la autopsia, o por identificación del ARN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa.

El diagnóstico de encefalitis puede facilitarse por la TC, la RM y la electroencefalografía. Las crisis comiciales focales o las anomalías focales en la TC, la RM o el electroencefalograma sugieren la posibilidad de encefalitis por herpes simple, que se debe tratar con aciclovir (v. cap. 252).

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para las encefalitis arbovíricas, aunque la ribavirina oral puede haber sido útil en un caso de encefalitis de La Crosse. El tratamiento de una encefalitis arbovírica aguda consiste en medidas sintomáticas intensivas (v. cap. 67), incluido el control de las crisis comiciales (v. cap. 593).

PRONÓSTICO

Todas las encefalitis por arbovirus pueden ser mortales. A excepción de la EEOR, se resuelven sin secuelas en la mayoría de los casos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

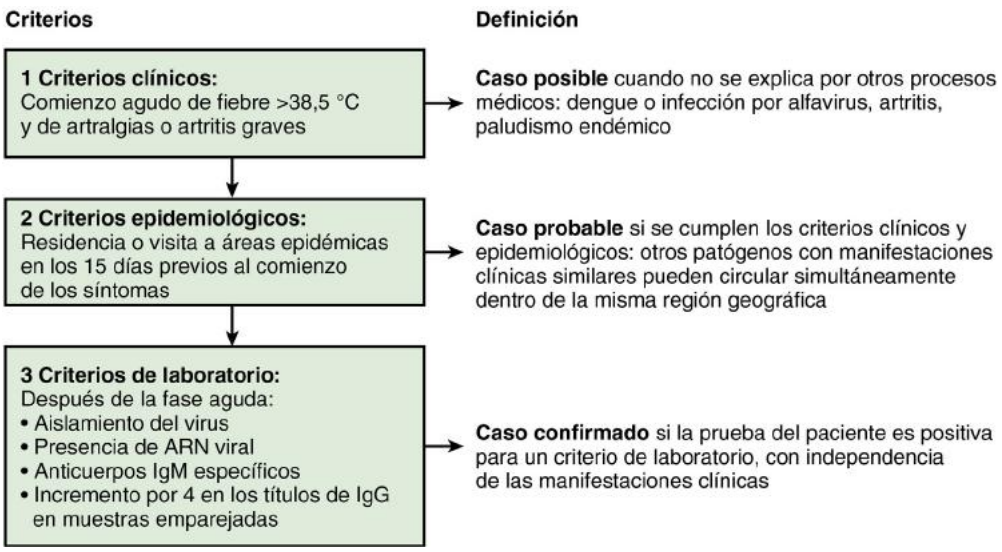

Figura 267-3 Criterios diagnósticos para la fiebre por virus chikungunya. (*De Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE y cols: Chilungunya: a re-emerging virus,* Lancet *379:662-668, 2012, fig. 6.*)

Encefalitis equina oriental
El pronóstico es mejor para los pacientes con pródromos prolongados; la aparición de crisis comiciales conlleva un pronóstico desfavorable. La mortalidad entre los pacientes es del 33-75%, con cifras más altas en los ancianos. Los déficits neurológicos residuales son frecuentes, sobre todo en los niños.

Encefalitis equina occidental
La mortalidad es del 3-9%, con cifras mayores en los ancianos. Se han descrito secuelas neurológicas graves hasta en el 13% de los casos, y la cifra puede llegar al 30% en los lactantes. Ha habido casos de síndrome de Parkinson como secuela en supervivientes adultos.

Encefalitis de San Luis
El principal factor de riesgo de fallecimiento es la edad avanzada, con una mortalidad de hasta el 80% en las primeras epidemias. En los niños la mortalidad es del 2-5%. En los adultos la enfermedad cardiovascular hipertensiva subyacente también ha sido un factor de riesgo de mortalidad. La recuperación de la ESL suele ser completa, pero se han descrito secuelas neurológicas graves hasta en el 10% de los niños.

Encefalitis del Nilo Occidental
Los casos y las muertes se producen sobre todo en ancianos, aunque muchos estudios serológicos muestran que se ven afectadas personas de todas las edades. En 2012, de un total de 5.387 casos en seres humanos, 2.734 tuvieron un cuadro neuroinvasivo, con 243 fallecimientos y una tasa de mortalidad del 8,9% (fig. 267-4). La parálisis puede provocar una debilidad permanente.

Encefalitis de Powassan
A pesar de la limitada experiencia, esta encefalitis se ha producido sobre todo en adultos con exposición profesional o de ocio, y su tasa de mortalidad es muy alta.

Encefalitis de La Crosse/California
La recuperación después de la EC suele ser completa. La tasa de letalidad ronda el 1%.

Fiebre por garrapatas de Colorado
La recuperación de esta dolencia suele ser total. Se han declarado tres muertes, todas ellas en personas con signos hemorrágicos.

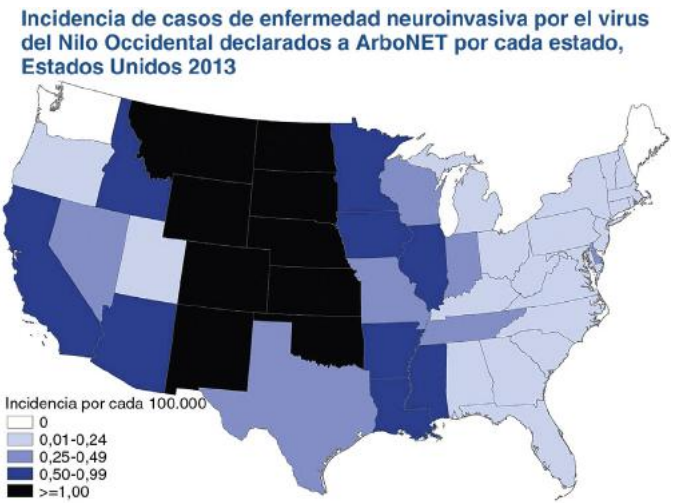

Figura 267-4 Incidencia de casos de enfermedad neuroinvasiva por el virus del Nilo Occidental declarados a ArboNET en cada estado, Estados Unidos, 2013 (*De ArboNET, Arboviral Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: http://cdc.gov/westnile/statsMaps/finalMapsData/data/2013StateIncidenceMap.pdf.*)

Chikungunya
La incidencia de crisis comiciales febriles es alta en los lactantes. El pronóstico suele ser bueno, aunque se han atribuido brotes amplios de enfermedad grave y muerte en África y Asia a estas infecciones, sobre todo en adultos.

PREVENCIÓN
Se dispone de una vacuna de virus muertos contra la EEOR, la EEOC y la ENOC para los caballos, y se administra una vacuna experimental de virus muertos a los trabajadores de laboratorio que manipulan el virus de la EEOR. Se han dispuesto bandadas de gallinas o faisanes centinelas en varios lugares a lo largo de la costa atlántica, durante el final del verano o el principio del otoño, para obtener un aviso precoz del incremento de la transmisión de este virus. No se dispone de vacunas humanas autorizadas para las encefalitis arbovíricas, aunque se están desarrollando algunas contra la ENOC. La vacuna contra la ENOC con

booksmedicos.org

virus muertos está autorizada para su uso veterinario. La protección contra el CHIK se consigue evitando las picaduras de mosquitos vectores, normalmente durante el día y alrededor de habitaciones de seres humanos (v. cap. 269).

El tratamiento extenso del agua y los programas de lucha contra los mosquitos en California han reducido la transmisión de la EEOC y la incidencia de infecciones humanas. Las epidemias urbanas de ENOC y ESL en el este de EE.UU., en Texas y en el Medio Oeste se han controlado mediante la aplicación de sustancias químicas adulticidas de volumen ultrabajo, aplicadas desde camiones o aviones de vuelo rasante. Como las infecciones en los niños pueden producirse a consecuencia de picaduras de mosquitos durante el período diurno estival en áreas residenciales, se recomienda sellar las zonas de cría de mosquitos, el uso de repelentes de insectos e instruir a los niños para que jueguen en áreas soleadas abiertas, lejos del bosque. Así se puede prevenir la enfermedad.

Dado que no se dispone de vacunas ni de un tratamiento específico para la encefalitis POW, el mejor medio de prevención es evitar la picadura de la garrapata con repelentes de insectos, ropas de colores claros de manga larga y pantalones largos por dentro de los calcetines o las botas, evitar las zonas de maleza y desprender la garrapata antes de que pique o poco después de que se haya adherido. La comprobación de las mascotas de la familia también evita que las garrapatas entren en la casa. Como *I. cookei* se detecta a menudo en las marmotas y en las mofetas, y pueden ser el vector principal del virus POW, la reducción del contacto del ser humano con mamíferos de tamaño pequeño o mediano puede disminuir el riesgo de exposición a garrapatas infectadas por POW. Las áreas que rodean a las casas en las zonas enzoóticas deben mantenerse limpias de maleza, hierbajos, basuras y otros elementos que les puedan servir a dichos mamíferos. Al retirar los nidos de los roedores debe evitarse el contacto directo con los materiales de los que está fabricado el nido y usar bolsas de plástico selladas para deshacerse de ellos con el fin de evitar el contacto directo con las garrapatas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **268**

Encefalitis por arbovirus fuera de Norteamérica

Scott B. Halstead

Las causas principales de encefalitis arbovíricas fuera de Norteamérica son el virus de la encefalitis equina de Venezuela (EEV), el virus de la encefalitis japonesa (EJ), el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (ETG) y el virus del Nilo Occidental (NOC) (tabla 268-1). Otras infecciones por arbovirus son el dengue (DEN) y la chikungunya (CHIK) (v. cap. 269).

268.1 Encefalitis equina de Venezuela

Scott B. Halstead

El virus EEV se aisló durante una epizootia entre caballos venezolanos en 1938. Los primeros casos en seres humanos se identificaron en 1943 y a lo largo de los últimos 70 años se han producido cientos de miles de casos en caballos y en seres humanos. En 1971, las epizootias se desplazaron a través de América Central y México hasta el sur de Texas. Después de dos décadas de quiescencia la enfermedad epizoótica emergió de nuevo en Venezuela y Colombia en 1995.

ETIOLOGÍA

El virus EEV es un alfavirus de la familia Togaviridae. En la naturaleza circulan seis subtipos. Los tipos I y III tienen múltiples variantes antigénicas. Los tipos IAB e IC han causado epizootias y epidemias humanas.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de las epizootias debidas a los tipos IAB e IC se han producido en Venezuela y en Colombia. El virus reside en reservorios selváticos mal definidos en las selvas lluviosas de Sudamérica. Entre sus huéspedes conocidos se encuentran los roedores y las aves acuáticas, y la transmisión está a cargo de la especie *Culex melaconion*. Los vectores para la transmisión de caballo a caballo y de caballo al ser humano son *Aedes taeniorhynchus* y *Psorophora confinnis*. Las epizootias se desplazan con rapidez, hasta varios kilómetros al día. Los casos en seres humanos son proporcionales y posteriores a la aparición de epizootias. Los niveles de viremia en la sangre humana son lo bastante altos como para infectar a los mosquitos. Puesto que los virus se pueden aislar en muestras de frotis faríngeos y las tasas de ataque domésticas llegan con frecuencia hasta el 50%, se suele aceptar la posibilidad de una transmisión interpersonal, aunque no existen pruebas directas. Los virus de tipos II-VI se limitan a focos relativamente pequeños; cada uno de ellos tiene una relación vector-huésped específica, y las infecciones humanas son infrecuentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación es de 2-5 días y da paso a la aparición brusca de fiebre, escalofríos, cefalea, dolor faríngeo, mialgias, malestar general, postración, fotofobia, náuseas, vómitos y diarrea. En el 5-10% de los casos existe una enfermedad bifásica; la segunda fase está precedida por crisis comiciales, vómitos en escopetazo, ataxia, confusión, agitación y alteraciones leves del nivel de consciencia. En la exploración física se hallan adenopatías cervicales y sufusión conjuntival. Los casos de meningoencefalitis pueden cursar con **parálisis de pares craneales,** debilidad motora, parálisis, crisis comiciales y coma. El examen microscópico de los tejidos muestra infiltrados inflamatorios en los ganglios linfáticos, el bazo, los pulmones, el hígado y el encéfalo. Los ganglios linfáticos muestran depleción celular, necrosis de los centros germinales y linfofagocitosis. El hígado exhibe una degeneración hepatocelular parcheada, en los pulmones se observa una neumonía intersticial difusa con hemorragias intraalveolares y el estudio del encéfalo revela la presencia de infiltrados celulares focales.

Tabla 268-1 Vectores y distribución geográfica de las encefalitis por arbovirus fuera de Norteamérica

GÉNERO	VIRUS Y ENFERMEDAD	VECTOR	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA
Flavivirus	Encefalitis japonesa	*Culex tritaeniorhynchus*	Asia/desde Japón hasta Sri Lanka
	Encefalitis de Murray Valley	*Culex annulirostris*	Australia oriental
	Rocio	*Psorophora* o *Aedes*	Sao Paulo, Brasil
	Nilo Occidental	*Culex* y otros	Desde Europa hasta Australia
	Encefalitis transmitida por garrapatas	*Ixodes ricinus*	Europa
		Ixodes persulcatus	Rusia
Togavirus	Encefalitis equina venezolana	*Culex* y otros	Norte de Sudamérica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Armstrong PM, Andreadis TG: Eastern equine encephalitis virus—old enemy, new threat, *N Engl J Med* 368(18):1670-1673, 2013.

Beasley DW, Barrett AD, Tesh RB: Resurgence of West Nile neurologic disease in the United States in 2012: what happened? What needs to be done? *Antiviral Res* 99(1):1-5, 2013.

Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, et al: Chikungunya: a re-emerging virus, *Lancet* 379:662-668, 2012.

Carrera JP, Forrester N, Wang E, et al: Eastern equine encephalitis in Latin America, *N Engl J Med* 369:732-744, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Fatal West Nile virus infection after probable transfusion-associated transmission–Colorado, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:622-624, 2013.

Dayan GH, Bevilacqua J, Coleman D, et al: Phase II, dose ranging study of the safety and immunogenicity of single dose West Nile vaccine in healthy adults ≥ 50 years of age, *Vaccine* 30(47):6656-6664, 2012.

Ebel GD: Update on Powassan virus: emergence of a North American tick-borne flavivirus, *Annu Rev Entomol* 55:95-110, 2010.

Fischer M, Staples JE: Arboviral Diseases Branch, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, CDC: Notes from the field: chikungunya virus spreads in the Americas–Caribbean and South America, 2013-2014, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:500-501, 2014.

Gubler DJ: The continuing spread of West Nile virus in the western hemisphere, *Clin Infect Dis* 45:1039-1046, 2007.

Kramer LD, Styer LM, Ebel GD: A global perspective on the epidemiology of West Nile virus, *Annu Rev Entomol* 53:61-81, 2008.

Kuehn BM: Chikungunya virus transmission found in the United States, *JAMA* 312:776-777, 2014.

Lindsey NP, Lehman JA, Staples JE, et al: West Nile virus and other arboviral diseases–United States, 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:521-526, 2014.

Marimoutou C, Vivier E, Oliver M, et al: Morbidity and impaired quality of life 30 months after chikungunya infection, *Medicine (Baltimore)* 91:212-219, 2012.

Nett RJ, Kuehnert MJ, Ison MG, et al: Current practices and evaluation of screening solid organ donors for West Nile virus, *Transpl Infect Dis* 14(3):268-277, 2012.

Nolan MS, Podoll AS, Hause AM, et al: Prevalence of chronic kidney disease and progression of disease over time among patients enrolled in the Houston West Nile virus cohort, *PLoS ONE* 7(7):e40374, 2012.

Pinto AK, Richner JM, Poore EA, et al: A hydrogen peroxide-inactivated virus vaccine elicits humoral and cellular immunity and protects against lethal West Nile virus infection in aged mice, *J Virol* 87(4):1926-1936, 2013.

Raval M, Singhal M, Guerrero D, et al: Powassan virus infection: case series and literature review from a single institution, *BMC Res Notes* 5:594, 2012.

Romero JR, Simonsen KA: Powassan encephalitis and Colorado tick fever, *Infect Dis Clin North Am* 22(3):545-559, x, 2008.

Siegel-Itzkovich J: Twelve die of West Nile virus in Israel, *Br Med J* 321:724, 2000.

Silverman MA1, Misasi J, Smole S, et al: Eastern equine encephalitis in children, Massachusetts and New Hampshire, USA, 1970-2010, *Emerg Infect Dis* 19(2):194-201, quiz 352, 2013.

Staples JE, Fischer M: Chikungunya virus in the Americas–what a vectorborne pathogen can do, *N Engl J Med* 371:887-889, 2014.

Thabet FI, Servinsky SE, Naz F, et al: Unusual case of West Nile virus flaccid paralysis in a 10-year-old child, *Pediatr Neurol* 48(5):393-396, 2013.

Tsai TF, Popovici F, Cerescu C, et al: West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania, *Lancet* 352:767-771, 1998.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO
El diagnóstico etiológico de infección por EEV se hace analizando la presencia de anticuerpos IgM específicos en una muestra de suero recogida durante la fase aguda o, de forma alternativa, demostrando un aumento de cuatro veces o mayor en los títulos de anticuerpos IgG, al comparar el suero de la fase aguda y el de la convalecencia. El virus también se puede identificar mediante aislamiento en cultivos tisulares o mediante la recuperación de ARN viral por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

TRATAMIENTO
No existe un tratamiento específico para la EEV. El tratamiento consiste en cuidados de soporte intensivos (v. cap. 67), incluido el control de las crisis comiciales (v. cap. 593).

PRONÓSTICO
En los pacientes con meningoencefalitis por EEV, la mortalidad oscila entre el 10% y el 25%. Las posibles secuelas pueden ser nerviosismo, pérdida de memoria, cefaleas recidivantes y fatigabilidad fácil.

PREVENCIÓN
Se dispone de varias vacunas veterinarias para la protección de los caballos. El virus EEV es muy contagioso en el laboratorio y se debe utilizar contención de bioseguridad de nivel 3. Se dispone de una vacuna experimental para los trabajadores de laboratorio. Varias vacunas se encuentran en trámites para su uso potencial en seres humanos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

268.2 Encefalitis japonesa

Scott B. Halstead

En Japón se han comunicado epidemias de encefalitis desde finales de la década de 1800.

ETIOLOGÍA
El virus EJ es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo, perteneciente a la familia Flaviviridae.

EPIDEMIOLOGÍA
La EJ es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos que afecta al ser humano y también a los caballos, cerdos y a otros animales domésticos. Produce infecciones humanas y enfermedad aguda en una gran zona de Asia, el norte de Japón, Corea, China, Taiwán, Filipinas y el archipiélago indonesio, y desde Indochina hasta el subcontinente indio. *Culex tritaeniorhynchus summarosus,* un mosquito que pica por las noches y que se alimenta sobre todo de animales domésticos grandes y de aves, y pocas veces del ser humano, es el vector principal de la EJ zoonótica y humana en el norte de Asia. En el sur de Asia prevalece una ecología más compleja. Desde Taiwán hasta India, *C. tritaeniorhynchus* y los miembros del grupo íntimamente relacionado *Culex vishnui* son los vectores. Antes de la introducción de la vacuna se producían con regularidad epidemias de EJ en Japón, Corea, China, Okinawa y Taiwán. Durante la década pasada se ha observado un patrón de brotes estacionales recurrentes, cada vez más extendidos, en Vietnam, Tailandia, Nepal e India, con pequeños brotes en Filipinas, Indonesia y el extremo norte de Queensland, en Australia. Las lluvias estacionales se acompañan de un aumento de las poblaciones de mosquitos y una mayor transmisión. Los cerdos actúan como huéspedes amplificadores.

En las áreas endémicas la incidencia anual oscila entre 1-10 casos por cada 10.000 habitantes. Los más afectados son los niños menores de 15 años, con exposición casi universal al llegar a la edad adulta. La proporción entre caso e infección para el virus EJ se ha estimado entre 1:25 y 1:1.000. Las cifras más altas corresponden a las poblaciones autóctonas de áreas enzoóticas. La EJ también afecta a viajeros que visitan Asia; por tanto, el antecedente de un viaje a ese continente es esencial para el diagnóstico de encefalitis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Después de un período de incubación de 4-14 días los casos tienen una progresión típica a través de cuatro fases: enfermedad prodrómica (2-3 días), fase aguda (3-4 días), fase subaguda (7-10 días) y convalecencia (4-7 semanas). El comienzo se puede caracterizar por la aparición brusca de fiebre, cefalea, síntomas respiratorios, anorexia, náuseas, dolor abdominal, vómitos y anomalías sensoriales, incluidos episodios psicóticos. Se observan crisis comiciales tónico-clónicas generalizadas en el 10-24% de los niños con EJ; con menos frecuencia se producen un temblor no intencional similar al parkinsoniano y una rigidez en rueda dentada. La presencia de **signos del sistema nervioso central rápidamente cambiantes** (p. ej., hiperreflexia y después hiporreflexia, o respuestas plantares cambiantes) es muy característica. El nivel de consciencia puede variar entre la confusión, la desorientación, el delirio o la somnolencia, y llegar al coma. Suele existir una pleocitosis leve (100-1.000 leucocitos/mm^3) en el líquido cefalorraquídeo, inicialmente polimorfonuclear y que a los pocos días se vuelve de predominio linfocítico. La albuminuria es frecuente. Los casos mortales suelen progresar con rapidez al coma, con fallecimiento del paciente antes de 10 días.

DIAGNÓSTICO
La existencia de EJ se debe sospechar en pacientes expuestos a mosquitos que pican por las noches en áreas endémicas, durante la estación de transmisión. El diagnóstico etiológico de EJ se establece por la presencia de anticuerpos IgM específicos del virus en una muestra de suero recogida durante la fase aguda o también por un aumento de cuatro veces o más de los títulos de anticuerpos IgG al comparar el suero de la fase aguda y el de la convalecencia. El virus también se puede identificar mediante PCR.

TRATAMIENTO
No existe tratamiento específico para la EJ, sino que se deben aplicar cuidados de soporte intensivos (v. cap. 67), incluido el control de las crisis comiciales (v. cap. 593).

PRONÓSTICO
La mortalidad varía entre el 24% y el 42%, y es más alta en los niños de 5-9 años y en las personas mayores de 65 años. La frecuencia de las secuelas varía entre el 5% y el 70%, y guarda relación directa con la edad del paciente y la gravedad de la enfermedad. Dichas secuelas son más frecuentes en los menores de 10 años al comienzo de la enfermedad. Las más comunes son el deterioro mental, la inestabilidad emocional intensa, los cambios de personalidad, las anomalías motoras y los trastornos del habla.

PREVENCIÓN
Los viajeros a países endémicos que vayan a permanecer al menos 1 mes en áreas rurales de la región endémica durante el período previsto de transmisión estacional y los que viajen a zonas con transmisión endémica deben recibir la vacuna contra la EJ. Se ha retirado del mercado mundial una vacuna de virus inactivos obtenida en Japón mediante inyección intracerebral en ratones jóvenes debido a la elevada incidencia de reacciones adversas. En 2008-2009, una vacuna basada en cultivo tisular para EJ (IXIARO) fue autorizada en EE.UU., Europa y Australia. En EE.UU., esta vacuna (denominada también IC51) se autorizó para niños mayores y adultos, y la distribuye Novartis (Basilea). Para esta vacuna, el virus de la EJ se cultiva en células Vero y se inactiva con formol para su administración intramuscular: dos dosis de 0,5 ml, distanciadas 28 días. La dosis final debe recibirse al menos 1 semana antes de la llegada del viajero al área endémica de EJ. Esta vacuna contiene aluminio y sulfato de protamina y sólo ha producido reacciones adversas leves. Se ha desarrollado en China una vacuna altamente eficaz basada en virus vivos atenuados; requiere una dosis única en niños y ha sido aprobada y comercializada en algunos países asiáticos. Esta vacuna puede administrarse junto con la vacuna del sarampión (virus vivos atenuados) sin alterar la respuesta inmunitaria. En los seres humanos, la infección previa por el virus del dengue protege de forma parcial para la EJ clínica.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aguilar PV, Estrada-Franco JG, Navarro-Lopez R, et al: Endemic Venezuelan equine encephalitis in the Americas: hidden under the dengue umbrella, *Future Virol* 6(6):721-740, 2011.

Coffey LL1, Forrester N, Tsetsarkin K, et al: Factors shaping the adaptive landscape for arboviruses: implications for the emergence of disease, *Future Microbiol* 8(2):155-176, 2013.

Dupuy LC, Richards MJ, Ellefsen B, et al: A DNA vaccine for Venezuelan equine encephalitis virus delivered by intramuscular electroporation elicits high levels of neutralizing antibodies in multiple animal models and provides protective immunity to mice and nonhuman primates, *Clin Vaccine Immunol* 18(5): 707-716, 2011.

Paessler S, Weaver SC: Vaccines for Venezuelan equine encephalitis, *Vaccine* 27(Suppl 4):D80-D85, 2009.

Vilcarromero S, Laguna-Torres VA, Fernández C, et al: Venezuelan equine encephalitis and upper gastrointestinal bleeding in child, *Emerg Infect Dis* 15(2):323-325, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Se deben adoptar medidas personales para reducir la exposición a las picaduras de mosquitos, sobre todo las personas que vayan a permanecer poco tiempo en las áreas endémicas. Tales medidas consisten en evitar la exposición al aire libre a última hora del día, el uso de repelentes de insectos, la cobertura del cuerpo con ropa y el empleo de mosquiteras en las camas y de malla fina en las ventanas.

Los pesticidas comerciales, muy usados por los cultivadores de arroz en Asia, son eficaces para reducir las poblaciones de *C. tritaeniorhynchus.* El fentión, el fenitrotión y el fentoato son eficaces para matar a los adultos y a las larvas. Los insecticidas se pueden aplicar con pulverizadores portátiles o desde helicópteros o avionetas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

268.3 Encefalitis transmitida por garrapatas

Scott B. Halstead

La ETG está difundida en Europa, donde se identificó como la causa de la encefalitis transmitida por la leche.

ETIOLOGÍA

El virus de la ETG es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo, perteneciente a la familia Flaviviridae.

EPIDEMIOLOGÍA

El término ETG se refiere a infecciones flavivíricas neurotrópicas transmitidas por garrapatas que ocurren en todo el continente eurasiático. En el Lejano Oriente la enfermedad se denomina *encefalitis rusa de primavera-verano.* La forma europea más leve, con frecuencia bifásica, se denomina simplemente ETG. La ETG se encuentra en todos los países de Europa, excepto en Portugal y en los países del Benelux. La incidencia es especialmente elevada en Austria, Polonia, Hungría, República Checa, Eslovaquia, la antigua Yugoslavia y Rusia, y su incidencia tiende a ser muy focal. La seroprevalencia llega al 50% entre los agricultores y los leñadores. La mayoría de los casos aparece en adultos, pero incluso los niños pequeños se pueden infectar mientras juegan en los bosques o durante los *picnics* y acampadas. La distribución estacional de los casos corresponde a la parte central del verano en el sur de Europa, con una estación más prolongada en Escandinavia y en el extremo oriental de Rusia. El virus causal puede excretarse en la leche de las cabras, las ovejas y las vacas. Antes de la Segunda Guerra Mundial, cuando se consumía leche sin pasteurizar, los casos transmitidos por ese alimento eran comunes.

Los virus se transmiten sobre todo por las garrapatas duras *Ixodes ricinus* en Europa e *Ixodes persulcatus* en el Lejano Oriente. La circulación de los virus se mantiene por una combinación entre la transmisión desde las garrapatas a las aves, los roedores y mamíferos mayores, y la transmisión entre estadios desde la fase de larva a la de ninfa y la de adulto. En algunas partes de Europa y Rusia, las garrapatas se alimentan de forma activa entre la primavera y el principio del otoño, lo que justifica el nombre de «encefalitis de primavera-verano».

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de un período de incubación de 7-14 días, la forma europea comienza como una enfermedad febril inespecífica aguda, seguida de una meningoencefalitis en el 5-30% de los casos. La variante del Lejano Oriente causa con más frecuencia encefalitis, con tasas más altas de letalidad y de secuelas. La primera fase de la enfermedad se caracteriza por fiebre, cefalea, mialgia, malestar general, náuseas y vómitos que duran 2-7 días. La fiebre desaparece, pero puede volver 2-8 días después, acompañada de vómitos, fotofobia y signos de irritación meníngea en los niños, y signos encefalíticos más graves en los adultos. Esta fase pocas veces dura más de 1 semana.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ETG se debe sospechar en cualquier paciente que refiera una picadura de garrapata en áreas endémicas durante la estación de transmisión. El diagnóstico etiológico de ETG se establece por la presencia de anticuerpos IgM específicos en una muestra de suero recogida durante la fase aguda o, de forma alternativa, por un aumento de cuatro veces o más de los títulos de anticuerpos IgG entre el suero de la fase aguda y el de la convalecencia. El virus también se puede identificar mediante PCR. Con la generalización de las vacunas, se ha recomendado un título de IgM >500 unidades arbitrarias en el suero de la primera fase de la convalecencia para el diagnóstico de la ETG aguda.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico para la ETG y se deben proporcionar cuidados de soporte intensivos (v. cap. 67), incluido el control de las crisis comiciales (v. cap. 593).

PRONÓSTICO

El principal factor de riesgo de fallecimiento es la edad avanzada; la mortalidad en adultos es de alrededor del 1%, pero las secuelas son infrecuentes en los niños. La parálisis unilateral transitoria de una extremidad superior es un hallazgo frecuente en los adultos. Entre las secuelas comunes se encuentran fatiga crónica, cefaleas, trastornos del sueño y alteraciones emocionales.

PREVENCIÓN

Se ha administrado Ig específica a personas expuestas a las picaduras de garrapatas durante la estación de transmisión, pero no se ha estudiado bien la eficacia de esta medida preventiva. En Rusia y en otros países europeos se dispone de vacunas eficaces autorizadas para uso humano, preparadas con virus inactivados obtenidos en cultivos tisulares. Estas vacunas se administran en una serie de tres dosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

268.4 Encefalitis transmitida por el virus del Nilo Occidental

Véase el capítulo 267.

Capítulo 269

Fiebre dengue y fiebre hemorrágica dengue

Scott B. Halstead

La fiebre dengue es un síndrome benigno causado por varios virus transmitidos por artrópodos y se caracteriza por fiebre bifásica, mialgias o artralgias, exantema, leucopenia y linfadenopatías. La **fiebre hemorrágica dengue** (también denominada fiebre hemorrágica de Filipinas, Tailandia o Singapur, dengue hemorrágico o púrpura trombocitopénica aguda infecciosa) es una enfermedad febril grave, a menudo mortal, causada por uno de los 4 virus del dengue. Se caracteriza por permeabilidad capilar, anomalías de la hemostasia y, en los casos graves, un síndrome de shock con pérdida de proteínas **(síndrome de shock por dengue).** En la actualidad se cree que tiene una base inmunopatológica.

ETIOLOGÍA

Existen por lo menos cuatro tipos antigénicos distintos de virus del dengue (1, 2, 3 y 4), pertenecientes a la familia Flaviviridae. Además, otros tres virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) causan enfermedades febriles similares o idénticas con exantema (tabla 269-1).

EPIDEMIOLOGÍA

Los virus del dengue se transmiten por mosquitos de la familia Stegomyia. *Aedes aegypti,* un mosquito que pica durante el día, es el vector principal y en él se han recuperado los cuatro tipos de virus. En la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bista MB, Banerjee MK, Shin SH, et al: Efficacy of a single dose of SA 14-14-2 live-attenuated Japanese encephalitis vaccine: a case-control study, *Lancet* 358:791-795, 2001.

Centers for Disease Control and Prevention: Chikungunya cases identified through passive surveillance and household investigations—Puerto Rico, May 5-August 12, 2014, *MMWR* 63:1121-1128, 2014.

Centers for Disease Control and Prevention: Transmission of Chikungunya virus in the continental United States—Florida, 2014, *MMWR* 63:1137, 2014.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Use of Japanese encephalitis vaccine in children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:898-900, 2013.

Gatchalian S, Yao Y, Zhou B, et al: Comparison of the immunogenicity and safety of measles vaccine administered alone or with live-attenuated Japanese encephalitis SA 14-14-2 vaccine in Philippine infants, *Vaccine* 26:2234-2241, 2008.

Innis BL, Nisalak A, Nimmannitya S, et al: An enzyme-linked immunosorbent assay to characterize dengue infections where dengue and Japanese encephalitis co-circulate, *Am J Trop Med Hyg* 40:418-427, 1989.

Jones T: IC-51, an injectable vaccine for the prevention of Japanese encephalitis virus infection, *Curr Opin Mol Ther* 11:90-96, 2009.

Schuller E, Jilma B, Voicu V, et al: Long-term immunogenicity of the new Vero cell-derived, inactivated Japanese encephalitis virus vaccine IC-51: six and 12 month results of a multicenter follow-up phase 3 study, *Vaccine* 26:4382-4386, 2008.

Tandan JB, Ohrr H, Sohn YM, et al: Single dose of SA 14-14-2 vaccine provides long-term protection against Japanese encephalitis: a case-control study in Nepalese children 5 years after immunization, *Vaccine* 25:5041-5045, 2007.

Tauber E, Kollaritshe H, von Sonnennburg F, et al: Randomized, double blind, placebo-controlled phase 3 trial of the safety and tolerability of IC51, an inactivated Japanese encephalitis vaccine, *J Infect Dis* 198:493-499, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arnez M, Avsic-Zupanc T: Tick-borne encephalitis in children: an update on epidemiology and diagnosis, *Expert Rev Anti Infect Ther* 7(10):1251-1260, 2009.

Engman ML, Lindström K, Sallamba M, et al: One-year follow-up of tick-borne central nervous system infections in childhood, *Pediatr Infect Dis J* 31(6): 570-574, 2012.

Fowler Å, Forsman L, Eriksson M, et al: Tick-borne encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children, *J Pediatr* 163(2):555-560, 2013.

Jaenson TG, Hjertqvist M, Bergström T, et al: Why is tick-borne encephalitis increasing? A review of the key factors causing the increasing incidence of human TBE in Sweden, *Parasit Vectors* 5:184, 2012.

Leistner C, Dahlem P: Tick-borne meningoencephalitis in a 4.5-month-old infant, *Klin Padiatr* 223(4):242-243, 2011.

Pazdiora P, Štruncová V, Švecová M: Tick-borne encephalitis in children and adolescents in the Czech Republic between 1960 and 2007, *World J Pediatr* 8(4):363-366, 2012.

Rostasy K: Tick-borne encephalitis in children, *Wien Med Wochenschr* 162 (11-12):244-247, 2012.

Stefanoff P, Rosinska M, Samuels S, et al: A national case-control study identifies human socio-economic status and activities as risk factors for tick-borne encephalitis in Poland, *PLoS ONE* 7(9):e45511, 2012.

Stiasny K, Aberle JH, Chmelik V, et al: Quantitative determination of IgM antibodies reduces the pitfalls in the serodiagnosis of tick-borne encephalitis, *J Clin Virol* 54(2):115-120, 2012.

Suss J: Tick-borne encephalitis 2010: epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia-an overview, *Ticks Tick Borne Dis* 2(1):2-15, 2011.

Zavadska D, Anca I, André F, et al: Recommendations for tick-borne encephalitis vaccination from the Central European Vaccination Awareness Group (CEVAG), *Hum Vaccin Immunother* 9(2):362-374, 2013.

booksmedicos.org

Tabla 269-1 Vectores y distribución geográfica de las enfermedades similares al dengue

VIRUS	GÉNERO GEOGRÁFICO Y ENFERMEDAD	VECTOR	DISTRIBUCIÓN
Togavirus	Chikungunya	*Aedes aegypti* *Aedes africanus* *Aedes albopictus*	África, India, sudeste asiático, Latinoamérica, Estados Unidos
Togavirus	O'nyong-nyong	*Anopheles funestus*	África oriental
Flavivirus	Fiebre del Nilo Occidental	*Culex molestus* *Culex univittatus*	Europa, África, Oriente Medio, India

mayoría de las áreas tropicales *A. aegypti* está altamente urbanizado y cría en depósitos de agua destinados a la bebida o al baño y en agua de lluvia recogida en cualquier recipiente. Los virus del dengue también se han recuperado en la especie *Aedes albopictus,* por ejemplo durante la epidemia de Hawai en 2001, mientras que los brotes en el área del Pacífico se han atribuido a otras especies *Aedes,* que utilizan para criar el agua atrapada en la vegetación. En el sudeste asiático y en África occidental, el virus del dengue puede mantenerse mediante un ciclo que implica a monos de la jungla, habitantes de las copas de los árboles y a especies *Aedes,* que se alimentan de ellos.

Las epidemias eran comunes en las áreas templadas de América, Europa, Australia y Asia hasta principios del siglo xx. La fiebre dengue y la enfermedad similar al dengue son ahora endémicas en Asia tropical, las islas del Pacífico Sur, el norte de Australia, África tropical, la península Arábiga, el Caribe, Centroamérica y Sudamérica. La fiebre dengue también suele afectar a viajeros que visitan esas áreas. Se han descrito casos de enfermedad de origen local en Florida y Texas, así como casos importados en pacientes con viajes previos a zonas endémicas. Anualmente se producen más de 390 millones de infecciones por dengue, de las que aproximadamente 96 presentan manifestaciones clínicas.

Los brotes de dengue en las áreas urbanizadas infestadas por *A. aegypti* pueden ser explosivos; se puede afectar hasta el 70-80% de la población. La enfermedad se produce sobre todo en niños mayores y adultos. Puesto que *A. aegypti* tiene un alcance limitado de vuelo, la diseminación de la epidemia ocurre fundamentalmente a través de seres humanos con viremia y sigue las líneas de transporte principales. Los casos centinela pueden infectar a los mosquitos domésticos; un gran número de infecciones secundarias casi simultáneas ofrece el aspecto de una enfermedad contagiosa. En los lugares donde el dengue es endémico, los niños y los extranjeros susceptibles pueden ser las únicas personas que adquieran la enfermedad sintomática, ya que los adultos desarrollan inmunidad.

Enfermedades similares al dengue

Estas afecciones también pueden aparecer en epidemias. Las características epidemiológicas dependen de los vectores y de su distribución geográfica (v. tabla 269-1). El virus chikungunya es enzoo-ótico y se encuentra diseminado en la zona occidental, central y sur de África, así como en Centroamérica, y recientemente en el sur de Estados Unidos. Las introducciones periódicas del virus en el ciclo de transmisión urbana han dado origen a epidemias, condicionando la endemicidad generalizada en la mayor parte de la población de Asia. *A. aegypti* es el vector principal en Asia; en África los vectores más significativos pueden ser otros mosquitos Stegomyia. En el sudeste asiático se producen de forma simultánea brotes de dengue y de chikungunya. Los brotes de fiebre o'nyong-nyong suelen afectar a los pueblos o a las ciudades pequeñas, a diferencia de los brotes urbanos de dengue y chikungunya. El virus del Nilo Occidental es ahora endémico en ciclos urbanos en países tropicales de todo el mundo. La transmisión intensa en países caribeños presagia la aparición de chikungunya en Estados Unidos.

Fiebre hemorrágica dengue

Esta fiebre se produce en zonas donde se transmiten múltiples tipos de virus del dengue de manera simultánea o secuencial. En la actualidad, la enfermedad es endémica en toda la región tropical de América y Asia, donde las temperaturas cálidas y las prácticas de almacenamiento de agua en los hogares, además de los sitios de cría al aire libre, originan poblaciones grandes y permanentes de *A. aegypti.* En estas condiciones son frecuentes las infecciones por todos los tipos de virus del dengue. La primoinfección puede ir seguida de otra infección por un virus dengue diferente, denominada infección secundaria, frecuentes en áreas de gran endemicidad.

Las segundas infecciones de dengue son relativamente leves en la mayoría de los casos y varían desde la infección asintomática hasta una enfermedad indiferenciada de vías respiratorias altas o una afección similar al dengue, pero también pueden evolucionar hasta la fiebre hemorrágica dengue. Los extranjeros no inmunes (adultos y niños) expuestos al virus durante los brotes de fiebre hemorrágica sufren la fiebre dengue clásica o incluso una enfermedad más leve. Las diferencias de las manifestaciones clínicas de las infecciones por dengue entre los nativos y los extranjeros en el sudeste asiático se relacionan más con la situación inmunológica que con la susceptibilidad racial. La fiebre hemorrágica dengue puede aparecer durante las primoinfecciones, con más frecuencia en lactantes cuyas madres son inmunes a la enfermedad. La fiebre hemorrágica dengue o el dengue grave aparecen rara vez en individuos con ascendencia africana debido a la presencia de un gen de resistencia, aún por descubrir, que podría explicar la baja incidencia de dengue grave en la mayor parte de África y entre poblaciones africanas en la región tropical de América, a pesar de las elevadas tasas de infección de dengue.

PATOGENIA

Los casos mortales de infecciones de chikungunya y fiebre del Nilo Occidental se han atribuido a encefalitis vírica.

Aunque el conocimiento de la patogenia de la forma hemorrágica es incompleto, los estudios epidemiológicos sugieren que se suele asociar con segundas infecciones por los tipos 1-4 de virus del dengue. Los estudios retrospectivos de sueros de madres cuyos hijos lactantes adquirieron la fiebre hemorrágica dengue y los estudios prospectivos en niños que adquirieron infecciones secuenciales han demostrado que la circulación de anticuerpos potenciadores de la infección en el momento del contagio es el factor de riesgo principal para el desarrollo de enfermedad grave. La ausencia de anticuerpos neutralizantes con reactividad cruzada y la presencia de anticuerpos potenciadores por transferencia pasiva o producción activa son los factores que mejor se correlacionan con el riesgo de fiebre hemorrágica dengue. Los monos con infección secuencial o que reciben pequeñas cantidades de anticuerpos potenciadores presentan una viremia más intensa. En seres humanos estudiados durante fases tempranas de infección secundaria por dengue, el nivel de viremia predijo directamente la gravedad de la enfermedad. Cuando los inmunocomplejos del virus del dengue se unen a los receptores Fc de macrófagos se envía una señal que suprime la inmunidad innata e incrementa la producción viral. En el continente americano, el dengue hemorrágico y el síndrome de shock por dengue se han asociado con cepas de dengue tipo 1-4 originadas recientemente en el sudeste asiático. Asimismo, la aparición reciente de brotes extensos de fiebre hemorrágica por dengue en India, Pakistán y Bangladesh también parece estar relacionada con cepas importadas de dengue.

Al principio de la fase aguda de estas infecciones secundarias existe una activación rápida del sistema del complemento. Poco antes, o durante el shock, se encuentran concentraciones sanguíneas elevadas del receptor del factor de necrosis tumoral, interferón-γ e interleucina 2. Los factores C1q, C3, C4 y C5-C8, y los proactivadores de C3 están disminuidos y las tasas de catabolismo de C3 son elevadas. Esos factores, el propio virus o la proteína viral no estructural 1 (NS1) pueden interactuar con la célula endotelial, los factores de la coagulación o las plaquetas para aumentar la permeabilidad vascular. Se activan los sistemas de coagulación sanguínea y fibrinolítico, y los niveles de factor XII (factor Hageman) se encuentran reducidos. No se conoce el mecanismo de la hemorragia en la fiebre hemorrágica dengue, pero es posible la actuación

booksmedicos.org

sinérgica de un grado leve de coagulación intravascular diseminada, lesión hepática y trombocitopenia. La lesión capilar permite la fuga de líquido, electrólitos, proteínas pequeñas y, en algunos casos, eritrocitos hacia los espacios extravasculares. Esta redistribución interna del líquido, junto con los déficits causados por el ayuno, la sed y los vómitos, origina hemoconcentración, hipovolemia, aumento del trabajo cardíaco, hipoxia tisular, acidosis metabólica e hiponatremia.

No suelen encontrarse lesiones anatomopatológicas como causa de muerte. En casos raros, el fallecimiento puede deberse a hemorragias digestivas o intracraneales. Se observan hemorragias digestivas altas mínimas o moderadas y son comunes las hemorragias petequiales en el tabique interventricular del corazón, sobre el pericardio y en las superficies subserosas de las vísceras principales. Algunas veces se hallan hemorragias focales en los pulmones, el hígado, las suprarrenales y el espacio subaracnoideo. El hígado suele estar aumentado de tamaño, a menudo con lesiones de esteatosis. Existen derrames amarillentos, acuosos y a veces hemáticos en las cavidades serosas de alrededor del 75% de los pacientes en las autopsias.

Los virus del dengue no suelen estar presentes en los tejidos cuando se produce la muerte; se han aislado antígenos o ARN del virus en hepatocitos y en macrófagos en el hígado, el bazo y en los tejidos linfáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fiebre dengue

El período de incubación es de 1-7 días. Las manifestaciones clínicas son variables y la edad del paciente influye en ellas. En los lactantes y los niños pequeños la enfermedad puede ser inespecífica o caracterizarse por fiebre durante 1-5 días, inflamación faríngea, rinitis y tos leve. En la mayoría de los niños mayores y los adultos infectados se produce un comienzo súbito de fiebre, que alcanza con rapidez los 39,4-41,1 °C, por lo general acompañada de dolor frontal o retroorbitario, sobre todo cuando se aplica presión sobre los ojos. En ocasiones la fiebre está precedida por un dolor de espalda intenso (fiebre de «espalda rota»). Durante las primeras 24-48 horas de este proceso febril se puede ver un exantema macular, generalizado y transitorio, que se blanquea al aplicar presión. La frecuencia del pulso puede ser baja en relación con la intensidad de la fiebre. Las mialgias y artralgias aparecen poco después del comienzo y aumentan de intensidad. Los síntomas articulares pueden ser muy intensos en pacientes con infección por chikungunya u o'nyong-nyong. Entre los días 2 y 6 del estado febril son frecuentes las náuseas y los vómitos, y se pueden desarrollar linfadenopatías generalizadas, hiperestesia o hiperalgesia cutáneas, alteraciones del gusto y anorexia intensa.

Uno o dos días después de la defervescencia aparece un exantema maculopapular morbiliforme generalizado, que respeta las palmas de las manos y las plantas de los pies, y desaparece en un plazo de 1-5 días; se puede producir descamación. Pocas veces existe edema palmoplantar. Más o menos cuando aparece este segundo exantema, la temperatura corporal, que se ha normalizado previamente, puede aumentar un poco y mostrar el característico patrón de fiebre bifásico.

Fiebre hemorrágica dengue

La diferenciación entre la fiebre dengue y la fiebre hemorrágica dengue es difícil al principio de la enfermedad. Una primera fase relativamente leve, con comienzo brusco de fiebre, malestar general, vómitos, cefalea, anorexia y tos, se sigue en un plazo de 2-5 días de un deterioro clínico rápido y shock. En esta segunda fase, las extremidades del paciente suelen aparecer frías y húmedas, el tronco caliente y la cara enrojecida, con diaforesis, inquietud, irritabilidad y dolor mesoepigástrico, con oliguria. Son frecuentes las petequias diseminadas por la frente y las extremidades; pueden aparecer equimosis espontáneas y desarrollo fácil de hematomas y hemorragias en los sitios de punción venosa. También es posible que surja un exantema macular o maculopapular, a veces con cianosis perioral y periférica. Las respiraciones son rápidas y con frecuencia laboriosas. El pulso es débil, rápido y filiforme, con sonidos cardíacos débiles. El hígado puede aumentar hasta 4-6 cm por debajo del borde costal, y suele ser firme con una ligera hipersensibilidad dolorosa. Alrededor del 20-30% de los casos de fiebre hemorrágica dengue se complican con shock (síndrome de shock por dengue). El dengue puede ser sutil, apareciendo en pacientes completamente alertas, y se acompaña de aumento de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial diastólica. El shock no se debe a insuficiencia cardíaca congestiva, sino a estasis venosa. Al aumentar el compromiso cardiovascular, la presión diastólica aumenta hasta el valor de la sistólica y se estrecha la presión del pulso. Menos del 10% de los pacientes muestra equimosis grandes o hemorragia digestiva, por lo general después de un período de shock no corregido. Tras un plazo de 24-36 horas de crisis la convalecencia es bastante rápida en los niños que se recuperan. La temperatura se puede normalizar antes de la fase de shock o durante ésta. La bradicardia y las extrasístoles ventriculares son comunes durante la convalecencia.

DIAGNÓSTICO

Un diagnóstico clínico de fiebre dengue se basa en un alto índice de sospecha y en el conocimiento de la distribución geográfica y de los ciclos medioambientales de los virus causantes. Puesto que los signos clínicos varían y existen muchos microorganismos causales posibles, se debe usar el término *enfermedad similar al dengue* hasta que se establezca un diagnóstico específico. El diagnóstico se confirma mediante aislamiento viral del antígeno o del genoma mediante análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), añadido a un incremento de cuatro o más veces en los títulos de anticuerpo. Un caso probable corresponde a una enfermedad febril típica aguda con serología positiva en una región con presencia de casos confirmados.

Los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de **fiebre hemorrágica dengue** consisten en la presencia de fiebre (bifásica o de 2-7 días de duración), manifestaciones hemorrágicas menores o mayores, trombocitopenia ($\leq$100.000/mm^3) y signos objetivos de permeabilidad capilar aumentada (hematocrito aumentado $\geq$20%), derrame pleural o ascitis (visible por radiografía de tórax o ecografía) o hipoalbuminemia. En los criterios para el diagnóstico de **síndrome de shock por dengue** se incluyen los de la fiebre hemorrágica del mismo nombre, hipotensión, taquicardia, presión del pulso estrecha ($\leq$20 mmHg) y signos de hipoperfusión (frialdad de las extremidades).

En 2009 la OMS promulgó unas directrices nuevas para el diagnóstico probable de dengue, dengue con signos de alarma y una categoría denominada «dengue grave». La aparición de signos de advertencia o alarma en un individuo con dengue probable debería alertar al médico sobre la necesidad de ingreso hospitalario. El dengue grave es una mezcla de síndromes asociados a infección por dengue y se caracteriza por fiebre hemorrágica dengue clásica y síndrome de shock dengue, y en raras ocasiones encefalitis o encefalopatía asociada a infección dengue. El dengue grave también abarca la dificultad respiratoria que puede presagiar un edema pulmonar secundario a sobrehidratación, y todo ello como resultado de un tratamiento inexperto (v. las secciones «Tratamiento» y «Complicaciones»).

El diagnóstico virológico se puede establecer mediante pruebas serológicas, por la detección de proteínas virales o ARN viral, o por aislamiento del virus a partir de leucocitos sanguíneos o del suero. Tras las infecciones tanto primarias como secundarias por dengue, aparecen de forma relativamente transitoria anticuerpos IgM específicos anti-dengue, que desaparecen después de 6-12 semanas, un dato útil para establecer la cronología de la infección. En las infecciones por dengue secundarias, la mayoría de los anticuerpos pertenece a la clase IgG. El diagnóstico serológico se basa en un aumento de cuatro veces o más del título de anticuerpos IgG en sueros emparejados, determinado por inhibición de hemaglutinación, fijación del complemento, inmunoanálisis enzimático o prueba de neutralización. Los inmunoanálisis enzimáticos de captura de IgM e IgG, cuidadosamente estandarizados, son muy usados en la actualidad para la identificación de anticuerpos de la fase aguda en pacientes con infecciones primarias o secundarias por dengue, con el empleo de muestras de suero únicas. De forma habitual, tales muestras se deben recoger no antes de 5 días ni después de 6 semanas tras el comienzo de la enfermedad clínica. Quizá no sea posible distinguir el virus infeccioso sólo con métodos serológicos, en especial cuando ha existido una infección previa por otro miembro del mismo grupo de arbovirus. El virus se puede recuperar del suero tomado durante la fase aguda después de la inoculación de cultivo de tejido o de mosquitos vivos. El ARN vírico se puede detectar en la sangre o en los tejidos con sondas de ARN complementarias específicas, o amplificándolo primero

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mediante la PCR o con PCR en tiempo real. Una proteína viral no estructural, la NS1, se libera a la circulación por las células infectadas y se puede detectar mediante anticuerpos monoclonales o policlonales. La detección de NS1 es la base de las pruebas comerciales, incluidas las pruebas rápidas de flujo lateral. Estas pruebas ofrecen un diagnóstico fiable de infección aguda por dengue sin tener que enviar la muestra al laboratorio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de la fiebre dengue se incluyen enfermedades similares al dengue, infecciones víricas respiratorias y de tipo seudogripal, las fases precoces del paludismo, la fiebre amarilla leve, el tifus de los matorrales, la hepatitis vírica y la leptospirosis.

Cuatro enfermedades arbovíricas tienen una evolución similar a la del dengue, pero sin exantema: la fiebre por garrapatas de Colorado, la fiebre por jejenes, la fiebre del valle del Rift y la fiebre de Ross River. La causada por garrapatas de Colorado aparece de forma esporádica entre campistas y cazadores en el oeste de EE.UU.; la debida a jejenes, en la región mediterránea, Oriente Medio, el sur de Rusia y ciertas partes del subcontinente indio; y la fiebre del valle del Rift, en el norte, el este, el centro y el sur de África. La de Ross River es endémica en gran parte del este de Australia, con extensión epidémica a las islas Fiji. En los adultos esta afección suele producir artralgias prolongadas e incapacitantes, con afectación de las articulaciones que soportan peso.

Otros trastornos como la meningococemia, la fiebre amarilla (v. cap. 270), otras fiebres hemorrágicas víricas (v. cap. 271), muchas enfermedades rickettsiósicas y otras afecciones graves causadas por diversos patógenos pueden producir un cuadro clínico similar al de la fiebre hemorrágica dengue, de forma que el diagnóstico etiológico sólo se debe establecer cuando los datos epidemiológicos o serológicos apunten a la posibilidad de una infección por dengue.

PRUEBAS DE LABORATORIO

En la fiebre dengue puede aparecer pancitopenia a los 3-4 días de enfermedad. La neutropenia puede persistir o reaparecer durante la última fase y continuar en la convalecencia, con recuentos de leucocitos menores de 2.000/mm^3. Las plaquetas pocas veces bajan de 100.000/mm^3. Los tiempos de coagulación, hemorragia y protrombina, así como los valores de fibrinógeno en plasma, permanecen dentro de límites normales. La prueba del torniquete puede ser positiva. Es posible detectar acidosis leve, hemoconcentración, aumento de las concentraciones de transaminasas e hipoproteinemia durante algunas primoinfecciones por el virus del dengue. El electrocardiograma puede mostrar bradicardia sinusal, focos ectópicos ventriculares, ondas T aplanadas y prolongación del intervalo P-R.

Las anomalías hematológicas más comunes durante la fiebre hemorrágica dengue y el síndrome de shock por dengue son la hemoconcentración, con un aumento superior al 20% del hematocrito, trombocitopenia, prolongación del tiempo de hemorragia y disminución moderada del nivel de protrombina, que pocas veces es inferior al 40% del control. Los niveles de fibrinógeno pueden estar por debajo de lo normal, y los productos de degradación de la fibrina hallarse elevados. Otras anomalías son una elevación moderada de los niveles séricos de transaminasas, consumo del complemento, acidosis metabólica leve con hiponatremia e hipocloremia ocasional, elevación ligera del nitrógeno ureico sérico e hipoalbuminemia. Las radiografías de tórax muestran derrames pleurales (lado izquierdo > lado derecho) en casi todos los pacientes con síndrome de shock por dengue. Puede usarse la ecografía para detectar derrames serosos del tórax o el abdomen. El engrosamiento de la pared de la vesícula biliar y la presencia de líquido perivesicular son signos característicos del aumento de la permeabilidad vascular.

TRATAMIENTO

En el caso de la fiebre dengue sin complicaciones consiste en medidas de soporte. Se aconseja reposo en cama durante el período febril. Se deben administrar antipiréticos para mantener la temperatura corporal por debajo de 40 °C y pueden precisarse analgésicos o sedación suave para controlar el dolor. El ácido acetilsalicílico está contraindicado y no se debe usar, debido a sus efectos sobre la hemostasia. La reposición de líquidos y electrólitos es necesaria para suplir el déficit causado por la sudoración, el ayuno, la sed, los vómitos y la diarrea.

Fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de shock por dengue

El síndrome de shock por dengue es una urgencia médica que puede ocurrir en cualquier niño con un antecedente de viaje reciente a un destino tropical. El tratamiento comienza con la sospecha diagnóstica y sabiendo que el shock aparece a menudo durante la defervescencia. En las páginas de Internet de Ginebra o Nueva Delhi de la OMS pueden encontrarse instrucciones detalladas para el tratamiento: http://www.who.int/csr/don/archive/disease/dengue_fever/dengue.pdf. El tratamiento de la fiebre hemorrágica dengue y del síndrome de shock por dengue comprende la evaluación inmediata de las constantes vitales y de los grados de hemoconcentración, deshidratación y desequilibrio electrolítico. La vigilancia estrecha es esencial por lo menos durante 48 horas, puesto que el shock puede ocurrir o reaparecer con brusquedad al principio de la enfermedad. Los pacientes con cianosis o disnea deben recibir oxígeno. La reposición intravenosa rápida de líquidos y electrólitos suele ser suficiente para el mantenimiento de los enfermos, hasta que se produce la recuperación espontánea. El suero salino fisiológico es más eficaz para tratar el shock que el suero salino de Ringer lactato, que, además, es más caro. Cuando la presión diferencial es ≤10 mmHg o cuando la elevación del hematocrito persiste después de la reposición de líquidos, están indicados los preparados de plasma o de coloides.

Se debe tener cuidado para evitar la hiperhidratación, que puede contribuir a la insuficiencia cardíaca. Las transfusiones de sangre fresca o de plaquetas suspendidas en plasma pueden ser necesarias para controlar la hemorragia; durante la hemoconcentración sólo se pueden administrar después de la evaluación de los valores de hemoglobina o hematocrito. Los salicilatos están contraindicados debido a su efecto sobre la coagulación sanguínea.

La sedación puede ser necesaria en niños con gran agitación. El uso de vasopresores no ha proporcionado una reducción significativa de la mortalidad, en comparación con las medidas de soporte simple. La coagulación intravascular diseminada puede requerir tratamiento (v. cap. 483). Los corticoides no acortan la duración de la enfermedad ni mejoran el pronóstico en los niños que reciben un tratamiento de soporte adecuado.

COMPLICACIONES

La hipervolemia durante la fase de reabsorción de líquidos puede ser potencialmente mortal y viene presagiada por una disminución del hematocrito y una presión diferencial ancha. Puede ser necesaria la administración de digitálicos y de diuréticos.

Las primoinfecciones con fiebre dengue y las enfermedades similares al dengue suelen ser autolimitadas y benignas. Las pérdidas de líquidos y electrólitos, la hiperpirexia y las convulsiones febriles son las complicaciones más frecuentes en los lactantes y los niños pequeños. La epistaxis, las petequias y las lesiones purpúricas no son comunes, pero pueden ocurrir en cualquier fase. La deglución de sangre procedente de las epistaxis, que después se vomita o se expulsa por el recto, puede interpretarse por error como hemorragia digestiva. En los adultos, y posiblemente en los niños, los trastornos subyacentes pueden causar una hemorragia clínicamente significativa. Pueden producirse crisis comiciales durante la fase con fiebre alta, sobre todo en el caso de la fiebre chikungunya. De forma excepcional, después de la fase febril, los niños pueden presentar astenia prolongada, depresión del nivel de consciencia, bradicardia y extrasístoles ventriculares.

En áreas endémicas la fiebre hemorrágica dengue se debe sospechar en niños que tengan una enfermedad febril con características de fiebre dengue y que experimenten, además, hemoconcentración y trombocitopenia.

PRONÓSTICO

Fiebre dengue

El pronóstico es bueno, pero debe evitarse la administración de fármacos que supriman la actividad plaquetaria.

booksmedicos.org

Fiebre hemorrágica dengue

El pronóstico de la fiebre hemorrágica dengue empeora con la tardanza en el diagnóstico y el retraso en la instauración del tratamiento, o cuando éste no es el más conveniente. Se ha descrito una mortalidad del 40-50% en pacientes con shock, pero la cifra debe ser inferior al 1% si se proporcionan cuidados intensivos adecuados. Algunas veces se produce daño cerebral residual, causado por un shock prolongado o, en ocasiones, por hemorragia intracraneal. Muchos fallecimientos se deben a sobrehidratación.

PREVENCIÓN

Se están investigando vacunas contra los tipos 1-4 del dengue y existe una vacuna eficaz de virus muertos contra la fiebre chikungunya, pero no está autorizada. Estudios clínicos a gran escala en fase III de una vacuna tetravalente quimérica de dengue/fiebre amarilla fabricada por Sanofi Pasteur revela solo una protección moderada frente a virus dengue individuales, pero una disminución de las tasas de hospitalización y de enfermedad grave. Otros fabricantes importantes de vacunas, como GlaxoSmithKline, Takeda y Merck, disponen de otras vacunas de dengue tetravalentes en ensayos clínicos en seres humanos. Sanofi planea autorizar su vacuna en primer lugar en los países con dengue endémico. Existe la posibilidad de que una inmunización incompleta contra el dengue pueda sensibilizar a los receptores, con la posibilidad de que ocurran nuevas infecciones por dengue que produzcan fiebre hemorrágica. La profilaxis consiste en evitar las **picaduras de mosquitos** mediante el uso de insecticidas, repelentes y prendas de vestir, con la protección de las casas con malla fina y a través de la destrucción de los lugares de cría de *A. aegypti.* Si se debe acumular agua, una tapa con ajuste hermético o una capa fina de aceite pueden evitar la puesta o la eclosión de los huevos. Se puede añadir un larvicida, como el Abate (O,O'-[tiodi-p-fenilen] O,O,O,O'-tetrametil fosforotioato), disponible en forma granulada al 1% y eficaz a una concentración de 1 ppm, para mejorar la seguridad del agua potable. Los equipos de pulverización de volumen ultrabajo permiten dispensar de modo eficaz el malatión adulticida, desde camiones o aviones, para una intervención rápida en caso de epidemia. Sólo los repelentes y las medidas personales antimosquitos son eficaces contra las picaduras de estos insectos en el campo, el bosque o la jungla.

Existe la posibilidad de que la vacunación contra el dengue pueda sensibilizar al receptor, de forma que una infección subsiguiente por dengue dé lugar a fiebre hemorrágica. La vacunación con la cepa 17D del virus de la fiebre amarilla no tiene efecto sobre la gravedad del dengue, aunque las tasas de seroconversión con una vacuna contra el dengue de tipo 2 fueron más altas en las personas inmunes a la fiebre amarilla.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **270**

Fiebre amarilla

Scott B. Halstead

La fiebre amarilla es una infección aguda caracterizada en su forma más grave por fiebre, ictericia, proteinuria y hemorragia. El virus se transmite a través de mosquitos y ocurre en forma epidémica o endémica en Sudamérica y en África. Hasta 1900 se producían epidemias estacionales en ciudades de las áreas templadas de Europa y América; en la actualidad, estas epidemias prosiguen en África occidental, central y oriental.

ETIOLOGÍA

El virus de la fiebre amarilla es el prototipo del género *Flavivirus* de la familia Flaviviridae, formada por virus de ARN monocatenario, con envoltura y un diámetro de 35-50 nm.

La fiebre amarilla da lugar a zoonosis en forma de cinco genotipos: tipo IA en África central y occidental, el tipo IIB en Sudamérica, el tipo II en África occidental, el tipo III en África central y oriental y el tipo IV en África oriental. Los tipos IA y IB son capaces de transmitirse entre seres humanos de zonas urbanas por el vector *Aedes aegypti.* En algún momento del siglo XVII, ese virus fue llevado a los trópicos americanos por los esclavos procedentes de África. Más adelante, la fiebre amarilla causó enormes epidemias en las zonas costeras y las cuencas fluviales del Atlántico y el Caribe hasta el siglo XX, cuando fueron identificados el virus y los ciclos urbano y salvaje del mosquito, y se desarrolló una vacuna y medidas para la lucha contra estos vectores. Los genotipos de fiebre amarilla de África central/oriental y oriental no han entrado completamente en el ciclo urbano y nunca se ha extendido a la costa oriental de África o a países asiáticos.

EPIDEMIOLOGÍA

El ser humano y los primates adquieren la infección por la picadura de mosquitos infectados. Después de un período de incubación de 3-6 días, los virus aparecen en la sangre y pueden actuar como fuente de infección para otros mosquitos. El virus se tiene que replicar en el intestino del mosquito y pasar a sus glándulas salivales para que éste pueda transmitirlo. El virus de la fiebre amarilla se transmite en un ciclo urbano (ser humano-*A. aegypti*-ser humano) y un ciclo selvático (mono-mosquitos de la jungla-mono). Las epidemias clásicas de fiebre amarilla en EE.UU., Sudamérica, el Caribe y ciertas partes de Europa pertenecían a la variedad urbana. Desde el año 2000, en África occidental ha habido 5 epidemias urbanas, que han afectado a las capitales de Costa de Marfil (Abidján), Guinea (Conakry) y Senegal (Dakar). En el período 2012-2013 se produjeron brotes grandes de fiebre amarilla central/oriental y oriental a lo largo de una zona amplia, predominantemente rural, de Dafur asolada por la guerra en el sudeste de Sudán y en regiones próximas del norte de Uganda. La mayoría de los cerca de 200 casos declarados cada año en Sudamérica son de fiebre amarilla de la jungla. En la época colonial, las tasas de ataque eran muy altas entre los adultos de raza blanca, lo que sugiere que las infecciones subclínicas son infrecuentes en ese grupo de edad. La fiebre amarilla puede ser menos grave en los niños, con una proporción ≥2:1 entre infecciones subclínicas y casos clínicos. En las áreas donde son comunes los brotes epidémicos de fiebre amarilla urbana, la mayoría de los casos afecta a niños, debido a que muchos adultos están ya inmunizados. En África occidental la transmisión de la enfermedad es más intensa durante la estación lluviosa, desde julio hasta noviembre. La migración de trabajadores no inmunes hacia regiones endémicas constituye un factor significativo en algunos brotes.

En los bosques tropicales, el virus de la fiebre amarilla se mantiene a través de un ciclo de transmisión en el que participan monos y mosquitos que crían en orificios de los árboles (*Haemagogus* en América Central y Sudamérica, y *Aedes africanus* en África). En América, la mayoría de los casos se observan en personas que trabajan en áreas forestales y están expuestas a mosquitos infectados, como turistas y excursionistas. En África, el virus es prevalente en la sabana húmeda y las zonas de transición a ésta, donde otros mosquitos *Aedes* que crían en los árboles transmiten el virus desde los monos hasta los humanos, y entre humanos.

PATOGENIA

Las alteraciones anatomopatológicas que se observan en el hígado consisten en: 1) necrosis por coagulación de hepatocitos en la zona media del lobulillo hepático, que respeta las células situadas alrededor de las áreas portales y de las venas centrales; 2) degeneración eosinófila de los hepatocitos **(cuerpos de Councilman);** 3) degeneración grasa microvacuolar, y 4) inflamación mínima. Los riñones muestran necrosis tubular aguda y en el corazón se observa degeneración de fibras miocárdicas e infiltración grasa. El encéfalo puede mostrar edema y hemorragias petequiales. La lesión vírica directa del hígado altera la capacidad del órgano para desempeñar sus funciones de biosíntesis y desintoxicación; ése es el fenómeno patogénico fundamental de la fiebre amarilla. Se cree que la hemorragia se origina por la disminución de la síntesis de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y, en algunos casos, por coagulación intravascular diseminada. Sin embargo, debido a que la patogenia del shock en los pacientes con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al: The global distribution and burden of dengue, *Nature* 496(7446):504-507, 2013.

Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, et al: Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus, *PLoS Negl Trop Dis* 6(8):e1760, 2012.

Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, et al: Clinical efficacy and safety of the novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomized, observer-masked, placebo-controlled trial, *Lancet* 384:1358-1364, 2014.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Dengue virus infections among travelers returning from Haiti–Georgia and Nebraska, October 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:914-917, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Ongoing dengue epidemic–Angola, June 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:504-508, 2013.

de Alwis R, Smith SA, Olivarez NP, et al: Identification of human neutralizing antibodies that bind to complex epitopes on dengue virions, *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:7439-7444, 2012.

Durbin AP, Kirkpatrick BD, Pierce KK, et al: A single dose of any of four different live attenuated tetravalent dengue vaccines is safe and immunogenic in flavivirus-naive adults: a randomized, double-blind clinical trial, *J Infect Dis* 207:957-965, 2013.

Halstead SB: Controversies in dengue pathogenesis, *Paediatr Int Child Health* 32(Suppl 1):5-9, 2012.

Halstead SB, Mahalingam S, Marovich MA, et al: Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes, *Lancet Infect Dis* 10:712-722, 2010.

Luz PM, Vanni T, Medlock J, et al: Dengue vector control strategies in an urban setting: an economic modelling assessment, *Lancet* 377:1673-1680, 2011.

Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, et al: Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial, *Lancet* 380:1559-1567, 2012.

Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen VV, et al: Dengue, *N Engl J Med* 366:1423-1432, 2012.

Srikiatkhachorn A, Rothman AL, Gibbons RV, et al: Dengue—how best to classify it, *Clin Infect Dis* 53:563-567, 2011.

Tomashek KM, Gregory CJ, Rivera Sánchez A, et al: Dengue deaths in Puerto Rico: lessons learned from the 2007 epidemic, *PLoS Negl Trop Dis* 6:e1614, 2012.

Ubol S, Halstead SB: How innate immune mechanisms contribute to antibody-enhanced viral infections, *Clin Vaccine Immunol* 17:1829-1835, 2010.

Wills B, Tran VN, Nguyen TH, et al: Hemostatic changes in Vietnamese children with mild dengue correlate with the severity of vascular leakage rather than bleeding, *Am J Trop Med Hyg* 81:638-644, 2009.

World Health Organization: *Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*, Geneva, Switzerland, 2009, WHO.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

fiebre amarilla parece ser similar a la descrita en el síndrome de shock por dengue y en otras fiebres hemorrágicas víricas, el daño viral a las plaquetas y células endoteliales que provoca la liberación de factores hemorrágicos puede ser el mecanismo central de hemorragia en la fiebre amarilla.

La insuficiencia renal se ha atribuido a factores hemodinámicos (insuficiencia prerrenal que progresa a necrosis tubular aguda).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En África son frecuentes las infecciones abortivas asintomáticas o clínicamente leves; algunos estudios sugieren que los niños experimentan una enfermedad más leve que los adultos. Las infecciones abortivas, caracterizadas por fiebre y cefalea, pueden no diagnosticarse, salvo durante las epidemias.

En su forma clásica, la fiebre amarilla tiene un comienzo brusco, con fiebre, cefalea, mialgias, dolor lumbosacro, anorexia, náuseas y vómitos. Los signos físicos durante la fase inicial de la enfermedad, cuando el virus está presente en la sangre, consisten en postración, inyección conjuntival, rubefacción de la cara y del cuello, enrojecimiento de la punta y los bordes de la lengua y bradicardia relativa. Después de 2-3 días puede haber un período breve de remisión, seguido en un plazo de 6-24 horas por la reaparición de la fiebre, con vómitos, dolor epigástrico, ictericia, deshidratación, hemorragia digestiva y de otros tipos, albuminuria, hipotensión, insuficiencia renal, delirio, crisis comiciales y coma. La muerte puede ocurrir a los 7-10 días, y la mortalidad de los casos graves se aproxima al 50%. Algunos pacientes que sobreviven a la fase aguda de la fiebre amarilla sucumben más tarde por la insuficiencia renal o la lesión miocárdica. Entre las anomalías de laboratorio se pueden encontrar leucopenia, prolongación de los tiempos de coagulación, protrombina y tromboplastina parcial, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, aumento de las transaminasas séricas, albuminuria y uremia. Los casos graves pueden cursar con hipoglucemia. Se han descrito anomalías del electrocardiograma, caracterizadas por bradicardia y alteraciones del intervalo ST y de la onda T.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de fiebre amarilla se debe sospechar ante un cuadro de fiebre, cefalea, vómitos, mialgias e ictericia que se presente en residentes de áreas endémicas o en visitantes no inmunizados que hayan viajado recientemente (en las 2 semanas previas al comienzo de los síntomas) a zonas endémicas. Desde el punto de vista clínico, la fiebre amarilla es bastante similar a la fiebre hemorrágica dengue. A diferencia del comienzo gradual de la hepatitis vírica aguda, originada por los virus de las hepatitis A, B, C, D o E, la ictericia de la fiebre amarilla aparece después de 3-5 días con fiebre, y muchas veces conlleva una postración intensa. La fiebre amarilla leve es similar al dengue y no se puede distinguir de otras muchas infecciones. La combinación de fiebre e ictericia se puede encontrar en muchas otras enfermedades tropicales, entre ellas paludismo, hepatitis vírica, fiebre recurrente transmitida por piojos, leptospirosis, fiebre tifoidea, infecciones rickettsiósicas, ciertas infecciones bacterianas sistémicas, crisis drepanocítica, fiebre del valle del Rift, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y otras fiebres hemorrágicas víricas. Los brotes de fiebre amarilla incluyen casi siempre casos con hemorragia digestiva grave.

El diagnóstico específico se basa en la detección de virus o antígenos víricos en muestras de sangre obtenidas durante la fase aguda o en los análisis de anticuerpos. El inmunoanálisis enzimático para inmunoglobulina (Ig) M es especialmente útil. Los sueros obtenidos durante los 10 primeros días después del comienzo de los síntomas se deben mantener en un congelador a temperatura muy baja (−70 °C) y enviar en contenedores con hielo seco para su análisis. Las muestras de la fase de convalecencia que se emplean en los análisis de anticuerpos se procesan con medios convencionales. Durante la manipulación de las muestras de sangre de la fase aguda, el personal médico debe evitar la contaminación propia o de otras personas (personal de laboratorio y otros operarios) con los contenedores de evacuación. El diagnóstico post mórtem se basa en el aislamiento del virus en el hígado o en la sangre, la identificación de cuerpos de Councilman en el tejido hepático o la detección de antígeno o de genoma del virus en éste.

TRATAMIENTO

Existe la costumbre de mantener a los pacientes con fiebre amarilla en un área sin mosquitos, con el uso de mosquiteras si es necesario. Durante la fase febril de la enfermedad existe viremia. Aunque no se dispone de un tratamiento específico para la fiebre amarilla, el cuidado médico se dirige a la conservación del estado fisiológico mediante las siguientes medidas: 1) esponjas frías y paracetamol para reducir la fiebre; 2) reposición intensa de las pérdidas de líquidos originadas por el ayuno, la sed, los vómitos o la fuga de plasma; 3) corrección del desequilibrio acidobásico; 4) mantenimiento de la ingesta de nutrientes para disminuir la intensidad de la hipoglucemia, y 5) evitar los fármacos metabolizados por el hígado o que tengan toxicidad hepática, renal o para el sistema nervioso central.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la fiebre amarilla consisten en hemorragia grave, insuficiencia hepática e insuficiencia renal aguda. La hemorragia se debe controlar mediante transfusión de sangre total reciente o de plasma fresco con concentrados de plaquetas si se consideran necesarios. La insuficiencia renal puede requerir diálisis peritoneal o hemodiálisis.

PREVENCIÓN

La vacuna 17D contra la fiebre amarilla se elabora con virus vivos atenuados y tiene un largo historial de seguridad y eficacia. Se administra como una sola inyección subcutánea de 0,5 ml, por lo menos 10 días antes de la llegada a una zona endémica de fiebre amarilla. A excepción de los casos que se citan después, se debe considerar la vacunación de todas las personas que viajen a zonas endémicas de Sudamérica y África, aunque la duración de la estancia, las áreas exactas que se piensan visitar y la exposición medioambiental o laboral pueden determinar el riesgo específico y la necesidad individual de vacunación. Quienes viajen desde una zona endémica a países receptores de fiebre amarilla (p. ej., desde Sudamérica o África a India) pueden estar obligados a vacunarse contra la enfermedad. Es habitual que los países que exigen a los viajeros la inmunización contra esta enfermedad no proporcionen el visado sin un certificado de vacunación válido. La vacuna tiene 10 años de validez para obtener dicho certificado de cara a los viajes internacionales, aunque la inmunidad real dura por lo menos 40 años y, probablemente, toda la vida. Los anticuerpos de IgM circulan durante años después de la administración de la vacuna contra la fiebre amarilla.

Desde 1996 se han descrito varios casos de **enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna de la fiebre amarilla,** con un mayor riesgo en los ancianos vacunados y en las personas sometidas a timectomía con anterioridad. La vacuna no se debe administrar a personas con estados sintomáticos de inmunodeficiencia, ni a las que están recibiendo fármacos inmunosupresores o a las que se hayan sometido a timectomía. Un estudio reciente ha demostrado que los individuos con corticoides de mantenimiento pueden vacunarse satisfactoriamente. Aunque no se sabe si puede dañar al feto, no se aconseja su uso durante el embarazo. El virus vacunal podría haberse transmitido durante la lactancia. En los niños muy pequeños existe un leve riesgo de encefalitis y muerte después de administrar la vacuna 17D contra la fiebre amarilla, que no se debe usar en lactantes menores de 4 meses. La residencia o el viaje a zonas con actividad conocida o anticipada de fiebre amarilla (p. ej., selvas de la cuenca amazónica), que suponen un riesgo alto de contagio, justifica la inmunización de los lactantes de 4-9 meses. La vacunación de los niños a partir de esa edad se recomienda sistemáticamente antes de la entrada en áreas endémicas. En personas mayores de 60 años hay que sopesar su administración frente al riesgo de que desarrollen una fiebre amarilla salvaje en los trópicos americanos y una fiebre urbana o salvaje en África. Se debe evitar su administración en personas con alergia al huevo. Como alternativa, se puede realizar una prueba cutánea para aclarar si existe una alergia seria que impida la vacunación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bagonza J, Rutebemberwa E, Mugaga M, et al: Yellow fever vaccination coverage following massive emergency immunization campaigns in rural Uganda, May 2011: a community cluster survey, *BMC Public Health* 13:202, 2013.

Beck A, Guzman H, Li L, et al: Phylogeographic reconstruction of African yellow fever virus isolates indicates recent simultaneous dispersal into east and west Africa, *PLoS Negl Trop Dis* 7(3):e1910, 2013.

Belsher JL, Gay P, Brinton M, et al: Fatal multiorgan failure due to yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease, *Vaccine* 25:8480-8485, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding—Brazil, 2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:130-132, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Revised recommendations for yellow fever vaccination for international travellers, 2011, *Wkly Epidemiol Rec* 86(37):401-411, 2011.

Domingo C, Niedrig M: Safety of 17D derived yellow fever vaccines, *Expert Opin Drug Saf* 8:211-221, 2009.

Ellis BR, Barrett AD: The enigma of yellow fever in East Africa, *Rev Med Virol* 18:331-346, 2008.

Kerneis S, Launay O, Ancelle T, et al: Safety and immunogenicity of yellow fever 17D vaccine in adults receiving systemic corticosteroid therapy: an observational cohort study, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013.

Monath TP: Treatment of yellow fever, *Antiviral Res* 78:116-124, 2008.

Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, et al: Reporting rates of yellow fever vaccine 17D or 17DD-associated serious adverse events in pharmacovigilance data bases: systematic review, *Curr Drug Saf* 6(3):145-154, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 271

Virus del Ébola y otras fiebres hemorrágicas víricas

Scott B. Halstead

Las fiebres hemorrágicas víricas constituyen un grupo no muy definido de síndromes clínicos en el que las manifestaciones hemorrágicas resultan comunes o muy destacadas en los casos graves. Tanto los patógenos etiológicos como las manifestaciones clínicas de los síndromes son diferentes, pero la coagulopatía intravascular diseminada puede ser una característica patogénica común.

ETIOLOGÍA

Los virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) (tabla 271-1) causan seis fiebres hemorrágicas. Cuatro se deben a togavirus de la familia Flaviviridae: enfermedad del bosque de Kyasanur, fiebre hemorrágica de Omsk, dengue (v. cap. 269) y fiebre amarilla (v. cap. 270). Existen tres originadas por componentes de la familia Bunyaviridae: los virus de la fiebre del Congo, Hantaan y del valle del Rift. Otras cuatro son provocadas por virus de la familia Arenaviridae: fiebre de Junín, Machupo, Guanarito y Lassa. Dos patógenos forman parte de la familia Filoviridae: Ébola y Marburg. Los Filoviridae son virus de ARN filamentosos con envoltura, en ocasiones ramificados, a diferencia de cualquier otro virus conocido.

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con algunas excepciones, los virus causantes de fiebres hemorrágicas se transmiten a los seres humanos a través de un vector no humano. El ecosistema específico requerido para la supervivencia del virus determina la distribución geográfica de la enfermedad. Aunque en general se cree que todas las fiebres hemorrágicas víricas son transmitidas por artrópodos, siete de ellas se pueden contagiar a través de la contaminación ambiental causada por animales o células de animales, o a partir de personas infectadas (v. tabla 271-1). Se han producido infecciones en laboratorios y hospitales por muchos de estos virus. La fiebre de Lassa y las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana parecen ser más leves en los niños que en los adultos.

Tabla 271-1 Fiebres hemorrágicas (FH) víricas

MODO DE TRANSMISIÓN	ENFERMEDAD	VIRUS
Garrapatas	FH de Crimea-Congo*	Congo
	Enfermedad del bosque de Kyasanur	Enfermedad del bosque de Kyasanur
	FH de Omsk	Omsk
Mosquitos†	FH dengue	Dengue (cuatro tipos)
	Fiebre del valle del Rift	Fiebre del valle del Rift
	Fiebre amarilla	Fiebre amarilla
Desde animales o materiales infectados al ser humano	FH argentina	Junín
	FH boliviana	Machupo
	Fiebre Lassa*	Lassa
	Enfermedad de Marburg*	Marburg
	FH Ébola*	Ébola
	FH con síndrome renal	Hantaan

*Los pacientes pueden ser contagiosos y resultan comunes las infecciones nosocomiales.
†El virus chikungunya se asocia pocas veces con petequias y epistaxis. En algunos estudios se han comunicado manifestaciones hemorrágicas graves.

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

La infección humana esporádica por fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en África permitió el aislamiento original del virus. Se conocen focos naturales en Bulgaria, oeste de Crimea y en las regiones de Rostov-on-Don y Astracán. También existe una enfermedad en Asia central, desde Kazajstán a Pakistán. Los casos índice dieron paso a la transmisión nosocomial en Pakistán y Afganistán en 1976, en la península arábiga en 1983 y en Sudáfrica en 1984. En la Federación Rusa los vectores son *Hyalomma marginatum* y *Hyalomma anatolicum,* que, junto con las liebres y las aves, pueden actuar como reservorios víricos. La enfermedad se produce desde junio hasta septiembre, sobre todo en granjeros y en trabajadores de la industria láctea.

Enfermedad del bosque de Kyasanur

Los casos humanos aparecen sobre todo en adultos del área del estado de Mysore, India. Los vectores principales son dos garrapatas Ixodidae, *Haemaphysalis turturis* y *Haemaphysalis spinigera.* Los monos y los roedores arborícolas pueden ser huéspedes amplificadores. Las infecciones en laboratorio son comunes.

Fiebre hemorrágica de Omsk

La enfermedad ocurre en toda la zona sur y central de Rusia y en el norte de Rumanía. *Dermacentor pictus* y *Dermacentor marginatus* pueden actuar como vectores, pero parece demostrada la transmisión directa al ser humano desde topos y ratas almizcleras. La enfermedad humana sigue un patrón de primavera-verano-otoño, paralelo a la actividad de los vectores. La infección aparece con más frecuencia en personas que trabajan al aire libre. También son comunes las infecciones de laboratorio.

Fiebre del valle del Rift

El virus de la fiebre del valle del Rift causa epizootias que afectan a ovejas, vacas, búfalos, ciertos antílopes y roedores en las regiones del norte, centro, este y sur de África. El virus se transmite a los animales domésticos a través de *Culex theileri* y varias especies *Aedes.* Los mosquitos pueden actuar como reservorios mediante transmisión transovárica. Una epizootia en Egipto durante 1977-1978 produjo miles de infecciones humanas, sobre todo entre veterinarios, granjeros y obreros agrícolas. Se produjeron brotes epidémicos menores en Senegal en 1987, en Madagascar en 1990 y en Arabia Saudita y Yemen entre 2000 y 2001. Las infecciones humanas suelen relacionarse con el sacrificio o el desollado de animales enfermos o muertos. Las infecciones en laboratorio son comunes.

Fiebre hemorrágica argentina

Antes de la introducción de la vacuna se producían cada año, desde abril hasta julio, cientos de miles de casos en la zona productora de maíz al noroeste de Buenos Aires, que linda con el este de la provincia de Córdoba. El virus Junín se ha aislado en los roedores *Mus musculus, Akodon arenicola* y *Calomys laucha laucha.* Infecta a temporeros que migran para cosechar el maíz y habitan en cabañas contaminadas por los roedores.

Fiebre hemorrágica boliviana

El área endémica se encuentra en la poco poblada provincia de Beni, en la zona amazónica boliviana. Se producen casos esporádicos en familias de agricultores que cultivan maíz, arroz, yuca y judías. En la ciudad de San Joaquín, puede que un trastorno del ecosistema de los roedores domésticos ocasionase un brote de infecciones domésticas, causadas por el virus de Machupo, que se transmite por *Calomys callosus* (que suele ser un roedor del campo) infectados de forma crónica. La mortalidad es alta en los niños pequeños.

Fiebre hemorrágica venezolana

En 1989 se produjo una epidemia de enfermedad hemorrágica en la comunidad agrícola de Guanarito, Venezuela, a 320 kilómetros al sur de Caracas. Después, en 1990-1991, se declararon 104 casos con 26 fa-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

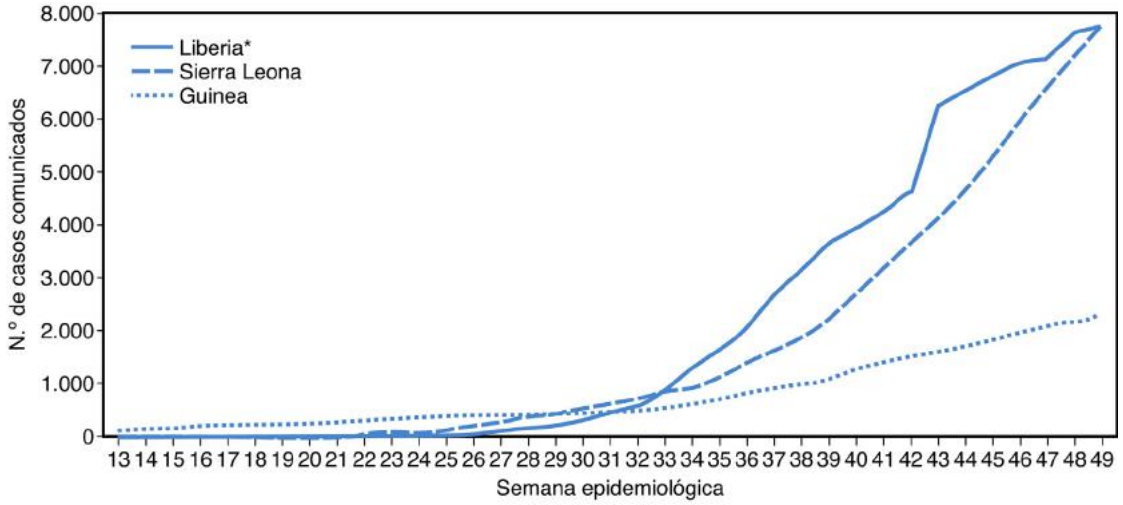

Figura 271-1 Cifra acumulada de casos comunicados de enfermedad por el virus del Ébola en tres países de la zona occidental de África, a fecha de 29 de marzo-20 de septiembre de 2014. Las cifras de casos comunicados más altas procedían de Sierra Leona (7.897 casos) y Liberia (7.719 casos), seguidos de Guinea (2.292). *Un cambio en los datos de la fuente de comunicación en la semana 43 produjo un ajuste de los casos acumulados en Liberia. (*De los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Ebola virus disease epidemic–West Africa, December 2014.* MMWR *63:1199–1201, 2014.*)

llecimientos debidos al virus Guanarito. Se ha implicado a las ratas del algodón *(Sigmodon alstoni)* y a las ratas de la caña *(Zygodontomys brevicauda)* como reservorios probables de esta fiebre.

Fiebre de Lassa

El virus Lassa tiene un potencial inusual para el contagio entre seres humanos y ha originado muchas epidemias pequeñas en Nigeria, Sierra Leona y Liberia. En 2012 se produjo un brote de más de 1.000 casos de fiebre de Lassa en la zona central y oriental de Nigeria. Los trabajadores sanitarios en África y EE.UU. también contrajeron la enfermedad. Algunos pacientes con fiebre de Lassa aguda han sido transportados en viajes internacionales por avión, lo que exige una gran vigilancia de los pasajeros y los componentes de la tripulación. Es probable que el virus se mantenga en la naturaleza en una especie de roedor peridoméstico africano, *Mastomys natalensis.* Es muy posible que la transmisión entre roedores y la infección de los humanos actúen a través de mecanismos establecidos para otros arenavirus.

Enfermedad de Marburg

Hasta hace poco, la experiencia mundial se limitaba a 26 casos primarios y 5 secundarios en Alemania y Yugoslavia en 1967, a pequeños brotes en Zimbabue en 1975, Kenia en 1980 y 1988 y Sudáfrica en 1983, pero en 1999 se produjo un gran brote en República del Congo y otro aún mayor en la provincia de Uige, en Angola, con 252 casos y 227 fallecidos en 2005. En el laboratorio y en entornos clínicos, la transmisión ocurre por contacto directo con tejidos del mono verde africano, o con sangre o semen humano infectados. Se ha demostrado un reservorio en murciélagos. Parece que el virus se transmite por contacto cercano entre los murciélagos fructívoros y por aerosoles generados por éstos hacia el ser humano.

Fiebre hemorrágica Ébola

El virus Ébola se aisló en 1976, durante una epidemia devastadora que afectó a pequeñas aldeas en el norte de Zaire y en el sur de Sudán. Después se han producido brotes menores. Estos brotes fueron inicialmente nosocomiales y las tasas de ataque más altas se produjeron en dos grupos de edad: en niños de hasta 1 año y entre los 15 y los 50 años. Este virus está íntimamente relacionado con el Marburg. El patógeno se ha mostrado particularmente activo en los últimos tiempos, con un brote en Kikwit, Zaire, en 1995 y otros posteriores diseminados en Uganda, África central y occidental. El virus se ha aislado en chimpancés y se han detectado anticuerpos en otros primates subhumanos, que aparentemente se infectan desde un reservorio zoonótico en murciélagos. El modo de transmisión al ser humano se desconoce. El virus Reston, relacionado con el Ébola, se ha recuperado en monos de Filipinas y cerdos, y ha producido infecciones subclínicas en trabajadores de colonias de monos en EE.UU.

La zona occidental de África ha experimentado el mayor número de casos de enfermedad por el virus Ébola (EVE), con más de 17.900 casos comunicados a fecha de diciembre de 2014 (fig. 271-1). Los países más afectados son Liberia, Sierra Leona y Guinea, con casos importados en Nigeria, Mali y Senegal, así como en Europa y Estados Unidos. De las 3 cepas de EVE (Zaire, Sudán, Bundibugyo), la nueva cepa en Zaire tiene una mortalidad de aproximadamente el 55-65%.

La EVE puede aparecer tras la exposición a murciélagos fructívoros o su caza, pero lo más frecuente es que aparezca tras la exposición a líquidos corporales (sangre, saliva, sudor, vómitos, diarrea y, con menos frecuencia, a leche humana o semen). Los pacientes se vuelven contagiosos una vez que desarrollan síntomas; el período de incubación es de 2-12 días (media: 11 días). La media de edad en la epidemia de África occidental es amplia, pero la mayoría de los pacientes tiene entre 15 y 44 años de edad.

Las manifestaciones de la EVE pueden aparecer por etapas, pero la mayoría comienza con la aparición brusca de fiebre acompañada de fatiga, debilidad, mialgias, cefalea y dolor de garganta. Estos síntomas se siguen de afectación digestiva con anorexia, náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea. La hemorragia (definida por cualquier signo de sangrado) se aprecia en más del 50% y constituye una fase posterior grave acompañada a menudo de fugas vasculares, fracaso multiorgánico y muerte. Los que sobreviven mejoran en unos 6-11 días.

El diagnóstico se confirma mediante la determinación de IgM con inmunoanálisis absorbente ligado a enzimas (ELISA) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que puede tener que repetirse en caso de que sea negativa al principio. El diagnóstico diferencial se realiza con el paludismo, la fiebre tifoidea, la fiebre de Lassa, la gripe y la meningococemia. Entre los criterios que facilitan el diagnóstico están la fiebre >38,6 °C sintomática; relación con un paciente afectado, sus fluidos corporales o en su funeral; residencia o viajes a una región endémica o antecedente de manipulación de murciélagos, roedores o primates de una zona endémica.

El tratamiento de la EVE exige a menudo el ingreso en una unidad de cuidados intensivos y el tratamiento de la disfunción multiorgánica, con reposición de la volemia y soporte respiratorio. En estudios experimentales se han empleado el suero de la convalecencia y anticuerpos monoclonales. Es obligatorio el aislamiento estricto y la adopción de medidas de barrera apropiadas para todos los profesionales sanitarios. No existe

booksmedicos.org

ninguna vacuna y se han usado medidas de control de epidemias, aislamientos y cuarentenas para tratar de disminuir la propagación de la epidemia de la zona occidental de África.

Fiebre hemorrágica con síndrome renal

El área endémica de fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR), denominada también *fiebre hemorrágica epidémica* y *fiebre hemorrágica coreana,* abarca Japón, Corea, la zona más oriental de Siberia, el norte y el centro de China, regiones europeas y asiáticas de Rusia, Escandinavia, Checoslovaquia, Rumanía, Bulgaria, Yugoslavia y Grecia. Aunque la incidencia y la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas y la mortalidad son menores en Europa que en el noreste de Asia, la lesión renal es la misma. En Escandinavia esta enfermedad se denomina **nefropatía epidémica** y está causada por un virus distinto, aunque con relación antigénica, el virus Puumala, que se asocia con el topillo rojo *Clethrionomys glareolus.* Los casos ocurren sobre todo en primavera y verano. No parece existir un factor de edad en la susceptibilidad, pero, debido a los riesgos laborales, los varones adultos jóvenes suelen ser los más atacados. Las plagas de roedores y las pruebas de infestación por su causa han acompañado a la endemia y las epidemias. El virus Hantaan se ha detectado en el tejido pulmonar y en las deyecciones de *Apodemus agrarius coreae.* Se han identificado agentes con relación antigénica en ratas de laboratorio y en poblaciones urbanas de éstas por todo el mundo. Entre estos ejemplos se encuentran el virus Prospect Hill del roedor salvaje *Microtus pennsylvanicus,* en Norteamérica, y el virus Sin Nombre del ratón de patas blancas en el sur y el sudoeste de EE.UU.; estos virus provocan el síndrome pulmonar por hantavirus (v. cap. 273). Se supone que la transmisión entre roedores y de roedor al ser humano se produce por vía respiratoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre hemorrágica dengue (v. cap. 269) y la fiebre amarilla (v. cap. 270) causan síndromes similares en los niños de áreas endémicas.

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

El período de incubación es de 3-12 días, seguido de una fase febril durante 5-12 días y de una convalecencia prolongada. La enfermedad comienza de forma brusca, con fiebre, cefalea intensa, mialgias, dolor abdominal, anorexia, náuseas y vómitos. Después de 1-2 días, la fiebre puede ceder, hasta que el paciente muestra rubefacción de la cara o del tronco e inyección conjuntival. A continuación, se desarrolla un segundo período febril, durante 2-6 días, con enantema hemorrágico en el paladar plano y un exantema petequial fino en el tórax y el abdomen. Con menos frecuencia, existen grandes áreas de púrpura y hemorragias en las encías, la nariz, el intestino, los pulmones o el útero. La hematuria y la proteinuria son relativamente infrecuentes. Durante la fase hemorrágica suele producirse taquicardia, con disminución de los tonos cardíacos y, en ocasiones, hipotensión. Suele haber hepatomegalia, pero no hay ictericia. En los casos prolongados pueden presentarse signos del sistema nervioso central, como delirio, somnolencia y disminución progresiva del nivel de consciencia. En las fases iniciales se observan leucopenia con linfocitosis relativa, trombocitopenia progresiva y anemia cada vez más intensa. En la convalecencia puede existir hipoacusia y amnesia. La mortalidad es del 2-50%.

Enfermedad del bosque de Kyasanur y fiebre hemorrágica de Omsk

Después de un período de incubación de 3-8 días, ambas enfermedades comienzan de forma brusca con fiebre y cefalea. La del bosque de Kyasanur se caracteriza por mialgias intensas, postración y afectación bronquiolar; suele presentarse sin hemorragia, pero en ocasiones ésta puede localizarse en el aparato digestivo y ser intensa. En la fiebre hemorrágica de Omsk se producen epistaxis moderada, hematemesis y un enantema hemorrágico, pero sin hemorragias profusas; la bronconeumonía es frecuente. En ambas afecciones se encuentran leucopenia y trombocitopenia intensas, dilatación vascular, aumento de la permeabilidad vascular, hemorragias digestivas y también hemorragias petequiales subserosas e intersticiales. La enfermedad del bosque de Kyasanur se puede complicar con degeneración aguda de los túbulos renales y daño hepático focal. En muchos pacientes se origina un cuadro febril recurrente tras un período afebril de 7-15 días. Esta segunda fase adopta la forma de una meningoencefalitis.

Fiebre del valle del Rift

La mayoría de las infecciones ha aparecido en adultos con signos y síntomas similares a los de la fiebre dengue (v. cap. 269). El comienzo es agudo, con fiebre, cefalea, postración, mialgias, anorexia, náuseas, vómitos, conjuntivitis y linfadenopatías. La fiebre dura 3-6 días y a menudo es bifásica. La convalecencia suele ser prolongada. En la epidemia de 1977-1978 muchos pacientes fallecieron después de mostrar signos como púrpura, epistaxis, hematemesis y melena. Esta enfermedad afecta a la úvea y a la capa coriorretiniana posterior, tras lo que se produce cicatrización macular, oclusión vascular y atrofia óptica, lo que culmina en pérdida visual permanente en una alta proporción de pacientes que tienen la forma leve o grave de la enfermedad. En la autopsia de un paciente se observó degeneración eosinófila extensa de las células parenquimatosas del hígado.

Fiebres hemorrágicas argentina, venezolana y boliviana, y fiebre de Lassa

El período de incubación de todas ellas suele oscilar entre 7 y 14 días; la enfermedad aguda dura 2-4 semanas. El cuadro clínico varía desde la fiebre indiferenciada hasta la enfermedad grave característica. La **fiebre de Lassa** suele ser clínicamente grave en personas de raza blanca. El comienzo a menudo es gradual, con fiebre progresiva, cefalea, mialgias difusas y anorexia (tabla 271-2). Durante la primera semana, entre los signos se encuentran con frecuencia dolor faríngeo, disfagia, tos, úlceras orofaríngeas, náuseas, vómitos, diarrea y dolor torácico y abdominal. El dolor pleurítico puede persistir 2-3 semanas. En las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana, y con menos frecuencia en la fiebre de Lassa, aparece un enantema petequial en el paladar blando, 3-5 días después del comienzo, y más o menos al mismo tiempo en el tronco. La prueba del torniquete puede ser positiva. El curso clínico de la fiebre hemorrágica venezolana no ha sido bien descrito.

En el 35-50% de todos los pacientes estas afecciones pueden agravarse con fiebre persistente, toxicidad progresiva, hinchazón de la cara o el cuello, hematuria microscópica y hemorragias francas en el estómago, el intestino, la nariz, las encías y el útero. El síndrome de **shock hipovolémico** se acompaña de derrame pleural e insuficiencia renal. Se puede producir **dificultad respiratoria** por obstrucción de las vías respiratorias, derrame pleural o insuficiencia cardíaca congestiva. Un total del 10-20% de los pacientes experimenta una afectación neurológica tardía, caracterizada por un temblor intencional de la lengua y anomalías asociadas del habla. En los casos graves pueden presentarse temblor intencional de las extremidades, crisis comiciales y delirio. El líquido

Tabla 271-2 Estadios clínicos de la fiebre de Lassa

ESTADIO	SÍNTOMAS
1 (días 1-3)	Debilidad y malestar general. Fiebre elevada, >39 °C, constante con picos de 40-41 °C
2 (días 4-7)	Dolor faríngeo (con placas exudativas blancas) muy frecuente, cefalea, dolor de espalda, torácico, del costado o abdominal, conjuntivitis, náuseas y vómitos, diarrea, tos productiva, proteinuria, hipotensión arterial (sistólica <100 mmHg), anemia
3 (después de 7 días)	Edema facial, crisis comiciales, hemorragias mucosas (boca, nariz, ojos), hemorragias internas, confusión o desorientación
4 (después de 14 días)	Coma y fallecimiento

De Richmond JK, Baglole DJ: Lassa fever: epidemiology, clinical features, and social consequences, Br Med J *327:1271–1275, 2003.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cefalorraquídeo es normal. En la fiebre de Lassa se observa hipoacusia neurosensorial al principio de la convalecencia en el 25% de los casos. En la convalecencia prolongada se produce alopecia, y en las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana se aprecian signos de labilidad del sistema nervioso autónomo, como hipotensión postural, enrojecimiento o blanqueamiento espontáneos de la piel y diaforesis intermitente.

Las **pruebas de laboratorio** revelan leucopenia marcada, trombocitopenia leve o moderada, proteinuria y, en la fiebre hemorrágica argentina, anomalías moderadas de la coagulación sanguínea, disminución del fibrinógeno, aumento de los productos de degradación de éste y elevación de las transaminasas séricas. Desde el punto de vista anatomopatológico existen necrosis eosinófila focal, a menudo extensa, del parénquima hepático, neumonitis intersticial focal, necrosis focal de los túbulos distales y colectores, y sustitución parcial de los folículos esplénicos por material eosinófilo amorfo. La hemorragia se suele producir por diapédesis, con escasa reacción inflamatoria. La mortalidad es del 10-40%.

Enfermedad de Marburg y fiebre hemorrágica de Ébola

Después de un período de incubación de 4-7 días la enfermedad comienza bruscamente, con cefalea frontal intensa, malestar general, somnolencia, mialgia lumbar, vómitos, náuseas y diarrea. Una erupción **maculopapular** comienza 5-7 días más tarde en el tronco y la parte superior de los brazos. El exantema se convierte en generalizado, con frecuencia hemorrágico, y se exfolia durante la convalecencia. Se acompaña de enantema rojo oscuro del paladar duro, conjuntivitis y edema del escroto o los labios mayores. El agravamiento de la enfermedad se acompaña de hemorragia digestiva. En la fase tardía pueden aparecer depresión, con llanto fácil, e hiperalgesia marcada a los estímulos táctiles. En los casos mortales se producen hipotensión, inquietud, confusión y coma. Durante la convalecencia se pueden observar alopecia y parestesias en la espalda y en el resto del tronco. Existe una leucopenia marcada con necrosis de granulocitos. La **coagulación intravascular diseminada** y la trombocitopenia aparecen en todos los pacientes y se correlacionan con la gravedad de la afección; se observan anomalías moderadas de las proteínas de la coagulación, con aumento de las concentraciones séricas de transaminasas y amilasa. Las mujeres embarazadas y los niños pequeños muestran un riesgo alto de enfermedad grave con resultado mortal. La mortalidad de la enfermedad de Marburg es del 25-85%, y la de la fiebre hemorrágica de Ébola, del 50-90%. La presencia de una carga viral alta en las muestras sanguíneas obtenidas en la fase aguda implica un mal pronóstico.

Fiebre hemorrágica con síndrome renal

En la mayoría de los casos la FHSR se caracteriza por fiebre, petequias, fenómenos hemorrágicos leves y proteinuria también leve, que preceden a una recuperación relativamente sin incidentes de mención. En el 20% de los casos identificados la enfermedad puede progresar en cuatro fases diferenciadas. La fase febril empieza con fiebre, malestar general y rubefacción de la cara y el tronco. Dura 3-8 días y termina con trombocitopenia, petequias y proteinuria. La fase de hipotensión dura 1-3 días y es posterior a la defervescencia. La pérdida de líquido del compartimento intravascular puede causar una hemoconcentración marcada y aumentan la proteinuria y las equimosis. La fase oligúrica, que suele durar 3-5 días, se caracteriza por oliguria con una orina rica en proteínas, un aumento progresivo de la retención de nitrógeno, náuseas, vómitos y deshidratación. Son comunes la confusión, la inquietud extrema y la hipertensión. La fase diurética, que puede durar días o semanas, suele marcar el inicio de la mejoría clínica. Los riñones muestran poca capacidad de concentración, y la pérdida rápida de líquido puede causar deshidratación grave y shock. La pérdida de potasio y sodio puede ser intensa. Los casos mortales cursan con abundante edema retroperitoneal rico en proteínas y con necrosis hemorrágica marcada de la médula renal. La mortalidad es del 5-10%.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estas fiebres hemorrágicas virales depende de un alto índice de sospecha en las áreas endémicas. En las no endémicas, el antecedente de un viaje reciente, la exposición en el laboratorio o el contacto con un caso previo deben hacer pensar en una fiebre hemorrágica vírica.

En todas estas fiebres el virus circula en la sangre, al menos de forma transitoria, durante la fase febril precoz. Los togavirus y bunyavirus se pueden recuperar del suero tomado durante la fase aguda, por inoculación en cultivo de tejido o en mosquitos vivos. Los virus de las fiebres hemorrágicas argentina, boliviana y venezolana se pueden aislar en muestras de sangre de la fase aguda o de lavados faríngeos mediante inoculación intracerebral en cobayas, hámsteres lactantes o ratones lactantes. El virus Lassa se puede recuperar en la sangre de la fase aguda o en los lavados faríngeos, por inoculación en cultivos tisulares. Para la enfermedad de Marburg y la fiebre hemorrágica de Ébola, los lavados faríngeos, la sangre y la orina de la fase aguda se pueden inocular en cultivo tisular, cobayas o monos. Los virus se identifican con facilidad mediante microscopia electrónica y muestran una estructura filamentosa que los diferencia del resto de los patógenos conocidos. Durante la convalecencia aparecen anticuerpos específicos fijadores del complemento e inmunofluorescentes. El virus de la FHSR se recupera a partir del suero o de la orina de la fase aguda por inoculación en cultivo tisular. Se está empezando a disponer de varias pruebas de anticuerpos que utilizan subunidades víricas. El diagnóstico serológico se basa en la demostración de seroconversión o en un aumento de cuatro veces o más del título de anticuerpos IgG, entre los sueros de la fase aguda y de la convalecencia, tomados con un intervalo de 3-4 semanas. El ARN vírico también se puede detectar en la sangre o en los tejidos, con el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa.

La manipulación de la sangre y de otras muestras biológicas es peligrosa y debe realizarla el personal especialmente entrenado. La sangre y las muestras de autopsia se deben colocar en contenedores metálicos herméticamente sellados, envueltos en material absorbente dentro de una bolsa de plástico sellada y transportados en hielo seco a laboratorios con instalaciones de seguridad nivel 4 para biocontención. Incluso las pruebas hematológicas y bioquímicas rutinarias se deben realizar con gran precaución.

Diagnóstico diferencial

Los casos leves de fiebre hemorrágica se pueden confundir con casi cualquier infección bacteriana o vírica sistémica autolimitada. Los casos más graves pueden sugerir una fiebre tifoidea, tifus epidémico, murino o de los matorrales, leptospirosis o una de las fiebres maculosas rickettsiósicas, para las que se dispone de fármacos eficaces. Muchas de estas infecciones se pueden adquirir en zonas geográficas o ecológicas endémicas para una fiebre hemorrágica vírica.

TRATAMIENTO

La ribavirina intravenosa es eficaz para reducir la mortalidad de la fiebre de Lassa y la FHSR. Se puede solicitar más información y consejos sobre el tratamiento, las medidas de control, el diagnóstico y la recogida de muestras biopeligrosas a los Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Infectious Diseases, Special Pathogens Branch, Atlanta, Georgia 30333 (404-639-1115).

El tratamiento de estas enfermedades, sobre todo la FHSR, se basa en revertir la deshidratación, la hemoconcentración, la insuficiencia renal y las pérdidas de proteínas, electrólitos y sangre. Se desconoce la contribución de la coagulopatía intravascular diseminada en las manifestaciones hemorrágicas, y el control de la hemorragia se debe individualizar. Muchas veces se administran transfusiones de sangre fresca y plaquetas. Se han comunicado buenos resultados en algunos pacientes tras la administración de concentrados de factores de la coagulación. No se ha demostrado la eficacia de los corticoides, el ácido ε-aminocaproico, las aminas presoras o los bloqueantes α-adrenérgicos. Los sedantes se deben seleccionar teniendo en cuenta la posibilidad de producir daño renal o hepático. El tratamiento satisfactorio de la FHSR puede requerir diálisis renal.

Aunque las transfusiones de sangre total de donantes inmunes al virus del Ébola se consideran terapéuticas, varios estudios en modelos animales con monos no confirmaron este resultado.

Los pacientes con sospecha de fiebre de Lassa, fiebre de Ébola, fiebre de Marburg o fiebre hemorrágica de Crimea-Congo deben aislarse en una habitación individual con precauciones estándar de contacto y para gotitas respiratorias. Los cuidadores deben adoptar las precauciones de

booksmedicos.org

barrera pertinentes para evitar la exposición de piel y mucosas. Todas las personas que entren a la habitación deben llevar gantes, batas y mascarillas o escudos faciales. Antes de abandonar la habitación, los cuidadores deben deshacerse con cuidado de toda la vestimenta de protección y limpiar y desinfectar su calzado. Los protocolos exigen que los equipos asistenciales estén compuestos de 2 personas, un observador y un cuidador (v. página de los CDC: http://www.cdc.gov/vhf/ebola/healthcare-us/index.html).

PREVENCIÓN

La vacuna de virus vivos atenuados (Candid-I) para la fiebre hemorrágica argentina (virus Junín) es muy eficaz. Se ha notificado que una forma de vacuna inactivada de encéfalo murino es eficaz para prevenir la fiebre hemorrágica de Omsk. Las vacunas inactivadas contra la fiebre del valle del Rift se usan mucho para la protección de los animales domésticos y los trabajadores de laboratorio. Otra vacuna inactivada contra la FHSR está autorizada en Corea, y en China se hace una amplia utilización de las vacunas de virus muertos y vivos atenuados. Una vacuna glucoproteica en vector vaccinia protege contra la fiebre de Lassa en los monos. Una sola dosis de una vacuna recombinante del virus de la estomatitis vesiculosa que contiene glucoproteínas de superficie de los virus Ébola y Marburg es eficaz para prevenir fiebres hemorrágicas por múltiples cepas virales de filovirus en modelos animales de monos.

La prevención de las **infecciones transmitidas por mosquitos** y por **garrapatas** consiste en el uso de repelentes y de ropas ajustadas que cubran totalmente las extremidades, así como en el examen cuidadoso de la piel después de la exposición, con eliminación de cualquier vector que se encuentre. Las enfermedades transmitidas desde un entorno infectado por roedores se pueden prevenir con métodos de control de dichos roedores; la eliminación de los desperdicios y de los sitios de crianza es particularmente eficaz en áreas urbanas y suburbanas.

Los pacientes deben permanecer aislados hasta que estén libres de virus, o durante 3 semanas después de la enfermedad. Se debe desinfectar la orina, los esputos, la sangre, las prendas y la ropa de cama del paciente. Hay que usar jeringuillas y agujas desechables, y la aplicación rápida y estricta de protecciones de barrera puede salvar vidas. La mortalidad entre los trabajadores médicos que contraen estas enfermedades es del 50%. Algunas infecciones por virus Ébola totalmente asintomáticas motivan una producción intensa de anticuerpos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **272**

Virus de la coriomeningitis linfocítica

Daniel J. Bonthius

El virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) es un patógeno humano frecuente y una causa destacada de meningitis en niños y adultos. Este virus cruza la placenta e infecta al feto. Además, también es una causa relevante de defectos neurológicos congénitos y encefalopatía en el recién nacido.

ETIOLOGÍA

El VCML pertenece a la familia Arenaviridae, que consta de virus de ARN monocatenario de sentido negativo con envoltura. El nombre de los arenavirus se deriva del latín *arenosus,* debido a los gránulos finos observados dentro del virión mediante microscopia electrónica de cortes ultrafinos.

EPIDEMIOLOGÍA

Como todos los arenavirus, el VCML tiene como reservorio a los roedores. El ratón doméstico común, *Mus musculus,* es tanto el huésped natural como el reservorio primario para el virus, que se transfiere de una generación de ratones a la siguiente mediante infección intrauterina. Los hámsteres y las cobayas también son reservorios potenciales. Aunque estén muy infectados por VCML, los roedores que adquieren el virus de forma transplacentaria suelen permanecer asintomáticos debido a que la infección congénita les proporciona cierta tolerancia inmunológica. Los roedores infectados por el virus excretan durante toda su vida grandes cantidades de éste en secreciones nasales, orina, heces, saliva y leche.

Los seres humanos suelen adquirir el VCML al exponerse a fómites contaminados con el virus o por inhalación de éste en aerosol. La mayoría de las infecciones en personas se produce durante el otoño y el invierno, coincidiendo con la llegada de los ratones a los hábitats humanos. Los seres humanos también pueden adquirir el virus mediante un trasplante de órganos. La infección congénita por VCML se produce cuando una mujer adquiere la primoinfección durante el embarazo. El virus atraviesa la placenta durante la viremia materna. El feto también puede adquirir el virus durante su paso por el canal de parto por la exposición a secreciones vaginales infectadas. Aparte del trasplante de órganos y la transmisión vertical durante el embarazo, no se han descrito casos de transmisión interpersonal del VCML.

El VCML se encuentra presente en el entorno, tiene una gran variedad geográfica e infecta a muchas personas. El virus se encuentra en regiones templadas de todo el mundo y es probable que aparezca en todos los lugares donde se haya introducido el género *Mus* (todos los continentes excepto la Antártida). De acuerdo con un estudio epidemiológico, el 9% de los ratones domésticos está infectado y ocurren agrupamientos sustanciales en los que la prevalencia es mayor. Los estudios serológicos han demostrado que alrededor del 5% de los adultos posee anticuerpos frente al VCML, lo que indica una exposición e infección previas.

PATOGENIA

El VCML no es un virus citolítico. Por tanto, a diferencia de muchos otros patógenos del sistema nervioso que lesionan directamente el encéfalo al destruir las células cerebrales del huésped, el VCML implica otros mecanismos subyacentes. Además, estos mecanismos patogénicos difieren entre la infección posnatal (adquirida) y la infección prenatal (congénita). Una diferencia crítica en la patogenia de la infección posnatal y prenatal se debe a que el virus infecta el parénquima cerebral en caso de infección prenatal, pero se limita a las meninges y el plexo coroideo en casos posnatales.

En las infecciones posnatales, el VCML se replica en gran medida en el plexo coroideo y las meninges. El antígeno viral en estos tejidos se convierte en el objetivo de una infiltración aguda por células mononucleares dirigida por linfocitos T $CD8^+$. La presencia de grandes cantidades de linfocitos en las meninges y el líquido cefalorraquídeo (LCR) produce los síntomas de meningitis que caracterizan la infección adquirida por VCML. A medida que los linfocitos eliminan el virus de las meninges y el LCR, disminuye la densidad celular y los síntomas de meningitis. En definitiva, la sintomatología de la infección adquirida por VCML (posnatal) está mediada por mecanismos inmunitarios y se debe a la presencia de grandes cantidades de linfocitos.

La infección prenatal también inflama los tejidos que rodean el parénquima cerebral; esta inflamación causa algunos de los signos de VCML congénita. En especial, dentro del sistema ventricular, la infección congénita por VCML a menudo provoca inflamación ependimaria, que puede bloquear la salida de LCR al acueducto cerebral y causar hidrocefalia. Sin embargo, a diferencia de los casos posnatales, la infección prenatal por VCML asocia infección del tejido cerebral y no sólo de las meninges o ependimaria. Esta infección del parénquima cerebral produce cambios neuropatológicos que suelen acompañar a la infección congénita. En concreto, el VCML infecta los neuroblastos con actividad mitótica de las regiones periventriculares. A través de un mecanismo desconocido la presencia viral destruye estas células, lo que provoca calcificaciones (característica radiológica de este trastorno). En el cerebro fetal, la infección por VCML de las neuronas y las células gliales también altera la migración neuronal, lo que da lugar a patrones anómalos de las circunvoluciones e interfiere con la mitosis, de modo que causa microcefalia e hipoplasia cerebelosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Allaranga Y, Kone ML, Formenty P, et al: Lessons learned during active epidemiological surveillance of Ebola and Marburg viral hemorrhagic fever epidemics in Africa, *East Afr J Public Health* 7:30-36, 2010.

Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, et al: Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea, *N Engl J Med* 372:40-46, 2015.

Borchert M, Mutyaba I, Van Kerkhove MD, et al: Ebola haemorrhagic fever outbreak in Masindi District, Uganda: outbreak description and lessons learned, *BMC Infect Dis* 11:357, 2012.

Briand S, Bertherat E, Cox P, et al: The international Ebola emergency, *N Engl J Med* 371:1180-1183, 2014.

Centers for Disease Control and Prevention: Update: Ebola virus disease epidemic—West Africa, December 2014, *MMWR* 63:1199-1201, 2014.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Ebola virus disease outbreak–West Africa, September 2014, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:865-866, 2014.

Dixon MG, Schafer IJ: Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Ebola viral disease outbreak–West Africa, 2014, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:548-550, 2014.

Falzarano D, Geisbert TW, Feldmann H: Progress in filovirus vaccine development: evaluating the potential for clinical use, *Expert Rev Vaccines* 10:63-77, 2011.

Fauci AS: Ebola–underscoring the global disparities in health care resources, *N Engl J Med* 371:1084-1086, 2014.

Fausther-Bovendo H, Mulangu S, Sullivan NJ: Ebolavirus vaccines for humans and apes, *Curr Opin Virol* 2:324-329, 2012.

Fletcher TE, Brooks TJG, Beeching NJ: Ebola and other viral haemmorrhagic fevers, *BMJ* 349:g5079, 2014.

Gostin LO, Lucey D, Phelan A: The Ebola epidemic–a global health emergency, *JAMA* 312:1093-1096, 2014.

Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M: Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever, *J Infect Dis* 204(Suppl 3):S810-S816, 2011.

LaBeaud AD, Kazura JW, King CH: Advances in Rift Valley fever research: insights for disease prevention, *Curr Opin Infect Dis* 23:403-408, 2010.

Marzi A, Yoshida R, Miyamoto H, et al: Protective efficacy of neutralizing monoclonal antibodies in a nonhuman primate model of Ebola hemorrhagic fever, *PLoS ONE* 7:e36192, 2012.

Mirkovic K, Thwing J, Diack PA: Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Importation and containment of Ebola virus disease–Senegal, August-September 2014, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:873-874, 2014.

Muyembe-Tamfum JJ, Mulangu S, Masumu J, et al: Ebola virus outbreaks in Africa: past and present, *Onderstepoort J Vet Res* 79:E1-E8, 2012.

Paessler S, Walker DH: Pathogenesis of the viral hemorrhagic fevers, *Annu Rev Pathol* 8:411-440, 2013.

Sargianou M, Watson DC, Chra P, et al: Hantavirus infections for the clinician: from case presentation to diagnosis and treatment, *Crit Rev Microbiol* 38:317-329, 2012.

Schmaljohn CS: Vaccines for hantaviruses: progress and issues, *Expert Rev Vaccines* 11:511-513, 2012.

Shuaib F, Gunnala R, Musa EO, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): et al: Ebola virus disease outbreak–Nigeria, July–September 2014, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:867-872, 2014.

Sogoba N, Feldmann H, Safronetz D: Lassa fever in West Africa: evidence for an expanded region of endemicity, *Zoonoses Public Health* 59(Suppl 2):43-47, 2012.

Vela E: Animal models, prophylaxis, and therapeutics for arenavirus infections, *Viruses* 4:1802-1829, 2012.

WHO Ebola Response Team: Ebola virus disease in West Africa–the first 9 months of the epidemic and forward projections, *N Engl J Med* 371:1481-1494, 2014.

Wolf T, Kann G, Becker S, et al: Severe Ebola virus disease with vascular leakage and multiorgan failure: treatment of a patient in intensive care, *Lancet*, 2014 [Epub ahead of print].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por VCML dependen de si la infección es prenatal o posnatal. La infección congénita por VCML es singular, ya que implica la infección posnatal de una mujer embarazada y la infección prenatal del feto.

Infección adquirida por VCML (posnatal)

La infección posnatal por VCML (durante la infancia o la edad adulta) suele consistir en una enfermedad febril breve, de la que el paciente se recupera por completo. La enfermedad clásica consta de dos fases clínicas. En la primera, los síntomas simulan un síndrome viral inespecífico y consisten en fiebre, mialgia, malestar general, náuseas, anorexia y vómitos. Estos síntomas suelen resolverse después de varios días y se siguen de una segunda fase, con afectación del sistema nervioso central (SNC). Los síntomas de esta segunda fase corresponden a una meningitis aséptica, con cefalea, fiebre, rigidez de nuca, fotofobia y vómitos. El curso de la enfermedad es bifásico, con una duración típica de 1-3 semanas.

La infección por VCML tiene un espectro clínico amplio. Un tercio de las infecciones posnatales son asintomáticas. Algunos pacientes presentan una enfermedad extraneural que se extiende más allá de los síntomas habituales y pueden tener orquitis, neumonitis, miocarditis, parotiditis, dermatitis, alopecia y faringitis. En otros casos, la enfermedad neurológica puede ser considerablemente más grave y provocar mielitis transversa, síndrome similar al Guillain-Barré, hidrocefalia y encefalitis. La recuperación de la infección adquirida por VCML suele ser completa, con algún fallecimiento esporádico.

Las infecciones por VCML adquiridas tras un trasplante de órgano sólido siempre inducen una enfermedad grave. Varias semanas después del trasplante, los receptores de órganos infectados presentan fiebre, leucopenia y letargo. Tras estos síntomas inespecíficos, el curso de la enfermedad progresa rápidamente a shock e insuficiencia multiorgánica. Estos casos son casi siempre mortales.

Infección congénita por VCML

La infección por VCML durante el embarazo puede provocar muerte fetal y aborto espontáneo. Entre los fetos supervivientes, las dos características clínicas típicas de esta infección son los trastornos visuales y la disfunción cerebral.

Los trastornos visuales en la infección congénita por VCML se producen por coriorretinitis y cicatrices coriorretinianas. La formación de cicatrices suele ser bilateral y predomina en la periferia del fondo de ojo, con participación ocasional de la mácula.

Aunque las lesiones retinianas debidas a la infección congénita por VCML suelen ser graves, son los defectos cerebrales los que causan mayor discapacidad. La infección prenatal por VCML causa, a menudo, macrocefalia o microcefalia. La macrocefalia en estos casos se debe casi siempre a hidrocefalia no comunicante por la inflamación del sistema ventricular. La microcefalia se produce por interferencia viral en el crecimiento cerebral. Además de las alteraciones del tamaño de la cabeza, las calcificaciones periventriculares también son elementos básicos de la infección congénita por VCML.

Aunque las calcificaciones periventriculares, la hidrocefalia y la microencefalia son las anomalías encefálicas más comunes con gran diferencia en la infección congénita por VCML, pueden aparecer otras formas de neuropatología, ya sea de forma aislada o en combinación. Hay que citar los quistes periventriculares, quistes porencefálicos, encefalomalacia, calcificaciones intraparenquimatosas, hipoplasia cerebelosa y trastornos de la migración neuronal.

Los lactantes con infección congénita por VCML suelen presentar ya durante el período neonatal evidencias de alteración neurológica. Los signos más frecuentes son letargo, crisis comiciales, irritabilidad y agitación.

El VCML muestra un tropismo cerebral específico en el feto. Por tanto, a diferencia de otras muchas infecciones congénitas, este virus no suele causar manifestaciones sistémicas. El peso al nacer suele ser adecuado para la edad gestacional. Los exantemas y la trombocitopenia son inusuales en la infección congénita, y la hepatoesplenomegalia se observa sólo en raras ocasiones, mientras que los niveles de las enzimas hepáticas a menudo son normales. Los déficits auditivos también son infrecuentes.

Figura 272-1 TC craneal de un lactante microcefálico de 2 meses con infección congénita por el virus de la coriomeningitis linfocítica. La TC muestra un aumento del tamaño de los ventrículos laterales (VL) y calcificaciones periventriculares *(flechas)*.

PRUEBAS DE LABORATORIO

En la infección adquirida por VCML (posnatal), el hallazgo típico de laboratorio es la pleocitosis en el LCR, que se produce durante la segunda fase de la enfermedad (afectación de SNC). El LCR suele contener de cientos a miles de leucocitos, que son casi todos linfocitos. Sin embargo, también puede aparecer eosinofilia en el LCR. Es frecuente observar una hiperproteinorraquia discreta e hipoglucorraquia.

En la infección congénita por VCML, los hallazgos de laboratorio en el recién nacido dependen de la existencia de infección activa. Si el lactante todavía presenta infección, el estudio del LCR puede mostrar una pleocitosis linfocítica. A diferencia de muchas otras infecciones congénitas, el VCML no suele causar una elevación de las enzimas hepáticas, trombocitopenia o anemia. En muchos casos, los hallazgos más concluyentes se obtienen mediante TC craneal, que a menudo muestra una combinación de microencefalia, hidrocefalia y calcificaciones periventriculares (fig. 272-1).

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las infecciones agudas por VCML pueden diagnosticarse mediante aislamiento viral en el LCR. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) también se ha utilizado para detectar ARN del VCML en pacientes con infecciones activas. Sin embargo, un bebé infectado de forma prenatal puede que ya no tenga el virus al nacer. Por tanto, la infección congénita por VCML se diagnostica con más frecuencia mediante pruebas serológicas. El análisis de anticuerpos inmunofluorescentes detecta inmunoglobulina (Ig) M e IgG y tiene una mayor sensibilidad que los métodos de fijación del complemento, que están más disponibles. Los análisis de anticuerpos inmunofluorescentes están disponibles a nivel comercial, y su sensibilidad y especificidad los convierten en una herramienta de diagnóstico aceptable. Una prueba más sensible para detectar la infección congénita por VCML es el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), que mide los títulos de IgG e IgM para VCML y se realiza en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).

La infección adquirida por VCML (posnatal) debe diferenciarse de otras causas de meningitis, como bacterias, hongos, virus y otros patógenos. Las causas virales más comunes de meningitis son los enterovirus, incluidos los virus coxackie y los echovirus, y los arbovirus, incluidos los virus de la encefalitis de La Crosse y de la encefalitis equina. La infección por VCML es más común en invierno, mientras que los enterovirus y arbovirus suelen adquirirse en verano y principios del otoño.

En el diagnóstico diferencial de la infección congénita por VCML, los principales cuadros que se deben descartar son los demás patógenos

booksmedicos.org

capaces de atravesar la placenta y lesionar al feto en desarrollo, como los componentes del acrónico «TORCHS», *Toxoplasma gondii,* virus de la rubéola, citomegalovirus, virus del herpes simple y *Treponema pallidum.* La toxoplasmosis y las infecciones por citomegalovirus son especialmente difíciles de diferenciar de la infección por VCML, porque las tres pueden producir microcefalia, calcificaciones intracerebrales y coriorretinitis. Aunque los datos clínicos pueden ayudar a distinguir el patógeno causal, será necesario identificar éste mediante datos de laboratorio con estudios serológicos y cultivos.

COMPLICACIONES

Las complicaciones en niños con infección congénita por VCML son inespecíficas y engloban los problemas médicos que suelen aparecer en el contexto de las derivaciones ventriculoperitoneales, trastornos comiciales graves y encefalopatía estática. Estas complicaciones incluyen las obstrucciones o infección de las derivaciones, neumonías por aspiración, lesiones causadas por caídas y contracturas articulares.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la infección congénita o adquirida por VCML. Aún no se ha desarrollado una terapia antiviral eficaz. La ribavirina es activa in vitro contra el VCML y otros arenavirus, pero su utilidad in vivo no está demostrada. Si el paciente recibe un tratamiento inmunosupresor debe reducirse su dosis.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Los niños con hidrocefalia secundaria a infección congénita por VCML suelen requerir durante la lactancia la colocación de una derivación ventriculoperitoneal para tratar dicha hidrocefalia. Las crisis comiciales a menudo comienzan durante los primeros años de vida, suelen ser difíciles de controlar y requieren la administración de múltiples anticomiciales. El retraso mental por la infección congénita suele ser intenso. En la mayoría de los casos, los niños afectados deberían remitirse a centros de atención temprana. La espasticidad que acompaña a la infección congénita por VCML suele ser grave. Aunque la fisioterapia puede ayudar a mantener el rango de movimiento y minimizar las contracturas y espasmos dolorosos, la implantación de una bomba de baclofeno puede ser útil.

PRONÓSTICO

La gran mayoría de los pacientes con infección adquirida (posnatal) por VCML tiene una recuperación completa sin secuelas permanentes. Pocas veces las infecciones posnatales inducen hidrocefalia, con necesidad de derivación. Es extraordinario que la infección posnatal por VCML sea mortal.

En contraste con la evolución, a menudo benigna de las infecciones posnatales, las formas prenatales suelen provocar una discapacidad grave y permanente. En niños con infección congénita por VCML la función cerebral casi siempre se ve perjudicada, y la coriorretinitis está presente de forma invariable. El retraso mental, la parálisis cerebral, la ataxia, la epilepsia y la ceguera son secuelas neurológicas habituales. Sin embargo, los niños con infección congénita por VCML tienen una evolución dispar. Aquellos que combinan microencefalia y calcificaciones periventriculares tienen un deterioro neurológico profundo. La ceguera, la epilepsia refractaria a fármacos, la tetraparesia espástica y el retraso mental son típicos de este grupo. No obstante, los que no tienen microencefalia y calcificaciones periventriculares suelen presentar una evolución más favorable, con afectación motriz, mental y visual menos grave. Los niños con hipoplasia cerebelosa aislada pueden tener ataxia, pero mostrar sólo un retraso mental leve o moderado y pérdida visual.

PREVENCIÓN

No existe ninguna vacuna para prevenir la infección por VCML. Sin embargo, se pueden tomar medidas para reducir el riesgo de infección. Debido a que los roedores, sobre todo los ratones domésticos, son el principal reservorio de VCML, se puede reducir el riesgo de contraer la infección disminuyendo su exposición a secreciones y excreciones de estos animales. Esto se puede lograr eficazmente evitando la cohabitación con ratones. La infección congénita por VCML no ocurre a menos que una mujer contraiga una primoinfección durante el embarazo. Por ello, las mujeres deben ser especialmente cuidadosas para evitar el contacto o cohabitación con ratones durante la gestación. Las mujeres embarazadas también deben evitar el contacto con otros roedores usados como mascotas, como los hámsteres y ratones. Esta información debe recalcarse durante las visitas médicas prenatales.

La adquisición del VCML por un trasplante de órganos sólidos representa un riesgo sustancial para los receptores. Los posibles donantes con meningitis o encefalitis previa por VCML suponen un claro riesgo de infección mortal en el receptor. Los profesionales sanitarios, los centros de trasplante y las organizaciones participantes en el sistema de donaciones deben conocer los riesgos derivados de la infección por VCML y deben pensar en ella en cualquier donante potencial con signos de meningitis aséptica sin patógeno infeccioso identificado. Deben considerarse con cuidado los riesgos y beneficios de ofrecer y recibir órganos de donantes con posible infección por VCML.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **273**

Síndrome pulmonar por hantavirus

Scott B. Halstead

El síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) está causado por múltiples hantavirus íntimamente relacionados, que se han identificado en el oeste de EE.UU., con casos esporádicos en el este (v. fig. 273-1), Canadá y en focos extensos en varios países de Sudamérica. El SPH se caracteriza por un pródromo febril seguido por la aparición rápida de edema pulmonar no cardiogénico e hipotensión o shock. Los casos esporádicos en EE.UU.

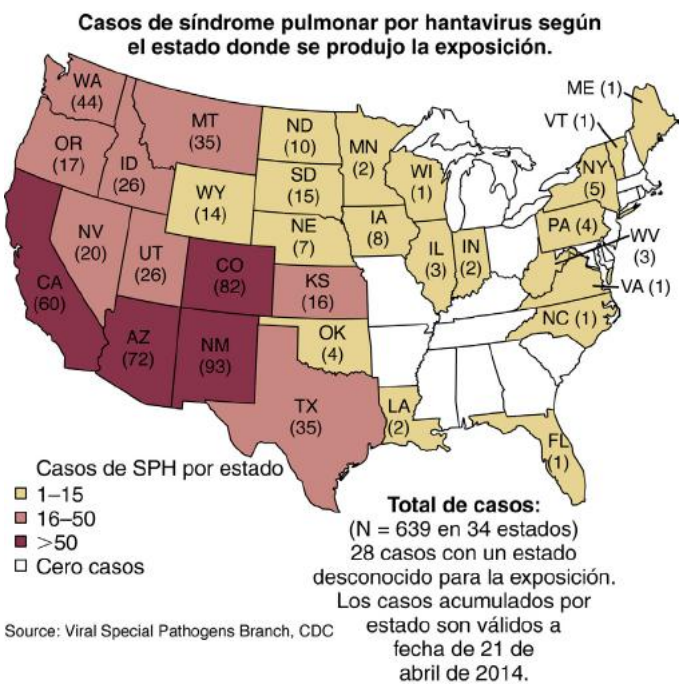

Figura 273-1 Número total de casos confirmados de síndrome pulmonar por hantavirus, según el estado donde se produjo la exposición (EE.UU., 1993-2014). Hasta el 21 de abril de 2014 n = 639. *(De los Viral Special Pathogens Branch, Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en http://cdc.gov/hantavirus/surveillance/reporting-state.html.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bonthius DJ: Lymphocytic choriomeningitis virus: an underrecognised cause of neurologic disease in the fetus, child, and adult, *Semin Pediatr Neurol* 19:89-95, 2012.

Bonthius DJ, Nichols B, Harb H, et al: Lymphocytic choriomeningitis virus infection in brain: Critical role of host age, *Ann Neurol* 62:356-374, 2007.

Bonthius DJ, Perlman S: Congenital viral infections of the brain: lessons learned from lymphocytic choriomeningitis virus in the neonatal rat, *PLoS Pathog* 3(11):e149, 2007.

Bonthius DJ, Wright R, Tseng B, et al: Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: Spectrum of disease, *Ann Neurol* 62:347-355, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Update: Interim guidance for minimizing risk for human lymphocytic choriomeningitis virus infection associated with pet rodents, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 54:799-801, 2005.

Childs J, Glass G, Korch G, et al: Lymphocytic choriomeningitis virus infection and house mouse *(Mus musculus)* distribution in urban Baltimore, *Am J Trop Med Hyg* 47:27-34, 1992.

Farmer M, Sebire G: Genetic mimics of congenital lymphocytic choriomeningitis virus encephalitis, *Ann Neurol* 64:353-355, 2008.

Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, et al: Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation, *N Engl J Med* 34:2235-2249, 2006.

Macneil A, Stroher U, Farnon E, et al: Solid organ transplant-associated lymphocytic choriomeningitis, United States, 2011, *Emerg Infect Dis* 18:1256-1262, 2012.

Wright R, Johnson D, Neumann M, et al: Congenital lymphocytic choriomeningitis virus syndrome. A disease that mimics congenital toxoplasmosis or cytomegalovirus infection, *Pediatrics* 100:E9, 1997.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

provocados por virus relacionados pueden presentar afectación renal. En Argentina y Chile el cuadro a veces consta de hemorragia digestiva. La transmisión nosocomial sólo se ha documentado en esta región geográfica.

ETIOLOGÍA

Los hantavirus son un género de la familia Bunyaviridae, formada por virus con envoltura de lípidos y un genoma de ARN monocatenario de sentido negativo, compuesto por tres segmentos únicos. Se han identificado varios virus patógenos dentro del género, como el virus Hantaan, que causa la variante más grave de fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR), vista sobre todo en Asia continental (v. cap. 271); el virus Dobrava, que produce la forma más grave de FHSR observada principalmente en los Balcanes; el virus Puumala, responsable de una forma más leve de FHSR, con una alta proporción de infecciones subclínicas, común en el norte de Europa, y el virus Seúl, que provoca una variante moderada del mismo trastorno y se transmite de manera predominante en Asia por ratas urbanas y en todo el mundo por ratas de laboratorio. No se conocen enfermedades humanas causadas por el virus Prospect Hill, un hantavirus ampliamente diseminado en los campañoles (ratones de pradera) en EE.UU. Cada vez son más numerosos los casos de hantavirus europeos causantes de SPH.

El SPH se asocia con el virus Sin Nombre, aislado en Nuevo México en el ratón ciervo, *Peromyscus maniculatus*. Los múltiples agentes causales de cuadros semejantes al SPH aislados hasta la fecha pertenecen a un solo grupo genético de hantavirus y se relacionan con roedores de la familia Muridae, subfamilia Sigmodontinae. Estas especies de roedores sólo se encuentran en América, lo que sugiere que el SPH puede ser una enfermedad del hemisferio occidental.

EPIDEMIOLOGÍA

Las personas con SPH suelen tener antecedentes de estancias recientes al aire libre o de residencia en un área con grandes poblaciones de ratón ciervo. Se han producido grupos de casos entre personas que habían limpiado casas infestadas por roedores. *P. maniculatus* es uno de los mamíferos más comunes en Norteamérica y, allí donde se encuentre, suele ser el miembro dominante de la comunidad de roedores. Alrededor de la mitad de los casos aparecen entre mayo y julio. Los pacientes pertenecen casi en exclusiva al grupo de edad de 12-70 años; el 60% de ellos tiene 20-39 años. Se han comunicado casos esporádicos en niños menores de 12 años. Dos tercios de los afectados son varones, lo que probablemente refleja que realizan más actividades al aire libre. No se sabe si la ausencia casi completa de enfermedad en niños pequeños se debe a una resistencia innata o simplemente a una falta de exposición. Se han obtenido pruebas de transmisión entre humanos en brotes argentinos.

Los hantavirus no causan una enfermedad sintomática en sus huéspedes reservorios, que permanecen infectados y sin síntomas durante toda la vida. Estos roedores infectados diseminan el virus con la saliva, la orina y las heces durante muchas semanas, aunque se desconocen la duración de este proceso y el período de máxima infectividad. La presencia de virus infecciosos en la saliva, la sensibilidad de estos animales a la inoculación parenteral de hantavirus y las observaciones de campo de los roedores infectados indican que la mordedura es relevante para la transmisión entre estos animales. Los aerosoles producidos a partir de saliva infecciosa o de los excrementos de los roedores se han implicado en la transmisión de hantavirus al ser humano. Algunos visitantes de áreas con roedores infectados se han contagiado tras una exposición de tan sólo 5 minutos. Es posible que los hantavirus se diseminen a través de alimentos contaminados y de fisuras en la piel o en las mucosas; algunas personas se han contagiado por mordeduras de roedores. La transmisión interpersonal es muy infrecuente, pero se ha documentado en Argentina.

PATOGENIA

El SPH se caracteriza por un edema pulmonar brusco y muy grave, causante de anoxia e insuficiencia cardíaca aguda. El virus está presente en los capilares pulmonares, lo que sugiere que el edema pulmonar es una consecuencia del ataque de los linfocitos T a los capilares infectados por él. La gravedad de la enfermedad se relaciona directamente con el título de viremia durante la fase aguda. Existe un modelo de SPH en hámster.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SPH se caracteriza por un pródromo y una fase cardiopulmonar. La duración media desde el comienzo de los síntomas prodrómicos hasta la hospitalización es de 5,4 días, y desde que aparecen los síntomas hasta la muerte es de 8 días (mediana de 7 días, con un intervalo de 2-16 días). Los **síntomas prodrómicos** más comunes son la fiebre y las mialgias (100%), la tos o la disnea (76%), los síntomas digestivos, como vómitos, diarrea y dolor periumbilical (76%) y cefalea (71%). La **fase cardiopulmonar** comienza con tos progresiva y disnea. Los signos físicos iniciales más frecuentes son taquipnea (100%), taquicardia (94%) e hipotensión (50%). En los casos más graves se producen edema pulmonar agudo rápidamente progresivo, hipoxia y shock. La permeabilidad vascular pulmonar se complica con shock cardiogénico, asociado a un aumento de la resistencia vascular. La evolución clínica en los pacientes que fallecen se caracteriza por edema pulmonar acompañado de hipotensión intensa, que suele culminar en bradicardia sinusal, disociación electromecánica y taquicardia o fibrilación ventricular. La hipotensión puede ser progresiva, incluso con una oxigenación adecuada. El virus se excreta en la orina durante la fase aguda de enfermedad; los supervivientes pueden mostrar signos de lesión renal crónica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SPH se debe considerar en un paciente previamente sano, que se presente con un pródromo febril y dificultad respiratoria aguda. La combinación de trombocitopenia, pródromo febril y exposición al aire libre durante los meses de primavera y verano es muy sugestiva de SPH. El diagnóstico específico de este trastorno se establece por pruebas serológicas que detectan anticuerpos IgM contra los hantavirus. La aparición precoz de anticuerpos IgG apunta hacia una probable recuperación. El antígeno de hantavirus se puede detectar en los tejidos mediante inmunohistoquímica y por amplificación de las secuencias de nucleótidos de hantavirus, detectadas por la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa. Se debe consultar con el departamento de sanidad estatal o con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades para obtener ayuda en el diagnóstico, la investigación epidemiológica y el control de los brotes.

Pruebas de laboratorio

Se observan leucocitosis (mediana, 26.000 células/μl), aumento del hematocrito (como consecuencia de la hemoconcentración), trombocitopenia (mediana, 64.000 células/μl), prolongación de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial, aumento de las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa, disminución de las proteínas séricas, proteinuria y hematuria microscópica. Los pacientes que fallecen suelen presentar coagulación intravascular diseminada, con hemorragia franca y, de forma excepcional, leucocitosis.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial engloba el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, peste neumónica, psitacosis, neumonía grave por micoplasmas, gripe, leptospirosis, carbunco por inhalación, infecciones rickettsiósicas, tularemia pulmonar, neumonías víricas y bacterianas atípicas, legionelosis, meningococemia y otros síndromes de sepsis. El factor clave para el diagnóstico de SPH es la trombocitopenia.

TRATAMIENTO

Los pacientes con infección por hantavirus necesitan que se mantenga una oxigenación adecuada, junto con una vigilancia cuidadosa y el soporte de la función cardiovascular. La fisiopatología del SPH recuerda a la del síndrome de shock por dengue (v. cap. 269). Se deben administrar fármacos presores o inotrópicos (como la dobutamina), en combinación con una reposición adecuada de volumen para tratar la hipotensión sintomática o el shock, pero sin agravar el edema pulmonar. Se ha demostrado que la ribavirina intravenosa carece de utilidad en el SPH, aunque puede salvar la vida si se administra en las fases tempranas de la FHSR y resulta eficaz para prevenir el fallecimiento en el modelo de hámster.

Se puede solicitar más información y consejos sobre el tratamiento, las medidas de control, el diagnóstico y la recogida de muestras biopeligrosas a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades,

booksmedicos.org

National Center for Infectious Diseases, Special Pathogens Branch, Atlanta, Georgia 30333 (404-639-1115).

PRONÓSTICO

En algunas áreas geográficas la mortalidad es de alrededor del 50%. Las anomalías graves del hematocrito, el recuento de leucocitos, la lactato deshidrogenasa, el tiempo de tromboplastina parcial y una carga viral elevada predicen la mortalidad con una especificidad y sensibilidad altas. La aparición precoz de anticuerpos IgG puede apuntar hacia un pronóstico esperanzador.

PREVENCIÓN

La evitación del contacto con los roedores es la única estrategia preventiva, y es fundamental el control de estos animales en el hogar y alrededores. Se recomiendan prevenciones de barrera para la atención sanitaria, así como centros y prácticas de bioseguridad de nivel 3 para la manipulación en el laboratorio de sangre, líquidos corporales y tejidos de pacientes o de roedores que puedan tener la enfermedad, puesto que los virus pueden ser aerosolizados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **274**

Rabia

Rodney E. Willoughby Jr.

El patógeno de la rabia es un virus de ARN monocatenario de sentido negativo, dotado de cubierta y con forma de bala, perteneciente a la familia Rhabdoviridae, género *Lyssavirus.* En la actualidad se conocen 12 genotipos de *Lyssavirus* y hay más bajo consideración taxonómica. El virus clásico (genotipo 1) de la rabia se distribuye por todo el mundo e infecta de forma natural a una gran variedad de animales. Los otros 6 genotipos tienen una distribución geográfica más restringida y no se han aislado en el continente americano. Siete genotipos de *Lyssavirus* se han asociado con un cuadro clínico de rabia en el ser humano, aunque el tipo 1 es el responsable de la inmensa mayoría de los casos. En el genotipo 1 se han definido diversas variantes genéticas, cada una de las cuales es específica de un reservorio animal concreto, aunque puede haber transmisión cruzada entre especies.

EPIDEMIOLOGÍA

La rabia está presente en todos los continentes, excepto en la Antártida. Afecta de forma predominante a poblaciones jóvenes pobres y geográficamente aisladas. Cada año se producen alrededor de 50.000 casos de rabia en seres humanos en África y Asia. En teoría, este virus puede infectar a cualquier mamífero, que a continuación puede transmitir la enfermedad al ser humano, pero los verdaderos reservorios que mantienen la presencia del virus en la población están limitados a los carnívoros terrestres y a los murciélagos. En todo el mundo, la transmisión de origen canino supone más del 90% de los casos humanos. En África y Asia otros animales actúan como reservorios destacados, como los chacales, las mangostas y los perros mapache. En las naciones industrializadas, la rabia canina se ha controlado en gran medida mediante la inmunización sistemática de las mascotas. En EE.UU. los mapaches son el animal que se infecta con más frecuencia a lo largo de la costa oriental. Tres formas filogenéticas de rabia de mofeta son endémicas en el Medio Oeste (norte y sur) y en California, el zorro gris es el portador de rabia en Arizona y Texas, al tiempo que las mangostas lo son en Puerto Rico. También hay casos infrecuentes de rabia en el ganado. Entre las mascotas domésticas de EE.UU. el número de gatos infectados es mayor que el de perros, tal vez porque los gatos suelen merodear sin vigilancia y no reciben de modo uniforme la vacuna. La rabia es infrecuente en los pequeños mamíferos, como los ratones, ardillas y conejos; hasta el momento, no se han documentado casos de contagio de estos animales al ser humano.

La epidemiología de la rabia humana en EE.UU. está dominada por la rabia criptogénica del murciélago. Éstos migran en primavera y otoño; se han identificado murciélagos con rabia en todos los estados de EE.UU., salvo en Hawái. En un estudio, la mayor proporción de casos de rabia humana se infectaron por una sola variante de murciélago, y en casi todos los casos de rabia humana asociada a murciélagos no había antecedente de mordedura de dicho animal. En los habitantes de la zona amazónica peruana con exposición a murciélagos infectados por la rabia, hay algunos que poseen anticuerpos neutralizadores del virus de la rabia y han sobrevivido. Los pacientes con anticuerpos positivos recuerdan haber sido mordidos por los murciélagos, pero no recuerdan haber tenido síntomas de la rabia.

En EE.UU. se producen 30.000 episodios anuales de profilaxis postexposición (PPE) de rabia. Entre 1 y 3 casos humanos se diagnostican anualmente, realizándose la mitad de estos diagnósticos en la autopsia. Se han producido dos brotes de rabia asociada con trasplantes de órganos sólidos y de córnea.

TRANSMISIÓN

El virus de la rabia se encuentra en grandes cantidades en la saliva de los animales infectados, y la transmisión se produce casi exclusivamente mediante la inoculación de la saliva infectada a través de una mordedura o arañazo provocado por un mamífero con rabia. Alrededor del 35-50% de las personas mordidas por un animal con infección rábica conocida y que no reciben PPE contra la rabia contraen la enfermedad. La tasa de transmisión aumenta si la víctima ha sufrido múltiples mordeduras y si la inoculación se produce en áreas corporales muy inervadas, como la cara y las manos. La infección no se produce tras la exposición de la piel intacta a secreciones infectadas, pero el virus puede entrar en el cuerpo a través de las mucosas intactas. Las afirmaciones de que los espeleólogos pueden contraer la rabia después de inhalar las deyecciones de murciélagos cuando exploran cuevas con una alta densidad de población de estos animales se han puesto en entredicho, aunque la exposición inhalatoria puede producirse en accidentes de laboratorio.

No se han descrito casos de transmisión nosocomial a profesionales sanitarios sanos, pero los cuidadores de un paciente con rabia deben utilizar precauciones de barrera. El virus se inactiva rápidamente en el medio ambiente, y la contaminación de fómites no supone un mecanismo de propagación.

PATOGENIA

Después de la inoculación, el virus de la rabia se replica con lentitud y en bajo número en el músculo o la piel. Es probable que este paso inicial lento explique el largo período de incubación de la enfermedad. A continuación, el virus penetra en el nervio motor periférico, para lo que utiliza el receptor nicotínico de la acetilcolina y posiblemente otros receptores. Una vez en el nervio, el virus viaja por transporte axonal rápido, cruzando las sinapsis aproximadamente cada 12 horas. Se produce una diseminación rápida en el cerebro y la médula espinal antes de que aparezcan los síntomas. La infección de los ganglios dorsales es aparentemente inocua, a pesar de que produce una radiculitis característica. La infección se concentra en el tronco del encéfalo, lo que explica la disfunción neurovegetativa y el respeto relativo de la función cognitiva. A pesar de la grave alteración neurológica de la rabia, la histopatología muestra una lesión limitada, ligera inflamación o escasa apoptosis. El rasgo anatomopatológico característico de la rabia lo constituyen los cuerpos de Negri, que están compuestos por nucleocápsides virales agrupadas que crean unas inclusiones citoplásmicas en la histología convencional. Sin embargo, los cuerpos de Negri pueden faltar en casos documentados de infección por este virus. La rabia puede caracterizarse por un trastorno metabólico de la neurotransmisión; la deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH_4) provoca graves deficiencias del metabolismo de dopamina, norepinefrina y serotonina.

Después de la infección del sistema nervioso central, el virus viaja en sentido anterógrado a través del sistema nervioso periférico hasta casi todos los órganos inervados. A través de esta vía el virus infecta las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention: 2000 Hantavirus pulmonary syndrome (HPS) http://www.cdc.gov/hantavirus/hps/.

Hartline J, Mierek C, Knutson T, et al: Hantavirus infection North America: a clinical review, *Am J Emerg Med* 31:978-982, 2013.

MacNeil A, Ksiazek TG, Rollin PE: Hantavirus pulmonary syndrome, United States, 1993-2009, *Emerg Infect Dis* 17(7):1195-1201, 2011.

Macneil A, Nichol ST, Spiropoulou CF: Hantavirus pulmonary syndrome, *Virus Res* 162(1–2):138-147, 2011.

Rhee DK, Clark RP, Blair RJ, et al: Clinical problem-solving. Breathtaking journey, *N Engl J Med* 367(5):452-457, 2012.

Safronetz D, Ebihara H, Feldmann H, et al: The Syrian hamster model of hantavirus pulmonary syndrome, *Antiviral Res* 95(3):282-292, 2012.

Safronetz D, Haddock E, Feldmann F, et al: In vitro and in vivo activity of ribavirin against Andes virus infection, *PLoS ONE* 6(8):e23560, 2011.

Sargianou M, Watson DC, Chra P, et al: Hantavirus infections for the clinician: from case presentation to diagnosis and treatment, *Crit Rev Microbiol* 38(4):317-329, 2012.

Schmaljohn CS: Vaccines for hantaviruses: progress and issues, *Expert Rev Vaccines* 11(5):511-513, 2012.

Srikiatkhachorn A, Spiropoulou CF: Vascular events in viral hemorrhagic fevers: a comparative study of dengue and hantaviruses, *Cell Tissue Res* 355:621-633, 2014.

Vinh DC, Embil JM: Hantavirus pulmonary syndrome: a concise clinical review, *South Med J* 102(6):620-625, 2009.

Watson DC, Sargianou M, Papa A, et al: Epidemiology of Hantavirus infections in humans: A comprehensive, global overview, *Crit Rev Microbiol* 40(3):261-272, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

glándulas salivales. Muchas víctimas del virus acaban falleciendo por una arritmia cardíaca no controlada.

La deficiencia de BH_4, un cofactor esencial para la óxido nítrico sintasa neuronal, provoca el espasmo de las arterias basilares. El inicio del vasoespasmo se ha confirmado en algunos pacientes en los primeros 5-8 días de hospitalización, coincidiendo con la aparición del coma. El aumento de la presión intracraneal se mide regularmente en la fase inicial de la rabia asociado a una elevación del *N*-acetilaspartato en el líquido cefalorraquídeo (LCR), aunque rara vez se aprecia en la radiología. Los metabolitos en el LCR compatibles con cetogénesis se asocian a abortos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación de la rabia es de 1-3 meses, pero es variable; en las heridas craneales graves, los primeros síntomas pueden aparecer en los 5 primeros días tras la exposición, aunque en ocasiones el período de incubación puede prolongarse más de 6 meses. La rabia tiene dos formas clínicas principales. La **rabia encefalítica** o **«furiosa»** comienza con síntomas inespecíficos, como fiebre, dolor faríngeo, malestar general, cefalea, náuseas, vómitos y debilidad. Estos síntomas se suelen acompañar de parestesias y prurito en el sitio de la mordedura o sus alrededores, con extensión a lo largo de la extremidad afectada. Poco después el paciente comienza a presentar los síntomas típicos de una encefalitis grave, con agitación, depresión del nivel de consciencia y crisis comiciales ocasionales. De forma característica, los pacientes con encefalitis por rabia alternan al principio períodos de lucidez intermitente con otros de encefalopatía profunda. La hidrofobia y la aerofobia son los signos cardinales de la rabia; son específicos del ser humano, pero no universales. Los espasmos fóbicos se manifiestan por agitación y miedo que aparecen al intentar beber y al abanicar aire en la cara, ya que ello provoca asfixia y aspiración debido a espasmos de faringe, cuello y diafragma. El trastorno es inexorablemente progresivo. Existe una disociación de la actividad electrofisiológica o encefalográfica con los hallazgos de coma troncoencefálico causado por denervación anterógrada. La muerte suele producirse en 1-2 días de hospitalización en los países en vías de desarrollo y tras 18 días de hospitalización en caso de iniciar cuidados intensivos.

Una segunda forma, denominada **rabia paralítica** o **«muda»,** se observa con mucha menos frecuencia y se caracteriza sobre todo por fiebre y debilidad motora ascendente que afecta tanto a las extremidades como a los pares craneales. La mayoría de los pacientes con esta forma de rabia también tiene algún componente de encefalopatía a medida que la enfermedad progresa de forma subaguda.

Algunos casos clínicos sugieren la posibilidad de que haya formas de encefalitis por rabia más leves y se conoce la existencia de 16 supervivientes. La posibilidad de rabia debe considerarse pronto y con más frecuencia en el diagnóstico que en la práctica clínica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la encefalitis por rabia debe tener en cuenta todas las formas de infecciones cerebrales graves, el tétanos y algunas intoxicaciones y envenenamientos. La rabia puede confundirse con una encefalitis autoinmunitaria (receptor anti-N-metil-D-aspartato), otras encefalitis infecciosas, enfermedades psiquiátricas, el consumo de drogas y los trastornos de conversión. La rabia paralítica se confunde sobre todo con el síndrome de Guillain-Barré. El diagnóstico suele retrasarse en los países occidentales, debido a su infrecuencia y a la poca familiaridad del personal médico con la infección. Estas consideraciones subrayan la necesidad de investigar los antecedentes de contacto con un animal perteneciente a uno de los reservorios conocidos para la rabia, o de determinar si ha habido viajes a regiones endémicas para la rabia.

DIAGNÓSTICO

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) requieren un número mínimo de pruebas para confirmar un caso clínicamente sospechoso de rabia. La RT-PCR es el análisis más sensible para el diagnóstico de rabia si se realiza de forma repetida. El virus de ARN de la rabia se ha detectado en saliva, piel y cerebro por la reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa-inversa (RT-PCR). El virus puede crecer tanto en cultivo celular como después de la inyección en animales, pero ambos métodos requieren un tiempo prolongado. El antígeno de la rabia se detecta por inmunofluorescencia de la saliva o en biopsias de piel pilosa o del cerebro. No se recomiendan las impresiones corneales. El anticuerpo específico de la rabia puede detectarse en el suero o en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR), pero la mayoría de los pacientes fallece siendo seronegativos. Los anticuerpos antirrabia se hayan en el suero de pacientes que han recibido de forma incompleta la vacuna contra la rabia e impiden una interpretación significativa en este contexto. Pocas veces se detectan anticuerpos en el LCR después de la vacunación, y su presencia se considera diagnóstica de rabia, con independencia del estado vacunal. Las anomalías de proteínas, glucosa y células en el LCR son mínimas y no son diagnósticas. Los hallazgos en la RM cerebral son tardíos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La rabia suele ser mortal. Los cuidados críticos convencionales lograron salvar a 1 paciente de 74 intentos desde 1990. Cinco de los 16 sobrevivieron sin cuidados intensivos (incluyendo casos más leves) y 7 con la aplicación del Protocolo de Milwaukee (www.mcw.edu/rabies). La supervivencia aplicando el protocolo de Milwaukee se estima en un 20%, y el pronóstico neurológico no es bueno en el 30% de los pacientes. Ni la inmunoglobulina antirrábica (IGAR) ni la vacuna alteran la evolución de la enfermedad una vez que aparecen los síntomas. De los 11 supervivientes de rabia tras el uso de productos biológicos, 6 tuvieron resultados neurológicos deficientes. De los 5 supervivientes sin exposición a la vacuna 1 tuvo un resultado deficiente. Los tratamientos antivirales no han sido eficaces. La ribavirina, que retrasa la respuesta inmunitaria, debe evitarse durante el tratamiento inicial. Por el contrario, la aparición de la respuesta normal de anticuerpos a los 7-10 días de evolución se asocia con la eliminación de la carga viral en la saliva y con supervivencia.

PREVENCIÓN

La prevención primaria de la infección consiste en la vacunación de todos los animales domésticos y en la educación para evitar animales salvajes, vagabundos o que muestren un comportamiento inusual.

Vacunación y control de la fecundidad en reservorios animales

La introducción de la inmunización sistemática antirrábica de las mascotas domésticas en EE.UU. y Europa a mediados del siglo xx eliminó casi por completo la infección en perros, que antes de esa época eran el principal vector de transmisión de la rabia al ser humano en los países desarrollados y en los no industrializados. Desde la década de 1990, los esfuerzos en Europa y EE.UU. se han dirigido a la inmunización de los reservorios salvajes de la rabia donde ésta ha reaparecido. Estos programas han empleado cebos impregnados con la vacuna atenuada de la rabia o glucoproteínas de superficie recombinantes de la rabia insertadas en vaccinia, que se han distribuido por el aire o de forma manual en las áreas habitadas por los animales con rabia. Los contactos humanos con cebos impregnados con la vacuna han sido infrecuentes. Los acontecimientos adversos debidos a dicho contacto han sido escasos, pero el vector vaccinia supone una amenaza para la misma población de riesgo para la propia vaccinia, como las mujeres embarazadas, las personas inmunodeprimidas y los pacientes que tienen dermatitis atópica. El sacrificio masivo de reservorios animales con enfermedad endémica nunca ha funcionado; la vacunación y el control de la fecundidad sí permiten evitar los brotes. Los murciélagos son ubicuos y fundamentales para el control de insectos. Menos del 1% de los murciélagos libres están infectados, pero este porcentaje es mayor del 8% en los murciélagos derribados o en los que habitan en viviendas.

Profilaxis postexposición

La relevancia de la rabia en la mayoría de los centros pediátricos que evalúan una exposición animal exige la aplicación de PPE (tabla 274-1). No se ha documentado ningún caso de rabia en personas que hayan recibido la pauta completa recomendada de PPE desde la introducción de las vacunas celulares modernas en la década de 1970.

booksmedicos.org

Tabla 274-1 Guía de profilaxis postexposición contra la rabia

TIPO DE ANIMAL	EVALUACIÓN Y CONDUCTA DEL ANIMAL	RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN
Perros, gatos y hurones	Sano y disponible para observarlo durante 10 días Rabioso o sospechoso de tener rabia† Desconocido (escapó)	Profilaxis sólo si el animal desarrolla signos de rabia* Inmunización e IGAR inmediatas Consultar con las autoridades sanitarias para obtener consejo
Murciélagos, mofetas, mapaches, zorros y la mayoría de los demás carnívoros; marmotas	Debe considerarse rabioso a menos que se sepa que la zona geográfica está libre de rabia o hasta que las pruebas de laboratorio demuestren que el animal es negativo para la infección†	Inmunización e IGAR inmediatas
Ganado, roedores y lagomorfos (conejos, liebres y pikas)	Debe considerarse de forma individual	Consultar con los responsables de salud pública. Las mordeduras de ardillas, hámsteres, cobayas, jerbos, ardillas listadas, ratas, ratones y otros roedores, conejos, liebres y pikas casi nunca requieren tratamiento antirrábico

*Durante el período de 10 días de observación, al primer signo de rabia en el perro, gato o hurón causante de la mordedura debe iniciarse el tratamiento de la persona expuesta con IGAR (humana) y la vacuna. El animal debería sacrificarse de inmediato y analizarse.

†El animal debería sacrificarse y analizarse lo antes posible. No se recomienda mantener la observación. La inmunización se interrumpe si la prueba de inmunofluorescencia en el animal es negativa.

IGAR, inmunoglobulina antirrábica.

De la Academia Americana de Pediatría: Red book 2012: report of the Committee on Infectious Diseases, *29.ª ed., Elk Grove Village, IL, 2012, Academia Americana de Pediatría.*

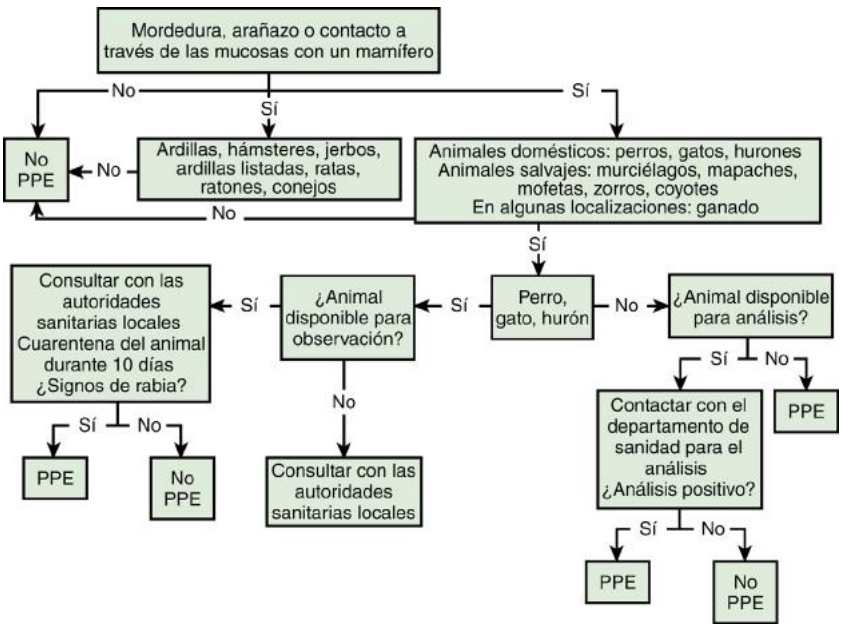

Figura 274-1 Algoritmo para evaluar a un niño con vistas a la aplicación de profilaxis postexposición (PPE). Este algoritmo o cualquier otro debe usarse de forma conjunta con la información epidemiológica referente a la incidencia de rabia animal en cualquier zona concreta.

Dado el tiempo de incubación de la rabia, la PPE es una urgencia médica y no una emergencia. Se han diseñado algoritmos para ayudar a los médicos a decidir cuándo debe iniciarse la PPE antirrábica (fig. 274-1). La decisión de continuar depende en última instancia de la epidemiología local de la rabia animal, determinada por los programas de vigilancia activa, información que puede obtenerse de los departamentos sanitarios estatales y locales. Por lo general, los murciélagos, los mapaches, las mofetas, los coyotes y los zorros deberían considerarse infectados por la rabia hasta que se demuestre lo contrario después de sacrificarlos y analizar el tejido encefálico, mientras que las mordeduras de herbívoros pequeños (ardillas, hámsteres, jerbos, ardillas listadas, ratas, ratones y conejos) pueden descartarse. La respuesta a las mordeduras de mascotas, sobre todo de perros, gatos y hurones, depende de las estadísticas de vigilancia locales y de si el animal está disponible para su observación.

La estrategia frente a la exposición a murciélagos que no implique mordeduras es controvertida. En respuesta a la observación de que la mayoría de los casos recientes de rabia en EE.UU. han sido causados por variantes de murciélagos y que la mayoría de estos pacientes no tenía antecedentes de mordedura del animal, los CDC han recomendado que se considere la PPE antirrábica tras cualquier contacto físico con murciélagos y cuando un murciélago está en la misma habitación que las personas que no puedan referir con precisión una mordedura, asumiendo que no puede recuperarse el animal para su análisis. Entre estas personas se incluyen los niños pequeños, aquéllas con discapacidad mental y las que sufren alguna intoxicación. Otros contactos sin mordedura (p. ej., manipulación de una res muerta, exposición a un animal que juega con reses muertas o contacto con sangre o deyecciones de animales potencialmente rabiosos) no suelen requerir PPE.

En todos los casos de exposición documentada debería intentarse recuperar el animal para someterlo a cuarentena y observarlo, o para analizar el encéfalo después de sacrificarlo. Las pruebas disminuyen la necesidad de PPE más de la mitad de las veces. En la mayoría de los casos la PPE puede aplazarse hasta finalizar la observación o conocer la histología cerebral. En los perros, gatos y hurones, los síntomas de la rabia siempre aparecen a los pocos días de la diseminación viral, por lo que en estos animales un período de observación de 10 días es suficiente para descartar la posibilidad de la rabia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Ningún lapso de tiempo entre la exposición y el inicio de los síntomas debería excluir la profilaxis antirrábica. La PPE contra la rabia es más eficaz cuando se aplica enseguida y debería iniciarse en las personas asintomáticas lo antes posible, con independencia del período que haya pasado desde la mordedura. *La vacuna y la IGAR están contraindicadas cuando se inician los síntomas.*

El primer paso en la PPE contra la rabia consiste en la limpieza exhaustiva de la herida. Es probable que baste un lavado con agua y jabón al tratarse de un virus con envuelta, y su eficacia está contrastada con una amplia experiencia, pero otros desinfectantes utilizados habitualmente, como los preparados yodados, son virucidas y deberían usarse además del jabón cuando se disponga de ellos. Es probable que el aspecto fundamental de este componente sea que la herida se limpie con un gran volumen de desinfectante y no se recomienda su cierre primario. Los antibióticos y la profilaxis antitetánica (v. cap. 211) deberían aplicarse utilizando los criterios habituales de cuidados de las heridas.

El segundo componente de la PPE antirrábica consiste en la inmunización pasiva con la IGAR. La mayoría de los fallos de la PPE se atribuyen a no haber administrado IGAR. En los países industrializados se emplea la IGAR humana, que se administra en una dosis de 20 UI/kg. Se debe infundir la mayor cantidad posible de la dosis alrededor de la herida y el resto se inyecta por vía intramuscular en una extremidad alejada de aquélla en la que se ha aplicado la vacuna muerta. Al igual que otras inmunoglobulinas, la IGAR interfiere con la toma de vacunas virales vivas al menos durante 4 meses tras recibir la dosis de IGAR. La IGAR humana no está disponible en muchas partes del mundo en vías de desarrollo. La IGAR equina sirve como sustituta de la preparación humana en algunas áreas. Los preparados modernos de IGAR equina se asocian con menos efectos secundarios que los productos previos, compuestos por suero equino en bruto. Por desgracia, una gran proporción de la población mundial no dispone de ningún producto de inmunización pasiva. Diversos productos de anticuerpos monoclonales que podrían subsanar este problema están en la fase de ensayos clínicos.

El tercer componente de la PPE antirrábica es la inmunización con la vacuna inactivada. En la mayor parte del mundo, las vacunas basadas en células han sustituido a las preparaciones previas. En la actualidad, en EE.UU. se dispone de dos formulaciones: RabAvert (Chiron Behring Vaccines, Maharashtra, India), que es una vacuna purificada cultivada en células de embrión de pollo, e Imovax Rabies (Aventis Pasteur, Bridgewater, NJ), cultivada en células diploides humanas. Tanto en niños como en adultos ambas vacunas se administran por vía intramuscular en un volumen de 1 ml en el deltoides o en la cara anterolateral del muslo en los días 0, 3, 7 y 14 tras la presentación. La inyección en el área glútea se ha asociado a una menor respuesta de anticuerpos, por lo que no debería utilizarse. Las vacunas de la rabia pueden administrarse con seguridad durante el embarazo. En la mayoría de las personas la vacuna se tolera bien y los efectos secundarios se relacionan con las dosis de refuerzo. Es frecuente que aparezcan dolor y eritema en el sitio de inyección, y en el 10-20% de los casos se observan adenopatías locales, cefalea y mialgias. En alrededor del 5% de las personas que reciben la vacuna de células diploides humanas se produce una reacción alérgica mediada por inmunocomplejos, con exantema, edema y artralgias, varios días después de una dosis de refuerzo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha aprobado calendarios basados en el uso de pequeñas cantidades de vacuna intradérmica, dado que también resulta inmunogénica y confiere protección (www.who.int/rabies/human/postexp/en/), pero ninguno de estos calendarios ha sido aún aprobado para su uso en EE.UU. Otras vacunas de rabia derivadas de cultivos celulares están disponibles en los países en vías de desarrollo. Algunas naciones todavía producen vacunas derivadas de tejido nervioso; estos preparados son poco inmunógenos y pueden presentar reactividad cruzada con tejido nervioso humano y producir síntomas neurológicos graves, incluso en ausencia de rabia.

Profilaxis preexposición

La vacuna antirrábica de virus muertos puede administrarse para prevenir la rabia en personas con alto riesgo de exposición al virus de tipo salvaje, como el personal de laboratorio que trabaja con el virus de la rabia, los veterinarios y otras personas con probabilidad de exposición a animales rabiosos como parte de su trabajo. La profilaxis preexposición debería considerarse en aquellas personas que vayan a viajar a una región endémica para la rabia, donde exista un riesgo cierto de mordedura o arañazo por parte de un animal infectado por la rabia, sobre todo si es probable que exista escasez de IGAR o de vacuna basada en cultivo celular (v. cap. 175). La inclusión de la vacuna de la rabia en el calendario vacunal está siendo estudiada en algunos países. La pauta de la profilaxis preexposición consta de 3 inyecciones intramusculares los días 0, 7 y 21 o 28. La PPE en pacientes que hayan recibido profilaxis preexposición o una pauta completa de PPE consiste en 2 dosis de vacuna (días 0 y 3) y no se requiere IGAR. La inmunidad obtenida con la profilaxis preexposición desaparece tras varios años y requiere dosis de refuerzo si reaparece la posibilidad de exposición a animales rabiosos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **275**

Poliomavirus

Gregory A. Storch

Los poliomavirus son virus pequeños (45 nm), sin envoltura, circulares, con ADN bicatenario y un genoma de unos 5.000 pares de bases. Dada la asociación de los poliomavirus animales con tumores en los animales a los que infectan, se ha suscitado la preocupación de que existiese una relación con neoplasias en seres humanos; sin embargo, el único virus sobre el que existen pruebas sólidas de un papel etiológico en neoplasias en el poliomavirus de la célula de Merkel (v. más adelante). Entre los poliomavirus, los patógenos humanos tradicionales son los virus JC y BK. En los últimos años se ha ampliado de manera espectacular el número de poliomavirus humanos y se han descubierto 10 virus adicionales en el hombre. Dos de los poliomavirus más nuevos, denominados virus KI y virus WU, pueden detectarse en muestras respiratorias de niños; el papel de estos virus como patógenos está todavía bajo investigación. El poliomavirus de células de Merkel se asocia al carcinoma de células de Merkel, un tumor neuroectodérmico inusual de la piel que aparece sobre todo en personas inmunodeprimidas y ancianos. La integración clonal del ADN del poliomavirus de la célula de Merkel está presente en las células del carcinoma de la célula de Merkel, lo que avala el papel etiológico del virus en el desarrollo del tumor. Otro poliomavirus humano se ha aislado de pacientes con la enfermedad cutánea tricodisplasia espinulosa. El nuevo virus se ha denominado provisionalmente virus de la tricodisplasia espinulosa y se ha denominado poliomavirus asociado a la tricodisplasia espinulosa. La tricodisplasia espinulosa es una alteración cutánea que aparece en pacientes inmunodeprimidos y consiste en el desarrollo de pápulas foliculares y espinas de queratina. Suele afectar a la cara. Otros dos virus, designados poliomavirus humanos 6 y 7, también se han recuperado de muestras cutáneas humanas, pero hasta la fecha no se sabe que provoquen ninguna enfermedad. Los virus descubiertos más recientemente, virus de Malawi y virus de St. Louis, se detectaron por primera vez en muestras de heces, pero hasta le fecha no se ha establecido su papel etiológico en enfermedades digestivas o de otro tipo.

Los virus JC y BK tienen tropismo por el epitelio renal; el virus JC también infecta a los oligodendrocitos cerebrales y es el patógeno etiológico de **leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP),** una enfermedad desmielinizante infrecuente y mortal que afecta a personas inmunodeprimidas, sobre todo aquéllas con SIDA. La LMP se ha descrito en un pequeño número de pacientes que reciben tratamiento con los inmunomoduladores natalizumab (utilizado para tratar la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn) y efalizumab (empleado para tratar la psoriasis). También se ha mencionado en individuos tratados con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab (Rituxan), y con el anticuerpo monoclonal anti-CD562 alemtuzumab (Campath). El virus BK es causa de nefropatía postrasplante en receptores de trasplante renal y de cistitis hemorrágica en receptores de trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas y de médula ósea. Varios millones de personas en EE.UU. fueron expuestas al virus simio 40 (SV40) (poliomavirus

booksmedicos.org

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Imported human rabies—New Jersey, 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:1734-1736, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Recovery of a patient from clinical rabies—California, 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:61-65, 2012.

Fooks AR, Banyard AC, Horton DL, et al: Current status of rabies and prospects for elimination, *Lancet* 384:1389-1398, 2014.

Gilbert AT, Petersen BW, Recuenco S, et al: Evidence of rabies virus exposure among humans in the Peruvian Amazon, *Am J Trop Med Hyg* 87:206-215, 2012.

Gogtay N, Thatte U, Kshirsagar N, et al: Safety and pharmacokinetics of a human monoclonal antibody to rabies virus: a randomized, dose-escalation phase 1 study in adults, *Vaccine* 30:7315-7320, 2012.

Karahocagil MK, Akdeniz H, Aylan O, et al: Complete recovery from clinical rabies: case report, *Turk J Med Sci* 33:547-552, 2013.

Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, Advisory Committee on Immunization Practices Centers for Disease Control and Prevention (CDC): et al: Human rabies prevention—United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, *MMWR Recomm Rep* 57(RR–3):1-28, 2008.

O'Sullivan A, Willoughby RE, Mishchuk D, et al: Metabolomics of cerebrospinal fluid from humans treated for rabies, *J Proteome Res* 12:481-490, 2013.

Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): et al: Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, *MMWR Recomm Rep* 59(RR–2):1-9, 2010.

Vora NM, Basavaraju SV, Feldman KA, et al: Raccoon rabies virus variant transmission through solid organ transplantation, *JAMA* 310:398-406, 2013.

Wallace RM, Bhavnani D, Russell J, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): et al: Rabies death attributed to exposure in Central America with symptom onset in a U.S. detention facility–Texas, 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:446-449, 2014.

Willoughby RE Jr, Opladen T, Maier T, et al: Tetrahydrobiopterin deficiency in human rabies, *J Inherit Metab Dis* 32:65-72, 2008.

Wu H, Chang SS, Tsai HJ, et al: EIS officer, CDC; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Wildlife rabies on an island free from canine rabies for 52 years–Taiwan, 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:178-179, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

oncogénico de macacos asiático) por vacunas contaminadas de poliomavirus administradas durante 1955-1963. No hubo secuelas reconocidas ni mayor riesgo demostrable de cáncer.

Estudios serológicos y epidemiológicos han demostrado que la infección con todos los poliomavirus humanos parece ser generalizada durante la infancia. La primoinfección no se detecta clínicamente. En EE.UU., alrededor de la mitad de los niños están infectados por virus BK a los 3-4 años y por virus JC a los 10-14 años; del mismo modo el 60-80% de los adultos son seropositivos para uno o ambos virus. Se cree que la infección con poliomavirus persiste a lo largo de la vida, los virus JC y BK se mantienen en estado latente en el epitelio renal, oligodendrocitos y células mononucleares de sangre periférica. El sitio de latencia del resto de poliomavirus humanos se desconoce en la actualidad. Alrededor del 30-50% de las personas sanas tiene virus BK o JC detectables en tejido renal en la necropsia. La reactivación y la viruria ocurren con mayor frecuencia con el paso de los años y son más habituales en personas inmunodeprimidas. Basándose en los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la viruria BK y JC ocurre en el 2,6% y el 13,2%, respectivamente, de las personas menores de 30 años y en alrededor del 9% y el 50%, respectivamente, de las personas mayores de 60 años.

En caso de viruria asintomática, la **reactivación** de los virus BK y JC ocurre en el 10-50% de los receptores de trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas y de médula ósea, así como en el 30% de los receptores de trasplante renal. De los receptores de trasplante renal que presentan viruria para BK, alrededor de un tercio tienen también viremia plasmática. Los receptores con viremia plasmática corren el riesgo de desarrollar nefropatía, cuya expresión clínica puede simular el rechazo del aloinjerto y ocasionar el fracaso de éste. La reducción de la inmunosupresión ha sido eficaz en la prevención de la progresión de viremia a nefropatía, por lo que se debe realizar el seguimiento de la carga viral postrasplante mediante PCR, tanto en orina como en plasma. Es esencial distinguir la nefropatía por BK del rechazo, dado que los tratamientos son diferentes: aumento de inmunosupresión en el rechazo y disminución de ésta en la nefropatía por BK.

La PCR es el método de elección para detectar los virus BK y JC. La alta seroprevalencia en la población general y la falta de relación clara con la enfermedad clínica limitan la utilidad de las pruebas serológicas. No hay tratamientos antivirales con eficacia probada para la infección por virus BK o JC, aunque el cidofovir puede ser eficaz en algunos casos de nefropatía postrasplante relacionada con BK. El tratamiento antirretroviral eficaz del SIDA puede evitar la progresión de la LMP.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **276**

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (virus de la inmunodeficiencia humana)

Ram Yogev y Ellen Gould Chadwick

Los recientes avances en la investigación y las mejoras significativas en el tratamiento y el control de la infección por VIH han permitido una disminución sustancial de la incidencia de casos nuevos de infección por este virus y de SIDA entre los niños. En conjunto, se calcula que se ha producido una disminución del 58% en los niños con infección nueva desde 2001, fundamentalmente como consecuencia del tratamiento antirretroviral de las mujeres embarazadas infectadas por el VIH para prevenir la transmisión vertical de madres a hijos. Más del 90% de los adultos y los niños con infección por VIH vive en los países del África subsahariana, donde la enfermedad sigue teniendo un impacto devastador (fig. 276-1). La infección por VIH progresa con más rapidez en los pacientes pediátricos que en los adultos, y hasta la mitad de los niños sin tratamiento fallece en los 2 primeros años de vida. Esta progresión rápida se correlaciona con una carga viral más alta y con una depleción más rápida de linfocitos CD4 infectados en los lactantes y en los niños que en los adultos. Las pruebas diagnósticas precisas y la rápida instauración de fármacos potentes para inhibir la replicación del VIH han aumentado de forma drástica la capacidad para prevenir y controlar esta enfermedad devastadora.

ETIOLOGÍA

El VIH-1 y el VIH-2 pertenecen a la familia Retroviridae y al género *Lentivirus,* que contiene virus citopáticos causantes de diversas enfermedades en varias especies animales. El genoma del VIH-1 está formado por dos copias de ARN monocatenario y tiene 9,2 kb de tamaño. En ambos extremos del genoma existen regiones idénticas, llamadas

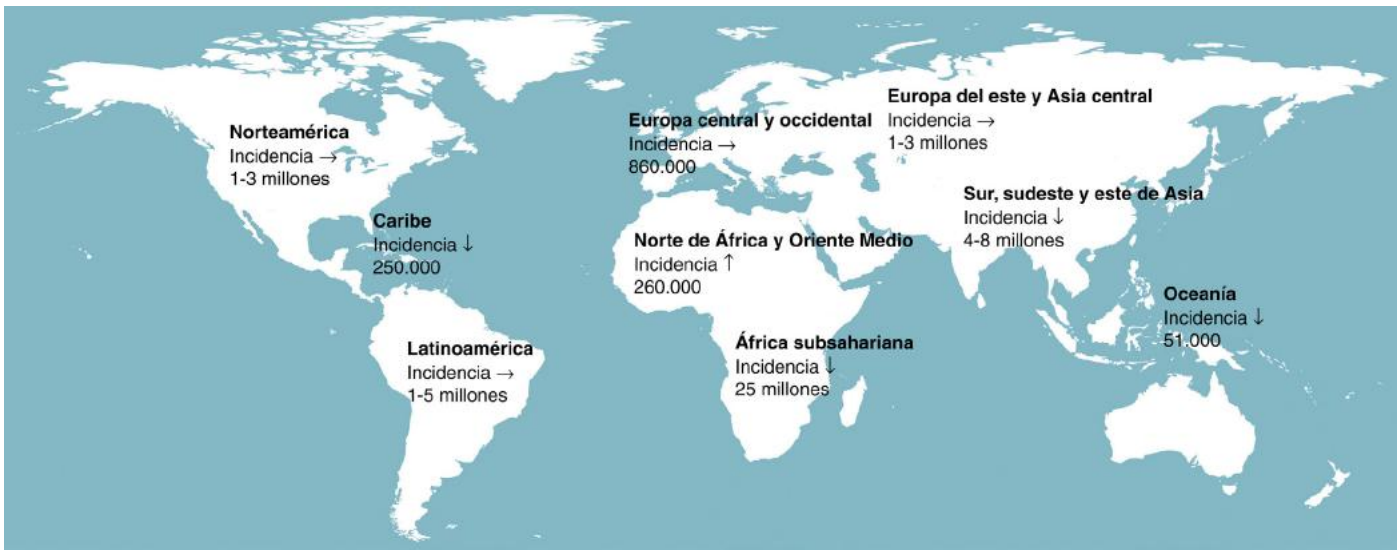

Figura 276-1 Número estimado de personas que viven con el VIH en 2012 y tendencias en la incidencia de infecciones nuevas desde 2001 a 2012 por regiones globales. Datos del informe UNAIDS de 2013. (*En Maartens G, Celum C, Lewin SR: HIV infection: epidemiologúy, pathogenesis, treatment and Prevention.* Lancet *384:258-268, 2014, fig. 1*).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Allander T, Andreasson K, Gupta S, et al: Identification of a third human polyomavirus, *J Virol* 81:4130-4136, 2007.

Dalianis T, Hirsch HH: Human polyomaviruses in disease and cancer, *Virology* 437:63-72, 2013.

DeCaprio JA, Garcea RL: A cornucopia of human polyomaviruses, *Nat Rev Microbiol* 11:264-276, 2013.

Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al: Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors, *J Infect Dis* 199:837-846, 2009.

Feng H, Shuda M, Chang Y, et al: Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma, *Science* 319:1096-1100, 2008.

Gaynor AM, Nissen MD, Whiley DM, et al: Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections, *PLoS Pathog* 3:e64, 2007.

Hirsch HH, Knowles S, Dickenmann M, et al: Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal–transplant recipients, *N Engl J Med* 347:488-496, 2002.

Lam WY, Leung BW, Chu IM, et al: Survey for the presence of BK, JC, KI, WU and Merkel cell polyomaviruses in human brain tissues, *J Clin Virol* 48:11-14, 2010.

Major EO: Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies, *Annu Rev Med* 61:35-47, 2010.

van der Meijda E, Janssens RWA, Lauber C, et al: Discovery of a new human polyomavirus associated with Trichodysplasia spinulosa in an immunocompromised patient, *PLoS Pathog* 6:e1001024, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

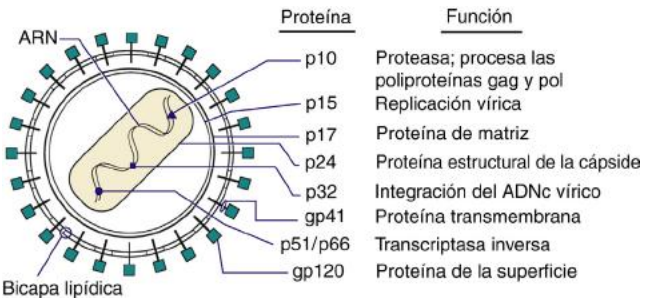

Figura 276-2 Virus de la inmunodeficiencia humana, proteínas asociadas y sus funciones.

repeticiones terminales largas, que contienen los genes de la regulación y la expresión del VIH. El resto del genoma comprende tres secciones principales: la región **GAG,** que codifica las proteínas del núcleo vírico (p. ej., p24 [cápside proteica: CA], p17 [matriz proteica: MA], p9 y p6, derivadas del precursor p55), la región **POL,** que codifica las enzimas víricas (es decir, la transcriptasa inversa [p51], la proteasa [p10] y la integrasa [p32]) y la región **ENV,** que codifica las proteínas de la envoltura vírica (es decir, la gp120 y la gp41, derivadas del precursor gp160). Otras proteínas reguladoras, como la transactivadora de la transcripción (tat: p14), reguladora del virión (rev: p19), factor regulador negativo (nef :p27), proteína viral (vpr :p15), factor de infectividad viral (vif :p23), proteína viral u (vpu en VIH-1: P16) y proteína viral x (vpx en VIH-2: P15) participan en la transactivación, la expresión del ARNm vírico, la replicación del virus, la inducción de la parada del ciclo celular, la promoción de la importación nuclear de los complejos de transcripción inversa vírica, la inhibición de los receptores CD4 y el complejo principal de histocompatibilidad de clase I, la síntesis de ADN provírico y la liberación e infectividad del virus (fig. 276-2).

El tropismo del VIH por la célula diana está determinado por su envoltura glucoproteica (Env), la cual consta de dos componentes: una subunidad de superficie intensamente glucosilada, gp120, y la subunidad glucoproteica transmembrana gp41. Ambas son producidas a partir de la proteína precursora gp160. La glucoproteína gp41 es sumamente inmunógena y se usa para detectar anticuerpos contra el VIH-1 en análisis diagnósticos; la gp120 es una molécula compleja que incluye el **asa V3,** muy variable. Esta región es inmunodominante para los anticuerpos neutralizantes. La heterogeneidad de la gp120 plantea obstáculos fundamentales para la obtención de una vacuna eficaz contra el VIH. También contiene el sitio de unión para la molécula CD4, que es el receptor de la superficie de la célula huésped más común de los linfocitos T. Este tropismo por los linfocitos T $CD4^+$ es beneficioso para el virus, porque reduce la eficacia del sistema inmunitario del huésped. Otras células que tienen CD4 son los macrófagos y las células de la microglía. El hecho de que las células $CD4^-$ también estén infectadas por el VIH y que algunos linfocitos T $CD4^+$ sean resistentes a tales infecciones sugiere que se requieren otros lugares de conexión celular para la interacción entre el VIH y las células humanas. Varias quimiocinas actúan como correceptores para las glucoproteínas de la envoltura, lo que permite la fusión de la membrana y la entrada en la célula. La mayoría de las cepas de VIH muestran un tropismo específico por una de las quimiocinas, incluida la molécula inductora de la fusión **CXCR-4,** que se ha demostrado que actúa como correceptor para la unión del VIH a los linfocitos, y **CCR-5,** un receptor de quimiocina β que facilita la entrada del VIH en los macrófagos. Se ha comprobado in vitro que otros receptores de quimiocinas (p. ej., CCR-3) también actúan como correceptores del virus. Otros mecanismos de adherencia del VIH a las células usan anticuerpos antivirales no neutralizantes y receptores del complemento. La porción Fab de esos anticuerpos se une a la superficie del virus, y la porción Fc se une a las células que expresan receptores Fc (macrófagos y fibroblastos), lo que facilita la transferencia del virus a la célula. Otros receptores de la superficie celular, como la proteína de unión a la manosa en los macrófagos y la lectina de tipo C específica de DC (DC-SIGN) sobre las células dendríticas, también se unen a la glucoproteína de la envoltura del VIH-1 y aumentan la infectividad del virus. La transferencia intercelular del VIH sin formación de partículas completamente formadas es un mecanismo más rápido de propagación que la infección celular directa por el virus.

Después de la unión vírica, la gp120 y la molécula CD4 experimentan cambios conformacionales y la gp41 interacciona con el receptor de fusión sobre la superficie celular (fig. 276-3). La fusión del virus con la membrana celular permite la entrada de ARN vírico en el citoplasma celular, proceso que implica a las proteínas virales accesorias (nef, vif) y la unión de la ciclofilina A (una proteína celular del huésped) a la proteína de la cápside (p24). La proteína p24 está implicada en desvestir al virus, el reconocimiento por factores de restricción y la importación e integración nuclear de ADN viral creado de nuevas. A continuación, las copias de ADN vírico se transcriben a partir del ARN del virión mediante la actividad de la enzima transcriptasa inversa, dando lugar a la primera hebra de ADN a partir del ARN viral y posteriormente destruye este último, dando origen a la segunda hebra de ADN viral para producir el ADN circular de bicatenario. La transcriptasa inversa del VIH-1 es propensa a errores y carece de mecanismos correctores de éstos. Así pues, se pueden producir muchas mutaciones, lo que crea una variación genética amplia en las cepas de VIH-1, incluso en un único paciente. Muchos de los fármacos usados para combatir la infección por el VIH están diseñados para bloquear la acción de la transcriptasa inversa. El ADN circular se transporta al núcleo celular usando proteínas accesorias virales como vpr, donde se integra (con la ayuda de la integrasa viral) en el ADN cromosómico del huésped y se denomina *provirus.* Éste puede permanecer latente durante períodos prolongados, dificultando su erradicación. Los linfocitos T CD4+ infectados que sobreviven lo suficiente paras revertir el estado de memoria en reposo se convierten en el reservorio latente del VIH, donde el virus persiste indefinidamente, incluso en pacientes que responden favorablemente al tratamiento antirretroviral de gran actividad. Los mecanismos moleculares de dicha latencia son complejos y poseen propiedades biológicas singulares del provirus latente (p. ej., ausencia de tat, cambios epigenéticos que inhiben la expresión génica del VIH) y la naturaleza de la célula huésped (p. ej., ausencia de factores de transcripción como el factor nuclear κB). La integración suele producirse cerca de genes activos, lo que permite un alto nivel de producción viral en respuesta a varios factores externos, como el aumento de las citocinas inflamatorias (por la infección con otros patógenos) y la activación celular. Se han diseñado fármacos anti-VIH que bloquean la actividad de la integrasa. Según la expresión relativa de los genes reguladores víricos (tat, rev, nef), el ADN provírico puede codificar la producción del genoma ARN del virus, lo que a su vez conduce a la producción de proteínas virales necesarias para el ensamblaje del virus.

La trascripción del VIH-1 da paso a la traducción. Una poliproteína de la cápside se escinde para producir, entre otros compuestos, la proteasa específica del virus (p10). Esta enzima es crítica para el ensamblaje del VIH-1, ya que escinde a las poliproteínas largas en piezas funcionales. Se han desarrollado varios fármacos contra la proteasa del VIH-1 dirigidos a la sensibilidad aumentada de la proteasa vírica, que difiere de las proteasas celulares. La proteína reguladora vif es activa en el ensamblaje del virus y en procesamiento Gag. El genoma de ARN se incorpora después en la cápside vírica recién formada, proceso que requiere dominios de dedo de zinc (p7) y la proteína de matriz (p17). La matriz proteica forma un revestimiento en la superficie interna de la membrana viral, esencial para la gemación de virus nuevos a partir de la superficie de la célula huésped. A medida que el nuevo virus se forma experimenta una gemación a través de áreas especializadas de la membrana celular (denominadas *balsas lipídicas*) y se libera. La liberación del virus está facilitada por la viroporina vpu, que induce una degradación rápida de moléculas de CD4 de nueva síntesis que impiden la gemación viral. Además, la vpu contrarresta la inmunidad innata del huésped (p. ej., obstaculizando la actividad de los linfocitos T citolíticos).

La secuenciación completa del genoma del VIH-1 ha permitido demostrar 3 grupos (M *[main],* O *[outlier],* N [no-M, no-O]) probablemente debidos a múltiples infecciones zoonóticas de los primates en diferentes regiones geográficas. La misma técnica permitió identificar 8 grupos en cepas de VIH-2. El grupo M se ha diversificado en 9 subtipos (o clados A-D, F-H, J y K). En cada región del mundo, predominan

booksmedicos.org

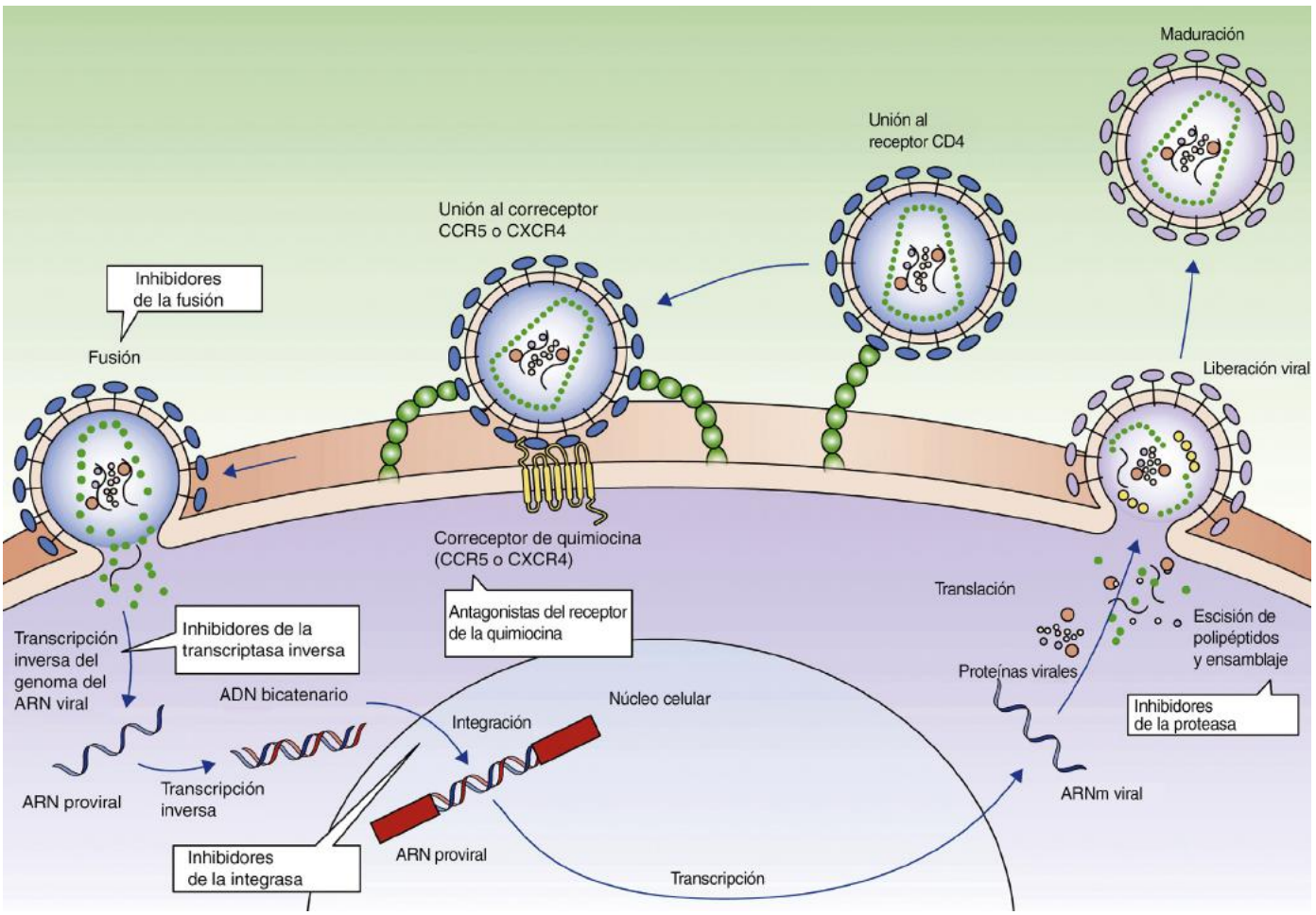

Figura 276-3 Ciclo replicativo del VIH en que se muestran los lugares de acción y las diferentes clases de antirretrovirales. (*Adaptada de Walker BN, Colledge NR, Ralston SHOCK, Penman I, editores:* Davidson's principles and practice of medicine, *22.ª ed. Londres, 2014, Churchill Livingstone.*)

ciertos clados, por ejemplo, el A en África central, el B en EE.UU. y Sudamérica, el C en Sudáfrica, el E en Tailandia y el F en Brasil. Mientras que en el Grupo O se han identificado algunos subtipos, no se ha observado ninguno en los grupos del VIH-2. Los clados se pueden mezclar en algunos pacientes debido a la recombinación del VIH, de modo que se ha descrito algún cruce entre grupos (p. ej., M y O).

El **VIH-2** tiene un ciclo replicativo similar al del VIH-1 y se sabe que infecta a varias especies de monos. Los subtipos A y B son las principales causas de infección en seres humanos, pero pocas veces infectan a niños. El VIH-2 difiere del VIH-1 en sus genes accesorios (p. ej., no tiene ningún gen *vpu,* pero contiene el gen *vpx,* ausente en el VIH-1). Es más frecuente en África occidental, pero se ha descrito un número creciente de casos en Europa y Asia meridional. El diagnóstico de infección por VIH-2 es más difícil debido a diferencias en las secuencias genéticas entre el VIH-1 y VIH-2. Por tanto, varios de los análisis estándar para la confirmación diagnóstica (inmunotransferencia), que son específicos del VIH-1, pueden dar resultados indeterminados ante la infección por VIH-2. Si se sospecha una infección por VIH-2 debe utilizarse una combinación de pruebas que detecte anticuerpos frente a péptidos del VIH-1 y el VIH-2. Además, las pruebas de detección rápida de VIH han sido menos fiables en pacientes con sospecha de infección simultánea con VIH-1 y VIH-2 debido a la menor concentración de anticuerpos contra el VIH-2.

EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaba que en 2013 3,2 millones de niños menores de 15 años en todo el mundo estaban infectados por VIH-1, el 90% procedente del África subsahariana. Entre 2009 y 2013 el número mundial de niños con VIH en esta región disminuyó un 43%, pero todavía 199.000 adquirieron de nuevas la infección en 2013. Estas tendencias reflejan la lenta pero constante expansión de medidas de prevención para la transmisión perinatal del VIH a los lactantes. Desafortunadamente, a lo largo de 2011, se calculó que unos 16,6 millones de niños se quedaron huérfanos por el SIDA (uno o ambos progenitores fallecidos por la enfermedad).

Casi todas las infecciones por VIH en la infancia se deben a **transmisión vertical** desde una madre infectada por el VIH. En Estados Unidos, cerca de 10.800 niños, adolescentes o adultos jóvenes vivían con infección por VIH adquirida perinatalmente en 2010. El número de niños estadounidenses con SIDA aumentó cada año desde 1984 a 1992 y luego se redujo en más del 95% a menos de 100 casos anuales en 2003, lo que se debe en gran parte al éxito del cribado prenatal y al tratamiento antirretroviral perinatal a madres y lactantes infectados por VIH. Los niños de minorías raciales y étnicas suponen un grupo desproporcionadamente sobrerrepresentado, en especial en afroamericanos no hispanos y en hispanos. La raza y el origen étnico no son factores de riesgo de infección por el VIH, pero probablemente reflejan otros factores que pueden ser predictivos de un mayor riesgo de infección por VIH, como la falta de oportunidades educativas y económicas. En Nueva York, Florida, Texas y California se encuentran la mayoría de casos de VIH en niños estadounidenses.

Aunque los adolescentes (13-24 años) representan una minoría de casos de SIDA en EE.UU. (alrededor del 4%), constituyen una población creciente de personas con infección reciente; en 2011 se diagnosticaron casi 10.500 casos nuevos de VIH en este grupo de edad, que representaban el 21% de todas las infecciones nuevas por VIH en Estados Unidos. En 2009, el 69% de todas las infecciones nuevas en jóvenes ocurrieron en varones homosexuales (VH), con un incremento del 48% en las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

infecciones nuevas en varones homosexuales entre 2006 y 2009. Más del 50% de los jóvenes con VIH positivo refería desconocer su diagnóstico. Teniendo en cuenta el largo período de latencia entre el momento de la infección y el desarrollo de los síntomas clínicos, es probable que los datos de vigilancia epidemiológica según la definición de caso de SIDA subestimen el impacto de la enfermedad en los adolescentes. Basándose en un período de incubación promedio de 8-12 años, se ha estimado que el 15-20% de todos los casos de SIDA fueron adquiridos entre los 13 y 19 años de edad.

Los factores de riesgo de infección por el VIH varían según el sexo del adolescente. Por ejemplo, el 91-93% de los varones entre 13-24 años con VIH adquiere la infección por relaciones homosexuales. En contraste, el 91-93% de las mujeres adolescentes con VIH se infecta por contacto heterosexual. Al igual que en la población pediátrica, los adolescentes pertenecientes a minorías raciales y étnicas están sobrerrepresentados, en especial entre las mujeres.

Transmisión

La transmisión del VIH-1 se produce por contacto sexual, exposición parenteral a la sangre o transmisión vertical de madre a hijo. La ruta principal de infección en la población pediátrica es esta última, que provoca casi todos los casos nuevos. La tasas de transmisión del VIH de madre a hijo varían en función de los recursos económicos de cada país; Los estudios en EE.UU. y Europa han documentado tasas de transmisión del 12-30% en las mujeres no tratadas. Estas tasas son más altas en África y Haití (25-52%), probablemente porque la enfermedad materna esté más avanzada y por la presencia de coinfecciones. El tratamiento perinatal de las madres infectadas por VIH con fármacos antirretrovirales ha disminuido de forma espectacular las tasas a menos del 2%.

La **transmisión vertical** del VIH puede ocurrir antes del parto **(intraútero),** durante éste **(intraparto)** o después de él (a través de la **lactancia materna**). La transmisión intrauterina se ha sugerido por la identificación de VIH mediante cultivo o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tejidos fetales, ya a las 10 semanas de gestación, pero los datos de modelos estadísticos sugieren que la mayoría de las transmisiones intrauterinas ocurren con toda probabilidad al final de la gestación, cuando se debilita la integridad de la placenta y se producen microtransfusiones a través de la circulación fetomaterna. En general, se acepta que el 20-30% de los recién nacidos con la infección la contrajeron intraútero, puesto que ese porcentaje de lactantes presenta datos analíticos de infección (resultado positivo del cultivo o la PCR) en la primera semana de vida. Algunos estudios han comprobado que la detección del virus poco después del nacimiento también se correlaciona con un comienzo precoz de los síntomas y una progresión rápida al SIDA, lo que concuerda con una infección más prolongada durante la gestación.

El porcentaje más alto de niños infectados por VIH adquiere el virus durante el parto, como demuestra el hecho de que en el 70-80% de los lactantes infectados no existe virus detectable antes de la semana de edad. El mecanismo de transmisión parece ser la exposición a sangre y a secreciones cervicovaginales infectadas en el canal del parto, y las contracciones intrauterinas durante el trabajo de parto y el alumbramiento podrían aumentar el riesgo de microtransfusiones tardías. La vía menos común de transmisión vertical en las naciones industrializadas es la lactancia materna; sin embargo, supone hasta el 40% de las infecciones perinatales en los países en vías de desarrollo. Se han detectado virus, tanto libres como asociados con células, en la leche de mujeres infectadas por el VIH. El riesgo de transmisión a través de la lactancia materna en mujeres con infección crónica por VIH antes del embarazo es del 9-16%, en comparación con el 29-53% en mujeres que adquirieron el virus después de nacer el hijo. Esto sugiere que la viremia experimentada por la madre durante la primoinfección al menos triplica el riesgo de transmisión. Cuando se dispone de una alternativa fácil y segura a la lactancia materna, parece razonable emplear el biberón en vez de la lactancia si se sabe que la mujer está infectada por VIH o si existe riesgo continuado de exposición sexual o parenteral al virus. Sin embargo, la OMS recomienda que en los países en vías de desarrollo, donde otras enfermedades (p. ej., diarrea, neumonía y desnutrición) contribuyen sustancialmente a una alta mortalidad en lactantes, el beneficio de la lactancia materna supera al riesgo de transmisión del VIH, y las mujeres infectadas por el virus deben amamantar a sus hijos durante los primeros 6 meses de vida (v. la sección de Prevención más adelante).

Varios factores de riesgo influyen en la frecuencia de transmisión vertical: la carga viral materna en el momento del parto, el parto prematuro (con menos de 34 semanas de gestación) y un recuento de CD4 prenatal materno bajo. La variable más decisiva parece ser el grado de viremia materna; las probabilidades de transmisión pueden duplicarse por cada $\log_{10}$ de aumento en la carga viral en el momento del parto. La cesárea programada disminuye la transmisión en un 87% si se asocia al tratamiento con zidovudina (ZDV) de la madre y el hijo. No obstante, puesto que estos datos son anteriores a la introducción del **tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA),** es probable que el beneficio adicional de la cesárea sea inapreciable si la carga viral de la madre es menor de 1.000 copias/ml. Es preciso señalar que la transmisión es poco frecuente (menor o igual de 0,1%) con viremias de la madre menores de 50 copias/ml.

Las **transfusiones de sangre** o de hemoderivados **infectados** han sido responsables del 3-6% de todos los casos pediátricos de SIDA. El período de mayor riesgo fue el comprendido entre 1978 y 1985, cuando no se disponía de hemoderivados sometidos a detección de anticuerpos anti-VIH. Mientras que la prevalencia de infección por VIH en las personas con hemofilia tratadas antes de 1985 llegó a ser de hasta el 70%, el tratamiento térmico del concentrado de factor VIII y la detección de anticuerpos anti-VIH en los donantes han eliminado casi del todo la transmisión del virus en esa población. El cribado de los donantes de sangre ha reducido drásticamente el riesgo de infección relacionada con las transfusiones, aunque no lo ha eliminado; el análisis mediante amplificación de ácido nucleico en *minipools* (grupos de 16-24 donaciones) realizado en donaciones de sangre sin reactividad de anticuerpos (para identificar donaciones realizadas durante el período ventana previo a la seroconversión) redujo el riesgo residual de transmisión transfusional del VIH-1 a alrededor de 1 de cada 2 millones de unidades de sangre. Sin embargo, en muchos países con recursos limitados el cribado sanguíneo no es uniforme, y el riesgo de transmisión transfusional de la infección sigue siendo sustancial.

Aunque el VIH puede aislarse pocas veces en la saliva, se encuentra en títulos muy bajos (menos de 1 partícula infecciosa por ml) y no se ha considerado que sea un vehículo de transmisión. Los estudios de cientos de contactos domésticos de personas con VIH han hallado que el riesgo de transmisión del virus de este modo es casi nulo. Sólo se han comunicado algunos casos en los que la orina o las heces (posiblemente carentes de sangre visible) se han propuesto como un posible vehículo de transmisión del virus.

En la población pediátrica la transmisión sexual es infrecuente, pero se ha publicado un pequeño número de casos debidos a malos tratos sexuales. El contacto sexual es una vía fundamental de transmisión en la población adolescente, en la que es responsable de la mayoría de los casos.

PATOGENIA

La infección por VIH afecta a la mayor parte del sistema inmunitario y altera su homeostasia (fig. 276-3). En la mayoría de los casos la infección inicial está causada por cantidades bajas de un solo virus. Por tanto, la enfermedad puede evitarse mediante fármacos profilácticos o vacunación. Cuando la mucosa actúa como puerta de entrada para el VIH, las primeras células en infectarse son las dendríticas. Éstas se encargan de recoger y procesar los antígenos introducidos desde la periferia y de transportarlos al tejido linfoide. El VIH no infecta la célula dendrítica, pero se une a la molécula DC-SIGN de su superficie, lo que permite al virus sobrevivir hasta que alcanza el tejido linfático (lámina propia, ganglios linfáticos). Una vez en el ganglio linfático, el virus se une selectivamente a las células que expresan moléculas CD4 sobre su superficie, sobre todo los linfocitos T colaboradores (linfocitos $CD4^+$) y las células de la estirpe de los monocitos-macrófagos. Otras células portadoras de CD4, como las de microglía, los astrocitos y las de oligodendroglía, y el tejido placentario que contiene células vellosas de Hofbauer, también pueden infectarse por el VIH. Otros factores (correceptores) son necesarios para la fusión del VIH y su entrada en las células, como las quimiocinas CXCR4 (fusión) y CCR5. Otras quimiocinas (CCR1, CCR3)

booksmedicos.org

pueden ser necesarias para la fusión de algunas cepas de VIH. Varios determinantes genéticos del huésped influyen en la susceptibilidad a la infección, la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Estas variantes genéticas se ven modificadas en las distintas poblaciones. Una deleción protectora contra la infección por VIH en el gen CCR5 (CCR5Δ32) es relativamente común en personas de raza blanca, pero es rara en las de raza negra. Se ha visto que otros genes que regulan receptores de quimiocinas, ligandos, complejo de histocompatibilidad y receptores de citocinas también influyen en el desarrollo de la infección por VIH. Por lo general, los linfocitos $CD4^+$ migran a tejidos linfáticos en respuesta a antígenos virales, y después se activan y proliferan, haciéndolos muy susceptibles a la infección por el virus. Esta migración y acumulación de linfocitos CD4 dirigida por antígeno en el tejido linfoide pueden contribuir a la linfadenopatía generalizada característica del síndrome retroviral agudo en los adultos y los adolescentes. El VIH infecta de forma preferente a las mismas células que responden a él (es decir, las células CD4 memoria, específicas para el VIH), lo que explica la pérdida progresiva de dichas células y la pérdida subsiguiente de control de la replicación del virus. La continua destrucción de células $CD4^+$ de memoria en el sistema gastrointestinal reduce la integridad del epitelio digestivo, lo que facilita el paso de partículas bacterianas al torrente sanguíneo y una mayor respuesta inflamatoria con mayor pérdida de linfocitos $CD4^+$. Cuando esta replicación del virus alcanza un umbral (por lo general, 3-6 semanas después del contagio), se produce una viremia plasmática explosiva, que causa **síntomas seudogripales** o **seudomononucleósicos** (es decir, fiebre, exantema, linfadenopatía y artralgias) en el 50-70% de los adultos infectados. Se establece una respuesta inmunitaria celular y humoral en los 2-4 meses siguientes, con lo que la carga viral en la sangre disminuye de modo sustancial y los pacientes entran en una fase caracterizada por una falta de síntomas y un retorno de los linfocitos CD4 a niveles sólo moderadamente bajos.

El VIH responde rápidamente a la presión del sistema inmunitario desarrollando una población compleja desde el punto de vista genético (cuasiespecies) que consiguen evadirlo con éxito. Además, la utilización inadecuada del tratamiento antiviral aumenta la capacidad del virus para desviarse aún más. La replicación precoz del VIH-1 en los niños es aparentemente asintomática. Tanto si se analiza mediante el aislamiento del virus como por PCR para secuencias de ácido nucleico vírico, menos del 40% de los lactantes infectados por el VIH-1 presentan pruebas de infección vírica al nacer. La carga viral aumenta entre el primer y el cuarto mes, y casi todos los lactantes infectados por el virus presentan VIH-1 detectable en la sangre periférica a los 4 meses de edad.

En los adultos, el largo período de latencia clínica (hasta 8-12 años) no es indicativo de latencia vírica. De hecho, existe un recambio muy alto de virus y linfocitos CD4 (más de mil millones de células diarias), que causa un deterioro gradual del sistema inmunitario, que se evidencia sobre todo por la depleción de linfocitos CD4. Éstos pueden destruirse por múltiples mecanismos en niños y adultos: destrucción de células aisladas mediada por el VIH, formación de células gigantes multinucleadas a partir de linfocitos CD4 infectados y no infectados **(formación de sincitios),** respuestas inmunitarias específicas del virus (linfocitos citolíticos, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), activación de los linfocitos T mediada por superantígenos (que los convierte en más susceptibles a la infección por VIH), autoinmunidad y muerte celular programada (apoptosis). La carga viral en los órganos linfoides es mayor que en la sangre periférica durante el período asintomático. A medida que los viriones de VIH y sus inmunocomplejos emigran a través de los ganglios linfáticos son atrapados por la red de células foliculares dendríticas. Como la capacidad del VIH para replicarse en los linfocitos T depende del estado de activación de dichas células, la activación inmunitaria que tiene lugar dentro del microentorno de los ganglios linfáticos en la enfermedad por VIH favorece la infección de nuevos linfocitos CD4, así como la subsiguiente replicación vírica dentro de esas células. Los monocitos y los macrófagos pueden verse infectados por el VIH, pero resisten al efecto citopático del virus y, gracias a su larga vida, explica su función como reservorios del VIH y como efectores de la lesión tisular en órganos como el cerebro. Además, residen en santuarios virales anatómicos en los que son menos eficaces los fármacos disponibles actualmente.

El sistema inmunitario innato responde de manera casi inmediata tras la infección por el VIH reconociendo a los ácidos nucleicos virales, una vez que el virus se fusiona en la célula infectada, por el receptor tipo Toll 7. Este vínculo conduce a la activación de citocinas proinflamatorias y del interferón (IFN-α), que bloquea la replicación y la propagación viral. El virus utiliza su propia proteína Nef para disminuir la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y de los ligandos diferentes de dicho complejo para disminuir la actividad anti-VIH mediada por las células citolíticas (NK). También modula la diferenciación y la maduración de las células citolíticas, desregula la producción de citocinas y aumenta la apoptosis. Aunque no se comprende a fondo el mecanismo mediante el cual el sistema innato desencadena las respuestas inmunitarias adaptativas, las respuestas humorales y celulares ocurren en una fase temprana de la infección. Los linfocitos T CD8 desempeñan un papel significativo en la contención de la infección y producen varios ligandos (MIP-1α, MIP-1β, RANTES) que suprimen la replicación del VIH mediante el bloqueo de la unión del virus a los correceptores (CCR5). Se desarrollan linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos para el VIH contra las proteínas víricas tanto estructurales (ENV, POL, GAG) como reguladoras (tat). Los LTC aparecen al final de la infección aguda, cuando la replicación del virus se está controlando por destrucción de las células infectadas por el VIH antes de que se produzcan nuevos virus y por secreción de potentes factores antivirales que compiten con el virus por sus receptores (CCR5). Los anticuerpos neutralizantes aparecen en un momento más tardío de la infección y parecen ayudar a la supresión continuada de la replicación viral durante la latencia clínica. Existen por lo menos dos mecanismos posibles para controlar el nivel de carga viral del estado estacionario durante la latencia clínica crónica. Uno de ellos puede ser la disponibilidad limitada de linfocitos CD4 activados, lo que impide un mayor aumento de la carga viral. El otro mecanismo es el desarrollo de una respuesta inmunitaria activa, que se ve influida por la cantidad de antígeno vírico y limita la replicación del virus a un estado estacionario. No existe un consenso general sobre cuál de esos dos mecanismos es más relevante. La limitación de los linfocitos CD4 explica el efecto de la terapia antirretroviral, mientras que la respuesta inmunitaria resalta la función del tratamiento inmunomodulador (citocinas, vacunas) para aumentar la eficacia del control mediante la respuesta inmunitaria. Un grupo de citocinas que engloba el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), el TNF-β, la interleucina 1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos y el factor estimulador de las colonias de macrófagos tiene una función integral en la estimulación de la expresión del VIH, desde un estado de infección quiescente hasta la replicación vírica activa. Otras citocinas, como el interferón γ (IFN-γ), IFN-β y la IL-13, ejercen un efecto supresor sobre la replicación del VIH. Algunas citocinas (IL-4, IL-10, IFN-γ, factor de crecimiento transformador β [TGF-β]) reducen o potencian la replicación viral según el tipo celular infectado. Las interacciones entre estas citocinas influyen en la concentración de partículas víricas en los tejidos. No es necesario que las concentraciones plasmáticas de citocinas estén elevadas para que causen sus efectos, puesto que se producen y actúan localmente en los tejidos. La activación de prácticamente todos los componentes celulares del sistema inmunitario (es decir, linfocitos T y B, linfocitos citolíticos y monocitos) desempeña un papel importante en los aspectos patológicos de la infección por el VIH. Un conocimiento más detallado de las interacciones durante la infección ampliará nuestras opciones terapéuticas. El VIH aislado habitualmente durante el período de latencia clínica suele crecer con lentitud en cultivo y produce títulos bajos de transcriptasa inversa. Estas cepas usan el CCR5 como correceptor. En las fases tardías de la latencia clínica el virus aislado tiene un fenotipo distinto. Crece con rapidez hasta alcanzar títulos altos en cultivo y usa el CXCR4 como correceptor. El cambio de CCR5-receptor a CXCR4-receptor aumenta la capacidad del virus para replicarse, infectar a una gama más amplia de células diana (el CXCR4 se expresa con más amplitud en las células inmunitarias, tanto en reposo como activadas) y destruir los linfocitos T con más rapidez y eficacia. Como resultado, la fase de latencia clínica termina y se aprecia una progresión hacia el SIDA. Esta **progresión de la enfermedad** tiene una relación cronológica con la alteración gradual de la arquitectura de los ganglios linfáticos y la degeneración de la red de células dendríticas foliculares, con una pérdida de su capacidad para atrapar las partículas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de VIH. De este modo, el virus queda libre para volver a circular, con lo que se producen niveles altos de viremia y aumenta la desaparición de linfocitos T CD4 durante las fases avanzadas de la enfermedad.

La evolución clínica de la infección por VIH muestra gran heterogeneidad. Esta variación viene determinada por factores del huésped y del virus. Los virus VIH que utilizan CXCR4 como correceptor durante el transcurso de la infección se asocian a un deterioro acelerado del sistema inmunitario y a una progresión más rápida del SIDA. Además, varios determinantes genéticos del huésped (p. ej., variantes en la región del antígeno leucocitario humano, polimorfismos en la región CCR5 como CCR5Δ32) modificaban la evolución de la enfermedad. Se describieron **tres patrones distintos de enfermedad** en los niños. Alrededor del 15-25% de los recién nacidos con VIH en los países desarrollados presenta un **curso rápido de enfermedad,** con comienzo de los síntomas y evolución al SIDA durante los primeros meses de vida y una mediana de supervivencia sin tratamiento de 6-9 meses. En los países con pocos recursos, la mayoría de los recién nacidos infectados por el virus sufrirá esta enfermedad rápidamente progresiva. Se ha sugerido que si la infección intrauterina coincide con el período de expansión rápida de los linfocitos CD4 en el feto, el virus podría afectar a la mayoría de las células inmunocompetentes del organismo. La migración normal de esas células hasta la médula ósea, el bazo y el timo ocasionaría un transporte sistémico eficaz de VIH, que no sería controlado por el sistema inmunitario inmaduro del feto. De ese modo, la infección se establecería antes del desarrollo ontogénico normal del sistema inmunitario y causaría una alteración más grave de la inmunidad. La mayoría de los niños de este grupo presenta un resultado positivo del cultivo de VIH-1 y/o virus detectable en plasma (mediana de 11.000 copias/ml) durante las primeras 48 horas de vida. Esta primera prueba de presencia vírica sugiere que el recién nacido fue infectado intraútero. La carga viral aumenta con rapidez y es máxima a los 2-3 meses de edad (mediana, 750.000 copias/ml) y permanece alta durante, por lo menos, los 2 primeros años de vida.

La mayoría de los recién nacidos con infección perinatal (60-80%) en los países desarrollados presenta un segundo patrón, caracterizado por una **progresión mucho más lenta** de la enfermedad, con una mediana del tiempo de supervivencia de 6 años correspondiente al segundo patrón de enfermedad. Muchos pacientes de este grupo muestran resultados negativos del cultivo vírico o de la PCR durante la primera semana de vida, por lo que se considera que se han infectado durante el parto. En el caso típico, la carga viral aumenta con rapidez y es máxima a los 2-3 meses de edad (mediana de 100.000 copias/ml), y después disminuye de forma lenta durante 24 meses. La reducción lenta de la carga viral contrasta con el descenso rápido que se observa en los adultos después de la primoinfección. Esta diferencia sólo se puede explicar en parte por la inmadurez del sistema inmunitario en los recién nacidos y los lactantes.

El tercer patrón de enfermedad aparece en un pequeño porcentaje (<5%) de niños infectados de forma perinatal denominados **supervivientes a largo plazo (SLP)** que muestran una progresión mínima o nula de la enfermedad, con recuentos de CD4 relativamente normales y cargas virales muy bajas durante más de 8 años. Los mecanismos que explican la demora de la progresión de la enfermedad son unas respuestas eficaces de inmunidad humoral y/o de LTC, los factores genéticos del huésped (p. ej., perfil HLA) y la infección con virus atenuados (gen defectuoso). Un subgrupo de SLP denominados «supervivientes de élite» no tiene virus detectables en la sangre y pueden reflejar mecanismos diferentes o más eficaces de protección contra la progresión de la enfermedad.

Los niños infectados por el VIH experimentan cambios en el sistema inmunitario similares a los observados en los adultos con la misma infección. La depleción de linfocitos CD4 puede ser menos dramática debido a que los lactantes suelen tener una linfocitosis relativa. Por tanto, un valor de 1.500 linfocitos CD4/mm^3 en los niños menores de 1 año, por ejemplo, indica una depleción grave de linfocitos CD4 y resulta comparable a <200 linfocitos CD4/mm^3 en los adultos. La linfopenia es relativamente infrecuente en los pacientes pediátricos con infección perinatal y sólo se suele ver en niños mayores o en los que tienen una enfermedad terminal. Aunque la anergia cutánea es común durante la infección, también se ve con frecuencia en niños sanos menores de 1 año y, por tanto, su interpretación es difícil en los lactantes infectados. La depleción de linfocitos CD4 también disminuye la respuesta a los antígenos solubles, como sucede in vitro ante los mitógenos fitohemaglutinina y concanavalina A.

La activación policlonal de linfocitos B ocurre en la mayoría de los niños al principio de la infección, como lo evidencia la elevación de IgA, IgM, IgE y, especialmente, IgG **(hipergammaglobulinemia),** con títulos altos de anticuerpos anti-VIH-1. Esta respuesta puede reflejar una disregulación de la supresión por parte de los linfocitos T de la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B, así como una potenciación activa mediante los linfocitos CD4 de la respuesta humoral de los linfocitos B. Como resultado, la respuesta inmunitaria a la vacunación infantil puede ser inadecuada. La disregulación de los linfocitos B precede a la depleción de CD4 en muchos niños y puede servir como marcador alternativo de la infección por VIH en niños asintomáticos para quienes no se disponga de pruebas diagnósticas específicas (PCR, cultivo) o éstas sean muy caras. A pesar del aumento de las concentraciones de inmunoglobulinas, algunos niños carecen de anticuerpos específicos o que confieran protección. La hipogammaglobulinemia es muy infrecuente (<1%).

La afectación del **sistema nervioso central** (SNC) resulta más común en pacientes pediátricos que en adultos. Los macrófagos y la microglía tienen una función significativa en la neuropatogenia del VIH, y los datos disponibles sugieren que también pueden participar los astrocitos. Aunque todavía no están claros los mecanismos específicos de la encefalopatía en los niños, el encéfalo en desarrollo de los lactantes de corta edad se ve afectado al menos por dos mecanismos. El propio virus puede infectar directamente varias células cerebrales o causar una lesión indirecta del SNC por la liberación de citocinas (IL-1α, IL-1β, TNF-α, IL-2) o radicales de oxígeno por parte de los linfocitos o los macrófagos infectados por el VIH.

La terapia apropiada con agentes antirretrovirales puede provocar un **síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI),** que se caracteriza por una mayor respuesta inflamatoria del sistema inmunitario recuperado frente a infecciones subclínicas oportunistas (p. ej., tuberculosis, infección por virus herpes simple [VHS]), toxoplasmosis, infección por citomegalovirus (CMV), *Pneumocystis* o infección criptocócica. Esta afección suele observarse en pacientes con enfermedad progresiva y depleción intensa de linfocitos T CD4$^+$. Los pacientes con SIRI desarrollan fiebre y empeoramiento de las manifestaciones clínicas típicas de la infección oportunista o bien manifestaciones nuevas (p. ej., aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, infiltrados pulmonares, etc.), normalmente en las semanas iniciales tras el comienzo de la terapia antirretroviral. Determinar si los síntomas representan un SIRI, el empeoramiento de una infección actual, una nueva infección oportunista o toxicidad farmacológica suele ser muy difícil. En caso de SIRI, el uso de antiinflamatorios no esteroideos o corticoides puede aliviar la reacción inflamatoria, aunque la utilización de estos últimos es controvertida. La inflamación puede requerir semanas o meses hasta disminuir. En la mayoría de los casos, continuar el tratamiento anti-VIH junto con el de la infección oportunista (con o sin antiinflamatorios) es suficiente. Si se sospecha una infección oportunista, se debe administrar en primer lugar el tratamiento etiológico para ésta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por VIH varían mucho entre los lactantes, los niños y los adolescentes. En la mayoría de los lactantes, la exploración física es normal al nacer. Los síntomas iniciales pueden ser sutiles, como linfadenopatía y hepatoesplenomegalia, o inespecíficos, como retraso del crecimiento, diarrea crónica o recidivante, síntomas respiratorios o candidiasis oral, y quizá sólo se distingan por su persistencia. Aunque los hallazgos sistémicos y pulmonares son frecuentes en EE.UU. y Europa, la diarrea crónica, la emaciación y la desnutrición grave predominan en África. Los síntomas más comunes en los niños que en los adultos con infección por VIH son las infecciones bacterianas recidivantes, tumefacción parotídea crónica, neumonitis intersticial linfoide (NIL) y comienzo precoz de un deterioro neurológico progresivo.

El CDC Surveillance Case Definition para la infección por el VIH se revisó en 2014 y tiene un sistema de estadificación consolidado para los niños con los adolescentes y los adultos. Se basa en el recuento de linfocitos T CD4+ específico para la edad o en el porcentaje de linfocitos T CD4+ del total de linfocitos (tabla 276-1), salvo cuando infecciones oportunistas, que definen el estadio 3 (tabla 276-2) invalidan los datos

booksmedicos.org

Tabla 276-1 Estadio de la infección por VIH* basado en el recuento de linfocitos T CD4+ específico de cada edad o del porcentaje de linfocitos T CD4+ con respecto al total de linfocitos

	Edad en la fecha de la prueba de linfocitos T CD4+					
	<1 año		1-5 años		≥6 años	
Estadio	CÉLULAS/μL	%	CÉLULAS/μL	%	CÉLULAS/μL	%
1	≥1.500	≥34	≥1.000	≥30	≥500	≥26
2	750-1.499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

*El estadio se basa, sobre todo, en el recuento de linfocitos T CD4+. El recuento de linfocitos T CD4+ tiene preferencia sobre el porcentaje de linfocitos T CD4+, y este último sólo se tiene en cuenta cuando no se dispone del recuento.

De los Centers for Disease Control and Prevention: Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014. MMWR *63(No RR-3):1-10, 2014.*

Tabla 276-2 Estadio 3—Infecciones oportunistas definidas en la infección por el VIH

Cáncer de cuello uterino, invasivo†
Candidiasis de los bronquios, la tráquea o los pulmones
Candidiasis del esófago
Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar
Complejo *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium kansasii*, diseminado o extrapulmonar
Criptococosis, extrapulmonar
Criptosporidiosis, intestinal crónica (duración >1 mes)
Encefalopatía atribuida al VIH‡
Enfermedad por citomegalovirus (diferente del hígado, el bazo o los ganglios), edad de inicio >1 mes
Herpes simple: úlceras crónicas (duración >1 mes) o bronquitis, neumonitis o esofagitis (edad de inicio >1 mes)
Histoplasmosis, diseminada o extrapulmonar
Infecciones bacterianas, múltiples o recurrentes*
Isosporiasis, intestinal crónica (duración >1 mes)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Linfoma, Burkitt (o término equivalente)
Linfoma, inmunoblástico (o término equivalente)
Linfoma, primario, del cerebro
Mycobacterium, otras especies o especies no identificadas, diseminada o extrapulmonar
Mycobacterium tuberculosis en cualquier foco, pulmonar†, diseminado o extrapulmonar
Neumonía, recurrente†
Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (conocido anteriormente como *Pneumocystis carinii*)
Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de visión)
Sarcoma de Kaposi
Septicemia por *Salmonella*, recurrente
Síndrome de emaciación achacable al VIH‡
Toxoplasmosis del cerebro, edad de inicio >1 mes

*Sólo en niños <6 años.
†Sólo en adultos, adolescentes y niños de ≥6 años.
‡Criterios diagnósticos sugeridos para estas enfermedades, que podrían ser particularmente importantes para la encefalopatía por VIH y el síndrome de emaciación por VIH, se describen en las referencias siguientes: Centers for Disease Control and Prevention: 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 43(No. RR-12), 1994. Centers for Disease Control and Prevention: 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 41(No. RR-17), 1992.
De los Centers for Disease Control and Prevention: Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014. MMWR *63(No RR-3): 1-10, 2014.*

de CD4. Es preciso ajustar a la edad el recuento absoluto de CD4, ya que los recuentos que son relativamente altos en lactantes normales disminuyen de manera sostenida hasta los 6 años de edad, cuando alcanzan los valores del adulto. El recuento de CD4 antecede al del porcentaje de linfocitos T CD4, y este porcentaje sólo se considera si se desconoce el recuento.

Infecciones

Alrededor del 20% de las enfermedades que definen el SIDA en los niños son infecciones bacterianas recidivantes, causadas sobre todo por microorganismos encapsulados, *como Streptococcus pneumoniae* y *Salmonella,* por alteraciones de la inmunidad humoral. Se pueden ver otros patógenos, como *Staphylococcus, Enterococcus, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae* y otros grampositivos y gramnegativos. Las infecciones graves más comunes en los niños infectados por VIH son la bacteriemia, la sepsis y la neumonía bacteriana, que representan más del 50% del total de infecciones en estos pacientes. La meningitis, las infecciones del sistema urinario, los abscesos profundos y las infecciones óseas y articulares aparecen con menos frecuencia. Las infecciones recidivantes más leves, como la otitis media, la sinusitis y las infecciones de la piel y partes blandas, se producen muy a menudo y pueden tener una evolución crónica y presentaciones atípicas.

Las infecciones oportunistas (IO) se suelen ver en niños con depresión grave del recuento de linfocitos CD4. En los adultos, suelen representar la reactivación de una infección latente adquirida en fases tempranas de la vida. En contraste, los niños pequeños suelen tener una primoinfección y a menudo muestran una evolución más fulminante de la enfermedad debido a la deficitaria inmunidad previa. Este principio se aprecia mejor en el caso de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antiguo *Pneumocystis carinii*), la infección oportunista más común en la población pediátrica (v. cap. 244). La incidencia máxima de esta neumonía ocurre entre los 3 y los 6 meses de edad, en el contexto de una enfermedad adquirida en el período perinatal y no diagnosticada, y la mortalidad más alta corresponde a niños menores de 1 año. Las pautas terapéuticas intensivas han mejorado sustancialmente el pronóstico. Mientras que la incidencia global de las IO ha disminuido considerablemente desde la época de la terapia antirretroviral combinada, aún ocurren en pacientes con inmunodepleción grave como resultado de la replicación viral no controlada que acompaña a menudo a pacientes con un cumplimiento terapéutico deficiente.

La presentación clínica clásica de la neumonía por *Pneumocystis* cursa con un comienzo agudo de fiebre, taquipnea, disnea e hipoxemia marcada; en algunos niños, el desarrollo más indolente de hipoxemia puede preceder a otras manifestaciones clínicas o radiográficas. Los hallazgos en la radiografía de tórax suelen consistir en infiltrados intersticiales o enfermedad alveolar difusa, que progresa con rapidez. En ocasiones se ven lesiones nodulares, infiltrados lineales o lobulares o derrames pleurales. El diagnóstico se establece mediante demostración de la presencia de *P. jirovecii* con una tinción apropiada del líquido de lavado broncoalveolar; pocas veces es necesaria una biopsia pulmonar abierta.

El tratamiento de primera línea para la neumonía por *Pneumocystis* es trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) intravenosa (15-20 mg/kg/día de TMP cada 6 horas intravenosa), con corticoides asociados si la Pao_2 es menor de 70 mmHg cuando se respira aire ambiente. Cuando el paciente ha mejorado, el tratamiento con TMP-SMZ oral se debe continuar durante un total de 21 días, mientras se disminuye la dosis de corticoides. El tratamiento alternativo para la neumonía por *Pneumocystis* consiste en la administración intravenosa de pentamidina (4 mg/kg/día). Otras pautas, como la TMP más dapsona, la clindamicina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

más primaquina o la atovacuona, se emplean como alternativas en los adultos, pero hasta la fecha han sido poco usadas en niños.

La **infección por micobacterias atípicas,** sobre todo por el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC), puede causar una enfermedad diseminada en los niños con VIH que sufren inmunosupresión grave. La incidencia de infección por MAC en niños con menos de 100 linfocitos CD4/mm^3 que no han recibido tratamiento antirretroviral se ha estimado hasta en el 10%, pero las terapias combinadas antirretrovirales eficaces, que causan la supresión del virus, han hecho que las infecciones por MAC sean infrecuentes. La enfermedad diseminada por MAC se caracteriza por fiebre, malestar general, pérdida de peso y sudoración nocturna; también puede haber diarrea, dolor abdominal y, pocas veces, perforación intestinal o ictericia (debida a la obstrucción de la vía biliar por adenopatías). El diagnóstico se establece mediante aislamiento de MAC en la sangre, la médula ósea o los tejidos; la presencia de MAC sólo en las heces no confirma el diagnóstico de infección diseminada. El tratamiento puede reducir los síntomas y prolongar la vida, pero sólo es capaz de suprimir la infección si persiste una depleción intensa de linfocitos CD4. El tratamiento debe contener por lo menos dos fármacos: claritromicina (o azitromicina) y etambutol. Un tercer fármaco (rifabutina, rifampicina, ciprofloxacino, levofloxacino o amikacina) se suele añadir para disminuir la aparición de cepas farmacorresistentes. Es necesaria una consideración cuidadosa de las posibles interacciones entre fármacos con los antirretrovirales antes de iniciar el tratamiento contra la infección diseminada por MAC. Se deben aclarar las susceptibilidades farmacológicas y la pauta terapéutica se ajustará de acuerdo con ellas en caso de respuesta clínica inadecuada al tratamiento. A causa del gran potencial de toxicidad de la mayoría de estos medicamentos, la vigilancia sobre los posibles efectos adversos debe ser continua.

La **candidiasis oral** es la infección micótica más frecuente entre los niños infectados por el VIH. La suspensión oral de nistatina (2-5 ml cada 6 horas) suele resultar eficaz. El clotrimazol o el fluconazol (3-6 mg/kg/día vía oral) son una alternativa válida. La candidiasis oral progresa y afecta al esófago hasta en el 20% de los niños con depleción grave de CD4, que muestran síntomas de anorexia, disfagia, vómitos y fiebre. El tratamiento con fluconazol oral durante 7-14 días proporciona en general una mejoría rápida de los síntomas. La fungemia es infrecuente y cuando aparece suele deberse a la presencia de catéteres venosos permanentes, y hasta el 50% de los casos pueden deberse a especies no *albicans*. La histoplasmosis, coccidioidomicosis y criptococosis diseminadas son infrecuentes en pacientes pediátricos, pero se pueden encontrar en áreas endémicas. Las infecciones parasitarias, como la criptosporidiosis y la microsporidiosis intestinales, y sólo alguna vez la isosporiasis o la giardiasis, son otras infecciones oportunistas causantes de una morbilidad significativa. Aunque estas infecciones intestinales suelen ser enfermedades autolimitadas en huéspedes por lo demás sanos, causan una diarrea crónica grave en niños infectados por VIH con recuentos bajos de CD4, lo que suele provocar desnutrición. El tratamiento con nitazoxanida ha mejorado parcialmente la diarrea por criptosporidios, pero la reconstitución inmunitaria con TARGA es el factor fundamental para eliminar la infección. Se ha descrito que el albendazol es eficaz contra algunos microsporidios, y la TMP-SMZ parece ser eficaz para la isosporiasis.

Las **infecciones víricas,** sobre todo por el grupo de los virus herpes, plantean problemas significativos en los niños infectados por el VIH. El VHS causa gingivoestomatitis recidivante, que se puede complicar con diseminación cutánea local y a distancia. La primoinfección por el virus de la varicela-zóster (VVZ) (varicela) puede ser prolongada y complicarse con infecciones bacterianas o diseminación visceral, como neumonitis. Los episodios crónicos, atípicos o recidivantes de herpes zóster suelen ser debilitantes y requieren una terapia prolongada con aciclovir; de forma ocasional, el VVZ ha desarrollado resistencia a este fármaco y ha requerido el uso de foscarnet. La infección diseminada por CMV puede ocurrir en presencia de una depleción intensa de linfocitos CD4 (menos de 50/mm^3) y puede afectar a uno o a muchos órganos. Se han comunicado casos de retinitis, neumonitis, esofagitis, gastritis con obstrucción pilórica, hepatitis, colitis y encefalitis, pero esas complicaciones son infrecuentes si se administra TARGA. El ganciclovir (6 mg/kg cada 12 horas por vía intravenosa) y el foscarnet (60 mg/kg cada 8 horas por vía intravenosa) son los fármacos de elección y suelen administrarse juntos en los niños con retinitis por CMV potencialmente lesiva para la visión. Las inyecciones intraoculares de foscanet o los implantes de ganciclovir intraocular junto con valganciclovir oral han sido eficaces en adultos y niños mayores con retinitis por CMV. El sarampión puede aparecer a pesar de la vacunación y cursar sin el exantema típico. Se suele diseminar al pulmón o el cerebro, con una mortalidad alta.

Los **virus respiratorios,** como el virus respiratorio sincitial (VRS) y los adenovirus, pueden presentar síntomas prolongados y una excreción vírica persistente. De forma paralela al aumento de la prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en el tracto genital, también se producen más casos de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y de neoplasia intraepitelial anal (AIN) en las mujeres adultas infectadas por el VIH-1 que en las que son seronegativas. El riesgo relativo de CIN es 5-10 veces mayor para las mujeres seropositivas para el VIH-1. Para tratar la infección por VPH se utilizan múltiples procedimientos (v. cap. 266), aunque ninguno tiene una eficacia uniforme y la tasa de recidiva es mayor entre las personas infectadas por el VIH-1.

Sistema nervioso central

La incidencia de afectación del SNC entre los niños con infección perinatal es del 50-90% en los países con escasos recursos, pero mucho más baja en las naciones desarrolladas, con una mediana de edad al comienzo de 19 meses de edad. La afectación puede variar de un retraso sutil del desarrollo a una encefalopatía progresiva con pérdida o falta de progreso de los hitos del desarrollo, deterioro cognitivo, alteración del crecimiento encefálico que conduce a una microcefalia adquirida y disfunción motora simétrica. La **encefalopatía** puede ser la manifestación inicial de la enfermedad o presentarse mucho más tarde, cuando se produce una inmunosupresión grave. En caso de progresión, se pueden encontrar una apatía destacada, espasticidad, hiperreflexia y trastornos de la marcha, así como pérdida del lenguaje y de las habilidades motoras finas y/o rudimentarias. La encefalopatía puede progresar de forma intermitente, con períodos de deterioro seguidos de mesetas transitorias estables. Los niños mayores pueden exhibir problemas conductuales y dificultades de aprendizaje. Entre las anomalías asociadas identificadas mediante técnicas de neuroimagen están la atrofia cerebral hasta en el 85% de los niños con síntomas neurológicos, la ventriculomegalia, las calcificaciones de los ganglios basales y, con menos frecuencia, la leucomalacia.

Por fortuna, desde la aparición del TARGA la incidencia de encefalopatía ha disminuido drásticamente a tasas de tan sólo el 0,08% en 2006. Sin embargo, cuando los niños infectados por VIH pasan por la adolescencia y la edad adulta joven, aparecen otras manifestaciones sutiles de la enfermedad en el SNC, como déficits cognitivos, problemas de atención y trastornos psiquiátricos. Además, el hecho de vivir con una enfermedad crónica, a menudo estigmatizante, la pérdida parental asociada y el requerimiento estricto de un cumplimiento terapéutico de por vida complica estos problemas y hace que sean muy complejos para estos jóvenes, ya que tienen que asumir la responsabilidad de hacerse cargo de su enfermedad como si fueran adultos.

Los signos neurológicos focales y las crisis comiciales son infrecuentes y pueden implicar la coexistencia de otros procesos patológicos, como tumores del SNC, infección oportunista o ictus. El **linfoma del SNC** se puede presentar con signos neurológicos focales nuevos, cefalea, crisis comiciales y alteraciones del nivel de consciencia. Los signos característicos en las pruebas de neuroimagen consisten en la presencia de masas hiperdensas o isodensas, con realce variable tras la administración de contraste, o una masa infiltrante difusa que se realza con contraste. La **toxoplasmosis del SNC** es excepcional en lactantes de corta edad, pero puede ocurrir en los adolescentes infectados por el VIH y suele asociarse con la presencia de IgG antitoxoplasma en suero como marcador de infección. Otras infecciones oportunistas del SNC son infrecuentes, y entre los agentes causales están el CMV, el virus JC (que provoca ***leucoencefalopatía multifocal progresiva***), el VHS, así como *Cryptococcus neoformans* y *Coccidioides immitis*. Aunque la incidencia verdadera de trastornos cerebrovasculares (ictus hemorrágicos y no hemorrágicos) no está clara, en las series clínicas extensas estaban afectados el 6-10% de los niños.

booksmedicos.org

Aparato respiratorio

Las infecciones recidivantes del aparato respiratorio superior, como la otitis media y la sinusitis, son muy frecuentes. Aunque los patógenos típicos *(S. pneumoniae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis)* son los más habituales, se pueden encontrar patógenos inusuales en las infecciones crónicas, como *P. aeruginosa,* levaduras y anaerobios, que pueden causar complicaciones como sinusitis invasiva y mastoiditis.

La **NIL** es la anomalía crónica de vías respiratorias bajas notificada con más frecuencia a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC); se producía en cerca del 25% de los niños con infección por VIH, aunque su incidencia ha disminuido desde el uso del TARGA. Es un proceso crónico caracterizado por hiperplasia linfoide nodular en el epitelio bronquial y bronquiolar, que a menudo provoca un bloqueo capilar alveolar progresivo en un plazo de meses o años. Produce un patrón reticulonodular difuso crónico característico en la radiografía de tórax, que se acompaña de forma esporádica de linfadenopatía hiliar, lo que permite establecer un diagnóstico de sospecha radiológico antes del inicio de los síntomas. Desde el punto de vista clínico, se observa una aparición insidiosa de taquipnea, tos e hipoxemia leve o moderada, con auscultación normal o estertores mínimos. La enfermedad progresiva se acompaña de hipoxemia sintomática, que suele resolverse con corticoides orales, acompañada por acropaquias. Varios estudios sugieren que la NIL es una respuesta linfoproliferativa a la primoinfección por virus de Epstein-Barr en el contexto de la infección por VIH.

La mayoría de los niños sintomáticos infectados por el VIH sufre al menos un episodio de neumonía durante el curso de la enfermedad. *S. pneumoniae* es el patógeno bacteriano más común, pero *P. aeruginosa* y otros gramnegativos pueden aparecer en pacientes en situación terminal y suelen asociarse con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. Pocas veces, las infecciones bacterianas graves de repetición producen bronquiectasias. La neumonía por *Pneumocystis* es la infección oportunista más común, pero otros patógenos, como CMV, *Aspergillus, Histoplasma* y *Cryptococcus,* pueden causar una enfermedad pulmonar. Las infecciones por virus respiratorios comunes, como el VRS, los virus parainfluenza, gripe y los adenovirus, pueden suceder a la vez, con un curso prolongado y un período de excreción vírica amplio a partir del aparato respiratorio. Las tuberculosis pulmonar y extrapulmonar se han descrito con frecuencia progresiva en los niños infectados con VIH de países con pocos recursos, aunque son mucho más comunes en los adultos infectados por el virus. Debido tanto a las interacciones farmacológicas entre la rifampicina y el ritonavir como parte del tratamiento antirretroviral, como a la mala tolerancia del tratamiento combinado con múltiples fármacos, el tratamiento conjunto de la infección tuberculosa y del VIH es especialmente complejo en los niños.

Sistema cardiovascular

La disfunción cardíaca, como la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la dilatación del ventrículo izquierdo, el acortamiento fraccionado disminuido del ventrículo izquierdo y la insuficiencia cardíaca aparece en el 18-39% de los niños infectados por el VIH en la era previa al TARGA; en los afectados, un porcentaje de CD4 mínimo inferior y una carga viral mayor se asociaban a una función cardíaca más baja. Sin embargo, en una evaluación más reciente de niños infectados por VIH con un TARGA de larga duración se comprobó que los hallazgos ecocardiográficos eran similares a los normales y ninguno tenía una cardiopatía sintomática, lo que sugería que el TARGA ejerce un efecto protector. Lo que aún no está claro es si un aumento de la tasa de enfermedad cardiovascular prematura vista en los adultos se verá también en los niños con hiperlipidemia asociada a la enfermedad o al tratamiento, por lo que se necesitarán estudios para valorar este riesgo.

Aparato digestivo y tracto hepatobiliar

Entre las manifestaciones orales de la enfermedad por VIH hay que citar la candidiasis eritematosa o seudomembranosa, enfermedad periodontal (p. ej., gingivitis ulcerosa o periodontitis), enfermedad de las glándulas salivales (tumefacción, xerostomía) y, pocas veces, ulceraciones o leucoplasia oral vellosa con úlceras. La afectación del aparato digestivo es común en los niños con VIH. Varios patógenos pueden causar una enfermedad gastrointestinal, como bacterias (*Salmonella, Campylobacter,* MAC), protozoos (*Giardia, Cryptosporidium, Isospora,* microsporidios), virus (CMV, VHS, rotavirus) y hongos *(Candida)*. Las infecciones por MAC y por protozoos son más graves y prolongadas en los pacientes con depleción intensa de linfocitos CD4. Dichas infecciones pueden ser localizadas o diseminadas y afectar a cualquier parte del aparato digestivo, desde la orofaringe hasta el recto. Las ulceraciones orales o esofágicas, ya sean de origen vírico o idiopáticas, son dolorosas y suelen interferir con la alimentación. La enteropatía del SIDA, un síndrome de malabsorción con atrofia parcial de las vellosidades que no se asocia con patógenos específicos, se ha atribuido a la infección directa del intestino por el VIH. La intolerancia a los disacáridos es frecuente en los niños infectados por el VIH con diarrea crónica.

Los síntomas más comunes de enfermedad gastrointestinal son diarrea crónica o recidivante con malabsorción, dolor abdominal, disfagia y fallo de medro. Es fundamental detectar con rapidez la pérdida de peso o el crecimiento deficiente si no existe diarrea. El trastorno del crecimiento lineal a menudo se correlaciona con el nivel de viremia de VIH. Se debe iniciar la alimentación enteral suplementaria, ya sea por vía oral o mediante sonda nasogástrica nocturna, en los casos con problemas de crecimiento más crónicos. Puede ser necesaria la colocación de una sonda de gastrostomía para la administración del suplemento nutricional en los casos graves. El síndrome de emaciación, definido como una pérdida de más del 10% del peso corporal, no es tan frecuente como el fallo de medro en los pacientes pediátricos. Sin embargo, la malnutrición resultante se asocia con un pronóstico grave. La inflamación hepática crónica es relativamente común y se manifiesta por fluctuaciones de las concentraciones séricas de transaminasas, con o sin colestasis, y muchas veces no hay identificación de un patógeno etiológico. La colecistitis por criptosporidios cursa con dolor abdominal, ictericia y un aumento de la gamma GT. En algunos pacientes, la hepatitis crónica por CMV, las hepatitis B y C, o el MAC pueden causar hipertensión portal e insuficiencia hepática. Varios fármacos antirretrovirales u otros medicamentos como la didanosina (ddI), los inhibidores de la proteasa (IP), la nevirapina (NVP) y la dapsona también pueden causar una elevación reversible de las transaminasas.

La pancreatitis con aumento de las enzimas pancreáticas, con o sin dolor abdominal, vómitos y fiebre, puede deberse al tratamiento farmacológico, por ejemplo con pentamidina, ddI y lamivudina (3TC) o, pocas veces, a infecciones oportunistas por microorganismos como MAC o CMV.

Enfermedad renal

La nefropatía es una presentación inusual de la infección por VIH y es más frecuente en los niños mayores con síntomas. Como posible causa se ha sugerido el efecto directo del VIH sobre las células epiteliales renales, pero los inmunocomplejos, la hiperviscosidad de la sangre (secundaria a hiperglobulinemia) y los fármacos nefrotóxicos son otros factores posibles. Se ha descrito una amplia gama de anomalías histológicas, como glomerulosclerosis focal, hiperplasia mesangial, glomerulonefritis necrosante segmentaria y enfermedad de cambios mínimos. En general, la forma focal progresa a insuficiencia renal antes de 6-12 meses, pero otras anomalías histológicas en los niños pueden mantenerse estables, sin causar una insuficiencia renal significativa durante períodos prolongados. El síndrome nefrótico es la manifestación más frecuente de enfermedad renal pediátrica, con edema, hipoalbuminemia, proteinuria y uremia, y con una presión arterial normal. Los casos refractarios a los corticoides pueden mejorar con ciclosporina. En algunos pacientes se han observado también poliuria, oliguria y hematuria.

Manifestaciones cutáneas

Muchas manifestaciones cutáneas observadas en niños infectados por el VIH son anomalías inflamatorias o infecciosas no exclusivas de esta infección. Estos trastornos tienden a ser más diseminados y responden de forma menos uniforme al tratamiento convencional que en niños no infectados. La dermatitis seborreica o el eczema grave y que no responde al tratamiento pueden ser signos inespecíficos precoces de infección por VIH. Los episodios recidivantes o crónicos de VHS, herpes zóster, molusco contagioso, verrugas planas o anogenitales e infecciones por cándida son frecuentes y pueden resultar difíciles de controlar.

También son comunes las erupciones alérgicas por fármacos, en especial las relacionadas con los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, y suelen responder a la retirada del fármaco, en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ocasiones con resolución espontánea sin modificar el tratamiento; de forma infrecuente, se ha descrito la progresión a síndrome de Stevens-Johnson. La hiperqueratosis epidérmica, con piel escamosa y seca, aparece con frecuencia, y en fases posteriores de la enfermedad se puede observar pelo ralo o alopecia parcial o total.

Enfermedades hematológicas y malignas

Se observa anemia en un 20-70% de los niños infectados por VIH, más a menudo en los que tienen SIDA. La anemia se puede deber a infección crónica, a una nutrición deficiente, a factores autoinmunitarios, a enfermedades relacionadas con virus (p. ej., síndrome hemofagocítico, aplasia eritrocitaria por parvovirus B19) o a efectos adversos de los fármacos (p. ej., ZDV).

Se produce leucopenia en casi un 30% de los niños con VIH que no reciben tratamiento, y suele producirse neutropenia. Los múltiples medicamentos que se usan para el tratamiento o prevención de las infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis,* MAC y CMV, o los fármacos antirretrovirales (ZDV), también pueden causar leucopenia y/o neutropenia. En los casos en los que no es posible modificar la terapia puede ser necesario el tratamiento subcutáneo con factor estimulador de las colonias de granulocitos.

Se ha descrito trombocitopenia en el 10-20% de los pacientes. La etiología puede ser inmunológica (es decir, inmunocomplejos circulantes o anticuerpos contra las plaquetas), o menos frecuentemente relacionada con toxicidad farmacológica. También puede ser desconocida. La terapia antirretroviral puede revertir la trombocitopenia en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo. En el caso de trombocitopenia grave mantenida (<10.000 plaquetas/ml), la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) o anti-D produce mejoría temporal en la mayoría de los pacientes que ya toman tratamiento antirretroviral. Si estas medidas no son eficaces, un ciclo de corticoides puede ser una alternativa, pero se debe consultar con un hematólogo. El déficit de factores de coagulación (factores II, VII, IX) no es infrecuente en los niños con enfermedad avanzada por VIH, y muchas veces se corrige sin dificultad mediante la administración de vitamina K. En algunos niños con VIH se ha observado una nueva enfermedad del timo. Se ha visto que estos pacientes tenían unos quistes tímicos multiloculares característicos asintomáticos en el mediastino anterior. El examen histológico muestra cambios focales quísticos, hiperplasia folicular y plasmocitosis difusa con células gigantes multinucleadas. El tratamiento con TARGA puede lograr la resolución y en algunos casos se ha producido una involución espontánea.

A diferencia de su aparición más frecuente en los adultos, las enfermedades malignas se han descrito pocas veces en los niños infectados por el VIH y sólo representan el 2% de las enfermedades definitorias de SIDA. El linfoma no Hodgkin, el linfoma primario del SNC y el leiomiosarcoma son las neoplasias encontradas con más frecuencia entre los niños infectados por el VIH. El virus de Epstein-Barr se asocia con la mayoría de los linfomas y con todos los leiomiosarcomas (v. cap. 254). El sarcoma de Kaposi, causado por el virus herpes humano 8, aparece a menudo entre los adultos infectados por el VIH, pero es excepcional en los niños con VIH en países con abundantes recursos (v. cap. 257).

DIAGNÓSTICO

Todos los lactantes nacidos de madres infectadas por el VIH dan resultados positivos en la prueba de detección de anticuerpos al nacer, debido a la transferencia pasiva de dichos anticuerpos maternos contra el virus a través de la placenta durante la gestación. La mayoría de los lactantes no infectados sin exposición permanente (p. ej., los no amamantados) pierde los anticuerpos maternos entre los 6-12 meses de edad y se denominan **serorreversores.** Como una pequeña parte de lactantes no infectados mantiene resultados positivos para los anticuerpos contra el VIH hasta los 18 meses de edad, dicho resultado positivo para anticuerpos IgG (incluidas las pruebas rápidas) no es válido para establecer un diagnóstico definitivo de infección por VIH en lactantes menores de esa edad. La presencia de IgA o IgM anti-VIH en la circulación del lactante puede indicar infección, ya que estas clases de inmunoglobulinas no atraviesan la placenta. Sin embargo, los análisis de IgA y de IgM anti-VIH han sido insensibles e inespecíficos, por lo que no son útiles para su uso clínico. En cualquier niño mayor de 18 meses, la demostración de anticuerpos IgG contra el VIH, por el resultado positivo repetido del inmunoanálisis enzimático y la confirmación con inmunotransferencia de Western, establece el diagnóstico de infección por VIH. En los bebés amamantados, se debería realizar el análisis de anticuerpos 12 semanas después de interrumpir la lactancia para identificar a los que se infectan al final de ésta por la madre con VIH. Algunas enfermedades (p. ej., sífilis, enfermedades autoinmunitarias) pueden causar resultados falsos positivos o indeterminados. En estos casos se deben realizar pruebas diagnósticas virales específicas (v. más adelante).

En la actualidad se dispone de varias pruebas rápidas para VIH, con sensibilidad y especificidad mejores que las del inmunoanálisis enzimático estándar. Muchas de esas pruebas nuevas sólo requieren un paso, lo que permite comunicar los resultados en menos de media hora. La incorporación de pruebas rápidas para el VIH durante el parto o justo tras éste es crucial para la asistencia de los recién nacidos expuestos al VIH, cuya situación respecto al virus no se conoce durante el embarazo. Una prueba rápida positiva tiene que ser confirmada por inmunotransferencia de Western. Sin embargo, si 2 pruebas rápidas distintas (que analizan diferentes anticuerpos asociados a VIH) son positivas, no es necesaria la verificación con inmunotransferencia. En los lactantes con riesgo de inflamación por el VIH-2 (p. ej., nacidos de una mujer infectada por VIH en la zona occidental de África), puede usarse una prueba rápida para detectar tanto el VIH-1 como el VIH-2. Sin embargo, si la prueba del VIH es negativa o si la inmunotransferencia de Western no muestra un patrón inusual, deberá plantearse la realización de otras pruebas. Además, deben someterse a un análisis de PCR para el ADN específico del VIH-2.

Los análisis diagnósticos virológicos, como la PCR para ADN o ARN del VIH o el cultivo del VIH son mucho más útiles en los lactantes de corta edad y permiten un diagnóstico definitivo en la mayoría de los lactantes infectados de 1-6 meses (tabla 276-3). A los 3-4 meses de edad, el cultivo de VIH y/o la PCR identifican a todos los lactantes infectados. La PCR para ADN del VIH es el método virológico de elección en los países desarrollados. Casi el 40% de los recién nacidos infectados tiene pruebas positivas en los 2 primeros días de vida, y más del 90% es positivo a las 2 semanas de edad. Los análisis de ARN de VIH en plasma, que detectan la replicación vírica, pueden ser igual de sensibles que la PCR del ADN para el diagnóstico precoz. El cultivo de VIH tiene una sensibilidad similar a la PCR para ADN viral; sin embargo, es técnicamente más complejo y caro, y los resultados no suelen estar disponibles hasta varias semanas después, en comparación con los 2-3 días necesarios para la PCR. Los análisis disponibles en el mercado para el

Tabla 276-3 Diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH

PRUEBA	COMENTARIO
PCR del ADN del VIH	Prueba de elección para diagnosticar la infección por el subtipo B del VIH-1 en lactantes y niños menores de 18 meses; muy sensible y específica a las 2 semanas de edad y disponible; se realiza en células mononucleares de sangre periférica. Puede haber falsos negativos en las infecciones del subtipo no-B del VIH-1
Cultivo del VIH	Coste elevado, no disponible fácilmente, requiere hasta 4 semanas para su realización; no recomendada
PCR del ARN del VIH	Prueba preferida para las infecciones por el subtipo no B del VIH. Sensibilidad y especificidad similar a la PCR de ADN del VIH en lactantes y niños menores de 18 meses, pero suele preferirse la PCR de ADN por la mayor experiencia clínica con este análisis.

PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Datos de la American Academy of Pediatrics, Committee of Pediatrics AIDS: Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States, Pediatrics *120:e1547-e1562, 2007.*

booksmedicos.org

VIH-1 no están diseñados para cuantificar el ARN del VIH-2 y por tanto no deben usarse para monitorizar a los pacientes con dicha infección.

La prueba diagnóstica virológica se debe realizar en las primeras 12-24 horas de vida. Casi el 40% de los niños infectados por el VIH pueden identificarse en ese momento. Parece que muchos de estos niños tienen una progresión más rápida de su enfermedad y requieren un tratamiento más enérgico. Los datos sugieren que si se instaura el tratamiento frente al VIH en dicho momento, el resultado esperable será mucho mejor. En los niños expuestos con pruebas serológicas negativas a los 1-2 días de vida deben realizarse pruebas adicionales a los 1-2 meses de edad y a los 4-6 meses. Algunos expertos también aconsejan realizarla a los 14 días, debido a que casi el 90% de los recién nacidos infectados pueden ser diagnosticados en ese momento, lo que permitiría iniciar un tratamiento antirretroviral más precoz. Un análisis virológico positivo (es decir, con detección del VIH mediante PCR, cultivo o antígeno p24) sugiere una infección por VIH y se debe confirmar por una prueba repetida en una segunda muestra, tan pronto como sea posible. Por tanto, el diagnóstico de infección por VIH se puede establecer con dos pruebas virológicas positivas realizadas en muestras de sangre distintas.

Aunque el uso perinatal profilaxis antirretroviral (en monoterapia o en tratamiento combinado) para prevenir la transmisión vertical no ha afectado al valor predictivo de las pruebas diagnósticas virológicas, las combinaciones antivirales más intensivas administradas a las embarazadas (p. ej., los IP) no afectan a la PCR para ADN viral, pero el efecto sobre la PCR para ARN viral resulta indeterminado. La infección por VIH se puede excluir de forma razonable si el lactante ha tenido por lo menos dos pruebas virológicas negativas, y al menos una de las pruebas se hizo después de los 4 meses de edad. En algunas partes del mundo donde son frecuentes los subtipos no-B (p. ej., fuera de EE.UU.), la interpretación de una prueba de PCR negativa debe hacerse con cautela, porque el análisis puede no detectar el subtipo concreto (grupo O). Se recomienda una monitorización clínica estrecha con pruebas serológicas (a los 18 meses) o con cultivo (si es posible). En los lactantes mayores, dos o más pruebas de anticuerpos anti-VIH negativas, realizadas con un intervalo mínimo de 1 mes, después de los 6 meses de edad y en ausencia de hipogammaglobulinemia o de pruebas clínicas de enfermedad por VIH, pueden excluir razonablemente la infección por VIH. Esta exclusión puede ser definitiva si los mismos parámetros se cumplen cuando el lactante tiene por lo menos 18 meses.

Pocos marcadores secundarios (p. ej., neopterina, β_2-microglobina) demostraban mejorar la información pronóstica de los recuentos de linfocitos T Cd4 + . Estos marcadores pueden ser útiles cuando no se dispone de los recuentos de linfocitos T CD4 + . La neopterina es un marcador de infección por VIH y su valor aumenta más a medida que progresa la enfermedad hasta el SIDA. La β_2-microglobina, que puede medirse tanto en sangre como en orina, alcanza un máximo en la fase aguda de la enfermedad, disminuye durante la fase asintomática y vuelve a aumentar a medida que progresa la enfermedad.

TRATAMIENTO

El tratamiento disponible en la actualidad no erradica el virus ni cura al paciente, sólo suprime el virus durante períodos prolongados y transforma el curso de la enfermedad en un proceso crónico. Las decisiones sobre una posible terapia antirretroviral para pacientes pediátricos con VIH se basan en la magnitud de la replicación viral (es decir, la carga viral), el recuento o el porcentaje de linfocitos CD4 y la situación clínica. Puesto que este tratamiento antirretroviral cambia conforme se introducen nuevos fármacos, las decisiones deben tomarse en consulta con un experto en infección pediátrica por VIH. La monitorización de la carga viral en plasma y la medición de los valores de CD4 han hecho posible la aplicación de estrategias terapéuticas racionales para la supresión vírica y también la evaluación de la eficacia de una combinación farmacológica concreta. Los principios siguientes forman la base del tratamiento antirretroviral: 1) la replicación ininterrumpida del VIH causa una destrucción del sistema inmunitario y una progresión hacia el SIDA; 2) la magnitud de la carga viral predice la velocidad de progresión de la enfermedad y el recuento de linfocitos CD4 refleja el riesgo de infecciones oportunistas y de complicaciones de la infección por VIH; 3) las combinaciones de TARGA, consistentes al menos en 3 fármacos con 2 mecanismos de acción diferentes, deberían ser la pauta inicial. El tratamiento combinado potente que suprime la replicación del VIH hasta un nivel no detectable restringe la selección de mutantes resistentes a los antirretrovirales; las cepas resistentes a los fármacos son el principal factor que limita el éxito de la supresión vírica y el retraso en la progresión de la enfermedad; 4) el objetivo de una supresión sostenida de la multiplicación del VIH se consigue mejor mediante el inicio simultáneo de varios fármacos antirretrovirales combinados a los que el paciente no haya sido expuesto antes y que no exhiban resistencia cruzada con los medicamentos que le han sido administrados previamente; 5) las interacciones farmacológicas y la toxicidad de cada fármaco debe ser la mínima posible, y 6) es crucial para el éxito del tratamiento que el paciente cumpla rigurosamente con las pautas farmacológicas prescritas.

Tratamiento combinado

A fecha de 2014, 21 fármacos antirretrovirales estaban aprobados por la FDA para su administración en adultos y adolescentes infectados por el VIH, y 19 de ellos (tabla 276-4) para la población pediátrica (la mayor parte disponible en solución líquida, en polvo o en pequeños comprimidos o cápsulas). Los fármacos antirretrovirales se clasifican según su mecanismo de acción: prevenir la entrada del virus en los linfocitos T $CD4^+$, como la capacidad para inhibir las enzimas del VIH transcriptasa inversa o proteasa, o inhibir la integración del virus en el ADN humano. Dentro de los inhibidores de la transcriptasa inversa se puede establecer otra subdivisión: **inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos (o nucleotídicos) (ITIN)** e **inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN)** (v. fig. 276-3). Los ITIN tienen una estructura similar a la de los constituyentes fundamentales del ADN (p. ej., la timidina y la citosina). Al incorporarse en el ADN actúan como finalizadores de cadena y bloquean una mayor incorporación de nucleósidos, lo que evita la síntesis de ADN vírico. Entre los ITIN, los análogos de la timidina (estavudina y zidovudina [ZDV]) se encuentran en concentraciones más altas en las células activadas o en división (produciendo >99% de los viriones del VIH), y los análogos no timidínicos (didanosina, lamivudina) son más activos sobre las células en reposo, que representan menos del 1% de la población, pero pueden servir como un reservorio de VIH. Se cree que la supresión de la replicación en ambas poblaciones es un componente significativo del control vírico a largo plazo. Los ITINN (p. ej., nevirapina, efavirenz, etravirina, rilpivirina) actúan de forma diferente a los ITIN. Se adhieren a la transcriptasa inversa y restringen su movilidad, lo que reduce la actividad de la enzima. Los **inhibidores de la proteasa** (IP) son fármacos potentes, activos sobre buena parte del ciclo replicativo del virus. Los IP se unen al sitio donde los polipéptidos largos del virus se escinden en proteínas individuales, maduras y funcionales del núcleo vírico, encargadas de la producción de viriones infecciosos antes de salir de la célula. La entrada del virus en la célula es un proceso complejo que implica receptores celulares y su fusión. Se han desarrollado varios fármacos para impedir este proceso. El **inhibidor de la fusión,** enfuvirtida, que se une a la gp41 viral, provoca cambios conformacionales que impiden la fusión y entrada del virus en los linfocitos $CD4^+$. El maraviroc es un ejemplo de un antagonista selectivo del correceptor CCR5 que impide la unión del virus con esta quimiocina (un proceso fundamental en la unión y fusión virales con los linfocitos $CD4^+$). Los **inhibidores de la integrasa,** como el raltegravir, bloquean la enzima que cataliza la incorporación del genoma viral al ADN del huésped.

Aunque el principal sitio de replicación viral es el tejido linfoide, los llamados santuarios, como el SNC, pueden albergar viriones residuales que pueden actuar como fuentes de enfermedad local o persistente. La alteración de la penetración de los fármacos en esos compartimentos puede dar lugar al desarrollo de resistencia. Aunque los datos sobre la penetración en el SNC de fármacos antivirales son de momento limitados, la zidovudina, la estavudina y la lamivudina parecen conseguir concentraciones inhibitorias en el SNC. La nevirapina y el efavirenz también penetran en el LCR, pero otros IP se transportan de forma activa fuera del SNC, lo que limita su eficacia potencial en dicha localización.

Mediante la actuación sobre diferentes puntos del ciclo replicativo del virus y distintas fases de la activación celular, y gracias a la llegada del fármaco a todos los tejidos, se puede conseguir la supresión vírica máxima. Las combinaciones de tres fármacos, como un ITIN análogo de timidina (abacavir o ZDV) y un ITIN no análogo de timidina (lamivudina) para

El texto continúa en la página 1742

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 276-4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2014

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NUCLEOSÍDICOS/ NUCLEOTÍDICOS		Efectos adversos asociados a esta clase: acidosis láctica con esteatosis hepática	
Abacavir (ABC) Ziagen, ABC Comprimidos: 300 mg Solución oral: 20 mg/ml Trizivir: combinación de zidovudina (ZDV), lamivudina, ABC (300, 150, 300 mg) Epzicom: combinación de lamivudina, ABC (300, 600 mg)	Niños: ≥3 meses a 13 años: 8 mg/kg cada 12 h (dosis máxima, 300 cada 12 h) ≥30 kg: 300 mg cada 12 h Niños con carga viral <40 copias/mm^3: 16 mg/kg una vez al día (máximo 600 mg) Adolescentes >16 años y adultos: 600 mg una vez al día Trizivir (>40 kg): 1 comprimido cada 12 h Epzicom (>16 años): 1 comprimido cada 12 h	Frecuentes: náuseas, vómitos, anorexia, fiebre, cefalea, diarrea, exantema Menos frecuentes: hipersensibilidad, acidosis láctica con esteatosis hepática, hepatomegalia, pancreatitis, elevación de los triglicéridos e infarto de miocardio	Puede darse con alimentos Se recomienda cribado genético para HLAB*5701 antes del inicio del tratamiento con ABC. Si la prueba es positiva evitar ABC. No reiniciar ABC en pacientes con síntomas similares a hipersensibilidad (p. ej., síntomas seudogripales)
Didanosina Videx, ddI Polvo para solución oral (preparado con solución de antiácido): 10 mg/ml	2 semanas a <3 meses: 50 mg/m^2 cada 12 h 3-8 meses: 100 mg/m^2 cada 12 h >8 meses: 120 mg/m^2 (máximo de 200 mg por dosis) cada 12 h Adolescentes (>13 años) y adultos <60 kg: 250 mg una vez al día >60 kg: 400 mg una vez al día (para aumentar el cumplimiento) Si se combina con tenofovir <60 kg: 200 mg una vez al día >60 kg: 250 mg una vez al día	Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos Menos frecuentes: pancreatitis, neuropatía periférica, anomalías de los electrólitos, acidosis láctica con esteatosis hepática, hepatomegalia, despigmentación retiniana	Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad hasta en un 50%. Tomar 30 minutos antes o 2 h después de las comidas. Los comprimidos disueltos en agua son estables durante 1 h (4 h en solución tamponada) Interacciones farmacológicas: los antiácidos/antagonistas del ácido gástrico pueden aumentar la biodisponibilidad; puede disminuir la absorción de fluoroquinolonas, ganciclovir, ketoconazol, itraconazol, dapsona y algunos inhibidores de proteasas. La combinación con d4T aumenta la toxicidad, también frecuente si se combina con tenofovir
Videx EC Cápsulas, liberación retardada: 125, 200, 250, 400 mg Genérico: 200, 250, 400 mg	Niños: no establecido 20-25 kg: 200 mg una vez al día 25-60 kg: 250 mg una vez al día ≥60 kg: 400 mg una vez al día	Igual que ddI	Igual que ddI
Emtricitabina Emtriva, FTC Cápsulas: 200 mg Solución oral: 10 mg/ml Truvada: Combinación de FTC, tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (200, 300 mg) Atripla: Combinación de FTC, TDF, efavirenz (EFV) (200, 300, 600 mg) Complera: combinación de FTC, TDF, rilpivirina (RPV) (200,300,25 mg) Stribild: combinación de FTC,TDF, elvitegravir (EVG), cobicistat (COBI) (200,300,150,150 mg)	Lactantes: 0-3 meses: 3 mg/kg una vez al día Niños ≥3 meses a 17 años: 6 mg/kg (máximo 240 mg) una vez al día; >33 kg, adolescentes y adultos: 200 mg en cápsulas o 240 mg en solución una vez al día Truvada o Atripla o Complera o Stribild dosis adulta: 1 comprimido diario	Frecuentes: cefalea, insomnio, diarrea, náuseas, decoloración cutánea Menos frecuentes: acidosis láctica con esteatosis hepática, neutropenia	Debe monitorizarse estrechamente a los pacientes con coinfección por hepatitis B Puede administrarse sin relación con los alimentos. La solución oral debe refrigerarse si la temperatura es mayor de 25 °C
Lamivudina Epivir, Epivir HBV, 3TC Comprimidos: 150 (ranurado), 300 mg (Epivir) 100 mg (Epivir HBV) Solución: 5 mg/ml (Epivir HBV), 10 mg/ml (Epivir) Combivir: combinación de ZDV, lamivudina (300, 150 mg) Combinación de Trizivir y Epzicon (v. abacavir)	Recién nacidos (<30 días): 2 mg/kg cada 12 h >1 mes: 4 mg/kg cada 12 h (máximo 150 mg cada 12 h) ≥30 kg: 150 mg cada 12 h o 300 mg una vez al día Niños con VL < 40 copias/ml: 8-10 mg/kg al día Combivir, Trizivir (>30 kg): 1 comprimido cada 12 h Epzicom (>16 años): 1 comprimido al día	Frecuentes: cefalea, náuseas Menos frecuentes: pancreatitis, neutropenia, neuropatía periférica, acidosis láctica con esteatosis hepática, lipodistrofia	No restricciones con la comida La combinación con ZDV puede evitar la resistencia a esta última. Realizar cribado de virus de la hepatitis B (VHB) y si es positivo vigilar la exacerbación del VHB al retirar la lamivudina

booksmedicos.org

Tabla 276-4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2014 *(cont.)*

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Estavudina Zerit, d4T Cápsulas: 15, 20, 30, 40 mg Solución: 1 mg/ml	Recién nacidos (0-13 días): 0,5 mg/kg cada 12 h 14 días a 30 kg: 1 mg/kg cada 12 h >30 kg: 30 mg cada 12 h	Frecuentes: cefalea, náuseas, hiperlipidemias y lipodistrofia Menos frecuentes: neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica, esteatosis hepática	No restricciones con la comida. No debería administrarse con ZDV debido al antagonismo virológico. Mayor incidencia de acidosis láctica. Aumenta su toxicidad si se combina con ddI
Tenofovir Viread, TDF Comprimidos: 150, 200, 250, 300 mg Solución en polvo: 40 mg por cada gramo de polvo Truvada: combinación de FTC, TDF (200, 300 mg) Atripla: combinación de FTC, TDF, EFV (200, 300, 600 mg) Complera: combinación de FTC, TDF, RPV (200, 300, 25 mg) Stribild: combinación de FTC, TDF, EVG, COBI (200,300,150, 150 mg)	2 a <12 años: 8 mg/kg una vez al día >12 años y 35 kg, adolescentes >12 años y 35 kg y adultos: 300 mg una vez al día Truvada, Atripla, Complera y Stribild (v. FTC)	Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea Menos frecuentes: acidosis láctica con esteatosis hepática, hepatomegalia, disminución de densidad ósea, toxicidad renal	Las comidas ricas en grasas aumentan la absorción. La coadministración con ddI puede incrementar la toxicidad por ésta, puede disminuir la concentración de atazanavir (ATV) y, por tanto, se requiere refuerzo con ritonavir. ATV y lopinavir (LPV) aumentan los niveles de TDF y su potencial toxicidad. Realizar cribado de VHB dado que al retirar el TDF puede haber exacerbación de la infección de la hepatitis
Zidovudina Retrovir, AZT, ZDV Cápsulas: 100 mg Comprimidos: 300 mg Suspensión: 10 mg/ml Inyección: 10 mg/ml Combivir: combinación de ZDV, lamivudina (300, 150 mg) Trizivir: combinación de ZDV, lamivudina, ABC (300, 150, 300 mg)	**Profilaxis:** 0-6 semanas: Prematuros: 1,5 mg/kg i.v. cada 12 h *o* 2 mg/kg v.o. cada 12 h durante 2 semanas (para una edad gestacional de 30-35 semanas) o 4 semanas (edad gestacional <30 semanas); aumentar después hasta 3 mg/kg cada 12 h hasta completar 6 semanas (si fuera necesario) Para una edad gestacional >35 semanas: 3 mg/kg i.v. cada 12 h *o* 4 mg/kg v.o. cada 12 h **Tratamiento:** 6 semanas-18 años: 240 mg/m^2 v.o. cada 12 h *o* 4 kg a <9 kg: 12 mg/kg cada 12 h 9 kg a <30 kg: 9 mg/kg cada 12 h >30 kg, adolescentes y adultos: 200 mg tres veces al día o 300 mg cada 12 h Combivir o Trizivir: 1 comprimido cada 12 h	Frecuentes: mielosupresión (p. ej., anemia macrocítica, leucopenia), cefalea, náuseas, vómitos, anorexia Menos frecuentes: toxicidad hepática, acidosis láctica con esteatosis hepática, miopatía, lipodistrofia	Puede administrarse con las comidas Interacciones farmacológicas: no debe administrarse con d4T o doxorubicina La rifampicina puede incrementar el metabolismo. La cimetidina, el fluconazol y el ácido valproico pueden disminuir el metabolismo El ganciclovir, el IFN-α y la ribavirina aumentan la toxicidad de ZDV
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEOSÍDICOS		Efectos adversos asociados a esta clase: exantema, de leve a grave, por lo general en las primeras 6 semanas. Interrumpir el fármaco en caso de exantema grave (con ampollas, descamación, afectación muscular o fiebre)	
Efavirenz Sustiva, EFV Cápsulas: 50, 200 mg Comprimidos: 600 mg Atripla combinación de EFV, FTC, TDF (600, 200, 300 mg)	Niños <3 años: consultar con un experto Niños ≥3 años: 10 a <15 kg: 200 mg/día 15 a <20 kg: 250 mg/día 20 a <25 kg: 300 mg/día 25 a <32,5 kg: 350 mg/día 32,5 a <40 kg: 400 mg/día ≥40 kg: 600 mg/día o 370 mg/m^2 de área de superficie corporal Atripla (v. FTC)	Frecuentes: exantema, síntomas del SNC (p. ej., sueños anómalos, alteración de la concentración, insomnio, depresión, alucinaciones) Menos frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas; potencialmente teratógeno	Las cápsulas pueden abrirse para mezclarse con los alimentos. No administrar con alimentos grasos porque la absorción aumenta un 50%) Interacciones farmacológicas: el efavirenz induce/inhibe las enzimas del CYP3A4 y aumenta el aclaramiento de los fármacos metabolizados por esta vía (p. ej., antihistamínicos, sedantes e hipnóticos, cisaprida, ergotamínicos, warfarina, etinilestradiol) y otros antirretrovirales (inhibidores de la proteasa). Los fármacos que inducen el CYP3A4 (p. ej., fenobarbital, rifampicina, rifabutina) disminuyen la concentración de efavirenz. La concentración de claritromicina disminuye con el EFV y debería considerarse el uso de azitromicina

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 276-4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2014 *(cont.)*

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Etravirina (ETR), Intelence, ETR, comprimidos: 25,100,200 mg	Niños <6 años: consultar con un experto 16 a <20 kg: 100 mg cada 12 h 20 a 25 kg: 125 mg cada 12 h 25 a <30 kg: 150 mg cada 12 h >30 kg, adolescentes y adultos: 200 mg cada 12 h	Frecuentes: náuseas, exantema y diarrea Menos frecuentes: reacciones de hipersensibilidad	Administrar siempre con alimentos. Los comprimidos pueden dispensarse en agua Inductor de enzimas del CYP3A4 e inhibidor de CYP2C9 y CYP2C19 causando múltiples interacciones que deben ser consideradas antes de iniciar ETR. Debería no administrarse en combinación con TPV, Fos-APV, ATZ u otros inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos
Nevirapina Viramune, NVP Comprimidos: 200 mg Comprimidos de liberación extendida (XR): 100, 400 mg Suspensión: 10 mg/ml	**Profilaxis**: en lactantes nacidos de mujeres sin TAR anteparto: 2 mg/kg nacimiento hasta 48 h 2 mg/kg 48 h después de la primera dosis 2 mg/kg 96 h después de la segunda dosis **Tratamiento:** <8 años: 200 mg/m^2 una vez al día durante 14 días y después la misma dosis cada 12 h (máximo 200 mg por dosis) o XR 400 mg/día >8 años: 120-150 mg/m^2 una vez al día durante 14 días y después la misma dosis cada 12 h (máximo 200 mg por dosis) Adolescentes y adultos: 200 mg una vez al día durante 14 días y después 200 mg cada 12 h *o* XR 400 mg/día	Frecuentes: exantema, cefalea, fiebre, náuseas, anomalías de las pruebas de función hepática Menos frecuentes: hepatotoxicidad (pocas veces potencialmente mortal), reacciones de hipersensibilidad	Puede darse con o sin comida Interacciones farmacológicas: induce la actividad del CYP450A hepático (incluidos CYP3A y CYP2B6) y disminuye la concentración de los inhibidores de la proteasa (IND, SQV, LPV). No debería administrarse con ATV. También disminuye las concentraciones de ketoconazol (debería usarse el fluconazol como alternativa). La rifampicina disminuye los niveles séricos de la nevirapina. Los anticomiciales y psicotrópicos que usan la misma vía metabólica que la NVP deben monitorizarse. Los anticonceptivos orales también pueden afectarse
Rilpivirina Edurant, RPV Comprimidos: 25 mg Complera: combinación de RPV, FTC, TDF (25,200,300 mg)	Pediátrico: consultar con un experto Adolescentes (>18 años) y adultos: 25 mg	Cefalea, insomnio, exantema, depresión, cambios en el estado de ánimo	Administrar solamente con alimentos No debe usarse si la carga viral es >100.000 copias/mm^3 o con fármacos que pueden inducir el CYP3A o con inhibidores de la bomba de protones
INHIBIDORES DE LA PROTEASA		Efectos adversos de la clase: hiperglucemia, hiperlipidemia (excepto el atazanavir), lipodistrofia, aumento de las transaminasas, aumento de los trastornos hemorrágicos en hemofílicos. Puede inducir el metabolismo del etinilestradiol; debe utilizarse una anticoncepción alternativa (distinta a los anticonceptivos orales que contengan estrógenos). Todos se eliminan por metabolismo hepático, sobre todo por CYP3A4, con muchas interacciones farmacológicas	
Atazanavir Reyataz, ATV Cápsulas: 100, 150, 200, 300 mg	<6 años: consultar con un experto 6-18 años: 15 a <20 kg: 150 mg + 100 RTV una vez al día 20 a 40 kg: 200 mg + 100 RTV una vez al día > 40 kg, adolescentes y adultos: 300 mg + 100 RTV una vez al día *o* 400 mg si no se administra con alimentos Si se administra con EFV (600 mg) o TDF (300 mg): 400 mg + 100 RTV una vez al día	Frecuentes: elevación de la bilirrubina indirecta; cefalea, artralgia, depresión, insomnio, náuseas, vómitos, diarrea, parestesias Menos frecuentes: prolongación del intervalo PR en el ECG; exantema, en pocas ocasiones, progresión a síndrome de Stevens-Johnson, diabetes mellitus, nefrolitiasis	Administrar con alimentos para aumentar la absorción. Revisar las interacciones farmacológicas antes de iniciar su uso porque el ATV inhibe las enzimas de CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 y UGT1A1. Usar con precaución si existen trastornos de la conducción cardíaca o insuficiencia hepática. La combinación con EFV no debería utilizarse para tratamiento de pacientes ya tratados con ATV dado que disminuye los niveles de éste. TDF, antiácidos, antagonistas de receptores H_2 e inhibidores de la bomba de protones disminuyen la concentración de ATV. En caso de administrarse formulación tamponada de ddI, ésta debe darse al menos 2 h antes de tomar ATV.

booksmedicos.org

Tabla 276-4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2014 *(cont.)*

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Darunavir Prezista, DRV Comprimidos: 75, 150, 400, 600, 800 mg Suspensión: 100 mg/ml	<3 años: consultar con un experto 3 a <18 años: 10 a <15 kg: 20 mg/kg DRV + 3 mg/kg RTV 15 a <30 kg: 375 mg DRV + 50 mg RTV cada 12 h 30 a <40 kg: 450 mg DRV + 100 mg RTV cada 12 h > 40 kg, adolescentes y adultos: 600 mg DRV + 100 mg RTV, cada 12 h *o* adolescentes (>12 años y 40 kg) y adultos: 800 mg DRV + 100 mg RTV una vez al día con alimentos Si se detecta resistencia a DRV: 600 mg DRV = 100 mg RTV cada 12 h	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, cefalea Menos frecuentes: exantema (incluido síndrome de Stevens-Johnson), elevación de lípidos y enzimas hepáticas, hiperglucemia, lipodistrofia	No administrar DRV sin alimentos. Contraindicado para su uso simultáneo con cisaprida, ergotamínicos, benzodiazepinas, pimozida o cualquier sustrato esencial del CYP3A4. Usar con precaución en pacientes que tomen inhibidores potentes del CYP3A4 o inductores moderados/potentes del CYP3A4. Ajustar la dosis si se toma a vez rifampicina Contiene residuo sulfa: posible sensibilidad cruzada con la clase de las sulfamidas
Fosamprenavir Lexiva, FPV Comprimidos: 700 mg Suspensión: 50 mg/ml	6 meses a 18 años: < 11 kg: 45 mg/kg FPV + 7 mg/kg RTV cada 12 h 11 a <15 kg: 30 mg/kg + 3 mg/kg RTV cada 12 h 15 a <20 kg: 23 mg/kg + 3 mg/kg RTV cada 12 h > 20 kg: 18 mg/kg (máximo 700 mg) + 3 mg/kg RTV (máximo 100 mg) cada 12 h Adolescentes >18 años y adultos: FPV 700 mg + RTV 100 mg cada 12 h *o* FPV 1.400 mg + RTV 200 mg una vez al día Si se ha administrado un inhibidor de la proteasa (IP) previamente, la dosis una vez al día no se recomienda	Frecuentes: náuseas, vómitos, parestesias periorales, cefalea, exantema, anomalías de los lípidos Menos frecuentes: síndrome de Stevens-Johnson, redistribución adiposa, neutropenia, elevación de la creatina cinasa, hiperglucemia, diabetes mellitus, aumento de enzimas hepáticas, angioedema, nefrolitiasis	Los comprimidos se deben administrar con alimentos. La FPV es un inhibidor del sistema CYP450 e inductor, inhibidor y sustrato de CYP3A4, que puede provocar múltiples interacciones farmacológicas. Usar con precaución en las personas alérgicas a las sulfas
Indinavir Crixivan, IDV Cápsulas: 100, 200, 400 mg	Lactantes: no aprobado Niños: 500 mg/m^2 cada 8 h (máxima dosis: 800 mg dosis) *o* 400 mg/m^2 + RTV 100 mg/m^2 cada 12 h. Adolescentes y adultos: 800 mg IDV + 100 *o* 200 mg RTV cada 12 h	Frecuentes: náuseas, dolor abdominal, hiperbilirrubinemia, cefalea, mareo, anomalías lipídicas, nefrolitiasis, sabor metálico Menos frecuentes: redistribución adiposa, hiperglucemia, diabetes mellitus, hepatitis, anemia hemolítica aguda	Administrar con el estómago vacío si se administra sin RTV. Reducir la dosis (600 mg IDV cada 8 h) si disfunción hepática leve o moderada. Necesaria hidratación adecuada (al menos 1,5 l/día en adultos) para minimizar el riesgo de nefrolitiasis. IDV es inhibidor y sustrato del citocromo P450 3A4 y puede causar múltiples interacciones; la rifampicina reduce sus concentraciones; el ketoconazol, ritonavir y otros inhibidores de la proteasa aumentan la concentración del indinavir. No coadministrar con EFV, astemizol, cisaprida ni terfenadina
Lopinavir/Ritonavir Kaletra, LPV/r Comprimidos: 100/25 mg 200/50 mg Solución: 80/20 mg/ml (contiene 42% de alcohol)	14 días a 18 años: 300 mg/m^2 LPV + 75 mg/m^2 RTV cada 12 h Adolescentes (>18 años) y adultos: 400 mg LPV + 100 mg RTV cada 12 h *u* 800 mg LPV + 200 mg RTV una vez al día Si se toma con NVP, EFV, FPV o NFV: LPV 600 mg + RTV 150 mg cada 12 h	Frecuentes: diarrea, cefalea, náuseas y vómitos, elevación de los lípidos Menos frecuentes: redistribución adiposa, hiperglucemia, diabetes mellitus, pancreatitis, hepatitis, intervalo PR prolongado en ECG	No restricciones alimentarias. Si se administra la solución oral se recomienda una alimentación grasa y condimentada para mejorar el sabor; interactúa con los fármacos que usan el CYP3A4, por lo que puede tener múltiples interacciones

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 276-4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2014 *(cont.)*

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Nelfinavir Viracept, NFV Comprimidos: 250, 625 mg	<2 años: no recomendado Niños: 2-13 años: 45-55 mg/kg cada 12 h Adolescentes y adultos: 1.250 mg cada 12 h	Frecuentes: diarrea, astenia, dolor abdominal, exantema, anomalías lipídicas Menos frecuentes: exacerbación de hepatopatías, redistribución adiposa, hiperglucemia, diabetes mellitus, elevación de enzimas hepáticas	Administrar con las comidas para optimizar la absorción; evitar comidas o bebidas ácidas (p. ej., zumo de naranja). Los comprimidos pueden triturarse o disolverse en agua para administrarlos como solución Nelfinavir inhibe la actividad de CYP3A4, lo que puede causar múltiples interacciones farmacológicas. La rifampicina, el fenobarbital y la carbamazepina reducen sus niveles. El ketoconazol, el ritonavir, el indinavir y otros inhibidores de la proteasa los aumentan. No coadministrar con astemizol, cisaprida ni terfenadina Las dosis de RTV no añaden ningún efecto. Dada la gran variabilidad de las concentraciones plasmáticas, debe usarse TDM para ajustar la dosis
Ritonavir Novir, RTV Cápsulas: 100 mg Comprimidos: 100 mg Solución: 80 mg/ml (contiene 43% de alcohol)	Se utiliza sólo para potenciar la acción de otros IP; la dosis varía (v. información específica para cada IP)	Más frecuentes: náuseas, cefalea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, aversión al sabor, anomalías de los lípidos, parestesias periorales Menos frecuentes: redistribución adiposa, hiperglucemia, diabetes mellitus, pancreatitis, hepatitis, prolongación del intervalo PR, reacciones alérgicas	La administración con alimentos aumenta la disponibilidad y disminuye los efectos secundarios a nivel gastrointestinal. La solución de RTV no debe refrigerarse El RTV es un potente inhibidor del CYP3A4 y CYP2D6 y además es inductor de CYP3A4 y CYP1A2, lo que provoca su interacción con múltiples fármacos (inhibidores de la proteasa, antiarrítmicos, antidepresivos, cisaprida). Usar con precaución con los corticoides inhalados
Saquinavir Invirase, SQV Cápsulas de gelatina dura: 200 mg Comprimidos recubiertos: 500 mg	Lactantes y niños <2 años: no establecido SQV debe ser potenciado con RTV >2 años: 5 a <15 kg: 50 mg/kg + 3 mg/kg RTV cada 12 h 15-40 kg: 50 mg/kg + 2,5 mg/kg RTV cada 12 h >40 kg: 50 mg/kg + 100 RTV cada 12 h Adolescentes y adultos: SQV 1.000 mg + 100 mg RTV cada 12 h	Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, cefalea, náuseas, exantema, anomalías lipídicas Menos frecuentes: exacerbación de hepatopatía crónica, diabetes mellitus, pancreatitis, elevación de las transaminasas, lipodistrofia, aumento de intervalos QT y PR en el ECG	La administración con comidas ricas en grasas aumenta la biodisponibilidad. Sólo debe usarse en combinación con una dosis potenciada de ritonavir. El SQV se metaboliza por CYP3A4, lo que puede causar numerosas interacciones farmacológicas: la rifampicina, el fenobarbital y la carbamazepina disminuyen las concentraciones séricas; el saquinavir puede disminuir el metabolismo de antagonistas del calcio, azoles (p. ej., ketoconazol) y macrólidos
Tipranavir Aptivus, TPV Cápsulas: 250 mg Solución: 100 mg/ml (contiene 116 UI de vitamina E/ml)	<2 años: no establecido 2-18 años: 375 mg/m^2 TPV + 150 mg/m^2 RTV (máximo 500 mg TPV + 200 mg RTV) cada 12 h *o* 14 mg TPV + 6 mg RTV por kg (máximo 500 mg TPV + 200 mg RTV) cada 12 h Adolescentes (>18 años) y adultos: 500 mg TPV + 200 mg RTV cada 12 h	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, cefalea, exantema, elevación de las enzimas hepáticas, anomalías lipídicas Menos frecuentes: redistribución adiposa, hepatitis, hiperglucemia, diabetes mellitus, hemorragia intracraneal	No requiere restricciones alimentarias y se tolera mejor con alimentos. TPV debe potenciarse con RTV. Puede inhibir la agregación de las plaquetas humanas: usar con precaución en pacientes con mayor riesgo de hemorragia (traumatismos, cirugía, etc.) o en los que tomas medicaciones simultáneas que puedan incrementar dicho riesgo. TPV se metaboliza por CYP3A4, lo que produce muchas interacciones farmacológicas. Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o que toman tratamiento simultáneo con amiodarona, cisaprida, ergotamínicos, benzodiazepinas o pimozida. TPV contiene residuo sulfonamida, debe evitarse su uso en pacientes con alergia a ésta

booksmedicos.org

Tabla 276-4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2014 *(cont.)*

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
INHIBIDORES DE LA FUSIÓN			
Enfuvirtida Fuzeon, ENF Inyección: el polvo liofilizado de 108 mg reconstituido en 1,1 ml de agua estéril aporta 90 mg/ml	<6 años: no establecido Niños >6 años a 16 años: 2 mg/kg s.c. (máximo 90 mg) cada 12 h Adolescentes y adultos: 90 mg s.c. cada 12 h	Frecuentes: reacciones locales en el sitio de la inyección en el 98% de los casos (p. ej., eritema, induración, nódulos, quistes, equimosis) Menos frecuentes: mayor incidencia de neumonía bacteriana, hipersensibilidad, fiebre, náuseas, vómitos, escalofríos, elevación de las enzimas hepáticas, hipotensión, reacciones mediadas por mecanismos inmunitarios (p. ej., glomerulonefritis, síndrome de Guillain-Barré, dificultad respiratoria)	Administrar por vía subcutánea La gravedad de los efectos secundarios aumenta si se aplica por vía intramuscular Aplicar hielo después de la inyección y masajear la zona para reducir reacciones locales. Los sitios de inyección deben ir rotándose
INHIBIDORES DE LA ENTRADA			
Maraviroc Selzentry, MVC Comprimidos: 150, 300 mg	No aprobado para niños o adolescentes <16 años Adolescentes >16 años y adultos: 150 mg cada 12 h si se administra con inhibidor potente del CYP3A (p. ej., inhibidor de la proteasa, excepto TPV) 300 mg cada 12 h si se administra con inhibidores no potentes de CYP3A4 (p. ej., ITIN, TPV, NVP, ENF, RAL) 600 mg cada 12 h si se administra con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., EFV, ETR, rifampicina, fenobarbital)	Frecuentes: fiebre, síntomas similares a infecciones de vías respiratorias altas, erupciones cutáneas, dolor abdominal, síntomas osteomusculares, mareos Menos frecuentes: alteraciones cardiovasculares, ictericia colestásica, rabdomiólisis, miositis, osteonecrosis	No hay restricciones alimentarias. MVC es un sustrato de CYP3A4 y de la P-glucoproteína (Pgp), lo que puede causar muchas interacciones farmacológicas Realizar análisis de tropismo para excluir la presencia de CXCR4 VIH antes de administrar MVC. Debe tenerse precaución cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad cardíaca o que reciban fármacos con actividad moduladora de CYP3A4 o Pgp
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA			
Dalutegravir Tivicay, DTG Comprimidos: 50 mg	Niños <12 años: consultar con un experto >12 años y 40 kg, adolescentes y adultos: 50 mg/día Si se administra con EFV, FPV, TPV o rifampicina: 50 mg cada 12 h	Insomnio, cefalea	No hay restricciones alimentarias Sustrato de UGT1A1 y CYP450 (CYP)3A. Debe tomarse 2 h antes o 6 h después de haber tomado laxantes, sucralfato, hierro o suplementos de calcio, o medicaciones tamponadas
Elvitegravir, EVG Solo como Stribild, combinación de EVG, FTC, TDF, cobicistat (COBI) (150, 200, 300, 150 mg)	Niños y adolescentes (<18 años): no establecido Adolescentes (>18 años) y adultos: 1 comprimido al día	Frecuentes: náuseas, diarrea. Menos frecuentes: aumento de creatinina sérica, urea y fosfato; disminución de la densidad ósea; acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis	Administrar con alimentos. EVG se metaboliza por CYP3A4 e induce modestamente a CYP2D6, que puede causar numerosas interacciones farmacológicas. Usar con precaución con fármacos nefrotóxicos. Stribild no debe usarse junto a ritonavir
Raltegravir Isentress, RAL Comprimidos recubiertos: 400 mg Comprimido masticable: 25, 100 mg Solución: 20 mg/ml	Solución oral: 3 a <4 kg: 20 mg cada 12 h 4 a <6 kg: 30 mg cada 12 h 6 a <8 kg: 40 mg cada 12 h 8 a <11 kg: 60 mg cada 12 h 11 a <14 kg: 80 mg cada 12 h 14 a <20 kg: 100 mg cada 12 h Comprimido masticable: 10 a <14 kg: 75 mg cada 12 h 14 a <20 kg: 100 mg cada 12 h 20 a <28 kg: 150 mg cada 12 h 28 a <40 kg: 200 mg cada 12 h Adolescentes (>12 años) y adultos: 400 mg cada 12 h	Frecuentes: náuseas, cefaleas, mareos, diarrea, fatiga Menos frecuentes: dolor abdominal, vómitos, prurito, elevación de creatina fosfocinasa, miopatía, rabdomiólisis, depresión, hipersensibilidad	Sin restricciones con alimentos. Los comprimidos recubiertos y masticables no son intercambiables. RAL se metaboliza por glucuronidación UGT1A1 y los inductores de este sistema (p. ej., rifampicina, TPV) disminuyen los valores de RGV, mientras que los inhibidores (p. ej., ATV) los aumentan.

Los fármacos antirretrovirales suelen presentar unas interacciones farmacológicas entre sí y con otras clases de medicamentos que deben revisarse antes de iniciar cualquier tratamiento.

La información de esta tabla no es exhaustiva. Pueden consultarse datos actualizados y adicionales sobre posología, interacciones farmacológicas y toxicidad en la página de internet de AIDSinfo en www.aidsinfo.nih.gov.

Modificada de Guidelines for use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/PediatricGuidelines.pdf*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

suprimir la replicación de las células tanto activas como en reposo junto con un IP (lopinavir/ritonavir o atazanavir) o un ITINN (efavirenz), han demostrado que producen una supresión viral prolongada. Las combinaciones menos potentes, como ITIN triple (abacavir, ZDV, lamivudina), pueden considerarse en situaciones especiales (p. ej., niños de menos de 3 años con tuberculosis simultánea cuando el TARGA a base de nevirapina es inaceptable o en los casos infrecuentes donde haya preocupación por unas interacciones farmacológicas significativas o por el cumplimiento de un régimen farmacológico complejo). El tratamiento combinado aumenta la tasa de toxicidad (v. tabla 276-4) y se producen interacciones complejas entre muchos de los fármacos antirretrovirales. Muchos IP son inductores o inhibidores del sistema del citocromo P450, por lo que presentan interacciones serias con múltiples clases de fármacos, como los antihistamínicos no sedantes y los psicotrópicos, vasoconstrictores, antimicobacterianos, los de efecto cardiovascular, analgésicos y los de efecto gastrointestinal (p. ej., cisaprida). Siempre que se añadan medicamentos nuevos a un tratamiento antirretroviral, en especial un régimen que contenga IP, se debe consultar con un farmacéutico y/o un especialista en VIH para resolver posibles interacciones farmacológicas. Se ha utilizado el efecto inhibidor del ritonavir (un IP) sobre el sistema citocromo P450 y se han añadido pequeñas dosis del fármaco a otros IP (p. ej., lopinavir, tripanavir, atazanavir, darunavir) para frenar su metabolismo por el sistema P450 y mejorar su perfil farmacocinético. Esta estrategia proporciona niveles farmacológicos más eficaces con menos toxicidad y una posología menos frecuente. Recientemente, el desarrollo de cobicistat proporciona una alternativa al ritonavir. Aunque el cobicistat es un inhibidor potente del citocromo P450 3A, es un inhibidor débil del CYP2D6 y otras isoformas del CYP (p. ej., CYP1A2), con lo que las interacciones farmacológicas con muchos fármacos son más predecibles que para el ritonavir, que también es activo contra estas isoformas. Los estudios preliminares con cobicistat sugieren que su perfil de tolerancia es bueno y que tiene menos efecto sobre los adipocitos (con una acumulación de lípidos y una respuesta a la insulina más leves). La mejor solubilidad del cobicistat comparado con el ritonavir puede propiciar la disponibilidad de más regímenes combinados de un solo comprimido con cobicistat.

Cumplimiento terapéutico

El cumplimiento del calendario y las dosis de la terapia antirretroviral es fundamental para su éxito. Por tanto, la evaluación de la probabilidad del cumplimiento terapéutico es un factor esencial para decidir si se debe iniciar el tratamiento y cuándo debe comenzarse. Numerosos estudios han demostrado que un cumplimiento inferior al 90% provoca una supresión menos satisfactoria de la carga viral. Además, varios estudios han demostrado que el cumplimiento terapéutico no llega al 50% de los pacientes pediátricos. A su vez, una adherencia escasa al tratamiento da lugar a concentraciones subterapéuticas de los fármacos y potencia el desarrollo de resistencia. Existen múltiples dificultades específicas de los niños para lograr un mejor cumplimiento. Los regímenes antirretrovirales combinados suelen ser incómodos de administrar, lo que requiere una dedicación extrema por parte del cuidador y del niño; la reticencia a revelar la enfermedad del niño a otras personas reduce el apoyo social; puede haber una tendencia a omitir dosis si el cuidador habitual no está presente o el niño está en la escuela. La adolescencia añade otros problemas que reducen el cumplimiento. La negación de su infección, el estilo de vida menos estructurado, trastornos de conducta o emocionales, el deseo de mantener un estilo de vida equivalente al de sus compañeros, la depresión, el cansancio que supone un régimen de por vida, la ansiedad y el consumo de alcohol y de sustancias son dificultades añadidas para el cumplimiento a largo plazo en esta población creciente. Por eso, la participación de la familia es esencial en la decisión de iniciar el tratamiento. La educación intensiva sobre la relación entre el cumplimiento terapéutico y la supresión viral, el entrenamiento en la administración del fármaco, las visitas de seguimiento frecuentes, el apoyo por los compañeros, los mensajes a móviles o buscas y la dedicación del cuidador y del paciente (a pesar de los inconvenientes de los efectos adversos, la pauta posológica, etc.) son fundamentales para el éxito del tratamiento antiviral. Para evaluar la adherencia deben usarse varios métodos, como la respuesta de la carga viral, la anotación de las dosis olvidadas durante más de 3-7 días y el recuento de farmacia/píldoras o la monitorización de las concentraciones de los fármacos en la sangre.

Inicio del tratamiento

La decisión de cuándo iniciar el TARGA es controvertida y aún no se ha resuelto. Aunque las normas para adultos recientes recomiendan iniciar el TARGA en aquellos con recuentos de CD4 <500 células/ml, puede ser beneficioso iniciarlo con recuentos incluso mayores. Por tanto, las siguientes recomendaciones para la población pediátrica sólo son válidas para el momento en el que están redactadas (agosto de 2014) y los médicos al cuidado de niños infectados o expuestos al VIH deben consultar periódicamente con médicos experimentados en la infección pediátrica por el VIH y consultar las normas pediátricas estadounidenses para el tratamiento de los niños infectados por VIH en la página http://aidsinfo.nih.gov.

Los niños menores de 1 año tienen un riesgo alto de progresión de la enfermedad, y las pruebas inmunológicas y virológicas para identificar a los que tienen probabilidad de desarrollar una enfermedad rápidamente progresiva tienen menos valor predictivo que en los niños mayores. Por tanto, estos lactantes deben ser tratados con fármacos antirretrovirales tan pronto como se confirme el diagnóstico de infección por VIH, sin importar la situación clínica o inmunológica, o la carga viral. Los datos sugieren que los lactantes con VIH tratados antes de los 3 meses de edad controlan la infección mejor que aquéllos en quienes el tratamiento antirretroviral comienza después de los 3 meses. Algunos de estos lactantes incluso se convierten en VIH seronegativos y pierden su respuesta inmunitaria específica frente al VIH.

Todavía existe controversia sobre cuándo iniciar la terapia en los niños mayores de 1 año. La U.S. Pediatric Guidelines Panel de 2014 recomienda, con grados de fuerza variables, tratar a todos los niños de 1 año de edad o más con recuentos CD4 en estadio 3, síntomas clínicos significativos o más de 100,000 copias de ARN del VIH por mililitro. Los niños de 1 a menos de 6 años deben tratarse con recuentos de CD4 entre 500-999 célula/ml y debería plantearse el tratamiento si el niño tiene síntomas mínimos o ausentes con recuentos de CD4 mayores o iguales a 1.000 células/ml. Estas normas se actualizan anualmente y los médicos deben consultar las revisiones en la página http://aidsinfo.nih.gov. Algunos médicos aconsejan tratar a todos los niños infectados por VIH con independencia de su estado clínico, su carga viral o su recuento de linfocitos T CD4+ para evitar el deterioro inmunológico que inevitablemente se produciría.

Posología

Los niños suelen tratarse con dosis más altas (por kg de peso) que los adultos, debido a la menor absorción y mayor eliminación. Los datos sobre las dosis de terapia antirretroviral en los recién nacidos, en especial en los prematuros, son limitados. Dada la inmadurez del hígado neonatal, suele ser preciso aumentar el intervalo entre las dosis de los fármacos cuyo aclaramiento es principalmente a través de glucuronidación hepática. Además, la absorción del fármaco desde el sistema digestivo puede ser problemática. Por tanto, debe considerarse la posibilidad de monitorizar los valores plasmáticos de los fármacos en caso de que sea factible.

La posología en los adolescentes se debe basar en los estadios de la pubertad de Tanner, en vez de en la edad cronológica. Durante la pubertad temprana (estadios de Tanner I, II y III) se debe emplear el rango de posología pediátrica, mientras que al final de ésta (estadios de Tanner IV y V) se han de utilizar las pautas posológicas de los adultos. El efavirenz debería evitarse en las mujeres que puedan quedarse embarazadas y no usar anticonceptivos por su potencial de teratogenicidad. Como algunos inhibidores de la proteasa pueden modificar el metabolismo de los anticonceptivos orales y disminuir su eficacia, debe plantearse la administración mensual de inyecciones de medroxiprogesterona (DMPA) o usar un dispositivo intrauterino, o bien cambiar el inhibidor de la proteasa, si fuera necesario, por un inhibidor de la integrasa, que no tiene interacciones con los anticonceptivos basados en estrógenos.

Cambio del tratamiento antirretroviral

La terapia se debe cambiar cuando el régimen actual se considera ineficaz, a juzgar por el aumento de la carga viral, el deterioro del recuento de linfocitos CD4 o la progresión clínica. El desarrollo de toxicidad o intolerancia a los fármacos es otra razón para considerar un cambio del tratamiento. Cuando se considera esta posibilidad, el paciente y la familia deben ser reevaluados sobre el cumplimiento terapéutico. Debido a que este cumplimiento es un problema significativo en esta población, las pruebas de resistencia (mientras se aplica el tratamiento antirretroviral) son esenciales para identificar problemas con el cumplimiento (p. ej., la comprobación

booksmedicos.org

de que el virus es sensible a los fármacos utilizados sugerirá falta de cumplimiento) o el desarrollo de resistencias (p. ej., mutaciones que causan resistencia antirretroviral a ciertos fármacos). En ambas situaciones, se deben considerar otros factores contribuyentes, como malabsorción, dosis incorrecta o interacciones farmacológicas. Mientras se consideran las nuevas opciones farmacológicas posibles, se deben tener en cuenta las reacciones cruzadas potenciales. Además, algunos pacientes con fracaso virológico siguen mostrando recuentos elevados de linfocitos CD4 (respuesta discordante). La alteración de la capacidad de replicación de los virus resistentes y el aumento del efecto de los LTC son algunas razones de esta respuesta discordante. En estos pacientes puede considerarse una demora del cambio del tratamiento mientras sea evidente el beneficio inmunológico. De forma ideal, cuando se tome la decisión de modificar el tratamiento antirretroviral deberían cambiarse todos los fármacos. Sin embargo, en muchas situaciones (p. ej., experiencia previa con los antirretrovirales, intolerancia o toxicidad) eso no es posible y, por tanto, se deben cambiar al menos dos fármacos, en función del genotipo o fenotipo con mutación de resistencia (si se dispone de él) o de la pauta previa utilizada.

Monitorización del tratamiento antirretroviral

Para garantizar una monitorización adecuada debe realizarse un recuento de CD4, de la carga viral, un hemograma completo, un perfil de bioquímica, un análisis de orina y un perfil sérico de lípidos antes de instaurar o de modificar el TARGA para disponer de valores de base con los que hacer comparativas. Los niños deben ser vistos en consulta 1-2 semanas después del inicio del nuevo tratamiento para comprobar el cumplimiento y detectar posibles efectos secundarios. La vigilancia virológica e inmunológica (número de copias de ARN del VIH y recuento o porcentaje de linfocitos CD4) y la evaluación clínica deben realizarse periódicamente durante el tratamiento. La respuesta virológica inicial (es decir, una reducción de por lo menos cinco veces [0,7 $\log_{10}$] de la carga viral) se debe conseguir en las 4-8 semanas siguientes al comienzo del tratamiento antirretroviral. La respuesta terapéutica máxima suele ocurrir entre las 12 y las 16 semanas, pero puede ser más tardía (24 semanas) en los lactantes muy pequeños. Así pues, los niveles de ARN del VIH se deben medir a las 4 semanas y a los 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Una vez obtenida la respuesta óptima, hay que medir la carga viral por lo menos cada 3-6 meses. Si la respuesta es insatisfactoria, se debe medir otra vez la carga viral lo antes posible, para verificar los resultados antes de considerar un cambio del tratamiento. Los linfocitos CD4 responden con más lentitud al tratamiento satisfactorio y, por tanto, se pueden monitorizar con menos frecuencia. La toxicidad potencial se debe vigilar de cerca durante las 8-12 primeras semanas y, si no se documenta una toxicidad clínica ni analítica (con hemograma completo, bioquímica sérica, análisis de orina y lípidos), se considera adecuada la vigilancia cada 3-4 meses. Se deben monitorizar de forma específica los posibles efectos tóxicos de las drogas utilizadas, que pueden ser hematológicos (ZDV), exantema por hipersensibilidad (efavirenz), lipodistrofia (p. ej., redistribución de la grasa corporal como ocurre con los IP o los ITIN), hiperlipidemia (elevación de las concentraciones de colesterol y triglicéridos), hiperglucemia y resistencia a la insulina (p. ej., inhibidores de la proteasa), así como toxicidad mitocondrial causante de acidosis láctica grave (estavudina, didanosina), alteraciones electrocardiográficas (atazanavir, lopinavir), anomalías del metabolismo mineral óseo (tenofovir) y toxicidad hepática con hepatomegalia grave y esteatosis.

Resistencia al tratamiento antirretroviral

Los niños presentan un mayor riesgo de desarrollar resistencias que los adultos, debido a una mayor carga viral y la menor disponibilidad de opciones terapéuticas antirretrovirales. La alta tasa de mutaciones del VIH (debida sobre todo a la ausencia de mecanismos correctores de errores) compromete gravemente el éxito del tratamiento antirretroviral. La incapacidad de reducir la carga viral hasta menos de 50 copias/ml aumenta el riesgo de desarrollar resistencia. Ni siquiera los pacientes tratados con eficacia obtienen una supresión completa de la replicación viral, y la persistencia de la transcripción del VIH y la evolución de las secuencias de la envoltura continúan en reservorios celulares latentes. La acumulación de mutaciones de resistencia disminuye de forma progresiva la potencia del tratamiento antirretroviral y plantea al médico la necesidad de encontrar nuevos regímenes. Para algunos fármacos (nevirapina, lamivudina) una sola mutación se asocia a resistencia, mientras que con otros (ZDV, lopinavir) es necesario que haya varias mutaciones antes de que se desarrolle la resistencia. La evaluación de la resistencia a los fármacos cuando se diseña un nuevo régimen se está convirtiendo en un estándar de asistencia. Se dispone de dos tipos de pruebas: 1) el **análisis fenotípico,** que mide la susceptibilidad del virus a varias concentraciones del fármaco, lo que permite calcular la concentración del fármaco que inhibe la replicación viral en un 50% (IC_{50}). El cociente de la IC_{50} y un IC_{50} de un virus de referencia se denomina cambio de resistencia plegado y 2) el **análisis genotípico,** que predice la susceptibilidad del virus sobre la base de las mutaciones identificadas en el genoma del VIH aislado en el paciente. Varias páginas en línea (p. ej., http://hivdb.stanford.edu) pueden ayudar a interpretar los resultados. Varios estudios han demostrado que el éxito del tratamiento ha sido mayor en los pacientes cuya terapia antirretroviral se ha guiado por la evaluación genotípica o fenotípica. Ningún método puede detectar resistencias farmacológicas si la cantidad del virus resistente es <10% del total de la población circulante o si sólo está presente en el reservorio latente.

Se recomienda realizar las pruebas de resistencia antes de instaurar el tratamiento y antes de cambiar el tratamiento porque haya fracasado. Al modificar el tratamiento, deben considerarse los resultados de las pruebas de resistencia en el contexto de los resultados de las pruebas de resistencia previas, en caso de que se hubieran realizado, y de los fármacos usados en los regímenes previos.

Medidas de soporte

Incluso cuando no se disponía de los nuevos fármacos antirretrovirales, los cuidados de soporte tenían un impacto significativo sobre la calidad de vida y la supervivencia de los niños infectados por el VIH. Para el éxito del tratamiento es deseable una estrategia multidisciplinaria. Tras la instauración o el cambio en el TARGA, las visitas o los contactos más frecuentes con el paciente/cuidadores para su apoyo y educación les ayudarán con la aceptación y los ajustes del nuevo régimen y contribuirán a un mejor cumplimiento terapéutico. Se debe prestar una atención estrecha al estado nutricional, cuyo equilibrio suele ser delicado y puede requerir suplementación enteral intensiva. Las lesiones orofaríngeas dolorosas y las caries dentales pueden interferir con la alimentación, por lo que se deben recomendar evaluaciones odontológicas periódicas y la atención cuidadosa a la higiene oral. Paradójicamente, un número creciente de adolescentes con enfermedad adquirida durante el período perinatal o por conductas de riesgo presentan obesidad. Algunos adolescentes tienen una acumulación central de grasa en relación con los antirretrovirales; otros asocian malos hábitos dietéticos e inactividad como causa de su obesidad, en paralelo a la epidémica de sobrepeso de EE.UU. También hay que valorar el desarrollo de modo regular y se proporcionará fisioterapia, terapia ocupacional y/o logopedia cuando sean necesarias. El reconocimiento del dolor puede ser difícil en los niños pequeños, por lo que se deben instituir protocolos farmacológicos y no farmacológicos eficaces para su control.

Todos los recién nacidos de madres infectadas por VIH deben recibir profilaxis con ZDV durante 4-6 semanas. El tratamiento antirretroviral adicional debe considerarse si el riesgo de que el recién adquiera el VIH es alto. Por ejemplo, si la madre no ha recibido TARGA durante el embarazo, deben añadirse 3 dosis de nevirapina (en el momento del nacimiento, a las 48 horas y a las 144 horas de vida). Si se desconoce el estado de VIH de la madre, debe realizarse inmediatamente una prueba rápida de VIH a la madre o al recién nacido justo después del alumbramiento y, si fuera positiva, debe instaurarse una profilaxis de antirretrovirales lo antes posible sin esperar a la confirmación de los resultados. Las directrices de esta profilaxis se actualizan anualmente y pueden consultarse en http://www.aidsinfo.nih.gov. Se deben realizar un hemograma completo, fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas a las 4 semanas de vida para monitorizar la toxicidad por ZDV. Estas pruebas deben mantenerse cada 1-3 meses para valorar los efectos hematológicos de la ZDV y de la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) profiláctica, si se hubiera administrado. Si el niño se encuentra infectado por el VIH debe hacerse una evaluación de laboratorio inicial (p. ej., recuento de CD4, ARN de VIH, hemograma y bioquímica) lo antes posible, antes de empezar el TARGA. La carga viral y el recuento de linfocitos CD4 deben realizarse al mes y a los 3 meses de vida, con repetición trimestral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Todos los niños infectados y expuestos al VIH deben recibir las vacunas pediátricas según el calendario estándar. En general, la vacuna oral contra la polio está contraindicada (fig. 276-4). Deben considerarse los riesgos y beneficios de la vacunación para rotavirus en los recién nacidos de madres infectadas por el VIH. Dado que en los países desarrollados menos del 1% de estos lactantes desarrollará la infección por VIH, la vacuna debería administrarse. En otras situaciones, la atenuación considerable de las cepas de la vacuna debe tenerse en cuenta y, a menos que el niño tenga síntomas clínicos de SIDA o CD4 <15%, la vacunación parece ser adecuada. Otras vacunas con bacterias vivas atenuadas (p. ej., el bacilo de Calmette-Guérin [BCG]) deben evitarse, debido a la alta incidencia de enfermedades relacionadas con el BCG en lactantes infectados por el VIH. Las vacunas contra la varicela y el sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) se recomiendan en niños que no tengan una inmunosupresión grave (es decir, CD4 ≥15%), pero ni la vacuna de la varicela ni la de SPR deben administrarse a niños con inmunosupresión grave (CD4 <15%). Hay que destacar que las inmunizaciones previas no siempre proporcionan protección, como se demuestra por los brotes de sarampión y tos ferina en niños previamente inmunizados e infectados por el VIH. La duración de los anticuerpos inducidos por la vacuna suele ser breve, sobre todo si se administran vacunas cuando el recuento de linfocitos CD4 es <15% y puede estar indicada la reinmunización cuando se incremente el número de CD4 (>15%).

Los regímenes profilácticos son una parte integral del cuidado de los niños infectados por el VIH. Todos los lactantes entre 4-6 semanas y 1 año de edad infectados por el VIH deben recibir profilaxis para la infección por *Pneumocystis jirovecii* con independencia del recuento o porcentaje de CD4 (v. tablas 276-5 y 276-6). Los lactantes expuestos a madres infectadas por VIH deben recibir la misma profilaxis hasta que se descarte la infección; sin embargo, no se debe iniciar la profilaxis en caso de existir fuertes indicios de ausencia de infección vírica (p. ej., lactante alimentado con fórmula artificial con 2 PCR para

Vacuna	0 meses	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	24 meses	4-6 años	11-12 años	14-16 años
Hepatitis B	Hep B	Hep B			Hep B							
Sarampión, parotiditis, rubéola*						SPR†	SPR†					
Gripe					Gripe‡							
Neumocócica conjugada y Haemophilus b			VNP Hib	VNP Hib	VNP Hib	VNP Hib					Pneumococcal§	
Difteria, tétanos, tos ferina			DTap	DTap	DTap		DTap					
Polio (inactivada)			Polio	Polio	Polio							
Varicela						Varicela						
Hepatitis A						Hep A‖						
Rotavirus*			RV¶	RV	RV							

* Ver texto.
† Contraindicada en niños con SIDA o $CD4^+$ <15%. Administrar dos dosis separadas por 1-3 meses.
‡ Revacunación recomendada todos los años. La vacuna atenuada se puede utilizar si >2 años de edad o $CD4^+$ >15%.
§ Revacunación con vacuna antineumocócica polisacárida (VNP) cada 5 años.
‖ Dos dosis separadas al menos 6 meses.
¶ Primera dosis a las 6-14 semanas de vida y dosis final no más tarde de los 8 meses. Si se usa Rotarix sólo se precisan dos dosis (2 y 4 meses).

Figura 276-4 Calendario vacunal recomendado para niños infectados por VIH.

Tabla 276-5 Recomendaciones para la profilaxis contra la NPJ y la monitorización de linfocitos CD4 en lactantes expuestos al VIH y en niños infectados por este virus, en función de la edad y la situación de infección por VIH

EDAD/SITUACIÓN DE INFECCIÓN POR VIH	PROFILAXIS CONTRA LA NPJ	MONITORIZACIÓN DE CD4
Expuesto al VIH desde el nacimiento hasta 4-6 semanas	No profilaxis	Ninguna
Infección por VIH razonablemente excluida*	No profilaxis	Ninguna
<1 año, infección por VIH o indeterminada	Profilaxis, independientemente del recuento o el porcentaje de CD4	Según las prácticas locales para el inicio o el seguimiento del TARGA
Entre 1-5 años, infectado por VIH	Profilaxis si: CD4 <500 células/μl o <15%†	Según las prácticas locales para el inicio o el seguimiento del TARGA
>6 años, infectado por VIH	Profilaxis si: CD4 <200 células/μl o <15%†‡	Según las prácticas locales para el inicio o el seguimiento del TARGA

En EE.UU., la National Perinatal HIV Hotline (1-888-448-8675) proporciona ayuda sobre los aspectos de atención perinatal del VIH.
*Véase el texto.
†Se recomienda la monitorización más frecuente (p. ej., mensual) para los niños cuyos recuentos o porcentajes de linfocitos CD4 se aproximan al umbral para recomendar la profilaxis.
‡Hay que considerar la administración de profilaxis de forma individual para los niños que en otro caso tendrían riesgo de NPJ, como los que sufren un descenso rápido de los recuentos o los porcentajes de linfocitos CD4, o trastornos incluidos en la categoría C. Los niños que han sufrido NPJ deben recibir profilaxis contra ella hasta que su recuento de CD4 sea >20% (para >6 años de vida) o >25% (para los 2-5 años de vida) durante el tratamiento con TARGA.
NPJ, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. TARGA, tratamiento antirretroviral de gran actividad

booksmedicos.org

Tabla 276-6 Profilaxis para prevenir el primer episodio de infección oportunista en recién nacidos expuestos o lactantes y niños infectados por VIH en EE.UU.*

PATÓGENO	Régimen profiláctico: INDICACIÓN	PRIMERA ELECCIÓN	ALTERNATIVA
FUERTEMENTE RECOMENDADOS COMO ESTÁNDAR DE ASISTENCIA			
Neumonía por *Pneumocystis*†	Infectados por el VIH o VIH indeterminado con 1-12 meses niños infectados por el VIH con 1-5 años y recuento de CD4 <500 células/μl o porcentaje de CD4 <15%; niños infectados por el VIH de 6-12 años con recuento de CD4 <200 células/μl o porcentaje de CD4 <15%	**TMP-SMZ**, 150/750 mg/m² de superficie corporal por día (máx.: 320-1.600 mg) v.o. en 1 o 2 dosis diarias y administradas 3 veces semanales en días consecutivos *o* 3 veces a la semana en días alternos en 1 o 2 dosis diarias	**Dapsona:** niños ≥1 mes, 2 mg/kg/día (máx. 100 mg) v.o.; o 4 mg/kg (máx. 200 mg) v.o. una vez a la semana **Atovacuona:** niños de 1-3 meses y >24 meses: 30 mg/kg/día v.o.; niños de 4-24 meses: 45 mg/kg/día v.o. **Pentamidina en aerosol:** niños ≥5 años: 300 mg una vez al mes por nebulizador Respirgard II (Marquest, Englewood, CO) **Doxiciclina:** edad >8 años: 2,2 mg/kg/día
Paludismo	Niños que viven o viajan a zonas con paludismo endémico	Las recomendaciones son las mismas para los niños infectados por VIH que para los no infectados. Consultar *http://www.cdc.gov/malaria* para recomendaciones más recientes basadas en la susceptibilidad regional a los fármacos **Mefloquina,** 5 mg/kg peso v.o. semanal (máx. 250 mg) **Atovacuona/proguanil** (Malarone) 1 vez al día 11-20 kg = 62,5 mg/25 mg (1 comprimido pediátrico) 21-30 kg = 2 comprimidos pediátricos 31-40 kg = 3 comprimidos pediátricos > 40 kg = 1 comprimido de adultos (250 mg/100 mg)	**Doxiciclina,** 100 mg/día v.o. para niños >8 años **Cloroquina** 5 mg/kg (equivalente a 7,5 mg/kg de fosfato de cloroquina) v.o. hasta 300 mg semanales (sólo para regiones donde el parásito es sensible)
Mycobacterium tuberculosis			
Sensible a isoniazida	PCT ≥5 mm *o* Resultado positivo previo de PCT sin tratamiento *o* Estrecho contacto con cualquier persona que tenga TB contagiosa. La TB debe excluirse antes del inicio del tratamiento	**Isoniazida,** 10-15 mg/kg/día (máx. 300 mg) v.o. durante 9 meses; *o* 20-30 mg/kg (máx. 900 mg) v.o. 2 veces por semana durante 9 meses	**Rifampicina,** 10-20 mg/kg/día (máx. 600 mg) v.o. durante 4-6 meses
Resistente a isoniazida	Igual que el patógeno previo; mayor probabilidad de exposición a TB resistente a la isoniazida	**Rifampicina,** 10-20 mg/kg/día (máx. 600 mg) v.o. durante 4-6 meses	No determinado
Multirresistente (isoniazida y rifampicina)	Igual que el patógeno previo; mayor probabilidad de exposición a TB multirresistente	La elección del fármaco requiere la consulta con las autoridades de salud pública y depende de la sensibilidad de la cepa del paciente fuente	
Complejo *Mycobacterium avium*‡	Para niños a partir de 6 años con recuento de CD4 <50 células/μl; 2-5 años con recuento de CD4 <75 células/μl; 1-2 años con recuento de CD4 <500 células/μl; <1 año con recuento de CD4 <750 células/μl	**Claritromicina,** 7,5 mg/kg (máx. 500 mg) v.o. 2 veces al día, o **Azitromicina,** 20 mg/kg (máx. 1.200 mg) v.o. una vez a la semana	**Azitromicina,** 5 mg/kg/día v.o. (máx. 250 mg); niños ≥6 años, **rifabutina,** 300 mg/día v.o.
Virus de la varicela-zóster§	Exposición a varicela o herpes zóster sin antecedentes de varicela o zóster *o* Estado seronegativo para VVZ en análisis sensible y específico para anticuerpos *o* Falta de evidencia de vacunación adecuada para la edad	Inmunoglobulina para varicela-zóster (VariZIG), 125 UI por cada 10 kg (máx. 625 UI) i.m., administrada antes de 96 horas tras la exposición‖	Si VariZIG no está disponible y han transcurrido > 96 horas desde la exposición: **aciclovir** v.o. 20 mg/kg (máx. 800 mg) 4 veces al día durante 5-7 días *o* IGIV, 400 mg/kg en dosis única
Patógenos prevenibles con vacunación	Recomendaciones estándar para los niños expuestos o infectados por VIH	Vacunaciones de rutina (v. fig. 276-3)	

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 276-6 Profilaxis para prevenir el primer episodio de infección oportunista en recién nacidos expuestos o lactantes y niños infectados por VIH en EE.UU.* *(cont.)*

PATÓGENO	Régimen profiláctico: INDICACIÓN	PRIMERA ELECCIÓN	ALTERNATIVA
GENERALMENTE RECOMENDADO			
Toxoplasma gondii[¶]	Anticuerpos IgG para *Toxoplasma* e inmunosupresión grave: niños <6 años con CD4 <15%; niños >6 años con CD4 <100 células/μl	TMP-SMZ v.o., 150/750 mg/m^2 v.o.; dos veces al día Administración alternativa aceptada para la misma posología: dosis única v.o. 3 veces por semana en días consecutivos; o 2 dosis diarias v.o. 3 veces por semana en días alternos	**Dapsona** v.o. diaria (niños ≥1 mes), 2 mg/kg o 15 mg/m^2 de superficie corporal (máx. 25 mg), MÁS **pirimetamina,** 1 mg/kg/día (máx. 25 mg) v.o.; MÁS **leucovorina,** 5 mg v.o. cada 3 días **Atovacuona** v.o. diaria (niños de 1-3 meses y >24 meses, 30 mg/kg; niños de 4-24 meses, 45 mg/kg) con o sin **pirimetamina** v.o. diaria, 1 mg/kg o 15 mg/m^2 de superficie corporal (máx. 25 mg); MÁS **leucovorina,** 5 mg v.o. cada 3 días
NO RECOMENDADO PARA LA MAYORÍA DE LOS NIÑOS E INDICADO SÓLO EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES			
Infecciones bacterianas invasivas	Hipogammaglobulinemia (es decir, IgG <400 mg/dl)	IGIV (400 mg/kg cada 2-4 semanas)	
Citomegalovirus	Anticuerpos positivos para CMV e inmunosupresión grave (CD4 <50 células/μl)	**Valganciclovir,** 900 mg v.o. 1 vez al día con alimentos en niños mayores que puedan recibir la dosis de adulto	

*La información acerca de estas directrices podría no representar la aprobación de la FDA o el etiquetado de aprobado por la FDA para los productos e indicaciones. En concreto, los términos «seguro» y «eficaz» no deben considerarse sinónimos según las normas jurídicas definidas por la FDA para la aprobación de productos.

[†]La trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) diaria reduce la frecuencia de ciertas infecciones bacterianas. En comparación con la dapsona semanal, la dapsona diaria se asocia con menor incidencia de NPJ, pero mayor toxicidad hematológica y mortalidad. Los pacientes que reciben tratamiento para toxoplasmosis con sulfadiazina-pirimetamina están protegidos contra la NPJ y no necesitan TMP-SMZ. TMP-SMZ, dapsona-pirimetamina, y posiblemente atovacuona (con o sin pirimetamina) protegen contra toxoplasmosis; sin embargo, no se han recogido datos prospectivos.

[‡]Pueden producirse interacciones farmacológicas considerables entre rifamicinas (es decir, rifampicina y rifabutina) e inhibidores de proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos. Se debe consultar con un especialista.

[§]Los niños que reciben rutinariamente inmunoglobulina intravenosa (IGIV) deben recibir VariZIG si la última dosis de ésta se administró más de 21 días antes de la exposición.

[‖]Desde 2007 sólo se puede obtener VariZIG bajo un protocolo de investigación para el desarrollo de nuevos tratamientos (1-800-843-7477 FFF Enterprises, Temecula, CA).

[¶]La protección contra la toxoplasmosis se obtiene mediante las pautas anti-*Pneumocystis* de elección y posiblemente por atovacuona.

CMV, citomegalovirus; FDA, Food and Drug Administration estadounidense; IgG, inmunoglobulina G; i.m., por vía intramuscular; IVIG inmunoglobulina intravenosa; NPJ, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; PCT, prueba cutánea de tuberculina; TB, tuberculosis; TMP-SMZ, trimetoprima-sulfametoxazol; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; v.o., vía oral; VVZ, virus de la varicela-zóster.

De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children, MMWR Recomm Rep *58(RR-11):127–128, 2009, tabla 1.*

VIH negativas en niños de más de 14 días de edad y a las 4 semanas). Cuando el niño infectado por VIH cumpla 1 año de edad, la profilaxis se realizará basándose en el recuento de linfocitos CD4 (tabla 276-5). El mejor régimen profiláctico es 150 mg/m^2/día de TMP y 750 mg/m^2/día de SMZ (máximo de 329/1.600) en 1-2 dosis diarias 3 días por semana (consecutivamente o a días alternos). Para las reacciones adversas graves a la combinación TMP/SMZ se han descrito terapias alternativas con dapsona, atovacuona o pentamidina en aerosol.

La profilaxis contra el MAC debe ofrecerse a los niños infectados por el VIH con inmunosupresión avanzada (recuento de linfocitos CD4 <750 células/mm^3 en niños menores de 1 año, <500 células/mm^3 para niños de 1-2 años, <75 células/mm^3 en niños de 2-5 años y <50 células/mm^3 en niños mayores de 6 años) (tabla 276-6). Los fármacos de elección son azitromicina (20 mg/kg [máximo 1.200 mg] una vez por semana vía oral, o 5 mg/kg [máximo 250 mg] una vez al día vía oral) o claritromicina (7,5 mg/kg dos veces al día vía oral). En contadas ocasiones, rifabutina a una dosis de 300 mg/día puede ser una alternativa para los niños mayores de 6 años.

Basándose en los datos obtenidos en adultos, la profilaxis primaria contra infecciones oportunistas puede suspenderse si los pacientes han experimentado una recuperación inmunitaria mantenida (>6 meses) mediante TARGA, incluso si los pacientes han tenido infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis* o MAC diseminada. Los niños infectados por VI tienen más riesgo de desarrollar tuberculosis, y por tanto se les debe realizar una prueba cutánea para la tuberculosis (5 unidades de derivado proteínico purificado de tuberculina) al menos una vez al año; una induración de 5 mm o más debe considerarse positiva. Si el niño vive en contacto estrecho con una persona con tuberculosis, la prueba se realizará con mayor frecuencia. Merece la pena señalar que la sensibilidad al derivado proteico purificado está disminuida en pacientes con inmunosupresión grave y por tanto deben usarse otras pruebas de laboratorio. Por ejemplo, los análisis para determinar la liberación de IFN-γ por linfocitos tras estimulación específica con antígenos de *M. tuberculosis* resultan más específicos que las pruebas cutáneas en adultos. Una serie limitada de datos sugiere que este método resulta menos sensible para el diagnóstico de tuberculosis en niños y, por tanto, hay que ser cauto al interpretar en éstos sus resultados negativos. Debe consultarse la «Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children» (http://aidsinfo.nih.gov) para estas y otras infecciones oportunistas que pueden aparecer en dichas poblaciones. Para reducir la incidencia de otras infecciones potenciales se debe aconsejar a los progenitores sobre: 1) la relevancia de lavarse bien las manos; 2) evitar los alimentos crudos o poco cocidos *(Salmonella);* 3) evitar beber agua de lagos o ríos o bañarse en ellos, y el contacto con animales de granja jóvenes *(Cryptosporidium),* y 4) el riesgo de jugar con mascotas (p. ej., *Toxoplasma* y *Bartonella* de los gatos, *Salmonella* de reptiles).

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

La mejor comprensión de la patogenia de la infección por VIH en los niños y la disponibilidad de fármacos antirretrovirales más eficaces han modificado el pronóstico considerablemente. Cuanto antes se instaure el TARGA, mejor será el pronóstico; un estudio clínico encaminado a instaurar el tratamiento lo antes posible después del parto comprobará la posibilidad de una curación perinatal de los recién nacidos infectados. En los lugares donde son posibles el diagnóstico y el tratamiento antirretroviral precoces, ha disminuido la progresión de la enfermedad hacia el SIDA de forma considerable. Desde la aparición del TARGA a mediados de la década de 1990, la mortalidad en los niños infectados en la etapa perinatal ha disminuido más de un 90%, y muchos de estos niños sobreviven hasta la adolescencia o la edad adulta. Incluso aunque sólo se logre una reducción parcial de la carga viral, los niños pueden obtener beneficios clínicos e inmunológicos significativos. En general, el mejor indicador pronóstico individual es la supresión mantenida de la carga viral plasmática y la normalización del recuento de linfocitos $CD4^+$. Si se dispone de las determinaciones de la carga viral y de la cifra de linfocitos CD4, los resultados pueden emplearse para evaluar el pronóstico. Es infrecuente observar una progresión rápida en un lactante con una carga viral inferior a 100.000 copias/ml. Por el contrario, una carga viral elevada (>100.000 copias/ml) persistente se asocia con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y de muerte. El porcentaje de linfocitos CD4 es otro indicador pronóstico, y la mortalidad es más alta en los pacientes con un porcentaje de linfocitos CD4 inferior al 15%. Para definir el pronóstico con más exactitud, se recomienda el uso de ambos marcadores (porcentaje de linfocitos CD4 y carga viral plasmática).

Incluso en los países con pocos recursos, donde el tratamiento antirretroviral y las pruebas diagnósticas moleculares son escasos, la utilización de TARGA ha aportado beneficios sustanciales a la supervivencia de los niños infectados por el VIH y ha disminuido el riesgo de mortalidad en un 75%. Los niños con infecciones oportunistas (neumonía por *Pneumocystis,* MAC), encefalopatía o síndrome de emaciación tienen el peor pronóstico, y el 75% de ellos fallece antes de cumplir 3 años. Se documentó un aumento del riesgo de muerte en los niños que no recibieron TMP-SMZ como tratamiento preventivo. La fiebre y/o la candidiasis oral persistentes, las infecciones bacterianas graves (p. ej., meningitis, neumonía, sepsis), la hepatitis, la anemia persistente (<8 g/dl) y/o la trombocitopenia (<100.000/mm^3) también indican un mal pronóstico, y más del 30% de tales niños fallece antes de cumplir 3 años. Por el contrario, la linfadenopatía, la esplenomegalia, la hepatomegalia, el NIL y la parotiditis son indicadores de un mejor pronóstico.

PREVENCIÓN

La interrupción de la transmisión perinatal entre madre e hijo mediante el tratamiento antirretroviral ha sido uno de los mayores logros en la investigación del VIH. El TARGA materno disminuyó la transmisión perinatal del VIH-1 a menos del 2% y a menos del 1% si la carga viral era menor de 1.000 copias/ml en el momento del parto. Por tanto, la recomendación actual de los CDC establece que todas mujeres gestantes con pruebas para VIH positivas deben recibir TARGA con independencia de la carga viral o del porcentaje de CD4 durante el embarazo. Este tratamiento debe asociarse a 4-6 semanas de profilaxis con ADV para el lactante en colaboración con especialistas en VIH y obstetras. La cesárea como estrategia de prevención se ha evaluado en un metaanálisis internacional que mostró que la combinación de cesárea programada y tratamiento materno con ZDV redujo la transmisión en un 87%. Sin embargo, estos datos fueron obtenidos antes del inicio del TARGA, y el beneficio adicional de la cesárea programada en gestantes que ya reciben TARGA y cuya carga viral es menor de 1.000 copias/ml es inapreciable. Así pues, la cesárea programada a las 38 semanas de gestación sólo debería considerarse en las mujeres cuya carga viral en el momento del parto sea mayor de 1.000 copias/ml al final de la gestación para disminuir aún más el riesgo de transmisión vertical.

En un estudio multinacional aleatorizado y con control en recién nacidos no amamantados cuyas madres no recibieron tratamiento antirretroviral durante el embarazo, se demostró que la profilaxis con dos o tres fármacos antirretrovirales es mejor que la administración exclusiva de ZDV para prevenir la transmisión del VIH intraparto. Basándose en estos datos, el U.S. Guidelines Panel recomienda que los lactantes nacidos de mujeres infectadas por VIH que no hayan recibido antirretrovirales antes del parto o solamente intraparto, o con más de 1.000 copias de ARN del VIH por mililitro cerca del momento del parto, reciban profilaxis con ZDV durante 6 semanas junto con tres dosis de nevirapina en la primera semana de vida (es decir, al nacer, a las 48 horas y 96 horas después de la segunda dosis), lo antes posible tras el alumbramiento (v. tabla 276-4).

La OMS recomienda que todas las mujeres reciban un régimen de TARGA adecuado para su propia salud, que deberá continuarse al menos durante el período de lactancia (en áreas con pocos recursos) y durante el resto de sus vidas. Esta estrategia tiene el potencial de disminuir la transmisión durante la lactancia y en embarazos futuros reduce el riesgo de transmisión a los compañeros sexuales, mejora la supervivencia materna y favorece la adopción de regímenes de tratamiento universales simplificados. Los lactantes amamantados deben recibir nevirapina durante 6 semanas si la madre está recibiendo TARGA, o nevirapina durante toda la lactancia si la madre no está recibiendo tratamiento. Los lactantes alimentados de manera artificial en países con recursos limitados deben recibir ZDV dos veces al día o nevirapina todos los días durante 6 semanas.

Aunque la forma más eficaz para prevenir la transmisión del VIH posparto es eliminar la lactancia por completo y sustituirla por fórmulas de inicio, existen pruebas de que el destete temprano puede no ser seguro en contextos con recursos muy limitados, debido al alto riesgo de desnutrición y diarrea dada la ausencia de agua limpia para la preparación de biberones. Además, una lactancia materna exclusiva (sin sólidos ni líquidos adicionales aparte del agua) disminuye la transmisión más que la lactancia mixta. Las normas han evolucionado y actualmente se recomienda que las madres infectadas por el VIH y que viven en áreas con pocos recursos amamanten a sus hijos hasta los 12 meses de vida, con una lactancia materna exclusiva durante los 6 primeros meses, y mantener el tratamiento antirretroviral, bien a la madre o al lactante, al menos hasta transcurrida 1 semana después de haber dado por finalizada la lactancia materna. En los contextos en los que haya alternativas seguras a la lactancia materna, se recomienda la lactancia artificial. Las directrices estadounidenses para la prevención de la transmisión desde la madre al niño se actualizan de forma regular en la página https://aidsinfo.nih.gov/ y las normas internaciones se actualizan con regularidad en la página de la OMS (http://www.who.int/hiv/topics/mtct/en).

Ahora que está clara la posibilidad de reducir de forma drástica la transmisión perinatal mediante el tratamiento de las madres embarazadas, existe un argumento convincente en favor de la identificación prenatal de la infección por VIH-1 en las futuras madres. Nunca se hará suficiente hincapié en los beneficios del tratamiento, tanto para la salud de la madre como para prevenir la transmisión al lactante. El consejo prenatal a todas las embarazadas sobre el VIH-1 y la prueba diagnóstica con consentimiento en todas ellas han reducido en gran medida el número de infecciones nuevas en muchas zonas de EE.UU. y Europa. Para las mujeres que no se han hecho pruebas diagnósticas durante el embarazo, la prueba rápida de anticuerpos anti-VIH durante el parto o durante el primer día de vida del niño permite proporcionar profilaxis perinatal a un grupo adicional de lactantes de riesgo.

La prevención de la transmisión sexual conlleva evitar el intercambio de líquidos corporales. En los adolescentes sexualmente activos, los preservativos deben ser una parte integral de los programas para reducir las enfermedades de transmisión sexual, incluido el VIH-1. Las relaciones sexuales sin protección con parejas mayores o con múltiples parejas y el consumo de drogas ilícitas son frecuentes en los adolescentes infectados por el VIH-1, lo que aumenta su riesgo. Son esenciales los esfuerzos educativos sobre el modo de evitar los factores de riesgo, que deben dirigirse a los escolares de más edad y a los adolescentes, e iniciarse antes del comienzo de la actividad sexual. Además, las nuevas investigaciones prometedoras para los adultos sexualmente activos pueden traducirse en una mayor prevención para los adolescentes. Tres ensayos clínicos realizados en África han demostrado que la circuncisión masculina se asocia con una reducción del 50-60% del riesgo de adquisición de VIH en los varones jóvenes. Para las mujeres, el uso de una formulación de gel vaginal de tenofovir al 1% durante las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

relaciones sexuales redujo la adquisición del VIH alrededor del 40%. Se están investigando otros microbicidas tópicos. Recientemente, un estudio con doble enmascaramiento sobre la profilaxis preexposición en varones que tienen relaciones homosexuales mediante una dosis diaria de tenofovir y emtricitabina combinados redujo un 44% la incidencia de VIH (intervalo de confianza del 95%, 15-63; P = 0,005). Hay que destacar que la incidencia de transmisión del VIH se redujo un 73% en los participantes que tomaron el fármaco durante al menos el 90% de los días. Además, en un estudio clínico aleatorizado multinacional a gran escala de adultos con discordancia serológica para el VIH se demostró que un tratamiento antirretroviral eficaz en el compañero sexual infectado por VIH disminuía la transmisión secundaria al compañero sexual no infectado en un 96%. Sin embargo, ninguno de estos estudios que se han mostrado prometedores para la prevención en las poblaciones de riesgo ha incluido una representación adecuada de personas jóvenes, lo cual dificulta la interpretación de los efectos sobre dicha población.

A pesar de la supresión prolongada de la viremia, es obvio que el TARGA no restablece plenamente la salud y se asocia con toxicidad a largo plazo. A esto se añade el hecho de que el cumplimiento es muy problemático y no hay recursos disponibles para distribuir TARGA a todos los pacientes que lo necesitan. Por tanto, los descubrimientos recientes de nuevos antirretrovirales, vacunas y el mayor conocimiento sobre la latencia del VIH suponen avances alentadores en el largo camino hasta lograr la curación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **277**

Virus linfotrópicos T humanos I y II

Hal B. Jenson

ETIOLOGÍA

Los virus linfotrópicos T humanos tipo I (HTLV-1) y tipo II (HTLV-2) pertenecen al género *Deltraretrovirus* de la familia Retroviridae. Se trata de virus de ARN monocatenario que codifican transcriptasa inversa, una ADN polimerasa dependiente de ARN, que transcribe el ARN vírico monocatenario en una copia de ADN bicatenario. El HTLV-1 fue el primer retrovirus humano en asociarse a cáncer como causa de la leucemia/linfoma de células T del adulto (LTA).

El HTLV-1 y el HTLV-2 comparten alrededor del 65% de homología del genoma e infectan a linfocitos T, B y células sinoviales a través del transportador de glucosa de tipo 1 (GLUT1), una proteína ubicua que actúa como receptor del virus. El genoma contiene genes *gag, pol* y *env* y la región pronóstico, que codifica proteínas no estructurales, como las proteínas reguladoras Tax y Rex, proteínas nuevas esenciales para la propagación del virus (p30, p12 y p13) y el factor de cremallera de leucina básica HTLV-1 codificado en sentido negativo. El ADN circular se transporta al núcleo, donde se integra en el ADN cromosómico (provirus), y evade así los mecanismos usuales de vigilancia inmunológica y provoca una infección de por vida. La respuesta del huésped está mediada por linfocitos T citotóxicos y provoca la lisis de las células infectadas. Una respuesta inflamatoria intensa con sobreproducción de citocinas contribuye a desarrollar la enfermedad no maligna.

EPIDEMIOLOGÍA

El HTLV-1 infecta a 10-20 millones de personas en todo el mundo. Es endémico en el suroeste de Japón (donde más del 10% de los adultos son seropositivos), ciertas áreas del Caribe como Jamaica y Trinidad (hasta el 6%) y determinadas zonas de África subsahariana (hasta el 5%). Se encuentran cifras más bajas de seroprevalencia en Sudamérica (hasta el 2%) y Taiwán (0,1-1%). Existe una microagrupación con una variabilidad destacada dentro de las regiones geográficas.

La seroprevalencia del HTLV-1 y el HTLV-2 en la población general de EE.UU. es del 0,01-0,03% para cada virus, y las tasas aumentan con la edad. La infección por HTLV-1 se correlaciona en mayor medida con el nacimiento en áreas endémicas o con el contacto sexual con personas de áreas endémicas. La infección por HTLV-2 se correlaciona con el consumo de drogas intravenosas y tiene una prevalencia global de alrededor del 18% en un estudio realizado con drogadictos en EE.UU., a menudo con infección simultánea por VIH.

El HTLV-1 y el HTLV-2 se transmiten como virus asociados a células mediante **transmisión vertical** de la madre a su hijo y **transmisión horizontal** a través de secreciones genitales, hemoderivados contaminados y consumo de drogas. La transmisión vertical del HTLV-1 se produce sobre todo a través de la lactancia materna de madres infectadas. Si el período de lactancia es mayor de 6 meses, el riesgo de esta transmisión se multiplica por 3. La transmisión intrauterina y durante el parto supone menos del 5% de los contagios verticales. Ciertos estudios realizados en Japón han demostrado que se infectan alrededor del 20-25% de los hijos de madres infectadas y que más del 90% de los niños con HTLV-1 son hijos de mujeres que tienen el virus. El HTLV-2 también se puede transmitir a través de la lactancia materna, pero la tasa de transmisión por esta vía es más baja, cercana al 14%.

DIAGNÓSTICO

Las infecciones por HTLV-1 y HTLV-2 se diagnostican mediante cribado con inmunoanálisis enzimáticos de segunda generación y confirmación posterior mediante inmunotransferencia, inmunofluorescencia indirecta o inmunoanálisis lineales. La reacción en cadena de la polimerasa también puede utilizarse para distinguir entre infección por HTLV-1 o HTLV-2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El riesgo de por vida de enfermedad asociada a infección por HTLV-1 se estima en un 5-10% y es máximo si ocurre por transmisión vertical. El HTLV-1 fue el primer retrovirus humano que se asoció con la LTA y varias enfermedades no oncológicas, como la enfermedad neurodegenerativa denominada mielopatía asociada al HTLV-1 (MAH), también conocida como *paraparesia espástica tropical* (PET) y a menudo denominada MAH/PET. La epidemiología geográfica de la LTA y la de la MAH son similares. La **artropatía asociada a HTLV-1** es semejante a la artritis reumatoide, incluida la presencia de factor reumatoide positivo. El tratamiento consiste en antiinflamatorios. La **uveítis asociada a HTLV-1** puede ser unilateral o bilateral, resulta más común entre las mujeres y se resuelve de forma espontánea con frecuentes recidivas durante 1-3 años. Los corticoides tópicos aceleran la recuperación. La **dermatitis infecciosa asociada a HTLV-1** es una enfermedad eczematosa crónica y recidivante que se produce durante la infancia y la adolescencia. La infección por HTLV-1 predispone a la infección diseminada y recidivante por *Strongyloides stercoralis,* a un mayor riesgo de enfermedad tuberculosa tras infección latente y a sarna grave.

Leucemia/linfoma T del adulto (LTA)

La distribución por edades de la LTA alcanza el máximo más o menos a los 50 años, lo que subraya el largo período de latencia de la infección por HTLV-1. Las personas infectadas mantienen un riesgo de desarrollar LTA aunque se trasladen a un área con prevalencia baja del virus, y el riesgo de esa enfermedad a lo largo de su vida se estima en el 2-4%. La mayoría de los casos de LTA se asocian con la integración monoclonal del provirus HTLV-1 en el genoma celular de los linfocitos CD4, con una proliferación incontrolada posterior de éstos. Existen diversas formas de enfermedad: aguda, linfomatosa, crónica, cutánea latente primaria y cutánea tumoral primaria. La forma aguda de la LTA supone el 55-75% de todos los casos. La linfoproliferación subclínica latente puede resolverse de forma espontánea en cerca de la mitad de los casos, o progresar hacia la leucemia crónica, linfomatosa o incluso a LTA aguda. La **linfoproliferación crónica de bajo grado, asociada al HTLV-1 (pre-LTA),** puede persistir durante años con linfocitos anómalos y con o sin adenopatías periféricas antes de progresar hasta la forma aguda. La LTA aguda se caracteriza por hipercalcemia, lesiones osteolíticas, linfadenopatía que respeta el mediastino, hepatomegalia, esplenomegalia, linfomas cutáneos e infecciones oportunistas. Es posible que se desarrolle leucemia con linfocitos malignos polilobulados

booksmedicos.org

Bibliografía

Angelmyer A, Horvath T, Rutherford G: Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples, *JAMA* 310:1619-1620, 2013.

Baum MK, Campa A, Lai S, et al: Effect of micronutrient supplementation on disease progression in asymptomatic, antiretroviral-naïve, HIV-infected adults in Botswana, *JAMA* 310:2154-2162, 2013.

Bwakura-Dangarembizi M, Kendall L, Bakeera-Kitaka S, et al: A randomized trial of prolonged co-trimoxazole in HIV-infected children in Africa, *N Engl J Med* 370:41-53, 2014.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Revised surveillance case definition for HIV infection–United States, *MMWR Recomm Rep* 63(RR–03): 1-10, 2014.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Update to interim guidance for preexposure prophylaxis (PrEP) for the prevention of HIV infection: PrEP for injecting drug users, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:463-465, 2013.

Cohen MS, Chen YQ, McCauly M, et al: Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy, *N Engl J Med* 365:493-505, 2011.

Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, et al: Acute HIV-1 infection, *N Engl J Med* 364:1943-1952, 2011.

Cotton MF, Violari A, Otwombe K, et al: Early time-limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: results from the children with HIV early antiretroviral (CHER) randomized trial, *Lancet* 382:1555-1562, 2013.

Coutsoudis A, Goga A, Desmond C, et al: Is option B+ the best choice? *Lancet* 381:269-270, 2013.

Druand CM, Blankson JN, Siliciano RF: Developing strategies for HIV-1 eradication, *Trends Immunol* 33:554-562, 2012.

Fowler MG, Gable AL, Lamp MA, Perinatal HIV: et al: and its prevention: progress toward an HIV-free generation, *Clin Perinatol* 37:699-719, 2010.

Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-Infected adults and adolescents. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines.pdf.

Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf.

Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf.

Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf.

Hazra R, Siberry GK, Mofenson LM: Growing up with HIV: children, adolescents, and young adults with perinatally acquired HIV infection, *Annu Rev Med* 61:169-185, 2010.

Jamison DJ, Chasela CS, Hudgens MG, et al: Maternal and infant antiretroviral regimens to prevent postnatal HIV-1 transmission: 48-week follow-up of the BAN randomized controlled trial, *Lancet* 379:2449-2458, 2012.

LeDoaré K, Bland R, Newell ML: Neurodevelopment in children born to HIV-infected mothers by infection and treatment status, *Pediatrics* 130:e1326-e1344, 2012.

Lowenthal ED, Ellenberg JH, Machine E, et al: Association between efavirenz-based compared with nevirapine-based antiretroviral regimens and virological failure in HIV-infected children, *JAMA* 309:180-31808, 2013.

Maartens G, Celum C, Lewin SR: HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention, *Lancet* 384:258-268, 2014.

Marrazzo JM, del Rio C, Holtgrave DR, et al: HIV prevention in clinical care settings. 2014 recommendations of the international antiviral society—USA panel, *JAMA* 312:390-402, 2014.

Motswere-Chirwa C, Voetsch A, Lu L, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): et al: Follow-up of infants diagnosed with HIV—early infant diagnosis program, Francistown, Botswana, 2005-2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:158-160, 2014.

Moyer VA: U.S. Preventive Services Task Force: Screening for HIV: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement, *Ann Intern Med* 159:51-60, 2013.

Nielsen-Saines K, Watts H, Veloso VG, et al: Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection, *N Engl J Med* 366:2368-2378, 2012.

Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in the HIV outpatient study (HOPS): incidence and implications for mortality, *AIDS* 26:721-730, 2012.

Rayment M, Asboe D, Sullivan A: HIV testing and management of newly diagnosed HIV, *BMJ* 349:g4275, 2014.

Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1–infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf.

Tobin NH, Aldrovandi GM: Immunology of pediatric HIV infection, *Immunol Rev* 254:143-169, 2013.

World Health Organization HIV/AIDS Programme: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, recommendations for a public health approach. 2013. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

circulantes, denominados **células en flor,** que poseen marcadores de linfocitos T maduros. El tratamiento de primera línea de la LTA consiste en la asociación CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona), aunque la quimioterapia no es curativa y las recidivas son frecuentes, con una mediana de supervivencia de 6-13 meses desde el diagnóstico.

Mielopatía asociada a HTLV-1 (MAH)

La MAH es más frecuente en mujeres que en varones y tiene un período de incubación breve tras la infección por HTLV-1 (1-4 años, frente a los 40-60 años para LTA). La MAH aparece hasta en el 4% de las personas con infección por HTLV-1, por lo general en la época media de la vida. Se caracteriza por infiltración de células mononucleares en las sustancias gris y blanca de la porción torácica de la médula espinal, lo que provoca una degeneración grave y fibrosis de la sustancia blanca. El HTLV-1 se encuentra en las cercanías de las lesiones, pero no en su interior, lo que sugiere que la reacción inflamatoria reactiva es un mecanismo principal de la enfermedad. El líquido cefalorraquídeo suele tener una hiperproteinorraquia leve y una pleocitosis monocítica modesta, junto con anticuerpos frente a HTLV-1. Las pruebas de neuroimagen son normales o muestran lesiones periventriculares en la sustancia blanca. Desde el punto de vista clínico se observa un comienzo gradual y una progresión lenta de degeneración neurológica simétrica de los tractos corticoespinales y, en menor grado, del sistema sensitivo, lo que culmina en espasticidad o debilidad de las extremidades, lumbalgia e hiperreflexia de las extremidades inferiores, con respuesta plantar en extensión. Puede producirse disfunción vesical e intestinal, e impotencia en los varones. Algunos pacientes presentan disestesias de las extremidades inferiores, con una disminución de la sensibilidad a la vibración y el dolor. Se suelen conservar la sensibilidad y la función de las extremidades superiores, los nervios craneales y la función cognitiva. Las pautas terapéuticas usadas han consistido en corticoides, danazol, interferón, plasmaféresis, dosis elevadas de vitamina C y antivirales, todos ellos con mínima eficacia.

HTLV-2

Este virus se identificó por primera vez en pacientes con tricoleucemia, aunque la mayoría de quienes sufren ese tipo de leucemia son seronegativos para la infección por HTLV-2. El virus se ha aislado de forma esporádica en casos de leucemias o mielopatías similares a la MAH, pero existen pocas pruebas de relaciones específicas entre infección por HTLV-2 y cualquier enfermedad.

PREVENCIÓN

El análisis sistemático de anticuerpos de todos los hemoderivados, con el empleo de un lisado de HTLV-1, comenzó en EE.UU. en 1988. Dichas pruebas pasaban por alto el 30-58% de las infecciones por HTLV-2. Desde 1997 se aplican pruebas para anticuerpos contra el HTLV-1 y HTLV-2. La lactancia artificial en los lactantes nacidos de madres infectadas por el HTLV-1 es un medio eficaz para controlar la transmisión endémica del HTLV-1 en los países desarrollados. No se dispone de vacunas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **278**

Encefalopatías espongiformes transmisibles

David M. Asher

Las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) son infecciones lentas del sistema nervioso humano. Existen al menos cuatro enfermedades humanas (v. tabla 278-1): kuru; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) con sus variantes (ECJ esporádica [ECJe], ECJ familiar [ECJf], ECJ iatrogénica [ECJi] y ECJ variante [ECJv] o nueva variante), síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) e insomnio familiar mortal (IFF), o el aún más infrecuente síndrome de insomnio mortal esporádico. Las EET afectan también a los animales, de las que las más comunes y mejor conocidas son la encefalopatía espongiforme ovina (EEO, tembladera o *scrapie*), la encefalopatía espongiforme bovina (EEB o «enfermedad de las vacas locas») en el ganado bovino y una enfermedad de adelgazamiento crónico (EAC) del ciervo y el alce, que se encuentra en ciertas regiones de EE.UU. y Canadá. Todas las EET tienen manifestaciones clínicas e histopatología similares, y todas son infecciones «lentas», con unos períodos de incubación asintomáticos muy largos (a veces años), una duración de varios meses o más y una enfermedad franca limitada al sistema nervioso. Las EET son implacablemente progresivas una vez que empieza la enfermedad y son invariablemente mortales. La alteración neuroanatomopatológica más destacada que ocurre en todas las EET, en mayor o menor grado, es la degeneración espongiforme de la sustancia gris cortical cerebral.

ETIOLOGÍA

Todas las EET pueden transmitirse a animales susceptibles mediante inoculación de tejidos de individuos afectados. Aunque los patógenos infecciosos se replican en algunos cultivos celulares, no alcanzan los títulos altos de infecciosidad que se encuentran en los tejidos encefálicos, ni causan efectos citopáticos reconocibles en los cultivos. La mayoría de los estudios sobre los patógenos de las EET ha utilizado análisis in vivo, usando el aspecto de la enfermedad neurológica típica en animales como demostración de que el patógeno estaba presente e intacto. La inoculación de pequeñas cantidades de patógenos de EET infecciosos en animales receptores susceptibles origina, meses más tarde, la acumulación en los tejidos de grandes cantidades de estos patógenos, con las mismas propiedades físicas y biológicas que el patógeno original. Los patógenos de EET muestran un espectro de resistencia extrema a la inactivación con diversos tratamientos químicos y físicos que es desconocida entre los patógenos convencionales. Esta característica, así como su sensibilidad parcial a los tratamientos proteolíticos y su asociación constante con isoformas anómalas de una proteína normal codificada por el huésped (proteína priónica o PrP), hicieron surgir la hipótesis de que los patógenos de EET probablemente tengan un tamaño subvírico, se compongan de proteínas y carezcan de ácidos nucleicos.

El término *prión* (acrónimo inglés de «agente infeccioso proteináceo») se ha sugerido como un nombre apropiado para tales patógenos. La hipótesis del prión propone que el mecanismo molecular por el que se propaga la información específica patógena de los agentes de EET conlleva un cambio autorreplicativo en el plegado de la proteína PrP codificada por el huésped. Este cambio se asocia con una transición desde una estructura rica en hélices α en la conformación sensible a la proteasa nativa (PrP celular o PrP^{C}) hasta una estructura rica en láminas β, en la conformación resistente a la proteasa, que se relaciona con la capacidad de contagio. También se ha propuesto la existencia de una segunda proteína codificada por el huésped, la «proteína X», que participaría en la transformación, para explicar ciertos hallazgos que en otro caso resultarían desconcertantes.

La hipótesis del prión no se ha aceptado de forma generalizada; se basa en la supuesta existencia de un mecanismo codificador similar al genoma, basado en diferencias de plegado de las proteínas, que no se ha explicado de forma satisfactoria a un nivel molecular. Además, la teoría no ha explicado todavía de forma convincente las numerosas cepas biológicas del agente de EET que se han observado, aunque se han encontrado diferencias específicas de cepas en las formas anómalas de la PrP y se ha propuesto que representan una base molecular para la codificación. Esto no logra explicar por qué una PrP pura no contaminada con ácido nucleico de un huésped infectado no ha transmitido la encefalopatía espongiforme típica asociada a este agente capaz de autopropagarse. También resulta problemático, según se ha visto en varios modelos experimentales, que la PrP anómala y la infectividad no presentan una asociación constante. Especialmente problemático es el hecho de que algunas enfermedades asociadas a mutaciones en el gen *PRNP* y acompañadas de una PrP anormal no transmiten la infección a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Cook LB, Elemans M, Rowan AG, et al: HTLV-1: Persistence and pathogenesis, *Virology* 435:131-140, 2013.

de Oliveira Mde F, Fatal PL, Primo JR, et al: Infective dermatitis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1: evaluation of 42 cases observed in Bahia, Brazil, *Clin Infect Dis* 54:1714-1719, 2012.

Eshima N, Iwata O, Iwata S, et al: Age and gender specific prevalence of HTLV-1, *J Clin Virol* 45:135-138, 2009.

Hollsberg P, Hafler DA: Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection, *N Engl J Med* 328:1173-1182, 1993.

Kaplan JE, Abrams E, Schaffer N, et al: Low risk of mother-to-child transmission of human lymphotropic virus type II in non-breast-fed infants, *J Infect Dis* 166: 892-895, 1992.

Lairmore MD, Haines R, Anupam R: Mechanisms of human T-lymphotropic virus type 1 transmission and disease, *Curr Opin Virol* 2:474-481, 2012.

Levin MC, Jacobson S: HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): a chronic progressive neurologic disease associated with immunologically mediated damage to the central nervous system, *J Neurovirol* 3:126-140, 1997.

Manns A, Hisada M, La Grenade L: Human T-lymphotrophic virus type 1 infection, *Lancet* 353:1951-1958, 1999.

Proietti FA, Carneiro-Proietti BF, Catalan-Soares BC, et al: Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases, *Oncogene* 24:6058-6068, 2005.

Recommendations for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus, types I and II. Centers for Disease Control and Prevention and U.S. Public Health Service Working Group, MMWR Recomm Rep 42(RR–9):1-13, 1993.

Taylor GP, Matsuoka M: Natural history of adult T-cell leukemia/lymphoma and approaches to therapy, *Oncogene* 24:6047-6057, 2005.

Van Dyke RB, Heneine W, Perrin ME, et al: Mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type 2, *J Pediatr* 127:924-928, 1995.

Verdonck K, Gonzalez E, Van Dooren S, et al: Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection, *Lancet Infect Dis* 7:266-281, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 278-1 Características clínicas y epidemiológicas de las enfermedades priónicas humanas

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FUENTE DE INFECCIÓN	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA Y PREVALENCIA	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ÚTILES	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD
ECJe	Demencia, mioclonías, ataxia	Desconocida	Mundial; ≈1/1 millón/año; 85-95% de todos los casos de ECJ en EE.UU.	EEG-CPOA; proteína 14-3-3 en LCR; RM/IPD	1-24 meses (media 4-6 meses)
ECJf	Demencia, mioclonías, ataxia	Asociación genética (mutaciones del gen *PRNP*) ¿Origen exógeno de la infección?	Mundial-grupos geográficos; >100 familias conocidas; 5-15% de casos de ECJ	Pruebas genéticas; EEG-CPOA infrecuentes; RM/IPD (¿?)	Media ≈15 meses
ECJi	Incoordinación, demencia (tardía)	Injertos de duramadre de cadáver, hormonas hipofisarias humanas, trasplante de córnea, instrumentos neuroquirúrgicos, electrodos profundos de EEG	≈1% de casos de ECJ globales; >100 casos (por injertos de duramadre de cadáver); >100 casos por hormonas hipofisarias humanas; 3 casos por trasplante de córnea; 6 casos por instrumentos neuroquirúrgicos, de ellos 2 por electrodos corticales profundos; 4 casos clínicos y 1 preclínico de ECJv en Reino Unido por transfusiones de eritrocitos; 1 caso preclínico de ECJv en Reino Unido por administración de factor VIII derivado de plasma humano		1 mes-10 años
ECJv	Anomalías del estado de ánimo y conductuales, parestesias, demencia	Relacionada con la EEB bovina, administración de plasma	>220 casos (v. casos iatrogénicos de ECJv arriba)	La biopsia amigdalina puede mostrar PrP^{EET}; RM/FLAIR	8-36 meses (media 14 meses)
Kuru	Incoordinación, ataxia, temblores, demencia (tardía)	Relacionada con el canibalismo	Personas de la tribu fore de Papúa Nueva Guinea (unos 2.600 casos conocidos)	EEG-no CPOA; proteína 14-3-3 en LCR a menudo negativa; RM (¿?)	3-24 meses
GSS	Incoordinación, ataxia crónica progresiva, signos del tracto corticoespinal, demencia (tardía), mioclonías (infrecuentes)	90% genética (mutaciones del gen *PRNP*)	Mundial; >50 familias; ≈1-10/100 millones/año	Secuenciación del gen *PRNP*	2-12 años (media ≈57 meses)
IFF	Alteraciones del sueño, insomnio refractario, hiperactivación neurovegetativa, mioclonías, ataxia, signos del tracto corticoespinal, demencia	Mutación del gen *PRNP* (D 178L); casos esporádicos excepcionales	Unas 27 familias en Europa, Reino Unido, EE.UU., Finlandia, Australia, China y Japón	EEG-CPOA pocas veces positivos; RM-sin anomalías en IPD; proteína 14-3-3 en LCR positiva en ≈50%	8 meses-6 años (media: *PRNP* 129 MM 12 ± 4 meses MV 21 ± 15 meses).

CPOA, complejos periódicos de ondas agudas; ECJe, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica; ECJf, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar; ECJi, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica; ECJv, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante; EEB, encefalopatía espongiforme bovina; EEG, electroencefalograma; FLAIR, RM con recuperación de la inversión de fluido atenuado; GSS, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; IFF, insomnio familiar fatal; IPD, imagen potenciada en difusión; LCR, líquido cefalorraquídeo; PrP^{Sc}, proteína priónica de tipo *scrapie*.

NOTA: PRNP 120 MM, homocigoto, codifica al aminoácido metionina en ambos codones 129 del gen codificador de la proteína priónica (PRNP) en el cromosoma 20; 129 MV, heterocigoto en el codón 129, codifica a la metionina en un cromosoma 20 y valina en el otro.

Modificada de Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores: Principles and practice of infectious diseases, *vol. 2, 6.ª ed., Filadelfia, 2005, Elsevier, pág. 2222; Love S, Louis DN, Ellison DW, editores:* Greenfield's neuropathology, *vol. 2, 8.ª ed., Londres, 2008, Hodder Arnold, pág. 1239.*

los animales. Si al final se demuestra que los agentes de EET consisten sólo en proteína, sin ningún componente de ácido nucleico, entonces el término *prión* será el apropiado y los primeros impulsores de la hipótesis de los priones demostrarán que fueron unos visionarios. Si los agentes finalmente contienen genomas pequeños de ácido nucleico, sería mejor considerarlos virus atípicos, por lo que se ha sugerido el término *virino*. Hasta que su estructura molecular real y la presencia o ausencia de genoma de ácido nucleico se aclaren con rigor, parece menos polémico denominarlos agentes causantes de EET, aunque muchos expertos usan el término prión (refiriéndose al patógeno de EET y a veces a la proteína anormal, incluso aunque no sea transmisible).

La primera prueba de que las proteínas anómalas se asocian con las EET fue morfológica: se encontraron fibrillas relacionadas con la EEO (SAF, de *scrapie-associated fibrils*) en extractos de tejidos de pacientes y animales con encefalopatías espongiformes, pero no en los tejidos sanos. Las SAF se asemejan a las fibrillas amiloides que se acumulan en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, pero pueden distinguirse de ellas. Se ha demostrado que un grupo de proteínas resistentes a la proteasa antigénicamente relacionadas son componentes de las SAF y están presentes en las placas amiloides halladas en el cerebro de pacientes y animales con EET. Las formas anómalas de PrP se denominan PrP^{Sc} (proteína priónica asociada a *scrapie*), PrP-res (proteína

booksmedicos.org

priónica resistente a la proteasa), PrP^{EET} (proteína priónica asociada a EET) o PrP^{D} (proteína priónica asociada a enfermedad).

Todavía no está claro si la PrP anómala constituye la partícula infecciosa completa de las encefalopatías espongiformes, si es un componente de esas partículas o simplemente una proteína huésped patológica que no suele separarse de la entidad infecciosa real con las técnicas usadas en la actualidad. La demostración de que la PrP está codificada por un gen del huésped normal parece apoyar la última posibilidad. Sin embargo, varios estudios han sugerido que la información patogénica específica del agente se puede transmitir y replicar por diferentes conformaciones de una proteína con la misma secuencia primaria de aminoácidos, en ausencia de ácidos nucleicos específicos del agente. Se ha comprobado que las propiedades de dos proteínas micóticas son hereditarias sin codificación en ácido nucleico, aunque esas propiedades no se han transmitido a los hongos receptores como elementos infecciosos. Cualquiera que sea su relación con las partículas de EET infecciosas reales, está claro que la PrP tiene una función central en la susceptibilidad a la infección, puesto que la PrP normal se debe expresar en los ratones para que éstos adquieran una EET o permitan la replicación de los agentes infecciosos. Además, las variaciones heredadas en el fenotipo de PrP se asocian a una mayor susceptibilidad a ECJv y (en menor grado) a la aparición de ECJe y ECJf.

Las PrP son glucoproteínas; las PrP resistentes a la proteasa tienen las propiedades físicas de proteínas amiloides. Las PrP de varias especies animales son muy similares en sus secuencias de aminoácidos y su antigenicidad, pero no tienen estructuras idénticas. El huésped codifica la estructura primaria de la PrP, y la fuente del agente infeccioso que provoca su formación no la altera. Se desconoce la función del ubicuo precursor de la PrP sensible a la proteasa (denominado PrP^{C} o PrPC-sen, en el caso de la PrP sensible a la proteasa) en las células normales. Se une al cobre y puede participar en la transmisión sináptica normal, pero no es necesario para la vida ni para una función cerebral relativamente normal en ratones y el ganado. Como ya se ha dicho, la expresión de PrP es necesaria para el desarrollo de la EEO y para la replicación del agente transmisible en los animales. El grado de homología entre las secuencias de aminoácidos de las PrP de diferentes especies animales puede relacionarse con la «barrera de especie», que influye en la susceptibilidad de los animales de una especie a la infección por un agente EET adaptado para crecer en otra especie.

Los intentos de encontrar partículas similares a las víricas o agentes parecidos a virus en los tejidos cerebrales de humanos o animales con encefalopatías espongiformes han fracasado. Se han observado estructuras tubulovesiculares peculiares que recuerdan a algunos virus en cortes finos de tejido cerebral infectado y cultivos celulares, pero no en células normales. Nunca se ha demostrado que esas estructuras se relacionen con la infectividad.

EPIDEMIOLOGÍA

El kuru afectaba hace tiempo a muchos niños a partir de los 4 años, adolescentes y adultos jóvenes, sobre todo mujeres, que habitaban en un área concreta de Papúa Nueva Guinea. Su desaparición completa en personas nacidas después de 1957 sugiere que la práctica del canibalismo ritual (finalizada ese año) era probablemente el único mecanismo por el que la infección se contagiaba en Papúa Nueva Guinea.

Antes se creía que la ECJ, la encefalopatía espongiforme humana más común, sólo ocurría en adultos mayores. Sin embargo, la ECJi y, con mucha menor frecuencia, la ECJe (hasta la fecha, 7 casos en adolescentes, uno de ellos una niña de 14 años), se han producido en gente joven. En una adolescente estadounidense se mencionó un caso de insomnio mortal esporádico. El GSS y los síndromes de insomnio no se han diagnosticado en niños ni en adolescentes. La ECJv muestra una predilección especial por las personas jóvenes; de los 174 casos de ECJ descritos hasta la fecha en Reino Unido hasta 2010, todos excepto 23 eran personas menores de 40 años, y 22 eran menores de 20 años; la edad de inicio más joven fue a los 12 años. Se han identificado casos de ECJ en todo el mundo, con tasas anuales de 0,25-2 casos por millón de habitantes (no ajustadas en función de la edad), y focos de incidencia bastante más alta entre los judíos libios de Israel, en aldeas aisladas de Eslovaquia y en otras zonas limitadas. La ECJe no se ha relacionado de forma convincente con ninguna exposición común y la fuente de infección sigue siendo desconocida. Los defensores de la hipótesis de priones están convencidos de que la PrP puede plegarse erróneamente de forma espontánea, autorreplicándose y causando ECJe; los escépticos están a favor de algunos agentes ubicuos de la EET, que afortunadamente causan tasas de ataque sumamente bajas, salvo en personas con ciertas mutaciones en el gen *PRNP*. Ninguna de estas etiologías se ha demostrado. El contagio interpersonal sólo se ha confirmado en los casos iatrogénicos. Los cónyuges y contactos domiciliarios de pacientes tienen un riesgo muy bajo de adquirir la ECJ, aunque se han descrito 2 casos de ECJ conyugales. Sin embargo, el personal médico expuesto a cerebros de pacientes con ECJ puede tener un riesgo mayor; al menos 20 trabajadores sanitarios han contraído la enfermedad.

La sorprendente semejanza de la ECJ con la EEO hizo temer que los tejidos de ovejas infectadas podían ser una fuente de encefalopatía espongiforme para los humanos. Sin embargo, ningún dato epidemiológico fiable sugiere que la exposición a animales, carnes o productos cárnicos potencialmente contaminados, o a preparados experimentales del agente de la EEO, haya transmitido la EET a personas. El potencial del agente de la EAC para infectar a seres humanos no se ha demostrado y sigue bajo investigación; venados, ciervos y alces en 15 estados de EE.UU. y 2 provincias canadienses se han infectado de forma natural y se ha logrado la infección experimental en monos por dicho agente; los monos se han infectado experimentalmente por inyecciones de tejidos de ciervo contaminados con el agente de la EAC. La exposición a carne contaminada, incluida la carne de animales infectados por el agente EAC, no se ha implicado como factor de riesgo para la ECJ esporádica.

El brote de EEB en el ganado vacuno (probablemente infectado al comer harina de carne y de huesos contaminados con el agente de la EEO añadida al pienso) fue identificado por primera vez en Reino Unido en 1986, y desde allí se extendió al ganado nativo de al menos otros 24 países (incluidos Canadá y EE.UU.). El hallazgo de una nueva EET en los ungulados y los felinos de zoológicos británicos y después en gatos domésticos hizo temer que algún agente de EET (probablemente una cepa del agente de la EEO), tras haber cruzado la barrera de especie entre la oveja y la vaca, hubiese adquirido una gama más amplia de huéspedes susceptibles y supusiese un riesgo potencial para los humanos. Ésta parece ser la explicación más probable para la aparición de la ECJv, descrita por primera vez en adolescentes en Reino Unido en 1996 y que hasta noviembre de 2013 había afectado al menos a 177 personas en dicho país (sin contar aquéllas con datos de infección «preclínica» o asintomática por ECJv), y en más de otros 50 países: 27 en Francia, 5 en España, 4 en Irlanda, 3 en Holanda, 2 en Italia, 2 en Portugal y casos aislados en Japón y Arabia Saudí. La ECJv se ha observado también en británicos emigrados a Irlanda (2 casos), Francia (1 caso), Canadá (1 caso), Taiwán (1 casos) y EE.UU. (2 casos); dos casos adicionales de ECJv (1 en Estados Unidos y 1 en Canadá) se ha descrito en EE.UU. en habitantes de origen saudí (país que no tiene casos reconocidos de EEB, pero que podría haber importado productos cárnicos contaminados de Reino Unido). Un tercer caso de ECJv se confirmó previamente en un ciudadano saudí que residía en Arabia Saudí. El examen de los apéndices resecados en Reino Unido en busca de pruebas de infección subclínica con priones sugería que muchas más personas de las previstas tenían infección subclínica que los que realmente eran diagnosticados de la enfermedad.

La transmisión iatrogénica de la ECJ se conoce desde hace más de 30 años (tabla 278-2). Se han producido transmisiones accidentales de ECJ por diversos medios: instrumentos neuroquirúrgicos (ningún caso publicado desde 1980) o quirófanos contaminados; electrodos corticales contaminados durante la cirugía de la epilepsia; inyecciones de hormona del crecimiento y gonadotropina de hipófisis de cadáveres humanos (ya no comercializada en Estados Unidos) y trasplantes de córneas contaminadas y aloinjertos de duramadre humana usada como parches biológicos. Los productos farmacéuticos y los injertos tisulares derivados de tejidos neurales humanos o contaminados con ellos, sobre todo si se obtienen de donantes no seleccionados y de grandes conjuntos de donantes, plantean riesgos especiales.

Los estudios realizados en animales infectados de forma experimental con agentes de la EET sugirieron que la sangre y hemoderivados

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 278-2 Transmisión iatrogénica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob por productos de origen humano

PRODUCTO	NÚMERO DE PACIENTES	TIEMPO DE INCUBACIÓN	
		Media	Rango
Córnea	3	17 meses	16-18 meses
Aloinjerto de duramadre	>100	7,4 años	1,3-16 años
Extracto de hipófisis			
Hormona de crecimiento	>100*	12 años	5-38,5 años
Gonadotropina	4	13 años	12-16 años
Transfusión de eritrocitos	4	¿6 años?	6,3-8,5 años†
Factor VIII de la coagulación derivado de plasma	1	¿ > 11 años‡?	

*Se han descrito 28 casos entre unos 8.000 receptores de hormona de crecimiento de cadáver en EE.UU. (el resto de los casos se han descrito en otros países).

†El segundo caso de ECJv transmitido por transfusión (Peden AH, Head MW, Ritchie DL y cols.: Preclinical vCJD after blood transfusion in a *PRNP* codon 129 heterozygous patient, *Lancet* 364:527–529, 2004) falleció por causas no relacionadas unos 5 años después de la transfusión, pero se encontró que tenía acumulaciones de PrP anómala en el bazo y en los ganglios cervicales, hallazgo que es específico de la ECJv y que se interpreta como una probable infección preclínica.

‡El diagnóstico de infección por ECJv atribuido a la administración de factor VIII obtenido de plasma (UK Health Protection Agency). Se detectó proteína priónica anormal de ECJv en un paciente con hemofilia en el examen post mortem. Comunicado del 17 de febrero de 2009. http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714084352/http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1234859690542?p=1231252394302) también fue avalado mediante tinción histoquímica para PrP anormal en el bazo de una persona que falleció de otras causas. Ambos pacientes con infecciones «preclínicas» parecían haber fallecido durante el período de incubación asintomático de la ECJv.

procedentes de pacientes con infección por ECJ preclínica pueden transmitir la enfermedad a los receptores; como medida preventiva, desde la década de 1980 estos productos se retiraron al comprobarse que un donante desarrolló después ECJ y su sangre donada aún no había caducado. Aunque ningún estudio epidemiológico ha diagnosticado casos de ECJf en receptores expuestos a hemoderivados de donantes con ECJf, un programa británico de vigilancia ya ha comunicado ECJv en 3 receptores de eritrocitos de donantes que después fueron diagnosticados con la enfermedad y la evidencia en la autopsia de infección preclínica por ECJv en un cuarto receptor de eritrocitos que falleció por otra enfermedad. Se objetivó infección preclínica por ECJv en la autopsia de un paciente con hemofilia A que recibió factor VIII de coagulación derivado de plasma procedente de al menos 1 donante infectado por ECJv. El factor de coagulación implicado en este hecho no está autorizado en EE.UU.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se cree que la puerta de entrada probable para el agente del kuru es el aparato digestivo o las lesiones de la boca o los tegumentos expuestos de forma accidental al agente durante el canibalismo. Se piensa que las personas con ECJv (y los animales con EEB y EET relacionadas con EEB) se han infectado de modo similar con el agente de la EEB, a través de la exposición a algún producto vacuno contaminado, posiblemente por vía intestinal. A excepción de la introducción directa en el sistema nervioso, el primer sitio de replicación de los agentes de EET parece estar en los tejidos del sistema reticuloendotelial. Se han detectado títulos bajos de los agentes de EET en la sangre de animales con infección experimental (ratones, monos, hámsteres y ovejas, y en la sangre de personas con ECJv y quizás ECJe); la infectividad se asociaba fundamentalmente a células nucleadas, aunque el plasma es responsable de una proporción considerable de la infectividad total de la sangre. Las células linfoides circulantes parecen ser necesarias para infectar a los ratones por vías periféricas. Algunos indicios limitados sugieren que el agente de la EET se extiende también al sistema nervioso central (SNC) de los ratones por los nervios periféricos ascendentes. Varios investigadores afirman haber detectado el agente de ECJ en la sangre humana, aunque la mayoría de los intentos ha fracasado. Hasta el momento, ningún análisis sanguíneo se ha validado para uso animal o humano.

En el kuru humano, parece probable que la única puerta de salida del agente, al menos en cantidades suficientes para infectar a otras personas, fuesen los tejidos infectados expuestos durante el canibalismo. En la ECJ transmitida de forma iatrogénica, el cerebro y los ojos de pacientes afectados han sido las fuentes probables de contagio. Los riñones, el hígado, los pulmones, los ganglios linfáticos, el bazo y el líquido cefalorraquídeo (LCR) también pueden contener este agente; ninguna de estas fuentes se ha implicado en la transmisión accidental de la ECJ a los seres humanos. En ningún momento durante la evolución de cualquier EET se ha demostrado de manera convincente la presencia de anticuerpos o de inmunidad celular contra los agentes infecciosos, ni en los pacientes ni en los animales. Los ratones deben tener competencia inmunológica para ser infectados por el agente de la EEO a través de rutas de inoculación periféricas.

Entre los cambios típicos de la EET se encuentran la vacuolación y pérdida de neuronas con hipertrofia y proliferación de las células gliales, más notorias en la corteza cerebral de pacientes con ECJ y en el cerebelo de los afectados por kuru. Las lesiones del SNC suelen ser más graves en la sustancia gris, por lo menos al principio de la enfermedad. La pérdida de mielina parece ser secundaria a la degeneración de las neuronas. Por lo general, no existe inflamación, pero a menudo se aprecia un aumento destacado del número y el tamaño de los astrocitos. Los cambios espongiformes no son un hallazgo autópsico llamativo en los pacientes con IFF, y la degeneración neuronal y la gliosis se limitan en gran parte a los núcleos talámicos.

Se encuentran placas amiloides en el encéfalo de todos los pacientes con GSS y por lo menos en el 70% de los que tienen kuru; son menos comunes en los casos de ECJ. Estas placas se encuentran con más frecuencia en el cerebelo, pero también aparecen en cualquier lugar del cerebro. En el cerebro de los pacientes con ECJv se han encontrado de forma constante placas rodeadas por halos de vacuolas (descritas como placas floridas o similares a flores). Las placas amiloides de EET reaccionan con antisuero preparado contra PrP e incluso en ausencia de placas se puede detectar PrP extracelular en el parénquima encefálico mediante inmunotinción.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El kuru es una enfermedad degenerativa progresiva del cerebelo y del tronco del encéfalo, con una afectación menos obvia de la corteza cerebral, aunque ya no se ve. El primer signo de kuru suele ser la ataxia cerebelosa, que da paso a una incoordinación progresiva. Los temblores gruesos, similares a escalofríos, son característicos. Aparecen anomalías variables de la función de los pares craneales, con afectación frecuente de la mirada conjugada y la deglución. Los pacientes mueren de inanición y neumonía, o de las quemaduras producidas en incendios al cocinar, por lo general a partir de 1 año después del comienzo. Aunque son comunes los cambios cognitivos, no existe demencia franca ni progresión a un estado de coma, como en la ECJ. No existen signos de encefalitis aguda, como fiebre, cefalea y crisis comiciales.

Se producen casos de ECJ en todo el mundo. Los pacientes presentan al principio anomalías sensoriales (más a menudo visuales) o confusión y conducta inapropiada, con progresión a lo largo de semanas o meses hasta la demencia franca, mutismo acinético y, en último término, coma. En algunos casos se presenta ataxia cerebelosa al comienzo de la enfermedad y la mayoría de los pacientes tiene movimientos mioclónicos. La supervivencia media de los pacientes con ECJe ha sido menor de 1 año desde los primeros signos de enfermedad, aunque alrededor del 10% vive durante 2 años. La ECJv (tabla 278-3) difiere de la más frecuente ECJe: los pacientes con ECJv son mucho más jóvenes en el momento de la aparición (hasta 12 años) y presentan más a menudo disestesia y cambios conductuales sutiles, que muchas veces se confunden con una

booksmedicos.org

Tabla 278-3 Características clínicas e histopatológicas de los pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica variante y típica

CARACTERÍSTICA	ECJ VARIANTE (PRIMEROS 10 PACIENTES)	ECJ ESPORÁDICA (185 PACIENTES)
Edad al morir, años* (rango)	29 (19-74)	65
Duración de la enfermedad, meses (rango)	12 (8-23)	4
Signos de presentación	Conducta anómala, disestesias	Demencia
Signos posteriores	Demencia, ataxia, mioclonía	Ataxia, mioclonía
Complejos periódicos en el EEG	Infrecuentes	La mayoría
PRNP 129 Met/Met	Todos los analizados (salvo 1 caso transmitido por transfusión, 1 caso trasmitido por administración de plasma, 1 posible caso clínico en Reino Unido sin muestra de tejido para comprobación)	83%
Alteraciones histopatológicas	Vacuolización, pérdida neuronal, astrocitosis, placas (100%)	Vacuolización, pérdida neuronal, astrocitosis, placas (≤15%)
Placas PrP floridas†	100%	0
Patrón de glucosilación PrP^{EET}	Similar a la EEB‡	No similar a la EEB

*Media de edad y duración de ECJv; medias para ECJ esporádica típica.
†Placas densas con periferia pálida formada por células vacuoladas.
‡Caracterizada por un exceso de banda de masa molecular alta (diglucosilada) y banda no glucosilada de 19 kD glucoforme de PrP-res (Collinge J, Sidle KC, Meads J y cols.: Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of «new variant» CJD, *Nature* 383:685–690, 1996).
EEB, encefalopatía espongiforme bovina; EEG, electroencefalograma; Met, codón 129 de un gen *PRNP* codificador de la metionina; *PRNP*, gen codificador de la proteína priónica.
Modificada de Will RG, Ironside JW, Zeidler M y cols.: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK, Lancet *347:921 – 925, 1996.*

enfermedad psiquiátrica. El deterioro mental grave aparece más tarde en la ECJv. Estos pacientes han sobrevivido bastante más que los afectados por ECJe. (Se han hecho intentos por subclasificar los casos de ECJ en base a las diferencias electroforéticas en la PrP^{TSE} y la variación en su sensibilidad a la digestión con enzima proteolítica proteinasa (PK); se dice que las diferentes variantes tienen rasgos clínicos en cierto modo diferentes, como la duración de la enfermedad, aunque a la larga todas son mortales).

El GSS es una enfermedad familiar similar a la ECJ, pero con ataxia cerebelosa y placas amiloides más destacadas. La demencia puede surgir sólo en fases avanzadas de la evolución, y la duración media de la afección es más larga que en la ECJe típica. El IFF y el insomnio fatal esporádico se caracterizan por insomnio de gravedad progresiva y disautonomía, así como ataxia, mioclonía y otros signos semejantes a los de la ECJ y el GSS. Se ha descrito un caso de insomnio mortal esporádico en un adolescente joven. Ni este último síndrome ni los de insomnio se han diagnosticado en niños ni en adolescentes.

Se ha publicado una «enfermedad por priones» novedosa que se expresa en varias generaciones con un patrón autosómico dominante asociado a una mutación singular en el gen *PRNP*. Las personas afectadas son de mediana edad y tienen antecedentes de diarrea crónica durante años más neuropatía autónoma y un deterioro mental modesto, pero sin demencia florida; aparecían depósitos de PrP resistente a PK con propiedades amiloides en el cerebro, los tejidos linfoides, el riñón, el bazo y el sistema digestivo. La enfermedad no se transmitía con éxito a 3 líneas de ratones susceptibles a varias EET. No está claro que dicho síndrome, que no es una encefalopatía espongiforme y que aparentemente no se asocia a un patógeno infeccioso, se agrupe con las EET. Podría ser resultado del producto génico *PRNP* anormal propiamente dicho; en caso afirmativo, supondría la misma amenaza potencial para la salud pública que las EET.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las encefalopatías espongiformes se determina la mayoría de las veces por los datos clínicos, después de excluir otras enfermedades. La presencia de proteína 14-3-3 (v. más adelante en Pruebas de laboratorio) en el LCR puede contribuir a distinguir entre la ECJ y la enfermedad de Alzheimer, aunque esta posibilidad no se considera en los niños. Las elevaciones de la concentración de proteína 14-3-3 en el LCR no son específicas de las EET y son habituales en la encefalitis vírica y otras enfermedades que causan una necrosis rápida del tejido cerebral. La biopsia cerebral puede ser diagnóstica para la ECJ, pero sólo se puede recomendar si todavía no se ha excluido una enfermedad que pueda ser tratable, o si existe alguna otra razón de peso para establecer un diagnóstico pre mortem. El diagnóstico definitivo requiere el estudio microscópico del tejido encefálico obtenido en la autopsia. La demostración de proteínas PrP resistentes a la proteasa en extractos cerebrales puede ser útil para confirmar el diagnóstico histopatológico. La acumulación de la PrP anómala en los tejidos linfoides, incluso antes del comienzo de los signos neurológicos, es típica de la ECJv. La biopsia de amígdala palatina puede evitar la necesidad de una biopsia cerebral cuando el diagnóstico pre mortem de ECJv está indicado. La transmisión de la enfermedad a animales susceptibles mediante inoculación de suspensión de cerebro se debe reservar para casos de especial interés para la investigación.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Casi todos los pacientes con formas esporádicas típicas, iatrogénicas y familiares de ECJ tienen electroencefalogramas (EEG) anómalos conforme progresa la enfermedad; la actividad de fondo se vuelve lenta e irregular, con amplitud disminuida. También puede aparecer una serie de descargas paroxísticas (ondas lentas, ondas agudas, complejos de puntas y ondas) que pueden ser unilaterales o focales, así como bilateralmente sincrónicas. Un ruido fuerte puede precipitar descargas paroxísticas. En el EEG, muchos pacientes presentan complejos periódicos típicos de supresión-salva o de actividad lenta con alto voltaje en algún momento de la enfermedad. Los pacientes con ECJv sólo presentaban un enlentecimiento generalizado, sin episodios periódicos de salvas de alto voltaje en el EEG. La TC o la RM pueden mostrar atrofia cortical y ventriculomegalia en fases avanzadas de la ECJ; muchos pacientes con ECJv tienen un aumento de la densidad del pulvinar en la RM. La fiabilidad de la interpretación de las imágenes debería dejarse en manos de radiólogos experimentados.

Puede existir una hiperproteinorraquia modesta en el LCR de los pacientes con EET. Se observaron manchas proteínicas inusuales en las muestras de LCR después de la separación bidimensional en geles y tinción con plata. Las manchas se identificaron como proteínas 14-3-3, que son proteínas normales (sin relación con la PrP) abundantes en las neuronas, pero que no suelen detectarse en el LCR. Sin embargo, el hallazgo de esta proteína en el LCR no es específico de la ECJ, pues

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

también se ha detectado en las muestras de LCR de algunos pacientes con encefalitis víricas agudas e infartos cerebrales recientes. La presencia de proteína 14-3-3 en el LCR no es sensible ni específica, pero es de cierta ayuda para confirmar el diagnóstico de ECJv, sobre todo cuando se acompaña de incrementos de otras proteínas celulares. El diagnóstico suele basarse en reconocer la serie típica de hallazgos clínicos, el curso de la enfermedad y los hallazgos en las pruebas complementarias (examen del LCR, TC o RM, EEG); siempre será confirmado por la histopatología y la detección de PrP^{EET} en la autopsia (o, con menos frecuencia, en la biopsia de amígdala palatina o cerebral).

TRATAMIENTO

Ningún tratamiento se ha mostrado eficaz. Los estudios realizados con cultivos celulares y roedores infectados experimentalmente con agentes de EET sugirieron que el tratamiento con clorpromazina, quinacrina y tetraciclinas puede ser beneficioso, sobre todo durante el período de incubación de las EET. Los primeros informes de ensayos clínicos basados en esos estudios no han sido esperanzadores, y no parece probable que tal tratamiento pueda revertir el daño encefálico grave que se observa en las fases avanzadas de la enfermedad. Las infusiones de pentosano polisulfato directamente en los ventrículos cerebrales parecen haber retrasado la progresión de la ECJv al menos en un paciente, pero no revirtieron la lesión cerebral más precoz. Se deben proporcionar cuidados de soporte apropiados a todos los pacientes con ECJ, al igual que para otras enfermedades neurológicas progresivas mortales. Basándose en estudios experimentales en animales, se han sugerido varios regímenes terapéuticos de profilaxis postexposición, pero ninguno ha sido ampliamente aceptado.

CONSEJO GENÉTICO

La EET a veces aparece en familias con un patrón compatible con una herencia autosómica dominante. En pacientes con antecedentes familiares de ECJ, los hallazgos clínicos e histopatológicos son similares a los observados en los casos esporádicos. En EE.UU. sólo cerca del 10% de los casos de ECJ son familiares. El GSS y el IFF son siempre familiares. En algunas familias afectadas, alrededor del 50% de los hermanos y los hijos de un paciente con EET familiar acaban desarrollando la enfermedad; en otras familias la «penetrancia» de la enfermedad puede ser menor.

El gen que codifica la PrP está íntimamente relacionado con el que controla los períodos de incubación de la EEO en las ovejas y de la EEO y la ECJ en los ratones, o es idéntico a él. El gen que codifica la PrP en el ser humano se denomina *PRNP* y se localiza en el brazo corto del cromosoma 20. Tiene un marco de lectura abierto de unos 759 nucleótidos (253 codones), en los que más de 20 mutaciones puntuales diferentes, así como una variedad de secuencias insertadas que codifican octapéptidos repetidos en tándem adicionales, se han relacionado con la aparición de encefalopatía espongiforme en las familias, con un patrón concordante con una dominancia autosómica de penetrancia variable.

La misma sustitución de nucleótidos en el codón 178 del gen *PRNP* asociada con la ECJ en algunas familias se ha encontrado en todos los pacientes con IFF. La homocigosidad para la valina, y sobre todo para la metionina en el codón 129, parece aumentar la susceptibilidad a la ECJi y la ECJe. Casi todos los pacientes con ECJv en los que se estudió el genotipo han sido homocigotos para la metionina en el codón 129 del gen *PRNP*. Se han descrito unas formas poco probables de infección preclínica por ECJv y un solo caso de enfermedad típica en personas con genotipo distinto. Es interesante señalar que cuando se secuenciaron los genes *PRNP* de apéndices que contienen acumulaciones de lo que parece ser PrP^{TSE} en Reino Unido, un número sorprendente eran homocigotos para valina, el genotipo de sólo el 10% de los individuos británicos, y nunca se detectó en un caso de ECKv. No está clara la relevancia de este hallazgo. Las autoridades británicas han adoptado la suposición precavida de que algunas personas con PrP^{TSE} en los tejidos linfoides pueden tener infecciones latentes. Se desconoce si la sangre y los tejidos de dichas personas son contagiosos.

Aunque se discute la interpretación de esos datos en lo que respecta a la hipótesis priónica, en las familias afectadas por ECJ o GSS, las personas heterocigotas para mutaciones relacionadas en el gen *PRNP* tienen claramente una probabilidad elevada de desarrollar la encefalopatía espongiforme. No se conoce el significado de las mutaciones de los genes *PRNP* de las personas pertenecientes a familias sin antecedentes de encefalopatía espongiforme. Parece sensato no alarmar a quienes tengan diversas mutaciones en el gen *PRNP*, puesto que las implicaciones todavía no están claras; en Estados Unidos, dichas personas no pueden donar sangre si un pariente sanguíneo ha sido diagnosticado de ETT.

PRONÓSTICO

El pronóstico de todas las encefalopatías espongiformes es siempre negativo. Alrededor del 10% de los pacientes puede sobrevivir más de 1 año, pero con una mala calidad de vida.

APOYO FAMILIAR

La CJD Foundation (http://www.cjdfoundation.org), organizada y mantenida por familiares y amigos de pacientes con ECJ o trastornos relacionados, trabaja estrechamente con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (http://www.cdc.gov/prions/index.html) y con el National Prion Disease Pathology Surveillance Center, Case Western Reserve University (Cleveland, Ohio) (http://www.cjdsurveillance.com). Supone una fuente útil de información sobre los recursos disponibles para estas enfermedades.

PREVENCIÓN

La exposición al agente de la EEB en productos cárnicos plantea claramente un peligro especial. Las autoridades de Canadá, EE.UU. y otros países han respondido aplicando progresivamente medidas agrícolas y de salud pública más estrictas durante los últimos 20 años, siendo la medida más eficaz la eliminación de la mayoría de los piensos animales de la mayoría de los materiales procedentes del ganado bovino. Desde 2004 se han declarado tres casos de EEB en ganado vacuno, el último de ellos en 2012; en Canadá se detectó un caso en una vaca importada de Estados Unidos en 2003. Entre 2003 y 2010 se diagnosticaron 19 casos de EEB en ganado vacuno (un caso importado de Reino Unido en 1993). A pesar de que los estudios epidemiológicos realizados no implican la exposición a agentes de EEO o EAC en las EET humanas, parece prudente evitar la exposición infantil a carne y otros productos que puedan estar contaminados por cualquiera de estos agentes.

La seguridad de la sangre humana, los hemoderivados y componentes plasmáticos en EE.UU. y Canadá se logra evitando la donación de personas con antecedentes sugestivos de un mayor riesgo de EET: pacientes tratados con hormonas hipofisarias de cadáver (ya no utilizadas) o aloinjertos de duramadre, pacientes con antecedentes familiares de ECJ (a menos que se demuestre que la sangre del paciente o del donante afectado por ETT no existe mutación en ningún gen *PRNP*) y personas que pasaron mucho tiempo en países concretos durante los años de prevalencia de EEB. Las personas transfundidas con sangre en Reino Unido y Francia después de 1980 deberían descartarse como candidatos para donar sangre (se aplican políticas similares para los donantes de tejidos y células humanas). Las autoridades de Reino Unido advirtieron recientemente de que las personas tratadas con concentrados de factores de coagulación o antitrombina entre 1989 y 2001 pueden «suponer un riesgo de salud pública por ECJv» y requieren «precauciones de control de infecciones especiales».

En principio, sería mejor identificar a los pocos donantes de sangre y tejidos realmente infectados por una EET en lugar de evitar la donación de todos aquéllos con riesgo de exposición, dado que es improbable que la mayoría se haya infectado. En consecuencia, las pruebas de cribado de donantes pre mortem para identificar a personas con infecciones preclínicas por EET se encuentran actualmente en desarrollo, aunque no se han validado. Otra estrategia atractiva sería eliminar los agentes de EET de la sangre. En relación con esto, un comité de asesores y expertos recomendó al gobierno de Reino Unido el uso de un dispositivo en fase de estudio para filtrar los eritrocitos destinados a transfusión en niños, porque un número desconocido, pero posiblemente elevado de donantes de sangre británicos, podrían estar incubando una ECJv; las autoridades de Reino Unido (e Irlanda) valoraron este consejo, pero aún no lo han adoptado.

Se deben tomar precauciones estándar para la manipulación de todos los tejidos, la sangre y los líquidos corporales humanos. Los materiales y las superficies con contaminación por tejidos o líquidos de pacientes con posible ECJ se deben tratar con gran cuidado. Siempre que sea posible,

booksmedicos.org

los instrumentos contaminados deben desecharse mediante su envasado cuidadoso e incineración. Los tejidos y los productos biológicos contaminados probablemente no puedan ser liberados completamente de la infectividad sin destruir su integridad estructural y su actividad biológica. Por tanto, los antecedentes médicos y familiares de los donantes de tejidos deben revisarse con cuidado para excluir el diagnóstico de EET. Siempre que sea posible, se debe proceder a un examen histopatológico de los tejidos cerebrales de los donantes fallecidos y a pruebas para detectar PrP anómalas, con el fin de aumentar la seguridad. Aunque no se puede confiar en ningún método de esterilización para eliminar toda la infectividad de las superficies contaminadas, la exposición al calor húmedo, el hidróxido sódico, la lejía, el ácido fórmico concentrado, el detergente acidificado y las sales de guanidina la reducen de forma notable en estudios experimentales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 14

Terapia antiparasitaria

Capítulo 279

Fundamentos de tratamiento antiparasitario

Mark R. Schleiss

Los parásitos se dividen en dos grandes grupos taxonómicos: **protozoos,** unicelulares, y **helmintos,** multicelulares. Los agentes quimioterápicos apropiados para un grupo pueden no ser apropiados para el otro, y no todos los fármacos se encuentran fácilmente disponibles (tabla 279-1). Algunos fármacos están disponibles sólo por solicitud al propio fabricante, algunos no están disponibles en EE.UU. y otros están disponibles a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Es posible informarse sobre la disponibilidad de los fármacos llamando al centro de información sobre enfermedades públicas parasitarias (1-404-718-4745; correo electrónico INTER REF chagas@cdc.gov). En caso de emergencia fuera de hora, los médicos pueden contactar con el centro de operaciones urgentes de los CDC. Si se necesita ayuda sobre el tratamiento del paludismo, el profesional sanitario debería llamar a la línea caliente para paludismo de los CDC: 770-488-7788 o 855-856-7413 sin coste alguno (L-V de 9 de la mañana a 5 de la tarde, horario occidental). Si es preciso realizar una consulta urgente fuera de hora, los clínicos podrán telefonear al 770-488-7100.

FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS PARA PROTOZOOS SELECCIONADOS

Nitazoxanida

La nitazoxanida es una nitrotiazol benzamida, desarrollada inicialmente como vermífugo en veterinaria. Inhibe la piruvato-ferrodoxina oxidorreductasa, la cual es una enzima necesaria para el metabolismo energético anaerobio. En humanos, la nitazoxanida es eficaz contra muchos protozoos y helmintos. Se ha aprobado el uso de nitazoxanida para el tratamiento de la diarrea producida por especies de *Cryptosporidium* en niños de 1 a 11 años de edad y por *Giardia intestinalis* en niños ≥1 año.

La nitazoxanida está disponible en forma de suspensión oral de color rosado y sabor a fresa. La biodisponibilidad se duplica si se ingiere con alimentos. El fármaco se absorbe bien por el tracto gastrointestinal. Un tercio se excreta por la orina y dos tercios se excretan por las heces en forma del metabolito activo, tizoxanida. Aunque estudios metabólicos in vitro no han demostrado efectos de la enzima citocromo P450, no se ha realizado todavía ningún estudio farmacocinético en pacientes con alteración de la función renal o hepática. Además, tampoco se han llevado a cabo todavía estudios en embarazadas ni en mujeres lactantes. Los efectos adversos más comunes son dolor abdominal, diarrea y náuseas. Otros efectos secundarios raros incluyen anorexia, flatulencia, aumento del apetito, fiebre, prurito y vértigo. Curiosamente, la nitazoxanida ha demostrado tener actividad frente a hepatitis C y rotavirus, aunque esta indicación está en investigación.

Tinidazol

El tinidazol es un nitroimidazol sintético con una estructura química parecida al metronidazol. Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la trichomoniasis, y para la giardiasis y amebiasis en niños ≥3 años de edad. Como tratamiento de la giardiasis aporta la ventaja de tener muy pocos efectos secundarios y necesitar una dosis pequeña. Su mecanismo de acción contra *Trichomonas* puede ser secundario a la generación de radicales libres nitro por el protozoo. Se desconoce el mecanismo de acción contra *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica.* Tras su administración oral, tinidazol se absorbe de forma rápida y completa y se distribuye por casi todos los tejidos y fluidos corporales, y cruza incluso la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria. Se excreta a través de la orina y las heces. La hemodiálisis aumenta el aclaramiento del fármaco. No se ha realizado ningún estudio con enfermos sometidos a diálisis peritoneal ni en pacientes con función hepática alterada. El tinidazol tiene asignada una categoría C en la clasificación del embarazo y puede detectarse en la leche materna. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento y hasta 3 días después de su finalización.

Atovacuona/Proguanil

La atovacuona es una hidroxilnaftoquinona, que ha sido utilizada en el pasado, fundamentalmente para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en enfermos de SIDA. Su mecanismo de acción es el colapso del potencial de membrana de la mitocondria por interacción con el citocromo B. Atovacuona puede inhibir de forma efectiva la fase hepática de todas las especies de *Plasmodium.*

El uso de proguanil está aprobado en EE.UU. Su mecanismo de acción es la inhibición de la enzima dihidrofolatorreductasa del parásito por el cicloguanil, la forma activa del fármaco. Como medicamento único, sólo tiene una escasa eficacia en la profilaxis.

El proguanil actúa de forma sinérgica con atovacuona sobre la enzima citocromo B mitocondrial de los plasmodios. El mecanismo exacto de sinergia es desconocido. En 2000, la FDA aprobó la combinación atovacuona/proguanil para la prevención y el tratamiento del paludismo agudo no complicado por *Plasmodium falciparum.* La atovacuona sola y en combinación con proguanil es el único fármaco que inhibe por completo la fase hepática del parásito, lo que tiene la ventaja de ser necesario el uso del fármaco sólo durante 7 días después de abandonar un área endémica de paludismo (comparado con las varias semanas necesarias de otros fármacos).

Dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, para evaluar la profilaxis del paludismo demostraron que atovacuona/proguanil era al menos similar (y quizá mejor) a cloroquina más proguanil y que atovacuona/proguanil era también similar a la mefloquina. La combinación atovacuona/proguanil fue mejor tolerada que la de cloroquina más proguanil y la mefloquina. El tratamiento con atovacuona/proguanil de la infección aguda no complicada por *P. falciparum* ha demostrado tasas de curación similares o mayores cuando se comparó con otros fármacos utilizados para el tratamiento de *P. falciparum.* En comparación con otros tratamientos antimaláricos, el tratamiento con atovacuona/proguanil es el de mayor coste.

Derivados de la artemisinina y artemeter/lumefantrina (coartem, artemeter, artesunate)

La artemisinina es una sesquiterpenlactona aislada de la planta herbácea *Artemisia annua.* Se desarrolló en China, donde se conoce como

El texto continúa en la página 1770

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Asher DM: Kuru: memories of the NIH years, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:3618-3625, 2008.

Asher DM, with AAMI TSE Elimination Working Group (AAMI Tissue Product Safety Committee) 1; Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 4 Principles for elimination and/or inactivation of transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents and validation assays for those processes (ISO Technical Information Report/American National Standards Institute Technical Report). In ANSI/AAMI ISOI, 2011, Arlington, VA, 2011, AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation), pp 1-10, and i–xi introductory.

Asher DM: Blood safety: reducing the risk of transfusion-transmitted infections. In In Pickering L, Baker C, Kimberlin D, et al, editors: *Red book 2012 report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 29, Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, pp 114-126.

Belay ED, Schonberger LB: The public health impact of prion diseases, *Annu Rev Public Health* 26:191-212, 2005.

Belay ED, Schonberger LB, Brown P, et al: Disinfection and sterilization of prion-contaminated medical instruments, *Infect Control Hosp Epidemiol* 31: 1304-1306, 2010, and author reply 1306–1308.

Blase J, Cracco L, Schonberger L, et al: Sporadic fatal insomnia in an adolescent, *Pediatrics* 133(3):e766-e770, 2014.

Blossom DB, Maddox RA, Beavers SF, et al: A case of Creutzfeldt-Jakob disease associated with a dura mater graft in the United States, *Infect Control Hosp Epidemiol* 28:1396-1397, 2007.

Brandel JP, Heath CA, Head MW, et al: Variant Creutzfeldt-Jakob disease in France and the United Kingdom: Evidence for the same agent strain, *Ann Neurol* 65: 249-256, 2009.

Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P, et al: Human spongiform encephalopathy: the NIH series of 300 cases of experimentally transmitted disease, *Ann Neurol* 35:513-529, 1994.

Bruce ME, Will RG, Ironside JW, et al: Transmissions to mice indicate that "new variant" CJD is caused by the BSE agent, *Nature* 389:498-501, 1997.

Büeler H, Aguzzi A, Sailer A, et al: Mice devoid of PrP are resistant to scrapie, *Cell* 73:1339-1347, 1993.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): 2000 BSE (bovine spongiform encephalopathy, or mad cow disease), Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/bse.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Update: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts—Japan, 1978-2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:1152-1154, 2008.

Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, et al: Kuru in the 21st century—an acquired human prion disease with very long incubation periods, *Lancet* 367:2068-2074, 2006.

Croes EA, Roks G, Jansen GH, et al: Creutzfeldt-Jakob disease 38 years after diagnostic use of human growth hormone, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 792-793, 2002.

Donet JY, Zafar S, Perret-Liaudet A, et al: Detection of infectivity in blood of persons with variant and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, *Emerg Infect Dis* 20:114-117, 2014.

Dorsey K, Zou S, Schonberger LB, et al: Lack of evidence of transfusion transmission of Creutzfeldt-Jakob disease in a US surveillance study, *Transfusion* 49:977-984, 2009.

Edgeworth JA, Farmer M, Sicilia A, et al: Detection of prion infection in variant Creutzfeldt-Jakob disease: a blood-based assay, *Lancet* 377:487-493, 2011.

Gill ON, Spencer Y, Richard-Loendt A, et al: Prevalent abnormal prion protein in human appendixes after bovine spongiform encephalopathy epizootic: large scale survey, *BMJ* 347(f5675), 2013.

Gillies M, Chohan G, Llewelyn CA, et al: A retrospective case note review of deceased recipients of vCJD-implicated blood transfusions, *Vox Sang* 97:211-218, 2009.

Gregori L, Gurgel PV, Lathrop JT, et al: Reduction in infectivity of endogenous transmissible spongiform encephalopathies present in blood by adsorption to selective affinity resins, *Lancet* 368:2226-2230, 2006.

Gregori L, Lambert BC, Gurgel PV, et al: Reduction of transmissible spongiform encephalopathy infectivity from human red blood cells with prion protein affinity ligands, *Transfusion* 46:1152-1161, 2006.

Gregori L, Maring JA, MacAuley C, et al: Partitioning of TSE infectivity during ethanol fractionation of human plasma, *Biologicals* 32:1-10, 2004.

Gregori L, McCombie N, Palmer D, et al: Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood, *Lancet* 364:529-531, 2004.

Gregori L, Rohwer RG: Characterization of scrapie-infected and normal hamster blood as an experimental model for TSE-infected human blood, *Dev Biol (Basel)* 127:123-133, 2007.

Jackson GS, McKintosh E, Flechsig E, et al: An enzyme-detergent method for effective prion decontamination of surgical steel, *J Gen Virol* 86:869-878, 2005.

Manuelidis L, Yu ZX, Barquero N, et al: Cells infected with scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease agents produce intracellular 25-nm virus-like particles, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:1965-1970, 2007.

Manuelidis L: Infectious particles, stress, and induced prion amyloids: a unifying perspective, *Virulence* 4:373-383, 2013.

Mead S, Gandhi S, Beck J, et al: A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy, *N Engl J Med* 369:1904-1914, 2013.

Merz PA, Somerville RA, Wisniewski HM, et al: Abnormal fibrils from scrapie-infected brain, *Acta Neuropathol* 54:63-74, 1981.

Mills JL, Schonberger LB, Wysowski DK, et al: Long-term mortality in the United States cohort of pituitary-derived growth hormone recipients, *J Pediatr* 144: 430-436, 2004.

Occupational Safety and Health Administration, US Department of Labor: Occupational exposure to bloodborne pathogens; final rule: Bloodborne pathogens (29 CFR Part 1910.1030), Fed Reg U S A 56:64175-64182, 1991. Available at: https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=10051.

Otto M, Wiltfang J, Cepek L, et al: Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease, *Neurology* 58:192-197, 2002.

Peretz D, Supattapone S, Giles K, et al: Inactivation of prions by acidic sodium dodecyl sulfate, *J Virol* 80:322-331, 2006.

Prusiner SB: Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie, *Science* 216: 136-144, 1982.

Salmon R: How widespread is variant Creutzfeldt-Jakob disease? *BMJ* 347:f5994, 2013.

Sehulster LM: Prion inactivation and medical instrument reprocessing: challenges facing healthcare facilities, *Infect Control Hosp Epidemiol* 25:276-279, 2004.

Spencer MD, Knight RS, Will RG: First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features, *BMJ* 324:1479-1482, 2002.

Stewart LA, Rydzewska LH, Keogh GF, et al: Systematic review of therapeutic interventions in human prion disease, *Neurology* 70:1272-1281, 2008.

Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, et al: Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety, *Transfusion* 49(Suppl 2):1S-29S, 2009.

Taylor D: Transmissible degenerative encephalopathies: inactivation of the unconventional causal agents. In Fraise A, Lambert P, Maillard J-Y, editors: *Russell, Hugo and Ayliffe's principles and practice of disinfection, preservation and sterilization*, ed 4, Malden, MA, 2004, Blackwell Publishing, pp 324-341.

U.K. Health Protection Agency Press Release: vCJD-related abnormal prion protein in a person with hemophilia—an update, U.K. Health Protection Agency News Archives 3(23):2009. Available at: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714084352/ http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2009/news2309.htm. 12 June 2009.

U.K. Health Protection Agency Press Release: vCJD abnormal prion protein found in a patient with haemophilia at post mortem. Evidence of infection with the agent (abnormal prion protein) that causes variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) has been found at post mortem in the spleen of a person with haemophilia, 2009. Available at: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714084352/ http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1234859690542?p=1231252394302. 17 February 2009.

U.K. National CJD Research and Surveillance Unit, University of Edinburgh: CJD (Creutzfeldt-Jakob Disease), Available at: http://www.cjd.ed.ac.uk.

U.K. National CJD Research and Surveillance Unit and Blood Services: Transfusion Medicine Epidemiology Review (TMER), Available at: http://www.cjd.ed.ac.uk/TMER/TMER.htm.

Wilesmith JW, Wells GA, Cranwell MP, et al: Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies, *Vet Rec* 123:638-644, 1988.

Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK, *Lancet* 347:921-925, 1996.

Will RG, Zeidler M, Brown P, et al: Cerebrospinal-fluid test for new-variant Creutzfeldt-Jakob disease, *Lancet* 348:955, 1996.

World Health Organization: WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO Consultation, Geneva, Switzerland, 1999, World Health Organization, Communicable Disease Surveillance and Control. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_CDS_CSR_APH_2000.3.pdf?ua=1. 23-26 March 1999.

World Health Organization: WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation, Geneva, Switzerland, 1999, World Health Organization, Communicable Disease Surveillance and Control. Available at: http://www.who.int/csr/resources/publications/bse/whocdscsraph2003.pdf. 23-26 March 1999.

World Health Organization: WHO Tables on tissue infectivity distribution in transmissible spongiform encephalopathies. Updated 2010, Available at: http://www.who.int/bloodproducts/tablestissueinfectivity.pdf.

Zou S, Fang CT, Schonberger LB: Transfusion transmission of human prion diseases, *Transfus Med Rev* 22:58-69, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 279-1 Medicamentos para las infecciones parasitarias

Las infecciones parasitarias se encuentran en todo el mundo. Con el aumento de los viajes, la inmigración, el uso de fármacos inmunosupresores y la propagación del SIDA, los médicos pueden ver en cualquier lugar las infecciones causadas por parásitos desconocidos antes. La siguiente tabla muestra los fármacos de primera elección y alternativas para la mayoría de las infecciones parasitarias.

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Queratitis por *Acanthomoeba*			
Fármaco de elección:	Véase la nota 1		
Amebiasis *(Entamoeba histolytica)*			
Asintomática			
Fármaco de elección:	Yodoquinol	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día v.o. (máx. 2 g) en 3 dosis × 20 días
o	Paramomicina	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
Alternativa:	Furoato de diloxanida[2]	500 mg v.o. cada 8 horas × 10 días	20 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 10 días
Enfermedad intestinal leve a moderada[3]			
Fármaco de elección[4]:	Metronidazol	500-750 mg cada 8 horas v.o. × 7-10 días	35-50 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7-10 días
o	Tinidazol[5]	2 g en dosis única al día v.o. × 3 días	50 mg/kg al día v.o. (máx. 2 g) en una dosis × 3 días
Seguido de:	Yodoquinol	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día v.o. en tres dosis × 20 días (máx. 2 g)
o	Paromomicina	25-35 mg/kg al día v.o. cada 8 horas × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en tres dosis × 7 días
Enfermedad intestinal grave y extraintestinal[3]			
Fármaco de elección:	Metronidazol	750 mg v.o. cada 8 horas × 7-10 días	35-50 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7-10 días
o	Tinidazol[5]	2 g v.o. en dosis única al día × 5 días	50 mg/kg al día v.o. (máx. 2 g) en una dosis × 5 días
Seguida de:	Yodoquinol	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 20 días (máx. 2 g)
o	Paramomicina	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
Meningoencefalitis amebiana, primaria y granulomatosa			
Naegleria			
Fármaco de elección:	Anfotericina B[6,7]	1,5 mg/kg al día i.v. en 2 dosis × 3 días, luego 1,5 mg/kg al día i.v. × 6 días	1,5 mg/kg al día i.v. en 2 dosis × 3 días, luego 1 mg/kg al día i.v. × 6 días
o		1 mg/kg i.v. una vez al día más 0,5 mg/día intraventriculares (máx. 1,5 mg/kg por ambas vías)	1 mg/kg i.v. una vez al día más 0,5 mg/día intraventriculares (máx. 1,5 mg/kg por ambas vías)
o	Rifampicina Fluconazol Azitromicina	10 mg/kg i.v. una vez al día (máx. 600 mg/día) 12 mg/kg i.v. una vez al día 500 mg i.v. una vez al día	10 mg/kg i.v. una vez al día (máx. 600 mg/día) 12 mg/kg i.v. una vez al día 20 mg/kg i.v. una vez al día (máx. 500 mg/día)
Acanthamoeba			
Fármaco de elección:	Véase la nota 8		

[1]Para el tratamiento de la queratitis producida por *Acanthamoeba*, ha tenido éxito el uso tópico simultáneo de propamidina isetionato 0,1% (Brolene) más solución oftálmica de neomicina-polimixina B-gramicidina (Hargrave SL y cols.: *Ophthalmology* 106:952, 1999). En algunos países de Europa, no está disponible la propamidina y se ha utilizado hexamidina (Desmodine) (Seal DV: *Eye* 17:893, 2003). Además, se han utilizado con éxito polihexametilen biguanida 0,02% tópica (PHMB) y/o clorhexidina en un gran número de enfermos (Tabin G y cols.: *Cornea* 20:757, 2001; Wysenbeek YS y cols.: *Cornea* 19:464, 2000). PHMB está disponible en Leiter's Park Avenue Pharmacy, San José, CA (800-292-6773; www.leiterrx.com). También ha tenido éxito la combinación de clorhexadina, natamicina (pimaricina) y desbridamiento quirúrgico (Kitagawa K y cols.: *Jpn J Ophthalmol* 47:616, 2003).

[2]El fármaco no está disponible comercialmente, pero puede ser preparado por cortesía de Panorama Compounding Pharmacy, 6744 Balboa Blvd, Van Nuys, CA 91406 (800-247-9767) o de Medical Center Pharmacy, New Haven, CT (203-688-6816).

[3]El tratamiento debe ir seguido por un curso de yodoquinol o paromomicina a las dosis utilizadas para tratar la amebiasis asintomática.

[4]Nitazoxanida ha sido aprobada por la FDA como suspensión oral pediátrica para el tratamiento de *Cryptosporidium* en niños inmunocompetentes <12 años de edad y para el tratamiento de Giardia (*Med Lett* 2003; 45:29). También puede ser eficaz para la amebiasis leve a moderada (Diaz E y cols.: *Am J Trop Med Hyg* 68:384, 2003). La nitazoxanida está disponible en tabletas de 500 mg y en suspensión oral; se debe tomar con alimentos.

[5]Un nitroimidazol similar al metronidazol, el tinidazol ha sido aprobado recientemente por la FDA y parece ser tan eficaz como el metronidazol y mejor tolerado que éste. Se debe tomar con alimentos para reducir al mínimo los efectos adversos GI. Para niños y otros enfermos incapaces de tomar tabletas, el farmacéutico puede triturar las tabletas y mezclarlas con jarabe de cerezas (Humco, y otros). El jarabe en suspensión mantiene su actividad durante 7 días a temperatura ambiente y debe ser agitado antes de usarse. Ornidazol, un fármaco similar, se utiliza también fuera de EE.UU.

[6]La infestación por *Naegleria* se ha tratado con éxito por vía intravenosa e intratecal tanto con anfotericina B o miconazol, más rifampicina, como con anfotericina B, rifampicina y ornidazol (Seidel J y cols.: *N Engl J Med* 306:346, 1982; Jain R y cols.: *Neurol India* 50:470, 2002). Se han publicado otros informes que indican beneficios del tratamiento, pero están peor documentados.

[7]Un fármaco aprobado, pero considerado en investigación para esta patología por la FDA.

[8]Las cepas de *Acanthamoeba* aisladas en casos de encefalitis amebiana granulomatosa mortal son habitualmente susceptibles in vitro a pentamidina, ketoconazol, flucitosina y (algo menos) a anfotericina B. En dos niños, se trató con éxito una meningitis crónica por *Acanthamoeba* con una combinación oral de trimetoprima-sulfametoxazol, rifampicina y ketoconazol (Singhal T y cols.: *Pediatr Infect Dis J* 20:623, 2001) y en un enfermo de SIDA con fluconazol, sulfadiazina y pirimetamina combinados con resección quirúrgica la lesión del SNC (Seijo Martinez M y cols.: *J Clin Microbiol* 38:3892, 2000). Se ha tratado con éxito una infección cutánea diseminada en un enfermo inmunodeficiente con pentamidina isetionato i.v., clorhexidina tópica y ketoconazol 2% en crema, seguidos por itraconazol oral (Slater CA y cols.: *N Engl J Med* 331:85, 1994).

booksmedicos.org

Tabla 279-1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Balamuthia mandrillaris			
Fármaco de elección:	Véase la nota 9		
Sappinia diploidea			
Fármaco de elección:	Véase la nota 10		
Ancylostoma caninum *(Enterocolitis eosinofílica)*			
Fármaco de elección:	Albendazol[7]	400 mg v.o. en dosis única	400 mg v.o. en dosis única
o	Mebendazol	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días
o	Pamoato de pirantel[7]	11 mg/kg v.o. (máx. 1 g) × 3 días	11 mg/kg v.o. (máx. 1 g) × 3 días
o	Extracción endoscópica		
Ancylostoma duodenale, véase Anquilostoma			
Angiostrongiliasis *(Angiostrongylus cantonensis, Angiostrongylus costaricensis)*			
Fármaco de elección:	Véase la nota 11		
Anisakiasis (*Anisakis* spp.)			
Fármaco de elección[12]:	Cirugía o extracción endoscópica		
Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*, lombriz)			
Fármaco de elección:	Albendazol[7]	400 mg v.o. una vez al día	400 mg v.o. una vez al día
o	Mebendazol	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días o 500 mg v.o. en dosis única	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días o 500 mg v.o. en dosis única
o	Ivermectina[7]	150-200 μg/kg v.o. en dosis única	150-200 μg/kg v.o. en dosis única
Babesiosis *(Babesia microti)*			
Fármaco de elección[13]:	Atovacuona[7]	750 mg v.o. cada 12 horas v.o. × 7-10 días	20 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 7-10 días
	más azitromicina[7]	600 mg v.o. diarios × 7-10 días	10 mg/kg v.o. el día 1 (máx. 500 mg/dosis), luego 5 mg/kg al día (máx. 250 mg/dosis) v.o. días 2-10
o	Clindamicina[7]	300-600 mg i.v. cada 6 horas o 600 mg cada 8 horas v.o. × 7-10 días	20-40 mg/kg i.v. o v.o. en 3-4 dosis × 7-10 días (máx. 600 mg/dosis)
	más quinina[7]	650 mg v.o. cada 8 horas × 7-10 días	24 mg/kg v.o. en 3 dosis × 7-10 días
Balamuthia mandrillaris, véase Meningoencefalitis amebiana primaria			
Balantidiasis *(Balantidium coli)*			
Fármaco de elección:	Tetraciclina[7,14]	500 mg v.o. cada 8 horas × 5 días	40 mg/kg al día v.o. (máx. 2 g) en 4 dosis × 5 días
Alternativas:	Metronidazol[7]	750 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	35-50 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 5 días
	Yodoquinol[7]	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	40 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 20 días

[9]Una ameba leptomyxida de vida libre que produce enfermedad subaguda granulomatosa mortal del SNC. Varios casos de encefalitis por *Balamuthia* han sido tratados con éxito con flucitosina, pentamidina, fluconazol y sulfadiazina más azitromicina o claritromicina (también se han utilizado fenotiazinas) combinadas con resección quirúrgica de las lesiones del SNC (Deetz TR y cols.: *Clin Infect Dis* 37:1304, 2003; Jung S y cols., *Arch Pathol Lab Med* 128:466, 2004). La miltefosina es otra opción que se está evaluando en este momento, pero todavía no está aprobado en EE.UU. para ninguna indicación. Los casos publicados y los datos in vitro sugieren que puede tener algo de actividad antiamebiana (AC Aichelburg et al., *Emerg Infect Dis* 2008; 14:1743; DY Martinez et al., *Clin Infect Dis* 2010; 51:e7; FL Schuster et al., *J Eukaryot Microbiol* 2006; 53:121). La miltefosina se fabrica en cápsulas de 10 o 50 mg por Paladin (Canadá) y está disponible en EE.UU. a través de los CDC para tratar las infecciones por amebas de vida libre.

[10]Una ameba de vida libre no conocida anteriormente como patógena en humanos. Se ha tratado satisfactoriamente con azitromicina, pentamidina i.v., itraconazol y flucitosina, junto con resección quirúrgica de la lesión del SNC (Gelman BB y cols.: *J Neuropathol Exp Neurol* 62:990, 2003).

[11]La mayoría de los enfermos tiene un curso autolimitado y se recupera por completo. Los analgésicos, corticoides y la extracción cuidadosa de LCR a intervalos frecuentes pueden aliviar los síntomas de aumento de la presión intracraneal (Lo Re V III, Gluckman, SJ: *Am J Med* 114:217, 2003). Ningún fármaco vermífugo ha resultado eficaz, y algunos enfermos han empeorado con el tratamiento (Slom TJ y cols.: *N Engl J Med* 346:668, 2002). El mebendazol o el albendazol más un corticoide pareció acortar el curso de la infección (K Sawanyawisuth and K Sawanyawisuth, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008; 102:990; V Chotmongkol et al. *Am J Trop Med Hyg* 2009;81:443).

[12]Repiso Ortega A y cols.: *Gastroenterol Hepatol* 26:341, 2003. Se ha informado del tratamiento satisfactorio con albendazol de un enfermo con anisakiasis (Moore DA y cols.: *Lancet* 360:54, 2002).

[13]Se ha utilizado la exanguinotransfusión en pacientes muy graves y en aquellos con elevada (>10%) parasitemia (Hatcher JC y cols.: *Clin Infect Dis* 32:1117, 2001). En pacientes no demasiado graves, el tratamiento combinado con atovacuona y azitromicina fue tan eficaz como aquél con clindamicina y quinina, y podría ser mejor tolerado (Krause PJ y cols.: *N Engl J Med* 343:1454, 2000). Los pacientes muy inmunodeprimidos deberían recibir tratamiento durante 6 semanas como mínimo y al menos 2 semanas después del último frotis positivo (PJ Krause et al., *Clin Infect Dis* 2008; 46:370). Se han empleado dosis de azitromicina (600-1000 mg) combinados con atovacuona para tratar a los pacientes inmunodeprimidos (LM Weiss et al., *N Engl J Med* 2001; 344:773). Se ha descrito resistencia a la atovacuona más azitromicina en pacientes inmunodeprimidos tratados con un solo ciclo subcurativo de este régimen (GP Wormser et al., *Clin Infect Dis* 2010; 50:381).

[14]El uso de tetraciclinas está contraindicado o en el embarazo y en niños <8 años de edad.

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 279-1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Bailisascariasis *(Baylisascaris procyonis)*			
Fármaco de elección:	Véase la nota 15		
Infección por ***Blatocystis hominis***			
Fármaco de elección:	Véase la nota 16		
Capilariasis *(Capillaria philippinensis)*			
Fármaco de elección:	Mebendazol[7]	200 mg v.o. cada 12 horas × 20 días	200 mg v.o. cada 12 horas × 20 días
Alternativa:	Albendazol[7]	400 mg v.o. al día × 10 días	400 mg v.o. al día × 10 días
Enfermedad de Chagas, véase Tripanosomiasis			
Clonorchis sinensis, véase Infestación por Duelas			
Criptosporidiosis *(Cryptosporidium)*			
Inmunocompetentes			
Fármaco de elección:	Nitazoxanida[4]	500 mg v.o. cada 12 horas × 3 días[7]	1-3 años: 100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días 4-11 años: 200 mg v.o. cada 12 horas × 3 días
Infectados por VIH			
Fármaco de elección:	Véase la nota 17		
Larva cutánea migratoria (erupción progresiva, anquilostoma en perro y gato)			
Fármaco de elección[18]:	Albendazol[7]	400 mg v.o. al día × 3 días	400 mg v.o. al día × 3 días
o	Ivermectina[7]	200 μg/kg v.o. al día × 1-2 días	200 μg/kg v.o. al día × 1-2 días
Alternativa:	Tiabendazol	Tópico	Tópico
Ciclosporiasis *(Cyclospora cayetanensis)*			
Fármaco de elección[19]:	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)7	160 mg de TMP/800 mg de SMX (un comprimido de LM) v.o. cada 12 horas × 7-10 días	5 mg/kg TMP/25 mg/kg de SMX v.o. cada 12 horas × 7-10 días
Alternativa:	Ciprofloxacino	500 mg v.o. cada 12 horas × 7 días	
Cisticercosis, véase Infección por cestodos			
Cistoisoporiasis (*Cystoisospora belli, denominada antes Isospora*)			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ)[7]	160 mg de TMP/800 mg de SMX (un comprimido de LM) v.o. cada 12 horas × 10 días	5 mg/kg TMP/25 mg/kg de SMX v.o. cada 12 horas × 10 días
Infección por ***Dientamoeba fragilis***[20]			
	Paromomicina[7]	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
o	Yodoquinol	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día v.o. (máx. 2 g) en 3 dosis × 20 días
o	Metronidazol	500-750 mg cada 8 horas × 10 días	20-40 mg/kg al día en 3 dosis × 10 días
Diphyllobothrium latum, véase Infección por Tenia			
Infección por ***Dracunculus medinensis*** (gusano de Guinea)			
Fármaco de elección:	Véase la nota 21		
Equinococcus, véase infección por Tenia			
Entamoeba histolytica, véase Amebiasis			

[15]No se ha demostrado la eficacia de ningún fármaco de forma constante. La combinación de albendazol a 37 mg/kg v.o. y dosis altas de esteroides se ha empleado con buenos resultados (JM Peters et al., *Pediatrics* 2012; 129:e806; S Haider, *Emerg Infect Dis* 2012; 18:347). El tratamiento con albendazol 25 mg/kg al día v.o. × 20 días iniciado lo antes posible (hasta 3 días tras la potencial infección) podría evitar la aparición de enfermedad clínica y se recomienda en niños con exposición conocida, como la ingestión de heces de mapache o de tierra contaminada (WJ Murray and KR Kazacos, *Clin Infect Dis* 2004; 39:1484). Si no estuviera disponible el albendazol, podría tratarse con mebendazol, levamisol o ivermectina. La baylisascaridiasis ocular se ha tratado satisfactoriamente por terapia de fotocoagulación con láser para destruir las larvas intrarretinianas.

[16]La importancia clínica de estos organismos es discutible; se ha observado eficacia con metronidazol 750 mg cada 8 horas × 10 días; yodoquinol 650 mg cada 8 horas × 20 días o trimetoprima-sulfametoxazol un comprimido de LM cada 12 horas × 7 días (Stenzel DJ, Borenam, PFL: *Clin Microbiol Rev* 9:563, 1996; Ok UZ y cols.: *Am J Gastroenterol* 94:3245, 1999). Puede ser habitual la resistencia a metronidazol (Haresh K y cols.: *Trop Med Int Health* 4:274,1999). La nitazoxanida ha sido eficaz en niños (Diaz E y cols.: *Am J Trop Med Hyg* 68:384, 2003).

[17]No se ha mostrado de forma consistente que la nitazoxanida sea superior a placebo en pacientes infectados por VIH (Amadi B y cols.: *Lancet* 360:1375, 2002). En los enfermos infectados por VIH, la base del tratamiento es el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Se puede probar la nitazoxanida (duración del tratamiento 5-21 días), la paramomicina o una combinación de paromomicina y azitromicina para reducir la diarrea y la malabsorción recalcitrante de los fármacos antimicrobianos, que puede encontrarse en la criptosporidiosis crónica (B Pantenburg et al., *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7:385).

[18]Albanese G y cols.: *Int J Dermatol* 40:67, 2001.

[19]Pacientes infectados con VIH pueden necesitar dosis más altas y mantenimiento a largo plazo (Kansouzidou A y cols.: *J Trav Med* 11:61, 2004).

[20]Norberg A y cols.: *Clin Microbiol Infect* 9:65, 2003.

booksmedicos.org

Tabla 279-1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Infección por ***Enterobius vermicularis*** (lombriz intestinal)			
Fármaco de elección[22]:	Albendazol[7]	400 mg v.o. en dosis única; repetir en 2 semanas	400 mg v.o. en dosis única; repetir en 2 semanas
o	Mebendazol	100 mg v.o. en dosis única; repetir en 2 semanas	100 mg v.o. en dosis única; repetir en 2 semanas
o	Pamoato de pirantel	11 mg/kg base v.o. en dosis única; repetir en 2 semanas	11 mg/kg base v.o. en dosis única (máx. 1 g); repetir en 2 semanas
Fasciola hepatica, véase Infestación por Duelas			
Filariasis[23]			
Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori			
Fármaco de elección[24]:	Dietilcarbamazina	6 mg/kg v.o. en 3 dosis × 14 días[25]	6 mg/kg v.o. en 3 dosis × 14 días[25]
Loa loa			
Fármaco de elección[26]:	Dietilcarbamazina	9mg/kg v.o. en 3 dosis × 14 días[25]	9 mg/kg v.o. en 3 dosis × 14 días[25]
Mansonella ozzardi			
Fármaco de elección:	Véase la nota 27		
Mansonella perstans			
Fármaco de elección:	Doxiciclina[7,14]	100 mg v.o. cada 12 horas × 7 días	4 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 7 días
Mansonella streptocerca[28]			
Fármaco de elección:	Dietilcarbamazina Ivermectina[7]	6 mg/kg al día v.o. × 14 días 150 µg/kg v.o. en dosis única	6 mg/kg al día v.o. × 14 días 150 µg/kg v.o. en dosis única
Eosinofilia pulmonar tropical (EPT)[29]			
Fármaco de elección:	Dietilcarbamazina	6 mg/kg al día en 3 dosis × 12-21 días	6 mg/kg al día en 3 dosis × 12-21 días
Onchocerca volvulus (ceguera de los ríos)			
Fármaco de elección:	Ivermectina[30]	150 µg/kg v.o. una dosis, repetir cada 6-12 meses hasta que esté asintomático	150 µg/kg v.o. una dosis, repetir cada 6-12 meses hasta que esté asintomático
Duelas, hermafroditas, infestación			

[21]El tratamiento de elección consiste en la lenta extracción del gusano junto con el cuidado de la herida (*MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2011; 60:1450). Un tratamiento de 10 días con metronidazol 250 mg cada 8 horas en adultos, y 25 mg/kg al día en 3 dosis en niños, no es curativo, pero disminuye la inflamación y facilita la extracción del gusano. Se ha descrito que el mebendazol 400-800 mg/día × 6 días mata al gusano directamente.

[22]Como habitualmente se infectan todos los miembros de la familia, se recomienda el tratamiento de todos los familiares.

[23]Para disminuir las reacciones alérgicas secundarias a la muerte de las microfilarias durante el tratamiento de las infestaciones por filarias, puede ser necesario administrar antihistamínicos o corticoides, especialmente las producidas por *Loa loa*. Las bacterias endosimbióticas *Wolbachia* pueden representar un importante papel en el desarrollo de las filarias y en la respuesta del huésped, y constituir una nueva diana terapéutica. El tratamiento con doxiciclina 100 o 200 mg/día × 4-6 semanas en las filariasis linfáticas y en la oncocercosis tiene como consecuencia una considerable disminución de *Wolbachia* con el subsiguiente bloqueo de la producción de microfilarias y la ausencia de éstas cuando se realizó un seguimiento del enfermo durante 24 meses después del tratamiento (Hoerauf A y cols.: *Med Microbiol Immunol* 192:211, 2003; Hoerauf A y cols.: *BMJ* 326:207, 2003).

[24]La mayoría de los síntomas están producidos por el gusano adulto. Una combinación en dosis única de albendazol (400 mg) con ivermectina (200 µg/kg) o dietilcarbamazina 6 mg/kg es eficaz para la reducción o la supresión de microfilarias de *Wuchereria bancrofti*, pero no elimina las formas adultas (Addiss D y cols.: *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003753).

[25]Para enfermos con microfilarias en sangre, consultores del *Medical Letter* recomiendan comenzar con dosis más bajas que seguirán subiendo progresivamente: el día 1, 50 mg; el día 2, 50 mg cada 8 horas; el día 3, 100 mg cada 8 horas; del día 4 al 14, 6 mg/kg en 3 dosis (para *Loa loa* del día 4 al 14, 9 mg/kg en 3 dosis). Los regímenes multidosis han mostrado que proporcionan una reducción más rápida de las microfilarias que la dietilcarbamazina en dosis únicas, pero los niveles de microfilarias son similares 6-12 meses después del tratamiento (Andrade LD y cols.: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89:319, 1995; Simonsen PE y cols.: *Am J Trop Med Hyg* 53:267, 1995). En áreas endémicas se utiliza una dosis única de 6 mg/kg para el tratamiento masivo de la población (Figueredo-Silva J y cols.: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 90:192, 1996; Noroes J y cols.: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91:78, 1997).

[26]En infecciones intensas con *Loa loa*, la rápida destrucción de las microfilarias puede provocar encefalopatía. Se ha descrito que la aféresis es eficaz para disminuir el número de microfilarias en enfermos muy infectados con *Loa loa* (Ottesen EA: *Infect Dis Clin North Am* 7:619, 1993). Para reducir la microfilaremia también se han utilizado albendazol o ivermectina; se suele preferir el albendazol por su inicio más lento de acción y menor riesgo de encefalopatía (Klion AD y cols.: *J Infect Dis* 1993; 168:202; Kombila M y cols.: *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58:458). El albendazol puede ser útil para el tratamiento de la loasis cuando la dietilcarbamazina es ineficaz o no puede ser utilizada, pero pueden ser necesarios cursos repetidos (Klion AD y cols., *Clin Infect Dis* 1999; 29:680). Para la prevención de loasis se ha recomendado dietilcarbamazina, 300 mg a la semana (Nutman TB y cols.: *N Engl J Med* 319:752, 1988).

[27]La dietilcarbamazina no tiene efecto. La ivermectina 200 µg/kg en dosis única ha sido eficaz.

[28]La dietilcarbamazina es potencialmente curativa por su actividad tanto contra los gusanos adultos como las microfilarias. La ivermectina es sólo activa contra las microfilarias (The Medical Letter: *Drugs for parasitic infections*, ed 2, 2010).

[29]Se produce recidiva que puede tratarse con dietilcarbamazina.

[30]El tratamiento anual con ivermectina, 150 µg/kg puede evitar la aparición de ceguera secundaria a oncocercosis ocular (Mabey D y cols.: *Ophthalmology* 103:1001, 1996). La dietilcarbamazina no debería ser utilizada para el tratamiento de esta enfermedad.

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 279-1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Clonorchis sinensis (duela hepática china)			
Fármaco de elección:	Praziquantel	75 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 1 día	75 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 1 día
o	Albendazol[7]	10 mg/kg v.o. × 7 días	10 mg/kg v.o. × 7 días
Fasciola hepática (duela hepática de ovejas)			
Fármaco de elección[31]:	Triclabendazol	10 mg/kg v.o. una o dos veces al día[32]	10 mg/kg v.o. una o dos veces al día[32]
Alternativa:	Bitionol	30-50 mg/kg v.o. en días alternos × 10-15 días	30-50 mg/kg v.o. en días alternos × 10-15 días
o	Nitazoxanida	500 mg v.o. cada 12 horas × 7 días	1-3 años: 100 mg v.o. cada 12 horas 4-11 años: 200 mg v.o. cada 12 horas
Fasciolopsis buski, Heterophyes heterophyes, Metagonimus yokogowai (trematodos intestinales)			
Fármaco de elección:	Praziquantel[7]	75 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 1 día	75 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 1 día
Metorchis cojunctus (duela hepática de Norteamérica)[33]			
Fármaco de elección:	Praziquantel[7]	75 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 1 día	75 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 1 día
Nanophyetus salmincola			
Fármaco de elección:	Praziquantel[7]	60 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 1 día	60 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 1 día
Opisthorchis viverrini (duela hepática del sudeste de Asia)			
Fármaco de elección:	Praziquantel	75 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 2 días	75 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 2 días
o	Albendazol	10 mg/kg al día v.o. × 7 días	10 mg/kg al día v.o. × 7 días
Paragonimus westermani (duela pulmonar)			
Fármaco de elección:	Praziquantel[7]	75 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 2 días	75 mg/kg al día v.o. en tres dosis × 2 días
o[34]:	Bitionol	30-50 mg/kg v.o. en días alternos × 10-15 dosis	30-50 mg/kg v.o. en días alternos × 10-15 dosis
o	Triclabendazol	10 mg/kg v.o. una o dos veces al día	10 mg/kg v.o. una o dos veces al día
Giardiasis *(Giardia duodenalis)*			
Fármaco de elección:	Metronidazol[7] Nitazoxanida[4] Tinidazol[5]	250 mg v.o. cada 8 horas × 5 días 500 mg v.o. cada 12 horas × 3 días 2 g v.o. en dosis única	15 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 5 días 1-3 años: 100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días 4-11 años: 200 mg v.o. cada 12 horas × 3 días 50 mg/kg v.o. en dosis única (máx. 2 g)
Alternativas[35]:	Paramomicina[7,36] Furazolidona Quinacrina[2]	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días 100 mg v.o. cada 6 horas × 7-10 días 100 mg v.o. cada 8 horas × 5 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días 6 mg/kg v.o. en 4 dosis × 7-10 días 2 mg/kg v.o. cada 8 horas × 5 días (máx. 300 mg/día)
Gnatostomiasis *(Gnathostoma spinigerum)*			
Tratamiento de elección[37]:	Albendazol[7]	400 mg v.o. cada 12 horas × 21 días	400 mg v.o. cada 12 horas × 21 días
o	Ivermectina[7]	200 μg/kg al día v.o. × 2 días	200 μg/kg al día v.o. × 2 días
±	Extirpación quirúrgica		
Gongilonemiasis (*Gongylonema* sp.)[38]			
Tratamiento de elección:	Extirpación quirúrgica		
o	Albendazol[7]	10 mg/kg al día v.o. × 3 días	10 mg/kg al día v.o. × 3 días

[31]Al contrario que en las infestaciones por otras duelas, la infección por *Fasciola hepatica* puede no responder al prazicuantel. El triclabendazol (Egaten, Novartis) puede ser seguro y eficaz, pero sólo se dispone de datos muy limitados (Graham CS y cols.: *Clin Infect Dis* 33:1, 2001). Está disponible en Victoria Pharmacy, Zúrich, Suiza (www.pharmaworld.com; 41-1-211-24-32) y debe administrarse con alimentos para una mejor absorción. Un único estudio ha encontrado que la nitazoxanida presenta una limitada eficacia para el tratamiento de la fascioliasis en adultos y niños (Favennec L y cols.: *Aliment Pharmacol Ther* 17:265, 2003).

[32]Richter J y cols.: *Curr Treat Option Infect Dis* 4:313, 2002.

[33]MacLean JD y cols.: *Lancet* 347:154, 1996.

[34]El triclabendazol podría ser eficaz a dosis de 5 mg/kg una vez al día × 3 días o de 10 mg/kg dos veces al día + 1 día (Calvopiña M y cols.: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 92:566, 1998). Ver la nota 31 sobre disponibilidad.

[35]El albendazol 400 mg diarios × 5 días, solo o en combinación con metronidazol, también puede ser eficaz (Hall A, Nahar Q: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87:84, 1993; Dutta AK y cols.: *Indian J Pediatr* 61:689, 1994; Cacopardo B y cols.: *Clin Ter* 146:761,1995). El tratamiento combinado con dosis estándar de metronidazol y quinacrina durante 3 semanas ha sido eficaz en un pequeño número de infecciones refractarias (Nash TE y cols.: *Clin Infect Dis* 33:22, 2001). En un estudio, la nitazoxanida fue utilizada satisfactoriamente en dosis elevadas para tratar un caso de Giardia resistente a metronidazol y albendazol (Abboud P y cols.: *Clin Infect Dis* 32:1792, 2001).

[36]No se absorbe; puede ser útil para el tratamiento de la giardiasis durante el embarazo.

[37]De Gorgolas M y cols.: *J Travel Med* 10:358, 2003. Todos los enfermos deberían tratarse con alguna medicación, independientemente de si se va a realizar o no cirugía.

[38]Eberhard ML, Busillo C: *Am J Trop Med Hyg* 61:51, 1999; Wilson ME y cols.: *Clin Infect Dis* 32:1378, 2001.

booksmedicos.org

Tabla 279-1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Anquilostomiasis *(Ancylostoma duodenale, Necator americanus)*			
Fármaco de elección:	Albendazol[7]	400 mg v.o. en una dosis	400 mg v.o. en una dosis
o	Mebendazol	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días o 500 mg en dosis única	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días o 500 mg en dosis única
o	Pamoato de pirantel[7]	11 mg/kg (máx. 1 g) v.o. × 3 días	11 mg/kg (máx. 1 g) v.o. × 3 días
Quiste hidatídico, véase Infección por Tenia			
***Hymenolepsis nana*,** véase Infección por Tenia			
Infección por ***Leishmania***			
Visceral[39,40]			
Fármaco de elección:	Estibogluconato sódico	20 mg Sb/kg al día i.v. o i.m. × 28 días[41]	20 mg Sb/kg al día i.v. o i.m. × 28 días[41]
o	Antimoniato de meglumina	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 28 dias[41]	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 28 dias[41]
o	Anfotericina B[7]	0,5-1 mg/kg al día i.v. o cada 2 días durante hasta 8 semanas	0,5-1 mg/kg al día i.v. o cada 2 días durante hasta 8 semanas
o	Anfotericina B liposomal[42]	3 mg/kg al día i.v. (días 1-5 seguidos por 3 mg/kg al día los días 14 y 21[43]	3 mg/kg al día i.v. (días 1-5 seguidos por 3 mg/kg al día los días 14 y 21[43]
o	Miltefosina	2,5 mg/kg al día v.o. (máx. 150 mg al día) × 28 días	2,5 mg/kg al día v.o. (máx. 150 mg al día) × 28 días
Alternativa[44]:	Pentamidina[7]	4 mg/kg i.v. o i.m. diarios o cada 2 días durante 15-30 dosis	4 mg/kg i.v. o i.m. diarios o cada 2 días durante 15-30 dosis
Cutánea[45]			
Fármaco de elección:	Estibogluconato sódico	20 mg Sb/kg al día i.v. o i.m. × 20 días[41]	20 mg Sb/kg al día i.v. o i.m. × 20 días[41]
o	Antimoniato de meglumina	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 20 días[41]	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 20 días[41]
o	Miltefosina	2,5 mg/kg al día v.o. (máx. 150 mg al día) × 28 días	2,5 mg/kg al día v.o. (máx. 150 mg al día) × 28 días
Alternativas[46]:	Pentamidina[7]	2-3 mg/kg i.v. o i.m. diarios o días alternos × 4-7 dosis[47]	2-3 mg/kg i.v. o i.m. diarios o días alternos × 4-7 dosis[47]
o	Paramomicina[7,48]	Tópico 2 veces por día × 10-20 días	Tópico 2 veces por día × 10-20 días

[39]Se recomienda consultar con médicos expertos en el tratamiento de esta enfermedad. Para aumentar al máximo la eficacia y reducir la toxicidad, se debería individualizar la elección del fármaco, la dosis y la duración del tratamiento en función de la región en que se contrajo la enfermedad, la especie que probablemente produjo la infección, el número, la importancia y la localización de las lesiones y los factores del huésped, como la situación inmunitaria (HW Murray, Lancet 2005; 366: 1561). Algunos de los fármacos y regímenes enumerados solo son eficaces frente a determinadas cepas/especies de *Leishmania* y en determinadas regiones del mundo (S Sundar and J Chakravarty, Expert Opin Pharmacother 2013; 14:53).

[40]La infección visceral se debe, la mayoría de las veces, a las especies del Viejo Mundo *Leishmania donovani* (kala-azar) y *Leishmania infantum*, y a la especie *Leishmania chagasi* del Nuevo Mundo. La duración del tratamiento puede variar dependiendo de los síntomas, de la situación inmunitaria del huésped, de las especies y del área geográfica donde se adquirió la infección.

[41]Puede ser repetido o continuado; algunos enfermos pueden necesitar una duración más prolongada (Herwaldt BL: *Lancet* 354:1191, 1999).

[42]Para el tratamiento de la leishmaniasis visceral han sido utilizadas 3 formulaciones lipídicas de anfotericina B. Basándose principalmente en diversos ensayos clínicos con enfermos infectados por *Leishmania infantum*, la FDA aprobó el uso de anfotericina B liposomal (AmBisome) para el tratamiento de la leishmaniasis visceral (Meyerhoff A: *Clin Infect Dis* 28:42, 1999). El complejo lipídico de anfotericina B (Abelcet) y la anfotericina B colesteril sulfato (Amfotec) se han utilizado también con buenos resultados, pero la FDA los considera todavía en fase de investigación para esta patología.

[43]El régimen de dosificación aprobado por la FDA para enfermos inmunodeprimidos (p. ej., infectados por VIH) es de 4 mg/kg al día (días 1-5) y 4 mg/kg al día en los días 10, 17, 24, 31 y 38. La tasa de recaídas es elevada; puede estar indicado un tratamiento de mantenimiento, pero no hay consenso en cuanto a la dosificación o la duración (Russo R, Nigro LC, Minniti S y cols.: Visceral Leishmaniasis in HIV infected patients: treatment with high dose liposomal amphotericin B [AmBisome], *J Infect* 32:133-137, 1996).

[44]Para el tratamiento del kala-azar en adultos en India, la miltefosina 100 mg/día (~205 mg/kg/día) por vía oral durante 3-4 semanas tuvo una eficacia del 97% al cabo de 6 meses (Jha TK y cols.: *N Engl J Med* 341:1795, 1999; Sangraula H y cols.: *J Assoc Physicians India* 51:686, 2003). Son frecuentes los efectos adversos gastrointestinales, y el fármaco está contraindicado en el embarazo. En un ensayo abierto con niños en India, la dosis de miltefosina fue de 2,5 mg/kg al día × 28 días (Bhattacharya SK y cols.: *Clin Infect Dis* 38:217, 2004). La miltefosina (Impavido) está disponible a partir del propio fabricante (Zentaris, Frankfurt, Alemania, en Impavido@zentaris.de).

[45]La infección cutánea está producida, la mayoría de las veces, por las especies del Viejo Mundo *Leishmania mayor* y *Leishmania tropica* y por las especies del Nuevo Mundo *Leishmania mexicana, Leishmania (Viannia) braziliensis* y otras. La duración del tratamiento puede variar dependiendo de los síntomas, la situación inmunitaria del huésped, las distintas especies y el área geográfica donde se adquirió la infección.

[46]En un ensayo controlado con placebo en enfermos ≥12 años de edad, la miltefosina oral fue eficaz para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea por *Leishmania (Viannia) panamensis* en Colombia, pero no por *L. (V.) braziliensis* en Guatemala, a dosis de unos 2,5 mg/kg al día durante 28 días. Los mareos por cinetosis, las náuseas, el dolor de cabeza y la elevación de la creatinina fueron los acontecimientos adversos más frecuentes (Soto J y cols.: *Clin Infect Dis* 38:1266, 2004). Véase la nota 44 respecto a la disponibilidad de miltefosina. Para el tratamiento de lesiones cutáneas por *L. major,* un estudio en Arabia Saudí encontró que el fluconazol oral, 200 mg una vez/día × 6 semanas, parecía acelerar la curación (Alrajhi AA y cols.: *N Engl J Med* 346:891, 2002).

[47]A esta dosis, pentamidina ha sido eficaz para la leishmaniasis en Colombia, donde el organismo era probablemente *L. (V.) panamensis* (Soto-Mancipe J y cols.: *Clin Infect Dis* 16:417, 1993; Soto J y cols.: *Am J Trop Med Hyg* 50:107, 1994); no se ha establecido adecuadamente su efecto frente a otras especies.

[48]La paromomicina tópica debe ser utilizada sólo en regiones geográficas donde las especies productoras de leishmaniasis cutáneas tengan un potencial escaso de diseminación a las mucosas. Se ha descrito que una formulación de 15% paromomicina/12% cloruro de metilbencetonio (Leshcutan) en parafina líquida blanca para uso tópico sería parcialmente eficaz en algunos enfermos con leishmaniasis cutánea debida a *L. major* en Israel y con *L. mexicana* y *L. (V.) braziliensis* en Guatemala, donde la diseminación a las mucosas es muy poco frecuente (Arana BA y cols.: *Am J Trop Med Hyg* 65:466, 2001). El metilbencetonio es irritante para la piel; las lesiones pueden empeorar incluso antes de que mejoren.

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 279-1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
De las mucosas[49]			
Fármaco de elección:	Estibogluconato sódico	20 mg Sb/kg al día i.v. o i.m. × 28 días[41]	20 mg Sb/kg al día i.v. o i.m. × 28 días[41]
o	Antimoniato de meglumina	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 20 días[41]	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 20 días[41]
o	Anfotericina B[7]	0,5-1 mg/kg i.v. diario o cada 2 días durante hasta 8 semanas	0,5-1 mg/kg i.v. diario o cada 2 días durante hasta 8 semanas
o	Miltefosina	2,5 mg/kg al día v.o. (máx. 150 mg al día) × 28 días	2,5 mg/kg al día v.o. (máx. 150 mg al día) × 28 días
Infestación por piojos *(Pediculus humanus, Pediculus capitis, Phthirus pubis)*[50]			
Fármaco de elección:	Malatión 0,5%[51]	Tópico	Tópico
o	Permetrina 1%[52]	Tópico	Tópico
o	Piretrinas con butóxido de piperonilo[52]	Tópico	Tópico
o	Loción de ivermectina al 0,5%[7,52]	Tópico, una vez al día	Tópico, una vez al día
o	Suspensión de Spinosad al 0,9%	Tópico × 2 con al menos 7 días de diferencia	Tópico × 2 con al menos 7 días de diferencia
o	Ivermectina[7,53]	200 μg/kg v.o. × 3 dosis los días 1, 2 y 10	200 μg/kg v.o. × 3 dosis los días 1, 2 y 10
Loa loa, véase Filariasis			
Malaria, tratamiento de (*Plasmodium falciparum, Plasmodium ovale, Plasmodium vivax* y *Plasmodium malariae*)			
P. falciparum[54] adquirido en áreas de **resistencia a la cloroquina**			
Oral[55]			
Fármaco de elección:	Atovacuona/proguanil[56]	2 comp. adulto v.o. cada 12 horas[58] o 4 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días	<5 kg: no indicado 5-8 kg: 2 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 9-10 kg: 3 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 11-20 kg: 1 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 21-30 kg: 2 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 31-40 kg: 3 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días >40 kg: 4 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días
o	Sulfato de quinina	650 mg v.o. cada 8 horas × 3-7 días[57]	30 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 3-7 días[57]
	más		
	Doxiciclina[7,14]	100 mg v.o. cada 12 horas × 7 días	4 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 7 días
	o más		
	Tetraciclina[7,14]	250 mg v.o. cada 6 horas × 7 días	6,25 mg/kg v.o. cada 6 horas × 7 días
	o más		
	Clindamicina[7,59]	20 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días[60]	20 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días

[49]La afectación de las mucosas está producida la mayoría de las veces por las especies del Nuevo Mundo *L. (V.) braziliensis, L. (V.) panamensis* o *L. (V.) guyanensis*. La duración del tratamiento puede variar dependiendo de los síntomas, la situación inmunitaria del huésped, las distintas especies y el área geográfica donde se adquirió la infección.

[50]En la infestación de las pestañas por piojos *Phthirus pubis,* se utiliza vaselina; también se ha utilizado TMP-SMX (Meinking TL: *Curr Probl Dermatol* 24:157, 1996). Para los piojos del pubis, se ha de tratar con permetrina 5% o ivermectina, del mismo modo que en la sarna. Para el piojo de la cabeza también ha sido eficaz el uso de TMP-SMX junto con permetrina (Hipolito RB y cols.: *Pediatrics* 107:E30, 2001).

[51]Yoon KS y cols.: *Arch Dermatol* 139:994, 2003.

[52]Se recomienda una segunda aplicación al cabo de 1 semana para eliminar la progenie que se encuentra en fase de incubación. Algunos piojos son resistentes a las piretrinas y a la permetrina (Meinking y cols.: *Arch Dermatol* 138:220, 2002).

[53]La ivermectina es eficaz contra los piojos adultos, pero no tiene efecto sobre las liendres (Jones KN, JC English III: *Clin Infect Dis* 36:1355, 2003).

[54]Existe *P. falciparum* resistente a cloroquina en todas las áreas con paludismo, excepto en Centroamérica al oeste de la zona del canal de Panamá, México, Haití, República Dominicana, y la mayoría de Oriente Medio (se ha informado resistencia a la cloroquina en Yemen, Omán, Arabia Saudí e Irán). Para el tratamiento de *P. falciparum* multirresistente en el sudeste de Asia, especialmente en Tailandia, donde es frecuente la resistencia a mefloquina, puede utilizarse atovacuona/proguanil, artesunato más mefloquina, o artemeter más mefloquina (Luxemburger JC y cols.: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88:213, 1994; Karbwang J y cols.: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89:296, 1995).

[55]El paludismo leve o no complicado puede tratarse con fármacos orales.

[56]La combinación de atovacuona y proguanil está disponible en forma de comprimidos con dosis fijas de la combinación: comprimidos para adultos (atovacuona 250 mg/proguanil 100 mg) y comprimidos pediátricos (atovacuona 62,5 mg/proguanil 25 mg). Con el fin de mejorar la absorción y reducir las náuseas y los vómitos, se debe tomar con alimentos o con alguna bebida láctea. Se ignora la seguridad durante el embarazo y en general no se recomienda usarlos. Unos pocos estudios de pequeño tamaño demostraron una evolución normal de las mujeres tratadas con esta combinación normal en el segundo y tercer trimestre (B Paternak et al., *Arch Intern Med* 2011; 171:259; AK Boggild et al., *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76:208). Este fármaco no debe administrarse a enfermos con insuficiencia renal intensa (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). Se tiene conocimiento de varios informes aislados de resistencia de *P. falciparum* en África, pero los consultores de *Medical Letter* no creen que exista un riesgo alto de adquirir una enfermedad resistente a este fármaco (E Schwartz et al., *Clin Infect Dis* 2003; 37:450; A Farnert et al., *BMJ* 2003; 326:628; S Kuhn et al., *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72:407; CT Happi et al., *Malar J* 2006; 5:82).

[57]En el sudeste de Asia, ha aumentado la resistencia relativa a la quinina y por ello el tratamiento debe continuarse hasta 7 días.

[58]Aunque aprobado para una sola dosis diaria, consultores de *Medical Letter* dividen habitualmente la dosis en 2 para disminuir la aparición de náuseas y vómitos.

[59]Para uso en el embarazo.

[60]Lell B, Kremsner PG: *Antimicrob Agents Chemother* 46:2315, 2002.

booksmedicos.org

Tabla 279-1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
o	Coartem (Artemeter-lumefantrina)	1 comp. = 20 mg de artemeter y 120 mg de lumefantrina. Se recomienda un protocolo terapéutico de 3 días con seis dosis orales en total para los pacientes adultos y pediátricos en función del peso. Estas seis dosis se deberían administrar en 3 días (4 comp./dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 h)	5 a <15: 1 comp. v.o. por dosis 15 a <25: 2 comp. v.o. por dosis 25 a <35: 3 comp. v.o. por dosis ≥35 kg: 4 comp. v.o. por dosis
Alternativa:	Mefloquina[61,62]	750 mg v.o. seguidos a las 12 horas de 500 mg	15 mg/kg v.o. seguidos a las 12 horas de 10 mg/kg
P. vivax[63] adquirido en áreas de **resistencia a la cloroquina**			
Oral[55]			
Fármaco de elección:	Sulfato de quinina	650 mg v.o. cada 8 horas × 3-7 días[57]	30 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 3-7 días[57]
	más		
	Doxiciclina[7,14]	100 mg v.o. cada 12 horas × 7 días	4 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 7 días
	más		
	Primaquina[64]	30 mg base diarios v.o. × 14 días	0,5 mg/kg al día v.o. × 14 días
o	Mefloquina[61]	750 mg v.o. seguidos a las 12 horas de 500 mg v.o.	15 mg/kg v.o. seguido a las 12 horas de 10 mg/kg v.o.
Alternativas:	Cloroquina	25 mg base/kg v.o. en 3 dosis a lo largo de 48 horas	25 mg base/kg v.o. en 3 dosis a lo largo de 48 horas
	más		
	Primaquina[64]	30 mg base v.o. en una dosis diaria × 14 días	0,5 mg/kg al día v.o. × 14 días
Todas las especies de *Plasmodium*, excepto *P. falciparum* resistente a la cloroquina[54] **y *P. vivax* resistente a la cloroquina**[63] **(en áreas sin resistencia a cloroquina)**			
Oral[55]			
Fármaco de elección:	Fosfato de cloroquina[65]	1 g (600 mg de base), luego 500 mg (300 mg de base) a las 6 horas v.o. y a las 24 y 48 horas 500 mg (300 mg base)	10 mg base/kg (máx. 600 mg base), luego 5 mg base/kg a las 6 horas v.o. y a las 24 y 48 horas 5 mg base/kg
Todas las especies de *Plasmodium*			
Parenteral (infecciones graves; gérmenes sensibles y resistentes a cloroquina)			
Fármaco de elección[66]:	Gluconato de quinidina[67]	Dosis de carga 10 mg/kg i.v. (máx. 600 mg) en salino normal durante 1-2 horas, seguida de infusión continua de 0,02 mg/kg/min hasta poder iniciar el tratamiento oral	Dosis de carga 10 mg/kg i.v. (máx. 600 mg) en salino normal durante 1-2 horas, seguida de infusión continua de 0,02 mg/kg/min hasta poder iniciar el tratamiento oral
o	Diclorhidrato de quinina[67]	Dosis de carga de 20 mg/kg i.v. en glucosado al 5% en 4 horas, seguido de 10 mg/kg en 2-4 horas cada 8 horas (máx. 1800 mg/día) hasta poder iniciar el tratamiento oral	Dosis de carga de 20 mg/kg i.v. en glucosado al 5% en 4 horas seguido de 10 mg/kg en 2-4 horas cada 8 horas (máx. 1800 mg/día) hasta poder iniciar el tratamiento oral

[61]A esas dosis, pueden producirse acontecimientos adversos como náuseas, vómitos, diarrea, vértigo, alteraciones del equilibrio, psicosis tóxica y convulsiones. La mefloquina no debe ser utilizada para el tratamiento del paludismo en el embarazo a menos que no haya otra opción de tratamiento, por el riesgo de muerte del feto (Nosten F y cols.: *Clin Infect Dis* 28:808, 1999). El tratamiento del paludismo se debe evitar en personas con depresión activa o con antecedentes de psicosis o convulsiones, y debe ser administrado con precaución a personas con cualquier enfermedad psiquiátrica. La mefloquina puede darse a enfermos que estén recibiendo β-bloqueantes si no presentan arritmia subyacente; no debe ser utilizada en enfermos con trastornos de la conducción cardíaca. La mefloquina no debe darse junto con quinina, quinidina o halofantrina, y se requiere precaución al utilizar quinina, quinidina o halofantrina para tratar a enfermos con paludismo que hayan estado recibiendo mefloquina como profilaxis. Se ha informado resistencia a mefloquina en algunas áreas, como las fronteras entre Tailandia-Myanmar y Tailandia-Camboya, y en la cuenca del Amazonas, donde debe utilizarse a dosis de 25 mg/kg. En EE.UU., un comprimido de mefloquina de 250 mg contiene 228 mg de mefloquina base. Fuera de EE.UU., cada comprimido de 275 mg contiene 250 mg de mefloquina base.

[62]*P. falciparum* resistente a mefloquina es un problema significativo en las regiones con malaria de Tailandia y en regiones de Myanmar y Camboya fronterizas con Tailandia. También se ha descrito en la frontera entre Myanmar y China, Laos y Myanmar, y en la región sur de Vietnam. En EE.UU. un comprimido de 250 mg de mefloquina contiene 228 mg de mefloquina base. Fuera de EE.UU., cada comprimido de 275 mg contiene 250 mg de fármaco base.

[63]*P. vivax* con baja susceptibilidad a cloroquina es un problema significativo en Papúa Nueva Guinea e Indonesia. Hay también unos pocos informes de resistencia en Myanmar, India, Islas Salomón, Vanuatu, Guyana, Brasil, Colombia y Perú.

[64]Primaquina fosfato puede producir anemia hemolítica, especialmente en enfermos con eritrocitos deficientes en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Este déficit es muy frecuente entre los habitantes de zonas mediterráneas, asiáticos y africanos. Antes de iniciar un tratamiento, debe efectuarse a los enfermos un análisis para rastreo de la posible deficiencia de G6PD. No debe utilizarse primaquina durante el embarazo.

[65]Si no se dispone de fosfato de cloroquina, el sulfato de oxicloroquina es igual de eficaz; 400 mg de sulfato de oxicloroquina equivalen a 500 mg de fosfato de cloroquina.

[66]La exanguinotransfusión ha sido de ayuda en algunos enfermos con elevada (>10%) parasitemia, alteración de consciencia, edema pulmonar o complicaciones renales (Miller KD y cols.: *N Engl J Med* 321:65, 1989).

[67]Se recomienda vigilancia continua del ECG, de la tensión arterial y de la glucosa, especialmente en mujeres embarazadas y en niños pequeños. En caso de problemas con la disponibilidad de quinidina, se ha de llamar al fabricante (Eli Lilly, 800-545-5979) o a la Malaria Hotline del CDC (770-488-7788). La quinidina puede tener mayor actividad antimalárica que la quinina. La dosis de carga debe ser menor u omitirse en los enfermos que hayan recibido quinina o mefloquina. Si fueran necesarias más de 48 h de tratamiento parenteral, la dosis de quinina o quinidina debe reducirse un 30-50%.

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 279-1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Alternativa:	Artesunato[68] **más** un segundo fármaco oral	2,4 mg/kg/dosis i.v. × 3 días a las 0, 12, 24, 48 y 72 horas	2,4 mg/kg/dosis i.v. × 3 días a las 0, 12, 24, 48 y 72 horas
Prevención de recaídas: sólo para *P. vivax* y *P. ovale*			
Fármaco de elección:	Fosfato de cloroquina[64]	30 mg base/día v.o. × 14 días	0,6 mg base/kg al día v.o. × 14 días
Malaria, prevención de[69]			
Áreas sensibles a la cloroquina[54]			
Fármaco de elección:	Fosfato de cloroquina[70,71]	500 mg (300 mg base) v.o. una vez a la semana[72]	5 mg/kg base una vez a la semana, hasta dosis adulta de 300 mg[72]
Áreas de resistencia a la cloroquina[54]			
Fármaco de elección:	Atovacuona/proguanil[56,71]	1 comp. adulto v.o. diario[73]	11-20 kg: 1 comp. pediátrico v.o. diario[56,73] 21-30 kg: 2 comp. pediátricos v.o. diarios[56,73] 31-40 kg: 3 comp. pediátricos v.o. diarios[56,73] >40 kg: 1 comp. adulto v.o. diario[56,73]
o	Mefloquina[61,71,74]	250 mg v.o. una vez a la semana[72]	< 9 kg: 5 mg/kg sal una vez a la semana[72] 9-19 kg: 1/4 de comp. una vez a la semana[72] 19-30 kg: 1/2 de comp. una vez a la semana[72] 31-45 kg: 3/4 de comp. una vez a la semana[72] >45 kg: 1 comp. una vez a la semana[72]
o	Doxiciclina[7,71]	100 mg v.o. diarios[75]	2 mg/kg al día hasta 100 mg/día[75]
Alternativa:	Primaquina[7]	30 mg base v.o. diarios[76]	0,6 mg/kg base diarios
Malaria, autotratamiento presuntivo[77]			
Fármaco de elección:	Atovacuona/proguanil[7,56 78]	4 comp. adultos v.o. diarios × 3 días	<5 kg: no indicado 5-8 kg: 2 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 9-10 kg: 3 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 11-20 kg: 1 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 21-30 kg: 2 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 31-40 kg: 3 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días >40 kg: 4 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días

[68]El artesunato oral no está disponible en EE.UU.; el compuesto i.v. está disponible a través de la rama para la malaria de los CDC como fármaco nuevo en investigación para los pacientes con una enfermedad grave que no tienen acceso a tiempo o no pueden tolerarla o no responden a la quinidina i.v. (*Med Lett Drugs Ther* 2008; 50:37). Para evitar el desarrollo de resistencias, los adultos tratados con artesunato deben recibir dosis orales adicionales de atovacuona/proguanil, doxiciclina, clindamicina o mefloquina; los niños deberían recibir atovacuona/proguanil, clindamicina o mefloquina (F Nosten et al., *Lancet* 2000; 356:297; M van Vugt, *Clin Infect Dis* 2002; 35:1498; F Smithuis et al., *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98:182). Si se administra artesunato i.v., se debería comenzar el tratamiento oral cuando el paciente pueda tolerarlo (SEAQUAMAT group, *Lancet* 2005; 366:717; PE Duffy and CH Sibley, *Lancet* 2005;366:1908). Se ha publicado una menor sensibilidad al artesunato con una eliminación del parásito más lenta en Camboya (WO Rogers et al., *Malar J* 2009; 8:10; AM Dundorp et al., *N Engl J Med* 2009; 361:455).

[69]Ningún régimen farmacológico garantiza una protección total contra el paludismo. Si se desarrolla fiebre en el transcurso de 1 año (especialmente dentro de los primeros 2 meses) después del viaje a una zona con transmisión de malaria, se debe aconsejar a los viajeros que busquen atención médica. Los repelentes para insectos, las mosquiteras de cama impregnadas con insecticida y una vestimenta apropiada son importantes medidas adicionales para la profilaxis del paludismo (*Med Lett* 45:41, 2003). El paludismo en el embarazo es particularmente grave tanto para la madre como para el feto; por lo tanto, está indicada la utilización de profilaxis si no puede evitarse la exposición.

[70]En el embarazo, se ha utilizado exhaustivamente y sin riesgo la profilaxis con cloroquina.

[71]Para la prevención de un ataque después de salir de áreas endémicas de *P. vivax* y *P. ovale,* lo que incluye casi todas las áreas donde hay paludismo (excepto Haití), algunos expertos prescriben además fosfato de primaquina 30 mg base/día o, para niños, 0,6 mg base/kg al día durante las dos últimas semanas de profilaxis. Otros prefieren evitar la toxicidad de primaquina y sólo recomiendan vigilancia para detectar los casos en el supuesto de que se produzcan, particularmente cuando la exposición ha sido limitada o dudosa. Véase también la nota 64.

[72]Comenzando 1-2 semanas antes del viaje y continuando semanalmente durante toda la estancia y hasta 4 semanas después de abandonar la zona de riesgo. La mayor parte de los efectos adversos se producen cuando se reciben 3 dosis. Algunos consultores de *Medical Letter* recomiendan comenzar la administración de mefloquina 3 semanas antes de iniciar el viaje y monitorizar la aparición de efectos adversos en el paciente, ya que de este modo se dispone de tiempo para iniciar un régimen alternativo si no se tolera la mefloquina. Ésta no debe ser tomada con el estómago vacío, sino con al menos 250 ml de agua. Cuando se emplean dosis pediátricas inferiores a ½ comprimido, se recomienda pedir al farmacéutico que triture el comprimido, calcule las dosis por el peso y los envases en cápsulas de gelatina. No se dispone de datos sobre el uso de este compuesto en niños de menos de 5 kg, pero se pueden emplear dosis de 5 mg/kg extrapolando las dosis en otros grupos de peso.

[73]Comenzando 1-2 días antes del viaje y continuando durante toda la estancia y hasta 1 semana después de abandonar la zona de riesgo. En un estudio sobre profilaxis del paludismo, la combinación atovacuona/proguanil fue mejor tolerada que la mefloquina en viajeros no inmunes (Overbosch D y cols.: *Clin Infect Dis* 33:1015, 2001).

[74]La mefloquina no ha sido aprobada para su uso durante el embarazo. Sin embargo, se ha informado de que es segura como profilaxis durante el 2.º o 3.er trimestre de embarazo y posiblemente también durante el inicio del embarazo. No se recomienda mefloquina para enfermos con trastornos de la conducción cardíaca, y se debería evitar la profilaxis con mefloquina en personas con antecedentes depresivos, convulsiones, psicosis u otros trastornos psiquiátricos. Se ha descrito resistencia a la mefloquina en algunas áreas, como las fronteras entre Tailandia-Myanmar y entre Tailandia-Camboya; en estas áreas, debe utilizarse atovacuona/proguanil o doxiciclina para la profilaxis.

[75]Comenzando 1-2 días antes del viaje y continuando durante toda la estancia y hasta 4 semanas después de abandonar la zona de riesgo. El uso de tetraciclinas está contraindicado en el embarazo y en niños <8 años de edad. La doxiciclina puede producir trastornos gastrointestinales, candidiasis vaginal y reacciones de fotosensibilidad.

[76]Algunos estudios han demostrado que la primaquina diaria, comenzando 1 día antes de la salida y continuando hasta 3-7 días después de dejar el área malárica, proporciona una profilaxis eficaz contra *P. falciparum* resistente a cloroquina (Baird JK y cols.: *Clin Infect Dis* 37:1659, 2003). Algunos estudios han mostrado menos eficacia contra *P. vivax*. Las náuseas y el dolor abdominal pueden disminuirse si se administra con comida.

[77]El propio viajero puede tomar un ciclo de atovacuona/proguanil, mefloquina, o quinina más doxiciclina como autotratamiento presuntivo en caso de enfermedad febril. El fármaco administrado como autotratamiento debe ser diferente del utilizado para la profilaxis. Esta opción debe ser utilizada sólo en circunstancias excepcionales cuando el viajero no pueda conseguir la oportuna atención médica.

[78]Comenzando 1-2 días antes del viaje y continuando durante toda la estancia y hasta 1 semana después de abandonar la zona de riesgo. En un estudio sobre la profilaxis de la malaria, la combinación atovacuona/proguanil se toleró mejor que la mefloquina en los viajeros no inmunes (D Overbosch et al., *Clin Infect Dis* 2001; 33:1015). La eficacia protectora de Malarone contra *P. vivax* es variable y oscila entre el 84% en Nueva Guinea indonesia (J Ling et al., *Clin Infect Dis* 2002; 35:825) y 100% en Colombia (J Soto et al., *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75:430). Algunos consultores de *Medical Letter* prefieren alternar los fármacos cuando se viaja a regiones en las que predomina *P. vivax*.

booksmedicos.org

Tabla 279-1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
o	Sulfato de quinina	650 mg v.o. cada 8 horas × 3-7 días[57]	30 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 3-7 días[57]
o	**más** Doxiciclina[7,14]	100 mg cada 12 horas v.o. × 7 días	4 mg/kg al día en dos dosis v.o. × 7 días
o	Mefloquina[61]	750 mg v.o. seguidos a las 12 horas de 500 mg	15 mg/kg seguidos a las 12 horas de 10 mg/kg
Microsporidiosis			
Ocular *(Encephalitozoon hellem, Encephalitozoon cuniculi, Vittaforma corneae [Nosema corneum])*			
Fármaco de elección:	Albendazol[7] **más** fumaginilina[79]	400 mg v.o. cada 12 horas	
Intestinal *(Enterocytozoon bieneusi, Encephalitozoon [Septatal] intestinalis)*			
E. bieneusi[80]			
Fármaco de elección:	Fumagilina	60 mg/día v.o. × 14 días en 3 dosis divididas	
E. intestinalis			
Fármaco de elección:	Albenzadol[7]	400 mg v.o. cada 12 horas × 21 días	
Diseminada (*E. hellem, E. cuniculi, E. intestinalis, Pleistophora* sp., *Trachipleistophora* sp. y *Brachiola vesicularum*)			
Fármaco de elección[81]:	Albendazol[7]	400 mg v.o. cada 12 horas	
Ácaros, véase Sarna			
Infección por ***Moniliformis moniliformis***			
Fármaco de elección:	Pamoato de pirantel[7]	11 mg/kg v.o. en dosis única, repetir dos veces con 2 semanas de separación	11 mg/kg v.o. en dosis única, repetir dos veces con 2 semanas de separación
***Naegleria* spp.** véase Meningoencefalitis amebiana primaria			
***Necator americanus*,** véase Infestación por Tenia			
Oesophagostomum bifurcum			
Fármaco de elección:	Véase la nota 82		
***Onchocerca volvulus*,** véase Filariasis			
***Opisthorchis viverrini*,** véase Infestación por duelas			
***Paragonimus westermani*,** véase Infestación por duelas			
***Pediculus capitis, Pediculus humanus, Phthirus pubis*,** véase Piojos			
***Lombrices intestinales*,** véase *Enterobius*			
Pneumocystis jirovecii (antiguo *Pneumocystis carinii*), neumonía por (PCP)[83]			
Enfermedad moderada a grave			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)	15-20 mg/kg al día de TMP, 75-100 mg/kg al día de SMX v.o. o i.v. (cambie a v.o. cuando mejoría clínica) en 3 o 4 dosis × 21 días	15-20 mg/kg al día de TMP, 75-100 mg/kg al día de SMX v.o. o i.v. (cambie a v.o. cuando mejoría clínica) en 3 o 4 dosis × 21 días
Alternativas:	Pentamidina *o*	3-4 mg i.v. diarios × 21 días	3-4 mg i.v. diarios × 21 días
	Primaquina	30 mg base v.o. diarios × 21 días	0,3 mg/kg base v.o. (máx. 30 mg) diarios × 21 días
	más clindamicina[7]	600-900 mg i.v. cada 6-8 horas × 21 días o 300-450 mg v.o. cada 6-8 horas × 21 días (cambiar a v.o. cuando mejoría clínica)	15-25 mg/kg i.v. cada 6-8 horas × 21 días o 10 mg/kg v.o. cada 6-8 horas (máx. 300-450 mg/dosis) × 21 días (cambiar a v.o. cuando mejoría clínica)

[79]Lesiones oculares por *E. hellem* en enfermos infectados por VIH han respondido a la fumagilina en colirio preparado a partir de Fumidil-B (biciclohexil fumagilina amónica) utilizado para controlar una enfermedad de abejas melíferas por microsporidios (Diesenhouse MC: *Am J Ophthalmol* 115:293, 1993), disponible en Leiter's Park Avenue Pharmacy (v. nota 1). Para lesiones producidas por *V. corneae*, generalmente no es eficaz el tratamiento tópico y puede ser necesaria la queratoplastia (Davis RM y cols.: *Ophthalmology* 97:953, 1990).

[80]La fumagilina oral (Sanofi Recherche, Gentilly, Francia) ha sido eficaz para el tratamiento de *E. bieneusi* (Molina J-M y cols.: *N Engl J Med* 346:1963, 2002), pero ha sido asociado con trombocitopenia. El TARGA puede conseguir respuesta clínica y microbiológica en pacientes infectados por VIH con diarrea por microsporidios (Benson CA, Kaplan JE, Masur H y cols: Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America, *MMWR Recomm Rep* 53 [RR-15]: 1-112, 2004). La octreotida (Sandostatin) ha proporcionado alivio sintomático en algunos enfermos con diarrea intensa.

[81]Molina J-M y cols.: *J Infect Dis* 171:245, 1995. No hay un tratamiento establecido para *Pleistophora*. En casos de enfermedad diseminada por *Trachipleistophora* o *Brachiola*, puede intentarse también itraconazol 400 mg oral una vez/día más albendazol (Coyle CM y cols.: *N Engl J Med* 351:42, 2004).

[82]El albendazol o el pamoato de pirantel pueden ser eficaces (Ziem JB y cols.: *Ann Trop Med Parasitol* 98:385, 2004).

[83]*Pneumocystis* ha sido reclasificado como un hongo. En la enfermedad grave con una PO_2 ≤70 mmHg o un gradiente ≥35 mmHg con oxígeno ambiental, también debe utilizarse prednisona (Gagnon S y cols.: *N Engl J Med* 323:1444, 1990; Caumes E y cols.: *Clin Infect Dis* 18:319, 1994).

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 279-1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Enfermedad leve a moderada			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)	2 comprimidos de LM (160 mg/800 mg cada uno) v.o. cada 8 horas × 21 días	TMP 15-20 mg/kg al día SMX 75-100 mg/kg al día v.o. en 3-4 dosis × 21 días
Alternativa:	Dapsona **más** Trimetoprima *o* Primaquina **más** Clindamicina *o* Atovacuona	100 mg v.o. al día × 21 días 15 mg/kg al día v.o. en 3 dosis 30 mg base v.o. diarios × 21 días 300-450 mg v.o. cada 6-8 horas × 21 días 750 mg v.o. cada 12 horas × 21 días	2 mg/kg al día (máx. 100 mg) v.o. × 21 días 15 mg/kg al día v.o. en 3 dosis 0,3 mg/kg base v.o. diarios (máx. 30 mg) × 21 días 10 mg/kg v.o. cada 6-8 horas (máx. 300-450 mg/dosis) × 21 días 1-3 meses: 30 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 21 días 4-24 meses: 45 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 21 días >24 meses: 30 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 21 días
Profilaxis primaria y secundaria[84]			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)	1 comp. (de potencia sencilla o doble) v.o. diarios o 1 comp. de liberación prolongada v.o. 3 dosis/semana	TMP 150 mg/m^2 SMX 750 mg/m^2 v.o. en 2 dosis durante 3 días consecutivos por semana
Alternativas[85]:	Dapsona[7]	50 mg v.o. cada 12 horas o 100 mg v.o. diarios	2 mg/kg al día (máx. 100 mg) v.o. o 4 mg/kg (máx. 200 mg) v.o. cada semana
o	Dapsona[7] **más** pirimetamina[86]	50 mg v.o. diarios o 200 mg v.o. semanales 50 mg v.o. diarios o 75 mg v.o. semanales	
o	Pentamidina en aerosol	300 mg mensuales inhalado a través del nebulizador *Respirgard II*	≥5 años: 300 mg mensuales inhalado a través del nebulizador *Respirgard II*
o	Atovacuona[7]	1.500 mg/día v.o. en 1-2 dosis	1-3 meses: 30 mg/kg al día v.o. 4-24 meses: 45 mg/kg al día v.o. >24 meses: 30 mg/kg al día v.o.
Parásitos intestinales, véase Ascariasis			
Sappinia diploidea, véase Meningoencefalitis amebiana primaria			
Sarna *(Sarcoptes scabiei)*			
Fármaco de elección	Permetrina al 5%	Tópico × 2 al menos con 7 días de diferencia[87]	Tópico × 2 al menos con 7 días de diferencia[87]
Alternativas[88]:	Ivermectina[7,89]	200 μg/kg v.o. × 2 al menos con 7 días de diferencia[87]	200 μg/kg v.o. × 2 al menos con 7 días de diferencia[87]
	Crotamiton al 10%	Tópico durante la noche los días 1, 2, 3 y 8	Tópico durante la noche los días 1, 2, 3 y 8
Schistosomiasis *(Bilharziasis)*			
Schistosoma haematobium			
Fármaco de elección:	Praziquantel	40 mg/kg al día v.o. en 1-2 dosis × 1 día	40 mg/kg al día v.o. en 1-2 dosis × 1 día
Schistosoma intercalatum			
Fármaco de elección:	Praziquantel	40 mg/kg al día v.o. en 1-2 dosis × 1 día	40 mg/kg al día v.o. en 1-2 dosis × 1 día
Schistosoma japonicum			
Fármaco de elección:	Praziquantel	60 mg/kg al día v.o. en 2-3 dosis × 1 día	60 mg/kg al día v.o. en 2-3 dosis × 1 día

[84]La profilaxis primaria/secundaria en enfermos con VIH puede interrumpirse una vez que el recuento de CD4 aumenta >200 × 10^6/l durante >3 meses.

[85]Un régimen alternativo de trimetoprima-sulfametoxazol es 1 comprimido de LM 3 ×/semana. El tratamiento semanal con sulfadoxina 500 mg/pirimetamina 25 mg/leucovorina 25 mg fue una profilaxis eficaz de neumonía por *Pneumocystis* (PCP) en enfermos de trasplante hepático (Torre-Cisneros J y cols.: *Clin Infect Dis* 29:771, 1999).

[86]Más leucovorina 25 mg con cada dosis de pirimetamina.

[87]En algunos casos, puede ser necesario repetir el tratamiento al cabo de 10-14 días. BJ Currie and JS McCarthy, *N Engl J Med* 2010; 362:717. Una segunda dosis de ivermectina tomada a las 2 semanas aumentó la frecuencia de curaciones al 95%, que es equivalente a la obtenida con permetrina al 5% (V Usha et al., *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:236). La ivermectina, sola o combinada con un escabicida tópico, es el fármaco de elección para la sarna costrosa en pacientes inmunodeprimidos (P del Giudice, *Curr Opin Infect Dis* 2004; 15:123).

[88]El lindano (γ-hexacloruro de benceno; Kwell) debe reservarse como agente de segunda línea. La FAD ha recomendado que no se utilice para enfermos inmunodeficientes, niños jóvenes, ancianos y enfermos <50 kg.

[89]La ivermectina, sola o en combinación con un escabicida tópico, es el fármaco de elección para la sarna costrosa (sarna noruega) en enfermos inmunodeficientes (Del Giudice P: *Curr Opin Infect Dis* 15:123, 2004). No se ha establecido la seguridad de la ivermectina oral en el embarazo y en niños pequeños.

booksmedicos.org

Tabla 279-1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Schistosoma mansoni			
Fármaco de elección:	Praziquantel	40 mg/kg al día v.o. en 1-2 dosis × 1 día	40 mg/kg al día v.o. en 1-2 dosis × 1 día
Alternativa:	Oxamniquina[90]	15 mg/kg v.o. en dosis única[91]	20 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 1 día[91]
Schistosoma mekongi			
Fármaco de elección:	Praziquantel	60 mg/kg al día v.o. en 2-3 dosis × 1 día	60 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 1 día
Enfermedad del sueño, véase Trypanosomiasis			
Estrongiloidiasis *(Strongyloides stercoralis)*			
Fármaco de elección[92]:	Ivermectina	200 μg/kg al día v.o. × 2 días	200 μg/kg al día v.o. × 2 días
Alternativa:	Albendazol[7,93]	400 mg v.o. cada 12 horas × 7 días	400 mg v.o. cada 12 horas × 7 días
Infección por **Tenias**			
Adulta (fase intestinal)			
Diphyllobothrium latum (pescado), ***Taenia saginata*** (carne de vacuno), ***Taenia solium*** (cerdo), ***Dipylidium caninum*** (perro)			
Fármaco de elección:	Praziquantel[7]	5-10 mg/kg v.o. en dosis única	5-10 mg/kg v.o. en dosis única
Alternativa:	Niclosamida	2 g v.o. en dosis única	50 mg/kg v.o. en dosis única
Hymenolepis nana (Tenia enana)			
Fármaco de elección:	Praziquantel[7]	25 mg/kg v.o. en dosis única	25 mg/kg v.o. en dosis única
Alternativa:	Niclosamida	2 g v.o. diarios × 7 días	11-34 kg: 1 g v.o. el día 1 y luego 500 mg/día v.o. × 6 días[94] >34 kg: 1,5 g v.o. el día 1 y luego 1 g/día v.o. × 6 días[94]
Larva (fase tisular)			
Echinococcus granulosus (quiste hidatídico)			
Fármaco de elección[95]:	Albendazol	400 mg v.o. cada 12 horas × 1-6 meses	15 mg/kg al día v.o. (máx. 800 mg) × 1-6 meses
Echinococcus multilocularis			
Tratamiento de elección:	Véase la nota[96]		
Taenia solium (cisticercosis)			
Tratamiento de elección:		Véase la nota[97]	
Alternativa	Albendazol	400 mg v.o. cada 12 horas × 8-30 días; se puede repetir según necesidad	15 mg/kg al día v.o. (máx. 800 mg) en 2 dosis × 8-30 días; se puede repetir según necesidad
o	Praziquantel[7]	50 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 15 días	50 mg/kg al día v.o. × 15 días
Toxocariasis, véase Larva migratoria visceral			

[90]La oxamniquina ha sido eficaz en algunas áreas en las que el prazicuantel es menos eficaz (Stelma FF y cols.: *J Infect Dis* 176:304, 1997). La oxamniquina está contraindicada en el embarazo.

[91]En el este de África, la dosis debe aumentarse a 30 mg/kg, y en Egipto y Sudáfrica, a 30 mg/kg al día × 2 días. Algunos expertos recomiendan 40-60 mg/kg a lo largo de 2-3 días en toda África (Shekhar KC: *Drugs* 42:379, 1991).

[92]En los enfermos inmunodeficientes o con enfermedad diseminada, puede ser necesario prolongar o repetir el tratamiento, o usar otros agentes. En pacientes gravemente enfermos incapaces de tomar medicación oral se han utilizado formulaciones veterinarias de ivermectina parenteral y en enema (Chiodini PL y cols.: *Lancet* 355:43, 2000; Orem J y cols.: *Clin Infect Dis* 37:152, 2003; Tarr PE: *Am J Trop Med Hyg* 68:453, 2003).

[93]El albendazol se debe tomar con alimento; la comida grasa aumenta la biodisponibilidad oral.

[94]La niclosamida debe ser masticada o triturada por completo y tragada con una pequeña cantidad de agua. La nitazoxanida puede ser una alternativa (JJ Ortiz et al., *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96:193; JC Chero et al., *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101:203; E Diaz et al., *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68:384).

[95]Algunos pacientes podrían beneficiarse de una resección quirúrgica o de un drenaje percutáneo de los quistes. El prazicuantel es útil antes de la cirugía o en el caso de derrame del contenido del quiste durante ella. El tratamiento por aspiración-inyección-reaspiración percutánea (PAIR) con guía de ultrasonidos más albendazol ha sido eficaz para el manejo del quiste hidatídico hepático (Smego RA Jr y cols.: *Clin Infect Dis* 37:1073, 2003).

[96]La escisión quirúrgica es la única forma fiable de curación. Algunos trabajos han sugerido que en casos no resecables el uso de albendazol o mebendazol puede estabilizar, y a veces curar, la infección (Craig P: *Curr Opin Infect Dis* 16:437, 2003).

[97]La terapia inicial de los enfermos con cisticercosis parenquimatosa inflamatoria debe ir enfocada al tratamiento sintomático con fármacos anticomiciales. El tratamiento de los cisticercos parenquimatosos con albendazol o prazicuantel es todavía motivo de controversia (Maguire JM: *N Engl J Med* 350:215, 2004). Los enfermos con quistes parenquimatosos vivos que presenten convulsiones deben tratarse con albendazol y esteroides (6 mg dexametasona o 40-60 mg diarios de prednisona) y algún fármaco anticomicial (Garcia HH y cols.: *N Engl J Med* 350:249, 2004). Los enfermos con quistes subaracnoideos o quistes gigantes en las fisuras deben tratarse al menos durante 30 días (Proaño JV y cols.: *N Engl J Med* 345:879, 2001). La intervención quirúrgica o la derivación del LCR están indicadas en casos de hidrocefalia obstructiva; puede administrarse prednisona 40 mg/día con la cirugía. Si aparece aracnoiditis, vasculitis o edema cerebral, se tratarán con prednisona 60 mg/día o dexametasona 4-6 mg/día junto con albendazol o prazicuantel (White AC Jr: *Annu Rev Med* 51:187, 2000). Cualquier fármaco letal para los cisticercos puede producir lesión irreparable si se utiliza para tratar quistes espinales u oculares, incluso aunque se administren corticoides. Para descartar la presencia de quistes intraoculares siempre debe realizarse un examen oftalmológico antes de iniciar el tratamiento.

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 279-1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Toxoplasmosis *(Toxoplasma gondii)*[98]			
Fármaco de elección[99,100]:	Pirimetamina[101]	200 mg v.o. × 1, luego 50-75 mg/día × 3-6 semanas	2 mg/kg al día × 3 días, luego 1 mg/kg al día (máx. 25 mg diarios) × 4 semanas[102]
	más		
	Sulfadiacina	1-1,5 g v.o. cada 6 horas × 3-4 semanas	100-200 mg/kg al día × 3-4 semanas
	o		
	más		
	Clindamicina	1,8-2,4 g/día i.v. o v.o. en 3-4 dosis	5-7,5 mg/kg al día i.v. o v.o. en 3-4 dosis (máx. 600 mg/dosis)
	o		
	más		
	Atovaquona	1.500 mg v.o. cada 12 horas	1.500 mg v.o. cada 12 horas
Alternativa:	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)	15-20 mg/kg al día de TMP, 75-100 mg/kg al día de SMX v.o. en 3 o 4 dosis	15-20 mg/kg al día de TMP, 75-100 mg/kg al día de SMX v.o. o i.v. en 3 o 4 dosis
Trichinelosis *(Trichinella spiralis)*			
Fármaco de elección:	Esteroides para los síntomas graves	Prednisona 30-60 mg v.o. diario × 10-15 días	
	más		
	Albendazol[7]	400 mg v.o. cada 12 horas × 8-14 días	400 mg v.o. cada 12 horas × 8-14 días
Alternativa:	Mebendazol[7]	200-400 mg v.o. cada 8 horas × 3 días, luego 400-500 mg cada 8 horas × 10 días	200-400 mg v.o. cada 8 horas × 3 días, luego 400-500 mg v.o. cada 8 horas × 10 días
Trichomoniasis *(Trichomonas vaginalis)*			
Fármaco de elección[103]:	Metronidazol	2 g v.o. en dosis única o 500 mg v.o. cada 12 horas × 7 días	15 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
o	Tinidazol[5]	2 g v.o. en dosis única	50 mg/kg v.o. en dosis única (máx. 2 g)
Infección por ***Trichostrongylus***			
Fármaco de elección:	Pamoato de pirantel[7]	11 mg/kg base v.o. en una dosis (máx. 1 g)	11 mg/kg base v.o. en una dosis (máx. 1 g)
Alternativa:	Mebendazol[7]	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días
o	Albendazol[7]	400 mg v.o. en una dosis	400 mg v.o. en una dosis
Trichuriasis (*Trichuris trichiura*, tricocéfalo)			
Fármaco de elección:	Mebendazol	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días
Alternativa:	Albendazol[7]	400 mg v.o. × 3 días	400 mg v.o. × 3 días
	Ivermectina[7]	200 μg/kg v.o. × 3 días	200 μg/kg v.o. × 3 días

[98]En la toxoplasmosis ocular con afectación macular, se recomienda administrar corticoides además del tratamiento antiparasitario para conseguir un efecto antiinflamatorio.

[99]Para tratar en la toxoplasmosis del SNC pacientes infectados con VIH, algunos clínicos han utilizado pirimetamina 50-100 mg/día (tras una dosis de carga de 200 mg) con sulfadiazina y, si aparece sensibilidad a la sulfamida, administran clindamicina 1,8-2,4 g/día en dosis divididas en lugar de la sulfamida. La atovacuona más pirimetamina parece ser una alternativa eficaz en pacientes intolerantes a las sulfamidas (Chirgwin K y cols.: *Clin Infect Dis* 34:1243, 2002). Este tratamiento se continúa con regímenes a dosis más bajas de los mismos fármacos para una supresión crónica. Para la profilaxis primaria en enfermos por VIH con cifras de células CD4 $<100 \times 10^6$/l, puede utilizarse trimetoprima-sulfametoxazol, pirimetamina con dapsona, o atovacuona con o sin pirimetamina. La profilaxis primaria o secundaria pueden interrumpirse cuando el recuento de CD4 aumenta $>200 \times 10^6$/l durante más de 3 meses (Benson CA, Kaplan JE, Masur H y cols: Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America, *MMWR Recomm Rep* 53 [RR-15]: 1-112, 2004).

[100]Las mujeres que desarrollan toxoplasmosis durante el primer trimestre de embarazo pueden tratarse con espiramicina (3-4 g/día). Después del primer trimestre, si no hay transmisión documentada al feto, la espiramicina puede continuarse hasta llegar a término. Si se ha producido transmisión en el útero, debe comenzarse tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina (Montoya JG, Liesenfeld O: *Lancet* 363:1965, 2004). La pirimetamina es un teratógeno potencial y debe ser utilizado sólo después del primer trimestre.

[101]Más leucovorina 10-25 mg con cada dosis de pirimetamina.

[102]Los neonatos infectados de forma congénita deben tratarse con pirimetamina cada 2 o 3 días y una sulfamida a diario aproximadamente durante 1 año (Remington JS, Klein JO editores: *Infectious disease of the fetus and newborn infant*, 5.ª ed., Filadelfia, 2001, WB Saunders, pág. 290).

[103]Las parejas sexuales deberían tratarse simultáneamente. Se han informado cepas resistentes a metronidazol que pueden tratarse con dosis más elevadas de metronidazol (2-4 g/día × 7-14 días) o con tinidazol (Hager WD: *Sex Transm Dis* 31:343, 2004).

booksmedicos.org

Tabla 279-1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Tripanosomiasis[104]			
Trypanosoma cruzi (Tripanosomiasis americana, enfermedad de Chagas)			
Fármaco de elección:	Benznidazol	5-7 mg/kg al día v.o. en 2 dosis divididas × 60 días	≤12 años: 10 mg/kg al día v.o. en 2-3 dosis × 60 días
o	Nifurtimox[105]	8-10 mg/kg al día v.o. en 3-4 dosis × 90 días	1-10 años: 15-20 mg/kg al día v.o. en 4 dosis × 90 días 11-16 años; 12,5-15 mg/kg al día en 4 dosis × 90 días
Trypanosoma brucei gambiense (tripanosomiasis africana occidental, enfermedad del sueño)			
Fase hemolinfática			
Fármaco de elección[106]:	Pentamidina isetionato[7]	4 mg/kg al día i.m. × 7 días	4 mg/kg al día i.m. o i.v. × 7 días
Alternativa:	Suramina	100-200 mg (dosis de prueba) i.v., luego 1 g i.v. los días 1, 3, 5, 14 y 21	2 mg/kg (dosis de prueba) i.v., luego 20 mg/kg i.v. los días 1, 3, 5, 14 y 21
Enfermedad latente con compromiso del SNC			
Fármaco de elección:	Melarsoprol[107]	2,2 mg/kg al día i.v. × 10 días	2,2 mg/kg al día i.v. × 10 días
o	Eflornitina[108]	400 mg/kg al día i.v. en 4 dosis × 14 días	400 mg/kg al día i.v. en 4 dosis × 14 días
Trypanosoma brucei rhodesiense (Tripanosomiasis del África oriental, enfermedad del sueño)			
Fase hemolinfática			
Fármaco de elección:	Suramina	100-200 mg (dosis de prueba) i.v., luego 1 g i.v. los días 1, 3, 5, 14 y 21	2 mg/kg (dosis de prueba) i.v., luego 20 mg/kg i.v. los días 1, 3, 5, 14 y 21
Enfermedad tardía con afectación del SNC			
Fármaco de elección:	Melarsoprol[107]	2,2 mg/kg al día × 10 días	2,2 mg/kg al día × 10 días
Larva migratoria visceral[109] (toxocariasis)			
Fármaco de elección:	Albendazol[7] Mebendazol[7]	400 mg v.o. cada 12 horas × 5 días 100-200 mg v.o. cada 12 horas × 5 días	400 mg v.o. cada 12 horas × 5 días 100-200 mg v.o. cada 12 horas × 5 días
Tricocéfalo, véase Tricuriasis			
Whuchereria bancrofti, véase Filariasis			

[104]Barrett MP y cols.: *Lancet* 362:1469, 2003.

[105]La adición de interferón γ a nifurtimox durante 20 días a animales de experimentación y a un limitado número de enfermos parece acortar la fase aguda de la enfermedad de Chagas (McCabe RE y cols.: *J Infect Dis* 163:912, 1991).

[106]Para el tratamiento de *T. b. gambiense*, la pentamidina y la suramina tienen la misma eficacia, pero la pentamidina se tolera mejor.

[107]En enfermos debilitados, comenzar tan sólo con 18 mg y aumentar la dosis progresivamente. Se ha propuesto un tratamiento previo con suramina para enfermos muy debilitados. Se han utilizado corticoides para evitar la aparición de encefalopatía arsenical (Pepin J y cols.: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89:92, 1995). Hasta un 20% de los enfermos con *T. b. gambiense* no responde a melarsoprol (Barrett MP: *Lancet* 353:1113, 1999).

[108]La eflornitina es altamente eficaz frente a las infecciones producidas por *T. b. gambiense*, pero no por *T. b. rhodesiense*. Sólo está disponible como suministro limitado en la OMS y los CDC. Las dosis de eflornitina se pueden reducir a 400 mg/kg i.v. en 2 dosis durante 7 días cuando se combina con nifurtimox en una dosis de 15 mg/kg al día en 3 dosis durante 10 días.

[109]Se desconoce la duración óptima del tratamiento; algunos consultores de *Medical Letter* tratan durante 20 días. En caso de síntomas graves o afectación ocular, pueden utilizarse, además, corticoides.

CDC, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; ECG, electrocardiograma; FDA, Food and Drug Administration; LCR, líquido cefalorraquídeo; LM, liberación mantenida; OMS, Organización Mundial de la Salud; SMX, sulfametoxazol; SNC, Sistema nervioso central; TARGA, tratamiento antirretroviral de gran actividad; TMP, trimetoprima.

Tomada de Drugs for parasitic infection. Med Lett *11(Suppl):e1-e23, 2013. Disponible en http://www.medicalletter.org.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

qinghaosu. Las artemisininas actúan muy rápidamente contra *Plasmodium vivax* así como frente a cepas cloroquina-sensible y cloroquina-resistente de *P. falciparum.* Las artemisininas también se eliminan rápidamente. Se ha observado la aparición de resistencia a artemisininas en Camboya, pero no en todo el sudeste de Asia. Se ha aprobado un fármaco que contiene artemisinina para su uso por la FDA. Tiene una dosis combinada fija de dos nuevos antipalúdicos, artemeter 20 mg y lumefantrina 120 mg. Es altamente efectivo frente al paludismo, con 3 días de tratamiento con tasas de curación superiores al 96% en áreas de multirresistencia.

FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS ESPECÍFICOS FRENTE A HELMINTOS

Albendazol

El albendazol es un benzimidazol carbamato estructuralmente relacionado con el mebendazol y tiene similar actividad vermífuga. Su absorción por el tracto gastrointestinal es escasa, pero mejora cuando se administra con una comida rica en grasas. Albendazol sulfóxido, el principal metabolito con actividad vermífuga, tiene una semivida plasmática de 8,5 h. Se distribuye ampliamente por todo el organismo, incluyendo la bilis y el líquido cefalorraquídeo. Se elimina por la bilis. El albendazol ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la neurocisticercosis y la hidatidosis *(Echinococcus granulosus).* No ha sido aprobado por la FDA para el uso en *Ancylostoma caninum,* ascaridiasis, duela china del hígado, larva migratoria cutánea, oxiuriasis, filariasis, gnatostomiasis, uncinarias, microsporidiosis y larva migratoria visceral. Por lo general, el albendazol se tolera bien. Los efectos adversos más frecuentes son dolor de cabeza, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Algunos efectos adversos graves son elevación de las enzimas hepáticas y leucopenia, que se han producido en unos pocos enfermos durante el tratamiento de una hidatidosis. Entre los efectos adversos raros se incluyen fracaso renal agudo, pancitopenia, granulocitopenia y trombocitopenia.

Ivermectina

La ivermectina es un derivado semisintético de una de las avermectinas, un grupo de lactonas macrocíclicas producidas por *Streptomyces avermitilis.* Tras su administración oral, la ivermectina alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de unas 4 h, con una semivida de eliminación plasmática de unas 12 h. Se excreta por las heces en forma de metabolitos a lo largo de un período de 2 semanas. Está aprobada por la FDA para el tratamiento de la oncocercosis y de la estrongiloidiasis intestinal. Puede tener algún efecto en el tratamiento de la larva migratoria cutánea, en infestaciones por nematodos intestinales, loasis, filariasis linfáticas, infecciones por *Mansonella* y en la sarna. Se han utilizado combinados de ivermectina con albendazol o dietilcarbamazina para el tratamiento de las filariasis linfáticas. Los efectos adversos más comunes son vértigos, dolor de cabeza, prurito y molestias gastrointestinales. Entre los acontecimientos adversos graves se han observado reacciones de Mazzotti, con artralgias, sinovitis, aumento de tamaño de las adenopatías, exantema y fiebre, secundarias a la muerte de las microfilarias en pacientes con oncocercosis.

Prazicuantel

La actividad antiparasitaria del prazicuantel se localiza en el anillo pirazinoisoquinolina y fue sintetizado originalmente con fines potencialmente relajantes. Tras la administración oral, el prazicuantel se absorbe rápidamente con niveles máximos en 1-2 horas y tiene una semivida plasmática de alrededor de 1-3 horas. Su eliminación por la orina y las heces es >80% al cabo de 24 horas. El prazicuantel es metabolizado en el hígado por el citocromo P450 microsomal (especialmente 2B1 y 3A). La biodisponibilidad de prazicuantel aumenta con la administración concomitante de agentes que inhiben el citocromo P450. El prazicuantel ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la duela china del hígado, de la duela hepática del sudeste asiático y de la esquistosomiasis. Se usa para el tratamiento de las duelas intestinales, la duela norteamericana del hígado, *Nanophyetus salmincola,* la duela del pulmón y diversas infestaciones por cestodos, pero su uso no está aprobado por la FDA en estas indicaciones. En el 30-60% de los enfermos pueden observarse acontecimientos adversos, aunque la mayoría son leves y desaparecen dentro de las primeras 24 horas. Entre los efectos adversos más comunes se incluyen cefalea, dolor abdominal, vértigo y malestar general. Otros acontecimientos adversos graves pero infrecuentes son arritmias, bloqueo cardíaco y convulsiones.

Sección 15
Enfermedades protozoarias

Capítulo 280
Meningoencefalitis amebiana primaria

Matthew D. Eberly y Martin E. Weisse

Naegleria, Acanthamoeba, Balamuthia y *Sappinia* son pequeñas amebas de vida libre que causan meningoencefalitis amebiana en humanos, la cual tiene dos presentaciones clínicas diferentes. La más frecuente es una **meningitis amebiana aguda,** fulminante y generalmente fatal, causada por *Naegleria* y que se da en niños y adultos jóvenes previamente sanos. La segunda forma, la **meningoencefalitis amebiana granulomatosa,** se debe a *Acanthamoeba, Balamuthia* y *Sappinia,* y es una infección más indolente que aparece de forma típica en individuos inmunodeprimidos.

ETIOLOGÍA

Naegleria es un ameboflagelado que puede existir como quiste, trofozoíto y como formas flageladas transitorias. Los principales factores determinantes del estado en el que se encuentra la ameba son la temperatura y los nutrientes del entorno, así como las concentraciones de iones. La única forma invasora es la de trofozoíto, aunque algunos quistes son potencialmente infecciosos, ya que pueden pasar a la forma vegetativa muy rápidamente si se dan unas condiciones medioambientales determinadas. Aunque existen unas 30 especies de *Naegleria,* sólo *Naegleria fowleri* ha demostrado ser patógena en humanos.

Acanthamoeba presenta formas quística y trofozoítica móvil; sólo el trofozoíto es invasivo. Algunos casos de **queratitis** por *Acanthamoeba* se producen después de pequeños traumatismos corneales triviales aclarados con agua del grifo contaminada. Las infecciones también pueden producirse en personas que utilizan lentes de contacto y que se contaminan con agua infestada, o bien nadando o por limpiar o almacenar las lentes en esa agua. Se han informado casos de encefalitis granulomatosa amebiana por *Acanthamoeba* producidas en todo el mundo y se han asociado a algún tipo de inmunodeficiencia, como infección por VIH, diabetes mellitus, hepatopatía crónica, insuficiencia renal, tratamiento inmunosupresor o radioterapia.

Balamuthia mandrillaris se ha visto implicada como etiología de encefalitis amebiana granulomatosa. Aunque la presentación clínica es similar a la infección por *Acanthamoeba,* la mayoría de los pacientes no presenta ninguna inmunodepresión.

Otras amebas de vida libre también pueden causar infección, como lo demuestran los casos publicados de encefalitis granulomatosa por *Sappinia diploidea.*

EPIDEMIOLOGÍA

Las amebas de vida libre tienen una distribución mundial. Se han aislado especies de *Naegleria* de diversas fuentes de agua dulce, incluidas lagunas y lagos, suministros de agua doméstica, fuentes termales y balnearios, vertidos de centrales térmicas, aguas profundas y, en ocasiones, de las vías nasales de niños sanos. Especies de *Acanthamoeba* se han aislado

booksmedicos.org

qinghaosu. Las artemisininas actúan muy rápidamente contra *Plasmodium vivax* así como frente a cepas cloroquina-sensible y cloroquina-resistente de *P. falciparum.* Las artemisininas también se eliminan rápidamente. Se ha observado la aparición de resistencia a artemisininas en Camboya, pero no en todo el sudeste de Asia. Se ha aprobado un fármaco que contiene artemisinina para su uso por la FDA. Tiene una dosis combinada fija de dos nuevos antipalúdicos, artemeter 20 mg y lumefantrina 120 mg. Es altamente efectivo frente al paludismo, con 3 días de tratamiento con tasas de curación superiores al 96% en áreas de multirresistencia.

FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS ESPECÍFICOS FRENTE A HELMINTOS

Albendazol

El albendazol es un benzimidazol carbamato estructuralmente relacionado con el mebendazol y tiene similar actividad vermífuga. Su absorción por el tracto gastrointestinal es escasa, pero mejora cuando se administra con una comida rica en grasas. Albendazol sulfóxido, el principal metabolito con actividad vermífuga, tiene una semivida plasmática de 8,5 h. Se distribuye ampliamente por todo el organismo, incluyendo la bilis y el líquido cefalorraquídeo. Se elimina por la bilis. El albendazol ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la neurocisticercosis y la hidatidosis *(Echinococcus granulosus).* No ha sido aprobado por la FDA para el uso en *Ancylostoma caninum,* ascaridiasis, duela china del hígado, larva migratoria cutánea, oxiuriasis, filariasis, gnatostomiasis, uncinarias, microsporidiosis y larva migratoria visceral. Por lo general, el albendazol se tolera bien. Los efectos adversos más frecuentes son dolor de cabeza, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Algunos efectos adversos graves son elevación de las enzimas hepáticas y leucopenia, que se han producido en unos pocos enfermos durante el tratamiento de una hidatidosis. Entre los efectos adversos raros se incluyen fracaso renal agudo, pancitopenia, granulocitopenia y trombocitopenia.

Ivermectina

La ivermectina es un derivado semisintético de una de las avermectinas, un grupo de lactonas macrocíclicas producidas por *Streptomyces avermitilis.* Tras su administración oral, la ivermectina alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de unas 4 h, con una semivida de eliminación plasmática de unas 12 h. Se excreta por las heces en forma de metabolitos a lo largo de un período de 2 semanas. Está aprobada por la FDA para el tratamiento de la oncocercosis y de la estrongiloidiasis intestinal. Puede tener algún efecto en el tratamiento de la larva migratoria cutánea, en infestaciones por nematodos intestinales, loasis, filariasis linfáticas, infecciones por *Mansonella* y en la sarna. Se han utilizado combinados de ivermectina con albendazol o dietilcarbamazina para el tratamiento de las filariasis linfáticas. Los efectos adversos más comunes son vértigos, dolor de cabeza, prurito y molestias gastrointestinales. Entre los acontecimientos adversos graves se han observado reacciones de Mazzotti, con artralgias, sinovitis, aumento de tamaño de las adenopatías, exantema y fiebre, secundarias a la muerte de las microfilarias en pacientes con oncocercosis.

Prazicuantel

La actividad antiparasitaria del prazicuantel se localiza en el anillo pirazinoisoquinolina y fue sintetizado originalmente con fines potencialmente relajantes. Tras la administración oral, el prazicuantel se absorbe rápidamente con niveles máximos en 1-2 horas y tiene una semivida plasmática de alrededor de 1-3 horas. Su eliminación por la orina y las heces es >80% al cabo de 24 horas. El prazicuantel es metabolizado en el hígado por el citocromo P450 microsomal (especialmente 2B1 y 3A). La biodisponibilidad de prazicuantel aumenta con la administración concomitante de agentes que inhiben el citocromo P450. El prazicuantel ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la duela china del hígado, de la duela hepática del sudeste asiático y de la esquistosomiasis. Se usa para el tratamiento de las duelas intestinales, la duela norteamericana del hígado, *Nanophyetus salmincola,* la duela del pulmón y diversas infestaciones por cestodos, pero su uso no está aprobado por la FDA en estas indicaciones. En el 30-60% de los enfermos pueden observarse acontecimientos adversos, aunque la mayoría son leves y desaparecen dentro de las primeras 24 horas. Entre los efectos adversos más comunes se incluyen cefalea, dolor abdominal, vértigo y malestar general. Otros acontecimientos adversos graves pero infrecuentes son arritmias, bloqueo cardíaco y convulsiones.

Sección 15
Enfermedades protozoarias

Capítulo 280
Meningoencefalitis amebiana primaria

Matthew D. Eberly y Martin E. Weisse

Naegleria, Acanthamoeba, Balamuthia y *Sappinia* son pequeñas amebas de vida libre que causan meningoencefalitis amebiana en humanos, la cual tiene dos presentaciones clínicas diferentes. La más frecuente es una **meningitis amebiana aguda,** fulminante y generalmente fatal, causada por *Naegleria* y que se da en niños y adultos jóvenes previamente sanos. La segunda forma, la **meningoencefalitis amebiana granulomatosa,** se debe a *Acanthamoeba, Balamuthia* y *Sappinia,* y es una infección más indolente que aparece de forma típica en individuos inmunodeprimidos.

ETIOLOGÍA

Naegleria es un ameboflagelado que puede existir como quiste, trofozoíto y como formas flageladas transitorias. Los principales factores determinantes del estado en el que se encuentra la ameba son la temperatura y los nutrientes del entorno, así como las concentraciones de iones. La única forma invasora es la de trofozoíto, aunque algunos quistes son potencialmente infecciosos, ya que pueden pasar a la forma vegetativa muy rápidamente si se dan unas condiciones medioambientales determinadas. Aunque existen unas 30 especies de *Naegleria,* sólo *Naegleria fowleri* ha demostrado ser patógena en humanos.

Acanthamoeba presenta formas quística y trofozoítica móvil; sólo el trofozoíto es invasivo. Algunos casos de **queratitis** por *Acanthamoeba* se producen después de pequeños traumatismos corneales triviales aclarados con agua del grifo contaminada. Las infecciones también pueden producirse en personas que utilizan lentes de contacto y que se contaminan con agua infestada, o bien nadando o por limpiar o almacenar las lentes en esa agua. Se han informado casos de encefalitis granulomatosa amebiana por *Acanthamoeba* producidas en todo el mundo y se han asociado a algún tipo de inmunodeficiencia, como infección por VIH, diabetes mellitus, hepatopatía crónica, insuficiencia renal, tratamiento inmunosupresor o radioterapia.

Balamuthia mandrillaris se ha visto implicada como etiología de encefalitis amebiana granulomatosa. Aunque la presentación clínica es similar a la infección por *Acanthamoeba,* la mayoría de los pacientes no presenta ninguna inmunodepresión.

Otras amebas de vida libre también pueden causar infección, como lo demuestran los casos publicados de encefalitis granulomatosa por *Sappinia diploidea.*

EPIDEMIOLOGÍA

Las amebas de vida libre tienen una distribución mundial. Se han aislado especies de *Naegleria* de diversas fuentes de agua dulce, incluidas lagunas y lagos, suministros de agua doméstica, fuentes termales y balnearios, vertidos de centrales térmicas, aguas profundas y, en ocasiones, de las vías nasales de niños sanos. Especies de *Acanthamoeba* se han aislado

booksmedicos.org

de la tierra, de los vegetales y los champiñones, de aguas salobres y de agua de mar, así como de la mayoría de las fuentes de agua dulce, que también lo son de *Naegleria.* También puede encontrarse en el agua del grifo, ya que la cloración no destruye a *Acanthamoeba. Balamuthia* está presente en el suelo y puede transmitirse por inhalación o contaminación de lesiones cutáneas preexistentes.

La meningoencefalitis por *Naegleria* se ha descrito en todos los continentes. La mayoría de los casos se produce durante los meses de verano en individuos previamente sanos que tienen antecedentes de haber tenido contacto con agua dulce antes de presentar la enfermedad. Sólo se producen 1-2 casos al año en EE.UU., pero en los años 2001-2002 se informó de ocho casos, y 6 casos en el año 2007. La mayoría de éstos se produjo en los estados del sur y del suroeste, sobre todo en Florida y Tejas, con infecciones ocasionales en el Medio Oeste y en el este. Es interesante recordar que dos casos ocurridos en 2011 en Louisiana se relacionaron con la irrigación sinusal con nebulizadores que contenían agua corriente contaminada.

PATOGENIA

Las amebas de vida libre entran en las cavidades nasales por medio de la inhalación o aspiración de agua o polvo contaminados con trofozoítos o quistes. *Naegleria* llega al sistema nervioso central a través del epitelio olfatorio y migra por el nervio olfatorio hasta los bulbos olfatorios localizados en el espacio subaracnoideo y bañado por el líquido cefalorraquídeo (LCR). Este espacio goza de una rica vascularización y es la vía de diseminación hacia otras áreas del sistema nervioso central. Macroscópicamente hay edema cerebral difuso e hiperemia de las meninges. Los bulbos olfatorios presentan necrosis, hemorragias y están rodeados por un exudado purulento. Microscópicamente, la sustancia gris es la que se ve afectada de manera más intensa; llega a presentar una afectación grave en todos los casos. Se puede encontrar un exudado fibrinopurulento a lo largo de los hemisferios cerebrales, del tronco cerebral, del cerebelo y de las porciones superiores de la médula espinal. Se pueden observar acúmulos de trofozoítos en el tejido nervioso necrótico, generalmente en los espacios perivasculares de las arterias y arteriolas.

La vía de invasión y penetración en los casos de meningoencefalitis amebiana granulomatosa causada por *Acanthamoeba* y *Balamuthia* podría ser directa a través del epitelio olfatorio o por vía hematógena, a partir de un foco primario en la piel o en los pulmones. La anatomía patológica muestra una encefalitis granulomatosa, con células gigantes multinucleadas, sobre todo en las estructuras de la fosa posterior, los ganglios basales, las bases de los hemisferios cerebrales y el cerebelo. En las lesiones del sistema nervioso central se pueden encontrar tanto trofozoítos como quistes, principalmente localizados en los espacios perivasculares e invadiendo las paredes de los vasos sanguíneos. Por lo general, los bulbos olfatorios y la médula espinal están respetados. El único caso de encefalitis por *Sappinia* se produjo tras una infección de los senos, y la exploración reveló una masa aislada de 2 cm en el lóbulo temporal con una discreta intensificación del anillo circundante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incubación de la **infección por *Naegleria*** puede durar apenas 2 días o prolongarse unos 15 días. Los síntomas comienzan de forma aguda y progresan rápidamente. La infección se caracteriza por cefalea intensa, fiebre, faringitis, congestión nasal o rinorrea, y náuseas y vómitos, que se siguen de alteración del estado mental, confusión, somnolencia, convulsiones y al final, en la mayoría de los casos, se produce la muerte 3-10 días después del inicio de los síntomas.

La **meningoencefalitis amebiana granulomatosa** puede ocurrir semanas o meses después de la infección inicial. Los signos y síntomas de presentación suelen ser lesiones ocupantes de espacio del sistema nervioso central, únicas o múltiples, e incluyen hemiparesia, ataxia, cambios en el comportamiento, convulsiones y disminución del nivel de consciencia. La alteración del nivel de consciencia suele ser un síntoma prominente. La cefalea y la fiebre se producen de forma esporádica, pero en la mayoría de los casos se observa rigidez de nuca. Pueden darse parálisis de pares craneales, sobre todo de los pares III y VI. También se ha descrito un caso de hidrocefalia aguda y fiebre por *Balamuthia.* La meningoencefalitis amebiana granulomatosa suele resultar mortal tras 4-6 semanas de enfermedad. Los estudios de neuroimagen del encéfalo suelen mostrar la existencia de múltiples lesiones hipointensas que semejan infartos o lesiones con una captación de contraste similar a los granulomas (fig. 280-1).

DIAGNÓSTICO

En la infección por *Naegleria,* el LCR puede confundirse con el de la encefalitis por herpes simple en sus etapas precoces, y más tarde, en la evolución de la enfermedad, con la meningitis bacteriana aguda, con pleocitosis neutrofílica, aumento de proteínas e hipoglucorraquia. Se pueden identificar las amebas móviles en un frotis reciente de LCR teñido con Wright o Giemsa, pero es frecuente confundirlas con linfocitos o macrófagos. Dado que *Naegleria* son las únicas amebas que se diferencian a un estado flagelado en un entorno hipotónico, poner una gota de LCR reciente en 1 ml de agua destilada y mirarlo a las 1-2 horas para ver si aparecen flagelados natatorios permite diagnosticar la presencia de *Naegleria. Naegleria* puede crecer también en una placa de agar sin nutrientes recubierta por *Escherichia coli,* de la que se alimentan.

El diagnóstico de meningoencefalitis granulomatosa amebiana depende del aislamiento o la identificación histológica de trofozoítos o quistes de *Acanthamoeba* en las muestras de tejido cerebral. En la meningoencefalitis granulomatosa los hallazgos en el LCR incluyen pleocitosis linfocitaria, incremento moderado de las proteínas y concentración baja

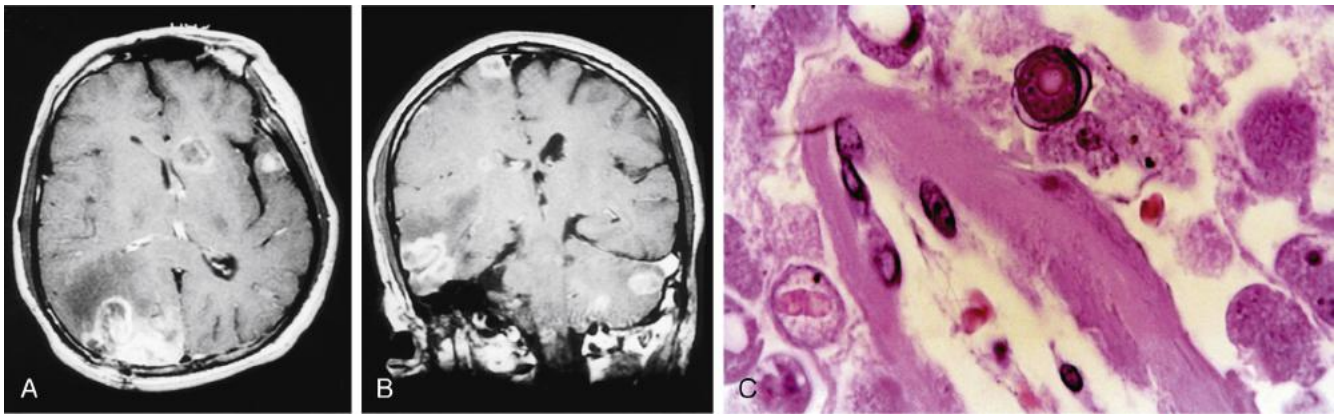

Figura 280-1 A y B, RM del encéfalo de un enfermo con encefalitis amebiana granulomatosa por *Balamuthia mandrillaris.* Se observan múltiples lesiones con realce en el hemisferio cerebral derecho, cerebelo izquierdo, encéfalo medio y tronco del encéfalo. C, Fotografía con microscopio de la lesión cerebral del mismo enfermo que muestra trofozoítos amebianos perivasculares. En la zona central superior de la imagen se observa un quiste amebiano redondeado con su característica doble pared (hematoxilina-eosina, aumento original ×100). (*De Deol I, Robledo L, Meza A y cols.: Encephalitis due to a free-living amoeba* [Balamuthia mandrillaris]*: Case report with literature review.* Surg Neurol *53:611-616, 2000.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de glucosa. Sin embargo, es más difícil aislar los trofozoítos móviles de *Acanthamoeba* que *Naegleria,* y el LCR es típicamente estéril. *Acanthamoeba* puede cultivarse del mismo agar que se emplea para el cultivo de *Naegleria;* en cambio, *Balamuthia* se debe cultivar en células de mamífero. Se han diagnosticado casos pediátricos de meningoencefalitis por *Balamuthia* mediante biopsias cerebrales ante mórtem, así como en estudios post mórtem. La tinción con inmunofluorescencia del tejido cerebral puede diferenciar *Acanthamoeba* de *Balamuthia.*

TRATAMIENTO

La infección por *Naegleria* casi siempre es mortal y el diagnóstico y tratamiento precoces son cruciales para conseguir un éxito terapéutico. Existen diversos informes sobre supervivientes tratados, la mayoría de los cuales se recuperó por completo. Las infecciones por *Naegleria* se han tratado de manera eficaz con regímenes de anfotericina B, sola o combinada con rifampicina, cloranfenicol, fluconazol o ketoconazol. Se puede plantear un uso temprano de dexametasona, ya que el tratamiento con esteroides fue utilizado en los pocos casos de supervivientes (así como en los que no sobrevivieron). No se ha establecido la duración óptima del tratamiento, aunque en los supervivientes se ha realizado al menos durante 10 días. En 2013, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades norteamericanos introdujeron la miltefosina para tratamiento de la meningoencefalitis amebiana primaria. En 2013, dos niños infectados por *Naegleria* sobrevivieron y ambos habían recibido miltefosina como parte del tratamiento, aunque otro también fue sometido a hipotermia terapéutica.

El tratamiento óptimo para la meningoencefalitis amebiana granulomatosa tampoco ha sido establecido todavía. La miltefosina se ha empleado con buenos resultados en el tratamiento de los pacientes con infecciones diseminadas por *Balamuthia* o *Acanthamoeba.* Las cepas de *Acanthamoeba* aisladas en casos mortales suelen ser sensibles in vitro a la pentamidina, al ketoconazol, a la flucitosina y, en menor medida, a la anfotericina B. Un paciente fue tratado con éxito con sulfadiazina y fluconazol, y otro fue tratado exitosamente con pentamidina intravenosa seguida de itraconazol oral. La queratitis por *Acanthamoeba* responde a cursos prolongados de propamidina tópica-polimixina B sulfato o a polihexametilenbiguanida o gluconato de clorhexidina tópicos, y a antifúngicos azoles más esteroides tópicos. Se ha objetivado una eficacia limitada con el tratamiento de la infección por *Balamuthia* a base de terapia sistémica con azoles combinada con flucitosina. Más recientemente, la combinación de flucitosina, pentamidina, fluconazol, sulfadiazina, un macrólido y fenotiazinas ha conseguido la supervivencia de dos enfermos con meningoencefalitis por *Balamuthia,* aunque ambos quedaron con un deterioro neuromotor y cognitivo leve. Los corticoides antes de iniciar un tratamiento eficaz parecen presentar un efecto perjudicial, ya que contribuyen a una progresión rápida de la enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **281**

Amebiasis

Edsel Maurice T. Salvana y Robert A. Salata

Las especies de *Entamoeba* infectan o colonizan hasta un 10% de la población mundial, sobre todo en áreas con recursos limitados. En la mayoría de los individuos, *Entamoeba histolytica* o las especies relacionadas parasitan la luz del tracto gastrointestinal y causan pocos síntomas o secuelas. *E. histolytica* es la única especie invasiva y puede producir una **colitis amebiana** con invasión de la mucosa intestinal por el parásito, y la formación de **abscesos hepáticos amebianos** por diseminación del parásito al hígado.

ETIOLOGÍA

Tres especies de *Entamoeba* idénticas en su morfología, pero distintas genéticamente, suelen infectar a humanos. *Entamoeba dispar,* la especie más prevalente, no causa enfermedad sintomática. Se ha demostrado que *Entamoeba moshkovskii,* que antes se consideraba no patógena, produce diarrea en lactantes; *E. histolytica,* la principal especie patógena, causa un espectro de enfermedades y puede ser invasora en un 4-10% de los pacientes infectados. Es probable que pacientes anteriormente descritos como portadores asintomáticos de *E. histolytica* basándose en los hallazgos de microscopia albergaran una *E. dispar.* Existen otras cuatro especies no patogénicas de *Entamoeba* que pueden colonizar el tracto gastrointestinal humano: *E. coli, E. hartmanni, E. gingivalis* y *E. polecki.*

La infección se adquiere a través de la ingestión de los quistes del parásito, que miden 10-18 μm de diámetro y que contienen 4 núcleos. Los quistes son resistentes a condiciones medioambientales, incluidas las concentraciones de cloro utilizadas habitualmente para la purificación de las aguas, pero pueden destruirse a 55 °C. Tras su ingesta, los quistes son resistentes a los ácidos gástricos y a las enzimas digestivas, y germinan en el intestino delgado para formar trofozoítos. Estos organismos, grandes y muy móviles, colonizan la luz del intestino grueso y pueden invadir la mucosa. Los trofozoítos no suelen transmitir la infección, ya que éstos degeneran rápidamente fuera del cuerpo y no son capaces de sobrevivir si fueran ingeridos en el pH bajo del estómago.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la infección por *E. histolytica* varía mucho dependiendo de las regiones geográficas y de la situación socioeconómica. La mayoría de los estudios de prevalencia no ha diferenciado *E. histolytica* de *E. dispar,* y por ello se desconoce la prevalencia exacta de la infección por *E. histolytica.* Se estima que la infección por *E. histolytica* afecta a 50 millones de casos de enfermedad sintomática y provoca 40.000-110.000 muertes anuales. La amebiasis es la segunda causa parasitaria de muerte en el mundo después de la malaria. Estudios prospectivos demuestran que el 4-10% de los individuos infectados con *E. histolytica* desarrolla colitis amebiana y que <1% de ellos desarrolla algún tipo de enfermedad diseminada, incluidos abscesos hepáticos amebianos. Estas cifras varían según la zona geográfica; por ejemplo, en Sudáfrica y Vietnam, los abscesos hepáticos representan un número desproporcionadamente grande de los casos de enfermedad invasora por *E. histolytica.* Los abscesos amebianos hepáticos son raros en niños y se observan igual en niños y niñas; en adultos, los abscesos amebianos hepáticos se producen predominantemente en varones.

La amebiasis es endémica en África, América Latina, India y sudeste de Asia. En EE.UU., la amebiasis se observa con más frecuencia en inmigrantes y en viajeros procedentes de países en desarrollo. Los residentes de instituciones mentales y los varones que practican sexo con otros varones presentan también un mayor riesgo de amebiasis invasora. Las vías más frecuentes de infección son los alimentos o el agua de bebida contaminada con quistes de *Entamoeba,* y el sexo oral-anogenital. Las aguas sin tratar y las heces humanas utilizadas como fertilizantes son importantes fuentes de infección. Los manipuladores de alimentos portadores de quistes de amebas pueden desempeñar un papel en la diseminación de la infección. El contacto directo con heces infectadas también da como resultado la transmisión persona-persona.

PATOGENIA

Los trofozoítos son responsables de la invasión y destrucción tisular. Se adhieren a las células epiteliales del colon mediante una lectina específica de galactosa y de *N*-acetil-D-galactosamina. Se cree que esta lectina también es responsable de la resistencia a la lisis mediada por el complemento. Una vez adheridas a la mucosa colónica, las amebas liberan proteasas que permiten la penetración a través de la capa epitelial. Las células del huésped son destruidas por citólisis y apoptosis. La citólisis se produce por la liberación de **amebaporos** (proteínas formadoras de poros), fosfolipasas y hemolisinas por el trofozoíto. Los amebaporos, que condicionan una entrada masiva de calcio extracelular, también pueden ser parcialmente responsables de la inducción de apoptosis que se produce en ratones con enfermedad amebiana hepática y colitis. Cuando las células del huésped se digieren parcialmente por las proteasas

booksmedicos.org

Bibliografía

Aichelburg AC, Walochnik J, Assadian O, et al: Successful treatment of disseminated *Acanthamoeba* sp. infection with miltefosine, *Emerg Infect Dis* 14:1743-1746, 2008.

Bennett WM, Nespral JF, Rosson MW, et al: Use of organs for transplantation from a donor with primary meningoencephalitis due to *Naegleria fowleri*, *Am J Transplant* 8:1334-1335, 2008.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Balamuthia amebic encephalitis—California, 1999-2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:768-771, 2008.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Primary amebic meningoencephalitis—Arizona, Florida, and Texas, 2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:573-577, 2008.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Investigational drug therapy directly from CDC for the treatment of infections with free-living amebae, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:666, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Notes from the field: primary amebic meningoencephalitis associated with ritual nasal rinsing–St. Thomas, U.S. Virgin Islands, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:903, 2013.

Debnath A, Tunac JB, Galindo-Gomez S, et al: Corifungin, a new drug lead against *Naegleria*, identified from a high-throughput screen, *Antimicrob Agents Chemother* 56:5450-5457, 2012.

Deetz TR, Sawyer MH, Billman G, et al: Successful treatment of *Balamuthia* amoebic encephalitis: presentation of 2 cases, *Clin Infect Dis* 37:1304-1312, 2003.

Gelman BB, Popov V, Chaljub G, et al: Neuropathological and ultrastructural features of amebic encephalitis caused by *Sappinia diploidea*, *J Neuropathol Exp Neurol* 62:990-998, 2003.

Martinez DY, Seas C, Bravo F, et al: Successful treatment of *Balamuthia mandrillaris* amoebic infection with extensive neurological and cutaneous involvement, *Clin Infect Dis* 51:e7-e11, 2010.

Radford CF, Minassian DC, Dart J: *Acanthamoeba* keratitis in England and Wales: incidence, outcome, and risk factors, *Br J Ophthalmol* 86:536-542, 2002.

Schuster FL, Visvesvara GS: Free-living amoebae as opportunistic and non-opportunistic pathogens of humans and animals, *Int J Parasitol* 34: 1001-1027, 2004.

Schuster FL, Visvesvara GS: Opportunistic amoebae: challenges in prophylaxis and treatment, *Drug Resist Updat* 7:41-51, 2004.

Vargas-Zepeda J, Gomez-Alcala AV, Vasquez-Morales JA, et al: Successful treatment of *Naegleria fowleri* meningoencephalitis by using intravenous amphotericin B, fluconazole and rifampicin, *Arch Med Res* 36:83-86, 2005.

Yoder JS, Straif-Bourgeois S, Roy SL, et al: Primary amebic meningoencephalitis deaths associated with sinus irrigation using contaminated tap water, *Clin Infect Dis* 55:e79-e85, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

amebianas, el material degradado se internaliza por fagocitosis. La amebiasis invasora precoz produce una significativa inflamación, debida en parte a la activación parasitaria del factor nuclear-κB. Una vez que los trofozoítos de *E. histolytica* invaden la mucosa intestinal, los organismos se multiplican y se diseminan lateralmente por debajo del epitelio intestinal para producir las características **úlceras en forma de matraz.** Las amebas producen lesiones líticas similares si llegan al hígado. Estas lesiones se denominan comúnmente *abscesos,* aunque no contienen granulocitos. Las úlceras bien desarrolladas y los abscesos amebianos hepáticos muestran poca respuesta inflamatoria local.

La inmunidad a la infección se manifiesta por una respuesta IgA secretora de la mucosa contra la lectina galactosa/N-acetil-D-galactosamina. Los neutrófilos parecen ser importantes en la defensa inicial del huésped, pero el daño inducido por *E. histolytica* a la célula epitelial libera sustancias quimiotáxicas de los neutrófilos, aunque *E. histolytica* es capaz de destruir a esos neutrófilos, que liberan entonces otros mediadores que dañan aún más a las células epiteliales. La disparidad entre la extensión de la destrucción tisular y la ausencia de respuesta inflamatoria local por parte del huésped en presencia de respuestas sistémicas humoral (anticuerpos) y celular puede significar tanto una apoptosis inducida por el parásito como la capacidad del trofozoíto para matar no sólo a las células epiteliales, sino también a neutrófilos, monocitos y macrófagos. Los estudios demuestran un papel protector de la hormona leptina en la resistencia de la mucosa. Una situación de malnutrición, en la que las concentraciones de leptina son bajas, y un polimorfismo genético en el receptor de leptina pueden aumentar la sensibilidad a la enfermedad invasiva.

La secuenciación del genoma de la *E. histolytica* ha llevado a comprender mejor la etiopatogenia de la enfermedad. El genoma es tetraploide y contiene evidencia de transferencia lateral con genes de bacterias. Se ha demostrado que el gen de **amebaporos-A** (Ap-A), junto con otros genes importantes, puede silenciarse epigenéticamente usando plásmidos con secuencias diseñadas específicamente o ARN de horquilla corta. Con perfiles transcripcionales basados en la proteinómica y los microarrays se han identificado varios factores de virulencia. Han sido identificadas varias clases de proteasas, incluyendo las proteínas de la familia de transportadores de las proteasas de cisteína (CPBF8), la cual modula la función de los lisosomas y fagosomas, y la metaloproteasa M8 EhMSP-1, que posiblemente juega un papel clave en la invasión amebiana y está llamativamente ausente en *E. dispar.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El rango de presentaciones clínicas va desde la excreción asintomática de quistes hasta la colitis amebiana, disentería amebiana, ameboma o enfermedad extraintestinal. Hasta un 10% de las personas infectadas desarrollan la enfermedad invasiva en 1 año, por lo que se debería tratar a los portadores asintomáticos. La forma grave es más frecuente en los niños pequeños, las embarazadas, las personas que presentan malnutrición y aquellos que están recibiendo tratamiento con corticosteroides y la enfermedad invasiva es más frecuente en los varones. La enfermedad extraintestinal suele afectar al hígado, pero existen manifestaciones extraintestinales menos comunes, como los abscesos cerebrales amebianos, la afectación pleuropulmonar y las lesiones ulcerosas en la piel y en el sistema genitourinario.

Colitis amebiana

La colitis amebiana puede producirse durante las 2 semanas siguientes a la infección o puede manifestarse de forma diferida, varios meses después de ésta. El inicio suele ser gradual, con dolores abdominales de tipo cólico y aumento del número de deposiciones (6-8/día). A menudo la diarrea se asocia con tenesmo. Casi todas las heces son hemo-positivo, pero la mayoría de los pacientes no se presentan con sangre macroscópica. De forma característica, los signos y síntomas constitucionales suelen estar ausentes; se documenta fiebre en sólo un tercio de los pacientes. La colitis amebiana afecta a todos los grupos de edad, pero su incidencia es especialmente frecuente en los niños de 1-5 años. La colitis amebiana grave en los lactantes y en los niños jóvenes suele ser rápidamente progresiva con más afectación extraintestinal y elevadas tasas de mortalidad, en particular en los países tropicales. La disentería amebiana puede dar lugar a deshidratación y alteraciones electrolíticas.

Absceso amebiano hepático

El absceso amebiano hepático, una grave manifestación de infección diseminada, es poco frecuente en niños. Aunque se ha asociado el aumento difuso del tamaño del hígado con la amebiasis intestinal, los abscesos hepáticos se producen en <1% de los individuos infectados y pueden presentarse en pacientes sin antecedentes claros de enfermedad intestinal. El absceso amebiano hepático puede aparecer meses o años después de la exposición, por lo que resulta fundamental obtener una cuidadosa historia de viajes previos. En los niños, la fiebre es el signo clave del absceso hepático amebiano y se asocia a menudo con dolor y distensión abdominal y aumento doloroso del tamaño del hígado. También pueden darse cambios en la base del pulmón derecho, como elevación del diafragma y atelectasia o derrame.

Varones homosexuales y coinfección con el VIH

Los estudios epidemiológicos de países desarrollados y en vías de desarrollo han demostrado un aumento del riesgo de infección por *E. histolytica* en los varones homosexuales. Este riesgo aumenta todavía más en la infección por VIH, por la mayor susceptibilidad del huésped, y es especialmente importante en los homosexuales infectados por VIH.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas complementarias son a menudo poco llamativas en la colitis amebiana no complicada. En el absceso amebiano hepático las pruebas de laboratorio muestran una ligera leucocitosis, una anemia moderada, un aumento de la velocidad de sedimentación y elevaciones de las enzimas hepáticas (en especial la fosfatasa alcalina). El examen de las heces en busca de amebas es negativo en más de la mitad de los pacientes con abscesos amebianos hepáticos documentados. La ecografía, la TC o la RM pueden localizar y delinear el tamaño de la cavidad del absceso (fig. 281-1). El hallazgo más frecuente es un absceso único en el lóbulo hepático derecho en aproximadamente una mitad de estos casos. La ecografía de alta resolución y la TC han revelado que los abscesos en el lóbulo izquierdo y los abscesos múltiples son más frecuentes de lo que anteriormente se pensaba.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de colitis amebiana se basa en síntomas compatibles junto con la detección de antígenos de *E. histolytica* en las heces. Este enfoque tiene más del 95% de sensibilidad y especificidad, y junto con una serología positiva es el medio más preciso de diagnóstico en los países desarrollados. La detección en heces del antígeno II (TechLab, Blacksburg, VA) de la *E. histolytica* permite distinguir la infección por *E. histolytica* de la infección por *E. dispar.* El examen microscópico de las heces tiene

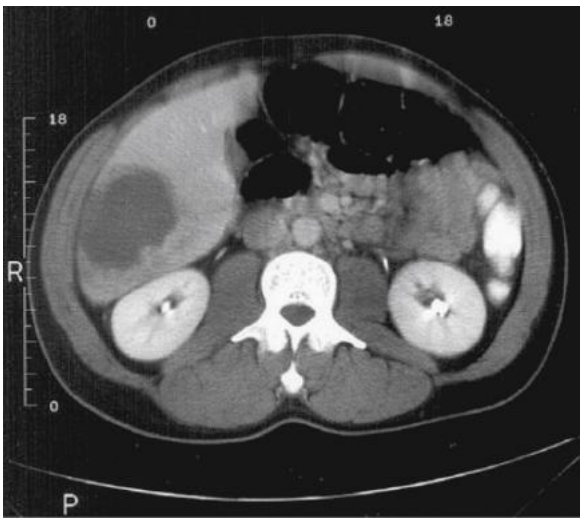

Figura 281-1 TC abdominal de un paciente con un absceso amebiano hepático. (*De Miller Q, Kenney JM, Cotlar AM: Amebic abscess of the liver presenting as acute cholecystitis,* Curr Surg *57:476-479, 2000, fig. 1, pág. 477.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

una sensibilidad del 60%. La sensibilidad puede incrementarse hasta el 85-95% si se examinan 3 muestras de heces, ya que la excreción de los quistes puede ser intermitente. De todas formas, por microscopia no se puede diferenciar entre *E. histolytica* y *E. dispar* a menos que se observen eritrocitos fagocitados (específicos de *E. histolytica*). En áreas de elevada endemicidad, los trofozoítos sin eritrocitos fagocitados pueden reflejar una coinfección por *E. dispar* en un enfermo con otra causa de colitis, como una shigellosis. Cuando los resultados de las muestras de heces son negativos y la sospecha de amebiasis sigue siendo elevada, deben realizarse también una endoscopia y biopsias de las áreas sospechosas.

Se dispone de varias pruebas serológicas con anticuerpos antiamebianos. Los resultados serológicos son positivos en el 70-80% de los pacientes con enfermedad invasora (colitis o absceso hepático) ya en el momento de la presentación, y en >90% de los enfermos tras 7 días de síntomas. La prueba serológica más sensible, la hemaglutinación indirecta, proporciona un resultado positivo incluso años después de producirse una infección invasora. Por tanto, muchos adultos y niños no infectados en áreas altamente endémicas muestran anticuerpos frente a *E. histolytica.* La detección en heces de la reacción en cadena de la polimerasa para *E. histolytica* es también capaz de distinguir *E. histolytica* de *E. dispar,* pero con menos sensibilidad (72%) que el antígeno en heces. El antígeno rápido y los anticuerpos para el diagnóstico precoz se han elaborado en el mundo desarrollado y se están probando actualmente. Se ha desarrollado también una técnica Luminex de alto rendimiento para la detección y diferenciación simultánea de las especies de *Entamoeba.* Además, se está desarrollando un análisis de amplificación isotérmica mediada por bucles que puede ser optimizado para uso sobre el terreno.

El **diagnóstico diferencial** de la colitis amebiana incluye las colitis bacterianas (*Shigella, Salmonella, Escherichia coli* enteropatógeno, *Campylobacter, Yersinia, Clostridium difficile*), micobacterias (tuberculosis y micobacterias atípicas) y víricas (citomegalovirus), además de causas no infecciosas como la enfermedad inflamatoria intestinal. El absceso piógeno del hígado secundario a infección bacteriana, el hepatoma y el quiste hidatídico deben también tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del absceso amebiano hepático. Sin embargo, los quistes hidatídicos rara vez se manifiestan con síntomas sistémicos tales como la fiebre, a menos que haya rotura o fuga de un quiste.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones de la colitis amebiana se incluyen colitis necrotizante aguda, amebomas, megacolon tóxico, extensión extraintestinal o perforación local y peritonitis. Menos comúnmente se desarrolla una forma crónica de colitis amebiana con recidivas frecuentes a lo largo de varios años. Los amebomas son un foco nodular de inflamación proliferativa que algunas veces se desarrollan en la pared del colon. Antes de iniciar un tratamiento con corticoides para una enfermedad inflamatoria intestinal, debe excluirse la presencia de amebiasis crónica, ya que el tratamiento con corticoides administrado inadvertidamente durante una colitis amebiana activa está asociado con altas tasas de mortalidad.

Un absceso amebiano hepático puede romperse al peritoneo, a la cavidad pleural, a la piel y al pericardio. Se han publicado casos de abscesos amebianos en órganos extrahepáticos, incluyendo el pulmón y el cerebro.

TRATAMIENTO

La amebiasis invasora se trata con un nitroimidazol, como metronidazol o tinidazol, y después un amebicida luminal (tabla 281-1). El tinidazol tiene una eficacia similar al metronidazol con una dosificación más corta y más simple y efectos adversos menos frecuentes. Los efectos adversos incluyen náuseas, malestar abdominal y un sabor metálico de la boca que desaparecen al finalizar el tratamiento. La terapia con un nitroimidazol debe ir seguida por un tratamiento con algún agente luminal, como paromomicina (de elección) o yodoquinol. En niños >2 años de edad, también puede utilizarse furoato de diloxanida, pero ya no está disponible en EE.UU. La paromomicina no debe administrarse conjuntamente con metronidazol o tinidazol, porque la diarrea es un efecto secundario frecuente de la paromomicina y puede complicar el cuadro. La infección intestinal asintomática por *E. histolytica* debe tratarse preferiblemente con paromomicina o como alternativas con yodoquinol o furoato de diloxanida. Para casos de colitis amebiana fulminante, algunos expertos sugieren añadir dehidroemetina (1 mg/kg/día por vía subcutánea o i.m., nunca i.v.), disponibles a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Los pacientes en los que se administra dehidroemetina deben hospitalizar para vigilancia. La dehidroemetina debe interrumpirse si se produce taquicardia, depresión de la onda T, arritmias o se desarrolla proteinuria.

Puede estar indicado el tratamiento con antibióticos de amplio espectro en la colitis fulminante, con el fin de cubrir el posible paso de bacterias intestinales al peritoneo y la translocación al torrente sanguíneo. La perforación intestinal y el megacolon tóxico son indicaciones de cirugía. En el absceso amebiano hepático, puede ser necesaria la aspiración guiada por imagen de lesiones grandes o de abscesos del lóbulo izquierdo, si la rotura del absceso es inminente o si el paciente muestra una mala respuesta clínica a los 4-6 días de administración de los fármacos amebicidas. Un metaanálisis Cochrane, que compara metronidazol y metronidazol más aspiración en absceso hepático amebiano no complicado,

Tabla 281-1 Tratamiento farmacológico de las amebiasis

MEDICACIÓN	DOSIFICACIÓN EN ADULTOS (ORAL)	DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA (ORAL)*
ENFERMEDAD INVASIVA		
Metronidazol	Colitis o absceso hepático: 750 mg tres veces al día por 7-10 días	Colitis o absceso hepático: 35-50 mg/kg/día divididos en 3 dosis por 7-10 días
o		
Tinidazol	Colitis: 2 g una vez al día por 3 días Absceso hepático: 2 g una vez al día por 3-5 días	Colitis: 50 mg/kg/día una vez al día por 3 días Absceso hepático: 50 mg/kg/día una vez al día por 3-5 días
Seguidos por:		
Paramomicina (de elección)	500 mg tres veces al día por 7 días	25-35 mg/kg/día divididos en 3 dosis por 7 días
o		
Furoato de diloxanida†	500 mg tres veces al día por 10 días	20 mg/kg/día divididos en 3 dosis por 7 días
o		
Iodoquinol	650 mg tres veces al día por 20 días	30-40 mg/kg/día divididos en 3 dosis por 20 días
COLONIZACIÓN INTESTINAL ASINTOMÁTICA		
Paramomicina (de elección)	Igual que la enfermedad invasora	Igual que la enfermedad invasora
o		
Furoato de diloxanida†		
o		
Iodoquinol		

*Todas las dosis pediátricas se administrarán hasta un máximo equivalente a la dosis adulta.
†No disponible en EE.UU.

booksmedicos.org

mostró que no hay suficiente evidencia para hacer una recomendación a favor o en contra de este enfoque. La cloroquina, que se concentra en el hígado, puede ser también un fármaco útil como coadyuvante a los nitroimidazoles para el tratamiento del absceso amebiano hepático. Para confirmar la curación, una vez terminado el tratamiento, se deben repetir los análisis de heces cada 2 semanas hasta su negativización.

PRONÓSTICO

La mayoría de las infecciones evoluciona hacia un estado de portador asintomático o hacia la erradicación. La infección extraintestinal tiene una tasa de mortalidad de aproximadamente el 5%.

PREVENCIÓN

Se puede controlar la amebiasis mediante un saneamiento adecuado y evitando la transmisión fecal-oral. El examen regular de los manipuladores de alimentos y la investigación en profundidad de los episodios de diarrea pueden ayudar a identificar el origen de la infección. En el momento actual no se dispone de quimioprofilaxis ni de vacuna contra la amebiasis. La inmunización con una combinación de lectina galactosa/N-acetil-D-galactosamina y oligodesoxinucleótidos CpG resulta eficaz frente a trofozoítos amebianos en animales, y una vacuna intranasal con subunidades galactosa-lectina es protectora en los babuinos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 282
Giardiasis y balantidiasis

282.1 Giardia lamblia

Chandy C. John

Giardia lamblia es un protozoo flagelado que infecta el duodeno y el intestino delgado. La infección da lugar a manifestaciones clínicas, que van desde la colonización asintomática hasta la diarrea aguda o crónica y la malabsorción. La infección es más prevalente en los niños que en los adultos. *Giardia* es endémica en las zonas del mundo con malas condiciones sanitarias. También es una importante causa de morbilidad en los países desarrollados, en los que se asocia con guarderías, residencias para personas con discapacidad mental y brotes transmitidos por alimentos o relacionados con el agua. *Giardia* es un patógeno particularmente importante en los individuos malnutridos, con ciertas inmunodeficiencias y en la fibrosis quística.

ETIOLOGÍA

El ciclo vital de *G. lamblia* (también denominada *Giardia intestinalis* o *Giardia duodenalis*) comprende dos estadios: trofozoítos y quistes. *Giardia* infecta a los humanos tras la ingesta de sólo 10-100 quistes (los cuales miden 8-10 μm de diámetro). Cada quiste ingerido produce 2 trofozoítos en el duodeno. Una vez abiertos los quistes, los trofozoítos colonizan la luz del duodeno y del yeyuno proximal, donde se unen al borde en cepillo del epitelio intestinal y se multiplican por fisión binaria. El cuerpo del trofozoíto tiene forma de lágrima y mide 10-20 μm de longitud y 5-15 μm de ancho. Los trofozoítos de *Giardia* contienen 2 núcleos ovales en su parte anterior, un gran disco ventral, una convexidad dorsal y 4 pares de flagelos. A medida que los trofozoítos pasan por el tracto intestinal se enquistan para formar quistes ovales que contienen 4 núcleos. Los quistes salen con las heces de los individuos afectados y pueden seguir siendo viables en el agua hasta 2 meses después. Su viabilidad no suele afectarse por el empleo de cloro a las concentraciones que se utilizan para potabilizar las aguas.

Las cepas de *Giardia* que infectan a los humanos son biológicamente diversas, como muestran las diferencias en los antígenos, en los patrones de restricción de endonucleasa, en el ADN, en las isoenzimas y en la electroforesis en gel en campo pulsado. Algunos estudios sugieren que los diferentes genotipos de *Giardia* podrían producir manifestaciones clínicas específicas, pero estos hallazgos parecen variar según la región geográfica en la que se realiza el estudio.

EPIDEMIOLOGÍA

La giardiasis es una enfermedad mundial y la *Giardia* es el parásito intestinal más frecuentemente identificado en los laboratorios de salud pública de EE.UU., donde se estima que se producen hasta 2 millones de casos anualmente. La infección por *Giardia* suele ser esporádica, pero también es un agente etiológico que a menudo se identifica en los brotes asociados con el agua potable. La prevalencia específica para la edad es más alta durante la infancia y comienza a descender tras la adolescencia. La tasa de portadores asintomáticos de *G. lamblia* en EE.UU. llega al 20-30% en los niños menores de 36 meses de edad que acuden a guarderías. El estado de portador asintomático puede persistir durante varios meses.

La transmisión de *Giardia* es frecuente en ciertos grupos de alto riesgo que incluyen a los niños y a los trabajadores de las guarderías, a los consumidores de aguas contaminadas, a los viajeros a ciertas áreas del mundo, a los varones que practican sexo con otros varones y a las personas expuestas a determinados animales. El mayor reservorio y vehículo de diseminación de *Giardia* parece ser el agua contaminada con quistes de *Giardia,* pero también existe la transmisión alimentaria. El pico estacional de los casos específicos para la edad coincide con la temporada estival de recreo acuático y podría ser el resultado del amplio uso comunal que hacen los niños pequeños de las piscinas, de la baja dosis infectiva y del largo período de viabilidad de los quistes. Además, los quistes de *Giardia* son relativamente resistentes a la cloración y a la radiación con luz ultravioleta. La ebullición es eficaz en la inactivación de los quistes.

También existe la transmisión persona-persona, en particular en áreas con malas condiciones higiénicas, con contagio fecal-oral frecuente y hacinamiento. La susceptibilidad individual, la falta de entrenamiento en la utilización del baño, el hacinamiento y la contaminación fecal del medio predisponen a la transmisión de enteropatógenos, incluido *Giardia,* en las guarderías. Estos centros desempeñan un papel importante en la transmisión de la giardiasis en el ámbito urbano; las tasas de brotes familiares secundarios llegan a un 17-30%. Los niños de las guarderías pueden excretar quistes durante meses. Las personas que beben agua de ríos o de fuentes no tratadas durante las acampadas, particularmente en la zona occidental de EE.UU., y los residentes de instituciones para discapacitados mentales presentan también un mayor riesgo de adquirir la infección.

Las inmunodeficiencias humorales, como la inmunodeficiencia variable común y la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, predisponen a la infección crónica sintomática por *Giardia* en los humanos, lo que sugiere la importancia de la inmunidad humoral en el control de la giardiasis. El déficit selectivo de inmunoglobulina A también se asocia a la infección por *Giardia.* Aunque muchos individuos con SIDA presentan infecciones por *Giardia* relativamente leves, algunos informes sugieren que podrían producirse infecciones graves, a menudo refractarias al tratamiento, en un subconjunto de individuos con SIDA. Los pacientes con fibrosis quística tienen una incidencia más alta de giardiasis, probablemente debido a factores locales como la mayor cantidad de moco, que puede proteger a *Giardia* de los factores del huésped en el duodeno. La leche materna contiene glucoconjugados y anticuerpos inmunoglobulina A secretores que pueden proporcionar protección a los lactantes frente a *Giardia.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación de *Giardia* es de 1-2 semanas, pero puede ser más largo. Se produce un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que depende de la interacción entre *G. lamblia* y el huésped. Los niños expuestos a *G. lamblia* pueden presentar una excreción asintomática del parásito, diarrea aguda infecciosa o diarrea crónica con signos y síntomas gastrointestinales persistentes, incluido el retraso en el crecimiento y dolor abdominal o retortijones. La giardiasis fue la causa del 15% de las diarreas no disentéricas en niños en consultas externas en EE.UU. en un estudio. La mayoría de las infecciones tanto en niños como en adultos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abd Alla MD, Wolf R, White GL, et al: Efficacy of a Gal-lectin subunit vaccine against experimental *Entamoeba histolytica* infection and colitis in baboons (*Papio* sp.), *Vaccine* 30:3068-3075, 2012.

Chavez-Tapia NC, Hernandez-Calleros J, Tellez-Avila FI, et al: Image-guided percutaneous procedure plus metronidazole versus metronidazole alone for uncomplicated amoebic liver abscess, *Cochrane Database Syst Rev* (1), CD004886, 2009.

Hung CC, Chang SY, Ji DD: *Entamoeba histolytica* infection in men who have sex with men, *Lancet Infect Dis* 12:729-736, 2012.

Liang SY, Chan YH, Hsia KT, et al: Development of loop-mediated isothermal amplification assay for diagnosis of *Entamoeba histolytica*, *J Clin Microbiol* 47:1892-1895, 2009.

Morf L, Singh U: *Entamoeba histolytica*: a snapshot of current research and methods for genetic analysis, *Curr Opin Microbiol* 15(4):469-475, 2012.

Ralston KS, Petri WA Jr: Tissue destruction and invasion by *Entamoeba histolytica*, *Trends Parasitol* 27:254-263, 2011.

Santos HL, Bandyopadhyay K, Bandea R, et al: LUMINEX(R): a new technology for the simultaneous identification of five *Entamoeba* spp. commonly found in human stools, *Parasit Vectors* 6:69, 2013.

Shimokawa C, Kabir M, Taniuchi M, et al: *Entamoeba moshkovskii* is associated with diarrhea in infants and causes diarrhea and colitis in mice, *J Infect Dis* 206: 744-751, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 282-1 Síntomas y signos clínicos de la giardiasis

SÍNTOMA	FRECUENCIA (%)
Diarrea	64-100
Malestar general, debilidad	72-97
Distensión abdominal	42-97
Flatulencia	35-97
Dolores cólicos abdominales	44-81
Náuseas	14-79
Heces esteatorreicas, muy malolientes	15-79
Anorexia	41-73
Pérdida de peso	53-73
Vómitos	14-35
Fiebre	0-28
Estreñimiento	0-27

son asintomáticas. Generalmente no hay diseminación extraintestinal, pero en ocasiones los trofozoítos migran a la bilis o a los conductos pancreáticos.

Las infecciones sintomáticas son más frecuentes en los niños que en los adultos. La mayoría de los pacientes sintomáticos presenta un período limitado de diarrea aguda con o sin febrícula, náuseas y anorexia; en una pequeña proporción de ellos, el curso es intermitente o lento y se caracteriza por diarrea, dolor y distensión abdominal, hinchazón, malestar, flatulencia, náuseas, anorexia y pérdida de peso (tabla 282-1). Las heces inicialmente son profusas y acuosas, y luego se vuelven grasientas, malolientes y flotantes. Las heces no contienen moco, sangre ni leucocitos fecales. Se pueden dar distintos grados de malabsorción. Las deposiciones anómalas pueden alternarse con períodos de estreñimiento y ritmo intestinal normal. La malabsorción de azúcares, grasas y vitaminas liposolubles está demostrada y puede ser la causa de la notable pérdida de peso. *Giardia* se ha asociado con deficiencia de hierro en niños adoptados internacionalmente. La giardiasis se ha relacionado con retraso del crecimiento, y las infecciones repetidas por *Giardia* se correlacionan con una disminución de la función cognitiva en niños de áreas endémicas.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar una giardiasis en los niños que presenten diarrea aguda no disentérica, diarrea persistente, diarrea intermitente y estreñimiento, malabsorción, dolor abdominal crónico e hinchazón, retraso en el crecimiento o pérdida de peso. Se debe mantener un grado elevado de sospecha en el diagnóstico diferencial de los niños que acuden a guardería, en contacto con un caso índice, con historia reciente de viaje a una zona endémica y niños con inmunodeficiencia humoral. El despistaje de la giardiasis debe estar estandarizado en niños de adopción internacional de áreas endémicas de *Giardia* y en los que tengan giardiasis se debe descartar la deficiencia de hierro.

El enzimoinmunoanálisis (EIA) de las heces o las pruebas de detección de anticuerpos frente a antígenos de *Giardia* son las pruebas de elección para giardiasis en la mayoría de las situaciones. EIA es menos dependiente del personal que lo lleva a cabo y es más sensible para la detección de *Giardia* que la microscopia. Algunos estudios han informado que una única muestra de heces es suficientemente sensible para la detección de *Giardia* por EIA, mientras que otros sugieren que la sensibilidad es mayor al realizar el test con 2 muestras. Tradicionalmente, el diagnóstico de giardiasis se establecía por documentación microscópica de trofozoítos o quistes en muestras de heces, pero se requieren 3 muestras de heces para lograr una sensibilidad >90% mediante este abordaje. En aquellos enfermos en los que el diagnóstico diferencial incluya otras parasitosis intestinales, la microscopia de las heces permite una evaluación de estas infecciones además de la producida por *Giardia.* Los laboratorios pueden reducir los costes de reactivos y de personal agrupando las muestras para detección de *Giardia* antes de evaluarlas por microscopia o por EIA. La reacción en cadena de la polimerasa y la detección mediante sondas específicas de *Giardia* han sido usadas para la monitorización ambiental, pero en la actualidad siguen siendo herramientas para investigación. La reacción en cadena de la polimerasa múltiple para varios parásitos puede ser una prueba en el futuro viable.

En los pacientes con síntomas crónicos en los que se sospeche la giardisis, pero el resultado de las pruebas realizadas en muestras de heces sea negativo, se debe considerar un aspirado o biopsia del duodeno o del yeyuno proximal. En una muestra fresca, los trofozoítos generalmente se ven mediante visión directa al microscopio. Una forma alternativa de obtención de fluido duodenal es el Entero-Test, ya comercializado (CEDECO Corp, Mountain View, CA), aunque este método es menos sensible que la aspiración convencional o la biopsia. La biopsia puede servir para hacer cortes tisulares con el fin de identificar *Giardia* y otros enteropatógenos, y también para ver los cambios en la histología. Se debe considerar la realización de una biopsia del intestino delgado en los pacientes que presenten síntomas clínicos característicos, resultados negativos en el examen de heces y de líquido duodenal y uno o más de los siguientes: hallazgos anómalos en la radiografía (como edema y segmentación del intestino delgado), resultado anómalo de la prueba de tolerancia a la lactosa, ausencia de nivel de inmunoglobulina A secretora, hipogammaglobulinemia y aclorhidria. La biopsia duodenal puede mostrar hallazgos consistentes en inflamación crónica, incluyendo infiltrado eosinofílico de la lámina propia.

Los estudios radiográficos con contraste del intestino delgado muestran hallazgos inespecíficos, como el engrosamiento irregular de los pliegues mucosos. El hemograma suele ser normal. La giardiasis no es invasora y no se asocia con eosinofilia periférica.

TRATAMIENTO

Los niños con diarrea aguda en los que se identifica *Giardia* deben recibir tratamiento. Por otra parte, los que manifiesten un retraso en el crecimiento o malabsorción o síntomas digestivos como diarrea crónica también deben ser tratados.

Los excretores asintomáticos generalmente no reciben tratamiento, excepto en determinadas circunstancias, como el control de un brote, para la prevención de la transmisión familiar de niños pequeños a embarazadas y pacientes con fibrosis quística o hipogammaglobulinemia, y en las situaciones que requieren tratamiento antibiótico oral en las que el parásito podría inducir una malabsorción del fármaco.

La FDA estadounidense ha aprobado el tinidazol y la nitazoxanida para el tratamiento de *Giardia* en EE.UU. Ambos medicamentos han sido utilizados para tratar *Giardia* en miles de enfermos en otros países y presentan una eficacia y seguridad excelentes frente a *Giardia* (tabla 282-2). El tinidazol tiene la ventaja de ser un tratamiento en dosis única y una eficacia muy elevada (>90%), mientras que la nitazoxanida tiene la ventaja de su presentación en forma de suspensión, alta eficacia (80-90%) y muy pocos efectos secundarios. Aunque el metronidazol nunca fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la *Giardia,* cuando se administra un curso completo de tratamiento es altamente eficaz (tasa de curación de 80-90%) y su forma genérica es apreciablemente menos cara que el tinidazol o la nitazoxanida. Durante el tratamiento con metronidazol se observan efectos adversos con relativa frecuencia y requiere además una dosificación 3 veces al día durante 5-7 días. Las formas farmacéuticas en suspensión de tinidazol y metronidazol deben ser preparadas por una farmacia, ya que ninguno de los dos fármacos se vende en forma de suspensión.

Las **alternativas de segunda línea** para el tratamiento de los enfermos con giardiasis incluyen albendazol, paromomicina y quinacrina (v. tabla 282-2). El albendazol puede mostrar una eficacia similar a la del metronidazol. El albendazol presenta pocos efectos adversos y es también eficaz frente a muchos helmintos, lo que hace que sea útil cuando se sospechen o identifiquen múltiples parásitos intestinales. La paromomicina es un aminoglucósido no absorbible y es menos eficaz que los demás, pero está recomendada en el caso de giardiasis en embarazadas debido al potencial efecto teratogénico de los demás fármacos. La quinacrina es eficaz y barata, pero no está comercializada y se debe obtener como fórmula magistral (v. tabla 282-2). La quinacrina

booksmedicos.org

Tabla 282-2 Tratamiento farmacológico de la giardiasis

MEDICACIÓN	DOSIFICACIÓN ADULTO (ORAL)	DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA (ORAL)*
RECOMENDADO		
Tinidazol	2 g en dosis única	>3 años: 50 mg/kg en dosis única
Nitazoxanida	500 mg dos veces al día durante 3 días	1-3 años: 100 mg (5 ml) dos veces al día, 3 días 4-11 años: 200 mg (10 ml) dos veces al día, 3 días >12 años: 500 mg dos veces al día, 3 días
Metronidazol	250 mg tres veces al día durante 5-7 días	15 mg/kg/día en 3 dosis, 5-7 días
ALTERNATIVA		
Albendazol	400 mg una vez al día durante 5 días	>6 años: 400 mg una vez al día, 5 días
Paramomicina	25-35 mg/kg/día en 3 dosis durante 5-10 días	No recomendado
Quinacrina†	100 mg tres veces al día durante 5-7 días	6 mg/kg/día en 3 dosis, 5 días

*Todas las dosis pediátricas se administrarán hasta un máximo equivalente a la dosis adulta.
†No comercializado. Puede ser preparado por Medical Center Pharmacy en New Haven, CT (203-688-6816) o por Panorama Compounding Pharmacy en Van Nuys, CA (800-247-9767).

puede tener efectos secundarios graves en raras ocasiones, entre otros alucinaciones y psicosis. Los casos refractarios de giardiasis se han tratado con éxito con nitazoxanida, con cursos prolongados de tinidazol o con un curso de 3 semanas de metronidazol y quinacrina.

PRONÓSTICO

En algunos pacientes, a pesar de un tratamiento correcto, los síntomas recidivan sin que se pueda documentar una reinfección y sin presentar un estado de inmunodeficiencia como una anomalía en las inmunoglobulinas. Varios estudios han demostrado que existe variabilidad en cuanto a la sensibilidad antibiótica entre cepas de *Giardia,* y en algunos casos se han encontrado cepas resistentes. El tratamiento combinado puede resultar útil en aquellos pacientes en los que la infección persiste tras un tratamiento con un único fármaco, asumiendo que no se ha producido una reinfección y que la medicación se tomó de manera adecuada.

PREVENCIÓN

Las personas infectadas o en riesgo deben lavarse las manos tras cada contacto con heces. Este punto cobra especial importancia en los cuidadores de niños que usan pañales en las guarderías, donde la diarrea es frecuente y la tasa de portadores de *Giardia* es elevada.

Los métodos de purificación de las aguas públicas incluyen la cloración, la sedimentación y la filtración. La inactivación de los quistes mediante cloro requiere la coordinación de múltiples variables, como la concentración de cloro, el pH del agua, la turbiedad, la temperatura y el tiempo de contacto. Estas variables no se pueden controlar correctamente en todos los municipios y es difícil hacerlo en las piscinas. Las personas con diarrea, especialmente los niños que utilicen pañales, no deben usar las piscinas. También se debe evitar tragar agua de las piscinas o beber agua no tratada de pozos, lagos, fuentes, lagunas, riachuelos y ríos.

Los viajeros a áreas endémicas no deben ingerir alimentos crudos que puedan haber crecido, ser lavados o preparados con agua potencialmente contaminada. El agua que se va a beber se puede purificar mediante un filtro con un tamaño de poro de 1 μm, o uno avalado en EE.UU. por la National Sanitation Foundation para la retirada de los quistes, o bien hirviendo el agua durante al menos 1 minuto. El tratamiento del agua con cloro o yodo es menos eficaz, pero puede emplearse como método alternativo cuando no se puede filtrar ni hervir.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

282.2 Balantidiasis

Chandy C. John

Balantidium coli es un protozoo ciliado; se trata del protozoo más grande que parasita al ser humano. Se pueden identificar en las heces tanto trofozoítos como quistes. La enfermedad por este parásito es poco frecuente en EE.UU. y generalmente se describe en lugares en los que hay una asociación estrecha entre humanos y cerdos, que son los huéspedes naturales de *B. coli.* Como infecta el intestino grueso, los síntomas son los de patología del intestino grueso, similares a los que se describen en la amebiasis y trichuriasis, e incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal en hipogastrio, tenesmo y diarrea sanguinolenta. Los síntomas asociados con infección crónica son retortijones abdominales, diarrea acuosa con moco, ocasionalmente diarrea sanguinolenta y úlceras colónicas similares a las de *Entamoeba histolytica.* La diseminación extraintestinal de *B. coli* es muy infrecuente y habitualmente se produce sólo en enfermos inmunodeficientes. La mayoría de las infecciones son asintomáticas.

El diagnóstico, empleando preparaciones directas con salino, se establece con la identificación de los trofozoítos (50-100 μm de largo) o de los quistes esféricos u ovales (50-70 μm de diámetro) en muestras de heces. Los trofozoítos suelen ser más numerosos que los quistes. El tratamiento recomendado es el metronidazol (45 mg/kg/día divididos en tres tomas vía oral; máximo: 750 mg/dosis) durante 5 días o tetraciclina (40 mg/kg/día divididos en cuatro tomas vía oral; máximo: 500 mg/dosis) durante 10 días en los mayores de 8 años; una alternativa es el yodoquinol (40 mg/kg/día divididos en tres tomas vía oral; máximo: 650 mg/dosis) durante 20 días. La medida de control más importante es la prevención de la contaminación del medio a partir de las heces de cerdo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **283**

Cryptosporidium, Isospora, Cyclospora y Microsporidia

Patricia M. Flynn

Los protozoos intestinales formadores de esporas (*Cryptosporidium, Isospora* y *Cyclospora*) son importantes patógenos intestinales tanto en huéspedes inmunodeficientes como inmunocompetentes. *Cryptosporidium, Isospora* y *Cyclospora* son parásitos coccidios que infectan predominantemente las células epiteliales que tapizan el tubo digestivo. Los microsporidios fueron considerados anteriormente protozoos formadores de esporas, pero recientemente se han reclasificado como hongos. Los microsporidios son ubicuos parásitos intracelulares obligados que infectan muchos otros sistemas del organismo además del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Berkman DS, Lescano AG, Gilman RH, et al: Effects of stunting, diarrhoeal disease, and parasitic infection during infancy on cognition in late childhood: a follow-up study, *Lancet* 359:564-571, 2002.

Drugs for parasitic infections, ed 3, New Rochelle, NY, 2013, The Medical Letter, Inc.

Escobedo AA, Alvarez G, Gonzalez ME, et al: The treatment of giardiasis in children: single-dose tinidazole compared with 3 days of nitazoxanide, *Ann Trop Med Parasitol* 102:199-207, 2008.

Fuglestad AJ, Lehmann AE, Kroupina MG, et al: Iron deficiency in international adoptees from Eastern Europe, *J Pediatr* 153:272-277, 2008.

Granados CE, Reveiz L, Uribe LG, et al: Drugs for treating giardiasis, *Cochrane Database Syst Rev* (12), CD007787, 2012.

Homan WL, Mank TG: Human giardiasis: genotype linked differences in clinical symptomatology, *Int J Parasitol* 31:822-826, 2001.

Koot BG, ten Kate FJ, Juffrie M, et al: Does *Giardia lamblia* cause villous atrophy in children? A retrospective cohort study of the histological abnormalities in giardiasis, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 49:304-308, 2009.

Mank TG, Zaat JO, Deelder AM, et al: Sensitivity of microscopy versus enzyme immunoassay in the laboratory diagnosis of giardiasis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 16:615-619, 1997.

Mead PS, Slutsker L, Dietz V, et al: Food-related illness and death in the United States, *Emerg Infect Dis* 5:607-625, 1999.

ten Hove RJ, van Esbroeck M, Vervoort T, et al: Molecular diagnostics of intestinal parasites in returning travellers, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28:1045-1053, 2009.

Yoder JS, Beach MJ, Centers for Disease Control and Prevention: Giardiasis surveillance—United States, 2003-2005, *MMWR Surveill Summ* 7(56):11-18, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dhawan S, Jain D, Mehta VS: *Balantidium coli*: an unrecognized cause of vertebral osteomyelitis and myelopathy, *J Neurosurg Spine* 18:310-313, 2013.

Schuster FL, Ramirez-Avila L: Current world status of *Balantidium coli*, *Clin Microbiol Rev* 21:626-638, 2008.

Vasilakopoulou A, Dimarongona K, Samakovli A, et al: *Balantidium coli* pneumonia in an immunocompromised patient, *Scand J Infect Dis* 35:144-146, 2003.

booksmedicos.org

tracto gastrointestinal y producen un espectro mucho más amplio de patología.

CRYPTOSPORIDIUM

Cryptosporidium se identifica como una importante causa de diarrea producida por protozoos en niños de todo el mundo y es una causa frecuente de brotes diarreicos en guarderías; es además un significativo patógeno en enfermos inmunodeficientes.

Etiología

Cryptosporidium hominis y *Cryptosporidium parvum* producen la mayoría de las criptosporidiosis en humanos. La enfermedad se adquiere por ingestión de ooquistes infecciosos que liberan 4 esporozoítos y que invaden los enterocitos, fundamentalmente en el intestino delgado. Los quistes excretados son inmediatamente infecciosos para otros huéspedes o pueden reinfectar al mismo huésped.

Epidemiología

La criptosporidiosis es una enfermedad diarreica presente en todo el mundo y es más frecuente en países en desarrollo y en niños <2 años de edad. Se ha implicado como agente etiológico de diarrea persistente en zonas poco desarrolladas y como una causa significativa de morbilidad y mortalidad por desnutrición, incluso con efectos permanentes sobre el crecimiento.

La transmisión de *Cryptosporidium* al hombre puede producirse por estrecho contacto con animales infectados, por transmisión de persona a persona o por agua contaminada en el entorno ambiental. Aunque existe transmisión zoonótica, especialmente a partir de las vacas, en personas en estrecho contacto con animales, la transmisión persona a persona es probablemente la responsable de los brotes de criptosporidiosis dentro de hospitales y guarderías, donde se han descrito tasas elevadas de transmisión, de hasta el 67%. Entre las recomendaciones para evitar brotes en guarderías se incluye un estricto lavado de manos, uso de ropas protectoras o pañales capaces de retener las heces diarreicas y asignación de responsabilidades y separación de las áreas para cambiar pañales de las destinadas a la manipulación de alimentos.

Algunos brotes de infección por *Cryptosporidium* han sido atribuidos a abastecimientos contaminados de agua canalizada y de aguas para uso recreativo, incluidos los lagos y las piscinas cloradas. Las aguas residuales, provenientes de desagües sin depurar, y los desechos de lecherías y tierras de pasto pueden contaminar tanto a las fuentes del agua de bebida como las de uso recreativo. Se estima que hay ooquistes de *Cryptosporidium* en el 65-97% de las aguas superficiales de EE.UU. El pequeño tamaño del organismo (4-6 μm de diámetro), su resistencia a la cloración y su capacidad para sobrevivir durante largos períodos fuera del huésped plantean problemas en los abastecimientos públicos de agua.

Manifestaciones clínicas

El período de incubación es de 2-14 días. La infección por *Cryptosporidium* se manifiesta en forma de una profusa diarrea acuosa sin sangre que puede ir acompañada por dolor cólico abdominal difuso, náuseas, vómitos y anorexia. Aunque menos común en adultos, los vómitos se producen en más del 80% de los niños con criptosporidiosis. También pueden aparecer síntomas inespecíficos como mialgias, debilidad y dolor de cabeza. La fiebre aparece en 30-50% de los enfermos. En casos graves se produce con frecuencia malabsorción, intolerancia a la lactosa, deshidratación, pérdida de peso y desnutrición. Recientemente, el espectro clínico y la gravedad de la enfermedad han sido relacionados con las distintas especies infectantes y con los alelos del antígeno leucocitario humano de clases I y II.

En inmunocompetentes, la enfermedad es habitualmente autolimitada, típicamente durante 5-10 días, aunque la diarrea puede persistir durante semanas y la excreción de ooquistes puede continuar también muchas semanas tras la resolución de los síntomas. En individuos con inmunodeficiencias, como hipogammaglobulinemia congénita o infección por VIH, es frecuente la cronificación de la diarrea. Los síntomas y la excreción de ooquistes pueden continuar indefinidamente y desembocar en desnutrición intensa, consunción, anorexia e incluso la muerte.

La criptosporidiosis en **huéspedes inmunodeficientes** se asocia a menudo con enfermedad de la vía biliar, caracterizada por fiebre, dolor en hipocondrio derecho, náuseas, vómitos y diarrea. También se han observado casos de pancreatitis. La afectación de las vías respiratorias, con síntomas de tos, disnea, sibilancias, estridor y afonía, es muy poco frecuente.

Diagnóstico

La infección puede ser diagnosticada por microscopia utilizando una tinción ácido-alcohol resistente modificada o por reacción en cadena de la polimerasa, pero la inmunodetección de antígenos en la superficie del germen en las muestras de heces con ensayos basados en anticuerpos monoclonales es el método de elección actual. En heces, los ooquistes aparecen como pequeños cuerpos esféricos (2-6 μm) que se tiñen de rojo con una tinción ácido-alcohol resistente modificada. Como *Cryptosporidium* no invade más allá de la capa epitelial de la mucosa, no se encuentran leucocitos fecales en las muestras de heces. La excreción de ooquistes en las heces puede ser intermitente, por lo que deben recogerse varios especímenes fecales (por lo menos 3 en un huésped inmunocompetente) para el examen microscópico. El diagnóstico serológico no es útil en la criptosporidiosis aguda.

En secciones tisulares del intestino, *Cryptosporidium* puede encontrarse a lo largo de la región con microvellosidades del epitelio que tapiza el tracto gastrointestinal. Habitualmente, la concentración más elevada se observa en el yeyuno. Los resultados de los cortes histológicos revelan atrofia y alteración de la morfología normal de las vellosidades, aplanamiento del epitelio e inflamación de la lámina propia.

Tratamiento

A menudo, la diarrea por *Cryptosporidium* es autolimitada en enfermos inmunocompetentes y no requiere ningún tratamiento antimicrobiano específico. El tratamiento debe ir dirigido a medidas de soporte, como rehidratación oral o, si las pérdidas de líquido son intensas, por vía intravenosa. La nitazoxanida (100 mg dos veces al día v.o. durante 3 días para los niños de 1-3 años de edad; 200 mg dos veces al día v.o. para niños de 4-11 años; 500 mg dos veces al día v.o. para niños >12 años) ha sido aprobada para tratar la diarrea producida por *Cryptosporidium*. Los estudios clínicos realizados no han demostrado de forma definitiva que la nitazoxanida sea superior al placebo en estudios con enfermos infectados por el VIH (con recuentos CD4 bajos) o inmunodeficientes. Sin embargo, dada la gravedad de la infección en estas poblaciones, se suele iniciar el tratamiento con nitazoxanida. En enfermos adultos infectados por VIH se debería administrar el tratamiento antirretroviral combinado para mejorar la función inmune. Otros fármacos que han sido recomendados como tratamiento en algunos casos publicados o pequeñas series de casos son la inmunoglobulina sérica humana oral o el calostro bovino, la paromomicina, la espiramicina, la azitromicina y la roxitromicina, o una combinación de antibióticos.

ISOSPORA

Al igual que *Cryptosporidium, Isospora belli* (llamada también *Cystoisospora*) se ha identificado como causa de diarrea en brotes institucionales y en viajeros, y se ha vinculado también con agua y alimentos contaminados. *Isospora* parece ser más frecuente en climas tropicales y subtropicales y en áreas en desarrollo, como Sudamérica, África y el sudeste de Asia. *Isospora* no se ha relacionado con el contacto animal. Es también una causa poco frecuente de diarrea en enfermos con SIDA en EE.UU., pero puede infectar hasta al 15% de los enfermos con SIDA en Haití.

El ciclo vital y la patogenia de la infección por *Isospora* spp. son similares a los de *Cryptosporidium,* excepto que los ooquistes excretados en las heces no son inmediatamente infecciosos y deben experimentar una maduración adicional a temperatura inferior a 37 °C. Esto condiciona que la transmisión directa entre las personas sea poco probable. La manifestación clínica más frecuente es una diarrea acuosa sin sangre. Los síntomas de la infección son indistinguibles de la criptosporidiosis, aunque la fiebre puede ser un hallazgo más frecuente. La eosinofilia puede estar presente hasta en un 50% de los casos, en contraste con otras infecciones entéricas por protozoos. El diagnóstico se establece por detección en las heces de los ooquistes ovales, de 22-33 μm de largo por 10-19 μm de ancho, utilizando una tinción ácido alcohol-resistente modificada.

booksmedicos.org

Cada ooquiste contiene 2 esporoquistes con 4 esporozoítos cada uno. No se observan leucocitos fecales. Se expulsan pequeñas cantidades de ooquistes, lo que obliga a repetir los estudios en las heces. La presencia de ooquistes en el tubo digestivo casi siempre se asocia a síntomas clínicos. El aspecto histológico del epitelio digestivo muestra achatamiento y atrofia de las vellosidades, inflamación aguda y crónica e hiperplasia de criptas.

La isosporiasis responde enseguida al **tratamiento** con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) vía oral (5 mg TMP y 25 mg SMZ/kg/dosis; máximo 160 mg de TMP y 800 mg de SMZ/dosis, dos veces al día durante 10 días). En enfermos con SIDA, son frecuentes las recaídas y a menudo necesitan tratamiento con dosis más altas de trimetoprima-sulfametoxazol y/o una terapia de mantenimiento. El tratamiento antirretroviral combinado asociado a la recuperación inmune puede también mejorar los síntomas. El ciprofloxacino, la nitazoxanida o un régimen de pirimetamina sola o con ácido folínico son eficaces en enfermos que no toleran las sulfamidas.

CYCLOSPORA

Cyclospora cayetanensis es un parásito coccidio parecido a *Cryptosporidium,* aunque de mayor tamaño. El organismo infecta tanto a individuos inmunocompetentes como inmunodeficientes y es más frecuente en niños <18 meses de edad. La patogenia y la anatomía patológica de la ciclosporiasis son similares a los de la isosporiasis. Se han observado portadores asintomáticos del organismo, pero los viajeros en los que se encuentra el organismo casi siempre presentan diarrea. Algunos brotes de ciclosporiasis se han vinculado con agua y alimentos contaminados. Entre los alimentos implicados se encuentran frambuesas, lechugas, algunos tipos de guisantes que se consumen crudos, albahaca y otros alimentos frescos. Tras su excreción fecal, los ooquistes deben esporular fuera del huésped para hacerse infecciosos. Este hallazgo explica la ausencia de transmisión de persona a persona.

Las **manifestaciones clínicas** de la ciclosporiasis son parecidas a las de criptosporidiosis e isosporiasis, y aparecen tras un período de incubación de aproximadamente 7 días. La enfermedad moderada por *Cyclospora* se caracteriza por una mediana de 6 deposiciones/día con una mediana de duración de 10 días (rango 3-25 días). La duración de la diarrea en personas inmunocompetentes es típicamente más prolongada en la ciclosporiasis que en otras enfermedades producidas por protozoos intestinales. Entre los síntomas más frecuentes se incluye anorexia, agotamiento, distensión abdominal, dolor o retortijones abdominales, náuseas, dolores musculares, articulares o generalizados por todo el cuerpo, febrícula, escalofríos, dolor de cabeza y pérdida de peso. También pueden aparecer vómitos. Es rara la aparición de heces sanguinolentas. Se ha descrito un caso de enfermedad biliar. La anatomía patológica intestinal muestra inflamación con aplanamiento de la morfología de las vellosidades.

El diagnóstico se establece por identificación de los ooquistes en heces. Los ooquistes tienen forma de esferas arrugadas, de 8-10 μm de diámetro, y parecen ooquistes de *Cryptosporidium* aunque de gran tamaño. Cada ooquiste contiene 2 esporoquistes, cada uno con 2 esporozoítos. Los organismos pueden detectarse con una tinción ácido alcohol-resistente modificada, auramina-fenol o se tiñen con tricrómico modificado de forma menos uniforme que el *Cryptosporidium.* También pueden detectarse con tinción de fenosafranina y por autofluorescencia utilizando colorantes azul o verde intensos bajo epifluorescencia con luz ultravioleta. El análisis de múltiples muestras de heces mejora la capacidad de identificar el patógeno. Se encuentran actualmente en investigación nuevas pruebas diagnósticas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. No se observan leucocitos fecales.

El **tratamiento** de elección para la ciclosporiasis es TMP-SMZ (5 mg TMP y 25 mg SMZ/kg/dosis dos veces al día v.o. durante 7 días, máximo 160 mg TMP y 800 mg SMZ/dosis). El ciprofloxacino o la nitazoxanida son eficaces en enfermos que no toleran las sulfamidas.

MICROSPORIDIA

Los microsporidios son ubicuos e infectan a la mayoría de los grupos animales, incluyendo a los humanos. Se clasifican como hongos, y múltiples especies del filo Microsporidia se han vinculado con algún tipo de enfermedad humana, tanto en huéspedes inmunodeficientes como inmunocompetentes. Las especies más comúnmente relacionadas con enfermedad gastrointestinal son *Enterocytozoon bieneusi* y *Encephalitozoon intestinalis.*

Aunque todavía no es definitivo, la fuente de infección humana probablemente sea zoonótica. Como el *Cryptosporidium,* hay preocupación por la transmisión mediante contacto profesional por vía acuática. También existen de forma potencial brotes de origen alimentario; los organismos han sido identificados en hortalizas regadas con aguas contaminadas. Se baraja la hipótesis de una trasmisión vectorial porque una de las especies, *Brachiola algerae,* generalmente infecta a los mosquitos. Finalmente, la transmisión transplacentaria ha sido documentada en animales, pero no en humanos. Una vez infectado, la división intracelular produce nuevas esporas que pueden infectar a células adyacentes, diseminarse a otros tejidos del huésped o excretarse al ambiente a través de las heces. Se han detectado esporas en la orina y en el epitelio respiratorio, lo que sugiere que también podrían ser infecciosos algunos fluidos corporales. Una vez en el ambiente, las esporas de los microsporidios permanecen infecciosas hasta 4 meses.

Inicialmente, la infección intestinal por microsporidios se había observado casi exclusivamente en enfermos con SIDA, pero ha aumentado la evidencia de que es también común la infección en individuos inmunocompetentes. La diarrea asociada a microsporidios es intermitente, muy abundante, acuosa y sin sangre. Pueden aparecer retortijones abdominales y pérdida de peso; es infrecuente la existencia de fiebre. Las infecciones por microsporidios se pueden asociar también a queratitis estromal y encefalitis. También se han informado casos de enfermedad diseminada que incluyen más órganos, incluyendo hígado, corazón, riñón, vejiga, tracto biliar, pulmón, sistema musculoesquelético y senos paranasales.

Los microsporidios se tiñen con un tricrómico modificado, hematoxilina-eosina, Giemsa, Gram, ácido peryódico de Schiff y tinciones ácido-alcohol resistentes, pero pueden pasar desapercibidos a menudo a causa de su pequeño tamaño (1-5 μm) y la ausencia de inflamación asociada en los tejidos circundantes. La microscopia electrónica sigue siendo el método de referencia para su detección. Diversos laboratorios de investigación han tenido éxito con una técnica de reacción en cadena de la polimerasa para detectar microsporidios, tanto en muestras ambientales como humanas.

No hay un **tratamiento** probado para las infecciones intestinales por microsporidios. El albendazol (dosis en adultos, 400 mg dos veces al día v.o. durante 3 semanas) suele ser eficaz en la infección por *E. intestinalis,* pero no en las infecciones causadas por algunas especies de microsporidios. La fumagilina (dosis en adultos, 20 mg tres veces al día v.o. durante 2 semanas) fue eficaz en un pequeño estudio controlado realizado en adultos con infección por *E. bieneusi,* y el tratamiento tópico con este compuesto también ha resultado eficaz en pacientes adultos infectados por VIH con una queratoconjuntivitis. En las infecciones digestivas se deberían emplear cuidados de soporte con hidratación, corrección de los trastornos electrolíticos y nutrición cuando esté indicado clínicamente. La mejoría de la infección subyacente por VIH con tratamiento antivírico intenso también mejora los síntomas de las microsporidiosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **284**

Trichomoniasis *(Trichomonas vaginalis)*

Edsel Maurice T. Salvana y Robert A. Salata

La trichomoniasis, causada por el parásito protozoario *Trichomonas vaginalis,* es la más común de las enfermedades de transmisión sexual no virales a nivel mundial. Es la principal causa de vulvovaginitis, pero también está en el origen de la enfermedad inflamatoria pélvica, resultados adversos en el embarazo, prostatitis crónica y riesgo incrementado de la transmisión del VIH.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, et al: Prevention and treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised patients, *Cochrane Database Syst Rev*(1), 2007, CD004932.

Barry MA, Weatherhead JE, Hotez PJ, et al: Childhood parasitic infections endemic to the United States, *Pediatr Clin North Am* 60:471-485, 2013.

Cabada MM, White AC Jr: Treatment of cryptosporidiosis: do we know what we think we know? *Curr Opin Infect Dis* 23(5):494-499, 2010.

Cama VA, Ross JM, Crawford S, et al: Differences in clinical manifestations among Cryptosporidium species and subtypes in HIV-infected persons, *J Infect Dis* 196:684-691, 2007.

Chen X-M, Keithly JS, Paya CV, et al: Cryptosporidiosis, *N Engl J Med* 346: 1723-1731, 2002.

Didier ES, Weiss LM: Microsporidiosis: current status, *Curr Opin Infect Dis* 19: 485-492, 2006.

Fletcher SM, Stark D, Harkness J, et al: Enteric protozoa in the developed world: a public health perspective, *Clin Microbiol Rev* 25(3):420-449, 2012.

Huang DB, Chappell C, Okhuysen PC: Cryptosporidiosis in children, *Semin Pediatr Infect Dis* 15:253-259, 2004.

Huang DB, White AC: An updated review on *Cryptosporidium* and *Giardia*, *Gastroenterol Clin North Am* 35(2):291-314, 2006.

Ortega YR, Sanchez R: Update on *Cyclospora cayetanensis*, a food-borne and waterborne parasite, *Clin Microbiol Rev* 23(1):218-234, 2010.

Pierce KK, Kirkpatrick BD: Update on human infections caused by intestinal protozoa, *Curr Opin Gastroenterol* 25:12-17, 2008.

Rossignol JF: *Cryptosporidium* and *Giardia*: treatment options and prospects for new drugs, *Exp Parasitol* 124(1):45-53, 2010.

Verdier RI, Fitzgerald DW, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial, *Ann Intern Med* 132(11):885-888, 2000.

Yoder JS, Beach MJ: *Cryptosporidium* surveillance and risk factors in the United States, *Exp Parasitol* 124(1):31-39, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

EPIDEMIOLOGÍA

Más de 170 millones de casos nuevos de trichomoniasis ocurren al año, la mayoría en entornos con recursos limitados. La prevalencia e incidencia probablemente están infraestimadas, ya que la mayoría de los hombres y un 30% de las mujeres están asintomáticos. La precisión del diagnóstico por microscopia en fresco, la base del diagnóstico, es menos sensible de lo que se suponía antes. Mientras la enfermedad es fácil de tratar, las secuelas de la infección sin tratamiento siguen siendo una causa de morbilidad debido a la alta tasa de reinfección en las parejas sin tratar, falta de reconocimiento de los casos asintomáticos y la poca sensibilización al diagnóstico.

La tricomoniasis es la infección parasitaria más frecuente en EE.UU. y se producen aproximadamente 7,4 millones de casos cada año. Un estudio poblacional en 2005 mostró una prevalencia de 2,8% en mujeres, 1,7% en hombres y una prevalencia global del 2,3%. La incidencia de trichomoniasis es más alta en mujeres con múltiples parejas sexuales y en grupos con altas tasas de otras enfermedades de transmisión sexual. *T. vaginalis* es aislado en >60% de las parejas femeninas de un hombre infectado y en el 70% de las parejas sexuales de una mujer infectada. La trichomoniasis vaginal es muy rara antes de la menarquia. Su presencia en niños pequeños debería hacer sospechar un **abuso sexual.**

La trichomoniasis puede ser transmitida a los neonatos durante su paso a través del canal del parto infectado. La infección en estos casos suele ser autolimitada, pero se han descrito casos raros de vaginitis neonatal e infección respiratoria.

PATOGENIA

T. vaginalis es un parásito protozoario flagelado anaerobio. Las secreciones vaginales infectadas contienen de 10^1 a 10^5 o más protozoos/ml. *T. vaginalis* tiene forma piriforme y exhibe motilidad característica en sacudida en el montaje en fresco (fig. 284-1). Se reproduce por fisión binaria. Existe sólo como **células vegetativas;** no se han descrito formas quísticas. *T. vaginalis* daña células y tejidos del huésped por numerosos mecanismos. Las moléculas de adhesión permiten la unión de *T. vaginalis* a las células del huésped e hidrolasas, proteinasas y moléculas citotóxicas actúan para destruir o poner en peligro la integridad de las células del huésped. Se ha caracterizado una proteinasa de cisteína regulada al alza por el hierro llamada legumaina 1 (TvLEGU-1) como principal factor implicado en la citoadherencia. Cada vez se dispone de más evidencias sobre la asociación entre *T. vaginalis* y una escasa presencia de especies de *Lactobacillus* y gran cantidad de especies de *Mycoplasma* en la flora vaginal. Sin embargo, no está claro si la tricomoniasis altera la flora bacteriana o si la presencia de una flora alterada predispone al desarrollo de la tricomoniasis. En respuesta a la infección se generan anticuerpos específicos frente al parásito y la activación linfocitaria, pero no se produce inmunidad protectora duradera.

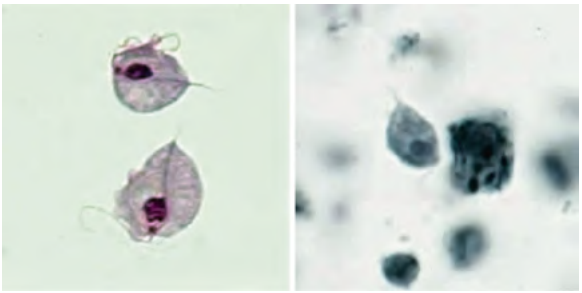

Figura 284-1 Trofozoítos de *Trichomonas vaginalis* teñidos con Giemsa *(izquierda)* y con hematoxilina férrica *(derecha). (De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC]: Laboratory identification of parasites of public health concern. Trichomoniasis. Disponible en:* http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Trichomoniasis_il.htm*)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El **período de incubación** en mujeres es de 5-28 días. Los síntomas pueden empezar o empeorar con la menstruación. La mayoría de las mujeres infectadas con el tiempo desarrollan síntomas, aunque hasta un tercio permanecen asintomáticas. Los síntomas y signos más comunes incluyen flujo vaginal espumoso, grisáceo, copioso y de mal olor, irritación vulvovaginal, disuria y dispareunia. El examen físico puede revelar una secreción espumosa con eritema vaginal y hemorragias cervicales («cérvix en fresa»). La secreción tiene habitualmente un pH >4,5. Es inusual el malestar abdominal y debe conllevar una evaluación de una enfermedad inflamatoria pélvica (v. cap. 120).

Muchas infecciones en varones son asintomáticas. Los varones sintomáticos suelen tener disuria y secreción uretral escasa. *Trichomonas* ocasionalmente causa epididimitis, que incluye prostatitis y ulceración superficial del pene. La infección suele ser autolimitada y se resuelve espontáneamente en el 36% de los hombres. *Trichomonas* ha sido relacionada como causa de uretritis recurrente o recidivante y puede ser aislada en el 3-20% de las **uretritis no gonocócicas** en hombres. Los fracasos en la terapia estándar para gonococia y *Chlamydia* son tratados frecuentemente con terapia contra *Trichomonas.*

DIAGNÓSTICO

La identificación de *Trichomonas* en la secreción vaginal se basa en el uso de la técnica en fresco. Se estima que esta técnica tiene una sensibilidad del 60-70%; los estudios más sensibles que usan sondas de ácidos nucleicos y reacción en cadena de la polimerasa sugieren que esto está más cerca del 35-60%. Aunque *Trichomonas* se ve a veces en la prueba de Papanicolaou y en la orina, estos métodos no se consideran pruebas fiables de la enfermedad. El examen en fresco de material obtenido con asa de platino de la uretra anterior puede revelar el microorganismo en el 50-90% de los hombres infectados. El examen microscópico del sedimento urinario después del masaje prostático es también útil en el hombre infectado. La prueba de referencia para la detección del organismo es el cultivo, y se dispone de medios de cultivo comercializados. La detección de antígenos por enzimoinmunoanálisis y por fluorescencia directa de secreciones vaginales es más sensible que las pruebas en fresco, pero menos sensible que el cultivo para la detección de la infección por *T. vaginalis.* En mujeres, el análisis de inmunotransferencia y la prueba de reacción en cadena de la polimerasa de secreción vaginal tienen una sensibilidad y especificidad similares al cultivo. En hombres, estos métodos parecen ser más sensibles para la detección de la enfermedad que el cultivo. La prueba de amplificación del ácido nucleico y los kits de diagnóstico inmunológico para el diagnóstico de *Trichomonas* solo y en combinación con otras enfermedades ginecológicas como *Candida* y *Gardnerella* han sido evaluados en múltiples estudios y se han hallado precisos y de fácil uso. La prueba APTIMA TV (Gen-Probe Incorporated, CA) es una prueba de amplificación de los ácidos nucleicos aprobada para uso comercial por la FDA, que muestra una elevada sensibilidad y especificidad, sobre todo en pacientes asintomáticas. Dos kits de diagnóstico rápido, Affirm VP III (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) y el test rápido de *Trichomonas* OSOM (Genzyme Diagnostics, Cambridge, MA), han recibido la aprobación de la FDA estadounidense recientemente, pero son menos sensibles que APTIMA TV. Se ha desarrollado la PCR convencional y múltiple para uso clínico, y los resultados de las pruebas preliminares son prometedores. A los pacientes con *T. vaginalis* se les debe realizar un despistaje de otras enfermedades de transmisión sexual, incluyendo *Chlamydia* y gonococia.

COMPLICACIONES

La trichomoniasis ha sido asociada con: enfermedad inflamatoria pélvica, parto pretérmino, recién nacidos de bajo peso, infertilidad tubárica y celulitis del manguito vaginal. La infección por *T. vaginalis* incrementa el riesgo de adquisición y transmisión del VIH. La inflamación inducida por *Trichomonas* en el área genital recluye en el epitelio a un mayor número de células CD4+ y proporciona al VIH un mejor acceso al torrente sanguíneo. En los individuos no infectados por el VIH, la trichomoniasis se asocia con una mayor carga viral en la secreción vaginal y el semen, así como con niveles más elevados de linfocitos infectados en los fluidos urogenitales. La diseminación del VIH-1 en los fluidos vaginales disminuye con el tratamiento de la trichomoniasis.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

En EE.UU. se utilizan el **metronidazol** y el **tinidazol;** en otros países sólo se emplea el ornidazol. Ambos, metronidazol (dosis única de 2 g v.o. en adolescentes y adultos; como régimen alternativo, 500 mg dos veces al día v.o. durante 7 días) y tinidazol (dosis única de 2 g v.o. en adolescentes y adultos) se utilizan como primera línea de tratamiento. Para niños infectados antes de la adolescencia, el régimen recomendado es metronidazol 15 mg/kg/día en 3 dosis v.o. durante 7 días; el uso de tinidazol no está aprobado en niños pequeños. El gel tópico de metronidazol no es eficaz cuando se usa como la única terapia para la infección por *T. vaginalis,* pero disminuye los síntomas en individuos con infección grave cuando se emplea conjuntamente con la terapia oral. Las parejas sexuales deben tratarse simultáneamente para prevenir la reinfección. Múltiples ensayos comparativos han valorado la eficacia entre dosis única/ciclo corto de metronidazol y dosis única de tinidazol, y demuestran la no inferioridad o eficacia superior de tinidazol. Un metaanálisis de Cochrane demostró que la dosis única de tinidazol es superior comparada con el ciclo corto de metronidazol en cuanto a eficacia clínica y tasas de curación, y tiene significativamente menos efectos adversos. El tinidazol es más caro que el metronidazol y en general se reserva para fracasos de tratamiento o intolerancia al metronidazol.

Se han publicado fracasos de tratamiento con metronidazol, a pesar de que la mala respuesta se puede superar con altas dosis del fármaco. Las recomendaciones como segunda línea de tratamiento incluyen bien un ciclo de 7 días con metronidazol 500 mg dos veces al día o bien una dosis única de tinidazol. Si este tratamiento fracasa, se recomienda metronidazol o tinidazol a 2 g diarios durante 5 días. Además, los fracasos de tratamiento deben remitirse a un especialista en enfermedades infecciosas y pueden requerir pruebas de sensibilidades, disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. El metronidazol no ha demostrado ser teratogénico durante el embarazo en humanos, pero actualmente está clasificado como fármaco de categoría C. Un metaanálisis Cochrane demostró la asociación (RR = 1,78 [1,19-2,66]) entre el parto prematuro y el tratamiento de la infección por *T. vaginalis* asintomática con metronidazol en el embarazo. Son necesarios estudios adicionales para confirmar este hallazgo. El tratamiento de la trichomoniasis sintomática en el embarazo debe sopesarse frente a los posibles riesgos, y el tratamiento de la enfermedad asintomática debe retrasarse lo más posible a corto plazo.

PREVENCIÓN

La prevención de la infección por *T. vaginalis* se logra mediante el tratamiento de todas las parejas sexuales de una persona infectada y con los programas de prevención de todas las enfermedades de transmisión sexual (v. cap. 120). No hay vacuna disponible y la profilaxis farmacológica no está recomendada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **285**

Leishmaniasis *(Leishmania)*

Peter C. Melby

Las leishmaniasis son un grupo diverso de enfermedades causadas por un protozoo intracelular parásito del género *Leishmania,* que se transmite mediante el flebotomo llamado mosca de la arena. Se conocen muchas especies de *Leishmania* causantes de enfermedad en humanos, que afectan a la piel y las superficies mucosas, y los órganos reticuloendoteliales. La infección cutánea suele ser leve, pero produce desfiguración estética. La infección mucosa y visceral se asocia con morbilidad y mortalidad significativas.

ETIOLOGÍA

Los organismos del género *Leishmania* son miembros de la familia Trypanosomatidae, que incluye 2 subgéneros, *L. (Leishmania)* spp. y *L. (Viannia)* spp. El parásito es dismórfico y existe como flagelado promastigote en el insecto vector y como aflagelado amastigote que reside y se replica en los fagocitos mononucleares del huésped vertebrado. En el vector, el promastigote en forma procíclica no infecciosa pasa a un estado metacíclico infeccioso. En esta transición son fundamentales los cambios que tienen lugar en los polisacáridos terminales del lipofosfoglicano de superficie, que permiten la migración anterior de los parásitos desde el intestino medio de la mosca hasta la boca y su inoculación al huésped durante la picadura. El lisofosfoglicano metacíclico también juega un papel importante en la entrada y supervivencia de *Leishmania* en el huésped mamífero, ya que confiere resistencia al complemento y facilita su entrada en el macrófago por medio de varios receptores, entre los que se incluyen los receptores 1 y 3 del complemento. Ya dentro del macrófago, el promastigote se transforma en amastigote y reside y se replica dentro del fagolisosoma. El parásito es resistente al medio ácido, hostil del macrófago, y eventualmente rompe la célula y sale para infectar a otros macrófagos. Los macrófagos infectados tienen menos capacidad de iniciar y responder a una reacción inflamatoria, lo que proporciona al parásito intracelular un aislamiento seguro.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que las leishmaniasis afectan a 10-20 millones de personas en las regiones endémicas tropicales y subtropicales de todos los continentes, excepto Australia y la Antártida. Las distintas formas de la enfermedad tienen diferentes causas, características epidemiológicas, transmisión y distribución geográfica. Puede producirse de forma esporádica en una región endémica o en focos epidémicos. Con raras excepciones, los microorganismos de *Leishmania* que provocan el cuadro cutáneo no desencadenan la enfermedad visceral.

La **leishmaniasis cutánea localizada (LCL)** en el Viejo Mundo se debe a *L. (Leishmania) major* y *L. (L.) tropica* en el norte de África, Oriente Medio, Asia central y el subcontinente indio. *L. (L.) aethiopica* causa LCL y leishmaniasis cutánea difusa (LCD) en Kenia y Etiopía. La **leishmaniasis visceral (LV)** en el Viejo Mundo se debe a *L. (L.) donovani* en Kenia, Sudán, India, Pakistán y China y a *L. (L.) infantum* en la cuenca mediterránea, Oriente Medio y Asia central. *L. infantum* también causa LCL (sin enfermedad visceral) en estas mismas regiones. *L. tropica* es una causa poco frecuente de infección visceral en Oriente Medio y en India. En el Nuevo Mundo, *L. (L.) mexicana* causa LCL en la región que abarca desde el sur de Texas hasta América Central. *L. (L.) amazonensis, L. (L.) pifanoi, L. (L.) garnhami* y *L. (L.) venezuelensis* originan LCL en Sudamérica, la cuenca amazónica y desde allí hacia el norte. Los miembros del subgénero *Viannia* (*L. [V.] braziliensis, L. [V.] panamensis, L. [V.] guyanensis* y *L. [V.] peruviana*) son causa de LCL en el norte de Argentina, y desde allí hacia el norte, a Centroamérica. Los miembros del subgénero *Viannia* también causan **leishmaniasis mucosa (LM)** en la misma distribución geográfica. La LV en el Nuevo Mundo se debe a *L. (L.) chagasi* (ahora considerada el mismo organismo que *L. infantum*), que se distribuye desde México (rara) hasta América Central y del Sur. Las *L. infantum/chagasi* pueden causar LCL en ausencia de infección visceral.

El mantenimiento de *Leishmania* en las zonas endémicas se debe a la transmisión a través de un ciclo zoonótico. En general, las cepas dermotrópicas del Viejo y Nuevo Mundo se mantienen con los roedores como reservorios, en tanto que los perros domésticos suelen ser el reservorio de *L. infantum/chagasi.* La transmisión entre el reservorio y la mosca de la arena está muy adaptada a las características ecológicas específicas de la región endémica. Las infecciones en humanos se producen cuando sus actividades los sitúan en contacto con el ciclo zoonótico. La transmisión antroponótica, en la que los humanos son los presuntos reservorios, se produce en algunas áreas urbanas de Oriente Medio y Asia central con *L. tropica* y en la India y Sudán con *L. donovani.* Se han publicado casos de transmisión congénita de *L. donovani* o *L. infantum/chagasi.*

Hay un resurgir de casos de leishmaniasis en muchos focos endémicos, así como en nuevos focos. Decenas de miles de casos de LCL ocurren en un brote en Kabul y Afganistán, y en India y Sudán se han producido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Brotman RM, Bradford LL, Conrad M, et al: Association between *Trichomonas vaginalis* and vaginal bacterial community composition among reproductive-age women, *Sex Transm Dis* 39:807-812, 2012.

Gülmezoglu AM, Azhar M: Interventions for trichomoniasis in pregnancy, *Cochrane Database Syst Rev*(5), 2011, CD000220.

Kissinger P, Amedee A, Clark RA, et al: *Trichomonas vaginalis* treatment reduces vaginal HIV-1 shedding, *Sex Transm Dis* 36:11-16, 2009.

Martin DH, Zozaya M, Lillis RA, et al: Unique vaginal microbiota which include an unknown Mycoplasma-like organism are associated with *Trichomonas vaginalis* infection, *J Infect Dis*, 2013.

Rendón-Gandarilla FJ, Ramón-Luing Lde L, Ortega-López J, et al: The TvLEGU-1, a legumain-like cysteine proteinase, plays a key role in *Trichomonas vaginalis* cytoadherence, *Biomed Res Int* 2013:561979, 2013.

Schwebke JR, Hobbs MM, Taylor SN, et al: Molecular testing for *Trichomonas vaginalis* in women: results from a prospective U.S. clinical trial, *J Clin Microbiol* 49:4106-4111, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

epidemias graves de LV que han causado más de 100.000 muertes. La LV es la más prevalente entre los más pobres, con viviendas de calidad inferior, que contribuyen a la transmisión vectorial, y la desnutrición, que lleva a un aumento de la susceptibilidad del huésped. El surgimiento de leishmaniasis en nuevas áreas es el resultado de: 1) notable movimiento de población hacia áreas endémicas, en general debido al desarrollo industrial o agrario o a la recolección de madera; 2) aumento de la población reservorio y/o vector secundario al desarrollo agrario; 3) incremento de la transmisión antroponótica debido a la rápida urbanización de algunos focos, y 4) aumento de moscas de la arena como resultado de la disminución de los programas de control del vector.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El análisis histopatológico de las lesiones en la LCL muestra una intensa inflamación granulomatosa crónica de la epidermis y la dermis. Ocasionalmente, pueden verse neutrófilos e incluso microabscesos. Las lesiones de LCD se caracterizan por una densa infiltración con macrófagos vacuolados que contienen abundantes amastigotes. La LM se caracteriza por una intensa reacción granulomatosa con llamativa necrosis tisular, que puede incluir al hueso o al cartílago adyacentes. En la LV se produce destacada hiperplasia de las células reticuloendoteliales del hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos. En los histiocitos y las células de Kupffer se observan abundantes amastigotes. En la enfermedad avanzada, es frecuente la producción de infartos esplénicos, necrosis centrolobulillar e infiltración grasa del hígado, los elementos normales de la médula son reemplazados por histiocitos parasitados y aparece fagocitosis eritrocitaria.

PATOGENIA

Los mecanismos de inmunidad celular determinan la resistencia o susceptibilidad a la infección por *Leishmania.* La resistencia está mediada por interleucinas (IL-12) que generan la expansión de linfocitos T colaboradores tipo 1; con la inducción de activación macrofágica clásica (M1) y la destrucción parasitaria por interferón γ. La susceptibilidad se relaciona con la expansión de células Th2 productoras de IL-4 y/o con la producción de IL-10 y factor de crecimiento transformante β, los cuales son inhibidores de macrófagos mediante destrucción parasitaria y generación de células T reguladoras y macrófagos activados alternativamente (M2). Los pacientes con LM presentan una hiperrespuesta inmunitaria celular que podría contribuir a la destrucción tisular en esta forma de enfermedad. Los pacientes con LCD o LV activa muestran una respuesta inmunitaria celular específica contra *Leishmania* reducida o nula, con llamativa producción de IL-10, pero estas respuestas se recuperan tras un tratamiento adecuado.

En las áreas endémicas, se puede identificar a las personas con infección subclínica mediante una respuesta de hipersensibilidad cutánea de tipo tardío positiva contra antígenos de *Leishmania* **(prueba cutánea de Montenegro)** o mediante la producción inducida por antígenos de interferón-γ en una prueba de sangre completa**.** La infección subclínica ocurre con más frecuencia que la enfermedad cutánea activa o visceral. Factores del huésped (genética, enfermedades concomitantes, estado nutricional), del parásito (virulencia, tamaño del inóculo) y posiblemente factores específicos del vector (genotipo, constituyentes inmunomoduladores de la saliva) influyen en la expresión de la enfermedad como infección subclínica o activa. En las áreas endémicas, la prevalencia de positividad de la prueba cutánea aumenta con la edad, mientras que la incidencia de enfermedad clínica disminuye con ésta, lo que indica que la inmunidad se adquiere a lo largo de la vida. Las personas con enfermedad activa previa o infección subclínica son generalmente inmunes a infecciones posteriores; sin embargo, la infección latente puede ocasionar enfermedad activa si el paciente se inmunodeprime.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las diferentes formas de la enfermedad difieren en cuanto a sus causas, características epidemiológicas, transmisión y distribución geográfica.

Leishmaniasis cutánea localizada

La LCL **(botón de oriente)** puede afectar a personas de cualquier edad, pero en muchas regiones endémicas los niños suelen ser las principales víctimas. Puede presentarse como una o varias lesiones papulares, nodulares, en placas o ulceradas localizadas generalmente en la piel expuesta, como la cara o las extremidades (fig. 285-1). En raros casos se han registrado más de 100 lesiones. Las lesiones suelen comenzar como una pequeña pápula en el lugar de la picadura producida por la mosca de la arena, que crece hasta 1-3 cm de diámetro y que puede ulcerarse a lo largo de semanas o meses. La úlcera es poco profunda y no dolorosa, y está rodeada por un borde nítido, indurado y eritematoso. No hay supuración, a menos que se desarrolle una sobreinfección bacteriana. Las lesiones causadas por *L. major* y *L. mexicana* suelen curar espontáneamente a los 3-6 meses, dejando una cicatriz deprimida. Las lesiones producidas por *L. mexicana* en la oreja, llamadas **úlcera del chiclero** porque eran frecuentes entre los cultivadores de chicle en México y Centroamérica, suelen seguir un curso crónico destructivo. En general, las lesiones por las especies de *L. (Viannia)* tienden a ser más grandes y crónicas. Las linfadenopatías regionales y los nódulos o cordones linfáticos subcutáneos palpables, de aspecto esporotricoide, también son frecuentes en los pacientes infectados por organismos del subgénero *Viannia.* Si las lesiones no se infectan secundariamente, no suele haber más complicaciones, aparte de la cicatriz residual.

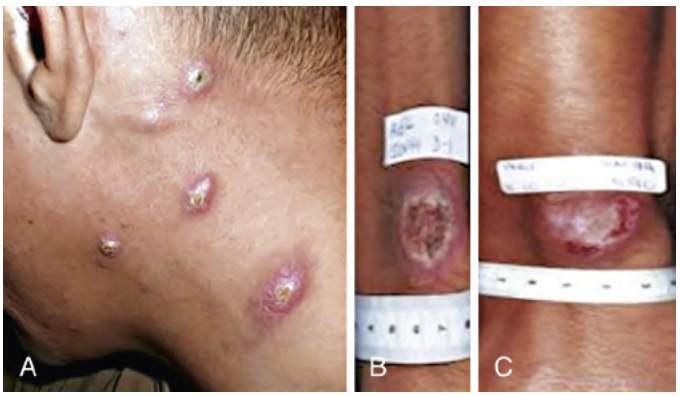

Figura 285-1 Enfermedad cutánea. **A,** Infección del Viejo Mundo *(Leishmania major)* adquirida en Iraq; obsérvense 5 lesiones papulares y nodulares en el cuello. **B,** Infección del Nuevo Mundo *(Leishmania panamensis)* en Colombia; la lesión puramente ulcerativa es característica de la enfermedad del Nuevo Mundo. **C,** Infección ya curada en el enfermo mostrado en **B,** 70 días después de un tratamiento con antimonato de meglumina durante 20 días; obsérvese el fino tejido cicatricial sobre una plana capa de piel reepitelizada. (***A,*** *Cortesía de P. Weina.* ***B,*** *Cortesía de J. Soto.* ***A-C,*** *Modificada de Murray HW, Berman JD, Davies CR y cols.: Advances in leishmaniasis,* Lancet *366:1561-1577, 2005.*)

Leishmaniasis cutánea diseminada

La LCD es una forma rara de leishmaniasis causada por organismos del complejo *L. mexicana* en América y *L. aethiopica* en Europa. La LCD se manifiesta como grandes máculas, pápulas, nódulos o placas no ulceradas que afectan a áreas extensas de piel y que semejan una lepra lepromatosa. Se ven afectadas con más frecuencia la cara y las extremidades. La diseminación desde la lesión inicial suele tener lugar a lo largo de varios años. Se piensa que bajo esta forma grave de leishmaniasis cutánea subyace un defecto inmunológico.

Leishmaniasis mucosa

La LM **(espundia)** es una manifestación rara pero grave de leishmaniasis que se produce como resultado de las metástasis hematógenas en la mucosa nasal u orofaríngea de una infección cutánea. En general se debe al complejo *L. (Viannia).* Aproximadamente la mitad de los pacientes con lesiones mucosas tuvo lesiones cutáneas activas en los 2 años precedentes, pero la LM puede no desarrollarse hasta muchos años después de la resolución de la lesión primaria. Esta leishmaniasis se da en <5% de los individuos que tienen o han tenido una LCL causada por *L. (V.) braziliensis.* Los pacientes con LM a menudo presentan afectación nasal con congestión, rinorrea y epistaxis recurrente. La afectación orofaríngea y

booksmedicos.org

laríngea es menos común, pero se asocia con una elevada morbilidad. En etapas tardías se produce destrucción marcada de los tejidos blandos, el cartílago e incluso el hueso, lo que resulta en deformaciones visibles de la nariz o boca, perforaciones septales nasales y estrechamiento de la tráquea con obstrucción respiratoria.

Leishmaniasis visceral

La LV **(kala-azar)** afecta en líneas generales a los niños <5 años en América y en la región mediterránea *(L. infantum/chagasi)*, y a los niños mayores y adultos en África y Asia *(L. donovani)*. Tras la inoculación del parásito por la mosca de la arena, el niño puede presentar una infección completamente asintomática o una enfermedad oligosintomática, que puede resolverse de manera espontánea o evolucionar hacia un kala-azar. Los niños con infección asintomática son transitoriamente seropositivos, pero no muestran evidencia clínica de la enfermedad. Los niños oligosintomáticos tienen leves síntomas constitucionales (malestar, diarrea intermitente, poca tolerancia al esfuerzo) y fiebre intermitente; la mayoría presenta una ligera hepatomegalia. La mayoría de estos niños se cura sin tratamiento, pero aproximadamente un 25% de ellos evoluciona a kala-azar activo a los 2-8 meses. En escasas ocasiones se han descrito períodos de incubación extremadamente largos, de años. Durante las primeras semanas a meses de enfermedad, la fiebre es intermitente, presentan debilidad y falta de energía, y el bazo comienza a crecer. Los signos clínicos clásicos, es decir, fiebre elevada, hepatoesplenomegalia marcada y caquexia grave, se suelen desarrollar a los 6 meses del inicio de la enfermedad, aunque en algunas series un 20% de los pacientes presentó un curso clínico rápido, de 1 mes (fig. 285-2). En la fase terminal del kala-azar, la hepatoesplenomegalia es masiva, hay una gran pérdida de peso, la pancitopenia es pronunciada y aparecen ictericia, edema y ascitis. La anemia puede ser lo suficientemente grave como para precipitar una insuficiencia cardíaca. Los episodios de sangrado son frecuentes, especialmente la epistaxis. Las fases finales se suelen complicar con infecciones bacterianas secundarias, causa frecuente de muerte. La infección a edades jóvenes y la malnutrición pueden constituir factores de desarrollo de una forma de rápida evolución de LV activa. Sin tratamiento específico, más del 90% de los pacientes fallece.

La LV es una infección oportunista asociada con la infección por VIH. La mayoría de los casos se ha dado en el sur de Europa y en Brasil, a menudo como consecuencia del uso de agujas compartidas entre usuarios de drogas ilícitas por vía parenteral, pero potencialmente podrían darse más casos a medida que las regiones endémicas de LV y VIH convergen. La leishmaniasis también puede ser el resultado de la reactivación de una infección subclínica crónica. Con frecuencia se produce una presentación clínica atípica de LV en los pacientes infectados por el VIH, con una afectación predominante del tubo digestivo y ausencia de la típica hepatoesplenomegalia.

Un pequeño porcentaje de pacientes tratados previamente por una LV tendrá lesiones cutáneas difusas, un proceso conocido como **leishmaniasis dérmica post-kala-azar.** Estas lesiones pueden aparecer durante o poco tiempo después del tratamiento (en África), o hasta varios años después (en India). Las lesiones de la leishmaniasis dérmica post-kala-azar son hipopigmentadas, eritematosas o nodulares y suelen afectar a la cara y al torso. Pueden persistir desde algunos meses a muchos años.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los pacientes con leishmaniasis cutánea o LM no presentan resultados de pruebas complementarias alterados, a menos que sufran una infección bacteriana secundaria. Los hallazgos asociados con el kala-azar clásico son: anemia (hemoglobina 5-8 mg/dl), trombocitopenia, leucopenia (2.000-3.000 células/μl), elevación de transaminasas hepáticas e hiperglobulinemia (>5 g/dl), que es debida en su mayor parte a inmunoglobulina G.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Algunas de las enfermedades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de LCL son: esporotricosis, blastomicosis, cromomicosis, lobomicosis, tuberculosis cutánea, infección atípica por micobacterias, lepra, ectima, sífilis, frambesia y neoplasias. Algunas infecciones, como sífilis, frambesia terciaria, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, granuloma de la línea media, sarcoidosis, así como granulomatosis de Wegener y carcinomas, presentan también características clínicas similares a la LM. Se debe sospechar con fuerza la posibilidad de LV en pacientes con fiebre prolongada, abatimiento, caquexia, marcada esplenomegalia, hepatomegalia, pancitopenia e hipergammaglobulinemia que hayan tenido la posibilidad de exposición en un área endémica. Este mismo cuadro clínico también puede confundirse con paludismo, fiebre tifoidea, tuberculosis miliar, esquistosomiasis, brucelosis, absceso amebiano hepático, mononucleosis infecciosa, linfomas y leucemias.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar LCL ante el desarrollo de una o varias lesiones únicas o múltiples lentamente progresivas, no dolorosas, nodulares o ulceradas de un paciente con exposición potencial en un área endémica.

Figura 285-2 Leishmaniasis visceral *(Leishmania donovani)* en el Estado de Bihar, India. **A,** Hepatoesplenomegalia y emaciación en un hombre joven. **B,** Niños con marcas de quemaduras sobre el bazo o el hígado aumentados de tamaño, como consecuencia de inútiles remedios aplicados por un chamán local (***A,*** *Cortesía de D. Sacks.* ***B,*** *Cortesía de R. Kenney.* ***A-B,*** *Modificada de Murray HW, Berman JD, Davies CR y cols.: Advances in leishmaniasis*, Lancet *366:1561-1577, 2005.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las pruebas serológicas para LM y LCL generalmente tienen poca sensibilidad y especificidad, y no son muy útiles. Las pruebas serológicas con enzimoinmunoanálisis, inmunofluorescencia indirecta o aglutinación directa son muy útiles en la LV debido a la gran cantidad de anticuerpos antileishmania. Una prueba inmunocromatográfica con tira que emplea un antígeno recombinante (K39) tiene una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 80-90% y 95%, respectivamente, para la LV. Las pruebas de diagnóstico serológico son positivas sólo en la mitad de los pacientes coinfectados por VIH.

El diagnóstico definitivo de leishmaniasis se establece demostrando la presencia de amastigotes en las muestras tisulares o aislando el parásito en cultivo. Los amastigotes pueden identificarse en cortes de tejidos, aspirados o frotis teñidos con Giemsa en la mitad de los casos de LCL, pero rara vez en las lesiones de LM. El cultivo de una biopsia o aspirado, empleando agar sangre bifásico Novy-McNeal-Nicolle, es positivo en sólo un 65% de los casos aproximadamente. La identificación de parásitos en frotis, cortes histológicos o en cultivos se consigue con más frecuencia en la LCD que en la LCL. En los pacientes con VL, los resultados de los frotis, aspirados o cultivos de material esplénico, ganglionar o médula ósea suelen ser diagnósticos. La **aspiración esplénica,** realizada por personal experimentado, tiene una sensibilidad diagnóstica mayor, pero rara vez se realiza en EE.UU. debido al riesgo de complicaciones hemorrágicas. Un cultivo positivo permite determinar la especie del parásito (en general con isoenzimoanálisis en un laboratorio de referencia), lo que puede tener significado pronóstico y terapéutico.

TRATAMIENTO

No está indicado el tratamiento antileishmania en la LCL no complicada, causada por cepas con una elevada tasa de resolución espontánea y autocuración *(L. major, L. mexicana).* Deben recibir tratamiento las lesiones extensas, muy inflamadas o localizadas en lugares en los que la cicatrización daría lugar a una discapacidad (cerca de una articulación) o a una desfiguración estética (cara, oreja), así como las que afectan a vasos linfáticos o que no empiezan a curarse al cabo de 3-4 meses. Las lesiones cutáneas de las que se sospeche o se sepa que estén causadas por miembros del subgénero *Viannia* (Nuevo Mundo) deben tratarse, dada la baja tasa de curación espontánea y el riesgo potencial de desarrollar enfermedad mucosa. De la misma forma, deben recibir tratamiento los pacientes con lesiones por *L. tropica* (Viejo Mundo) que en líneas generales sean crónicas y no curen. Todos los pacientes con LV o LM deben ser tratados.

Los compuestos antimoniales pentavalentes (estibogluconato sódico [Pentostam, GlaxoSmithKline, Uxbridge, Reino Unido] y antimoniato de meglumina [Glucantime, Aventis, Strasbourg, Francia]) han sido los fármacos esenciales en el tratamiento de la leishmaniasis durante más de 40 años. Estos fármacos tienen eficacia, toxicidad y pautas similares. Actualmente, la dosis recomendada de estibogluconato sódico (disponible en EE.UU. por medio de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Georgia) es de 20 mg/kg/día intravenosos o intramusculares, durante 20 días (LCL y LCD) o 28 días (LM y LV). Los pacientes con lesiones cutáneas graves, LM o LV, pueden requerir varios ciclos de tratamiento. La respuesta clínica inicial comienza a la semana de tratamiento, pero la curación clínica completa (reepitelización y cicatrización en LCL y LM, y regresión de la esplenomegalia y normalización de las citopenias en la LV) no suele ser evidente hasta pasadas varias semanas o meses después de finalizado el tratamiento. En la década de los noventa, eran frecuentes tasas de curación con esta pauta del 90-100% en LCL, 50-70% en LM y 80-100% en LV, pero la falta de respuesta al tratamiento, sobre todo en niños, ha llegado a ser muy común en algunas partes de la India, este de África y algunas regiones de Latinoamérica. Las recidivas son habituales en los pacientes que carecen de una respuesta inmunitaria celular antileishmania eficaz (LCD o los coinfectados por VIH). Los efectos secundarios del tratamiento con antimoniales son dependientes de dosis y duración, y en general incluyen fatiga, artralgias y mialgias (50%), molestias abdominales (30%), elevación de transaminasas (30-80%), elevación de amilasa y lipasa (casi el 100%), cambios hematológicos sutiles (discreto aumento de leucocitos, hemoglobina y plaquetas) (10-30%) y cambios inespecíficos de la onda T (30%). La muerte súbita por toxicidad cardíaca es extremadamente rara y se asocia con dosis muy elevadas de antimoniales pentavalentes.

La anfotericina B desoxicolato y las formulaciones lipídicas de anfotericina son muy útiles en el tratamiento de la LV o LM, y en algunas regiones han reemplazado a los antimoniales como primera línea de tratamiento. Sin embargo, el coste prohibitivo de estos fármacos impide usarlos en muchas regiones de escasos recursos del planeta. La anfotericina B desoxicolato, a dosis de 0,5-1,0 mg/kg cada día o en días alternos durante 14-20 dosis, logró una tasa de curación de LV cercana al 100%, pero a menudo se observó toxicidad renal por anfotericina B. Las formulaciones lipídicas son especialmente atractivas, ya que el fármaco se concentra en el sistema reticuloendotelial y es menos nefrotóxico. La anfotericina liposomal es muy eficaz, con tasas de curación del 90-100% de la LV en niños inmunocompetentes, algunos de los cuales eran refractarios al tratamiento antimonial. La anfotericina B liposomal (Ambisome, Gilead Sciences, Foster City, CA) ha sido aprobada por la FDA estadounidense para el tratamiento de LV con una dosis recomendada en inmunocompetentes de 3 mg/kg en los días 1-5, 14 y 21, y debe ser considerada de primera línea terapéutica en EE.UU. En la India se ha demostrado que el tratamiento con una dosis alta única de anfotericina B liposomal (10 mg/kg) no es inferior a la anfotericina convencional (15 dosis de 1 mg/kg) y permite un coste menos prohibitivo. El tratamiento parental de LV con el aminoglucósido paromomicina (aminosidina) tiene una eficacia similar (~95%) a la de anfotericina B en la India. La miltefosina, un alquilfosfolípido activador de membrana, ha sido aprobado recientemente como el primer tratamiento oral para LV, con una tasa de curación de 80-95% en pacientes con esta enfermedad en India, cuando se administró por vía oral en dosis de 50-100 mg/día durante 28 días (o 2,5 mg/kg en niños menores de 12 años). La miltefosina está indicada en las infecciones cutáneas causadas por *L. braziliensis, L. gunayensis* y *L. panamensis,* en la enfermedad mucosa por *L. braziliensis* y en la enfermedad visceral por *L. donovani.* Los efectos adversos gastrointestinales fueron frecuentes, pero no requirieron la interrupción del tratamiento. Se ha descrito una elevada frecuencia de recaídas (hasta un 20%) en niños tratados con miltefosina. Se está investigando de forma activa sobre regímenes de tratamiento combinado para reducir las dosis en la LV. El tratamiento de la LCL con fármacos orales ha obtenido resultados modestos. El ketoconazol ha sido eficaz en el tratamiento de adultos con LCL causada por *L. major, L. mexicana* y *L. panamensis,* pero no por *L. tropica* o *L. braziliensis.* La administración de dosis altas (hasta 8 mg/kg/día durante 4-8 semanas) de fluconazol ha resultado eficaz para tratar la LCL en estudios realizados en el Nuevo y el Viejo mundo; sin embargo, la experiencia en niños pequeños es limitada. En enfermos con LC americanos tratados con miltefosina a dosis de 2,5 mg/kg/día por vía oral durante 20-28 días se obtuvo una eficacia del 70-90%. El tratamiento de LC por vía tópica con una crema de paromomicina ha sido eficaz en determinadas áreas tanto del Viejo Mundo como de América. Se hace claramente necesario un mayor esfuerzo para el desarrollo de nuevos fármacos y ensayos clínicos dirigidos al tratamiento de las leishmaniasis, especialmente en niños.

PREVENCIÓN

Las medidas de protección personales deben incluir evitar la exposición a las moscas de la arena nocturnas y, si fuese necesario, emplear repelentes de insectos y mosquiteras impregnadas de permetrina. Allí donde se produzca transmisión peridomiciliaria, la pulverización comunal residual con insecticida ha tenido cierto éxito en reducir la prevalencia de leishmaniasis, pero los efectos a largo plazo son difíciles de mantener. El control o la eliminación de los huéspedes reservorio infectados (p. ej., perros domésticos seropositivos) ha tenido un efecto positivo limitado. Allí donde se sospeche transmisión antroponótica, el diagnóstico y tratamiento precoz de los casos son esenciales. Algunas vacunas han demostrado ser eficaces en modelos experimentales; la vacunación de humanos y perros domésticos podría desempeñar un papel importante en el control de la leishmaniasis en el futuro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alvar J, Velez ID, Bern C, et al: Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence, *PLoS ONE* 7:e35671, 2012.

Ben Salah A, Ben Messaoud N, Guedri E, et al: Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis, *N Engl J Med* 368:524-532, 2013.

Bern C, Courtenay O, Alvar J: Of cattle, sand flies and men: a systematic review of risk factor analyses for South Asian visceral leishmaniasis and implications for elimination, *PLoS Negl Trop Dis* 4:e599, 2010.

Jarvis JN, Lockwood DN: Clinical aspects of visceral leishmaniasis in HIV infection, *Curr Opin Infect Dis* 26:1-9, 2013.

Kaye P, Scott P: Leishmaniasis: complexity at the host-pathogen interface, *Nat Rev Microbiol* 9:604-615, 2011.

Maia Z, Lirio M, Mistro S, et al: Comparative study of rK39 *Leishmania* antigen for serodiagnosis of visceral leishmaniasis: systematic review with meta-analysis, *PLoS Negl Trop Dis* 6:e1484, 2012.

The Medical Letter: Miltefosine (Impavido) for leishmaniasis, *Med Lett Drugs Ther* 56:89-90, 2014.

Palatnik-de-Souza CB: Vaccines for leishmaniasis in the fore coming 25 years, *Vaccine* 26:1709-1724, 2008.

Salah A, Messaoud NB, Guedri E, et al: Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis, *N Engl J Med* 368:524-532, 2013.

Singh OP, Gidwani K, Kumar R, et al: Reassessment of immune correlates in human visceral leishmaniasis as defined by cytokine release in whole blood, *Clin Vaccine Immunol* 19:961-966, 2012.

Sundar S, Chakravarty J: Leishmaniasis: an update of current pharmacotherapy, *Expert Opin Pharmacother* 14:53-63, 2013.

Sundar S, Singh A, Rai M, et al: Efficacy of miltefosine in the treatment of visceral leishmaniasis in India after a decade of use, *Clin Infect Dis* 55:543-550, 2012.

Terhorst D, Blume-Peytavi U, Schömian G, et al: Leishmaniasis: a reminder in the face of the forgotten travel, *J Pediatr* 161:966, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo **286**

Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño, complejo *Trypanosoma brucei*)

Edsel Maurice T. Salvana y Robert A. Salata

Setenta millones de personas en 36 países tienen alto riesgo de infección por el complejo *Trypanosoma brucei,* agente causante de la enfermedad del sueño. También se conoce como tripanosomiasis africana humana (TAH). Esta enfermedad está restringida al África subsahariana, el rango del vector de la mosca tsé-tsé. Esta es una enfermedad asociada a la pobreza extrema y de la que se observa un incremento cada vez mayor en las zonas rurales remotas. La TAH aparece en dos formas geográfica y clínicamente distintas. *T. brucei gambiense* causa una infección crónica que dura años y afecta predominantemente a gente que vive en África occidental y central **(enfermedad del sueño africana occidental, tripanosomiasis gambiense).** *T. brucei rhodesiense* es una zoonosis, que provoca una enfermedad aguda que dura varias semanas y que afecta habitualmente a los residentes del este y el sur de África **(enfermedad del sueño africana oriental, tripanosomiasis rodesiense).**

ETIOLOGÍA

La TAH es una enfermedad transmitida por vectores causada por parásitos, protozoarios, flagelados, cinetoplástidos de dos subespecies de *T. brucei.* Es transmitida a los humanos a través de la picadura de *Glossina,* comúnmente conocida como **mosca tsé-tsé.**

El vector se alimenta de sangre humana y animales de caza silvestre, y penetra en la piel y mucosas intactas. Habitualmente los humanos contraen la TAH africana oriental cuando se aventuran desde las ciudades hasta las áreas rurales para visitar los bosques o la ganadería, y destaca la importancia de los reservorios zoonóticos en esta enfermedad. La TAH africana occidental se contrae cerca de los asentamientos y requiere una población vectora pequeña y por eso resulta particularmente difícil de erradicar. Las bajas tasas de infección en la mosca tsé-tsé de esta forma obligan a un contacto estrecho entre los seres humanos y los insectos para permitir frecuentes picaduras. Si bien los reservorios animales se producen, estos son menos importantes para la TAH africana oriental y el mantenimiento de la infección sigue siendo una infección crónica en los huéspedes humanos.

CICLO VITAL

T. brucei se somete a varias etapas en el huésped insecto y en el mamífero. Después de la ingestión de la sangre, formas no proliferativas del parásito rechoncho, que están perfectamente adaptadas para vivir en *Glossina,* se transforman en el intestino del insecto en formas procíclicas. Estas formas procíclicas proliferan y se someten a un desarrollo ulterior, los epimastigotes, que luego se convierten en formas infectivas metacíclicas que migran a las glándulas salivares del insecto. El ciclo vital dentro de la mosca tsé-tsé es de 15-35 días. En la inoculación del mamífero huésped, la forma metacíclica prolifera en formas largas y delgadas en la sangre y los vasos linfáticos; eventualmente penetra en el sistema nervioso central. Estas formas delgadas aparecen en oleadas en la sangre periférica; con cada oleada aparece una crisis febril y anuncia la formación de una variante antigénica. Las formas delgadas se transforman en formas intermedias, las cuales llegan a ser formas no proliferativas rechonchas que son ingeridas por *Glossina,* y empieza un nuevo ciclo vital.

Se ha descrito la transmisión directa a humanos, que se produce de forma mecánica mediante el contacto con las partes infectadas de la boca de la mosca tsé-tsé durante la alimentación o verticalmente a los niños.

EPIDEMIOLOGÍA

La TAH es un problema de salud pública en África subsahariana. Ocurre en la región entre 14º latitud norte y 29º latitud sur, que corresponde aproximadamente a la zona donde las precipitaciones anuales crean unas condiciones climatológicas óptimas para que la mosca *Glossina* prospere. Más del 70% de los casos publicados se han producido en la República Democrática del Congo. En 2009 y como consecuencia de los esfuerzos de control intensivos liderados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número de casos nuevos de TAH se redujo por debajo de 10.000 por primera vez en 50 años. En 2011 se produjo un descenso adicional hasta 6.743 casos. En consecuencia, la comunidad internacional se ha propuesto que esta enfermedad desaparezca como problema de salud pública.

La infección por *T. brucei rhodesiense* se limita al tercio oriental del área endémica del África tropical, que se extiende desde Etiopía hasta las fronteras del norte de Sudáfrica. *T. brucei gambiense,* responsable de un 97% de los casos de TAH, ocurre principalmente en la mitad occidental de la región endémica del continente. La *Glossina* capturada en focos endémicos muestra una tasa baja de infección, generalmente <5%. La TAH rodesiense, que tiene un curso agudo y con frecuencia mortal, reduce en gran medida las posibilidades de transmisión de la mosca tsé-tsé. La capacidad de *T. brucei rhodesiense* de multiplicarse rápidamente en la sangre e infectar a otra especie mamífera ayuda a mantener su ciclo vital. El insecto vector puede transmitir la enfermedad hasta 6 meses.

PATOGENIA

En el sitio de entrada inicial de los organismos se desarrolla un nódulo duro, doloroso y rojo conocido como **chancro** del tripanosoma. Contiene tripanosomas largos y delgados que se multiplican bajo la dermis y es rodeado de un infiltrado celular linfocitario. Se sigue de la diseminación al sistema sanguíneo y linfático, con la subsiguiente localización en el sistema nervioso central (SNC). Los hallazgos histopatológicos en el cerebro son consistentes con una meningoencefalitis, con infiltrado linfocitario y manguitos perivasculares. La aparición de células **morulares** (células grandes, similares a fresas, supuestamente derivadas de las células plasmáticas) es un hallazgo característico de la enfermedad crónica.

La pared del tripanosoma tiene la capacidad de evadir al sistema inmune durante la infección mediante la variación antigénica de unas glucoproteínas variables de la pared. Ambos, el *T. brucei gambiense* y el *T. brucei rhodesiense,* han adquirido resistencia al factor sérico humano tripanolítico, de los cuales el más estudiado es la **apolipoproteína L-1** (APOL1), a través de la expresión de una proteína conocida como *proteína asociada a la resistencia del suero.* En un paciente con una mutación en el gen del marco de lectura de APOL1 con infección activa por tripanosoma no humano, *Trypanosoma evansi,* y tratamiento con APOL1 recombinante se restableció la actividad tripanolítica. Los mecanismos subyacentes de virulencia en la TAH todavía no se entienden completamente, aunque la gravedad de la enfermedad parece ser dependiente de la respuesta inflamatoria del huésped, en particular la producción de interferón-γ en el SNC y la sangre.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las presentaciones clínicas varían no sólo porque hay 2 subespecies de organismos, sino también por las diferentes respuestas del huésped en las áreas de población indígena endémica y en los recién llegados o visitantes. Los visitantes generalmente sufren más síntomas agudos, pero los casos no tratados mortales son inevitables para nativos y visitantes por igual. Los síntomas generalmente ocurren entre 1-4 semanas de la infección. Los síndromes clínicos de la TAH son el chancro tripanosómico, estadio hemolinfático y estadio meningoencefalítico.

Chancro tripanosómico

El sitio de picadura de la mosca tsé-tsé debe ser la primera característica de presentación. Un nódulo o chancro aparece a los 2-3 días y , en el curso de una semana, se convierte en un nódulo doloroso, duro y rojo rodeado de un área de eritema e inflamación. Los nódulos se ven habitualmente en las extremidades inferiores y a veces también en la cabeza. Resuelven espontáneamente en aproximadamente 2 semanas, sin dejar ninguna cicatriz.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Estadio hemolinfático (estadio 1)

La presentación más común que exhibe la TAH aguda se produce a la vez que la invasión del torrente sanguíneo por los parásitos, a las 2-3 semanas de la infección. Los pacientes habitualmente se presentan con episodios irregulares de fiebre, cada uno de una duración de hasta 7 días, acompañados de cefalea, sudoración y linfadenopatías generalizadas. Los ataques pueden estar separados por intervalos libres de síntomas de días e incluso semanas. Las linfadenopatías indoloras no adheridas son más comunes en los ganglios cervicales posteriores y supraclaviculares, es uno de los signos constantes, particularmente en la forma gambiense. Una característica de la tripanosomiasis en los caucásicos es la presencia de máculas irregulares, no pruriginosas, eritematosas, las cuales pueden aparecer un tiempo después del primer episodio febril, generalmente a las 6-8 semanas. La mayoría de las máculas tiene una zona central normal, dando a la erupción un aspecto circinado. La erupción se ve principalmente en el tronco y es evanescente, desaparece en una localización para luego aparecer en otra. El análisis de sangre durante este estadio puede mostrar anemia, leucopenia con monocitosis y niveles elevados de inmunoglobulina M. Las manifestaciones cardíacas de la TAH también han sido descritas, pero, en general, se limitan a anormalidades electrocardiográficas no específicas de la onda ST-T. Las características histopatológicas muestran un infiltrado linfomonohistiocítico en el intersticio, y no hay penetración en las células miocárdicas, a diferencia de la tripanosomiasis americana (v. cap. 287). No se ha descrito progresión de la patología a insuficiencia cardíaca congestiva y la perimiocarditis es habitualmente autolimitada y/o resuelve fácilmente con tratamiento.

Estadio meningoencefalítico (estadio 2)

Los síntomas y signos neurológicos son inespecíficos, incluyen irritabilidad, insomnio y ansiedad irracional e inexplicable con cambios frecuentes de humor y personalidad. Los síntomas neurológicos pueden preceder a la invasión del SNC por los organismos. En las infecciones no tratadas por *T. brucei rhodesiense,* la invasión del SNC ocurre a las 3-6 semanas y está asociada con episodios recurrentes de cefalea, fiebre, debilidad y signos agudos de toxemia. La taquicardia puede ser la evidencia de una miocarditis. La muerte ocurre en 6-9 meses como resultado de una infección secundaria o insuficiencia cardíaca.

En la TAH gambiense, los síntomas cerebrales aparecen después, durante los 2 años que siguen a los síntomas agudos. Un incremento de la somnolencia durante el día e insomnio durante la noche refleja la progresión continua de la infección y puede acompañarse de anemia, leucopenia y pérdida de masa muscular. Los pacientes también están en mayor riesgo de infecciones.

La meningoencefalitis difusa y crónica sin síntomas localizados es la forma que se refiere como **enfermedad del sueño.** La somnolencia y la tendencia incontrolable al sueño son las características principales de este estadio de la enfermedad y se convierten en casi continuos en estadios terminales. El temblor y la rigidez con paso torpe y atáxico sugieren la participación de los ganglios basales. Las alteraciones psicóticas ocurren en alrededor de un tercio de los pacientes no tratados. Aunque se consideraba que la enfermedad no tratada era fatal en general, existen evidencias prospectivas que indican que algunos pacientes infrecuentes están asintomáticos, consiguen eliminar la parasitemia e incluso llegan a ser seronegativos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo puede ser establecido en estadios tempranos por el examen en fresco de una gota gruesa, el cual permite visualizar las formas móviles activas (fig. 286-1). La TAH puede también detectarse en sangre usando una variedad de técnicas sensibles: frotis de la capa leucocitaria cuantitativas y resinas de intercambio mini aniónico son ejemplos comunes. La **prueba rápida de aglutinación para tripanosomiasis** es de valor para fines epidemiológicos y en el *screening* de *T. brucei gambiense.* El frotis seco teñido con Giemsa debe ser examinado para detallar las características morfológicas de los organismos. Si la gota gruesa o el frotis de capa leucocitaria es negativo, las técnicas de concentración pueden ayudar. La punción aspiración de un ganglio linfático agrandado puede ser usada para obtener material para el examen parasitológico. Si es positivo, se debe examinar el líquido cefalorraquídeo en busca de organismos. La presencia de tripanosomas o cinco leucocitos/μl o ambos indica una enfermedad en estadio 2. Si no se identifican tripanosomas en el líquido cefalorraquídeo, algunos autores recomiendan emplear 20 leucocitos/μl como punto de corte para el diagnóstico de la enfermedad tardía. Dado que el recuento leucocitario en el líquido cefalorraquídeo resulta crítico para establecer decisiones terapéuticas, se han propuesto métodos para mejorar el recuento celular, como el uso de sistemas de recuento celular desechables y la combinación de múltiples recuentos.

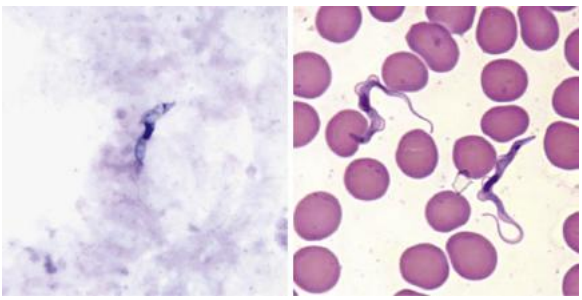

Figura 286-1 Tripomastigotes de *Trypanosoma brucei* sp. en gota gruesa teñida con Giemsa *(izquierda)* y el frotis de sangre teñido con Wright-Giemsa *(derecha).* (*De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC]: Laboratory identification of parasites of public health concern. Trypanosomiasis, África [página de internet]. Disponible en* http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/TrypanosomiasisAfrican_il.htm)

Las pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa han resultado muy sensibles y específicas, pero necesitan un laboratorio con dotación avanzada. Se han desarrollado pruebas de amplificación isotérmica mediadas por asa y basadas en el terreno, pero deben ser validadas. Se han desarrollado algunas pruebas de bajo coste estables, muy específicas y rápidas, como la Sero-Strip HAT y la Sero-K-SeT HAT, que detectan anticuerpos específicos frente a los tripanosomas y pueden resultar útiles como herramienta diagnóstica sobre el terreno cuando el interés se desplaza del control a la eliminación.

TRATAMIENTO

La elección de los quimioterápicos para el tratamiento depende de la etapa de la infección y los organismos causantes.

Tratamiento del estadio 1

Las formas hematógenas de ambas THA, rodesiense y gambiense, pueden ser tratadas o bien con suramina o con pentamidina, las cuales son mejor toleradas que los fármacos del estadio 2 o de la enfermedad del SNC, pero están asociadas con riesgos importantes de toxicidad. La **suramina** es un derivado naftaleno polisulfatado simétrico dada como una solución al 10% para administración intravenosa. Una **dosis de prueba** (10 mg para niños; 100-200 mg para adultos) se administra inicialmente para detectar reacciones idiosincrásicas de *shock* y colapso. En las inyecciones i.v. siguientes, la dosis es de 20 mg/kg (máximo 1 g) administrada en los días 1, 3, 7, 14 y 21. La suramina es nefrotóxica, y por ello se deben realizar análisis de orina antes de cada dosis. Una marcada proteinuria, sangre o cilindros son una contraindicación a la hora de continuar con suramina. La resistencia es rara, pero ha sido descrita.

El **isetionato de pentamidina** (4 mg/kg/día i.m. durante 7-10 días, diarios o en días alternos) se concentra a altos niveles en los tripanosomas y es altamente tripanocida. Es mejor tolerado que la suramina, pero conlleva un riesgo significativo de hipoglucemia, nefrotoxicidad, hipotensión, leucopenia y elevación de enzimas hepáticos. Debido a su potencia, larga vida media y toxicidad, el curso de tratamiento corto es el deseable y está siendo estudiado.

Tratamiento del estadio 2

El tratamiento del estadio tardío de *T. brucei gambiense* ha sufrido notables cambios como consecuencia de los esfuerzos de los programas

booksmedicos.org

de la OMS y la donación de grandes cantidades de fármacos tripanosomicidas, como eflornitina, pentamidina, suramina y nifurtimox. La **combinación de eflornitina y nifurtimox** es el tratamiento de elección para la infección por *T. brucei gambiense* del SNC. Este régimen no es inferior a la monoterapia con eflornitina y la duración es menor. En el tratamiento combinado se emplean 400 mg/kg/día de eflornitina cada 12 horas i.v. durante 7 días, junto con 15 mg/kg/día de nifurtimox cada 8 horas v.o. durante10 días. Si no se dispone de nifurtimox, es posible administrar eflornitina en monoterapia en una dosis de 400 mg/kg/día cada 6 horas i.v. durante 14 días. Las reacciones adversas con este régimen incluyen fiebre, hipertensión y convulsiones, y el tratamiento combinado con eflornitina y nifurtimox se asocia a episodios menos frecuentes.

El **melarsoprol** es un compuesto del arsénico y es el único tratamiento eficaz para la enfermedad por *T. brucei rhodesiense* tardía. El tratamiento en niños se inicia a 0,36 mg/kg una vez al día i.v., con dosis escalonadas de forma gradual cada 1-5 días hasta 3,6 mg/kg una vez al día i.v.; el tratamiento habitualmente son 10 dosis (18-25 mg/kg dosis total). El tratamiento en adultos es con melarsoprol 2-3,6 mg/kg diario i.v. durante 3 días; y después de 1 semana, 3,6 mg/kg una vez al día i.v. durante 3 días, repetido después de 10-21 días. Un régimen alternativo es 2,2 mg/kg una vez al día durante 10 días. Las guías recomiendan 18-25 mg/kg totales a lo largo de 1 mes. Reacciones como fiebre, dolor abdominal y dolor de pecho son raras, pero pueden ocurrir durante la administración o poco después de ésta. Efectos tóxicos graves incluyen la encefalopatía y la dermatitis exfoliativa.

Dadas las dificultades logísticas inherentes a la administración de tratamiento intravenoso en la TAH en fase tardía, un área de investigación activa es la identificación de fármacos orales eficaces para la TAH tardía. Varios fármacos prometedores están a punto de entrar en ensayos en fase 2. También se están realizando esfuerzos por reducir la toxicidad de melarsoprol aumentando su hidrosolubilidad.

PREVENCIÓN

No se dispone de vacuna o de tratamiento profiláctico efectivo y resulta especialmente difícil por la variación antigénica secundaria a las glucoproteínas de superficie variantes. Una inyección única con pentamidina (3-4 mg/kg i.m.) parece proteger frente a la tripanosomiasis gambiana durante al menos 6 meses, pero la efectividad frente a la forma rodesiana es incierta.

Aunque los progresos en el control del TAH han sido impresionantes, el incremento de los costes de tratamiento por caso puede disminuir el número total de pacientes para dar lugar a la terminación temprana de las medidas de control intensivas. De todas formas, la disminución del registro de casos sigue siendo un desafío. Los programas de control del vector *Glossina* han sido esenciales para controlar la enfermedad junto con el uso de las pantallas, las trampas y las medidas sanitarias. El fomento de las ropas de color neutro no atractivas para la mosca tsé-tsé puede reducir picaduras.

Se han empleado métodos serológicos y parasitológicos, mediante la vigilancia médica móvil por personal especializado de la población en situación de riesgo, y la estrecha colaboración entre la OMS, Médicos sin fronteras y los gobiernos africanos ha desplazado la carga de la enfermedad a programas de control nacional bien organizados y financiados. El rociado con insecticidas de la tierra, la fumigación aérea y la utilización de ropas y cebos con animales vivos han probado su eficacia. También se están desarrollando técnicas transgénicas para restringir la capacidad de la mosca tsé-tsé para sobrevivir y transmitir los patógenos.

Se ha secuenciado el genoma completo de *T. brucei* con unos 9.000 genes. Aproximadamente un 10% de estos genes codifican las glucoproteínas de superficie variantes. Este avance ha ayudado a identificar los genes relevantes para la enfermedad y su posible prevención, así como a diseñar nuevos fármacos antitripanosomas, incluyendo aquellos con vías metabólicas diana específicas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **287**

Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas; *Trypanosoma cruzi*)

Edsel Maurice T. Salvana y Robert A. Salata

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas es una enfermedad transmitida por vectores causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi.* El vector natural es un insecto chupador de sangre de la familia de los Reduviidae. También puede ser transmitida por vía oral a través de comida contaminada, de forma vertical desde la madre al niño y a través de transfusiones sanguíneas y trasplante de órganos. Mientras la tripanosomiasis americana aguda suele manifestarse como una enfermedad febril inespecífica, la enfermedad de Chagas crónica está asociada con cardiomiopatía y alteraciones gastrointestinales graves.

ETIOLOGÍA

La tripanosomiasis americana es causada por el *T. cruzi,* un protozoo parásito, cinetoplástido, flagelado (fig. 287-1). El vector principal del *T. cruzi* son insectos de la orden Triatominae, que incluyen *Triatoma infestans* (chinches de vida libre), *Rhodnius prolixus* y *Panstrongylus megistus.*

CICLO VITAL

T. cruzi presenta 3 fases morfológicamente reconocibles: amastigotes, tripomastigotes y epimastigotes (figs. 287-1 y 287-2). Los **amastigotes** son formas intracelulares encontradas en los tejidos de mamíferos; son esféricos, tienen un flagelo corto y crean agrupamientos con forma oval (seudoquistes) en los tejidos infectados. Los **tripomastigotes** son las formas extracelulares no divisibles, en forma de huso, que se encuentran en la sangre, y son los responsables tanto de la transmisión de la infección al insecto vector como de la extensión de la infección célula-célula. Los **epimastigotes** se encuentran en el intestino medio del insecto vector y se multiplican en el intestino medio y recto de los artrópodos, y se diferencian a **tripomastigotes metacíclicos.** Los tripomastigotes metacíclicos son la forma infecciosa en humanos y son liberados en la piel de la persona cuando el insecto defeca cerca de la zona de la picadura. Entran a través de las pequeñas lesiones existentes en la piel o en las mucosas. Una vez dentro del huésped, éstos se multiplican intracelularmente como amastigotes y se liberan al torrente circulatorio cuando muere la célula. Los tripomastigotes sanguíneos circulan hasta que entran en otra célula huésped o son absorbidos durante la picadura de otro insecto, completando su ciclo vital.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Chagas se encuentra solamente en el hemisferio occidental, específicamente en las Américas y especialmente en la Patagonia austral (fig. 287-3). La transmisión natural sólo ocurre dentro de esta región, pero la enfermedad puede surgir en otros lugares debido a la migración y a la transmisión a través de sangre contaminada. Los esfuerzos coordinados multilaterales de la Organización Mundial de la Salud y la Organización para la salud panamericana en el control del vector a gran escala, la selección de donantes de sangre para prevenir la transmisión a través de transfusiones y la detección de casos y tratamiento de la infección crónica en madres infectadas y recién nacidos han detenido de forma efectiva la transmisión del número de casos en el área de América del Sur. En la Amazonía brasileña se ha conseguido interrumpir de forma eficaz la transmisión a través de vectores gracias a programas multinacionales, que incluyen el control de los vectores, mejoras en el diseño de las viviendas y educación en salud. El número

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Büscher P, Gilleman Q, Lejon V: Rapid diagnostic test for sleeping sickness, *N Engl J Med* 368:1069-1070, 2013.

Kennedy PG: Clinical features, diagnosis, and treatment of human African trypanosomiasis (sleeping sickness), *Lancet Neurol* 12:186-194, 2013.

Mugasa CM, Adams ER, Boer KR, et al: Diagnostic accuracy of molecular amplification tests for human African trypanosomiasis—systematic review, *PLoS Negl Trop Dis* 6:e1438, 2012.

Mumba Ngoyi D, Menten J, Pyana PP, et al: Stage determination in sleeping sickness: comparison of two cell counting and two parasite detection techniques, *Trop Med Int Health* 18(6):778-782, 2013.

Namangala B, Hachaambwa L, Kajino K, et al: The use of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) to detect the re-emerging human African trypanosomiasis (HAT) in the Luangwa and Zambezi valleys, *Parasit Vectors* 5:282, 2012.

Priotto G, Kasparian S, Mutombo W, et al: Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: a multicentre, randomised, phase III, non-inferiority trial, *Lancet* 374:56-64, 2009.

Simarro PP, Diarra A, Ruiz Postigo JA, et al: The human African trypanosomiasis control and surveillance programme of the World Health Organization 2000-2009: the way forward, *PLoS Negl Trop Dis* 5:e1007, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

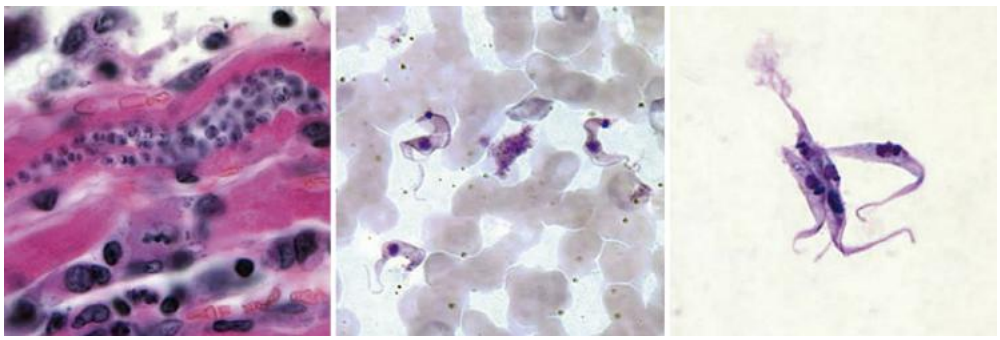

Figura 287-1 Estadios del *Trypanosoma cruzi.* De *izquierda a derecha:* amastigote, tripomastigote y epimastigote. (*De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Laboratory identification of parasites of public health concern. Trypanosomiasis, American Disponible en:* http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/TrypanosomiasisAmerican_il.htm.)

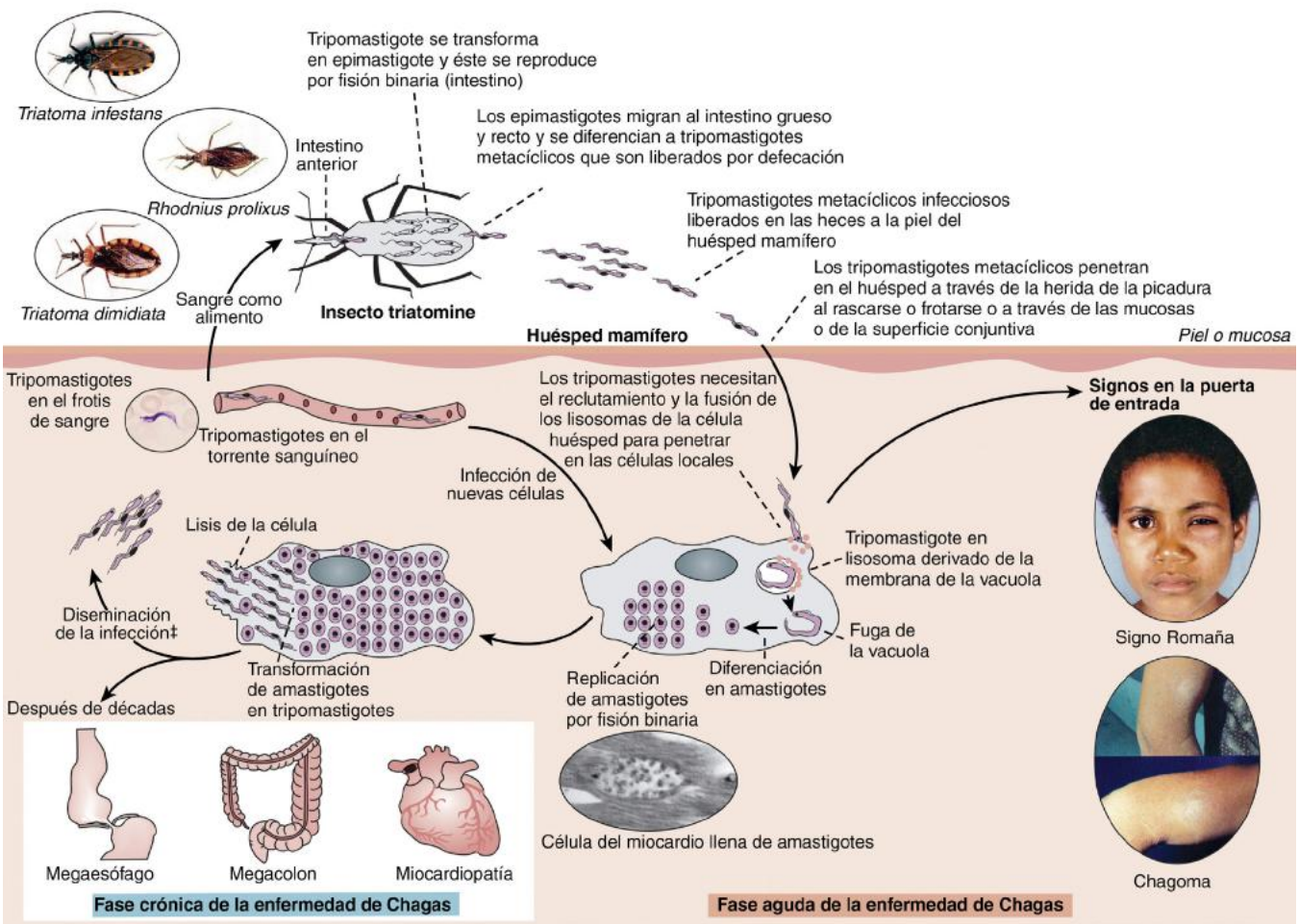

Figura 287-2 Transmisión vectorial y ciclo vital del *Trypanosoma cruzi.* (*De Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA: Chagas disease,* Lancet *375:1388-1400, 2010, fig. 1, pág. 1389.*)

de casos ha disminuido desde un pico de 24 millones en 1984 hasta una estimación actual de 8-10 millones. La transmisión a través de vectores sigue disminuyendo en otras regiones, aunque siguen existiendo retos, como la aparición de la enfermedad en regiones nuevas que se consideraban libres de Chagas, junto con la reaparición ocasional en áreas que ya estaban controladas.

La infección se divide en 3 fases principales: aguda (tabla 287-1), indeterminada y crónica. La infección aguda es la más susceptible de tratamiento. La infección indeterminada es asintomática, pero se asocia con títulos positivos de anticuerpos. Hasta el 30% de las personas infectadas pasa a una infección crónica por *T. cruzi* y presenta síntomas. Mientras inicialmente se creía que la infección crónica sin tratamiento no se solucionaba, se han descrito al menos 3 casos bien documentados de resolución espontánea sin tratamiento. Aún no queda claro cómo este protozoo parasitario escapa al sistema inmune pues, a diferencia de la tripanosomiasis africana (v. cap. 286), no se observa variación antigénica. El genoma de *T. cruzi* se ha secuenciado por completo y contiene 12.000 genes, por lo que representa el más expandido de los tripanosomas y esto posiblemente refleja la capacidad de *T. cruzi* de invadir diversos tejidos huésped. Se ha encontrado una significativa variabilidad en el genoma

booksmedicos.org

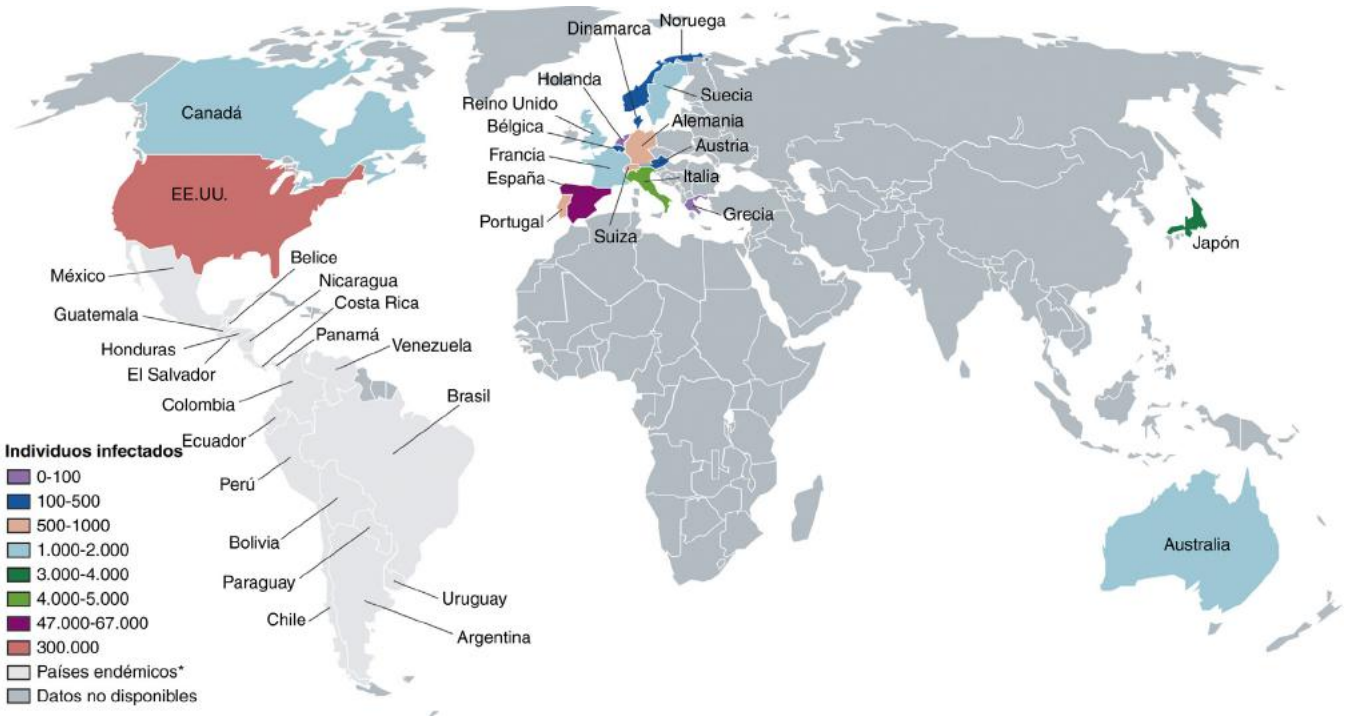

Figura 287-3 Número estimado de inmigrantes con infección por *Trypanosoma cruzi* que viven en países no endémicos. Datos proporcionados por Canadá, Australia y Japón en 2006; los de EE.UU. en 2005; España en 2008, y otros países europeos en 2004-2006. (*De Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA: Chagas disease*, Lancet *375:1388-1400, 2010, fig. 2, pág. 1391.*)

de una a otra cepa y también extensas modificaciones epigenéticas de las proteínas de superficie, que posiblemente contribuyan a la evasión inmune.

La infección por *T. cruzi* es principalmente una zoonosis, y los humanos son huéspedes accidentales. *T. cruzi* tiene un extenso reservorio selvático y se ha aislado de numerosas especies animales. Los factores de riesgo más importantes de transmisión de la enfermedad a humanos a través del vector natural son la presencia de reservorios y vectores de *T. cruzi,* así como el nivel socioeconómico y educativo de la población. Los artrópodos vectores de *T. cruzi* son los **insectos redúvidos** o **triatómidos,** conocidos también como **chinches asesinas** o **chinches besuconas,** insectos vectores que se encuentran en zonas rurales, boscosas y que adquieren la infección a través de la ingestión de sangre humana o de animales parasitada con tripomastigotes. Las chinches de vida libre de la región suroccidental de EE.UU. se alimentan de humanos y algunas de ellas contenían *T. cruzi.*

Las condiciones de habitabilidad son muy importantes en la cadena de transmisión. La incidencia y prevalencia de la infección dependen de la adaptación de los triatómidos a las viviendas humanas, así como a la capacidad vectorial de las especies. Los reservorios animales de los redúvidos incluyen los perros, gatos, ratas, zarigüeyas, cobayas, monos, murciélagos y mapaches. Los humanos incluso llegan a infectarse cuando los campos situados en zonas enzoóticas comienzan a habitarse por razones agrícolas o comerciales. Aunque se pueden encontrar insectos redúvidos en regiones templadas de EE.UU. tan al norte como Maryland, los casos de enfermedad de Chagas son extremadamente raros, atribuibles al mejor nivel de las viviendas domésticas. La mayoría de los casos agudos en EE.UU. se asocia con accidentes de laboratorio. Aproximadamente 300.000 inmigrantes de zonas endémicas residentes en EE.UU. están probablemente infectados por *T. cruzi,* y entre 30.000-45.000 presentan una miocardiopatía.

Los humanos pueden infectarse por vía transplacentaria; ocurre en un 10,5% de las madres infectadas y causan así la enfermedad de Chagas congénita. La infección transplacentaria se asocia con prematuridad, aborto y corioamnionitis. Previamente, hasta 1.000 niños nacían cada año infectados con *T. cruzi* en Argentina; este número ha disminuido sustancialmente desde que se han extendido los programas de control. La transmisión de la enfermedad también puede deberse a transfusiones sanguíneas de donantes asintomáticos en áreas endémicas. La tasa de seropositividad en las áreas endémicas es tan alta como del 20%. El riesgo de transmisión a partir de una única transfusión de sangre de un donante chagásico es del 13-23%. El cribado de la sangre para detectar la enfermedad de Chagas se inició en EE.UU. en 2006 y se ha encontrado una prevalencia ligeramente superior a 1 por cada 13.000 donantes. Los factores de riesgo en estos donantes eran compatibles con la exposición a la enfermedad de Chagas, que incluyen viajes a regiones endémicas y antecedentes de mordedura de una chinche reduvida.

Otra forma reconocida de transmisión es la inyección percutánea como resultado de un accidente de laboratorio. También se ha descrito transmisión oral por alimentos contaminados. La transmisión oral a través de alimentos contaminados es un método de transmisión cada vez más importante conforme los programas de control van controlando la transmisión por vectores con buenos resultados. Aunque la leche materna es una vía muy poco habitual de transmisión, se desaconseja la lactancia materna en los casos de mujeres infectadas, hasta que reciban tratamiento.

PATOGENIA

Enfermedad aguda

En la puerta de entrada o zona de punción, se desarrolla un infiltrado de neutrófilos, linfocitos, macrófagos y monocitos. *T. cruzi* es fagocitado por los macrófagos y secuestrado en vacuolas limitadas por membranas. Los tripanosomas lisan la membrana del fagosoma y escapan al citoplasma, donde se replican. Se desarrolla una reacción tisular local, el **chagoma,** y el proceso se extiende a un ganglio linfático cercano (v. fig. 287-2). Aparecen formas sanguíneas y el proceso se disemina. El reconocimiento inmune inicial de los parásitos se produce a través de las vías innatas, lo que implica la activación de numerosos receptores de tipo señuelo (TLR) por los distintos sustratos del parásito y que incluyen TLR 2/6, TLR4 y TLR9. La inmunidad adaptativa viene mediada por la activación de los linfocitos T por el interferón γ y la interleucina 12, y se modula por la interleucina 10 y el factor de crecimiento transformante β, que regula a la baja la actividad de los macrófagos. La interacción de estas citocinas posiblemente explica, en parte, la variabilidad en las manifestaciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 287-1 Transmisión vectorial y ciclo vital de *Trypanosoma cruzi*

	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	POBLACIÓN MAYORITARIA	TIEMPO DE INCUBACIÓN	PRESENTACIÓN CLÍNICA	DIAGNÓSTICO	MORTALIDAD
Vectorial	Países endémicos	Niños y adolescentes	1-2 semanas	Asintomático; fiebre, malestar, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, edema subcutáneo, signos en la puerta de entrada (signo de Romaña, chagoma); miocarditis, meningoencefalitis	Detección del parásito por microscopia: muestra en sangre fresca; sangre para tinción de frotis, preparación de capa leucocitaria (técnica de microhematocrito) o suero precipitado (técnica de Strout)	Baja (<5-10%*)
Por transfusión	Endémica y en países no endémicos	Adultos	8-120 días	Parecida a la vectorial pero excluyendo los signos en la puerta de entrada	Similar a la vectorial	Variable†
Congénita	Endémica y en países no endémicos	Neonatos y niños menores de 1 año	Hasta un par de semanas	Asintomático; abortos, muerte neonatal, prematuridad, bajo peso al nacimiento, bajo test de Apgar; hipotonía, fiebre, hepatoesplenomegalia, dificultad respiratoria, anemia, miocarditis, meningoencefalitis, megavíscera, edema	Microhematocrito de la sangre de cordón umbilical o sangre periférica del recién nacido; dos o más muestras en el primer mes de vida; se realizará serología IgG a los 6-9 meses de edad en caso de microhematocrito negativo o no realizado previamente	Desconocida
Oral	Cuenca del Amazonas y focos regionales	Las personas de cualquier edad de la misma familia o comunidad	3-22 días	Similar a la que es por transfusión más cefalea, mialgias, vómitos, dolor abdominal, ictericia, diarrea y hemorragia digestiva	Similar a la vectorial	Alta (8-35%)
Por reactivación	Endémica y en países no endémicos	Pacientes asociados a un estado inmunosuprimido	Variable	Similar a la que es por transfusión más paniculitis, nódulos subcutáneos que contienen el parásito y úlceras en la piel	Similar a la vectorial; los parásitos también pueden detectarse en los tejidos por microscopia o reacción en cadena de la polimerasa	Variable†

*Se refiere a los casos sintomáticos, ya que el 95% de las infecciones agudas de transmisión vectorial son asintomáticas y el 5-10% de los pacientes con síntomas agudos mueren, la mortalidad estimada en esta fase de la infección es entre 1 de cada 200 y 1 de cada 400.
†Depende de la enfermedad de base y la condición clínica del paciente.
Tomada de Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA: Chagas disease, Lancet *375:1388-1400, 2010, tabla 2, pág. 1.*

de la enfermedad y la progresión a enfermedad crónica. La miocarditis aguda puede aparecer en todos los pacientes con enfermedad aguda, pero con frecuencia es asintomática y puede que se diagnostique exclusivamente en la biopsia.

Enfermedad crónica

La patogenia de la enfermedad de Chagas crónica no se conoce bien. Posiblemente participen dos mecanismos, aunque otros factores pueden jugar un papel. El primer mecanismo incluye destrucción tisular directa por persistencia del parásito en bajos niveles mediada por la infiltración linfocitaria y la fibrosis. El segundo mecanismo implica mimetismo molecular de antígenos del huésped por el parásito, resultando en autoanticuerpos que producen: 1) una reacción inflamatoria asociada con daño directo de los tejidos del huésped y/o 2) estimulación directa de los receptores adrenérgicos y muscarínicos colinérgicos relacionados con disautonomía y aumento del riesgo de arritmias.

Las cepas de *T. cruzi* muestran parasitismo selectivo por ciertos tejidos. La mayoría son miotrópicas e invaden las células musculares lisas, esqueléticas y cardíacas. La adhesión está mediada por receptores específicos en los tripomastigotes, que se unen a glucoconjugados complementarios en la superficie de la célula huésped. La adhesión a las células cardíacas origina inflamación en el endocardio y miocardio, edema, necrosis focal en los sistemas de conducción y contráctil, periganglionitis e inflamación linfocítica. El corazón se agranda y pueden producirse trombosis endocárdica o aneurismas. Es habitual encontrar un bloqueo de rama derecha. Los tripanosomas también se adhieren a las células nerviosas y reticuloendoteliales. En los pacientes con afectación gastrointestinal, la destrucción del plexo mientérico conduce a la dilatación patológica de órganos.

Los mecanismos inmunológicos para el control del parasitismo y la resistencia no están claros del todo. A pesar de una buena inmunidad adquirida, la curación parasitológica en infecciones crónicas es extremadamente rara. Los anticuerpos implicados en la resistencia a *T. cruzi* están relacionados con la fase de la infección. Los anticuerpos inmunoglobulina G, probablemente contra varios antígenos mayores de superficie, median la inmunofagocitosis de *T. cruzi* por los macrófagos. Las condiciones que disminuyen la inmunidad celular aumentan la gravedad de la infección por *T. cruzi.* Cada vez se dispone de más evidencias de que los factores genéticos del huésped juegan un papel importante en la progresión y la gravedad de la enfermedad crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La **enfermedad de Chagas aguda** en los niños es generalmente asintomática o se asocia con un síndrome febril leve, caracterizado por malestar general, edema facial y adenopatías (tabla 287-1). Los niños suelen presentar signos de inflamación local en la puerta de entrada, lo

booksmedicos.org

cual recibe el nombre de *chagomas.* Aproximadamente un 50% de los niños acude al médico con el **signo de Romaña** (edema indoloro unilateral del ojo), conjuntivitis y linfadenitis preauricular. Suelen quejarse de fatiga y cefalea. La fiebre puede persistir durante 4-5 semanas. Las manifestaciones sintomáticas más graves se presentan en niños menores de 2 años y pueden incluir linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y meningoencefalitis. El síndrome agudo puede estar acompañado de una erupción morbiliforme. También se han descrito anemia, linfocitosis, hepatitis y trombocitopenia.

El corazón, el sistema nervioso central, los ganglios periféricos y el sistema reticuloendotelial suelen estar intensamente parasitados. El corazón es el principal órgano diana. La intensa parasitemia puede generar inflamación aguda y dilatación de las cuatro cámaras cardíacas. La miocarditis difusa y la inflamación del sistema de conducción pueden dar lugar al desarrollo de fibrosis. La anatomía patológica muestra los **seudoquistes** característicos, que son los agregados intracelulares de amastigotes.

La **infección intrauterina** en la mujer embarazada puede ser causa de aborto espontáneo o parto prematuro. En los niños con infección congénita, la anemia grave, la hepatoesplenomegalia, la ictericia y las convulsiones pueden simular una infección congénita por citomegalovirus, una toxoplasmosis o una eritroblastosis fetal. En la meningoencefalitis se puede observar *T. cruzi* en el líquido cefalorraquídeo. Los niños suelen presentar remisión espontánea a las 8-12 semanas, tras lo que comienza una fase indeterminada con parasitemia leve de por vida y desarrollo de anticuerpos contra muchos antígenos de superficie de *T. cruzi.* La tasa de mortalidad es del 5-10% y las muertes se deben a miocarditis aguda, con la consiguiente insuficiencia cardíaca, o a meningoencefalitis. La enfermedad de Chagas aguda debe ser diferenciada del paludismo, la esquistosomiasis, la leishmaniasis visceral, la brucelosis, la fiebre tifoidea y la mononucleosis infecciosa.

Puede producirse disfunción autonómica y neuropatía periférica. La afectación del sistema nervioso central no es frecuente. Cuando se produce una encefalitis granulomatosa en la infección aguda, suele ser de evolución fatal.

La **enfermedad de Chagas crónica** puede ser asintomática o sintomática. La presentación más frecuente de la infección por *T. cruzi* es la **miocardiopatía,** que se manifiesta como insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia y eventos tromboembólicos. Entre las anomalías electrocardiográficas se incluyen el bloqueo auriculoventricular parcial o completo y el bloqueo de rama derecha. El bloqueo de rama izquierda no es frecuente. El estudio anatomopatológico del músculo cardíaco infectado muestra atrofia, mionecrosis, miocitólisis, fibrosis e infiltración linfocitaria. Se han descrito infartos de miocardio que pueden ser secundarios a embolización desde un aneurisma apical izquierdo o a arteriolitis necrosante de la microvasculatura. Los aneurismas ventriculares apicales izquierdos son patognomónicos de la miocardiopatía chagásica crónica.

En un 8-10% de los pacientes aparecen manifestaciones gastrointestinales de enfermedad de Chagas crónica e implican una disminución de los plexos de Auerbach y Meissner. También hay lesiones preganglionicas y una reducción del número de células nucleares motoras dorsales del nervio vago. De forma característica, esta afectación se presenta clínicamente como **megaesófago** y **megacolon.** En el megacolon se suelen hallar fecalomas, vólvulos y dilataciones sigmoideas. La pérdida de ganglios en el esófago produce una dilatación anormal; el esófago puede llegar a tener 26 veces su peso normal y retener hasta 2 l de líquidos. El megaesófago se presenta como disfagia, odinofagia y tos. Las anomalías del cuerpo del esófago son independientes de la disfunción esofágica inferior. El megaesófago puede originar una esofagitis o un cáncer esofágico. La neumonía aspirativa y la tuberculosis pulmonar son también más frecuentes en los pacientes con megaesófago.

Personas inmunocomprometidas

Las infecciones por *T. cruzi* en los inmunodeprimidos están causadas por la transmisión desde un donante de productos sanguíneos asintomático o por la activación de una infección previa debido a inmunosupresión. La donación de órganos a receptores alogénicos puede dar lugar a una forma devastadora de la enfermedad. El trasplante cardíaco en la enfermedad de Chagas ha provocado la reactivación de ésta, a pesar de la profilaxis y del tratamiento postquirúrgico con benznidazol. La infección por VIH también da lugar a reactivación en aproximadamente un 20% de los casos; las lesiones cerebrales son más comunes en estos pacientes y pueden parecerse a las de la encefalitis toxoplásmica. La miocarditis también es frecuente y la profilaxis secundaria puede aportar beneficios en algunos pacientes coinfectados por VIH. En los inmunodeprimidos con riesgo de reactivación son necesarias pruebas serológicas y monitorización estrecha.

DIAGNÓSTICO

Es importante realizar una buena historia clínica cuidadosa, prestando atención a los orígenes geográficos y a los viajes. El examen microscópico de una preparación en fresco de **sangre periférica** o de una extensión teñida con Giemsa durante la fase aguda de la enfermedad puede mostrar la presencia de tripanosomas móviles, lo cual es diagnóstico de enfermedad de Chagas (v. fig. 287-1). Éstos sólo se observan en sangre durante las primeras 6-12 semanas de la enfermedad. Las extensiones de capa leucocitaria ayudan a mejorar el rendimiento diagnóstico.

La mayoría de las personas busca ayuda médica durante la fase crónica, cuando los parásitos no se detectan en la sangre y los síntomas clínicos no son diagnósticos. Los métodos serológicos más frecuentes usados para el diagnóstico son enzimoinmunoanálisis, hemoglutinación indirecta y detección de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta. No existe una prueba serológica única suficientemente fiable para hacer el diagnóstico, por lo que repetir las pruebas en paralelo o utilizando un método o antígeno diferente es necesario para confirmar una primera prueba serológica positiva y, en caso de resultados discordantes, se puede emplear una tercera prueba. Las pruebas que se emplean para confirmar el diagnóstico incluyen el análisis por radioinmunoprecipitación (usado como prueba confirmatoria en donantes de sangre en EE.UU.) y el Western blot, basado en antígenos excretados-secretados por tripomastigotes.

También se dispone de métodos no inmunológicos de diagnóstico. Se ha utilizado la inoculación en ratones y el xenodiagnóstico (técnica que permite que redúvidos no infectados se alimenten con la sangre del paciente para examinar el contenido intestinal del insecto 30 días después), que son bastante sensibles. También es posible cultivar los parásitos en el medio de cultivo Novy-MacNeal-Nicolle. Se ha aplicado la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar secuencias de ADN nuclear o del cinetoplasto, y puede ser altamente sensible en la enfermedad aguda, pero menos fiable en la detección de la enfermedad crónica. La reacción en cadena de la polimerasa no tiene una sensibilidad suficiente como para ser utilizada en el cribado de la sangre y solo fue positiva en 1 de 22 donantes de EE.UU. que fueron confirmados mediante pruebas de inmunoprecipitación radiológica. Además, existe una variabilidad importante entre los métodos y las cepas de los parásitos. Un estudio internacional colaborativo ha validado cuatro métodos que reúnen las mejores características de rendimiento para uso generalizado. No es posible establecer un diagnóstico de transmisión congénita en recién nacidos al nacimiento mediante serología por la existencia de anticuerpos maternos durante los 6 primeros meses de vida. Es posible emplear el estudio microscópico, el cultivo de parásitos o la reacción en cadena de la polimerasa. Sin embargo, se recomienda la serología a los 6-12 meses para descartar por completo una infección.

TRATAMIENTO

Para la quimioterapia se han aprovechado las diferencias bioquímicas entre el metabolismo de los tripanosomas americanos y de los huéspedes mamíferos. Los tripanosomas son muy sensibles a los radicales oxidativos y no poseen catalasa o glutatión reductasa/glutatión peroxidasa, que son enzimas clave en el barrido de radicales libres. Todos los tripanosomas también han reducido de forma inusual la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato-reductasa disulfato dependiente. Los fármacos que estimulan la generación de H_2O_2 o previenen su utilización son agentes potenciales tripanosomicidas. Otras vías bioquímicas exploradas son la síntesis de ergosterol usando compuestos de azol y la vía hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa usando alopurinol.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El tratamiento farmacológico de la infección por *T. cruzi* en la actualidad se limita a nifurtimox y benznidazol. Ambos son eficaces contra tripomastigotes y amastigotes, y se han utilizado para erradicar los parásitos en la fase aguda de la infección. La respuesta al tratamiento varía según la fase de la enfermedad de Chagas, la duración del tratamiento, la dosis, la edad del paciente y el origen geográfico de éste. La media de curaciones en la enfermedad aguda es aproximadamente del 60-80%, mientras que en los casos crónicos dicha frecuencia de curaciones no llega al 20%. Ninguno de los fármacos es seguro en el embarazo.

El benznidazol es un derivado nitroimidazólico que puede ser ligeramente más eficaz que el nifurtimox. Aunque el benznidazol es capaz de inducir la producción de radicales libres, la dosis a la cual se da hace que no sea efectiva esta acción. En cambio, sus productos intermedios pueden formar enlaces covalentes o interactuar de otras formas con el ADN, lípidos y proteínas de los parásitos y causar daños a sus componentes. La pauta recomendada en los niños <12 años es de 10 mg/kg/día divididos en dos veces al día por v.o. durante 60 días, y en los >12 años, 5-7 mg/kg/día divididos dos veces al día por v.o. durante 60 días. Este fármaco está asociado con una significativa toxicidad, que incluye exantema cutáneo, fotosensibilidad, neuritis periférica, granulocitopenia y trombocitopenia.

El nifurtimox genera metabolitos del oxígeno muy tóxicos por acción de las nitrorreductasas, que producen radicales de anión nitro inestables, que reaccionan con el oxígeno y producen radicales libres peróxido y superóxido. El régimen de tratamiento de los niños de 1-10 años es 15-20 mg/kg/día en 4 dosis diarias v.o. durante 90 días; entre los 11 y 16 años, 12,5-15 mg/kg/día en 4 dosis diarias v.o. durante 90 días; y en los niños mayores de 16 años, 8-10 mg/kg/día en 3 o 4 dosis diarias v.o. durante 90-120 días. Este fármaco se asocia a debilidad, anorexia, molestias digestivas, hepatitis tóxica, temblor y convulsiones (hemólisis en los pacientes con una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).

Mientras el tratamiento se recomienda generalmente para la enfermedad de Chagas aguda y es probablemente efectivo en las etapas tempranas de la infección, el tratamiento de la infección asintomática (o indeterminada) y la enfermedad crónica sintomática es controvertido. Múltiples ensayos con seguimiento a largo plazo han dado resultados mixtos, con una tasa de respuesta estimada del 6-20% para la enfermedad crónica. La definición de respuesta en sí es problemática, y la curación parasitológica es casi imposible de demostrar, dada la limitación de la sensibilidad y especificidad de los métodos de detección. En su lugar, la conversión serológica se considera una respuesta adecuada al tratamiento, aunque aun así algunos pacientes acaban desarrollando síntomas. Las recomendaciones de las autoridades han sido contradictorias, pues algunas promocionan el tratamiento independientemente de la fase de la enfermedad y otras no lo recomiendan debido a los beneficios inciertos y la toxicidad de los fármacos utilizados. Los partidarios de este último enfoque en su lugar abogan por el tratamiento sintomático de las manifestaciones de la enfermedad. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en general está en consonancia con las recomendaciones para el manejo de la miocardiopatía dilatada debida a otras causas. Los beta-bloqueantes han sido válidos en el manejo de estos pacientes. La intoxicación digitálica es frecuente en los pacientes con miocardiopatía por enfermedad de Chagas. Los marcapasos pueden ser necesarios en casos de bloqueo cardíaco grave. Aunque el trasplante cardíaco ha sido utilizado con éxito en pacientes chagásicos, se reserva su uso para las personas con manifestaciones de la enfermedad más graves. La plasmaféresis para eliminar los anticuerpos con actividad adrenérgica ha sido aprobada para pacientes refractarios a este enfoque y ha funcionado en miocardiopatía dilatada por otras causas. Sin embargo, su aplicación en la enfermedad de Chagas no está comprobada.

Para el megaesófago se recomienda una dieta ligera y equilibrada. El tratamiento del megaesófago incluye cirugía y dilatación del esfínter esofágico inferior; la parte superior se trata con dilatación neumática. Se han empleado nitratos y nifedipino para reducir la presión del esfínter esofágico inferior. El tratamiento del megacolon es quirúrgico y sintomático. El tratamiento de la meningoencefalitis es el de soporte.

En el caso de infección accidental, cuando la penetración de parásitos no plantea duda, se debe comenzar inmediatamente el tratamiento y continuarlo durante 10-15 días. Se recoge sangre y se obtienen muestras para valorar la seroconversión a los 15, 30 y 60 días.

PREVENCIÓN

Programas masivos coordinados de control de vectores, bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud, y la instauración de cribados generalizados de donantes de sangre con vigilancia específica de las madres con infección crónica y de lactantes en riesgo han eliminado, o al menos reducido drásticamente, la transmisión en la mayoría de los países endémicos. Como la enfermedad de Chagas sigue estando vinculada a la pobreza, la mejora de las condiciones de vida es también esencial para el éxito de su control y erradicación. Son eficaces, en el control de la población de insectos, la educación de los residentes en áreas endémicas, el empleo de mosquiteras, de insecticidas y la destrucción de las casas de adobe que albergan insectos redúvidos. Los insecticidas piretroides sintéticos pueden ayudar a que las casas estén libres de vectores hasta 2 años y tienen una baja toxicidad en humanos. Se han incorporado pinturas que contienen insecticidas. Se ha demostrado que una vacuna terapéutica constituida por antígenos de *T. cruzi* recombinantes bivalentes es eficaz en los modelos animales de demostración de concepto previos a la clínica, y actualmente está siendo objeto de desarrollo.

Las transfusiones de sangre en áreas endémicas suponen un riesgo a tener en cuenta. El violeta de genciana, un agente catiónico que actúa de manera fotodinámica, se ha utilizado para matar los parásitos en sangre. La fotoirradiación de sangre con violeta de genciana y ascorbato genera radicales libres y aniones superóxido que son tripanosomicidas. La mepacrina y el maprotileno se han utilizado también para erradicar los parásitos de las transfusiones de sangre.

Debido a que los inmigrantes pueden llevar la enfermedad a áreas no endémicas, se debe realizar examen serológico a los donantes de sangre que provengan de poblaciones de riesgo. Los donantes potencialmente seropositivos se pueden identificar al determinar si han pasado largos períodos de tiempo en un área endémica. Se puede reducir el riesgo de transmisión de los donantes de sangre y órganos potencialmente infectados mediante métodos de detección basados en cuestionarios. La seropositividad se debe considerar una contraindicación para la donación de órganos, sobre todo para el trasplante cardíaco.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **288**

Malaria *(Plasmodium)*

Chandy C. John

La malaria (paludismo) es una enfermedad aguda y crónica que se caracteriza por paroxismos de fiebre, escalofríos, sudoración, fatiga, anemia y esplenomegalia. Ha jugado un papel importante en la historia de la humanidad, quizás causando más daño que cualquier otra enfermedad. Cobra especial importancia en los países en desarrollo, donde se estima que existen 300-500 millones de casos y más de 1 millón de muertes anuales. La mayoría de estas muertes se produce en lactantes y niños pequeños. Aunque no existe malaria endémica en EE.UU., se reconocen aproximadamente 1.000 casos de esta enfermedad importada al año. Los médicos que ejercen en áreas no endémicas deben considerar la posibilidad de malaria ante cualquier niño febril que ha regresado de un área endémica en el último año, ya que el retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a una enfermedad grave, e incluso a la muerte.

ETIOLOGÍA

La malaria está causada por el protozoo intracelular *Plasmodium,* que se transmite a las personas por la hembra del mosquito *Anopheles.* Hasta 2004, sólo se conocían cuatro especies de *Plasmodium* causantes de malaria en

booksmedicos.org

Bibliografía

Bern C: Chagas disease in the immunosuppressed host, *Curr Opin Infect Dis* 25: 450-457, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Congenital transmission of Chagas disease—Virginia, 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:477-479, 2012.

Custer B, Agapova M, Bruhn R, et al: Epidemiologic and laboratory findings from 3 years of testing United States blood donors for *Trypanosoma cruzi*, *Transfusion* 52:1901-1911, 2012.

De Pablos LM, Osuna A: Multigene families in *Trypanosoma cruzi* and their role in infectivity, *Infect Immun* 80:2258-2264, 2012.

Dumonteil E, Bottazzi ME, Zhan B, et al: Accelerating the development of a therapeutic vaccine for human Chagas disease: rationale and prospects, *Expert Rev Vaccines* 11:1043-1055, 2012.

Henao-Martínez AF, Schwartz DA, Yang IV: Chagasic cardiomyopathy, from acute to chronic: is this mediated by host susceptibility factors? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 106:521-527, 2012.

Klotz SA, Schmidt JO, Dorn PL, et al: Free-roaming kissing bugs, vectors of Chagas disease, feed often on humans in the southwest, *Am J Med* 127:421-426, 2014.

Lee BY, Bacon KM, Bottazzi E, et al: Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model, *Lancet* 13:342-348, 2013.

Matta Guedes PM, Gutierrez FR, Nascimento MS, et al: Antiparasitical chemotherapy in Chagas' disease cardiomyopathy: current evidence, *Trop Med Int Health* 17:1057-1065, 2012.

Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA: Chagas disease, *Lancet* 375:1388-1400, 2010.

Sánchez LV, Ramírez JD: Congenital and oral transmission of American trypanosomiasis: an overview of physiopathogenic aspects, *Parasitology* 140: 147-159, 2013.

Schijman AG, Bisio M, Orellana L, et al: International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients, *PLoS Negl Trop Dis* 5:e931, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

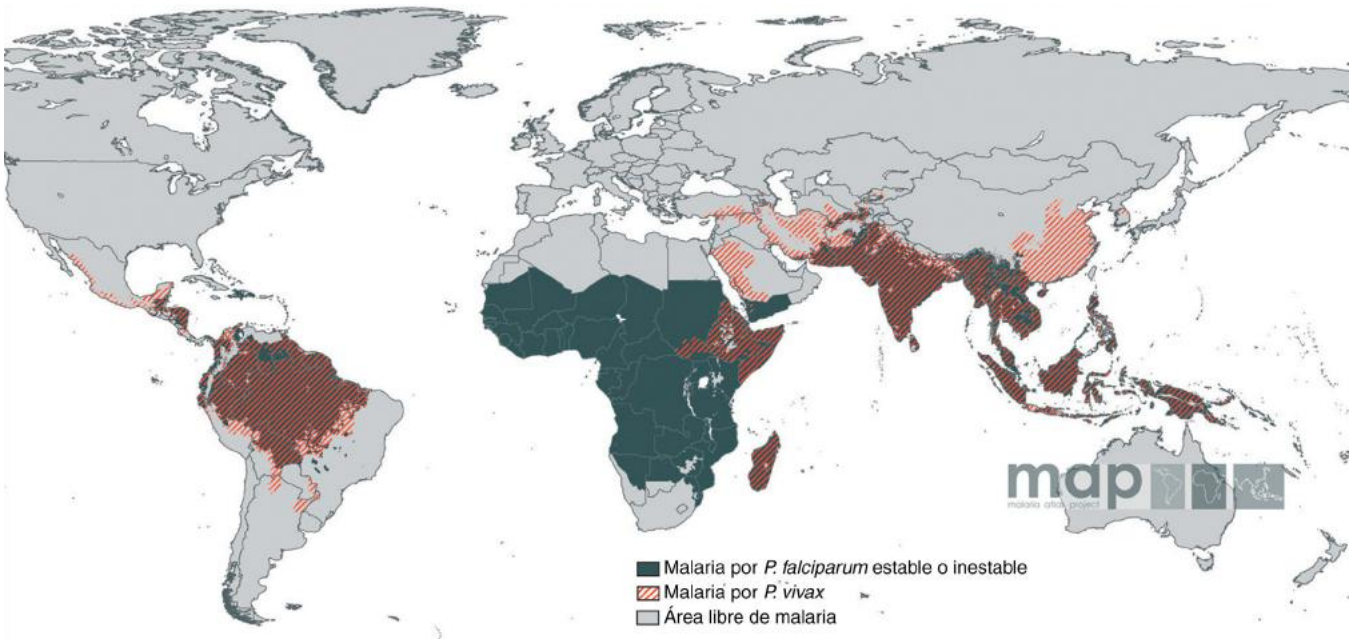

Figura 288-1 Distribución global de la malaria por *Plasmodium falciparum* en 2007 y distribución global preliminar de la malaria por *Plasmodium vivax*. (*De Crawley J, Chu C, Mtove G y cols.: Malaria in children*, Lancet *375:1468-1478, 2010, fig. 1, pág. 1469.*)

humanos*: P. falciparum, P. malariae, P. ovale* y *P. vivax.* En 2004, se comprobó que *P. knowlesi,* una especie de malaria propia de primates, podía causar también enfermedad en humanos, y varios casos de infección por *P. knowlesi* han sido documentados en Malasia, Indonesia, Singapur y Filipinas. La malaria también puede transmitirse por transfusión sanguínea, por agujas contaminadas y de una mujer embarazada a su feto a través de la placenta. El riesgo de transmisión sanguínea es pequeño y está descendiendo en EE.UU., pero puede producirse vía sangre completa, concentrados de hematíes, plaquetas, leucocitos y por trasplante de órganos.

EPIDEMIOLOGÍA

La malaria es uno de los principales problemas mundiales. Afecta a más de 100 países, con una población combinada de más de 1.600 millones de personas (fig. 288-1). Las principales áreas de transmisión son África, Asia y Sudamérica. *P. falciparum* y *P. malariae* se encuentran en la mayoría de las áreas con esta enfermedad. *P. falciparum* es la especie predominante en África, Haití y Nueva Guinea. *P. vivax* predomina en Bangladesh, Centroamérica, India, Pakistán y Sri Lanka. *P. vivax* y *P. falciparum* predominan en el sudeste asiático, Sudamérica y Oceanía. *P. ovale* es la especie menos frecuente y se transmite principalmente en África. La transmisión de malaria se ha eliminado en casi toda Norteamérica (incluido EE.UU.), Europa y el Caribe, así como en Australia, Chile, Israel, Japón, Corea, Líbano y Taiwán.

La mayoría de los casos de paludismo en EE.UU. se produce en visitantes previamente infectados que llegan a Estados Unidos procedentes de áreas endémicas, y entre los ciudadanos de EE.UU. que viajan a zonas endémicas sin la adecuada quimioprofilaxis. Las regiones más comunes de adquisición de los 10.100 casos de paludismo informados a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) entre ciudadanos de EE.UU., entre 1985 y 2001, estaban en países de África Subsahariana (58%), Asia (18%) y América Central, el Caribe o Sudamérica (16%). La mayoría de los casos mortales se produjo por *P. falciparum* (94% o 66 de los 70 casos), de los que 47 (71%) habían sido adquiridos en África subsahariana. Más de un 60% de los casos importados de *P. vivax* procedente de Asia; las demás especies lo hacen de África. Desde la década de 1950, se han documentado casos raros de malaria de aparente transmisión local. Estos casos se deben probablemente a la transmisión desde individuos infectados no tratados, y a menudo asintomáticos, que han viajado a EE.UU. desde países donde la malaria es endémica, o a mosquitos infectados que son transportados desde áreas de malaria endémica a EE.UU. en avión.

PATOGENIA

Plasmodium existe bajo varias formas y tiene un ciclo vital complejo que le permite sobrevivir en medios celulares diferentes en el huésped humano (fase asexual) y en el mosquito vector (fase sexual) (fig. 288-2). La notable amplificación de *Plasmodium,* desde aproximadamente 10^2 hasta tanto como 10^{14} organismos, se produce en los humanos en un proceso en 2 etapas, una primera fase en las células hepáticas (fase exoeritrocítica) y la segunda fase en los hematíes (fase eritrocítica). La **fase exoeritrocítica** comienza con la inoculación de los esporozoítos al torrente circulatorio desde un mosquito *Anopheles* hembra. Al cabo de unos minutos, los esporozoítos entran en los hepatocitos del hígado, donde se desarrollan y multiplican asexuadamente en forma de **esquizontes.** Tras 1-2 semanas, los hepatocitos se rompen y liberan miles de merozoítos a la sangre. Los esquizontes tisulares de *P. falciparum, P. malariae* y, aparentemente, *P. knowlesi* se rompen una sola vez y no permanecen en el hígado. Hay 2 tipos de esquizontes tisulares de *P. ovale* y *P. vivax.* El primer tipo sale al torrente sanguíneo a los 6-9 días y el segundo permanece quiescente en el hígado durante semanas, meses o hasta 5 años antes de liberar de nuevo más merozoítos, causando recidiva de la infección. La **fase eritrocítica** del desarrollo asexuado de *Plasmodium* comienza cuando los merozoítos del hígado penetran en los eritrocitos. Una vez dentro del eritrocito, el parásito se convierte en su **forma en anillo,** que crece para transformarse en **trofozoíto.** Estas 2 últimas formas pueden identificarse con Giemsa en frotis de sangre, el método principal de confirmación diagnóstica (fig. 288-3). El trofozoíto se multiplica asexuadamente para producir un pequeño número de **merozoítos** eritrocíticos, que son liberados a la sangre cuando se rompe la membrana del hematíe, momento que se asocia con la aparición de fiebre. Con el tiempo, algunos merozoítos se transforman en **gametocitos** masculino y femenino que completan el ciclo de *Plasmodium* al ser ingeridos por la hembra *Anopheles* durante una picadura. Los gametocitos masculino y femenino se fusionan para formar un **cigoto** en el estómago del mosquito. Tras una serie de transformaciones, los esporozoítos entran en las glándulas salivales del mosquito y son inoculados a un nuevo huésped en la siguiente picadura.

Se han identificado cuatro importantes procesos patológicos en los pacientes con malaria: fiebre, anemia, procesos inmunopatológicos y anoxia tisular. La fiebre se produce cuando los eritrocitos se rompen y liberan merozoítos a la circulación. La anemia se debe a hemólisis, secuestro de eritrocitos en el bazo y otros órganos, y a supresión de la médula ósea. Los procesos inmunopatológicos documentados incluyen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

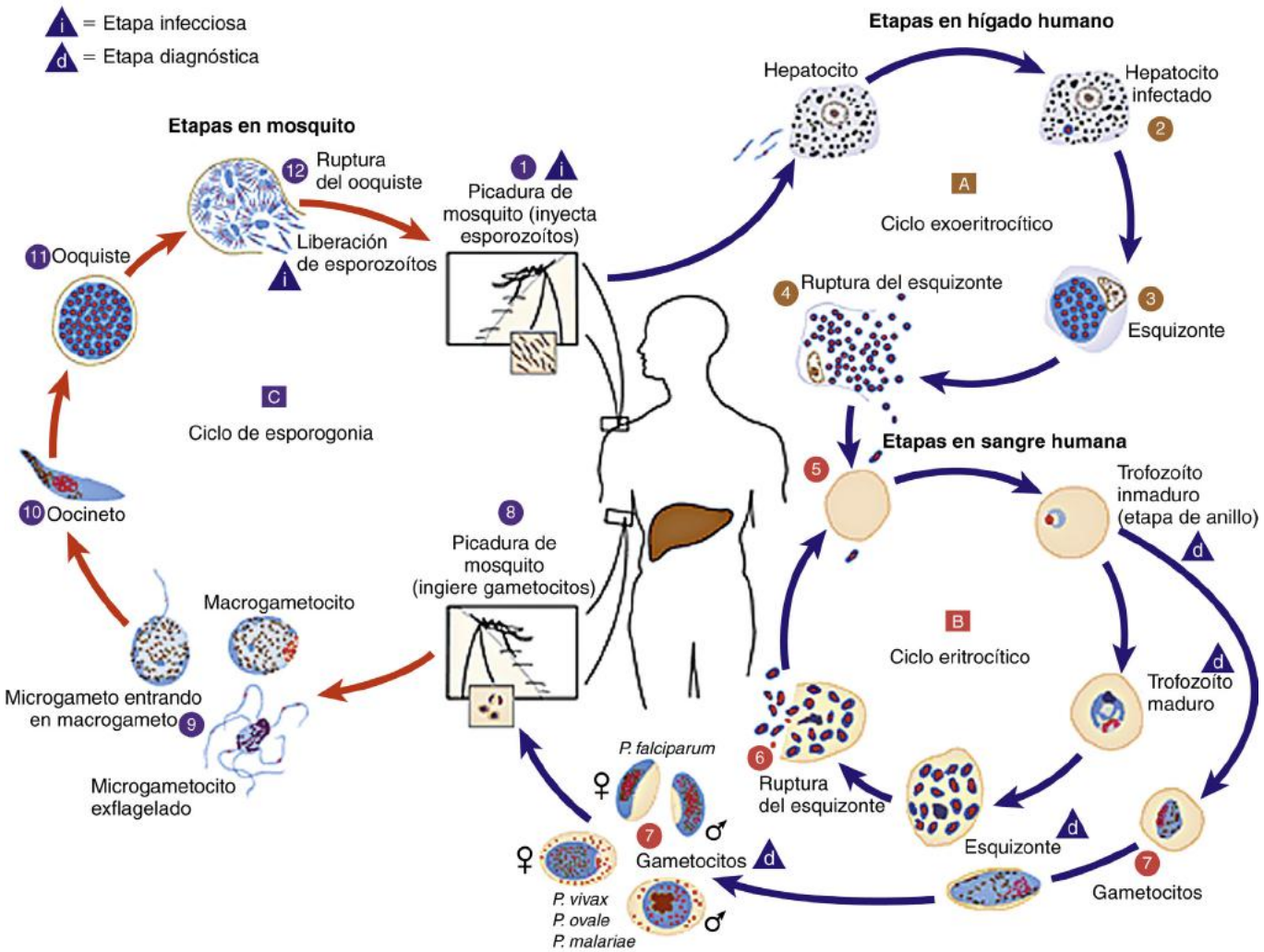

Figura 288-2 Ciclo vital de *Plasmodium* spp. (*De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Laboratory diagnosis of malaria:* Plasmodium *spp. Disponible en: www.dpd.cdc.gov/dpdx/HL/ImageLibrary/M_R/Malaria/body_Malaria_il1.h).*

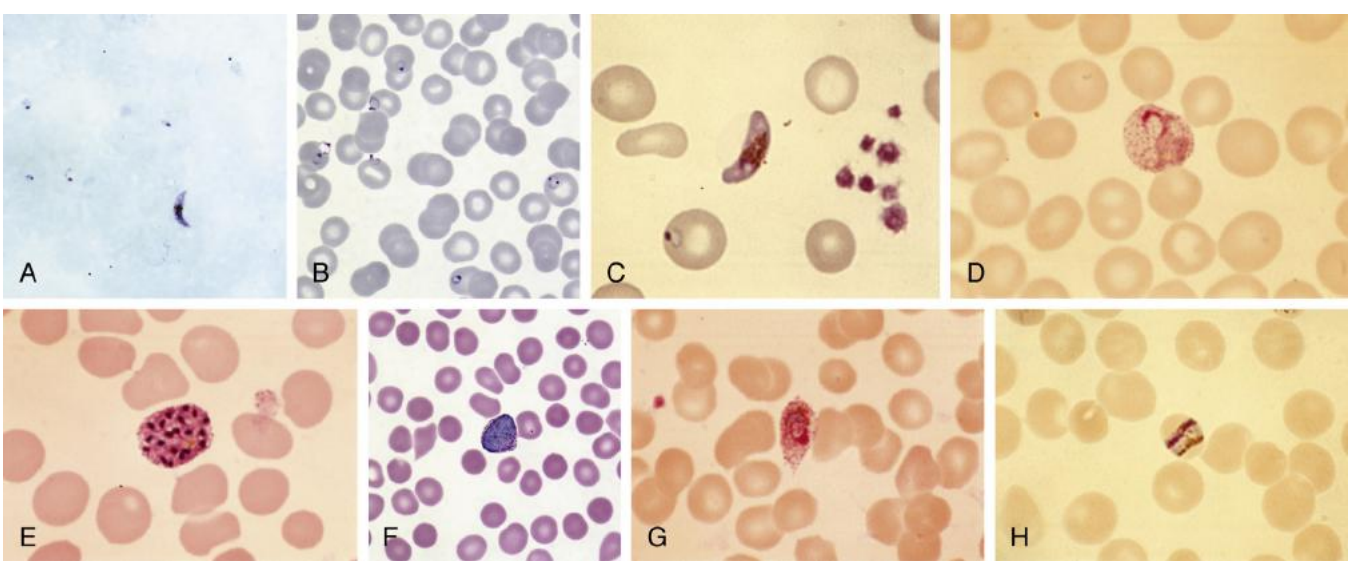

Figura 288-3 Frotis de sangre en gota gruesa (A) y en extensión fina (B-H) teñidos con Giemsa para el diagnóstico de paludismo y para la identificación de especies de *Plasmodium*. A, Se observan múltiples formas en anillo de sello correspondientes a trofozoítos de *Plasmodium falciparum* fuera de los eritrocitos. B, Eritrocito con infección múltiple que contiene trofozoítos en anillo de sello de *P. falciparum*, incluida una forma «en abrazadera» situada contra la superficie interior de la membrana del eritrocito. C, Gametocito en forma de banana característico de *P. falciparum*. D, Trofozoíto ameboide característico de *Plasmodium vivax*. Los eritrocitos infectados tanto por *P. vivax* como por *Plasmodium ovale* exhiben punteado de Schuffner y tienden a ser de mayor tamaño en comparación con los eritrocitos no infectados. E, Esquizonte de *P. vivax*. Por el contrario, rara vez se observan formas maduras de *P. falciparum* en los frotis de sangre porque quedan secuestrados en los vasos capilares sistémicos. F, Gametocito esférico de *P. vivax*. G, Trofozoíto de *P. ovale*. Observar el punteado de Schuffner y la forma oval del eritrocito infectado. H, Característico trofozoíto en banda de *Plasmodium malariae*, que contiene el pigmento intracelular denominado *hemozoína*. (***A, B*** *y* ***F,*** cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC]; *DPDx: laboratory identification of parasites of public health concern. Disponible: en www.dpd.cdc.gov/dpdx/.* ***C, D, E, G*** *y* ***H,*** *cortesía de David Wyler, Newton Centre, Massachusetts.)*

booksmedicos.org

la excesiva producción de citocinas proinflamatorias tales como factor de necrosis tisular, que pueden ser responsables de gran parte de los mecanismos patológicos de la enfermedad, incluyendo la anoxia tisular; la activación policlonal que da lugar a hipergammaglobulinemia y formación de complejos inmunes, y la inmunosupresión. En la malaria por *P. falciparum* se produce citoadherencia de los eritrocitos parasitados al endotelio vascular y puede originar obstrucción del flujo sanguíneo, lesión capilar con el resultado de filtrado vascular de sangre, proteínas y líquidos, y anoxia tisular. Además, la hipoglucemia y la acidemia láctica son causadas por el metabolismo anaerobio de la glucosa. Los efectos acumulativos de estos procesos patológicos pueden conducir a fracaso cerebral, cardíaco, pulmonar, intestinal, renal y hepático.

Tras la infección por *Plasmodium,* la inmunidad no es completa; previene la enfermedad grave pero permite futuras infecciones. En algunos casos, los parásitos circulan en bajo número durante mucho tiempo, pero no se les permite multiplicarse rápidamente y causar una infección grave. Se producen episodios repetidos de infección porque el parásito desarrolla una serie de estrategias de evasión inmunitaria, como la replicación intracelular, la citoadherencia vascular, que evita que los eritrocitos infectados pasen por el bazo, la variación antigénica rápida y la alteración del sistema inmunitario del huésped, que da lugar a una supresión inmunitaria parcial. La respuesta inmunológica del huésped a las especies de *Plasmodium* incluye mecanismos naturales de prevención de la infección por otras especies de *Plasmodium,* como las que afectan a aves o roedores, así como varias alteraciones en la fisiología de los eritrocitos que previenen o modifican la infección. Los eritrocitos con hemoglobina S (falciformes) resisten al crecimiento del parásito, los eritrocitos que carecen de antígeno de grupo Duffy son resistentes a *P. vivax,* y los que contienen hemoglobina F (fetal) y los ovalocitos resisten a *P. falciparum.* En las áreas hiperendémicas, los recién nacidos rara vez caen enfermos debido al paso de anticuerpos maternos y al alto nivel de hemoglobina fetal. Los niños de 3 meses a 2-5 años de edad tienen menos inmunidad específica contra las especies de malaria, y por este motivo sufren ataques anuales debilitantes que pueden llegar a ser fatales. Posteriormente se adquiere inmunidad y los casos de malaria grave son menos frecuentes. Las infecciones graves pueden producirse durante el embarazo, especialmente cuando se trata del primer embarazo, y también durante una estancia larga fuera de la región endémica. En general, los organismos extracelulares de *Plasmodium* son la diana de los anticuerpos, mientras que los organismos intracelulares son atacados por la inmunidad celular como los linfocitos T, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares y bazo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Durante la fase inicial de la infección, el período de incubación, los niños y los adultos permanecen asintomáticos. Los períodos de incubación habituales son: 9-14 días para *P. falciparum,* 12-17 días para *P. vivax,* 16-18 días para *P. ovale* y 18-40 días para *P. malariae.* El período de incubación puede prolongarse hasta 6-12 meses para *P. vivax* y puede prolongarse también en pacientes con inmunidad parcial o quimioprofilaxis incompleta. Algunos pacientes experimentan pródromos durante 2-3 días antes de detectar los parásitos en sangre. Los síntomas prodrómicos incluyen cefalea, fatiga, anorexia, mialgias, febrícula y dolor torácico, abdominal o articular.

La presentación clásica de la malaria es rara vez observada en otras enfermedades infecciosas y consiste en **paroxismos** de fiebre que alternan con períodos de buen estado general, salvo por cierta fatiga. Los paroxismos febriles se caracterizan por fiebre elevada, sudoración y cefalea, así como mialgias, dolor lumbar, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, palidez e ictericia. Los paroxismos coinciden con la rotura de los esquizontes, que se produce cada 48 horas con *P. vivax* y *P. ovale* originando picos febriles en días alternos. Con *P. malariae,* la ruptura de los esquizontes se produce cada 72 horas, provocando los paroxismos febriles cada 3 o 4 días. La periodicidad es menos aparente con *P. falciparum* y en las infecciones mixtas, y pueden no ser muy evidentes al comienzo de la infección, cuando la ruptura de los esquizontes aún no se ha sincronizado. Los pacientes con primoinfección, como los viajeros de regiones no endémicas, pueden presentar episodios sintomáticos irregulares durante 2-3 días hasta que comienzan los paroxismos. En los niños con malaria, a menudo se pierden los paroxismos típicos y aparecen síntomas inespecíficos que incluyen desde fiebre baja y cefalea hasta temperaturas superiores a 40 °C con cefalea, somnolencia, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Entre los signos físicos pueden encontrarse esplenomegalia (común), hepatomegalia y palidez por la anemia. Los hallazgos típicos de laboratorio incluyen anemia, trombocitopenia y un recuento de leucocitos normal o bajo. La velocidad de sedimentación globular está a menudo elevada.

La infección por *P. falciparum* es la forma más severa de la malaria y se asocia con una alta densidad de parasitemia y una serie de complicaciones. La complicación más grave y común es la anemia grave, que también se asocia con otras especies de malaria. Las complicaciones graves que únicamente aparecen en la malaria por *P. falciparum* incluyen la malaria cerebral, la insuficiencia renal aguda, la dificultad respiratoria por acidosis metabólica, la malaria álgida y la diátesis hemorrágica (v. más adelante en la sección «Complicaciones de la malaria por *Plasmodium falciparum*» y en la tabla 288-1). El diagnóstico de paludismo por *P. falciparum* en un individuo no inmune constituye una emergencia médica. Pueden darse complicaciones severas y sobrevenir la muerte si el tratamiento adecuado no se instaura con prontitud. En contraste con la malaria causada por

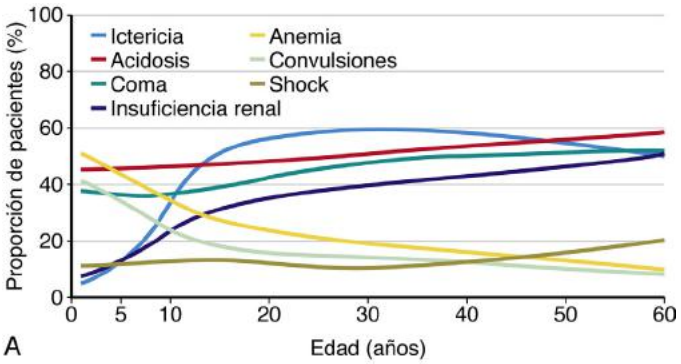

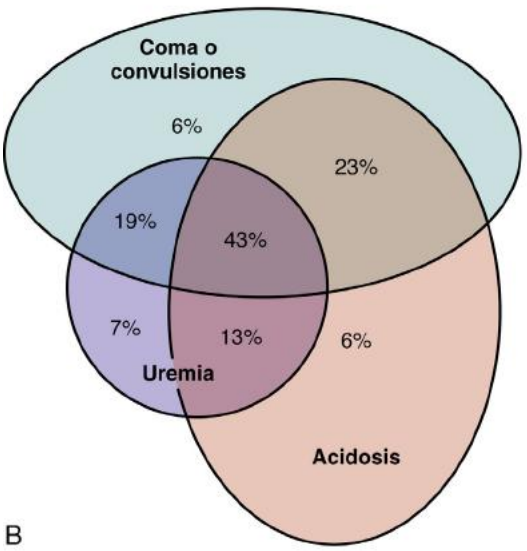

Figura 288-4 Manifestaciones de malaria grave por *Plasmodium falciparum* según la edad (**A**) y mortalidad en niños asociada a afectación del sistema nervioso central, acidosis y uremia (**B**). Los datos proceden del estudio prospectivo de 3.228 niños con malaria grave por *P. falciparum* en África. La uremia se define en este caso como una concentración de nitrógeno ureico en sangre superior a 7,14 mmol/l. Las áreas superficiales indican la prevalencia relativa de los distintos signos de gravedad, que con frecuencia coexisten. Los porcentajes reflejan la mortalidad observada en relación con los signos de presentación (*De White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT y cols.: Malaria. Lancet 383:723–735, 2014; basado en los datos de von Seidlein L, Olaosebikan R, Hendriksen ICE y cols.: Predicting the clinical outcome of severe falciparum malaria in African children: findings from a large randomized trial.* Clin Infect Dis *54:1080–1090, 2012.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 288-1 Criterios de malaria grave de la Organización Mundial de la Salud, 2000

Alteración de la consciencia
Postración
Dificultad respiratoria
Convulsiones múltiples
Ictericia
Hemoglobinuria
Sangrado anormal
Anemia grave
Colapso circulatorio
Edema pulmonar

P. ovale, P. vivax y *P. malariae,* que suelen producir parasitemias inferiores al 2%, la provocada por *P. falciparum* puede alcanzar parasitemias tan elevadas como >60%. Estas parasitemias tan elevadas reflejan el hecho de que *P. falciparum* infecta tanto a los eritrocitos inmaduros como a los maduros, mientras que *P. ovale* y *P. vivax* infectan sobre todo a los eritrocitos inmaduros y *P. malariae* infecta únicamente a los maduros. Al igual que *P. falciparum, P. knowlesi* tiene un ciclo de replicación de 24 horas y puede también alcanzar altas densidades de parasitemia.

La malaria por *P. vivax* se ha considerado durante mucho tiempo menos severa que la provocada por *P. falciparum,* pero recientes estudios sugieren que en ciertas áreas de Indonesia es una causa tan frecuente de enfermedad severa y de muerte como la infección por *P. falciparum.* La enfermedad grave y la muerte por *P. vivax* suelen deberse a anemia severa y, en ocasiones, a ruptura esplénica. La forma más leve y crónica de malaria es la debida a *P. malariae.* El síndrome nefrótico es una complicación poco frecuente de la infección por *P. malariae,* que no se observa con otras especies de malaria en humanos. El síndrome nefrótico asociado con la infección por *P. malariae* responde escasamente a los esteroides. La infección por *P. malariae* en bajos niveles que no es detectada puede permanecer latente durante años y es, a veces, desenmascarada por una inmunosupresión o un estrés fisiológico como la esplenectomía o el tratamiento con corticoides.

La **recurrencia** después de un episodio primario puede ocurrir por la supervivencia de las formas eritrocitarias en el torrente sanguíneo. A largo plazo, la recaída se produce por la liberación de merozoítos desde una fuente extraeritrocítica en el hígado, como ocurre con *P. vivax* y *P. ovale,* o desde la propia persistencia en el eritrocito, lo que ocurre con *P. malariae* y rara vez con *P. falciparum.* Una historia de síntomas típicos en una persona después de más de 4 semanas de haber regresado de un área endémica es más probable que esté causada por *P. vivax, P. ovale* o *P. malariae* que por *P. falciparum.* En la encuesta más reciente sobre malaria en EE.UU. entre los individuos en los que una especie de malaria fue identificada, el 48,6% de los casos se debió a *P. falciparum;* el 22,1%, a *P. vivax;* el 3,5%, a *P. malariae,* y el 2,5%, a *P. ovale.* El 94 % de las infecciones por *P. falciparum* se diagnosticó dentro de los 30 días desde su llegada a EE.UU., y el 99% dentro de los primeros 90 días desde su llegada. En contraste, en el 50,7% de los casos de *P. vivax* esto ocurrió más de 30 días después de la llegada a EE.UU.

La **malaria congénita** se adquiere de la madre en el período prenatal o perinatal y constituye un problema grave en las áreas tropicales, pero casi no se ha declarado en EE.UU. En las áreas endémicas, la malaria congénita es una causa importante de abortos, niños nacidos muertos, partos prematuros, retraso del crecimiento intrauterino y muerte neonatal. La malaria congénita se produce en hijos de madres no inmunes infectadas con *P. vivax* o *P. malariae,* aunque puede observarse en cualquiera de las especies de malaria humana. El primer signo o síntoma se presenta habitualmente entre los 10 y los 30 días de edad (con un rango de 14 horas a varios meses de edad). Los signos y síntomas incluyen fiebre, inquietud, somnolencia, palidez, ictericia, problemas con la alimentación, vómitos, diarrea, cianosis y hepatoesplenomegalia. La malaria suele ser grave en el embarazo y producir efectos adversos en el feto o en el neonato, generando crecimiento intrauterino retardado y bajo peso al nacimiento, incluso sin haberse producido transmisión madre-hijo.

DIAGNÓSTICO

Cualquier niño con fiebre o enfermedad sistémica no explicada y que haya viajado o residido en áreas endémicas durante el último año tiene malaria hasta que se demuestre lo contrario. Se debe considerar este diagnóstico al margen de la toma de quimioprofilaxis. La aparición de síntomas antes de transcurrido 1 mes desde el regreso del área endémica, la parasitemia mayor del 2%, las formas en anillo con dos puntos de cromatina y los eritrocitos infectados por más de un parásito constituyen criterios que sugieren malaria por *P. falciparum.*

El diagnóstico se establece con la identificación de los parásitos en un frotis de sangre periférica teñida con Giemsa (v. fig. 288-3) o mediante sondas inmunocromatográficas rápidas (prueba diagnóstica rápida). La tinción de Giemsa es mejor que la de Wright y la de Leishman. Se deben examinar tanto extensiones finas como gruesas. La concentración de eritrocitos en una extensión de **gota gruesa** es 20-40 veces la de una extensión fina y se emplea para observar rápidamente un gran número de eritrocitos. La **extensión fina** permite la identificación de la especie y determina el porcentaje de eritrocitos infectados, y es útil en el seguimiento de la respuesta terapéutica. La identificación de la especie es llevada a cabo por un microscopista con experiencia, que la contrasta con imágenes en color de las distintas especies de *Plasmodium* (v. fig. 288-3). Es imposible distinguir morfológicamente *P. knowlesi* de *P. malariae,* por lo que se requiere la realización de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa en laboratorios de referencia o en los CDC. Pese a que *P. falciparum* se identifica con más facilidad en la sangre inmediatamente después del paroxismo febril, el momento de obtención de sangre para el frotis o la gota gruesa es menos importante que su obtención varias veces al día durante 3 días consecutivos. Un único frotis negativo no excluye el diagnóstico. La mayoría de los pacientes sintomáticos presentará parásitos detectables en las extensiones de gota gruesa en 48 horas. Es importante recordar que en las personas no inmunes los síntomas suelen aparecer 1-2 días antes de que se puedan detectar los parásitos en la sangre.

El test de la malaria BinaxNOW está aprobado por la FDA estadounidense como prueba para el diagnóstico rápido de la malaria. Esta prueba inmunocromatográfica para la proteína rica en histidina de *P. falciparum* (HRP2) y la aldolasa está aprobada para el diagnóstico de *P. falciparum* y *P. vivax.* La aldolasa está presente en las cinco especies de malaria que infectan a los seres humanos. Por tanto, un resultado positivo para *P. vivax* podría deberse a la infección por *P. ovale* y *P. malariae.* La sensibilidad y especificidad para *P. falciparum* (94-99% y 94-99%, respectivamente) y *P. vivax* (87 a 93% y 99%, respectivamente) son buenas, pero la sensibilidad para *P. ovale* y *P. malariae* es menor. La sensibilidad para *P. falciparum* se reduce con niveles más bajos de parasitemia, por lo que la microscopia se sigue aconsejando en las áreas que dispongan de expertos en ésta. La prueba es sencilla de realizar y puede hacerse en el campo o en el laboratorio en 10 minutos. La reacción en cadena de la polimerasa es más sensible que la microscopia, pero es técnicamente más compleja. Se encuentra disponible en algunos laboratorios de referencia, pero el tiempo de retraso en la disponibilidad de los resultados generalmente desaconseja su uso para el diagnóstico de la malaria aguda.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la malaria es muy amplio e incluye infecciones virales como la gripe y la hepatitis, sepsis, neumonía, meningitis, encefalitis, endocarditis, gastroenteritis, pielonefritis, babesiosis, brucelosis, leptospirosis, tuberculosis, fiebre recurrente, fiebre tifoidea, fiebre amarilla, fiebres hemorrágicas virales, absceso hepático amebiano, enfermedad de Hodgkin y colagenopatías vasculares.

TRATAMIENTO

Los médicos al cuidado de pacientes con malaria o que viajen a áreas endémicas necesitan estar informados de toda la actualidad en torno a la malaria, porque la resistencia a los antipalúdicos ha complicado mucho el tratamiento y la profilaxis. La mejor fuente de dicha información es la página de Internet sobre malaria de los CDC ((http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/treatment.html), que incluye recomendaciones actualizadas sobre el tratamiento de la malaria y un algoritmo para abordar el tratamiento de esta enfermedad (fig. 288-5). En los casos de tratamiento complejo o poco claro, la CDC Malaria Hotline, disponible

booksmedicos.org

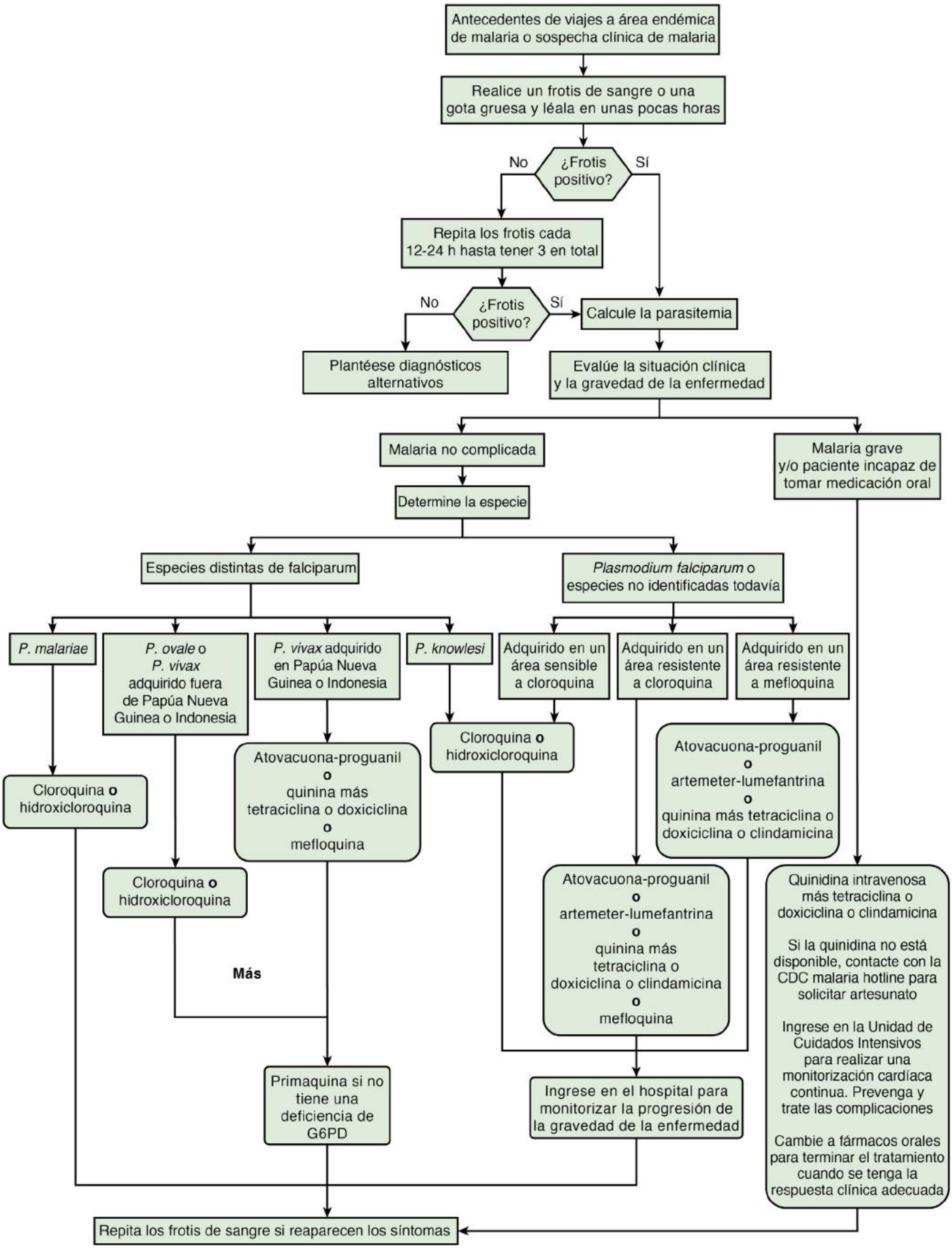

Figura 288-5 Algoritmo para el abordaje de los pacientes con malaria en EE.UU. *(De Centros para el control y la prevención de enfermedades [CDC]. Disponible en: http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/algorithm.pdf).*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

para médicos las 24 horas del día (770-488-7788 de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. horario de la costa este de EE.UU. [EST] y 770-488-7100 de 4:30 p.m. a 8:00 a.m. EST los fines de semana y días festivos; solicitar al operador que localice a la persona de guardia en la Malaria Epidemiology Branch), es un recurso excelente.

Toda fiebre sin causa evidente en un enfermo no inmune que ha regresado de una zona endémica de *P. falciparum* hace menos de 30 días debe considerarse una urgencia médica. Se deben obtener inmediatamente frotis de sangre en gota gruesa y en extensión fina, y todo niño con síntomas de enfermedad severa debe ser hospitalizado. Si las extensiones son negativas, se deben repetir cada pocas horas. Si el paciente está muy grave, se debe comenzar con el tratamiento antipalúdico inmediatamente. El tratamiento ambulatorio generalmente no se utiliza en niños no inmunes, pero puede ser considerado en niños inmunes o semiinmunes que tengan un bajo nivel de parasitemia (menor del 1%), no presenten evidencia de las complicaciones definidas por la Organización Mundial de la Salud, no presenten vómitos, no tengan apariencia tóxica, puedan ponerse en contacto con el departamento médico o de urgencias en cualquier momento, y siempre que se pueda garantizar una visita de seguimiento a las 24 horas.

Malaria por *Plasmodium falciparum*

Las regiones palúdicas consideradas sensibles a cloroquina incluyen Centroamérica al oeste del canal de Panamá, Haití, República Dominicana y la mayor parte de Oriente Medio excepto Irán, Omán, Arabia Saudí y Yemen. Se debería consultar la página de Internet de los CDC (http://www.cdc.gov/MALARIA/) para obtener información actualizada sobre la sensibilidad a la cloroquina en una región y las opciones terapéuticas actuales. Las personas que hayan viajado a zonas donde *P. falciparum* es sensible a cloroquina pueden ser tratadas con ésta si no presentan malaria grave. La malaria adquirida en las zonas con *P. falciparum* resistente a cloroquina o cuando exista cualquier duda acerca de la sensibilidad a este fármaco tras consultar con el CDC, debe ser tratada con otros fármacos (tabla 288-2). Los ensayos clínicos realizados en Asia y África han demostrado de forma definitiva que el tratamiento de la malaria grave con artesunato se asocia a una reducción de la mortalidad en comparación con el tratamiento con quinina. Sin embargo, el artesunato todavía no ha sido aprobado en EE.UU. por la FDA como tratamiento de la malaria ni está disponible, salvo bajo las indicaciones de solicitud especial de los CDC, de forma que el gluconato de quinidina intravenoso sigue siendo el tratamiento de primera línea de la malaria grave en EE.UU. (tabla 288-2). No se recomienda la monoterapia con derivados del artesunato por la aparición de resistencias y los fracasos terapéuticos. A pesar de ello, en los países endémicos los derivados del artesunato combinados con otros antimaláricos se han convertido en el tratamiento de elección (tablas 288-3 y 288-4). Los niños con una malaria grave deben ser ingresados en la unidad de cuidados intensivos para monitorización de complicaciones, determinación de niveles de quinidina en plasma y aparición de posibles efectos adversos durante la administración de quinidina. Durante la administración de quinidina, se debe controlar de forma continua la presión arterial para detectar hipotensión y el electrocardiograma para ampliación del complejo QRS o una prolongación del intervalo QTc; también debe controlarse periódicamente la cifra de glucosa en sangre para detectar la aparición de hipoglucemia. Los acontecimientos adversos cardíacos pueden requerir la interrupción temporal del fármaco o administrar la infusión intravenosa de forma más lenta. Este tratamiento parenteral debe mantenerse hasta que la parasitemia sea menor del 1%, lo que ocurre habitualmente en las primeras 48 horas, y el enfermo pueda tolerar la medicación oral. El sulfato de quinidina (EE.UU.) o sulfato de quinina (otros países) se administra entonces durante un total de 3 días (en malarias adquiridas en África o Sudamérica) o 7 días (malarias adquiridas en el sudeste de Asia). La doxiciclina, la tetraciclina o la clindamicina se administran posteriormente por vía oral para completar el ciclo terapéutico (v. tabla 288-2). Aunque no hay datos que apoyen el uso secuencial de la quinina y atovacuona-proguanil, la dificultad de mantener el cumplimiento del tratamiento con quinina oral ha llevado a muchos médicos a completar la terapia oral después de la quinina i.v. con un ciclo completo de atovacuona-proguanil.

El artesunato o artemeter parenteral puede sustituir a la quinina en el tratamiento de la malaria grave en niños y adultos (v. tablas 288-2 y 288-4). El artesunato actualmente está disponible bajo pedido especial a los CDC (770-488-7788) para el tratamiento de casos graves, pero el tratamiento empírico no debe demorarse a la espera de la llegada del artesunato. Los niños que reciben artesunato pueden continuar con artemeter-lumefantrina oral. La administración oral y rectal de estos medicamentos antipalúdicos basados en la artemisinina es eficaz en el tratamiento de la malaria, pero tales formulaciones no están indicadas ni aprobadas en EE.UU.

En los pacientes procedentes de zonas donde *P. falciparum* es resistente a cloroquina, que tienen una infección leve o moderada, presentan parasitemia menor del 1%, no muestran evidencia de complicaciones, no presentan vómitos y que pueden tomar la medicación por vía oral, debe valorarse la administración de atovacuona-proguanil por vía oral, artemeter-lumefantrina (Coartem) por vía oral o quinina oral más doxiciclina, tetraciclina o clindamicina (v. tabla 288-2). Sin embargo, como se destaca en la figura 288-5, todos los niños con una malaria clínica, incluso los que han comenzado tratamiento oral, deberían ser ingresados para valorar la progresión de la enfermedad. Coartem está aprobado por la FDA para el tratamiento del paludismo no complicado y es una opción atractiva debido a que es un fármaco altamente efectivo y bien tolerado. Las dosis pediátricas están bien establecidas, pero los comprimidos dispersables pediátricos, disponibles en algunos otros países, aún no están disponibles en EE.UU. Coartem no se debe utilizar en niños con prolongación conocida del intervalo QT. Los pacientes que adquieren el *P. falciparum* en Tailandia, Birmania o Camboya deben realizar 7 días de tratamiento con quinina, si se les prescribe este fármaco. La mefloquina está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad conocida a este fármaco o con antecedentes de epilepsia o trastornos psiquiátricos graves. No se recomienda la mefloquina en personas con anomalías de la conducción cardíaca, pero se puede administrar a pacientes que estén recibiendo β-bloqueantes si no hay arritmias subyacentes. La quinina o la quinidina pueden exacerbar los efectos secundarios de la mefloquina y generalmente no se deben utilizar en pacientes que hayan recibido mefloquina, salvo que no exista otra alternativa.

Los pacientes con malaria no complicada por *P. falciparum* contraída en áreas sin resistencia a cloroquina deben recibir tratamiento oral con la sal fosfato de este fármaco. Sin embargo, si la parasitemia no desciende rápidamente (en 24-48 h) y se hace negativa en 4 días, se debe asumir que existe resistencia a la cloroquina y comenzar a tratar con otro régimen antipalúdico.

El tratamiento de soporte es de vital importancia y puede incluir transfusiones de hematíes para mantener el hematocrito por encima del 20%, exanguinotransfusión en los casos de parasitemia mayor del 10% y evidencia de complicaciones graves (p. ej., anemia severa, malaria cerebral), oxigenoterapia y soporte ventilatorio en el edema pulmonar o la malaria cerebral, rehidratación intravenosa en los casos graves, glucosa intravenosa en las hipoglucemias, anticonvulsivantes en las convulsiones por malaria cerebral y diálisis en la insuficiencia renal. La exanguinotransfusión se cree de utilidad en la malaria grave con alto nivel de parasitemia, pero ningún ensayo clínico aleatorizado ha sido llevado a cabo para evaluar su utilidad y algunos grupos, incluidos los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, no recomiendan ya usarlo en la malaria grave. No se recomiendan los corticoides en el tratamiento de la malaria cerebral.

Malaria por *Plasmodium vivax, P. ovale, P. malariae o P. knowlesi*

La infección no complicada por *P. vivax, P. ovale* o *P. malariae* por lo general puede ser tratada con cloroquina (v. tabla 288-2). La cloroquina sigue siendo la droga de elección para la malaria por *P. vivax* dada la ausencia de datos fiables sobre las alternativas farmacológicas. Las indicaciones para el uso de terapias alternativas son empeoramiento del cuadro o aparición de nuevos síntomas, persistencia de la parasitemia por *P. vivax* después de 72 horas y, posiblemente, la adquisición de la infección en Oceanía o en India. Los pacientes con malaria por *P. vivax* o *P. ovale* deben recibir también primaquina una vez al día durante 14 días para prevenir las recaídas producidas por los hipnozoítos

booksmedicos.org

Tabla 288-2 Recomendaciones de los CDC para el tratamiento de la malaria en EE.UU. (basadas en los fármacos que están actualmente disponibles en EE.UU. para uso: actualizado el 1 de julio de 2013)

CDC Malaria Hotline: [770] 488-7788 u [855] 856-4713 de forma gratuita de lunes a viernes de 9 am a 5 pm; [770] 488-7100 fuera de horario, fines de semana y vacaciones

DIAGNÓSTICO CLÍNICO/ ESPECIES DE *PLASMODIUM*	REGIÓN EN LA QUE SE ADQUIRIÓ LA ENFERMEDAD	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PARA ADULTOS[1]	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PEDIÁTRICA LA DOSIS[1] PEDIÁTRICA NUNCA DEBE SOBREPASAR LA DOSIS DEL ADULTO
Malaria no complicada/ *P. falciparum* o especie no identificada Si posteriormente se identifica como *P. vivax* o *P. ovale*, tratar con primaquina como se indica más abajo	Resistente a cloroquina o con resistencia desconocida[2] (Todas las regiones con malaria excepto las especificadas más arriba como sensibles a cloroquina)	A. Atovacuona-proguanil[3] Comp. adulto = 250 mg atovacuona/100 mg proguanil 4 comps. adulto 4 veces/día v.o. × 3 días	A. Atovacuona-proguanil[3] Comp. adulto = 250 mg atovacuona/100 mg proguanil Comp. infantil = 62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil 5-8 kg: 2 comps. infantiles 4 veces/día v.o. × 3 días 9-10 kg: 3 comps. infantiles v.o. 4 veces/día × 3 días 11-20 kg: 1 comp. adulto v.o. 4 veces/día × 3 días 21-30 kg: 2 comps. adulto v.o. 4 veces/día × 3 días 31-40 kg: 3 comps. adulto v.o. 4 veces/día × 3 días >40 kg: 4 comps. adulto v.o. 4 veces/día × 3 días
		B. Artemeter-lumefantrina (Coartem)[3] 1 comp. = 20 mg artemeter y 120 mg lumefantrina Se recomienda un esquema de tratamiento de 3 días con un total de 6 dosis orales tanto para pacientes adultos como para niños en función del peso. El paciente debe recibir la dosis inicial, seguida de la segunda dosis de 8 horas más tarde, y luego una dosis v.o. 2 veces/día durante los 2 días siguientes. 5 a <15 kg: 1 comprimido por dosis 15 a <25 kg: 2 comprimidos por dosis 25 a <35 kg: 3 comprimidos por dosis >35 kg: 4 comprimidos por dosis	
		C. Quinina sulfato más uno de los siguientes: doxiciclina, tetraciclina o clindamicina **Quinina sulfato:** 542 mg base (=650 mg sal)[4] 3 veces/día × 3-7 días[5] **Doxiciclina:** 100 mg v.o. 2 veces/día × 7 días **Tetraciclina:** 250 mg v.o. 4 veces/día × 7 días **Clindamicina:** 20 mg base/kg/día v.o. divididos en 3 dosis/día × 7 días	C. Quinina sulfato[4] más uno de los siguientes: doxiciclina[6], tetraciclina[6] o clindamicina **Quinina sulfato:** 8,3 mg base/kg (=10 mg sal/kg) v.o. 3 veces/día × 3-7 días[4] **Doxiciclina:** 2,2 mg/kg v.o. cada 12 horas × 7 días **Tetraciclina:** 25 mg/kg/día v.o. divididos en 4 dosis/día × 7 días **Clindamicina:** 20 mg base/kg/día v.o. divididos en 3 dosis/día × 7 días
		D. Mefloquina (Lariam y genérico)[7] 684 mg base (=750 mg sal) v.o. como dosis inicial, seguidos de 456 mg base (=500 mg sal) v.o. 6-12 horas después de la dosis inicial Dosis total: 1.250 mg sal	D. Mefloquina (Lariam y genéricos)[7] 13,7 mg base/kg (=15 mg sal/kg) v.o. como dosis inicial, seguidos de 9,1 mg base/kg (=10 mg sal/kg) v.o. 6-12 horas después de la dosis inicial Dosis total: 25 mg sal/kg
Malaria no complicada/ *P. falciparum* o especie no identificada	Sensible a cloroquina (Centroamérica al oeste del canal de Panamá; Haití; República Dominicana; y la mayor parte de Oriente Medio)	Cloroquina-fosfato (Aralen y genérico)[8] 600 mg base (=1,000 mg sal) v.o. inicialmente, seguidos de 300 mg base (=500 mg sal) v.o. a las 6, 24 y 48 horas Dosis total: 1.500 mg base (=2.500 mg sal) *o* Hidroxicloroquina (Plaquenil y genéricos) 620 mg base (=800 mg sal) v.o. inicialmente, seguidos de 310 mg base (=400 mg sal) v.o. a las 6, 24 y 48 horas Dosis total: 1.550 mg base (=2.000 mg sal)	Cloroquina-fosfato (Aralen y genérico)[8] 10 mg base/kg v.o. inicialmente, seguidos de 5 mg base/kg v.o. a las 6, 24 y 48 horas Dosis total: 25 mg base/kg *o* Hidroxicloroquina (Plaquenil y genérico) 10 mg base/kg v.o. inicialmente, seguidos de 5 mg base/kg v.o. a las 6, 24 y 48 horas Dosis total: 25 mg base/kg
Malaria no complicada/ *P. malariae* o *P. knowlesi*	Todas las regiones	Cloroquina-fosfato[8]: tratamiento como viene indicado más arriba *o* Hidroxicloroquina: tratamiento como viene indicado más arriba	Cloroquina-fosfato[8]: tratamiento como viene indicado más arriba *o* Hidroxicloroquina: tratamiento como viene indicado más arriba

[1]Si un paciente desarrolla una malaria a pesar de tomar la quimioprofilaxis, no se debería emplear ese fármaco concreto como parte del régimen terapéutico.

[2]NOTA: hay 4 opciones (A, B, C y D) disponibles para el tratamiento de la malaria no complicada causada por *P. falciparum* resistente a cloroquina. Las opciones A, B y C son igualmente recomendables. Debido a una mayor tasa de reacciones neuropsiquiátricas vistas con las dosis de tratamiento, no se recomienda la opción D (mefloquina) a menos que las otras opciones no se puedan utilizar. Para la opción C, dado que hay más datos sobre la eficacia de la quinina en combinación con doxiciclina o tetraciclina, estas combinaciones de tratamientos generalmente se prefieren a la quinina en combinación con clindamicina.

[3]Tomar con alimentos o leche entera. Si el paciente vomita en los 30 minutos posteriores a la toma de una dosis, dicha dosis debe repetirse.

[4]Las cápsulas de sulfato de quinina fabricadas en EE.UU. poseen una dosis de 324 mg; por tanto, 2 cápsulas son suficientes para la dosificación de adultos. La dosificación pediátrica puede ser difícil debido a la falta de quinina en forma distinta a las cápsulas.

[5]Para las infecciones adquiridas en el sudeste de Asia, el tratamiento con quinina debe continuarse durante 7 días. Para las infecciones adquiridas en otros lugares, el tratamiento con quinina debe continuarse durante 3 días.

[6]La doxiciclina y la tetraciclina no están indicadas en niños menores de 8 años de edad. Para los niños de menos de 8 años con *P. falciparum* resistente a cloroquina, se recomiendan atovacuona-proguanil y artemeter-lumefantrine. La mefloquina puede ser considerada si no hay otras opciones disponibles. Para niños menores de 8 años de edad con *P. vivax* resistente a cloroquina, la mefloquina es el tratamiento recomendado. Si no está disponible o no se tolera y los beneficios del tratamiento superan los riesgos, se debe utilizar atovacuona-proguanil o artemeter-lumefantrina en su lugar.

[7]El tratamiento con mefloquina no se recomienda en personas que hayan adquirido la infección en el sudeste asiático debido a las resistencias al fármaco.

[8]Cuando se trata una infección sensible a cloroquina, se recomienda emplear cloroquina e hidroxicloroquina. Sin embargo, también se pueden emplear regímenes empleados para tratar las infecciones resistentes a cloroquina si están disponibles, son más cómodos o se prefieren.

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 288-2 Recomendaciones de los CDC para el tratamiento de la malaria en EE.UU. (basadas en los fármacos que están actualmente disponibles en EE.UU. para uso: actualizado el 1 de julio de 2013) *(cont.)*

DIAGNÓSTICO CLÍNICO/ ESPECIES DE *PLASMODIUM*	REGIÓN EN LA QUE SE ADQUIRIÓ LA ENFERMEDAD	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PARA ADULTOS[1]	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PEDIÁTRICA LA DOSIS[1] PEDIÁTRICA NUNCA DEBE SOBREPASAR LA DOSIS DEL ADULTO
Malaria no complicada/ *P. vivax* o *P. ovale*	Todas las regiones Nota: si se sospecha *P. vivax* resistente a cloroquina, ver fila inferior	Cloroquina-fosfato[8] más primaquina-fosfato[9] **Cloroquina-fosfato:** tratamiento como viene indicado más arriba **Primaquina-fosfato:** 30 mg base v.o. 4 veces/día × 14 días *o* Hidroxicloroquina más primaquina fosfato[9] **Hidroxicloroquina:** tratamiento como viene indicado más arriba **Primaquina-fosfato:** 30 mg base v.o. diarios × 14 días	Cloroquina-fosfato[8] más primaquina-fosfato[9] **Cloroquina-fosfato:** tratamiento como viene indicado más arriba **Primaquina:** 0,5 mg base/kg v.o. 4 veces/día × 14 días *o* Hidroxicloroquina más primaquina fosfato[9] **Hidroxicloroquina:** tratamiento como viene indicado más arriba **Primaquina-fosfato:** 0,5 mg base/kg v.o. diarios × 14 días
Malaria no complicada/ *P. vivax*	Resistente a cloroquina[10] (Papúa Nueva Guinea e Indonesia)	A. Quinina-sulfato más doxiciclina o bien tetraciclina más primaquina-fosfato[9] **Quinina sulfato:** tratamiento como viene indicado más arriba **Doxiciclina o tetraciclina:** tratamiento como viene indicado más arriba **Primaquina fosfato:** tratamiento como viene indicado más arriba B. Atovacuona-proguanil más primaquina-fosfato[9] **Atovacuona-proguanil:** tratamiento como viene indicado más arriba **Primaquina fosfato:** tratamiento como viene indicado más arriba C. Mefloquina más primaquina fosfato[9] **Mefloquina:** tratamiento como viene indicado más arriba **Primaquina fosfato:** tratamiento como viene indicado más arriba	A. Quinina-sulfato más doxiciclina[5] o bien tetraciclina[6] más primaquina-fosfato[9] **Quinina-sulfato:** tratamiento como viene indicado más arriba **Doxiciclina o tetraciclina:** tratamiento como viene indicado más arriba **Primaquina-fosfato:** tratamiento como viene indicado más arriba B. Atovacuona-proguanil más primaquina-fosfato[9] **Atovacuona-proguanil:** tratamiento como viene indicado más arriba **Primaquina-fosfato:** tratamiento como viene indicado más arriba C. Mefloquina más primaquina fosfato[9] **Mefloquina:** tratamiento como viene indicado más arriba **Primaquina fosfato:** tratamiento como viene indicado más arriba
Malaria no complicada: alternativas para mujeres embarazadas[11-13]	Sensible a cloroquina (v. sección de malaria no complicada más arriba para conocer las regiones donde existe sensibilidad a cloroquina)	**Cloroquina-fosfato:** tratamiento como viene indicado más arriba *o* **Hidroxicloroquina:** tratamiento como viene indicado más arriba	No aplicable
	Resistente a cloroquina (v. secciones anteriores para conocer las regiones donde existe ***P. falciparum*** y ***P. vivax*** resistentes a cloroquina)	**Quinina-sulfato más clindamicina** **Quinina sulfato:** tratamiento como viene indicado más arriba **Clindamicina:** tratamiento como viene indicado más arriba *o* **Mefloquina:** tratamiento como viene indicado más arriba	No aplicable

[9]La primaquina se utiliza para erradicar cualquier hipnozoíto que pueda permanecer inactivo en el hígado y prevenir así las recidivas en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*. Debido a que la primaquina puede causar anemia hemolítica en personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), debe realizarse una determinación de G6PD antes de iniciar el tratamiento. Para las personas con niveles de G6PD en el límite de la normalidad o como alternativa al régimen anterior, se puede administrar primaquina 45 mg por vía oral una vez a la semana durante 8 semanas; se recomienda consultar con un experto en enfermedades infecciosas y/o medicina tropical si se considera utilizar este régimen alternativo en personas con deficiencia de G6PD. La primaquina no debe utilizarse durante el embarazo.

[10]NOTA: Existen tres opciones (A, B y C) para tratar la malaria no complicada producida por *P. vivax* resistente a cloroquina. Se han documentado elevadas tasas de fracaso terapéutico en casos de *P. vivax* resistente a cloroquina en Papúa Nueva Guinea y en Indonesia. También se han documentado casos infrecuentes de *P. vivax* resistente a cloroquina en Birmania (Birmania), India, Centroamérica y Sudamérica. Los pacientes que adquieren infecciones por *P. vivax* fuera de Papúa Nueva Guinea o de Indonesia deben empezar recibiendo cloroquina. Si no responden a este tratamiento, debe cambiarse a un régimen adecuado para *P. vivax* resistente a cloroquina e informar a los CDC a través de su Malaria Hotline (número indicado arriba). Para el tratamiento de las infecciones por *P. vivax* resistente a cloroquina, las opciones A, B y C son igual de recomendables.

[11]Generalmente no está indicado el tratamiento con doxiciclina o tetraciclina en mujeres embarazadas con malaria no complicada producida por *P. falciparum* resistente a cloroquina o por *P. vivax* resistente a cloroquina. Sin embargo, pueden usarse estos dos fármacos en combinación con quinina (como se recomienda para adultos no gestantes) si no hay otras opciones disponibles, o no se toleran, y se juzga que el beneficio supera a los riesgos.

[12]Generalmente no se recomienda el uso de atovacuona-proguanil y artemeter-lumefantrina en mujeres embarazadas, sobre todo en el primer trimestre, debido a la falta de datos sobre la seguridad del fármaco. En mujeres embarazadas con malaria no complicada producida por *P. falciparum* resistente a cloroquina, se podría utilizar atovacuona-proguanil o artemeter-lumefantrina si no hay otras opciones disponibles, o no se toleran, y se juzga que el potencial beneficio supera a los posibles riesgos.

[13]No debe utilizarse la combinación primaquina-fosfato para el tratamiento radical de los hipnozoítos en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* durante el embarazo. Las gestantes con infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* deben ser mantenidas con profilaxis con cloroquina durante toda la gestación. La dosis quimioprofiláctica de cloroquina fosfato es 300 mg base (500 mg sal) por vía oral una vez a la semana. Tras el parto, las mujeres que no presenten déficit de G6PD se tratarán con primaquina.

booksmedicos.org

Tabla 288-2 Recomendaciones de los CDC para el tratamiento de la malaria en EE.UU. (basadas en los fármacos que están actualmente disponibles en EE.UU. para uso: actualizado el 1 de julio de 2013) *(cont.)*

DIAGNÓSTICO CLÍNICO/ ESPECIES DE *PLASMODIUM*	REGIÓN EN LA QUE SE ADQUIRIÓ LA ENFERMEDAD	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PARA ADULTOS[1]	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PEDIÁTRICA LA DOSIS[1] PEDIÁTRICA NUNCA DEBE SOBREPASAR LA DOSIS DEL ADULTO
Malaria grave[14-16]	Todas las regiones	Gluconato de quinidina[14] más uno de los siguientes: doxiciclina, tetraciclina o clindamicina **Gluconato de quinidina:** 6,25 mg base/kg (=10 mg sal/kg) como dosis de carga i.v. en 1-2 horas, después 0,0125 mg base/kg/min (=0,02 mg sal/kg/min) en infusión continua durante al menos 24 horas. Un régimen alternativo es 15 mg base/kg (=24 mg sal/kg) como dosis de carga i.v. en 4 horas, seguidos de 7,5 mg base/kg (=12 mg sal/kg) en 4 horas cada 8 horas, empezando 8 horas después de la dosis de carga (v. prospecto). Una vez que la parasitemia sea <1% y el paciente pueda tomar medicación oral, completar el tratamiento con quinina oral a las dosis indicadas más arriba. Ciclos de quinidina/quinina = 7 días en el sudeste asiático; = 3 días en África o Sudamérica. **Doxiciclina:** tratamiento como viene indicado más arriba. Si el paciente no es capaz de tomar medicación oral, administrar 100 mg i.v. cada 12 horas y después cambiar a doxiciclina oral (según dosis señalada más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicación por esta vía. Si se precisa administración i.v., evitar la administración rápida. Ciclo de tratamiento = 7 días. **Tetraciclina:** tratamiento como viene indicado más arriba. **Clindamicina:** tratamiento como viene indicado más arriba. Si el paciente no es capaz de tomar medicación oral, administrar 10 mg base/kg como dosis de carga i.v. seguidos de 5 mg base/kg i.v. cada 8 horas. Cambiar a clindamicina (según dosis señalada más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicación oral. Si se precisa administración i.v., evitar la administración rápida. Ciclo de tratamiento = 7 días. ***Nuevo fármaco en investigación (contactar con CDC para información):*** **artesunato seguido de uno de los siguientes: atovacuona-proguanil, doxiciclina (clindamicina en mujeres embarazadas) o mefloquina**	Gluconato de quinidina[14] más uno de los siguientes: doxiciclina[4], tetraciclina[4] o clindamicina **Gluconato de quinidina:** misma dosis, régimen y recomendaciones que para adultos. **Doxiciclina:** tratamiento como viene indicado más arriba. Si el paciente no es capaz de tomar medicación oral, puede administrarse i.v. Para niños <45 kg, administrar 2,2 mg/kg i.v. cada 12 horas y después cambiar a doxiciclina oral (según dosis señalada más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicación oral. Para niños >45 kg, usar la misma pauta que en adultos. Si se precisa administración i.v., evitar la administración rápida. Ciclo de tratamiento = 7 días. **Tetraciclina:** tratamiento como viene indicado más arriba. **Clindamicina:** tratamiento como viene indicado más arriba. Si el paciente no es capaz de tomar medicación oral, administrar 10 mg base/kg como dosis de carga i.v. seguidos de 5 mg base/kg i.v. cada 8 horas. Cambiar a clindamicina oral (según dosis señalada más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicación oral. Si se precisa administración i.v., evitar la administración rápida. Ciclo de tratamiento = 7 días. ***Nuevo fármaco en investigación (contactar con CDC para información):*** **artesunato seguido de uno de los siguientes: atovacuona-proguanil, clindamicina o mefloquina**

[14]Se considera que tienen manifestaciones de enfermedad grave los enfermos con frotis de sangre positivo O antecedentes recientes de posible exposición y sin otra patología identificada que presenten uno o más de los siguientes criterios clínicos: disminución del nivel de consciencia/coma, intensa anemia normocítica, fracaso renal, edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock circulatorio, coagulación intravascular diseminada, sangrado espontáneo, acidosis, hemoglobinuria, ictericia, convulsiones generalizadas de repetición, y/o parasitemia >5%. La malaria grave se debe más frecuentemente a *P. falciparum*.

[15]Los enfermos diagnosticados con malaria grave deben ser tratados de forma agresiva con antimaláricos parenterales. Una vez realizado el diagnóstico, debe iniciarse tratamiento con quinidina i.v. lo antes posible. Los enfermos con malaria grave deben recibir una dosis de carga de quinidina a menos que ya hayan recibido más de 40 mg/kg de quinina en las 48 horas previas o hayan recibido mefloquina en las 12 horas previas. Cuando se administre quinidina, se aconseja consultar con un cardiólogo y con un médico experimentado en el tratamiento de la malaria. Durante la administración de quinidina, se debe realizar monitorización continua de la tensión arterial (por hipotensión) y cardíaca (por ampliación del complejo QRS y/o alargamiento del intervalo QTc) y vigilar periódicamente las cifras de glucosa en sangre (por hipoglucemia). Si aparecen complicaciones cardíacas graves, podría estar justificado interrumpir temporalmente el fármaco o administrar la infusión intravenosa de forma más lenta.

[16]Las mujeres embarazadas con malaria grave deben ser tratadas de forma agresiva con antimaláricos parenterales.

De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Disponible en. www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatmenttable.pdf.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 288-3 Tratamiento de la malaria no complicada

	REGÍMENES
Todas las malarias por *Plasmodium falciparum*	Artemeter-lumefantrina 1,5 mg/kg-9 mg/kg cada 12 horas diarios durante 3 días con leche o alimento. Artesunato 4 mg/kg diarios durante 3 días y mefloquina 25 mg base por kg (8 mg/kg al día durante 3 días*)† Dihidroartemisinina-piperaquina 2,5 mg/kg-20 mg/kg diarios durante 3 días
Malaria por *P. falciparum* sensible	Artesunato 4 mg/kg diarios durante 3 días y una dosis única de sulfadoxinepirimetamina 25 mg/kg-1,25 mg/kg Artesunato 4 mg/kg y amodiaquina* 10 mg base por kg diarios durante 3 días
Plasmodium vivax‡, *Plasmodium malariae*‡, *Plasmodium ovale*‡, *Plasmodium knowlesi*‡ sensibles a cloroquina	Cloroquina 10 mg base por kg inmediatamente, seguida de 10 mg/kg a las 24 h y 5 mg/kg a las 48 h

*Es preferible emplear los compuestos con dosis fijas precualificados de la Organización Mundial de la Salud antes que diluir los comprimidos. Se dispone de un comprimido pediátrico dispersable de artemeter-lumefantrina de buen sabor.

†Se han descrito elevadas frecuencias de fracaso de artesunato-mefloquina en la frontera entre Tailandia y Birmania.

‡Se puede administrar cualquiera de los tratamientos combinados que incluyen artemisinina, salvo artesunato-sulfadoxina-pirimetamina cuando *P. vivax* es resistente. Los pacientes infectados por *P. vivax* o *P. ovale* deberían recibir un ciclo de primaquina de al menos 14 días para erradicar los hipnozoítos (curación radical). Sin embargo, la deficiencia grave de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es una contraindicación porque un ciclo de primaquina de 14 días puede producir una anemia hemolítica grave en estos pacientes.

Tomada de White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT y cols.: Malaria. Lancet *383:723-732, 2014.*

Tabla 288-4 Tratamiento de la malaria grave en adultos y niños

- Artesunato 2,4 mg/kg en inyección intravenosa o intramuscular* seguido de 2,4 mg/kg a las 12 y 24 horas; siga con una inyección diaria si es necesario†.
- Artemeter 3,2 mg/kg en inyección intramuscular inmediata* seguida de 1,6 mg/kg al día.
- Diclorhidrato de quinina 20 mg de sal por kg infundido durante 4 horas y seguido de una dosis de mantenimiento de 10 mg de sal por kg infundido durante 2-8 horas cada 8 horas (se puede administrar también mediante inyección intramuscular* si se diluye a 60-100 mg/ml).

El artesunato es el tratamiento de elección. Sólo se debería emplear artemeter cuando no se disponga de artesunato. El diclorhidrato de quinina sólo se debería administrar cuando no se disponga de artesunato ni de artemeter.

*Las inyecciones intramusculares se ponen en la parte anterior del muslo.

†Los niños pequeños con malaria grave tienen menos exposición al artesunato y su principal metabolito con actividad biológica, la dihidroartemisinina, que los niños mayores y los adultos. Se han sugerido regímenes de dosificación para garantizar una exposición al fármaco similar.

Tomado de White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT y cols.: Malaria. Lancet *383:723-732, 2014.*

que permanecen latentes en el hígado. Algunas cepas requerirán dos ciclos de primaquina. Antes de iniciar el tratamiento con este fármaco se deben realizar análisis adecuados para detectar a los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, ya que en ellos se puede producir una anemia hemolítica. Desgraciadamente, no existen en la actualidad alternativas a la primaquina para la erradicación de las formas de hipnozoíto de *P. vivax* o *P. ovale*. Los pacientes con malaria de cualquier tipo necesitan ser monitorizados para detectar posibles recidivas con frotis sanguíneos repetidos al final del tratamiento, ya que las recidivas pueden producirse después de 90 días o más una vez concluido el tratamiento con organismos que presentan resistencia de bajo grado. Si los vómitos impiden la administración oral, la cloroquina se puede administrar por sonda nasogástrica. Aunque la evidencia al respecto es limitada, la cloroquina más sulfadoxina-pirimetamina debe ser utilizada para el tratamiento de las infecciones por *P. knowlesi*. En los casos de malaria grave, debida a cualquier especie de Plasmodium, la quinidina o quinina intravenosa junto con un fármaco de segunda línea (clindamicina, doxiciclina o tetraciclina) es el tratamiento que hay que utilizar, del mismo modo que en la malaria por *P. falciparum*. Los pacientes con cualquier tipo de malaria deben ser vigilados por las posibles recurrencias con frotis de sangre repetidos al final del tratamiento, ya que la recidiva puede ocurrir más de 90 días después de la terapia cuando se trata de microorganismos con bajo grado de resistencia. Se debe recomendar a las madres residentes en áreas endémicas que consulten para descartar una malaria cada vez que el niño tenga fiebre, dado que en muchos hospitales de las áreas endémicas se dispone ahora de pruebas de diagnóstico rápido exactas. Si el niño está muy enfermo, debe recibir el mismo tratamiento que los niños no inmunes.

COMPLICACIONES DE LA MALARIA POR *PLASMODIUM FALCIPARUM*

La Organización Mundial de la Salud ha enumerado 10 complicaciones de la malaria por *P. falciparum* que definen la enfermedad como grave (v. tabla 288-1 y fig. 288-4). Las complicaciones más comunes en los niños son anemia severa, alteraciones del nivel de consciencia (incluyendo la malaria cerebral), dificultad respiratoria (debida a la acidosis metabólica), convulsiones múltiples, postración e ictericia.

La **anemia severa** (nivel de hemoglobina inferior a 5 g/dl) es la complicación grave más común de la malaria en los niños y es la principal causa de anemia que obliga al ingreso hospitalario en niños africanos. La anemia se asocia con la hemólisis, pero la eliminación de los eritrocitos infectados por el bazo y el deterioro de la eritropoyesis probablemente desempeñen un papel más importante que la propia hemólisis en la patogénesis de la anemia en la malaria grave. El tratamiento primario para la anemia severa es la transfusión de sangre. Con el tratamiento adecuado y oportuno, la anemia severa de la malaria tiene, por lo general, una mortalidad relativamente baja (~1%).

La **malaria cerebral** se define como la presencia de coma en un niño con parasitemia por *P. falciparum* en ausencia de otras causas de coma. Los niños con alteración de la consciencia que no se encuentran en estado de coma entran dentro de la categoría más amplia de las alteraciones del nivel de consciencia. La malaria cerebral es más común en los niños en zonas de transmisión intermedia y en los adolescentes o adultos en zonas de transmisión muy baja. Es menos frecuente en zonas de transmisión muy alta. La malaria cerebral a menudo aparece después de que el paciente haya estado enfermo durante varios días y puede desarrollarse precipitadamente. La malaria cerebral se asocia con una tasa de letalidad del 15-20% y, a largo plazo, con deterioro cognitivo en niños. Las convulsiones repetitivas son frecuentes en niños con malaria cerebral. La hipoglucemia es común, pero los niños con verdadera malaria cerebral difícilmente despiertan del coma incluso después de normalizar sus niveles de glucosa mediante fluidoterapia. La exploración física puede mostrar fiebre alta, convulsiones, fasciculaciones, movimientos rítmicos de la cabeza o extremidades, pupilas contraídas o desiguales, hemorragias retinianas, hemiplejía, reflejos tendinosos ausentes o exagerados y signo de Babinski positivo. La punción lumbar muestra un aumento de la presión y de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo con nula pleocitosis y niveles de glucosa y proteínas normales. Los estudios sugieren que los hallazgos en la exploración del fondo de ojo de los pacientes con una retinopatía por malaria (hemorragias retinianas, blanqueamiento periférico y macular, cambios en los vasos) son específicos de la malaria cerebral y pueden identificar a los niños que presentan un coma secundario a la malaria y diferenciarlos de aquellos que tienen una parasitemia incidental por *P. falciparum* y están en coma por otro motivo. El tratamiento de la malaria cerebral al margen de los medicamentos contra la malaria es en gran medida de soporte e incluye la evaluación y el tratamiento de las crisis y la hipoglucemia. A pesar de que se ha documentado presión intracraneal aumentada en algunos

booksmedicos.org

niños con malaria cerebral, el tratamiento con manitol y corticoides no ha mejorado los resultados en estos niños.

La **dificultad respiratoria** es un indicador de mal pronóstico en la malaria grave y parece ser debida a la acidosis metabólica en lugar de la enfermedad pulmonar intrínseca. Hasta la fecha, no se han descrito tratamientos útiles para el tratamiento de la acidosis metabólica en niños con malaria grave, pero se encuentran en curso ensayos de tratamiento con dicloroacetato y expansión de volumen.

Las **convulsiones** son una complicación común de la malaria grave, especialmente en la malaria cerebral. Las benzodiazepinas son el tratamiento de primera elección para las crisis, y el diazepam intrarrectal se ha utilizado con éxito en niños con malaria y convulsiones. Muchas crisis se resuelven con una sola dosis de diazepam. Para las convulsiones persistentes, el fenobarbital o la fenitoína son los medicamentos que se utilizan habitualmente. La fenitoína puede ser preferible para el tratamiento de convulsiones, sobre todo en hospitales o clínicas donde el soporte ventilatorio no está disponible. Sin embargo, no se han realizado ensayos comparativos entre los dos fármacos y la fenitoína es considerablemente más costosa que el fenobarbital. Actualmente no se recomiendan fármacos para la profilaxis de las convulsiones en los niños con malaria grave. En un estudio importante sobre niños con malaria grave, la profilaxis con fenobarbital disminuyó la actividad epileptógena, pero aumentó la mortalidad, probablemente debido a la depresión respiratoria asociada a fenobarbital que pudo haber sido exacerbada por el tratamiento con benzodiazepinas.

La **hipoglucemia** es una complicación propia de los niños, de las embarazadas y de los pacientes tratados con quinina. Pueden presentar una disminución del nivel de consciencia que en ocasiones se confunde con paludismo cerebral. Ante cualquier niño con alteración de la consciencia y malaria se debe determinar el nivel de glucosa, y si no se dispone de medidores de glucosa, se administrará un bolo de dextrosa de forma empírica. La hipoglucemia se asocia con mayor mortalidad y con secuelas neurológicas.

El **colapso circulatorio (malaria álgida)** es una complicación rara que se manifiesta como hipotensión, hipotermia, pulso débil y rápido, respiración superficial, palidez y colapso vascular. La muerte puede sobrevenir en cuestión de horas. El paludismo grave se acompaña ocasionalmente de bacteriemia, que puede haber sido la causa de algunos de los casos etiquetados como paludismo álgido. En todos los niños con malaria grave e hipotensión o hipoperfusión debe realizarse un cultivo de sangre e iniciar empíricamente tratamiento para sepsis bacteriana.

El **deterioro cognitivo a largo plazo** aparece en el 25% de los niños con malaria cerebral y se produce también en niños con episodios repetidos de la enfermedad sin complicaciones. La prevención de ataques en estos niños mejora el nivel formativo.

El **síndrome de esplenomegalia tropical** es una complicación crónica de la malaria por *P. falciparum* en el que la esplenomegalia masiva persiste después del tratamiento de la infección aguda. El síndrome se caracteriza por la marcada esplenomegalia, hepatomegalia, anemia y niveles elevados de inmunoglobulina M. Se cree que el síndrome de esplenomegalia tropical es causado por una alteración en la respuesta inmune a los antígenos de *P. falciparum*. La profilaxis prolongada contra la malaria (por lo menos durante varios años) es necesaria para el tratamiento de este síndrome si el niño permanece en un área endémica de malaria. Con la profilaxis antipalúdica, el tamaño del bazo disminuye progresivamente, pero a menudo aumenta de nuevo si la profilaxis se detiene.

Otras complicaciones en niños incluyen la ictericia, que se asocia con un peor pronóstico, y la postración. La postración se define como la incapacidad para permanecer sentado, de pie o comer sin ayuda, en ausencia de alteración del nivel de consciencia. La postración también se ha asociado con un aumento de la mortalidad en algunos estudios, pero la fisiopatología de este proceso no está bien comprendida. Complicaciones poco frecuentes son la hemoglobinuria, el sangrado anormal, el edema pulmonar y la insuficiencia renal. Estas complicaciones son poco frecuentes en niños con malaria grave y son más comunes en los adultos, especialmente el edema pulmonar y la insuficiencia renal. Aunque la insuficiencia renal franca es infrecuente en niños, la uremia (que se define como el aumento de las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre) no lo es, sobre todo en niños mayores. No está claro si la elevación de BUN refleja cierto grado de insuficiencia renal o principalmente deshidratación.

PREVENCIÓN

La prevención de la malaria consiste en la reducción de la exposición a mosquitos infectados y en la quimioprofilaxis. La información más precisa acerca de las regiones del mundo donde existe riesgo de contraer la enfermedad y sobre las resistencias se puede obtener en los departamentos de salud locales y estatales o en el CDC, o consultando la guía *Health Information for International Travel,* publicada por el Public Health Service de EE.UU.

Los que viajen a áreas endémicas deben permanecer en las zonas controladas desde el crepúsculo hasta el amanecer, cuando el riesgo de transmisión es más alto. Deben dormir bajo mosquiteras tratadas con permetrina y pulverizar insecticidas en el interior al anochecer. Durante el día deben vestir con ropa que cubra los brazos y las piernas, metiendo los pantalones por dentro de las botas o zapatos. Se debe aplicar repelente de mosquitos a la ropa fina y a la piel no cubierta por ropa a base de aplicaciones repetidas cada 1-2 horas. Los niños nunca deben salir al exterior desde el crepúsculo hasta el amanecer, pero, si existiese riesgo de exposición, se debe aplicar *N,*N-dietil-3-metilbenzamida (DEET) en solución al 25-35% (no mayor del 40%) en las áreas expuestas, excepto los ojos, la boca y las manos. Las manos se excluyen porque suelen llevarse a la boca. El DEET se lavará posteriormente de la piel del niño en cuanto éste entre en la vivienda. La Asociación Americana de Pediatría recomienda evitar las soluciones de DEET en niños menores de 2 meses. Los efectos secundarios del DEET son erupción cutánea, encefalopatía tóxica y convulsiones, pero estas complicaciones casi siempre se deben a la aplicación inadecuada de altas dosis de DEET. La picaridina es un repelente alternativo que en ocasiones se tolera mejor. Incluso con estas precauciones se debe llevar inmediatamente al niño al médico si enferma durante el viaje.

La quimioprofilaxis es necesaria para todos los que viajan a los trópicos e incluso para los que nacieron allí, pero no han vuelto al lugar desde la infancia, incluyendo niños de todas las edades (tabla 288-5). Los profesionales sanitarios deben consultar la información más actualizada posible sobre patrones de resistencia antes de prescribir profilaxis a sus pacientes. Se administra cloroquina en las pocas áreas del mundo sin cepas resistentes a la cloroquina. En las zonas donde existe *P. falciparum* resistente a cloroquina, la atovacuona-proguanil, la mefloquina o la doxiciclina se pueden dar como quimioprofilaxis. La atovacuona-proguanil se recomienda generalmente para viajes cortos (hasta 2 semanas), ya que se debe tomar diariamente. Existen comprimidos pediátricos y son generalmente bien tolerados, aunque el sabor es a veces desagradable para los niños muy pequeños. Para viajes más largos, es preferible la mefloquina, ya que sólo se toma una vez por semana. La mefloquina no tiene una formulación pediátrica y tiene un sabor desagradable que por lo general requiere que se mezcle la medicación «disfrazada» en otro alimento, como el sirope de chocolate. La mefloquina no se debe administrar en niños que presenten hipersensibilidad conocida a la mefloquina, estén recibiendo fármacos cardiotrópicos, tengan historia de convulsiones o ciertos trastornos psiquiátricos, o viajen a un área donde exista resistencia a la mefloquina (las fronteras de Tailandia con Birmania y Camboya, las provincias occidentales de Camboya y los estados del este de Birmania). La atovacuona-proguanil se inicia 1-2 días antes del viaje, y la mefloquina se inicia 2 semanas antes del viaje. Es importante que estas dosis sean administradas, tanto para permitir que se alcancen niveles terapéuticos de los fármacos como para estar seguro de que los fármacos son tolerados. La doxiciclina es una alternativa para los niños mayores de 8 años de edad. Se debe dar todos los días y debe administrarse con alimentos. Los efectos secundarios de la doxiciclina son las infecciones vaginales por levaduras y la fotosensibilidad. La primaquina es una opción para la profilaxis diaria en niños que no toleran ninguna otra alternativa, pero se debería administrar tras consultar con un especialista en Medicina de los viajes si fuera necesario, y en todos los niños se debería descartar una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa antes de prescribir este fármaco, que está contraindicado en los niños que la presentan. Se puede plantear la provisión de medicamentos para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 288-5 Quimioprofilaxis de la malaria en niños

ÁREA	FÁRMACO	DOSIS (ORAL)	VENTAJAS	DESVENTAJAS	MEJOR USO
Área resistente a cloroquina	Mefloquina*†	<10 kg: 4,6 mg base (5 mg sal/kg/semana 10-19 kg: ¼ comp. semana 20-30 kg: ½ comp. semana 31-45 kg: ¾ comp. semana >45 kg: 1 comp. semana (228 mg base)	Una dosis semanal	Sabor amargo No existe un compuesto pediátrico Efectos secundarios trastornos del sueño, sueños vívidos	Niños que van a áreas endémicas de malaria durante 4 semanas o más Niños que es poco probable que tomen la medicación diaria
	Doxiciclina‡	2 mg/kg diarios (máx. 100 mg)	Barato	No se puede administrar a niños <8 años Dosis diarias Se debe tomar con alimento o produce molestias gástricas Fotosensibilidad	Niños que viajan a la región durante menos de 4 semanas y no pueden tomar o conseguir atovacuona/proguanil
	Atovacuona/proguanil§ (Malarone)	Comp. pediátricos: 62,5 mg de atovacuona/25 mg proguanil Comp. adultos: 250 mg proguanil/100 mg proguanil 5-8 kg: comp. pediátrico una vez diaria (fuera de prospecto) 9-10 kg: comp. pediátricos una vez diaria (fuera de prospecto) 11-20 kg: 1 comp. pediátrico una vez diaria 21-30 kg: 2 comp. pediátricos una vez diaria 31-40 kg: 3 comp. pediátricos una vez diaria >40 kg: 1 comp. adulto una vez diaria	Preparado pediátrico Bien tolerado en general	Dosis diarias Caro Puede producir molestias gástricas	Niños que viajan a la región durante menos de 4 semanas
Área sensible a cloroquina	Cloroquina fosfato	5 mg base/kg/semana (máx. 300 mg base)	Una dosis semanal Barato Bien tolerado en general	Sabor amargo No existe un compuesto pediátrico	El mejor fármaco para los niños que viajan a regiones con *Plasmodium falciparum o Plasmodium vivax* sensibles a cloroquina
	Los fármacos empleados en las áreas de resistencia a cloroquina se pueden emplear en las sensibles				

*La cloroquina y la mefloquina deben iniciarse 1-2 semanas antes de la salida y continuarse durante 4 semanas después de la última exposición.
†Existe resistencia a la mefloquina en el oeste de Camboya y en las fronteras de Tailandia con Camboya y Birmania. Los viajeros a estas áreas deben tomar doxiciclina o atovacuona-proguanil. Véanse en el texto las precauciones sobre el uso de mefloquina.
‡La doxiciclina se debe comenzar 1-2 días antes de la salida y continuarse durante 4 semanas después de la última exposición. No utilizar en niños menores de 8 años o en mujeres embarazadas.
§La atovacuona/proguanil se debe comenzar 1-2 días antes de la salida y continuarse durante 7 días después de la última exposición. Debe tomarse con comida o una bebida láctea. No se recomienda en mujeres embarazadas, niños menores de 5 kg y mujeres que se encuentren dando lactancia a niños menores de 5 kg. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

el autotratamiento en personas que se niegan a tomar la profilaxis o que se vayan a encontrar en zonas muy remotas donde el acceso a la atención médica sea difícil. La provisión de medicamentos para el autotratamiento de la malaria debe hacerse consultando con un especialista en medicina del viajero, y la medicación siempre debería ser diferente a la utilizada para la profilaxis.

Actualmente, se encuentran en marcha una serie de esfuerzos para prevenir la malaria en países con malaria endémica. Algunos han tenido un gran éxito y han dado lugar a una disminución significativa en la incidencia de malaria en muchos países de África, Asia y América del Sur en la última década. Estas intervenciones incluyen el uso de mosquiteros tratados con insecticida (que han disminuido la mortalidad por cualquier causa en niños menores de 5 años de edad en varias zonas altamente endémicas de malaria en ~20%), la fumigación de interiores con insecticidas de larga duración y el uso de la terapia combinada con artemisinina como tratamiento de primera línea de la malaria. La primera vacuna que posee cierto grado de eficacia contra la malaria es la vacuna RTS,S, que se basa en la proteína circumsporozoíto de *P. falciparum*. En varios ensayos clínicos, esta vacuna ha demostrado una eficacia del 17-56% frente a la malaria no complicada y del 38-50% frente a la malaria grave en los niños pequeños en zonas endémicas de malaria en periodos de hasta 48 meses después de la vacunación. La vacuna se encuentra ahora en grandes ensayos clínicos de fase III. Dada la eficacia relativamente baja de esta vacuna, no está claro si se empleará como parte de una estrategia combinada, que incluye las intervenciones exitosas antes mencionadas. Muchas otras vacunas también se encuentran actualmente en fase de ensayo clínico, y se espera que las vacunas futuras mejoren la eficacia de la vacuna RTS,S. Actualmente no existe una vacuna lo bastante eficaz para incluirse en la prevención de la malaria en viajeros.

El tratamiento preventivo intermitente durante la lactancia ha conseguido reducir con especial éxito la incidencia de malaria en el

booksmedicos.org

África subsahariana. La administración a los lactantes de sulfadoxina-pirimetamina cuando reciben la segunda y tercera dosis de la vacuna de la difteria, el toxoide tetánico y el sarampión y la tos ferina se considera relativamente eficaz y segura. El tratamiento preventivo intermitente se ha administrado también en gestantes, y tres dosis de sulfadoxina-pirimetamina han reducido la frecuencia de lactantes de bajo peso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **289**

Babesiosis *(Babesia)*

Peter J. Krause

La babesiosis es una enfermedad emergente, causada por protozoos intraeritrocitarios que son transmitidos por garrapatas de cuerpos duros (ixodes). Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad van desde una forma subclínica hasta una forma fulminante que lleva a la muerte.

ETIOLOGÍA

Hay más de 100 especies de *Babesia* que infectan a una gran variedad de animales salvajes y domésticos por todo el mundo. Sólo unas pocas especies se han descrito infectantes en seres humanos, incluidas la *Babesia microti* (y las especies tipo *Babesia microti*), *Babesia divergens* (y especies tipo *Babesia divergens*), *Babesia duncani, Babesia venatorum* (previamente conocida como EU1) y KO1.

EPIDEMIOLOGÍA

La *Babesia* se transmite a los seres humanos a través de los reservorios vertebrados por la especie de garrapatas *Ixodes ricinus. B. microti* es la causa más común de babesiosis en humanos. El reservorio principal de *B. microti* es el ratón de patas blancas, *Peromyscus leucopus,* y el vector principal es la garrapata de patas negras, *Ixodes scapularis. I. scapularis* también transmite el agente causal de la enfermedad de Lyme, de la anaplasmosis granulocítica humana, la *Borrelia miyamotoi,* y el virus Powassan, y puede transmitir simultáneamente dos o más microorganismos. El ciervo de cola blanca *(Odocoileus virginianus)* sirve como huésped sobre el cual se alimentan las garrapatas adultas, pero no es un reservorio competente. La babesiosis puede transmitirse a través de transfusiones sanguíneas, y *B. microti* es la que más frecuentemente se ha descrito como agente microbiano transmitido en EE.UU. La babesiosis rara vez se adquiere por vía transplacentaria.

La infección en seres humanos por *B. microti* es endémica (la mayor parte de los casos se producen en junio, julio y agosto) en el noreste y en la zona superior del medio oeste de EE.UU., y se ha descrito de forma esporádica en China, Taiwán y Europa (fig. 289-1). La infección por babesias en humanos es causada por el parásito del ganado vacuno, *B. divergens,* que se ha descrito en muchos países de Europa, mientras que se han descrito infecciones tipo *B. divergens* en Kentucky, Misuri y Washington. *B. duncani* infecta a seres humanos a lo largo de la costa norte del Pacífico. La infección por *B. venatorum* ha sido documentada en Austria, Alemania, China e Italia. Los casos de babesiosis humana también han sido descritos en África, Australia y América del Sur.

En determinadas zonas y en ciertos años de elevada transmisión, la babesiosis constituye una importante carga de salud pública. En la isla de Nantucket se declararon hasta 280 casos por cada 100.000 habitantes y sitúa la carga de enfermedad de esta comunidad en una categoría calificada como «moderadamente frecuente», similar a la gonorrea. Tasas de incidencia similares se han descrito en otros lugares de la costa sur de Nueva Inglaterra.

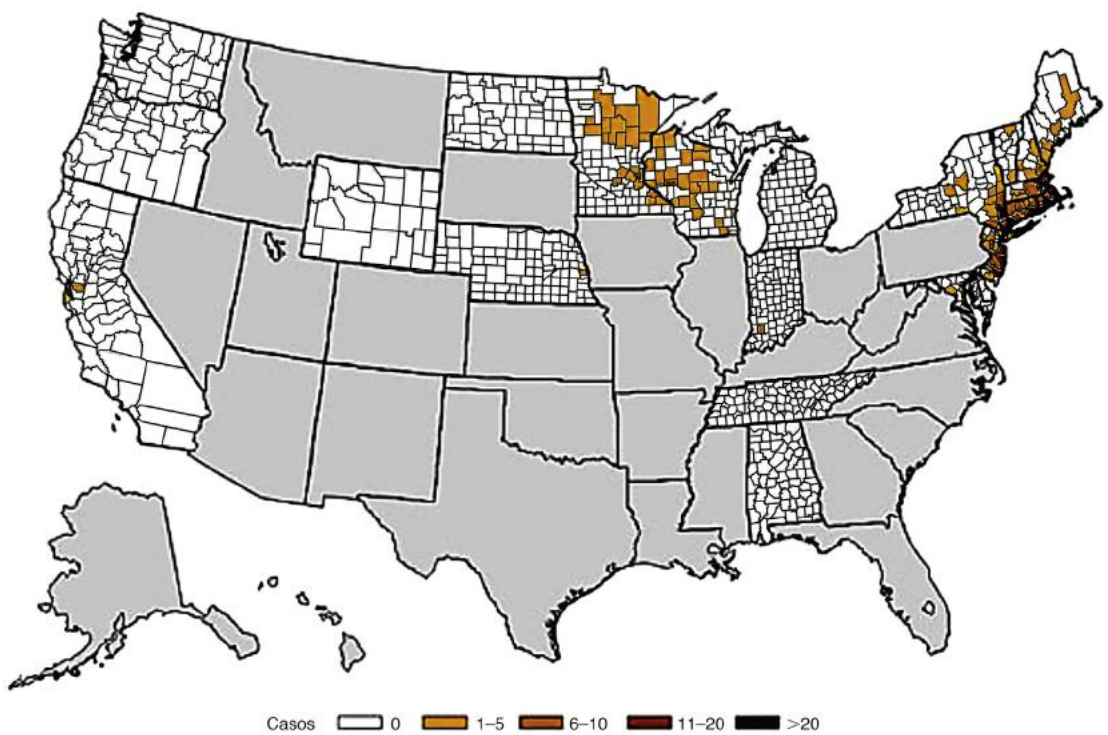

N = 1750; se desconocía el condado de residencia de 12 de los 1762 pacientes. Los casos se han representado en función del condado de residencia, que no era necesariamente el lugar en que se contrajo la infección.

En 2013, 22 de los 27 estados que realizaron una vigilancia de la babesiosis describieron al menos 1 caso: California, Connecticut, Delaware, Indiana, Luisiana, Maine, Maryland, Massachusetts, Míchigan, Minnesota, Nebraska, New Hampshire, Nueva Jersey, Nueva York, Dakota del Norte, Rhode Island, Carolina del Sur, Dakota del Sur, Texas, Vermont, Washington y Wisconsin. En cinco estados no hubo casos: Alabama, Oregón, Tennessee, Virginia Occidental y Wyoming. En 2013 la babesiosis no se consideró una enfermedad de notificación obligatoria en los estados marcados en gris, y los departamentos de salud de estos estados no notificaron casos a los CDC.

Figura 289-1 Número de casos de babesiosis descritos en función del condado de residencia en 27 estados, 2013. *(Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention, Data and Statistics, Babesiosis: http://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/data-statistics/index.html.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, et al: Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria, *N Engl J Med* 371:411-422, 2014.

Bejon P, Lusingu J, Olutu A, et al: Efficacy of RTS,S/AS01E vaccine against malaria in children 5 to 17 months of age, *N Engl J Med* 359:2521-2532, 2008.

Bisoffi Z, Gobbi F, Van den Ende J: Rapid diagnostic tests for malaria, *BMJ* 348:g3846, 2014.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Health information for international travel, 2010. Available at: http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home-2014.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Published reports of delayed hemolytic anemia after treatment with artesunate for severe malaria–worldwide, 2010-2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:5-8, 2013.

Cox-Singh J, Davis K, Lee T, et al: *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening, *Clin Infect Dis* 46:165-171, 2008.

Crowley J, Sismanidis C, Goodman T, et al: Effect of intermittent preventive treatment for malaria during infancy on serological responses to measles and other vaccines used in the expanded programme on immunization: results from five randomized controlled trials, *Lancet* 380:1001-1010, 2012.

Cullen KA, Arguin PM: Division of Parasitic Diseases and Malaria, Center for Global Health, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Malaria surveillance–United States, 2011, *MMWR Surveill Summ* 62:1-17, 2013.

D'Acremont V, Kilowoko M, Kyungu E, et al: Beyond malaria–causes of fever in outpatient Tanzanian children, *N Engl J Med* 370:809-817, 2014.

Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, et al: Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial, *Lancet* 376(9753):1647-1657, 2010.

Eziefula AC, Bousema T, Yeung S, et al: Single dose primaquine for clearance of *Plasmodium falciparum* gametocytes in children with uncomplicated malaria in Uganda: a randomized, controlled, double-blind, dose-ranging trial, *Lancet Infect Dis* 14:130-139, 2014.

Goncalves BP, Huang CY, Morrison R, et al: Parasite burden and severity of malaria in Tanzanian children, *N Engl J Med* 370:1799-1808, 2014.

John CC, Bangirana P, Byarugaba J, et al: Cerebral malaria in children is associated with long-term cognitive impairment, *Pediatrics* 122:e92-e99, 2008.

Kayentao K, Garner P, van Eijk AM, et al: Intermittent preventive therapy for malaria during pregnancy using 2 vs 3 or more doses of sulfadoxine-pyrimethamine and risk of low birth weight in Africa, *JAMA* 309:594-604, 2013.

Leslie T, Mikhail A, Mayan I, et al: Rapid diagnostic tests to improve treatment of malaria and other febrile illnesses: patient randomized effectiveness trial in primary care clinics in Afghanistan, *BMJ* 348:g3730, 2014.

Noor AM, Kinyoki DK, Mundia CW, et al: The changing risk of Plasmodium falciparum malaria infection in Africa: 2000-10: a spatial and temporal analysis of transmission intensity, *Lancet* 383:1739-1746, 2014.

Odaga J, Sinclair D, Lokong JA, et al: Rapid diagnostic tests versus clinical diagnosis for managing people with fever in malaria endemic settings, *Cochrane Database Syst Rev* (4), CD008998, 2014.

Okebe JU, Yahav D, Shbita R, et al: Oral iron supplements for children in malaria-endemic areas, *Cochrane Database Syst Rev* (10), CD006589, 2014.

Pasaribu AP, Chokejindachai W, Sirivichayakul C, et al: A randomized comparison of dihydroartemisinin-piperaquine and artesunate-amodiaquine combined with primaquine for radical treatment of vivax malaria in Sumatera, Indonesia, *J Infect Dis* 208:1906-1913, 2013.

Prashanth GP, Maralihalli MB, Bagalkot PS, et al: Intravenous artesunate for transfusion-transmitted *Plasmodium vivax* malaria in a preterm neonate, *Pediatrics* 130:e706-e709, 2012.

Reyburn H: New WHO guidelines for the treatment of malaria, *BMJ* 341:161-162, 2010.

Roestenberg M, Teirlinck AC, McCall MBB, et al: Long-term protection against malaria after experimental sporozoite inoculation: an open-label follow-up study, *Lancet* 377:1770-1776, 2011.

White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, et al: Malaria, *Lancet* 383:723-732, 2014.

Willcox ML, Mant J, O'Dempsey T: Imported malaria, *BMJ* 346:f3214, 2013.

Zlotkin S, Newton S, Aimone AM, et al: Effect of iron fortification on malaria incidence in infants and young children in Ghana, *JAMA* 310:938-947, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PATOGENIA

La patogenia de la babesiosis humana no se conoce bien. La citoadherencia y la lisis de los eritrocitos infectados, así como la producción excesiva de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral y la interleucina 1, probablemente explican la mayor parte de las manifestaciones clínicas y complicaciones de la enfermedad. El bazo tiene un papel importante en el aclaramiento de la parasitemia, al igual que las células T y B, macrófagos, polimorfonucleares, citocinas, anticuerpos y complementos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La babesiosis presenta unas manifestaciones clínicas que van desde la infección subclínica hasta la infección fulminante fatal. En los casos clínicamente evidentes, los síntomas comienzan tras un período de incubación de 1-4 semanas desde la picadura de la garrapata o de 1 semana y 6 meses después de la transfusión. Los síntomas característicos de la enfermedad moderada a grave comprenden fiebre intermitente de hasta 40 °C, acompañada por una combinación variable de fatiga, escalofríos, sudoración, mialgia, cefalea y anorexia. Con menos frecuencia aparece labilidad emocional, hiperestesia, cefalea, dolor faríngeo, dolor abdominal, inyección conjuntival, fotofobia, pérdida de peso y tos no productiva. Los hallazgos de la exploración física son mínimos; en general sólo se objetiva fiebre. En ocasiones se han observado esplenomegalia y/o hepatomegalia, pero el exantema cutáneo es infrecuente. Los hallazgos alterados en las pruebas complementarias incluyen anemia hemolítica moderadamente grave, aumento del recuento de reticulocitos, trombocitopenia, proteinuria y elevación de la bilirrubina, de la urea y de la creatinina. El recuento leucocitario es normal o discretamente bajo, con aumento de las formas en banda. Los síntomas de babesiosis suelen durar 1-2 semanas, con un período de recuperación prolongado que en los casos graves llega a 1 año o más. Entre las complicaciones se incluyen fallo respiratorio, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y coma. Se ha descrito un curso prolongado con recaídas de la enfermedad en huéspedes sumamente inmunodeprimidos, como aquellos con cáncer, asplenia y que reciben tratamiento inmunosupresor, aunque se les administraran múltiples ciclos de tratamiento frente a las babesias. Aproximadamente un 25% de estos pacientes muere, mientras el resto se cura después de un promedio de 3 meses (1-24 meses) de tratamiento específico.

Entre los **factores de riesgo de enfermedad grave** se encuentra la asplenia anatómica o funcional, tumores malignos concomitantes o infección por VIH, los fármacos inmunosupresores, la edad mayor de 50 años, la adquisición de la infección a través de una transfusión de sangre o la infección por *B. divergens* o *B. duncani*. La concurrencia de babesiosis y enfermedad de Lyme se produce en un 3-11% de los pacientes, dependiendo de la localización en el sur de Nueva Inglaterra y norte del medio oeste. Dicha coinfección condiciona una enfermedad de Lyme aguda más grave. En los niños puede producirse una babesiosis de moderada a grave, pero generalmente la infección es menos grave que en los adultos. Alrededor de la mitad de los niños infectados están asintomáticos o presentan síntomas mínimos. Los neonatos pueden desarrollar una enfermedad grave y habitualmente adquieren la infección por transfusión sanguínea.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de babesiosis se debe plantear en cualquier paciente con una enfermedad febril no explicada que ha residido o viajado recientemente en un área endémica en los 2 meses previos o ha recibido una transfusión de sangre en los 6 meses previos. El diagnóstico se confirma mediante la identificación microscópica de los parásitos en un frotis de sangre o ADN de Babesia amplificable en la sangre y de anticuerpos frente a las bacterias en el suero. Se identifica Babesia en los frotis de sangre con tinción de Giemsa o Wright. Las parasitemias pueden ser extremadamente bajas, sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad. Se pueden examinar extensiones gruesas de sangre, pero los organismos pueden confundirse con precipitados de la tinción o cuerpos de inclusión férricos. La reacción en cadena de la polimerasa es una prueba sensible y específica para la detección de ADN de *Babesia*. La subinoculación de la sangre en hámsteres o jerbos y el cultivo in vitro son técnicas muy especializadas que sólo se realizan en laboratorios con experiencia. Las pruebas serológicas son útiles, en especial para el diagnóstico de la infección por *B. microti*. El análisis serológico con inmunofluorescencia indirecta para anticuerpos de tipo inmunoglobulina G y M es sensible y específico, y generalmente puede confirmar el diagnóstico de babesiosis cuando los parásitos son escasos o indetectables. La seropositividad aislada es poco fiable para diagnosticar una infección activa por babesias.

TRATAMIENTO

La combinación de clindamicina (7-10 mg/kg cada 6-8 horas [aumentar hasta un máximo de 600 mg por dosis] intravenoso u oral) y quinina (8 mg/kg cada 8 horas [aumentar hasta un máximo de 650 mg por dosis] oral) durante 7-10 días fue la primera terapia combinada efectiva para el tratamiento de la babesiosis y sigue siendo el tratamiento de elección en la enfermedad grave. Sin embargo, las reacciones adversas son comunes, especialmente acúfenos y malestar abdominal. La combinación de atovacuona (20 mg/kg cada 12 horas [aumentar hasta un máximo de 750 mg por dosis]) y azitromicina (10 mg/kg en dosis única el primer día [aumentar hasta un máximo de 500 mg por dosis] y posteriormente 5 mg/kg una vez al día [aumentar hasta un máximo de 250 mg por dosis] oral) durante 7-10 días es tan efectiva como la clindamicina y la quinina, pero con menos efectos adversos. Se ha empleado la combinación de atovacuona y azitromicina con éxito para tratar la babesiosis en niños, y deben ser consideradas para su uso inicial en niños que experimentan una infección leve a moderada. El fracaso del tratamiento con clindamicina y quinina, y con atovacuona y azitromicina puede ocurrir altamente en huéspedes inmunocomprometidos. Lo recomendado en estos casos es consultar con un experto en enfermedades infecciosas. Las exanguinotransfusiones pueden hacer descender la parasitemia rápidamente y limpiar los productos tóxicos secundarios de la infección, y deben ser consideradas para todos los pacientes que experimentan una babesiosis grave.

PRONÓSTICO

En algunas áreas altamente endémicas se observa a menudo enfermedad moderada a grave. En un estudio retrospectivo de 136 casos en Nueva York se estimó un índice de mortalidad del 5%, pero puede ser hasta del 21% en huéspedes inmunocomprometidos. A veces la inmunidad es incompleta, ya que existen bajos niveles de parasitemia asintomática que persisten hasta 26 meses después de la resolución de los síntomas o formas recidivantes de la enfermedad sintomática en huéspedes inmunocomprometidos.

PREVENCIÓN

La babesiosis se puede prevenir evitando las áreas donde habitan garrapatas, ciervos y ratones. Se recomienda utilizar ropa que cubra la parte inferior del cuerpo impregnada con dietiltoluamida (DEET), dimetilftalato o permetrina (Permanone) a los que viajen a las zonas con abundante vegetación dentro de las áreas endémicas. Se deben buscar garrapatas en las personas y en los animales domésticos para retirarlas utilizando pinzas. Los posibles donantes de sangre con antecedentes de babesiosis se excluyen de los programas de transfusión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **290**

Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*)

Rima McLeod, Christine VanTubbergen y Kenneth M. Boyer

Toxoplasma gondii es un protozoo intracelular obligado, adquirido por vía oral, transplacentaria o, raras veces, por vía parenteral en un accidente de laboratorio, por vía transfusional o a partir de un órgano trasplantado. En los niños inmunológicamente normales, la infección aguda adquirida puede ser asintomática, causar linfadenopatía o afectar

booksmedicos.org

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention, Data & Statistics: Babesiosis http://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/data-statistics/index.html.

Cornett JK, Malhotra A, Hart D: Vertical transmission of babesiosis from a pregnant, splenectomized mother to her neonate, *Infect Dis Clin Pract* 20: 408-410, 2012.

Hatcher JC, Greenberg PD, Antique J, et al: Severe babesiosis in Long Island: review of 34 cases and their complications, *Clin Infect Dis* 32:1117-1125, 2001.

Herwaldt BL, Linden JV, Bosserman E, et al: Transfusion-associated babesiosis in the United States: a description of cases, *Ann Intern Med* 155:509-519, 2011.

Joseph IT, Purtill K, Wong SJ, et al: Vertical transmission of *Babesia microti,* United States, *Emerg Infect Dis* 18:1318-1321, 2012.

Krause PJ, Gewurz BE, Hill D, et al: Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients, *Clin Infect Dis* 46:370-376, 2008.

Krause PJ, Lepore T, Sikand VK, et al: Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis, *N Engl J Med* 343:1454-1458, 2000.

Krause PJ, Telford SR III, Pollack RJ, et al: Babesiosis: an underdiagnosed disease of children, *Pediatrics* 89:1045-1048, 1992.

Krause PJ, Telford SR III, Spielman A, et al: Concurrent Lyme disease and babesiosis: evidence for increased severity and duration of illness, *JAMA* 275:1657-1660, 1996.

Vannier E, Krause PJ: Human babesiosis, *N Engl J Med* 366:2397-2407, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

a prácticamente cualquier órgano. Una vez adquiridos, los organismos latentes enquistados persisten durante toda la vida del huésped. En las personas inmunocomprometidas, tanto la adquisición inicial como la reactivación de organismos latentes suelen originar signos y síntomas relacionados con el sistema nervioso central (SNC) y puede producir una enfermedad sistémica en los trasplantados de médula ósea. Si no se trata, la infección congénita causa a menudo signos o síntomas en el período perinatal o más adelante en la vida del niño, la mayor parte de las veces coriorretinitis y lesiones del SNC. También pueden darse otras manifestaciones, como crecimiento intrauterino retardado, prematuridad, bajo peso para la edad gestacional, déficits motores y cognitivos, fiebre, adenopatías, erupciones cutáneas, pérdida de audición, neumonitis, hepatitis, trombocitopenia y cambios inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo (LCR), como pleocitosis, aumento de las proteínas en el LCR e hipoglucorraquia. La toxoplasmosis congénita en los niños con infección por VIH puede ser fulminante.

ETIOLOGÍA

T. gondii es un protozoo coccidio que se multiplica únicamente en células vivas. Los taquizoítos son ovales o con forma de media luna y miden 2-4 × 4-7 μm. Los quistes tisulares, que miden 10-100 μm de diámetro, pueden contener miles de parásitos y permanecer en los tejidos, especialmente en el SNC y el músculo esquelético y cardíaco, durante toda la vida del huésped. El *Toxoplasma* puede multiplicarse en todos los tejidos de mamíferos y de aves.

Los gatos recién infectados y otras especies de felinos excretan ooquistes infecciosos de *Toxoplasma* en sus heces. Se transmite a los gatos mediante la ingesta de carne infectada que contiene bradizoítos enquistados o mediante la ingesta de ooquistes excretados por otros gatos recién infectados. Los parásitos se multiplican mediante ciclos esquizogónicos y gametogónicos en el epitelio del íleon distal del intestino del gato. Se excretan ooquistes que contienen dos esporoquistes y, en condiciones adecuadas de temperatura y humedad, cada esporoquiste madura para dar cuatro esporozoítos. Durante aproximadamente 2 semanas, el gato excreta 10^5-10^7 ooquistes/día, los cuales pueden ser viables durante más de 1 año en un ambiente favorable. Los ooquistes esporulan 1-5 días tras la excreción y se transforman en infecciosos. Se destruyen con la desecación o la ebullición, pero no con la exposición a la lejía. Se han aislado ooquistes en la tierra y en la arena frecuentada por gatos y se han asociado algunos brotes por la contaminación del agua y la comida. Los ooquistes y los quistes tisulares son fuente de infección en animales y en humanos (fig. 290-1). Existen 3 tipos definidos desde

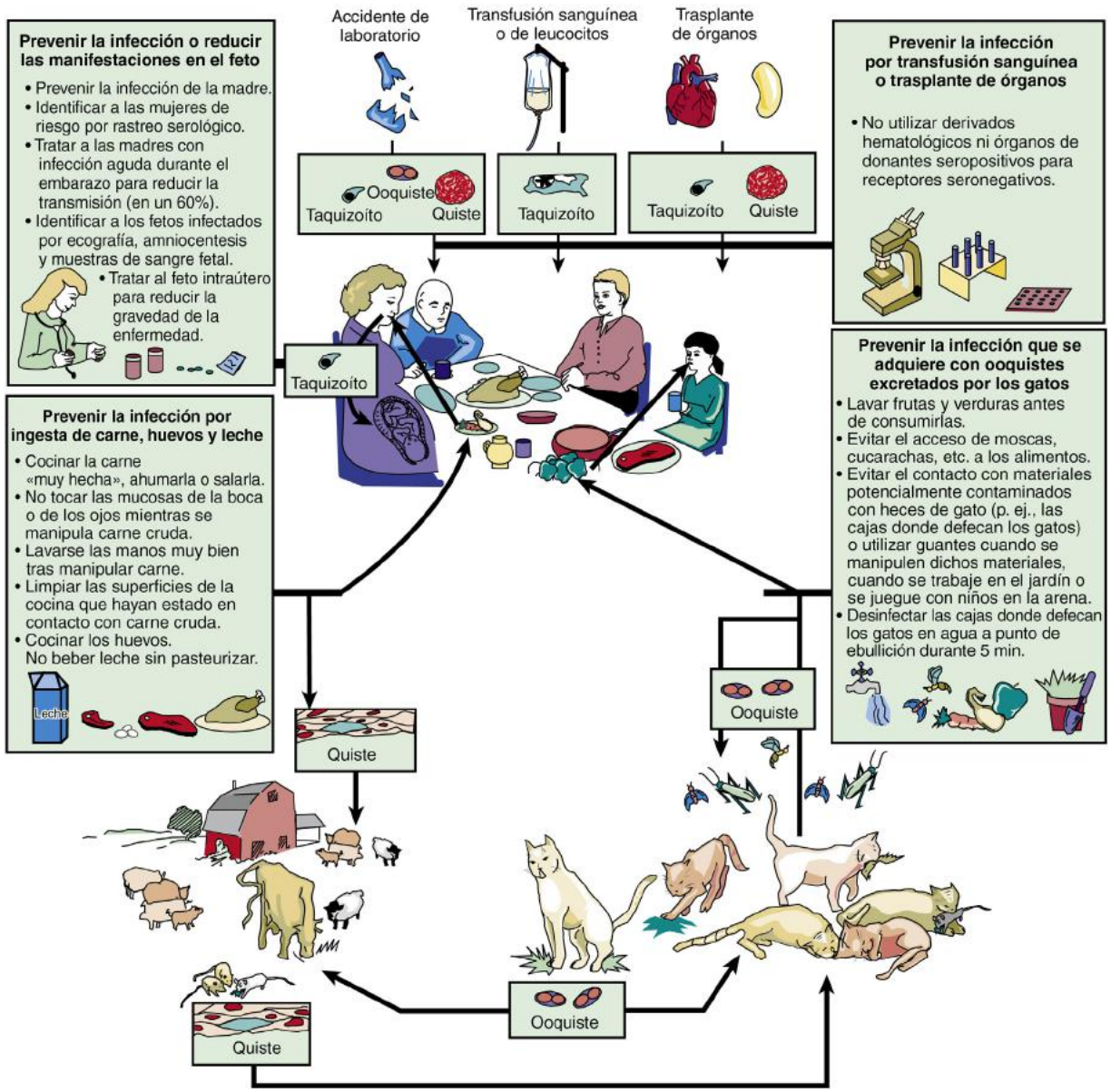

Figura 290-1 Ciclo vital de *Toxoplasma gondii* y prevención de la toxoplasmosis por interrupción de la transmisión al ser humano.

booksmedicos.org

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

un punto de vista genético de *T. gondii* que tienen diferente virulencia en los ratones (y quizá en humanos) y que forman un número diferente de quistes en el cerebro de ratones exogámicos. En EE.UU. existen 4 líneas clonales predominantes, llamadas tipos I, II, III y IV (haplogrupo XII) además de unos tipos recombinantes atípicos. La virulencia es distinta según la genética del parásito. Existe un tipo clonal predominante en Francia, Austria y Polonia, y parásitos no arquetípicos en Brasil, Guyana, Guayana Francesa y América Central.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *Toxoplasma* es ubicua en animales y es una de las infecciones latentes más frecuentes en humanos en todo el mundo. La incidencia varía considerablemente entre humanos y animales en las distintas áreas geográficas. En muchas regiones del mundo, aproximadamente un 3-35% del ganado porcino, 7-60% del bovino y 0-9% del vacuno contienen *T. gondii*. Se detectan títulos significativos de anticuerpos en un 50-80% de los residentes de algunas zonas geográficas como Francia, Brasil y Centroamérica, y en <5% en otras áreas. Se observa una prevalencia de infección más alta en los climas cálidos y húmedos. Los parásitos distintos del tipo genético II son más frecuentes en las madres de lactantes con infección congénita en los climas cálidos y húmedos del sur, en áreas rurales de bajo nivel socioeconómico y en lugares de EE.UU. de etnia hispana.

Los humanos adquieren la infección por vía oral al ingerir carne poco hecha o cruda que contiene quistes o alimentos, u otros materiales contaminados con ooquistes procedentes de gatos con infección aguda. Al congelar la carne a –20 °C o calentarla hasta 66 °C, los quistes dejan de ser infecciosos. Se han producido brotes de infección aguda en familias, en reuniones sociales y en restaurantes en los que se ha consumido el mismo alimento infectado. No se sabe que *Toxoplasma* se transmita de persona a persona, excepto durante la infección transplacentaria de madre a feto y, rara vez, por trasplante de órganos o transfusión sanguínea.

Ha habido receptores de trasplantes seronegativos que, al recibir un órgano o médula ósea de un donante seropositivo, han experimentado una enfermedad con riesgo vital que ha requerido tratamiento. Los receptores seropositivos pueden presentar un aumento de los títulos serológicos sin enfermedad asociada. Los accidentes de laboratorio han provocado infecciones e incluso muertes.

Toxoplasmosis congénita

La transmisión al feto se produce cuando una madre inmunológicamente normal adquiere la infección primaria durante la gestación. La transmisión congénita desde madres infectadas antes del embarazo es extremadamente rara, excepto en el caso de mujeres inmunocomprometidas crónicamente. En EE.UU., la incidencia de infección congénita varía desde 1 de cada 1.000 hasta 1 de cada 8.000 nacidos vivos. La incidencia de infección en una población de mujeres embarazadas depende del riesgo general de infección en esa localización específica y de la proporción de población que no estaba previamente infectada.

PATOGENIA

Los niños y los adultos adquieren *T. gondii* al ingerir alimentos que contienen quistes o que están contaminados con ooquistes, en general debido a gatos con infección aguda. Los ooquistes también pueden ser transportados hasta los alimentos por las moscas y las cucarachas, o por la piel de los perros. Cuando se ingiere el parásito, los quistes liberan los bradizoítos y los ooquistes liberan esporozoítos. Posteriormente, estos organismos entran dentro de las células gastrointestinales, donde se multiplican, rompen las células, infectan las células contiguas, penetran en los linfáticos y se diseminan por vía hematógena en todo el cuerpo. Los taquizoítos proliferan, produciendo focos de necrosis rodeados por una reacción celular. Con el desarrollo de una respuesta inmunitaria normal (tanto humoral como celular), los taquizoítos desaparecen de los tejidos. En personas inmunológicamente deficientes, y también en algunas inmunológicamente normales en apariencia, la infección aguda progresa y origina, en ocasiones, una enfermedad que puede llegar a ser letal, como neumonitis, miocarditis o encefalitis.

Durante la infección aguda por *T. gondii* es habitual que se produzcan alteraciones de las poblaciones de linfocitos T, como linfocitosis, aumento de la cifra de CD8 y disminución del índice CD4:CD8. La ausencia de células CD4 en los enfermos con SIDA puede contribuir a las manifestaciones graves de la toxoplasmosis. Los cambios característicos en el ganglio linfático comprenden una hiperplasia folicular reactiva con acúmulos irregulares de histiocitos epitelioides que invaden y borran los márgenes de los centros germinales, y distensión focal de los sinusoides con células monocíticas.

Los quistes se forman rápidamente, en apenas 7 días después de la infección, y permanecen durante toda la vida del huésped. Durante la infección latente producen una pequeña o nula respuesta inflamatoria, pero causan una enfermedad por recrudescencia en los pacientes inmunocomprometidos. La coriorretinitis por recrudescencia ocurre en niños con infección postnatal y en niños mayores y en adultos que adquirieron la infección congénitamente. Las genéticas del parásito y del huésped condicionan el pronóstico.

Toxoplasmosis congénita

Cuando la madre adquiere la infección durante la gestación, los organismos pueden diseminarse por vía hematógena a la placenta. La infección puede transmitirse al feto por vía transplacentaria o durante el parto vaginal. En las infecciones maternas no tratadas adquiridas durante el primer trimestre, aproximadamente un 17% de los fetos se infectan, y en general presentan una enfermedad grave. En los casos adquiridos en el tercer trimestre, se infectan aproximadamente un 65% de los fetos, en general con una enfermedad que es más leve o insignificante al nacer. Las diferencias en las tasas de transmisión y en las consecuencias se deben, probablemente, al flujo sanguíneo placentario, a la virulencia, al inóculo de *T. gondii* y a la capacidad inmunológica de la madre y el feto para limitar la parasitemia.

El examen de la placenta de los recién nacidos infectados puede mostrar inflamación crónica y quistes. Se pueden observar taquizoítos con las tinciones de Wright o Giemsa, pero como mejor se detectan es con la técnica de la inmunoperoxidasa. Los quistes tisulares se tiñen bien con el reactivo de Schiff y con tinción de plata, así como con la técnica de la inmunoperoxidasa. En muchos tejidos, especialmente el SNC, coroides y retina, corazón, pulmones, músculo esquelético, hígado y bazo, puede haber áreas extensas o microscópicas de necrosis. En el cerebro se producen áreas de calcificación.

Casi todos los individuos con infección congénita no tratada manifiestan signos o síntomas de infección, como coriorretinitis, antes de la adolescencia. Algunos lactantes con enfermedad grave parecen presentar anergia celular antígeno-específica frente a *Toxoplasma,* hecho que puede ser importante en la patogenia de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la infección primaria por *T. gondii* son muy variadas y están influidas principalmente por la inmunocompetencia del huésped. Puede no haber signos ni síntomas de enfermedad grave. La reactivación de una toxoplasmosis congénita previamente asintomática se suele poner de manifiesto como toxoplasmosis ocular.

Toxoplasmosis adquirida

Los niños inmunológicamente normales que adquieren la infección después del nacimiento no presentan generalmente ningún síntoma clínicamente reconocible. Cuando tienen manifestaciones clínicas, éstas pueden incluir prácticamente cualquier combinación de fiebre, rigidez de nuca, mialgias, artralgias, erupción maculopapular que respeta las palmas y las plantas, adenopatías localizadas o generalizadas, hepatomegalia, hepatitis, linfocitosis reactiva, meningitis, absceso cerebral, encefalitis, confusión, malestar, neumonía, polimiositis, pericarditis, derrame pericárdico y miocarditis. La coriorretinitis es generalmente unilateral y se estima que aparece aproximadamente en un 1% de los casos en EE.UU. Aproximadamente un 10% de las madres de lactantes con infección congénita también presentan lesiones oculares. No es posible distinguir las lesiones coriorretinianas adquiridas de la infección congénita de infección según el aspecto. En algunas áreas de Brasil, un 80% de la población está infectada y un 20% de ellos tienen afectación retiniana. Los síntomas oculares pueden estar presentes unos pocos días o persistir durante meses. La manifestación más frecuente de la

booksmedicos.org

toxoplasmosis aguda adquirida es el aumento de tamaño de uno o de unos pocos ganglios linfáticos cervicales. Los casos de linfadenopatía toxoplásmica casi nunca se parecen a los de mononucleosis infecciosa, a los de enfermedad de Hodgkin o a otras linfadenopatías (v. cap. 490). En las niñas mayores y en las mujeres, en el área pectoral, los ganglios aumentados de tamaño pueden confundirse con cáncer de mama. Los ganglios linfáticos mediastínicos, mesentéricos y retroperitoneales pueden estar afectados. La afectación de los ganglios intraabdominales puede asociarse con fiebre, simulando una apendicitis. Los ganglios pueden ser dolorosos, pero no supuran. La linfadenopatía puede aumentar y disminuir durante un período de 1-2 años. Sin embargo, casi todos los pacientes con linfadenopatía se recuperan espontáneamente sin tratamiento. Es poco habitual encontrar afectación orgánica significativa en las personas inmunológicamente normales, aunque algunos pacientes han padecido morbilidad significativa, incluidos unos pocos casos de encefalitis, abscesos cerebrales, hepatitis, miocarditis, pericarditis y polimiositis. En personas que han adquirido *T. gondii* en torno a un afluente del Amazonas en Guyana, se ha visto un cuadro con afectación multivisceral y fiebre.

Toxoplasmosis ocular

Se estima que *T. gondii* es la causa del 35% de los casos de coriorretinitis en EE.UU. y en Europa occidental (fig. 290-2). En Brasil, son habituales las lesiones retinianas por *T. gondii*. Las manifestaciones clínicas comprenden visión borrosa, miodesopsias, fotofobia, epífora y, si está afectada la mácula, pérdida de la visión central. Los signos oculares en la toxoplasmosis congénita también incluyen estrabismo, microftalmia, microcórnea, cataratas, anisometropía, nistagmo, glaucoma, neuritis óptica y atrofia óptica. Son habituales los episodios recurrentes, pero no se han definido los factores precipitantes. La enfermedad activa recidivante se produce principalmente en la edad de inicio de la escuela y durante la adolescencia. De forma anecdótica, el estrés o los traumatismos parecen precipitar los síntomas. Las recaídas son más frecuentes en el momento de adquirir la infección, y el tratamiento consigue resolver la actividad.

Inmunocomprometidos

En niños mayores inmunocomprometidos por SIDA, neoplasias, tratamiento con citotóxicos o corticoides, o fármacos inmunosupresores administrados por trasplante de órganos, la infección diseminada por *T. gondii* afecta al SNC en un 50% de los casos y puede afectar también al corazón, los pulmones y el tubo digestivo. Los receptores de trasplante de células pluripotenciales presentan un problema particular, porque es difícil diagnosticarles una infección activa por la serología. Tras el trasplante, los títulos de anticuerpos específicos frente a *T. gondii* pueden mantenerse igual, disminuir o aumentar, y hacerse incluso indetectables. La toxoplasmosis en los enfermos trasplantados es casi siempre consecuencia del trasplante desde un donante seropositivo a un receptor seronegativo. La infección activa, en general, es fulminante y rápidamente fatal sin tratamiento.

La infección congénita por *T. gondii* en lactantes infectados con VIH es rara y puede comportarse como una enfermedad grave y fulminante con importante afectación del SNC. En algunas ocasiones, puede ser más indolente en su presentación, con déficits neurológicos focales o

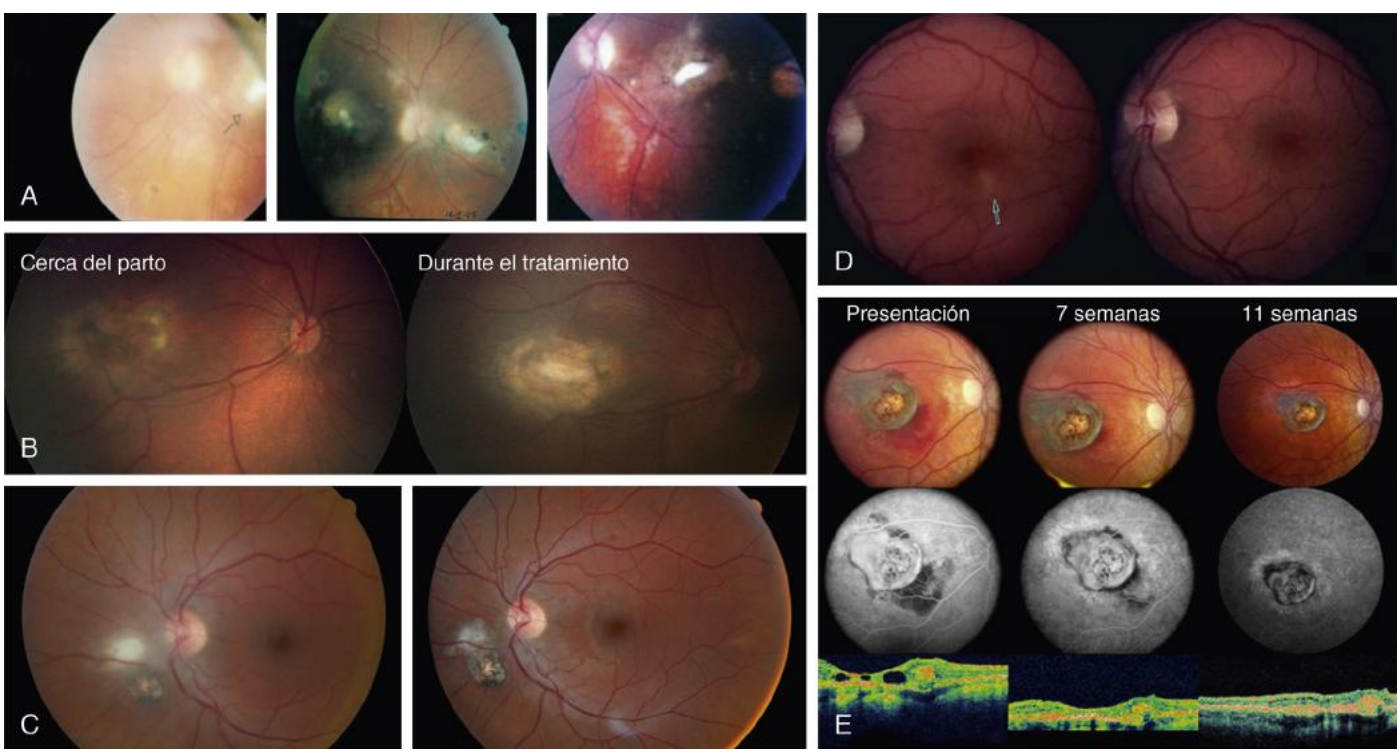

Figura 290-2 **Coriorretinitis toxoplásmica.** **A,** Fotografías de la retina de un niño con una vitreítis grave, que es menos intensa que el clásico aspecto de «faro en la niebla» *(izquierda).* Vitreítis en resolución causada por una lesión activa de base *(centro).* Lesión curada resuelta sin vitreítis *(derecha).* **B,** Fotografías de la retina de un recién nacido con una vitreítis activa (*izquierda,* etiquetada «cerca del parto») con aclaramiento de la vitreítis y resolución marcada, aunque no completa, de la actividad de la lesión a las 3 semanas (*derecha,* etiquetada «durante el tratamiento»). **C,** Fotografías retinianas de un niño con una lesión activa en el momento de presentación *(izquierda)* y una lesión cicatrizada *(derecha).* **D,** Fotografías retinianas que muestran una lesión retiniana activa antes del tratamiento *(izquierda)* y una retina de aspecto normal completamente resuelta al mes de comenzar el tratamiento *(derecha).* **E,** Ejemplo de membranas neovasculares coroideas activas (MNVC) en un niño. Fotografías del fondo de ojo *(fila superior),* angiografía con fluoresceína (FA, *fila intermedia*) y tomografía de coherencia ocular (OCT, *fila inferior*) de un niño en el momento de presentación *(primera columna),* a las 7 semanas de iniciar el tratamiento con inyecciones de ranibizumab (anticuerpo frente a VEGF) *(segunda columna)* y a las 11 semanas de la primera inyección con ranibizumab *(tercera columna)* (***A-D*** *adaptadas de Delair E, Latkany P, Noble AG y cols.: Clinical manifestations of ocular toxoplasmosis,* Ocul Immunol Inflamm *19:91–102, 2011;* ***E*** *adaptada de Benevento JD, Jager RD, Noble AG y cols.: Toxoplasmosis-associated neovascular lesions treated successfully with ranibizumab and antiparasitic therapy,* Arch Ophthalmol 126:1152–1156, 2008.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

manifestaciones sistémicas como neumonitis, que se asocia a la depleción de CD4.

Entre un 25-50% de las personas con anticuerpos frente a *T. gondii* e **infección por VIH** que no realizan tratamiento antirretroviral experimenta en algún momento encefalitis toxoplásmica, que es mortal si no se trata. El tratamiento antirretroviral de alta actividad y la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol han disminuido la incidencia de toxoplasmosis en los pacientes con VIH, pero la encefalitis toxoplásmica sigue siendo una forma de presentación en los pacientes adultos con SIDA. Los hallazgos típicos incluyen fiebre, cefalea, alteración del nivel de consciencia, psicosis, deterioro cognitivo, convulsiones y déficit neurológico focal, que incluye hemiparesia, afasia, ataxia, pérdida de visión, parálisis de pares craneales y dismetría o trastornos del movimiento. En los adultos con SIDA, las lesiones retinianas toxoplásmicas suelen ser grandes, con necrosis difusa y con muchos organismos, pero poco infiltrado inflamatorio. El diagnóstico de una probable encefalitis toxoplásmica, basado en estudios neurorradiológicos, en un paciente con SIDA exige iniciar inmediatamente un tratamiento empírico contra *T. gondii.* La mejoría clínica a los 7-14 días y la mejoría en los signos neurorradiológicos dentro de las 3 semanas siguientes al inicio del tratamiento apoyan de forma prácticamente definitiva el diagnóstico de presunción.

Toxoplasmosis congénita

Habitualmente, la toxoplasmosis congénita se produce cuando una mujer adquiere la infección por primera vez durante el embarazo. La mayor parte de las veces, la infección materna es asintomática o no presenta signos o síntomas específicos. Al igual que en otros adultos con toxoplasmosis aguda, la linfadenopatía es el síntoma más común.

En los gemelos monocigotos el patrón clínico casi siempre es similar, mientras que en los dicigotos las manifestaciones clínicas varían, con casos de infecciones congénitas en un solo gemelo. El gen DQ3 del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II parece ser más frecuente en personas infectadas con VIH y anticuerpos frente a *T. gondii* que desarrollan encefalitis toxoplásmica, y en niños con toxoplasmosis congénita que desarrollan hidrocefalia. Estos hallazgos sugieren que la presencia de HLA-DQ3 es un factor de riesgo en la gravedad de la toxoplasmosis. Otras variantes alélicas de los genes, incluyendo *COL2A, ABC4R, P2X7R, NALP1,* TLR9 y ERAAP, también están asociadas con la susceptibilidad.

La infección congénita puede presentarse como una enfermedad neonatal leve o grave, o con secuelas o recaídas de una infección previa no diagnosticada ni tratada que aparece en la infancia o incluso posteriormente durante la vida. La infección congénita se presenta con una amplia variedad de manifestaciones que van desde anasarca fetal y muerte perinatal a feto de bajo peso para su edad gestacional, prematuridad, cicatrices retinianas periféricas, ictericia persistente, trombocitopenia leve, pleocitosis del LCR y la tríada característica de coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones cerebrales. Más del 50% de los niños con infección congénita son considerados normales en el período perinatal, pero prácticamente todos ellos desarrollan afectación ocular más tarde durante su vida, si no se tratan al inicio de la infancia. Los signos neurológicos, como las convulsiones, signo de la puesta de sol con desviación de la mirada hacia abajo e hidrocefalia con aumento del perímetro craneal, pueden ir asociados a un daño cerebral importante o a una inflamación relativamente leve que obstruye el acueducto de Silvio. Si se trata y realiza una derivación de manera precoz a los niños afectados, los signos y síntomas pueden resolverse y el desarrollo puede ser normal.

En 1984 se describió el espectro y la frecuencia de las manifestaciones neonatales de 210 neonatos con infección congénita por *Toxoplasma* identificada a través de un programa de rastreo serológico a mujeres embarazadas. En este estudio, el 10% presentaba una toxoplasmosis congénita grave con afectación del SNC, lesiones oculares y manifestaciones sistémicas generales; el 34% tenía afectación leve con resultados normales en la exploración clínica, excepto la presencia de cicatrices retinianas o calcificaciones intracraneales aisladas; y el 55% no presentaba manifestaciones detectables. Estas cifras representan una infraestimación de la incidencia de infección congénita grave, que se debe a varias razones:

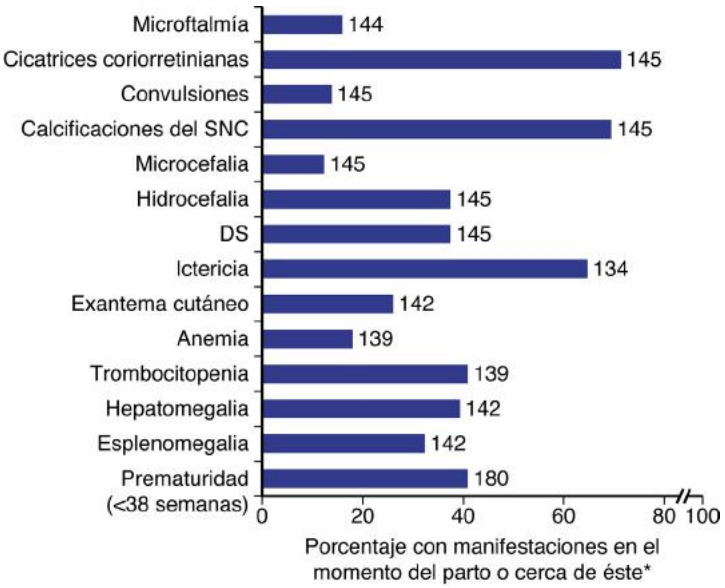

Figura 290-3 Manifestaciones en el momento de presentación, estudio NCCCTS (National Collaborative Chicago-Based Congenital Toxoplasmosis Study) (1981-2009). *Lactantes diagnosticados de toxoplasmosis congénita en el período neonatal y derivados al NCCCTS durante el primer año de vida. Los números reflejan número de lactantes con esta manifestación y se basa en la información recogida en los certificados de nacimiento. DS, descartar sepsis. El tamaño muestral depende de los registros/diagnósticos en el momento del nacimiento disponibles. (*Adaptada de McLeod R, Boyer KM, Lee D y cols.:* Prematurity and severity are associated with Toxoplasma gondii *alleles [NCCCTS, 1981-2009],* Clin Infect Dis *54: 1595-1605, 2012.*)

los casos más graves, entre ellos los pacientes que murieron, no están incluidos; en ocasiones se realizaba un aborto terapéutico cuando se diagnosticaba una infección aguda en las primeras etapas del embarazo; el tratamiento con espiramicina in útero puede haber prevenido o disminuido la gravedad de la infección; sólo se realizó TC cerebral en 13 de los 210 recién nacidos con infección congénita lactantes, y solo en un 77% de ellos se hizo examen de LCR. Las exploraciones de rutina de los recién nacidos suelen ser normales en los niños con infección congénita, pero una evaluación más a fondo puede revelar anomalías significativas. En un análisis de 2012 del estudio NCCCTS (National Collaborative Chicago-Based Congenital Toxoplasmosis Study) se demostró que un 72% de los niños tenían cicatrices coriorretinianas en el momento del parto o cerca de éste; un 70% presentaban calcificaciones del SNC; un 12% tenían microcefalia; un 37%, hidrocefalia; un 41%, trombocitopenia; un 39%, hepatomegalia; un 32%, esplenomegalia, y un 41% nacieron de forma prematura (fig. 290-3). En un estudio con 28 lactantes detectados por un programa estatal universal de detección selectiva serológica de inmunoglobulina (Ig) M *T. gondii*-específica, 26 habían sido dados como normales en las exploraciones neonatales de rutina, pero en 14 de ellos se habían detectado anomalías significativas mediante una evaluación más detallada. Las anomalías incluían cicatrices retinianas (7 lactantes), coriorretinitis activa (3 lactantes) y anomalías en el SNC (8 lactantes). Cuando la infección se adquiere dentro del útero y el feto recibe tratamiento con pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina al recibirlo la madre, se pueden prevenir los signos y síntomas del lactante. El recién nacido puede parecer normal sin alteraciones del LCR ni cerebrales u ocilares. El inicio rápido del tratamiento intrauterino consigue reducir las secuelas oculares y neurológicas.

En Fiocruz, Belo Horizonte, Brasil, la infección es común y ocurre en 1 de cada 600 nacidos vivos. La mitad de estos niños infectados tiene coriorretinitis activa al nacimiento.

Hay también un espectro amplio de síntomas de toxoplasmosis congénita no tratada que aparece durante el primer año de vida (tabla 290-1). Más de un 80% de estos niños muestra puntuaciones del CI <70, y muchos presentan convulsiones y disminución importante de la visión.

booksmedicos.org

Tabla 290-1 Signos y síntomas que ocurren antes del diagnóstico o durante la evolución de una toxoplasmosis congénita aguda no tratada en 152 lactantes (A) y 101 de estos mismos niños tras un seguimiento de 4 años o más (B)

SIGNOS Y SÍNTOMAS	Frecuencia de aparición en pacientes con Enfermedad «neurológica»*	Enfermedad «generalizada»†
LACTANTES	108 PACIENTES (%)	44 PACIENTES (%)
Coriorretinitis	102 (94)	29 (66)
Alteraciones del líquido cefalorraquídeo	59 (55)	37 (84)
Anemia	55 (51)	34 (77)
Convulsiones	54 (50)	8 (18)
Calcificaciones intracraneales	54 (50)	2 (4)
Ictericia	31 (29)	35 (80)
Hidrocefalia	30 (28)	0 (0)
Fiebre	27 (25)	34 (77)
Esplenomegalia	23 (21)	40 (90)
Adenopatías	18 (17)	30 (68)
Hepatomegalia	18 (17)	34 (77)
Vómitos	17 (16)	21 (48)
Microcefalia	14 (13)	0 (0)
Diarrea	7 (6)	11 (25)
Cataratas	5 (5)	0 (0)
Eosinofilia	6 (4)	8 (18)
Hemorragia anormal	3 (3)	8 (18)
Hipotermia	2 (2)	9 (20)
Glaucoma	2 (2)	0 (0)
Atrofia del nervio óptico	2 (2)	0 (0)
Microftalmía	2 (2)	0 (0)
Exantema	1 (1)	11 (25)
Neumonitis	0 (0)	18 (41)
NIÑOS ≥4 AÑOS	70 PACIENTES (%)	31 PACIENTES (%)
Retraso mental	62 (89)	25 (81)
Convulsiones	58 (83)	24 (77)
Espasticidad y parálisis	53 (76)	18 (58)
Trastorno grave de la visión	48 (69)	13 (42)
Hidrocefalia o microcefalia	31 (44)	2 (6)
Sordera	12 (17)	3 (10)
Normal	6 (9)	5 (16)

*Pacientes con enfermedad no diagnosticada del sistema nervioso central durante el primer año de vida

†Pacientes con enfermedad no neurológica no diagnóstica en los dos primeros meses de vida.

Adaptada de Eichenwald H: A study of congenital toxoplasmosis. En Slim JC, editor: Human toxoplasmosis, *Copenhagen, 1960, Munksgaard, págs. 41-49. Estudio realizado en 1947. Los pacientes más gravemente afectados institucionalizados no se incluyeron en el estudio posterior sobre 101 niños.*

SIGNOS SISTÉMICOS

Entre un 25 y >50% de los lactantes con enfermedad clínicamente evidente al nacer son prematuros. Los parásitos clonales distintos del tipo II se asocian con más frecuencia a prematuridad y enfermedad más grave. Puede producirse retraso en el crecimiento intrauterino, valores bajos del Apgar e inestabilidad en la regulación de la temperatura. Otras manifestaciones sistémicas son la presencia de adenopatías, hepatoesplenomegalia, miocarditis, neumonitis, síndrome nefrótico, vómitos, diarrea y problemas en la alimentación. Pueden presentarse bandas radiolúcidas en las metáfisis e irregularidad de la línea de calcificación provisional de las epífisis, sin reacción perióstica, en las costillas, fémures y vértebras. La toxoplasmosis congénita puede confundirse con eritroblastosis fetal por isosensibilización, aunque el resultado de la prueba de Coombs suele ser negativo en la infección congénita por *T. gondii.*

Piel

Entre las manifestaciones cutáneas de los lactantes con toxoplasmosis congénita se encuentran erupciones e ictericia y/o petequias secundarias a trombocitopenia, pero también pueden aparecer equimosis o grandes hemorragias secundarias a trombocitopenia. La erupción puede ser fina puntiforme, maculopapular difusa, lenticular, de color rojo oscuro, macular muy definida o papular azulada difusa. Se ha descrito erupción macular que afecta a todo el cuerpo, incluidas las palmas y las plantas, dermatitis exfoliativa y calcificaciones cutáneas. Puede presentarse ictericia con afectación hepática y/o hemólisis, cianosis debido a neumonitis intersticial por infección congénita y edema secundario a miocarditis o síndrome nefrótico. La ictericia y la hiperbilirrubinemia conjugada pueden persistir durante meses.

Alteraciones endocrinas

Las alteraciones endocrinas pueden ser secundarias a la afectación hipotalámica o hipofisaria o a la afectación de las glándulas diana, pero no son frecuentes. Las endocrinopatías descritas en ocasiones incluyen el mixedema, la hipernatremia persistente con diabetes insípida sensible a la vasopresina, precocidad sexual e hipopituitarismo parcial anterior.

Sistema nervioso central

Las manifestaciones neurológicas de la toxoplasmosis congénita varían desde una encefalopatía aguda masiva hasta síndromes neurológicos sutiles. Se debe considerar la posibilidad de toxoplasmosis como causa potencial de cualquier trastorno neurológico no diagnosticado en un niño menor de 1 año de edad, especialmente si presenta lesiones retinianas.

La hidrocefalia puede ser la única manifestación neurológica clínica de la toxoplasmosis congénita y casi siempre exige la colocación de una derivación. Puede presentarse en el período perinatal y progresar después de éste o, con mucha menos frecuencia, podría aparecer más adelante en la vida del niño. Los patrones de convulsiones son muy variados e incluyen crisis motoras focales, crisis tipo pequeño y gran mal, fasciculaciones, opistótonos e hipsarritmia. La afectación medular o bulbar puede ponerse de manifiesto por parálisis de las extremidades, dificultad para tragar y dificultad respiratoria. La microcefalia suele ser reflejo de daño cerebral grave, pero algunos niños con microcefalia por toxoplasmosis congénita tratada presentan una función cognitiva normal o superior. La toxoplasmosis congénita, no tratada, sintomática durante el primer año de vida, puede causar un deterioro sustancial de la función cognitiva y retraso en el desarrollo. También algunos niños con infección subclínica presentan alteraciones intelectuales, si no han sido tratados o a pesar del tratamiento con pirimetamina y sulfamidas. Pasado el período neonatal pueden aparecer convulsiones y déficits motores focales, incluso cuando la infección ha sido subclínica al nacer.

Al menos el 50% de los niños con toxoplasmosis congénita presentan anomalías en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Una cifra de proteínas >1 g/dl en el LCR es característica de toxoplasmosis grave del SNC y va acompañada habitualmente con hidrocefalia. Se puede demostrar la producción local de anticuerpos específicos IgG e IgM antitoxoplasma en el LCR. La TC cerebral detecta las calcificaciones, determina el tamaño ventricular y demuestra estructuras porencefálicas quísticas (fig. 290-4). Las calcificaciones pueden desarrollarse por todo el cerebro, pero existe una mayor propensión para el desarrollo de calcificaciones en el núcleo caudado y en los ganglios basales, el plexo coroideo y en la región subependimaria. La RM y la TC con contraste del cerebro son útiles para detectar lesiones inflamatorias activas. Para realizar un seguimiento del tamaño del ventrículo pueden ser útiles RM de corta duración (<45 segundos) o ecografías. El tratamiento intraútero y en el primer año de vida produce una mejora de los efectos neurológicos.

Ojos

Casi todos los lactantes con infección congénita no tratada desarrollan lesiones coriorretinianas antes de la edad adulta y pueden presentar alteraciones visuales graves. *T. gondii* causa una retinitis necrosante focal en las infecciones congénitas (v. fig. 290-2). Puede producirse un desprendimiento de retina. Cualquier parte de la retina puede verse afectada, bien sea unilateral o bilateralmente, incluida la mácula.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

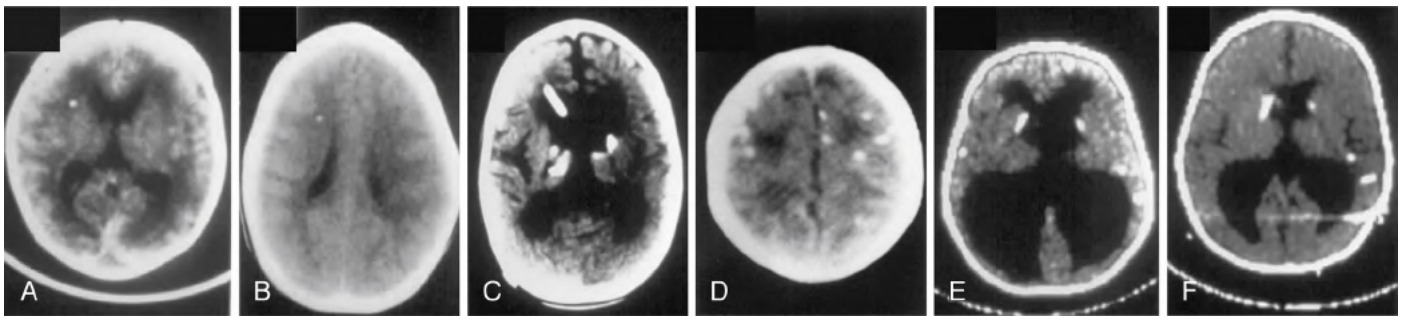

Figura 290-4 TC craneal de niños con toxoplasmosis congénita. **A,** TC al nacimiento que muestra áreas de hipolucencia, ventrículos ligeramente dilatados y pequeñas calcificaciones. **B,** TC del mismo niño en el primer año de vida (después de tratamiento antimicrobiano durante 1 año). Esta TC es normal salvo la presencia de dos pequeñas calcificaciones. El Índice de Desarrollo Mental (IDM) de este niño en el primer año de vida fue de 140 según la Escala Bayley de Desarrollo del Lactante. **C,** TC de un lactante de 1 año de edad que fue normal al nacimiento. Su meningoencefalitis se hizo sintomática en las primeras semanas de vida, pero no fue diagnosticada correctamente y permaneció sin tratamiento durante sus primeros 3 meses de vida. A los 3 meses de edad, el desarrollo de hidrocefalia y coriorretinitis macular bilateral llevó al diagnóstico de toxoplasmosis congénita, y se inició tratamiento antimicrobiano. Esta TC muestra significativa atrofia residual y calcificaciones. Este niño presentó una considerable disfunción motora, retraso del desarrollo y deterioro de la función visual. **D,** TC obtenida durante el primer año de vida de un niño con microcefalia. Cabe observar las numerosas calcificaciones. Las puntuaciones del CI de este niño con la Escala Stanford-Binet de Inteligencia para niños cuando tenía 3 años de edad y con la Escala Wechsler de Inteligencia para Primaria y Preescolar cuando tenía 5 años de edad fueron de 100 y 102, respectivamente. El niño recibió terapia antimicrobiana durante su primer año de vida. **E,** TC con hidrocefalia por obstrucción del acueducto, antes de practicarse derivación. **F,** TC del mismo enfermo que en **E,** después de la derivación. Las puntuaciones del CI de este niño con la Escala Stanford-Binet de Inteligencia para niños fueron aproximadamente de 100 cuando tenía 3 y 6 años de edad. (***A-F*** *Adaptada de McAuley J, Boyer K, Patel D y cols.: Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial,* Clin Infect Dis *18:38-72, 1994.*)

El nervio óptico puede resultar dañado y las lesiones toxoplásmicas que afectan a las proyecciones de las vías visuales en el cerebro o en la corteza visual también pueden afectar la visión. En asociación con las lesiones retinianas graves y las vitritis, puede aparecer una uveítis anterior y en ocasiones producir eritema del ojo externo. Otros hallazgos oculares son células y proteínas en la cámara anterior, grandes precipitados queratínicos, sinequias posteriores, nódulos en el iris y formaciones neovasculares en la superficie de éste, a veces con aumento de la presión intraocular y glaucoma. Los músculos extraoculares también pueden afectarse directamente en raras ocasiones. Otras manifestaciones comprenden estrabismo, nistagmo, alteraciones visuales y microftalmia. En ocasiones ha sido necesaria la enucleación de un ojo ya ciego, disminuido de tamaño y doloroso. El diagnóstico diferencial de la toxoplasmosis ocular incluye el coloboma congénito y lesiones inflamatorias debidas a citomegalovirus, *Treponema pallidum, Mycobacterium tuberculosis* o vasculitis. La toxoplasmosis ocular es una enfermedad recurrente y progresiva que requiere muchos ciclos de tratamiento. Algunos datos limitados sugieren que la aparición de lesiones en los primeros años de vida puede prevenirse instaurando tratamiento antimicrobiano con pirimetamina y sulfamidas durante el primer año de vida, y que el tratamiento del feto infectado in útero seguido de tratamiento durante el primer año con pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina reduce la incidencia y gravedad de la enfermedad retiniana.

Oídos

Puede producirse una pérdida auditiva neurosensorial tanto leve como grave. Se desconoce si se trata de un proceso estático o progresivo. La terapia durante el primer año de vida se asocia con una menor frecuencia de pérdida auditiva.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección aguda por *Toxoplasma* se establece por diversos métodos (tabla 290-2). Por ejemplo, el aislamiento de *T. gondii* en la sangre o los líquidos corporales; la identificación de taquizoítos en cortes o preparaciones de tejidos y líquidos corporales, líquido amniótico o placenta; la identificación de quistes en la placenta o en tejidos del feto o del recién nacido, o de características histológicas típicas en un ganglio linfático permite establecer el diagnóstico. Las pruebas serológicas son muy útiles en el diagnóstico. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es también útil para establecer un diagnóstico definitivo por identificación del ADN de *T. gondii* en el LCR y el líquido amniótico, y también se ha descrito que es útil en sangre periférica en los lactantes y orina para establecer el diagnóstico definitivo.

Aislamiento

Los parásitos se aíslan mediante inoculación de líquidos corporales, leucocitos o muestras de tejido en ratones o cultivos tisulares. Los líquidos corporales deben ser procesados e inoculados inmediatamente, pero *T. gondii* se ha aislado en tejidos y sangre que se han almacenado durante toda la noche o incluso durante 4-5 días a 4 °C. La congelación o el tratamiento de las muestras con formalina destruye a *T. gondii.* Entre 6 y 10 días tras la inoculación en ratones, o antes si éstos mueren, se debe buscar taquizoítos en el líquido peritoneal. Si los ratones inoculados sobreviven 6 semanas y presentan seroconversión, el diagnóstico definitivo se realiza visualizando los quistes de *Toxoplasma* en el cerebro del ratón. Si no se ven quistes, se llevan a cabo subinoculaciones de tejido del ratón en otros ratones.

El examen microscópico del cultivo de tejido inoculado con *T. gondii* muestra células necróticas densamente infectadas con numerosos taquizoítos extracelulares. El aislamiento de *T. gondii* en la sangre o en los líquidos corporales refleja infección aguda. A excepción del feto y del neonato, no suele ser posible diferenciar la infección aguda de la crónica aislando *T. gondii* de tejidos como músculo esquelético, pulmón, cerebro u ojo obtenidos por biopsia o autopsia.

La infección aguda puede diagnosticarse mediante la visualización de taquizoítos en cortes tisulares de biopsias, en aspirados de médula ósea o en líquidos corporales como el LCR o el líquido amniótico. Pueden necesitarse técnicas de tinción con anticuerpos fluorescentes o inmunoperoxidasa porque habitualmente es difícil distinguir los taquizoítos utilizando tinciones normales. Los quistes tisulares son diagnósticos de infección, pero no diferencian entre infección aguda o crónica, aunque la presencia de numerosos quistes sugiere infección aguda reciente. Los quistes placentarios o en los tejidos del recién nacido establecen el diagnóstico de infección congénita. Las características histológicas típicas sugieren el diagnóstico de linfadenitis toxoplásmica.

Pruebas serológicas

Las pruebas serológicas son útiles para establecer el diagnóstico de infección congénita o adquirida aguda. Cada laboratorio que emita resultados de pruebas serológicas debe establecer unos valores que diagnostiquen la infección en contextos clínicos específicos, interpretar los resultados y asegurar un buen control de calidad antes de que se

booksmedicos.org

Tabla 290-2 Generalizaciones en relación con las presentaciones clínicas, las pruebas diagnósticas específicas para *Toxoplasma* y el tratamiento

SITUACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS	FUENTE DE LA MUESTRA	Pruebas diagnósticas específicas de *Toxoplasma*								Tratamiento				
		G	M	A	E	AV	AC/HS	PCR	SUBINOCULACIÓN	SP	PSL*	CO	LU	NINGUNO
PRENATAL														
Infección aguda en gestante en la semana 18 de gestación o antes sin evidencia clínica de infección fetal	Madre	+	+	+	+	L	Aguda	LA (17-18 semanas)	NS					
Infección aguda en gestante en la semana 18 de gestación o antes con evidencia clínica de infección fetal	Madre	+	+	+	+	L	Aguda	LA (puede no ser necesario)	NS		†No P primer trimestre			
Infección aguda en gestante después de 21 semanas de gestación	Madre	+	+	+	+	L	Aguda	LA	NS					
Infección congénita en lactante	Lactante	+	+	+	+	L	Aguda	Placenta/capa leucocítica	Placenta/capa leucocítica			‡		
POSNATAL														
Sintomática aguda	Niño	+	+	+	+	L	Aguda	NS	NS					
Síntomas agudos autolimitados	Niño													
Crónica asintomática	Niño	+	-	-	-	H	Crónica	NS	NS					
Sintomática aguda grave	Niño	+	+	+	+	L	Aguda	§	Líquidos corporales/capa leucocitaria					
Inmunodeprimido¶	Niño	+/−	+/−	+/−	+/−	+/−	+/−	§	Líquidos corporales/capa leucocitaria					
Accidente de laboratorio	Niño	+/−	+/−	+/−	+/−	+/−	+/−	NS	NS	‖				
Enfermedad ocular														
Cicatriz quiescente**	Niño	+	+/−	+/−	+/−	+/−	+/−	NS	NS					
Coriorretinitis activa**	Niño	+	+/−	+/−	+/−	+/−	+/−	NS	NS					
MVNC activas**	Niño	+	+/−	+/−	+/−	+/−	+/−	NS	NS				††	

*Pirimetamina y leucovorina se deberían ajustar en función de la granulocitopenia; se deben recoger los hemogramas completos, incluidas las plaquetas, todos los lunes y jueves. Si existe alergia a las sulfamidas, los fármacos alternativos pueden ser clindamicina, azitromicina o claritromicina en lugar de sulfadiazina.

†*NO* use pirimetamina durante las primeras 14 semanas de gestación.

‡En ocasiones se han empleado corticoides (prednisona) cuando las proteínas del LCR son ≥1 g/dl o si una coriorretinitis grave amenaza la visión, y se deberían mantener hasta que los signos de inflamación o la coriorretinitis activa con riesgo para la vista hayan desaparecido; posteriormente se podría ajustar la dosis y luego suspender los corticoides.

§La utilidad de la PCR depende de la situación clínica. Por ejemplo, los siguientes pueden ser útiles para establecer el diagnóstico: PCR de líquidos corporales, como el líquido amniótico o el LCR; células de lavado broncoalveolar en un paciente con neumonía, o tejidos como la placenta en los que la existencia de parásitos o ADN del parásito apoya el diagnóstico de infección.

¶En algunos casos, en pacientes inmunodeprimidos no se encuentra una respuesta serológica frente a *T. gondii* detectable. Sin embargo, si la presentación clínica sugiere infección en ausencia de resultados serológicos positivos, se podría realizar un estudio de la capa leucocitaria de la sangre periférica, un estudio histopatológico de tejidos o el análisis de los líquidos corporales mediante PCR o subinoculación. Si la PCR identifica presencia de ADN de *T. gondii* en la muestra, será útil para el diagnóstico. Sin embargo, la sensibilidad de la PCR en esta situación ha sido variable. En algunos casos puede estar indicado el tratamiento ante la sospecha.

‖Decidir si se debe tratar o no a una persona tras un accidente de laboratorio depende de la naturaleza del suceso, de la serología de dicha persona antes del accidente y de otros factores. Se administra tratamiento cuando existe riesgo de infección.

**Los resultados serológicos dependen de que la infección sea aguda (adquirida recientemente) o crónica. Cuando se analiza el suero de los pacientes con una toxoplasmosis ocular, puede demostrar IgG específica frente a *T. gondii* solo en una muestra de suero no diluido.

††Los corticoides (prednisona) se emplean cuando la inflamación o el edema secundarios a la infección ponen en riesgo la visión y se deberían mantener hasta que los signos de inflamación o la coriorretinitis que amenaza la visión hayan desaparecido; posteriormente se podría reducir la dosis hasta suspender los corticoides.

+, positivo; −, negativo; +/− , dudoso; A, IgA específica frente a *T. gondii*; AC/HS, aglutinación directa; Av, avidez de IgG específica frente a *T. gondii*; Co, corticoides (prednisona); E, IgE específica frente a *T. gondii*; G, IgG específica frente a *T. gondii*; IG, inmunoglobulina; LA, líquido amniótico; LCR, líquido cefalorraquídeo; Lu, Lucentis (anticuerpos frente al factor de crecimiento endotelial vascular); M, IgM específica frente a *T. gondii*; MNVC, membrana neovascular coroidea; NS, no convencional; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PSL, pirimetamina, sulfadiazina, leucovorina (ácido folínico); Sp, espiramicina.

Adaptada de Remington JS, McLeod R, et al: Toxoplasmosis. In Remington JS, Klein JO, editores: Infectious diseases of the fetus and newborn infant, *6.ª ed., Filadelfia, 2006, WB Saunders.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

inicie un tratamiento en base a sus resultados serológicos. Los resultados serológicos en los que se basa el tratamiento deben ser confirmados por un laboratorio de referencia.

La **prueba del colorante de Sabin-Feldman** es sensible y específica. Mide principalmente anticuerpos IgG. Los resultados deben expresarse en unidades internacionales (UI/ml), basadas en sueros de referencia estándar internacionales disponibles en la Organización Mundial de la Salud.

La **prueba de inmunofluorescencia indirecta IgG (IFA IgG)** mide los mismos anticuerpos que la prueba de la tinción, y los títulos tienden a ser paralelos. Estos anticuerpos suelen aparecer a las 1-2 semanas de la infección y alcanzar sus títulos más altos (≥1:1.000) a las 6-8 semanas, para descender a lo largo de meses o años. Habitualmente persisten títulos bajos (1:4 a 1:64) de por vida. El título de anticuerpos no se relaciona con la gravedad de la infección.

Una **prueba de aglutinación** comercializada en Europa emplea parásitos completos preservados en formalina para detectar anticuerpos IgM. Esta prueba es precisa, de ejecución simple y poco costosa.

La **prueba de detección IFA IgM** es útil para el diagnóstico de infección aguda en los niños mayores, ya que los anticuerpos IgM aparecen antes, habitualmente 5 días tras la infección, y desaparecen antes que los anticuerpos IgG. En la mayoría de los casos, los anticuerpos IgM aumentan con rapidez (de 1:50 a <1:1.000) y a continuación descienden hasta títulos bajos (1:10 o 1:20) o desaparecen pasadas unas semanas o meses. Sin embargo, algunos pacientes siguen presentando resultados positivos de IgM con bajos títulos durante varios años. La prueba de IFA IgM detecta IgM específica antitoxoplasma en apenas un 25% de los lactantes con infección congénita al nacer. Los anticuerpos IgM pueden no estar presentes en los inmunocomprometidos con toxoplasmosis aguda ni en pacientes con reactivación de una toxoplasmosis ocular. La prueba de IFA IgM puede arrojar resultados falsos-positivos en presencia de factor reumatoide.

El **enzimoinmunoanálisis IgM (ELISA IgM) en doble sándwich** es también útil para detectar anticuerpos IgM antitoxoplasma. En el niño mayor, los anticuerpos IgM antitoxoplasma detectados en plasma por **ELISA IgM** >2,0 (valor de un laboratorio de referencia; cada laboratorio debe establecer sus propios valores para considerar el resultado positivo) indican con un alto porcentaje de probabilidad que la infección se ha adquirido recientemente. El ELISA IgM identifica alrededor de un 50-75% de los pacientes con infección congénita y evita tanto los falsos-positivos por el factor reumatoide como los falsos-negativos por los niveles elevados de anticuerpos IgG maternos transplacentarios pasivos, como puede ocurrir con la IFA IgM. Los resultados obtenidos con los equipos comercializados deben interpretarse con cuidado porque no son infrecuentes las reacciones falsas-positivas. También se debe ser cauteloso y determinar si los equipos han sido estandarizados para el diagnóstico de infección en contextos clínicos específicos, como en el recién nacido. El **ELISA IgA** es, además, una prueba sensible para la detección de infección materna y congénita, con resultados que pueden ser positivos aunque no lo sean los de ELISA IgM.

El **análisis de aglutinación e inmunoabsorción (ISAGA)** combina el atrapamiento de las IgM del paciente en una superficie sólida y el empleo de organismos fijados en formalina o de partículas de látex recubiertas con antígeno. Se lee como un análisis de aglutinación. No hay falsos-positivos por factor reumatoide o por anticuerpos antinucleares. El ISAGA IgM es más sensible que el ELISA IgM y puede detectar anticuerpos IgM específicos antes y durante lapsos más largos que el ELISA IgM.

En la actualidad, los **ISAGA IgM** y los **ELISA IgA** son las pruebas más útiles para el diagnóstico de infección congénita en el recién nacido. El **ELISA IgE** y el **ISAGA IgE** también son útiles a veces para el diagnóstico de la infección congénita o adquirida por *T. gondii.* La presencia de anticuerpos IgM en el niño mayor o en el adulto no puede ser utilizada por sí sola como diagnóstico de infección aguda adquirida.

El **análisis de aglutinación diferencial (HS/AC)** compara los títulos de anticuerpos obtenidos mediante taquizoítos fijados en formalina **(antígeno HS)** con los títulos obtenidos a través de taquizoítos fijados en acetona o metanol **(antígeno AC)** para diferenciar infecciones recientes o antiguas en adultos y niños mayores. Este método puede ser particularmente útil para diferenciar infecciones antiguas en embarazadas porque los niveles de IgM o IgA detectables mediante ELISA o ISAGA pueden mantenerse elevados durante meses o años en adultos y niños mayores.

La **prueba de avidez** puede resultar útil para establecer el momento de adquisición de la infección. Un resultado de avidez elevada indica que la infección comenzó más de 12-16 semanas antes, lo que resulta especialmente útil para determinar si la infección fue adquirida en las primeras o últimas 16 semanas de gestación. Un resultado de avidez baja puede persistir durante muchos meses y no es diagnóstico de adquisición reciente de la infección.

Un nivel relativamente elevado de anticuerpos en el humor acuoso o en el LCR demuestra producción local de anticuerpos durante la toxoplasmosis activa ocular o del SNC. Se realiza esta comparación y se calcula un coeficiente [C] de la siguiente manera:

$$C = \frac{\text{Título de anticuerpos en líquido corporal}}{\text{Título de anticuerpos en suero}} \times \frac{\text{Concentración de IgG en suero}}{\text{Concentración de IgG en líquido corporal}}$$

Los coeficientes [C] significativos son >8 en la infección ocular, >4 en la infección del SNC congénita y >1 en la infección del SNC en los pacientes con SIDA. Si el título obtenido mediante la prueba del colorante en plasma es >300 UI/ml, lo más frecuente es que no sea posible demostrar producción de anticuerpos local significativa mediante esta fórmula, ya sea con la prueba de tinción o con IFA IgM. Los anticuerpos IgM pueden detectarse en el LCR.

La comparación de las pruebas de **inmunotransferencia Western blot** del plasma de madre e hijo puede detectar una infección congénita. Se sospecha infección cuando el plasma de la madre y del hijo contiene anticuerpos que reaccionan con distintos antígenos de *Toxoplasma.*

El **análisis de inmunofiltración ligado a enzimas** con membranas microporosas permite el estudio simultáneo de anticuerpos específicos mediante inmunoprecipitación y la caracterización de los isotipos de anticuerpos mediante inmunofiltración con anticuerpos marcados con enzimas. Este método es capaz de detectar un 85% de los casos de infección congénita en los primeros días de vida.

La **PCR** se utiliza para amplificar el ADN de *T. gondii,* que después se detecta mediante sondas de ADN. La detección de genes repetitivos de *T. gondii,* el gen B1 o 300 copias del gen 529 pb en el líquido amniótico es el objetivo de la PCR para establecer el diagnóstico de infección congénita por *Toxoplasma* en el feto. La sensibilidad y especificidad de esta prueba con líquido amniótico obtenido para diagnosticar las infecciones adquiridas entre las semanas 17 y 21 de gestación son de aproximadamente el 95%. Antes y después de ese momento, la PCR para 529 pb, con 300 repeticiones del gen como punto de corte, tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 100% para la detección de infección congénita. Se ha empleado la PCR en humor vítreo o en humor acuoso para diagnosticar la toxoplasmosis ocular. Se ha utilizado PCR de leucocitos en sangre periférica, del LCR y de la orina para detectar infección congénita.

Se utiliza la **blastogénesis de linfocitos** ante antígenos de *Toxoplasma* para diagnosticar la toxoplasmosis congénita cuando el diagnóstico es dudoso y otras pruebas resultan negativas. Sin embargo, un resultado negativo no excluye el diagnóstico porque los linfocitos de la sangre periférica de los neonatos infectados pueden no responder a los antígenos de *T. gondii.*

Toxoplasmosis adquirida

La infección reciente se diagnostica por la seroconversión, desde un título negativo de anticuerpos IgG a un título positivo (en ausencia de transfusión); por un aumento en el título de IgG *Toxoplasma*-específica en 2 tubos seriados, obtenidos con una diferencia de 3 semanas y analizados en paralelo, o por la detección de IgM *Toxoplasma*-específicas junto con la positividad de otras pruebas, pero nunca de forma aislada.

Toxoplasmosis ocular

En los niños mayores con coriorretinitis activa por *Toxoplasma* son habituales los títulos de IgG de 1:4 a 1:64. Incluso la presencia de anticuerpos detectables sólo cuando el suero se prueba sin diluir es útil para

booksmedicos.org

establecer el diagnóstico. El diagnóstico es muy probable con lesiones retinianas características y resultados serológicos positivos. La PCR del humor vítreo o del humor acuoso se ha empleado para el diagnóstico de toxoplasmosis ocular, pero no se realiza de manera rutinaria debido a los riesgos asociados con la obtención de líquido intraocular.

Personas inmunocomprometidas

En receptores inmunocomprometidos por trasplante de células pluripotenciales, pero no por trasplante renal o cardíaco, los títulos de IgG pueden ser bajos y la IgM *Toxoplasma*-específica puede estar ausente. La demostración de ADN de *Toxoplasma* en plasma, sangre o LCR puede identificar una infección diseminada en los inmunocomprometidos. En los pacientes con SIDA también ha sido útil para el diagnóstico de encefalitis por *Toxoplasma* la resolución de las lesiones del SNC durante un ensayo terapéutico con pirimetamina y sulfadiazina. Se realizan biopsias cerebrales para establecer el diagnóstico cuando no hay respuesta al ensayo terapéutico y para excluir otros probables diagnósticos como linfoma del SNC.

Toxoplasmosis congénita

Para el diagnóstico prenatal, se utiliza la exploración bisemanal del feto con ultrasonidos, empezando en el momento del diagnóstico de infección aguda en la embarazada, y la PCR en el líquido amniótico. Se puede aislar *T. gondii* de la placenta en el momento del parto.

Las pruebas serológicas son también útiles a la hora de establecer el diagnóstico de toxoplasmosis congénita. Un título persistente o en aumento en la prueba del colorante o en la IFA, así como un resultado positivo del ELISA IgM o del ISAGA IgM, son diagnóstico de toxoplasmosis congénita. La semivida de la IgM es de unos 2 días, por lo que, si existen pérdidas placentarias, el nivel de IgM en el plasma del lactante disminuye significativamente, por lo general al cabo de 1 semana. Los anticuerpos IgG maternos transferidos de forma pasiva al feto tardan de varios meses a 1 año en desaparecer del plasma del niño, dependiendo de la magnitud del título original. La semivida de la IgG materna transferida de forma pasiva es de aproximadamente 30 días, de forma que el título se reduce a la mitad cada 30 días. Si el lactante no recibe tratamiento, se demuestra síntesis de anticuerpos antitoxoplasma al tercer mes de vida, aunque la velocidad de síntesis de IgG varía mucho en los lactantes menores de 1 año de edad. Si el lactante recibe tratamiento, la síntesis puede retrasarse hasta el noveno mes y, en raras ocasiones, puede no producirse en absoluto. Cuando un lactante comienza a sintetizar anticuerpos IgG, la infección puede diagnosticarse serológicamente, incluso sin demostrarse elevación de IgM, por un aumento de la proporción IgG específica/IgG total, mientras que esta proporción disminuye si el anticuerpo IgG específico se debe a transferencia pasiva desde la madre.

Los neonatos con sospecha de toxoplasmosis congénita deben ser evaluados con exploración general, oftalmológica y neurológica, TC cerebral, aislamiento del parásito en la placenta y en los leucocitos del recién nacido mediante muestra de sangre periférica y de la capa leucocitaria centrifugada, determinación de IgG, IgM, IgA e IgE-*Toxoplasma*-específicas y de la cantidad total de IgM e IgG, punción lumbar con análisis de LCR para células, glucosa, proteínas, IgG e IgM-*Toxoplasma*-específicas y valor total de IgG, examen del LCR para *T. gondii* mediante PCR e inoculación en ratones. La presencia de IgM-*Toxoplasma*-específica en el LCR no contaminado con sangre o la producción local confirmada de IgG-*Toxoplasma*-específicas en el LCR establecen el diagnóstico de toxoplasmosis congénita.

Muchas de las manifestaciones de la toxoplasmosis congénita son similares a las que aparecen en otras infecciones perinatales, en particular la infección congénita por citomegalovirus. Por lo tanto, ni la calcificación cerebral ni la coriorretinitis son patognomónicas. El cuadro clínico en el neonato puede ser también compatible con sepsis, meningitis aséptica, sífilis o enfermedad hemolítica. Algunos niños <5 años padecen una infección por *T. gondii* adquirida después del nacimiento.

TRATAMIENTO

La pirimetamina y la sulfadiazina actúan sinérgicamente contra *Toxoplasma,* y el tratamiento combinado está indicado en la mayoría de las formas de toxoplasmosis. Durante el primer trimestre del embarazo, la pirimetamina está contraindicada. La espiramicina se utiliza en un intento de prevenir la transmisión vertical al feto en las madres con infección aguda. La pirimetamina inhibe la enzima dihidrofolato reductasa y por tanto también la síntesis de ácido fólico, produciendo una depresión de la médula ósea gradual, reversible, dosis-dependiente. La neutropenia es el efecto más habitual, si bien se han descrito casos de trombopenia y anemia. La neutropenia reversible es el efecto adverso más frecuente en los niños. A todos los pacientes tratados con pirimetamina se les debe realizar un hemograma dos veces a la semana. La intoxicación con este fármaco puede producir convulsiones. Con el fin de evitar la supresión medular, siempre se debe administrar concomitantemente ácido folínico, en forma de folinato cálcico-leucovorina, con la pirimetamina y hasta 1 semana después de finalizar el tratamiento. Los efectos tóxicos potenciales de las sulfamidas (p. ej., cristaluria, hematuria, erupciones cutáneas) deben ser monitorizados. Se producen reacciones de hipersensibilidad, especialmente en los pacientes con SIDA.

Toxoplasmosis adquirida

Los pacientes con toxoplasmosis adquirida y linfadenopatía no suelen precisar tratamiento específico, a menos que presenten síntomas graves y persistentes o evidencia de lesión en órganos vitales (v. tabla 290-2). Si se da esta circunstancia, se inicia tratamiento con pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina. Los pacientes que parecen inmunocompetentes, pero presentan síntomas graves y persistentes o lesión de órganos vitales (p. ej., coriorretinitis, miocarditis), precisan tratamiento específico hasta que se resuelvan estos síntomas, seguido de tratamiento durante 2 semanas más. Este tratamiento suele administrarse al menos 4-6 semanas. No se conoce la duración óptima. Los niños mayores reciben una dosis de carga de 2 mg/kg/día (máximo: 50 mg/cada 12 horas) que se dan los dos primeros días de tratamiento. La dosis de mantenimiento se empieza a administrar al tercer día y es de 1 mg/kg/día (máximo: 50 mg/día). Los niños >1 año de edad reciben sulfadiazina en dosis de 100 mg/kg/día (máximo: 4 g/día) divididos en dos dosis diarias. La leucovorina se administra por vía oral a dosis de 5-20 mg tres veces a la semana (o incluso diariamente, dependiendo del recuento leucocitario).

Toxoplasmosis ocular

Los pacientes con toxoplasmosis ocular activa suelen tratarse con pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina (v. tabla 290-2). Se tratan mientras la enfermedad es activa y hasta aproximadamente 1 semana después de que la lesión desarrolle una apariencia quiescente (es decir, bordes bien definidos, pigmentación en los márgenes de la lesión y resolución del infiltrado inflamatorio en el vítreo), lo que suele producirse a las 2-4 semanas cuando se inicia el tratamiento de forma temprana. A los 7-10 días los bordes de las lesiones retinianas se definen y la agudeza visual vuelve a su estado previo a la lesión aguda. Se han administrado corticoides sistémicos concomitantemente al tratamiento antimicrobiano cuando las lesiones afectan a la mácula, la cabeza del nervio óptico o al paquete maculopapilar. Los corticoides nunca deben darse de forma aislada y el tratamiento con ellos debe iniciarse tras haberse administrado la dosis de carga de pirimetamina y sulfadiazina (2 días). Cuando se producen recaídas, las nuevas lesiones suelen ser contiguas a las previas. Muy raramente es preciso retirar el cristalino y realizar vitrectomía para recuperar la agudeza visual. El tratamiento supresor previene la recurrencia de las lesiones que comprometen la visión.

Las membranas neovasculares coroideas activas como consecuencia de una coriorretinitis por toxoplasma se han tratado con éxito en niños mediante la inyección intravítrea de anticuerpos frente al factor de crecimiento endotelial vascular además de fármacos orales frente al *Toxoplasma.*

Personas inmunocomprometidas

La evidencia serológica de infección aguda en un paciente inmunocomprometido, independientemente de la presencia de signos y síntomas o de la demostración de taquizoítos en los tejidos, es una indicación de tratamiento similar al descrito en los individuos inmunocompetentes con síntomas de lesión orgánica (v. tabla 290-2). Es importante establecer el diagnóstico lo más rápido posible e iniciar el tratamiento precozmente. En los inmunocomprometidos distintos de los afectados de SIDA, se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

debe mantener el tratamiento al menos 4-6 semanas tras la resolución de los signos y síntomas de enfermedad activa y la resolución de la causa de inmunosupresión. El seguimiento estrecho de estos pacientes es obligado, ya que pueden producirse recidivas que requieren la reinstauración rápida del tratamiento. Las recaídas eran frecuentes en los pacientes con SIDA sin tratamiento antirretroviral, y el tratamiento supresor con pirimetamina y sulfamidas, o con sulfametoxazol-trimetoprima, tradicionalmente se solía mantener de por vida. Ahora es posible interrumpir el tratamiento de mantenimiento cuando el recuento de CD4 se mantiene en >200 células/μl durante 4 meses y todas las lesiones se han resuelto. El tratamiento suele inducir una respuesta clínica beneficiosa, pero no erradica los quistes. El tratamiento de los pacientes con SIDA y seropositividad para *T. gondii* se continúa siempre que los recuentos de CD4 sean <200 células/μl. El tratamiento profiláctico de la neumonía por *Pneumocystis carinii* con trimetoprima-sulfametoxazol reduce de forma significativa la incidencia de toxoplasmosis en los pacientes con SIDA.

Toxoplasmosis congénita

Se debe tratar a todos los fetos y recién nacidos infectados con *T. gondii*, tengan o no manifestaciones clínicas de la infección, porque el tratamiento es eficaz en la interrupción de la infección aguda que daña órganos vitales en los lactantes con infección congénita (v. tabla 290-2 y fig. 290-5). El feto recibe tratamiento cuando se trata a la madre con pirimetamina y sulfadiazina (con leucovorina). Los lactantes deben recibir tratamiento durante 1 año mediante una combinación de pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina, de esta forma: pirimetamina, dosis de carga de 2 mg/kg/día durante 2 días, a continuación 1 mg/kg/día durante los primeros 2 o 6 meses a partir del tercer día y a continuación 1 mg/kg los lunes, miércoles y viernes, v.o., hasta completar 1 año de tratamiento; sulfadiazina, 100 mg/kg/día v.o. en dos dosis diarias; y leucovorina, 5-10 mg v.o. los lunes, miércoles y viernes o más a menudo dependiendo del contaje de neutrófilos. En el U.S. National Collaborative Study se está comparando la eficacia relativa a la hora de reducir las secuelas de la infección y la seguridad del tratamiento según se mantenga la dosis inicial más elevada de pirimetamina 2 o 6 meses. La información actualizada sobre este estudio y estos regímenes está disponible contactando con Dr. Rima McLeod (773-834-4131). La pirimetamina y la sulfadiazina están disponibles en forma de comprimidos y pueden prepararse en suspensión. Se ha empleado prednisona (1 mg/kg/día dividido en dos tomas v.o.) cuando la coriorretinitis afecta a la mácula o amenaza la visión, o cuando las proteínas en el LCR al nacimiento son >1.000 mg/dl, pero su eficacia no está establecida. La prednisona se mantendrá únicamente mientras que el proceso inflamatorio activo en el polo posterior del ojo amenace la visión o las proteínas en el LCR sean >1.000 mg/dl, y luego se reducirá rápidamente la dosis si la duración del tratamiento ha sido breve.

Embarazadas con infección por *Toxoplasma gondii*

La embarazada inmunológicamente normal que adquirió la infección más de 6 meses antes de la concepción no precisa tratamiento para prevenir la infección congénita. Aunque no se dispone de datos en cuanto al intervalo de tiempo, si la infección se produce durante la concepción o poco tiempo antes de ésta, es razonable evaluar al feto por ecografía y por PCR en el líquido amniótico y tratarlo para prevenir la infección congénita del feto (v. tabla 290-2).

El tratamiento de la embarazada que contrae la infección en cualquier momento de la gestación reduce la posibilidad de infección congénita en el hijo. Para la profilaxis de la infección fetal cuando la madre desarrolla toxoplasmosis aguda durante el embarazo se recomienda la espiramicina (1 g cada 8 h v.o., sin alimentos). En Estados Unidos, la espiramicina está disponible previa solicitud para «uso urgente» a través de la división de antiinfecciosos de la FDA estadounidense (301-796-1400) una vez confirmado el diagnóstico de infección aguda en un laboratorio de referencia (Palo Alto Medical Facility Toxoplasma Serology Lab 650-853-4828). Tras la aprobación el médico puede contactar con el fabricante de espiramicina, Sanofi Pasteur (1-800-822-2463) para obtener la espiramicina para el paciente. Entre las reacciones secundarias, que son infrecuentes, se incluyen parestesias, erupciones cutáneas, náuseas, vómitos y diarrea. Tras una dosis de carga de pirimetamina (50 mg dividida en dos dosis) durante 2 días, se administra a partir del tercer día una dosis de pirimetamina de 50 mg una vez al día. Desde el primer día de tratamiento con pirimetamina, se recomienda el tratamiento con sulfadiazina (1,5-2 g dos veces al día v.o.), y leucovorina (10 mg una vez al día v.o.), excepto en el primer trimestre. En éste, cuando existe infección definida, se recomienda utilizar sulfadiazina aislada, ya que la pirimetamina es potencialmente teratogénica en ese periodo. El tratamiento con espiramicina se utiliza para las infecciones adquiridas en etapas precoces de la gestación, cuando no se tiene certeza sobre la existencia de infección fetal. El tratamiento de la madre de un feto infectado con pirimetamina y sulfadiazina reduce la infección en la

Preparados en suspensión oral

Sulfadiazina	**Pirimetamina**
100 mg/ml de suspensión	2 mg/ml en suspensión
1. Triture 10 comprimidos de sulfadiazina de 500 mg en un mortero hasta obtener un polvo fino	1. Triture cuatro comprimidos de 25 mg de pirimetamina en un mortero hasta obtener un polvo fino
2. Añada una cantidad suficiente de agua estéril como para hacer una pasta suave	2. Añada 10 cc de vehículo de jarabe
3. Triture lentamente el vehículo del jarabe hasta alcanzar casi 50 ml de volumen final	3. Transfiera la mezcla a una botella translúcida
4. Transfiera la mezcla a una botella translúcida	4. Aclare el motor con 10 cc de agua estéril y transfiéralos a la botella
5. Añada suficiente vehículo de jarabe hasta alcanzar el volumen necesario o 50 ml de volumen final	5. Añada suficiente vehículo de jarabe hasta alcanzar el volumen necesario o 50 ml de volumen final
6. Agite muy bien	6. Agite muy bien
7. Etiquete y marque 7 días de caducidad	7. Etiquete y marque 7 días de caducidad
8. Almacene en nevera	8. Almacene en nevera

Medicación:	**Sulfadiazina**	**Pirimetamina**	**Ácido folínico (leucovorina cálcica)**
Concentración	100 mg/ml	2 mg/ml	Comprimidos de 5 mg
Dispense	50 ml*	25 ml*	30 comprimidos
Dosis	La mitad del peso actual del lactante en kg equivale al número de ml que se debe administrar por la mañana y la tarde†	La mitad del peso actual del lactante en kg equivale al número de ml que se debe administrar al día‡§	10 mg (dos comprimidos de 5 mg) el lunes, miércoles y viernes. Triture y administre con la leche maternizada, con agua, con leche o con zumo en una dosis. Puede ajustarse en función del recuento de neutrófilos

* Suspendido en una solución glucosada al 2%. La suspensión de la concentración habitual debe hacerse cada semana. Guarde en nevera
† p. ej., si el lactante pesa 5 kg, administre 2,5 ml a las 7 de la mañana y otros 2,5 ml a las 7 de la tarde
‡ p. ej., si el lactante pesa 5 kg, administre 2,5 ml diarios
§ En el caso de la pirimetamina, la primera dosis de carga es 1 mg/kg cada 12 horas durante 2 días, y a partir del tercer día, la dosis es 1 mg/kg diario

Figura 290-5 Composición y administración de fármacos para tratamiento de la toxoplasmosis congénita en lactantes. (*Adaptada de Remington JS, McLeod R y cols: Toxoplasmosis. En Remington JS, Klein JO, editores: Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 6.ª ed., Filadelfia, 2006, WB Saunders; y McAuley J, Boyer K, Patel D y cols.: Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial,* Clin Infect Dis *18:38-72, 1994.*)

booksmedicos.org

placenta y la gravedad de la enfermedad en el recién nacido. El retraso en el tratamiento de la madre durante la gestación conduce a una mayor afectación cerebral y ocular en el hijo. La amniocentesis diagnóstica no se debe realizar antes de las 17-18 semanas de gestación en los embarazos que presenten un elevado índice de sospecha de infección fetal. La sensibilidad global de la PCR en el líquido amniótico es del 85% entre las semanas 17 y 21 de gestación. La sensibilidad de la PCR en el líquido amniótico para la detección de infección fetal es del 85% en las primeras y últimas fases de la gestación cuando el LCR presenta 300 copias del gen 529 pb. Después de la semana 24 de gestación, la incidencia de transmisión es relativamente alta, y las embarazadas que se hayan infectado agudamente después de este momento suelen recibir tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina para tratar también al feto.

El manejo de la toxoplasmosis congénita en Francia incluye la detección serológica sistemática de todas las mujeres en edad de concebir y de nuevo intraparto, cada mes de gestación empezando en la semana 11 de gestación o antes, al término de ella y 1 mes después de éste. Las madres con infección aguda en las fases tempranas del embarazo y sin evidencia de afectación fetal son tratadas con espiramicina, que disminuye la transmisión. Para el diagnóstico fetal se emplean la ecografía y la amniocentesis para PCR a las 18 semanas de gestación, que tienen una sensibilidad del 97% y una especificidad del 100%. Los intervalos de confianza para la sensibilidad son más elevados al inicio y al final de la gestación. La infección fetal se trata con pirimetamina y sulfadiazina. La interrupción del embarazo es muy infrecuente en la actualidad. El inicio rápido del tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina suele tener resultados excelentes y los niños se desarrollan normalmente. Apenas un 19% presenta signos de infección congénita, como calcificaciones intracraneales (13%) y cicatrices coriorretinianas (6%), aunque un 39% presenta cicatrices coriorretinianas que se detectan durante el seguimiento posterior. Varios estudios han demostrado mejores resultados cuando el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento es menor.

Algunas mujeres con infección crónica que se encuentran inmunodeprimidas han transmitido *T. gondii* al feto. Las embarazadas en estas circunstancias deben ser tratadas con espiramicina durante toda la gestación. No se conoce el mejor tratamiento para la prevención de la toxoplasmosis congénita de los fetos de madres con VIH y un recuento de CD4 inferior a 200 células/μl e infección por *T. gondii* inactiva. Algunos investigadores sugieren que, si no se interrumpe el embarazo, se debe tratar a la madre con espiramicina durante las primeras 14 semanas de gestación y luego con pirimetamina y sulfadiazina hasta llegar a término. En este momento no hay directrices de tratamiento aceptadas de forma universal. En un estudio de adultos con SIDA y encefalitis por toxoplasma, la pirimetamina (75 mg una vez al día v.o.) combinada con clindamicina intravenosa a altas dosis (1.200 mg cada 6 h i.v.) presentaba la misma eficacia que la sulfadiazina y la pirimetamina para el tratamiento de la encefalitis toxoplásmica. Otros fármacos en experimentación son los macrólidos claritromicina y azitromicina.

PRONÓSTICO

El tratamiento hospitalario precoz de los niños con infección congénita suele curar las manifestaciones activas de la toxoplasmosis, incluidas la coriorretinitis activa, la meningitis, la encefalitis, la hepatitis, la esplenomegalia y la trombocitopenia. En raras ocasiones puede desarrollarse hidrocefalia por obstrucción del acueducto o empeorar durante el tratamiento. Dicho tratamiento parece reducir la incidencia de secuelas, como el deterioro de las funciones cognitivas y motoras. Sin tratamiento, y también en algunos enfermos tratados, se desarrolla a menudo coriorretinitis. Los niños con mucha afectación al nacimiento pueden tener un desarrollo normal posterior o presentar alteración de leve a moderada de la visión, del oído, de la función cognitiva o de otras funciones neurológicas. Se asocian con peor pronóstico el retraso en el diagnóstico y en el tratamiento, la hipoglucemia perinatal, la hipoxia, la hipotensión, las infecciones recurrentes de la derivación y la alteración grave de la visión. El pronóstico no es necesariamente malo en los bebés infectados. Sin embargo, se debe recordar que el tratamiento con sulfadiazina y pirimetamina no erradica el parásito enquistado.

Estudios efectuados en Lyon y París, Francia, demuestran que el resultado de la toxoplasmosis fetal tratada, incluso cuando la infección se produjo al inicio de la gestación, es habitualmente favorable siempre que no se detecte hidrocefalia en la ecografía y que se haya iniciado con prontitud el tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina. El estudio SYROCOT (revisión sistemática sobre toxoplasmosis congénita) en Europa indicó que el resultado neurológico es mejor cuando se acorta el tiempo entre el diagnóstico y el comienzo del tratamiento de la toxoplasmosis fetal. Un trabajo en Lyon, Francia, ha indicado una baja incidencia de enfermedad ocular recurrente en niños con toxoplasmosis congénita que habían sido tratados intraútero y en su primer año de vida. En el National Collaborative Chicago-based Congenital Toxoplasmosis Study (1981-2004) efectuado en Estados Unidos se observó que los resultados neurológicos, del desarrollo, auditivos y oftalmológicos son considerablemente mejores para la mayoría de los niños, aunque no todos, que habían sido tratados durante su primer año de vida con pirimetamina y sulfadiazina (más leucovorina) en comparación con niños que, en décadas anteriores, no habían sido tratados o habían recibido tratamiento sólo durante 1 mes según los datos publicados. La media de edad de los niños en este estudio fue de 10,8 años en el momento del análisis, y la mayoría no había llegado todavía a la adolescencia. La enfermedad recurrente aparece, cuando lo hace, con más frecuencia durante la adolescencia.

PREVENCIÓN

Los consejos a la mujer embarazada acerca de los métodos de prevención de la infección (v. fig. 290-1) pueden reducir la adquisición de ésta durante la gestación. Las mujeres que no tienen anticuerpos específicos contra *T. gondii* antes del embarazo deben comer la carne muy cocida y evitar el contacto con los ooquistes excretados por los gatos. Los gatos que viven dentro de las casas, que ingieren comida preparada y no carne cruda, no deberían entrar en contacto con ooquistes o quistes de *T. gondii*. La detección selectiva serológica, la monitorización con ecografía y el tratamiento de las embarazadas durante la gestación también reducen la incidencia y las manifestaciones de la toxoplasmosis congénita. No se dispone de una vacuna protectora.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 16
Enfermedades por helmintos

Capítulo 291
Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La ascariasis se debe al nematodo, gusano redondo, *Ascaris lumbricoides*. Los gusanos adultos de *A. lumbricoides* habitan en la luz del intestino delgado y viven de 10 a 24 meses. El potencial reproductor de *Ascaris* es prodigioso; una hembra fecundada produce 200.000 huevos al día. Los huevos fértiles son ovalados, tienen un recubrimiento mamilado grueso y miden entre 45 y 70 μm de longitud y entre 35 y 50 μm de grosor (fig. 291-1). Después de ser expulsados con las heces, los huevos maduran y se hacen infecciosos en 5-10 días si las condiciones ambientales son favorables. Los gusanos adultos pueden vivir durante 12-18 meses (fig. 291-2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arun V, Noble AG, Latkany P, et al: Cataracts in congenital toxoplasmosis, *J AAPOS* 11:551-554, 2007.

Benevento JD, Jager RD, Noble AG, et al: Toxoplasmosis-associated neovascular lesions treated successfully with ranibizumab and antiparasitic therapy, *Arch Ophthalmol* 124:1152-1156, 2008.

Berrebi A, Bardou M, Bessieres MH, et al: Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: a study of 36 cases, *Eur J Obstet Gynecol* 135:53-57, 2007.

Boyer K, Hill D, Mui E, et al: Unrecognized ingestion of *Toxoplasma gondii* oocysts leads to congenital toxoplasmosis and causes epidemics in North America, *Clin Infect Dis* 53:1081-1089, 2011.

Brezin AP, Thulliez P, Couvreur J, et al: Ophthalmic outcomes after prenatal and postnatal treatment of congenital toxoplasmosis, *Am J Ophthalmol* 135(6): 779-784, 2003.

Burnett AJ, Shortt SG, Isaac-Renton J, et al: Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak, *Ophthalmology* 105:1032-1037, 1998.

Caselli D, Andreoli E, Paolicchi O, et al: Acute encephalopathy in the immune-compromised child: never forget toxoplasmosis, *J Pediatr Hematol Oncol* 34:383-386, 2012.

Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, et al: Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study, *PLoS Med* 7:1-11, 2010.

Couvreur J, Thulliez P: [Acquired toxoplasmosis of ocular or neurologic site: 49 cases], *Presse Med* 25:438-442, 1996.

Couvreur J, Desmonts G, Tournier G, et al: A homogeneous series of 210 cases of congenital toxoplasmosis in 0 to 11-month-old infants detected prospectively, *Ann Pediatr (Paris)* 31:815-819, 1984.

Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, et al: Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis, *N Engl J Med* 318:271-275, 1988.

Delair E, Latkany P, Noble AG, et al: Clinical manifestations of ocular toxoplasmosis, *Ocul Immunol Inflamm* 19:91-102, 2011.

Demar M, Hommel D, Djossou F, et al: Acute toxoplasmoses in immunocompetent patients hospitalized in an intensive care unit in French Guiana, *Clin Microbiol Infect* 18:e221-e231, 2012.

Desmonts G, Couvreur J: Natural history of congenital toxoplasmosis, *Ann Pediatr (Paris)* 31:799-802, 1984.

dos Santos TR, Nunes CM, Luvizotto MC, et al: Detection of *Toxoplasma gondii* oocysts in environmental samples from public schools, *Vet Parasitol* 171:53-57, 2010.

Dubey JP, Lago EG, Gennari SM, et al: Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology, *Parasitology* 139:1375-1424, 2012.

Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Darde ML, et al: Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review, *J Infect Dis* 199:280-285, 2009.

Ferguson DJ, Bowker C, Jeffery KJ, et al: Congenital toxoplasmosis: continued parasite proliferation in the fetal brain despite maternal immunological control in other tissues, *Clin Infect Dis* 56:204-208, 2013.

Foulon W, Villena E, Stray-Pedersen B, et al: Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year, *Am J Obstet Gynecol* 180:410-415, 1999.

Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, et al: Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe, *PLoS Negl Trop Dis* 2:e277, 2008.

Hill D, Coss C, Dubey JP, et al: Identification of a sporozoite-specific antigen from *Toxoplasma gondii*, *J Parasitol* 97:328-337, 2011.

Hotop A, Blobil H, Gross U: Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy, *Clin Infect Dis* 54:1445-1552, 2012.

Jamieson SE, De Roubaix LA, Cortina-Borja M, et al: Genetic and epigenetic factors at COL1A1 and ABCA4 influence clinical outcome in congenital toxoplasmosis, *PLoS ONE* 3:e2285, 2008.

Kieffer F, Wallon M, Garcia P, et al: Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis, *Pediatr Infect Dis* 27:27-32, 2008.

McAuley J, Boyer K, Patel D, et al: Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis, *The Chicago Collaborative Treatment Trial, Clin Infect Dis* 18: 38-72, 1994.

McLeod R, Boyer K, Karrison T, et al: Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis. 1981-2004: the National Collaborative Chicago-based Congenital Toxoplasmosis Study, *Clin Infect Dis* 42:1383-1394, 2006.

McLeod R, Kieffer F, Sautter M, et al: Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104:320-344, 2009.

McLeod R, Boyer K, Roizen N, et al: The child with congenital toxoplasmosis, *Curr Clin Top Infect Dis* 20:189-208, 2000.

McLeod R, Boyer KM, Lee D, et al: Prematurity and severity are associated with Toxoplasma gondii alleles (NCCCTS 1981-2009), *Clin Infect Dis* 54:1595-1605, 2012.

Mets MB, Holfels E, Boyer KM, et al: Eye manifestations of congenital toxoplasmosis, *Am J Ophthalmol* 123:1-16, 1997.

Montoya JG: Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis, *J Infect Dis* 185(Suppl 1):S73-S82, 2002.

Olariu T, Remington JS, McLeod R, et al: Severe congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in untreated infants, *Pediatr Infect Dis* 30:1056-1061, 2011.

Patel DV, Holfels EM, Vogel NP, et al: Resolution of intracranial calcifications in infants with treated congenital toxoplasmosis, *Radiology* 199:433-440, 1996.

Perkins ES, Smith CH, Schofield PB: Treatment of uveitis with pyrimethamine (Daraprim), *Br J Ophthalmol* 40:577-586, 1956.

Peyron F, Garweg JG, Wallon M, et al: Long-term impact of treated congenital toxoplasmosis on quality of life and visual performance, *Pediatr Infect Dis* 30:597-600, 2011.

Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J, et al: Longitudinal study of new eye lesions in children with toxoplasmosis who were not treated during the first year of life, *Am J Ophthalmol* 146:375-384, 2008.

Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J, et al: Longitudinal study of new eye lesions in treated congenital toxoplasmosis, *Ophthalmology* 115:553-559, 2008.

Remington JS, McLeod R, Thulliez P, et al: Toxoplasmosis. In Remington J, Klein J, Wilson C, et al, editors: *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, ed 7, Philadelphia, 2010, WB Saunders.

Roberts F, Mets MB, Ferguson DJP, et al: Histopathological feature of ocular toxoplasmosis in the fetus and infant, *Arch Ophthalmol* 119:1-58, 2001.

Roizen N, Kasza K, Karrison T, et al: Impact of visual impairment on measures of cognitive function for children with congenital toxoplasmosis: implications for compensatory intervention strategies, *Pediatrics* 118:e379-e390, 2006.

Roizen N, Swisher C, Boyer K, et al: Developmental and neurologic outcome in congenital toxoplasmosis, *Pediatrics* 95:11-20, 1995.

Romand S, Wallon J, Franck J, et al: Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis, *Obstet Gynecol* 97: 296-300, 2001.

Silveira C, Belfort R Jr, Muccioli C, et al: The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis, *Am J Ophthalmol* 134:41-46, 2002.

Stillwaggon E, Carrier CS, Sautter M, et al: Maternal serologic screening to prevent congenital toxoplasmosis: a decision-analytic economic model, *PLoS Negl Trop Dis* 5:e1333, 2011.

Vasconcelos-Santos DV, Machado Azevedo DO, Campos WR, et al: Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates, *Ophthalmology* 116:2199-2205, 2009.

Wallon M, Franck J, Thulliez P, et al: Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid, *Obstet Gynecol* 115:727-733, 2010.

Wallon M, Peyron F, Cornu C, et al: Congenital Toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years, *Clin Infect Dis* 56:1223-1231, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

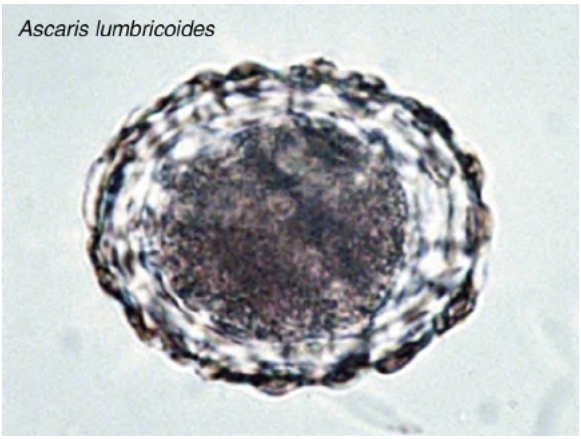

Figura 291-1 Huevos de helmintos transmitidos por el suelo. (*De Bethony J, Brooker S, Albonico M y cols.: Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm.* Lancet *367:1521–1532, 2006.)*

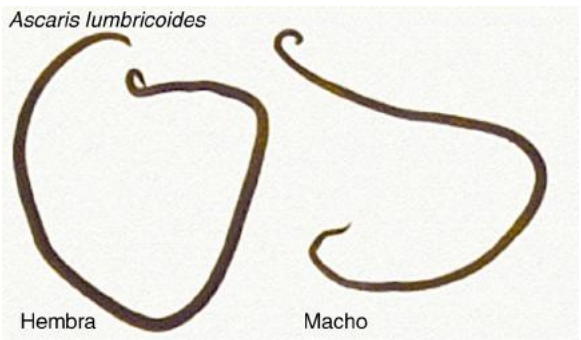

Figura 291-2 Macho y hembra adultos de helmintos transmitidos por el suelo. (*De Bethony J, Brooker S, Albonico M y cols.: Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm.* Lancet *367:1521–1532, 2006.*)

EPIDEMIOLOGÍA

La ascariasis se da en todo el mundo y constituye la helmintiasis más prevalente en humanos. Es más frecuente en las áreas tropicales, donde las condiciones medioambientales son óptimas para la maduración de los huevos en la tierra. Se estima que, aproximadamente, mil millones de personas están en infectadas. Aunque se desconoce el número exacto de casos en Estados Unidos, la máxima prevalencia se produce en áreas de extrema pobreza del sur y los Apalaches. Las granjas de cerdos de Maine también se asocian a especies de *Ascaris.* Los factores clave relacionados con una prevalencia más alta de infección consisten en malas condiciones socioeconómicas, empleo de las heces humanas como fertilizantes y geofagia. Aunque la infección se puede presentar a cualquier edad, la tasa más alta sucede en niños en edad preescolar o escolar temprana. La transmisión es sobre todo por vía mano-boca, pero también puede deberse a la ingesta de fruta y vegetales crudos. Se ve potenciada por la elevada cantidad de huevos puestos por la hembra y por la resistencia de éstos en el medio exterior. Los huevos de *Ascaris* permanecen viables a 5-10 °C hasta 2 años.

PATOGENIA

Una vez ingeridos, los huevos de *Ascaris* rompen en el intestino delgado del huésped humano. Las larvas son liberadas, penetran en la mucosa de la pared intestinal y migran hasta los pulmones a través de la circulación venosa. Los parásitos causan **ascariasis pulmonar** cuando entran en los alveolos y migran por los bronquios y la tráquea, y a continuación son deglutidos y retornan a los intestinos, donde maduran dando lugar a gusanos adultos. Las hembras comienzan a poner huevos a las 8-10 semanas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica depende de la intensidad de la infección y de los órganos afectados. La mayoría de los individuos porta cantidades pequeñas o moderadas de gusanos y no presenta signos ni síntomas. Los problemas clínicos más frecuentes se deben a la enfermedad pulmonar y a la obstrucción intestinal o del tracto biliar. Las larvas que migran por estos tejidos pueden causar síntomas alérgicos, fiebre, urticaria y granulomatosis. Las manifestaciones pulmonares son similares a las del síndrome de Loeffler e incluyen síntomas respiratorios transitorios como tos y disnea, infiltrados pulmonares y eosinofilia periférica. En el esputo pueden observarse larvas. Las molestias abdominales inespecíficas se han atribuido a la presencia de gusanos adultos en el intestino delgado, aunque es difícil de determinar la contribución exacta del parásito a estos síntomas. Una complicación más grave se origina cuando una gran masa de gusanos causa una obstrucción intestinal aguda. Los niños con infecciones importantes pueden presentar vómitos, distensión abdominal y retortijones. En algunos casos, los gusanos pueden expulsarse con los vómitos o las heces. A veces, el gusano migra a través de los conductos biliar o pancreático, donde genera colecistitis o pancreatitis. La migración de los gusanos a través de la pared intestinal puede dar lugar a peritonitis. Los gusanos muertos pueden servir de nidos para la formación de cálculos. Algunos estudios demuestran que la infección crónica por *A. lumbricoides* (que coincide a menudo con infestaciones por otros helmintos) afecta al crecimiento, a la salud general y al desarrollo cognitivo.

DIAGNÓSTICO

Se puede emplear el examen microscópico de extensiones de heces para el diagnóstico, ya que el número de huevos excretados por los gusanos hembras adultos es muy elevado (v. fig. 291-1). Para diagnosticar la ascariasis pulmonar o la obstrucción gastrointestinal se precisan fuertes sospechas en el contexto clínico adecuado. La ecografía abdominal puede detectar a los gusanos adultos intraluminales.

TRATAMIENTO

Aunque muchos fármacos son eficaces contra la ascariasis, ninguno ha demostrado ser útil durante la fase pulmonar de la infección. Entre las opciones terapéuticas para la ascariasis gastrointestinal se incluyen el albendazol (400 mg en una dosis única por v.o., para todas la edades), el mebendazol (100 mg dos veces al día v.o., durante 3 días, o 500 mg v.o. en dosis única, para todas la edades), o la ivermectina (150-200 μg/kg v.o. en una dosis). El tratamiento de elección de la obstrucción intestinal o biliar es el citrato de piperazina (75 mg/kg/día, durante 2 días, con un máximo de 3,5 g/día), que provoca parálisis neuromuscular del parásito y una expulsión rápida de los gusanos, y se administra como jarabe por sonda nasogástrica. En los casos de obstrucción grave puede ser necesaria la cirugía. La nitazoxanida (100 mg dos veces al día v.o., durante 3 días para niños de 1-3 años de edad, 200 mg dos veces al día v.o., durante 3 días para niños de 4-11 años, y 500 mg dos veces al día v.o., durante 3 días para adolescentes y adultos) consigue tasas de curación similares a las del albendazol en dosis única. No se ha descrito resistencia a los fármacos, pero puede ser necesario un tratamiento repetido de la ascariasis, porque la reinfección es frecuente.

PREVENCIÓN

Aunque la ascariasis es la forma más prevalente de infección por gusanos en el mundo, se ha prestado muy poca atención a su control. Los programas de quimioterapia antihelmíntica pueden aplicarse de 3 maneras diferentes: 1) con la administración de tratamiento universal a todos los individuos que habiten en un área de elevada endemia, 2) con tratamiento dirigido a los grupos con alta frecuencia de infección, como los niños de escuelas primarias, o 3) con tratamiento individual basado en la intensidad de la infección actual o pasada. Las medidas más eficaces a largo plazo son mejorar la educación y la práctica de medidas sanitarias y servicios de aguas residuales y el abandono del empleo de heces humanas como fertilizante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bieri FA, Gray DJ, Williams GM, et al: Health-education package to prevent worm infections in Chinese schoolchildren, *N Engl J Med* 368:1603-1612, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Notes from the field: ascariasis associated with pig farming–Maine, 2010-2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:413, 2013.

Jie T-W, Melville S, Utzinger J, et al: Soil-transmitted helminth reinfection after drug treatment: a systematic review and meta-analysis, *PLoS Negl Trop Dis* 6:e1621, 2012.

Keiser J, Utzinger J: The drugs we have and the drugs we need against major helminth infections, *Adv Parasitol* 73:197-230, 2010.

Swanson SJ, Phares CR, Mamo B, et al: Albendazole therapy and enteric parasites in United States–bound refugees, *N Engl J Med* 366:1498-1506, 2012.

The Medical Letter: Drugs for parasitic infections, *Med Lett Drugs Ther* 8 (Suppl):e1-e20, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo **292**

Uncinariasis (*Necator americanus* y *Ancylostoma* spp.)

Peter J. Hotez

ETIOLOGÍA

Existen dos géneros principales de uncinarias, nematodos o gusanos redondos que infectan a los humanos. *Necator americanus,* el único representante de su género, es una importante uncinaria antropofílica y la causa más frecuente de infección por uncinarias en el hombre. Las uncinarias del género *Ancyclostoma* comprenden la uncinaria antropofílica principal *Ancylostoma duodenale,* que también causa infección clásica por uncinaria, y las especies zoonóticas menos frecuentes *Ancylostoma ceylanicum, Ancylostoma caninum* y *Ancylostoma braziliense.* La infección zoonótica humana por parte de la uncinaria del perro *A. caninum* se asocia con un síndrome de enteritis eosinófila. El estado larvario de *A. braziliense,* cuyos huéspedes definitivos son los perros y los gatos, es la causa principal de la larva migrans cutánea.

Los estados larvarios infecciosos de las uncinarias antropofílicas viven en tierra húmeda y templada, en un estado latente de desarrollo. Las larvas infectan a los humanos a través de la piel (*N. americanus* y *A. duodenale*) o al ser ingeridas *(A. duodenale).* Las que entran en el huésped humano mediante la penetración cutánea experimentan una **migración extraintestinal** a través de la circulación venosa y los pulmones antes de ser deglutidas, mientras que las que entran por ingesta pueden experimentar esta migración o permanecer en el tubo gastrointestinal. Las larvas que regresan al intestino delgado sufren 2 mudas hasta convertirse en adultos sexualmente maduros, machos y hembras, que varían en longitud de 5 a 13 mm. La cápsula bucal del gusano adulto está dotada de placas cortantes *(N. americanus)* o de dientes *(A. duodenale)* para facilitar la fijación a la mucosa y submucosa del intestino delgado. Las uncinarias pueden permanecer en el intestino entre 1 y 5 años, reproduciéndose y poniendo huevos. Aunque se requieren hasta 2 meses para que las larvas migren de forma extraintestinal y se desarrollen hasta ser adultos maduros, las de *A. duodenale* pueden permanecer quiescentes durante muchos meses antes de finalizar su desarrollo en el intestino. Las hembras maduras de *A. duodenale* producen unos 30.000 huevos al día; la producción diaria de huevos de *N. americanus* es inferior a 10.000 (fig. 292-1). Los huevos poseen una cápsula fina y son ovalados, con una medida aproximada de 40-60 μm. Los depositados en la tierra en condiciones adecuadas de humedad y de sombra desarrollan en su interior larvas de primer estadio y eclosionan a continuación. En los días siguientes, y si se dan las condiciones adecuadas, las larvas mudan dos veces para llegar al estadio infectivo, y entonces quedan detenidas en un momento del desarrollo y no se alimentan. Migran verticalmente en la tierra hasta que interceptan a un nuevo huésped o agotan sus reservas metabólicas y lipídicas y mueren.

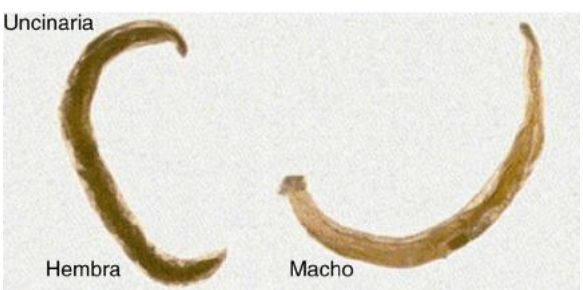

Figura 292-1 Macho y hembra adultos de helmintos transmitidos por el suelo. (*De Bethony J, Brooker S, Albonico M y cols.: Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm.* Lancet *367:1521–1532, 2006.*)

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por uncinarias es una de las más prevalentes en humanos, y se estima que están afectadas 600-700 millones de personas en el mundo. La información reciente del estudio sobre la carga global de enfermedad de 2010 indica que la infección por uncinarias lidera la lista de enfermedades tropicales olvidadas en años perdidos por discapacidad. En las infecciones por uncinarias, todos los años perdidos por discapacidad se explican por la anemia secundaria a la pérdida intestinal de sangre.

Debido a los requerimientos de humedad, sombra y ambiente templado de la tierra, esta infección suele confinarse a las áreas rurales, sobre todo en aquellos lugares donde se emplean heces humanas como fertilizantes o donde las condiciones higiénicas no son saludables. La infección por uncinarias se asocia a un bajo desarrollo económico y a pobreza, en las áreas tropicales y subtropicales. África subsahariana, este de Asia y las regiones tropicales de ambas Américas presentan la prevalencia más elevada de infección por uncinarias. Las tasas elevadas de infección se asocian en gran medida al cultivo de ciertos productos agrícolas, como el té en India; la batata, el maíz, el algodón y las moreras en China; el café en América Central y del Sur, y el caucho en África. No es infrecuente encontrar infecciones mixtas por *N. americanus* y *A. duodenale. N. americanus* predomina en el centro y el sur de América, así como en el sur de China y en el sureste asiático, mientras que *A. duodenale* es más prevalente en el norte de África, en el norte de la India, al norte del río Yangtsé en China, y entre las poblaciones aborígenes de Australia. La facilidad de *A. duodenale* de resistir en condiciones medioambientales y climáticas más duras puede reflejar su capacidad para detener su desarrollo en los tejidos humanos. La infección por *A. ceylanicum* se produce en India y en el sureste asiático.

La **enteritis eosinofílica** causada por *A. caninum* se describió por primera vez en Queensland, Australia, y ha habido 2 casos en Estados Unidos. Debido a su distribución global en los perros, se pensó anteriormente que en muchos lugares habría infecciones por *A. caninum* en humanos, pero esta previsión no se ha confirmado.

PATOGENIA

La morbilidad principal de las uncinarias es un resultado directo de las pérdidas sanguíneas intestinales. Los gusanos adultos se adhieren de forma tenaz a la mucosa y submucosa del intestino delgado proximal, para lo que usan sus placas cortantes o dientes y un esófago muscular que crea presión negativa en sus cápsulas bucales. En el punto de fijación, la respuesta inflamatoria del huésped se ve inhibida por la liberación de polipéptidos antiinflamatorios del parásito. La rotura de los capilares en la lámina propia va seguida de extravasación de sangre, parte de la cual es ingerida directamente por las uncinarias. Tras su ingestión, el gusano anticoagula la sangre, lisa los eritrocitos y digiere la hemoglobina liberada. Cada gusano adulto de *A. duodenale* provoca la pérdida de unos 0,2 ml de sangre al día; la pérdida sanguínea es menor en el caso de *N. americanus.* Los individuos con infecciones leves sufren una pérdida muy pequeña de sangre y, en consecuencia, presentan infección por uncinarias y no enfermedad por uncinarias. Existe una correlación directa entre el número de uncinarias adultas en el intestino y la cuantía de la pérdida de sangre por las heces. La enfermedad por uncinarias se produce sólo cuando los individuos con infecciones moderadas y graves sufren una pérdida sanguínea lo bastante importante como para desarrollar déficit de hierro y anemia. También puede producirse hipoalbuminemia con el consiguiente edema, y anasarca por la pérdida de presión oncótica intravascular. Estas características dependen, en gran medida, de las reservas dietéticas del huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños infectados crónicamente con un número moderado a intenso de uncinarias sufren pérdidas sanguíneas intestinales que dan lugar a **déficit de hierro,** que a su vez puede producir **anemia** y desnutrición proteica. La insuficiencia de hierro prolongada asociada a las uncinarias puede causar un retraso en el crecimiento así como un déficit cognitivo e intelectual.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 292-2 Huevos de helmintos transmitidos por el suelo. (*De Bethony J, Brooker S, Albonico M y cols.: Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm.* Lancet *367:1521–1532, 2006.*)

Las larvas de uncinaria antropofílicas en ocasiones producen una dermatitis conocida como **picor de la tierra** cuando penetran en la piel humana. Las vesículas y el edema del picor de la tierra se exacerban con infecciones repetidas. La infección por uncinaria zoonótica, sobre todo *A. braziliense,* puede originar una migración lateral de las larvas para producir los tractos cutáneos característicos de la **larva migrans cutánea** (v. cap. 292.1). En la infección por *A. duodenale* y *N. americanus* aparece tos cuando las larvas migran a través de los pulmones y causan laringotraqueobronquitis, por lo general 1 semana después de la exposición. También puede producirse faringitis. La aparición de la eosinofilia coincide con la entrada de las larvas de las uncinarias en el tubo digestivo. Durante este período puede producirse dolor abdominal alto, pero al final desaparece.

La infección intestinal crónica puede no acompañarse de síntomas gastrointestinales específicos, aunque se han atribuido dolor, anorexia y diarrea a la presencia de los gusanos. Las manifestaciones clínicas principales están relacionadas con las pérdidas sanguíneas. Los niños con infecciones graves muestran todos los signos y síntomas de anemia o falta de hierro y de desnutrición proteica. En algunos casos, los niños con enfermedad crónica por uncinaria adquieren un tono amarillo-verdoso conocido como **clorosis.**

Se ha descrito una forma infantil de ancilostomiasis debida a la infección grave por *A. duodenale.* Los niños afectados sufren diarrea, melena, retraso en el crecimiento y anemia grave. La ancilostomiasis infantil tiene una mortalidad significativa.

La **enteritis eosinofílica** causada por *A. caninum* se asocia a dolores abdominales tipo cólico, que suelen exacerbarse después de las comidas y que comienzan en el epigastrio y se irradian hacia fuera. Los casos extremos pueden simular una apendicitis aguda.

DIAGNÓSTICO

Los niños con uncinaria liberan huevos que pueden ser detectados con un examen directo de heces (fig. 292-2). Los métodos cuantitativos determinan si un niño tiene una gran cantidad de gusanos, que podría causar enfermedad uncinaria. Los huevos de *N. americanus* y de *A. duodenale* son indistinguibles en su morfología. La identificación de la especie requiere que los huevos eclosionen y se diferencien en larvas infecciosas de tercer estadio; se han desarrollado nuevos métodos que emplean la reacción en cadena de la polimerasa, pero no se suelen emplear en la práctica clínica.

Por el contrario, los pacientes con enteritis eosinofílica por *A. caninum* no suelen presentar huevos en las heces. La enteritis eosinofílica se diagnostica al demostrar la existencia de úlceras ileales y colónicas mediante colonoscopia y la presencia de eosinofilia significativa en sangre. En ocasiones se puede encontrar una uncinaria canina adulta en la biopsia de colon. Los pacientes con este síndrome desarrollan respuestas serológicas mediante inmunoglobulinas G y E.

TRATAMIENTO

El objetivo de la **desparasitación** es la eliminación de los gusanos adultos con un fármaco antihelmíntico. Los antihelmínticos benzimidazoles, mebendazol y albendazol son eficaces para eliminar las uncinarias del intestino, aunque a veces es necesario administrar dosis repetidas. El albendazol (400 mg por v.o. en dosis única, para todas las edades) alcanza habitualmente elevadas tasas de curación, aunque las uncinarias adultas de *N. americanus* a veces son refractarias y requieren dosis adicionales. El mebendazol (100 mg dividido en 2 tomas al día por v.o., durante 3 días, para todas las edades) también es eficaz. En numerosos países en desarrollo, el mebendazol se administra en dosis única de 500 mg; sin embargo, con este régimen, las tasas de curación pueden no pasar del 10%. Según la Organización Mundial de la Salud, a los niños hay que indicarles que mastiquen los comprimidos de albendazol o mebendazol por el peligro de atragantamiento o asfixia que conlleva en su caso el que traten de tragarlas. El mebendazol está recomendado en la enteritis eosinofílica asociada a *A. caninum,* aunque las recidivas son frecuentes. Se ha descrito embriotoxicidad y teratogenicidad en animales de laboratorio al emplear benzimidazoles, por lo que su seguridad durante el embarazo y en niños pequeños es un problema potencial y deben tenerse muy en cuenta los riesgos frente a los beneficios. La Organización Mundial de la Salud apoya en la actualidad el uso de los benzimidazoles en niños infectados ≥1 año, pero con una dosis reducida (200 mg para el albendazol) en el grupo de edad de los más pequeños (1-2 años). El pamoato de pirantel (11 mg/kg por v.o., 1 vez al día, durante 3 días, máximo 1 g) se emplea en forma líquida y es una alternativa eficaz a los benzimidazoles. En los niños no suele ser necesario el tratamiento con sales de hierro para corregir la falta de hierro asociada a la infestación por uncinarias.

PREVENCIÓN

En 2001, la Asamblea de la Organización Mundial de la Salud urgió a sus estados miembros a que implementasen programas de desparasitación periódica con el fin de controlar la morbilidad de las uncinarias y de otras infestaciones producidas por helmintos transmitidos por el suelo. Aunque los fármacos antihelmínticos son eficaces en la eliminación de uncinarias del intestino, las elevadas tasas de fracaso terapéutico tras una dosis única de mebendazol y reinfección en niños tras el tratamiento sugieren que la mera administración de fármacos en masa no basta para controlar la uncinaria en las áreas con endemia elevada. Más aún, los datos sugieren que la eficacia del mebendazol disminuye con su uso periódico y frecuente, lo que ha provocado una gran preocupación sobre la posible aparición de resistencia a los fármacos antihelmínticos. Con el fin de reducir el peso del tratamiento exclusivamente en los fármacos antihelmínticos, se ha desarrollado una vacuna recombinante humana frente a las uncinarias, con la que se están realizando actualmente ensayos clínicos. El desarrollo económico y las mejoras asociadas en salud pública, educación sanitaria y eliminación de las heces humanas como fertilizantes siguen siendo fundamentales para reducir la transmisión y la endemicidad de las uncinarias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

292.1 Larva migrans cutánea

Peter J. Hotez

ETIOLOGÍA

La larva migrans cutánea **(erupción serpiginosa)** se origina por larvas de varios nematodos, sobre todo uncinarias, que no son parásitos habituales del hombre. La causa más frecuente es *A. braziliense,* una uncinaria de perros y gatos, pero también pueden producir la enfermedad otras uncinarias animales.

booksmedicos.org

Bibliografía

Awasthi S, Peto R, Read S, et al: Population deworming every 6 months with albendazole in 1 million pre-school children in north India: DEVTA, a cluster-randomised trial, *Lancet* 381:1478-1486, 2013.

Budhatohoki S, Shah D, Bhurtyal KK, et al: Hookworm causing melaena and severe anaemia in early infancy, *Ann Trop Paediatr* 28:293-296, 2008.

Hotez PJ, Bethony JM, Diemert DJ, et al: Developing vaccines to combat hookworm infection and intestinal schistosomiasis, *Nat Rev Microbiol* 8:814-826, 2010.

Hotez PJ, Brooker S, Bethony JM, et al: Hookworm infection, *N Engl J Med* 351: 799-807, 2004.

Keiser J, Utzinger J: Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis, *JAMA* 299:1937-1948, 2008.

Smith JL, Brooker S: Impact of hookworm infection and deworming on anaemia in non-pregnant populations: a systematic review, *Trop Med Int Health* 15:776-795, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 292-3 Erupción serpiginosa de larva migrans cutánea. (*De Korting GW:* Hautkrankheiten bei kindern und jugendlichen. *Stuttgart, Alemania, 1969, FK Schattauer Verlag.*)

EPIDEMIOLOGÍA

La larva migrans cutánea suele estar provocada por *A. braziliense,* que es endémica en el sureste de Estados Unidos y en Puerto Rico. Los viajeros representan un porcentaje importante de los casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una vez que han penetrado en la piel, las larvas se localizan en la unión dermoepidérmica y migran en este plano a una velocidad de 1-2 cm al día. La respuesta al parásito se caracteriza por tractos serpiginosos, eritematosos y elevados, que en ocasiones forman ampollas (fig. 292-3). Las lesiones pueden ser únicas o numerosas y se localizan, por lo general, en una extremidad, aunque cualquier parte del cuerpo puede verse afectada. Según migra el organismo, aparecen nuevas áreas afectadas cada varios días. Las lesiones pueden asociarse a un prurito intenso localizado, sin síntomas sistémicos. Se pueden producir sobreinfecciones bacterianas.

DIAGNÓSTICO

La larva migrans cutánea se diagnostica mediante la exploración de la piel. Los pacientes suelen recordar el momento exacto y la localización de la exposición, porque las larvas producen un intenso picor en el lugar de penetración. Puede aparecer eosinofilia, pero es poco frecuente.

TRATAMIENTO

Sin tratamiento, las larvas mueren y el síndrome se resuelve al cabo de varias semanas o varios meses. El tratamiento con ivermectina (200 μg/kg cada día por v.o. durante 1-2 días; algunos investigadores consideran este fármaco el de primera elección), albendazol (400 mg cada día por v.o. durante 3 días para todas las edades), o la aplicación tópica de tiabendazol aceleran la curación cuando los síntomas justifiquen un tratamiento. Las náuseas y los vómitos con frecuencia impiden la administración repetida de tiabendazol oral. Queda por aclarar la seguridad de la ivermectina en el caso de los niños pequeños (<15 kg) y las embarazadas. El fármaco debe ingerirse con el estómago vacío y con agua, mientras que el albendazol debería tomarse con alimentos grasos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo **293**

Tricuriasis *(Trichuris trichiura)*

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La tricuriasis está producida por *Trichuris trichiura,* un nematodo o gusano redondo, con forma de látigo, que habita el ciego y el colon ascendente. El huésped principal es el ser humano, que adquiere la infección al ingerir los huevos embrionados, en forma de tonel (fig. 293-1). Las larvas salen del cascarón en el intestino delgado superior y penetran en las vellosidades intestinales. Los gusanos avanzan con lentitud hacia el ciego, donde las 3/4 partes proximales en forma de látigo permanecen en la mucosa superficial, mientras que la corta porción distal o posterior queda libre en la luz (fig. 293-2). En un plazo de 1 a 3 meses, la hembra adulta comienza a poner huevos y produce unos 5.000-20.000 al día. Después de su excreción con las heces se produce el desarrollo embrionico en unas 2 o 4 semanas bajo condiciones óptimas de temperatura y suelo. El adulto suele vivir cerca de 2 años.

EPIDEMIOLOGÍA

La tricuriasis aparece por todo el mundo y es mucho más frecuente en las comunidades rurales pobres con condiciones sanitarias inapropiadas y con suelos contaminados por heces animales o humanas. La tricuriasis es una de las helmintiasis humanas más prevalentes, y se estima

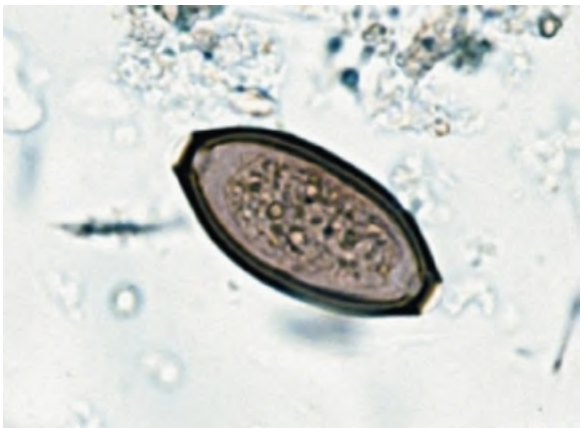

Figura 293-1 *Trichuris trichiura.* Huevos de helmintos transmitidos por el suelo. (*De Bethony J, Brooker S, Albonico M y cols.: Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm*, Lancet *367:1521–1532, 2006.*)

Figura 293-2 *Trichuris trichiura.* Macho y hembra adultos de helmintos transmitidos por el suelo. (*De Bethony J, Brooker S, Albonico M y cols.: Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm.* Lancet *367:1521–1532, 2006.*)

booksmedicos.org

Bibliografía

Bowman DD, Montgomery SP, Zajac AM, et al: Hookworms of dogs and cats as agents of cutaneous larva migrans, *Trends Parasitol* 26:162-167, 2010.

Feldmeier H, Schuster A: Mini review: Hookworm-related cutaneous larva migrants, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31:915-918, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que mil millones de individuos están infectados en todo el mundo. En muchos lugares donde la desnutrición proteico-calórica y la anemia son frecuentes, la prevalencia por infección de *T. trichiura* puede llegar hasta el 95%. Aunque la tricuriasis existe en la región rural del sureste de Estados Unidos, no se ha notificado su prevalencia. La mayor tasa de infección se produce en los niños de 5-15 años. La infección comienza después de ingerir huevos embrionados, por contaminación directa de las manos, de los alimentos (fruta y vegetales crudos fertilizados con heces humanas) o de la bebida. También puede haber una transmisión indirecta por medio de las moscas o de otros insectos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las personas porta cantidades pequeñas de gusanos y no presenta síntomas. Algunos individuos pueden tener antecedentes de dolor inespecífico en fosa ilíaca derecha o periumbilical. Los adultos de *Trichuris* succionan aproximadamente 0,005 ml de sangre por gusano al día. Los niños, que son los que tienen más probabilidad de contraer una infección grave, suelen padecer esta enfermedad. Las manifestaciones clínicas comprenden disentería crónica, prolapso rectal, anemia y retraso en el crecimiento, así como insuficiencia cognitiva y del desarrollo. No hay eosinofilia significativa a pesar de que una parte de los gusanos se encuentra dentro de la mucosa del intestino grueso.

DIAGNÓSTICO

Debido a la elevada puesta de huevos, las extensiones de heces suelen mostrar los huevos característicos de *T. trichiura* en forma de tonel.

TRATAMIENTO

El albendazol (400 mg por v.o. durante 3 días para todas las edades) es el fármaco de elección y es eficaz y seguro, en parte porque se absorbe mal en el tubo gastrointestinal. Reduce la puesta de huevos en un 90-99% y llega a tasas de curación del 70-90%, aunque puede producirse la reinfección y la nueva producción de huevos por parte de los gusanos vivos que presumiblemente sobreviven. Las alternativas son el mebendazol (100 mg v.o. cada 12 horas durante 3 días) y la ivermectina (200 μg/kg v.o. durante 3 días). El tratamiento durante un solo día con albendazol, nitazoxanida o albendazol más nitazoxanida consigue una frecuencia de curaciones baja y además de corta duración. El tratamiento combinado con pamoato de oxantel (20 mg/kg) más 400 mg de albendazol en días consecutivos parece conseguir la frecuencia más alta de curaciones.

PREVENCIÓN

La enfermedad se puede prevenir con el cuidado de la higiene personal, la mejora de las condiciones sanitarias y evitando el uso de heces humanas como fertilizantes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **294**

Enterobiasis *(Enterobius vermicularis)*

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La enterobiasis, o infección por **oxiuros,** se debe a *Enterobius vermicularis,* que es un nematodo, o gusano redondo, pequeño (1 cm de longitud), blanco y filamentoso que habita en el ciego, en el apéndice y en las áreas adyacentes del íleo y del colon ascendente. La hembra grávida migra durante la noche a las regiones perianal y perineal, donde deposita hasta 15.000 huevos. Dichos huevos son convexos por un lado y aplanados por el otro, y tienen un diámetro aproximado de 30 × 60 μm. Se desarrollan en 6 horas y se mantienen viables hasta 20 días. Habitualmente, los humanos se infectan por vía fecal-oral al ingerir estos huevos infecciosos que se llevan en las uñas, la ropa, las sábanas o el polvo doméstico. Después de la ingesta, las larvas maduran para dar lugar a gusanos adultos en 36-53 días.

EPIDEMIOLOGÍA

La enterobiasis se produce en individuos de todas las edades y niveles socioeconómicos. Es prevalente en las regiones con climas templados y es la infección por helmintos más frecuente en Estados Unidos. Infecta a un 30% de los niños en todo el mundo, y el hombre es el único huésped conocido. Se da sobre todo en instituciones o familias con niños. La prevalencia es más alta en los niños de 5-14 años de edad. Es común en áreas donde los niños viven, juegan y duermen muy juntos unos de otros, lo que facilita la transmisión de los huevos. Debido al corto ciclo vital del gusano adulto, es probable que el parasitismo crónico sea consecuencia de reinfecciones. La autoinoculación puede suceder en los individuos que se llevan las manos a la boca.

PATOGENIA

La infección por *Enterobius* puede causar síntomas por estimulación mecánica e irritación, por reacciones alérgicas y por la migración del gusano hacia localizaciones donde se convierte en patógeno. El cuadro se ha asociado con la infección concurrente por *Dientamoeba fragilis,* la cual provoca diarrea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por *Enterobius* es inocua y rara vez causa problemas médicos graves. Las complicaciones más frecuentes pueden ser picor y sueño interrumpido debido al prurito perianal o perineal. La causa precisa y la incidencia del prurito se desconocen, pero pueden estar relacionadas con la intensidad de la infección, con el perfil psicológico del individuo infectado y de su familia o con las reacciones alérgicas al parásito. En la mayoría de los casos no hay eosinofilia, ya que no se produce invasión tisular. La migración aberrante a localizaciones ectópicas puede producir apendicitis, salpingitis crónica, enfermedad inflamatoria pelviana, peritonitis, hepatitis y lesiones ulcerosas en el intestino delgado o grueso.

DIAGNÓSTICO

Los antecedentes de prurito perianal nocturno en un niño son un fuerte indicio de enterobiasis. El diagnóstico definitivo se establece por la identificación de los huevos del parásito o los gusanos. El examen microscópico de un celofán adhesivo presionado contra la región perianal a primera hora de la mañana suele demostrar la presencia de huevos (fig. 294-1). Los exámenes repetidos aumentan la probabilidad de detectar huevos; un único examen detecta el 50% de las infecciones; 3 exámenes, el 90%, y 5 exámenes, el 99%. Los gusanos detectados en la región perianal deben ser retirados y preservados en alcohol etílico al 75% hasta que se realice el examen microscópico. Con el fin de obtener muestras para preparaciones húmedas, también se puede realizar una

Figura 294-1 Huevos de Enterobius vermicularis. (*De Guerrant RL, Walker DH, Weller PF y cols.*: Tropical infectious diseases. *Filadelfia, 2006, Churchill Livingstone, pág. 1248.*)

booksmedicos.org

Bibliografía

Speich B, Ame SM, Said MA, et al: Efficacy and safety of nitazoxanide, albendazole, and nitazoxanide-albendazole against *Trichuris trichiura* infection: A randomized controlled trial, *PLoS Negl Trop Dis* 6:e1685, 2012.

Speich B, Ame SM, Said MA, et al: Oxantel pamoate–albendazole for *Trichuris trichiura* infection, *N Engl J Med* 370:610-620, 2014.

The Medical Letter: Drugs for parasitic infections, *Med Lett Drugs Ther* 8(Suppl): e1-e20, 2010.

Vercruysse J, Behnke JM, Albonico M, et al: Assessment of the anthelmintic efficacy of albendzole in school children in seven countries where soil-transmitted helminths are endemic, *PLoS Negl Trop Dis* 5:e948, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

exploración digital rectal. Las muestras de heces de rutina no suelen mostrar huevos de *Enterobius*.

TRATAMIENTO

Se deben administrar fármacos antihelmínticos a los individuos infectados y a sus familiares. El tratamiento de elección es una dosis de albendazol (400 mg v.o. con otra dosis de recuerdo a las 2 semanas en todos los grupos de edad) y consigue curar más del 90% de los casos. Otras alternativas incluyen mebendazol (100 mg por v.o. repetida a las 2 semanas) y pamoato de pirantel (11 mg/kg base por v.o. tres veces durante 1 día hasta alcanzar un máximo de 1 g; repita a las 2 semanas). El baño matutino elimina una gran cantidad de huevos. El cambio frecuente de ropa interior, pijamas y sábanas disminuye el número de huevos en el entorno y puede limitar el riesgo de autoinfección.

PREVENCIÓN

Los contactos que habiten en la misma casa pueden ser tratados a la vez que los individuos infectados. En circunstancias de exposición repetida, como las de los niños institucionalizados, puede necesitarse un tratamiento repetido cada 3 o 4 meses. Una buena higiene de las manos es la medida más eficaz de prevención.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **295**

Estrongiloidiasis *(Strongyloides stercoralis)*

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La estrongiloidiasis está causada por el nematodo, o gusano redondo, *Strongyloides stercoralis*. Sólo las hembras adultas habitan el intestino delgado humano. El nematodo se reproduce en el huésped humano mediante partenogénesis y libera a la luz intestinal huevos que contienen larvas maduras. Las larvas rabtidiformes emergen de inmediato de los huevos y son excretadas con las heces, donde pueden visualizarse. Estas larvas pueden diferenciarse en gusanos adultos machos y hembras de vida libre, o bien sufrir una metamorfosis hacia la forma filariforme infecciosa. La reproducción sexual se produce sólo durante la fase de vida libre. Los humanos suelen infectarse por el contacto de la piel con tierra contaminada con larvas infecciosas. Éstas penetran en la piel, entran en la circulación venosa y pasan a los pulmones, donde perforan los espacios alveolares y migran por el árbol bronquial. Después son deglutidas y pasan al estómago. Los gusanos hembra adultos se desarrollan en el intestino delgado. La puesta de huevos comienza, aproximadamente, a los 28 días de la infección inicial.

El **síndrome de hiperinfección** se produce cuando grandes cantidades de larvas se transforman en organismos infecciosos durante su excreción por las heces y reinfectan (autoinfectan) al huésped por el tracto gastrointestinal inferior o la región perianal. Este ciclo puede acelerarse en los pacientes inmunocomprometidos, en particular los que sufren depresión de la inmunidad celular.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *S. stercoralis* es prevalente en regiones tropicales y subtropicales, y endémica en varias áreas de Europa, en el sur de EE.UU. y en Puerto Rico. La transmisión requiere condiciones medioambientales adecuadas, en especial una tierra templada y húmeda. Las malas condiciones de salud pública y el hacinamiento se relacionan con niveles altos de transmisión. Los perros y los gatos pueden actuar como reservorios. La prevalencia más elevada en EE.UU. (4% de la población general afectada) se encuentra en las áreas pobres de Kentucky y Tenessee. La infección puede ser mucho más frecuente entre los residentes de instituciones psiquiátricas, los antiguos prisioneros de guerra en áreas endémicas y en los refugiados e inmigrantes. Como consecuencia de la autoinfección endógena, algunas personas pueden mantenerse infectadas durante décadas. La infección se puede transmitir a través de un trasplante de órganos. Los individuos con neoplasias hematológicas, enfermedades autoinmunitarias, malnutrición o inmunosupresión inducida por fármacos (sobre todo corticoides) tienen más riesgo en cuanto al **síndrome de hiperinfección.** Los pacientes con SIDA pueden sufrir una evolución rápida de estrongiloidiasis diseminada con evolución mortal.

PATOGENIA

La respuesta inicial del huésped a la infección es la producción de inmunoglobulina E y de eosinofilia en la sangre y los tejidos, que de forma presumible previene la diseminación y la hiperinfección en el huésped inmunocompetente. Los gusanos adultos hembra pueden persistir en el tubo digestivo de individuos por lo demás sanos y asintomáticos durante años. Si las personas infectadas adquieren una inmunodepresión, la reducción de la inmunidad celular y humoral puede conducir a un aumento súbito y grave de la carga parasitaria con diseminación sistémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente un 30% de los individuos infectados están asintomáticos. El resto presenta síntomas que se correlacionan con los 3 grados de la infección: invasión de la piel, migración de las larvas a través de los pulmones y parasitación del intestino delgado por gusanos adultos. La **larva currens** es la manifestación de una reacción alérgica a las larvas filariformes que migran por la piel, donde dejan tractos urticariales, tortuosos y pruriginosos. Las lesiones, que pueden recurrir, suelen localizarse en la pared abdominal inferior, las nalgas o los muslos, como consecuencia de la migración larvaria a partir de las deposiciones. Es poco frecuente la enfermedad pulmonar secundaria a la migración de las larvas por el pulmón. En tal caso, simula un **síndrome de Loeffler** (tos, sibilancias, disnea e infiltrados pulmonares transitorios que se acompañan de eosinofilia). La estrongiloidiasis gastrointestinal se caracteriza por indigestión, un dolor abdominal como el de los retortijones, vómitos, diarrea, esteatorrea, enteropatía con pérdida de proteínas, malnutrición proteico-calórica y pérdida de peso. En las radiografías se puede observar edema del duodeno con pliegues mucosos irregulares, úlceras y estenosis. La infestación puede ser de naturaleza crónica y se asocia a **eosinofilia.**

La estrongiloidiasis es mortal en potencia debido a la capacidad del parásito de replicarse dentro del huésped y causar una hiperinfección fulminante en los pacientes inmunocomprometidos. El **síndrome de hiperinfección** se caracteriza por una exageración de la clínica típica en los individuos inmunocomprometidos sintomáticos. El inicio suele ser brusco, con dolor abdominal generalizado, distensión y fiebre. La diseminación masiva de larvas por todo el cuerpo y la introducción de flora intestinal pueden afectar a múltiples órganos, con un resultado de bacteriemia y septicemia. Las manifestaciones cutáneas pueden abarcar petequias y púrpura. La tos, las sibilancias y la hemoptisis indican afectación pulmonar. Mientras que la eosinofilia es una característica predominante de la estrongiloidiasis en los pacientes inmunocompetentes, puede estar ausente en los inmunocomprometidos. Debido a la baja incidencia del cuadro en los países industrializados, a menudo no es diagnosticada correctamente, razón por la que puede retrasarse significativamente el tratamiento.

DIAGNÓSTICO

La estrongiloidiasis intestinal se diagnostica con un examen de heces o de líquido duodenal para determinar la presencia de las larvas características (fig. 295-1). Se deben examinar varias muestras de heces, ya sea por extensión directa, por el método de agar en placa de Koga o la prueba de Baermann. Por otra parte, el líquido duodenal puede obtenerse mediante el **método del hilo encapsulado** (Entero-test) o por aspiración mediante endoscopia. En los niños con síndrome de hiperinfección se pueden encontrar larvas en el esputo, en el aspirado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arca MJ, Gates RL, Groner JI, et al: Clinical manifestations of appendiceal pinworms in children: an institutional experience and a review of the literature, *Pediatr Surg Int* 20:372-375, 2004.

Girgikardesler N, Kurt A, Kilimciglu AA: Transmission of *Dientamoeba fragilis*: evaluation of the role of *Enterobius vermicularis*, *Parasitol Int* 57:72-75, 2008.

Knopp S, Steinmann P, Keiser J, et al: Nematode infections: soil transmitted helminths and Trichinella, *Infect Dis Clin North Am* 26:341-358, 2012.

The Medical Letter: Drugs for parasitic infections, *Med Lett Drugs Ther* 8(Suppl): e1-e20, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 295-1 Larvas en la estrongiloidiasis intestinal.

gástrico y, raras veces, en las biopsias de intestino delgado. Una prueba de inmunoanálisis de absorción ligado a enzimas para anticuerpos de inmunoglobulina G contra *Strongyloides* puede ser más sensible que los métodos parasitológicos en cuanto al diagnóstico de la infección intestinal en el huésped inmunocompetente. Pero en el diagnóstico de la infección en inmunocomprometidos con síndrome de hiperinfección, la utilidad de este análisis está aún por determinar. Es habitual la eosinofilia.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige a la erradicación de la infección. La ivermectina (200 µg/kg/día una vez al día v.o., durante 1-2 días) es el fármaco de elección en la estrongiloidiasis no complicada. Otra alternativa que se puede emplear es el albendazol (400 mg v.o. cada 12 horas durante 7 días). Los pacientes con el síndrome de hiperinfección deben ser tratados con ivermectina durante 7-10 días y pueden requerir ciclos repetidos. Resulta esencial reducir la dosis de los tratamientos inmunodepresores y tratar de forma concomitante las infecciones bacterianas para completar el tratamiento del síndrome de hiperinfección. Es preciso realizar un seguimiento estrecho con exámenes de heces repetidos para asegurar la completa eliminación del parásito. Tras el correcto tratamiento los anticuerpos frente a *Strongyloides* descienden en 6 meses.

PREVENCIÓN

Las medidas sanitarias para prevenir la transmisión por la tierra y de persona a persona son las más eficaces en el control de la enfermedad. El uso de zapatos es una estrategia preventiva de primer orden. Se puede conseguir disminuir la transmisión en las instituciones con la reducción de la contaminación fecal del medioambiente; por ejemplo, con el empleo de ropa de cama limpia. Como la infección es poco frecuente en la mayoría de los entornos, es importante detectar los casos y tratarlos. Los individuos que vayan a recibir corticoides a dosis altas de forma prolongada, tratamiento inmunosupresor antes de un trasplante o quimioterapia antineoplásica deben someterse a una detección selectiva de *S. stercoralis*. Si están infectados, hay que tratarlos antes de iniciar la inmunodepresión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **296**

Filariasis linfática (*Brugia malayi, Brugia timori* y *Wuchereria bancrofti*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

Los gusanos *Brugia malayi* **(filariasis malaya),** *Brugia timori* y *Wuchereria bancrofti* **(filariasis de Bancroft).** son nematodos filiformes que causan infecciones similares. Las larvas infecciosas se introducen en el cuerpo humano durante la picadura del mosquito vector. Durante un período de entre 4 y 6 meses, las larvas se desarrollan hasta originar gusanos adultos sexualmente maduros. Una vez que se ha acumulado un número adecuado de gusanos machos y hembras en los vasos linfáticos aferentes, las hembras adultas sexualmente maduras liberan gran cantidad de microfilarias que circulan por el torrente sanguíneo. El ciclo vital del parásito se completa cuando el mosquito ingiere las microfilarias durante la picadura y mudan para dar lugar a las formas infecciosas de larvas, al cabo de un período de 10 a 14 días. Los adultos suelen vivir 5-7 años.

EPIDEMIOLOGÍA

Más de 120 millones de habitantes de África tropical, Asia y Latinoamérica están infectados; aproximadamente un 10-20% de estos individuos presenta morbilidad clínica significativa atribuible a la filariasis. *W. bancrofti* se transmite en África, Asia y Latinoamérica, y supone el 90% de las filariasis linfáticas. *B. malayi* se localiza en el Pacífico Sur y el sureste asiático, y *B. timori,* a su vez, está restringida a varias islas de Indonesia. Es raro que los viajeros procedentes de áreas no endémicas que pasan poco tiempo en las áreas endémicas se infecten. Se ha planeado el objetivo de su eliminación global para el año 2020.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En las infecciones por *B. malayi, B. timori* y *W. bancrofti* son similares; las manifestaciones de infección aguda comprenden linfadenitis y linfangitis transitorias y recurrentes. Los signos y síntomas iniciales son fiebre episódica, linfangitis de una extremidad, linfadenitis (sobre todo en las áreas inguinal y axilar), cefaleas y mialgias que duran entre varios días y varias semanas. Estos síntomas están producidos por una respuesta inflamatoria aguda desencadenada por la muerte de los gusanos adultos. La lesión inicial a los vasos linfáticos puede permanecer subclínica durante años. El síndrome se observa con más frecuencia en las personas de 10 a 20 años de edad. Las manifestaciones de la filariasis linfática crónica se dan en gran medida en los pacientes de 30 o más años y son el resultado de la obstrucción anatómica y funcional del flujo linfático. Esta obstrucción provoca linfedema en miembros inferiores y superiores, en mamas y/o en genitales. La afectación genital masculina en forma de hidrocele es muy frecuente en los cuadros por *W. bancrofti,* pero rara en los casos provocados por el género *Brugia.* El linfedema crónico predispone a sobreinfecciones bacterianas, esclerosis y transformaciones verrugosas de la piel, y termina dando lugar a elefantiasis, que puede afectar a más de un miembro, a mamas y a genitales. No es habitual que los niños muestren signos evidentes de filariasis crónica.

Eosinofilia tropical pulmonar

La presencia de microfilarias en el cuerpo no tiene consecuencias patológicas aparentes, excepto en las personas con eosinofilia tropical pulmonar, un síndrome de etiología filarial en el que las microfilarias se encuentran en los pulmones y los nódulos linfáticos, pero no en el torrente sanguíneo. Se produce sólo en los individuos que han vivido durante años en áreas endémicas. Se ven afectados con más frecuencia los varones entre 20 y 30 años de edad, aunque en ocasiones también

booksmedicos.org

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Notes from the field: strongyloidiasis in a rural setting–Southeastern Kentucky, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(42):843, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Transmission of Strongyloides stercoralis through transplantation of solid organs–Pennsylvania, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:264-266, 2013.

Glinz D, Silué KD, Knopp S, et al: Comparing diagnostic accuracy of Kato-Katz, Koga agar plate, ether-concentration, and FLOTAC for *Schistosoma mansoni* and soil-transmitted helminths, *PLoS Negl Trop Dis* 4:e754, 2010.

Greaves D, Coggle S, Pollard C, et al: Strongyloides stercoralis infection, *BMJ* 347:f4610, 2013.

Khieu V, Schär F, Marti H, et al: Diagnosis, treatment and risk factors of *Strongyloides stercoralis* in schoolchildren in Cambodia, *PLoS Negl Trop Dis* 7:e2035, 2013.

Krolewiecki AJ, Lammie P, Jacobson J, et al: A public health response against *Strongyloides stercoralis*: time to look at soil-transmitted helminthiasis in full, *PLoS Negl Trop Dis* 7:e2165, 2013.

The Medical Letter: Drugs for parasitic infections, *Med Lett Drugs Ther* 8(Suppl):e1-e20, 2010.

Mejia R, Nutman TB: Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*, *Curr Opin Infect Dis* 25(4):458-463, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 296-1 Radiografía de tórax de una mujer con eosinofilia tropical pulmonar. Se observan opacidades reticulonodulares diseminadas por ambos pulmones. (*De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores:* Principles and Practice of Infectious Diseases, *6.ª ed., vol. 2. Filadelfia, 2006, Elsevier, pág. 3274.*)

los niños. La presentación incluye tos nocturna paroxística con disnea, fiebre, pérdida de peso y fatiga. En la auscultación se escuchan ruidos crepitantes y roncus. Las radiografías pueden ser normales a veces, pero de forma habitual se observa aumento de la trama broncovascular, opacidades discretas en las regiones medias y basales del pulmón o lesiones miliares difusas (fig. 296-1). Los episodios recidivantes pueden dar lugar a fibrosis intersticial y a insuficiencia respiratoria crónica en los individuos no tratados. Con frecuencia los niños presentan hepatoesplenomegalia y adenopatías generalizadas. El diagnóstico se presume por la residencia en un área endémica de filaria, por la eosinofilia (>2.000/μl), por los síntomas clínicos y por el aumento de inmunoglobulina E en suero (>1.000 IU/ml), así como por los elevados títulos de anticuerpos contra microfilarias en ausencia de microfilaremia. Aunque se pueden encontrar microfilarias en cortes de pulmones o en nódulos linfáticos, no se recomienda realizar biopsias de estos tejidos en la mayoría de los casos. El criterio diagnóstico final es la respuesta clínica a la dietilcarbamazina (2 mg/kg/dosis, tres veces al día v.o., durante 12-21 días); la mayoría de los pacientes mejora con este tratamiento. Si los síntomas reaparecen, se administra un segundo ciclo de antihelmíntico. Es menos probable que los pacientes con síntomas crónicos muestren mejoría, no así los que han presentado una enfermedad de evolución corta.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece con la demostración de que existen microfilarias en la sangre. Como en la mayoría de los casos la microfilaremia es **nocturna,** las muestras de sangre deben obtenerse entre las 10 de la noche y 2 de la mañana. La sangre anticoagulada se pasa a través de un filtro Nuclepore que se tiñe y se observa al microscopio, en busca de microfilarias. En muestras tisulares obtenidas por biopsia pueden identificarse tanto las microfilarias como los gusanos adultos. La infección por *W. bancrofti* en ausencia de microfilarias en sangre puede diagnosticarse por la detección del antígeno parasitario en el suero. Mediante ecografía pueden visualizarse los gusanos adultos en los vasos linfáticos.

TRATAMIENTO

El empleo de fármacos antifilariales para el tratamiento de la linfadenitis y linfangitis agudas es controvertido. No existen estudios controlados que demuestren que la administración de fármacos como la dietilcarbamazina modifique el curso de la linfangitis aguda. La dietilcarbamazina puede administrarse a los pacientes asintomáticos para disminuir la intensidad de la parasitemia. Este fármaco también destruye a una parte de los gusanos adultos. Pueden producirse complicaciones como prurito, fiebre, dolor generalizado, hipotensión e incluso la muerte, sobre todo con altos niveles de microfilarias. Por eso la dosis de dietilcarbamazina debe aumentarse de forma gradual (niños: 1 mg/kg v.o. en dosis única el día 1; 1 mg/kg 3 veces al día v.o. el día 2; 1-2 mg/kg 3 veces al día v.o. el día 3, y 6 mg/kg/día dividido en 3 veces v.o. en los días 4-14; adultos: 50 mg v.o. el día 1; 50 mg 3 veces al día v.o. el día 2; 100 mg 3 veces al día v.o. el día 3, y 6 mg/kg/día dividido en 3 veces v.o. en los días 4-14). En el caso de los pacientes sin microfilarias en la sangre, se puede administrar la dosis completa el día 1 (6 mg/kg/día dividido en 3 veces v.o.). Pueden necesitarse dosis repetidas para reducir la microfilaremia y destruir los parásitos adultos de los linfáticos. *W. bancrofti* es más sensible que *B. malayi* a la dietilcarbamazina.

Algunos programas globales dirigidos al control y finalmente a la erradicación de las filariasis linfáticas en poblaciones endémicas recomiendan en la actualidad una única dosis anual de dietilcarbamazina (6 mg/kg v.o. una vez), en combinación con albendazol (400 mg v.o. una vez) durante 5 años (administración de fármacos en masa). En áreas coendémicas de filariasis y oncocercosis, se utilizan aplicaciones farmacológicas masivas con dosis únicas de ivermectina (150 μg/kg v.o. una vez) y albendazol, a causa de las graves reacciones adversas producidas por la dietilcarbamazina en individuos con oncocercosis. Parecen ser necesarios 5 años de tratamiento anual masivo para detener la transmisión. Los fármacos adyuvantes (p. ej., doxiciclina) que combaten a la bacteria endosimbionte *(Wolbachia)* en los parásitos pueden acelerar la erradicación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **297**

Otros nematodos tisulares

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ONCOCERCOSIS *(ONCHOCERCA VOLVULUS)*

La infección por *Onchocerca volvulus* produce oncocercosis o **ceguera de los ríos.** La oncocercosis se da principalmente en el oeste de África pero también en África central y del este, y es la segunda causa más importante de ceguera infecciosa en el mundo. Se han descrito focos aislados en América Central y del Sur, aunque en la actualidad se piensa que esta infección está eliminada en América salvo en poblaciones aisladas que residen en la frontera entre Venezuela y Brasil. Las larvas de *O. volvulus* se transmiten a los humanos por la picadura de las moscas negras *Simulium,* que se alimentan en las corrientes de aguas rápidas. Las larvas penetran en la piel y migran a través del tejido conjuntivo. Finalmente se desarrollan en gusanos adultos que forman una maraña dentro de un tejido fibroso. Los gusanos adultos pueden vivir en el cuerpo humano hasta 14 años. Las hembras producen una gran cantidad de microfilarias que migran a través de la piel, el tejido conjuntivo y los ojos. La mayoría de los individuos infectados están asintomáticos. Los sujetos con infecciones graves presentan manifestaciones clínicas secundarias a las reacciones inflamatorias localizadas del huésped contra las microfilarias muertas o moribundas y los gusanos adultos subcutáneos rodeados por una cápsula fibrosa. Las reacciones cutáneas y oculares frente a las microfilarias producen dermatitis pruriginosa, queratitis punctata, formación de pannus corneal y coriorretinitis. Los gusanos adultos de los **nódulos subcutáneos** no son dolorosos y suelen desarrollarse sobre las prominencias óseas de la cadera. El **diagnóstico** puede establecerse con la obtención de porciones de la piel que cubre la escápula, las crestas ilíacas, las nalgas o las pantorrillas. La piel se sumerge en suero salino durante varias horas y se examina después al microscopio en busca de las microfilarias que habrán emergido en el líquido. También puede llegarse al diagnóstico si se evidencian microfilarias en la córnea o en la cámara anterior mediante la exploración con lámpara de hendidura, o con la detección de gusanos adultos en la biopsia de un nódulo. Antes de tratar las lesiones oculares se debe consultar al oftalmólogo. Una única dosis de ivermectina (150 μg/kg por v.o.) es el tratamiento de elección; elimina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Anurada R, George PJ, Pavan Kumar N, et al: Circulating microbial products and acute phase proteins in lymphatic filarial disease, *PLoS Pathog* 8:e1002749, 2012.

Babu S, Nutman TB: Immunopathogenesis of lymphatic filarial disease, *Semin Immunopathol* 34:847-861, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Progress toward elimination of lymphatic filariasis–Togo, 2000-2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60: 989-991, 2011.

Kazura JW, Bockarie MJ: Lymphatic filariasis in Papua New Guinea: interdisciplinary research on a national health problem, *Trends Parasitol* 19: 260-263, 2003.

Koroma JB, Sesay S, Sonnie M, et al: Impact of three rounds of mass drug administration on lymphatic filariasis in areas previously treated for onchocerciasis in Sierra Leone, *PLoS Negl Trop Dis* 7:e2273, 2013.

Molyneux DH: 10 yr of success in addressing lymphatic filariasis, *Lancet* 373: 529-530, 2009.

Taylor M, Hoerauf A, Bockarie M: Lymphatic filariasis and onchocerciasis, *Lancet* 376:1175-1182, 2010.

Tisch DJ, Alexander ND, Kiniboro B, et al: Reduction in acute filariasis morbidity during a mass drug administration trial to eliminate lymphatic filariasis in Papua New Guinea, *PLoS Negl Trop Dis* 5:e1241, 2011.

Weil GJ, Curtis KC, Fakoli L, et al: Laboratory and field evaluation of a new rapid test for detecting *Wuchereria bancrofti* antigen in human blood, *Am J Trop Med Hyg* 89:11-15, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

las microfilarias de *O. volvulus* de la piel durante varios meses, pero no tiene efectos sobre el gusano adulto. El tratamiento con ivermectina debe repetirse en intervalos de 6-12 hasta que el paciente esté asintomático o no tenga evidencia de infección ocular. Los efectos secundarios del tratamiento con ivermectina pueden ser fiebre, urticaria y prurito, y son más frecuentes en los individuos no nacidos en áreas endémicas que adquieren la infección tras períodos de exposición intensa, como los voluntarios del Cuerpo de Paz. Los pacientes con una microfilaremia de alta densidad por loasis concurrente pueden desarrollar encefalopatía durante el tratamiento con ivermectina. El tratamiento con ivermectina debería retrasarse hasta que se pueda reducir la microfilaremia por *Loa loa* mediante citaféresis o administración de doxiciclina, que elimina la bacteria endosimbionte *(Wolbachia)* de *O. volvulus*. La protección personal supone evitar las áreas donde estas moscas son numerosas, vestir ropa protectora y utilizar repelentes de insectos. En África se han desarrollado programas de control del vector y de distribución de ivermectina en masa, en un intento exitoso de reducir la prevalencia de la oncocercosis.

Aunque no se ha establecido una vinculación causal, los estudios epidemiológicos han descrito la asociación entre la oncocercosis y el síndrome del cabeceo en niños que residen en áreas focales de Uganda, Tanzania y el sur de Sudán. El síndrome se caracteriza por la inclinación hacia delante de la cabeza, convulsiones y períodos de mirada fija. Un metaanálisis sugiere la asociación entre la infección por *O. volvulus* y la epilepsia.

LOASIS *(LOA LOA)*

La loasis se debe a la infección por el nematodo tisular *Loa loa.* El parásito se transmite a los humanos por las moscas *(Chrysops)* que pican durante el día y que viven en las selvas lluviosas del oeste y el centro de África. La migración de los gusanos adultos por la piel, los tejidos subcutáneos y el área subconjuntival puede originar episodios transitorios de prurito, eritema y edema localizado conocido como **edemas de Calabar** (áreas no eritematosas de edema subcutáneo, de 10-20 cm de diámetro, habitualmente localizadas alrededor de las articulaciones, como la muñeca o la rodilla) (fig. 297-1). Se resuelven en un plazo de varios días o semanas y pueden recidivar en la misma localización o en otras. Las personas que han residido largo tiempo en las regiones endémicas pueden tener microfilaremia y eosinofilia, pero suelen estar asintomáticos. Por el contrario, los viajeros a regiones endémicas pueden presentar una respuesta hiperreactiva a la infección por *L. loa* con episodios recurrentes de inflamación, eosinofilia elevada, debilidad y complicaciones graves como glomerulonefritis y encefalitis. El **diagnóstico** suele establecerse por la clínica, ayudado con frecuencia por el propio paciente, que dice haber visto un gusano cruzando por su conjuntiva. Las microfilarias pueden detectarse en frotis de sangre recogidos entre las 10 de la mañana y 2 de la tarde. Los gusanos adultos deben retirarse de forma quirúrgica cuando sea posible. El **fármaco de elección** contra la microfilaremia es la dietilcarbamazina, pero este fármaco no elimina los gusanos adultos. Ya que pueden presentarse complicaciones como prurito, fiebre, dolor generalizado, hipertensión e incluso la muerte cuando los niveles de microfilarias son elevados, la dosis de dietilcarbamazina debe aumentarse de forma gradual en estos casos (niños, 1 mg/kg v.o. el día 1; 1 mg/kg 3 veces al día v.o. el día 2, 1-2 mg/kg 3 veces al día v.o. el día 3, 6 mg/kg/día en 3 dosis los días 4-21; adultos, 50 mg v.o. el día 1, 50 mg 3 veces al día 3 v.o. el día 2, 100 mg 3 veces al día v.o. el día 3, y 6 mg/kg/día dividido en 3 veces al día v.o. los días 4-21). En los pacientes sin microfilaremia se puede empezar con dosis completas el día 1 (9 mg/kg/día v.o. divididos en 3 dosis durante 12 días). Los individuos con infección concomitante por *O. volvulus* tienen más riesgo de desarrollar encefalopatía durante el tratamiento con ivermectina. Una dosis única de ivermectina (150 μg/kg) disminuye la densidad de microfilarias de *L. loa* en sangre en las personas con alta densidad de microfilaremia. También puede emplearse un ciclo de 3 semanas de albendazol para reducir despacio los niveles de microfilarias debido a su efecto embriotóxico en los gusanos adultos. Se pueden utilizar antihistamínicos o corticoides para limitar las reacciones alérgicas secundarias a la destrucción de las microfilarias. Las medidas personales de protección son evitar las áreas donde habitan las moscas, vestir ropa protectora y utilizar repelentes de insectos. La dietilcarbamazina (300 mg v.o. una vez a la semana) previene la infección en los viajeros que pasan largos períodos en las áreas endémicas. *L. loa* no cobija endosimbiontes *Wolbachia* y, por tanto, la doxiciclina no tiene efecto en este cuadro.

Figura 297-1 Edema de Calabar en la mano derecha. (*De Guerrant RL, Walker DH, Weller PF y cols.:* Tropical Infectious Diseases. *Filadelfia, 2006, Churchill Livingstone, pág. 1165.*)

INFECCIONES POR FILARIAS ANIMALES

Las infecciones zoonóticas por filarias más frecuentes son las que causan los miembros del género *Dirofilaria.* Los gusanos penetran en el ser humano por las picaduras de los mosquitos que contienen larvas de tercer estadio. La zoonosis filarial más común en EE.UU. es la *Dirofilaria tenuis,* un parásito de los mapaches. En Europa, África y sureste de Asia, el parásito canino *Dirofilaria repens* es el mayor causante de estas infecciones. El **gusano cardíaco del perro,** *Dirofilaria immitis,* es la segunda zoonosis por filarias más frecuente en el mundo. Otros géneros son los gusanos tipo *Dipetalonema, Onchocerca* y *Brugia,* pero no suelen provocar filariasis zoonótica.

Las filarias animales no tienen un desarrollo normal en el huésped humano. Las manifestaciones clínicas y los hallazgos patológicos se corresponden con el lugar anatómico de la infección y se clasifican en 4 grupos principales: subcutáneos, pulmonares, oculares y linfáticos. La anatomía patológica de los tejidos afectados muestra una reacción de cuerpo extraño en torno a un parásito muerto o moribundo. La lesión consiste en granulomas con eosinófilos, neutrófilos y necrosis tisular. *D. tenuis* no abandona los tejidos subcutáneos, mientras que *Brugia beaveri* finalmente se localiza en los ganglios linfáticos superficiales. Las infecciones pueden durar hasta varios meses. Las larvas de *D. immitis* migran durante este período en los tejidos subcutáneos y suelen dar lugar a una lesión bien circunscrita con forma de moneda en un único lóbulo del pulmón. La radiografía de tórax muestra un nódulo pulmonar solitario de entre 1 y 3 cm de diámetro. El diagnóstico definitivo y la curación dependen de la escisión quirúrgica y de la identificación del nematodo en la respuesta granulomatosa. Las infecciones por *B. tenuis* y *B. beaveri* se manifiestan como nódulos dolorosos, gomosos, de 1 a 5 cm en la piel del tronco, las extremidades y alrededor de la órbita. Los pacientes suelen haber realizado actividades que predisponen a la exposición a mosquitos infectados, como la caza o el trabajo en áreas pantanosas. El diagnóstico y el tratamiento se basan en la escisión quirúrgica.

ANGIOSTRONGYLUS CANTONENSIS

Angiostrongylus cantonensis, el **gusano pulmonar de la rata,** es la causa más frecuente de meningitis eosinofílica en el mundo. Las ratas son el huésped definitivo. Los humanos se infectan al ingerir las larvas de tercer estadio presentes en huéspedes intermediarios crudos o poco cocinados como caracoles y babosas, o las de huéspedes de transporte como las gambas de agua dulce, las ranas y los peces. La mayoría de los casos son esporádicos, pero se han descrito brotes relacionados con el consumo de

booksmedicos.org

lechugas contaminadas con huéspedes intermediarios o de transporte. Aunque la mayoría de las infecciones se han descrito en el sureste asiático, el Pacífico Sur y Taiwán, los desplazamientos de las ratas infectadas en barcos han extendido el parásito a Madagascar, África, el Caribe y en los últimos tiempos, Australia y Norteamérica. Las larvas penetran en los vasos del tubo intestinal y migran hasta las meninges, donde suelen morir, pero inducen una meningitis eosinofílica aséptica. Los pacientes presentan, en un plazo de 2 a 35 días desde la ingesta de las larvas, cefalea grave, nucalgia o rigidez de nuca, hiperestesias y parestesias (a menudo migratorias), disnea, fiebre, erupciones cutáneas, prurito, náuseas y vómitos. La afectación neurológica varía desde un cuadro asintomático hasta parestesias, dolor agudo, debilidad y focalidad neurológica, como en el caso de parálisis de pares craneales. Los síntomas pueden durar desde semanas a meses, sobre todo las cefaleas. En raras ocasiones, infestaciones muy intensas pueden producir coma y muerte por hidrocefalia. En la exploración inicial no siempre aparece eosinofilia en sangre periférica, pero después hay un pico a las 5 semanas de la exposición, por lo general cuando los síntomas están mejorando. El análisis del líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis con >10% de eosinófilos en más de la mitad de los pacientes, con niveles levemente elevados de proteínas, glucosa normal y elevada presión de salida. La TC o RM craneal no muestra alteraciones. El diagnóstico se establece por la clínica junto con los antecedentes de viaje y de ingesta de alimentos probablemente contaminados. Se dispone de forma limitada de un enzimoinmunoanálisis, sensible y específico, en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, para analizar el líquido cefalorraquídeo o el suero. El tratamiento es principalmente de soporte, ya que la mayoría de las infecciones son leves y los pacientes suelen mejorar a los 2 meses sin secuelas neurológicas. Se deben dar analgésicos para la cefalea. Las punciones lumbares repetidas pueden mejorar la hidrocefalia. Los fármacos antihelmínticos no han demostrado mejorar los resultados y pueden exacerbar los síntomas neurológicos. El empleo de corticoides puede acortar la duración de las cefaleas persistentes y graves. Hay una mayor incidencia de secuelas neurológicas permanentes y de mortalidad en los niños que en los adultos. La infección puede prevenirse al evitar ingerir cangrejos, gambas o caracoles crudos o poco cocinados.

ANGIOSTRONGYLUS COSTARICENSIS

Angiostrongylus costaricensis es un nematodo que infecta a varias especies de roedores y causa angiostrongiliasis abdominal, descrita sobre todo en Latinoamérica y en el Caribe. La forma de transmisión a humanos, que son huéspedes accidentales, se desconoce. Se especula que las larvas infecciosas presentes en un molusco, huésped intermediario como la babosa *Vaginulus plebeius,* contaminan el agua o los vegetales consumidos inadvertidamente por los humanos (cortados en ensaladas o en vegetales contaminados con las secreciones mucosas de estas babosas). Aunque esta babosa no se encuentra en EE.UU. continental, se ha detectado en flores y productos importados. El período de incubación de la angiostrongiliasis abdominal se desconoce, pero los pocos datos disponibles sugieren que va desde 2 semanas hasta varios meses tras la ingesta de las larvas. Las larvas de tercer estadio migran del tubo gastrointestinal a las arterias mesentéricas, donde maduran en formas adultas. Los huevos degeneran y provocan una reacción granulomatosa eosinofílica. Los hallazgos clínicos de la angiostrongiliasis abdominal **simulan una apendicitis,** aunque los primeros son típicamente más indolentes. Los niños pueden presentar fiebre, dolor en el cuadrante inferior derecho, una masa tumoral, rigidez abdominal y exploración rectal dolorosa. La mayoría de los pacientes muestra leucocitosis con eosinofilia. En la exploración radiológica puede observarse edema de pared intestinal, espasticidad o defectos de llenado en la región ileocecal y en el colon ascendente. El examen de las heces en busca de huevos y parásitos no es útil para *A. costaricensis,* pero sí puede emplearse para evaluar si hay otros parásitos intestinales. Se dispone de forma limitada de un ensayo inmunoadsorbente ligado a enzimas para el diagnóstico en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, pero su especificidad es baja y tiene reacciones cruzadas con *Toxocara, Strongyloides* y *Paragonimus.* Muchos pacientes son sometidos a laparotomías por sospecha de apendicitis, y entonces se encuentra una masa que va del íleo terminal al colon ascendente. No se conoce un tratamiento específico para la angiostrongiliasis abdominal. Aunque el empleo de fármacos antihelmínticos no se ha estudiado de forma sistemática, se ha sugerido el uso de tiabendazol o dietilcarbamazina. El pronóstico suele ser bueno. La mayoría de los casos son autolimitados, aunque algunos pacientes pueden requerir cirugía. Las bases de la prevención son evitar las babosas y la ingesta de alimentos crudos, y de agua que pueda estar contaminada con babosas imperceptibles o con sus secreciones. El control de las ratas también es importante para prevenir la diseminación de la infección.

DRACUNCULIASIS (*DRACUNCULUS MEDINENSIS*)

La dracunculiasis se debe al gusano de Guinea *Dracunculus medinensis.* La Organización Mundial de la Salud ha identificado la dracunculiasis como objetivo de erradicación. En 2012, la transmisión de la infección había quedado confinada a Chad, Etiopía, Mali y la parte sur de Sudán. Los humanos se infectan al **beber aguas estancadas contaminadas** que contienen formas inmaduras del parásito en el intestino de pequeños crustáceos (copépodos o pulgas de agua dulce). Las larvas son liberadas en el estómago, penetran en la mucosa, maduran y se reproducen. Al cabo de 1 año aproximadamente, la hembra adulta (de entre 1 y 2 mm de diámetro y hasta 1 m de largo) migra y emerge en parte a través de la piel, de forma habitual en las piernas. Cuando la parte del cuerpo afectada se sumerge en el agua se liberan miles de larvas inmaduras. El ciclo se completa cuando las formas larvarias son ingeridas por los crustáceos. Los humanos infectados no presentan síntomas hasta que el gusano llega al tejido subcutáneo, y causa una **pápula de dolor punzante** que puede acompañarse de urticaria, náuseas, vómitos, diarrea y disnea. La lesión se transforma en vesícula, se rompe y forma una úlcera dolorosa en la que se ve una parte del gusano. El diagnóstico es clínico. Las larvas pueden identificarse con el examen microscópico del fluido secretado. El **metronidazol** (25 mg/kg/día tres veces al día v.o. durante 10 días, dosis máxima de 750 mg) disminuye la inflamación local. Aunque este fármaco no destruye al gusano, facilita su retirada. El gusano debe ser extraído enrollando poco a poco en un palo fino el largo parásito emergente de hasta 1 m, a lo largo de 1 semana. Los corticoides tópicos acortan el tiempo hasta la curación total y los antibióticos tópicos reducen el riesgo de infección bacteriana secundaria. La dracunculiasis se previene hirviendo o clorando el agua para beber o pasando el agua a través de un tejido antes de consumirla. La erradicación depende de cambios en el comportamiento y la educación.

GNATHOSTOMA SPINIGERUM

Gnathostoma spinigerum es un nematodo propio de perros y gatos, endémico en el sureste asiático, Japón, China, Bangladesh e India, aunque también ha sido identificado en México y en algunas partes de Sudamérica. La infección se adquiere al ingerir los huéspedes intermediarios que contienen larvas del parásito, como peces de agua dulce, pollo, cerdo, caracoles o ranas poco cocinados o crudos. También se ha descrito la penetración en la piel de las larvas y la transmisión prenatal. A las 24-48 horas de la ingesta de *G. spinigerum* aparecen síntomas y signos no específicos, como malestar generalizado, fiebre, urticaria, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor epigástrico. Las larvas atraviesan la pared gástrica y migran a través de los tejidos blandos hasta 10 años. Puede producirse eosinofilia de moderada a grave. La gnatostomiasis **cutánea** se manifiesta en forma de episodios intermitentes de edema localizado, migratorio, sin fóvea, asociados con dolor, prurito o eritema. La focalidad neurológica sugiere afectación del **sistema nervioso central,** que se manifiesta al principio como neuralgia seguida a los pocos días de parálisis o cambios en el nivel de consciencia. Pueden afectarse múltiples pares craneales y el líquido cefalorraquídeo muestra típicamente pleocitosis eosinofílica. El **diagnóstico** de gnatostomiasis se basa en la presentación clínica y en el contexto epidemiológico. La TC o la RM pueden detectar lesiones en el encéfalo o en la médula espinal. Las pruebas serológicas varían en sensibilidad y especificidad, y están disponibles a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. No existe un tratamiento eficaz bien documentado, aunque se recomienda administrar **albendazol** (400 mg v.o. dos veces al día durante 21 días) como tratamiento de primera línea o ivermectina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

(200 μg/kg durante 2 días) como alternativa, asociado o no a la resección quirúrgica. Pueden ser necesarios varios ciclos. Se han utilizado corticoides para aliviar los déficits neurológicos focales. El tratamiento principal y de elección es la resección quirúrgica del gnatostoma. No se recomienda la resección quirúrgica a ciegas de áreas subcutáneas de inflamación difusa, porque raras veces se puede localizar el parásito. Hay que poner énfasis en la prevención en individuos que visitan áreas endémicas o viven en ellas. Debe evitarse la ingesta de pescado, pollo o cerdo crudos o poco cocinados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 298

Toxocariasis (larva migrans ocular y visceral)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La mayoría de los casos de toxocariasis humana se debe al **gusano redondo del perro,** *Toxocara canis.* Los gusanos hembras adultos de *T. canis* viven en el tubo digestivo de los cachorros y de sus madres lactantes. En las heces de los perros se excreta gran cantidad de huevos que germinan en condiciones de suelo óptimas. Los huevos de *Toxocara* pueden sobrevivir en condiciones relativamente duras y son resistentes a la congelación y a los extremos de humedad y pH. Los humanos ingieren los huevos germinados a través de la tierra, las manos y otros fómites contaminados. Las larvas son liberadas y penetran en la pared intestinal, por donde viajan por la circulación hasta el hígado, los pulmones y otros tejidos. Los humanos no excretan huevos de *T. canis* porque las larvas no pueden completar su maduración en gusanos adultos en el intestino. El **gusano redondo del gato,** *Toxocara cati,* es el responsable de muchos menos casos de larva migrans visceral (LMV) que *T. canis.* La ingesta de larvas infecciosas del ascárido del mapache, *Baylisascaris procyonis,* rara vez produce LMV, pero puede dar lugar a larva migrans neurológica con meningitis eosinofílica mortal. La ingesta de larvas del ascárido de la zarigüeya, *Lagochilascaris minor,* produce LMV en raras ocasiones.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones humanas por *T. canis* se han descrito en casi todo el mundo, sobre todo en las áreas templadas y tropicales donde los perros son animales domésticos habituales. Los niños pequeños son los que tienen más riesgo por sus hábitos de juego poco higiénicos y su tendencia a meterse los dedos en la boca. Otros comportamientos de riesgo son la pica, el contacto con la arena de los cachorros y la institucionalización. En Norteamérica, las prevalencias más altas se dan en el sureste de EE.UU. y en Puerto Rico, en particular en los niños afroamericanos e hispanos de clases sociales bajas. En estudios serológicos realizados en EE.UU. se observa que 4,6-7,3% de los niños está infectado. Si se asume la presencia de una población canina ilimitada y no tratada, la toxocariasis es prevalente en aquellos lugares donde son frecuentes las infecciones por otros geohelmintos como la ascariasis, tricuriasis y otras infecciones por nematodos.

PATOGENIA

Las larvas de *T. canis* secretan gran cantidad de proteínas glucosiladas inmunogénicas. Estos antígenos inducen respuestas inmunitarias que originan eosinofilia y producción policlonal de inmunoglobulina E específica frente al antígeno. Las lesiones características son los granulomas que contienen eosinófilos, células gigantes multinucleadas (histiocitos) y colágeno. Los granulomas se suelen encontrar en el hígado, pero también pueden aparecer en los pulmones, el sistema nervioso central y los tejidos oculares. Las manifestaciones clínicas reflejan la intensidad y cronicidad de la infección, la localización anatómica de las larvas y la respuesta granulomatosa del huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay tres síndromes clínicos principales asociados a la toxocariasis humana: LMV, larva migrans ocular (LMO) y toxocariasis encubierta (tabla 298-1). La presentación clásica de la LMV comprende eosinofilia, fiebre y hepatomegalia, y suele producirse en los niños de entre 1 y 2 años con antecedentes de pica y de exposición a cachorros. Los síntomas incluyen fiebre, tos, sibilancias, bronconeumonía, anemia, hepatomegalia, leucocitosis, eosinofilia y serología positiva para *Toxocara.* Pueden presentarse manifestaciones cutáneas como prurito, eczema y urticaria. La LMO tiende a aparecer en niños mayores sin signos ni síntomas de LMV. Los síntomas de presentación pueden ser la pérdida de visión unilateral, el dolor ocular, la leucocoria o el estrabismo, que se desarrolla en varias semanas. Los granulomas aparecen en el polo posterior de la retina y pueden confundirse con retinoblastomas. Las pruebas serológicas de *Toxocara* permiten identificar a los individuos con síntomas encubiertos o menos evidentes de infección. Estos niños pueden presentar síntomas no específicos que no constituyen ningún síndrome reconocible. La exploración física suele mostrar hepatomegalia, dolor abdominal, tos, alteraciones del sueño, retraso del crecimiento y cefalea con títulos elevados de anticuerpos contra *Toxocara.* Tan sólo un 50-75% de los casos presenta eosinofilia. La prevalencia de serología positiva para *Toxocara* en la población general apoya la idea de que la mayoría de los niños con infección por *T. canis* están asintomáticos y no desarrollarán después secuelas clínicas evidentes. También se ha descrito una correlación entre la serología positiva para *Toxocara* y el asma alérgica.

Tabla 298-1 Síndromes clínicos de toxocariasis humana

SÍNDROME	SÍNTOMAS CLÍNICOS	MEDIA DE EDAD	DOSIS INFECCIOSA	PERÍODO DE INCUBACIÓN	HALLAZGOS DE LABORATORIO	ELISA
Larva migrans visceral	Fiebre, hepatomegalia, asma	5 años	Entre moderada y alta	Entre semanas y meses	Eosinofilia, leucocitosis, IgE elevada	Elevado (≥1:16)
Larva migrans ocular	Alteraciones visuales, granulomas retinianos, endoftalmitis, granulomas periféricos	12 años	Baja	Entre meses y años	Habitualmente ninguno	Bajo
Toxocariasis encubierta	Dolor abdominal, síntomas gastrointestinales, debilidad, hepatomegalia, prurito, exantema	Desde la edad escolar hasta la adulta	Entre baja y moderada	Entre semanas y años	± Eosinofilia, ± IgE elevada	Entre bajo y moderado

ELISA, enzimoinmunoanálisis; IgE, inmunoglobulina E; ± con o sin.

Adaptada de Liu LX: Toxocariasis and larva migrans syndrome. En Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editores: Tropical Infectious Diseases: Principles, *Pathogens & Practice. Filadelfia, 2006, Churchill-Livingstone, pág. 1209.*

booksmedicos.org

Bibliografía

Oncocercosis *(Onchocerca volvulus)*

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Progress toward elimination of onchocerciasis in the Americas—1993-2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:405-408, 2013.

Mackenzie CD, Homeida MM, Hopkins AD, et al: Elimination of onchocerciasis from Africa: possible? *Trends Parasitol* 28:16-22, 2012.

Tamarozzi F, Halliday A, Gentil K, et al: Onchocerciasis: the role of *Wolbachia* bacterial endosymbionts in parasite biology, disease pathogenesis, and treatment, *Clin Microbiol Rev* 24:459-468, 2011.

Loasis *(Loa loa)*

Boussinesq M: Loaiasis, *Ann Trop Med Parasitol* 100:715-731, 2006.

Carme B, Boulesteix J, Boutes H, et al: Five cases of encephalitis during treatment of loiasis with diethylcarbamazine, *Am J Trop Med Hyg* 44:684-690, 1991.

Klion AD, Massougbodji A, Sadeler BC, et al: Loiasis in endemic and nonendemic populations: immunologically mediated differences in clinical presentation, *J Infect Dis* 163:1318-1325, 1991.

Nutman TB, Miller KD, Mulligan M, et al: Diethylcarbamazine prophylaxis for human loiasis: results of a double-blind study, *N Engl J Med* 319:752-756, 1998.

Padgett JJ, Jacobsen KH, Loiasis: African eye worm, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102:983-989, 2008.

Infección por filarias animales

Eberhard ML, Sims AC, Bishop HS, et al: Ocular zoonotic *Onchocerca* infection in a resident of Oregon, *Am J Trop Med Hyg* 87:1073-1075, 2012.

Genchi C, Kramer LH, Rivasi F: Dirofilarial infections in Europe, *Vector Borne Zoonotic Dis* 10:1307-1317, 2011.

Simón F, Siles-Lucas M, Morchón R, et al: Human and animal dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosaic, *Clin Microbiol Rev* 25:507-544, 2012.

Angiostrangylus cantonensis

Sawanyawisuth K, Takahashi K, Hoshuyama T, et al: Clinical factors predictive of encephalitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*, *Am J Trop Med Hyg* 81: 698-701, 2009.

Angiostrangylus costaricensis

Ramirez-Avila L, Slome S, Schuster FL, et al: Eosinophilic meningitis due to *Angiostrongylus* and *Gnathostoma* species, *Clin Infect Dis* 48:322-327, 2009.

Dracunculiasis *(Dracunculus medinensis)*

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Progress toward global eradication of dracunculiasis—January 2011-June 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:854-857, 2012.

Dracunculiasis eradication—global surveillance summary 2012, Wkly Epidemiol Rec 88:189-199, 2013.

Gnathostoma spinigerum

Herman JS, Chiodini PL: Gnathostomiasis, another emerging imported disease, *Clin Microbiol Rev* 22:484-492, 2009.

Ramirez-Avila L, Slome S, Schuster FL, et al: Eosinophilic meningitis due to *Angiostrongylus* and *Gnathostoma* species, *Clin Infect Dis* 48:322-327, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

Se puede establecer un diagnóstico de presunción en un niño pequeño con **eosinofilia** (>20%), leucocitosis, hepatomegalia, fiebre, sibilancias y antecedentes de geofagia y exposición a cachorros y perros salvajes. Los datos de las pruebas de laboratorio que apoyan el diagnóstico son la hipergammaglobulinemia y títulos elevados de isohemaglutininas para los antígenos de los grupos sanguíneos A y B. La mayoría de los pacientes con LMV tiene una cifra absoluta de eosinófilos de >500/μl. La eosinofilia es menos frecuente en los sujetos con LMO. La biopsia confirma el diagnóstico. Cuando no pueden obtenerse biopsias, la prueba serológica estándar que confirma la toxocariasis es el enzimoinmunoanálisis con proteínas excretoras-secretoras obtenidas de larvas de *T. canis* mantenidas in vitro. Un título 1:32 se asocia a una sensibilidad cercana al 78% y una especificidad del 92%. La sensibilidad para la LMO es significativamente inferior. El diagnóstico de LMO puede establecerse en pacientes con clínica típica de granuloma retiniano o del polo periférico, o en los que tienen endoftalmitis con títulos de anticuerpos elevados. Los títulos de antitoxocara en el humor vítreo y acuoso son por lo general mayores a los obtenidos en plasma. Se debe considerar el diagnóstico de toxocariasis encubierta en los individuos con debilidad crónica, dolor abdominal o signos de alergia con eosinofilia y elevación de inmunoglobulina E. En las regiones templadas del mundo, las causas no parasitarias de eosinofilia que hay que considerar en el diagnóstico diferencial son las alergias, la hipersensibilidad a fármacos, el linfoma, la vasculitis y el síndrome hipereosinófilo idiopático (v. cap. 129).

TRATAMIENTO

La mayoría de los casos no requiere tratamiento, ya que los signos y síntomas son leves y desaparecen en un período de entre semanas y meses. Se han empleado varios fármacos antihelmínticos para tratar los casos sintomáticos, a menudo con corticoides adyuvantes para limitar la respuesta inflamatoria como resultado de la liberación de antígenos por los parásitos moribundos. El albendazol (400 mg v.o. 2 veces al día v.o. durante 5 días, para todas las edades) se ha demostrado eficaz tanto en niños como en adultos. También es útil el mebendazol (100-200 mg v.o. 2 veces al día v.o. durante 5 días, para todas las edades). El tratamiento con antihelmínticos en el caso de enfermedad ocular o del sistema nervioso central debe ampliarse (3-4 semanas). Aunque no existen ensayos clínicos sobre el tratamiento de la LMO, se ha recomendado un ciclo oral de corticoides, como la prednisona (1 mg/kg/día v.o. durante 2-4 semanas) para inhibir la respuesta inflamatoria local al inicio del tratamiento con antihelmínticos.

PREVENCIÓN

La transmisión puede reducirse con medidas de salud pública que prevengan la contaminación del medio ambiente con heces caninas; por ejemplo, mantener a los perros atados e impedir que frecuenten las zonas de recreo de los niños. Se debe evitar que los niños se metan los dedos en la boca o que coman sin lavarse las manos. El recubrimiento con vinilo de las zonas de recreo de arena reduce la viabilidad de los huevos de *T. canis*. El uso veterinario muy extendido de antihelmínticos de amplio espectro eficaces contra *Toxocara* puede reducir la transmisión del parásito a los humanos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **299**

Triquinosis *(Trichinella spiralis)*

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La triquinelosis humana (llamada también triquinosis) está causada por el consumo de carne con larvas enquistadas de *Trichinella spiralis*, un nematodo tisular de distribución mundial. Después de la ingesta de carne de cerdo (u otras fuentes de carne comerciales, como caballo) cruda o no lo bastante cocinada, con larvas viables de *Trichinella*, el organismo es liberado del quiste por la digestión de sus paredes con pepsina ácida y queda en la luz del estómago, para pasar después al intestino delgado. Las larvas invaden el epitelio columnar del intestino delgado a nivel de la base de las vellosidades y se desarrollan hasta ser gusanos adultos. La hembra de gusano adulta produce unas 500 larvas durante 2 semanas y después se elimina con las heces. Las larvas entran en el torrente sanguíneo y producen una siembra en el músculo estriado, abriéndose camino hasta fibras musculares individuales. Tras un período de 3 semanas se enrollan sobre sí mismas al crecer hasta 10 veces su longitud inicial y se transforman en larvas capaces de infectar a un nuevo huésped si son ingeridas. A veces pueden enquistarse y permanecer viables durante años. Las especies de *Trichinella* selváticas (*T. brivoti, T. nativa, T. pseudospiralis* y *T. murrelli*) presentes en las comidas tradicionales nativas, como la carne de gamo o morsa, puede provocar una enfermedad parecida a la causada por *T. spiralis*.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de los esfuerzos de salud pública para controlar la triquinelosis mediante la eliminación de la costumbre de alimentar con desperdicios a los cerdos domésticos, las epidemias y los casos aislados de infección por especies de *Trichinella* siguen representando un problema de salud en muchas áreas del mundo en los últimos 10-20 años. La triquinosis es más frecuente en Asia, Latinoamérica y Europa central. Los cerdos alimentados con desperdicios pueden infectarse al ingerir sobras triquinosas no cocinadas, sobre todo carne de cerdo, o cadáveres de animales infectados, como las ratas. Las tasas de prevalencia de *T. spiralis* en los cerdos domésticos van desde el 0,001% en EE.UU. hasta ≥25% en China. El rebrote de la enfermedad puede atribuirse al traslado de las poblaciones animales, a los desplazamientos humanos y a la exportación de comida, así como a la ingesta de especies selváticas de *Trichinella* (*T. brivoti, T. nativa, T. pseudospiralis* y *T. murrelli*) en carne de caza. Desde 1997 hasta 2001, la carne de caza salvaje (especialmente de oso) fue la fuente más habitual de infección en Estados Unidos. La mayoría de los brotes se debe al consumo de carne de cerdo infectada con *T. spiralis* (o de caballo en las áreas del mundo donde se come) obtenida de una única fuente.

PATOGENIA

Durante las 2-3 semanas siguientes a la infección, las reacciones patológicas se limitan al tubo digestivo e incluyen una atrofia leve, parcial de las vellosidades, junto a un infiltrado inflamatorio de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y macrófagos en la mucosa y submucosa. Las hembras adultas liberan las larvas y éstas se diseminan durante varias semanas. El músculo esquelético muestra los cambios más llamativos con edema y degeneración basófila. La fibra muscular puede contener el gusano enrollado típico, la pared del quiste derivada de la célula huésped y el infiltrado linfocítico y eosinófilo circundante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El desarrollo de los síntomas depende del número de larvas viables ingeridas. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o leves, y los niños presentan a menudo síntomas más leves que los adultos que han ingerido la misma cantidad de carne infectada. El síntoma más frecuente es la diarrea acuosa, que se corresponde con la maduración del gusano adulto en el tracto gastrointestinal, lo que se produce la primera o segunda semana después de la ingesta. Los pacientes pueden también presentar molestias abdominales y vómitos, y en los que tienen cargas elevadas de gusanos se puede desarrollar una enteritis fulminante. Los síntomas clásicos de edema facial y periorbitario, fiebre, debilidad, malestar general y mialgia aparecen aproximadamente a las 2-3 semanas de la ingesta de la carne infectada, cuando las larvas migran y se enquistan en el músculo. Puede producirse cefalea, tos, disnea, disfagia, hemorragias subconjuntivales y en astilla y erupción macular o petequial. Los pacientes con alta densidad de infección pueden fallecer por miocarditis, encefalitis o neumonía. En los enfermos sintomáticos, la eosinofilia es habitual y puede ser muy elevada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Barry MA, Weatherhead JE, Hotez PJ, et al: Childhood parasitic infections endemic to the United States, *Pediatr Clin North Am* 60:471-485, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Ocular toxocariasis—United States, 2009-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 10:734-736, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Raccoon roundworms in pet kinkajous–three states, 1999 and 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60: 302-304, 2011.

Gavin PJ, Kazacos KR, Shulman ST: Baylisascariasis, *Clin Microbiol Rev* 18:703-718, 2005.

Jabbour RA, Kanj SS, Sawaya RA, et al: *Toxocara canis* myelitis, *Medicine (Baltimore)* 90:337-343, 2011.

Mendonça LR, Veiga RV, Dattoli VC, et al: Toxocara seropositivity, atopy and wheezing in children living in poor neighbourhoods in urban Latin American, *PLoS Negl Trop Dis* 6:e1886, 2012.

Schneier AJ, Durand ML: Ocular toxocariasis: advances in diagnosis and treatment, *Int Ophthalmol Clin* 51:135-144, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de la triquinelosis requieren una prueba serológica positiva o una biopsia muscular positiva para *Trichinella,* con uno o más síntomas clínicos compatibles (eosinofilia, fiebre, mialgias, edema facial o periorbitario). Para declarar la existencia de un brote pequeño, al menos 1 persona debe presentar una serología o biopsia positiva para *Trichinella.* Los anticuerpos contra *Trichinella* se detectan aproximadamente a las 3 semanas de la infección. La afectación muscular grave provoca una elevación de los niveles de creatina fosfocinasa y de lactato deshidrogenasa en plasma. No suele necesitarse la biopsia muscular, pero, en caso contrario, la muestra se debe obtener de un músculo doloroso inflamado. El antecedente de ingesta de comida poco cocinada apoya el diagnóstico. Los quistes pueden calcificarse y llegar a visualizarse en las radiografías.

TRATAMIENTO

Si el paciente ha ingerido carne contaminada en la última semana, el tratamiento recomendado de la triquinosis diagnosticado en fase gastrointestinal es el albendazol, para erradicar los gusanos adultos (400 mg dos veces al día v.o. durante 8-10 días, para todas las edades). El mebendazol es una alternativa (200-400 mg tres veces al día v.o. durante 3 días seguidos de 400-500 mg tres veces al día durante 10 días). No hay consenso sobre el tratamiento de la fase muscular de la triquinosis. Pueden emplearse corticosteroides, aunque las evidencias de eficacia son anecdóticas.

PREVENCIÓN

Se pueden destruir las larvas de *Trichinella* si se cocina la carne (a ≥55 °C) hasta que no quede líquido rosado ni carne cruda, o por congelación (a –15 °C) durante ≥3 semanas. El método de congelación para destruir las larvas debe aplicarse sólo a la carne de cerdo, ya que la carne de caballo, de oso o de venado puede mantener larvas viables incluso tras su congelación durante 4 semanas. Ahumar, salar y desecar la carne son métodos poco fiables para destruir la *Trichinella.* El seguimiento estricto de las medidas de salud pública, incluidas las normas de alimentación con restos, el control de roedores, la prevención de la exposición de cerdos y otro ganado a cadáveres de animales, la construcción de barreras de protección entre el ganado, los animales salvajes y los animales domésticos y el manejo adecuado de los cadáveres animales por parte de los cazadores puede reducir la infección por *Trichinella.* Las medidas vigentes de inspección cárnica para detección de triquinosis consisten en la visualización directa y tras digestión de las larvas enquistadas en muestras de carne. Las pruebas serológicas no tienen ninguna utilidad en la inspección cárnica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **300**

Esquistosomiasis *(Schistosoma)*

Charles H. King y Amaya L. Bustinduy

El término *esquistosomiasis* **(bilharzia)** engloba los trastornos inflamatorios agudos y crónicos secundarios a la infestación por el parásito *Schistosoma* spp. La enfermedad se relaciona con los efectos focales y sistémicos y las consiguientes respuestas inmunitarias del huésped, desencadenadas por los huevos del parásito depositados en los tejidos. En los individuos afectados este proceso se manifiesta con frecuencia como un cuadro incapacitante crónico.

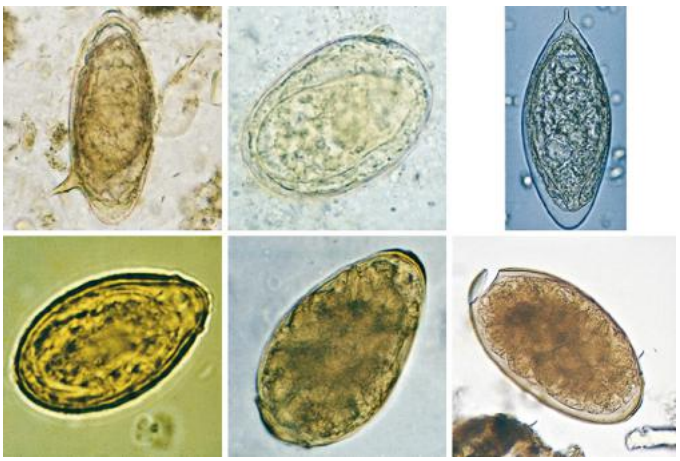

Figura 300-1 Huevos de trematodos frecuentes en el ser humano. En sentido de las agujas del reloj desde la esquina superior izquierda: *Schistosoma mansoni, Schistosoma japonicum, Schistosoma haematobium, Clonorchis sinensis, Paragonimus westermani* y *Fasciola hepatica* (nótese el opérculo parcialmente abierto). (*De Centers for Disease Control and Prevention:* DPDx: laboratory identification of parasites of public health concern. *Disponible en: http://www.cdc.gov/dpdx/az.html.*)

ETIOLOGÍA

Los organismos *Schistosoma* son los trematodos o duelas que parasitan la sangre. Existen cinco especies de esquistosoma que infectan al ser humano: *Schistosoma haematobium, S. mansoni, S. japonicum, S. intercalatum* y *S. mekongi.* Los humanos se infectan por el contacto con agua contaminada con **cercarias,** la forma infecciosa de vida libre del parásito. Estos organismos móviles, de cola bifurcada, provienen de caracoles infectados y pueden penetrar la piel humana intacta. Cuando alcanzan la madurez, los gusanos adultos migran a localizaciones anatómicas específicas, que son características de cada especie de esquistosoma: los adultos de *S. haematobium* se encuentran en los plexos venosos perivesicales y periureterales; *S. mansoni,* en las venas mesentéricas inferiores, y *S. japonicum,* en las venas mesentéricas superiores. *S intercalatum* y *S. mekongi* se hallan habitualmente en los vasos mesentéricos. Los gusanos adultos de esquistosoma (de 1 a 2 cm de largo) están claramente adaptados para la vida intravascular. La hembra acompaña al macho en una ranura formada por los bordes laterales de su cuerpo. Tras la fertilización, las hembras comienzan a poner huevos en las pequeñas venas tributarias. Los huevos de las tres especies principales de esquistosoma tienen características morfológicas diferentes: *S. haematobium* tiene un espolón terminal; *S. mansoni,* uno lateral, y *S. japonicum* es más pequeño, con un espolón corto y curvado (fig. 300-1). Los huevos del parásito provocan una significativa respuesta inflamatoria granulomatosa que les permite ir atravesando los diferentes tejidos del huésped hasta llegar a la luz del tracto urinario o intestinal. Se expulsan al medio exterior en la orina o las heces (según la especie) y allí eclosionan si se depositan en agua dulce. Los miracidios móviles emergen, infectan a los huéspedes intermediarios (caracoles de agua dulce específicos) y se dividen asexualmente. Tras 4-12 semanas, las cercarias infecciosas son liberadas en el agua contaminada por los caracoles.

EPIDEMIOLOGÍA

La esquistosomiasis afecta a más de 207 millones de personas en todo el mundo, sobre todo niños y adultos jóvenes. La prevalencia está aumentando en muchas áreas a medida que crece la densidad de población y que nuevos proyectos de irrigación proporcionan un hábitat más extenso para los caracoles vectores. Los humanos son los principales huéspedes definitivos para las cinco especies de esquistosoma con significación clínica, aunque *S. japonicum* es también una zoonosis, que puede infectar a algunos animales como perros, ratas, cerdos y reses. *S. haematobium* es prevalente en África y en Oriente Medio; *S. mansoni,* en África, Oriente Medio, el Caribe y Sudamérica, y *S. japonicum,* en China, Filipinas e Indonesia, con algunos focos esporádicos en zonas del sureste asiático.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ancelle T, Dupouy-Camet J, Desenclos JC, et al: A multifocal outbreak of trichinellosis linked to horse meat imported from North American to France in 1990, *Am J Trop Med Hyg* 59:615-619, 1998.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Trichinellosis caused by consumption of wild boar meat—Illinois, 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:451, 2014.

Cui J, Wang ZQ, Zu B: The epidemiology of trichinellosis in China during 2004-2008, *Acta Trop* 118:1-5, 2011.

Gottstein B, Pozio E, Nockler K: Epidemiology, diagnosis, treatment, and control of trichinellosis, *Clin Microbiol Rev* 22:127-145, 2009.

Kocieka W: Trichinellosis: human disease, diagnosis and treatment, *Vet Parasitol* 93:365-383, 2000.

McIntyre L, Pollock SL, Fyfe M, et al: Trichinellosis from consumption of wild game meat, *CMAJ* 176:449-451, 2007.

Neghina R, Neghina AM, Marincu I, et al: Trichinellosis in children and adults—a 10-year comparative study in western Romania, *Pediatr Infect Dis J* 30:392-395, 2011.

Ozdemir D, Ozkan H, Akkoc N, et al: Acute trichinellosis in children compared to adults, *Pediatr Infect Dis J* 24:897-900, 2005.

The Medical Letter: Drugs for parasitic infections, *Med Lett Drugs Ther* 8(Suppl): e1-e20, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

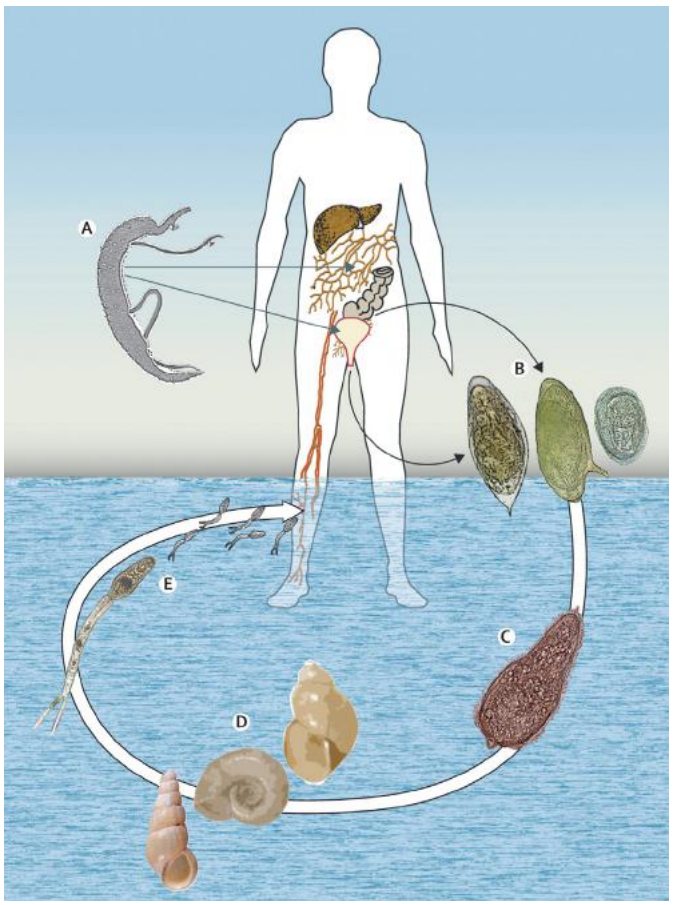

Figura 300-2 Ciclos vitales de *Schistosoma mansoni, Schistosoma haematobium y Schistosoma japonicum.* **A,** Pareja de gusanos adultos (el macho más grande rodea a la hembra más delgada). **B,** Huevos *(izquierda a derecha, S. haematobium, S. mansoni, S. japonicum).* **C,** Miracidio ciliado. **D,** Caracoles intermediarios (*izquierda a derecha, Oncomelania, Biomphalaria, Bulinus*). **E,** Cercaria. (*De Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH: Human schistosomiasis.* Lancet *383: 2253-2264, 2014, fig. 1.*)

Las otras dos especies son menos prevalentes. *S. intercalatum* se encuentra en África central y occidental, y *S. mekongi* sólo en la zona alta del río Mekong, en el Lejano Oriente.

La transmisión depende de la eliminación de los excrementos, de la presencia de los caracoles específicos y de los patrones de contacto con el agua y de hábitos sociales de la población (fig. 300-2). La distribución de la infección en las áreas endémicas muestra que la prevalencia aumenta con la edad y alcanza el máximo a los 10-20 años de edad. La exposición al agua infectada comienza en los primeros años en los niños que residen en áreas endémicas. El contacto pasivo de los lactantes con el agua (que acompañan a sus madres en las actividades domésticas diarias) progresa a un contacto más activo con el agua cuando los niños en edad escolar realizan actividades lúdicas, como nadar o chapotear.

La medida de la intensidad de la infección (según la cantidad de huevos en orina o heces) demuestra que las mayores cargas de gusanos se dan en escolares y adolescentes. La esquistosomiasis, por tanto, es más prevalente y grave en los niños y adultos jóvenes, que tienen el máximo riesgo de sufrir secuelas agudas y crónicas.

PATOGENIA

Tanto las manifestaciones iniciales como las tardías de la esquistosomiasis están mediadas por la respuesta inmunitaria. La esquistosomiasis aguda, conocida como *fiebre de los caracoles* o *síndrome de Katayama,* es un proceso febril que representa una enfermedad inmunitaria compleja asociada a una infección y puesta de huevos precoces. La principal patología de la infección aparece más tarde, con la esquistosomiasis crónica, en la que la retención de huevos en los tejidos del huésped se relaciona con una lesión granulomatosa crónica. Los huevos pueden quedar atrapados en los lugares de deposición (vejiga, uréteres e intestinos) o ser transportados por la sangre hacia otros órganos, a menudo el hígado y con menos frecuencia los pulmones y el sistema nervioso central. La respuesta del huésped a la siembra de huevos implica manifestaciones locales y sistémicas. La respuesta inmunitaria celular da lugar a granulomas compuestos por linfocitos, macrófagos y eosinófilos que rodean los huevos atrapados y contribuyen de forma significativa a la destrucción tisular. La formación de granulomas en la pared de la vejiga y en la unión ureterovesical origina las principales manifestaciones de la esquistosomiasis por *S. haematobium:* hematuria, disuria y uropatía obstructiva. Los granulomas intestinales y hepáticos subyacen bajo las secuelas patológicas de las otras infecciones por esquistosoma: úlceras y fibrosis de la pared intestinal, hepatoesplenomegalia e hipertensión portal debidas a la obstrucción presinusoidal del flujo sanguíneo. Desde el punto de vista sistémico, la inflamación antiesquistosoma aumenta los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α y la interleucina 6, que se asocian a aumentos de la proteína C reactiva. Estas respuestas se asocian con la inhibición mediada por hepcidina de la captación y utilización del hierro, lo que conduce a una anemia de inflamación crónica. La infranutrición asociada a la esquistosomiasis puede ser consecuencia de procesos similares asociados a esta inflamación crónica. En algunos animales se ha demostrado la presencia de inmunidad parcial adquirida contra el esquistosoma, que también es posible en humanos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los individuos crónicamente infectados presenta sólo síntomas leves y quizás no buscan atención médica; los síntomas más graves de la esquistosomiasis se dan ante todo en los que sufren infecciones intensas o en los que se han contagiado a lo largo de períodos de tiempo más largos. Además de la morbilidad organoespecífica, los enfermos infectados presentan con frecuencia anemia, dolor crónico, diarrea, intolerancia al ejercicio y desnutrición crónica, que se manifiesta como una detención del crecimiento. La penetración de las cercarias en la piel puede originar un exantema papular pruriginoso conocido como dermatitis esquistosómica o **prurito del bañista.** Es más pronunciado en los individuos previamente expuestos y se caracteriza por edema e infiltrados celulares intensos en la dermis y la epidermis. La esquistosomiasis aguda, o **síndrome de Katayama,** puede producirse en particular en los individuos con infecciones intensas a las 4 u 8 semanas de la exposición. Se trata de un síndrome similar a la enfermedad del suero que se manifiesta como un cuadro agudo de fiebre, tos, escalofríos, sudoración, dolor abdominal, adenopatías, hepatoesplenomegalia y eosinofilia. La esquistosomiasis aguda se suele presentar en personas que visitan por primera vez un área endémica, que sufren la infección primaria a una edad tardía.

Los niños sintomáticos con esquistosomiasis por *S. haematobium* crónica presentan polaquiuria, disuria y hematuria. El examen de orina muestra eritrocitos, huevos del parásito y, ocasionalmente, eosinófilos en la orina. En las áreas endémicas se han demostrado lesiones entre moderadas y graves en el tracto urinario de un 20% de los niños infectados. La extensión de la enfermedad se correlaciona con la intensidad de la infección, pero es posible una morbilidad significativa incluso en niños con infecciones poco intensas. Las fases avanzadas de la infección por *S. haematobium* se caracterizan por insuficiencia renal crónica, infecciones secundarias y cáncer vesical.

Una complicación importante de la infección por *S. haematobium* es la esquistosomiasis genital femenina. Los huevos emigran desde el plexo vesical para quedar alojados en el aparato genital femenino, donde inducen una respuesta inflamatoria granulomatosa que se puede manifestar como una hemorragia por contacto, dolor e incluso infertilidad. Los síntomas debutan a los 10 años con un riesgo aparente de transmisión del VIH 3-4 veces superior. Las lesiones patognomónicas cervicales pueden visualizarse mediante una fotocolposcopia.

Los niños con esquistosomiasis crónica por *S. mansoni, S. japonicum, S. intercalatum* y *S. mekongi* pueden tener síntomas intestinales; los más frecuentes son el dolor abdominal cólico y la diarrea sanguinolenta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Sin embargo, la fase intestinal puede permanecer subclínica, y el cuadro tardío de hepatoesplenomegalia, hipertensión portal, ascitis y hematemesis puede a veces ser la primera forma de presentación clínica. La enfermedad hepática se debe a la formación de granulomas y a la fibrosis subsiguiente; no se produce una lesión hepatocelular apreciable, y la función hepática puede estar preservada durante mucho tiempo. Los huevos de esquistosoma pueden llegar a los pulmones, causando hipertensión pulmonar y *cor pulmonale.* Los gusanos de *S. japonicum* pueden migrar a la vasculatura cerebral y producir lesiones localizadas que provoquen convulsiones. En raras ocasiones se ha descrito mielitis transversa, compresión medular y otras alteraciones del sistema nervioso central (meningoencefalitis) en niños y adultos jóvenes con infección tanto aguda como crónica por *S. haematobium* o *S. mansoni,* aunque son complicaciones bien reconocidas.

Aunque la cicatrización de los órganos terminales es patognomónica, los niños afectados pueden tener también efectos persistentes a largo plazo de la infección, como retraso del crecimiento, anemia, reducción de la capacidad aeróbica y trastorno cognitivo.

DIAGNÓSTICO

Los huevos de esquistosoma se pueden encontrar en los excrementos de los individuos infectados; se deben emplear métodos cuantitativos que proporcionen un índice de intensidad de la infección. Para establecer el diagnóstico de esquistosomiasis por *S. haematobium* se debe recoger un volumen de 10 ml de orina en torno a la mitad del día, cuando la excreción de huevos es máxima, y filtrarla para examen microscópico. El examen de heces con el procedimiento de la extensión gruesa de Kato-Katz y la detección de los antígenos del parásito en el suero o la orina del paciente son los métodos de elección para el diagnóstico y la cuantificación de otras infecciones por esquistosoma.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los niños con esquistosomiasis se debe basar en la intensidad de la infección y en la extensión de la enfermedad. El tratamiento recomendado es el prazicuantel (40 mg/kg/día, dividido en dos tomas v.o. durante 1 día en la esquistosomiasis por *S. haematobium, S. mansoni* y *S. intercalatum;* 60 mg/kg/día dividido en tres veces v.o. durante 1 día en la esquistosomiasis por *S. japonicum* y *S. mekongi*). Para el tratamiento de la infección por *S. mansoni,* la oxamniquina ha sido eficaz en algunas áreas en las que prazicuantel no había mostrado tanta eficacia.

PREVENCIÓN

La transmisión dentro de las áreas endémicas puede reducirse al disminuir la carga parasitaria en la población. La disponibilidad de fármacos eficaces orales y en dosis única puede contribuir a alcanzar este objetivo. Otras medidas, añadidas a los programas de control nacional basados en fármacos, como la mejoría de las condiciones sanitarias, la aplicación local de molusquicidas y la vacunación animal, también pueden ser útiles para detener el ciclo de transmisión. En último término, el control de la esquistosomiasis está muy relacionado con el desarrollo económico y social.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **301**

Duelas (hepática, pulmonar e intestinal)

Charles H. King y Amaya L. Bustinduy

Existen varios trematodos o duelas que pueden parasitar al ser humano y causar enfermedad. Las duelas son endémicas en el mundo entero, pero muestran más prevalencia en los lugares menos desarrollados. Entre ellas se encuentran *Schistosoma,* o duelas sanguíneas (v. cap. 300), y las especies de duela que causan infección en el árbol biliar humano, el tejido pulmonar y el tubo gastrointestinal. Estos últimos trematodos se caracterizan por ciclos vitales complejos. La reproducción sexual de los gusanos adultos en el huésped definitivo da lugar a huevos que son eliminados con las heces. Las larvas, denominadas *miracidios,* se desarrollan en agua dulce. Éstas, a su vez, infectan a ciertas especies de moluscos (caracoles acuáticos o almejas), en los que la multiplicación asexual de las larvas del parásito produce las cercarias. Dichas cercarias buscan entonces un segundo huésped intermediario, que puede ser un insecto, un crustáceo o un pez, o se adhieren a la vegetación para producir metacercarias infecciosas. Los humanos adquieren la infección hepática, intestinal y pulmonar al ingerir alimentos no cocinados o

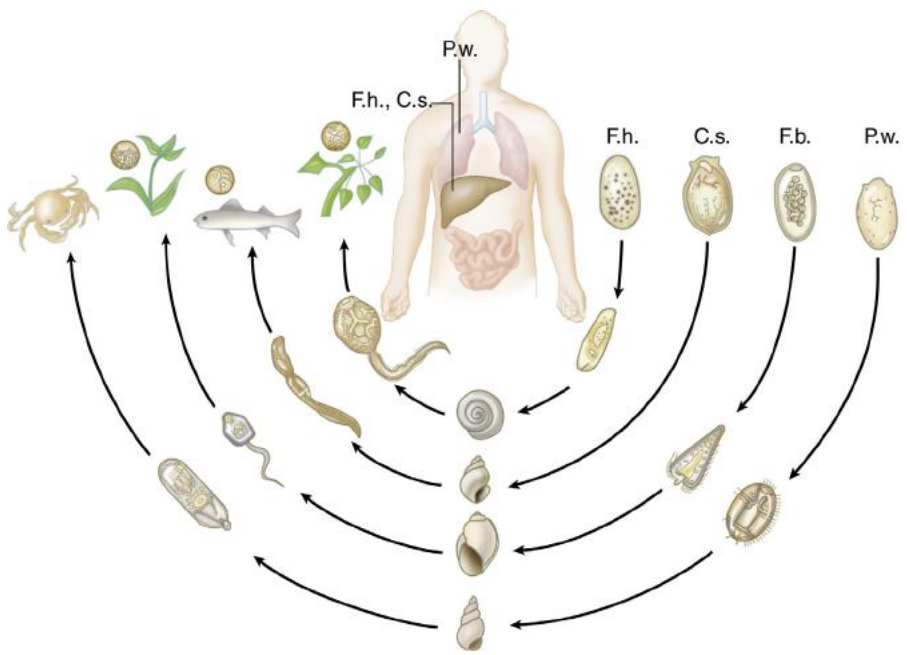

Figura 301-1 Ciclo vital de las duelas hepáticas, pulmonares e intestinales. (*Adaptada de Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, directores:* Principles and practice of infectious diseases, *7.ª ed. Filadelfia, 2010, Elsevier, fig. 289-2.*)

booksmedicos.org

Bibliografía

Bustinduy AL, Thomas CL, Fiutem JJ, et al: Measuring fitness of Kenyan children with polyparasitic infections using the 20-meter shuttle run test as a morbidity metric, *PLoS Negl Trop Dis* 5:e1213, 2011.

Carod-Artal FJ: Neurological complications of *Schistosoma* infection, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102:107-116, 2008.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Schistosomiasis. Available at: http://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/index.html.

Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, et al: Human schistosomiasis, *Lancet* 383:2253-2264, 2014.

Dawson-Hahn EE, Greenberg SLM, Domachowske JB, et al: Eosinophilia and the seroprevalence of schistosomiasis and strongyloidiasis on newly arrived pediatric refugees: an examination of Centers for Disease Control and Prevention screening guideline, *J Pediatr* 156:1016-1018, 2010.

Doenhoff MJ, Cioli D, Utzinger J: Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis, *Curr Opin Infect Dis* 21:659-667, 2008.

Drugs for parasitic infections, Med Lett Drugs Ther 8(Suppl):e1-e20, 2010.

Gray DJ, Ross AG, Li YS, et al: Diagnosis and management of schistosomiasis, *BMJ* 342:d2651, 2011.

Hegertun IE, Sulheim Gundersen KM, Kleppa E, et al: *S. haematobium* as a common cause of genital morbidity in girls: a cross-sectional study of children in South Africa, *PLoS Negl Trop Dis* 7:e2104, 2013.

Leenstra T, Coutinho HM, Acosta LP, et al: *Schistosoma japonicum* reinfection after praziquantel treatment causes anemia associated with inflammation, *Infect Immun* 74:6398-6407, 2006.

Ross AG, Vickers D, Olds GR, et al: Katayama syndrome, *Lancet Infect Dis* 7: 218-224, 2007.

Stothard JR, Sousa-Figueiredo JC, Betson M, et al: Schistosomiasis in African infants and preschool children: let them now be treated! *Trends Parasitol* 29: 197-205, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

poco cocinados, especiados o ahumados, que contienen los quistes del parásito. La «alternancia de generaciones» requiere que las fasciolas parasiten a más de un huésped (generalmente tres) para completar su ciclo vital. Como dependen de estas especies no humanas para su transmisión, la distribución de las infecciones por duelas humanas se correlaciona de forma estrecha con la distribución ecológica de los huéspedes intermedios de las duelas.

DUELAS HEPÁTICAS

Fasciolosis (*Fasciola hepatica*)

Fasciola hepatica, la duela hepática ovina, es un parásito del ganado ovino, bovino y de otros ungulados, y en ocasiones de los humanos. Esta infección afecta aproximadamente a 17 millones de personas en muchos lugares del mundo, en particular en Sudamérica, Europa, África, China, Australia y Cuba. Aunque *F. hepatica* es enzoótica en Norteamérica, se ha informado de muy pocos casos. Los humanos se infectan por la ingesta de metacercarias adheridas a la vegetación, en especial al berro salvaje, la lechuga y la alfalfa. En el duodeno, los parásitos salen del quiste y penetran en la pared intestinal, la cápsula hepática y el parénquima. Allí permanecen unas semanas antes de entrar en los conductos biliares, donde maduran. El adulto de *F. hepatica* (1-2,5 cm) comienza a poner huevos más o menos 12 semanas después de la infección; son huevos grandes (75-140 μm) y operculados. Pasan al intestino con la bilis y salen del cuerpo con las heces (v. fig. 292-1). Al alcanzar agua dulce, los huevos maduran y rompen, liberando los miracidios, que infectan a caracoles específicos como huéspedes intermediarios, multiplicándose en numerosas cercarias. Éstas abandonan los caracoles y se enquistan en las plantas acuáticas.

Las **manifestaciones clínicas** suelen producirse durante la fase migratoria hepática del parásito o a su llegada a su hábitat final en los conductos biliares superiores. La primera fase de la enfermedad se caracteriza por fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho y hepatoesplenomegalia. Suele haber una marcada eosinofilia en sangre periférica. A medida que los gusanos entran en los conductos biliares, la mayoría de los síntomas agudos mejora. En raras ocasiones, los pacientes pueden sufrir una ictericia obstructiva o una cirrosis biliar, con signos de colestasis, colangitis ascendente, colelitiasis e ictericia con elevación de enzimas hepáticas, bilirrubina directa y γ-glutamil transpeptidasa. La infección por *F. hepatica* se diagnostica con la identificación de los huevos característicos en las extensiones de heces o en los aspirados duodenales. El diagnóstico se sospecha por la serología y las pruebas de imagen que muestran lesiones hepáticas hipodensas que cambian a lo largo del tiempo. La presentación puede ser espectacular en niños, con edema generalizado, cirrosis hepática y varices esofágicas y, en casos graves, muerte debida a fallo multiorgánico.

El **tratamiento** recomendado de la fasciolosis es el triclabendazol (10 mg/kg una o dos veces al día v.o.) o el bitionol (30-50 mg/kg una vez al día v.o. en días alternos hasta un total de 10-15 dosis). En EE.UU., el bitionol está disponible a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (tel.: 404–639–3670).

Clonorquiasis (*Clonorchis sinensis*)

La infección de las vías biliares por *Clonorchis sinensis,* la duela hepática oriental o china, es endémica en China, otras partes de Asia oriental y Japón, donde existen más de 35 millones de personas afectadas. Los humanos adquieren la infección al ingerir peces de agua dulce crudos o poco cocinados, que contienen las metacercarias enquistadas del parásito bajo las escamas o la piel. Dichas metacercarias rompen los quistes en el duodeno y pasan por la ampolla de Vater hasta el conducto biliar principal y los capilares biliares, donde maduran para dar gusanos adultos hermafroditas (3-15 mm). Los gusanos de *C. sinensis* ponen huevos pequeños operculados (14-30 μm), liberados al intestino por los conductos biliares y más tarde excretados con las heces (v. fig. 301-1). Los huevos maduran y rompen fuera del cuerpo, liberando los miracidios móviles en las corrientes de agua dulce, ríos o lagos. Si penetran en los caracoles adecuados, se desarrollan en cercarias, que a su vez son liberadas por el caracol y pasan a enquistarse bajo la piel o las escamas de los peces de agua dulce.

La mayoría de los individuos con infección por *C. sinensis,* en particular los que tienen pocos organismos, tiene pocos síntomas. En los individuos con infecciones graves, que tienden a ser mayores (>30 años de edad), la obstrucción localizada de los conductos biliares se debe al traumatismo local y a la inflamación repetida. En estos casos, la colangitis y la colangiohepatitis pueden aumentar el tamaño hepático y provocar ictericia. En Hong Kong, Corea y otras partes de Asia, el colangiocarcinoma se asocia a la infección crónica por *C. sinensis.*

La clonorquiasis se diagnostica por la presencia de huevos del parásito en el examen de heces o en el aspirado duodenal. El tratamiento recomendado es el prazicuantel (75 mg/kg/día dividido en tres veces v.o. durante 2 días). Una alternativa empleada en adultos es el albendazol (10 mg/kg una vez al día por v.o. durante 7 días).

Opistorquiasis (*Opisthorchis* spp.)

Las infecciones por las especies de *Opisthorchis* son clínicamente similares a las originadas por *C. sinensis. Opistorchis felineus* y *Opistorchis viverrini* son duelas hepáticas de perros y gatos que infectan a los humanos por la ingesta de metacercarias presentes en peces de agua dulce. La infección por *O. felineus* es endémica en Europa del Este y en el sureste asiático, y *O. viverrini* se encuentra sobre todo en Tailandia, donde afecta a unos 10 millones de personas. La mayoría de los individuos están mínimamente sintomáticos; los que sufren infecciones intensas pueden presentar aumento del tamaño hepático, colangitis recidivante e ictericia. El diagnóstico se establece al observar huevos en las muestras de heces o en los aspirados duodenales. El tratamiento recomendado es el prazicuantel (75 mg/kg/día dividido en tres veces v.o. durante 2 días).

DUELAS PULMONARES

Paragonimiasis (*Paragonimus* spp.)

La infección en humanos por la duela pulmonar *Paragonimus westermani,* y con menor frecuencia por otras especies de *Paragonimus,* se encuentra en el Lejano Oriente, en áreas localizadas de África occidental y en varias regiones del centro y del sur de América, con afectación aproximadamente de unos 20 millones de personas. La incidencia más alta de paragonimiasis se observa en los niños mayores y en los adolescentes de 11 a 15 años. Aunque *P. westermani* se encuentra en muchos carnívoros, los casos en humanos son relativamente raros y parecen estar asociados a hábitos dietéticos específicos, como la ingesta de jaibas o cangrejos de agua dulce crudos. Estos crustáceos contienen las metacercarias infecciosas en sus tejidos. Tras la ingesta, las metacercarias salen del quiste en el duodeno, penetran en la pared intestinal y migran hacia su hábitat final en los pulmones. Los gusanos adultos (5-10 mm) se encapsulan en el parénquima pulmonar y depositan huevos marrones operculados (60-100 μm), que pasan a los bronquiolos y se expectoran con la tos (v. fig. 301-1). Los huevos se pueden detectar en el esputo o en las heces de los individuos infectados. Si llegan a agua dulce, se rompen y experimentan una multiplicación asexual dentro de caracoles específicos. Las cercarias se enquistan en los músculos y vísceras de los crustáceos y de los cangrejos de agua dulce.

La mayoría de los individuos infectados por *P. westermani* porta cargas bajas o moderadas de gusanos y tiene poca sintomatología. Entre las **manifestaciones clínicas** se encuentran la tos, la producción de esputos herrumbrosos y la hemoptisis (parecida a la de la tuberculosis), que es el signo principal y se da en un 98% de los niños sintomáticos. No hay hallazgos físicos característicos, pero las pruebas de laboratorio suelen mostrar eosinofilia marcada. Las radiografías de tórax muestran a menudo infiltrados parcheados pequeños o zonas radiolúcidas en los campos pulmonares medios; sin embargo, la radiografía puede parecer normal en 1/5 de los pacientes. En raras circunstancias pueden desarrollarse abscesos pulmonares, derrames pleurales o pericárdicos, o bronquiectasias. Las localizaciones extrapulmonares de *P. westermani* en el cerebro, el peritoneo, los intestinos o el pericardio son muy raras. La paragonimiasis cerebral ocurre sobre todo en los individuos con infecciones intensas que habitan en áreas de elevada endemicidad en el Lejano Oriente. La presentación clínica se asemeja a la de una epilepsia jacksoniana o a los síntomas de los tumores cerebrales.

El diagnóstico definitivo se establece al identificar los huevos en las extensiones de heces o de esputo. El **tratamiento** recomendado es el prazicuantel (75 mg/kg/día dividido en tres veces v.o. durante 2 días). También puede administrarse triclabendazol (5 mg/kg/día v.o. durante 3 días).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DUELAS INTESTINALES

Varias duelas intestinales de animales salvajes y domésticos, entre las que se incluyen *Fasciolopsis buski, Nanophyetus salmincola* y *Heterophyes heterophyes,* pueden infectar por accidente a los humanos cuando se ingieren plantas acuáticas o pescados crudos o poco cocinados. Por ejemplo, *F. buski* es endémica en el Lejano Oriente y la infección se produce tras ingerir metacercarias enquistadas en plantas acuáticas. Éstas se desarrollan para dar lugar a duelas grandes (1-5 cm), que viven en el duodeno y en el yeyuno. Los gusanos maduros producen huevos operculados que se excretan con las heces; el organismo completa su ciclo vital en un caracol específico que sirve de huésped intermediario. Los individuos con infección por *F. buski* suelen estar asintomáticos; los aquejados de infecciones intensas sufren dolor abdominal y diarrea, y muestran signos de malabsorción. El diagnóstico de la fasciolopsiasis y de las otras infecciones por duelas intestinales se establece mediante el examen de heces y la identificación de los huevos (v. fig. 301-1). Como en otras infecciones por duelas, el **prazicuantel** es el fármaco de elección (75 mg/kg/día dividido en tres veces v.o. durante 2 días).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **302**

Infecciones por gusanos planos adultos

Philip R. Fischer y A. Clinton White Jr.

Los gusanos planos son formas adultas de cestodos, parásitos helmintos multicelulares, que viven en el intestino humano y producen una enfermedad sin riesgo vital. Las formas larvarias invasivas de los cestodos se asocian a quistes, que provocan una enfermedad humana grave como la neurocisticercosis (*Taenia solium,* comentada en el cap. 303) y la equinococosis (principalmente *Echinococcus granulosa* y *Echinococcus multilocularis,* comentados en el cap. 304). Los gusanos son planos y multisegmentados, y tienen longitudes variables entre 8 mm y 10 m. La tabla 302-1 resume las características fundamentales de los gusanos planos que afectan a los niños.

ETIOLOGÍA

La **tenia bovina** *(T. saginata),* la **tenia porcina** *(T. solium)* y la **tenia asiática** *(T. asiatica)* son parásitos largos (de entre 4 y 10 m) denominados así según sus huéspedes intermediarios *(T. saginata, T. solium)* o la distribución geográfica (*T. asiatica;* el huésped de las larvas es el cerdo). Las formas adultas sólo se encuentran en el intestino humano. El cuerpo del gusano adulto consiste en una serie de cientos o miles de segmentos aplanados **(proglótides)** cuyo órgano de adherencia anterior **(escólex)** ancla el parásito a la pared intestinal. Los segmentos nuevos surgen del extremo distal del escólex, seguidos de otros cada vez más maduros unidos en la parte más distal. Los segmentos terminales grávidos contienen cada uno entre 50.000 y 100.000 huevos y éstos, o incluso los mismos proglótides intactos desprendidos, salen del cuerpo del niño a través del ano (con las heces o de forma independiente de la defecación). Estas tenias difieren de forma significativa en que el estadio intermediario de la tenia porcina (cisticerco) también puede infectar a los humanos y causar morbilidad significativa (v. cap. 303), mientras que la forma larvaria de *T. saginata* no ocasiona enfermedad humana. *T. asiatica* se parece a la tenia bovina y a menudo se confunde con ella.

EPIDEMIOLOGÍA

La tenia bovina y la tenia porcina se encuentran en todo el mundo, con un mayor riesgo de infección en América Central, África, India, sureste asiático y China, donde se crían los huéspedes intermediarios a nivel doméstico. La prevalencia en adultos puede no reflejar la que se da en niños pequeños, porque las prácticas culturales determinan cuánto se cocina la carne y qué cantidad se sirve a los niños.

PATOGENIA

Cuando los niños ingieren carne que contiene quistes larvarios cruda o poco cocida, el ácido gástrico y la bilis facilitan la liberación de los escólex inmaduros, que se adhieren a la luz del intestino delgado. Un parásito adquiere nuevos segmentos al crecer a nivel de la base del escólex. Los segmentos terminales maduran y al cabo de 2 o 3 meses producen huevos, que se liberan y aparecen en las heces. La superficie de las proglótides sirve como órgano absortivo para «robar» los elementos nutricionales del intestino delgado del niño para que los utilice el parásito. En ocasiones se produce una eosinofilia transitoria antes de que el parásito madure suficiente como para liberar huevos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han descrito síntomas abdominales inespecíficos en las infecciones por tenias bovinas y porcinas, pero el síntoma más inquietante es la preocupación psicológica que genera visualizar las proglótides en las

Tabla 302-1 Características clave de los gusanos planos en niños

ESPECIES DEL PARÁSITO	GEOGRAFÍA	FUENTE	SÍNTOMAS	TRATAMIENTOS
Taenia saginata	Asia, África, Latinoamérica	Quistes en terneras	Molestias abdominales, migración de las proglótides móviles, eliminación de segmentos	Prazicuantel o niclosamida, posiblemente nitazoxanida
Taenia solium	Asia, África, Latinoamérica	Quistes en cerdos	Mínimos, proglótides en las heces	Prazicuantel o niclosamida, posiblemente nitazoxanida
Taenia asiatica	Asia	Cerdos	Mínimos	Prazicuantel o niclosamida, posiblemente nitazoxanida
Especies de *Diphyllobothrium*	Mundial, a menudo en áreas del norte	Quistes plerocercoides en peces de agua dulce	Sueles ser mínimos; en las infecciones prolongadas o intensas por *Diphyllobothrium latum,* deficiencia de vitamina B_{12}	Prazicuantel o niclosamida
Hymenolepis nana	Mundial, a menudo en áreas del norte	Humanos infectados, roedores	Molestias abdominales leves	Prazicuantel, niclosamida o nitazoxanida
Dipylidium caninum	Mundial	Perros y gatos domésticos	Eosinofilia y prurito, se confunde con los gusanos redondos, proglótides en las heces	Prazicuantel, niclosamida o nitazoxanida

booksmedicos.org

Bibliografía

Andrews RH, Sithithaworn P, Petney TN: *Opisthorchis viverrini*: an underestimated parasite in world health, *Trends Parasitol* 24:497-501, 2008.

Drugs for parasitic infections, Med Lett Drugs Ther 8(Suppl):e1-e20, 2010.

Keiser J, Utzinger J: Food-borne trematodiases, *Clin Microbiol Rev* 22:466-483, 2009.

Liu Q, Wei F, Liu W, et al: Paragonimiasis: an important food-borne zoonosis in China, *Trends Parasitol* 4:318-323, 2008.

Lun ZR, Gasser RB, Lai DH, et al: Clonorchiasis: a key foodborne zoonosis in China, *Lancet Infect Dis* 5:31-41, 2005.

Mahanty S, MacLean JD, Cross JH: Liver, lung and intestinal fluke infections. In Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors: *Tropical infectious diseases: principles, pathogens & practice*, ed 3, Edinburgh, 2011, Saunders Elsevier, pp 854-867.

Mas-Coma S, Valero MA, Bargues MD: Chapter 2. *Fasciola*, lymnaeids and human fascioliasis, with a global overview on disease transmission, epidemiology, evolutionary genetics, molecular epidemiology and control, *Adv Parasitol* 69: 41-146, 2009.

Millan JC, Mull R, Freise S, et al: The efficacy and tolerability of triclabendazole in Cuban patients with latent and chronic *Fasciola hepatica* infection, *Am J Trop Med Hyg* 63:264-269, 2000.

Sripa B, Kaewkes S, Sithithaworn P, et al: Liver fluke induces cholangiocarcinoma, *PLoS Med* 4:e201, 2007.

Zarrin-Khameh N, Citron DR, Stager CE, et al: Pulmonary paragonimiasis diagnosed by fine-needle aspiration biopsy, *J Clin Microbiol* 46:2137-2140, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

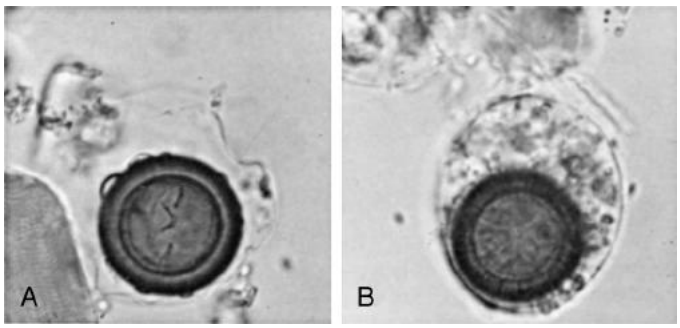

Figura 302-1 A y B, Huevos de *Taenia saginata* en heces (aumento original ×400). Los huevos suelen estar teñidos de bilis, son oscuros y prismáticos. Ocasionalmente están rodeados por material celular de la proglótide en la que se ha desarrollado el huevo, más evidente en B que en A. Las larvas en el interior del huevo muestran tres pares de ganchos (A), que a veces pueden verse en movimiento.

heces o la ropa interior. Los segmentos liberados del gusano son móviles (sobre todo los de *T. saginata*) y en ocasiones provocan prurito anal. Es raro que las tenias bovinas y porcinas adultas produzcan otros síntomas.

DIAGNÓSTICO

Se deben identificar las especies infecciosas de tenia para valorar el riesgo de enfermedad invasiva. Los portadores de tenias porcinas adultas tienen más riesgo de transmitir huevos en la forma patogénica intermediaria (cisticerco) a ellos mismos o a otros, mientras que los niños con tenia bovina o *T. asiatica* representan un riesgo sólo para el ganado. Como las proglótides se suelen excretar intactas, el examen visual en las heces de las que son grávidas es una prueba sensible. Estos segmentos pueden utilizarse para identificar la especie. Los huevos, por el contrario, no suelen encontrarse en las heces y no se puede distinguir entre *T. saginata* y *T. solium* a partir de ellos (fig. 302-1). Si el parásito se elimina por completo, el escólex de cada especie es diagnóstico. El escólex de *T. saginata* tiene sólo cuatro ventosas anteriores, mientras que *T. solium* presenta una doble fila de ganchos además de las ventosas. Las proglótides de *T. saginata* tienen más de 20 ramas que surgen de una estructura uterina central, y las de *T. solium* tienen 10 o menos. Los segmentos de proglótide expulsados suelen medir aproximadamente 0,5 × 1-2 × 0,1 cm. Los métodos moleculares permiten distinguir *T. saginata* y *T. asiatica*. Cada vez se dispone de más pruebas de detección antigénica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El prurito anal puede simular los síntomas de la infección por *Enterobius vermicularis*. *Diphyllobothrium latum* y *Ascaris lumbricoides* (un gusano redondo largo) pueden confundirse en las heces con *T. saginata* o *T. solium*.

TRATAMIENTO

Todas las infecciones por tenias adultas responden al prazicuantel (25 mg/kg v.o., dosis única). Cuando está disponible, una alternativa para el tratamiento de las teniasis es la niclosamida (50 mg/kg v.o., dosis única en niños; 2 g v.o., dosis única en adultos). La nitazoxanida también es eficaz en ocasiones. El parásito suele expulsarse el mismo día de la administración. El tratamiento con los preparados intestinales basados en electrólitos-polietilén glicol puede aumentar la eficiencia de la eliminación de los escólices.

PREVENCIÓN

La congelación prolongada y la cocción completa de la carne de vacuno y de porcino destruyen las formas quísticas del parásito. Una higiene humana adecuada puede interrumpir la transmisión al impedir la infección del ganado.

DIFILOBOTRIASIS *(DIPHYLLOBOTHRIUM SPP.)*

Etiología

La **tenia del pez,** *Diphyllobothrium latum,* es el gusano plano más largo, que alcanza más de 10 m de longitud y tiene una organización anatómica similar a la de los otros cestodos adultos. Un escólex alargado provisto de ranuras a cada lado **(botrias),** sin ventosas ni ganchos, va seguido por miles de segmentos enrollados en el intestino delgado. La proglótide terminal grávida se desprende periódicamente, pero tiende a desintegrarse antes de la expulsión y libera así los huevos en las heces en lugar de segmentos del gusano intacto en las heces. Al contrario que en las otras tenias, el ciclo vital de *Diphyllobothrium latum* requiere dos huéspedes intermediarios. Unos pequeños crustáceos (copépodos) de agua dulce adquieren las larvas que provienen de la eclosión de los huevos del parásito en agua dulce. El parásito entra en la cadena alimentaria cuando pequeños peces ingieren los copépodos y son a su vez ingeridos por peces mayores. De esta forma, el parásito joven se concentra en el lucio, la lota, la perca y quizá el salmón en relación con la acuicultura de estas especies. El consumo de estos peces crudos o poco cocinados produce infección en humanos.

Epidemiología

El cestodo del pez es más prevalente en los climas templados de Europa, América del Norte y Asia, pero puede encontrarse en la costa del Pacífico de Sudamérica y África. En Norteamérica, la prevalencia es mayor en Alaska, Canadá y el norte de la parte continental de Estados Unidos. El cestodo puede encontrase en el pescado procedente de esas áreas que se comercializa. Las personas que preparan pescado crudo para uso doméstico o comercial, o que prueban el pescado antes de cocinarlo, tienen más riesgo de infección.

Patogenia

El gusano adulto de *D. latum* (presente en el norte de Europa) tiene unos receptores de alta afinidad y consume vitamina B_{12} de una forma eficiente para usarlo en la producción constante de grandes cantidades de segmentos y casi 1 millón de huevos diarios. Como consecuencia, la difilobotriasis causa anemia megaloblástica en un porcentaje de las infecciones entre el 2% y el 9%. Es interesante recordar que otras especies de *Diphyllobothrium* no compiten con el huésped por la vitamina B_{12}. Los niños con otras causas de deficiencia de vitamina B_{12} o de ácido fólico, como la diarrea infecciosa crónica, la enfermedad celíaca o la malabsorción congénita, tienen más probabilidades de desarrollar infección sintomática.

Manifestaciones clínicas

La infección es asintomática. Pueden aparecer segmentos en las heces. Los pacientes que desarrollan un déficit de vitamina B_{12} o de ácido fólico presentan una anemia megaloblástica con leucopenia, trombocitopenia, glositis y signos de disfunción de los cordones medulares posteriores (pérdida de la sensibilidad vibratoria, propiocepción y coordinación).

Diagnóstico

El examen parasitológico de las heces es útil, ya que los huevos son abundantes y tienen una morfología diferente a la de los otros cestodos. Los huevos son ovoides y presentan un opérculo que es una estructura en forma de casco en un extremo, que se abre para liberar el embrión (fig. 302-2). El gusano en sí mismo tiene un escólex y una proglótide diferenciados; sin embargo, no es habitual que se excreten de forma espontánea.

Diagnóstico diferencial

Un segmento o una sección completa del gusano pueden confundirse con *Taenia* o *Ascaris* en las heces. La anemia perniciosa, las mielotoxinas y las deficiencias dietéticas pueden contribuir a causar una difilobotriasis o simular las deficiencias nutricionales asociadas a la misma.

Tratamiento

Como en el caso de todas las infestaciones por cestodos adultos, las debidas a *D. latum* responden a prazicuantel (5-10 mg/kg v.o., dosis única). La niclosamida (50 mg/kg en una sola dosis oral) es también eficaz.

Prevención

El estadio intermediario se elimina fácilmente con la cocción o congelación prolongadas del pescado antes de la ingesta. Debido a que los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

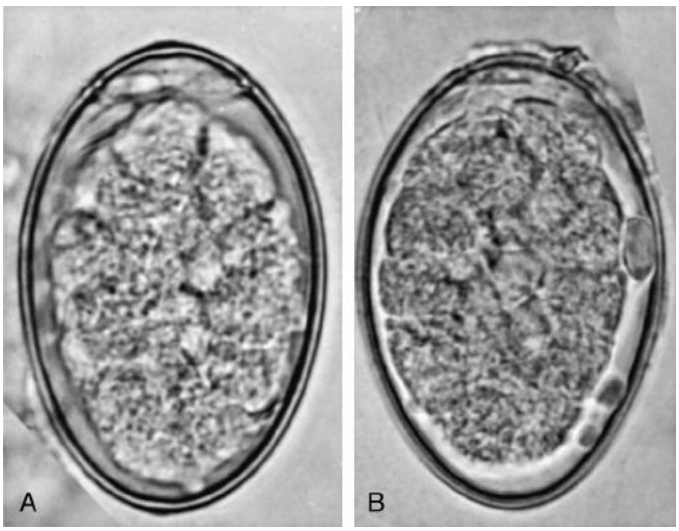

Figura 302-2 A y B, Huevos de *Diphyllobothrium latum,* tal como se ven en las heces (×400). Se observa un opérculo terminal en forma de casco en el extremo del huevo.

humanos somos el mayor reservorio de gusanos adultos, la educación para la salud es una de las mejores herramientas para prevenir la transmisión, junto con las mejoras sanitarias.

HIMENOLEPIASIS *(HYMENOLEPIS)*

La infección por *Hymenolepis nana,* la tenia enana, es muy frecuente en los países en vías de desarrollo. Es una causa mayor de eosinofilia, y aunque rara vez causa patología evidente, la presencia de sus huevos en las heces puede servir como marcador de exposición a malas condiciones higiénicas y el riesgo de contaminación fecal-oral adicional. La forma intermedia de *Hymenolepis diminuta* se desarrolla en varios huéspedes (como roedores, garrapatas y pulgas), pero todo el ciclo vital de *H. nana* puede completarse en los humanos. Así pues, es posible una hiperinfección con miles de pequeños gusanos adultos en un niño. Con menos frecuencia se puede producir una infección similar por la especie *H. diminuta.* En las heces se pueden encontrar huevos, pero no segmentos. La infección por *H. nana* responde a prazicuantel (25 mg/kg v.o. en dosis única). La nitazoxanida es eficaz en tres cuartas partes de los niños (100 mg orales cada 12 horas durante 3 días en niños de 1-3 años; 200 mg orales cada 12 horas durante 3 días en niños de 4-11 años; y 500 mg orales cada 12 horas durante 3 días en niños mayores).

DIPILIDIASIS *(DIPYLIDIUM CANINUM)*

Dipylidium caninum es un cestodo frecuente en los perros y gatos domésticos. La infección en humanos es relativamente rara. No se produce una transmisión directa entre las mascotas y los humanos, de forma que la infección humana requiere la ingesta del huésped intermediario, la pulga del perro o del gato. Los lactantes y niños pequeños son más susceptibles por su grado de higiene, su contacto más íntimo con las mascotas y sus actividades en áreas donde pueden encontrarse pulgas. Por eso, los niños presentan el máximo riesgo de ingerir de forma inadvertida las pulgas infectadas por las larvas. El síntoma más frecuente es la eliminación de proglótides por las heces. Las proglótides tienen una forma y tamaño parecidos a los granos de arroz blanco. A veces se han asociado el prurito anal, las molestias abdominales inespecíficas y la diarrea a la dipilidiasis, que puede por ello confundirse en ocasiones con la infección por *E. vermicularis.* La dipilidiasis responde al tratamiento con prazicuantel (5-10 mg/kg v.o. en dosis única) y niclosamida (50 mg/kg en dosis única oral). Las medidas de prevención más eficaces son la desparasitación de las mascotas y el control de las pulgas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **303**

Cisticercosis

A Clinton White Jr. y Philip R. Fischer

ETIOLOGÍA

Taenia solium, denominada también **tenia porcina,** produce dos infestaciones distintas en los niños. En su ciclo vital normal, los niños pueden adquirir el gusano mediante la ingesta de carne de cerdo mal cocinada que contiene quistes larvarios (v. cap. 302). En los intestinos el quiste se convierte en la forma adulta del gusano. Tras ingerir los huevos, se produce la liberación de las largas, que invaden a través del intestino y emigran por el torrente circulatorio hacia los músculos (y otros órganos), donde forman quistes tisulares (vesículas de 0,2-2 cm de contenido líquido en las que se aloja un solo escólex invaginado). La infestación por la forma quística se denomina **cisticercosis,** y la afectación del sistema nervioso central se llama **neurocisticercosis.** La forma de gusano solo se desarrolla tras la ingesta de carne de cerdo mal cocinada. No es preciso ingerir cerdo para que se desarrolle una cisticercosis, pero las personas portadoras de un gusano adulto de *T. solium* también pueden autoinfectarse con los huevos por la ruta fecal-oral.

EPIDEMIOLOGÍA

La tenia del cerdo se distribuye ampliamente donde se crían cerdos y existe contacto con material fecal humano. Existe una intensa transmisión en América Central y del Sur, la región sur y sureste de Asia y gran parte del África subsahariana. En estas zonas, aproximadamente un 30% de los casos de epilepsia puede deberse a la cisticercosis. La mayoría de los casos en EE.UU. son importados; sin embargo, la transmisión local rara vez se ha demostrado.

PATOGENIA

Habitualmente, los estadios quísticos intactos suprimen la respuesta inmune del huésped y las respuestas inflamatorias. Los quistes de este tipo pueden asociarse a enfermedad cuando obstruyen el flujo del líquido cefalorraquídeo. La mayor parte de los quistes están asintomáticos durante unos años. Los síntomas se desarrollan típicamente cuando los cisticercos empiezan a degenerar, lo que se asocia a la respuesta inflamatoria del huésped. La evolución natural de los quistes es la resolución por reabsorción o calcificación completas, aunque este proceso puede tardar años. Los cisticercos también se pueden presentar como nódulos subcutáneos, infecciones oculares o lesiones medulares con mielopatía o radiculopatía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las convulsiones son el primer síntoma en la inmensa mayoría de los niños con una neurocisticercosis. Otras manifestaciones menos frecuentes son la hidrocefalia, el edema cerebral difuso y alteraciones neurológicas focales. Resulta importante clasificar la neurocisticercosis en parenquimatosa, intraventricular, subaracnoidea, medular u ocular, según la localización anatómica, la presentación clínica y la apariencia radiológica, dado que el pronóstico y el tratamiento varían con la localización.

La **neurocisticercosis parenquimatosa** produce típicamente convulsiones. Éstas suelen ser focales, pero con frecuencia se generalizan. Los niños pueden debutar con una convulsión aislada o con epilepsia de repetición. Se han demostrado deficiencias neurocognitivas leves producidas por la sola presencia de cisticercos, aunque se encuentran con más frecuencia en relación con convulsiones mal controladas. También es posible una presentación fulminante similar a una encefalitis, con más frecuencia en niños que han tenido una infección masiva inicial asociada a edema cerebral. La neurocisticercosis intraventricular (hasta un 20% de todos los casos) se asocia con hidrocefalia obstructiva y con signos agudos, subagudos o intermitentes de aumento de la presión intracraneal, habitualmente sin signos localizadores. La neurocisticercosis

booksmedicos.org

Bibliografía

Anantaphruti MT, Yamasaki H, Nakao M, et al: Sympatric occurrence of *Taenia solium, T. saginata*, and *T. asiatica*, Thailand, *Emerg Infect Dis* 13:1413-1416, 2007.

Chero JC, Saito M, Bustos JA, et al: Hymenolepis nana infection: symptoms and response to nitazoxanide in field conditions, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 101: 203-205, 2007.

Craig P, Ito A: Intestinal cestodes, *Curr Opin Infect Dis* 20:524-532, 2007.

Samkari A, Kiska DL, Riddell SW, et al: *Dipylidium caninum* mimicking recurrent *Enterobius vermicularis* (pinworm) infection, *Clin Pediatr (Phila)* 47:397-399, 2008.

Scholz T, Garcia HH, Kuchta R, et al: Update on the human broad tapeworm (genus *Diphyllobothrium*), including clinical relevance, *Clin Microbiol Rev* 22:146-160, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

subaracnoidea es infrecuente en los niños. Puede asociarse a una aracnoiditis basilar, que puede debutar con signos de irritación meníngea, hidrocefalia comunicante, infarto cerebral o mielitis transversa. Los cisticercos tisulares pueden producir hallazgos focales en relación con un efecto masa. La neurocisticercosis ocular causa una disminución de la agudeza visual por los cisticercos que flotan en la retina o el humor vítreo, o por desprendimiento de retina o iridociclitis.

DIAGNÓSTICO

Debería sospecharse la existencia de neurocisticercosis en niños que empiezan a sufrir convulsiones o hidrocefalia y tienen antecedentes de residencia en una zona endémica o de contacto con un cuidador de una zona endémica.

La RM craneal es el estudio diagnóstico más útil para la enfermedad parenquimatosa. La RM proporciona la mejor información sobre la localización y viabilidad del quiste y sobre la inflamación circundante. A veces es posible observar el protoescólex en el interior del quiste, lo que proporciona un signo patognomónico de cisticercosis (fig. 303-1A). La RM también detecta mejor la existencia de aracnoiditis basilar (fig. 303-1B), de quistes intraventriculares (fig. 303-1C) y de otros localizados en la médula espinal. La TC identifica mejor las calcificaciones. En los niños, un quiste parenquimatoso solitario, con o sin captación de contraste, y calcificaciones numerosas son los hallazgos más frecuentes (fig. 303-2). Las radiografías simples pueden mostrar calcificaciones compatibles con cisticercosis en el músculo o en el cerebro. En los niños procedentes de regiones endémicas, la presentación con una lesión solitaria que capta contraste y es redondeada y menor de 2 cm de diámetro, la ausencia de signos o síntomas de otras enfermedades (ausencia de fiebre o ganglios), la ausencia de hallazgos focales y la falta de evidencia de hipertensión intracraneal son muy específicas de la neurocisticercosis.

El diagnóstico serológico mediante inmunotransferencia ligada a enzimas está disponible en EE.UU. comercialmente y a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. La determinación de anticuerpos en el suero es muy específica, pero con frecuencia es negativa en los niños que tienen lesiones solitarias o solo calcificaciones. Las pruebas de detección antigénica y la reacción en cadena de la polimerasa son técnicas diagnósticas prometedoras, pero de momento no están comercializadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La neurocisticercosis se confunde a menudo en la clínica con otros trastornos que cursan con convulsiones. La sospecha clínica se fundamenta en antecedentes de viajes o de contacto con un posible portador de una tenia adulta o en una imagen radiológica sugestiva. En los estudios de imagen, los cisticercos pueden ser difíciles de distinguir de los abscesos cerebrales, los granulomas (incluidos los tuberculomas, las infecciones fúngicas, la histiocitosis de Langerhans y la toxoplasmosis) y los tumores.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la cisticercosis se debería centrar en el tratamiento sintomático de las convulsiones, la hidrocefalia o ambos procesos. Las convulsiones se suelen controlar con fármacos anticonvulsivantes

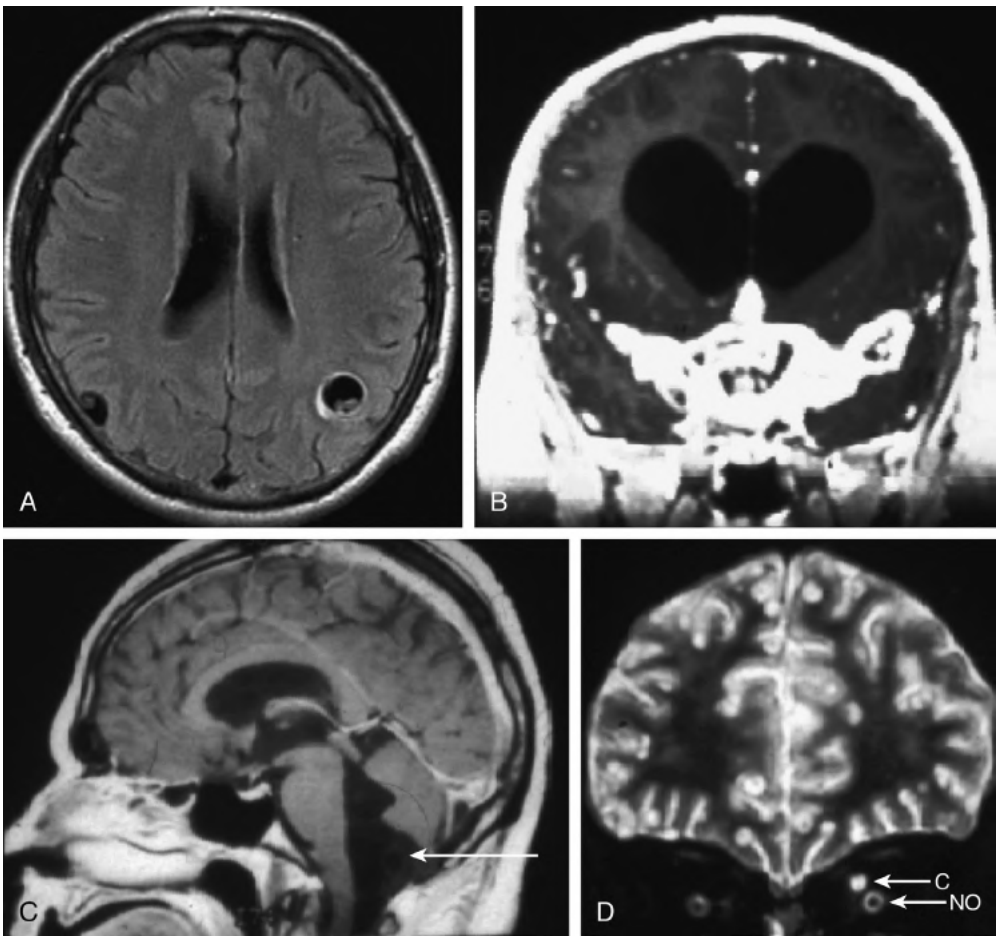

Figura 303-1 A, RM (potenciada en T1) en la que se muestran dos quistes parenquimatosos con protoescólices. B, RM (potenciada en T1) de aracnoiditis basilar por cisticercosis. C, RM (potenciada en T1) en la que se observa un quiste bajo el cuarto ventrículo *(flecha)*. D, RM (potenciada en T2) que muestra un cisticerco (C) encima del nervio óptico *(NO)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

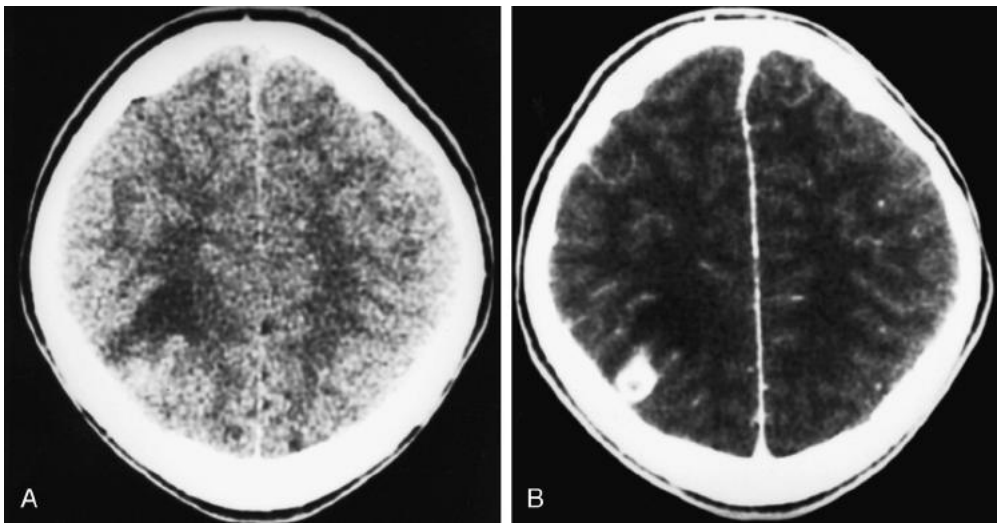

Figura 303-2 TC de una lesión solitaria de neurocisticercosis con (A) y sin (B) contraste, donde se observa captación tras el contraste. *(Cortesía del Dr. Wendy G. Mitchell y Dr. Marvin D. Nelson, Children's Hospital, Los Ángeles.)*

habituales. Si las lesiones se resuelven, se podrá reducir la dosis de anticonvulsivantes hasta suspenderlos. La frecuencia de convulsiones frecuentes o la aparición de lesiones calcificadas son factores de riesgo para el desarrollo de convulsiones de repetición e indicación de un tratamiento prolongado o durante toda la vida con anticonvulsivantes.

La tendencia natural de las lesiones parenquimatosas activas suele ser la resolución espontánea con o sin fármacos antiparasitarios, pero este proceso suele ser prolongado (meses a años). Los quistes parenquimatosos solitarios se resuelven algo más rápidamente con el tratamiento antiparasitario. Los fármacos antiparasitarios pueden reducir también la frecuencia de convulsiones de repetición. En niños son menos frecuentes otras formas de presentación de la enfermedad. En los adultos con lesiones quísticas, una serie de ensayos controlados aleatorizados sugirieron el doble de disminuciones de recurrencias de crisis generalizadas en pacientes tratados con albendazol. En el caso de los niños el beneficio era significativamente menor, quizá debido a que la mayoría de estas infestaciones eran con sólo 1-2 quistes. Parece que los corticoides reducen la frecuencia de las convulsiones.

El **albendazol** es el fármaco antiparasitario más empleado (15 mg/kg/día v.o. divididos en dos dosis al día). Puede tomarse con una comida grasa para mejorar la absorción. La duración más habitual del tratamiento son 7 días para las lesiones parenquimatosas. Sin embargo, a menudo se necesitan tratamientos más prolongados (meses), dosis más altas (hasta 30 mg/kg/día) o tratamiento combinado con prazicuantel para las lesiones múltiples o la enfermedad subaracnoidea. Junto con el albendazol, o como alternativa a éste, puede emplearse prazicuantel (50-100 mg/kg/día v.o. divididos en tres dosis al día durante 28 días). El metabolismo del primer paso es frecuente con los corticoides o los fármacos anticonvulsivantes. Se puede emplear cimetidina combinada con prazicuantel para reducir este metabolismo del primer paso. Es posible un empeoramiento de los síntomas tras el uso de cualquiera de los dos fármacos debido a la respuesta inflamatoria del huésped a la muerte del parásito. Hay que administrar prednisona 2 mg/kg/día o dexametasona 0,15 mg/kg/día v.o. antes de administrar la primera dosis del antiparasitario y mantenerla durante al menos 2 semanas. Es posible emplear metotrexato como fármaco para ahorrar corticoides en los pacientes que necesitan tratamiento antiinflamatorio prolongado.

La mayor parte de los pacientes con una hidrocefalia necesitan una intervención neuroquirúrgica. Algunos casos necesitan una ventriculostomía urgente, pero la mayor parte se pueden tratar con una cistectomía simple. En los casos de hidrocefalia obstructiva por cisticercosis ventricular, es posible conseguir la curación con una cirugía mínimamente invasiva. La neuroendoscopia es el abordaje preferido de los cisticercos en el ventrículo lateral o el tercero. Los cisticercos del cuarto ventrículo pueden eliminarse mediante una endoscopia flexible o a través de una craneotomía suboccipital. Los cisticercos adherentes que no se pueden extirpar pueden tratarse colocando una derivación ventriculoperitoneal. Sin embargo, existe un elevado riesgo de fracaso de la derivación, que se puede reducir en cierta medida mediante el uso de fármacos antiparasitarios y corticoides.

La enfermedad subaracnoidea se asocia a mal pronóstico. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el pronóstico mejora mucho con tratamiento agresivo, que debe incluir fármacos antiparasitarios, antiinflamatorios e intervenciones neuroquirúrgicas para la hidrocefalia (p. ej., colocación de una derivación ventriculoperitoneal). Sin embargo, la duración de los tratamientos antiparasitarios y antiinflamatorios con frecuencia es prolongada. La cisticercosis ocular se suele tratar quirúrgicamente, aunque se han publicado casos de curación con tratamiento médico exclusivo.

PREVENCIÓN

En las regiones con sistemas de salud pública avanzados, la cisticercosis se puede eliminar en gran medida mediante la inspección de la carne, el rechazo de la carne infectada y el cocinado exhaustivo del cerdo. Este abordaje no funciona en los países en los que la carne se comercializa de un modo no reglamentado. La quimioterapia en masa para los portadores del gusano, el tratamiento masivo de los cerdos y la mejora de la higiene personal han reducido o eliminado la transmisión en algunas regiones. El cribado de las familias y de los responsables de preparar la comida de los casos índice de cisticercosis tiene un rendimiento muy bajo, en parte por la baja sensibilidad de las pruebas actuales. En los pacientes que describen haber expulsado por las heces un material sugestivo de teniasis se debería administrar prazicuantel, independientemente de los resultados de las pruebas en heces. Las vacunas veterinarias para diferentes infestaciones por cestodos muestran un alto grado de eficacia y tienen una posible función en el control de la transmisión parasitaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Baird RA, Wiebe S, Zunt JR, et al: Evidence-based guideline: treatment of parenchymal neurocysticercosis: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology* 80(15): 1424-1429, 2013.

Nash TE, Garcia HH: Diagnosis and treatment of neurocysticercosis, *Nat Rev Neurol* 7(10):584-594, 2011.

Ndimubanzi PC, Carabin H, Budke CM, et al: A systematic review of the frequency of neurocysticercosis with a focus on people with epilepsy, *PLoS Negl Trop Dis* 4(11):e870, 2010.

Otte WM, Singla M, Sander JW, et al: Drug therapy for solitary cysticercus granuloma: a systematic review and meta-analysis, *Neurology* 80:152-162, 2013.

Rangel-Castilla L, Serpa JA, Gopinath SP, et al: Contemporary neurosurgical approaches to neurocysticercosis, *Am J Trop Med Hyg* 80(3):373-378, 2009.

Serpa JA, Graviss EA, Kass JS, et al: Neurocysticercosis in Houston, Texas, *Medicine (Baltimore)* 90(1):81-86, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo **304**

Equinococosis (*Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*)

Philip R. Fischer, Miguel M. Cabada y A. Clinton White Jr.

ETIOLOGÍA

La equinococosis (**enfermedad hidatídica** o **hidatidosis**) es una infección humana por cestodos grave y extendida (fig. 304-1). Dos grupos de especies principales de *Echinococcus* son los responsables de las diferentes presentaciones clínicas. *Echinococcus granulosus* y las especies relacionadas producen la **hidatidosis** o **quiste hidatídico.** Hasta hace poco tiempo se pensaba que estos gérmenes eran una sola especie, pero los datos moleculares recientes han confirmado que existen una serie de especies y genotipos distintos dentro de lo que formalmente se consideraba una especie única. *E. multilocularis* es responsable de la **enfermedad hidatídica alveolar.** El parásito adulto es un pequeño cestodo (entre 2 y 7 mm) con sólo 2-6 segmentos que habita el intestino de perros, lobos, dingos, chacales, coyotes y zorros. Estos carnívoros eliminan los huevos del parásito con las heces, que pasan a contaminar la tierra, el pasto y el agua, así como sus propias pieles. Los animales domésticos como las ovejas, las cabras, el ganado y los camellos ingieren huevos complejos de *E. granulosus* al pastar. Los humanos se infectan también al consumir los huevos o mediante contacto directo con los perros infectados o con huevos existentes en el entorno. Las larvas eclosionan, penetran el intestino y los sistemas vascular o linfático las transportan hasta el hígado, los pulmones y, con menos frecuencia, el tejido óseo, cerebral o cardíaco.

Las distintas especies del complejo *E. granulosus* muestran una notable variabilidad en cuanto a la ecología y la genética. En América del

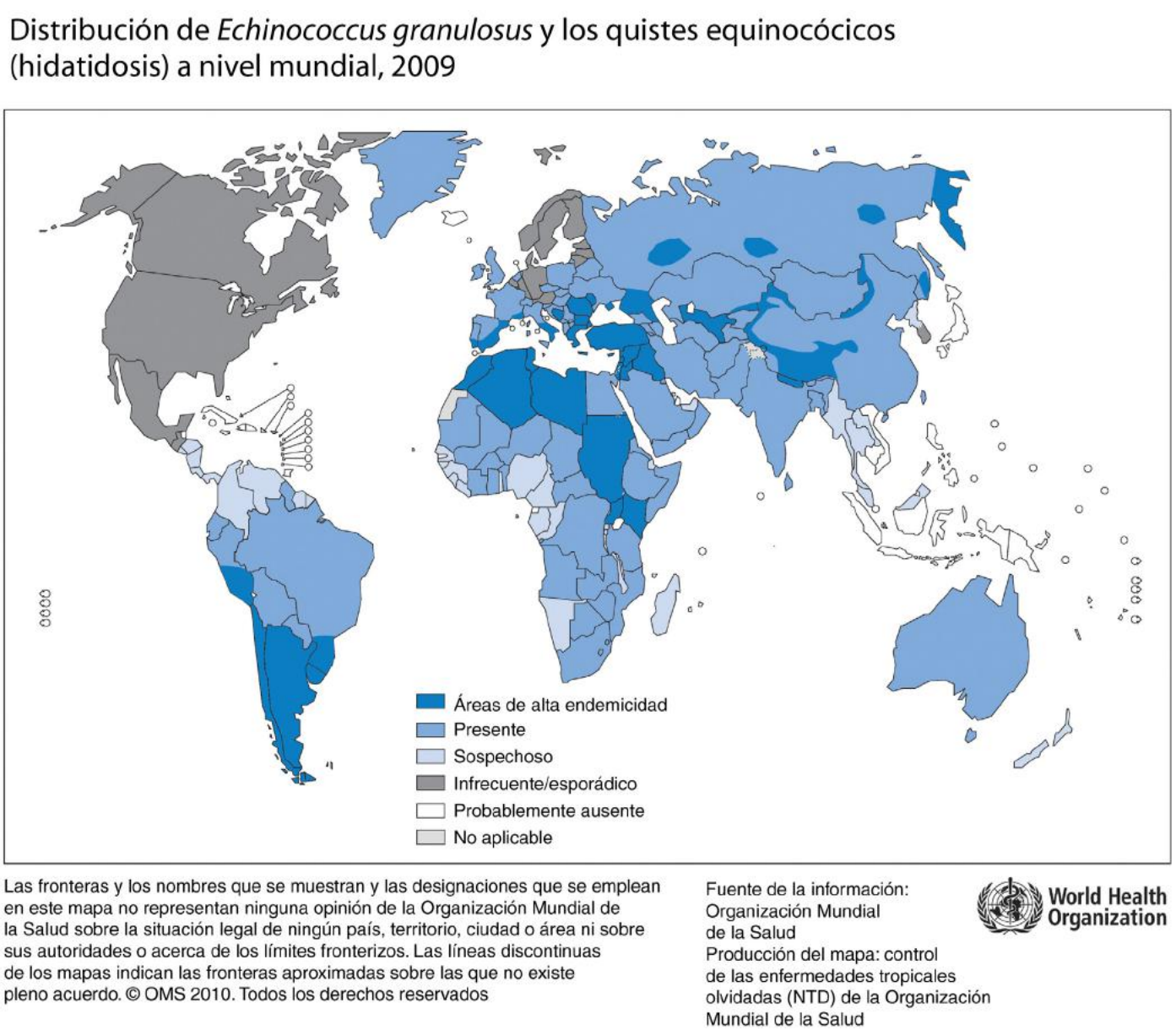

Figura 304-1 Distribución mundial de la equinococosis quística. *(De Control of Neglected Tropical Diseases © Organización Mundial de la Salud, 2011. Disponible en: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_echinococcosis_2009.png.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Norte y en Siberia existe una variante definida en el ciclo salvaje entre lobos y alces. En el caso de *E. multilocularis* el huésped intermediario son pequeños roedores. Los roedores son ingeridos por los zorros, lobos y otros depredadores naturales. En Europa la contaminación de los jardines por excrementos de zorro es un factor de riesgo fundamental para la transmisión. La ingesta por parte de los perros de roedores infectados también puede facilitar la transmisión a los niños.

EPIDEMIOLOGÍA

Existe transmisión potencial de este parásito a los humanos siempre que se permita a los perros ingerir las entrañas de los rebaños. Se han detectado quistes hasta en el 10% de la población humana del norte de Kenia y de China occidental. La enfermedad es muy endémica en el Oriente Medio y Asia central. En América del Sur, la enfermedad es prevalente en las zonas ovejeras de los Andes, en las zonas de ganado vacuno de la Pampa brasileña/argentina y en Uruguay. Entre los países desarrollados, la enfermedad se registra en Italia, Grecia, Portugal, España y Australia, y está volviendo a surgir en perros del Reino Unido. En cuanto a América del Norte, existe el ciclo salvaje de transmisión poco frecuente en Alaska y también focos del ciclo doméstico en las zonas de ganadería ovina del oeste de Estados Unidos.

La transmisión de *E. multilocularis* se produce sobre todo en el centro de Europa, Siberia, Turquía y China. La transmisión es actualmente infrecuente en las regiones árticas de Norteamérica. Aunque son especies distintas, *Echinococcus vogeli* y *Echinococcus oligarthurus* causan una enfermedad poliquística similar a la hidatidosis alveolar en la parte norte de América del Sur.

PATOGENIA

Los parásitos del complejo *E. granulosus* suelen adquirirse en la infancia, pero los quistes hepáticos tardan años en crecer hasta ser detectados o causar síntomas. En los niños, la localización más frecuente es en los pulmones, mientras que en adultos el 70% de los quistes se desarrolla en el hígado. También se desarrollan quistes en el hueso, el aparato genitourinario, el bazo, los tejidos subcutáneos y el cerebro. El huésped rodea el quiste primario con una cápsula dura, fibrosa. Dentro de ella, el parásito produce una gruesa capa laminar con la consistencia de la clara de huevo a medio cocer. Dentro de esta capa laminar se encuentra la delgada capa germinal de células responsables de la producción de miles de protoescólices, que permanecen adheridos a la pared o flotan libres en el líquido quístico (vídeo 304-1). Dentro de la cápsula quística primaria pueden desarrollarse pequeñas vesículas hijas. El líquido en un quiste sano es incoloro, cristalino y acuoso. La rotura del quiste, que puede ser secundaria a un traumatismo o durante una cirugía, puede asociarse a una reacción anafiláctica. Los protoescólices liberados hacia los tejidos pueden dar lugar a nuevos quistes.

E. multilocularis casi siempre afecta al hígado. Las lesiones crecen muy lentamente y es infrecuente que debuten en los niños. Las unidades reproductoras secundarias brotan de forma externa y no se delimitan en una estructura única bien definida. Por eso, a menudo se interpretan como lesiones malignas. Además, los tejidos quísticos están poco separados de los del huésped, lo que dificulta su resección quirúrgica. Los quistes secundarios también pueden metastatizar a distancia del parásito. La masa quística creciente sustituye al final una porción significativa del hígado y compromete los tejidos y las estructuras adyacentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el hígado, muchos quistes nunca llegan a ser sintomáticos e involucionan de manera espontánea o producen síntomas relativamente inespecíficos. Los quistes sintomáticos pueden producir aumento del perímetro abdominal, hepatomegalia, una masa palpable, vómitos o dolor abdominal. Las complicaciones más graves se producen por la compresión de estructuras adyacentes o el escape de líquido quístico. Puede producirse un efecto masa en el encéfalo y el hueso. La rotura del quiste o el escape espontáneo de líquido quístico por un traumatismo o durante la intervención quirúrgica puede causar anafilaxia. En particular, este escape también puede ser desastroso a largo plazo, ya que cada protoescólex es capaz de formar un nuevo quiste. La ictericia debida a la enfermedad por quiste hidatídico es rara. En el pulmón, los quistes

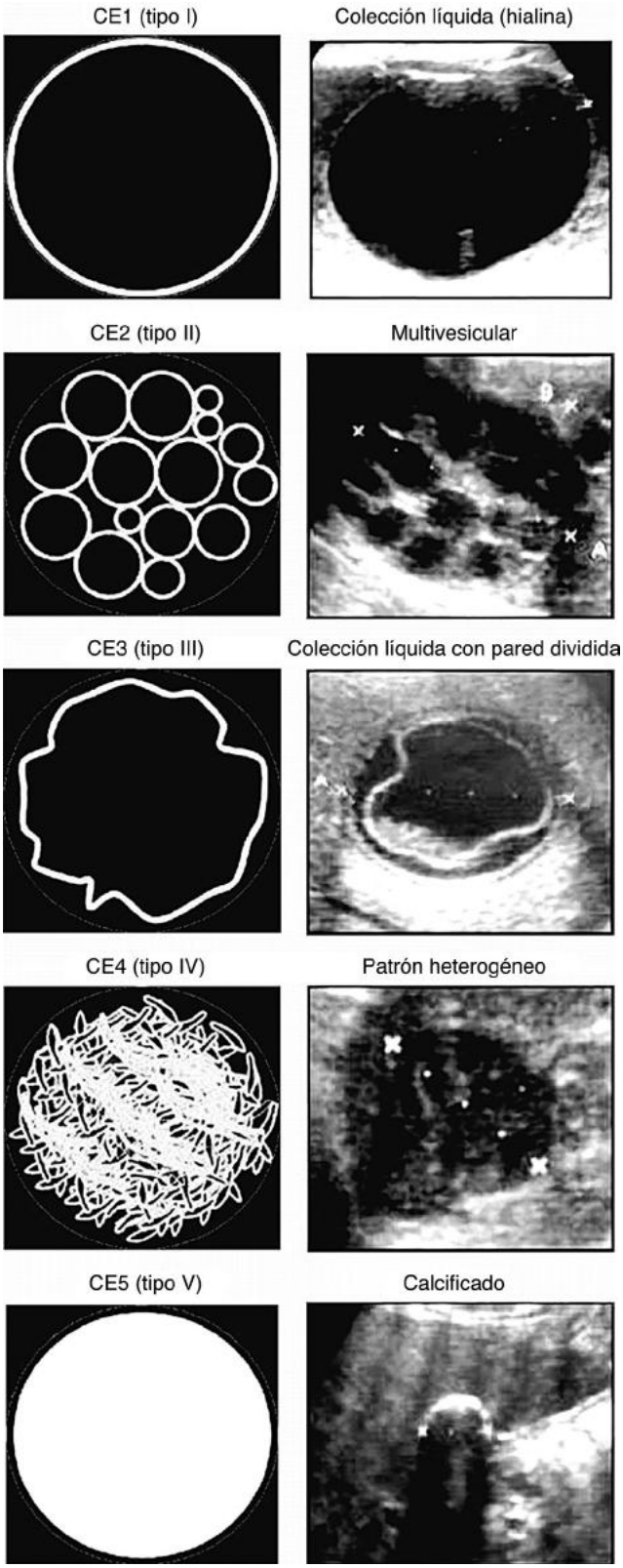

Figura 304-2 Clasificación ecográfica de la equinococosis quística (CE). La clasificación del grupo de trabajo informal de la OMS sobre equinococosis discrepa de la propuesta por Gharbi y cols. en que incorpora un estadio de «lesión quística» (CL) (indiferenciado) (no se muestra) y porque invierte el orden de los tipos 2 y 3 de CE. Los quistes transicionales CE3 pueden dividirse en CE3a (con un endoquiste desprendido) y CE3b (predominantemente sólidos con vesículas hijas). CE1 y CE3a son quistes en estadio precoz, y CE4 y CE5 son quistes en estadio tardío. (*De McManus DP, Gray DJ, Zhang W, Yang Y: Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis.* BMJ *344:e3866, 2012, fig. 4.*)

booksmedicos.org

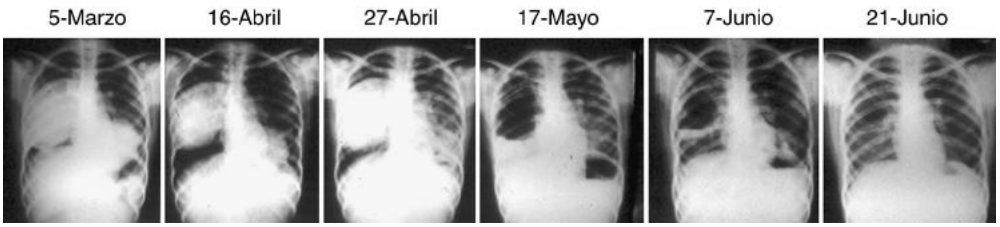

Figura 304-3 Serie de radiografías simples de tórax de una joven keniata con quistes hidatídicos bilaterales. Tras 2 meses de tratamiento con albendazol, la rotura brusca del quiste derecho provocó una aspiración masiva y dificultad respiratoria aguda.

provocan dolor torácico, tos o hemoptisis. El líquido de los quistes parcialmente rotos con frecuencia se describe como salado.

En la enfermedad hidatídica alveolar, la masa proliferante puede comprometer el tejido hepático o el sistema biliar y provoca ictericia obstructiva progresiva e insuficiencia hepática. También se producen otros síntomas por la expansión de los focos extrahepáticos.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas y signos suelen ser inespecíficos (hepatomegalia o una masa abdominal palpable). La ecografía es la herramienta más valiosa, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la enfermedad hidatídica hepática. La presencia de membranas internas y material hidatídico ecogénico que se desplaza en el interior **(protoescólices, llamados arena hidatídica)** se puede observar en tiempo real para facilitar el diagnóstico. La ecografía puede utilizarse también para estadificar la enfermedad y definir el tratamiento óptimo (fig. 304-2). Las radiografías de tórax suelen revelar masas redondeadas características (fig. 304-3). La enfermedad alveolar se parece a un tumor sólido difuso. Los hallazgos en la TC son similares a los de la ecografía y a veces pueden ser útiles para distinguir entre la enfermedad hidatídica quística y alveolar en regiones geográficas donde se producen ambas (fig. 304-4). La TC o la RM son también importantes a la hora de planificar una intervención quirúrgica. Habitualmente, el quiste hidatídico pulmonar es visible en la radiografía simple de tórax (fig. 304-3).

Los estudios serológicos pueden ser útiles en la confirmación del diagnóstico de equinococosis quística. La sensibilidad es elevada para la enfermedad hepática u ósea, pero la tasa de falsos negativos puede ser >50% en la infección pulmonar o del sistema nervioso central.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los quistes hepáticos benignos son relativamente frecuentes, pero pueden distinguirse de la hidatidosis quística por la ausencia de una pared definida, membranas internas o de arena hidatídica. La densidad de los abscesos bacterianos hepáticos es distinta a la del líquido quístico acuoso que es característico de la infección por *E. granulosus,* pero los quistes hidatídicos pueden complicarse por una infección bacteriana secundaria. Muchas veces la equinococosis alveolar se confunde con un hepatocarcinoma o un tumor metastásico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hidatidosis quística debería ser individualizado y dirigido en función del estadio de la enfermedad. Dichos abordajes van desde la extirpación quirúrgica en la enfermedad complicada a la vigilancia expectante en los quistes que ya están degenerando. Para las lesiones quísticas pequeñas (equinococosis quística de tipos 1 o 3; v. fig. 304-2) menores de 5 cm de diámetro, el tratamiento con albendazol (15 mg/kg/día en dos dosis v.o. durante 1-6 meses; máximo 800 mg/día) puede conseguir una elevada frecuencia de curaciones. Los efectos adversos incluyen alopecia ocasional, leves molestias digestivas y aumento de las transaminasas cuando el uso es prolongado. Dado el riesgo de leucopenia, la FDA recomienda monitorizar el hemograma al principio y cada 2 semanas durante el tratamiento. Es posible realizar quimioterapia también en los quistes que no son susceptibles de APIR (aspiración percutánea, instilación y reaspiración) o tratamiento quirúrgico.

En las lesiones CE1 y 3 más grandes, el tratamiento preferido es APIR guiada por ecografía o TC. En comparación con el tratamiento quirúrgico solo, la técnica APIR más albendazol produce una eliminación similar del quiste con menor número de acontecimientos adversos y menos días de ingreso hospitalario. Un posible escape con la técnica APIR es muy infrecuente, pero se administra tratamiento profiláctico con albendazol de forma rutinaria >1 semana antes de la APIR y se debería mantener durante al menos 1 mes. La APIR está contraindicada durante el embarazo y para la resolución de quistes con tinte bilioso, en los que no debe inyectarse una sustancia escolicida porque aumenta el riesgo de complicaciones biliares. En los centros experimentados, se pueden tratar los quistes con tabiques gruesos en su interior (CE2) con un trócar para romper las membranas y drenaje externo o cirugía.

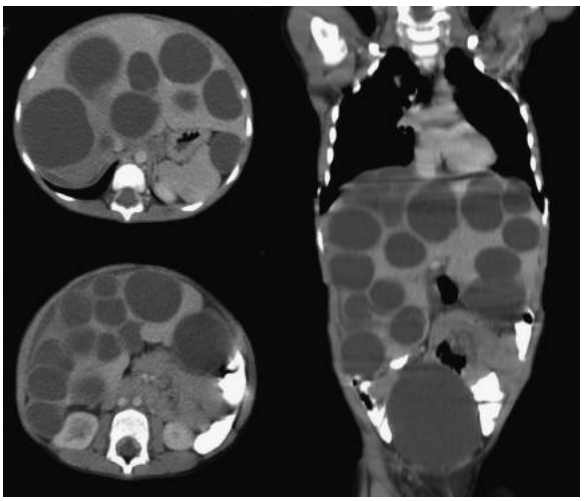

Figura 304-4 TC abdominal que muestra hepatomegalia y múltiples quistes hepáticos (más de 20) (*De Ben-Shimol S, Zelcer I: Liver hydatid cysts.* J Pediatr *163:1792, 2013.*)

La cirugía es el tratamiento de elección de los quistes complicados, incluidos los quistes rotos, los quistes en comunicación con el árbol biliar, los quistes pulmonares grandes o los quistes del sistema nervioso central o los huesos.

En la cirugía convencional, la pared interna del quiste (sólo las capas laminar y germinativa son de origen parasitario) pueden separarse con facilidad de la capa fibrosa, aunque algunos estudios sugieren que la extirpación de toda la cápsula da mejores resultados. Se debe tener especial cuidado en no derramar el contenido del quiste y empapar los paños quirúrgicos en salino hipertónico, porque el líquido del quiste contiene protoescólices viables, cada uno capaz de producir quistes secundarios. Un riesgo adicional es la anafilaxia por un posible escape del líquido quístico, por lo que resulta muy aconsejable que realice la intervención un cirujano con experiencia previa. Cuando los pacientes tienen quistes hepáticos, deberían iniciar el tratamiento con albendazol (idealmente combinado con prazicuantel) durante varios días o semanas antes de la cirugía. Los fármacos antiparasitarios deberían mantenerse durante 6-8 semanas tras la intervención. Los quistes CE4 y 5 se encuentran en proceso de degeneración y en general no necesitan tratamiento específico. Pueden tratarse con estudios radiológicos seriados que confirmen la resolución (expectante). Los quistes torácicos pequeños pueden resolverse con quimioterapia, pero la mayoría deben ser extirpados quirúrgicamente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La hidatidosis alveolar suele necesitar una cirugía radical, que puede incluir hepatectomía parcial, lobectomía o trasplante hepático. El tratamiento médico con albendazol se debería mantener durante 2 años tras la cirugía presuntamente curativa. En los pacientes que no sean candidatos a cirugía o cuyas lesiones no se puedan curar quirúrgicamente, se debería realizar tratamiento supresor con albendazol a largo plazo para retrasar la progresión, pero por lo general la infección recidiva cuando se suspende este fármaco.

PRONÓSTICO

Los factores que predicen el éxito del tratamiento farmacológico son la edad del quiste (<2 años), su escasa complejidad interna y el pequeño tamaño. La localización no es importante, aunque los quistes en el hueso no responden bien. En el caso de la hidatidosis alveolar, si la resección quirúrgica no tiene éxito, la mortalidad media es del 92% en 10 años después del diagnóstico.

PREVENCIÓN

Las medidas importantes para interrumpir la transmisión son, sobre todo, el lavado de manos adecuado, evitar el contacto con perros en áreas endémicas, hervir o filtrar el agua en las acampadas, la eliminación apropiada de los cadáveres de animales y una adecuada inspección de la carne. Deben instituirse y seguirse normas estrictas para deshacerse de los animales rechazados en los mataderos, de forma que los perros y carnívoros salvajes no accedan a las vísceras. Otras medidas útiles son el control o el tratamiento de la población de perros sin dueño y el tratamiento regular con prazicuantel de las mascotas y los perros de trabajo en las áreas endémicas. Se han desarrollado vacunas para prevenir la infección en los alimentos herbívoros, pero no se usan mucho.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ben-Shimol S, Zelcer I: Liver hydatid cysts, *J Pediatr* 163:1792, 2013.

Brunetti EP, Kern P, Vuitton DA, et al: Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans, *Acta Trop* 114:1-16, 2010.

Brunetti E, White AC: Cestode infestations: hydatid disease and cysticercosis, *Infect Dis Clin North Am* 26:421-435, 2012.

Craig PS, McManus DP, Lightowlers MW, et al: Prevention and control of cystic echinococcosis, *Lancet Infect Dis* 7:385-394, 2007.

Del Carpio M, Mercapide CH, Salvitti JC, et al: Early diagnosis, treatment and follow-up of cystic echinococcosis in remote rural areas in Patagonia: impact of ultrasound training of non-specialists, *PLoS Negl Trop Dis* 6:e1444, 2012.

Eckert J, Deplazes P: Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern, *Clin Microbiol Rev* 17:107-135, 2004.

McManus DP, Gray DJ, Zhang W, et al: Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis, *BMJ* 344:e3866, 2012.

Stojkovic M, Zwahlen M, Teggi A, et al: Treatment response of cystic echinococcosis to benzimidazoles: a systematic review, *PLoS Negl Trop Dis* 3:e524, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Sistema digestivo

PARTE XVIII

Sección 1

Manifestaciones clínicas de las enfermedades gastrointestinales

Capítulo 305

Fenómenos fisiológicos del aparato digestivo

Chris A. Liacouras

La función gastrointestinal varía con el grado de madurez; lo que es un fenómeno fisiológico en el recién nacido o lactante podría ser un síntoma patológico en una edad más avanzada. El feto ya es capaz de deglutir líquido amniótico a las 12 semanas de gestación, pero la succión con fines nutritivos del recién nacido se desarrolla hacia las 34 semanas de edad gestacional. Los movimientos faríngeos y orales coordinados necesarios para la deglución de alimentos sólidos se desarrollan durante los primeros meses de vida. Antes de ese momento, el impulso de la lengua es hacia arriba y hacia fuera para extraer la leche del pezón en vez de hacia atrás, lo que empuja los sólidos hacia la entrada esofágica. Hacia el primer mes de vida, los lactantes muestran preferencia por los alimentos dulces y salados. El interés del lactante por los sólidos aumenta hacia los 4 meses. La recomendación de iniciar los alimentos sólidos hacia los 6 meses está basada en conceptos nutricionales y culturales más que en la maduración del proceso de deglución (v. cap. 45). En los lactantes es habitual la aerofagia mientras maman o toman el biberón, y se les ayuda a eructar para prevenir así la distensión gástrica por aire.

En la cavidad oral se pueden observar diversas variaciones anatómicas normales. Un **frenillo lingual excesivamente corto** («anquiloglosia») puede preocupar a los padres, pero es infrecuente que interfiera con la alimentación o el habla, y generalmente no requiere ningún tratamiento. La presencia de **surcos en la superficie de la lengua** (lengua geográfica o escrotal) suele ser un hallazgo normal. Una **úvula bífida** puede ser normal, aunque en ocasiones se asocia con una hendidura submucosa del paladar blando.

La **regurgitación,** que se debe al reflujo gastroesofágico, se observa con frecuencia en el primer año de vida. El retorno involuntario del contenido gástrico a la boca o fuera de ella en general es de escaso volumen, pero también puede ser una regurgitación más enérgica. El volumen suele ser de alrededor de 15-30 ml, aunque en ocasiones es mucho mayor. En la mayoría de casos es un cuadro benigno que coloquialmente los pediatras denominan «el vomitador feliz», aunque posiblemente hambriento. Estos episodios pueden producirse desde una hasta varias veces al día. La regurgitación se resuelve de forma espontánea en el 80% de los niños a los 6 meses y en el 90% cuando tienen 12 meses. Si aparecen complicaciones o persiste la regurgitación, el reflujo gastroesofágico se considera patológico, más que una simple consecuencia del desarrollo, y en este caso está justificada su valoración y tratamiento posterior. Las complicaciones del reflujo gastroesofágico son problemas del desarrollo, neumopatías (apnea o neumonía por aspiración) y la esofagitis con sus secuelas (v. caps. 323 y 324).

Los lactantes y los niños pequeños pueden ser remilgados con la comida, lo que es motivo de preocupación para sus padres. Un niño pequeño es capaz de comer de forma insaciable o negarse a tomar alimentos durante una comida. Los niños pequeños tienen tendencia a tomar solamente ciertos alimentos. Es preciso que los padres valoren la ingesta de alimentos en conjunto a lo largo de varios días y que no se preocupen por una comida concreta. El primer año de vida y la adolescencia son períodos de crecimiento rápido; los elevados requerimientos de nutrientes para el crecimiento pueden asociarse con un apetito voraz. La disminución del apetito del niño pequeño y en edad preescolar suele preocupar a sus padres, acostumbrados al mayor consumo de alimentos durante el primer año de vida. La demostración de un crecimiento apropiado para la edad en una curva de crecimiento disipará la preocupación parental.

El número, el color y la consistencia de las heces pueden presentar grandes variaciones en el mismo lactante y entre lactantes de la misma edad sin que exista para ello una explicación clara. El meconio es un líquido viscoso, estéril, que representa la primera emisión de heces tras el parto en las primeras 48 horas de vida. Cuando se inicia la lactancia, el meconio es sustituido por heces de transición de color pardo-verdoso que a menudo contienen fragmentos más sólidos; a los 4-5 días las heces son de carácter lechoso, de color marrón-amarillento. La **frecuencia de la deposición** es muy variable en los lactantes sanos y puede oscilar entre ninguna y 7 veces al día. En los alimentados al pecho la frecuencia es mayor, pero de menor volumen y al principio más líquida (heces de transición), y a las 2-3 semanas la deposición es más blanda y menos frecuente. Algunos lactantes pueden tener una deposición cada 1-2 semanas y, acto seguido, iniciar un ritmo de deposiciones más regular. El color de las heces tiene escasa importancia, excepto por la presencia de sangre o por la ausencia de bilirrubina (blanco-grisáceo). La presencia de materia vegetal, como guisantes o maíz, en las heces de un niño pequeño que ya ingiere sólidos es una situación normal y sugiere una masticación deficiente, no una malabsorción. Un patrón de heces líquidas cuya frecuencia es intermitente, conocido como **diarrea del niño pequeño,** se observa con frecuencia entre el primer y tercer año de vida. Estos niños, cuyo crecimiento por otra parte es normal, en general toman un exceso de bebidas dulces. De forma característica, la emisión de estas heces es diurna, pero no nocturna. Estos niños beben demasiados líquidos; la diarrea se resuelve al limitar el consumo de bebidas dulces y aumentar el contenido de grasas en la alimentación.

Con frecuencia, en lactantes y niños pequeños se observa un abdomen protuberante, en especial tras comidas copiosas. Esto se debe a la combinación de la debilidad de la musculatura abdominal, órganos abdominales de tamaño relativamente grande y postura lordótica. Durante el primer año de vida es frecuente la palpación del hígado 1-2 cm por debajo del reborde costal derecho. El hígado sano tiene una consistencia blanda y su tamaño normal para la edad se basa en los valores obtenidos mediante percusión. El lóbulo de Riedel, una delgada proyección, es una variante normal del lóbulo hepático derecho, palpable muy por debajo del reborde costal derecho. También puede ser normal palpar la punta blanda del bazo. En los niños pequeños y delgados se puede palpar fácilmente la columna vertebral y cualquier estructura suprayacente puede confundirse con una masa. Es perceptible la pulsación de la aorta. En el cuadrante inferior izquierdo se pueden palpar las heces en el colon descendente o sigmoide.

La **pérdida de sangre** por el aparato digestivo siempre es patológica, pero la sangre digerida puede malinterpretarse como una hemorragia digestiva. El lactante puede ingerir sangre de la madre en el momento del parto o más adelante, en los niños alimentados al pecho, si la madre presenta una hemorragia cerca del pezón. La hemorragia de origen nasal u orofaríngeo se suele confundir con una hemorragia digestiva (v. cap. 103.4). Los colorantes rojos de las bebidas y de los alimentos sólidos pueden teñir de ese color las heces, pero no producen un resultado positivo en la prueba para la detección de sangre oculta.

La **ictericia** es frecuente en los recién nacidos, sobre todo en los prematuros, y habitualmente se debe a la incapacidad del hígado inmaduro para conjugar la bilirrubina, lo que causa un aumento de la bilirrubina indirecta (v. cap. 102.4). El aumento persistente de los niveles de bilirrubina

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

indirecta en los niños alimentados al pecho puede deberse a la ictericia inducida por la lactancia materna, que en general es un cuadro benigno en los lactantes a término. Una hiperbilirrubinemia directa es patológica y sugiere una hepatopatía, aunque en los lactantes puede ser el resultado de una infección extrahepática (infección del tracto urinario). La bilirrubina directa debe representar el 15-20% de la bilirrubina total sérica. La hiperbilirrubinemia directa puede suceder a la hiperbilirrubinemia indirecta, ya que el hígado convierte el exceso de bilirrubina indirecta en directa y el paso limitante de la velocidad en la excreción de bilirrubina cambia desde la glucuronidación de bilirrubina por la excreción de bilirrubina directa en los conductos biliares. La hiperbilirrubinemia indirecta, que se observa con frecuencia en los recién nacidos sanos, suele causar una coloración dorado-amarillenta de la esclerótica y piel, mientras que la hiperbilirrubinemia directa produce un tono verde-amarillento.

Capítulo **306**

Signos y síntomas principales de las enfermedades del aparato digestivo

Raman Sreedharan y Chris A. Liacouras

Las enfermedades de los órganos extragastrointestinales pueden causar signos y síntomas similares a los de los trastornos gastrointestinales (GI), y se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial (tabla 306-1). En los niños con un crecimiento y desarrollo normales el tratamiento se podrá iniciar sin una valoración formal, basado en un diagnóstico de presunción tras obtener la anamnesis y la exploración física. La escasa ganancia ponderal o la pérdida de peso con frecuencia tienen un significado patológico y precisan un estudio más detallado.

DISFAGIA

La dificultad para tragar se denomina *disfagia*. La deglución dolorosa se denomina **odinofagia.** El **globo** es la sensación de «nudo en la garganta» y no tiene una etiología clara. La deglución es un proceso complejo que se inicia con la masticación y la lubricación de la comida en la boca donde se forma el bolo alimenticio. Éste es propulsado a la faringe por la lengua. La fase faríngea de la deglución es rápida y en ella intervienen mecanismos protectores que impiden la entrada del alimento a las vías respiratorias. La epiglotis desciende sobre la laringe, mientras que el paladar blando se eleva apoyándose sobre la pared nasofaríngea; hay una apnea transitoria mientras el esfínter esofágico superior se abre para permitir el paso del bolo al esófago. En el esófago, la contractilidad muscular coordinada peristáltica propulsa el bolo hacia el estómago. El esfínter esofágico inferior se relaja poco después de que lo haga el esfínter esofágico superior, de manera que los líquidos dejan rápidamente el esófago y entran en el estómago sin resistencia.

La disfagia se clasifica como orofaríngea y esofágica. En la **disfagia orofaríngea** está afectado el tránsito del bolo desde la cavidad oral al esófago (también se denomina *disfagia de tránsito*). Afecta a los músculos estriados de la boca, la faringe y el esfínter esofágico superior. Las enfermedades neurológicas y musculares se asocian a disfagia orofaríngea (tabla 306-2). Su complicación más grave es la aspiración que entraña riesgo para la vida.

En el tránsito de los alimentos hasta la parte superior del esófago está implicada una compleja secuencia de procesos neuromusculares. Las anomalías de los músculos que participan en el proceso de ingestión y de su inervación, fuerza o coordinación se asocian a disfagia del tránsito en lactantes y niños. En estos casos, el problema orofaríngeo suele formar parte de un problema neurológico o muscular más generalizado (botulismo, difteria, enfermedad neuromuscular). Las lesiones dolorosas de la cavidad oral, como la estomatitis vírica o un traumatismo, interfieren con la ingestión. En caso de congestión u obstrucción nasal, la necesidad de respirar afecta negativamente a la succión. Aunque es previsible que las anomalías graves estructurales, dentales y salivales induzcan dificultades, la ingestión transcurre de modo relativamente satisfactorio en la mayoría de niños si tienen hambre.

Tabla 306-1 Algunas causas extradigestivas de síntomas gastrointestinales en niños

ANOREXIA
Enfermedad sistémica (inflamatoria, neoplásica)
Alteración cardiorrespiratoria
Iatrogénica (tratamiento farmacológico, dietas terapéuticas poco apetitosas)
Depresión
Anorexia nerviosa
VÓMITOS
Errores congénitos del metabolismo
Fármacos: eritromicina, quimioterapia, antiinflamatorios no esteroideos
Hipertensión intracraneal
Tumor cerebral
Infección del tracto urinario
Laberintitis
Insuficiencia suprarrenal
Embarazo
Psicógenas
Migraña abdominal
Toxinas
Nefropatías
DIARREA
Infección: otitis media, urinaria
Uremia
Fármacos: antibióticos, cisaprida
Tumores: neuroblastoma
Pericarditis
Insuficiencia suprarrenal
ESTREÑIMIENTO
Hipotiroidismo
Espina bífida
Retraso del desarrollo
Deshidratación: diabetes insípida, lesiones tubulares renales
Fármacos: opiáceos
Saturnismo
Botulismo del lactante
DOLOR ABDOMINAL
Pielonefritis, hidronefrosis, cólico renal
Neumonía (lóbulo inferior)
Enfermedad inflamatoria pélvica
Porfiria
Angioedema
Endocarditis
Migraña abdominal
Fiebre mediterránea familiar
Malos tratos o abuso sexual
Lupus eritematoso sistémico
Fobia a la escuela
Crisis drepanocítica
Discitis vertebral
Absceso del psoas
Osteomielitis pélvica o miositis
Fármacos
DISTENSIÓN O MASA ABDOMINAL
Ascitis: síndrome nefrótico, neoplasia, insuficiencia cardíaca
Masa o lesión ocupante de espacio: tumor de Wilms, hidronefrosis, neuroblastoma, quiste mesentérico, hepatoblastoma, linfoma
Embarazo
ICTERICIA
Enfermedad hemolítica
Infección del tracto urinario
Sepsis
Hipotiroidismo
Panhipopituitarismo

booksmedicos.org

indirecta en los niños alimentados al pecho puede deberse a la ictericia inducida por la lactancia materna, que en general es un cuadro benigno en los lactantes a término. Una hiperbilirrubinemia directa es patológica y sugiere una hepatopatía, aunque en los lactantes puede ser el resultado de una infección extrahepática (infección del tracto urinario). La bilirrubina directa debe representar el 15-20% de la bilirrubina total sérica. La hiperbilirrubinemia directa puede suceder a la hiperbilirrubinemia indirecta, ya que el hígado convierte el exceso de bilirrubina indirecta en directa y el paso limitante de la velocidad en la excreción de bilirrubina cambia desde la glucuronidación de bilirrubina por la excreción de bilirrubina directa en los conductos biliares. La hiperbilirrubinemia indirecta, que se observa con frecuencia en los recién nacidos sanos, suele causar una coloración dorado-amarillenta de la esclerótica y piel, mientras que la hiperbilirrubinemia directa produce un tono verde-amarillento.

Capítulo **306**

Signos y síntomas principales de las enfermedades del aparato digestivo

Raman Sreedharan y Chris A. Liacouras

Las enfermedades de los órganos extragastrointestinales pueden causar signos y síntomas similares a los de los trastornos gastrointestinales (GI), y se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial (tabla 306-1). En los niños con un crecimiento y desarrollo normales el tratamiento se podrá iniciar sin una valoración formal, basado en un diagnóstico de presunción tras obtener la anamnesis y la exploración física. La escasa ganancia ponderal o la pérdida de peso con frecuencia tienen un significado patológico y precisan un estudio más detallado.

DISFAGIA

La dificultad para tragar se denomina *disfagia*. La deglución dolorosa se denomina **odinofagia.** El **globo** es la sensación de «nudo en la garganta» y no tiene una etiología clara. La deglución es un proceso complejo que se inicia con la masticación y la lubricación de la comida en la boca donde se forma el bolo alimenticio. Éste es propulsado a la faringe por la lengua. La fase faríngea de la deglución es rápida y en ella intervienen mecanismos protectores que impiden la entrada del alimento a las vías respiratorias. La epiglotis desciende sobre la laringe, mientras que el paladar blando se eleva apoyándose sobre la pared nasofaríngea; hay una apnea transitoria mientras el esfínter esofágico superior se abre para permitir el paso del bolo al esófago. En el esófago, la contractilidad muscular coordinada peristáltica propulsa el bolo hacia el estómago. El esfínter esofágico inferior se relaja poco después de que lo haga el esfínter esofágico superior, de manera que los líquidos dejan rápidamente el esófago y entran en el estómago sin resistencia.

La disfagia se clasifica como orofaríngea y esofágica. En la **disfagia orofaríngea** está afectado el tránsito del bolo desde la cavidad oral al esófago (también se denomina *disfagia de tránsito*). Afecta a los músculos estriados de la boca, la faringe y el esfínter esofágico superior. Las enfermedades neurológicas y musculares se asocian a disfagia orofaríngea (tabla 306-2). Su complicación más grave es la aspiración que entraña riesgo para la vida.

En el tránsito de los alimentos hasta la parte superior del esófago está implicada una compleja secuencia de procesos neuromusculares. Las anomalías de los músculos que participan en el proceso de ingestión y de su inervación, fuerza o coordinación se asocian a disfagia del tránsito en lactantes y niños. En estos casos, el problema orofaríngeo suele formar parte de un problema neurológico o muscular más generalizado (botulismo, difteria, enfermedad neuromuscular). Las lesiones dolorosas de la cavidad oral, como la estomatitis vírica o un traumatismo, interfieren con la ingestión. En caso de congestión u obstrucción nasal, la necesidad de respirar afecta negativamente a la succión. Aunque es previsible que las anomalías graves estructurales, dentales y salivales induzcan dificultades, la ingestión transcurre de modo relativamente satisfactorio en la mayoría de niños si tienen hambre.

Tabla 306-1 Algunas causas extradigestivas de síntomas gastrointestinales en niños

ANOREXIA
Enfermedad sistémica (inflamatoria, neoplásica)
Alteración cardiorrespiratoria
Iatrogénica (tratamiento farmacológico, dietas terapéuticas poco apetitosas)
Depresión
Anorexia nerviosa
VÓMITOS
Errores congénitos del metabolismo
Fármacos: eritromicina, quimioterapia, antiinflamatorios no esteroideos
Hipertensión intracraneal
Tumor cerebral
Infección del tracto urinario
Laberintitis
Insuficiencia suprarrenal
Embarazo
Psicógenas
Migraña abdominal
Toxinas
Nefropatías
DIARREA
Infección: otitis media, urinaria
Uremia
Fármacos: antibióticos, cisaprida
Tumores: neuroblastoma
Pericarditis
Insuficiencia suprarrenal
ESTREÑIMIENTO
Hipotiroidismo
Espina bífida
Retraso del desarrollo
Deshidratación: diabetes insípida, lesiones tubulares renales
Fármacos: opiáceos
Saturnismo
Botulismo del lactante
DOLOR ABDOMINAL
Pielonefritis, hidronefrosis, cólico renal
Neumonía (lóbulo inferior)
Enfermedad inflamatoria pélvica
Porfiria
Angioedema
Endocarditis
Migraña abdominal
Fiebre mediterránea familiar
Malos tratos o abuso sexual
Lupus eritematoso sistémico
Fobia a la escuela
Crisis drepanocítica
Discitis vertebral
Absceso del psoas
Osteomielitis pélvica o miositis
Fármacos
DISTENSIÓN O MASA ABDOMINAL
Ascitis: síndrome nefrótico, neoplasia, insuficiencia cardíaca
Masa o lesión ocupante de espacio: tumor de Wilms, hidronefrosis, neuroblastoma, quiste mesentérico, hepatoblastoma, linfoma
Embarazo
ICTERICIA
Enfermedad hemolítica
Infección del tracto urinario
Sepsis
Hipotiroidismo
Panhipopituitarismo

booksmedicos.org

Tabla 306-2 Causas de disfagia orofaríngea

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES
Parálisis cerebral
Tumores cerebrales
Accidentes vasculares cerebrales
Poliomielitis y síndrome pospoliomielitis
Esclerosis múltiple
Miositis
Dermatomiositis
Miastenia grave
Distrofias musculares
Síndrome de distonía adquirido o hereditario
Disautonomía
ENFERMEDADES METABÓLICAS Y AUTOINMUNES
Hipertiroidismo
Lupus eritematoso sistémico
Sarcoidosis
Amiloidosis
ENFERMEDADES INFECCIOSAS
Meningitis
Botulismo
Difteria
Enfermedad de Lyme
Neurosífilis
Infecciones víricas: poliomielitis, virus Coxsackie, herpes, citomegalovirus
LESIONES ESTRUCTURALES
Inflamatorias: absceso, faringitis
Membrana congénita
Barra del cricofaríngeo
Problemas dentales
Lesiones cutáneas ampollosas
Síndrome de Plummer-Vinson
Divertículo de Zenker
Compresión extrínseca: osteofitos, ganglios linfáticos, inflamación tiroidea
OTRAS
Lesión corrosiva
Efectos adversos de los fármacos
Posquirúrgica
Posradioterapia

Adaptada de Gasiorowska A, Faas R: Current approach to dysphagia, Gastroenterol Hepatol *2009;5(4):269-79.*

Tabla 306-3 Causas de disfagia esofágica

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES
ERGE
Acalasia del cardias
Espasmo esofágico difuso
Esclerodermia
MECÁNICAS
Lesiones intrínsecas
Cuerpos extraños, incluyendo pastillas
Esofagitis: ERGE, esofagitis eosinófila
Estenosis: lesión corrosiva, inducida por fármacos, péptica
Membranas esofágicas
Anillos esofágicos
Divertículos esofágicos
Tumores malignos
Lesiones extrínsecas
Compresión vascular
Lesión mediastínica
Osteocondritis cervical
Anomalías vertebrales

ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico.
Adaptada de Gasiorowska A, Faas R: Current approach to dysphagia, Gastroenterol Hepatol *2009;5(4):269-79.*

La **disfagia esofágica** se produce cuando existen dificultades para que el bolo pase por el esófago. La disfagia esofágica puede ser consecuencia de enfermedades neuromusculares o de una obstrucción mecánica (tabla 306-3). Los trastornos primarios de la motilidad que causan una alteración de la función peristáltica y disfagia son poco frecuentes en los niños. La acalasia es un trastorno de la motilidad esofágica con imposibilidad de relajar el esfínter esofágico inferior, muy poco frecuente en los niños. La motilidad del tercio distal del esófago está alterada tras la corrección quirúrgica de una fístula traqueoesofágica o la acalasia. Las anomalías de la motilidad pueden asociarse a las colagenopatías. La obstrucción mecánica puede ser intrínseca o extrínseca. Los defectos estructurales intrínsecos pueden ser un obstáculo fijo del paso del bolo por una disminución de la luz esofágica debida a una estenosis, membrana o tumor. La obstrucción extrínseca se debe a compresión por anillos vasculares, lesiones mediastínicas o anomalías vertebrales. Los defectos estructurales suelen provocar mayor disfagia para sólidos que líquidos. En los lactantes la membrana esofágica, un vestigio traqueobronquial o un anillo vascular pueden provocar disfagia. Las estenosis esofágicas secundarias a esofagitis (reflujo gastroesofágico crónico, esofagitis eosinófila e infecciones crónicas) en ocasiones debutan con disfagia como primera manifestación. Los cuerpos extraños en el esófago y las estenosis secundarias a la ingestión de cáusticos también provocan disfagia El anillo de Schatzki, un fino anillo de mucosa cerca del esfínter esofágico inferior, es otra causa mecánica de disfagia recurrente poco frecuente en niños.

Cuando la disfagia se asocia con un retraso del tránsito esofágico, el paciente es capaz de indicar el nivel torácico donde acontece, pero, en general, el paciente localiza los síntomas esofágicos en la escotadura supraesternal. Cuando un paciente señala este punto, la impactación puede encontrarse en cualquier lugar del esófago.

REGURGITACIÓN

La regurgitación es el movimiento involuntario del contenido gástrico hacia el esófago y la cavidad oral. No se asocia a síntomas y los lactantes con regurgitación suelen mostrarse hambrientos inmediatamente después de un episodio. El esfínter esofágico inferior impide el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago La regurgitación es el resultado del reflujo gastroesofágico a través de un esfínter esofágico inferior incompetente o, en el caso de los lactantes, inmaduro. A menudo es un proceso del desarrollo que se resuelve con la madurez. La regurgitación se debe diferenciar de los vómitos, que implican un proceso reflejo activo con un diagnóstico diferencial extenso (tabla 306-4).

ANOREXIA

Anorexia significa la ausencia prolongada de apetito. Los centros del hambre y de la saciedad se localizan en el hipotálamo; al parecer, es probable que los nervios aferentes del tracto GI y que llegan a estos centros cerebrales sean elementos responsables importantes de la anorexia que caracteriza a muchas enfermedades gástricas e intestinales (v. cap. 47). La distensión del estómago y del tercio superior del intestino delgado estimula la saciedad y este estímulo es transmitido por aferentes sensoriales que son sobre todo abundantes en el tercio superior del intestino. Los quimiorreceptores intestinales, estimulados por la absorción de nutrientes, también transmiten los impulsos aferentes hasta los centros del apetito. Los impulsos llegan al hipotálamo desde los centros superiores del sistema nervioso central (SNC), influidos posiblemente por el dolor o el trastorno emocional de una enfermedad intestinal. Otros factores reguladores son las hormonas, la leptina y la glucemia, que a su vez son un reflejo de la función intestinal (v. cap. 47).

VÓMITOS

El vómito es un proceso reflejo coordinado que puede estar precedido por el aumento de la salivación y que se inicia con arcadas involuntarias. El descenso violento del diafragma y la contracción de los músculos abdominales y relajación del cardias gástrico expulsan el contenido gástrico al esófago. El proceso está coordinado por el centro del vómito localizado en el bulbo raquídeo, que se encuentra influido directamente por la inervación aferente e indirectamente por la zona gatillo quimiorreceptora y por los centros superiores del SNC. Muchos procesos agudos y crónicos pueden causar vómitos (v. tablas 306-1 y 306-4).

Los vómitos inducidos por obstrucción del tracto GI probablemente están mediados por los nervios aferentes viscerales intestinales que estimulan el centro del vómito (tabla 306-5). Si la obstrucción se produce

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 306-4 Diagnóstico diferencial de los vómitos durante la infancia

LACTANTES	NIÑOS	ADOLESCENTES
FRECUENTES		
Gastroenteritis	Gastroenteritis	Gastroenteritis
Reflujo gastroesofágico	Infección sistémica	ERGE
Sobrealimentación	Gastritis	Infección sistémica
Obstrucción anatómica*	Ingestión tóxica	Ingestión tóxica
Infección sistémica†	Síndrome de tos ferina	Gastritis
Síndrome de tos ferina	Medicación	Sinusitis
Otitis media	Reflujo (ERGE)	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Sinusitis	Apendicitis
	Otitis media	Migraña
	Obstrucción anatómica*	Embarazo
	Esofagitis eosinófila	Medicaciones
		Abuso de ipecacuana/bulimia
		Conmoción
INFRECUENTES		
Síndrome adrenogenital	Síndrome de Reye	Síndrome de Reye
Errores congénitos del metabolismo	Hepatitis	Hepatitis
Tumor cerebral (aumento de la presión intracraneal)	Úlcera péptica	Úlcera péptica
	Pancreatitis	Pancreatitis
Hemorragia subdural	Tumor cerebral	Tumor cerebral
Intoxicación alimentaria	Aumento de la presión intracraneal	Aumento de la presión intracraneal
Rumiación	Enfermedad del oído medio	Conmoción
Acidosis tubular renal	Quimioterapia	Enfermedad del oído medio
Obstrucción de la unión ureteropélvica	Acalasia	Quimioterapia
Seudoobstrucción	Vómitos cíclicos (migraña)	Vómitos cíclicos (migraña)
	Estenosis esofágica	Cólico biliar
	Hematoma duodenal	Cólico renal
	Errores congénitos del metabolismo	Cetoacidosis diabética
	Seudoobstrucción	Seudoobstrucción
		Tumor intestinal
		Acalasia

*Incluye malrotación, estenosis pilórica, invaginación y enfermedad de Hirschsprung.
†Meningitis y sepsis.
ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hernia inguinal.

Tabla 306-5 Causas de obstrucción gastrointestinal

ESÓFAGO
Congénitas
Atresia esofágica
Anillos vasculares
Anillo de Schatzki
Vestigio traqueobronquial
Adquiridas
Estenosis esofágica
Cuerpo extraño
Acalasia
Enfermedad de Chagas
Enfermedad del colágeno vascular

ESTÓMAGO
Congénitas
Membranas antrales
Estenosis pilórica
Adquiridas
Bezoares, cuerpos extraños
Estenosis pilórica (úlcera)
Enfermedad granulomatosa crónica de la infancia
Gastroenteritis eosinófila
Enfermedad de Crohn
Epidermólisis ampollosa

INTESTINO DELGADO
Congénitas
Atresia duodenal
Páncreas anular
Malrotación/vólvulo
Malrotación/bandas de Ladd
Atresia ileal
Íleo meconial
Divertículo de Meckel con vólvulo o invaginación
Hernia inguinal
Hernia interna
Duplicación intestinal
Seudoobstrucción
Adquiridas
Adherencias postoperatorias
Enfermedad de Crohn
Invaginación
Síndrome de obstrucción ileal distal (fibrosis quística)
Hematoma duodenal
Síndrome de la arteria mesentérica superior

COLON
Congénitas
Tapón meconial
Enfermedad de Hirschsprung
Atresia o estenosis colónica
Ano imperforado
Estenosis rectal
Seudoobstrucción
Vólvulo
Duplicación del colon
Adquiridas
Colitis ulcerosa (megacolon tóxico)
Enfermedad de Chagas
Enfermedad de Crohn
Colonopatía fibrosa (fibrosis quística)

booksmedicos.org

por debajo de la segunda porción del duodeno, el vómito suele estar teñido de bilis. El vómito puede teñirse también de bilis si es recurrente en ausencia de obstrucción cuando el contenido duodenal refluye hacia el estómago. Las lesiones no obstructivas del aparato digestivo también pueden causar vómitos; comprenden enfermedades del tercio superior del intestino delgado, páncreas, hígado o árbol biliar. Los trastornos metabólicos o del SNC pueden producir una emesis grave y persistente.

Los **vómitos cíclicos** son un síndrome caracterizado por episodios de vómitos de repetición con intervalos de normalidad. En la tabla 306-6 se mencionan los criterios de consenso para su diagnóstico y manejo, publicados por la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. En los criterios de Roma III de los procesos funcionales GI se incluyen dos para los vómitos cíclicos pediátricos, que han de estar presentes para establecer su diagnóstico: dos o más períodos de náuseas intensas y vómitos continuos o arcadas de horas a días de duración y restablecimiento del estado de salud durante semanas a meses.

El inicio suele ser entre los 2 y los 5 años; la frecuencia de los episodios de vómitos es variable (promedio de 12 episodios por año) y cada episodio tiene típicamente una duración de 2-3 días, con cuatro o más vómitos por hora. Los pacientes pueden presentar una fase prodrómica de náuseas, palidez, intolerancia al ruido o a la luz, letargo y cefalea.

Tabla 306-6 Criterios para el síndrome de vómitos cíclicos

Para la definición de consenso del síndrome de vómitos cíclicos es preciso que se cumplan todos los criterios:
- Como mínimo 5 episodios en cualquier intervalo, o un mínimo de 3 episodios durante un período de 6 meses
- Episodios recurrentes de náuseas y vómitos intensos de 1 hora a 10 días de duración que acontecen como mínimo con una semana de diferencia
- Pauta y síntomas estereotipados en el mismo paciente
- Los vómitos durante los episodios acontecen ≥4 veces/hora durante ≥1 hora
- Restablecimiento del estado general entre episodios
- No atribuido a otro proceso

Li, B UK, Lefevre F, Chelimsky GG, et al.: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Cyclic Vomiting Syndrome, J Pediatr Gastroenterol Nutr *2008;47:379-93.*

En algunos pacientes se presentan dolor epigástrico, dolor abdominal, diarrea y fiebre, lo que dificulta que se establezca el diagnóstico. Los factores desencadenantes son infecciones y el estrés, físico y psicológico.

Como factores causales se han propuesto diversas teorías, incluidos un mecanismo relacionado con la migraña, una alteración mitocondrial o una disfunción autónoma. Más del 80% de niños afectados tiene un familiar en primer grado afectado; muchos pacientes experimentan migraña años más tarde. En muchos niños se demuestra disfunción autónoma simpática de los sistemas sudomotores. Hay que realizar el diagnóstico diferencial con las alteraciones GI (malrotación, quistes de duplicación, quistes del colédoco, invaginación recurrente), enfermedades del SNC (tumor, epilepsia, patología vestibular), nefrolitiasis, colelitiasis, hidronefrosis, alteraciones metabólico-endocrinas (ciclo de la urea, metabolismo de los ácidos grasos, enfermedad de Addison, porfiria, angioedema hereditario, fiebre mediterránea familiar), apendicitis crónica y enfermedad inflamatoria intestinal. La evaluación de laboratorio se basa en la realización de una cuidadosa historia clínica y de una exploración física, y puede incluir, si está indicado, una endoscopia, radiografía GI con contraste, una RM cerebral y estudios del metabolismo (lactato, ácidos orgánicos y amoníaco). El tratamiento consiste en hidratación y administración de antieméticos (p. ej., ondansetrón). La prevención se basa en cambios del estilo de vida y la administración profiláctica de fármacos (ciproheptadina, propranolol, amitriptilina y fenobarbital) en función de la edad del paciente.

Las complicaciones potenciales de los vómitos se mencionan en la tabla 306-7. En las tablas 306-8 y 306-9 se citan las estrategias de tratamiento general y de las causas específicas de los vómitos.

DIARREA

La mejor definición de la diarrea es la pérdida excesiva de líquido y electrólitos en heces. La diarrea aguda se define como la de presentación súbita >10 ml/kg/día en lactantes y >200 g/24 horas en niños más mayores, de <14 días de duración. Cuando el episodio persiste >14 días se denomina *crónica* o *persistente.*

En un lactante el volumen de las heces es alrededor de 5 ml/kg/día; aumenta hasta 200 g/24 horas en el adulto. El intestino delgado absorbe la mayor parte del volumen de agua; el colon concentra el contenido intestinal contra un elevado gradiente osmótico. El intestino delgado de un adulto puede absorber 10-11 l/día de una combinación de líquido ingerido y secretado, mientras que el colon absorbe del orden de 0,5 l. Los trastornos que interfieren con la absorción del intestino delgado

Tabla 306-7 Complicaciones de los vómitos

COMPLICACIÓN	FISIOPATOLOGÍA	ANAMNESIS, EXPLORACIÓN FÍSICA Y ESTUDIOS DE LABORATORIO
Metabólica	Pérdida de líquido en el vómito Pérdida de HCl en el vómito Pérdida de Na, K en el vómito Alcalosis → • Na intracelular	Deshidratación Alcalosis, hipocloremia Hiponatremia, hipopotasemia
Nutricional	Emesis alimentaria de calorías y nutrientes Anorexia de alimentos calóricos y nutrientes	Desnutrición, «problemas de desarrollo»
Desgarro de Mallory-Weiss	Arcadas → desgarro en la curvatura menor de la unión gastroesofágica	Vómito forzado en proyectil → hematemesis
Esofagitis	Vómitos crónicos → exposición esofágica al ácido	Pirosis, sangre oculta + heces
Aspiración	Aspiración de vómito, especialmente en el contexto de embotamiento	Neumonía, disfunción neurológica
Shock	Pérdida importante de líquidos en el vómito o por diarrea acompañante Pérdida hemática aguda en hematemesis	Deshidratación (¿la diarrea acompañante puede explicar la acidosis?) Hipovolemia
Neumomediastino, neumotórax	Aumento de la presión intratorácica	Radiografía de tórax
Petequias, hemorragias retinianas	Aumento de la presión intratorácica	Recuento normal de plaquetas

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editores.: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Elsevier, pág. 318.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 306-8 Tratamiento farmacológico de los vómitos

CLASE DE FÁRMACO	FÁRMACO	DOSIS
REFLUJO		
Antagonista dopaminérgico	Metoclopramida	0,1-0,2 mg/kg v.o. o i.v. 4 veces día
GASTROPARESIA		
Antagonista dopaminérgico	Metoclopramida	0,1-0,2 mg/kg v.o. o i.v. 4 veces día
Agonista motilina	Eritromicina	3-5 mg/kg v.o. o i.v. 3-4 veces día
SEUDOOBSTRUCCIÓN INTESTINAL		
Estimulación de complejos bioeléctricos migratorios intestinales	Octreotida	1 µg/kg s.c. 2-3 veces día
QUIMIOTERAPIA		
Antagonista dopaminérgico	Metoclopramida	0,5-1,0 mg/kg i.v. 4 veces día, con profilaxis antihistamínica de efectos adversos extrapiramidales
Antagonista serotoninérgico 5-HT_3	Ondansetrón	0,15-0,3 mg/kg i.v. o v.o. 3 veces día
Fenotiazinas (efectos adversos extrapiramidales, hematológicos)	Proclorperacina	Alrededor de 0,3 mg/kg v.o. 2-3 veces día
	Clorpromacina	>6 meses de edad: 0,5 mg/kg v.o. o i.v. 3-4 veces día
Esteroides	Dexametasona	0,1 mg/kg v.o. 3 veces día
Cannabinoides	Tetrahidrocanabinol	0,05-0,1 mg/kg v.o. 2-3 veces día
POSTOPERATORIOS	Ondansetrón, fenotiazinas	Véase en quimioterapia
CINETOSIS, TRASTORNOS VESTIBULARES		
Antihistamínico	Dimenhidrinato	1 mg/kg v.o. 3-4 veces día
Anticolinérgico	Escopolamina	Adultos: 1 parche/3 días
CRISIS ADRENAL		
Esteroides	Cortisol	2 mg/kg i.v. bolo seguido de 0,2-0,4 mg/kg/h i.v. (±1 mg/kg i.m.)
SÍNDROME DE VÓMITOS CÍCLICOS		
Medidas de soporte		
Analgésico	Meperidina	1-2 mg/kg i.v. o i.m. cada 4-6 h
Ansiolítico, sedante	Lorazepam	0,05-0,1 mg/kg i.v. cada 6 h
Antihistamínico, sedante	Difenhidramina	1,25 mg/kg i.v. cada 6 h
Abortivo		
Antagonista serotoninérgico 5-HT_3	Ondansetrón	Véase antes
	Granisetrón	10 µg/kg i.v. cada 4-6 h
Antiinflamatorio no esteroideo (efecto adverso: úlcera GI)	Ketorolaco	0,5-1,0 mg/kg i.v. cada 6-8 h
Agonista 5-HT_{1D}	Sumatriptán	>40 kg: 20 mg intranasal o 25 mg por v.o., una vez
PROFILÁCTICO*		
Antimigrañoso, bloqueador β-adrenérgico	Propranolol	0,5-2,0 mg/kg/12 h v.o.
Antimigrañoso, antihistamínico	Ciproheptadina	0,25-0,5 mg/kg/día v.o. 2-3 veces día
Antimigrañoso, antidepresivo tricíclico	Amitriptilina	0,33-0,5 mg/kg por v.o. 3 veces día, y aumentar hasta un máximo de 3,0 mg/kg/día según las necesidades Obtener ECG basal al inicio del tratamiento y considerar monitorización de niveles séricos del fármaco
Antimigrañoso, antiepiléptico	Fenobarbital	2-3 mg/kg cada hora
	Eritromicina (v. antes)	
Anticonceptivos con dosis bajas de estrógenos	Considérese para episodios de SVC catameniales	

*Si >1 episodio/mes o síntomas discapacitantes, a diario.
ECG, electrocardiograma; GI, gastrointestinal; i.v., intravenoso; s.c., subcutáneo; SVC, síndrome de vómitos cíclicos; v.o., vía oral.
De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editores.: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Elsevier, pág. 317.*

suelen producir una diarrea profusa, mientras que los que comprometen la absorción colónica cursan con una diarrea de menor volumen. La **disentería** (heces sanguinolentas, frecuentes y de pequeño volumen con moco, tenesmo y urgencia) es el síntoma predominante de la colitis.

La causa de cualquier diarrea es el trastorno del transporte de solutos a través de la pared intestinal; el movimiento del agua a través de las membranas intestinales es pasivo y está determinado por los flujos activos y pasivos de los solutos, sobre todo del sodio, el cloro y la glucosa. La patogenia de la mayor parte de los episodios de diarrea se puede explicar mediante alteraciones secretoras, osmóticas o de la motilidad, o por cualquier combinación de ellas (tabla 306-10).

La **diarrea secretora** se presenta cuando el sistema de transporte de solutos de la célula epitelial intestinal se encuentra en un estado activo de secreción. Suele estar causada por algún secretagogo, como la toxina del cólera, que se une a un receptor en el epitelio de la superficie intestinal y que, por tanto, estimula la acumulación intracelular de adenosina monofosfato cíclico o guanosina monofosfato cíclico. Algunos ácidos grasos y sales biliares intraluminales inducen la secreción de la mucosa del colon mediante este mecanismo. La diarrea no asociada con un secretagogo exógeno también puede presentar un componente secretor (enteropatía congénita por inclusión de microvellosidades). La diarrea secretora suele ser profusa y persiste incluso con el ayuno. La osmolalidad de las heces

booksmedicos.org

Tabla 306-9 Tratamiento de soporte y no farmacológico de los vómitos

ENFERMEDAD	TRATAMIENTO
Todas	Tratar causa: • Obstrucción: cirugía • Alergia: medidas dietéticas (± esteroides) • Error metabólico: tratamiento incorrecto • Enfermedad péptica ácida: antagonistas H_2, IBP, etc.
COMPLICACIONES	
Deshidratación	Fluidoterapia i.v., electrólitos
Hematemesis	Transfusión, corregir la coagulopatía
Esofagitis	Antagonistas H_2, IBP
Malnutrición	Alimentación por sonda NG o NY útil en muchas afecciones crónicas
Íleo meconial	Enema de gastrografín
SOID	Enema de gastrografín; solución equilibrada de limpieza colónica (con polietilenglicol)
Invaginación	Enema de bario; enema para reducción del aire
Hematemesis	Endoscópico: escleroterapia transendoscópica o ligadura transendoscópica con bandas de las varices esofágicas; aplicación de adhesivo de fibrina o electrocauterización con sonda en lesiones seleccionadas del tracto GI superior
Vólvulo sigmoide	Descompresión colonoscópica
Reflujo	Medidas posturales; modificaciones de la alimentación (lactantes: harina de arroz, 1 cucharadita/30 ml de leche artificial)
Componentes psicógenos	Psicoterapia: antidepresivos tricíclicos, ansiolíticos (p. ej., diazepam: 0,1 mg/kg 3-4 veces día v.o.)

GI, gastrointestinal; H_2, receptor de histamina; IBP, inhibidor de la bomba de protones; i.v., intravenoso; NG, nasogástrico; NY, nasoyeyunal; SOID, síndrome de obstrucción intestinal distal; v.o., vía oral.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, eds.: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, Elsevier, 2004, pág. 319.*

Tabla 306-10 Mecanismos de la diarrea

MECANISMO PRIMARIO	DEFECTO	EXAMEN DE LAS HECES	EJEMPLOS	COMENTARIO
Secretora	Disminución de la absorción, aumento de la secreción, transporte electrolítico	Líquidas, osmolalidad normal; hiato iónico <100 mOsm/kg	*Vibrio cholerae, Escherichia coli* toxigénica; tumor/síndrome carcinoide, VIP, neuroblastoma, diarrea congénita por cloro, *Clostridium difficile*, criptosporidiasis (SIDA)	Persiste durante ayuno; la malabsorción de sales biliares también puede aumentar la secreción hídrica intestinal; ausencia de leucocitos en heces
Osmótica	Dispepsia, defectos de transporte, ingestión de solutos no absorbibles	Líquidas, ácidas, con sustancias reductoras; aumento de la osmolalidad; hiato iónico >100 mOsm/kg	Déficit de lactasa, malabsorción de glucosa-galactosa, lactulosa, abuso de laxantes	Cede con el ayuno; aumento de concentración de hidrógeno en aliento con malabsorción de carbohidratos; ausencia de leucocitos en heces
Aumento de la motilidad	Disminución del tiempo de tránsito	Heces blandas o aspecto normal, deposición estimulada por reflejo gastrocólico	Síndrome de intestino irritable, tirotoxicosis, síndrome de vaciamiento rápido posvagotomía	La infección también puede contribuir al aumento de la motilidad
Disminución de la motilidad	Defecto de las unidades neuromusculares: estasis (sobrecrecimiento bacteriano)	Heces blandas o aspecto normal	Seudoobstrucción, asa ciega	Posible sobrecrecimiento bacteriano
Disminución del área de superficie (osmótica, motilidad)	Disminución de la capacidad funcional	Líquidas	Síndrome del intestino corto, enfermedad celíaca, enteritis por rotavirus	Puede requerir la administración de una dieta elemental y alimentación parenteral
Invasión de la mucosa	Inflamación, disminución de la reabsorción colónica, aumento de la motilidad	Sangre y aumento de leucocitos en heces	*Salmonella, Shigella;* amebiasis; *Yersinia, Campylobacter*	Disentería con sangre, moco y leucocitos

VIP, polipéptido intestinal vasoactivo.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editores.: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Elsevier, pág. 274.*

está indicada principalmente por los electrólitos y el hiato iónico es ≤100 mOsm/kg; se calcula sustrayendo la concentración de electrólitos de la osmolalidad total:

$$\text{Hiato iónico} = \text{osmolalidad heces} - [(\text{Na heces} + \text{K heces}) \times 2]$$

La **diarrea osmótica** aparece tras la ingestión de solutos no absorbidos. El soluto puede ser cualquiera de los que en general no se absorben (magnesio, fosfato, lactulosa o sorbitol), o no absorbido por algún trastorno del intestino delgado (lactosa en el déficit de lactasa o glucosa en la diarrea por rotavirus). Los carbohidratos malabsorbidos fermentan en el colon y producen ácidos grasos de cadena corta. Aunque los ácidos grasos de cadena corta se pueden absorber en el colon y utilizar como fuente de energía, el efecto neto que producen es el incremento de la carga de solutos osmóticos. Esta forma de diarrea es de volumen menor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 306-11 Diagnóstico diferencial de la diarrea

LACTANTE	NIÑO	ADOLESCENTE
AGUDA		
Frecuente		
Gastroenteritis (vírica > bacteriana > protozoaria)	Gastroenteritis (vírica > bacteriana > protozoaria)	Gastroenteritis (vírica > bacteriana > protozoaria)
Infección sistémica	Intoxicación alimentaria	Intoxicación alimentaria
Asociada con antibioterapia	Infección sistémica	Asociada con antibioterapia
Sobrealimentación	Asociada a antibióticos	
Poco frecuente		
Déficit primario de disacaridasa	Ingestión de tóxicos	Hipertiroidismo
Colitis tóxica de Hirschsprung	Síndrome hemolítico-urémico	Apendicitis
Síndrome adrenogenital	Invaginación	
Síndrome neonatal de abstinencia a opiáceos		
CRÓNICA		
Frecuente		
Déficit de lactasa secundario a infección	Déficit de lactasa secundario a infección	Síndrome del intestino irritable
Intolerancia a la proteína de soja/leche de vaca (alergia)	Síndrome del intestino irritable	Enfermedad inflamatoria intestinal
Diarrea inespecífica crónica del lactante	Enfermedad celíaca	Intolerancia a la lactosa
Ingesta excesiva de zumo de fruta (sorbitol)	Fibrosis quística	Giardiasis
Enfermedad celíaca	Intolerancia a la lactosa	Abuso de laxantes (anorexia nerviosa)
Fibrosis quística	Ingesta excesiva de zumo de frutas (sorbitol)	Estreñimiento con encopresis
Enteropatía por SIDA	Giardiasis	
	Enfermedad inflamatoria intestinal	
	Enteropatía por SIDA	
Poco frecuente		
Defectos inmunitarios primarios	Defectos inmunitarios primarios y adquiridos	Tumor secretor
Enteropatía autoinmunitaria	Tumores secretores	Tumor intestinal primario
Síndromes IPEX y de tipo IPEX	Seudoobstrucción	Parasitosis y enfermedades venéreas
Malabsorción de glucosa-galactosa	Deficiencia de sucrasa-isomaltasa	Absceso apendicular
Enfermedad de inclusión de las microvellosidades/ atrofia familiar de las microvellosidades	Gastroenteritis eosinofílica	Enfermedad de Addison
	Tumores secretores	
Defectos congénitos del transporte (cloro, sodio)		
Malabsorción primaria de ácidos biliares		
Síndrome de Münchhausen por poderes		
Enfermedad de Hirschsprung		
Síndrome de Shwachman		
Tumores secretores		
Acrodermatitis enteropática		
Linfangiectasia		
Abetalipoproteinemia		
Gastroenteritis eosinófila		
Síndrome del intestino corto		

Síndrome IPEX, síndrome de inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al X.
De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editores.: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Elsevier, pág. 272.*

que la diarrea secretora y remite con el ayuno. El contenido electrolítico no explica la osmolalidad de las heces, dado que existe otro componente osmótico; y el hiato aniónico es >100 mOsm.

Los trastornos de la motilidad se pueden asociar con un tránsito rápido o lento, y en general no se acompañan de una diarrea profusa. La motilidad con tránsito lento se puede asociar con un sobrecrecimiento bacteriano como causa de diarrea. El diagnóstico diferencial de las causas más frecuentes de diarrea aguda y crónica se muestra en la tabla 306-11.

ESTREÑIMIENTO

Cualquier definición de estreñimiento es relativa y depende de la consistencia de las heces, la frecuencia de la deposición y la dificultad para la defecación. Un niño sano puede tener una deposición blanda cada 2 o 3 días sin esfuerzo, lo que no representa estreñimiento. Se considera que un niño que emite heces duras con esfuerzo cada 3 días padece estreñimiento. Éste puede deberse a trastornos de llenado o vaciado del recto (tabla 306-12).

Un lactante puede tener deposiciones infrecuentes de consistencia normal, lo que representa un patrón normal. El estreñimiento verdadero en el período neonatal se debe con mayor frecuencia a enfermedad de Hirschsprung, seudoobstrucción intestinal o hipotiroidismo.

Se produce un defecto del llenado rectal cuando el peristaltismo colónico es ineficaz (en los casos de hipotiroidismo o de consumo de opiáceos y también cuando existe obstrucción intestinal por una alteración estructural o enfermedad de Hirschsprung). La estasis colónica resultante produce una desecación excesiva de las heces, con ausencia de inicio de los reflejos rectales que normalmente desencadenan la defecación. El vaciamiento del recto mediante la evacuación espontánea depende del reflejo de la defecación iniciado por los receptores de presión localizados en la musculatura rectal. Por tanto, la retención de las heces también puede deberse a lesiones que afectan a estos músculos rectales, a las fibras nerviosas aferentes y eferentes sacras de la médula espinal o a los músculos del abdomen y del suelo pélvico. Los trastornos de la relajación del esfínter anal también pueden contribuir a la retención de las heces.

El estreñimiento tiende a autoperpetuarse, cualquiera que sea su causa. La presencia de heces voluminosas y endurecidas en el recto hace difícil e incluso dolorosa la defecación, por lo que se establece un círculo vicioso. La distensión del colon y del recto disminuye la sensibilidad del reflejo de la defecación y la eficacia del peristaltismo. La impactación fecal es frecuente y produce otros problemas. Por último, el contenido de agua del colon proximal se puede filtrar a través de las heces duras retenidas, y es eliminado por el recto sin que el niño se dé cuenta. Esta

booksmedicos.org

Tabla 306-12 Causas de estreñimiento

NO ORGÁNICAS (FUNCIONALES): POR RETENCIÓN
ANATÓMICAS
Estenosis anal, atresia con fístula
Ano imperforado
Desplazamiento anterior del ano
Estenosis intestinal (postenterocolitis necrosante)
Estenosis anal
ANOMALÍAS DE LA MUSCULATURA
Síndrome del abdomen en ciruela pasa *(prune-belly)*
Gastrosquisis
Síndrome de Down
Distrofia muscular
ANOMALÍAS MUSCULARES O NERVIOSAS INTESTINALES
Enfermedad de Hirschsprung
Seudoobstrucción (miopatía o neuropatía visceral)
Displasia neuronal intestinal
Defectos de la médula espinal
Anclaje medular
Traumatismos
Espina bífida
FÁRMACOS
Anticolinérgicos
Opiáceos
Metilfenidato
Fenitoína
Antidepresivos
Citostáticos (vincristina)
Enzimas pancreáticas (colonopatía fibrosante)
Plomo
Intoxicación por vitamina D
TRASTORNOS METABÓLICOS
Hipopotasemia
Hipercalcemia
Hipotiroidismo
Diabetes mellitus, diabetes insípida
TRASTORNOS INTESTINALES
Enfermedad celíaca
Intolerancia a las proteínas de la leche de vaca
Fibrosis quística (equivalente al íleo meconial)
Enfermedad inflamatoria intestinal (estenosis)
Tumores
Conectivopatías
Lupus eritematoso sistémico
Esclerodermia
DIAGNÓSTICOS PSIQUIÁTRICOS
Anorexia nerviosa

encopresis involuntaria se puede confundir con una diarrea. Por sí mismo, el estreñimiento no produce efectos adversos sistémicos, pero una estasis del tracto urinario puede acompañar a los casos graves y de larga evolución, y el estreñimiento puede generar ansiedad y causar un fuerte impacto emocional en el paciente y en su familia.

DOLOR ABDOMINAL

Cada niño tiene una percepción y tolerancia diferentes del dolor abdominal, y ésta es una de las razones por las que la evaluación diagnóstica del dolor abdominal crónico puede resultar difícil. Un niño con **dolor abdominal funcional** (sin etiología orgánica demostrable) puede sentirse tan mal como si la causa fuera orgánica. Esta distinción es una parte extremadamente importante en la evaluación médica ya que la estrategia del tratamiento se basa en si es orgánico o funcional. La normalidad del crecimiento y de la exploración física (incluido el tacto rectal) y la ausencia de anemia o hematoquecia tienen un efecto tranquilizador en un niño en el que se sospecha el origen funcional de un cuadro de dolor abdominal.

La causa específica puede ser difícil de detectar, pero se pueden demostrar la naturaleza y localización de la lesión causante del dolor a partir de su descripción clínica. Existen dos tipos de fibras nerviosas que transmiten los estímulos dolorosos en el abdomen: en la piel y el músculo las fibras A transmiten el dolor agudo y localizado, y las fibras C transmiten el dolor difuso y de carácter sordo de las vísceras, del peritoneo y del músculo. Estas fibras aferentes tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal y algunos axones atraviesan la línea media para ascender hasta el bulbo, el mesencéfalo y el tálamo. El dolor se percibe en la corteza de la circunvolución poscentral, que puede recibir impulsos originados a partir de los lados izquierdo y derecho. En el intestino delgado el estímulo habitual que causa dolor es la presión o el estiramiento. Las lesiones inflamatorias pueden disminuir el umbral doloroso, aunque no se han aclarado los mecanismos a través de los cuales la inflamación causa dolor. Los metabolitos tisulares liberados por las terminaciones nerviosas cercanas explican el dolor causado por la isquemia. La percepción de estos estímulos dolorosos puede estar modulada por eferencias de origen cerebral y periférico. Los factores psicológicos son particularmente importantes. Las características del dolor abdominal se recogen en las tablas 306-13 y 306-14. El dolor que sugiere una etiología orgánica de potencial gravedad se asocia a una edad menor de 5 años, fiebre, pérdida de peso, vómitos teñidos de bilis o sanguinolentos, ictericia, hepatoesplenomegalia, dolor en la fosa lumbar o en localizaciones diferentes de la cicatriz umbilical, despertares nocturnos debidos a dolor, dolor referido al hombro, ingle o espalda, aumento de la velocidad de sedimentación globular y del recuento de leucocitos o de la proteína C reactiva, anemia, edema, hematoquecia o antecedentes familiares convincentes de enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celíaca.

El **dolor de origen visceral** suele ser sordo y se experimenta en el dermatoma del que deriva la inervación del órgano afectado. Por esta razón no se experimenta en el lugar del proceso patológico. Los estímulos dolorosos que se originan en el hígado, páncreas, árbol biliar, estómago o intestino superior se perciben en el epigastrio; el dolor originado en la parte distal del intestino delgado, ciego, apéndice o el colon proximal se percibe en la región umbilical, y el dolor procedente del tercio distal del colon, tracto urinario o los órganos pélvicos se suele percibir en la zona suprapúbica. El dolor originado a partir del ciego, colon ascendente y descendente se percibe en el lugar de la lesión porque el mesociego y correspondiente mesocolon es corto. El dolor debido a apendicitis se percibe en la región periumbilical, y el del colon transverso en la región suprapúbica. El cambio en la localización del dolor es una indicación del diagnóstico. Por ejemplo, el dolor periumbilical de unas pocas horas de evolución localizado en la fosa ilíaca derecha indica apendicitis. La irradiación del dolor puede ser útil en el diagnóstico; por ejemplo, en el cólico biliar el dolor irradia hacia el ángulo inferior de la escápula derecha, el dolor pancreático irradia a la espalda y el dolor de un cólico renal irradia a la región inguinal del mismo lado.

El **dolor somático** es intenso y suele estar localizado. Cuando una víscera inflamada entra en contacto con un órgano somático como el peritoneo parietal o la pared abdominal, el dolor se localiza en este punto. La peritonitis da lugar a un dolor abdominal generalizado asociado a rigidez, defensa involuntaria, dolorimiento de rebote e hiperestesia cutánea en la exploración física.

El **dolor referido** de localizaciones extraintestinales, debido a las proyecciones centrales compartidas con la vía sensorial de la pared abdominal, puede traducirse en un dolor abdominal, como en la neumonía cuando el dolor pleural parietal es referido al abdomen.

HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL

La hemorragia se puede originar en cualquier punto del tubo digestivo y la identificación de su origen puede suponer un reto (tabla 306-15). Cuando la hemorragia se origina en el esófago, el estómago o el duodeno puede causar **hematemesis.** Al quedar expuesta a los jugos gástricos e intestinales, la sangre se oscurece rápidamente y adopta un aspecto similar al de los posos de café; la hemorragia masiva suele ser roja. La presencia de sangre roja o marrón en las heces, **hematoquecia,** indica que el punto de sangrado es distal o que se ha producido una hemorragia masiva por encima del íleon distal. Las hemorragias de grado leve o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 306-13 Dolor abdominal crónico en niños

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS	EXÁMENES CLAVE
NO ORGÁNICO		
Dolor abdominal funcional	Dolor inespecífico, a menudo periumbilical	HC y EF, pruebas específicas
Síndrome del intestino irritable	Espasmos intermitentes, estreñimiento y diarrea	HC y EF
Dispepsia no ulcerosa	Síntomas de tipo úlcera péptica sin alteraciones en el estudio del tracto GI superior	HC; esofagogastroduodenoscopia
TRACTO GASTROINTESTINAL		
Estreñimiento crónico	Antecedentes de retención de heces, signos de estreñimiento en la exploración	HC y EF; radiografía simple de abdomen
Intolerancia a la lactosa	Los síntomas se pueden asociar a la ingesta de lactosa; distensión, meteorismo, espasmos y diarrea	Tratamiento de prueba: alimentación sin lactosa; prueba del aliento de hidrógeno con lactosa
Infección por parásitos (en especial *Giardia*)	Distensión, meteorismo, espasmos y diarrea	Estudio de las heces para descartar huevos y parásitos; inmunoanálisis específicos de *Giardia*
Ingestión excesiva de fructosa o sorbitol	Dolor abdominal inespecífico, distensión, meteorismo y diarrea	Consumo exagerado de manzanas, zumo de frutas o dulces y goma de mascar con sorbitol
Enfermedad de Crohn	Véase el capítulo 336	
Úlcera péptica	Dolor epigástrico urente o penetrante; se agrava al despertar y antes de las comidas; se alivia con antiácidos	Esofagogastroduodenoscopia, exploración radiológica GI con contraste o enteroscopia por RM
Esofagitis	Dolor epigástrico con sensación urente subesternal	Esofagogastroduodenoscopia
Divertículo de Meckel	Dolor periumbilical o en tercio inferior del abdomen; posible presencia de sangre en las heces (generalmente indoloro)	Gammagrafía con hematíes marcados o enteroclisis
Invaginación recurrente	Dolor abdominal paroxístico, espasmódico, grave; posible presencia de sangre en las heces	Identificar la intususcepción durante el episodio o la cabeza de la invaginación en el intestino entre episodios mediante estudios con contraste del tracto GI
Hernia interna, inguinal o de la pared abdominal	Dolor abdominal sordo o dolor en la pared abdominal	EF, TC de la pared abdominal
Apendicitis crónica o mucocele apendicular	Dolor recurrente en fosa ilíaca derecha; a menudo diagnóstico incorrecto, puede ser una causa infrecuente de dolor abdominal	Enema con bario, TC
VESÍCULA BILIAR Y PÁNCREAS		
Colelitiasis	Dolor en hipocondrio derecho, puede empeorar con las comidas	Ecografía de la vesícula
Quiste del colédoco	Dolor en hipocondrio derecho, masa con/sin hiperbilirrubinemia	Ecografía o TC en hipocondrio derecho
Pancreatitis recurrente	Dolor persistente que puede irradiar a la espalda, vómitos	Amilasa y lipasa séricas con/sin tripsinógeno sérico; ecografía, TC o RM-CPRE del páncreas
TRACTO GENITOURINARIO		
Infección del tracto urinario	Dolor suprapúbico sordo, dolor en fosa lumbar	Análisis de orina y urocultivo; gammagrafía renal con ^{99m}Tc-DMSA
Hidronefrosis	Dolor abdominal unilateral o dolor en fosa lumbar	Ecografía renal
Urolitiasis	Dolor agudo y progresivo: en fosa lumbar, región inguinal o testículo	Análisis de orina, ecografía, PIV, TC
Otros trastornos genitourinarios	Dolor suprapúbico o en tercio inferior del abdomen; síntomas genitourinarios	Ecografía renal y pélvica; exploración ginecológica
OTRAS CAUSAS		
Migraña abdominal	Véase el texto, náuseas, antecedentes familiares de migraña	HC
Epilepsia abdominal	Puede estar precedido de convulsiones prodrómicas	EEG (puede requerir más de un estudio; incluido EEG tras privación de sueño)
Síndrome de Gilbert	Dolor abdominal leve (¿causal o concomitante?); ligero aumento de bilirrubina no conjugada	Bilirrubina sérica
Fiebre mediterránea familiar	Episodios paroxísticos de fiebre, dolor abdominal intenso, con otras pruebas de poliserositis	HC y EF durante un episodio, análisis del ADN
Crisis falciforme	Anemia	Examen hematológico
Intoxicación por plomo	Dolor abdominal difuso con/sin estreñimiento	Saturnemia
Púrpura de Henoch-Schönlein	Dolor abdominal espasmódico, recurrente, sangre oculta en heces, exantema característico, artritis	HC, EF, análisis de orina
Edema angioneurótico	Edema facial o laríngeo, dolor espasmódico	HC, EF, estudio radiológico con contraste del tracto GI superior, valores séricos del C1 inhibidor de la esterasa
Porfiria aguda intermitente	Dolor agudo desencadenado por fármacos, ayuno o infecciones	Tira reactiva para detección de porfirinas en orina

EEG, electroencefalograma; EF, exploración física; GI, gastrointestinal; HC, historia clínica; PIV, pielografía intravenosa.

booksmedicos.org

Tabla 306-14 Características distintivas del dolor agudo pediátrico del tracto gastrointestinal

ENFERMEDAD	INICIO	LOCALIZACIÓN	REFERIDO	CALIDAD	COMENTARIOS
Pancreatitis	Agudo	Epigástrico, hipocondrio izquierdo	Espalda	Constante, agudo, terebrante	Náuseas, vómitos, dolorimiento
Obstrucción intestinal	Agudo o gradual	Periumbilical, tercio inferior del abdomen	Espalda	Períodos alternantes de cólicos y ausencia de dolor	Distensión, vómitos, estreñimiento, aumento de ruidos intestinales
Apendicitis	Agudo	Periumbilical, localizado en fosa ilíaca derecha; generalizado con peritonitis	Espalda o pelvis si es retrocecal	Agudo, constante	Anorexia, náuseas, vómitos, dolorimiento local, fiebre con peritonitis
Invaginación	Agudo	Periumbilical, tercio inferior abdomen	No	Espasmódico con períodos sin dolor	Hematoquecia, piernas encogidas
Urolitiasis	Agudo, súbito	Región lumbar (unilateral)	Ingle	Agudo, intermitente, espasmódico	Hematuria
Infección urinaria	Agudo, súbito	Región lumbar	Vejiga	Sordo o agudo	Fiebre, dolorimiento en ángulo costovertebral, disuria, polaquiuria

Tabla 306-15 Diagnóstico diferencial de la hemorragia gastrointestinal pediátrica

LACTANTE	NIÑO	ADOLESCENTE
FRECUENTES		
Enteritis bacteriana	Enteritis bacteriana	Enteritis bacteriana
Alergia/intolerancia a la proteína de la leche	Fisura anal	Enfermedad inflamatoria intestinal
Invaginación	Pólipos colónicos	Úlcera péptica/gastritis
Deglución de sangre materna	Invaginación	Gastropatía por prolapso (traumático) secundaria a emesis
Fisura anal	Úlcera péptica/gastritis	Síndrome de Mallory-Weiss
Hiperplasia linfonodular	Epistaxis deglutida	Pólipos colónicos
	Gastropatía por prolapso (traumático) secundaria a emesis	Fisura anal
	Síndrome de Mallory-Weiss	
POCO FRECUENTES		
Vólvulo	Varices esofágicas	Hemorroides
Enterocolitis necrosante	Esofagitis	Varices esofágicas
Divertículo de Meckel	Divertículo de Meckel	Esofagitis
Úlcera de estrés, gastritis	Hiperplasia linfonodular	Úlcera iatrogénica
Coagulopatía (enfermedad hemorrágica del neonato)	Púrpura de Henoch-Schönlein	Telangiectasia-angiodisplasia
Esofagitis	Cuerpo extraño	Enfermedad injerto contra huésped
	Hemangioma, malformación arteriovenosa	Quiste de duplicación
	Abuso sexual	
	Síndrome hemolítico-urémico	
	Enfermedad inflamatoria intestinal	
	Coagulopatía	
	Quiste de duplicación	

moderado originadas por encima del íleon distal suelen producir heces oscuras de consistencia alquitranada, o **melena;** una hemorragia mayor en el duodeno o supraduodenal también puede causar melena.

La causa más frecuente de hemorragia es la lesión erosiva de la mucosa del sistema GI, aunque las varices hemorrágicas secundarias a hipertensión portal son lo suficientemente frecuentes como para requerir su consideración en esta situación. La gastropatía por prolapso produce hemorragias subepiteliales y las lesiones de Mallory-Weiss secundarias a desgarros de la mucosa asociados con los vómitos son causa de hemorragia intestinal superior. En los niños, las malformaciones vasculares son causas poco frecuentes y difíciles de hallar. La hemorragia intestinal superior se valora con esofagogastroduodenoscopia. La evaluación del intestino delgado se ve facilitada por la endoscopia con cápsula. La identificación de estas pequeñas lesiones vasculares se facilita mediante la ingestión de un dispositivo que contiene un vídeo miniaturizado que transmite las imágenes a un ordenador y tiene el tamaño de una cápsula (ingestión en niños más mayores o introducido por vía endoscópica en los más pequeños). La hemorragia GI inferior se investiga con una colonoscopia. En la hemorragia intestinal rápida de localización desconocida, una gammagrafía con eritrocitos marcados es útil para localizar su origen. La sangre oculta en heces se detecta con pruebas disponibles comercialmente, que se basan en una reacción química del guayaco y la acción oxidante de un sustrato (hemoglobina) que depara un color azul. La prueba del guayaco es muy sensible, pero las pruebas efectuadas aleatoriamente pueden pasar por alto una pérdida hemática crónica, que puede asociarse a anemia ferropénica. La hemorragia GI puede producir hipotensión y taquicardia, pero rara vez provoca síntomas GI; las hemorragias gástricas o duodenales súbitas pueden producir náuseas, vómitos o diarrea. Los productos de degradación de la sangre intraluminal pueden llevar al paciente al coma hepático en los casos en los que la función del hígado ya está afectada e inducen hiperbilirrubinemia.

DISTENSIÓN ABDOMINAL Y MASAS ABDOMINALES

La distensión puede deberse a la disminución del tono de la musculatura de la pared o al aumento del contenido líquido, de aire o sólido. La acumulación de líquido en la cavidad peritoneal, o ascitis, induce una distensión en los flancos y anterior del abdomen siempre que su volumen sea importante. Este líquido se desplaza con los movimientos del paciente y produce una onda de percusión. El líquido ascítico suele ser un trasudado con escasa concentración de proteínas, que resulta de la disminución de la presión osmótica coloidal plasmática por hipoalbuminemia, del aumento de la presión venosa portal o de ambas. En los casos de hipertensión portal, la extravasación del líquido se produce probablemente a partir de los linfáticos de la superficie hepática y de los capilares del peritoneo visceral, pero la ascitis no suele aparecer hasta que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

disminuyen los niveles séricos de albúmina. La excreción de sodio en la orina disminuye de modo acusado a medida que se acumula líquido ascítico, de forma que el sodio adicional de la alimentación se dirige directamente al espacio peritoneal, extrayendo más agua. Cuando el líquido ascítico contiene una concentración elevada de proteínas suele ser un exudado producido por una lesión inflamatoria o un tumor.

Cuando el líquido induce distensión intestinal se debe sospechar una obstrucción o un desequilibrio entre la absorción y la secreción. A menudo, los factores que causan la acumulación de líquido en la luz intestinal también producen una acumulación de aire. El resultado puede ser la aparición de borborigmos audibles. El origen suele ser aire deglutido, pero la flora endógena puede aumentar considerablemente en los estados de malabsorción y causar una producción excesiva de gas cuando el sustrato alcanza la parte inferior del intestino. La presencia de aire en la cavidad peritoneal (neumoperitoneo) indica la perforación de una víscera hueca y puede asociarse a distensión abdominal en función del grado de extravasación de aire. Una percusión timpánica, incluso sobre órganos sólidos como el hígado, indica una extensa acumulación de aire en el peritoneo.

Un órgano abdominal puede aumentar su tamaño de forma difusa o localizada por la presencia de una masa. En el aparato digestivo las masas pueden ser intraluminales, intraparietales o proceder del epiplón o el mesenterio. En el niño con estreñimiento se suelen detectar masas fecales móviles y no dolorosas. La pared intestinal puede presentar alteraciones congénitas, quistes o lesiones inflamatorias; los tumores de la pared intestinal son muy poco frecuentes en los niños. La hepatomegalia, esplenomegalia, dilatación vesical o renal también pueden asociarse a distensión abdominal.

ICTERICIA

Véanse los capítulos 102.3 y 356.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 2

La cavidad bucal

Capítulo 307

Desarrollo de los dientes y sus alteraciones

Norman Tinanoff

FORMACIÓN

Los dientes primarios se forman en las criptas dentarias que se originan a partir de una banda de células epiteliales incorporada en la mandíbula y el maxilar en desarrollo. Hacia la 12.ª semana de la vida fetal, cada una de estas bandas epiteliales **(láminas dentarias)** contiene cinco zonas de rápido crecimiento a cada lado del maxilar superior y de la mandíbula, que se aprecian como abultamientos redondos parecidos a una yema. En cada zona de crecimiento epitelial se produce la organización del mesénquima vecino y ambos elementos actúan de manera coordinada para formar el diente.

Tras la formación de las criptas correspondientes a los 20 dientes primarios aparece otra generación de yemas dentarias en posición lingual (hacia la lengua) que originarán los incisivos, caninos y premolares permanentes y que sustituirán a los dientes primarios. Este proceso tiene lugar hacia el 5.° mes del embarazo para los incisivos centrales y hacia los 10 meses de edad para los segundos premolares. Por otro lado, los molares permanentes 1.°, 2.° y 3.° se originan cuando las láminas dentarias se extienden hacia atrás, más allá del lugar ocupado por los segundos molares de la primera dentición; las yemas de estos dientes se desarrollan aproximadamente al 4.° mes de gestación, 1 año de edad y a los 4-5 años, respectivamente.

HISTODIFERENCIACIÓN-MORFODIFERENCIACIÓN

A medida que prolifera la yema epitelial, su superficie más profunda se invagina y deja parcialmente encerrada una masa de mesénquima. Las células epiteliales se diferencian en ameloblastos que subyacen bajo una matriz orgánica que forma el esmalte; el mesénquima forma la dentina y la pulpa dentaria.

CALCIFICACIÓN

El depósito de cristales de mineral inorgánico se produce una vez formada la matriz orgánica de soporte, desde los distintos puntos de calcificación que más tarde confluyen. Las propiedades del componente inorgánico de un diente pueden alterarse por trastornos de la formación de la matriz, escasez de minerales o incorporación de sustancias extrañas. Estos trastornos pueden afectar a la coloración, la estructura y el espesor de la superficie del diente. La calcificación de los dientes primarios se inicia a los 3-4 meses de desarrollo intrauterino y finaliza alrededor de los 12 meses de vida posnatal, tras la mineralización de los segundos molares primarios (tabla 307-1).

ERUPCIÓN

En el momento de la formación de la yema dentaria, cada diente inicia un desplazamiento constante hacia la cavidad oral. En la tabla 307-1 se enumeran las fechas en las que se produce la erupción de los dientes primarios y permanentes.

Tabla 307-1 Calcificación, integridad de la corona y erupción

DIENTE	PRIMER SIGNO DE CALCIFICACIÓN	CORONA COMPLETADA	ERUPCIÓN
DENTICIÓN PRIMARIA			
Maxilares			
Incisivos centrales	3-4 meses intraútero	4 meses	7,5 meses
Incisivos laterales	4,5 meses intraútero	5 meses	8 meses
Caninos	5,5 meses intraútero	9 meses	16-20 meses
Primer molar	5 meses intraútero	6 meses	12-16 meses
Segundo molar	6 meses intraútero	10-12 meses	20-30 meses
Mandibulares			
Incisivos centrales	4,5 meses intraútero	4 meses	6,5 meses
Incisivos laterales	4,5 meses intraútero	4¼ meses	7 meses
Caninos	5 meses intraútero	9 meses	16-20 meses
Primer molar	5 meses intraútero	6 meses	12-16 meses
Segundo molar	6 meses intraútero	10-12 meses	20-30 meses
DENTICIÓN PERMANENTE			
Maxilares			
Incisivos centrales	3-4 meses	4-5 años	7-8 años
Incisivos laterales	10 meses	4-5 años	8-9 años
Caninos	4-5 meses	6-7 años	11-12 años
Primer premolar	1,5-1¾ años	5-6 años	10-11 años
Segundo premolar	2-2¼ años	6-7 años	10-12 años
Primer molar	Al nacer	2,5-3 años	6-7 años
Segundo molar	2,5-3 años	7-8 años	12-13 años
Tercer molar	7-9 años	12-16 años	17-21 años
Mandibulares			
Incisivos centrales	3-4 meses	4-5 años	6-7 años
Incisivos laterales	3-4 meses	4-5 años	7-8 años
Caninos	4-5 meses	6-7 años	9-10 años
Primer premolar	1¾-2 años	5-6 años	10-12 años
Segundo premolar	2¼-2,5 años	6-7 años	11-12 años
Primer molar	Al nacer	2,5-3 años	6-7 años
Segundo molar	2,5-3 años	7-8 años	11-13 años
Tercer molar	8-10 años	12-16 años	17-21 años

Modificada de Logan WHG, Kronfeld R: Development of the human jaws and surrounding structures from birth to age 15 years, J Am Dent Assoc 1993;20:379.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain: Chronic abdominal pain in children, *Pediatrics* 115:812-815, 2003.

American Academy of Pediatrics Subcommittee and NASPGHAN Committee on Chronic Abdominal Pain: Chronic abdominal pain in children: a technical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 40:249-261, 2005.

American Academy of Pediatrics Subcommittee and NASPGHAN Committee on Chronic Abdominal Pain: Chronic abdominal pain in children: a clinical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 40:245-248, 2005.

Auth MKH, Vora R, Farrelly P, et al: Childhood constipation, *BMJ* 345:38-43, 2012.

Burgers R, Levin AD, Di Lorenzo C, et al: Functional defecation disorders in children: comparing the Rome II with the Rome III criteria, *J Pediatr* 161:615-620, 2012.

Carty HM: Paediatric emergencies: non-traumatic abdominal emergencies, *Eur Radiol* 12:2835-2848, 2002.

Carvalho RS, Michail SK, Ashai-Khan F: Mezoff AG: An update in pediatric gastroenterology and nutrition: a review of some recent advances, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 38:197-234, 2008.

Chelimsky TC, Chelimsky GG: Autonomic abnormalities in cyclic vomiting, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44:326-330, 2007.

El-Chammas K, Majeskie A, Simpson P, et al: Red flags in children with chronic abdominal pain and Crohn's disease—a single center experience, *J Pediatr* 162:783-787, 2013.

Fitzpatrick E, Bourke B, Drumm B, et al: Outcome for children with cyclical vomiting syndrome, *Arch Dis Child* 92:1001-1004, 2007.

Gasiorowska A, Faas R: Current approach to dysphagia, *Gastroenterol Hepatol* 5:269-279, 2009.

Golden CB, Feusner JH: Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis, *Pediatr Clin North Am* 49:1369-1392, 2002.

Li BU, Misiewicz L: Cylic vomiting syndrome: a brain-gut disorder, *Gastroenterol Clin North Am* 32:997-1019, 2003.

Mulvaney S, Lombert EW, Garber J, et al: Trajectories of symptoms and impairment for pediatric patients with functional abdominal pain, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:737-744, 2006.

The North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: Consensus statement on the diagnosis and management of cyclical vomiting, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47:379-393, 2008.

Parashette KR, Croffie J: Vomiting, *Pediatr Rev* 34:307-320, 2013.

Pfau BT, Li BUK, Murray RD, et al: Differentiating cyclic from chronic vomiting patterns in children: quantitative criteria and diagnostic implications, *Pediatrics* 97:364-368, 1996.

Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent, *Gastroenterology* 130:1527-1537, 2006.

Rome Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders: home page (website) http://www.romecriteria.org.

Rubin G: Constipation in children, *Clin Evid* 10:369-374, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ANOMALÍAS ASOCIADAS CON EL DESARROLLO DENTAL

Existen anomalías tanto por exceso como por defecto en la formación de los dientes. La falta de desarrollo de los dientes puede deberse a factores ambientales, a un defecto genético que afecte sólo a los dientes o ser la traducción de un síndrome. La **anodoncia,** o ausencia de los dientes, se observa cuando no se forma ninguna yema dentaria (displasia ectodérmica o ausencia dentaria familiar) o cuando el sitio de iniciación presenta alguna alteración (paladar hendido). Los dientes ausentes suelen ser los terceros molares, los incisivos laterales maxilares y los segundos premolares mandibulares.

Si la lámina dental produce un número de yemas mayor de lo normal, aparecen **dientes supernumerarios**, casi siempre en la zona de los incisivos centrales superiores. Dada su tendencia a trastocar la erupción y localización de los dientes normales vecinos, se deben identificar en las radiografías. También se observan dientes supernumerarios en la displasia cleidocraneal (v. cap. 311) y en el paladar hendido.

El **emparejamiento,** en el que hay dos dientes juntos, se observa sobre todo en los incisivos inferiores de la dentición primaria. Puede originarse por gemación, fusión o concrescencia. La **gemación** se produce al dividirse el esbozo de un diente y formar una corona bífida o hendida sobre una sola raíz, con un conducto pulpar común; en tal caso, existe un diente adicional en la arcada dental. La **fusión** es la reunión de dientes que no se han desarrollado del todo, debido a presiones, traumatismos o apiñamientos, que persiste hasta que aparece como un solo diente. En la fusión los dientes pueden estar unidos en toda su longitud; otras veces hay una sola corona ancha apoyada en dos raíces. La **concrescencia** es la conjunción de dos raíces de dientes muy próximos por un depósito excesivo de cemento. Este tipo de duplicación, a diferencia de los demás, se encuentra más a menudo en la región de los molares superiores.

La diferenciación anómala puede provocar alteraciones de la morfología dental, como **macrodoncia** (dientes grandes) o **microdoncia** (dientes pequeños). Los incisivos laterales superiores pueden adoptar la forma de una fina lámina **(«laterales en clavija»).**

La **amelogénesis imperfecta** corresponde a un grupo de trastornos hereditarios que se manifiestan por un defecto de la producción de esmalte de los dientes primarios y permanentes sin evidencia de afectación a nivel sistémico (fig. 307-1). Los dientes están cubiertos solamente por una fina capa de esmalte que se ha desarrollado de forma anómala, a través de la cual se transparenta la dentina amarilla subyacente. Generalmente se afectan más los dientes primarios que los permanentes. Hay poca susceptibilidad para la caries, pero el esmalte tiende a destruirse por abrasión. Puede estar indicado cubrir completamente las coronas para proteger la dentina, reducir la sensibilidad dental y mejorar el aspecto de la dentadura.

La **dentinogénesis imperfecta,** o dentina opalescente hereditaria, es un proceso análogo a la amelogénesis imperfecta en el que los odontoblastos dejan de diferenciarse con normalidad y producen una dentina poco calcificada (fig. 307-2). Este proceso autosómico dominante también puede aparecer en los enfermos con **osteogénesis imperfecta.** La unión entre el esmalte y la dentina está alterada, lo que provoca que el esmalte tienda a desprenderse y la dentina queda expuesta entonces a las abrasiones, y en algunos casos se lesiona hasta la encía. Los dientes son opacos y de aspecto perlado, y las cavidades donde se aloja la pulpa generalmente se obliteran con calcificaciones. Suelen afectarse tanto los dientes primarios como los permanentes. Si existe un desgaste excesivo del diente, puede estar indicado realizar una cobertura completa de los dientes para evitar una pérdida adicional del diente y mejorar el aspecto de la dentadura.

Los trastornos localizados de la calcificación que se relacionan con períodos de enfermedad, malnutrición, prematuridad o traumatismo obstétrico son frecuentes. La **hipocalcificación** se manifiesta por la aparición de manchas blancas y opacas o líneas horizontales en los dientes; la **hipoplasia** es más grave y se manifiesta como puntos o áreas desprovistas de esmalte. Existen ciertas alteraciones sistémicas, como la insuficiencia renal o la fibrosis quística, que se asocian con esmalte defectuoso. El traumatismo local de los incisivos primarios también puede afectar a la calcificación de los incisivos permanentes.

La **fluorosis** (esmalte moteado) puede deberse a una administración sistémica de fluoruro >0,05 mg/kg/día durante la formación del esmalte, lo que puede ser consecuencia del alto contenido de fluoruro del agua potable de la zona en la que se reside (>2,0 ppm), deglución excesiva de la pasta de dientes fluorada o inadecuada prescripción médica de flúor. El fluoruro excesivo durante la formación del esmalte afecta a la función de los ameloblastos, lo que provoca desde pequeñas placas blancas e inapreciables en el esmalte hasta discoloración grave y marronácea e hipoplasia. Estos últimos cambios suelen observarse cuando la concentración de fluoruro en el agua potable es >5,0 ppm.

La discoloración dental pueden deberse a la incorporación de sustancias extrañas en el esmalte en desarrollo. La hiperbilirrubinemia neonatal puede producir una discoloración entre negra y azul de los dientes primarios. La porfiria produce una coloración pardo-rojiza. Las tetraciclinas se fijan ampliamente a los dientes y a los huesos y, si se administran cuando se está formando el esmalte, pueden ocasionar una discoloración pardo-amarillenta e hipoplasia del esmalte. Estos dientes muestran fluorescencia con la luz ultravioleta. El período de riesgo abarca desde alrededor del 4.° mes de embarazo hasta el 7.° año de vida posnatal. El riesgo es máximo si el tratamiento con tetraciclina se repite o prolonga.

Figura 307-1 Amelogénesis imperfecta, tipo hipoplásico. El defecto del esmalte provoca áreas de esmalte ausente o muy delgado, así como surcos y hoyuelos.

Figura 307-2 Dentinogénesis imperfecta. El brillo azulado y opalescente de estos dientes es la consecuencia de una dentina genéticamente defectuosa. Esta afección puede estar asociada con osteogénesis imperfecta. *(De Nazif MM, Martin BS, McKibben DH, et al.: Oral disorders. En Zitelli BJ, Davis HW, editores:* Atlas of pediatric physical diagnosis, *4.ª ed., Filadelfia, 2002, Mosby, pág. 703.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El retraso de la erupción de los 20 dientes primarios puede indicar trastornos familiares o bien alteraciones nutricionales o sistémicas, como hipopituitarismo, hipotiroidismo, displasia cleidocraneal, trisomía 21 y síndromes múltiples. Si es un solo diente o un pequeño grupo de ellos los que no erupcionan, las causas pueden ser locales, como posición anómala de los dientes, dientes supernumerarios, quistes o retención de los dientes primarios. La caída prematura de los dientes primarios es la causa más frecuente de erupción precoz de los dientes permanentes. Si toda la dentadura sale antes de lo que corresponde a la edad y al sexo, debe sospecharse la existencia de pubertad precoz o hipertiroidismo.

Los **dientes natales** se observan en alrededor de 1/2.000 recién nacidos, generalmente localizados en el sitio de los incisivos centrales inferiores. Los dientes natales existen desde el nacimiento, mientras que la erupción **neonatal de los dientes** es la que se forma en el primer mes de vida. La fijación de los dientes natales/neonatales suele limitarse al borde de la encía, sin apenas raíz ni apoyo óseo. Pueden existir dientes primarios supernumerarios o con erupción precoz. Una radiografía puede diferenciar con facilidad ambas situaciones. Los dientes natales se asocian con fisura palatina, síndrome de Pierre Robin, síndrome de Ellis-van Creveld, síndrome de Hallermann-Streiff, paquioniquia congénita y otras alteraciones. En un 15-20% de los niños afectados existen antecedentes familiares de dientes natales o de erupción precoz de los dientes.

Los dientes natales/neonatales a veces pueden ocasionar dolor y rechazo al alimento, así como molestias a la madre debido a rozaduras o mordedura del pezón al mamar. También existe un riesgo remoto de desprendimiento y aspiración del diente si éste es móvil. Como al nacer la lengua se halla entre las apófisis alveolares, puede resultar herida **(enfermedad de Riga-Fede).** La decisión de extraer los dientes primarios que han erupcionado de forma prematura debe ser individualizada.

La falta de desprendimiento se ocasiona cuando un diente primario aún no se ha caído y se produce la salida de su sucesor permanente. Lo más habitual es que el diente primario se caiga, pero en algunos casos el diente primario ha de ser extraído, lo que suele ocurrir en la región de los incisivos inferiores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 308-1 Problemas dentales asociados con enfermedades

ENFERMEDAD	HALLAZGOS DENTALES U ORALES FRECUENTEMENTE ASOCIADOS
Paladar hendido y labio leporino	Ausencia de dientes, dientes extra (supernumerarios), modificación de segmentos de arcadas, dificultades para comer, dificultades para hablar
Insuficiencia renal	Esmalte moteado (dientes permanentes), dismorfología facial
Fibrosis quística	Candidiasis oral con posible candidiasis sistémica, hiperplasia gingival inducida por la ciclosporina
Inmunosupresión	Candidiasis oral con posible candidiasis sistémica, hiperplasia gingival inducida por la ciclosporina
Bajo peso al nacer	Surco palatino, arco estrecho con intubación oral prolongada; defectos del esmalte de los dientes primarios
Defectos cardíacos con alto riesgo de endocarditis bacteriana	Bacteriemia procedente de procedimientos dentales o traumatismos
Deficiencia de la quimiotaxis neutrofílica	Periodontitis juvenil (pérdida del hueso de sostén periodontal)
Diabetes juvenil (no controlada)	Periodontitis juvenil
Disfunción neuromotora	Traumatismo oral por caída: maloclusión (abierta), gingivitis por higiene defectuosa
Enfermedad prolongada (generalizada) durante la formación del diente	Hipoplasia del esmalte de la corona de los dientes que se forman durante la enfermedad
Crisis comiciales	Hipertrofia gingival si se usa fenitoína
Infecciones maternas	Sífilis: forma anómala de los dientes
Raquitismo dependiente de la vitamina D	Hipoplasia del esmalte

Capítulo **308**

Trastornos de la boca asociados con otras afecciones

Norman Tinanoff

Las alteraciones de los dientes y de las estructuras adyacentes pueden aparecer de forma aislada o conjunta con otras alteraciones sistémicas (tabla 308-1). Generalmente, las situaciones médicas que coinciden con el desarrollo dental pueden afectar a la formación o al aspecto de los dientes. El daño que reciben los dientes durante su desarrollo es permanente.

Capítulo **309**

Maloclusión

Norman Tinanoff

La boca puede considerarse una máquina cuya función es masticar. Los dientes anteriores se contraponen para morder grandes cantidades de alimentos. Los dientes posteriores opuestos convierten el alimento en un bolo blando y húmedo. Los carrillos y la lengua obligan al alimento a mantenerse en la zona de contacto de los dientes. Es importante mantener una adecuada relación entre los dientes superiores e inferiores tanto por razones estéticas como fisiológicas.

VARIACIONES DE LOS PATRONES DE CRECIMIENTO

Según el patrón de crecimiento, la oclusión se puede clasificar en tres tipos o clases principales, que se determinan con la mandíbula cerrada sobre el maxilar y con los dientes contactando entre sí (fig. 309-1). Según la clasificación de las maloclusiones de Angle, en la **oclusión de clase I** (normal), las cúspides de los dientes mandibulares posteriores encajan por delante y por dentro de las cúspides de los dientes maxilares opuestos. Esta relación proporciona un perfil facial normal.

booksmedicos.org

Bibliografía

Tinanoff N: Use of fluoride. In Berg J, Slayton R, editors: *Early childhood oral health*, Ames, Iowa, 2009, Wiley-Blackwell, pp 92-109.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

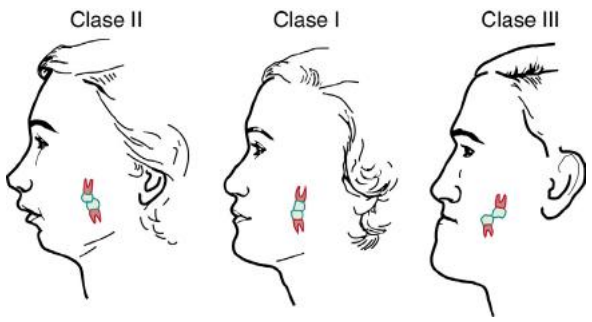

Figura 309-1 Clasificación de las maloclusiones de Angle. Obsérvese la típica correspondencia entre el perfil de la cara y la disposición de los molares.

En la **maloclusión de clase II** («dientes de conejo»), las cúspides de los dientes mandibulares posteriores están por detrás y por dentro de las cúspides correspondientes de los dientes maxilares. Esta variedad frecuente de oclusión aparece en alrededor del 45% de las personas. El aspecto es de un «mentón retraído» (retrognatia o déficit mandibular) o de dientes frontales protruyentes. Como consecuencia, aumenta el espacio entre los dientes superiores e inferiores, lo que estimula al niño a chuparse el dedo o sacar la lengua. Además, los niños con maloclusión de clase II pronunciada tienen mayor riesgo de sufrir lesiones en los dientes incisivos como consecuencia de traumatismos. El tratamiento consiste en la retracción del maxilar mediante ortodoncia o la estimulación mandibular.

En la **maloclusión de clase III** («submordida»), las cúspides de los dientes mandibulares posteriores se sitúan un diente o más por delante del que le corresponde en el maxilar superior. Los dientes anteriores presentan una mordida cruzada y los incisivos mandibulares sobresalen por delante de los del maxilar superior. El perfil facial aparenta un «mentón saliente» **(prognatismo)** con o sin aspecto de déficit maxilar. En los casos necesarios, el tratamiento consiste en osteotomías reductoras para el exceso mandibular o en la protrusión facial maxilar mediante ortodoncia.

MORDIDA CRUZADA

Por lo general, los dientes mandibulares están situados inmediatamente por dentro de los dientes maxilares, de modo que las cúspides mandibulares o los bordes incisales externos coinciden con la parte central de los dientes maxilares opuestos. Si se invierte esta relación se habla de mordida cruzada. Ésta puede ser anterior, si afecta a los incisivos; posterior, si afecta a los molares, o bien puede afectar a uno o varios dientes.

MORDIDAS ABIERTA Y CERRADA

Si los dientes posteriores mandibulares y maxilares contactan entre sí, pero los anteriores aún están separados, se habla de *mordida abierta.* Ésta puede responder a un patrón de crecimiento esquelético o a una succión del dedo. Si el niño deja de chuparse el dedo antes de que finalice el crecimiento esquelético y dental, la mordida abierta se puede resolver de forma espontánea. Si los dientes mandibulares anteriores, en posición de sobrecierre, se cierran por dentro de los dientes maxilares anteriores se denomina *mordida cerrada* o *profunda.*

El tratamiento de las mordidas cerrada y abierta consiste en la corrección mediante la ortodoncia, generalmente realizada antes o durante la adolescencia. Algunos casos requieren cirugía ortognática para colocar la mandíbula y el maxilar en una dirección vertical óptima.

APIÑAMIENTO DENTAL

Cuando la mandíbula o el maxilar son demasiado pequeños para que los dientes queden suficientemente alineados puede haber yuxtaposición de los incisivos. Las arcadas dentales crecen al máximo por la parte posterior de la mandíbula y del maxilar, y si a los 7-8 años no hay suficiente espacio para los dientes, esto ya no se resolverá cuando crezcan la mandíbula o el maxilar. Es conveniente que exista cierta holgura entre los incisivos primarios para que la alineación de los dientes definitivos sea adecuada.

HÁBITO DE SUCCIÓN

Existen varias teorías contrapuestas para explicar el hábito de los niños de chuparse el dedo, así como consejos contradictorios para intentar corregirlo. La succión prolongada del dedo puede causar una proclinación de los incisivos superiores, una mordida abierta, así como una mordida posterior cruzada. La prevalencia del hábito de succión disminuye de forma constante desde los 2 años hasta alrededor del 10% a los 5 años. Cuanto antes se interrumpa el hábito tras la erupción de los incisivos superiores permanentes (7-8 años), mayor será la probabilidad de que los efectos sobre la dentición sean menores.

Se han sugerido distintos programas terapéuticos, desde modificaciones conductuales hasta la colocación de un dispositivo que sirva de recordatorio cuando el niño intente colocarse el dedo en la boca. Las posibilidades de éxito son máximas cuando es el propio niño quien desea suprimir el hábito. De cualquier manera, el cese del hábito no rectificará una maloclusión provocada por un patrón de crecimiento anómalo previo.

Capítulo **310**

Labio leporino y fisura palatina

Norman Tinanoff

Las hendiduras del labio y del paladar son entidades distintas, pero íntimamente relacionadas desde los puntos de vista embriológico, funcional y genético. El labio leporino parece deberse a una hipoplasia de la capa mesenquimal que causa un fallo de fusión de los procesos nasal y maxilar mediales. El paladar hendido consiste, al parecer, en un fallo de la aproximación o fusión de las láminas palatinas.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

En la raza blanca, la incidencia del labio leporino, con o sin paladar hendido, es de alrededor de 1/750 recién nacidos y la del paladar hendido aislado es de cerca de 1/2.500. El primero es más frecuente en los varones. Entre las posibles etiologías se encuentran la exposición materna a fármacos, el complejo síndrome-malformación o factores genéticos. Aunque el labio leporino y el paladar hendido pueden aparecer de forma esporádica, parece que existe una susceptibilidad genética considerable. Existen alrededor de 400 síndromes asociados con estas anomalías. Hay familias en las que el labio leporino o la fisura palatina (o ambos) se heredan de forma dominante **(síndrome de van der Woude),** por lo que se precisa una exploración cuidadosa de los progenitores para distinguir este tipo de otros ya que el riesgo de recurrencia es del 50%. Los factores étnicos también afectan a la incidencia de ambas anomalías; la incidencia es máxima en los asiáticos (alrededor de 1/500) y en nativos estadounidenses (alrededor de 1/300) y mínima en afroamericanos (alrededor de 1/2.500). El labio leporino puede asociarse con otras anomalías craneofaciales, mientras que el paladar hendido puede asociarse con trastornos del sistema nervioso central.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El labio leporino puede ir desde una pequeña muesca en el bermellón del labio hasta una separación completa que afecta a la piel, músculo, mucosa, diente y hueso. Las hendiduras labiales pueden ser unilaterales (sobre todo en el lado izquierdo) o bilaterales, y pueden afectar a la cresta alveolar (fig. 310-1).

La hendidura palatina aislada aparece en la línea media y puede afectar sólo a la úvula o extenderse por dentro y a través del paladar blando y duro hasta el agujero incisivo. Cuando se acompaña de labio leporino, el defecto puede afectar a la línea media del paladar blando y extenderse hasta el paladar duro por uno o ambos lados, dejando expuestas una o ambas cavidades nasales, según si la hendidura palatina es unilateral o bilateral. El paladar puede tener también una hendidura submucosa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

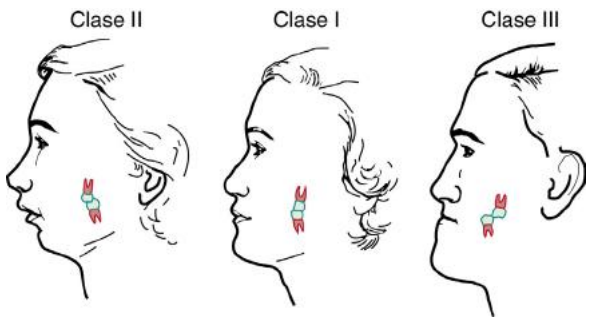

Figura 309-1 Clasificación de las maloclusiones de Angle. Obsérvese la típica correspondencia entre el perfil de la cara y la disposición de los molares.

En la **maloclusión de clase II** («dientes de conejo»), las cúspides de los dientes mandibulares posteriores están por detrás y por dentro de las cúspides correspondientes de los dientes maxilares. Esta variedad frecuente de oclusión aparece en alrededor del 45% de las personas. El aspecto es de un «mentón retraído» (retrognatia o déficit mandibular) o de dientes frontales protruyentes. Como consecuencia, aumenta el espacio entre los dientes superiores e inferiores, lo que estimula al niño a chuparse el dedo o sacar la lengua. Además, los niños con maloclusión de clase II pronunciada tienen mayor riesgo de sufrir lesiones en los dientes incisivos como consecuencia de traumatismos. El tratamiento consiste en la retracción del maxilar mediante ortodoncia o la estimulación mandibular.

En la **maloclusión de clase III** («submordida»), las cúspides de los dientes mandibulares posteriores se sitúan un diente o más por delante del que le corresponde en el maxilar superior. Los dientes anteriores presentan una mordida cruzada y los incisivos mandibulares sobresalen por delante de los del maxilar superior. El perfil facial aparenta un «mentón saliente» **(prognatismo)** con o sin aspecto de déficit maxilar. En los casos necesarios, el tratamiento consiste en osteotomías reductoras para el exceso mandibular o en la protrusión facial maxilar mediante ortodoncia.

MORDIDA CRUZADA

Por lo general, los dientes mandibulares están situados inmediatamente por dentro de los dientes maxilares, de modo que las cúspides mandibulares o los bordes incisales externos coinciden con la parte central de los dientes maxilares opuestos. Si se invierte esta relación se habla de mordida cruzada. Ésta puede ser anterior, si afecta a los incisivos; posterior, si afecta a los molares, o bien puede afectar a uno o varios dientes.

MORDIDAS ABIERTA Y CERRADA

Si los dientes posteriores mandibulares y maxilares contactan entre sí, pero los anteriores aún están separados, se habla de *mordida abierta.* Ésta puede responder a un patrón de crecimiento esquelético o a una succión del dedo. Si el niño deja de chuparse el dedo antes de que finalice el crecimiento esquelético y dental, la mordida abierta se puede resolver de forma espontánea. Si los dientes mandibulares anteriores, en posición de sobrecierre, se cierran por dentro de los dientes maxilares anteriores se denomina *mordida cerrada* o *profunda.*

El tratamiento de las mordidas cerrada y abierta consiste en la corrección mediante la ortodoncia, generalmente realizada antes o durante la adolescencia. Algunos casos requieren cirugía ortognática para colocar la mandíbula y el maxilar en una dirección vertical óptima.

APIÑAMIENTO DENTAL

Cuando la mandíbula o el maxilar son demasiado pequeños para que los dientes queden suficientemente alineados puede haber yuxtaposición de los incisivos. Las arcadas dentales crecen al máximo por la parte posterior de la mandíbula y del maxilar, y si a los 7-8 años no hay suficiente espacio para los dientes, esto ya no se resolverá cuando crezcan la mandíbula o el maxilar. Es conveniente que exista cierta holgura entre los incisivos primarios para que la alineación de los dientes definitivos sea adecuada.

HÁBITO DE SUCCIÓN

Existen varias teorías contrapuestas para explicar el hábito de los niños de chuparse el dedo, así como consejos contradictorios para intentar corregirlo. La succión prolongada del dedo puede causar una proclinación de los incisivos superiores, una mordida abierta, así como una mordida posterior cruzada. La prevalencia del hábito de succión disminuye de forma constante desde los 2 años hasta alrededor del 10% a los 5 años. Cuanto antes se interrumpa el hábito tras la erupción de los incisivos superiores permanentes (7-8 años), mayor será la probabilidad de que los efectos sobre la dentición sean menores.

Se han sugerido distintos programas terapéuticos, desde modificaciones conductuales hasta la colocación de un dispositivo que sirva de recordatorio cuando el niño intente colocarse el dedo en la boca. Las posibilidades de éxito son máximas cuando es el propio niño quien desea suprimir el hábito. De cualquier manera, el cese del hábito no rectificará una maloclusión provocada por un patrón de crecimiento anómalo previo.

Capítulo **310**

Labio leporino y fisura palatina

Norman Tinanoff

Las hendiduras del labio y del paladar son entidades distintas, pero íntimamente relacionadas desde los puntos de vista embriológico, funcional y genético. El labio leporino parece deberse a una hipoplasia de la capa mesenquimal que causa un fallo de fusión de los procesos nasal y maxilar mediales. El paladar hendido consiste, al parecer, en un fallo de la aproximación o fusión de las láminas palatinas.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

En la raza blanca, la incidencia del labio leporino, con o sin paladar hendido, es de alrededor de 1/750 recién nacidos y la del paladar hendido aislado es de cerca de 1/2.500. El primero es más frecuente en los varones. Entre las posibles etiologías se encuentran la exposición materna a fármacos, el complejo síndrome-malformación o factores genéticos. Aunque el labio leporino y el paladar hendido pueden aparecer de forma esporádica, parece que existe una susceptibilidad genética considerable. Existen alrededor de 400 síndromes asociados con estas anomalías. Hay familias en las que el labio leporino o la fisura palatina (o ambos) se heredan de forma dominante **(síndrome de van der Woude),** por lo que se precisa una exploración cuidadosa de los progenitores para distinguir este tipo de otros ya que el riesgo de recurrencia es del 50%. Los factores étnicos también afectan a la incidencia de ambas anomalías; la incidencia es máxima en los asiáticos (alrededor de 1/500) y en nativos estadounidenses (alrededor de 1/300) y mínima en afroamericanos (alrededor de 1/2.500). El labio leporino puede asociarse con otras anomalías craneofaciales, mientras que el paladar hendido puede asociarse con trastornos del sistema nervioso central.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El labio leporino puede ir desde una pequeña muesca en el bermellón del labio hasta una separación completa que afecta a la piel, músculo, mucosa, diente y hueso. Las hendiduras labiales pueden ser unilaterales (sobre todo en el lado izquierdo) o bilaterales, y pueden afectar a la cresta alveolar (fig. 310-1).

La hendidura palatina aislada aparece en la línea media y puede afectar sólo a la úvula o extenderse por dentro y a través del paladar blando y duro hasta el agujero incisivo. Cuando se acompaña de labio leporino, el defecto puede afectar a la línea media del paladar blando y extenderse hasta el paladar duro por uno o ambos lados, dejando expuestas una o ambas cavidades nasales, según si la hendidura palatina es unilateral o bilateral. El paladar puede tener también una hendidura submucosa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

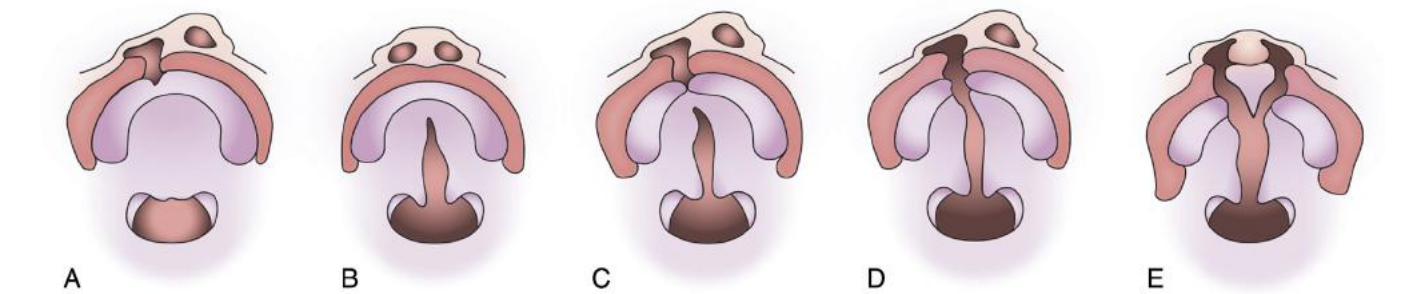

Figura 310-1 Hendiduras orofaciales no sindrómicas. **A,** Labio leporino y fisura de la apófisis alveolar. **B,** Paladar hendido. **C,** Labio leporino y fisura palatina unilaterales incompletos. **D,** Labio leporino y fisura palatina unilaterales completos. **E,** Labio leporino y fisura palatina bilaterales completos. *(De Shaw WC:* Orthodontics and occlusal management, *Oxford, Inglaterra, 1993, Butterworth-Heinemann.)*

indicada por una úvula bífida, separación parcial de músculo con una mucosa intacta o una muesca palpable en la parte posterior del paladar.

TRATAMIENTO

El programa completo de tratamiento del niño con labio leporino o fisura palatina puede llevar años de cuidados especiales proporcionados por un equipo formado por un pediatra, cirujano plástico, otorrinolaringólogo, cirujano oral y maxilofacial, odontopediatra, prostodoncista, ortodoncista, logopeda, genetista, trabajador médico social, psicólogo y enfermera de salud pública.

El problema más inmediato de un lactante que nace con labio leporino o paladar hendido es la alimentación. Algunos autores defienden la colocación de un obturador de plástico para facilitar las comidas, pero la mayoría cree que la alimentación del niño puede llevarse a cabo utilizando pezones artificiales suaves con grandes aberturas, o un biberón exprimible, junto con instrucciones para un uso adecuado.

La oclusión quirúrgica del labio leporino suele realizarse a los 3 meses de edad, cuando el lactante ya muestra un aumento de peso satisfactorio y no tiene ninguna infección bucal, respiratoria ni general. La técnica más utilizada es una modificación de la técnica de Millard de rotación-avance; con una línea de sutura escalonada se reduce al mínimo la incisura del labio por retracción del tejido cicatrizal. A la edad de 4-5 años conviene revisar la reparación realizada. La cirugía reparadora de la nariz se puede retrasar hasta la adolescencia. La cirugía nasal también se puede realizar en el momento de operar el labio. Los resultados estéticos dependen de la amplitud de la deformidad inicial, la capacidad de cicatrización individual, la ausencia de infección y la habilidad del cirujano.

Como las hendiduras del paladar varían de manera considerable en cuanto a tamaño, forma e intensidad de la deformidad, hay que individualizar el momento oportuno de la reparación quirúrgica. La decisión se toma de acuerdo con ciertos criterios, como la amplitud de la hendidura, la extensión o la suficiencia de las partes que quedan del paladar, la morfología de las zonas circundantes (anchura de la orofaringe) y la función neuromuscular del paladar blando y de las paredes faríngeas. La intervención intenta lograr la unión de los fragmentos hendidos, permitir una voz agradable e inteligible, reducir la regurgitación nasal e impedir la lesión del maxilar en crecimiento.

En un niño por lo demás sano, el cierre del paladar suele practicarse antes de cumplir 1 año, lo que favorece el desarrollo normal del lenguaje. Si la intervención se demora más allá de los 3 años, se puede fijar un bulbo moldeado en la parte posterior de una prótesis dental maxilar para hablar, de modo que al contraerse los músculos faríngeos y velofaríngeos puedan ponerse en contacto los tejidos con el bulbo y se consiga el cierre de la nasofaringe, lo que ayudará a que el niño tenga una voz inteligible.

El paladar hendido generalmente cruza el borde alveolar e interfiere con la formación de los dientes en la región maxilar anterior. Los dientes del área hendida se pueden desplazar, tener una forma anómala o estar ausentes. Los dientes ausentes o no funcionales se sustituyen por dispositivos protésicos.

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

En el postoperatorio inmediato son fundamentales unos cuidados de enfermería especiales. La aspiración suave de la nasofaringe reduce al mínimo el riesgo de complicaciones frecuentes, como atelectasia o neumonía. En la atención postoperatoria es esencial mantener la limpieza y evitar la tensión en las suturas. Se alimenta al bebé con un biberón de Mead Johnson y se le sujetan los brazos por los codos con manguitos. Durante 3 semanas se mantiene una dieta líquida o semilíquida. Las manos del paciente, así como los juguetes y otros cuerpos extraños, deben mantenerse alejados de la zona operada.

SECUELAS

La otitis media recidivante y la hipoacusia subsiguiente son frecuentes como consecuencia del paladar hendido. El desplazamiento de las arcadas maxilares y las malposiciones dentales suelen requerir una corrección ortodóncica. Pueden existir o persistir defectos de dicción y disfunción velofaríngea como consecuencia de una disfunción fisiológica, insuficiencia anatómica, maloclusión o del cierre quirúrgico incorrecto del paladar. Esta habla se caracteriza por la emisión nasal del aire y por una calidad hipernasal para ciertos sonidos, o por una articulación incorrecta compensatoria (paradas glóticas). Tanto antes como, a veces, después de la cirugía palatina, el trastorno del lenguaje se debe a una insuficiencia funcional del paladar y de la musculatura faríngea. Los músculos del paladar blando y de las paredes lateral y posterior de la nasofaringe constituyen una válvula que separa la nasofaringe de la orofaringe durante la deglución y en la producción de ciertos sonidos. Si la válvula no funciona de forma adecuada, es difícil crear en la boca la presión suficiente para emitir sonidos oclusivos como p, b, d o t, o las sibilantes como la s, lo que hace que determinadas palabras se vuelvan ininteligibles. Tras la operación o la aplicación de una prótesis puede ser necesaria la logopedia.

DISFUNCIÓN VELOFARÍNGEA

El trastorno del habla característico del niño con paladar hendido puede deberse también a otras alteraciones óseas o neuromusculares, en las que no es posible lograr un cierre eficaz entre la orofaringe y la nasofaringe durante la deglución y la fonación. La adenoidectomía puede desencadenar hipernasalidad franca en un niño predispuesto a padecer alteraciones en la dicción. Si existe una función neuromuscular adecuada, el movimiento palatofaríngeo se compensa y puede desaparecer el habla defectuosa, aunque se precisa logopedia. En otros casos, la involución lenta de las adenoides permite la compensación gradual de la función muscular palatina y faríngea. Esto puede explicar por qué algunos niños con paladar hendido submucoso, u otra alteración similar predisponente a la incompetencia palatofaríngea, no manifiestan defectos del lenguaje.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la incompetencia velofaríngea son similares a los del paladar hendido, aunque algunos signos clínicos varían. Puede haber habla hipernasal (sobre todo notoria en la articulación de consonantes como p, b, d, t, v, f y s); un llamativo movimiento constrictor de las alas nasales durante el habla; incapacidad para silbar, hacer gárgaras, soplar una vela o inflar un globo; salida de líquido por la nariz al intentar beber tumbado, y otitis media con hipoacusia. La inspección oral puede revelar un paladar hendido, un paladar relativamente corto con una gran orofaringe, una actividad muscular del paladar blando y la faringe mínima, notablemente asimétrica o ausente durante la fonación o el reflejo nauseoso, o una hendidura submucosa.

booksmedicos.org

La incompetencia velofaríngea también puede demostrarse mediante radiografías. Debe colocarse la cabeza con cuidado para obtener una auténtica proyección lateral; se obtiene una placa con el paciente en reposo y otra durante la fonación continua de la vocal u. En caso de que la función sea normal, el paladar blando contacta con la pared faríngea posterior, mientras que en la incompetencia velofaríngea no existe tal contacto.

En algunos casos escogidos de incompetencia velofaríngea puede colocarse el paladar hacia atrás o realizarse una faringoplastia utilizando un colgajo de tejido de la pared faríngea posterior. También se han empleado con éxito dispositivos dentales para el habla. El tipo de cirugía está en relación con los hallazgos detectados durante la nasoendoscopia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **311**

Síndromes con manifestaciones bucales

Norman Tinanoff

Muchos síndromes presentan manifestaciones faciales, bucales y dentales acompañantes o características (v. síndrome de Apert, cap. 591.12; enfermedad de Crouzon, cap. 591.12; síndrome de Down, cap. 81.2).

La osteogénesis imperfecta se acompaña con frecuencia de **dentinogénesis imperfecta** (v. cap. 307, fig. 307-2). Según la gravedad del cuadro clínico, el tratamiento de la dentición varía desde una actitud preventiva rutinaria y monitorización con restauraciones hasta la cobertura de los dientes posteriores afectados con coronas de acero inoxidable para evitar una pérdida dental adicional y mejorar el aspecto. La dentinogénesis imperfecta también puede aparecer de forma aislada sin acompañarse de alteraciones óseas.

Otro síndrome, la **displasia cleidocraneal,** cursa con alteraciones orofaciales como protuberancia frontal, hipoplasia maxilar y dientes supernumerarios. Los dientes primarios pueden quedar retenidos mientras los dientes permanentes siguen sin erupcionar. Es frecuente que existan dientes supernumerarios, sobre todo en el área premolar. Puede requerirse una extensa rehabilitación dental para corregir el apiñamiento dental grave, los dientes supernumerarios y la falta de erupción dental.

Las **displasias ectodérmicas** (v. cap. 649) son un grupo heterogéneo de enfermedades en el cual las manifestaciones orales varían desde una afectación pequeña o nula (la dentición es normal) hasta casos en los que los dientes están total o parcialmente ausentes o malformados. Dado que en ausencia de dientes el hueso alveolar no se desarrolla, las apófisis alveolares pueden estar ausentes de forma total o parcial y el sobrecierre mandibular resultante provoca protrusión labial. El desarrollo facial no se altera en ningún otro sentido. Los dientes, si están presentes, varían desde normales hasta pequeños y cónicos. Si existe aplasia de las glándulas salivales labiales y bucales puede asociarse irritación y sequedad de la mucosa oral. Los pacientes con displasia ectodérmica pueden necesitar prótesis dentales parciales o completas, incluso a una edad muy temprana. De esta manera se restablece la altura vertical entre el maxilar y la mandíbula, lo que mejora la posición de los labios y los rasgos faciales, además de restaurar la función masticatoria.

El **síndrome de Pierre Robin** consiste en micrognatia junto con un paladar muy ojival o hendido (fig. 311-1). La lengua suele ser de tamaño normal, pero el suelo de la boca está acortado por delante. Puede ocurrir una obstrucción de las vías respiratorias, sobre todo en la inspiración, que generalmente requiere tratamiento para impedir la asfixia. Hay que mantener al lactante en decúbito prono o posición semiprona para que la lengua caiga hacia delante y se alivie la obstrucción respiratoria. Algunos pacientes precisan una traqueotomía. Los procedimientos de distracción mandibular en el recién nacido pueden mejorar el tamaño mandibular, favorecer la respiración y facilitar las tomas orales de alimento. En caso de haber obstrucción de las vías aéreas constituye una alternativa importante a la traqueotomía.

Figura 311-1 Síndrome de Pierre Robin. *(De Clark DA:* Atlas of neonatology, *7.ª ed., Filadelfia, 2000, WB Saunders, pág. 144.)*

Puede producirse un crecimiento mandibular espontáneo suficiente en pocos meses para aliviar la posible obstrucción de las vías respiratorias. Con frecuencia, el crecimiento de la mandíbula consigue un perfil normal a los 4-6 años de vida. El 30-50% de los niños con el síndrome de Pierre Robin tienen un **síndrome de Stickler,** una enfermedad autosómica dominante que incluye otros hallazgos, como articulaciones prominentes, artritis, hipotonía, articulaciones hiperextensibles, prolapso de la válvula mitral, hipoacusia y alteraciones oculares (miopía, glaucoma, cataratas desprendimiento de retina). En muchos pacientes con síndrome de Stickler (aunque no en todos) se encuentran mutaciones en los genes que producen el colágeno de tipo II, IX y XI. El síndrome de deleción del cromosoma 22q11.2 (síndrome velocardiofacial) es otro síndrome asociado con el síndrome de Pierre Robin.

La **disostosis mandibulofacial** (síndrome de Treacher Collins o síndrome de Franceschetti) es un síndrome autosómico dominante que afecta principalmente a la cara. El aspecto facial es variable, pero se caracteriza por hendiduras palpebrales oblicuas hacia abajo, colobomas de los párpados inferiores, pómulos hundidos, fístulas ciegas que se abren entre la comisura bucal y la oreja, pabellones auriculares dismórficos, crecimiento atípico del cabello que se extiende hacia las mejillas, mentón retraído y boca grande. Son frecuentes las hendiduras faciales, las alteraciones de las orejas y la sordera. La mandíbula suele ser hipoplásica. Con frecuencia, la rama está poco desarrollada y la apófisis coronoides y el cóndilo mandibular están aplanados, o incluso puede existir aplasia de éstos. La bóveda palatina puede ser ojival o hendida. Las maloclusiones dentales son frecuentes. Los dientes pueden faltar, estar desplazados, ser hipoplásicos o disponerse en una mordida abierta. Inicialmente, las principales preocupaciones son la respiración y los problemas para la alimentación. Pueden realizarse cirugías para restablecer la estructura facial normal, que pueden incluir la reparación del paladar hendido, la recons-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Kasten EF, Schmidt SP, Zickler CF, et al: Team care of the patient with cleft lip and palate, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 38:133-164, 2008.

Lam DJ, Chiu LL, Sie KCY, et al: Impact of cleft width in clefts of secondary palate on the risk of velopharyngeal insufficiency, *Arch Facial Plast Surg* 14:360-364, 2012.

Mossey PA, Little J, Munger RG, et al: Cleft lip and palate, *Lancet* 374:1773-1782, 2009.

Rittler M, Lopez-Camelo JS, Castilla EE, et al: Preferential associations between oral clefts and other major congenital anomalies, *Cleft Palate Craniofac J* 45:525-532, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

trucción cigomática y orbitaria, la reconstrucción palpebral inferior, la reconstrucción de los pabellones auriculares y la cirugía ortognática.

La presentación de la **microsomía hemifacial** puede ser muy variable, pero suele caracterizarse por hipoplasia unilateral de la mandíbula, que se puede asociar con parálisis parcial del nervio facial, hipoplasia del oído y fístulas ciegas entre las comisuras de la boca y las orejas. Se puede desarrollar asimetría facial grave y maloclusión como consecuencia de la hipoplasia del cóndilo mandibular en el lado afectado. La deformidad congénita del cóndilo tiende a acentuarse con la edad. Para minimizar esta deformidad podría estar indicada la cirugía craneofacial precoz. Esta alteración se puede asociar con deformidades a nivel vertebral y ocular (espectro óculo-aurículo-vertebral, incluido el síndrome de Goldenhar); por tanto, está indicado el estudio radiológico vertebral y costal para determinar la extensión de la afectación esquelética.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **312**

Caries dental

Norman Tinanoff

ETIOLOGÍA

El desarrollo de la caries dental depende de unas interrelaciones entre la superficie de los dientes, los carbohidratos de la dieta y las bacterias específicas de la boca. Los ácidos orgánicos que se forman durante la fermentación bacteriana de los carbohidratos de la dieta reducen el pH de la placa dental adyacente al diente hasta el punto que se inicia la desmineralización. Las lesiones incipientes aparecen al principio como **manchas blancas** y opacas en el esmalte. Con la pérdida progresiva del mineral del diente aparecen cavitaciones de éste (fig. 312-1).

El grupo de microorganismos *Streptococcus mutans* se asocia con el desarrollo de la caries dental. Estas bacterias pueden adherirse al esmalte, producir abundante ácido y sobrevivir con un pH bajo. Una vez que la superficie del esmalte presenta cavitaciones, los dientes son colonizados por otras bacterias orales (lactobacilos) que producen ácido e intensifican la desmineralización dentaria. La desmineralización provocada por los ácidos bacterianos está en relación con la frecuencia y el tipo de los carbohidratos ingeridos. La sacarosa es el azúcar más cariogénico debido a que el producto intermedio durante el metabolismo bacteriano es el glucano, un polímero que permite a las bacterias adherirse con mayor rapidez a las estructuras de los dientes. Las conductas alimentarias, como el consumo de bebidas edulcoradas en un biberón o el consumo de caramelos pegajosos, incrementan el potencial cariogénico de los alimentos debido a la retención prolongada del azúcar en la boca.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la caries dental ha disminuido en los últimos 30 años en los países desarrollados, pero sigue siendo muy prevalente entre los niños de los estratos socioeconómicos más deprimidos y en los países en vías de desarrollo. Más de la mitad de los niños en Estados Unidos tiene caries dental; la mayoría de éstos presenta la caries primariamente en las fosas y fisuras de las superficies oclusales (de mordida) de los dientes molares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La caries dental de la dentición primaria suele comenzar en las fosas y fisuras. Las pequeñas lesiones pueden diagnosticarse con dificultad mediante inspección visual, pero las lesiones mayores se observan como zonas oscuras o cavitaciones de las superficies de oclusión (fig. 312-2). La segunda localización en frecuencia es en las superficies proximales (superficies de contacto entre los dientes). La caries agresiva en los lactantes y en los niños pequeños también se denomina **caries precoz de la infancia** y se atribuye a la colonización temprana del niño por bacterias cariogénicas junto con la frecuente ingestión de azúcar, ya sea en alimentos líquidos o sólidos. El proceso de la caries en esta situación comienza antes y, por consiguiente, puede afectar a los incisivos maxilares en primer lugar, tras lo que progresa a los molares cuando hacen erupción.

La prevalencia de la caries precoz de la infancia es del 30-50% en los niños procedentes de los estratos socioeconómicos más bajos y se eleva hasta el 70% en algunos grupos de nativos estadounidenses. Aparte de la alta frecuencia de consumo de azúcar y de la colonización con bacterias cariogénicas, otros factores favorecedores son el bajo nivel socioeconómico de la familia, la presencia de otros familiares con caries dental, una situación reciente de inmigración del niño, así como la presencia visual de placa dental en éste. Los niños que desarrollan pronto caries están predispuestos a padecerla en edades posteriores. Por tanto, una prevención adecuada del desarrollo de caries precoz de la infancia puede dar lugar a la desaparición de los problemas dentales principales en los niños pequeños y menos caries dental en la infancia tardía.

COMPLICACIONES

Si se deja sin tratar, la caries dental suele destruir la mayor parte de los dientes, se extiende a la pulpa dental (fig. 312-3) y desencadena una inflamación de la pulpa **(pulpitis)** y un dolor manifiesto. La pulpitis puede progresar a necrosis, con invasión bacteriana del hueso alveolar, que provoca un absceso dental (fig. 312-4). La infección de un diente primario puede alterar el desarrollo normal del diente permanente que le ha de suceder. En algunos casos, este proceso puede conducir a la sepsis y a la infección del espacio facial.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la edad a la que aparece la caries. Los niños menores de 3 años son incapaces de cooperar con el tratamiento dental y

Figura 312-1 Lesiones iniciales de caries (puntos blancos) alrededor de los cuellos de los incisivos centrales maxilares.

Figura 312-2 Caries generalizada en un niño de 3 años. Obsérvense las lesiones oscuras y cavitadas en las superficies fisuradas de los molares mandibulares.

booksmedicos.org

Bibliografía

Buchenau W, Urschitz MS, Sautermeister J, et al: A randomized clinical trial of a new orthodontic appliance to improve upper airway obstruction in infants with Pierre Robin sequence, *J Pediatr* 151:145-149, 2007.

Chang CC, Steinbacker DM: Treacher Collins Syndrome, *Semin Plast Surg* 26:83-90, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

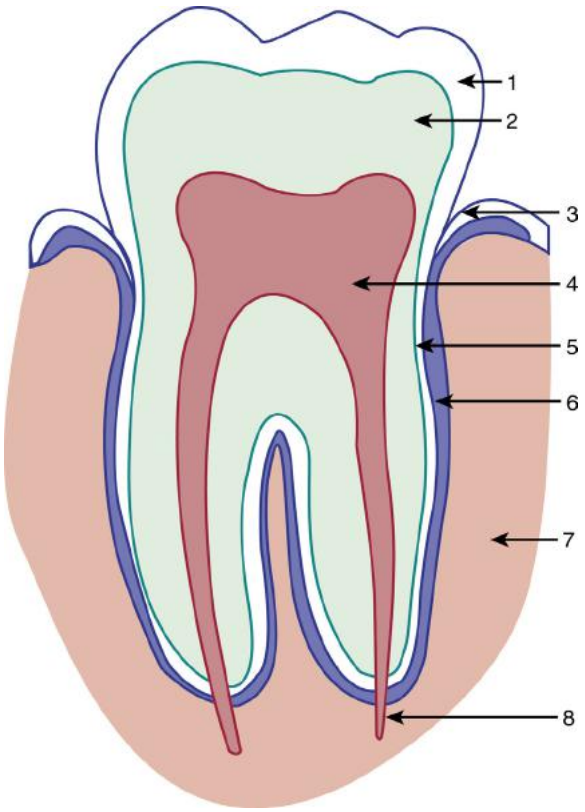

Figura 312-3 Anatomía dental básica: **1,** esmalte; **2,** dentina; **3,** margen gingival; **4,** pulpa; **5,** cemento; **6,** ligamento periodontal; **7,** hueso alveolar; **8,** fascículo neurovascular.

Figura 312-4 Tumefacción facial por un primer molar abscesificado. La resolución de la inflamación puede lograrse con un ciclo de antibióticos seguido de la extracción o la endodoncia de la pieza dental afectada.

con frecuencia se les ha de sedar o incluso aplicarles anestesia general para la corrección de las caries. Después de los 4 años, los niños pueden en general afrontar las reparaciones dentales solamente con anestesia local.

El tratamiento dental, usando amalgama de plata, composites plásticos o coronas de acero inoxidable, puede reparar la mayoría de los dientes cariados. Si la caries afecta a la pulpa dental puede ser necesario extraer la misma de forma parcial (pulpotomía) o total (pulpectomía). Si se ha de extraer un diente puede ser necesario aplicar un mantenedor de espacio interdental para evitar la migración de otros dientes, lo que posteriormente puede provocar una malposición de los dientes permanentes que les han de suceder.

El tratamiento médico del dolor y de la infección que acompañan a la caries dental no tratada varía según la extensión del proceso y el estado de salud del paciente. La infección dental circunscrita a la unidad alveolodentaria puede combatirse con medidas locales (extracción, pulpectomía). La antibioterapia oral se indica si la infección dental se asocia con fiebre, celulitis, hinchazón de la cara o si es difícil anestesiar el diente por presentar inflamación. La penicilina es el fármaco de elección, salvo si existen antecedentes de alergia a ésta, en cuyo caso la eritromicina y la clindamicina serían los antibióticos de segunda elección. Los analgésicos orales, como el ibuprofeno, suelen ser fármacos adecuados para aliviar el dolor.

PREVENCIÓN

Debido a que los médicos ven en consulta a los lactantes y niños pequeños de forma periódica, desempeñan un papel destacado en el cribado de la caries en niños menores de 3 años; hay que ofrecer instrucciones preventivas, aplicar medidas profilácticas (como el barniz de fluoruro) y remitir al niño al dentista si existen problemas.

Fluoruro

La medida preventiva más eficaz contra la caries dental es la fluoración del suministro de agua de las poblaciones con un contenido de fluoruro adecuado. La fluoración del agua con una concentración de fluoruro de 0,7-1,2 mg por litro (ppm) se introdujo en Estados Unidos en la década de 1940. Como en la actualidad la fluoración del suministro de agua es una más de las fuentes de fluoruro, el Department of Health and Human Services propone eliminar el rango de fluoruro y en su lugar limitar la recomendación al límite inferior de 0,7 ppm de fluoruro. El motivo es equilibrar los beneficios de prevenir la caries dental a la vez que se reduce el riesgo de fluorosis. Los niños que viven en zonas con agua deficiente en fluoruro y que se encuentran en una situación de riesgo de padecer caries se pueden beneficiar de los suplementos de fluoruro de la dieta (tabla 312-1). Si el paciente consume el agua de un suministro privado puede ser necesario un análisis de fluoruros de ésta antes de prescribir suplementos de flúor. Para evitar posibles sobredosis, la prescripción de fluoruro no debería de superar los 120 mg. Sin embargo, debido a la confusión respecto a los suplementos de fluoruro entre los médicos y progenitores, la asociación de los suplementos con la fluorosis y la falta de cumplimento de los progenitores con la administración diaria, es posible que los suplementos ya no sean el tratamiento de primera línea para evitar la caries en los preescolares.

La aplicación de fluoruro tópico a diario puede realizarse utilizando una pasta de dientes fluorada. El uso supervisado de una cantidad de pasta menor del «tamaño de un guisante» (alrededor de 0,25 g) en el cepillo dental en los niños menores de 6 años reduce el riesgo de fluorosis. Los niños menores de 4 años deberían cepillarse con un frote de pasta fluorada o una cantidad del

Tabla 312-1 Calendario de aplicación suplementaria de fluoruro

	FLUORURO EN EL AGUA DOMÉSTICA		
EDAD	**<0,3 (ppm)**	**0,3-0,6 (ppm)**	**>0,6 (ppm)**
6 meses-3 años	0,25*	0	0
3-6 años	0,50	0,25	0
6-16 años	1	0,50	0

*Miligramos de fluoruro diarios.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tamaño de un grano de arroz. Se ha descrito que las aplicaciones profesionales de fluoruro tópico realizadas dos veces al año reducen la caries en alrededor del 30%. El barniz de fluoruro es ideal para las aplicaciones profesionales en los preescolares, por su facilidad de uso, incluso por profesionales no dentistas, así como por su seguridad, debido a la existencia de aplicadores monodosis. Los productos disponibles en la actualidad vienen en recipientes de 0,25, 0,4 o 0,6 ml de barniz, correspondientes a 5,6, 9,0 o 13,6 mg de fluoruro, respectivamente. El barniz de fluoruro debería administrarse 2 veces al año en los preescolares que tengan un riesgo moderado de caries y 4 veces al año en los niños con alto riesgo de caries.

Higiene oral

El cepillado diario, especialmente con pasta de dientes fluorada, puede ayudar a prevenir la caries dental. La mayoría de los niños menores de 8 años no ha adquirido la coordinación necesaria para conseguir un cepillado dental adecuado. Por tanto, los padres han de responsabilizarse de la higiene oral del niño, adaptando su intervención a las habilidades cambiantes del niño.

Dieta

Los progenitores no suelen conocer que el consumo frecuente de bebidas de fruta edulcoradas tiene un alto potencial cariogénico. El consumo de bebidas edulcoradas en un biberón o sorbiéndolas de una taza debería desaconsejarse y se debe hacer todo lo posible para instruir a los padres a que su hijo tome sólo bebidas edulcoradas en las comidas, sin superar los 175 ml diarios.

Selladores dentales

Los selladores dentales plásticos son eficaces para la prevención de la caries en la fosa y fisura de los molares primarios y permanentes. Resultan más eficaces si se aplican poco después de la erupción de los dientes y si se usan en los niños que tienen hendiduras y fisuras profundas en los molares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 313

Enfermedades periodontales

Norman Tinanoff

El periodonto incluye la encía, el hueso alveolar, el cemento y el ligamento periodontal (v. fig. 312-3).

GINGIVITIS

Una mala higiene oral provoca la acumulación de placa dentaria en la interfase gingivodental que activa una respuesta inflamatoria con enrojecimiento e hinchazón de la encía a nivel localizado o generalizado. Más de la mitad de los niños estadounidenses en edad escolar presenta gingivitis. En los casos graves la encía sangra de forma espontánea y hay halitosis. El tratamiento consiste en una higiene oral adecuada (cepillado dental cuidadoso acompañado de limpieza de los dientes con hilo dental), con lo que cabe esperar una resolución completa del cuadro. Las fluctuaciones de los niveles hormonales durante el comienzo de la pubertad pueden aumentar la respuesta inflamatoria a la placa. Es improbable que la gingivitis en los niños sanos progrese a periodontitis (inflamación del ligamento periodontal que provoca pérdida del hueso alveolar).

PERIODONTITIS AGRESIVA INFANTIL (PERIODONTITIS PREPUBERAL)

La periodontitis que aparece en los niños antes de la pubertad es una enfermedad rara que comienza frecuentemente entre el momento de la erupción de los dientes primarios y los 4 o 5 años. La enfermedad puede ser localizada o generalizada. Hay una rápida pérdida ósea, lo que con frecuencia lleva a una pérdida prematura de los dientes primarios. A menudo se asocia con procesos sistémicos, como neutropenia, defectos de la adhesión o migración leucocitaria, hipofosfatemia, síndrome de Papillon-Lefèvre, leucemia e histiocitosis X. En muchos casos, sin embargo, no aparece un problema médico subyacente. No obstante, es necesario un estudio diagnóstico para descartar una enfermedad sistémica de base.

El tratamiento comprende una limpieza dental agresiva realizada por un profesional, extracción estratégica de los dientes afectados y antibioterapia. Hay pocos estudios que reflejen el éxito del tratamiento a largo plazo si existe pérdida ósea alrededor de los dientes primarios.

PERIODONTITIS AGRESIVA EN LA ADOLESCENCIA (PERIODONTITIS JUVENIL LOCALIZADA)

La periodontitis agresiva en adolescentes se caracteriza por una pérdida acelerada del hueso alveolar, sobre todo alrededor de los incisivos permanentes y primeros molares. La prevalencia global en Estados Unidos es inferior al 1%, pero la prevalencia entre los afroamericanos es del 2,5%. Esta forma de periodontitis se asocia con una cepa de la bacteria *Aggregatibacter (Actinobacillus)*. Además, los neutrófilos de los pacientes afectados por la periodontitis agresiva pueden tener defectos quimiotácticos o fagocíticos. Si no se trata, los dientes afectados pierden su fijación y se caen. Los métodos terapéuticos varían según la gravedad de la afectación. Los enfermos diagnosticados al comienzo del proceso se suelen tratar con desbridamiento quirúrgico o no quirúrgico junto con tratamiento antibiótico. El pronóstico depende del grado de afectación inicial y del cumplimiento del tratamiento.

ERUPCIÓN DENTAL

La erupción puede provocar una ligera molestia intermitente localizada en la zona de erupción de los dientes primarios, irritabilidad, febrícula y sialorrea; sin embargo, muchos niños no presentan problemas. El tratamiento de los síntomas consiste en analgésicos orales y aros refrigerables para que el niño los «masque». Una sintomatología similar puede aparecer cuando erupcionan los primeros molares permanentes, hacia los 6 años.

HIPERTROFIA GINGIVAL INDUCIDA POR CICLOSPORINA O FENITOÍNA

La administración de ciclosporina para suprimir el rechazo de los órganos o de la fenitoína como terapia anticomicial, y en algunos casos de los bloqueantes de los canales del calcio, se acompaña de una hipertrofia generalizada de las encías. La fenitoína y sus metabolitos poseen una acción estimulante directa sobre los fibroblastos gingivales que provoca una síntesis acelerada del colágeno. La fenitoína induce menos hiperplasia gingival en los pacientes que mantienen una higiene meticulosa de la boca.

La hiperplasia gingival aparece en el 10-30% de los pacientes tratados con fenitoína. Las manifestaciones graves son el engrosamiento macroscópico de la encía que, a veces, llega incluso a cubrir los dientes, edema y eritema de la encía, infección secundaria que acaba en la formación de abscesos, desplazamiento de los dientes e inhibición de la caída de los dientes primarios con la subsiguiente impactación de los dientes permanentes. El tratamiento se ha de enfocar hacia la prevención y, si es posible, se ha de suprimir la administración de fenitoína o ciclosporina. Los pacientes que han de seguir un tratamiento con dichos fármacos durante mucho tiempo precisan una revisión dental frecuente y una higiene de la boca muy cuidadosa. Las formas graves de hipertrofia gingival han de tratarse con gingivectomía; sin embargo, la lesión recidivará si se continúan administrando los fármacos implicados.

PERICORONITIS AGUDA

Es una inflamación aguda del repliegue gingival que cubre parcialmente la corona de un diente que no ha erupcionado del todo; afecta con mayor frecuencia a los molares permanentes mandibulares. La acumulación de residuos y bacterias entre el repliegue gingival y el diente causa una respuesta inflamatoria. Una variedad de esta situación es el absceso gingival debido al atrapamiento de bacterias procedentes de bandas

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatric Dentistry Reference Manual: Guideline on fluoride therapy, Pediatr Dent 34162-165, 2012\2013. or http://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/G_FluorideTherapy.pdf.

American Academy of Pediatric Dentistry Reference Manual: Policy on early childhood caries (ECC): classification, consequences, and preventive strategies, Pediatr Dent 3450-52, 2012\2013. or http://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/P_ECCClassifications.pdf.

Centers for Disease Control and Prevention: Populations receiving optimally fluoridated public drinking water—United States, 1992-2006, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57(27):737-740, 2008.

Clark MB, Slayton RL: AAP Section on Oral Health: Fluoride use in caries prevention in the primary care setting, *Pediatrics* 134:626-633, 2014.

Krol DM, Segura A, Boulter S, et al: Maintaining and improving the oral health of young children, *Pediatrics* 134:1224-1229, 2014.

Moyer VA: US Preventive Services Task Force: Prevention of dental caries in children from birth through age 5 years: US Preventive Services Task Force recommendation statement, *Pediatrics* 133:1102-1111, 2014.

Ryan P, McMahon G: Severe dental infections in the emergency department, *Eur J Emerg Med* 19:208-213, 2012.

Tinanoff N: Use of fluoride. In Berg J, Slayton R, editors: *Early childhood oral health*, Ames, IA, 2009, Wiley-Blackwell, pp 92-109.

Warnke PH, Becker ST, Springer ING, et al: Penicillin compared with other advanced broad spectrum antibiotics regarding antibacterial activity against oral pathogens isolated from odontogenic abscesses, *J Craniomaxillofac Surg* 36: 462-467, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

o coronas ortodóncicas. La inflamación se puede asociar con trismo y dolor intenso. Si no se trata puede provocar infección de los espacios faciales y celulitis facial.

El tratamiento consiste en desbridamiento y lavado local, colutorios de solución salina caliente y antibioterapia. Cuando la fase aguda ha remitido, la resección del colgajo gingival evita la recidiva. Un diagnóstico precoz de la impactación parcial de los terceros molares mandibulares y su posterior extracción evitan que se desarrolle la pericoronitis en estas zonas.

ENFERMEDAD PERIODONTAL NECROSANTE (GINGIVITIS ULCERATIVA NECROSANTE AGUDA)

La enfermedad periodontal necrosante, denominada en el pasado también «boca de trinchera», es una enfermedad periodontal específica asociada con fusobacterias y espiroquetas bucales. Sin embargo, no está claro si las bacterias inician la enfermedad o son invasores secundarios. Es raro que aparezca en los niños sanos de países desarrollados, con una prevalencia en Estados Unidos inferior al 1%, pero se observa más a menudo entre los niños y adolescentes de áreas en desarrollo de África, Asia y Sudamérica. En ciertos países africanos, donde es frecuente que los niños sufran malnutrición proteica, la lesión puede extenderse hasta los tejidos adyacentes, causando necrosis de las estructuras faciales (*cancrum oris* o noma).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad periodontal necrosante consisten en necrosis y ulceración de la encía interdental, presencia de una seudomembrana grisácea adherente sobre la encía afectada, halitosis, adenopatías cervicales, malestar y fiebre. El proceso se puede confundir con la gingivoestomatitis herpética aguda. El estudio microscópico con campo oscuro de los residuos procedentes de las lesiones necrosantes demostrará acumulaciones densas de espiroquetas.

El tratamiento de la enfermedad periodontal necrosante se divide en un tratamiento agudo con desbridamiento local, sustancias oxigenantes (aplicación directa de peróxido de carbamida al 10% en glicerol anhidro cuatro veces al día) y analgésicos. Suele producirse una resolución espectacular a las 48 horas tras el inicio del tratamiento. Si un paciente tiene fiebre, los antibióticos (penicilina o metronidazol) pueden ser un tratamiento complementario esencial. Puede ser necesario aplicar una segunda fase de tratamiento si el cuadro agudo ha provocado un daño morfológico irreversible del periodonto. La enfermedad no es contagiosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **314**

Traumatismos dentales

Norman Tinanoff

Las lesiones traumáticas de la boca se pueden clasificar en tres grupos: lesiones dentales, lesiones de los tejidos blandos (contusiones, laceraciones, abrasiones, punciones, avulsiones y quemaduras) y lesiones de la masa ósea del maxilar o la mandíbula (fracturas maxilares, mandibulares o ambas).

LESIONES DENTALES

Alrededor del 10% de los niños entre los 18 meses y los 18 años sufren traumatismos dentales graves. Hay, al parecer, tres edades con mayor predilección: la edad preescolar (1-3 años), en la que abundan, en general, las caídas y el maltrato infantil, la edad escolar (7-10 años), cuando suelen ser secundarios a accidentes de bicicleta y de los patios de recreo, y los adolescentes (16-18 años), cuando los traumatismos dentales suelen deberse a peleas, accidentes deportivos y de tráfico. Las lesiones dentales son más frecuentes en los niños con dientes salientes. Los niños con malformaciones craneofaciales o con déficits neuromusculares también presentan más riesgo de sufrir lesiones dentales. Éstas pueden afectar a los tejidos dentales duros, la pulpa dental (nervio) y las estructuras periodontales (hueso circundante y tejidos de sostén) (fig. 314-1 y tabla 314-1).

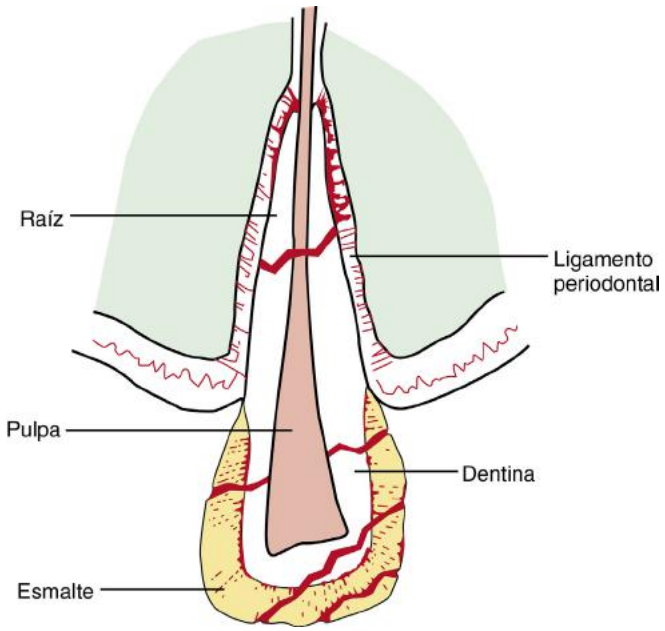

Figura 314-1 Las fracturas dentales pueden afectar al esmalte, dentina o pulpa, y pueden producirse en la corona o en la raíz de una pieza dentaria. *(De Pinkham JR:* Pediatric dentistry: infancy through adolescence, *Filadelfia, 1988, WB Saunders, pág. 172.)*

Las fracturas de los dientes pueden ser no complicadas (se limitan a los tejidos dentales duros) o complicadas (afectan a la pulpa). Si la pulpa queda al descubierto se contaminará con bacterias, lo que puede provocar infección y necrosis pulpar. En este caso, el tratamiento se complica y el pronóstico es peor.

Los dientes que se afectan con mayor frecuencia son los incisivos maxilares. Las fracturas no complicadas de la corona se tratan cubriendo la dentina expuesta y colocando una restauración estética. Las fracturas complicadas de la corona que afectan a la pulpa dental suelen requerir un **tratamiento endodóncico** (del conducto radicular). Las fracturas de la raíz y de la corona-raíz suelen requerir extenso tratamiento dental. Si estas lesiones afectan a los dientes primarios pueden provocar un desarrollo alterado de la dentición permanente, por lo que las lesiones significativas de los incisivos primarios han de tratarse mediante extracción.

Las lesiones traumáticas de la cavidad oral deben ser atendidas por el odontólogo lo antes posible, incluso aunque parezca que los dientes están intactos. El conjunto de los datos iniciales (radiografías, patrones de movilidad, respuesta a estímulos específicos) permite al dentista valorar la posibilidad de complicaciones futuras.

LESIONES DE LAS ESTRUCTURAS PERIODONTALES

Los traumatismos dentales que afectan a las estructuras periodontales encargadas del sostén de los dientes generalmente se asocian con desplazamiento o movilidad de éstos. Estas lesiones son más frecuentes en la dentición primaria que en la permanente. Los traumatismos del periodonto se clasifican en contusión, subluxación, intrusión, extrusión y avulsión.

Contusión

Las agresiones que provocan lesiones leves del ligamento periodontal se denominan *contusiones.* Los dientes que sufren estas lesiones no presentan movilidad ni desplazamiento, pero reaccionan muy intensamente a la percusión (golpeo suave de los dientes con un instrumento). Este tipo de lesión no suele requerir tratamiento y se resuelve sin complicaciones. Los incisivos primarios que sufren contusiones pueden cambiar de color;

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bhutta ZA, Haider BA: Aggressive periodontitis in adolescents in Morocco, *Lancet* 371, 2008, 188-187.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 314-1 Lesiones de las coronas dentales

TIPO DE TRAUMATISMO	DESCRIPCIÓN	TRATAMIENTO Y DERIVACIÓN DEL PACIENTE
Lesión del esmalte (poroso)	Fractura incompleta del esmalte sin pérdida de la estructura dental	Al principio puede no requerir tratamiento, aunque debe ser evaluada periódicamente por el odontólogo
Fracturas del esmalte	Solamente fractura del esmalte dental	El diente puede ser pulido o tratado para sustituir el fragmento
Fracturas del esmalte y de la dentina	Fractura de la capa del esmalte y de la dentina del diente. Sensibilidad al frío y al aire. La pulpa se puede necrosar y provocar un absceso periapical	Remitir al paciente lo antes posible al odontólogo; la zona debe ser tratada para preservar la integridad de la pulpa subyacente
Fractura del esmalte y de la dentina con afectación de la pulpa	La contaminación bacteriana puede provocar necrosis de la pulpa, así como absceso periapical. Los dientes pueden parecer sangrantes o tener puntos pequeños rojizos	Remitir al paciente lo antes posible al dentista. El tratamiento dental de elección depende de la intensidad de la lesión, del estado de la pulpa, de la fase del desarrollo del diente, del tiempo transcurrido desde la lesión y de la existencia de otras lesiones en las estructuras de sostén. El objetivo del tratamiento es minimizar la contaminación con el fin de mejorar el pronóstico

De Josell SD, Abrams RG: Managing common dental problems and emergencies, Pediatr Clin North Am *1991;38:1325-42.*

este signo suele ser sinónimo de degeneración pulpar y precisa estudio por el odontólogo.

Subluxación

Los dientes subluxados muestran una movilidad horizontal, vertical o ambas de leve a moderada. Suele haber hemorragia alrededor del cuello del diente, en el reborde gingival. No hay desplazamiento del diente. Muchos dientes subluxados deben inmovilizarse con férulas acrílicas para garantizar la suficiente reparación del ligamento periodontal. Algunos de estos dientes presentarán necrosis de la pulpa.

Intrusión

Los dientes incrustados son impulsados hacia adentro, en ocasiones hasta tal punto que clínicamente no son visibles. Los incisivos primarios incrustados pueden dar la falsa impresión de haber sufrido avulsión (expulsión). Para descartar la avulsión se ha de realizar una radiografía dental (figs. 314-2 y 314-3).

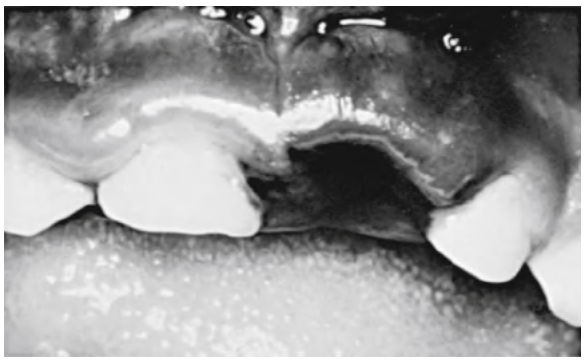

Figura 314-2 Incisivo primario incrustado que parece arrancado.

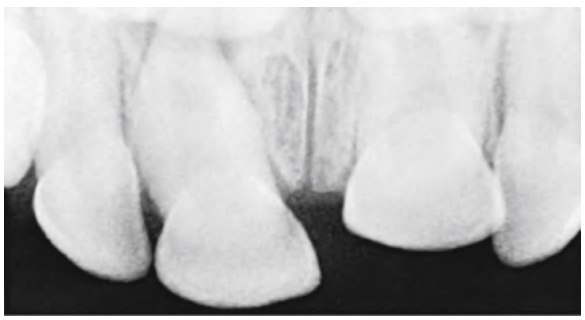

Figura 314-3 Radiografía oclusal que documenta la intrusión del «diente ausente» presentado en la figura 314-2.

Extrusión

Esta lesión se caracteriza por un desplazamiento del diente desde su alveolo. El diente suele desplazarse hacia el lado lingual, con una fractura de la pared del alveolo. Estos dientes han de tratarse de inmediato; cuanto mayor sea la demora, más probabilidades habrá de que el diente quede fijo en posición anómala. El tratamiento consiste en la reducción (colocación del diente en su lugar) y fijación (férulas acrílicas). Además, con frecuencia la pulpa de estos dientes se necrosa y requiere endodoncia. La luxación hacia fuera de los dientes primarios suele tratarse con extracción, pues las complicaciones de la reducción y la fijación pueden acabar en problemas para el desarrollo de los dientes permanentes.

Avulsión

Si un diente permanente que ha sufrido una avulsión se reimplanta tan pronto como sea posible tras la lesión, existen muchas posibilidades de que el diente reimplantado quede fijo normalmente y el pronóstico es bueno. Sin embargo, si el diente permanece en un ambiente seco durante más de 1 hora, la probabilidad de que sobreviva el ligamento que sujeta el diente en su posición es baja y es frecuente el fracaso (reabsorción de la raíz, anquilosis). A los padres que presencien esta situación de urgencia se les ha de instruir para que:

- Recuperen el diente.
- Laven el diente suavemente. (No se debe restregar. No hay que tocar la raíz. Después de tapar el lavabo, el diente se sujeta por la corona y se lava con agua del grifo.)
- Coloquen el diente en su alveolo. (Vuelva a ponerlo suavemente en su posición normal. No se preocupe si el diente sobresale ligeramente. Si el padre o el niño son aprensivos y no se atreven a reponer el diente, éste debe conservarse en leche de vaca fría o en otras soluciones isotónicas frías.)
- Acudan inmediatamente al odontólogo. (Durante el traslado el niño debe mantener el diente en su alveolo con un dedo. El padre debe ponerle el cinturón de seguridad y conducir con precaución.)

Una vez reimplantado, el diente ha de inmovilizarse para que quede fijo; generalmente es necesaria la endodoncia. Los primeros signos de las complicaciones que acompañan al reimplante pueden aparecer ya a la semana del traumatismo o retrasarse hasta varios años después. El seguimiento dental estricto está indicado durante 1 año como mínimo.

PROFILAXIS

Para disminuir la posibilidad de lesiones dentarias:

- Todos los niños o adolescentes expuestos a traumatismos deportivos deben llevar puesto un protector en la boca, construido por el dentista o adquirido en cualquier tienda de artículos deportivos.
- Para proteger la cabeza de las caídas, los niños o adolescentes que tienen problemas neuromusculares o crisis comiciales han de llevar casco, que debe estar provisto, además, de protectores para la cara.
- Los cascos se han de utilizar al montar en bicicleta, esquiar, patinar o ir en monopatín.

booksmedicos.org

- Todos los niños o adolescentes con incisivos salientes deben ser estudiados por un odontólogo u ortodoncista pediátrico.

OTRAS CONSIDERACIONES

Los niños con un traumatismo dental también pueden haber sufrido un traumatismo craneal o cervical, y por tanto en estas situaciones es preciso realizar un estudio neurológico. Debe indicarse la profilaxis del tétanos en cualquier lesión que altere la integridad de los tejidos de la boca. También se ha de considerar siempre la posibilidad de malos tratos infantiles.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 315

Lesiones frecuentes de los tejidos blandos de la boca

Norman Tinanoff

CANDIDIASIS OROFARÍNGEA

La infección orofaríngea por *Candida albicans* (muguet, moniliasis) (v. cap. 234.1) es frecuente en los recién nacidos que han tenido contacto con el microorganismo en el canal del parto o en la mama. Las lesiones de la candidiasis orofaríngea (COF) aparecen en forma de placas blancas que cubren toda o parte de la mucosa orofaríngea. Estas placas se pueden desprender del corion subyacente que, característicamente, está inflamado o con hemorragias puntiformes. El diagnóstico se confirma mediante el estudio microscópico directo de los frotis con hidróxido de potasio y cultivo del raspado de las lesiones. La COF suele curarse de forma espontánea en los lactantes sanos, pero el tratamiento con nistatina de la cavidad oral del bebé y de los pezones de las madres lactantes acelera la recuperación.

La COF también constituye un problema considerable durante la terapia mielosupresiva. La **candidiasis sistémica** es una causa principal de morbilidad y mortalidad durante la terapia mielosupresiva, y aparece de forma casi exclusiva en enfermos que han tenido previamente una candidiasis orofaríngea, esofágica o intestinal. Este hecho significa que una profilaxis de la COF debe disminuir la incidencia de candidiasis sistémica. El uso de lavados con solución de clorhexidina al 0,2% junto con antifúngicos sistémicos puede prevenir la COF, la candidiasis sistémica o la esofagitis candidiásica.

ÚLCERAS AFTOSAS

La úlcera aftosa (úlcera dolorosa) es una lesión especial de la boca con tendencia a recidivar. El diagnóstico diferencial se recoge en la tabla 315-1. Se ha observado que las úlceras aftosas afectan al 20% de la población. Su etiología es desconocida, pero se han implicado reacciones alérgicas o inmunológicas infecciosas, estrés emocional, factores genéticos y lesiones de los tejidos blandos de la boca. Las lesiones seudoaftosas pueden asociarse a enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Behçet, enteropatía sensible al gluten, síndrome de fiebre-aftas-faringitis-adenitis periódicas, síndrome de Sweet, infección por VIH (sobre todo si las úlceras son grandes y cicatrizan con lentitud), así como neutropenia cíclica. Desde el punto de vista clínico, estas úlceras se caracterizan por la presencia de lesiones bien circunscritas ulcerativas, con una base blanquecina necrótica rodeada de un halo eritematoso. Las lesiones duran 10-14 días y curan sin dejar cicatriz. Los tratamientos sintomáticos sin receta, como la benzocaína y la lidocaína tópica, son eficaces, al igual que los esteroides tópicos. Se ha demostrado que la tetraciclina es beneficiosa en los brotes graves, pero hay que tener cuidado en las mujeres embarazadas y los niños pequeños para evitar la tinción de los dientes durante el desarrollo dental infantil.

Tabla 315-1 Diagnóstico diferencial de las úlceras orales

ENFERMEDAD	COMENTARIO
FRECUENTES	
Aftosas (úlcera dolorosa)	Lesiones circunscritas y dolorosas, recidivas
Traumáticas	Accidentes, mordedura crónica de las mejillas o tras anestesia local dental
Enfermedad mano-pie-boca	Lesiones dolorosas de la lengua, en la parte anterior de la cavidad bucal, en manos o en pies
Herpangina	Lesiones dolorosas limitadas al paladar blando y orofaringe
Gingivoestomatitis herpética	Vesículas dolorosas en las zonas de transición mucocutánea, fiebre
Herpes labial recidivante	Vesículas dolorosas en los labios
Quemaduras químicas	Álcali, ácido, aspirina; dolorosas
Quemaduras térmicas	Comida caliente, eléctrica
INFRECUENTES	
Defectos de los neutrófilos	Agranulocitosis, leucemia, neutropenia cíclica; dolorosas
Lupus eritematoso sistémico	Recidivantes, pueden ser indoloras
Síndrome de Behçet	Lesiones similares a las aftosas; asociadas con úlceras genitales; uveítis
Gingivoestomatitis úlcero-necrosante	Estomatitis de Vincent; dolorosas
Sífilis	Chancro o goma; indoloras
Enfermedad de Crohn oral	Similares a las aftosas; dolorosas
Histoplasmosis	Lingual
Pénfigo	Puede limitarse a la cavidad bucal
Síndrome de Stevens-Johnson	Puede limitarse o aparecer inicialmente en la cavidad bucal

GINGIVOESTOMATITIS HERPÉTICA

Tras un período de incubación de alrededor de 1 semana, la primoinfección por el virus del herpes simple se manifiesta con fiebre y malestar, por lo general en un niño menor de 5 años (v. cap. 252). La manifestación clínica oral es variable y consiste, entre otros signos, en la presencia de encías eritematosas, hemorragias mucosas y grupos de vesículas pequeñas que aparecen por toda la boca. Suele existir una afectación del margen mucocutáneo y de la piel perioral (fig. 315-1). Suele haber fiebre asociada, linfadenopatías, así como disfagia para sólidos y líquidos. Los síntomas generalmente desaparecen a las 2 semanas sin dejar cicatriz. Estos niños suelen estar deshidratados, por lo que se aconseja la administración de líquidos. Los enjuagues con analgésicos y anestésicos pueden aliviar al paciente. El aciclovir oral, si se toma en los primeros 3 días del período sintomático, es beneficioso al acortar la duración de los síntomas. Es necesario tener cuidado para evitar la autoinoculación o transmisión de la infección a los ojos.

HERPES LABIAL RECIDIVANTE

Alrededor del 90% de la población desarrolla anticuerpos frente al virus del herpes simple. En los períodos intercríticos se considera que el virus permanece latente en las neuronas sensitivas. A diferencia de la gingivoestomatitis herpética primaria, que se traduce en la clínica por la aparición de múltiples vesículas dolorosas en los labios, lengua, paladar, encías y mucosa, el herpes recidivante se suele limitar a los labios. No suele provocar síntomas sistémicos, sólo dolor irritante y un aspecto antiestético. Se considera que la reactivación del virus se debe a la exposición a las radiaciones ultravioleta, traumatismo tisular,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatric Dentistry Reference Manual: Guidelines on management of acute dental trauma, Pediatr Dent 33230-238, 2012\2013; or http://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/G_trauma.pdf.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 315-1 Gingivoestomatitis herpética. Erosiones labiales con múltiples lesiones herpéticas periorales que afectan a la zona de transición mucocutánea. *(De Paller AS, Mancini AJ, editores:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, WB Saunders, pág. 398.)*

estrés o fiebre. El tratamiento antivírico ofrece pocas ventajas frente al tratamiento paliativo en los pacientes que padecen herpes recidivante, pero que no presentan patología sobreañadida.

NÓDULOS DE BOHN

Los nódulos de Bohn son pequeñas lesiones del desarrollo localizadas en las caras bucal y lingual de las crestas maxilar y mandibular, y en el paladar duro del recién nacido. Estas lesiones proceden de restos del tejido glandular de la mucosa. No es necesario tratarlos, pues los nódulos desaparecen de forma espontánea en unas pocas semanas.

QUISTES DE LA LÁMINA DENTAL

Los quistes de la lámina dental son pequeñas lesiones quísticas situadas a lo largo de la cresta del borde mandibular y maxilar del recién nacido. Estas lesiones proceden de restos epiteliales de la lámina dental. El tratamiento no es necesario ya que desaparecerán en unas pocas semanas.

GRÁNULOS DE FORDYCE

Casi el 80% de los adultos tiene numerosas granulaciones blanco-amarillentas, dispuestas en la mucosa de la cavidad oral en racimos o en seudoplacas, localizadas sobre todo en los labios o la mucosa de la boca. Se trata de glándulas sebáceas aberrantes. Las glándulas ya están presentes desde el nacimiento, pero se pueden hipertrofiar y hacerse evidentes como pápulas amarillentas discretas por primera vez en el período preadolescente en alrededor del 50% de los niños. No precisan tratamiento.

PARULIS

El parulis (tumor gomoso) es una pápula rojiza y blanda adyacente a la raíz de un diente afectado por un absceso crónico. Aparece en el punto final de un conducto de drenaje de una fístula dental. El tratamiento consiste en la identificación y extracción del diente afectado o efectuar un conducto radicular en el diente correspondiente.

QUEILITIS

Esta sequedad de los labios, seguida de la aparición de grietas y descamación, y acompañada de una característica sensación urente es habitual en los niños. La queilitis suele estar causada por sensibilidad al contacto con sustancias, el acto de chuparse los labios, deficiencias vitamínicas, inmunodeficiencias, o infecciones fúngicas o bacterianas. La queilitis se relaciona a menudo con fiebre. El tratamiento consiste en el uso de agentes antifúngicos o antibacterianos y la aplicación frecuente de vaselina.

ANQUILOGLOSIA

La anquiloglosia o «atadura lingual» se caracteriza por la presencia de un frenillo lingual anormalmente corto que puede dificultar el movimiento de la lengua, pero rara vez interfiere con la alimentación o con el habla. El frenillo puede alargarse de modo espontáneo a medida que el niño crece. Si la anquiloglosia es grave puede afectar a la fonación y se precisa tratamiento quirúrgico.

LENGUA GEOGRÁFICA

La lengua geográfica (glositis migratoria) es una lesión benigna y asintomática que se caracteriza por la aparición de una o más placas lisas, rojo brillantes, que a menudo tienen un borde membranoso amarillento, gris o blanco, en el dorso de una lengua por lo demás normalmente rugosa. Su causa es desconocida y no precisa tratamiento (v. cap. 664).

LENGUA FISURADA

La lengua fisurada (lengua escrotal) es una malformación que se manifiesta clínicamente por numerosos surcos pequeños o hendiduras de la superficie dorsal lingual (v. cap. 664). Si existe dolor de la lengua, el cepillado de ésta o su irrigación acuosa puede disminuir las bacterias de las fisuras.

Capítulo **316**

Enfermedades de las glándulas salivales y de la mandíbula

Norman Tinanoff

Con excepción de la parotiditis (v. cap. 248), las enfermedades de las glándulas salivales son raras en los niños. La hipertrofia bilateral de las glándulas submaxilares puede producirse en el SIDA, en la fibrosis quística, en la infección por el virus de Epstein-Barr y en la malnutrición, así como, de forma transitoria, durante ataques asmáticos agudos. La emesis crónica se puede acompañar de hipertrofia de las glándulas parótidas. La hipertrofia benigna de la glándula salival se ha asociado con ciertas endocrinopatías: enfermedad tiroidea, diabetes y síndrome de Cushing. Los tumores o las enfermedades infiltrativas son poco frecuentes; entre los signos de alarma se encuentran la parálisis del nervio facial, el crecimiento rápido, la piel fija, las parestesias, la ulceración y los antecedentes de radiación en la cabeza o el cuello.

PAROTIDITIS

La **parotiditis aguda** a menudo se debe al bloqueo, seguido de inflamación debida a la infección bacteriana. El bloqueo puede deberse a un cálculo salival o a tapones mucosos. Los cálculos pueden eliminarse mediante manipulación física, cirugía o litotricia. La **parotiditis recidivante** es una tumefacción idiopática de la glándula parótida que puede aparecer en niños por lo demás sanos. La tumefacción suele ser unilateral, pero ambas glándulas se pueden ver afectadas de forma simultánea o alternativa. El dolor es escaso; la hinchazón se limita a la glándula y suele durar 2-3 semanas. El tratamiento consiste en la aplicación de calor local, masaje glandular y antibióticos. La **parotiditis supurada** suele deberse a *Staphylococcus aureus.* Suele ser unilateral y puede acompañarse de fiebre. La glándula está hinchada, sensible y dolorosa. La parotiditis supurada responde al tratamiento antibacteriano, basado en el cultivo del pus obtenido del conducto de Stensen o por drenaje quirúrgico. Entre las causas de la parotiditis vírica se encuentran el sarampión (a menudo en brotes epidémicos), el VEB, el virus del herpes humano 6, los enterovirus y el VIH.

RÁNULA

Se trata de un quiste de una glándula salival principal situada en la región sublingual. Una ránula es una hinchazón blanda y grande, rellena de moco y situada en el suelo de la boca. Aparece a cualquier edad, incluso en la lactancia. El quiste debe ser escindido, y el conducto seccionado ha de exteriorizarse.

MUCOCELE

Se trata de una lesión de la glándula salival provocada por una obstrucción de su conducto excretor. Se presenta con más frecuencia en el labio inferior y tiene el aspecto de una vesícula llena de líquido o

booksmedicos.org

Figura 315-1 Gingivoestomatitis herpética. Erosiones labiales con múltiples lesiones herpéticas periorales que afectan a la zona de transición mucocutánea. *(De Paller AS, Mancini AJ, editores:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, WB Saunders, pág. 398.)*

estrés o fiebre. El tratamiento antivírico ofrece pocas ventajas frente al tratamiento paliativo en los pacientes que padecen herpes recidivante, pero que no presentan patología sobreañadida.

NÓDULOS DE BOHN

Los nódulos de Bohn son pequeñas lesiones del desarrollo localizadas en las caras bucal y lingual de las crestas maxilar y mandibular, y en el paladar duro del recién nacido. Estas lesiones proceden de restos del tejido glandular de la mucosa. No es necesario tratarlos, pues los nódulos desaparecen de forma espontánea en unas pocas semanas.

QUISTES DE LA LÁMINA DENTAL

Los quistes de la lámina dental son pequeñas lesiones quísticas situadas a lo largo de la cresta del borde mandibular y maxilar del recién nacido. Estas lesiones proceden de restos epiteliales de la lámina dental. El tratamiento no es necesario ya que desaparecerán en unas pocas semanas.

GRÁNULOS DE FORDYCE

Casi el 80% de los adultos tiene numerosas granulaciones blanco-amarillentas, dispuestas en la mucosa de la cavidad oral en racimos o en seudoplacas, localizadas sobre todo en los labios o la mucosa de la boca. Se trata de glándulas sebáceas aberrantes. Las glándulas ya están presentes desde el nacimiento, pero se pueden hipertrofiar y hacerse evidentes como pápulas amarillentas discretas por primera vez en el período preadolescente en alrededor del 50% de los niños. No precisan tratamiento.

PARULIS

El parulis (tumor gomoso) es una pápula rojiza y blanda adyacente a la raíz de un diente afectado por un absceso crónico. Aparece en el punto final de un conducto de drenaje de una fístula dental. El tratamiento consiste en la identificación y extracción del diente afectado o efectuar un conducto radicular en el diente correspondiente.

QUEILITIS

Esta sequedad de los labios, seguida de la aparición de grietas y descamación, y acompañada de una característica sensación urente es habitual en los niños. La queilitis suele estar causada por sensibilidad al contacto con sustancias, el acto de chuparse los labios, deficiencias vitamínicas, inmunodeficiencias, o infecciones fúngicas o bacterianas. La queilitis se relaciona a menudo con fiebre. El tratamiento consiste en el uso de agentes antifúngicos o antibacterianos y la aplicación frecuente de vaselina.

ANQUILOGLOSIA

La anquiloglosia o «atadura lingual» se caracteriza por la presencia de un frenillo lingual anormalmente corto que puede dificultar el movimiento de la lengua, pero rara vez interfiere con la alimentación o con el habla. El frenillo puede alargarse de modo espontáneo a medida que el niño crece. Si la anquiloglosia es grave puede afectar a la fonación y se precisa tratamiento quirúrgico.

LENGUA GEOGRÁFICA

La lengua geográfica (glositis migratoria) es una lesión benigna y asintomática que se caracteriza por la aparición de una o más placas lisas, rojo brillantes, que a menudo tienen un borde membranoso amarillento, gris o blanco, en el dorso de una lengua por lo demás normalmente rugosa. Su causa es desconocida y no precisa tratamiento (v. cap. 664).

LENGUA FISURADA

La lengua fisurada (lengua escrotal) es una malformación que se manifiesta clínicamente por numerosos surcos pequeños o hendiduras de la superficie dorsal lingual (v. cap. 664). Si existe dolor de la lengua, el cepillado de ésta o su irrigación acuosa puede disminuir las bacterias de las fisuras.

Capítulo **316**

Enfermedades de las glándulas salivales y de la mandíbula

Norman Tinanoff

Con excepción de la parotiditis (v. cap. 248), las enfermedades de las glándulas salivales son raras en los niños. La hipertrofia bilateral de las glándulas submaxilares puede producirse en el SIDA, en la fibrosis quística, en la infección por el virus de Epstein-Barr y en la malnutrición, así como, de forma transitoria, durante ataques asmáticos agudos. La emesis crónica se puede acompañar de hipertrofia de las glándulas parótidas. La hipertrofia benigna de la glándula salival se ha asociado con ciertas endocrinopatías: enfermedad tiroidea, diabetes y síndrome de Cushing. Los tumores o las enfermedades infiltrativas son poco frecuentes; entre los signos de alarma se encuentran la parálisis del nervio facial, el crecimiento rápido, la piel fija, las parestesias, la ulceración y los antecedentes de radiación en la cabeza o el cuello.

PAROTIDITIS

La **parotiditis aguda** a menudo se debe al bloqueo, seguido de inflamación debida a la infección bacteriana. El bloqueo puede deberse a un cálculo salival o a tapones mucosos. Los cálculos pueden eliminarse mediante manipulación física, cirugía o litotricia. La **parotiditis recidivante** es una tumefacción idiopática de la glándula parótida que puede aparecer en niños por lo demás sanos. La tumefacción suele ser unilateral, pero ambas glándulas se pueden ver afectadas de forma simultánea o alternativa. El dolor es escaso; la hinchazón se limita a la glándula y suele durar 2-3 semanas. El tratamiento consiste en la aplicación de calor local, masaje glandular y antibióticos. La **parotiditis supurada** suele deberse a *Staphylococcus aureus.* Suele ser unilateral y puede acompañarse de fiebre. La glándula está hinchada, sensible y dolorosa. La parotiditis supurada responde al tratamiento antibacteriano, basado en el cultivo del pus obtenido del conducto de Stensen o por drenaje quirúrgico. Entre las causas de la parotiditis vírica se encuentran el sarampión (a menudo en brotes epidémicos), el VEB, el virus del herpes humano 6, los enterovirus y el VIH.

RÁNULA

Se trata de un quiste de una glándula salival principal situada en la región sublingual. Una ránula es una hinchazón blanda y grande, rellena de moco y situada en el suelo de la boca. Aparece a cualquier edad, incluso en la lactancia. El quiste debe ser escindido, y el conducto seccionado ha de exteriorizarse.

MUCOCELE

Se trata de una lesión de la glándula salival provocada por una obstrucción de su conducto excretor. Se presenta con más frecuencia en el labio inferior y tiene el aspecto de una vesícula llena de líquido o

booksmedicos.org

un nódulo fluctuante recubierto por una mucosa de color normal. El tratamiento consiste en la escisión quirúrgica con extirpación de la glándula accesoria afectada.

HOYUELOS CONGÉNITOS DE LOS LABIOS

Están causados por tractos fistulosos que llevan a unas glándulas mucosas incluidas en el labio inferior. Gotean saliva, sobre todo con la estimulación salival. Los hoyuelos salivales pueden aparecer como anomalías aisladas o asociados con labio leporino o paladar hendido. El tratamiento consiste en la escisión quirúrgica del tejido glandular.

QUISTE DE ERUPCIÓN

Se trata de una hinchazón indolora y suave que aparece sobre un diente que está erupcionando. Si existe una hemorragia intraquística puede adoptar una coloración azulada o azul-negruzca. En la mayoría de los casos el cuadro no precisa tratamiento y se resuelve de forma espontánea con la erupción completa del diente.

XEROSTOMÍA

La xerostomía también se denomina boca seca y puede acompañar a la fiebre, deshidratación, consumo de fármacos anticolinérgicos, enfermedad de injerto contra huésped crónica, enfermedad de Mikulicz (infiltrados leucémicos), síndrome de Sjögren o dosis tumoricidas de radiación si las glándulas salivales están en el campo irradiado. A largo plazo, la xerostomía hace que el enfermo se vuelva muy susceptible a la caries dental.

TUMORES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Véase el capítulo 500.

HISTIOCITOSIS

Véase el capítulo 507.

TUMORES MANDIBULARES

El **fibroma osificante** es un tumor benigno frecuente de la mandíbula o el maxilar. Suele ser asintomático y se descubre en los estudios radiológicos rutinarios. El tratamiento consiste en la resección, debido a la posibilidad de recurrencias. El **granuloma central de células gigantes** es otra lesión frecuente que se considera más reactiva que neoplásica. Aunque suele ser asintomático se puede expandir, lo que puede provocar reabsorción de las raíces dentales y perforación de la lámina cortical. El tratamiento consiste en el legrado completo o en la extirpación quirúrgica. Los **quistes dentígeros** son lesiones frecuentes asociadas con la corona de un diente impactado o retenido. Aunque suelen ser asintomáticos, pueden agrandarse y ser destructivos. El tratamiento consiste en su extirpación quirúrgica.

Los tumores malignos primarios maxilomandibulares en los niños son: linfoma de Burkitt, sarcoma osteogénico, linfosarcoma, ameloblastoma y, rara vez, fibrosarcoma.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **317**

Diagnóstico radiológico de los procesos dentales

Norman Tinanoff

La **ortopantomografía o radiografía panorámica** proporciona una sola imagen tomográfica del maxilar y la mandíbula que incluye todos los dientes y las estructuras de sostén. El tubo de rayos X gira alrededor de la cabeza del enfermo, con el correspondiente desplazamiento de la placa radiográfica o del receptor de imagen durante la exposición. En la imagen panorámica aparecen los dientes, los cuerpos, ramas y cóndilos mandibulares, los senos maxilares y la mayoría de las paredes faciales. Estas imágenes son útiles

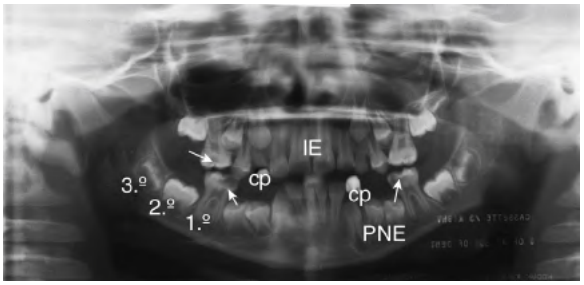

Figura 317-1 Ortopantomografía de un niño de 10 años que presenta una extensa caries dental de los primeros molares permanentes *(flechas)*, así como estructuras normales: 1.er molar permanente erupcionado, 2.º molar no erupcionado y 3.er molar no erupcionado; incisivos erupcionados *(IE)*, premolares no erupcionados *(PNE)* y caninos primarios erupcionados *(cp)*.

para detectar alteraciones del número de dientes, el patrón de erupción y de desarrollo dental, lesiones quísticas y neoplásicas, infecciones óseas y fracturas, así como caries dental y enfermedad periodontal (fig. 317-1).

Las **radiografías cefalométricas** son proyecciones craneales anteroposteriores y laterales tomadas por un **cefalostato** (aparato que posiciona la cabeza) y utilizan técnicas que muestran de forma clara el esqueleto facial y las partes blandas de la cara. Un protocolo de estudio similar para colocar a los niños se usa en todo el mundo. De acuerdo con estas imágenes, es posible establecer puntos y planos faciales y craneales que se pueden comparar con las imágenes estandarizadas obtenidas a partir de millares de estudios. El estudio periódico con radiografías cefalométricas permite establecer el crecimiento facial del niño. Así se pueden determinar cuantitativamente las relaciones entre el maxilar, la mandíbula, la base del cráneo y el esqueleto facial. Además, permite medir de forma seriada la alineación de los dientes y su relación con el hueso de sostén.

Las **radiografías intraorales de los dientes** son placas directas y muy detalladas que reflejan planos de sección a nivel de los dientes del niño y sus estructuras óseas de sostén. La placa o el receptor de la imagen se coloca lingualmente a los dientes y el haz de rayos X se dirige a través de ellos y sus estructuras de sostén. Las imágenes resultantes permiten detectar caries dental, pérdida de hueso alveolar (enfermedad periodontal), abscesos a nivel de las raíces dentales y traumatismo de los dientes y del hueso alveolar, así como el estado de desarrollo de los dientes permanentes en el interior del hueso.

Sección **3**

El esófago

Capítulo **318**

Embriología, anatomía y función del esófago

Seema Khan y Susan R. Orenstein

El esófago es un conducto muscular hueco, limitado por la faringe en su parte superior y por el estómago en su parte inferior por medio de dos esfínteres que permanecen cerrados tónicamente. Su función primaria es transportar los alimentos ingeridos desde la boca hasta el estómago. No desempeña un papel activo en la digestión de los alimentos, ya que prácticamente no tiene glándulas ni enzimas digestivas y, además, el alimento permanece en contacto con el esófago durante muy poco tiempo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Barskey AE, Jueing P, Whitaker BL, et al: Viruses detected among sporadic cases of parotitis, United States, 2009-2011, *JID* 208:1979-1986, 2013.

Mehanna H, McQueen A, Robinson M, et al: Salivary gland swelling, *BMJ* 345:36-41, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

EMBRIOLOGÍA

El esófago se desarrolla a partir del intestino anterior posfaríngeo y se diferencia del estómago a las 4 semanas de gestación. Simultáneamente, la tráquea crece por delante del esófago en desarrollo y el divertículo traqueobronquial resultante crece y se diferencia en el pulmón. Un trastorno en este estadio provoca anomalías congénitas, como **fístula traqueoesofágica.** La longitud del esófago es de 8-10 cm al nacimiento y se duplica en los primeros 2-3 años de vida, hasta alcanzar una longitud de unos 25 cm en el adulto. A las 8 semanas de gestación la porción abdominal del esófago es tan grande como el estómago; sin embargo, disminuye progresivamente y en el momento del nacimiento tan sólo es de unos pocos milímetros, aunque alcanzará una longitud de unos 3 cm a los pocos años de edad. Esta localización intraabdominal, tanto del esófago distal como del **esfínter esofágico inferior** (EEI), constituye un mecanismo antirreflujo destacado, ya que los aumentos en la presión intraabdominal se transmiten también al esfínter, lo que incrementa su defensa. Se puede observar deglución fetal ya a las 16-20 semanas de gestación, lo que facilita la circulación del líquido amniótico; así, el **polihidramnios** marca un defecto en el proceso de deglución o de una obstrucción esofágica o del tracto gastrointestinal superior. La succión y la deglución no se coordinan totalmente hasta la semana 34 de embarazo, lo que es fundamental en relación con las dificultades en la alimentación de los niños prematuros.

ANATOMÍA

La luz del esófago está tapizada por un epitelio plano poliestratificado, grueso, no queratinizado, con carácter protector, que se transforma súbitamente en epitelio cilíndrico simple a la altura del límite superior gástrico en la **unión gastroesofágica (UGE).** Este epitelio escamoso es relativamente resistente a las secreciones gástricas (a diferencia del epitelio cilíndrico ciliado del aparato respiratorio). Sin embargo, pueden producirse cambios morfológicos debido a la irritación crónica producida por el contenido gástrico (engrosamiento de la capa basal y alargamiento del crecimiento papilar en el epitelio) y generar una metaplasia en el epitelio del esófago distal en el proceso de transformación de epitelio escamoso a cilíndrico. Las capas más profundas del epitelio esofágico son: la lámina propia, la muscular de la mucosa, la submucosa y las dos capas subyacentes de muscular propia (capa circular rodeada por la longitudinal). Los dos esfínteres limitantes del esófago, el **esfínter esofágico superior (EES),** a la altura del músculo cricofaríngeo, y el **EEI,** a la altura de la **UGE,** estrechan el calibre de la luz esofágica en sus límites superior e inferior. La capa muscular propia del tercio superior del esófago es, predominantemente, de carácter estriado, mientras que en los dos tercios inferiores es de carácter liso. Las enfermedades que afectan al músculo estriado (disfunción cricofaríngea y parálisis cerebral) se manifiestan en el esófago superior, mientras que las que afectan al músculo liso (acalasia y esofagitis por reflujo) se manifiestan en el esófago inferior. El músculo del EEI y la «línea Z» de la mucosa de la UGE pueden estar separados por unos pocos centímetros.

FUNCIÓN

El esófago se puede dividir en tres partes: el EES, el cuerpo del esófago y el EEI. En reposo, el tono del EEI suele ser de unos 20 mmHg. Generalmente se consideran como valores anómalos <10 mmHg, si bien parece mantener su capacidad para evitar el reflujo del contenido gástrico con una presión >5 mmHg. La presión del EEI se eleva cuando ésta aumenta en el interior del estómago, ya sea debido a contracciones gástricas o del músculo de la pared abdominal («prensa abdominal»), o bien debido a la aplicación de una presión externa sobre ésta. También aumenta como respuesta a estímulos colinérgicos, estimulación por la gastrina, alcalinización gástrica o debido a ciertos fármacos (betanecol, metoclopramida o cisaprida). La presión del EES es más variable y suele ser superior a la del EEI; disminuye casi a cero durante el sueño profundo, pero aumenta significativamente durante la prensa abdominal y el estrés. El EES y el EEI se relajan brevemente para permitir el paso de material durante la deglución, los eructos, el reflujo y el vómito. Pueden contraerse en respuesta a niveles subumbral de reflujo (reflejo de cierre esofagoglótico).

La **deglución** se inicia con la elevación de la lengua, que empuja el bolo hacia la faringe. La laringe se eleva y se mueve hacia delante, lo que relaja y mantiene abierto el EES, mientras que los pliegues ariepiglóticos opuestos se cierran. La epiglotis cae hacia atrás cerrando la laringe y dirigiendo el bolo sobre la misma hacia el EES. El paladar blando obstruye la nasofaringe. El peristaltismo primario así originado es una contracción que procede de la orofaringe y limpia el esófago en sentido distal (fig. 318-1). Casi al mismo tiempo que se relaja el EES al inicio de la deglución también se relaja el EEI, que hasta entonces había permanecido tónicamente contraído, constituyendo una barrera contra el reflujo gastroesofágico (RGE). Sin embargo, la relajación del EEI se prolonga más, hasta que lo atraviesa la onda peristáltica y lo cierra. La velocidad normal de la onda peristáltica esofágica es de unos 3 cm/segundo; la onda tarda por lo menos 4 segundos en recorrer los 12 cm de longitud que mide el esófago en un lactante pequeño y necesita un tiempo significativamente más prolongado en el niño mayor. La estimulación facial con un soplo de aire puede provocar la deglución y despertar el peristaltismo esofágico en lactantes pequeños y sanos, lo que se conoce como el reflejo de **deglución de Santmyer.**

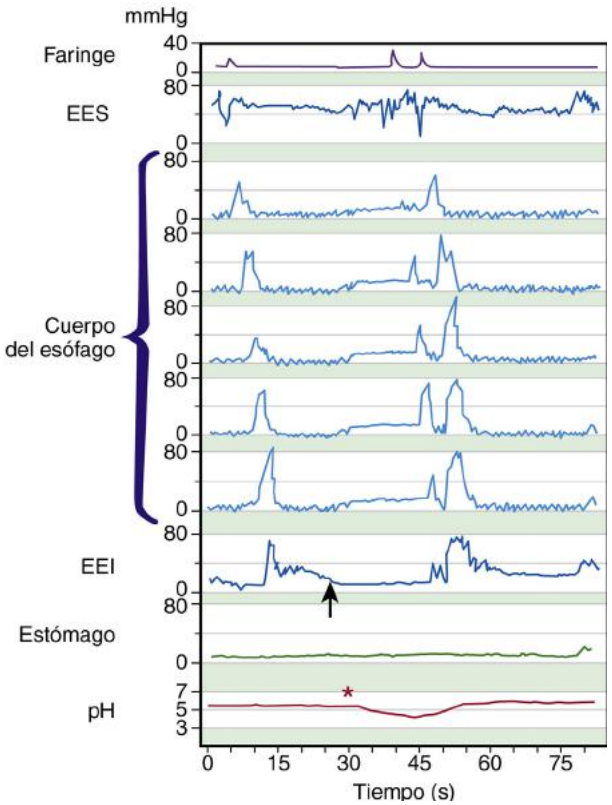

Figura 318-1 Trazado continuo de la motilidad esofágica que muestra dos degluciones, que vienen indicadas por la contracción faríngea asociada con relajación del esfínter esofágico superior (EES), seguida de peristaltismo en el cuerpo del esófago. El esfínter esofágico inferior (EEI) muestra también una relajación transitoria *(flecha)* no asociada con una deglución. Hay un episodio de reflujo gastroesofágico *(*)* registrado por una sonda de pH en el momento de la relajación transitoria del EEI. *(Por cortesía de John Dent, FRACP, PhD, y Geoffrey Davidson, MD.)*

La relajación del EEI, además de permitir el paso del alimento al estómago a través de la UGE, facilita la expulsión del aire deglutido y la expulsión retrógrada del alimento desde el estómago. Quizá como una extensión de estas funciones, el EEI permite episodios breves de reflujo fisiológico que aparecen cinco veces en la primera hora posprandial, sobre todo en el estado de vigilia, pero que son raros en otro momento. **La relajación transitoria** no relacionada con la deglución del EEI es el principal mecanismo subyacente responsable del **reflujo patológico** (v. fig. 318-1).

La íntima relación anatómica entre la parte superior del aparato digestivo y el sistema respiratorio obliga a que exista una protección funcional del aparato respiratorio durante la deglución y la expulsión retrógrada del contenido gástrico. Este sistema de protección lo representan el tono del EEI, la constricción del EEI por los pilares del diafragma que lo circundan y la protección del EES tónico. El peristaltismo secundario, similar al peristaltismo primario, pero sin el componente oral, se origina en la parte superior del esófago, desencadenado sobre todo por el RGE, por lo que también limpia

booksmedicos.org

el esófago del contenido gástrico que haya podido refluir. Otro reflejo protector es la «deglución faríngea» (que se inicia por encima del esófago, pero sin participación lingual). Los múltiples mecanismos de protección frente a la aspiración incluyen la coordinación rítmica de la deglución y la respiración, así como una serie de reflejos protectores con aferencias y eferencias esofagofaríngeas que cierran el EES o la laringe. Estos reflejos son: el reflejo contráctil esófago-EES, el reflejo contráctil faringo-EES, el reflejo de cierre esofagoglótico y dos reflejos de aducción faringoglóticos. Estos dos últimos se estimulan por los quimiorreceptores presentes en la superficie laríngea de la epiglotis y los mecanorreceptores situados en los pliegues ariepiglóticos. Es probable que las interacciones entre el esófago y el aparato respiratorio, que causan las manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por RGE (ERGE), se puedan explicar por ligeras anomalías en estos reflejos protectores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

318.1 Manifestaciones clínicas frecuentes y técnicas diagnósticas

Seema Khan y Susan R. Orenstein

MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad esofágica consisten en dolor, obstrucción o dificultad de la deglución, movimiento retrógrado anómalo del contenido gástrico (reflujo, regurgitación o vómito) o hemorragia; la enfermedad esofágica también se puede manifestar por síntomas de carácter respiratorio. El dolor torácico se relaciona con la deglución **(pirosis)** y puede ser un signo de esofagitis, si bien un dolor de características similares puede aparecer en enfermedades cardíacas, pulmonares o del sistema osteomuscular, o bien por una hiperalgesia visceral. El dolor durante la deglución **(odinofagia)** sí relaciona más la enfermedad con la faringe y el esófago, y con frecuencia indica una inflamación de la mucosa. La obstrucción esofágica total aparece de manera aguda como consecuencia de cuerpos extraños intraesofágicos, incluida una impactación del bolo alimenticio; puede ser congénita, como en la atresia esofágica, o puede aparecer al cabo del tiempo como una estenosis péptica que obstruye el esófago. La deglución dificultosa **(disfagia)** puede ser consecuencia de una obstrucción esofágica oclusiva incompleta (debido a compresión extrínseca, estenosis intrínseca o cuerpos extraños) o de una motilidad esofágica anómala (ya sea primaria/idiopática o secundaria a enfermedad sistémica). Una tercera causa de disfagia son las lesiones inflamatorias del esófago sin obstrucción ni alteraciones de la motilidad; la esofagitis eosinofílica, que afecta sobre todo a los niños varones mayores, es relativamente común.

La alteración esofágica más frecuente en los niños es la **ERGE,** que consiste en la expulsión retrógrada del contenido gástrico al esófago. La **esofagitis** puede estar provocada por ERGE, enfermedad eosinofílica, infección o por sustancias cáusticas. La **hemorragia** esofágica puede deberse a una esofagitis grave con resultado de ulceraciones y erosiones que pueden provocar anemia o pruebas positivas para sangre oculta en heces. Si la hemorragia es más grave y aguda puede responder a la rotura de **varices esofágicas,** lo que provocaría una hematemesis que habría que diferenciar de la hemorragia de origen más distal (úlcera gástrica) o más proximal (epistaxis o hemoptisis). Los síntomas respiratorios de la enfermedad esofágica pueden ser consecuencia de la introducción incorrecta del contenido esofágico en el interior del aparato respiratorio o de unas respuestas reflejas anómalas del aparato respiratorio en relación con los estímulos esofágicos.

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

El esófago se puede estudiar mediante radiología, endoscopia, histología, gammagrafía, manometría, pH-metría (relacionada con otra polisomnografía, si está indicada) e impedancia intraluminal multicanal. Los estudios radiológicos esofágicos con contraste (generalmente bario) se realizan de manera seriada con fluoroscopia, de forma que permitan valorar tanto el peristaltismo como la anatomía. Aunque la mayoría de estos estudios se solicitan para valorar la ERGE, no son sensibles ni específicos a este respecto; sin embargo, pueden detectar complicaciones de la ERGE (estenosis o hernia de hiato) o situaciones que simulan una ERGE (estenosis pilórica o malrotación con vólvulo intermitente).

La fluoroscopia con bario es óptima para la valoración de las anomalías estructurales (como duplicaciones, estenosis o compresión esofágica extrínseca por un vaso sanguíneo aberrante) y para valorar las posibles causas de las alteraciones de la motilidad (como la acalasia). En ciertas situaciones especiales se utilizan variaciones del estudio radiológico rutinario con bario. Cuando se sospecha una fístula traqueoesofágica «tipo H», la prueba es más sensible si el radiólogo, con el paciente en decúbito prono, distiende el esófago con bario administrado a través de una sonda nasogástrica. Para valorar la disfagia en los niños, la prueba óptima es una evaluación videofluoroscópica de la deglución con bario de diferentes consistencias («deglución modificada con bario», vídeo-esofagograma orofaríngeo o «deglución con galletas») que muestra la descoordinación de las fases faríngea y esofágica de la deglución y cualquier aspiración asociada.

En algunos centros, la evaluación endoscópica de la deglución con fibra óptica utiliza la endoscopia nasofaríngea para visualizar la faringe y la laringe durante la deglución de los alimentos realzados con colorantes cuando se sospecha disfagia, penetración laríngea o aspiración. A veces se combina esto con una prueba de sensibilidad del reflejo aductor laríngeo en respuesta a una insuflación calibrada de aire a través del endoscopio a los aritenoides, lo que genera una prueba combinada de evaluación sensitiva endoscópica de la deglución con ayuda de fibra óptica que valora los mecanismos de una posible aspiración. La endoscopia permite la visualización directa de la mucosa esofágica, la extracción de cuerpos extraños y el tratamiento de las varices esofágicas. Permite también la toma de biopsias (mejorando así el diagnóstico de la ERGE «endoscopia-negativa» y permitiendo diferenciar la ERGE de la esofagitis eosinofílica) y ayuda a diagnosticar esofagitis de origen viral o fúngico.

La gammagrafía es útil para valorar la eficacia del peristaltismo y demostrar los episodios de reflujo. Si bien no es una prueba muy sensible, puede ser muy específica de la aspiración y permite la cuantificación del vaciamiento gástrico, orientando así hacia la etiología de la ERGE. La sialografía isotópica relacionada puede demostrar aspiración e incluso cantidades minúsculas de saliva.

La manometría esofágica valora las alteraciones de la motilidad desde la faringe hasta el estómago; también es capaz de detectar y caracterizar disfunciones que radiológicamente pueden pasar inadvertidas mediante las mediciones de presión sincronizadas y cuantitativas realizadas a lo largo del esófago. La manometría suele ser útil en lactantes pequeños y los esfínteres se estudian de manera óptima con el manguito de Dent en vez de con los simples puertos disponibles para el cuerpo esofágico.

La monitorización ampliada del pH del esófago distal es una prueba sensible para el estudio de los episodios de RGE ácidos que puede cuantificar la duración y grado de la acidez, pero no el volumen de los episodios de reflujo. Se relaciona con la polisomnografía (un «neumograma») cuando se sospecha que el RGE causa apnea o síntomas similares.

La impedancia intraluminal multicanal es un método independiente del pH para la detección de los movimientos del bolo en el esófago; con una sonda de pH incorporada puede diferenciar el reflujo gaseoso, el reflujo líquido ácido y el reflujo líquido no ácido, la extensión proximal del reflujo y varias características de la función esofágica, como la dirección del flujo del bolo, la duración de la presencia del bolo y su aclaramiento.

Capítulo 319
Anomalías congénitas

319.1 Atresia esofágica y fístula traqueoesofágica

Seema Khan y Susan R. Orenstein

La atresia esofágica (AE) es la anomalía congénita más frecuente del esófago y su prevalencia es de 1,7/10.000 recién nacidos vivos, de los cuales más del 90% presentan una fístula traqueoesofágica (FTE) asociada. En la forma más frecuente de AE, el esófago superior finaliza en un fondo de saco ciego y la FTE se conecta con el esófago distal (tipo C). En la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Kahrilas PJ, Sifrim D: High-resolution manometry and impedance-pH/manometry: valuable tools in clinical and investigational esophagology, *Gastroenterology* 135:756-769, 2008.

Ravi K, Francis DL: New technologies to evaluate esophageal function, *Expert Rev Med Devices* 4:829-837, 2007.

Van Wijk MP, Benninga MA, Omari TI: Role of the multichannel intraluminal impedance technique in infants and children, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48:2-12, 2009.

Willging JP, Thompson DM: Pediatric FEEST: fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing with sensory testing, *Curr Gastroenterol Rep* 7:240-243, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

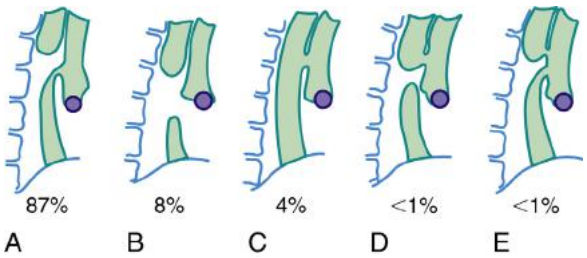

Figura 319-1 Diagramas de las cinco formas más frecuentes de atresia esofágica y de fístula traqueoesofágica, mostradas por orden de frecuencia.

figura 319-1 se indican los tipos de AE y de FTE, así como sus frecuencias relativas. La causa exacta aún se desconoce; las características asociadas son una edad materna elevada, etnicidad europea, obesidad, nivel socioeconómico bajo y tabaquismo. Este defecto tiene una supervivencia superior al 90%, debido sobre todo al progreso de los cuidados intensivos neonatales, al diagnóstico precoz y al tratamiento adecuado. Los niños con peso <1.500 g al nacer y los que sufren trastornos cardíacos graves presentan el mayor riesgo de mortalidad. El 50% de los lactantes no son sindrómicos, sin otras anomalías, mientras que el resto presentan alteraciones asociadas, siendo las más frecuentes VATER/VACTERL (síndrome vertebral, anorrectal, [cardíaco], traqueal, esofágico, renal, radial, extremidades [*limb* en inglés]). Se observan trastornos cardíacos y vertebrales en el 32% y el 24% de los casos, respectivamente. Estos síndromes suelen asociarse con una inteligencia normal. A pesar de una baja concordancia entre gemelos y la baja incidencia de casos familiares, los factores genéticos intervienen en la patogenia de la FTE en algunos pacientes, como se sugiere por mutaciones discretas en casos sindrómicos: síndrome de Feingold *(N-MYC)*, síndrome CHARGE (*c*oloboma del ojo, anomalías del sistema nervioso *c*entral, defectos cardíacos [*h*eart], *a*tresia de coanas, *r*etraso del crecimiento y/o del desarrollo, defectos *g*enitales y/o urinarios [hipogonadismo], anomalías del oído [*e*ar] y/o hipoacusia) *(CHD7)* y síndrome de anoftalmía-esofágico-genital *(SOX2)*.

PRESENTACIÓN

El recién nacido con AE suele presentar hipersalivación y babeo por la boca y la nariz después del nacimiento, así como episodios de tos, cianosis y dificultad respiratoria. La alimentación acentúa estos síntomas, provoca regurgitación y puede causar aspiración. La aspiración del contenido gástrico a través de una fístula distal provoca una neumonitis más lesiva que la que se desarrolla por aspiración de las secreciones faríngeas procedentes de un fondo de saco ciego a nivel superior. El lactante con una FTE aislada en ausencia de AE (fístula «tipo H») puede buscar atención médica en etapas más tardías de la vida en relación con problemas respiratorios crónicos, como broncoespasmo refractario y neumonías de repetición.

DIAGNÓSTICO

Hay que sospechar una AE en el recién nacido si aparece una dificultad respiratoria de instauración precoz y existe una incapacidad para pasar la sonda nasogástrica u orogástrica. Los hallazgos radiográficos perinatales de ausencia de la burbuja gástrica del lactante y la presencia de un polihidramnios materno pueden orientar hacia el diagnóstico de AE. En las radiografías simples, realizadas para la valoración de la dificultad respiratoria, el extremo de la sonda aparece enrollado en espiral en el bolsillo esofágico y/o se observa distensión gástrica con aire, lo que indica la presencia de una FTE coexistente (fig. 319-2). Por el contrario, en la AE aislada el abdomen aparece excavado y no tiene aire. La FTE aislada (tipo H) se puede identificar mediante un esofagograma con contraste administrado a presión (fig. 319-3). Además, el orificio se puede detectar mediante broncoscopia o cuando, al inyectar azul de metileno en el tubo endotraqueal durante la endoscopia, dicho colorante se visualiza en el esófago durante la inspiración forzada.

TRATAMIENTO

En principio, es fundamental mantener una vía aérea permeable, descomprimir la bolsa proximal en el preoperatorio para evitar la aspiración de las secreciones y administrar antibióticos para evitar neumonías.

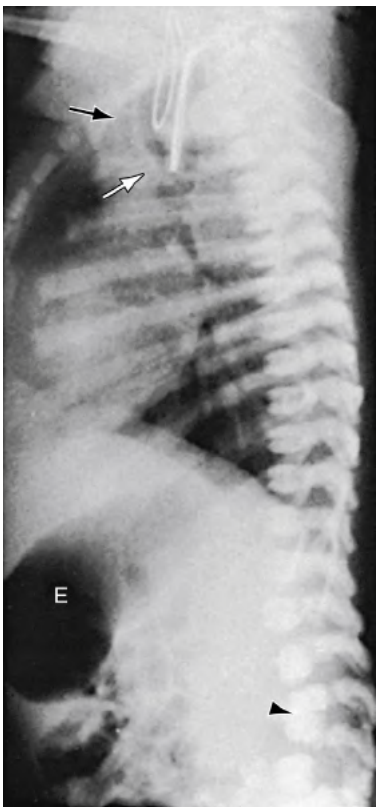

Figura 319-2 Fístula traqueoesofágica. Radiografía lateral que muestra una sonda nasogástrica enrollada *(flechas)* en el segmento proximal de un esófago atrésico. Se sugiere la fístula distal por la dilatación gaseosa del estómago *(E)* y del intestino delgado. La *punta de flecha* marca una fusión vertebral, mientras que un soplo cardíaco y la cardiomegalia sugieren la presencia de una comunicación interventricular. Este paciente presentaba elementos de la anomalía VATER (vertebral, anorrectal, traqueal, esofágica, renal, radial). *(De Balfe D, Ling D, Siegel M: The esophagus. En Putman CE, Ravin CE, editores:* Textbook of diagnostic imaging. *Filadelfia, 1988, WB Saunders.)*

La colocación del niño en decúbito prono minimiza el movimiento de las secreciones gástricas al interior de una fístula distal, y la aspiración esofágica reduce al mínimo la posibilidad de aspiración de las secreciones de un fondo de saco ciego. Hay que evitar la intubación endotraqueal con ventilación mecánica si es posible, ya que puede empeorar la distensión de las vísceras abdominales. La ligadura quirúrgica de la FTE y la anastomosis primaria término-terminal del esófago a través de una toracotomía derecha constituye el tratamiento quirúrgico estándar. En el lactante prematuro o con complicaciones de cualquier naturaleza, el cierre primario se puede demorar mediante la colocación transitoria de una sonda de gastrostomía y la realización de una ligadura de la fístula. Si la distancia entre los extremos terminales atrésicos del esófago es >3-4 cm no se puede realizar la reparación primaria y habrá que interponer un fragmento de estómago, yeyuno o colon a manera de neoesófago. Es necesario prestar especial cuidado para descartar anomalías cardíacas u otras posibles alteraciones asociadas. En la actualidad, se considera posible realizar una reparación quirúrgica por toracoscopia, que se asocia con un pronóstico favorable a largo plazo.

PRONÓSTICO

La mayoría de los niños con AE y FTE crecen normalmente y pueden llevar vidas sin alteraciones; sin embargo, a veces aparecen complicaciones, sobre todo durante los primeros 5 años de vida. Las complicaciones quirúrgicas incluyen fístula de la anastomosis, refistulización y estenosis en la anastomosis. La enfermedad por reflujo gastroesofágico, como consecuencia de anomalías intrínsecas de la función esofágica, que se asocia a menudo con retraso del vaciamiento gástrico, supone un reto terapéutico añadido. La enfermedad por reflujo gastroesofágico

booksmedicos.org

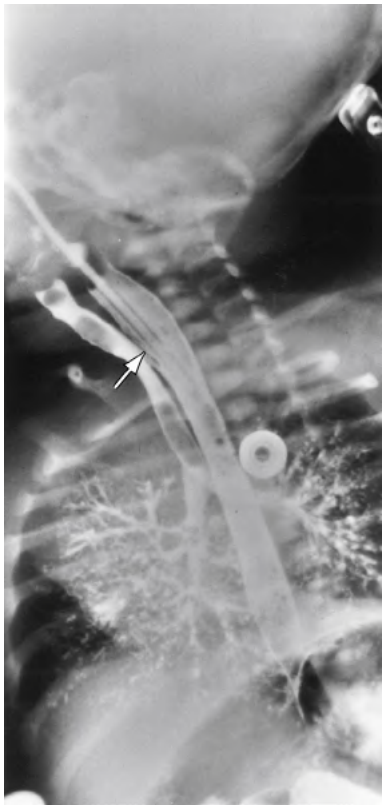

Figura 319-3 Fístula de tipo H *(flecha)* en un lactante observada en un tránsito baritado en proyección frontal-oblicua. La cara traqueal de la fístula suele ser superior a la cara esofágica. El bario delimita el árbol traqueobronquial. *(De Wyllie R, Hyams JS, editores:* Pediatric gastrointestinal and liver disease, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, Saunders Elsevier, pág. 299.)*

contribuye de manera significativa al desarrollo de la enfermedad respiratoria **(enfermedad reactiva de las vías respiratorias),** que a menudo complica la AE y la FTE, y que también empeora con frecuencia las estenosis anastomóticas tras la reparación de la AE.

Muchos pacientes tienen una traqueomalacia asociada que mejora con el crecimiento del niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

319.2 Hendiduras laringotraqueoesofágicas

Seema Khan y Susan R. Orenstein

Estas alteraciones infrecuentes aparecen cuando el tabique entre el esófago y la tráquea no se desarrolla totalmente, lo que da lugar a la presencia de un conducto común defectuoso entre el faringoesófago y la luz laringotraqueal, que provoca una incompetencia del cierre laríngeo durante la deglución o el reflujo. Otras anomalías del desarrollo, como la AE y la FTE, se observan en el 20% de los pacientes con hendiduras. La gravedad de los síntomas de presentación depende del tipo de hendidura; con frecuencia se clasifican en 4 tipos (I-IV) en función de la extensión inferior de ésta. En las etapas precoces de la vida, el lactante presenta estridor, asfixia, cianosis, aspiración de las tomas e infecciones pulmonares recidivantes. El diagnóstico es difícil y suele requerir la visualización directa del esófago y de la laringe. Cuando se realiza un estudio radiológico con contraste, éste se observa a menudo en el esófago y en la tráquea. El tratamiento consiste en la reparación quirúrgica, que puede ser compleja si el defecto es extenso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **320**

Alteraciones obstructivas y de la motilidad en el esófago

Seema Khan y Susan R. Orenstein

Tradicionalmente se considera que las **alteraciones obstructivas** provocan **disfagia** a los **sólidos** de forma más precoz que a los líquidos, y se pueden manifestar cuando la dieta líquida de los lactantes comienza a incorporar sólidos; este hecho contrasta con la **disfagia** por **dismotilidad,** pues en este último caso la disfagia a los líquidos ocurre al mismo tiempo o antes que la disfagia a los sólidos. En la mayoría de los casos de disfagia, el estudio inicial es la radioscopia, que puede incluir la evaluación videorradioscópica de la deglución, sobre todo si la aspiración es un síntoma primario. Los estudios secundarios suelen ser endoscópicos, si se sospecha obstrucción intrínseca, o manométricos, si se sospecha dismotilidad. Se pueden utilizar otros estudios de imagen en las diferentes situaciones particulares. Las lesiones congénitas pueden precisar cirugía, mientras que las membranas y las estenosis pépticas responden adecuadamente a dilatación endoscópica (o con bujías). Las estenosis pépticas, una vez dilatadas, deberían ser sometidas precozmente a fundoplicatura como medida profiláctica.

EXTRÍNSECAS

Los **quistes esofágicos de duplicación** son las duplicaciones del intestino anterior más frecuentes. Estos quistes están revestidos por epitelio intestinal, tienen una pared muscular lisa bien desarrollada y se fijan al tracto gastrointestinal normal. La mayoría se localizan en la mitad distal del esófago, en el lado derecho. La manifestación clínica más frecuente es la dificultad respiratoria debido a compresión de las vías respiratorias adyacentes. La disfagia es un síntoma frecuente en los niños mayores. La hemorragia digestiva alta puede deberse a la secreción ácida de la mucosa gástrica de la pared de la duplicación. Los **quistes neuroentéricos** contienen elementos gliales y se asocian con **anomalías vertebrales.** El diagnóstico se realiza con diversas técnicas, como el tránsito baritado, la TC y la RM torácica o la endoecografía. El tratamiento es quirúrgico; también es posible la resección laparoscópica.

Los **ganglios linfáticos** agrandados situados debajo de la carina o en el mediastino, de origen infeccioso (tuberculosis, histoplasmosis) o neoplásico (linfoma), son las masas externas que con más frecuencia comprimen el esófago y producen síntomas obstructivos. Las **anomalías vasculares** también pueden comprimir el esófago; la *disfagia lusoria* es un término que se refiere a la disfagia producida por una alteración en el desarrollo y que consiste en una arteria subclavia aberrante derecha o en un cayado aórtico doble o situado a la derecha (v. cap. 432.1).

INTRÍNSECAS

La estenosis intrínseca de la luz esofágica puede ser congénita o adquirida. La etiología se deduce de su localización, del carácter de la lesión y de la sintomatología. Las estenosis pépticas se localizan con mayor frecuencia en la parte inferior del esófago, como una zona algo irregular y de algunos centímetros de longitud. Los anillos membranosos finos (incluido el anillo de Schatzki en la unión escamoso-cilíndrica) también pueden obstruir esta zona. A la altura del esófago medio, la estenosis congénita se puede asociar con el complejo atresia esofágica/fístula traqueoesofágica. En algunos de estos casos puede haber elementos cartilaginosos que imposibiliten una dilatación satisfactoria; por otra parte, la esofagitis por reflujo puede provocar una estenosis extensa e irregular que aparece más proximal que la estenosis péptica habitual, con frecuencia por una hernia de hiato asociada. Los anillos o membranas congénitas pueden estrechar el esófago superior. La parte superior del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Achildi O, Grewal H: Congenital anomalies of the esophagus, *Otolaryngol Clin North Am* 40:219-244, 2007.

Burge DM, Shah K, Spark P, et al: Contemporary management and outcomes for infants born with oesophageal atresia, *Br J Surg* 100:515-521, 2013.

Castilloux J, Noble AJ, Faure C: Risk factors for short- and long-term morbidity in children with esophageal atresia, *J Pediatr* 156:755-760, 2010.

Keckler SJ, St Peter SD, Valusek PA, et al: VACTERL anomalies in patients with esophageal atresia: an updated delineation of the spectrum and review of the literature, *Pediatr Surg Int* 23:309-313, 2007.

Shaw-Smith C: Oesophageal atresia, tracheo-oesophageal fistula and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology, *J Med Genet* 43:545-554, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Owusu JA, Sidman JD, Anderson GF: Type IV laryngotracheoesophageal cleft: report of long term survivor successfully decannulated, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 75(9):1207-1209, 2011.

booksmedicos.org

esófago puede estar estrechada por una estenosis inflamatoria, que se produce después de una ingestión de cáusticos o de epidermólisis ampollosa. La acalasia cricofaríngea puede manifestarse radiológicamente por una «barra» cricofaríngea en situación posterior en la parte superior del esófago. La **esofagitis eosinofílica** es una de las causas más frecuentes de síntomas esofágicos obstructivos. Aunque la patogenia de la esofagitis eosinofílica aún no se ha explicado por completo y parece variar de un paciente a otro, la endoscopia o la radiología muestran la formación de estenosis en algunos niños con esofagitis eosinofílica, mientras que en otros se observa un esófago no distensible, con un engrosamiento de las capas de sus paredes que se evidencia en la ecografía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **321**

Dismotilidad

Seema Khan y Susan R. Orenstein

DISMOTILIDAD DE LA PORCIÓN SUPERIOR DEL ESÓFAGO Y DEL ESFÍNTER ESOFÁGICO SUPERIOR (MÚSCULO ESTRIADO)

La **acalasia** cricofaríngea es un fracaso de la relajación total del esfínter esofágico superior (EES), mientras que éste se relaja completamente en la **incoordinación** cricofaríngea, si bien esta relajación no se coordina con la contracción faríngea. Estas situaciones se suelen diagnosticar durante el estudio videofluoroscópico de la deglución (a veces se acompañan de una prominencia cricofaríngea visible denominada *barra*); sin embargo, el diagnóstico más preciso de la disfunción se consigue mediante manometría. En la lactancia existe una forma de incoordinación cricofaríngea autolimitada que remite espontáneamente en el primer año de vida si se mantiene la alimentación a pesar de la disfagia. La acalasia cricofaríngea no autolimitada infantil puede tratarse mediante dilataciones, inyección de toxina botulínica o miotomías transcervicales. Sin embargo, es importante realizar un estudio completo de estos niños, que consta de RM craneal, para diagnosticar las **malformaciones de Arnold-Chiari,** que pueden manifestarse de este modo, pero que es mejor tratar mediante descompresión craneal que por cirugía esofágica. El espasmo cricofaríngeo puede ser lo suficientemente grave como para producir un **divertículo** faríngeo posterior (Zenker) por encima del esfínter responsable de la obstrucción; sin embargo, esta situación es infrecuente en los niños.

Las **causas sistémicas** que pueden afectar a la deglución, a la orofaringe, al EES y a la porción superior del esófago son: parálisis cerebral, malformaciones de Arnold-Chiari, siringomielia, parálisis bulbar o alteraciones de los nervios craneales (síndrome de Möbius, parálisis infantil transitoria del nervio laríngeo superior), disfunción muscular transitoria de la faringe, atrofia muscular espinal (incluida la enfermedad de Werdnig-Hoffmann), distrofia muscular, esclerosis múltiple, infecciones (botulismo, tétanos, poliomielitis, difteria), enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias (dermatomiositis, miastenia grave, esclerodermia, polineuritis) y disautonomía familiar. Todas estas situaciones pueden provocar la aparición de disfagia. Ciertos fármacos (nitrazepam, benzodiazepinas) y la traqueotomía pueden afectar negativamente a la función del EES y, consecuentemente, provocar disfagia.

DISFUNCIÓN DE LA PORCIÓN INFERIOR DEL ESÓFAGO Y DEL ESFÍNTER ESOFÁGICO INFERIOR (MÚSCULO LISO)

Las causas de disfagia relacionadas con la dismotilidad primaria de la porción más distal del esófago son la acalasia, el espasmo esofágico difuso, el esófago en cascanueces y el esfínter esofágico inferior (EEI) hipertónico. Todas estas situaciones, salvo la acalasia, son poco frecuentes en los niños. Entre las causas secundarias hay que citar la enfermedad de Hirschsprung, la seudoobstrucción, las miopatías inflamatorias, la esclerodermia y la diabetes.

La **acalasia** es una alteración motora primaria del esófago de etiología desconocida, caracterizada por pérdida de la relajación del EEI y del peristaltismo del esófago, lo que contribuye a una obstrucción funcional del esófago distal. Los posibles factores etiológicos de la acalasia son: enfermedades degenerativas, autoinmunitarias (anticuerpos contra el plexo de Auerbach) e infecciosas (enfermedad de Chagas por *Trypanosoma cruzi*). En casos infrecuentes, la acalasia es familiar o forma parte del síndrome de acalasia, alacrimia e insuficiencia suprarrenal, lo que se denomina **síndrome de la triple A o de Allgrove.** La *seudoacalasia* es la acalasia causada por diversas formas de cáncer debido a la obstrucción de la unión gastroesofágica, la infiltración de la submucosa y de la muscular del EEI, o formando parte del síndrome paraneoplásico con síntesis de anticuerpos anti-Hu. En el estudio anatomopatológico de la acalasia se observa una disminución de las células ganglionares que están disminuidas y rodeadas de fenómenos inflamatorios. Existe una pérdida selectiva de neuronas inhibitorias posganglionares que normalmente producen una relajación del esfínter, lo que deja a las neuronas posganglionares colinérgicas sin oposición. Este disbalance produce una presión elevada del EEI en condiciones basales y una relajación insuficiente de dicho esfínter. La pérdida del peristaltismo esofágico puede ser secundaria.

La acalasia se manifiesta por regurgitación y disfagia tanto para sólidos como para líquidos y se puede asociar con malnutrición o con tos crónica; los alimentos retenidos en el esófago pueden provocar la aparición de esofagitis. *Las presentaciones de regurgitación/vómitos crónicos con pérdida de peso y tos crónica han dado lugar a diagnósticos erróneos de anorexia nerviosa y asma, respectivamente.* Habitualmente aparece a los 8,8 años, con una duración media de la sintomatología, antes del diagnóstico, de 23 meses; es infrecuente que aparezca antes de la edad escolar. En las radiografías del tórax se visualiza un nivel hidroaéreo en un esófago dilatado. La **fluoroscopia con bario** refleja un esófago distal que finaliza en punta y que conduce a un EEI cerrado, en forma de «pico de pájaro» (fig. 321-1). Suele venir acompañado de una pérdida del peristaltismo primario en el esófago distal, con retención

Figura 321-1 Esofagograma con bario de un paciente con acalasia que muestra una dilatación del esófago con estenosis a nivel del esfínter esofágico inferior. Obsérvense las secreciones retenidas situadas por encima del bario en el esófago.

booksmedicos.org

Bibliografía

Erdeve O, Kologlu M, Atasay B, et al: Primary cricopharyngeal achalasia in a newborn treated by balloon dilatation, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 71:165-168, 2007.

Marlais M, Fishman JR, Fell JME, et al: UK incidence of achalasia: an 11-year national epidemiological study, *Arch Dis Child* 96:192-194, 2011.

Mishra A, Wang M, Pemmaraju VR, et al: Esophageal remodeling develops as a consequence of tissue specific IL-5–induced eosinophilia, *Gastroenterology* 134:204-214, 2008.

Nazem M, Amouee AB, Eidy M, et al: Duplication of cervical oesophagus: a case report and review of the literature, *Afr J Paediatr Surg* 7(3):203-205, 2010.

Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, et al: Pediatric and adult eosinophilic esophagitis, *Allergy* 67(4):477-490, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de alimentos y vaciamiento gástrico incompleto. La **manometría** es la prueba diagnóstica más sensible; muestra las características definitorias de aperistaltismo en el cuerpo esofágico distal, así como la relajación incompleta o nula del EEI, a menudo acompañada de alta presión en el EEI y contracciones de baja amplitud en el cuerpo esofágico.

Los objetivos del tratamiento de la acalasia son el alivio de los síntomas, la mejoría del vaciamiento esofágico y la prevención del megaesófago. Las dos posibilidades terapéuticas más eficaces son la dilatación neumática y la miotomía laparoscópica o quirúrgica (Heller). La dilatación neumática es el tratamiento de elección inicial, lo que no impide la práctica de una miotomía en el futuro. Los cirujanos suelen acompañar la miotomía con una técnica antirreflujo para prevenir la enfermedad por reflujo gastroesofágico, que de otra manera aparece con frecuencia cuando el esfínter pierde competencia. La miotomía laparoscópica es una intervención especialmente efectiva en adolescentes y en varones adultos jóvenes. La miotomía endoscópica por vía oral puede ser una alternativa segura y efectiva a la intervención laparoscópica. Los bloqueantes de los canales del calcio (nifedipino) y los inhibidores de la fosfodiesterasa provocan a menudo un alivio temporal de la disfagia. La inyección de **toxina botulínica** en el EEI por vía endoscópica compensa la pérdida selectiva de neurotransmisores inhibitorios al impedir la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas y puede ser un tratamiento eficaz. La toxina botulínica es eficaz en el 50-65% de los pacientes y es cara. La mitad de los pacientes pueden requerir la repetición de la inyección al cabo de 1 año. En la mayoría de los casos se acaba requiriendo una dilatación o cirugía.

El **espasmo torácico difuso** provoca dolor torácico y disfagia, y afecta tanto a los adolescentes como a los adultos. Se diagnostica mediante **manometría** y se puede tratar con nitratos o bloqueantes de los canales del calcio.

La **enfermedad por reflujo gastroesofágico** es la causa más frecuente de alteración inespecífica de la función motora del esófago; es probable que esté mediada por el efecto de la inflamación esofágica sobre la musculatura.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

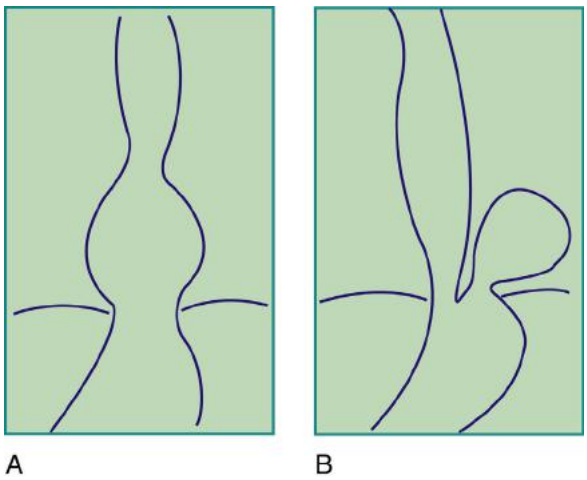

Figura 322-1 Tipos de hernia de hiato esofágica. **A,** Hernia de hiato por deslizamiento, que es el tipo más frecuente. **B,** Hernia de hiato paraesofágica.

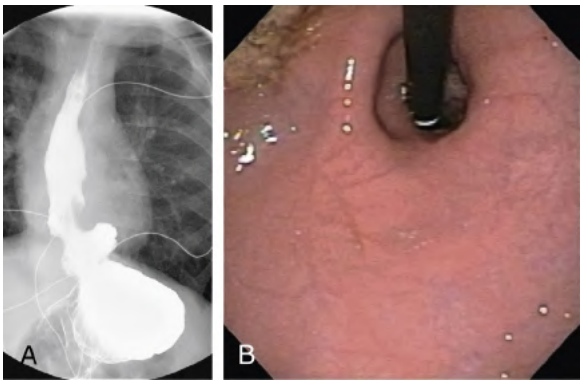

Figura 322-2 **A,** Tránsito esófago-gástrico-duodenal que muestra una gran hernia de hiato que se extiende por encima del diafragma e impide el paso de contraste del esófago al estómago. También se observa que el contraste refluye al esófago superior. **B,** Visión en retroflexión de la hernia desde el estómago durante una endoscopia alta.

Capítulo **322**

Hernia de hiato

Seema Khan y Susan R. Orenstein

La herniación del estómago a través del hiato esofágico puede adoptar la forma de una hernia simple por deslizamiento (tipo 1), en la que la unión gastroesofágica se desplaza al interior del tórax, o de una hernia paraesofágica (tipo 2), en la que una parte del estómago (habitualmente el fundus) se insinúa próxima al esófago al lado de la unión gastroesofágica en el hiato (figs. 322-1 y 322-2). En algunos pacientes existe una combinación de los tipos por deslizamiento y paraesofágico (tipo 3). Las hernias por deslizamiento se asocian a menudo con el reflujo gastroesofágico, sobre todo en los niños con retraso del desarrollo. Su relación con las hernias de hiato en el adulto no está clara. El diagnóstico suele establecerse mediante tránsitos gastrointestinales superiores y endoscopias superiores. El tratamiento médico no es el de la hernia en sí, sino el del reflujo gastroesofágico, a menos que el fracaso del tratamiento médico obligue a realizar la corrección de la hernia en el momento de la fundoplicatura.

Las hernias paraesofágicas pueden corresponder a una anomalía congénita o asociarse a un vólvulo gástrico, o bien se pueden encontrar tras una fundoplicatura para controlar el reflujo gastroesofágico, especialmente en los casos en los que no se realiza una aproximación de los bordes del hiato esofágico diafragmático dilatado. Los síntomas habituales son la sensación de plenitud tras las comidas y el dolor en la parte superior del abdomen. Es raro que se produzca el infarto del estómago herniado.

Capítulo **323**

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Seema Khan y Susan R. Orenstein

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es la alteración esofágica más frecuente en los niños de todas las edades. El reflujo gastroesofágico (RGE) es el movimiento retrógrado del contenido gástrico al esófago a través del esfínter esofágico inferior (EEI), lo que se produce de modo fisiológico cada día en todos los lactantes, los niños mayores y los adultos. Un ejemplo de RGE fisiológico es la regurgitación natural en los lactantes sanos. La **ERGE** se convierte en **patológica** en los lactantes y en los niños que presentan o manifiestan síntomas molestos debidos a episodios frecuentes o persistentes de RGE con síntomas relacionados con esofagitis o presentaciones extraesofágicas, como síntomas respiratorios o efectos sobre la nutrición.

FISIOPATOLOGÍA

Los factores que determinan las manifestaciones esofágicas del reflujo son la duración de la exposición esofágica (producto de la duración y frecuencia de los episodios de reflujo), la causticidad del producto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Boeckxstaens GE, Zuninotto G, Richter JE: Achalasia, *Lancet* 383:83-93, 2014.

Chun R, Sitton M, Tipnis NA, et al: Endoscopic cricopharyngeal myotomy for management of cricopharyngeal achalasia in an 18 month old child, *Laryngoscope* 123(3):797-800, 2013.

Goyal & Shaker, GI Motility Online. Orenstein SR: Oral, pharyngeal and esophageal motor disorders in infants and children. http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo38.html.

Hallal C, Kieling CO, Nunes DL, et al: Diagnosis, misdiagnosis, and associated diseases of achalasia in children and adolescents: a twelve-year single center experience, *Pediatr Surg Int* 28(12):1211-1217, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

refluido y la susceptibilidad del esófago a la lesión. La barrera antirreflujo está formada por el EEI (definido mediante manometría como una zona de presión elevada), mantenido por los pilares del diafragma a la altura de la unión gastroesofágica, junto con las funciones valvuliformes de la anatomía de la unión gastroesofágica. Durante los períodos de aumento de la presión intraabdominal que aparecen en la vida diaria, los factores que incrementan la frecuencia de los episodios de reflujo son el tono insuficiente del EEI, la frecuencia anómala de relajaciones del EEI y la hernia de hiato que evita el aumento proporcional de la presión del EEI por los pilares del diafragma durante la prensa abdominal. Los aumentos de la presión intraabdominal normal pueden acentuarse durante la prensa abdominal o los esfuerzos respiratorios. La duración de los episodios de reflujo incrementa al disminuir la deglución (durante el sueño) y si se presenta un peristaltismo esofágico anómalo. El círculo vicioso aparece cuando la esofagitis crónica produce disfunción esofágica peristáltica (ondas de baja amplitud, propagación anómala de éstas), hipotonía del EEI y acortamiento inflamatorio del esófago que induce hernia de hiato; todos estos factores empeoran el reflujo.

La **relajación transitoria del EEI (RTEEI)** es el mecanismo principal que provoca el reflujo y se define como la relajación simultánea del EEI y los pilares contiguos. Los episodios de RTEEI aparecen independientemente de la deglución, reducen la presión del EEI a 0-2 mmHg (por encima de la del estómago) y duran >10-60 segundos. Se producen hacia las 26 semanas de gestación. Un reflejo vasovagal, compuesto por los mecanorreceptores aferentes del estómago proximal, un generador de patrones del tronco del encéfalo y las vías eferentes del EEI, regula los episodios de RTEEI. La distensión gástrica (ya sea posprandial, debida a un vaciamiento gástrico anómalo o a la deglución de aire) constituye el estímulo principal de los RTEEI. Se discute si la ERGE se debe a una frecuencia superior de RTEEI o a una mayor incidencia del reflujo durante las RTEEI; cada mecanismo es probable en diferentes personas. La prensa abdominal durante la RTEEI favorece el reflujo, así como las posiciones que colocan la unión gastroesofágica por debajo de la interfase aire-líquido del estómago. Otros factores que afectan a la dinámica presión-volumen del estómago, como el aumento del movimiento, la prensa abdominal, la obesidad, las comidas copiosas o hiperosmolares, la gastroparesia, una hernia de hiato por deslizamiento de gran tamaño y el incremento del esfuerzo respiratorio (al toser o por sibilancias) pueden tener el mismo efecto.

EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL

El **reflujo en lactantes** se hace manifiesto en los primeros meses de vida, alcanza su punto culminante hacia los 4 meses y se resuelve hasta en el 88% de los casos hacia los 12 meses. Casi todos están curados a los 24 meses. Los síntomas tienden a cronificarse en los **niños mayores,** con una evolución alternante, y se resuelven de manera espontánea en no más de la mitad de los casos, lo que simula la sintomatología del adulto (tabla 323-1). Se ha demostrado que los signos histológicos de esofagitis persisten en lactantes en quienes los síntomas de reflujo se han resuelto de forma natural. La ERGE tiene probablemente predisposiciones genéticas: se ha identificado el agrupamiento familiar de síntomas de ERGE, esofagitis endoscópica, hernia de hiato, esófago de Barrett y adenocarcinoma. Como trastorno continuamente variable y

Tabla 323-1 Síntomas en función de la edad

MANIFESTACIONES	LACTANTES	NIÑOS	ADOLESCENTES Y ADULTOS
Calidad de vida disminuida	+++	+++	+++
Regurgitación	++++	+	+
Irritabilidad/llanto excesivo	+++	+	–
Vómitos	++	++	+
Rechazo del alimento/trastornos de alimentación/anorexia	++	+	+
Hipo persistente	++	+	+
Retraso de crecimiento	++	+	–
Postura anormal/síndrome de Sandifer	++	+	–
Esofagitis	+	++	+++
Tos persistente/neumonía por aspiración	+	++	+
Sibilancias/laringitis/trastornos del oído	+	++	+
Laringomalacia/estridor/crup	+	++	–
Trastornos del sueño	+	+	+
Anemia/melena/hematemesis	+	+	+
Apnea/episodio de riesgo vital aparente/desaturación	+	–	–
Bradicardia	+	¿?	¿?
Pirosis	¿?	++	+++
Dolor epigástrico	¿?	+	++
Dolor torácico	¿?	+	++
Disfagia	¿?	+	++
Erosiones dentales	¿?	+	+
Ronquera/globo faríngeo	¿?	+	+
Asma crónico/sinusitis	–	++	+
Laringoestenosis/nódulos vocales	–	+	+
Estenosis	–	(+)	+
Adenocarcinoma esofágico/Barrett	–	(+)	+

+++ , muy frecuente; ++, frecuente; +, posible; (+), raro; –, ausente; ¿?, desconocido.
De Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editores: Pediatric gastrointestinal and liver disease, *4.ª ed., Filadelfia, 2011, WB Saunders, tabla 22-3, pág. 235.*

booksmedicos.org

Tabla 323-2 Síntomas y signos que pueden asociarse con el reflujo gastroesofágico

Síntomas
Regurgitación recurrente con o sin vómitos
Pérdida de peso o escasa ganancia de peso
Irritabilidad en lactantes
Conducta de rumiación
Pirosis o dolor torácico
Hematemesis
Disfagia, odinofagia
Sibilancias
Estridor
Tos
Ronquera
Signos
Esofagitis
Estenosis esofágica
Esófago de Barrett
Inflamación laríngea/faríngea
Neumonía recurrente
Anemia
Erosión dental
Rechazo del alimento
Posturas cervicales distónicas (síndrome de Sandifer)
Crisis de apnea
Episodios de riesgo vital aparente

De Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editores: Pediatric gastrointestinal and liver disease, *4.ª ed., Filadelfia, 2011, WB Saunders, tabla 22-1, pág. 235.*

común, es probable una herencia compleja que afecta a muchos genes y factores ambientales. La relación con factores genéticos está indicada por la evidencia sólida de ERGE en estudios con gemelos monocigóticos. Se ha propuesto una forma pediátrica autosómica dominante con manifestaciones otorrinolaringológicas y respiratorias en el cromosoma 13q14, cuyo locus se denomina GERD1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las manifestaciones clínicas de la enfermedad esofágica indican la presencia de la ERGE y se cree que el mecanismo patogénico se debe por lo general al RGE ácido (tabla 323-2). Aunque menos nocivos para la mucosa esofágica, los episodios de reflujo no ácido desempeñan un papel importante en las manifestaciones de la enfermedad extraesofágica. El **reflujo del lactante** se manifiesta mediante regurgitación (especialmente posprandial), signos de esofagitis (irritación, náuseas, asfixia, aversión a las tomas) y crecimiento retardado; los síntomas desaparecen espontáneamente en la mayoría de los lactantes a los 12-24 meses. En los **niños mayores** puede aparecer la regurgitación en los años preescolares, desapareciendo en parte con el crecimiento, y en la infancia tardía y en la adolescencia pueden sufrir cuadros de dolor abdominal y torácico. Algunos niños se niegan a comer o contorsionan el cuello (arqueamiento, girar la cabeza), lo que se denomina **síndrome de Sandifer.** La sintomatología respiratoria también depende de la edad: en los niños más pequeños la ERGE se puede presentar como apnea obstructiva, estridor o enfermedad de las vías respiratorias bajas, en cuyo caso el reflujo complica la enfermedad primaria de la vía respiratoria, como, por ejemplo, la laringomalacia o la displasia broncopulmonar. La otitis media, sinusitis, hiperplasia linfoide, disfonía, los nódulos en las cuerdas vocales y el edema laríngeo son entidades todas ellas asociadas con la ERGE. Por el contrario, en los niños mayores las manifestaciones de las vías respiratorias se relacionan frecuentemente con el asma o con enfermedades otorrinolaringológicas, como la sinusitis o la laringitis. A pesar de la prevalencia elevada de síntomas de ERGE en niños asmáticos, los datos que apoyan una relación de causalidad son contradictorios.

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos típicos de ERGE, sobre todo en los niños mayores, la historia clínica y la exploración física detalladas suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico. Esta evaluación inicial se dirige a identificar los síntomas positivos que sugieren una ERGE y sus complicaciones, así como los negativos que descartan otros diagnósticos. El uso de cuestionarios estandarizados (Cuestionario del Reflujo Gastroesofágico Infantil, el I-GERQ, y su derivado, el I-GERQ-R) facilita la elaboración de la historia clínica, ya que también permite evaluar unas puntuaciones cuantitativas para determinar su discriminación y evaluar la mejoría o el empeoramiento de los síntomas. El médico debe tener en mente la posibilidad de otros diagnósticos importantes en caso de aparecer signos de alarma, como vómitos biliosos, vómitos en proyectil frecuentes, hemorragia gastrointestinal, letargo, organomegalia, distensión abdominal, micro o macrocefalia, hepatoesplenomegalia, retraso en el crecimiento, diarrea, fiebre, fontanelas abultadas o convulsiones. Otros diagnósticos diferenciales importantes que se deben considerar en la evaluación de un lactante o de un niño con vómitos crónicos son alergia a los lácteos u otros alimentos, esofagitis eosinofílica, estenosis pilórica, obstrucción intestinal (especialmente la malrotación con vólvulo intermitente), las enfermedades inflamatorias no esofágicas, infecciones, los errores congénitos del metabolismo, la hidronefrosis, hipertensión intracraneal, rumiación y bulimia. El examen inicial se puede complementar con pruebas de diagnóstico dirigidas, según el cuadro clínico de presentación y el diagnóstico diferencial.

En los pacientes con sospecha de ERGE la mayoría de las pruebas esofágicas siempre presentan alguna utilidad. En los niños con vómitos y disfagia se realizan **estudios radiológicos con contraste (generalmente bario)** del esófago y de la parte superior del aparato digestivo para descartar acalasia, constricciones o estenosis esofágicas, hernia de hiato y obstrucción intestinal o de la salida del estómago (fig. 323-1). Estas pruebas tienen una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ERGE debido a su duración limitada y a la incapacidad de diferenciar el RGE fisiológico de la ERGE. Además, la radiografía con contraste no valora con exactitud la inflamación de la mucosa ni sirve para establecer una correlación con la gravedad de la ERGE.

La **monitorización** extensa **del pH esofágico** realizada a la altura del esófago distal, si bien actualmente ya no se considera indispensable

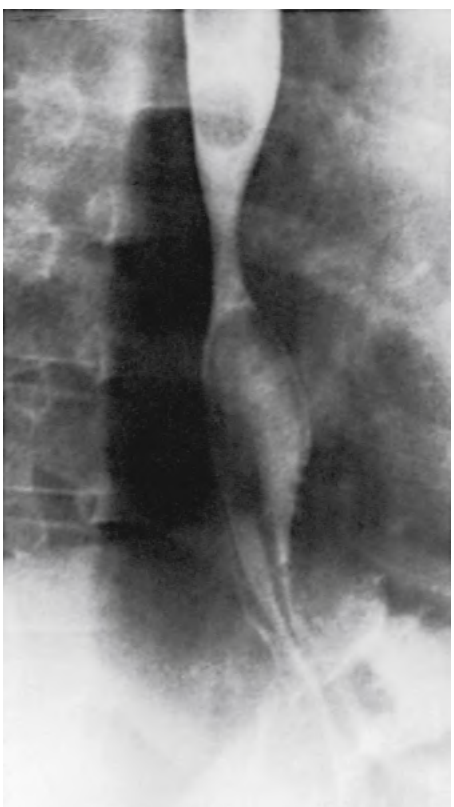

Figura 323-1 Esofagograma de bario que muestra reflujo gastroesofágico libre. Obsérvese la estenosis causada por esofagitis péptica. Los pliegues gástricos longitudinales por encima del diafragma indican la presencia inusual de una hernia de hiato asociada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

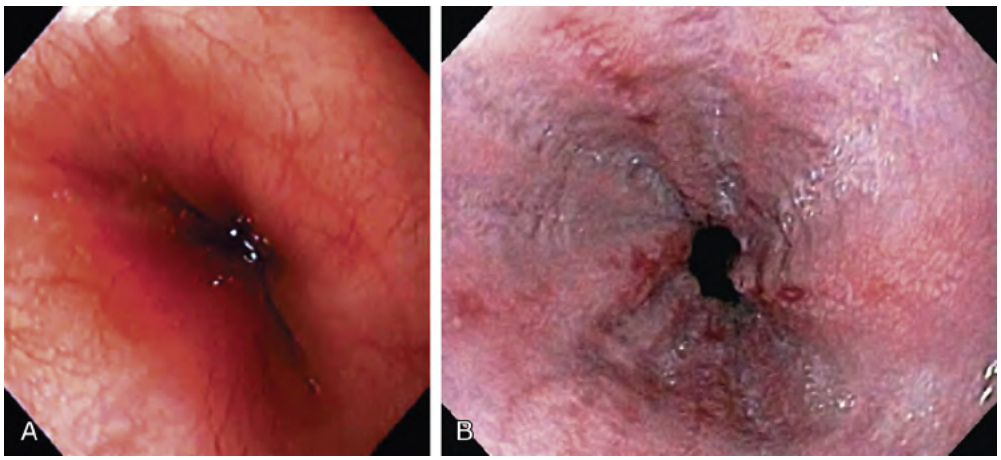

Figura 323-2 Imagen endoscópica de un esófago normal **(A)** y esofagitis péptica erosiva **(B)**.

para realizar el diagnóstico de la ERGE, es una prueba sensible y aporta datos cuantitativos relevantes sobre los episodios de reflujo ácido, que es el tipo principal de reflujo patológico. La sonda del pH a la altura del esófago distal se coloca a un nivel correspondiente al 87% de la distancia narinas-EEI. Esta localización se identifica basándose en ecuaciones de regresión según la altura del paciente y la visualización radioscópica, o mediante la identificación manométrica del EEI. Los valores normales de exposición del esófago distal al ácido (pH <4) suelen establecerse en menos del 5-8% del período total de monitorización, pero estos patrones cuantitativos son insuficientes para establecer o descartar un diagnóstico de ERGE patológica. Las indicaciones fundamentales para la monitorización del pH esofágico son para valorar la eficacia del tratamiento con supresión ácida, la valoración de los episodios de apnea junto con un neumograma y quizá la impedancia, así como la evaluación de las presentaciones atípicas de ERGE, como tos crónica, estridor o asma. Las sondas de pH duales (que añaden una sonda esofágica proximal a la sonda distal estándar) se usan en el diagnóstico de la ERGE extraesofágica, considerando como valor umbral patológico un tiempo de exposición ácida del esófago superior a alrededor del 1% del tiempo de exposición total.

La **endoscopia** permite el diagnóstico de esofagitis erosiva (fig. 323-2) y de complicaciones como las estenosis o el esófago de Barrett; las biopsias esofágicas permiten identificar esofagitis por reflujo histológica en ausencia de erosiones al tiempo que se descartan posibles factores etiológicos alérgicos o infecciosos. La endoscopia también se aplica con fines terapéuticos para dilatar las estenosis inducidas por el reflujo. Si se sospecha aspiración y vaciamiento gástrico retardado, es útil la gammagrafía con tecnecio.

La prueba de medición de la **impedancia intraluminal** multicanal es laboriosa, pero tiene aplicaciones posibles para el diagnóstico de la ERGE y para comprender la función esofágica en términos de flujo del bolo, aclaramiento de volumen y (junto con la manometría) los patrones motores asociados a la ERGE. Debido al uso de múltiples sensores y de un sensor distal de pH, se puede documentar el reflujo ácido (pH < 4), un reflujo débilmente ácido (pH 4-7) y un reflujo débilmente alcalino (pH > 7) con la impedancia intraluminal multicanal. Es una herramienta relevante en los pacientes con síntomas respiratorios, sobre todo para determinar la presencia de un reflujo no ácido, pero debe emplearse con cautela en la exploración clínica rutinaria por la escasez de parámetros basados en la evidencia para el diagnóstico y la asociación sintomática.

La **laringotraqueobroncoscopia** valora los signos visibles de la vía respiratoria asociados con la ERGE extraesofágica, como la inflamación laríngea posterior y los nódulos de las cuerdas vocales; permite diagnosticar una aspiración silente (durante la deglución o durante el reflujo) mediante un lavado broncoalveolar y cuantificar posteriormente los macrófagos cargados de lípidos presentes en las secreciones de las vías respiratorias. La detección de pepsina en el líquido traqueal es un marcador de aspiración de los contenidos gástricos asociada a reflujo. La manometría esofágica permite evaluar la dismotilidad, sobre todo antes de la cirugía del reflujo.

El **tratamiento empírico antirreflujo,** usando una prueba autolimitada en el tiempo con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) en dosis altas, ha demostrado ser un método de diagnóstico rentable en los adultos; aunque su valoración formal no se ha realizado todavía en los niños mayores, sí que se ha aplicado a este grupo de edad. Cuando no hay una respuesta a este tratamiento empírico o se precisa aplicar el tratamiento durante períodos de tiempo muy prolongados, hay que realizar una evaluación diagnóstica reglada.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la ERGE se basa en la aplicación de medidas conservadoras y en el cambio de los hábitos de vida, que pueden ponerse en práctica a través de la formación y el apoyo a los padres. Las medidas dietéticas para los lactantes consisten en la modificación de las técnicas de alimentación, de las cantidades administradas y de su frecuencia, si ésta fuera anómala. El espesamiento de la fórmula o el uso de fórmulas precondensadas comerciales aumentan el porcentaje de niños sin regurgitación, reduce la frecuencia diaria de regurgitación y vómitos, e incrementa la ganancia de peso del niño. Sin embargo, se debe proceder con cuidado en el tratamiento de los lactantes pretérmino debido a la posible asociación entre los alimentos espesados con goma xantana y la enterocolitis necrotizante. La evidencia no favorece con claridad a un tipo de espesante respecto a otro. La adición de una cucharada de arroz de cereal por cada 30 g de fórmula aumenta la densidad calórica (30 kcal/30 g) y reduce el tiempo de llanto, aunque no modifica el número de episodios de reflujo sin regurgitación. Se puede hacer una prueba corta con una dieta hipoalergénica en los lactantes para excluir una posible alergia a la leche o a la proteína de soja antes de la administración de fármacos. La combinación de volúmenes de alimentos modificados, fórmulas hidrolizadas para lactantes, medidas posturales apropiadas y evitar la exposición al humo de tabaco mejora los síntomas de la ERGE en el 24-59% de los lactantes con ERGE. Conviene aconsejar a los adultos y a los niños mayores que eviten comidas ácidas o que induzcan el reflujo (tomate, chocolate, menta) y bebidas ácidas (zumos, bebidas carbonatadas o con cafeína, alcohol). Otras medidas esenciales que se deben aplicar a todas las edades son la reducción de peso, si el paciente es obeso, y la eliminación de la exposición al humo del tabaco.

Las **medidas posturales** son fundamentales en los niños que no pueden controlar su postura ellos solos. El reflujo empeora en sedestación y debería evitarse esta posición en los niños con ERGE. La monitorización del pH esofágico ha demostrado que los episodios de reflujo son más frecuentes en los lactantes que están en decúbito supino o lateral que en prono; sin embargo, dado que existe evidencia suficiente para sostener que la posición supina disminuye el riesgo de padecer un síndrome de muerte súbita, la Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Norteamericana de Nutrición y Gastroenterología Pediátrica recomiendan que el niño adopte una posición supina durante el sueño. Cuando el niño está despierto y es observado puede utilizarse la posición en prono o erguida para minimizar el reflujo. El permanecer en posición supina o

booksmedicos.org

semisentada (p. ej., en asientos de coche o en portabebés) en el periodo posprandial favorece el RGE, por lo que debería evitarse. La eficacia de la postura en los niños mayores no está clara, pero algunos estudios han observado una mejoría si, durante el sueño, se adopta una posición en decúbito lateral izquierdo con elevación de la cabeza. Para elevar la cabeza es mejor subir el cabecero de la cama que amontonar almohadas, y evitar así la flexión y compresión abdominales que podrían empeorar el reflujo.

La **farmacoterapia** procura disminuir la acidez del contenido gástrico o evitar su movimiento retrógrado, y debe considerarse en los lactantes y niños sintomáticos en los que se sospecha o se ha demostrado que padecen ERGE. Los **antiácidos** son los fármacos antirreflujo más usados y se dispensan sin receta. Provocan una mejoría rápida, pero transitoria, de los síntomas, ya que neutralizan la acidez. No se aconseja el uso habitual de antiácidos a largo plazo debido a sus efectos secundarios de diarrea (magnesio) y estreñimiento (aluminio); asimismo se han descrito de forma ocasional efectos secundarios más graves relacionados con su administración crónica.

Los **antagonistas de los receptores de la histamina 2** (H2RA) (cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina) se usan mucho como fármacos antisecretores que actúan inhibiendo selectivamente los receptores de la histamina localizados en las células parietales del estómago. Se ha observado un claro beneficio al administrar H2RA en los casos de esofagitis por reflujo de leve a moderado. Se aconseja la administración de H2RA como tratamiento de primera línea debido a su excelente perfil de seguridad global, pero están siendo sustituidos por IBP en este papel como resultado de una mayor experiencia con el empleo y seguridad en pediatría, la aprobación por la FDA y las formulaciones y dosificaciones pediátricas.

Los **IBP** (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) poseen el efecto antirreflujo más potente, pues bloquean los canales adenosina trifosfatasa hidrógeno-potasio de la vía final común de la secreción ácida gástrica. El efecto de los IBP es superior al de los H2RA en el tratamiento de la esofagitis grave y erosiva. Los estudios farmacodinámicos han indicado que los niños requieren dosis mayores de IBP que los adultos en función del peso. El uso de IBP para tratar a los lactantes y niños en quien se sospeche una ERGE en función de los síntomas se ha convertido en el tratamiento estándar en la actualidad. Una revisión sistemática extensa sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento de la ERGE pediátrica con IBP no ha observado un claro beneficio de los IBP sobre el placebo en los casos de sospecha de ERGE (llanto, conducta de arqueamiento). Se dispone de pocos datos en la población pediátrica como para poder extraer conclusiones definitivas acerca de las posibles complicaciones asociadas con el uso de IBP, como infecciones respiratorias, infección por *Clostridium difficile,* fracturas óseas (observadas en adultos) e hipomagnesemia.

Los **fármacos procinéticos** disponibles en Estados Unidos son la metoclopramida (dopamina 2 y antagonista de la 5-HT_3), el betanecol (agonista colinérgico) y la eritromicina (agonista del receptor de la motilina). La mayoría de estos fármacos aumenta la presión del EEI y algunos mejoran el aclaramiento esofágico o el vaciamiento gástrico. Ninguno afecta a las RTEEI. Los estudios controlados disponibles en la actualidad no han demostrado que tengan una gran eficacia en el tratamiento de la ERGE. En 2009, la FDA publicó una advertencia de seguridad para la metoclopramida al asociar su uso crónico (durante más de 3 meses) con casos de discinesia tardía, un trastorno del movimiento pocas veces reversible. El baclofeno es un agonista del ácido γ-aminobutírico de acción central que disminuye el reflujo al reducir las RTEEI en adultos sanos y en un número pequeño de niños con alteraciones neurológicas y ERGE. Los nuevos fármacos que suscitan gran interés son los agonistas del ácido γ-aminobutírico de acción periférica desprovistos de efectos secundarios centrales y los agonistas metabotrópicos del receptor del glutamato 5, que reducen las RTEEI, según se ha descrito, pero aún se han estudiado poco para esta indicación en niños.

La **cirugía,** generalmente **fundoplicatura,** es un tratamiento eficaz para la ERGE que no responde al tratamiento en los niños, especialmente para aquellos que presentan esofagitis refractaria o estenosis y para los que tienen un alto riesgo de morbilidad por presentar una enfermedad pulmonar crónica. Se puede asociar con una gastrostomía para alimentarse y eliminar el aire. La disponibilidad de fármacos potentes supresores de la acidez obliga a realizar un estudio más riguroso sobre los riesgos relativos (o costes) y los beneficios de este tratamiento relativamente irreversible en comparación con la farmacoterapia a largo plazo. La fundoplicatura corre el riesgo de quedar «demasiado tensa» (lo que produciría disfagia o acumulación de gas) o «demasiado laxa» (y, por tanto, incompetente). Los cirujanos pueden elegir una técnica «tensa» (360°, Nissen) o variedades de una «laxa» (<360°, Thal, Toupet, Boix-Ochoa), o añadir una técnica de drenaje gástrico (piloroplastia) para mejorar el vaciamiento gástrico, según su experiencia y la enfermedad del paciente. Dos de los factores pronósticos principales son el diagnóstico preciso preoperatorio de la ERGE y la experiencia del cirujano. Los estudios a largo plazo sugieren que las fundoplicaturas se vuelven con frecuencia incompetentes tanto en niños como en adultos, con tasas de recidiva de hasta el 14% para la técnica de Nissen y de hasta el 20% para las de tipo laxo; este hecho, sumado en la actualidad a la potencia del tratamiento con IBP que está disponible, hace que la práctica esté cambiando hacia una farmacoterapia a largo plazo en muchos casos. Los procedimientos de fundoplicatura pueden efectuarse como operaciones abiertas, por laparoscopia o por técnicas endoluminales (gastroplicatura). La experiencia pediátrica es limitada con la aplicación endoscópica de tratamiento de radiofrecuencia (procedimiento de Stretta) a una zona de 2-3 cm del EEI y del cardias para crear una zona de alta presión que reduzca el reflujo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

323.1 Complicaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Seema Khan y Susan R. Orenstein

COMPLICACIONES ESOFÁGICAS: ESOFAGITIS Y SUS SECUELAS (ESTENOSIS, ESÓFAGO DE BARRETT, ADENOCARCINOMA)

La **esofagitis** puede manifestarse como irritabilidad, náuseas y rechazo de las tomas en los lactantes, como dolor epigástrico o torácico en los niños mayores, y rara vez como hematemesis, anemia o síndrome de Sandifer a cualquier edad. La esofagitis erosiva se observa en alrededor del 12% de los niños con síntomas de ERGE y es más habitual en los varones, los niños mayores, aquéllos con alteraciones neurológicas, en caso de enfermedad respiratoria crónica y en niños con hernia de hiato. La esofagitis grave y prolongada conduce a la formación de estenosis, que generalmente se localizan en el esófago distal y producen disfagia, que precisa dilatación esofágica de manera repetida o, con frecuencia, fundoplicatura. La esofagitis de larga evolución predispone a la metaplasia del epitelio escamoso esofágico normal a epitelio cilíndrico intestinal, denominado **esófago de Barrett,** que es una lesión precursora del adenocarcinoma de esófago. Un estudio prospectivo multicéntrico extenso de 840 niños consecutivos sometidos a endoscopias electivas observó una incidencia de esofagitis por reflujo del 25,7%, y una incidencia de esófago de Barrett de tan solo el 0,12% en niños sin trastornos neurológicos ni alteraciones traqueoesofágicas. Tanto el esófago de Barrett como el adenocarcinoma aparecen con más frecuencia en varones de raza blanca y en pacientes con síntomas de reflujo de larga duración y elevada frecuencia y gravedad. Esta transformación aumenta con la edad y se estabiliza en la quinta década de la vida, por lo que el adenocarcinoma es infrecuente en la infancia. El esófago de Barrett, poco habitual en niños, requiere controles periódicos mediante biopsias, farmacoterapia agresiva y fundoplicatura en caso de lesiones progresivas.

NUTRICIONALES

La esofagitis y la regurgitación pueden ser lo suficientemente graves como para provocar un retraso del crecimiento, debido a un déficit calórico. A veces se precisa alimentación enteral (nasogástrica o nasoyeyunal, o percutánea gástrica o yeyunal) o parenteral para corregir tales déficits.

COMPLICACIONES EXTRAESOFÁGICAS: PRESENTACIONES RESPIRATORIAS («ATÍPICAS»)

En el diagnóstico diferencial de los niños con sintomatología otorrinolaringológica o respiratoria inexplicada o resistente al tratamiento debe incluirse la ERGE. Ésta puede producir síntomas respiratorios por el contacto directo del contenido gástrico refluido con el aparato

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Barron JJ, Tan H, Spalding J, et al: Proton pump inhibitor utilization patterns in infants, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 45:421-427, 2007.

Beal J, Silverman B, Bellant J, et al: Late onset necrotizing enterocolitis in infants following use of a xanthan gum-containing thickening agent, *J Pediatr* 161(2):354-356, 2012.

Bredenoord AJ, Pandolfino JE, Smout AJPM: Gastro-oesophageal reflux disease, *Lancet* 381:1933-1940, 2013.

Campanozzi A, Boccia G, Pensabene L, et al: Prevalence and natural history of gastroesophageal reflux: Pediatric prospective survey, *Pediatrics* 123:779-783, 2009.

Chang AB, Lasscrson TJ, Gaffney J: Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults (review), *Cochrane Database Syst Rev*(1), 2011, CD004823.

Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, et al: Evaluation of gastroesophageal reflux in pediatric patients with asthma using impedance-pH monitoring, *J Pediatr* 149:216-219, 2006.

Epstein D, Bojke L, Sculpher MJ, et al: Laparoscopic fundoplication compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: cost-effectiveness study, *BMJ* 339:152-155, 2009.

Forbes D, Lim A, Ravikumara M: Gastroesophageal reflux in the 21st century, *Curr Opin Pediatr* 25:597-603, 2013.

Grant AM, Cotton SC, Boachie C, et al: Minimal access surgery compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: five year follow-up of a randomized controlled trial (REFLUX), *BMJ* 346:12, 2013.

Jadcherla SR, Hogan WJ, Shaker R: Physiology and Pathophysiology of glottic reflexes and pulmonary aspiration: from newborns to adults, *Semin Respir Crit Care Med* 31:554-560, 2010.

Katz PO, Gerson LB, Vela MF: Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease, *Am J Gastroenterol* 108:308-328, 2013.

Lightdale JR, Gremse DA: section on Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician, *Pediatrics* 131(5):e1684, 2013.

Orenstein SR, Hassall E, Furmagae-Jablonska W, et al: Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease, *J Pediatr* 154:514-520, 2009.

Orenstein SR, Shalaby TM, Kelsey SF, et al: Natural history of infant reflux esophagitis: symptoms and morphometric histology during one year without pharmacotherapy, *Am J Gastroenterol* 101:628-640, 2006.

Srivastava R, Berry JG, Hall M, et al: Reflux related hospital admissions after fundoplication in children with neurological impairment: retrospective cohort study, *BMJ* 340:b4411, 2010.

Thompson M, Antao B, Hall S, et al: Medium term outcome of endoluminal gastroplication with the EndoCinch device in children, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46:172-177, 2008.

Tjon JA, Pe M, Soscia J, et al: Efficacy and safety of proton pump inhibitors in the management of pediatric gastroesophageal reflux disease, *Pharmacotherapy* 33(9):956-971, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

respiratorio (aspiración, penetración laríngea o microaspiración) o por interacciones reflejas entre el esófago y el aparato respiratorio (al inducir el cierre laríngeo o broncoespasmo). A menudo, la ERGE interacciona con una enfermedad respiratoria primaria, como asma, lo que desencadena un círculo vicioso que empeora ambas enfermedades. Muchos niños con esta sintomatología extraesofágica no tienen síntomas típicos de ERGE, lo que dificulta el diagnóstico. Estas manifestaciones clínicas atípicas requieren un diagnóstico diferencial cuidadoso que permita descartar múltiples alteraciones otorrinolaringológicas (infecciones, alergias, goteo posnasal o abuso de la voz) y pulmonares (asma o fibrosis quística). El tratamiento de la ERGE debe ser más intenso (generalmente ha de incorporar un IBP) y prolongado (por lo general, un mínimo de 3-6 meses). Se precisa la atención del subespecialista para valorar la enfermedad de la vía respiratoria (otorrinolaringología o neumología) y del RGE (gastroenterología), tanto para realizar las pruebas diagnósticas específicas como para mejorar el tratamiento intensivo.

APNEA Y ESTRIDOR

En algunos estudios epidemiológicos y en algunas publicaciones se han descrito casos que han relacionado estas situaciones patológicas de las vías respiratorias superiores con la ERGE; en determinados pacientes se ha demostrado la relación temporal entre el reflujo y esta patología respiratoria mediante la monitorización esofágica del pH e impedancia intraluminal multicanal; además, en algunos casos se ha observado una mejoría de los síntomas respiratorios al administrar el tratamiento de la ERGE. En un estudio de 1.400 lactantes con apnea se observó que en el 50% de los casos se debía a la ERGE, pero otros estudios no han encontrado dicha asociación. La apnea y los episodios de riesgo vital aparente debidos a reflujo suelen ser obstructivos debido a un laringoespasmo y pueden considerarse un reflejo protector anormalmente intenso. Cuando se produce esta apnea, los lactantes suelen estar en posiciones que provocan el reflujo (decúbito supino o sedestación flexionada), en el período posprandial precoz, y presentan signos de apnea obstructiva acompañada de esfuerzos respiratorios improductivos. *La evidencia sugiere que en la gran mayoría de los lactantes con apnea y episodios de riesgo vital aparente la ERGE no es un factor causal.* El estridor se desencadena por el reflujo y en los lactantes generalmente se relaciona con alteraciones anatómicas que predisponen al estridor (laringomalacia o micrognatia). El crup espasmódico, una temida obstrucción episódica de las vías respiratorias superiores, puede ser similar, clínicamente, en los niños mayores. La pH-metría esofágica puede no demostrar una relación entre ambas situaciones debido al efecto tampón del contenido gástrico consecutivo a las fórmulas infantiles y al carácter episódico de estas enfermedades. Los neumogramas pueden no llegar a identificar la apnea que se produce si no están diseñados para identificar una apnea obstructiva determinando el flujo aéreo nasal.

La **laringitis por reflujo** y otras manifestaciones otorrinolaringológicas (también denominadas reflujo laringofaríngeo) pueden atribuirse a la ERGE. Se han citado la **disfonía,** la fatiga vocal, el carraspeo, la tos crónica, faringitis, sinusitis, otitis media y una sensación de globo. Los signos laringofaríngeos de ERGE consisten en edema e hiperemia (de la superficie posterior), úlceras por contacto, granulomas, pólipos, estenosis subglóticas y edema interaritenoideo. La escasez de evaluaciones bien controladas de la asociación contribuye al escepticismo con el que pueden considerarse estas asociaciones. Hay otros factores de riesgo que irritan las vías respiratorias superiores y que podrían predisponer a algunos pacientes con ERGE a presentar los síntomas respiratorios mencionados.

Muchos estudios han indicado que existe una asociación estrecha entre el asma y el reflujo, según se aprecia por la anamnesis, pH-impedancia intraluminal multicanal, endoscopia e histología esofágica. **Los síntomas de ERGE se encuentran presentes en una media del 23% (19-80%) de los niños con asma**, como indica una revisión sistemática de 19 estudios que examinaron la prevalencia de ERGE en asmáticos. La revisión también descubrió alteraciones en el pH en el 63% de los casos y esofagitis en el 35% de los niños asmáticos. Sin embargo, esta asociación no aclara la dirección de la causalidad en los casos individuales, por lo que no indica qué pacientes con asma tienen probabilidades de beneficiarse del tratamiento anti-ERGE. Se ha de sospechar que la ERGE es un factor que desencadena el asma cuando la enfermedad del reflujo es sintomática, cuando el asma es resistente al tratamiento o dependiente de esteroides y cuando empeora por la noche. Si la endoscopia revela secuelas esofágicas de ERGE se ha de aplicar un tratamiento agresivo (altas dosis y prolongación durante muchos meses).

Las erosiones dentales constituyen las lesiones orales más frecuentes en la ERGE y se distinguen porque se localizan en la superficie lingual de los dientes. La gravedad parece correlacionarse con la presencia de síntomas de reflujo y de un medio ácido debido al reflujo en el esófago proximal y la cavidad oral. Los otros factores frecuentes que pueden producir erosiones dentales similares son el consumo de zumos y la bulimia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **324**

Esofagitis eosinofílica y esofagitis distintas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Seema Khan y Susan R. Orenstein

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La esofagitis eosinofílica (EEo) es una enfermedad esofágica crónica caracterizada por la infiltración del epitelio esofágico por eosinófilos, habitualmente con una densidad superior a los 15 por campo de gran aumento. Los lactantes y los niños pequeños presentan con frecuencia vómitos, problemas con las tomas y escasa ganancia de peso, mientras que los niños mayores y los adolescentes por lo general sufren disfagia con los alimentos sólidos acompañada en ocasiones de impactación del bolo alimenticio o estenosis y pueden presentar dolor torácico o epigástrico. La mayoría de los pacientes son varones. El promedio de edad en el momento del diagnóstico es de 7 años (rango 1-17 años), con una duración de la sintomatología de 3 años. Muchos pacientes presentan otras enfermedades atópicas (o antecedentes familiares positivos) y alergias alimentarias; las anomalías analíticas consisten en eosinofilia periférica y elevación de los niveles de inmunoglobulina E (IgE). En la patogenia participan principalmente vías mediadas por citocinas 2 sintetizadas por linfocitos T colaboradores, lo que da lugar a la producción de un quimioatrayente potente de eosinófilos, eotaxina 3, por el epitelio esofágico. En la endoscopia el esófago tiene un aspecto granular, con pliegues o anillos, o bien un aspecto exudativo (fig. 324-1); en el estudio anatomopatológico del esófago aparece eosinofilia, cuyos puntos de corte para el diagnóstico varían de 15 a 20 eosinófilos por campo de gran aumento. Hasta el 30% de los niños con EEo tiene una mucosa de aspecto macroscópico sano. La EEo se diferencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico por la ausencia general de esofagitis erosiva, por la mayor densidad de eosinófilos y por la normalidad de los resultados de la pH-impedancia intraluminal multicanal esofágica. La respuesta favorable al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones ya no debe considerarse diagnóstica de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, ya que un subgrupo de pacientes con EEo con pH-impedancia intraluminal multicanal esofágica normal también presentan respuesta histológica y constituyen un grupo de EEo respondedor a inhibidores de bombas de protones. Esta respuesta puede deberse al efecto antieosinofílico de los fármacos inhibidores de la bomba de protones mediado por la inhibición de la secreción de eotaxina 3. La enfermedad por reflujo gastroesofágico puede ser un diagnóstico concurrente destacado. La evaluación de la EEo debe constar de una búsqueda exhaustiva de alergias ambientales mediante pruebas de punción cutánea (mediadas por IgE) y con parche (no mediadas por IgE).

El **tratamiento** consiste en restricciones dietéticas que pueden llevarse a cabo de tres formas: dietas de eliminación guiadas por la evidencia circunstancial y los resultados de las pruebas de alergia alimentaria, con una «dieta

booksmedicos.org

Bibliografía

Ali Mel-S: Laryngopharyngeal reflux: diagnosis and treatment of a controversial disease, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 8:28-33, 2008.

El-Serag HB, Gilger MA, Shub MD, et al: The prevalence of suspected Barrett's esophagus in children and adolescents: a multicenter endoscopic study, *Gastrointest Endosc* 64:671-675, 2006.

Gilger MA, El-Serag HB, Gold BD, et al: Prevalence of endoscopic findings of erosive esophagitis in children: a population based study, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47:141-146, 2008.

Havemann BD, Henderson CAA, El-Serag HB: The relationship between gastro-oesophageal reflux disease and asthma; a systematic review, *Gut* 56:1654-1664, 2007.

Nguyen DM, El-Serag HB, Shub M, et al: Barrett's esophagus in children and adolescents without neurodevelopmental or tracheoesophageal abnormalities: a prospective study, *Gastrointest Endosc* 73(5):875-880, 2011.

Shaheen NJ, Richter JE: Barrett's oesophagus, *Lancet* 373:850-858, 2009.

Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al: Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia, *N Engl J Med* 360:2277-2288, 2009.

Slocum C, Hibbs AM, Martin RJ, et al: Infant apnea and gastroesophageal reflux: a critical review and framework for further investigation, *Curr Gastroenterol Rep* 9:219-224, 2007.

Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, et al: Gastroesophageal reflux in children with asthma: a systematic review, *Pediatrics* 125(4):925-930, 2010.

Tolia V, Vandenplas Y: Systematic review: the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children, *Aliment Pharmacol Ther* 29:258-272, 2009.

Vaezi MF: Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease, *Curr Gastroenterol Rep* 10:271-277, 2008.

Valusek PA, St Peter SD, Tsao K, et al: The use of fundoplication for prevention of apparent life-threatening events, *J Pediatr Surg* 42:1022-1024, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

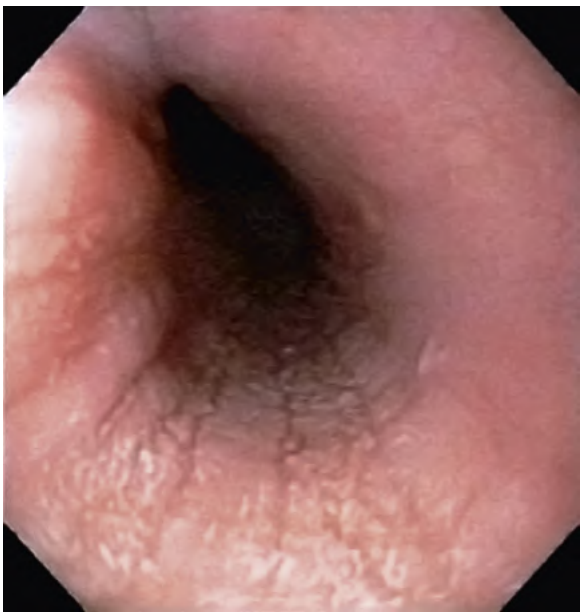

Figura 324-1 Imagen endoscópica de una esofagitis eosinofílica con el aspecto característico de pliegues y punteado blanquecino de la mucosa.

de eliminación de seis alimentos», en la que se eliminan los principales alergenos alimentarios (leche, soja, trigo, huevo, cacahuete y marisco), así como con una dieta elemental, compuesta sólo por una fórmula basada en aminoácidos. La remisión clínica e histológica satisfactoria se observa en el 70-98% de los pacientes. Se han ensayado con éxito los tratamientos con corticoides tópicos y sistémicos en los pacientes que padecen esofagitis eosinofílica refractaria y de origen no alérgico («primaria»), con tasas de remisión sintomática e histológica que alcanzan el 90%. Los tratamientos en investigación incluyen los anticuerpos anti-interleucina 5 (mepolizumab, reslizumab). Todavía se sabe poco acerca de su evolución natural, pero parece que es una enfermedad remitente-recidivante que puede provocar complicaciones, como la formación de estenosis.

ESOFAGITIS INFECCIOSA

La esofagitis infecciosa es infrecuente y afecta, sobre todo, a los niños inmunodeprimidos. Los agentes etiológicos más comunes son los hongos, como *Candida* y *Torulopsis glabrata;* agentes víricos, como el herpes simple, citomegalovirus, VIH y varicela zóster, y, rara vez, infecciones bacterianas, como la difteria y la tuberculosis. Los signos y síntomas típicos son la odinofagia, la disfagia y el dolor retroesternal, pero también puede haber fiebre, náuseas y vómitos. *Candida* es la causa principal de la esofagitis infecciosa tanto en niños inmunocompetentes como en inmunodeprimidos y se manifiesta con una infección orofaríngea concurrente en la mayoría de los pacientes inmunodeprimidos. En los pacientes inmunocompetentes las infecciones esofágicas de origen viral también se pueden manifestar como enfermedad febril aguda. La esofagitis infecciosa, al igual que otras formas de inflamación esofágica, a veces progresa hasta formar una estenosis esofágica. El diagnóstico de la esofagitis infecciosa se realiza por endoscopia (destacando las placas blancas en la candidiasis, las úlceras superficiales múltiples en las infecciones por virus del herpes simple y una única úlcera profunda en la infección por citomegalovirus) y estudio histológico; además es posible aumentar la sensibilidad y precisión diagnósticas aplicando la reacción en cadena de la polimerasa, el cultivo tisular viral y la inmunocitoquímica. El tratamiento se realiza con fármacos antimicrobianos adecuados, analgésicos y antiácidos.

ESOFAGITIS «POR PÍLDORA»

Esta lesión aguda se produce por contacto con un agente lesivo. Las «píldoras» que pueden provocar esofagitis son la tetraciclina, el cloruro de potasio, el sulfato ferroso, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y el alendronato. En la mayoría de los casos sucede cuando el medicamento se administra a la hora de acostarse y con una cantidad inadecuada de agua. Clínicamente se manifiesta como una incomodidad de aparición súbita que se acompaña de dolor retroesternal progresivo, odinofagia y disfagia; la endoscopia demuestra una lesión local que se localiza con frecuencia en una de las estenosis fisiológicas del esófago o en una estenosis patológica del esófago no sospechada. El tratamiento es de sostén; con frecuencia se administran antiácidos, anestésicos tópicos y dietas blandas o líquidas, si bien no está demostrada su utilidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **325**

Perforación esofágica

Seema Khan y Susan R. Orenstein

La mayoría de las perforaciones esofágicas en los niños son iatrogénicas o bien se deben a traumatismos romos (accidentes de tráfico, heridas por armas de fuego o maltrato infantil). También se han relacionado con la perforación del esófago el masaje cardíaco, la maniobra de Heimlich, el sondaje nasogástrico, la laringoscopia o la intubación endotraqueal traumática, la aspiración de las secreciones de las vías respiratorias realizada de una manera excesivamente vigorosa tras el parto en la reanimación neonatal, la endoscopia alta dificultosa, la escleroterapia de las varices esofágicas, la compresión esofágica por un tubo endotraqueal con manguito y la dilatación como tratamiento de la acalasia y la estenosis. A los casos anteriores hay que añadir la rotura esofágica consecutiva a vómitos forzados en pacientes con anorexia o en casos de ingestión de cáusticos, la ingestión de cuerpos extraños, las impactaciones de alimentos, la esofagitis por píldoras o la esofagitis eosinofílica. También se sabe que la ingesta rápida de bebidas carbonatadas frías puede causar una perforación esofágica.

La rotura esofágica espontánea **(síndrome de Boerhaave)** es menos frecuente y se asocia con incrementos súbitos de la presión intraesofágica consecutiva a ciertas situaciones como el vómito, la tos o la prensa abdominal durante la defecación. También se ha descrito el síndrome de Boerhaave en niños y adultos con esofagitis eosinofílica en el contexto de episodios de emesis forzada por impactación de alimentos en el esófago. En los niños mayores y en los adultos el desgarro aparece en la pared izquierda del esófago distal porque en ese lugar la capa de músculo liso es más débil; en los recién nacidos la rotura espontánea aparece en el lado derecho (síndrome de Boerhaave neonatal).

Los síntomas de la perforación esofágica son dolor, sensibilidad dolorosa cervical, disfagia, crepitación subcutánea, fiebre y taquicardia; se ha observado que varios pacientes con perforaciones a nivel cervical han presentado polidipsia con agua fría al haber intentado aliviar así el dolor en la garganta. Las perforaciones que afectan al esófago torácico proximal tienden a manifestarse clínicamente por sintomatología que afecta al hemitórax izquierdo (neumotórax y derrames), mientras que los signos clínicos del desgarro del esófago distal suelen aparecer en el lado derecho. Generalmente, el diagnóstico se realiza mediante radiografías de tórax y de la columna cervical en las que aparece un ensanchamiento mediastínico o aire libre paracervical. Si este estudio radiológico fuera normal habría que realizar un esofagograma utilizando un medio de contraste hidrosoluble, aunque podrían pasar inadvertidas más del 30% de las perforaciones esofágicas a nivel cervical. Por tanto, un esofagograma con contraste hidrosoluble negativo obliga a realizar un estudio baritado; la mayor densidad del bario puede demostrar mejor un pequeño defecto, aunque se corra un riesgo mayor de provocar una mediastinitis. La endoscopia también puede ser útil, pero tiene una tasa de falsos negativos del 30%. La TC torácica puede ayudar en los casos difíciles.

El tratamiento se debe individualizar. Los pequeños desgarros en las perforaciones contenidas, con contaminación mínima del mediastino, en pacientes estables desde el punto de vista hemodinámico, se pueden tratar de manera conservadora con antibióticos de amplio espectro, dieta absoluta, drenaje gástrico y nutrición parenteral. En la actualidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abid S, Mumtaz K, Jafri W, et al: Pill induced esophagitis: endoscopic features and clinical outcomes, *Endoscopy* 37:740-744, 2005.

Atkins D, Kramer R, Capocelli K, et al: Eosinophilic esophagitis; the newest esophageal inflammatory disease, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6:267-278, 2009.

Canalejo E, Duran FG, Cabello N, et al: Herpes esophagitis in healthy adults and adolescents, *Medicine (Baltimore)* 89(4):204-210, 2010.

Franciosi JP, Liacouras CA: Eosinophilic esophagitis, *Immunol Allergy Clin North Am* 29:19-27, 2009.

Hill CA, Ramakrishna J, Fracchia S, et al: Prevalence of eosinophillic esophagitis in children with refractory aerodigestive symptoms, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139:903-906, 2013.

Kliemann DA, Pasqualotto AC, Falavigna M, et al: *Candida* esophagitis: species distribution and risk factors for infection, *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 50:261-263, 2008.

Lee B, Caddy G: A rare cause of dysphagia: herpes simplex esophagitis, *World J Gastroenterol* 13:2756-2757, 2007.

Lee JJ, Baker RD, Khan AR, et al: Childhood esophagitis: then and now, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48:37-40, 2009.

Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al: Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults, *J Allergy Clin Immunol* 128(1):3-20, 2011.

Maguire A, Sheahan K: Pathology of oesophagitis, *Histopathology* 60:864-879, 2012.

Pentiuk S, Putnam PE, Collinc MH, et al: Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48:152-160, 2009.

Straumann A, Schoepfer AM: Therapeutic concepts in adult and pediatric eosinophilic esophagitis, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9(12):697-704, 2012.

Vashi R, Hirano I: Diet therapy for eosinophilic esophagitis: when, why and how, *Curr Opin Gastroenterol* 29(4):407-415, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en raras ocasiones se indica la exploración torácica y la reparación quirúrgica directa. La tasa de mortalidad oscila entre el 20% y el 28%, y el peor pronóstico se correlaciona con el retraso diagnóstico y terapéutico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 326

Varices esofágicas

Seema Khan y Susan R. Orenstein

Las varices esofágicas aparecen en adultos con hipertensión portal con gradientes de presión venosa hepática superiores a 10 mmHg. Si se superan los 12 mmHg se acompañan de riesgo de hemorragia (v. cap. 367). La descompresión espontánea de esta hipertensión a través de la circulación colateral portosistémica, vía vena coronaria y venas gástricas izquierdas, origina las varices esofágicas. La mayoría de ellas son «varices ascendentes»; las que aparecen en ausencia de hipertensión portal y con obstrucción de la vena cava superior se denominan «varices descendentes» y son menos frecuentes. Hay que tratar la causa subyacente que origina la alteración en la vena cava superior. La hemorragia de las varices esofágicas es la causa principal de morbilidad y mortalidad en la hipertensión portal. Clínicamente se manifiesta por la aparición de una hematemesis y melena significativas; mientras que la mayoría de los pacientes presenta una hepatopatía, algunos niños con enfermedades como la trombosis de la vena porta extrahepática pueden haber permanecido previamente asintomáticos. Mientras no se demuestre lo contrario, cualquier niño que presente hematemesis y esplenomegalia padece de varices esofágicas sangrantes.

La endoscopia alta es la prueba de elección para el diagnóstico de las varices esofágicas, ya que permite realizar un diagnóstico definitivo y proporciona detalles que ayudan a evaluar el riesgo de hemorragia y permite aplicar medidas terapéuticas para cohibir la hemorragia aguda, ya sea mediante escleroterapia o ligadura. Un trabajo con una serie extensa de niños con atresia biliar e hipertensión portal describió como factores predictivos de hemorragia el hallazgo endoscópico de varices de gran tamaño, marcas rojas y la presencia de varices gástricas. Entre los métodos no invasivos para evaluar las varices se encuentran los estudios de contraste con bario, la ecografía, la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la elastografía, pero no se recomiendan en la evaluación diagnóstica rutinaria por su precisión subóptima en comparación con la endoscopia.

La profilaxis primaria con el objetivo de evitar un primer episodio de hemorragia puede disminuir la incidencia de la hemorragia esofágica. Entre las distintas modalidades empleadas se encuentra los β-bloqueantes no selectivos (p. ej., propranolol o nalodol), la escleroterapia, la ligadura y la cirugía de derivación portosistémica. Los pacientes tratados pueden sangrar por una gastropatía congestiva, por lo que el tratamiento puede no mejorar la supervivencia. En los adultos, la ligadura endoscópica de las varices reduce el riesgo de hemorragia inicial cuando se compara con los individuos controles no tratados, así como con los pacientes tratados con β-bloqueantes; tan sólo se observa una disminución de la mortalidad cuando se compara con el grupo control (v. cap. 367). El tratamiento de la hemorragia aguda por varices debe incluir el control de la estabilidad hemodinámica a través de transfusiones sanguíneas, fármacos vasoactivos (p. ej., octreotida), pautas cortas de antibióticos y endoscopia para proceder a la ligadura o la escleroterapia según sea necesario. La derivación portosistémica intrahepática transyugular debe considerarse en los casos de hemorragia por varices resistentes al tratamiento médico y endoscópico. La profilaxis secundaria para reducir la recurrencia de la hemorragia se realiza con β-bloqueantes no selectivos y obliteración de las varices por medio de tratamientos seriados realizados mediante ligadura o escleroterapia. El único estudio pediátrico controlado aleatorizado ha observado que la ligadura es superior a la escleroterapia para reducir el riesgo de resangrado y complicaciones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 327

Ingestiones

327.1 Cuerpos extraños en el esófago

Seema Khan y Susan R. Orenstein

La mayoría de los casos de ingestión de cuerpos extraños (80%) se produce en niños, sobre todo en aquellos cuya edad oscila entre los 6 meses y los 3 años. Los niños mayores y los adolescentes con retrasos del desarrollo, así como los que padecen enfermedades psiquiátricas, presentan un riesgo mayor. La presencia de un cuerpo extraño alojado en el esófago supone una urgencia y se asocia con una morbilidad y mortalidad elevadas debido a la posibilidad de que se produzca una perforación y una sepsis. Los cuerpos extraños que se ingieren más frecuentemente son las monedas y piezas pequeñas de juguetes. Las impactaciones de alimentos son menos comunes en los niños que en los adultos y habitualmente se observan en niños en asociación con la esofagitis eosinofílica, la reparación de una atresia esofágica y la fundoplicatura de Nissen. La mayoría de los cuerpos extraños en el esófago se alojan a nivel del cricofaríngeo (esfínter esofágico superior), cayado aórtico o justo por encima del diafragma, a la altura de la unión gastroesofágica (esfínter esofágico inferior).

Al menos el 30% de los niños con cuerpos extraños en el esófago pueden presentarse totalmente asintomáticos, por lo que la historia clínica en relación con la ingestión de cuerpos extraños ha de ser cuidadosa y detenida. Clínicamente puede aparecer una crisis inicial de asfixia, náuseas y tos, seguida de hipersalivación, disfagia, rechazo de los alimentos, emesis o dolor en la zona del cuello, la faringe o la escotadura esternal. Los síntomas respiratorios, como estridor, sibilancias, cianosis o disnea, pueden aparecer si el cuerpo extraño afecta a la laringe o a la pared posterior membranosa de la tráquea. La hinchazón cervical, el eritema o la crepitación subcutánea indican que la perforación tuvo lugar a la altura de la orofaringe o el esófago proximal.

El diagnóstico de un niño con antecedentes de ingestión de cuerpo extraño se inicia realizando radiografías frontales de tórax, cuello y abdomen, junto con proyecciones laterales de tórax y cuello. La superficie plana de una moneda se puede identificar en la proyección frontal, mientras que el canto se ve en la proyección lateral (fig. 327-1). Lo contrario

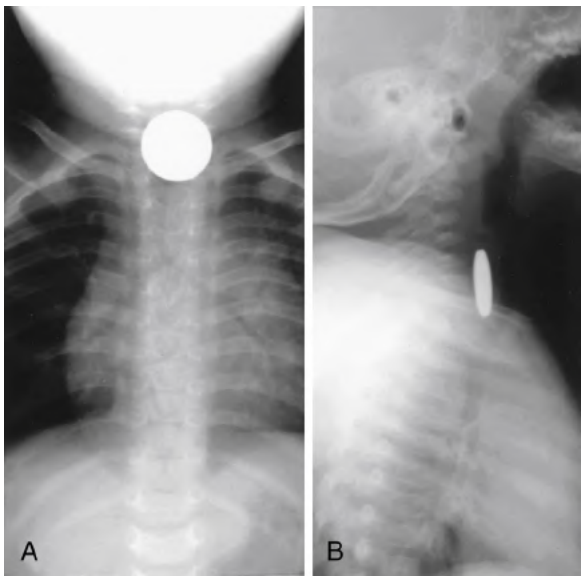

Figura 327-1 Radiografías de una moneda en el esófago. Cuando los cuerpos extraños se alojan en el esófago, la superficie plana del objeto se ve en la proyección frontal **(A)** y el borde se ve en la proyección lateral **(B).** Lo contrario es válido para los objetos alojados en la tráquea. *(Cortesía de Beverley Newman, MD).*

booksmedicos.org

Bibliografía

Antonis JHA, Poeze M, Van Heurn LWE: Boerhaave's syndrome in children: a case report and review of the literature, *J Pediatr Surg* 41:1620-1623, 2006.

Blencowe NS, Strong S, Hollowood AD: Spontaneous oesophageal rupture, *BMJ* 346:38-39, 2013.

Gander JW, Berdon WE, Cowles RA: Iatrogenic esophageal perforation in children, *Pediatr Surg Int* 25:395-401, 2009.

Loh HJ, Cooke DAP: Partial oesophageal perforation associated with cold carbonated beverage ingestion, *Med J Aust* 181:554-555, 2004.

Osborn HA, Papsin BC: Acute onset of retrosternal and epigastric pain, *JAMA* 309:823-824, 2013.

Robles-Medranda C, Villard F, Bouvier R, et al: Spontaneous esophageal perforation in eosinophilic esophagitis in children, *Endoscopy* 40(Suppl 2):E171, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abd El-Hamid N, Taylor RM, Marinello D, et al: Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: King's College Hospital experience, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47:630-634, 2008.

Cardenas A, Gines P: Portal hypertension, *Curr Opin Gastroenterol* 25:195-201, 2009.

Ling SC: Advances in the evaluation and management of children with portal hypertension, *Semin Liver Dis* 32:288-297, 2012.

Simon EG, Joseph AJ, George B, et al: Aetiology of paediatric portal hypertension—experience of a tertiary care centre in South India, *Trop Doct* 39:42-44, 2009.

booksmedicos.org

se aplica si la moneda se encuentra en la tráquea: la superficie plana se verá en la proyección lateral y el canto en la proyección frontal. Las pilas de botón pueden parecer monedas (fig. 327-2) y tienen un riesgo mucho mayor de causar quemaduras y necrosis (fig. 327-3). Algunos materiales, como el plástico, la madera, el cristal, el aluminio y los huesos, pueden ser radiotransparentes, por lo que se precisa un estudio endoscópico urgente si un paciente presenta los síntomas y no se aprecia el objeto en las radiografías simples. La TC con reconstrucción tridimensional puede aumentar la sensibilidad en el diagnóstico de un cuerpo extraño mediante técnicas de imagen. Aunque los estudios con contraste baritado pueden ser útiles en los pacientes asintomáticos con radiografías simples negativas, se desaconseja su realización debido a la posibilidad de aspiración y a que puede dificultar la visualización y extracción del objeto.

En el tratamiento de un niño con un cuerpo extraño esofágico es importante valorar el riesgo de compromiso de las vías respiratorias y obtener una TC torácica y remitir a un servicio quirúrgico cuando se sospeche una perforación de la vía respiratoria. El tratamiento de estos cuerpos extraños generalmente precisa la visualización endoscópica de éstos y de la mucosa subyacente antes de su extracción; empleando instrumental accesorio diseñado adecuadamente para la extracción de cuerpos extraños a través del endoscopio y con un tubo endotraqueal para proteger la vía respiratoria. Se precisa una extracción urgente de los objetos punzantes, pilas de botón o cuerpos extraños asociados con síntomas respiratorios. En particular, las pilas de botón han de extraerse inmediatamente, ya que en 1 hora pueden provocar lesión de la mucosa y, si el tiempo de contacto con el esófago se alarga hasta 4 horas, pueden verse afectadas todas las capas de éste (v. fig. 327-3). Los objetos romos asintomáticos y las monedas alojadas en el esófago pueden ser sometidos a observación durante 24 horas, a la espera de su paso al estómago. Si no existen problemas de manejo de las secreciones, las impactaciones de carne pueden ser sometidas a observación durante 12 horas. En los pacientes que han sido sometidos previamente a cirugía esofágica puede ser útil la administración de glucagón (0,05 mg/kg intravenoso) ya que disminuye la presión del esfínter esofágico inferior y facilita el paso del bolo alimenticio a través del esófago distal. No se aconseja el uso de agentes que ablanden la carne o formen gas ya que pueden provocar perforación. Una técnica alternativa para extraer monedas alojadas en el esófago durante menos de 24 horas, y que solamente ha de ser realizada por personal experimentado en radiología, consiste en colocar una sonda de Foley distalmente a la moneda bajo control radiológico e inflar posteriormente el balón y traccionar hacia arriba del catéter y de la moneda mientras el paciente permanece colocado en decúbito prono oblicuo. Hay que ser cautos con el uso de esta técnica por la posible falta de visualización directa de la mucosa y, cuando no se usa intubación traqueal, por la ausencia de protección de la vía respiratoria. En algunos casos pediátricos no complicados se ha sugerido empujar las monedas esofágicas con una bujía hacia el estómago, lo que puede ser una técnica eficaz, segura y económica cuando no se dispone de endoscopia de forma sistemática.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

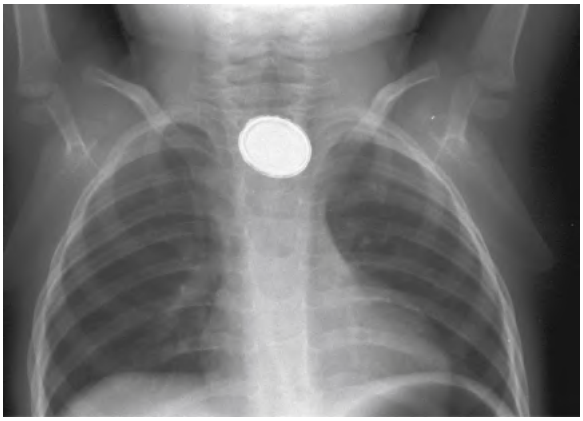

Figura 327-2 Pila de botón impactada en el esófago. Obsérvese el doble anillo. *(De Wyllie R, Hyams JS, editores:* Pediatric gastrointestinal and liver disease, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, Saunders.)*

327.2 Ingestión de cáusticos

Seema Khan y Susan R. Orenstein

La ingestión de sustancias cáusticas es un problema de salud pública en todo el mundo, causante de una carga importante para los recursos sanitarios. Según una base de datos de pacientes pediátricos hospitalizados en EE.UU. y dados de alta en 2009, el número estimado de ingestión de cáusticos fue de 807 (IC 95%, 731-882), lo que supuso unos gastos hospitalarios totales de 22.900.000 dólares. Las secuelas médicas de la ingestión de cáusticos son esofagitis, necrosis, perforación y estenosis (v. cap. 63). En la mayoría de los casos (70%) se trata de una ingestión accidental de sustancias líquidas alcalinas que producen una necrosis y una licuefacción profunda y grave. Las sustancias para desatascar las tuberías son de uso frecuente e insípidas, por lo que su ingestión es más habitual (tabla 327-1), mientras que los **agentes ácidos** (20% de los casos) son amargos, por lo que se ingieren menos; éstos producen necrosis por coagulación y una escara protectora algo gruesa, pueden producir gastritis grave y, en el caso de los ácidos volátiles, pueden provocar síntomas respiratorios. La mitad de los casos de ingestiones de cáusticos corresponden a niños menores de 5 años, y los varones se ven afectados con mucha mayor frecuencia.

La ingestión de cáusticos produce signos y síntomas como vómitos, babeo, rechazo a la bebida, quemaduras en la boca, disfagia, disnea, dolor

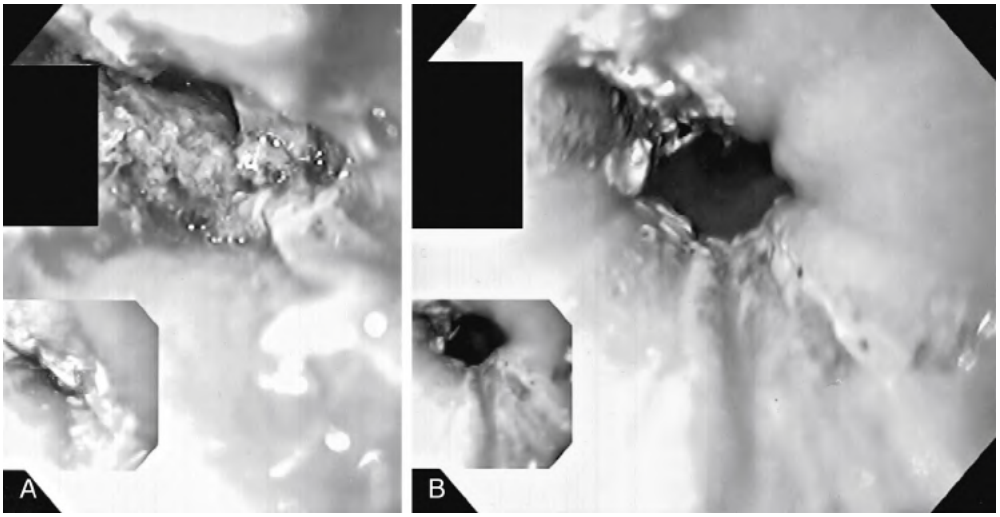

Figura 327-3 **A,** Pila de botón en el esófago con restos necróticos en los sitios de la quemadura. **B,** Quemadura esofágica bilateral típica tras la extracción de la pila de botón. *(De Wyllie R, Hyams JS, editores:* Pediatric gastrointestinal and liver disease, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, Saunders.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Little DC, Shah SR, St Peter SD, et al: Esophageal foreign bodies in the pediatric population: our first 500 cases, *J Pediatr Surg* 41:914-918, 2006.

Triadafilopoulos G, Roorda A, Akiyama J: Update on foreign bodies in the esophagus: diagnosis and management, *Curr Gastroenterol Rep* 15:317, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 327-1 Materiales cáusticos ingeribles del entorno doméstico

CATEGORÍA	SUSTANCIAS MÁS LESIVAS	OTRAS SUSTANCIAS
Desatascadores alcalinos, limpiadores de tuberías de ordeñadoras mecánicas	Hidróxido sódico o potásico	Amoniaco Hipoclorito sódico Partículas de aluminio
Desatascadores ácidos	Ácido clorhídrico Ácido sulfúrico	
Limpiadores de baño	Ácido clorhídrico Ácido sulfúrico Ácido fosfórico Otros ácidos	Cloruro amónico Hipoclorito sódico
Limpiadores de hornos y parrillas	Hidróxido sódico Perborato (bórax)	
Limpiadores de dentaduras protésicas	Persulfato (azufre) Hipoclorito (lejía)	
Detergentes de lavaplatos • Líquido • En polvo • En pastilla	Hidróxido sódico Hipoclorito sódico Bicarbonato sódico	
Lejía	Hipoclorito sódico	Sal de amoniaco
Sustancias químicas de piscinas	Ácidos, álcalis, cloro	
Ácido de baterías (líquido)	Ácido sulfúrico	
Pilas de botón	Corriente eléctrica	Sales de zinc o de otros metales
Limpiadores de óxido	Ácido fluorhídrico, fosfórico, oxálico y otros	
Desincrustantes de cal domésticos	Ácido fosfórico Ácido hidroxiacético Ácido clorhídrico	
Limpiadores de barbacoa	Hidróxidos sódico y potásico	
Surfactante glifosato ácido	Herbicida glifosato	Surfactantes
Alisador de cabello	Hidróxido sódico	
Herbicida	Diclorofenoxiacetato, fosfato de amonio, ácido propiónico	

Fuente: National Library of Medicine: Health and safety information on household products *(página de internet).* http://householdproducts.nlm.nih.gov/
De Wylie R, Hyams JS, Kay M, editores: Pediatric gastrointestinal and liver disease, *4.ª ed., Filadelfia, 2011, WB Saunders, tabla 19-1, pág. 198.*

Tabla 327-2 Clasificación de las causticaciones

GRADO	ASPECTO VISIBLE	SIGNIFICADO CLÍNICO
Grado 0	Antecedentes de ingestión pero sin síntomas ni daños visibles	Capaz de ingerir fluidos inmediatamente
Grado 1	Edema, pérdida del patrón vascular normal, hiperemia, ausencia de lesión transmucosa	Disfagia temporal, capaz de tragar en 0-2 días, ausencia de secuelas a largo plazo
Grado 2a	Lesión transmucosa friable, hemorragia, ampollas, exudados, ulceración superficial diseminada	Reacción cicatricial, ausencia de lesión circunferencial (sin estenosis), ausencia de secuelas a largo plazo
Grado 2b	Grado 2a más ulceración localizada y/o circunferencial	Riesgo bajo de perforación, cicatrización que puede resultar en estenosis tardía
Grado 3a	Ulceración profunda diseminada con necrosis tisular	Riesgo de perforación, riesgo elevado de estenosis tardía
Grado 3b	Tejido necrótico extenso	Riesgo elevado de perforación y muerte, riesgo elevado de estenosis

De Wylie R, Hyams JS, Kay M, editores: Pediatric gastrointestinal and liver disease, *4.ª ed., Filadelfia, 2011, WB Saunders, tabla 19-2, pág. 199.*

abdominal, hematemesis y estridor. El 20% de los pacientes desarrolla estenosis esofágica. La ausencia de lesiones orofaríngeas no excluye la posibilidad de una afectación esofagogástrica significativa, lo que puede causar una perforación o una estenosis. La ausencia de síntomas normalmente implica que no hay lesiones o que éstas son mínimas. Por el contrario, la presencia de hematemesis, dificultad respiratoria o la aparición de, por lo menos, tres síntomas hacen sospechar la presencia de lesiones graves. En todos los niños sintomáticos se considera que la técnica diagnóstica más eficaz es la endoscopia alta, que permite identificar con rapidez la lesión tisular.

Se aconseja la dilución con agua o leche en la fase aguda; sin embargo, se contraindican la neutralización, el vómito inducido y el lavado gástrico. El tratamiento depende de la gravedad y extensión de la lesión (tabla 327-2). El riesgo de estenosis aumenta en las úlceras circunferenciales, placas blancas y desprendimiento de la mucosa. Pueden requerir tratamiento con dilatación y, en algunos casos graves, se precisa resección quirúrgica e interposición de un fragmento de intestino delgado o de colon. Las endoprótesis de silicona (autoexpandibles) colocadas por vía endoscópica tras un procedimiento de dilatación pueden ser una alternativa conservadora en el tratamiento de las estenosis. Muy rara vez se ha observado el desarrollo de un carcinoma esofágico en etapas posteriores sobre la zona afectada. El papel de los corticoides es controvertido; no se recomiendan en las quemaduras de 1.er grado, pero pueden reducir el riesgo de estenosis en la esofagitis cáustica más avanzada. En algunos centros también

booksmedicos.org

se usan antibióticos en el tratamiento inicial de la esofagitis cáustica basándose en que la reducción de la sobreinfección en el lecho tisular necrótico disminuirá el riesgo de formación de estenosis. Sin embargo, muchos estudios que han evaluado el papel de los antibióticos en la esofagitis cáustica no han descrito un beneficio clínico significativo, incluso en caso de esofagitis de grado 2 o mayor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 4

Estómago e intestinos

Capítulo 328

Desarrollo normal, estructura y función

Chris A. Liacouras

DESARROLLO

El intestino primitivo se puede identificar desde la 4.ª semana de gestación y está compuesto por los intestinos anterior, medio y posterior. El **intestino anterior** da origen al tracto gastrointestinal superior, que consta del esófago, el estómago y el duodeno hasta el lugar de la inserción del colédoco. El **intestino medio** da origen al resto del intestino delgado y al intestino grueso hasta la mitad del colon transverso. El **intestino posterior** forma el resto del colon y la porción superior del conducto anal. El crecimiento rápido del intestino medio hace que sobresalga fuera de la cavidad abdominal a través del anillo umbilical durante el desarrollo fetal, para después regresar a la cavidad peritoneal y rotar en sentido inverso a las agujas del reloj hasta que el ciego se coloca en el hipocondrio derecho. El proceso se suele completar en la 8.ª semana de gestación.

El hígado procede del divertículo hepático que evoluciona hacia las células parenquimatosas, los conductos biliares, las estructuras vasculares y las células hematopoyéticas y de Kupffer. Los conductos biliares extrahepáticos y la vesícula biliar se desarrollan primero como cordones sólidos que se canalizan en el 3.er mes de gestación. Las yemas pancreáticas dorsal y ventral nacen a partir del intestino anterior a la 4.ª semana de gestación y se fusionan en la 6.ª semana. La capacidad secretora exocrina está presente desde el 5.° mes.

Las secuencias genómicas reguladoras *cis* gobiernan la expresión génica durante el desarrollo. Los módulos de las secuencias *cis* están ligados y permiten una cascada de regulación génica que controla el desarrollo funcional. Determinados factores extrínsecos tienen la capacidad de influir sobre la expresión génica. En el intestino, diversos factores de crecimiento, entre los que se incluyen el factor de crecimiento β, el factor de crecimiento similar a la insulina y los factores de crecimiento hallados en el calostro humano (factor de crecimiento humano y de crecimiento epidérmico), influyen sobre la expresión génica.

La propulsión del alimento por el tubo digestivo se basa en la acción coordinada de los músculos de la pared intestinal. Las contracciones están reguladas por el sistema nervioso entérico bajo la influencia de una serie de péptidos y hormonas. El sistema nervioso entérico deriva de las células de la cresta neural, cuya migración se produce en dirección craneocaudal y se completa en la semana 24 de gestación. La interrupción de la migración produce la **enfermedad de Hirschsprung.** Los patrones motores del intestino del recién nacido difieren de los del adulto. La motilidad normal del tracto gastrointestinal superior en ayunas se caracteriza por un patrón trifásico denominado complejo motor migratorio. Los complejos motores migratorios son menos frecuentes en los recién nacidos y tienen una actividad fásica no migratoria predominante. Esto da lugar a una propulsión ineficaz, sobre todo en los lactantes prematuros. La motilidad durante la alimentación consiste en una serie de contracciones en anillo que se propagan en dirección caudal a distancias variables.

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN

La pared del estómago, el intestino delgado y el colon consta de cuatro capas: mucosa, submucosa, muscular y serosa. El 85% de la mucosa gástrica está tapizada por glándulas oxínticas, que contienen células secretoras de ácido clorhídrico, pepsinógeno y factor intrínseco, y de células mucosas y endocrinas que segregan péptidos con efectos paracrinos y endocrinos. El pepsinógeno es un precursor de la enzima proteolítica pepsina y el factor intrínseco es necesario para la absorción de la vitamina B_{12}. Las glándulas pilóricas se localizan en el antro y contienen células que segregan gastrina. La producción de ácido y los niveles de gastrina están inversamente relacionados entre sí, excepto en los estados de secreción patológicos. La secreción ácida es baja en el momento del nacimiento, aunque aumenta de forma espectacular en 24 horas y, junto con la de pepsina, alcanza un máximo durante los 10 primeros días y disminuye a partir de los 10-30 días tras el nacimiento. La secreción del factor intrínseco aumenta despacio durante las 2 primeras semanas de vida.

El intestino delgado tiene una longitud de unos 270 cm al nacimiento en un recién nacido a término y crece hasta la longitud del adulto, entre 450 y 550 cm, a los 4 años de edad. La mucosa del intestino delgado está compuesta por vellosidades que son proyecciones digitiformes de la mucosa hacia la luz intestinal, que aumentan significativamente el área de absorción. La superficie mucosa se expande aún más mediante un borde ciliado que contiene enzimas digestivas y mecanismos de transporte para los monosacáridos, los aminoácidos, los dipéptidos y tripéptidos y las grasas. Las células de las vellosidades se originan en criptas adyacentes y se vuelven funcionales a medida que migran desde la cripta hacia la vellosidad. La mucosa del intestino delgado se renueva por completo cada 4-5 días, lo que proporciona un mecanismo rápido de reparación tras dañarse; sin embargo, en los lactantes pequeños o en los niños desnutridos este proceso puede estar retrasado. Las células de las criptas también segregan líquido y electrólitos. Las vellosidades están presentes desde la 8.ª semana de gestación en el duodeno y desde la semana 11 en el íleon.

La actividad disacaridasa se puede medir en la semana 12, pero la actividad lactasa no alcanza niveles máximos hasta la semana 36. Por lo general, incluso los lactantes prematuros toleran fórmulas con lactosa, debido a la recuperación de carbohidratos por las bacterias colónicas. En las poblaciones africanas y asiáticas, los niveles de lactasa pueden empezar a decaer a los 4 años de edad, lo que da lugar a intolerancia a la leche de mamíferos. Los mecanismos que permiten la digestión y absorción de proteínas funcionan desde la semana 20 de gestación, incluidas las enzimas pancreáticas y los mecanismos mucosos para el transporte de aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos.

Los carbohidratos, las proteínas y las grasas se absorben normalmente en la mitad superior del intestino delgado; los segmentos distales representan una reserva amplia de la capacidad absortiva. La mayor parte del sodio, el potasio, el cloruro y el agua se absorbe en el intestino delgado. Las sales biliares y la vitamina B_{12} lo hacen selectivamente en el íleon distal, y el hierro en el duodeno y en el yeyuno proximal. La digestión intraluminal depende del páncreas exocrino. La secretina y la colecistocinina estimulan la síntesis y la secreción de bicarbonato y enzimas digestivas liberadas a través de la mucosa intestinal superior en respuesta a varios estímulos intraluminales, entre los que se incluyen los componentes de la dieta.

La **digestión de carbohidratos** suele ser un proceso eficiente que se completa en el duodeno distal. La amilasa pancreática escinde el almidón para producir glucosa, oligosacáridos y disacáridos. Los polímeros residuales de glucosa se rompen en la mucosa mediante la glucoamilasa. La lactosa se metaboliza por la lactasa en el borde en cepillo, y forma glucosa y galactosa, mientras que la sacarosa se degrada por la acción de la sacarasa-isomaltasa hasta fructosa y glucosa. El principal transporte intracelular de la galactosa y la glucosa es un proceso dependiente de energía y sodio, mientras que la fructosa se transporta por difusión facilitada.

Las **proteínas** son hidrolizadas por las enzimas pancreáticas, entre las que se incluyen la tripsina, la quimotripsina, la elastasa y las carboxipeptidasas, lo que da lugar a aminoácidos individuales y oligopéptidos. Las enzimas pancreáticas se segregan como proenzimas, que se activan al liberarse la enterocinasa (una enzima de la mucosa). La degradación de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Betalli P, Falchetti D, Giuliani S, et al: Caustic ingestion in children: is endoscopy always indicated? The results of an Italian multicenter observational study, *Gastrointest Endosc* 68:434-439, 2008.

Contini S, Garatti M, Swarray-Deen A, et al: Corrosive esophageal strictures in children: outcomes after timely or delayed dilatation, *Dig Liver Dis* 41:263-268, 2009.

Elshabrawi M, A-Kader HH: Caustic ingestion in children, *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 5(5):637-645, 2011.

Johnson CM, Brigger MT: The public health impact of pediatric caustic ingestion injuries, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 138(12):1111-1115, 2012.

Usta M, Erkan T, Cokugras FC, et al: High doses of methylprednisolone in the management of caustic esophageal burns, *Pediatrics* 133:e1518-e1524, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

oligopéptidos prosigue en el borde en cepillo mediante las peptidasas hasta dipéptidos, tripéptidos y aminoácidos. Las proteínas pueden entrar dentro de la célula mediante transportadores no competitivos independientes que pueden transportar los aminoácidos individuales o los dipéptidos y tripéptidos de forma similar a como se realiza en el túbulo renal. El intestino humano es capaz de absorber proteínas antigénicas intactas durante las primeras escasas semanas de vida debido a la existencia de uniones no herméticas entre los enterocitos. La entrada de posibles antígenos proteicos a través de la barrera mucosa puede desempeñar un papel en el desarrollo ulterior de síntomas inducidos por alimentos o microorganismos.

La **absorción de grasa** ocurre en dos fases. Los triglicéridos de la dieta se degradan en monoglicéridos y ácidos grasos libres por acción de la lipasa y la colipasa pancreáticas. A continuación, los ácidos grasos libres emulsionados por los ácidos biliares forman micelas con los fosfolípidos y otras sustancias liposolubles y se transportan a la membrana celular, donde se absorben. Las grasas se reesterifican en el enterocito y forman quilomicrones, que se transportan a través de los linfáticos intestinales hasta el conducto torácico. Las grasas de cadena media se absorben de forma más eficiente y pueden entrar directamente en la célula. Después, son transportadas al hígado a través del sistema portal. La absorción de grasa puede verse afectada en cualquier estadio del proceso de digestión y absorción. En la fibrosis quística, existe una disminución de enzimas pancreáticas; la enfermedad hepática colestásica conlleva una menor producción de sales biliares y de formación de micelas; la enfermedad celíaca afecta al área de la superficie mucosa; la formación anormal de quilomicrones ocurre en la abetalipoproteinemia, y la linfangiectasia intestinal afecta al transporte de quilomicrones.

La absorción de grasa es menos eficiente en recién nacidos en comparación con los adultos. Los lactantes prematuros pueden perder hasta un 20% de sus calorías grasas en comparación con ≤6%, o menos, en el adulto. Los factores contribuyentes son una síntesis disminuida de ácidos biliares y de lipasa pancreática y la menor eficiencia de la absorción ileal. La digestión de grasa en recién nacidos está facilitada por las lipasas lingual y gástrica. La lipasa de la leche humana, estimulada por las sales biliares, aumenta la acción de la lipasa pancreática. Por lo general, a los lactantes con malabsorción de grasa se les prescriben fórmulas con un mayor porcentaje de triglicéridos de cadena media, que se absorben independientemente de las sales biliares.

El colon es un tubo saculado de 75-100 cm, formado por tres bandas de músculo longitudinal, denominadas *tenias del colon,* que lo atraviesan a lo largo y pliegan la mucosa formando haustras. Las haustras y las tenias aparecen hacia la semana 12 de gestación. La actividad motora colónica más frecuente es la segmentación rítmica no propulsora que actúa para mezclar el quimo y exponer el contenido a la mucosa colónica. Por lo general, el movimiento en masa dentro del colon se produce después de una comida. El colon extrae agua y electrólitos adicionales del contenido luminal para solidificar las heces parcial o completamente. También actúa recuperando los subproductos de la degradación bacteriana de carbohidratos. Las heces se almacenan en el recto hasta que su distensión desencadena el reflejo de la defecación que, una vez asistido por la relajación voluntaria del esfínter externo, permite la evacuación.

Capítulo **329**

Estenosis pilórica y anomalías congénitas del estómago

329.1 Estenosis hipertrófica del píloro

Anna K. Hunter y Chris A. Liacouras

La estenosis hipertrófica del píloro ocurre en aproximadamente 1-3 de cada 1.000 lactantes en Estados Unidos. Es más común en personas de raza blanca con ascendencia del norte de Europa, menos habitual en personas de raza negra e infrecuente en asiáticos. Afecta unas 4-6 veces más a los niños que a las niñas (en especial a los primogénitos). El descendiente de una madre, y en menor medida de un padre, que hayan sufrido estenosis del píloro, tiene mayor riesgo de padecer este trastorno, que se desarrolla en aproximadamente el 20% de los descendientes masculinos y en el 10% de los femeninos de una madre que haya sufrido estenosis pilórica. Su incidencia es mayor en lactantes con los grupos sanguíneos B y O. La estenosis pilórica se puede relacionar con otros defectos congénitos, entre los que se incluyen la fístula traqueoesofágica y la hipoplasia o agenesia de frenillo del labio inferior.

ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa de la estenosis pilórica, aunque se han implicado muchos factores. Por lo general, no está presente al nacimiento y es más concordante en gemelos monocigóticos que dicigóticos. Es muy infrecuente en los mortinatos y es probable que se desarrolle después del nacimiento. La estenosis pilórica se ha relacionado con la gastroenteritis eosinofílica, el síndrome de Apert, el síndrome de Zellweger, la trisomía 18, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz y el síndrome de Cornelia de Lange. Se ha observado una asociación variable entre el uso de eritromicina en los recién nacidos de alto riesgo cuando el fármaco se administra en las primeras 1-2 semanas de vida. También se han descrito casos de mayor incidencia de estenosis pilórica, sobre todo en lactantes de sexo femenino de madres tratadas con antibióticos macrólidos durante el embarazo y la lactancia. Se han implicado una inervación muscular anómala, unas concentraciones séricas elevadas de prostaglandinas e hipergastrinemia en el lactante. Se han observado unas menores concentraciones de óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) con expresión alterada de la región reguladora del exón 1c de la nNOS, que influye en la expresión del gen nNOS. Una menor concentración de óxido nítrico puede contribuir a la patogenia de la estenosis pilórica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El vómito no bilioso es el síntoma inicial de la estenosis pilórica. Inicialmente, el vómito puede ser proyectivo (en escopetazo) o no, pero suele ser progresivo y ocurre justo después de la toma. La emesis puede producirse después de cada toma o puede ser intermitente. Por lo general, los vómitos comienzan después de la 3.ª semana de edad, aunque los síntomas pueden desarrollarse ya en la 1.ª semana de vida o hasta en el 5.° mes. Alrededor del 20% de los pacientes presentan emesis intermitente desde el nacimiento que después progresa al cuadro clínico clásico. Tras el vómito, el lactante está hambriento y quiere alimentarse de nuevo. A medida que siguen los vómitos, la pérdida progresiva de líquido, de iones hidrógeno y de cloruro conduce a alcalosis metabólica hipoclorémica. El mayor conocimiento de la estenosis pilórica ha permitido una identificación más precoz de los pacientes, lo que ha disminuido el número de casos de desnutrición crónica y deshidratación grave, además de permitir en ocasiones la detección de una hipertrofia subclínica de resolución espontánea.

La hiperbilirrubinemia es la asociación clínica más frecuente de la estenosis pilórica, lo que se denomina *síndrome icteropilórico*. La hiperbilirrubinemia no conjugada es más habitual que la conjugada y suele resolverse con cirugía. Se puede asociar en alrededor del 5% de los lactantes afectados a un menor nivel de glucuronil transferasa. Las mutaciones del gen de la bilirrubina uridina difosfato glucuronosil transferasa *(UGT1A1)* también se han implicado en el cuadro. Si el paciente presenta hiperbilirrubinemia conjugada, se deben estudiar otras etiologías. Se han descrito otros diagnósticos clínicos concurrentes, como la gastroenteritis eosinofílica, la hernia de hiato, la úlcera péptica, el síndrome nefrótico congénito, la cardiopatía congénita y el hipotiroidismo congénito.

Tradicionalmente, el diagnóstico se ha establecido al palpar la masa pilórica. Esta masa es firme, desplazable, con una longitud de unos 2 cm, en forma de aceituna, dura, se palpa mejor desde el lado izquierdo y se localiza por encima y a la derecha del ombligo en la zona mesoepigástrica bajo el reborde hepático. La oliva se palpa mejor después de un episodio de vómitos. Tras una toma, puede visualizarse una onda peristáltica gástrica que progresa a través del abdomen (fig. 329-1).

Hay dos pruebas de imagen que suelen utilizarse para establecer el diagnóstico. La ecografía confirma el diagnóstico en la mayoría de los

booksmedicos.org

oligopéptidos prosigue en el borde en cepillo mediante las peptidasas hasta dipéptidos, tripéptidos y aminoácidos. Las proteínas pueden entrar dentro de la célula mediante transportadores no competitivos independientes que pueden transportar los aminoácidos individuales o los dipéptidos y tripéptidos de forma similar a como se realiza en el túbulo renal. El intestino humano es capaz de absorber proteínas antigénicas intactas durante las primeras escasas semanas de vida debido a la existencia de uniones no herméticas entre los enterocitos. La entrada de posibles antígenos proteicos a través de la barrera mucosa puede desempeñar un papel en el desarrollo ulterior de síntomas inducidos por alimentos o microorganismos.

La **absorción de grasa** ocurre en dos fases. Los triglicéridos de la dieta se degradan en monoglicéridos y ácidos grasos libres por acción de la lipasa y la colipasa pancreáticas. A continuación, los ácidos grasos libres emulsionados por los ácidos biliares forman micelas con los fosfolípidos y otras sustancias liposolubles y se transportan a la membrana celular, donde se absorben. Las grasas se reesterifican en el enterocito y forman quilomicrones, que se transportan a través de los linfáticos intestinales hasta el conducto torácico. Las grasas de cadena media se absorben de forma más eficiente y pueden entrar directamente en la célula. Después, son transportadas al hígado a través del sistema portal. La absorción de grasa puede verse afectada en cualquier estadio del proceso de digestión y absorción. En la fibrosis quística, existe una disminución de enzimas pancreáticas; la enfermedad hepática colestásica conlleva una menor producción de sales biliares y de formación de micelas; la enfermedad celíaca afecta al área de la superficie mucosa; la formación anormal de quilomicrones ocurre en la abetalipoproteinemia, y la linfangiectasia intestinal afecta al transporte de quilomicrones.

La absorción de grasa es menos eficiente en recién nacidos en comparación con los adultos. Los lactantes prematuros pueden perder hasta un 20% de sus calorías grasas en comparación con ≤6%, o menos, en el adulto. Los factores contribuyentes son una síntesis disminuida de ácidos biliares y de lipasa pancreática y la menor eficiencia de la absorción ileal. La digestión de grasa en recién nacidos está facilitada por las lipasas lingual y gástrica. La lipasa de la leche humana, estimulada por las sales biliares, aumenta la acción de la lipasa pancreática. Por lo general, a los lactantes con malabsorción de grasa se les prescriben fórmulas con un mayor porcentaje de triglicéridos de cadena media, que se absorben independientemente de las sales biliares.

El colon es un tubo saculado de 75-100 cm, formado por tres bandas de músculo longitudinal, denominadas *tenias del colon,* que lo atraviesan a lo largo y pliegan la mucosa formando haustras. Las haustras y las tenias aparecen hacia la semana 12 de gestación. La actividad motora colónica más frecuente es la segmentación rítmica no propulsora que actúa para mezclar el quimo y exponer el contenido a la mucosa colónica. Por lo general, el movimiento en masa dentro del colon se produce después de una comida. El colon extrae agua y electrólitos adicionales del contenido luminal para solidificar las heces parcial o completamente. También actúa recuperando los subproductos de la degradación bacteriana de carbohidratos. Las heces se almacenan en el recto hasta que su distensión desencadena el reflejo de la defecación que, una vez asistido por la relajación voluntaria del esfínter externo, permite la evacuación.

Capítulo **329**

Estenosis pilórica y anomalías congénitas del estómago

329.1 Estenosis hipertrófica del píloro

Anna K. Hunter y Chris A. Liacouras

La estenosis hipertrófica del píloro ocurre en aproximadamente 1-3 de cada 1.000 lactantes en Estados Unidos. Es más común en personas de raza blanca con ascendencia del norte de Europa, menos habitual en personas de raza negra e infrecuente en asiáticos. Afecta unas 4-6 veces más a los niños que a las niñas (en especial a los primogénitos). El descendiente de una madre, y en menor medida de un padre, que hayan sufrido estenosis del píloro, tiene mayor riesgo de padecer este trastorno, que se desarrolla en aproximadamente el 20% de los descendientes masculinos y en el 10% de los femeninos de una madre que haya sufrido estenosis pilórica. Su incidencia es mayor en lactantes con los grupos sanguíneos B y O. La estenosis pilórica se puede relacionar con otros defectos congénitos, entre los que se incluyen la fístula traqueoesofágica y la hipoplasia o agenesia de frenillo del labio inferior.

ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa de la estenosis pilórica, aunque se han implicado muchos factores. Por lo general, no está presente al nacimiento y es más concordante en gemelos monocigóticos que dicigóticos. Es muy infrecuente en los mortinatos y es probable que se desarrolle después del nacimiento. La estenosis pilórica se ha relacionado con la gastroenteritis eosinofílica, el síndrome de Apert, el síndrome de Zellweger, la trisomía 18, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz y el síndrome de Cornelia de Lange. Se ha observado una asociación variable entre el uso de eritromicina en los recién nacidos de alto riesgo cuando el fármaco se administra en las primeras 1-2 semanas de vida. También se han descrito casos de mayor incidencia de estenosis pilórica, sobre todo en lactantes de sexo femenino de madres tratadas con antibióticos macrólidos durante el embarazo y la lactancia. Se han implicado una inervación muscular anómala, unas concentraciones séricas elevadas de prostaglandinas e hipergastrinemia en el lactante. Se han observado unas menores concentraciones de óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) con expresión alterada de la región reguladora del exón 1c de la nNOS, que influye en la expresión del gen nNOS. Una menor concentración de óxido nítrico puede contribuir a la patogenia de la estenosis pilórica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El vómito no bilioso es el síntoma inicial de la estenosis pilórica. Inicialmente, el vómito puede ser proyectivo (en escopetazo) o no, pero suele ser progresivo y ocurre justo después de la toma. La emesis puede producirse después de cada toma o puede ser intermitente. Por lo general, los vómitos comienzan después de la 3.ª semana de edad, aunque los síntomas pueden desarrollarse ya en la 1.ª semana de vida o hasta en el 5.° mes. Alrededor del 20% de los pacientes presentan emesis intermitente desde el nacimiento que después progresa al cuadro clínico clásico. Tras el vómito, el lactante está hambriento y quiere alimentarse de nuevo. A medida que siguen los vómitos, la pérdida progresiva de líquido, de iones hidrógeno y de cloruro conduce a alcalosis metabólica hipoclorémica. El mayor conocimiento de la estenosis pilórica ha permitido una identificación más precoz de los pacientes, lo que ha disminuido el número de casos de desnutrición crónica y deshidratación grave, además de permitir en ocasiones la detección de una hipertrofia subclínica de resolución espontánea.

La hiperbilirrubinemia es la asociación clínica más frecuente de la estenosis pilórica, lo que se denomina *síndrome icteropilórico*. La hiperbilirrubinemia no conjugada es más habitual que la conjugada y suele resolverse con cirugía. Se puede asociar en alrededor del 5% de los lactantes afectados a un menor nivel de glucuronil transferasa. Las mutaciones del gen de la bilirrubina uridina difosfato glucuronosil transferasa *(UGT1A1)* también se han implicado en el cuadro. Si el paciente presenta hiperbilirrubinemia conjugada, se deben estudiar otras etiologías. Se han descrito otros diagnósticos clínicos concurrentes, como la gastroenteritis eosinofílica, la hernia de hiato, la úlcera péptica, el síndrome nefrótico congénito, la cardiopatía congénita y el hipotiroidismo congénito.

Tradicionalmente, el diagnóstico se ha establecido al palpar la masa pilórica. Esta masa es firme, desplazable, con una longitud de unos 2 cm, en forma de aceituna, dura, se palpa mejor desde el lado izquierdo y se localiza por encima y a la derecha del ombligo en la zona mesoepigástrica bajo el reborde hepático. La oliva se palpa mejor después de un episodio de vómitos. Tras una toma, puede visualizarse una onda peristáltica gástrica que progresa a través del abdomen (fig. 329-1).

Hay dos pruebas de imagen que suelen utilizarse para establecer el diagnóstico. La ecografía confirma el diagnóstico en la mayoría de los

booksmedicos.org

casos. Entre los criterios diagnósticos se incluyen un grosor del píloro de 3-4 mm, una longitud pilórica global de 15-19 mm y un diámetro pilórico de 10-14 mm (fig. 329-2). La ecografía tiene una sensibilidad de alrededor del 95%. Cuando se efectúan estudios con contraste, se demuestra la existencia de un conducto pilórico elongado (signo del cordón), una protuberancia del músculo pilórico hacia el antro (signo del hombro) y la presencia de estrías paralelas de bario en el conducto estrechado, lo que produce el «signo del tracto doble» (fig. 329-3).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En ocasiones, en los lactantes pequeños y emaciados sin estenosis pilórica pueden visualizarse ondas gástricas. De forma infrecuente, el reflujo gastroesofágico, con o sin hernia de hiato, puede confundirse con la estenosis pilórica, de la que puede diferenciarse mediante estudios radiográficos. La insuficiencia suprarrenal del síndrome genitosuprarrenal puede parecerse a una estenosis del píloro, pero puede distinguirse por la ausencia de la acidosis metabólica y las concentraciones elevadas de potasio sérico y de sodio urinario que ocurren en dicha insuficiencia suprarrenal (v. cap. 576). Las alteraciones metabólicas congénitas pueden producir emesis recidivante con alcalosis (ciclo de la urea), acidosis (acidemia orgánica) y letargo, coma o crisis comiciales. El vómito con diarrea sugiere gastroenteritis, pero los pacientes con estenosis pilórica a veces presentan diarrea. Pocas veces una membrana o una duplicación pilóricas dan lugar a un vómito proyectivo, un peristaltismo visible y, en el caso de la duplicación, una masa palpable. La estenosis duodenal proximal a la ampolla de Vater produce signos clínicos de estenosis pilórica, pero puede diferenciarse por la presencia de una masa pilórica en la exploración física o en la ecografía.

Figura 329-1 Onda peristáltica gástrica en un lactante con estenosis pilórica.

TRATAMIENTO

El tratamiento preoperatorio está dirigido a la corrección de las pérdidas hídrica, acidobásica y de electrólitos. La corrección de la alcalosis es esencial para prevenir la apnea postoperatoria, que puede asociarse con la anestesia. Se puede rehidratar satisfactoriamente a la mayoría de los lactantes en 24 horas. Los vómitos suelen desaparecer cuando el estómago está vacío, y sólo a veces el lactante requiere aspiración nasogástrica.

Figura 329-3 Bario en el estómago de un lactante con vómitos en escopetazo. La atenuación del conducto pilórico es típica de la estenosis pilórica hipertrófica congénita.

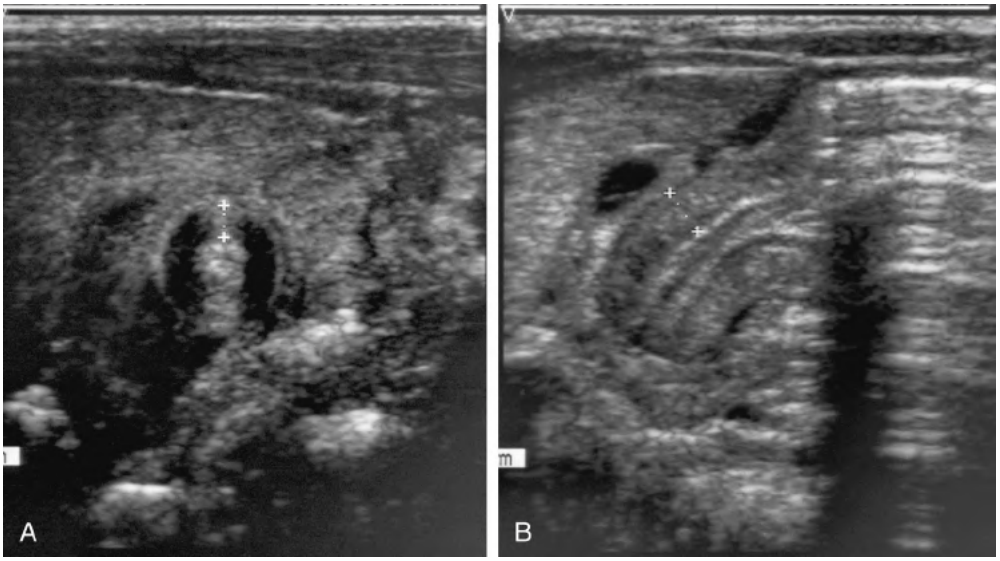

Figura 329-2 **A,** Ecografía transversal que muestra un engrosamiento de la pared muscular pilórica >4 mm (distancia entre las *cruces*). **B,** Imagen horizontal donde se observa una longitud del conducto pilórico >14 mm (grosor de la pared entre las *cruces*) en un lactante con estenosis pilórica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El **procedimiento quirúrgico de elección** es la piloromiotomía. El procedimiento tradicional de Ramstedt se realiza mediante una incisión transversal corta en la piel. Consiste en seccionar en sentido longitudinal la masa pilórica subyacente, sin cortar la mucosa, y la incisión se cierra. La técnica laparoscópica es igualmente satisfactoria y en un estudio permitió acortar el tiempo hasta reanudar las tomas completas y el alta hospitalaria, así como una mayor satisfacción de los progenitores. El éxito de la laparoscopia depende de la habilidad del cirujano. La mitad de los lactantes puede presentar vómitos postoperatorios, que se atribuyen al edema del píloro en el lugar de la incisión. Sin embargo, en la mayoría de los lactantes la alimentación puede iniciarse en las 12-24 horas siguientes a la cirugía y progresar al mantenimiento de la alimentación oral después de 36-48 horas de la cirugía. La persistencia del vómito es sugestiva de una piloromiotomía incompleta, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico u otra causa de obstrucción. El tratamiento quirúrgico de la estenosis pilórica es curativo, con una mortalidad operatoria de 0-0,5%. La dilatación endoscópica con globo ha tenido éxito en lactantes con vómitos persistentes secundarios a una piloromiotomía incompleta.

El tratamiento conservador con alimentación nasoduodenal es aconsejable en pacientes que no son buenos candidatos quirúrgicos. El sulfato de atropina oral e intravenosa (relajante del músculo pilórico) también se ha descrito cuando no hay posibilidad de realizar un tratamiento quirúrgico, y en algunos estudios se han publicado resultados satisfactorios hasta en el 80% de los casos. En los protocolos conservadores se administra atropina intravenosa a una dosis de 0,01 mg/kg, 6 veces al día 5 minutos antes de cada toma. Durante la infusión de atropina debe monitorizarse continuamente la frecuencia cardíaca mediante electrocardiografía. Las tomas por vía oral se reinician con 10 ml de fórmula, 6 veces al día. El volumen va incrementándose día a día hasta que llegan a tolerar 150 ml/kg/día, a menos que aparezcan vómitos más de 2 veces al día. Cuando los lactantes son capaces de tolerar el volumen total sin vomitar más de 2 veces al día, se administra atropina por vía oral a una dosis de 0,02 mg/kg, 6 veces al día antes de cada toma. El tratamiento conservador tarda más tiempo en hacer efecto y puede que al principio no se toleren las tomas por vía oral, de modo que el estado nutricional del paciente puede agravarse y tener que recurrir a nutrición parenteral total. También se ha postulado que el tratamiento quirúrgico ahorra tiempo y es más rentable.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

329.2 Obstrucción congénita del infundíbulo de salida gástrico

Anna K. Hunter y Chris A. Liacouras

La obstrucción de la salida gástrica por atresia pilórica y membranas antrales es poco frecuente y representa <1% de las atresias y diafragmas del tubo digestivo. La causa del defecto se desconoce. La atresia pilórica se ha relacionado con la **epidermólisis ampollosa** y se suele manifestar en la lactancia temprana. La distribución por sexos es homogénea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Durante el primer día de vida, los lactantes con atresia pilórica presentan vómitos no biliosos, dificultades para la alimentación y distensión abdominal. En la mayoría de los casos hay **polihidramnios** y es frecuente el peso bajo al nacer. El aspirado gástrico al nacimiento es grande (>20 ml de líquido) y debe ser retirado para impedir que se produzca aspiración. La rotura del estómago puede ocurrir ya a las 12 primeras horas de vida. Los lactantes con membrana antral pueden presentar síntomas menos llamativos, dependiendo del grado de obstrucción. Los niños de más edad con membranas antrales presentan náuseas, vómitos, dolor abdominal y pérdida de peso.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la obstrucción congénita del infundíbulo de salida gástrico viene sugerido por el hallazgo de un estómago grande y dilatado en las radiografías abdominales simples o en la ecografía uterina. Por lo general, la realización de un tránsito esófago-gastro-duodenal es diagnóstica y muestra la presencia de un ojal pilórico. Cuando se realizan estudios con contraste, hay que procurar evitar una posible aspiración. La membrana antral puede tener la apariencia de un tabique delgado cercano al conducto pilórico. En niños de más edad, la endoscopia ha resultado útil para la identificación de las membranas antrales.

TRATAMIENTO

El tratamiento de todas las causas de obstrucción del infundíbulo de salida gástrico en los recién nacidos comienza con la corrección de la deshidratación y de la alcalosis hipoclorémica. El vómito persistente debe aliviarse mediante descompresión nasogástrica. La reparación quirúrgica o endoscópica ha de realizarse con el paciente estable.

329.3 Duplicación gástrica

Anna K. Hunter y Chris A. Liacouras

Las duplicaciones gástricas son estructuras quísticas o tubulares poco frecuentes que suelen producirse dentro de la pared del estómago. Suponen un 2-7% de todas las duplicaciones digestivas. La mayoría se localiza en la curvatura mayor y en su mayor parte tienen un diámetro menor de 12 cm y, por lo general, no se comunican con la luz del estómago. Sin embargo, sí comparten la irrigación sanguínea. Las anomalías asociadas ocurren en hasta un 35% de los pacientes. Se han propuesto varias hipótesis etiológicas de los quistes por duplicación, como la teoría del desdoblamiento de la notocorda, la diverticulización, los defectos de canalización y los gemelos caudales.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes se relacionan con una obstrucción parcial o completa del vaciamiento gástrico. En el 33% de los pacientes, el quiste puede ser palpable. Las duplicaciones comunicantes pueden producir una úlcera gástrica y asociarse a hematemesis o melenas.

En los estudios radiográficos, suele observarse una masa paragástrica que desplaza el estómago. La ecografía puede mostrar las capas mucosa interna hiperecoica y muscular externa hipoecoica que son típicas de las duplicaciones digestivas. La escisión quirúrgica es el tratamiento de las duplicaciones gástricas sintomáticas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

329.4 Vólvulo gástrico

Anna K. Hunter y Chris A. Liacouras

El estómago está fijado longitudinalmente por los ligamentos gastrohepático, gastroesplénico y gastrocólico. En el eje transversal, está fijado por el ligamento gastrofrénico y la inserción retroperitoneal del duodeno. El vólvulo se produce cuando una de estas inserciones está ausente o distendida, lo que permite al estómago rotar sobre sí mismo. En la mayoría de los niños hay otros defectos relacionados, como malrotación intestinal, defectos diafragmáticos, hernia de hiato o anomalías de órganos adyacentes como asplenia. El vólvulo puede producirse en el eje longitudinal, en cuyo caso se trata de un vólvulo organoaxial, o en el eje transversal, lo que da lugar a un vólvulo mesenteroaxial. Se produce un vólvulo combinado si el estómago rota alrededor de los ejes organoaxial y mesenteroaxial.

La presentación clínica del vólvulo gástrico es inespecífica y sugiere una obstrucción intestinal alta. En la lactancia, el vólvulo gástrico se suele asociar con vómitos no biliosos y distensión epigástrica. También se ha asociado con episodios de disnea y apnea en este grupo de edad. Si es agudo, puede progresar rápidamente a estrangulación y perforación. El vólvulo gástrico crónico es más frecuente en los niños de más edad; los niños presentan una historia de emesis, dolor abdominal y distensión, saciedad precoz y fallo de medro.

El diagnóstico viene sugerido en las radiografías abdominales simples por la presencia de dilatación gástrica. Las radiografías abdominales en bipedestación muestran un doble nivel líquido con un «pico de pájaro» característico cerca de la unión esofágica inferior en el vólvulo mesenteroaxial. El estómago tiende a situarse en un plano vertical.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chung E: Infantile hypertrophic pyloric stenosis: genes and environment, *Arch Dis Child* 93:1003, 2008.

Kawahara H, Imura K, Nishikawa M, et al: Intravenous atropine treatment in infantile hypertrophic pyloric stenosis, *Arch Dis Child* 87(1):71-74, 2002.

Kawahara H, Takama Y, Yoshida H, et al: Medical treatment of infantile hypertrophic pyloric stenosis: should we always slice the "olive"? *J Pediatr Surg* 40:1848, 2005.

Singh UK, Kumar R, Prasad R: Oral atropine sulfate for infantile hypertrophic pyloric stenosis, *Indian Pediatr* 42:473, 2005.

Sorensen HT, Skriver MV, Pedersen L, et al: Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal postnatal use of macrolides, *Scand J Infect Dis* 35:104, 2003.

To T, Wajja A, Wales PW, et al: Population demographic indicators associated with incidence of pyloric stenosis, *Arch Pediatr Adolesc Med* 159:520, 2005.

Yagmurlu A: Laparoscopic versus open pyloromyotomy, *Lancet* 373:358-360, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bonacci JL, Schlatter MG: Gastric duplication cyst: a unique presentation, *J Pediatr Surg* 43:1203-1205, 2008.

Hur J, Yoon CS, Kim MJ, et al: Imaging features of gastrointestinal tract duplications in infants and children: from oesophagus to rectum, *Pediatr Radiol* 37:691-699, 2007.

booksmedicos.org

En el vólvulo organoaxial se ve un nivel hidroaéreo único, sin el pico de pájaro característico, con el estómago situado en el plano horizontal. El tránsito esófago-gastro-duodenal también se utiliza para ayudar al diagnóstico.

El **tratamiento** del vólvulo gástrico agudo es la cirugía urgente una vez que se ha estabilizado al paciente. La gastropexia laparoscópica es el abordaje quirúrgico más habitual. En casos seleccionados de vólvulo crónico en pacientes de más edad, la corrección endoscópica ha tenido éxito.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

329.5 Gastropatía hipertrófica

Anna K. Hunter y Chris A. Liacouras

En niños, la gastropatía hipertrófica es poco frecuente y, al contrario que en los adultos (enfermedad de Ménétrier), suele ser una alteración transitoria, benigna y autolimitada.

PATOGENIA

En la mayoría de los casos, la afección es secundaria a infección por citomegalovirus (CMV), pero también se ha implicado a otros patógenos, como el virus herpes simple, *Giardia* y *Helicobacter pylori*. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al cuadro clínico no se comprenden por completo, pero podrían consistir en el ensanchamiento de las uniones estrechas entre las células epiteliales gástricas, lo que provocaría pérdidas de líquido y proteínas. En la gastropatía inducida por CMV, existe una asociación con el aumento de la expresión del factor transformador del crecimiento (TGF) α en el tejido de la mucosa gástrica. La infección por *H. pylori* puede incrementar la concentración sérica del péptido similar al glucagón-2 (una hormona intestinal inductora del crecimiento de la mucosa).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre las manifestaciones clínicas se incluyen vómitos, anorexia, dolor abdominal alto, diarrea, edema (enteropatía hipoproteinémica perdedora de proteínas), ascitis y, pocas veces, hematemesis en caso de ulceración.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El promedio de edad al diagnóstico es de 5 años (rango: 2 días-17 años); la enfermedad suele durar 2-14 semanas y la regla es su resolución completa. La endoscopia con biopsia y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del CMV en los tejidos confirma el diagnóstico. La endoscopia muestra los pliegues gástricos aumentados de tamaño. El tránsito esófago-gastro-duodenal puede mostrar un engrosamiento de los pliegues gástricos. El diagnóstico diferencial incluye la gastroenteritis eosinofílica, el linfoma o carcinoma gástricos, la enfermedad de Crohn y el seudotumor inflamatorio.

TRATAMIENTO

El tratamiento es sintomático y debe constar de hidratación adecuada, fármacos antisecretores (antagonistas de los receptores H_2 y supresión ácida con inhibidores de la bomba de protones) y reposición de la albúmina en caso de hipoalbuminemia sintomática. Cuando se detecta *H. pylori*, se recomienda administrar un tratamiento apropiado. El ganciclovir en la gastropatía CMV-positiva está indicado sólo en los casos graves. No hay directrices oficiales sobre la duración del tratamiento. En la práctica, el tratamiento intravenoso se mantiene 24-48 horas, para seguir con valganciclovir oral durante un total de 3 semanas. La recuperación completa es la norma. Debería considerarse el diagnóstico de gastropatía hipertrófica en un niño previamente sano que acude con edema de nueva aparición y sin otras causas de pérdida de proteínas. Esta afección no es una enfermedad crónica en los niños. La evolución tiende a ser mucho más grave en los pacientes adultos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 330

Atresia, estenosis y malrotación intestinales

Christina Bales y Chris A. Liacouras

La obstrucción intestinal ocurre en alrededor de 1 de cada 1.500 nacidos vivos. La obstrucción puede ser parcial o completa y puede clasificarse en simple o estrangulante. El primer tipo se relaciona con la imposibilidad de progresión descendente del contenido luminal. La estrangulante se relaciona con un flujo sanguíneo intestinal alterado, además de la obstrucción del flujo del contenido luminal. Si la obstrucción estrangulante no se resuelve pronto, puede provocar infarto y perforación intestinales.

La obstrucción puede clasificarse además en intrínseca o extrínseca, dependiendo de la etiología subyacente. Las causas intrínsecas son las anomalías inherentes de la inervación intestinal, la producción de moco o una anatomía tubular. Entre éstas, la alteración congénita de la estructura tubular es la más frecuente y puede manifestarse como obliteración (atresia) o estrechamiento (estenosis) de la luz intestinal. Más del 90% de las estenosis y atresias intestinales se producen en el duodeno, el yeyuno y el íleon. Hay casos raros que se localizan en el colon y pueden asociarse con atresias más proximales.

Las causas extrínsecas de la obstrucción intestinal congénita consisten en la compresión del intestino por vasos (p. ej., vena porta preduodenal), órganos (p. ej., páncreas anular) y quistes (p. ej., duplicación, mesentérico). Las anomalías de la rotación intestinal durante el desarrollo fetal también constituyen una causa extrínseca específica de obstrucción intestinal congénita. La malrotación se asocia con una inserción mesentérica inadecuada del intestino a la pared abdominal posterior, lo que provoca una vulnerabilidad del intestino a la autoobstrucción debido a una torsión intestinal o vólvulo. La malrotación suele acompañarse de adhesiones congénitas que pueden comprimir y obstruir el duodeno a medida que se extienden del ciego al hipocondrio derecho.

La obstrucción se relaciona típicamente con una distensión del intestino, debido a la acumulación de alimento ingerido, gas y secreciones intestinales proximales al lugar de la obstrucción. A medida que el intestino se dilata, la absorción intestinal disminuye y aumenta la secreción de líquido y electrólitos. La pérdida de líquido y electrólitos produce una hipovolemia intravascular isotónica, por lo general relacionada con hipopotasemia. La distensión intestinal también reduce el flujo sanguíneo al intestino obstruido. A medida que la sangre se redistribuye alejándose de la mucosa intestinal, se produce una pérdida de integridad de la mucosa. Las bacterias proliferan en el intestino estancado, con un predominio de coliformes y anaerobios. Esta proliferación rápida, acoplada a la pérdida de la integridad de la mucosa, permite que las bacterias se desplacen a través del intestino, lo que puede causar endotoxemia, bacteriemia y sepsis.

La presentación clínica de la obstrucción intestinal varía según la causa, el nivel de la obstrucción y el tiempo entre la instauración de la obstrucción y la evaluación del paciente. Los síntomas clásicos de la obstrucción en recién nacidos son náuseas y vómitos, distensión abdominal y estreñimiento. La obstrucción digestiva alta produce vómitos biliosos, frecuentes y de gran volumen, con escasa o nula distensión abdominal. El dolor es intermitente y suele aliviarse con el vómito. La obstrucción en el intestino delgado distal produce una distensión abdominal moderada o marcada con emesis, que es cada vez más fecaloidea. Tanto las obstrucciones proximales como las distales se asocian en ocasiones con estreñimiento. Sin embargo, las heces meconiales pueden eliminarse inicialmente si la obstrucción se encuentra en la parte alta del tubo digestivo o si se ha desarrollado en una etapa tardía de la vida intrauterina.

El diagnóstico de la obstrucción intestinal congénita se basa en una combinación de la anamnesis, exploración física y signos radiológicos. En algunos casos, el diagnóstico se sospecha en el período prenatal. La ecografía prenatal rutinaria puede detectar la presencia de polihidramnios, que suele acompañar a una obstrucción intestinal alta.

booksmedicos.org

Bibliografía

Cribbs RK, Gow KW, Wulkan ML: Gastric volvulus in infants and children, *Pediatrics* 122:e752-e762, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Graham-Maar RC, Russo P, Johnson AM, et al: A 2-year-old boy with emesis and facial edema, *Medgenmed* 8:75, 2006.

Hoffer V, Finkelstein Y, Balter J, et al: Ganciclovir treatment in Ménétrier's disease, *Acta Paediatr* 92:983-985, 2003.

Megged O, Schlesinger Y: Cytomegalovirus-associated protein-losing gastropathy in childhood, *Eur J Pediatr* 167:1217-1220, 2008.

Tokuhara D, Okano Y, Asou K, et al: Cytomegalovirus and *Helicobacter pylori* co-infection in a child with Ménétrier disease, *Eur J Pediatr* 166:63-65, 2007.

booksmedicos.org

La presencia de polihidramnios debería hacer que se aspirase el estómago del lactante nada más nacer. La aspiración de más de 15-20 ml de líquido, sobre todo si es de color bilioso, es muy indicativa de una obstrucción intestinal proximal.

En el período posnatal, la prueba diagnóstica inicial es la radiografía simple, que puede proporcionar información valiosa sobre las posibles complicaciones asociadas. En las lesiones totalmente obstructivas, las radiografías simples muestran una distensión intestinal proximal al punto de obstrucción. Las proyecciones en bipedestación o laterales a través de la mesa suelen mostrar una serie de niveles hidroaéreos en las asas distendidas. Debe tenerse cuidado a la hora de utilizar las radiografías simples para determinar la localización de la obstrucción intestinal. Debido a que las haustras del colon no están desarrolladas por completo en los recién nacidos, las obstrucciones de los intestinos delgado y grueso pueden ser difíciles de distinguir con radiografías simples. En estos casos, pueden estar indicados los estudios con contraste del intestino o las imágenes de TC. Se puede administrar contraste por vía oral o nasogástrica para identificar las lesiones obstructivas en el intestino proximal, así como enemas opacos para diagnosticar los cuadros más distales. De hecho, los enemas también pueden tener un papel terapéutico a la hora de aliviar la obstrucción debida a un íleo meconial o a un síndrome de tapón meconial.

El tratamiento inicial de los lactantes y niños con obstrucción intestinal debe dirigirse a la reposición hídrica y la estabilización del paciente. La descompresión nasogástrica suele aliviar el dolor y los vómitos. Después de realizar los cultivos apropiados, suele comenzarse la administración de antibióticos de amplio espectro en los recién nacidos de aspecto grave con obstrucción intestinal y en aquellos con sospecha de infarto por estrangulación. En los pacientes con estrangulación debe realizarse una desobstrucción quirúrgica inmediata antes de que el intestino sufra un infarto, lo que causaría gangrena y perforación intestinal. Una necrosis intestinal extensa provoca un síndrome del intestino corto (v. cap. 338.7). El tratamiento conservador no quirúrgico suele limitarse a los niños con sospecha de adherencias o estenosis inflamatorias que podrían resolverse con descompresión por vía nasogástrica o fármacos antiinflamatorios. Si no se observan signos clínicos de mejoría en 12-24 horas, suele estar indicada una intervención quirúrgica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

330.1 Obstrucción duodenal

Christina Bales y Chris A. Liacouras

La obstrucción duodenal se produce en 2,5-10/100.000 nacidos vivos. En la mayoría de los casos, se debe a una atresia (un defecto intrínseco de la formación del intestino). También puede deberse a una compresión extrínseca por estructuras contiguas anómalas (p. ej., páncreas anular, vena porta preduodenal), quistes de duplicación o bridas congénitas asociadas con la malrotación. Aunque las causas intrínsecas y extrínsecas de obstrucción intestinal son independientes, también pueden coexistir. Por tanto, es fundamental tener un alto índice de sospecha de la existencia de más de una etiología subyacente para evitar reintervenciones innecesarias en estos lactantes.

La atresia duodenal aparece en 1/10.000 nacidos vivos y representa el 25-40% de todas las atresias intestinales. A diferencia de las atresias más distales, que probablemente se deban a accidentes vasculares prenatales, la atresia duodenal se produce por un fracaso de la recanalización de la luz intestinal durante la gestación. Durante la 4.ª y 5.ª semanas de desarrollo fetal normal, la mucosa duodenal presenta una proliferación rápida de las células epiteliales. La persistencia de estas células, que deberían degenerar después de la 7.ª semana de gestación, provoca una oclusión de la luz (atresia) en alrededor de 2/3 de los casos y un estrechamiento (estenosis) en el tercio restante. La atresia duodenal puede adoptar distintas formas, entre las que se incluyen una membrana delgada que obstruye la luz, un cordón fibroso corto que conecta dos fondos de saco duodenales ciegos o un hiato entre los extremos no comunicantes del duodeno. La forma membranosa de la atresia es más habitual y casi siempre se produce cerca de la ampolla de Vater. Una causa poco frecuente de obstrucción consiste en una membrana distensible en «*manga de viento*». Esta forma infrecuente de atresia duodenal provoca una obstrucción situada a unos centímetros en sentido distal al origen de la membrana.

Alrededor del 50% de los lactantes con atresia duodenal son prematuros. Las anomalías congénitas asociadas son frecuentes y consisten en cardiopatía congénita (30%), malrotación (20-30%), páncreas anular (30%), anomalías renales (5-15%), atresia esofágica con o sin fístula traqueoesofágica (5-10%), malformaciones esqueléticas (5%) y anomalías anorrectales (5%). De estas anomalías, sólo la cardiopatía congénita compleja se ha asociado con una mayor mortalidad. El páncreas anular se ha relacionado con un aumento de las complicaciones tardías, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlcera péptica, pancreatitis, obstrucción del infundíbulo de salida del estómago y obstrucción duodenal recidivante, así como cáncer gástrico. Por tanto, se debe realizar el seguimiento a largo plazo de estos pacientes hasta la vida adulta. Casi la mitad de los pacientes con atresia duodenal tiene anomalías cromosómicas; la trisomía 21 se identifica en hasta un 33% de los casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La principal característica de la obstrucción duodenal es el vómito bilioso sin distensión abdominal, que suele apreciarse en el primer día de vida. En etapas tempranas de la enfermedad pueden observarse ondas peristálticas. En la mitad de los embarazos existen antecedentes de polihidramnios por una imposibilidad de absorción del líquido amniótico en el intestino distal. Este líquido puede tener un color bilioso debido a los vómitos intrauterinos. La ictericia está presente en un tercio de los lactantes.

El diagnóstico viene sugerido por la presencia de un signo de «doble burbuja» en las radiografías abdominales simples (fig. 330-1). Este aspecto se debe a la distensión del estómago y el duodeno proximal, que presentan aire en su interior y siempre están conectados. En ocasiones, se requieren estudios con contraste para descartar la malrotación y el

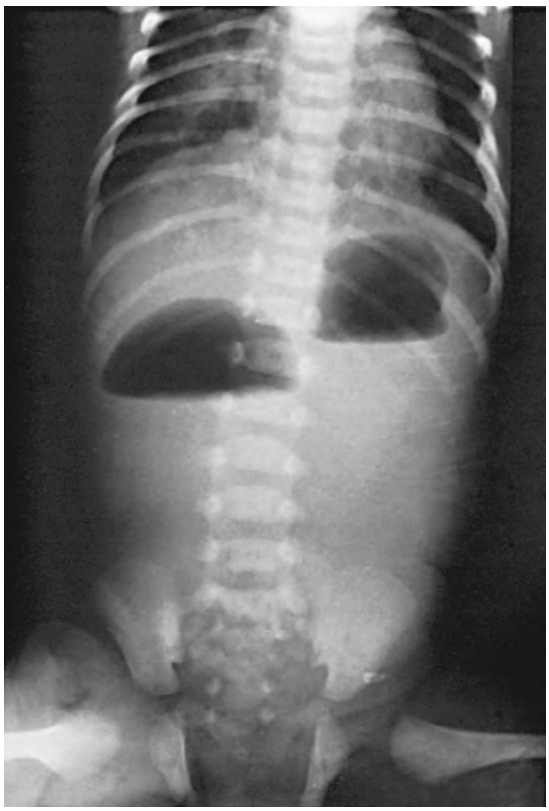

Figura 330-1 Radiografía abdominal de un lactante recién nacido en posición erecta. Obsérvese la sombra gaseosa de «doble burbuja» en la parte superior y la ausencia de aire en el intestino distal, en este caso por una atresia duodenal congénita.

booksmedicos.org

Bibliografía

Basu R, Burge DM: The effect of antenatal diagnosis on the management of small bowel atresia, *Pediatr Surg Int* 20:177-179, 2004.

Bittencourt DG, Barini R, Marba S, et al: Congenital duodenal obstruction: does prenatal diagnosis improve the outcome? *Pediatr Surg Int* 20:582-585, 2004.

Dalla Vecchia LK, Grosfeld JL, West KW, et al: Intestinal atresia and stenosis: a 25 year experience with 277 cases, *Arch Surg* 133:490-497, 1998.

De la Hunt MN: The acute abdomen in the newborn, *Semin Fetal Neonatal Med* 11:191-197, 2006.

Escobar MA, Ladd AP, Grosfeld JL, et al: Duodenal atresia and stenosis: Long-term follow-up over 30 years, *J Pediatr Surg* 39:867-871, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

vólvulo que, si no se resuelve, puede producir infarto intestinal a las 6-12 horas. Los estudios con contraste no suelen ser necesarios y pueden asociarse con aspiración. El diagnóstico prenatal de la atresia duodenal se puede realizar con facilidad mediante ecografía fetal, que muestra una doble burbuja ecográfica. La identificación prenatal de la atresia duodenal se asocia con una menor morbilidad y con menos días de hospitalización.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de los lactantes con atresia duodenal consiste en la descompresión nasogástrica u orogástrica y la reposición intravenosa de líquido. Deben realizarse ecocardiogramas, ecografía renal y radiografías de tórax y columna para evaluar la presencia de anomalías asociadas. La corrección definitiva de la atresia suele posponerse hasta que se han evaluado y tratado las anomalías potencialmente mortales.

La reparación quirúrgica habitual de la atresia duodenal es la duodenoduodenostomía. Este procedimiento también es la alternativa de elección cuando existe un páncreas anular de forma asociada o aislada. En tales circunstancias, la duodenoduodenostomía se realiza sin dividir el páncreas. El intestino proximal dilatado puede adelgazarse en un intento por mejorar el peristaltismo. En el postoperatorio, puede colocarse una sonda de gastrostomía para drenar el estómago y proteger las vías respiratorias. Hasta que los lactantes comienzan a alimentarse por vía oral, es necesario un soporte nutricional intravenoso o la colocación de una sonda yeyunal transanastomótica. El pronóstico a largo plazo es excelente y la supervivencia se acerca al 90% en la mayoría de las series.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

330.2 Atresia y obstrucción yeyunal e ileal

Christina Bales y Chris A. Liacouras

Las etiologías principales de la obstrucción congénita del intestino delgado consisten en las anomalías intrínsecas del desarrollo anatómico (estenosis y atresia yeyunoileales), la secreción de moco (íleo meconial) y la inervación de la pared intestinal (enfermedad de Hirschsprung de segmento largo).

Las **atresias yeyunoileales** suelen atribuirse a accidentes vasculares intrauterinos que producen un infarto segmentario y reabsorción del intestino fetal. Los cuadros subyacentes que potencian el compromiso vascular son el vólvulo intestinal, la invaginación, el íleo meconial y la herniación estrangulante a través de un defecto de la pared abdominal asociado con gastrosquisis u onfalocele. Las conductas maternas que favorecen la vasoconstricción, como el tabaquismo y el consumo de cocaína, también podrían estar implicadas. Sólo se han descrito unos pocos casos de herencia familiar. En estas familias, se han producido múltiples atresias intestinales con un patrón autosómico recesivo. Las atresias yeyunoileales se han asociado con partos gemelares, bajo peso al nacer y prematuridad. A diferencia de la atresia duodenal, no suelen asociarse a anomalías extraintestinales.

Se han descrito cinco tipos distintos de atresia yeyunal e ileal (fig. 330-2). En el tipo I, una membrana mucosa obstruye la luz, aunque la continuidad entre el intestino proximal y distal se mantiene. En el tipo II, un cordón sólido de diámetro pequeño conecta el intestino proximal y distal. El tipo III se divide en dos subtipos. El IIIa se produce cuando ambos extremos del intestino terminan en asas ciegas acompañadas de un pequeño defecto mesentérico. El tipo IIIb es similar, pero se asocia con un defecto mesentérico extenso y una pérdida de la irrigación normal del intestino distal. El íleon distal se gira alrededor de la arteria ileocólica, de la que procede la totalidad del riego sanguíneo, y da lugar a un aspecto en «mondadura de manzana». Esta anomalía se asocia con prematuridad y, rara vez, con un íleon distal corto y un acortamiento significativo del intestino. El tipo IV consiste en múltiples segmentos de atresia intestinal. Los tipos II y IIIa son los más frecuentes, y cada uno supone un 30-35% de los casos. El tipo I se produce en alrededor del 20% de los pacientes. Los tipos IIIb y IV corresponden al 10-20% restante de los casos y el tipo IIIb es la configuración menos común.

El **íleo meconial** ocurre sobre todo en los lactantes recién nacidos con fibrosis quística (un defecto del transporte de cloruro de las glándulas exocrinas que causa unas secreciones anormalmente viscosas). Alrededor

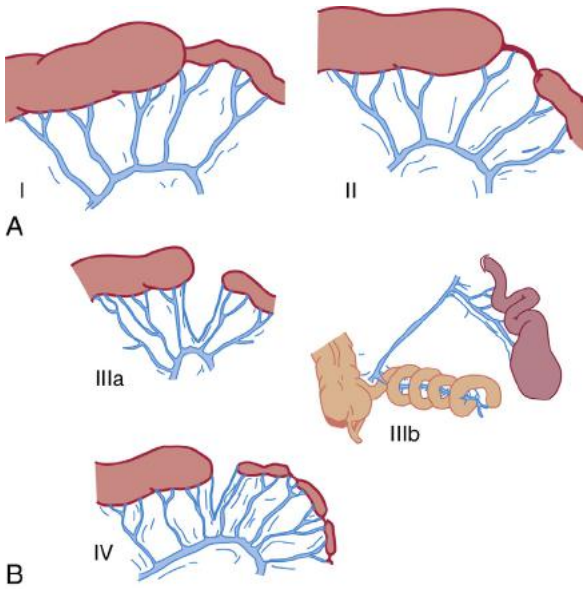

Figura 330-2 **A** y **B,** Clasificación de la atresia intestinal. Tipo I: obstrucción mucosa producida por una membrana intraluminal con la pared intestinal y el mesenterio intactos. Tipo II: los extremos ciegos están separados por un cordón fibroso. Tipo IIIa: los extremos ciegos están separados por un defecto mesentérico en forma de V. Tipo IIIb: aspecto en «mondadura de manzana». Tipo IV: atresias múltiples. *(De Grosfeld J: Jejunoileal atresia and stenosis. En Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, editores:* Pediatric Surgery, *4.ª ed., Chicago, 1986, Year Book Medical Publishers.)*

del 80-90% de los lactantes con un íleo meconial tienen fibrosis quística, pero sólo el 10-15% de los lactantes con fibrosis quística tienen un íleo meconial. En el íleo meconial simple, los últimos 20-30 cm del íleon están colapsados y rellenos de heces de color pálido en forma de bolas, y por encima de éste aparece un asa dilatada de longitud variable obstruida por meconio denso, de consistencia de un jarabe espeso o pegamento. El peristaltismo no consigue empujar este material muy viscoso hacia delante, por lo que queda impactado en el íleon. En los casos complicados, puede producirse un vólvulo del intestino proximal dilatado, lo que da lugar a isquemia intestinal, atresia y/o perforación. La perforación intraútero produce una peritonitis meconial, que puede producir adherencias y calcificaciones susceptibles de causar una obstrucción.

Tanto la atresia intestinal como el íleo meconial deben distinguirse de la **enfermedad de Hirschsprung de segmento largo.** Esta afección consiste en una ausencia congénita de células ganglionares en los plexos mientérico y submucoso de la pared intestinal. En un pequeño subgrupo (5%) de pacientes, el segmento aganglionico engloba el íleo terminal además de toda la longitud del colon. Los lactantes con enfermedad de Hirschsprung de segmento largo presentan una dilatación del intestino delgado (que sí tiene ganglios, pero sus paredes están hipertrofiadas), una zona hipoganglionar transicional en forma de embudo y un intestino distal aganglionar colapsado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Es menos probable que la obstrucción intestinal distal se detecte en el período intrauterino en comparación con las formas proximales. En un 20-35% de las atresias yeyunoileales se identifica polihidramnios y puede ser el primer signo de obstrucción intestinal. La distensión abdominal pocas veces está presente al nacer, pero se desarrolla con rapidez tras iniciar las tomas en las primeras 12-24 horas. La distensión suele acompañarse de vómitos, que suelen ser biliosos. Hasta el 80% de los lactantes no logran expulsar el meconio en las primeras 24 horas de vida. La ictericia, asociada a una hiperbilirrubinemia no conjugada, se describe en el 20-30% de los pacientes.

En los pacientes con obstrucción debida a atresia yeyunoileal o enfermedad de Hirschsprung de segmento largo, las radiografías simples suelen mostrar múltiples niveles hidroaéreos proximales a la obstrucción en bipedestación o en decúbito lateral (fig. 330-3). Estos niveles pueden

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Kumaran N, Shankar KR, Lloyd DA, et al: Trends in the management and outcome of jejuno-ileal atresia, *Eur J Pediatr Surg* 12:163-167, 2002.

Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA: Association of vasoconstrictive exposures with risks of gastroschisis and small intestinal atresia, *Epidemiology* 14:349-354, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

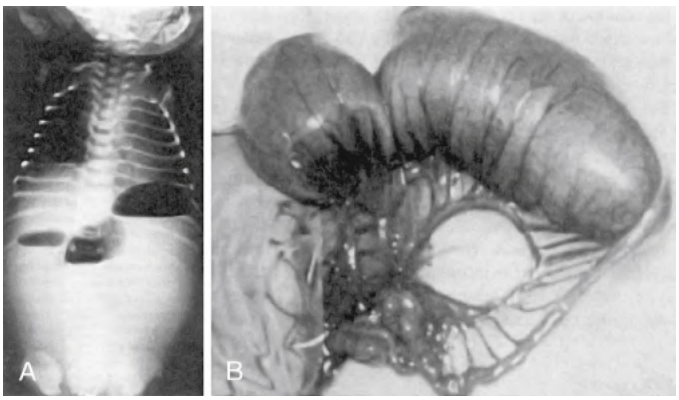

Figura 330-3 **A,** Radiografía abdominal en un recién nacido con vómitos biliosos que muestra unas asas intestinales dilatadas con niveles hidroaéreos. **B,** En la laparotomía se observó atresia yeyunal (mucosa) de tipo I. *(De O'Neill JA Jr, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW y cols., editores:* Principles of Pediatric Surgery, *2.ª ed., San Luis, 2003, Mosby, pág. 493.)*

faltar en pacientes con íleo meconial debido a que la viscosidad de las secreciones en el intestino proximal impide su formación. En su lugar, se puede observar un aspecto típico borroso o en vidrio esmerilado en el hipocondrio derecho. Esta borrosidad se debe a la presencia de pequeñas burbujas de gas que pueden quedar atrapadas en el meconio condensado en la región del íleon terminal. Si existe una peritonitis meconial, también se puede observar una calcificación parcheada, sobre todo en los flancos. Las radiografías simples pueden mostrar signos de neumoperitoneo debido a perforación intestinal. Se puede visualizar aire en las regiones subfrénicas en la radiografía en bipedestación y sobre el hígado en decúbito lateral izquierdo.

Como las radiografías simples de abdomen en los recién nacidos no permiten distinguir de forma fiable el intestino delgado del intestino grueso, suele requerirse un estudio con contraste para localizar la obstrucción. Los enemas hidrosolubles (Gastrografin, Hypaque) son especialmente útiles para distinguir la atresia del íleo meconial y de la enfermedad de Hirschsprung. Un pequeño «microcolon», sugiere desuso y la presencia de una obstrucción proximal a la válvula ileocecal. La ecografía abdominal puede ser una prueba complementaria fundamental, pues puede distinguir el íleo meconial de la atresia ileal, además de identificar una malrotación intestinal asociada.

TRATAMIENTO

Los pacientes con obstrucción del intestino delgado deben estabilizarse y tener un equilibrio hidroelectrolítico adecuado antes de la operación o de los intentos radiográficos para la desobstrucción, a no ser que se sospeche la existencia de un vólvulo. Las infecciones documentadas deben tratarse con los antibióticos adecuados. La profilaxis antibiótica se suele utilizar antes de la cirugía.

La atresia ileal o yeyunal requiere la resección de la porción intestinal proximal dilatada, seguida de una anastomosis terminoterminal. Si existe un diafragma mucoso simple, la yeyunoplastia o la ileoplastia con escisión parcial de la membrana son alternativas aceptables a la resección. En el íleo meconial no complicado, los enemas con Gastrografin diagnostican la obstrucción y lavan el material condensado. El Gastrografin es hipertónico y debe usarse con prudencia para evitar la aparición de deshidratación, shock y perforación intestinal. Puede ser necesario repetir el enema transcurridas 8-12 h. La resección tras la reducción no es necesaria si no ha habido complicaciones isquémicas.

Cerca del 50% de los pacientes con íleo meconial simple no responden de forma adecuada a los enemas hidrosolubles y requieren laparotomía. El tratamiento quirúrgico está indicado cuando la obstrucción no puede aliviarse con intentos repetidos de tratamiento conservador y en los lactantes con íleo meconial complicado. La extensión de la intervención quirúrgica depende del grado de patología. En el íleo meconial simple, el tapón puede eliminarse mediante la manipulación o la irrigación entérica directa con *N*-acetilcisteína después de una enterotomía. En los casos complicados, pueden ser necesarios la resección intestinal, el lavado peritoneal, el drenaje abdominal y la creación de un estoma. Suele requerirse nutrición parenteral total.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

330.3 Malrotación

Melissa Kennedy y Chris A. Liacouras

La malrotación es una rotación incompleta del intestino durante el desarrollo fetal y consiste en la falta de rotación o la rotación incompleta del intestino alrededor de la arteria mesentérica superior. El intestino comienza como un tubo rectilíneo desde el estómago hasta el recto. La rotación e inserción intestinales comienzan en la 5.ª semana de gestación, cuando el intestino medio (del duodeno distal a la zona media del colon transverso) comienza a alargarse y sobresale de forma progresiva hacia el cordón umbilical hasta que queda totalmente fuera de los confines de la cavidad abdominal. A medida que el intestino en desarrollo rota dentro y fuera de la cavidad abdominal, la arteria mesentérica superior, responsable de la irrigación de esta sección del intestino, actúa como eje. El duodeno, al volver a entrar en la cavidad abdominal, se mueve hacia la región del ligamento de Treitz, y el colon que le sigue se dirige hacia el hipocondrio izquierdo. Después, el ciego rota en sentido inverso a las agujas del reloj dentro de la cavidad abdominal y se sitúa en el hipocondrio derecho. El duodeno queda fijado a la pared abdominal posterior antes de que el colon haya rotado del todo. Tras la rotación, el colon izquierdo y derecho y la raíz mesentérica quedan fijados al abdomen posterior. Estas fijaciones proporcionan una base amplia de apoyo a la arteria mesentérica superior y al mesenterio, evitando así la torsión de la raíz mesentérica y el acodamiento de los vasos sanguíneos. La rotación abdominal y la fijación se completan hacia el tercer mes de la gestación.

La falta de rotación ocurre cuando el intestino no consigue rotar después de su regreso a la cavidad abdominal. La primera y segunda porciones del duodeno están en su posición normal, pero el resto del duodeno, el yeyuno y el íleon ocupan el lado derecho del abdomen, mientras que el colon se localiza en el izquierdo. El tipo más frecuente de malrotación implica el fracaso del colon para moverse al hipocondrio derecho (fig. 330-4). El ciego se suele localizar en el área subhepática. El fallo en la rotación correcta del ciego se relaciona con la imposibilidad de formar una sujeción de base amplia normal a la pared abdominal posterior. El mesenterio, incluida la arteria mesentérica superior, está sujeto por un pedículo estrecho que puede rotar sobre sí mismo y producir un vólvulo en el intestino medio. Además, bandas de tejido **(bandas de Ladd)** pueden extenderse desde el ciego hasta el hipocondrio derecho, cruzando y, posiblemente, obstruyendo el duodeno.

La malrotación y la ausencia de rotación suelen asociarse a otras anomalías de la pared abdominal, como una hernia diafragmática, gastrosquisis y onfalocele. La malrotación también se asocia con el síndrome de heterotaxia, que es un complejo de anomalías congénitas, entre las que se encuentran malformaciones cardíacas congénitas, malrotación, atresia biliar y asplenia o poliesplenia (v. cap. 431.11).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incidencia descrita de la malrotación es de 1/500 nacidos vivos. La mayoría (75-85%) de los pacientes presenta síntomas de obstrucción aguda o crónica en el primer año de vida y más del 50% los tienen en el primer mes de vida. Los vómitos son el síntoma más habitual en este grupo de edad. A menudo, los lactantes presentan en la primera semana de vida **vómitos biliosos** y obstrucción intestinal aguda. Los de más edad tienen episodios recidivantes de dolor abdominal que pueden parecerse a un cólico y sugieren un vólvulo intermitente. La malrotación en niños mayores puede presentarse como episodios recidivantes de vómito, dolor abdominal o ambos. En ocasiones, los pacientes se presentan con **malabsorción** o **enteropatía perdedora de proteínas** asociadas con sobrecrecimiento bacteriano. Los síntomas se deben a un vólvulo o una compresión duodenal intermitentes debido a bandas de Ladd o a otras bandas adherentes que afectan a los intestinos delgado y grueso. Alrededor del 25-50% de los adolescentes con malrotación son asintomáticos. Los que desarrollan síntomas se presentan con una obstrucción intestinal

booksmedicos.org

Bibliografía

Draus JM Jr, Foley DS, Bond SJ: Laparoscopic Ladd procedure: a minimally invasive approach to malrotation without midgut volvulus, *Am Surg* 73(7):693-696, 2007.

Lampl B, Levin TL, Berdon WE, et al: Malrotation and midgut volvulus: a historical review and current controversies in diagnosis and management, *Pediatr Radiol* 39(4):359-366, 2009.

Lee HC, Pickard SS, Sridhar S, et al: Intestinal malrotation and catastrophic volvulus in infancy, *J Emerg Med* 43(1):e49-e51, 2012.

Yu DC, Thiagarajan RR, Laussen PC, et al: Outcomes after the Ladd procedure in patients with heterotaxy syndrome, congenital heart disease, and intestinal malrotation, *J Pediatr Surg* 44(6):1089-1095, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

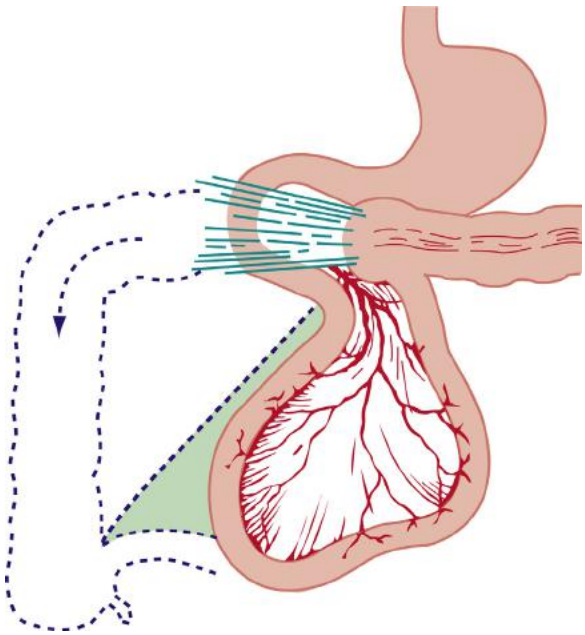

Figura 330-4 Mecanismo de la obstrucción intestinal con rotación incompleta del intestino medio (malrotación). Las *líneas discontinuas* muestran el recorrido que debería haber seguido el ciego. El fallo en la rotación ha dejado bandas obstructivas a través del duodeno y un pedículo estrecho para el asa del intestino medio, lo que facilita la formación del vólvulo. *(De Nixon HH, O'Donnell B:* The essentials of pediatric surgery. *Filadelfia, 1961, JB Lippincott.)*

aguda o antecedentes de episodios recidivantes de dolor abdominal, con vómitos y distensión posprandial. Los pacientes de cualquier edad con una anomalía de la rotación pueden desarrollar un vólvulo intestinal agudo potencialmente mortal sin síntomas previos.

Una presentación aguda de una obstrucción del intestino delgado en un paciente sin cirugía intestinal previa suele ser el resultado de un **vólvulo** asociado con una malrotación. Ésta es una complicación potencialmente mortal de una malrotación, que se asemeja a un abdomen agudo o sepsis y es la razón principal para que se investiguen siempre los síntomas sugestivos de malrotación. El vólvulo se produce cuando el intestino delgado gira alrededor de la arteria mesentérica superior produciendo un compromiso vascular del intestino. El diagnóstico se puede sospechar en la ecografía, pero se confirma mediante los estudios radiográficos con contraste. La radiografía simple de abdomen es a menudo inespecífica, pero puede poner de manifiesto la ausencia de gas en el abdomen o una obstrucción duodenal con un signo de doble burbuja. El enema de bario es la modalidad de imagen de elección y la prueba de referencia para la evaluación y el diagnóstico de malrotación y vólvulo. La rotación normal está indicada por un asa duodenal en forma de C que cruza la línea media y la unión duodenoyeyunal situada a la izquierda de la columna. El tránsito esófago-gastro-duodenal muestra el mal posicionamiento del ligamento de Treitz y también puede evidenciar un aspecto en sacacorchos del intestino delgado o una obstrucción duodenal con un aspecto en «pico de pato» del duodeno. El enema de bario suele mostrar una mala posición del ciego, pero es normal en el 20% de los pacientes. La ecografía muestra la inversión de la arteria y la vena mesentéricas superiores. Una vena mesentérica superior localizada a la izquierda de la arteria mesentérica superior es muy sugestiva de malrotación. La malrotación con vólvulo viene sugerida por una obstrucción duodenal, asas intestinales engrosadas en el lado derecho de la columna, una vena mesentérica superior enrollada alrededor de la arteria mesentérica superior y existencia de líquido libre en el peritoneo.

TRATAMIENTO

La intervención quirúrgica se recomienda en cualquier paciente con una anomalía significativa de la rotación, con independencia de la edad. Si hay un vólvulo, la cirugía se realiza de urgencia, se reduce el vólvulo y se liberan el duodeno y el yeyuno superior de cualquier brida, dejándolos en la cavidad abdominal derecha. El colon se libera de adherencias y se coloca en el abdomen derecho con el ciego en la fosa ilíaca izquierda, por lo general junto con una apendicectomía simultánea. El procedimiento de Ladd puede realizarse por vía laparoscópica en el caso de malrotación sin vólvulo si no hay isquemia intestinal, pero suele efectuarse como un procedimiento abierto si hay vólvulo. El propósito de la intervención quirúrgica consiste en minimizar el riesgo de vólvulo con posterioridad, en lugar de devolver el intestino a una configuración anatómica normal. La isquemia intestinal extensa causada por un vólvulo produce un síndrome de intestino corto (v. cap. 330.7).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **331**

Duplicaciones intestinales, divertículo de Meckel y otras reminiscencias del conducto onfalomesentérico

331.1 Duplicación intestinal

Chris A. Liacouras

Las duplicaciones del tubo digestivo son anomalías infrecuentes que consisten en estructuras esféricas o tubulares bien formadas y firmemente sujetas al intestino que tienen una irrigación común. El revestimiento interno de las duplicaciones se asemeja al del tubo digestivo. Las duplicaciones se localizan en el borde mesentérico y pueden comunicar con la luz intestinal. Pueden clasificarse en tres categorías: duplicaciones localizadas, duplicaciones asociadas con defectos de la médula espinal y malformaciones vertebrales y duplicaciones del colon. En ocasiones (10-15% de los casos) se encuentran duplicaciones múltiples.

Las **duplicaciones localizadas** pueden ocurrir en cualquier área del tubo digestivo, pero son más frecuentes en el íleon y en el yeyuno. Suelen ser estructuras quísticas o tubulares dentro de la pared intestinal. Su causa se desconoce, pero su desarrollo se ha atribuido a defectos en la recanalización de la luz intestinal tras el estadio sólido del desarrollo embrionario. Se piensa que la duplicación del intestino que ocurre en asociación con **anomalías vertebrales y de la médula espinal** (hemivértebra, espina bífida anterior, banda de conexión entre la lesión y la columna cervical o torácica) surge de la división de la notocorda en el embrión en desarrollo. La **duplicación del colon** suele asociarse con anomalías del aparato urinario y de los genitales. Se puede producir la duplicación completa del colon, el recto, el ano y el íleon terminal. Se piensa que los defectos son secundarios a la duplicación caudal, con la duplicación del intestino distal, el tracto genital y las vías urinarias inferiores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas dependen del tamaño, la localización y el revestimiento mucoso. Las duplicaciones pueden producir obstrucción intestinal al comprimir la luz intestinal adyacente, o pueden actuar como punto de partida de una invaginación o ser el lugar de aparición de un vólvulo. Si están revestidas de mucosa secretora de ácido, pueden producir ulceración, perforación y hemorragia del intestino adyacente o hacia su interior. Los pacientes pueden presentar dolor abdominal, vómitos, una masa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Forrester MB, Merz RD: Population-based study of small intestinal atresia and stenosis, Hawaii, 1986-2000, *Public Health* 118:434-438, 2004.

Khen N, Jaubert F, Sauvat F, et al: Fetal intestinal obstruction induces alteration of enteric nervous system development in human intestinal atresia, *Pediatr Res* 56:975-980, 2004.

Kumar N, Curry JI: Bile-stained vomiting in the infant: Green is not good! *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 93:84-86, 2008.

Mehall JR, Chandler JC, Mehall RL, et al: Management of typical and atypical intestinal malrotation, *J Pediatr Surg* 37:1169-1172, 2002.

Millar AJ, Rode H, Cywes S: Malrotation and volvulus in infancy and childhood, *Semin Pediatr Surg* 12:229-236, 2003.

Pickhardt PJ, Bhalla S: Intestinal malrotation in adolescents and adults: Spectrum of clinical and imaging features, *AJR Am J Roentgenol* 179:1429-1435, 2002.

Williams H: Green for danger! Intestinal malrotation and volvulus, *Arch Dis Child* 92:ep87-ep91, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

palpable o hemorragia digestiva aguda. Las duplicaciones intestinales en el tórax **(quistes neuroentéricos)** pueden presentarse con dificultad respiratoria, mientras que las del intestino inferior pueden producir estreñimiento o diarrea, o relacionarse con un prolapso rectal recidivante.

El diagnóstico se sospecha a partir de la anamnesis y la exploración física. Los estudios radiológicos, como los estudios con bario, la ecografía, la TC y la RM son útiles, pero por lo general inespecíficos, y demuestran la presencia de estructuras quísticas o efectos de masa. Las gammagrafías con tecnecio radioisotópico pueden localizar la mucosa gástrica ectópica. El tratamiento de las duplicaciones es la resección quirúrgica y la corrección de los defectos asociados.

331.2 Divertículo de Meckel y otras reminiscencias del conducto onfalomesentérico

Melissa Kennedy y Chris A. Liacouras

El divertículo de Meckel es la anomalía congénita más frecuente del aparato digestivo y se debe a la obliteración incompleta del conducto onfalomesentérico durante la 7.ª semana de gestación. El conducto onfalomesentérico conecta el saco vitelino al intestino en el embrión en desarrollo y proporciona la nutrición hasta que se establece la placenta. Entre la 5.ª y la 7.ª semanas de gestación el conducto se atenúa y se separa del intestino. Justo antes de esta involución, el epitelio del saco vitelino desarrolla un revestimiento similar al del estómago. El fallo parcial o completo en la involución del conducto onfalomesentérico produce diversas estructuras residuales. El divertículo de Meckel es la más frecuente de estas estructuras y es la anomalía gastrointestinal congénita más habitual, que tiene lugar en el 2-3% de todos los lactantes. El divertículo de Meckel típico es un saco que sobresale del íleon unos 3-6 cm y que surge del borde antimesentérico a 50-75 cm desde la válvula ileocecal (fig. 331-1). Esta distancia depende de la edad del paciente. Al divertículo de Meckel se le refiere adecuadamente con la «regla de los 2», en la cual se explica la presentación clásica de esta anomalía congénita. Se diagnostica aproximadamente en el 2% de la población general, suele localizarse a 50-75 cm en sentido proximal a la válvula ileocecal y tiene aproximadamente 6 cm de largo, puede contener 2 tipos de tejido ectópico (pancreático y gástrico), por lo general aparece antes de los 2 años de edad, y es unas 2 veces más frecuente en el sexo femenino. Aunque su localización es intraabdominal, una presentación infrecuente del divertículo de Meckel es el atrapamiento en una hernia inguinal, umbilical o femoral (hernia de Littre). Otras reminiscencias del conducto onfalomesentérico rara vez ocurren, como un conducto permeable persistente, un cordón sólido o un cordón con un quiste central y un divertículo asociado con un cordón persistente entre el divertículo y el ombligo.

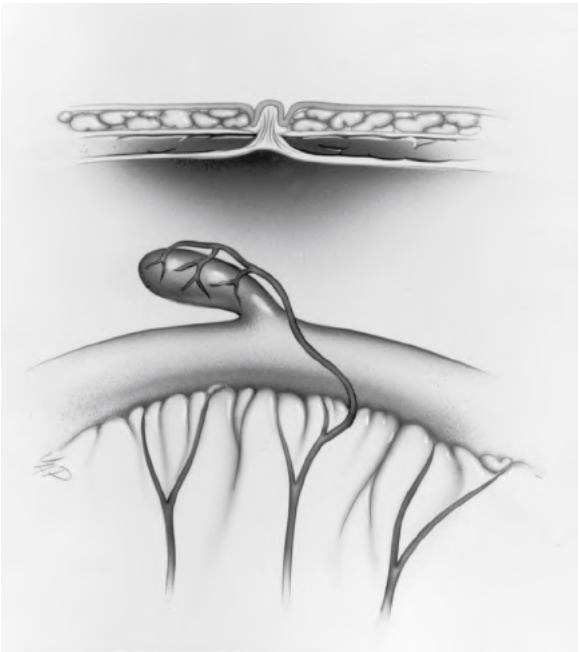

Figura 331-1 Divertículo de Meckel típico localizado en el borde antimesentérico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del divertículo de Meckel surgen, a menudo, en los primeros 2 años de vida (2,5 años de promedio), pero los síntomas iniciales pueden producirse durante la primera década. La mayoría de los divertículos de Meckel sintomáticos están recubiertos de una mucosa ectópica, incluida una mucosa secretora de ácido que produce hemorragia rectal intermitente indolora por la ulceración de la mucosa ileal normal adyacente. Esta mucosa ectópica tiene un origen gástrico en la mayoría de los casos, pero puede ser pancreática, yeyunal o una combinación de estos tejidos. Al contrario que en la mucosa duodenal superior, el ácido no se neutraliza por el bicarbonato pancreático.

Típicamente se describen las heces como de un color de ladrillo o del color de confitura de grosella. La hemorragia puede producir una anemia significativa, aunque suele ceder debido a la contracción de los vasos esplácnicos a medida que los pacientes se vuelven hipovolémicos. La hemorragia del divertículo de Meckel puede ser menos llamativa, con heces negruzcas.

Menos a menudo, el divertículo de Meckel se asocia con obstrucción intestinal parcial o completa. El mecanismo más frecuente de la obstrucción ocurre cuando el divertículo actúa como el punto de partida de una invaginación. El promedio de edad de comienzo de la obstrucción es menor que en los pacientes cuya manifestación de presentación es la hemorragia. La obstrucción puede ser causada también por bridas intraperitoneales que conectan reminiscencias del conducto onfalomesentérico residual con el íleon y el ombligo. Estas bridas producen obstrucción por herniación interna o vólvulo del intestino delgado alrededor de la brida. En ocasiones, el divertículo de Meckel puede inflamarse **(diverticulitis)** y manifestarse de forma similar a una apendicitis aguda. Estos niños tienen una mayor edad, con una media de 8 años. La diverticulitis puede producir perforación y peritonitis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las reminiscencias del conducto onfalomesentérico depende de la presentación clínica. Si un lactante o un niño se presentan con hemorragia rectal significativa indolora, se debe sospechar la presencia de un divertículo de Meckel, porque este cuadro supone el 50% de todas las hemorragias digestivas bajas en niños menores de 2 años de edad.

La confirmación de este divertículo puede ser difícil. Las radiografías abdominales simples no son útiles, y los estudios rutinarios con bario rara vez rellenan el divertículo. El estudio más sensible es la gammagrafía de Meckel, que se realiza tras la infusión intravenosa de pertecnetato de tecnecio-99m. Las células secretoras de moco de la mucosa gástrica ectópica captan el pertecnetato y permiten la visualización del divertículo de Meckel (fig. 331-2). La captación puede realzarse con diversos agentes, como cimetidina, ranitidina, glucagón y pentagastrina. La sensibilidad de la gammagrafía con realce es de alrededor del 85%, con una especificidad aproximada del 95%. Puede haber resultados negativos en pacientes con anemia; aunque los resultados falsos positivos son infrecuentes, se han descrito en pacientes con invaginación, apendicitis, quistes de duplicación, malformaciones arteriovenosas y tumores. Otros métodos para la detección son la gammagrafía con eritrocitos radiomarcados (el paciente debe tener una hemorragia activa), la ecografía abdominal, la angiografía mesentérica superior, la TC abdominal y la laparoscopia exploradora. En los pacientes con obstrucción intestinal o con un cuadro de apendicitis con reminiscencias del conducto onfalomesentérico, el diagnóstico rara vez se realiza antes de la cirugía.

El tratamiento del divertículo de Meckel sintomático es la extirpación quirúrgica. La diverticulectomía puede realizarse con garantías tanto por vía laparoscópica como por vía abierta, aunque la mayoría de los cirujanos sigue usando el segundo abordaje. Hay un debate considerable

booksmedicos.org

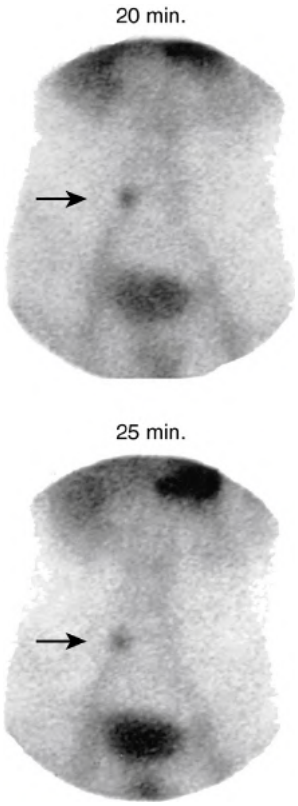

Figura 331-2 Gammagrafía en un paciente con divertículo de Meckel que muestra la acumulación de tecnecio en la bolsa gástrica superior (debajo) y en la mucosa secretora de ácido del divertículo de Meckel.

acerca del tratamiento adecuado del divertículo de Meckel asintomático y si sería conveniente un tratamiento quirúrgico o una mera vigilancia. Sin embargo, los riesgos de complicaciones graves parecen ser mayores que el riesgo quirúrgico en niños menores de 8 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **332**

Trastornos de la motilidad y enfermedad de Hirschsprung

332.1 Seudoobstrucción intestinal crónica

Kristin N. Fiorino y Chris A. Liacouras

La seudoobstrucción intestinal crónica abarca a un grupo de trastornos caracterizados como un trastorno de la motilidad cuyo defecto fundamental es un deterioro del peristaltismo; los síntomas son compatibles con los de una obstrucción intestinal en ausencia de una obstrucción mecánica. La evolución natural de la seudoobstrucción es la de un trastorno progresivo primario, aunque en ocasiones puede ser secundaria a un gran número de trastornos que pueden alterar, de forma transitoria o permanente, la motilidad intestinal. La causa más frecuente de la seudoobstrucción aguda es el síndrome de Ogilvie (seudoobstrucción aguda del colon). La seudoobstrucción representa un amplio espectro de trastornos patológicos, desde una actividad mioeléctrica anormal hasta anomalías de los nervios **(neuropatía intestinal)** o de la musculatura **(miopatía intestinal)** del intestino. Los órganos implicados pueden incluir la totalidad del tracto gastrointestinal o limitarse a ciertos componentes, aunque casi siempre está implicado el intestino delgado. Las anomalías patológicas distintivas se consideran en conjunto por sus similitudes clínicas.

La mayoría de las formas congénitas de seudoobstrucción son esporádicas, si bien se han identificado formas autosómicas dominantes, autosómicas recesivas, recesivas ligadas al cromosoma X y patrones de herencia familiares. Aquellos con seudoobstrucciones autosómicas dominantes tienen una enfermedad de expresión variable. La seudoobstrucción adquirida puede ser secundaria a episodios de gastroenteritis aguda, presumiblemente debido a la lesión del plexo mientérico.

En la seudoobstrucción congénita, en la mayoría de los casos se observan anomalías de la musculatura o de los nervios. En las miopatías está implicado el músculo liso, y la capa muscular longitudinal externa está reemplazada por material fibroso. En caso de neuropatía puede estar alterado el sistema nervioso entérico y puede haber desorganización ganglionar, hipoganglionosis o hiperganglionosis. Las anomalías de las células intersticiales de Cajal (posible marcapasos intestinal) se consideran mensequimopatías. En otros se han hallado defectos mitocondriales. Se han identificado defectos genéticos en el factor de transcripción *SOX10* y en el gen de la ADN polimerasa gamma *(POLG)* en las mitocondropatías.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Más de la mitad de los niños con seudoobstrucción congénita presentan síntomas en los primeros meses de vida, dos tercios de los que manifiestan síntomas en los primeros días de vida son prematuros, y alrededor del 40% tiene una malrotación intestinal. En el 75% de todos los niños afectados, los síntomas ocurren en el primer año de vida y en el resto aparecen en los siguientes años. Los síntomas más comunes son distensión abdominal y vómitos, que están presentes en el 75% de los lactantes afectados. El estreñimiento, el retraso del crecimiento y el dolor abdominal ocurren en alrededor del 60% de los pacientes y la diarrea en el 30-40%. En la mayoría de los pacientes, los síntomas se exacerban y remiten; la nutrición deficiente, el estrés psicológico y la enfermedad intercurrente tienden a agravar los síntomas. La afectación del aparato urinario y de la vejiga se da en el 80% de los niños con seudoobstrucción miopática y en el 20% de los que tienen enfermedad neuropática, y puede presentarse como infección recurrente, megacistis o síntomas obstructivos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la seudoobstrucción se basa en la presencia de síntomas compatibles en ausencia de una obstrucción mecánica. En las radiografías simples de abdomen se observan niveles hidroaéreos en el intestino. Los recién nacidos con signos de obstrucción al nacimiento tienen un microcolon. Los estudios con contraste muestran un tránsito lento del bario; debe plantearse el uso de agentes hidrosolubles. La motilidad esofágica es anómala en cerca de la mitad de los pacientes. Los estudios de motilidad antroduodenal y de vaciamiento gástrico producen resultados anómalos si el intestino superior está afectado (tabla 332-1). Las pruebas manométricas de la existencia de un complejo motor migratorio normal y de actividad posprandial deben redirigir la evaluación diagnóstica. La motilidad anorrectal es normal y diferencia la seudoobstrucción de la enfermedad de Hirschsprung. La biopsia intestinal de espesor completo puede mostrar la afectación de las capas musculares o las anomalías del sistema nervioso intestinal intrínseco.

El diagnóstico diferencial incluye la enfermedad de Hirschsprung, la encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial, otras causas de obstrucción mecánica, el estreñimiento psicógeno, la vejiga neurógena y el síndrome de la arteria mesentérica superior. Deben descartarse las causas secundarias de íleo o seudoobstrucción, como hipotiroidismo, opiáceos, esclerodermia, enfermedad de Chagas, hipopotasemia, neuropatía diabética, amiloidosis, porfiria, edema angioneurótico, trastornos mitocondriales y radiación.

TRATAMIENTO

El soporte nutricional es el eje principal del tratamiento en la seudoobstrucción. El 30-50% de los pacientes precisa nutrición parenteral parcial o completa. Algunos pueden tratarse con la administración de complementos enterales intermitentes, mientras que otros pueden mantenerse con dietas orales selectivas. Suelen usarse fármacos procinéticos, pero

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Augestad KM, Dehli T, Thuy L, et al: A Littre bleed, *Lancet* 380:1030, 2012.

Onen A, Cigdem MK, Ozturk H, et al: When to resect and when not to resect and asymptomatic Meckel's diverticulum: an ongoing challenge, *Pediatr Surg Int* 19:57-61, 2003.

Pepper VK, Stanfill AB, Pearl RH: Diagnosis and management of pediatric appendicitis, intussusception, and Meckel diverticulum, *Surg Clin North Am* 92(3):505-526, 2012.

Uppal K: Meckel's diverticulum: a review, *Clin Anat* 24(4):416-422, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 332-1 Hallazgos en caso de seudoobstrucción

SEGMENTO GI	HALLAZGOS*
Motilidad esofágica	Anomalías en alrededor de la mitad de los casos de SOIC, aunque en algunas series hasta en el 85% de los pacientes se observan anomalías Reducción de la presión del EEI Ausencia de relajación del EEI Cuerpo esofágico: ondas de baja amplitud, mala propagación, ondas terciarias, peristaltismo retrógrado, en ocasiones aperistaltismo
Vaciamiento gástrico	Puede estar retrasado
EGG	Puede haber taquigastria o bradigastria
MAD	Se observa hipomovilidad antral posprandial y se correlaciona con el retraso del vaciamiento gástrico Subtipo miopático: contracciones de baja amplitud, <10-20 mmHg Subtipo neuropático: las contracciones están descoordinadas, desorganizadas La respuesta a la alimentación está ausente El CMM en ayunas está ausente, o el CMM se propaga de forma anómala
Colónico	Ausencia de reflejo gástrico porque no aumenta la motilidad en respuesta a una comida
MAR	Reflejo inhibitorio rectoanal (RIRA) normal

*Los hallazgos pueden variar según el segmento o segmentos del tubo digestivo afectados.

CMM, complejo motor migratorio; EEI, esfínter esofágico inferior; EGG, electrogastrografía; GI, gastrointestinal; MAD, manometría antroduodenal; MAR, manometría anorrectal; SOIC, seudoobstrucción intestinal crónica.

De Wyllie R, Hyams JS, editores: Pediatric gastrointestinal and liver disease, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, Saunders, pág. 66.*

no hay estudios que demuestren definitivamente su eficacia. Después de episodios de gastroenteritis vírica puede ocurrir una gastroparesia aislada, que se suele resolver de forma espontánea en 6-24 meses. La eritromicina (un agonista del receptor de la motilina) y la cisaprida (un antagonista del receptor de la 5-HT_4) favorecen el vaciado gástrico y la motilidad del intestino delgado proximal, y pueden ser útiles en este grupo seleccionado de pacientes. La metoclopramida, un fármaco procinético y antinauseoso, es eficaz en la gastroparesia, aunque sus efectos adversos, como la discinesia tardía, pueden limitar su uso. La domperidona, un antidopaminérgico, es un fármaco procinético que sólo está disponible bajo petición gubernamental en circunstancias especiales. El tratamiento del dolor es difícil y requiere un enfoque multidisciplinario.

El sobrecrecimiento bacteriano sintomático en el intestino delgado suele tratarse con antibióticos o probióticos, o ambos, orales y no absorbibles. Este sobrecrecimiento puede asociarse con esteatorrea y malabsorción. La octreotida (un análogo de la somatostatina de acción prolongada) se ha usado en dosis bajas para tratar el sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Los pacientes con síntomas de acidosis péptica se tratan con supresores del ácido. Muchos niños se benefician de una gastrostomía y algunos de enterostomías descompresivas. La colectomía con anastomosis ileorrectal es beneficiosa si el intestino grueso es el lugar primario de la anomalía de la motilidad. El trasplante intestinal puede ser beneficioso en pacientes seleccionados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

332.2 Encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial

Kristin N. Fiorino y Chris A. Liacouras

La encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (EMNGIM) es una enfermedad multisistémica autosómica recesiva que se manifiesta inicialmente en forma de trastornos gastrointestinales graves; las manifestaciones neurológicas suelen producirse más tarde y al principio pueden ser sutiles o asintomáticas.

Este trastorno se debe a una mutación en el gen nuclear de ADN *TYMP* que codifica a la timidina fosforilasa, dando lugar a anomalías en la comunicación intergenómica, con la consiguiente inestabilidad del ADN mitocondrial. Existen al menos 50 mutaciones individuales con una escasa correlación entre genotipo y fenotipo, y manifestaciones variables dentro de cada familia. En el 30% de las familias se detecta consanguinidad.

Afecta tanto a las mujeres como a los varones y suele diagnosticarse en la segunda o tercera décadas de la vida (promedio de edad: 18 años; intervalo: 5 meses-35 años). Suele debutar alrededor de los 12 años, pero a menudo hay un retraso en el diagnóstico de 5-10 años.

Inicialmente se manifiesta con síntomas gastrointestinales. La gravedad de la dismotilidad gastrointestinal y de la gastroparesia suele asociarse a saciedad precoz, vómitos posprandiales, seudoobstrucción episódica, estreñimiento y dolor abdominal con calambres, que condicionan una caquexia significativa. Dada la edad de comienzo, la asociación de vómitos, saciedad precoz y caquexia hacen que el diagnóstico se confunda con un trastorno de la alimentación.

En la mayoría de los casos, tras la aparición de los síntomas gastrointestinales aparece ptosis, oftalmoplejia externa progresiva, hipoacusia y neuropatías periféricas. Estas últimas pueden ser desmielinizantes o de un tipo desmielinizante axonal mixto manifestándose como debilidad, ausencia o disminución de los reflejos tendinosos profundos y parestesias. La leucoencefalopatía inicialmente es asintomática y se observa en la RM en forma de lesiones parcheadas, localizadas fundamentalmente en la corteza, aunque también puede verse afectados los ganglios basales y el tronco encefálico. A la larga, las lesiones del sistema nervioso central se vuelven difusas y confluyen. Un pequeño número de pacientes desarrolla deterioro cognitivo o demencia.

El diagnóstico viene sugerido por la constelación de síntomas gastrointestinales y neurológicos, junto con acidosis láctica, fibras rojas rasgadas y fibras con déficit de citocromo C oxidasa en la mayoría de las muestras de biopsia de los afectados.

El tratamiento se dirige al aporte nutritivo suficiente y en evitar las complicaciones infecciosas y de las carencias nutricionales. En un pequeño número de pacientes ha tenido éxito el trasplante de células pluripotenciales.

El pronóstico global no es bueno, y pocos de los afectados sobreviven hasta la cuarta o quinta décadas de vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

332.3 Encopresis y estreñimiento funcional

Kristin N. Fiorino y Chris A. Liacouras

El estreñimiento se define como un retraso o dificultad de la defecación que se prolonga durante al menos 2 semanas y cuya intensidad es suficiente para causar molestias al paciente. Otro enfoque de la definición puede consultarse en los criterios de Roma en la tabla 332-2. El estreñimiento funcional, también denominado estreñimiento idiopático o retención fecal, se puede diferenciar del estreñimiento secundario por causas orgánicas en función de la anamnesis y la exploración física. Al contrario que en las malformaciones anorrectales y la enfermedad de Hirschsprung, el estreñimiento funcional típico comienza tras el período neonatal. Por lo general, existe una retención intencionada o subconsciente de las heces. La evolución crónica suele precederse de un episodio agudo, que puede ser un cambio dietético de la leche materna a la leche de vaca, debido al cambio de la proporción proteínas:carbohidratos, o a una alergia a la leche de vaca. Las heces se vuelven más duras, de menor volumen y difíciles de expulsarse, lo que causa irritación anal y, a menudo, una fisura anal. En los niños pequeños, un entrenamiento coercitivo o demasiado precoz es un factor que puede iniciar un patrón de retención fecal. En los niños mayores, el estreñimiento retentivo puede desarrollarse después de entrar en un contexto donde la defecación es incómoda, como la escuela. Debido a que la defecación es dolorosa, se desarrolla una retención voluntaria de las heces para evitar el estímulo doloroso.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chumpitazi B, Nurko S: Pediatric gastrointestinal motility disorders: challenges and a clinical update, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 4(2):140-148, 2008.

Cucchiara S, Borrelli O, Salvia G, et al: A normal gastrointestinal motility excludes chronic intestinal pseudo-obstruction in children, *Dig Dis Sci* 45:258-264, 2000.

Di Nardo G, Blandizzi C, Volta U, et al: Review article: molecular, pathological and therapeutic features of human enteric neuropathies, *Aliment Pharmacol Ther* 28:25-42, 2008.

Gabbard S, Lacy B: Chronic intestinal pseudo-obstruction, *Nutr Clin Pract* 28(3):307-316, 2013.

Haftel LT, Lev D, Barash V, et al: Familial mitochondrial intestinal pseudo-obstruction and neurogenic bladder, *J Child Neurol* 15:386-389, 2000.

Iyer K, Kaufman S, Sudan D, et al: Long-term results of intestinal transplantation for pseudo-obstruction in children, *J Pediatr Surg* 36:174-177, 2001.

Lapointe SP, Rivet C, Goulet O, et al: Urological manifestations associated with chronic intestinal pseudo-obstructions in children, *J Urol* 168:1768-1770, 2002.

Mousa H, Hyman PE, Cocjin J, et al: Long-term outcome of congenital intestinal pseudo-obstruction, *Dig Dis Sci* 47:2298-2305, 2002.

Venkatasubramani N, Sood M: Motility disorders of the gastrointestinal tract, *Indian J Pediatr* 73:927-930, 2006.

Walker WA, Goulet O, Kleinman R, et al, editors: *Pediatric gastrointestinal disease*, ed 4, Hamilton, Ontario, 2004, BC Decker.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Baris¸ Z, Eminog˘lu T, Dalgiç B, et al: Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): case report with a new mutation, *Eur J Pediatr* 169:1375-1378, 2010.

Garone C, Tadesse S, Hirano M: Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, *Brain* 134:3326-3332, 2011.

booksmedicos.org

Tabla 332-2 Estreñimiento crónico: criterios de Roma III

LACTANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS

Debe constar de una historia de 1 mes de **al menos 2** o más de los siguientes en lactantes hasta los 4 años de edad:

- ≤2 defecaciones semanales
- ≥1 episodio de incontinencia después de haber adquirido la continencia
- Antecedentes de retención fecal excesiva
- Antecedentes de defecaciones dolorosas o difíciles
- Presencia de una gran masa fecal en el recto
- Antecedentes de unas heces de gran diámetro que pueden obstruir el inodoro

Los síntomas acompañantes pueden consistir en irritabilidad, disminución del apetito y saciedad precoz. Los síntomas acompañantes desaparecen inmediatamente tras la defecación de una gran cantidad de heces.

NIÑOS CON UNA EDAD DE DESARROLLO DE 4-18 AÑOS

Al menos **2 o más** de los siguientes en un niño con una edad de desarrollo de al menos 4 años con criterios insuficientes para el diagnóstico de síndrome de intestino irritable*:

- ≤2 defecaciones semanales
- ≥1 episodio de incontinencia fecal a la semana
- Antecedentes de posturas retentivas o de una retención fecal voluntaria excesiva
- Antecedentes de defecaciones dolorosas o difíciles
- Presencia de una gran masa fecal en el recto
- Antecedentes de unas heces de gran diámetro que pueden obstruir el inodoro

*Criterios cumplimentados al menos una vez por semana durante al menos 2 meses antes del diagnóstico.

De Hyman P, Milla P. Benninga M, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler, Gastroenterology *130:1519-1526, 2006; and Rasquin A, DiLorenzo C, Forbes D, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent,* Gastroenterology *130:1527-1537, 2006.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando los niños tienen urgencia por defecar, las conductas típicas son la contracción de los músculos glúteos con rigidez de las piernas mientras están tumbados, o agarrándose a un mueble cuando están de pie. Algunos se ponen en cuclillas o se esconden esperando a que se les pase el estímulo para defecar. La urgencia por defecar se va pasando a medida que el recto va acomodando su contenido. A medida que cada vez hay que expulsar un volumen mayor de heces, se establece un círculo vicioso de retención. Los cuidadores pueden malinterpretar estas actividades como esfuerzos para defecar, pero es una conducta retentiva. Suele haber antecedentes de sangre en las heces al eliminar una deposición de gran volumen. Los hallazgos sugestivos de una enfermedad subyacente son retraso del crecimiento, pérdida de peso, dolor abdominal, vómito o fístula o fisura anales persistentes.

En el estreñimiento funcional, la encopresis diurna es frecuente. La encopresis se define como la defecación voluntaria o involuntaria en lugares inapropiados, al menos una vez al mes durante 3 meses consecutivos, una vez que se ha alcanzado una edad cronológica o de desarrollo de 4 años. La encopresis no se diagnostica cuando el comportamiento es exclusivamente el resultado de los efectos directos de una sustancia (p. ej., laxantes) o de un proceso médico general (salvo a través de un mecanismo que suponga estreñimiento). La encopresis se divide en retentiva (con estreñimiento e incontinencia por sobreflujo), que supone el 65-95% de los casos, y no retentiva (sin estreñimiento e incontinencia por sobreflujo). La **incontinencia fecal no retentiva** se define como la ausencia de datos de retención fecal (impactación), ≥1 episodio por semana en los 2 meses previos en un niño con más de 4 años de edad de desarrollo, defecación en lugares inapropiados según el contexto social y sin datos de procesos anatómicos, inflamatorios, metabólicos, endocrinos o neoplásicos que pudieran explicar los síntomas. La encopresis puede persistir desde la lactancia en adelante (primaria) o puede aparecer después de que se haya logrado un hábito de defecación satisfactorio (secundaria).

DIAGNÓSTICO

La exploración física a menudo pone de manifiesto un gran volumen de heces palpables en el área suprapúbica; la exploración rectal revela la presencia de una ampolla rectal dilatada llena de heces con una prueba de sangre oculta en heces negativa. Los niños con encopresis acuden a menudo porque manchan la ropa interior y muchos padres piensan al principio que se trata de diarrea, más que de estreñimiento. En la **encopresis retentiva** son frecuentes las quejas de dificultad para la defecación, dolor abdominal o rectal, trastornos del apetito con un crecimiento alterado, e incontinencia urinaria (diurna, nocturna, o ambas). Los niños presentan a menudo defecaciones de gran volumen que obstruyen el inodoro. También pueden presentar posturas de retención o infecciones urinarias recurrentes. La **encopresis no retentiva** es más frecuente que se produzca como un síntoma solitario y suele tener una etiología psicológica primaria subyacente. Los niños con encopresis pueden bajar su rendimiento escolar, o incluso su asistencia a la escuela, debido al desprecio de sus compañeros de escuela por el olor que desprenden.

La presencia de un mechón de pelo o un hoyuelo sobre la columna vertebral o la incapacidad de desencadenar el reflejo cremastérico o la contracción anal sugieren una mielopatía. Se puede sospechar una diastematomielia por la ausencia o disminución de los reflejos de las extremidades inferiores. Las lesiones de la médula espinal pueden asociarse a anomalías de la piel suprayacente. Los síntomas del tracto urinario consisten en infección recurrente del mismo y enuresis. Los niños sin indicios de anomalías en la exploración física rara vez precisan una evaluación radiológica.

En los pacientes con estreñimiento refractario al tratamiento debe considerarse la realización de pruebas especiales para descartar trastornos como hipotiroidismo, hipocalcemia, saturnismo, enfermedad celíaca y pruebas de alergia. Los estudios de tránsito colónico con marcadores radiopacos o técnicas de gammagrafía pueden ser de cierta utilidad. Algunos niños seleccionados pueden beneficiarse de una RM de la médula para identificar alteraciones intramedulares, estudios de motilidad para detectar miopatías o anomalías intestinales neuropáticas subyacentes, o un enema baritado para identificar anomalías estructurales. En pacientes con estreñimiento funcional grave, los enemas de contraste hidrosolubles revelan la presencia de un megarrectosigma (fig. 332-1). Los estudios sobre la motilidad anorrectal pueden mostrar

Figura 332-1 Enema de bario en un niño de 14 años con estreñimiento grave. La gran dilatación del recto y del colon distal es típica del megacolon funcional adquirido.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 332-3 Fármacos y dosis recomendadas para la desimpactación

MEDICACIÓN	EDAD	DOSIS
DESIMPACTACIÓN FECAL RÁPIDA		
Supositorios de glicerina	Lactantes y niños que empiezan a andar	
Enema de fosfato	<1 año	60 ml
	>1 año	6 ml/kg peso, hasta 135 ml, dos veces
Enema de leche de melaza	Niños mayores	(1:1 leche: melaza) 200-600 ml
DESIMPACTACIÓN ORAL LENTA EN NIÑOS MAYORES		
En 2-3 días		
Polietilenglicol con electrolitos		25 ml/kg/h, hasta 1.000 ml/h hasta la salida de líquidos claros por el ano
En 5-7 días		
Polietilenglicol sin electrolitos		1,5 g/kg/día durante 3 días
Leche de magnesia		2 ml/kg dos veces al día durante 7 días
Aceite mineral		3 ml/kg dos veces al día durante 7 días
Lactulosa o sorbitol		2 ml/kg dos veces al día durante 7 días

De Loening-Baucke V: Functional constipation with encopresis. In Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editores: Pediatric gastrointestinal and liver disease, *3.ª ed, Filadelfia, 2006, WB Saunders, pág. 183.*

Tabla 332-4 Fármacos y dosis sugeridas para el tratamiento de mantenimiento del estreñimiento

MEDICACIÓN	EDAD	DOSIS
PARA TRATAMIENTO A LARGO PLAZO (AÑOS)		
Leche de magnesia	>1 mes	1-3 ml/kg/día dividido en 1-2 dosis
Aceite mineral	>12 meses	1-3 ml/kg/día dividido en 1-2 dosis
Lactulosa o sorbitol	>1 mes	1-3 ml/kg/día dividido en 1-2 dosis
Polietilenglicol 3350 (MiraLAX)	>1 mes	0,7 g/kg/día dividido en 1-2 dosis
PARA TRATAMIENTO A CORTO PLAZO (MESES)		
Senna en jarabe, comprimidos	1-5 años	5 ml (1 comprimido) con el desayuno, máximo de 15 ml/día
	5-15 años	2 comprimidos con el desayuno, máximo de 3 comprimidos/día
Enemas de glicerina	>10 años	20-30 ml/día (glicerina y salino fisiológico)
Supositorios de bisacodilo	>10 años	10 mg/día

De Loening-Baucke V: Functional constipation with encopresis. In Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editores: Pediatric gastrointestinal and liver disease, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, WB Saunders, pág. 185.*

un patrón de contracción paradójica del esfínter anal externo durante la defecación, que puede tratarse con modificación de la conducta y con la información proporcionada por el paciente. La motilidad del colon puede guiar el tratamiento en los casos refractarios, y puede poner de manifiesto problemas segmentarios que requerirían una intervención quirúrgica.

Entre las complicaciones de la encopresis retentiva están la incontinencia urinaria diurna y nocturna, la retención urinaria, las infecciones urinarias, la megacistitis y en raras ocasiones el megacolon tóxico.

TRATAMIENTO

El tratamiento del estreñimiento funcional y la encopresis consiste en educar al paciente, aliviar el fecaloma y ablandar las heces. Los progenitores deben comprender que el ensuciamiento, asociado con incontinencia por rebosamiento, está relacionado con la pérdida de la sensibilidad normal y no es un acto voluntario. A menudo, para lograr un hábito intestinal regular resulta útil establecer un programa de entrenamiento intestinal habitual y la adopción de una dieta blanda. Además, a los progenitores y cuidadores se les debe enseñar para que no respondan al ensuciamiento con medidas de represalias o castigos, ya que lo más probable es que los niños se enojen, se avergüencen o se resistan a la intervención. Desde el principio, hay que enseñar a los padres a recompensar a los niños que cumplan los regímenes intestinales y que eviten los forcejeos.

Cuando la exploración física revela la presencia de un fecaloma, suele ser necesario un enema para eliminarlo, al tiempo que se administran laxantes como medicación de mantenimiento. Entre los regímenes típicos se incluye el empleo de preparaciones de polietilenglicol, lactulosa o aceite mineral (tablas 332-3 y 332-4). Debe evitarse el uso prolongado de estimulantes, como la senna o el bisacodilo.

El cumplimiento puede desvanecerse y ante los fracasos de estas estrategias terapéuticas convencionales es preciso adoptar medidas más intensivas. En los niños con trastornos conductuales o psiquiátricos evidentes podría ser conveniente la participación de un psicólogo o un tratamiento conductista (p. ej., programas de conducta y de retroalimentación). Por lo general, el tratamiento de mantenimiento continúa hasta que se haya establecido un patrón intestinal regular y la asociación de dolor con la expulsión de heces se haya abolido.

En los niños con diarrea crónica o síndrome de intestino irritable, en el que la ansiedad y el estrés tienen un papel importante, la reducción del estrés y las estrategias de afrontamiento pueden tener un cometido importante para la encopresis. Las técnicas de relajación, la inoculación de estrés, las técnicas asertivas y los procedimientos generales para el tratamiento del estrés pueden ser de ayuda. Los niños con problemas medulares pueden tratarse satisfactoriamente con volúmenes pequeños de líquidos introducidos a través de una cecostomía o una sonda

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Auth MKH, Vora R, Farrelly P, et al: Childhood constipation, *BMJ* 345:38-43, 2012.

Bekkali NLH, van den Berg MM, Dijkgraaf MGW, et al: Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: enemas versus high doses oral PEG, *Pediatrics* 124:e1108-e1115, 2009.

Boners ME, Tabbers MM, Benninga MA: Functional nonretentive fecal incontinence in children, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44:5-13, 2007.

Burgers R, Levin AD, Di Lorenzo C, et al: Functional defecation disorders in children: comparing the Rome II with the Rome III criteria, *J Pediatr* 161:615-620, 2012.

Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, et al: A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation, *N Engl J Med* 358:2344-2354, 2008.

Candy D, Belsey J: Macrogol (polyethylene glycol) laxatives in children with functional constipation and faecal impaction: a systematic review, *Arch Dis Child* 94:156-160, 2009.

Carvalho RS, Michail SK, Ashai-Khan F, et al: An update in pediatric gastroenterology and nutrition: a review of some recent advances, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 38:197-234, 2008.

Emmanuel AV, Kamm MA: Response to a behavioral treatment, biofeedback, in constipated patients is associated with improved gut transit and autonomic innervation, *Gut* 49:214-219, 2001.

Masi P, Miele E, Staiano A: Pediatric anorectal disorders, *Gastroenterol Clin North Am* 37:709-730, 2008.

Pijpers M, Tabbers M, Benninga M, et al: Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidence based: a systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures, *Arch Dis Child* 94:117-131, 2009.

Reid H, Bahar RJ: Treatment of encopresis and chronic constipation in young children: clinical results from interactive parent-child guidance, *Clin Pediatr (Phila)* 45:157-164, 2006.

Rosen R, Buonomo C, Andrade R, et al: Incidence of spinal cord lesions in patients with intractable constipation, *J Pediatr* 145:409-411, 2004.

Voskuijl WP, Reitsma JB, van Ginkel R, et al: Longitudinal follow-up of children with functional nonretentive fecal incontinence, *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:67-72, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

332.4 Megacolon agangliónico congénito (enfermedad de Hirschsprung)

Kristin N. Fiorino y Chris A. Liacouras

La enfermedad de Hirschsprung, o megacolon agangliónico congénito, es un trastorno del desarrollo (neurocristopatía) del sistema nervioso entérico, caracterizado por la ausencia de células ganglionares en los plexos submucoso y mientérico. Es la causa más frecuente de obstrucción intestinal inferior en los recién nacidos, con una incidencia global de 1 de cada 5.000 nacidos vivos. La proporción varones:mujeres es de 4:1 en la enfermedad de segmento corto y cercana a 2:1 en la aganglionosis colónica total. La prematuridad es infrecuente.

En la enfermedad de segmento largo, la incidencia familiar es mayor. La enfermedad de Hirschsprung puede asociarse a otros defectos congénitos, como los síndromes de Down, Joubert, Goldberg-Shprintzen, Smith-Lemli-Opitz, Shah-Waardenburg, de hipoplasia del cabello-cartílago, neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 (MEN 2), neurofibromatosis, neuroblastoma y de hipoventilación congénita («ciclo de Ondina»), así como con anomalías urogenitales y cardiovasculares. Se ha observado la enfermedad de Hirschsprung en asociación con microcefalia, retraso mental y facies anómala, así como con autismo, paladar hendido, hidrocefalia y micrognatia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La enfermedad de Hirschsprung se debe a una ausencia de las células ganglionares de la pared intestinal, que se extiende proximalmente y de forma continua desde el ano hasta una distancia variable. La ausencia de la inervación neural se debe a una interrupción de la migración neuroblástica desde el intestino proximal al distal. La falta de los plexos mientérico y submucoso provoca una relajación inadecuada de la pared intestinal y una hipertonía de la misma, lo que puede causar obstrucción intestinal.

Este trastorno suele ser esporádico, aunque se ha demostrado que presenta patrones de herencia dominante y recesiva en grupos familiares. Se han identificado defectos genéticos en múltiples genes que codifican proteínas de la vía de señalización RET (*RET, GDNF* y *NTN*) y que se hallan implicados en la vía del receptor de tipo B de endotelina (EDN) (*EDNRB, EDN3* y *EVE-1*). Ciertas formas sindrómicas de la enfermedad de Hirschsprung se han asociado con los genes *L1CAM, SOX10* y *ZFHX1B* (antiguo *SIP1*).

En el 80% de los pacientes el segmento agangliónico se limita a la región rectosigmoidea. Alrededor del 10-15% de los pacientes tienen una enfermedad de segmento largo, que se define como una enfermedad proximal al colon sigmoide. La aganglionosis intestinal total es infrecuente y supone alrededor del 5% de los casos. Las pruebas histológicas revelan la ausencia de los plexos de Meissner y Auerbach, y unos fascículos nerviosos hipertrofiados con concentraciones altas de acetilcolinesterasa entre las capas musculares y en la submucosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Hirschsprung suele diagnosticarse en el período neonatal, debido a un cuadro de distensión abdominal, incapacidad de expulsar el meconio y vómitos o aspirado del contenido gástrico bilioso, con intolerancia de las tomas. En el 99% de los lactantes a término sanos, la expulsión del meconio se produce durante las primeras 48 horas de vida. La enfermedad debe sospecharse en cualquier lactante a término (la enfermedad es poco frecuente en los lactantes prematuros) con retraso de la defecación. Algunos lactantes expulsan el meconio con normalidad, aunque más tarde presentan una historia de estreñimiento crónico. Dado que la enfermedad de Hirschsprung se suele diagnosticar en fases tempranas de su evolución, el fallo de medro, asociado a hipoproteinemia por una enteropatía perdedora de proteínas, es una presentación menos frecuente. Los lactantes con lactancia materna pueden sufrir una enfermedad menos grave que los alimentados con biberón.

La incapacidad para el tránsito de las heces causa una dilatación del intestino proximal y distensión abdominal. A medida que el intestino se dilata, la presión intraluminal aumenta, disminuye el flujo sanguíneo y se deteriora la barrera mucosa. La estasis permite la proliferación bacteriana, que puede causar una enterocolitis (*Clostridium difficile, Staphylococcus aureus,* anaerobios, coliformes) asociada con diarrea, hipersensibilidad dolorosa intestinal, sepsis y signos de obstrucción intestinal. Para reducir la morbilidad y mortalidad, es esencial reconocer de forma precoz la enfermedad de Hirschsprung antes del inicio de la enterocolitis.

En pacientes de más edad, este trastorno debe distinguirse de otras causas de distensión abdominal y estreñimiento crónico (tabla 332-5 y fig. 332-2). A menudo, la historia clínica revela una dificultad para la defecación, que comienza en la lactancia y responde mal al tratamiento médico. No suele haber incontinencia fecal, urgencia para defecar ni conductas de retención fecal. El abdomen es timpánico y aparece distendido, con una gran masa fecal palpable en el abdomen inferior izquierdo. La exploración rectal muestra un ano situado en una posición normal que permite la entrada del dedo con facilidad, pero resulta estrecho a la palpación. El recto suele estar vacío de heces y cuando se retira el dedo, puede haber una expulsión explosiva de heces y gas fétidos. Las heces, cuando se expulsan, pueden estar en forma de pequeñas bolas, tener un aspecto de cinta o una consistencia fluida, a diferencia de las heces voluminosas que se observan en los pacientes con estreñimiento funcional. Los episodios intermitentes de obstrucción intestinal por las heces retenidas pueden asociarse con dolor y fiebre. Puede haber una retención urinaria con dilatación vesical o hidronefrosis, debido a una compresión urinaria.

Tabla 332-5 Características distintivas de la enfermedad de Hirschsprung y el estreñimiento funcional

VARIABLE	FUNCIONAL	ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG
ANAMNESIS		
Inicio del estreñimiento	Después de los 2 años de edad	Al nacer
Encopresis	Frecuente	Muy raro
Retraso del crecimiento	Infrecuente	Posible
Enterocolitis	No	Posible
Entrenamiento forzado de la continencia	Habitual	No
EXPLORACIÓN		
Distensión abdominal	Infrecuente	Frecuente
Escasa ganancia de peso	Raro	Frecuente
Recto	Lleno de heces	Vacío
Exploración rectal	Heces en el recto	Defecación explosiva
Malnutrición	No	Posible
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS		
Manometría anorrectal	Relajación del esfínter anal interno	Ausencia de relajación del esfínter anal interno
Biopsia rectal	Normal	Ausencia de células ganglionares, aumento de la tinción con acetilcolinesterasa
Enema opaco	Cantidades masivas de heces, ausencia de zona transicional	Zona de transición, retraso de la evacuación (>24 h)

De Imseis E, Gariepy C: Hirschsprung disease. In Walker WA, Goulet OJ, Kleinman RE y cols., editores: Pediatric gastrointestinal disease, *4.ª ed., Hamilton, Ontario, 2004, BC Decker, pág. 1035.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 332-2 Proyección lateral de un enema de bario en una niña de 3 años con enfermedad de Hirschsprung. El segmento distal aganglionar es estrecho, con un intestino ganglionar normal distendido por encima.

En los recién nacidos, el diagnóstico diferencial incluye el síndrome de tapón meconial, el íleo meconial y la atresia intestinal. En los pacientes de más edad, debe considerarse la **tríada de Currarino** (malformaciones anorrectales: ano ectópico, estenosis anal, ano imperforado; anomalías del hueso sacro: hipoplasia, segmentación defectuosa; y masas presacras: meningoceles anteriores, teratoma, quiste).

DIAGNÓSTICO

Las biopsias rectales por succión son las pruebas de referencia para diagnosticar la enfermedad de Hirschsprung. El material de biopsia debería contener una cantidad adecuada de submucosa para evaluar la presencia de células ganglionicas. La biopsia rectal se deberá obtener a más de 2 cm de la línea dentada para evitar tomar la biopsia en el área normal de hipoganglionosis, que es de 3-17 mm. Se puede teñir la muestra de biopsia en busca de acetilcolinesterasa, que facilita la interpretación. Los pacientes con aganglionosis muestran un mayor número de fascículos nerviosos hipertrofiados, que se tiñen positivamente para acetilcolinesterasa con ausencia de células ganglionares. La tinción con calretinina puede proporcionar el diagnóstico de enfermedad de Hirschprung cuando no es suficiente con la tinción de acetilcolinesterasa.

La manometría anorrectal mide la presión del esfínter anal interno mientras se distiende un globo en el recto. En personas sanas, la distensión rectal inicia una relajación del esfínter anal interno. En los pacientes con enfermedad de Hirschsprung, el esfínter anal interno no se relaja con la distensión rectal. Aunque la sensibilidad y la especificidad pueden variar ampliamente, en manos expertas, la prueba puede ser bastante sensible. Sin embargo, la prueba puede ser difícil de realizar en lactantes pequeños desde el punto de vista técnico. Una respuesta normal en la evaluación manométrica descarta el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung; una respuesta equívoca o paradójica requiere una nueva motilidad o biopsia rectal.

Lo más probable es que un enema de bario sin preparación intestinal ayude al diagnóstico en los niños mayores de 1 mes, porque el segmento ganglionico proximal podría no presentar una dilatación significativa en las primeras semanas de vida. Los signos clásicos se basan en la presencia de una zona estrecha de transición abrupta entre el colon proximal normal dilatado y un segmento distal agangliónico obstruido de menor calibre. En ausencia de este hallazgo, se debe comparar el diámetro del recto con el del colon sigmoide, porque un diámetro rectal que sea igual o menor que el colon sigmoide sugiere una enfermedad de Hirschsprung. La evaluación radiológica debe realizarse sin preparación para evitar la dilatación transitoria del segmento agangliónico. Hasta en el 10% de los recién nacidos con enfermedad de Hirschsprung el estudio con contraste es normal. Son útiles las radiografías tomadas a las 24 horas para mostrar la retención de contraste (fig. 332-2). Si sigue habiendo una cantidad significativa de bario en el colon, aumenta la sospecha de enfermedad de Hirschsprung, incluso si no se llega a identificar una zona de transición. La exploración con enema baritado es útil para determinar la extensión de la aganglionosis antes de la cirugía y para evaluar otras enfermedades que se presentan como una obstrucción del intestino inferior en el recién nacido. En el momento de la cirugía se puede realizar una biopsia rectal de espesor total para confirmar el diagnóstico y el grado de afectación.

TRATAMIENTO

Una vez que se establece el diagnóstico, el tratamiento definitivo es la intervención quirúrgica. Antiguamente se realizaba una ostomía temporal, y la cirugía definitiva se difería hasta que el niño era mayor. En la actualidad, muchos lactantes se someten a un procedimiento de extracción *(pull-through),* salvo si existe una enterocolitis asociada u otras complicaciones; en tales casos suele requerirse una ostomía de descompresión.

Existen tres opciones quirúrgicas básicas. El primer procedimiento quirúrgico satisfactorio, descrito por Swenson, fue extirpar el segmento agangliónico y anastomosar el intestino proximal normal al recto, 1-2 cm por encima de la línea dentada. La operación es técnicamente difícil y dio lugar al desarrollo de otros dos procedimientos. Duhamel describió una técnica para crear un neorrecto, descendiendo un intestino con inervación normal por detrás del recto agangliónico. El neorrecto creado con este procedimiento tiene una mitad agangliónica anterior con sensibilidad normal y una mitad ganglionica posterior con propulsión normal. El procedimiento endorrectal que consiste en una extracción *(pull-through),* descrito por Soave, implica denudar la mucosa del recto agangliónico y pasar un segmento de colon con inervación normal a través del manguito muscular residual, para derivar el intestino patológico desde dentro. *Los avances en la técnica han permitido realizar procedimientos de extracción endorrectales por laparoscopia en una sola intervención, que son el tratamiento de elección.*

En la enfermedad de Hirschsprung **de segmento ultracorto** o en la acalasia del esfínter interno, el segmento agangliónico se limita al esfínter interno. Los síntomas clínicos son similares a los de los niños con estreñimiento funcional. En la biopsia rectal por succión se encuentran células ganglionares, pero la manometría anorrectal es patológica, con incapacidad de relajación del esfínter anal interno en respuesta a la distensión rectal. El tratamiento actual, aunque sigue siendo controvertido, consiste en la inyección anal de toxina botulínica para relajar el esfínter anal, así como en la miectomía anorrectal si está indicado.

La enfermedad de Hirschsprung de **segmento largo,** que afecta a la totalidad del colon y en ocasiones a parte del intestino delgado, representa un problema difícil. En la manometría anorrectal y la biopsia rectal por succión se encuentran signos de enfermedad de Hirschsprung, aunque los estudios radiológicos son difíciles de interpretar porque no se puede identificar una zona de transición colónica. La extensión de la aganglionosis puede determinarse de forma precisa mediante biopsia en el momento de la laparotomía. Cuando todo el colon es agangliónico, a menudo junto con una longitud del íleon terminal, el tratamiento de elección es la anastomosis ileal-anal conservando parte del colon agangliónico para facilitar la absorción de agua, lo que ayuda a que las heces adquieran consistencia.

El pronóstico de la enfermedad de Hirschsprung tratada mediante cirugía suele ser satisfactorio; la gran mayoría de los pacientes alcanzan la continencia fecal. Entre los problemas postoperatorios, hay que citar el estreñimiento, la enterocolitis recidivante, así como estenosis, prolapsos, abscesos perianales y pérdidas fecales. Algunos niños requieren una miectomía o repetir el procedimiento de *pull-through*.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, et al: Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review, *J Med Genet* 45:1-14, 2008.

Arshad A, Powell C, Tighe MP: Hirschsprung's disease, *BMJ* 345:47-49, 2012.

Bonnard A, Zeidan S, Degas V, et al: Outcomes of Hirschsprung's disease associated with Mowat-Wilson syndrome, *J Pediatr Surg* 44:587-591, 2009.

Dasgupta R, Langer J: Hirschsprung disease, *Curr Probl Surg* 41:942-988, 2004.

Dasgupta R, Langer J: Evaluation and management of persistent problems after surgery for Hirschsprung disease in a child, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46(1):13-19, 2008.

DeLorijn F, Reitsma JB, Voskuijl WP, et al: Diagnosis of Hirschsprung's disease: a prospective comparative accuracy study of common tests, *J Pediatr* 146:787-792, 2005.

Hackam D, Reblock K, Barksdale E, et al: The influence of Down's syndrome on the management and outcome of children with Hirschsprung's disease, *J Pediatr Surg* 38:946-949, 2003.

Haricharan R, Georgeson K: Hirschsprung disease, *Semin Pediatr Surg* 17:266-275, 2008.

Keshtgar AS, Ward HC, Clayden GS, et al: Investigations for incontinence and constipation after surgery for Hirschsprung's disease in children, *Pediatr Surg Int* 19:4-8, 2003.

Langer JC: Hirschsprung disease, *Curr Opin Pediatr* 25:368-374, 2013.

Langer JC, Durrant AC, de la Torre L, et al: One-stage transanal Soave pull through for Hirschsprung disease: a multicenter experience with 141 children, *Ann Surg* 238:569-583, 2003, discussion 583–585.

Moore SW: Chromosomal and related mendelian syndromes associated with Hirschsprung's disease, *Pediatr Surg Int* 28:1045-1058, 2012.

Morris M, Soglio D, Quimet A, et al: A study of calretinin in Hirschsprung disease pathology, particularly total colonic Hirschsprung disease, *J Pediatr Surg* 48(5):1037-1043, 2013.

Ozyurek H, Kayacik OE, Gunger O, et al: Rare association of Hirschsprung's disease and Joubert syndrome, *Eur J Pediatr* 167:475-477, 2008.

Pensabene L, Youssef NN, Griffiths JM, et al: Colonic manometry in children with defecatory disorders. Role in diagnosis and management, *Am J Gastroenterol* 98:1052-1057, 2003.

Prato AP, Musso M, Ceccherini I, et al: Hirschsprung disease and congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT), *Medicine (Baltimore)* 88:83-90, 2009.

Walker WA, Goulet O, Kleinman R, et al, editors: *Pediatric gastrointestinal disease*, ed 4, Hamilton, Ontario, 2004, BC Decker.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

332.5 Displasia neuronal intestinal

Kristin N. Fiorino y Chris A. Liacouras

La displasia neuronal intestinal (DNI) corresponde a un grupo de distintas anomalías cuantitativas (hipo o hiperganglionosis) y cualitativas (inmadurez o heterotopia de las células ganglionares) de los plexos mientérico y/o submucoso. El hallazgo histológico típico corresponde a una hiperganglionosis con presencia de ganglios gigantes. El tipo A es muy infrecuente y se caracteriza por la aplasia o hipoplasia congénita de la inervación simpática. Los pacientes debutan en el período neonatal precoz con episodios de obstrucción intestinal, diarrea y heces sanguinolentas. El tipo B, que corresponde a más del 95% de los casos, se caracteriza por malformación de los plexos parasimpáticos submucoso y mientérico con ganglios gigantes y fibras nerviosas engrosadas, un incremento de la tinción de acetilcolinesterasa y células ganglionares aisladas en la lámina propia. La DNI de tipo B simula una enfermedad de Hirschsprung y los pacientes tienen estreñimiento crónico.

Las manifestaciones clínicas consisten en distensión abdominal, estreñimiento y enterocolitis. Pueden hallarse afectadas varias longitudes del intestino (desde formas segmentarias hasta la totalidad del tracto intestinal). La DNI se ha observado de forma aislada y proximal a un segmento agangliónico. Otras manifestaciones intra y extraintestinales están presentes en pacientes con DNI. Se ha descrito en todos los grupos de edad, sobre todo en la lactancia, pero también se ha observado en adultos que tenían un estreñimiento desde la infancia.

Algunos pacientes pueden tener también enfermedad de Hirschsprung, prematuridad, síndrome del colon izquierdo pequeño y síndrome de tapón meconial. Los estudios han identificado una deficiencia de sustancia P en pacientes con DNI. No se han identificado mutaciones en las regiones codificantes de los genes *RET*, *GDNF*, *EDNRB* o *EDN3*.

El tratamiento incluye el del estreñimiento funcional y, si no tiene éxito, está indicada la cirugía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

332.6 Síndrome de la arteria mesentérica superior (síndrome de Wilkie, síndrome del yeso corporal, síndrome de compresión duodenal arteriomesentérica)

Andrew Chu y Chris A. Liacouras

El síndrome de la arteria mesentérica superior se debe a una compresión del tercer segmento del duodeno por la arteria contra la aorta. La malnutrición o los estados catabólicos pueden causar una disminución de grasa mesentérica, que colapsa el duodeno en un ángulo aortomesentérico estrechado. Otras etiologías son la compresión extraabdominal (p. ej., yeso corporal) y la tensión mesentérica, como se produce por una anastomosis en bolsa íleo-anal.

Los síntomas consisten en epigastralgia intermitente, anorexia, náuseas y vómitos. Los factores asociados son la delgadez corporal, el reposo en cama prolongado, la cirugía abdominal y una lordosis lumbar exagerada. El cuadro puede iniciarse semanas después de un factor desencadenante, pero algunos pacientes tienen síntomas crónicos que no se logran diagnosticar. Un ejemplo clásico es el de un adolescente con bajo peso corporal que comienza a vomitar 1-2 semanas después de una cirugía. El diagnóstico puede retrasarse en el contexto de un trastorno de la alimentación.

El diagnóstico se establece con radiografías mediante la visualización de un corte en el duodeno justo a la derecha de la línea media, con dilatación proximal duodenal y con o sin dilatación gástrica. Aunque el tránsito esófago-gastro-duodenal sigue siendo un pilar del diagnóstico, otras modalidades como la TC, la angiorresonancia o la ecografía pueden ser más apropiadas si se sospechan otras etiologías, como un tumor maligno. La endoscopia alta debería plantearse para descartar una afección intraluminal.

El tratamiento se centra en aliviar la obstrucción, mejorar la nutrición y corregir las anomalías hidroelectrolíticas asociadas. La colocación de los pacientes en decúbito lateral o prono aleja al duodeno de posibles estructuras obstructivas y permite reanudar la ingestión oral. En estos casos, la administración de fármacos procinéticos, como eritromicina, puede ser útil. Si la recolocación no alivia los síntomas, puede insertarse una sonda nasoyeyunal de nutrición enteral pasado el punto de obstrucción o, si no se tolera, recurrir a la nutrición parenteral total. En contadas ocasiones, los pacientes con una evolución refractaria requieren cirugía para derivar la obstrucción.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 333 Íleo, adherencias, invaginación y obstrucciones de asa cerrada

333.1 Íleo

Andrew Chu y Chris A. Liacouras

El íleo es la incapacidad para el peristaltismo intestinal causada por la pérdida de la motilidad intestinal, sin signos de obstrucción mecánica. En la edad pediátrica, en la mayoría de los casos se asocia a cirugía abdominal o a infección (neumonía, gastroenteritis, peritonitis). El íleo también acompaña a anomalías metabólicas como uremia, hipopotasemia, hipercalcemia, hipermagnesemia o acidosis, o a la administración de ciertos fármacos, como los opiáceos, la vincristina, así como ciertos fármacos espasmolíticos, como la loperamida, usada durante los episodios de gastroenteritis.

Este trastorno se manifiesta con náuseas, vómitos, intolerancia a la alimentación, distensión abdominal con dolor asociado y retraso en la defecación y en la expulsión de gases intestinales. Los ruidos intestinales son mínimos o están ausentes, en contraste con la obstrucción mecánica inicial, en la que están hiperactivos. Las radiografías simples de abdomen muestran múltiples niveles hidroaéreos por todo el abdomen. Por lo general, las radiografías seriadas no muestran la distensión progresiva como lo hacen en la obstrucción mecánica. Las radiografías con contraste, si se realizan, revelan un movimiento lento del bario a través de una luz permeable. El íleo posquirúrgico suele resolverse en menos de 72 horas.

El tratamiento del íleo implica la corrección de la anomalía subyacente, medidas sintomáticas de las enfermedades asociadas y reducción de las contribuciones iatrogénicas. Hay que detectar y corregir las anomalías electrolíticas, y los opiáceos, en caso de usarse, deben reducirse en función de la tolerancia. Se emplea descompresión nasogástrica cuando la distensión abdominal se asocia con dolor; las pérdidas de líquidos resultantes deben corregirse con soluciones cristalinas isotónicas. Los fármacos procinéticos, como la eritromicina, no se recomiendan de manera rutinaria. El desarrollo de antagonistas selectivos de los receptores periféricos de opioides, como la naltrexona, es prometedor como alternativa para reducir el íleo postoperatorio, pero no se dispone de datos en pacientes pediátricos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Hutson J, McNamara J, Shin Y: Review article: slow transit constipation in children, *J Paediatr Child Health* 37:426-430, 2001.

Kapur R: Neuropathology of paediatric chronic intestinal pseudo-obstruction and related animal models, *J Pathol* 194:277-288, 2001.

Montedonico S, Acevedo S, Fadda B: Clinical aspects of intestinal neuronal dysplasia, *J Pediatr Surg* 37(12):1772-1774, 2002.

Walker WA, Goulet O, Kleinman R, et al, editors: *Pediatric gastrointestinal disease*, ed 4, Hamilton, Ontario, 2004, BC Decker.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Merrett ND, Wilson RB, Cosman P, et al: Superior mesenteric artery syndrome: diagnosis and treatment strategies, *J Gastrointest Surg* 13:287-292, 2009.

booksmedicos.org

Bibliografía

Vather R, Bissett I: Management of prolonged post-operative ileus: evidence-based recommendations, *ANZ J Surg* 83:319-324, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

333.2 Adherencias

Andrew Chu y Chris A. Liacouras

Las adherencias son bandas de tejido fibroso secundarias a una lesión peritoneal. Pueden comprimir órganos huecos y son una causa frecuente de obstrucción postoperatoria del intestino delgado. La mayoría son asintomáticas, pero pueden aparecer problemas en cualquier momento desde la 2.ª semana del postoperatorio hasta años después tras la cirugía, con independencia de la extensión de ésta. En un estudio, el riesgo de reingreso hospitalario a los 5 años debido a adherencias variaba según la zona operada (2,1% para el colon a 9,2% para el íleon) y el procedimiento (0,3% para la apendicectomía a 25% para la creación/cierre de ileostomía). El riesgo global era del 5,3%, excluida la apendicectomía, y del 1,1% cuando se incluía ésta.

El diagnóstico se sospecha en pacientes con dolor abdominal, estreñimiento, vómitos y antecedentes de cirugía intraperitoneal. Las náuseas y los vómitos aparecen rápidamente tras el inicio del dolor. Al principio, los ruidos intestinales son hiperactivos y el abdomen está plano, mientras que a medida que se desarrolla el cuadro la dilatación intestinal produce distensión abdominal en la mayoría de los pacientes y los ruidos intestinales desaparecen. La fiebre y la leucocitosis son indicativos de necrosis intestinal y peritonitis. Las radiografías simples muestran características obstructivas, y puede ser necesario realizar una TC abdominal o estudios con contraste para definir la etiología.

El tratamiento consiste en descompresión nasogástrica, reposición intravenosa de líquidos y antibióticos de amplio espectro antes de la cirugía. El tratamiento conservador está contraindicado, a no ser que el paciente esté estable y presente signos de mejoría clínica. En los niños con obstrucción recidivante, la plicatura con fibrina de las asas intestinales adyacentes ha reducido el riesgo de problemas recidivantes. Las complicaciones a largo plazo son la infertilidad femenina, el fallo de medro y el dolor abdominal y/o pélvico crónico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

333.3 Invaginación

Melissa Kennedy y Chris A. Liacouras

La invaginación ocurre cuando una porción del tubo digestivo se introduce en un segmento adyacente. Es la causa más frecuente de obstrucción intestinal entre los 5 meses y los 3 años de edad, y la urgencia abdominal más frecuente en niños menores de 2 años. El 60% de los pacientes tiene menos de 1 año, y el 80% de los casos ocurre antes de los 24 meses; es infrecuente en los recién nacidos. La incidencia es de 1-4/1.000 nacidos vivos. La proporción niños:niñas es de 3:1. Muchas invaginaciones del intestino delgado en el intestino delgado y algunas del colon en intestino delgado se reducen de forma espontánea, pero, si no se tratan, la invaginación colónica-ileal puede causas infarto intestinal, perforación, peritonitis y muerte.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor del 90% de los casos de invaginación en niños son idiopáticos. La incidencia estacional alcanza picos en otoño e invierno. Se ha apreciado una correlación con infección respiratoria previa o concurrente por adenovirus (tipo C) y el trastorno puede complicar una otitis media, una gastroenteritis, una púrpura de Henoch-Schönlein o infecciones de vías respiratorias altas. El riesgo de invaginación en los lactantes <1 año de edad aumenta mucho en las 2 semanas posteriores a recibir la vacuna tetravalente antirrotavírica híbrida rhesus-humano. El Advisory Committee on Immunization Practices ya no recomienda esta vacuna y ya no está disponible. Aunque los rotavirus producen una enterotoxina, no hay asociación entre la cepa natural del rotavirus humano y la invaginación. Las vacunas antirrotavirus actualmente aprobadas se han asociado a un riesgo ligeramente mayor de invaginación.

Se ha sugerido que la infección gastrointestinal o la introducción de nuevas proteínas alimentarias producen inflamación de las placas de Peyer en el íleon terminal. La hiperplasia nodular linfoide es otro factor de riesgo relacionado. Las grandes acumulaciones de tejido linfoide producen el prolapso mucoso del íleon en el colon, lo que causa una invaginación. En el 2-8% de los pacientes se pueden reconocer **puntos originales de la invaginación,** tales como un divertículo de Meckel, un pólipo intestinal, neurofibroma, quistes de duplicación intestinal, muñones de apéndices invertidos, leiomiomas, hamartomas, tejido pancreático ectópico, líneas de sutura anastomóticas, sondas de enterostomía, enfermedad linfoproliferativa tras un trasplante, hemangioma o neoplasias malignas como un linfoma o un sarcoma de Kaposi. Los puntos de origen son más frecuentes en los niños >2 años de edad; cuanto mayor es el niño, más elevado es el riesgo de que exista un punto de origen. En el 90% de los adultos hay un punto de origen. La invaginación puede complicar hemorragias mucosas, como ocurre en la púrpura de Henoch-Schönlein, en la púrpura trombocitopénica idiopática o en la hemofilia. La fibrosis quística, la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn son otros factores de riesgo. La invaginación postoperatoria es ileoileal y suele producirse en los días posteriores a la operación abdominal. La invaginación intrauterina se puede relacionar con el desarrollo de atresia intestinal. La invaginación en los lactantes prematuros es infrecuente.

La invaginación del íleon en el íleon puede ser más frecuente de lo que se pensaba, a menudo es idiopática o se asocia a púrura de Henoch-Schönlein, y suele resolverse espontáneamente.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la mayoría de los casos, las invaginaciones son ileocólicas, menos frecuentemente cecocólicas y, rara vez, sólo ileales. Muy pocas veces el apéndice forma el vértice de la invaginación. La porción superior del intestino (el **asa invaginada**) se invagina dentro del intestino inferior y arrastra su mesenterio con ella dentro del asa envolvente o **invaginante.** La constricción del mesenterio obstruye el retorno venoso, tras lo cual se produce la ingurgitación del asa invaginada, con edema y hemorragia de la mucosa, que produce heces sanguinolentas que, a veces, contienen moco. El vértice de la invaginación puede extenderse hasta el colon transverso, descendente, o sigmoide, incluso hasta el ano o a través del mismo en los casos no detectados. Esta presentación debe distinguirse del prolapso rectal. La mayoría de las invaginaciones no estrangulan el intestino en las primeras 24 horas; sin embargo, más tarde pueden producir gangrena intestinal y shock.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los casos típicos de niños previamente sanos, se produce un inicio súbito de dolor cólico paroxístico intenso recurrente a intervalos frecuentes, que se acompaña de esfuerzos de defecación con las piernas y rodillas flexionadas y llanto intenso. Al principio, el lactante puede estar cómodo y jugar con normalidad entre los paroxismos de dolor; pero si la invaginación no se reduce, el lactante se va debilitando y se vuelve letárgico. En algunos momentos, el **letargo** es desproporcionado respecto a los signos abdominales. En último término, puede desarrollarse un estado similar al shock con fiebre y peritonitis. El pulso se vuelve débil y filiforme, las respiraciones se hacen superficiales y quejosas y el dolor puede manifestarse sólo con gemidos. En la mayoría de los casos hay vómitos, que suelen ser más frecuentes al inicio y, en las fases más tardías, se tiñen de bilis. En las primeras horas de síntomas, las heces evacuadas pueden tener aspecto normal. Tras ese período, la excreción fecal es pequeña, y más a menudo no hay tránsito intestinal o es escaso, sin expulsión de gas. Por lo general, la sangre suele aparecer en las primeras 12 horas, aunque a veces no lo hace en 1-2 días y rara vez no aparece en absoluto; el 60% de los lactantes expulsan heces que contienen sangre roja y moco (las deposiciones en confitura de grosella). Algunos pacientes sólo presentan irritabilidad y letargo alternante o progresivo. La tríada clásica de dolor, masa abdominal palpable en forma de salchicha y heces hemáticas o en confitura de grosella se observa en <30% de los pacientes con invaginación. La combinación de dolor en paroxismos, vómitos y masa abdominal palpable tiene un valor pronóstico positivo >90%; la presencia de rectorragia lo aumenta casi hasta el 100%.

En general, la palpación del abdomen revela una masa en forma de salchicha levemente dolorosa a la palpación, a veces mal definida, que puede aumentar de tamaño y firmeza durante el paroxismo de dolor y se

booksmedicos.org

Bibliografía

Grant HW, Parker MC, Wilson MS, et al: Adhesions after abdominal surgery in children, *J Pediatr Surg* 43:152-156, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

suele localizar en el abdomen superior derecho, con su eje longitudinal en posición cefalocaudal. Si se palpa en el epigastrio, el eje longitudinal es transverso. Cerca del 30% de los pacientes no tiene una masa palpable. La presencia de moco sanguinolento en la exploración rectal apoya el diagnóstico de invaginación. La distensión abdominal y el dolor a la palpación aumentan a medida que la obstrucción se vuelve más aguda. En raras ocasiones, el intestino que progresa sobresale a través del ano. *Este prolapso puede distinguirse del prolapso rectal mediante la separación entre el intestino que sobresale y la pared rectal, que no existe en el prolapso rectal.*

La invaginación ileoileal en niños menores de 2 años puede presentar un cuadro clínico menos típico; los síntomas y signos principales son los de una obstrucción del intestino delgado y a menudo se resuelven espontáneamente. La **invaginación recurrente** se aprecia en el 5-8% de los casos y es más habitual tras la reducción hidrostática que tras la reducción quirúrgica. La invaginación crónica, en la que los síntomas son más leves y se producen a intervalos recurrentes, tiene más probabilidad de ocurrir con una enteritis aguda o después de ésta, tanto en niños mayores como en lactantes.

DIAGNÓSTICO

Cuando la anamnesis y la exploración física son sugestivas de invaginación suele realizarse una ecografía. Si se obtiene una radiografía simple abdominal, puede mostrar una densidad en el área de la invaginación. Las ecografías de cribado cuando se sospecha una invaginación aumentan el rendimiento de los enemas diagnósticos/terapéuticos y reducen la exposición a la radiación en niños con ecografías negativas. Los hallazgos diagnósticos de la invaginación en la ecografía incluyen una masa tubular en las proyecciones longitudinales y un aspecto en donut o en diana en las imágenes transversales (fig. 333-1). La ecografía tiene una sensibilidad de alrededor del 98-100% y una sensibilidad de alrededor del 98% para el diagnóstico de la invaginación. El aire, los enemas hidrostáticos (suero salino) y, con menor frecuencia, los de contraste hidrosoluble han sustituido a las exploraciones con bario. Los enemas de contraste muestran un defecto de repleción o una imagen en forma de copa en el extremo de avance del medio de contraste, en el punto donde queda obstruido por la invaginación (fig. 333-2). Puede ser visible una columna lineal central de bario en la luz comprimida del asa invaginada y un anillo fino de bario atrapado alrededor del intestino que se invagina en los pliegues de la mucosa del asa envolvente (signo del muelle), en especial tras la evacuación. La regresión del asa invaginada por la presión del enema y su visualización en la radiografía o en la ecografía documentan una reducción satisfactoria. La reducción con aire se asocia con menos complicaciones y menor exposición a radiación que las técnicas tradicionales hidrostáticas con contraste.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Puede ser especialmente difícil diagnosticar la invaginación en un niño que ya tiene gastroenteritis; un cambio en el patrón de la enfermedad, en el carácter del dolor, el aspecto de los vómitos o el inicio de hemorragia rectal deben alertar al médico. Las heces sanguinolentas y los retortijones abdominales que acompañan a la enterocolitis suelen poder diferenciarse de la invaginación, ya que el dolor es menos intenso y regular, hay diarrea y el lactante se muestra decaído entre los episodios de dolor. La hemorragia producida por un divertículo de Meckel suele ser indolora. Los síntomas articulares, la púrpura o la hematuria, habitualmente, aunque no siempre, acompañan a la hemorragia intestinal de la púrpura de Henoch-Schönlein. Puesto que la invaginación puede ser una complicación de este trastorno, en ocasiones es preciso realizar una ecografía para distinguir entre ambos cuadros.

Es importante distinguir la invaginación del síndrome de obstrucción intestinal distal en los pacientes con fibrosis quística. Este síndrome precisa de un tratamiento anterógrado, que podría ser nocivo en caso de que hubiese una invaginación.

TRATAMIENTO

La reducción de una invaginación aguda es un procedimiento urgente y se debe realizar inmediatamente después del diagnóstico en preparación para una posible cirugía. En pacientes con una invaginación prolongada y signos de shock, irritación peritoneal, perforación intestinal o neumatosis intestinal, no debe intentarse la reducción hidrostática.

La tasa de éxito de la reducción radiológica guiada mediante radioscopia o ecografía es de alrededor del 80-95% en pacientes con invagina-

Figura 333-1 Imagen transversal de una invaginación ileocólica. Obsérvense las asas dentro de las asas del intestino.

Figura 333-2 Invaginación en un lactante. La obstrucción es evidente en el colon transverso proximal. El material de contraste entre el asa invaginada y el asa invaginante es responsable del aspecto en muelle.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ción ileocólica. La reducción espontánea de la invaginación se produce en alrededor del 4-10% de los pacientes. Las perforaciones intestinales ocurren en el 0,5-2,5% de los intentos de reducción con bario o hidrostática (suero salino). La tasa de perforación de la reducción con aire varía entre el 0,1% y el 0,2%. La reducción quirúrgica está indicada en presencia de shock refractario, sospecha de necrosis o perforación intestinal, peritonitis y recurrencias múltiples (punto de invaginación sospechoso).

La **invaginación ileoileal** se demuestra mejor mediante ecografía abdominal. La reducción por instilación de agentes de contraste, suero salino o aire puede no ser posible. Tales invaginaciones pueden desarrollarse de forma insidiosa tras cirugía intestinal y precisar otra intervención si no se reducen de forma espontánea. La enfermedad ileoileal es frecuente en la púrpura de Henoch-Schönlein y en otros trastornos no identificables y suele resolverse sin necesidad de ningún tratamiento específico. Si no es posible la reducción operatoria manual o el intestino no es viable, es necesaria la resección de la invaginación con una anastomosis terminoterminal.

PRONÓSTICO

La invaginación no tratada en lactantes suele ser mortal; las posibilidades de recuperación están directamente relacionadas con la duración de la invaginación antes de la reducción. La mayoría de los lactantes se recuperan si ésta se produce en las primeras 24 horas, pero la mortalidad aumenta con rapidez tras este período, en especial después del segundo día. La reducción espontánea durante la preparación para la intervención no es infrecuente.

La **tasa de recidiva** tras la reducción de las invaginaciones es de alrededor del 10% y, tras la reducción quirúrgica, del 2-5%; ninguna ha recidivado después de la resección quirúrgica. La mayoría de las recidivas tienen lugar en las 72 horas posteriores a la reducción. Los corticoides pueden reducir la frecuencia de invaginación recidivante. La invaginación recidivante se suele poder reducir con un procedimiento radiológico. Los episodios reductibles y repetidos causados por hiperplasia linfonodular pueden responder al tratamiento de las alergias alimentarias identificables, si existen. Una recurrencia aislada de una invaginación normalmente puede reducirse radiológicamente. En pacientes con recidivas ileocólicas múltiples debe sospecharse la existencia de un punto de invaginación y plantearse una cirugía laparoscópica. Es improbable que una invaginación causada por una lesión como un linfosarcoma, un pólipo o un divertículo de Meckel se reduzca de forma satisfactoria mediante la intervención radiológica. Con el tratamiento quirúrgico adecuado, la reducción laparoscópica conlleva una mortalidad muy baja.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

333.4 Obstrucciones de asa cerrada

Andrew Chu y Chris A. Liacouras

La obstrucción de asa cerrada (es decir, **hernia interna**) se debe a la introducción de asas del intestino delgado a través de ventanas creadas por defectos mesentéricos o por adherencias, de modo que las asas quedan atrapadas. La ingurgitación vascular del intestino estrangulado produce isquemia intestinal y necrosis, a no ser que se resuelva rápidamente. La cirugía abdominal previa constituye un factor de riesgo importante. Los síntomas consisten en vómitos biliosos y distensión y dolor abdominales. Los síntomas pueden ser intermitentes si el intestino herniado se desliza entrando y saliendo por el defecto. Los signos peritoneales sugieren isquemia intestinal. Las radiografías simples muestran signos de obstrucción del intestino delgado o aire libre si éste se ha perforado. La TC puede identificar y delimitar las hernias internas. El tratamiento de soporte consiste en administración de líquidos intravenosos y antibióticos, asociados a descompresión nasogástrica. La resolución quirúrgica precoz de la obstrucción está indicada para prevenir la necrosis intestinal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 334

Cuerpos extraños y bezoares

334.1 Cuerpos extraños en el estómago y el intestino

Judith R. Kelsen y Chris A. Liacouras

Una vez en el estómago, el 95% de todos los objetos ingeridos atraviesan el resto del tracto gastrointestinal sin dificultad. Se estima que la perforación tras la ingestión de un cuerpo extraño ocurre en <1% de los casos de objetos ingeridos y, cuando se produce, tiende a hacerlo en áreas de esfínteres fisiológicos (píloro, válvula ileocecal), ángulos agudos (ángulo duodenal), malformaciones intestinales congénitas (membranas, diafragmas, divertículos) o zonas sometidas a cirugía intestinal previa.

La mayoría de los pacientes que ingieren cuerpos extraños tienen entre 6 meses y 6 años. Las monedas son los cuerpos extraños que se ingieren con más frecuencia en la edad pediátrica, mientras que las impactaciones de carne o de alimentos son los cuerpos extraños accidentales más comunes en adolescentes y adultos. Los pacientes con cuerpos extraños no alimenticios con frecuencia describen antecedentes de ingestión. En los niños pequeños, suele haber un testigo de dicha ingestión. Las preocupaciones inmediatas que surgen son qué tipo de cuerpo extraño es, su localización, su tamaño y el tiempo transcurrido desde la ingestión. Alrededor del 90% de los cuerpos extraños son opacos. Se deben realizar radiografías rutinarias para determinar el tipo, el número y la localización de los objetos sospechosos. En ocasiones es necesario realizar radiografías con contraste para visualizar la presencia de algunos objetos, como trozos de plástico o juguetes.

En la mayoría de los casos de cuerpos extraños que han progresado por el esófago y alcanzado el estómago está indicado un tratamiento conservador. El tránsito de dichos objetos por el intestino suele durar 4-6 días, aunque algunos pueden tardar hasta 3-4 semanas. Mientras tanto, se debe instruir a los padres para que alimenten al niño con una dieta normal y observen las deposiciones para detectar el objeto ingerido. Se debe evitar administrar purgantes. Los objetos excepcionalmente largos o afilados suelen controlarse mediante radiografías. Los padres o los pacientes deben notificar de forma inmediata al médico si se produce dolor abdominal, vómitos, fiebre persistente y hematemesis o melenas. La ausencia de progresión del objeto en un período de 3-4 semanas rara vez implica una perforación, sino más bien una malformación congénita o una anomalía intestinal adquirida.

Ciertos objetos plantean más riesgo que otros. En caso de cuerpos extraños afilados, como alfileres, se requieren evaluaciones semanales. La extirpación quirúrgica es necesaria si el paciente presenta síntomas o signos de obstrucción o perforación, o si el cuerpo extraño no progresa durante varias semanas. Los imanes pequeños utilizados en el cierre de pendientes se han asociado con perforación intestinal. Un imán en el estómago puede que no sea necesario extraerlo en un niño asintomático, pero en el esófago es preciso extraerlo de inmediato. Cuando los imanes se dispersan después de la ingestión pueden atraerse entre sí a través de la pared intestinal, lo que provoca una necrosis por presión y perforación (fig. 334-1). Los medallones de juguetes baratos que contienen plomo pueden causar **saturnismo.** Las monedas más nuevas también se pueden descomponer cuando se someten a una exposición prolongada al ácido. A menos que se ingieran muchas monedas, no obstante, probablemente los metales liberados no plantean un riesgo clínico.

La ingestión de pilas pocas veces causa problemas, pero pueden aparecer síntomas por la liberación de álcalis o de metales pesados (mercurio) a partir de la degradación en el tubo digestivo. Las pilas también pueden generar una corriente eléctrica responsable de quemaduras eléctricas de bajo voltaje en el intestino. Si los pacientes presentan síntomas como vómitos o dolor abdominal, si una pila de gran diámetro (>20 mm de diámetro) permanece en el estómago durante más de 48 horas, o si se ingiere una de litio, debería extraerse. Las pilas mayores de 15 mm que no atraviesen el píloro en 48 horas tienen menos probabilidades de hacerlo espontáneamente y suelen requerir su extracción. En los niños menores de 6 años, no es probable

booksmedicos.org

Bibliografía

Bajaj L, Roback MG: Postreduction management of intussusception in a children's hospital emergency department, *Pediatrics* 112:1302-1307, 2003.

Bines JE, Kohl KS, Forster J, et al: Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunizations: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation, *Vaccine* 22:569-574, 2004.

Bines JE, Liem NT, Justice FA, et al: Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: adenovirus implicated, but not rotavirus, *J Pediatr* 149:452-460, 2006.

Bonnard A, Demarche M, Dimitriu C, et al: Indications for laparoscopy in the management of intussusception. A multicenter retrospective study conducted by the French study group for pediatric laparoscopy (GECI), *J Pediatr Surg* 43:1249-1253, 2008.

Buettcher M, Baer G, Bonhoeffer J, et al: Three-year surveillance of intussusception in children in Switzerland, *Pediatrics* 120:473-480, 2007.

Burke MS, Ragi JM, Karamanoukian HL, et al: New strategies in nonoperative management of meconium ileus, *J Pediatr Surg* 37:760-764, 2002.

Centers for Disease Control and Prevention: Postmarketing monitoring of intussusception after Rota Teg vaccination—United States, February 1, 2006–February 15, 2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 56:218-222, 2007.

Crystal P, Hertzanu Y, Farber B, et al: Sonographically guided hydrostatic reduction of intussusception in children, *J Clin Ultrasound* 30:343-348, 2002.

Fischer TK, Bihrmann K, Perch M, et al: Intussusception in early childhood: a cohort study of 1.7 million children, *Pediatrics* 114:782-785, 2004.

Greenberg D, Givon-Lavi N, Newman N, et al: Intussusception in children in southern Israel: disparity between 2 populations, *Pediatr Infect Dis J* 27:236-240, 2008.

Haber P, Patel M, Pan Y, et al: Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006-2012, *Pediatrics* 131:1042-1049, 2013.

Henrikson S, Blane CE, Koujok K, et al: The effect of screening sonography on the positive rate of enemas for intussusception, *Pediatr Radiol* 33:190-193, 2003.

Henry MCW, Brever CK, Tashjian DB, et al: The appendix sign: a radiographic marker for irreducible intussusception, *J Pediatr Surg* 41:487-489, 2006.

Koumanidou C, Vakaki M, Pitsoulakis G, et al: Sonographic detection of lymph nodes in the intussusception of infants and young children: clinical evaluation and hydrostatic reduction, *AJR Am J Roentgenol* 178:445-450, 2002.

Kubota A, Imura K, Yagi M, et al: Functional ileus in neonates: Hirschsprung's disease–allied disorders versus meconium-related ileus, *Eur J Pediatr Surg* 9:392-395, 1999.

O'Ryan M, Lucero Y, Pena A, et al: Two year review of intestinal intussusception in six large public hospitals of Santiago, Chile, *Pediatr Infect Dis J* 22:717-721, 2003.

Reilly NR, Aguilar KM, Green PH: Should intussusception in children prompt screening for celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56(1):56-59, 2013.

Shteyer E, Koplewitz BZ, Gross E, et al: Medical treatment of recurrent intussusception associated with intestinal lymphoid hyperplasia, *Pediatrics* 111:682-685, 2003.

Sorantin E, Lindbichler F: Management of intussusception, *Eur Radiol* 14:146-154, 2004.

Stolz LA, Kizza H, Little K, et al: Intussusception detected with ultrasound in a resource-limited setting, *Lancet* 381:2054, 2013.

Williams H: Imaging and intussusception, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 93:30-36, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Hongo N, Mori H, Matsumoto S, et al: Internal hernias after abdominal surgeries: MDCT features, *Abdom Imaging* 36:349-362, 2011.

booksmedicos.org

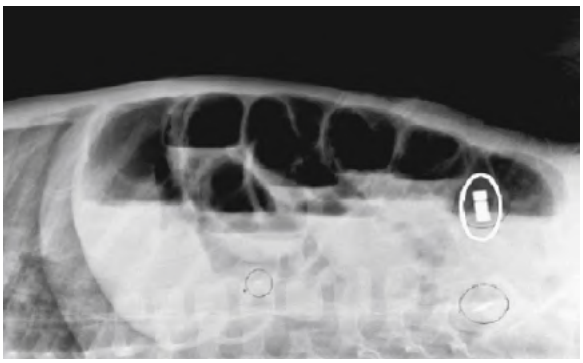

Figura 334-1 Radiografía abdominal de un niño de 3 años en la que se observan 3 imanes unidos que han provocado un vólvulo (es decir, torsión intestinal) y muchas perforaciones intestinales. *(Cortesía del US Consumer Product Safety Commission. De los Centros para el Control y la Prevención de enfermedades: Gastrointestinal injuries from magnet ingestion in children—United States, 2003-2006,* MMWR *55:1296-1300, 2006.)*

que las pilas mayores de 15 mm pasen de forma espontánea y se deberían extraer por endoscopia. Si el paciente presenta signos peritoneales, se requiere la extracción quirúrgica. Las pilas más allá del duodeno suelen eliminarse por el recto en el 85% de los casos en las 72 horas siguientes. La pila debería identificarse por su tamaño y el código impreso o por la evaluación de una medición duplicada de su compartimento. En Estados Unidos, se puede llamar a The National Button Battery Ingestion Hotline para ayudar a la identificación (202-625-3333). También se puede consultar con los centros nacionales de toxicología de cada país para consultas sobre ingestiones de pilas y de materiales cáusticos. Las pilas de litio provocan lesiones más graves que las alcalinas. Además, las lesiones pueden aparecer en minutos. Las pilas de botón en un niño sintomático deben extraerse, y también en caso de que sean varias las pilas ingeridas.

En niños mayores y adultos, los objetos ovalados >5 cm de diámetro o 2 cm de grosor tienden a localizarse en el estómago y deben extraerse por vía endoscópica. Los objetos finos >6 cm de longitud no pueden sortear el píloro ni el ángulo duodenal y también deben extraerse. En lactantes y niños pequeños, los objetos >3 cm de longitud o >20 mm de diámetro generalmente no pueden atravesar el píloro y deben extraerse. Los imperdibles abiertos plantean un problema considerable y exigen su extracción endoscópica urgente si están accesibles. Las cuchillas de afeitar pueden tratarse con un endoscopio rígido, traccionando de la cuchilla hacia el interior del instrumento. Como alternativa, el endoscopista puede utilizar un capuchón de goma en el extremo del endoscopio para proteger el esófago. Otros objetos afilados (agujas, huesos, alfileres) suelen pasar el estómago, pero con una incidencia de complicaciones de hasta un 35%; siempre que sea posible, deben extraerse mediante un endoscopio si se localizan en el estómago o en el duodeno proximal. Si no es factible extraer los objetos afilados pero no se observa un progreso en su localización durante 3 días, está indicada su extracción quirúrgica. Algunas drogas deben extraerse con cirugía (píldoras de hierro agregadas, paquetes de cocaína); el tratamiento inicial puede incluir los lavados con polietilenglicol por vía oral. Las bolas de droga (heroína, cocaína) suelen verse en imágenes de riñones-uréteres-vejiga o de TC y a menudo se eliminan sin incidentes. Los procedimientos endoscópicos pueden romper el material que los envuelve y ocasionar una toxicidad grave. La cirugía estaría indicada en caso de que se desarrolle toxicidad o si las bolas no progresan o si aparecen signos de obstrucción.

La ingestión de imanes supone un problema para los niños. Se cree que el número de imanes es un factor crítico. Si se ingiere sólo uno, la probabilidad de complicaciones es mínima. Si se ingieren ≥2 imanes, los polos magnéticos se atraen entre sí, lo que conlleva un riesgo de obstrucción, de aparición de fístula y de perforación. La extracción endoscópica debe realizarse de urgencia cuando se ingieren varios imanes, después de realizar radiografías. El dolor abdominal o los signos peritoneales requieren una intervención quirúrgica urgente. Si todos los imanes se localizan en el estómago, estaría indicada una extracción endoscópica. Si la ingestión se produjo más de 12 horas antes de la evaluación, debe consultarse con un cirujano general. Si los imanes están más allá del estómago y el paciente presenta síntomas, debe consultarse con el cirujano general. Si el paciente está asintomático puede considerarse la extracción endoscópica o colonoscópica junto con una evaluación quirúrgica.

Los cuerpos extraños de plomo pueden causar síntomas por saturnismo. Está indicada la extracción endoscópica precoz de los objetos de plomo y se debería realizar un análisis de la concentración sanguínea de dicho metal.

Las bolas de polímeros hidroabsorbentes pueden aumentar su tamaño hasta 400 veces y si se ingieren pueden provocar obstrucciones intestinales. Al principio son de pequeño tamaño y pasan fácilmente el píloro, pero luego aumentan de tamaño rápidamente en el intestino delgado. Estaría indicada su extracción quirúrgica.

En ocasiones, los niños se introducen objetos en el recto; si son pequeños y romos, se suelen eliminar de forma espontánea, pero si son grandes o afilados deben extraerse. Antes de intentar la extirpación endoscópica o con espéculo es indispensable administrar los sedantes adecuados para relajar el esfínter anal. Si el objeto está alojado proximal al recto, suele descender tras un período de observación de 12-24 horas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

334.2 Bezoares

Judith R. Kelsen y Chris A. Liacouras

Un bezoar es una acumulación de material exógeno en el estómago o el intestino. Su composición predominante son alimentos o fibra. La mayoría se producen en mujeres con trastornos de personalidad o en personas con alteraciones neurológicas. Los pacientes con antecedentes de cirugía abdominal presentan un riesgo más elevado. La edad máxima de inicio de los síntomas es la segunda década de la vida.

Los bezoares se clasifican según su composición. Los **tricobezoares,** compuestos por pelo del propio paciente, se deben sobre todo a trastornos psiquiátricos, como la tricotilomanía, y su forma más grave se conoce como síndrome de Rapunzel. Los **fitobezoares,** compuestos por una combinación de material vegetal y animal, y los fitobezoares gástricos son los más frecuentes en los pacientes con trastornos de la motilidad. Los **lactobezoares,** que solían ser más frecuentes en lactantes prematuros y se atribuían al alto contenido de caseína y calcio de algunas leches para prematuros. El chicle deglutido puede, en algunas ocasiones, provocar la formación de un bezoar.

Los tricobezoares pueden alcanzar un gran tamaño y formar moldes del estómago; pueden penetrar en el duodeno proximal. Se manifiestan con síntomas de obstrucción parcial del infundíbulo de salida del estómago o intestinal, con vómitos, anorexia y pérdida de peso. Los pacientes se quejan de dolor abdominal, distensión y halitosis intensa. En la exploración física puede observarse una calvicie parcheada y una masa dura en el hipocondrio izquierdo. En ocasiones, los pacientes presentan anemia ferropénica, hipoproteinemia o esteatorrea a causa de una gastritis crónica asociada. Los fitobezoares se manifiestan de forma similar. Los fragmentos desprendidos del bezoar o tricobezoar pueden migrar al intestino delgado como «masas satélites» y causar una obstrucción a ese nivel.

Una radiografía simple de abdomen puede sugerir la presencia de un bezoar, que se confirma con ecografía o TC. En la TC, el bezoar se observa como una masa no homogénea que no se realza, situada a nivel intraluminal del estómago o el intestino. La administración de contraste oral circunscribe la masa.

Por lo general, los bezoares gástricos pueden extraerse por vía endoscópica o, si ésta no es eficaz, mediante intervención quirúrgica. Los lactobezoares suelen mejorar cuando se interrumpe la alimentación durante 24-48 horas. La coca-cola se ha usado como disolvente para los fitobezoares gástricos y se ha demostrado su eficacia cuando se combina con endoscopia.

Los bezoares de pipas de girasol pueden provocar dolor rectal y estreñimiento como consecuencia de la asociación de las pipas con impactación fecal. Está indicada su extracción endoscópica, ya que este tipo de bezoares son refractarios a los enemas y a los lavados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

ASGE Standards of Practice Committee: Management of ingested foreign bodies and food impactions, *Gastrointest Endosc* 73:1085-1091, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Injuries from batteries among children aged <13 years–United States, 1995-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:661-666, 2012.

Cerri RW, Liacouras CA: Evaluation and management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract, *Pediatr Case Rev* 3:150-156, 2003.

Denney W, Ahmad N, Dillard B, et al: Children will eat the strangest things, a 10-year retrospective analysis of foreign body and caustic ingestions from a single academic center, *Pediatr Emerg Care* 28(8):731-734, 2012.

Dutta S, Barzin A: Multiple magnet ingestion as a source of severe gastrointestinal complications requiring surgical intervention, *Arch Pediatr Adolesc Med* 162:123-125, 2008.

Hussain SZ, Bousvaros A, Gilger M, et al: Management of ingested magnets in children, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55(3):239-242, 2012.

Karjoo M, Kader H: A novel technique for closing and removing an open safety pin from the stomach, *Gastrointest Endosc* 57:627-629, 2003.

Litovitz T, Whitaker N, Marsolek M, et al: Emerging battery-ingestion hazard: clinical implications, *Pediatrics* 125:1168, 2010.

Mallon PT, White JS, Thompson RL: Systemic absorption of lithium following ingestion of a lithium button battery, *Hum Exp Toxicol* 23:193-195, 2004.

Naji H, Isacson D, Svensson JF, et al: Bowel injuries caused by ingestion of multiple magnets in children: a growing hazard, *Pediatr Surg Int* 28(4):367-374, 2012.

Puig S, Scharitzer M, Cengiz K, et al: Effects of gastric acid on euro coins: chemical reaction and radiographic appearance after ingestion by infants and children, *Emerg Med J* 21:553-556, 2004.

Schalamon J, Haxhija EQ, Ainoedhofer H, et al: The use of a hand-held metal detector for localisation of ingested metallic foreign bodies—a critical investigation, *Eur J Pediatr* 163:257-259, 2004.

VanArsdale JL, Leiker RD, Kohn M, et al: Lead poisoning from a toy necklace, *Pediatrics* 114:1096-1099, 2004.

Zamora IJ, Vu LT, Larimer EL, et al: Water-absorbing balls: a "growing" problem, *Pediatrics* 130:e1011-e1014, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Fallon S, Slater B, Lopez M, et al: The surgical management of Rapunzel syndrome: a case series and a literature review, *J Pediatr Surg* 48(2):830-834, 2013.

Kaneko H, Tomomasa T, Kubota Y, et al: Pharmacobezoar complicating treatment with sodium alginate, *J Gastroenterol* 39:69-71, 2004.

Ladas SD, Kamberoglou D, Karamanolis G, et al: Systemic review: Coca-Cola can effectively dissolve gastric phytobezoars as a first-line treatment, *Aliment Pharmacol* 37:169-173, 2013.

Lynch KA, Feola PG, Guenther E: Gastric trichobezoar: an important cause of abdominal pain presenting to the pediatric emergency department, *Pediatr Emerg Care* 19(5):343-347, 2003.

Palanivelu C, Rangarajan M, Senthilkumar R, et al: Trichobezoars in the stomach and ileum and their laparoscopy-assisted removal: a bizarre case, *Singapore Med J* 48(2):e37-e39, 2007.

Purcell L, Gremse DA: Sunflower seed bezoar leading to fecal impaction, *South Med J* 88:87-88, 1995.

booksmedicos.org

Capítulo 335

Enfermedad ulcerosa péptica en niños

Samra S. Blanchard y Steven J. Czinn

La enfermedad ulcerosa péptica es el resultado final de la inflamación debida a un desequilibrio entre factores citoprotectores y citotóxicos en el estómago y el duodeno, y se presenta con diversos grados de gastritis o de ulceración franca. La patogenia de la enfermedad ulcerosa péptica es multifactorial, pero la vía final común para el desarrollo de úlceras es la acción del ácido y de los contenidos cargados de pepsina del estómago sobre la mucosa gástrica y duodenal, así como la incapacidad de los mecanismos de defensa de la mucosa para aplacar estos defectos. En la endoscopia pueden visualizarse anomalías en la mucosa gástrica y duodenal, con o sin alteraciones histológicas. Las lesiones profundas de la mucosa que desestructuran la capa muscular de la mucosa de la pared gástrica o duodenal definen las **úlceras pépticas.** Las úlceras gástricas se localizan generalmente en la curvatura menor del estómago y el 90% de las úlceras duodenales se encuentran en el bulbo duodenal. A pesar de la carencia de estudios pediátricos basados en grandes poblaciones, las tasas de enfermedad ulcerosa péptica en la infancia parecen ser bajas. Los grandes centros pediátricos describen a título anecdótico una incidencia de 5-7 niños con úlceras gástricas o duodenales por cada 2.500 ingresos hospitalarios anuales.

Las úlceras en los niños pueden clasificarse en úlceras pépticas **primarias,** que son crónicas y más frecuentemente duodenales, o **secundarias,** que suelen tener un comienzo más agudo y con mayor frecuencia son gástricas (tabla 335-1). Las úlceras primarias se asocian en la mayoría de los casos con infección por *Helicobacter pylori;* sin embargo, las úlceras pépticas primarias idiopáticas suponen hasta el 20% de las úlceras duodenales en niños. Las úlceras pépticas secundarias pueden ser consecuencia de estrés debido a sepsis, shock o una lesión intracraneal (úlcera de Cushing) o una respuesta a una lesión por quemadura grave (úlcera de Curling). Las úlceras secundarias pueden producirse también como consecuencia del consumo de ácido acetilsalicílico o de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); los estados de hipersecreción como el síndrome de Zollinger-Ellison (v. cap. 335.1), el síndrome de intestino corto y la mastocitosis sistémica son causas infrecuentes de ulceración péptica.

Tabla 335-1 Clasificación etiológica de las úlceras pépticas

Positiva para infección por *Helicobacter pylori*
Inducida por fármacos (AINE)
H. pylori y AINE positiva
H. pylori y AINE negativa*
Estado hipersecretor de ácido (síndrome de Zollinger-Ellison)
Úlcera de la anastomosis tras gastrectomía subtotal
Tumores (cáncer, linfoma)
Causas específicas infrecuentes
Enfermedad de Crohn del estómago o duodeno
Gastroduodenitis eosinofílica
Mastocitosis sistémica
Lesión por radiación
Infecciones virales (infección por citomegalovirus o por herpes simple, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos)
Colonización gástrica con *Helicobacter heilmannii*
Enfermedad sistémica grave
Úlcera de Cameron (úlcera gástrica en el punto donde una hernia de hiato pasa a través del hiato diafragmático)
Úlcera idiopática auténtica

*Requiere que se busquen otras causas específicas.
AINE, antiinflamatorios no esteroideos.
De Vakil N, Megraud F: Eradication therapy for Helicobacter pylori, Gastroenterology *133:985-1001, 2007.*

PATOGENIA

Secreción de ácido

A los 3-4 años de edad, la secreción de ácido gástrico se aproxima a los valores del adulto. El ácido segregado inicialmente por las células oxínticas del estómago tiene un pH de alrededor de 0,8, mientras que el pH del contenido estomacal es de 1-2. Una secreción excesiva de ácido se asocia con una gran masa de células parietales, hipersecreción por las células G antrales y aumento del tono vagal, lo que da lugar a un aumento o mantenimiento de la secreción de ácido en respuesta a las comidas y un aumento de la secreción durante la noche. Los secretagogos que promueven la producción de ácido gástrico son la acetilcolina liberada por el nervio vago, la histamina segregada por las células enterocromafines y la gastrina liberada por las células G del antro. Entre los mediadores que disminuyen la secreción de ácido gástrico y favorecen la producción de mucina protectora están las prostaglandinas.

Defensa de la mucosa

Una capa continua de gel mucoso que sirve como barrera de difusión a los iones hidrógeno y otras sustancias químicas cubre la mucosa gastrointestinal. La producción y secreción de moco se ven estimuladas por las prostaglandinas E_2. Por debajo de la capa mucosa, el epitelio forma una barrera de segunda línea, cuyas características vienen determinadas por la biología de las células epiteliales y sus uniones estrechas. Otra función importante de las células epiteliales es segregar quimiocinas cuando se ven amenazadas por ataques de microorganismos. La secreción de bicarbonato al interior de la capa mucosa, que está regulada por prostaglandinas, es esencial para la neutralización de los iones hidrógeno. Si se produce una lesión de la mucosa, se ocasiona rápidamente una proliferación activa y migración de células de la mucosa, estimulada por el factor de crecimiento epitelial, el factor-α transformador del crecimiento, el factor de crecimiento similar a la insulina, gastrina y bombesina, que cubre el área del daño epitelial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de presentación de la enfermedad ulcerosa péptica varían según la edad del paciente. Se describe hematemesis o melena hasta en la mitad de los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica. Los niños de edad escolar y adolescentes tienen como síntomas de presentación más frecuentes el dolor epigástrico y las náuseas, presentaciones vistas generalmente en adultos. La dispepsia y el dolor o plenitud abdominal epigástrica se observan en niños mayores. Los lactantes y los niños más pequeños suelen presentar dificultad en las tomas de alimento, vómitos, episodios de llanto, hematemesis o melena. En el período neonatal, la perforación gástrica puede ser la presentación inicial.

El síntoma típico de la úlcera péptica, que es el dolor epigástrico que se alivia con la ingestión de comida, sólo se observa en una minoría de los niños. Muchos pacientes pediátricos se quejan de dolor abdominal difuso, que puede ser periumbilical. La gran mayoría de los casos con dolor periumbilical o epigástrico, o con molestias, no tienen úlcera péptica, sino más bien una alteración funcional gastrointestinal, como síndrome del intestino irritable o dispepsia no ulcerosa (funcional). Rara vez, los pacientes con úlcera péptica presentan un dolor abdominal agudo por perforación o síntomas y signos de pancreatitis a causa de una úlcera posterior penetrante. En ocasiones, si la velocidad de la hemorragia es grande y el tiempo de tránsito intestinal está acortado, se puede observar una rectorragia de sangre roja y brillante. Los vómitos pueden ser un signo de obstrucción de la salida del estómago.

El dolor suele describirse como sordo más que agudo o urente, como en los adultos. Puede durar desde minutos hasta horas; los pacientes tienen frecuentes exacerbaciones y remisiones que duran de semanas a meses. El dolor nocturno que despierta al niño es común en los niños de mayor edad. Menos del 33% de los niños presentan antecedentes de dolor ulceroso típico con alivio rápido después de la toma de antiácidos. Rara vez, en pacientes con hemorragia aguda o crónica, la perforación de la úlcera hacia la cavidad abdominal o hacia órganos adyacentes produce shock, anemia, peritonitis o pancreatitis. Si la inflamación y el

booksmedicos.org

edema son intensos, puede producirse una obstrucción aguda o crónica del infundíbulo de salida gástrico.

DIAGNÓSTICO

La esofagogastroduodenoscopia es el método de elección para establecer el diagnóstico de enfermedad ulcerosa péptica. Puede efectuarse de modo seguro en todas las edades por gastroenterólogos pediátricos experimentados. La endoscopia permite la visualización directa del esófago, el estómago y el duodeno para identificar las lesiones específicas. Se deben obtener muestras de esas tres zonas para la valoración histológica, así como para detectar la presencia de infección por *H. pylori*. La endoscopia proporciona también la oportunidad de un tratamiento hemostático que incluye la inyección y el uso de una sonda calentadora o la electrocoagulación en caso necesario. Se dispone de pruebas de inmunoanálisis enzimático fecal para *H. pylori*, que tienen una utilidad variable en los niños.

ÚLCERAS PRIMARIAS

Gastritis por *Helicobacter pylori*

H. pylori se encuentra entre las infecciones bacterianas más comunes en el ser humano. *H. pylori* es un bacilo gramnegativo en forma de S que produce ureasa, catalasa y oxidasa y que puede intervenir en la patogenia de la enfermedad ulcerosa péptica. El mecanismo de adquisición y transmisión de *H. pylori* no está claro, aunque el modo más probable de transmisión es fecal-oral u oral-oral. Se pueden cultivar microorganismos de *H. pylori* viables a partir de heces o de vómito de pacientes infectados. Los factores de riesgo tales como un bajo nivel socioeconómico en la infancia o miembros familiares afectados, influyen también sobre la prevalencia. En todos los niños infectados con *H. pylori* se desarrolla una gastritis crónica activa histológica, pero con frecuencia son asintomáticos. En niños, la infección por *H. pylori* puede manifestarse con dolor abdominal o vómitos y menos frecuentemente con anemia ferropénica refractaria o retraso del crecimiento. *H. pylori* puede asociarse, aunque raramente, con trombocitopenia autoinmunitaria crónica. La colonización crónica con *H. pylori* puede predisponer a los niños a un riesgo significativamente mayor de desarrollo de úlcera duodenal, cáncer gástrico como adenocarcinoma o linfomas MALT (tejido linfoide asociado a mucosas). El riesgo relativo de carcinoma gástrico es 2,3-8,7 veces mayor en los adultos infectados que en los no infectados. La Organización Mundial de la Salud ha clasificado al organismo *H. pylori* como carcinógeno del grupo I.

También se han descrito casos de anemia, púrpura trombocitopénica idiopática, talla baja y síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) como manifestaciones extragástricas de la infección por *H. pylori*. En un estudio publicado, la infección por *H. pylori* se ha correlacionado con casos de SMSL, pero no hay evidencia que sugiera la participación de la bacteria en la patogenia de este síndrome.

El **diagnóstico** de la infección por *H. pylori* se efectúa histológicamente por la demostración del microorganismo en las muestras de biopsia (fig. 335-1). Aunque los análisis serológicos validados para la detección del anticuerpo inmunoglobulina G (IgG) pueden ser de utilidad para el cribado de niños en busca de la presencia de *H. pylori*, no ayudan a predecir la infección activa o valorar el éxito del tratamiento antimicrobiano de erradicación. Las pruebas de urea marcada con ^{13}C en el aliento y las pruebas de antígeno en heces también son métodos incruentos disponibles para detectar la infección por *H. pylori*. No obstante, en el caso de los niños con sospecha de infección por *H. pylori* se recomienda una endoscopia alta inicial para evaluar y confirmar la enfermedad. La gama de hallazgos endoscópicos en los niños con infección por *H. pylori* varía desde un aspecto macroscópico normal hasta la presencia de una gastritis inespecífica con pliegues rugosos prominentes, nodularidad (fig. 335-2) o úlceras. Dado que la mucosa antral tiene un aspecto endoscópico normal en un número significativo de niños con gastritis primaria por *H. pylori*, siempre se obtendrán biopsias gástricas a partir del cuerpo y del antro del estómago con independencia del aspecto endoscópico. Si se identifica *H. pylori*, incluso en un niño sin síntomas, se debe ofrecer el tratamiento de erradicación (tablas 335-2 y 335-3).

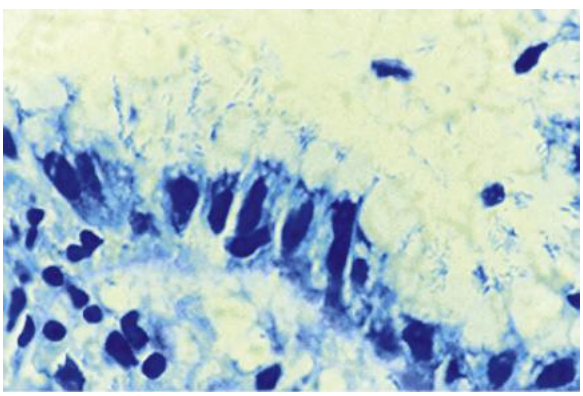

Figura 335-1 Aspecto de *Helicobacter pylori* en la superficie de la mucosa gástrica con la tinción de Giemsa (gran aumento). *(De Campbell DI, Thomas JE:* Helicobacter pylori *infection in paediatric practice*, Arch Dis Child Edu Pract Ed *90:ep25-ep30, 2005.)*

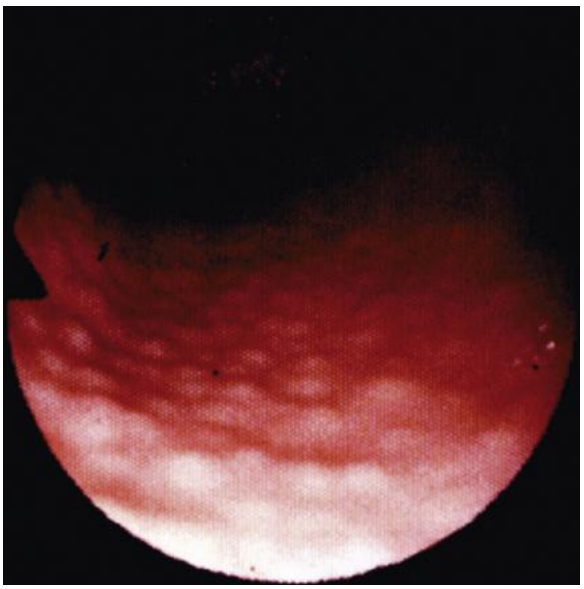

Figura 335-2 Vista endoscópica de una hiperplasia nodular linfoide del antro gástrico. *(De Campbell DI, Thomas JE: Helicobacter pylori infection in paediatric practice,* Arch Dis Child Edu Pract Ed *90:ep25-ep30, 2005.)*

Úlceras idiopáticas

Las úlceras duodenales en las que no se identifica *H. pylori* en niños que no tienen antecedentes de ingesta de AINE representan el 15-20% de las úlceras duodenales pediátricas. Estos pacientes no tienen nodularidad en el antro gástrico ni datos histológicos de gastritis. En las úlceras idiopáticas, la supresión de ácido por sí sola es el tratamiento eficaz de elección. Se pueden utilizar inhibidores de la bomba de protones (IBP) o un antagonista de los receptores H_2. Las úlceras idiopáticas tienen una elevada tasa de recurrencia después de suspender el tratamiento antisecretor. Estos niños deben seguirse estrechamente, y si los síntomas recidivan, se debe volver a comenzar con el tratamiento antisecretor. En tales casos, si el niño es mayor de 1 año, se prefieren los IBP para el tratamiento de mantenimiento, ya que se ha demostrado que son superiores a los antagonistas de los receptores de H_2 en la prevención de las úlceras recidivantes.

ÚLCERAS SECUNDARIAS

Ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE lesionan la mucosa por irritación local directa y por inhibición de la ciclooxigenasa y la formación de prostaglandinas. Las prostaglandinas favorecen la resistencia de la mucosa a la lesión; por consiguiente, una disminución de su producción aumenta el riesgo de lesión de la mucosa. La intensa gastropatía erosiva producida por los AINE puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 335-2 Tratamientos recomendados para la erradicación de la enfermedad por *H. pylori* en niños

FÁRMACOS	DOSIS	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
Amoxicilina	50 mg/kg/día divididos en 2 dosis	14 días
Claritromicina	15 mg/kg/día divididos en 2 dosis	14 días
Inhibidor de la bomba de protones	1 mg/kg/día divididos en 2 dosis	1 mes
o		
Amoxicilina	50 mg/kg/día divididos en 2 dosis	14 días
Metronidazol	20 mg/kg/día divididos en 2 dosis	14 días
Inhibidor de la bomba de protones	1 mg/kg/día divididos en 2 dosis	1 mes
o		
Claritromicina	15 mg/kg/día divididos en 2 dosis	14 días
Metronidazol	20 mg/kg/día divididos en 2 dosis	14 días
Inhibidor de la bomba de protones	1 mg/kg/día divididos en 2 dosis	1 mes

Adaptada de Gold BD, Colletti RB, Abbott M y cols.: Medical position statement: The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment, J Pediatr Gastroenterol Nutr *31:490-497, 2000.*

Tabla 335-3 Tratamiento antisecretor, con dosis pediátricas

FÁRMACO	DOSIS PEDIÁTRICA	PRESENTACIÓN
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_2		
Cimetidina	20-40 mg/kg/día Dividida en 2-4 veces al día	Jarabe: 300 mg/ml Comprimidos: 200, 300, 400, 800 mg
Ranitidina	4-10 mg/kg/día Dividida en 2-3 veces al día	Jarabe: 75 mg/5 ml Comprimidos: 75, 150, 300 mg
Famotidina	1-2 mg/kg/día Dividida en 2 veces al día	Jarabe: 40 mg/5 ml Comprimidos: 20, 40 mg
Nizatidina	5-10 mg/kg/día Dividida en 2 veces al día	Solución: 15 mg/ml Cápsulas: 150, 300 mg Comprimidos: 75 mg
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol	1-3,3 mg/kg/día <20 kg: 10 mg/día >20 kg: 20 mg/día Aprobado para su uso en >2 años de edad	Cápsulas: 10, 20, 40 mg
Lansoprazol	0,8-4 mg/kg/día <30 kg: 15 mg/día >30 kg: 30 mg/día Aprobado para su uso en >1 año de edad	Cápsulas: 15, 30 mg Polvo: 15, 30 mg Comprimidos: 15, 30 mg
Rabeprazol	1-11 años (<15 kg): 5 mg/día 1-11 años (>15 kg): 10 mg/día >12 años: comprimido de 20 mg	Cápsulas de la liberación mantenida: 5, 10 mg Comprimido de liberación mantenida: 20 mg
Pantoprazol	1-5 años: 0,3-1,2 mg/kg/día (datos limitados) >5 años: >15 kg y <40 kg: 20 mg/día >40 kg: 40 mg/día	Comprimidos: 20, 40 mg Polvo: 40 mg
AGENTES CITOPROTECTORES		
Sucralfato	40-80 mg/kg/día	Suspensión: 1.000 mg/5 ml Comprimidos: 1.000 mg

culminar en la aparición de úlceras hemorrágicas o perforación gástrica. La localización de estas úlceras es más común en el estómago que en el duodeno, y por lo general se hallan en el antro.

ÚLCERAS «DE ESTRÉS»

Suelen producirse en las primeras 24 horas del comienzo de una enfermedad crítica en la que hay un estrés fisiológico. En muchos casos, los pacientes sangran por erosiones gástricas más que por úlceras. Alrededor del 25% de los niños que están en estado crítico en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) tiene datos macroscópicos de hemorragia gástrica. Los niños prematuros y los nacidos a término en la unidad de cuidados intensivos neonatales pueden desarrollar también lesiones en la mucosa gástrica, que pueden manifestarse con hemorragia digestiva alta o úlceras perforadas. Aunque las medidas profilácticas para prevenir las úlceras por estrés no están estandarizadas, los fármacos que inhiben la producción de ácido gástrico se utilizan con frecuencia en la UCIP para reducir la tasa de erosiones o úlceras gástricas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hemorragia aguda consiste en la monitorización seriada del pulso, la presión arterial y el hematocrito para garantizar la estabilidad hemodinámica y evitar una anemia y una hipovolemia

booksmedicos.org

significativas. Se puede utilizar suero salino isotónico para reanimar a un paciente que presente hipovolemia, tras lo que pueden realizarse transfusiones de concentrados de hematíes en caso de anemia sintomática significativa. Se debe determinar el grupo sanguíneo del paciente y realizar pruebas cruzadas, además de colocar un catéter de gran calibre para la reposición hídrica o de sangre. Se debería colocar una sonda nasogástrica para determinar si la hemorragia se ha detenido. Se puede producir una anemia significativa tras la fluidoterapia de reanimación, debido a un equilibrio o a una hemorragia continuada (que también puede causar un shock). Por fortuna, la mayoría de las hemorragias por úlcera péptica cede de forma espontánea.

Los pacientes en quienes se sospecha una hemorragia por úlcera péptica deberían recibir tratamiento con IBP intravenosos en dosis altas, lo que reduce el riesgo de nuevas hemorragias. En algunos centros también se emplea octreotida, que reduce el flujo sanguíneo esplácnico y la producción de ácido gástrico.

Una vez que el paciente está estable desde el punto de vista hemodinámico, puede efectuarse una endoscopia para identificar el origen de la hemorragia y tratar un posible foco hemorrágico. Los métodos para la hemostasia de los vasos consisten en aplicar presión y coagulación con láser, térmica o eléctrica; también pueden usarse grapas, bandas e inyecciones (adrenalina, suero salino).

El tratamiento de la úlcera tiene dos objetivos: la cicatrización de la úlcera y la eliminación de la causa primaria. Otras consideraciones importantes son el alivio de los síntomas y la prevención de las complicaciones. Los **fármacos de primera línea** para el tratamiento de la gastritis y de la enfermedad ulcerosa péptica en los niños son los antagonistas de los receptores H_2 y los IBP (v. tabla 335-3). Los IBP son más potentes para la cicatrización de la úlcera. También se pueden utilizar agentes citoprotectores como tratamiento complementario si hay lesiones en la mucosa. Se deben utilizar antibióticos en combinación con un IBP para el tratamiento de las úlceras asociadas con *H. pylori* (v. tabla 335-2).

Los antagonistas de los receptores H_2 (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina) inhiben competitivamente la unión de la histamina y del receptor de subtipo H_2 de la célula parietal del estómago. Los IBP bloquean la bomba H^+/K^+ ATPasa de la célula parietal gástrica en un modo dependiente de la dosis, reduciendo la secreción de ácido gástrico basal y estimulada. En EE.UU. se dispone al menos de 7 IBP: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol, dexlansoprazol y una combinación de omeprazol y bicarbonato sódico. Aparte de los dos últimos, el resto están aprobados para su empleo en niños y adolescentes, son bien tolerados, con escasos efectos adversos menores tales como diarrea (1-4%), cefalea (1-3%) y náuseas (1%). Cuando se considera la eficacia terapéutica, la evidencia sugiere que todos los IBP tienen una eficacia comparable en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica con empleo de dosis estándar y son superiores a los antagonistas de los receptores H_2. Los IBP tienen su mayor efecto cuando se administran antes de una comida. Pantoprazol y esomeprazol son los únicos IBP disponibles en formulación intravenosa en Estados Unidos. Los IBP intravenosos deben usarse en la hemorragia digestiva alta aguda. En los adultos, los IBP intravenosos en el contexto de una hemorragia digestiva alta aguda disminuyen el sangrado y la necesidad de intervención durante la endoscopia.

Tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica relacionada con *H. pylori*

En pediatría, los antibióticos y las sales de bismuto se han utilizado junto con IBP para tratar la infección por *H. pylori* (v. tabla 335-2). Las tasas de erradicación en niños varían del 68 al 92% cuando se utiliza un tratamiento doble o triple durante 4-6 semanas. La tasa de cicatrización de la úlcera varía del 91 al 100%. El tratamiento triple proporciona una tasa de curación más alta que el tratamiento doble. Aún ha de establecerse el régimen óptimo para la erradicación de la infección por *H. pylori* en niños, pero el empleo de un IBP en combinación con claritromicina y amoxicilina o metronidazol durante 2 semanas es un tratamiento triple bien tolerado y recomendado (v. tabla 335-2). Aunque los niños <5 años pueden volverse a infectar, la razón fundamental del fracaso terapéutico es un mal cumplimiento o la resistencia a los antibióticos. *H. pylori* ha adquirido más resistencias a la claritromicina o el metronidazol debido al uso generalizado de estos antibióticos para otras infecciones. En el caso de la infección por *H. pylori* resistente, el tratamiento secuencial o de rescate con distintos antibióticos es una opción aceptable. La pauta de tratamiento secuencial consiste en un ciclo de 10 días con un IBP y amoxicilina (ambos dos veces al día), administrados durante los primeros 5 días, seguidos de tratamiento triple consistente en un IBP, claritromicina y metronidazol durante otros 5 días. Se puede utilizar levofloxacino, rifabutina o furazolidona con amoxicilina y bismuto como tratamiento de rescate, dependiendo de la edad del paciente. La fidaxomicina tiene una eficacia equivalente a la vancomicina en los adultos. Conocer el patrón de resistencia de *H. pylori* en la comunidad a la claritromicina o el metronidazol podría ayudar a escoger el tratamiento inicial o de rescate.

Tratamiento quirúrgico

Desde el descubrimiento de *H. pylori* y la disponibilidad de un tratamiento médico moderno, la enfermedad ulcerosa péptica que requiere tratamiento quirúrgico se ha vuelto extraordinariamente rara. Las indicaciones para la cirugía siguen siendo una hemorragia incontrolada, perforación y obstrucción. Desde la introducción de antagonistas de los receptores H_2, el reconocimiento y tratamiento de *H. pylori* y el empleo de IBP, la incidencia de la cirugía por hemorragia y perforación ha disminuido de forma drástica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

335.1 Síndrome de Zollinger-Ellison

Samra S. Blanchard y Steven J. Czinn

Este síndrome poco frecuente se caracteriza por enfermedad ulcerosa péptica grave y refractaria causada por hipersecreción gástrica debido a una secreción autónoma de gastrina por un tumor neuroendocrino (gastrinoma). Las formas de presentación clínica son similares a las de la enfermedad ulcerosa péptica con la adición de diarrea. El diagnóstico se sospecha por la presencia de úlceras recidivantes, múltiples o de localización atípica. Más del 98% de los pacientes tiene unas concentraciones de gastrina en ayunas elevadas. El síndrome de Zollinger-Ellison es frecuente en pacientes con **neoplasia endocrina múltiple (MEN1)** y poco habitual en la **neurofibromatosis** y la **esclerosis tuberosa.** Un tratamiento precoz y eficaz del aumento de la secreción de ácido gástrico es un componente terapéutico esencial. Los IBP son el fármaco de elección debido a su larga duración de acción y potencia. Los antagonistas de los receptores H_2 son también eficaces, pero se requieren dosis más elevadas que las utilizadas en la enfermedad ulcerosa péptica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 336
Enfermedad inflamatoria intestinal

Andrew B. Grossman y Robert N. Baldassano

El término *enfermedad inflamatoria intestinal* (EII) se utiliza para referirse a dos alteraciones diferentes que producen inflamación intestinal crónica idiopática: la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Sus etiologías respectivas no son del todo conocidas y ambas se caracterizan por exacerbaciones y remisiones impredecibles. La mayoría de las veces, la EII comienza durante la preadolescencia/adolescencia o en adultos jóvenes. Se ha observado una distribución bimodal con un comienzo precoz a los 10-20 años y un segundo pico, más pequeño, a los 50-80 años. Alrededor del 25% de los pacientes manifiesta síntomas antes de los 20 años de edad. Sin embargo, la EII puede aparecer ya en el primer año

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Braden B: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection, *BMJ* 344:44-46, 2012.

Calvet X, Lario S, Ramierez-Lazaro M, et al: Comparative accuracy of 3 monoclonal stool tests for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection among patients with dyspepsia, *Clin Infect Dis* 50:323-328, 2010.

Chan FKL: Proton-pump inhibitors in peptic ulcer disease, *Lancet* 372:1198-1200, 2008.

Czinn SJ: *Helicobacter pylori* infection: detection, investigation, and management, *J Pediatr* 146:S21-S26, 2005.

Federico A, Nardone G, Gravina AG, et al: Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection, *Gastroenterology* 143:55-61, 2012.

Gatta L, Vakil N, Leandro G, et al: Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children, *Am J Gastroenterol* 104:3069-3079, 2009.

Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M: Management of acute bleeding from a peptic ulcer, *N Engl J Med* 359:928-936, 2008.

Greenberg ER: Defining the role of sequential therapy for *H. pylori* infection, *Lancet* 381:180-182, 2012.

Jafri NS, Hornung CA, Howden CW: Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naïve to treatment, *Ann Intern Med* 148:923-931, 2008.

Laine L: Blood transfusion for gastrointestinal bleeding, *N Engl J Med* 368:75-76, 2013.

Lau JYW, Barkun A, Fan D, et al: Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding, *Lancet* 381:2033-2042, 2013.

Lau JY, Leung WK, Wu JC, et al: Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding, *N Engl J Med* 356(16):1631, 2007.

Lee BH, Kim N: Quadruple or triple therapy to eradicate H pylori, *Lancet* 377:877-878, 2011.

Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al: Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori:* a multicenter, open-label, randomizes trial, *Lancet* 381:205-212, 2013.

Malfertheiner P, Chan FKL, McCall KEL: Peptic ulcer disease, *Lancet* 374:1449-1458, 2009.

Mayerle J, den Hoed CM, Schurmann C, et al: Identification of genetic loci associated with *Helicobacter pylori* serologic status, *JAMA* 309:1912-1920, 2013.

The Medical Letter: Treatment of *Clostridium difficile* infection, *Med Lett Drugs Ther* 53(1358):14-15, 2011.

Sabbi T, De Angelis P, Colistro F, et al: Efficacy of noninvasive tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients, *Arch Pediatr Adolesc Med* 159:238-241, 2005.

Stray-Pedersen A, Vege A, Rognum TO: *Helicobacter pylori* antigen in stool is associated with SIDS and sudden infant deaths due to infectious diseases, *Pediatr Res* 64:405-410, 2008.

Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al: Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding, *N Engl J Med* 368:11-20, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Gibril F, Jensen RT: Zollinger-Ellison syndrome revisited: diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion, *Curr Gastroenterol Rep* 6:454-463, 2004.

booksmedicos.org

de vida y se ha observado una mayor incidencia entre niños pequeños durante la última década. Los niños con un comienzo precoz de EII tienen una mayor probabilidad de padecer afectación colónica. En los países desarrollados, estas dos enfermedades son causas destacadas de inflamación intestinal crónica en niños algo mayores de un año. Una tercera categoría, menos frecuente, la colitis indeterminada, representa alrededor del 10% de los pacientes pediátricos.

La EII puede clasificarse en función de su edad de inicio: pediátrico (<17 años), precoz (<10 años), muy precoz (<6 años), lactantes/niños pequeños (0-2 años) y neonatal. Los niños con una edad de inicio muy precoz (aproximadamente el 1% del total) y los de menos de 1 año de edad (0,2%) tienen una incidencia alta de causas monogenéticas de EII (v. tabla 336-5) más que idiopáticas y probablemente causas poligenéticas y ambientales.

En la etiopatogenia de la EII participan tanto factores genéticos como ambientales. La prevalencia de la enfermedad de Crohn en Estados Unidos es mucho menor en hispanos y asiáticos que en personas de raza blanca y raza negra. El riesgo de EII en miembros de la misma familia de una persona afectada está en torno a un 7-30%; un niño con ambos padres afectados tiene >35% de posibilidades de adquirir la enfermedad. Los familiares de una persona con colitis ulcerosa presentan un riesgo más elevado de padecer colitis ulcerosa que enfermedad de Crohn y viceversa; ambas enfermedades pueden presentarse en la misma familia. El riesgo de presentación de EII entre familiares de una persona con enfermedad de Crohn es algo mayor que en el caso de personas con colitis ulcerosa.

La importancia de los factores genéticos en el desarrollo de la EII se puede observar por la mayor posibilidad de que afecte a ambos gemelos si éstos son monocigóticos. Las tasas de concordancia en gemelos son mayores en la enfermedad de Crohn (36%) que en la colitis ulcerosa (16%). Las alteraciones genéticas asociadas con la EII son el síndrome de Turner, el síndrome de Hermansky-Pudlak, la glucogenosis de tipo Ib y diversas inmunodeficiencias. En 2001, se identificó el primer gen de la EII, *NOD2,* mediante cartografía de asociación. Unos meses después, se identificó el haplotipo de riesgo EII 5. Estos primeros éxitos se siguieron de un período prolongado sin que se descubrieran factores de riesgo notables. Desde 2006, el año en el que se publicó el primer estudio de amplio espectro del genoma sobre EII, ha habido un crecimiento exponencial en el ámbito de los factores de riesgo genético validados para la EII.

Se encuentra un anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear (pANCA) en alrededor del 70% de los pacientes con colitis ulcerosa frente a <20% de los que tienen enfermedad de Crohn y se cree que representa un marcador de un trastorno inmunorregulador genéticamente controlado. Alrededor del 55% de los que tienen enfermedad de Crohn son positivos para el anticuerpo frente a *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Desde su descripción se han reconocido otros muchos marcadores serológicos e inmunitarios de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

La EII se debe a una respuesta inmunitaria inadecuada o mal regulada a factores ambientales en un huésped genéticamente susceptible. Una anomalía de la inmunorregulación de la mucosa intestinal puede tener gran importancia en la patogenia de la EII, y consta de la activación de citocinas que desencadenan una cascada de reacciones que finalizan en la inflamación del intestino. Estas citocinas son dianas conocidas o potenciales de los tratamientos de la EII.

Existen numerosos factores ambientales implicados en la patogenia de la EII, pero ninguno de ellos alcanza la importancia de la microflora intestinal. La incidencia creciente de la EII con el tiempo probablemente se deba en parte a alteraciones del microbioma. Se han demostrado asociaciones entre la EII y el lugar de residencia o la inmigración a países industrializados, con una dieta «occidental», un mayor uso de antibióticos a edades más tempranas, tasas de vacunación altas y menos exposición a microbios a una edad temprana. Es probable que la microflora intestinal desempeñe algún papel en la patogenia de la EII, pero aún debe dilucidarse su mecanismo exacto. Algunos factores ambientales son específicos de la enfermedad; por ejemplo, el tabaquismo es un factor de riesgo para la enfermedad de Crohn, pero, paradójicamente, protege frente a la colitis ulcerosa.

Por lo general, es posible diferenciar la colitis ulcerosa de la enfermedad de Crohn por sus manifestaciones clínicas y radiológicas y por los hallazgos endoscópicos e histopatológicos (tabla 336-1). En cerca del 10% de las personas con colitis crónica no se puede realizar un diagnóstico definitivo; en este caso se denomina *colitis indeterminada.* En ocasiones, en un niño con un diagnóstico inicial de colitis ulcerosa según los hallazgos clínicos puede diagnosticarse más tarde una colitis de Crohn. Esto es especialmente cierto para los pacientes más pequeños, porque la enfermedad de Crohn en esta población de pacientes se puede manifestar más a menudo como una inflamación sólo colónica, simulando una colitis ulcerosa. Los tratamientos de ambas alteraciones se solapan.

Tabla 336-1 Comparación de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa

CARACTERÍSTICA	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA
Hemorragia rectal	A veces	Frecuente
Diarrea, moco, pus	Variable	Frecuente
Dolor abdominal	Frecuente	Variable
Masa abdominal	Frecuente	Ausente
Retraso del crecimiento	Frecuente	Variable
Enfermedad perianal	Frecuente	Infrecuente
Enfermedad rectal	Ocasional	Universal
Pioderma gangrenoso	Infrecuente	Presente
Eritema nodoso	Frecuente	Menos frecuente
Ulceración bucal	Frecuente	Infrecuente
Trombosis	Menos frecuente	Presente
Enfermedad colónica	50-75%	100%
Enfermedad ileal	Frecuente	Ausente, salvo ileítis por reflujo
Enfermedad esófago-gástrica	Más frecuente	Puede observarse gastritis crónica
Estenosis	Frecuente	Infrecuente
Fisuras	Frecuente	Infrecuente
Fístulas	Frecuente	Infrecuente
Megacolon tóxico	Ausente	Presente
Colangitis esclerosante	Menos frecuente	Presente
Riesgo de cáncer	Aumentado	Muy aumentado
Lesiones discontinuas (áreas respetadas)	Frecuente	Ausente
Afectación transmural	Frecuente	Inusual
Abscesos de las criptas	Menos frecuente	Frecuente
Granulomas	Frecuente	Ausente
Ulceraciones lineales	Infrecuente	Frecuente
Positividad de anticuerpos citoplásmicos perinucleares antineutrófilos	<20%	70%

Las manifestaciones extraintestinales son ligeramente más frecuentes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa (tabla 336-2). El retraso del crecimiento se observa en alrededor del 15-40% de las personas con enfermedad de Crohn en el momento del diagnóstico. La disminución del ritmo de crecimiento se detecta en casi el 90% de los pacientes con enfermedad de Crohn diagnosticada en la infancia o la adolescencia. Entre las manifestaciones extraintestinales por EII, las afectaciones articular, cutánea, ocular, bucal y hepatobiliar suelen asociarse con la colitis, ya sea ulcerosa o de Crohn. La presencia de algunos de estos signos, como la artritis periférica, el eritema nodoso y la anemia, se correlaciona con la actividad de la enfermedad intestinal;

booksmedicos.org

Tabla 336-2 Complicaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal

MUSCULOESQUELÉTICAS
Artritis periférica
Monoartritis granulomatosa
Sinovitis granulomatosa
Artritis reumatoide
Sacroilitis
Espondilitis anquilosante
Dedos en palillo de tambor y artrosis hipertrófica
Periosteítis
Osteoporosis, osteomalacia
Rabdomiólisis
Osteomielitis pélvica
Osteomielitis multifocal recurrente
Policondritis recidivante

PIEL Y MUCOSAS
Lesiones orales
Queilitis
Estomatitis aftosa, glositis
Enfermedad de Crohn oral granulomatosa
Fisuras de hiperplasia inflamatoria y mucosa en empedrado
Periestomatitis vegetante

DERMATOLÓGICAS
Eritema nodoso
Pioderma gangrenoso
Síndrome de Sweet
Enfermedad de Crohn metastásica
Psoriasis
Epidermólisis ampollosa adquirida
Plicomas perianales
Panarteritis nodosa

OCULARES
Conjuntivitis
Uveítis, iritis
Epiescleritis
Escleritis
Neuritis retrobulbar
Coriorretinitis con desprendimiento de retina
Queratopatía de Crohn
Anomalías del segmento posterior
Vasculopatía retiniana

BRONCOPULMONARES
Bronquitis crónica con bronquiectasia
Bronquitis crónica con infiltrados neutrofílicos
Alveolitis fibrosante
Vasculitis pulmonar
Enfermedad de las vías aéreas pequeñas y bronquiolitis obliterante
Enfermedad pulmonar eosinofílica
Enfermedad pulmonar granulomatosa
Obstrucción traqueal

CARDÍACAS
Pleuropericarditis
Miocardiopatía
Endocarditis
Miocarditis

MALNUTRICIÓN
Disminución de la ingesta alimentaria
- EII
- Restricción dietética

Malabsorción
- EII
- Resección intestinal
- Depleción de sales biliares
- Sobrecrecimiento bacteriano

Pérdidas intestinales
- Electrólitos
- Minerales
- Nutrientes

Aumento de las necesidades calóricas
- Inflamación
- Fiebre

HEMATOLÓGICAS
Anemia: deficiencia de hierro (hemorragia)
Vitamina B_{12} (enfermedad o resección ileal, sobrecrecimiento bacteriano, deficiencia de folato)
Anemia de la inflamación crónica
Púrpura anafilactoide (enfermedad de Crohn)
Hipoesplenismo
Anemia hemolítica autoinmunitaria
Anomalías de la coagulación
Aumento de la activación de los factores de la coagulación
Fibrinólisis activada
Anticuerpo anticardiolipina
Mayor riesgo de trombosis arterial y venosa con accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, oclusiones arteriales y venosas periféricas

RENALES Y GENITOURINARIAS
Metabólicas
- Formación de cristales urinarios (nefrolitiasis, ácido úrico, oxalato)

Nefropatía hipopotasémica
Inflamación
- Absceso retroperitoneal
- Fibrosis con obstrucción ureteral
- Formación de fístula

Glomerulitis
Membranonefritis
Amiloidosis renal, síndrome nefrótico

PANCREATITIS
Secundaria a medicamentos (sulfasalazina, 6-mercaptopurina, azatioprina, nutrición parenteral)
Enfermedad de Crohn ampular
Pancreatitis granulomatosa
Disminución de la función pancreática exocrina
Colangitis esclerosante con pancreatitis

HEPATOBILIARES
Colangitis esclerosante primaria (CEP)
CEP de los conductos pequeños (pericolangitis)
Carcinoma de los conductos biliares
Esteatosis hepática
Colelitiasis
Hepatitis autoinmunitaria

ENDOCRINAS Y METABÓLICAS
Retraso del crecimiento, retraso de la maduración sexual
Tiroiditis
Osteoporosis, osteomalacia

NEUROLÓGICAS
Neuropatía periférica
Meningitis
Disfunción vestibular
Seudotumor cerebral
Migraña

CEP, colangitis esclerosante primaria; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
Modificada de Kugathasan S: Diarrhea. En Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editores: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Saunders, pág. 285.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la actividad del pioderma gangrenoso se correlaciona peor, mientras que la colangitis esclerosante, la espondilitis anquilopoyética y la sacroilitis no se correlacionan con la actividad de la enfermedad intestinal. Existen tres formas de artritis: artritis periférica migratoria, que afecta sobre todo a las articulaciones grandes, espondilitis anquilopoyética y sacroilitis. La artritis periférica de la EII no suele ser destructiva. La espondilitis anquilopoyética comienza en la tercera década de vida y es más frecuente en personas con colitis ulcerosa que tienen el fenotipo del antígeno leucocitario humano B27. Los síntomas suelen ser lumbalgia y rigidez matutina; las articulaciones típicamente afectadas son la columna, las caderas, los hombros y las articulaciones sacroilíacas. La sacroilitis aislada suele ser asintomática, aunque se observa con frecuencia cuando se realiza una exploración minuciosa. El eritema nodoso es la manifestación cutánea más habitual. Las personas con eritema nodoso o pioderma gangrenoso tienen una probabilidad mayor de padecer artritis. Otras manifestaciones infrecuentes que ocurren en la infancia son glomerulonefritis, uveítis e hipercoagulabilidad. Se han descrito casos de enfermedad tromboembólica cerebral en niños con EII.

336.1 Colitis ulcerosa crónica

Andrew B. Grossman y Robert N. Baldassano

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria crónica idiopática que se localiza en el colon y respeta las vías digestivas altas. La enfermedad suele comenzar en el recto y se extiende de forma proximal hasta una distancia variable. Cuando se localiza en el recto, la enfermedad es una proctitis ulcerosa, mientras que si afecta a todo el colon se denomina pancolitis. Alrededor del 50-80% de los pacientes pediátricos tiene una colitis extensa, mientras que los adultos suelen presentar una enfermedad distal. La proctitis ulcerosa tiene menos probabilidad de asociarse con manifestaciones sistémicas, aunque también responde peor al tratamiento que la forma más difusa. En alrededor del 30% de los niños que debutan con proctitis ulcerosa, evoluciona a una forma de extensión proximal. La colitis ulcerosa rara vez se observa en lactantes. En este grupo de edad, es posible que se establezca un diagnóstico erróneo de intolerancia a proteínas de la dieta (proteínas de leche de vaca), que es una alteración transitoria; los síntomas se relacionan directamente con la ingestión del antígeno responsable.

La incidencia de la colitis ulcerosa ha permanecido relativamente constante, en contraste con el incremento de la enfermedad de Crohn, pero depende del país de origen. Las tasas de incidencia específicas de cada edad de la colitis ulcerosa en Norteamérica son de 2/100.000. La prevalencia de la colitis ulcerosa en los países del norte de Europa y en EE.UU. es de 100-200/100.000 habitantes. Afecta ligeramente más a varones que a mujeres; lo contrario se observa en la enfermedad de Crohn.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación típica de la colitis ulcerosa es la presencia de sangre, moco y pus en las heces y diarrea. Los pacientes con proctitis pueden presentar estreñimiento. Síntomas como el tenesmo, la urgencia, los retortijones abdominales (en especial con la defecación) y los ruidos intestinales nocturnos son comunes. La presentación varía desde una forma insidiosa con progresión gradual de los síntomas hasta una forma aguda y **fulminante** (tabla 336-3 y fig. 336-1). Esta última se caracteriza por síntomas de fiebre, anemia intensa, hipoalbuminemia, leucocitosis y más de cinco deposiciones sanguinolentas diarias durante 5 días. La cronicidad es una parte importante del diagnóstico; es difícil saber si un paciente tiene una colitis infecciosa subaguda, transitoria o una colitis ulcerosa cuando un niño ha tenido 1-2 semanas de síntomas. Los síntomas más prolongados suelen deberse a una EII. Puede haber anorexia, pérdida de peso y retraso del crecimiento, aunque estas complicaciones son más típicas en la enfermedad de Crohn.

Las **manifestaciones extraintestinales** que son más frecuentes en la colitis ulcerosa que en la enfermedad de Crohn son el pioderma gangrenoso, la colangitis esclerosante, la hepatitis crónica activa y la espondilitis anquilopoyética. La ferropenia puede deberse a una hemorragia crónica, así como a una disminución de la ingestión. La deficiencia de folatos es infrecuente, aunque puede acentuarse en niños tratados con sulfasalazina, que interfiere en su absorción. La inflamación crónica y la producción de diversas citocinas inflamatorias interfieren en la eritropoyesis y producen anemia de enfermedades crónicas. La amenorrea secundaria es frecuente durante los períodos de enfermedad activa.

La evolución de la colitis ulcerosa se caracteriza por remisión y recidiva, con frecuencia sin una explicación aparente. Después del tratamiento de los síntomas iniciales, alrededor del 5% de los niños con esta enfermedad entran en una remisión prolongada (>3 años). Cerca del 25% de los niños que debutan con una colitis ulcerosa grave requieren una colectomía en los 5 años siguientes al diagnóstico, en comparación con tan sólo el 5% de aquellos en los que la enfermedad es leve. En caso de síntomas recurrentes se debe tener en cuenta la posibilidad de una infección entérica; estas infecciones pueden asemejar una reagudización o realmente desencadenarla. Algunos autores consideran que el empleo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos predispone a la reagudización.

Tabla 336-3 Clasificación de Montreal de la extensión y la gravedad de la colitis ulcerosa

- E1 (proctitis): inflamación limitada al recto
- E2 (lado izquierdo; distal): inflamación limitada hasta la flexura esplénica
- E3 (pancolitis): la inflamación se extiende hasta la zona proximal de la flexura esplénica
- S0 (remisión): asintomática
- S1 (leve): 4 o menos deposiciones al día (con o sin sangre), ausencia de síntomas sistémicos, marcadores inflamatorios normales
- S2 (moderada): 4 deposiciones al día, signos mínimos de síntomas sistémicos
- S3 (grave): 6 o más deposiciones sanguinolentas al día, frecuencia cardíaca igual o mayor de 90 lat/min, temperatura igual o mayor de 37,5 °C, concentración de hemoglobina <10,5 g/dl, velocidad de sedimentación igual o mayor de 30 mm/h

E, extensión; S, gravedad.

De Ordás I, Eckmann L, Talamini M, et al: Ulcerative colitis, Lancet *380:1606-1616,2012 (panel 2, p. 1610).*

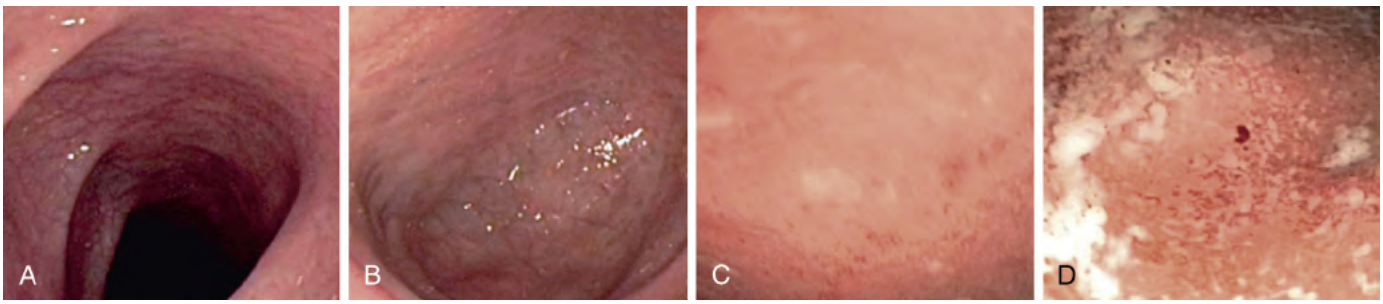

Figura 336-1 Puntuación endoscópica Mayo para la colitis ulcerosa. **A,** Puntuación 0 = normal; remisión endoscópica; **B,** Puntuación 1 = leve; eritema, patrón vascular disminuido, friabilidad leve; **C,** Puntuación 2 = moderada; eritema marcado, patrón vascular ausente, friabilidad, erosiones; **D,** Puntuación 3 = grave; hemorragias espontáneas, úlceras. (Imágenes cortesía de Elena Ricart. De Ordás I, Eckmann L, Talamini M y cols: Ulcerative colitis, Lancet 380:1606-1616, 2012, fig. 2, pág. 1610).

booksmedicos.org

Tabla 336-4 Agentes patógenos que simulan una enfermedad intestinal inflamatoria

AGENTE	MANIFESTACIONES	DIAGNÓSTICO	COMENTARIOS
BACTERIAS			
Campylobacter jejuni	Diarrea aguda, fiebre, sangre en heces y leucocitos	Cultivo	Frecuente en adolescentes, puede recidivar
Yersinia enterocolitica	Diarrea aguda → crónica, dolor en la fosa ilíaca derecha, adenitis mesentérica: seudoapendicitis, sangre en heces y leucocitos Manifestaciones extraintestinales, simula la enfermedad de Crohn	Cultivo	Frecuente en adolescentes como FOD, pérdida de peso, dolor abdominal
Clostridium difficile	Inicio tras administración de antibióticos, diarrea líquida → sanguinolenta, seudomembrana en la sigmoidoscopia	Análisis de citotoxinas	Puede ser nosocomial Posible megacolon tóxico
Escherichia coli O157:H7	Colitis, sangre fecal, dolor abdominal	Cultivo y tipificación	Síndrome hemolítico-urémico
Salmonella	Diarrea líquida → sanguinolenta, transmisión por alimentos, leucocitos fecales, fiebre, dolor, retortijones	Cultivo	Habitualmente agudo
Shigella	Diarrea líquida → sanguinolenta, leucocitos fecales, fiebre, dolor, retortijones	Cultivo	Síntomas de disentería
Edwardsiella tarda	Diarrea sanguinolenta, retortijones	Cultivo	Ulceración en la endoscopia
Aeromonas hydrophila	Retortijones, diarrea, sangre en heces	Cultivo	Puede ser crónica Ingestión de agua contaminada
Plesiomonas	Diarrea, retortijones	Cultivo	Procede de mariscos
Tuberculosis	Rara vez bovina, ahora *Mycobacterium tuberculosis* Área ileocecal, formación de fístulas	Cultivo, PPD, biopsia	Puede simular la enfermedad de Crohn
PARÁSITOS			
Entamoeba histolytica	Diarrea aguda sanguinolenta y absceso hepático, cólico	Trofozoítos en heces, ulceración en matraz de la mucosa colónica, pruebas serológicas	Viaje a área endémica
Giardia lamblia	Olor fétido, diarrea líquida, retortijones, flatulencia, pérdida de peso; ausencia de afectación colónica	Trofozoítos en «forma de búho» y quistes en heces; rara vez intubación duodenal	Puede ser crónica
ENTEROPATÍA ASOCIADA AL SIDA			
Cryptosporidium	Diarrea crónica, pérdida de peso	Microscopia de las heces	Hallazgos mucosos distintos de la EII
Isospora belli	Como en *Cryptosporidium*		Localización tropical
Citomegalovirus	Ulceración colónica, dolor, diarrea sanguinolenta	Cultivo, biopsia	Más frecuente cuando se reciben fármacos inmunosupresores

EII, enfermedad inflamatoria intestinal; FOD, fiebre de origen desconocido; PPD, derivado proteico purificado.

En general se piensa que el riesgo de cáncer de colon comienza a aumentar después de 8-10 años de enfermedad y a partir de entonces lo hace un 0,5-1% al año. Este riesgo se retrasa unos 10 años en personas con una colitis limitada al colon descendente. En casos de proctitis aislada, no se observa un mayor riesgo que en la población general. Dado que el cáncer de colon suele venir precedido por cambios displásicos en la mucosa, se recomienda realizar una colonoscopia con biopsia cada 1-2 años en pacientes con colitis ulcerosa con >10 años de evolución. Aunque ésta es la actuación rutinaria actual, no se sabe si este enfoque modifica claramente la morbilidad y mortalidad. Dos aspectos sobre este plan de actuación no están claros: 1) en los estudios iniciales se puede haber sobreestimado el riesgo de cáncer de colon y, por tanto, se ha puesto un énfasis excesivo en la necesidad de vigilancia, y 2) la detección selectiva de displasia puede no ser adecuada para la prevención de cáncer de colon en la colitis ulcerosa, dado que algunos cánceres no vienen precedidos por displasia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las principales enfermedades que deben excluirse son la colitis infecciosa, la colitis alérgica y la colitis de Crohn. En todo niño con diagnóstico de colitis ulcerosa se debe realizar un coprocultivo para descartar la presencia de patógenos entéricos, un estudio de las heces en busca de *Clostridium difficile*, huevos y parásitos, y quizá estudios serológicos para la detección de amebas (tabla 336-4). La infección por citomegalovirus puede simular una colitis ulcerosa o asociarse con una exacerbación de la enfermedad existente, por lo general en pacientes inmunodeprimidos. La principal dificultad la presenta la diferenciación de la enfermedad de Crohn, dado que la colitis inicial de esta entidad es idéntica a la de la colitis ulcerosa, sobre todo en los niños más pequeños. El aspecto macroscópico de la colitis o el desarrollo de una enfermedad del intestino delgado conducen, en último término, al diagnóstico correcto, lo que puede ocurrir años después de la manifestación inicial.

Al principio, la colitis del síndrome hemolítico-urémico puede ser idéntica a la colitis ulcerosa precoz. Con el tiempo, los signos de hemólisis microangiopática (presencia de esquistocitos en los frotis de sangre), trombocitopenia e insuficiencia renal subsiguiente suelen confirmar el diagnóstico de síndrome hemolítico-urémico. Aunque la púrpura de Henoch-Schönlein puede manifestarse con dolor abdominal y heces sanguinolentas, no suele asociarse con colitis. Se puede descartar la enfermedad de Behçet por sus características típicas (v. cap. 161). Otras posibilidades son la proctitis por radiación, la colitis vírica en personas inmunodeprimidas y la colitis isquémica (tabla 336-5). En lactantes, la intolerancia a las proteínas de la dieta puede confundirse con colitis ulcerosa, aunque la primera es un problema transitorio y mejora con la eliminación de la proteína responsable, mientras que la colitis ulcerosa es muy infrecuente en este grupo de edad. La enfermedad de Hirschsprung puede producir una enterocolitis antes o pocos meses después de la corrección quirúrgica; rara vez se confunde con una colitis ulcerosa.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de colitis o proctitis ulcerosa se basa en la presencia de una manifestación típica en ausencia de causas específicas identificables (v. tablas 336-4 y 336-5) y hallazgos endoscópicos e histológicos típicos (v. tablas 336-1 y 336-2). En un niño con síntomas durante <2-3 semanas se debe ser cauteloso en el diagnóstico de colitis ulcerosa sin antes haber descartado una infección. En un niño con síntomas subagudos en el que se sospeche el diagnóstico, éste será firme cuando la biopsia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 336-5 Trastornos intestinales seudoinflamatorios crónicos incluyendo enfermedades monogenéticas

INFECCIÓN (v. tabla 336-4)
Asociados al SIDA
Toxinas
Inmunitarios-inflamatorios
Inmunodeficiencias combinadas graves
Agammaglobulinemia
Enfermedad granulomatosa crónica
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Inmunodeficiencias variables comunes
Enfermedades por inmunodeficiencia adquirida
Enterocolitis por proteínas de la dieta
Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1
Enfermedad de Behçet
Hiperplasia nodular linfoide
Gastroenteritis eosinofílica
Síndrome de Omenn
Enfermedad de injerto contra huésped
Síndromes IPEX (disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al cromosoma X)
Defectos de la señalización de la interleucina 10
Enteropatía autoinmunitaria*
Colitis microscópica
Síndrome de hiperinmunoglobulina M
Síndrome de hiperinmunoglobulina E
Déficit de mevalonato cinasa
Fiebre Mediterránea familiar
Defectos de fosfolipasa Cγ2
Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar de tipo 5
Síndromes linfoproliferativos ligados al cromosoma X de tipo 1 y 2
Neutropenias congénitas
Déficit de adhesión leucocitaria de tipo 1
TRASTORNOS VASCULARES-ISQUÉMICOS
Vasculitis sistémica (LES, dermatomiositis)
Púrpura de Henoch-Schönlein
Síndrome hemolítico-urémico
Granulomatosis con angitis
OTROS
Glucogenosis de tipo 1b
Epidermólisis distrófica ampollosa
Displasia ectodérmica e inmunodeficiencia ligada al cromosoma X
Disqueratosis congénita
Déficit de ADAM-17
Colitis preestenótica
Colitis de derivación
Colitis por radiación
Enterocolitis necrosante neonatal
Tiflitis
Colitis de Hirschsprung
Linfoma intestinal
Abuso de laxantes
Endometriosis
Síndrome de Hermansky-Pudlak
Síndrome tricohepatoentérico
Síndrome hamartomatoso PTEN

LES, lupus eritematoso sistémico.
*Puede ser similar al IPEX.

colónica muestre signos de cronicidad. Las pruebas de laboratorio pueden revelar anemia (ya sea ferropénica o de enfermedades crónicas) o hipoalbuminemia. Aunque la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva con frecuencia están elevadas, pueden ser normales incluso en la colitis fulminante. En los casos más graves de colitis es posible que exista leucocitosis. Suelen estar elevados los valores de calprotectina fecal y parece ser un marcador más sensible y específico de inflamación digestiva que los parámetros de laboratorio típicos. El enema de bario es sugestivo pero no diagnóstico de la enfermedad aguda (fig. 336-2) o crónica consumida (fig. 336-3).

El diagnóstico de colitis ulcerosa debe confirmarse mediante exploración endoscópica e histológica del colon (fig. 336-1). Clásicamente, la colitis ulcerosa suele comenzar en el recto con un aspecto macroscópico caracterizado por eritema, edema, pérdida del patrón vascular, granulosidad y friabilidad. Puede existir un punto de «corte», que marca el límite entre la inflamación y el colon normal, o estar afectado todo el colon. Incluso en las áreas afectadas, la intensidad de la inflamación puede ser variable. La sigmoidoscopia flexible puede confirmar el diagnóstico; la colonoscopia puede evaluar la extensión del trastorno y descartar la colitis de Crohn. En caso de sospecha de colitis fulminante no debe realizarse una colonoscopia debido al riesgo de provocar un *megacolon tóxico* o una perforación durante el procedimiento. El grado de colitis puede evaluarse por el aspecto macroscópico de la mucosa. Por lo general, no se suelen observar úlceras discretas, lo que sería sugestivo de colitis de Crohn. Los hallazgos endoscópicos en la colitis ulcerosa se caracterizan por microúlceras, con aspecto de una anomalía difusa. En los casos de colitis crónica muy grave pueden observarse seudopólipos. La biopsia de la zona intestinal afectada muestra signos de inflamación aguda o crónica de la mucosa. Los hallazgos histológicos típicos son criptitis, abscesos de las criptas, separación de éstas por células inflamatorias, focos de células inflamatorias agudas, edema, depleción del moco y ramificación de las criptas. Este último signo no se observa en la colitis infecciosa. La presencia de granulomas, fisuras o afectación de todo el espesor de la pared intestinal (observable sobre todo en biopsias quirúrgicas más que endoscópicas) sugiere enfermedad de Crohn.

La enfermedad perianal, a excepción de la irritación local leve o las fisuras anales asociadas con la diarrea, debe hacer sospechar al clínico la presencia de enfermedad de Crohn. Las radiografías abdominales simples muestran pérdida de las haustras en un colon lleno de aire o dilatación intensa con megacolon tóxico. En los casos graves, el colon puede estar dilatado; un diámetro >6 cm en adultos, determinado mediante radiografías, es sugestivo de megacolon tóxico. Si es necesario explorar radiológicamente el colon en un niño con una colitis grave (para valorar la extensión de la enfermedad o para intentar descartar una enfermedad de Crohn), a veces es útil realizar un tránsito baritado esófago-gastro-duodenal con placas seriadas del intestino delgado y del colon en las fases tardías del tránsito. Si se sospecha la existencia de un megacolon tóxico, está contraindicado realizar un enema de bario.

TRATAMIENTO

Médico

No existe un tratamiento médico curativo de la colitis ulcerosa; el objetivo terapéutico es controlar los síntomas y reducir el riesgo de recidiva. El objetivo secundario es minimizar la exposición a los corticoides. La intensidad del tratamiento depende de la gravedad de los síntomas.

En caso de colitis leve o leve a moderada, el fármaco de primera línea que debe utilizarse es un aminosalicilato. La sulfasalazina está compuesta por una molécula de azufre unida al ingrediente activo 5-aminosalicilato (5-ASA). Esta unión evita la absorción precoz del fármaco en el tracto gastrointestinal superior y le permite alcanzar el colon, donde se separan los dos componentes por escisión bacteriana. La dosis de sulfasalazina es de 50-75 mg/kg/24 horas (divididos en 2-4 dosis, por lo general no superiores a 2-4 g/24 horas). La hipersensibilidad al componente sulfa es el principal efecto secundario de la sulfasalazina y se produce en el 10-20% de los pacientes. Debido a la mala tolerancia, la sulfasalazina se usa menos que otros preparados 5-ASA mejor tolerados (mesalamina, 50-100 mg/kg/día; balsalazida, 110-175 mg/kg/día). Se ha demostrado que la sulfasalazina y los preparados 5-ASA constituyen un tratamiento eficaz de la colitis ulcerosa activa y para prevenir las recidivas. Se recomienda continuar la medicación incluso cuando la enfermedad esté en remisión. Estos fármacos también podrían reducir el riesgo de cáncer de colon a lo largo de la vida.

Alrededor del 5% de los pacientes tiene una reacción alérgica a los 5-ASA, que se manifiesta por exantema, fiebre y diarrea sanguinolenta, que puede ser difícil de distinguir de los síntomas de un brote de colitis ulcerosa. Los preparados 5-ASA también se pueden administrar en forma de enema o como supositorio, y son especialmente útiles en la proctitis. También se emplean enemas de hidrocortisona para tratar la proctitis, pero es probable que no sea tan eficaz. Se ha demostrado que el 5-ASA oral y rectal y la monoterapia con un preparado rectal es más

booksmedicos.org

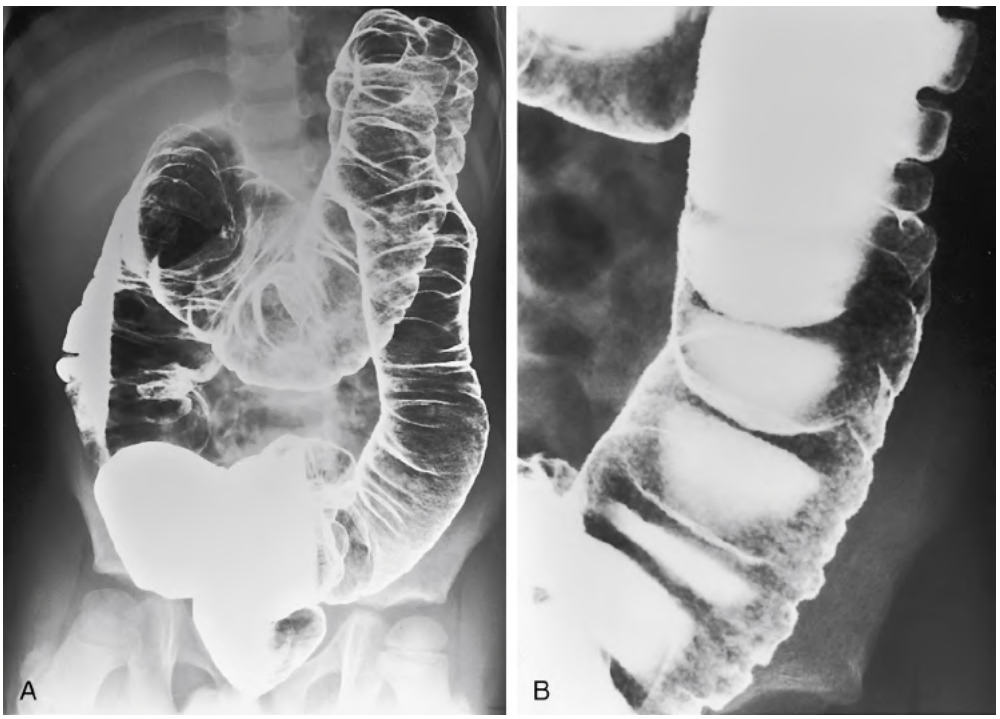

Figura 336-2 **Colitis ulcerosa.** Enema de bario de doble contraste en un niño de 5 años de edad que tenía síntomas intestinales y extraintestinales intermitentes desde los 3 años. **A,** Pequeñas úlceras distribuidas de modo uniforme por la circunferencia del colon y de modo continuo desde el recto hasta el colon transverso proximal. Este patrón de afectación es típico de la colitis ulcerosa. **B,** En esta visión en cono del sigma en el mismo paciente, las pequeñas úlceras se ven representadas por una fina espiculación del contorno del colon tangencial y por punteado de la superficie del colon de frente. *(De Hoffman AD, Hilton SW, Edwards DK, editores: The child with diarrhea. En Practical Pediatric Radiology, 2.ª ed., Filadelfia, 1994, WB Saunders, pág. 260.)*

Figura 336-3 **Colitis ulcerosa: cambios tardíos.** Este enema de bario de contraste único muestra los cambios finales de la colitis ulcerosa en una joven de 15 años de edad. El colon no tiene características, presenta una reducción del calibre y está acortado. Hay dilatación del íleon terminal (ileítis por reflujo). *(De Hoffman AD, Hilton SW, Edwards DK, editores: The child with diarrhea. En Practical Pediatric Radiology, 2.ª ed., Filadelfia, 1994, WB Saunders, pág. 262.)*

eficaz que su uso sólo por vía oral para la colitis distal. La budesonida de liberación mantenida también puede inducir remisión en pacientes con colitis ulcerosa leve a moderada.

Se ha demostrado que los probióticos son eficaces en los adultos para mantener la remisión de la colitis ulcerosa, aunque no se ha demostrado que induzcan una remisión durante un brote activo. El papel más prometedor de los probióticos es la prevención de la reservoritis, una complicación posquirúrgica frecuente de la colectomía y la anastomosis entre el íleon y el fondo de saco anal.

Los niños con una pancolitis o colitis de grado moderado o grave refractaria al tratamiento con 5-ASA deben recibir corticoides por vía oral, principalmente prednisona. La dosis inicial habitual de prednisona es 1-2 mg/kg/24 horas (dosis máxima, 40-60 mg). Esta medicación puede administrarse en una dosis única diaria. En la colitis grave, la dosis se divide en dos y puede administrarse por vía intravenosa. Los corticoides se consideran una medicación eficaz para los brotes agudos, pero no son adecuados para el tratamiento de mantenimiento debido a la pérdida de actividad y a los efectos secundarios, como retraso del crecimiento, supresión suprarrenal, cataratas, osteopenia, necrosis aséptica de la cabeza del fémur, intolerancia a la glucosa, riesgo de infección, trastornos del estado de ánimo y efectos estéticos.

En los pacientes hospitalizados con persistencia de los síntomas a pesar de un tratamiento intravenoso con esteroides durante 3-5 días, se debe plantear una escalada terapéutica o valorar las alternativas quirúrgicas. Se puede usar el índice de actividad validado de la colitis ulcerosa pediátrica para determinar la gravedad real de la enfermedad en función de factores clínicos, y facilitar la determinación de los casos con más probabilidad de responder a corticoides o de los pacientes que precisarán un aumento de la posología (tabla 336-6).

El tratamiento produce la remisión de la enfermedad en la mayoría de los niños en un plazo de 3 meses; sin embargo, el 5-10% sigue teniendo síntomas resistentes al tratamiento después de 6 meses. Muchos niños que requieren ciclos frecuentes de corticoides se tratan con fármacos inmunomoduladores, como la azatioprina (2-2,5 mg/kg/día) o la 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/día). Los datos de estudios sin grupo control sugieren un efecto ahorrador de corticoides en muchas personas tratadas. Ésta no es una buena opción en los pacientes que no responden a corticoides con colitis grave aguda, ya que la latencia es larga. El uso de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 336-6 Índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica

PARÁMETRO	PUNTOS
(1) *Dolor abdominal*	
Ausencia de dolor	0
El dolor puede ignorarse	5
El dolor no puede ignorarse	10
(2) *Hemorragia rectal*	
Ausencia de hemorragia	0
Sólo pequeñas cantidades, en <50% de las deposiciones	10
Pequeñas cantidades en la mayoría de las deposiciones	20
Grandes cantidades (>50% del contenido de las deposiciones)	30
(3) *Consistencia de las heces de la mayoría de las deposiciones*	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Completamente sin formar	10
(4) *Número de deposiciones en 24 h*	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
(5) *Deposiciones nocturnas (cualquier episodio que despierte)*	
No	0
Sí	10
(6) *Grado de actividad*	
Sin limitación de actividad	0
Limitación de actividad ocasional	5
Actividad gravemente restringida	10
Suma del índice (0-85)	

tiopurina se ha asociado a trastornos linfoproliferativos. La ciclosporina, que se ha asociado con una mejoría en niños con colitis grave o fulminante, se usa de forma excepcional, debido a un elevado perfil de efectos secundarios, a su incapacidad para cambiar la evolución natural de la enfermedad y al mayor uso del infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico frente al factor de necrosis tumoral (TNF) α, que también ha sido eficaz en algunos casos de colitis fulminante. El infliximab también ha sido eficaz en la inducción y el tratamiento de mantenimiento en adultos con enfermedad de moderada a grave. Los bloqueantes del TNF se asocian con un mayor riesgo de infección (sobre todo tuberculosis) y neoplasias malignas (linfoma, leucemia). Adalimumab también está aprobado para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a grave en los adultos. Vedolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la adhesión y la migración de los leucocitos en el aparato digestivo, está aprobado para el tratamiento de la colitis ulcerosa en los adultos. Tofacitinib, un inhibidor de la cinasa Janus oral, está en fase de estudio en adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave.

Quirúrgico

Se realiza una colectomía en los casos de enfermedad intratable, en complicaciones derivadas del tratamiento y en la enfermedad fulminante resistente al tratamiento médico. No se ha observado un efecto beneficioso claro con el empleo de nutrición parenteral total o de una dieta elemental enteral continua en el tratamiento de la colitis ulcerosa grave. Sin embargo, la nutrición parenteral se emplea si la ingesta oral es insuficiente con el fin de preparar al paciente para cirugía si el tratamiento médico fracasa. Con cualquiera de los fármacos empleados para tratar la colitis ulcerosa, el médico siempre debe sopesar el riesgo de la medicación teniendo en cuenta el hecho de que la colitis puede tratarse con cirugía de manera exitosa.

El tratamiento quirúrgico de la colitis refractaria o fulminante es la colectomía total. El abordaje óptimo consiste en combinar ésta con la anastomosis ileorrectal, en la que el cirujano conserva un segmento del recto distal y denuda la mucosa de esta zona (*pull-through* endorrectal). El íleon distal se desciende y se sutura a la zona interna del ano con un reservorio en J creado desde el íleon, justo por encima del manguito rectal. Esta técnica permite al niño mantener la continencia. Por lo general, se realiza una ileostomía temporal para proteger esta delicada anastomosis entre el manguito del reservorio y el recto, que suele cerrarse después de varios meses, restaurando la continuidad intestinal. En ese momento, la frecuencia de las deposiciones suele aumentar, aunque puede mejorar con loperamida. La principal complicación de esta intervención es la *reservoritis,* una reacción inflamatoria crónica del reservorio, que provoca diarrea sanguinolenta, dolor abdominal y, en ocasiones, febrícula. La causa de esta complicación se desconoce, aunque es más frecuente cuando el reservorio ileal se ha creado por una colitis ulcerosa que por otras enfermedades (poliposis colónica familiar). La reservoritis ocurre en el 30-40% de los pacientes con colitis ulcerosa y suele responder normalmente al tratamiento con metronidazol por vía oral o al ciprofloxacino. Se ha demostrado que los probióticos disminuyen la tasa de reservoritis, así como la recidiva de reservoritis después del tratamiento antibiótico.

Apoyo

Un aspecto esencial del tratamiento de esta enfermedad es el apoyo psicosocial, que debe basarse en una conversación entre el paciente y el médico sobre las manifestaciones y el tratamiento de su enfermedad, el consejo psicológico para el niño cuando sea necesario y el apoyo familiar prestado por un trabajador social o un consejero familiar. En algunas familias, se ha demostrado la utilidad de los grupos de terapia de apoyo. Se debe animar a los niños con colitis ulcerosa a que participen por completo en las actividades propias de su edad, aunque durante algunos períodos de reagudización es necesario disminuir la actividad.

PRONÓSTICO

La evolución de la colitis ulcerosa está marcada por remisiones y exacerbaciones. La mayoría de los niños con esta enfermedad responde inicialmente al tratamiento médico, y muchos de los que presentan manifestaciones leves continúan respondiendo de forma adecuada y pueden permanecer en remisión durante períodos de tiempo largos recibiendo profilaxis con 5-ASA. Sin embargo, un niño con un cuadro inicial leve puede presentar síntomas refractarios en una etapa más avanzada. Más allá de los primeros 10 años de enfermedad, el riesgo de desarrollar cáncer de colon aumenta con rapidez, aunque se puede reducir realizando colonoscopias de control transcurridos 8-10 años del inicio de la enfermedad. Si la biopsia revela la presencia de una displasia importante, debe acelerarse la colectomía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

336.2 Enfermedad de Crohn (enteritis regional, ileítis regional, colitis granulomatosa)

Andrew B. Grossman y Robert N. Baldassano

La enfermedad de Crohn es una enfermedad intestinal inflamatoria crónica e idiopática que afecta a cualquier zona del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano. Aunque existen muchas similitudes entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, también existen diferencias importantes en la evolución clínica y la distribución de la enfermedad en el tracto gastrointestinal (v. tabla 336-1). El proceso inflamatorio suele ser excéntrico y segmentario, por lo general con zonas parcheadas (zonas de intestino normal intercaladas con zonas inflamadas). Aunque la inflamación de la colitis ulcerosa se limita a la mucosa (a excepción del megacolon tóxico), la afectación gastrointestinal en la enfermedad de Crohn es con frecuencia transmural.

En comparación con la enfermedad de inicio en la edad adulta, en los niños es más probable que exista una afectación anatómica más extensa. En la presentación inicial, más del 50% de los pacientes tiene una afectación del íleon y el colon (ileocolitis), un 20% tiene sólo enfermedad colónica y la afectación digestiva alta (esófago, estómago, duodeno) se observa hasta en el 30% de los niños. La afectación aislada del intes-

booksmedicos.org

Bibliografía

AGA Institute Medical Position Panel: Institute Medical Position Panel: AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease, *Gastroenterology* 138:738-745, 2010.

Agarwal S, Mayer L: Primary immunodeficiency: heeding suspicious gastrointestinal symptoms: diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency, *Clin Gastroenterol Hepatol* 11:1050-1063, 2013.

Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA: Eosinophilic colitis: an update on pathophysiology and treatment, *Br Med Bull* 100:59-72, 2011.

Ananthakrishnan AN, Xavier RJ: How does genotype influence disease phenotype in inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis* 19:2021-2030, 2013.

Anderson CA, Boucher G, Lees CW, et al: Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47, *Nat Genet* 43:246-252, 2011.

Blaydon DC, Biancheri P, Di WL, et al: Inflammatory skin and bowel disease linked to ADAM17 deletion, *N Engl J Med* 365:1502-1508, 2013.

Cannioto Z, Berti I, Martelossi S, et al: IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age, *Eur J Pediatr* 168:149-155, 2009.

DiLauro S, Crum-Cianflone NF: Ileitis: when it is not Crohn's disease, *Curr Gastroenterol Rep* 12:249-258, 2010.

Dykes DMH, Saeed SA: Imaging for inflammatory bowel disease: the new "sounding board", *J Pediatr* 163:625-626, 2013.

El-Chammas K, Majeskie A, Simpson P, et al: Red flags in children with chronic abdominal pain and Crohn's disease–a single center experience, *J Pediatr* 162:783-787, 2013.

Ford AC, Moayyedi P, Hanauer SB: Ulcerative colitis, *BMJ* 346:29-34, 2013.

Gionchetti P, Rizello F, Helwig U, et al: Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial, *Gastroenterology* 124:1202-1209, 2003.

Huang JS, Noack D, Rae J, et al: Chronic granulomatous disease caused by a deficiency in p47phox mimicking Crohn's disease, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:690-695, 2004.

Hyams JS, Lerer T, Mack D: Outcome following thiopurine use in children with ulcerative colitis: a prospective multicenter registry study, *Am J Gastroenterol* 106:981-987, 2011.

Jose FA, Heyman MB: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46:124-133, 2008.

Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al: Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine, *Gut* 53:1617-1623, 2004.

Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al: Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study, *J Pediatr* 143:525-531, 2003.

Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al: Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomized controlled trial, *Lancet* 380:1909-1914, 2012.

Lazzerini M, Bramuzzo M, Maschio M, et al: Thromboembolism in pediatric inflammatory bowel disease: systematic review, *Inflamm Bowel Dis* 10:2174-2183, 2011.

Leggieri N, Marques-Vidal P, Cerwenka H, et al: Migrated foreign body liver abscess, *Medicine (Baltimore)* 89(2):85-95, 2010.

Levesque BG, Sandborn WJ: Infliximab versus ciclosporin in severe ulcerative colitis, *Lancet* 380:1887-1888, 2012.

Maggi U, Rossi G, Avesani EC, et al: Thrombotic storm in a teenager with previously undiagnosed ulcerative colitis, *Pediatrics* 131:e1288-e1291, 2013.

Malaty HM, Fan X, Opekun AR, et al: Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50(1):27-31, 2010.

Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, editors: *Pediatric inflammatory bowel disease*, 2nd ed, Springer Science of Business Media, 2013.

Mamula P, Markowitz JE, Cohen LJ, et al: Infliximab in pediatric ulcerative colitis: two-year follow-up, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 38:298-301, 2004.

The Medical Letter: Budesonide (Uceris) for ulcerative colitis, *Med Lett Drugs Ther* 55:23, 2013.

The Medical Letter: Drugs for inflammatory bowel disease, *Med Lett* 56:59-66, 2014.

Ordàs I, Eckmann L, Talamini M, et al: Ulcerative colitis, *Lancet* 380:1606-1616, 2012.

Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE, et al: Fecal calprotectin complements routine laboratory investigations in diagnosing childhood inflammatory bowel disease, *Inflamm Bowel Dis* 15:756-759, 2009.

Quiros AB, Sanz EA, Ordiz DB, et al: From autoimmune enteropathy to the IPEX (immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) syndrome, *Allergol Immunopathol (Madr)* 27:208-215, 2009.

Ricart E: Current status of mesenchymal stem cell therapy and bone marrow transplantation in IBD, *Dig Dis* 30:387-391, 2012.

Romano C, Famiani A, Gallizzi R, et al: Indeterminate colitis: a distinctive clinical pattern of inflammatory bowel disease in children, *Pediatrics* 122:e1278-e1281, 2008.

Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al: Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis, *N Engl J Med* 353:2462-2476, 2005.

Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al: Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis, *N Engl J Med* 367:616-624, 2012.

Schwiertz A, Jacobi M, Frick JS, et al: Microbiota in pediatric inflammatory bowel disease, *J Pediatr* 157:240-244, 2010.

Timmer A, Obermeier F: Reduced risk of ulcerative colitis after appendectomy, *BMJ* 338:781-782, 2009.

Turner D, Travis SP, Griffiths AM, et al: Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN, *Am J Gastroenterol* 106:574-588, 2011.

Uhlig HH: Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease, *Gut* 62:1795-1805, 2013.

Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, et al: The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease, *Gastroenterology* 147:990-1007, 2014.

Van de Vijver E, Schreuder AB, Cnossen WR, et al: Safely ruling out inflammatory bowel disease in children and teenagers without referral from endoscopy, *Arch Dis Child* 97:1014-1018, 2012.

Yang LS, Alex G, Catto-Smith AG: The use of biologic agents in pediatric inflammatory bowel disease, *Curr Opin Pediatr* 24:609-614, 2012.

Yen EF, Pardi DS: Non-IBD colitides (eosinophilic, microscopic), *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 26:611-622, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

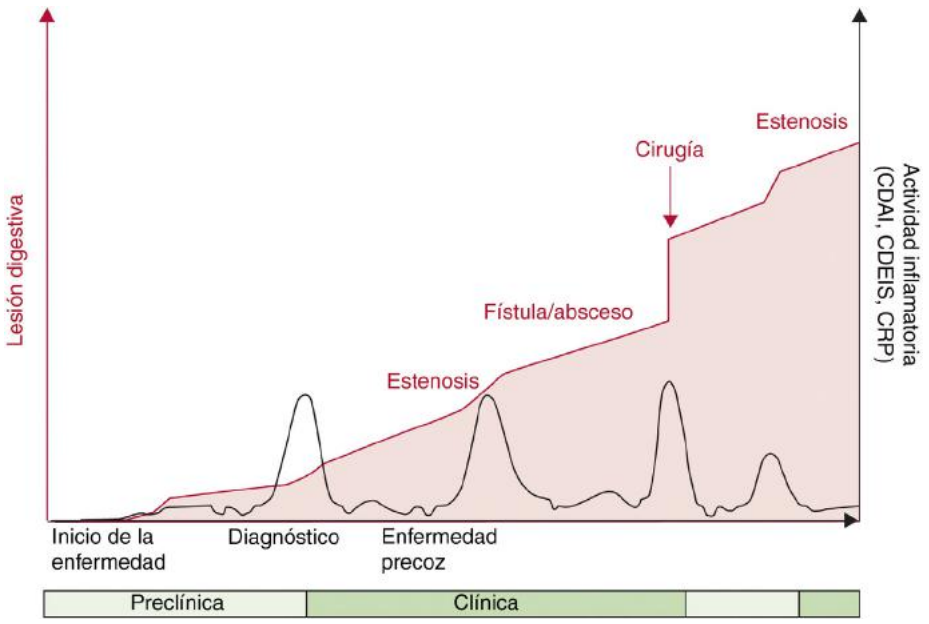

Figura 336-4 **Escala de Lémann.** Visualización ejemplar de la escala de Lémann, una técnica nueva para puntuar y estudiar el daño intestinal en la enfermedad de Crohn. CDAI, índice de actividad de la enfermedad de Crohn; CDEIS, gravedad endoscópica de la enfermedad de Crohn; CRP, proteína C reactiva. *(De Baumgart DC, Sandborn WJ: Crohn's disease. Lancet 380: 1590-1602, 2012, fig. 5, pág. 1596.)*

tino delgado es mucho menos frecuente en la población pediátrica en relación con la adulta. La enfermedad colónica aislada es común en los niños <8 años de edad y puede ser indistinguible de la colitis ulcerosa. La localización anatómica de la enfermedad tiende a ampliarse a lo largo del tiempo en los niños.

La enfermedad de Crohn suele tener una distribución bimodal, con un primer pico en la adolescencia. La incidencia de la enfermedad de Crohn ha aumentado, mientras que la de la colitis ulcerosa ha permanecido estable. En Estados Unidos, se ha descrito una incidencia de 4,56/100.000 para la enfermedad de Crohn y la prevalencia pediátrica es de 43/100.000.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Crohn puede clasificarse como inflamatoria, estenosante o penetrante. Los pacientes con enfermedad del intestino delgado tienen una mayor probabilidad de tener un patrón obstructivo (muy comúnmente con dolor en la fosa ilíaca derecha) caracterizado por fibroestenosis, mientras que los que padecen enfermedad colónica tienen una mayor probabilidad de tener síntomas debido a la inflamación (diarrea, hemorragia, retortijones). Los fenotipos de la enfermedad cambian con frecuencia a medida que se alarga la duración de ésta (la naturaleza inflamatoria se convierte en estenosante o penetrante) (fig. 336-4).

Los signos y síntomas sistémicos son más frecuentes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa. Son habituales la fiebre, el malestar y la astenia de mínimos esfuerzos. El retraso del crecimiento, con retraso de la maduración ósea y del desarrollo sexual, puede preceder a los otros síntomas en 1-2 años y su probabilidad se duplica en la enfermedad de Crohn con respecto a la colitis ulcerosa. Los niños pueden presentar como única manifestación de esta alteración un retraso del crecimiento. La disminución del ritmo de crecimiento se observa en cerca del 88% de los pacientes prepúberes diagnosticados de enfermedad de Crohn, y suele preceder a los síntomas digestivos. Las causas del retraso del crecimiento son una ingesta calórica inadecuada, la absorción subóptima o la pérdida excesiva de nutrientes, los efectos de la inflamación crónica sobre el metabolismo óseo y el apetito, así como el uso de corticoides durante el tratamiento. Suele producirse amenorrea primaria o secundaria y un retraso de la pubertad. Al contrario que la colitis ulcerosa, la enfermedad perianal (plicomas, fístulas, fisuras profundas, abscesos) es frecuente. La afectación gástrica o duodenal puede asociarse con vómitos y dolor epigástrico recurrentes. La obstrucción parcial del intestino delgado, por lo general secundaria al estrechamiento de la luz intestinal por la inflamación o las estenosis, puede producir síntomas de cólicos abdominales (en especial con las comidas), borborigmos y distensión abdominal intermitente (figs. 336-5 y 336-6). Se debe sospechar estenosis si el niño nota alivio de los síntomas en relación con una sensación brusca de borboteo de los contenidos intestinales en una zona localizada del abdomen.

Figura 336-5 **Enfermedad de Crohn estenótica.** Hay una acusada estenosis del íleon terminal en este muchacho de 16 años de edad. Borramiento inflamatorio de los pliegues de la mucosa y pequeñas úlceras caracterizan el segmento proximal no estenosado. *(De Hoffman AD, Hilton SW, Edwards DK, editores: The child with diarrhea. En* Practical Pediatric Radiology, *2.ª ed., Filadelfia, 1994, WB Saunders, pág. 267.)*

La enfermedad penetrante se demuestra por la formación de fístulas. Las fístulas enteroentéricas o enterocolónicas (entre segmentos del intestino) suelen ser asintomáticas, aunque en caso de flujo importante o de sobrecrecimiento bacteriano pueden contribuir a la malabsorción (fig. 336-7). Las fístulas enterovesicales (entre el intestino y la vejiga) se originan desde el íleon o el colon sigmoide y se manifiestan por signos de infección urinaria, neumaturia o fecaluria. Las fístulas enterovaginales se originan en el recto, producen secreción fecaloidea vaginal y son difíciles de tratar. Las fístulas enterocutáneas (entre el intestino y la piel abdominal) suelen deberse a antecedentes de anastomosis quirúrgicas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

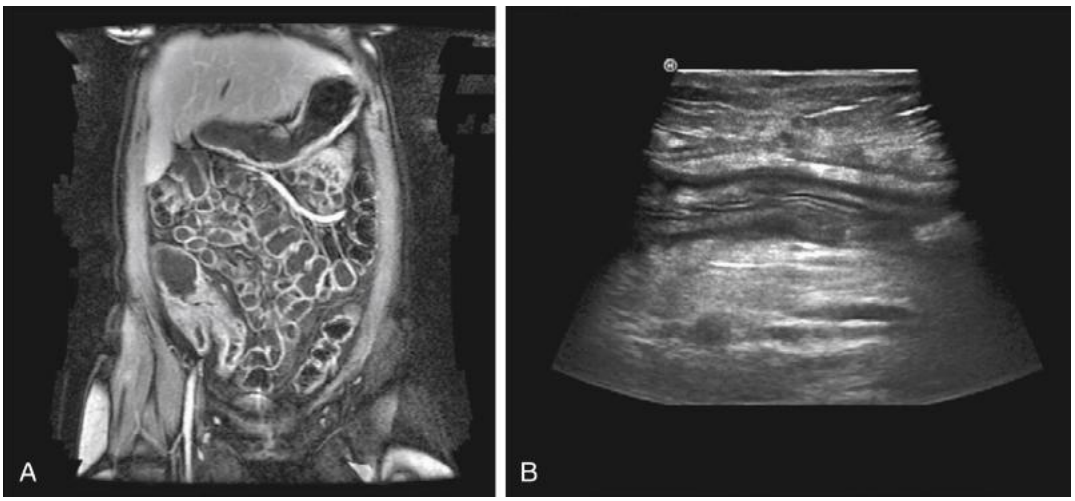

Figura 336-6 Estenosis en la enfermedad de Crohn. **A,** Enterografía de RM de enfermedad de Crohn restringida al íleon terminal (categoría de Montreal 1) con estenosis inflamatoria. **B,** Imagen ecográfica de una estenosis intestinal en la enfermedad de Crohn. *(De Baumgart DC, Sandborn WJ: Crohn's disease.* Lancet *380:1590-1602, 2012, fig. 4, pág. 1596.)*

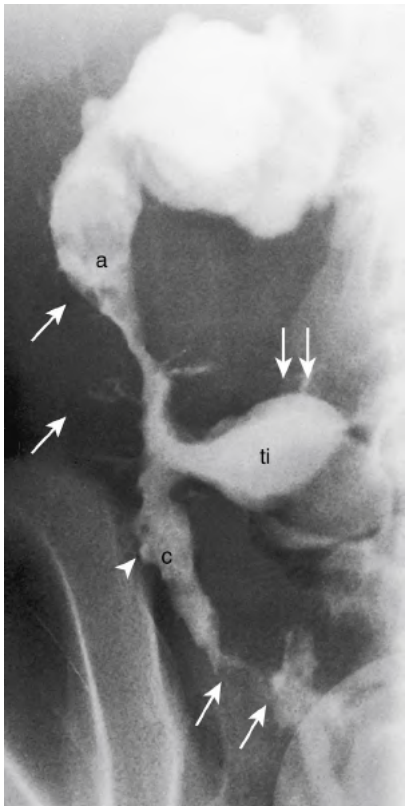

Figura 336-7 Enfermedad de Crohn: senos y fístula. La ileocolitis intensa ha dado como resultado una fístula ileocecal *(flechas únicas, abajo)* y formación de senos en el colon ascendente *(a) (flechas en una plataforma). c,* ciego *(punta de flecha); ti,* íleon terminal *(flechas pareadas). (De Hoffman AD, Hilton SW, Edwards DK, editores: The child with diarrhea. En* Practical Pediatric Radiology, *2.ª ed., Filadelfia, 1994, WB Saunders, pág. 268.)*

previas con fugas. Los abscesos intraabdominales se asocian con fiebre y dolor, aunque pueden producir relativamente pocos síntomas. Los abscesos hepáticos o esplénicos pueden presentarse con o sin una fístula local y los anorrectales suelen originarse justo por encima del ano, a nivel de las criptas de Morgagni. Los patrones de fístulas perianales son complejos a causa de los diferentes planos tisulares. El absceso perianal suele ser doloroso, aunque las fístulas perianales producen por lo general menos síntomas de lo esperado. La presencia de un drenaje purulento se suele asociar a las fístulas perianales. El **absceso del psoas** secundario a una fístula intestinal puede manifestarse como dolor en la cadera, disminución de la extensión de la fístula (signo del psoas) y fiebre.

Las manifestaciones extraintestinales son más frecuentes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa; las que suelen asociarse especialmente con la enfermedad de Crohn son las úlceras aftosas orales, la artritis periférica, el eritema nodoso, las acropaquias, la epiescleritis, los cálculos renales (ácido úrico, oxalato) y la colelitiasis. Cualquiera de las alteraciones extraintestinales descritas en la sección de la EII puede manifestarse en el Crohn (v. tabla 336-2). La artritis periférica no es deformante. La presentación de manifestaciones extraintestinales se suele correlacionar con la presencia de colitis.

La afectación extensa del intestino delgado, en especial en asociación con la resección quirúrgica, puede producir un síndrome del intestino corto, que es poco frecuente en niños. Las complicaciones de la disfunción o resección del íleon terminal son la malabsorción de ácido biliar con diarrea secundaria y la malabsorción de vitamina B_{12}. La esteatorrea crónica puede provocar oxaluria y cálculos renales secundarios. El incremento de la ingesta de calcio puede reducir en realidad el riesgo de nefrolitiasis secundaria a la inflamación ileal. También aumenta el riesgo de colelitiasis secundaria a la disminución de ácido biliar.

Una enfermedad con esta diversidad de manifestaciones puede tener un impacto considerable en la calidad de vida del niño afectado. Por fortuna, la mayoría de los niños con enfermedad de Crohn puede seguir con sus actividades normales, aunque éstas deben limitarse durante los períodos de mayor intensidad de los síntomas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los diagnósticos principales que deben distinguirse de la enfermedad de Crohn son las enteropatías infecciosas (en el caso de la enfermedad de Crohn: ileítis terminal aguda, colitis infecciosa, parásitos intestinales y abscesos periapendiculares; v. tablas 336-4 a 336-6). *Yersinia* puede producir muchos de los signos radiológicos y endoscópicos del intestino delgado distal que aparecen en la enfermedad de Crohn. Los síntomas de disentería bacteriana tienen más probabilidad de confundirse con una colitis ulcerosa que con la enfermedad de Crohn. Se ha observado que la enfermedad celíaca o la infección por *Giardia* producen manifestaciones similares al Crohn, como diarrea, pérdida de peso y enteropatía perdedora de proteínas. Aunque la tuberculosis gastrointestinal es poco frecuente, puede parecerse a una enfermedad de Crohn. La perforación del intestino por un cuerpo extraño (palillo dental) puede simular una enfermedad de Crohn localizada. Aunque el linfoma del intestino delgado puede parecerse a esta alteración, suele asociarse con defectos de relleno nodular del intestino sin ulceración ni estenosis de la luz. En los niños, el linfoma intestinal es mucho menos habitual que la enfermedad de Crohn. El dolor abdominal funcional recurrente puede ser similar

booksmedicos.org

Tabla 336-7 Diagnóstico diferencial de los síntomas de presentación de la enfermedad de Crohn

SÍNTOMA DE PRESENTACIÓN PRIMARIO	CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS
Dolor en la fosa ilíaca derecha, con o sin masa	Apendicitis, infección (p. ej., *Campylobacter*, *Yersinia* spp.), linfoma, invaginación, adenitis mesentérica, divertículo de Meckel, quiste ovárico
Dolor abdominal periumbilical crónico o epigástrico	Síndrome de intestino irritable, estreñimiento, intolerancia a la lactosa, enfermedad péptica
Hemorragia rectal, sin diarrea	Fisura, pólipo, divertículo de Meckel, síndrome de úlcera rectal
Diarrea sanguinolenta	Infección, síndrome hemolítico-urémico, púrpura de Henoch-Schönlein, intestino isquémico, colitis por radiación
Diarrea acuosa	Síndrome del intestino irritable, intolerancia a la lactosa, giardiasis, infección por *Cryptosporidium*, sorbitol, laxantes
Enfermedad perirrectal	Fisura, hemorroide (rara) infección estreptocócica, condiloma (raro)
Retraso del crecimiento	Endocrinopatía
Anorexia, pérdida de peso	Anorexia nerviosa
Artritis	Colagenosis vascular, infección
Anomalías hepáticas	Hepatitis crónica

De Kugathasan S: Diarrhea. En Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editores: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Saunders, pág. 287.*

al dolor de la enfermedad de Crohn del intestino delgado. La *hiperplasia nodular linfoide* del íleon terminal (un hallazgo normal) puede confundirse con la ileítis del Crohn. Un dolor o una masa con fiebre en la fosa ilíaca derecha pueden deberse a un absceso periapendicular. Esta entidad en ocasiones se asocia con diarrea.

El retraso del crecimiento puede ser la única manifestación de la enfermedad de Crohn; otros trastornos que deben descartarse son la deficiencia de hormona del crecimiento, o la enteropatía por gluten (enfermedad celíaca), el síndrome de Turner o la anorexia nerviosa. Si la artritis precede a las manifestaciones intestinales, se puede realizar un diagnóstico inicial de artritis reumatoide juvenil. La manifestación inicial puede ser una anemia refractaria que podría confundirse con una alteración hematológica primaria. La enfermedad granulomatosa crónica de la infancia puede producir cambios inflamatorios en el intestino y enfermedad perianal. El estrechamiento antral de esta enfermedad puede confundirse con las estenosis secundarias a la enfermedad de Crohn. Otras inmunodeficiencias o procesos autoinflamatorios y trastornos monogenéticos pueden presentarse con síntomas gastrointestinales sugestivos de EII, sobre todo en la enfermedad de inicio muy precoz o de inicio en los lactantes/niños pequeños (v. tabla 336-5).

DIAGNÓSTICO

La enfermedad de Crohn puede manifestarse por una variedad de combinaciones de síntomas, que al principio pueden ser sutiles (retraso del crecimiento o dolor abdominal aislado), lo que explica por qué el diagnóstico puede retrasarse hasta 1 o 2 años después de su inicio. El diagnóstico de la enfermedad de Crohn depende del hallazgo de características clínicas típicas de la enfermedad (anamnesis, exploración física, pruebas de laboratorio y hallazgos endoscópicos o radiológicos), que descartan enfermedades específicas que simulan la enfermedad de Crohn y demuestran la cronicidad. La historia incluye cualquier combinación de dolor abdominal (en especial en la fosa ilíaca derecha), diarrea, vómitos, anorexia, pérdida de peso, retraso del crecimiento y manifestaciones extraintestinales. Sólo el 25% inicialmente tienen la tríada de diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal. La mayoría no tiene diarrea, y sólo el 25% tienen hemorragia digestiva.

Los niños con enfermedad de Crohn suelen estar crónicamente enfermos. Con frecuencia presentan pérdida de peso, retraso del crecimiento y desnutrición. El primer signo de retraso del crecimiento es la reducción de la velocidad de ganancia de talla, que puede aparecer hasta en el 88% de los pacientes prepuberales con enfermedad de Crohn y suele preceder a los síntomas. Los niños con enfermedad de Crohn suelen estar pálidos, con un menor nivel de energía y tener poco apetito; este último síntoma se debe, a veces, a la asociación entre las comidas y el dolor abdominal o la diarrea. Puede observarse un dolor difuso a la palpación abdominal o localizado en la fosa ilíaca derecha, donde en ocasiones se palpa una masa blanda o una plenitud. La enfermedad perianal, cuando está presente, puede ser característica. Los plicomas anales grandes (1-3 cm de diámetro) o las fístulas perianales con drenaje purulento son sugestivas de enfermedad de Crohn. Pueden encontrarse acropaquias, signos de artritis y manifestaciones cutáneas.

El hemograma completo suele mostrar anemia, por lo general con un componente ferropénico, así como trombocitosis. A pesar de que la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva están a menudo elevadas, pueden ser normales. El nivel de albúmina sérica puede estar disminuido, lo que indica una inflamación del intestino delgado o una enteropatía perdedora de proteínas. La calprotectina o la lactoferrina fecales suelen estar elevadas y cada vez se emplean más a menudo como marcadores más sensibles y específicos de inflamación intestinal que los parámetros serológicos. Numerosos marcadores serológicos, inmunitarios y genéticos pueden ser anormales, aunque aún está por definir cuáles son sus mejores aplicaciones.

En los niños con sospecha de enfermedad de Crohn, se debe realizar una exploración de los intestinos delgado y grueso, así como del tubo digestivo alto tanto con endoscopia como con estudios radiológicos. Deberían realizarse una esofagogastroduodenoscopia y una ileocolonoscopia para evaluar adecuadamente el tubo digestivo superior, el íleon terminal y todo el colon. Los hallazgos de la colonoscopia consisten en cambios inflamatorios inespecíficos parcheados (eritema, friabilidad, pérdida del patrón vascular), úlceras aftosas, úlceras lineales, nodularidad y estenosis. La biopsia puede mostrar sólo cambios inflamatorios crónicos inespecíficos. Los granulomas no caseificantes, similares a los de la sarcoidosis, son los hallazgos histológicos más típicos, aunque a menudo no están presentes. La inflamación transmural también es característica, pero sólo se puede identificar en las muestras quirúrgicas.

Los estudios radiológicos son necesarios para evaluar todo el intestino delgado y buscar signos de enfermedad estenosante o penetrante. En los estudios radiológicos pueden apreciarse diversos signos. Las radiografías abdominales simples pueden ser normales o mostrar una obstrucción parcial del intestino delgado, o bien imágenes en huellas dactilares en la pared colónica. Un estudio con contraste del tracto gastrointestinal superior con seguimiento del mismo a lo largo del intestino delgado muestra la presencia de úlceras aftosas y pliegues nodulares engrosados, así como estenosis de la luz. Las úlceras lineales dan un aspecto de empedrado a la superficie de la mucosa. Las asas intestinales suelen estar separadas por el engrosamiento de la pared intestinal y del mesenterio. Otras manifestaciones radiográficas que pueden sugerir una enfermedad de Crohn más grave son las fístulas entre segmentos intestinales (enteroentéricas o enterocolónicas), los trayectos fistulosos y las estenosis (v. figs. 336-5, a 336-7).

El tránsito esofagogastroduodenal con seguimiento del contraste de bario por el intestino delgado solía ser el estudio de elección para la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

exploración de este último, pero la enterografía por TC y RM, así como la ecografía del intestino delgado, cada vez se utilizan más. La RM y la ecografía tienen la ventaja de no exponer al paciente a radiación ionizante. La enterografía por TC y RM también permiten evaluar la presencia de signos extraluminales, como abscesos o flemones. La RM pélvica también es útil para delimitar la extensión de la afectación perianal.

La endoscopia con videocápsula es otra modalidad que permite evaluar la mucosa del intestino delgado. Este estudio puede poner de relieve inflamación o ulceración de la mucosa que con las modalidades de imagen tradicionales podría haberse pasado por alto.

TRATAMIENTO

La enfermedad de Crohn no se cura con tratamiento médico ni quirúrgico. El objetivo terapéutico es aliviar los síntomas y prevenir las complicaciones de la inflamación crónica (anemia, retraso del crecimiento), evitar las recidivas, minimizar la exposición a corticoides y, si es posible, favorecer la curación de la mucosa.

Tratamiento médico

Las diferentes modalidades terapéuticas específicas utilizadas dependen de la localización de la enfermedad, la gravedad de la inflamación, la edad del paciente y la presencia de complicaciones (abscesos). Tradicionalmente se ha venido utilizando un tratamiento «escalonado» para la enfermedad de Crohn pediátrica, en el que la enfermedad inicial se trata con corticoides y menos medicación inmunosupresora. El siguiente paso del tratamiento se adoptaría en caso de que aumentase la gravedad de la enfermedad, que el paciente fuese refractario a la medicación o que demostrase dependencia de los corticoides. Recientemente se ha propuesto una estrategia «descendente», sobre todo en adultos, después de que en numerosos estudios se demostrase una mayor eficacia. Con esta estrategia, los pacientes con una enfermedad de Crohn moderada a grave se tratan inicialmente con fármacos modificadores de la enfermedad más potentes, con la finalidad de lograr la cicatrización de la mucosa, o una remisión profunda, en las fases iniciales de la enfermedad. Parece que esta alternativa aumenta la probabilidad de remisión a largo plazo, a la vez que disminuye la exposición a corticoides. Aún está por determinar el papel de esta estrategia en la población pediátrica, pero su uso está generalizándose.

5-aminosalicilatos

En el caso de una enfermedad leve del íleon terminal o del colon, se intenta un ciclo inicial con mesalamina (50-100 mg/kg/día, máximo 3-4 g). Existen formulaciones farmacéuticas específicas que liberan el compuesto activo 5-ASA en el intestino delgado, el íleon y en el colon, o sólo en el colon. Las preparaciones rectales se utilizan para la inflamación del colon distal.

Antibióticos/probióticos

Diversos antibióticos, como el metronidazol (10-20 mg/kg/día), se utilizan en las complicaciones infecciosas y son el tratamiento de primera línea para la enfermedad perianal (aunque ésta suele recidivar cuando se interrumpe el antibiótico) y pueden ser eficaces para el tratamiento de las formas leves o moderadas de Crohn. Hasta la fecha, no se ha demostrado que los probióticos sean eficaces para la inducción o el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn pediátrica.

Corticoides

Los corticoides siguen siendo un pilar fundamental del tratamiento para las exacerbaciones agudas de la enfermedad de Crohn pediátrica, porque suprimen con eficacia la inflamación aguda y alivian los síntomas con rapidez (prednisona, 1-2 mg/kg/día, máximo 40-60 mg). El objetivo es disminuir de forma progresiva las dosis tan pronto como la enfermedad sea quiescente. Las pautas de descenso pueden variar y la enfermedad puede reactivarse durante este proceso. No está indicado continuar los corticoides como tratamiento de mantenimiento, porque, además de sus efectos secundarios, aparece tolerancia y los esteroides no han demostrado que modifiquen la evolución de la enfermedad ni que favorezcan la curación de la mucosa. También se utiliza una formulación especial de budesonida de liberación ileal controlada. Se trata de un corticoide con actividad antiinflamatoria local sobre la mucosa intestinal y con un elevado metabolismo de primer paso hepático que también se emplea en la enfermedad ileal o ileocecal leve o moderada (dosis adulta, 9 mg/día). La budesonida de liberación mantenida parece ser más eficaz que la mesalamina en el tratamiento de la enfermedad ileocólica, pero es menos eficaz que la prednisona. Aunque la budesonida es menos eficaz que los corticoides tradicionales, provoca menos efectos secundarios relacionados con los esteroides.

Inmunomoduladores

Hasta un 70% de los pacientes necesitan un aumento escalonado del tratamiento farmacológico durante el primer año tras el diagnóstico de la enfermedad de Crohn. En algunas personas con una escasa respuesta a la prednisona o que son corticodependientes, los inmunomoduladores, como la azatioprina (2-2,5 mg/kg/día) o la 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/día) pueden ser eficaces. Dado que el efecto beneficioso de estos fármacos puede retrasarse hasta 3-4 meses después de iniciado el tratamiento, no son útiles de forma aguda; el empleo precoz de estos fármacos puede ayudar a disminuir las dosis acumuladas de prednisona en los primeros 1-2 años de tratamiento. Las variaciones genéticas en los sistemas enzimáticos responsables del metabolismo de estos agentes (tiopurina-*S*-metiltransferasa o TPMT) pueden afectar a las tasas de respuesta y a la potencial toxicidad. Se han desarrollado trastornos linfoproliferativos por el uso de tiopurina en pacientes con EII. Otros efectos tóxicos frecuentes son hepatitis, pancreatitis, aumento de riesgo de cáncer cutáneo, aumento de riesgo de infecciones y un ligero aumento del riesgo de linfomas.

El metotrexato es otro inmunomodulador eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa y ha demostrado que mejora la velocidad de ganancia de talla en el primer año de administración. Las ventajas de este fármaco consisten en su posología una vez a la semana por vía subcutánea u oral (10-15 mg/m^2, dosis de adulto 25 mg/semana), así como un inicio de acción más rápido (6-8 semanas) que la azatioprina o la 6-mercaptopurina. Se suele administrar simultáneamente ácido fólico para reducir los efectos secundarios de la medicación. La administración de ondansetrón antes del metotrexato parece disminuir el riesgo de náuseas, que es el efecto adverso más frecuente. La toxicidad más frecuente es la hepatitis. Los inmunomoduladores son eficaces para el tratamiento de las fístulas perianales.

Terapia biológica

El tratamiento con anticuerpos dirigidos frente a los mediadores de la inflamación se utiliza en los pacientes con enfermedad de Crohn. El infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico frente al TNF-α, ha demostrado ser eficaz para la inducción y el mantenimiento de la remisión y la curación de la mucosa en la enfermedad de Crohn crónicamente activa moderada o grave, la curación de las fístulas perianales, el ahorro en el uso de esteroides y la prevención de recidivas postoperatorias. Los datos pediátricos han respaldado además que se logra un mejor crecimiento con la administración de este fármaco. Su inicio de acción es bastante rápido y se administra inicialmente en tres infusiones durante un período de 6 semanas (semanas 0, 2 y 6), seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas. La duración de la respuesta al infliximab es variable y a menudo es necesario intubación aumentando la dosis (dosis mayores o a intervalos más breves). La determinación de los valores séricos de infliximab antes de la infusión puede ayudar a guiar las decisiones de la posología. Los efectos adversos son reacciones a la infusión, mayor incidencia de infecciones (especialmente reactivación de la tuberculosis latente), mayor riesgo de linfoma y desarrollo de autoanticuerpos. El desarrollo de anticuerpos frente a infliximab (ATI) se asocia con una mayor incidencia de reacciones a la infusión y una menor duración de la respuesta. La posología pautada de forma regular del infliximab, a diferencia de su administración episódica a demanda, se asocia con una reducción de la concentración de ATI. Se debería realizar una prueba de derivado proteico purificado (PPD) para tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con infliximab.

El adalimumab, un anticuerpo monoclonal contra el TNF-α totalmente humanizado que se administra por vía subcutánea, también ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Crohn crónicamente activa moderada o grave en adultos y niños. Después de una dosis de carga, suele administrarse cada 2 semanas, aunque a veces es preciso aumentar la dosis escalonadamente. Vedolizumab,

booksmedicos.org

un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la adhesión y la migración de los leucocitos hacia el aparato digestivo, fue aprobado recientemente para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en adultos. Se están probando anticuerpos contra la interleucina 12 y 23, moléculas de adhesión antiselectiva (ustekinumab), antagonistas de quimiocinas y un antagonista de la cinasa Janus 3.

Tratamiento nutricional enteral

La terapia nutricional enteral exclusiva, mediante la cual se aportan todas las calorías que necesita el paciente a través de una fórmula, es eficaz como tratamiento primario y de apoyo. El abordaje con nutrición enteral es rápido en el comienzo de la respuesta y tan eficaz como otros tratamientos. Los estudios pediátricos sugieren una eficacia similar a la prednisona para la mejora de los síntomas clínicos, pero el tratamiento nutricional enteral es mejor que los esteroides para la verdadera curación de la mucosa. Como los pacientes afectados tienen poco apetito y estas fórmulas son relativamente desagradables, se administran en infusión nasogástrica o por gastrostomía, por lo general de noche. Las ventajas son que está relativamente exenta de efectos secundarios, que evita problemas asociados con la administración de corticoides y que trata simultáneamente la rehabilitación nutricional. Los niños pueden participar en las actividades diarias normales. Un inconveniente importante de este abordaje es que los pacientes no son capaces de tomar una dieta normal porque están recibiendo todas sus calorías de la fórmula. Una estrategia novedosa con éxito consiste en administrar el 80-90% de las necesidades calóricas a través de una fórmula, permitiendo que los niños ingieran algo, y podría ser la opción ideal en los niños con problemas de crecimiento.

Los suplementos orales hipercalóricos, aunque son eficaces, no se suelen tolerar porque inducen saciedad precoz o exacerban los síntomas (dolor abdominal, vómitos o diarrea). Sin embargo, deben plantearse en casos de niños cuya ganancia ponderal sea subóptima, incluso aunque no sean candidatos para el tratamiento nutricional enteral exclusivo. Se ha demostrado la eficacia de la administración continua de alimentación nocturna por vía nasogástrica en casos de desnutrición crónica y retraso del crecimiento, con un riesgo de complicaciones mucho menor que la hiperalimentación parenteral.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico se debería reservar para indicaciones muy precisas. La tasa de recidiva después de la resección intestinal es elevada (>50% en 5 años); el riesgo de requerir una cirugía adicional aumenta con cada operación. Las posibles complicaciones de la intervención quirúrgica son: desarrollo de fístulas o estenosis, fuga anastomótica, obstrucción parcial postoperatoria del intestino delgado secundaria a adherencias y el síndrome del intestino corto. La cirugía es el tratamiento de elección en la enfermedad localizada en el intestino delgado o en el colon, que no responde al tratamiento médico, la perforación intestinal, las estenosis fibrosadas con obstrucción parcial sintomática del intestino delgado y la hemorragia incoercible. El absceso intraabdominal o hepático algunas veces puede tratarse con éxito mediante un catéter de drenaje guiado por ecografía o mediante TC y antibioticoterapia intravenosa concomitante. Si este abordaje no es eficaz, se requiere un drenaje quirúrgico abierto. El retraso del crecimiento se consideró en su momento una indicación de resección; si no hay otras indicaciones, esta estrategia no ha demostrado ser beneficiosa y se prefiere un tratamiento médico y/o terapia nutricional.

Con frecuencia, el absceso perianal debe drenarse, a no ser que lo haga de forma espontánea. En general, las fístulas perianales reciben un tratamiento combinado médico y quirúrgico. A menudo, el cirujano coloca un drenaje a través de la fístula para dejar su trayecto abierto y drenando activamente mientras se administra el tratamiento médico, para evitar la formación de un absceso perianal. Una fístula perianal muy sintomática puede requerir una fistulotomía; sin embargo, esta técnica sólo debe plantearse si la localización permite no lesionar el esfínter.

El abordaje quirúrgico de la enfermedad de Crohn consiste en extirpar una región intestinal lo más limitada posible. No existen pruebas de que la extirpación del intestino hasta los márgenes libres de lesiones histológicas evolucione mejor que la extirpación exclusiva de las áreas muy afectadas. Esto último reduce el riesgo de síndrome del intestino corto. El abordaje laparoscópico cada vez se utiliza más y permite acortar el tiempo de recuperación postoperatoria. Una técnica para tratar las estenosis sintomáticas del intestino delgado es realizar una plastia de la estenosis en lugar de una resección. El cirujano lleva a cabo una incisión longitudinal a lo largo de la estenosis y después cierra la incisión con suturas transversales. Este abordaje es ideal para estenosis cortas sin enfermedad activa. La tasa de reintervención no es mayor con esta técnica que con la resección y permite preservar la longitud del intestino. El tratamiento médico postoperatorio con agentes tales como mesalamina, metronidazol, azatioprina y, más recientemente, infliximab, se administra con frecuencia para disminuir la probabilidad de recidiva postoperatoria.

La enfermedad perianal grave puede ser incapacitante y difícil de tratar si no responde al tratamiento médico. La derivación del colon puede permitir que esta zona esté menos activa; pero cuando se vuelve a conectar, la actividad de la enfermedad suele recidivar.

Apoyo

Los problemas psicosociales del niño con enfermedad de Crohn son la sensación de ser diferente, la preocupación sobre la imagen corporal, la dificultad para participar de forma completa en actividades propias de su edad y los conflictos familiares secundarios al estrés añadido por la enfermedad. El apoyo social es un componente importante del tratamiento de esta enfermedad. Con frecuencia, los padres están interesados en conocer a niños con problemas similares, aunque los niños suelen rechazarlo. El apoyo social y el consejo psicológico individual son esenciales en la aceptación de un problema difícil en una edad que ya tiene bastantes problemas de ajuste. Los pacientes que están socialmente «conectados» evolucionan mejor. Un aspecto importante del tratamiento es la educación continua sobre la enfermedad, dado que los niños suelen colaborar mejor si comprenden y se anticipan a los problemas. La Crohn and Colitis Foundation of America tiene sedes locales en todo Estados Unidos y financia varios campamentos de 1 semana regionales para niños con esta enfermedad.

PRONÓSTICO

La enfermedad de Crohn es un trastorno crónico asociado con una morbilidad elevada y una mortalidad baja. Los síntomas suelen recidivar a pesar del tratamiento y, muchas veces, sin una explicación aparente. La pérdida de peso y el retraso del crecimiento suelen mejorar con tratamiento y atendiendo a las necesidades nutricionales. Hasta en un 15% de los niños con un retraso del crecimiento precoz secundario a la enfermedad de Crohn, el crecimiento lineal disminuye de forma permanente. La osteopenia es particularmente habitual en personas con desnutrición crónica y exposición frecuente a dosis elevadas de corticoides. Algunas de las manifestaciones extraintestinales pueden, por sí mismas, ser una causa destacada de morbilidad. Entre ellas se incluye la colangitis esclerosante, la hepatitis crónica activa, el pioderma gangrenoso y la espondilitis anquilopoyética.

El área intestinal afectada y las complicaciones del proceso inflamatorio tienden a aumentar con el tiempo, y consisten en estenosis intestinales, fístulas, enfermedad perianal y abscesos intraabdominales o retroperitoneales. La mayoría de las personas con enfermedad de Crohn precisa en alguna ocasión cirugía por alguna de estas complicaciones diversas; la tasa de reintervención es elevada. La cirugía pocas veces es curativa y debe evitarse salvo en las indicaciones específicas citadas previamente. Un tratamiento farmacológico más intensivo y en una fase más temprana de la enfermedad con el objetivo de curar la mucosa puede mejorar el pronóstico a largo plazo, y es un campo en el que se está investigando. El riesgo de cáncer de colon en personas con colitis de Crohn de larga duración se acerca a las tasas observadas en la colitis ulcerosa, y está indicada una colonoscopia de control después de 10 años de enfermedad colónica.

A pesar de estas complicaciones, la mayoría de los niños con enfermedad de Crohn lleva una vida activa y plena, con reactivaciones intermitentes de los síntomas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Absah I, Stephens M: Adjunctive treatment to antitumor necrosis factor in pediatric patients with refractory Crohn's disease, *Curr Opin Pediatr* 25:624-628, 2013.

Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, et al: Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn disease, *Gastroenterology* 127:730-740, 2004.

Baumgart DC, Sandborn WJ: Crohn's disease, *Lancet* 380:1590-1602, 2012.

Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DI, et al: Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease, *Nat Genet* 40:955-962, 2008.

Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al: Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study, *Lancet* 374:1617-1624, 2009.

Borelli O, Cordischi L, Cirulli M, et al: Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial, *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:744-753, 2006.

Cheifetz AS: Management of active Crohn disease, *JAMA* 309:2150-2158, 2013.

Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al: Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease, *N Engl J Med* 362(15):1383-1394, 2010.

DeBoer MD, Denson LA: Delays in puberty, growth, and accrual of bone mineral density in pediatric Crohn's disease: despite temporal changes in disease severity, the need for monitoring remains, *J Pediatr* 163:17-22, 2013.

D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al: Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial, *Lancet* 371:660-667, 2008.

Gentile NM, Murray JA, Pardi DS: Autoimmune enteropathy: a review and update of clinical management, *Curr Gastroenterol Rep* 14:380-385, 2012.

Grainge MJ, West J, Card TR: Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study, *Lancet* 375:657-662, 2010.

Gupta K, Noble A, Kachelries KE, et al: A novel enteral nutrition protocol for the treatment of pediatric Crohn's disease, *Inflamm Bowel Dis* 19:1374-1378, 2013.

Holzer K, Esposito L, Stimmer H, et al: Cerebral vasculitis mimicking migraine with aura in a patient with Crohn's disease, *Acta Neurol Belg* 109:44-48, 2009.

Hyams J, Griffiths A, Markowitz J, et al: Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children, *Gastroenterology* 143:365-374, 2012.

Kabi A, Nickerson KP, Homer CR, et al: Digesting the genetics of inflammatory bowel disease: insights from studies of autophagy risk genes, *Inflamm Bowel Dis* 18:782-792, 2012.

Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al: The prevalence of geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States, *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:1424-1429, 2007.

Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al: Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study, *J Pediatr* 143:525-531, 2003.

Riguero M, Schraut W, Baidoo L, et al: Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection, *Gastroenterology* 136:441-450, 2009.

Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al: Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease, *N Engl J Med* 367:1519-1528, 2012.

Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al: Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease, *N Engl J Med* 350:876-885, 2004.

Sentongo TA, Semeao EJ, Piccoli DA, et al: Growth, body composition, and nutritional status in children and adolescents with Crohn's disease, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 31:33-40, 2002.

Sinha R, Nwokolo C, Murphy PD: Magnetic resonance imaging in Crohn's disease, *BMJ* 336:273-276, 2008.

Turner D, Grossman AB, Rosh J, et al: Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease, *Am J Gastroenterol* 102:2804-2812, 2007.

Zimmermann EM, Al-Hawary MM: MRI of the small bowel in patients with Crohn's disease, *Curr Opin Gastroenterol* 27:132-138, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 337

Gastroenteritis eosinofílica

Andrew B. Grossman y Robert N. Baldassano

Esta enfermedad consiste en una serie alteraciones infrecuentes y poco conocidas que tienen en común la infiltración del estómago y el intestino delgado por eosinófilos y eosinofilia periférica. También pueden afectar al esófago y al intestino grueso. La infiltración eosinofílica tisular puede afectar a la mucosa, la muscular o la serosa. La implicación de la capa mucosa es la más frecuente y se diagnostica al identificar una gran cantidad de eosinófilos en muestras de biopsia del antro gástrico o el intestino delgado. Este proceso puede solaparse clínicamente con trastornos de hipersensibilidad a las proteínas de la dieta que afectan al intestino delgado y al colon. En el diagnóstico diferencial también se engloban la enfermedad celíaca, la enfermedad granulomatosa crónica, las enfermedades del tejido conjuntivo y vasculitis, múltiples infecciones (sobre todo parasitarias), el síndrome hipereosinofílico, la enfermedad intestinal inflamatoria precoz y, en pocas ocasiones, los tumores malignos. Son habituales las alergias a múltiples alimentos, las alergias estacionales, la atopia, el eczema y el asma. Los niveles séricos de IgE suelen estar elevados. En alrededor del 75% de estos enfermos se encuentra eosinofilia periférica. Otras anomalías analíticas son hipoalbuminemia, anemia ferropénica y elevación de enzimas hepáticas.

La presentación de la gastroenteritis eosinofílica es inespecífica. Los síntomas se correlacionan a menudo con las capas del aparato digestivo afectadas. La afectación de la mucosa puede provocar náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hemorragia digestiva, enteropatía perdedora de proteínas o malabsorción. La afectación de la muscular mucosa puede provocar obstrucción (especialmente del píloro) o invaginación, mientras que la actividad serosa produce distensión abdominal y ascitis eosinofílica. La presentación en lactantes puede ser similar a la estenosis pilórica. Las pruebas de laboratorio a menudo muestran una eosinofilia periférica, elevación de la concentración sérica de IgE, hipoalbuminemia y anemia.

El curso de la enfermedad suele ser crónico y debilitante, con exacerbaciones graves esporádicas. Aunque las dietas elementales son eficaces casi siempre para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica aislada, no siempre tienen éxito para el tratamiento de la gastroenteritis eosinofílica. El cromoglicato sódico por vía oral y el montelukast tienen éxito en ocasiones. Una mayoría de pacientes requiere tratamiento con corticoides sistémicos, que a menudo son eficaces.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 338

Trastornos de malabsorción

David Branski

Todos los trastornos de malabsorción se asocian con disminución de la absorción intestinal de uno o más nutrientes de la dieta. La malabsorción puede ser consecuencia de un defecto de la **digestión** de nutrientes en la luz intestinal o de la **absorción** por la mucosa. Los trastornos de malabsorción pueden clasificarse en anomalías generalizadas de la mucosa que suelen causar malabsorción de múltiples nutrientes (tabla 338-1), o trastornos de malabsorción de nutrientes específicos (malabsorción de carbohidratos, grasas, proteínas, vitaminas, minerales y oligoelementos) (tabla 338-2). Casi todos los trastornos de malabsorción se acompañan de diarrea crónica, que agrava aún más la malabsorción (v. cap. 341).

Tabla 338-1 Trastornos de malabsorción y diarrea crónica asociados a defectos generalizados de la mucosa

Trastornos de la mucosa
Enteropatía por sensibilidad al gluten (enfermedad celíaca)
Enteropatías por sensibilidad a la leche de vaca y otras proteínas
Enteropatía eosinofílica
Enteropatía perdedora de proteínas
Linfangiectasia (congénita o adquirida)
Trastornos que causan inflamación de la mucosa intestinal, enfermedad de Crohn
Defectos congénitos de la mucosa intestinal
Enfermedad por inclusión microvellosa
Enteropatía en penacho
Síndrome de glucoproteína deficiente en carbohidratos
Deficiencia de heparán sulfato en el enterocito
Anendocrinosis entérica (mutación de *NEUROG 3*)
Síndrome trico-hepato-entérico
Trastornos por inmunodeficiencia
Trastornos por inmunodeficiencia congénita
Deficiencia selectiva de IgA (puede asociarse a enfermedad celíaca)
Inmunodeficiencia combinada grave
Agammaglobulinemia
Hipogammaglobulinemia ligada al cromosoma X
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Inmunodeficiencia común variable
Enfermedad granulomatosa crónica
Inmunodeficiencia adquirida
Infección por VIH
Tratamiento inmunosupresor y después del trasplante de médula ósea
Enteropatía autoinmunitaria
IPEX (disregulación *i*nmunitaria, *p*oliendocrinopatía, *e*nteropatía, herencia ligada al cromosoma X)
Síndromes similares al IPEX
Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1
Varios
Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado
Síndrome de intestino corto
Síndrome de asa ciega
Malnutrición calórico-proteica
Enteritis por radiación
Enfermedad de Crohn
Seudoobstrucción

IgA, inmunoglobulina A.

ENFOQUE CLÍNICO

Las características clínicas dependen de la extensión y del tipo del nutriente mal absorbido. Las características de presentación comunes, especialmente en los niños pequeños con malabsorción, son diarrea, distensión abdominal e insuficiencia ponderal, con disminución en los percentiles del crecimiento. En la exploración física se observa distensión abdominal, emaciación muscular y desaparición de la grasa subcutánea, con laxitud de los pliegues cutáneos (fig. 338-1). Las consecuencias nutricionales de la malabsorción son más espectaculares en los niños pequeños, por lo limitado de las reservas de energía y la mayor proporción de ingesta calórica que se utiliza para la ganancia de peso y el crecimiento en altura. En los niños mayores, la malnutrición puede dar lugar a retraso del crecimiento, como se observa comúnmente en los niños con un diagnóstico tardío de enfermedad celíaca. Si no se trata, el crecimiento longitudinal se retrasa, y con una malnutrición prolongada puede producirse la muerte (v. cap. 46). Este desenlace extremo suele quedar restringido a los niños que viven en los países en vías de desarrollo, donde los recursos para proporcionar un apoyo nutricional enteral y parenteral pueden ser limitados. Los hallazgos específicos en la explora-

booksmedicos.org

Bibliografía

Heine RG: Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein induced gastrointestinal disease, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4:221, 2004.

Ngo P, Furuta G, Burks W: The pathobiology of eosinophilic gastroenteritis of childhood: is it really the eosinophil, allergic mediated, or something else? *Curr Gastroenterol Rep* 6:436-440, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 338-2 Clasificación de los trastornos de malabsorción y diarrea crónica en función del nutriente predominante que es malabsorbido

MALABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS
Malabsorción de lactosa
Deficiencia congénita de lactasa
Hipolactasia (tipo adulto)
Deficiencia secundaria de lactasa
Deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa
Malabsorción de glucosa y galactosa
MALABSORCIÓN DE LÍPIDOS
Abetalipoproteinemia
Linfangiectasia
Hipobetalipoproteinemia homocigota
Enfermedad por retención de quilomicrones (enfermedad de Anderson)
Fibrosis quística
Síndrome de Shwachman-Diamond
Síndrome de Blizzard Johanson
Síndrome de Pearson
Insuficiencia pancreática exocrina secundaria
Deficiencia enzimática aislada
Deficiencia de enterocinasa
Deficiencia de tripsinógeno
Deficiencia de lipasa/colipasa
Pancreatitis crónica
Malnutrición proteicocalórica
Disminución de la secreción de pancreozimina/colecistocinina
Alteración de la circulación enterohepática de sales biliares
Hepatopatía colestásica
Defectos de la síntesis de ácidos biliares
Malabsorción de ácidos biliares (enfermedad del íleon terminal)
MALABSORCIÓN DE AMINOÁCIDOS
Intolerancia a proteínas lisinúricas (defecto del transporte de aminoácidos dibásicos)
Enfermedad de Hartnup (defecto de aminoácidos neutros libres)
Síndrome del pañal azul (malabsorción aislada de triptófano)
Enfermedad de la orina de secadero de lúpulo (defecto de la absorción de metionina)
Síndrome de Lowe (malabsorción de lisina y de arginina)
Déficit de enterocinasa
MALABSORCIÓN DE MINERALES Y VITAMINAS
Diarrea congénita de cloruro
Defecto congénito de la absorción de sodio
Acrodermatitis enteropática (malabsorción de zinc)
Enfermedad de Menkes (malabsorción de cobre)
Raquitismo dependiente de vitamina D
Malabsorción de folato
Congénita
Secundaria a lesión de la mucosa (enfermedad celíaca)
Malabsorción de vitamina B_{12}
Anemia perniciosa autoinmunitaria
Disminución de ácido gástrico (antagonistas de H_2 o inhibidores de la bomba de protones)
Enfermedad o resección del íleon terminal (p. ej., enfermedad de Crohn)
Errores congénitos del transporte y metabolismo de la vitamina B_{12}
Hipomagnesemia primaria
INDUCIDOS POR FÁRMACOS
Sulfasalazina: malabsorción de ácido fólico
Colestiramina: malabsorción de calcio y lípidos
Anticomiciales como la fenitoína (causa deficiencia de vitamina D y ácido fólico y malabsorción de calcio)
Supresión ácida gástrica: vitamina B_{12}
Metotrexato: lesión de la mucosa

ción pueden guiar hacia un trastorno concreto: el edema suele asociarse con una enteropatía perdedora de proteínas, dedos en palillo de tambor con la fibrosis quística y la enfermedad celíaca, la excoriación perianal y la distensión abdominal por gases con malabsorción de carbohidratos, la erupción perianal y perioral con la acrodermatitis enteropática, las

Figura 338-1 Niño de 18 meses de edad con enfermedad celíaca activa. Obsérvense los pliegues cutáneos laxos, la acusada atrofia muscular proximal y el abdomen globuloso. El niño tiene aspecto de enfermo.

anomalías del pelo con el síndrome de Menkes y las características faciales típicas con el síndrome de Johanson-Blizzard.

Muchos niños con trastornos de malabsorción tienen muy buen apetito e intentan compensar las pérdidas fecales de proteínas y de energía. En la insuficiencia pancreática exocrina, las pérdidas fecales de hasta el 40% de las proteínas ingeridas y de la energía no causan malnutrición, con tal de que se compensen con un aumento del apetito. En las afecciones asociadas con atrofia o inflamación de las vellosidades (enfermedad celíaca, enteropatía postinfecciosa), las pérdidas fecales de proteínas y energía suelen ser modestas, pero la asociación de anorexia y una menor ingesta de alimentos da lugar a malnutrición.

La valoración nutricional constituye una parte importante de la evaluación clínica en los niños que padecen trastornos de malabsorción (v. cap. 44). Una malabsorción prolongada de calcio y de vitamina D puede causar una menor densidad mineral ósea y osteopatía metabólica, con un mayor riesgo de fracturas óseas. La malabsorción de vitamina K, con independencia del mecanismo subyacente (malabsorción de grasa, atrofia de la mucosa), puede dar lugar a coagulopatía. Una enteropatía perdedora de proteínas grave se asocia a menudo con síndromes de malabsorción (enfermedad celíaca, linfangiectasia intestinal) y causa hipoalbuminemia y edema. Otras deficiencias en nutrientes son la malabsorción de hierro, que causa anemia microcítica y un bajo recuento de reticulocitos, unas bajas concentraciones séricas de folato en afecciones asociadas con atrofia de la mucosa, sobre todo en la porción proximal del intestino delgado, y unas bajas concentraciones séricas de vitamina A y de vitamina E en la malabsorción de grasa.

La anamnesis por sí sola puede no ser suficiente para obtener un diagnóstico específico, pero puede dirigir al pediatra hacia un enfoque más estructurado y racional. La diarrea es la principal expresión clínica de la malabsorción. El comienzo de la diarrea en la infancia temprana sugiere un defecto congénito (tablas 338-3 y 336-5). En la diarrea secretora por trastornos como la diarrea congénita por cloruros y en la enfermedad de inclusión microvellosa, la diarrea es acuosa y abundante, y puede confundirse con orina. El comienzo de los síntomas después de la introducción de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 338-3 Enfermedades diarreicas que se manifiestan en el período neonatal

TRASTORNO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Enfermedad por inclusión microvellosa	Diarrea acuosa secretora
Enteropatía en penacho	Diarrea acuosa secretora
Malabsorción congénita de glucosa-galactosa	Diarrea ácida
Deficiencia congénita de lactasa	Diarrea ácida
Diarrea congénita de cloruro	Hidramnios, diarrea acuosa secretora Alcalosis metabólica
Intercambio defectuoso congénito yeyunal de Na^+/H^+	Hidramnios, diarrea acuosa secretora
Malabsorción congénita de ácidos biliares	Esteatorrea
Deficiencia congénita de enterocinasa	Fallo de medro, edema
Deficiencia congénita de tripsinógeno	Fallo de medro, edema
Deficiencia congénita de lipasa y/o colipasa	Fallo de medro, heces oleosas
Anendocrinosis entérica (mutación de *NEUROG 3*)	Acidosis hiperclorémica, fallo de medro
Enfermedades por inmunodeficiencia y autoinflamatorias (v. tabla 336-5)	Fallo de medro, infecciones oportunistas, eczema

Adaptada de Schmitz J: Maldigestion and malabsorption. En Walker WA, Durie PR, Hamilton JR y cols., editores: Pediatric gastrointestinal disease, *3.ª ed., Hamilton, Ontario, 2000, BC Decker, pág. 55.*

un alimento concreto en la alimentación de un niño puede proporcionar pistas sobre el diagnóstico, como se observa con la sacarosa en la deficiencia de sacarasa-isomaltasa. La naturaleza de la diarrea puede ser de utilidad: la diarrea acuosa explosiva sugiere malabsorción de carbohidratos; las heces sueltas y voluminosas se asocian con la enfermedad celíaca, y las heces pastosas y amarillentas malolientes sugieren una insuficiencia del páncreas exocrino. El color de las heces no suele ser de utilidad; unas heces verdes con «guisantes y zanahorias» no digeridos pueden sugerir un tránsito intestinal rápido en la diarrea de los niños pequeños, que es una afección autolimitada y no se asocia con fallo de medro.

338.1 Evaluación de niños con sospecha de malabsorción intestinal

Michael J. Lentze y David Branski

La elección de los estudios de investigación se orienta por la anamnesis y la exploración física. En un niño que presenta diarrea crónica o recidivante, el estudio diagnóstico inicial debe constar de coprocultivos y pruebas de anticuerpos para parásitos, estudio microscópico de las heces para buscar huevos y parásitos como *Giardia*, así como pruebas de sangre oculta y leucocitos en heces para excluir trastornos inflamatorios. También hay que determinar el pH de las heces y la presencia en ellas de sustancias reductoras en la malabsorción de carbohidratos, así como un examen cuantitativo de grasa en heces y de α_1-antitripsina para demostrar la malabsorción de grasas y proteínas, respectivamente. La elastasa-1 fecal puede orientar hacia una insuficiencia pancreática exocrina.

Es de utilidad un hemograma completo y un frotis en busca de anemia microcítica, linfopenia (linfangiectasia), neutropenia (síndrome de Shwachman) y acantocitosis (abetalipoproteinemia). Si se sospecha enfermedad celíaca, se deben determinar las concentraciones de inmunoglobulina A (IgA) en suero y de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (TG2). Dependiendo de los resultados de la prueba inicial, se pueden planificar estudios más específicos.

VALORACIÓN DE LA MALABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS

La determinación de carbohidratos en heces, utilizando el reactivo Clinitest, que identifica sustancias reductoras, es una prueba de cribado sencilla. Las heces ácidas con sustancias reductoras >2+ sugieren malabsorción de carbohidratos. La sacarosa o el almidón en las heces no se reconoce como azúcar reductor hasta después de la hidrólisis con ácido clorhídrico, que los convierte en azúcares reductores.

La **prueba del hidrógeno en el aliento** se utiliza para identificar el carbohidrato específico que se absorbe mal. Después de una noche en ayunas, se administra el azúcar sospechoso (lactosa, sacarosa, fructosa o glucosa) en forma de solución oral (carga de carbohidrato 1-2 g/kg, máximo 50 g). En la malabsorción, el azúcar no se digiere ni se absorbe en el intestino delgado, pasa al colon y se metaboliza por la flora bacteriana normal. Uno de los productos de este proceso es el gas hidrógeno, que se absorbe por la mucosa del colon y se excreta por la respiración. Un aumento de la concentración del hidrógeno en las muestras de espiración sugiere malabsorción de carbohidratos. Se considera que un aumento del hidrógeno espirado de 20 partes por millón (ppm) por encima del valor basal es una prueba positiva. El niño no debe estar tomando antibióticos cuando se realiza la prueba, ya que la flora del colon es esencial para la fermentación del azúcar.

Las **biopsias de la mucosa del intestino delgado** pueden medir directamente la concentración de disacaridasa de la mucosa (lactasa, sacarasa, maltasa, palatinasa). En las deficiencias enzimáticas primarias, las concentraciones de las enzimas en la mucosa son bajas y la morfología de la mucosa del intestino delgado es normal. Una atrofia vellosa parcial o total debida a trastornos como la enfermedad celíaca, o después de una gastroenteritis por rotavirus, puede causar una deficiencia secundaria de disacaridasas y una intolerancia a la lactosa transitoria. Las concentraciones de disacaridasas se normalizan después de la curación de la mucosa.

VALORACIÓN DE LA MALABSORCIÓN DE GRASAS

La presencia de glóbulos de grasa en las heces sugiere malabsorción de grasa. La capacidad para asimilar la grasa varía con la edad: un lactante prematuro puede absorber sólo el 65-75% de la grasa de la alimentación, un lactante nacido a término absorbe casi el 90% y el niño mayor >95% de la grasa en una alimentación típica. La determinación cuantitativa de la malabsorción grasa requiere la recogida de heces durante 3 días para la evaluación de la excreción de grasa y la determinación del coeficiente de absorción de grasa:

$$\text{Coeficiente de absorción de grasa (\%)} = (\text{ingesta de grasa} - \text{pérdidas de grasa en heces}/\text{ingesta de grasas}) \times 100$$

donde la ingesta de grasa y las pérdidas de grasa están en gramos. Debido a que los estudios del balance de grasa fecal son laboriosos, caros y desagradables de realizar, suelen preferirse pruebas más sencillas. Entre estas pruebas fecales, la prueba de esteatocrito ácido es la más fiable. La evaluación de las concentraciones de ácidos biliares en el aspirado de líquido duodenal puede ser también de utilidad cuando se sospecha una deficiencia de ácidos biliares como origen de la malabsorción de grasas.

La malabsorción de grasas y la insuficiencia pancreática exocrina suelen estar asociadas con deficiencias de las vitaminas liposolubles A, D, E y K. Puede determinarse la concentración sérica de vitaminas A, D y E. Un tiempo de protrombina prolongado es una prueba indirecta para valorar la deficiencia de vitamina K.

VALORACIÓN DE LA ENTEROPATÍA PERDEDORA DE PROTEÍNAS

Las proteínas de la alimentación y endógenas segregadas al interior del intestino se absorben casi por completo; <1 g de proteínas procedentes de estas fuentes pasan al colon. La mayoría del nitrógeno fecal deriva de las proteínas de las bacterias intestinales. Una pérdida de proteínas excesiva por el intestino suele manifestarse en forma de **hipoalbuminemia.** Sin embargo, la causa más común de hipoalbuminemia en los niños es una nefropatía; por consiguiente, debe determinarse la excreción urinaria de proteínas. Otras causas potenciales de hipoalbuminemia son la hepatopatía (menor producción) y una ingesta proteica inadecuada. De forma

booksmedicos.org

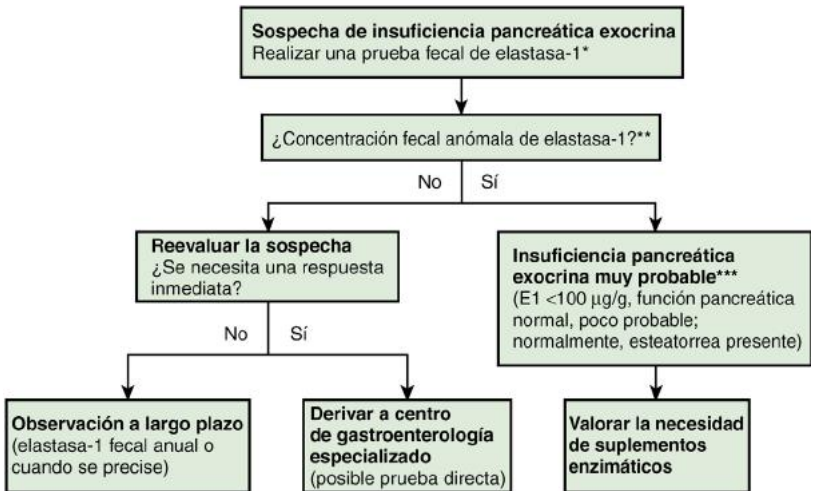

Figura 338-2 Algoritmo para la evaluación de la función pancreática exocrina. *Si no está disponible, utilizar otra prueba. Efectuar estudios de imagen apropiados del páncreas. **En caso de valores límite, considerar la repetición de la prueba con tres muestras independientes. ***Considerar el diagnóstico diferencial (sobre todo la atrofia vellositaria y el efecto de dilución de las heces acuosas). *(Adaptada de Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J y cols.: Indirect pancreatic function tests in children.* J Pediatr Gastroenterol Nutr *40:107-114, 2005.)*

excepcional, la hipoalbuminemia puede deberse a un trastorno cutáneo extenso que provoque una pérdida de proteínas a través de la piel. La medición de la **α_1-antitripsina** fecal es una prueba de detección selectiva útil de la enteropatía perdedora de proteínas. Esta proteína sérica tiene un peso molecular similar al de la albúmina y, a diferencia de ésta, es resistente a la digestión en el tracto gastrointestinal. Una excreción excesiva de α_1-antitripsina en las heces debe motivar la realización de nuevas pruebas para identificar la causa específica de la pérdida de proteínas por el estómago (enfermedad de Ménétrier) o el intestino.

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA (fig. 338-2)

La fibrosis quística es la causa más común de insuficiencia pancreática exocrina en niños; por consiguiente, debe efectuarse una prueba de cloruro en sudor antes de embarcarse en pruebas cruentas para investigar una posible insuficiencia exocrina. Muchos casos de fibrosis quística se detectan por programas de pruebas genéticas de cribado neonatal; en ocasiones, las mutaciones raras no se detectan.

El cálculo de la **elastasa-1 fecal** es una prueba sensible para valorar la función pancreática exocrina en la fibrosis quística y la pancreatitis crónicas. La elastasa-1 es una endoproteasa estable que no se ve afectada por las enzimas pancreáticas exógenas. Un inconveniente de la prueba de la elastasa-1 fecal es la falta de una diferenciación plena entre la insuficiencia pancreática exocrina primaria y la disfunción pancreática exocrina secundaria a atrofia de las vellosidades intestinales. La porción proximal del intestino delgado es la localización donde se produce la pancreozimina/colecistocinina; esta última es la hormona que estimula la secreción del páncreas exocrino. La atrofia mucosa puede causar una reducción de la secreción de pancreozimina/colecistocinina y después una insuficiencia pancreática exocrina. La elastasa-1 fecal también puede causar un resultado falso positivo durante los episodios agudos de diarrea.

También puede utilizarse la concentración de **tripsinógeno en suero** como prueba de cribado para la insuficiencia pancreática exocrina. En la fibrosis quística, las concentraciones se hallan muy elevadas en las primeras etapas de la vida y a continuación disminuyen gradualmente, de modo que, a los 5-7 años de edad, la mayoría de los pacientes con fibrosis quística e insuficiencia pancreática tienen unas concentraciones menores del rango de referencia. Los pacientes con fibrosis quística y función pancreática exocrina adecuada tienden a tener unas concentraciones normales o elevadas. En tales pacientes, observar la tendencia de la estimación seriada de tripsinógeno sérico puede ser de utilidad para monitorizar la función pancreática exocrina. En el síndrome de Shwachman, otra afección asociada con insuficiencia pancreática exocrina, la concentración sérica de tripsinógeno es baja.

Otras pruebas de insuficiencia pancreática (prueba nitroazul de tetrazolio-ácido paraaminobenzoico [NBT-PABA] y del pancreolaurilo) miden la concentración en orina o en aliento de sustancias liberadas y absorbidas a través de la mucosa después de la digestión pancreática. Estas pruebas carecen de especificidad y rara vez se utilizan en la práctica clínica.

La prueba de referencia para valorar la función pancreática exocrina es el análisis directo del **aspirado duodenal** para determinar el volumen, el bicarbonato, la tripsina y la lipasa después de la estimulación con secretina y pancreozimina/colecistocinina. Implica la intubación duodenal (v. cap. 348).

VALORACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE LA MUCOSA INTESTINAL

Para establecer un diagnóstico específico de malabsorción se requiere con frecuencia un examen histológico de biopsias de la mucosa del intestino delgado. Se obtienen durante la endoscopia, que permite efectuar múltiples biopsias, ya que la afectación de la mucosa puede ser parcheada, sobre todo en la enfermedad celíaca. La tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) de las muestras de mucosa y la microscopia electrónica son necesarias en la diarrea congénita para evaluar la atrofia congénita de las microvellosidades. Las lesiones de la mucosa intestinal también pueden ser segmentarias en casos de linfangiectasia intestinal. En estas situaciones, una serie radiográfica del intestino delgado o ecografías repetidas pueden identificar una región de intestino engrosado responsable de la pérdida de proteínas. Durante la endoscopia, se pueden obtener biopsias de la mucosa para determinar las actividades disacaridásicas de ésta y aspirados duodenales para medir la concentración de enzimas pancreáticas, así como cultivos bacterianos cuantitativos. Pueden ser de utilidad los aspirados para evaluar otras infecciones e infestaciones, tales como la causada por *Giardia*.

PRUEBAS DE IMAGEN

Las radiografías simples y los estudios con bario pueden sugerir un sitio y una causa de trastornos de la motilidad intestinal. Aunque las floculaciones de bario y un intestino dilatado con pliegues de la mucosa engrosados se han atribuido a lesiones malabsortivas difusas tales como en la enfermedad celíaca, estas anomalías no son específicas. Las asas intestinales difusas rellenas de líquido durante la ecografía también sugieren malabsorción.

338.2 Enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca)

David Branski, Riccardo Troncone y Alessio Fasano

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad celíaca es un trastorno mediado por mecanismos inmunitarios causada por la ingestión de gluten y prolaminas relacionadas en personas con susceptibilidad genética y que se caracteriza por una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos de la enfermedad celíaca, haplotipos HLA-DQ2 y DQ8, y enteropatía. Los anticuerpos específicos de la enfermedad celíaca abarcan a autoanticuerpos anti-TG2, como **anticuerpos**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

endomisiales (EMA) y anticuerpos frente a **formas desaminadas de péptidos de gliadina**.

La enfermedad celíaca se desencadena por la ingestión del gluten del trigo y de prolaminas relacionadas de centeno y cebada. En la mayoría de los estudios, la avena ha demostrado ser segura; sin embargo, algunos pacientes celíacos tienen linfocitos T en la mucosa reactivos a la prolamina de la avena que pueden provocar inflamación de la mucosa.

La enfermedad celíaca es un trastorno frecuente (prevalencia del 1% de la enfermedad demostrada por biopsia). Se cree que es poco común en África central y Asia oriental. Los factores ambientales pueden influir en el riesgo de desarrollar la enfermedad celíaca o en la cronología de su presentación. Ni el retraso en la introducción del gluten ni la lactancia materna, o la introducción de pequeñas cantidades de gluten evita la enfermedad celíaca en pacientes de alto riesgo. Se ha propuesto que los agentes infecciosos están implicados, ya que las infecciones por rotavirus frecuentes se asocian con un mayor riesgo. Es posible que el contacto con gliadina en un momento en el que hay una inflamación intestinal activa, una alteración de la permeabilidad intestinal y un aumento de la presentación de antígenos pueda incrementar el riesgo de desarrollar la enfermedad, al menos en un subgrupo de personas (fig. 338-3).

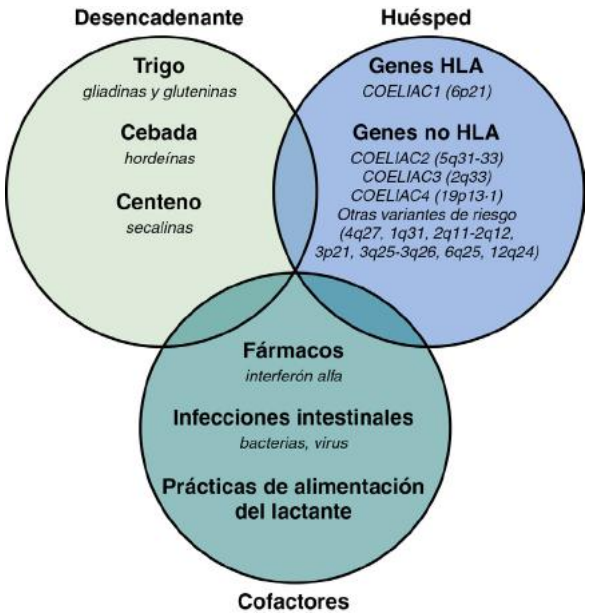

Figura 338-3 Factores etiológicos en la enfermedad celíaca. HLA, antígeno leucocítico humano. *(De Di Sabatino A, Corazza GR: Coeliac disease,* Lancet *373:1480-1490, 2009.)*

GENÉTICA Y PATOGENIA

La agregación familiar y la concordancia en gemelos monocigóticos (que se acerca al 100%) apuntan a una predisposición genética. La asociación más fuerte es con el antígeno leucocitario humano (HLA)-DQ2,5 (1 o 2 copias codificadas por los genes DQA1*05 [para la cadena] y DQB1*02 [para la cadena]). Esta molécula DQ está presente en >90% de los pacientes celíacos. La molécula DQ2,2, sumamente homóloga, confiere un riesgo mucho menor, mientras que los datos disponibles en pacientes con enfermedad celíaca y DQ2 negativo indican que casi de forma invariable son HLA DQ8 positivos *(DQA1*0301/DQB1*0302)*. Se ha sugerido un efecto de dosis génica y se ha propuesto una hipótesis molecular de este fenómeno, basada en el impacto del número y la calidad de las moléculas HLA DQ2 sobre la presentación de los péptidos del gluten a los linfocitos T. Otros genes no HLA confieren susceptibilidad a la enfermedad celíaca. Los estudios de asociación del genoma completo han demostrado la existencia de variantes de riesgo en los genes que controlan la activación y el reclutamiento de los linfocitos T, algunas de las cuales se comparten con la diabetes de tipo 1 y en otras enfermedades autoinmunitarias. Es interesante señalar que muy pocos polimorfismos asociados a la enfermedad celíaca están en las regiones de codificación, ya que a menudo se sitúan en las zonas de unión para los factores de transcripción, influyendo de este modo a la expresión génica.

La enfermedad celíaca es un trastorno inflamatorio crónico mediado por linfocitos T con un componente autoinmunitario. La alteración del procesamiento por las enzimas intraluminales, los cambios de permeabilidad intestinal y la activación de los mecanismos inmunitarios innatos pueden estar implicados y preceden a la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa. Los epítopos inmunodominantes de la gliadina son muy resistentes a la digestión intraluminal y mucosa; la degradación incompleta favorece los efectos inmunoestimuladores y tóxicos de estas secuencias. Algunos péptidos de la gliadina (p31-43) pueden activar la inmunidad innata y, en especial, inducir la interleucina 15 (IL-15). Esta última, pero también los interferones de tipo 1, pueden alterar el fenotipo tolerogénico de las células dendríticas, provocando la activación de los linfocitos T de la lámina propia por otros péptidos presentados en el contexto de las moléculas HLA-DQ2 o DQ8. Las respuestas de linfocitos T específicos de la gliadina aumentan por la acción de TG2; la enzima convierte unos residuos específicos de glutamina en ácido glutámico, lo que aumenta la afinidad de estos péptidos de gliadina por HLA-DQ2 o HLA-DQ8. El patrón de citocinas producidas después de la activación de la gliadina está dominado por el interferón γ (IFN-γ) (con sesgo Th1); la IL-21 también presentan una mayor expresión. A continuación, se produce una remodelación compleja de la mucosa, que implica unos mayores niveles de metaloproteinasas y de factores de crecimiento, lo que da lugar a la clásica mucosa plana. En la enfermedad celíaca también hay un deterioro intenso de la homeostasis de los linfocitos intraepiteliales (LIE). La IL-15 interviene en la expresión de los receptores CD94 y NKG2D de los linfocitos citolíticos naturales, así como en la expresión epitelial de moléculas de estrés, por lo que aumenta la citotoxicidad, la apoptosis celular y la atrofia de las vellosidades. La expresión más evidente de la autoinmunidad es la presencia de anticuerpos séricos contra TG2. Sin embargo, los mecanismos que causan la autoinmunidad son desconocidos en su mayor parte, así como su relevancia patogenética. La enfermedad celíaca «potencial», en la que es posible detectar anticuerpos TG2 in situ sin ninguna anomalía histológica, demuestra que la producción de anticuerpos no necesariamente conduce a daño intestinal. El hallazgo de depósitos de IgA en la TG2 extracelular en el hígado, los ganglios linfáticos y los músculos indica que la TG2 es accesible a los autoanticuerpos derivados del intestino.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y TRASTORNOS ASOCIADOS

Las características clínicas de la enfermedad celíaca pueden ser muy variables (tabla 338-4). Los síntomas intestinales son frecuentes en niños cuya enfermedad se diagnostica en los primeros 2 años de vida; el fallo de medro, la diarrea crónica, los vómitos, la distensión abdominal, la emaciación muscular, la anorexia y la irritabilidad están presentes en la mayoría de los casos (v. fig. 338-1). En ocasiones, existe estreñimiento, prolapso rectal o invaginación. A medida que la edad de inicio de los síntomas de la enfermedad se retrasa en la infancia y debido al uso más generalizado de las pruebas de cribado serológico, las manifestaciones extraintestinales y los trastornos asociados, sin ningún síntoma digestivo acompañante, cada vez se identifican con más frecuencia y se ha visto que se ven afectados casi todos los órganos (tabla 338-5).

La manifestación extraintestinal más frecuente de la enfermedad celíaca es la anemia ferropénica, refractaria al tratamiento con hierro. Puede haber osteoporosis; a diferencia de la situación en adultos, puede revertirse con una dieta sin gluten, con recuperación de unos valores densitométricos óseos máximos normales. Otras manifestaciones extraintestinales son talla baja, artritis y artralgia, epilepsia con calcificaciones occipitales bilaterales, neuropatías periféricas, miocardiopatía, hipertransaminasemia aislada, hipoplasia del esmalte dental, estomatitis aftosa y alopecia. Los mecanismos responsables de la gravedad y variedad de las presentaciones clínicas siguen sin aclararse. Se ha sugerido la implicación de deficiencias nutricionales o de respuestas inmunitarias anómalas.

La enfermedad celíaca silente cada vez se diagnostica en más casos, sobre todo en familiares de primer grado asintomáticos de pacientes celíacos evaluados durante los estudios de cribado. Sin embargo, la biopsia del intestino delgado en estas personas muestra una lesión

booksmedicos.org

Tabla 338-4 Manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca en niños y adolescentes

SISTEMA	MANIFESTACIÓN	CAUSA (POSIBLE)
Digestivo	Diarrea Distensión abdominal Vómitos Anorexia Pérdida de peso Fallo de medro Prolapso rectal Estomatitis aftosa Invaginación	Atrofia de la mucosa del intestino delgado Malabsorción
Hematológico	Anemia	Malabsorción de hierro
Esquelético	Raquitismo Osteoporosis Hipoplasia del esmalte dental	Malabsorción de calcio/vitamina D
Muscular	Atrofia	Malnutrición
Neurológico	Neuropatía periférica Crisis comiciales Irritabilidad Calcificaciones cerebrales Ataxia cerebelosa	Deficiencia de tiamina/ vitamina B_{12}
Endocrino	Talla baja Retraso puberal Hiperparatiroidismo secundario	Malnutrición Malabsorción de calcio/vitamina D
Dermatológico	Dermatitis herpetiforme Alopecia areata Eritema nodoso	Autoinmunitaria
Respiratorio	Hemosiderosis pulmonar idiopática	

Adaptada de Mearin ML: Celiac disease among children and adolescents, Curr Prob Pediatr Adolesc Health Care *37:81-112, 2007.*

Tabla 338-5 Grupos de riesgo para el hallazgo de casos de enfermedad celíaca

Familiares de primer grado
Dermatitis herpetiforme
Anemia ferropénica de causa inexplicada
Tiroiditis autoinmunitaria
Diabetes de tipo 1
Infertilidad de causa inexplicada
Abortos recidivantes
Hipoplasia del esmalte dental
Hipertransaminasemia críptica
Hepatopatía autoinmunitaria
Talla baja
Retraso puberal
Síndromes de Down, Williams y Turner
Síndrome del intestino irritable
Osteoporosis de causa no explicada
Síndrome de Sjögren
Epilepsia (mal controlada) con calcificaciones occipitales
Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A
Endocrinopatías autoinmunitarias
Enfermedad de Addison
Estomatitis aftosa
Ataxia
Alopecia
Polineuropatía
Síndrome de intestino irritable

Modificada de Di Sabatino A, Corazza GR: Coeliac disease, Lancet *373:1480-1490, 2009.*

Tabla 338-6 Espectro clínico de la enfermedad celíaca

SINTOMÁTICA
Síntomas de malabsorción franca: diarrea crónica, fallo de medro, pérdida de peso
Manifestaciones extraintestinales: anemia, fatiga, hipertransaminasemia, trastornos neurológicos, talla baja, defectos del esmalte dental, artralgia, estomatitis aftosa

SILENTE
Ausencia de síntomas aparentes a pesar de evidencia histológica de atrofia vellositaria
En la mayoría de los casos se identifica por cribado serológico en grupos de riesgo (v. tabla 330-1)

LATENTE
Pacientes que tienen una histología normal, pero en algún otro momento, antes o después, han presentado una enteropatía dependiente del gluten

POTENCIAL
Pacientes con serología positiva para la enfermedad celíaca pero sin evidencia de alteración de la histología yeyunal
Podría ser o no sintomática

grave de la mucosa compatible con la enfermedad celíaca. La enfermedad celíaca potencial se define como la identificación de los pacientes mediante estudios de cribado positivos, pero sin una enfermedad celíaca documentada en la biopsia del intestino delgado. Se debe seguir a estos pacientes, porque pueden desarrollar una enfermedad celíaca establecida en el futuro (tabla 338-6).

Algunas enfermedades, muchas de ellas con patogenia autoinmunitaria, se observan con una incidencia mayor de lo normal en pacientes celíacos. Entre ellas, hay que citar la diabetes de tipo 1, enfermedades tiroideas autoinmunitarias, la enfermedad de Addison, el síndrome de Sjögren, la colangitis autoinmunitaria, la hepatitis autoinmunitaria y la cirrosis biliar primaria. Estas asociaciones se han interpretado como una consecuencia de haplotipos HLA idénticos compartidos. La relación entre la enfermedad celíaca y otras enfermedades autoinmunitarias está mal definida; una vez se han establecido estas enfermedades, no se ven influidas por una dieta sin gluten. Otras afecciones asociadas son la deficiencia selectiva de IgA y los síndromes de Down, de Turner y de Williams.

Los pacientes con enfermedad celíaca presentan una mayor mortalidad a largo plazo, con un riesgo creciente cuando el diagnóstico se retrasa y/o cuando la dieta no se sigue de forma adecuada. El linfoma no Hodgkin es la principal causa de fallecimiento. Los pacientes adultos pueden desarrollar complicaciones como enfermedad celíaca refractaria, yeyunoileítis ulcerosa o linfoma T asociado a enteropatía.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad celíaca se basa en una combinación de síntomas, anticuerpos, HLA e histología duodenal (tabla 338-7). El planteamiento inicial en los pacientes sintomáticos consiste en comprobar la existencia de anticuerpos IgA anti-TG2 y la cantidad de IgA sérica total para descartar un déficit de IgA. Como alternativa a la determinación de la IgA total en suero es la determinación de los anticuerpos IgG contra los pépdidos desamidados derivados de la gliadina (D-AGA). Si los anticuerpos IgA anti-TG2 son negativos y la cantidad total de IgA en suero es normal para la edad (o si la IgG contra los péptidos desaminados de gliadina son negativos), es poco probable que la enfermedad celíaca sea la causa de los síntomas. Si la prueba de anti-TG2 es positiva, los pacientes deben remitirse e un gastroenterólogo pediátrico para continuar con el estudio diagnóstico, que dependerá de los niveles séricos de anticuerpos. En los pacientes con valores de anticuerpos anti-TG2 $<10 \times$ límite superior de la normalidad deben someterse a una endoscopia alta con múltiples biopsias. En los pacientes con valores positivos de anticuerpos anti-TG2 en o $>10 \times$ límite superior de la normalidad, debe extraerse sangre para realizar pruebas de HLA y EMA. Si el paciente es positivo para anticuerpos EMA y positivo para la prueba HLA DQ2 o DQ8, se confirma el diagnóstico de enfermedad celíaca, debe instaurarse una dieta sin gluten y el paciente se someterá a seguimiento para comprobar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 338-7 Otras causas de mucosa plana

Enteropatía autoinmunitaria
Esprúe tropical
Giardiasis
Enteropatía por VIH
Sobrecrecimiento bacteriano
Enfermedad de Crohn
Gastroenteritis eosinofílica
Enteropatía por leche de vaca
Enteropatía por proteína de soja
Inmunodeficiencia primaria
Enfermedad de injerto contra huésped
Quimioterapia y radiación
Malnutrición proteicocalórica
Tuberculosis
Linfoma
Intolerancias alimentarias no relacionadas con el gluten

Modificada de Di Sabatino A, Corazza GR: Coeliac disease, Lancet *373:1480-1490, 2009.*

la mejoría de los síntomas y el descenso de los valores de anticuerpos. En el caso infrecuente de resultados negativos para el HLA y/o anti-EMA en un niño con títulos de anticuerpos anti TG2 ≥10 × límite superior de la normalidad, habrá que considerar diferentes posibilidades para los resultados falsos positivos y falsos negativos. En dichos casos, el estudio debe ampliarse, con repetición de las pruebas y de las biopsias duodenales. En las personas totalmente asintomáticas que pertenecen a grupos de alto riesgo, siempre debe diagnosticarse la enfermedad celíaca mediante biopsias duodenales. Cuando se indica la obtención de biopsias, deberían obtenerse al menos cuatro fragmentos de la porción descendente del duodeno, y al menos una muestra del bulbo duodenal. El diagnóstico se confirma mediante una disminución de los anticuerpos y preferiblemente con una mejoría de los síntomas con una dieta sin gluten. Una sobrecarga de gluten o la repetición de las biopsias únicamente será necesario en casos concretos en los que sigan existiendo dudas diagnósticas.

TRATAMIENTO

El único tratamiento de la enfermedad celíaca es el seguimiento estricto de por vida de una dieta sin gluten (fig. 338-4). Esto requiere una dieta sin trigo, cebada y centeno. A pesar de la evidencia de que la avena es segura para la mayoría de los pacientes celíacos, existe el temor sobre la posibilidad de una contaminación de este cereal con gluten al cosecharlo, molerlo y transportarlo. Sin embargo, parece sensato añadir cebada a la dieta sin gluten sólo cuando ésta esté bien establecida, de modo que las posibles reacciones adversas puedan identificarse con facilidad. Existe un consenso acerca de que todos los pacientes celíacos deberían tratarse con una dieta sin gluten con independencia de la presencia de síntomas. Sin embargo, mientras que es relativamente fácil evaluar la mejora de la salud después del tratamiento en pacientes con síntomas clínicos, resulta difícil en pacientes celíacos asintomáticos. Los riesgos más temidos en pacientes con enfermedad celíaca silente y que continúan una dieta con gluten son los de tipo nutricional, sobre todo la osteopenia. Se sabe poco sobre los riesgos para la salud en los pacientes no tratados y que tienen una enteropatía leve, que puede ser clínicamente silente. No hay directrices sobre la necesidad de una dieta sin gluten en las personas con una enfermedad celíaca «potencial» (pacientes con serología positiva asociada a la enfermedad, pero sin enteropatía).

Las directrices del Codex Alimentarius definen una dieta sin gluten como aquella con menos de 20 ppm del mismo pero, aunque los métodos analíticos para la detección del gluten ya han alcanzado un grado satisfactorio de sensibilidad, se requiere más información sobre la cantidad diaria de gluten que pueden tolerar los pacientes celíacos. Los datos disponibles hasta el momento parecen sugerir que el umbral debería ser <50 mg/día, aunque la variabilidad individual dificulta establecer un umbral universal.

Es esencial que un dietista experto con experiencia específica en asesoramiento sobre la enfermedad celíaca informe a la familia y al niño

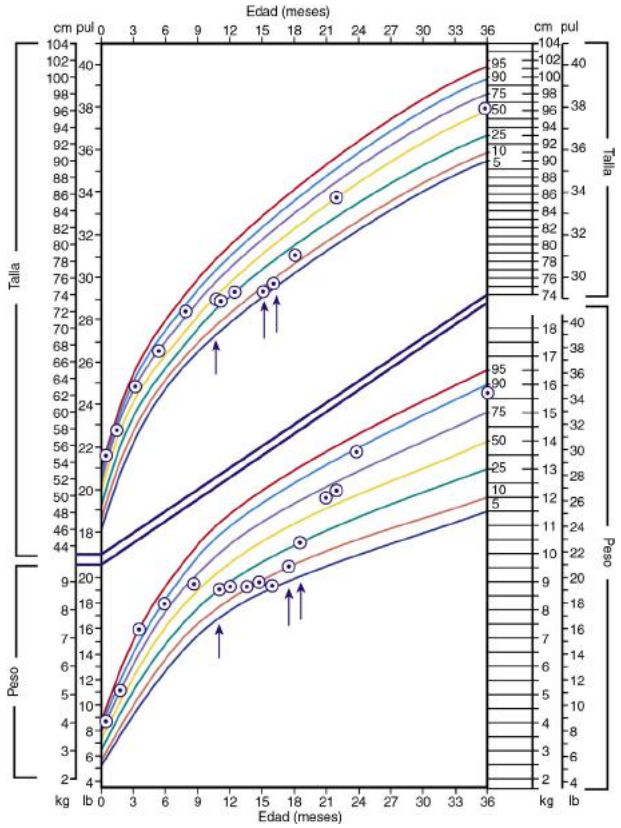

Figura 338-4 **Enteropatía por sensibilidad al gluten.** La curva de crecimiento muestra un crecimiento normal inicial desde los 0 hasta los 9 meses, seguido del comienzo de mal apetito con vómitos y diarrea intermitentes tras el inicio de la ingesta de una alimentación que contiene gluten *(flecha única)*. Después de que una biopsia confirmara el diagnóstico y del tratamiento con una alimentación sin gluten *(flecha doble)*, se observó una mejoría del crecimiento.

sobre la restricción dietética. El cumplimiento de una dieta sin gluten puede ser difícil, sobre todo en adolescentes. Se recomienda monitorizar a los niños con enfermedad celíaca con consultas periódicas para la evaluación de los síntomas, el crecimiento, realizar una exploración física y valorar el cumplimiento de la dieta sin gluten. Las mediciones periódicas de las concentraciones de anticuerpos TG2 para documentar la reducción de sus títulos pueden ser útiles como evidencia indirecta de cumplimiento de la dieta sin gluten, aunque son imprecisas a la hora de detectar transgresiones dietéticas leves.

SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA

Se han descrito síntomas inducidos por trigo en pacientes sin enfermedad celíaca en dos grupos. La **alergia al trigo mediada por IgE** puede tener síntomas solapados con los de la enfermedad celíaca, pero lo más habitual es que se manifieste sin enteropatía, pero con síntomas de atopia (urticaria, angioedema, eczema, asma, rinitis) y se diagnostica por la presencia de anticuerpos IgE al trigo (IgE sérica específica o pruebas de punción cutánea). A diferencia de la enfermedad celíaca y de la sensibilidad al gluten no celíaca, los síntomas en la enfermedad mediada por IgE aparecen poco después de la ingestión de productos con trigo.

La **sensibilidad al gluten** se ha definido como entérica (dolor y distensión abdominal, diarrea) y sistémica (cefaleas, fatiga, mialgias, exantema) tras la ingestión de trigo en ausencia de enteropatía o factores de riesgo de HLA y autoanticuerpos. Los síntomas suelen ser similares a los de los pacientes con síndrome de intestino irritable, y algunos pacientes con este síndrome responden positivamente a una dieta sin gluten. Éste es un campo de incertidumbre en pediatría, ya que la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en adultos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aziz I, Hadjivassiliou M, Sanders DS: Does gluten sensitivity in the absence of coeliac disease exist? *BMJ* 345:e7907, 2012.

Branski D, Fasano A, Troncone R: Latest development in the pathogenesis and treatment of celiac disease, *J Pediatr* 149:295-300, 2006.

Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, et al: Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity, *Am J Gastroenterol* 107:1898-1906, 2012.

Collin P, Huhtala H, Virta L, et al: Diagnosis of celiac disease in clinical practice: physician's alertness to the condition essential, *J Clin Gastroenterol* 41:152-156, 2007.

Cristofori F, Fontana C, Magista A, et al: Increased prevalence of celiac disease among pediatric patients with irritable bowel syndrome. A 6-year prospective cohort study, *JAMA Pediatr* 168:555-560, 2014.

Di Sabatino A, Corazza RG: Coeliac disease, *Lancet* 373:1480-1493, 2009.

Dubois PC, Van Heel DA: Translational mini-review series on the immunogenetics of gut disease: immunogenetics of celiac disease, *Clin Exp Immunol* 153:162-173, 2008.

Elli L: Where's the evidence for gluten sensitivity? *BMJ* 345:e7360, 2012.

Fasano A, Catassi C: Celiac disease, *N Engl J Med* 367:2419-2426, 2012.

Ford AC, Chey WD, Talley NJ, et al: Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome, *Arch Intern Med* 169:651-658, 2009.

Gobbi G: Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications, *Brain Dev* 27:189-200, 2005.

Green PHR, Cellier C: Celiac disease, *N Engl J Med* 357:1731-1743, 2007.

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54:136-160, 2012.

Ivarsson A, Maylèus A, Nordström F, et al: Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding, *Pediatrics* 131:e687-e694, 2013.

Jones R, Sleet S: Coeliac disease, *BMJ* 338:539-540, 2009.

Kline RM, Neudorf SML, Baron HI: Correction of celiac disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia, *Pediatrics* 120:e1120-e1122, 2007.

Kurppa K, Ashorn M, Iltanen S, et al: Celiac disease without villous atrophy in children: a prospective study, *J Pediatr* 157:373-380, 2010.

Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al: Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children, *N Engl J Med* 371:1295-1302, 2014.

Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, et al: The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis, *Dev Med Child Neurol* 52:700-707, 2010.

Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, et al: Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease, *JAMA* 302:1171-1178, 2009.

McGowan KE, Castiglione DA, Butzner JD: The changing face of childhood celiac disease in North America: impact of serological testing, *Pediatrics* 124:1572-1578, 2009.

Olsson C, Hernell O, Hornell A, et al: Difference in celiac disease risk between Swedish birth cohorts suggests an opportunity for primary prevention, *Pediatrics* 122:528-534, 2008.

Richey R, Howdle P, Shaw E, et al: Recognition and assessment of coeliac disease in children and adults: summary of NICE guidance, *BMJ* 338:1386-1388, 2009.

Rosen A, Sandstrom O, Carlsson A, et al: Usefulness of symptoms to screen for celiac disease, *Pediatrics* 133:211-218, 2014.

Sattar N, Lazare F, Kacer M, et al: Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune disease, *J Pediatr* 158:272-275, 2011.

Simmons JH, Klingensmith GJ, McFann K, et al: Celiac autoimmunity in children with type 1 diabetes: a two-year follow-up, *J Pediatr* 158:276-281, 2011.

Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, et al: Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease, *N Engl J Med* 359:2767-2776, 2008.

Troncone R, Ivarsson A, Szajewska H, et al: Review article: future research on celiac disease—a position report from the European multistakeholder platform on celiac disease (CDEUSSA), *Aliment Pharmacol Ther* 27:1030-1043, 2008.

van Koppen EJ, Schweizer JJ, Csizmadia CGDS, et al: Long-tern health and quality-of-life consequences of mass screening for childhood celiac disease: a 10-year follow-up study, *Pediatrics* 123:e582-e588, 2009.

Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al: Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease, *N Engl J Med* 371:1304-1314, 2014.

Whyte LA, Jenkins HR: The epidemiology of coeliac disease in South Wales: a 28-year perspective, *Arch Dis Child* 98:405-407, 2012.

Zanchi C, Di Leo G, Ronfani L, et al: Bone metabolism in celiac disease, *J Pediatr* 153:262-265, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

338.3 Otros síndromes malabsortivos

Philip M. Sherman, David Branski y Olivier Goulet

DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA MUCOSA INTESTINAL

Enfermedad por inclusión microvellosa (atrofia microvellosa congénita)

La enfermedad por inclusión microvellosa (EIM) es un trastorno autosómico recesivo, que se manifiesta al nacimiento con **diarrea secretora acuosa profusa.** Es la causa más grave de diarrea congénita con afectación del desarrollo de la mucosa intestinal. La microscopia óptica de la mucosa del intestino delgado muestra un adelgazamiento difuso de la mucosa, con atrofia vellosa hipoplásica y ausencia de infiltrado inflamatorio. El diagnóstico se puede realizar con facilidad mediante microscopia electrónica, con tinción de PAS y CD10, que muestra un borde en cepillo muy adelgazado o ausente, junto con inclusiones intracelulares positivas para PAS y CD10. La microscopia electrónica muestra ausencia o escasez de microvellosidades en los enterocitos. El citoplasma apical de los enterocitos contiene gránulos secretorios electrodensos; el sello característico es la presencia de microvellosidades en el interior de involuciones de la membrana apical. El polihidramnios no es una presentación clásica de la EIM, pero cada vez se observa más a menudo gracias a los progresos en el seguimiento prenatal. Los recién nacidos suelen presentar una diarrea acuosa importante (de hasta 200-330 ml/kg/día) de inicio muy precoz que causa deshidratación y fallo de medro. A pesar de la nutrición parenteral, la diarrea continúa y el tratamiento hídrico inicial es difícil. La enfermedad es mortal sin un apoyo nutricional parenteral a largo plazo. Algunos lactantes presentan una hepatopatía de inicio rápido, que se asocia con prurito. La mayoría de los niños fallece en la lactancia o al comienzo de la infancia. Hasta la fecha no se ha descubierto ningún tratamiento para la EIM. Las pruebas con antiinflamatorios, como corticoides y medicación antisecretora (como Sandostatin o loperamida) no modificaban significativamente el volumen de las deposiciones durante un tiempo prolongado; tampoco se han conseguido resultados con calostro y factor de crecimiento epidérmico, pero la octreotida logró una mejoría parcial en un paciente, supuestamente gracias a su capacidad para disminuir los líquidos intestinales (v. cap. 339). El trasplante intestinal es el único tratamiento definitivo para esta rara enfermedad. Muchos casos en la misma familia, frecuentemente con un alto grado de consanguinidad, daban la impresión de una transmisión autosómico recesiva. Las mutaciones en el gen *MYO5B*, que codifica una proteína motora no convencional, la Myosin Vb, se asocian a EIM en una cohorte de pacientes con enfermedad de comienzo precoz. La mayoría de los pacientes con EIM de comienzo precoz muestran mutación en *MYO5B*, pero existe una gran heterogeneidad de alelos. Estas mutaciones dan lugar a una pérdida funcional a nivel proteico, con una polaridad celular anormal, que implicaría a la proteína *MYO5B* en la regulación del tráfico de proteínas intracelulares, así como en la organización del esqueleto.

Es probable que, en casos sumamente infrecuentes, un fenotipo más leve pudiera permitir un destete lento de la alimentación parenteral, permitiendo que el niño llegase a la edad adulta y disfrutase de una alimentación por vía oral.

Enteropatía en penacho (enteropatía en penacho congénita)

La enteropatía en penacho (displasia del epitelio intestinal) se presenta en las primeras semanas de vida con **diarrea acuosa persistente** y es responsable de una pequeña proporción de lactantes con diarrea intratable en la lactancia. La característica distintiva en la biopsia de la mucosa del intestino delgado es la presencia de «penachos» epiteliales focales (grupos de enterocitos densamente apilados en forma de lágrima con un redondeamiento apical de la membrana plasmática) que afecta al 80-90% de la superficie epitelial. Sin embargo, la anatomía patológica típica no aparece justo después de nacer y en otras enteropatías conocidas se observan los penachos en ≤15% de la superficie epitelial. Una de las dificultades procede del infiltrado de linfocitos T de la lámina propia, que puede guiar erróneamente hacia una enteropatía disinmunitaria, sobre todo cuando al principio no existen penachos. El aumento de la permeabilidad intestinal causado por el defecto de adhesión celular podría ser el responsable de la reacción inflamatoria. El epitelio del colon muestra anomalías más difíciles de identificar. La microscopia electrónica no ayuda al diagnóstico.

La patogenia de este trastorno puede deberse a trastornos de las interacciones intercelulares y entre las células y la matriz intercelular, ya que hay una distribución anómala de la α_2-β_1-integrina a lo largo del eje cripta-vellosidad, un aumento de la expresión de desmogleína y cambios ultraestructurales de los desmosomas. La enteropatía en penacho suele asociarse a la *queratitis punteada y a la displasia conjuntival*, que presentan imágenes típicas de los penachos. La base genética de esta enteropatía respalda esta especulación, porque se han descrito mutaciones en el gen *EPCAM* que codifica una proteína de tipo molécula de adhesión celular epitelial. El fenotipo asociado a las mutaciones del *EPCAM* suele ser una diarrea congénita aislada sin síntomas extradigestivos asociados, salvo algunos pacientes con artritis de comienzo tardío. En la población del Golfo Pérsico se ha demostrado un efecto implantador en el locus *EPCAM* en la enteropatía en penacho congénita (EPC).

En la **variante sindrómica** de la EPC, la diarrea se asocia a una o más de las siguientes anomalías: queratitis puntiforme superficial, atresia de coanas, de esófago o intestinal, ano imperforado, displasia del pelo, hiperlaxitud cutánea, anomalías óseas, hexadactilia y dismorfismo facial. En la mayoría de los casos las anomalías aparecen aisladas, salvo en la queratitis puntiforme superficial y la atresia de coanas, que aparecen invariablemente en la población de pacientes con mutación en *SPINT2* para la inflamación conjuntival (100%) y en el 50% de los casos para la atresia de coanas; además, estas anomalías nunca se observan en la población de pacientes con mutaciones *EPCAM*.

No hay un **tratamiento** efectivo, de modo que la actitud terapéutica requiere nutrición parenteral permanente con posible trasplante intestinal (v. cap. 339).

Anendocrinosis entérica

Las mutaciones del gen *NEUROG3* producen malabsorción mucosa generalizada, vómitos, diarrea, fallo de medro, deshidratación y acidosis metabólica hiperclorémica. La alimentación oral con cualquier líquido que no sea agua produce diarrea. La arquitectura vellosidades-cripta en las biopsias del intestino delgado es normal, pero la tinción para células endocrinas (p. ej., con anticuerpos anti-cromogranina) muestra una ausencia completa de esta estirpe celular secretora, con conservación de las células caliciformes y las de Paneth. El **tratamiento** consiste en nutrición parenteral total y trasplante del intestino delgado.

DÉFICIT DE PROPROTEÍNA CONVERTASA 1/3

La *diarrea de inicio neonatal*, una diarrea crónica, se describe en lactantes con hiperinsulinismo, hipoglucemia, hipogonadismo e insuficiencia suprarrenal. Las biopsias de intestino delgado muestran una enteropatía inespecífica. Una pista sobre su posible origen autosómico recesivo es el inicio posterior de una obesidad manifiesta con hiperfagia en lactantes de corta edad tanto en los probandos afectados como en los hermanos sintomáticos. La elevación de los valores séricos de proinsulina es muy sugestiva de este trastorno pocas veces diagnosticado, secundario a mutaciones con pérdida de función en el gen *PCSK1*.

SÍNDROME DE GLUCOPROTEÍNAS DEFICIENTES EN CARBOHIDRATOS Y DEFICIENCIA ENTEROCÍTICA DE HEPARÁN SULFATO

El trastorno congénito de la glucosilación (denominado también glucoproteína deficiente en carbohidratos, GDC) es un grupo de trastornos genéticos del ensamblaje de *N*-glucanos en el citosol y el retículo endoplásmico, lo que da lugar a diversas manifestaciones (v. cap. 87.6). Todos los subtipos de GDC I se hallan asociados con la **enteropatía perdedora de proteínas.** El diagnóstico puede establecerse por enfoque isoeléctrico de la transferrina sérica, análisis enzimático y/o análisis de ADN. La manosa oral puede proporcionar un tratamiento eficaz en la GDC Ib, de modo que la identificación precoz de los niños que presentan hipoglucemia, hipotiroidismo y deficiencia de la globulina transportadora de tiroxina es beneficiosa.

La **deficiencia congénita de heparán del enterocito (DCHE)** es una rara causa de diarrea refractaria con enteropatía perdedora de proteínas, que puede ser una presentación inusual del síndrome de glucoproteí-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

nas deficientes en carbohidratos (SGDC) de tipo 1 (denominado también síndrome de Jaeken; cap. 87.6). El heparán sulfato es un glucosaminoglucano con múltiples papeles en el intestino, incluida la restricción de macromoléculas cargadas, tales como la albúmina, en la luz vascular.

DIARREA SINDRÓMICA

La diarrea sindrómica (DS), denominada también diarrea fenotípica (DF) o síndrome **tricohepatoentérico** (THE), es una enteropatía congénita que se manifiesta con una diarrea de *inicio precoz* que requiere nutrición parenteral. La prevalencia estimada es de alrededor de 1/300.000-400.000 nacidos vivos en Europa occidental. Los pacientes nacen con una talla baja para la edad gestacional y presentan una diarrea que comienza en los primeros 6 meses de vida (antes del mes en la mayoría de los casos). Tienen un fenotipo anómalo, con dismorfia facial (frente prominente, nariz ancha e hipertelorismo), así como una anomalía específica del pelo: **tricorrexis nodosa.** Los pelos son lanosos, se arrancan con facilidad y están poco pigmentados. Pueden observarse manchas cutáneas anómalas, como manchas en café con leche en las extremidades inferiores. La hepatopatía afecta a alrededor de la mitad de los pacientes con fibrosis extensa o cirrosis. En casos esporádicos se han descrito anomalías cardíacas y colitis, así como un caso de polihidramnios, anomalías placentarias y hemocromatosis congénita. Los pacientes tienen unas respuestas de anticuerpos defectuosas a pesar de unas concentraciones normales de inmunoglobulinas séricas y unas pruebas cutáneas específicas de antígenos deficientes, a pesar de unas respuestas proliferativas positivas *in vitro*. El análisis microscópico muestra la presencia de pelos retorcidos *(pili torti),* aniso y poiquilotricosis, así como tricorrexis nodosa. El estudio histopatológico muestra una atrofia vellositaria inespecífica con o sin infiltración de células mononucleares de la lámina propia y sin anomalías histológicas específicas en el epitelio. La asociación frecuente del trastorno con la consanguinidad parental y/o con hermanos afectados sugiere un origen genético con una herencia autosómica recesiva. Las mutaciones del gen *TTC37* son la base del síndrome. Este gen codifica una proteína conocida como Thespin, presente en numerosos tejidos (endotelio vascular, tejido linfático, tallo hipofisario, pulmón e intestino), pero que no se expresa en el hígado. En pacientes con DS, sin mutación en el *TTC37*, hay mutaciones en el gen *SKIV2L*. Este gen codifica una proteína del complejo mutiproteico Ski, implicado en el control del ARN por el exosoma, incluyendo la regulación del SRN mensajero normal y la degradación del ARN mensajero afuncional.

El pronóstico de este tipo de diarrea refractaria de la lactancia es malo, porque la mayoría de los pacientes fallecen entre los 2 y los 5 años de edad, algunos de ellos con una hepatopatía de inicio precoz.

ENTEROPATÍA AUTOINMUNITARIA

Los síntomas de enteropatía autoinmunitaria se suelen presentar *después de los primeros 6 meses de vida*, con diarrea crónica, enteropatía perdedora de proteínas, malabsorción y fallo de medro. El diagnóstico se basa en la evaluación endoscópica e histológica de la inflamación, principalmente del intestino delgado, pero también del colon. Los hallazgos histológicos en el intestino delgado consisten en una atrofia parcial o completa de las vellosidades, hiperplasia de las criptas y un aumento de las células inflamatorias crónicas en la lámina propia. A diferencia de la enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca), no hay aumento de los linfocitos intraepiteliales. Los análisis inmunológicos señalan la presencia de autoanticuerpos, y sobre todo, de *anticuerpos antienterocíticos y de enteropatía antiautoinmunitarios de 75 kDa*. En ≥50% de los pacientes pueden identificarse anticuerpos antienterocíticos por tinción con inmunofluorescencia indirecta de la mucosa normal del intestino delgado y del riñón. En algunos pacientes, también se puede demostrar la presencia de *anticuerpos anticélulas caliciformes*.

Los **trastornos extraintestinales autoinmunitarios** son habituales y consisten en artritis, glomerulonefritis membranosa, diabetes insulinodependiente, trombocitopenia, hepatitis autoinmunitaria, hipotiroidismo y anemia hemolítica. Es esencial descartar una inmunodeficiencia primaria subyacente, sobre todo en varones con otras características autoinmunitarias (diabetes mellitus), porque algunos tienen un **síndrome IPEX** (desregulación *i*nmunitaria, *p*oliendocrinopatía, *e*nteropatía, ligada al *X* subyacente) (v. cap. 126.5). Se han descrito diferentes fenotipos de pacientes con síndrome IPEX, así como formas seudo-IPEX de enteropatía autoinmunitaria que son independientes del *FOXP3*, y que afectan a niñas, con o sin trastornos autoinmunitarios extraintestinales. Contrariamente al IPEX clásico, la causa de la variante seudo-IPEX o de la enteropatía autoinmunitaria de tipo 2 sólo se dilucida en parte con una base molecular. Sin embargo, en pacientes que no muestran defectos genéticos en FOXP3 o CD25 deben documentarse funciones anormales de linfocitos T reguladores CD4 + CD25. La enteropatía autoinmunitaria se ha descrito en casos de displasia inmunoósea de Schimke.

Las opciones terapéuticas están bastante limitadas y se basan en inmunomodulación supresora de linfocitos T. Una vez lograda la estabilización inicial con pulsos de corticoides y fármacos inmunosupresores dependientes de calcineurina, como tacrolimus, la mayoría de los pacientes se mantiene con rapamicina y azatioprina, metotrexato o rituximab. Un tratamiento teórico alternatico podría ser el trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas; esta última opción es preferible en pacientes con defectos moleculares, tal y como se demostró previamente en pacientes con el síndrome IPEX clásico.

MALABSORCIÓN DE ÁCIDOS BILIARES

En la malabsorción primaria de ácidos biliares, la mutación del gen del cotransportador Na^+ ileal/ácidos biliares, *SLC10A2,* causa *diarrea congénita*, esteatorrea, interrupción de la circulación enterohepática de los ácidos biliares y reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol. Los ácidos biliares se sintetizan normalmente a partir del colesterol en el hígado y se segregan al intestino delgado, donde facilitan la absorción de grasa, vitaminas liposolubles y colesterol. Los ácidos biliares se reabsorben en el íleon distal, se devuelven al hígado por la circulación venosa portal y vuelven a segregarse a la bilis. Normalmente, la circulación enterohepática de los ácidos biliares es un proceso extraordinariamente eficaz; sólo el 10% de los ácidos biliares intestinales escapa de la reabsorción y se elimina en las heces. La secreción de ácidos biliares está en gran medida autorregulada, pero hay sólo una capacidad limitada para aumentar su secreción. La reducción de la reserva de ácidos biliares debida a malabsorción causa esteatorrea, que requiere la restricción de grasa en la alimentación. Los ácidos biliares no absorbidos estimulan la excreción de cloruro en el colon, lo que causa diarrea, que responde a la colestiramina, una resina fijadora de aniones. Puede producirse malabsorción secundaria de ácidos biliares por enfermedad ileal, como la enfermedad de Crohn, o por resección ileal.

La diarrea crónica de inicio neonatal también se ha descrito en la **xantomatosis cerebrotendinosa** autosómica recesiva, causada por un error congénito de la síntesis de ácidos biliares debido a deficiencia de 27-hidroxilasa. Estos niños también presentan cataratas de inicio juvenil y retraso del desarrollo, así como colestasis neonatal como característica inicial. Los xantomas tendinosos se desarrollan en la 2.ª y 3.ª década de la vida. Es esencial establecer el diagnóstico, porque el **tratamiento** con ácido quenodesoxicólico es eficaz.

LINFANGIECTASIA INTESTINAL

La obstrucción del drenaje linfático del intestino puede deberse a defectos congénitos de la formación de conductos linfáticos o a causas secundarias (tabla 338-8). La forma **congénita** se asocia con frecuencia a anomalías linfáticas en otras localizaciones del organismo, como sucede con los síndromes de Turner, Noonan y Klippel-Trenaunay-Weber. Las causas de linfangiectasia **secundaria** incluyen pericarditis constrictiva, insuficiencia cardíaca, fibrosis retroperitoneal, tuberculosis abdominal y neoplasias malignas retroperitoneales. La linfa rica en proteínas, lípidos y linfocitos se fuga a la luz intestinal, lo que causa una enteropatía perdedora de proteínas, esteatorrea y depleción de linfocitos. Con frecuencia se produce hipoalbuminemia, hipogammaglobulinemia, edema, linfopenia, malabsorción de grasas y de vitaminas liposolubles, así como ascitis quilosa. La linfangiectasia intestinal puede presentarse también con ascitis, edema periférico e hipoalbuminemia.

El diagnóstico viene sugerido por los hallazgos típicos en asociación con una concentración elevada fecal de α_1-antitripsina. Los hallazgos radiológicos de unos pliegues de la mucosa uniformes, simétricos y engrosados en todo el intestino son característicos, pero inespecíficos. La biopsia de la mucosa del intestino delgado muestra vasos quilíferos dilatados, con distorsión de las vellosidades y ausencia de infiltrado inflamatorio. En ocasiones, una distribución parcheada y una afectación más profunda de la mucosa pueden causar resultados falsos positivos

booksmedicos.org

Tabla 338-8 Causas de enteropatía perdedora de proteínas

Inflamación de la mucosa intestinal
Infección
Citomegalovirus (CMV)
Sobrecrecimiento bacteriano
Infección bacteriana invasiva
Clostridium difficile
Helicobacter pylori
Giardiasis
Sarampión
Strongyloides stercolaris
Inflamación gástrica
Enfermedad de Menetrier
Gastroenteropatía eosinofílica
Inflamación intestinal
Enfermedad celíaca
Enfermedad de Crohn
Esprúe tropical
Enteritis por radiación
Linfangiectasia intestinal primaria
Linfangiectasia intestinal secundaria
Pericarditis constrictiva
Insuficiencia cardíaca congestiva
Procedimiento post-Fontan
Malrotación
Linfoma
Síndrome de Noonan
Sarcoidosis
Radioterapia
Intoxicación por arsénico
Inflamación del colon
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enterocolitis necrosante
Trastornos congénitos de la glucosilación
Deficiencia de heparán sulfato del enterocito

en la histología del intestino delgado. La videoendoscopia con cápsula puede revelar lesiones similares (figs. 338-5 y 338-6). El **tratamiento** de la linfangiectasia requiere la restricción de la cantidad ingerida de lípidos de cadena larga administrando una fórmula que contenga proteínas y triglicéridos de cadena media (TCM). En el tratamiento de los niños mayores con linfangiectasia se emplea la suplementación de una alimentación baja en grasa con aceite TCM al cocinar. Pocas veces se requiere la nutrición parenteral. Si sólo está afectada una porción del intestino, puede considerarse la resección quirúrgica.

ABETALIPOPROTEINEMIA

Este trastorno autosómico recesivo raro del metabolismo de las lipoproteínas (síndrome de Bassen Kornsweig) (v. cap. 86) se asocia con malabsorción grasa intensa desde el nacimiento. Los niños crecen mal durante el primer año de vida, y las heces son de color pálido, de olor fétido y voluminosas. El abdomen está distendido y los reflejos tendinosos profundos están ausentes debido a una neuropatía periférica, que es secundaria a deficiencia de vitamina E (liposoluble). El desarrollo intelectual tiende a ser lento. Después de los 10 años de edad, los síntomas intestinales son menos intensos, se desarrolla ataxia y hay una pérdida de la sensibilidad de posición y vibratoria con comienzo de temblores intencionales, a menos que se mantenga la concentración de vitamina E en el rango normal. Estos últimos síntomas reflejan la afectación de las columnas posteriores, el cerebelo y los ganglios basales. En la adolescencia se desarrolla una retinitis pigmentosa atípica si no se administra un suplemento adecuado de vitamina E, por ejemplo, utilizando una formulación TPGS (tocoferil polietilenglicol succinato) de la vitamina.

El diagnóstico se basa en el hallazgo de acantocitos en un frotis de la sangre periférica y en unas concentraciones plasmáticas extraordinariamente bajas de colesterol (<50 mg/dl); los triglicéridos también están muy bajos (<20 mg/dl). Los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad no son detectables, y la fracción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) está virtualmente ausente de la circulación; se produce una acusada acumulación de triglicéridos en los enterocitos vellositarios

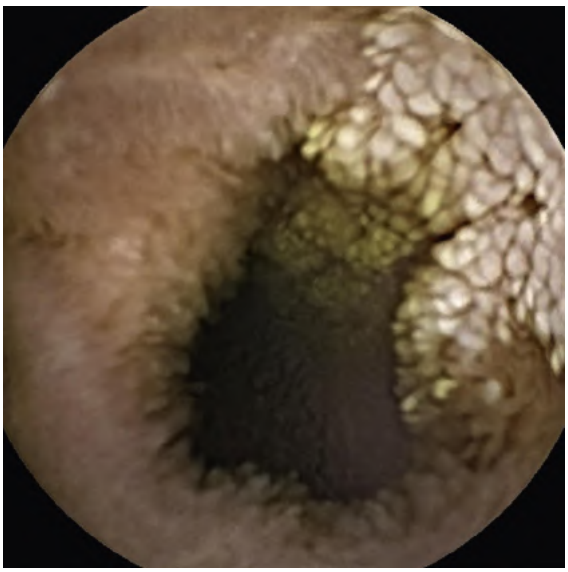

Figura 338-5 Edema de vellosidades detectado mediante una videoendoscopia con cápsula en el íleon proximal. *(De Gortani G, Maschio M, Ventura A: A child with edema, lower limb deformity and recurrent diarrhea.* J Pediatr *161:1177, 2012, fig. 1).*

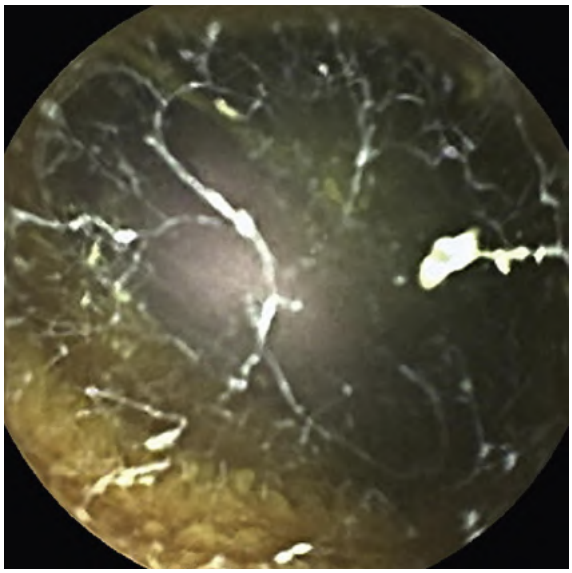

Figura 338-6 Agregados de líquido linfático rico en proteínas detectados mediante videoendoscopia con cápsula en la luz intestinal. *(De Gortani G, Maschio M, Ventura A: A child with edema, lower limb deformity and recurrent diarrhea.* J Pediatr *161:1177, 2012,* fig. 2.*)*

en la mucosa duodenal. En los pacientes más jóvenes, se desarrolla esteatorrea, pero otros procesos de asimilación de nutrientes se hallan intactos. El raquitismo puede ser una manifestación inicial infrecuente tanto de la abetalipoproteinemia como de la hipobetalipoproteinemia y está causado por pérdidas de calcio y deficiencia de vitamina D inducidas por la esteatorrea. Los pacientes tienen mutaciones del gen de la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (MTP), lo que da lugar a ausencia de la función MTP en el intestino delgado. Esta proteína se requiere para un ensamblaje y una secreción normales de las lipoproteínas de muy baja densidad y los quilomicrones.

No se dispone de **tratamiento** específico. Se deben administrar grandes suplementos de vitaminas liposolubles A, D, E y K. La vitamina E (100-200 mg/kg/24 h) parece detener la degeneración neurológica y retiniana. Limitar la ingesta de lípidos de cadena larga puede aliviar los síntomas intestinales; se pueden emplear los triglicéridos de cadena media para suplementar la ingesta de grasa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

HIPOBETALIPOPROTEINEMIA HOMOCIGOTA

Este trastorno (v. cap. 86) se transmite con carácter autosómico dominante. La forma homocigota es indistinguible de la abetalipoproteinemia. Los padres de estos pacientes, como heterocigotos, tienen unas concentraciones plasmáticas reducidas de LDL y de apoproteína-β, mientras que los padres de los pacientes con abetalipoproteinemia tienen concentraciones normales. En la microscopia electrónica de transmisión de las biopsias de intestino delgado, el tamaño de las vacuolas lipídicas diferencia entre la abetalipoproteinemia y la hipobetalipoproteinemia: en la hipobetalipoproteinemia hay muchas vacuolas pequeñas, mientras que en la abetalipoproteinemia se ven vacuolas de gran tamaño.

ENFERMEDAD POR RETENCIÓN DE QUILOMICRONES (ENFERMEDAD DE ANDERSON)

En este raro trastorno recesivo, hay un defecto de la exocitosis de quilomicrones por los enterocitos. La proteína Sar1-GTP promueve la formación de portadores de transporte del retículo endoplásmico al Golgi y el gen *Sar1b* es defectivo en la enfermedad de Anderson. Estos pacientes tienen síntomas intestinales graves con esteatorrea, diarrea crónica y fallo de medro. La acantocitosis es infrecuente, y las manifestaciones neurológicas son menos intensas que las observadas en la abetalipoproteinemia. Las concentraciones plasmáticas de colesterol se hallan moderadamente reducidas (<75 mg/dl); los triglicéridos en ayunas son normales, pero las vitaminas liposolubles, sobre todo la A y la E, son muy bajas. El tratamiento ha de ser enérgico y temprano, con vitaminas liposolubles y modificación de la ingesta de grasa en la alimentación, como en el tratamiento de la abetalipoproteinemia.

ENFERMEDAD DE WOLMAN

Esta rara y mortal enfermedad por tesaurismosis lipídica causa una acumulación de lípidos en muchos órganos, incluido el intestino delgado. Además de vómitos, diarrea intensa y hepatoesplenomegalia, los pacientes tienen esteatorrea como consecuencia de la obstrucción linfática. La deficiencia de lipasa ácida lisosómica es la causa de la enfermedad (v. cap. 80). Un tratamiento satisfactorio de injerto de médula ósea a largo plazo ha normalizado la actividad de lipasa ácida lisosómica en los leucocitos periféricos, con la posterior resolución de la diarrea y la restauración de los hitos del desarrollo.

MUTACIÓN DGAT1

Dos hermanos de una familia con diarrea intensa prolongada que se inició a los 3 días de edad tenían mutaciones de corte homocigóticas de pérdida de función en el gen de la diacilglicerol aciltransferasa *(DGAT1)* que cataliza el paso final en la síntesis de los triglicéridos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

338.4 Infecciones e infestaciones intestinales asociadas con malabsorción

Raanan Shamir y David Branski

La malabsorción es una consecuencia rara de la infección e infestación intestinales primarias en niños inmunocompetentes, pero puede producirse después de la infección por *Campylobacter, Shigella, Salmonella, Giardia*, *Cryptosporidium*, coccidioidosis y rotavirus. Estas causas infecciosas son más comunes en niños inmunodeprimidos.

DIARREA POSTINFECCIOSA

En lactantes y niños muy pequeños, puede producirse una diarrea crónica después de una enteritis, con independencia del tipo de patógeno. La patogenia de la diarrea no siempre está clara y puede relacionarse con una deficiencia secundaria de lactasa, alergia a proteínas alimentarias, colitis asociada a antibióticos (incluida la colitis seudomembranosa por la toxina de *Clostridium difficile*) o una combinación de estos factores.

El tratamiento consiste en medidas de soporte y puede incluir una dieta sin lactosa en pacientes con deficiencia secundaria de lactasa; los lactantes pueden requerir una dieta semielemental. El efecto beneficioso de los probióticos está pendiente de la realización de ensayos clínicos bien controlados.

SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO

Las bacterias se hallan normalmente presentes en grandes cifras en el colon (10^{11}-10^{13} unidades formadoras de colonias [UFC]/gramo de heces) y tienen una relación simbiótica con el huésped, proporcionando nutrientes y protegiéndole frente a microorganismos patógenos. Las bacterias suelen estar presentes sólo en pequeñas cantidades en el estómago y el intestino delgado y unas cifras excesivas de bacterias en el intestino delgado o el estómago son perjudiciales. El pH ácido gástrico impide que los microorganismos ingeridos colonicen el intestino delgado; la motilidad del intestino delgado y el complejo motor migratorio limpian el intestino delgado entre las comidas y por la noche; la válvula ileocecal impide que las bacterias del colon refluyan al íleon; las defensas de la mucosa, tales como mucinas e inmunoglobulinas, evitan el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. Dicho sobrecrecimiento puede deberse a afecciones clínicas que alteran el pH gástrico o la motilidad del intestino delgado, incluidos trastornos tales como obstrucción intestinal parcial, divertículos, intestino corto, duplicaciones intestinales, diabetes mellitus, síndrome de seudoobstrucción y esclerodermia. La prematuridad, la inmunodeficiencia y la malnutrición son otros factores asociados con el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado.

El diagnóstico del sobrecrecimiento bacteriano se efectúa cultivando el aspirado del intestino delgado (>10^5 UFC/ml) o por la prueba del hidrógeno de lactulosa en el aliento; la lactulosa es un disacárido sintético, que no se digiere por las enzimas del borde en cepillo de la mucosa, pero puede ser fermentado por las bacterias. Un valor basal de hidrógeno alto y un rápido aumento en el hidrógeno en las muestras de aire espirado apoyan el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano, pero son habituales las pruebas falsas positivas.

El sobrecrecimiento bacteriano causa un procesamiento intraluminal ineficaz de la grasa de la alimentación y esteatorrea debido a la desconjugación bacteriana de las sales biliares, malabsorción de vitamina B_{12} y daño del borde en cepillo de las microvellosidades con malabsorción. El consumo bacteriano de B_{12} y un aumento de la síntesis de folato disminuyen la concentración de vitamina B_{12} y aumentan la de folato. La sobreproducción de D-lactato (el isómero del L-lactato) puede causar estupor, disfunción neurológica y shock por acidosis con D-láctico. El diagnóstico de acidosis láctica debe sospecharse en los niños con riesgo de sobrecrecimiento bacteriano que tengan deterioro neurológico y una acidosis metabólica con elevación del hiato aniónico no explicada por ácidos medibles tales como L-lactato. Se requiere la determinación del enantiómero D-lactato, ya que el análisis estándar del lactato sólo mide el L-isómero.

El **tratamiento** del sobrecrecimiento bacteriano se centra en la corrección de las causas de base, como la obstrucción parcial. La administración oral de antibióticos es el pilar principal del tratamiento. El tratamiento inicial con 2-4 semanas de metronidazol puede proporcionar un alivio durante muchos meses. Se requiere realizar cambios de antibióticos con azitromicina, trimetoprima-sulfametoxazol, ciprofloxacino y metronidazol. Otras alternativas son los antibióticos orales no absorbibles como aminoglucósidos, nitazoxanida o rifamixina. En ocasiones, puede precisarse el tratamiento antifúngico para controlar un sobrecrecimiento fúngico en el intestino.

ESPRÚE TROPICAL

Los nativos y expatriados de ciertas regiones tropicales pueden presentar una lesión difusa de la mucosa del intestino delgado, el esprúe tropical, incluso bastante después de la emigración. Las regiones endémicas engloban India meridional, Filipinas y algunas islas del Caribe. Es infrecuente en África, Jamaica y el Sudeste Asiático. No está clara la etiología de este trastorno; dado que se produce después de brotes de enfermedad diarreica aguda y mejora con tratamiento antibiótico, se sospecha una etiología infecciosa. La incidencia está disminuyendo en todo el mundo, debido posiblemente al uso frecuente de antibióticos por gastroenteritis en los países en vías de desarrollo. Aun así, el esprúe

booksmedicos.org

Bibliografía

Abumrad NA, Davidson NO: Role of the gut in lipid homeostasis, *Physiol Rev* 92:1061-1085, 2012.

Canani RB, Terrin G, Cardillo G, et al: Congenital diarrheal disorders: improved understanding of gene defects leading to advances in intestinal physiology and management, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50:360-366, 2010.

Farooqi IS, Volders K, Stanhope R, et al: Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3, *J Clin Endocrinol Metab* 92:3369-3373, 2007.

D'Antiga L, Goulet O: Intestinal failure in children: the European view, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56:118-126, 2013.

Fabre A, Martinez-Vinson C, Roquelaure B, et al: Novel mutations in TTC37 associated with tricho-hepato-enteric syndrome, *Hum Mutat* 32:277-281, 2011.

Fabre A, Charroux B, Martinez-Vinson C, et al: SKIV2L mutations cause syndromic diarrhea, or trichohepatoenteric syndrome, *Am J Hum Genet* 90:689-692, 2012.

Fabre A, Martinez-Vinson C, Goulet O, et al: Syndromic diarrhea/tricho-hepato-enteric syndrome, *Orphanet J Rare Dis* 8:5, 2013.

Gentile NM, Murray JA, Pardo DS: Autoimmune enteropathy: a review and update of clinical management, *Curr Gastroenterol Rep* 14:380-385, 2012.

Gortani G, Maschio M, Ventura A: A child with edema, lower limb deformity, and recurrent diarrhea, *J Pediatr* 161:1177, 2012.

Goulet O, Salomon J, Ruemmele F, et al: Intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy), *Orphanet J Rare Dis* 2:20, 2007.

Goulet O, Vinson C, Roquelaure B, et al: Syndromic (phenotypic) diarrhea in early infancy, *Orphanet J Rare Dis* 3:6, 2008.

Haas JT, Winter HS, Lim E, et al: DGAT1 mutation is linked to a congenital diarrheal disorder, *J Clin Invest* 122:4680-4684, 2012.

Halac U, Lacaille F, Joly F, et al: Microvillous inclusion disease: how to improve the prognosis of a severe congenital enterocyte disorder, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52:460-465, 2011.

Hartley JL, Zachos NC, Dawood B, et al: Mutations in TTC37 cause trichohepatoenteric syndrome (phenotypic diarrhea of infancy), *Gastroenterology* 138:2388-2398, 2010.

Moes N, Rieux-Laucat F, Begue B, et al: Reduced expression of FOXP3 and regulatory T-cell function in severe forms of early-onset autoimmune enteropathy, *Gastroenterology* 139:770-778, 2010.

Müller T, Hess MW, Schiefermeier N, et al: MYO5B mutations cause microvillus inclusion disease and disrupt epithelial cell polarity, *Nat Genet* 40:1163-1165, 2008.

Patey-Mariaud de Serre N, Canioni D, Ganousse S, et al: Digestive histopathological presentation of IPEX syndrome, *Mod Pathol* 22:95-102, 2009.

Roche O, Putterman M, Salomon J, et al: Superficial punctate keratitis and conjunctival erosions associated with congenital tufting enteropathy, *Am J Ophthalmol* 150:116-121, 2010.

Ruemmele FM, Moes N, de Serre NP, et al: Clinical and molecular aspects of autoimmune enteropathy and immune dysregulation, polyendocrinopathy autoimmune enteropathy X-linked syndrome, *Curr Opin Gastroenterol* 24:742-748, 2008.

Ruemmele FM, Schmitz J, Goulet O: Microvillous inclusion disease (microvillous atrophy), *Orphanet J Rare Dis* 26:22, 2006.

Salomon J, Espinosa-Parrilla Y, Goulet O, et al: A founder effect at the EPCAM locus in congenital tufting enteropathy in the Arabic Gulf, *Eur J Med Genet* 54:319-322, 2011.

Schnell U, Kuipers J, Mueller JL, et al: Absence of cell-surface EpCAM in congenital tufting enteropathy, *Hum Mol Genet* 22(13):2566-2571, 2013.

Sherman PM, Mitchell DJ, Cutz E: Neonatal enteropathies: defining the causes of protracted diarrhea of infancy, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 38:16-26, 2004.

Sivagnanam M, Mueller JL, Lee H, et al: Identification of EpCAM as the gene for congenital tufting enteropathy, *Gastroenterology* 135:429-437, 2008.

Szperl AM, Golachowska MR, Bruinenberg M, et al: Functional characterization of mutations in the myosin Vb gene associated with microvillus inclusion disease, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52:307-313, 2011.

Terrin G, Tomaiuolo R, Passariello A, et al: Congenital diarrheal disorders: an updated diagnostic approach, *Inter J Molecular Sci* 13:4168-4185, 2012.

Wang J, Cortina G, Wu SV, et al: Mutant neurogenin-3 in congenital malabsorptive diarrhea, *N Engl J Med* 355:270-280, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tropical seguía siendo en 2011 la principal causa de malabsorción en un centro de referencia del sur de India. Los síntomas clínicos consisten en fiebre y malestar seguidos de diarrea acuosa. Después de alrededor de 1 semana, las características agudas remiten y la malabsorción crónica, la diarrea intermitente y la anorexia dan lugar a una intensa malnutrición caracterizada por glositis, estomatitis, queilosis, ceguera nocturna, hiperpigmentación y edema, reflejando las diferentes carencias nutricionales. Suele haber una emaciación muscular considerable y habitualmente el abdomen está distendido. Se produce una anemia megaloblástica como consecuencia de las deficiencias de folato y vitamina B_{12}.

El diagnóstico se efectúa por biopsia del intestino delgado, que muestra aplanamiento de las vellosidades, hiperplasia de las criptas y un infiltrado de células inflamatorias crónicas de la lámina propia con acumulación lipídica adyacente en el epitelio superficial.

El **tratamiento** requiere suplementación nutricional y administración de folato y vitamina B_{12}. Para evitar la recidiva se recomienda un tratamiento de 6 meses con ácido fólico oral (5 mg) y tetraciclinas o sulfamidas. Las recidivas se producen en el 10-20% de los pacientes que continúan residiendo en una región tropical endémica; pueden requerirse ciclos adicionales de antibióticos.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple es un trastorno multisistémico crónico infrecuente, sobre todo en la infancia. La enfermedad está causada por un agente infeccioso *(Tropheryma whipplei),* que puede cultivarse a partir de un ganglio linfático del tejido afectado.

Los síntomas más frecuentes consisten en pérdida de peso, diarrea, dolor abdominal y artralgias. También son frecuentes la malabsorción, las linfadenopatías, la hiperpigmentación cutánea y cambios neurológicos. Asimismo, son frecuentes las manifestaciones neurológicas y la malabsorción.

Se han descrito afectaciones en ojos, corazón y riñones.

El diagnóstico exige un índice de sospecha alto y se efectúa por la demostración de inclusiones de macrófagos PAS-positivos en el material de biopsia, seguida de la identificación positiva mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *T. whipplei* que confirma el diagnóstico. No debe hacerse en muestras de heces, ya que se han descrito falsos positivos en individuos sanos.

El **tratamiento** requiere antibióticos como cotrimoxazol durante 1-2 años. Recientemente, se ha recomendado un ciclo de 2 semanas de ceftriaxona o meropenem intravenoso, seguido de cotrimoxazol durante 1 año.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

338.5 Trastornos por inmunodeficiencia

Ernest G. Seidman y David Branski

Puede producirse malabsorción en los trastornos de **inmunodeficiencia congénita,** y la diarrea crónica con fallo de medro suele ser el modo de presentación. Los defectos de la inmunidad humoral y/o celular pueden estar implicados, como la deficiencia selectiva de IgA, la agammaglobulinemia, la inmunodeficiencia común variable (ICV), la inmunodeficiencia combinada grave, el síndrome de Wiskott-Aldrich y la enfermedad granulomatosa crónica. La deficiencia selectiva de IgA suele ser asintomática en la mayoría de los pacientes, pero puede haber malabsorción debida a giardiasis, o enteropatía inespecífica con sobrecrecimiento bacteriano. El síndrome de malabsorción o la diarrea crónica no infecciosa se ha descrito en el 60% de los niños con ICV, en la mayoría de los casos en el subgrupo con recuentos bajos de linfocitos B memoria. La malabsorción también se ha descrito en alrededor del 10% de los pacientes con ICV de inicio tardío, a menudo secundaria a giardiasis. La enfermedad celíaca es más frecuente en pacientes con deficiencia de IgA e ICV. De forma paradójica, es más difícil descartar el diagnóstico de enfermedad celíaca debido a la falta de fiabilidad de las pruebas serológicas basadas en IgA e IgG. La malabsorción debida a los cuadros crónicos por rotavirus, giardiasis, sobrecrecimiento bacteriano y enteropatía perdedora de proteínas es una complicación bien conocida de la agammaglobulinemia ligada al X. La malabsorción asociada a una inmunodeficiencia se agrava por la atrofia vellositaria y la deficiencia secundaria de disacaridasas. En la enfermedad granulomatosa crónica, la función fagocítica se ve alterada y se desarrollan granulomas por todo el tracto gastrointestinal, simulando la enfermedad de Crohn. Además del fallo de medro, hay que considerar que la malabsorción asociada con la inmunodeficiencia suele complicarse con deficiencias de micronutrientes, incluidas las vitaminas A, E y B_{12}, así como el calcio, el hierro y el zinc.

De forma global, las inmunodeficiencias, como la hipogammaglobulinemia en la población pediátrica, suelen ser secundarias en más ocasiones a otros trastornos como el cáncer y la quimioterapia, infecciones crónicas, malabsorción, síndrome nefrótico o cardiopatías. La malnutrición, la diarrea y el fallo de medro son comunes en los niños con **infección por VIH** no tratados. El riesgo de infección gastrointestinal se relaciona con la depresión del recuento de CD4. Las infecciones oportunistas son *Cryptosporidium parvum,* citomegalovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare, Isospora belli, Enterocytozoon bieneusi, Candida albicans,* astrovirus, calicivirus, adenovirus y los enteropatógenos bacterianos usuales. En estos pacientes, *Cryptosporidium* puede causar diarrea crónica secretora.

La **quimioterapia oncológica** puede lesionar la mucosa intestinal, lo que causa malabsorción secundaria de disacáridos como la lactosa. Después del trasplante de médula ósea, la lesión de la mucosa por la **enfermedad del injerto contra el huésped** puede causar diarrea y malabsorción. La biopsia del intestino delgado muestra atrofia inespecífica de las vellosidades intestinales, infiltrado de células inflamatorias mixtas y aumento de la apoptosis. La quimioterapia oncológica y el trasplante de médula ósea se han asociado con lesión pancreática causante de insuficiencia pancreática exocrina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

338.6 Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado

Ernest G. Seidman y David Branski

Los linfomas malignos del intestino delgado se clasifican en 3 subtipos: linfoma de Burkitt, linfomas no Hodgkin y linfoma mediterráneo. El linfoma de Burkitt es la forma más frecuente en niños y suele afectar al íleon terminal con una enfermedad abdominal extensa. El tipo «occidental» relativamente infrecuente de los linfomas no Hodgkin (por lo general, un tipo con linfocitos B grandes) puede afectar a varias partes del intestino delgado. El **linfoma mediterráneo** afecta sobre todo a la porción proximal del intestino delgado. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendaba el término *enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado* (EIID) para el síndrome asociado con el linfoma mediterráneo, porque en sus estadios más precoces no parece ser un linfoma verdaderamente maligno. Muchos de los pacientes con síndrome de EIID «secretora» tienen niveles variables de inmunoglobulinas anómalas en el suero o en otros líquidos corporales, identificadas como cadenas pesadas α truncadas. La clasificación de la OMS considera a la EIID con enfermedad de cadenas pesadas como una variante especial del **linfoma MALT (tejido linfoide asociado a mucosas)** extraganglionar del intestino delgado de linfocitos B de la zona marginal.

La EIID es más frecuente en la zona proximal del intestino delgado en niños mayores y en adultos jóvenes de la cuenca mediterránea, Oriente Medio, Asia y África. La pobreza y los episodios frecuentes de gastroenteritis durante la lactancia son factores de riesgo. Inicialmente, la presentación consiste en diarrea intermitente y dolor abdominal. Más tarde hay diarrea crónica con malabsorción (60-80%), enteropatía perdedora de proteínas, pérdida de peso, acropaquias y retraso del crecimiento. En los estadios avanzados, es frecuente observar obstrucción intestinal, masas abdominales y ascitis.

A diferencia de los linfomas primarios no inmunoproliferativos del intestino delgado, en los que la enfermedad intestinal suele ser focal, con afectación de segmentos específicos del intestino que deja porciones sin enfermedad entre las áreas afectadas, la afección en la EIID es difusa, con un infiltrado celular de la mucosa que afecta a grandes segmentos del intes-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dutta AK, Balekuduru A, Chacko A: Spectrum of malabsorption in India—tropical sprue is still the leader, *J Assoc Physicians India* 59:420-422, 2011.

Fenollar F, Keita AK, Buffet S, et al: Intrafamilial circulation of *Tropheryma whipplei*, France, *Emerg Infect Dis* 18:949-955, 2012.

Freeman HJ: *Tropheryma whipplei* infection, *World J Gastroenterol* 15:2078-2080, 2009.

Gutierrez IM, Kang KH, Calvert CE, et al: Risk factors for small bowel bacterial overgrowth and diagnostic yield of duodenal aspirates in children with intestinal failure: a retrospective review, *J Pediatr Surg* 47:1150-1154, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abonia JP, Castells MC: Common variable immunodeficiency, *Allergy Asthma Proc* 23:53-57, 2002.

Aslam A, Misbah SA, Talbot K, et al: Vitamin E deficiency induced neurological disease in common variable immunodeficiency: two cases and a review of the literature of vitamin E deficiency, *Clin Immunol* 112:24-29, 2004.

Aydogan M, Eifan AO, Gocmen I, et al: Clinical and immunologic features of pediatric patients with common variable immunodeficiency and respiratory complications, *J Investig Allergol Clin Immunol* 18:260-265, 2008.

Detkova D, de Gracia J, Lopes da Silva S, et al: Common variable immunodeficiency, *Chest* 131:1883-1889, 2007.

Onigbanjo MT, Orange JS, Perez EE, et al: Hypogammaglobulinemia in a pediatric tertiary setting, *Clin Immunol* 125:52-59, 2007.

booksmedicos.org

tino y, en ocasiones, a toda la longitud de éste, por lo que causa malabsorción. Los estudios moleculares e inmunohistoquímicos han demostrado una asociación con la infección por *Campylobacter jejuni*. El diagnóstico diferencial engloba las infecciones entéricas crónicas (parásitos, esprúe tropical), enfermedad celíaca y otros linfomas. Entre los hallazgos radiológicos, hay que citar los defectos múltiples de relleno, las ulceraciones, la estenosis y la hipertrofia de los ganglios linfáticos mesentéricos en la TC.

El diagnóstico suele establecerse mediante biopsias endoscópicas y/o laparotomía. La endoscopia alta muestra engrosamiento, eritema y nodularidad de los pliegues de la mucosa en el duodeno y el yeyuno proximal. A medida que la enfermedad progresa, los tumores suelen aparecer en la porción proximal del intestino delgado y, en pocas ocasiones, en el estómago. El diagnóstico requiere múltiples biopsias de la mucosa duodenal y yeyunal, donde se observan infiltrados densos en la mucosa, consistentes en células seudocentrocíticas y plasmáticas. La progresión a un linfoma linfoplasmocítico de células grandes e inmunoblástico de mayor grado se caracteriza por una mayor atipia plasmocítica con formación de agregados y, más adelante, por láminas de células plasmáticas distróficas e inmunoblastos que invaden la submucosa y la muscular propia. En la mayoría de los casos, hay un marcador sérico (paraproteína de cadenas pesadas α) de IgA.

El **tratamiento** de la EIID de estadio precoz con antibióticos logra la remisión completa en el 30-70% de los casos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no tratados de EIID progresan a un linfoma linfoplasmocítico e inmunoblástico que invade la pared intestinal y los ganglios linfáticos mesentéricos, y que puede metastatizar a órganos distantes, con necesidad de quimioterapia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

338.7 Síndrome de intestino corto

Jon A. Vanderhoof y David Branski

El síndrome de intestino corto se debe a malformaciones congénitas o a una resección del intestino delgado. Las causas del síndrome de intestino corto se enumeran en la tabla 338-9. La pérdida de >50% del intestino delgado, con o sin una porción del intestino grueso, puede dar lugar a síntomas de trastorno de malabsorción generalizada o a una deficiencia de nutrientes específicos, dependiendo de la región intestinal extirpada. Al nacimiento, la longitud del intestino delgado es de 200-250 cm; en la etapa adulta crece hasta 300-800 cm. La resección intestinal en un lactante tiene mejor pronóstico que en un adulto, debido al potencial de crecimiento intestinal. Un lactante con tan sólo 15 cm de intestino con válvula ileocecal, o 20 cm sin dicha válvula, puede sobrevivir y ser destetado a la larga de la nutrición parenteral total (NPT).

Además de la longitud del intestino, también es importante la localización anatómica de la resección. El yeyuno tiene más pliegues circulares y unas vellosidades más largas. Los 100-200 cm proximales del yeyuno son el principal sitio para la absorción de carbohidratos, proteínas, hierro y vitaminas hidrosolubles, mientras que la absorción de lípidos se produce en una mayor longitud del intestino delgado. Dependiendo de la región intestinal extirpada, puede producirse una malabsorción de nutrientes específicos. La vitamina B_{12} y las sales biliares sólo se absorben en el íleon distal (fig. 338-7). Las resecciones yeyunales suelen tolerarse mejor que la resección ileal, porque el íleon puede absorber nutrientes y líquidos. La absorción neta de sodio y agua es relativamente mucho mayor en el íleon. La resección ileal tiene un profundo efecto sobre la absorción de líquidos y electrólitos debido a la malabsorción de sodio y de agua por el íleon restante; la malabsorción ileal de las sales biliares estimula la secreción por el colon de líquido y de electrólitos.

Tabla 338-9 Causas del síndrome de intestino corto

CONGÉNITAS
Síndrome de intestino corto congénito
Atresias múltiples
Gastrosquisis
RESECCIÓN INTESTINAL
Enterocolitis necrosante
Vólvulo con o sin malrotación
Enfermedad de Hirschsprung de segmento largo
Peritonitis meconial
Enfermedad de Crohn
Traumatismo

TRATAMIENTO

Después de la resección intestinal, el tratamiento del síndrome de intestino corto se centra inicialmente en la reposición de las pérdidas masivas de líquidos y electrólitos, mientras el intestino se adapta inicialmente para absorber estas pérdidas. Con frecuencia se proporciona soporte nutricional con nutrición parenteral. Debe insertarse un catéter venoso central para proporcionar el soporte de la nutrición parenteral y de líquidos. Se debe determinar la eliminación fecal por la ostomía y reemplazar adecuadamente las pérdidas de líquidos y de electrólitos. Es de utilidad la determinación del Na^+ urinario para valorar los depósitos de Na^+ en el organismo y evitar la hiponatremia. El mantenimiento de un Na^+ urinario mayor que el K^+ asegura que la ingesta de Na^+ sea adecuada. El empleo de soluciones orales de glucosa y electrólitos mejora la reabsorción intestinal de sodio, sobre todo en pacientes sin colon.

Después de las primeras semanas posresección, las pérdidas de líquidos y de electrólitos se estabilizan y el tratamiento pasa a centrarse en la rehabilitación intestinal con la reintroducción gradual de alimentaciones enterales. Debe iniciarse una alimentación enteral trófica continua con pequeños volúmenes mediante un hidrolizado de proteínas y una fórmula enriquecida con triglicéridos de cadena media o leche de la madre para estimular las hormonas intestinales y promover el crecimiento de la mucosa. La alimentación enteral aumenta también el flujo pancreatobiliar y reduce la hepatotoxicidad inducida por la nutrición parenteral. Tan pronto como sea posible, se debe dar al lactante una pequeña cantidad de agua, y luego fórmula o leche de la madre por boca para mantener el interés en la alimentación oral y minimizar o evitar el desarrollo de **aversión oral**. A medida que se produce la adaptación intestinal, aumenta la alimentación enteral y disminuye la suplementación parenteral. La mucosa intestinal prolifera y el intestino se alarga con el crecimiento.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con síndrome de intestino corto consigue autonomía enteral en los 5 años posteriores a la resección intestinal. Muchos lo consiguen al principio, pero posteriormente necesitan períodos intermitentes de nutrición parenteral. La autonomía enteral tarda años en lograrse.

Los pacientes pueden necesitar varias intervenciones quirúrgicas por problemas de obstrucción o para realizar procedimientos de alargamiento intestinal (alargamiento longitudinal, enteroplastias transversales seriadas, o ambas).

Después de lograr el mayor aumento de la capacidad absortiva intestinal, se requiere el tratamiento de las deficiencias específicas de micronutrientes y vitaminas y el de los problemas transitorios como la malabsorción mucosa después de las infecciones. Las infecciones gastrointestinales como rotavirus o el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado pueden causar contratiempos en la progresión hasta la alimentación enteral total en pacientes con función absortiva marginal. Un aumento acusado de la producción de heces o datos de malabsorción de carbohidratos (pH de las heces <5,5 y presencia de sustancias reductoras) contraindica nuevos aumentos de las alimentaciones enterales. La velocidad de alimentación enteral continua avanza lentamente hasta que todos los nutrientes sean aportados por vía enteral. A continuación, se pueden modificar las tomas para incluir mayores volúmenes de alimentaciones orales o en bolo.

En los pacientes con gran producción de heces puede ser beneficioso añadir fibra soluble y antidiarreicos, como loperamida y anticolinérgicos, aunque estos fármacos pueden causar un mayor riesgo de sobrecrecimiento bacteriano. La colestiramina puede ser beneficiosa en los pacientes con resección del íleo distal, pero su posible depleción de la reserva de ácidos grasos puede aumentar la esteatorrea. El sobrecrecimiento bacteriano es común en los lactantes con intestino corto, lo que puede retrasar la progresión de las alimentaciones enterales. Suele ser útil el tratamiento empírico con metronidazol o con otros antibióticos (nitazoxanida, rifaximina). Las dietas ricas en lípidos y

booksmedicos.org

Bibliografía

Al-Saleem T, Al-Mondhiry H: Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): a model for mature B-cell neoplasms, *Blood* 105:2274-2280, 2005.

Economidou I, Manousos ON, Triantafillidis JK, et al: Immunoproliferative small intestinal disease in Greece: presentation of 13 cases including two from Albania, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18:1029-1038, 2006.

Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al: Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*, *N Engl J Med* 350:239-248, 2004.

Salem PA, Estephan HH: Immunoproliferative small intestinal disease, *Cancer J* 11:374-382, 2005.

Witzig TE, Wahner-Roedler DL: Heavy chain disease, *Curr Treat Options Oncol* 3:247-254, 2002.

Zamir A, Parasher G, Moukarzel A, et al: Immunoproliferative small intestinal disease in a 16-year-old boy presenting as severe malabsorption with excellent response to tetracycline treatment, *J Clin Gastroenterol* 27:85-89, 1998.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

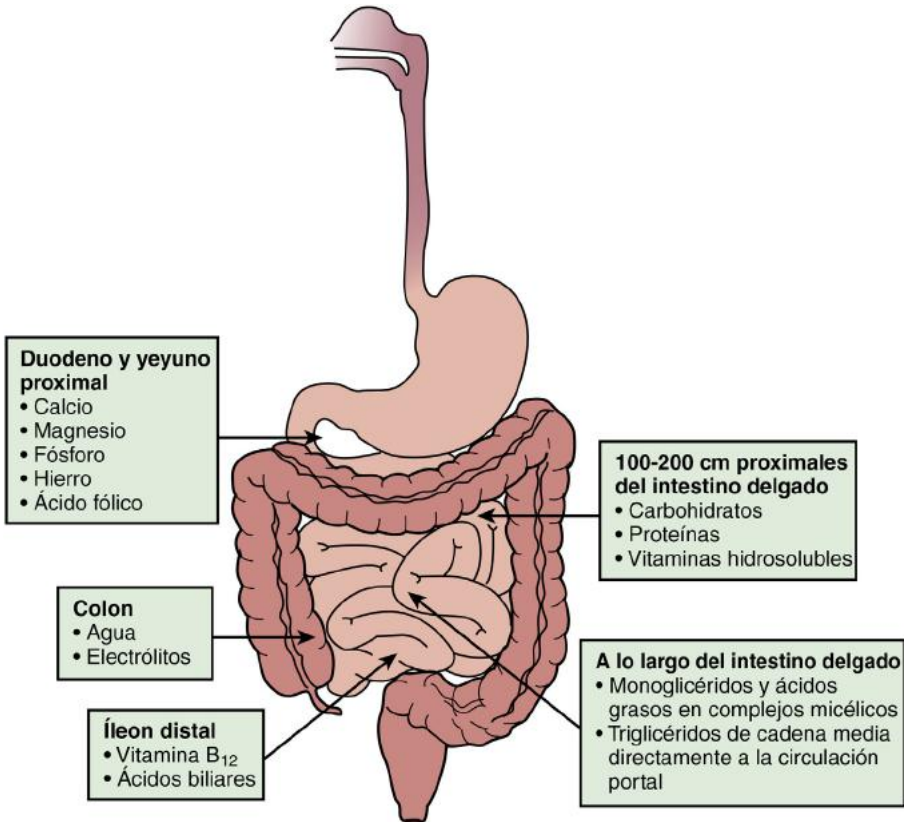

Figura 338-7 La absorción de nutrientes en el intestino delgado varía según la región.

con menor contenido de carbohidratos pueden ser útiles para reducir el sobrecrecimiento bacteriano, así como para mejorar la adaptación.

COMPLICACIONES

Las **complicaciones a largo plazo** del síndrome de intestino corto incluyen las de la nutrición parenteral: infección del catéter central, trombosis, colestasis y cirrosis hepáticas y colelitiasis. Es fundamental un cuidado apropiado de la vía central para prevenir la infección y la trombosis relacionada con el catéter. La sepsis es la causa de mortalidad más importante, puede acontecer en cualquier momento una vez instaurado el tratamiento (meses o años más tarde) y suele ser bacteriana (por un solo microorganismo con más frecuencia que polimicrobiana), aunque en el 20-25% de los episodios sépticos se han visto implicado algunos hongos.

Algunos de estos pacientes requieren soporte de nutrición parenteral a largo plazo, y la carencia de una vía central es potencialmente mortal; se debe evitar una retirada inapropiada o cambios de las vías centrales en el período neonatal. Otra complicación de la resección del íleo terminal es la deficiencia de vitamina B_{12}, que puede no manifestarse hasta 1-2 años después de retirada la nutrición parenteral. Es fundamental la monitorización a largo plazo en busca de deficiencias de vitamina B_{12}, folato, hierro, vitaminas liposolubles y oligoelementos minerales como zinc y cobre. Pueden producirse **cálculos renales** como consecuencia de hiperoxaluria secundaria a esteatorrea (el calcio se une al exceso de grasa y no al oxalato, de modo que se reabsorbe más oxalato y se excreta por la orina). La trombosis venosa y la deficiencia vitamínica se han asociado con hiperhomocisteinemia en el síndrome de intestino corto. Puede producirse una diarrea sanguinolenta secundaria a colitis leve parcheada durante el curso de las alimentaciones enterales. Se desconoce la patogenia de esta «colitis por alimentaciones», pero suele ser benigna y puede mejorar con una dieta hipoalergénica o tratamiento con mesalamina.

En los pacientes incapaces de lograr una alimentación enteral plena después de varios años de rehabilitación nutricional, puede considerarse el procedimiento quirúrgico del alargamiento intestinal. En algunos niños con complicaciones de la nutrición parenteral (sobre todo, insuficiencia hepática inminente), puede considerarse el trasplante de intestino delgado y hepático (v. cap. 331).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

338.8 Malnutrición crónica

Raanan Shamir y David Branski

La malnutrición primaria (infranutrición) es muy frecuente en los países en vías de desarrollo y se relaciona directamente con una mayor carga de enfermedades y mortalidad (v. cap. 46). En los países desarrollados, la malnutrición crónica se produce sobre todo por una reducción de la ingesta de alimentos, síndromes de malabsorción y aumento de las necesidades nutricionales en niños con enfermedades crónicas. La malnutrición se diagnostica en el 11-50% de los niños hospitalizados y en artículos europeos recientes se sugiere una prevalencia cercana al 20% en los niños con enfermedades crónicas. El abandono infantil y una preparación inadecuada de la fórmula pueden causar una malnutrición grave. La malnutrición puede identificarse evaluando la ingesta dietética, mediante la historia clínica (anorexia, vómitos, disfagia, cambios del estado de ánimo y conductuales, dolor abdominal, diarrea), con mediciones antropométricas (p. ej., reducción del peso para la edad y del peso para la talla, IMC < 5.° percentil), por signos clínicos de deficiencias de nutrientes (lengua atrófica en la anemia ferropénica o alopecia en la deficiencia de zinc). En los adultos se usan instrumentos de cribado para malnutrición con el fin de proporcionar una vía de diagnóstico rápida y simple para los pacientes con necesidades. En la población pediátrica estos instrumentos de detección selectiva son escasos y están en fase de estudio.

Los niños malnutridos presentan alteraciones de la inmunidad, mala cicatrización de las heridas, debilidad muscular y reducción del impulso psicológico. La malnutrición tiene consecuencias a corto plazo (mayor discapacidad, morbilidad y mortalidad) y a largo plazo (talla adulta final, menor CI, productividad económica). La infranutrición en niños hospitalizados se relaciona con más complicaciones infecciosas, retraso de la recuperación, aumento de la duración de la hospitalización y de los costes, mayor tasa de rehospitalización y mayor mortalidad.

La *rehabilitación nutricional en niños malnutridos* se describe en el capítulo 46.

La malnutrición crónica complicada con deshidratación por diarrea es un fenómeno frecuente. La diarrea infecciosa es habitual en los países tropicales y subtropicales, en el contexto de unas prácticas higiénicas deficitarias, en huéspedes inmunodeprimidos (VIH, inmunodeficiencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Duggan C, Piper H, Javid PJ, et al: Growth and nutritional status in infants with short-bowel syndrome after the serial transverse enteroplasty procedure, *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:1237, 2006.

Moon J, Iyer K: Intestinal rehabilitation and transplantation for intestinal failure, *Mt Sinai J Med* 79:256, 2012.

Squires RH, Duggan C, Teitelbaum DH, et al: Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the pediatric intestinal failure consortium, *J Pediatr* 161:723-728, 2012.

Vanderhoof JA, Langnas AN: Short-bowel syndrome in children and adults, *Gastroenterology* 113(5):1767-1778, 1997.

Youssef NN, Mezoff AG, Carter BA, et al: Medical update and potential advances in the treatment of pediatric intestinal failure, *Curr Gastroenterol Rep* 14:243, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

congénita) y cuando la alteración de la respuesta inmunitaria se debe a la propia malnutrición crónica. En niños con enfermedades crónicas, la diarrea puede estar relacionada con la enfermedad subyacente y debería llegarse al diagnóstico. Algunos ejemplos son la falta de cumplimiento de una dieta sin gluten en la enfermedad celíaca, la falta de cumplimiento de un tratamiento con enzimas pancreáticas en la fibrosis quística y las recidivas de la enfermedad intestinal inflamatoria (EII). En la EII, la recidiva debería diagnosticarse sólo después de haber descartado la diarrea infecciosa y la infección por *C. difficile*. La malnutrición por sí misma puede causar una insuficiencia pancreática exocrina que, a su vez, empeora la malabsorción y la diarrea.

En los lactantes y niños con malnutrición grave, muchos de los signos que suelen utilizarse para evaluar el estado de hidratación o de shock no son fiables. La malnutrición grave podría acompañarse de sepsis, por lo que los niños con shock séptico tal vez no tengan diarrea, sed ni ojos hundidos, pero pueden estar hipotérmicos, hipoglucémicos o febriles. El electrocardiograma (ECG) suele mostrar una taquicardia, complejos de baja amplitud y ondas T aplanadas o invertidas. La reserva cardíaca parece estar disminuida y la insuficiencia cardíaca es una complicación frecuente.

A pesar de los signos clínicos de deshidratación, la osmolaridad urinaria puede ser baja en los niños con malnutrición crónica. La capacidad de acidificación renal también está disminuida en los pacientes malnutridos.

El tratamiento de la diarrea en los niños con malnutrición crónica se basa en 3 principios: rehidratación oral para corregir la deshidratación, reanudación rápida de las tomas habituales evitando los períodos de dieta absoluta por boca y tratamiento de la etiología de la diarrea.

Cuando se trate la deshidratación, hay que recordar que en los lactantes deshidratados y malnutridos parece haber una sobreexpansión del espacio extracelular, acompañada de una hipoosmolalidad extracelular y presumiblemente intracelular. Por tanto, las soluciones de rehidratación oral con una osmolaridad reducida o hipotónicas están indicadas en este contexto. Cuando no se puede usar la rehidratación oral, la vía de elección es nasogástrica y se debería evitar el tratamiento intravenoso si es posible.

El tratamiento intravenoso inicial en la deshidratación intensa está diseñado para mejorar la circulación y expandir el volumen extracelular. En los pacientes con edema, la calidad del líquido y la velocidad de administración puede tener que reajustarse desde los niveles recomendados para evitar la sobrehidratación y el edema pulmonar. Se debería administrar sangre si el paciente está en estado de shock o si tiene una anemia intensa. Se deben administrar sales potásicas de forma precoz si la diuresis es buena. La mejoría clínica y del ECG puede ser más rápida si se añade magnesio al tratamiento.

Los niños con malnutrición crónica presentan un riesgo de desarrollar un síndrome de realimentación. Por tanto, el aporte calórico inicial no debería superar la ingesta diaria previa y suele comenzar a un 50-75% del gasto energético estimado en reposo, con un incremento rápido a los objetivos calóricos una vez que no haya anomalías graves del sodio, el potasio, el fósforo, el calcio o el magnesio. La corrección de la malnutrición y la recuperación del crecimiento no forman parte del tratamiento primario de estos niños, pero se requiere un plan de rehabilitación nutricional.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

338.9 Deficiencias enzimáticas

Michael J. Lentze y David Branski

MALABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS

Los síntomas de la malabsorción de carbohidratos consisten en diarrea acuosa suelta, flatulencia, distensión abdominal y dolor. Algunos niños están asintomáticos a menos que el carbohidrato se consuma en grandes cantidades. Las disacaridasas se hallan presentes en la membrana del borde en cepillo del intestino delgado. La deficiencia de disacaridasas puede deberse a un defecto genético o ser secundaria a una lesión del epitelio del intestino delgado, como ocurre en la infección o en los trastornos inflamatorios.

El carbohidrato no absorbido entra en el intestino grueso y es fermentado por las bacterias intestinales, produciendo ácidos orgánicos y gases como metano e hidrógeno. Los gases pueden causar molestias y el carbohidrato no absorbido y los ácidos orgánicos provocan una diarrea osmótica caracterizada por un pH ácido y presencia de azúcares reductores o no reductores en las heces. El gas hidrógeno puede detectarse en el aliento como signo de la fermentación de carbohidratos no absorbidos (prueba del aliento-H_2).

DEFICIENCIA DE LACTASA

La **deficiencia congénita de lactasa** es infrecuente y se asocia con síntomas que se producen con la exposición a la lactosa de la leche. Se han descrito menos de 50 casos en todo el mundo. En pacientes con deficiencia de lactasa congénita, se han observado 5 mutaciones distintas en la región que codifica el gen *LCT*. En la mayoría de los pacientes (84%), se ha observado una homocigosidad para una mutación de terminación 4170T-A (Y1390X; OMIM 223000), denominada Fin (mayor).

La **hipolactasia primaria de tipo adulto** está causada por una disminución fisiológica de la actividad lactasa, que se produce tras el destete en la mayoría de los mamíferos. La lactasa del borde en cepillo se expresa en bajos niveles durante la vida fetal; la actividad aumenta a finales de la vida fetal y alcanza un máximo desde el nacimiento a término hasta los 3 años; después, las concentraciones disminuyen gradualmente con la edad. Esta reducción de las concentraciones de lactasa varía entre los grupos étnicos, de modo que la deficiencia de lactasa se da en alrededor del 15% de los adultos de raza blanca, el 40% de los asiáticos adultos y el 85% de los negros adultos de Estados Unidos. La lactasa está codificada por un único gen *(LCT)* de unas 50 kb localizado en el cromosoma 2q21. Se ha observado que los polimorfismos C/T (–13910) del gen *MCM6* se relacionaban con la hipolactasia de tipo adulto en la mayoría de las poblaciones europeas. En 3 poblaciones africanas (tanzanos, keniatas y sudaneses), se han identificado 3 polimorfismos de un solo nucelótido (SNP), G/C (–14010), T/G(–13915) y C/G (–13907), con persistencia de la lactasa y tienen alelos derivados que aumentan de forma significativa la transcripción del promotor del gen de la lactasa *in vitro.*

La **intolerancia secundaria a la lactosa** se produce tras la lesión de la mucosa del intestino delgado (enfermedad celíaca, infección por rotavirus) y suele ser transitoria, y mejora con la curación de la mucosa.

La deficiencia de lactasa puede diagnosticarse por la prueba de H_2 en el aliento o por determinación de la actividad de lactasa en la mucosa obtenida por biopsia del intestino delgado. No es obligado realizar una prueba diagnóstica, y con frecuencia basta con reducir o eliminar la lactosa de la dieta para mejorar los síntomas.

El **tratamiento** de la deficiencia de lactasa consiste en una alimentación sin leche. En los lactantes puede emplearse una fórmula sin lactosa (basada en leche de soja o de vaca). En los niños mayores, se puede consumir una leche baja en lactosa. La adición de lactasa a los productos de la dieta suele acortar los síntomas.

El yogur con cultivo vivo contiene bacterias que producen la enzima lactasa, por lo que la mayoría de los pacientes con deficiencia de lactasa lo tolera. Los quesos curados contienen pequeñas cantidades de lactosa y por lo general se toleran bien.

MALABSORCIÓN DE FRUCTOSA

Los niños que consumen grandes cantidades de zumos ricos en fructosa, jarabe de maíz o fructosa natural en zumos de frutas pueden presentar diarrea, distensión abdominal y una ganancia de peso lenta. La restricción de la cantidad de zumo de la dieta mejora los síntomas y ayuda a evitar pruebas innecesarias. La prueba de H_2 en el aliento puede ser útil para diagnosticar la malabsorción de fructosa. La razón de la malabsorción de fructosa es la menor abundancia del transportador GLUT-5 en la superficie de la membrana del borde en cepillo intestinal, que se produce en alrededor del 5% de la población.

DEFICIENCIA DE SACARASA-ISOMALTASA

La deficiencia de sacarasa-isomaltasa es un trastorno autosómico recesivo raro con una ausencia completa de sacarasa y una menor actividad digestiva de maltasa. El complejo sacarasa-isomaltasa está compuesto

booksmedicos.org

Bibliografía

Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, et al: Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences, *Lancet* 371:243-260, 2008.

Brown KH: Diarrhea and malnutrition, *J Nutr* 133:328S-332S, 2003.

Caulfield LE, de Onis M, Blossner M, et al: Undernutrition as an underlying cause of child deaths associated with diarrhea, pneumonia, malaria, and measles, *Am J Clin Nutr* 80:193-198, 2004.

Hartman C, Shamir R, Hecht C, et al: Malnutrition screening tools for hospitalized children, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 15:303-309, 2012.

Pieścik-Lech M, Shamir R, Guarino A, et al: Review article: management of acute gastroenteritis in children—an update, *Aliment Pharmacol Ther* 37(3):289-303, 2013.

World Health Organization: *Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers*, Geneva, 1999, World Health Organization.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por 1.927 aminoácidos codificados por un ARNm de 3.364 pb. El locus génico en el cromosoma 3 tiene 30 exones que abarcan 106,6 kb. La mayoría de las mutaciones de la sacarasa-isomaltasa dan lugar a una carencia de síntesis de proteínas enzimáticas (mutación completa). También se identifican defectos en el procesamiento postraduccional.

Alrededor del 2% de los europeos y americanos son heterocigotos mutantes. La deficiencia de sacarasa es especialmente común en los nativos de Groenlandia (se calcula en un 5%), en los que se acompaña con frecuencia de deficiencia de lactasa.

Los síntomas de la deficiencia de sacarasa-isomaltasa suelen comenzar cuando el lactante queda expuesto a una alimentación con sacarosa o polímero de glucosa. Puede producirse con la ingesta de fórmula sin lactosa o con la introducción de alimentos en forma de puré, especialmente frutas y dulces. Se observa diarrea, dolor abdominal y un crecimiento deficiente. Hay algunos pacientes que tienen síntomas al final de la infancia o incluso en la vida adulta, pero una anamnesis cuidadosa indica que los síntomas aparecieron antes. El diagnóstico de la malabsorción por deficiencia de sacarasa-isomaltasa requiere la hidrólisis ácida de las heces en busca de sustancias reductoras, porque la sacarosa es un azúcar no reductor. Otro modo de lograr el diagnóstico es con la prueba del hidrógeno en el aliento o con un análisis enzimático directo de la biopsia del intestino delgado.

El pilar principal del **tratamiento** es la restricción de por vida en la alimentación de alimentos que contengan sacarosa. La reposición enzimática con una enzima de levadura purificada, la sacarosidasa, es un complemento muy eficaz a la restricción dietética.

MALABSORCIÓN DE GLUCOSA-GALACTOSA

Hay más de 30 mutaciones diferentes del gen del cotransportador de sodio/glucosa *(SGLT1)*. Estas mutaciones causan un raro trastorno autosómico recesivo del sistema de cotransporte intestinal de glucosa y galactosa/Na^+ que causa una diarrea osmótica. Dado que la mayoría de los azúcares de la alimentación son polisacáridos o disacáridos con residuos de glucosa o galactosa, la diarrea se produce tras la ingestión de glucosa, leche materna o fórmulas convencionales que contengan lactosa. La deshidratación y la acidosis pueden ser graves y causar la muerte.

Las heces son ácidas y contienen azúcar. Los pacientes con el defecto tienen una absorción de fructosa normal y la función y estructura del intestino delgado son normales en todos los demás aspectos. Una glucosuria intermitente o permanente después de ayunar o después de la carga de glucosa es un hallazgo frecuente debido al defecto del transporte también presente en el riñón. El hallazgo de sustancias reductoras positivas en heces acuosas y una ligera glucosuria a pesar de unas bajas concentraciones de glucosa en sangre son muy sugestivos de malabsorción de glucosa-galactosa. La malabsorción de glucosa y galactosa se identifica fácilmente con la prueba del hidrógeno en el aliento. Es inocuo efectuar la primera prueba con una dosis de 0,5 g/kg de glucosa; en caso necesario, puede efectuarse una segunda prueba utilizando 2 g/kg. El H_2 en el aliento espirado se eleva más de 20 ppm. La biopsia del intestino delgado es de utilidad para documentar una arquitectura vellosa y actividades disacaridasa normales. La identificación de mutaciones de *SGLT1* posibilita el cribado prenatal en familias con riesgo de tener la enfermedad.

El **tratamiento** consta de una rigurosa restricción de glucosa y galactosa. La fructosa, el único carbohidrato que puede administrarse de modo inocuo, debe añadirse a una fórmula exenta de carbohidratos a una concentración del 6-8%. La diarrea cesa de inmediato cuando se administra dicha fórmula a los lactantes. Aunque el defecto es permanente, más adelante en la vida del paciente se pueden tolerar unas cantidades limitadas de glucosa, como almidones o sacarosa.

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

Los trastornos de insuficiencia pancreática exocrina se comentan en el capítulo 349. La fibrosis quística es el trastorno congénito más común asociado con insuficiencia pancreática exocrina. Aunque es infrecuente, la siguiente causa más habitual de insuficiencia pancreática en niños es el síndrome de Shwachman-Diamond. Otros trastornos raros que causan insuficiencia pancreática exocrina son el síndrome de Johanson-Blizzard (esteatorrea intensa, aplasia de las alas de la nariz, hipoacusia, hipotiroidismo, defectos del cuero cabelludo), síndrome de la médula ósea de Pearson (anemia sideroblástica, neutropenia de grado variable, trombocitopenia) y la deficiencia enzimática pancreática aislada (lipasa, colipasa, tripsinógeno, amilasa, lipasa-colipasa). La deficiencia de enterocinasa, una enzima clave que se sintetiza en la porción proximal del intestino delgado y que es responsable de la activación del tripsinógeno a tripsina, se manifiesta desde el punto de vista clínico como insuficiencia pancreática exocrina.

El **síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria de tipo 1** es un trastorno autosómico recesivo raro, causado por una mutación del gen regulador autoinmunitario *(AIRE)*. La candidiasis mucocutánea crónica se asocia con insuficiencia de las glándulas paratiroides, la corteza suprarrenal, las células β pancreáticas, las gónadas, las células parietales gástricas y la glándula tiroides. La insuficiencia pancreática y la esteatorrea se han asociado con esta afección.

DEFICIENCIA DE ENTEROCINASA (ENTEROPEPTIDASA)

La enterocinasa (enteropeptidasa) es una enzima del borde en cepillo del intestino delgado. Es responsable de la activación del tripsinógeno a tripsina. La deficiencia de esta enzima provoca diarrea grave, malabsorción, fallo de medro y edema hipoproteinémico tras el nacimiento.

La deficiencia de enterocinasa está causada por una mutación del gen de la serinproteasa-7 *(PRSS7)* en el cromosoma 21q21. El diagnóstico se puede establecer midiendo el nivel enzimático en el tejido intestinal. El tratamiento de este trastorno autosómico recesivo infrecuente consiste en la reposición con enzimas pancreáticas y la administración de una fórmula hidrolizada proteica con adición de aceite con TCM en la lactancia.

DEFICIENCIA DE TRIPSINÓGENO

La deficiencia de tripsinógeno es un síndrome infrecuente cuya sintomatología es similar a la de la deficiencia de enterocinasa. La enterocinasa cataliza la conversión de tripsinógeno en tripsina que, a su vez, activa las diversas proenzimas pancreáticas como la quimotripsina, la procarboxipeptidasa y la proelastasa para producir sus formas activas. La deficiencia de tripsinógeno produce diarrea grave, malabsorción, fallo de medro y edema hipoproteinémico poco después de nacer.

El gen del tripsinógeno está codificado en el cromosoma 7q35. El tratamiento es el mismo que el de la deficiencia de enterocinasa, con enzimas pancreáticas y fórmula a base de hidrolizado de proteínas, más adición de aceite de TCM en la lactancia.

338.10 Trastornos hepáticos y biliares causantes de malabsorción

Anil Dhawan y David Branski

La absorción de lípidos y vitaminas liposolubles depende en gran medida de un flujo biliar adecuado que aporte ácidos biliares al intestino delgado. La mayoría de los trastornos hepáticos y biliares provoca una alteración del flujo biliar, lo que contribuye a la malabsorción de los ácidos grasos de cadena larga y de las vitaminas A, D, E y K. Los trastornos hepáticos que se asocian a una malabsorción significativa y fallo de medro son: (1) colestasis intrahepática familiar progresiva (tipos 1, 2 y 3) y defectos de la síntesis de ácidos biliares. La colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo 1 también se asocia a diarrea crónica secundaria a un defecto en el transporte de la bilis en el intestino. No es inusual que estos niños presenten carencias sintomáticas de vitaminas liposolubles, como fracturas patológicas y neuropatía periférica. (2) Niños con trastornos de almacenamiento, como la enfermedad de Wolman, también presentan un fallo de medro intenso y múltiples carencias vitamínicas. (3) Los niños con trastornos biliares, como atresia biliar tras una portoenterostomía de Kasai, fibrosis quística, colangitis esclerosante neonatal, síndrome de Alagille y colangitis esclerosante, constituyen otro grupo importante de trastornos en los que la malabsorción podría ser un problema importante. Además, la hipertensión portal grave puede causar una enteropatía hipertensiva portal, que provoca un defecto de absorción de nutrientes. Una hepatopatía descompensada causa anorexia y aumenta el gasto de energía, lo que amplía la discordancia entre la ingesta calórica y la absorción neta, cuya consecuencia es una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

malnutrición grave. Es esencial instaurar un tratamiento nutricional adecuado para mejorar el pronóstico con o sin trasplante hepático. Esto suele lograrse utilizando una fórmula láctea rica en triglicéridos de cadena media, suplementos vitamínicos y alimentación enteral continua o en bolo cuando la ingesta oral sea escasa.

La deficiencia de **vitamina D** suele observarse en las pruebas bioquímicas y los niños pocas veces presentan fracturas patológicas. La administración simultánea de vitamina D con el preparado hidrosoluble de vitamina E (d-α-tocoferol polietilenglicol 1.000 succinato [TPGS]) aumenta la absorción de la vitamina D. En lactantes de corta edad, se administra vitamina D_3 en dosis de 1.000 UI/kg/24 h. Después de 1 mes, si la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D es baja, se mezcla la misma dosis de vitamina D oral con TPGS. A continuación, se monitoriza la 25-hidroxivitamina D cada 3 meses, con ajustes de dosis según se precise.

La deficiencia de **vitamina E** en pacientes con colestasis crónica no suele ser sintomática, pero puede manifestarse como un síndrome neurológico progresivo, con neuropatía periférica (que se presenta como pérdida de los reflejos tendinosos profundos y oftalmoplejía), ataxia cerebelosa y disfunción de la columna posterior. Al principio del trastorno, los hallazgos se pueden revertir en parte con tratamiento, mientras que más tarde los signos pueden ser irreversibles. En ocasiones, la identificación de la deficiencia de vitamina E es difícil porque los niveles lipídicos sanguíneos elevados de la colestasis pueden dar lugar a un aumento falso de la concentración sérica de vitamina E. Por tanto, se debe determinar el cociente de vitamina E sérica respecto de los lípidos séricos totales; el nivel normal en pacientes <12 años es >0,6 y en >12 años es >0,8. La enfermedad neurológica puede evitarse con el uso de una preparación de vitamina E oral hidrosoluble (TPGS, Liqui-E) en dosis de 25-50 UI/día en recién nacidos y 1 UI/kg/día en niños.

La **deficiencia de vitamina K** puede producirse como consecuencia de colestasis y de una mala absorción de las grasas. En los niños con hepatopatía, es fundamental diferenciar entre la coagulopatía relacionada con la deficiencia de vitamina K y una secundaria a la insuficiencia sintética del hígado. La administración intravenosa de una dosis única de vitamina K no corrige la prolongación del tiempo de protrombina en la insuficiencia hepática, pero el estado de deficiencia responde en unas pocas horas. Una fácil producción de equimosis puede ser el primer signo. En la colestasis neonatal, la coagulopatía debida a deficiencia de vitamina K puede presentarse con hemorragias intracraneales y consecuencias devastadoras; por tanto, se debe efectuar una determinación rutinaria del tiempo de protrombina para monitorizar la deficiencia en niños con colestasis. Todos los niños con colestasis deben recibir suplementos de vitamina K.

La deficiencia de **vitamina A** es infrecuente y se asocia con ceguera nocturna, xeroftalmía y aumento de la mortalidad cuando los pacientes contraen el sarampión. Se deben monitorizar las concentraciones séricas de vitamina A y considerar una suplementación adecuada.

338.11 Defectos congénitos raros causantes de malabsorción

Klaus-Peter Zimmer y David Branski

Algunos trastornos congénitos (primarios) de malabsorción se deben a un defecto de las proteínas integrales de la membrana, que cumplen una función de transporte como receptor o como canal a través de la membrana apical o basolateral de los enterocitos para diversos nutrientes. El estudio histológico del intestino delgado y grueso suele ser normal. La mayoría de estos trastornos se heredan con un patrón autosómico recesivo. La mayoría son infrecuentes y el paciente presenta una heterogeneidad fenotípica amplia debido a genes modificadores y a factores nutricionales y secundarios de otro tipo.

TRASTORNOS DE LA ABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS

Los pacientes con **síndrome de Fanconi-Bickel (SFB)** presentan nefropatía tubular, raquitismo, hepatomegalia, acumulación de glucógeno en el hígado, el riñón y el intestino delgado, fallo de medro e hipoglucemia en ayunas. El trastorno se debe a mutaciones homocigotas de GLUT2, el transportador facilitador de glucosa (y galactosa) en la membrana basolateral de los enterocitos, los hepatocitos, los túbulos renales, las células de los islotes pancreáticos y las neuronas cerebrales. Debido a que la diarrea osmótica intensa no es una característica del SFB, se ha sugerido la existencia de un sistema de transporte basolateral de glucosa independiente de GLUT2. GLUT2 parece modular la secreción de insulina, la reabsorción renal y la captación de glucosa a partir de la membrana apical de los enterocitos en respuesta al ambiente glucídico (posprandial). Los signos diagnósticos consisten en elevación de la concentración sanguínea de galactosa (observada en el programa de cribado neonatal), cataratas bilaterales neonatales, un nivel notable de glucosuria, aminoaciduria generalizada y pérdidas renales excesivas de fosfato y calcio. Hay hepato y nefromegalia. El tratamiento consiste en la sustitución de las pérdidas de electrólitos y de vitamina D y el aporte de almidón de maíz no cocinado para evitar la hipoglucemia. Los pacientes que debutan en el período neonatal requieren tomar comidas pequeñas frecuentes y leche sin galactosa.

TRASTORNOS DE LA ABSORCIÓN DE AMINOÁCIDOS Y PÉPTIDOS

Debido a sus orígenes ontogénicos, los enterocitos y los túbulos renales expresan transportadores comunes de aminoácidos. Su mayor actividad de transportadores intestinales se observa en el yeyuno. Los transportadores que provocan la enfermedad de Hartnup, cistinuria, iminoglicinuria y aminoaciduria dicarboxílica se localizan en la membrana apical, mientas que los que causan intolerancia a la proteína lisinúrica (LPI) y el síndrome del pañal azul están anclados en la membrana basolateral del epitelio intestinal.

Los aminoácidos dibásicos, como la cistina, la ornitina, la lisina y la arginina se captan por el transportador SLC3A1/SLC7A9 independiente de Na, que es defectivo en la **cistinuria.** La prevalencia global de la enfermedad es de 1/7.000 recién nacidos. Este trastorno no se asocia con ninguna consecuencia digestiva ni nutricional debido a la compensación por transportadores alternativos. Sin embargo, la hipersecreción urinaria de cistina provoca cálculos recidivantes de cistina, que suponen hasta el 1% de todas las urolitiasis. Una hidratación abundante, la alcalinización urinaria y los fármacos tiólicos quelantes de cistina pueden aumentar la solubilidad de este aminoácido. La cistinuria de tipo I se hereda como un rasgo autosómico recesivo, y la transmisión del tipo II es autosómica dominante con penetrancia incompleta. La cistinuria de tipo I se ha descrito en asociación con el síndrome de deleción 2p21 y el síndrome de hipotonía-cistinuria.

La **enfermedad de Hartnup** se caracteriza por malabsorción de los aminoácidos neutros, incluido el aminoácido esencial triptófano, con aminoaciduria, exantema fotosensible similar a la pelagra, cefaleas, ataxia cerebelosa, retraso del desarrollo intelectual y diarrea. El espectro clínico oscila desde pacientes asintomáticos hasta otros con una afectación grave y neurodegeneración progresiva que culmina en el fallecimiento en la adolescencia. La proteína SLC6A19, que es el principal transportador luminal de aminoácidos neutros dependiente de sodio del intestino delgado y los túbulos renales, se ha identificado como la proteína defectuosa. Su asociación con la colectrina y la enzima conversiva de angiotensina (ECA) II es probable que esté implicada en la heterogeneidad fenotípica de la enfermedad de Hartnup. El triptófano es un precursor de la biosíntesis de NAD(P)H; por tanto, el trastorno puede tratarse con nicotinamida además de una dieta de 4 g de proteínas/kg. También se ha descrito el uso de ésteres liposolubles de aminoácidos y de etiléster de triptófano.

En el **síndrome del pañal azul (indicanuria, síndrome de Drummond)** hay una malabsorción específica de triptófano y el defecto se expresa sólo en el intestino y no en el riñón, a diferencia de la enfermedad de Hartnup. Las bacterias intestinales convierten el triptófano no absorbido en indicán, que es responsable de la coloración azulada de la orina después de su hidrólisis y oxidación. Los síntomas consisten en trastornos digestivos, como vómitos, estreñimiento, disminución del apetito, fallo de medro, hipercalcemia, nefrocalcinosis, fiebre, irritabilidad y anomalías oculares. El defecto genético molecular de este trastorno no se ha caracterizado todavía.

booksmedicos.org

El defecto subyacente de la **iminoglicinuria** es la malabsorción de prolina, hidroxiprolina y glicina debido a un defecto del transportador H^+/aminoácido SLC36A2, con una posible participación de genes modificadores, uno de los cuales (SLC6A20) está presente en el epitelio intestinal. Este trastorno suele ser benigno, pero se han descrito casos esporádicos con encefalopatía, retraso mental, hipoacusia, ceguera, nefrolitiasis, hipertensión y atrofia girada.

El transportador de aminoácidos excitadores SLC1A1 está afectado en la **aminoaciduria dicarboxílica.** Este transportador está presente en el intestino delgado, el riñón y el cerebro, y transporta los ácidos aniónicos L-glutamato, L- y D-aspartato y L-cisteína. Se han publicado casos aislados que indican que este trastorno podría asociarse con hiperprolinemia y síntomas neurológicos como la asociación **POLIP** (polineuropatía, oftalmoplejía, leucoencefalopatía, seudoobstrucción intestinal).

También se ha propuesto un sistema de transporte específico de histidina. Se han descrito algunos pacientes con un defecto intestinal y renal de este transportador. No se ha confirmado que los pacientes con **histidinuria,** que tienen concentraciones plasmáticas bajas de histidina, a diferencia de la histidinemia, desarrollen síntomas neurológicos (p. ej., hipoacusia, crisis comiciales mioclónicas).

Se ha sugerido que un transportador del intestino delgado con preferencia por la metionina está afectado en la **enfermedad de Smith-Strang (enfermedad de la orina del secadero de lúpulo),** que se caracteriza por una orina de color púrpura o pardo rojiza con olor a col y que contiene ácido 2-hidroxibutírico, valina y leucina. Los posibles síntomas de la **malabsorción de metionina** consisten en signos neurológicos, pelo canoso y diarrea. Se detectan grandes cantidades de metionina y de aminoácidos de cadena ramificada en las heces, pero no en la orina. Se recomienda una dieta baja en metionina para aliviar los síntomas.

Entre las enfermedades (v. la descripción previa de la cistinuria) con un defecto de transporte de la membrana de los aminoácidos catiónicos (lisina, arginina, ornitina), la **intolerancia a la proteína lisinúrica** (IPL) es la segunda más frecuente, con una prevalencia en Finlandia de 1/60.000. El transportador y^+LAT-1 (SLC7A7) de la membrana basolateral del epitelio renal e intestinal está afectado, y existe una incapacidad para transportar los aminoácidos catiónicos dibásicos citosólicos al espacio paracelular en intercambio por Na^+ y aminoácidos neutros. Este defecto no se compensa por el transportador SLC3A1/SLC7A9 (de la membrana apical), que está afectado en la cistinuria. Los síntomas de IPL, que aparecen tras el destete, consisten en diarrea, fallo de medro, hepatoesplenomegalia, nefritis, insuficiencia respiratoria, proteinosis alveolar, fibrosis pulmonar y osteoporosis. También se han descrito anomalías de la médula ósea en un subgrupo de pacientes con IPL. El trastorno se caracteriza por concentraciones plasmáticas bajas de aminoácidos dibásicos (a diferencia de unos niveles elevados de citrulina, glutamina y alanina) y una excreción masiva de lisina (así como de ácido orótico, ornitina y arginina en un exceso moderado) en la orina. Suele desarrollarse hiperamoniemia y coma tras ataques episódicos de vómitos después del ayuno, o después de la administración de grandes cantidades de proteínas (o carga de alanina), debido posiblemente a una deficiencia de ornitina intramitocondrial. Algunos pacientes presentan un retraso moderado. Las manifestaciones cutáneas pueden consistir en alopecia, dermatitis perianal y pelo ralo. Algunos pacientes evitan los alimentos que contienen proteínas. El tratamiento consiste en la administración oral de citrulina (200 mg/kg/día), que se absorbe bien en el intestino, restricción proteica en la dieta (<1,5 g/kg/día) y suplementación de carnitina. Se ha descrito un paciente con **lisinuria aislada** con retraso del crecimiento, crisis comiciales y retraso mental.

TRASTORNOS DEL TRANSPORTE DE LÍPIDOS

La abetalipoproteinemia, la hipobetalipoproteinemia y la enfermedad de retención de quilomicrones se describen en el capítulo 86. Los transportadores de ácidos grasos de cadena larga (FATP4) y de colesterol (este último denominado proteína similar a C1 de Niemann-Pick [NPC1L1]) se han descrito en el borde en cepillo de modelos de ratones defectivos que presentaban una hiperqueratosis hiperproliferativa y una alteración de la captación de ácidos grasos y de colesterol. El transportador NPC1L1 se inhibe por la ezetimiba, que se utiliza para restringir la absorción de colesterol de la dieta.

La **enfermedad de Tangier** se caracteriza por la ausencia de colesterol-lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), que se debe a mutaciones del gen del trasportador de cassette A1 de unión a adenosina trifosfato (ATP) (ABCA1). El fracaso de la salida de los fosfolípidos y el colesterol intracelulares a los aceptores apolipoproteicos pobres en lípidos como el HDL predispone a cardiopatía coronaria prematura y acumulación de colesterol en el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos (amígdalas) y el intestino delgado.

La enfermedad de Tangier se caracteriza por la presencia de amígdalas de color naranja, hepatoesplenomegalia, neuropatía recurrente, manchas naranja-parduzcas en el colon y el íleon, diarrea asociada a una reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol (apo A-I y apo A-II), así como normalidad o elevación de la concentración de triglicéridos. Aún no se ha determinado cuál es el tratamiento específico para la enfermedad de Tangier.

En la **sitosterolemia,** un defecto de la secreción de esteroles provoca un aumento de la absorción de esteroles de la dieta; en condiciones normales, el tubo digestivo retiene menos del 5%. Los pacientes presentan mutaciones de los transportadores ABCG5 (esterolina-1) y ABCG8 (esterolina-2). El trastorno se asocia con xantomas tendinosos, aumento de la ateroesclerosis y hemólisis. La concentración plasmática de fitoesteroles (sobre todo sitoesterol) suele ser mayor de 10 mg/dl.

La diarrea congénita en los recién nacidos con hiperlipidemia puede apuntar hacia un deterioro de la absorción de grasas (bilis) y mutaciones en la acil-coenzima:diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1) microsomal, que cataliza el paso final en las síntesis de los triglicéridos.

TRASTORNOS DE LA ABSORCIÓN DE VITAMINAS

Se han descrito transportadores y receptores del epitelio intestinal para las vitaminas hidrosolubles, pero no para las liposolubles. Estas últimas se absorben sobre todo por los enterocitos por difusión pasiva tras la emulsificación de las grasas por las sales biliares. Las proteínas de transferencia (proteína de unión al retinol, proteína de transferencia de RBP4 y α-tocoferol, TTP1) se han implicado en estados de deficiencia de vitaminas E (ataxia espinocerebelosa) y A (signos oftalmológicos), respectivamente.

La **vitamina B_{12} (cobalamina)** se usa exclusivamente por los microorganismos y se adquiere sobre todo a partir de la carne y la leche. Su absorción comienza con la eliminación de la cobalamina de la proteína ingerida por la acidez gástrica y su unión a la haptocorrina. En el duodeno, las proteasas pancreáticas hidrolizan el complejo cobalamina-haptocorrina, lo que permite la unión de la cobalamina al factor intrínseco (FI), que se origina en las células parietales. El receptor del complejo cobalamina-FI se localiza en la membrana apical de los enterocitos ileales y constituye un heterodímero que consta de cubulina y la proteína *amnionless*, de modo que los lisosomas captan este ligando por endocitosis y en ellos se une a la megalina y forma un complejo cobalamina-transcobalamina-2 (después de la escisión del FI) para proseguir la transcitosis. Como cofactor de la metionina sintasa, la cobalamina convierte la homocisteína en metionina. La deficiencia de cobalamina puede deberse a una ingesta inadecuada de la vitamina (p. ej., lactancia materna de madres vegetarianas), aclorhidria primaria o secundaria (gastritis autoinmunitaria, insuficiencia pancreática exocrina, sobrecrecimiento bacteriano) (v. cap. 338-4), enfermedad ileal (enfermedad de Crohn, cap. 336), resección ileal (o gástrica), infecciones *(Diphyllobothrium latum)* y enfermedad de Whipple (v. cap. 338).

Los signos clínicos de la **malabsorción de cobalamina** congénita, que suelen aparecer en niños desde unos meses hasta 14 años de edad, consisten en pancitopenia (con anemia megaloblástica), fatiga, fallo de medro y síntomas neurológicos (con retraso del desarrollo). Puede haber infecciones recidivantes y equimosis. Las pruebas de laboratorio muestran una concentración baja de cobalamina sérica, hiperhomocisteinemia, acidemia metilmalónica y proteinuria leve. La prueba de Schilling es útil para diferenciar entre la falta de FI y la malabsorción de cobalamina. Hay tres trastornos autosómicos recesivos raros de deficiencia congénita de cobalamina que afectan a su absorción y transporte (además de otros 7 defectos hereditarios del metabolismo de la cobalamina). Se trata de las mutaciones del gen del FI gástrico (GIF) con ausencia de FI (pero con secreción ácida normal y ausencia de autoanticuerpos contra el FI o las células parietales), mutaciones de los genes de la proteína *amnionless*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

(AMN) y de la cubilina *(CUBN)* **(síndrome de Imerslund-Grasbeck),** y las mutaciones del ADNc de la transcobalamina 2. Estos trastornos requieren un tratamiento parenteral con cobalamina a largo plazo: inyecciones intramusculares de hidroxicobalamina, 1 mg/día durante 10 días y luego 1 mensual. La sustitución con dosis altas mediante cianocobalamina oral (1 mg 2 veces por semana) no parece ser suficiente para todos los pacientes con deficiencia congénita de cobalamina.

El **folato** es una vitamina esencial necesaria para la síntesis de metionina a partir de la homocisteína. Se encuentra sobre todo en las verduras de hoja verde, las legumbres y las naranjas. Se convierte a 5-metiltetrahidrofolato (5MTHF) después de su captación por los enterocitos. La deficiencia secundaria de folato se debe a una ingesta inadecuada del mismo, atrofia vellositaria (p. ej., enfermedad celíaca, EII), tratamiento con fenitoína y trimetoprima, entre otras causas (v. cap. 448.1). Se han descrito varios trastornos hereditarios del metabolismo y el transporte del folato.

La **malabsorción hereditaria de folato** se caracteriza por un defecto del transportador de folato acoplado a H^+ (PCFT, que antes se atribuyó al transportador de hemo HCP1) del borde en cepillo, que causa una alteración de la absorción del folato en la porción proximal del intestino delgado, así como una alteración del transporte del folato al sistema nervioso central. En esta entidad, no se han observado mutaciones del transportador de folato reducido (RFC1, SLC19A1). La sulfasalazina y el metotrexato son inhibidores potentes del PCFT. Los síntomas de la malabsorción congénita de folato consisten en diarrea, fallo de medro, anemia megaloblástica (en los primeros meses de vida), glositis, infecciones *(Pneumocystis jirovecii)* con hipoinmunoglobulinemia y anomalías neurológicas (crisis comiciales, retraso mental y calcificaciones de los ganglios basales). Se puede observar macrocitosis, con o sin neutropenia, células polimorfonucleares multilobuladas, aumento de LDH y bilirrubina, aumento de la saturación de transferrina y disminución del colesterol. En el suero y el LCR se detectan concentraciones bajas de folato. Las concentraciones plasmáticas de homocisteína, así como la excreción urinaria de ácido formiminoglutámico y de ácido orótico están elevadas. La deficiencia prolongada se documenta mejor mediante el folato de los eritrocitos. El tratamiento consiste en la administración de dosis altas de folato oral (hasta 100 mg/día) o sistémico (intratecal).

Se ha descrito la base molecular del transporte intestinal de otras vitaminas hidrosolubles, como la **vitamina C** (transportador de vitamina C dependiente de Na^+, SVCT1 y SVCT2), la **piridoxina/vitamina B_6** y la **biotina/vitamina B_5** (transportador multivitamínico dependiente de Na^+, SMVT); sin embargo, aún no se han observado defectos congénitos de estos sistemas transportadores en seres humanos. Un síndrome de anemia megaloblástica sensible a **tiamina/vitamina B_1**, que se asocia a diabetes mellitus de tipo 1 de inicio precoz y a hipoacusia neurosensorial, está causado por mutaciones de la proteína transportadora de tiamina, THTR-1 (SLC19A2), presente en el borde en cepillo.

TRASTORNOS DE LA ABSORCIÓN DE ELECTRÓLITOS Y MINERALES

La **diarrea congénita de cloruro** es una de las causas más frecuentes de diarrea congénita grave, con una prevalencia en Finlandia de 1/20.000. Se debe a un defecto del gen *SLC26A3*, que codifica un intercambiador Cl^-/HCO_3^- independiente de Na^+ en la membrana apical del epitelio ileal y colónico. Se han descrito mutaciones con efecto fundador en pacientes finlandeses, polacos y árabes: V317del, I675-676ins y G187X, respectivamente. El intercambiador Cl^-/HCO_3^- absorbe el cloruro que se origina a partir del ácido gástrico y del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y segrega bicarbonato a la luz, lo que neutraliza la acidez de la secreción gástrica.

Los signos clínicos prenatales de este trastorno consisten en una dilatación del intestino delgado que puede dar lugar a un diagnóstico erróneo de obstrucción intestinal. Los recién nacidos con diarrea congénita de cloruro presentan una diarrea secretora grave y potencialmente mortal durante las primeras semanas de vida. Las pruebas de laboratorio muestran alcalosis metabólica, hipocloremia, hipopotasemia e hiponatremia (con elevación de las actividades plasmáticas de renina y aldosterona). Las concentraciones fecales de cloruro son >90 mmol/l y superan la suma de sodio y potasio fecales. El diagnóstico precoz y una sustitución intensiva de por vida de KCl junto con NaCl (dosis de cloruro de 6-8 mmol/kg/día para lactantes y de 3-4 mmol/kg/día para pacientes mayores) evitan la mortalidad y las complicaciones a largo plazo (como infecciones urinarias, hiperuricemia con calcificaciones renales, insuficiencia renal e hipertensión) y permiten un crecimiento y desarrollo normales. La administración oral de inhibidores de la bomba de protones, colestiramina y butirato puede reducir la gravedad de la diarrea. Los síntomas diarreicos suelen tender a ir desapareciendo con la edad. Sin embargo, es probable que las enfermedades febriles exacerben los síntomas debido a una deshidratación grave y a desequilibrios electrolíticos (v.cap. 52 para el tratamiento con líquidos y electrólitos).

La forma clásica de la **diarrea congénita de sodio** se manifiesta por polihidramnios, diarrea secretora masiva, acidosis metabólica grave, heces alcalinas (pH fecal >7,5) e hiponatremia debido a las pérdidas fecales de Na^+ (Na^+ fecal >70 mmol/l). La secreción urinaria de sodio es baja o normal. Existe una atrofia parcial de las vellosidades. El defecto genético molecular puede que no se localice en los intercambiadores Na^+-H^+, que se creía que estaban alterados, porque parecen ser responsables sobre todo de la absorción de Na^+ en el intestino delgado. Además, una forma sindrómica de la diarrea congénita de sodio con atresia de coanas o anal, hipertelorismo y erosiones corneales se ha relacionado con mutaciones del gen *SPINT2*, que codifica un inhibidor de serinproteasa, cuya acción fisiopatológica sobre la absorción intestinal de Na^+ no está clara. En algunos pacientes puede retirarse la nutrición parenteral en una etapa posterior de la infancia, pero dependen de la suplementación oral con citrato sódico.

La forma congénita de la **acrodermatitis enteropática** se manifiesta con una deficiencia grave del zinc corporal poco después del nacimiento en niños alimentados con biberón o después del destete de la lactancia materna. Los signos clínicos de este trastorno consisten en anorexia, diarrea, fallo de medro, inmunodeficiencia humoral y celular (mala cicatrización de las heridas, infecciones recidivantes), hipogonadismo masculino, lesiones cutáneas (dermatitis vesicoampollosa en las extremidades y perirrectal, perigenital y en las regiones periorales, así como alopecia) y anomalías neurológicas (temblor, apatía, depresión, irritabilidad, nistagmo, fotofobia, ceguera nocturna e hipogeusia). El defecto genético de la acrodermatitis enteropática se debe a una mutación de la proteína tipo Zrt-Irt 4 (ZIP4, SLC39A4) que se expresa normalmente en la membrana apical y que permite la captación de zinc al citosol de los enterocitos. La fosfatasa alcalina dependiente de zinc y la concentración plasmática de zinc son bajas. Las células de Paneth en las criptas de la mucosa del intestino delgado muestran cuerpos de inclusión. La acrodermatitis enteropática requiere un tratamiento a largo plazo con zinc elemental (1 mg/kg/día). La deficiencia materna de zinc altera el desarrollo embrionario, fetal y posnatal. Las formas adquiridas de deficiencia de zinc se describen en el capítulo 51.

La **enfermedad de Menkes** y el **síndrome del cuerno occipital** están causados por mutaciones del gen que codifica el polipéptido alfa de la ATPasa transportadora de Cu^{2+} (ATP7A), denominada también proteína de Menkes o MNK. La proteína ATP7A se expresa sobre todo en los enterocitos, las células placentarias y el SNC, y se localiza en la red trans-Golgi para la transferencia de cobre a las enzimas de la vía secretora o a los endosomas para facilitar la salida de cobre. La concentración de cobre en el tejido hepático y cerebral es baja en contraste con el aumento que se detecta en las células de la mucosa, como los enterocitos y los fibroblastos. Las concentraciones plasmáticas de cobre y ceruloplasmina disminuyen en el período posnatal. Las características clínicas de la enfermedad de Menkes consisten en degeneración cerebral progresiva (crisis comiciales), dificultades con la alimentación, fallo de medro, hipotermia, apnea, infecciones (urinarias), facies característica, anomalías del pelo (pelo ensortijado), hipopigmentación, cambios óseos y piel laxa. Los pacientes con la forma clásica de la enfermedad de Menkes suelen fallecer antes de cumplir 3 años. Se debería comenzar un tratamiento de prueba con histidinato de cobre antes de las 6 semanas de vida. A diferencia de la enfermedad de Menkes, el síndrome del cuerno occipital suele manifestarse durante la adolescencia con inteligencia límite, anomalías craneofaciales, displasia esquelética (clavículas cortas, pectus excavatum, genu valgo), anomalías del tejido conjuntivo, diarrea crónica, hipotensión ortostática, uropatía obstructiva y osteoporosis. Debería diferenciarse del síndrome de Ehlers-Danlos de tipo V.

booksmedicos.org

La absorción activa de **calcio** está mediada por el canal de potencial receptor transitorio 6 (TRPV6) en la membrana del borde en cepillo, la calbindina y la CaATPasa, o el intercambiador Na^{+}-Ca^{++} para la salida de calcio en la membrana basolateral en la porción proximal del intestino delgado. Aún no se ha descrito un defecto congénito de estos transportadores.

La absorción intestinal del magnesio de la dieta, que se produce mediante el canal de potencial receptor transitorio TRPM6 en la membrana apical, está alterada en la **hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria** familiar, que se manifiesta con crisis comiciales y tetania neonatales.

La absorción intestinal de hierro consta de varios procesos complejos regulados que comienzan con la captación de hemo que contiene hierro por la proteína transportadora de hemo 1 (HCP1) y Fe^{2+} (después de la reducción luminal de Fe^{3+}oxidado) por el transportador de metales divalentes 1 (DMT1) en la membrana apical, seguida de la salida de Fe^{2+} por la ferroportina 1 (denominada también transportador regulado por hierro [IREG1]) en la membrana basolateral de los enterocitos duodenales. Se han observado mutaciones del gen de la ferroportina 1 en la forma autosómica dominante de la **hemocromatosis de tipo 4.** Las mutaciones de HFE (Cys282 Tyr, His63Asn, Ser65Cys) de la hemocromatosis clásica reducen la captación endocítica de transferrina diférrica por el receptor de transferrina 1 (TfR1) en la membrana basolateral del epitelio intestinal. El gen del péptido antimicrobiano hepcidina *(HAMP)* codifica la hepcidina, una hormona peptídica hepática que inhibe la salida de hierro mediante la ferroportina y puede inducirse por la IL-6. Es el gen defectivo de la hemocromatosis juvenil (tipo 2, subtipo B).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

338.12 Malabsorción en la gastroenteritis esosinofílica

Ernest G. Seidman y David Branski

Las enfermedades digestivas eosinófilas son un grupo de procesos infrecuentes y heterogéneos caracterizados por un infiltrado eosinofílico parcheado o difuso del tejido digestivo. El diagnóstico de la gastroenteritis eosinofílica se basa en los síntomas digestivos, los infiltrados eosinofílicos digestivos y la ausencia de una causa demostrable de eosinofilia, como una infección parasitaria (sobre todo *Enterobius vermicularis* en los niños) o una respuesta alérgica específica. La eosinofilia periférica y la elevación de los valores séricos de IgE son variables y no se consideran siempre un criterio para el diagnóstico. La mayoría (50-70%) de los pacientes tienen antecedentes de otros trastornos alérgicos, y otros pueden tener enfermedades asociadas del tejido conjuntivo. Alrededor del 10% de los pacientes con este trastorno tienen un familiar inmediato con la misma enfermedad, lo que sugiere que los trastornos digestivos eosinofílicos se originan a partir de una predisposición genética, factores ambientales comunes o, lo más probable, una combinación de todo ello. Se ha propuesto que la hipersensibilidad a alérgenos alimentarios específicos es un factor etiológico. Los síntomas dependen de la gravedad y la localización de la inflamación eosinofílica. Cualquier región o capa (mucosa, submucosa y serosa) del intestino puede verse afectada, sola o en combinación.

El diagnóstico requiere realizar una panendoscopia y biopsias. Los infiltrados eosinofílicos dominan los hallazgos histológicos y no hay signos de otras enfermedades inflamatorias; en especial, la arquitectura de las criptas sigue siendo normal, no se identifican parásitos y no se observan huevos ni larvas. Puede apreciarse un aumento de los mastocitos y de las células plasmáticas que contienen IgE. La biopsia de la mucosa solamente establecerá el diagnóstico cuando esté afectada esta capa. La endoscopia con cápsula del intestino delgado es útil, pues revela de forma característica un eritema de la mucosa con una atrofia vellositaria focal marcada en zonas fuera del alcance de los endoscopios convencionales. Los sitios más frecuentemente afectados son el estómago y el intestino delgado.

Los síntomas pueden consistir en dolor abdominal (90%), vómitos (60%), náuseas (50%) y distensión abdominal (50%). Puede haber diarrea, con la subsiguiente malabsorción, si se produce una afectación extensa del intestino delgado con atrofia de las vellosidades. Aparte de la eosinofilia periférica, la hipoalbuminemia por una enteropatía perdedora de proteínas y una anemia ferropénica son los hallazgos de laboratorio más frecuentes.

Las dietas de exclusión nutricional (o elementales) y los corticoides son los pilares fundamentales del tratamiento. La mitad de los casos son complejos y se caracterizan por recaídas impredecibles y una evolución crónica. Otras medidas terapéuticas peor documentadas, como los estabilizadores de los mastocitos y los antagonistas de leucotrienos (montelukast), se han usado en ensayos clínicos a pequeña escala no controlados. Está prevista la realización de ensayos clínicos en los que se usarán modalidades biológicas, como anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab) y anti-IL-5 (SCH55700/reslizumab y mepolizumab) para los casos graves.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

338.13 Malabsorción en la enfermedad intestinal inflamatoria

Ernest G. Seidman y David Branski

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son las 2 formas de la enfermedad intestinal inflamatoria crónica mediada por mecanismos inmunitarios que suelen afectar a pacientes pediátricos (v. cap. 336). Debido a que el intestino delgado está afectado en la mayoría de los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, la malabsorción de nutrientes es mucho más problemática que en la colitis ulcerosa. En el momento del diagnóstico, se observa una pérdida de peso significativa hasta en el 85% de los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn y en alrededor del 65% con colitis ulcerosa, debido a una ingesta inadecuada de energía y micronutrientes, así como a diarrea y malabsorción. Por consiguiente, el retraso del crecimiento debido a infranutrición crónica es mucho más habitual en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa y afecta hasta al 40% de los casos.

Además de la malabsorción, la ingesta energética es menor en los pacientes con enfermedad de Crohn en comparación con los controles sanos, debido en parte al menor apetito. Se ha implicado a una concentración excesiva de citocinas proinflamatorias como causa de la anorexia, así como en la mediación de la alteración del crecimiento. Los niños afectados suelen tener menos ganas de comer debido a síntomas como el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y la diarrea, con la consiguiente reducción de la ingesta. A su vez, esto puede afectar negativamente al estado nutricional durante el período crítico de crecimiento y desarrollo del niño. Los pacientes con EII también tienen un riesgo de desarrollar deficiencias nutricionales debido a las dietas restrictivas impuestas por sus cuidadores o por los propios pacientes.

En los niños con enfermedad activa, se ha observado una ingesta energética inadecuada y de varios micronutrientes. La reducción de la ingesta de energía durante la enfermedad activa puede contribuir a una escasa ganancia de peso y al retraso del crecimiento. Los pacientes con EII, sobre todo los que tienen enfermedad de Crohn, suelen presentar deficiencias nutricionales múltiples y un balance negativo de nitrógeno, debido a la menor ingesta y a la malabsorción de macro y micronutrientes. La cuantificación de la ingesta de nutrientes, la determinación de las deficiencias de micronutrientes y la valoración de los requisitos de suplementación nutricional son componentes esenciales de un tratamiento satisfactorio en la EII pediátrica.

La optimización del estado nutricional y del crecimiento son prioridades clave en el tratamiento de la EII en niños y adolescentes. La ingesta energética debería cubrir los costes añadidos de la recuperación del crecimiento y suelen estar en el rango de 40-70 kcal/kg de peso corporal ideal al día. Los requisitos de proteínas son mayores en la enfermedad de Crohn (1-1,5 g/kg/día). El déficit de densidad mineral ósea es habitual, incluso en pacientes pediátricos que no han estado expuestos a tratamiento con corticoides sistémicos. La osteoporosis o la osteopenia se valora mejor mediante densitometría ósea, y debe monitorizarse la concentración de la 25-hidroxivitamina D. Otras deficiencias de micronutrientes debidas a la ingesta inadecuada, malabsorción y pérdidas intestinales se muestran en la tabla 338-10.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Andrews GK: Regulation and function of Zip4, the acrodermatitis enteropathica gene, *Biochem Soc Trans* 36:1242-1246, 2008.

Baerlocher K, Solioz M: Disorders of copper, zinc and iron metabolism. In Babu E, Duran M, Blaskovics ME, et al, editors: *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*, ed 2, Heidelberg, 2003, Springer-Verlag, pp 631-658.

Booth IW, Stange G, Murer H, et al: Defective jejunal brush-border Na + /H+ exchange: a cause of congenital secretory diarrhoea, *Lancet* 1:1066-1069, 1985.

Bor MV, Cetin M, Aytac S, et al: Long term biweekly 1 mg oral vitamin B_{12} ensures normal hematological parameters, but does not correct all other markers of vitamin B_{12} deficiency. A study in patients with inherited vitamin B_{12} deficiency, *Haematologica* 93:1755-1758, 2008.

Broer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia, *Physiol Rev* 88:249-286, 2008.

Broer S, Bailey CG, Kowalczuk S, et al: Iminoglycinuria and hyperglycinuria are discrete human phenotypes resulting from complex mutations in proline and glycine transporters, *J Clin Invest* 118:3881-3892, 2008.

Brunham LR, Singaraja RR, Hayden MR: Variations on a gene: rare and common variants in ABCA1 and their impact on HDL cholesterol levels and atherosclerosis, *Annu Rev Nutr* 26:105-129, 2006.

Camargo SM, Singer D, Makrides V, et al: Tissue-specific amino acid transporter partners ACE2 and collectrin differentially interact with Hartnup mutations, *Gastroenterology* 136:872-882, 2009.

Drummond KN, Michael AF, Ulstrom RA, et al: The blue diaper syndrome: familial hypercalcemia with nephrocalcinosis and indicanuria; a new familial disease, with definition of the metabolic abnormality, *Am J Med* 37:928-948, 1964.

Grasbeck R: Imerslund-Grasbeck syndrome (selective vitamin B_{12} malabsorption with proteinuria), *Orphanet J Rare Dis* 1:17-23, 2006.

Haas JT, Winter HS, Lim E, et al: DGAT1 mutation is linked to a congenital diarrheal disorder, *J Clin Invest* 122:4680-4684, 2012.

Heinz-Erian P, Muller T, Krabichler B, et al: Mutations in SPINT2 cause a syndromic form of congenital sodium diarrhea, *Am J Hum Genet* 84:188-196, 2009.

Hihnala S, Hoglund P, Lammi L, et al: Long-term clinical outcome in patients with congenital chloride diarrhea, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 42:369-375, 2006.

Hoglund P, Auranen M, Socha J, et al: Genetic background of congenital chloride diarrhea in high-incidence populations: Finland, Poland, and Saudi Arabia and Kuwait, *Am J Hum Genet* 63:760-768, 1998.

Kamoun P, Parvy P, Rabier D, et al: Dicarboxylic aminoaciduria, *J Inherit Metab Dis* 17:758, 1994.

Kellett GL, Brot-Laroche E, Mace OJ, et al: Sugar absorption in the intestine: the role of GLUT2, *Annu Rev Nutr* 28:35-54, 2008.

Kleta R, Romeo E, Ristic Z, et al: Mutations in SLC6A19, encoding B0AT1, cause Hartnup disorder, *Nat Genet* 36:999-1002, 2004.

Lee PJ, Van't Hoff WG, Leonard JV: Catch-up growth in Fanconi-Bickel syndrome with uncooked cornstarch, *J Inherit Metab Dis* 18:153-156, 1995.

Martens K, Jaeken J, Matthijs G, et al: Multi-system disorder syndromes associated with cystinuria type I, *Curr Mol Med* 8:544-550, 2008.

Nyhan WL, Ozand PT: *Atlas of metabolic diseases*, London, 1998, Chapman & Hall Medical.

Palacin M, Nunes V, Font-Llitjos M, et al: The genetics of heteromeric amino acid transporters, *Physiology (Bethesda)* 20:112-124, 2005.

Patel SB, Zablocki CJ: Plant sterols and stanols: their role in health and disease, *J Clin Lipidol* 2:S11-S19, 2008.

Pietrangelo A: Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease, *N Engl J Med* 350:2383-2397, 2005.

Qiu A, Jansen M, Sakaris A, et al: Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption, *Cell* 127:917-928, 2006.

Santer R, Groth S, Kinner M, et al: The mutation spectrum of the facilitative glucose transporter gene SLC2A2 (GLUT2) in patients with Fanconi-Bickel syndrome, *Hum Genet* 110:21-29, 2002.

Santer R, Hillebrand G, Steinmann B, et al: Intestinal glucose transport: evidence for a membrane traffic-based pathway in humans, *Gastroenterology* 124:34-39, 2003.

Sperandeo MP, Andria G, Sebastio G: Lysinuric protein intolerance: update and extended mutation analysis of the SLC7A7 gene, *Hum Mutat* 29:14-21, 2008.

Veldhuis NA, Gaeth AP, Pearson RB, et al: The multi-layered regulation of copper translocating P-type ATPases, *Biometals* 22:177-190, 2009.

Whitehead VM: Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children, *Br J Haematol* 134:125-136, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Furuta GT, Forbes D, Boey C, et al: Eosinophilic gastrointestinal diseases, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47:234-238, 2008.

Hurrell JM, Genta RM, Melton SD: Histopathologic diagnosis of eosinophilic conditions in the gastrointestinal tract, *Adv Anat Pathol* 18:335-348, 2011.

Kumar SK, Das RR, Balakrishnan CD, et al: Malabsorption syndrome and leukotriene inhibitor, *J Trop Pediatr* 57:135-137, 2011.

Lucendo AJ, Arias A: Eosinophilic gastroenteritis: an update, *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 6:591-601, 2012.

Mueller S: Classification of eosinophilic gastrointestinal diseases, *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 22:425-440, 2008.

Oh HE, Chetty R: Eosinophilic gastroenteritis: a review, *J Gastroenterol* 43:741-750, 2008.

Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva JY, et al: Natural history of eosinophilic gastroenteritis, *Clin Gastroenterol Hepatol* 9:950-956, 2011.

Pratt CA, Demain JG, Rathkopf MM: Food allergy and eosinophilic gastrointestinal disorders: Guiding our diagnosis and treatment, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 38:170-188, 2008.

Pungpapong S, Stark ME, Cangemi JR: Protein-losing enteropathy from eosinophilic enteritis diagnosed by wireless capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy, *Gastrointest Endosc* 65:917-918, 2007.

Stone KD, Prussin C: Immunomodulatory therapy of eosinophil-associated gastrointestinal diseases, *Clin Exp Allergy* 38:1858-1865, 2008.

Tien FM, Wu JF, Jeng YM, et al: Clinical features and treatment responses of children with eosinophilic gastroenteritis, *Pediatr Neonatol* 52:272-278, 2011.

Tsibouris P, Galeas T, Moussia M, et al: Two cases of eosinophilic gastroenteritis and malabsorption due to *Enterobius vermicularis*, *Dig Dis Sci* 50:2389-2392, 2005.

Wechsler ME, Fulkerson PC, Bochner BS, et al: Novel targeted therapies for eosinophilic disorders, *J Allergy Clin Immunol* 130:563-571, 2012.

booksmedicos.org

Tabla 338-10 Deficiencias frecuentes de micronutrientes en la enfermedad intestinal inflamatoria

MICRONUTRIENTE	ENFERMEDAD DE CROHN Y/O COLITIS ULCEROSA	MALABSORCIÓN	PÉRDIDAS INTESTINALES	INGESTA INADECUADA
Hierro	EC y CU	+ (EC)	+++	++
Vitaminas A, D, E, K	EC > CU	++ (EC)		+++
Vitamina B_{12}	EC	+++		+
Vitamina B_1, B_2, B_6	EC > CU			++
Vitamina C, glutatión (antioxidantes)	EC y CU		++	++
Folato	EC y CU	++		+
Calcio, magnesio, selenio, zinc	EC y CU	++	+++	+
Ácidos grasos poliinsaturados	EC	++		++

CU, colitis ulcerosa; EC, enfermedad de Crohn.

La malabsorción de ácidos biliares es frecuente en la enfermedad de Crohn, sobre todo después de resecciones del intestino delgado. Esto conduce a la aparición de diarrea y también condiciona que los pacientes corran riesgo de padecer urolitiasis y colelitiasis. La prevalencia de urolitiasis recurrente de oxalato cálcico es 5 veces mayor en la enfermedad de Crohn. El aumento de oxalato en orina y la disminución de la excreción de citrato, secundaria a la resección intestinal con conservación del colon, eran factores de riesgo notables para la formación de cálculos. La hiperoxaluria se debe sobre todo al aumento de la permeabilidad colónica al oxalato por la alteración del metabolismo de los ácidos biliares.

Es preferible utilizar un soporte con nutrición enteral en lugar de parenteral para todos los pacientes, salvo para aquellos con una enfermedad de Crohn que tengan un intestino muy corto. Para inducir la remisión, parece que una terapia nutricional de exclusión por vía oral es tan eficaz como su administración continua a través de una sonda enteral, si bien la ganancia de peso era notablemente mayor en el segundo grupo. Aquellos pacientes que requieran hospitalización para una recidiva grave deberían recibir soporte nutricional si ya están malnutridos o si es probable que su ingesta se vea muy reducida durante 1 semana o más. El soporte nutricional preoperatorio es esencial para la prevención de la mortalidad y morbilidad. Sin embargo, los clínicos deben ser conscientes del riesgo del síndrome de realimentación en pacientes con malnutrición grave. En la colitis ulcerosa, el soporte nutricional es un tratamiento complementario; no hay evidencia de que el reposo intestinal o la NPT influyan en el pronóstico de la colitis ulcerosa grave.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **339**

Trasplante intestinal en niños con fracaso (insuficiencia) intestinal

Jorge D. Reyes y André A.S. Dick

La introducción del tacrolimús y el desarrollo de la extracción multiorgánica abdominal ha permitido la adaptación de varios tipos de injertos intestinales, que pueden contener otros órganos intraabdominales como el hígado, el páncreas y el estómago; esta adaptación ha sido fundamental para la aplicación de este tipo de trasplante de órganos. Además, la comprensión de que el hígado protege al intestino frente al rechazo demuestra la interacción (huésped frente a injerto e injerto frente a huésped) entre los inmunocitos (aportados con el aloinjerto) del receptor y del donante, que bajo la cobertura de la inmunosupresión permite diversos grados de aceptación del injerto y la minimización en último término del tratamiento farmacológico. Durante los últimos años ha disminuido el número de pacientes en lista de espera y de sometidos a trasplante intestinal, lo que podría deberse a (1) mejoras en el cuidado de los pacientes con insuficiencia intestinal a cargo de un equipo asistencial multidisciplinario intestinal, (2) la introducción de nuevas estrategias de tratamiento lipídico para la hepatopatía colestásica y (3) cirugía correctora que potencia la superficie de absorción y la motilidad.

INDICACIONES PARA EL TRASPLANTE INTESTINAL

El **fracaso intestinal** (FI) es la situación de los pacientes que han perdido la capacidad para mantener un soporte nutricional y las necesidades de líquidos adecuadas, necesarias para mantener el crecimiento, por medio de su propio intestino y que dependen permanentemente de la nutrición parenteral total (NPT). La mayoría de estos pacientes tiene un intestino corto como consecuencia de una deficiencia congénita o de una afección adquirida (v. cap. 338.7). En otros, la causa del FI es un trastorno funcional de la motilidad o de la absorción (tabla 339-1). En contadas ocasiones, los pacientes reciben trasplantes intestinales por neoplasias benignas. Entre las complicaciones del fracaso intestinal están la pérdida de accesos venosos, infecciones potencialmente mortales y hepatopatía colestásica inducida por NPT.

Escasez de accesos venosos

La administración de NPT obliga a la inserción de un catéter venoso central, y sólo hay seis sitios fácilmente accesibles (venas yugulares internas,

Tabla 339-1 Causas de fracaso intestinal que requieren trasplante

INTESTINO CORTO
• Enterocolitis necrosante
• Gastrosquisis
• Vólvulo
• Atresia intestinal
• Traumatismo
DISMOTILIDAD INTESTINAL
• Seudoobstrucción intestinal
• Aganglionosis intestinal (enfermedad de Hirschsprung)
DISFUNCIÓN DE LOS ENTEROCITOS
• Enfermedad por inclusión microvellosa
• Enteropatía en penacho
• Trastornos autoinmunitarios
• Enfermedad de Crohn
TUMORES
• Poliposis familiar
• Seudotumor inflamatorio

booksmedicos.org

Bibliografía

Day AS, Whitten KE, Sidler M, et al: Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, *Aliment Pharmacol Ther* 27:293-307, 2008.

Hernando A, Bretón I, Marín-Jimenez I, et al: Refeeding syndrome in a patient with Crohn's disease, *J Clin Gastroenterol* 42:430-431, 2008.

Hueppershaeuser R, van Unruh GE, Habbig S, et al: Enteric hyperoxaluria, recurrent urolithiasis, and systemic oxalosis in patients with Crohn's disease, *Pediatr Nephrol* 27:1103-1109, 2012.

Hueschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, et al: Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease, *Inflamm Bowel Dis* 14:839-849, 2008.

Jacobson S: Early postoperative complications in patients with Crohn's disease given and not given preoperative total parenteral nutrition, *Scand J Gastroenterol* 47:170-177, 2012.

Kappelman MD, Bousvaros A: Nutritional concerns in pediatric inflammatory bowel disease patients, *Mol Nutr Food Res* 52:867-874, 2008.

Pons R, Whitten KE, Woodhead H, et al: Dietary intakes of children with Crohn's disease, *Br J Nutr* 30:1-6, 2009.

Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengliné H, et al: Efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease comparing fractionated oral versus continuous enteral feeding, *Aliment Pharmacol Ther* 33:1332-1339, 2011.

Ruemmele F, Roy CC, Levy E, et al: Nutrition as primary therapy in pediatric Crohn's disease: fact or fantasy? *J Pediatr* 136:285-291, 2000.

Shamir R: Nutritional issues in inflammatory bowel disease, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48:S86-S88, 2009.

Siener R, Petzold J, Bitterlich N, et al: Determinants of urolithiasis in patients with intestinal fat malabsorption, *Urology* 81:17-24, 2013.

Wiskin AE, Wootten SA, Beattie RM: Nutrition issues in pediatric Crohn's disease, *Nutr Clin Pract* 22:214-222, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

subclavias e ilíacas, de forma bilateral). La pérdida del acceso venoso se produce generalmente en el marco de una sepsis por catéter y trombosis recurrentes; la pérdida del 50% de estos sitios de acceso venoso conlleva un riesgo de no poder ser tratado con NPT.

Infecciones potencialmente mortales

Suelen relacionarse con el catéter; sin embargo, la ausencia de longitudes significativas de intestino puede asociarse con una motilidad anómala del intestino residual (lo que causa una evacuación retrasada o rápida) con diferentes grados de sobrecrecimiento bacteriano y posible traslocación bacteriana o micótica como consecuencia de la pérdida de la función de barrera intestinal y/o pérdida de la inmunidad intestinal. Esta situación puede producir hepatopatía colestásica, fracaso multiorgánico e infecciones metastásicas en pulmones, riñones, hígado y cerebro.

Hepatopatía

El desarrollo de hepatopatía colestásica es la complicación más grave del fracaso intestinal y puede ser consecuencia de los efectos farmacológicos tóxicos de la NPT sobre los hepatocitos, una alteración del flujo biliar y del metabolismo de los ácidos biliares, así como al frecuente desarrollo de translocación bacteriana y sepsis con liberación de enterotoxinas a la circulación portal. La frecuencia de esta complicación varía dependiendo de la edad y de la etiología del FI; es más habitual en recién nacidos con un intestino muy corto. Los efectos sobre el hígado consisten en transformación grasa, esteatohepatitis y necrosis, fibrosis y luego colestasis. El desarrollo de ictericia clínica (bilirrubina total >3 mg/dl) y la trombocitopenia son factores de riesgo significativos de una mala evolución, dado que estos cambios causan una gastroenteropatía hipertensiva portal, hiperesplenismo, coagulopatía y hemorragia incoercible.

OPERACIÓN DE TRASPLANTE

Selección del donante

Los injertos intestinales se suelen extraer de donantes hemodinámicamente estables, con idéntico ABO y en situación de muerte cerebral que tengan mínimos datos clínicos o de laboratorio sugestivos de isquemia intraabdominal; la congruencia de tamaño varía según la edad de los receptores; las técnicas quirúrgicas actuales permiten realizar reducciones significativas del injerto para intentar cerrar el abdomen. El antígeno leucocítico humano (HLA) es aleatorio y las pruebas de histocompatibilidad no han sido un determinante para la aceptación del injerto. Los criterios de exclusión comprenden los antecedentes de neoplasias malignas, así como datos intraabdominales de infección; no se excluyen las infecciones víricas o bacterianas sistémicas. La preparación del donante se ha limitado a la administración de antibióticos sistémicos y por vía enteral. La profilaxis para la enfermedad injerto contra huésped (EICH) con pretratamiento del injerto mediante radiación o con un anticuerpo antilinfocítico monoclonal ha variado con el tiempo. Los injertos se conservan en la solución de la Universidad de Wisconsin, al igual que sucede con otros órganos abdominales.

Tipos de injertos intestinales

Los aloinjertos intestinales se utilizan en diversas formas, ya sea como un intestino delgado aislado o como **injerto compuesto** cuando se incluye con el hígado, el duodeno y el páncreas (injerto hígado/intestino); cuando este injerto compuesto incluye el estómago y la operación en el receptor requiere la reposición de todo el tubo digestivo del paciente (como sucede en la seudoobstrucción) y el hígado, se habla de **injerto multivisceral.**

La extracción de estos diversos tipos de injertos se centra en la preservación de los vasos arteriales de las arterias celíaca y/o mesentérica superior, así como un drenaje venoso apropiado, que incluiría la vena mesentérica superior o las venas hepáticas en los injertos compuestos. Los injertos compuestos más grandes conservan con ellos las arterias celíaca y mesentérica superior; incluyen injertos multiviscerales, injertos de hígado/intestino delgado e «injertos multiviscerales modificados» en los que se excluye el hígado pero se sustituye la totalidad del tracto gastrointestinal, incluido el estómago. El injerto de intestino aislado contiene la arteria y vena mesentéricas superiores; puede llevarse a cabo con preservación de los vasos que van al páncreas cuando este órgano se ha asignado a otro receptor. El injerto que se va a utilizar en un receptor concreto se diseca *in situ* y luego se extrae después de la parada cardíaca del donante, con enfriamiento central de los órganos infundiendo una solución de preservación (fig. 339-1).

Se han realizado diversas modificaciones de estos injertos, como la conservación de los ganglios viscerales en la base de las arterias, la inclusión del duodeno y el páncreas del donante para el injerto de hígado e intestino, la inclusión del colon, la reducción del injerto hepático (en el lado izquierdo o derecho) y la reducción variable del injerto intestinal, así como el desarrollo de injertos intestinales de donante vivo.

Operación del receptor

Debido a que muchos niños se han sometido a intervenciones abdominales previas, el trasplante intestinal puede constituir un desafío técnico formidable; la mayoría de los niños requiere una sustitución del hígado debido a la hepatopatía inducida por la NPT y suelen presentar una insuficiencia hepática avanzada. El trasplante de un aloinjerto intestinal aislado implica la exposición de la parte inferior del abdomen, la aorta infrarrenal y la vena cava inferior. La colocación de injertos vasculares utilizando la arteria y la vena ilíacas del donante a estos vasos permite la arterialización y el drenaje venoso del injerto intestinal. En los pacientes que conservan su intestino y luego se someten a enterectomía en el momento del trasplante, se pueden utilizar los vasos mesentéricos superiores originales.

El trasplante de un injerto compuesto mayor exige la resección y sustitución del hígado original en el trasplante de intestino e hígado, y una exenteración abdominal completa en el trasplante multivisceral. De modo similar, la aorta infrarrenal se expone para la colocación de un injerto de conducto arterial (aorta torácica donante) para la arterialización del injerto. El drenaje venoso se logra por medio de las venas hepáticas conservadas, que se remodelan en un conducto único para su anastomosis al hígado del aloinjerto.

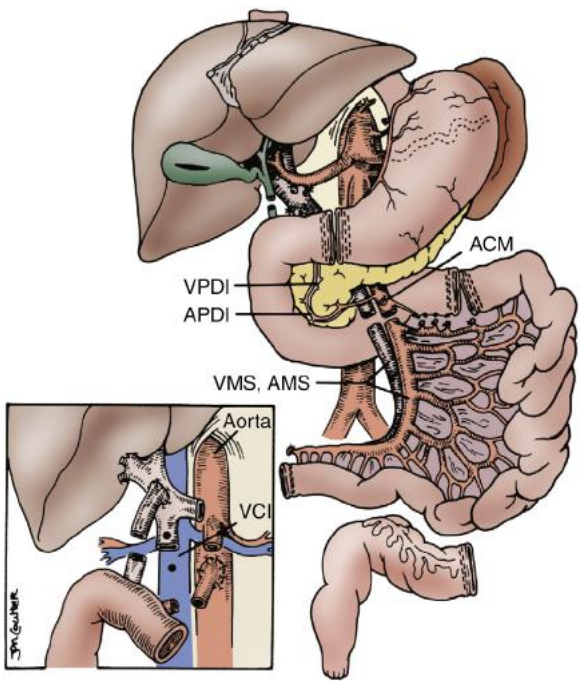

Figura 339-1 Se puede efectuar la disección de los diversos órganos abdominales *in situ*, proporcionando injertos aislados o compuestos para ajustarse a las necesidades individuales del paciente. Es factible la separación del intestino y del páncreas, con preservación de la arteria pancreaticoduodenal inferior (APDI) y de la vena homónima (VPDI). El empleo de injertos vasculares del donante permite efectuar las anastomosis al pedículo mesentérico superior (AMS y VMS), a la aorta y a la vena cava inferior (VCI) o a la vena porta *(recuadro)*. ACM, arteria cólica media. *(Reproducida con autorización de Abu-Elmagd K, Fung J, Bueno J y cols.: Logistics and technique for procurement of intestinal, pancreatic and hepatic grafts from the same donor.* Ann Surg *232: 680-697, 2000.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

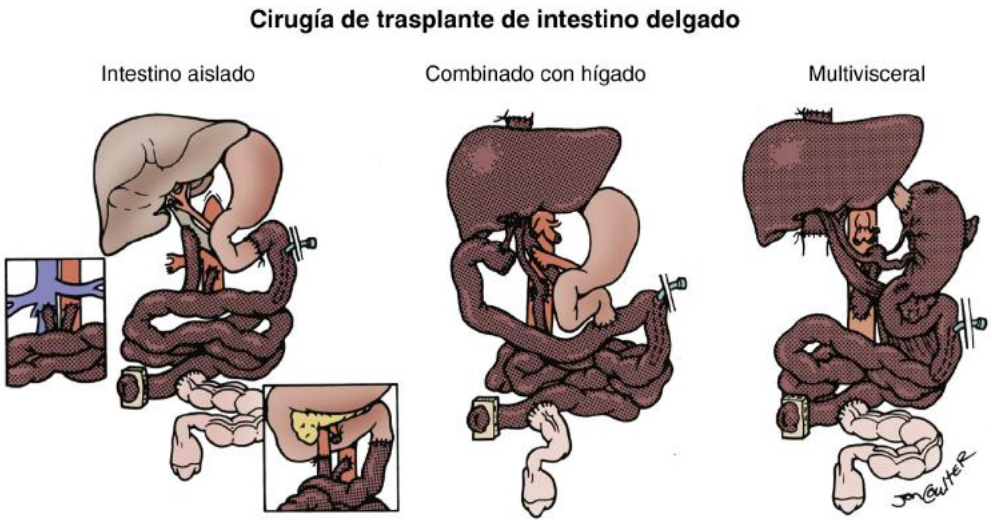

Figura 339-2 Los tres procedimientos básicos del trasplante intestinal (el injerto está *sombreado*). Con el intestino aislado, el drenaje venoso puede ir a la vena porta receptora *(figura principal)*, a la vena cava inferior *(detalle izquierdo)* o a la vena mesentérica superior *(detalle derecho)*. En el caso de los injertos compuestos, que incluyen el hígado, la arterialización es desde la aorta con drenaje venoso a partir del hígado hasta la vena cava inferior del receptor.

Se efectúan las anastomosis intestinales al intestino original proximal y distal, dejando una ostomía del íleon distal del aloinjerto, que se utilizará para la endoscopia y biopsia de vigilancia postrasplante de rutina. Esta ostomía se cierra a los 3-6 meses después del trasplante (fig. 339-2).

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

Inmunosupresión

La inmunosupresión en el trasplante intestinal se basaba en la inducción con tacrolimús y corticoides. Esto requería unos niveles elevados de tacrolimús (en el rango nefrotóxico), y aunque las tasas de éxito iniciales fueron altas, se siguieron de tasas de rechazo de >80%, infección y toxicidades farmacológicas tardías. Todo ello dio lugar a una pérdida gradual de pacientes e injertos. La siguiente generación de protocolos incorporó la adición de otros agentes tales como azatioprina, ciclofosfamida, mofetil micofenolato, rapamicina e inducción con anticuerpos antagonistas del receptor de interleucina 2 (IL-2). Esto dio lugar a una disminución de la incidencia de la intensidad del rechazo inicial; sin embargo, la capacidad para disminuir la inmunosupresión posteriormente no permitió la estabilización de la supervivencia a largo plazo. La introducción de un pretratamiento del receptor con anticuerpos antilinfocíticos y la eliminación del tratamiento del receptor con esteroides han mejorado la supervivencia del trasplante, con una disminución significativa de la incidencia del rechazo y la infección. Ello ha permitido una disminución gradual del tratamiento con fármacos inmunosupresores en 3 meses y una disminución de los fenómenos de toxicidad farmacológica. El régimen de mantenimiento inicial más frecuente consiste en tacrolimús y prednisona. Al año de vida, la mayoría de pacientes reciben solo tacrolimús.

Valoración del aloinjerto

No hay herramientas de laboratorio sencillas que permitan una valoración del aloinjerto intestinal. El criterio de referencia para el diagnóstico del rechazo del aloinjerto intestinal ha sido la vigilancia endoscópica seriada con biopsias a través de la ileostomía del aloinjerto. Los signos y síntomas clínicos del rechazo o de infección del aloinjerto pueden superponerse y parecerse entre sí, produciendo una diarrea rápida o un íleo completo con síndromes de seudoobstrucción o hemorragia digestiva. Cualquier cambio en el estado clínico exige la evaluación de rechazo con biopsias endoscópicas, así como una evaluación de infección oportunista, malabsorción y otras infecciones intestinales.

El diagnóstico del rechazo agudo se basa en la observación de destrucción de las células epiteliales de las criptas por apoptosis, en asociación con un infiltrado linfocítico mixto. Estos hallazgos histológicos pueden correlacionarse o no con los datos endoscópicos de lesión, que varían de un eritema difuso y friabilidad a úlceras y, en los casos de intenso rechazo, exfoliación de la mucosa intestinal. El rechazo crónico del aloinjerto sólo puede diagnosticarse por la toma de una muestra de grosor completo del intestino, que pone de manifiesto la vasculopatía típica que puede dar lugar a isquemia progresiva del aloinjerto.

Rechazo y enfermedad de injerto contra huésped

Las tasas de rechazo agudo del aloinjerto intestinal son significativamente mayores que las de cualquier otro órgano, del orden del 80-90%, y el rechazo intenso que provoca el empleo de preparaciones de anticuerpos antilinfocíticos puede ser de hasta el 30%. Los regímenes de tres fármacos y la utilización de anticuerpos antagonistas del receptor de IL-2 han dado lugar a disminuciones significativas de las tasas de rechazo; no obstante, el grado de inmunosupresión fue incompatible con las mejoras de la supervivencia a largo plazo del paciente y del injerto. Se pueden lograr tasas de rechazo del 40% con la utilización de globulina antilinfocítica. Estos protocolos inducen diversos grados de «tolerancia» y en último término minimizan la inmunosupresión, reduciendo así el riesgo de toxicidad farmacológica e infección. El rechazo vascular ha sido un fenómeno infrecuente y el rechazo crónico se ha observado en alrededor del 15% de los casos. La enfermedad de injerto contra huésped es infrecuente pero potencialmente mortal. La tasa de mortalidad supera el 80% y la mayoría de los receptores fallece de complicaciones infecciosas por fracaso de la médula ósea. La incidencia observada en el trasplante intestinal es del 5-6%. Aunque no hay ningún tratamiento disponible, el diagnóstico precoz, la prevención de la infección y la instauración del tratamiento lo antes posible puede mejorar los resultados.

Infecciones

Las complicaciones infecciosas son la causa más frecuente de morbimortalidad después del trasplante intestinal. Las infecciones más frecuentes (bacteriana, micótica, polimicrobianas) después del trasplante intestinal se deben a la continua necesidad de colocación del catéter venoso durante un período de hasta 1 año después del trasplante. Las infecciones secundarias al tratamiento con fármacos inmunosupresores se deben a citomegalovirus (CMV) (incidencia del 22%), infecciones inducidas por el virus de Epstein-Barr (VEB) (incidencia del 21%) y enteritis por adenovirus (incidencia del 40%). A pesar de las mejoras en la monitorización y en las medidas preventivas, el CMV sigue siendo la infección viral más frecuente después del trasplante intestinal. El CMV puede adquirirse a partir de transfusiones sanguíneas, por reactivación de virus endógenos o desde el aloinjerto donado. Los receptores de mayor riesgo para desarrollar infección por CMV son aquellos que no han tenido contacto previo con el virus y que reciben un aloinjerto procedente de un donante seropositivo. Los dos pilares de las estrategias

booksmedicos.org

de prevención para el CMV son la profilaxis universal y el tratamiento preventivo. Las guías de consenso vigentes recomiendan la administración de profilaxis en los pacientes de alto riesgo (donante + /receptor −). Los fármacos preferidos para la profilaxis contra el CMV son ganciclovir y valganciclovir oral.

Los pacientes de mayor riesgo para desarrollar infección por VEB son aquellos con seronegatividad en momento del trasplante y aquellos que necesitan una carga alta de tratamiento inmunosupresor para mantener el injerto. La enfermedad por VEB puede variar desde una viremia asintomática al trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPPT). La incidencia de TLPPT asociado al VEB es mayor en los pacientes que reciben aloinjertos intestinales que los que reciben hígados, corazones o riñones. Los niños tienen una incidencia de TLPPT mayor que los adultos y lo más probable es que presenten un TLPPT VEB + . El diagnóstico precoz y la prevención del TLPPT es esencial, y la base del tratamiento consiste en disminuir la inmunosupresión, aunque algunos pacientes han necesitado quimioterapia. La utilización de anticuerpos monoclonales anti-linfocitos B, como rituximab, un anticuerpo anti-CD20, ha logrado resultados en el TLPPT en algunos casos anecdóticos. El tratamiento satisfactorio de estas infecciones víricas se consigue por la detección precoz y el tratamiento presintomático, tanto frente al CMV como al VEB, antes del desarrollo de una infección grave potencialmente mortal. Esta estrategia ha mejorado el pronóstico de la enfermedad por CMV, eliminando la mortalidad en la población de pacientes pediátricos (v. caps. 178, 254 y 255).

Resultados

El trasplante intestinal es el estándar de asistencia de los niños con fracaso intestinal que padecen complicaciones graves de la nutrición parenteral total y que no la toleran. Los datos del Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)/Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) Annual Report de 2011, y artículos de datos específicos de centros han documentado mejoras notables en las supervivencias a corto y a largo plazo en los trasplantes llevados a cabo en la última década. Las tasas de supervivencia con trasplante intestinal (de intestino e hígado o de intestino aislado) en trasplante de donante muerto en 2010-2011 eran del 26% al año, del 46% a los 3 años para los trasplantes del período 2008-2009, y del 48% a los 5 años para los trasplantes del período 2006-21007 (fig. 339-3). Se espera que con las estrategias de minimización utilizadas en la actualidad, la supervivencia a largo plazo logre una meseta, como sucede con otros trasplantes de órganos. Además, los estudios de rehabilitación y de calidad de vida han mostrado que más del 80% de los supervivientes logran una independencia total de la NPT y tienen actividades vitales significativas. Por consiguiente, se ha pasado a hacer hincapié en la mejora de los resultados y la calidad de vida a largo plazo.

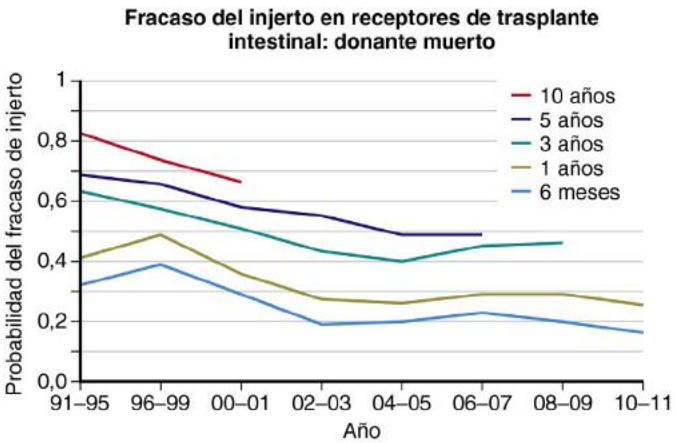

Figura 339-3 OPTN/SRTR Annual Report que demuestra que la supervivencia del injerto ha mejorado notablemente con la aplicación de estrategias inmunosupresoras, de vigilancia y tratamiento de las infecciones y cuidados perioperatorios de mayor calidad. Modelos de riesgo proporcional de Cox mostrando probabilidades ajustadas a edad, sexo y raza. *(De Organ Procurement and Transplantation Network [OPTN] and Scientific Registry of Transplant Recipients [SRTR]: OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation; 2012. Disponible en http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/default.aspx)*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **340**

Gastroenteritis aguda en niños

Zulfiqar Ahmed Bhutta

El término *gastroenteritis* se aplica a las infecciones del aparato gastrointestinal causadas por patógenos bacterianos, víricos o parasitarios (tablas 340-1 a 340-3). Muchas de estas infecciones son enfermedades vehiculadas por alimentos. Las manifestaciones más comunes son diarrea y vómitos, que pueden asociarse también a características sistémicas, como dolor abdominal y fiebre. El término **gastroenteritis** engloba el grueso de los casos infecciosos de diarrea. El término **trastornos diarreicos** se utiliza más comúnmente para referirse a la diarrea infecciosa en el ámbito de la salud pública, aunque varias causas no infecciosas de enfermedad gastrointestinal con vómitos, diarrea, o ambos, están bien reconocidas (tabla 340-4).

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIARREA INFANTIL

Los trastornos diarreicos en la infancia suponen una gran proporción (9%) de muertes en la edad pediátrica, con una cifra estimada de 0,71 millones de muertes anuales en conjunto, lo que la convierte en la segunda causa más frecuente de mortalidad infantil en todo el mundo. En 2010 se produjeron 1.731 millones de episodios de diarrea en niños <5 años de edad en los países en vías de desarrollo, con más del 80% de ellos en África y el sur de Asia (50,5% y 32,5%, respectivamente) y 36 millones del total evolucionan a episodios de gravedad. Aunque la mortalidad global puede estar disminuyendo rápidamente, la incidencia global de la diarrea solamente ha disminuido desde 3,4 episodios por niño/año a 2,9 episodios por niño/año en las dos últimas décadas y se calcula que suponen 23 millones de años de vida ajustada en función de la discapacidad en niños.

La disminución de la mortalidad por diarrea, a pesar de la ausencia de cambios significativos en la incidencia, se debe a la vacunación preventiva contra rotavirus y a una mejora del tratamiento de los casos, así como a una mejor nutrición de los lactantes y niños. Estas intervenciones han incluido el tratamiento de rehidratación oral generalizado en el domicilio y en el hospital, así como un mejor tratamiento nutricional de los niños con diarrea.

Aparte del riesgo de mortalidad, las tasas persistentemente elevadas de diarrea, y en particular de diarrea prolongada y persistente en los niños pequeños, pueden asociarse a resultados adversos a largo plazo. Las enfermedades diarreicas, y en especial los episodios tempranos y repetidos de diarrea pueden asociarse a malnutrición, carencias de micronutrientes y defectos notables del desarrollo psicomotriz y cognitivo.

ETIOLOGÍA DE LA DIARREA

La gastroenteritis se debe a una infección adquirida por la vía fecal-oral o por ingestión de alimentos o agua contaminados. La gastroenteritis se asocia con pobreza, escasa higiene ambiental y bajos índices de desarrollo. Los enteropatógenos que son infecciosos en un inóculo pequeño (*Shigella, Escherichia coli* enterohemorrágico, *Campylobacter jejuni,* norovirus, rotavirus, *Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum, Entamoeba histolytica*) pueden transmitirse por contacto de persona a persona, mientras que otros, como el cólera, suelen deberse a la contaminación del alimento o del abastecimiento de aguas (v. tablas 340-1 a 340-3).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abu-Elmagd K, Fung J, Bueno J, et al: Logistics and technique for procurement of intestinal, pancreatic and hepatic grafts from the same donor, *Ann Surg* 232:680-697, 2000.

Berg CL, Steffick DE, Edwards EB, et al: Liver and intestine transplantation in the United States 1998-2007, *Am J Transplant* 9(4 Pt 2):907-931, 2009.

Bond G, Reyes J, Mazariegos G, et al: The impact of positive T-cell lymphocytotoxic crossmatch on intestinal allograft rejection and survival, *Transplant Proc* 32:1197-1198, 2000.

Choquet S, Oertel S, LeBlond V, et al: Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution, *Ann Hematol* 86:599-607, 2007.

Fishbein TW, Matsumoto CS: Intestinal replacement therapy: timing and indications for referral of patients to an intestinal rehabilitation and transplant program, *Gastroenterology* 130:S147-S151, 2006.

Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, et al: 2003 report of the Intestine Transplant Registry: a new era has dawned, *Ann Surg* 241:607-613, 2005.

Green M, Reyes J, Webber S, et al: The role of antiviral and immunoglobulin therapy in the prevention of Epstein-Barr virus infection and post-transplant lymphoproliferative disease following solid organ transplantation, *Transpl Infect Dis* 3:97-103, 2001.

Kauffman SS, Atkinson JB, Bianchi A, et al: Indications for pediatric intestinal transplantation, *Pediatr Transplant* 5:80-87, 2001.

Kelly DA: Intestinal failure associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology* 130(2 Suppl 1):S70-S77, 2006.

Organ Procurement and Transplantation Network: Data (website). http://optn.transplant.hrsa.gov/data/.

Puntis J, Jenkins HR: Intestinal failure, *Arch Dis Child* 94:919-920, 2009.

Reyes J, Mazariegos GV, Abu-Elmagd K, et al: Intestinal transplantation under tacrolimus monotherapy after perioperative lymphoid depletion with rabbit anti-thymocyte globulin (thymoglobulin), *Am J Transplant* 5:1430-1436, 2005.

Reyes J, Mazariegos GV, Bond GM, et al: Pediatric intestinal transplantation: historical notes, principles and controversies, *Pediatr Transplant* 6:193-207, 2002.

Rogers J, Bueno J, Shapiro R, et al: Results of simultaneous and sequential pediatric liver and kidney transplantation, *Transplantation* 72:1666-1670, 2001.

Salvia G, Guarino A, Terrin G, et al: Neonatal onset intestinal failure: an Italian multicenter study, *J Pediatr* 153:674-676, 2008.

Sherman PM, Mitchell DJ, Cutz E: Neonatal enteropathies: defining the causes of protracted diarrhea of infancy, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 38:16-26, 2004.

Singh N, Paterson DL, Gayowski T, et al: Cytomegalovirus antigenemia directed pre-emptive prophylaxis with oral versus I.V. ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, controlled trial, *Transplantation* 70:717, 2000.

Singh N, Yu VL, Mieles L, et al: High-dose acyclovir compared with short-course preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. A randomized trial, *Ann Intern Med* 120:375, 1994.

Squires RH, Duggan C, Teitelbaum DH, et al: Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the pediatric intestinal failure consortium, *J Pediatr* 161:723-728, 2012.

Starzl TE, Demtris AJ, Trucco M, et al: Cell migration and chimerism after whole-organ transplantation: the basis of graft acceptance, *Hepatology* 17:1127-1156, 1993.

Testa G, Holterman M, John E, et al: Combined living donor liver/small bowel transplantation, *Transplantation* 27:1401-1404, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 340-1 Enfermedades bacterianas vehiculadas por alimentos

ETIOLOGÍA	PERÍODO DE INCUBACIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	ALIMENTOS ASOCIADOS	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Bacillus anthracis	De 2 días a semanas	Náuseas, vómitos, malestar, diarrea sanguinolenta, dolor abdominal agudo	Semanas	Carne contaminada insuficientemente cocinada	Análisis de sangre	La penicilina es la primera opción para el carbunco gastrointestinal de adquisición natural, pero se deben usar betalactámicos ante una sospecha elevada de resistencia El ciprofloxacino es la segunda opción
Bacillus cereus (enterotoxina preformada)	1-6 h	Comienzo súbito de intensas náuseas y vómitos Puede haber diarrea	24 h	Arroz y carnes insuficientemente refrigeradas, cocinadas o fritas	Normalmente un diagnóstico clínico Los laboratorios clínicos no identifican de rutina este microorganismo En caso indicado, remitir muestras de heces y alimentos a un laboratorio de referencia para cultivo e identificación de la toxina	Tratamiento de soporte
Bacillus cereus (toxina diarreica)	10-16 h	Retortijones abdominales, diarrea acuosa, náuseas	24-48 h	Carnes, cocidos, salsas de carne, crema pastelera	No se requieren pruebas; autolimitada Considerar análisis de toxina en alimentos y heces en casos de brotes	Tratamiento de soporte
Brucella abortus, B. melitensis y *B. suis*	7-21 días	Fiebre, escalofríos, diaforesis, debilidad, cefalea, mialgias y artralgias, diarrea, heces sanguinolentas durante la fase aguda	Semanas	Leche cruda, queso de cabra hecho con leche no pasteurizada, carnes contaminadas	Hemocultivo y serología positiva	Aguda: rifampicina y doxiciclina diariamente durante ≥ 6 semanas Las infecciones con complicaciones requieren tratamiento combinado con rifampicina, tetraciclina y un aminoglucósido
Campylobacter jejuni	2-5 días	Diarrea, retortijones, fiebre y vómitos; la diarrea puede ser sanguinolenta	2-10 días	Aves de corral crudas o poco cocinadas, leche no pasteurizada, agua contaminada	Coprocultivo de rutina; las especies de *Campylobacter* requieren medios especiales e incubación a 42 °C para crecer	Tratamiento de soporte En los casos graves, los antibióticos tales como la eritromicina y las quinolonas pueden estar indicados al comienzo de la enfermedad diarreica El síndrome de Guillain-Barré puede ser una secuela
Clostridium botulinum: lactantes	3-30 días	En lactantes <12 meses, letargo, debilidad, mala toma de alimentos, estreñimiento, hipotonía, mal control de la cabeza, reflejos nauseoso y de succión inadecuados	Variable	Miel, frutas y verduras envasadas en el hogar, jarabe de maíz	Se puede analizar si hay toxina en heces, suero y alimentos También se pueden cultivar heces y alimentos en busca del microorganismo Estas pruebas pueden efectuarse en algún laboratorio del departamento de salud estatal y en los CDC	Tratamiento de soporte Se puede obtener inmunoglobulina botulínica del Infant Botulism Prevention Program, Health and Human Services, California (510-540-2646)

Clostridium botulinum: niños y adultos (toxina preformada)	12-72 h	Vómitos, diarrea, visión borrosa, diplopía, disfagia y debilidad muscular descendente	Variable (de días a meses) Puede complicarse por insuficiencia respiratoria y muerte	Alimentos envasados en el hogar con bajo contenido ácido, alimentos comerciales envasados inapropiadamente, pescado envasado en el hogar o fermentado, aceites aromatizados con hierbas, patatas hervidas en papel de aluminio, salsa de queso, ajo envasado, alimentos mantenidos calientes durante períodos de tiempo prolongados (p. ej., en un horno caliente)	Se puede analizar si hay toxina en heces, suero y alimentos También se pueden cultivar heces y alimentos en busca del microorganismo Estas pruebas pueden efectuarse en algún laboratorio del departamento de salud estatal y en los CDC	Tratamiento de soporte La antitoxina botulínica es de utilidad si se da en una fase temprana de la enfermedad La antitoxina para niños y adultos puede conseguirse contactando con los CDC Contactar con el departamento de salud estatal. El número de teléfono (24 h) de los departamentos de salud estatales es (800) 232-4636
Clostridium perfringens (toxina)	8-16 h	Diarrea acuosa, náuseas, retortijones abdominales; la fiebre es infrecuente	24-48 h	Carnes, aves de corral, salsas, alimentos secos o precocinados, alimentos mantenidos o recalentados a una temperatura incorrecta	Se pueden analizar las heces en busca de enterotoxina y cultivo del microorganismo Dado que normalmente *Clostridium perfringens* puede hallarse en las heces, se requiere la realización de cultivos cuantitativos: para diagnosticar la infección se necesita un recuento de al menos 10^6 esporas de *C. perfringens* por gramo de heces en las 48 horas posteriores al inicio de la enfermedad	Tratamiento de soporte No están indicados los antibióticos
E. coli entero-hemorrágico (ECEH), incluido *E. coli* O157:H7 y otros *E. coli* productores de toxina *Shiga* (ECTS)	1-8 días	Diarrea intensa que suele ser sanguinolenta; dolor abdominal y vómitos Por lo general, la fiebre es escasa o ausente Más habitual en niños <4 años	5-10 días	Carne de vacuno poco cocinada, especialmente hamburguesas, leche no pasteurizada, frutas y verduras crudas (p. ej., coles), salami (rara vez) y agua contaminada	Coprocultivo, *E. coli* O157:H7 requiere medios especiales para crecer. Si se sospecha *E. coli* O157:H7, se deben solicitar pruebas específicas. Puede analizarse la toxina de *Shiga* con equipos comerciales; los aislados positivos deben ser remitidos a laboratorios de salud pública para confirmación y serotipificación	Tratamiento de soporte; monitorizar estrechamente la función renal, hemoglobina y plaquetas. La infección por *E. coli* O157:H7 se asocia también con síndrome hemolítico urémico (SHU), que puede causar complicaciones de por vida Los estudios indican que los antibióticos pueden promover el desarrollo del SHU Los antidiarreicos como imodium también pueden aumentar el riesgo de desarrollar SHU
E. coli entero-toxigénico (ECET)	1-3 días	Diarrea acuosa, retortijones abdominales, algunos vómitos	De 3 a >7 días	Agua o alimento contaminado con heces humanas	Coprocultivo ECET requiere técnicas de laboratorio especiales para su identificación, cuya disponibilidad no es amplia; por tanto, los médicos pueden establecer el diagnóstico en función de la anamnesis y los síntomas del paciente Si hay sospecha de ECET, se debe advertir al laboratorio de microbiología de que está comprobando la muestra	Tratamiento de soporte Rara vez se requieren antibióticos salvo en casos graves Los antibióticos recomendados son quinolonas, aunque rara vez se necesitan, a menos que haya una infección grave y deben administrarse pronto. La medicación antimotilidad debe evitarse en personas con fiebre alta o diarrea sanguinolenta y debería suspenderse si los síntomas diarreicos persisten más de 48 horas. Los compuestos de subsalicilato de bismuto (p. ej., Pepto-Bismol) pueden ayudar a reducir el número de deposiciones

(Continúa)

Tabla 340-1 Enfermedades bacterianas vehiculadas por alimentos *(cont.)*

ETIOLOGÍA	PERÍODO DE INCUBACIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	ALIMENTOS ASOCIADOS	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Listeria monocytogenes	9-48 h para los síntomas gastrointestinales, 2-6 semanas para la enfermedad invasiva	Fiebre, mialgias y náuseas o diarrea Las embarazadas pueden tener una enfermedad seudogripal leve, y la infección puede causar un parto prematuro o feto muerto Los pacientes de edad avanzada o inmunodeprimidos pueden tener bacteriemia o meningitis	Variable	Quesos blandos frescos, leche no pasteurizada, leche pasteurizada inadecuadamente, embutidos, perritos calientes	Cultivo de sangre o de líquido cefalorraquídeo Los medios con enriquecimiento selectivo mejoran las tasas de aislamiento de las muestras contaminadas Hay portadores fecales asintomáticos; por tanto, no suele ser útil el coprocultivo Puede ser de utilidad el anticuerpo frente a listerolisina O para identificar un brote retrospectivamente	Tratamiento de soporte y antibióticos; en la enfermedad invasiva se recomiendan ampicilina, penicilina o TMP-SMX por vía intravenosa
	Al nacimiento y lactancia	Lactantes infectados de madres en riesgo de sepsis o meningitis				Se recomiendan dosis mayores de ampicilina para la sepsis o la meningitis neonatal
Salmonella spp.	1-3 días	Diarrea, fiebre, retortijones abdominales, vómitos *S. typhi* y *S. paratyphi* producen fiebre tifoidea con comienzo insidioso caracterizado por fiebre, cefalea, estreñimiento, malestar, escalofríos y mialgia; la diarrea es infrecuente y los vómitos no suelen ser intensos	4-7 días	Huevos, aves de corral contaminados, leche y zumos no pasteurizados, queso, frutas frescas contaminadas y verduras (alfalfa, coles, melones) Con frecuencia, las epidemias de *S. typhi* se relacionan con contaminación fecal del abastecimiento de agua o alimentos de venta en la calle	Coprocultivo de rutina	Tratamiento de soporte Aparte de *S. typhi* y *S. paratyphi*, no están indicados los antibióticos a menos que haya diseminación extraintestinal (o riesgo de ello) de la infección Considerar la ampicilina, las cefalosporinas de tercera generación o las quinolonas en los casos indicados Existe una vacuna frente a *S. typhi* pero su eficacia no es completa Lavar las manos y evitar los alimentos sospechosos tiene la misma eficacia que la vacunación para la prevención de la enfermedad
Shigella spp.	24-48 h	Retortijones abdominales, fiebre y diarrea Las heces pueden contener sangre y moco	4-7 días	Alimento o agua contaminados con material fecal humano Por lo general, diseminación de persona a persona, transmisión fecal-oral Alimentos listos para el consumo, como verduras frescas, ensaladas o sándwiches, tocados por manipuladores de alimentos contaminados	Coprocultivo de rutina	Tratamiento de soporte Los antibióticos están recomendados para la enfermedad grave, la diarrea sanguinolenta o en caso de compromiso inmunitario. La resistencia a los fármacos de primera línea tradicionales, como ampicilina y TMP-SMX, es frecuente. Cuando se desconoce la susceptibilidad o cuando se aísla una cepa resistente a ampicilina o TMP-SMX, las opciones terapéuticas son fluoroquinolonas, ceftriaxona y azitromicina Los antidiarreicos como imodium o Lomotil pueden agravar la enfermedad y deberían evitarse
Staphylococcus aureus (enterotoxina preformada)	1-6 h	Comienzo súbito de intensas náuseas y vómitos Retortijones abdominales Puede haber diarrea y fiebre	24-48 h	Carnes, patatas, ensaladas con huevo, pasteles de cremas no refrigeradas o inapropiadamente refrigeradas	Normalmente un diagnóstico clínico Se pueden analizar las heces, los vómitos y el alimento en busca de toxina y cultivarse si está indicado	Tratamiento de soporte

Vibrio cholerae (toxina)	24-72 h	Diarrea acuosa profusa y vómitos que pueden llevar a intensa deshidratación y muerte en horas	3-7 días Causa deshidratación potencialmente mortal	Agua, pescados, mariscos, alimentos de venta callejera contaminados, típicamente de origen latinoamericano o asiático	Coprocultivo *Vibrio cholerae* requiere medios especiales para crecer: el medio de Cary-Blair es ideal para el transporte, y el agar de tiosulfato-citrato-sales biliares selectivo (TCBS) es ideal para el aislamiento y la identificación; si se sospecha *V. cholerae*, se deben solicitar pruebas específicas Existen equipos comercializados para pruebas rápidas (p. ej., tiras reactivas Crystal VC) que son útiles en los brotes epidémicos, pero que no determinan la susceptibilidad ni el subtipo, por lo que no deben usarse para el diagnóstico de rutina	Tratamiento de soporte con rehidratación oral e intravenosa enérgica Doxiciclina es el fármaco de primera línea recomendado en adultos, mientras que azitromicina es el fármaco de primera línea recomendado en los niños y las mujeres embarazadas Los fármacos de segunda línea recomendados para los niños son ciprofloxacino y doxiciclina
Vibrio parahaemolyticus	2-48 h	Diarrea acuosa, retortijones abdominales, náuseas, vómitos	2-5 días	Pescado infracocinado o crudo, incluyendo marisco	Coprocultivo; *Vibrio parahaemolyticus* requiere medios especiales para crecer (agar TCBS). Si se sospecha, se deben solicitar pruebas específicas	Tratamiento de soporte No hay pruebas de que el tratamiento antibiótico disminuya la gravedad ni la duración de la enfermedad Se recomiendan antibióticos en los casos graves o prolongados: se pueden usar tetraciclina o ciprofloxacino
Vibrio vulnificus	1-7 días	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, bacteriemia e infecciones de la herida Más común en los inmunodeprimidos o en pacientes con hepatopatía crónica (se presenta con shock séptico y lesiones ampollosas cutáneas hemorrágicas)	2-8 días	Mariscos infracocinados o crudos, especialmente ostras, otros pescados contaminados y heridas abiertas expuestas al agua de mar	Cultivo de heces, secreciones de lesiones o sangre *Vibrio vulnificus* necesita un medio especial para crecer (agar TCBS). Si se sospecha *V. vulnificus*, hay que solicitar una prueba específica	Tratamiento de soporte y antibióticos; se recomiendan doxiciclina y una cefalosporina de tercera generación, como ceftazidima
Yersinia enterocolytica y *Y. pseudotuberculosis*	24-48 h	Síntomas parecidos a apendicitis (diarrea y vómitos, fiebre y dolor abdominal) se dan principalmente en niños mayores y adultos jóvenes Puede tener una erupción escarlatiniforme o eritema nodoso con *Y. pseudotuberculosis*	1-3 semanas, por lo general autolimitada	Carne de cerdo infracocinada, leche no pasteurizada, tofu, agua contaminada Ha habido infección en lactantes cuyos cuidadores han manejado tripas de cerdo (callos)	Cultivo de heces, vómitos o sangre, garganta, ganglios linfáticos, líquido articular, orina y bilis *Yersinia* requiere medios especiales para crecer. Si se sospecha, se deben requerir pruebas específicas Se dispone de la serología en laboratorios de investigación y de referencia	Tratamiento de soporte Si hay septicemia u otra enfermedad invasiva, tratamiento antibiótico con aminoglucósidos, doxiciclina, TMP-SMX o una fluoroquinolona

CDC, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; GI, gastrointestinal; TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol.
De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Diagnosis and management of foodborne illnesses, MMWR *53 (RR-4):1-33 2004.*

Tabla 340-2 Enfermedades virales vehiculadas por alimentos

ETIOLOGÍA	PERÍODO DE INCUBACIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	ALIMENTOS ASOCIADOS	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Hepatitis A	28 días de promedio (15-50 días)	Diarrea, orina colúrica, ictericia y síntomas seudogripales, como fiebre, cefalea, náuseas y dolor abdominal	Variable, 2 semanas-3 meses	Mariscos procedentes de aguas contaminadas, productos crudos, agua potable contaminada, alimentos no cocinados y cocinados sin recalentar después de contacto con un manipulador de alimentos infectado	Aumento de ALT, bilirrubina Anticuerpos IgM y antihepatitis A positivos	Tratamiento de soporte Prevención con inmunización (vacunas disponibles para individuos de 1 año o más)
Calicivirus (incluidos los norovirus y sapovirus)	12-48 h	Náuseas, vómitos, retortijones abdominales, diarrea, fiebre, mialgia y, algunos, cefalea La diarrea es más prevalente en adultos y el vómito es más prevalente en los niños Es posible una excreción asintomática prolongada	12-60 h	Mariscos, alimentos contaminados fecalmente, alimentos listos para su consumo tocados por manipuladores de alimentos infectados (ensaladas, sándwiches, hielo, galletas, fruta)	RT-PCR de rutina. Es el método de laboratorio de elección para detectar norovirus RT-PCR convencional seguida de análisis de secuencia de los productos de la RT-PCR para genotipificación de norovirus Los análisis comerciales rápidos, como inmunoanálisis enzimáticos (IAE) tienen poca sensibilidad y no se recomiendan para establecer el diagnóstico Diagnóstico clínico, cultivos bacterianos negativos Heces negativas para leucocitos	Tratamiento de soporte como rehidratación Evitar la administración de fármacos antimotilidad a niños menores de 3 años Sin embargo, estos fármacos pueden ser útiles en niños mayores y adultos, sobre todo cuando se combinan con un buen tratamiento de rehidratación Buena higiene
Rotavirus (grupos A-C)	1-3 días	Vómitos, diarrea acuosa, fébrícula Puede haber intolerancia transitoria a la lactosa Son vulnerables sobre todo los lactantes y los niños, personas de edad avanzada y los inmunodeprimidos	4-8 días	Alimentos contaminados fecalmente Alimentos listos para su consumo tocados por manipuladores de alimentos infectados (ensaladas, frutas)	El diagnóstico se puede establecer mediante detección rápida de antígenos del rotavirus en muestras de heces	Tratamiento de soporte Una diarrea intensa puede requerir reposición hidroelectrolítica
Otros patógenos virales (astrovirus, adenovirus, parvovirus)	10-70 h	Náuseas, vómitos, diarrea, malestar, dolor abdominal, cefalea, fiebre	2-9 días	Alimentos contaminados fecalmente Alimentos listos para su consumo tocados por manipuladores de alimentos infectados Algunos mariscos	Identificación del virus en muestras de heces al comienzo de la fase aguda Serología En la actualidad se dispone de equipos de ELISA comerciales para adenovirus y astrovirus	Tratamiento de soporte, por lo general leve y autolimitado Buena higiene

ALT, alanina aminotransferasa; ELISA, análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas; IgM, inmunoglobulina M; ME, microscopia electrónica; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa.
De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Diagnosis and management of foodborne illnesses, MMWR *53 (RR-4):1-33, 2004.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 340-3 Enfermedades parasitarias vehiculadas por alimentos

ETIOLOGÍA	PERÍODO DE INCUBACIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	ALIMENTOS ASOCIADOS	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Angiostrongylus cantonensis	1 semana a ≥1 mes	Cefaleas intensas, náuseas, vómitos, rigidez de cuello, parestesias, hiperestesias, convulsiones y otras anomalías neurológicas	Varias semanas a varios meses	Huéspedes intermedios crudos o infracocinados (p. ej., caracoles o babosas), huéspedes paraténicos infectados (transporte) (p. ej., cangrejos, langostinos de agua dulce), productos frescos contaminados con huéspedes intermedios o de transporte	No existen pruebas sanguíneas fácilmente disponibles. La anamnesis es la mejor guía para el diagnóstico Examen del LCR en busca de aumento de presión, proteínas, leucocitos y eosinófilos; pruebas serológicas con ELISA para detectar anticuerpos contra *Angiostrongylus cantonensis*	Tratamiento de soporte. No existe ningún tratamiento específico Repetir las punciones lumbares y puede utilizarse el tratamiento con corticoides en los pacientes más graves
Cryptosporidium	2-10 días	Diarrea (por lo general acuosa), retortijones estomacales, dispepsia, febrícula	Puede remitir y recidivar durante semanas o meses	Cualquier alimento no cocinado o alimento contaminado por un manipulador de alimentos después de cocinar; agua potable	Solicitar un examen específico de las heces en busca de *Cryptosporidium* La mayoría de las veces, las muestras de heces se examinan al microscopio con diferentes técnicas (p. ej., tinción acidoalcohol resistente, antixurpos fluorescentes directos [DFA] y/o inmunoanálisis enzimático para la detección de antígenos de *Cryptosporidium*. Puede requerirse examinar el agua o el alimento	Tratamiento de soporte, autolimitado Si es grave, puede prescribirse nitazoxanida a todos los pacientes de 1 año de edad o más
Cyclospora cayetanensis	1-14 días, por lo general a ≥1 semana	Diarrea (por lo general acuosa), pérdida de apetito, pérdida importante de peso, espasmos estomacales, náuseas, vómitos, fatiga	Puede remitir y recidivar durante semanas a meses	Diversos tipos de productos frescos (bayas importadas, lechuga)	Solicitar examen específico de las heces en busca de *Cyclospora* Puede requerirse examinar el agua o el alimento	TMP-SMX durante 7 días
Entamoeba histolytica	2-3 días a 1-4 semanas	Diarrea (con frecuencia sanguinolenta), deposiciones frecuentes, dolor abdominal inferior	Puede ser prolongada (varias semanas a varios meses)	Cualquier alimento no cocinado o alimento contaminado por un manipulador de alimentos después de cocinar; agua potable	Examen de heces frescas en busca de quistes y parásitos: pueden requerirse al menos 3 muestras Serología para las infecciones prolongadas	Los fármacos de elección para las infecciones asintomáticas son paromomicina e yodoquinol. En la enfermedad intestinal sintomática o en las infecciones extraintestinales (p. ej., absceso hepático), los fármacos de elección son metronidazol y tinidazol, seguidos inmediatamente de paromomicina o yodoquinol
Giardia lamblia	1-2 semanas	Diarrea, retortijones estomacales, gas, pérdida de peso	Días o semanas	Cualquier alimento no cocinado o alimento contaminado por un manipulador de alimentos después de cocinar; agua potable	Examen de las heces en busca de huevos y parásitos: pueden requerirse al menos 3 muestras	Metronidazol, tinidazol o nitazoxanida Las alternativas a estos fármacos son paromomicina, quinacrina y furazolidona

(Continúa)

Tabla 340-3 Enfermedades parasitarias vehiculadas por alimentos *(cont.)*

ETIOLOGÍA	PERÍODO DE INCUBACIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	ALIMENTOS ASOCIADOS	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Toxoplasma gondii	5-23 días	Generalmente asintomático, en el 20% se puede producir linfadenopatía cervical y una enfermedad seudogripal En pacientes inmunodeprimidos: con frecuencia se observa enfermedad del sistema nervioso central (SNC), miocarditis o neumonitis	Meses	Ingestión accidental de sustancias contaminadas (p. ej., suelo contaminado con heces de gato sobre frutas y verduras), carne cruda o parcialmente cocinada (especialmente cerdo, cordero o venado)	El diagnóstico de toxoplasmosis se establece normalmente mediante pruebas serológicas. Sin embargo, los anticuerpos IgM pueden persistir 6-18 meses y por tanto no indican necesariamente una infección reciente El diagnóstico también se puede establecer mediante el aislamiento de los parásitos de la sangre u otros líquidos orgánicos; observación de parásitos en muestras del paciente por microscopia o histología Es rara la detección de microorganismos	Las personas sanas asintomáticas pero infectadas no requieren tratamiento En las mujeres embarazadas puede utilizarse la espiramicina o pirimetamina más sulfadiazina En las personas inmunodeprimidas puede utilizarse pirimetamina más sulfadiazina en casos específicos Puede administrarse pirimetamina más sulfadiazina (con o sin esteroides) en la enfermedad ocular cuando esté indicado Se administra ácido folínico con pirimetamina más sulfadiazina para contrarrestar la supresión de la médula ósea
Toxoplasma gondii (infección congénita)	En lactantes al nacimiento	El tratamiento de la madre puede reducir la gravedad y/o incidencia de infección congénita La mayoría de los lactantes infectados tienen pocos síntomas al nacimiento; luego llegan a tener signos de toxoplasmosis congénita (retraso mental, importantes alteraciones visuales, parálisis cerebral, convulsiones) a menos que se trate la infección	Meses	Pasa de la madre (que contrae la infección aguda durante el embarazo) al niño	Aislamiento de *T. gondii* de la placenta, el cordón umbilical o la sangre del lactante, PCR de leucocitos, LCR o líquido amniótico o serología de IgM e IgA efectuada por un laboratorio de referencia	
Trichinella spiralis	1-2 días para los síntomas iniciales; otros comienzan 2-8 semanas después de la infección	Aguda: náuseas, diarrea, vómitos, fatiga, fiebre, molestias abdominales seguidas de mialgias, debilidad y, en ocasiones, complicaciones cardíacas o neurológicas	Meses	Carne cruda o infracocinada contaminada, por lo general de cerdo o de caza (p. ej., oso o alce)	Serología positiva o demostración de larvas en la biopsia muscular Aumento de eosinófilos	Tratamiento de soporte más mebendazol o albendazol Además de la medicación antiparasitaria, a veces se necesita administrar corticoides en los casos más graves

SNC, sistema nervioso central; LCR, líquido cefalorraquídeo; ELISA, análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas; IgM, inmunoglobulina M; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol.

De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Diagnosis and management of foodborne illnesses, MMWR *53(RR-4):1-33, 2004.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 340-4 Enfermedades no infecciosas vehiculadas por alimentos

ETIOLOGÍA	PERÍODO DE INCUBACIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	ALIMENTOS ASOCIADOS	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Antimonio	5 min-8 h, por lo general <1 h	Vómitos, sabor metálico	Generalmente autolimitada	Recipiente metálico	Identificación del metal en la bebida o alimento	Tratamiento de soporte
Arsénico	Pocas horas	Vómitos, cólicos, diarrea	Varios días	Alimento contaminado	Orina Puede causar eosinofilia	Lavado gástrico, BAL (dimercaprol)
Cadmio	5 min-8 h, por lo general <1 h	Náuseas, vómitos, mialgia, aumento de la salivación, dolor de estómago	Generalmente autolimitada	Pescado, ostras, almejas, langosta, cereales, cacahuetes	Identificación del metal en el alimento	Tratamiento de soporte
Ciguatera (intoxicación por pescado)	2-6 h 3 h 2-5 días	GI: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea Neurológicos: parestesias, inversión de calor o frío, dolor, debilidad Cardiovasculares: bradicardia, hipotensión, aumento en anomalías de la onda T	Días a semanas o meses	Variedad de pescados de gran arrecife: mero, pargo, coronado y barracuda (más frecuente)	Radioanálisis de toxina en el pescado o una historia compatible	Tratamiento de soporte, manitol i.v. Los niños son más vulnerables
Cobre	5 min-8 h, por lo general <1 h	Náuseas, vómitos, vómito de color azul o verde	Generalmente autolimitada	Recipiente metálico	Identificación del metal en bebida o alimento	Tratamiento de soporte
Escombroide (histamina)	1 min-3 h	Rubefacción, erupción, sensación de quemazón en la piel, boca y faringe, mareos, urticaria, parestesias	3-6 h	Pescado: pez azulado, atún, bonito, caballa, pez vela, pez escolar y mahi mahi	Demostración de histamina en alimento o diagnóstico clínico	Tratamiento de soporte, antihistamínicos
Estaño	5 min-8 h, por lo general <1 h	Náuseas, vómitos, diarrea	Generalmente autolimitada	Recipiente metálico	Análisis del alimento	Tratamiento de soporte
Fluoruro de sodio	Pocos minutos a 2 h	Sabor salado o jabonoso, entumecimiento de la boca, vómitos, diarrea, pupilas dilatadas, espasmos, palidez, shock, colapso	Generalmente autolimitada	Alimentos secos (p. ej., leche deshidratada, harina, levadura, preparados para bizcochos) contaminados con insecticidas y rodenticidas que contienen NaF	Análisis del vómito o lavados gástricos Análisis del alimento	Tratamiento de soporte
Intoxicación por nitrito	1-2 h	Náuseas, vómitos, cianosis, cefalea, mareos, debilidad, pérdida de consciencia, sangre de color chocolate-pardo	Generalmente autolimitada	Carnes curadas, cualquier alimento contaminado, espinacas expuestas a una excesiva nitrificación	Análisis del alimento, sangre	Tratamiento de soporte, azul de metileno
Mercurio	1 semana o más	Entumecimiento, debilidad de piernas, parálisis espástica, alteración de la visión, ceguera, coma Las mujeres embarazadas y el feto en desarrollo son especialmente vulnerables	Puede ser prolongada	Pescado expuesto a mercurio orgánico, cereales tratados con fungicidas de mercurio	Análisis de sangre, cabello	Tratamiento de soporte
Pesticidas (organofosfatos o carbamatos)	Pocos minutos o pocas horas	Náuseas, vómitos, espasmos abdominales, diarrea, cefalea, nerviosismo, visión borrosa, sacudidas, convulsiones, salivación y miosis	Generalmente autolimitada	Cualquier alimento contaminado	Análisis del alimento, sangre	Atropina; 2-PAM (pralidoxima) cuando la atropina no controla los síntomas, rara vez necesario en intoxicación por carbamato

(Continúa)

Tabla 340-4 Enfermedades no infecciosas vehiculadas por alimentos *(cont.)*

ETIOLOGÍA	PERÍODO DE INCUBACIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	ALIMENTOS ASOCIADOS	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Pez globo (tetrodotoxina)	<30 min	Parestesias, vómitos, diarrea, dolor abdominal, parálisis ascendente, insuficiencia respiratoria	Muerte generalmente en 4-6 h	Pez globo	Detección de tetrodotoxina en el pescado	Potencialmente mortal, puede requerir soporte respiratorio
Talio	Pocas horas	Náuseas, vómitos, diarrea, parestesias dolorosas, polineuropatía motora, pérdida de pelo	Varios días	Alimento contaminado	Orina, pelo	Tratamiento de soporte
Toxinas de hongos de acción corta (museinol, muscarina, psilocibina, *Coprinus atramentarius*, ácido iboténico)	<2 h	Vómitos, diarrea, confusión, trastornos visuales, salivación, diaforesis, alucinaciones, reacción de tipo disulfiram, confusión, trastornos visuales	Autolimitada	Setas silvestres (cocinarlas puede no destruir estas toxinas)	Síndrome típico y seta identificada o demostración de la toxina	Tratamiento de soporte
Toxinas de hongos de acción prolongada (amanitina)	4-8 h diarrea; 24-48 h insuficiencia hepática	Diarrea, espasmos abdominales que culminan en insuficiencia hepática y renal	A menudo mortal	Setas	Síndrome típico y seta identificada o demostración de la toxina	Tratamiento de soporte, potencialmente mortal, puede requerir soporte vital
Toxinas de mariscos (diarreica, neurotóxica, amnésica)	Intoxicación diarreica por marisco (DSP): 30 min a 2 h	Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal acompañados de escalofríos, cefalea y fiebre	Horas a 2-3 días	Ciertos mariscos, principalmente mejillones, ostras, vieiras y mariscos de la costa de Florida y del golfo de México	Detección de la toxina en el marisco; cromatografía líquida de alta presión	Tratamiento de soporte, generalmente autolimitado
	Intoxicación neurotóxica por marisco (NSP): pocos minutos a horas	Hormigueo y entumecimiento de labios, lengua y faringe, mialgias, mareos, inversión de la sensación de frío y calor, diarrea y vómitos				
	Intoxicación amnésica por marisco (ASP): 24-48 h	Vómitos, diarrea, dolor abdominal y problemas neurológicos como confusión, amnesia, desorientación, convulsiones y coma				Las personas de edad avanzada son especialmente sensibles a ASP
Toxinas de mariscos (paralítica, intoxicación por mariscos)	30 min-3 h	Diarrea, náuseas, vómitos que llevan a parestesias de la boca, labios, debilidad, disfasia, disfonía, parálisis respiratoria	Días	Vieiras, mejillones, almejas, berberechos	Detección de toxina en alimento o agua en donde se localiza el pescado; cromatografía líquida de alta presión	Potencialmente mortal, puede requerir soporte respiratorio
Vomitoxina	Pocos minutos a 3 h	Náuseas, cefalea, dolor abdominal, vómitos	Generalmente autolimitada	Cereales como trigo, maíz, cebada	Análisis del alimento	Tratamiento de soporte
Zinc	Pocas horas	Retortijones estomacales, náuseas, vómitos, diarrea, mialgias	Generalmente autolimitada	Recipiente metálico	Análisis de alimento, sangre y heces, saliva u orina	Tratamiento de soporte

De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Diagnosis and management of foodborne illnesses, MMWR *53(RR-4):1-3, 2004.*

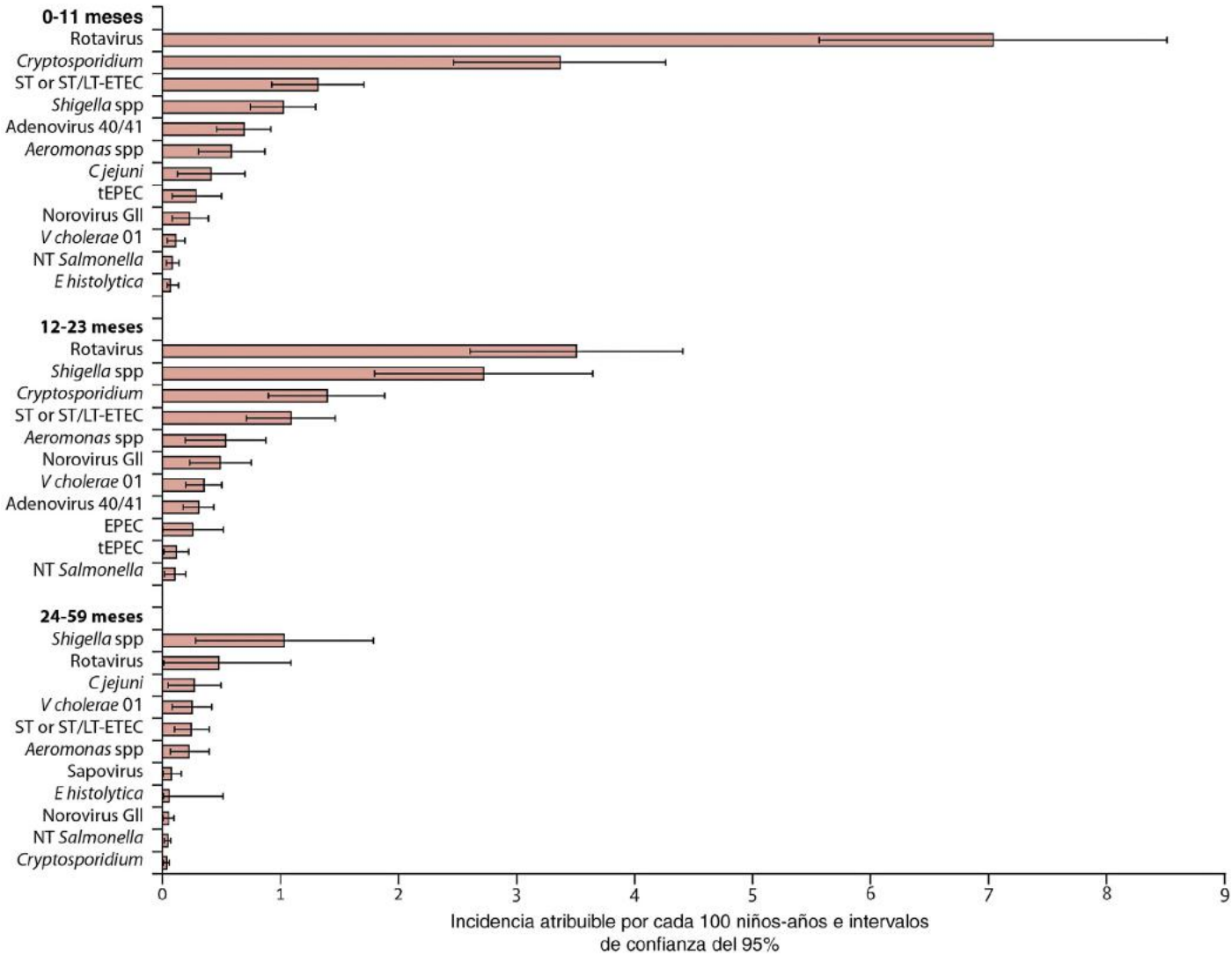

Figura 340-1 Incidencia atribuible de diarrea moderada a grave en función del patógeno por cada 100 niños/año por estratos de edad combinando todas las localizaciones. Las barras muestran las tasas de incidencia y las barras de error muestran los intervalos de confianza del 95%. *(De Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries [the Global Enteric Multicenter Study, GEMS]: a prospective, case-control study.* Lancet *382(9888):209-222, 2013,* fig. 4.*)*

En Estados Unidos, los rotavirus y los norovirus (virus pequeños redondos como el virus similar a Norwalk y los calicivirus) son los patógenos víricos más comunes, seguidos por los sapovirus, los adenovirus entéricos y los astrovirus (v. tabla 340-2). Los brotes de diarrea vehiculados por alimentos en Estados Unidos se deben sobre todo a norovirus (58% de todos los episodios) y a causas bacterianas, como *Salmonella, Clostridium perfringens, Campylobacter* y *Staphylococcus aureus,* seguidos con mucha menor frecuencia por *E. coli, Clostridium botulinum, Shigella, Cryptosporidium, Yersinia, Listeria, Vibrio,* y *Cyclospora* spp., en dicho orden. Puede proceder de alimentos como aves de corral, verduras frondosas, carne de vacuno, frutas y nueces, verduras de tallo con enredadera y otros muchos alimentos.

Los brotes de gastroenteritis transmitidos por contacto de persona a persona suelen deberse a norovirus y especies de *Shigella*. En el 30-40% de los casos la causa es desconocida; otros patógenos son *Salmonella*, rotavirus, *Giardia, Crypstosporidium, Clostridium difficile* y *C. jejuni*.

Las proporciones etiológicas exactas de diarrea en niños de países en vías de desarrollo son objeto de una amplia investigación y nuestros conocimientos sobre los diferentes patógenos etiológicos de cuadros diarreicos moderados a graves en la infancia han crecido de modo considerable (fig. 340-1; tabla 340-5). Hay indicios de una posible disminución de las tasas de hospitalización y de mortalidad secundarias a infecciones por *Shigella*, y en especial por *Shigella dysenteriae* tipo 1, la variante más grave de la shigellosis; no obstante, aún es responsable de unos 28.000 fallecimientos anuales. *E. coli* enteropatogénico es responsable de 79.000 fallecimientos anuales, y *E. coli* enterotoxigénico (ETEC) de unos 42.000 muertes en niños menores de 5 años. Las infecciones por rotavirus (la causa vírica identificable de gastroenteritis en niños más frecuente) son responsables de 197.000 muertes/año (28% de todos los fallecimientos secundarios a diarrea en niños menores de 5 años).

PATOGENIA DE LA DIARREA INFECCIOSA

La patogenia y la gravedad de la enfermedad bacteriana dependen de si los microorganismos tienen toxinas preformadas *(S. aureus, Bacillus cereus),* producen toxinas secretoras (cólera, *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*) o citotóxicas (*Shigella, S. aureus, Vibrio parahemolyticus, C. difficile, E. coli, C. jejuni),* o de si son invasivos y de si se replican en el alimento. Los enteropatógenos pueden causar una respuesta inflamatoria o no inflamatoria en la mucosa intestinal (tabla 340-6).

Los enteropatógenos provocan una **diarrea no inflamatoria** por la producción de **enterotoxinas** por algunas bacterias, destrucción de las células de las vellosidades (superficie) por virus, adherencia por parásitos y adherencia y/o translocación por bacterias. La **diarrea inflamatoria** suele estar causada por bacterias que invaden directamente el intestino o producen citotoxinas, con la consiguiente entrada de líquidos, proteínas y células (eritrocitos, leucocitos) en la luz intestinal. Algunos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 340-5 Incidencia anual ponderada (por 100 niños-años) de diarrea moderada a grave atribuible a un patógeno específico con intervalo de confianza del 95%, por edad, estrato social y país

GRUPO DE EDAD	PATÓGENO	GAMBIA	MALÍ	MOZAMBIQUE	KENIA	INDIA	BANGLADESH	PAKISTÁN
<12 meses	**VIRUS**							
	Rotavirus	3,2 (1,7-4,6)	8,4 (3,5-13,3)	3,5 (1,5-5,4)	10,1 (5,4-14,8)	25,4 (14,7-36,2)	2,1 (1,0-3,2)	5,5 (2,6-8,5)
	Norovirus GII	1,2 (0,4-2,0)	–	–	–	–	–	–
	Adenovirus 40/41	0,3 (0,1-0,6)	0,7 (0,1-1,3)	0,3 (0,0-0,5)	–	3,7 (1,6-5,9)	0,5 (0,2-0,8)	0,5 (0,1-0,8)
	BACTERIAS							
	ST-ETEC (ST solo o LT/ST)	0,7 (0,1-1,2)	1,4 (0,3-2,5)	–	3,6 (1,4-5,8)	2,8 (0,9-4,8)	0,2 (0,0-0,4)	1,7 (0,6-2,8)
	Shigella	0,5 (0,2-0,9)	–	–	2,3 (0,8-3,8)	1,9 (0,4-3,3)	1,7 (0,8-2,6)	1,9 (0,8-2,9)
	Aeromonas	–	–	–	–	–	1,2 (0,3-2,2)	2,8 (1,0-4,5)
	Campylobacter jejuni	–	–	–	–	–	1,1 (0,1-2,2)	1,7(0,0-3,3)
	EPEC típico	–	–	–	2,7 (0,6-4,7)	–	–	–
	Salmonella no tifoidea	–	–	–	–	–	0,5 (0,2-0,9)	–
	Vibrio cholerae O1	–	–	–	–	–	–	0,8 (0,2-1,3)
	PROTOZOOS							
	Cryptosporidium	1,6 (0,7-2,4)	5,4 (2,1-8,8)	1,8 (0,7-3,0)	4,6 (2,0-7,2)	11,1 (5,4-16,9)	0,7 (0,2-1,2)	1,4 (0,1-2,6)
	Entamoeba histolytica	–	–	–	–	–	0,5 (0,0-0,9)	–
12-23 meses	**VIRUS**							
	Rotavirus	3,3 (1,3-5,2)	4,1 (1,0-7,1)	–	3,0 (1,6-4,3)	12,4 (7,1-17,7)	3,0 (1,1-4,9)	1,6 (0,6-2,7)
	Norovirus GII	1,7 (0,5-2,8)	–	–	–	2,3 (0,4-4,2)	–	–
	Adenovirus 40/41	0,4 (0,0-0,8)	–	–	–	2,2 (0,9-3,4)	–	0,4 (0,0-0,7)
	BACTERIAS							
	ST-ETEC (ST solo o LT/ST)	1,5 (0,3-2,8)	0,8 (0,0-1,7)	0,7 (0,2-1,2)	1,5 (0,6-2,5)	2,8 (1,1-4,6)		0,9 (0,2-1,7)
	EAEC	–	–	–	–	–	1,6 (0,0-3,2)	–
	Shigella	2,5 (0,9-4,1)	0,8 (0,0-1,6)	0,5 (0,1-0,9)	1,0 (0,3-1,8)	3,5 (1,7-5,4)	8,5 (3,3-13,7)	2,1 (0,7-3,4)
	Aeromonas	–	–	–	–	–	1,9 (0.2-3,7)	1.6 (0,2-2,9)
	Campylobacter jejuni	–	–	–	–	–	–	–
	EPEC típico	–	–	–	0,8 (0,0-1,5)	–	–	–
	Salmonella no tifoidea	–	–	–	0,7 (0,1-1,4)	–	–	–
	Vibrio cholerae O1	–	–	–	–	1,6 (0,6-2,7)	0,2 (0,0-0,5)	1,3 (0,4-2,1)
	PROTOZOOS							
	Cryptosporidium	1,5 (0,4-2,5)	1,6 (0,0-3,3)	–	2,0 (0,9-3,0)	4,1 (1,2-6,9)	–	1,4 (0,4-2,4)
	Entamoeba histolytica	–	–	–	–	–	–	–
24-59 meses	**VIRUS**							
	Rotavirus	0,4 (0,1-0,6)	0,4 (0,0-3,2)	–	0,3 (0,1-0,4)	3,5 (0,0-7,1)	–	–
	Norovirus GII	0,3 (0,0-0,5)	–	–	–	–	–	–
	Sapovirus	–	–	–	–	0,8 (0,0-1,8)	–	–
	Adenovirus 40/41	–	–	–	–	–	–	–
	BACTERIAS							
	ST-ETEC (ST solo o LT/ST)	0,3 (0,0-0,5)	–	–	0,4 (0,1-0,6)	1,5 (0,0-3,1)	–	0,1 (0,0-0,3)
	EAEC	–	–	–	–	–	–	–
	Shigella	0,4 (0,1-0,7)	0,3 (0,0-2,9)	0,4 (0,0-0,9)	0,7 (0,4-1,1)	2,9 (0,0-5,9)	3,1 (0,0-6,3)	0,2 (0,0-0,4)
	Aeromonas	–	–	–	–	–	0,8 (0,0-1,8)	0,5 (0,2-0,9)
	Campylobacter jejuni	–	–	–	–	2,4 (0,0-5,0)	–	0,4 (0,0-0,7)
	EPEC típico	–	–	–	–	–	–	–
	Salmonella no tifoidea	–	–	–	0,3 (0,1-0,5)	–	–	–
	Vibrio cholerae O1	–	–	0,2 (0,0-0,5)	–	1,8 (0,0-3,8)	0,1 (0,0-0,3)	–
	PROTOZOOS							
	Cryptosporidium	–	–	–	0,2 (0,0-0,4)	–	–	–
	Entamoeba histolytica	–	0,3 (0,0-2,7)	–	–	–	–	–

EAEC, *Escherichia coli* enteroadherente; EPEC, *Escherichia coli* enteropatogénico; ETC, *Escherichia coli* enterotoxigénico; LT, termolábil; ST, termoestable.

booksmedicos.org

Tabla 340-6 Comparación de tres tipos de infección entérica

PARÁMETRO	TIPO DE INFECCIÓN I	II	III
Mecanismo	No inflamatoria (enterotoxina o adherencia/invasión superficial)	Inflamatoria (invasión, citotoxina)	Penetrante
Localización	Intestino delgado proximal	Colon	Intestino delgado distal
Enfermedad	Diarrea acuosa	Disentería	Fiebre entérica
Examen de las heces	Ausencia de leucocitos fecales ↑leve o nula de lactoferrina	Leucocitos polimorfonucleares fecales ↑↑ lactoferrina	Leucocitos mononucleares fecales
Ejemplos	*Vibrio cholerae* *Escherichia coli* (ECET, TL, TE) *Clostridium perfringens* *Bacillus cereus* *Staphylococcus aureus* También†: *Giardia lamblia* *Rotavirus* Virus similar a Norwalk *Cryptosporidium parvum* *E. coli* (ECEP, ECEA) *Microsporidia* *Cyclospora cayetanensis*	*Shigella* *E. coli* (ECEI, ECEH) *Salmonella enteridis* *Vibrio parahaemolyticus* *Clostridium difficile* *Campylobacter jejuni* *Entamoeba histolytica**	*Salmonella typhi* *Yersinia enterocolitica* *?Campylobacter fetus*

*Aunque la disentería amebiana implica inflamación tisular, los leucocitos suelen ser picnóticos o estar ausentes, al haber sido destruidos por las amebas virulentas.
†Aunque estos patógenos no son habitualmente enterotóxicos, suelen alterar la fisiología intestinal por adherencia, entrada en las células superficiales, inducción de citocinas o toxinas que inhiben la función celular.
De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores: Principles and practices of infectious diseases, *7.ª ed., Filadelfia, 2010, Churchill Livingstone.*
ECEA, *E. coli* enteroagregativa; ECEH, *E. coli* enterohemorrágica; ECEI, *E. coli* enteroinvasiva; ECEP, *E. coli* enteropatógena; ECET, *E. coli* enterotoxígena; TE, termoestable; TL, termolábil.

enteropatógenos poseen más de una propiedad de virulencia. Algunos virus, como los rotavirus, seleccionan como objetivo los extremos de las microvellosidades de los enterocitos y pueden penetrar en las células por invasión directa o por endocitosis dependiente del calcio. Esto puede dar lugar a un acortamiento de la vellosidad y a la pérdida de la superficie absortiva del enterocito por el acortamiento celular y la pérdida de las microvellosidades (fig. 340-2).

La mayoría de los patógenos bacterianos elaboran enterotoxinas; la proteína NSP4 del rotavirus actúa como enterotoxina vírica. Las enterotoxinas bacterianas pueden activar selectivamente la transducción de señales intracelulares del enterocito y pueden afectar también a las redistribuciones citoesqueléticas, con alteraciones posteriores de los flujos de agua y electrólitos a través de los enterocitos. En la diarrea toxigénica causada por la enteroxina producida por *Vibrio cholerae,* el incremento de la concentración de AMPc en la mucosa inhibe la absorción electroneutra de NaCl, pero no influye en la absorción de Na^+ estimulada por glucosa. En la diarrea inflamatoria (p. ej., *Shigella* spp. o *Salmonella* spp.), existe una lesión histológica extensa, que provoca una alteración de la morfología celular y una reducción de la absorción de Na^+ estimulada por glucosa y de NaCl electroneutra. El papel de una o más citocinas en esta respuesta inflamatoria es fundamental. En las células secretoras de las criptas, la secreción de Cl^- es mínima en personas sanas y se activa por el adenosina monofosfato cíclico (AMPc) en la diarrea enterotoxigénica e inflamatoria (fig. 340-3)

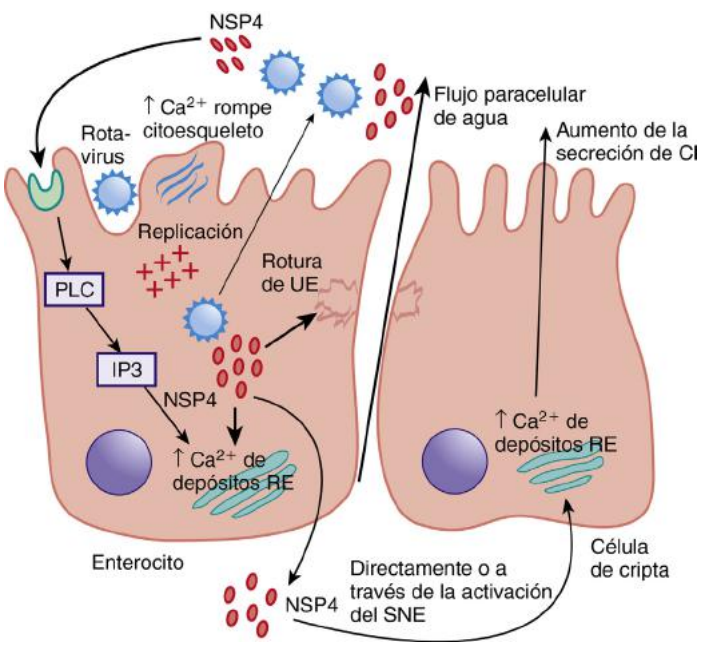

Figura 340-2 Patogenia de la infección y diarrea por rotavirus. PLC, fosfolipasa C; RE, retículo endoplásmico; SNE, sistema nervioso entérico; UE, unión estrecha. *(Adaptada de Ramig RF: Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection.* J Virol *78:10213-10220, 2004.)*

***E. coli* enterotoxigénica (ECET)** coloniza y se adhiere a los enterocitos del intestino delgado mediante las fimbrias de su superficie (pili) e induce la hipersecreción de líquidos y electrólitos al intestino delgado por una de estas dos toxinas: la enterotoxina termolábil (TL) o la enterotoxina termoestable. La toxina TL tiene similitudes estructurales con la toxina de *V. cholerae* y activa la adenilato ciclasa, dando lugar a un aumento de guanosina monofosfato cíclico intracelular (GMPc) (v. fig. 340-4). En contraste, las especies de *Shigella* causan gastroenteritis por una invasión superficial de la mucosa del colon, que invaden a través de las células M localizadas sobre las placas de Peyer. Después de la fagocitosis se produce una serie de acontecimientos, incluida la apoptosis de macrófagos, multiplicación y diseminación de bacterias al interior de células adyacentes, liberación de mediadores inflamatorios (interleucina [IL] 1 e IL-8), trasmigración de neutrófilos a la luz del colon, necrosis y desgranulación de neutrófilos, una rotura adicional de la barrera epitelial y destrucción de la mucosa (fig. 340-5).

FACTORES DE RIESGO PARA LA GASTROENTERITIS

En los países desarrollados, las episodios de diarrea infecciosa pueden producirse por la exposición estacional a patógenos como rotavirus, o por la exposición a patógenos por un contacto íntimo (p. ej., guarderías). Los principales factores de riesgo son la contaminación ambiental y un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

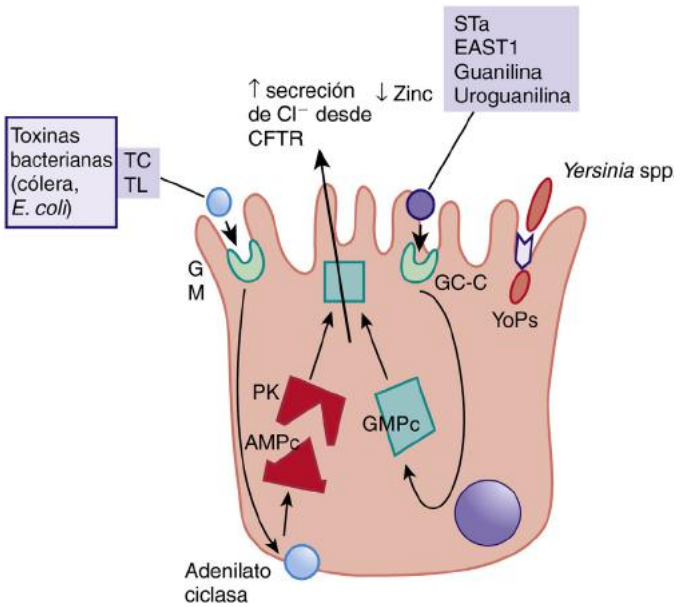

Figura 340-3 Mecanismo de la toxina del cólera. *(Adaptada de Thapar M, Sanderson IR: Diarrhoea in children: An interface between developing and developed countries. Lancet 363:641-653, 2004; y Montes M, DuPont HL: Enteritis, enterocolitis and infectious diarrhea syndromes. En Cohen J, Powderly WG, Opal SM y cols., editores:* Infectious Diseases, *2.ª ed., Londres, 2004, Mosby, págs. 31-52.)*

aumento de la exposición a enteropatógenos. Otros factores son una edad joven, inmunodeficiencia, sarampión, malnutrición y ausencia de lactancia materna exclusiva o predominante. La malnutrición aumenta en varias veces el riesgo de diarrea y de mortalidad asociada, mientras que el retraso del crecimiento moderado o grave incrementa la probabilidad de mortalidad asociada a diarrea. La fracción de tales muertes por diarrea infecciosa que son atribuibles a deficiencias nutricionales varía con la prevalencia de las deficiencias; las fracciones atribuibles más elevadas se dan en África subsahariana, sur de Asia y Latinoamérica andina. Los riesgos son especialmente mayores con la malnutrición en micronutrientes; en niños con **deficiencia de vitamina A,** y es responsable de 157.000 fallecimientos por diarrea, sarampión y paludismo. La **deficiencia de zinc** provoca unas 116.000 muertes por diarrea y neumonía. En la tabla 340-7 se resumen algunos de los factores de riesgo más importantes asociados a la diarrea infantil en su conjunto.

La mayoría de los casos de diarrea se resuelven en el transcurso de la primera semana de la enfermedad. Una proporción menor de enfermedades diarreicas no se resuelven y persisten durante >2 semanas. La **diarrea persistente** se define como episodios que comenzaron de forma aguda pero con una duración de al menos 14 días. Tales episodios suponen el 3-19% de todos los episodios diarreicos en niños <5 años de edad y hasta el 50% de todas las muertes relacionadas con diarrea; la diarrea persistente presenta una tasa de mortalidad por casos del 60%. Muchos niños (especialmente lactantes y niños pequeños) en países en vías de desarrollo tienen episodios frecuentes de diarrea aguda. Aunque pocos episodios individuales persisten más de 14 días, los episodios frecuentes de diarrea aguda, así como la diarrea prolongada (de 7-13 días de duración), pueden causar un deterioro nutricional y pueden predisponer a estos niños al desarrollo de diarrea persistente, malnutrición caloricoproteica e infecciones secundarias.

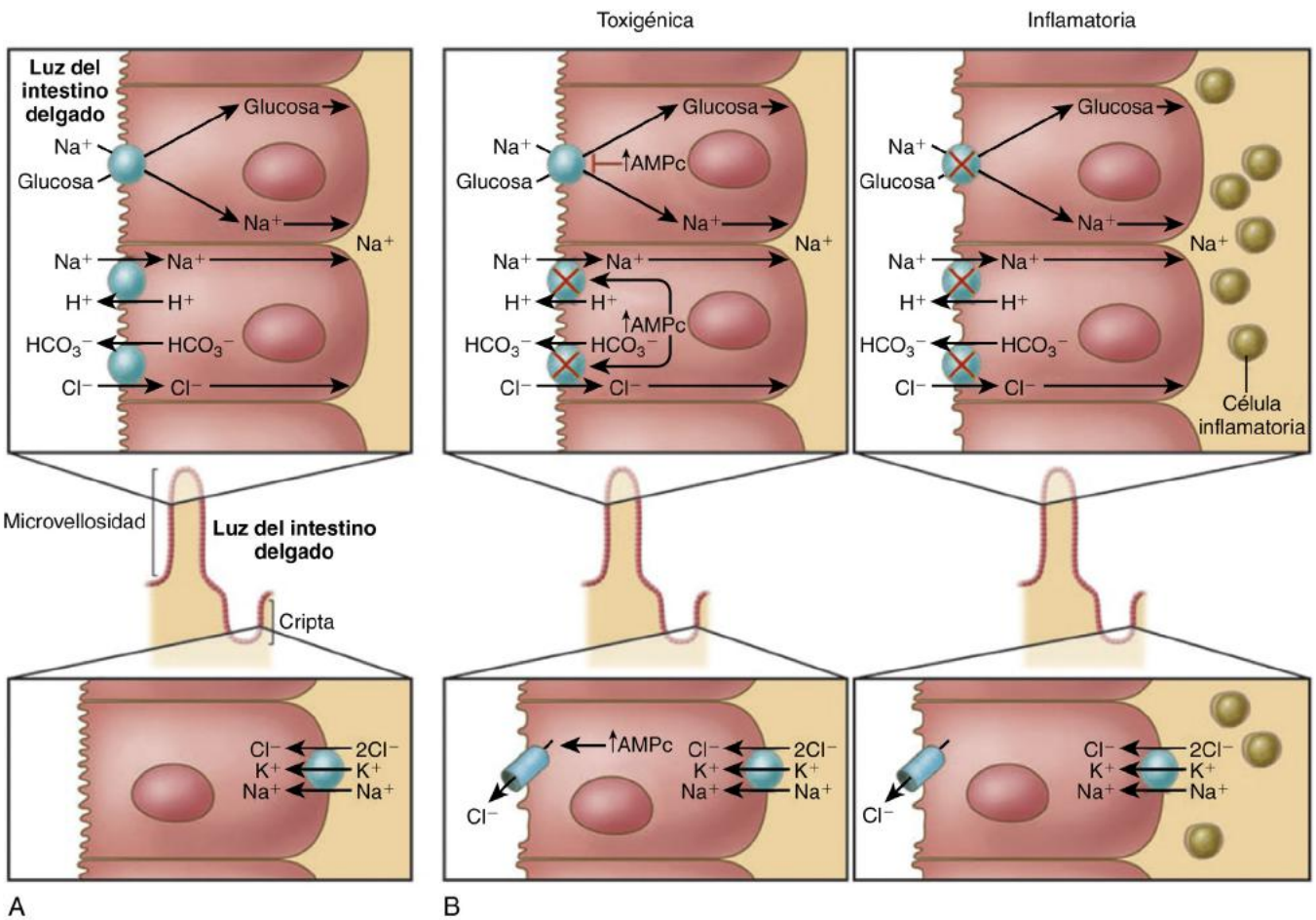

Figura 340-4 Flujo de Na^+ y Cl^- en el intestino delgado. **A,** Flujo en personas sanas. El Na^+ se absorbe por dos mecanismos diferentes en las células absortivas de las microvellosidades: la absorción estimulada por glucosa y la absorción electroneutra (que corresponde al acoplamiento de los intercambios Na^+/H^+ y Cl^-/HCO_3^-). **B,** Flujo durante la diarrea provocada por una toxina e inflamación. *(De Petri WA, Miller M, Binder HJ y cols.: Enteric infections, diarrhea and their impact on function and development,* J Clin Invest *118: 12771290, 2008.)*

booksmedicos.org

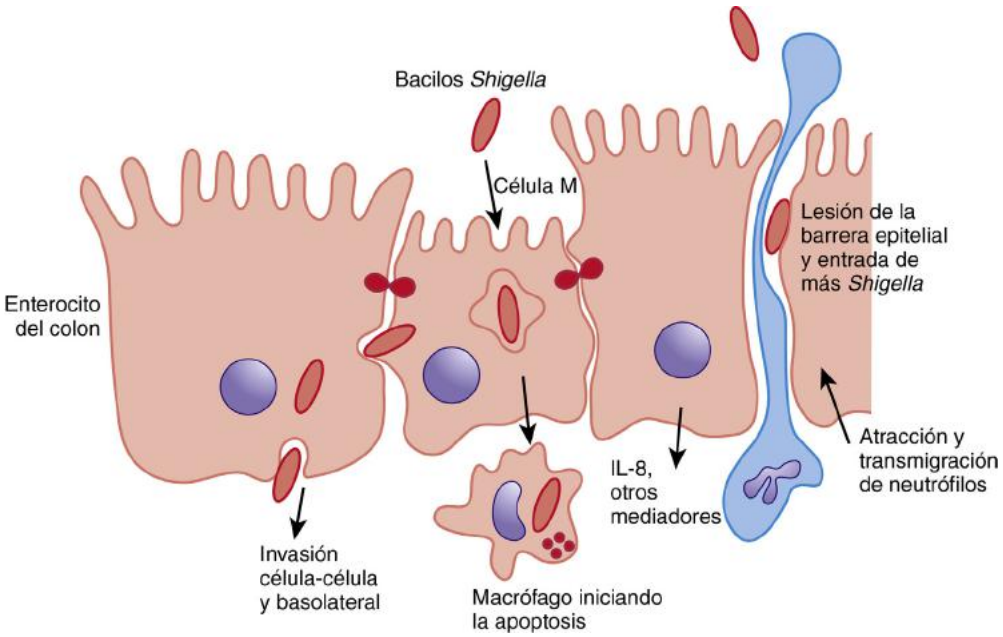

Figura 340-5 Patogenia de la infección y diarrea por Shigella. *IL-8,* interleucina 8. *(Adaptada de Opal SM, Keusch GT: Host responses to infection. En Cohen J, Powderly WG, Opal SM y cols., editores:* Infectious Diseases, 2.ª ed., *Londres, 2004, Mosby, págs. 31-52.)*

Tabla 340-7 Factores de riesgo probados con nexos biológicos directos con la diarrea: riesgos relativos (RR) o cocientes de posibilidades (odds ratios [OR]) e intervalos de confianza del 95%

FACTORES DE RIESGO	MORBILIDAD	MORTALIDAD
Ausencia de lactancia materna (0-5 meses)	RR = 2,65 (1,72-4,07) comparado con lactancia materna exclusiva	RR = 10,52 (2,79-39,6) comparado con lactancia materna exclusiva
Ausencia de lactancia materna (6-23 meses)	RR = 1,32 (1,06-1,63)	RR = 2,18 (1,14-4,16)
Peso menor del normal	(<−2 WAZ) RR = 1,23 (1,12-1,35)	
−2 a <−1 WAZ		OR = 2,1 (1,6-2,7)
−3 a <−2 WAZ	RR 1,23 (1,12-1,35)	OR = 3,4 (2,7-4,4)
<−3 WAZ		OR = 9,5 (5,5-16,5)
Crecimiento detenido		
−2 a <−1 HAZ		OR = 1,2 (0,9-1,7)
−3 a <−2 HAZ		OR = 1,6 (1,1-2,5)
<−3 HAZ		OR = 4,6 (2,7-8,1)
Emaciación		
−2 a <−1 WHZ		OR = 1,2 (0,7-1,9)
−3 a <−2 WHZ		OR = 2,9 (1,8-4,5)
<−3 WHZ		OR = 6,3 (2,7-14,7)
Déficit de vitamina A	Evidencia inconsistente	RR = 1,47 (1,25-1,75)
Déficit de zinc	RR = 1,15 (1,06-1,23)	RR = 1,22 (0,95-1,56)
Hacinamiento (>8 personas/cocina)	N/A	N/A
Polución del aire en espacios cerrados	N/A	N/A
Mala higiene de las manos	RR = 0,58 (0,49-0,69)	Relación del riesgo sugerida por estudios de calidad metodológica escasa
Calidad del agua deficiente (en origen)	RR = 0,73 (0,53-1,01) Evidencia inconsistente a partir de estudios con enmascaramiento	Relación sugerida por pocos estudios de calidad suficiente
Eliminación inadecuada de los desechos	Evidencia limitada sugiere relación de riesgo	

HAZ, puntuación Z de talla para la edad; N/A, no datos disponibles; WAZ, puntuación Z de peso para la edad; WHZ, puntuación Z de peso para la talla.
Adaptado de Walker CL, Rudan I, Liu L y cols.: Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. Lancet *381:1405-1416, 2013.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 340-8 Diagnóstico diferencial de la disentería aguda y la enterocolitis inflamatoria

PROCESOS INFECCIOSOS ESPECÍFICOS
Disentería bacilar (*Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Shigella boydii; Escherichia coli* invasiva)
Campylobacteriosis (*Campylobacter jejuni*)
Disentería amebiana (*Entamoeba histolytica*)
Disentería ciliar (*Balantidium coli*)
Disentería bilharziásica (*Schistosoma japonicum, Schistosoma mansoni*)
Otras infecciones parasitarias (*Trichinella spiralis*)
Vibriosis (*Vibrio parahaemolyticus*)
Salmonelosis (*Salmonella typhimurium*)
Fiebre tifoidea (*Salmonella typhi*)
Fiebre entérica (*Salmonella choleraesuis, Salmonella paratyhpi*)
Yersiniosis (*Yersinia enterocolitica*)
Disentería espirilar (*Sprillium* spp.)
PROCTITIS
Gonocócica (*Neisseria gonorrhoeae*)
Herpética (herpes simplex virus)
Clamidiásica (*Chlamydia trachomatis*)
Sifilítica (*Treponema pallidum*)
OTROS SÍNDROMES
Enterocolitis necrosante neonatal
Enteritis necrosante
Enterocolitis seudomembranosa (*Clostridium difficile*)
Tiflitis
PROCESOS INFLAMATORIOS CRÓNICOS
E. coli enteropatógena y enteroagregativa
Tuberculosis gastrointestinal
Micosis gastrointestinal
Enteritis parasitaria
SÍNDROMES SIN CAUSA INFECCIOSA CONOCIDA
Colitis ulcerosa idiopática
Enfermedad de Crohn
Enteritis por radiación
Colitis isquémica
Enteritis alérgica

De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores: Principles and practices of infectious diseases, *7.ª ed., Filadelfia, 2010, Churchill Livingstone.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DIARREA

La mayoría de las manifestaciones clínicas y de síndromes clínicos de diarrea se relacionan con el patógeno infectante y con la dosis o inóculo (v. tablas 340-1 a 340-3). Otras manifestaciones dependen del desarrollo de complicaciones (deshidratación y desequilibrio electrolítico) y de la naturaleza del patógeno infectante (v. tabla 340-8). Por lo general, la ingestión de toxinas preformadas (como las de *Staphylococcus aureus*) se asocia con el rápido comienzo de náuseas y vómitos en menos de 6 horas, con posible fiebre, cólicos abdominales y diarrea en 8-72 h. La diarrea acuosa y los cólicos abdominales después de un período de incubación de 8-16 h se asocian con *C. perfringens* y *B. cereus* productores de enterotoxina. Los retortijones abdominales y la diarrea acuosa después de un período de incubación de 16-48 h pueden asociarse con norovirus, varias bacterias productoras de enterotoxina, *Cryptosporidium* y *Cyclospora*, y también han sido un rasgo típico de las infecciones por el virus de la gripe H1N1. Varios microorganismos, como *Salmonella, Shigella, C. jejuni, Yersinia enterocolitica, E. coli* enteroinvasivo o hemorrágico (productor de toxina Shiga) y *V. parahaemolyticus,* producen diarrea que puede contener sangre, así como leucocitos fecales en asociación con cólicos abdominales, tenesmo y fiebre; estas características sugieren **disentería bacilar** y fiebre (tabla 340-8). La diarrea sanguinolenta y los retortijones abdominales después de un período de incubación de 72-120 h se asocian con infecciones debidas a *Shigella* y también con *E. coli* productor de toxina Shiga, como *E. coli* O157:H7. Los microorganismos asociados con disentería o diarrea hemorrágica pueden causar también diarrea acuosa sola sin fiebre o una diarrea que acaba complicándose y desembocando en disentería.

Aunque muchas de las manifestaciones de gastroenteritis aguda en niños son inespecíficas, algunas características clínicas pueden ayudar a identificar las principales categorías de diarrea y permitir una rápida clasificación para un tratamiento antibiótico o dietético específico (v. tablas 340-1 a 340-4). Hay una superposición considerable en la sintomatología. Los valores pronóstico positivos en relación con las características de la disentería son muy bajos; sin embargo, la predecibilidad negativa en relación con los patógenos bacterianos es mucho mejor en ausencia de signos de disentería. En casos justificados y si las instalaciones y los recursos lo permiten, puede comprobarse la etiología mediante las pruebas de laboratorio apropiadas.

COMPLICACIONES

La mayoría de las complicaciones asociadas con gastroenteritis se relacionan con retrasos en el diagnóstico y en la instauración de un tratamiento apropiado. Sin una rehidratación precoz y adecuada, muchos niños con diarrea aguda podrían deshidratarse, con las complicaciones acompañantes (v. cap. 57). Éstas pueden ser potencialmente mortales en lactantes y niños pequeños. Un tratamiento inapropiado puede prolongar los episodios diarreicos, con la consiguiente malnutrición y complicaciones tales como infecciones secundarias y deficiencias de micronutrientes (hierro, zinc, vitamina A). En los países en vías de desarrollo y en las poblaciones infectadas por el VIH, las bacteriemias asociadas son complicaciones bien reconocidas en niños malnutridos con diarrea.

Diversos patógenos específicos se asocian con manifestaciones y complicaciones extraintestinales, que no son patognomónicas de la infección ni se producen siempre en una estrecha asociación temporal con el episodio diarreico (tabla 340-9).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de gastroenteritis se basa en el reconocimiento clínico, la evaluación de su gravedad mediante una evaluación rápida y la confirmación mediante pruebas de laboratorio apropiadas si están indicadas.

Evaluación clínica de la diarrea

La manifestación más común de infección del aparato gastrointestinal en niños es la diarrea, con cólicos abdominales y vómitos. Las manifestaciones sistémicas son variadas y se asocian con diversas causas. La evaluación de un niño con diarrea aguda consiste en:

- Valorar el grado de deshidratación y acidosis y proporcionar una reanimación y rehidratación rápidas con líquidos orales o intravenosos según las necesidades (tablas 340-10 y 340-11).
- Averiguar los antecedentes apropiados de contactos, viajes o exposición. Incluye la información sobre exposición a contactos con síntomas similares, ingesta de alimentos o agua contaminados, asistencia a guarderías, viaje reciente o contacto con una persona que haya viajado a un área con diarrea endémica y utilización de antimicrobianos.
- Determinar clínicamente la etiología de la diarrea para la instauración de un tratamiento antibiótico precoz en los casos indicados.

Aunque las náuseas y los vómitos son síntomas inespecíficos, son indicativos de infección en el intestino superior. La fiebre es sugestiva de un proceso inflamatorio, pero se produce también como consecuencia de deshidratación o coinfección (p. ej., infección del aparato urinario, otitis media). La fiebre es común en los pacientes con diarrea inflamatoria. El dolor abdominal y el tenesmo intensos son indicativos de afectación del intestino grueso y del recto. Características tales como náuseas y vómitos y febrícula o ausencia de fiebre con dolor periumbilical leve o moderado y diarrea acuosa son indicativas de afectación del intestino delgado y reducen también la probabilidad de una infección bacteriana grave.

Este planteamiento clínico del diagnóstico y tratamiento de la diarrea en niños pequeños es un componente esencial del paquete de **tratamiento integrado de la enfermedad en la infancia (TIEI)** que se está poniendo en práctica en los países en vías de desarrollo con una elevada mortalidad por diarrea (figs. 340-6 y 340-7).

Examen de las heces

El examen microscópico de las heces y los cultivos puede aportar una información relevante sobre la etiología de la diarrea. Las muestras

booksmedicos.org

Tabla 340-9 Manifestaciones extraintestinales de las infecciones entéricas

MANIFESTACIÓN	PATÓGENOS ENTÉRICOS ASOCIADOS	COMIENZO Y PRONÓSTICO
Infecciones focales debidas a diseminación sistémica de patógenos bacterianos, incluidas vulvovaginitis, infecciones del aparato urinario, endocarditis, osteomielitis, meningitis, neumonía, hepatitis, peritonitis, corioamnionitis, infección de partes blandas y tromboflebitis séptica	Todos los principales patógenos pueden causar infecciones extraintestinales directas, como *Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter* y *Clostridium difficile*	Comienzo generalmente durante la infección aguda, aunque puede estar presente posteriormente El pronóstico depende del sitio de infección
Artritis reactiva	*Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Cryptosporidium, Clostridium difficile*	Típicamente se produce de 1 a 3 semanas después de la infección Puede haber recidivas después de la reinfección en el 15-50% de las personas, pero la mayoría de los niños se recuperan plenamente en 2-6 meses después de que aparezcan los primeros síntomas
Síndrome de Guillain-Barré	*Campylobacter*	Suele producirse pocas semanas después de la infección original El pronóstico es bueno, aunque el 15-20% pueden tener secuelas
Glomerulonefritis	*Shigella, Campylobacter, Yersinia*	Puede ser de comienzo súbito, agudo, que hace referencia a un ataque súbito de inflamación, o crónico, que aparece de modo más gradual En la mayoría de los casos, los riñones se curan con el tiempo
Nefropatía por IgA	*Campylobacter*	Caracterizado por episodios recidivantes de hematuria; esta afección es consecuencia de depósitos de la proteína inmunoglobulina A (IgA) en los glomérulos. La nefropatía por IgA puede progresar durante años sin síntomas apreciables Parece que los varones tienen más probabilidades de padecer este trastorno que las mujeres
Eritema nodoso	*Yersinia, Campylobacter, Salmonella*	Aunque doloroso, suele ser benigno, y se ve más comúnmente en adolescentes Se resuelve en 4-6 semanas
Síndrome hemolítico urémico	*Shigella dysenteriae* 1, *Escherichia coli* O157:H7, otras	Comienzo súbito, insuficiencia renal a corto plazo En los casos graves, la insuficiencia renal requiere varias sesiones de diálisis para recuperar la función renal, pero la mayoría de los niños se recuperan sin daños permanentes para su salud
Anemia hemolítica	*Campylobacter, Yersinia*	Complicación relativamente rara que puede tener un curso crónico

De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Managing acute gastroenteritis among children, MMWR Recomm Rep *53:1-33, 2004.*

Tabla 340-10 Síntomas asociados con la deshidratación

SÍNTOMA	DESHIDRATACIÓN MÍNIMA O SIN DESHIDRATACIÓN (<3% DE PÉRDIDA DEL PESO CORPORAL)	DESHIDRATACIÓN LEVE O MODERADA (3-9% DE PÉRDIDA DEL PESO CORPORAL)	DESHIDRATACIÓN INTENSA (>9% DE PÉRDIDA DEL PESO CORPORAL)
Nivel de consciencia	Bien, alerta	Normal, fatigado o inquieto, irritable	Apático, letárgico, inconsciente
Sed	Bebe normalmente, podría rechazar líquidos	Sediento; deseoso de beber	Bebe con dificultad, incapaz de beber
Frecuencia cardíaca	Normal	Normal o aumentada	Taquicardia, con bradicardia en los casos más graves
Calidad de los pulsos	Normal	Normal o disminuida	Débil, filiforme o impalpable
Respiración	Normal	Normal, rápida	Profunda
Ojos	Normales	Ligeramente hundidos	Muy hundidos
Lágrimas	Presentes	Disminuidas	Ausentes
Boca y lengua	Húmedas	Secas	Parcheadas
Pliegue cutáneo	Retracción instantánea	Retracción en <2 segundos	Retracción en >2 segundos
Relleno capilar	Normal	Prolongado	Prolongado, mínimo
Extremidades	Calientes	Frías	Frías, moteadas, cianóticas
Diuresis	Normal o disminuida	Disminuida	Mínima

Adaptada de Duggan C, Santosham M, Glass RI: The management of acute diarrhea in children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy, MMWR Recomm Rep *41(RR-16):1-20, 1992; y World Health Organization:* The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers, *Ginebra, 1995, Organización Mundial de la Salud; Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Diagnosis and management of foodborne illnesses,* MMWR *53(RR-4):1-33, 2004.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 340-11 Resumen del tratamiento según el grado de deshidratación

GRADO DE DESHIDRATACIÓN	TRATAMIENTO DE REHIDRATACIÓN	SUSTITUCIÓN DE LAS PÉRDIDAS	NUTRICIÓN
Mínima o sin deshidratación	No aplicable	<10 kg de peso corporal: 60-120 ml de SRO por cada deposición diarreica o vómito; >10 kg de peso corporal: 120-140 ml de SRO por cada deposición diarreica o vómito	Continuar la lactancia materna o reanudar la alimentación normal para la edad después de la hidratación inicial, incluida una ingesta calórica adecuada para mantenimiento*
Deshidratación leve a moderada	SRO, 50-100 ml/kg de peso corporal durante 3-4 h	Igual	Igual
Deshidratación intensa	Solución de Ringer lactato o salino fisiológico en 20 ml/kg de peso corporal, vía i.v. hasta que mejore la perfusión y el nivel de consciencia; luego administrar 100 ml/kg de peso corporal de SRO durante 4 h o salino glucosalino 5% por vía i.v. a ritmos dos veces superiores al de mantenimiento	Igual; si no puede beber, administrar por sonda nasogástrica o administrar glucosalino al 5% con 20 mEq/l de cloruro potásico i.v.	Igual

*Se deben evitar las dietas demasiado restringidas durante los episodios de diarrea aguda. Los niños que tomen lactancia materna deben continuar alimentándose a demanda incluso durante la rehidratación aguda. Los lactantes demasiado débiles para comer pueden recibir leche o fórmula a través de una sonda nasogástrica. Las fórmulas que contienen lactosa suelen tolerarse bien. Si se produce malabsorción de lactosa clínicamente sustancial, se pueden utilizar fórmulas sin lactosa. Se recomiendan carbohidratos complejos, frutas frescas, carnes magras, yogur y verduras. Se deben evitar las bebidas carbonatadas o zumos comerciales con una alta concentración de carbohidratos simples.

SRO, solución de rehidratación oral.

De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Diagnosis and management of foodborne illnesses, MMWR *53(RR-4):1-33, 2004.*

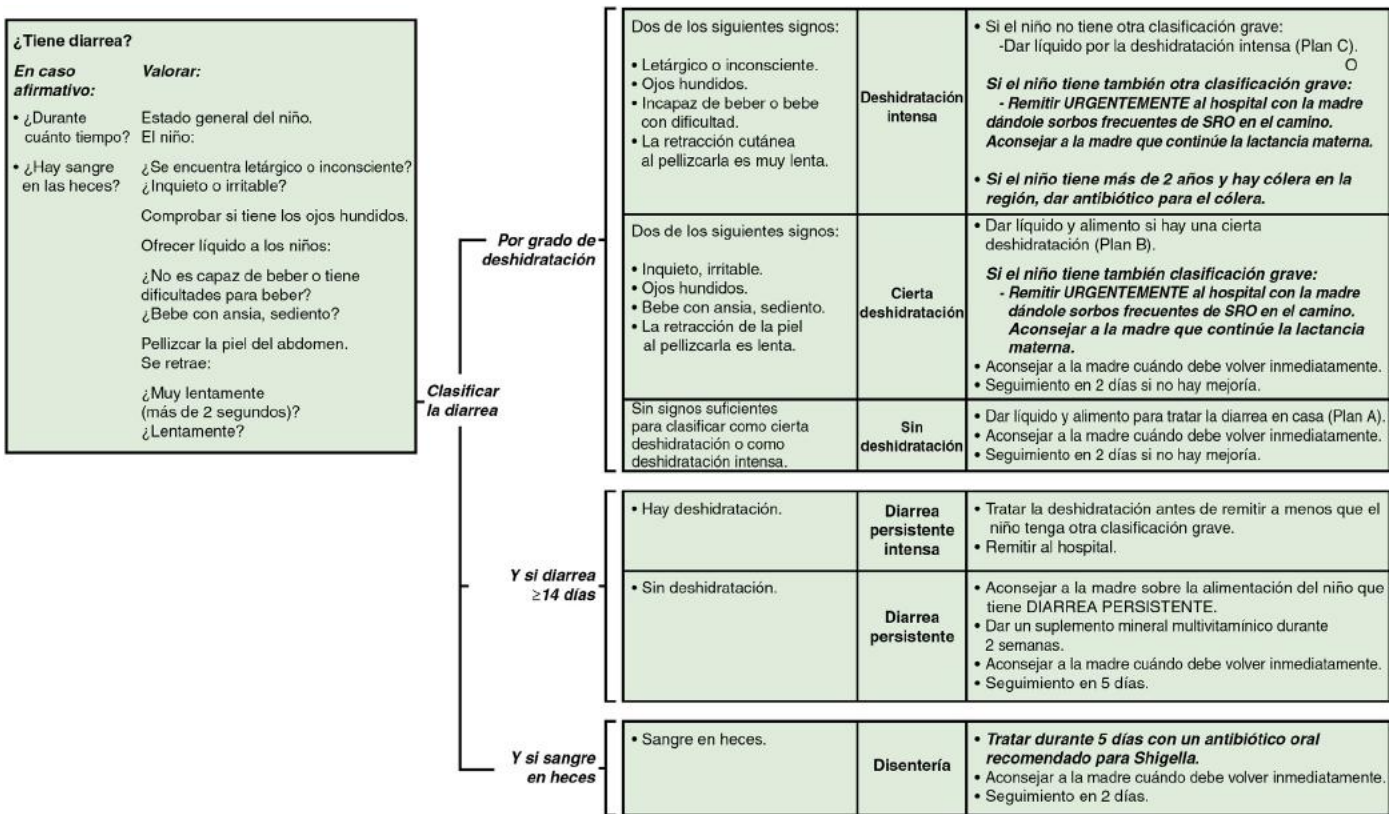

Figura 340-6 Protocolo del tratamiento integrado del niño enfermo (TINE) para el reconocimiento y tratamiento de la diarrea en los países en vías de desarrollo. SRO, solución de rehidratación oral.

de heces deben estudiarse en busca de moco, sangre y leucocitos. Los leucocitos fecales son indicativos de invasión bacteriana de la mucosa del colon, aunque algunos pacientes con shigelosis pueden tener cifras mínimas de leucocitos en un estadio inicial de la infección, al igual que los pacientes infectados por *E. coli* productor de toxina Shiga y *E. histolytica*. Los avances recientes en métodos de diagnóstico moleculares rápidos para infecciones bacterianas y parasitarias han disminuido la importancia del examen microscópico tradicional; sin embargo, sigue siendo una prueba sumamente útil en países en vías de desarrollo. El *XTAG GPP* es un panel de patógenos gastrointestinales aprobado por la FDA que utiliza una tecnología de ácidos nucleicos múltiple que detecta *Campylobacter, C. difficile, toxina A/B, E. coli* 0157, *E. coli* enterotoxigénico, *Salmonella, Shigella, E. coli* productor de toxina de tipo Shiga, norovirus, rotavirus A, *Giardia y Cryptosporidium*. Se deben obtener coprocultivos tan pronto como sea posible en el curso de la enfermedad en niños con **diarrea sanguinolenta** en quienes la microscopia de las heces muestre **leucocitos**

booksmedicos.org

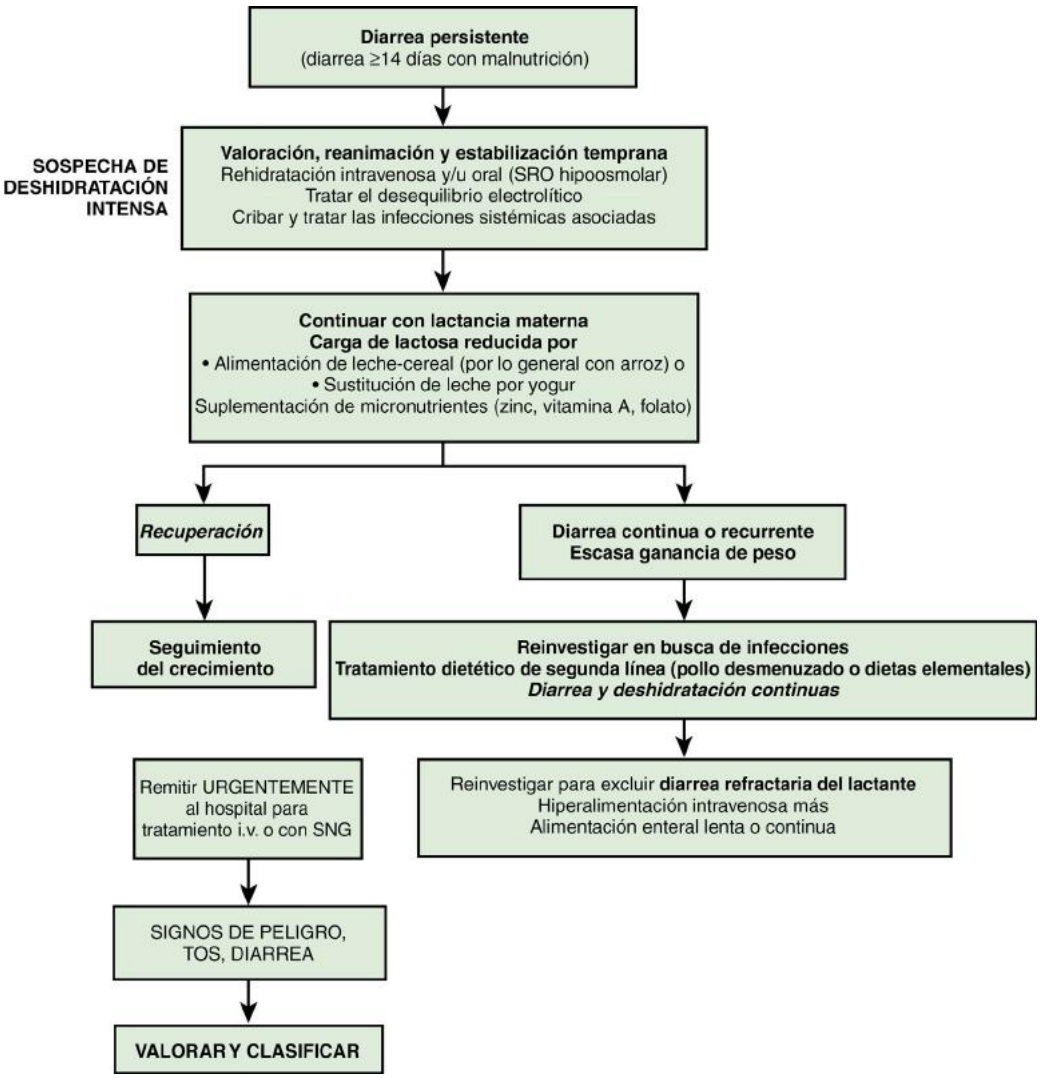

Figura 340-7 Tratamiento de la diarrea persistente. i.v., intravenoso; SNG, sonda nasogástrica; SRO, solución de rehidratación oral.

fecales, en los **brotes** con sospecha de **síndrome hemolítico-urémico (SHU)** y en los niños **inmunosuprimidos** con diarrea. Las muestras de heces se deben transportar y sembrar en placa rápidamente; si esto último no puede realizarse, es posible que haya que transportar las muestras en medios especiales. El rendimiento y el diagnóstico de diarrea bacteriana mejoran si se usan procedimientos diagnósticos moleculares tales como la PCR en tiempo real. En la mayoría de los niños previamente sanos con diarrea acuosa no complicada, no se requiere una evaluación de laboratorio, excepto con fines epidemiológicos.

TRATAMIENTO

Los principios terapéuticos básicos de la gastroenteritis aguda en niños consisten en el tratamiento de rehidratación oral, alimentación enteral y selección de los alimentos, suplementación con zinc y tratamientos adicionales como los probióticos.

Tratamiento de rehidratación oral

Los niños, especialmente los lactantes, son más susceptibles que los adultos a la deshidratación debido a los mayores requerimientos basales de líquidos y electrólitos por kg y porque dependen de otras personas para satisfacer estas demandas. Se debe evaluar rápidamente la **deshidratación** y corregirse en 4-6 h según el grado de deshidratación y de requerimientos diarios estimados. Una minoría de niños, sobre todo los que se hallan en estado de shock o son incapaces de tolerar líquidos orales, requieren rehidratación intravenosa inicial, pero la rehidratación oral es el modo preferido de rehidratación y de sustitución de las pérdidas continuas (tablas 340-8 y 340-9). Los riesgos asociados con una deshidratación intensa que pueden requerir la reposición intravenosa son: edad <6 meses, prematuridad, enfermedad crónica, fiebre >38 °C si <3 meses o >39 °C si 3-36 meses de edad, diarrea sanguinolenta, vómitos persistentes, oliguria, ojos hundidos y depresión del nivel de consciencia. La solución de rehidratación oral (SRO) de baja osmolalidad de la OMS (que contiene 75 mEq de sodio, 64 mEq de cloro, 20 mEq de potasio y 75 mmol de glucosa por litro, con una osmolaridad total de 245 mOsm por litro) constituye actualmente el estándar asistencial global y más eficaz que las formulaciones preparadas en casa, como los refrescos descarbonatados, los zumos de frutas y el té. Estos líquidos no son adecuados para la rehidratación o el tratamiento de mantenimiento, ya que tienen unas osmolalidades inapropiadamente elevadas y bajas concentraciones de sodio. En la figura 340-7 y en las tablas 340-10 y 340-11 se delimita un plan de evaluación clínica y una estrategia de tratamiento en niños con diarrea de moderada a intensa. La rehidratación oral se debe dar a los lactantes y niños lentamente, en especial si tienen vómitos. Puede administrarse inicialmente con un gotero, cucharilla de té o jeringa, comenzando con sólo 5 ml cada vez. El volumen se aumenta a medida que se vaya tolerando. En la tabla 340-11 se observa la reposición en el caso de vómitos o pérdidas fecales. También se puede administrar la rehidratación oral por sonda nasogástrica en caso necesario, aunque no es la vía habitual.

Las limitaciones de la rehidratación oral consisten en shock, íleo, invaginación intestinal, intolerancia a carbohidratos (rara), vómitos intensos y una gran producción de heces (>10 ml/kg/h). El ondansetrón (preparado oral de absorción en la mucosa) reduce la incidencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de vómitos, lo que permite una rehidratación oral más eficaz y su papel está establecido en el tratamiento urgente de la gastroenteritis aguda en los países desarrollados.

Alimentación enteral y selección de la dieta

La alimentación enteral continuada en la diarrea ayuda a la recuperación del episodio, y continuar una dieta apropiada para la edad después de la rehidratación es la norma. Aunque la superficie del borde en cepillo intestinal y las enzimas luminales pueden estar afectadas en los niños con diarrea prolongada, hay datos de que puede producirse una absorción satisfactoria de carbohidratos, proteínas y grasa con varias dietas. Una vez que se ha completado la rehidratación, se debe reintroducir el alimento, mientras que puede continuarse con la rehidratación oral para sustituir las pérdidas continuas por los vómitos o por las heces y para mantenimiento. Se debe reanudar la lactancia materna o con fórmula regular no diluida tan pronto como sea posible. Los alimentos con carbohidratos complejos (arroz, trigo, patatas, pan y cereales), carnes magras, yogur, frutas y verduras también se toleran. Se deben evitar los alimentos grasos o los alimentos ricos en azúcares simples (zumos, refrescos carbonatados). La densidad energética usual de cualquier dieta alimenticia utilizada para el tratamiento de la diarrea debe ser de alrededor de 1 kcal/g, con la intención de proporcionar una ingesta de energía mínima de 100 kcal/kg/día y una ingesta proteica de 2-3 g/kg/día. En circunstancias seleccionadas, cuando sea problemática una ingesta adecuada de alimento denso en energía, también puede ser útil la adición de amilasa a la dieta mediante técnicas de germinación.

Con la excepción de una intolerancia aguda a la lactosa en un pequeño subgrupo, la mayoría de los niños con diarrea son capaces de tolerar la leche y las dietas que contengan lactosa. La retirada de la leche y su sustitución por formulaciones especializadas exentas de lactosa (y caras) son innecesarias. Aunque los niños con diarrea persistente no sean intolerantes a la lactosa, la administración de una carga de lactosa que supere 5 g/kg/día puede asociarse con unas tasas de diarrea mayores y de fracaso del tratamiento. Las estrategias alternativas para reducir la carga de lactosa al tiempo que se alimenta a los niños malnutridos con diarrea prolongada incluyen la adición de leche a los cereales, así como la sustitución de la leche por productos lácteos fermentados como el yogur.

En pocas ocasiones, cuando la intolerancia a la alimentación impide la administración de formulaciones basadas en leche de vaca o de leche entera, puede requerirse la administración de dietas especializadas sin leche, tales como la dieta a base de pollo desmenuzado o pasado por una licuadora o una formulación elemental. Aunque esta última es eficaz en algunos contextos, es inalcanzable en la mayoría de los países en vías de desarrollo. Además de las formulaciones de arroz-lentejas, se ha demostrado que la adición de plátano verde o de pectina a la dieta es eficaz en el tratamiento de la diarrea persistente. La figura 340-7 presenta un algoritmo para el tratamiento de los niños con diarrea prolongada en los países en vías de desarrollo.

En los niños de países con rentas per cápita bajas o intermedias, donde la combinación de diarrea y malnutrición es máxima y donde el acceso a fórmulas de marcas registradas y a ingredientes concretos está limitado, debe promoverse el uso de alimentos locales adecuados para la edad en la mayoría de los casos de diarrea aguda. La intolerancia a la lactosa es una complicación importante en algunos casos, pero incluso entre los niños en los que podría ser necesario evitar la lactosa, pueden usarse dietas completas desde el punto de vista nutricional a base de ingredientes locales con la misma eficacia que las preparaciones comerciales o los ingredientes especializados. Estas mismas conclusiones también pueden aplicarse al tratamiento de los niños con diarrea persistente, aunque los datos son escasos.

Suplementación con zinc

La suplementación con zinc en niños con diarrea en los países en vías de desarrollo disminuye la duración y gravedad de la diarrea y podría evitar la recidiva en una gran proporción de casos. La administración de zinc para tratar la diarrea puede reducir de manera notable la mortalidad por cualquier causa en un 46% y los ingresos hospitalarios en un 23%. Además de mejorar las tasas de recuperación de la diarrea, la administración de zinc en contextos comunitarios aumenta el uso de la SRO y reduce la utilización inadecuada de antibióticos. Todos los niños mayores de 6 meses con diarrea aguda en áreas de riesgo deben recibir zinc oral (20 mg/día) en alguna forma a lo largo de 10-14 días durante y después de la diarrea. El papel del zinc en poblaciones bien nutridas, con sus reservas de zinc conservadas en países desarrollados es más incierto.

Tratamientos adicionales

El empleo de bacterias probióticas no patógenas para la prevención y el tratamiento de la diarrea ha sido satisfactorio en algunos contextos, aunque las pruebas no son concluyentes para recomendar su uso en todas las situaciones. Además de restaurar una flora intestinal beneficiosa, los probióticos pueden incrementar la inmunidad protectora del huésped, por ejemplo, aumentando la expresión de citocinas proinflamatorias y disminuyendo la de citocinas antiinflamatorias. Hay una variedad de microorganismos *(Lactobacillus, Bifidobacterium)* que tienen un buen registro de seguridad; no se ha estandarizado el tratamiento y no se ha identificado cuál es el microorganismo más eficaz (y seguro). Se ha demostrado que *Saccharomyces boulardii* es eficaz en la diarrea asociada a antibióticos y en la causada por *C. difficile,* y hay una cierta evidencia de que podría evitar la diarrea en guarderías. *Lactobacillus rhamnosus GG* se ha asociado con una reducción de la duración y gravedad de la diarrea, lo que es más evidente en la diarrea infantil por rotavirus.

Los **fármacos antipropulsivos** (loperamida) están contraindicados en los niños con disentería y es probable que no tengan papel alguno en el tratamiento de la diarrea acuosa aguda en niños por lo demás sanos. De modo similar, **antieméticos** como las fenotiazinas tienen poca utilidad y se asocian con efectos secundarios potencialmente graves (letargo, distonía, hipertermia maligna). No obstante, el ondansetrón es un antiemético eficaz y menos tóxico, y como ya se ha señalado, es un complemento útil en al ámbito ambulatorio, logrando una disminución de las necesidades de fluidoterapia intravenosa y de ingreso hospitalario. Dado que los vómitos persistentes pueden limitar el tratamiento de rehidratación oral, puede administrarse una dosis sublingual única de un comprimido soluble de ondansetrón (4 mg en niños de 4-11 años y 8 mg en niños >11 años [por lo general, 0,2 mg/kg]). Sin embargo, la mayoría de los niños no requiere un tratamiento antiemético específico; por lo general, es suficiente un tratamiento de rehidratación oral cuidadoso.

Se ha demostrado de forma inconstante que el racecadotrilo, un inhibidor de la encefalinasa, reduce la producción de heces en pacientes con diarrea. La experiencia con este fármaco en niños es limitada, y puede ser innecesario en el niño promedio con diarrea aguda.

Tratamiento antibiótico

El tratamiento antibiótico en el momento oportuno en casos de diarrea seleccionados puede reducir la duración y la intensidad de la diarrea y evitar complicaciones (tabla 340-12). Aunque estos fármacos son importantes en casos específicos, su uso generalizado e indiscriminado lleva al desarrollo de resistencias antimicrobianas. La **nitazoxanida,** un fármaco antiinfeccioso, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de una amplia variedad de patógenos como *C. parvum, G. lamblia, E. histolytica, Blastocystis hominis, C. difficile* y rotavirus.

PREVENCIÓN

En muchos países desarrollados, la diarrea debida a patógenos tales como *C. botulinum, E. coli* O157:H7, *Salmonella, Shigella, V. cholerae, Cryptosporidium* y *Cyclospora* constituye una enfermedad de declaración obligatoria, por lo que se debe seguir la pista y la identificación del origen para la prevención de brotes diarreicos.

Muchos países en vías de desarrollo luchan contra grandes cargas de enfermedad diarreica en donde podría requerirse un planteamiento más amplio para la prevención de la diarrea. Las estrategias preventivas pueden ser relevantes tanto en países desarrollados como en los que se encuentran en vías de desarrollo.

Promoción de la lactancia materna exclusiva

La lactancia materna exclusiva (ausencia total de administración de otro líquido o alimento durante los primeros 6 meses de vida) no es común, sobre todo en muchos países desarrollados. Esta alimentación protege a los lactantes muy pequeños de la enfermedad diarreica al potenciar la inmunidad pasiva y por la reducción de la ingesta de alimento y agua

booksmedicos.org

Tabla 340-12 Tratamiento antibiótico para la diarrea infecciosa

MICROORGANISMO	FÁRMACO DE ELECCIÓN	POSOLOGÍA Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
Shigella (disentería grave y disentería por ECEI)	Ciprofloxacino, ampicilina, ceftriaxona, azitromicina, o TMP-SMX La mayoría de las cepas son resistentes a varios antibióticos	Ceftriaxona 50-100 mg/kg/día i.v. o i.m., cada día o dos veces al día × 7 días Ciprofloxacino 20-30 mg/kg/día v.o. dos veces al día × 7-10 días Ampicilina v.o., i.v. 50-100 mg/kg/día cuatro veces al día × 7 días
ECEP, ECET, ECEI	TMP-SMX o ciprofloxacino	TMP (10 mg/kg/día) y SMX (50 mg/kg/día) dos veces al día × 5 días Ciprofloxacino v.o. 20-30 mg/kg/día cuatro veces al día × 5-10 días
Salmonella	No antibióticos en la gastroenteritis no complicada en huéspedes normales causada por especies no tifoideas **Tratamiento** indicado en lactantes <3 meses y en pacientes con cáncer, enfermedad GI crónica, colitis intensa, hemoglobinopatías o infección por VIH y otros pacientes inmunodeprimidos La mayoría de las cepas se han vuelto resistentes a muchos antibióticos	V. tratamiento de *Shigella*
Aeromonas/ Plesiomonas	TMP-SMX Ciprofloxacino	TMP 10 mg/kg/día y SMX 50 mg/kg/día dos veces al día × 5 días Ciprofloxacino v.o. 20-30 mg/kg/día divididos dos veces al día × 7-10 días
Yersinia spp.	Generalmente no se requieren antibióticos para la diarrea En infecciones graves o bacteriemia, mantener tratamiento con deferoxamina Tratar la sepsis como en huéspedes inmunodeprimidos, con tratamiento combinado con doxiciclina, aminoglucósidos, TMP-SMX o fluoroquinolona por vía parenteral	
Campylobacter jejuni	Eritromicina o azitromicina	Eritromicina v.o. 50 mg mg/kg/día divididos tres veces al día × 5 días Azitromicina v.o. 5-10 mg/kg/día cuatro veces al día × 5 días
Clostridium difficile	Metronidazol (primera línea) Suspender el antibiótico causal Vancomicina (2.ª línea)	v.o. 30 mg/kg/día divididos cuatro veces al día × 5 días; máx. 2 g v.o. 40 mg/kg/día cuatro veces al día × 7 días, máx. 125 mg
Entamoeba histolytica	Metronidazol seguido de yodoquinol o paromomicina	Metronidazol v.o. 30-40 mg/kg/día tres veces al día × 7-10 días Yodoquinol v.o. 30-40 mg/kg/día tres veces al día × 20 días Paromomicina v.o. 25-35 mg/kg/día tres veces al día × 7 días
Giardia lamblia	Furazolidona o metronidazol o albendazol o quinacrina	Furazolidona v.o. 25 mg/kg/día cuatro veces al día × 5-7 días Metronidazol v.o. 30-40 mg mg/kg/día tres veces al día × 7 días Albendazol v.o. 200 mg dos veces al día × 10 días
Cryptosporidium spp.	Puede no requerirse tratamiento con nitazoxanida v.o. en huéspedes inmunocompetentes En inmunodeprimidos, inmunoglobulina v.o. + tratamiento agresivo del VIH, etc.	Niños 1-3 años: 100 mg/tres veces al día × 3 días Niños 4-11 años: 200 mg/dos veces al día
Isospora spp.	TMP-SMX	TMP (5 mg/kg/día) y SMX (25 mg/kg/día), v.o. dos veces al día × 7-10 días
Cyclospora spp.	TMP/SMX	TMP (5 mg/kg/día) y SMX (25 mg/kg/día), v.o. dos veces al día × 7 días
Blastocystis hominis	Metronidazol o yodoquinol	Metronidazol v.o. 30-40 mg/kg/día tres veces al día × 7-10 días Yodoquinol v.o. 40 mg/kg/día tres veces al día × 20 días

ECEI, *E. coli* enteroinvasivo; ECEP, *E. coli* enteropatógeno; ECET, *E. coli* enterotoxígeno; SMX, sulfametoxazol; TMP, trimetoprima.

potencialmente contaminados. La leche materna contiene todos los nutrientes requeridos al comienzo de la lactancia, y cuando se continúa durante la diarrea, disminuye también el impacto adverso sobre el estado nutricional. La lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida se considera ampliamente como una de las intervenciones más eficaces para reducir el riesgo de mortalidad infantil prematura y como una medida para evitar el 12% de todos los fallecimientos de niños menores de 5 años de edad.

Mejora de las prácticas de alimentación complementaria

Hay una fuerte asociación inversa entre una alimentación complementaria apropiada e inocua y la mortalidad en los niños de 6-11 meses de edad; la malnutrición es un factor de riesgo independiente que influye en la frecuencia y gravedad de la enfermedad diarreica. Los alimentos complementarios deben introducirse a los 6 meses de edad, mientras que la lactancia materna debe continuar hasta los 2 años de vida. Los alimentos complementarios en los países en vías de desarrollo suelen ser de mala calidad y con frecuencia se hallan contaminados, lo que predispone a la diarrea. La contaminación de los alimentos complementarios puede reducirse mediante la educación de los cuidadores y con la mejora del almacenamiento de los alimentos en el domicilio. La mejora de los niveles de vitamina A reduce la frecuencia de diarrea grave. La suplementación con vitamina A reduce la mortalidad infantil en un 25% (IC del 95%, 12-36%) y la mortalidad específica por diarrea en un 30% (IC del 95%, 14-42%).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Inmunización frente a rotavirus

La mayoría de los lactantes adquieren la diarrea por rotavirus en las primeras etapas de la vida; una vacuna frente a rotavirus eficaz tendría un gran efecto sobre la reducción de la mortalidad por diarrea en los países en vías de desarrollo. En 1998 se aprobó en Estados Unidos una vacuna tetravalente derivada del rotavirus de Rhesus, pero posteriormente fue retirada debido a un mayor riesgo de invaginación intestinal. El desarrollo y la evaluación posteriores de vacunas de rotavirus más modernas han dado lugar a su introducción en la mayoría de los países desarrollados y a la aprobación por la OMS en 2009 para su uso generalizado en los países en vías de desarrollo. No está claro que la introducción de dichas vacunas se asocie a una reducción significativa de diarrea grave y de la mortalidad asociada.

La institución de programas de vacunación contra rotavirus a gran escala ha reducido en gran medida la carga de enfermedad y de mortalidad asociada. En una evaluación de la introducción a gran escala de la vacuna contra rotavirus, se logró una tasa de cobertura del 74% en lactantes menores de 12 meses de edad, con una disminución del 41% (IC del 95%, 36-47%) de la mortalidad relacionada con la diarrea. En una evaluación de la vacuna en África, la eficacia protectora global contra la gastroenteritis por rotavirus osciló del 49 al 61%, con una eficacia protectora del 30% contra la gastroenteritis grave de cualquier causa en la lactancia. Se han descrito casos de infección por rotavirus asociada a la vacuna (virus vivo) en niños con inmunodeficiencia combinada grave, pero se ha demostrado la seguridad de la vacuna en poblaciones infectadas por el VIH.

Otras vacunas que podrían reducir la carga de la diarrea grave y de mortalidad en los niños pequeños son las vacunas frente al cólera, *Shigella* y ECET. El uso preventivo de las vacunas frente al cólera en países endémicos puede disminuir el riesgo de desarrollar cólera en un 52% (IC del 95%, 36-65%).

Mejora del agua y de las instalaciones sanitarias y promoción de la higiene personal y doméstica

Gran parte de la reducción de la prevalencia de la diarrea en el mundo desarrollado se debe a la mejora de los estándares de higiene, saneamiento y abastecimiento de aguas. Como dato llamativo, se estima que el 88% de todas las muertes por diarrea en todo el mundo pueden atribuirse a agua no segura, saneamiento inadecuado y mala higiene. La mejora de la calidad del agua puede disminuir el riesgo de diarrea en un 17%, mientras que el lavado de las manos con jabón y la seguridad en el desecho de los excrementos puede reducir el riesgo de diarrea entre un 48% y un 26%. Las estrategias de cambios conductuales en favor del lavado de manos indican que la promoción del lavado y el acceso al jabón reducen la carga de la diarrea en los países en vías de desarrollo.

Mejora del tratamiento de los casos de diarrea

Una mejora del tratamiento de la diarrea por medio de una identificación precoz y un tratamiento apropiado reduce de modo significativo la duración de la diarrea, su carga nutricional y el riesgo de muerte en la infancia. La mejora del tratamiento de la diarrea aguda es un factor clave para reducir la carga de los episodios prolongados y de diarrea persistente. Las recomendaciones de la OMS/UNICEF de emplear una SRO de baja osmolalidad y suplementación con zinc para el tratamiento de la diarrea, junto con un uso selectivo y apropiado de antibióticos, tienen el potencial de reducir el número de muertes por diarrea en los niños a través del Community Case Management and Integrated Management of Childhood Illnesses.

Las intervenciones comunitarias para diagnosticar y tratar la diarrea infantil mediante trabajadores sociales comunitarios condiciona un aumento significativo en las conductas de solicitud de asistencia para los casos de diarrea y se asocia con un uso notablemente mayor de la SRO y de los suplementos de zinc en el hogar, además de una reducción del 75% en antibióticos innecesarios.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

340.1 Diarrea del viajero

Zulfiqar Ahmed Bhutta

La diarrea del viajero es una complicación común de los visitantes a países en vías de desarrollo y está causada por diversos patógenos, dependientes en parte de la estación y de la región visitada (tabla 340-12). La diarrea del viajero tiene una elevada tasa de ataque entre los viajeros procedentes de países con altos ingresos económicos que visitan, durante el verano, países de clima más cálido que tienen una elevada prevalencia de diarrea infecciosa autóctona. La diarrea del viajero puede manifestarse con diarrea acuosa o como disentería. Sin tratamiento, el 90% de los casos se resuelve en una semana y el 98% en el transcurso de un mes. Algunos individuos desarrollan una diarrea más grave y se deshidratan o pueden experimentar complicaciones sistémicas que justifican una atención adicional. La mayoría de los casos de diarrea del viajero se resuelve espontáneamente y un coprocultivo simple podría ser la única prueba necesaria. En los individuos con síntomas mantenidos deben solicitarse otras pruebas en función de la anamnesis y la presentación clínica.

TRATAMIENTO

La diarrea del viajero suele ser una afección autolimitada, pero requiere una atención especial para evitar la deshidratación. En los lactantes y niños, la rehidratación, tal como se comenta en el apartado anterior, es apropiada, seguida de la alimentación estándar. Los adolescentes y los adultos deben aumentar la ingesta de líquidos ricos en electrólitos. La caolina-pectina, los anticolinérgicos, *Lactobacillus* y el salicilato de bismuto no han sido tratamientos eficaces. La loperamida, un fármaco antipropulsivo y antisecretor, reduce el número de deposiciones en los niños de mayor edad con diarrea acuosa y se ha demostrado que mejora el pronóstico cuando se combina con antibióticos en la diarrea del viajero, pero debe utilizarse con gran precaución o no utilizarse en absoluto en los pacientes febriles o tóxicos con disentería, o en aquellos con diarrea sanguinolenta.

Los antibióticos, con o sin loperamida, reducen el número de heces no formadas. Un tratamiento de corta duración (3 días) con fluoroquinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol, azitromicina o rifaximina es eficaz; la elección del antibiótico depende de la edad del paciente, del microorganismo potencial y de los patrones de resistencia local del microorganismo. Sin embargo, los antibióticos tienen a menudo un cociente de riesgos y beneficios negativo cuando se sopesan los efectos adversos potenciales con la necesidad de tratamiento para los cuadros autolimitados y de duración breve, como la diarrea del viajero. La azitromicina tiene varias ventajas sobre otros antibióticos. Se toma sola una dosis (1.000 mg), la tasa de resistencia antimicrobiana es baja y su perfil de seguridad es bueno. Además, a diferencia de rifaximina, puede usarse en los casos graves de diarrea con fiebre o heces sanguinolentas, e incluso puede administrarse a los niños. Otra opción es combinar azitromicina con fármacos antimotilidad, como loperamida. Los viajeros deben recordar que la diarrea puede ser un síntoma de otras enfermedades graves, como el paludismo. Por tanto, si la diarrea persiste o si aparecen otros síntomas, como fiebre, los viajeros deben buscar atención médica. Para obtener una información actualizada sobre los patógenos locales y sus patrones de resistencia, puede consultarse la página de internet www.cdc.gov/travel.

PREVENCIÓN

Los viajeros deben beber bebidas embotelladas o enlatadas o agua hervida. Deben evitar el hielo, las ensaladas y las frutas que no hayan pelado ellos mismos. Si es posible, el alimento se debe tomar caliente. El pescado crudo o semicrudo constituye un riesgo, al igual que comer en un restaurante en lugar de en una casa particular. Las piscinas y otros sitios acuáticos recreativos también pueden estar contaminados.

No se recomienda la profilaxis rutinaria para los niños o adultos previamente sanos. Sin embargo, los viajeros deberían llevar azitromicina (menores de 16 años de edad) o ciprofloxacino (mayores de 16 años) y comenzar con tratamiento antibiótico si desarrollan diarrea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Al-Abri SS, Beeching NJ, Nye FJ: Traveller's diarrhoea, *Lancet Infect Dis* 5:349-360, 2005.

Applegate JA, Walker CLF, Ambikapathi R, et al: Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children, *BMC Public Health* 13(Suppl 3):S16, 2013.

Arvelo W, Hinkle J, Nguyen TA, et al: Transmission risk factors and treatment of pediatric shigellosis during a large daycare center–associated outbreak of multidrug resistant *Shigella sonnei*, *Pediatr Infect Dis J* 28:976-980, 2009.

Bhutta ZA, Das JK, Walker N, et al: Lancet Diarrhoea and Pneumonia Interventions Study Group. Interventions to address deaths from childhood pneumonia and diarrhoea equitably: what works and at what cost? *Lancet* 381(9875):1417-1429, 2013.

Bhutta ZA, Nelson EA, Lee WS, et al: Recent advances and evidence gaps in persistent diarrhea, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47:260-265, 2008.

Bhutta ZA, Black RE, Chopra M, et al: Excellent can be the enemy of good: the case of diarrhoea management—Authors' reply, *Lancet* 382(9889):308, 2013.

Bhutta ZA1, Das JK, Rizvi A, et al: Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet* 382(9890):452-477, 2013.

Black RE, Victora CG, Walker SP, et al: Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries, *Lancet* 382(9890):427-451, 2013.

Bryant K, McDonald LC: *Clostridium difficile* infections in children, *Pediatr Infect Dis J* 28:145-146, 2009.

Cartwright RY: Food and waterborne infections associated with package holidays, *J Appl Microbiol* 94:12S-24S, 2003.

Centers for Disease Control and Prevention: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Arsenic Toxicity. How should patients overexposed to arsenic be treated and managed? http://www.atsdr.cdc.gov/csem/csem.asp?csem=1&po=13.

Centers for Disease Control and Prevention: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Cadmium Toxicity. clinical assessment—laboratory tests. http://www.atsdr.cdc.gov/csem/csem.asp?csem=6&po=15.

Centers for Disease Control and Prevention: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Cadmium Toxicity. how should patients exposed to cadmium be treated and managed? http://www.atsdr.cdc.gov/csem/csem.asp?csem=6&po=16.

Centers for Disease Control and Prevention: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxic substances portal—copper. http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/tf.asp?id=205&tid=37#bookmark09.

Centers for Disease Control and Prevention: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxic Substances portal—mercury. http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/tf.asp?id=113&tid=24#bookmark09.

Centers for Disease Control and Prevention: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Cholinesterase inhibitors. http://www.atsdr.cdc.gov/csem/csem.asp?csem=11&po=23.

Centers for Disease Control and Prevention: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). ToxFAQs for tin. http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/tf.asp?id=542&tid=98.

Centers for Disease Control and Prevention: CDC's laboratory response to toxins. http://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/Toxins_Fact_Sheet.pdf.

Centers for Disease Control and Prevention: Ciguatera fish poisoning—New York City, 2010-2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(4):61-66, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Division of Foodborne, Bacterial, and Mycotic Diseases, National Center for Zoonotic, Vector-Borne, and Enteric Diseases. Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC), http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/enterotoxigenic_ecoli/.

Centers for Disease Control and Prevention: Emergence of new norovirus strain GII.4 Sydney—United States, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(3):55, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Global Health–Division of Parasitic Diseases and Malaria. Parasites—angiostrongyliasis (also known as Angiostrongylus infection). http://www.cdc.gov/parasites/angiostrongylus/.

Centers for Disease Control and Prevention: Global Health–Division of Parasitic Diseases and Malaria. Amebiasis. Treatment information. http://www.cdc.gov/dpdx/amebiasis/tx.html.

Centers for Disease Control and Prevention: Global Health–Division of Parasitic Diseases and Malaria. Parasites—Toxoplasmosis (Toxoplasma infection). http://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/.

Centers for Disease Control and Prevention: Global Health–Division of Parasitic Diseases and Malaria. Parasites—trichinellosis (also known as trichinosis). http://www.cdc.gov/parasites/trichinellosis/health_professionals/index.html#tx.

Centers for Disease Control and Prevention: Incidence and trends of infection with pathogens transmitted commonly through food—foodborne diseases active surveillance network, 10 U.S. Sites, 1996-2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(15):283-288, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). Campylobacter. Available at: http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/campylobacter/#diagnose.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). Botulism. http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/botulism/.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Clostridium perfringens. http://www.cdc.gov/foodsafety/clostridium-perfingens.html#howis.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). Escherichia coli (E. coli). http://www.cdc.gov/ecoli/general/index.html#what_shiga.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). Listeria (listeriosis). http://www.cdc.gov/listeria/treatment.html.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). Salmonella. http://www.cdc.gov/salmonella/general/prevention.html.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). Shigellosis. http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/shigellosis/#diagnose.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). Cholera. http://www.cdc.gov/cholera/diagnosis.html.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). Cholera—Vibrio cholerae infection. Recommendations for the use of antibiotics for the treatment of cholera. http://www.cdc.gov/cholera/treatment/antibiotic-treatment.html.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). Vibrio Illness (Vibriosis)—Vibrio parahaemolyticus. http://www.cdc.gov/vibrio/vibriop.html.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). Vibrio Illness (Vibriosis)—Vibrio vulnificus. http://www.cdc.gov/vibrio/vibriov.html.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). Parasites—Cryptosporidium (also known as "Crypto"). http://www.cdc.gov/parasites/crypto/.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). Nitazoxanide. http://www.cdc.gov/parasites/crypto/health_professionals/tx.html.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). Parasites—Giardia. http://www.cdc.gov/parasites/giardia/.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Environmental Health (NCEH)/Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Case definition: tetrodotoxin. http://emergency.cdc.gov/agent/tetrodotoxin/casedef.asp.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Division of Global Migration and Quarantine (DGMQ). Fish poisoning in travelers: ciguatera and scombroid. http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/fish-poisoning-ciguatera-scombroid.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Division of Global Migration and Quarantine (DGMQ). Food poisoning from marine toxins. http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-2-the-pre-travel-consultation/food-poisoning-from-marine-toxins.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Environmental Health (NCEH)/Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Case definition: thallium. http://emergency.cdc.gov/agent/thallium/casedef.asp.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Immunization and Respiratory Diseases: Division of Bacterial Diseases. Yersinia enterocolitica. http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/yersinia_g.

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Hepatitis A vaccination. http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hepa/default.htm.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Viral Diseases. Norovirus. http://www.cdc.gov/norovirus/index.html.
Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. Rotavirus. http://www.cdc.gov/rotavirus/clinical.html.
Centers for Disease Control and Prevention: Cryptosporidiosis surveillance—United States, 2006-2008, *MMWR Surveill Summ* 59(6):1-14, 2010.
Centers for Disease Control and Prevention: *Escherichia coli* O157:H7 infections in children associated with raw milk and raw colostrum from cows—California, 2006, *MMWR* 57:625-628, 2008.
Centers for Disease Control and Prevention: Giardiasis surveillance, United States 2006-2008, *MMWR Surveill Summ* 59(6):15-25, 2010.
Centers for Disease Control and Prevention: Multiple-serotype Salmonella gastroenteritis outbreak after a reception—Connecticut, 2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59(34):1093-1097, 2010.
Centers for Disease Control and Prevention: Outbreak of acute gastroenteritis transmitted by person-to-person contact–United States, 2009-2010, *MMWR Surveill Summ* 61(9):1-12, 2012.
Centers for Disease Control and Prevention: Outbreak of cryptosporidiosis associated with a splash park—Idaho, 2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58(22):615-618, 2009.
Centers for Disease Control and Prevention: Outbreak of Shiga toxin–producing Escherichia coli O157 infection associated with a day camp petting zoo—Pinellas County, Florida, May-June 2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58(16):426-428, 2009.
Centers for Disease Control and Prevention: Outbreak of staphylococcal food poisoning from a military unit lunch party–United States, July 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(50):1026-1028, 2013.
Centers for Disease Control and Prevention: Surveillance for foodborne disease outbreaks—United States, 2006, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58(22):609-614, 2009.
Centers for Disease Control and Prevention: Surveillance for foodborne disease outbreaks—United States, 2009-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(3):41-48, 2013.
Centers for Disease Control and Prevention: Surveillance waterborne disease outbreaks associated with drinking water and other nonrecreational water—United States, 2009-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(35):714-720, 2013.
Centers for Disease Control and Prevention: Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines, *MMWR Recomm Rep* 60(RR–3):1-18, 2011.
Das JK, Ali A, Salam RA, et al: Antibiotics for the treatment of cholera, *Shigella* and *Cryptosporidium* in children, *BMC Public Health* 13(Suppl 3):S10, 2013.
Das JK, Kumar R, Salam RA, et al: The effect of antiemetics in childhood gastroenteritis, *BMC Public Health* 13(Suppl 3):S9, 2013.
Das JK, Lassi ZS, Salam RA, et al: Effect of community based interventions on childhood diarrhea and pneumonia: uptake of treatment modalities and impact on mortality, *BMC Public Health* 13(Suppl 3):S29, 2013.
Das JK, Tripathi A, Ali A, et al: Vaccines for the prevention of diarrhea due to cholera, shigella, ETEC and rotavirus, *BMC Public Health* 13(Suppl 3):S11, 2013.
Davies AP, Chalmers RM: Cryptosporidiosis, *BMJ* 339:963-967, 2009.
DuPont HL: Bacterial diarrhea, *N Engl J Med* 361:1560-1569, 2009.
Elliott EJ: Acute gastroenteritis in children, *BMJ* 334:35-40, 2007.
Fagundes-Neto U: Persistent diarrhea: still a serious public health problem in developing countries, *Curr Gastroenterol Rep* 15(9):1-6, 2013.
Feliciano L, Li J, Lee J, et al: Efficacies of sodium hypochlorite and quaternary ammonium sanitizers for reduction of norovirus and selected bacteria during ware-washing operations, *PLoS ONE* 7(12):e50273, 2012.
Food and Drug Administration: FDA permits marketing of first test that can simultaneously identify 11 causes of infectious gastroenteritis. [Press release]. Retrieved from: http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm335274.htm. 2013.
Freedman SB, Ali S, Oleszczuk M, et al: Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of systematic reviews of interventions commonly used in developed countries, *Evid Based Child Health* 8(4):1123-1137, 2013.
Freedman SB, Cho D, Boutis K, et al: Assessing the palatability of oral rehydration solutions in school-aged children, *Arch Pediatr Adolesc Med* 164(8):696-702, 2010.
Glass RI, Parashar UD, Estes MK: Norovirus gastroenteritis, *N Engl J Med* 361:1776-1784, 2009.
Goldman RD, Friedman JN, Parkin PC: Validation of the clinical dehydration scale for children with acute gastroenteritis, *Pediatrics* 122:545-549, 2008.
Goode B, O'Reilly C, Dunn J, et al: Outbreak of *Escherichia coli* O157, *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:42-48, 2009.
Gould LH, Rosenblum I, Nicholas D, et al: Contributing Factors in restaurant-associated foodborne disease outbreaks, FoodNet Sites, 2006 and 2007, *J Food Prot* 76(11):1824-1828, 2013.
Harris JR, Bergmire-Sweat D, Schlegel JH, et al: Multistate outbreak of Salmonella infections associated with small turtle exposure, 2007-2008, *Pediatrics* 124:1388-1394, 2009.
Kotloff KL, James PN, William CB, et al: Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study, *Lancet* 382(9888):209-222, 2013.
Lamberti LM, Walker CLF, Black RE: Systematic review of diarrhea duration and severity in children and adults in low-and middle-income countries, *BMC Public Health* 12(1):276, 2012.
Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, et al: Global causes of diarrheal disease mortality in children, 5 years of age: a systematic review, *PLoS ONE* 8(9):e72788, 2013.
Lenters LM, Das JK, Bhutta ZA: Systematic review of strategies to increase use of oral rehydration solution at the household level, *BMC Public Health* 13(Suppl 3):S28, 2013.
Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, et al: Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants, *N Engl J Med* 362:289-298, 2010.
Maki DG: Coming to grips with foodborne infection—peanut butter, peppers, and nationwide Salmonella outbreaks, *N Engl J Med* 360:949-954, 2009.
Mettee Zarecki SL, Bennett SD, Hall J, et al: US outbreak of human Salmonella infections associated with aquatic frogs, 2008-2011, *Pediatrics* 131(4):724-731, 2013.
Munos MK, Walker CLF, Black RE: The effect of oral rehydration solution and recommended home fluids on diarrhoea mortality, *Int J Epidemiol* 39(Suppl 1):i75-i87, 2010.
Munos MK, Walker CLF, Black RE: The effect of rotavirus vaccine on diarrhoea mortality, *Int J Epidemiol* 39(Suppl 1):i56-i62, 2010.
Murphy MS: Management of bloody diarrhoea in children in primary care, *BMJ* 336:1010-1015, 2008.
Murray CJL, Vos T, Lozano R, et al: Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet* 380(9859):2197-2223, 2013.
Osterholm MT: Foodborne disease in 2011—the rest of the story, *N Engl J Med* 2364(10):889-891, 2011.
Painter JA, Hoekstra RM, Ayers T, et al: Attribution of foodborne illnesses, hospitalizations, and deaths to food commodities by using outbreak data, United States, 1998-2008, *Emerg Infect Dis* 19(3):407-415, 2013.
Patro B, Szymanski H, Szajewska H: Oral zinc for the treatment of acute, gastroenteritis in Polish children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Pediatr* 157:984-988, 2010.
Payne DC, Vinjé J, Szilagyi PG, et al: Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children, *N Engl J Med* 368(12):1121-1130, 2013.
Probiotics revisited, Med Lett Drugs Ther 55(1407):3-4, 2012.
Qadir MI, Arshad A, Ahmad B: Zinc: Role in the management of diarrhea and cholera, *World J Clin Cases* 1(4):140, 2013.
Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, et al: Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico, *N Engl J Med* 362:299-305, 2010.
Rimhanen-Finne R, Niskanen T, Hallanvuo S, et al: Yersinia pseudotuberculosis causing a large outbreak associated with carrots in Finland, 2006, *Epidemiol Infect* 137(3):342-347, 2009.
Ross AGP, Olds GR, Cripps AW, et al: Enteropathogens and chronic illness in returning travelers, *N Engl J Med* 368:1817-1824, 2013.
Rossignol JF, Abu-Zakry M, Hussein A, et al: Effect of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhoea: randomized double-blind placebo-controlled trial, *Lancet* 368:124-129, 2006.
Rouhani S, Meloney L, Ahn R, et al: Alternative rehydration methods: a systematic review and lessons for resource-limited care, *Pediatrics* 127:e748-e757, 2011.
Sabot O, Schroder K, Yamey G, et al: Scaling up oral rehydration salts and zinc for the treatment of diarrhoea, *BMJ* 344:e940, 2012.
Santos M, Maraon R, Miguez C, et al: Use of racecadotril as outpatient treatment for acute gastroenteritis: a prospective, randomized, parallel study, *J Pediatr* 155:62-67, 2009.
Shavit I, Brant R, Nijsen-Jordan C, et al: A novel imaging technique to measure capillary-refill time: improving diagnostic accuracy for dehydration in young children with gastroenteritis, *Pediatrics* 118:2402-2408, 2006.
Sotir MJ, Ewald G, Kimura AC, et al: Outbreak of *Salmonella wandsworth* and *typhimurium* infections in infants and toddlers traced to a commercial vegetable-coated snack food, *Pediatr Infect Dis J* 28:1041-1046, 2009.
Spandorfer PR, Alessandrini EA, Joffe MD, et al: Oral versus intravenous rehydration of moderately dehydrated children: a randomized, controlled trial, *Pediatrics* 115:295-301, 2005.
Stachan NJC, Forbes KJ: The growing UK epidemic of human campylobacteriosis, *Lancet* 376:665-666, 2010.
Walker CLF, Black RE: Zinc for the treatment of diarrhoea: effect on diarrhoea morbidity, mortality and incidence of future episodes, *Int J Epidemiol* 39(Suppl 1):i63-i69, 2010.

booksmedicos.org

Walker CLF, Perin J, Aryee MJ, et al: Diarrhea incidence in low-and middle-income countries in 1990 and 2010: a systematic review, *BMC Public Health* 12(1):220, 2012.
Walker CLF, Rudan I, Liu L, et al: Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea, *Lancet* 381(9875):1405-1416, 2013.
William AB: Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd NE, Mailstop A30, Atlanta, GA 30333.
Zanger P, Nurjadi D, Gabor J, et al: Effectiveness of rifaximin in prevention of diarrhea in diarrhoea in individuals travelling to south and southeast Asia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet* 13(11):946-954, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Fox TG, Manaloor JJ, Christenson JC: Travel-related infections in children, *Pediatr Clin North Am* 60(2):507-527, 2013.

Gascón J: Epidemiology, etiology and pathophysiology of traveler's diarrhea, *Digestion* 73(Suppl 1):102-108, 2006.

Hearn P, Doherty T: Diarrhoea in travellers, *Medicine (Baltimore)* 42(2):84-88, 2014.

Hill DR, Ryan ET: Management of travellers' diarrhoea, *BMJ* 337:863-867, 2008.

Leung AK, Robson WL, Davies HD: Traveler's diarrhea, *Adv Ther* 23:519-527, 2006.

Paulke-Korinek M, Kollaritsch H: Treatment of traveler's diarrhea, *Curr Opin Infect Dis*:1-7, 2013.

booksmedicos.org

Capítulo 341

Diarrea crónica

Alfredo Guarino, David Branski y Harland S. Winter

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La diarrea crónica se define como un volumen de heces mayor de 10 g/kg/día en lactantes/niños pequeños y mayor de 200 g/día en niños mayores con una duración ≥14 días. En la práctica, esto significa evacuar deposiciones sueltas o acuosas más de 3 veces al día. *Despertarse por la noche para defecar suele ser un signo de una diarrea de causa orgánica.* Su epidemiología responde a 2 patrones diferentes. En los países en vías de desarrollo, la diarrea crónica suele deberse a una infección intestinal que dura más de lo esperado. Este síndrome suele definirse como una *diarrea prolongada* y no hay una distinción clara entre ésta y la diarrea crónica. En los países con un nivel socioeconómico elevado, la diarrea crónica es menos habitual y su etiología es más variada, con un patrón relacionado con la edad. El pronóstico de la diarrea depende de su causa y oscila desde afecciones benignas y autolimitadas, como la diarrea de los niños pequeños, hasta enfermedades congénitas graves, como la enfermedad por inclusión microvellositaria, que puede causar un fracaso intestinal progresivo.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos de la diarrea suelen dividirse en secretores y osmóticos, pero a menudo intervienen ambos. Además, pueden contribuir trastornos inflamatorios y de la motilidad. La diarrea secretora suele asociarse con grandes volúmenes de heces acuosas y persiste cuando se retira la alimentación oral. La diarrea osmótica depende de la alimentación oral y los volúmenes de heces no suelen ser tan masivos como en la forma secretora (fig. 341-1).

La **diarrea secretora** se caracteriza por flujos activos de agua y electrólitos hacia la luz intestinal, que son secundarios a la inhibición de la absorción neutra de NaCl en los enterocitos de las microvellosidades o a un incremento de la secreción electrógena de cloruro en las células de las criptas secretoras debida a la apertura del canal de cloruro regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). El resultado es una mayor secreción desde las criptas que la absorción en las vellosidades, que persiste durante el ayuno. Los otros componentes de la maquinaria secretora de iones en el enterocito son: 1) el cotransportador Na-K-2Cl para la entrada de cloruro en el enterocito, 2) la bomba Na-K (que reduce la concentración intracelular de Na^+, lo que determina el gradiente que dirige una mayor entrada de Na^+) y 3) el canal selectivo de K^+ (que permite al K^+, una vez que ha entrado en la célula junto con el Na^+, volver al líquido extracelular).

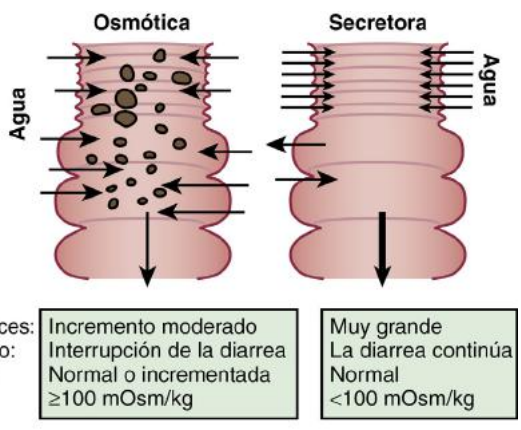

Figura 341-1 **Vías de diarrea osmótica y secretora.** La diarrea osmótica se debe a una lesión funcional o estructural del epitelio intestinal. Los solutos no absorbidos y con actividad osmótica arrastran agua hacia la luz. La osmolalidad de las heces y el hiato iónico suelen estar aumentados. La diarrea se interrumpe en los niños cuando no comen. En la diarrea secretora, los iones se bombean de forma activa al intestino por la acción de secretagogos exógenos y endógenos. Por lo general, no existe una lesión intestinal. La osmolalidad y el hiato iónico están dentro del rango de referencia. Se pierden grandes volúmenes de heces con independencia de la ingesta alimentaria.

La secreción electrógena está inducida por un incremento de la concentración intracelular de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), guanosina monofosfato cíclico (GMPc) o calcio en respuesta a las enterotoxinas microbianas, o a residuos endógenos endocrinos o no endocrinos, como las citocinas inflamatorias. Otro mecanismo de diarrea secretora es la inhibición de la vía electroneutra acoplada al NaCl, que implica los intercambiadores Na^+/H^+ y Cl^-/HCO_3^-. Los defectos de los genes de estos intercambiadores son responsables de la diarrea congénita de Na^+ y Cl^-, respectivamente.

La **diarrea osmótica** se debe a la presencia de nutrientes no absorbidos en la luz intestinal, debido a uno o más de los siguientes mecanismos: 1) lesión intestinal (como en las infecciones entéricas), 2) reducción de la superficie de absorción funcional (como en la enfermedad celíaca), 3) déficit de una enzima digestiva o transportadora de nutrientes (como en la deficiencia de lactasa), 4) disminución del tiempo de tránsito intestinal (como en la diarrea funcional) y 5) sobrecarga de nutrientes que supera la capacidad digestiva (p. ej., sobrealimentación, sorbitol de los zumos de frutas). Con independencia del mecanismo, la fuerza osmótica generada por los solutos no absorbidos arrastra el agua a la luz intestinal. Un ejemplo de diarrea osmótica es la intolerancia a la lactosa. La lactosa, si no se absorbe en el intestino delgado, alcanza el colon, donde se fermenta hasta producir ácidos orgánicos de cadena corta, liberando hidrógeno que se detecta en la prueba del aliento de lactosa, lo que genera una sobrecarga osmótica. En muchos niños, la diarrea crónica se debe a varios mecanismos.

ETIOLOGÍA

Las **infecciones entéricas** son la causa más frecuente con gran diferencia de diarrea crónica en los países en vías de desarrollo e industrializados, pero el pronóstico difiere bastante. En los primeros, otros procesos asociados, como VIH/SIDA, paludismo o tuberculosis, provocan malnutrición que altera la respuesta inmunitaria del niño, potenciando de este modo la probabilidad de que se prolongue la diarrea o de que se adquiera otra infección entérica. En los niños con VIH/SIDA, la infección viral deteriora por sí misma la función inmunitaria y puede desencadenar un círculo vicioso con malnutrición. Las infecciones secuenciales con el mismo patógeno o con otros diferentes también pueden causar diarrea crónica.

Escherichia coli enteroadhesiva y *Giardia lamblia* se han implicado en la diarrea crónica en los países en vías de desarrollo, mientras que en los países desarrollados, la diarrea infecciosa crónica suele seguir una evolución benigna y la etiología suele ser viral, sobre todo por rotavirus y norovirus (tabla 341-1). Los microorganismos oportunistas provocan

Tabla 341-1 Lista comparativa de patógenos prevalentes y cuadros en niños con diarrea infecciosa persistente en países industrializados y en vías de desarrollo

PAÍSES INDUSTRIALIZADOS	PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO
Clostridium difficile *Escherichia coli* enteroagregativo	*E. coli* enteroagregativo *E. coli* atípico *E. coli* productor de enterotoxina termoestable/termolábil *Shigella*
Astrovirus Norovirus Rotavirus* Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SBID) Síndrome diarreico postenteritis	Rotavirus* *Cryptosporidium* *Giardia lamblia* Esprúe tropical

*Más frecuentes en países industrializados que en países en vías de desarrollo como patógeno de diarrea crónica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

diarrea de forma exclusiva, más grave o por períodos más prolongados, en poblaciones específicas, como los niños inmunodeprimidos. Determinados patógenos causan diarrea crónica o exacerbaciones en numerosas enfermedades crónicas. *Clostridium difficile* o citomegalovirus actúan como patógenos oportunistas en pacientes oncológicos y en pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias. *Cryptosporidium* puede inducir una diarrea prolongada grave en pacientes con SIDA.

En el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, la diarrea puede deberse a una interacción directa entre el microorganismo y el enterocito o a la desconjugación y deshidroxilación de las sales biliares y la hidroxilación de los ácidos grasos, debido a una proliferación anómala de las bacterias en el intestino proximal. El síndrome diarreico postenteritis es una afección clínico anatomopatológica en la que la lesión de la mucosa del intestino delgado persiste después de una gastroenteritis aguda. La sensibilización a antígenos alimentarios, una deficiencia secundaria de disacaridasa, infecciones persistentes, la reinfección con un patógeno entérico, o los efectos adversos de la medicación pueden ser responsables del síndrome diarreico postenteritis, al parecer por alteraciones de la microflora intestinal. La diarrea funcional, que puede guardar relación con la patogenia del síndrome de intestino irritable, puede deberse a complicaciones de una gastroenteritis aguda. La diarrea crónica no infecciosa es la manifestación de una serie de procesos heterogéneos que varían en función de la edad del paciente (tabla 341-2; v. también tabla 336-5).

Una reducción de la superficie absortiva intestinal provoca diarrea en la enfermedad celíaca, una intolerancia permanente al gluten que tiene una base genética y que afecta hasta a 1/100 personas por lo demás sanas, dependiendo del origen geográfico. En el huésped genéticamente susceptible, la gliadina, la proteína principal del gluten, reacciona con el sistema inmunitario para inducir atrofia vellositaria. La reducción de la superficie de absorción funcional es reversible si se instaura una dieta estricta sin gluten. La enfermedad celíaca se manifiesta con síntomas intestinales más intensos en los niños pequeños. La **alergia a la proteína de la leche de vaca** y a otros alimentos puede manifestarse como diarrea crónica, sobre todo durante la lactancia. La gastroenteritis eosinofílica se caracteriza por infiltración eosinofílica de la pared intestinal y muestra una asociación estrecha con la atopia. Sin embargo, mientras que la diarrea en la alergia alimentaria responde a la retirada del alimento responsable, esto no siempre sucede en la gastroenteritis eosinofílica, en la que podría necesitarse supresión inmunitaria.

La intolerancia a la lactasa o la malabsorción de hidratos de carbono puede deberse a un defecto enzimático en el borde en cepillo de lactasa, sacarasa-isomaltasa, o a un defecto en la proteína cotransportadora de sodio/glucosa (SGLT1) que se transcribe en el gen *SLC5A1* causando una malabsorción congénita de glucosa-galactosa. El resultado de estas mutaciones genéticas es la diarrea crónica. Más a menudo, la intolerancia a la lactosa se debe a un déficit de lactasa secundario a una lesión de la mucosa intestinal. En función de la etnia, puede comenzar una pérdida de actividad de la lactasa progresiva y asociada a la edad alrededor de los 7 años que afecta al 80% de la población de la raza no blanca, y la hipolactasia adquirida puede ser responsable de la diarrea crónica en niños mayores que reciben leche de vaca (déficit de lactasa de tipo adulto).

En los niños mayores y adolescentes, **las enfermedades intestinales inflamatorias, incluida la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la enfermedad intestinal inflamatoria indeterminada,** son causas destacadas de diarrea crónica, que a menudo se asocian a dolor abdominal, elevación de marcadores inflamatorios y aumento de las concentraciones de calprotectina o lactoferrina (v. cap. 336). La edad de inicio de la enfermedad intestinal inflamatoria es amplia, y se han descrito casos infrecuentes en el primer mes de vida, pero el pico de incidencia en la infancia se produce durante la adolescencia. La gravedad de los síntomas es sumamente variable, con un patrón caracterizado por períodos

Tabla 341-2 Principales etiologías de diarrea crónica no infecciosa en niños menores y mayores de 2 años

ETIOLOGÍA	MENORES DE 2 AÑOS	MAYORES DE 2 AÑOS
Procesos digestivos anormales	Síndrome de Shwachman-Diamond, déficit enzimático pancreático aislado, pancreatitis crónica, síndrome de Johanson-Blizzard, síndrome de Pearson. Déficit de tripsinógeno y enterocinasa: colestasis crónica; uso de secuestradores de sales biliares; malabsorción primaria de ácidos biliares	Fibrosis quística, resección del íleon terminal
Malabsorción de nutrientes	Déficit congénito de sacarasa-isomaltasa; déficit congénito de lactasa; malabsorción de glucosa-galactosa; malabsorción de fructosa; intestino corto congénito	Hipoalactasia; intestino corto adquirido
Inmunitaria/inflamatoria	Alergia alimentaria; enteropatía autoinmunitaria; inmunodeficiencias primarias y secundarias; síndrome IPEX	Enfermedad celíaca; gastroenteritis eosinofílica, enfermedades intestinales inflamatorias
Defectos estructurales	Enfermedad de inclusión microvellositaria, enteropatía en penacho, diarrea fenotípica, déficit de heparán sulfato, déficit de integrina $\alpha_2\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$, linfangiectasia, anendocrinosis entérica (mutación de neurogenina-3)	Raras
Defectos de electrólitos y del transporte de metabolitos	Diarrea de cloruro congénita, diarrea de sodio congénita, acrodermatitis enteropática, déficit selectivo de folato, abetalipoproteinemia, mutación activadora de la guanilato ciclasa	Diarrea de cloruro de comienzo tardío
Trastornos de la motilidad	Enfermedad de Hirschsprung, seudoobstrucción intestinal crónica (neurógena y miopática)	Tirotoxicosis
Enfermedades neoplásicas	Tumores neuroendocrinos secretores de hormonas: apudomas como VIPoma, Zollinger- Ellison, y mastocitosis	Tumores neuroendocrinos secretores de hormonas: apudomas como VIPoma, Zollinger- Ellison, y mastocitosis
Diarrea asociada a sustancias exógenas	Ingesta excesiva de líquidos carbonatados, alimentos o bebidas con sorbitol, manitol, o xilitol; ingesta excesiva de antiácidos o de laxantes con lactulosa o $Mg(OH)_2$; ingesta excesiva de bebidas que contienen metilxantinas (cola, té, café)	Ingesta excesiva de líquidos carbonatados, alimentos o bebidas con sorbitol, manitol, o xilitol; ingesta excesiva de antiácidos o de laxantes con lactulosa o $Mg(OH)_2$; ingesta excesiva de bebidas que contienen metilxantinas (cola, té, café)
Diarrea crónica inespecífica	Diarrea funcional*	Síndrome de intestino irritable†

*Hasta los 4 años, según los criterios de Roma III 4.
†Mayores de 5 años, según los criterios de Roma III.
IPEX, síndrome de inmunodisrregulación y poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X; VIPoma, tumor de polipéptido intestinal vasoactivo.

booksmedicos.org

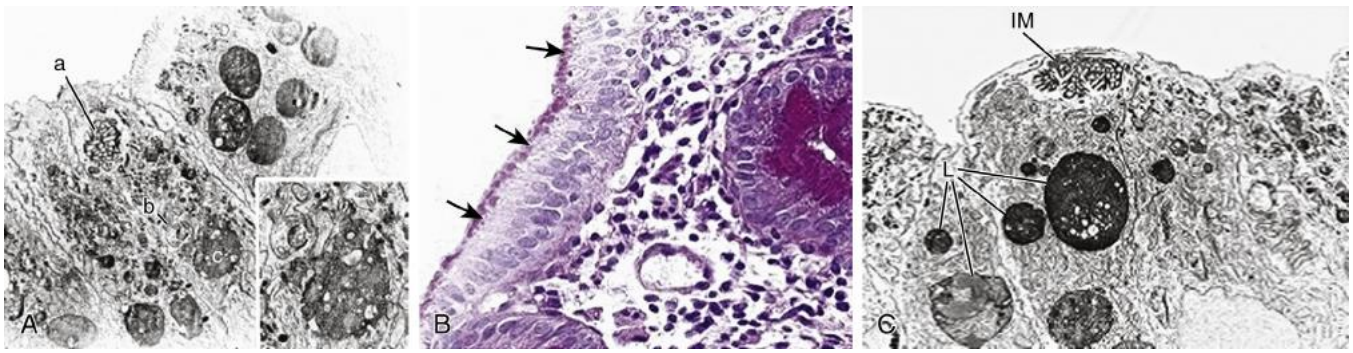

Figura 341-2 Enfermedad por inclusión microvellositaria. **A,** De arriba hacia abajo: inclusión microvellositaria (a), un gránulo con pocas microvellosidades *(b)* y un lisosoma *(c)* detectado en el mismo enterocito. *Recuadro*: mayor aumento de b y c ×11.000, recuadro ×21.500. **B,** Enfermedad de inclusión microvellositaria. La tinción con PAS muestra un material abundante PAS-positivo *(flechas)* en la parte apical del citoplasma del enterocito. **C,** Enfermedad de inclusión microvellositaria. El enterocito de la vellosidad carece de microvellosidades con borde en cepillo, mientras que su citoplasma apical contiene una inclusión microvellositaria *(IM)* y muchos lisosomas *(L)* ×5.500. (***A*** *De Morroni M, Cangiotti AM, Guarino A, y cols.: Unusual ultrastructural features in microvillous inclusion disease: a report of two cases,* Virchows Archiv *448:805-810, 2006.*)

prolongados de bienestar, seguidos de exacerbaciones. El retraso del crecimiento y los retrasos en la maduración sexual pueden anteceder al inicio de los síntomas gastrointestinales hasta en 18 meses.

La diarrea crónica puede ser una manifestación de una mala digestión debida a **trastornos pancreáticos** exocrinos. En la mayoría de los pacientes con fibrosis quística, la insuficiencia pancreática provoca malabsorción de grasas (esteatorrea) y proteínas. En el síndrome de Shwachman-Diamond**,** la hipoplasia pancreática exocrina puede asociarse a neutropenia, cambios óseos y pérdida intestinal de proteínas. Los defectos enzimáticos pancreáticos específicos aislados causan malabsorción de grasas y/o proteínas. La pancreatitis familiar**,** asociada a una mutación del gen del tripsinógeno, puede asociarse a insuficiencia pancreática y diarrea crónica. Las mutaciones en CFTR, CTRC, PRSS1, SPINK1 y SPINK5 se asocian a pancreatitis hereditaria.

Los trastornos hepáticos pueden causar una disminución de las sales biliares, lo que provoca malabsorción de grasas. La pérdida de ácidos biliares puede asociarse a enfermedades del íleon terminal, como enfermedad de Crohn o a una afección tras una resección ileal. En la malabsorción primaria de ácidos biliares**,** los recién nacidos y los lactantes de corta edad presentan diarrea crónica y malabsorción de grasa debido a mutaciones del transportador ileal de ácidos biliares.

La etiología más benigna es la diarrea crónica inespecífica**,** que engloba la diarrea funcional (o diarrea de los niños pequeños) en los menores de 4 años de edad y el síndrome del intestino irritable a partir de los 5 años. La enfermedad se engloba dentro de los trastornos funcionales, pues el dolor abdominal se asocia claramente con diarrea alternada con estreñimiento y un crecimiento de peso y talla normales.

La diarrea puede ser el resultado de una **ingesta excesiva de líquidos e hidratos de carbono.** Si la ingesta de líquidos del niño es mayor de 150 ml/kg/24 h, dicha ingesta debería reducirse a no más de 90 ml/kg/24 h. El niño suele estar irritable los primeros 2 días tras la restricción hídrica; sin embargo, el mantenimiento de esta estrategia durante varios días más reduce la frecuencia y el volumen de las defecaciones. Si los antecedentes alimentarios sugieren que el niño ingiere una cantidad significativa de zumos de frutas, debería reducirse la cantidad de los zumos responsables. El sorbitol, que es un azúcar no absorbible, está presente en los zumos de manzana, pera y ciruela, y puede causar diarrea en los niños pequeños. Los zumos de manzana y de pera contienen más cantidad de fructosa que de glucosa, lo que se cree que causa diarrea en los niños pequeños. En los niños mayores, el síndrome del intestino irritable suele asociarse a dolor abdominal y puede relacionarse con ansiedad, depresión y otros trastornos psicológicos.

La etiología más grave engloba varias afecciones heterogéneas congénitas que constituyen el **síndrome de diarrea refractaria,** que suele deberse a un defecto permanente de la estructura o función del intestino, cuya consecuencia es un fracaso intestinal progresivo y a menudo irreversible. Las etiologías principales de la diarrea refractaria son los defectos estructurales de los enterocitos, los trastornos de la motilidad intestinal, los trastornos con base inmunitaria, el síndrome de intestino corto y trastornos sin anomalías demostrables.

Los **defectos estructurales de los enterocitos** se deben a anomalías moleculares específicas que causan una diarrea grave de inicio precoz. En la enfermedad por inclusión microvellositaria, las microvellosidades están secuestradas en vacuolas debido a un defecto en el tráfico apical de proteínas, que altera la polaridad del enterocito (fig. 341-2). La displasia epitelial intestinal (o enteropatía en penacho) se caracteriza por el hacinamiento de los enterocitos que producen anomalías epiteliales que simulan penachos (lágrimas). Se ha detectado un depósito anómalo de laminina y del proteoglucano heparán sulfato en la membrana basal de los epitelios intestinales. Una distribución intestinal anómala de las $\alpha_2\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$ integrinas se ha implicado en la enteropatía en penacho. Estas proteínas ubicuas intervienen en las interacciones intercelulares y célula-matriz, y desempeñan un papel crucial en el desarrollo y la diferenciación celulares.

Los defectos del transporte de electrólitos son un subgrupo de defectos estructurales de los enterocitos, entre los que se encuentra la diarrea congénita de cloruro, en la que una mutación del gen del miembro 3 de la familia 26 de transportadores de solutos (*SLC26A3*) causa una malabsorción grave de Cl^- intestinal debido a un defecto o ausencia del intercambiador Cl^-/HCO_3^-. El defecto secundario de la secreción de bicarbonato provoca alcalosis metabólica y acidificación del contenido intestinal, con una mayor inhibición de la absorción de Na^+ dependiente del intercambiador Na^+/H^+. Los pacientes con diarrea congénita de sodio presentan unas características clínicas similares debido a un intercambiador Na^+/H^+ defectuoso en el intestino delgado y grueso, lo que causa pérdidas fecales masivas de Na^+ y acidosis grave. El síndrome de diarrea familiar causado por una mutación en la guanilato ciclasa C se caracteriza por dolor abdominal, trastornos de la motilidad e inflamación, junto con diarrea secretora leve.

Dentro de los **trastornos de motilidad intestinal** están el desarrollo y la función anormales del sistema nervioso entérico, como la enfermedad de Hirschprung y la seudoobstrucción intestinal idiopática crónica (que abarca a las formas neurógena y miógena). Otros trastornos de la motilidad pueden ser secundarios a procesos extraintestinales, como el hipertiroidismo y la esclerodermia. Los trastornos de la motilidad se asocian con estreñimiento o diarrea, o con ambos, pero el primero suele dominar el cuadro clínico.

Los **procesos autoinmunitarios** pueden afectar al epitelio intestinal, de forma aislada o en asociación con síntomas extraintestinales. La enteropatía autoinmunitaria se caracteriza por la producción de anticuerpos antienterocitos y anticélulas caliciformes, sobre todo IgA, pero también IgG, dirigidos contra los componentes del borde en cepillo del enterocito o el citoplasma y por una respuesta autoinmunitaria celular con activación de los linfocitos T de la mucosa. Una disregulación inmunitaria ligada al cromosoma X, el **síndrome IPEX** (poliendocrinopatía y enteropatía) se asocia con fenotipos variables de diarrea crónica. Otros defectos de inmunorregulación observados en pacientes con agammaglobulinemia, déficit aislado de IgA y trastornos de inmunodeficiencia combinada pueden dar lugar a diarrea infecciosa persistente.

La **hipersensibilidad a múltiples proteínas alimentarias** se considera una causa de síndrome de diarrea refractaria. Sin embargo, suele ser

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 341-3 Niño con diarrea fenotípica que presenta dismorfia facial, hipertelorismo y pelo lanoso. La etiología se desconoce, pero la presencia de hermanos afectados sugiere una transmisión autosómica recesiva.

un diagnóstico de exclusión y se basa en una relación entre *cualquier* alimento ingerido y la diarrea. En la mayoría de los casos, la intolerancia a múltiples alimentos no se confirma al final en la exposición oral, y la mayoría de los niños pueden reanudar una dieta sin restricciones.

La diarrea fenotípica, denominada también diarrea sindrómica o síndrome trico-hepato-entérico, es una rara enfermedad en la que existe dismorfia facial, pelo lanoso, diarrea intensa y malabsorción (fig. 341-3). La mitad de los pacientes tienen hepatopatía.

El **síndrome del intestino corto** (v. cap. 338.7) es la etiología individual más frecuente de diarrea y fracaso intestinal. Muchas anomalías intestinales, como las estenosis, la atresia segmentaria y malrotación pueden requerir una resección quirúrgica, pero la causa más frecuente de intestino corto es la enterocolitis necrosante. En estas afecciones, el intestino residual puede ser insuficiente para realizar sus funciones de digestión y absorción. En raras ocasiones, un niño puede nacer con intestino delgado corto congénito que provoca retrasos del crecimiento. En casos infrecuentes de diarrea crónica grave, los síntomas digestivos pueden ser la manifestación inicial de una enfermedad mitocondrial, como las glucoproteínas deficientes en carbohidratos, o de una inmunodeficiencia primaria.

La **hipersensibilidad a múltiples proteínas alimentarias** se considera una causa de síndrome de diarrea prolongada. Parece que es consecuencia de una reacción contra proteínas específicas contenidas en los alimentos. La diarrea suele resolverse con el ayuno o cuando se instaura una fórmula basada en aminoácidos. Aunque la mayoría de los niños con intolerancia alimentaria puede reanudar una dieta regular, durante toda su vida se mantienen algunas restricciones. Cuando la causa de la diarrea es indeterminada y la evolución clínica es incompatible con trastornos orgánicos, se debería sospechar un trastorno facticio por poderes.

BASES MOLECULARES Y GENÉTICAS DEL SÍNDROME DE DIARREA PROLONGADA

Recientemente se han identificado las bases genéticas y moleculares de varias causas de diarrea prolongada y se ha propuesto una clasificación nueva para los trastornos diarreicos congénitos (TCD) (tabla 341-3). Los TCD son un grupo de enteropatías, graves pero infrecuentes, con

Tabla 341-3 Clasificación de los trastornos diarreicos congénitos en función de su defecto molecular y de su herencia

DEFECTOS DE DIGESTIÓN, ABSORCIÓN Y TRANSPORTE DE NUTRIENTES Y ELECTRÓLITOS				
	GEN			
ENFERMEDAD	***Nombre***	***Localización***	**TRANSMISIÓN E INCIDENCIA**	**MECANISMO**
Genes que codifican enzimas del borde en cepillo				
Déficit congénito de lactasa (LD)	*LCT*	2q21.3	AR, 1/60.000 en Finlandia; menor en otros grupos étnicos	Osmótica
Déficit congénito de sacarasa-isomaltasa (SID)	*SI*	3q26.1	AR, 1/5.000; incidencia mayor en Groenlandia, Alaska, y Canadá	Osmótica
Déficit congénito de maltasa-glucoamilasa (MGD)	No definido	—	Pocos casos descritos	Osmótica
Genes que codifican transportadores de membrana				
Malabsorción de glucosa-galactosa (GGM)	*SLC5A1*	22q13.1	AR, se han descrito unos pocos cientos	Osmótica
Malabsorción de fructosa (FM)	No definido	—	Hasta el 40%	Osmótica
Síndrome de Fanconi-Bickel (FBS)	*SLC2A2*	3q26.2	AR, raro, frecuencia mayor en la consanguinidad	Osmótica
Acrodermatitis enteropática (ADE)	*SLC39A4*	8q24.3	AR, 1/ 500.000	Osmótica
Diarrea de cloruro congénita (CCD, DIAR 1)	*SLC26A3*	7q31.1	AR, esporádica; frecuente en algunas etnias	Osmótica
Intolerancia proteica lisinúrica (LPI)	*SLC7A7*	14q11.2	AR, aproximadamente 1/60.000 en Finlandia y Japón; rara en otros grupos étnicos	Osmótica
Malabsorción primaria de ácidos biliares (PBAM)	*SLC10A2*	13q33.1	AR	Secretora
Fibrosis quística (CF)	*CFTR*	7q31.2	AR, 1/2.500	Osmótica
Genes que codifican enzimas pancreáticas				
Déficit de enterocinasa (EKD)	*PRSS7*	21q21	AR	Osmótica

booksmedicos.org

Tabla 341-3 Clasificación de los trastornos diarreicos congénitos en función de su defecto molecular y de su herencia *(cont.)*

DEFECTOS DE DIGESTIÓN, ABSORCIÓN Y TRANSPORTE DE NUTRIENTES Y ELECTRÓLITOS

ENFERMEDAD	GEN		TRANSMISIÓN E INCIDENCIA	MECANISMO
	Nombre	***Localización***		
Pancreatitis hereditaria (HP)	*PRSS1* *SPINK1*	7q34 5q32	AR, casos con mutaciones compuestas en genes diferentes; las mutaciones en *PINK1* también pueden ocasionar pancreatitis tropical	Osmótica
Ausencia congénita de lipasa pancreática (APL)	*PNLIP*	10q25.3	—	Osmótica
Genes que codifican proteínas del metabolismo de las lipoproteínas				
Abetalipoproteinemia (ALP)	*MTTP*	4q27	AR, cerca de 100 casos descritos; frecuencia mayor en judíos askenazí	Osmótica
Hipobetalipoproteinemia (HLP)	*Apo B*	2p24.1	Autosómica dominante	Osmótica
Enfermedad de retención de quilomicrones (CRD)	*SAR1B*	5q31.1	AR, cerca de 40 casos descritos	Osmótica
Genes que codifican otros tipos de proteínas				
Diarrea de sodio congénita (CSD, DIAR 3)	*SPINT2* (solamente CSD sindrómico)	19q13.2	AR	Osmótica
Síndrome de Shwachman-Diamond (SDS)	*SBDS*	7q11	AR	Osmótica
Mutación activadora de GUCY2C	Guanilato ciclasa-C	Desconocido	AD	Secretora
Genes que codifican otras enzimas				
Defecto en la síntesis de triglicéridos	*DGAT1*	Variante de corte (cromosoma 8, 145541756 A G) en el lugar del donante de corte 32 del exón 8, alterando la invariante GT a GC	AR	Enteropatía perdedora de proteínas

ENFERMEDAD	NÚMERO OMIM	TRANSMISIÓN E INCIDENCIA	MECANISMO
DEFECTOS EN LA DIFERENCIACIÓN Y LA POLARIZACIÓN DE LOS ENTEROCITOS			
Enfermedad de inclusión microvellositaria (MVID, DIAR 2)	251850	AR; rara; frecuencia mayor entre los navajo	Secretora
Enteropatía congénita en penacho (CTE, DIAR 5)	613217	AR; 1/50.000-100.000; frecuencia mayor entre los árabes	Secretora
Síndrome tricohepatoentérico (THE)	222470	AR; 1/400.000	Secretora
DEFECTOS DE LA DIFERENCIACIÓN DE LA CÉLULA ENTEROENDOCRINA			
Diarrea de malabsorción congénita (CMD, DIAR 4)	610370	AR; pocos casos descritos	Osmótica
Déficit de proproteína convertasa 1/3 (PCD)	600955	AR	Osmótica
DEFECTOS DE LA MODULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA INTESTINAL			
Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1 (APS1)	240300	AR; AD (1 familia)	Secretora
Disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía, ligado al cromosoma X (IPEX)	601410	Ligado al cromosoma X (casos autosómicos descritos), muy rara	Secretora
Síndrome de tipo IPEX	—	No ligado al cromosoma X	Secretora

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo.

una presentación clínica similar a pesar de su diferente evolución. Sin embargo, la diarrea es el resultado de anomalías estructurales y funcionales que dan lugar a diarrea secretora u osmótica. A menudo la diarrea se manifiesta poco después de nacer o en el momento del nacimiento, pero en sus formas más leves puede pasar desapercibida durante varios años. Los TCD son enfermedades raras, aunque en trastornos más específicos sí se conocen sus defectos genéticos y su transmisión. La intolerancia hereditaria a la fructosa se asocia a mutaciones en el gen *asdob* que codifica la enzima aldolasa B, situada fundamentalmente en el hígado e implicada en el metabolismo de la fructosa. Los individuos con intolerancia hereditaria a la fructosa pueden manifestar náuseas, dolor y distensión abdominal, vómitos, diarrea e hipoglucemia. La ingestión continuada de fructosa provoca hepatomegalia y a la larga cirrosis. La incidencia de la intolerancia hereditaria a la fructosa se sitúa en 1/20.000-30.000. Por el contrario, la malabsorción de fructosa es frecuente en el mundo occidental, con una incidencia cercana al 40%. Estos individuos no pueden absorber fructosa y a menudo desarrollan distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea y flatulencias. No presentan hepatopatías.

La incidencia de otros trastornos genéticos asociados a los TCD oscila desde 1/2.500 para la fibrosis quística, 1/5.000 para el déficit de sacarosa-isomaltasa, 1/60.000 para el déficit congénito de lactasa, a 1/400.000 para el síndrome tricohepatoentérico. En la mayoría de los TCD, como la poliendocrinopatía, el síndrome (IPEX) ligado al cromosoma x, o el síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1, es probable que la aplicación de la secuenciación del exoma aumente la identificación de más pacientes con estas causas inusuales de diarrea crónica.

Algunos TCD son más frecuentes en determinados grupos étnicos en los que son comunes los matrimonios consanguíneos, o en ciertas regiones geográficas por los efectos de los fundadores. Por ejemplo, el déficit congénito de lactasa es más frecuente en Finlandia; la intolerancia proteica lisinúrica tiene una incidencia mayor en Finlandia y Japón por el efecto de los fundadores, y en estos dos grupos étnicos se observó una mutación concreta. Se identificó un defecto en el gen *DGAT1* usando la secuenciación de la totalidad del exoma en una familia de judíos askenazíes y se asoció a un inicio precoz de vómitos y diarrea no sanguinolenta con enteropatía perdedora de proteínas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La mayoría de los casos de síndrome diarreico prolongado no son fáciles de tratar. Su evolución natural guarda relación con la enfermedad intestinal primaria y con el defecto específico en la absorción del nutriente. El tratamiento es más favorable en los trastornos de la motilidad y en la enteropatía autoinmunitaria que en los defectos estructurales de los enterocitos. Los niños con trastornos de la motilidad pueden manifestar síntomas persistentes, pero rara vez son mortales; sin embargo, los niños con defectos estructurales de los enterocitos tienen una evolución más grave, peor pronóstico, y tienen más probabilidades de ser candidatos a trasplante intestinal (v. cap. 339). Los TCD de comienzo tardío pueden ser relativamente más leves y se diagnostican más tarde.

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES

Debido al amplio espectro de las etiologías, el enfoque médico debería basarse en algoritmos diagnósticos que comienzan con la valoración de las causas infecciosas, y después con la edad del niño, el patrón ponderal y a continuación los factores clínicos y epidemiológicos. El inicio precoz podría sugerir una afección congénita y grave. En una etapa posterior de la infancia y hasta los 2 años de edad, las infecciones y alergias son más frecuentes, mientras que las enfermedades inflamatorias son más habituales en los niños mayores y los adolescentes. La enfermedad celíaca, por una parte, y la diarrea inespecífica crónica, por otra, siempre deberían tenerse en cuenta, con independencia de la edad, debido a su frecuencia relativamente elevada a cualquier edad.

Los antecedentes familiares y personales pueden proporcionar indicaciones útiles que sugieran una etiología congénita, alérgica o inflamatoria. Los antecedentes de polihidramnios son compatibles con una diarrea congénita de cloruro o de sodio o, por el contrario, con la fibrosis quística. Un inicio agudo de diarrea que evoluciona de forma prolongada sugiere un síndrome postenteritis o sobrecrecimiento del intestino delgado o el inicio de una diarrea crónica inespecífica (diarrea del niño pequeño). En los niños con diarrea crónica inespecífica suele haber un antecedente de gastroenteritis aguda. La presencia de diarrea con alimentos concretos puede indicar una base de nutrientes, como la intolerancia a nutrientes concretos (fructosa). La evaluación antropométrica es un paso esencial para evaluar si la diarrea ha afectado al peso corporal y al crecimiento. La cuantía de la pérdida de peso proporciona una estimación de la gravedad de la diarrea. La normalidad del peso y del crecimiento sugieren una diarrea funcional que puede responder a un tratamiento dietético simple.

La exploración física inicial debería incluir una evaluación general y del estado nutricional. La deshidratación, el marasmo o el kwashiorkor requieren unas intervenciones de soporte precoces para estabilizar al paciente. La evaluación nutricional debería comenzar con la evaluación de las curvas de peso y altura, así como del índice de peso para la altura, con el fin de determinar el impacto de la diarrea sobre el crecimiento. El peso suele verse afectado antes que la altura, pero con el tiempo el crecimiento lineal también se ve afectado, y ambos parámetros pueden ser igual de anómalos a largo plazo. La valoración del estado nutricional engloba la historia dietética, así como pruebas bioquímicas y nutricionales. La ingesta calórica debería determinarse cuantitativamente y se debería apreciar de forma detallada la relación entre las modificaciones de peso y la ingesta de energía.

Los marcadores bioquímicos ayudan a graduar la malnutrición (tabla 341-4). La semivida de las proteínas séricas puede diferenciar entre una malnutrición a corto o a largo plazo. La evaluación de la composición corporal puede realizarse mediante la medición de la circunferencia en la zona media del brazo y el grosor del pliegue tricipital o, con más precisión, mediante un análisis de impedancia bioeléctrica o con un escáner de absorciometría de rayos X de emisión dual (DEXA). Siempre debe considerarse la evaluación de las concentraciones de micronutrientes. Las carencias de zinc, magnesio, vitamina A y folato se asocian a diarrea crónica y, por tanto, deberían administrarse siempre que fuese necesario.

El diagnóstico de diarrea funcional se basa exclusivamente en datos clínicos, utilizando criterios establecidos y relacionados con la edad. Hay que reseñar que un niño con diarrea funcional podría «tratarse» de forma inadecuada con una dieta hipocalórica diluida con el fin de reducir la diarrea, alterando su crecimiento.

La búsqueda de la etiología puede basarse en las causas relevantes de diarrea para la edad del niño. La diarrea mantenida con el ayuno o las concentraciones fecales de electrólitos discriminan entre la diarrea secretora y la osmótica. Los síntomas asociados y determinadas pruebas aportan pistas diagnósticas de importancia. Los signos de inflamación general, como fiebre, deposiciones con moco o sangre, y el dolor abdominal sugieren una enfermedad intestinal inflamatoria. La presencia de eczema o asma se asocia a un trastorno alérgico, mientras que las manifestaciones extraintestinales específicas (artritis, diabetes, trombocitopenia, etc.) pueden sugerir una enfermedad autoinmunitaria. Determinadas lesiones cutáneas pueden sugerir una acrodermatitis enteropática, que podría responder a la administración de zinc. Determinadas anomalías faciales y un pelo lanoso se asocian a diarrea fenotípica (fig. 341-3).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los estudios microbiológicos de las muestras de heces deberían incluir una lista exhaustiva de bacterias, virus y protozoos. El sobrecrecimiento bacteriano intestinal proximal puede evaluarse utilizando la prueba de hidrógeno en el aliento después de una carga oral de glucosa o lactulosa, aunque cualquiera de estos sustratos puede causar resultados falsos.

Los primeros estudios diagnósticos de un niño con diarrea crónica deberían incluir siempre una valoración de una posible inflamación intestinal midiendo la calprotectina y la lactoferrina fecal, así como pruebas serológicas para enfermedad celíaca (v. cap. 338.2). El papel de la biopsia mucosa viene condicionado por la evaluación diagnóstica cruenta en consulta con un gastroenterólogo pediátrico.

La evaluación no invasiva de las funciones de digestión-absorción y de la inflamación intestinal desempeña un papel clave en el estudio diagnóstico (tabla 341-5). Las anomalías de la función de digestión-absorción sugieren una afectación del intestino delgado, mientras que la inflamación intestinal, como se demuestra por el incremento de calprotectina y de óxido nítrico rectal, sugiere colitis. La histología es esencial para establecer el grado de afectación de la mucosa, observando cambios en las células epiteliales o identificando microorganismos intracelulares específicos, como citomegalovirus, o la presencia de parásitos. La microscopia electrónica es esencial para detectar anomalías estructurales celulares, como la enfermedad por inclusión microvellositaria. La inmunohistoquímica permite el estudio de la activación inmunitaria de la mucosa, así como de otros tipos celulares (células de músculo liso y neuronas entéricas).

Las pruebas de imagen tienen un papel fundamental en la estrategia diagnóstica. La ecografía abdominal puede ayudar a detectar anomalías

Tabla 341-4 Grado de malnutrición estimado por las concentraciones de proteínas viscerales en niños con diarrea crónica

PROTEÍNA VISCERAL	SEMIVIDA	VALORES DE REFERENCIA	MALNUTRICIÓN LEVE	MALNUTRICIÓN MODERADA	MALNUTRICIÓN GRAVE
Albúmina	20 días	30-45 g/l	3-2,9 g/l	2,8-2,5 g/l	<2,5 g/l
Prealbúmina	2 días	0,2-0,4 g/l	0,2-0,18 g/l	0,17-0,1 g/l	<0,1 g/l
Proteína transportadora de retinol	12 h	2,6-7,6 g/l	2,5-2 g/l	1,9-1,5 g/l	<1 g/l
Transferrina	8 días	218-411 µg/dl	200-150 µg/dl	149-100 µg/dl	<100 µg/dl
Hierro sérico	11-19 h	16-124 µg/dl	15-13 µg/dl	12-10 µg/dl	<10 µg/dl

Considerar también las concentraciones de los siguientes micronutrientes: calcio, zinc, magnesio, yodo, vitamina A, vitamina C, vitamina B_1.

booksmedicos.org

Tabla 341-5 Pruebas incruentas para determinar las funciones de digestión-absorción intestinales y pancreáticas, así como la inflamación intestinal

PRUEBA	VALORES DE REFERENCIA	IMPLICACIÓN
Concentración de α_1-antitripsina	<0,9 mg/g heces	Aumento de la permeabilidad intestinal y pérdida de proteínas
Esteatocrito	<2,5% (>2 años de edad) de incremento sobre los valores relacionados con la edad (<2 años)	Malabsorción de grasa
Sustancias reductoras fecales	Ausente	Malabsorción de carbohidratos
Concentración de elastasa	>200 µg/g heces	Función pancreática
Concentración de quimotripsina	>7,5 U/g > 375 U/24 h	Función pancreática
Sangre oculta en heces	Ausente	Pérdida de sangre fecal, inflamación intestinal distal
Concentración de calprotectina	100 µg/g heces (en niños hasta 4 años) <50 µg/g (mayores de 4 años)	Inflamación intestinal
Leucocitos fecales	<5/campo microscópico	Inflamación colónica
Óxido nítrico en el dializado rectal	<5 µM de NO_2^-/NO_3^-	Inflamación rectal
Prueba dual de absorción de azúcares (celobiosa/manitol)	Proporción de excreción urinaria: 0,01 ±0,018	Aumento de la permeabilidad intestinal
Sobrecarga oral de xilosa	25 mg/dl	Disminución de la superficie intestinal

hepáticas o pancreáticas o un aumento del grosor de la pared ileal distal que sugiera una enfermedad intestinal inflamatoria. Una radiografía simple de abdomen es útil para detectar una distensión por gas que sugiere obstrucción intestinal o aumento de retención de heces en el colon. El gas intramural o portal puede observarse en la enterocolitis necrosante o en la invaginación intestinal. Las anomalías estructurales, como los divertículos, la malrotación, la estenosis, el asa ciega y la enfermedad intestinal inflamatoria, así como los trastornos de motilidad, pueden apreciarse después de una comida con bario y un tránsito seriado de todo el intestino. La endoscopia con cápsula permite explorar la totalidad del tubo digestivo en busca de cambios estructurales, inflamación o sangrados y la SmarPill mide la presión, el pH y la temperatura a medida que avanza por el tubo digestivo, valorando la motilidad.

Se deben realizar estudios específicos cuando existan dudas diagnósticas concretas. Las pruebas de punción y de parche pueden respaldar un diagnóstico de alergia alimentaria. No obstante, la dieta de eliminación, suspendiendo el alimento nocivo sospechoso de la dieta y con una sobrecarga posterior, es la estrategia más fiable para establecer el diagnóstico. La malabsorción de ácidos biliares puede estudiarse mediante la retención del análogo de ácidos biliares ^{75}Se-ácido homocólico-taurina (^{75}SeHCAT) en la circulación enterohepática. Está indicado realizar una gammagrafía con octreotida radiomarcada cuando se sospecha una proliferación neoplásica de células APUD (captación y descarboxilación de precursores de aminas). En otras enfermedades, diversas pruebas de imagen específicas, como la TC o la colangiopancreatorresonancia magnética retrógrada endoscópica o la colangiopancreatorresonancia magnética pueden tener una utilidad diagnóstica significativa.

Una vez que se han descartado los patógenos infecciosos y que se ha realizado una evaluación nutricional, puede llevarse a cabo un enfoque escalonado del niño con diarrea crónica. Las etiologías principales de la diarrea crónica deben investigarse en función de las características de la diarrea y los nutrientes específicos afectados. La secuenciación de la totalidad del exoma suele ser beneficiosa en los niños con sospecha de diarrea crónica con causas mendelianas. El enfoque diagnóstico secuencial es esencial para minimizar el uso innecesario de procedimientos cruentos y los costes globales, a la vez que se optimiza el rendimiento del estudio diagnóstico (tabla 341-6).

TRATAMIENTO

La diarrea crónica asociada con una alteración del estado nutricional siempre debería considerarse una enfermedad grave y el tratamiento debería comenzarse de forma precoz. Dicho tratamiento consta de medidas generales de soporte, rehabilitación nutricional, dieta de eliminación y fármacos. El tratamiento farmacológico consiste en medicaciones para etiologías específicas, así como intervenciones destinadas a contrarrestar la secreción de líquidos y/o estimular la restauración del epitelio intestinal alterado. Debido a que el fallecimiento se debe en la mayoría de los casos a deshidratación, la reposición de las pérdidas hidroelectrolíticas es la intervención precoz fundamental.

La rehabilitación nutricional suele ser esencial y se basa en una evaluación clínica y bioquímica. Deben identificarse y evitarse los nutrientes potencialmente nocivos. En la malnutrición moderada o grave, la ingesta calórica puede incrementarse progresivamente al 50% o más por encima de las cantidades diarias recomendadas. La capacidad de absorción intestinal debería monitorizarse con pruebas de función digestiva. En los niños con esteatorrea, los triglicéridos de cadena media pueden ser la fuente principal de lípidos. Una dieta sin lactosa debería comenzarse en todos los niños con diarrea crónica, como recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS). La lactosa suele sustituirse por maltodextrina o por una combinación de carbohidratos complejos. Una fórmula sin sacarosa está indicada en la deficiencia de sacarasa-isomaltasa. Las dietas semielementales o elementales tienen el doble objetivo de superar la intolerancia alimentaria (que puede ser la causa principal de la diarrea crónica, sobre todo en la lactancia y la primera infancia) y de facilitar la absorción de nutrientes. La secuencia de eliminación debería graduarse desde dietas menos restringidas hasta más restringidas, por ejemplo, desde un hidrolizado de proteínas de leche de vaca hasta una fórmula basada en aminoácidos, dependiendo de la situación del niño. En los lactantes con un compromiso grave, puede ser conveniente comenzar con una alimentación basada en aminoácidos.

La enteral o parenteral debería considerarse cuando no es factible la nutrición oral o cuando ésta fracasa. La nutrición enteral puede administrarse por una sonda nasogástrica o de gastrostomía, y está indicada en los niños que no pueden alimentarse por vía oral, ya sea por enfermedades intestinales primarias o por una debilidad extrema. La nutrición enteral continua es eficaz en los niños con una reducción de la función de absorción, como los que tienen un síndrome de intestino corto donde la superficie mucosa restante está intacta. En la emaciación extrema, la nutrición enteral podría no tolerarse, y se requiere nutrición parenteral.

La suplementación con micronutrientes y vitaminas forma parte de la rehabilitación nutricional y evita problemas adicionales, sobre todo en los niños malnutridos de países en vías de desarrollo. La suplementación con zinc es un factor destacado tanto en la prevención como en el tratamiento de la diarrea crónica, porque favorece la absorción de hierro, restaura la proliferación epitelial y estimula la respuesta inmu-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 341-6 Estudio diagnóstico secuencial para los niños con diarrea crónica

PASO 1	PASO 2
Microbiología intestinal	***Morfología intestinal***
Coprocultivos	Endoscopia e histología estándar yeyunal/colónica*
Microscopia para parásitos	Morfometría
Virus	Tinción con PAS
Prueba de H_2 en el aliento	Microscopia electrónica
Cribado para enfermedad celíaca	Imágenes (tránsito de intestino superior e inferior, endoscopia con cápsula)
Serología de acuerdo a la edad y al nivel de IgA (incluyendo AGA IgA/IgG, EMA IgA/IgG, tTG IgA/IgG)	**PASO 3**
Pruebas incruentas de	***Pruebas especiales***
Función intestinal (como prueba de doble azúcar, xilosemia, prueba de absorción de hierro)	Inmunohistoquímica intestinal
Función pancreática (amilasa, lipasa, elastasa fecal)	Anticuerpos antienterocito
Inflamación intestinal (calprotectina fecal, óxido nítrico rectal)	Cromogranina y catecolaminas séricas
Pruebas de alergia alimentaria	Autoanticuerpos
Pruebas de punción/parche	Medición de ^{75}SeHCAT
Ecografías abdominales (gammagrafía del último asa intestinal)	Actividades enzimáticas del borde en cepillo
	Estudios de motilidad y electrofisiológicos

*La decisión de realizar una endoscopia de vías digestivas altas o bajas puede estar repaldada por pruebas incruentas.
AGA, anticuerpos antigliadina; EMA, anticuerpos antiendomisio; PAS, ácido peryódico de Schiff; tTG, transglutaminasa tisular; ^{75}SeHCAT, ^{75}Se-ácido homocólico-taurina.

Tabla 341-7 Tratamiento de la diarrea persistente infecciosa

	FACTOR	INDICACIONES	DOSIS	DURACIÓN
Antibióticos	Trimetoprima-sulfametoxazol	*Salmonella* spp., *Shigella*	10-50 mg/kg/día en 2 dosis divididas al día v.o.	7 días
	Azitromicina	*Shigella*	1.er día: 12 mg/kg/día una vez al día v.o. 2.°-5.° días: 6 mg/kg/día una vez al día v.o.	5 días
	Ciprofloxacino		20-30 mg/kg/día en 2 dosis divididas v.o. o i.v.	7 días
	Ceftriaxona		50-100 mg/kg/día una vez al día i.m. o i.v.	7 días
	Eritromicina	*Campylobacter*	50 mg/kg/día en 2-3 dosis divididas v.o.	7 días
	Metronidazol	*Giardia, Entamoeba*	20-30 mg/kg/día en 2-3 dosis divididas v.o.	7 días Sobrecrecimiento bacteriano intestinal pequeño
Antiparasitarios	Nitazoxanida Albendazol	Amebiasis, giardiasis, criptosporidiosis e infecciones por helmintos	100 mg cada 12 h para niños de 12-47 meses 200 mg cada 12 h para niños de 4-11 años 500 mg cada 12 h para niños mayores de 11 años 400 mg una vez	3 días
Probióticos	*Lactobacillus* GG		$1\text{-}2 \times 10^{11}$-$1 \times 10^{11}$ UFC/día v.o.	Durante un mínimo de 7 días o hasta que ceda la diarrea
	Saccharomyces boulardii		1×10^{10} gérmenes vivos (500 mg)/día v.o.	Durante un mínimo de 7 días o hasta que ceda la diarrea
Inmunoglobulina sérica humana		Diarrea grave por *Rotavirus*	300 mg/kg una sola administración oral	
Antisecretores	Racecadotril	Diarrea secretora	1,5 mg/kg cada 8 h v.o.	Durante un mínimo de 7 días o hasta que ceda la diarrea
Adsorbentes	Diosmectite		3-6 g cada 12-24 h v.o.	5 días

i.m., vía intramuscular; i.v., vía intravenosa; v.o. vía oral.

nitaria. La rehabilitación nutricional tiene un efecto beneficioso general sobre el estado general del paciente, la función intestinal y la respuesta inmunitaria.

La diarrea funcional en los niños puede beneficiarse de una dieta basada en el principio de 4F (disminución de fructosa y fluidos, aumento de grasa [*fat*] y fibra). Los probióticos se han usado con cierto éxito como tratamiento complementario, al comprobarse que los cambios en la microflora intestinal podrían ser beneficiosos en otras enfermedades intestinales.

El tratamiento farmacológico consiste en antibióticos, supresión inmunitaria y medicamentos que pueden inhibir la pérdida de líquido y favorecer el crecimiento celular. Si se detecta un patógeno bacteriano, se deberían prescribir antibióticos específicos. El tratamiento antibiótico empírico puede usarse en niños con sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, o en quienes se sospeche una diarrea infecciosa. En la tabla 341-7 se resume el tratamiento de diarrea persistente post-infecciosa. La supresión inmunitaria debería considerarse en situaciones concretas, como la enteropatía autoinmunitaria.

booksmedicos.org

El tratamiento también puede dirigirse a modificar procesos fisiopatológicos específicos. La secreción intensa de iones puede reducirse mediante sustancias proabsortivas, como el racecadotrilo (inhibidor de la encefalinasa). En la diarrea por tumores neuroendocrinos, la enfermedad por inclusión microvellositaria y la diarrea grave inducida por enterotoxina, se puede valorar la realización de un tratamiento de prueba con octreotida (análogo de la somatostatina). El zinc fomenta el crecimiento del enterocito y la absorción de iones, y puede ser eficaz cuando la atrofia intestinal y la secreción de iones se asocian. Cuando han fracasado otros intentos, la única opción puede ser la nutrición parenteral o el trasplante intestinal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

341.1 Diarrea secundaria a tumores neuroendocrinos

Helen Spoudeas y David Branski

Algunos tumores infrecuentes de las células neuroendocrinas del eje gastroenteropancreático y de localizaciones suprarrenales y extrasuprarrenales derivan del sistema APUD. Se caracterizan por una producción excesiva de uno o varios péptidos, que cuando se liberan a la circulación ejercen sus efectos endocrinos y pueden medirse mediante métodos radioinmunológicos (en el plasma o como sus metabolitos urinarios) y, por tanto, actúan como marcadores tumorales. En los tumores funcionales desde el punto de vista clínico, la hipersecreción provoca un síndrome identificable que puede constar de diarrea acuosa. Aunque los tumores neuroendocrinos (TNE) son infrecuentes, deberían considerarse una posible causa en los pacientes con una evolución especialmente grave o crónica (que cause una depleción de electrólitos y líquidos), rubefacción, palpitaciones o broncoespasmo asociados, o antecedentes familiares de síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN-1 o MEN-2) (v. tabla 341-8).

Dependiendo del tipo de tumor, el marcador o marcadores peptídicos en el plasma y/o los metabolitos en la orina de 24 horas medidos (en 2 ocasiones), constituyen la base del diagnóstico bioquímico, el pronóstico (carga tumoral) y la monitorización terapéutica. Las pruebas de referencia deberían incluir a la cromogranina A en plasma y el ácido 5-hidroxiindolacético en orina, así como otras determinaciones bioquímicas en función del síndrome sospechado (tabla 341-8). Los tumores carcinoides son TNE gastroenteropancreáticos que suelen localizarse en el intestino medio (en lugar de en el intestino anterior o posterior) provocan diarrea, rubefacción y broncoespasmo, pero debido a su drenaje portal, son los más propensos a debutar de forma tardía y a ser malignos. La localización del tumor se detecta mejor mediante un abordaje con varias modalidades en un centro de excelencia. De este modo, la TC corporal total, la RM y la gammagrafía para el receptor de la somatostatina (debido a que todos los TNE expresan receptores de membrana

Tabla 341-8 Diarrea causada por tumores neuroendocrinos

TUMOR Y TIPO CELULAR	LOCALIZACIÓN	MARCADORES	SIGNOS DE HIPERSECRECIÓN HORMONAL	TRATAMIENTO
Carcinoide	Células argentafines intestinales, por lo general en el intestino medio, también en el intestino anterior y posterior, árbol bronquial ectópico	**Serotonina (5-HT), 5-HIAA urinario**† (diagnóstico) También producen sustancia P, neuropéptido K, somatostatina, VIP, cromogranina A	Diarrea secretora, dolor abdominal cólico, rubefacción, sibilancias (y lesión valvular cardíaca si se localiza en el intestino anterior)	Resección Análogos de somatostatina (paliativo) MEN-1 genético
Gastrinoma, síndrome de Zollinger-Ellison	Páncreas, intestino delgado, hígado y bazo	**Gastrina**	Úlceras pépticas múltiples, diarrea secretora	Bloqueantes H_2, IBP, resección tumoral, (gastrectomía) MEN-1 genético
Mastocitoma	Cutáneos, intestino, hígado y bazo	**Histamina, VIP**	Prurito, rubefacción, apnea Si VIP, diarrea	Bloqueantes H_1 y H_2, cromolina, esteroides, resección si es solitario
Carcinoma medular	Células C del tiroides	**Calcitonina, VIP, prostaglandinas**	Diarrea secretora	Tiroidectomía radical ±linfadenectomía (MEN-2A/B genético, CMT familiar)
Ganglioneuroma, feocromocitoma, ganglioneuroblastoma, neuroblastoma	Células cromafines; abdominal > otras localizaciones; extrasuprarrenal o suprarrenal	**Metanefrinas y catecolaminas** **VIP** VMA, HMA en el neuroblastoma	Hipertensión, taquicardia, palpitaciones paroxísticas, diaforesis, ansiedad, diarrea acuosa*	Bloqueo α-adrenérgico (PA) y β-adrenérgico perioperatorio con soporte de la volemia, resección tumoral MEN-2 genético (gen *RET*), VHL, NF-1, SDH
Somatostatinoma	Páncreas	**Somatostatina**	Diarrea secretora, esteatorrea, colelitiasis, diabetes	Resección MEN-1 genético
VIPoma	Páncreas	**VIP, prostaglandinas**	Diarrea secretora, aclorhidria, hipopotasemia	Análogos de somatostatina, resección MEN-1 genético

*Se ha descrito diarrea sólo en pacientes adultos con feocromocitoma.

†Las sustancias en negrita son los marcadores principales.

CMT, carcinoma medular de tiroides; H_1, receptor de histamina de tipo 1; H_2, receptor de histamina de tipo 2; HMA, ácido homovanílico; IBP, inhibidor de la bomba de protones; MEN-1, neoplasia endocrina múltiple de tipo 1; NF-1, neurofibromatosis de tipo 1; PA, presión arterial; SDH, succinato deshidrogenasa; VHL, enfermedad de von Hippel-Lindau; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo; VMA, ácido vanililmandélico.

Adaptada de Spoudeas HA, editor: Paediatric endocrine tumours. A multidisciplinary consensus statement of best practice from a working group convened under the auspices of the British Society of Paediatric Endocrinology and Diabetes (BSPED) and the United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG), *Crawley, West Sussex, 2005, Novo Nordisk.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Berni Canani R, Terrin G: Recent progress in congenital diarrheal disorders, *Curr Gastroenterol Rep* 13:257-264, 2011.

Born P: Carbohydrate malabsorption in patients with non-specific abdominal complaints, *World J Gastroenterol* 13:5687-5691, 2007.

Buccigrossi V, Nicastro E, Guarino A: Functions of intestinal microflora in children, *Curr Opin Gastroenterol* 29:31-38, 2013.

Fiskerstrand T, Arshad N, Haukanes BI, et al: Familial diarrhea syndrome caused by an activating GUCY2C mutation, *N Engl J Med* 366:1586-1595, 2012.

Guarino A, Lo Vecchio A, Berni Canani R: Chronic diarrhoea in children, *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 26:649-661, 2012.

Haas J, Winter H, Lim E, et al: DGAT1 mutation is linked to a congenital diarrheal disorder, *J Clin Invest* 122:4680-4684, 2012.

Hitzeman N, Romo C: Probiotics for persistent diarrhea in children, *Am Fam Physician* 84:25-26, 2011.

Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al: Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55:221-229, 2012.

Lo Vecchio A, Arigliani M, Russo M, et al: Stepwise diagnostic approach to chronic diarrhea compared with the algorithm proposed in the new Nelson Textbook of Pediatrics, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52:e95, 2011.

Lo Vecchio A, Zacur G: *Clostridium difficile* infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options, *Curr Opin Gastroenterol* 28:1-9, 2012.

Miele E, Giannetti E, Martinelli M, et al: Impact of the Rome II paediatric criteria on the appropriateness of the upper and lower gastrointestinal endoscopy in children, *Aliment Pharmacol Ther* 32:582-590, 2010.

Moore SR: Update on prolonged and persistent diarrhea in children, *Curr Opin Gastroenterol* 27:19-23, 2011.

Salvia G, Guarino A, Terrin G, et al: Neonatal onset intestinal failure: an Italian Multicenter Study, *J. Pediatrics* 153:674-676, 2008.

Simrén M, Barbara G, Flint H, et al: Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report, *Gut* 62:159-176, 2013.

Terrin G, Tomaiuolo R, Passariello A, et al: Congenital diarrheal disorders: an updated diagnostic approach, *Int J Mol Sci* 13:4168-4185, 2012.

Turner D, Levine A, Escher J, et al: Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55:340-361, 2012.

Vanderhoof JA: Chronic diarrhea, *Pediatr Rev* 19:418, 1998.

Zelia GC, Israel EJ: Chronic diarrhea in children, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 33:207-216, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

para péptidos pequeños, p. ej., somatostatina) y una tomografía/TC de emisión positrónica con galio 68 gammagrafía para los focos primarios desconocidos. Los análogos de la somatostatina de acción prolongada también podrían tener utilidad como medida paliativa.

La resección tumoral es el tratamiento de elección, pero puede ser peligrosa y puede precipitar crisis adrenérgicas potencialmente mortales; sólo debería realizarla un cirujano endocrino con experiencia y bajo condiciones anestésicas cuidosamente controladas y con la ayuda de un endocrinólogo. El estudio histoquímico del tumor confirmará el tipo de TNE y la clasificación de los TNE debe basarse en los criterios TNM del Union for International Cancer control de la OMS de 2011 (7.ª edición). Este diagnóstico en un niño debería motivar su derivación para realizar un estudio genético, con el fin de descartar un síndrome de predisposición tumoral, en el que el niño sea el caso índice y para el registro tumoral. El tratamiento y el seguimiento son multidisciplinarios y deben llevarse a cabo en el contexto adecuado para la edad con acceso a especialistas de adultos con experiencia en estos procesos tan infrecuentes.

Capítulo **342**

Dolor abdominal funcional (dolor abdominal crónico no orgánico)

Raman Sreedharan y Chris A. Liacouras

El dolor abdominal recurrente (DAR) en los niños se ha definido como la presencia de al menos 3 episodios de dolor a lo largo de al menos 3 meses que interfiere con la función. En muchas situaciones, el término *dolor abdominal recurrente* se utiliza como sinónimo de *dolor abdominal funcional.* Otros términos, como *dolor abdominal crónico, dolor abdominal no orgánico* y *dolor abdominal psicógeno,* que se han empleado para describir el dolor abdominal en los niños, han causado confusión clínica. El American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain y el North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Abdominal Pain han sugerido que ya no debe utilizarse el término DAR. Las definiciones clínicas recomendadas para el dolor abdominal intermitente prolongado o constante por los mismos comités se recogen en la tabla 342-1.

El dolor abdominal crónico puede ser orgánico o no orgánico, dependiendo de si se identifica una etiología específica. El dolor abdominal no orgánico o dolor abdominal funcional es aquel dolor sin evidencia de anomalías anatómicas, inflamatorias, metabólicas o neoplásicas. Los **trastornos gastrointestinales funcionales (TGIF)** son un grupo de trastornos gastrointestinales (GI) que engloban diversas combinaciones de síntomas GI crónicos o recurrentes no explicados por anomalías estructurales o bioquímicas. El Comité de Roma actualiza y modifica la información sobre los TGIF con fines clínicos y de investigación. El proceso de Roma III tuvo 2 subcomités pediátricos basados en el rango de edad: Recién nacidos/Niños pequeños (0-4 años) y Niños/Adolescentes (4-18 años). El comité de Niños/Adolescentes clasificó los TGIF relacionados con el dolor en la categoría H2 (tabla 342-2). Los criterios de Roma III para el diagnóstico del Dolor Abdominal Funcional en Niños (categoría H2d) y el Síndrome de Dolor Abdominal Funcional en Niños (categoría H2d1) se representan en la tabla 342-3.

La incidencia y prevalencia exactas del dolor abdominal crónico se desconocen. Se ha descrito que el dolor abdominal crónico afecta al 9-15% de los niños. Otras publicaciones indican que el 13% de los alumnos del final de la enseñanza primaria y el 17% de los alumnos de enseñanza secundaria tienen síntomas semanales de dolor abdominal.

Tabla 342-1 Definiciones clínicas recomendadas del dolor abdominal intermitente prolongado o constante en niños

TRASTORNO	DEFINICIÓN
Dolor abdominal crónico	Dolor abdominal intermitente prolongado o constante que es funcional u orgánico (secundario a una enfermedad)
Dolor abdominal funcional	Dolor abdominal sin evidencia demostrable de afecciones patológicas, como trastornos anatómicos, metabólicos, infecciosos, inflamatorios o neoplásicos. El dolor abdominal funcional puede manifestarse con síntomas típicos de dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable, migraña abdominal o síndrome de dolor abdominal funcional
Dispepsia funcional	Dolor abdominal funcional o molestias en la parte superior del abdomen
Síndrome de intestino irritable	Dolor abdominal funcional asociado con alteraciones de la defecación
Migraña abdominal	Dolor abdominal funcional con características migrañosas (dolor abdominal paroxístico con anorexia, náuseas, vómitos o palidez, así como antecedentes maternos de cefaleas migrañosas)
Síndrome de dolor abdominal funcional	Dolor abdominal funcional sin las características de dispepsia, síndrome de intestino irritable o migraña abdominal

Adaptada de Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, y cols.; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain; NASPGHAN Committee on Abdominal Pain: Chronic abdominal pain in children: a clinical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, J Pediatr Gastroenterol Nutr *40(3):245-248, 2005.*

Tabla 342-2 Trastornos GI funcionales infantiles: niños/adolescentes (categoría H)

H1.	Vómitos y aerofagia
H1a.	Síndrome de rumiación en adolescentes
H1b.	Síndrome de vómitos cíclicos
H1c.	Aerofagia
H2.	Dolor abdominal:TGIF relacionados
H2a.	Dispepsia funcional
H2b.	Síndrome de intestino irritable
H2c.	Migraña abdominal
H2d.	Dolor abdominal funcional infantil
H2d1.	Síndrome de dolor abdominal funcional infantil
H3.	Estreñimiento e incontinencia
H3a.	Estreñimiento funcional
H3b.	Incontinencia fecal no retentiva

Adaptada de la Fundación de Roma: Rome III disorders and criteria. *www.romecriteria.org/criteria/*

FISIOPATOLOGÍA

Los síntomas de TGIF pueden deberse a disfunciones de los sistemas sensitivos y motores intestinales. La fisiopatología del dolor abdominal funcional es compleja y no se comprende del todo. Se cree que la hipersensibilidad visceral y los trastornos de la motilidad intervienen en el dolor abdominal funcional. El concepto tradicional de que los trastornos de la motilidad por sí solos tienen un papel destacado en el dolor funcional no se ha confirmado. Se cree que la hipersensibilidad visceral que da lugar a una sensibilidad intestinal anómala ante los estímulos (fisiológicos, psicológicos, nocivos) podría desempeñar un papel más dominante en el dolor abdominal funcional. La hipersensibilidad visceral podría deberse a una interpretación anómala de señales normales por el cerebro o a la emisión de señales anómalas al cerebro, o bien por una combinación de ambos fenómenos. Los receptores de dolor intestinales

booksmedicos.org

Tabla 342-3 Criterios de Roma III para el dolor abdominal funcional en niños H2d y el síndrome de dolor abdominal funcional en niños H2d1

H2d. DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL EN NIÑOS
Los criterios diagnósticos* deben incluir **todo** lo siguiente:
• Dolor abdominal episódico o continuo
• Criterios insuficientes para otros trastornos gastrointestinales funcionales
• Ausencia de evidencia de un proceso inflamatorio, anatómico, metabólico o neoplásico que explique los síntomas del paciente
H2d1. SÍNDROME DE DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL EN NIÑOS
Los criterios diagnósticos* deben satisfacer los correspondientes al dolor abdominal funcional infantil y cumplir al menos un 25% de **uno o más** de los siguientes requisitos:
• Una cierta pérdida de funcionalidad diaria
• Síntomas somáticos adicionales como cefalea, dolor de las extremidades o dificultades con el sueño

*Los criterios se cumplen al menos una vez a la semana durante ≥2 meses antes del diagnóstico.

Adaptada de la Fundación Roma: Rome III disorders and criteria. www.romecriteria.org/criteria/

responden a estímulos mecánicos y/o químicos. Los receptores viscerales pueden responder a estímulos mecánicos y químicos, pero los receptores de la mucosa se estimulan sobre todo por estímulos químicos.

Las vísceras están inervadas por dos tipos de nervios (nervios vagales y raquídeos esplácnicos o pélvicos y raquídeos esplácnicos). Las aferencias raquídeas transportan los impulsos hasta la médula. El asta dorsal de la médula espinal regula la conducción de los impulsos desde los receptores nociceptivos periféricos hasta la médula y el cerebro, y la sensación dolorosa se ve influida además por los centros cognitivos y emocionales. El dolor crónico generado por el sistema nervioso periférico puede producir un aumento de la actividad neural en los centros superiores del sistema nervioso central, lo que perpetúa el dolor. El estrés psicosocial puede afectar a la intensidad y cualidad del dolor mediante estos mecanismos. La respuesta del niño al dolor puede verse influida por el estrés, el tipo de personalidad y el refuerzo de la conducta patológica en el seno familiar. Los sistemas nerviosos autónomo y entérico pueden superponerse al inicio, la percepción y perpetuación del dolor.

Un sistema nervioso entérico (SNE) funcional normal es esencial para coordinar la motilidad intestinal, la secreción y el flujo sanguíneo. Las anomalías del SNE pueden ser un factor subyacente del dolor abdominal funcional. La inflamación del intestino y su papel en la patogenia del dolor abdominal funcional podrían deberse a los efectos de los mediadores y las citocinas inflamatorios (liberados por diversas células inflamatorias) en el SNE. La desregulación de las interacciones entre el cerebro y el intestino también pueden causar dolor abdominal funcional. El papel de ciertos factores desencadenantes del dolor, como la lactosa, el sorbitol, la fructosa, los ácidos biliares o los ácidos grasos, podría deberse a la alteración de la sensibilidad o de la función motora, porque algunos pacientes sienten alivio al eliminarlos de su dieta. La alteración de la permeabilidad intestinal que permite el paso de antígenos alimentarios a la mucosa, lo que causa una estimulación prolongada del sistema inmunitario de la mucosa intestinal y el SNE, también es una causa posible del dolor abdominal funcional.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Al evaluar a un paciente con dolor abdominal crónico, distinguir entre dolor orgánico y funcional puede ser difícil. Se debe considerar una amplia gama de posibles causas orgánicas de dolor abdominal crónico (v. tabla 306-13) antes de establecer el diagnóstico de dolor funcional (no orgánico). Las causas de dolor abdominal crónico citadas con frecuencia son el estreñimiento, la esofagitis, la gastritis, la enfermedad intestinal inflamatoria y, posiblemente, la giardiasis. Hay poca evidencia de que la frecuencia, gravedad o localización del dolor ayude a distinguir entre dolor orgánico y no orgánico. Existe controversia sobre si los despertares nocturnos debidos al dolor corresponden a trastornos orgánicos o si pueden observarse con los síndromes de dolor funcional.

Los niños con dolor abdominal crónico podrían tener síntomas asociados como cefaleas, anorexia, náuseas, vómitos, gas excesivo, diarrea o estreñimiento, así como artralgias, pero esto no ayuda a distinguir entre los trastornos funcionales y orgánicos. Los acontecimientos negativos del estilo de vida y unos niveles elevados de estrés vital tampoco ayudan a distinguir entre dolor orgánico y no orgánico, a pesar de que varias publicaciones han descrito unos mayores niveles de estrés vital en niños con dolor abdominal crónico. Los factores estresantes diarios pueden aumentar la probabilidad de los episodios de dolor, pero no hay evidencia de que los aspectos psicológicos distingan entre el dolor abdominal orgánico y no orgánico. Sin embargo, se deben investigar y tratar los factores psicológicos, porque la evidencia sugiere que los niños con dolor abdominal crónico pueden tener más síntomas de ansiedad y depresión. No se sabe si esto causa el dolor o si es una consecuencia del mismo.

Los niños con dolor funcional no tienen niveles mayores de trastornos conductuales o de conducta en comparación con los controles, pero pueden ser más propensos a presentar síntomas emocionales o trastornos psiquiátricos más adelante en la vida. Los padres de los pacientes con dolor abdominal funcional tienen más síntomas de somatización, ansiedad y depresión. Tanto la familia como el niño afectado (cuando el niño llega a la edad adulta) tienen una mayor incidencia de **síndrome del intestino irritable (SII)**.

Una anamnesis y exploración física exhaustivas identificarán los síntomas y los signos de alarma (tablas 342-4 y 342-5). La presencia de síntomas y signos de alarma requiere más estudios, mientras que su ausencia, una exploración física normal y una prueba de sangre oculta en heces normal bastan para establecer un diagnóstico inicial de dolor abdominal funcional. El enfoque de laboratorio, radiológico o endoscópico de los niños con dolor abdominal crónico debería ser individualizado, dependiendo de lo hallazgos sugeridos por una anamnesis y exploración físicas detalladas.

Tabla 342-4 Síntomas de alarma que suelen requerir más estudios

Dolor que despierta al niño del sueño
Dolor persistente en el hipocondrio o fosa ilíaca del lado derecho
Vómitos significativos (vómitos biliosos, prolongados o cíclicos, o con un patrón preocupante para el médico)
Fiebre inexplicada
Síntomas del aparato genitourinario
Disfagia
Diarrea grave crónica o diarrea nocturna
Hemorragia digestiva
Pérdida de peso involuntaria
Desaceleración del crecimiento lineal
Retraso de la pubertad
Antecedentes familiares de enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad celíaca y enfermedad ulcerosa péptica

Tabla 342-5 Signos de alarma que suelen requerir estudios adicionales

Hipersensibilidad dolorosa localizada en el hipocondrio derecho
Hipersensibilidad dolorosa localizada en la fosa ilíaca derecha
Plenitud o masa localizada
Hepatomegalia
Esplenomegalia
Ictericia
Hipersensibilidad dolorosa en el ángulo costovertebral
Artritis
Hipersensibilidad dolorosa a nivel raquídeo
Enfermedad perianal
Signos clínicos anómalos o inexplicados
Hematoquecia
Anemia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las pruebas de laboratorio pueden ser innecesarias si la anamnesis y exploración físicas permiten establecer el diagnóstico de dolor abdominal funcional. Sin embargo, las pruebas médicas pueden tranquilizar al paciente y su familia y, en ocasiones, al médico si existe una discapacidad funcional significativa y una mala calidad de vida. Entre las pruebas de cribado razonables hay que citar el hemograma completo, la velocidad de sedimentación, la proteína C reactiva, la bioquímica básica, el panel celíaco, el coprocultivo, el estudio de heces para detectar huevos y parásitos, así como un análisis de orina. *El riesgo de enfermedad celíaca puede ser 4 veces mayor en estos pacientes en comparación con la población general.* La elevación de la concentración de calprotectina suele sugerir una etiología inflamatoria.

Si está indicada, una ecografía abdominal puede informar sobre los riñones, la vesícula biliar y el páncreas; en pacientes con dolor abdominal bajo, puede estar indicado realizar una ecografía pélvica. Un tránsito esofagogastroduodenal está indicado si se sospecha un trastorno del estómago o del intestino delgado.

La infección por *Helicobacter pylori* no parece asociarse a dolor abdominal crónico, pero en pacientes con síntomas sugestivos de gastritis o de úlcera, se puede realizar una prueba de esta bacteria (antígeno fecal de *H. pylori*). La prueba de hidrógeno en el aliento se efectúa para descartar una malabsorción de lactosa o sacarosa. La intolerancia a la lactosa es tan frecuente que el hallazgo puede ser accidental, y el clínico debe ser cauteloso a la hora de atribuir el dolor abdominal crónico a esta afección.

La esofagogastroduodenoscopia está indicada cuando los síntomas sugieran una enfermedad GI alta persistente. Si no existe esta sospecha, es improbable que dicha prueba identifique anomalías y no suele ser necesaria.

TRATAMIENTO

Es fundamental establecer un diagnóstico positivo de dolor abdominal funcional y lo puede hace el pediatra de atención primaria en la mayoría de los niños de 4-18 años de edad con dolor abdominal crónico si no hay síntomas ni signos de alarma, la exploración física es normal y la prueba de sangre oculta en heces es negativa. En la práctica, en muchas ocasiones los niños no reciben un diagnóstico concluyente de dolor abdominal funcional. Esto puede dar lugar a derivaciones innecesarias y a una mayor ansiedad del paciente y la familia. Incluso si se ha iniciado una evaluación diagnóstica durante la consulta inicial, una conversación sobre la posibilidad de que el diagnóstico más probable sea el dolor abdominal funcional durante esa consulta ayudará al paciente y a la familia a comprender mejor el diagnóstico. Un seguimiento estrecho y el asesoramiento por un profesional sanitario constante son esenciales.

El componente fundamental del tratamiento consiste en tranquilizar y educar al niño y la familia. Se les debe tranquilizar sobre la ausencia de evidencia de trastornos subyacentes graves. La familia y el niño con dolor funcional podrían preocuparse sobre la incapacidad de identificar una causa orgánica y pueden ser reticentes a aceptar un diagnóstico de enfermedad no orgánica. La explicación en un lenguaje simple de que, aunque el dolor es real, no existe un trastorno grave subyacente suele aliviar la ansiedad en el paciente y la familia. Los niños de familias que no aceptan una causa funcional de los síntomas son más propensos a tener síntomas somáticos persistentes y absentismo escolar. Se debería instruir a los progenitores para que eviten reforzar los síntomas con ganancias secundarias. Si los niños han faltado a la escuela o se les ha apartado de las actividades rutinarias debido al dolor, es esencial que se reincorporen a sus actividades habituales.

Deberían establecerse unos objetivos terapéuticos para reanudar la función y minimizar el dolor. La desaparición completa del dolor es un objetivo poco razonable. La terapia cognitivo-conductual es útil a corto plazo para tratar el dolor y la discapacidad funcional (tabla 342-6). La biorretroalimentación, las imágenes guiadas y las técnicas de relajación han sido útiles en algunos niños con dolor funcional. Incluso aunque los estudios no han demostrado la existencia de beneficios constantes de los fármacos, el uso transitorio de medicamentos suele formar parte del enfoque multidisciplinario. Los fármacos que suelen emplearse son los antiácidos para los síntomas dispépsicos, antiespasmódicos y dosis bajas de amitriptilina. Para el dolor abdominal crónico con síntomas de SII, se usan antidiarreicos y laxantes no estimulantes. El aceite de menta durante 2 semanas mejora los síntomas de SII en niños. No hay pruebas de que una dieta sin lactosa o los suplementos de fibra disminuyan la frecuencia de las crisis en el dolor abdominal crónico en los niños. Los inhibidores de la bomba de protones o los relajantes del músculo visceral (anticolinérgicos) se han utilizado de forma empírica, pero suelen carecer de utilidad si no existe una indicación específica.

Síndrome del intestino irritable

El SII se caracteriza por ser un trastorno intestinal funcional crónico asociado con dolor o molestias abdominales y una alteración de la función intestinal sin datos de procesos inflamatorios, anatómicos, metabólicos o neoplásicos. En la tabla 342-7 de describen los criterios diagnósticos de Roma III para el diagnóstico del SII en los niños y los adolescentes.

El dolor abdominal es de tipo episódico, cólico o sordo, localizado por lo general en el abdomen inferior y suele aliviarse por la defecación. Puede haber molestias abdominales, distensión y flatulencia. La dia-

Tabla 342-7 Criterios de Roma III para el síndrome de intestino irritable en niños y adolescentes H2b

Los criterios diagnósticos* deben incluir a **todos** los siguientes:
1. Molestias† o dolor abdominal asociado a 2 o más de los siguientes, al menos el 25% de las ocasiones:
   a. Mejoría con la defecación
   b. Inicio asociado a un cambio en la frecuencia de las deposiciones
   c. Inicio asociado a un cambio en la forma (aspecto) de las deposiciones
2. Ausencia de procesos inflamatorios, anatómicos, metabólicos o neoplásicos que expliquen los síntomas del individuo

*Los criterios deben cumplirse al menos una vez por semana durante al menos los 6 meses previos al diagnóstico.
†«Molestia» significa sensación desagradable no referida como dolor.
Adaptada de la Fundación Roma: Rome III disorders and criteria. www.romecriteria.org/criteria/

Tabla 342-6 Eficacia de los tratamientos para el dolor abdominal infantil

TRATAMIENTO	DEFINICIÓN O TRASTORNO	EFICACIA
Terapia cognitiva-conductual (familiar)	Dolor abdominal recurrente	Beneficiosa
Famotidina	Dolor abdominal y síntomas dispépsicos recurrentes	Datos no concluyentes
Suplemento de fibra en la dieta	Dolor abdominal recurrente	Beneficios improbables
Dieta sin lactosa	Dolor abdominal recurrente	Beneficios improbables
Aceite de menta	Síndrome de intestino irritable	Beneficios probables
Amitriptilina	Trastornos gastrointestinales funcionales, síndrome del intestino irritable	Resultados heterogéneos
Lactobacillus GG	Síndrome del intestino irritable usando los criterios de Roma III	Beneficios improbables

La eficacia de los analgésicos, antiespasmódicos, sedantes y antidepresivos se desconoce en la actualidad.
De Berger MY, Gieteling MJ, Benninga MA: Chronic abdominal pain in children, BMJ *334:997-1002, 2007.*

booksmedicos.org

rrea y el estreñimiento por separado, o con un patrón alternante, están presentes. La diarrea suele ser acuosa y frecuente, y se asocia con dolor, expulsión de moco por el recto y una sensación de evacuación incompleta. El estreñimiento se asocia a una menor frecuencia de defecaciones y a la evacuación de heces duras. Los síntomas pueden remontarse a la infancia o aparecer después de un episodio de supuesta gastroenteritis bacteriana o vírica. Es esencial descartar causas orgánicas de dolor abdominal y patrones intestinales alterados, sobre todo la enfermedad celíaca, incluso en ausencia de las características clásicas de esta enfermedad.

Se han sugerido modificaciones dietéticas para aliviar los síntomas, pero su eficacia no se ha probado. La restricción en la dieta de oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables ha conseguido aliviar los síntomas en algunos estudios.

Parece que los probióticos son útiles en el SII con predominio de diarrea, pero se necesitan estudios a mayor escala para demostrar su eficacia. El tratamiento se centra en los síntomas dominantes. El dolor se ha tratado con terapia cognitiva-conductual, derivación a clínicas de dolor, menta, agentes antiespasmódicos y antidepresivos tricíclicos (amitriptilina). La diarrea se ha tratado con loperamida, antibióticos orales no absorbibles y antagonistas de 5-HT_3 (alosetrón). El estreñimiento se trata con fibra (psyllium), aumento de la ingesta de líquidos, lactulosa, agonistas de 5-HT_4 (tegaserod) y agentes activadores selectivos del canal de cloruro C2. En todos los tratamientos farmacológicos de prueba, suele haber una respuesta elevada al placebo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **343**

Apendicitis aguda

John J. Aiken y Keith T. Oldham

La apendicitis aguda sigue siendo la afección quirúrgica aguda más común en los niños y una causa destacada de morbilidad en la infancia. Aunque una apendicectomía a tiempo sigue siendo la base del tratamiento, la actitud terapéutica ha variado sustancialmente en las últimas décadas con la mejoría de los regímenes antibióticos, los avances en las técnicas de imagen, los procedimientos de drenaje percutáneos por los radiólogos intervencionistas, el tratamiento no quirúrgico inicial en casos seleccionados y el uso de la laparoscopia. Cada año se tratan de apendicitis unos 100.000 niños en hospitales pediátricos. La incidencia de apendicitis aumenta con la edad, desde una tasa de 1-2/10.000 niños entre el nacimiento y los 4 años, a 19-28/10.000 niños menores de 14 años anualmente. Los niños tienen un riesgo de por vida de cerca del 7% y la apendicitis se diagnostica en el 1-8% de los niños que acuden a los servicios de urgencias para el estudio de un dolor abdominal. El error en el diagnóstico de la apendicitis es la segunda causa de pleitos por negligencia profesional en los servicios de urgencia pediátricos, sólo por detrás de la meningitis. La mortalidad es baja (<1%), pero la morbilidad es elevada, sobre todo cuando se asocia a apendicitis complicada (peritonitis). Los avances quirúrgicos (laparoscopia) y de la tecnología de imagen han disparado escalonadamente los costes relacionados con el tratamiento sin una mejora apreciable en la evolución de los pacientes. Además, los patrones de la práctica son sumamente variables, así como en la utilización de recursos y la evaluación y el tratamiento de la apendicitis. Los niños presentan una tasa de perforaciones mayor que los adultos, y hasta un 40% de los niños presenta complicaciones al acudir a la consulta.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La entidad clínica de la inflamación apendicular aguda seguida de perforación, formación de abscesos y peritonitis es muy probablemente una enfermedad con múltiples etiologías, y su vía final implica la invasión de la pared apendicular por bacterias. Una vía para la apendicitis aguda comienza con la obstrucción luminal; posibles factores causales son material fecal condensado, hiperplasia linfoide, cuerpos extraños ingeridos, parásitos y tumores. La obstrucción de la luz apendicular da lugar a un aumento de las presiones intraluminales por la proliferación bacteriana y la secreción continua de moco. El aumento de la presión intraluminal, a su vez, causa congestión y edema de los linfáticos y de las venas, que se siguen de una alteración de la perfusión arterial, lo que a la larga lleva a isquemia de la pared apendicular, invasión bacteriana con infiltrado inflamatorio de todas las capas de la pared apendicular y necrosis. Esta progresión se correlaciona clínicamente con la progresión de una apendicitis simple a apendicitis gangrenosa y, a continuación, perforación apendicular. Los folículos linfoides submucosos, que pueden obstruir la luz apendicular, son pocos en número al nacimiento, pero se multiplican de forma constante durante la infancia, y alcanzan su número máximo durante la adolescencia, en la que la apendicitis aguda es más común, y declinan después de los 30 años de edad. Debido a esta prevalencia del tejido linfoide, algunos autores han planteado la hipótesis de que el apéndice puede desempeñar una función inmunitaria similar a la del timo o la bolsa de Fabricio. Tanto los fecalitos como la apendicitis son más frecuentes en los países desarrollados, con unas alimentaciones refinadas y bajas en fibra, que en los países en vías de desarrollo, con alimentación de alto contenido en fibra; no se ha establecido relación causal alguna entre la carencia de fibra en la alimentación y la apendicitis.

El hallazgo de que <50% de las muestras de casos de apendicitis aguda demuestran obstrucción intestinal en el examen radiográfico, macroscópico o anatomopatológico ha motivado la realización de investigaciones de etiologías alternativas. Es probable que la infección intestinal intervenga en muchos casos en asociación con ulceración de la mucosa e invasión de la pared apendicular por bacterias. Bacterias tales como *Yersinia, Salmonella* y *Shigella* spp. y virus tales como el de la mononucleosis infecciosa, la parotiditis, coxsackie B y adenovirus han sido todos ellos implicados. Además, las publicaciones de casos aislados demuestran la producción de apendicitis a partir de cuerpos extraños ingeridos, en asociación con tumores carcinoides del apéndice o *Ascaris* y después de traumatismos abdominales contusos. Los niños con fibrosis quística tienen una mayor incidencia de apendicitis y se cree que la causa es el moco condensado anormal característico de esta enfermedad. La apendicitis en recién nacidos es infrecuente y requiere una evaluación en busca de fibrosis quística así como de enfermedad de Hirschsprung.

Un aspecto fundamental en el tratamiento de la apendicitis aguda es evitar la sepsis y las complicaciones infecciosas que aumentan la morbilidad y que se ven sobre todo en asociación con perforación. Se pueden cultivar las bacterias de la superficie serosa del apéndice antes de la perforación microscópica y macroscópica, y la invasión bacteriana de las venas mesentéricas puede dar lugar a sepsis de la vena porta (pileflebitis), trombosis y abscesos hepáticos. Con posterioridad a la perforación, la contaminación fecal microbiológica puede quedar localizada en la fosa ilíaca derecha (FID) o en la pelvis por el epiplón y las asas intestinales adyacentes, lo que da lugar a un absceso localizado o masa inflamatoria (flemón), o, de otro modo, la contaminación fecal puede diseminarse por la cavidad peritoneal causando peritonitis difusa. Es típico que los niños pequeños tengan un epiplón mal desarrollado, y con frecuencia son incapaces de controlar la infección local. La perforación y la formación de abscesos con apendicitis pueden llevar a la formación de fístulas en los órganos adyacentes, celulitis y absceso escrotal a través de un proceso vaginal permeable (hernia inguinal indirecta congénita), o a la obstrucción del intestino delgado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La apendicitis es más frecuente en niños mayores, con una incidencia máxima entre los 12 y los 18 años de edad; es infrecuente en niños menores de 5 años (<5% de los casos) y excepcional (<1% de los casos) en menores de 3 años. Afecta a los varones ligeramente más que a las mujeres y a los niños de raza blanca más a menudo que a los afroamericanos en Estados Unidos. Existe un pico de incidencia estacional en otoño y primavera. Parece haber una predisposición familiar en algunos casos, sobre todo en niños cuya apendicitis se produce antes de los 6 años. La perforación es más frecuente en niños que en adultos, y sobre todo en los niños pequeños, con tasas de hasta el 82% en niños menores

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain and NASPGHAN Committee on Abdominal Pain: Chronic abdominal pain in children: a clinical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 40:245-248, 2005.

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain and NASPGHAN Committee on Abdominal Pain: Chronic abdominal pain in children: a technical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 40:249-261, 2005.

American College of Gastroenterology IBS Task Force: College of Gastroenterology IBS Task Force: An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome, *Am J Gastroenterol* 104:S1-S35, 2009.

Apley J: The child with recurrent abdominal pain, *Pediatr Clin North Am* 14:63-72, 1967.

Bahar RJ, Collins BS, Steinmetz B, et al: Double-blind placebo-controlled trial of amitriptyline for the treatment of irritable bowel syndrome in adolescents, *J Pediatr* 152:685-689, 2008.

Berger MY, Gieteling MJ, Benninga MA: Chronic abdominal pain in children, *BMJ* 334:997-1002, 2007.

Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JWM, et al: Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomized placebo controlled trial, *BMJ* 339:613-615, 2009.

Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ: The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review, *Am J Gastroenterol* 100:2005, 1868.

El-Chammas K, Majeskie A, Simpson P, et al: Red flags in children with chronic abdominal pain and Crohn's disease–a single center experience, *J Pediatr* 162:783-787, 2013.

Faure C, Wieckowska A: Somatic referral of visceral sensations and rectal sensory threshold for pain in children with functional gastrointestinal disorders, *J Pediatr* 150:66-71, 2007.

Ford AC, Chey WD, Talley NJ, et al: Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome, *Arch Intern Med* 169:651-658, 2009.

Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, et al: Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis, *BMJ* 337:1388-1390, 2008.

Ford AC, Talley NJ, Veldhuyzen van Zanten SJ, et al: Will the history and physical examination help establish that irritable bowel syndrome is causing the patient's lower gastrointestinal tract symptoms? *JAMA* 300:1793-1804, 2008.

Ford AC, Talley NJ: Irritable bowel syndrome, *BMJ* 345:e5836, 2012.

Ghandour RM, Overpeck MD, Huang ZJ, et al: Headache, stomachache, backache, and morning fatigue among adolescent girls in the United States: associations with behavioral, sociodemographic, and environmental factors, *Arch Pediatr Adolesc Med* 158:797-803, 2004.

Halac U, Noble A, Faure C: Rectal sensory threshold for pain is a diagnostic marker of irritable bowel syndrome and functional abdominal pain in children, *J Pediatr* 156:60-65, 2010.

Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C, et al: Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood (review), *Cochrane Database Syst Rev*(1), 2009, CD003019.

Hyman PE, Monagas J: Rectal perceptual hypersensitivity: a biomarker for pediatric irritable bowel syndrome, *J Pediatr* 156:5-6, 2010.

Lane MM, Weidler EM, Czyzewski DI, et al: Pain symptoms and stooling patterns do not drive diagnostic costs for children with functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in primary or tertiary care, *Pediatrics* 123:758-764, 2009.

Mayer EA: Irritable bowel syndrome, *N Engl J Med* 358:1692-1698, 2008.

Nurko S: The tip of the iceberg: the prevalence of functional gastrointestinal diseases in children, *J Pediatr* 154:313-315, 2009.

Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors, *N Engl J Med* 364(6):501-512, 2011.

Rome Foundation: Rome III disorders and criteria. http://www.romecriteria.org/criteria/.

Saps M, Seshadri R, Sztainberg M, et al: A prospective school-based study of abdominal pain and other common somatic complaints in children, *J Pediatr* 154:322-326, 2009.

Saps M, Youseff N, Miranda A, et al: Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders, *Gastroenterology* 137:1261-1269, 2009.

Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, et al: Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study, *J Pediatr* 155:416-420, 2009.

Shelby GD, Shirkey KC, Sherman AL, et al: Functional abdominal pain in childhood and long-term vulnerability to anxiety disorders, *Pediatrics* 132:475-482, 2013.

Stadacher HM, Lomer MC, Anderson JL, et al: Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome, *J Nutr* 142(8):1510-1518, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de 5 años y cercanas al 100% en lactantes. Existe una mayor incidencia de apendicitis perforada en niños de minorías étnicas y en los beneficiarios del seguro sanitario Medicaid.

La apendicitis infantil tiene un espectro muy amplio de presentación clínica. Los signos y síntomas pueden ser clásicos o atípicos y bastante variables dependiendo de la cronología de la presentación, la edad del paciente, la posición del apéndice y la variabilidad individual de la evolución del proceso patológico. Al principio del cuadro, los niños pueden tener un buen aspecto y mínimos síntomas, signos sutiles en la exploración física y normalidad de las pruebas de laboratorio; los que tienen una perforación y una peritonitis avanzada suelen presentar obstrucción intestinal, insuficiencia renal y shock séptico.

Aunque la presentación clásica de apendicitis aguda está bien descrita, corresponde a menos de la mitad de los casos; por tanto, la mayoría de los casos de apendicitis tienen una presentación «atípica». La enfermedad suele comenzar de forma insidiosa con malestar generalizado y anorexia; el niño no parece enfermo y es poco probable que la familia consulte con el médico, asumiendo que el niño tiene una «gripe estomacal» o un síndrome vírico. Por desgracia, si el diagnóstico es de apendicitis, la enfermedad progresa deprisa, con dolor abdominal seguido de vómitos; es probable que la perforación apendicular se produzca en un plazo de 48 horas del inicio de la enfermedad, por lo que la oportunidad para diagnosticarla antes de la perforación suele ser breve (entre 36-48 horas).

El dolor abdominal siempre es el síntoma principal y a menudo el primero, y se inicia poco después (horas) del comienzo de la enfermedad. Al igual que sucede con otros órganos viscerales, dentro del apéndice no hay fibras dolorosas somáticas; por lo tanto, las primeras fases de inflamación del apéndice dan lugar a un dolor que es inicialmente vago, escasamente localizado, no relacionado con la actividad o la posición, con frecuencia de tipo cólico y de localización periumbilical como consecuencia de la inflamación visceral por un apéndice distendido. La progresión del proceso inflamatorio en las siguientes 12-24 horas lleva a la afectación de las superficies peritoneales parietales adyacentes, lo que da lugar a dolor somático localizado en la FID. Es importante señalar que la posición del apéndice puede ser sumamente variable. En el 50% de la población se sitúa en posición retrocecal, lo que probablemente retrase la presentación. En otros se sitúa sobre el reborde pélvico, descendiendo en ocasiones hacia la pelvis. *La posición del apéndice es un factor crucial que influye en la interpretación de los signos y síntomas y en la precisión diagnóstica.* El dolor se vuelve constante y más intenso y se exacerba por el movimiento. El niño describe con frecuencia acusadas molestias cuando el coche que lo lleva al hospital tiene un recorrido bacheado, se mueve con cautela y tiene dificultad para ponerse sobre la camilla en la sala de exploración. Más de la mitad de los pacientes tienen náuseas y vómitos, que suelen aparecer varias horas *después* del comienzo del dolor abdominal. La anorexia es un hallazgo clásico y constante en la apendicitis aguda, pero en ocasiones los pacientes afectados tienen hambre. También son habituales la diarrea y los síntomas urinarios, sobre todo en los casos de apendicitis perforada cuando hay probablemente inflamación cerca del recto y un posible absceso en la pelvis. A medida que progresa, la apendicitis suele asociarse a íleo adinámico, que condiciona estreñimiento y que posiblemente confunde el diagnóstico. Debido a que las infecciones entéricas pueden causar apendicitis, la diarrea puede ser la manifestación inicial y puede que se sospeche un diagnóstico de gastroenteritis. A diferencia de ésta, el dolor abdominal en la apendicitis es constante (sin retortijones ni alivio con la defecación), los vómitos pueden ser biliosos y persistentes, y la evolución clínica empeora en lugar de mejorar a lo largo del tiempo. Suele haber febrícula, a menos que se haya producido una perforación. La mayoría de los pacientes presenta al menos una discreta taquicardia.

La progresión temporal de los síntomas de un dolor ligero y vago, malestar y anorexia a dolor localizado e intenso, fiebre y vómitos suele producirse rápidamente, en 24-48 horas en la mayoría de los casos. Si el diagnóstico se retrasa más de 36-48 horas, la tasa de perforación supera el 65%. Muchos pacientes experimentan un período después de la perforación de disminución del dolor abdominal y de los síntomas agudos, presumiblemente por eliminación de la presión en el interior del apéndice. Si el epiplón o el intestino adyacente son capaces de compartimentar el proceso infeccioso, la evolución de la enfermedad es menos predecible y es probable un retraso de la presentación. Si la perforación causa una peritonitis difusa, el niño suele tener un dolor abdominal difuso en aumento y un rápido desarrollo de toxicidad que se pone de manifiesto por deshidratación y signos de sepsis con hipotensión, oliguria, acidosis y fiebre alta. Cuando han transcurrido varios días en la progresión de la apendicitis, los pacientes tienen con frecuencia signos y síntomas de obstrucción progresiva del intestino delgado. Si el apéndice tiene una localización retrocecal, la apendicitis predeciblemente evoluciona más lentamente y es probable que los pacientes refieran 4-5 días de enfermedad antes de la evaluación. Además, el dolor pasa a localizarse en posición lateral y posterior y puede simular los síntomas asociados con artritis séptica de la cadera o un absceso del músculo psoas. Los pacientes se quejan en ocasiones de síntomas urinarios, relacionados presumiblemente con la inflamación adyacente del uréter y la vejiga, o de ambos. La micción dolorosa puede que no se deba a disuria sino a la presión transmitida al peritoneo inflamado.

EXPLORACIÓN FÍSICA

El elemento básico para el diagnóstico de la apendicitis aguda sigue siendo una anamnesis y exploración física cuidadosas y exhaustivas, pero todos los médicos conocen la naturaleza misteriosa de la apendicitis aguda, saben que no siempre se manifiestan los rasgos clínicos compatibles o típicos en todos los pacientes y que el diagnóstico puede resultar una cura de humildad incluso para los médicos más experimentados. Un elemento fundamental de la evaluación inicial es la evolución temporal de la enfermedad en relación con los signos y síntomas específicos de presentación. En muchos niños, la apendicitis puede diagnosticarse de forma fiable sólo con la exploración física, por lo que puede evitarse la demora terapéutica, los gastos y la posible exposición a radiación que se asocian con las pruebas de imagen.

La exploración física comienza con la inspección del comportamiento del niño, así como con el aspecto del abdomen. Debido a que la apendicitis suele tener un inicio insidioso, los niños pocas veces consultan antes de 12 horas del inicio de la enfermedad y es probable que los que lo hacen de forma precoz tengan unos hallazgos mínimos. Los niños con una apendicitis temprana (18-36 horas) suelen tener un aspecto levemente enfermo y se mueven con vacilación, encorvados hacia delante y con frecuencia con una ligera cojera de predominio derecho. En decúbito supino, con frecuencia yacen muy quietos, sobre el lado derecho, con las rodillas hacia arriba para relajar los músculos abdominales, y cuando se les pide que adopten un decúbito plano o que se incorporen, se mueven con cautela y pueden utilizar la mano para proteger la FID.

Al comienzo de la apendicitis, el abdomen suele estar plano; la distensión abdominal sugiere una enfermedad más avanzada característica de perforación o de desarrollo de obstrucción del intestino delgado. La auscultación puede revelar unos sonidos intestinales normales o hiperactivos al comienzo de la apendicitis, que son sustituidos por sonidos intestinales hipoactivos a medida que la enfermedad progresa a la perforación. *El uso sensato de la analgesia con morfina para aliviar el dolor abdominal no modifica la precisión diagnóstica ni interfiere en la adopción de decisiones quirúrgicas; los pacientes deberían recibir un tratamiento analgésico adecuado.*

La hipersensibilidad dolorosa abdominal localizada es el hallazgo individual más fiable en el diagnóstico de la apendicitis aguda. McBurney describió el punto clásico del dolor localizado a la palpación en la apendicitis aguda, que es la unión de los tercios lateral y medio de la línea que une la espina ilíaca anterosuperior derecha y el ombligo, pero el dolor puede localizarse también en cualquier punto aberrante del apéndice. Además, el dolor localizado a la palpación es un hallazgo posterior y menos constante cuando el apéndice tiene una posición retrocecal (>50% de los casos). Cuando el apéndice se sitúa por completo en la pelvis, el dolor a la palpación en la exploración abdominal suele ser mínimo y se aprecia mejor mediante exploración rectal.

Un toque suave en el brazo del niño al comienzo de la exploración asegurándole que la exploración abdominal será igualmente suave puede ayudar a establecer confianza y a aumentar la probabilidad de llevar a cabo una exploración fiable y reproducible. Lo mejor es comenzar la exploración en el abdomen inferior izquierdo de modo que la parte inmediata de la exploración no sea incómoda, y dirigirla en el sentido contrario a las agujas del reloj en dirección al abdomen superior izquierdo, abdomen superior derecho y, por último, abdomen inferior derecho. Esto debería reducir la ansiedad, permitir la relajación de la musculatura abdominal y aumentar la confianza. El explorador realiza

booksmedicos.org

varios «círculos» en el abdomen con una presión cada vez mayor. Un abdomen blando, compresible, indoloro a la palpación es un dato tranquilizador. En la apendicitis, cualquier movimiento de la pared abdominal, como la tos (signo de Dunphy), puede desencadenar dolor. Un hallazgo constante en la apendicitis aguda es defensa o rigidez del músculo recto suprayacente. Esta rigidez puede ser voluntaria para proteger el área del dolor de la mano del explorador o involuntaria, secundaria a una peritonitis causante de espasmo del músculo suprayacente.

Los hallazgos físicos han de interpretarse con relación a la evolución temporal de la enfermedad. El dolor abdominal a la palpación puede ser vago o incluso faltar al comienzo de la apendicitis y es con frecuencia difuso después de la rotura. El dolor de rebote y el dolor de rebote referido (signo de Rovsing) también son hallazgos relevantes en la apendicitis aguda, pero no siempre están presentes. El dolor de rebote se desencadena por la palpación profunda del abdomen seguida por la liberación súbita de la mano del explorador. Con frecuencia esta maniobra resulta muy dolorosa para el niño, y se ha demostrado una mala correlación con la peritonitis, de modo que debe evitarse. Una percusión suave con los dedos es una prueba mejor de la irritación peritoneal. De modo similar, la exploración digital rectal es incómoda y probablemente no contribuye a la evaluación de la apendicitis en la mayoría de los casos. Los signos del psoas y del obturador interno consisten en la aparición de dolor con la distensión pasiva de estos músculos. El signo del psoas se desencadena con la flexión activa del muslo derecho o la extensión pasiva de la cadera y suele ser positivo en los casos de apéndice retrocecal. El signo del obturador se demuestra por dolor del aductor después de la rotación interna del muslo flexionado y es típicamente positivo en los casos de apéndice pélvico. La exploración física puede mostrar una masa en la FID que corresponde a un flemón inflamatorio alrededor del apéndice o un absceso localizado (colección de líquido).

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Pruebas de laboratorio

Se han empleado varias pruebas de laboratorio en la evaluación de niños con sospecha de apendicitis. Individualmente, ninguna de ellas es muy sensible o específica para la apendicitis, pero en conjunto pueden influir en el nivel de sospecha y la toma de decisiones del médico para solicitar una consulta con el cirujano pediátrico, el alta o pruebas de imagen. Los hallazgos deben interpretarse prestando atención a la evolución temporal de la enfermedad.

Por lo general, se solicita un hemograma completo con fórmula y un análisis de orina. El recuento leucocitario al comienzo de la apendicitis puede ser normal, pero lo habitual es que esté ligeramente elevado (11.000-16.000/mm^3) con desviación izquierda a medida que la enfermedad progresa en las primeras 24-48 horas. Mientras que un recuento leucocitario normal nunca descarta por completo una apendicitis, un recuento de <8.000/mm^3 en un paciente con historia de enfermedad de >48 horas debe considerarse muy sospechoso de un diagnóstico alternativo. El recuento leucocitario puede ser muy elevado (>20.000/mm^3) en la apendicitis perforada y rara vez en los casos sin perforación; un recuento leucocitario muy elevado, aparte de los casos de apendicitis perforada avanzada, debería suscitar la sospecha de un diagnóstico alternativo.

El análisis de orina muestra a menudo algunos leucocitos o hematíes, debido a la proximidad del apéndice inflamado con el uréter o la vejiga, pero debe estar libre de bacterias. La orina suele estar concentrada y contiene cetonas por la disminución de la ingesta oral y por los vómitos. La hematuria macroscópica es infrecuente y sugiere una enfermedad renal primaria, como la púrpura de Henoch-Schönlein.

Los electrólitos y la bioquímica hepática suelen ser normales, a menos que haya un retraso en el diagnóstico que cause una intensa deshidratación y/o sepsis. La amilasa y las enzimas hepáticas son útiles solamente para excluir diagnósticos alternativos tales como pancreatitis y colecistitis y no se obtienen si se sospecha una apendicitis con firmeza. La determinación de los electrólitos es de mayor utilidad para valorar el grado de enfermedad y la reposición hídrica directa, pero rara vez ayuda al diagnóstico.

La proteína C reactiva aumenta en proporción al grado de inflamación apendicular, pero es inespecífica y no se utiliza ampliamente. La proteína amiloide A sérica se halla siempre elevada en pacientes con apendicitis aguda con una sensibilidad y especificidad del 86% y el 83%, respectivamente.

Tabla 343-1 Escala de apendicitis pediátrica

DATO	PUNTUACIÓN
Fiebre >38 °C	1
Anorexia	1
Náuseas/vómitos	1
Hipersensibilidad dolorosa a la tos/percusión/saltos	2
Hipersensibilidad dolorosa en la fosa ilíaca derecha	2
Migración del dolor	1
Leucocitosis >10.000 (10^9/l)	1
Neutrofilia polimorfonuclear >7.500 (10^9/l)	1
Total	10

De Acheson J, Banerjee J: Management of suspected appendicitis in children, Arch Dis Child Educ Pract Ed 95:9-13, 2010.

La escala de apendicitis pediátrica combina la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio para ayudar en el diagnóstico (tabla 343-1). Las puntuaciones ≤2 sugieren una probabilidad muy baja de apendicitis, mientras que las cifras ≥8 se asocian con fuerza con apendicitis. Las puntuaciones de 3-7 requieren más estudios diagnósticos, aunque ningún sistema de escalas es sensible o específico al 100% y ninguno ha demostrado ser mejor que la anamnesis y la exploración física por parte de un médico con experiencia.

Pruebas de imagen

Después de una evaluación inicial meticulosa, con anamnesis, exploración física y revisión de las constantes vitales y las pruebas analíticas, si el diagnóstico sigue siendo dudoso, los estudios radiográficos avanzados pueden mejorar la precisión diagnóstica.

Radiografías simples

La placa simple de abdomen puede ser sumamente útil en casos concretos de dolor abdominal/sospecha de apendicitis aguda. Pueden mostrar varios hallazgos en la apendicitis aguda, que incluyen asas centinela de intestino e íleo localizado, escoliosis por espasmo del músculo psoas, nivel hidroaéreo en el colon por encima de la fosa ilíaca derecha (signo de corte del colon), una masa de partes blandas en la FID o un apendicolito calcificado (5-10% de los casos), pero son normales en el 50% de los pacientes, tienen una sensibilidad baja y no se suelen recomendar (fig. 343-1). Las placas simples son muy útiles en la evaluación de los casos complicados en los que se sospeche una obstrucción del intestino delgado o aire libre.

Ecografía

La ecografía se utiliza frecuentemente para mejorar la precisión diagnóstica en la evaluación de la apendicitis aguda y ha demostrado una sensibilidad y especificidad >90% en centros pediátricos experimentados en la técnica. Se emplea la compresión abdominal graduada para desplazar el ciego y el colon ascendente e identificar el apéndice, que suele tener el aspecto típico de una diana (fig. 343-2). Los criterios ecográficos para la apendicitis consisten en un grosor de la pared ≥6 mm, distensión luminal, ausencia de compresibilidad, una masa compleja en la FID o un apendicolito. El apéndice visualizado suele coincidir con el sitio del dolor y de la hiperalgesia localizados. Los hallazgos sugestivos de apendicitis avanzada en la ecografía comprenden un engrosamiento asimétrico de la pared, formación de abscesos, líquido libre asociado intraperitoneal, edema de los tejidos circundantes y una disminución del dolor local a la compresión. *La principal limitación de la ecografía es la incapacidad para visualizar el apéndice, que se describe hasta en el 20% de los casos.* **Debe visualizarse un apéndice normal para descartar una apendicitis por ecografía.** Ciertos factores, como la obesidad, la distensión intestinal y el dolor, disminuyen la sensibilidad y la fiabilidad de la ecografía para la apendicitis, ya que interfieren en la exploración. Las principales ventajas de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

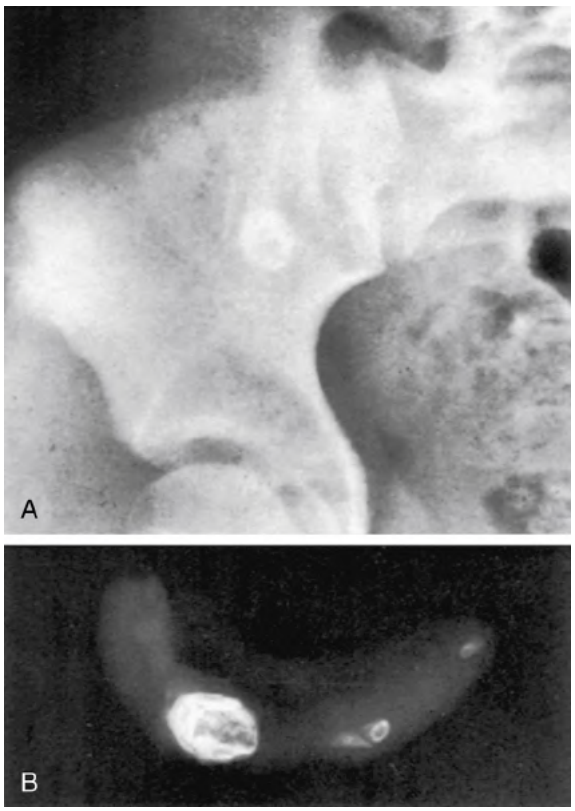

Figura 343-1 Se observan apendicolitos calcificados en la proyección anteroposterior en cono invertido de la fosa ilíaca derecha **(A)** y en el apéndice extirpado de una niña de 10 años de edad con apendicitis aguda **(B).** *(De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO:* Caffrey's Pediatric Diagnostic Imaging, *vol. 2, 10.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby, pág. 1682.)*

ecografía son su disponibilidad casi inmediata, su rapidez de ejecución, su bajo coste y la ausencia de necesidad de preparar al paciente y de radiaciones ionizantes. La ecografía puede ser particularmente útil en las adolescentes, un grupo con una tasa de apendicectomía negativa elevada (observación de un apéndice normal en la cirugía) debido a su capacidad para evaluar la afección ovárica sin radiación ionizante. Una ecografía diagnóstica o normal elimina la necesidad de realizar una TC y debería considerarse la primera exploración en los centros experimentados.

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) ha sido el estudio de imagen de referencia para la evaluación de los niños con dolor abdominal y sospecha de apendicitis, pero conlleva la desventaja de los efectos negativos de la exposición radioactiva y de su mayor coste. Solamente debería realizarse en pacientes cuidadosamente seleccionados y observando siempre las recomendaciones de radiación para los niños. La exploración por TC puede efectuarse de varios modos, entre ellos la TC estándar o helicoidal con o sin contraste oral o intravenoso, la exploración del abdomen y de la pelvis o de la pelvis sola, la TC apendicular y la TC apendicular con contraste rectal. Se ha demostrado que todas estas técnicas tienen una sensibilidad y especificidad >95% en la apendicitis aguda. Los hallazgos en la TC acordes con apendicitis incluyen un apéndice de paredes gruesas distendido (dilatación >7 mm), estriación inflamatoria de la grasa mesentérica circundante, y un flemón o absceso pericecal (figs. 343-3 y 343-4). Los apendicolitos se demuestran más fácilmente en la TC (40-50%) que con las radiografías simples (5-15%). El uso de la TC para «descartar» una apendicitis aguda y evitar la necesidad (y los gastos) de un ingreso hospitalario es sospechoso, ya que en las primeras etapas de la apendicitis los hallazgos de la TC son predecibles mente sutiles y en los casos más avanzados sería innecesaria, ya que podría establecerse un diagnóstico preciso mediante una anamnesis y una exploración detalladas.

Los inconvenientes de la TC son su mayor coste, exposición a la radiación, posible necesidad de contraste intravenoso, oral o rectal, y la posible necesidad de sedación. Los niños son más sensibles a la radiación y tienen una larga vida por delante para desarrollar neoplasias malignas asociadas a la radiación. Una TC confirma un riesgo de mortalidad de por vida de 1/1.000 y este riesgo puede ser de 1/550 en los niños menores de 5 años. El contraste oral es particularmente problemático si se confirma la apendicitis, debido al riesgo de aspiración en la inducción de la anestesia. Dado que el hallazgo de las estrías de la grasa circundante es un componente crítico de la evaluación por TC de la apendicitis, la TC es menos fiable en los niños delgados con una grasa corporal mínima. Por esta razón, el contraste rectal puede mejorar la exactitud diagnóstica en este grupo. La TC también es de utilidad para la demostración de causas no apendiculares de dolor abdominal.

Después de la evaluación inicial, si sigue sospechándose el diagnóstico de apendicitis aguda pero no se tiene la certeza, lo más aconsejable sería consultar con un cirujano pediátrico antes de practicar una TC. Otra estrategia para disminuir el uso de TC es la utilización de unidades de observación durante un máximo de 23 horas para seguir la evolución de la enfermedad. Lo habitual es que la progresión de la apendicitis aguda sea rápida y que signos y síntomas como fiebre, taquicardia, náuseas/vómitos y dolor localizado a la palpación (que aumentan de intensidad a pesar de la fluidoterapia intravenosa) disminuyan las tasas

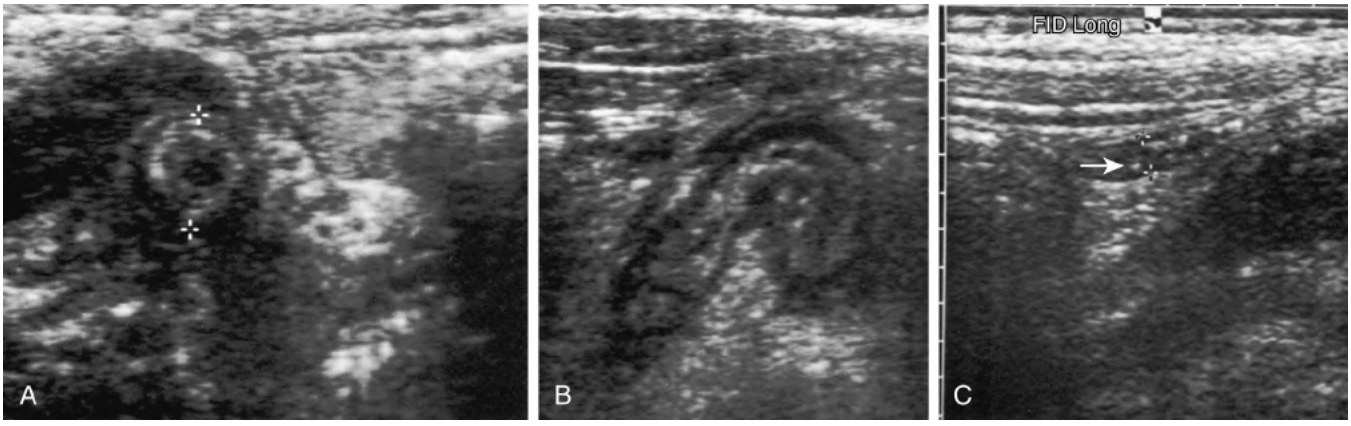

Figura 343-2 Exploración ecográfica de pacientes con apendicitis. **A,** Ecografía transversal del apéndice que muestra el «signo en diana» característico. En este caso, la porción más interna es ecotransparente, compatible con líquido o pus. **B,** Proyección longitudinal de otro paciente que muestra las capas hiperecoicas e hipoecoicas alternantes con una capa hipoecoica más externa, indicativo de líquido periapendicular. **C,** La ecografía longitudinal de la fosa ilíaca derecha (FID) muestra un apéndice dilatado no compresible. El eco brillante en el interior del apéndice representa un apendicolito con sombreado acústico *(flecha). (De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO:* Caffrey's Pediatric Diagnostic Imaging, *vol. 2, 10.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby, pág. 1684.)*

booksmedicos.org

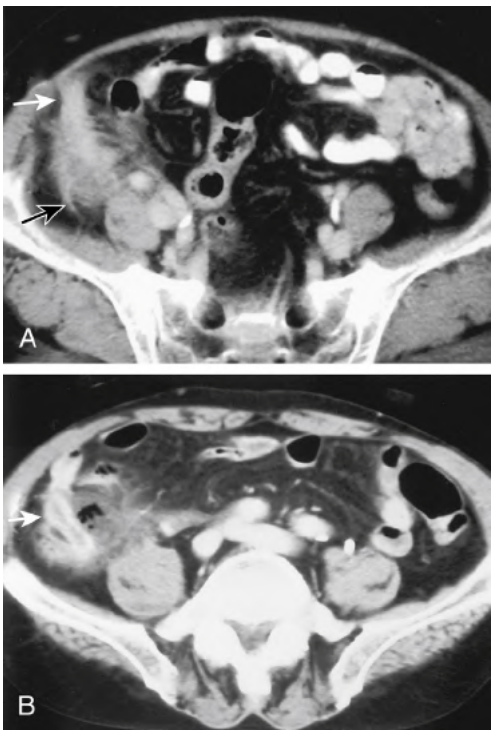

Figura 343-3 **A,** Se observa un flemón *(flecha abierta)* alrededor de un apéndice hipertrofiado *(flecha sólida)* en una apendicitis perforada. **B,** Se muestra aire extraluminal adyacente al apéndice realzado por la pared *(flecha)* en una apendicitis perforada. *(De Yeung KW, Chang MS, Hsiao CP: Evaluation of perforated and nonperforated appendicitis with CT,* J Clin Imag *28:422-427, 2004.)*

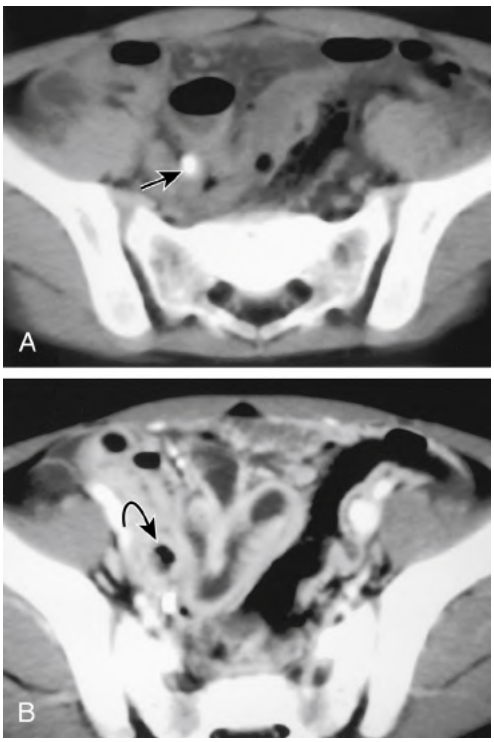

Figura 343-4 **A,** La TC realzada con precontraste revela un apendicolito *(flecha)* en una apendicitis perforada. **B,** La TC realzada poscontraste (1 cm por debajo del nivel de **A**) muestra aire en el apéndice *(flecha curva),* asociado con realce de la pared ileal en una apendicitis perforada. *(De Yeung KW, Chang MS, Hsiao CP: Evaluation of perforated and nonperforated appendicitis with CT,* J Clin Imag *28:422-427, 2004.)*

de apendicectomías negativas y permitan establecer un diagnóstico más preciso sin necesidad de pruebas de imagen avanzadas.

RM/gammagrafía con leucocitos marcados

Se ha demostrado que la resonancia magnética (RM) es al menos equivalente a la TC en la exactitud diagnóstica de la apendicitis y no conlleva exposición a radiación ionizante. El empleo de la RM en la evaluación de la apendicitis es limitado porque está menos generalizada, es más costosa, muy frecuentemente requiere sedación, y no ofrece un acceso equivalente para el drenaje percutáneo de las colecciones líquidas. Su utilidad puede ser mayor en las adolescentes en caso de que se necesite una modalidad de imagen avanzada. También se ha utilizado gammagrafía con leucocitos marcados con isótopos en algunos centros para la evaluación de casos atípicos de posible apendicitis en niños y se ha demostrado que posee una elevada sensibilidad (97%) pero sólo una modesta especificidad (80%).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La lista de enfermedades que pueden simular una apendicitis aguda es extensa, porque muchas afecciones gastrointestinales, ginecológicas e inflamatorias pueden manifestarse con una anamnesis, signos y síntomas patológicos similares. El diagnóstico diferencial abarca incluso enfermedades frecuentes, y engloba la gastroenteritis, la adenitis mesentérica, la diverticulitis de Meckel, la enfermedad inflamatoria intestinal, la diabetes mellitus, la drepanocitosis, la faringitis estreptocócica, la neumonía lobar inferior, la colecistitis, la pancreatitis, la infección del aparato urinario, la enteritis infecciosa y, en mujeres, la torsión ovárica, el embarazo ectópico, la rotura de quistes ováricos y la enfermedad pélvica inflamatoria (incluido el absceso tuboovárico). El linfoma del tracto intestinal, los tumores del apéndice (carcinoide en niños) y los tumores ováricos pueden enmascararse también como apendicitis aguda. En pacientes con pielonefritis, es probable que la fiebre y el recuento de leucocitos sean mayores, habrán síntomas de disuria y el dolor a la palpación se localiza más en el costado o en el ángulo costovertebral. En raras ocasiones, la apendicitis puede recidivar en el muñón de una apendicectomía previa. *Se ha demostrado que los niños <3 años de edad y las adolescentes presentan mayor riesgo de diagnóstico incorrecto.*

Lo fundamental es la diferenciación del paciente con gastroenteritis (que es el diagnóstico erróneo más común). El curso temporal de la enfermedad (horas, días o semanas) que lleva a la presentación es un componente crítico de la historia. El clásico paciente con apendicitis aguda describe el dolor abdominal como el síntoma principal. En general, los síntomas de enfermedad sistémica, como cefalea, escalofríos y mialgias, indican que el paciente no tiene apendicitis. La apendicitis aguda comienza muy frecuentemente de modo insidioso como malestar generalizado o anorexia, pero hay un comienzo temprano (en horas) de dolor abdominal y la enfermedad suele agravarse en las primeras 24-48 horas. Mientras que la mayoría de los pacientes con apendicitis aguda tienen uno o tres episodios de vómitos en las primeras 24-48 horas de la enfermedad, es infrecuente que haya múltiples episodios de vómitos durante el comienzo de la apendicitis. Por el contrario, cuando el diagnóstico es la gastroenteritis, la diarrea y los vómitos pueden ser los síntomas predominantes al comienzo de la enfermedad y los dolores abdominales pueden parecer asociados con episodios frecuentes de diarrea o vómitos. En los pacientes con presentación aguda (<72 horas de enfermedad), los vómitos que preceden al dolor, la diarrea y los vómitos no biliosos abundantes y la fiebre alta sugieren gastroenteritis. Además, los pacientes con apendicitis tienen típicamente unos sonidos intestinales normales o hipoactivos, mientras que la gastroenteritis produce típicamente sonidos intestinales persistentemente hiperactivos. Desde el principio de la enfermedad, un niño con apendicitis aguda suele tener un deterioro continuo del curso clínico, mientras que un niño con gastroenteritis tiene una evolución variable, con mejoría y empeoramiento secuenciales.

En el niño típico con apendicitis aguda que se presenta en las primeras 48 horas del comienzo de la enfermedad, el recuento leucocitario puede ser bajo, normal o elevado, pero sólo rara vez se eleva por encima de 20.000/mm^3. Los recuentos leucocitarios en esta gama deben suscitar que se consideren diagnósticos alternativos y que se realicen nuevos estudios.

Los niños que se presentan con una historia de enfermedad >3-4 días son con frecuencia más problemáticos. Si el diagnóstico es apendicitis,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

es probable que se haya producido la perforación, y la presentación del niño debería mostrar signos y síntomas de absceso/flemón localizado en la FID o peritonitis difusa. En este momento de la enfermedad, el recuento leucocitario debe ser elevado (>12.000/mm^3) con desviación a la izquierda, mientras que un recuento leucocitario <7.000/mm^3 con linfocitosis sería claramente inusual y más típico de gastroenteritis. También se observa una progresión ligeramente más lenta de la enfermedad cuando el apéndice se sitúa en posición retrocecal y los síntomas y el dolor a la palpación de la pared abdominal anterior evolucionan más lentamente.

Un hemograma normal combinado con lesiones cutáneas purpúricas, artritis y nefritis sugiere un diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein o síndrome hemolítico-urémico. La torsión de un testículo no descendido y la epididimitis son frecuentes, pero se deben descubrir en la exploración física. La diverticulitis de Meckel es una afección infrecuente, pero la presentación clínica simula estrechamente la apendicitis y el diagnóstico suele establecerse en la intervención quirúrgica. La peritonitis espontánea primaria en niñas prepúberes se suele confundir con apendicitis.

Debe reconocerse que la apendicitis «pasada por alto» es la causa más común de obstrucción del intestino delgado en niños sin antecedentes de cirugía abdominal previa. Las presentaciones atípicas de la apendicitis se esperan en asociación con otras situaciones o afecciones, como embarazo, enfermedad de Crohn, tratamiento con esteroides o con inmunosupresores. La apendicitis en asociación con enfermedad de Crohn tiene con frecuencia una presentación prolongada, con un patrón atípico de dolor abdominal recurrente pero localizado.

El diagnóstico de apendicitis en chicas adolescentes es especialmente difícil y algunas series señalan unas tasas de apendicectomía negativa de hasta el 30-40%. Los quistes ováricos suelen ser dolorosos como consecuencia de rotura, crecimiento rápido o hemorragia. La rotura de un folículo ovárico asociada con ovulación causa frecuentemente dolor lateralizante a mitad de ciclo *(mittelschmerz),* pero no hay progresión de los síntomas y falta la enfermedad sistémica. Los tumores y la torsión del ovario pueden simular también la apendicitis aguda, aunque la torsión ovárica se caracteriza típicamente por un comienzo agudo de dolor intenso y asociado con náuseas y vómitos más llamativos que los que se ven normalmente al comienzo de la apendicitis. En la enfermedad pélvica inflamatoria, el dolor suele ser suprapúbico, bilateral y de mayor duración. La necesidad de un diagnóstico urgente exacto en mujeres se ve influida por la preocupación de que la apendicitis perforada puede predisponer al paciente a un embarazo ectópico futuro o a infertilidad tubárica, aunque los datos no han demostrado de modo homogéneo una mayor incidencia de infertilidad después de la apendicitis perforada. Por estas razones, está justificado realizar nuevos estudios en la mayoría de las adolescentes por ecografía, TC o laparoscopia para mantener bajas las tasas de apendicectomías negativas.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de apendicitis aguda se realiza sólo en el 50-70% de los niños en el momento de la evaluación inicial; la tasa de apendicectomías negativas sigue siendo alta (10-20%) y también las de perforaciones (30-40%) y no se han modificado en las últimas décadas.

Históricamente, una cirugía precoz en los casos equívocos era el estándar, porque las complicaciones y la morbilidad se elevan de modo espectacular en la apendicitis después de la perforación. Se consideraba que unas tasas de laparotomía negativa del 10-20% eran aceptables para mantener bajas las tasas de perforación. Muchos autores han criticado estas tasas elevadas de laparotomía negativa, citando los riesgos y el gasto de una cirugía innecesaria. En las bases de datos nacionales las tasas de rotura global de la apendicitis variaban del 20 al 76%, con una mediana del 36%. La mediana global de la tasa de laparotomía negativa (apéndice normal) fue del 2,6%, significativamente menor que las tasas que se solían publicar del 10-20%. La falta de consenso en la estrategia diagnóstica se refleja por el hecho de que el uso de las pruebas de imagen diagnósticas en los casos de sospecha de apendicitis osciló del 18% al 89%.

Algunos clínicos se mantienen firmes en la importancia de una anamnesis y exploración física cuidadosas y pocas veces solicitan pruebas de imagen. La evaluación inicial, junto con la anamnesis y la exploración física, puede incluir un hemograma completo con fórmula, análisis de orina y radiografías simples (de tórax y de abdomen). Si la evaluación inicial suscita un alto nivel de sospecha de apendicitis, el siguiente paso debería ser consultar con un cirujano pediátrico, con la posibilidad de realizar una apendicectomía precoz sin más estudios. Si la evaluación inicial sugiere un diagnóstico no quirúrgico y una sospecha baja de apendicitis, se puede dar de alta al niño, aconsejando a la familia que regresen para repetir la evaluación si el niño no mejora con dieta líquida y blanda en las siguientes 24 horas. Esta estrategia ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad (>90%) en algunos centros, pero los datos colectivos de muchos centros no han logrado reproducir este grado de precisión.

Los artículos previos en los que se recomendaban TC en los casos equívocos para minimizar las tasas de perforación y de morbilidad no cuentan con apoyos en la actualidad para así disminuir el uso de la TC y de la radiación ionizante. Parece probable que si se realizan pruebas de imagen en todos los pacientes con cuadros dudosos y una enfermedad de breve duración (<24 horas), aumentará la tasa de falsos negativos. El máximo beneficio de los estudios de imagen avanzados se obtiene cuando se usan de forma selectiva en niños con un diagnóstico dudoso tras una anamnesis y una exploración física minuciosas por parte de un médico con experiencia y que no se encuentran en las fases demasiado iniciales de la enfermedad.

En los casos dudosos, algunos centros instauran un plan de observación activa. Muchas publicaciones indican una mejora de la precisión diagnóstica mediante la observación y la exploración seriada durante un período de 12-24 horas, simplificando la decisión de proceder a la apendicectomía o dar de alta al paciente, o de realizar pruebas de imagen, y señalan que no hay correlación entre la morbilidad quirúrgica y el momento de la cirugía. Se puede ingresar al niño en una unidad de observación con líquidos intravenosos, registro de sus constantes vitales y planificar la repetición de la exploración física en 6-12 horas. Al final del período de observación, el clínico debería decidir si dar de alta al paciente en función de la mejora del estado clínico, realizar una apendicectomía o llevar a cabo más pruebas de imagen. Es de esperar que la realización de más pruebas de imagen en este grupo equívoco minimice la tasa de laparotomía negativa sin aumentar la tasa de perforación (diagnóstico pasado por alto o diferido). La perforación del apéndice mientras el niño está en observación se produce sólo en un 2% de los casos.

Un planteamiento juicioso en los casos equívocos de apendicitis consiste en comenzar con una ecografía si se puede disponer de ella fácilmente y el hospital tiene experiencia con la ecografía en la sospecha de apendicitis. En un estudio, la ecografía redujo la necesidad de TC en el 22% de los pacientes. Si la ecografía no es concluyente, el siguiente paso sería consultar con un cirujano pediátrico, seguido de un breve período de observación con reevaluación clínica y TC si el diagnóstico sigue siendo dudoso. El período de observación (12-24 horas) puede realizarse en el domicilio siempre y cuando el paciente esté fisiológicamente bien; las unidades de observación hospitalarias tienen la ventaja de la fluidoterapia intravenosa. La TC se emplea como prueba de primera línea en los pacientes obesos, ante la eventualidad de una probable apendicitis perforada avanzada, o cuando haya distensión gaseosa del intestino. Esta práctica ha disminuido la duración de la estancia y los costes sin aumentar las complicaciones. Una directriz de este tipo, aplicando el sentido común clínico y pruebas de imagen selectivas lograba un valor pronóstico positivo y negativo para apendicitis del 94% y el 99%, respectivamente.

TRATAMIENTO

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de apendicitis o que la sospecha es muy elevada, el tratamiento de la apendicitis aguda es muy frecuentemente una apendicectomía sin demora. Algunos artículos sugieren un tratamiento conservador inicial (antibióticos y drenaje de las colecciones de líquido) como una alternativa en las presentaciones tardías, dependiendo del estado general del paciente y del estado del apéndice. En adultos con una apendicitis simple, los antibióticos de amplio espectro han conseguido resolver los síntomas, aunque hay

booksmedicos.org

un 20% de probabilidades de recurrencia en 1 año tras el tratamiento conservador y de ellos, un 20%, acudirá con apendicitis perforada o gangrenosa. En un estudio a pequeña escala aleatorizado de tratamiento conservador para apendicitis no complicadas en niños se mencionaban tasas de éxito cercanas al 90%. Para que una apendicitis se considere no complicada, el dolor debía ser de menos de 48 horas, debía documentarse por ecografía o TC que el apéndice no estaba roto, y que el diámetro apendicular fuse igual o menor de 1,1 cm sin flemones, abscesos o fecalitos. El tratamiento consistía en un mínimo de 24 horas de antibióticos intravenosos (piperacilina-tazobactam o ciprofloxacino con metronidazol) seguido de amoxicilina-clavulánico o ciprofloxacino con metronidazol hasta completar 10 días de tratamiento.

La cirugía de urgencia (en mitad de la noche) rara vez está indicada, y la mayoría de los pacientes requiere medidas de soporte preoperatorias para estabilizar las constantes vitales, asegurar la inocuidad del procedimiento, de la anestesia y mejorar el pronóstico. Además, puede descubrirse una patología frecuentemente inesperada (tumores apendiculares, linfoma intestinal, anomalías renales congénitas, enfermedad inflamatoria intestinal complicada) en la intervención, y pueden requerirse consulta intraoperatoria y estudio histológico mediante cortes por congelación. No hay correlación entre el momento de la intervención y las tasas de perforación o la morbilidad postoperatoria cuando la operación se realiza en las 24-48 horas del diagnóstico. Además, la apendicectomía puede ser una operación difícil, con posibles complicaciones graves, como lesión del intestino, vasos ilíacos o uréter derecho adyacentes. La operación debe efectuarse de modo semiprogramado en las siguientes 12-24 horas del diagnóstico. Los niños con apendicitis suelen estar al menos algo deshidratados y requieren reanimación preoperatoria con líquidos para corregir la hipovolemia y las anomalías electrolíticas antes de la anestesia. La fiebre, en caso de existir, debe ser tratada. El tratamiento del dolor comienza incluso antes de que se establezca un diagnóstico definitivo, y la consulta con un servicio del dolor, en caso de haberlo, es apropiada una vez que se toma la decisión de llevar a cabo la cirugía. En la mayoría de los casos, el tratamiento preoperatorio puede realizarse con frecuencia durante el período de evaluación diagnóstica y concluir en una apendicectomía precoz.

En los pacientes en quienes se detecta una apendicitis perforada en el momento del diagnóstico, la operación es incluso menos urgente y el tratamiento preoperatorio apropiado más crítico. Cuando la enfermedad es prolongada debido a un retraso en el diagnóstico o la presentación, los pacientes pueden presentar alteraciones fisiológicas significativas como una intensa deshidratación, hipotensión, acidosis e insuficiencia renal. Estos pacientes requieren un período de estabilización más largo con reanimación hídrica y antibióticos, incluido, en ocasiones, el ingreso en una unidad de cuidados intensivos, antes de llevar adelante un tratamiento más definitivo. A tenor del estado del paciente, los hallazgos en la TC y la disponibilidad de radiólogos experimentados, el plan inicial puede ser el drenaje percutáneo de colecciones líquidas por radiología intervencionista, junto con reanimación hídrica continua y antibióticos. Un flemón sin un componente líquido identificable puede responder inicialmente a un tratamiento antibiótico no quirúrgico. La colocación de uno o más catéteres de drenaje con guiado por imagen (TC o ecografía) ha sido satisfactoria en >80% de los pacientes. La mayoría de los cirujanos pediátricos recomienda una apendicectomía diferida (durante la misma hospitalización) o una apendicectomía de intervalo (4-6 semanas después de la presentación inicial) para prevenir la apendicitis recurrente (aproximadamente el 20%); éste es un tema de controversia.

Si existe peritonitis difusa, la mayoría de los cirujanos realiza enseguida la apendicectomía después de un breve período de líquidos por vía intravenosa y antibióticos de amplio espectro. Otros continúan con un tratamiento no quirúrgico con tal de que el paciente muestre una mejoría clínica por criterios fisiológicos, como la estabilidad hemodinámica, la diuresis, el control de la fiebre y la disminución del recuento leucocitario. Si el paciente presenta una recuperación clínica por la resolución de la fiebre, la sepsis y el retorno de la función intestinal, suele completarse un ciclo de antibióticos de 2 semanas y se toma una decisión referente a la apendicectomía de intervalo en 6-8 semanas. Un niño que no mejora en 24-72 horas requiere una apendicectomía urgente para controlar la sepsis. La apendicectomía de urgencia sólo se debe efectuar en la circunstancia ocasional en que la reanimación fisiológica requiera un control urgente de la sepsis peritoneal avanzada que no se pueda tratar con drenaje intervencionista o cuando no se disponga de éste.

Antibióticos

Los antibióticos disminuyen la incidencia de infecciones postoperatorias de la herida y de abscesos intraperitoneales en la apendicitis perforada, pero su papel está peor definido en la apendicitis simple. El régimen antibiótico debe dirigirse frente a la flora bacteriana típica que se encuentra en el apéndice, que incluye microorganismos anaerobios (*Bacteroides,* clostridios y *Peptostreptococcus* spp.) y bacterias aerobias gramnegativas (*Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter* y *Klebsiella* spp.). Los microorganismos grampositivos se encuentran con menor frecuencia en el colon, y la necesidad de proporcionar una cobertura antibiótica frente a ellos (sobre todo los enterococos) es controvertida. Muchas combinaciones de antibióticos han demostrado una eficacia equivalente en estudios controlados en términos de tasas de infección de la herida, resolución de la fiebre, duración de la hospitalización e incidencia de complicaciones.

En la apendicitis simple no perforada, una dosis preoperatoria de un solo fármaco de amplio espectro (cefoxitina) o equivalente es suficiente. En la apendicitis perforada o gangrenosa, la mayoría de los cirujanos prefiere regímenes combinados como Zosyn (piperacilina/tazobactam), ticarcilina/clavulánico o ceftriaxona/metronidazol. El régimen antibiótico «triple» (ampicilina, gentamicina y clindamicina o metronidazol) sigue siendo eficaz, pero añade costes y posibles efectos adversos ototóxicos. La cobertura antibiótica se continúa en el postoperatorio durante 3-5 días. Se ha demostrado que los antibióticos orales son igual de eficaces que los intravenosos y, por tanto, se puede cambiar al paciente a un régimen oral una vez que se reanuda la función intestinal. Esta transición a los antibióticos orales ha influido de forma significativa en la duración de la hospitalización y en el coste del tratamiento de la apendicitis perforada.

Apendicectomía de intervalo

La apendicitis rota complicada por una masa inflamatoria o absceso puede tratarse sin apendicectomía inmediata. Esta estrategia está pensada para evitar un aumento predecible de las tasas de complicaciones quirúrgicas y sigue siendo de utilidad en niños, en los que la incidencia global de perforación se aproxima al 50%. En este grupo de pacientes, existe debate sobre la necesidad de la apendicectomía de intervalo si el niño se recupera bien sin una apendicectomía «directa». Se desconoce el riesgo de desarrollo de apendicitis recurrente si no se extirpa el apéndice; los trabajos publicados varían entre un 10% y un 80% (la mayoría están más cerca del 10%). La mayoría de los casos de apendicitis recurrente se desarrollan en los 2 años siguientes a la enfermedad inicial. Algunos autores creen que la apendicectomía de intervalo es innecesaria por el bajo riesgo de apendicitis recurrente. Otros autores creen que la apendicectomía de intervalo debe efectuarse para evitar la apendicitis recurrente y confirmar el diagnóstico original, y citan una incidencia de afección inesperada en el 30% de las muestras de apendicectomía de intervalo. La gran mayoría de los cirujanos pediátricos lleva a cabo de rutina la apendicectomía de intervalo (4-6 semanas) después del tratamiento no quirúrgico de la apendicitis perforada.

Técnica quirúrgica

La laparoscopia diagnóstica y la apendicectomía laparoscópica (técnica mínimamente invasiva), tanto para la apendicitis simple como para la perforada, son las técnicas de elección en la mayoría de los centros pediátricos, aunque la cirugía abierta sigue practicándose en casos concretos. La apendicectomía laparoscópica tiene una serie de ventajas en parámetros administrativos (coste, utilización de recursos, duración de la hospitalización) y aporta leves mejorías en parámetros clínicos (tasa de infecciones de la herida, absceso intraabdominal, necesidades de analgésicos, retorno a la plena actividad), pero no han llegado a establecer una preferencia basada en la evidencia entre la apendicectomía laparoscópica y la apendicectomía abierta en niños. En la apendicitis simple no perforada, parece que la apendicectomía laparoscópica tiene

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

menores requerimientos de analgésicos opiáceos, una menor morbilidad de la herida y unos resultados estéticos mejores, pero los tiempos quirúrgicos y los costes casi son el doble de los del procedimiento abierto. La duración de la hospitalización es similar con ambos abordajes.

El papel de la laparoscopia en la apendicitis perforada está peor definido. No hay datos convincentes para recomendar un abordaje en todos los pacientes. La mayoría de los cirujanos pediátricos utiliza ambos abordajes de modo selectivo. El abordaje laparoscópico se utiliza más frecuentemente en los pacientes obesos, cuando se sospechan diagnósticos alternativos y en muchachas adolescentes para evaluar mejor la afección ovárica y la enfermedad pélvica inflamatoria, al tiempo que se evita la radiación ionizante asociada con la TC. La inyección de bupivacaína en la herida reduce el dolor postoperatorio de modo significativo.

Complicaciones

Las tasas de morbilidad en la apendicitis varían ampliamente en una gran serie entre el 10 y el 45%. El determinante principal de las complicaciones es la gravedad de la apendicitis. En la apendicitis no perforada, se espera una tasa de complicaciones global del 3-7%. En la apendicitis perforada, la tasa de complicaciones se eleva al 15-30%. Las complicaciones más comunes son las infecciones de la herida (3-10%) y los abscesos intraabdominales; ambas son más habituales después de la perforación. La perforación y formación de abscesos también puede dar lugar a la formación de fístulas en los órganos adyacentes. Las tasas de perforación son constantemente >80% en niños <5 años de edad. La demora en la recuperación de la actividad completa y de la función también es previsible en la apendicitis perforada. Los pacientes con apendicitis avanzada pueden progresar a sepsis y a insuficiencia multiorgánica, pero por lo general responden pronto a los antibióticos, los líquidos y otras medidas de soporte preoperatorias. Otras complicaciones potenciales son el íleo postoperatorio, la peritonitis difusa, la pileflebitis de la vena porta (infrecuente) y la obstrucción del intestino delgado por adherencias. Las tasas de reingreso son notablemente mayores en la apendicitis perforada (aproximadamente el 20%), lo cual se ha convertido en un marcador importante en los estudios de calidad recientes. La mortalidad después de la apendicitis es rara (<0,5%) y se ve más comúnmente en recién nacidos y pacientes inmunodeprimidos.

APENDICOLITOS ACCIDENTALES

El tema de los apendicolitos «accidentales» es una cuestión intrigante para los pediatras. Son pacientes que **no** tienen apendicitis, pero en las pruebas de imagen se detecta la presencia de un apendicolito. En los adultos, la incidencia de apendicolitos accidentales detectados mediante TC varía entre menos del 1% hasta el 10%. Un apendicolito se define como una calcificación en el interior de la luz apendicular. Tienen un aspecto denso y laminado característico cuando se comparan con otras calcificaciones abdominales, como los flebolitos (calcificaciones venosas) y en las niñas, con las calcificaciones ováricas, que se observan sobre todo en los tumores ováricos. Pueden apreciarse en las radiografías simples, en las ecografías y en la TC, siendo está última prueba la de mayor fiabilidad. En ocasiones se detecta un apendicolito durante la laparoscopia mientras se visualiza un apéndice no inflamado.

Cuando se diagnostica un apendicolito durante la evaluación de un niño con dolor abdominal y sospecha de apendicitis, el hallazgo de dicho apendicolito confirma el diagnóstico, por lo que estaría indicada la consulta quirúrgica y una apendicectomía rápida. Los apendicolitos pueden detectarse durante la evaluación de pacientes sin signos de apendicitis, como en pruebas de imagen solicitadas después de un traumatismo o por quejas abdominales inespecíficas. En tales casos, la preocupación es que el apendicolito pueda aumentar el desarrollo eventual de una apendicitis aguda. Además, existe la preocupación de que la apendicitis que se desarrolla en asociación a un apendicolito pueda tener una evolución rápida y que se perfore precozmente. Algunos médicos creen que un apendicolito puede asociarse a dolor en FID recurrente.

Los apendicolitos accidentales pueden ser transitorios y, en la mayoría, los estudios de seguimiento a corto plazo tienen un riesgo bajo de apendicitis aguda subsiguiente. Este riesgo puede ser mayor en aquellos pacientes que acuden con dolor abdominal o en los menores de 19 años. El riesgo de por vida para el desarrollo de apendicitis en los pacientes con apendicolitos accidentales es aproximadamente del 5%.

Los apendicolitos accidentales detectados radiográficamente suelen tratarse con observación, un seguimiento planificado y educando a los pacientes sobre los signos de una apendicitis aguda, mientras que los que se detectan mediante laparoscopia para descartar una apendicitis aguda (cuando el aspecto del apéndice es normal) pueden someterse o no a una apendicectomía. Una vez comentados los riesgos y los beneficios con la familia, y la persistencia del apendicolito, algunos autores han llegado a la conclusión de que lo más indicado sería una apendicectomía programada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **344**

Afecciones quirúrgicas del ano y el recto

344.1 Malformaciones anorrectales

Begum Akay y Michael D. Klein

Para comprender el espectro de las anomalías anorrectales se debe tener en cuenta la relevancia del complejo esfinteriano, una masa de fibras musculares que rodean el anorrecto (fig. 344-1). Este complejo es la combinación de los músculos puborrectal, elevador del ano, esfínteres externo e interno y esfínter externo superficial, todos los cuales se reúnen en el recto. Las malformaciones anorrectales se definen por la relación del recto con este complejo e incluyen diversos grados de estenosis hasta la atresia completa; la incidencia es de 1/3.000 nacidos vivos. Las preocupaciones significativas a largo plazo se centran en el control intestinal y en las funciones urinaria y sexual.

EMBRIOLOGÍA

El intestino caudal embrionario se forma tempranamente como la parte del tubo intestinal primitivo que se extiende hasta el pliegue de la cola en la segunda semana de la gestación. Aproximadamente en el día 13 se desarrolla un divertículo ventral, la alantoides o vejiga primitiva. La unión de la alantoides y del intestino caudal embrionario se convierte en la cloaca, en la que evacuan sus contenidos los tubos genital, urinario e intestinal. Está cubierta por una membrana cloacal. El tabique urorrectal desciende para dividir este conducto común formando unas crestas laterales, que crecen y se fusionan a mitad de la séptima semana. La apertura de la porción posterior de la membrana (la membrana anal) se produce en la octava semana. Cuando existe un fracaso en cualquiera de estos procesos, se puede ocasionar un espectro clínico de anomalías anogenitales.

El **ano imperforado** puede dividirse en lesiones bajas, en las que el recto ha descendido a través del complejo esfinteriano, y lesiones altas, en las que esto no se ha producido. La mayoría de los pacientes con ano imperforado tienen una fístula. Hay un espectro de malformaciones tanto en niños como en niñas. En los niños, las lesiones bajas suelen manifestarse con manchas de meconio en alguna parte del perineo a lo largo del rafe medio (fig. 344-2*A*). Las niñas con lesiones bajas manifiestan también un espectro que abarca desde un ano que es sólo ligeramente anterior sobre el cuerpo perineal hasta una fístula rectovestibular que se abre en la mucosa húmeda del introito distal en el himen (fig. 344-3*A*). Un ano imperforado alto en un niño no tiene una apertura o fístula cutánea aparente, pero suele tener una fístula en el tracto urinario, ya sea en la uretra o en la vejiga (v. fig. 344-2*B*). Aunque en ocasiones hay una fístula rectovaginal, en las niñas las lesiones altas suelen ser anomalías

booksmedicos.org

Bibliografía

Acheson J, Banerjee J: Management of suspected appendicitis in children, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 95:9-13, 2010.

Adibe OO, Amin SR, Hansen EN, et al: An evidence-based clinical protocol for the diagnosis of acute appendicitis decreased the use of computed tomography in children, *J Pediatr Surg* 46:192-196, 2011.

Bakker OJ: Should conservative treatment of appendicitis be first line? *BMJ* 344:e2546, 2012.

Becker T, Kharbanda A, Bachur R: Atypical clinical features of pediatric appendicitis, *Acad Emerg Med* 14:124-129, 2007.

Brody AS, Frush DP, Huda W, et al: Radiation risk to children from computed tomography, *Pediatrics* 120:677-682, 2007.

Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, et al: Does this child have appendicitis? *JAMA* 298:438-451, 2007.

Carroll PJ, Gibson D, El-Faedy O, et al: Surgeon-performed ultrasound at the bedside for the detection of appendicitis and gallstones: systematic review and meta-analysis, *Am J Surg* 205:102-108, 2013.

Chang RS, Rowland DY, Li P, et al: A meta-analysis of randomized controlled trials of laparoscopic versus conventional appendectomy, *Am J Surg* 177:250, 1999.

Conners GP, Melzer SM: Clinical report: pediatric observation units, *Pediatrics* 130:172-179, 2012.

Fisher M, Meates-Dennis M: Is interval appendectomy necessary after successful conservative treatment of appendiceal mass in children? *Arch Dis Child* 93: 631-632, 2008.

Frisch M, Pedersen BV, Andersson RE: Appendicitis, mesenteric, lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark, *BMJ* 338:808-811, 2009.

Goldin AB, Sawin RS, Garrison MM, et al: Aminoglycoside-based triple-antibiotic therapy versus monotherapy for children with ruptured appendicitis, *Pediatrics* 119:905-911, 2007.

Goldman RD, Carter S, Stephens D, et al: Prospective validation of the pediatric appendicitis score, *J Pediatr* 153(2):278-282, 2008.

Grimes C, Chin D, Bailey C, et al: Appendiceal faecaliths are associated with right iliac fossa pain, *Ann R Coll Surg Engl* 92:61-64, 2010.

Hennelly KE, Buchar R: Appendicitis update, *Curr Opin Pediatr* 23(3):281-285, 2011.

Henry MCW, Gollin G, Islam S, et al: Matched analysis of nonoperative management vs immediate appendectomy for perforated appendicitis, *J Pediatr Surg* 42:19-24, 2007.

Henry MCW, Walker A, Silverman BL, et al: Risk factors for the development of abdominal abscess following operation for perforated appendicitis in children, *Arch Surg* 142:236-241, 2007.

Ingraham AM, Cohen ME, Bilimoria KY, et al: Effect of delay to operation on outcomes in adults with acute appendicitis, *Arch Surg* 145(9):886-892, 2010.

Junewick J, Dombrowski K, Woolpert L, et al: Rate of and factors affecting sonographic visualization of the appendix in asymptomatic children, *Emerg Radiol* 20:135-138, 2013.

Laméris W, van Randen A, Woulter H, et al: Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study, *BMJ* 339:29-33, 2009.

Lewis SRR, Mahony PJ, Simpson J: A: ppendicitis, *BMJ* 343:d5976, 2011.

McCutcheon RA, Chang DC, Marcus LP, et al: Long-term outcomes of patients with nonsurgically managed uncomplicated appendicitis, *J Am Coll Surg* 218:905-913, 2014.

Minneci PC, Sulkowski JP, Nacion KM, et al: Feasibility of a nonoperative management strategy for uncomplicated acute appendicitis in children, *J Am Coll Surg* 219:272-279, 2014.

Morrow SE, Newman KD: Current management of appendicitis, *Semin Pediatr Surg* 16:34-40, 2007.

Naiditch JA, Lautz TB, Daley S, et al: The implications of missed opportunities to diagnose appendicitis in children, *Acad Emerg Med* 20:592-596, 2013.

Nolan T, Abramson LP, Sanchez TR: Multimodality imaging of perforated appendicitis in children, *Contemp Diag Radiol* 35(9):1-5, 2012.

Parks NA, Schroeppel TJ: Update on imaging for acute appendicitis, *Surg Clin North Am* 91:141-154, 2011.

Ricce-Townswnd S, Hall M, Jeff N, et al: Variation in risk-adjusted hospital readmission after treatment for appendicitis in 38 children's hospitals: an opportunity for collaborative quality improvement, *Ann Surg* 257(4):758-765, 2013.

Rollins MD, Andolsek W, Scaife Er, et al: Prophylactic appendectomy: unnecessary in children with incidental appendicoliths detected by computed tomographic scan, *J Pediatr Surg* 45:2377-2380, 2010.

Saito JM: Beyond appendicitis: evaluation and surgical treatment of pediatric acute abdominal pain, *Curr Opin Pediatr* 24:357-364, 2012.

Samuel M: Pediatric appendicitis score, *J Pediatr Surg* 37:877-881, 2002.

Sauerland S, Lefering R, Neugebauer EA: Laparoscopic vs open surgery for suspected appendicitis, *Cochrane Database Syst Rev*(4), 2002, CD001546.

Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 50:133-164, 2010.

Wai S, Ma L, Kim E, et al: The utility of the emergency department observation unit for children with abdominal pain, *Pediatr Emerg Care* 29(5):574-578, 2013.

Wan MJ, Krahn M, Ungar WJ, et al: Acute appendicitis in young children: cost-effectiveness of US versus CT in diagnosis—a Markov decision analytic model, *Radiology* 250(2):378-386, 2009.

Williams RF, Blakely ML, Fischer PE, et al: Diagnosing ruptured appendicitis preoperatively in pediatric patients, *J Am Coll Surg* 208(5):819-825, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

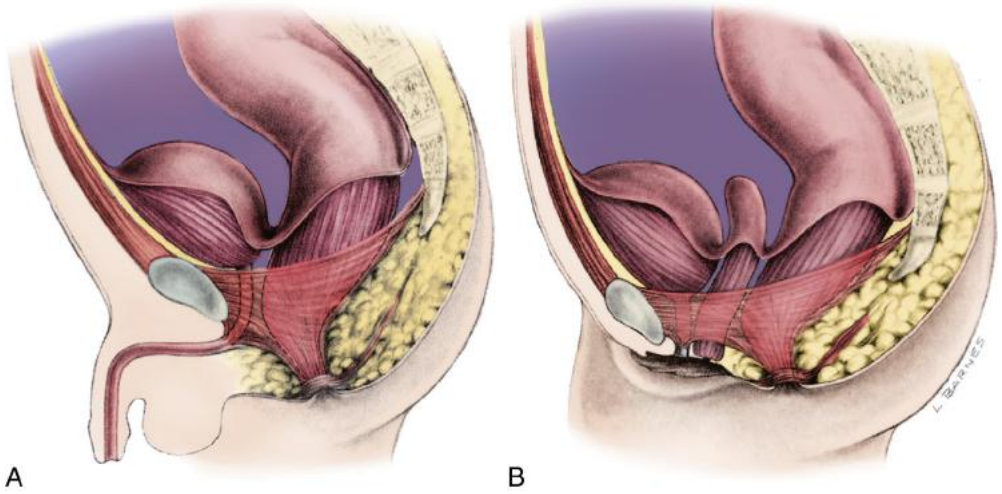

Figura 344-1 **Anatomía anorrectal normal en relación con las estructuras pélvicas. A,** Varón. **B,** Mujer. *(De Peña A:* Atlas of surgical management of anorectal malformations, *Nueva York, 1989, Springer-Verlag, pág. 3.)*

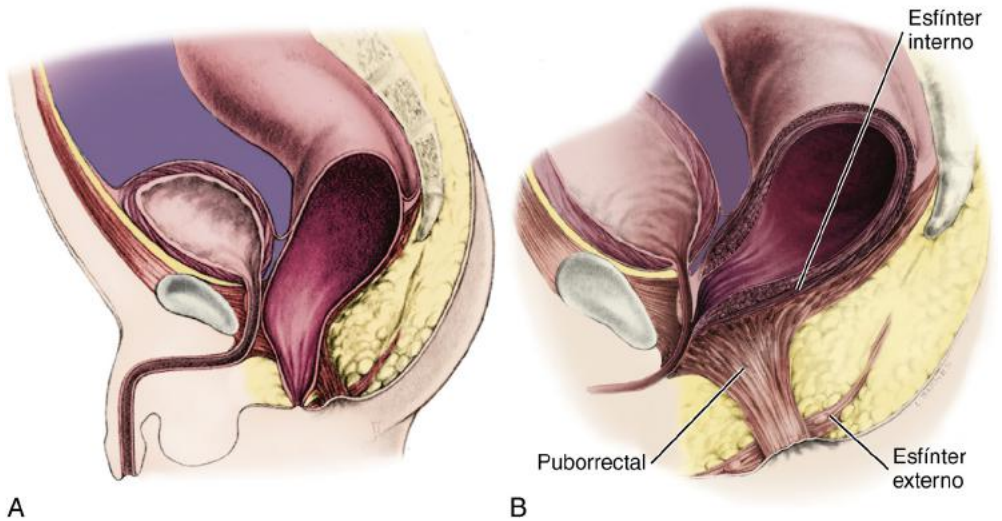

Figura 344-2 **Ano imperforado en varones. A,** Lesiones bajas. **B,** Lesiones altas. *(De Peña A:* Atlas of surgical management of anorectal malformations, *Nueva York, 1989, Springer-Verlag, págs. 7, 26.)*

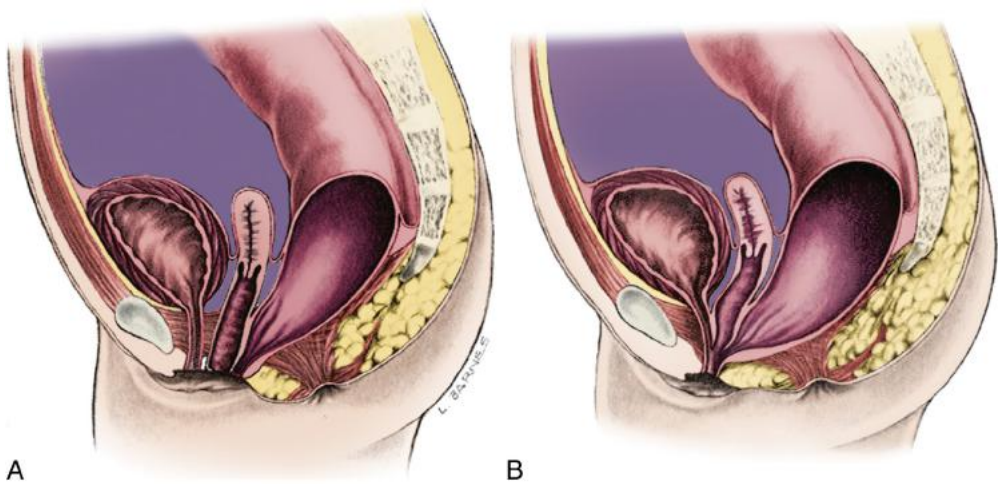

Figura 344-3 **Ano imperforado en mujeres. A,** Fístula vestibular. **B,** Cloaca. *(De Peña A:* Atlas of surgical management of anorectal malformations, *Nueva York, 1989, Springer-Verlag, págs. 50, 60.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 344-1 Anomalías asociadas con malformaciones anorrectales

GENITOURINARIAS
Reflujo vesicoureteral
Agenesia renal
Displasia renal
Duplicación ureteral
Criptorquidia
Hipospadias
Útero bicorne
Tabiques vaginales
VERTEBRALES
Disrafia vertebral
Médula anclada
Masas presacras
Meningocele
Lipoma
Dermoide
Teratoma
CARDIOVASCULARES
Tetralogía de Fallot
Comunicación interventricular
Transposición de los grandes vasos
Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico
GASTROINTESTINALES
Fístula traqueoesofágica
Atresia duodenal
Malrotación
Enfermedad de Hirschsprung
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Espina bífida
Médula anclada

cloacales en las que el recto, la vagina y la uretra evacuan en un conducto común o tronco cloacal de longitud variable (fig. 344-3*B*). La categoría interesante de niños con ano imperforado y ausencia de fístula se da principalmente en casos de trisomía 21.

ANOMALÍAS ASOCIADAS

Hay muchas anomalías asociadas con las malformaciones anorrectales (tabla 344-1). Las principales son anomalías de los riñones y del tracto urinario, junto con anomalías del sacro. Con frecuencia, este complejo recibe la denominación de **síndrome de regresión caudal.** Los niños con fístula rectovesical y los pacientes con cloaca persistente tienen un riesgo del 90% de defectos urológicos. Otras anomalías asociadas frecuentes son las de tipo cardíaco y la atresia esofágica con o sin fístula traqueoesofágica. Estas anomalías se pueden agrupar en cualquier combinación en un paciente dado. Cuando se combinan, se acompañan con frecuencia de anomalías de la cara radial de la extremidad superior, que se denominan anomalías VATERR (*v*ertebral, *a*nal, *t*raqueal, *e*sofágica, *r*adial, *r*enal) o VACTERL (*v*ertebral, *a*nal, *c*ardíaca, *t*raqueal, *e*sofágica, *r*enal, extremidad [*l*imb]).

Existe una buena correlación entre el grado de desarrollo sacro y la función futura. Los pacientes con un sacro ausente suelen tener incontinencia fecal y urinaria permanente. Es frecuente que estos defectos se asocien a anomalías vertebrales y a diferentes grados de disrafismo. La médula anclada aparece en alrededor del 25% de los pacientes con malformaciones anorrectales. La liberación de la médula anclada puede mejorar la continencia urinaria y rectal en algunos pacientes, aunque pocas veces revierte los defectos neurológicos establecidos. El diagnóstico de los defectos raquídeos puede establecerse en los tres primeros meses de vida mediante ecografía vertebral; en los pacientes de mayor edad se requiere una RM.

MANIFESTACIONES Y DIAGNÓSTICO

Lesiones bajas

La exploración de un recién nacido incluye la inspección del periné. La ausencia de un orificio anal en la posición correcta obliga a realizar una evaluación más detallada. Las formas leves de ano imperforado suelen denominarse *estenosis anal* o *ano ectópico anterior*. Es probable que sean un ano imperforado con una fístula perineal. La posición normal del ano en el periné es aproximadamente en el punto medio (cociente 0,5) entre el cóccix y el escroto o el introito. Aunque los síntomas, sobre todo estreñimiento, se han atribuido a un ano ectópico anterior (cociente <0,34 en niñas; <0,46 en niños), muchos pacientes no tienen síntomas.

Si no son visibles el ano ni la fístula, puede haber una lesión baja o un «ano cubierto». En estos casos, hay unas nalgas bien formadas y con frecuencia un rafe engrosado o «asa de cubo». Después de 24 h puede verse cómo el meconio hace protrusión, lo que crea un aspecto azul o negro. En estos casos puede efectuarse un procedimiento perineal inmediato seguido de un programa de dilatación.

En un niño, la fístula perineal (cutánea) puede tener un trayecto en sentido ventral a lo largo del rafe a través del escroto e incluso hacia abajo, hacia el cuerpo del pene. Suele ser un trayecto delgado, con un recto normal a unos pocos milímetros de la piel. En <10% de estos pacientes se observan anomalías extraintestinales.

En una niña, una lesión baja se introduce en el vestíbulo (la mucosa húmeda fuera del himen, pero en el interior del introito). En este caso, el recto ha descendido a través del complejo esfinteriano.

Los niños con una lesión baja suelen poder tratarse inicialmente con manipulación y dilatación perineales. La visualización de estas fístulas bajas es tan importante para la evaluación y el tratamiento que se debe intentar evitar la introducción de una sonda nasogástrica durante las primeras 24 h para permitir que se distiendan el abdomen y el intestino, empujando el meconio hacia abajo en dirección a la parte distal del recto.

Lesiones altas

En un niño con un ano imperforado alto, el periné se muestra plano. Puede haber expulsión de aire o meconio por el pene (uretra) cuando la fístula es alta, penetrando en la uretra bulbar o prostática o incluso la vejiga. En las **fístulas rectobulbouretrales** (las más comunes en los niños), el mecanismo esfinteriano es satisfactorio, el sacro puede estar infradesarrollado y hay un hoyuelo anal. En las **fístulas rectoprostaticouretrales,** el sacro está mal desarrollado, el escroto puede ser bífido y el hoyuelo anal está cerca del escroto. En las **fístulas retrovesiculares,** el mecanismo esfinteriano está mal desarrollado y el sacro es hipoplásico o falta. En los niños con trisomía 21 puede haber todas las características de una lesión alta, pero no hay fístula, el sacro y los mecanismos esfinterianos suelen estar bien desarrollados y el pronóstico es bueno.

En las niñas con ano imperforado alto, puede haber el aspecto de una fístula rectovaginal. Las verdaderas fístulas rectovaginales son infrecuentes. La mayoría son fístulas rectovestibulares descritas con anterioridad o formas de una anomalía cloacal.

Cloaca persistente

En esta anomalía, persiste el estado embriológico en el que el recto, la uretra y la vagina se comunican en un orificio común, la cloaca. Es importante darse cuenta de este hecho, ya que la reparación requiere con frecuencia el reposicionamiento de la uretra y de la vagina, así como del recto. Los niños de ambos sexos con una lesión alta requieren una colostomía antes de la reparación.

Atresia rectal

La atresia rectal es un defecto infrecuente que se da en sólo el 1% de las anomalías anorrectales. Tiene las mismas características en ambos sexos. La característica singular de este defecto es que los pacientes afectados tienen un conducto anal y un ano normales. El defecto se descubre a menudo mientras se toma la temperatura rectal. Hay una obstrucción a unos 2 cm por encima del nivel de la piel. Estos pacientes requieren una colostomía protectora. El pronóstico funcional es excelente porque tienen un mecanismo esfinteriano normal (y una sensibilidad normal), que reside en el conducto anal.

ENFOQUE DEL PACIENTE

La evaluación también debe identificar las anomalías asociadas (v. tabla 344-1). Se debe realizar una inspección cuidadosa del periné para determinar la presencia o ausencia de una fístula. Si la fístula está en esta

booksmedicos.org

localización, es una lesión baja. El invertograma, o radiografía en posición invertida, tiene poca utilidad, pero una radiografía lateral transversal a las 24 horas de vida (para dar tiempo a que el intestino se distienda con el aire deglutido) con un marcador radiopaco en el periné puede mostrar una lesión baja al poner de manifiesto la burbuja de gas renal a menos de 1 cm de la piel perineal. Una radiografía simple de todo el sacro, que englobe ambas alas ilíacas, es esencial para identificar las anomalías sacras y la idoneidad del sacro. Se debe realizar una ecografía abdominopélvica y un cistouretrograma miccional (CUGM). El médico también debería introducir una sonda nasogástrica para identificar la atresia esofágica y debería realizar un ecocardiograma. En los niños con una lesión alta, el CUGM a menudo identifica la fístula rectourinaria. En las niñas con una lesión alta, suele ser necesaria una evaluación más cruenta, con vaginograma y endoscopia, para detallar de forma cuidadosa la anomalía cloacal.

Una evaluación clínica adecuada y un análisis de orina proporcionan datos suficientes en el 80-90% de los pacientes **varones** para determinar la necesidad de una colostomía. Los músculos esfinterianos de tipo voluntario rodean la parte más distal del intestino en los casos de fístulas perineales y rectouretrales; la presión intraluminal intestinal puede ser lo suficientemente alta como para vencer el tono de estos músculos antes de que pueda verse el meconio en la orina o en el periné. La presencia de meconio en la orina y un borramiento del pliegue interglúteo son indicaciones para la creación de una colostomía protectora. Los hallazgos clínicos compatibles con el diagnóstico de una fístula perineal representan una indicación para una anoplastia sin una colostomía protectora. La ecografía es útil no sólo para la evaluación del tracto urinario, sino también para estudiar las anomalías vertebrales en el recién nacido y para determinar hasta qué distancia al periné ha descendido el recto.

En más del 90% de los casos, puede establecerse el diagnóstico en **niñas** mediante inspección perineal. La presencia de un orificio perineal único es una cloaca. Una masa pélvica palpable (hidrocolpos) refuerza este diagnóstico. Una fístula vestibular se diagnostica por la separación cuidadosa de los labios mayores exponiendo el vestíbulo. El orificio rectal se localiza inmediatamente por delante del himen en los genitales femeninos y en el vestíbulo. Es fácil diagnosticar una fístula perineal. El orificio rectal se localiza en alguna parte entre los genitales femeninos y el centro del esfínter y está rodeado por piel. Menos del 10% de estas pacientes no expulsa meconio a través de los genitales o del periné después de 24 horas de observación. Estas pacientes pueden requerir una placa lateral transversal.

REPARACIÓN QUIRÚRGICA

En ocasiones, una fístula perineal, si se abre en una buena posición, puede tratarse mediante dilatación simple. Se emplean dilatadores de Hegar, comenzando con uno del n.° 5 o del n.° 6 y dejando que el niño se vaya a su casa cuando la madre pueda utilizar un n.° 8. En casa se efectúan dos dilataciones diarias, aumentando el tamaño cada pocas semanas hasta que se consiga utilizar el n.° 14. Al año de edad, las heces suelen estar bien formadas y no se necesitan ya más dilataciones. Cuando se alcanza el tamaño n.° 14, el explorador suele poder insertar un meñique. Si el anillo anal es blando y flexible, puede reducirse la frecuencia de la dilatación o suspenderla.

A veces no hay una fístula visible, pero puede observarse el recto que se llena con meconio y que hace protrusión en el periné, o se sospecha de otro modo un ano cubierto. Si se confirma por la radiografía simple o ecografía del periné que el recto está a <1 cm de la piel, el médico puede efectuar un procedimiento perineal menor para perforar la piel y efectuar luego una dilatación o realizar una anoplastia perineal simple.

Cuando el orificio de la fístula está muy próximo al introito o al escroto, suele ser apropiado moverlo hacia atrás quirúrgicamente. Esto requiere también una dilatación postoperatoria para prevenir la formación de estenosis. Este procedimiento puede efectuarse en cualquier momento desde el período neonatal hasta 1 año de edad. Es preferible esperar hasta que se hayan realizado dilataciones durante varias semanas y el niño sea mayor. Es algo más fácil efectuar la disección del anorrecto en este momento. Se utiliza el abordaje sagital posterior de Peña, haciendo una incisión alrededor de la fístula y luego en la línea media hasta el sitio de la pared posterior de la nueva localización. La disección se continúa en la línea media utilizando un estimulador muscular para asegurarse de que hay músculo suficiente en ambos lados. La fístula debe disecarse en dirección cefálica a lo largo de varios centímetros para permitir un posicionamiento posterior sin tensión. Si es apropiado, se hace la resección de parte de la fístula distal antes de la anastomosis a la piel perineal.

En los niños con una lesión alta, se realiza una colostomía de doble cañón. Este procedimiento separa de modo eficaz la corriente fecal del tracto urinario. Permite también realizar un colostograma con aumento de presión antes de la reparación para identificar la posición exacta del recto distal y de la fístula. La reparación definitiva o anorrectoplastia sagital posterior (ARPSP) se efectúa aproximadamente al año de edad. Se realiza una incisión en la línea media, con frecuencia separando el cóccix e incluso el sacro. Con empleo de un estimulador muscular, el cirujano permanece estrictamente en la línea media y divide el complejo esfinteriano e identifica el recto. Entonces se abre el recto en la línea media y se identifica la fístula desde el interior del recto. Esto permite una división de la fístula sin lesionar el tracto urinario. A continuación, se efectúa la disección del recto en sentido proximal hasta que se haya ganado una longitud suficiente para suturarlo a una posición perineal apropiada. Después se suturan los músculos del complejo esfinteriano alrededor (y especialmente detrás) del recto.

Otros abordajes quirúrgicos (como el abordaje anterior) también se utilizan, pero el de mayor popularidad es el laparoscópico. Esta intervención permite dividir la fístula bajo visualización directa y la identificación del complejo esfinteriano mediante transiluminación del periné.

Puede efectuarse un procedimiento similar en el caso de las anomalías altas en las niñas con variaciones para tratar la separación de la vagina del recto desde el interior del tallo cloacal. Otras técnicas de imagen en el tratamiento de las malformaciones anorrectales son la ecografía endorrectal tridimensional, la RM intraoperatoria y la ARPSP asistida con colonoscopia, que puede facilitar una intervención técnicamente «mejor». Ninguno de estos procedimientos o innovaciones ha demostrado mejorar los resultados.

Puede realizarse un procedimiento similar en niñas con anomalías altas con variantes para separar la vagina y el recto desde el interior del tronco cloacal. Cuando el tronco es más largo de 3 cm es un procedimiento especialmente difícil y complejo.

Por lo general, la colostomía puede cerrarse 6 semanas o más después de la ARPSP. Dos semanas después de cualquier procedimiento anal, la familia efectúa dos dilataciones diarias. Al realizar dilataciones frecuentes, cada una de ellas no es tan dolorosa y hay menos traumatismo tisular, inflamación y cicatrización.

EVOLUCIÓN

La capacidad de lograr la continencia rectal depende de elementos tanto motores como sensitivos. Debe haber un tejido muscular adecuado en el complejo esfinteriano y una ubicación correcta del recto en el complejo. También tiene que existir una inervación intacta del complejo de los elementos sensitivos, así como una presencia de estos elementos sensitivos en el anorrecto. Los pacientes con lesiones bajas tienen una mayor probabilidad de lograr una continencia verdadera. Sin embargo, son más propensos al estreñimiento, lo que causa incontinencia por rebosamiento. Es fundamental seguir estrechamente a todos estos pacientes y que el estreñimiento y la dilatación anal sean tratados adecuadamente hasta que se logre el entrenamiento para ir al baño con éxito. Las tablas 344-2 y 344-3 resumen los resultados de la continencia y del estreñimiento en relación con la malformación encontrada.

Los niños con lesiones altas, sobre todo los varones con fístulas uretrales rectoprostáticas y las niñas con anomalías cloacales, tienen menos probabilidades de ser continentes, pero suelen poder lograr un patrón de defecación socialmente aceptable (sin colostomía) con un programa de tratamiento intestinal. A menudo, el programa del tratamiento intestinal consta de un enema diario para mantener vacío el colon y al paciente limpio hasta el siguiente enema. Si se tiene éxito con este programa, un procedimiento de *enema anterógrado continente* (procedimiento de EAC o de Malone) puede mejorar la calidad de vida del paciente. Estos procedimientos proporcionan acceso al colon derecho, ya sea llevando el apéndice fuera del ombligo de modo que no haya reflujo o poniendo un botón de plástico en la fosa ilíaca derecha para tener acceso al ciego. A continuación, el paciente puede sentarse en el inodoro y se le puede administrar un enema por el EAC, limpiando así por lavado el colon

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 344-2 Resultados del tratamiento quirúrgico de las malformaciones anorrectales: continencia total*

TIPO	PORCENTAJE
BAJA	
Fístula perineal	90
Atresia/estenosis rectal	75
Fístula vestibular	71
ALTA	
Imperforado sin fístula	60
Fístula uretral bulbar	50
Cloaca corta	50
Fístula prostática	31
Cloaca larga	29
Fístula del cuello vesical	12

*Defecaciones voluntarias, sin manchar.
Modificada de Levitt MA, Peña A: Outcomes from the correction of anorectal malformations, Curr Opin Pediatr *17:394-401, 2005.*

Tabla 344-3 Estreñimiento y tipo de malformación anogenital

TIPO	PORCENTAJE
Fístula vestibular	61
Fístula uretral bulbar	64
Atresia/estenosis rectal	50
Imperforado sin fístula	55
Fístula perineal	57
Cloaca larga	35
Fístula prostática	45
Cloaca corta	40
Fístula del cuello vesical	16

Modificada de Levitt MA, Peña A: Outcomes from the correction of anorectal malformations, Curr Opin Pediatr *17:394-401, 2005.*

en su totalidad. Los regímenes anterógrados pueden producir tasas de limpieza en 24 horas de hasta el 95%. Un interés especial tiene el hallazgo clínico de que la mayoría de los pacientes mejora su control a medida que crecen. Los pacientes que llevan pañales en la escuela primaria suelen utilizar ropa interior normal en la enseñanza secundaria. Algunos grupos han utilizado esta evidencia de influencias psicológicas para comenzar una modificación conductual de forma precoz, con buenos resultados.

344.2 Fisura anal

Begum Akay y Michael D. Klein

La fisura anal es una laceración de la unión mucocutánea del ano. Es una lesión adquirida de etiología desconocida que se atribuye sobre todo a una deposición forzada de heces duras, pero normalmente se produce en lactantes menores de 1 año de edad cuando las deposiciones son frecuentemente bastante blandas. Las fisuras pueden ser la consecuencia, y no la causa, del estreñimiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Suele haber antecedentes de estreñimiento, con una defecación reciente dolorosa, que puede corresponder al acontecimiento concreto de formación de la fisura tras la evacuación de heces duras. A continuación, el paciente retiene las heces de forma voluntaria para evitar una defecación dolorosa. Esto agrava el estreñimiento y da lugar a que las heces sean más duras. Puede haber dolor con la defecación y sangre roja brillante en la superficie de las heces.

El diagnóstico se establece por inspección del área perineal. Las caderas del lactante se mantienen en flexión aguda, las nalgas se separan para expandir los pliegues de la piel perianal y la fisura se hace evidente como una laceración menor. A menudo, el paciente tiene un pequeño apéndice cutáneo (plicoma) periférico a la lesión, que representa en realidad un tejido granulomatoso epitelizado, secundario a la inflamación crónica. En la exploración rectal puede haber heces duras en la ampolla y palparse cierto espasmo.

TRATAMIENTO

Los padres han de comprender el origen de la laceración y el mecanismo del ciclo del estreñimiento. El objetivo es garantizar que el paciente tenga unas heces blandas para que el ano no se distienda excesivamente. El proceso de curación puede tardar varias semanas e incluso meses. Un único episodio de fecaloma con la defecación de unas heces duras puede exacerbar el problema. El tratamiento requiere que se identifique la causa primaria del estreñimiento. Está indicado el uso de modificación de la dieta y de la conducta, así como un laxante. Los padres han de ajustar la dosis del laxante a la respuesta del paciente. Para ablandar las heces lo mejor es aumentar la ingesta de agua o utilizar polietilenglicolato oral (MiraLAX o GlycoLAX). No hay base científica que respalde una intervención quirúrgica, incluido el estiramiento del ano, la esfinterotomía anal «interna» o la escisión de la fisura, que además no están indicadas.

Las fisuras anales crónicas en los pacientes de más edad se han asociado con estreñimiento, cirugía rectal previa, enfermedad de Crohn y diarrea crónica. Se tratan inicialmente como fisuras en los lactantes con ablandadores de heces, con la adición de baños de asiento. La nitroglicerina tópica al 0,2% reduce el espasmo anal y cicatriza las fisuras, pero suele asociarse a cefalea. Los antagonistas de los canales del calcio, como la pomada de diltiazem al 2% y la crema de nifedipino al 0,5%, son más eficaces y causan menos cefaleas que la nitroglicerina. La inyección de toxina botulínica (1,25-25 unidades) también es eficaz y probablemente simule la acción química de una esfinterotomía interna, que es el tratamiento más eficaz en los adultos, aunque rara vez se usa en los niños.

344.3 Absceso y fístula perianales

Begum Akay y Michael D. Klein

Los abscesos perianales, al igual que las infecciones cutáneas y de partes blandas, han aumentado de frecuencia desde el año 2000 (se han multiplicad por 4 en los pacientes ingresados en nuestro hospital y se han triplicado en los pacientes que acuden a los servicios de urgencias). Suelen manifestarse durante la lactancia y son de etiología desconocida. Las fístulas parecen ser secundarias a los abscesos, en lugar de ser su causa. Se ha propuesto su relación con anomalías congénitas de las criptas de Morgagni, lo cual sugiere que unas criptas más profundas (3-10 mm en lugar de los 1-2 mm normales) provocan el atrapamiento de detritos y criptitis (fig. 344-4).

Entre los cuadros asociados al riesgo de una fístula anal están la enfermedad de Crohn, la tuberculosis, la enfermedad pilonidal, las hidradenitis, el VIH, traumatismos, cuerpos extraños, quistes dérmicos, teratomas sacrococcígeos, actinomicosis, linfogranuloma venéreo y radioterapia.

Los microorganismos aislados con más frecuencia de los abscesos perianales son una mezcla de flora aerobia *(Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus)* y anaerobia *(Bacteroides* spp., *Clostridium, Veillonella)*. En el 10-15% hay un crecimiento puro de *E. coli, S. aureus* o *Bacteroides fragilis*. Existe un fuerte predominio masculino en los menores de 2 años de edad afectados. Este desequilibrio se corrige en los pacientes mayores, en los que la etiología cambia a las afecciones asociadas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la leucemia o los estados de inmunodepresión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los pacientes de menor edad, los síntomas suelen ser leves y pueden consistir en febrícula, dolor rectal leve y un área de celulitis perianal. A menudo, el absceso drena de forma espontánea y se resuelve sin tratamiento. En los pacientes mayores con afecciones de base predisponentes,

booksmedicos.org

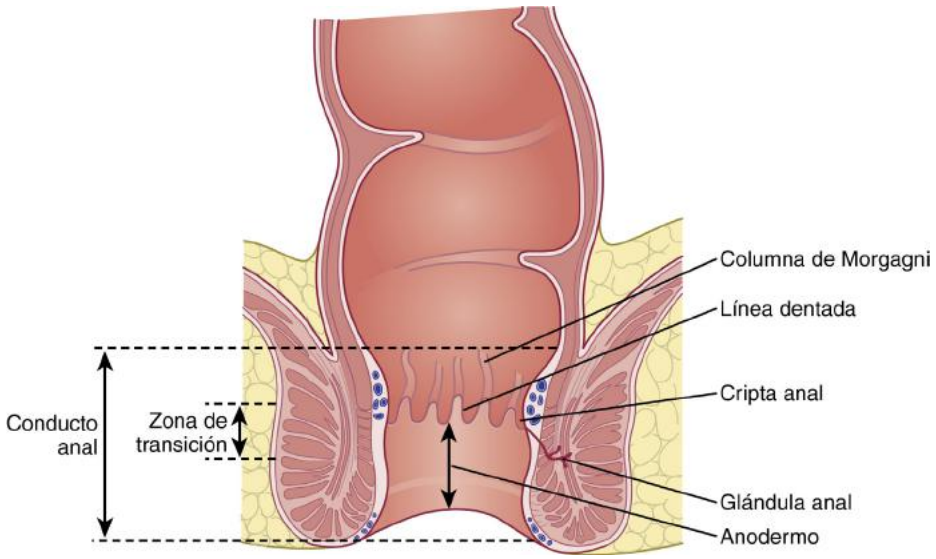

Figura 344-4 Anatomía del conducto anal. *(Adaptada de Brunicardi FC, Anderson DK, Billar TR, y cols.:* Schwartz's principles of surgery, *8.ª ed., Nueva York, 2004, McGraw-Hill.)*

la evolución puede ser más grave. Una inmunodepresión puede enmascarar la fiebre y permitir una progresión rápida a un cuadro de toxemia y sepsis. Los abscesos en estos pacientes pueden ser más profundos en la fosa isquiorrectal, o incluso en el espacio supraelevador, a diferencia de los pacientes menores, en quienes suelen estar adyacentes a la cripta afectada.

La progresión a una fístula en pacientes con abscesos perianales se produce hasta en el 85% de los casos y suele manifestarse con drenaje por la piel perineal o con múltiples recidivas. A semejanza de la formación de abscesos, las fístulas tienen un fuerte predominio masculino. La evaluación histológica de los trayectos fistulosos suele revelar un revestimiento epitelial de células planas poliestratificadas, asociado con una inflamación crónica. También podría revelar una etiología alternativa, como granulomas de la enfermedad de Crohn o incluso signos de tuberculosis.

TRATAMIENTO

Los lactantes sin enfermedad predisponente y afección autolimitada no suelen requerir ningún tratamiento, porque el trastorno suele ser autolimitado. Incluso en casos de fistulización, se aconseja un tratamiento conservador (observación), porque la fístula suele desaparecer espontáneamente. Los antibióticos no son útiles en estos pacientes. En ocasiones, cuando el paciente está demasiado incómodo, el absceso puede drenarse con anestesia local. Las fístulas que requieren una intervención quirúrgica pueden tratarse mediante fistulotomía (destechamiento o apertura), fistulectomía (escisión del tracto, dejándolo abierto para que cicatrice de forma secundaria) o colocación de una sutura gruesa a través de la fístula, que sale por el ano y se ata sobre sí misma. En los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria ha sido de utilidad la administración de tracolimús tópico.

Los niños mayores con enfermedades predisponentes también podrían evolucionar bien con una intervención mínima. Si las molestias son mínimas y no hay fiebre ni otros signos de enfermedad sistémica, la higiene local y los antibióticos son la mejor opción. El peligro de una intervención quirúrgica en un paciente inmunodeprimido es la creación de una herida aún mayor que no cicatrice. No cabe duda de que algunos pacientes con síntomas sistémicos graves requieren una intervención más agresiva junto con el tratamiento de la afección predisponente. Deben administrarse antibióticos de amplio espectro, con una escisión amplia y drenaje en caso de sepsis y celulitis progresiva.

Las fístulas en pacientes mayores se asocian sobre todo con la enfermedad de Crohn o con antecedentes de cirugía de *pull through* intestinal para tratar la enfermedad de Hirschsprung o, en casos infrecuentes, una tuberculosis. Estas fístulas suelen ser refractarias al tratamiento y requieren las medidas terapéuticas de la afección predisponente.

Las complicaciones del tratamiento consisten en la recidiva y, en pocas ocasiones, incontinencia.

344.4 Hemorroides

Begum Akay y Michael D. Klein

La enfermedad hemorroidal también afecta a niños y adolescentes y suele relacionarse con una dieta pobre en fibra y una hidratación escasa. En los niños más pequeños, la presencia de hemorroides también debería hacer sospechar una hipertensión portal. Un 33% de los pacientes con hemorroides requiere tratamiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación depende de la localización de las hemorroides. Las hemorroides externas se producen por debajo de la línea dentada (figs. 344-4 y 344-5) y se asocian a dolor y prurito intensos, debido a menudo a una trombosis aguda. Las hemorroides internas se localizan por encima de la línea dentada y se manifiestan sobre todo con hemorragia, prolapso e incarceración ocasional.

TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos, un tratamiento conservador con modificación de la dieta, reducción de los esfuerzos de defecación y evitando pasar un período prolongado sentado en el inodoro, suele resolver esta afección. Las molestias pueden tratarse con analgésicos o antiinflamatorios tópicos,

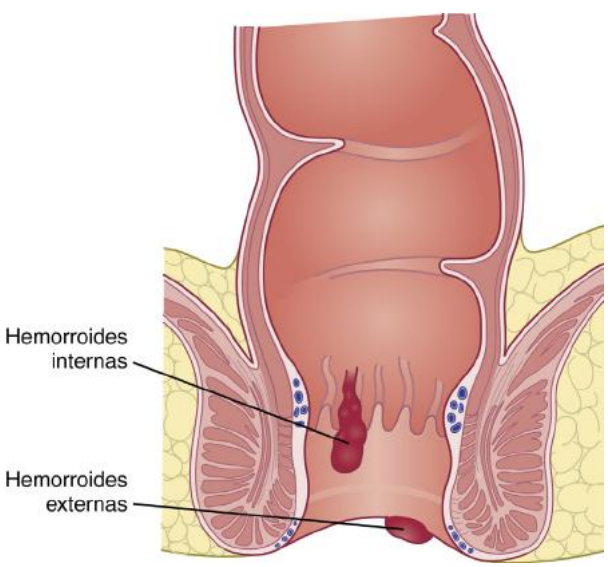

Figura 344-5 Formación de las hemorroides.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

como pramoxina e hidrocortisona, y baños de asiento. La evolución natural de la enfermedad consiste en aumento del dolor con picos a las 48-72 horas, con una remisión gradual a medida que el trombo se organiza e involuciona en las siguientes 1-2 semanas. En los casos en los que el paciente con hemorroides externas presenta un dolor muy intenso poco después del inicio de los síntomas, puede estar indicada la trombectomía. Lo ideal es realizarla con una infiltración local de bupivacaína al 0,25% con epinefrina al 1:200.000, seguida de la incisión de la vena o del plicoma y la extracción del coágulo. Esto proporciona un alivio inmediato. La recidiva es infrecuente y el seguimiento posterior es innecesario.

Las hemorroides internas pueden volverse dolorosas cuando el prolapso provoca incarceración y necrosis. El dolor suele resolverse con la reducción de tejido hemorroidal. El tratamiento quirúrgico se reserva a los pacientes en quienes fracasa el tratamiento conservador. Las técnicas descritas consisten en la ligadura con banda elástica, la escisión abierta y el uso de una grapadora transanal. Dada la escasa incidencia de la enfermedad hemorroidal en los niños y la necesidad de anestesia general para tratarlas, estamos bastante satisfechos con la escisión simple, ligando la vena proximal y usando el Bovie para la hemostasia.

Las complicaciones son infrecuentes (<5%) y consisten en recidiva, hemorragia, infección, ausencia de cicatrización de la herida y formación de fístulas.

344.5 Prolapso de la mucosa rectal

Begum Akay y Michael D. Klein

El prolapso de la mucosa rectal es la exteriorización de la mucosa rectal a través del ano. El infrecuente episodio en que están incluidas todas las capas de la pared rectal se denomina **procidencia o rectocele.** En la mayoría de las veces en las que el tejido rectal sobresale por el ano se debe a un prolapso y no a pólipos, hemorroides, invaginación u otro tejido.

La mayoría de los casos de prolapso son idiopáticos y suelen aparecer a los 1-5 años de edad. El prolapso suele presentarse cuando el niño comienza a incorporarse y luego se resuelve aproximadamente a los 3-5 años de edad, cuando el sacro ha adoptado una forma más adulta y la luz del ano se orienta hacia atrás. Por tanto, la totalidad del peso de las vísceras abdominales no empuja hacia abajo en el recto, ya que tiene un desarrollo más temprano.

Otros factores predisponentes son los parásitos intestinales (sobre todo en áreas endémicas), la malnutrición, la diarrea, la colitis ulcerosa, la tos ferina, el síndrome de Ehlers-Danlos, el meningocele (asociado generalmente con procidencia debido a la falta de soporte muscular perineal), la fibrosis quística y el estreñimiento crónico. Los pacientes tratados quirúrgicamente de ano imperforado pueden tener diversos grados de prolapso de la mucosa rectal, algo especialmente frecuente en pacientes con mal desarrollo de los esfínteres.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Habitualmente, el prolapso del recto ocurre durante la defecación, especialmente en el entrenamiento de la continencia. La reducción del prolapso puede ser espontánea o realizarse manualmente por el paciente o la familia. En los casos graves, la mucosa prolapsada se vuelve congestionada y edematosa, lo que dificulta su reducción. Por lo general este trastorno no es doloroso o produce una incomodidad leve. Si el recto está exteriorizado tras la defecación, puede traumatizarse por la ropa interior y producir hemorragia y humedad, con posible ulceración. El aspecto del prolapso varía desde el rojo brillante hasta el rojo oscuro y parece una colmena. Puede tener una longitud de hasta 10-12 cm. Véase el capítulo 345 para su diferenciación de un pólipo prolapsado.

TRATAMIENTO

La valoración inicial debe incluir las pruebas necesarias para descartar las alteraciones predisponentes, sobre todo la fibrosis quística y las lesiones de las raíces sacras. La reducción de la protrusión se ayuda con la presión mediante compresas tibias. Un método fácil de reducción consiste en cubrir el dedo con un trozo de papel higiénico, introducirlo en la luz de la masa y empujar suavemente hacia el interior del recto del paciente. Justo a continuación, se extrae el dedo. El papel higiénico se adhiere a la membrana mucosa, permitiendo la liberación del dedo; el papel se expulsa más tarde, cuando se ablanda.

El tratamiento conservador consiste en la reducción manual cuidadosa del prolapso tras la defecación, intentar no empujar excesivamente durante la defecación (sin que los pies del paciente se apoyen en el suelo), el uso de laxantes y ablandadores de las heces para evitar el estreñimiento, prevenir las afecciones inflamatorias del recto y tratar la parasitosis intestinal si existe. Si todo esto falla, puede estar indicado el tratamiento quirúrgico. Las operaciones quirúrgicas existentes se asocian a una cierta morbilidad, por lo que debe probarse primero el tratamiento médico.

Las inyecciones esclerosantes se han asociado a complicaciones como vejiga neurógena. Nosotros hemos observado que la cauterización lineal es eficaz y tiene pocas complicaciones, salvo la recidiva. En el quirófano, el prolapso se recrea por tracción sobre la mucosa. Con un bisturí eléctrico, se hacen quemaduras lineales a través de casi todo el grosor de la mucosa. Se suelen poder hacer ocho quemaduras lineales en el exterior y cuatro en el interior de la mucosa prolapsada. En el período postoperatorio inmediato puede producirse aún el prolapso, pero en las siguientes semanas las áreas quemadas se contraen y mantienen la mucosa en el interior del conducto anal. La resección en manguito de Delorme trata el prolapso de la mucosa por un abordaje transanal mediante la incisión, el prolapso y la amputación de la mucosa redundante. El defecto resultante de la mucosa se aproxima a continuación con una sutura reabsorbible.

En los pacientes con procidencia o prolapso de espesor completo, o con invaginación de la porción rectosigmoidea (debido por lo general a mielodisplasia u otras lesiones de las raíces sacras), existen opciones más cruentas. Las que con mayor frecuencia utilizan los cirujanos pediátricos en la actualidad son: una modificación del procedimiento de Thiersch que implica la colocación de una sutura subcutánea para intentar estrechar la abertura anal. Las complicaciones consisten en obstrucción, impactación fecal y formación de fístula. La rectopexia laparoscópica es eficaz y puede practicarse con carácter ambulatorio. La rectosigmoidectomía perineal de Altemeier es una resección transanal de espesor completo del intestino redundante con una anastomosis primaria al ano.

344.6 Seno pilonidal y absceso

Begum Akay y Michael D. Klein

La etiología de la enfermedad pilonidal sigue sin esclarecerse. Se han propuesto tres hipótesis para explicar su origen. La primera afirma que traumatismos, como los que se producen en una sedestación prolongada, impactan el pelo en el interior del tejido subcutáneo, que sirve como nido para la infección. Otra sugiere que en algunos pacientes hay folículos pilosos en los tejidos subcutáneos, quizá debido a alguna anomalía embriológica, y que éstos sirven como punto focal para la infección, especialmente con secreción de aceites del pelo. Una tercera hipótesis es que el movimiento de las nalgas altera un pliegue de la línea media especialmente profundo y sitúa bacterias y pelo debajo de la piel. Esta teoría surge de la mejora aparente de los resultados a corto y largo plazo de operaciones que cierran la herida fuera de la línea media, obliterando la fisura congénita profunda.

La enfermedad pilonidal suele presentarse en la adolescencia o en adultos jóvenes con una cantidad significativa de vello en la línea media sacra y coccígea. Puede presentarse en forma de absceso agudo, con hinchazón eritematosa dolorosa, caliente y fluctuante. También puede presentarse en forma de uno o más tractos sinusales. Esta enfermedad no se resuelve con tratamiento no quirúrgico. Un absceso agudo debe drenarse y mantenerse abierto con un taponamiento bajo anestesia apropiada. Se prescriben antibióticos orales de amplio espectro que cubran las cepas habituales (*Staphylococcus aureus* y *Bacteroides* spp.), y la familia del paciente retira el taponamiento a lo largo de 1 semana. Cuando el taponamiento se ha eliminado del todo, se puede mantener limpia la zona con un baño o ducha. La herida suele cicatrizar completamente en 6 semanas. Una vez cicatrizada, se debe programar una escisión electiva para evitar recidivas. En algunos artículos solamente se aconseja esto cuando la enfermedad recidiva. Por lo general, los pacientes que presentan tractos sinusales pueden tratarse con una única escisión programada.

booksmedicos.org

La mayoría de los cirujanos identifican cuidadosamente la extensión de cada tracto sinusal y escinden toda la piel y el tejido subcutáneo afectado hasta la fascia que cubre el sacro y el cóccix. Algunos cierran la herida en la línea media; otros la dejan abierta y la taponan para que cicatrice por segunda intención. Este método se ha modificado mediante la aplicación de apósitos asistidos por vacío (esponja VAC). Este sistema aplica aspiración continua a un apósito poroso, que suele cambiarse cada 3 días, lo cual puede hacerse en casa con la ayuda de una enfermera. Algunos marsupializan la herida suturando los bordes de la piel hasta la fascia que cubre el sacro y el cóccix. Parece que hay mejores resultados con la escisión y cierre en un modo en que la sutura no esté en la línea media. Actualmente parece haber cierto entusiasmo con métodos menos radicales como el de Bascon, en el cual se tratan los trayectos sinusales simples con pequeños procedimientos locales y limitando la escisión solamente a los tejidos desvitalizados, manteniendo la incisión fuera de la línea media. La recidiva y los problemas de cicatrización de la herida son relativamente frecuentes, con cifras del 9-27%. La variedad de tratamientos y procedimientos existentes indican que todos ellos se asocian a complicaciones notables y a retrasos en la recuperación de una actividad normal. Aun así, es raro que los problemas persistan más de 1-2 años. Los casos recalcitrantes se tratan con un colgajo glúteo grande y de grosor completo, o con injerto cutáneo.

En niños sanos se ve con relativa frecuencia un hoyuelo localizado en pliegue interglúteo de la línea media, a la altura del cóccix. No hay evidencia indicativa de que este pequeño seno produzca ningún problema al paciente. Un seno dérmico abierto es una situación benigna y asintomática que no requiere una intervención quirúrgica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **345**

Tumores del tubo digestivo

Lydia J. Donoghue

La mayoría de los tumores del tubo digestivo son polipoides. También suelen ser tumores sindrómicos y neoplasias con una identificación genética conocida (v. tabla 345-1). Suelen manifestarse como una rectorragia indolora, pero pueden actuar como puntos de origen de una invaginación. La mayoría de los tumores intestinales pueden englobarse en dos grupos: tumores hamartomatosos o adenomatosos.

TUMORES HAMARTOMATOSOS

Los hamartomas son tumores benignos compuestos de tejidos que suelen encontrarse en un órgano, pero que no tienen una organización normal. Los pólipos juveniles, de retención o inflamatorios son pólipos hamartomatosos, que constituyen los tumores intestinales más frecuentes de la infancia. Se presentan en el 1-2% de los niños. Los pacientes suelen debutar en la 1.ª década, sobre todo a los 2-5 años, y de forma excepcional por debajo del año de edad. Los pólipos pueden localizarse en cualquier punto del tubo gastrointestinal (GI), sobre todo en el colon o el recto; suelen ser solitarios pero pueden ser múltiples.

Desde el punto de vista histológico, los pólipos juveniles están compuestos por colecciones hamartomatosas de elementos glandulares y estromales rellenos de moco, con un infiltrado inflamatorio, cubiertas por una fina capa de epitelio. Estos pólipos suelen ser voluminosos, vasculares y propensos a sangrar a medida que su crecimiento supera su irrigación sanguínea, lo que causa ulceración de la mucosa o autoamputación, con hemorragia procedente de una arteria central residual.

Los pacientes suelen presentar una rectorragia indolora tras la defecación. La hemorragia suele ser escasa e intermitente; en pocas ocasiones, el síntoma principal de presentación es una anemia ferropénica. Puede producirse una hemorragia profusa, pero suele ser autolimitada, que requiere medidas de soporte hasta que cede de forma espontánea tras la autoamputación. En ocasiones, se precisa una polipectomía endoscópica para controlar la hemorragia. El dolor abdominal o los retortijones son infrecuentes, a menos que se asocien con invaginación. Los pacientes pueden presentar prolapso, con una masa pediculada edematosa y oscura que sobresale por el recto. El prolapso se asocia a un exudado mucoso y la presencia de prurito.

Los pacientes que presentan rectorragia requieren un estudio exhaustivo; el diagnóstico diferencial engloba la fisura anal, otros síndromes de poliposis intestinal, el divertículo de Meckel, la enfermedad intestinal inflamatoria, infecciones intestinales, la púrpura de Henoch-Schönlein o coagulopatías.

El diagnóstico y el tratamiento se realizan mejor por endoscopia. Los pólipos se pueden visualizar mediante un enema de bario con contraste de aire, pero esto no ofrece ventajas terapéuticas, es incómodo y suele realizarse sin sedación o anestesia. La colonoscopia permite realizar una biopsia, polipectomía con asa de diatermia y visualización de lesiones sincrónicas; hasta el 50% de los niños tiene al menos un pólipo adicional y alrededor del 20% pueden tener más de 5 pólipos. Los pólipos resecados deben remitirse para su estudio histológico a fin de lograr un diagnóstico definitivo.

Síndrome de poliposis juvenil

Los pacientes con síndrome de poliposis juvenil presentan múltiples pólipos juveniles, como mínimo 5, pero por lo general entre 50 y 200. Los pólipos pueden limitarse al colon o distribuirse por todo el tracto gastrointestinal. Suele haber antecedentes familiares (20-50%) con un patrón autosómico dominante de penetrancia variable. Se han identificado alteraciones de las vías del factor de crecimiento transformante β (TGF-β) en algunos pacientes y familias con este síndrome. Alrededor del 50-60% de los pacientes con este síndrome tiene mutaciones de los genes *SMAD4* o *BMPR1A*. Se dispone de pruebas genéticas para ambas de estas mutaciones. El diagnóstico clínico del síndrome de poliposis juvenil se establece por la presencia de uno de los siguientes: 3-10 pólipos en la colonoscopia; pólipos extracolónicos; o cualquier número de pólipos en un paciente con antecedentes familiares de síndrome de poliposis juvenil.

Desde el punto de vista histológico, estos pólipos son idénticos a los pólipos juveniles solitarios; sin embargo, el riesgo de cáncer digestivo es muy superior (10-50%). La mayoría de las neoplasias malignas son colorrectales, aunque se han descrito tumores gástricos, digestivos altos y pancreáticos. El riesgo de neoplasia maligna es mayor en pacientes con más de 3 pólipos y antecedentes familiares. Por tanto, estos pacientes deberían someterse a una esofagogastroduodenoscopia, colonoscopia y tránsitos con contraste digestivos altos rutinarios. Se debería realizar una polipectomía o biopsia de los pólipos seriada si es posible. Si se observa displasia o degeneración maligna, está indicada una colectomía total.

La poliposis juvenil del lactante se caracteriza por la formación precoz de pólipos (<2 años de edad) y puede asociarse a una enteropatía perdedora de proteínas, hipoproteinemia, anemia, fallo de medro e invaginación. Puede requerirse una intervención endoscópica o quirúrgica precoz.

Síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es un trastorno autosómico recesivo infrecuente (alrededor de 1:120.000) que se caracteriza por pigmentación mucocutánea y poliposis hamartomatosa digestiva extensa. Las lesiones pigmentadas maculares pueden ser pardo oscuras o azul oscuras y se observan sobre todo en los labios y la mucosa oral, aunque también pueden aparecer en las manos, los pies o el periné. Las lesiones pueden atenuarse en la pubertad o la edad adulta.

Los pólipos aparecen sobre todo en el intestino delgado (en orden de prevalencia, yeyuno, íleon, duodeno), pero también pueden localizarse en el colon o el estómago. Desde el punto de vista histológico, se definen por un epitelio normal que rodea fascículos de músculo liso dispuestos en un patrón ramificado o frondoso. Los síntomas debidos a los pólipos GI en el SPJ son similares a los de otros síndromes de poliposis, con hemorragia y retortijones abdominales debido a la obstrucción o a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Akkoyun J, Akbiyik F, Soylu SG: The use of digital photos and video images taken by a parent in the diagnosis of anal swelling and anal protrusions in children with normal physical examination, *J Pediatr Surg* 46:2132-2134, 2011.

Bascom J, Bascom T: Failed pilonidal surgery: new paradigm and new operation leading to cures, *Arch Surg* 137:1146-1150, 2002.

Cevik M, Boleken ME, Koruk I, et al: A prospective, randomized, double-blind study comparing the efficacy of diltiazem, glyceryl trinitrate, and lidocaine for the treatment of anal fissure in children, *Pediatr Surg Int* 28:411-416, 2012.

Chang HK, Ryu JG, Oh JT: Clinical characteristics and treatment of perianal abscess and fistula-in-ano in infants, *J Pediatr Surg* 45:1832-1836, 2010.

Dudink R, Veldkamp J, Nienhuijs S, et al: Secondary healing versus midline closure and modified Bascom natal cleft lift for pilonidal sinus disease, *Scand J Surg* 100:110-113, 2011.

Fike FB, Mortellaro VE, Juang D, et al: Experience with pilonidal disease in children, *J Surg Res* 170:165-168, 2011.

Flum AS, Golladay ES, Teitelbaum DH: Recurrent rectal prolapse following primary surgical treatment, *Pediatr Surg Int* 26:427-431, 2010.

Georgeson KE, Inge TH, Albanese CT: Laparoscopically assisted anorectal pull-through for high imperforate anus—a new technique, *J Pediatr Surg* 35:927-930, 2000.

Golfam F, Golfam P, Khalaj A, et al: The effect of topical nifedipine in treatment of chronic anal fissure, *Acta Med Iran* 48:295-299, 2010.

Hashish MS, Dawoud HH, Hirschl RB, et al: Long-term functional outcome and quality of life in patients with high imperforate anus, *J Pediatr Surg* 45:224-230, 2010.

Hsieh MH, Perry V, Gupta N, et al: The effects of detethering on the urodynamics profile in children with a tethered cord, *J Neurosurg* 105:391-395, 2006.

Husberg B, Malmborg P, Strigård K: Treatment with botulinum toxin in children with chronic anal fissure, *Eur J Pediatr Surg* 19:290-292, 2009.

Koivusalo AI, Pakarinen MP, Rintala RI: Seuri R. Dynamic defecography in the diagnosis of paediatric rectal prolapse and related disorders, *Pediatr Surg Int* 28:815-820, 2012.

Lee SL, Tejirian T, Abbas MA: Current management of adolescent pilonidal disease, *J Pediatr Surg* 43:1124-1127, 2008.

Levitt MA, Haber HP, Seitz G, et al: Transperineal sonography for determination of the type of imperforate anus, *AJR Am J Roentgenol* 189:1525-1529, 2007.

Levitt MA, Patel M, Rodriguez G, et al: The tethered spinal cord in patients with anorectal malformations, *J Pediatr Surg* 32:462-468, 1997.

Levitt MA, Peña A: Outcomes from the correction of anorectal malformations, *Curr Opin Pediatr* 17:394-401, 2005.

Mattix KD, Novotny NM, Shelley AA, et al: Malone antegrade continence enema (MACE) for fecal incontinence in imperforate anus improves quality of life, *Pediatr Surg Int* 23:1175-1177, 2007.

Medical Letter: Nitroglycerin ointment (Rectiv) for anal fissure, *Med Lett Drugs Ther* 54:23-24, 2012.

Nasr A, Ein SH: A pediatric surgeon's 35-year experience with pilonidal disease in a Canadian children's hospital, *Can J Surg* 54:39-42, 2011.

Othman I: Bilateral versus posterior injection of botulinum toxin in the internal anal sphincter for the treatment of acute anal fissure, *S Afr J Surg* 48:20-22, 2010.

Pallin DJ, Egan DJ, Pelletier AJ, et al: Increased US emergency department visits for skin and soft tissue infections, and changes in antibiotic choices, during the emergence of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus, *Ann Emerg Med* 51:291-298, 2008.

Peña A: Anorectal malformations, *Semin Pediatr Surg* 4:35-47, 1995.

Peña A, Guardino K, Tovilla JM, et al: Bowel management for fecal incontinence in patients with anorectal malformations, *J Pediatr Surg* 33:133-137, 1998.

Potter DD, Bruny JL, Allshouse MJ, et al: Laparoscopic suture rectopexy for full-thickness anorectal prolapse in children: an effective outpatient procedure, *J Pediatr Surg* 45:2103-2107, 2010.

Rintala RJ, Pakarinen MP: Imperforate anus: long- and short-term outcome, *Semin Pediatr Surg* 17:79-89, 2008.

Sigalet DL, Laberge JM, Adolph VR, et al: The anterior sagittal approach for high imperforate anus: a simplification of the Mollard approach, *J Pediatr Surg* 31:625-629, 1996.

Simpson JA, Banerjea A, Scholefield JH: Management of anal fistula, *BMJ* 345:e5836, 2012.

Tsakayannis DE, Shamberger RC: Association of imperforate anus with occult spinal dysraphism, *J Pediatr Surg* 30:1010-1012, 1995.

Vick LR, Gosche JR, Boulanger SC, et al: Primary laparoscopic repair of high imperforate anus in neonatal males, *J Pediatr Surg* 42:1877-1881, 2007.

Wong KK, Wu X, Chan IH, et al: Evaluation of defecative function 5 years or longer after laparoscopic-assisted pull-through for imperforate anus, *J Pediatr Surg* 46:2313-2315, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 345-1 Características generales de los síndromes hereditarios de cáncer colorrectal

SÍNDROME	DISTRIBUCIÓN DE LOS PÓLIPOS	EDAD DE INICIO (RANGO)	RIESGO DE CÁNCER DE COLON	LESIÓN GENÉTICA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	LESIONES ASOCIADAS
PÓLIPOS HAMARTOMATOSOS						
Síndrome de Peutz-Jeghers	Intestinos grueso y delgado	1.ª década	Aumentado	LKB1/*STK11)* Autosómico dominante	Posible rectorragia, dolor abdominal, invaginación	Manchas pigmentadas melánicas orocutáneas
Poliposis juvenil	Intestinos grueso y delgado, pólipos gástricos	1.ª década	≈10-50%	*PTEN, SMAD4, BMPR1* Autosómico dominante	Posible rectorragia, dolor abdominal, invaginación	Anomalías congénitas en el 20% de los casos del tipo no familiar Malformaciones arteriovenosas
Síndrome de Cowden	Colon	2.ª década	No aumentado	Gen *PTEN*	Macrocefalia, cánceres de mama/tiroides/ endometrio, retraso del desarrollo	
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Colon	2.ª década	No aumentado	Gen *PTEN*	Macrocefalia, cánceres de pene moteado, tiroides/ mama, hemangiomas, lipomas	
PÓLIPOS ADENOMATOSOS						
Poliposis adenomatosa familiar (PAF)	Intestino grueso, a menudo >100	16 años (8-34 años)	100%	5q (gen *APC*), autosómico dominante	Rectorragia, dolor abdominal, obstrucción intestinal	Desmoides, HCEPR, pólipos GI altos, osteoma, hepatoblastoma, cáncer de tiroides
Poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA)	Colon (en menor número)	>18 años	Aumentado	Gen *APC*	Mismas que la PAF	Menos lesiones asociadas
Poliposis asociada al MYH	Colon	>20 años	Riesgo alto	*MYH* Autosómico recesivo	Mismas que PAF	Puede confundirse con PAF esporádica o PAFA; menos manifestaciones extraintestinales
Síndrome de Gardner	Intestinos grueso y delgado	16 años (8-34 años)	100%	5q (gen *APC*)	Rectorragia, dolor abdominal, obstrucción intestinal	Desmoides, osteomas múltiples, fibromas, quistes epidermoides
Cáncer de colon no poliposo hereditario (síndrome de Lynch)	Intestino grueso	40 años	30%	Genes de reparación de incongruencia de ADN Autosómico dominante	Rectorragia, dolor abdominal, obstrucción intestinal	Otros tumores (p. ej., ovario, uréter, páncreas, estómago)

HCEPR, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina.

invaginación recidivante. Los pacientes pueden requerir laparotomías repetidas y resecciones intestinales.

El diagnóstico de SPJ se realiza por la clínica en pacientes con pólipos hamartomatosos demostrados por histología si se cumplen dos de las siguientes tres condiciones: antecedentes familiares positivos con patrón de herencia autosómica dominante, hiperpigmentación mucocutánea y poliposis del intestino delgado. Las pruebas genéticas pueden mostrar mutaciones del gen *LKB1/STK11* (19p13.3), que codifica una serina-treonina cinasa con funciones de gen supresor tumoral. Hasta el 94% de los pacientes con características clínicas de SPJ tiene una mutación en este locus. Sólo el 50% de los pacientes son SPJ tienen un familiar afectado, lo que sugiere una tasa elevada de mutaciones espontáneas.

Los pacientes con SPJ tienen un mayor riesgo de cánceres GI y extraintestinales. El riesgo de desarrollar cáncer de por vida oscila entre el 47-93%. Los tumores colorrectales, de mama y del aparato reproductor son los más habituales. La vigilancia GI debe comenzar en la infancia (hacia los 8 años de edad o cuando aparezcan síntomas) con endoscopia alta y baja. El intestino delgado puede evaluarse con pruebas radiológicas, mediante enteroscopia, o por endoscopia inalámbrica con cápsula. Los pólipos >1,5 cm deberían extirparse. Debería realizarse un cribado para la detección de cánceres de mama, ginecológicos y testiculares de forma rutinaria a partir de los 18 años.

Síndrome tumoral de hamartoma PTEN

Las mutaciones del gen supresor proteintirosina fosfatasa y homólogo de tensina (PTEN) se asocian con varios síndromes autosómicos dominantes infrecuentes, como el de Cowden y el de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Estos pacientes presentan hamartomas múltiples en la piel (99%), el cerebro, la mama, la tiroides, el endometrio y el tubo GI (60%). Los pacientes tienen mayor riesgo de cánceres de mama y de tiroides. El riesgo de cáncer GI no parece estar elevado.

TUMORES ADENOMATOSOS

Síndromes de poliposis asociados a la poliposis adenomatosa del colon

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es el síndrome más frecuente de poliposis genética (incidencia, 1:5.000-1:17.000 personas) y se caracteriza por la presencia de muchos pólipos adenomatosos en todo el colon, así como por manifestaciones extraintestinales. La PAF y los síndromes relacionados (PAF atenuada, síndromes de Gardner y Turcot) se relacionan con mutaciones del gen de la poliposis adenomatosa del colon *(APC),* un supresor tumoral localizado en 5q21. El gen *APC* regula la degradación de la β-catenina, una proteína que interviene en la regulación del citoesqueleto, la organización de la arquitectura tisular, la migración y adherencia celulares y muchas otras funciones. La acumulación intracelular

booksmedicos.org

de β-catenina puede ser responsable de la proliferación de las células epiteliales del colon y de la formación de adenomas. Se han descrito más de 400 mutaciones del gen *APC,* y hasta el 30% de los pacientes no tiene antecedentes familiares (mutaciones espontáneas).

Los pólipos suelen aparecer al final de la primera década de la vida o en la adolescencia (promedio de edad, 16 años). En el momento del diagnóstico, se observan ≥5 pólipos adenomatosos en el colon y el recto. En la edad adulta joven, el número suele aumentar a varios cientos (en ocasiones miles). Los pólipos adenomatosos (o adenomas) son lesiones precancerosas situadas en el seno del epitelio del intestino y presentan varios grados de displasia. Sin una intervención, el riesgo de desarrollar cáncer de colon es del 100% hacia la 5.ª década de la vida (el promedio de edad en el momento del diagnóstico de cáncer es de 40 años). Pueden desarrollarse otros adenomas GI, sobre todo en el estómago y el duodeno (50-90%). El riesgo de carcinoma periampular o duodenal está significativamente elevado (riesgo durante toda la vida del 4-12%). Los pacientes jóvenes con PAF también tienen un mayor riesgo de desarrollar hepatoblastoma (1,6% antes de los 5 años de edad).

Las manifestaciones extraintestinales de PAF pueden estar presentes desde el nacimiento o desarrollarse al final de la infancia. Las lesiones pueden ser una hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, tumores desmoides, quistes epidermoides, osteomas, fibromas y lipomas. Muchos de estos tumores benignos de partes blandas aparecen antes del desarrollo de los pólipos intestinales. La expresión de los hallazgos extraintestinales puede depender de la localización de la mutación en el gen *APC.*

Otros síndromes asociados con mutaciones del gen *APC* son el síndrome de Gardner, que suele caracterizarse por múltiples pólipos colorrectales, tumores desmoides y neoplasias de partes blandas, como fibromas, osteomas (por lo general, mandibulares), quistes epidermoides y lipomas. El síndrome de Gardner se consideró en el pasado una entidad clínica específica, pero comparte muchas características con la PAF. Hasta el 20% de los pacientes con PAF presentan las manifestaciones extraintestinales clásicas que se asociaron en su momento con el síndrome de Gardner. Algunos (aunque no todos) los casos de síndrome de Turcot también se relacionan con el gen *APC*. Estos pacientes presentan poliposis colorrectal y tumores primarios encefálicos (meduloblastoma). La PAF atenuada se caracteriza por un riesgo muy aumentado de cáncer colorrectal, pero con menos pólipos que la PAF clásica (media, 30 pólipos). El promedio de edad cuando se diagnostica el cáncer en esta forma de PAF es de 50-55 años. Los tumores GI altos y las manifestaciones pueden estar presentes, pero son menos habituales.

La presentación clínica de la PAF es variable. Los pólipos suelen ser asintomáticos al principio (y pueden seguir así). Si aparecen síntomas, pueden consistir en rectorragia (posiblemente con anemia secundaria), retortijones y diarrea. La existencia de síntomas en el momento de la presentación no se correlaciona con los cambios malignos. El diagnóstico debería sospecharse a partir de los antecedentes familiares y la realización posterior de una sigmoidoscopia o colonoscopia lo confirma. El estudio histológico de los pólipos biopsiados muestra una arquitectura adenomatosa (a diferencia de los pólipos inflamatorios o adenomatosos que se observan en otros síndromes de poliposis), con grados variables de displasia. Se dispone de pruebas genéticas de las mutaciones del gen *APC,* y los pacientes índice deberían someterse a ellas. Si se identifica una mutación, se debería efectuar un cribado en los familiares afectados y habría que ofrecer un consejo genético adecuado. Si el paciente índice no muestra una mutación definida, los familiares se pueden someter a pruebas genéticas, que podrían identificar mutaciones de novo del gen *APC*. Los niños en quienes se identifiquen estas mutaciones deben someterse a una monitorización cuidadosa, con sigmoidoscopia cada 1-2 años. Cuando se identifican pólipos, debería realizarse una colonoscopia anual. Los pacientes también deberían someterse a una endoscopia alta después de que aparezcan pólipos colónicos para monitorizar la aparición de lesiones gástricas y, sobre todo, duodenales.

El tratamiento de la PAF requiere una proctocolectomía profiláctica para evitar un cáncer. Los procedimientos de *pull-through* ileoanales restauran la continuidad intestinal, con un resultado funcional aceptable. La resección debería llevarse a cabo una vez que la poliposis sea extensa (>20-30) o alrededor de los 15 años. Los antiinflamatorios no esteroideos, como el sulindaco, y los inhibidores de la ciclooxigenasa-2, como el celecoxib, podrían inhibir la progresión de los pólipos. Sin embargo, no se han establecido directrices y su eficacia a la hora de prevenir la malignización de los pólipos existentes se desconoce.

Carcinoma

Los carcinomas primarios del intestino delgado o del colon son excepcionales en los niños. El desarrollo de un adenocarcinoma en la adolescencia o la edad adulta precoz suele asociarse con una predisposición genética o un síndrome como la poliposis adenomatosa familiar (PAF), el carcinoma de colon no poliposo hereditario, el síndrome de Peutz-Jehgers o los trastornos intestinales inflamatorios como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa.

El carcinoma colorrectal, aunque es infrecuente (incidencia publicada de 1 caso por 1.000.000 de personas menores de 19 años), es el carcinoma GI primario más común en la infancia. Muchos casos son espontáneos (es decir, no se asocian con una predisposición genética ni un síndrome). Desde el punto de vista histológico, los tumores tienden a ser poco diferenciados y con una anatomía patológica agresiva. Los pacientes pueden estar asintomáticos, o presentar signos y síntomas inespecíficos, como dolor abdominal, estreñimiento y vómitos. El retraso diagnóstico es frecuente. Muchos pacientes debutan con una enfermedad de estadio avanzado, con metástasis micro o macroscópicas en el momento del diagnóstico. La resección quirúrgica es la modalidad terapéutica principal, aunque en los casos de presentación diferida y en la enfermedad de estadio avanzado, la resección completa puede ser imposible. La quimioterapia y la radioterapia tienen un papel limitado en los pacientes con enfermedad metastásica.

OTROS TUMORES GASTROINTESTINALES

Linfoma

El linfoma es la neoplasia maligna GI más frecuente de la población pediátrica. Alrededor del 30% de los niños con linfoma no hodgkiniano (LNH) tienen tumores abdominales. Los pacientes con inmunodepresión tienen una mayor incidencia de linfoma. Los trastornos predisponentes son el VIH/SIDA, la agammaglobulinemia, la enfermedad celíaca crónica y el trasplante de médula ósea o de órgano sólido. El linfoma puede aparecer en cualquier lugar del tubo GI, pero es más frecuente en la región ileocecal y en la porción distal del intestino delgado. Los síntomas de presentación consisten en dolor abdominal de tipo cólico, vómitos, obstrucción o masa palpable. El linfoma debería sospecharse en pacientes mayores de 3 años que presenten invaginación.

Hiperplasia nodular linfoide

Los folículos linfoides de la lámina propia y la submucosa del intestino suelen agregarse en las placas de Peyer, sobre todo en el íleon distal. Estos folículos pueden volverse hiperplásicos, formando nódulos que sobresalen a la luz intestinal. Algunas etiologías sugeridas son infecciosas (por lo general *Giardia*), alérgicas o inmunológicas. La hiperplasia nodular linfoide (HNL) se ha descrito en lactantes con enterocolitis secundaria a sensibilidad a las proteínas dietéticas. Este fenómeno también se ha descrito en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad de Castleman. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar dolor abdominal, rectorragia, diarrea o invaginación. La HNL suele resolverse de forma espontánea y pocas veces requiere tratamiento; en los casos de intenso dolor o hemorragia, los corticoides pueden ser eficaces.

Tumor carcinoide

Los carcinoides son tumores neuroendocrinos de las células enterocromafines que pueden aparecer en todo el tubo GI, pero en los niños suelen observarse en el apéndice. Su diagnóstico suele ser accidental durante una apendicectomía. La resección completa de los tumores pequeños (<1 cm) con márgenes quirúrgicos libres es curativa. Los tumores apendiculares >2 cm obligan a realizar una resección quirúrgica adicional. Los tumores carcinoides extraapendiculares (intestino delgado, recto, estómago) son más propensos a metastatizar. Un tumor carcinoide metastásico intrahepático puede causar un síndrome carcinoide. El tumor sintetiza serotonina, 5-hidroxitriptófano (5-HTP) o histamina y las concentraciones elevadas de estas sustancias provocan retortijones, diarrea, trastornos vasomotores (rubefacción), broncoconstricción e insuficiencia cardíaca derecha. El diagnóstico se confirma por la elevación del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) urinario. El alivio sintomático

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de los síntomas carcinoides puede lograrse con la administración de los análogos de la somatostatina (octreotida).

Leiomioma

Los leiomiomas son tumores benignos infrecuentes que pueden aparecer en cualquier lugar del tubo GI, aunque son más habituales en el estómago, el yeyuno o el íleon distal. La edad de presentación es variable, desde el período neonatal hasta la adolescencia. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar una masa abdominal, obstrucción, invaginación, vólvulo o dolor y hemorragia por necrosis central del tumor. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección. Desde el punto de vista anatomopatológico, estos tumores pueden ser difíciles de distinguir de los leiomiosarcomas malignos. Los tumores de músculo liso aparecen con una incidencia mayor en niños con VIH o en los que requieren inmunosupresión después de un trasplante.

Tumores de las células estromales gastrointestinales

Los tumores de las células estromales gastrointestinales (GIST, por su acrónimo inglés) son tumores mesenquimatosos intestinales que probablemente deriven de las células intersticiales de Cajal o de sus precursores. Desde el punto de vista histológico, puede que se diagnostiquen como tumores originados del músculo liso o de las células neurales. La Organización Mundial de la Salud reconoció los GIST en 1990 como una neoplasia específica. Por lo general, los GIST aparecen en adultos, después de la 3.ª década de vida. También se han descrito casos pediátricos, por lo general en adolescentes. En la población pediátrica, los tumores se observan con más frecuencia en el estómago, aunque pueden aparecer en cualquier localización del tubo GI o incluso en el mesenterio o el epiplón. Los pacientes pueden estar asintomáticos o pueden presentar una masa abdominal, hemorragia digestiva baja u obstrucción. El tratamiento consiste en una resección quirúrgica en bloque de la enfermedad local. Las tasas de recurrencia son altas y se recomienda una vigilancia postoperatoria precoz. Los GIST que aparecen en adultos suelen asociarse a una mutación del oncogén *KIT*. Esta mutación se observa con menos frecuencia en los GIST pediátricos (aproximadamente el 15%). El tratamiento adyuvante de las lesiones KIT^+ consiste en imatinib o sunitinib, inhibidores de la tirosincinasa disponible en forma de tratamiento oral. Los pacientes con enfermedad persistente o metástasis podrían beneficiarse del tratamiento.

Tumores vasculares

Las malformaciones vasculares y los hemangiomas son infrecuentes en los niños. La presentación habitual es una rectorragia indolora, que puede ser crónica o aguda, con una hemorragia masiva o incluso mortal. No suele haber síntomas asociados, aunque se han descrito casos de invaginación. En la mitad de los pacientes coexisten hemangiomas cutáneos o telangiectasias. Estas lesiones pueden asociarse a un síndrome de nevo azul en tetina de goma o a una telangiectasia hemorrágica hereditaria. Alrededor de la mitad de estas lesiones se sitúan en el colon y pueden identificarse en la colonoscopia. Durante los episodios de hemorragia aguda, la hemorragia puede localizarse mediante gammagrafías con eritrocitos marcados, angiografía mesentérica o endoscopia. La hemorragia colónica puede controlarse mediante endoscopia. La intervención quirúrgica sólo se requiere de forma ocasional para lesiones aisladas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **346**

Hernias inguinales

John J. Aiken y Keith T. Oldham

Las hernias inguinales son una de las afecciones más habituales que se observan en la práctica pediátrica y constituyen el procedimiento quirúrgico que con más frecuencia se realiza en cirugía pediátrica. La frecuencia de esta afección, junto con su morbilidad potencial de lesión isquémica del intestino, el testículo o el ovario, hace que el diagnóstico y el tratamiento apropiados sean una parte esencial de la labor cotidiana de los pediatras y los cirujanos pediátricos. La abrumadora mayoría de las hernias inguinales en los lactantes y niños corresponde a hernias **indirectas** congénitas (99%) como consecuencia de un proceso vaginal permeable. La incidencia es hasta 10 veces superior en varones que en mujeres. Otros tipos de hernias inguinales son las **directas** o adquiridas (0,5-1%) y las **femorales** (<0,5%). Alrededor de la mitad de las hernias inguinales se manifiestan clínicamente en el primer año de vida, la mayoría en los primeros 6 meses. Los lactantes prematuros tienen una incidencia de hernia inguinal cercana al 30%. El riesgo de incarceración y de posible estrangulación de la hernia inguinal es mayor en el primer año de vida (30-40%) y obliga a una pronta identificación y reparación quirúrgica para minimizar la morbilidad y las complicaciones.

EMBRIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las hernias inguinales indirectas en los lactantes y niños son congénitas y se deben a una interrupción del desarrollo embrionario, el fracaso de la obliteración del proceso vaginal, y no a una debilidad muscular adquirida. La anatomía pertinente del desarrollo de la hernia inguinal indirecta congénita se relaciona con el desarrollo de las gónadas y con el descenso del testículo, a través del anillo interno, hacia el interior del escroto al final de la gestación. Los testículos descienden desde la cresta urogenital, en el retroperitoneo, al área del anillo interno hacia la semana 28 de gestación. El descenso final del testículo al escroto se produce en una etapa avanzada de la gestación, entre las semanas 28 y 36. El gubernaculum y el proceso vaginal preceden al testículo en el descenso al escroto. El proceso vaginal, una evaginación del peritoneo en la parte inferior del abdomen, se halla presente en el feto en desarrollo en la semana 12 de gestación y se desarrolla lateral a los vasos epigástricos inferiores y desciende en sentido anterior junto con el cordón espermático en el interior de la fascia cremastérica a través del anillo inguinal interno. Este proceso vaginal acompaña al testículo en su salida del abdomen y descenso hacia el escroto. El gubernaculum testis, formado a partir del mesonefros (riñón en desarrollo) se fija al polo inferior de los testículos y los dirige a través del anillo inguinal interno y del conducto inguinal hasta el escroto. El testículo pasa a través del conducto inguinal en unos pocos días, pero tarda unas 4 semanas en migrar desde el anillo externo hasta el escroto. Las estructuras similares a un cordón del gubernaculum en ocasiones pasan a localizaciones ectópicas (periné o región perineal), lo que da lugar a testículos ectópicos.

En las últimas semanas de gestación, o poco después del parto, las capas del proceso vaginal suelen fusionarse entre sí y obliteran la comunicación desde la cavidad peritoneal a través del conducto inguinal hasta el testículo. El proceso vaginal también se oblitera justo por encima de los testículos, la porción de proceso vaginal que rodea a la gónada se convierte en la túnica vaginal. En las mujeres, el proceso vaginal se oblitera antes, alrededor de los 7 meses de gestación, lo que explica por qué las niñas tienen una incidencia mucho menor de hernia inguinal. *El fracaso del cierre del proceso vaginal permite que líquido o vísceras escapen de la cavidad peritoneal y explica diversas anomalías inguinoescrotales observadas en la lactancia y la infancia.* Los ovarios también descienden a la pelvis desde la cresta urogenital, pero no salen de la cavidad abdominal. La porción craneal del gubernaculum en las niñas se diferencia en el ligamento ovárico, y la cara inferior se convierte en el ligamento redondo, que pasa a través del anillo interno y se inserta en los labios mayores. El proceso vaginal en las niñas se extiende hasta los labios mayores a través del conducto inguinal, y también se denomina conducto de Nuck. La involución del proceso vaginal del lado izquierdo precede a la del derecho, lo que concuerda con la mayor incidencia de hernias inguinales indirectas en el lado derecho (60%).

Las hormonas androgénicas, unos receptores adecuados en el órgano diana y factores mecánicos tales como un aumento de la presión intraabdominal, influyen sobre el descenso completo del testículo a través del conducto inguinal. Los testículos y las estructuras del cordón espermático (vasos espermáticos y conducto deferente) se localizan en el retroperitoneo, pero se ven afectados por aumentos de la presión intraabdominal como consecuencia de su inserción íntima al proceso vaginal descendente. El nervio genitofemoral tiene también un papel

booksmedicos.org

Bibliografía

Barnard J: Screening and surveillance recommendations for pediatric gastrointestinal polyposis syndromes, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48(Suppl 2):S75-S78, 2009.

Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al: Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management, *Gut* 59(7):975-986, 2010.

Brosens LA, Langeveld D, van Hattem WA, et al: Juvenile polyposis syndrome, *World J Gastroenterol* 17(44):4839-4844, 2011.

de Ridder L, Tabbers MM, Escher JC: Small bowel endoscopy in children, *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 26(3):337-345, 2012.

Goldberg J, Furman WL: Management of colorectal carcinoma in children and young adults, *J Pediatr Hematol Oncol* 34(Suppl 2):76-79, 2012.

Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL: Gastrointestinal stromal tumor, *Lancet* 382:973-980, 2013.

Manfredi M: Hereditary Hamartomatous polyposis syndromes, *Gastroenterol Hepatol* 6(3):185-196, 2010.

Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al: Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer, *JAMA* 308(15):1555-1564, 2012.

Pappo AS, Janeway K, Laquaglia M, et al: Special considerations in pediatric gastrointestinal tumors, *J Surg Oncol* 104(8):928-932, 2011.

Thakkar K, Fishman DS, Gilger MA: Colorectal polyps in childhood, *Curr Opin Pediatr* 24(5):632-637, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

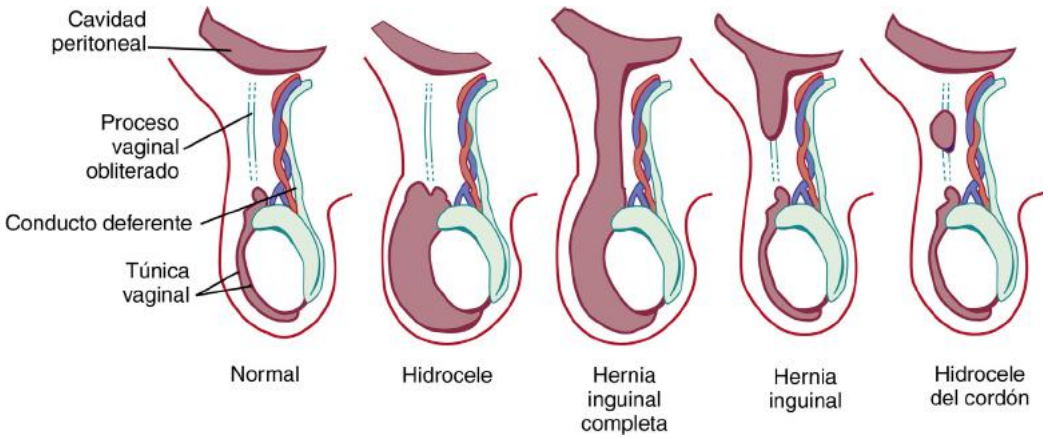

Figura 346-1 Hernia e hidroceles. *(Modificada de Scherer LR III, Grosfeld JL: Inguinal and umbilical anomalies,* Pediatr Clin North Am *40:1121-1131, 1993.)*

destacado: inerva el músculo cremáster, que se desarrolla en el interior del gubernaculum, y una división experimental o la lesión de ambos nervios en el feto evita el descenso testicular. El fracaso de la regresión del músculo liso (presente para proporcionar la fuerza para el descenso testicular) puede influir en el desarrollo de hernias inguinales indirectas. Varios estudios han investigado los genes implicados en el control del descenso testicular para evaluar su papel en el cierre del proceso vaginal permeable, por ejemplo el factor de crecimiento hepatocitario y el péptido del gen relacionado con la calcitonina. A diferencia de las hernias del adulto, no parece haber ningún cambio de la síntesis de colágeno asociada con las hernias inguinales infantiles (fig. 346-1).

Una **hernia inguinal directa** se origina medial a los vasos epigástricos inferiores profundos y se sitúa por fuera de la fascia cremastérica; el saco herniario pasa directamente a través de la pared posterior del canal inguinal. La **hernia femoral** se origina medial a la vena femoral y desciende inferior al ligamento inguinal a lo largo del canal femoral.

GENÉTICA

Existe un cierto riesgo genético en los hermanos de pacientes con hernias inguinales; las hermanas de las niñas afectadas tienen el máximo riesgo, con un riesgo relativo de 17,8. En general, el riesgo de los hermanos de un paciente es de alrededor de 4-5, al igual que el riesgo de una hermana de un paciente. Se han sugerido un modelo de umbral multifactorial y una dominancia autosómica dominante con penetrancia incompleta, así como una influencia del sexo como explicación de este patrón de herencia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El fracaso del cierre del proceso vaginal conduce a una serie de procesos inguinoescrotales en lactantes y niños, como hernia inguinal, hidrocele escrotal (comunicante y no comunicante) e hidrocele del cordón espermático. El cierre del proceso vaginal suele estar incompleto al nacer; el cierre continúa en el período posnatal y la tasa de permeabilidad es inversamente proporcional a la edad del niño. Se ha estimado que la tasa de permeabilidad del proceso vaginal puede llegar a ser del 80% en el momento de nacer y disminuye hasta aproximadamente el 40% durante el primer año de vida y alrededor del 20% de los niños tienen un proceso vaginal permeable a los 2 años de edad. La permeabilidad del proceso vaginal tras el nacimiento es una abertura desde la cavidad abdominal hasta la región inguinal y por tanto representa una hernia potencial, pero no todos los pacientes con esta alteración desarrollarán una hernia clínica. La hernia inguinal ocurre cuando el contenido intraabdominal escapa de la cavidad abdominal y entra en la región inguinal a través de un proceso vaginal permeable. Según su localización en el conducto inguinal (lateral a los vasos epigástricos inferiores), son hernias inguinales **indirectas,** pero rara vez se asocian con una debilidad o defecto muscular, como sería típico en una hernia del adulto. En función del grado de persistencia del proceso distal, la hernia puede estar confinada en la región inguinal o descender al escroto. Un fracaso completo de la obliteración del proceso predispone a una hernia inguinal completa caracterizada por una protrusión de contenido abdominal al interior del conducto inguinal con posible extensión al escroto. La obliteración del proceso vaginal distalmente (alrededor del testículo) con persistencia proximal da lugar a la hernia inguinal directa clásica con la protrusión en el conducto inguinal.

Un **hidrocele** es la entrada tan sólo de líquido en el proceso vaginal permeable. La hinchazón puede existir solamente en el escroto (hidrocele escrotal), únicamente a lo largo del cordón espermático en la región inguinal (hidrocele del cordón espermático), o desde el escroto hasta el conducto inguinal e incluso al interior del abdomen (hidrocele abdominoescrotal). Un hidrocele recibe la denominación de *hidrocele comunicante* si muestra fluctuación en tamaño, y aumenta con frecuencia después de la actividad y se reduce en otros momentos, cuando el líquido se descomprime en el interior de la cavidad peritoneal. En ocasiones, los hidroceles en los niños mayores siguen a un traumatismo, inflamación o tumores que afectan al testículo. Aunque se desconocen las razones para el fracaso del cierre del proceso vaginal, éste es más frecuente en los casos con testículo no descendido (criptorquidia) y prematuridad. Además, la persistencia continuada del proceso vaginal es dos veces más frecuente en el lado derecho, presumiblemente relacionada con un descenso posterior del testículo derecho e interferencia por la vena cava inferior y la vena ilíaca externa en desarrollo. Los factores de riesgo identificados como contribuyentes al desarrollo de la hernia inguinal congénita se relacionan con las afecciones que predisponen al fracaso en la obliteración del proceso vaginal y se enumeran en la tabla 346-1. Los pacientes con fibrosis quística tienen una incidencia de alrededor del 15% de hernia inguinal, que se atribuye a una alteración

Tabla 346-1 Factores predisponentes para las hernias

Prematuridad
Urogenitales
- Criptorquidia
- Extrofia de la vejiga o de la cloaca
- Genitales ambiguos
- Hipospadias/epispadias

Aumento del líquido peritoneal
- Ascitis
- Derivación ventriculoperitoneal
- Catéter de diálisis peritoneal

Aumento de la presión intraabdominal
- Reparación de defectos de la pared abdominal
- Ascitis grave (quilosa)
- Peritonitis meconial

Enfermedad respiratoria crónica
- Fibrosis quística

Enfermedades del tejido conjuntivo
- Síndrome de Ehlers-Danlos
- Síndrome de Hunter-Hurler
- Síndrome de Marfan
- Mucopolisacaridosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de la embriogénesis de las estructuras del conducto de Wolf causante de una ausencia del conducto deferente en los varones con esta afección. Hay también una mayor incidencia de hernia inguinal en pacientes con **síndrome de feminización testicular** y otros trastornos del desarrollo sexual. La tasa de recidiva después de la reparación de una hernia inguinal en pacientes con un trastorno del tejido conjuntivo se aproxima al 50%, y a menudo el diagnóstico de trastornos del tejido conjuntivo en los niños se debe al estudio después del desarrollo de una hernia inguinal recidivante.

INCIDENCIA

La incidencia de hernia inguinal congénita indirecta en recién nacidos a término se estima en el 3,5-5%. La incidencia de hernia en lactantes prematuros y de bajo peso al nacimiento es considerablemente mayor (9-11%) y se aproxima al 30% en los que tienen muy bajo peso al nacer (<1.000 g) y lactantes pretérmino <28 semanas de gestación. La hernia inguinal es mucho más frecuente en niños que en niñas, con una proporción varón/mujer de alrededor de 8:1. El 60% de las hernias inguinales ocurren en el lado derecho, el 30% en el izquierdo y el 10% son bilaterales. La incidencia de hernias bilaterales es mayor en niñas y parece ser del 20-40%. Se ha documentado una mayor incidencia de hernia inguinal congénita en gemelos y en familiares de pacientes con hernia inguinal. En el 11,5% de los pacientes existen antecedentes de otro familiar con hernia inguinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una hernia inguinal aparece típicamente como un bulto o una masa en la región inguinal. En los niños la masa puede extenderse potencialmente a través de la región inguinal al interior del escroto. En las niñas, la masa suele presentarse en la porción superior de los labios mayores. A veces, el bulto o masa es más visible en los momentos de irritabilidad o cuando aumenta la presión intraabdominal (llanto, esfuerzo, tos). Puede estar presente en el momento del nacimiento o no aparecer hasta semanas, meses o años más tarde. La mayoría de las veces, el bulto se aprecia por primera vez por los padres o en una exploración de rutina por el médico de atención primaria. La historia clásica obtenida de los padres es la de una hinchazón intermitente en las ingles, los labios o el escroto, que se reduce de forma espontánea pero que va aumentando de tamaño o se hace más persistente y más difícil de reducir. En la exploración física, los **signos característicos** son: presencia de una masa firme y lisa que emerge a través del anillo inguinal externo lateral al tubérculo púbico y que aumenta de tamaño al incrementar la presión intraabdominal. Cuando el niño se relaja, la hernia suele reducirse de forma espontánea o mediante presión suave, primero hacia atrás para liberarla del anillo externo y después hacia arriba, hacia la cavidad peritoneal. En los niños, el saco herniario contiene intestino; las lactantes de sexo femenino suelen tener en el saco herniario un ovario y la trompa de Falopio.

Los métodos utilizados para mostrar la hernia en la exploración varían en función de la edad del niño. Si éste es tranquilo, se puede hacer que contraiga los músculos abdominales estirándole en posición supina en la cama con las piernas extendidas y los brazos alzados por encima de la cabeza. La mayoría de los lactantes forcejean para liberarse, con lo que aumenta la presión intraabdominal y se exterioriza la hernia. A los pacientes mayores se les puede pedir que hagan la maniobra de Valsalva inflando un globo o tosiendo. La exploración del niño de más edad debe realizarse en bipedestación y la exploración después de orinar también puede ser de utilidad. Cuando aumenta la presión intraabdominal, la masa que sobresale es obvia en la inspección de la región inguinal o puede palparse por el dedo explorador invaginando el escroto para palpar en el anillo externo. En la niña lactante, el ovario y la trompa de Falopio pueden estar contenidos en el interior del saco herniario, presentándose como una masa firme, discreta y no dolorosa en los labios. Otra prueba es el **«signo del guante de seda»** que describe la sensación de las capas del saco herniario (proceso vaginal) según se deslizan sobre las estructuras del cordón espermático. Si el relieve se localiza por debajo del conducto inguinal en la cara interna del muslo, sin entrar en el escroto o los labios, debe sospecharse una hernia femoral. En ausencia de un relieve, el hallazgo de un mayor grosor de las estructuras del conducto inguinal a la palpación sugiere también el diagnóstico de hernia inguinal. En la exploración se debe apreciar la posición de los testículos, porque los testículos retráctiles son frecuentes en lactantes y niños pequeños y pueden simular una hernia inguinal con un bulto en la región del anillo externo. Dado que en las niñas alrededor del 20-25% de las hernias inguinales son hernias deslizantes (el contenido del saco herniario se adhiere dentro del saco y, por tanto, no es reducible), en el conducto inguinal puede palparse una trompa de Falopio o el ovario en forma de una masa firme, levemente móvil, no dolorosa a la palpación en los labios o en el conducto inguinal.

Como la mayoría de las hernias de los niños pequeños se reducen espontáneamente, la exploración física en la consulta puede llevar a error. En los lactantes y los niños con una historia muy sugestiva de hernia inguinal y una exploración física equívoca se puede solicitar una ecografía o bien remitirlos al cirujano pediátrico. En los últimos años ha aumentado la utilización de la laparoscopia diagnóstica para evaluar la sospecha de una hernia inguinal, sobre todo en lactantes en los que el riesgo de incarceración y de lesión potencial de los intestinos o los testículos es elevado. En un niño mayor con riesgo bajo de incarceración, puede educarse a los padres y pedirles que observen el bulto y lo fotografíen en su casa.

EVALUACIÓN DE LA TUMEFACCIÓN INGUINOESCROTAL AGUDA

Es frecuente en la práctica clínica que en un lactante o en un niño aparezca de forma repentina una masa inguinoescrotal junto con malestar. El **diagnóstico diferencial** incluye hernia inguinal incarcerada, hidrocele agudo, torsión de un testículo no descendido y linfadenitis inguinal supurativa. Es probable que lo más difícil sea diferenciar entre la hernia inguinal incarcerada y el hidrocele agudo, ya que un lactante o un niño con una hernia inguinal incarcerada pueden tener hallazgos asociados sugestivos de obstrucción intestinal, como dolor abdominal de tipo cólico, distensión abdominal, vómitos e interrupción de las defecaciones, y pueden parecer enfermos. Los lactantes con hidrocele agudo pueden tener molestias, pero son consolables y toleran las tomas sin signos ni síntomas sugestivos de obstrucción intestinal. Cuando el diagnóstico es hernia inguinal incarcerada, las radiografías simples suelen mostrar distensión intestinal y múltiples niveles hidroaéreos.

En la exploración del niño con hidrocele agudo se puede notar una cierta movilidad de la masa. Además, entre la masa del hidrocele sospechado y el anillo interno, las estructuras del cordón aparecen ligeramente engrosadas. En la hernia incarcerada, la masa inguinal no es móvil, y existe un marcado engrosamiento de ésta, que asciende desde la masa escrotal por la zona inguinal y que incluye el anillo interno. Un médico experimentado puede realizar una exploración bimanual para ayudar a diferenciar las anomalías inguinales. El explorador palpa el anillo interno por el recto, al tiempo que con la otra mano aplica una presión suave en la región inguinal sobre el mismo. En los casos de una hernia inguinal indirecta, puede palparse un órgano intraabdominal que se extiende a lo largo del anillo interno.

Otro método es la **transiluminación.** Hay que tener en cuenta que esta técnica puede ser equívoca porque la pared delgada del intestino del lactante puede aproximarse a la de la pared del hidrocele y ambas pueden transiluminarse. Ésta es también la razón por la cual no se recomienda la aspiración para determinar los contenidos de una masa inguinal. La **ecografía** puede ayudar a distinguir entre una hernia, un hidrocele y una adenopatía. Se debe establecer un diagnóstico precoz para evitar complicaciones potenciales de una hernia incarcerada, que puede desarrollarse rápidamente. La laparoscopia diagnóstica ha surgido como herramienta eficaz y fiable en este marco, pero requiere anestesia general.

La existencia de una adenopatía supurativa en la región inguinal puede confundirse con una hernia inguinal incarcerada. La exploración del área de drenaje del ganglio linfático inguinal regional puede revelar una lesión superficial infectada o costrosa. Además, el edema asociado con la linfadenopatía inguinal suele localizarse más abajo y lateral que la masa de una hernia inguinal y puede haber otros ganglios linfáticos asociados en el área. La torsión de un testículo no descendido puede manifestarse como una masa eritematosa y dolorosa en la ingle. La ausencia de una gónada en el escroto homolateral debe sugerir este diagnóstico.

Hernia incarcerada

La *incarceración* es una consecuencia habitual de una hernia inguinal no tratada en los lactantes y se presenta como una masa irreductible en el conducto inguinal, el escroto o los labios. Las estructuras contenidas pueden incluir el intestino delgado, el apéndice, el epiplón, el colon o, raras veces, un divertículo de Meckel. En las niñas, el ovario, la trompa de Falopio, o ambos, se incarceran con frecuencia. Raras veces, el útero en las lactantes puede verse también arrastrado al interior del saco herniario. Una **hernia estrangulada** es aquella que está muy constreñida

booksmedicos.org

a su paso por el canal inguinal y cuyo contenido, como consecuencia, ha sufrido isquemia o se ha gangrenado.

Pese a que la incarceración puede tolerarse en adultos durante años, la mayoría de las hernias inguinales no reducibles en niños, a menos que se traten, progresan con rapidez a la estrangulación con infarto de los contenidos de la hernia o a obstrucción intestinal. Al principio, la presión sobre las vísceras herniadas deteriora el drenaje linfático y venoso. Esto, a su vez, causa una hinchazón de las vísceras herniadas con mayor compresión del conducto inguinal que provoca, en última instancia, la oclusión total de la irrigación arterial a las vísceras atrapadas. Tienen lugar cambios isquémicos progresivos, que culminan en gangrena y/o perforación de la víscera herniada. También existe riesgo de isquemia testicular por la compresión de los vasos sanguíneos testiculares como consecuencia de la hernia estrangulada. En niñas, la hernia del ovario conlleva un riesgo de estrangulación y torsión. La incidencia de incarceración de una hernia inguinal es del 12-17% durante toda la infancia. Dos tercios de las hernias incarceradas se producen durante el primer año de vida. El mayor riesgo tiene lugar en la lactancia, con una incidencia notificada del 25-30% en lactantes <6 meses de edad. La incidencia de incarceración es ligeramente menor en los prematuros, aunque no están claras las razones de este hecho.

Los síntomas de una hernia incarcerada son irritabilidad, intolerancia a las tomas y distensión abdominal en el lactante, y dolor en los niños mayores. A las pocas horas, el lactante se vuelve inconsolable; la ausencia de gases o de defecación indica una obstrucción intestinal completa. Existe una masa algo tensa, no fluctuante, en la región inguinal, que puede descender al escroto o a los labios mayores. La masa está bien definida, puede ser dolorosa y no se reduce. Con el comienzo de los cambios isquémicos, el dolor se intensifica y los vómitos se hacen biliosos o fecaloideos. Puede observarse sangre en las heces. Por lo general, la masa es dolorosa a la palpación y, a menudo, existe edema y enrojecimiento de la piel que la recubre. Los testículos pueden ser normales, mostrar un hidrocele reactivo, o pueden estar hinchados e indurados en el lado afectado por la congestión venosa como consecuencia de la compresión de las venas espermáticas y los vasos linfáticos en el anillo inguinal por la masa herniaria estrangulada. Las radiografías abdominales muestran características de obstrucción intestinal parcial o completa y presencia de gas dentro de los segmentos intestinales incarcerados, que puede verse por debajo del ligamento inguinal o dentro del escroto.

Genitales ambiguos

Los lactantes con problemas de diferenciación sexual suelen presentar hernias inguinales que, a menudo, contienen una gónada y que requieren consideraciones especiales. En las lactantes con hernias inguinales, sobre todo si la presentación consiste en masas inguinales bilaterales, debe sospecharse el **síndrome de feminización testicular,** porque >50% de pacientes con feminización testicular tienen una hernia inguinal (v. cap. 588). A la inversa, la verdadera incidencia de feminización testicular en niñas lactantes con hernias inguinales es difícil de determinar, pero es de alrededor de un 1%. En las que tienen fenotipo femenino, si el diagnóstico de feminización testicular se sospecha antes de la intervención, se deben realizar pruebas de detección con un frotis bucal en busca de cuerpos de Barr y una evaluación genética apropiada antes de proceder a reparar la hernia. Asimismo, puede establecerse en ocasiones el diagnóstico en el momento de la operación al identificar una gónada anómala (testículo) dentro del saco herniario, o la ausencia de útero en la laparoscopia o la exploración rectal. En las lactantes normales, el útero se palpa con facilidad como una estructura definida en la línea media por debajo de la sínfisis pubiana en la exploración rectal. El diagnóstico preoperatorio del síndrome de feminización testicular u otros trastornos de la diferenciación sexual, como la disgenesia gonadal mixta y el seudohermafroditismo selectivo, posibilita que la familia reciba consejo, y la gonadectomía debe practicarse a la vez que la reparación de la hernia.

TRATAMIENTO

La presencia de una hernia inguinal en niños constituye una indicación de una reparación quirúrgica, ya que no se resuelve de forma espontánea y la cirugía precoz elimina el riesgo de incarceración y de las posibles complicaciones asociadas, en especial en los primeros 6-12 meses de vida. El momento de la reparación quirúrgica depende de varios factores, como la edad, el estado general del paciente o las enfermedades concurrentes. En los lactantes <1 año de edad diagnosticados de hernia inguinal, la reparación debe efectuarse con prontitud (2-3 semanas) porque hasta el 70% de las hernias inguinales incarceradas que requieren una cirugía urgente para su reducción y reparación ocurren en lactantes menores de 11 meses. Además, la incidencia de complicaciones asociadas a la reparación herniaria *electiva* (lesión intestinal, atrofia testicular, hernia recurrente, infección de la herida) es baja (alrededor del 1%), pero aumenta hasta el 18-20% cuando la reparación se practica en el momento de la incarceración. La incidencia de atrofia testicular tras la incarceración en lactantes <3 meses de edad es de hasta un 30%. Por tanto, estaría justificada una reparación electiva precoz en los lactantes. En niños >1 año de edad, el riesgo de incarceración es menor y la reparación puede programarse con menos urgencia. Para la hernia reducible rutinaria se debería realizar una cirugía programada poco después del diagnóstico. La reparación programada de la hernia inguinal puede hacerse de forma segura en un contexto ambulatorio, y se espera una recuperación completa a las 48 horas. La operación debe efectuarse en un centro que cuente con la posibilidad de ingresar al paciente en caso necesario. En algunas circunstancias se debe posponer tal reparación, como en caso de niños muy prematuros, de neumonía intercurrente —en especial causada por el virus respiratorio sincitial (VRS)—, de otras infecciones o una cardiopatía congénita grave. En casos de prematuridad marcada (1.800-2.000 g), la reparación suele efectuarse antes de dar el alta desde la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Generalmente, la operación se realiza con anestesia general, pero si es preferible evitar la intubación por tratarse de lactantes de alto riesgo con enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar, puede hacerse con anestesia raquídea o caudal. El bloqueo caudal o el bloqueo local del nervio inguinal con anestésicos locales disminuye el dolor postoperatorio y aumenta la comodidad del niño. Estas técnicas, junto con la anestesia regional de acción rápida, permiten dar de alta a la mayoría de los lactantes a las pocas horas de la intervención. Los antibióticos profilácticos no se emplean de modo rutinario, salvo si existen afecciones asociadas tales como cardiopatía congénita o la presencia de una derivación ventriculoperitoneal. Hay que prestar una atención especial a los lactantes prematuros por su mayor riesgo de apnea y bradicardia tras la anestesia general (v. cap. 61). Por lo general, los lactantes <44 semanas de edad posconcepcional y los lactantes a término <3 meses de edad y con otras afecciones concurrentes se mantienen en observación durante la noche con monitorización de la apnea y la función cardiorrespiratoria.

Una hernia irreducible e incarcerada, sin signos de estrangulación, en un paciente clínicamente estable, debe controlarse inicialmente sin cirugía. A menos que exista con claridad una peritonitis o un compromiso del intestino, las hernias incarceradas se pueden reducir manualmente mediante una técnica de *taxis*. La reducción manual se realiza en primer lugar con tracción en sentido caudal y posterior para liberar la masa del anillo inguinal externo, y después hacia arriba para reducir los contenidos de vuelta a la cavidad peritoneal. El intento no debe continuarse si el lactante llora y resiste la presión sobre la hernia. Antes de intentar la reducción puede ser útil la sedación o la analgesia, lo que reduce la presión intraabdominal y alivia la presión en el cuello del saco herniario en el anillo inguinal. Deben tomarse precauciones para evitar la depresión respiratoria, sobre todo en lactantes prematuros. Otras técnicas recomendadas para ayudar en la reducción no quirúrgica de una hernia inguinal incarcerada son la elevación de la parte inferior del tronco y las piernas. La aplicación breve de una compresa de hielo debe evitarse en los lactantes por el riesgo de hipotermia, pero puede aplicarse durante períodos breves en los niños mayores. Si la reducción tiene éxito pero es difícil, el paciente debe ser observado (varias horas) para asegurarse de que se toleran las tomas y no hay preocupación de haber reducido un intestino necrótico; afortunadamente, esto es bastante inusual. Debido al elevado riesgo de incarceración recidivante precoz, la reparación quirúrgica programada se efectúa 24-48 horas después, ya que para entonces el edema es menor, la manipulación del saco es más fácil y el riesgo de complicaciones se reduce.

Una manifestación común en niñas es la presencia de un ovario irreducible en la hernia inguinal de una paciente, por otra parte asintomática. La masa inguinal es blanda e indolora a la exploración suave, y no existe inflamación ni edema y, por tanto, no hay ningún hallazgo sugestivo de estrangulación. Esto es una hernia **«deslizante»,** con la trompa de Falopio y el ovario unidos a la pared del saco herniario. Los intentos demasiado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

entusiastas de reducir la hernia no están justificados y pueden ser perjudiciales para la trompa y para el ovario. En esta situación se desconoce el riesgo de estrangulación producida por la incarceración del ovario. La mayor parte de los cirujanos pediátricos recomienda la reparación programada de la hernia a las 24-48 horas. En cualquier paciente que presente antecedentes prolongados de incarceración, signos de irritación peritoneal u obstrucción del intestino delgado, debe realizarse cirugía y reducción quirúrgica y reparación de la hernia con urgencia.

Tratamiento quirúrgico

Cuando la hernia no se puede reducir o está estrangulada, está indicada la operación inmediata para evitar una lesión adicional de los contenidos del saco herniario o los testículos. Si hay signos de obstrucción intestinal o estrangulamiento, el tratamiento inicial urgente consiste en sondaje nasogástrico, administración de líquidos intravenosos y administración de antibióticos de amplio espectro. Cuando se ha corregido el desequilibrio hidroelectrolítico y la situación del niño es satisfactoria, se lleva a cabo la exploración. La operación consiste en la apertura del conducto inguinal, la reducción de los contenidos del saco herniario, la separación del mismo de los vasos del cordón y del conducto deferente en el conducto inguinal y su ligadura alta en el anillo interno. Puede estar indicada la resección de estructuras inviables dentro del saco herniario o de los testículos infartados según la experiencia y el juicio del cirujano. Aunque el testículo pueda parecer isquémico, la mayoría se recuperan después de aliviar la incarceración y no requieren extirpación.

La reparación quirúrgica programada de una hernia inguinal indirecta congénita es sencilla y consiste en la ligadura alta del saco herniario (proceso vaginal permeable) a nivel del anillo interno, lo que evita así la protrusión del contenido abdominal al interior del conducto inguinal. En los niños se requiere para ello una separación cuidadosa del saco respecto de las estructuras del cordón espermático y evitar lesionar estas estructuras vitales. Un hidrocele asociado, que está presente en alrededor del 20% de las ocasiones, se libera en sentido anterior para no lesionar las estructuras del cordón espermático situadas a nivel posterior. En las niñas, la reparación quirúrgica es más sencilla porque se puede ligar el saco herniario y el ligamento redondo sin temor a lesionar el ovario y sus vasos, que suelen permanecer en el abdomen. Si el ovario y la trompa de Falopio se hallan en el interior del saco y no se pueden reducir, lo más habitual es ligar el saco distalmente a estas estructuras y cerrar el anillo interno después de haber reducido el saco y su contenido a la cavidad abdominal.

Reparación laparoscópica de la hernia inguinal

Aunque la reparación abierta clásica de la hernia inguinal es la técnica más habitual, la reparación laparoscópica cada vez es más empleada por los cirujanos pediátricos especializados en esta técnica. Al igual que en la técnica abierta, el procedimiento laparoscópico consiste básicamente en la **ligadura alta** del saco herniario inguinal indirecto. En la técnica quirúrgica abierta se practica una incisión en el pliegue cutáneo inguinal, se abre el conducto inguinal y se identifican y se separan cuidadosamente el saco herniario del conducto deferente y de la vascularización testicular, seguido de una ligadura alta del saco a la altura del anillo interno (punto de entrada a la cavidad peritoneal). En las lactantes de sexo femenino, la apertura del saco para visualizar el ovario y la trompa de Falopio puede evitar que se lesionen estas estructuras durante la ligadura del saco y descartar de este modo un síndrome de feminización testicular. En la reparación laparoscópica, el saco herniario, anterior al conducto deferente y a los vasos sanguíneos testiculares, se liga (sutura) en el anillo interno sin explorar la región inguinal ni manipular las estructuras del cordón. Los partidarios del abordaje laparoscópico destacan la facilidad de la exploración del anillo interno contralateral, la menor manipulación del conducto deferente y de los vasos espermáticos, la menor duración de la intervención, así como la posibilidad de identificar hernias directas o femorales no sospechadas. En un estudio prospectivo y aleatorizado, el abordaje laparoscópico se asoció a menos dolor y a una percepción de los progenitores de una recuperación más rápida y de un mejor aspecto estético de la herida; sin embargo, las tasas de complicaciones y de recidiva han sido ligeramente superiores hasta el momento como para que el abordaje laparoscópico se haya generalizado. Los procedimientos laparoscópicos en los lactantes deben realizarse siempre de forma rápida y con presiones bajas de insuflación para no comprometer el aparato cardiorrespiratorio. El dolor postoperatorio en ambas técnicas se trata con paracetamol oral durante 24-48 horas; los niños mayores pueden necesitar opiáceos durante un breve período del postoperatorio.

Exploración inguinal contralateral

Existe controversia respecto a cuándo proceder a la exploración de la ingle contralateral en los lactantes y los niños con una hernia inguinal indirecta unilateral. El único objetivo de la exploración contralateral es evitar la aparición de una hernia en dicho lado en una fecha posterior. Las ventajas de la exploración contralateral consisten en evitar la ansiedad de los padres y, posiblemente, una segunda anestesia, el coste de la cirugía adicional y los riesgos de incarceración contralateral. Los inconvenientes son la posible lesión de los vasos del cordón espermático, del conducto deferente y de los testículos, el aumento del tiempo quirúrgico y de anestesia y el hecho de que, en muchos lactantes, es un procedimiento innecesario. Los aspectos relevantes en el debate giran en torno a la frecuencia de la aparición de hernias contralaterales después de la reparación de una hernia en un lado y la relación que esto tiene con la edad, el sexo y el lado de la hernia clínicamente aparente. Desde el punto de vista histórico, las series de mayor tamaño han observado la probabilidad de que se produzca una hernia contralateral hasta en el 30-40% de los niños <2 años de edad, lo que lleva a la mayoría de los cirujanos pediátricos a recomendar la exploración contralateral sistemática en este grupo de edad. Desafortunadamente, en los lactantes y los niños pequeños las estructuras del cordón espermático son delicadas y, en estudios realizados a los 8-20 años de la reparación de una hernia inguinal, el 5,8% de los niños tenía un menor tamaño testicular en el lado de la reparación y el 1% tenía atrofia testicular. En niñas, se ha recomendado la exploración contralateral rutinaria hasta los 5-6 años de edad, debido a la mayor incidencia de hernias inguinales bilaterales, ya que en estos casos no existe la preocupación de lesionar el cordón espermático ni los testículos. La laparoscopia permite valorar el lado contralateral sin riesgo de lesionar las estructuras del cordón espermático ni los testículos. Este procedimiento puede hacerse a través de una incisión umbilical o pasando un endoscopio con un ángulo de 30 o 70 grados a través del saco herniario abierto del lado afectado justo antes de su ligadura. Si se muestra la permeabilidad del lado contralateral, el cirujano puede proceder a la reparación bilateral de la hernia; en caso contrario, se evitan la exploración y las posibles complicaciones. El inconveniente de este abordaje consta de los riesgos inherentes de la laparoscopia y que con ella no se puede diferenciar entre un proceso vaginal permeable y una hernia verdadera (figs. 346-2 y 346-3). Los lactantes y los niños con factores de riesgo para desarrollar una hernia inguinal o con cuadros médicos que aumentan el riesgo derivado de la anestesia general deben afrontarse con un umbral bajo para la exploración contralateral sistemática.

HERNIA INGUINAL DIRECTA

Las hernias inguinales directas son raras en niños (0,5-1%). Aparecen como masas en la ingle que se extienden hacia los vasos femorales con el ejercicio o la prensa abdominal. La etiología radica en un defecto o

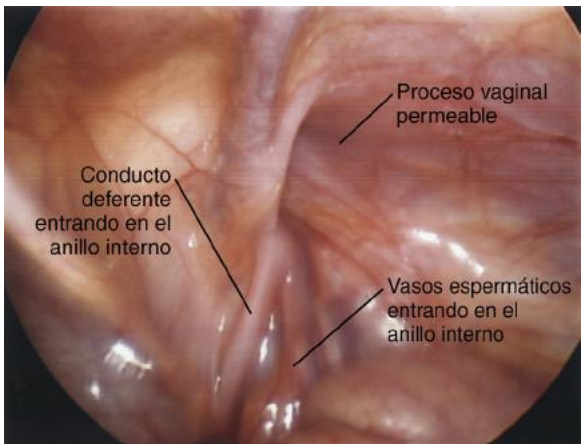

Figura 346-2 Imagen laparoscópica de un proceso vaginal permeable en el lado derecho.

booksmedicos.org

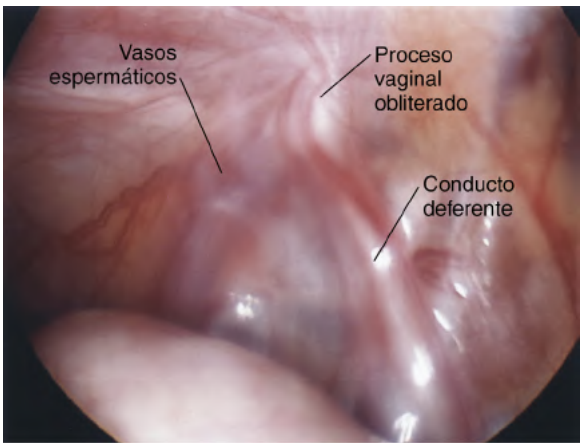

Figura 346-3 Imagen durante una laparoscopia directa de un proceso vaginal obliterado en el lado izquierdo.

debilidad muscular en el suelo del conducto inguinal, *medial* respecto de los vasos epigástricos. Por tanto, las hernias inguinales directas en niños suelen considerarse defectos adquiridos. En un tercio de los casos, el paciente tiene antecedentes de una reparación anterior de hernia indirecta en el lado de la directa, lo que sugiere una posible lesión de los músculos del suelo del conducto inguinal en el momento de la primera herniorrafia. Además, los pacientes con **trastornos del tejido conjuntivo,** como el síndrome de Ehlers-Danlos o el síndrome de Marfan, y mucopolisacaridosis, como el síndrome de Hunter-Hurler, tienen un mayor riesgo de desarrollar hernias inguinales directas, al margen de o tras la reparación de una hernia inguinal indirecta.

La reparación quirúrgica consiste en el refuerzo del suelo del conducto inguinal y se han descrito muchas técnicas estándar, parecidas a las técnicas reparadoras utilizadas en los adultos. Puede efectuarse la reparación por medio de una incisión limitada y, por consiguiente, la reparación laparoscópica no ofrece ventaja significativa alguna. La recidiva tras la reparación, en contraste con lo que ocurre en adultos, es excepcional. Debido a que la zona de debilidad muscular suele ser pequeña y los tejidos pediátricos tienen mayor elasticidad, la reparación primaria suele ser posible. En niños, la reparación de la hernia directa rara vez requiere material protésico u otros abordajes como la reparación preperitoneal. Los niños mayores con una hernia inguinal directa y un trastorno del tejido conjuntivo pueden ser la excepción, y un abordaje laparoscópico y material protésico en dichos casos pueden ser útiles en la reparación.

HERNIA FEMORAL

Las hernias femorales también son raras en niños (<1% de las hernias inguinales pediátricas) y son más frecuentes en el sexo femenino, con una proporción de 2:1. Son excepcionales en la lactancia y aparecen por lo general en niños mayores. Las hernias femorales representan una protrusión a través del conducto femoral. La protrusión de la hernia femoral se localiza por debajo del ligamento inguinal y se suele proyectar hacia la cara medial de la zona proximal del muslo. En la exploración física o en el momento de la reparación de la hernia indirecta, las hernias femorales suelen pasar más inadvertidas que las hernias directas. La reparación de una hernia femoral implica el cierre del defecto en el conducto femoral, suturando generalmente el ligamento inguinal al ligamento pectíneo, a la fascia pectínea o a ambos.

COMPLICACIONES

Las complicaciones tras la reparación programada de una hernia inguinal son poco frecuentes (≈1,5%), pero significativamente más elevadas en asociación con incarceración (≈10%). El riesgo más importante de la reparación electiva de una hernia inguinal tiene que ver con la necesidad de una anestesia general. Algunas se relacionan con factores técnicos (recidiva, criptorquidia iatrogénica, lesión inadvertida del conducto deferente o de los vasos espermáticos), mientras que otras están relacionadas con el trastorno subyacente, tal como isquemia intestinal, infarto de la gónada y atrofia testicular en relación con una hernia incarcerada.

Infección de la herida

La infección de la herida se produce en <1% de las reparaciones inguinales programadas en lactantes y niños, pero la incidencia aumenta al 5-7% en asociación con la incarceración y la reparación de urgencia. Típicamente, el paciente tiene fiebre e irritabilidad 3-5 días después de la cirugía y la herida muestra calor, eritema y fluctuación. El tratamiento consiste en abrir y drenar la herida, con un breve ciclo de antibióticos y curas diarias. Los microorganismos más frecuentes son los grampositivos (*Staphylococcus* y *Streptococcus* spp.) y debe prestarse consideración a la cobertura de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. La herida cicatriza generalmente en 1-2 semanas con una baja morbilidad y un buen resultado estético.

Hernia recidivante

La tasa de recidivas de la hernia inguinal tras su reparación programada suele ser del 0,5-1%, y alcanza el 2% en lactantes prematuros. La tasa de recidiva tras la operación de urgencia de una hernia incarcerada es significativamente mayor, de un 3-6% en la mayoría de las series extensas. La verdadera incidencia de la recidiva es casi con seguridad aún mayor, dado el problema de un seguimiento exacto a largo plazo. En el grupo de pacientes con hernia inguinal recidivante, en el 50% la recidiva ocurre al año de la reparación inicial y en el 75% a los 2 años siguientes. La causa más probable de recidiva de una hernia indirecta es un problema técnico en el procedimiento original, como falta de identificación adecuada del saco, fallo en la ligadura alta del saco a nivel del anillo interno o desgarro del saco que deja una tira de peritoneo a lo largo de las estructuras del cordón. La recidiva como hernia directa puede deberse a lesiones del suelo inguinal (fascia transversal) en el procedimiento original o a la falta de identificación de una hernia directa en la exploración original. Los pacientes con trastornos del tejido conjuntivo (deficiencia en colágeno) o afecciones que aumentan la presión intraabdominal (derivaciones ventriculoperitoneales, ascitis, catéter peritoneal para diálisis) tienen un mayor riesgo de recidiva.

Criptorquidia iatrogénica

La criptorquidia iatrogénica describe una mala colocación de los testículos tras la reparación de la hernia inguinal. Esta complicación suele relacionarse con una alteración de la sujeción testicular en el escroto en el momento de la cirugía o con la falta de reconocimiento de un testículo no descendido en el procedimiento original, lo que permite la retracción del testículo hasta la región del anillo externo. En el momento de completar la reparación de la hernia inguinal se deberían colocar los testículos en una posición intraescrotal declive. Si el testículo no permanece en esta posición, debe realizarse una orquidopexia en el momento de la reparación de la hernia.

Incarceración

La incarceración de una hernia inguinal puede causar una lesión de los intestinos, la trompa de Falopio y el ovario, o el testículo homolateral. Se describe que la incidencia de incarceración de una hernia inguinal indirecta congénita es del 6-18% y llega hasta el 30% en los lactantes <3 meses de edad. La lesión intestinal que requiere la resección del intestino no es frecuente, y sólo se produce en el 1-2% de las hernias incarceradas. En los casos de incarceración en los que la hernia se reduce de una manera no quirúrgica, la probabilidad de lesión intestinal es baja, pero estos pacientes deben vigilarse estrechamente durante las 6-12 horas posteriores a la reparación de una hernia persistente para detectar signos y síntomas persistentes de obstrucción intestinal, como fiebre, vómitos, distensión abdominal o heces sanguinolentas.

La incidencia notificada de infarto testicular y la consiguiente atrofia testicular con la incarceración es del 4-12%, con tasas superiores en los casos irreducibles. La lesión testicular puede estar producida por la compresión de los vasos gonadales por la masa de la hernia incarcerada o por el daño infligido durante la reparación quirúrgica. Los lactantes de menor edad tienen un riesgo superior, con tasas notificadas de infarto testicular de hasta el 30% en lactantes <2-3 meses de edad. Estos problemas subrayan la necesidad de una pronta reducción de las hernias incarceradas y de una reparación precoz una vez que se conoce el diagnóstico, para evitar episodios repetidos de incarceración.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Lesión del conducto deferente y fertilidad masculina

De una manera similar a los vasos gonadales, el conducto deferente puede lesionarse como consecuencia de la compresión de una hernia incarcerada o durante la reparación quirúrgica. Existe poca información acerca de esta lesión porque es improbable que se reconozca hasta la vida adulta; incluso entonces, posiblemente sólo se identificará si la lesión es bilateral. Aunque en muchos estudios se ha documentado la vulnerabilidad del conducto deferente, no existen buenos datos sobre la incidencia real de este problema. Una revisión notificó una incidencia de lesión del conducto deferente del 1,6% basándose en la anatomía patológica de los segmentos del conducto deferente en las muestras de saco herniario. Esto puede ser exagerado, ya que otros han demostrado que las inclusiones glandulares pequeñas observadas en el saco herniario pueden representar restos del conducto de Müller y no tienen relevancia clínica. También se desconoce la relación entre la infertilidad masculina y la reparación previa de una hernia inguinal. Parece que hay una asociación entre los varones infértiles con atrofia testicular y recuentos anormales de espermatozoides y una herniorrafia previa. También se ha descrito una relación entre varones estériles con anticuerpos espermáticos autoaglutinantes y una herniorrafia inguinal previa. La etiología propuesta es que la lesión quirúrgica del conducto deferente durante la reparación de una hernia inguinal puede causar una obstrucción del conducto con derivación de los espermatozoides a los linfáticos testiculares, y esta rotura de la barrera hematotesticular produce un estímulo antigénico que da lugar a la formación de anticuerpos espermáticos autoaglutinantes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 5

Páncreas exocrino

Capítulo 347

Embriología, anatomía y fisiología

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

El páncreas humano se desarrolla a partir de los primordios ventral y dorsal del endodermo duodenal primitivo, en torno a la 5.ª semana de gestación (v. fig. 347-1). El primordio dorsal, más grande, que origina la cola, el cuerpo y parte de la cabeza del páncreas, crece directamente a partir del duodeno. El primordio ventral, de menor tamaño, se desarrolla en forma de uno o dos brotes terminales, a partir del hígado primitivo, y acaba dando lugar a la porción principal de la cabeza pancreática. En torno a la semana 17 de gestación se unen los primordios dorsal y ventral, conforme se desarrollan los brotes germinales y tiene lugar la rotación intestinal. El conducto ventral origina la porción proximal del conducto pancreático principal de Wirsung, que desemboca en la ampolla de Vater. El conducto dorsal origina la porción distal del conducto de Wirsung y del accesorio de Santorini, que drena de forma independiente en alrededor del 5% de las personas. Las variaciones de la fusión pueden justificar las diversas anomalías embriológicas del páncreas. La agenesia pancreática se ha asociado con la deleción de un par de bases en el gen ipf1 *HOX*, *PDX1*, y posiblemente en los genes *PTF1A* y *FS123TER*. Otros genes recesivos que afectan a la organogénesis del páncreas son *IHH*, *SHH* (o *sonic hedgehog*), *SMAD2* y el factor transformador del crecimiento (TGF)-1β.

El páncreas se sitúa transversal en el epigastrio, entre el duodeno y el bazo, en el retroperitoneo (fig. 347-2). La cabeza, que se apoya sobre la vena cava y la vena renal, se adhiere al asa en forma de C del duodeno y rodea la porción distal del conducto biliar. La cola pancreática llega hasta el hilio esplénico izquierdo y pasa por encima del riñón izquierdo. Está separada del estómago por el epiplón menor.

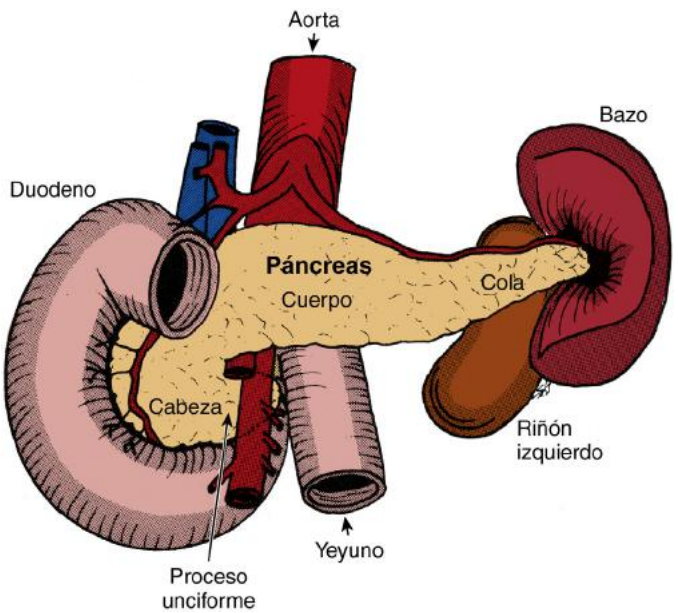

Figura 347-2 Visión anterior del páncreas: relación con las estructuras contiguas. *(De Werlin SL: The exocrine pancreas. En Kelly VC, editor:* Practice of pediatrics, *vol. 3, Hagerstown, MD, 1980, Harper and Row. fig. 16-2.)*

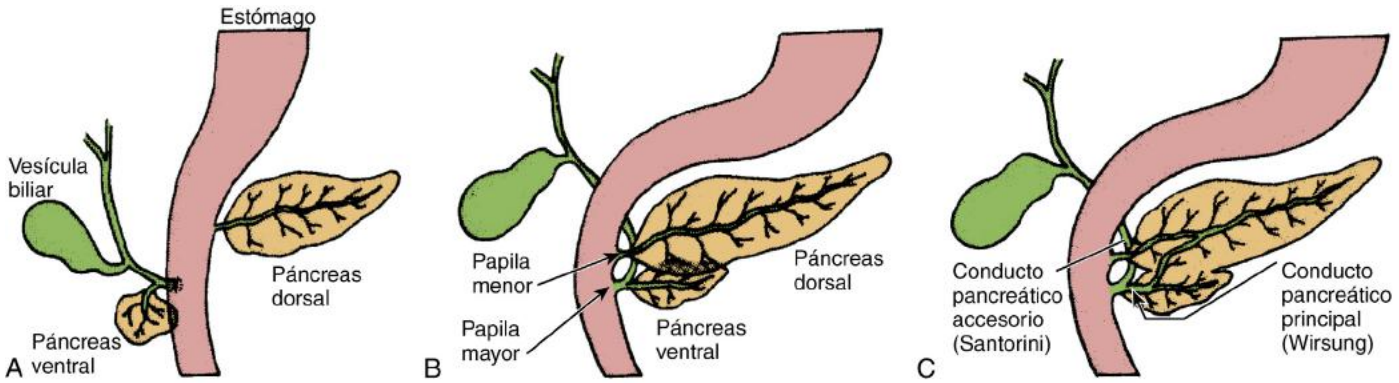

Figura 347-1 Desarrollo del páncreas exocrino. **A,** Edad gestacional, 6 semanas. **B,** Edad gestacional, 7-8 semanas. El páncreas ventral ha rotado, pero aún no se ha fusionado con el páncreas dorsal. **C,** Los sistemas ductales pancreáticos ventral y dorsal se han fusionado. *(De Werlin SL: The exocrine pancreas. En Kelly VC, editor:* Practice of pediatrics, *vol. 3, Hagerstown, MD, 1980, Harper and Row. fig. 16-1.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Chan KL, Chan HY, Tam PKH: Towards a near-zero recurrence rate in laparoscopic inguinal hernia repair for pediatric patients of all ages, *J Pediatr Surg* 42:1993-1997, 2007.

Chang YT, Lin JY, Lee JY, et al: Comparative mid-term results between inguinal herniotomy and single-port laparoscopic herniorrhaphy for pediatric inguinal hernia repair, *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 22(6):526-531, 2012.

Chou TY, Chu CC, Diau GY, et al: Inguinal hernia in children: US vs exploratory surgery and intraoperative contralateral laparoscopy, *Radiology* 201:385-388, 1996.

Gallagher TM: Regional anesthesia for surgical treatment of inguinal hernia in preterm babies, *Arch Dis Child* 69:623-624, 1993.

Geiger JD: Selective laparoscopic probing for a contralateral patent processus vaginalis reduces the need for contralateral exploration in inconclusive cases, *J Pediatr Surg* 35:1151-1154, 2000.

Hamad MA, Osman MA, Abdelhamed M: Laparoscopic-assisted percutaneous internal ring ligation in children, *Ann Pediatr Surg* 7(2):66-69, 2011.

Holcomb GW: Laparoscopic evaluation for a contralateral inguinal hernia or a nonpalpable testis, *Pediatr Ann* 22:678-684, 1993.

Hosgor M, Karaca I, Ozer E, et al: Do alterations in collagen synthesis play an etiologic role in childhood inguinoscrotal pathologies: an immunohistochemical study, *J Pediatr Surg* 39:1024-1029, 2004.

Jenkins JT, O'Dwyer PJ: Inguinal hernias, *BMJ* 336:269-272, 2008.

Lobe TE, Schropp KP: Inguinal hernias in pediatrics: initial experience with laparoscopic inguinal exploration of the asymptomatic contralateral side, *J Laparoendosc Surg* 2:135-140, 1992.

Luo CC, Chao HC: Prevention of unnecessary contralateral exploration using the silk glove sign (SGS) in pediatric patients with unilateral inguinal hernia, *Eur J Pediatr* 166:667-669, 2007.

Manoharan S, Samarakkody U, Kulkarni M, et al: Evidence-based change of practice in the management of unilateral inguinal hernia, *J Pediatr Surg* 40:163-166, 2005.

Marulaiah M, Atkinson J, Kukkady A, et al: Is contralateral exploration necessary in preterm infants with unilateral inguinal hernia? *J Pediatr Surg* 41:2004-2007, 2006.

Owings EF, Georgeson KE: A new technique for laparoscopic exploration to find contralateral patent processus vaginalis, *Surg Endosc* 14:114-116, 2000.

Rescorla FJ: Hernias and umbilicus. In Oldham KT, Colambani PM, Foglia RP, et al, editors: *Principles and practice of pediatric surgery*, Philadelphia, 2005, Lippincott Williams & Wilkins, pp 1087-1101.

Ron O, Eaton S, Pierro A: Systemic review of the risk of developing a metachronous contralateral inguinal hernia in children, *Br J Surg* 94:804-811, 2007.

Rowe MI, Copelson LW, Clatworthy HW: The patent processus vaginalis and the inguinal hernia, *J Pediatr Surg* 4:102-107, 1969.

Sato TT, Oldham Kt: Pediatric abdomen. In Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty Gm, et al, editors: *Greenfield's surgery: scientific principles and practice*, ed 5, Philadelphia, 2011, Lippincott Williams & Williams.

Shier F, Montupet P, Esposito C: Laparoscopic inguinal herniorrhaphy in children: a three center experience with 933 repairs, *J Pediatr Surg* 37:395-397, 2002.

Skandalakis JE, Gray SW: *Embryology for surgeons: the embryologic basis for the treatment of congenital anomalies, ed 2*, Baltimore, 1994, Williams & Wilkins, pp 184–241.

Spurbeck WW, Prasad R, Lobe TE: Two year experience with minimally invasive herniorrhaphy in children, *Surg Endosc* 19:551-553, 2005.

Stergman C, Sotelo-Avila C, Weber TR: The incidence of spermatic cord structures in inguinal hernia sacs from male children, *Am J Surg Pathol* 23:883-885, 1999.

Tacket LD, Breuer CK, Luks FI, et al: Incidence of contralateral inguinal hernia: a prospective analysis, *J Pediatr Surg* 34:684-687, 1999.

Tanyel FC, Dagdeviren A, Muftuoglu S, et al: Inguinal hernia revisited through comparative evaluation of peritoneum, processus vaginalis, and sacs obtained from children with hernia, hydrocele, and undescended testis, *J Pediatr Surg* 34(4):552-555, 1999.

Tanyel FC, Okur HD: Autonomic nervous system appears to play a role in obliteration of processus vaginalis, *Hernia* 8(2):149-154, 2004.

Wang KS: Committee on Fetus and Newborn and Section on Surgery: Assessment and management of inguinal hernia in infants, *Pediatrics* 130:768-773, 2012.

Weber TR, Tracy TF Jr, Keller MS: Groin hernias and hydroceles. In Ashcraft KW, Holcomb GW III, Murphy JP, editors: *Pediatric surgery*, ed 4, Philadelphia, 2005, WB Saunders, pp 697-705.

Wiener ES, Touloukian RJ, Rodgers BM, et al: Hernia survey of the Section on Surgery of the American Academy of Pediatrics, *J Pediatr Surg* 31:1166-1169, 1996.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Hacia las 13 semanas de gestación se pueden identificar las células exocrinas y endocrinas. A las 16 semanas aparecen los acinos primitivos que contienen gránulos inmaduros de cimógeno. A las 20 semanas se observan los gránulos maduros de cimógeno que contienen amilasa, tripsinógeno, quimotripsinógeno y lipasa. Las células centroacinares y ductales, que segregan agua, electrólitos y bicarbonato, están presentes también a partir de las 20 semanas. La estructura tridimensional definitiva del páncreas está formada por una serie compleja de conductos ramificados, rodeados por grupos arracimados de células epiteliales. A las 8 semanas de gestación se detectan las células que contienen glucagón, y los islotes de Langerhans aparecen entre las 12 y las 16 semanas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

347.1 Anomalías anatómicas

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

La **agenesia pancreática** completa o parcial es una afección infrecuente. La agenesia completa se asocia con diabetes neonatal grave y el recién nacido suele morir muy pronto (v. cap. 589). La agenesia pancreática parcial o dorsal suele ser asintomática, pero se puede asociar con diabetes, cardiopatía congénita, poliesplenia y pancreatitis recurrente. La agenesia pancreática también se relaciona con malabsorción.

El **páncreas anular** se debe a la rotación incompleta del esbozo pancreático izquierdo (ventral), lo que puede deberse a mutaciones recesivas de los genes *IHH* o *SHH*. Los pacientes afectados suelen presentar en la época de lactancia síntomas de oclusión intestinal completa o parcial, o bien en la 4.ª-5.ª década de la vida. Son frecuentes los antecedentes de polihidramnios materno. Otras anomalías congénitas, como el síndrome de Down, la fístula traqueoesofágica, la atresia intestinal, el ano imperforado, la malrotación y las anomalías cardiorrenales, así como la pancreatitis, pueden asociarse a un páncreas anular. Algunos niños presentan vómitos crónicos, pancreatitis o cólico biliar. La duodenoyeyunostomía es el tratamiento de elección. Se desaconseja dividir el anillo pancreático, ya que el páncreas anular suele asociarse con diafragma o estenosis duodenales.

En alrededor del 3% de la población existen **restos pancreáticos ectópicos** en el estómago o en el intestino delgado. El 70% de los casos se encuentra en la parte superior del tubo digestivo. Suelen identificarse en los estudios con contraste baritado por su aspecto típicamente umbilicado, pero es infrecuente que tengan relevancia clínica. En la endoscopia se ven como nódulos amarillos irregulares de 2-4 mm de diámetro. Los restos pancreáticos pueden originar, a veces, una invaginación o provocar una hemorragia u oclusión intestinal.

El **páncreas divisum** se observa en el 5-15% de la población y es la anomalía más frecuente en el desarrollo pancreático. La falta de fusión de los esbozos pancreáticos dorsal y ventral hace que la cola, el cuerpo y parte de la cabeza del páncreas drenen a través del pequeño conducto accesorio de Santorini, en vez de por el conducto principal de Wirsung. Algunos investigadores creen que esta anomalía se puede asociar a pancreatitis recidivante cuando existe una obstrucción relativa del flujo de salida del páncreas ventral. El diagnóstico se establece por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o por colangiopancreatografía mediante resonancia magnética (CPRM). Recientemente se ha demostrado que la pancreatitis en pacientes con páncreas divisum se asocia a mutaciones en el gen *CFTR*. La esfinterotomía ya no se aconseja en estos pacientes, a menos que se acompañe de otras anomalías.

Los **quistes del colédoco** consisten en dilataciones del árbol biliar y suelen manifestarse con síntomas biliares como ictericia, dolor y fiebre. A veces pueden presentarse como una pancreatitis. El diagnóstico se suele establecer con facilidad mediante ecografía, TC, gammagrafía del árbol biliar o CPRM. De manera similar, el coledococele, un quiste intraduodenal del colédoco, puede presentarse con pancreatitis. Su diagnóstico puede resultar difícil y requiere CPRM, CPRE o ecografía endoscópica.

Algunas enfermedades infrecuentes, como los síndromes de Ivemark y de Johanson-Blizzard, incluyen disgenesia o alteración de la función del páncreas entre otras características. Muchos de estos síndromes se asocian a disgenesia renal y hepática, además de a las alteraciones pancreáticas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

347.2 Fisiología

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

El acino constituye la unidad funcional del páncreas exocrino. Las células acinares se organizan en un semicírculo que rodea la luz. Los conductos que drenan los acinos están revestidos por células centroacinares y ductales. Esta organización facilita la mezcla de las secreciones de los distintos tipos celulares.

La célula acinar sintetiza, almacena y segrega más de 20 enzimas. Estas enzimas se acumulan en los gránulos de cimógeno, algunas en forma inactiva. La concentración relativa de las distintas enzimas en el jugo pancreático está modificada y quizá controlada por la dieta, probablemente mediante regulación de la síntesis del ARN mensajero específico. Las principales enzimas implicadas en la digestión son la *amilasa,* que escinde el almidón en maltosa, isomaltosa, maltotriosa y dextrinas, así como la *tripsina* y la *quimotripsina,* unas endopeptidasas segregadas por el páncreas como proenzimas inactivas. El tripsinógeno se activa en la luz intestinal por la enterocinasa, una enzima del borde en cepillo. A continuación, la tripsina activa el tripsinógeno, el quimotripsinógeno y la procarboxipeptidasa en sus respectivas formas activas. Para activarse, la lipasa pancreática necesita la *colipasa,* una coenzima que también se encuentra en el líquido pancreático. La lipasa libera los ácidos grasos de las posiciones 1 y 3 de los triglicéridos, lo que origina un monoglicérido.

La secreción exocrina del páncreas depende de estímulos de tipo nervioso y hormonal. La acetilcolina colabora en la fase cefálica, mientras que la colecistocinina (CCK) actúa en la fase intestinal. Los aminoácidos y los ácidos grasos luminales liberan la CCK desde la mucosa duodenal. La regulación por retroalimentación de la secreción pancreática está mediada por proteasas pancreáticas en el duodeno. La digestión de un péptido liberador de CCK, sensible a la tripsina, segregado a la luz del intestino delgado o de un péptido «monitor» segregado al jugo pancreático inhibe la secreción de CCK.

Las células centroacinares y ductales segregan agua y bicarbonato. La secreción de este último está controlada por retroalimentación y regulada por el pH de la luz duodenal. La secretina, cuyas células abundan en el duodeno, estimula, junto con la CCK, la producción de bicarbonato.

Aunque la digestión necesita una función pancreática normal, una digestión inadecuada sólo aparece después de un descenso considerable de la función pancreática, como cuando la secreción de lipasa y colipasa disminuye en un 90-98% dando lugar a una digestión inadecuada de las grasas.

Pese a que la amilasa y la lipasa ya están presentes en el páncreas en las primeras etapas de la gestación, el lactante segrega muy poca cantidad de ambas. En el duodeno, los niveles enzimáticos del adulto no se alcanzan hasta finales del primer año de vida. La digestión del almidón presente en muchas fórmulas para lactantes depende en parte de los bajos niveles de amilasa salival que llegan al duodeno, lo que justifica la diarrea de los lactantes alimentados con fórmulas ricas en polímeros de glucosa o almidón. La secreción neonatal del tripsinógeno y quimotripsinógeno alcanza alrededor del 70% de los niveles de un lactante de 1 año de edad. Los bajos niveles de amilasa y lipasa en el duodeno de los lactantes se pueden compensar, de manera parcial, con la amilasa salival y la lipasa lingual. Esto explica la intolerancia relativa al almidón y las grasas de los lactantes prematuros.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP, et al: Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations, *Am J Gastroenterol* 107:311-317, 2012.

Cano D, Hebrok M, Zenker M: Pancreatic development and disease, *Gastroenterology* 132:745-762, 2007.

Howard ER: Congenital abnormalities. In Howard ER, Stringer MD, Colombani PM, editors: *Surgery of the liver and bile ducts in children*, ed 2, London, 2002, Arnold, pp 493-502.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Christian M, Edwards C, Weaver LT: Starch digestion in infancy, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 29:116-124, 1999.

Werlin S, Mayer AN: Development of the exocrine pancreas. In Polin RA, Fox WW, Abman SH, editors: *Fetal and neonatal physiology*, ed 4, Philadelphia, 2010, WB Saunders, pp 1230-1239.

booksmedicos.org

Bibliografía

Werlin S, Mayer AN: Development of the exocrine pancreas. In Polin RA, Fox WW, Abman SH, editors: *Fetal and neonatal physiology*, ed 4, Philadelphia, 2010, WB Saunders, pp 1230-1239.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 348

Pruebas de función pancreática

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

PRUEBAS INDIRECTAS

La función pancreática se puede medir por métodos directos e indirectos. La medición de la *elastasa fecal* es una prueba indirecta que se ha convertido en el método de cribado estándar para la insuficiencia pancreática. Tiene una sensibilidad y especificidad superiores al 90%. Una elastasa fecal >100 µg/g de heces tiene un valor pronóstico del 99% para poder descartar una insuficiencia pancreática basándose en una cantidad de grasa anormal en deposiciones de 72 horas. Puede haber resultados falsamente anómalos en muchas enteropatías, como la enfermedad celíaca, o cuando las deposiciones son muy sueltas. La actividad de otras enzimas pancreáticas en las heces se mide muy pocas veces en la actualidad.

PRUEBAS DIRECTAS

Antiguamente se utilizaba un tubo de triple luz para aislar las secreciones pancreáticas en el duodeno. La medición de la concentración de bicarbonato y la actividad enzimática (*tripsina, quimotripsina, lipasa* y *amilasa*) se realizaba en las secreciones aspiradas. Esta prueba es laboriosa y se utiliza poco, salvo en el campo experimental. La prueba directa más utilizada es la recogida del jugo pancreático mediante endoscopia tras estimulación con secretina y/o colecistocinina, si bien esta estrategia suscita muchas controversias.

Una recogida de heces de 72 horas para el análisis cuantitativo del contenido de grasa es la prueba de referencia para el diagnóstico de malabsorción. La recogida suele realizarse en el domicilio y se pide a uno de los padres que vaya anotando la dieta, para calcular la ingestión de grasa. Se utiliza un recipiente de plástico sellable, previamente pesado, que debe mantenerse en el congelador. La congelación permite conservar la muestra y reduce el olor. Se colocan pañales desechables al lactante, con la cara plástica en contacto con la piel, para que pueda recogerse toda la muestra en el recipiente. En condiciones normales, la absorción de la grasa es superior al 93% de su ingestión. La presencia de malabsorción de grasa no diferencia entre la disfunción pancreática y las enteropatías, como la enfermedad celíaca. El examen cualitativo de las heces en busca de glóbulos de grasa microscópicos puede dar resultados falsos positivos y falsos negativos.

Las pruebas de aliento también permiten medir la función pancreática, usando ^{13}C-trioleína como sustrato. Esta prueba no ha logrado una aceptación generalizada, porque es relativamente insensible a la hora de detectar casos de insuficiencia pancreática leve y la detección de $^{13}CO_2$ requiere un espectrofotómetro de masas que no siempre está disponible.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 349

Enfermedades del páncreas exocrino

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

ENFERMEDADES ASOCIADAS A INSUFICIENCIA PANCREÁTICA

Aparte de la fibrosis quística, las enfermedades que cursan con insuficiencia pancreática son infrecuentes en los niños. Entre ellas se encuentran el síndrome de Shwachman-Diamond, el síndrome de Johanson-Blizzard, los déficits enzimáticos aislados, el déficit de enterocinasa (v. cap. 338), la pancreatitis crónica y la malnutrición proteicocalórica (v. caps. 43 y 338).

FIBROSIS QUÍSTICA

Véase el capítulo 403.

La fibrosis quística es la enfermedad genética mortal más frecuente en los niños de raza blanca. A finales del primer año de vida, el 85-90% de los niños con fibrosis quística (FQ) tiene una insuficiencia pancreática, que, si no se trata, en muchos casos puede causar malnutrición. Cuando se trata la insuficiencia pancreática asociada mejoran la absorción y el crecimiento y se normalizan las deposiciones. La función pancreática en niños con FQ puede monitorizarse con determinaciones seriadas de elastasa fecal. El 10-15% de los pacientes con FQ tienen una función pancreática suficiente y su presentación suele ser más tardía, con pancreatitis recurrente, infertilidad masculina y bronquiectasias crónicas. La FQ forma parte del cribado neonatal en todos los estados de Estados Unidos y en la mayoría de países de Occidente.

SÍNDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND

Véase el capítulo 131.

El síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) es un síndrome autosómico recesivo (1:20.000 recién nacidos), que se debe a una mutación del gen Shwachman-Bodian-Diamond *(SBDS)* en el cromosoma 7, lo que causa disfunción ribosómica en el 90-95% de los pacientes. Los signos y síntomas del síndrome consisten en insuficiencia pancreática, neutropenia (que puede ser cíclica), defectos de la quimiotaxis de los neutrófilos, disostosis metafisaria, fallo de medro y talla baja. Algunos pacientes con SSD tienen afectación hepática o renal, enfermedad dental o dificultad en el aprendizaje. El SSD es una de las causas más frecuentes de neutropenia congénita.

Los pacientes suelen presentar un escaso crecimiento y deposiciones grasientas y malolientes, características de la malabsorción. Estos niños se pueden distinguir con relativa facilidad de los que padecen FQ porque tienen unos niveles normales de cloruro en el sudor, les faltan las mutaciones del gen de la FQ, presentan unas lesiones metafisarias típicas y, en el estudio con TC y RM, el páncreas graso tiene un aspecto hipodenso.

A pesar del tratamiento sustitutivo pancreático adecuado y de la corrección de la malabsorción, el retraso del crecimiento suele continuar. La insuficiencia pancreática suele ser transitoria y la esteatorrea puede mejorar de forma espontánea con la edad. Son habituales las infecciones piógenas recidivantes (otitis media, neumonía, osteomielitis, dermatitis, sepsis) y representan una causa frecuente de fallecimiento. **El 70% de los pacientes presenta trombocitopenia y el 50% anemia.** Se puede desarrollar en un *síndrome mielodisplásico* y se ha descrito que en el 24% de los casos se transforma en una *leucemia mieloide aguda*. En la anatomía patológica se observa una sustitución de los acinos pancreáticos por grasa, con poca fibrosis. Las células de los islotes y los conductos son normales. El trasplante de médula ósea es el tratamiento de elección en los pacientes que desarrollan leucemia mieloide aguda.

SÍNDROME DE PEARSON

Este cuadro se debe a una mutación esporádica del ADN mitocondrial que altera la fosforilación oxidativa y se manifiesta en los lactantes con **anemia macrocítica** grave y **trombocitopenia variable.** Las células de la médula ósea presentan vacuolas en las células precursoras mieloides y eritroides, así como sideroblastos en anillo. Además de su papel en la insuficiencia grave de la médula ósea, la insuficiencia pancreática contribuye al fracaso del crecimiento. Las mutaciones del ADN mitocondrial se transmiten a través de la herencia materna a ambos sexos o son esporádicas.

SÍNDROME DE JOHANSON-BLIZZARD

Las características del síndrome de Johanson-Blizzard son una deficiencia del páncreas exocrino, aplasia o hipoplasia de las alas nasales, sordera congénita, hipotiroidismo, retraso del desarrollo, talla baja, defectos del cuero cabelludo ectodérmicos, ausencia de dientes permanentes, malformaciones urogenitales y ano imperforado. Este síndrome se debe a una mutación en el gen *UBR1* del cromosoma 15. La proteína UBR1 actúa como ligasa de ubiquitina.

booksmedicos.org

Bibliografía

Beharry S, Ellis L, Corey M, et al: How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? *J Pediatr* 141:84-90, 2002.

Pfefferkorn M, Fitzgerald J, Croffie J, et al: Direct measurement of pancreatic enzymes: a comparison of secretagogues, *Dig Dis Sci* 47:2211-2216, 2002.

Schibli S, Corey M, Gaskin KJ, et al: Towards the ideal quantitative pancreatic function test: analysis of test variables that influence validity, *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:90-97, 2006.

Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J, et al: Indirect pancreatic function tests in children, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 40:107-114, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DEFICIENCIAS ENZIMÁTICAS AISLADAS

Se han observado casos aislados de déficit de tripsinógeno, enterocinasa, lipasa y colipasa. Aunque la enterocinasa es una enzima del borde en cepillo, su déficit provoca una insuficiencia pancreática porque las proteasas pancreáticas permanecen inactivas, de modo que el tripsinógeno no puede convertirse en tripsina en el duodeno. Los déficits de tripsinógeno o enterocinasa cursan con fallo de medro, hipoproteinemia y edema. El déficit aislado de amilasa suele ser un trastorno del desarrollo y se corrige a los 2-3 años de edad.

OTROS SÍNDROMES ASOCIADOS A LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA

La agenesia del páncreas, la hipoplasia pancreática congénita y la rubéola congénita son causas infrecuentes de insuficiencia pancreática. También se ha descrito insuficiencia pancreática asociada a la atresia y estenosis duodenales, y puede aparecer también en los lactantes con hipoglucemia hiperinsulinémica familiar o no familiar, que requiere pancreatectomía en el 95-100% de los casos para controlar la hipoglucemia. La insuficiencia pancreática, que puede verse en los niños con enfermedad celíaca e hiponutrición, se recupera con rehabilitación nutricional.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 350

Tratamiento de la insuficiencia pancreática

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

El tratamiento más importante de la insuficiencia pancreática consiste en la terapia sustitutiva enzimática pancreática (TSEP). Las enzimas tienen una cubierta entérica para protegerlas de la degradación del ácido gástrico y de su autodigestión en el intestino delgado. Es frecuente que los pacientes cambien de un producto a otro usando un cociente de lipasa 1:1, ajustándolo después para lograr la máxima eficacia.

La North American Cystic Fibrosis Foundation ha publicado las directrices de posología según la edad y la ingestión de grasas (tabla 350-1). Como estos productos contienen un exceso de proteasa en comparación con la lipasa, por lo que la dosis se calcula a partir de las necesidades de lipasa. La dosis de TSEP en niños suele establecerse mediante ensayo y error. La dosis adecuada es aquella que se sigue de la reanudación del crecimiento normal y de la normalización del contenido de grasa de las heces (lo que puede verificarse con una recogida de la grasa fecal de 72 horas), así como la normalización de la consistencia, color y olor de las deposiciones. Dado que los preparados enzimáticos carecen de elastasa, no puede usarse la elastasa fecal para confirmar la idoneidad de la TSEP. La sustitución enzimática debe fraccionarse y administrarse al comienzo y durante cada comida. Las enzimas no deberían masticarse, aplastarse ni disolverse con los alimentos, pues esto permitiría que el ácido gástrico penetrase en el recubrimiento entérico y las destruyese. Las enzimas también deben administrarse con los tentempiés, que contienen grasas. Si los suplementos enzimáticos se administran a dosis superiores a las recomendadas no mejoran la absorción, pueden retrasar el crecimiento y provocar la aparición de una **colopatía fibrosante** (v. más adelante).

Tabla 350-1 Terapia de sustitución enzimática pancreática

Lactantes (hasta 12 meses)	2.000-4.000 unidades de lipasa/120 ml de leche materna o fórmula
12 meses-4 años	1.000 unidades de lipasa/kg/comida inicialmente, ajustando la dosis a la respuesta
Niños mayores de 4 años y adultos	500 unidades de lipasa/kg/comida inicialmente, hasta un máximo de 2.500 unidades de lipasa/kg/comida o 10.000 unidades de lipasa/kg/día o 4.000 unidades de lipasa/g de grasa ingerida por día
MAS: la mitad de la dosis de la comida estándar administrada con los tentempiés	

Datos de Borowitz D, Baker RD, Stallings V: Consensus report in nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr *35:246-259, 2002.*

Un tema importante ha sido la ingestión de enzimas por los lactantes. La importancia de una ingestión enzimática correcta en los lactantes y los niños es obvia, pero puede resultar difícil alimentar al lactante con microesferas, aunque sean muy pequeñas. Las microesferas con cubierta entérica pueden mezclarse con puré de manzana para su administración por boca o aplastadas para administrarlas por sonda. Los pacientes tratados de esta forma consiguen ganar peso y desarrollo, lo que demuestra su eficacia.

El tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina mediante sustitución enzimática oral suele corregir la malabsorción proteica, pero la esteatorrea es difícil de corregir por completo. Los factores que contribuyen a la malabsorción son una dosificación inadecuada, una cronología incorrecta de las dosis en relación al consumo de alimentos o del vaciamiento gástrico, la inactivación de la lipasa por el ácido gástrico, y la observación de que la *quimiotripsina* en el preparado enzimático digiere e inactiva a la *lipasa*.

Cuando no se consigue una absorción adecuada de la grasa, la neutralización de la secreción ácida gástrica con un agente bloqueante de los receptores H_2 o, con más frecuencia, con un inhibidor de la bomba de protones disminuye la inactivación de la enzima con el ácido del estómago y mejora el paso de lipasa al intestino. El recubrimiento entérico de los preparados también protege la lipasa de la inactivación por el ácido.

Los efectos no deseados del tratamiento de sustitución con enzimas pancreáticas consisten en reacciones alérgicas, aumento de los niveles de ácido úrico y litiasis renal. La **colopatía fibrosante**, que es una fibrosis y estenosis colónica, aparece a los 7-12 meses después de una sobredosis de TSEP.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 351

Pancreatitis

351.1 Pancreatitis aguda

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

La pancreatitis aguda es la enfermedad pancreática más habitual en los niños y su frecuencia está aumentando. Al menos 30-50 casos anuales se ven actualmente en los grandes centros pediátricos. En los niños, las lesiones contusas abdominales, las enfermedades multisistémicas como el síndrome urémico hemolítico y la enfermedad intestinal inflamatoria, los cálculos biliares o la microlitiasis (barro biliar) y la toxicidad farmacológica son las etiologías más frecuentes. Aunque muchos fármacos y toxinas pueden causar pancreatitis aguda en personas susceptibles, en los niños, el ácido valproico, la L-asparaginasa, la 6-mercaptopurina y la azatioprina son las causas más comunes de pancreatitis inducida por fármacos. Otros casos se producen después de un trasplante de órganos o se deben a infecciones y trastornos metabólicos, así como a mutaciones de genes de susceptibilidad (v. cap. 351.2). Menos del 5% de los casos son idiopáticos (tabla 351-1).

Después de una alteración inicial, como una desestructuración u obstrucción de los conductos, se produce una activación prematura del tripsinógeno para formar tripsina en la célula acinar. A continuación, la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, et al: Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome, *Nat Genet* 33:97-101, 2003.

Jacobs LJ, Jongbloed RJ, Wijburg FA, et al: Pearson syndrome and the role of deletion dimmers and duplications in the mtDNA, *J Inherit Metab Dis*:47-55, 2004.

Myers KC, Davies SM, Shimamura A: Clinical and molecular pathophysiology of Shwachman-Diamond syndrome: an update, *Hematol Oncol Clin North Am* 27(1):117-128, 2013, ix.

Toiviainen-Salo S, Raade M, Durie PR, et al: Magnetic resonance imaging findings of the pancreas in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in the SBDS gene, *J Pediatr* 152:434-436, 2008.

Zenker M, Mayerle J, Lerch MM, et al: Deficiency of UBR1, a ubiquitin ligase of the N-end rule pathway, causes pancreatic dysfunction, malformations and mental retardation (Johanson-Blizzard syndrome), *Nat Genet* 37:1345-1350, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Baker SS, Borowitz D, Duffy D: Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in cystic fibrosis, *J Pediatr* 146:189-193, 2005.

Borowitz D, Baker RD, Stallings V: Consensus report in nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 35:246-259, 2002.

O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, et al: Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis, *J Pediatr* 162:808-812, 2013.

booksmedicos.org

Tabla 351-1 Etiología de la pancreatitis aguda infantil

FÁRMACOS Y TOXINAS	**OBSTRUCTIVAS**
Ácido valproico	Anomalías de los conductos pancreáticos
Alcohol	Ascariasis
Azatioprina	Coledococele
Carbamazepina	Colelitiasis, microlitiasis y coledocolitiasis (cálculos o barro biliar)
Cimetidina	Complicación de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)
Corticoides	Disfunción del esfínter de Oddi
Enalapril	Enfermedad ampular
Eritromicina	Malformaciones de las vías biliares
Estrógenos	Páncreas divisum
Furosemida	Postoperatorio
Hidrocarburos volátiles	Quiste de duplicación
Intoxicación por organofosforados	Quiste del colédoco
Isoniazida	Tumor
L-Asparaginasa	**ENFERMEDAD SISTÉMICA**
Lisinopril	Acidemia orgánica
6-Mercaptopurina	Colagenosis vasculares
Metildopa	Diabetes mellitus
Metronidazol	Enfermedad de Crohn
Octreotida	Enfermedad de Kawasaki
Péptido-1 similar a glucagón	Hemocromatosis
Pentamidina	Hiperlipidemia: tipo I, IV, V
Retrovirales: DDC, DDI, tenofovir	Hiperparatiroidismo/hipercalcemia
Sobredosis de paracetamol	Insuficiencia renal
Sulfonamidas: mesalamina, 5-aminosalicitatos, sulfasalazina, trimetoprima/sulfametoxazol	Lupus eritematoso sistémico
Sulindaco	Malnutrición
Tetraciclina	Panarteritis nudosa
Tiazidas	Pancreatitis autoinmunitaria (enfermedad sistémica relacionada con IgG_4)
Venenos (araña, escorpión, lagarto monstruo de Gila)	Síndrome hemolítico urémico
Vincristina	Trasplante de médula ósea, corazón, hígado, riñón y páncreas
GENÉTICAS	Traumatismo craneal
Gen de la fibrosis quística *(CFTR)*	Tumor cerebral
Gen de la quimotripsina C *(CTRC)*	Úlcera péptica
Gen del inhibidor de la tripsina *(SPINK1)*	Vasculitis
Gen del tripsinógeno catiónico *(PRSS1)*	**TRAUMÁTICAS**
INFECCIOSAS	Hipotermia
Ascariasis	Lesión contusa
Gripe A, B	Maltrato infantil
Hepatitis A, B	Quemaduras
Leptospirosis	Traumatismo quirúrgico
Mycoplasma	Yeso corporal total
Paludismo	
Parotiditis	
Rubéola	
Sarampión	
Shock séptico	
Síndrome de Reye: varicela, gripe B	
Virus Coxsackie B	
Virus de Epstein-Barr	

tripsina activa otras proenzimas pancreáticas, lo que causa una autodigestión, una mayor activación enzimática y la liberación de proteasas activas. Las hidrolasas lisosómicas comparten su localización con las proenzimas pancreáticas en las células acinares. Se produce una pancreastasis (concepto similar a la colestasis), con una síntesis continua de enzimas. La lecitina se activa por la fosfolipasa A2 y la transforma en lisolecitina tóxica. La fosfolipasa es una sustancia inestable y se puede activar por cantidades mínimas de tripsina. Después de la agresión inicial se produce una liberación de citocinas y otros mediadores proinflamatorios.

El páncreas sano está protegido de la autodigestión por proteasas pancreáticas que son sintetizadas como proenzimas inactivas, enzimas digestivas que son segregadas dentro de los gránulos secretores a un pH de 6,2 y con una concentración baja de calcio, lo que minimiza la actividad de la tripsina, la presencia de inhibidores de la proteasa en el páncreas, tanto en el citoplasma como en los gránulos de cimógeno, así como por enzimas que son segregadas directamente al interior de los conductos.

Desde el punto de vista histopatológico el edema intersticial aparece rápidamente. Después, a medida que avanza la pancreatitis, se desarrolla una necrosis localizada y confluente, ruptura de los vasos sanguíneos con hemorragia y puede aparecer una respuesta inflamatoria dentro del peritoneo.

Los criterios para el diagnóstico de pancreatitis en niños se definen como 2 de los 3 siguientes: dolor abdominal, amilasa sérica y/o actividad de lipasa al menos 3 veces mayor que el límite superior de la normalidad, y datos característicos en las pruebas de imagen compatibles con pancreatitis aguda.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pancreatitis aguda leve

El paciente con pancreatitis aguda tiene dolor abdominal intenso, vómitos persistentes y posiblemente fiebre. El dolor es epigástrico o situado en cualquier hipocondrio y continuo, lo que a menudo hace que el niño adopte una postura antiálgica con flexión de las caderas y rodillas, sentado en posición erecta o tumbado sobre uno de los lados. Se encuentra muy mal y está irritable, con un aspecto crítico. El abdomen puede estar distendido y sensible a la palpación, en la que, a veces, se

booksmedicos.org

detecta una masa. En las primeras 24-48 horas aumenta la intensidad del dolor, los vómitos también empeoran y puede ser necesario ingresar al niño por deshidratación, que tal vez requiera fluidoterapia y corrección electrolítica. El pronóstico en cuanto a la recuperación completa es excelente en los casos agudos y no complicados.

Pancreatitis aguda grave

La pancreatitis aguda grave es rara en los niños. Es una enfermedad potencialmente mortal y que conduce a un estado crítico, con náuseas intensas, vómitos y dolor abdominal que pueden acompañarse de shock, fiebre alta, ictericia, ascitis, hipocalcemia y derrame pleural. A veces se observa una coloración azulada periumbilical (signo de ***Cullen***) o en los flancos (signo de ***Grey Turner***). El páncreas se necrosa y puede transformarse en una masa hemorrágica inflamatoria. La mortalidad, que ronda el 20%, se asocia con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con insuficiencia multiorgánica: shock, insuficiencia renal, síndrome de dificultad respiratoria aguda, coagulación intravascular diseminada, hemorragia digestiva masiva e infección sistémica o intraabdominal. El porcentaje de necrosis observada en la TC y la ausencia de realce del tejido pancreático en la TC (sugestiva de necrosis) pueden predecir una enfermedad grave.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de pancreatitis aguda suele consistir en la determinación de la actividad sérica de la amilasa y de la lipasa. En la actualidad, se considera que la lipasa sérica es la prueba de elección para la pancreatitis aguda, pues es más específica que la amilasa para la enfermedad pancreática inflamatoria y debería determinarse cuando se sospeche una pancreatitis. La lipasa sérica se eleva en 4-8 horas, alcanza un máximo a las 24-48 horas y permanece elevada 8-14 días más que la amilasa sérica. La lipasa sérica puede elevarse en enfermedades no pancreáticas. Durante los primeros 4 días se observa una elevación característica de los niveles séricos de amilasa. Existen una serie de procesos que también pueden causar hiperamilasemia sin pancreatitis (tabla 351-2). El aumento de la amilasa salival puede hacer que el médico diagnostique por error una pancreatitis en un niño con dolor abdominal, pero el laboratorio puede separar las isoenzimas de amilasa en las fracciones pancreática y salival. El 10-15% de los pacientes presenta unos niveles séricos iniciales de amilasa normales.

En la pancreatitis aguda también pueden producirse otras alteraciones de laboratorio, como hemoconcentración, coagulopatía, leucocitosis, hiperglucemia, glucosuria, hipocalcemia, aumento de la γ-glutamil transpeptidasa e hiperbilirrubinemia.

Los hallazgos en las radiografías de tórax y abdomen pueden ser inespecíficos. La radiografía de tórax puede mostrar atelectasia laminar, infiltrados basales, elevación del hemidiafragma, derrame pleural izquierdo (rara vez derecho), derrame pericárdico y edema pulmonar. En la radiografía de abdomen puede aparecer un asa centinela, dilatación del colon transverso (signo de amputación), íleo, calcificación pancreática (en caso de episodio recidivante), borramiento de los márgenes del psoas izquierdo, un seudoquiste, opacidad abdominal difusa (ascitis) y burbujas peripancreáticas de aire extraluminal.

La TC tiene un papel destacado en el diagnóstico y seguimiento de los niños con pancreatitis. Es posible encontrar un aumento del tamaño del páncreas, un páncreas hipoecoico, edematoso y ecotransparente, masas pancreáticas, colecciones líquidas y abscesos (fig. 351-1); al menos el 20% de los niños con pancreatitis aguda muestra una prueba de imagen normal al principio. En adultos, los hallazgos de la TC son la base de un sistema pronóstico ampliamente aceptado. La ecografía es más sensible que la TC para el diagnóstico de colelitiasis. La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) son esenciales para investigar la pancreatitis recurrente, una pancreatitis que no se resuelve, así como las enfermedades asociadas a patología de la vesícula biliar. La ecografía endoscópica ayuda también a visualizar el sistema pancreatobiliar.

Tabla 351-2 Diagnóstico diferencial de la hiperamilasemia

ENFERMEDADES PANCREÁTICAS
Pancreatitis crónica o aguda
Complicaciones de la pancreatitis (seudoquiste, ascitis, absceso)
Pancreatitis facticia
ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES
Parotiditis (virus de la parotiditis, *Staphylococcus aureus*, citomegalovirus, VIH, virus de Epstein-Barr)
Sialoadenitis (cálculo, radiación)
Trastornos alimentarios (anorexia nerviosa, bulimia)
ENFERMEDADES INTRAABDOMINALES
Enfermedades del árbol biliar (colelitiasis)
Perforación de úlcera péptica
Peritonitis
Obstrucción intestinal
Apendicitis
ENFERMEDADES SISTÉMICAS
Acidosis metabólica (diabetes mellitus, shock)
Insuficiencia renal, trasplante renal
Quemaduras
Embarazo
Medicamentos (morfina)
Traumatismo craneal
Circulación extracorpórea

TRATAMIENTO

Con el tratamiento médico se pretende aliviar el dolor y restaurar la homeostasis metabólica. Se debe administrar analgesia en dosis adecuadas. Hay que restablecer y mantener el balance hídrico, electrolítico y mineral. En los enfermos con vómitos resulta útil la aspiración nasogástrica. Mientras el paciente vomite debe ser mantenido en dieta absoluta. La recuperación suele ser completa a los 4-5 días. La realimentación puede comenzarse en cuanto hayan cedido los vómitos. La realimentación precoz reduce la tasa de complicaciones y la duración de la hospitalización.

En la pancreatitis grave se utilizan antibióticos para tratar una necrosis pancreática infectada, pero no se recomienda la administración de antibióticos profilácticos. Hay que suprimir el ácido gástrico. En la pancreatitis causada por anomalías anatómicas como estenosis o cálculos se puede utilizar con éxito el tratamiento endoscópico. La alimentación enteral por vía oral, sonda nasogástrica o sonda nasoyeyunal (en los casos graves o en los que no toleran las alimentaciones orales o nasogástricas) a los 2-3 días del comienzo reduce la duración de la hospitalización, la tasa de complicaciones y la supervivencia en pacientes adultos con pancreatitis aguda grave. En los niños, rara vez es necesario el tratamiento quirúrgico de la pancreatitis aguda no traumática; en caso de realizarse, éste puede consistir en el drenaje del material necrótico o de los abscesos.

PRONÓSTICO

Los niños con pancreatitis aguda no complicada presentan un buen pronóstico y se recuperan en 4-5 días. Cuando la pancreatitis se asocia con traumatismo o enfermedad sistémica, el pronóstico suele depender del cuadro médico asociado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

351.2 Pancreatitis crónica

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

La pancreatitis crónica en los niños suele deberse a mutaciones genéticas o a anomalías congénitas de los conductos pancreáticos o biliares. Las mutaciones del gen *PRSS1* (tripsinógeno catiónico) localizado en el brazo largo del cromosoma 7, del gen *SPINK 1* (inhibidor de la tripsina pancreática) localizado en el cromosoma 5, del gen de la fibrosis quística *(CFTR)* y de la quimotripsina C (*CTRC*) provocan pancreatitis crónica (v. tabla 351-1).

El tripsinógeno catiónico tiene un sitio de escisión sensible a la tripsina. La pérdida de este sitio de escisión en la proteína patológica permite una activación descontrolada del tripsinógeno a tripsina, que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alswat K, Al-Harthy N, Mazrani W, et al: The spectrum of sclerosing cholangitis and the relevance of IgG4 elevations in routine practice, *Am J Gastroenterol* 107:56-63, 2012.

Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al: Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis, *N Engl J Med* 371:1983-1992, 2014.

Cohen D: Reports of pancreatitis are 20-30 times more likely with GLP-1 drugs, *BMJ* 346:f2607, 2013.

Frossard JL, Steer ML, Pastor CM: Acute pancreatitis, *Lancet* 371:143-152, 2008.

Jacobson B, Vander Vliet M, Hughes M, et al: A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis, *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:946-951, 2007.

Joergensen M, Brusgard K, Cruger DG: Incidence, prevalence, etiology and prognosis of first-time chronic pancreatitis in young patients: a nationwide cohort study, *Dig Dis Sci* 55:2988-2998, 2010.

Johnson CD, Besselink MG, Carter R: Acute pancreatitis, *BMJ* 349:g4859, 2014.

Kamisawa T, Wakabayashi T, Sawabu N: Autoimmune pancreatitis in young patients, *J Clin Gastroenterol* 40:847-850, 2006.

Kandula L, Lowe ME: Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers, *J Pediatr* 152:106-110, 2008.

Makola D, Krenitsky J, Parrish C, et al: Efficacy of enteral nutrition for the treatment ofpancreatitis using standard enteral formula, *Am J Gastroenterol* 101:2347-2355, 2006.

Morinville VD, Husain SZ, Bai H, et al: Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55:261-265, 2012.

Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS: Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA, *Am J Gastroenterol* 95:2795-2800, 2000.

Narula N, Vasudev M, Marsha JK: IgG_4-related sclerosing disease: a novel mimic of inflammatory bowel disease, *Dig Dis Sci* 55:3047-3051, 2010.

Nicholson LJ: Acute pancreatitis: should we use antibiotics? *Curr Gastroenterol Rep* 13(4):336-343, 2011.

Nydegger A, Heine R, Ranuh R: Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal Children's Hospital, Melbourne, *J Gastroenterol Hepatol* 22:1313-1316, 2007.

Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MGH, et al: Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis, *Arch Surg* 143:1117, 2008.

Raizner A, Phatak UM, Baker K, et al: Acute necrotizing pancreatitis in children, *J Pediatr* 161:788-792, 2013.

Tenner S, Baillie J, De Witt J, et al: American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis, *Am J Gastroenterol* 108:1400-1415, 2013.

Whitcomb DC: Acute pancreatitis, *N Engl J Med* 354:2142-2150, 2006.

Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al: Lactated ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis, *Clin Gastroenterol Hepatol* 9:710-717, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

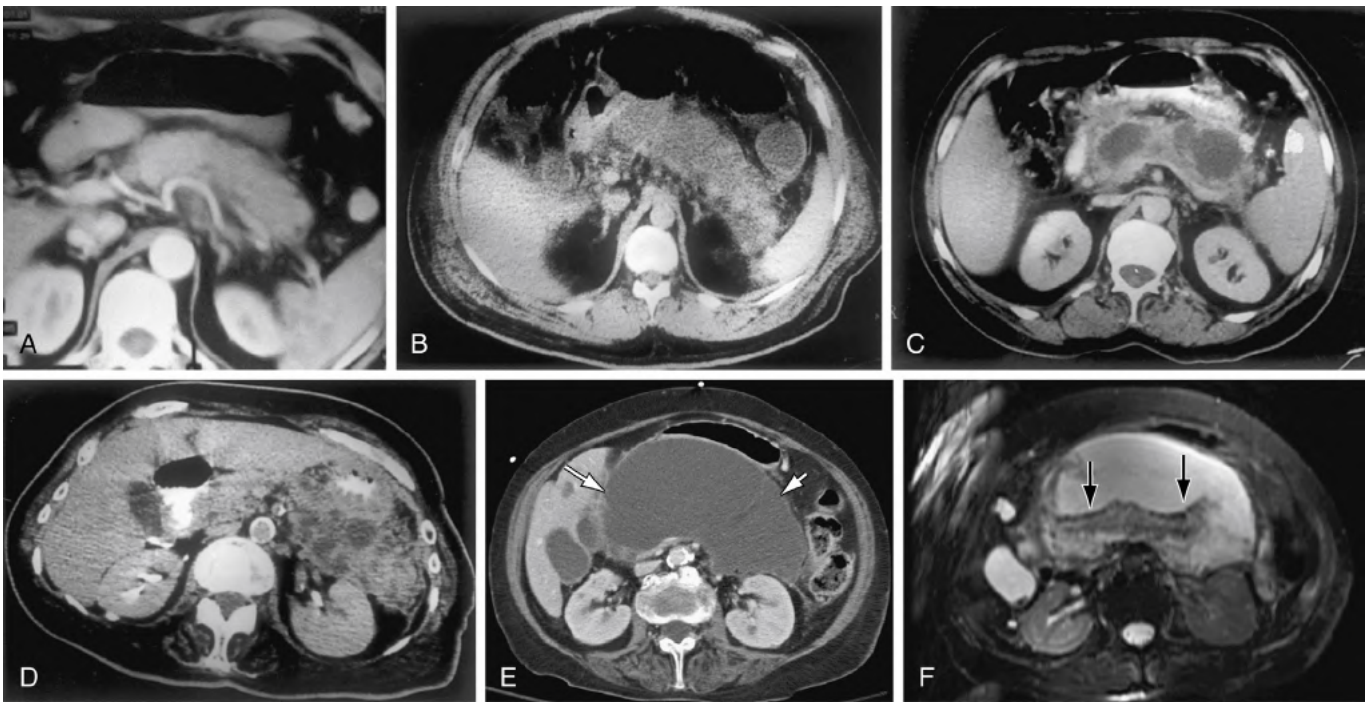

Figura 351-1 Aspecto de la pancreatitis en la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). **A,** Pancreatitis aguda leve. TC helicoidal de fase arterial. Aumento de tamaño difuso del páncreas sin acumulación de líquido. **B,** Pancreatitis aguda grave. El parénquima pancreático no realza debido a la necrosis de todo el páncreas. **C,** Seudoquiste pancreático. Se observa una colección líquida redondeada con una cápsula delgada en el epiplón menor. **D,** Pancreatitis aguda grave y formación de un absceso peripancreático. Se observa la formación de un absceso peripancreático en el espacio peripancreático y pararrenal anterior izquierdo. **E,** Necrosis pancreática. Se observa una colección con atenuación líquida bien definida en el lecho pancreático *(flechas blancas)* en la imagen de TC con contraste. **F,** La misma colección tiene un aspecto más complejo en la imagen de RM potenciada en T2. Los detritos internos y el tejido necrótico se observan mejor debido al mayor contraste de los tejidos blandos de la RM *(flechas negras). (A-D, De Elmas N: The role of diagnostic radiology in pancreatitis, Eur J Radiol 38[2]:120–132, 2001, figs. 1, 3b, 4a y 5. E-F, De Soakar A, Rabinowitz CB, Sahani DV: Cross-sectional imaging in acute pancreatitis,* Radiol Clin North Am *45[3]:447-460, 2007, fig. 14.)*

causa una autodigestión del páncreas. Las mutaciones del gen *PRSS1* actúan de un modo autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable. Los síntomas suelen comenzar en la 1.ª década, pero suelen ser leves al principio. Aunque se produce la recuperación espontánea de cada episodio en 4-7 días, cada vez son más graves. Desde el punto de vista clínico, la pancreatitis hereditaria puede diagnosticarse por la presencia de la enfermedad en generaciones sucesivas de una familia. Una evaluación durante los intervalos asintomáticos puede ser infructuosa hasta que se desarrollan calcificaciones, seudoquistes o insuficiencia pancreática exocrina y endocrina (fig. 351-2). La pancreatitis crónica es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer pancreático en el futuro. Se han descrito múltiples mutaciones del gen *PRSS1* asociadas con pancreatitis hereditaria.

El inhibidor de la tripsina actúa como un mecanismo infalible para prevenir la autoactivación descontrolada de la tripsina. Las mutaciones en el gen *SPINK1* se han asociado a pancreatitis recurrente o crónica. En las mutaciones del gen *SPINK1* se pierde este mecanismo infalible; este gen puede ser modificador y no el factor etiológico directo.

Las mutaciones del gen de la fibrosis quística *(CFTR),* que causa fibrosis quística con suficiencia pancreática o que no suele producir enfermedad pulmonar, pueden causar una pancreatitis crónica, debido posiblemente a obstrucción ductal. Los pacientes con genotipos asociados a efectos fenotípicos leves corren más riesgo de desarrollar pancreatitis que los pacientes con genotipos asociados a fenotipos moderados a graves.

Una mutación del gen *quimotripsina C (CTRC),* que origina una ganancia de función, es una etiología genética recientemente descrita de pancreatitis recidivante. Las indicaciones para las pruebas genéticas son los episodios recurrentes de pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, antecedentes familiares de pancreatitis o pancreatitis inexplicada en niños.

Otras enfermedades que se asocian a pancreatitis crónica recidivante son la hiperlipidemia (de tipos I, IV y V), el hiperparatiroidismo y la ascariasis. Antes se pensaba que la mayoría de los casos de pancreatitis recidivante en la infancia eran idiopáticos; con el descubrimiento de

Figura 351-2 Pancreatitis crónica. Tomografía computarizada que muestra calcificación en la cabeza del páncreas *(flecha negra)* y dilatación del conducto pancreático *(flecha blanca)* en un paciente de 12 años. *(Por cortesía del Dr. Janet Reid.) (De Wyllie R, Hyams JS, editores:* Pediatric gastrointestinal and liver disease, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, Saunders.).*

familias de genes asociadas con la pancreatitis recurrente esto ha cambiado. Las anomalías congénitas de los sistemas ductales, como el páncreas divisum, son más frecuentes de lo que se creía antes.

La *pancreatitis autoinmunitaria* suele manifestarse con ictericia, dolor abdominal y pérdida de peso. El páncreas suele aparecer aumentado de tamaño y es hipodenso en la TC. La patogenia se desconoce. El tipo I es una enfermedad sistémica y se asocia a valores séricos altos de inmunoglobulina (Ig) G_4. En el tipo 2, los valores de IgG_4 son normales y la enfermedad se limita al páncreas. Ambos tipos responden a la administración de corticoides. Sólo se han descrito unos pocos casos en la edad pediátrica.

booksmedicos.org

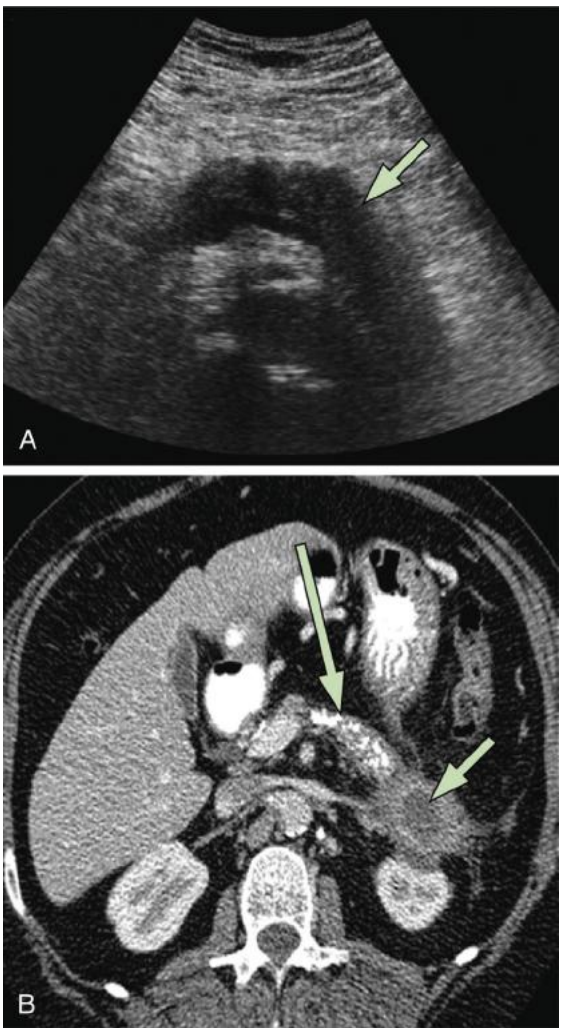

Figura 351-3 Ejemplos de ecografía y de imágenes con multidetector en pacientes con pancreatitis crónica. **A,** Ecografía transabdominal que muestra un páncreas hipoecoico y con tumefacción uniforme *(flecha)*, típico de pancreatitis autoinmunitaria. **B,** TC multidetector que muestra cálculos pancreáticos en un páncreas atrófico *(flecha larga)* y un seudoquiste en la cola del páncreas *(flecha corta)*. *(En Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ: Chronic pancreatitis.* Lancet *377:1184-1197, 2011,* Fig. 5, *p 1191.)*

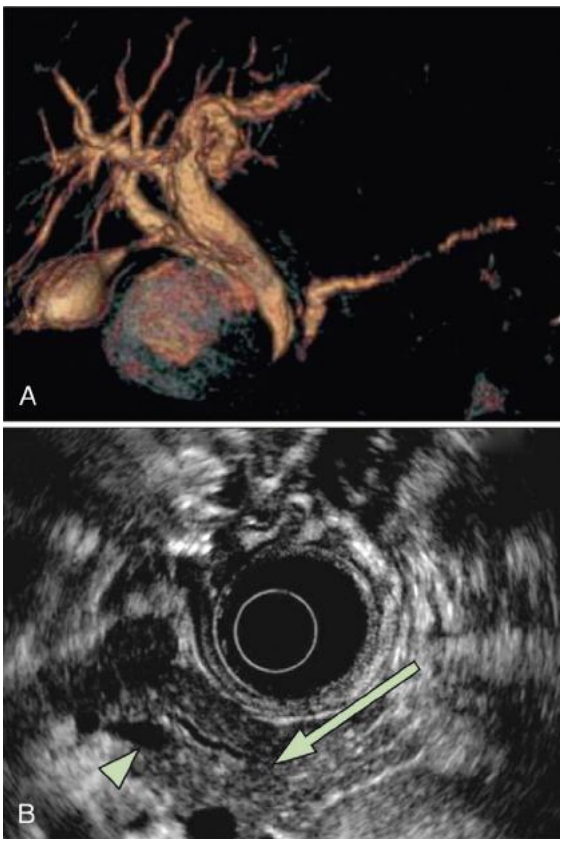

Figura 351-4 Ejemplos de colangiopancreatografía de resonancia magnética tridimensional y de ecografía endoscópica en pacientes con pancreatitis crónica. A, Colangiopancreatografía de resonancia magnética tridimensional que muestra dilatación del árbol biliar y un conducto pancreático principal moderadamente dilatado e irregular. B, Ecografía endoscópica que muestra un conducto pancreático mínimamente dilatado en la cabeza del páncreas *(flecha)* compatible con una pancreatitis crónica leve; el conducto biliar común distal tiene un aspecto normal *(punta de flecha). (En Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ: Chronic pancreatitis.* Lancet *377:1184-1197, 2011,* Fig. 6, *p. 1191.)*

La *pancreatitis tropical juvenil* es la forma más frecuente en los países ecuatoriales en vías de desarrollo. La máxima prevalencia se encuentra en el estado indio de Kerala. La pancreatitis tropical se produce durante la etapa final de la infancia o al comienzo de la edad adulta y se manifiesta con dolor abdominal y una insuficiencia pancreática irreversible, seguida de diabetes mellitus en 10 años. Los conductos pancreáticos están obstruidos con secreciones condensadas, que después pueden calcificarse. Esta afección se asocia con mutaciones del gen *SPINK* en el 50% de los casos.

Se debe realizar una valoración diagnóstica exhaustiva en todos los niños que sufran más de un episodio de pancreatitis. Es necesario determinar los niveles séricos de los lípidos, del calcio y del fósforo, examinar las heces en busca de áscaris y realizar una prueba de sudor. La radiografía simple de abdomen puede mostrar la presencia de calcificaciones pancreáticas, mientras que la ecografía o la TC abdominales son útiles para identificar la presencia de un seudoquiste (figs. 351-3 y 351-4). Hay que explorar el árbol biliar para descartar la existencia de litiasis. Después del consejo genético se puede realizar la evaluación de los genotipos de *PRSS1, SPINK1, CFTR* y *CRTC*.

La CPRM y CPRE son técnicas que se emplean para definir la anatomía de la glándula y son imprescindibles siempre que se plantee la cirugía. La CPRM es la prueba de elección cuando no se prevé la realización de un tratamiento endoscópico y debería efectuarse como parte de la evaluación de cualquier niño con pancreatitis idiopática que no remita o que recidive, así como en los pacientes con un seudoquiste antes del drenaje. En estos casos puede detectarse un defecto anatómico que haya pasado desapercibido con anterioridad, y que puede requerir una intervención endoscópica o quirúrgica. Entre los tratamientos endoscópicos hay que citar la esfinterotomía, la extracción de los cálculos, el drenaje de los seudoquistes y la inserción de endoprótesis pancreáticas o biliares. Todos ellos permiten corregir con éxito sin cirugía trastornos que antes requerían una intervención quirúrgica. En pacientes con dolor intratable se realiza una pancreatectomía total con transfusión de células de los islotes en centros especializados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **352**

Seudoquiste pancreático

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

El seudoquiste pancreático es una secuela infrecuente de la pancreatitis aguda o crónica. Los seudoquistes son sacos revestidos de una pared fibrosa en el epiplón menor. Pueden aumentar de tamaño o extenderse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, et al: Chronic pancreatitis, *Lancet* 377:1184-1197, 2011.

Chen JM, Ferec C: Genetics and pathogenesis of chronic pancreatitis: the 2012 update, *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 36:334-340, 2012.

De Boeck K, Weren M, Poresmans M, et al: Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype, *Pediatrics* 115:463-469, 2005.

Dua K, Miranda A, Santharam R, et al: ERCP in the evaluation of abdominal pain in children, *Gastrointest Endosc* 68:1081-1085, 2008.

Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, et al: Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis, *Gastroenterology* 140:153-161, 2011.

Tipnis N, Dua K, Werlin S: A retrospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography in children, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46:59-64, 2008.

Werlin SL, Taylor A: ERCP. In Howard ER, Stringer MD, Colombani PM, editors: *Surgery of the liver, bile ducts and pancreas in children*, ed 2, London, 2002, STM Publishing, pp 509-520.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en casi cualquier dirección y dar lugar a una enorme diversidad de síntomas (v. fig. 351-1*C*).

Hay que sospechar un seudoquiste pancreático cuando el episodio de pancreatitis no remita o cuando aparezca una masa después de uno de estos episodios. Suelen manifestarse con dolor, náuseas y vómitos, pero muchos pacientes están asintomáticos. Los signos más frecuentes son una masa palpable en el 50% de los pacientes e ictericia en el 10%. Otros signos son la ascitis y el derrame pleural (generalmente del lado izquierdo).

Los seudoquistes pancreáticos pueden detectarse por ecografía transabdominal, TC, colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y ecografía endoscópica. Debido a su facilidad, disponibilidad y fiabilidad, la ecografía es la prueba de primera elección. Los estudios ecográficos seriados han demostrado que la mayoría de los seudoquistes pequeños (<6 cm) pueden desaparecer de forma espontánea. En los pacientes con pancreatitis aguda se suele recomendar una revisión ecográfica a las 2-4 semanas después de la curación del episodio agudo para valorar la posible formación de un seudoquiste.

El drenaje percutáneo o endoscópico de los seudoquistes ha sustituido al drenaje abierto, salvo en los casos de seudoquistes recidivantes o complicados. Aunque se debe dejar que el seudoquiste madure durante 4-6 semanas antes de intentar el drenaje quirúrgico, el drenaje percutáneo o endoscópico puede realizarse previamente. En algunos casos se lleva a cabo la creación endoscópica de una quistogastrostomía. Se recomienda realizar la CPRM o la CPRE antes de la cirugía para ayudar al cirujano a establecer la vía de abordaje y definir las anomalías anatómicas. La ecografía es útil cuando se opta por un abordaje endoscópico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **353**

Tumores pancreáticos

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

Los tumores pancreáticos pueden tener un origen endocrino o no endocrino. Los de origen endocrino comprenden los insulinomas y los gastrinomas. Estos y otros tumores funcionantes aparecen en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1) que se hereda de forma autosómica dominante. Se ha de sospechar la existencia de un tumor pancreático si se detecta una hipoglucemia acompañada de unos niveles de insulina mayores de los esperados o úlceras gástricas refractarias (síndrome de Zollinger-Ellison) (v. cap. 345). La mayoría de los gastrinomas se localiza fuera del páncreas. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica. Si no se encuentra el tumor primario o si ha metastatizado puede no ser posible la curación. En ese caso estará indicado el tratamiento con una dosis alta de un inhibidor de la bomba de protones para suprimir la secreción ácida gástrica.

El *síndrome de la diarrea acuosa-hipopotasemia-acidosis* suele deberse a la secreción del péptido intestinal vasoactivo (VIP) por un tumor de células no-α (VIPoma) (v. tabla 341-7). Los niveles de VIP suelen aumentar en el suero, aunque no siempre. El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del tumor. Cuando no es posible, los síntomas se pueden controlar con el acetato de octreotida (somatostatina cíclica), un análogo sintético de la somatostatina. Se han identificado también otros tumores pancreáticos que segregan diversas hormonas, entre otras glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático. El tratamiento es la resección quirúrgica cuando sea posible.

Los pancreatoblastomas, adenocarcinomas de páncreas, cistoadenomas y rabdomiosarcomas son infrecuentes. Los pancreatoblastomas son los tumores pancreáticos más frecuentes en niños pequeños y son tumores embrionarios malignos que segregan α-fetoproteína y pueden contener elementos tanto endocrinos como exocrinos. Hay que valorar el uso de quimioterapia preoperatoria en aquellos tumores que no se pueden resecar en un principio. La resección puede ser curativa; se ha administrado quimioterapia citorreductora, aunque no se ha determinado su eficacia.

El carcinoma del páncreas exocrino es un problema significativo en los adultos, y supone el 2% de los diagnósticos de cáncer y el 5% de las muertes atribuibles al mismo. Es muy raro en la infancia. Se desconoce una etiología específica. Existen diversos síndromes genéticos, como las mutaciones de los genes *PRSS1* y *MEN-1,* que pueden aumentar la incidencia del cáncer de páncreas en la edad adulta. El tumor de Frantz es un tumor quístico papilar que predomina en niñas y mujeres jóvenes. Los síntomas de presentación típicos son dolor o masa abdominal e ictericia. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica total.

Los insulinomas y la hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia originan una hipoglucemia sintomática, debida a mutaciones en varios genes, sobre todo *GUUD1 y KATP*. Cuando fracasa el tratamiento médico, la pancreatectomía masiva, subtotal o total es el tratamiento de elección (v. cap. 86). Estos niños pueden desarrollar una insuficiencia pancreática y diabetes como complicación de la cirugía.

Las lesiones pancreáticas de la enfermedad de von Hippel-Lindau suelen ser benignas y quísticas. Los cistoadenomas, adenocarcinomas familiares y tumores de las células de los islotes son menos comunes. Se han descrito metástasis; sin embargo, aún no se recomienda la terapia citorreductora tras la resección quirúrgica. La TC sugiere el diagnóstico.

El pronóstico es bueno tras la resección completa de los tumores endocrinos, pero malo en el caso de los carcinomas aun cuando se realice una cirugía radical. Los niños que sobreviven a una pancreatectomía parcial o completa pueden presentar una reserva pancreática endocrina y exocrina disminuida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección **6**

El hígado y las vías biliares

Capítulo **354**

Morfogénesis del hígado y las vías biliares

Stacey S. Huppert y William F. Balistreri

Las tres capas germinales embrionarias (endodermo, mesodermo y ectodermo) se generan durante las primeras fases del proceso embrionario de formación de la gástrula. El hígado y las vías biliares se originan a partir de células del endodermo del intestino anterior en su parte ventral y su desarrollo se puede dividir en tres procesos distintos (fig. 354-1). En primer lugar, mecanismos desconocidos determinan que el endodermo de la parte ventral del intestino anterior adquiera la *competencia* para recibir las señales originadas en el mesodermo cardíaco. Estas señales, que adoptan la forma de diversos factores de crecimiento fibroblásticos y de proteínas morfogenéticas del hueso, condicionan la *especificación* de las células que poseen el potencial para formar el hígado y activan genes específicos de éste. Durante este período de decisión del destino hepático, varios factores de transcripción «pioneros», como *Foxa* y *Gata4,* se unen a lugares de unión específicos en la cromatina compactada, abren la estructura local de la cromatina y marcan determinados genes como competentes. No obstante, dichos genes sólo se expresarán si están correctamente inducidos por factores de transcripción adicionales. A continuación, las células recién especificadas se separan del endodermo del intestino anterior en su parte ventral y emigran sobre la 4.ª semana

booksmedicos.org

Bibliografía

Baillie J: Pancreatic pseudocysts (part 1), *Gastrointest Endosc* 59:873-879, 2004.
Baillie J: Pancreatic pseudocysts (part 2), *Gastrointest Endosc* 60:105-113, 2004.
Cannon JW, Callery MP, Vollmer CM Jr: Diagnosis and management of pancreatic pseudocysts: what is the evidence? *J Am Coll Surg* 209:385-393, 2009.
Ramesh J, Bang JY, Trevino J, et al: Endoscopic ultrasound guided drainage of pancreatic fluid collections in children, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56:30-35, 2013.
Teh SH, Pham TH, Lee A, et al: Pancreatic pseudocyst in children: the impact of management strategies on outcome, *J Pediatr Surg* 41:1889-1893, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chung EM, Travis MD, Conran RM: Pancreatic tumors in children: radiologic-pathologic correlation, *Radiographics* 26:1211-1238, 2006.

Dekelbab B, Sperling M: Recent advances in hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy, *Acta Paediatr* 95:1157-1164, 2006.

Geetika K, O'Dorisio S, Menda Y, et al: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in children and young adults, *Pediatr Radiol* 38:251-259, 2008.

van den Akker M, Angelini P, Taylor G, et al: Malignant pancreatic tumors in children: a single-institution series, *J Pediatr Surg* 4:681-687, 2012.

booksmedicos.org

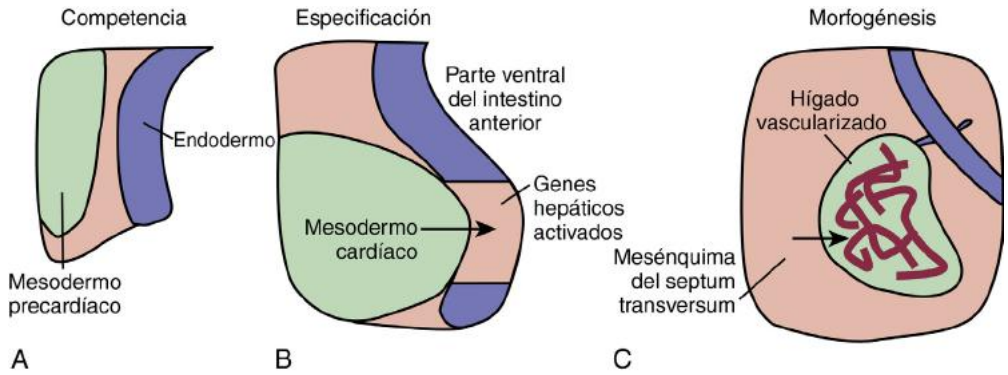

Figura 354-1 Procesos implicados en el desarrollo precoz del hígado. **A,** El endodermo de la parte ventral del intestino anterior adquiere la *competencia* para recibir señales originadas en el mesodermo cardíaco. **B,** Células específicas del endodermo de la parte ventral del intestino anterior sufren un proceso de *especificación* y activación de genes específicos del hígado bajo la influencia de las señales del mesodermo. **C,** Esta *morfogénesis* hepática se inicia a medida que las células recién especificadas emigran hacia el septum transversum bajo la influencia de moléculas de señalización y de la matriz extracelular liberada por células mesenquimatosas del septum transversum y de las células endoteliales primitivas. *(Reproducida de Zaret KS: Liver specification and early morphogenesis,* Mech Dev *2000;92:83-8; © 2000, con autorización de Elsevier Science.)*

Tabla 354-1 Factores de crecimiento, receptores, proteincinasas y factores de transcripción seleccionados necesarios para el desarrollo hepático normal en modelos animales

INDUCCIÓN DEL DESTINO DE LOS HEPATOCITOS A TRAVÉS DEL MESODERMO CARDÍACO
Factores de crecimiento fibroblástico (FGF) 1, 2, 8
Receptores de FGF 1, 4
INDUCCIÓN DEL DESTINO DE LOS HEPATOCITOS A TRAVÉS DEL SEPTUM TRANSVERSUM
Proteínas morfogenéticas óseas 2, 4, 7
ESTIMULACIÓN DEL CRECIMIENTO Y PROLIFERACIÓN DE LOS HEPATOBLASTOS
Factor de crecimiento hepatocitario (HGF)
Receptor c-met de HGF
Factores de transcripción «pioneros» Foxa1, Foxa2 y Gata4, Gata6
Factores de transcripción Xbp1, Foxm1b, Hlx, Hex, Prox1
Vía de señalización Wnt, β-catenina
ESPECIFICACIÓN DE LA ESTIRPE HEPATOCITARIA
HGF
Factor de crecimiento transformante β y sus efectores posteriores Smad 2, Smad 3
Factor nuclear hepatocitario (HNF) 1α, 4α, 6
ESPECIFICACIÓN DE LA ESTIRPE CONLANGIOCÍTICA
Jagged 1 (ligando de Notch) y receptores Notch 1, 2
HNF6, HNF1β
Vía de señalización Wnt, β-catenina
Proteína de ordenación vacuolar Vps33b

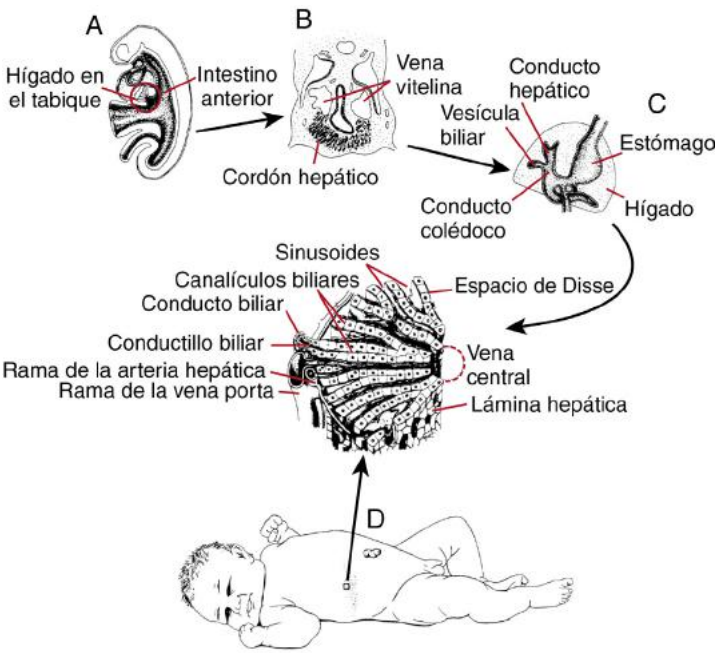

Figura 354-2 Morfogénesis hepática. **A,** Crecimiento en sentido ventral de un divertículo hepático a partir del endodermo del intestino anterior en el embrión de 3,5 semanas. **B,** El divertículo hepático que aumenta de tamaño entre las dos venas vitelinas da origen a cordones epiteliales (hígado) que se convierten en el parénquima hepático, alrededor del cual se alinean los endotelios de los capilares (sinusoides) (embrión de 4 semanas). **C,** Hemisección de un embrión de 7,5 semanas. **D,** Representación tridimensional de los lobulillos hepáticos en el recién nacido. *(Reproducida de Andres JM, Mathis RK, Walker WA: Liver disease in infants. Parte I: developmental hepatology and mechanisms of liver dysfunction,* J Pediatr *1977;90:686-97.)*

de gestación humana en dirección craneal y ventral hacia el septum transversum para empezar la *morfogénesis* hepática.

El crecimiento y el desarrollo del hígado recién formado exigen la interacción con las células endoteliales. Ciertas proteínas son importantes para el desarrollo del hígado en modelos animales (tabla 354-1). Además de estas proteínas, el microARN, que consta de pequeños ARN monocatenarios no codificantes, interviene en la regulación de la expresión génica y el desarrollo hepatobiliar en modelos de pez cebra y ratón.

En el seno del mesenterio ventral la proliferación de las células emigradas forma cordones hepáticos anastomosados y la red de hepatocitos primitivos, sinusoides y mesénquima de los tabiques forma la arquitectura básica del lobulillo hepático (fig. 354-2). La porción *craneal* sólida del divertículo hepático (pars hepatis) acaba formando el parénquima hepático y los conductos biliares intrahepáticos. Los lobulillos hepáticos se pueden identificar ya en la 6.ª semana de gestación humana. Las estructuras del canalículo biliar, que incluyen microvellosidades y complejos de unión, son lugares especializados de la membrana del hepatocito que aparecen en fases muy tempranas de la gestación, de manera que hacia la 6.ª-7.ª semana ya se pueden identificar grandes canalículos rodeados de varios hepatocitos.

Los hepatocitos y las células de los conductos biliares (colangiocitos) se originan tanto a partir de los hepatoblastos como de precursores comunes. La señalización por la vía de Notch, que está alterada en el síndrome de Alagille, potencia la diferenciación del hepatoblasto para formar el epitelio biliar, mientras que el factor de crecimiento hepatocitario antagoniza la diferenciación. El desarrollo de los conductos biliares intrahepáticos está determinado por el patrón de desarrollo y la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ramificación de la vena porta. Alrededor de la 8.ª semana de gestación, los hepatoblastos primitivos adyacentes al mesénquima que rodea las ramas de la vena porta forman un manguito cilíndrico, comenzando en el hilio hepático, denominado *placa ductal.* A partir de las 12 semanas de gestación se produce una «remodelación» de la placa ductal, de modo que algunos de sus segmentos experimentan una dilatación tubular y una desaparición gradual de las células excesivas de la placa ductal. La ramificación del árbol biliar continúa durante toda la vida fetal humana y en el momento del nacimiento las ramas más periféricas de las venas portales aún están rodeadas de placas ductales; se requieren otras 4 semanas para que den lugar a los conductos portales definitivos. La falta de remodelación de la placa ductal da lugar a la persistencia de configuraciones primitivas de dicha placa, anomalía denominada *malformación de la placa ductal.* Esta lesión histopatológica se ha observado en biopsias hepáticas de diversas afecciones hepáticas, como la fibrosis hepática congénita, la enfermedad de Caroli y la atresia biliar.

La porción *caudal (pars cystica)* del divertículo hepático origina la vesícula biliar, el conducto cístico y el colédoco. Las porciones distales de los conductos hepáticos derecho e izquierdo se forman a partir de los conductos extrahepáticos, mientras que las porciones proximales se desarrollan a partir de las primeras placas ductales intrahepáticas. Los conductos biliares intrahepáticos y el árbol biliar intrahepático en desarrollo mantienen la continuidad luminal y la permeabilidad desde el principio de la organogénesis (v. fig. 354-2*C*).

El flujo hepático fetal de sangre deriva de la arteria hepática y de las venas porta y umbilical, que forman el seno portal. El flujo de sangre venosa portal se dirige principalmente hacia el lóbulo hepático derecho, mientras que el flujo umbilical lo hace hacia el izquierdo. El conducto venoso deriva la sangre desde las venas porta y umbilical hasta la vena hepática, evitando que atraviese la red de sinusoides. Después del nacimiento, el conducto venoso se cierra cuando empieza la ingesta oral. La saturación de oxígeno es menor en la sangre venosa portal que en la umbilical, de forma que la oxigenación del lóbulo hepático derecho es menor que la del lado izquierdo y su actividad hematopoyética es mayor.

El transporte y las actividades metabólicas del hígado se ven facilitados por la organización estructural de los cordones de hepatocitos, que forman hileras separadas por sinusoides que convergen hacia las tributarias de la vena hepática (la vena central), localizada en el centro del lobulillo (v. fig. 354-2*D*). Así quedan establecidas las vías y el patrón del flujo de entrada y salida de sustancias del hígado. Además del aporte arterial de la circulación sistémica, el hígado recibe un aporte de sangre venosa desde la vía digestiva a través del sistema porta. Los productos del sistema hepatobiliar se liberan por dos vías distintas: a través de la vena hepática y a través de la vía biliar que los devuelve al intestino. El hígado secreta proteínas plasmáticas y otros elementos del plasma. Los nutrientes absorbidos y circulantes llegan al hígado a través de la vena porta o la arteria hepática, atraviesan los sinusoides y después pasan a la circulación sistémica a través de la vena central. Los componentes de la bilis se transportan a través de una serie de conductos de calibre cada vez mayor, que empiezan en los canalículos biliares para seguir por los conductos biliares y culminar en el colédoco.

La secreción de bilis se detecta por primera vez hacia la semana 12 de gestación. Los principales componentes de la bilis cambian según el estadio del desarrollo. Cerca del nacimiento, la cantidad de colesterol y fosfolípidos es relativamente pequeña; las bajas concentraciones de ácidos biliares, la ausencia de ácidos biliares secundarios derivados de la acción bacteriana y la existencia de ácidos biliares poco frecuentes reflejan la baja velocidad de flujo biliar y la inmadurez de las vías sintéticas de los ácidos biliares.

El hígado alcanza un tamaño máximo relativo en la 9.ª semana de gestación y representa alrededor del 10% del peso del feto. En las primeras fases del desarrollo el hígado es un órgano hematopoyético principal. En la 7.ª semana, el número de células hematopoyéticas supera al de hepatocitos funcionales en el primordio hepático. Estos hepatocitos inmaduros son más pequeños que los maduros (alrededor de 20 µm frente a 30-35 µm) y contienen menos glucógeno. En el niño a término la masa hepatocitaria se incrementa hasta dominar el órgano a medida que aumentan el tamaño de los hepatocitos y el contenido de glucógeno. La hematopoyesis ha desaparecido casi por completo del hígado al 2.° mes de vida posnatal en niños nacidos a término. Dado que la densidad de hepatocitos aumenta al hacerlo la edad gestacional, se produce una disminución relativa del volumen de la red sinusoidal. El hígado representa un 5% del peso corporal al nacer y sólo un 2% en el adulto.

En el recién nacido sano varios procesos metabólicos son inmaduros, en parte por la persistencia de un patrón fetal en la actividad de varios procesos enzimáticos. Muchas de las funciones hepáticas del feto las realiza el hígado de la madre, que le aporta nutrientes y actúa como vía de eliminación de los productos finales del metabolismo y las toxinas. El metabolismo del hígado fetal se dedica sobre todo a la producción de proteínas requeridas para el crecimiento. Cerca del momento del nacimiento, las principales funciones son producir y almacenar nutrientes esenciales, excretar bilis y establecer los procesos de eliminación. La adaptación extrauterina exige la síntesis de enzimas nuevas. La modulación de estos procesos depende del aporte de sustratos y de hormonas por parte de la placenta y, en el período posnatal, de los aportes dietéticos y hormonales.

ULTRAESTRUCTURA DEL HÍGADO

Los hepatocitos tienen varias características ultraestructurales que reflejan su función biológica (fig. 354-3). Los hepatocitos, como otras células epiteliales, muestran polarización, lo que significa que su estructura y su función están orientadas en una dirección. Uno de los resultados de esta polaridad es que las distintas regiones de la membrana plasmática del hepatocito tienen funciones especializadas. En la superficie *sinusoidal* se produce el transporte bidireccional y a este nivel tiene lugar la entrada de los materiales que alcanzan el hígado a través de la vena porta y la salida del hepatocito de los compuestos secretados por el hígado. Las membranas *canaliculares* de los hepatocitos adyacentes forman los canalículos biliares, que están conectados por uniones estrechas, que impiden la reentrada al sinusoide de los compuestos secretados. Dentro del hepatocito, las actividades metabólicas y sintéticas se hallan contenidas en el interior de numerosos orgánulos celulares. La oxidación y el metabolismo de diversos tipos de sustratos, la oxidación de los ácidos grasos, los procesos fundamentales de la gluconeogénesis y el almacenamiento y la liberación de la energía se producen en las abundantes mitocondrias.

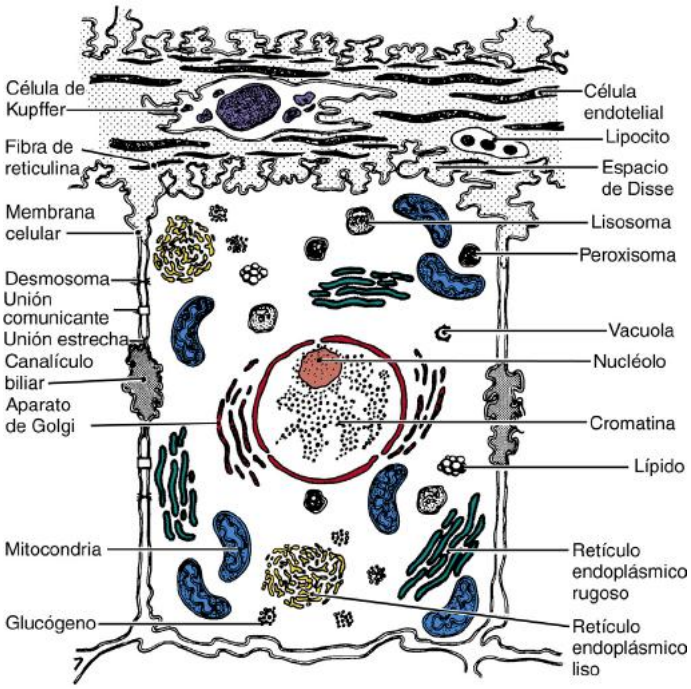

Figura 354-3 Esquema de la ultraestructura y los orgánulos de los hepatocitos. *(Reproducida de Sherlock S: Hepatic cell structure. En Sherlock S, editor: Diseases of the liver and biliary system, 6.ª ed., Oxford, 1981, Blackwell Scientific, pág. 10, con autorización de Blackwell Scientific.)*

booksmedicos.org

En el retículo endoplásmico, que es una red continua de túbulos y cisternas de superficie lisa o rugosa, se producen diversos procesos, como la síntesis de proteínas y triglicéridos, y el metabolismo de los fármacos. La baja actividad fetal de las enzimas ligadas al retículo endoplásmico explica la relativa ineficacia del metabolismo xenobiótico (de los fármacos). En el aparato de Golgi se empaquetan las proteínas y es posible que también participe en la secreción de bilis. Los peroxisomas de los hepatocitos son orgánulos citoplasmáticos rodeados por una membrana única que contienen enzimas, como las oxidasas y catalasas, y las enzimas que intervienen en el metabolismo de los lípidos y los ácidos biliares. Los lisosomas contienen numerosas hidrolasas que participan en la digestión intracelular. El citoesqueleto del hepatocito está constituido por actina y otros filamentos, y se distribuye por toda la célula, aunque se concentra sobre todo cerca de la membrana plasmática. Los microfilamentos y los microtúbulos intervienen en la endocitosis mediada por receptor, en la secreción biliar y en el mantenimiento de la arquitectura y la motilidad del hepatocito.

FUNCIONES METABÓLICAS DEL HÍGADO

Metabolismo de los hidratos de carbono

El hígado regula la glucemia sérica de forma estrecha mediante varios procesos, como el almacenamiento del exceso de hidratos de carbono en forma de glucógeno, un polímero de glucosa que se hidroliza con rapidez a ésta durante el ayuno. Los hepatocitos mantienen la glucemia sérica produciendo glucosa libre mediante glucogenólisis o gluconeogénesis. Inmediatamente después del nacimiento el lactante depende de la glucogenólisis hepática. En el hígado fetal existe actividad gluconeogénica a bajo nivel y aumenta con rapidez tras el nacimiento. La síntesis de glucógeno fetal empieza hacia la 9.ª semana de gestación, pero los depósitos de glucógeno aumentan con más rapidez al final del embarazo, momento en el que el hígado contiene unas reservas de glucógeno 2-3 veces mayores que en el hígado adulto. La mayor parte de este glucógeno almacenado se utiliza durante el período posnatal inmediato. La reacumulación de glucógeno empieza a las 2 semanas de vida posnatal y los depósitos de glucógeno alcanzan los niveles adultos hacia la 3.ª semana de vida en los recién nacidos a término sanos. Las fluctuaciones de la glucemia en los niños prematuros se deben en parte a que la regulación eficiente de la síntesis, el almacenamiento y la degradación del glucógeno sólo se desarrollan al final del embarazo. Los hidratos de carbono de la dieta, como la galactosa, se convierten en glucosa, pero en las primeras fases de la vida se depende mucho de la gluconeogénesis, sobre todo si las reservas de glucógeno son limitadas.

Metabolismo de las proteínas

En la fase de crecimiento fetal rápido, la velocidad de síntesis de las poliaminas con importancia fisiológica viene determinada por unas descarboxilasas específicas, cuya actividad es mayor que en el hígado maduro. La velocidad de la síntesis de albúmina y de proteínas de secreción en el hígado en desarrollo es paralela a los cambios cuantitativos en el retículo endoplásmico. El feto humano empieza a sintetizar albúmina hacia la 7.ª-8.ª semana de desarrollo y su producción aumenta en proporción inversa a la de α-fetoproteína, que es la proteína fetal predominante. Hacia el 3.er-4.° mes de gestación el hígado fetal produce fibrinógeno, transferrina y lipoproteínas de baja densidad. A partir de este período el plasma fetal contendrá ya todas las principales clases de proteínas, pero sus concentraciones serán mucho menores que las observadas en los adultos.

Los patrones *posnatales* de síntesis de proteínas varían con la clase de proteína. Todas las clases de lipoproteínas aumentan de forma abrupta 1 semana después del nacimiento y alcanzan niveles que se modifican muy poco hasta la pubertad. Las concentraciones de albúmina son bajas en el recién nacido (unos 2,5 g/dl) y alcanzan valores de adulto tras varios meses (alrededor de 3,5 g/dl). Los niveles de ceruloplasmina y de los factores del complemento aumentan muy despacio hasta alcanzar los valores del adulto a lo largo del primer año de vida. Por el contrario, los niveles de transferrina en el momento del parto son similares a los del adulto, disminuyen durante 3-5 meses y vuelven a elevarse hasta llegar a sus valores definitivos. Los bajos niveles de actividad de las proteínas específicas tienen importancia en la nutrición de los lactantes. Un nivel bajo de actividad de la cistationina γ-liasa (cistationasa) altera la vía de trans-sulfuración que permite convertir la metionina de la dieta en cisteína. Por tanto, esta última ha de aportarse en la dieta. También puede haber necesidades dietéticas similares de otros aminoácidos azufrados, como la taurina.

Metabolismo de los lípidos

La oxidación de los ácidos grasos es una fuente fundamental de energía en las primeras fases de la vida que complementa a la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Los recién nacidos muestran una intolerancia relativa al ayuno prolongado, en parte por su limitada capacidad de cetogénesis hepática. En los primeros días de vida se produce una maduración rápida de la capacidad hepática para oxidar ácidos grasos. La leche es la principal fuente de calorías en las primeras fases de la vida; esta dieta rica en grasa y baja en hidratos de carbono requiere una gluconeogénesis activa para mantener la glucemia. Cuando el aporte de glucosa es limitado, la producción de cuerpos cetónicos a partir de los ácidos grasos endógenos puede aportar energía para la gluconeogénesis hepática y también es un combustible alternativo para el metabolismo del cerebro. Cuando se produce un exceso de hidratos de carbono el hígado produce triglicéridos. Los procesos metabólicos en los que participan los lípidos y las lipoproteínas son predominantemente hepáticos, de forma que la inmadurez o una enfermedad hepática altera las concentraciones de lípidos y lipoproteínas.

Biotransformación

Los recién nacidos tienen una menor capacidad para metabolizar y desintoxicar determinados fármacos por la falta de desarrollo de su componente microsómico hepático, lugar en el que se producen las reacciones oxidativas, reductoras, hidrolíticas y de conjugación necesarias para estas biotransformaciones. Los principales componentes del sistema de las monooxigenasas, como el citocromo P450, citocromo-*c* reductasa y la forma reducida de la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato, están presentes en cantidades bajas en las preparaciones microsómicas de origen fetal. En los recién nacidos a término se detecta un bajo nivel de actividad de uridina difosfato glucuronosiltransferasa hepática y de las enzimas que participan en la oxidación de los hidrocarburos aromáticos policíclicos.

Las diferencias de la farmacocinética dependientes de la edad varían entre los distintos compuestos. La semivida del paracetamol en un recién nacido es parecida a la del adulto, mientras que la teofilina tiene una semivida de unas 100 horas en un prematuro comparadas con 5-6 horas en un adulto. Estas diferencias en el metabolismo y otros factores, como la unión a las proteínas plasmáticas y el aclaramiento renal, requieren el uso de posologías adecuadas de cada fármaco para maximizar la eficacia y evitar su toxicidad. Ejemplos muy extremos de la susceptibilidad del recién nacido a la toxicidad de los fármacos son las respuestas al cloranfenicol (síndrome del «niño gris») o al alcohol benzoílo y sus metabolitos, en las que influyen la ineficacia de la glucuronidación y la conjugación con glicina, respectivamente. Las bajas concentraciones de antioxidantes (vitamina E, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa) en el hígado fetal y del recién nacido aumentan también la susceptibilidad a los efectos perniciosos de la toxicidad del oxígeno y las lesiones oxidativas por peroxidación lipídica.

Las enzimas microsómicas hepáticas también catalizan las reacciones de conjugación (que convierten los fármacos o los metabolitos en formas hidrosolubles que se pueden eliminar a través de la bilis). Los recién nacidos tienen una actividad baja de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa, que convierte la bilirrubina no conjugada en un conjugado con glucurónido fácil de eliminar y es la enzima que limita la velocidad de la excreción de bilirrubina. La actividad transferasa madura con rapidez tras el nacimiento, con independencia de la edad gestacional, lo que indica que los factores que condicionan el desarrollo posnatal de la actividad de esta enzima dependen más del parto que de la edad. La actividad de los microsomas se puede estimular administrando fenobarbital, rifampicina u otros inductores del citocromo P450. También existen fármacos, como la cimetidina, que pueden inhibir la actividad P450 microsómica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Función excretora hepática

La función excretora hepática y el flujo de bilis se relacionan de forma estrecha con la excreción y recirculación enterohepática de los *ácidos biliares*. Éstos son el principal producto de la degradación del colesterol y se incorporan a micelas mixtas junto con colesterol y fosfolípidos. Estas micelas actúan como un vehículo eficaz para la solubilización y absorción intestinal de los compuestos lipófilos, como las grasas de la dieta o las vitaminas liposolubles. La secreción de ácidos biliares por los hepatocitos es el principal determinante del flujo de bilis en el animal adulto. Por tanto, la madurez de los procesos metabólicos de los ácidos biliares afecta a toda la función excretora hepática, incluida la excreción biliar de los compuestos exógenos y endógenos.

El hígado humano sintetiza dos ácidos biliares fundamentales, los ácidos cólico y quenodesoxicólico. Antes de su excreción se conjugan con la glicina y la taurina. En respuesta a una comida, la contracción de la vesícula biliar hace llegar los ácidos biliares al intestino para ayudar en la digestión y absorción de las grasas. Tras participar en la digestión de las grasas, los propios ácidos biliares se reabsorben en el íleon terminal mediante procesos de transporte activo específico, para después regresar al hígado a través de la sangre de la vena porta. En el hígado son captados por los hepatocitos y excretados de nuevo en la bilis. Esta circulación enterohepática afecta en el adulto al 90-95% de la reserva de ácidos biliares circulantes. Los que no se reabsorben a nivel del íleon llegan al colon, donde la flora bacteriana produce mediante procesos de deshidroxilación y desconjugación los ácidos biliares secundarios (desoxicolato y litocolato). En el adulto, la composición de la bilis refleja la excreción de los ácidos biliares primarios y secundarios, que se reabsorben en la parte distal del intestino.

Tabla 354-2 Causas de los trastornos del metabolismo de los ácidos biliares y de la circulación enterohepática

DEFECTOS DE LA SÍNTESIS O EL TRANSPORTE DE ÁCIDOS BILIARES
Errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares (deficiencia de reductasa, deficiencia de isomerasa)
Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP1, CIFP2, CIFP3)
Colestasis intrahepática (hepatitis neonatal)
Defectos adquiridos de la síntesis de ácidos biliares secundarios a una hepatopatía grave
TRASTORNOS DE LA LLEGADA DE LOS ÁCIDOS BILIARES AL INTESTINO
Enfermedad celíaca (contracción perezosa de la vesícula biliar)
Obstrucción de los conductos biliares extrahepáticos (p. ej., atresia biliar, colelitiasis)
PÉRDIDA DE LA CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA DE LOS ÁCIDOS BILIARES
Fístulas biliares externas
Fibrosis quística
Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (con precipitación de ácidos biliares, aumento de la absorción yeyunal y «cortocircuitos»)
Captación inducida por fármacos de los ácidos biliares en la luz intestinal (p. ej., colestiramina)
MALABSORCIÓN DE LOS ÁCIDOS BILIARES
Malabsorción primaria de los ácidos biliares (ausencia o ineficacia del transporte activo a nivel ileal)
Malabsorción secundaria de ácidos biliares
Enfermedad o resección ileal
Fibrosis quística
CAPTACIÓN DEFECTUOSA O ALTERACIONES DEL METABOLISMO INTRACELULAR
Enfermedad parenquimatosa (hepatitis aguda, cirrosis)
Regurgitación de las células
Derivación portosistémica
Colestasis

Las concentraciones intraluminales de ácidos biliares son bajas en los recién nacidos y aumentan con rapidez después de nacer. La expansión de la reserva de ácidos biliares es esencial porque son necesarios para estimular el flujo biliar y absorber lípidos, que son un componente principal de la dieta neonatal. Los receptores nucleares, como el receptor farnesoide X, controlan la homeostasis intrahepática de ácidos biliares mediante varios mecanismos, como la regulación de la expresión de los genes que codifican 2 proteínas clave, la colesterol 7α-hidroxilasa (CYP7A1) y la bomba exportadora de sales biliares (BSEP). Estas proteínas son esenciales para la síntesis y secreción de sales biliares, respectivamente. La expresión neonatal de estos receptores nucleares varía dependiendo del modelo animal estudiado y en el ser humano se desconoce en su mayor parte.

Debido a la reabsorción ileal ineficaz de ácidos biliares y a una baja velocidad de aclaramiento hepático de los ácidos biliares de la sangre portal, existe un incremento de su concentración sérica en recién nacidos sanos, a menudo alcanzando valores que en un adulto serían indicativos de hepatopatía. En lactantes de bajo peso al nacer y en lactantes a término después de situaciones de estrés perinatal, como hipoxia o infección, pueden observarse fases transitorias de «colestasis fisiológica» y «esteatorrea fisiológica», aunque son infrecuentes en recién nacidos a término sanos.

Muchos de los procesos relacionados con la inmadurez del recién nacido en la morfogénesis y función del hígado, como se ha descrito con anterioridad, están implicados en la mayor susceptibilidad de los lactantes a la hepatopatía asociada con la nutrición parenteral. La menor reserva de sales biliares, la depleción de glutatión hepático y el defecto de sulfatación contribuyen a la producción de ácidos biliares litocólicos tóxicos y de colestasis, mientras que las deficiencias de aminoácidos esenciales, incluidas la taurina y la cisteína, y la infusión excesiva de lípidos pueden causar esteatosis hepática en estos lactantes. Pasado el período neonatal, los trastornos del metabolismo de los ácidos biliares pueden causar distintos efectos sobre la función hepatobiliar e intestinal (tabla 354-2).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **355**

Manifestaciones de las enfermedades hepáticas

James E. Squires y William F. Balistreri

MANIFESTACIONES PATOLÓGICAS

Las alteraciones de la función y la estructura hepáticas pueden ser agudas o crónicas, siendo variable el patrón de respuesta frente a la lesión celular. Las lesiones hepatocitarias pueden deberse a una infección vírica, fármacos o toxinas, hipoxia, trastornos inmunológicos o errores congénitos del metabolismo. La lesión puede causar infiltración de células inflamatorias o muerte celular (necrosis), que se pueden seguir de un proceso de curación con formación de cicatriz (fibrosis) y con riesgo de formación de nódulos (regeneración). La cirrosis es el resultado final de todas las hepatopatías progresivas.

La **colestasis** es una respuesta alternativa o concomitante a las lesiones secundarias a la obstrucción intra o extrahepática del flujo biliar. Se produce la acumulación en el suero de las sustancias que se excretan en la bilis en condiciones normales, como la bilirrubina conjugada, el colesterol, los ácidos biliares y los oligoelementos. La acumulación de pigmento biliar en el parénquima hepático puede verse en una biopsia del hígado. En la obstrucción extrahepática la bilis aparece en los conductos biliares intralobulillares o por todo el parénquima en forma de lagos biliares o infartos. En la colestasis intrahepática se produce una lesión de los hepatocitos o un trastorno de la fisiología hepática, con la consiguiente reducción de la velocidad de secreción de solutos y agua.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bates MD, Balistreri WF: The gastrointestinal tract: development of the human digestive system. In Fanaroff AA, Martin RJ, editors: *Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*, ed 7, St. Louis, 2002, Mosby, pp 1255-1263.

Cardinale V, Wang Y, Carpino G, et al: The biliary tree-a reservoir of multipotent stem cells, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:231-240, 2012.

Carpentier R, Suñer RE, van Hul N, et al: Embryonic ductal plate cells give rise to cholangiocytes, periportal hepatocytes, and adult liver progenitor cells, *Gastroenterology* 141:1432-1438, 2011.

Desmet VJ: Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation", *Hepatology* 16:1069-1083, 1992.

Halilbasic E, Baghdasaryan A, Trauner M: Nuclear receptors as drug targets in cholestatic liver diseases, *Clin Liver Dis* 17:161-189, 2013.

Hirschfield GM, Heathcote EJ, Gershwin ME: Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches, *Gastroenterology* 139:1481-1496, 2010.

Hofmann A: Bile acids: trying to understand their chemistry and biology with the hope of helping patients, *Hepatology* 49:1403-1418, 2009.

Hofmann JJ, Zovein AC, Koh H, et al: Jagged1 in the portal vein mesenchyme regulates intrahepatic bile duct development: insights into Alagille syndrome, *Development* 137:4061-4072, 2010.

Lemaigre F, Zaret KS: Liver development update: new embryo models, cell lineage control, and morphogenesis, *Curr Opin Genet Dev* 14:582-590, 2004.

Lemaigre FP: Mechanisms of liver development: concepts for understanding liver disorders and design of novel therapies, *Gastroenterology* 137:62-79, 2009.

Raynaud P, Tate J, Callens C, et al: A classification of ductal plate malformations based on distinct pathogenic mechanisms of biliary dysmorphogenesis, *Hepatology* 53:1959-1966, 2011.

Roskams T, Desmet V: Embryology of extra- and intrahepatic bile ducts, the ductal plate, *Anat Rec* 291:628-635, 2008.

Strazzabosco M, Fabris LL: Development of the bile ducts: essentials for the clinical hepatologist, *J Hepatol* 56:1159-1170, 2012.

Vestentoft PS, Jelnes P, Hopkinson BM, et al: Three-dimensional reconstructions of intrahepatic bile duct tubulogenesis in human liver, *BMC Dev Biol* 11:56, 2011.

Wuestefeld T, Zaret K: Liver development: from endoderm to hepatocyte. In Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors: *Liver disease in children*, ed 3, New York, 2007, Cambridge University Press, pp 3-13.

Zaret KS: Regulatory phases of early liver development: paradigms of organogenesis, *Nat Rev Genet* 3:499-512, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Entre las posibles causas se encuentran las alteraciones de la actividad enzimática o del transportador canalicular, de la permeabilidad del aparato canalicular biliar, de los orgánulos responsables de la secreción biliar o de la ultraestructura del citoesqueleto del hepatocito. El resultado final puede resultar indistinguible a nivel clínico de una colestasis obstructiva.

Desde el punto de vista histológico, la **cirrosis** se define como la presencia de bandas de tejido fibroso que unen espacios porta y áreas centrales entre sí y forman nódulos parenquimatosos. Este trastorno es un posible estadio final de cualquier tipo de hepatopatía aguda o crónica. La cirrosis puede ser macronodular, en la que existen nódulos de tamaño variable (hasta de 5 cm) separados por tabiques anchos, o micronodular, en la que el tamaño de los nódulos es uniforme (<1 cm) y los tabiques son delgados. También existen formas mixtas. La cicatrización progresiva de la cirrosis altera el flujo hepático, con el consiguiente trastorno de la función de los hepatocitos. Además, se produce hipertensión portal por el incremento de la resistencia intrahepática al flujo sanguíneo portal.

El hígado puede verse afectado de forma secundaria por trastornos neoplásicos (metástasis) o no neoplásicos (enfermedades de depósito, infiltración grasa), pero también por distintas afecciones infecciosas o sistémicas. Asimismo, puede sufrir una congestión crónica pasiva (insuficiencia cardíaca congestiva) o una hipoxia aguda, con la consiguiente lesión hepatocitaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hepatomegalia

El hígado puede aumentar de tamaño por muchos mecanismos (tabla 355-1). Su tamaño normal se determina mediante índices clínicos relacionados con la edad, como el grado de extensión del margen del hígado por debajo del reborde costal, la extensión de la zona de matidez a la percusión o la longitud del eje vertical del hígado determinada con pruebas de imagen. En los niños el hígado normal se palpa hasta 2 cm por debajo del reborde costal derecho. En los recién nacidos se considera indicativo de hepatomegalia que el margen del órgano esté a más de 3,5 cm por debajo del reborde costal a nivel de la línea medioclavicular derecha. La extensión del hígado se puede medir percutiendo el margen superior de la zona de matidez y palpando el reborde inferior sobre la línea medioclavicular derecha. Este parámetro puede ser más fiable que la extensión del margen hepático por sí sola. Puede existir una mala correlación entre ambos valores.

La extensión del hígado aumenta de forma lineal según el peso corporal y la edad para ambos sexos y es de unos 4,5-5 cm a la semana de vida hasta alrededor de 7-8 cm en niños de 12 años y 6-6,5 cm en niñas de la misma edad. El polo inferior del lóbulo derecho del hígado se extiende hacia abajo (lóbulo de Riedel) y en algunas personas es palpable como una masa ancha. En algunos pacientes cirróticos, se puede palpar el lóbulo hepático izquierdo hipertrofiado a nivel epigástrico. El desplazamiento caudal del hígado por el diafragma (hiperinflación) o los órganos torácicos puede dar una falsa impresión de hepatomegalia.

En la exploración del hígado hay que valorar su consistencia, su contorno, la presencia de hipersensibilidad, masas o soplos y siempre el tamaño del bazo. También se debe determinar si existen ascitis o estigmas de una hepatopatía crónica.

La ecografía es útil para valorar el tamaño y la consistencia del hígado y también el tamaño de la vesícula biliar. La longitud de la vesícula biliar varía normalmente entre 1,5 y 5,5 cm (media 3) en lactantes y 4-8 cm en adolescentes, mientras que su anchura mide 0,5-2,5 cm en todos los grupos de edad. La distensión de la vesícula biliar puede observarse en lactantes con sepsis. La vesícula falta con frecuencia en lactantes con atresia biliar.

Ictericia

La discoloración amarillenta de la esclera, la piel y las mucosas es un signo de hiperbilirrubinemia (v. cap. 102.3). La ictericia se detecta clínicamente en niños y adultos cuando la concentración sérica de bilirrubina alcanza 2-3 mg/dl (34-51 µmol/l); es posible que los recién nacidos no presenten ictericia hasta que sus valores de bilirrubina sean >5 mg/dl (>85 µmol/l). La ictericia puede ser el primer y único signo de disfunción hepática. Se debe sospechar una hepatopatía en un lactante con ictericia leve, pero que presenta una orina oscura o heces acólicas (de color claro), situación que exige la realización inmediata de estudios para determinar la causa.

Tabla 355-1 Mecanismos de hepatomegalia

INCREMENTO DEL NÚMERO O TAMAÑO DE LAS CÉLULAS HEPÁTICAS INTRÍNSECAS

Depósito

Grasa: malnutrición, obesidad, diabetes mellitus, enfermedades metabólicas hepáticas (enfermedades de la oxidación de los ácidos grasos o similares al síndrome de Reye), infusión de lípidos (nutrición parenteral total), fibrosis quística, secundario a fármacos, gestacional

Enfermedades específicas de depósito lipídico: enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick, Wolman

Glucógeno: glucogenosis (múltiples defectos enzimáticos); nutrición parenteral total; hijos de madre diabética; síndrome de Beckwith

Otros: deficiencia de α_1-antitripsina, enfermedad de Wilson, hipervitaminosis A, enfermedad neonatal por depósito de hierro

Inflamación

Aumento de tamaño de los hepatocitos (hepatitis)
- Vírica: aguda o crónica
- Bacteriana: sepsis, abscesos, colangitis
- Tóxicos: fármacos
- Autoinmunitario

Aumento de tamaño de las células de Kupffer
- Sarcoidosis
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome activador de los macrófagos

INFILTRACIÓN DE CÉLULAS

Tumores hepáticos primarios: benignos

Hepatocelulares
- Hiperplasia nodular focal
- Hiperplasia nodular regenerativa
- Adenoma hepatocelular

Mesodérmicos
- Hemangioendotelioma infantil
- Hamartoma mesenquimal

Masas quísticas
- Quiste de colédoco
- Quiste hepático
- Hematoma
- Quistes parasitarios
- Abscesos piogénicos o amebianos

Tumores hepáticos primarios: malignos

Hepatocelulares
- Hepatoblastoma
- Hepatocarcinoma

Mesodérmicos
- Angiosarcoma
- Sarcoma embrionario indiferenciado

Tumores secundarios o metastásicos
- Linfoma
- Leucemia
- Histiocitosis
- Neuroblastoma
- Tumor de Wilms

AUMENTO DE TAMAÑO DEL ESPACIO VASCULAR

Obstrucción intrahepática al flujo de la vena hepática
- Enfermedad venooclusiva
- Trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari)
- Membrana en la vena hepática

Suprahepático
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Enfermedades pericárdicas
- Taponamiento

Tras cirugía de Fontan

Pericarditis constrictiva

Hematopoyéticos: drepanocitosis, talasemia

AUMENTO DE TAMAÑO DEL ESPACIO BILIAR

Fibrosis hepática congénita

Enfermedad de Caroli

Obstrucción extrahepática

IDIOPÁTICA

Varios cuadros
- Lóbulo de Riedel
- Variante normal
- Descenso del diafragma

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La determinación de la concentración total de bilirrubina sérica permite medir cuantitativamente la ictericia. La bilirrubina aparece en el plasma en 4 formas: bilirrubina *no conjugada* unida firmemente a la albúmina, *bilirrubina libre* (la causante del kernicterus porque atraviesa las membranas celulares), *bilirrubina conjugada* (la única fracción presente en la orina) y *fracción δ* (bilirrubina unida mediante enlaces covalentes a la albúmina), que aparece en el suero en los trastornos de la excreción hepática de bilirrubina conjugada en pacientes con enfermedad hepatobiliar. Esta fracción δ permite la persistencia en la circulación de la bilirrubina conjugada y retrasa la resolución de la ictericia. Aunque los términos *directa* e *indirecta* se usan como sinónimos de *conjugada* y *no conjugada*, esta equivalencia no es exacta cuantitativamente porque la fracción directa incluye tanto la bilirrubina conjugada como la fracción δ.

Dentro de las pruebas para valorar la ictericia en un lactante o en un niño mayor se debe incluir la determinación de bilirrubina conjugada y no conjugada. Una hiperbilirrubinemia no conjugada puede indicar mayor producción, hemólisis, menor eliminación hepática o la existencia de un trastorno del metabolismo de la bilirrubina (tabla 355-2). La hiperbilirrubinemia conjugada refleja una menor excreción por lesión de los hepatocitos o trastornos en la vía biliar, que se pueden deber a obstrucción, sepsis, toxinas, inflamación y enfermedad genética o metabólica (tabla 355-3).

Tabla 355-2 Diagnóstico diferencial de la hiperbilirrubinemia no conjugada

INCREMENTO DE LA PRODUCCIÓN DE BILIRRUBINA NO CONJUGADA A PARTIR DEL GRUPO HEMO
Enfermedad hemolítica (hereditaria o adquirida)
Hemólisis isoinmunitaria (neonatal, reacción transfusional aguda o tardía, autoinmunitaria)
• Incompatibilidad Rh
• Incompatibilidad ABO
• Otras incompatibilidades de grupo sanguíneo
Esferocitosis congénita
Eliptocitosis hereditaria
Picnocitosis infantil
Defectos enzimáticos eritrocitarios
Hemoglobinopatías
• Drepanocitosis
• Talasemia
• Otras
Sepsis
Microangiopatía
• Síndrome hemolítico-urémico
• Hemangioma
• Traumatismos mecánicos (válvulas cardíacas)
Eritropoyesis ineficaz
Fármacos
Infecciones
Hematoma encapsulado
Policitemia
• Madre diabética
• Transfusión fetal (receptor)
• Pinzamiento tardío del cordón
RETRASO DE LA LLEGADA DE LA BILIRRUBINA NO CONJUGADA (DEL PLASMA) AL HEPATOCITO
Insuficiencia cardíaca congestiva derecha
Derivación portocava
DISMINUCIÓN DE LA CAPTACIÓN DE BILIRRUBINA A TRAVÉS DE LA MEMBRANA DEL HEPATOCITO
Posible deficiencia de enzimas transportadoras
Inhibición competitiva
• Ictericia por leche materna
• Síndrome de Lucey-Driscoll
• Inhibición por fármacos (contrastes radiológicos)
Otros
• Hipotiroidismo
• Hipoxia
• Acidosis
DISMINUCIÓN DEL ALMACENAMIENTO DE BILIRRUBINA NO CONJUGADA EN EL CITOSOL (REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE PROTEÍNAS Y Y Z)
Inhibición competitiva
Fiebre
DISMINUCIÓN DE LA BIOTRANSFORMACIÓN (CONJUGACIÓN)
Ictericia neonatal (fisiológica)
Inhibición (fármacos)
Hereditaria (Crigler-Najjar)
• Tipo I (deficiencia completa de la enzima)
• Tipo II (deficiencia parcial)
Enfermedad de Gilbert
Disfunción hepatocelular
RECIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA
Ictericia por leche materna
Obstrucción intestinal
• Atresia ileal
• Enfermedad de Hirschsprung
• Fibrosis quística
• Estenosis pilórica
Administración de antibióticos

Prurito

Los pacientes con hepatopatía crónica, asociada con frecuencia con colestasis (hiperbilirrubinemia conjugada), pueden tener un prurito intenso y generalizado. Los síntomas pueden ser generalizados o localizados (con frecuencia en las palmas de las manos y las plantas de los pies), suelen empeorar por la noche, empeoran con el estrés y el calor y mejoran con el frío. El prurito no guarda relación con el grado de hiperbilirrubinemia, de forma que es posible que algunos pacientes con una ictericia grave no lo presenten. Aunque es probable que los elementos de la bilis retenidos sean relevantes, es posible que la causa sea multifactorial, como lo demuestra el alivio del prurito después de distintos tratamientos, entre los que se incluyen los agentes quelantes de ácidos biliares (colestiramina), los agentes coleréticos (ácido ursodesoxicólico), los antagonistas de los opiáceos, los antihistamínicos y algunos antibióticos. La plasmaféresis, el tratamiento con sistemas de recirculación de adsorbentes moleculares y la derivación quirúrgica de la bilis (derivación biliar parcial externa) se han empleado para intentar aliviar el prurito refractario al tratamiento médico.

Angiomas en araña

Las arañas vasculares (telangiectasias) se caracterizan por tener una arteriola central pulsátil de la que se irradian unas pequeñas vénulas ondulantes y pueden aparecer en pacientes con hepatopatías crónicas. Suelen ser más prominentes en el área de distribución de la vena cava superior (en la cara y el tórax). Su tamaño oscila entre 1 y 10 mm y se aclaran centralmente con la presión. Parecen deberse a trastornos del metabolismo estrogénico en presencia de disfunción hepática.

Eritema palmar

Los pacientes con una hepatopatía crónica muestran un eritema prominente, que suele afectar más a las eminencias tenar e hipotenar y a las puntas de los dedos. Como posibles causas se han identificado a las concentraciones anormales de estradiol sérico y a alteraciones regionales en la circulación periférica.

Xantomas

La gran elevación de los niveles séricos de colesterol (>500 mg/dl) asociada con ciertas formas de colestasis crónica puede hacer que se depositen lípidos en la dermis y el tejido subcutáneo. Pueden aparecer nódulos pardos, primero sobre las superficies extensoras de las extremidades; rara vez hay xantelasmas palpebrales.

Hipertensión portal

La hipertensión portal se produce cuando existe un aumento de la resistencia portal y/o un aumento del flujo portal. El sistema portal

booksmedicos.org

Tabla 355-3 Diagnóstico diferencial de la colestasis neonatal y del lactante

INFECCIOSA
Sepsis bacteriana generalizada
Hepatitis vírica
- Hepatitis A, B, C, D, E
- Citomegalovirus
- Virus de la rubéola
- Virus herpes: herpes simple, virus herpes humano 6 y 7
- Virus de la varicela
- Virus Coxsackie
- Virus ECHO
- Reovirus tipo 3
- Parvovirus B19
- VIH
- Adenovirus

Otras
- Toxoplasmosis
- Sífilis
- Tuberculosis
- Listeriosis
- Infección del tracto urinario

TÓXICAS
Sepsis
Relacionadas con la nutrición parenteral
Relacionadas con fármacos, suplementos dietéticos, hierbas

METABÓLICAS
Trastornos del metabolismo de los aminoácidos
- Tirosinemia

Trastornos del metabolismo de los lípidos
- Enfermedad de Wolman
- Enfermedad de Niemann-Pick (tipo C)
- Enfermedad de Gaucher

Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol
Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono
- Galactosemia
- Fructosemia
- Glucogenosis tipo IV

Trastornos de la síntesis de ácidos biliares
Otros trastornos metabólicos
- Deficiencia de α_1-antitripsina
- Fibrosis quística
- Hipopituitarismo
- Hipotiroidismo
- Síndrome de Zellweger (cerebrohepatorrenal)
- Enfermedad de Wilson
- Trastornos neonatales por depósito de hierro
- Cirrosis infantil de la India/sobrecarga de cobre en la lactancia
- Trastornos congénitos de la glucosilación
- Hepatopatías mitocondriales
- Deficiencia de citrina

GENÉTICAS/CROMOSÓMICAS
Trisomía 17, 18, 21

SÍNDROMES DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA
Hepatitis neonatal «idiopática»
Síndrome de Alagille
Colestasis intrahepática (colestasis intrahepática familiar progresiva [CIFP])
- Deficiencia de FIC-1
- Deficiencia de BSEP (bomba exportadora de sales biliares)
- Deficiencia de MDR3

Colestasis recurrente familiar benigna asociada con linfedema (síndrome de Aagenaes)
Síndrome ARC (artrogriposis, disfunción renal y colestasis)
Enfermedad de Caroli (dilatación quística de los conductos intrahepáticos)

ENFERMEDADES EXTRAHEPÁTICAS
Atresia biliar
Colangitis esclerosante
Estenosis del conducto biliar
Anomalías en la unión entre los conductos colédoco y pancreático
Perforación espontánea del conducto biliar
Quiste del colédoco
Masa (neoplasia, cálculo)
Tapón mucoso/biliar («bilis condensada»)

OTRAS
Shock e hipoperfusión
Asociada con enteritis
Asociada con obstrucción intestinal
Lupus eritematoso neonatal
Enfermedad mieloproliferativa (trisomía 21)
Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)
Síndrome COACH (coloboma, oligofrenia, ataxia, hipoplasia del vermis cerebeloso, fibrosis hepática)
Defectos de los cilios de los colangiocitos

drena el área esplácnica (porción abdominal del tubo digestivo, bazo y páncreas) hacia los sinusoides hepáticos. La presión portal normal es de 3-6 mmHg. La hipertensión portal se define como una presión portal superior a 10 mmHg. Clínicamente, existe una hipertensión portal significativa cuando la presión supera un umbral de 12 mmHg. La hipertensión portal es la principal complicación de la cirrosis, causante directa de dos de sus complicaciones más frecuentes y potencialmente mortales, la ascitis y la hemorragia secundaria a varices.

Ascitis

La ascitis es consecuencia del aumento de la presión hidrostática y la presión osmótica en el interior de los capilares hepáticos y mesentéricos, lo que resulta en el traspaso de líquido de los vasos sanguíneos a los linfáticos, superando la capacidad de drenaje del sistema linfático. La ascitis se puede asociar también con el síndrome nefrótico y otros trastornos de la vía urinaria, con enfermedades metabólicas (como las enfermedades por depósito lisosómico), con cardiopatías congénitas o adquiridas y con el hídrops fetal. Entre los factores que favorecen la acumulación de líquido dentro del abdomen se encuentran: una menor presión coloidosmótica del plasma, un aumento de la presión hidrostática capilar, un incremento de la presión coloidosmótica del líquido ascítico y una menor presión hidrostática del líquido ascítico. También debe tenerse en cuenta la retención renal anómala del sodio.

Hemorragia gastrointestinal

La hepatopatía crónica puede manifestarse como una hemorragia gastrointestinal. La hemorragia puede deberse a gastropatía hipertensiva portal, ectasia vascular antral gástrica o rotura de varices. La hemorragia por varices clásicamente es de origen esofágico, pero puede deberse a varices gástricas, duodenales, periostomales o rectales. La hemorragia por varices se puede deber a un incremento de la presión dentro de éstas, lo que provoca cambios del diámetro de la variz y un aumento de la tensión parietal. Cuando esta tensión supera la resistencia de la pared se produce la rotura física de la variz. Dado el alto flujo de sangre y la elevada presión en el sistema de colaterales portosistémicas, junto con la ausencia de un mecanismo natural de taponamiento, la intensidad de la hemorragia puede ser sorprendente.

Encefalopatía

La encefalopatía hepática puede afectar a cualquier función neurológica y puede ser muy intensa o adoptar formas más sutiles, como deterioro del rendimiento escolar, trastornos del sueño, depresión o arrebatos emocionales. Puede ser recidivante y se desencadena por enfermedades intercurrentes, fármacos, hemorragia o trastornos electrolíticos o acidobásicos. La presentación de la encefalopatía hepática depende de la presencia de derivaciones portosistémicas, de alteraciones en la barrera hematoencefálica y de la interacción de metabolitos tóxicos con el sistema nervioso cen-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tral. Entre las posibles causas destacan los trastornos del metabolismo del amoníaco, las neurotoxinas sinérgicas, la disminución del metabolismo del oxígeno y el flujo sanguíneo cerebral o los falsos neurotransmisores con desequilibrios en los niveles plasmáticos de aminoácidos.

Trastornos endocrinos

Los trastornos endocrinos son más frecuentes en adultos con hepatopatía que en niños. Reflejan alteraciones de las funciones hepáticas de síntesis, almacenamiento y metabolismo, incluidas aquéllas relacionadas con el metabolismo hormonal en el hígado. Las proteínas que se unen a las hormonas en el plasma se sintetizan en el hígado y las hormonas esteroideas se conjugan en éste y se excretan en la orina; un fallo de estas funciones puede tener consecuencias clínicas. También pueden producirse trastornos endocrinos como consecuencia de malnutrición o de deficiencias específicas.

Disfunción renal

Las enfermedades sistémicas y las toxinas pueden afectar al hígado y al riñón de forma simultánea o la hepatopatía parenquimatosa puede causar un trastorno secundario de la función renal. En los trastornos hepatobiliares se pueden producir alteraciones del metabolismo renal del agua y el sodio, un deterioro de la capacidad de concentración renal y alteraciones del metabolismo del potasio. La ascitis de los cirróticos se puede deber a una retención inadecuada de sodio a nivel renal y expansión del volumen plasmático o a una retención de este elemento secundaria a la disminución del volumen plasmático efectivo. El **síndrome hepatorrenal** es una insuficiencia renal funcional en los pacientes con una hepatopatía terminal. La fisiopatología del síndrome hepatorrenal se relaciona con la vasodilatación esplácnica, la angiogénesis mesentérica y la disminución del volumen sanguíneo efectivo, lo que resulta en la disminución de la perfusión renal. Su principal característica es una vasoconstricción renal intensa (mediada por mecanismos neurogénicos, hemodinámicos o humorales) con una vasodilatación sistémica simultánea. El diagnóstico se confirma por la presencia de oliguria (<1 ml/kg/día), un patrón característico de anomalías de electrólitos urinarios (sodio urinario <10 mEq/l, excreción fraccionada de sodio <1%, cociente creatinina orina/creatinina plasmática <10 y sedimento urinario normal), por la ausencia de hipovolemia y mediante exclusión de otras enfermedades renales. El mejor tratamiento del síndrome hepatorrenal es un trasplante renal a tiempo, ya que se suele producir una recuperación completa de la función renal.

Afectación pulmonar

El **síndrome hepatopulmonar** se caracteriza por la típica tríada de hipoxemia, dilataciones vasculares intrapulmonares y hepatopatía. Hay un cortocircuito derecha-izquierda de la sangre a nivel pulmonar debido al aumento de tamaño de los vasos pulmonares, lo que impide que los glóbulos rojos que discurren por el centro del vaso sufran una exposición adecuada a los alveolos ricos en oxígeno. Se cree que el desvío de los mediadores vasodilatadores mesentéricos alejándose del hígado desempeña un papel. Se debe sospechar e investigar en cualquier niño con una hepatopatía crónica y antecedentes de disnea o intolerancia al ejercicio y en cuya exploración se observe cianosis (sobre todo en los labios y los dedos), acropaquias digitales y saturaciones de oxígeno inferior al 96%, sobre todo en posición erecta. El tratamiento es un trasplante de hígado a tiempo, al que suele seguir la resolución de la enfermedad pulmonar.

La **hipertensión portopulmonar** es un trastorno caracterizado por el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo arterial pulmonar en el contexto de una hipertensión portal. Se define por la presión arterial pulmonar superior a 25 mmHg en reposo y superior a 30 mmHg durante el ejercicio; elevación de la resistencia vascular pulmonar con presión de oclusión arterial pulmonar o una presión telediastólica ventricular izquierda menor a 15 mmHg. Aunque la fisiopatología es desconocida, los síntomas que sugieren el diagnóstico son la disnea de esfuerzo, la fatiga, el síncope, las palpitaciones y el dolor torácico.

Colangitis de repetición

La infección ascendente del sistema biliar se suele producir en las hepatopatías colestásicas infantiles y por lo general se debe a la infección por microorganismos entéricos gramnegativos, como *Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas* y *Enterococcus.* El trasplante hepático es el tratamiento definitivo en niños con colangitis de repetición, sobre todo tras fracasar el tratamiento médico.

Otras manifestaciones de disfunción hepática

Entre los signos y síntomas inespecíficos de la hepatopatía aguda o crónica se incluyen: anorexia, que suele afectar a los pacientes con hepatitis anictérica o con cirrosis asociada a colestasis crónica; dolor o distensión abdominal secundaria a ascitis; peritonitis espontánea o visceromegalia; malnutrición o retraso del crecimiento, y hemorragia, que se puede deber a trastornos de la síntesis de factores de la coagulación (obstrucción biliar con deficiencia de vitamina K o lesión hepática extensa) o a la hipertensión portal con hiperesplenismo. Cuando se produce hiperesplenismo puede haber una reducción de la síntesis de factores específicos de la coagulación, producción de proteínas cualitativamente alteradas o trastornos del recuento y función de las plaquetas. Las alteraciones del metabolismo de los fármacos pueden prolongar la semivida biológica de los fármacos utilizados con más frecuencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

355.1 Evaluación de los pacientes con sospecha de disfunción hepática

James E. Squires y William F. Balistreri

La evaluación adecuada de un lactante, niño o adolescente con una posible hepatopatía debe incluir una anamnesis detallada y exacta, una exploración física bien hecha y la adecuada interpretación de los signos y síntomas. La evaluación posterior se facilita mediante una elección juiciosa de las pruebas diagnósticas, seguidas de pruebas de imagen o de una biopsia hepática. La mayoría de las denominadas pruebas de función hepática no miden una función hepática específica; así, una elevación de los niveles de aminotransferasas séricas indica una lesión hepatocitaria, un incremento de los niveles de inmunoglobulinas puede reflejar la existencia de una respuesta inmunológica frente a la lesión y una elevación de la bilirrubina sérica trasluce alguno de los diversos trastornos que alteran el metabolismo de la bilirrubina (v. tablas 355-2 y 355-3). Cualquier prueba bioquímica aislada ofrece una información limitada que se debe situar en el contexto adecuado del cuadro clínico. El enfoque más coste-efectivo es familiarizarse con los fundamentos teóricos, las implicaciones y las limitaciones de una serie de pruebas seleccionadas para tratar de responder a preguntas específicas. Los lactantes de corta edad deben ser evaluados prontamente para identificar a los pacientes que necesitan una intervención quirúrgica.

En un paciente con sospecha de hepatopatía se deben responder las siguientes dudas: ¿existe una hepatopatía?; en caso afirmativo, ¿de qué naturaleza?, ¿qué gravedad tiene el trastorno?, ¿existe un tratamiento específico?, ¿cómo se puede monitorizar la respuesta al tratamiento? y ¿qué pronóstico tiene?

PRUEBAS BIOQUÍMICAS

Entre las pruebas de laboratorio que se suelen utilizar para detectar o confirmar una posible hepatopatía destacan la determinación de los niveles de aminotransaminasas séricas, bilirrubina (total y fraccionada) y fosfatasa alcalina (FA), así como del tiempo de protrombina (TP) o del índice normalizado internacional (INR) y del nivel de albúmina. Estas pruebas son complementarias, permiten estimar las funciones de síntesis y excreción, y pueden sugerir la naturaleza del trastorno (p. ej., inflamación o colestasis).

La gravedad de la hepatopatía se puede reflejar en los signos clínicos o las alteraciones bioquímicas. Los primeros consisten en la aparición de encefalopatía, hemorragia por varices, ictericia progresiva, aparente disminución del tamaño de la masa hepática por necrosis masiva o inicio de ascitis. Las alteraciones bioquímicas son la hipoglucemia, acidosis, hiperamoniemia, trastornos electrolíticos, hiperbilirrubinemia mantenida, hipoalbuminemia grave o una prolongación del TP o el INR que no responde a la administración parenteral de vitamina K.

booksmedicos.org

Bibliografía

Balistreri WF: Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 24:573-589, 1997.

Balistreri WF: Pediatric hepatology. A half-century of progress, *Clin Liver Dis* 4:191-210, 2000.

Bezerra JA, Balistreri WF: Cholestatic syndromes of infancy and childhood, *Semin Gastrointest Dis* 12:54-65, 2001.

Bunchorntavakul C, Reddy KR: Pruritus in chronic cholestatic liver disease, *Clin Liver Dis* 16:331-346, 2012.

Garcia-Tsao G: Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites and spontaneous bacterial peritonitis, *Gastroenterology* 120:726-748, 2001.

Gugig R, Rosenthal P: Management of portal hypertension in children, *World J Gastroenterol* 18:1176-1184, 2012.

Jensen MK, Alonso MH, Nathan J, et al: Liver transplantation in children: indications and surgical aspects. In Suchy FS, Sokol RJ, Balistreri WF, editors: *Liver disease in children*, ed 4, Cambridge, 2013, Cambridge University Press.

Ryckman FC, Alonso MH: Causes and management of portal hypertension in the pediatric population, *Clin Liver Dis* 5:789-818, 2001.

Satapathy SK, Bernstein D: Dermatologic disorders and the liver, *Clin Liver Dis* 15:165-182, 2011.

Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF: *Liver disease in children*, ed 4, Cambridge, 2013, Cambridge University Press.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las lesiones hepáticas agudas (parenquimatosas) producidas por hepatitis víricas, hepatopatías inducidas por fármacos o toxinas, shock, hipoxemia o enfermedades metabólicas se traducen en una elevación considerable de los niveles de aminotransferasas séricas. La colestasis (enfermedad obstructiva) implica la regurgitación de los componentes de la bilis hacia el suero, con la consiguiente elevación de los niveles de bilirrubina total y conjugada y de los ácidos biliares. El aumento de las concentraciones de FA, de la 5′-nucleotidasa y de la γ-glutamil transpeptidasa séricas también se considera un indicador sensible de obstrucción o inflamación de la vía biliar. El fraccionamiento del nivel de bilirrubina sérica total en conjugada y no conjugada es útil para distinguir las elevaciones secundarias a hemólisis de las asociadas a una disfunción hepática. El aumento predominante de los niveles de bilirrubina conjugada se considera un indicador relativamente sensible de enfermedad hepatocelular y disfunción excretora hepática.

La alanina aminotransferasa (ALT, transaminasa glutámico-pirúvica sérica) es específica del hígado, mientras que la aspartato aminotransferasa (AST, transaminasa glutámico-oxalacética sérica) se produce también en otros órganos. Las elevaciones más marcadas de ALT y AST se producen en las lesiones hepatocelulares agudas, que pueden causar un aumento de varios miles de veces en las hepatitis víricas agudas, las lesiones por tóxicos, la hipoxia o la hipoperfusión. Tras un traumatismo abdominal cerrado, las elevaciones paralelas de las aminotransaminasas pueden indicar una lesión hepática de forma precoz. El hecho de que los niveles de AST y ALT aumenten o disminuyan de forma diferencial en ocasiones aporta información útil. En la hepatitis aguda la elevación de ALT puede ser mayor que la de AST; lo contrario ocurre en las hepatopatías alcohólicas, las infecciones fulminantes por virus ECHO y en algunas enfermedades metabólicas. En las hepatopatías crónicas y en las obstrucciones biliares intra y extrahepáticas se producen incrementos menos marcados de estas enzimas. La esteatohepatitis no alcohólica y otras formas de hígado graso no alcohólico cursan con niveles elevados de aminotransaminasas séricas. Su principal característica histológica es su parecido a la lesión alcohólica, en ausencia de alcoholismo.

La función de síntesis hepática se mide a través de los niveles de albúmina y proteínas séricas y del TP y el INR. También puede resultar útil determinar los niveles de globulinas séricas y las cantidades relativas de cada fracción de las globulinas. Los pacientes con hepatitis autoinmunitaria suelen tener unos niveles elevados de γ-globulina y unos títulos altos de anticuerpos antimúsculo liso, antinucleares y antimicrosomas hepáticos y renales. También se pueden observar anticuerpos antimitocondriales en pacientes con hepatitis autoinmunitaria. La elevación de los niveles de α-fetoproteína puede sugerir la presencia de un hepatoma, hepatoblastoma o tirosinemia hereditaria. La hipoalbuminemia se debe a la disminución de síntesis de albúmina y puede complicar una hepatopatía grave y servir como indicador pronóstico. Los pacientes con insuficiencia hepática fulminante o una hepatopatía grave pueden tener deficiencias de factor V y también de factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X). Si se produce una prolongación del TP o del INR como consecuencia de la malabsorción intestinal de la vitamina K (por la colestasis) o del menor aporte en la dieta de esta vitamina, su administración parenteral debería corregir la coagulopatía y normalizar estos valores en 12-24 horas. La falta de respuesta a la administración de vitamina K indica una hepatopatía grave. Los valores bajos mantenidos de factor VII son indicadores de mal pronóstico en las hepatopatías fulminantes.

La interpretación de los resultados de las pruebas bioquímicas sobre la estructura y la función hepáticas se debe realizar teniendo en cuenta los cambios secundarios a la edad. La actividad de la FA varía mucho según la edad. Los niños con un crecimiento normal tienen unos valores de FA significativamente elevados por la llegada al suero de la isoenzima originada en el hueso, sobre todo en adolescentes en fases de crecimiento rápido. Por tanto, no debe considerarse sugestivo de enfermedad hepática o biliar un incremento aislado de FA si todas las demás pruebas de función hepática son normales. Otras enzimas, como la 5′-nucleotidasa y la γ-glutamil transpeptidasa están elevadas en los cuadros de colestasis y pueden ser más específicas de enfermedad hepatobiliar. La 5′-nucleotidasa no se encuentra en el hueso. La γ-glutamil transpeptidasa tiene una actividad elevada en las primeras fases de la vida, que se reduce de forma rápida con la edad. Las concentraciones de colesterol aumentan durante toda la vida. Los niveles de colesterol pueden estar muy elevados en los pacientes con colestasis tanto intra como extrahepática, mientras que pueden estar bajos en las hepatopatías agudas graves, como la hepatitis.

Los valores de amoníaco sérico se deben interpretar con cuidado por la variabilidad en sus determinantes fisiológicos y las dificultades inherentes a su determinación en laboratorio.

BIOPSIA HEPÁTICA

Esta prueba combinada con los datos clínicos puede orientar sobre la etiología de la lesión hepatocelular o la enfermedad colestásica en la mayoría de los casos. Las muestras de tejido hepático se pueden usar para establecer un diagnóstico histológico exacto en los pacientes con colestasis neonatal, hepatitis crónica, esteatohepatitis no alcohólica y otras formas de hígado graso no alcohólico, enfermedades metabólicas hepáticas, colestasis intrahepática, fibrosis hepática congénita o hipertensión portal de causa no identificada. La muestra también puede emplearse para realizar análisis enzimáticos ante la sospecha de una metabolopatía congénita y para analizar el depósito de sustancias como hierro, cobre u otros metabolitos específicos. Las biopsias hepáticas permiten estudiar las respuestas a los tratamientos o detectar complicaciones de éstos que pueden causar hepatotoxicidad, como el ácido acetilsalicílico, los antiinfecciosos (minociclina, ketoconazol, isoniazida), los antimetabolitos, los antineoplásicos o los anticomiciales.

En lactantes y niños se puede obtener con facilidad una biopsia hepática mediante punción por vía percutánea. La cantidad de tejido obtenida suele bastar, incluso en lactantes pequeños, para realizar la interpretación histológica y el análisis bioquímico en caso necesario. La biopsia hepática percutánea es segura incluso en niños de tan sólo 1 semana de vida. Las contraindicaciones al abordaje percutáneo incluyen prolongación del TP o INR, trombocitopenia, sospecha de lesiones vasculares, quísticas o infecciosas en el trayecto de la aguja y ascitis grave. Si la transfusión de plasma fresco congelado o plaquetas no consigue corregir el TP prolongado, el INR o la trombocitopenia, se tendrá que obtener la muestra de tejido por técnicas alternativas, como una laparotomía abierta (muestra en cuña) realizada por los cirujanos o la vía transyugular bajo control ecográfico o fluoroscópico y realizada por un radiólogo intervencionista pediátrico experimentado en una sala dotada de fluoroscopia. El riesgo de complicaciones como hemorragia, hematoma, fístula arteriovenosa, neumotórax o peritonitis biliar es bajo.

PRUEBAS DE IMAGEN HEPÁTICAS

Existen diversas técnicas para valorar la forma, el tamaño y la arquitectura del hígado, así como la anatomía de las vías biliares intra y extrahepáticas. Aunque las técnicas de imagen no permiten realizar un diagnóstico histológico o bioquímico exacto, pueden ayudar a responder algunas preguntas específicas, como si la hepatomegalia se debe a la acumulación de grasa o glucógeno o si existe un tumor o un quiste. Estas pruebas también permiten guiar estudios adicionales, como la biopsia percutánea, y también realizar una derivación rápida de los pacientes con obstrucción biliar a un cirujano. La elección del procedimiento de imagen debe formar parte de una estrategia diagnóstica pensada con cuidado y que evite la repetición innecesaria de pruebas.

La *radiografía simple* puede sugerir hepatomegalia, aunque la exploración física cuidadosa proporciona una valoración más fiable del tamaño hepático. El hígado podría tener una densidad inferior a la normal en los pacientes con infiltración grasa, o superior en los que tienen depósitos de metales pesados, como hierro. Una masa hepática o en las vías biliares puede desplazar las asas de intestino llenas de aire. Se pueden reconocer calcificaciones hepáticas (neoplasias o parásitos) en los vasos (trombosis de la vena porta) o en la vesícula o la vía biliar (cálculos). También se pueden observar acumulaciones de gas dentro del hígado (absceso), en la vía biliar o en la circulación portal (enterocolitis necrosante).

La *ecografía* informa sobre el tamaño, la composición y el flujo sanguíneo hepáticos. Se observa una mayor ecogenicidad en el hígado graso y se pueden detectar masas de tan sólo 1-2 cm. La ecografía ha sustituido a la colangiografía para la detección de cálculos en la vesícula o la vía biliar. Incluso en neonatos, la ecografía permite determinar el tamaño vesicular, detectar dilataciones de la vía y definir un quiste en el colédoco. En los lactantes con atresia biliar la ecografía puede mostrar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

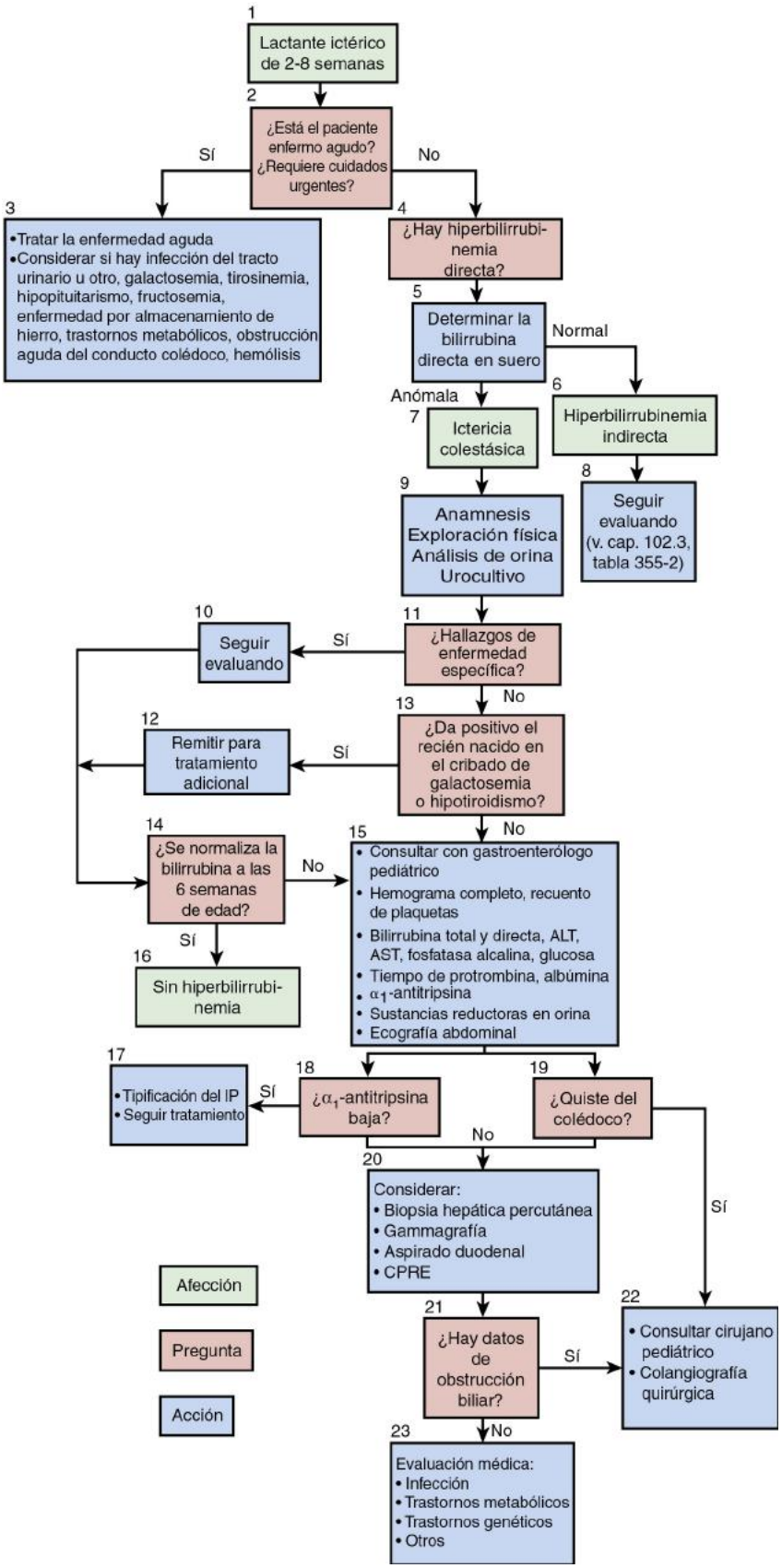

Figura 355-1 **Guía clínica práctica de la colestasis.** Algoritmo para un niño de 2-8 semanas. ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; IP, inhibidor de proteasa. *(De Moyer V, Freese DK, Whitington PF, et al.: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition,* J Pediatr Gastroenterol Nutr *2004;39:115-28.)*

booksmedicos.org

una vesícula biliar pequeña o ausente, falta de visualización del colédoco y presencia del signo del cordón triangular (una densidad ecogénica de forma triangular/tubular a nivel de la bifurcación de la porta y que se corresponde con restos fibrosos en el hilio hepático). En las enfermedades metabólicas (glucogenosis) o en la esteatosis hepática (obesidad, malnutrición, hiperalimentación, corticoides) puede observarse un parénquima hepático hiperecogénico. En los pacientes con hipertensión portal la ecografía Doppler permite valorar la permeabilidad de la vena porta y demostrar la circulación colateral, al tiempo que valora el tamaño del bazo y el volumen de ascitis. Esta técnica permite detectar cantidades relativamente pequeñas de ascitis. La ecografía Doppler ha resultado útil para valorar la permeabilidad de los vasos tras el trasplante hepático.

La *TC* aporta una información similar a la de la ecografía, pero es menos adecuada para los pacientes menores de 2 años por el pequeño tamaño de las estructuras, la escasez de grasa intraabdominal para contraste y la necesidad de emplear una sedación profunda o anestesia general. La TC puede resultar más exacta que la ecografía para diagnosticar lesiones focales, como tumores, quistes o abscesos. La TC con contraste puede mostrar neoplasias, cuya densidad es muy similar a la del parénquima hepático normal. Cuando se sospeche la presencia de un tumor hepático, la TC será la técnica de elección para definir la extensión anatómica si se trata de una lesión sólida o quística y su vascularización. También puede mostrar diferencias sutiles en la densidad del parénquima hepático y el coeficiente de atenuación hepático medio es menor en la infiltración grasa. La RM es una alternativa útil que limita la exposición a radiación. La colangiografía por RM puede ser útil para distinguir las lesiones de la vía biliar. La RM con gadoxetato disódico puede ayudar a detectar y caracterizar lesiones hepáticas focales conocidas o sospechadas. La TC o la RM permiten valorar el nivel exacto de la obstrucción con más exactitud que la ecografía a la hora de distinguir la colestasis obstructiva de la no obstructiva. La TC y la ecografía se pueden usar también para guiar la realización de biopsias con aguja fina por vía percutánea, para la aspiración de lesiones específicas o para realizar una colangiografía.

La *elastografía* es un nuevo método no invasivo para la valoración del desarrollo de fibrosis hepática en pacientes con hepatopatías. Se han desarrollado métodos basados en la ecografía y en la RM. Estas técnicas no invasivas permiten controlar la progresión de la fibrosis y el desarrollo de cirrosis, caracterizan mejor los tumores hepáticos y permiten una clasificación pronóstica de enfermedades como la esteatohepatitis no alcohólica y otras formas de hígado graso no alcohólico

La *gammagrafía* se basa en la captación selectiva de un radiofármaco. Los más usados son azufre coloidal marcado con tecnecio 99m (^{99m}Tc), que es fagocitado por las células de Kupffer, agentes ácido iminodiacético-^{99m}Tc, captados por los hepatocitos y excretados en la bilis igual que la bilirrubina, y galio 67, que se concentra en las células neoplásicas e inflamatorias. La resolución anatómica de la gammagrafía hepática suele ser menor que la conseguida con TC, RM o ecografía.

El azufre coloidal ^{99m}Tc puede detectar lesiones focales (tumores, quistes, abscesos) >2-3 cm de diámetro. Esta técnica permite evaluar a los pacientes con sospecha de cirrosis y con captación hepática parcheada y desplazamiento de la captación del coloide del hígado a la médula ósea.

La *colangiografía* (visualización directa de las vías biliares intra y extrahepática tras la inyección de material opaco) es necesaria en algunos pacientes para valorar la causa, localización o extensión de la obstrucción biliar. La colangiografía transhepática percutánea con aguja fina es la técnica de elección en lactantes y niños pequeños. La probabilidad de opacificar la vía biliar es excelente en los pacientes con conductos dilatados en la TC, la ecografía o la RM. Se ha utilizado la colangiografía percutánea transhepática para delimitar el sistema de conductos biliares.

La *colangiopancreatografía retrógrada endoscópica* es un método alternativo para explorar los conductos biliares en niños mayores. Se sonda la papila de Vater bajo visualización directa con un fibroendoscopio y se inyecta contraste dentro de los conductos biliares y pancreáticos para resaltar la anatomía. La ventaja de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica es que permite intervenciones endoscópicas en el árbol biliar extrahepático (extracción de cálculos, colocación de endoprótesis, etc.).

La angiografía selectiva del tronco celíaco, la arteria mesentérica superior o la arteria hepática permite visualizar la circulación hepática o portal. Esta técnica permite la exploración tanto del sistema arterial como venoso del hígado. Se suele requerir una angiografía para determinar la irrigación de los tumores antes de la cirugía, y también es útil en pacientes con sospecha o diagnóstico conocido de hipertensión portal. Esta técnica permite valorar la permeabilidad del sistema porta, la magnitud del flujo colateral y el calibre de los vasos evaluados a la hora de plantearse un procedimiento de derivación vascular. La RM aporta una información similar.

PLANTEAMIENTO DIAGNÓSTICO ANTE LOS LACTANTES CON ICTERICIA

Los lactantes con buen aspecto pueden tener ictericia colestásica. La atresia biliar y la hepatitis neonatal son las causas más frecuentes de colestasis a comienzos de la lactancia. La atresia biliar comporta un mal pronóstico a menos que se identifique de modo precoz. La mejor forma de resolver este trastorno es con la reconstrucción quirúrgica precoz (45-60 días de edad). La anamnesis, la exploración física y la detección de una hiperbilirrubinemia conjugada por medio de la determinación de la bilirrubina total y directa son las primeras etapas en la evaluación del lactante ictérico (fig. 355-1). Se debe consultar con un gastroenterólogo pediátrico a comienzos de la evaluación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **356**

Colestasis

356.1 Colestasis neonatal

H. Hesham Abdel-Kader Hassan y William F. Balistreri

La colestasis neonatal se define desde el punto de vista bioquímico como la elevación prolongada de la concentración sérica de bilirrubina pasados los primeros 14 días de vida. La ictericia que aparece después de 2 semanas de vida sigue progresando o no se resuelve en ese momento debe evaluarse determinando el nivel de bilirrubina conjugada. La colestasis en el recién nacido puede deberse a infecciones o a anomalías genéticas, metabólicas o de carácter indefinido que producen obstrucción *mecánica* del flujo de bilis o afectación *funcional* de la función hepática de excreción y de secreción de la bilis (v. tabla 355-3). Las lesiones mecánicas incluyen el estrechamiento o la obstrucción del conducto colédoco, y la atresia biliar es la anomalía obstructiva prototípica en este caso. El deterioro funcional de secreción de bilis puede deberse a defectos congénitos o a lesión de las células hepáticas o del aparato secretor biliar.

La colestasis neonatal puede ser una enfermedad extra o intrahepática (fig. 356-1). Las características clínicas de todas las formas de colestasis son similares entre sí. En un recién nacido afectado, el diagnóstico de algunos cuadros como galactosemia, sepsis o hipotiroidismo es relativamente sencillo, pero en la mayoría de los casos la causa de colestasis es más incierta. Es especialmente difícil diferenciar entre atresia biliar y hepatitis neonatal idiopática.

MECANISMOS

La hepatopatía metabólica causada por errores congénitos del metabolismo o transporte de los ácidos biliares se asocia con acumulación de ácidos biliares primitivos tóxicos y con fracaso de la producción normal de ácidos biliares tróficos y coleréticos. Las manifestaciones clínicas e histológicas son inespecíficas y similares a las de otras formas de lesión hepatobiliar neonatal. También es posible que ciertos mecanismos autoinmunitarios causen algunas de las formas enigmáticas de lesión hepática neonatal.

Algunas manifestaciones histológicas de lesión hepática al comienzo de la vida no se observan en pacientes mayores. La transformación de los hepatocitos en células gigantes ocurre con frecuencia en lactantes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Moyer V, Freese DK, Whitington PF, et al: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39:115-128, 2004.

Ng VL: Laboratory assessment of liver function and injury in children. In Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors: *Liver disease in children*, ed 4, Cambridge; New York, 2013, Cambridge University Press.

Palermo JJ, Joerger S, Turmelle Y, et al: Neonatal cholestasis: opportunities to increase early detection, *Acad Pediatr* 12:283-287, 2012.

Shteyer E, Wengrower D, Benuri-Silberger I, et al: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in neonatal cholestasis, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55:142-145, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

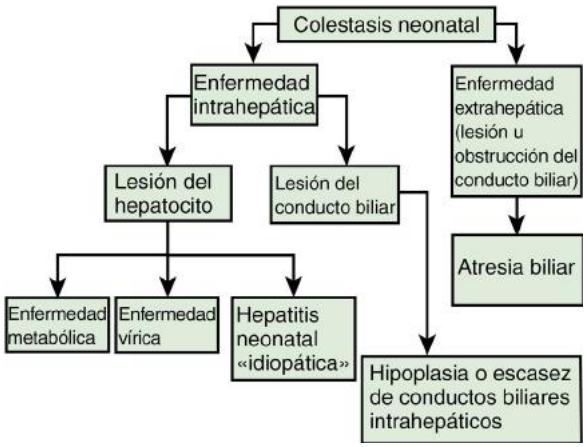

Figura 356-1 **Colestasis neonatal.** Enfoque conceptual del grupo de enfermedades que se presentan como colestasis en el recién nacido. Hay áreas que se solapan; los pacientes con atresia biliar extrahepática pueden tener cierto grado de lesión intrahepática. A los pacientes con hepatitis neonatal «idiopática» puede descubrírseles en el futuro que tienen una enfermedad primaria de origen metabólico o vírico.

con colestasis y puede aparecer en cualquier forma de lesión hepática neonatal. Sin embargo, es más frecuente y más grave en las formas intrahepáticas de colestasis. Los hallazgos clínicos e histológicos que existen en pacientes con hepatitis neonatal o con atresia biliar son muy dispares; el proceso básico es una lesión inicial no identificada causante de inflamación de los hepatocitos o de las células del tracto biliar. Si el epitelio del conducto biliar es la localización predominante de la enfermedad puede producirse colangitis que culmina en esclerosis progresiva y estrechamiento del árbol biliar, siendo el último estadio la obliteración completa (atresia biliar). La lesión de los hepatocitos puede presentar el cuadro clínico e histológico de la «hepatitis neonatal». Esta explicación no es válida para el mecanismo preciso, pero sí para los casos bien documentados de evolución posnatal inesperada de estas enfermedades; los lactantes que al principio se consideraba que tenían hepatitis neonatal, con un sistema biliar permeable en la colangiografía, pueden más tarde desarrollar atresia biliar.

Las anomalías funcionales de la producción de flujo biliar también pueden intervenir en la colestasis neonatal. El flujo biliar depende directamente de que la excreción de ácidos biliares sea eficaz. Durante la fase de relativa ineficacia del transporte por los hepatocitos y metabolismo insuficiente de ácidos biliares que se produce al principio de la vida, las lesiones hepáticas leves pueden reducir aún más el flujo biliar e inducir la producción de ácidos biliares atípicos y potencialmente tóxicos. La afectación selectiva de un solo paso en el proceso secuencial de excreción hepática produce la manifestación de un síndrome colestásico completo. Se encuentran defectos específicos en la síntesis de ácidos biliares en lactantes con diversas formas de colestasis intrahepática (tabla 356-1). Las formas graves de colestasis familiar han sido asociadas con hemocromatosis neonatal y una aberración de las proteínas contráctiles que componen el citoesqueleto del hepatocito. La **hemocromatosis neonatal** puede ser también una enfermedad gestacional mediada por aloinmunidad (anticuerpos maternos contra hepatocitos fetales) que responde a la inmunoglobulina intravenosa materna. Se sabe que la sepsis produce colestasis, posiblemente mediada por una endotoxina producida por *Escherichia coli.*

EVALUACIÓN

La evaluación del lactante con ictericia debe seguir una secuencia lógica y coste-efectiva dentro de un proceso secuencial (tabla 356-2). Aunque la colestasis en el recién nacido puede ser la expresión inicial de numerosos trastornos (algunos graves), las manifestaciones clínicas suelen ser parecidas y aportan muy pocas claves respecto a la etiología. Los lactantes afectados presentan ictericia, coluria, heces claras o acólicas y hepatomegalia, todo ello a causa de la disminución del flujo biliar bien por lesión de los hepatocitos o bien por obstrucción del conducto biliar. La disfunción de la síntesis hepática puede causar hipoprotrombinemia y hemorragias. La administración de vitamina K debe ser el tratamiento inicial de los bebés con colestasis para prevenir hemorragias.

Tabla 356-1 Subtipos propuestos de colestasis intrahepática

A. Trastornos del transporte de membrana y secreción
  1. Trastornos de la secreción canalicular
    a. Deficiencia del transporte de ácidos biliares-BSEP
      i. Persistente, progresiva (CIFP tipo 2)
      ii. Recurrente benigna (CIRB tipo 2)
    b. Transporte de fosfolípidos: deficiencia de MDR3 (CIFP tipo 3)
    c. Transporte de iones: fibrosis quística (CFTR)
  2. Trastornos complejos multiorgánicos
    a. Deficiencia de FIC1
      i. Persistente progresiva (CIFP tipo 1, enfermedad de Byler)
      ii. Recurrente benigna (CIRB tipo 1)
    b. Colangitis esclerosante neonatal *(CLDN1)*
    c. Síndrome de artrogriposis-disfunción renal-colestasis *(VPS33B)*
B. Trastornos de la biosíntesis y conjugación de ácidos biliares
  1. Deficiencia de 3-oxoΔ-4-esteroide 5β-reductasa
  2. Deficiencia de 3β-hidroxi-5-C_{27}-esteroide deshidrogenasa isomerasa
  3. Deficiencia de oxiesterol 7α-hidroxilasa
  4. Deficiencia de ácido biliar-coenzima A (CoA) ligasa
  5. Deficiencia de BAAT (hipercolanemia familiar)
C. Trastornos de la embriogénesis
  1. Síndrome de Alagille (defecto de Jagged 1, síndrome de escasez de conductos biliares)
  2. Malformación de la placa ductal (NPPAR, HPPAD, enfermedad de Caroli)
D. No clasificada («hepatitis neonatal» idiopática): mecanismo desconocido

Nota: la deficiencia de FIC1, la deficiencia de BSEP y algunos de los trastornos de la biosíntesis de ácidos biliares se caracterizan clínicamente por unos bajos niveles de GGT sérica a pesar de la presencia de colestasis. En todos los demás trastornos enumerados el nivel de GGT sérica está elevado.
BAAT, transportador de ácido biliares; BSEP, bomba exportadora de sales biliares; CFTR, regulador transmembrana de la fibrosis quística; CIFP, colestasis intrahepática familiar progresiva; CIRB, colestasis intrahepática recurrente benigna; GGT, γ-glutamil transpeptidasa; HPPAD, hepatopatía poliquística autosómica dominante (quistes en el hígado solamente); NPPAR, nefropatía poliquística autosómica recesiva (quistes en el hígado y riñón).
De Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, et al.: Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference, Hepatology *2005;42:222-35.*

Al contrario que la hiperbilirrubinemia no conjugada, que puede ser fisiológica, la colestasis (elevación de cualquier grado de la bilirrubina conjugada) en el recién nacido **siempre es patológica** y es imperativo diferenciarlas con prontitud. Por tanto, el primer paso es la identificación de la colestasis. El siguiente paso es reconocer las afecciones que causan la colestasis y cuáles tienen tratamiento específico para prevenir una lesión adicional y evitar las complicaciones a largo plazo, como sepsis, endocrinopatía (hipotiroidismo o panhipopituitarismo), hepatotoxicidad nutricional causada por una enfermedad metabólica concreta (galactosemia) u otras enfermedades metabólicas (tirosinemia).

La enfermedad hepatobiliar puede ser la primera manifestación de una deficiencia homocigótica de α_1-antitripsina o de fibrosis quística. La hepatopatía neonatal también puede asociarse con sífilis congénita e infecciones víricas específicas, sobre todo por virus ECHO y virus del herpes, incluidos los citomegalovirus. Estos patógenos suponen un pequeño porcentaje de casos de síndrome de hepatitis neonatal. Los virus de la hepatitis (A, B y C) rara vez causan colestasis neonatal.

La etapa última y fundamental en la evaluación de los recién nacidos con colestasis consiste en diferenciar la atresia biliar extrahepática de la hepatitis neonatal.

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA

Hepatitis neonatal

El término *hepatitis neonatal* implica colestasis intrahepática (v. fig. 356-1), que tiene varias formas (v. tablas 356-1 y 356-3).

booksmedicos.org

Tabla 356-2 Valor de las pruebas específicas para la evaluación de pacientes con sospecha de colestasis neonatal

PRUEBA	VALOR DE LA PRUEBA
Fraccionamiento de la bilirrubina sérica (es decir, evaluación del nivel sérico de bilirrubina conjugada)	Indica colestasis
Valoración del color de las heces (¿tiene el bebé heces pigmentadas o acólicas?)	Indica flujo biliar hacia el intestino
Medición de ácidos biliares en suero y orina	Confirma colestasis; puede indicar error congénito de la biosíntesis de ácidos biliares
Función de síntesis hepática (albúmina, estudio de coagulación)	Indica gravedad de la disfunción hepática
Fenotipo de α_1-antitripsina	Sugiere (o excluye) PiZZ
Tiroxina y TSH	Sugiere (o excluye) endocrinopatía
Cloruro en sudor y análisis de mutación	Sugiere (o excluye) fibrosis quística
Aminoácidos en suero y orina y sustancias reductoras en orina	Sugiere (o excluye) hepatopatía metabólica
Ecografía	Sugiere (o excluye) quiste de colédoco; puede detectar el signo del cordón triangular, sugestivo de atresia biliar
Gammagrafía hepatobiliar	Ilustra la permeabilidad u obstrucción del conducto biliar
Biopsia hepática	Distingue la atresia biliar; sugiere diagnóstico alternativo

PiZZ, inhibidor de la proteasa de fenotipo ZZ; TSH, tirotropina.

La **hepatitis neonatal idiopática,** que puede ser esporádica o corresponder a una forma familiar, es una enfermedad de causa desconocida. Presumiblemente, los pacientes con la forma esporádica tienen una enfermedad metabólica o vírica específica aunque todavía sin definir. Por otra parte, las formas familiares pueden reflejar una alteración genética o metabólica. En el pasado, en esta categoría se incluía a los pacientes con deficiencia de α_1-antitripsina.

El **síndrome de Aagenaes** es una forma de colestasis intrahepática familiar asociada con linfedema de las extremidades inferiores. El motivo de esta asociación se desconoce y puede atribuirse a la disminución del flujo linfático hepático o a una hipoplasia linfática hepática. Los pacientes suelen presentar episodios de colestasis con elevación de los niveles séricos de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y ácidos biliares. Entre episodios, los pacientes suelen permanecer asintomáticos y los indicadores bioquímicos mejoran. En comparación con otros tipos de colestasis neonatal hereditaria, los pacientes con este síndrome tienen un pronóstico relativamente bueno, pues más de la mitad puede lograr una esperanza de vida normal. El locus genético del síndrome de Aagenaes se ubica en un intervalo 6,6 cM del cromosoma 15q.

El **síndrome de Zellweger (cerebrohepatorrenal)** es un trastorno genético autosómico recesivo infrecuente caracterizado por una degeneración progresiva del hígado y los riñones (v. cap. 80.2). La incidencia se estima en 1/100.000 nacimientos; la enfermedad suele tener un desenlace mortal en el plazo de 6-12 meses. Los niños afectados presentan hipotonía generalizada grave y una afectación intensa de la función neurológica con retraso psicomotor. La forma de la cabeza es anómala y la cara inusual, hay hepatomegalia, quistes en la corteza renal, calcificación en forma de puntos en las rótulas y el trocánter mayor, así como anomalías oculares. En la exploración ultraestructural se observa la ausencia de peroxisomas en las células hepáticas. La RM realizada en el tercer trimestre permite analizar la formación de circunvoluciones y la mielinización cerebral, lo que facilita el diagnóstico prenatal de este síndrome.

La **enfermedad neonatal por depósito de hierro (hemocromatosis neonatal)** es una enfermedad de progresión rápida caracterizada por el aumento de los depósitos de hierro en el hígado, el corazón y los órganos endocrinos sin que se incrementen en el sistema reticuloendotelial. Los pacientes presentan insuficiencia multiorgánica y menor supervivencia. Se han registrado casos de incidencia familiar, y es frecuente que en la misma familia haya varios recién nacidos afectados de forma repetida. Se trata de un trastorno aloinmunitario con anticuerpos maternos dirigidos contra el hígado fetal. Los hallazgos de laboratorio consisten en hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, hiperferritinemia e hipoprotrombinemia profunda. Los niveles de aminotransferasas séricas pueden estar elevados al principio, pero se normalizan al avanzar la enfermedad. El diagnóstico suele confirmarse mediante biopsia de la mucosa bucal o por RM que pone de manifiesto siderosis extrahepática. El pronóstico es malo, aunque el trasplante hepático puede ser curativo. A pesar de los primeros informes alentadores, el uso combinado de antioxidantes y prostaglandinas en infusión con quelación puede que no mejore el pronóstico de los pacientes con enfermedad neonatal por depósito de hierro de un modo uniforme. Aunque la recuperación de la enfermedad neonatal por depósito de hierro de forma espontánea o con tratamiento médico es infrecuente, se ha descrito la posibilidad de una recuperación histológica con regresión de la fibrosis. El diagnóstico diferencial debe establecerse con la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar, los trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial, la galactosemia, la tirosinemia, las hepatitis víricas (VHS, CMV), la sífilis congénita y la hepatitis neonatal idiopática.

La hemocromatosis neonatal parece ser una enfermedad aloinmunitaria gestacional y su reaparición con carácter grave en los embarazos de riesgo puede reducirse mediante el tratamiento materno con inmunoglobulina intravenosa en dosis altas (1 g/kg) durante la gestación (empezando a las 18 semanas de edad gestacional). Después del nacimiento, los recién nacidos afectados reciben tratamiento con exanguinotransfusiones e inmunoglobulina intravenosa (1 g/kg), que mejora la supervivencia y reduce la necesidad de trasplante hepático).

Trastornos del transporte, secreción, conjugación y biosíntesis de ácidos biliares

La *colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1 (CIFP 1) o enfermedad de FIC1* (antes denominada **enfermedad de Byler**) es una forma grave de colestasis intrahepática. La enfermedad fue descrita inicialmente en el grupo Amish de Jacob Byler. Los pacientes afectados presentan esteatorrea, prurito, raquitismo por deficiencia de vitamina D, cirrosis de desarrollo gradual y unos niveles **bajos** de γ-glutamil transpeptidasa (GGT). La ausencia de escasez de conductos biliares y las características extrahepáticas diferencian este trastorno del síndrome de Alagille.

La **CIFP 1** (deficiencia de FIC1) se ha localizado en el cromosoma 18q12 y se debe a un defecto en el gen de F1C1 (*ATP8B1;* v. tablas 356-3 y 356-4). El F1C1 es una adenosina trifosfatasa de tipo P que funciona como aminofosfolípido flipasa, facilitando la transferencia de fosfatidil serina y de fosfatidil etanolamina desde la hemilámina exterior a la interior de la membrana celular. El F1C1 puede intervenir también en la absorción intestinal de ácidos biliares como se sugiere por el alto nivel de la expresión en el intestino. Un F1C1 defectivo puede dar lugar también a otra forma de colestasis intrahepática: la **colestasis intrahepática benigna recurrente (CIBR) tipo 1.** La enfermedad se caracteriza por brotes recidivantes de colestasis, ictericia y prurito intenso que duran de 2 semanas a 6 meses; puede durar hasta 5 años.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 356-3 Defectos moleculares causantes de hepatopatía

GEN	PROTEÍNA	FUNCIÓN, SUSTRATO	TRASTORNO
ATP8b1	FIC1	ATPasa de tipo P, aminofosfolípido translocasa que voltea la fosfatidil serina y la fosfatidil etanolamina desde la capa externa a la capa interna de la membrana canalicular	CIFP 1 (enfermedad de Byler), CIRB 1, CFG
ABCB11	BSEP	Proteína canalicular con cassette de unión a ATP (familia de proteínas ABC); actúa como bomba transportadora de ácidos biliares a través del dominio canalicular	CIFP 2, CIRB 2
ABCB4	MDR3	Proteína canalicular con cassette de unión a ATP (familia de proteínas ABC); trabaja como fosfolípido flipasa en la membrana canalicular	CIFP 3, CIG, colelitiasis
AKR1D1	5β-reductasa	Gen 3-oxoΔ-4-esteroide 5β-reductasa; regula la síntesis de ácidos biliares	SAB: colestasis neonatal con hepatitis de células gigantes
HSD3B7	C_{27}-3β-HSD	Gen 3β-hidroxi-5-C_{27} esteroide óxido reductasa (C_{27}-3β-HSD); regula la síntesis de ácidos biliares	SAB: colestasis intrahepática crónica
CYP7BI	CYP7BI	Oxiesterol 7α-hidroxilasa; regula la vía ácida de la síntesis de ácidos biliares	SAB: colestasis neonatal con hepatitis de células gigantes
JAG1	JAG1	Proteínas transmembrana de la superficie celular que interactúan con receptores Notch para regular el destino celular durante la embriogénesis	Síndrome de Alagille
TJP2	Proteína de las uniones estrechas	Pertenece a la familia de homólogos de la guanilato cinasa asociados a la membrana implicados en la organización de la unión intercelular epitelial y endotelial; regula la permeabilidad paracelular	CHF
BAAT	BAAT	Enzima que transfiere la parte de ácido biliar desde el tioéster acil coenzima A a la glicina o a la taurina	CHF
EPHX1	Epóxido hidrolasa	La epóxido hidrolasa microsómica regula la activación y desintoxicación de sustancias químicas exógenas	CHF
ABCC2	MRP2	Proteína canalicular con cassette fijadora de ATP (familia de proteínas ABC); regula el transporte canalicular de los conjugados GSH y arsénico	Síndrome de Dubin-Johnson
ATP7B	ATP7B	ATPasa de tipo P; funciona como bomba exportadora de cobre	Enfermedad de Wilson
CLDN1	Claudina 1	Proteína de unión estrecha	CEN
CIRH1A	Cirhina	¿Señalización celular?	CIINA
CFTR	CFTR	Canal de cloruro con cassette de unión a ATP (familia de proteínas ABC); regula el transporte de cloruro	Fibrosis quística
PKHD1	Fibrocistina	Proteína implicada en la función ciliar y en la tubulogénesis	NPPAR
PRKCSH	Hepatocistina	Se ensambla con la subunidad IIα de glucosidasa en el retículo endoplásmico	HPPAD
VPS33B	Proteína de ordenación vacuolar 33	Regula la fusión de proteínas a la membrana celular	ARC

ARC, síndrome de artrogriposis-disfunción renal-colestasis*; ATP, adenosina trifosfato; ATPasa, adenosina trifosfatasa; BAAT, transportador de ácidos biliares; BSEP, bomba exportadora de sales biliares; CEN, colangitis esclerosante neonatal con ictiosis, vacuolas leucocíticas y alopecia; CFG, colestasis familiar de Groenlandia; CFTR, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; CIFP, colestasis intrahepática familiar progresiva*; CIG, colestasis intrahepática de la gestación; CIINA, cirrosis infantil india de Norteamérica; CIRB, colestasis intrahepática recurrente benigna; GSH, glutatión; HCF, hipercolanemia familiar; HPPAD, hepatopatía poliquística autosómica dominante; NPPAR, nefropatía poliquística autosómica recesiva; SAB, defecto de síntesis de ácidos biliares. (*γ-glutamil transpeptidasa baja [CIFP tipos 1 y 2, CIRB tipos 1 y 2, ARC].)

De Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, et al.: Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference, Hepatology *2005;42:222-35.*

Los episodios varían de unos pocos al año hasta 1 por década y pueden afectar intensamente la calidad de vida. La CIFP tipo 1 puede deberse a una mutación finalizadora, un cambio del marco de lectura y a mutaciones por deleción; la CIBR tipo 1 se debe a mutaciones de aminoácido y de tipo *split*. Por lo general, los pacientes con CIBR tipo 1 tienen unos niveles normales de colesterol y de GGT.

La **CIFP tipo 2** *(deficiencia de BSEP)* se ha localizado en el cromosoma 2q24 y es similar a la CIFP, pero está presente en familias no Amish (Oriente Medio y europeas). La enfermedad se debe a defectos de la proteína BESP, un transportador canalicular de ácidos biliares dependiente de adenosina trifosfato *(ABCB11)*. La hepatopatía progresiva es consecuencia de la acumulación de ácidos biliares secundaria a la reducción de la secreción canalicular de ácidos biliares. También se han descrito mutaciones del gen *ABC11* en otro trastorno, CIBR tipo 2, caracterizado por brotes recidivantes de colestasis.

A diferencia de la PFIC 1 y la PFIC 2, los pacientes con **PFIC tipo 3** (enfermedad MDR3) tienen niveles **altos** de GGT. La enfermedad se debe a defectos en una fosfolípido flipasa canalicular, MDR3 *(ABCB4)*, que da lugar a una translocación deficiente de la fosfatidilcolina a través de la membrana canalicular. Las madres heterocigotas para este gen pueden desarrollar colestasis intrahepática durante el embarazo.

La **hipercolanemia familiar** se caracteriza por una concentración sérica elevada de ácidos biliares, prurito, retraso del crecimiento y coagulopatía. La hipercolanemia familiar es un rasgo genético complejo asociado con mutación de la ácido biliar coenzima A (CoA):aminoácido *N*-aciltransferasa (codificada por el gen *BAAT*), así como por mutaciones de la proteína 2 de la unión estrecha (codificada por *TJP 2*, denominado también *ZO-2*). La mutación de BAAT, que es una enzima que conjuga ácidos biliares, anula la actividad enzimática. Los pacientes homocigotos para esta mutación tienen sólo ácidos biliares no conjugados en la bilis.

booksmedicos.org

Tabla 356-4 Colestasis intrahepática familiar progresiva

	CIFP1	CIFP2	CIFP3
Transmisión	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva
Cromosoma	18q21-22	2q24	7q21
Gen	*ATP8B1/F1C1*	*ABCB11/BSEP*	*ABCB4/MDR3*
Proteína	FIC1	BSEP	MDR3
Localización	Hepatocito, colon, intestino, páncreas; en las membranas apicales	Hepatocito, membrana canalicular	Hepatocito, membrana canalicular
Función	Aminofosfolípido flipasa dependiente de ATP; efectos desconocidos en la señalización celular	Transportador de ácidos biliares dependiente de ATP	Translocación de fosfatidilcolina dependiente de ATP
Fenotipo	Colestasis progresiva, diarrea, esteatorrea, retraso del crecimiento, prurito intenso	Hepatitis de células gigantes colestásica rápidamente progresiva, retraso del crecimiento, prurito	Colestasis de inicio más tardío, hipertensión portal, mínimo prurito, litiasis intraductal y en la vesícula biliar
Histología	Colestasis leve inicial; bilis canalicular granular gruesa en ME	Hepatitis de células gigantes neonatal, bilis canalicular amorfa en ME	Proliferación de conductillos biliares, fibrosis periportal, en ocasiones cirrosis biliar
Características bioquímicas	GGT sérica normal; concentraciones de ácidos biliares altas en suero y bajas en la bilis	GGT sérica normal; concentraciones de ácidos biliares altas en suero y bajas en la bilis	GGT sérica elevada; FC biliar baja o ausente; LPX sérica ausente; concentraciones normales de ácidos biliares en la bilis
Tratamiento	Derivación biliar, exclusión ileal, trasplante hepático, pero tras el THO, aparece diarrea, esteatorrea, esteatosis hepática	Derivación biliar, trasplante hepático	AUDC si secreción residual de FC; trasplante hepático

ATP, adenosina trifosfato; AUDC, ácido ursodesoxicólico; BSEP, bomba exportadora de sales biliares; CIFP, colestasis intrahepática familiar progresiva; FC, fosfatidilcolina; GGT, γ-glutamil transpeptidasa; LPX, lipoproteína X; ME, microscopia electrónica; THO, trasplante hepático ortotópico.
De Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editores: Liver disease in children, *3.ª ed., Nueva York, 2007, Cambridge University Press.*

La mutación tanto de BAAT como de TJP 2 puede alterar el transporte y la circulación de los ácidos biliares. Los pacientes con hipercolanemia familiar suelen responder a la administración de ácido ursodesoxicólico.

Se ha propuesto que la **biosíntesis defectuosa de ácidos biliares** es un factor desencadenante o perpetuante de los trastornos colestásicos neonatales; la hipótesis es que los errores congénitos de la biosíntesis de ácidos biliares provocan una ausencia de ácidos biliares primarios tróficos o coleréticos y una acumulación de metabolitos atípicos (hepatotóxicos). Los errores congénitos de la biosíntesis de ácidos biliares son una causa de hepatopatía aguda y crónica; su detección precoz permite instaurar la sustitución de los ácidos biliares precisos, con lo que se revierte la lesión hepática. Se han descrito varios defectos específicos, que se detallan a continuación:

- La **deficiencia de Δ^4-3-oxoesteroide-5β reductasa,** el cuarto paso en el proceso de degradación del colesterol a ácidos biliares primarios, se manifiesta en forma de colestasis intensa e insuficiencia hepática que aparece poco después del nacimiento, con coagulopatía y lesión hepática grave semejante a la tirosinemia. La histología hepática se caracteriza por alteración lobulillar con células gigantes, transformación seudoacinar y estasis de bilis en los canalículos. Es necesario realizar una espectrometría de masas para constatar el aumento de la excreción urinaria de ácidos biliares y el predominio de los ácidos oxo-hidroxi y oxo-dihidroxicolenoico. El **tratamiento** con ácido cólico y ursodesoxicólico conlleva la normalización de los datos bioquímicos, histológicos y clínicos.
- La **deficiencia de la 3β-hidroxi-Δ^5-C_{27}-esteroide óxido reductasa (3β-HED),** el segundo paso en la biosíntesis del ácido biliar, causa colestasis intrahepática familiar progresiva. Los pacientes suelen tener ictericia y mayores niveles de aminotransferasa y hepatomegalia; los niveles de GGT y de coliglicina sérica son **normales.** La histología es variable, oscilando desde hepatitis de células gigantes hasta una hepatitis crónica. El diagnóstico, sugerido mediante espectrometría de masas por la detección en orina de ácidos biliares C^{24} que conservan la estructura 3β-hidroxi-Δ^5, puede confirmarse determinando la actividad 3β-HED en fibroblastos cultivados usando 7α-hidroxi-Δ^5 colesterol como sustrato. El tratamiento con ácidos biliares primarios, por vía oral para disminuir la actividad de la colesterol 7α-hidroxilasa, limitar la producción de ácidos biliares 3β-hidroxi-Δ^5 y facilitar el aclaramiento hepático, ha sido eficaz para revertir la lesión hepática.

DEFICIENCIA DE ÁCIDO BILIAR-COENZIMA A LIGASA

La conjugación con los aminoácidos glicina y taurina es el paso final de la síntesis de ácidos biliares. Hay dos enzimas que catalizan la amidación de los ácidos biliares. En la primera reacción se forma un tioéster de CoA por la ácido biliar-CoA ligasa, que es la enzima limitante de la velocidad. La otra reacción implica el acoplamiento de glicina o taurina y la cataliza una ácido biliar-CoA:aminoácido *N*-aciltransferasa citoplásmica. Se han descrito varios pacientes con deficiencia de la ácido biliar-CoA ligasa. Los pacientes presentan hiperbilirrubinemia conjugada, retraso del crecimiento o deficiencia de vitaminas liposolubles, y en ellos se ha identificado una mutación del gen de dicha enzima. La administración de conjugados del ácido biliar primario (ácido glicocólico) puede ser beneficiosa y puede corregir la malabsorción de las vitaminas liposolubles y mejorar el crecimiento.

TRASTORNOS DE LA EMBRIOGÉNESIS

El **síndrome de Alagille** (displasia arteriohepática) es el síndrome más común con hipoplasia de conductos biliares intrahepáticos. La «escasez» de conductos biliares (con frecuencia denominada por error *atresia biliar intrahepática*) designa una ausencia o una acusada reducción del número de conductos biliares interlobulillares en las tríadas portales, con ramas de tamaño normal de la vena porta y de la arteriola hepática. La biopsia en las primeras fases de la vida pone de manifiesto con frecuencia un proceso inflamatorio que afecta a los conductos biliares; las posteriores muestras de biopsia revelan una disminución de la inflamación con reducción residual del número y diámetro de los conductos biliares, análogo al «síndrome de desaparición de los conductos biliares» observado en adultos con trastornos de mediación inmunitaria. La evaluación seriada de la histología hepática sugiere con frecuencia una destrucción progresiva de los conductos biliares.

Las **manifestaciones clínicas** del síndrome de Alagille se expresan en grado variable y pueden ser inespecíficas, incluidos rasgos faciales inusuales (frente ancha, ojos hundidos y muy separados, nariz larga y recta y mandíbula poco desarrollada). También puede haber anomalías oculares (embriotoxón posterior, microcórnea, drusas del disco óptico,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

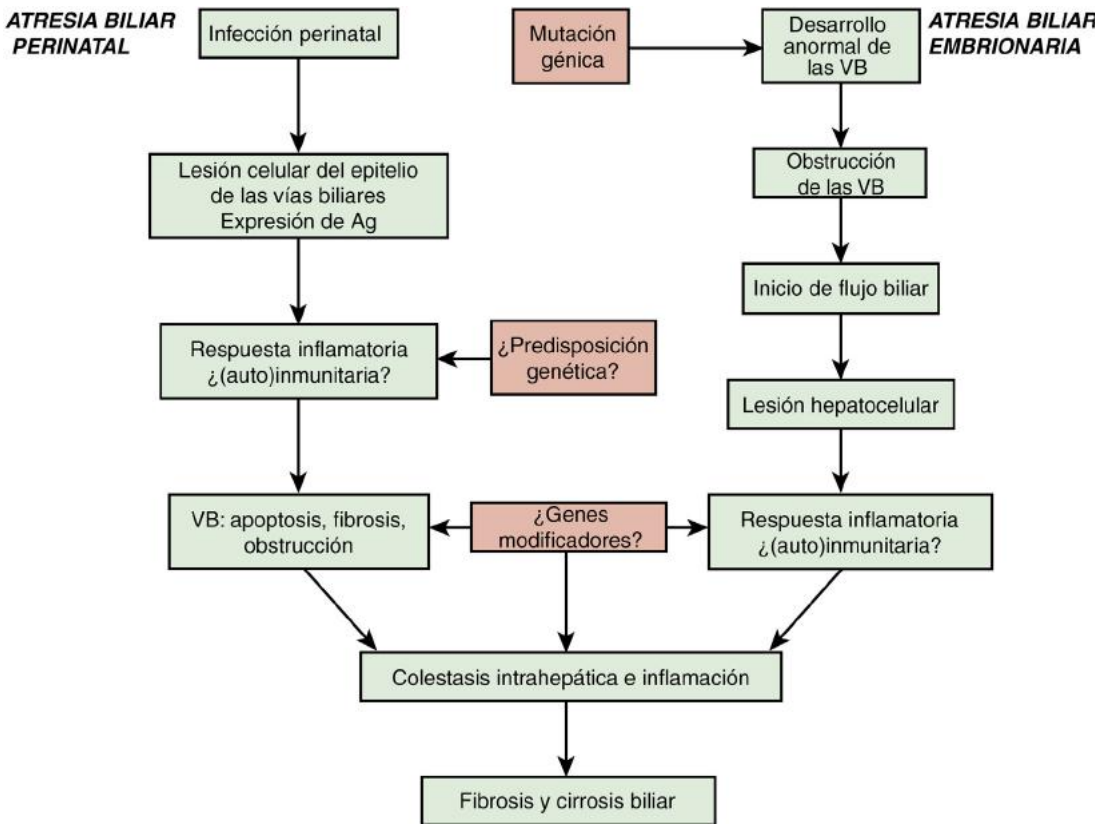

Figura 356-2 **Vías propuestas de la patogenia de 2 formas de atresia biliar (AB).** Puede producirse la AB *perinatal* cuando un suceso lesivo perinatal, como una infección vírica colangiotrópica, desencadena lesión de las células epiteliales de las vías biliares (VB) y exposición a autoantígenos o neoantígenos que desencadenan una respuesta inmunitaria posterior. La inflamación resultante induce apoptosis y necrosis del epitelio de las VB extrahepáticas, lo que da lugar a la obliteración fibrosa de la luz y obstrucción de las VB. Las VB intrahepáticas pueden ser también dianas del ataque inmunitario (¿autoinmunitario?) TH1 continuo, que da lugar a fibrosis portal progresiva y que culmina en cirrosis biliar. La AB *embrionaria* puede deberse a mutaciones en genes que controlan la formación o diferenciación normal de los conductos biliares, que de modo secundario induce una respuesta inflamatoria/inmunitaria en el interior del conducto colédoco e hígado después del comienzo del flujo de bilis alrededor de las 11-13 semanas de gestación. Después se produce una lesión secundaria del hepatocito y de los conductos biliares intrahepáticos como consecuencia de una lesión colestásica o como dianas de una respuesta inmunitaria (¿autoinmunitaria?) que se desarrolla. El resultado final es colestasis intrahepática y fibrosis de los tractos portales, que culminan en cirrosis biliar. Otros factores destacados pueden ser el papel desempeñado por una predisposición genética a la autoinmunidad y genes modificadores que determinan la extensión y tipo de respuesta celular e inmunitaria y la generación de fibrosis. *(De Mack CL, Sokol RJ: Unraveling the pathogenesis and etioloy of biliary atresia.* Pediatr Res *2005;57:87R-94R).*

cámara anterior superficial), anomalías cardiovasculares (por lo general, estenosis pulmonar periférica, a veces tetralogía de Fallot, atresia pulmonar, comunicación interventricular o interauricular, coartación aórtica), defectos vertebrales (vértebras en mariposa, vértebras fusionadas, espina bífida oculta, anomalías costales) y nefropatía tubulointersticial. Otros hallazgos, como talla baja, insuficiencia pancreática y espermatogénesis defectuosa, pueden reflejar o producir una deficiencia nutricional. El pronóstico para una supervivencia larga es bueno, aunque es probable que el paciente tenga prurito, xantomas con hipercolesterolemia marcada y complicaciones neurológicas por deficiencia de vitamina E si no se trata. Las mutaciones del gen humano Jagged 1 *(JAG1),* que codifica un ligando del receptor Notch, están vinculadas al síndrome de Alagille.

ATRESIA BILIAR

El término *atresia biliar* es impreciso, porque la anatomía de los conductos biliares anormales varía mucho de unos pacientes a otros. Una denominación más exacta que refleje la fisiopatología sería la de colangiopatía obliterante no quística. La *colangiopatía obliterante* puede dividirse en dos tipos principales: quística y no quística. En la forma quística se engloban los diferentes tipos de quistes del colédoco, mientras que en la forma no quística se incluyen los dos tipos de atresia biliar (fetal y perinatal), además de la colangitis esclerosante neonatal.

Los pacientes pueden tener obliteración del segmento distal de los conductos biliares con conductos extrahepáticos permeables hasta el hilio hepático. Ésta es una lesión infrecuente que se puede corregir con cirugía. La forma más habitual de atresia biliar, que representa alrededor del 85% de los casos, es la obliteración de todo el árbol biliar extrahepático en o por encima del hilio hepático; esta lesión plantea un problema mucho más difícil para el tratamiento quirúrgico. La mayoría de los pacientes con atresia biliar (85-90%) tienen un comienzo posnatal de la obliteración progresiva de los conductos biliares; la forma de comienzo fetal embrionario se presenta al nacimiento y se asocia con otras anomalías congénitas (situs inversus, poliesplenia, malrotación intestinal, cardiopatía congénita compleja) dentro del espectro de poliesplenia (atresia biliar y malformación esplénica) (fig. 356-2; v. cap. 431.11). El inicio posnatal puede ser un proceso mediado por mecanismos inmunitarios o infecciosos.

La atresia biliar se detecta en 1/10.000-15.000 nacidos vivos. La atresia biliar es más frecuente en los países del este asiático. Los pacientes pueden ser nacidos a término o prematuros. Las pruebas de detección selectiva de atresia biliar no son universales en todos los lactantes tras el nacimiento, pero en zonas de alto riesgo se han utilizado con cierto éxito tarjetas de color para heces que ayudan a detectar heces acólicas. Además, en cualquier lactante con ictericia persistente o de nueva aparición pasadas 8 semanas de vida se debe realizar un cribado de colestasis determinando las concentraciones de bilirrubina directa y total.

Diferenciación entre hepatitis neonatal idiopática y atresia biliar

Puede ser difícil diferenciar claramente entre lactantes con atresia biliar, que requieren corrección quirúrgica, y lactantes con enfermedad intrahepática (hepatitis neonatal) y conductos biliares permeables. Ninguna técnica

booksmedicos.org

bioquímica o de imagen es del todo satisfactoria por sí sola. Los esquemas diagnósticos integran los datos clínicos, los antecedentes, así como los hallazgos bioquímicos y radiológicos.

La hepatitis neonatal idiopática tiene una incidencia familiar de alrededor del 20%, mientras que la atresia biliar es improbable que recidive en la misma familia. En unos pocos lactantes con atresia biliar de comienzo fetal aumenta la incidencia de otras anomalías, como el síndrome de poliesplenia con heteroataxia abdominal, malrotación, levocardia y anomalías vasculares intraabdominales. La hepatitis neonatal parece ser más frecuente en lactantes prematuros o pequeños para la edad gestacional. Las heces acólicas persistentes sugieren obstrucción biliar (atresia biliar), pero los pacientes con hepatitis neonatal idiopática grave pueden tener una afectación transitoria grave de la excreción biliar. La presencia de heces bien pigmentadas descarta la atresia biliar, como también lo hace el hallazgo de líquido teñido de bilis en el sondaje duodenal. Mediante la palpación del hígado se puede encontrar un tamaño o consistencia anómala en pacientes con atresia biliar extrahepática; este hallazgo es menos frecuente en la hepatitis neonatal idiopática.

La ecografía abdominal es un instrumento diagnóstico útil para evaluar la colestasis neonatal, ya que permite detectar coledocolitiasis, perforación del conducto biliar u otras anomalías estructurales del árbol biliar como un quiste del colédoco. En pacientes con atresia biliar, mediante ecografía se pueden detectar anomalías asociadas como poliesplenia y malformaciones vasculares abdominales. En estos enfermos, la vesícula biliar no se visualiza o se ve una microvesícula. La ecografía en niños con colestasis intrahepática causada por hepatitis neonatal idiopática, fibrosis quística o nutrición parenteral total puede revelar hallazgos similares. En pacientes con atresia biliar puede observarse el signo ecográfico del cordón triangular, que es una masa fibrosa en forma de cono craneal a la bifurcación de la vena porta (figs. 356-3 y 356-4). La densidad ecogénica, que representa los restos fibrosos en el hilio hepático en casos de atresia biliar tratados mediante cirugía, puede ser de ayuda diagnóstica para evaluar a pacientes con colestasis neonatal.

La gammagrafía hepatobiliar con derivados del ácido iminodiacético marcados con tecnecio es una prueba sensible pero inespecífica en casos de atresia biliar. No identifica otras anomalías estructurales del árbol biliar o anomalías vasculares. La falta de especificidad de la prueba y la necesidad de esperar 5 días hacen que esta técnica sea menos práctica y de utilidad limitada para la evaluación de niños con sospecha de atresia biliar.

La biopsia hepática percutánea es una técnica muy útil para evaluar enfermedades hepatobiliares neonatales, ya que proporciona los datos discriminatorios más fiables. La atresia biliar se caracteriza por proliferación de los conductos biliares, presencia de tapones de bilis y edema y fibrosis portal o perilobulillar, mientras que la arquitectura hepática lobulillar básica se conserva intacta. En la hepatitis neonatal hay enfermedad hepatocelular difusa grave, con distorsión de la arquitectura lobulillar, notable infiltración con células inflamatorias y necrosis hepatocelular focal; los conductillos biliares presentan poca alteración. La transformación en células gigantes se encuentra en lactantes con cualquiera de las dos enfermedades y carece de especificidad diagnóstica.

Los cambios histológicos observados en pacientes con hepatitis neonatal idiopática también pueden darse en otras enfermedades, como la deficiencia de α_1-antitripsina, galactosemia y varias formas de colestasis intrahepática. Aunque puede detectarse una escasez de conductos biliares intrahepáticos mediante biopsia hepática incluso en las primeras semanas de vida, las biopsias posteriores muestran en estos pacientes un patrón más característico.

Tratamiento de los pacientes con sospecha de atresia biliar

Todos los pacientes en quienes se sospeche una atresia biliar deben someterse a laparotomía exploratoria y colangiografía directa para determinar la presencia y el punto de obstrucción. El drenaje directo se puede hacer en los pocos enfermos con lesiones corregibles. Cuando no se encuentra una lesión susceptible de corrección, el examen de fragmentos congelados del hilio hepático puede detectar la presencia de epitelio biliar y determinar el tamaño y la permeabilidad de los conductos biliares residuales. En algunos casos el colangiograma indica que el árbol biliar es permeable, pero de calibre reducido, lo que sugiere que la colestasis no se debe a obliteración del tracto biliar, sino a escasez de conductos biliares o a una disminución notable del flujo en presencia

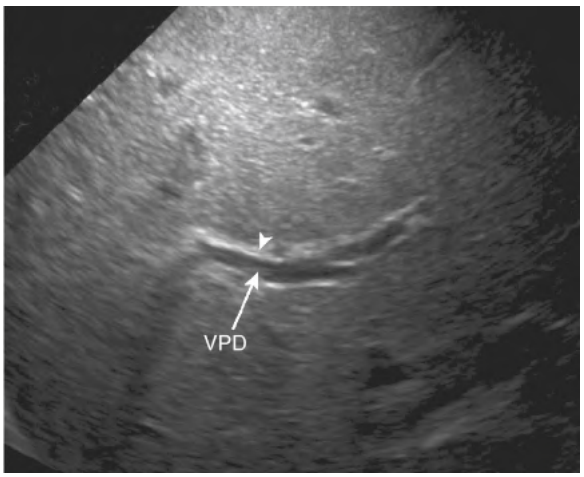

Figura 356-4 Atresia biliar en un varón de 8 semanas con hiperbilirrubinemia directa. La ecografía transversal muestra el signo del cordón triangular que se observa como un cordón lineal de ecogenicidad *(punta de flecha)* a lo largo de la vena porta derecha (VPD). *(De Lowe LH: Imaging hepatobiliary disease in children*, Semin Roentgenol *2008;43:39-49, fig. 1B).*

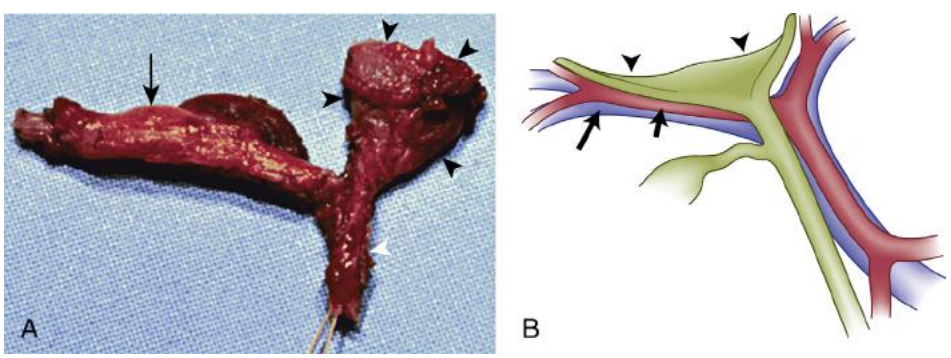

Figura 356-3 Hallazgos quirúrgicos de la atresia biliar. **A,** Fotografía de una pieza quirúrgica de conductos biliares extrahepáticos obliterados donde se observa el resto ductal fibroso *(puntas de flecha negras)* en el hilio hepático, la vesícula biliar atrésica *(flecha)* y el conducto colédoco fibroso *(punta de flecha blanca)*. El resto ductal fibroso es una masa triangular de forma cónica. **B,** Dibujo esquemático que representa la relación anatómica entre el resto ductal fibroso y los vasos sanguíneos alrededor del hilio hepático. El resto ductal fibroso triangular en forma de cono *(puntas de flecha negras, verde)* está situado en posición anterior y ligeramente superior a la vena porta *(flecha larga, azul)* y la arteria hepática *(flecha corta, rojo)*. (**A,** *De Park WH, Choi SO, Lee HJ, et al.: A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis*, J Pediatr Surg *1997;32:1555-59*).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de enfermedad intrahepática. En estos casos debe evitarse la sección transversal o la disección adicional del hilio hepático.

En pacientes en los que no se encuentre una lesión corregible debe realizarse una **hepatoportoenterostomía de Kasai.** La razón para esta operación es que puede haber minúsculos restos de conductos biliares, representantes de canales residuales, en el tejido fibroso del hilio hepático; estos canales pueden continuarse directamente con el sistema de conductos intrahepáticos. En estos casos, la sección transversal del hilio hepático con anastomosis del intestino a la superficie proximal de la sección puede permitir el drenaje. Si no se restablece el flujo con rapidez en los primeros meses de vida se produce una obliteración progresiva y cirrosis. Si se encuentran canales microscópicos con permeabilidad superior a 150 µm de diámetro es probable el restablecimiento postoperatorio del flujo biliar. La tasa de éxito para el restablecimiento de un flujo biliar adecuado mediante la operación de Kasai es mucho mayor (90%) si se realiza antes de la 8.ª semana de vida. Por tanto, hay que subrayar la importancia de remitir y evaluar de forma precoz a los lactantes con sospecha de atresia biliar.

Algunos pacientes con atresia biliar, incluso los del tipo «incorregible», obtienen beneficios a largo plazo con intervenciones como la técnica quirúrgica de Kasai. En la mayoría de los casos persiste cierto grado de disfunción hepática. Los pacientes con atresia biliar suelen tener inflamación persistente del árbol biliar intrahepático, que sugiere la existencia de un trastorno dinámico donde se ve afectado todo el sistema hepatobiliar al completo. Ello puede explicar el desarrollo final de complicaciones como hipertensión portal. El beneficio a corto plazo de la hepatoportoenterostomía es la descompresión y el drenaje suficientes para prevenir el comienzo de cirrosis y mantener el crecimiento hasta que se pueda hacer un trasplante de hígado.

TRATAMIENTO DE LA COLESTASIS CRÓNICA

En cualquier forma de colestasis neonatal, ya sea por hepatitis neonatal idiopática, colestasis intrahepática o atresia biliar, los pacientes afectados presentan un riesgo mayor de progresión y de sufrir complicaciones de la colestasis crónica. Esto refleja los diversos grados de capacidad funcional hepática residual y se debe directa o indirectamente a la disminución del flujo biliar. Cualquier sustancia normalmente excretada a la bilis se retiene en el hígado, con la consiguiente acumulación en tejidos y en plasma. Las sustancias involucradas son los ácidos biliares, bilirrubina, colesterol y oligoelementos. La disminución de la liberación de ácidos biliares al intestino proximal causa una digestión y absorción inadecuadas de triglicéridos de cadena larga y de vitaminas liposolubles de la dieta. El deterioro del metabolismo hepático puede alterar el equilibrio hormonal y el uso de los nutrientes. La afectación progresiva del hígado puede causar cirrosis biliar, con hipertensión portal e insuficiencia hepática.

El tratamiento de estos pacientes es empírico y se guía por una monitorización cuidadosa (tabla 356-5). No se conoce ningún tratamiento eficaz que detenga la progresión de la colestasis o que impida la lesión hepatocelular adicional y la cirrosis.

Un problema principal es el retraso del crecimiento, debido en parte a malabsorción y malnutrición resultantes de una digestión y absorción ineficaces de grasa de la dieta. El consumo de fórmulas con triglicéridos de cadena media puede mejorar el equilibrio calórico.

La colestasis crónica y una supervivencia prolongada hacen que los niños con enfermedad hepatobiliar puedan tener deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E y K). La absorción inadecuada de grasas y vitaminas liposolubles puede exacerbarse con la administración de fármacos quelantes de los ácidos biliares como la colestiramina. La enfermedad metabólica ósea es habitual.

En pacientes con colestasis crónica puede mantenerse la concentración de vitamina A en niveles normales mediante la administración complementaria de ésteres de vitamina A por vía oral. En estos enfermos es esencial controlar el nivel de vitamina A.

En la colestasis crónica se produce un **síndrome neuromuscular degenerativo** causado por malabsorción de vitaminas liposolubles y deficiencia de vitamina E; los niños afectados presentan arreflexia progresiva, ataxia cerebelosa, oftalmoplejía y disminución de la sensibilidad vibratoria. Se han encontrado lesiones morfológicas específicas en el sistema nervioso central, nervios periféricos y músculos. Estas lesiones son evitables y en la actualidad son raras; pueden revertirse potencialmente en niños menores de 3-4 años. Los niños afectados tienen concentraciones plasmáticas bajas de vitamina E, aumento de la hemólisis de peróxido de hidrógeno y una proporción baja de vitamina E sérica respecto a los lípidos totales (<0,6 mg/g en niños menores de 12 años y <0,8 mg/g en niños mayores). La deficiencia de vitamina E puede prevenirse con la administración oral de dosis altas (hasta 1.000 UI/día); los pacientes incapaces de absorber la cantidad suficiente pueden requerir que se les administre D-α-tocoferol polietilenglicol-1.000 succinato por vía oral. Se pueden controlar los niveles séricos para comprobar la eficacia del tratamiento.

El **prurito** es una complicación especialmente incómoda de la colestasis crónica, a menudo con aparición de xantomas. Ambos hallazgos parecen deberse a la acumulación de colesterol y ácidos biliares en suero y tejidos. Es difícil eliminar estos compuestos retenidos cuando los conductos biliares están obstruidos, pero si hay cierto grado de permeabilidad de dichos conductos, la administración de ácido ursodesoxicólico puede aumentar el flujo biliar o interrumpir la circulación enterohepática de ácidos biliares y disminuir así los xantomas y mejorar el prurito (v. tabla 356-5). El tratamiento con ácido ursodesoxicólico también puede reducir los niveles de colesterol sérico. La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/24 horas.

Tabla 356-5 Tratamiento médico sugerido de la colestasis persistente

ALTERACIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO
Malnutrición por malabsorción de los triglicéridos de cadena larga de la dieta	Sustitución con una dieta o complementos que contengan triglicéridos de cadena media
Malabsorción de vitaminas liposolubles:	
Deficiencia de vitamina A (ceguera nocturna, piel gruesa)	Sustitución con 10.000-15.000 UI/día
Deficiencia de vitamina E (degeneración neuromuscular)	Sustitución con 50-400 UI/día, como tocoferol-α o TPGS, por vía oral
Deficiencia de vitamina D (enfermedad del metabolismo óseo)	Sustitución con 5.000-8.000 UI/día de vitamina D_2 o 3-5 µg/kg/día de 25-hidroxicolecalciferol
Deficiencia de vitamina K (hipoprotrombinemia)	Sustitución con 2,5-5 mg en días alternos de derivados hidrosolubles de menadiona
Déficit de micronutrientes	Complementos de calcio, fosfato o zinc
Deficiencia de vitaminas hidrosolubles	Complementos con el doble de la dosis diaria recomendada
Retención de constituyentes biliares, como colesterol (prurito o xantomas)	Administrar ácidos biliares coleréticos (ácido ursodesoxicólico, 15-30 mg/kg/día)
Hepatopatía progresiva; hipertensión portal (varices hemorrágicas, ascitis, esplenomegalia)	Tratamiento provisional (control de la hemorragia, restricción de sal, espironolactona)
Hepatopatía terminal (insuficiencia hepática)	Trasplante

TPGS, D-tocoferol polietilenglicol-1.000 succinato.

booksmedicos.org

La derivación biliar externa parcial es eficaz en el tratamiento del prurito refractario al tratamiento médico y conlleva un pronóstico favorable en un grupo seleccionado de pacientes con colestasis crónica que aún no han desarrollado cirrosis. La técnica quirúrgica implica la resección de un segmento intestinal que se va a utilizar como conducto biliar. Un extremo del conducto se fija a la vesícula biliar y el otro se exterioriza a la piel, formando un estoma. El principal inconveniente del procedimiento es la necesidad de por vida de tener que utilizar una bolsa de ostomía.

La fibrosis y cirrosis progresivas llevan al desarrollo de hipertensión portal y, en consecuencia, a ascitis y varices hemorrágicas. La presencia de ascitis es un factor de riesgo para el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea. El primer paso en el tratamiento de los pacientes con ascitis es descartar la peritonitis bacteriana espontánea y restringir la ingesta de sodio a 0,5 g (alrededor de 1-2 mEq/kg/24 horas). No hay necesidad de restringir los líquidos en pacientes con una función renal adecuada. Si esto es ineficaz, los diuréticos pueden ser útiles. El diurético de elección es la espironolactona (3-5 mg/kg/24 horas repartidos en 4 tomas). Si este fármaco solo no controla la ascitis, puede ser beneficioso añadir otro diurético como tiazida o furosemida. Los pacientes con ascitis pero sin edema periférico tienen riesgo de reducción del volumen plasmático y de la diuresis durante el tratamiento con diuréticos. La ascitis a tensión altera el flujo sanguíneo renal y la hemodinámica sistémica. La paracentesis y la infusión de albúmina intravenosa pueden mejorar la hemodinámica, la perfusión renal y los síntomas. El seguimiento consiste en asesoramiento dietético y control de la concentración sérica y urinaria de electrólitos.

En pacientes con hipertensión portal es habitual la aparición de hemorragias por varices e hiperesplenismo. Es esencial determinar la causa de hemorragia, porque los episodios de hemorragia digestiva en pacientes con hepatopatía crónica pueden deberse a gastritis o a úlcera péptica. Puesto que el tratamiento de estas complicaciones es diferente, es necesario un diagnóstico diferencial (a veces mediante endoscopia) antes de empezar el tratamiento. Si el paciente presenta depleción de volumen se hará una transfusión sanguínea evitando transfundir en exceso, lo que podría provocar más hemorragia. En niños no se recomienda el uso de taponamiento con balón porque puede causar complicaciones significativas. La escleroterapia o la ligadura endoscópica de las varices pueden ser medidas paliativas útiles para tratar las varices hemorrágicas y mejores que las alternativas quirúrgicas.

En los casos de hepatopatía avanzada el trasplante hepático tiene un éxito superior al 85%. Si la operación es técnicamente factible prolongará la vida y corregirá el error metabólico en enfermedades como la deficiencia de α_1-antitripsina, tirosinemia y la enfermedad de Wilson. El éxito depende de unos cuidados intra, pre y postoperatorios adecuados y del uso prudente de agentes inmunosupresores. La escasez de donantes de hígados pequeños limita mucho la posibilidad de trasplantes en niños y lactantes. El uso de trasplantes de tamaño reducido a partir de donantes vivos aumenta las posibilidades de tratar con éxito a los niños pequeños.

PRONÓSTICO

En pacientes con hepatitis neonatal idiopática la variabilidad del pronóstico refleja lo heterogéneo de la enfermedad. En casos esporádicos, un 60-70% se recuperan sin presentar signos de alteración hepática estructural o funcional. En alrededor del 5-10% de los casos hay fibrosis o inflamación persistente, y un porcentaje menor presenta hepatopatía más grave, como cirrosis. En lactantes la muerte suele producirse al comienzo de la evolución de la enfermedad, y se debe a hemorragia o sepsis. Entre los lactantes con hepatitis neonatal idiopática de tipo familiar sólo se recuperan el 20-30%; un 10-15% evolucionará a hepatopatía crónica con cirrosis. Puede ser necesario el trasplante de hígado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

356.2 Colestasis en niños mayores

H. Hesham Abdel-Kader Hassan y William F. Balistreri

La mayoría de los casos de colestasis con inicio tras el período neonatal se deben a hepatitis vírica aguda o a la exposición a fármacos hepatotóxicos. Sin embargo, muchas de las enfermedades causantes de colestasis neonatal también pueden producir colestasis crónica en pacientes de más edad. Por tanto, hay que explorar a los niños mayores y los adolescentes con hiperbilirrubinemia conjugada para descartar hepatitis vírica aguda o crónica, deficiencia de α_1-antitripsina, enfermedad de Wilson, hepatopatía asociada a enfermedad intestinal inflamatoria, hepatitis autoinmunitaria, daño hepático de origen farmacológico y síndromes de colestasis intrahepática. Otras causas posibles son obstrucción por colelitiasis, tumores abdominales, adenopatías o inflamación hepática por ingestión de fármacos. El tratamiento de la colestasis en niños mayores es similar al propuesto para la colestasis neonatal (v. tabla 356-5).

Capítulo **357**

Enfermedades metabólicas del hígado

Alexandra N. Menchise y William F. Balistreri

Las enfermedades metabólicas del hígado, aunque individualmente son raras, en conjunto representan una causa importante de morbilidad y mortalidad. El hígado desempeña un papel central en las fases de síntesis, degradación y regulación del metabolismo de hidratos de carbono, proteínas, lípidos, oligoelementos y vitaminas. Los errores congénitos del metabolismo producen anomalías metabólicas, defectos o deficiencias enzimáticas específicas y trastornos del transporte de las proteínas que pueden afectar de forma primaria o secundaria a este órgano (tabla 357-1). La hepatopatía puede surgir cuando la ausencia de una enzima produce un bloqueo de una vía metabólica, cuando se acumulan sustratos no metabolizados en sentido proximal al bloqueo, cuando existe deficiencia de una sustancia esencial producida distalmente a una reacción química aberrante o cuando se sintetiza un metabolito anómalo. El espectro de cambios anatomopatológicos consiste en: **lesión del hepatocito,** con el consiguiente fracaso de otras funciones metabólicas, como a menudo ocurre en la cirrosis y los tumores hepáticos; **depósito** de lípidos, glucógeno u otros productos, que se manifiesta en forma de hepatomegalia, a menudo con complicaciones específicas del metabolismo (hipoglucemia con enfermedad por depósito de glucógeno), y ausencia de cambios estructurales a pesar de los pronunciados **efectos metabólicos,** como con los defectos del ciclo de la urea. Las manifestaciones clínicas de las enfermedades metabólicas del hígado se parecen a las de infecciones, intoxicaciones y enfermedades hematológicas e inmunológicas (tabla 357-2). Muchas enfermedades metabólicas se detectan en programas de cribado metabólico neonatal extendido (v. cap. 84). Las claves se obtienen por los antecedentes familiares de enfermedad similar o por la observación de que el comienzo de los síntomas se asocia estrechamente con un cambio en los hábitos dietéticos; por ejemplo, en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, los síntomas siguen a la ingestión de fructosa (sucrosa). Los datos clínicos y de las pruebas de laboratorio guían con frecuencia la evaluación. La biopsia hepática permite un estudio morfológico y la realización de análisis enzimáticos, así como análisis cuantitativos y cualitativos de otros elementos (p. ej., del contenido de cobre hepático en la enfermedad de Wilson). También se dispone del diagnóstico genético/molecular. Estos estudios requieren la colaboración de laboratorios experimentados y una cuidadosa atención en la obtención y manipulación de las muestras. El tratamiento depende del tipo específico de defecto y, aunque relativamente poco frecuentes, en conjunto suponen hasta el 10% de las indicaciones para trasplante hepático en la edad pediátrica, una cifra que puede ser superior debido a que el carácter agudo de algunas de estas enfermedades puede impedir un estudio diagnóstico completo antes del trasplante.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aagenaes O: Hereditary recurrent cholestasis with lymphedema: two new families, *Acta Paediatr Scand* 63:465-471, 1974.

Arora A, Patidar Y, Khanna R, et al: Cystic biliary atresia: confounding and intriguing, *J Pediatr* 161:562, 2012.

Bessho K, Bezerra JA: Biliary atresia: will blocking inflammation tame the disease? *Annu Rev Med* 62:171-185, 2011.

Brumbaugh D, Mack C: Conjugated hyperbilirubinemia in children, *Pediatr Rev* 33:291-302, 2012.

Carlton VE, Harris BZ, Puffenberger EG, et al: Complex inheritance of familial hypercholanemia with associated mutations in TJP2 and BAAT, *Nat Genet* 34:91-96, 2003.

Chardot C, Serinet MO: Prognosis of biliary atresia: what can be further improved, *J Pediatr* 148:432-435, 2006.

Chen ST, Chen HL, Su YN, et al: Prenatal diagnosis of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2, *J Gastroenterol Hepatol* 23:1390-1393, 2008.

Chiu CY, Chen PH, Chan CF, et al: Biliary atresia in preterm infants in Taiwan: a nationwide survey, *J Pediatr* 163:100-103, 2013.

Cowan E, Nandivada P, Puder M: Fish oil-based emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease, *Curr Opin Pediatr* 25:193-200, 2013.

Davenport M, Tizzard SA, Underhill J, et al: The biliary atresia splenic malformation syndrome: a 28-year single-center retrospective study, *J Pediatr* 149:393-400, 2006.

Debray D, Pariente D, Gauthier F, et al: Cholelithiasis in infancy: a study of 40 cases, *J Pediatr* 122:385, 1993.

Ekong UD, Melin-Aldana H, Whitington PF: Regression of severe fibrotic liver disease in 2 children with neonatal hemochromatosis, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46:329-333, 2008.

Heissat S, Collardeau-Frachon S, Baruteau J, et al: Neonatal hemochromatosis: diagnostic work-up based on a series of 56 cases of fetal death and neonatal liver failure, *J Pediatr* 166:66-73, 2015.

Heubi JE, Setchell KDR, Bove KE: Inborn errors of bile acid metabolism, *Semin Liver Dis* 27:282-294, 2007.

Hinds R, Davenport M, Mieli-Vergani G, et al: Antenatal presentation of the biliary atresia, *J Pediatr* 144:43-46, 2004.

Hoffenberg EJ, Narkewicz MR, Sondheimer JM, et al: Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy, *J Pediatr* 127:220, 1995.

Imanieh MH, Dehghani SM, Bagheri MH, et al: Triangular cord sign in detection of biliary atresia: is it a valuable sign? *Dig Dis Sci* 55:172-175, 2010.

Kamath BM, Schwarz KB, Hadzic´ N: Alagille syndrome and liver transplantation, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50:11-15, 2010.

Klomp LW, Vargas JC, van Mil SW, et al: Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis, *Hepatology* 40:27-38, 2004.

Mack CL, Feldman AG, Sokol RJ: Clues to the etiology of bile duct injury in biliary atresia, *Semin Liver Dis* 32:307-316, 2012.

Mizuochi T, Kimura A, Ueki I, et al: Molecular genetic and bile acid profiles in two Japanese patients with 3β-hydroxy-Δ^5-C_{27}-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency, *Pediatr Res* 68:258-263, 2010.

Muraji T, Hosala N, Irie N, et al: Maternal microchimerism in underlying pathogenesis of biliary atresia: quantification and phenotypes of maternal cells in the liver, *Pediatrics* 121:517-531, 2008.

Santos JL, Choquette M, Bezerra JA: Cholestatic liver disease in children, *Curr Gastroenterol Rep* 12:30-39, 2010.

Scheimann AO, Strautnieks SS, Kinsley AS, et al: Mutation in bile salt export pump (ABCB11) in two children with progressive familial intrahepatic cholestasis and cholangiocarcinoma, *J Pediatr* 150:556-559, 2007.

Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, et al: Biliary atresia: the Canadian experience, *J Pediatr* 151:659-665, 2007.

Schneider BL, Magee JC, Bezerra JA, et al: Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia, *Pediatrics* 130:e607-e614, 2012.

Serinet MO, Wildhaber BE, Broue P, et al: Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening, *Pediatrics* 123:1280-1286, 2009.

Setchell KD, Schwarz M, O'Connell NC, et al: Identification of a new inborn error in bile acid synthesis: mutation of the oxysterol 7α-hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease, *J Clin Invest* 102:1690-1703, 1998.

Shih HH, Lin TM, Chuang JH, et al: Promotor polymorphism of the CD14 endotoxin receptor gene is associated with biliary atresia and idiopathic neonatal cholestasis, *Pediatrics* 116:437-441, 2005.

Shneider BL, Brown MB, Haver B, et al: A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000, *J Pediatr* 148:467-474, 2006.

Shneider BL, Magee JC, Bezerra JA, et al: Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia, *Pediatrics* 130:e607-e614, 2012.

Sokol RJ: Biliary atresia screening: why, when, and how? *Pediatrics* 123:e951-e952, 2009.

Stringer MD, Dhawan A, Davenport M, et al: Choledochal cysts: lessons from a 20 year experience, *Arch Dis Child* 73:528-531, 1995.

Utterson EC, Shepherd RW, Sokol RJ, et al: Biliary atresia: clinical profiles, risk factors, and outcomes of 755 patients listed for liver transplantation, *J Pediatr* 147:180-185, 2005.

van Mil SW, van der Woerd WL, van der Brugge G, et al: Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in *ABCB11*, *Gastroenterology* 127:379-384, 2004.

Whitington PF, Kelly S: Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin, *Pediatrics* 121:e1615-e1621, 2008.

Willot S, Uhlein S, Michaud L, et al: Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia, *Pediatrics* 122:e1236-e1241, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 357-1 Errores congénitos del metabolismo que afectan al hígado

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS
Trastornos del metabolismo de la galactosa
Galactosemia (deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa)
Trastornos del metabolismo de la fructosa
Intolerancia hereditaria a la fructosa (deficiencia de aldolasa)
Deficiencia de fructosa-1,6 difosfatasa
Glucogenosis
Tipo I
Von Gierke Ia (deficiencia de glucosa-6-fosfatasa)
Tipo Ib (defecto de transporte de glucosa-6-fosfatasa)
Tipo III Cori/Forbes (deficiencia de la enzima desramificante del glucógeno)
Tipo IV Andersen (deficiencia de la enzima ramificante del glucógeno)
Tipo VI Hers (deficiencia de fosforilasa hepática)
Trastornos congénitos de la glucosilación (múltiples subtipos)
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS
Trastornos del metabolismo de la tirosina
Tirosinemia hereditaria tipo I (deficiencia de fumarilacetoacetato)
Tirosinemia, tipo II (deficiencia de tirosina aminotransferasa)
Defectos congénitos de enzimas del ciclo de la urea
Deficiencia de CPS (deficiencia de carbamoil fosfato sintetasa I)
Deficiencia de OTC (deficiencia de ornitina transcarbamoilasa)
Citrulinemia tipo I (deficiencia de argininosuccinato sintetasa)
Aciduria argininosuccínica (deficiencia de argininosuccinato)
Argininemia (deficiencia de arginasa)
Deficiencia de N-AGS (deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa)
Enfermedad de la orina del jarabe de arce (múltiples defectos posibles*)
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS
Enfermedad de Wolman (deficiencia de lipasa ácida lisosómica)
Enfermedad de almacenamiento de colesteril éster (deficiencia de lipasa ácida lisosómica)
Hipercolesterolemia familiar homocigótica (deficiencia de receptor de lipoproteína de baja densidad)
Enfermedad de Gaucher tipo I (deficiencia de β-glucocerebrosidasa)
Niemann-Pick tipo C (mutaciones NPC 1 y 2)
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS BILIARES
Deficiencia en la síntesis de los ácidos biliares
Síndrome de Zellweger-cerebrohepatorrenal (múltiples mutaciones en los genes de biogénesis del peroxisoma)
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS METALES
Enfermedad de Wilson (mutaciones ATP7B)
Sobrecarga hepática de cobre
Cirrosis india de la infancia (CII)
Enfermedad neonatal por almacenamiento de hierro
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA
Crigler-Najjar (mutaciones de la bilirrubina-uridina difosfoglucuronato glucuronosil transferasa)
Tipo I
Tipo II
Enfermedad de Gilbert (polimorfismo de la bilirrubina-uridina difosfoglucuronato glucuronosil transferasa)
Síndrome de Dubin-Johnson (mutación de la proteína resistente a múltiples fármacos-2)
Síndrome de Rotor
VARIOS
Deficiencia de α_1-antitripsina
Citrulinemia tipo II (deficiencia de citrina)
Fibrosis quística (mutaciones del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística)
Protoporfiria eritropoyética (deficiencia de ferroquelatasa)
Poliquistosis renal

*La enfermedad de la orina del jarabe de arce puede estar causada por mutaciones de la α-cetodeshidrogenasa de cadena ramificada, cetoácido descarboxilasa, lipoamida deshidrogenasa o dihidrolipoamida deshidrogenasa.

Tabla 357-2 Manifestaciones clínicas que sugieren la posibilidad de enfermedad metabólica

Vómitos recurrentes, retraso ponderoestatural, talla baja
Rasgos dismórficos
Ictericia, hepatomegalia (± esplenomegalia), insuficiencia hepática fulminante, edema/anasarca
Hipoglucemia, acidemia orgánica, acidemia láctica, hiperamoniemia, hemorragia (coagulopatía)
Retraso del desarrollo/retraso psicomotor, hipotonía, deterioro neuromuscular progresivo, crisis comiciales, miopatía, neuropatía
Disfunción/insuficiencia cardíaca
Olores inusuales
Raquitismo
Cataratas

357.1 Déficit hereditario de la conjugación de la bilirrubina (hiperbilirrubinemia no conjugada no hemolítica familiar)

Alexandra N. Menchise y William F. Balistreri

La bilirrubina es el producto metabólico final del hemo. Antes de la excreción a la bilis es glucuronidada en primer lugar por la enzima bilirrubina-uridina difosfoglucuronato glucuronosil transferasa (UDPGT). La actividad de la UDPGT resulta deficiente o alterada en tres trastornos distintos desde los puntos de vista genético y funcional (síndromes de Crigler-Najjar [CN], tipos I y II y síndrome de Gilbert), y produce hiperbilirrubinemia **no conjugada** congénita no obstructiva no hemolítica. La UGT1A1 es la isoforma primaria de UDPGT requerida para la glucuronidación de la bilirrubina, y la ausencia completa de actividad UGT1A1 causa CN de tipo I. El CN de tipo II se debe a una disminución de la actividad UGT1A1.

El **síndrome de Gilbert** está causado por un polimorfismo común, una inserción TA en la región promotora del gen de UGT1A1 que causa una menor unión de la proteína de unión a TATA y que disminuye la actividad génica normal, pero sólo a alrededor del 30%. El genotipado del cebador replicador puede diferenciar todos los genotipos de los promotores de la UGT1A1. A diferencia de los síndromes de CN, el síndrome de Gilbert suele producirse tras la pubertad, no se asocia a hepatopatía crónica y no requiere tratamiento; sin embargo, es más común y afecta hasta al 5-10% de la población de raza blanca, con concentraciones de bilirrubina sérica total que fluctúan de 1 a 6 mg/dl. Debido a que la UGT1A1 interviene en la glucuronidación de muchos sustratos aparte de la bilirrubina (p. ej., fármacos, hormonas endógenas, toxinas ambientales e hidrocarburos aromáticos) y la glucuronidación inactiva dichos sustratos, las mutaciones del gen de UGT1A1 se han implicado en el riesgo de cáncer y en la predisposición a la toxicidad farmacológica, específicamente a la quimioterapia oncológica y a los episodios de ictericia tras la exposición a los agentes.

SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR TIPO I (DEFICIENCIA DE GLUCURONILTRANSFERASA)

Esta forma es rara y se hereda como un rasgo autosómico recesivo y suele ser secundaria a mutaciones que causan un codón de terminación prematura o una mutación del marco de lectura y anulan por ello la actividad UGT1A1. Hasta la fecha se han descrito hasta 59 mutaciones. Los padres de los niños afectados tienen defectos parciales en la conjugación determinados por el análisis de enzimas hepáticas específicas o por determinación de la formación de glucurónidos; sus concentraciones séricas de bilirrubina no conjugada son normales.

Manifestaciones clínicas

En lactantes homocigóticos se desarrolla una grave hiperbilirrubinemia no conjugada durante los 3 primeros días de vida, que sin tratamiento alcanza concentraciones séricas de bilirrubina no conjugada de 25-35 mg/dl en el primer mes. El kernicterus (ictericia nuclear), una complicación casi universal de este trastorno, suele observarse ya en el período neonatal

booksmedicos.org

precoz; algunos niños tratados han sobrevivido y llegan a la infancia sin secuelas clínicas. Las heces son de color amarillo pálido. La persistencia de hiperbilirrubinemia no conjugada >20 mg/dl pasada la primera semana de vida en ausencia de hemólisis es sugestiva de este síndrome.

Diagnóstico

El diagnóstico del CN tipo I se basa en la temprana edad de comienzo y en la extremada elevación de bilirrubina en ausencia de hemólisis. En la bilis, la concentración de bilirrubina es <10 mg/dl en comparación con la concentración normal de 50-100 mg/dl; no hay bilirrubina glucurónido. El diagnóstico definitivo se establece midiendo la actividad de la glucuroniltransferasa hepática en una muestra de hígado obtenida mediante biopsia cerrada; debe evitarse la biopsia abierta, ya que la anestesia y la cirugía pueden desencadenar kernicterus. También es posible el diagnóstico por ADN y puede ser preferible. La identificación del estado heterocigoto en los padres también es muy sugestiva del diagnóstico. El diagnóstico diferencial de la hiperbilirrubinemia no conjugada se comenta en el capítulo 102.3.

Tratamiento

Hay que mantener la concentración sérica de bilirrubina no conjugada por debajo de 20 mg/dl durante al menos las 2-4 primeras semanas de vida; en recién nacidos con bajo peso al nacimiento deben mantenerse niveles más bajos. Para ello suelen hacer falta varias transfusiones de sangre y fototerapia en el período neonatal inmediato. Los suplementos de fosfato cálcico por vía oral mejoran la eficacia de la fototerapia al formar complejos con la bilirrubina en el intestino. El tratamiento con fenobarbital (inductor de la enzima CYP450) debe considerarse para determinar la capacidad de respuesta y diferenciar entre el tipo I y el II. Los pacientes con CN tipo I no responden al tratamiento con fenobarbital.

El riesgo de kernicterus persiste en la vida adulta, aunque pasado el período neonatal la cantidad de bilirrubina necesaria para lesionar el cerebro es mucho mayor (por lo general >35 mg/dl). Por tanto, se suele continuar con la fototerapia durante los primeros años de vida. En lactantes mayores y en niños pequeños se aplica sobre todo durante el sueño a fin de no interferir en las actividades diarias. A pesar de administrar luz de intensidad creciente durante períodos de tiempo más largos, la respuesta de la bilirrubina sérica decrece con la edad. También puede usarse un tratamiento coadyuvante con colestiramina o agar, agentes quelantes de los productos de la fotobilirrubina, para interrumpir la recirculación enterohepática de bilirrubina.

El tratamiento precoz de las infecciones intercurrentes, los episodios febriles y otros tipos de enfermedad puede ser útil para prevenir el desarrollo posterior de kernicterus, que también puede darse con niveles de bilirrubina de 45-55 mg/dl. Todos los pacientes con CN tipo I acaban por presentar kernicterus grave en la edad adulta joven.

El trasplante hepático ortotópico cura la enfermedad y ha tenido éxito en un pequeño número de pacientes; por otro lado, se ha informado del trasplante de hepatocitos aislados como tratamiento puente al trasplante hepático, pero la mayoría de los pacientes terminaron precisando un trasplante hepático ortotópico. Otras modalidades terapéuticas consisten en plasmaféresis y limitación de la producción de bilirrubina. Esta última opción, inhibiendo la producción de bilirrubina, es posible mediante la inhibición de la hemooxigenasa con metaloporfirina.

SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR TIPO II (DEFICIENCIA PARCIAL DE GLUCURONILTRANSFERASA)

Al igual que el CN tipo I, el CN tipo II es una enfermedad autosómica recesiva; está causada por mutaciones homocigóticas de cambio de aminoácido en el gen de UGT1A1 que dan lugar a una menor actividad enzimática (parcial). Hasta la fecha se han identificado más de 45 mutaciones. La enfermedad de tipo II puede diferenciarse de la de tipo I por el acusado descenso del nivel sérico de bilirrubina que se produce en la enfermedad de tipo II después del tratamiento con fenobarbital secundario a un elemento inducible de respuesta al fenobarbital en el promotor de UGT1A1.

Manifestaciones clínicas

Cuando este trastorno aparece en el período neonatal suele haber hiperbilirrubinemia no conjugada durante los 3 primeros días de vida; la concentración sérica de bilirrubina puede tener un nivel compatible con ictericia fisiológica o alcanzar niveles patológicos. Por lo general, los niveles se mantienen elevados durante y después de la 3.ª semana de vida, en 1,5-22 mg/dl; una concentración en la zona inferior de este rango puede plantear dudas sobre si existe hiperbilirrubinemia crónica. El comienzo del kernicterus es inusual. El color de las heces es normal y el lactante no presenta signos clínicos ni síntomas de la enfermedad. No hay evidencia de hemólisis. Las enzimas hepáticas y las pruebas de función sintéticas son típicamente normales.

Diagnóstico

La concentración de bilirrubina en la bilis es casi normal en los pacientes con CN tipo II. Los lactantes y niños pequeños ictéricos con el síndrome tipo II responden muy deprisa a la administración de 5 mg/kg/24 horas de fenobarbital oral, que reduce la concentración de bilirrubina sérica a 2-3 mg/dl en el plazo de 7-10 días.

Tratamiento

El nivel de bilirrubina sérica se logra reducir a largo plazo con la administración continuada de fenobarbital en dosis de 5 mg/kg/24 horas. Debe sopesarse el beneficio estético y psicosocial frente al riesgo de una dosis eficaz, ya que hay un pequeño riesgo a largo plazo de kernicterus incluso en ausencia de enfermedad hemolítica. El orlistat, un inhibidor irreversible de la lipasa intestinal, aumenta la excreción de grasa fecal y disminuye la concentración plasmática de bilirrubina no conjugada (alrededor del 10%) en pacientes con CN de tipos I y II.

HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA HEREDITARIA

La hiperbilirrubinemia conjugada puede deberse a un pequeño número de afecciones infrecuentes que son trastornos autosómicos recesivos caracterizados por una ligera ictericia. La transferencia de bilirrubina y otros aniones orgánicos desde el hígado a la bilis es defectuosa. La hiperbilirrubinemia conjugada crónica leve suele detectarse durante la adolescencia o al comienzo de la vida adulta, pero puede presentarse ya en el segundo año de vida. Los resultados de las pruebas de función hepática rutinarias son normales. La ictericia puede exacerbarse por infecciones, embarazo, el uso de anticonceptivos orales, consumo de alcohol y cirugía. No suele haber morbilidad y la esperanza de vida es normal, aunque al principio estos trastornos pueden dificultar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades más graves.

SÍNDROME DE DUBIN-JOHNSON

El síndrome de Dubin-Johnson es un defecto hereditario de la secreción de bilirrubina glucurónido por los hepatocitos que tiene carácter autosómico recesivo y una penetrancia variable. El defecto de la función excretora no se limita a la excreción de bilirrubina conjugada, sino que también afecta a varios aniones orgánicos que suelen excretarse desde las células hepáticas a la bilis. La causa de la alteración es la falta de función de una proteína resistente a múltiples fármacos 2 (MRP2), un transportador canalicular dependiente de la adenosina trifosfato. Se han identificado más de 10 mutaciones diferentes, incluyendo una mutación heterocigota compuesta en el gen CMOAT, que afectan a la localización de MRP2 con el resultado de un aumento de la degradación o a la alteración de la actividad de transporte MRP2 en la membrana canalicular. La excreción de bilis y el nivel sérico de ácidos biliares son normales. La excreción urinaria total de coproporfirina es cuantitativamente normal, pero la excreción de coproporfirina I aumenta hasta alrededor del 80% con una disminución concomitante de la excreción de coproporfirina III. Normalmente, la coproporfirina III es superior al 75% del total. En la colangiografía no se logra ver el tracto biliar y la radiografía de la vesícula biliar también es anómala. La histología hepática muestra una arquitectura normal, pero los hepatocitos contienen un pigmento negro similar a la melanina. La función hepática es normal y el pronóstico es excelente. Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal, la fatiga, la ictericia, la coluria y la hepatomegalia leve. La intensidad de la ictericia es variable y empeora con las enfermedades intercurrentes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Síndrome de Rotor

Estos pacientes tienen una deficiencia añadida en la captación de aniones orgánicos. Las mutaciones inactivantes bialélicas en los genes ligados *SLCO1B1* y *SLCO1B3* producen deficiencias funcionales de ambas proteínas producto (OATP1B1 y OATP1B, respectivamente). Se ha descrito que dichas mutaciones causan el síndrome de Rotor. Se debe destacar que estas mutaciones pueden suponer un riesgo elevado de toxicidad farmacológica. A diferencia del síndrome de Dubin-Johnson, la excreción urinaria total de coproporfirina está elevada, con un relativo aumento de la cantidad de isómero coproporfirina I. La vesícula biliar aparece normal en las radiografías y las células hepáticas no contienen ningún pigmento negro. Tanto en el síndrome de Dubin-Johnson como en el de Rotor, la excreción de sulfobromoftaleína suele ser anómala.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

357.2 Enfermedad de Wilson

Alexandra N. Menchise y William F. Balistreri

La enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular) es un trastorno autosómico recesivo que puede asociarse a cambios degenerativos en el cerebro, hepatopatía y anillos de Kayser-Fleischer en la córnea (fig. 357-1). La incidencia es de 1/55.000 nacimientos en EE.UU. y 1/30.000-1/50.000 en el resto del mundo. Si no se trata es progresiva y potencialmente mortal; se dispone de un tratamiento específico eficaz. El hecho de investigar con rapidez el posible diagnóstico de enfermedad de Wilson en cualquier paciente con cualquier forma de hepatopatía, sobre todo si es mayor de 5 años, no sólo permite iniciar pronto el tratamiento de la enfermedad de Wilson y el oportuno consejo genético, sino también instaurar las medidas terapéuticas de la hepatopatía no wilsoniana una vez descartada una toxicosis por cobre.

PATOGENIA

El gen patológico de la enfermedad de Wilson está en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14.3). Este gen codifica una adenosina trifosfatasa (ATPasa) tipo P transportadora de cobre, la ATP7B. Ésta se expresa de forma principal, aunque no exclusiva, en los hepatocitos y es crítica para la excreción biliar de cobre y para la incorporación de éste a la ceruloplasmina. La ausencia o mal funcionamiento de ATP7B da lugar a una disminución de la excreción biliar de cobre y a una acumulación difusa de éste en el citosol de los hepatocitos. Con el tiempo, cuando las células hepáticas se sobrecargan, el cobre es redistribuido a otros tejidos que incluyen el cerebro y los riñones, en los que es tóxico, sobre todo como potente inhibidor de procesos enzimáticos. El cobre iónico inhibe la piruvato oxidasa en el cerebro y la ATPasa en las membranas, lo que causa una disminución del contenido de la adenosina trifosfato-fosfocreatina y potasio en el tejido.

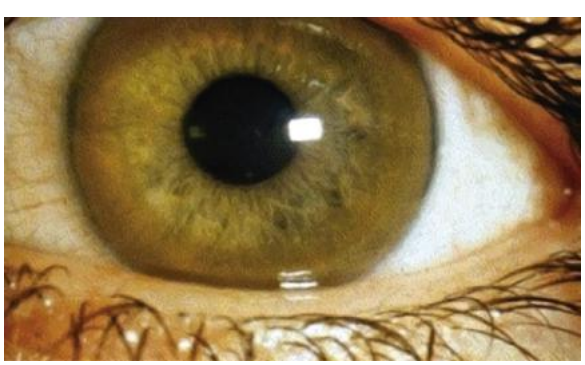

Figura 357-1 Anillo de Kayser-Fleischer (K-F). Se observa una discoloración parduzca en el margen externo de la córnea debida al depósito de cobre en la membrana de Descemet. En esta imagen se aprecia con claridad contra el iris de color verde claro. Se requiere una exploración con lámpara de hendidura para su detección con seguridad. *(De Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al.: Wilson's disease,* Lancet *2007;369:397-408.)*

Se han identificado más de 500 mutaciones en el gen, de las que se ha confirmado un papel patogénico en la enfermedad en 380, lo que dificulta el diagnóstico mediante análisis mutacional de ADN, a menos que se conozca una mutación del probando. La mayoría de los pacientes son heterocigotos mixtos. Las mutaciones que destruyen completamente la función del gen se asocian con un comienzo de síntomas de la enfermedad ya a los 2-3 años de edad, momento en el que es posible que la enfermedad de Wilson no se tenga en cuenta en el diagnóstico diferencial. Las mutaciones más leves pueden asociarse con síntomas neurológicos o hepatopatía a una edad tan tardía como los 80 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las formas de la enfermedad de Wilson hepática consisten en hepatomegalia asintomática (con o sin esplenomegalia), hepatitis subaguda o crónica e insuficiencia hepática aguda (con o sin anemia hemolítica). La enfermedad de Wilson puede manifestarse como cirrosis criptogénica, hipertensión portal, ascitis, edema, varices hemorrágicas u otros efectos de la disfunción hepática (retraso de la pubertad, amenorrea o alteraciones de la coagulación).

Las presentaciones de la enfermedad son variables, con tendencia a mostrar patrones familiares. Cuanto más joven sea el paciente, más probable es que predomine la manifestación hepática. Las niñas tienen una probabilidad tres veces mayor que los niños de presentar insuficiencia hepática aguda. La hepatopatía clínicamente evidente puede preceder a las manifestaciones neurológicas hasta en 10 años. Después de los 20 años de edad predominan los síntomas neurológicos.

Pueden surgir **trastornos neurológicos** de forma insidiosa o abrupta, con temblor intencional, disartria, distonía rígida, parkinsonismo, movimientos coreiformes, ausencia de coordinación motora, deterioro del rendimiento escolar o alteraciones conductuales. Los pacientes jóvenes con hepatopatía de Wilson no presenten anillos de Kayser-Fleischer en el 50% de las ocasiones, pero se observan en el 95% de los pacientes cuando hay síntomas neurológicos y en algo más de la mitad de los casos cuando no presentan síntomas neurológicos. Las **manifestaciones psiquiátricas** consisten en depresión, alteraciones conductuales, ansiedad o psicosis.

La **anemia hemolítica** con prueba de Coombs negativa puede ser una manifestación inicial, posiblemente asociada con la liberación de grandes cantidades de cobre por los hepatocitos dañados; esta forma de enfermedad de Wilson suele ser mortal si no se realiza un trasplante. Durante los episodios hemolíticos, la excreción urinaria y el nivel sérico de cobre (no ligado a ceruloplasmina) están muy elevados. Puede haber síntomas del síndrome de Fanconi renal e insuficiencia renal progresiva con alteraciones del transporte tubular de aminoácidos, glucosa y ácido úrico. Entre las manifestaciones inusuales hay que citar artritis, pancreatitis, nefrolitiasis, infertilidad o abortos de repetición, miocardiopatía y endocrinopatías (hipoparatiroidismo).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En los pacientes con enfermedad de Wilson se observan todos los grados de lesión hepática, con esteatosis, balonización y degeneración de los hepatocitos, gránulos de glucógeno, inflamación mínima y células de Kupffer engrosadas como los hallazgos más frecuentes. La característica anatomopatológica más temprana a menudo es la esteatosis leve, que puede confundirse con una esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica. Además, es posible que no se puedan distinguir estas alteraciones de las propias de la hepatitis autoinmunitaria. Con el daño parenquimatoso progresivo se desarrollan fibrosis y cirrosis. Los cambios ultraestructurales afectan principalmente a las mitocondrias e incluyen un aumento de la densidad del material de la matriz, inclusiones de material lípido y granular y aumento del espacio entre crestas, con dilatación de las puntas de las crestas.

DIAGNÓSTICO

Debe pensarse en la enfermedad de Wilson en niños y adolescentes con hepatopatía aguda o crónica inexplicada, síntomas neurológicos de causa desconocida, hemólisis aguda, enfermedades psiquiátricas, cambios conductuales, síndrome de Fanconi o enfermedad inexplicada ósea (osteoporosis, fractura) o muscular (miopatía, artralgia). La sospecha clínica se confirma estudiando los indicadores del metabolismo del cobre.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bosma PJ: Inherited disorders of bilirubin metabolism, *J Hepatol* 38:107-117, 2003.

Canu G, Minucci A, Zuppi C, et al: Gilbert and Crigler Najjar syndromes: An update of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene mutation database, *Blood Cells Mol Dis* 50(4):273-280, 2013.

Claridge LC, Arnstrong MJ, Booth C, et al: Gilbert's syndrome, *BMJ* 342:975-976, 2011.

Farrar JS, Palais RA, Wittwer CT: Snapback primer genotyping of the Gilbert Syndrome UGT1A1 (TA)n promoter polymorphism by high-resolution melting, *Clin Chem* 57:1303-1310, 2011.

Hafkamp AM: Orlistat treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in Crigler-Najjar disease: a randomized controlled trial, *Pediatr Res* 62:725-730, 2007.

Hsieh TY, Shiu TY, Huang SM, et al: Molecular pathogenesis of Gilbert's syndrome: decreased TATA-binding protein binding affinity of UGT1A1 gene promoter, *Pharmacogenet Genomics* 17:229-236, 2007.

Hughes RD, Mitry RR, Dhawan A: Current status of hepatocyte transplantation, *Transplantation* 93:342-347, 2012.

Kadakol A, Ghosh SS, Sappal BS, et al: Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype, *Hum Mutat* 16:297-306, 2000.

Keitel V, Nies AT, Brom M, et al: A common Dubin-Johnson syndrome mutation impairs protein maturation and transport activity of MRP2 (ABCC2), *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 284:G165-G174, 2003.

Lysy PA, Najimi M, Stephenne X, et al: Liver cell transplantation for Crigler-Najjar syndrome type I: update and perspectives, *World J Gastroenterol* 14:3463-3470, 2008.

Mor-Cohen R, Zivelin A, Rosenberg N, et al: Identification and functional analysis of two novel mutations in the multidrug resistance protein 2 gene in Israeli patients with Dubin-Johnson syndrome, *J Biol Chem* 276:36923-36930, 2001.

Pastore N, Nusco E, Vankikova J: Sustained reduction of hyperbilirubinemia in Gunn rats after adeno-associated virus-mediated gene transfer of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase isozyme 1A1 to skeletal muscle, *Hum Gene Ther* 23:1082-1089, 2012.

Ribes-Koninckx C, Ibars EP, Calzado Agrasot MA, et al: Clinical outcome of hepatocyte transplantation in four pediatric patients with inherited metabolic diseases, *Cell Transplant* 21:2267-2282, 2012.

Uchiumi T, Tanamachi H, Kuchiwaki K, et al: Mutation and functional analysis of ABCC2/multidrug resistance protein 2 in a Japanese patient with Dubin-Johnson syndrome, *Hepatol Res* 43(5):569-575, 2013.

Van de Steeg E, Stranecky V, Hartmannova H, et al: Complete OATP1B1 and OAT1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver, *J Clin Invest* 122:519-528, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Wilson tiene una disminución de los niveles de ceruloplasmina (<20 mg/dl). La incapacidad de incorporar el cobre a la ceruloplasmina da lugar a una proteína plasmática con una semivida más corta y, por tanto, a una concentración menor en estado estacionario de ceruloplasmina en la circulación. Hay que ser cauteloso al interpretar las concentraciones de ceruloplasmina en suero, ya que pueden hallarse elevadas en la inflamación aguda y en los estados hiperestrogénicos, como en el embarazo, suplementación estrogénica o uso de anticonceptivos orales. Por el contrario, dichas concentraciones pueden encontrarse reducidas en la hepatitis autoinmunitaria, la enfermedad celíaca, la aceruloplasminemia familiar o en portadores heterocigotos de mutaciones ATP7B que no presentan enfermedad con sobrecarga de cobre. El nivel sérico de cobre «libre» puede estar elevado al comienzo de la enfermedad de Wilson (>1,6 µmol/día), y la excreción urinaria de cobre (por lo general <40 µg/día) está aumentada a >100 µg/día y a menudo hasta 1.000 µg o más al día (hallazgos típicos de la enfermedad de Wilson: excreción urinaria de cobre >1,6 µmol/24 h, >0,64 µmol/24 h en niños). En casos dudosos puede ser de ayuda diagnóstica la respuesta del cobre urinario a la quelación. Durante la recogida de orina de 24 horas se administra a los pacientes dos dosis de 500 mg de D-penicilamina, con un intervalo de 12 horas entre ellas; los pacientes afectados excretan >1.600 µg/24 horas. La demostración de los anillos de Kayser-Fleischer, que pueden no existir en los niños más pequeños, requiere la exploración con lámpara de hendidura por un oftalmólogo. Los anillos de Kayser-Fleischer desaparecen tras un tratamiento adecuado.

La biopsia hepática es útil para determinar la extensión y gravedad de la hepatopatía y para medir el contenido hepático de cobre (normalmente <10 µg/g de peso seco), pero solo es necesaria si los signos clínicos y las pruebas no invasivas no permiten un diagnóstico definitivo o si se sospecha otra hepatopatía. La acumulación de cobre hepático es la característica distintiva de la enfermedad de Wilson y la determinación de la concentración de cobre en el parénquima hepático es el método diagnóstico de elección. En la enfermedad de Wilson el contenido hepático de cobre supera por lo general los 250 µg/g de peso seco (el hallazgo de >4 µmol/g de peso seco es el principal dato bioquímico para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson, pero la reducción del umbral a 1,2 µmol/g de peso seco mejora la sensibilidad sin afectar de manera importante a la especificidad). En heterocigotos sanos el nivel puede ser intermedio. En las etapas finales de la enfermedad de Wilson el contenido hepático de cobre puede no ser fiable, porque la cirrosis provoca una distribución variable del metal en el hígado y causa errores de muestreo.

Los familiares de pacientes diagnosticados deben someterse a pruebas de detección selectiva de la enfermedad de Wilson en la etapa presintomática. La detección se hace mediante determinación del nivel plasmático de ceruloplasmina y de la excreción urinaria de cobre. Si estos resultados son anómalos o dudosos habrá que hacer una biopsia hepática para determinar la morfología y el contenido hepático de cobre. Es posible la detección selectiva genética, ya sea por análisis de ligamiento o por análisis directo de mutación de ADN, especialmente si se conoce la mutación del caso probando o si el paciente procede de una región en la que se sepa la mutación específica (en Centroeuropa y Europa del Este la mutación *H1069Q* se halla presente en el 50-80% de los pacientes).

TRATAMIENTO

Debe procurarse restringir la ingestión de cobre a <1 mg/día. Deben eliminarse de la dieta alimentos como hígado, mariscos, frutos secos y chocolate. Si el contenido de cobre del agua potable es superior a 0,1 mg/l puede ser necesario desmineralizarla. El tratamiento debe ser de por vida una vez establecido el diagnóstico.

El tratamiento inicial en pacientes sintomáticos es la administración de agentes quelantes del cobre, que causa una rápida excreción del exceso de cobre depositado. El tratamiento quelante consiste en administrar 1 g/día de D-penicilamina (β,β-dimetilcisteína) por vía oral en dos dosis antes de las comidas en adultos y 20 mg/kg/día en pacientes pediátricos. También puede usarse dihidrocloruro de trietileno tetramina (TETA, trientina) en dosis de 0,5-2 g/día en adultos y 20 mg/kg/día en niños. Como respuesta a la quelación, la excreción urinaria de cobre aumenta mucho y, con la administración continuada, los niveles urinarios de cobre pueden normalizarse, con una acusada mejoría de las funciones hepática y neurológica y desaparición de los anillos de Kayser-Fleischer.

Alrededor del 10-50% de los pacientes tratados inicialmente con penicilamina por síntomas neurológicos tiene un empeoramiento de su enfermedad. Los efectos tóxicos de la penicilamina se dan en el 10-20% y consisten en reacciones de hipersensibilidad (es decir, síndrome de Goodpasture, lupus eritematoso sistémico, polimiositis), interacción con colágeno y elastina, deficiencia de otros elementos como zinc, anemia aplásica y nefrosis. Como la penicilamina es un antimetabolito de la vitamina B_6, es necesario administrar un complemento de esta vitamina. Por estas razones, el dihidrocloruro de trietileno tetramina es la alternativa preferida y se considera el tratamiento de primera línea en algunos pacientes.

La trientina tiene pocos efectos secundarios conocidos. El tetratiomolibdato de amonio es otro agente quelante alternativo que está en fase de investigación para pacientes con enfermedad neurológica; los resultados iniciales sugieren que un número significativamente menor de pacientes experimenta deterioro neurológico con este fármaco que con penicilamina. La dosis inicial es de 120 mg/día (20 mg entre las comidas tres veces al día y 20 mg con las comidas tres veces al día). Los efectos secundarios consisten en anemia, leucopenia, trombocitopenia y ligeras elevaciones de las transaminasas. Debido a su potente efecto reductor de la concentración de cobre, el tetratiomolibdato de amonio también posee efectos antiangiogénicos.

También se usa zinc como tratamiento coadyuvante, de mantenimiento o como tratamiento primario en pacientes presintomáticos, debido a su peculiar capacidad de dificultar la absorción intestinal de cobre. En adultos se administra acetato de zinc en dosis de 25-50 mg de zinc elemental tres veces al día y 25 mg tres veces al día en niños mayores de 5 años. Los efectos secundarios se limitan sobre todo a molestias digestivas, pero también pueden incluir quimiotaxis de leucocitos y elevación de la concentración sérica de lipasa y/o amilasa. Las directrices actuales recomiendan el tratamiento de todos los pacientes sintomáticos con enfermedad de Wilson con un fármaco quelante (penicilamina o trientina). El zinc puede considerarse un tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad neurológica, pero la monoterapia exclusiva con zinc en los pacientes con hepatopatía sintomática es una postura controvertida y no recomendada.

Los antioxidantes (vitamina E y curcumina) y las chaperonas farmacológicas (4-fenilbutirato y curcumina) pueden emplearse como tratamientos coadyuvantes, pero se necesitan más estudios.

PRONÓSTICO

Los pacientes con enfermedad de Wilson no tratada mueren a causa de las complicaciones hepáticas, neurológicas, renales o hematológicas. El tratamiento médico raramente es eficaz en los pacientes con insuficiencia hepática aguda. El pronóstico en pacientes tratados de forma precoz y continua con penicilamina es variable y depende del momento de comienzo y de la respuesta individual a la quelación. Debe considerarse la posibilidad de realizar un trasplante de hígado en pacientes con hepatopatía fulminante, cirrosis descompensada o enfermedad neurológica progresiva, aunque esta última indicación plantea controversias. El trasplante hepático es curativo, con una tasa de supervivencia de alrededor del 85-90%. En los hermanos asintomáticos del enfermo, el inicio precoz de un tratamiento quelante o con zinc puede prevenir la expresión de la enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

357.3 Cirrosis infantil india

Alexandra N. Menchise y William F. Balistreri

La cirrosis infantil india (CII) es una hepatopatía crónica de niños pequeños específica del subcontinente indio y que se manifiesta con ictericia, prurito, letargo y hepatoesplenomegalia. La CII no tratada tiene una mortalidad del 40-50% en 4 semanas. Histológicamente, se caracteriza por necrosis del hepatocito, cuerpos de Mallory, fibrosis intralobulillar e inflamación.

La etiología no se ha logrado esclarecer; en su momento, se consideró que la ingestión excesiva de cobre en el contexto de una susceptibilidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al: Wilson's disease, *Lancet* 369:397-408, 2007.

Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, et al: Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate, *Arch Neurol* 60:379-385, 2003.

Heinz Weiss K, Thurik F, Gotthardt DN, et al: Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease, *Clin Gastroenterol Hepatol* 11:1028-1035, 2013.

Roberts EA, Schilsky ML: Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update, *Hepatology* 47:2089-2111, 2008.

Rodriguez B, Burguera J, Berenuer M: Response to different therapeutic approaches in Wilson disease. A long-term follow up study, *Ann Hepatol* 11:907-914, 2012.

Schilsky ML: Wilson disease: new insights into pathogenesis, diagnosis, and future therapy, *Curr Gastroenterol Rep* 7:26-31, 2005.

Taly AB, Meenakshi-Sundaram S, Sinha S, et al: Wilson disease. Description of 282 patients evaluated over 3 decades, *Medicine (Baltimore)* 82:112-121, 2007.

Zhang S, Chen S, Li W, et al: Rescue of ATP7B in hepatocyte-like cells from Wilson's disease induced pluripotent stem cells using gene therapy or the chaperone drug curcumin, *Hum Mol Genet* 20:3176-3187, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

genética a la toxicosis por el metal era la causa más probable. Los datos epidemiológicos han demostrado que la teoría de la toxicidad por cobre es improbable. El aumento del contenido hepático de cobre, por lo general >700 µg/g de peso seco, que se observa en la CII sólo aparece en los estadios avanzados de la enfermedad y se acompaña de niveles de zinc incluso mayores. Los utensilios contaminados con cobre usados para alimentar a los bebés y que se implicaron en la ingesta excesiva del metal sólo se han observado en el 10-15% de todos los casos. La hipótesis actual implica el uso posnatal de remedios terapéuticos hepatotóxicos locales, aunque el agente causal exacto se desconoce.

En las últimas décadas ha aumentado la concienciación sobre esta enfermedad, se ha reducido su incidencia e incluso se ha eliminado casi del todo en algunas áreas de la India, aunque probablemente se estén dejando sin diagnosticar casos establecidos y casos atípicos debido a la falta de confirmación histológica y al desconocimiento de las manifestaciones variables y de la evolución natural de esta enfermedad. Diversas variantes del síndrome se han bautizado según la población donde se ha descrito, como cirrosis infantil del Tirol o CII norteamericana. También se ha descrito en Oriente Medio, África occidental, Norteamérica y Centroamérica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

357.4 Enfermedad neonatal por depósito de hierro

Alexandra N. Menchise y William F. Balistreri

La enfermedad neonatal por depósito de hierro (ENDH), denominada también **hemocromatosis neonatal,** es una forma rara de hepatopatía fulminante que se presenta en los primeros días de vida. No se relaciona con las formas familiares de hemocromatosis hereditaria que ocurren en fases más avanzadas de la vida. La ENDH tiene una tasa elevada de recidiva en familias, con una probabilidad de alrededor del 80% de que los niños posteriores se vean afectados. La ENDH puede ser una enfermedad autoinmunitaria gestacional y también se ha clasificado como una **hepatitis aloinmunitaria congénita.** La aloinmunidad se desarrolla en la madre embarazada del niño afectado cuando se expone a un antígeno desconocido de la superficie del hepatocito fetal que no se reconoce como *propio.* La inmunoglobulina G materna contra este antígeno fetal cruza a continuación la placenta e induce una lesión hepática mediante la activación del sistema inmunitario. El signo característico de la hepatopatía aloinmunitaria gestacional es la lesión hepatocitaria mediada por el complemento, que se diagnostica por la detección del complejo C5b-9 en las pruebas inmunohistoquímicas. El hecho de que los lactantes afectados puedan nacer de forma prematura o con crecimiento intrauterino retardado aporta una evidencia adicional del "insulto" gestacional. Varios lactantes con ENDH también tienen disgenesia renal.

El exceso de hiero no unido a transferrina observado en la hepatopatía aloinmunitaria gestacional puede deberse a la lesión hepática fetal que causa una disminución de la síntesis de proteínas claves en el transporte y la regulación del hierro. El patrón de siderosis extrahepática parece depender de la capacidad normal de varios tejidos de importar hierro no unido a transferrina y no exportar hierro celular. En la actualidad se cree que la lesión del hígado fetal es el principal acontecimiento que conduce al desarrollo del fenotipo de hemocromatosis neonatal, una prueba más de que no se trata de una enfermedad por sobrecarga primaria de hierro.

La ENDH es una enfermedad progresiva y rápidamente mortal que se caracteriza por hepatomegalia, hipoglucemia, hipoprotrombinemia, hipoalbuminemia, hiperferritinemia e hiperbilirrubinemia. La coagulopatía es refractaria al tratamiento con vitamina K. La histopatología hepática muestra una lesión hepática grave con inflamación aguda y crónica, fibrosis y cirrosis. El diagnóstico en el recién nacido lo confirma la grave lesión hepática con siderosis extrahepática (en la biopsia de glándulas de la mucosa bucal la muestra está cargada de hierro) o la observación mediante RM de depósitos de hierro en órganos como el páncreas.

El pronóstico de los lactantes afectados suele ser malo, pero algunos pacientes con ENDH se han tratado con éxito mediante agentes quelantes del hierro (deferoxamina) junto con un potente tratamiento antioxidante. La combinación de este tratamiento junto con exanguinotransfusión de doble volumen, seguido de la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV), también ha demostrado eliminar la inmunoglobulina G materna causante de la lesión. El trasplante hepático también debe tenerse en mente de forma precoz. Las recidivas de la ENDH pueden modificarse con la administración materna de IGIV una vez a la semana desde la semana 18 de gestación hasta el parto. La experiencia más extensa corresponde a 48 mujeres que habían tenido lactantes previos con ENDH y que dieron a luz con éxito a 52 bebés tras un tratamiento con IGIV. La mayoría de los lactantes tenía evidencia bioquímica de hepatopatía con elevación de la α-fetoproteína y la ferritina. Todos los niños sobrevivieron con tratamiento médico o sin él.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

357.5 Otras enfermedades metabólicas del hígado

Alexandra N. Menchise y William F. Balistreri

DEFICIENCIA DE α_1-ANTITRIPSINA

Un pequeño porcentaje de pacientes homocigóticos con deficiencia del principal inhibidor sérico de la proteasa, la α_1-antitripsina, manifiesta colestasis neonatal o cirrosis infantil de inicio más tardío. El déficit de α_1-antitripsina se debe a mutaciones del gen SERPINA1 y es un trastorno autosómico recesivo. La α_1-antitripsina, un inhibidor de la proteasa sintetizado en el hígado, protege los tejidos alveolares del pulmón de la destrucción por la elastasa de los neutrófilos (v. cap. 393). La α_1-antitripsina está presente en más de 20 diferentes alelos codominantes, de los que sólo unos cuantos se asocian con inhibidores de la proteasa defectivos. El alelo más frecuente del sistema inhibidor de la proteasa (Pi) es M y el fenotipo normal es PiMM. El alelo Z predispone a una deficiencia clínica; los pacientes con hepatopatía suelen ser homocigotos PiZZ y sus niveles séricos de α_1-antitripsina son <2 mg/ml (alrededor del 10-20% de lo normal). La incidencia del genotipo PiZZ entre la población de raza blanca se estima en 1/2.000-4.000 nacidos vivos. Los heterocigotos compuestos PiZ-, PiSZ y PiZI no son una causa de hepatopatía por sí solos, pero pueden actuar como genes modificadores incrementando el riesgo de progresión de otras hepatopatías, como la esteatosis hepática no alcohólica y la hepatitis C. El fenotipo nulo debido a codones de terminación en el exón codificante del gen de la α_1-antitripsina o la deleción completa de los exones codificantes de la α_1-antitripsina provoca una ausencia total de cualquier proteína y sólo ocasiona enfermedad pulmonar.

El péptido α_1-antitripsina recién formado entra normalmente en el retículo endoplásmico, donde sufre una modificación enzimática y se pliega antes del transporte a la membrana plasmática, donde se excreta como glucoproteína de 55 kDa. En los pacientes afectados con PiZZ, la velocidad a la que se pliega el péptido α_1-antitripsina disminuye y este retraso permite la formación de polímeros que son retenidos en el retículo endoplásmico. El modo en el que los polímeros causan lesión hepática no se ha dilucidado por completo, pero las investigaciones indican que la acumulación de proteína plegada de forma anómala provoca una activación de las vías de estrés y proinflamatorias en el retículo endoplásmico y la muerte celular programada del hepatocito. En las biopsias hepáticas de pacientes se pueden ver los péptidos α_1-antitripsina polimerizados por microscopia electrónica e histoquímicamente como glóbulos ácido periódico de Schiff positivos resistentes a la diastasa, sobre todo en los hepatocitos periportales, pero también en las células de Kupffer y del epitelio biliar. El patrón de lesión hepática neonatal puede ser muy variable y las biopsias hepáticas pueden demostrar necrosis hepatocelular, infiltración de células inflamatorias, proliferación de conductos biliares, fibrosis periportal o cirrosis.

En los pacientes afectados la evolución de la hepatopatía es también muy variable. Varios estudios prospectivos efectuados en Suecia han demostrado que sólo el 10% de los pacientes desarrolla una hepatopatía clínicamente significativa en la cuarta década de la vida. Diversos rasgos genéticos o factores medioambientales deben influir sobre el desarrollo de la enfermedad en los pacientes con deficiencia de α_1-antitripsina.

booksmedicos.org

Bibliografía

Patra S, Vij M, Kancherala R, et al: Is Indian childhood cirrhosis an extinct disease now?—An observational study, *Indian J Pediatr* 80(8):651-654, 2013.

Sriramachari S, Nayak NC: Indian childhood cirrhosis: several dilemmas resolved, *Indian J Med Res* 128:93-96, 2008.

Tao TY, Gitlin JD: Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease, *Hepatology* 37:1241-1247, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bonilla S, Prozialeck JD, Malladi P, et al: Neonatal iron overload and tissue siderosis due to gestational alloimmune liver disease, *J Hepatol* 56:1351-1355, 2012.

Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, et al: Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin, *J Pediatr* 155:566-571, 2009.

Whitington PF, Kelly S: Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin, *Pediatrics* 121:e1615-e1621, 2008.

booksmedicos.org

Los lactantes con hepatopatía son indistinguibles de otros niños con hepatitis neonatal «idiopática», de los que constituyen alrededor del 5-10%. La ictericia, heces acólicas y hepatomegalia se hallan presentes en la primera semana de vida, pero la ictericia suele desaparecer en el 2.°-4.° mes. Después se puede producir la resolución completa, una hepatopatía persistente o el desarrollo de cirrosis. Los niños de mayor edad pueden tener hepatomegalia asintomática o manifestaciones de hepatopatía crónica o de cirrosis, con datos de hipertensión portal. En los niños no es típico el enfisema, pero se ha descrito un riesgo mayor de desarrollar asma. El tabaquismo favorece el desarrollo de enfermedades pulmonares, por lo que se debe educar a los niños para que no fumen o dejen de hacerlo como parte de la orientación temprana. Los pacientes muy evolucionados tienen un riesgo de padecer carcinoma hepatocelular.

El tratamiento consiste en medidas de soporte y el trasplante hepático ha sido curativo.

DÉFICIT DE CITRINA

La colestasis intrahepática neonatal causada por el déficit de citrina se presenta en los primeros pocos meses de vida con manifestaciones que inicialmente pueden ser indistinguibles de otras causas de colestasis neonatal, especialmente la atresia biliar. Los pacientes pueden presentar ictericia, hepatomegalia, disfunción hepática con coagulopatía, infiltración grasa hepática, hiperamoniemia con o sin hipoglucemia. Los pacientes presintomáticos pueden ser identificados a través del cribado metabólico del recién nacido por la presencia de hipergalactosemia, hipermetioninemia e hiperfenilalaninemia, aunque no todos los pacientes son identificados mediante dicho cribado.

La colestasis intrahepática neonatal debida al déficit de citrina está causada por una mutación en el gen *SLC25A13*, que codifica la citrina, una proteína transportadora mitocondrial (transportador de aspartato-glutamato fijador de calcio) y participa en el ciclo de la urea, la gluconeogénesis y la glucólisis. La mutación es más frecuente en los habitantes del este asiático.

Los lactantes afectados presentan hipergalactosemia, elevación de la concentración de ácidos biliares, coagulopatía dependiente de vitamina K y elevación de las concentraciones de citrulina y metionina. El tratamiento debe incluir el de la colestasis neonatal y los pacientes con afectación más grave pueden desarrollar una insuficiencia hepática progresiva que precise un trasplante hepático en el primer año de vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **358**

Hepatitis vírica

M. Kyle Jensen y William F. Balistreri

La hepatitis vírica sigue siendo uno de los principales problemas sanitarios tanto en los países en vías de desarrollo como en los desarrollados. Este trastorno está causado por al menos cinco virus hepatotropos patógenos reconocidos hasta la fecha: virus de la hepatitis A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD) y E (VHE) (tabla 358-1). Otros muchos virus (y enfermedades) pueden causar hepatitis, generalmente como parte de una enfermedad multisistémica, como los virus del herpes simple, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la varicela-zóster, VIH, virus de la rubéola, adenovirus, enterovirus, parvovirus B19 y arbovirus (tabla 358-2).

Los virus hepatotropos constituyen un grupo heterogéneo de agentes infecciosos que causan una enfermedad clínica aguda similar. En la mayoría de los pacientes pediátricos la fase aguda no causa enfermedad clínica o ésta es leve. La morbilidad se relaciona con los casos infrecuentes de **insuficiencia hepática aguda (IHA)** en los pacientes susceptibles y con el estado de enfermedad crónica y las complicaciones acompañantes que pueden causar tres de estos virus (B, C y D).

ASPECTOS COMUNES A TODAS LAS FORMAS DE HEPATITIS VÍRICA

Diagnóstico diferencial

Lo que suele hacer que el paciente con hepatitis consulte con el médico es la ictericia clínica, caracterizada por la coloración amarillenta de la piel y las mucosas. El hígado suele estar agrandado, con hipersensibilidad dolorosa a la palpación y percusión. Puede haber esplenomegalia y linfadenopatías. Los síntomas extrahepáticos (exantemas, artritis) se observan con más facilidad en las infecciones por VHB y VHC. Los signos clínicos de alteración del nivel de conciencia e hiperreflexia deberían buscarse con atención porque marcan el comienzo de la encefalopatía y la IHA.

El diagnóstico diferencial varía con la edad de presentación.

En el **período neonatal,** la infección es una causa común de hiperbilirrubinemia conjugada; la causa infecciosa es un agente bacteriano (p.ej., *Escherichia coli, Listeria,* sífilis) o un virus no hepatotropo (p. ej., virus del herpes simple, enterovirus, citomegalovirus). Siempre se deben excluir las causas metabólicas (déficit de α_1-antitripsina, fibrosis quística, tirosinemia), anatómicas (atresia biliar, quistes del colédoco) y hereditarias de colestasis intrahepática.

En las últimas etapas de la **infancia** se deben excluir la obstrucción extrahepática (cálculos biliares, colangitis esclerosante primaria, patología pancreática), afecciones inflamatorias (hepatitis autoinmunitaria, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Kawasaki), disregulación inmunitaria (linfohistiocitosis hemofagocítica), trastornos infiltrativos (tumores malignos), toxinas/medicaciones, trastornos metabólicos (enfermedad de Wilson, fibrosis quística) o una infección (virus de Epstein-Barr, varicela, paludismo, leptospirosis o sífilis).

Patogenia

La respuesta aguda del hígado a los virus hepatotropos implica una lesión citopática directa, así como una lesión de mediación inmunitaria. Todo el hígado está afectado. La necrosis suele ser más acusada en las áreas centrolobulillares. En las áreas portales predomina una reacción inflamatoria mixta aguda, pero afecta también a los lobulillos. La arquitectura lobulillar permanece intacta, aunque puede ocurrir frecuentemente degeneración balonizante y necrosis de células parenquimatosas aisladas o en grupos. Es infrecuente el cambio graso excepto en la infección por el VHC. Es común la proliferación de conductos biliares, pero no su lesión. Se observa hiperplasia difusa de las células de Kupffer en los sinusoides. Los recién nacidos responden con frecuencia a la lesión hepática formando **células gigantes.**

Tabla 358-1 Características de los virus hepatotropos

VIROLOGÍA	VHA ARN	VHB ADN	VHC ARN	VHD ARN	VHE ARN
Incubación (días)	15-19	60-180	14-160	21-42	21-63
Transmisión					
• Parenteral	Infrecuente	Sí	Sí	Sí	No
• Fecal-oral	Sí	No	No	No	Sí
• Sexual	No	Sí	Sí	Sí	No
• Perinatal	No	Sí	Infrecuente	Sí	No
Infección crónica	No	Sí	Sí	Sí	No
Enfermedad fulminante	Infrecuente	Sí	Infrecuente	Sí	Sí

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chen ST, Su YN, Ni YH, et al: Diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency using high-resolution melting analysis and a clinical scoring system, *J Pediatr* 161:626-631, 2012.

Fairbanks KD, Tavill AS: Liver disease in α1-antitrypsin deficiency: a review, *Am J Gastroenterol* 103:2136-2141, 2008.

Nelson D, Teckman J, Di Bisceglie A, et al: Diagnosis and management of patients with α1-antitrypsin (A1AT) deficiency, *Clin Gastroenterol Hepatol* 10:575-580, 2012.

Ohura T, Kobayash Y, Tazawa D, et al: Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD), *J Inherit Metab Dis* 30:139-144, 2007.

Perlmutter DH, Brodsky JL, Balistreri WF, et al: Molecular pathogenesis of α1-antitrypsin deficiency-associated liver disease: a meeting review, *Hepatology* 45:1313-1323, 2007.

Silverman EK, Sandhaus RA: α1-Antitrypsin deficiency, *N Engl J Med* 360:2749-2756, 2009.

Silverman GA, Pak SC, Perlmutter DH: Disorders of protein misfolding: alpha-1-antitrypsin deficiency as prototype, *J Pediatr* 163:320-326, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 358-2 Causas y diagnóstico diferencial de hepatitis en la edad pediátrica

INFECCIOSA
Virus hepatotropos
• VHA
• VHB
• VHC
• VHD
• VHE
• Hepatitis por virus no A no E
Infección sistémica que puede incluir hepatitis
• Adenovirus
• Arbovirus
• Virus Coxsackie
• Citomegalovirus
• Enterovirus
• Virus de Epstein-Barr
• Virus «exóticos» (p. ej., fiebre amarilla)
• Virus del herpes simple
• Virus de la inmunodeficiencia humana
• Paramixovirus
• Rubéola
• Varicela-zóster
Otros
INFECCIONES HEPÁTICAS NO VÍRICAS
Absceso
Amebiasis
Sepsis bacteriana
Brucelosis
Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis
Histoplasmosis
Leptospirosis
Tuberculosis
Otras
AUTOINMUNITARIAS
Hepatitis autoinmunitaria
Colangitis esclerosante
Otras (p. ej., lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil)
METABÓLICAS
Deficiencia de α_1-antitripsina
Tirosinemia
Enfermedad de Wilson
Otras
TÓXICAS
Iatrogénica o inducida por fármacos (p. ej., paracetamol)
Ambiental (p. ej., pesticidas)
ANATÓMICAS
Quiste del colédoco
Atresia biliar
Otras
HEMODINÁMICAS
Shock
Insuficiencia cardíaca congestiva
Síndrome de Budd-Chiari
Otras
HEPATOPATÍA GRASA NO ALCOHÓLICA
Idiopática
Síndrome de Reye
Otras

De Wyllie R, Hyams JS, editores: Pediatric gastrointestinal and liver disease, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, WB Saunders.*

En la **hepatitis fulminante** se produce un colapso parenquimatoso que sobreviene sobre la situación que se acaba de describir.

Con el restablecimiento, el hígado retorna a su morfología normal en 3 meses desde el comienzo de la infección aguda. Si se desarrolla hepatitis crónica, el infiltrado inflamatorio se establece en las áreas periportales y con frecuencia lleva a cicatrización progresiva; estas dos marcas distintivas de la hepatitis crónica se observan en el VHB y el VHC.

Perfiles bioquímicos comunes en la fase infecciosa aguda

La lesión hepática aguda causada por los virus hepatotropos se manifiesta en forma de tres perfiles bioquímicos hepáticos funcionales principales. Sirven como guía importante para el cuidado médico de soporte y la monitorización en la fase aguda de la infección por todos los virus.

Como reflejo de *lesión citopática* en los hepatocitos, se produce una elevación de las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). La magnitud de la elevación de las enzimas no se correlaciona con la extensión de la necrosis hepatocelular y tiene escaso valor pronóstico. Suele haber una lenta mejoría en los niveles durante varias semanas, pero los niveles de AST/ALT se retrasan con respecto al nivel de bilirrubina sérica, que tiende a normalizarse primero. Unos niveles de aminotransferasa que disminuyen rápidamente pueden predecir un mal desenlace, sobre todo si su disminución se produce junto con una elevación del nivel de bilirrubina y un tiempo de protrombina prolongado; esta combinación de hallazgos suele indicar que se ha producida una lesión hepática masiva.

La *colestasis,* definida por la elevación de los niveles séricos de bilirrubina conjugada, se debe a un flujo biliar anormal a nivel canalicular y celular ocasionado por lesión hepática y mediadores inflamatorios. La elevación de la fosfatasa alcalina sérica, 5′-nucleotidasa, γ-glutamil transpeptidasa y urobilinógeno marcan la colestasis. La mejoría tiende a ir en paralelo con la fase aguda de la hepatitis. La ausencia de marcadores de colestasis no excluye la progresión a la cronicidad en las infecciones por el VHC o por el VHB.

El marcador principal de la lesión hepática es la *alteración de la función sintética.* La monitorización de la función sintética debe ser el centro principal en el seguimiento clínico para definir la gravedad de la enfermedad. En la fase aguda, el grado de disfunción sintética del hígado guía el tratamiento y ayuda a establecer los criterios de intervención. Las anomalías de la función sintética hepática son un marcador de insuficiencia hepática y constituyen una indicación para una pronta remisión a un centro de trasplantes. Es necesaria la valoración seriada porque la disfunción hepática no progresa de modo lineal. La disfunción sintética se ve reflejada por una síntesis proteica anormal (tiempo de protrombina prolongado, índice normalizado internacional elevado, bajas concentraciones séricas de albúmina), trastornos metabólicos (hipoglucemia, acidosis láctica, hiperamoniemia), mala depuración de fármacos dependientes de la función hepática o alteración del nivel de conciencia con aumento de los reflejos tendinosos profundos (encefalopatía hepática).

HEPATITIS A

El VHA es el virus hepatotropo más prevalente. Este virus es también responsable de la mayoría de las formas de hepatitis agudas y benignas; aunque puede ocurrir insuficiencia hepática fulminante, es infrecuente (<1% de los casos en EE.UU.) y más habitual en adultos que en niños.

Etiología

El VHA es un virus ARN perteneciente a la familia de los picornavirus. Es termoestable y tiene un rango de huéspedes que se limita al ser humano y otros primates.

Epidemiología

La infección por VHA tiene una distribución mundial, pero es más prevalente en países en vías de desarrollo. En Estados Unidos el 30-40% de la población adulta da muestras de haber tenido infecciones por VHA. Se cree que la hepatitis A supone alrededor del 50% de todas las hepatitis víricas agudas clínicamente manifiestas en Estados Unidos. Como consecuencia de la enérgica puesta en práctica de una estrategia de vacunación infantil, la prevalencia de los casos sintomáticos de VHA en Estados Unidos ha disminuido de modo significativo. Sin embargo, brotes en guarderías (donde puede producirse fácilmente la diseminación a partir de niños pequeños infectados no ictéricos), así como múltiples brotes vehiculados por alimentos y agua en los últimos años, han justificado la entrada en vigor de un programa de vacunación universal.

booksmedicos.org

El VHA es muy contagioso. La transmisión es casi siempre por contacto interpersonal. Se propaga sobre todo por vía fecal-oral. La transmisión perinatal se produce raramente. No se conoce otra forma de transmisión. La infección por VHA durante el embarazo o en el momento del parto no parece aumentar las complicaciones de la gestación ni enfermedades clínicas del recién nacido. En Estados Unidos el mayor riesgo de infección se da por contacto con personas infectadas, en guarderías infantiles y por contactos domiciliarios. La infección también se ha asociado con contacto con alimentos o agua contaminados y después de haber viajado a zonas endémicas. Ha habido brotes debidos a contagio a partir de una fuente común por alimentos y agua, incluidos algunos por mariscos contaminados, bayas congeladas y verduras crudas; en alrededor de la mitad de los casos no se conoce el origen. El promedio del período de incubación del VHA es de unas 3 semanas. La excreción fecal del virus comienza tarde en el período de incubación, alcanza un máximo justo antes del comienzo de los síntomas y se resuelve a las 2 semanas después del comienzo de la ictericia en los pacientes de más edad. La duración de la excreción vírica es prolongada en los lactantes. Por tanto, el paciente es contagioso antes de que se manifiesten los síntomas clínicos y permanece así hasta que cesa la eliminación vírica.

Manifestaciones clínicas

El VHA sólo causa hepatitis aguda. Con frecuencia se trata de una enfermedad anictérica, con síntomas clínicos indistinguibles de otras formas de gastroenteritis vírica, sobre todo en los niños pequeños.

La enfermedad tiene una probabilidad muy superior de ser sintomática en los adolescentes mayores o adultos, en pacientes con trastornos hepáticos de base y en los inmunodeprimidos. Suele tratarse de una enfermedad aguda febril con un comienzo súbito de anorexia, náuseas, malestar, vómitos e ictericia. La duración típica de la enfermedad es de 7-14 días (fig. 358-1).

Otros órganos y sistemas pueden verse afectados durante la infección aguda por el VHA. Los ganglios linfáticos regionales y el bazo pueden hallarse aumentados de tamaño. La médula ósea puede hallarse moderadamente hipoplásica y se ha descrito anemia aplásica. El tejido del intestino delgado puede mostrar cambios en la estructura de las vellosidades y puede producirse ulceración del tracto gastrointestinal, sobre todo en los casos mortales. Se han descrito pancreatitis y miocarditis agudas, aunque raramente, y pueden producirse nefritis, artritis, vasculitis y crioglobulinemia como consecuencia de inmunocomplejos circulantes.

Diagnóstico

La infección aguda por el VHA se diagnostica detectando anticuerpos frente al VHA, específicamente inmunoglobulina (Ig) M anti-VHA por radioinmunoanálisis o, rara vez, por identificación de partículas víricas en las heces. Se dispone de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para su empleo en investigación (tabla 358-3). Se detecta anti-VHA cuando los síntomas son clínicamente manifiestos y permanecen positivos durante 4-6 meses después de la infección aguda. Se suele detectar un anti-VHA neutralizante (IgG) en las 8 semanas siguientes al comienzo de los síntomas y se determina como parte del anti-VHA total en el suero. Esta IgG anti-VHA confiere protección a largo plazo.

Casi siempre aumentan los niveles de ALT, AST, bilirrubina, fosfatasa alcalina, 5′-nucleotidasa y γ-glutamil transpeptidasa, que no son útiles para diferenciar la causa de la hepatitis.

Complicaciones

Aunque la mayoría de los pacientes se recuperan por completo, pueden producirse dos complicaciones distintas.

La IHA debida a infección por el VHA es una complicación rara pero no infrecuente del VHA. Los pacientes con riesgo de esta complicación son adolescentes y adultos, pero también los pacientes inmunodeprimidos o aquéllos con trastornos hepáticos de base. El grado de la viremia por el VHA puede relacionarse con la gravedad de la hepatitis. Mientras que en Estados Unidos el VHA representa menos del 0,5% de la IHA de los pacientes pediátricos, es responsable de hasta el 3% de la mortalidad en la población adulta con IHA. En áreas endémicas del mundo el VHA constituye hasta un 40% de todos los casos de IHA pediátrica.

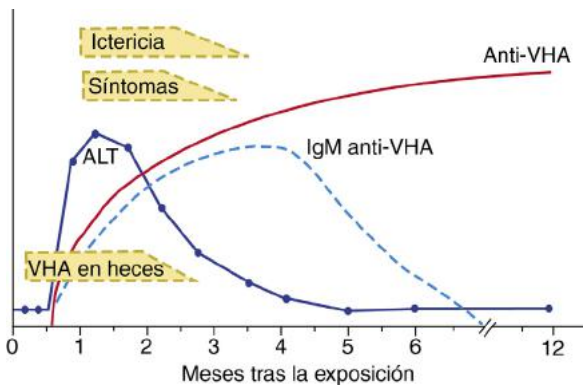

Figura 358-1 Curso serológico de la hepatitis aguda A. *ALT,* alanina aminotransferasa; *VHA,* virus de la hepatitis A. *(De Goldman L, Ausiello D:* Cecil textbook of medicine, *22.ª ed., Filadelfia, 2004, WB Saunders, pág. 913.)*

Tabla 358-3 Pruebas diagnósticas en sangre: serología y PCR víricas

VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
INFECCIÓN ACTIVA/AGUDA				
IgM anti-VHA (+) PCR sanguínea positiva*	IgM anti-HBc (+) HBsAg (+) Anti-HBs (–) ADN del VHB (+) (PCR)	Anti-VHC (+) ARN del VHC (+) (PCR)	IgM anti-VHD (+) PCR sanguínea positiva HBsAg (+) Anti-HBs (–)	IgM anti-VHE (+) PCR sanguínea positiva
INFECCIÓN PASADA (RECUPERADA)				
IgG anti-VHA (+)	Anti-HBs (+) IgG anti-HBc (+)	Anti-VHC (–) PCR sanguínea (–)	IgG anti-VHD (+) PCR sanguínea (–)	IgG anti-VHE (+) PCR sanguínea (–)
INFECCIÓN CRÓNICA				
N/A	IgG anti-HBc (+) HBsAg (+) Anti-HBs (–) PCR (+) o (–)	Anti-VHC (+) PCR sanguínea (+)	IgG anti-VHD (+) PCR sanguínea (–) HBsAg (+) Anti-HBs (–)	N/A
RESPUESTA A LA VACUNA				
IgG anti-VHA (+)	Anti-HBs (+) Anti-HBc (–)	N/A	N/A	N/A

*Herramienta de investigación.
HBc, núcleo *(core)* del virus de la hepatitis B; HBs, superficie de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; Ig, inmunoglobulina; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; VHA, virus de la hepatitis A.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 358-4 Profilaxis frente al virus de la hepatitis A

PROFILAXIS PREEXPOSICIÓN (VIAJEROS A REGIONES ENDÉMICAS)		
EDAD	**DURACIÓN ESPERADA DE LA EXPOSICIÓN**	**DOSIS**
<1 año de edad	<3 meses 3-5 meses A largo plazo (>5 meses)	Ig 0,02 ml/kg Ig 0,06 ml/kg Ig 0,06 ml/kg al partir y después cada 5 meses
≥1 año de edad	Huésped sano Huésped inmunodeprimido o con hepatopatía crónica o problemas crónicos de salud	Vacuna contra el VHA Vacuna contra el VHA e Ig 0,02 ml/kg
PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN*		
EXPOSICIÓN	**RECOMENDACIONES**	
≤2 semanas desde la exposición	<1 año de edad: Ig 0,02 ml/kg Huésped inmunodeprimido, o con hepatopatía crónica o problemas crónicos de salud: Ig 0,02 ml/kg y vacuna contra el VHA >1 año y huésped sano: vacuna contra el VHA, Ig opcional Exposición esporádica no doméstica o contacto estrecho: profilaxis no indicada*	
>2 semanas desde la exposición	Ninguna	

*La decisión sobre la profilaxis en contactos no domésticos debe adaptarse a la exposición y al riesgo individuales.
Ig, inmunoglobulina; VHA, virus de la hepatitis A.

El VHA también puede progresar a un *síndrome de colestasis prolongada* que aparece y desaparece durante muchos meses. El prurito y la malabsorción grasa son problemáticos y requieren soporte sintomático con medicaciones antipruriginosas y vitaminas liposolubles. Este síndrome se da en ausencia de cualquier disfunción de la síntesis hepática y se resuelve sin dejar secuelas.

Tratamiento

No hay tratamiento específico para la hepatitis A. El tratamiento de soporte consta de hidratación intravenosa a demanda, junto con agentes antipruriginosos y vitaminas liposolubles para la forma colestásica prolongada de la enfermedad. La monitorización seriada en busca de signos de IHA y una remisión temprana a un centro de trasplantes, si se diagnostica ésta, puede salvar la vida del paciente.

Prevención

Los pacientes infectados por el VHA son contagiosos desde 2 semanas antes y hasta aproximadamente 7 días después del comienzo de la ictericia y deben ser excluidos de la escuela, las guarderías o el trabajo durante este período. Es necesario lavarse cuidadosamente las manos, sobre todo después de cambiar los pañales y antes de preparar o servir la comida. En el medio hospitalario se recomiendan las precauciones de contacto y habituales durante 1 semana después del comienzo de los síntomas.

Inmunoglobulina

Las indicaciones para la administración intramuscular de Ig (0,02 ml/kg) son la profilaxis pre y postexposición (tabla 358-4).

La Ig se recomienda para la profilaxis preexposición de las personas susceptibles que viajen a países donde el VHA es endémico y proporciona una protección eficaz hasta durante 3 meses. *La vacuna contra el VHA administrada en cualquier momento antes del viaje es la opción preferida como profilaxis preexposición en personas sanas, pero la Ig proporciona una profilaxis adecuada en niños menores de 1 año, pacientes alérgicos a los componentes de la vacuna o aquellos que prefieran no vacunarse.* Si se planifica un viaje con menos de 2 semanas de plazo, los pacientes mayores, los huéspedes inmunodeprimidos y los que tengan una hepatopatía crónica u otras afecciones médicas deberían recibir la Ig y la vacuna contra el VHA.

La Ig como profilaxis en situaciones postexposición se debería utilizar lo antes posible (no es eficaz más de 2 semanas después de la exposición). Se usa de forma exclusiva en niños menores de 12 meses, huéspedes inmunodeprimidos, pacientes con hepatopatía crónica o en quienes tengan contraindicaciones para la vacuna; la Ig se debe usar preferentemente en mayores de 40 años y es opcional en personas sanas de 1-40 años. *Una estrategia alternativa consiste en inmunizar a los pacientes previamente no vacunados que tengan al menos 1 año con la dosis apropiada de vacuna en función de la edad en cuanto sea posible.* La Ig no se recomienda de rutina para el caso de exposición esporádica fuera del domicilio (p. ej., protección de personal hospitalario o compañeros de colegio). La vacuna presenta varias ventajas respecto a la Ig, como la protección más prolongada, la disponibilidad y la facilidad de administración, con un coste similar o inferior a la de la Ig.

Vacuna

La disponibilidad de dos vacunas frente al VHA inactivadas, muy inmunógenas y seguras, ha tenido un enorme impacto sobre la prevención de la infección por VHA. Ambas se han aprobado para niños mayores de 1 año. Se administran por vía intramuscular en dos dosis, con 6-12 meses de intervalo. La tasa de seroconversión infantil supera el 90% tras la dosis inicial y se acerca al 100% tras la segunda dosis; el título de anticuerpos protectores persiste durante más de 10 años en la gran mayoría de los pacientes. La respuesta inmunitaria en personas inmunodeprimidas, pacientes mayores y casos de enfermedades crónicas puede estar por debajo de los niveles óptimos. En estos pacientes está indicada la combinación de la vacuna con la Ig para la profilaxis pre y postexposición. La vacuna frente al VHA puede administrarse de forma simultánea con otras vacunas. Se ha aprobado una vacuna combinada frente al VHA y VHB para adultos mayores de 18 años. En personas sanas de al menos 1 año de vida es preferible administrar la vacuna en vez de la Ig como profilaxis pre y postexposición (tabla 358-3).

En Estados Unidos y en otros países se recomienda la vacunación universal para todos los niños mayores de 1 año. Sin embargo, los estudios han observado que menos del 50% de los adolescentes de EE.UU. han recibido 1 dosis de la vacuna y menos del 30% han recibido todas las dosis. La vacuna es eficaz para controlar los brotes agudos de hepatitis A debido a una seroconversión rápida y al prolongado período de incubación de la enfermedad.

Pronóstico

El pronóstico es excelente, sin secuelas a largo plazo. La única complicación temible es la IHA. Sin embargo, la infección por el VHA sigue siendo causa de morbilidad grave y tiene un elevado impacto socioeconómico en las epidemias y en áreas endémicas.

HEPATITIS B

Etiología

El VHB es miembro de la familia Hepadnaviridae y tiene un genoma de ADN circular parcialmente bicatenario compuesto por unos

booksmedicos.org

3.200 nucleótidos. Se han identificado cuatro genes: S (superficie), C (núcleo), X y P (polímero). La superficie del virus tiene partículas denominadas *antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg),* que es una partícula esférica de 22 nm de diámetro y una partícula tubular de 22 nm de ancho con una longitud variable de hasta 200 nm. La porción interna del virión contiene antígeno nuclear de hepatitis B (HBcAg), la nucleocápside que codifica el ADN vírico y un antígeno no estructural denominado antígeno e de hepatitis B (HBeAg), un antígeno soluble no particulado derivado del HBcAg por autoescisión proteolítica. El HBeAg es útil como marcador de la replicación vírica activa y suele correlacionarse con los niveles de ADN del VHB. La replicación del VHB tiene lugar sobre todo en el hígado, aunque también se produce en los linfocitos, el bazo, los riñones y el páncreas.

Epidemiología

El VHB se ha detectado en todo el mundo y se calcula que 400 millones de personas presentan una infección crónica. Las regiones de mayor prevalencia de infección por VHB son África subsahariana, China, zonas de Oriente Medio, la cuenca del Amazonas y las islas del Pacífico. En Estados Unidos la población nativa de Alaska tenía la tasa de prevalencia más elevada antes de la entrada en vigor de los programas de vacunación universal. Se ha estimado que en Estados Unidos hay 1,25 millones de personas que son portadoras crónicas del VHB, con unos 300.000 casos nuevos cada año, y una incidencia máxima entre adultos de 20-39 años. Uno de cada cuatro portadores crónicos del VHB desarrollará secuelas serias a lo largo de su vida. Se cree que el número de casos nuevos anuales en niños es bajo, pero es difícil de determinar porque muchas de las infecciones infantiles son asintomáticas. En Estados Unidos, desde 1982, cuando se introdujo la primera vacuna para el VHB, la incidencia global de la infección por el VHB se ha reducido en más de la mitad. Desde la entrada en vigor de los programas de vacunación universal en Taiwán y Estados Unidos se ha conseguido un progreso sustancial hacia la eliminación de la infección por el VHB en niños en dichas naciones. De hecho, en Alaska, donde la infección por el VHB alcanzó proporciones casi epidémicas, la vacunación universal del recién nacido con cribado en masa e inmunización de los nativos de Alaska vulnerables eliminó casi por completo la infección sintomática por el VHB y el carcinoma hepatocelular secundario.

El VHB se halla presente en elevadas concentraciones en la sangre, suero y exudados serosos, y en concentraciones moderadas en saliva, exudado vaginal y semen. Se produce una transmisión eficaz por la exposición a la sangre y el contacto sexual. Los factores de riesgo para la infección por el VHB en niños y adolescentes incluyen el uso de drogas intravenosas o hemoderivados, la acupuntura o los tatuajes con agujas contaminadas, el contacto sexual, los cuidados en instituciones y el contacto estrecho con portadores. En alrededor del 40% de los casos no se identifican factores de riesgo. No se cree que el VHB se transmita por exposición indirecta, como compartir los juguetes.

El factor de riesgo principal para adquirir el VHB en niños sigue siendo la exposición perinatal cuando la madre es HBsAg-positiva. El riesgo máximo de transmisión se da cuando la madre también es portadora del antígeno HBeAg; hasta el 90% de los lactantes de estas madres desarrolla una infección crónica si no se les trata; se produce una infección intrauterina en el 2,5% de estos lactantes. En la mayoría de los casos los marcadores serológicos de infección y la antigenemia aparecen 1-3 meses después del nacimiento, lo que sugiere que la transmisión ha ocurrido en el momento del parto; la fuente puede ser el virus presente en el líquido amniótico, en las heces o en la sangre de la madre. La inmunoprofilaxis con inmunoglobulina frente a la hepatitis B (IGHB) y la vacunación frente al VHB administradas en las 12 horas siguientes al parto es una medida muy eficaz de prevenir la infección y protege a más del 95% de los recién nacidos de madres con HBsAg. De los 22.000 niños nacidos cada año en Estados Unidos de madres con HBsAg, más del 98% reciben inmunoprofilaxis y están por tanto protegidos. Los lactantes que no reciben todas las dosis de la vacuna (p. ej., niños sin hogar, adoptados internacionales y niños nacidos fuera de Estados Unidos) presentan la mayor incidencia de desarrollar una infección crónica por el VHB. Estos niños y todos los nacidos de madres con HBsAg deben seguir controles para determinar el HBsAg y los anticuerpos anti-HBs y pautar las revisiones correspondientes.

Se detecta HBsAg de modo inconstante en la leche de madres infectadas. La lactancia natural por madres infectadas a niños no inmunizados no parece suponer un riesgo de hepatitis mayor que en el caso de los niños alimentados con fórmulas.

El riesgo de desarrollar una infección **crónica por VHB,** definida como positividad de HBsAg durante más de 6 meses, se relaciona inversamente con la edad de la adquisición. En Estados Unidos, aunque menos del 10% de las infecciones se dan en niños, suponen el 20-30% de todos los casos crónicos. El riesgo de infección crónica es del 90% en niños menores de 1 año; el riesgo es del 30% en los niños de 1-5 años y del 2% en los adultos. La infección crónica se asocia con el desarrollo de hepatopatía crónica y de carcinoma hepatocelular (CHC). El riesgo de carcinoma es independiente de la presencia de cirrosis y fue la causa de mortalidad relacionada con cáncer más prevalente en adultos jóvenes en Asia, donde el VHB era endémico.

El VHB tiene ocho genotipos (A-H). El genotipo A es pandémico, B y C son prevalentes en Asia, D se observa en el sudeste de Europa, E en África, F en Estados Unidos, G en Estados Unidos y Francia y H en Centroamérica. Además, hay variantes genéticas que se han hecho resistentes a los agentes antivíricos. Después de la infección, el período de incubación varía entre 45 y 160 días, con una media de unos 120 días.

Patogenia

La respuesta aguda del hígado al VHB es la misma que frente a todos los virus hepatotropos. La persistencia de cambios histológicos en pacientes con hepatitis B indica el desarrollo de hepatopatía crónica. El VHB, a diferencia de otros virus hepatotropos, es un virus predominantemente no citopatógeno que lesiona sobre todo por procesos inmunomediados. La gravedad de la lesión del hepatocito refleja el grado de respuesta inmunitaria; cuanto mayor es ésta, mayor es la probabilidad de eliminación del virus y más grave es la lesión en los hepatocitos. El primer paso en la **hepatitis aguda** es la infección de los hepatocitos por el VHB, que da lugar a la expresión de antígenos víricos en la superficie celular. Los antígenos víricos principales pueden ser el HBcAg y el HBeAg de la nucleocápside, que junto con las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I convierten a la célula en el objetivo de la lisis por linfocitos T citotóxicos.

El mecanismo de desarrollo de **hepatitis crónica** se conoce peor. Para que los hepatocitos sigan estando infectados, la proteína nuclear o la proteína del complejo principal de histocompatibilidad de clase I puede que no se reconozcan, que no se activen los linfocitos citotóxicos o que otro mecanismo aún desconocido interfiera y destruya los hepatocitos. Este fenómeno de **tolerancia** predomina en los casos adquiridos perinatalmente, lo que da lugar a una elevada incidencia de infección persistente en los niños con inflamación escasa o nula del hígado, enzimas hepáticas normales y carga viral del VHB muy elevada. Aunque rara vez se desarrolla la hepatopatía terminal, el riesgo inherente de CHC es muy elevado, lo que puede relacionarse en parte con ciclos de replicación vírica no controlados.

Además, se ha observado **IHA** en lactantes de madres portadoras crónicas que tienen anti-HBe o se hallan infectadas con una cepa mutante del *precore.* Este hecho llevó a proponer que la exposición intrauterina al HBeAg en niños de portadoras crónicas induce probablemente tolerancia al virus una vez que se produce la infección en el período posnatal. En ausencia de esta tolerancia, el hígado se ve atacado masivamente por los linfocitos T y el paciente presenta IHA.

Los mecanismos de mediación inmunitaria se hallan también implicados en **afecciones extrahepáticas** que pueden asociarse con la infección por VHB. Puede haber **inmunocomplejos circulantes** que contengan HBsAg en pacientes con panarteritis nudosa, glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa, polimialgia reumática, vasculitis leucocitoclástica y síndrome de Guillain-Barré.

Manifestaciones clínicas

Muchos casos agudos de infección por VHB en niños son asintomáticos, como se demuestra por la elevada tasa de pacientes con marcadores séricos en ausencia de antecedentes de hepatitis aguda. El episodio sintomático agudo habitual es similar al de las infecciones por VHA y VHC, aunque puede ser más grave y es más probable que afecte a la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

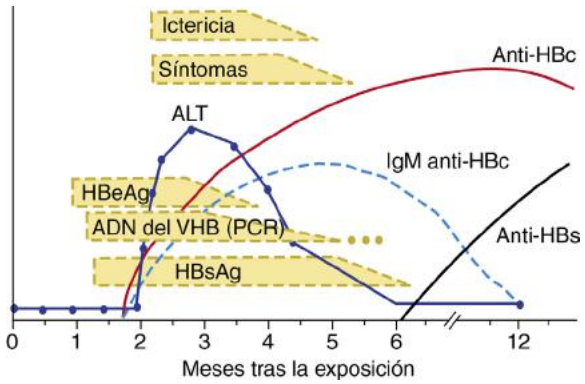

Figura 358-2 Curso serológico de la hepatitis B aguda. *HBc*, núcleo *(core)* del virus de la hepatitis B; *HBeAg*, antígeno e del virus de la hepatitis B; *HBs*, superficie del virus de la hepatitis B; *PCR*, reacción en cadena de la polimerasa; *VHB*, virus de la hepatitis B. *(De Goldman L, Ausiello D:* Cecil textbook of medicine, *22.ª ed., Filadelfia, 2004, WB Saunders, pág. 914.)*

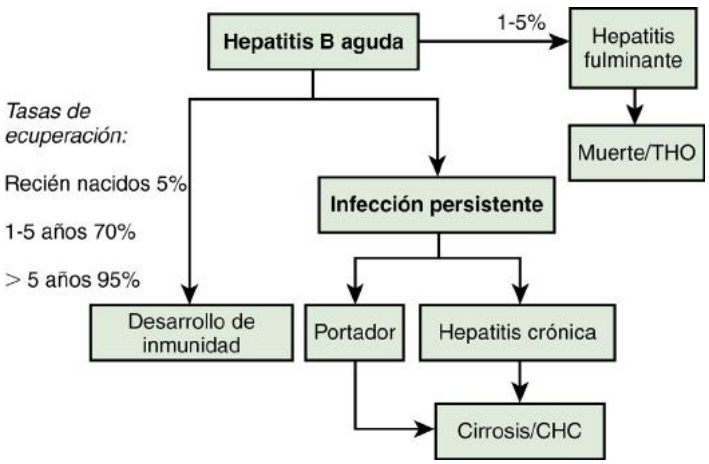

Figura 358-3 Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). *CHC*, carcinoma hepatocelular; *THO*, trasplante hepático ortotópico.

piel y las articulaciones (fig. 358-2). La primera prueba bioquímica de infección por el VHB es la elevación de los niveles de ALT, que empiezan a aumentar justo antes de la aparición de fatiga, anorexia y malestar, que tienen lugar alrededor de 6-7 semanas después de la exposición. En algunos niños la enfermedad puede venir precedida de pródromos similares a la enfermedad del suero, caracterizados por artralgia o lesiones cutáneas, como urticaria o erupción purpúrica, macular o maculopapular. También puede producirse una acrodermatitis papular denominada síndrome de Gianotti-Crosti. Otras enfermedades extrahepáticas asociadas con infecciones por VHB en niños son poliarteritis nodosa, glomerulonefritis y anemia aplásica. La ictericia, que puede existir en alrededor del 25% de los pacientes infectados, suele comenzar alrededor de la 8.ª semana tras la exposición y dura unas 4 semanas.

En la evolución habitual de la resolución de la infección por VHB los síntomas duran 6-8 semanas. El porcentaje de niños con signos clínicos de hepatitis es más elevado con VHB que con VHA, y la tasa de IHA también es mayor. La mayoría de los pacientes se recuperan, pero el «estado de portador crónico» complica hasta el 10% de los casos adquiridos en la edad adulta. La tasa de desarrollo de la infección crónica depende en gran medida del modo y de la edad de adquisición, y es de hasta el 90% en los casos perinatales. La hepatitis crónica, la cirrosis y el CHC se observan sólo con la infección crónica. La infección crónica por VHB tiene 3 fases identificadas: inmunotolerante, inmunoactiva e inactiva. La mayoría de los niños se encuentra en la fase inmunotolerante, contra la que aún no existe un tratamiento eficaz. La mayor parte de los tratamientos se dirigen contra la fase inmunoactiva de la enfermedad, que se caracteriza por inflamación activa, elevación de la concentración de ALT/AST y fibrosis progresiva. La seroconversión espontánea del HBeAg, definida por la aparición de anticuerpos anti-HBe y la desaparición del HBeAg, se produce en la fase inmunotolerante, aunque a una tasa baja del 4-5% anual. Es más frecuente en el VHB adquirido en la infancia que en las infecciones de transmisión vertical. La seroconversión puede durar muchos años, durante los cuales puede producirse una lesión significativa del hígado. No se han realizado estudios a gran escala que ayuden a evaluar con precisión los riesgos y morbilidad a lo largo de la vida de los niños con infección crónica por VHB, lo que dificulta aún más decidir el momento en el que se deben aplicar unos tratamientos subóptimos. Se han descrito casos de reactivación de la infección crónica en niños inmunosuprimidos (tratados con quimioterapia, inmunomoduladores biológicos como infliximab o agentes que causan depleción de los linfocitos T), lo que aumenta el riesgo de IHA o causa una hepatopatía fibrosa rápidamente progresiva.

Diagnóstico

El perfil serológico de la infección por el VHB es más complejo que el de la infección por el VHA y varía en función de si la enfermedad es aguda o crónica (fig. 358-3). Para confirmar el diagnóstico de infección aguda por VHB se utilizan varios antígenos y anticuerpos (v. tabla 358-3). Para la detección selectiva rutinaria de esta infección son necesarios múltiples marcadores serológicos (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs). El primer marcador que aparece es el HBsAg, que se encuentra en casi todas las personas infectadas; su elevación coincide estrechamente con el comienzo de los síntomas. La persistencia del HBsAg más de 6 meses define el estado de infección crónica. Durante la recuperación de la infección aguda, debido a que los niveles de HBsAg disminuyen antes de que desaparezcan los síntomas, el anticuerpo IgM contra HBcAg (IgM anti-HBc) podría ser el único marcador de infección aguda. La IgM anti-HBc se eleva poco después de la infección y permanece positiva durante muchos meses antes de su sustitución por IgG anti-HBc, que persiste durante años. Por tanto, el anti-HBc es un marcador serológico útil de infección aguda por VHB. El anti-HBs marca la recuperación serológica y la protección. Las personas inmunizadas con vacuna de la hepatitis B sólo tienen anticuerpos anti-HBsAg, mientras que en aquéllas con una infección resuelta se detectan anti-HBs y anti-HBc. El HBeAg se halla presente en las infecciones activas agudas o crónicas y es un marcador de infectividad. El desarrollo de anti-HBe (denominado seroconversión) señala la mejoría y es un objetivo del tratamiento en los pacientes con infección crónica. Puede detectarse ADN del VHB en el suero de pacientes con infección aguda y en portadores crónicos. Se observan títulos elevados de ADN en pacientes con HBeAg y suelen disminuir una vez que se desarrolla anti-HBe.

Complicaciones

La **insuficiencia hepática aguda** con coagulopatía, encefalopatía y edema cerebral es más frecuente por VHB que por el resto de virus hepatotropos. El riesgo de IHA aumenta más cuando hay infección simultánea o sobreinfección por VHD. La mortalidad por esta complicación es superior al 30%. El trasplante de hígado es el único tratamiento eficaz. Los cuidados de soporte dirigidos a mantener a los pacientes hasta entonces y la derivación temprana a un centro de trasplantes puede salvar la vida del paciente. Como se ha indicado, la infección por el VHB puede causar también **hepatitis crónica,** que puede provocar cirrosis, complicaciones de la hepatopatía terminal y **carcinoma hepatocelular** primario. La **glomerulonefritis membranosa** con depósito de complemento y HBeAg en los capilares glomerulares es una complicación rara de la infección por VHB.

Tratamiento

El tratamiento de la infección *aguda* por VHB es en gran medida de soporte. La monitorización estrecha de la insuficiencia hepática y de las enfermedades concurrentes extrahepáticas es fundamental.

El tratamiento de la infección *crónica* por VHB está en fase de evolución; en la actualidad, ningún fármaco logra una erradicación completa del virus. La historia natural de la infección crónica por VHB en los niños es compleja y no hay datos fiables del pronóstico a largo plazo en los que basar las recomendaciones terapéuticas. El tratamiento de la

booksmedicos.org

infección crónica por el VHB en niños debe ser individualizado y efectuado bajo la atención de un gastroenterólogo pediatra experimentado en el tratamiento de la hepatopatía.

El objetivo del tratamiento es reducir la replicación viral, definida por la ausencia de ADN viral detectable en el suero y el desarrollo de anti-HBe (denominado seroconversión). El desarrollo de anti-HBe transforma la enfermedad en una forma inactiva, por lo que disminuye la infectividad, la lesión hepática activa y la inflamación, la progresión a fibrosis y la infectividad, así como el riesgo de CHC.

En la actualidad, el tratamiento sólo está indicado en pacientes con la forma inmunoactiva de la enfermedad, caracterizada por la elevación de la ALT y/o AST, con fibrosis en la biopsia hepática, que conlleva un mayor riesgo de cirrosis para el niño durante la infancia.

Estrategias terapéuticas

El *interferón α-2b (IFN-α2b)* tiene efectos inmunomoduladores y antivirales. Se ha utilizado en niños, con tasas de respuesta viral a largo plazo similares a la cifra del 25% descrita en adultos. El uso del interferón (IFN) se ve limitado por su administración subcutánea, la duración del tratamiento durante 24 semanas y los posibles efectos secundarios (síntomas seudogripales, mielosupresión, depresión, cambios retinianos, trastornos autoinmunitarios). El IFN está contraindicado en la cirrosis descompensada. Una ventaja del IFN en comparación con otros tratamientos es que su uso no se acompaña de aparición de resistencia viral.

La *lamivudina* es un análogo nucleosídico sintético que inhibe la enzima viral transcriptasa inversa. En los niños mayores de 2 años, su empleo durante 52 semanas ha producido la eliminación del HBeAg en el 34% de los pacientes con una ALT del doble de lo normal; el 88% se mantenía en remisión al año. Tiene un buen perfil de seguridad. La lamivudina tiene que utilizarse durante un mínimo de 6 meses después de la eliminación del virus y la aparición de una cepa viral mutante (YMDD) plantea un obstáculo para su uso a largo plazo. El tratamiento combinado en niños usando IFN y lamivudina no ha parecido mejorar las tasas de respuesta en la mayoría de las series.

El *adefovir* (un análogo de purina que inhibe la replicación viral) está aprobado para su uso en niños mayores de 12 años, en quienes un estudio prospectivo de 1 año ha demostrado una seroconversión del 23%. No se observó resistencia viral en dicho estudio, pero sí se ha descrito en adultos.

El *entecavir* (un análogo de nucleósido que inhibe la replicación viral) está aprobado actualmente para su uso en adolescentes mayores de 16 años. Los datos prospectivos han demostrado una tasa de seroconversión del 21% en adultos con mínima aparición de resistencias. Los pacientes en los que se desarrolla resistencia a la lamivudina presentan más riesgo de desarrollarla también frente al entecavir.

El *tenofovir* (un análogo de nucleótido que inhibe la replicación viral) también está aprobado para su uso en adolescentes mayores de 16 años. Los estudios han demostrado su eficacia en niños mayores de 12 años. Los datos prospectivos han demostrado una tasa de seroconversión del 21% con una tasa de resistencia muy baja. Los pacientes con mutaciones que confieren resistencia a lamivudina no presentan una tasa de resistencia superior. Existe preocupación acerca de su uso prolongado y los efectos sobre la densidad mineral ósea.

El *peginterferón α_2 posee el mismo mecanismo de acción que el IFN, pero únicamente se administra una vez a la semana. Este fármaco no está aprobado en Estados Unidos, pero se recomienda para el tratamiento de la infección crónica por el VHB en otros países.* Los pacientes más propensos a responder a los fármacos disponibles en la actualidad tienen títulos séricos bajos de ADN del VHB, son HBeAg-positivos, tienen inflamación hepática activa (ALT mayor del doble del límite superior de referencia durante al menos 6 meses) y una enfermedad recientemente adquirida.

En la actualidad, los pacientes inmunotolerantes (con concentraciones normales de ALT y AST, HBeAg-positivos y carga viral elevada) no se consideran candidatos para el tratamiento, aunque la aparición de nuevos paradigmas terapéuticos permite albergar esperanzas para este subgrupo amplio, aunque difícil de tratar, de pacientes.

Prevención

Las estrategias de prevención más eficaces consisten en la detección selectiva de las mujeres embarazadas y el uso de IGHB y vacuna frente al virus de la hepatitis B en los lactantes, como se ha mencionado con anterioridad. El riesgo de infección crónica por el VHB en las madres HBsAg y HBeAg-positivas es del 10% en comparación con el 1% en las madres HBeAg-negativas. Este conocimiento ofrece estrategias de detección selectiva que pueden afectar a la madre y al lactante mediante el uso de fármacos antivirales durante el tercer trimestre. Las directrices actuales sugieren que las madres con una carga de ADN viral del VHB superior a 200.000 UI/ml deben recibir un antiviral como telbivudina, lamivudina o tenofovir durante el tercer trimestre, en especial si ya han tenido un hijo con infección crónica por VHB tras haber recibido IGHB y la vacuna frente a la hepatitis B.

Deben quedar identificados y vacunados los contactos domésticos, sexuales y compartidores de agujas si son susceptibles a la infección por VHB. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de contacto perinatal e íntimo de transmisión del VHB. Éste no se disemina por la lactancia materna, besos, abrazarse o compartir agua o utensilios. Los niños con VHB no deben ser excluidos de la escuela, juegos, guarderías o trabajo, a menos que sean propensos a morder. Un grupo de apoyo podría ayudar a los niños a hacer frente del mejor modo posible a su enfermedad. Las familias no deben sentirse obligadas a revelar el diagnóstico, ya que esta información puede dar lugar a prejuicios o discriminación hacia el paciente o su familia. Todos los pacientes HBsAg-positivos deben ser notificados al departamento de salud estatal o local, y se diagnostica cronicidad si siguen siendo positivos después de 6 meses.

Inmunoglobulina frente a la hepatitis B

La IGHB está indicada sólo en circunstancias específicas después de la exposición y proporciona sólo una protección temporal (3-6 meses) (tabla 358-5). Desempeña un papel central para prevenir la transmisión perinatal cuando se administra en las primeras 12 horas tras el parto.

Vacunación universal

En 2005, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades revisó sus recomendaciones en relación con la vacunación frente al VHB. Estas recomendaciones se han incorporado al calendario de vacunación de la Academia Americana de Pediatría. Un objetivo principal es la **vacunación universal del lactante,** con comienzo en el nacimiento, para proporcionar una «red de seguridad» para la prevención de infección perinatal, prevenir la infección infantil temprana, facilitar la puesta en marcha de las recomendaciones de la vacuna universal y prevenir la infección en adolescentes y adultos. El objetivo último es eliminar la transmisión del VHB en Estados Unidos e integrar la vacunación contra el VHB en una vacunación armonizada en la infancia.

Sólo hay dos vacunas antigénicas (Recombivax HB y Engerix-B) que están aprobadas para su empleo en niños y son las únicas preparaciones autorizadas para los lactantes menores de 6 meses. Pueden utilizarse 3 vacunas de combinación para una dosificación de inmunización posterior y permiten integrar la vacuna del VHB en el programa de inmunización regular. El perfil de seguridad de la vacuna del VHB es excelente. La mayoría de los efectos secundarios descritos son dolor en el sitio de inyección (hasta en el 29% de los casos) y fiebre (hasta en el 6% de los casos). La seropositividad es superior al 95% con todas las vacunas, lo que se consigue después de la segunda dosis en la mayoría de los pacientes. La tercera dosis sirve como refuerzo y puede tener un efecto para mantener la inmunidad a largo plazo. En pacientes inmunosuprimidos y en lactantes <2.000 g de peso al nacimiento se recomienda una cuarta dosis, al igual que una comprobación para ver si hay seroconversión. A pesar de las disminuciones del título de anti-HBs con el tiempo, la mayoría de las personas vacunadas siguen protegidas frente a la infección por el VHB.

Las *recomendaciones actuales para la vacunación* son las siguientes (v. tabla 358-5):

- En lactantes nacidos de madres HBsAg-negativas:
  - En todos los lactantes médicamente estables con peso >2.000 g al nacimiento y nacidos de madres HBsAg-*negativas,* la primera dosis de la vacuna contra el VHB debe administrarse antes del alta hospitalaria; se debe utilizar la vacuna antigénica del VHB en dosis única para la del nacimiento. Las dosis posteriores para completar la serie se administran en los meses 1-4 y 6-18. No se recomienda

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 358-5 Indicaciones y programa posológico para la vacuna de la hepatitis B e inmunoglobulina antihepatitis B

	DOSIS DE VACUNA		
	RECOMBIVAX HB (µg)	ENGERIX-B (µg)	PROGRAMA
PROFILAXIS UNIVERSAL			
Lactantes de mujeres HBsAg (–)	5	10	Nacimiento, 1-2, 6-18 meses
Niños y adolescentes (11-19 años)	5	10	0, 1 y 6 meses
PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN EN PERSONAS SUSCEPTIBLES			
Contacto con fuente HBsAg (+)			
Lactantes de mujeres HBsAg (+)	5	10	Nacimiento* (+IGHB†), 1 y 6 meses
Exposición íntima o a sangre identificable			
0-19 años	5	10	Exposición (+IGHB†), 1 y 6 meses
>19 años	10	20	Exposición (+IGHB†), 1 y 6 meses
Doméstica			
0-19 años	5	10	Exposición, 1 y 6 meses
>19 años	10	20	Exposición, 1 y 6 meses
Casual	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Inmunodeprimidos‡	40	40	Exposición (+IGHB†), 1 y 6 meses
Contacto con personas con estado HBsAg desconocido; exposición íntima o a sangre identificable			
>19 años	10	20	Exposición, 1 y 6 meses
Inmunodeprimidos‡	40	40	Exposición (+IGHB†), 1 y 6 meses

*Se debería administrar IGHB y vacuna en las primeras 12 horas de vida del lactante y en las primeras 24 horas tras la exposición identificable a sangre. Se puede administrar IGHB hasta 14 días después de la exposición sexual.
†Dosis de IGHB: 0,5 µl para recién nacidos de madres HBsAg-positivas y 0,06 µl/kg para todos los demás cuando esté recomendado.
‡El estado de seroconversión de los pacientes inmunodeprimidos debería comprobarse 1-2 meses tras la última dosis de vacuna y después anualmente. Se deberían administrar dosis de recuerdo si el título de anti-HBs es <10 mUI/ml. Los pacientes que no respondan deberían considerarse de alto riesgo para la adquisición del VHB y habría que aconsejarles medidas preventivas.
HBs, superficie de hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; VHB, virus de la hepatitis B.

el análisis posvacunación de rutina de los lactantes inmunizados nacidos de mujeres HBsAg-negativas o con anti-HBs.
- En circunstancias raras (de forma individualizada) se puede retrasar la primera dosis (hasta el segundo mes) después del alta hospitalaria. Sin embargo, cuando se toma la decisión de retrasarla debe figurar incluida en la historia clínica la orden del médico de diferir la dosis del nacimiento, junto con una copia del informe original del laboratorio que indica que la madre era HBsAg-*negativa*.
- En los lactantes pretérmino con peso <2.000 g al nacimiento y nacidos de madres HBsAg-*negativas* se retrasará la dosis inicial hasta el mes de edad o antes del alta hospitalaria.
- Para aumentar la cobertura vacunal de niños y adolescentes no vacunados previamente, muchos estados obligan a realizar la inmunización para el ingreso en el centro de enseñanza secundaria.

- En lactantes nacidos de madres HBsAg-positivas o si se desconoce su estado HBsAg:
  - Para prevenir la transmisión perinatal por medio de un mejor cribado materno e inmunoprofilaxis, los lactantes nacidos de mujeres HBsAg-positivas deben recibir la vacuna al nacimiento, 1-2 meses y 6 meses de edad (v. tabla 358-4). La primera dosis debe acompañarse de la administración de 0,5 ml de IGHB tan pronto como sea posible después del nacimiento (en las primeras 12 horas) porque la eficacia disminuye rápidamente cuanto más tiempo pase después del nacimiento.
  - Si se desconoce el estado HBsAg materno, se debe administrar la vacuna en las 12 horas siguientes al parto con independencia del peso al nacer. En los lactantes con un peso <2.000 g, se deben administrar la IGHB y la vacuna frente al VHB en las 12 horas siguientes al parto. El estado HBsAg materno se debe conocer lo antes posible y si la madre es HBsAg-positiva se debe administrar la IGHB en los lactantes que pesen ≥2.000 g (en la primera semana de vida).

El análisis posvacunal en busca de HBsAg y anti-HBs debe realizarse a los 9-18 meses. Si el resultado es positivo para anti-HBs, el niño es inmune al VHB. Si el resultado es positivo sólo al HBsAg, se debe aconsejar a los padres para que se vuelva a evaluar al niño por un gastroenterólogo pediatra. Si el resultado es negativo tanto para HBsAg como para anti-HBs se debe administrar una segunda serie completa de vacuna de la hepatitis B, seguida de una prueba para ver si hay anti-HBs con el fin de determinar si se requieren más dosis.

Es permisible la administración de cuatro dosis de la vacuna cuando se utilizan vacunas combinadas después de la dosis al nacimiento; esto no aumenta la respuesta a la vacuna.

Profilaxis postexposición

Las recomendaciones para la profilaxis postexposición encaminadas a la prevención de la infección por el VHB dependen de las condiciones bajo las que la persona está expuesta al VHB (v. tabla 358-5). Nunca se debe posponer la vacunación en caso de no disponer de registros escritos de la historia de inmunización del individuo expuesto, pero se debe hacer todo lo posible para obtener dichos registros.

Poblaciones especiales

Los pacientes con cirrosis pueden no responder tan bien a la vacuna frente al VHB y se deben volver a determinar los anticuerpos anti-HBs. Los estudios en adultos sugieren que las dosis más elevadas o los intervalos más cortos entre las dosis pueden aumentan la eficacia de la inmunización. Los datos recientes indican que los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria con frecuencia no han sido inmunizados o no desarrollaron una inmunidad completa frente al VHB, como demuestran las concentraciones inadecuadas de anti-HBs. Estos pacientes presentan riesgo de sufrir una infección fulminante por el VHB cuando se comienza un tratamiento inmunosupresor como parte de su régimen terapéutico, específicamente con agentes biológicos, como infliximab.

Pronóstico

En general, el pronóstico después de una infección aguda por el VHB es favorable, a pesar del riesgo de IHA. El riesgo de desarrollo de infección crónica hace que los riesgos de la cirrosis hepática y del carcinoma hepatocelular sean un aspecto destacado. La transmisión perinatal causante de cronicidad es responsable de la alta incidencia de carcinoma hepatocelular en adultos jóvenes en áreas endémicas. Hay que señalar que la infección por VHB y sus complicaciones se controlan y evitan de modo eficaz por la vacunación y se están realizando múltiples ensayos clínicos para mejorar las pautas terapéuticas y establecer recomendaciones.

booksmedicos.org

HEPATITIS C

Etiología

El VHC es un virus de ARN monocatenario, clasificado como un género distinto de la familia Flaviviridae, que tiene una heterogeneidad genética marcada. Presenta seis genotipos principales y numerosos subtipos y cuasiespecies, lo que permite que el virus escape a la vigilancia inmunitaria del huésped. La variación genotípica puede explicar en parte las diferencias en el curso clínico y en la respuesta al tratamiento. El genotipo 1b es el más común en Estados Unidos y el que menos responde a las medicaciones disponibles en la actualidad.

Epidemiología

En Estados Unidos, la infección por el VHC es la causa más común de hepatopatía crónica en adultos y ocasiona 8.000-10.000 muertes anuales. Se ha estimado que existen alrededor de 4 millones de personas infectadas en Estados Unidos y 170 millones de personas en todo el mundo. Alrededor del 85% de los adultos infectados lo están de forma crónica. En niños la seroprevalencia del VHC es del 0,2% en los menores de 11 años y del 0,4% en los niños de 11 años o mayores. Sin embargo, pueden existir más niños infectados, ya que solo se ha identificado un pequeño porcentaje de niños infectados por el VHC y, por tanto, una cifra incluso menor recibe tratamiento. Se debe implementar la identificación y el cribado apropiado de los pacientes infectados.

En Estados Unidos, los factores de riesgo de transmisión de VHC incluían la transfusión de sangre antes de 1992 como la vía de infección más común, pero, con las actuales prácticas de cribado, el riesgo de transmisión del VHC es de aproximadamente el 0,001% por unidad transfundida. El consumo de drogas por vía intravenosa o la exposición a hemoderivados procedentes de personas infectadas por el VHC supone más de la mitad de los casos en adultos en Estados Unidos. La transmisión sexual, en especial en caso de múltiples parejas sexuales, es la segunda causa más habitual de infección. Entre otros factores de riesgo hay que citar la exposición laboral; alrededor del 10% de las infecciones nuevas no tienen fuente de contagio conocida. En niños, la transmisión perinatal es el modo más prevalente de transmisión (v. tabla 358-1). Se produce la transmisión vertical hasta en el 5% de los lactantes nacidos de madres virémicas. La coinfección por el VIH y unos títulos de viremia elevada (ARN del VHC positivo) en la madre pueden aumentar la tasa de transmisión hasta el 20%. El período de incubación es de 7-9 semanas (intervalo de 2-24 semanas).

Patogenia

El patrón de la lesión hepática aguda es indistinguible del de otros virus hepatotropos. En los casos crónicos se encuentran agregados o folículos linfoides en los tractos portales, ya sean solos o como parte de una infiltración inflamatoria general de las áreas portales. Con frecuencia también se observa esteatosis en estas muestras hepáticas. El VHC parece causar lesión principalmente mediante mecanismos citopáticos, aunque en ocasiones éstos son inmunomediados. El componente citopático parece ser leve, ya que la enfermedad aguda suele ser la menos grave de todas las infecciones por virus hepatotropos.

Manifestaciones clínicas

La infección ***aguda por VHC*** tiende a ser leve y de comienzo insidioso (fig. 358-4; v. también tabla 358-1). Rara vez se produce IHA. Sin embargo, el VHC es el virus hepatotropo con mayor probabilidad de causar infección crónica (fig. 358-5). En adultos infectados menos del 15% eliminan el virus; el resto desarrollan hepatitis crónica. En estudios pediátricos el 6-19% de los niños logró una eliminación sostenida espontánea del virus durante un seguimiento de 6 años.

La infección ***crónica por VHC*** también es clínicamente silente hasta que se desarrolla una complicación. Los niveles séricos de aminotransferasas fluctúan y en ocasiones son normales, pero la inflamación histológica es universal. La progresión de la fibrosis hepática es lenta durante varios años, a menos que haya factores concurrentes, que pueden acelerar la progresión de la fibrosis. Alrededor del 25% de los pacientes infectados progresa al final a cirrosis, insuficiencia hepática y, en ocasiones, CHC en un período de 20-30 años desde el comienzo de la infección aguda. Aunque la progresión es rara en la edad pediátrica, se ha descrito cirrosis y CHC por el VHC en niños. Las afecciones concurrentes a largo plazo constituyen la base teórica para el diagnóstico y el tratamiento en los niños con VHC.

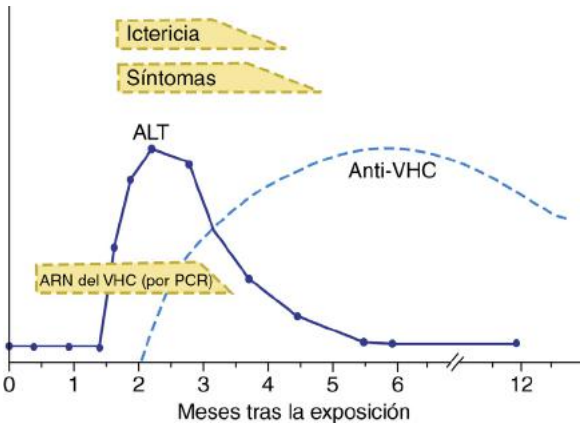

Figura 358-4 Curso serológico de la hepatitis C aguda. *ALT,* alanina aminotransferasa; *PCR,* reacción en cadena de la polimerasa; *VHC,* virus de la hepatitis C. *(De Goldman L, Ausiello D:* Cecil textbook of medicine, *22.ª ed., Filadelfia, 2004, WB Saunders, pág. 915.)*

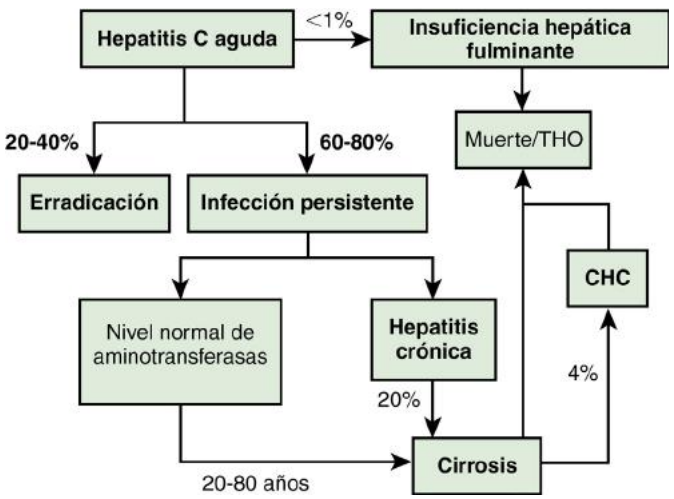

Figura 358-5 Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). *CHC,* carcinoma hepatocelular; *THO,* trasplante hepático ortotópico. *(De Hochman JA, Balistreri WF: Chronic viral hepatitis: always be current!* Pediatr Rev *2003;24:399-410.)*

La infección crónica por el VHC puede asociarse con **vasculitis de pequeños vasos** y es una causa común de crioglobulinemia esencial mixta. Otras manifestaciones extrahepáticas observadas predominantemente en adultos son vasculitis cutánea, neuropatía periférica, cerebritis, glomerulonefritis membranoproliferativa y síndrome nefrótico. También puede haber anticuerpos frente al músculo liso, anticuerpos antinucleares y niveles bajos de hormona tiroidea.

Diagnóstico

Las pruebas clínicas disponibles para detectar infección por VHC se basan en la determinación de anticuerpos frente a antígenos del VHC o en la detección de ARN (v. tabla 358-3); nada de lo anterior puede predecir la gravedad de la hepatopatía.

La **prueba serológica** más utilizada es el enzimoinmunoanálisis de tercera generación para detectar anti-VHC. El valor predictivo de este análisis es mayor en poblaciones de alto riesgo, aunque las tasas de falsos positivos pueden alcanzar el 50-60% en poblaciones de bajo riesgo. También puede haber falsos negativos porque los anticuerpos sigan siendo negativos durante hasta 1-3 meses después del comienzo clínico de la enfermedad. El anti-VHC no es un anticuerpo protector y no confiere inmunidad; suele presentarse al tiempo que el virus.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El **análisis virológico** más utilizado para el VHC es un análisis por PCR, que permite la detección de pequeñas cantidades de **ARN de VHC** en suero y en muestras tisulares a los pocos días de la infección. La detección con PCR *cualitativa* es especialmente útil y muy sensible en pacientes con infección perinatal o reciente, hipogammaglobulinemia o inmunosupresión. La PCR *cuantitativa* ayuda a identificar a los pacientes con probabilidad de responder al tratamiento y a monitorizar la respuesta a éste.

El **cribado** en busca del VHC debe incluir a todos los pacientes con los siguientes factores de riesgo: antecedentes de consumo de drogas ilegales (incluso si fue una sola vez), recepción de factores de coagulación fabricados antes de 1987 (cuando se introdujeron los procedimientos de inactivación) o de hemoderivados antes de 1992, hemodiálisis, hepatopatía idiopática y niños nacidos de madres infectadas por el VHC (PCR cualitativa en la lactancia y anti-VHC después de los 12-18 meses de edad). No se recomienda el cribado de rutina de todas las *mujeres embarazadas*. Sin embargo, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomendaron en 2012 realizar pruebas de cribado a toda la población nacida entre 1945 y 1965.

También se debe determinar el **genotipo** del VHC, sobre todo cuando se considera el tratamiento, ya que la respuesta a los agentes terapéuticos actuales varía bastante. El genotipo 1 responde mal; es más probable que los genotipos 2 y 3 tengan una mayor respuesta al tratamiento (como se comentará más adelante).

Los niveles de aminotransferasas suelen fluctuar durante la infección por VHC y no se correlacionan con el grado de fibrosis hepática.

Una biopsia hepática es el único medio para valorar la presencia y extensión de la fibrosis hepática, aparte de los signos manifiestos de hepatopatía crónica. La biopsia hepática está indicada sólo antes de comenzar cualquier tratamiento y para descartar otras causas de hepatopatía franca.

Complicaciones

El riesgo de IHA debida al VHC es bajo, pero el riesgo de **hepatitis crónica** es el mayor de todos los virus hepatotropos. En adultos, los factores de riesgo de progresión a fibrosis hepática son una edad más avanzada, obesidad, sexo masculino e incluso una ingesta moderada de alcohol (dos bebidas de 30 ml al día). La progresión a la cirrosis o CHC es una causa principal de morbilidad y la indicación más frecuente de trasplante hepático en adultos en Estados Unidos.

Tratamiento

En adultos, el *peginterferón* (subcutáneo, semanalmente) combinado con ribavirina (oral, diariamente) fue el tratamiento estándar de las infecciones por el genotipo 1 del VHC hasta el año 2012. En la actualidad, el tratamiento de primera línea recomendado para adultos con infecciones por el genotipo 1 incluye estos dos fármacos más sofosbuvir, un fármaco antiviral de acción directa y administración por vía oral durante solo 12 semanas, o una pauta por vía oral de sofosbuvir, simeprevir y posiblemente ribavirina. Los estudios en curso sugieren que los tratamientos futuros serán incluso más efectivos, con menos efectos secundarios.

Tradicionalmente, los pacientes con mayor probabilidad de responder tenían una hepatitis leve, una duración de la infección más corta, unos títulos víricos bajos e infección por los genotipos 2 o 3. Los pacientes con infecciones por el genotipo 1 responden mal. La respuesta a peginterferón alfa/ribavirina puede predecirse por los polimorfismos de nucleótidos aislados próximos al gen 28B de la interleucina, pero con las nuevas pautas terapéuticas, se están observando tasas de respuesta excelentes con tratamientos más cortos sin IFN. El objetivo del tratamiento es lograr una respuesta vírica sostenida (RVS), definida por la ausencia de viremia 6 meses después de haber cesado las medicaciones; la RVS se asocia con una mejora histológica y un menor riesgo de morbilidad.

La historia natural de la infección por VHC en niños aún está por definir. Se cree que los niños tienen una mayor tasa de eliminación espontánea del virus que los adultos (hasta el 45% hacia los 19 años). Un estudio multicéntrico siguió a 359 niños infectados con VHC a lo largo de 10 años. Sólo el 7,5% eliminó el virus y un 1,8% progresó a una cirrosis descompensada. El tratamiento en adultos con infección **aguda** por VHC en un estudio piloto mostró una RVS del 88% en pacientes con genotipo 1 (tratados con IFN y ribavirina durante 24 semanas). Estos datos, si se confirman, podrían suscitar en realidad la cuestión de si los niños, con una duración más corta de la infección y menos afecciones concurrentes que los adultos, podrían ser candidatos «ideales» para el tratamiento. Dados los efectos adversos del tratamiento actual, esta estrategia no se recomienda fuera del marco de los estudios clínicos.

El peginterferón, el IFN-α2b y la ribavirina están aprobados para su empleo por la FDA en niños mayores de 3 años con hepatitis por VHC. Los estudios de monoterapia con IFN en niños han demostrado una RVS mayor que en adultos, con un mejor cumplimiento y menos efectos secundarios. Varios estudios han mostrado una RVS de hasta el 49% para el genotipo 1. Los factores asociados con una mayor probabilidad de respuesta son una edad inferior a 12 años, genotipos 2 y 3 y, en pacientes con el genotipo 1b, un título de ARN <2 millones de copias/ml de sangre, así como la respuesta viral (PCR a las semanas 4 y 12 de tratamiento). Los efectos secundarios de las medicaciones obligan a la suspensión del tratamiento en una elevada proporción de pacientes; entre ellos hay que citar síntomas seudogripales, anemia y neutropenia. Los efectos a largo plazo de estas medicaciones también deben ser evaluados, ya que se observaron diferencias significativas en el peso, la estatura, el índice de masa corporal y la composición corporal de los niños. La mayoría de estos efectos mejoraron tras la interrupción del tratamiento, pero los índices z de la estatura siguieron retrasados.

Debe considerarse el tratamiento en todos los niños infectados con los genotipos 2 y 3, ya que la tasa de respuesta al tratamiento con peginterferón y ribavirina es del 80-90%. Si el niño tiene virus de genotipo 1b, la elección terapéutica es más controvertida. Las directrices pediátricas recomiendan el tratamiento para erradicar la infección por VHC, evitar la progresión de la hepatopatía y el desarrollo de un CHC y eliminar el estigma asociado con la infección por VHC. El tratamiento debe plantearse en los pacientes con evidencia de fibrosis avanzada o de lesión en la biopsia hepática. El tratamiento aprobado en la actualidad consiste en 48 semanas de peginterferón y ribavirina (debería suspenderse si aún se detecta virus en la PCR a las 24 semanas de medicación). En los niños con perfil bioquímico normal y una inflamación histológica leve el tratamiento debería reservarse al contexto de los estudios clínicos.

Tratamientos más recientes

El peginterferón y los antivirales de acción directa, como telaprevir y boceprevir (inhibidores de la proteasa viral) han demostrado una tasa de RVS en adultos mucho más positiva. El telaprevir y el boceprevir fueron los primeros fármacos antivirales de acción directa aprobados para combatir la hepatitis C. Los nuevos fármacos, como el sofosbuvir y el simeprevir, ya han sustituido a teleprevir y boceprevir como tratamiento de elección para la hepatitis C por el genotipo 1. Los estudios pediátricos están pendientes de realizar. Los esquemas de tratamiento combinado y el tratamiento secuencial también se están evaluando en adultos. La interleucina 28B, un marcador de la respuesta inmunitaria del huésped, también ha sido estudiada para predecir la respuesta del huésped al tratamiento estándar con peginterferón y ribavirina, pero su importancia será menor a medida que las pautas sin IFN se conviertan en la práctica estándar. En la actualidad se dispone de varias pautas sin IFN para todos los genotipos del VHC, por lo que la probabilidad de lograr la erradicación del virus es incluso mayor con tratamientos exclusivamente por vía oral y sin el uso de IFN, lo que evita sus efectos adversos. Con el rápido desarrollo de nuevas medicaciones y combinaciones, la revisión frecuente de recursos actualizados, como www.hcvguidelines.org, será fundamental para prestar una asistencia óptima.

Prevención

Todavía no se dispone de vacuna para prevenir el VHC, aunque investigaciones en curso sugieren que se dispondrá de ella en el futuro. Las preparaciones de Ig actuales no son beneficiosas, debido probablemente a que la Ig producida en Estados Unidos no contiene anticuerpos contra el VHC porque los donantes de sangre y plasma son sometidos a cribado en busca de anti-VHC y se excluyen del conjunto de donantes. Se ha observado que los anticuerpos neutralizantes de amplio espectro contra el VHC son protectores y podrían preparar el camino para desarrollar una vacuna.

booksmedicos.org

Una vez que se identifica la infección por VHC, los pacientes deben ser sometidos a cribado anualmente con ecografía hepática y α-fetoproteína para el CHC, así como para detectar cualquier dato clínico de hepatopatía. La vacunación del paciente afectado frente al VHA y VHB previene la sobreinfección con estos virus y el mayor riesgo de padecer insuficiencia hepática grave.

Pronóstico

Se deben comprobar los títulos víricos anualmente para documentar una remisión espontánea. En la mayoría de los pacientes se desarrolla hepatitis crónica. El daño hepático progresivo es mayor en los pacientes con factores de comorbilidad, como consumo de alcohol, variaciones del genotipo vírico, obesidad y predisposiciones genéticas de base. Se aconseja con firmeza la remisión a un gastroenterólogo pediátrico para aprovecharse de los regímenes de monitorización actualizados y para optimizar su inclusión en los protocolos de tratamiento cuando se disponga de ellos.

HEPATITIS D

Etiología

El VHD, el más pequeño de los virus animales conocidos, se considera defectivo por su incapacidad para producir infección sin la concurrencia del VHB. Este virus de 36 nm de diámetro es incapaz de fabricar su propia cubierta proteínica; su capa externa la forma el exceso de HBsAg procedente del VHB. El núcleo interno del virus es ARN circular monocatenario que expresa el antígeno del VHD.

Epidemiología

El VHD puede producir infección simultánea con la primoinfección por VHB (coinfección) o bien el VHD puede infectar a una persona que ya estaba infectada por VHB (sobreinfección). La transmisión suele producirse por contacto entre familiares o por contacto íntimo en zonas de gran prevalencia, que son sobre todo países en vías de desarrollo (v. tabla 358-1). En zonas de prevalencia baja, como Estados Unidos, la vía parenteral es, con mucho, la más frecuente. En Estados Unidos la infección por VHD en niños es infrecuente, pero debe pensarse en ella cuando se produce IHA. El período de incubación de la sobreinfección por VHD es de alrededor de 2-8 semanas, mientras que en la coinfección es similar al de la infección por VHB.

Patogenia

La hepatopatía en la hepatitis por VHD no tiene rasgos distintivos, a excepción de una gravedad que suele ser mayor. En contraste con el VHB, el VHD lesiona directamente por mecanismos citopáticos. Los casos más graves de infección por VHB parecen ser el resultado de la coinfección por VHB y VHD.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de infección por VHD son similares, pero por lo general más graves que los producidos por otros virus hepatotropos. El curso clínico depende del mecanismo de infección. En la coinfección es habitual la hepatitis aguda, mucho más grave que la infección exclusiva por VHB, pero el riesgo de evolución a hepatitis crónica es bajo. En la sobreinfección la enfermedad aguda es infrecuente, pero la hepatitis crónica es habitual. Sin embargo, el riesgo de IHA es máximo en la sobreinfección. Debe pensarse en hepatitis D en cualquier niño con IHA.

Diagnóstico

El VHD no se ha aislado ni se han definido los antígenos circulantes. Se diagnostica por detección de anticuerpos IgM dirigidos contra el VHD; estos anticuerpos se desarrollan unas 2-4 semanas después de la coinfección y unas 10 semanas tras la sobreinfección. Se ha comercializado una prueba para detectar anticuerpos anti-VHD. Los análisis de PCR para ARN viral están disponibles como herramientas de investigación (v. tabla 358-2).

Complicaciones

Debe considerarse la posibilidad de VHD en todos los casos de IHA. La coinfección con el VHB puede dar lugar también a una enfermedad crónica más grave.

Tratamiento

El tratamiento se basa en medidas de soporte una vez que se identifica la infección. Hasta la fecha no se dispone de tratamientos específicamente dirigidos contra el VHD. El tratamiento se basa fundamentalmente en controlar y tratar la infección por VHB, sin el que el VHD no puede inducir hepatitis. Trabajos de investigación con una muestra pequeña sugieren que el IFN es el tratamiento de elección, pero estudios en curso siguen buscando la estrategia terapéutica ideal y el tratamiento debe personalizarse para cada paciente.

Prevención

No hay vacuna para la hepatitis D. Dado que la replicación del VHD no se produce sin la coinfección por VHB, la inmunización contra el VHB también previene la infección por VHD. La vacuna de la hepatitis B y las IGHB se usan con las mismas indicaciones que para la hepatitis B sola.

HEPATITIS E

Etiología

El VHE ha sido clonado mediante técnicas moleculares. Este virus ARN tiene forma de esfera sin cubierta, con espículas y su estructura es similar a la de los calicivirus.

Epidemiología

La hepatitis E es la forma epidémica de lo que antes se denominaba hepatitis no A no B. La transmisión es fecal-oral (con frecuencia a través del agua) y se asocia con la eliminación del virus en las heces en forma de partículas de 27-34 nm (v. tabla 358-1). La máxima prevalencia de infección por VHE se registra en el subcontinente indio, Oriente Medio, sudeste asiático y México, sobre todo en zonas con malas condiciones de saneamiento. Sin embargo, la prevalencia parece estar aumentando en Estados Unidos y otros países desarrollados y se ha sugerido que es la causa más frecuente de ictericia y hepatitis aguda en el mundo. El período medio de incubación es de alrededor de 40 días (intervalo de 15-60 días).

Patogenia

El VHE parece actuar como un virus citopático. Los hallazgos anatomopatológicos son similares a los de otros virus de la hepatitis.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad clínica que produce la infección por VHE es similar a la del VHA, pero suele ser más grave. Al igual que con el VHA, no hay enfermedad crónica. Además de causar a menudo un cuadro más grave que el VHA, el VHE tiende a afectar a pacientes mayores, con un pico de edad de 15-34 años. El VHE es un patógeno destacado en las mujeres embarazadas, en las que causa IHA con una elevada mortalidad. El VHE también puede descompensar una hepatopatía crónica preexistente.

Complicaciones

El VHE se asocia con un riesgo elevado de mortalidad en mujeres embarazadas. No se conocen otras complicaciones en asociación con este virus.

Diagnóstico

La tecnología de ADN recombinante ha dado lugar al desarrollo de anticuerpos frente a las partículas de VHE; además hay análisis de IgM e IgG para distinguir entre infecciones agudas y resueltas (v. tabla 358-3). Los anticuerpos IgM contra antígenos víricos se hacen positivos alrededor de la primera semana de enfermedad. Puede detectarse ARN del virus en heces y suero mediante PCR.

Prevención

Una vacuna recombinante de la hepatitis E es muy eficaz en adultos. No hay datos que sugieran que la Ig sea eficaz en la prevención de las infecciones por VHE. La Ig de donantes múltiples de áreas endémicas puede mostrarse eficaz.

ESTRATEGIA FRENTE A LA HEPATITIS AGUDA O CRÓNICA

Aunque continuamente se están desarrollando nuevas modalidades terapéuticas para la hepatitis vírica crónica y han mejorado los resultados del tratamiento, el principal logro médico en relación con la población

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

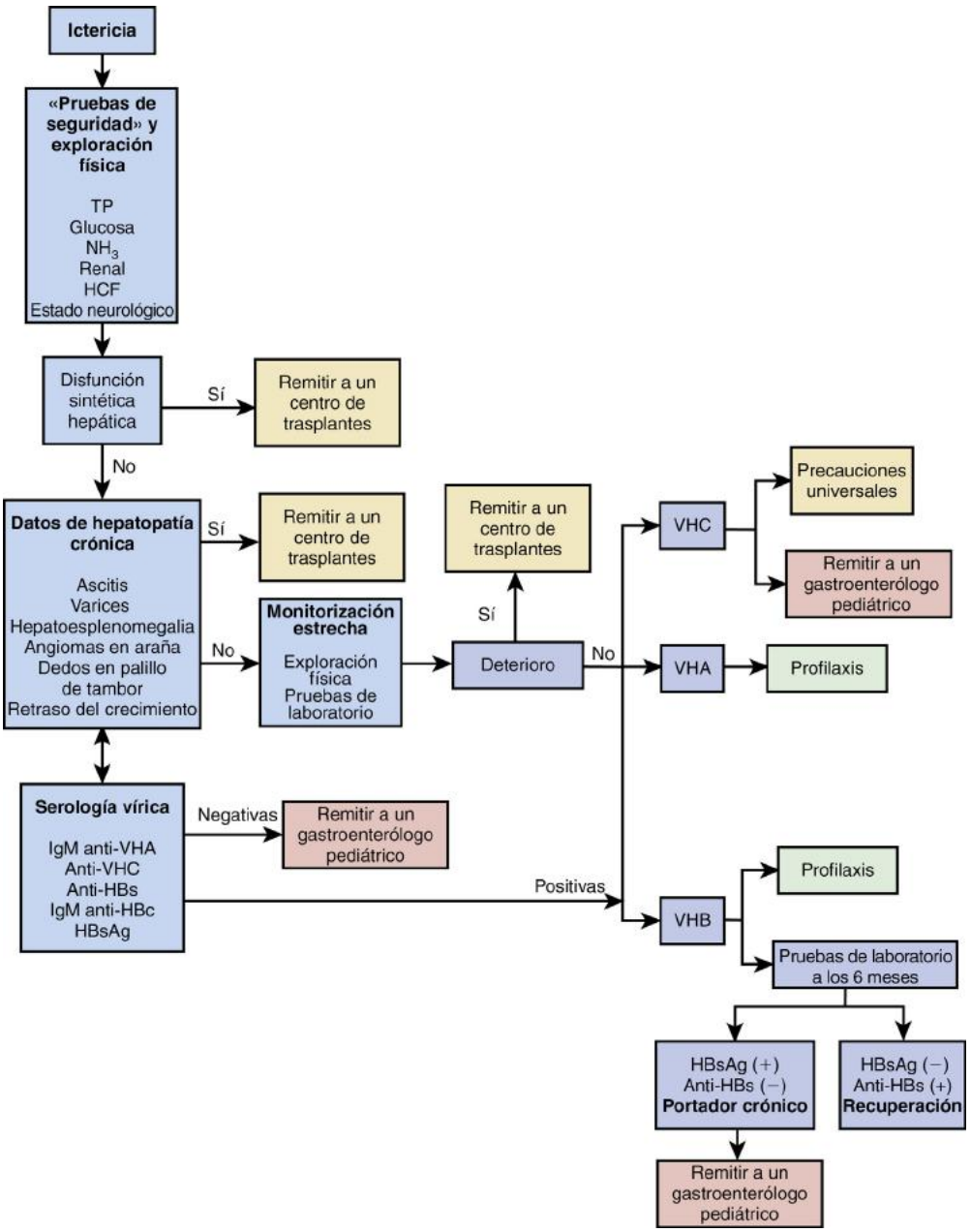

Figura 358-6 Enfoque clínico de la hepatitis vírica. *HBs,* superficie del virus de la hepatitis B; *HBsAg,* antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; *HCF,* hemograma completo con fórmula; *IgM,* inmunoglobulina M; *NH_3,* amoníaco; *TP,* tiempo de protrombina; *VHA,* virus de la hepatitis A; *VHB,* virus de la hepatitis B; *VHC,* virus de la hepatitis C.

pediátrica es la prevención, con la disponibilidad de vacunas eficaces y seguras para las infecciones por el VHA y VHB. La existencia de herramientas diagnósticas más sensibles y fiables puede llevar a una mejor atención médica de los pacientes afectados. El médico de atención primaria se halla en la primera línea de la atención médica y del control de los pacientes expuestos a estos virus. Las estrategias de inmunización enérgicas en los períodos perinatal, infantil y de la adolescencia han tenido ya una repercusión significativa en las áreas endémicas del VHA y del VHB.

La identificación del deterioro del paciente con hepatitis aguda y desarrollo de IHA es una contribución fundamental del pediatra de atención primaria (fig. 358-6). Si se identifica la IHA el clínico debe remitir inmediatamente al paciente a un centro de trasplantes; esta medida puede salvar la vida del paciente.

Una vez que se ha identificado la infección crónica, se recomienda un seguimiento estrecho y la remisión a un gastroenterólogo pediátrico para incluir al paciente en ensayos clínicos controlados apropiados. El tratamiento de la infección crónica tanto por el VHB como por el VHC en niños debe ser realizado preferiblemente empleando datos de estudios controlados pediátricos, ya que aún están por definir las indicaciones, la cronología, el régimen y los resultados, y no pueden ser extrapolados simplemente de los datos de los adultos. Todos los pacientes con hepatitis vírica crónica deben evitar, en la medida de lo posible, someter el hígado a nuevas agresiones: se recomienda la vacuna del VHA, evitar el consumo de alcohol, la obesidad y hay que tener mucho cuidado cuando se toman nuevos medicamentos, incluidos los de uso sin receta y los compuestos herbarios.

La adopción internacional y la facilidad de los viajes continúan cambiando la epidemiología de estos virus. En Estados Unidos la infección crónica por VHB y VHC tiene una elevada prevalencia entre los pacientes procedentes de adopción internacional; se requiere vigilancia para establecer un diagnóstico precoz con el fin de ofrecer un tratamiento apropiado, así como medidas profilácticas para limitar la diseminación vírica.

booksmedicos.org

La hepatitis crónica puede ser una enfermedad estigmatizante en niños y sus familias. El pediatra debe ofrecerles, con defensa proactiva, apoyo apropiado, así como la formación requerida en relación con su círculo social. Se dispone de datos científicos e información sobre los grupos de apoyo para las familias en las páginas de internet de la American Liver Foundation (www.liverfoundation.org) y la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (www.naspghan.org), así como a través de los centros de gastroenterología pediátrica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **359**

Absceso hepático

Robert M. Kliegman

Los abscesos piógenos hepáticos son infrecuentes en niños, con una incidencia de 10/100.000 hospitalizaciones. Los abscesos piógenos hepáticos pueden ser causados por bacterias que penetran en el hígado por la circulación portal en casos de onfalitis, pileflebitis de la vena porta, infección intraabdominal o absceso secundario a apendicitis o a enfermedad intestinal inflamatoria. También pueden deberse a una bacteriemia primaria (sepsis, endocarditis), colangitis ascendente asociada con obstrucción del tracto biliar causada por cálculos biliares o colangitis esclerosante, después de una intervención de Kasai o secundaria a quistes del colédoco, así como a una infección contigua (absceso subfrénico) o a traumatismos penetrantes y también a infecciones criptogénicas del tracto biliar. De forma excepcional, los abscesos hepáticos se producen después de una biopsia hepática percutánea. Asimismo, pueden producirse abscesos hepáticos en recién nacidos en asociación con sepsis, infección de la vena umbilical o canulación; el 50% se producen en niños menores de 6 años. En adultos con abscesos hepáticos piógenos el trasplante hepático ha surgido como un factor de riesgo significativo; no se conoce si los pacientes de trasplante hepático pediátrico también presentan un riesgo mayor de estos abscesos.

En niños con abscesos hepáticos piógenos los microorganismos patógenos más comunes son *Staphylococcus aureus, Streptococcus* spp., *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Salmonella* y anaerobios. También se han descrito abscesos hepáticos asociados a *Entamoeba histolytica* o *Toxocara canis* en países en vías de desarrollo o áreas muy endémicas.

La enfermedad amebiana es infrecuente en Estados Unidos y se asocia a inmigrantes de áreas muy endémicas o a viajes a dichas zonas. La recuperación de *E. histolytica* de las heces es un dato patógeno y muy sugestivo de absceso amebiano, pero debe distinguirse de *Entamoeba dispar,* que tiene un aspecto similar, pero no es patógena; los anticuerpos antiamebianos ayudan a identificar a *E. histolytica*. La presencia de múltiples microabscesos suele ser secundaria a bacteriemia, candidemia o enfermedad por arañazo de gato. La afectación polimicrobiana suele aparecer en alrededor del 50% de los casos; los abscesos criptogénicos suelen ser monomicrobianos y *S. aureus* es el principal agente único en los niños sin patología hepática o intestinal subyacente.

Los signos y síntomas son inespecíficos y pueden consistir en fiebre, escalofríos, diaforesis nocturna, malestar, fatiga, náuseas, dolor abdominal con dolor en el hipocondrio derecho y hepatomegalia; la ictericia es infrecuente. El diagnóstico puede ser difícil y con frecuencia se retrasa; es necesario un elevado índice de sospecha en niños con factores de riesgo. Los niveles séricos de aminotransferasas y sobre todo de fosfatasa alcalina están elevados. La velocidad de sedimentación globular es elevada y la leucocitosis es habitual. Los hemocultivos son positivos en el 50% de los pacientes. Las radiografías de tórax pueden mostrar elevación del hemidiafragma derecho, con disminución de la movilidad o un derrame pleural derecho. La ecografía o TC pueden

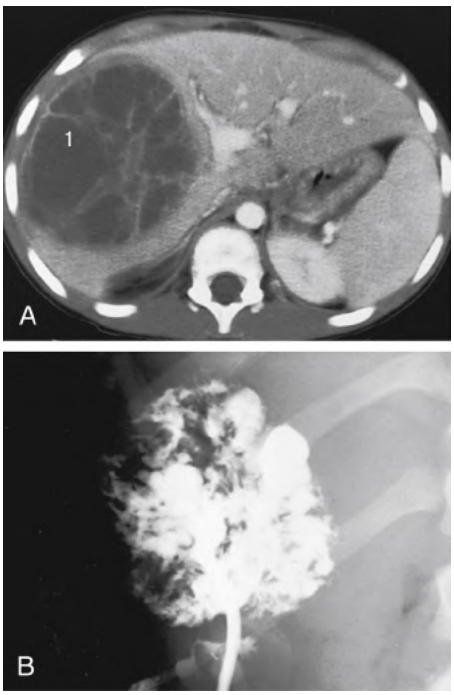

Figura 359-1 **Absceso hepático. A,** TC con realce por contraste que muestra una masa tabicada multilocular con disminución de la atenuación en el lóbulo derecho del hígado. Hay una mayor atenuación de los tabiques. También se observa un discreto edema entre el absceso y el hígado sano realzado. **B,** La inyección de contraste después del drenaje percutáneo de este absceso estreptocócico documentado muestra la naturaleza multilocular de la lesión y su pared irregularmente marginada. *(De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO:* Caffrey's pediatric diagnostic imaging, *vol. 2, 10.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby, pág. 1470.)*

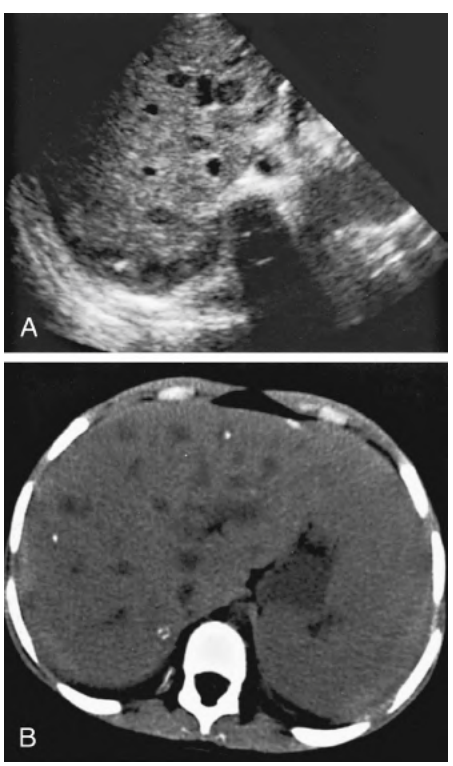

Figura 359-2 **Candidiasis hepática.** Ecografía transversal **(A)** y TC **(B)** de la parte superior del abdomen que muestra lesiones en «ojo de buey» en el lóbulo derecho del hígado en un paciente inmunodeprimido. Se supone que las calcificaciones vistas en la TC representan secuelas de una infección previa. La biopsia hepática demostró que se trataba de una candidiasis. *(De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO:* Caffrey's pediatric diagnostic imaging, *vol. 2, 10.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby, pág. 1472.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Hepatitis A

Centers for Disease Control and Prevention: Update: prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP), *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 56:1080-1084, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention: Hepatitis A vaccination coverage among children aged 24-35 months—United States, 2006 and 2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:689-694, 2009.

Ciocca M, Moreira-Silva SF, Alegria S, et al: Hepatitis A as an etiologic agent of acute liver failure in Latin America, *Pediatr Infect Dis J* 26:711-716, 2007.

Dorell CG, Yankey D, Byrd KK, et al: Hepatitis A vaccination coverage among adolescents in the United States, *Pediatrics* 129:213-221, 2012.

Koslap-Petraco MB, Shub M, Judelsohn R: Hepatitis A: disease burden and current childhood vaccination strategies in the united states, *J Pediatr Health Care* 22:3-11, 2008.

Lieberman JM, Word BM, Jacobs RJ, et al: Universal hepatitis A vaccination in the United States: a call for action, *Pediatr Infect Dis J* 27:287-291, 2008.

Sharapov UM, Bulkow LR, Negus SE, et al: Persistence of hepatitis A vaccine induced seropositivity in infants and young children by maternal antibody status: 10-year follow-up, *Hepatology* 56:516-522, 2012.

Victor JC, Monto AS, Surdina TY, et al: Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis, *N Engl J Med* 357:1685-1694, 2007.

Hepatitis B

Chen HL, Lin LH, Hu FC, et al: Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV, *Gastroenterology* 142:773-781, 2012.

Cooke GS, Main J, Thursz MR: Treatment for hepatitis B, *BMJ* 340:87-90, 2010.

D'Antiga L, Aw M, Mieli-Vergani G, et al: Combined lamivudine/interferon alpha treatment in immunotolerant children perinatally infected with hepatitis B: a pilot study, *J Pediatr* 148:228-233, 2006.

Falade-Nwulia O, Seaberg EC, Rinalso CR, et al: Comparative risk of liver-related mortality from chronic hepatitis B versus chronic hepatitis C virus infection, *Clin Infect Dis* 55:507-513, 2012.

Haber BA, Block JM, Jonas MM, et al: Recommendations for screening, monitoring, and referral of pediatric chronic hepatitis B, *Pediatrics* 124:e1007-e1013, 2009.

Jonas MM, Block JM, Haber BA, et al: Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options, *Hepatology* 52:2192-2205, 2010.

Kao JH, Chen DS: *Hepatitis B vaccination: to boost or not to boost? Lancet* 366:1337-1338, 2005.

Lai CL, Yuen MF: Chronic hepatitis B—new goals, new treatment, *N Engl J Med* 359:2488-2491, 2008.

Marcellin P, Gane E, Buti M, et al: Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study, *Lancet* 381:468-475, 2013.

McMahon BJ, Bulkow LR, Singleton RJ, et al: Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program, *Hepatology* 54:801-807, 2011.

The Medical Letter: Telbivudine (Tyzeka) for chronic hepatitis B, *Med Lett Drugs Ther* 49:11-12, 2007.

Murray KF, Shah U, Mohan N, et al: Chronic hepatitis, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47:225-233, 2008.

Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, et al: Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B, *Hepatology* 56:2018-2026, 2012.

Moses J, Alkhouri N, Shannon A: Hepatitis B: immunity and response to booster vaccination in children with inflammatory bowel disease treated with infliximab, *Am J Gastroenterol* 107:133-138, 2012.

Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, et al: An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus, *Clin Gastroenterol Hepatol* 10:452-459, 2012.

Pan CQ, Han GR, Jiang HX, et al: Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B, *Clin Gastroenterol Hepatol* 10:520-526, 2012.

Shah U, Kelly D, Chang MH, et al: Management of chronic hepatitis B in children, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48:399-404, 2009.

Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al: National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: management of hepatitis B, *Ann Intern Med* 150:104-109, 2009.

Hepatitis C

Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, et al: Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem, *Hepatology* 47:321-331, 2008.

Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, et al: Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease, *Gastroenterology* 134:1900-1907, 2008.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Testing for HCV infections: an update of guidance for clinicians and laboratorians, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(18):362-364, 2013.

Delgado-Borrego A, Smith L, Jonas MM, et al: Expected and actual case ascertainment and treatment rates for children infected with hepatitis C in Florida and the United States: epidemiologic evidence from statewide and nationwide surveys, *J Pediatr* 161:915-921, 2012.

Dusheiko G, Burney T: Hepatitis C treatment: interferon free or interferon freer? *Lancet* 381:2063-2065, 2013.

Fernandez-Rodriguez CM, Alonso S, Martinez SM, et al: Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response in HCV-related cirrhosis: outcomes and factors predicting response, *Am J Gastroenterol* 105:2164-2172, 2010.

Hoofnagle JH: A step forward in therapy for hepatitis C, *N Engl J Med* 360(18):1899-1901, 2009.

Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al: Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options, *N Engl J Med* 368:1867-1876, 2013.

Janssen HLA, Reesink HW, Lawitz EJ, et al: Treatment of HCV infection by targeting microRNA, *N Engl J Med* 368:1685-1694, 2013.

Jonas MM, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP, et al: Pegylated interferon for chronic hepatitis C in children affects growth and body composition: results from the pediatric study of hepatitis C (PEDS-C) trial, *Hepatology* 56:523-531, 2012.

Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, et al: Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomized, multicenter phase 2 trial, *Lancet* 381:2100-2106, 2013.

Liang TJ, Ghany MG: Current and future therapies for hepatitis C virus infection, *N Engl J Med* 368:1907-1916, 2013.

Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al: Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1, *N Engl J Med* 366:216-224, 2012.

Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, et al: NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54:838-855, 2012.

Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ: Acute hepatitis C, *Lancet* 372:321-332, 2008.

McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection, *N Engl J Med* 360:1827-1838, 2009.

McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al: Peginterferon alfa-2b or alfa 2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection, *N Engl J Med* 361:580-592, 2009.

The Medical Letter: Drugs for hepatitis C, *Med Lett Drugs Ther* 54:81-82, 2012.

Milazzo L, Antinori S: STAT-C: a full revolution or just a step forward, *Lancet* 376:662-663, 2010.

Muir AJ, Shiffman ML, Zaman A, et al: Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection, *Hepatology* 52:822-832, 2010.

Nash KL, Bentley I, Hirschfield GM: Managing hepatitis C virus infection, *BMJ* 339:37-42, 2009.

Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, et al: Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics, *JAMA* 310:804-811, 2013.

Pacanowski M, Amur S, Zineh I: New genetic discoveries and treatment for hepatitis C, *JAMA* 307:1921-1922, 2012.

Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, et al: Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C, *N Engl J Med* 368:45-52, 2013.

Rodriguez-Torres M, Jeffers LJ, Sheikh MY, et al: Peginterferon alfa-2a and ribavirin in Latino and non-Latino whites with hepatitis C, *N Engl J Med* 360:257-267, 2009.

Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, et al: Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965, *MMWR Recomm Rep* 61(4):1-32, 2012.

Hepatitis E

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Investigation of hepatitis E outbreak among refugees–upper Nile, South Sudan, 2012-2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:581-586, 2013.

Emerson SU, Purcell RH: Hepatitis E, *Pediatr Infect Dis J* 26:1147-1148, 2007.

Hepatitis E vaccine: why wait? Lancet 376:845, 2010.

Holmberg SD: Hepatitis E vaccine: not a moment too soon, *Lancet* 376:849-850, 2010.

Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH: Hepatitis E, *N Engl J Med* 367:1237-1244, 2012.

Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al: Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients, *N Engl J Med* 358:811-817, 2008.

Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM, et al: Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994, *J Infect Dis* 200:48-56, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

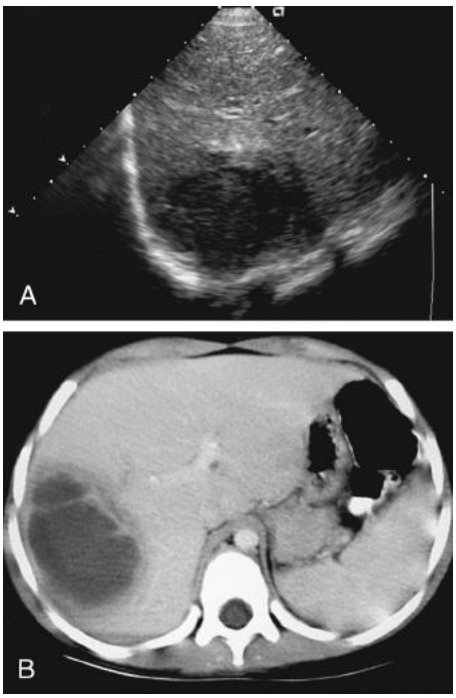

Figura 359-3 Absceso amebiano. **A,** Ecografía que muestra una masa hipoecogénica en el lóbulo derecho del hígado con un borde circundante más hipoecoico. **B,** La TC muestra una masa de baja atenuación en el lóbulo derecho del hígado con un halo prominente. *(De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO:* Caffrey's pediatric diagnostic imaging, *vol. 2, 10.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby, pág. 1473.)*

confirmar el diagnóstico (figs. 359-1 a 359-3). Los abscesos hepáticos solitarios (70% de los casos) en el lóbulo derecho del hígado (75% de los casos) son más comunes que los abscesos múltiples o los abscesos solitarios en el lóbulo izquierdo. El estudio en suero de Gal/GalNAc (galactosa/*N*-acetil-D-galactosamina) lectina mediante análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas para *E. histolytica* suele ser positivo en los casos de amebiasis.

El **tratamiento** requiere aspiración con aguja guiada por ecografía o TC y, en menos casos, drenaje quirúrgico abierto, sobre todo si hay abscesos múltiples o grandes. Algunos autores colocan un drenaje y lo dejan hasta que las paredes del absceso se colapsan, mientras que otros simplemente realizan aspiraciones únicas o repetidas. Se deben obtener cultivos para aerobios y anaerobios. Algunos autores aplican un tratamiento empírico sin aspiración ni drenaje. En caso de enfermedad amebiana la mayoría no intenta la aspiración.

El tratamiento antibiótico debe ser inicialmente de amplio espectro y a continuación restringirse, atendiendo a los resultados del cultivo del líquido del absceso. Las pautas antibióticas empíricas iniciales consisten en ampicilina/sulbactam, ticarcilina/ácido clavulánico o piperacilina/tazobactam. Otros autores recomiendan una combinación de cefalosporina de tercera generación más metronidazol. Los abscesos amebianos se tratan con metronidazol o tinidazol más paromomicina (no absorbible por vía oral para tratar la infección amebiana intestinal asociada). El tratamiento antibiótico de los abscesos piógenos es intravenoso y prolongado durante al menos 2-3 semanas, seguido de tratamiento oral para completar un ciclo de 4-6 semanas. La mortalidad ha disminuido significativamente desde la década de 1980 gracias al diagnóstico y al comienzo de un tratamiento apropiado de forma precoz.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **360**

Hepatopatía asociada con trastornos sistémicos

Bernadette E. Vitola y William F. Balistreri

El hígado puede verse afectado por un gran número de enfermedades sistémicas, bien como resultado de un proceso patológico primario o bien como complicación secundaria de la enfermedad o del tratamiento asociado.

ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn se asocian con enfermedad hepatobiliar, que incluye procesos autoinmunitarios e inflamatorios relacionados con enfermedad intestinal inflamatoria (EII) (colangitis esclerosante, hepatitis autoinmunitaria), toxicidad medicamentosa (tiopurinas, metotrexato, 5-ASA, productos biológicos), malnutrición y trastornos fisiológicos (hígado graso, colelitiasis), translocación bacteriana e infecciones sistémicas (absceso hepático, trombosis de la vena porta), hipercoagulabilidad (infarto, Budd-Chiari) y complicaciones a largo plazo de estas hepatopatías, como colangitis ascendente, cirrosis, hipertensión portal y carcinoma biliar. Las manifestaciones hepatobiliares pueden seguir progresando aunque los síntomas intestinales estén bien controlados y no se relacionan ni con la gravedad ni con la duración de la enfermedad intestinal.

La **colangitis esclerosante** es la enfermedad hepatobiliar asociada con mayor frecuencia con la EII y se presenta en el 2-8% de los pacientes adultos con colitis ulcerosa, y con menor frecuencia en la enfermedad de Crohn. A la inversa, el 70-90% de los pacientes con colangitis esclerosante tiene colitis ulcerosa. En los pacientes pediátricos con EII el diagnóstico suele establecerse en la segunda década de la vida, a una media de edad de 14 años. La colangitis esclerosante se caracteriza por inflamación y fibrosis progresivas de segmentos de conductos biliares intra y extrahepáticos y puede progresar a una obliteración completa. Se ha demostrado susceptibilidad genética, con asociaciones con el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (RTFQ) y diversos antígenos leucocitarios humanos. Muchos pacientes están asintomáticos y se diagnostican inicialmente por las pruebas de función hepática que revelan una elevación de las funciones de fosfatasa alcalina (FA), 5′-nucleotidasa o γ-glutamil transpeptidasa. También puede haber en el suero anticuerpos antinucleares o frente al músculo liso. El 10-15% de los pacientes adultos presenta síntomas consistentes en anorexia, pérdida de peso, prurito, fatiga, dolor en el hipocondrio derecho e ictericia; también puede haber colangitis aguda intermitente acompañada de fiebre, ictericia y dolor en el hipocondrio derecho. Puede desarrollarse hipertensión portal con la enfermedad progresiva. Estos síntomas son menos frecuentes en niños en los que la enfermedad hepatobiliar se reconoce con frecuencia por un cribado de rutina de las pruebas de función hepática. Aproximadamente el 11% de los niños con colangitis esclerosante presentan inicialmente manifestaciones hepáticas y la EII asintomática acompañante se descubre sólo en una endoscopia posterior.

La colangiografía por resonancia magnética es una prueba diagnóstica de primera línea establecida para la colangitis esclerosante. Los hallazgos característicos consisten en un aspecto arrosariado e irregular de los conductos biliares intra y extrahepáticos. La biopsia hepática suele mostrar fibrosis e inflamación periductales, colangitis fibroobliterativa y fibrosis portal, pero puede no ser necesaria para el diagnóstico en pacientes con evidencia radiológica de colangitis esclerosante.

La colangitis esclerosante presenta una estrecha asociación con neoplasias malignas hepatobiliares (colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma de la vesícula biliar), con una incidencia descrita que varía entre el 9% y el 14%. En una serie a gran escala, los pacientes con EII y colangitis esclerosante tenían un incremento de 10 veces del riesgo de carcinoma colorrectal y un aumento de 14 veces del riesgo

booksmedicos.org

Bibliografía

Fung CP, Change SC, Hu BS, et al: A global emerging disease of Klebsiella pneumoniae liver abscess: is serotype K1 an important factor for complicated endophthalmitis? *Gut* 50:420-424, 2002.

Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB: Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:1032-1038, 2004.

Kumar A, Srinivasan S, Sharma AK: Pyogenic liver abscess in children—South Indian experiences, *J Pediatr Surg* 33:417-421, 1998.

Margalit M, Elinav H, Ilan Y, et al: Liver abscess in inflammatory bowel disease: report of two cases and review of the literature, *J Gastroenterol Hepatol* 19:1338-1342, 2004.

Pereira FE, Musso C, Castelo JS: Pathology of pyogenic liver abscess in children, *Pediatr Dev Pathol* 2:537-543, 1999.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de cáncer pancreático respecto a la población general. La serología tumoral (CA 19-9) y las pruebas de imagen en proyección transversal pueden constituir una estrategia de cribado útil para identificar a los pacientes con colangitis esclerosante que presenten mayor riesgo de colangiocarcinoma.

No hay tratamiento médico definitivo para la colangitis esclerosante; el trasplante hepático es la única opción a largo plazo para la cirrosis progresiva y la enfermedad autoinmunitaria puede recidivar en el aloinjerto en el 20-25% de los pacientes. El tratamiento a corto plazo intenta mejorar el drenaje biliar y frenar el proceso obliterativo. El ácido ursodesoxicólico, en dosis de 15-30 mg/kg/24 horas, mejora el flujo de bilis y los parámetros de laboratorio, pero no se ha demostrado que mejore el pronóstico clínico. Las estenosis biliares extrahepáticas dominantes pueden dilatarse o someterse a la colocación de endoprótesis por vía endoscópica. El tratamiento inmunosupresor con corticoides y/o azatioprina mejora los parámetros bioquímicos, pero ha sido decepcionante en la detención de la progresión histológica a largo plazo. El tratamiento sintomático debe iniciarse cuando haya prurito (rifampicina, ácido ursodesoxicólico, difenhidramina), malnutrición (suplementación enteral) y colangitis ascendente (antibióticos) según esté indicado. La colectomía total puede no ser beneficiosa en la prevención o tratamiento de las complicaciones hepatobiliares en pacientes con colitis ulcerosa.

La **hepatitis autoinmunitaria** (HAI) asociada a EII se puede parecer mucho a la colangitis esclerosante asociada a la EII, afección denominada a menudo **síndrome de solapamiento** o colangitis esclerosante autoinmunitaria (CEA). Estos pacientes suelen tener hiperglobulinemia (aumento acusado de los niveles séricos de inmunoglobulina G). Algunos niños son diagnosticados inicialmente de HAI y posteriormente se encuentra que tienen colangitis esclerosante después de la colangiografía; en otros casos, la HAI se presenta años después de haber diagnosticado colangitis esclerosante asociada a EII. La biopsia hepática en pacientes con CEA muestra hepatitis en interfase, además de lesión de los conductos biliares asociada con colangitis esclerosante. La medicación inmunosupresora (corticoides y/o azatioprina) es el pilar principal del tratamiento de la CEA; no parece que la respuesta a largo plazo sea tan favorable como en la HAI sola. La supervivencia a largo plazo en niños con CEA parece ser similar a la de los que tienen colangitis esclerosante, con una supervivencia mediana (50%) global sin trasplante hepático de 12,7 años.

La esteatosis hepática puede ser también más prevalente en pacientes adultos con EII, oscilando entre un 25% y un 40% en una serie extensa y con frecuencia se correlaciona con la gravedad de la EII. Los cálculos biliares son más prevalentes en los que tienen enfermedad de Crohn (11%) que en aquéllos con colitis ulcerosa (7,5%) y en personas sanas (5%). Sin embargo, la prevalencia verdadera de estas enfermedades hepáticas asociadas a la EII en los pacientes pediátricos es desconocida.

SEPSIS BACTERIANA

La sepsis puede simular una hepatopatía y debe descartarse en cualquier paciente en estado crítico que tenga colestasis en ausencia de una elevación acusada de los niveles séricos de aminotransferasas o FA, incluso cuando no sean manifiestos otros signos de infección. Los microorganismos gramnegativos son los que se aíslan con mayor frecuencia de los hemocultivos, en especial *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Se cree que los lipopolisacáridos y otras endotoxinas bacterianas interfieren con la secreción biliar al alterar de modo directo la estructura o la función de las proteínas de transporte de la membrana de los canalículos biliares. El nivel sérico de la bilirrubina está aumentado, por lo general con predominio de la fracción conjugada. Las actividades séricas de la FA y las aminotransferasas también pueden encontrarse elevadas. La biopsia hepática muestra colestasis intrahepática con escasa o nula necrosis del hepatocito. También son comunes la hiperplasia de las células de Kupffer y un aumento de las células inflamatorias. Pueden observarse unos hallazgos parecidos en la sepsis urinaria.

ENFERMEDAD CELÍACA

La enfermedad celíaca (v. cap. 338.2) puede cursar con alteraciones de las pruebas complementarias, incluyendo elevación de la aminotransferasa y prolongación del tiempo de protrombina, así como con cambios anatomopatológicos, como inflamación lobular y periportal leve. Todas estas alteraciones típicamente mejoran con una dieta sin gluten. Los síntomas gastrointestinales pueden encontrarse ausentes. Otras enfermedades hepáticas autoinmunitarias (HAI, colangitis esclerosante primaria) también se asocian con la enfermedad celíaca, aunque no responden tan bien a una dieta sin gluten.

CARDIOPATÍA

La lesión hepática puede producirse como complicación de una insuficiencia cardíaca congestiva aguda o crónica grave (v. cap. 442), cardiopatía congénita cianótica (v. caps. 430 y 431) y shock isquémico agudo. En todas las afecciones, tanto la congestión pasiva como un menor gasto cardíaco pueden contribuir al daño hepático. El aumento de la presión venosa central se transmite a las venas hepáticas, vénulas más pequeñas y, en último término, a los hepatocitos circundantes, lo que causa atrofia hepatocelular en la zona centrolobulillar del hígado. Debido a la disminución del gasto cardíaco hay una reducción del flujo de sangre arterial hepático, con lo que se produce hipoxia centrolobulillar. La necrosis hepática causa acidosis láctica, aumento de los niveles de aminotransferasas, colestasis, aumento del tiempo de tromboplastina parcial y, posiblemente, hipoglucemia debido a una alteración del metabolismo hepatocelular. Puede producirse ictericia, hepatomegalia dolorosa y, en algunos casos, ascitis y esplenomegalia. Sin embargo, los niveles de aminotransferasas con frecuencia se encuentran mínimamente elevados y la fibrosis es lentamente progresiva, ya que la inflamación o la muerte celular son mínimas.

Después de un shock hipovolémico agudo, los niveles séricos de aminotransferasas pueden elevarse espectacularmente, pero se normalizan con rapidez cuando mejoran la perfusión y la función cardíaca. En lactantes con síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo y coartación de la aorta puede producirse necrosis hepática o insuficiencia hepática aguda. Unas presiones sistémicas venosas elevadas después de procedimientos de Fontan pueden casar también disfunción hepática, marcada por un tiempo de protrombina prolongado y cirrosis cardíaca. El objetivo del tratamiento en todas las causas de hepatopatía de origen cardíaco es mejorar el gasto cardíaco, reducir las presiones venosas sistémicas y monitorizar otros signos de hipoperfusión. La hepatopatía, aunque sea leve, puede influir sobre la mortalidad tras una cirugía cardíaca, obteniéndose peores resultados a medida que la hepatopatía empeora progresivamente. En adultos con cirrosis sometidos a cirugía cardíaca, la mortalidad global es del 17%, pero varía de modo importante del 5% en los casos de enfermedad leve al 70% en los casos de hepatopatía avanzada.

COLESTASIS ASOCIADA CON NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL

La nutrición parental total (NPT) puede causar diversas hepatopatías, como la esteatosis hepática, daño en la vesícula biliar y conducto colédoco, y colestasis. Ésta es la complicación más grave y puede provocar una fibrosis progresiva y cirrosis. Es el principal factor limitante del empleo a largo plazo de la NPT tanto en niños como en adultos. Los factores de riesgo de la colestasis asociada a la NPT son la duración prolongada de la NPT, prematuridad, bajo peso al nacimiento, sepsis, enterocolitis necrosante y síndrome de intestino corto.

La patogenia de la colestasis asociada a la NPT es multifactorial. Sepsis, exceso de ingesta calórica, cantidades elevadas de proteína, grasa o carbohidratos, toxicidades específicas de aminoácidos, deficiencias de nutrientes y toxicidades relacionadas con componentes como manganeso, aluminio y cobre pueden contribuir a la lesión hepática. Datos recientes implican tanto al tipo como al volumen de lípidos administrados. Un ayuno enteral prolongado compromete la integridad de la mucosa y aumenta la translocación mucosa bacteriana. El ayuno disminuye también las hormonas enterales como la colecistocinina, que estimula el flujo biliar. La sepsis, en especial debida a bacterias gramnegativas, y las toxinas asociadas pueden exacerbar el daño hepático.

Los hallazgos histológicos precoces consisten en esteatosis macrovesicular, colestasis canalicular e inflamación periportal. Estos cambios pueden regresar después del cese de la NPT a corto plazo. La duración prolongada de la NPT se ve marcada por proliferación de conductos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

biliares o ductopenia, fibrosis portal y expansión de las tríadas portales y puede progresar a cirrosis y a hepatopatía terminal.

El comienzo clínico se ve marcado típicamente por un inicio gradual de colestasis, que se desarrolla más de 2 semanas después de la NPT. En los lactantes de bajo peso al nacimiento, el comienzo de la ictericia puede superponerse con la fase de hiperbilirrubinemia (no conjugada) fisiológica. En cualquier lactante ictérico que haya recibido NPT durante más de 1 semana deben analizarse de forma fraccionada las determinaciones de bilirrubina que se le practiquen. Con una duración prolongada puede producirse hepatomegalia o esplenomegalia. Pueden aumentar las concentraciones séricas de ácidos biliares. Los aumentos de las actividades de las aminotransferasas séricas pueden constituir hallazgos tardíos. Una elevación de la actividad de FA sérica puede deberse a raquitismo, complicación común de la NPT en los lactantes de bajo peso al nacimiento.

Además de la colestasis, las complicaciones biliares de la nutrición intravenosa consisten en colelitiasis y desarrollo de barro biliar, asociado con unos contenidos vesiculares densos y condensados. Pueden ser asintomáticos. También puede producirse una esteatosis hepática o una elevación de los niveles séricos de aminotransferasas en ausencia de colestasis, sobre todo en niños de mayor edad. Esto suele ser leve y se resuelve una vez que se suspende la NPT. Los niveles séricos de bilirrubina y de ácidos biliares permanecen dentro de la gama de la normalidad. También se deben considerar otras causas de hepatopatía, sobre todo si persisten datos de disfunción hepática a pesar de retirar la NPT y de dar comienzo a las alimentaciones enterales. Si siguen elevados los niveles séricos de FA o de aminotransferasas puede requerirse una biopsia hepática para un diagnóstico exacto.

El **tratamiento** de la colestasis asociada a la NPT se centra en evitar una lesión hepática progresiva limitando la duración cuando sea posible. La alimentación enteral se comenzará tan pronto como se tolere y se debe evitar un ayuno prolongado. Incluso volúmenes pequeños de nutrientes administrados por tomas orales intermitentes o por goteo nasogástrico continuo estimulan el flujo biliar, la recirculación enterohepática de ácidos biliares y la motilidad intestinal, y favorecen la función de barrera mucosa, lo que reduce el riesgo de translocación bacteriana. Unas mejores soluciones de NPT que satisfagan las necesidades específicas de los recién nacidos pueden prevenir las deficiencias y evitar toxicidades. Siempre se debe considerar el riesgo de una mayor lesión hepática cuando se sopesa la opción de continuar de modo indefinido con la NPT y se debe hacer todo lo posible para intentar avanzar las tomas enterales cuando sea posible. Existe preocupación acerca de que las emulsiones de soja empleadas en la NPT puedan ser un factor causal de la colestasis asociada a la NPT, como resultado de los ácidos grasos omega-6 proinflamatorios. Se han empleado varias estrategias para minimizar la exposición a estos ácidos grasos, como limitar los lípidos totales y/o emplear fuentes alternativas de lípidos, como aceite de pescado o aceite de oliva para aportar más ácidos grasos omega-3. Los efectos a largo plazo de estas estrategias sobre el crecimiento o el déficit de ácidos grasos se desconocen, aunque existen algunos datos que indican que pueden mejorar la colestasis asociada con la NPT.

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico puede ser beneficioso para mejorar la ictericia y la esplenomegalia. Otros tratamientos, como la administración de antibióticos para reducir el sobrecrecimiento bacteriano o la administración oral de taurina o colecistocinina, siguen siendo experimentales.

FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística (FQ) (v. cap. 403) está causada por mutaciones del gen *CFTR,* que alteran el transporte de cloruro a través de las membranas apicales de las células epiteliales en numerosos órganos (incluidos los colangiocitos). La mayoría de los pacientes con FQ tienen algún signo de enfermedad hepatobiliar, pero menos de un tercio de éstos desarrollan una hepatopatía significativa desde el punto de vista clínico. Las complicaciones hepatobiliares suponen alrededor del 2,5% de la mortalidad global en los pacientes con FQ. El comienzo de la enfermedad hepática tiene lugar a una media de edad de 10 años y más del 90% de los casos se presentan a los 20 años.

La cirrosis biliar focal es la lesión hepática patognomónica de la FQ y se ha propuesto que se debe, en parte, a la alteración de la función secretora del epitelio de los conductos biliares. El bloqueo de los conductillos biliares debido a las secreciones viscosas provoca inflamación periductal, proliferación de los conductos biliares y aumento de la fibrosis en los tractos portales focales. Puede producirse una progresión gradual a cirrosis multilobulillar y dar lugar a hipertensión portal y hepatopatía terminal en el 1-8% de los pacientes. La hepatopatía tiende a ocurrir principalmente en pacientes varones con insuficiencia pancreática y precisa 2 mutaciones del CFTR sin función residual. Un gen candidato modificador de los fenotipos clínicos de la hepatopatía relacionada con la FQ, que muestra una asociación estrecha, es SERPINA1. Sin embargo, son necesarios estudios adicionales de análisis de mutaciones antes de que podamos predecir en qué pacientes con FQ se desarrollará la hepatopatía. Los factores de riesgo clínicos que pueden asociarse con hepatopatía son una mayor edad, insuficiencia pancreática, ser varón y, posiblemente, los antecedentes de íleo meconial.

El **tratamiento** con ácido ursodesoxicólico (10-15 mg/kg/día) puede ser beneficioso para mejorar la función hepática, presumiblemente al mejorar el flujo biliar; se requieren nuevas investigaciones para determinar si existe un beneficio verdadero a largo plazo. Dado que es difícil predecir en qué pacientes se desarrollará hepatopatía, la profilaxis no es posible. La progresión de la hepatopatía suele ser lenta. Los pacientes en los que se desarrolla hepatopatía terminal pueden requerir trasplante hepático para su supervivencia.

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

La hepatopatía es frecuente en pacientes que han recibido trasplante de células progenitoras (TCP) hematopoyéticas, tanto si las células se extraen de la médula ósea como de la sangre periférica (v. caps. 135-139). La etiopatogenia es variada e incluye infecciones (víricas, bacterianas o micóticas), toxicidad por nutrición parenteral, quimioterapia o radiación, enfermedad venooclusiva (EVO) o enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), o bien hemosiderosis secundaria a sobrecarga de hierro por las frecuentes transfusiones de sangre. La EICH, la toxicidad medicamentosa y la sepsis son las causas más comunes de disfunción hepática después del TCP alogénicas.

Con frecuencia, el diagnóstico es difícil debido a la coexistencia de múltiples factores de riesgo. Para efectuar el diagnóstico correcto hay que considerar la evolución clínica, los síntomas y los signos, así como las pruebas bioquímicas de función hepática y serológicas de virus. Puede requerirse una biopsia hepática percutánea; la histología puede revelar la presencia de una lesión extensa de los conductos biliares en la EICH, inclusiones víricas en la enfermedad por citomegalovirus o la lesión endotelial característica en la EVO. Es esencial diagnosticar la causa de modo exacto, ya que el tratamiento de la EICH difiere de modo acusado del de otras afecciones (p. ej., el tratamiento de la EICH implica iniciar una inmunosupresión) y puede empeorar una hepatitis secundaria a infecciones.

La **EICH del hígado** puede ser aguda o crónica, pero a menudo se produce con la presencia de EICH en otros órganos diana como la piel y el intestino (v. cap. 137). La EICH hepática está causada por una reacción inmunológica contra el epitelio de los conductos biliares, lo que ocasiona colangitis no supurativa. Las características histológicas de la EICH son la pérdida de conductos biliares intralobulillares, lesión endotelial de las vénulas hepáticas y portales, y necrosis hepatocelular.

El comienzo suele producirse en el momento del prendimiento del donante (días 14-21 después del TCP). En la EICH aguda los niveles séricos de aminotransferasas pueden elevarse de modo acusado en ausencia de un aumento de los niveles de bilirrubina, FA y γ-glutamil transpeptidasa, lo que simula una hepatitis vírica. La EICH aguda puede presentarse de forma precoz (días 14-21) y tardía (después de 70 días) tras el TCP alogénico. En la EICH hepática crónica los niveles séricos de aminotransferasas no se hallan tan acusadamente elevados y la colestasis es más prominente, con elevaciones marcadas de los niveles séricos de bilirrubina conjugada, γ-glutamil transpeptidasa y FA. Otros signos y síntomas pueden ser hipersensibilidad dolorosa hepática, coluria, heces acólicas, prurito y anorexia.

La **EVO hepática** suele comenzar 1-3 semanas después del TCP. La incidencia es del 5-39% en pacientes pediátricos, con una mortalidad del 0-47% Los factores de riesgo son los traumatismos, pautas de acondicionamiento con dosis elevadas, coagulopatías, anemia drepanocítica,

booksmedicos.org

leucemia, policitemia vera, talasemia mayor, abscesos hepáticos, radiación, EICH, sobrecarga de hierro, hepatopatía preexistente y una edad más joven. La EVO está causada por obliteración fibrosa de las vénulas hepáticas terminales y de las venas lobulillares pequeñas, con lesión resultante de los hepatocitos y sinusoides circundantes. No se asocia con formación de trombos, a diferencia del síndrome de Budd-Chiari, que implica la oclusión de las venas hepáticas de mayor tamaño o de la vena cava inferior por una membrana, masa o trombo.

Los cambios anatomopatológicos en pacientes con EVO se muestran mejor con tinciones especiales (tricrómico) que resaltan las venas centrales. Las lesiones pueden ser parcheadas. Más adelante en el curso de la enfermedad, las vénulas hepáticas pueden estar completamente obliteradas.

Los síntomas suelen consistir en ictericia, hepatomegalia dolorosa, rápida ganancia de peso y ascitis. La EVO se resuelve en la mayoría de los pacientes, pero puede causar insuficiencia multiorgánica, encefalopatía hepática e insuficiencia hepática fulminante. Las formas menos graves pueden caracterizarse por ictericia y ascitis con una lenta resolución; en los casos muy leves los cambios histológicos pueden ser la única manifestación. El diagnóstico se basa en la exclusión de otras enfermedades, como EICH, miocardiopatía congestiva, pericarditis constrictiva y síndrome de Budd-Chiari.

El tratamiento de la EVO con defibrotida ha sido eficaz en un ensayo multicéntrico en fase II en pacientes adultos y de edad pediátrica. La defibrotida, un agente con propiedades antitrombóticas y trombolíticas, se administra a dosis de 20-40 mg/kg/día. Las tasas de respuesta completa varían entre un 36% y un 76%, y la tasa de supervivencia de más de 100 días tras el TCP es del 32-79%, observándose resultados mejores en los pacientes pediátricos. La toxicidad observada es escasa; sin embargo, los pacientes pediátricos poseen un riesgo más elevado de hemorragia con el tratamiento en comparación con los adultos. El ácido ursodesoxicólico oral puede disminuir la incidencia de hepatopatía grave en pacientes sometidos a TCP y reduce la incidencia de EVO y de mortalidad relacionada con el trasplante en adultos. El tratamiento de soporte consiste en hidratación por vía intravenosa y perfusión renal.

HEMOGLOBINOPATÍAS

Los pacientes con anemia drepanocítica (v. cap. 462.1) o talasemia (v. cap. 462.10) pueden presentar disfunción hepática debido a asociación con hepatitis vírica crónica o aguda, hemosiderosis por tratamiento frecuente con transfusiones, crisis hepáticas por colestasis intrahepática grave, secuestro o necrosis isquémica. La colelitiasis y la hemosiderosis son frecuentes y tratables. Las transfusiones de gran volumen se asocian con mayor contenido hepático de hierro y fibrosis. El tratamiento quelante de la sobrecarga de hierro suele ser segura y eficaz.

La **crisis drepanocítica hepática** o «hepatopatía falciforme» se da en alrededor del 10% de los pacientes con drepanocitosis. Se presenta con intenso dolor espontáneo y a la palpación en el hipocondrio derecho, fiebre, leucocitosis e ictericia. El nivel de bilirrubina puede estar muy elevado, mientras que los niveles séricos de FA pueden aumentar sólo de forma moderada. Puede ser difícil distinguirla de la hepatopatía drepanocítica debida a hepatitis vírica o de la colecistitis/coledocolitiasis aguda; por tanto, hay que excluir estas afecciones. Por lo general, la crisis drepanocítica hepática es autolimitada y los síntomas se resuelven en 1-3 semanas. La **colestasis drepanocítica intrahepática** se presenta con hepatomegalia, dolor abdominal, hiperbilirrubinemia y coagulopatía, y puede progresar a insuficiencia hepática aguda, dejando al trasplante hepático como única opción terapéutica. El trasplante conlleva un riesgo elevado de pérdida del injerto debido a complicaciones vasculares.

A veces, los niños con drepanocitosis tienen elevaciones benignas de los niveles de bilirrubina >20 mg/dl, pero no acompañados de dolor intenso ni fiebre. No hay alteración del hematocrito ni del recuento de reticulocitos, ni asociación con crisis hemolítica.

TRASTORNOS HISTIOCÍTICOS

La histiocitosis de células de Langerhans (v. cap. 507.1) es la histiocitosis más frecuente y afecta típicamente a los huesos y a la piel. Sin embargo, puede provocar infiltración de órganos de alto riesgo, como el hígado, causando inflamación periportal y colangitis esclerosante. La afectación hepática a menudo se acompaña de un peor pronóstico. La linfohistiocitosis hemofagocítica (v. cap. 507.2) es una patología inflamatoria multiorgánica, grave y potencialmente mortal, asociada con activación de macrófagos, que simula un cuadro de sepsis. La manifestación hepática de la linfohistiocitosis hemofagocítica suele ser la insuficiencia hepática aguda con infiltrados inflamatorios portales en la biopsia hepática.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

360.1 Enfermedad del hígado graso no alcohólico

Bernadette E. Vitola y William F. Balistreri

La **enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA)** forma parte del espectro de hepatopatía fuertemente asociado con la obesidad y es la hepatopatía crónica más frecuente en los niños. La EHGNA puede variar de hígado graso solo a una tríada de infiltración grasa, inflamación y fibrosis, denominada **esteatohepatitis no alcohólica (EHNA),** que se asemeja a la hepatopatía alcohólica, pero que se produce con poca o nula exposición al etanol. En los niños, a diferencia de los adultos, la EHNA posee dos tipos anatomopatológicos diferentes. Los hallazgos de la **EHNA de tipo 1** son similares a los observados en adultos, caracterizados por esteatosis y degeneración baloniforme de los hepatocitos y/o fibrosis periportal. La **EHNA de tipo 2** se caracteriza por esteatosis e inflamación portal. Muchos pacientes están asintomáticos. La histología hepática en los datos de autopsia sugiere que el 10% de los niños y el 38% de los niños obesos de 2-19 años podrían tener EHGNA. El riesgo es menor en niños afroamericanos. La elevación del nivel sérico de las aminotransferasas no constituye un marcador sensible ni específico de la EHGNA. En el 21-23% de los pacientes pediátricos con EHGNA la concentración sérica de alanina aminotransferasa es normal. En la actualidad no existen biomarcadores fiables que puedan considerarse una alternativa a la biopsia. Aunque la ecografía detecta la EHGNA, ninguna modalidad de imagen actual distingue entre la esteatosis y la EHNA. Puede requerirse una biopsia hepática para establecer el diagnóstico. Se cree que la prevalencia estimada en adultos es de hasta el 15-20% de EHGNA globalmente y del 2-4% de EHNA. Los factores de riesgo en las cohortes pediátricas son la obesidad, ser varón, etnia blanca o sudamericana, hipertrigliceridemia y resistencia a insulina. La esteatosis hepática sola puede ser benigna, pero hasta una cuarta parte de los pacientes con EHNA pueden desarrollar fibrosis progresiva con cirrosis resultante. El pronóstico a largo plazo de la EHNA que se ha desarrollado en la infancia es desconocido. En los niños diagnosticados de EHGNA se deben descartar trastornos comórbidos asociados con el síndrome metabólico, como diabetes, hipertensión, dislipidemia y apnea obstructiva del sueño. En los niños obesos y en los niños con sobrepeso con otros factores de riesgo que sean mayores de 3 años se debe descartar la EHGNA determinando los niveles de aminotransferasa y obteniendo una ecografía hepática, aunque ninguna de estas pruebas sea muy sensible o específica.

Aunque no exista un tratamiento definitivo para la EHGNA, una pérdida de peso gradual es eficaz para lograr normalizar la alanina aminotransferasa sérica y mejorar la EHGNA. Puede ser útil consumir alimentos con un índice glucémico bajo, evitar la fructosa y sustituir los ácidos grasos poliinsaturados por grasas saturadas. Las vitaminas E y C no proporcionan beneficios adicionales a la eficacia de la modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio) a la hora de mejorar la histología hepática y las anomalías bioquímicas en la EHGNA pediátrica. Sin embargo, la vitamina E mejora la degeneración baloniforme de la EHGNA pediátrica. La metformina ha producido resultados mixtos en el tratamiento de la EHGNA. Las tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona) mejoran la histología hepática en adultos con EHNA, pero no se han estudiado con detalle en niños. El ácido ursodesoxicólico no es eficaz. Dado que el microbioma intestinal posee un papel potencial en la patogenia de la EHGNA, se está investigando el papel de los probióticos como coadyuvante de las modificaciones del estilo de vida. Un estudio preliminar que empleó ácido docosahexanoico ω-3 en niños

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al: Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program, *Eur J Heart Fail* 11:170-177, 2009.

Brown K, Subramony C, May W, et al: Hepatic iron overload in children with sickle cell anemia on chronic transfusion therapy, *J Pediatr Hematol Oncol* 31:309-312, 2009.

Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al: Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during a 5 years' follow up, *Blood* 118:884-893, 2011.

Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, et al: High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis, *J Hepatol* 50:158-164, 2009.

Diamond IR, Pencharz PB, Feldman BM, et al: Novel lipid-based approaches to pediatric intestinal failure-associated liver disease, *Arch Pediatr Adolesc Med* 166:473-478, 2012.

Fallon EM, Le HD, Puder M: Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of omega-3 fish oil, *Curr Opin Organ Transplant* 15:334-340, 2010.

Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al: Graft-versus-host disease, *Lancet* 373:1550-1561, 2009.

Filipovich A, McClain K, Grom A: Histiocytic disorders: Recent insights into pathophysiology and practical guidelines, *Biol Blood Marrow Transplant* 16:S82-S89, 2010.

Knowles MR, Drumm M: The influence of genetics on cystic fibrosis phenotypes, *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a009548, 2012.

Modi A, Vohra HA, Barlow CW: Do patients with liver cirrhosis undergoing cardiac surgery have acceptable outcomes? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 1:630-634, 2010.

Moyer K, Balistreri W: Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis, *Curr Opin Gastroenterol* 25:272-278, 2009.

Naini BV, Lasman CR: Total parenteral nutrition therapy and liver injury: a histopathologic study with clinical correlation, *Hum Pathol* 43:826-833, 2012.

Panetta F, Nobili V, Sartorelli MR, et al: Celiac disease in pediatric patients with autoimmune hepatitis: Etiology, diagnosis, and management, *Paediatr Drugs* 14:35-41, 2012.

Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, et al: Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: A multicenter, randomized, dose-finding trial, *Biol Blood Marrow Transplant* 16:1005-1017, 2010.

Rychik J, Veldtman G, Rand E, et al: The precarious state of the liver after a Fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium, *Pediatr Cardiol* 33: 1001-1012, 2012.

Uko V, Thangada S, Radhakrishnan K: Liver disorders in inflammatory bowel disease, *Gastroenterol Res Pract* 2012:642923, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

con EHGNA demostró una mejoría de la sensibilidad a la insulina, los niveles de alanina aminotransferasa y triglicéridos, el índice de masa corporal y la histología. El bitartrato de cisteamina (de liberación lenta), un precursor potencial del glutatión, un antioxidante, puede reducir los niveles de enzimas hepáticas, así como los niveles séricos de leptina y adiponectina, y también es un candidato potencial para el tratamiento de la EHGNA.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 361

Hepatopatías mitocondriales

Samar H. Ibrahim y William F. Balistreri

Los hepatocitos tienen abundantes mitocondrias debido a que las funciones de biosíntesis y detoxificación del hígado son muy dependientes de la adenosina trifosfato. Los defectos de la función mitocondrial pueden alterar la fosforilación oxidativa, aumentar la generación en las especies reactivas del oxígeno, interferir con otras vías metabólicas y activar los mecanismos de muerte celular. Los trastornos mitocondriales pueden dividirse en primarios, en los que el defecto mitocondrial es la causa principal del trastorno, y secundarios, en los que la función mitocondrial se ve afectada por una lesión exógena o una mutación genética que afecta a las proteínas no mitocondriales (v. cap. 87.4). Los trastornos mitocondriales primarios pueden estar causados por mutaciones que afectan al ADN mitocondrial (ADNmt) o por genes nucleares que codifican proteínas o cofactores mitocondriales (tablas 361-1 y 361-2). Entre los trastornos mitocondriales secundarios se encuentran las enfermedades con una etiología incierta, como el síndrome de Reye, trastornos causados por toxinas endógenas o exógenas, fármacos o metales y otras afecciones en las que la lesión mitocondrial oxidativa puede verse implicada en la patogenia de la lesión hepática.

Tabla 361-1 Clasificación de las hepatopatías mitocondriales primarias

Defectos de la cadena respiratoria (transporte de electrones) (fosforilación oxidativa)
Insuficiencia hepática neonatal
Deficiencia del complejo I
Deficiencia del complejo IV (mutaciones *SCO1*)
Deficiencia del complejo III (mutaciones *BCS1L*)
Deficiencia de coenzima Q
Deficiencias de múltiples complejos (mutaciones del factor de transferencia y elongación)
Síndrome de depleción del ADNmt (mutaciones *DUGOK, MPV17, POLG, SUCLG1, Twinkle/C10orf2*)
Insuficiencia o disfunción hepática de comienzo tardío
Enfermedad de Alpers-Huttenlocher (mutaciones *POLG*)
Síndrome medular-pancreático de Pearson (deleción de ADNmt)
Encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (mutaciones *TYMP*)
Neurohepatopatía de los navajos (mutaciones *MPV17*)
Defectos de la oxidación de ácidos grasos
Deficiencia de 3-hidroxiacil coenzima A deshidrogenasa de cadena larga
Deficiencias de carnitina palmitoiltransferasa I y II
Deficiencia de carnitina acilcarnitina translocasa
Deficiencias de las enzimas del ciclo de la urea
Deficiencias de la flavoproteína de transferencia de electrones y de flavoproteína de transferencia de electrones-deshidrogenasa
Deficiencia de fosfoenolpiruvato carboxicinasa (mitocondrial); hiperglicinemia no cetósica
Deficiencia de citrina; colestasis intrahepática neonatal causada por el déficit de citrina (mutaciones *SLC25A13*)

De Lee WS, Sokol RJ: Mitochondrial hepatopathies: advances in genetics, therapeutic approaches and outcomes. J Pediatr 2013;163:942-8 (Tabla 1, pág. 943).

EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial de cualquier tipo afectan a 1 de cada 20.000 niños menores de 16 años. Se han descrito hepatopatías en el 10-20% de los pacientes con trastornos de la cadena respiratoria.

Se han identificado más de 200 mutaciones puntuales, deleciones, inserciones y reestructuraciones patogénicas que afectan al ADNmt y al ADN nuclear que codifica proteínas mitocondriales. La genética mitocondrial es única porque las mitocondrias son capaces de replicar, transcribir y traducir su ADN independientemente. Un hepatocito normal contiene aproximadamente 1.000 copias de ADNmt. La fosforilación oxidativa (el proceso de producción de adenosina trifosfato) se produce en la cadena respiratoria localizada en la membrana mitocondrial interna y se divide en 5 complejos multienzimáticos: dinucleótido de nicotinamida adenina reducido coenzima Q reductasa (complejo I), succinato-coenzima Q reductasa (complejo II), coenzima Q-citocromo c reductasa reducida (complejo III), citocromo-*c* oxidasa (complejo IV) y adenosina trifosfato sintasa (complejo V). Los componentes peptídicos de la cadena respiratoria están codificados por genes nucleares y del ADNmt, por lo que las mutaciones en cualquier genoma pueden dar lugar a trastornos de la fosforilación oxidativa. A partir del pequeño ADNmt circular bicatenario de 16,5 kilobases se sintetizan trece polipéptidos esenciales. El ADN mitocondrial también codifica los 24 ARN de transferencia necesarios para la síntesis de proteínas intramitoncondriales, mientras que los genes nucleares codifican más de 70 subunidades de la cadena respiratoria y una variedad de enzimas y cofactores necesarios para el mantenimiento del ADNmt, incluyendo la ADN polimerasa γ (POLG), la timidina cinasa 2 y la desoxiguanosina cinasa.

La expresión de los trastornos mitocondriales es compleja y los estudios epidemiológicos se ven obstaculizados por dificultades técnicas de la recogida y el procesamiento de muestras tisulares requeridas para establecer un diagnóstico exacto, la variabilidad de la expresión clínica y el hecho de que la mayoría de los trastornos muestra herencia materna con penetrancia variable (v. cap. 80). Además, el ADNmt muta con una frecuencia 10 veces superior que el ADN nuclear debido a carencia de intrones, histonas protectoras y un sistema de reparación eficaz en las mitocondrias. La genética mitocondrial muestra también un efecto umbral en el que el tipo e intensidad de mutación requerida para la expresión clínica varía entre las personas y los sistemas orgánicos, lo que puede explicarse mediante el concepto de heteroplasmia, que consiste en que las células y los tejidos albergan ADNmt normal y mutado en diversas cantidades debido al reparto aleatorio durante la división celular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los defectos del sistema de fosforilación oxidativa pueden afectar a cualquier tejido en grado variable, y los órganos más vulnerables son los que más dependen de la energía. Se debe considerar el diagnóstico de un trastorno mitocondrial en un paciente de cualquier edad que presente una afectación multisistémica progresiva que no puede explicarse por un diagnóstico específico. Los síntomas gastrointestinales consisten en vómitos, diarrea, estreñimiento, retraso del crecimiento y dolor abdominal; algunos trastornos mitocondriales tienen presentaciones gastrointestinales características. El síndrome medular-pancreático de Pearson se presenta con anemia sideroblástica e insuficiencia pancreática exocrina, mientras que la encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial se presenta con seudoobstrucción intestinal crónica y caquexia. Las presentaciones hepáticas van desde colestasis crónica, hepatomegalia, cirrosis o esteatosis a insuficiencia hepática fulminante y muerte.

HEPATOPATÍAS MITOCONDRIALES PRIMARIAS

Insuficiencia hepática neonatal

Una forma de presentación común de defectos de la cadena respiratoria es una insuficiencia hepática grave caracterizada por ictericia, hipoglucemia, coagulopatía, disfunción renal e hiperamoniemia, de comienzo

booksmedicos.org

Bibliografía

Afdhal NH: Management of nonalcoholic fatty liver disease, *JAMA* 308:608-616, 2012.

Alisi A, Feldstein AE, Villani A, et al: Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary approach, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:152-161, 2012.

Corte CD, Alisi A, Saccari A, et al: Nonalcoholic fatty liver in children and adolescents: an overview, *J Adolesc Health* 51:305-312, 2012.

Lindbäck SM, Gabbert C, Johnson BL, et al: Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review, *Adv Pediatr* 57:85-140, 2010.

Vajro P, Lenta S, Socha P, et al: Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: Position paper of the ESPGHAN hepatology committee, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54:700-713, 2012.

Vajro P, Lenta S, Pignata C, et al: Therapeutic options in pediatric nonalcoholic fatty liver disease: current status and future directions, *Ital J Pediatr* 38:55, 2012.

Welsh JA, Karpen S, Vos MB: Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United Stated adolescents, 1988-1994 to 2007-2010, *J Pediatr* 162:496-500, 2013.

Xanthakos SA, Kohli R: Treating pediatric nonalcoholic fatty liver disease with cysteamine: is adiponectin the key? *J Pediatr* 161:579-581, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 361-2 Clasificación genotípica de las hepatopatías mitocondriales primarias y afectación orgánica

GEN	COMPLEJOS DE LA CADENA RESPIRATORIA	HISTOLOGÍA HEPÁTICA	OTROS ÓRGANOS IMPLICADOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Deleción	Múltiple (Pearson)	Esteatosis, fibrosis	Riñón, corazón, SNC, músculo	Anemia sideroblástica, trombocitopenia y neutropenia variables, diarrea persistente
MPV17	I, III, IV	Esteatosis	SNC, músculo, tracto gastrointestinal	Afectación multisistémica de inicio en la vida adulta: miopatía, oftalmoplejía, estreñimiento grave, parkinsonismo
DGUOK	I, III, IV	Esteatosis, fibrosis	Riñones, SNC, músculo	Nistagmo, hipotonía, síndrome de Fanconi renal, acidosis
MPV17	I, III, IV	Esteatosis, fibrosis	SNC, SNP	Hipotonía
SUCLG1	I, III, IV	Esteatosis	Riñones, SNC, músculo	Miopatía, sordera neurosensorial, insuficiencia respiratoria
POLG1	I, III, IV	Esteatosis, fibrosis	SNC, músculo	Insuficiencia hepática precedida por síntomas neurológicos, convulsiones intratables, ataxia, regresión psicomotora
C10orf2/Twinkle	I, III, IV	Esteatosis	SNC, músculo	Ataxia espinocerebelosa de inicio infantil, pérdida de habilidades
BCS1L	III (GRACILE)		SNC ± músculo ± riñones	Tubulopatía renal de tipo Fanconi
SCO1	IV	Esteatosis, fibrosis	Músculo	
TRMU	I, III, IV	Esteatosis, fibrosis		Insuficiencia hepática infantil con recuperación posterior
EFG1	I, III, IV	Esteatosis	SNC	Encefalopatía grave, rápidamente progresiva
EFTu	I, III, IV	Desconocida	SNC	Acidosis láctica grave, encefalopatía rápidamente mortal

GRACILE, retraso del crecimiento, aminoaciduria, colestasis, sobrecarga de hierro, acidosis láctica y muerte precoz; SNC, sistema nervioso central; SNP, sistema nervioso periférico.

De Lee WS, Sokol RJ: Mitochondrial hepatopathies: advances in genetics, therapeutic approaches and outcomes. J Pediatr 2013;163:942-8 (Tabla 2, pág. 944).

en las primeras semanas o meses de vida. Los hallazgos bioquímicos característicos consisten en la elevación importante de la concentración de lactato plasmático, la elevación de la proporción molar entre lactato y piruvato plasmático (>25 mol/mol) y la elevación de la proporción entre β-hidroxibutirato y acetoacetato (2,0 mol/mol). Los síntomas son inespecíficos e incluyen letargo y vómitos. La mayoría de los pacientes tiene además afectación neurológica manifestada por una débil succión, apnea recidivante o epilepsia mioclónica. La biopsia hepática muestra predominantemente esteatosis microvesicular, colestasis, proliferación de conductos biliares, depleción de glucógeno y sobrecarga de hierro. Con el tratamiento estándar el pronóstico es muy malo y la mayoría de los pacientes fallece por insuficiencia hepática o infección en los primeros meses de vida. La deficiencia de la **citocromo-*c* oxidasa** (complejo IV) es la más común en estos lactantes, aunque también se han implicado síndromes de depleción de ADNmt y los complejos I y III (v. tabla 361-1).

Síndrome de Alpers (síndrome de Alpers-Huttenlocher o polidistrofia hepatopática de Alpers)

Entre los criterios diagnósticos se encuentran las convulsiones de tipo mixto resistentes al tratamiento, que incluyen un componente focal; la regresión psicomotora episódica desencadenada por infecciones intercurrentes y la hepatopatía con o sin insuficiencia hepática aguda. El síndrome de Alpers se presenta desde la lactancia hasta los 8 años con crisis comiciales, hipotonía, dificultades en la alimentación, regresión psicomotora y ataxia. Los pacientes presentan hepatomegalia e ictericia y tienen una progresión más lenta a insuficiencia hepática que los que tienen deficiencia de la citocromo-*c* oxidasa. La elevación de los niveles de lactato y piruvato en sangre o líquido cefalorraquídeo apoyan el diagnóstico, además de los hallazgos electroencefalográficos característicos (actividad lenta de gran amplitud con polipuntas), respuestas evocadas visuales anormales asimétricas y áreas de baja densidad o atrofia en los lóbulos occipital o temporales en la tomografía computarizada cerebral. En algunos pacientes se ha observado déficit del complejo I en las mitocondrias hepáticas o musculares. La enfermedad es hereditaria con carácter autosómico recesivo y se han identificado mutaciones en la subunidad catalítica del gen nuclear del ADNmt *POLG* en múltiples familias con síndrome de Alpers, lo que ha permitido desarrollar el diagnóstico molecular de dicho síndrome. *Los pacientes con mutaciones POLG son propensos a sufrir disfunción hepática inducida por valproato.*

Síndrome de depleción de ADN mitocondrial

El síndrome de depleción de ADN mitocondrial (SDM) se caracteriza por una reducción específica del tejido del número de copias del ADNmt, lo que causa deficiencias de los complejos I, III y IV. El SDM presenta heterogeneidad fenotípica y las formas de la enfermedad multisistémica y localizada incluyen las presentaciones miopática, hepatocerebral y restringida al hígado. Los lactantes con la forma hepatocerebral se presentan en el período neonatal. Los primeros síntomas son metabólicos y rápidamente progresan a la insuficiencia hepática con hipoglucemia y vómitos. Esta etapa es seguida por la afectación neurológica, tanto del sistema nervioso central como del periférico. Las pruebas complementarias se caracterizan por acidosis láctica, hipoglucemia y elevación importante de la α-fetoproteína en plasma. En algunos pacientes se ha observado sobrecarga de hierro con elevación de la saturación de transferrina, aumento de la concentración de ferritina y acumulación de hierro en los hepatocitos y en las células de Kupffer. La muerte suele producirse al año de edad. Se ha descrito la recuperación espontánea en un paciente con enfermedad restringida al hígado. La herencia es autosómica recesiva y se han identificado mutaciones en el gen nuclear de la desoxiguanosina cinasa ***(DGUOK)*** en muchos pacientes con SDM hepatocerebral. La **timidina cinasa 2** se ha implicado en la forma miopática; no se ha identificado ningún defecto genético conocido en el SDM restringido al hígado. Otros muchos genes nucleares, como ***POLG***, ***MPV17, SUCLG1*** y el gen de la **helicasa Twinkle** se han implicado en el SDM hepatocerebral. Las biopsias hepáticas de pacientes con SDM muestran esteatosis microvesicular, colestasis, necrosis biliar citoplásmica focal y citosiderosis en los hepatocitos y en las células sinusoidales. Los cambios ultraestructurales son característicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

con transformación oncocítica de las mitocondrias, que se caracteriza por mitocondrias con crestas escasas, matriz granulosa e inclusiones densas o vesiculares. Si el complejo II codificado por el ADN nativo es normal y las actividades de los otros complejos se encuentran reducidas, se deben cuantificar las copias de ADNmt para descartar un SDM. El **diagnóstico** se establece por la demostración de un bajo cociente de ADNmt (<10%) con respecto al ADN nuclear en los tejidos afectados y/o pruebas genéticas. Es importante señalar que la secuencia del genoma mitocondrial es normal.

Neurohepatopatía de los navajos

La neurohepatopatía de los navajos (NHN) es una neuropatía sensitivo-motora autosómica recesiva con hepatopatía progresiva que se encuentra sólo en los indios navajos del suroeste de Estados Unidos. La incidencia es de 1/1.600 nacidos vivos. Los criterios diagnósticos consisten en neuropatía sensitiva, neuropatía motora, anestesia corneal, hepatopatía, complicaciones metabólicas o infecciosas (como retraso de crecimiento, talla baja, retraso puberal o infección sistémica) y datos de desmielinización del sistema nervioso central en las imágenes radiológicas y en las biopsias de nervios periféricos. La mutación del gen ***MPV17 está implicada*** en la patogenia de la NHN. Hay que destacar que éste es el mismo gen implicado en la SDM (v. antes), lo que demuestra que la NHN puede ser un tipo específico de SDM presente sólo en indios navajos. La NHN se ha dividido en tres variaciones fenotípicas atendiendo a la edad de presentación y los hallazgos clínicos.

La primera, la **NHN clásica** se presenta en la lactancia con un deterioro neurológico intenso y progresivo, que se manifiesta clínicamente en forma de debilidad, hipotonía, pérdida de sensibilidad con mutilación en partes acras, úlceras corneales y escaso crecimiento. La hepatopatía, presente en la mayoría de los pacientes, es secundaria y variable, e incluye elevaciones asintomáticas de las pruebas de función hepática, episodios parecidos al síndrome de Reye, carcinoma hepatocelular o cirrosis. Los niveles de γ-glutamil transpeptidasa tienden a estar más elevados que en otras formas de NHN. La biopsia hepática puede mostrar inflamación crónica de los tractos portales y cirrosis, pero muestra menos colestasis, degeneración balonizante de los hepatocitos y transformación de células gigantes que otras formas de NHN.

La **NHN de la lactancia** se presenta entre los meses 1 y 6 de vida con ictericia y retraso del crecimiento y progresa a insuficiencia hepática y fallecimiento a los 2 años de edad. Los pacientes tienen hepatomegalia con elevaciones moderadas de la aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y γ-glutamil transpeptidasa. La biopsia hepática muestra formación seudoacinar, células gigantes multinucleadas, inflamación portal y lobulillar, colestasis canalicular y esteatosis microvesicular. Los síntomas neurológicos progresivos no suelen ser detectables al inicio, sino que se desarrollan con posterioridad.

La **NHN de la infancia** se manifiesta desde los 1-5 años con un comienzo agudo de insuficiencia hepática fulminante que causa el fallecimiento en meses. La mayoría de los pacientes tiene datos de neuropatía en la presentación. Las biopsias hepáticas son parecidas a las de la NHN de la lactancia, a excepción de que también se observa una balonización y necrosis significativas de los hepatocitos, proliferación de conductos biliares y cirrosis.

No hay un tratamiento eficaz para ninguna de las formas de NHN y los síntomas neurológicos con frecuencia impiden el trasplante hepático. La mutación idéntica ***MPV17*** se observa en pacientes con las formas del lactante y clásica de NHN, lo que subraya la heterogeneidad genética de este cuadro.

Síndrome de Pearson

El síndrome de la médula ósea-páncreas de Pearson comienza en el período neonatal con anemia macrocítica grave, trombocitopenia y neutropenia variables, y sideroblastos en anillo en la médula ósea. En los primeros años de la infancia aparece un cuadro de diarrea y malabsorción de grasa secundario a la fibrosis pancreática extensa, la atrofia acinar y la atrofia vellosa parcial del intestino delgado. La afectación hepática consiste en hepatomegalia, esteatosis y cirrosis. La insuficiencia hepática y la muerte se han descrito antes de los 4 años. Otras características del síndrome son la enfermedad tubular renal, la fotosensibilidad, la diabetes mellitus, el hídrops fetal y la aparición tardía de afectación visual, temblor, ataxia, debilidad muscular proximal, oftalmoplejía externa y retinopatía pigmentaria. La aciduria metilglutacónica es un marcador diagnóstico útil. En la mayoría de los pacientes se han descrito deleciones extensas del ADNmt, que resultan en déficit de los complejos I y III. Las deleciones del ADNmt pueden detectarse en los fibroblastos cultivados de los pacientes, así como en los linfocitos de sangre periférica.

Síndrome de la atrofia vellosa

Los niños con esta enfermedad presentan un cuadro de anorexia grave, vómitos, diarrea crónica y atrofia vellosa en el primer año de vida. La afectación hepática cursa con elevación leve de los niveles de aminotransferasas, hepatomegalia y esteatosis. La acidosis láctica empeora con las infusiones intravenosas de dextrosa o la nutrición enteral. La diarrea mejora a los 5 años en asociación con la normalización de las biopsias intestinales. Posteriormente los pacientes sufren retinosis pigmentaria, ataxia cerebelosa, sordera neurosensorial y debilidad muscular proximal, falleciendo al final de la primera década de la vida. La enfermedad se atribuye a defectos en la reorganización del ADNmt. En el músculo de los pacientes afectados se observó déficit del complejo III.

Síndrome GRACILE

El acrónimo GRACILE hace referencia a un síndrome caracterizado por restricción del crecimiento fetal (peso al nacer menor de 4 DE), aminoaciduria (causada por una tubulopatía de tipo Fanconi), colestasis (con esteatosis y cirrosis), sobrecarga de hierro, acidosis láctica grave y muerte precoz. El síndrome se asocia con mutaciones del factor de ensamblaje BCS1L del complejo III. En el estudio anatomopatológico del hígado se observa esteatosis microvesicular y colestasis con acumulación importante de hierro en los hepatocitos y las células de Kupffer. El contenido hepático de hierro disminuye levemente con la edad, a la vez que aumenta la fibrosis y la cirrosis. La coagulación y las transaminasas se encuentran anormales, pero la causa de la muerte se relaciona con la depleción de energía más que con la insuficiencia hepática. Alrededor de la mitad de los pacientes fallecen en las primeras 2 semanas de vida. La supervivencia más prolongada de un lactante ha sido de 4 meses.

Mutaciones en los genes del factor de elongación y de la traslación nuclear

Las mutaciones de los genes del factor de traslación nuclear *(TRMU)* de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria han sido identificadas como la etiología de un cuadro de insuficiencia hepática aguda que se manifiesta en los 6 primeros meses de vida. El déficit de la cadena respiratoria es similar al del SDM, en el que la actividad del complejo II codificado por el ADN nativo era normal y existía déficit de los complejos I, III y IV. La mutación del factor de elongación EFG1 (gen *GFM1*) se asocia con un cuadro de restricción del crecimiento fetal, acidosis láctica y disfunción hepática que progresa a insuficiencia hepática y muerte. La mutación en el factor de elongación EFTu se manifiesta con acidosis láctica grave y encefalopatía letal con afectación hepática leve.

HEPATOPATÍAS MITOCONDRIALES SECUNDARIAS

Las hepatopatías mitocondriales secundarias están causadas por un metal, fármaco, toxina o metabolito endógeno hepatotóxico. En el pasado, la hepatopatía mitocondrial secundaria más común era el **síndrome de Reye,** cuya prevalencia alcanzó un máximo en la década de 1970 y que tenía una tasa de mortalidad superior al 40%. Aunque la mortalidad no ha cambiado, la prevalencia ha disminuido desde más de 500 casos en 1980 a unos 35 casos anuales desde entonces. Respecto a la disminución del síndrome de Reye, los datos recientes publicados ponen de manifiesto que la reducción del porcentaje de casos idiopáticos o verdaderos del síndrome se relaciona con la mayor precisión de los diagnósticos modernos de las enfermedades infecciosas, metabólicas o tóxicas. El síndrome de Reye está precipitado en una persona genéticamente susceptible por la interacción de una infección vírica (gripe, varicela) y el empleo de salicilato y/o antieméticos. Clínicamente se caracteriza por una enfermedad vírica precedente que parece estar en resolución y el comienzo agudo de vómitos y encefalopatía (tabla 361-3). Los síntomas neurológicos pueden progresar rápidamente a crisis comiciales, coma y muerte. La disfunción hepática se halla invariablemente presente

booksmedicos.org

Tabla 361-3 Estadificación clínica del síndrome de Reye y enfermedades parecidas al síndrome de Reye

Síntomas en el momento del ingreso:
I. Por lo general tranquilo, **letárgico** y somnoliento, vómitos, pruebas de laboratorio indicativas de disfunción hepática
II. Letargo profundo, **confusión,** delirio, agresividad, hiperventilación, hiperreflexia
III. Embotado, **coma ligero** ± crisis comiciales, rigidez de **decorticación**, reacción pupilar intacta a la luz
IV. Crisis comiciales, coma que avanza a estado profundo, **rigidez de descerebración,** pérdida de los reflejos oculocefálicos, pupilas fijas
V. Coma, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, parada respiratoria, pupilas dilatadas fijas, **flacidez/descerebración** (intermitente); electroencefalograma isoeléctrico

Tabla 361-4 Enfermedades que presentan un cuadro clínico/patológico que se asemeja al síndrome de Reye

Enfermedad metabólica
- Acidurias orgánicas
- Trastornos de la fosforilación oxidativa
- Defectos del ciclo de la urea (carbamoilfosfato sintetasa, ornitina transcarbamilasa)
- Defectos del metabolismo de la oxidación de ácidos grasos
- Deficiencias de acil-coenzima A deshidrogenasa
- Deficiencia de carnitina sistémica
- Deficiencia hepática de carnitina palmitoiltransferasa
- Deficiencia en 3-OH, 3-metilglutaril-coenzima A liasa
- Fructosemia

Infecciones e intoxicaciones del sistema nervioso central (meningitis), encefalitis, encefalopatía tóxica
Shock hemorrágico con encefalopatía
Ingestión de drogas o toxinas (salicilato, valproato)

cuando se desarrollan los vómitos, con coagulopatía y aumento de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y amonio. Hay que destacar que los pacientes permanecen anictéricos y los niveles séricos de bilirrubina son normales. Las biopsias hepáticas muestran esteatosis microvesicular sin datos de inflamación o necrosis hepática. La muerte suele ser secundaria al aumento de la presión intracraneal y herniación. Los pacientes que sobreviven tienen una recuperación plena de la función hepática, pero deben ser sometidos a un cribado exhaustivo en busca de oxidación de ácidos grasos y defectos del transporte de ácidos grasos (tabla 361-4).

Las anomalías adquiridas de la función mitocondrial pueden estar causadas por varios fármacos y toxinas, como ácido valproico, cianuro, amiodarona, cloranfenicol, hierro, antimicina A, la toxina emética de *Bacillus cereus* y análogos de nucleósidos. El ácido valproico es un ácido graso ramificado que puede ser metabolizado a la toxina mitocondrial ácido 4-envalproico. Los niños con defectos subyacentes de la cadena respiratoria parecen más sensibles a los efectos tóxicos de este fármaco y se ha descrito que precipita insuficiencia hepática en pacientes con **síndrome de Alpers** y **deficiencia de citocromo-*c* oxidasa.** Los análogos de nucleósidos inhiben directamente los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial. Los inhibidores de la transcriptasa inversa zidovudina, didanosina, estavudina y zalcitabina utilizados para tratar a los pacientes infectados por VIH inhiben la polimerasa γ de las mitocondrias y pueden bloquear la elongación del ADNmt, lo que ocasiona depleción de éste. Otras afecciones que pueden causar estrés oxidativo mitocondrial son la colestasis, esteatohepatitis no alcohólica, deficiencia de α_1-antitripsina y enfermedad de Wilson.

TRATAMIENTO DE LAS HEPATOPATÍAS MITOCONDRIALES

No hay un tratamiento eficaz para la mayoría de los pacientes con hepatopatías mitocondriales; la afectación neurológica impide con frecuencia el trasplante hepático ortotópico. Se han propuesto varias mezclas de fármacos, como antioxidantes, vitaminas, cofactores y aceptores de electrones, pero no se han completado estudios controlados aleatorizados para evaluar estas combinaciones medicamentosas. Las estrategias terapéuticas actuales son de soporte y consisten en la infusión de bicarbonato sódico para la acidosis metabólica aguda; una dieta baja en hidratos de carbono, que puede disminuir la acidosis láctica; transfusiones para la anemia y la trombocitopenia, y enzimas pancreáticas exógenas para la insuficiencia pancreática.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **362**

Hepatitis autoinmunitaria

Benjamin L. Shneider y Frederick J. Suchy

La hepatitis autoinmunitaria es un proceso inflamatorio crónico del hígado que se manifiesta por elevación de la concentración sérica de aminotransaminasas, de autoanticuerpos séricos hepáticos y/o hipergammaglobulinemia. El proceso inflamatorio puede dirigirse tanto a los hepatocitos como, en menor medida, al epitelio de los conductos biliares. La cronicidad se basa en la duración de la hepatopatía (por lo general >3-6 meses) o en la evidencia de descompensación hepática crónica (hipoalbuminemia, trombocitopenia) o en los signos físicos de hepatopatía crónica (dedos en palillo de tambor, telangiectasias en araña, esplenomegalia, ascitis). La gravedad es variable; los niños afectados pueden tener sólo signos bioquímicos de disfunción hepática, lesiones propias de hepatopatía crónica o presentar insuficiencia hepática.

La **hepatitis crónica** también puede causarla una infección vírica persistente (v. cap. 358), fármacos (v. cap. 363), enfermedades metabólicas (v. cap. 361) o factores desconocidos y autoinmunitarios (tabla 362-1). Alrededor del 5% o menos de los casos crónicos en EE.UU. se asocia con infección por hepatitis B; en ocasiones se produce una enfermedad inusualmente grave debido a sobreinfección por hepatitis D (un virus de ARN, defectivo y dependiente del virus de la hepatitis B replicante). Más del 90% de las infecciones por hepatitis B en el primer año se vuelven crónicas, mientras que en niños mayores de esa edad y en adultos dicho porcentaje es de un 5-10%. Se produce hepatitis crónica en más del 50% de las infecciones agudas por virus de la hepatitis C. Los pacientes que reciben hemoderivados o transfusiones masivas tienen mayor riesgo. El virus de la hepatitis A no causa hepatopatía crónica. El virus de la hepatitis E puede causar cuadros crónicos en pacientes inmunodeprimidos. Los **medicamentos** de uso habitual en niños que pueden causar hepatopatía crónica son isoniazida, metildopa, pemolina, nitrofurantoína, dantroleno, minociclina y sulfonamidas. Las **enfermedades metabólicas** que pueden producir hepatitis crónica son la deficiencia de α_1-antitripsina, los errores congénitos de la biosíntesis de los ácidos biliares y la enfermedad de Wilson. La **esteatohepatitis no alcohólica,** por lo general asociada con obesidad y resistencia a insulina, es otra causa frecuente de hepatitis crónica. Puede progresar a cirrosis, pero responde a la pérdida de peso. En muchos casos la causa de hepatitis crónica se desconoce; en algunas ocasiones hay que pensar en un mecanismo autoinmunitario, dados los hallazgos de anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso y la afectación multisistémica (artropatía, tiroiditis, exantema, anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva).

La **hepatitis autoinmunitaria** es una constelación clínica sugestiva de proceso inmunitario que responde al tratamiento inmunosupresor (tabla 362-2). Suele ser un trastorno primario y específico del hepatocito, mientras que en la colangiopatía y la colangitis esclerosante autoinmunitarias predomina la lesión de conductos biliares intra y extrahepáticos. En los niños puede ser más común la superposición del proceso que afecta tanto a la lesión directa del hepatocito como del conducto biliar. La hepatitis de novo se observa en un subgrupo de receptores de trasplante hepático cuya enfermedad inicial no era autoinmunitaria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Casteels-Van Daele M, Van Geet C, Wounter C, et al: Reyes syndrome revisited: a descriptive term covering a group of heterogeneous disorders, *Eur J Pediatr* 159:641-648, 2000.

Ducluzeau PH, Lachaux A, Bouvier R, et al: Progressive reversion of clinical and molecular phenotype in a child with liver mitochondrial DNA depletion, *J Hepatol* 36:698-703, 2002.

Karadimus CL, Vu TH, Holve SA, et al: Navajo neurohepatopathy is caused by a mutation in the MPV17 gene, *Am J Hum Genet* 79:544-548, 2006.

Lee WS, Sokol RJ: Mitochondrial hepatopathies: advances in genetics and pathogenesis, *Hepatology* 45:1555-1565, 2007.

Lee WS, Sokol RJ: Mitochondrial hepatopathies: advances in genetics, therapeutic approaches and outcomes, *J Pediatr* 163:942-948, 2013.

Mancuso M, Filosto M, Tsujino S, et al: Muscle glycogenosis and mitochondrial hepatopathy in an infant with mutations in both the myophosphorylase and deoxyguanosine kinase genes, *Arch Neurol* 60:1445-1447, 2003.

Marzia B, Teresa R, Daniela V, et al: Novel large-range mitochondrial DNA deletions and fatal multisystemic disorder with prominent hepatopathy, *Biochem Biophys Res Commun* 415:300-304, 2011.

McFarland R, Hudson G, Taylor RW, et al: Reversible valproate hepatotoxicity due to mutations in mitochondrial DNA polymerase γ (POLG1), *Arch Dis Child* 93:151-153, 2008.

Nguyen RK, Sharief FS, Chan SSL, et al: Molecular diagnosis of Alpers syndrome, *J Hepatol* 45:108-116, 2006.

Spinazzola A, Santer R, Akman OH, et al: Hepatocerebral form of mitochondrial DNA depletion syndrome, *Arch Neurol* 65(8):1108-1113, 2008.

Vineta F, Heike K: Mitochondrial hepatopathies in the newborn period, *Semin Fetal Neonatal Med* 16:222-228, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ETIOLOGÍA

En la **hepatitis autoinmunitaria** un infiltrado denso de células mononucleares portales invade el parénquima circundante y consta de linfocitos T y B, macrófagos y células plasmáticas. Los mecanismos inmunopatógenos que subyacen a la hepatitis autoinmunitaria no se han definido. Los factores desencadenantes pueden consistir en mimetismo molecular, infecciones, fármacos y el entorno (toxinas) en un huésped susceptible. Varias moléculas de tipo antígeno leucocitario humano de clase II, en especial las isoformas DR3, DR4 y DR7. Los péptidos autoantigénicos son procesados por poblaciones de células presentadoras de antígenos y son presentados a células T efectoras CD4 y CD8. Los linfocitos T $CD4^+$ que reconocen un péptido hepático autoantigénico orquestan la lesión del hígado. La lesión mediada por células debida a las citocinas liberadas por los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ y/o la citotoxicidad mediada por anticuerpos también pueden intervenir. También existen pruebas de que las células T reguladoras de los pacientes con hepatitis autoinmunitaria presentan alterada su capacidad para controlar la proliferación de células efectoras CD4 y CD8. El citocromo P450 2D6 es el principal autoantígeno en la hepatitis autoinmunitaria de tipo 2.

Los hepatocitos recubiertos de anticuerpos pueden sufrir lisis por el complemento o por linfocitos citolíticos naturales que constan de Fc. Las mutaciones heterocigóticas del **gen regulador autoinmunitario *(AIRE),*** que codifica un factor de transcripción que controla la selección negativa de los timocitos autorreactivos, pueden observarse en algunos niños con hepatitis autoinmunitaria de los tipos 1 y 2. Las mutaciones del gen *AIRE* también causan **poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica** (denominada también síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria) en la que la hepatitis autoinmunitaria se produce en alrededor del 20% de los pacientes.

Tabla 362-1 Trastornos causantes de hepatitis crónica

Hepatitis vírica crónica
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Hepatitis D

Hepatitis autoinmunitaria
- Anticuerpos antiactina positiva
- Anticuerpos antimicrosómicos de hígado-riñón positiva
- Anticuerpos antiantígeno hepático soluble positiva
- Otras (incluye anticuerpos contra lipoproteínas o asialoglucoproteínas específicas del hígado)
- Síndrome de solapamiento con la colangitis esclerosante y autoanticuerpos
- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad celíaca

Hepatitis inducida por fármacos

Trastornos metabólicos asociados con hepatopatía crónica
- Enfermedad de Wilson
- Esteatohepatitis no alcohólica
- Deficiencia de α_1-antitripsina
- Tirosinemia
- Enfermedad de Niemann-Pick tipo 2
- Glucogenosis tipo IV
- Fibrosis quística
- Galactosemia
- Anomalías de la biosíntesis de ácidos biliares

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las características histológicas comunes a los casos sin tratar consisten en infiltrados inflamatorios de linfocitos y células plasmáticas que expanden las zonas portales y a menudo penetran en el lobulillo (hepatitis de interfase), necrosis parcheada de los hepatocitos de moderada a grave, que se extiende fuera de la lámina limitante, varios grados de necrosis, fibrosis y zonas de colapso del parénquima que engloban tríadas portales adyacentes o situadas entre una tríada portal y una vena central (necrosis en puente), y grados variables de lesión del epitelio del conducto biliar. La distorsión de la arquitectura hepática puede ser grave; puede haber cirrosis en niños en el momento del diagnóstico. Las características histológicas en la insuficiencia hepática aguda pueden verse oscurecidas por la necrosis masiva y el colapso multilobulillar. Otras características histológicas pueden sugerir un diagnóstico alternativo: en la deficiencia de α_1-antitripsina se observan unos gránulos típicos positivos al ácido periódico de Schiff, resistentes a la diastasa, mientras que en la esteatohepatitis no alcohólica y a menudo en la enfermedad de Wilson se observa esteatosis macro y microvesicular. La lesión de los conductos biliares puede sugerir una colangiopatía autoinmunitaria. El análisis ultraestructural puede orientar hacia los distintos tipos de trastornos por depósito.

Tabla 362-2 Clasificación de las hepatitis autoinmunitarias

VARIABLE	HEPATITIS AUTOINMUNITARIA DE TIPO 1	HEPATITIS AUTOINMUNITARIA DE TIPO 2
Autoanticuerpos característicos	Anticuerpo antinuclear* Anticuerpo frente al músculo liso* Anticuerpo antiactina† Autoanticuerpos frente a antígeno hepático soluble y antígeno hepatopancreático‡ Anticuerpo citoplásmico perinuclear antineutrofílico atípico	Anticuerpo antimicrosómico de hígado-riñón de tipo 1* Anticuerpo frente al citosol hepático de tipo 1* Anticuerpo antimicrosómico hígado-riñón de tipo 3
Variación geográfica	Mundial	Mundial; rara en Norteamérica
Edad en la presentación	Cualquier edad	Predominantemente en la infancia y vida adulta
Sexo	Mujeres ~75% de los casos	Mujeres ~95% de los casos
Asociación con otras enfermedades autoinmunitarias	Común	Común§
Intensidad clínica	Gama amplia, variable	Generalmente grave
Características histopatológicas en la presentación	Gama amplia, de enfermedad leve a cirrosis	Generalmente avanzada
Fracaso del tratamiento	Infrecuente	Frecuente
Recidiva después de la retirada del fármaco	Variable	Común
Necesidad de mantenimiento a largo plazo	Variable	~100%

*El método convencional de detección es la inmunofluorescencia.
†Las pruebas para este anticuerpo rara vez se hallan disponibles en los laboratorios comerciales.
‡Este anticuerpo se detecta por análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas.
§La poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica se ve sólo en pacientes con la enfermedad de tipo 2.
De Krawitt EL: Autoimmune hepatitis, N Engl J Med *2006;354:54-66.*

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas y la evolución de la hepatitis autoinmunitaria son muy variables. Los signos y síntomas en el momento de presentación abarcan un amplio espectro de enfermedades, incluido un gran número de pacientes asintomáticos y algunos con comienzo agudo, incluso fulminante. En el 25-30% de los enfermos con hepatitis autoinmunitaria, sobre todo niños, la enfermedad puede parecerse a la hepatitis vírica aguda. En la mayoría de los casos comienza de forma insidiosa y los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar fatiga, malestar, cambios conductuales, anorexia y amenorrea, a veces durante muchos meses antes de que se observe ictericia o signos de hepatopatía crónica. Las manifestaciones extrahepáticas pueden ser artritis, vasculitis, nefritis, tiroiditis, anemia con prueba de Coombs positiva y erupción cutánea. Las características clínicas iniciales en algunos pacientes pueden indicar cirrosis (ascitis, varices esofágicas hemorrágicas o encefalopatía hepática).

Los casos graves pueden cursar con ictericia entre leve y moderada. Pueden observarse telangiectasias en araña y eritema palmar. La palpación del hígado puede producir dolor y se detecta una ligera hepatomegalia, que tal vez no se aprecie en pacientes con cirrosis. El bazo suele estar aumentado de tamaño. En los casos avanzados puede existir edema y ascitis. A veces se encuentran signos de afectación de otros órganos.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los hallazgos se asocian con la gravedad del cuadro inicial. En muchos casos asintomáticos la aminotransferasa sérica oscila entre 100 y 300 UI/l, mientras que en pacientes jóvenes sintomáticos pueden alcanzarse niveles superiores a 1.000 UI/l. La concentración sérica de bilirrubina puede ser normal en los casos leves pero suele ser de 2-10 mg/dl en los casos más graves. Las actividades de la fosfatasa alcalina sérica y de la γ-glutamil transpeptidasa son normales o un poco elevadas, pero pueden estar más elevadas en la colangiopatía autoinmunitaria o en los cuadros que se solapan con la colangitis esclerosante. Los niveles séricos de γ-globulina pueden mostrar elevaciones policlonales marcadas. Es frecuente la hipoalbuminemia. Hay prolongación del tiempo de protrombina, la mayoría de las veces por deficiencia de vitamina K, aunque también a consecuencia de afectación de la función hepatocelular. Existe anemia normocrómica normocítica, leucopenia y trombocitopenia, que se agravan cuando se desarrolla hipertensión portal e hiperesplenismo.

La mayoría de los pacientes con hepatitis autoinmunitaria presenta hipergammaglobulinemia. Los niveles plasmáticos de inmunoglobulina G suelen superar los 16 g/l. Los patrones característicos de **autoanticuerpos** séricos definen varios subgrupos de hepatitis autoinmunitaria (v. tabla 362-2). El más frecuente (tipo 1) se asocia con la formación de anticuerpos no específicos de órgano, como los antiactina (músculo liso) y antinucleares. Alrededor del 50% de estos pacientes tiene entre 10 y 20 años. En otra forma (tipo 2) que suele afectar a niños de 2-14 años se detectan títulos elevados de anticuerpos microsómicos hígado-riñón. Un subgrupo formado fundamentalmente por mujeres jóvenes puede presentar autoanticuerpos frente a un antígeno hepático soluble, pero no frente a proteínas nucleares o microsómicas. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos se pueden ver con especial frecuencia en la colangiopatía autoinmunitaria. Los autoanticuerpos son raros en niños sanos, de forma que títulos de tan sólo 1:40 deben considerarse significativos. Hasta un 20% de los pacientes con hepatitis autoinmunitaria aparente puede no tener autoanticuerpos en el momento de la presentación. En pacientes adultos con hepatitis crónica C suelen encontrarse anticuerpos frente a un citocromo P450 componente de microsomas de hígado-riñón, lo que puede explicarse por la homología de los epítopos peptídicos antigénicos entre el virus de la hepatitis C y el citocromo P450. Otros autoanticuerpos menos frecuentes son el factor reumatoide, los anticuerpos anticélulas parietales y los antitiroideos. Puede existir anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva.

DIAGNÓSTICO

La hepatitis autoinmunitaria es un diagnóstico clínico basado en ciertos criterios diagnósticos; no hay una única prueba que lo establezca. Se han desarrollado criterios diagnósticos para adultos con sistemas de puntuación, que se han modificado ligeramente para su uso en niños, aunque estos sistemas se crearon como herramientas de investigación y no de diagnóstico. Algunos factores diagnósticos positivos importantes son el sexo femenino, el aumento primario de las transaminasas, pero no de la fosfatasa alcalina, los niveles elevados de γ-globulina, la presencia de autoanticuerpos (con más frecuencia antinucleares, antimúsculo liso o antimicrosómicos hígado-riñón) y hallazgos histológicos típicos (fig. 362-1). Entre los factores negativos se incluyen la ausencia de marcadores víricos (hepatitis B, C y D) de infección, de antecedentes de consumo de medicamentos o de exposición a hemoderivados y el consumo de alcohol insignificante.

Hay que excluir las enfermedades comunes que pueden producir hepatitis crónica (v. tabla 362-1). El diagnóstico diferencial comprende la deficiencia de α_1-antitripsina (v. cap. 357), así como la enfermedad de Wilson (v. cap. 357.2). La primera se descarta mediante fenotipificación de α_1-antitripsina y la segunda midiendo la ceruloplasmina plasmática, la excreción urinaria de cobre en 24 horas y/o el nivel hepático de cobre. Puede producirse hepatitis crónica activa en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria, pero la disfunción hepática de estos pacientes se debe con más frecuencia a pericolangitis o a colangitis esclerosante. La enfermedad celíaca (v. cap. 338.2) se asocia con hepatopatía, que es similar a la hepatitis autoinmunitaria, y se deben efectuar pruebas serológicas apropiadas, incluidos análisis para anticuerpos antitransglutaminasa tisular o anticuerpos antiendomisiales. Es necesaria la ecografía para detectar un posible quiste de colédoco u otras alteraciones estructurales del sistema biliar. La colangiografía por RM puede ser de mucha utilidad para el cribado en busca de colangitis esclerosante. A medida que se extiende el uso de la colangiografía por RM se diagnostican más casos de síndrome de solapamiento con características de la colangitis esclerosante primaria y la hepatitis autoinmunitaria. La observación en la ecografía de venas dilatadas u obliteradas sugiere la posibilidad de síndrome de Budd-Chiari.

TRATAMIENTO

La prednisona, con o sin azatioprina o 6-mercaptopurina, mejora las características clínicas, bioquímicas e histológicas en la mayoría de los pacientes con hepatitis autoinmunitaria y prolonga la supervivencia en la mayor parte de los enfermos graves. El objetivo es suprimir o eliminar la inflamación hepática con los mínimos efectos secundarios. Se deben administrar dosis iniciales de prednisona de 1-2 mg/kg/24 horas hasta que los valores de aminotransferasa regresan a menos del doble del límite superior normal, tras lo cual se reduce la dosis de 5 en 5 mg durante 2-4 meses hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 0,1-0,3 mg/kg/24 horas. En pacientes con poca respuesta, que muestran efectos secundarios graves o que no pueden mantenerse con dosis bajas de esteroides se puede añadir azatioprina (1,5-2 mg/kg/24 horas, hasta 100 mg/24 horas), con control frecuente para evitar la mielosupresión. La medición de la actividad de la tiopurina metiltransferasa debe realizarse

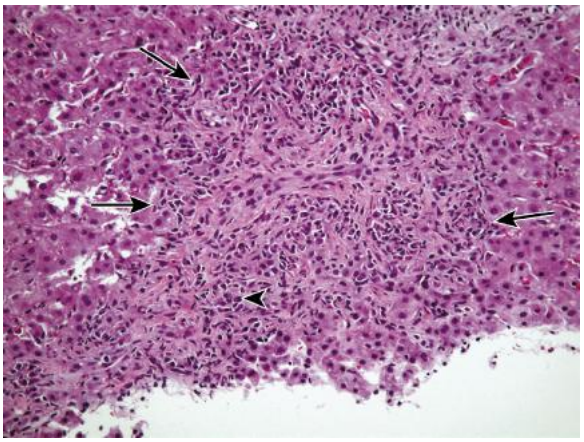

Figura 362-1 **Hepatitis autoinmunitaria.** Biopsia hepática que muestra expansión de los tractos portales con moderados infiltrados linfocíticos portales ricos en células plasmáticas *(punta de flecha)*. Hay una extensa hepatitis de interfase *(flechas)*. Aumento original ×20. *(Por cortesía de Margret Magid, Mount Sinai School of Medicine.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

antes de comenzar el tratamiento con los fármacos tiopurínicos azatioprina y 6-mercaptopurina. Los pacientes con actividad baja (prevalencia del 10%) o ausente (prevalencia del 0,3%) presentan riesgo de sufrir mielotoxicidad grave inducida por fármacos por la acumulación del fármaco no metabolizado. La determinación de los metabolitos del fármaco nucleótido 6-tioguanina y 6-metilmercaptopurina es útil para conocer por qué el paciente no responde a una dosis estándar de fármaco tiopurínico y puede ayudar a evitar la mielosupresión y la hepatotoxicidad. El tratamiento sólo con corticoides en días alternos debe usarse con mucha cautela, aunque la adición de azatioprina a los esteroides a días alternos puede ser un planteamiento eficaz que minimiza la toxicidad relacionada con los corticoides. En pacientes con una presentación leve y relativamente asintomática, algunos expertos prefieren empezar con dosis más bajas de prednisona (10-20 mg) asociadas con la administración simultánea precoz de 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/24 horas) o de azatioprina (1,5-2 mg/kg/24 horas). Los pacientes con síndrome de solapamiento de colangitis esclerosante/hepatitis autoinmunitaria responden de modo similar al tratamiento inmunosupresor. No existen criterios diagnósticos precisos para enfermedades autoinmunitarias en el contexto de la colangitis esclerosante. Los marcadores autoinmunitarios y los niveles de inmunoglobulinas a menudo se encuentran elevados en los niños con colangitis esclerosante, pero no indican necesariamente un diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria coincidente. El agente colerético ácido ursodesoxicólico a menudo se utiliza en las enfermedades de las vías biliares, pero los ensayos en adultos con colangitis esclerosante primaria no han observado eficacia y los pacientes han sufrido toxicidad con dosis más elevadas. La combinación de budesonida con azatioprina es potencialmente útil para el tratamiento de los pacientes no cirróticos. La budesonida es un corticoide con un aclaramiento de primer paso hepático y menos efectos adversos sistémicos, incluyendo supresión del eje hipotálamo-hipofisario. Para tratar los casos refractarios al tratamiento estándar se ha utilizado ciclosporina, tacrolimús, mofetil micofenolato y sirolimús. El uso de estos fármacos debe reservarse a médicos con gran experiencia en su manejo, ya que los agentes tienen una ventana terapéutica restringida.

La evolución histológica no necesariamente ha de valorarse mediante biopsias hepáticas secuenciales, aunque la remisión bioquímica no asegura la resolución histológica. Por tanto, el seguimiento mediante biopsia hepática es fundamental en pacientes en los que se considera interrumpir el tratamiento con corticoides. Cuando han desaparecido los síntomas y las anomalías bioquímicas, y la biopsia muestra resolución del proceso necroinflamatorio, está justificado intentar la disminución gradual de la medicación hasta interrumpirla. La incidencia de recaídas después de haber interrumpido el tratamiento es elevada. La recidiva puede requerir la reinstauración de dosis de inducción de inmunosupresión de alto nivel para controlar la recurrencia de la enfermedad.

PRONÓSTICO

La respuesta inicial al tratamiento de la hepatitis autoinmunitaria suele ser rápida, con una tasa de remisión superior al 75%. Los niveles de transaminasas y de bilirrubina descienden hasta valores casi normales a menudo en los primeros 1-3 meses. Cuando existen alteraciones de la albúmina sérica y del tiempo de protrombina, también remiten pero en un plazo más largo (3-9 meses). En pacientes que cumplen los criterios para una reducción paulatina hasta la supresión del tratamiento (25-40% de los niños), al 50% se le suprime toda la medicación y el otro 50% suele sufrir recaídas tras un período de tiempo variable que, por lo general, responden al nuevo comienzo de tratamiento. Muchos niños no cumplirán los criterios para interrumpir la inmunosupresión y deberán seguir con la dosis más baja de prednisona que reduzca al mínimo la actividad bioquímica de la enfermedad. Hay que sopesar de forma cuidadosa y persistente los riesgos de una inmunosupresión continuada y la evolución de la hepatitis, lo que requiere una detección selectiva constante de las complicaciones terapéuticas (determinación de la velocidad de crecimiento lineal, exploración oftalmológica, densidad ósea, control de la presión arterial). En ocasiones se producen brotes intermitentes de hepatitis que obligan a repetir los ciclos de tratamiento con prednisona.

Algunos niños padecen una forma de hepatitis relativamente resistente a los esteroides. En esos casos conviene investigar más en profundidad la etiología de la enfermedad en busca de la posible existencia de colangitis esclerosante o de enfermedad de Wilson. La falta de cumplimiento del tratamiento médico es una de las causas más frecuentes de «resistencia» a dicho tratamiento. La hepatitis autoinmunitaria puede evolucionar a cirrosis a pesar de que responda bien al tratamiento farmacológico y de que aumente la esperanza de vida. El tratamiento con corticoides en la enfermedad autoinmune fulminante puede ser de utilidad, aunque debe administrarse con cautela, dada la predisposición de estos pacientes a las infecciones bacterianas y micóticas sistémicas.

El trasplante hepático ha tenido éxito en pacientes con hepatopatía terminal o fulminante asociada con hepatitis autoinmunitaria (v. cap. 368). La enfermedad recidiva tras el trasplante en aproximadamente el 30% de los pacientes y se asocia con elevación de la concentración de autoanticuerpos séricos y hepatitis de la interfase en la biopsia hepática.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **363**

Lesión hepática inducida por fármacos y toxinas

Frederick J. Suchy

El hígado es el principal lugar donde se metabolizan los fármacos y es especialmente susceptible de sufrir lesiones estructurales y funcionales por la ingestión, la administración parenteral o la inhalación de sustancias químicas, fármacos, derivados vegetales (remedios caseros) o toxinas ambientales. En todos los niños con disfunción hepática debe investigarse el posible consumo de fármacos o la exposición a toxinas en el hogar o en el lugar de trabajo de los padres. El cuadro clínico de la enfermedad puede variar desde anomalías bioquímicas asintomáticas de la función hepática hasta la insuficiencia fulminante. La lesión hepática puede ser la única característica clínica de una reacción adversa medicamentosa o puede acompañarse de manifestaciones sistémicas y daño en otros órganos. En los pacientes hospitalizados, los hallazgos clínicos y de laboratorio pueden confundirse con la enfermedad subyacente. Una serie reciente encontró que el paracetamol, los antimicrobianos (50%) y los fármacos de acción en el sistema nervioso central (40%) fueron los fármacos implicados con mayor frecuencia en el daño hepático infantil.

Existe una preocupación cada vez mayor sobre los efectos insidiosos que pueden causar las hepatotoxinas ambientales. Muchas toxinas ambientales, como los plastificantes, el bifenilo A y los ftalatos son ligandos de receptores nucleares que activan mediante transcripción los promotores de muchos genes implicados en el metabolismo lipídico y de xenobióticos y pueden contribuir a la obesidad y a la hepatopatía grasa no alcohólica. La hepatopatía grasa no alcohólica afecta en la actualidad al 5-10% de todos los niños en Estados Unidos y puede evolucionar a cirrosis e insuficiencia hepática.

El metabolismo hepático de fármacos y toxinas está mediado por una secuencia de reacciones enzimáticas que en gran parte transforman las moléculas hidrófobas, menos solubles, en compuestos hidrófilos menos tóxicos que pueden excretarse en la orina o la bilis con más facilidad (v. cap. 59). El tamaño hepático relativo, el flujo sanguíneo hepático y el grado de unión a proteínas influyen también sobre el metabolismo medicamentoso. La fase 1 del proceso conlleva la activación enzimática del sustrato para formar intermediarios reactivos que contienen un grupo carboxilo, fenol, epóxido o hidroxilo. En este proceso participan de forma combinada la monooxigenasa, la citocromo-*c* reductasa, varias hidrolasas y el sistema del citocromo P450 (CYP). La inducción inespecífica de estas vías enzimáticas, que por lo general se produce durante una infección vírica intercurrente, con emaciación y con la administración de ciertos medicamentos como los anticomiciales, puede alterar el metabolismo de los fármacos y aumentar su posible hepatotoxicidad.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al: International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis, *J Hepatol* 31: 929-938, 1999.

Czaja AJ: Autoimmune hepatitis. Part A: pathogenesis, *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 1:113-128, 2007.

Della Corte C, Sartorelli MR, Sindoni CD, et al: Autoimmune hepatitis in children: an overview of the disease focusing on current therapies, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 24(7):739-746, 2012.

Ferreira AR, Roquete ML, Toppa NH, et al: Effect of treatment of hepatic histopathology in children and adolescents with autoimmune hepatitis, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46:65-70, 2008.

Gossard AA, Lindor KD: Autoimmune hepatitis: a review, *J Gastroenterol* 47:498-503, 2012.

Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al: Autoimmune sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16 year prospective study, *Hepatology* 33:544-553, 2001.

Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, et al: Autoimmune hepatitis: a comprehensive review, *J Autoimmun* 41:126-139, 2013.

Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al: Diagnosis and management of autoimmune hepatitis, *Hepatology* 51:2193-2213, 2010.

Mieli-Vergani G, Vergani D: Autoimmune liver diseases in children—what is different from adulthood? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 25:783-795, 2011.

Nastasio S, Sciveres M, Riva S, et al: Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: long term response to treatment, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56:671-674, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Un solo agente puede metabolizarse mediante más de una reacción bioquímica. Los intermediarios reactivos con capacidad lesiva de las células se conjugan por vía enzimática en las reacciones de la fase 2 con ácido glucurónico, sulfato, acetato, glicina o glutatión. Algunos medicamentos pueden metabolizarse directamente en estas reacciones de conjugación sin pasar primero por la fase de activación. La fase 3 es la excreción dependiente de energía de los metabolitos de los medicamentos y sus conjugados por un conjunto de transportadores de membrana en el hígado y el riñón, como la proteína 1 resistente a múltiples fármacos.

Las vías de biotransformación se expresan pronto en el feto y en el lactante, pero muchas enzimas de la fase 1 y la fase 2 son inmaduras, sobre todo en el primer año de vida. La CYP3A4 es la principal CYP hepática que se expresa en la etapa posnatal y metaboliza más de 75 medicamentos terapéuticos utilizados comúnmente y varios contaminantes medioambientales y procarcinógenos. La actividad de la CYP3A4 hepática se expresa poco en el feto, pero aumenta después del nacimiento hasta alcanzar el 30% de los valores del adulto al mes y el 50% de los valores del adulto entre los 6 y los 12 meses de edad. La CYP3A4 puede inducirse por numerosos medicamentos, como fenitoína, fenobarbital y rifampicina. El aumento de la producción de metabolitos tóxicos puede sobrepasar la capacidad de las reacciones de fase 2. A la inversa, numerosos inhibidores de la CYP3A4 de diferentes clases medicamentosas, como eritromicina y cimetidina, pueden causar la acumulación tóxica de sustratos de CYP3A4. Por el contrario, aunque la CYP2D6 se halla también regulada en el desarrollo (maduración a los 10 años), su actividad depende más de polimorfismos genéticos que de la sensibilidad a los inductores e inhibidores ya que más de 70 variantes alélicas de CYP2D6 influyen significativamente sobre el metabolismo de muchos fármacos. La uridina difosfato glucuronosil transferasa 1A6, enzima de fase 2 que glucuronida el paracetamol, también está ausente en el feto humano, aumenta ligeramente en el recién nacido, pero no alcanza los valores del adulto hasta un poco después de los 10 años. Los mecanismos para la captación y la excreción de los iones orgánicos también pueden estar deficitarios en una fase temprana de la vida. La afectación del metabolismo de los medicamentos por medio de reacciones de fase 1 y fase 2 presentes en los primeros meses de vida se sigue de un período de metabolismo aumentado de muchas sustancias hasta los 10 años en comparación con el de los adultos.

Los polimorfismos genéticos de los genes que codifican enzimas y transportadores que median en las reacciones de fase 1, 2 y 3 pueden asociarse también con una alteración del metabolismo medicamentoso y con un mayor riesgo de hepatotoxicidad. Algunos casos de hepatotoxicidad idiosincrásica pueden deberse a aberraciones (polimorfismos) en la fase 1 del metabolismo de fármacos que producen intermediarios con un potencial hepatotóxico inusual, junto con una ineficacia relativa, congénita o adquirida, de las reacciones de conjugación de la fase 2. Los niños pueden ser más o menos susceptibles que los adultos a las reacciones hepatotóxicas; la lesión hepática por el uso del anestésico halotano rara vez aparece en niños, al igual que la toxicidad por paracetamol es menos frecuente en lactantes que en adolescentes, mientras que la mayoría de los casos de hepatotoxicidad mortal asociada con valproato sódico se han registrado en niños. La administración excesiva o prolongada de paracetamol con fines terapéuticos, junto con la reducción de la ingesta de calorías o proteínas, puede producir hepatotoxicidad en niños. En este contexto, el metabolismo del paracetamol podría estar afectado por la disminución de la síntesis de metabolitos sulfatados y glucuronados, y de las reservas de glutatión. La inmadurez de las vías de metabolismo hepático de los fármacos puede impedir la degradación de un agente tóxico; en otras circunstancias, la misma inmadurez podría limitar la formación de metabolitos tóxicos. La hepatotoxicidad grave por valproato sódico a menudo se asocia con un trastorno mitocondrial hereditario subyacente.

La hepatotoxicidad química puede ser predecible o idiosincrásica. La primera implica una gran incidencia de lesiones hepáticas en personas expuestas, dependiente de la dosis. Es comprensible que sólo unos pocos medicamentos de uso clínico figuren en esta categoría. Estos agentes pueden lesionar el hepatocito de forma directa al alterar los lípidos de la membrana (peroxidación) o desnaturalizando las proteínas; entre ellos se incluyen el tetracloruro de carbono y el tricloroetileno. La lesión indirecta puede deberse a interferencia con las vías metabólicas esenciales para la integridad celular o a distorsión de los constituyentes celulares por unión covalente de un metabolito reactivo; como ejemplos cabe citar la lesión hepática producida por paracetamol o por antimetabolitos como el metotrexato o la 6-mercaptopurina.

La hepatotoxicidad idiosincrásica es infrecuente e imprevisible, pero da cuenta de la mayoría de las reacciones adversas. Aunque se creía que las reacciones idiosincrásicas son independientes de la dosis, nuevos datos apuntan a que las dosis más elevadas de fármacos metabolizados en el hígado suponen un riesgo mayor de hepatotoxicidad.

Las reacciones idiosincrásicas frente a fármacos en algunos pacientes pueden reflejar la presencia de vías metabólicas aberrantes para esas sustancias, posiblemente en relación con polimorfismos genéticos, con producción de intermediarios tóxicos (la isoniazida y el valproato sódico pueden causar daño hepático por este mecanismo). La duración del uso del medicamento antes de que se produzca la lesión hepática es variable (de semanas a ≥1 año) y la respuesta a nuevas exposiciones puede estar retrasada.

Una reacción idiosincrásica también puede estar mediada inmunológicamente a consecuencia de una sensibilización previa (hipersensibilidad), cuyas manifestaciones extrahepáticas pueden ser fiebre, erupción cutánea, artralgia y eosinofilia. La duración de la exposición antes de la reacción suele ser de 1-4 semanas y la lesión se produce más rápido cuando hay una reexposición. En algunos estudios se indica que los óxidos de areno, generados por el metabolismo oxidativo (CYP) de los anticomiciales aromáticos (difenilhidantoína, fenobarbital, carbamazepina), pueden desencadenar la patogenia de algunas reacciones de hipersensibilidad. Los óxidos de areno, formados in vivo, pueden unirse a macromoléculas celulares y alterar así la función celular y, posiblemente, poner en marcha los mecanismos inmunológicos de lesión hepática.

Aunque se ha prestado mucha atención a la producción de metabolitos con reactividad química en la patogenia de la hepatotoxicidad, cada vez hay más evidencia de que el proceso es multifactorial, en especial por lo que hace al papel que desempeña el sistema inmunitario del huésped. La activación de células de Kupffer hepáticas no parenquimatosas y la infiltración por neutrófilos perpetúan la lesión tóxica por muchos medicamentos mediante liberación de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno, así como de citocinas. Las células estrelladas también pueden activarse, lo que puede causar fibrosis y cirrosis hepáticas.

El espectro anatomopatológico de la hepatopatía inducida por fármacos es muy amplio, rara vez específico, y puede recordar a otras enfermedades del hígado (tabla 363-1). Las hepatotoxinas predecibles, como el paracetamol, producen necrosis centrolobulillar de los hepatocitos. La esteatosis es una característica destacada de la toxicidad por tetraciclina (microvesicular) y por etanol (macrovesicular). Se puede observar una hepatitis colestásica asociada con la lesión producida por estolato de eritromicina y por clorpromazina. Es posible que la colestasis sin inflamación sea un efecto tóxico de los estrógenos y los esteroides anabolizantes. El consumo de anticonceptivos orales y de andrógenos también se ha asociado con la aparición de tumores hepáticos benignos y malignos. Algunas reacciones idiosincrásicas a fármacos pueden producir patrones mixtos de lesión con colestasis difusa y necrosis celular. La hepatitis crónica se ha asociado con el uso de metildopa y nitrofurantoína.

Algunos suplementos herbarios producen lesión hepática o incluso insuficiencia hepática (tabla 363-2) debido a su toxicidad intrínseca o por estar contaminados con toxinas fúngicas, pesticidas o metales pesados. El mecanismo de la lesión hepática debido a estos agentes es desconocido en la mayoría de los casos.

Las manifestaciones clínicas pueden ser leves e inespecíficas, como fiebre y malestar. En casos de hipersensibilidad pueden destacar la fiebre, las erupciones cutáneas y las artralgias. En pacientes graves hospitalizados es posible que sea difícil diferenciar los signos y síntomas de toxicidad hepática por fármacos de los secundarios a la enfermedad subyacente. El diagnóstico diferencial debe incluir hepatitis víricas agudas y crónicas, enfermedad del tracto biliar, septicemia, hepatopatía isquémica e hipóxica, infiltración maligna y hepatopatía metabólica hereditaria.

Los datos de laboratorio en hepatopatías relacionadas con toxinas o fármacos son muy variables. La lesión hepatocitaria puede aumentar la actividad de las aminotransferasas plasmáticas y el nivel de bilirrubina,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 363-1 Patrones de la lesión hepática por fármacos

ENFERMEDAD	FÁRMACO
Necrosis centrolobulillar	Paracetamol Halotano
Esteatosis microvesicular	Ácido valproico
Hepatitis aguda	Isoniazida
Hipersensibilidad general	Sulfamidas Fenitoína
Fibrosis	Metotrexato
Colestasis	Clorpromazina Eritromicina Estrógenos
Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva)	Irradiación más busulfán Ciclofosfamida
Trombosis venosa portal y hepática	Estrógenos Andrógenos
Barro biliar	Ceftriaxona
Adenoma hepático o carcinoma hepatocelular	Anticonceptivos orales Esteroides anabólicos

Tabla 363-2 Suplementos herbarios o de la alimentación potencialmente hepatotóxicos

Celandina
Chaparral (gobernadora, *Larrea tridentata*)
Hierbas chinas
Hojas de consuelda (alcaloides de pirrolizidina)
Extractos de camedro *(Teucrium chamaedrys)*
Kava (*Kava kava,* awa, kew)
LipoKinetix (fenilpropanolamina, usinato de sodio, diyodotironina, yohimbina, cafeína)
Belcho *(Ephedra)*
Setas *(Amanita phalloides, Galerina)*
Senecio
Valeriana con escutelaria

así como afectar a la función de síntesis como demuestra el descenso sérico de los factores de coagulación y de albúmina. Puede haber hiperamoniemia en la insuficiencia hepática o en la inhibición selectiva del ciclo de urea (valproato sódico). La detección selectiva toxicológica en muestras de sangre y orina puede contribuir a detectar el fármaco o la toxina a la que se ha expuesto el paciente. Puede ser necesaria la biopsia hepática percutánea para diferenciar entre lesión por fármacos y complicaciones de una enfermedad subyacente o una infección intercurrente.

Puede haber una ligera elevación de la actividad sérica de aminotransferasas (por lo general <2-3 veces lo normal) durante el tratamiento con fármacos, sobre todo anticomiciales, capaces de inducir vías microsómicas para el metabolismo de los medicamentos. La biopsia hepática muestra proliferación del retículo endoplásmico liso, pero ninguna lesión hepática significativa. Las anomalías en las pruebas hepáticas a menudo se resuelven con la continuidad del tratamiento farmacológico.

TRATAMIENTO

El **tratamiento** de la lesión hepática inducido por fármacos o toxinas es sobre todo de soporte. Debe evitarse el contacto con el agente causal. Los corticoides pueden estar indicados en la enfermedad inmunomediada. El tratamiento con *N*-acetilcisteína, estimulante de la síntesis de glutatión, es eficaz para prevenir o atenuar la hepatotoxicidad cuando se administra en las 16 horas siguientes a una sobredosis aguda de paracetamol y parece mejorar la supervivencia de pacientes con lesión hepática grave incluso hasta 36 horas después de la ingestión (v. cap. 63). La L-carnitina por vía intravenosa puede ser útil para tratar la hepatotoxicidad inducida por ácido valproico. Puede ser necesario realizar un trasplante hepático ortotópico para tratar la insuficiencia hepática inducida por fármacos o toxinas.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos o toxinas depende de su tipo y la gravedad. La lesión suele remitir por completo cuando se suprime el factor hepatotóxico. Sin embargo, la mortalidad por necrosis hepática submasiva con insuficiencia hepática fulminante supera el 50%. La hiperbilirrubinemia, la coagulopatía y la elevación de la creatinina sérica se asocian con un mayor riesgo de muerte o la necesidad de un trasplante hepático. Con el consumo continuado de ciertos medicamentos, como el metotrexato, los efectos de la hepatotoxicidad pueden avanzar de un modo insidioso hasta producir cirrosis, incluso con pruebas hepáticas normales o casi normales. Un tratamiento prolongado con andrógenos puede producir neoplasias. Rara vez se justifica volver a usar un fármaco del que se sospecha que ha causado daño hepático, ya que puede causar una necrosis hepática mortal.

PREVENCIÓN

La prevención de la lesión hepática inducida por fármacos sigue siendo un reto. La monitorización de las pruebas bioquímicas hepáticas puede ser útil en algunos casos, pero tal vez sea difícil mantenerla para los agentes que se usan durante muchos años. Estas pruebas pueden ser fundamentales en los pacientes con una hepatopatía preexistente. En el caso de los fármacos con un potencial hepatotóxico especial, incluso aunque los episodios sean infrecuentes en los niños, como con el uso de la isoniazida, se debería aconsejar a los pacientes que suspendan de inmediato el fármaco cuando aparezcan náuseas, vómitos, dolor abdominal y fatiga hasta que se descarte una lesión hepática. Los síntomas evidentes de hepatopatía, como la ictericia y la coluria pueden aparecer cierto tiempo después de una lesión hepatocelular grave. La monitorización de los metabolitos tóxicos y la genotipificación pueden ser eficaces a la hora de prevenir una toxicidad grave con el uso de azatioprina. Los avances en la farmacogenómica, como el uso de chips génicos para detectar variantes de algunas de las enzimas del CYP, ofrecen la promesa de lograr un enfoque personalizado para prevenir la hepatotoxicidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **364**

Insuficiencia hepática fulminante

Frederick J. Suchy

La insuficiencia hepática fulminante (insuficiencia hepática aguda) es un síndrome clínico secundario a necrosis masiva o a afectación funcional grave de los hepatocitos. Las funciones hepáticas de síntesis, excreción y desintoxicación están muy afectadas. En adultos, la encefalopatía hepática ha sido un rasgo diagnóstico esencial. Esta definición restrictiva puede ser problemática porque en lactantes y niños puede ser difícil detectar la encefalopatía hepática precoz. La definición aceptada en la actualidad en los niños incluye pruebas bioquímicas de lesión hepática aguda (por lo general de una duración <8 semanas), ausencia de datos de hepatopatía crónica y coagulopatía de base hepática definida como un tiempo de protrombina (TP) >15 segundos o un índice normalizado internacional (INR) >1,5 no corregido por la vitamina K en presencia de encefalopatía hepática clínica, o un TP >20 segundos o un INR >2 con independencia de la presencia de encefalopatía hepática clínica. La insuficiencia hepática en el período perinatal puede asociarse con

booksmedicos.org

Bibliografía

Antoine DJ, Williams DP, Park BK: Understanding the role of reactive metabolites in drug-induced hepatotoxicity: state of the science, *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 4:1415-1427, 2008.

Bessmertny O, Hatton RC, Gonzalez-Peralta RP: Antiepileptic hypersensitivity syndrome in children, *Ann Pharmacother* 35:533-538, 2001.

Blake MJ, Castro L, Leeder JS, et al: Ontogeny of drug metabolizing enzymes in the neonate, *Semin Fetal Neonatal Med* 10:123-138, 2005.

Centers for Disease Control and Prevention: Hepatitis temporally associated with an herbal supplement containing artemisinin—Washington, 2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:854-856, 2009.

Chitturi S, Farrell GC: Hepatotoxic slimming aids and other herbal hepatotoxins, *J Gastroenterol Hepatol* 23:366-373, 2008.

Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ: Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children, *J Pediatr* 132: 22-27, 1998.

James LP, Wells E, Beard RH, et al: Predictors of outcome after acetaminophen poisoning in children and adolescents, *J Pediatr* 140:522-526, 2002.

Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al: Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children, *N Engl J Med* 349:1157-1167, 2003.

Lammert C, Bjornsson E, Niklasson A, et al: Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events, *Hepatology* 51:615-620, 2010.

Leeder JS: Pharmacogenetics and pharmacogenomics, *Pediatr Clin North Am* 48:765-781, 2001.

Leonis MA, Alonso EM, Im K, et al: Chronic acetaminophen exposure in pediatric liver failure, *Pediatrics* 131:e740-e746, 2013.

Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, et al: Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53:182-189, 2011.

Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, et al: Liver injury from herbals and dietary supplements in the US drug-induced liver injury network, *Hepatology* 60:1399-1408, 2014.

Navarro VJ, Senior JR: Drug-related hepatotoxicity, *N Engl J Med* 354:731-739, 2006.

Wei CY, Lee MT, Chen YT: Pharmacogenomics of adverse drug reactions: implementing personalized medicine, *Hum Mol Genet* 21:R58-R65, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

lesión hepática prenatal e incluso cirrosis. Como ejemplos cabe citar la enfermedad por depósito de hierro (hemocromatosis) neonatal, la tirosinemia y algunos casos de infección vírica congénita. La hepatopatía suele detectarse en el momento del nacimiento o pasados varios días de aparente bienestar. La enfermedad de Wilson fulminante también aparece en niños mayores antes asintomáticos, pero, por definición, con una hepatopatía preexistente. Por otra parte, en algunos casos de insuficiencia hepática, sobre todo en la forma idiopática de la insuficiencia hepática aguda, el comienzo de la encefalopatía comienza más tarde, de 8 a 28 semanas después del inicio de la ictericia.

ETIOLOGÍA

La insuficiencia hepática fulminante puede ser una complicación de una hepatitis vírica (A, B, D o E). El riesgo de insuficiencia hepática fulminante en personas jóvenes con infecciones combinadas de los virus de la hepatitis B (VHB) y la hepatitis D (VHD) es anormalmente elevado. Las mutaciones en el prenúcleo y/o en la región promotora del ADN del VHB se han asociado con hepatitis grave y fulminante. El VHB también causa algunos casos de insuficiencia hepática fulminante en ausencia de marcadores serológicos de infección por VHB, pero con detección de ADN de VHB en el hígado. Los virus de la hepatitis C (VHC) y E (VHE) son causas poco frecuentes de insuficiencia hepática fulminante en EE.UU. Los pacientes con hepatitis C crónica están en riesgo si se sobreinfectan con virus de la hepatitis A. Las infecciones por virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple, adenovirus, enterovirus, citomegalovirus, parvovirus B19, virus herpes humano 6 y virus de la varicela-zóster pueden producir hepatitis fulminante en niños.

La insuficiencia hepática fulminante también puede deberse a hepatitis autoinmunitaria en alrededor del 5% de los casos. Los pacientes tienen un marcador autoinmunitario positivo (p. ej., anticuerpo antinuclear, anticuerpo antimúsculo liso, anticuerpo microsómico de hígado-riñón) y posiblemente una elevación de la concentración sérica de inmunoglobulina G. Si se puede realizar una biopsia con seguridad, la histología hepática podría respaldar el diagnóstico.

La insuficiencia hepática aguda es una característica común de la linfohistiocitosis hemofagocítica causada por varios defectos génicos, infecciones por virus sobre todo del grupo herpes y otras afecciones, como trasplante de órganos y neoplasias malignas. La alteración de la función de los linfocitos citolíticos naturales y citotóxicos con una hemofagocitosis y sobreproducción de citocinas incontroladas es característica de las formas genéticas y adquiridas de linfohistiocitosis hemofagocítica. Los marcadores bioquímicos de este cuadro son la elevación de la ferritina y la hipofibrinogenemia.

Una forma idiopática de insuficiencia hepática fulminante da cuenta del 40-50% de los casos en niños. La enfermedad se produce de modo esporádico y por lo general sin los factores de riesgo para las causas comunes de hepatitis vírica. Es probable que la etiología de estos casos sea heterogénea, incluidos virus no identificados o variantes, una activación inmunitaria excesiva y trastornos metabólicos no diagnosticados.

Asimismo, diversos fármacos y agentes químicos hepatotóxicos pueden causar insuficiencia hepática fulminante. En ocasiones puede producirse una lesión hepática predecible tras la exposición a tetracloruro de carbono y a la seta *Amanita phalloides* o por una sobredosis de paracetamol. Este último fármaco es una etiología común de insuficiencia hepática en niños y adolescentes en varios países. Además de la ingestión aguda voluntaria de una dosis masiva, también puede producirse un error terapéutico causante de una lesión hepática grave en niños enfermos que reciban dosis de paracetamol superiores a las recomendaciones en función del peso durante muchos días. Estos pacientes pueden tener una reducción de las reservas de glutatión después de una enfermedad prolongada y de un período de mala nutrición. Puede haber lesión idiosincrásica por el uso de fármacos como el halotano, la isoniazida y el valproato sódico. Los suplementos herbarios son causas adicionales de insuficiencia hepática (v. tabla 363-2).

También puede producirse insuficiencia hepática por la isquemia y la hipoxia resultantes de una oclusión vascular hepática, por insuficiencia cardíaca grave, cardiopatía congénita cianótica o shock circulatorio. Los trastornos metabólicos asociados con insuficiencia hepática son la enfermedad de Wilson, el hígado graso agudo gestacional, la galactosemia, la tirosinemia hereditaria, la intolerancia hereditaria a la fructosa, la enfermedad neonatal por depósito de hierro, los defectos de la β-oxidación de ácidos grasos y las deficiencias del transporte mitocondrial de electrones, especialmente los trastornos por depleción del ADN mitocondrial.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La biopsia hepática suele mostrar una necrosis hepatocitaria masiva confluente o parcheada. La necrosis multilobulillar o en puente puede asociarse con colapso del entramado de reticulina del hígado. Puede haber regeneración hepatocitaria escasa o nula. Según la causa de la lesión puede observarse un patrón de necrosis segmentaria. (La lesión centrolobulillar se asocia con hepatotoxicidad por paracetamol o con shock circulatorio.) En ocasiones, el hallazgo histológico predominante es una grave disfunción de los hepatocitos más que necrosis celular (p. ej., se observa infiltrado graso microvesicular de los hepatocitos en el síndrome de Reye, los defectos de la β-oxidación y la toxicidad por tetraciclina).

PATOGENIA

Los mecanismos que causan insuficiencia hepática fulminante son poco conocidos. Se ignora la razón por la cual sólo cerca del 1-2% de los pacientes con hepatitis vírica sufre insuficiencia hepática. La destrucción masiva de los hepatocitos puede deberse tanto a un efecto citotóxico directo del virus como a una respuesta inmunitaria frente a los antígenos del virus. Un 33-50% de los pacientes con insuficiencia hepática provocada por VHB negativiza el antígeno plasmático de superficie de la hepatitis B en el plazo de pocos días tras la presentación y a menudo no tienen antígenos ni ADN del VHB detectables en plasma. Estos hallazgos sugieren una respuesta hiperinmune frente al virus subyacente a la necrosis hepática masiva. En la lesión hepática producida por fármacos, como paracetamol e isoniazida, se forman metabolitos hepatotóxicos que se unen de forma covalente a elementos celulares macromoleculares; la insuficiencia hepática fulminante también puede ser secundaria al agotamiento de los sustratos intracelulares implicados en la desintoxicación, en concreto del glutatión. Sea cual sea la causa inicial de lesión hepatocitaria, son varios los factores que pueden contribuir a la patogenia de la insuficiencia hepática, como las alteraciones de la regeneración de los hepatocitos y de la perfusión del parénquima, endotoxemia y disminución de la función reticuloendotelial.

La patogenia de la encefalopatía hepática puede relacionarse con un aumento del nivel plasmático de amoníaco, falsos neurotransmisores, aminas, incremento de la actividad de los receptores de ácido γ-aminobutírico o de los niveles circulantes de compuestos endógenos similares a benzodiazepinas. La disminución del aclaramiento hepático de estas sustancias puede producir una disfunción marcada del sistema nervioso central.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La insuficiencia hepática fulminante puede ser el rasgo inicial de la hepatopatía o puede complicar una hepatopatía ya conocida (agudización de una insuficiencia hepática crónica). Los antecedentes de retraso del desarrollo y/o de disfunción neuromuscular pueden indicar un defecto subyacente mitocondrial o de la β-oxidación. Por lo general, un niño con insuficiencia hepática fulminante antes estaba sano y a menudo no tiene factores de riesgo de padecer hepatopatía, como exposición a toxinas o hemoderivados. Suele haber ictericia progresiva, fetor hepático, fiebre, anorexia, vómitos y dolor abdominal. Un signo ominoso es la rápida disminución del tamaño del hígado sin mejoría clínica. Pueden aparecer diátesis hemorrágica y ascitis.

Hay que observar atentamente al paciente en busca de encefalopatía hepática, que al principio se caracteriza por trastornos leves del nivel de consciencia o de la función motora. En los lactantes, los únicos síntomas pueden ser irritabilidad, falta de apetito y alteración del ritmo del sueño; en niños mayores se puede encontrar asterixis. Los pacientes a menudo están somnolientos, confusos o reaccionan de forma agresiva al despertarse y, por último, sólo responden a los estímulos dolorosos. Puede haber una evolución rápida a grados más profundos de coma en los que aparecen respuestas de extensión y posturas de descerebración y descorticación. La respiración suele ser agitada al principio, pero puede producirse insuficiencia respiratoria en la fase IV del coma (tabla 364-1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 364-1 Fases de la encefalopatía hepática

	FASES			
	I	II	III	IV
Síntomas	Períodos de letargo, euforia, inversión del sueño diurno-nocturno; puede estar alerta	Somnolencia, conducta inapropiada, agitación, grandes cambios del estado de ánimo, desorientación	Estupor, pero despertable, confundido, habla incoherente	Coma IVa responde a estímulos dolorosos IVb sin respuesta
Signos	Trastornos al dibujar figuras y realizar tareas mentales	Asterixis, fetor hepático, incontinencia	Asterixis, hiperreflexia, reflejos extensores, rigidez	Arreflexia, sin asterixis, flacidez
Electroencefalograma	Normal	Ondas θ lentas generalizadas	Ondas trifásicas acusadamente anómalas	Enlentecimiento bilateral acusadamente anormal, ondas δ, silencio eléctrico cortical

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles séricos de bilirrubina directa e indirecta y de aminotransferasa pueden estar muy elevados. Las actividades de la aminotransferasa sérica no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y, en realidad, pueden disminuir conforme el paciente empeora. La concentración sanguínea de amoníaco suele aumentar, pero puede producirse coma hepático en pacientes con un nivel normal de amoníaco. El TP siempre está prolongado, y a menudo no mejora tras la administración parenteral de vitamina K. Puede haber hipoglucemia, sobre todo en lactantes. Asimismo, puede aparecer hipopotasemia, hiponatremia, acidosis metabólica o alcalosis respiratoria.

TRATAMIENTO

Algunos de los tratamientos específicos de las causas identificables de insuficiencia hepática aguda son la *N*-acetilcisteína (paracetamol), aciclovir (virus del herpes simple), penicilina (setas del género *Amanita*), análogos de nucleós(t)idos como entecavir o lamivudina (VHB) y prednisona (hepatitis autoinmunitaria). El tratamiento de otros tipos de insuficiencia hepática fulminante es de soporte, ya que no se conoce ninguno que revierta la lesión del hepatocito o que favorezca la regeneración hepática.

Los lactantes o niños con insuficiencia hepática aguda deben ser atendidos en una institución con capacidad para efectuar un trasplante hepático en caso necesario y ser tratados en una unidad de cuidados intensivos con control permanente de las funciones vitales. Puede ser necesaria la intubación endotraqueal para prevenir la aspiración, reducir el edema cerebral por hiperventilación y facilitar la limpieza pulmonar. En el coma avanzado a menudo hacen falta ventilación mecánica y oxígeno suplementario. Se debe evitar el empleo de sedantes, a menos que sean necesarios en el paciente intubado, porque estos agentes pueden agravar o precipitar la encefalopatía. Los opiáceos pueden tolerarse mejor que las benzodiazepinas. El empleo profiláctico de inhibidores de la bomba de protones debe ser considerado por el elevado riesgo de hemorragia digestiva.

Debe evitarse la hipovolemia y ser tratada cautelosamente con infusiones de líquidos isotónicos y hemoderivados. La disfunción renal puede deberse a deshidratación, necrosis tubular aguda o insuficiencia renal funcional (síndrome hepatorrenal). Hay que administrar soluciones intravenosas de electrólitos y glucosa para mantener la diuresis, corregir o prevenir la hipoglucemia y mantener una concentración normal de potasio en sangre. La hiponatremia es habitual y debe evitarse, pero suele deberse a dilución y no a depleción de sodio. Es posible que se requieran complementos parenterales de calcio, fósforo y magnesio. La hipofosfatemia, probablemente un reflejo de regeneración hepática, y la administración temprana de fósforo se asocian con un mejor pronóstico en la insuficiencia hepática aguda, mientras que la hiperfosfatemia predice un fracaso de la recuperación espontánea.

La coagulopatía debe tratarse mediante administración parenteral de vitamina K y puede requerir infusión de plasma fresco congelado, crioprecipitado y plaquetas para tratar una hemorragia clínicamente significativa; también puede haber coagulación intravascular diseminada. La plasmaféresis permite corregir de forma temporal la diátesis hemorrágica sin producir sobrecarga de volumen. Se ha utilizado el factor VIIa recombinante para la corrección transitoria de la coagulopatía refractaria en las infusiones de plasma fresco congelado y puede facilitar la realización de procedimientos invasivos como la colocación de una vía central o un monitor de la presión intracraneal. La hemofiltración continua es útil para tratar la sobrecarga de líquidos y la insuficiencia renal aguda.

Se debe hacer un seguimiento permanente del paciente por posibles infecciones, como sepsis, neumonía, peritonitis e infecciones del tracto urinario. Al menos el 50% de los enfermos presenta infecciones graves. Los agentes patógenos más frecuentes son microorganismos grampositivos *(Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis),* pero también hay infecciones por gramnegativos y hongos.

La hemorragia digestiva, las infecciones, el estreñimiento, los sedantes, el desequilibrio electrolítico y la hipovolemia pueden desencadenar una encefalopatía, que hay que detectar y corregir. Inicialmente debe restringirse o suprimirse la ingestión de proteínas dependiendo del grado de encefalopatía. El intestino se deberá purgar con varios enemas. Se administrará lactulosa por vía oral o sonda nasogástrica cada 2-4 horas en dosis suficiente (10-50 ml) como para provocar diarrea y después se ajustará para producir varias deposiciones diarreicas ácidas al día. El jarabe de lactulosa diluido con 1-3 volúmenes de agua también puede aplicarse como enema de retención cada 6 horas. La lactulosa, un disacárido no absorbible, se metaboliza a ácidos orgánicos por las bacterias del colon; es probable que disminuya el nivel de amoníaco sanguíneo al reducir su producción bacteriana y al atraparlo en el contenido ácido intestinal. La administración oral o rectal de antibióticos no absorbibles como rifaximina o neomicina puede disminuir las bacterias entéricas responsables de la producción de amoníaco. Los antibióticos orales pueden ser más eficaces que la lactulosa para disminuir los niveles séricos de amoníaco. Un ensayo clínico reciente ha concluido que la *N*-acetilcisteína no es eficaz para mejorar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia hepática aguda no asociada con paracetamol.

El edema cerebral es una complicación extraordinariamente grave de la encefalopatía hepática que responde mal a medidas como la administración de corticoides y a la diuresis osmótica. Puede ser útil la monitorización de la presión intracraneal para prevenir el edema cerebral intenso, mantener la presión de perfusión cerebral y establecer la idoneidad de un paciente para trasplante hepático. Varios ensayos clínicos controlados han demostrado un empeoramiento de la insuficiencia hepática fulminante en pacientes tratados con corticoides.

El soporte hepático temporal continúa siendo evaluado en pacientes con insuficiencia hepática como medida transitoria hasta el trasplante hepático o la regeneración del hígado. Los sistemas no biológicos, esencialmente una forma de diálisis hepática con un dializado que contenga albúmina, y los dispositivos de soporte hepático biológico que implican la perfusión de la sangre del paciente a través de un cartucho que contiene líneas celulares hepáticas o hepatocitos de cerdo pueden depurar algunas toxinas, mejorar las anomalías bioquímicas del suero y, en algunos casos, mejorar la función neurológica, pero ha habido pocos datos de mejora de la supervivencia y son pocos los niños que han sido tratados con este método.

El trasplante ortotópico de hígado puede salvar la vida de pacientes en fase avanzada (III, IV) de coma hepático. Los aloinjertos de tamaño reducido y el trasplante a partir de donantes vivos son avances importantes

booksmedicos.org

en el tratamiento de lactantes con insuficiencia hepática. El trasplante hepático parcial auxiliar, ortotópico o heterotópico, es útil en un pequeño número de niños y en algunos casos ha permitido que se regenere el hígado original y pueda suspenderse la inmunosupresión. El trasplante ortotópico de hígado no debe hacerse en pacientes con insuficiencia hepática y disfunción neuromuscular secundaria a un trastorno mitocondrial, ya que es probable que tras la operación persista un deterioro neurológico progresivo.

PRONÓSTICO

Los niños con insuficiencia hepática aguda evolucionan mejor que los adultos. La mejoría de la supervivencia puede atribuirse a los cuidados intensivos esmerados y al trasplante de hígado en los casos necesarios. El estudio prospectivo más extenso del Pediatric Acute Liver Failure Study Group evaluó a 709 niños a los 21 días: el 50,3% de los pacientes sobrevivieron únicamente con cuidados de soporte, el 36,2% sobrevivieron tras el trasplante hepático y el 13,4% fallecieron. Un sistema de puntuación basado en valores máximos de bilirrubina sérica total, el TP y la concentración de amoníaco plasmático predijo la supervivencia sin trasplante. El pronóstico varía mucho según la causa de insuficiencia y la fase de la encefalopatía hepática. La tasa de supervivencia con cuidados de soporte puede ser de hasta el 90% en la sobredosis de paracetamol y en la infección fulminante por el virus de la hepatitis A. Por el contrario, sólo cabe esperar la recuperación espontánea en el 40% de los pacientes con insuficiencia hepática causada por la forma idiopática de insuficiencia hepática aguda o por enfermedad de Wilson de comienzo agudo. En pacientes que llegan a la fase IV de coma (v. tabla 364-1) el pronóstico es muy malo. La herniación del tronco encefálico es la causa de muerte más común. Las complicaciones graves como sepsis, hemorragia profusa o insuficiencia renal aumentan la mortalidad. El pronóstico es especialmente malo en pacientes con necrosis hepática e insuficiencia multiorgánica.

Una edad inferior a 1 año, encefalopatía de estadio 4, INR >4 y la necesidad de diálisis antes del trasplante se han asociado con una mayor mortalidad. La concentración sérica de bilirrubina antes del trasplante o la elevación de las enzimas hepáticas no son predictivas de supervivencia después del trasplante. Una concentración plasmática de amoníaco superior a 200 µmol/l se asocia con un riesgo de mortalidad 5 veces superior.

Los niños diagnosticados de insuficiencia hepática aguda tienen mayor probabilidad de fallecer mientras se hallan en la lista de espera en comparación con niños con otros diagnósticos. Además, debido a la gravedad de sus enfermedades, la supervivencia a los 6 meses después del trasplante de hígado es de alrededor del 75% en la mayoría de los estudios, una cifra significativamente menor que la tasa del 90% o mayor que se logra en niños con hepatopatía crónica. Los pacientes que se recuperan de una insuficiencia hepática fulminante solamente con cuidados de sostén no suelen desarrollar cirrosis o hepatopatía crónica. La anemia aplásica se da en alrededor del 10% de los niños con la forma idiopática de insuficiencia hepática fulminante y suele ser mortal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **365**

Enfermedades quísticas del hígado y las vías biliares

Frederick J. Suchy

Las lesiones quísticas del hígado se pueden encontrar inicialmente en lactantes o durante la infancia (tabla 365-1). La fibrosis hepática puede producirse también como parte de un defecto del desarrollo asociado (tabla 365-2). La nefropatía quística suele asociarse y determina con frecuencia la presentación clínica y el pronóstico. La práctica totalidad de las proteínas codificadas por genes mutados en las enfermedades quísticas combinadas del hígado y del riñón se localizan, al menos parcialmente, en los cilios primarios de las células tubulares renales y en los colangiocitos.

QUISTES DEL COLÉDOCO

Se trata de dilataciones congénitas del conducto colédoco que pueden causar obstrucción biliar progresiva y cirrosis biliar. Los tipos más frecuentes son los quistes cilíndricos (fusiformes) y esféricos (saculares) de los conductos extrahepáticos. Puede observarse dilatación segmentaria o difusa. Una variante es la presencia de un divertículo del conducto colédoco o la dilatación de la porción intraduodenal del colédoco *(coledococele)*. La dilatación quística de los conductos biliares intrahepáticos puede asociarse con un quiste de colédoco o enfermedad de Caroli.

La etiopatogenia de los quistes de colédoco sigue siendo incierta. En algunas publicaciones se ha sugerido que la unión de los conductos colédoco y pancreático antes de su entrada en el esfínter de Oddi permitiría el reflujo de enzimas pancreáticas hacia el conducto colédoco, lo que causa inflamación, debilitamiento localizado y dilatación del conducto. También se ha propuesto que un segmento estenótico congénito del árbol biliar es el causante de la elevación de la presión intraluminal y de la dilatación biliar proximal. Otras posibilidades son que los quistes de colédoco sean malformaciones del conducto homónimo o que ocurran como parte del cuadro de una enfermedad infecciosa, incluida la hepatitis neonatal y la atresia biliar. Esta teoría la apoya el hecho de haberse detectado ARN de reovirus en el hígado y el tejido biliar de algunos lactantes con quistes de colédoco.

Alrededor del 75% de los casos se producen durante la infancia. El lactante suele presentarse con ictericia colestásica; si la obstrucción biliar no se alivia puede producirse un desarrollo rápido de disfunción hepática grave, con ascitis y coagulopatía. Rara vez se palpa una masa abdominal. En niños mayores se encuentra la **tríada clásica** de dolor abdominal, ictericia y masa en menos del 33% de los pacientes. Puede haber síntomas de colangitis aguda (fiebre, dolor en el hipocondrio derecho, ictericia y

Tabla 365-1 Nefropatías asociadas con enfermedades hepáticas fibropoliquísticas

ENFERMEDAD HEPÁTICA FIBROPOLIQUÍSTICA	NEFROPATÍA ASOCIADA
Fibrosis hepática congénita (FHC)	Nefropatía poliquística autosómica recesiva* Nefropatía poliquística autosómica dominante Displasia renal quística Nefronoptisis Ninguna
Síndrome de Caroli (SC)	Nefropatía poliquística autosómica recesiva* Nefropatía poliquística autosómica dominante Ninguna
Enfermedad de Caroli	Nefropatía poliquística autosómica recesiva
Complejos de Von Meyenburg (aislados)	?
Complejos de Von Meyenburg con FHC o SC	Nefropatía poliquística autosómica recesiva
Complejos de Von Meyenburg con hepatopatía poliquística	Nefropatía poliquística autosómica dominante
Hepatopatía poliquística	Nefropatía poliquística autosómica dominante* ? Ninguna

*Trastornos asociados más frecuentes.

De Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editores: Liver disease in children, *3.ª ed., Nueva York, 2007, Cambridge University Press, pág. 27.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Baliga P, Alvarez S, Lindblad A, et al: Posttransplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: the SPLIT experience, *Liver Transpl* 10:1364-1371, 2004.

Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al: Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy, *N Engl J Med* 362(12):1071-1080, 2010.

Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al: Acute liver failure, *Lancet* 376:190-198, 2010.

Ciocca M, Ramonet M, Cuarterolo M, et al: Prognostic factors in paediatric acute liver failure, *Arch Dis Child* 93:48-51, 2008.

Dworzynski K, Pollit V, Kelsey A, et al: Management of acute upper gastrointestinal bleeding: summary of NICE guidelines, *BMJ* 344:45-46, 2012.

Emre S, Schwartz ME, Shneider B, et al: Living related liver transplantation for acute liver failure in children, *Liver Transpl Surg* 5:161-165, 1999.

Grabhorn E, Richter A, Fischer L, et al: Emergency liver transplantation in neonates with acute liver failure: long-term follow-up, *Transplantation* 86:932-936, 2008.

Kirsch R, Yap J, Roberts EA, et al: Clinicopathologic spectrum of massive and submassive hepatic necrosis in infants and children, *Hum Pathol* 40:516-526, 2009.

Lu BR, Zhang S, Narkewicz MR, et al: Evaluation of the liver injury unit scoring system to predict survival in a multinational study of pediatric acute liver failure, *J Pediatr* 162:1010-1016, 2013.

Murray KF, Hadzic N, Wirth S, et al: Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47:395-405, 2008.

Narkewicz MR, Olio DD, Karpen SJ, et al: Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: an opportunity for quality improvement, *J Pediatr* 155:801-806, 2009.

Squires RH Jr: Acute liver failure in children, *Semin Liver Dis* 28:153-166, 2008.

Squires RH, Dhawan A, Alonso E, et al: Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: a placebo-controlled clinical trial, *Hepatology* 57:1542-1549, 2013.

Squires RH, Shneider BL, Bucuvalus J, et al: Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group, *J Pediatr* 148:652-658, 2006.

The Medical Letter: Rifaximin (Xifaxan 550) for hepatic encephalopathy, *Med Lett Drugs Ther* 52(1350):87-88, 2010.

Tripodi A, Mannucci PM: The coagulopathy of chronic liver disease, *N Engl J Med* 365:147-156, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 365-2 Síndromes asociados con fibrosis hepática congénita

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS
Síndrome de Jeune	Distrofia torácica asfixiante, con displasia tubular renal quística y fibrosis hepática congénita (15q13)
Síndrome de Joubert	Óculo-encéfalo-hepato-renal *(AH11, HPHP1)*
Síndrome COACH	Hipoplasia del vermis cerebeloso, oligofrenia, ataxia congénita, coloboma ocular y fibrosis hepática *(MKS3, CC2D2A, RPGRIP1L)*
Síndrome de Meckel tipo 1	Displasia renal quística, desarrollo anómalo de los conductos biliares con fibrosis, encefalocele posterior y polidactilia (13q13, 17a21, 8q24)
Síndrome de glucoproteína deficiente en carbohidratos tipo 1b	Deficiencia de fosfomanosa isomerasa 1 (PMI)
Síndrome de Ivemark tipo 2	Displasia renal-hepática-pancreática autosómica recesiva
Síndromes diversos	Linfangiectasia intestinal, enterocolitis quística Síndrome de costilla corta (Beemer-Langer) Osteocondrodisplasia

De Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editores: Liver disease in children, *3.ª ed., Nueva York, 2007, Cambridge University Press, pág. 931.*

leucocitosis). Se diagnostica mediante ecografía; con esta técnica se han detectado quistes en el período prenatal. La colangiografía con resonancia magnética es útil para la evaluación preoperatoria de la anatomía de los quistes de colédoco.

El **tratamiento de elección** es la escisión primaria del quiste y una coledocoyeyunostomía en Y de Roux. El drenaje simple en el intestino delgado es menos satisfactorio debido al riesgo de que se desarrolle un carcinoma en el tejido quístico residual. La evolución postoperatoria puede complicarse con colangitis recidivante o estenosis del punto de anastomosis.

Nefropatía poliquística autosómica recesiva

La nefropatía poliquística autosómica recesiva (NPAR) se presenta predominantemente en la infancia (v. cap. 521.2). El aumento de tamaño en ambos riñones está causado por una dilatación generalizada de los túbulos colectores. El trastorno se asocia invariablemente con fibrosis hepática congénita (FHC) y diversos grados de ectasia de los conductos biliares, que se describen con detalle más adelante.

El gen de la nefropatía y hepatopatía poliquística *(PKHD1),* mutado en la NPAR, codifica una proteína denominada fibroquistina/poliductina, que se localiza en los cilios del dominio apical de las células colectoras renales y de los colangiocitos. El defecto primario en la NPAR puede ser una disfunción ciliar relacionada con la anomalía de esta proteína. La fibroquistina/poliductina parece desempeñar un papel en la regulación de la adhesión, repulsión y proliferación celular y/o la regulación y el mantenimiento de los túbulos colectores renales y los conductos biliares, pero se desconoce su papel exacto en el epitelio normal y en el quístico. La hepatopatía y la nefropatía son independientes y la variabilidad en la gravedad de los cuadros no es explicable por el tipo de mutación *PKHD1*. La variabilidad fenotípica entre los hermanos afectados sugiere la importancia de genes modificadores, así como posiblemente factores ambientales.

En la NPAR los quistes se originan de expansiones ectásicas de los túbulos colectores y de los conductos biliares que permanecen en continuidad con sus estructuras de origen. La NPAR suele presentarse al comienzo de la vida, a menudo poco después del nacimiento, y por lo general es más grave que la nefropatía poliquística autosómica dominante (NPAD). La ecografía fetal puede visualizar riñones ecogénicos de gran tamaño, descritos también como «brillantes», con líquido amniótico escaso o ausente (oligohidramnios). Sin embargo, en muchos casos las características de la NPAR no se visualizan en la ecografía hasta el tercer trimestre o hasta después del parto.

Los pacientes con NPAR pueden morir en el período perinatal por insuficiencia renal o disgenesia pulmonar. Los riñones suelen estar muy aumentados de tamaño y ser disfuncionales. La insuficiencia respiratoria se produce por compresión torácica debida al gran engrosamiento de los riñones, a retención de líquidos o a hipoplasia pulmonar concomitante (v. cap. 515.2). Los hallazgos clínicos y anatomopatológicos en una familia tienden a reproducirse conforme a un prototipo, pero hay cierta variabilidad en la gravedad del cuadro y su momento de presentación en la misma familia. En los pacientes que sobreviven a la etapa de lactancia debido a que tienen un genotipo renal más leve, la hepatopatía puede ser un componente destacado del trastorno. La hepatopatía en la NPAR se relaciona con una malformación congénita del hígado, con grados variables de fibrosis periportal, hiperplasia de conductos biliares, ectasia y disgenesia biliar. Los síntomas iniciales se relacionan con el hígado en el 26% de los pacientes. Esto se puede manifestar clínicamente como una dilatación quística variable del árbol biliar intrahepático con fibrosis hepática congénita. La fibrosis hepática congénita y la enfermedad de Caroli probablemente se deben a una anomalía de la remodelación de la placa ductal embrionaria del hígado. La *malformación de la placa ductal* se refiere a la persistencia de un exceso de estructuras embrionarias de los conductos biliares en los tractos portales.

Las diversas anomalías de los conductos biliares (dilatación irregular, proliferación, quistes) y la fibrosis portal también pueden estar asociadas con el síndrome de Meckel, la trisomía 17-18, la esclerosis tuberosa y la distrofia torácica asfixiante (v. tabla 365-2).

Dilatación quística de los conductos biliares intrahepáticos (enfermedad de Caroli)

Una dilatación sacular congénita puede afectar a varios segmentos de los conductos biliares intrahepáticos; los conductos dilatados están tapizados por epitelio cúbico y se continúan con el sistema principal de conductos, que suele ser normal. Los quistes del colédoco también se han asociado con la enfermedad de Caroli. La dilatación de los conductos biliares produce estancamiento de la bilis y formación de barro biliar y cálculos intraductales.

Hay una notable predisposición a la colangitis ascendente, que puede agravarse por la formación de cálculos en el interior de los conductos biliares patológicos.

Los pacientes afectados suelen tener síntomas de colangitis aguda en la infancia o como adultos jóvenes. Aparece fiebre, dolor abdominal, ictericia leve y prurito, además de palparse un hígado ligeramente aumentado de tamaño y doloroso. Durante los episodios de infección aguda se puede observar elevación de la actividad de la fosfatasa alcalina, del nivel de bilirrubina directa y leucocitosis. En pacientes con enfermedad de Caroli las características clínicas pueden deberse a una combinación de episodios recidivantes de colangitis, que reflejan las anomalías de los conductos intrahepáticos, con hemorragia por hipertensión portal causada por fibrosis hepática. La ecografía muestra los conductos intrahepáticos dilatados, pero el diagnóstico definitivo y la extensión de la enfermedad deben precisarse mediante colangiografía transhepática percutánea, endoscópica o por resonancia magnética.

La colangitis y la sepsis se tratan con los antibióticos adecuados. Los cálculos pueden requerir cirugía. La hepatectomía parcial puede ser curativa en casos raros en que la enfermedad quística está confinada a un solo lóbulo. El pronóstico es reservado, en gran parte por la dificultad para controlar la colangitis y la litiasis biliar, y por el riesgo significativo de que se desarrolle colangiocarcinoma. Los pacientes con NPAR con colangitis recurrente o complicaciones de hipertensión portal pueden precisar un trasplante combinado hepático y renal.

Fibrosis hepática congénita

La FHC suele asociarse con la NPAR y se caracteriza en términos anatomopatológicos por fibrosis difusa periportal y perilobulillar de bandas anchas, que contienen estructuras similares a conductos biliares distorsionados y que a menudo comprimen o incorporan venas centrales o sublobulillares (v. tabla 365-2). Se aprecian islotes de parénquima

booksmedicos.org

hepático con una forma irregular que contienen hepatocitos de aspecto normal. Se ha establecido una asociación entre la enfermedad de Caroli y los quistes de colédoco. La mayoría de los pacientes tiene nefropatía, sobre todo una NPAR, y rara vez nefronoptisis. También hay FHC como parte del **síndrome COACH** (hipoplasia del vérmix *c*erebeloso, *o*ligofrenia, *a*taxia congénita, *c*oloboma y fibrosis *h*epática). Se ha descrito FHC en niños con un trastorno congénito de la glucosilación causado por mutaciones del gen codificador de la fosfomanosa isomerasa (v. cap. 87.6).

Se han definido varias formas clínicas de fibrosis hepática congénita: hipertensiva portal (la más frecuente), colangítica, mixta y latente. El comienzo del trastorno suele ser en la infancia, con hepatoesplenomegalia o hemorragia secundaria a hipertensión portal. Un estudio reciente ha observado que la esplenomegalia, como marcador de hipertensión portal, es de aparición precoz y se encontró en el 60% de los niños menores de 5 años.

Puede haber colangitis, ya que estos pacientes presentan alteraciones de las vías biliares incluso sin enfermedad de Caroli. La función hepatocelular suele estar bien conservada. Los niveles de aminotransferasas y bilirrubina suelen ser normales en ausencia de colangitis y coledocolitiasis; la actividad de la fosfatasa alcalina sérica puede estar ligeramente elevada. El nivel sérico de albúmina y el tiempo de protrombina son normales. La biopsia hepática raramente es necesaria para establecer el diagnóstico, en especial en los pacientes con nefropatía evidente.

El **tratamiento** de este trastorno se debe enfocar al control de la hemorragia causada por varices esofágicas y el tratamiento antibiótico enérgico de la colangitis. Los ocasionales episodios de hemorragia leve pueden tratarse con escleroterapia endoscópica o ligadura con banda elástica de las varices. Tras hemorragias más graves, la anastomosis portocava puede aliviar la hipertensión portal. El pronóstico puede mejorar mucho mediante una intervención de derivación, pero la supervivencia en algunos pacientes puede verse limitada por la insuficiencia renal.

NEFROPATÍA POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE

La NPAD (v. cap. 521.3) es una enfermedad hereditaria frecuente que afecta a 1/1.000 nacidos vivos. Se caracteriza por el desarrollo progresivo de quistes renales, engrosamiento de éstos y una serie de manifestaciones extrarrenales. La expresión clínica de la enfermedad tiene un alto grado de variabilidad intra e interfamiliar.

La NPAD está causada por la mutación en uno de dos genes, *PKD1* o *PKD2,* que suponen el 85-90% y el 10-15% de los casos, respectivamente. Las proteínas codificadas por estos genes, poliquistina 1 y poliquistina 2, se expresan en las células de los túbulos renales y en los colangiocitos. La poliquistina 1 funciona como mecanosensor en los cilios, detectando el movimiento del líquido a través de los túbulos y transmitiendo la señal a través de la poliquistina 2, que actúa como canal del calcio.

Los quistes dilatados, no comunicantes, son los observados con mayor frecuencia. La NPAD raramente se asocia con otras lesiones hepáticas, como malformación de la placa ductal, fibrosis hepática congénita y microhamartomas biliares (los denominados complejos de von Meyenburg). Alrededor del 50% de los pacientes con insuficiencia renal tiene quistes hepáticos demostrables que derivan del tracto biliar, pero sin continuidad con él. Los quistes hepáticos aumentan con la edad. Un estudio reciente sobre pruebas de diagnóstico por imagen observó que la prevalencia de los quistes hepáticos en los pacientes de 15-24 años es del 58%. El origen de los quistes hepáticos parece estar influido por los estrógenos. Aunque la frecuencia de aparición de quistes es similar en ambos sexos, el desarrollo de grandes quistes hepáticos es en gran parte una complicación propia de mujeres. Los quistes hepáticos a menudo son asintomáticos, pero pueden causar dolor y, en ocasiones, complicarse con hemorragia, infección, ictericia por compresión de los conductos biliares, hipertensión portal con varices hemorrágicas u obstrucción del flujo venoso de salida por compresión mecánica de las venas hepáticas, lo que da lugar a hepatomegalia dolorosa y ascitis exudativa. Puede producirse un colangiocarcinoma. Los aneurismas de arterias cerebrales asociados con la enfermedad pueden causar hemorragia subaracnoidea.

Algunos pacientes con hepatopatía poliquística muy sintomática y anatomía patológica favorable pueden beneficiarse de la resección o fenestración del hígado. Puede ser necesario tener que realizar un trasplante combinado de hígado y riñón.

Existen numerosos datos sobre el papel del monofosfato cíclico de adenosina en la proliferación epitelial y la secreción de fluidos en la enfermedad quística hepática y renal experimental. Varios ensayos clínicos en adultos han demostrado que los análogos de la somatostatina pueden detener la expansión del quiste hepático al bloquear la generación de monofosfato cíclico de adenosina inducido por secretina y la secreción de fluidos por los colangiocitos.

HEPATOPATÍA POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE

La hepatopatía poliquística autosómica dominante es una entidad clínica y genética distinta en la que se desarrollan múltiples quistes y no se asocian con nefropatía quística. Los quistes hepáticos surgen del tracto biliar, pero no se continúan con él. Las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia que los varones, y los quistes suelen aumentar de tamaño durante el embarazo. Los quistes rara vez se identifican en niños. Las complicaciones quísticas se relacionan con los efectos de compresión local, infección, hemorragia o rotura. Los genes asociados con la hepatopatía poliquística autosómica dominante son *PRKCSH* y *SEC63,* que codifican la hepatoquistina y Sec63, respectivamente. La hepatoquistina es un sustrato adK-H de proteína cinasa C que interviene en el plegamiento y maduración apropiados de las glucoproteínas. Se ha localizado en el retículo endoplásmico. El gen *SEC63* codifica la proteína SEC63P, que es un componente de la maquinaria de translocación de proteínas en el retículo endoplásmico.

Un quiste hepático solitario (no parasitario) rara vez se da en la infancia. Puede haber distensión y dolor abdominales, y puede palparse una masa mal definida en el hipocondrio derecho. Es aconsejable no tratar estas lesiones benignas a menos que compriman estructuras adyacentes o se produzca una complicación, como hemorragia intraquística.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **366**

Enfermedades de la vesícula biliar

Frederick J. Suchy

MALFORMACIONES

La ausencia congénita de vesícula biliar afecta a alrededor del 0,1% de la población. La hipoplasia o carencia de vesícula biliar puede asociarse con atresia biliar extrahepática o fibrosis quística. La duplicación de la vesícula biliar es rara. La ectopia de la vesícula puede producirse con una situación de ésta en posición transversa, intrahepática, izquierda o posterior. La vesícula biliar multitabicada, que se caracteriza por la presencia de múltiples tabiques que dividen su luz, es otra anomalía congénita infrecuente de este órgano.

HIDROPESÍA AGUDA

En la tabla 366-1 se enumeran las condiciones asociadas con hidropesía de la vesícula biliar.

En lactantes y niños puede producirse una distensión aguda de la vesícula biliar no litiásica y no inflamatoria. Se define por la ausencia de cálculos, infección bacteriana o anomalías congénitas del sistema biliar. El trastorno puede presentarse en infecciones agudas y en la enfermedad de Kawasaki, aunque a menudo no se logra identificar la causa. La hidropesía de la vesícula biliar también puede aparecer en pacientes con nutrición parenteral prolongada, presumiblemente por estasis de la vesícula durante el período de ayuno. Este trastorno se diferencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Quistes del colédoco

Edil BH, Cameron JL, Reddy S, et al: Choledochal cyst disease in children and adults: a 30-year single-institution experience, *J Am Coll Surg* 206:1000-1005, 2008.

Makin E, Davenport M: Understanding choledochal malformation, *Arch Dis Child* 97:69-72, 2012.

Miyano T, Yamataka A: Choledochal cysts, *Curr Opin Pediatr* 9:283-288, 1997.

Singham J, Yoshida EM, Scudamore CH: Choledochal cysts. Part 3 of 3: management, *Can J Surg* 53:51-56, 2010.

Stringer MD, Dhawan A, Davenport M, et al: Choledochal cysts: lessons from a 20-year experience, *Arch Dis Child* 73:528-531, 1995.

Enfermedad de Caroli

Desmet VJ: Ludwig symposium on biliary disorders—part I. Pathogenesis of ductal plate abnormalities, *Mayo Clin Proc* 73:80-89, 1998.

Keane F, Hadzic N, Wilkinson ML, et al: Neonatal presentation of Caroli's disease, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 77:F145-F146, 1997.

Ulrich F, Pratschke J, Pascher A, et al: Long-term outcome of liver resection and transplantation for Caroli disease and syndrome, *Ann Surg* 247:357-364, 2008.

Fibrosis hepática congénita

Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, et al: Characteristics of congenital hepatic fibrosis in a large cohort of patients with autosomal recessive polycystic kidney disease, *Gastroenterology* 144:112-121, 2013.

Srinath A, Shneider BL: Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54:580-587, 2012.

Weiland MD, Nowicki MJ, Jones JK, et al: COACH syndrome: an unusual cause of neonatal cholestasis, *J Pediatr* 158:858, 2011.

Enfermedades poliquísticas del hígado y el riñón

Drenth JP, Chrispijn M, Bergmann C: Congenital fibrocystic liver diseases, *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24(5):573-584, 2010.

Everson GT, Taylor MR: Management of polycystic liver disease, *Curr Gastroenterol Rep* 7:19-25, 2005.

Guay-Woodford LM, Desmond RA: Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America, *Pediatrics* 111:1072-1080, 2003.

Harris PC, Torres VE: Polycystic kidney disease, *Annu Rev Med* 60:321-338, 2009.

Hogan MC, Masyuk TV, Page L, et al: Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: results after 2 years, *Nephrol Dial Transplant* 27(9):3532-3539, 2012.

Johnson CA, Gissen P, Sergi C: Molecular pathology and genetics of congenital hepatorenal fibrocystic syndromes, *J Med Genet* 40:311-319, 2003.

Lina F, Satlinb LM: Polycystic kidney disease: the cilium as a common pathway in cystogenesis, *Curr Opin Pediatr* 16:171-176, 2004.

Qian Q, Li A, King BF, et al: Clinical profile of autosomal dominant polycystic liver disease, *Hepatology* 37:164-171, 2003.

Telega G, Cronin D, Avner ED: New approaches to the autosomal recessive polycystic kidney disease patient with dual kidney-liver complications, *Pediatr Transplant* 17:328-335, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 366-1 Condiciones asociadas a hidropesía de la vesícula biliar

Enfermedad de Kawasaki
Faringitis estreptocócica
Infección estafilocócica
Leptospirosis
Ascariasis
Oxiuros
Crisis drepanocítica
Fiebre tifoidea
Talasemia
Nutrición parenteral total
Ayuno prolongado
Hepatitis vírica
Sepsis
Púrpura de Henoch-Schönlein
Adenitis mesentérica
Enterocolitis necrosante

de la colecistitis alitiásica por la ausencia de un proceso inflamatorio significativo y por el pronóstico, que suele ser benigno.

Los pacientes suelen tener dolor en el hipocondrio derecho, con una masa palpable. Puede haber fiebre, vómitos e ictericia, que suelen asociarse con enfermedad sistémica como infección por estreptococos. La ecografía muestra una vesícula muy distendida, sin aumento de la densidad ecogénica ni dilatación del árbol biliar. La hidropesía aguda suele tratarse de modo conservador con atención en los cuidados de soporte y en el tratamiento de la enfermedad intercurrente; rara vez se requiere la colecistotomía y el drenaje. La resolución espontánea y la normalización de la función de la vesícula suelen producirse tras un período de varias semanas. En caso de requerirse la laparotomía se encuentra una vesícula grande, edematosa, que contiene bilis blanca, amarilla o verde. En ocasiones se observa obstrucción del conducto biliar por adenopatías mesentéricas. En caso de vesícula gangrenosa está indicada la colecistectomía. El examen anatomopatológico de las paredes de la vesícula muestra edema e inflamación leve. Los cultivos de bilis suelen ser estériles.

COLECISTITIS Y COLELITIASIS

La colecistitis alitiásica aguda, que suele ser de origen infeccioso, es infrecuente en niños. Los agentes patógenos suelen ser estreptococos (grupos A y B), microorganismos gramnegativos, sobre todo *Salmonella* y *Leptospira interrogans.* Puede encontrarse una infestación por *Ascaris* o *Giardia lamblia.* La colecistitis litiásica rara vez es secundaria a un traumatismo abdominal o quemaduras o se asocia con vasculitis sistémica, como panarteritis nudosa.

Las características clínicas consisten en dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho, náuseas, vómitos, fiebre e ictericia. En el hipocondrio derecho hay defensa y dolor. La ecografía muestra una vesícula dilatada y con paredes gruesas, sin cálculos. La actividad de la fosfatasa alcalina sérica y el nivel de bilirrubina directa están elevados. La leucocitosis es habitual.

Los pacientes pueden recuperarse con tratamiento de la infección sistémica y biliar. Dado que la vesícula biliar puede volverse gangrenosa, es útil la ecografía diaria en la monitorización de la distensión de la vesícula biliar y del grosor de la pared. La colecistectomía es necesaria en pacientes que no consiguen mejorar con el tratamiento conservador. La colecistostomía-drenaje es un planteamiento alternativo en los pacientes en estado crítico.

La colelitiasis es relativamente rara en niños por lo demás sanos y es más habitual en pacientes con diversas condiciones predisponentes (tabla 366-2). En un estudio ecográfico de 1.570 niños (6-19 años) la prevalencia global de litiasis de la vesícula biliar fue del 0,13% (0,27% en niñas). En los niños, más del 70% de los cálculos biliares son de tipo pigmentario, un 15-20% son cálculos de colesterol y el resto están compuestos de una mezcla de colesterol, matriz orgánica y bilirrubinato de calcio. Los cálculos de pigmento negro, compuestos sobre todo de bilirrubinato de calcio y de matriz glucoproteica, son una complicación

Tabla 366-2 Condiciones asociadas a colelitiasis

Discinesia biliar
Enfermedad hemolítica crónica (anemia drepanocítica, esferocitosis, talasemia, enfermedad de Gilbert)
Resección o enfermedad del íleon
Fibrosis quística
Cirrosis
Colestasis
Enfermedad de Crohn
Obesidad
Resistencia a la insulina
Nutrición parenteral prolongada
Prematuridad con complicaciones médicas o quirúrgicas
Ayuno prolongado o rápida disminución de peso
Tratamiento de cáncer infantil
Cirugía abdominal
Embarazo
Sepsis
Colestasis intrahepática familiar progresiva genética *(ABCB4, ABCG5/G8)*
Cefalosporinas

frecuente de las anemias hemolíticas crónicas. Los cálculos de pigmento pardo se forman sobre todo en lactantes como consecuencia de infección del tracto biliar. La bilirrubina no conjugada es el componente predominante, formado por una elevada actividad β-glucuronidasa de la bilis infectada. Los cálculos de colesterol están compuestos puramente de colesterol o contienen más del 50% de colesterol junto con una matriz glucoproteica de mucina y bilirrubinato de calcio. También se han descrito en niños cálculos de carbonato de calcio.

Los pacientes con enfermedad hemolítica (incluida la anemia drepanocítica, talasemias y enzimopatías de los eritrocitos) y enfermedad de Wilson tienen mayor riesgo de colelitiasis por pigmento negro. En la anemia drepanocítica pueden formarse cálculos pigmentarios antes de los 4 años de edad y se han detectado en el 17-33% de pacientes con edades comprendidas entre 2 y 18 años. La variación genética en el promotor de uridina difosfato-glucuronil-transferasa 1A1 (los genotipos [TA]7/[TA]7 y [TA]7/[TA]8) subyace en el **síndrome de Gilbert,** una forma crónica relativamente común de hiperbilirrubinemia no conjugada, y es un factor de riesgo de formación de cálculos pigmentarios en la drepanocitosis.

La cirrosis y la colestasis crónica también aumentan el riesgo de cálculos biliares pigmentarios. Los lactantes prematuros con drepanocitosis pueden tener también cálculos biliares; su tratamiento suele resultar complicado debido a factores como resección intestinal, enterocolitis necrosante, nutrición parenteral prolongada sin alimentación enteral, colestasis, transfusiones de sangre frecuentes y uso de diuréticos. La colelitiasis en niños prematuros con frecuencia es asintomática y se podría resolver de forma espontánea. Se han encontrado cálculos de pigmento pardo en lactantes con ictericia obstructiva e infección de los conductos biliares intra y extrahepáticos. Estos cálculos suelen ser radiotransparentes debido a su menor contenido en fosfato y carbonato de calcio y a una mayor cantidad de colesterol que en los cálculos de pigmento negro. El déficit de MDR3 causado por mutaciones *ABCB4* es un síndrome colestásico relacionado con la alteración de la excreción de fosfolípidos biliares. Se asocia con colelitiasis sintomática y recurrente. Los pacientes pueden presentar litiasis intrahepática, barro biliar o microlitiasis en el árbol biliar.

La obesidad desempeña un papel cada vez más importante como factor de riesgo de colelitiasis por colesterol en niños, especialmente en niñas adolescentes. Los cálculos de colesterol también se encuentran en niños con trastornos de la circulación enterohepática de los ácidos biliares, incluidos pacientes con enfermedad ileal y malabsorción de ácidos biliares, como los sometidos a resección ileal, pacientes con enfermedad de Crohn y fibrosis quística. En estos enfermos también puede haber cálculos pigmentarios.

La formación de cálculos de colesterol parece deberse a un exceso de colesterol relacionado con la capacidad de transporte de éste por las micelas de la bilis. La sobresaturación de la bilis con colesterol, que

booksmedicos.org

conduce a la formación de cristales y cálculos, podría deberse a la disminución de la concentración de ácidos biliares o al aumento de la concentración de colesterol en la bilis. Otros factores desencadenantes que pueden ser importantes en la formación de litiasis son la estasis de la vesícula biliar o la presencia en la bilis de mucoproteínas anómalas o pigmentos biliares que podrían servir de matriz para la cristalización del colesterol.

El empleo prolongado de ceftriaxona (una cefalosporina de tercera generación) en dosis altas se ha asociado con la formación de precipitados de sal de calcio-ceftriaxona *(seudolitiasis biliar)* en la vesícula biliar. El barro biliar o la colelitiasis pueden detectarse en más del 40% de los niños tratados con ceftriaxona durante al menos 10 días. En casos infrecuentes los niños se vuelven ictéricos y tienen dolor abdominal; los precipitados suelen resolverse espontáneamente varios meses después de la suspensión del medicamento.

La colecistitis aguda o crónica a menudo se asocia con colelitiasis. La forma aguda puede precipitarse por la impactación de un cálculo en el conducto cístico. La proliferación de bacterias en el interior de la luz vesicular obstruida puede contribuir al proceso y causar sepsis biliar. La colecistitis calculosa crónica es más frecuente. Puede desarrollarse de forma insidiosa o seguir a varios episodios de colecistitis aguda. El epitelio de la vesícula biliar suele presentar ulceraciones y cicatrices.

Más del 50% de los pacientes con cálculos biliares presentan síntomas y el 18% sufren complicaciones como primer signo de la existencia de colelitiasis, como pancreatitis, coledocolitiasis o colecistitis aguda por litiasis. La característica clínica fundamental de la colelitiasis es el dolor abdominal recurrente, que a menudo es cólico y localizado en el hipocondrio derecho. Los niños mayores pueden tener intolerancia a los alimentos grasos; la colecistitis aguda se caracteriza por fiebre, dolor en el hipocondrio derecho y a menudo masa palpable. La ictericia es más frecuente en niños que en adultos. El dolor puede irradiarse a la región subescapular derecha. Una radiografía abdominal simple puede revelar la presencia de cálculos opacos, pero los cálculos radiotransparentes no se ven; por tanto, la ecografía es el método de elección para detectar los cálculos. La gammagrafía hepatobiliar es un complemento útil para demostrar la colecistitis cuando no se visualiza la vesícula biliar.

La colecistectomía suele ser curativa. La colecistectomía laparoscópica se efectúa de rutina en lactantes y niños sintomáticos con colelitiasis. Los cálculos del conducto colédoco son inusuales en niños, están presentes en el 2-6% de las colelitiasis y a menudo se asocian con ictericia obstructiva y pancreatitis. Sin embargo, se debe realizar una colangiografía quirúrgica en el momento de la cirugía para detectar cálculos no sospechados del conducto colédoco. La colangiografía endoscópica retrógrada con extracción de los cálculos del conducto colédoco es una opción antes de la colecistectomía laparoscópica en los niños mayores y adolescentes.

Los pacientes asintomáticos con colelitiasis plantean un problema terapéutico más difícil. Los estudios en adultos indican un intervalo de tiempo de más de una década entre la formación inicial de un cálculo biliar y el desarrollo de los síntomas. Se ha descrito la resolución espontánea de la colelitiasis en lactantes y en niños. Si se difiere la cirugía en cualquier paciente, se debe aconsejar a los padres sobre los signos y síntomas compatibles con colecistitis u obstrucción del conducto colédoco por un cálculo biliar. En los pacientes con hemólisis crónica o enfermedad ileal puede efectuarse la colecistectomía al mismo tiempo que otro procedimiento quirúrgico. Dado que la cirugía laparoscópica puede efectuarse con seguridad en niños con drepanocitosis, la colecistectomía programada se realiza con más frecuencia en el momento del diagnóstico de la colelitiasis, antes de que se desarrollen los síntomas o las complicaciones. En casos asociados con hepatopatía, obesidad intensa o fibrosis quística, el riesgo quirúrgico de colecistectomía puede ser sustancial, de modo que es preciso sopesar cuidadosamente los riesgos y los beneficios de la operación.

DISCINESIA BILIAR

La discinesia biliar es un trastorno de la motilidad del tracto biliar que puede causar un cólico biliar alitiásico en niños, a menudo con náuseas e intolerancia a los alimentos grasos. Por lo general no se observan cálculos biliares en las pruebas de imagen. La disfunción del esfínter de Oddi puede ser una variante que se puede manifestar con dolor abdominal crónico y pancreatitis recidivante. El diagnóstico se basa en una gammagrafía con colecistocinina-ácido diisopropil iminodiacético que muestre una fracción de eyección de la vesícula biliar inferior al 35%. También puede observarse la reproducción del dolor al administrar colecistocinina, así como la ausencia de relleno de la vesícula biliar en una exploración ecográfica por lo demás normal. En varias publicaciones recientes, la colecistectomía laparoscópica ha sido eficaz para proporcionar una mejora sintomática a corto y largo plazo en la mayoría de los niños con discinesia biliar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **367**

Hipertensión portal y varices

Frederick J. Suchy

La hipertensión portal, definida como una elevación de la presión portal >10-12 mmHg, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños con hepatopatía. La presión venosa portal normal es de alrededor de 7 mmHg. Las características clínicas de las diversas formas de hipertensión portal pueden ser similares, pero las complicaciones asociadas, el tratamiento y el pronóstico pueden variar de manera significativa dependiendo de si el trastorno se complica con insuficiencia hepática.

ETIOLOGÍA

La hipertensión portal puede deberse a una obstrucción del flujo portal en cualquier punto a lo largo del sistema venoso portal. En la tabla 367-1 se enumeran los trastornos asociados con hipertensión portal. Ésta puede ser el resultado de una obstrucción prehepática, intrahepática o posthepática del flujo sanguíneo portal.

La obstrucción extrahepática de la vena porta es una causa destacada de hipertensión portal en la infancia. Puede ocurrir a cualquier nivel de la vena porta. En recién nacidos la causa puede ser una infección umbilical **(onfalitis)** con o sin antecedentes de cateterismo de la vena umbilical, desde donde la infección puede difundirse a la rama izquierda de la vena porta y, por último, a la vena porta principal. Las infecciones intraabdominales, incluidas la apendicitis aguda y la peritonitis primaria, pueden ser la causa en niños mayores. La trombosis de la vena porta también se ha asociado con deshidratación neonatal e infección sistémica. En niños mayores la enfermedad inflamatoria intestinal puede asociarse a un estado de hipercoagulabilidad y a obstrucción de la vena porta. La **trombosis de la vena porta** puede asociarse con infección del tracto biliar y colangitis esclerosante primaria, así como con estados de hipercoagulabilidad como deficiencias del factor V Leiden, de proteína C o de proteína S. La vena porta puede ser reemplazada por restos fibrosos o contener un trombo organizado. La agenesia, atresia o estenosis de la vena porta son anomalías infrecuentes del desarrollo que producen hipertensión portal. También puede producirse obstrucción por una membrana o diafragma. Al menos la mitad de los casos registrados no tienen causa conocida.

Es poco frecuente que la hipertensión presinusoidal se deba a un aumento del flujo en el sistema portal a consecuencia de una fístula arteriovenosa congénita o adquirida.

Las causas intrahepáticas de hipertensión portal son numerosas. La obstrucción del flujo puede deberse a un trastorno presinusoidal, como hepatitis aguda o crónica, fibrosis hepática congénita y esquistosomiasis; también puede contribuir la infiltración portal por células malignas o granulomas. Se ha descrito una forma idiopática de hipertensión portal caracterizada por esplenomegalia, hiperesplenismo e hipertensión por-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Barton LL, Luisiri A, Dawson JE: Hydrops of the gallbladder in childhood infections, *Pediatr Infect Dis J* 14:163-164, 1995.

Bogue CO, Murphy AJ, Gerstle JT, et al: Risk factors, complications, and outcomes of gallstones in children: a single-center review, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50:303-308, 2010.

Bor O, Dinleyici EC, Kebapci M, et al: Ceftriaxone-associated biliary sludge and pseudocholelithiasis during childhood: a prospective study, *Pediatr Int* 46:322-324, 2004.

Carpenter SL, Lieff S, Howard TA, et al: UGT1A1 promoter polymorphisms and the development of hyperbilirubinemia and gallbladder disease in children with sickle cell anemia, *Am J Hematol* 83:800-803, 2008.

Constantinou C, Sucandy I, Ramenofsky M: Laparoscopic cholecystectomy for biliary dyskinesia in children: report of 100 cases from a single institution, *Am Surg* 7:587-592, 2008.

Erben Y, Benavente-Chenhalls LA, Donohue JM, et al: Diagnosis and treatment of Mirizzi syndrome: 23-year Mayo clinic experience, *J Am Coll Surg* 213:114-121, 2011.

Koebnick C, Smith N, Black MH, et al: Pediatric obesity and gallstone disease, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55:328-333, 2012.

Lobe TE: Cholelithiasis and cholecystitis in children, *Semin Pediatr Surg* 9:170-176, 2000.

Rescorla FJ: Cholelithiasis, cholecystitis, and common bile duct stones, *Curr Opin Pediatr* 9:276-282, 1997.

Rozel C, Garel L, Rypens F, et al: Imaging of biliary disorders in children, *Pediatr Radiol* 41:208-220, 2011.

Suchy FJ: Anatomy, anomalies and pediatric disorders of the biliary tract. In Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Gastrointestinal and liver disorders*, ed 8, Philadelphia, 2010, WB Saunders, pp 1045-1066.

Suell MN, Horton TM, Dishop MK, et al: Outcomes for children with gallbladder abnormalities and sickle cell disease, *J Pediatr* 145:617-621, 2004.

Svensson J, Makin E: Gallstone disease in children, *Semin Pediatr Surg* 21:255-265, 2012.

Tannuri AC, Leal AJ, Velhote MC, et al: Management of gallstone disease in children: a new protocol based on the experience of a single center, *J Pediatr Surg* 47:2033-2038, 2012.

Walker TM, Hambleton IR, Serjeant GR: Gallstones in sickle cell disease: observations from the Jamaican cohort study, *J Pediatr* 136:80-85, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 367-1 Causas de hipertensión portal

HIPERTENSIÓN PORTAL EXTRAHEPÁTICA
Agenesia, atresia, estenosis de la vena porta
Trombosis o transformación cavernosa de la vena porta
Trombosis de la vena esplénica
Aumento del flujo portal
Fístula arteriovenosa
HIPERTENSIÓN PORTAL INTRAHEPÁTICA
Enfermedad hepatocelular
Hepatitis vírica aguda y crónica
Cirrosis
Fibrosis hepática congénita
Enfermedad de Wilson
Deficiencia de α_1-antitripsina
Glucogenosis tipo IV
Hepatotoxicidad
Metotrexato
Nutrición parenteral
Enfermedad del tracto biliar
Atresia biliar extrahepática
Fibrosis quística
Quiste del colédoco
Colangitis esclerosante
Hipoplasia de vías biliares intrahepáticas
Hipertensión portal idiopática
Obstrucción postsinusoidal
Síndrome de Budd-Chiari
Enfermedad venooclusiva

tal sin oclusión de las venas porta o esplénica ni enfermedad hepática evidente. En algunos pacientes se ha observado fibrosis portal no cirrótica.

La cirrosis es la causa predominante de hipertensión portal relacionada con obstrucción del flujo sanguíneo a través de la vena porta. Entre las numerosas causas de cirrosis se incluyen trastornos conocidos, como atresia biliar, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis vírica crónica y hepatopatías metabólicas, como deficiencia de α_1-antitripsina, enfermedad de Wilson, glucogenosis tipo IV, intolerancia hereditaria a la fructosa y fibrosis quística.

Durante la infancia también se observan causas postsinusoidales de hipertensión portal. El **síndrome de Budd-Chiari** se produce por obstrucción de venas hepáticas en cualquier punto entre las venas hepáticas eferentes y la entrada de la vena cava inferior en la aurícula derecha. En la mayoría de los casos no se logra encontrar una causa específica, pero puede producirse trombosis por estados de hipercoagulabilidad hereditarios y adquiridos (deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C o S, mutaciones del factor V Leiden o de protrombina, hemoglobinemia paroxística nocturna, embarazo, anticonceptivos orales) y pueden complicar neoplasias hepáticas o metastásicas, colagenosis vascular, infecciones y traumatismos. Otras causas del síndrome de Budd-Chiari son el síndrome de Behçet, enfermedad inflamatoria intestinal, aspergilosis, tratamiento con dacarbazina y membranas en la vena cava inferior.

El síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva) es la causa más frecuente de obstrucción de la vena hepática en niños, en la que se ocluyen las vénulas hepáticas centrolobulillares o sublobulillares. El trastorno se produce tras la irradiación corporal total con o sin los fármacos citotóxicos que se suelen utilizar antes del trasplante de médula ósea. También se ha observado la enfermedad tras la ingestión de remedios de hierbas con alcaloides de la pirrolizidina, que a veces se consumen como tisana medicinal.

FISIOPATOLOGÍA

La principal anomalía hemodinámica en la hipertensión portal es el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo portal, que se produce tanto si la resistencia tiene una causa intrahepática (p. ej., cirrosis), como si se debe a una obstrucción de la vena porta. La derivación portosistémica debería descomprimir el sistema portal y reducir por ello la presión portal de forma significativa. A pesar de la aparición de numerosas colaterales que derivan la sangre portal hacia las venas sistémicas, la hipertensión portal se mantiene por un aumento global del flujo venoso portal. Se consigue una circulación hiperdinámica mediante taquicardia, aumento del gasto cardíaco y disminución de la resistencia vascular sistémica; también hay dilatación esplácnica. En conjunto, el aumento del flujo portal probablemente contribuye a una elevación de la presión transmural de las varices. Dicho aumento se debe a la contribución del flujo hepático y colateral; sin embargo, el flujo sanguíneo portal real que llega al hígado está reducido. También es probable que la disfunción hepatocelular y el cortocircuito portosistémico induzcan la producción de diversos factores humorales que causan vasodilatación y aumento del volumen plasmático.

Muchas complicaciones de la hipertensión portal pueden atribuirse a la aparición de una circulación colateral significativa. Los vasos colaterales pueden formarse en zonas donde el epitelio absortivo se une al estratificado, sobre todo en el esófago y la región anorrectal. Las colaterales submucosas superficiales, en especial las del esófago y el estómago, y en menor grado las del duodeno, el colon y el recto, son proclives a romperse y sangrar con el aumento de la presión. En la hipertensión portal la vascularización del estómago también es anómala y muestra notables comunicaciones arteriovenosas subcutáneas entre la muscular de la mucosa y los precapilares y venas dilatados. La lesión resultante, una ectasia vascular que se ha denominado **gastropatía congestiva,** conlleva un riesgo significativo de hemorragia gástrica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma de presentación más habitual es la hemorragia de varices esofágicas. En menos ocasiones, los pacientes sangran por las varices situadas alrededor de un estoma o por varices anorrectales. En pacientes con una hepatopatía subyacente, en la exploración física pueden observarse ictericia y signos de cirrosis como eritema palmar o telangiectasias vasculares. Puede producirse retraso del crecimiento en pacientes con cirrosis y, en menor medida, en niños con obstrucción aislada extrahepática de la vena porta. Puede haber ascitis en pacientes con hipertensión portal de causa intrahepática y puede producirse de modo transitorio con obstrucción de la vena porta. En la región periumbilical, en ocasiones se observa con claridad la dilatación de los vasos colaterales cutáneos, que llevan sangre desde la circulación portal a la sistémica. En ausencia de indicadores clínicos o bioquímicos de hepatopatía y con un hígado de tamaño normal, lo más probable es una obstrucción de la vena porta. En esas condiciones no puede descartarse del todo la existencia de una cirrosis bien compensada. Puede ocurrir de modo infrecuente colestasis y disfunción hepática con aumento de la bilirrubina y aminotransferasas séricas en la obstrucción de la vena porta, como consecuencia de compresión externa de los conductos biliares por transformación cavernosa de dicha vena. Esta complicación se denomina **biliopatía hipertensiva portal.**

Un hígado agrandado y duro, con mínima alteración de la función hepática, sugiere la posibilidad de fibrosis hepática congénita.

La hemorragia, sobre todo en niños con obstrucción de la vena porta, puede desencadenarse por enfermedades febriles intercurrentes leves. El mecanismo a menudo no queda claro; es posible que el ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos contribuyan a dañar la integridad de una mucosa gástrica congestionada o interfieran en la función de las plaquetas. La tos durante una enfermedad respiratoria también puede aumentar la presión en el interior de las varices. La hemorragia puede manifestarse como hematemesis o melena. La hemorragia gastrointestinal también puede originarse por gastropatía hipertensiva o varices gástricas, duodenales, periestomales o rectales.

La esplenomegalia, a veces con hiperesplenismo, es la siguiente forma más frecuente de presentación de la obstrucción de la vena porta y puede descubrirse en una exploración física rutinaria. Dado que en muchas series estudiadas más de la mitad de los pacientes con obstrucción de la vena porta no presentan hemorragia hasta los 6 años de edad, debe sospecharse el diagnóstico en un niño sin enfermedad hepatocelular que tuvo una evolución neonatal complicada y que más tarde presentó esplenomegalia asintomática. El seguimiento a largo plazo de los pacientes con obstrucción de la vena porta ha revelado diversas complicaciones, como varices hemorrágicas, hiperesplenismo, obstrucción biliar, retraso del crecimiento y del desarrollo, así como disfunción neuropsiquiátrica.

booksmedicos.org

Los niños con hipertensión portal, al margen de la causa subyacente, pueden sufrir episodios repetidos de hemorragia potencialmente mortal. En pacientes con obstrucción de la vena porta y función hepática normal, la hemorragia suele detenerse de forma espontánea, pero en aquéllos con enfermedad intrahepática, la combinación de hipertensión portal y poca capacidad de síntesis hepática (coagulopatía) puede hacer que la hemorragia sea mucho más difícil de controlar. Además, la hemorragia esofágica y la cirrosis pueden tener efectos lesivos sobre el hígado que afecten aún más a la función hepática y, a veces, desencadenen ictericia, ascitis y encefalopatía. La presencia de sangre en la luz intestinal puede favorecer la translocación bacteriana, lo que da lugar a peritonitis. Otra complicación grave es el síndrome hepatopulmonar, que se desarrolla en, al menos, el 10% de los pacientes con hipertensión portal. Se define como un defecto de oxigenación arterial inducido por dilatación microvascular intrapulmonar, consecuencia de la liberación a la circulación venosa de diversas moléculas vasoactivas endógenas, como la endotelina 1 y el óxido nítrico.

DIAGNÓSTICO

En pacientes con diagnóstico de hepatopatía crónica o bajo sospecha de obstrucción de la vena porta, un ecografista experto debería ser capaz de demostrar la permeabilidad de dicha vena. Además, el uso de ecografía Doppler permite comprobar la dirección del flujo en el sistema portal. El patrón de flujo se correlaciona con la gravedad de la cirrosis y la encefalopatía. Es más probable que la inversión del flujo de sangre de la vena porta (hepatófugo) se asocie con hemorragia por varices. La ecografía también es eficaz para detectar la existencia de varices esofágicas. Otra característica destacada de la obstrucción extrahepática de la vena porta es la denominada transformación cavernosa de ésta, en la cual se forma un amplio complejo de pequeños vasos colaterales en el sistema venoso paracoledociano y epicoledociano para evitar el paso por la obstrucción. Otras técnicas de imagen, a menudo menos necesarias, también contribuyen a definir la anatomía de la vena porta; la TC con contraste y la angiografía por resonancia magnética aportan una información similar a la de la ecografía. La arteriografía selectiva del eje celíaco, la arteria mesentérica superior y la vena esplénica pueden ser útiles para dibujar un mapa exacto de la anatomía vascular extrahepática, que no es necesario para el diagnóstico, pero puede ser útil para planificar la descompresión quirúrgica de la hipertensión portal. El recuento plaquetario, la longitud del bazo medida por ecografía y la albúmina sérica son los mejores factores predictivos no invasivos para el diagnóstico de hipertensión portal en los niños.

En un paciente con hipoxia **(síndrome hepatopulmonar)** se observa la dilatación microvascular intrapulmonar mediante ecocardiografía con contraste, que muestra un retraso de la aparición de las microburbujas en el corazón izquierdo tras la inyección de un bolo de solución salina en una vena periférica.

La endoscopia es el método más fiable para detectar varices esofágicas e identificar el origen de la hemorragia digestiva. Aunque la hemorragia de varices esofágicas o gástricas es más frecuente en niños con hipertensión portal, hasta un tercio de los pacientes, sobre todo aquéllos con cirrosis, puede presentar hemorragia de otro origen como gastropatía hipertensiva portal o úlceras gástrica o duodenal. Hay una relación estrecha entre el tamaño de las varices, valorado mediante endoscopia, y la probabilidad de hemorragia. La existencia de puntos rojos sobre las varices en el momento de la endoscopia es un factor predictivo destacado de hemorragia inminente.

TRATAMIENTO

En la hipertensión portal hay dos tipos de tratamiento: urgente, si la hemorragia pone en peligro la vida, y profiláctico, dirigido a prevenir la hemorragia inicial o las siguientes. Hay que subrayar que muchos tratamientos se basan en la experiencia adquirida al tratar adultos con hipertensión portal. No existen estudios rigurosos sobre la detección selectiva mediante endoscopia, el tratamiento endoscópico de las varices y el uso de β-bloqueantes no selectivos para modificar el pronóstico de la hipertensión portal en los niños.

El tratamiento de pacientes con varices hemorrágicas debe centrarse en la reposición hídrica inicial mediante infusión de cristaloides, seguida de transfusión de eritrocitos. Puede ser necesario corregir la coagulopatía mediante vitamina K y/o la transfusión de plaquetas o plasma fresco congelado. Se debe colocar una sonda nasogástrica para constatar la presencia de sangre en el estómago y controlar la hemorragia activa. Se administrará por vía intravenosa un bloqueante de los receptores H_2 o un inhibidor de la bomba de protones para reducir el riesgo de hemorragia por erosiones gástricas. En la mayoría de los pacientes, sobre todo en aquéllos con hipertensión portal extrahepática y función de síntesis hepática normal, la hemorragia suele ceder de forma espontánea. La reposición hídrica en niños tras una hemorragia debe hacerse con cuidado para no producir una presión venosa excesiva y no aumentar el riesgo de nuevas hemorragias.

Se debe considerar el tratamiento farmacológico para reducir la presión portal en pacientes con hemorragia continua. Por lo general se utiliza vasopresina o uno de sus análogos, que se cree que actúan aumentando el tono vascular visceral y disminuyendo así el flujo sanguíneo portal. La vasopresina se administra inicialmente en forma de bolo de 0,33 U/kg durante 20 minutos, seguida de infusión continua cada hora de la misma dosis o de 0,2 U/1,73 m^2/minuto. El fármaco tiene una semivida de unos 30 minutos. Su empleo puede verse limitado por efectos secundarios como vasoconstricción, que puede afectar a la función cardíaca y a la perfusión del corazón, intestino y riñones, lo que a su vez podría exacerbar la retención de líquidos. La nitroglicerina, administrada por lo general en forma de parche cutáneo, también se ha usado para reducir la presión portal; cuando se utiliza combinada con vasopresina, puede mejorar un poco los efectos secundarios de ésta. La octreotida, un análogo de la somatostatina, se emplea con más frecuencia y disminuye el flujo sanguíneo visceral con menos efectos secundarios. Puede administrarse por infusión intravenosa continua de 1-5 µg/kg/hora. Sin embargo, el uso de octreotida en adultos con varices hemorrágicas no se ha asociado a una reducción de las tasas de recidiva de la hemorragia o de la mortalidad. Su empleo y eficacia en niños todavía no se han evaluado de forma rigurosa.

Después de un episodio de varices hemorrágicas o en pacientes con hemorragia incoercible, la esclerosis endoscópica o la ligadura con bandas elásticas de las varices esofágicas son alternativas relevantes. En la esclerosis endoscópica se inyectan agentes esclerosantes dentro de las varices o alrededor de ellas hasta detener la hemorragia. Aunque casi siempre se controla la hemorragia aguda, son necesarias nuevas sesiones de escleroterapia para conseguir la obliteración temporal de las varices. Los tratamientos pueden estar relacionados con nuevas hemorragias, bacteriemia, ulceración esofágica y aparición de estenosis. La mayoría de los centros no realiza escleroterapia endoscópica como profilaxis de las varices, sino que usan esta técnica como una solución temporal hasta el trasplante de hígado o una intervención de derivación quirúrgica. Se ha demostrado en estudios adultos y pediátricos que la ligadura endoscópica de las varices con bandas elásticas es más eficaz y se asocia con menores complicaciones que la escleroterapia.

En pacientes que siguen sangrando, a pesar del tratamiento farmacológico y endoscópico para controlar la hemorragia, puede colocarse un tubo de Sengstaken-Blakemore para detenerla mediante compresión mecánica de las varices gástricas y esofágicas. El uso de este dispositivo es infrecuente en la actualidad, pero puede ser la única alternativa para controlar las hemorragias que ponen en peligro la vida. Conlleva un índice significativo de complicaciones y una tasa de hemorragia elevada cuando se retira; además, supone un riesgo especialmente alto de aspiración pulmonar y los niños no lo toleran bien sin la sedación adecuada.

Se han ideado varias intervenciones quirúrgicas para desviar el flujo sanguíneo portal y reducir la presión. Una derivación portocava desvía casi todo el flujo sanguíneo portal hacia la vena cava subhepática inferior derecha. Aunque la presión portal se reduce mucho por el desvío significativo de sangre del hígado, los pacientes con hepatopatía parenquimatosa tienen un alto riesgo de encefalopatía hepática. La encefalopatía hepática, aunque sea leve, puede afectar la función cognitiva, incluyendo el rendimiento escolar. Las técnicas de derivación más selectiva, como la derivación mesocava o esplenorrenal distal, pueden descomprimir eficazmente el sistema portal a la vez que permiten el flujo de una mayor cantidad de sangre al hígado. El pequeño tamaño de los vasos plantea dificultades técnicas para realizar estas operaciones en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

lactantes y niños pequeños, y además existe un riesgo significativo de fracaso por trombosis de la derivación. Una derivación puede ser una buena opción en un niño con una función hepática relativamente bien conservada, como ocurre en ocasiones en pacientes con atresia biliar, fibrosis hepática congénita o fibrosis quística. La trombosis de la vena porta se ha tratado con la derivación de Rex (derivación entre vena mesentérica superior y vena porta izquierda), que restablece el flujo sanguíneo fisiológico portal y el flujo de entrada de factores hepatotróficos. El crecimiento y la función cognitiva mejoran después de este procedimiento.

La derivación portosistémica intrahepática transyugular, en la que se coloca una endoprótesis mediante radiología intervencionista entre la vena hepática derecha y la rama derecha o izquierda de la vena porta, puede ayudar a tratar la hipertensión portal en niños, sobre todo en los que necesitan un alivio temporal antes del trasplante hepático. El procedimiento de derivación portosistémica intrahepática transyugular puede precipitar una encefalopatía hepática y es propenso a las trombosis.

El trasplante hepático ortotópico constituye un tratamiento mucho mejor para la hipertensión portal por enfermedad intrahepática y cirrosis. Una intervención previa de derivación no excluye un trasplante exitoso, pero hace que la operación sea técnicamente más difícil.

El tratamiento a largo plazo con β-bloqueantes inespecíficos, como propranolol, se ha utilizado mucho en adultos con hipertensión portal. Estos agentes pueden actuar reduciendo el gasto cardíaco y la perfusión portal. En adultos se han recogido datos que demuestran que los β-bloqueantes pueden reducir la incidencia de varices hemorrágicas y aumentar la supervivencia a largo plazo. Se cree que hay efecto terapéutico cuando la frecuencia cardíaca se reduce al menos un 25%. Hay pocas publicaciones acerca del uso de este tratamiento en niños.

PRONÓSTICO

La hipertensión portal secundaria a enfermedad intrahepática tiene mal pronóstico ya que suele ser progresiva y a menudo se asocia con deterioro de la función hepática. Debe intentarse el tratamiento precoz de la hemorragia aguda y prevenir su recidiva con los métodos disponibles. En último término, los pacientes con hepatopatía progresiva y varices esofágicas graves requieren un trasplante hepático ortotópico. El trasplante hepático es el único tratamiento eficaz para el síndrome hepatopulmonar y debe plantearse también en pacientes con hipertensión portal secundaria a obstrucción de la vena hepática o a enfermedad venooclusiva grave.

En pacientes con obstrucción de la vena porta los episodios de hemorragia pueden ser menos frecuentes y graves con la edad, conforme se desarrolla una circulación colateral. Más del 50% presenta hemorragia durante la adolescencia. El diagnóstico de defectos neurocognitivos mediante la realización de pruebas psicológicas indica una encefalopatía portosistémica causada por derivaciones portosistémicas que aparecen de forma natural. Más adelante puede producirse una hepatopatía progresiva debido a la compresión de las vías biliares por canales venosos colaterales dilatados (biliopatía portal). Estas complicaciones pueden tratarse o prevenirse mediante la derivación de Rex.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **368**

Trasplante de hígado

Jorge D. Reyes y Evelyn Hsu

En la actualidad la tasa de supervivencia del trasplante hepático es superior al 90% gracias a las mejoras en el tratamiento de la insuficiencia hepática, la extracción de órganos y las técnicas de trasplante, la conservación de los órganos, los cuidados postoperatorios y la aparición de un tratamiento inmunosupresor efectivo (ciclosporina en 1978 y tacrolimús en 1989). El tratamiento farmacológico inmunosupresor puede acompañarse de complicaciones infecciosas o relacionadas con su toxicidad. La mejor comprensión de la relación existente entre los sistemas inmunitarios del receptor y del huésped ha permitido el desarrollo de inmunoterapia personalizada. Además, la búsqueda de protocolos para aumentar la «tolerancia» podría permitir realizar trasplantes sin la necesidad de inmunosupresión a largo plazo. La creación de un sistema nacional para adaptar estos órganos donantes a los receptores que los esperan (en Estados Unidos la Organ Procurement and Transplantation Network y la United Network for Organ Sharing [UNOS]) y la adopción de los sistemas de puntuación Pediatric End-Stage Liver Disease y Medical End-Stage Liver Disease (para adolescentes) permite un reparto equitativo de este recurso escaso a los pacientes más necesitados.

INDICACIONES

Las enfermedades para las que está indicado el trasplante hepático pueden clasificarse en los siguientes grupos:

- Enfermedad obstructiva del tracto biliar: atresia biliar, colangitis esclerosante, lesión traumática o posquirúrgica.
- Enfermedades metabólicas: deficiencia de α_1-antitripsina, tirosinemia tipo I, colagenosis tipo IV, enfermedad de Wilson, hemocromatosis neonatal, Crigler-Najjar tipo I, hipercolesterolemia familiar, oxalosis primaria, acidemia orgánica, defectos del ciclo de la urea.
- Hepatitis aguda: insuficiencia hepática fulminante, inducida por virus, toxinas o fármacos.
- Hepatitis crónica con cirrosis: hepatitis B o C, autoinmunitaria.
- Colestasis intrahepática: hepatitis neonatal idiopática, síndrome de Alagille, colestasis intrahepática familiar progresiva.
- Varias: cirrosis criptogénica, fibrosis hepática congénita, enfermedad de Caroli, fibrosis quística, hepatopatía y nefropatía poliquística, cirrosis inducida por nutrición parenteral total.
- Tumores hepáticos primarios: benignos (hamartomas, hemangioendotelioma), hepatoblastoma irresecable y carcinoma hepatocelular.
- Nuevas indicaciones: enfermedad del injerto contra el huésped (una complicación del trasplante de médula ósea), hemofilia y derivaciones portosistémicas.

La atresia biliar es la indicación más frecuente para el trasplante de hígado pediátrico, seguida de las enfermedades metabólicas y congénitas, las enfermedades colestásicas autoinmunitarias y familiares, así como la necrosis hepática aguda.

La atresia biliar puede adoptar dos patrones clínicos: una forma adquirida para la que puede haber un agrupamiento no aleatorio de posibles etiologías (80% de los casos) y una forma sindrómica/embrionaria que incluye otras anomalías, como poliesplenia o asplenia, vena porta preduodenal, malrotación intestinal, anomalías del situs y ausencia de la vena cava retrohepática. La hepatoportoenterostomía puede mejorar la supervivencia si se realiza en los primeros 30 días de vida, aunque algunos pacientes con un drenaje exitoso desarrollan posteriormente cirrosis con hipertensión portal (varices hemorrágicas y ascitis). Los niños con atresia biliar (o con cualquier otro trastorno biliar obstructivo) que no logran un drenaje satisfactorio requieren un trasplante hepático en el primer año de vida.

Los errores congénitos del metabolismo se deben a un solo déficit enzimático que resulta en la alteración de la síntesis, el catabolismo, el transporte o la función de los hidratos de carbono, las grasas o las proteínas. Pueden agruparse en enfermedades que causan lesión estructural y cirrosis, y hepatopatía potencialmente terminal, así como cáncer hepático (es decir, deficiencia de α_1-antitripsina, enfermedad de Wilson, fibrosis quística, colestasis intrahepática familiar progresiva) y errores congénitos que se manifiestan sobre todo por su deficiencia enzimática hepática, sin lesión hepatocelular; es decir, las complicaciones se producen en sistemas «satélite» como el cerebro (complicaciones hiperamoniémicas), el riñón (hiperoxaluria tipo 1) o el corazón (hipercolesterolemia familiar). Algunos trastornos metabólicos conllevan un riesgo de descompensación durante toda la vida de los pacientes, mientras que otros (p. ej., Crigler-Najjar) se manifiestan sobre todo tras la adolescencia. El trasplante hepático soluciona el déficit enzimático;

booksmedicos.org

Bibliografía

Abd El-Hamid N, Taylor RM, Marinello D, et al: Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: King's College Hospital experience, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47:630-634, 2008.

D'Antiga L: Medical management of esophageal varices and portal hypertension in children, *Semin Pediatr Surg* 21:211-218, 2012.

Fagundes ED, Ferreira AR, Roquete ML, et al: Clinical and laboratory predictors of esophageal varices in children and adolescents with portal hypertension syndrome, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46:178-183, 2008.

Gana JC, Turner D, Mieli-Vergani G, et al: A clinical prediction rule and platelet count predict esophageal varices in children, *Gastroenterology* 141:2009-2016, 2011.

Garcia-Tsao G, Bosch J: Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis, *N Engl J Med* 362:823-832, 2010.

Gentil-Kocher S, Bernard O, Brunelle F, et al: Budd-Chiari syndrome in children: report of 22 cases, *J Pediatr* 113:30-38, 1988.

Lautz TB, Keys LA, Melvin JC, et al: Advantages of the meso-Rex bypass compared with portosystemic shunts in the management of extrahepatic portal vein obstruction in children, *J Am Coll Surg* 216:83-89, 2013.

Mack CL, Zelko FA, Lokar J, et al: Surgically restoring portal blood flow to the liver in children with primary extrahepatic portal vein thrombosis improves fluid neurocognitive ability, *Pediatrics* 117:e405-e412, 2006.

Noli K, Solomon M, Golding F, et al: Prevalence of hepatopulmonary syndrome in children, *Pediatrics* 121:e522-e527, 2008.

Peter L, Dadhich SK, Yachha SK: Clinical and laboratory differentiation of cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction in children, *J Gastroenterol Hepatol* 18:185-189, 2003.

Sarin SK, Agarwal SR: Extrahepatic portal vein obstruction, *Semin Liver Dis* 22:43-58, 2002.

Shneider BL, Abel B, Haber B, et al: Portal hypertension in children and young adults with biliary atresia, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55:567-573, 2012.

Superina R, Shneider B, Emre S, et al: Surgical guidelines for the management of extra-hepatic portal vein obstruction, *Pediatr Transplant* 10:908-913, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el valor y el riesgo/beneficio de esta intervención en ausencia de cirrosis ha llevado a la búsqueda de alternativas posibles, como el tratamiento genético y el trasplante de hepatocitos, pero su beneficio terapéutico todavía no ha sido determinado.

Aunque muchos pacientes con **insuficiencia hepática fulminante** sobreviven sin trasplante, representa aproximadamente el 13% de los trasplantes hepáticos pediátricos y ha requerido la concentración más intensa de tratamiento y soporte multimodales, así como de opciones de injerto de órgano ya diseñados. Es un diagnóstico sin una clara etiología en más del 50% de los casos y la supervivencia postrasplante es variable, aunque generalmente baja, debido a aspectos multifactoriales relacionados con las comorbilidades y la lista de espera/disponibilidad de opciones de trasplante.

Las neoplasias malignas hepáticas primarias son raras en la edad pediátrica (<2% de todas las neoplasias malignas pediátricas) y representan menos del 10% de los trasplantes. El hepatoblastoma supone la mayor parte de los casos (75% de los tumores hepáticos primarios en la infancia) y suele presentarse en un estadio avanzado, aunque la quimioterapia adyuvante y la hepatectomía total con trasplante han permitido lograr la curación y una supervivencia a largo plazo en la mayoría de los pacientes tratados de este modo. La International Society of Pediatric Oncology y varios hospitales americanos han descrito una supervivencia >85%.

Algunas enfermedades no producen complicaciones potencialmente mortales, aunque su impacto sobre el crecimiento, desarrollo y calidad de vida puede ser tan devastador que el trasplante hepático es un tratamiento y método curativo válido. La distribución de los injertos hepáticos sigue unas directrices basadas en la gravedad de la insuficiencia hepática, según se refleja en el sistema de puntuación Pediatric End-Stage Liver Disease desarrollado por la UNOS, que tiene en cuenta los valores medibles de bilirrubina, creatinina e índice normalizado internacional.

Algunas de las **contraindicaciones del trasplante hepático** son una infección no controlada de origen extrahepático, las neoplasias malignas extrahepáticas no controladas y las enfermedades gravemente incapacitantes y no corregibles en otros sistemas orgánicos, sobre todo el corazón y los pulmones. Aunque se han realizado trasplantes combinados de hígado y corazón en adultos y niños, estos casos requieren una consideración especial y centros dedicados a las complejidades del tratamiento postrasplante. Además, las enfermedades neurológicas discapacitantes pueden impedir el trasplante hepático si el pronóstico no permitiera que el niño desarrolle cierto grado de independencia y de calidad de vida.

INNOVACIONES TÉCNICAS

No hay limitaciones en cuanto a la edad o peso para el trasplante hepático, lo que se debe a los mejores resultados postrasplante gracias a las mejoras del tratamiento perioperatorio (selección del receptor, cuidados y momento del trasplante, así como cuidados intra y postrasplante) y al desarrollo y trasplante con éxito de injertos hepáticos segmentarios.

Para aumentar la disponibilidad de injertos hepáticos destinados a los niños y con el fin de optimizar la cronología del trasplante, se ha desarrollado el uso de injertos de tamaño reducido o segmentarios (un lóbulo derecho o izquierdo del hígado, o el segmento lateral izquierdo del lóbulo izquierdo); este avance permite la selección de un hígado de un donante de mayor tamaño para su implantación en un niño, lo que corrige la discordancia de tamaño. Debido a que la reducción hepática elimina intrínsecamente un posible injerto para un receptor adulto, se han desarrollado técnicas para el uso de segmentos procedentes de donantes vivos (usando por lo general el segmento lateral izquierdo para receptores pediátricos pequeños) y de injertos de hígado dividido obtenidos de donantes fallecidos, en los que el segmento lateral izquierdo se trasplanta a un niño, mientras que el segmento restante del lóbulo derecho y el segmento medial del lóbulo izquierdo (esencialmente un injerto derecho de tres segmentos) se trasplantan a un adulto. La reducción de un injerto hepático se realiza ex vivo; los injertos hepáticos divididos pueden llevarse a cabo ex vivo o in situ (en donantes en situación de muerte cerebral y con estabilidad hemodinámica). Los donantes adecuados para las variantes de injertos descritas anteriormente deberían ser jóvenes (menores de 45 años), sanos y no obesos; sin embargo, las variaciones dependen de la gravedad de la enfermedad y la urgencia para realizar el trasplante.

La implantación de un hígado (ya sea del órgano completo o de un segmento) implica la resección del hígado nativo y requiere 4 anastomosis: la vena cava suprahepática, la vena porta, la arteria hepática y el conducto colédoco. Las modificaciones del procedimiento suelen implicar la conservación (o no) de la vena cava retrohepática, la realización (o no) de una derivación portocava temporal para descomprimir el sistema venoso esplácnico durante la fase anhepática, así como el uso de homoinjertos vasculares de vena o arteria ilíaca donante para sustituir el vaso aferente nativo (en función de la presencia de anomalías o trombosis en el receptor o de trombosis de los vasos nativos). El conducto colédoco del donante puede conectarse a un asa intestinal del receptor (asa en Y de Roux) o al conducto colédoco nativo.

Los datos publicados por la UNOS del análisis de los tipos de injertos y sus resultados han mostrado una mayor supervivencia del injerto en los niños menores de 3 años con injertos de donantes vivos en comparación con los injertos reducidos, divididos o completos de donantes muertos. Sin embargo, pasado el primer año, la supervivencia del paciente y la del injerto se igualaban con independencia de que el trasplante fuese de un hígado completo o un segmento de un donante fallecido o bien de un donante vivo.

INMUNOSUPRESIÓN

El objetivo de la inmunosupresión clínica eficaz después de un trasplante de órgano sólido consiste en inhibir la activación de los linfocitos T y la producción de citocinas inducidas por antígenos, interrumpir el reconocimiento del alo-complejo principal de histocompatibilidad, o bloquear las respuestas efectoras. Para evitar un debilitamiento excesivo de la respuesta del huésped contra la infección se deberían lograr estos efectos a la vez que se mantiene la inmunocompetencia. Un aspecto esencial es la prevención del rechazo agudo y crónico, así como la capacidad de revertir un rechazo agudo refractario. Estos esfuerzos han sido satisfactorios en su mayor parte; el reto actual radica en la supervivencia a largo plazo y la calidad de vida, lo que implica intrínsecamente el uso de estrategias encaminadas a minimizar la toxicidad a largo plazo del tratamiento farmacológico inmunosupresor, que puede consistir en insuficiencia renal, complicaciones cardiovasculares e infecciones. Los estudios han permitido comprender mejor los subtipos y la función de los linfocitos, descubrir que el rechazo podría revertirse con esteroides o con globulina antilinfocito y, después, advertir que la falta de respuesta específica contra el donante de forma duradera podría lograrse con menos tratamiento farmacológico, a la vez que se mantiene la inmunocompetencia.

El tratamiento inmediatamente peri o postrasplante puede incluir la inducción de anticuerpos anti-linfocito con anticuerpos depletores (monoclonales o policlonales), como el anticuerpo globulina antitimocito o el uso de anticuerpos quiméricos humano-ratón que bloquean el receptor de interleucina 2 de la célula T, evitando así la activación y la replicación de células T seleccionadas por antígeno. Los corticoides actúan suprimiendo la producción de anticuerpos y la síntesis de citocinas (interleucina 2 e interferón γ), y reduciendo la proliferación de células T (colaboradoras, supresoras y citotóxicas), células B y neutrófilos. La inmunosupresión de mantenimiento se logra mediante el uso de inhibidores de la actividad de la calcineurina fostatasa por medio de fármacos como ciclosporina o tacrolimús; estos fármacos interfieren con la producción y la liberación de interleucina 2, que desempeña un papel fundamental en la respuesta de células T citotóxicas, por lo que inhiben el rechazo celular agudo mediado por células T. El tacrolimús es un fármaco más potente y su uso para iniciar o continuar el mantenimiento de la inmunosupresión sin necesidad de administrar corticoides es especialmente beneficioso en los niños. Otros fármacos, como azatioprina o micofenolato mofetil, que inhiben la síntesis de nucleósidos purínicos y por tanto la proliferación de linfocitos T y B, y la formación de anticuerpos, pueden utilizarse para mejorar el perfil antirrechazo, permitir la disminución de la dosis de calcineurina o tratar el rechazo crónico. La rapamicina, un macrólido que fija su diana molecular de la rapamicina en los mamíferos, disminuye la producción de interleucina 2 y por tanto la activación y la proliferación de células B y T.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

COMPLICACIONES

Las complicaciones postrasplante pueden relacionarse con afecciones previas del receptor y con la correspondencia y tipo de donante, con las respuestas inmunológicas al injerto y la necesidad de tratamiento inmunosupresor mejorado, y con los efectos tóxicos de estos fármacos o con las infecciones debidas a una inmunosupresión excesiva. Pueden producirse con una incidencia específica variable a lo largo de un curso temporal bastante bien definido (precoces, tardías, remotas).

Las complicaciones mas previsibles son aquellas inherentes a la cirugía del trasplante e incluyen la disfunción primaria del injerto (rara en receptores pediátricos si se tienen en cuenta criterios de selección de los donantes potenciales); la trombosis de la arteria hepática es la complicación vascular más frecuente y precoz, que se produce en el 5-10% de los receptores y puede tener consecuencias devastadoras sobre el injerto (necrosis aguda y gangrena, y fugas biliares/estenosis/bilomas), que pueden precisar un retrasplante urgente; las estenosis/oclusiones de la vena hepática o de la vena porta son raras y por lo general se producen tiempo después del trasplante. La estenosis biliar es la complicación quirúrgica más frecuente (10-30%) tras el trasplante hepático y debe incluirse en el diagnóstico diferencial de cualquier disfunción postrasplante de un aloinjerto hepático. El tratamiento de estas complicaciones es variable y puede consistir en técnicas radiológicas intervencionistas, reintervenciones o retrasplante.

El rechazo suele producirse después de las primeras 2 semanas postrasplante y su incidencia es máxima (30-60%) en los primeros 90 días. El diagnóstico se sospecha por las alteraciones en las pruebas de función hepática y raramente existen signos sistémicos como fiebre, dolor abdominal, ascitis o hidrotórax de nueva aparición; el diagnóstico se debe confirmar mediante una biopsia. En los algoritmos terapéuticos se incluyen corticoides a dosis elevadas y anticuerpos antilinfocito. El rechazo crónico es menos frecuente (5-10%) y se caracteriza por el daño progresivo y la pérdida de conductillos biliares, que se acompaña de colestasis; el tratamiento consiste en la mejora prolongada de la inmunosupresión de mantenimiento con corticoides y otros fármacos.

La necesidad de tratar el rechazo puede aumentar el riesgo del paciente de sufrir toxicidad farmacológica o una infección. Las infecciones más frecuentes relacionadas con el trasplante son las causadas por citomegalovirus y por el virus de Epstein-Barr, para las que existen unos algoritmos bien definidos de profilaxis. La **enfermedad linfoproliferativa postrasplante** inducida por el virus de Epstein-Barr es un cuadro que se observa en aproximadamente el 10% de los pacientes; se trata de una complicación específica de la inmunosupresión excesiva y una infección que se ha tratado con la suspensión de la inmunosupresión, junto con tratamiento antiviral; algunos pacientes requieren quimioterapia.

RESULTADOS

Los avances clínicos, quirúrgicos y del tratamiento farmacológico inmunosupresor logrados desde la década de 1990 han mejorado de forma espectacular la supervivencia del trasplante hepático infantil. En el registro de datos SPLIT (1.092 pacientes norteamericanos trasplantados desde 1995) se observa una supervivencia a 1 año del paciente y del trasplante del 86,3% y el 80,2%, respectivamente. Los datos del UNOS ponen de manifiesto una supervivencia a 1 año del paciente con atresia biliar y del injerto del 95% y el 87%, respectivamente. La supervivencia a largo plazo depende intrínsecamente de la idoneidad del tratamiento inmunosupresor prolongado, el seguimiento de protocolos terapéuticos y la prevención de la infección/la toxicidad/el rechazo crónico.

A medida que los períodos de supervivencia aumentan, los aspectos relativos al crecimiento, calidad de vida y pérdida del paciente con un injerto funcionante han pasado al primer plano. Los objetivos han pasado a ser la búsqueda de protocolos de inducción y estrategias que puedan minimizar el tratamiento farmacológico, e incluso un estado sin medicación, es decir, la inducción de tolerancia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 7

Peritoneo

Capítulo 369

Malformaciones

Melissa Kennedy y Chris A. Liacouras

Las bandas o bridas peritoneales congénitas representan porciones anatómicamente no absorbidas del epiplón y del mesenterio, y se presentan con mayor frecuencia en la región duodenal, la flexura duodenoyeyunal, la unión ileocecal y el colon ascendente. Aunque por lo general son benignas, son una posible causa de oclusión intestinal o vólvulo del intestino medio, causantes de necrosis intestinal. De forma ocasional, el contenido abdominal puede herniarse a través de formaciones anulares provocadas por ligamentos peritoneales anómalos. Pueden producirse otras muchas alteraciones durante el desarrollo del peritoneo, aunque casi nunca adquieren relevancia clínica. La ausencia del epiplón o su duplicación son excepcionales. Los quistes epiploicos aparecen sobre conductos linfáticos obstruidos dentro del epiplón. Pueden ser traumáticos o congénitos, pero suelen ser asintomáticos. El dolor abdominal o la obstrucción parcial del intestino delgado se deben a la obstrucción o torsión del intestino delgado por la tracción sobre el epiplón.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 370

Ascitis

Melissa Kennedy y Chris A. Liacouras

La ascitis consiste en la acumulación patológica de líquido en el interior de la cavidad abdominal. Se han descrito múltiples causas de ascitis (tabla 370-1). En los niños las más comunes son las enfermedades hepática, renal y cardíaca, pero la ascitis también puede deberse a enfermedades cardíacas, traumatismos, infecciones o neoplasias.

La ascitis se caracteriza por la distensión abdominal. Una ascitis moderada puede provocar saciedad precoz y disnea. Se puede acumular una cantidad considerable de líquido intraperitoneal antes de que aparezcan los signos clásicos de la ascitis: protrusión en los flancos, matidez a la percusión, matidez cambiante, oleada líquida y «signo de chapoteo» (la percusión sobre el abdomen de una persona en decúbito supino por encima del ombligo se vuelve mate a medida que el paciente se posiciona en decúbito prono y el líquido ascítico se estanca en regiones declives). La herniación umbilical puede asociarse con ascitis a tensión. La ecografía permite detectar pequeñas cantidades de líquido ascítico.

La paracentesis abdominal puede ofrecer un alivio sintomático y puede ser diagnóstica de la causa de la ascitis. La determinación del gradiente de albúmina entre el suero y la ascitis puede ayudar a determinar la causa de la ascitis. Un gradiente superior a 1,1 g/dl (ascitis de gradiente elevado) es consistente con la ascitis debida a hipertensión portal, mientras que un gradiente <1,1 g/dl (ascitis de bajo gradiente) es indicativo de ascitis de etiología diferente a la hipertensión portal.

La evolución, el pronóstico y el tratamiento de la ascitis dependen por completo de su causa. En la mayoría de los pacientes el tratamiento consiste en la restricción del sodio en la dieta y tratamiento diurético

booksmedicos.org

Bibliografía

Abt PL, Rapaport-Kelz R, Desai NM, et al: Survival among pediatric liver transplant recipients: Impact of segmental grafts, *Liver Transpl* 10(10):1287-1293, 2004.

Austin MT, Leys CM, Feurer ID, et al: Liver transplantation for childhood hepatic malignancy: a review of the United Network for Organ Sharing (UNOS) database, *J Pediatr Surg* 41(1):182-186, 2006.

Baliga P, Alvarez S, Lindblad A, et al: Posttransplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: the SPLIT experience, *Liver Transpl* 10(11):1364-1371, 2004.

Demetris AJ: Banff Working Group: Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction, *Hepatology* 44(2):489-501, 2006.

Broelsch CE, Edmond JC, Whitington TF, et al: Application of reduced-size liver transplant as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants, *Ann Surg* 212:368-377, 1990.

Broelsch CE, Whitington PF, Emond JC, et al: Liver transplantation in children from living related donors: surgical techniques and results, *Ann Surg* 214:428, 1991.

Bucuvalas JD, Alonso E, Magee JC, et al: Improving long-term outcomes after liver transplantation in children, *Am J Transplant* 8:2506-2513, 2008.

Calne RY: Early Days of Liver Transplantation, *Am J Transplant* 8(9):1775-1778, 2008.

Chardot C, Serinet M-O: Prognosis of biliary atresia: what can be further improved? *J Pediatr* 148(4):432-435, 2006.

Dell-Olio D, Kelly DA: Calcineurin inhibitor minimization in pediatric liver allograft recipients, *Pediatr Transplant* 13:670-681, 2009.

Freeman RB, Wiesner RH, Roberts JP, et al: Improving liver allocation: MELD and PELD, *Am J Transplant* 4(Suppl 9):114-131, 2004.

Horslen S, Barr ML, Christensen LL, et al: Pediatric transplantation in the United States, 1996-2005, *Am J Transplant* 7(s1):1339-1358, 2007.

Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, et al: Comparative long-term evaluation of tacrolimus and cyclosporine in pediatric liver transplantation, *Transplantation* 70(4):617-625, 2000.

Kamdar KY, Rooney CM, Heslop HE: Posttransplant lymphoproliferative disease following liver transplantation, *Curr Opin Organ Transplant* 16(3):274-280, 2011.

Martin SR, Atkison P, Anand R, et al: Studies of pediatric liver transplantation 2002: patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of a first liver transplant in the United States and Canada, *Pediatr Transplant* 8(3):273-283, 2004.

Mazariegos GV, Reyes J, Marino IR, et al: Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients, *Transplantation* 63:243-249, 1997.

Mcdiarmid SV, Anand R, Lindblad AS, et al: Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation, *Transplantation* 74(2):173-181, 2002.

Moreno Gonzalez E, Garcia Garcia I, et al: Liver transplantation in patients with thrombosis of the portal, splenic or superior mesenteric venin, *Br J Surg* 80:81, 1993.

Neuberger J, Gimson A: Selfless adults and split donor livers, *Lancet* 370:299-300, 2007.

Ng WL, Fecteau A, Shepherd R, et al: Outcomes of 5-year survivors of pediatric liver transplantation: report on 461 children from a North American multicenter registry, *Pediatrics* 122:e1128-e1135, 2008.

Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, et al: Liver transplantation for hepatoblastoma: Results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience, *Pediatr Blood Cancer* 42(1):74-83, 2003.

Peeters PM, Sieders E, De Jong KP, et al: Comparison of outcome after pediatric liver transplantation for metabolic diseases and biliary atresia, *Eur J Pediatr Surg* 11(1):28-35, 2001.

Reyes J, Gerber D, Mazariegos GV, et al: Split liver transplantation: a comparison of ex vivo and in situ techniques, *J Pediatr Surg* 35(2):283-290, 2000.

Reyes J, Jain A, Mazariegos G, et al: Long-term results after conversion from cyclosporine to tacrolimus in pediatric liver transplantation for acute and chronic rejection, *Transplantation* 69:2573-2580, 2000.

Rogiers X, Malago M, Gawag K, et al: In situ splitting of cadaveric livers: the ultimate expansion of a limited donor pool, *Ann Surg* 224:331-341, 1996.

Schwartz R, Dameshek W: Drug-induced immunological tolerance, *Nature* 183:1682-1683, 1959.

Sokal EM, Caragiozoglou T, et al: Epstein-Barr virus serology and Epstein-Barr virus–associated lymphoproliferative disorders in pediatric liver transplant recipients, *Transplantation* 56:1294, 1993.

Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, et al: Acute liver failure in children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group, *J Pediatr* 148(5):652-658, 2006.

Starzl TE, Demetris AJ: Liver transplantation: a 31-year perspective. Part III, *Curr Probl Surg* 27:181-240, 1990.

Starzl TE, Demetris AJ, Trucco M, et al: Cell migration and chimerism after whole-organ transplantation: the basis of graft acceptance, *Hepatology* 17:1127-1152, 1993.

Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR, et al: The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of tolerance, *Surg Gynecol Obstet* 117:385-395, 1963.

Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, et al: A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement, *Surg Gynecol Obstet* 158:223-230, 1984.

Stratta RJ, Schaeffer MS, Markin RS, et al: Cytomegalovirus infection and disease after liver transplantation: an overview, *Dig Dis Sci* 37:673, 1992.

Todo S, Nery J, Yanaga K, et al: Extended preservation of human liver grafts with UW solution, *JAMA* 261:711-714, 1989.

United Network for Organ Sharing (UNOS)/Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN): Home page. http://www.unos.org.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Oelhafen KK, et al: Peritoneal bands: a review of anatomical distribution and clinical implications, *Am Surg* 78(4):377-384, 2012.

Pampal A, Yagmuriu A: Successful laparoscopic removal of mesenteric and omental cysts in toddlers: 3 cases with a literature review, *J Pediatr Surg* 47(8):e5-e8, 2012.

Zanchi C, Salierno P, Bellomo R: Primary acute omental torsion in an overweight girl, *J Pediatr* 160:525, 2012.

booksmedicos.org

Tabla 370-1 Causas de ascitis

HEPÁTICAS
Cirrosis
Fibrosis hepática congénita
Obstrucción de la vena porta
Insuficiencia hepática fulminante
Síndrome de Budd-Chiari
Enfermedad por depósito lisosómico
RENALES
Síndrome nefrótico
Uropatía obstructiva
Perforación del tracto urinario
Diálisis peritoneal
CARDÍACAS
Insuficiencia cardíaca
Pericarditis constrictiva
Membrana de la vena cava inferior
INFECCIOSAS
Absceso
Tuberculosis
Chlamydia
Esquistosomiasis
GASTROINTESTINALES
Infarto intestinal
Perforación
Enteropatía perdedora de proteínas
NEOPLÁSICAS
Linfoma
Neuroblastoma
GINECOLÓGICAS
Tumores de ovario
Torsión o rotura del ovario
PANCREÁTICAS
Pancreatitis
Rotura del conducto pancreático
VARIAS
Lupus eritematoso sistémico
Síndromes febriles recurrentes autoinflamatorios
Derivación ventriculoperitoneal
Ascitis eosinofílica
Ascitis quilosa
Hipotiroidismo

con espironolactona, añadiendo furosemida en los casos más graves. Los suplementos de albúmina también pueden ayudar a la movilización del líquido ascítico. Los casos resistentes pueden precisar paracentesis de gran volumen o derivación portosistémica intrahepática transyugular. El riesgo de peritonitis bacteriana espontánea aumenta cuando existe cualquier tipo de ascitis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

370.1 Ascitis quilosa

Jessica W. Wen y Chris A. Liacouras

La ascitis quilosa hace referencia al líquido peritoneal que contiene drenaje linfático con un aspecto lechoso característico, rico en triglicéridos. La ascitis quilosa se puede producir por una anomalía congénita, lesión u obstrucción de la porción intraabdominal del conducto torácico. Puede aparecer a cualquier edad, pero es infrecuente. En la población pediátrica la causa más frecuente es la malformación linfática. Su etiología engloba lesiones quirúrgicas a los linfáticos, traumatismos, cirrosis, bandas peritoneales, linfangiomatosis generalizada, procesos inflamatorios crónicos del intestino e infecciones por micobacterias. Los tumores malignos son una causa muy frecuente en los adultos, pero son raros en la población pediátrica. Las anomalías congénitas del sistema linfático pueden asociarse con los síndromes de Turner, Noonan, uñas amarillas y de Klippel-Trenaunay-Weber.

La forma de presentación más frecuente es la distensión abdominal indolora y puede acompañarse de escaso aumento de peso y deposiciones blandas. El edema periférico es frecuente. La ascitis quilosa masiva puede provocar edema escrotal, herniación inguinal y umbilical, así como dificultad respiratoria.

El diagnóstico se basa en la demostración de líquido ascítico lechoso, obtenido por paracentesis después de la alimentación grasa. El análisis del líquido ascítico mostrará un alto contenido de proteínas y triglicéridos, así como linfocitosis. En el caso de que el enfermo no haya ingerido nada por vía oral, el líquido puede tener un aspecto seroso. Es frecuente encontrar hipoalbuminemia, hipogammaglobulinemia y linfopenia.

El tratamiento consiste en administrar una dieta rica en proteínas y pobre en grasas, con suplementos de triglicéridos de cadena media, que se absorben directamente en la circulación portal y disminuyen la producción de linfa. La alimentación parenteral está indicada en el caso de que los trastornos nutricionales persistan a pesar de la alimentación oral y también para reducir de manera importante el flujo linfático y así facilitar el sellado en los lugares de fuga de la linfa. En la ascitis quilosa se ha utilizado la administración subcutánea de octreotida, un análogo de la somatostatina. El mecanismo no es totalmente conocido; sin embargo, disminuye el flujo sanguíneo intestinal, lo que reduce la presión portal y también inhibe la secreción linfática a través de receptores de somatostatina en la pared intestinal. La única indicación para repetir la paracentesis es la presencia de dificultad respiratoria debida a la distensión abdominal. La laparotomía puede estar indicada para detectar el lugar de la fuga si no se observa respuesta al tratamiento dietético y en el linfangiograma se identifica el punto de fuga.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 371
Peritonitis

Jessica W. Wen y Chris A. Liacouras

La inflamación del revestimiento peritoneal de la cavidad abdominal puede deberse a procesos infecciosos, autoinmunitarios, neoplásicos y químicos. La peritonitis infecciosa suele definirse como primaria (espontánea) o secundaria. En la primaria el foco de infección se localiza fuera del abdomen y llega a la cavidad peritoneal por vía hematógena, linfática o transmural. La peritonitis secundaria se inicia en la propia cavidad abdominal por la extensión o rotura de una víscera intraabdominal o de un absceso dentro de un órgano. El concepto de peritonitis terciaria hace referencia a una enfermedad difusa o localizada recidivante, y se asocia con peores pronósticos que la peritonitis secundaria.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes tienen dolor e hipersensibilidad abdominales, así como rigidez en la exploración. La peritonitis puede deberse a la rotura de una víscera hueca, como el apéndice o un divertículo de Meckel, a la alteración del peritoneo por un traumatismo o un catéter de diálisis peritoneal (DP), o a una peritonitis química por otro líquido corporal (como bilis y orina). La peritonitis meconial se describe en los capítulos 96.1 y 322. La peritonitis se considera una urgencia quirúrgica y requiere exploración y lavado del abdomen, salvo en la peritonitis bacteriana espontánea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Steinemann DC, Dindo D, Clavien PA, et al: Atraumatic chylous ascites: systematic review on symptoms and causes, *J Am Coll Surg* 212:899-905, 2011, e1–e4.

Yildirim AE, Altun R, Can S, et al: Idiopathic chylous ascites treated with total parenteral nutrition and octreotide. A case report and review of the literature, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23:961-963, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Draganov PC, Senousy BE: Evaluation and management of patients with refractory ascites, *World J Gastroenterol* 15:67-80, 2009.

Giefer MJ, Murray KF, Colletti RB: Pathophysiology, diagnosis, and management of pediatric ascites, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52(5):503-513, 2011.

Sabri M, Saps M, Peters JM: Pathophysiology and management of pediatric ascites, *Curr Gastroenterol Rep* 5:240-246, 2003.

booksmedicos.org

Bibliografía

Runyon BA: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update, *Hepatology* 49:2087-2107, 2009.

Singh S, Khardori NM: Intra-abdominal and pelvic emergencies, *Med Clin North Am* 96:1171-1191, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

371.1 Peritonitis aguda primaria

Jessica W. Wen y Chris A. Liacouras

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Se suele hablar de peritonitis primaria cuando hay una infección bacteriana de la cavidad peritoneal sin un foco intraabdominal claro. La mayoría de los pacientes son niños con ascitis secundaria a cirrosis y síndrome nefrótico. La infección puede deberse a la translocación de bacterias intestinales, así como a disfunción inmunitaria. De forma excepcional, la peritonitis primaria se produce en niños previamente sanos. Los neumococos (más frecuentes), estreptococos del grupo A, enterococos, estafilococos y bacterias entéricas gramnegativas, sobre todo *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae,* son los encontrados con mayor frecuencia. Las peritonitis por *Mycobacterium tuberculosis, Neisseria meningitidis* y *Mycobacterium bovis* son raras.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El comienzo puede ser insidioso o rápido y se manifiesta por fiebre, dolor abdominal y aspecto tóxico. Puede cursar con vómitos y diarrea. Es frecuente encontrar hipotensión y taquicardia, junto con una respiración superficial rápida debida al malestar. La palpación abdominal puede mostrar un signo de rebote doloroso y rigidez abdominal. Los sonidos abdominales son mínimos o están ausentes. Sin embargo, los signos y los síntomas pueden ser sutiles en ocasiones y se necesitan más controles en los pacientes cirróticos con ascitis que presentan leucocitosis, azoemia o acidosis metabólica inexplicadas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La leucocitosis periférica con predominio marcado de polimorfonucleares es frecuente, pero el número de leucocitos puede estar afectado por el hiperesplenismo previo en los enfermos cirróticos. Los pacientes con síndrome nefrótico suelen tener proteinuria, y una hipoalbuminemia en estos casos se asocia con mayor riesgo de peritonitis. La radiografía del abdomen muestra una dilatación de los intestinos grueso y delgado, con aumento de la separación entre las asas, secundario al engrosamiento de la pared intestinal. Puede resultar muy complicado distinguir la peritonitis primaria de la apendicitis en los enfermos sin antecedentes de síndrome nefrótico o cirrosis, por lo que el diagnóstico de peritonitis primaria se establece por TC, laparoscopia o laparotomía. En un niño con nefropatía o hepatopatía conocida y ascitis, la presencia de signos peritoneales justifica la necesidad de una paracentesis diagnóstica. El líquido infectado suele contener ≥250 leucocitos/mm^3, de los cuales más del 50% son polimorfonucleares.

La peritonitis primaria suele ser monomicrobiana. La presencia de flora bacteriana mixta en el líquido ascítico o de aire libre en la radiografía de abdomen, en niños en los que se sospecha peritonitis primaria, obliga a realizar una laparotomía para buscar una perforación como posible foco intraabdominal de infección. La inoculación de líquido ascítico obtenido en la paracentesis directamente en frascos de hemocultivo aumenta el rendimiento de los cultivos. Debe iniciarse de inmediato el tratamiento parenteral con antibióticos de amplio espectro, como cefotaxima, que se modificará en función del antibiograma (p. ej., vancomicina para el neumococo resistente). Este tratamiento debe prolongarse durante 10-14 días.

Una variante de la peritonitis primaria es la **ascitis neutrocítica con cultivo negativo,** que se caracteriza por un líquido ascítico con recuento citológico superior a 500 células/mm^3, un cultivo negativo, ausencia de foco intraabdominal de infección y ausencia de tratamiento antibiótico previo. Se debe tratar de forma parecida a la peritonitis primaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

371.2 Peritonitis aguda secundaria

Jessica W. Wen y Chris A. Liacouras

Este cuadro suele deberse a la entrada de bacterias entéricas en la cavidad peritoneal a través de un defecto necrótico de la pared intestinal o de otra víscera obstruida o infartada, o tras la rotura de un absceso visceral intraabdominal. Lo más frecuente es que este tipo de peritonitis sea secundaria a la perforación del apéndice. Otras causas pueden ser las hernias incarceradas, la rotura de un divertículo de Meckel, el vólvulo del intestino medio, la invaginación, el síndrome hemolítico urémico, la úlcera péptica, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colecistitis necrosante, la enterocolitis necrosante, la tiflitis y la perforación traumática.

La peritonitis neonatal suele aparecer como complicación de la enterocolitis necrosante, pero puede asociarse a íleo meconial o a la rotura espontánea (o inducida por indometacina) del estómago o del intestino. Después de la pubertad, las bacterias del aparato genital femenino *(Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis)* pueden llegar hasta la cavidad peritoneal a través de la trompa de Falopio y provocar una peritonitis secundaria. La presencia de un cuerpo extraño, como un catéter ventriculoperitoneal o un catéter de DP puede aumentar el riesgo de peritonitis, ya que los microorganismos de la piel, como *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus* y *Candida albicans,* pueden contaminar la derivación. La peritonitis secundaria es consecuencia de los efectos tóxicos directos de las bacterias, así como de la liberación sistémica de mediadores inflamatorios en respuesta a los microorganismos y sus productos (lipopolisacárido/endotoxina). El desarrollo de sepsis depende de varios factores del huésped y de la enfermedad, así como de la rapidez del tratamiento antibiótico y quirúrgico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas característicos son similares a los de la peritonitis primaria y consisten en fiebre, dolor abdominal difuso, náuseas y vómitos. Los signos físicos de la inflamación peritoneal son dolor de rebote, rigidez de la pared abdominal, escasez de movimientos corporales (el niño está tumbado y quieto) y disminución o ausencia de los sonidos intestinales debido al íleo paralítico. La exudación masiva del líquido hacia la cavidad peritoneal, así como la liberación sistémica de sustancias vasodilatadoras, puede desencadenar rápidamente un cuadro de shock. Es frecuente encontrar un aspecto tóxico, irritabilidad y agitación. Pueden aparecer atelectasia en las bases y cortocircuitos intrapulmonares, con progresión a síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Las pruebas de laboratorio muestran un recuento periférico de leucocitos >12.000/mm^3, con un predominio notable de polimorfonucleares. En la radiografía de abdomen se observa aire libre en la cavidad peritoneal, signos de íleo u obstrucción, líquido peritoneal y borramiento de la sombra del psoas. Otros hallazgos en el líquido peritoneal sugestivos de peritonitis secundaria son la elevación de las proteínas totales (>1 g/dl) y la disminución de la concentración de glucosa (<50 mg/dl).

TRATAMIENTO

Se debe iniciar de inmediato la reanimación agresiva con líquidos y el soporte de la función cardiovascular. Es indispensable estabilizar al paciente antes de la intervención quirúrgica. El tratamiento antibiótico debe cubrir los microorganismos que predominan en el foco sospechoso de infección. A diferencia de la peritonitis primaria, la peritonitis secundaria es típicamente polimicrobiana. En el caso de perforación en la porción inferior del tracto gastrointestinal, la combinación de ampicilina, gentamicina y clindamicina o metronidazol cubre bien las infecciones por *E. coli, Klebsiella* y *Bacteroides* spp., así como por enterococos. Una alternativa consiste en ticarcilina-clavulánico y un aminoglucósido o piperacilina/tazobactam. La cirugía de reparación de la víscera perforada se realiza después de estabilizar al paciente e iniciar el tratamiento antibiótico. Los cultivos intraoperatorios del líquido peritoneal indican si es preciso cambiar el antibiótico. El tratamiento empírico para la peritonitis relacionada con el catéter de diálisis peritoneal puede incluir cefepima o cefazolina intraperitoneal más ceftazidima. Se pueden prevenir las infecciones graves por los catéteres de diálisis peritoneal con una buena higiene del catéter y una retirada/sustitución temprana si hay signos de infección progresiva.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Singh S, Khardori NM: Intra-abdominal and pelvic emergencies, *Med Clin North Am* 96:1171-1191, 2012.

Warady BA, Bakkaloglu S, Newland J, et al: Consensus guidelines for the prevention and treatment of catheter-related infections and peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis: 2012 update, *Perit Dial Int* 32(Suppl 2):S32-S86, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Feagins LA, Holubar SD, Kane SV, et al: Current strategies in the management of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease, *Clin Gastroenterol Hepatol* 9:842-850, 2011.

booksmedicos.org

371.3 Peritonitis aguda secundaria localizada (absceso peritoneal)

Jessica W. Wen y Chris A. Liacouras

ETIOLOGÍA

Los abscesos intraabdominales aparecen con menor frecuencia en los lactantes y en los niños que en los adultos, pero pueden producirse en las vísceras intraabdominales (hígado, bazo, riñones, páncreas, trompas de Falopio y ovarios) o en los espacios interintestinal, periapendicular, subdiafragmático, subhepático, pélvico o retroperitoneal. Los abscesos periapendiculares y pélvicos suelen deberse a una perforación del apéndice. La inflamación transmural, con aparición de fístulas, puede provocar que surjan abscesos intraabdominales en los niños con enfermedad intestinal inflamatoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre prolongada, la anorexia, los vómitos y la astenia hacen pensar en un absceso intraabdominal. El recuento periférico de leucocitos es alto, al igual que la velocidad de sedimentación eritrocitaria. El absceso apendicular se asocia a dolor localizado y a una masa palpable en la fosa ilíaca derecha.

La distensión abdominal, el tenesmo rectal, asociado o no a la emisión de pequeñas cantidades de heces mucosas, y la irritación vesical sugieren un absceso pélvico. El tacto rectal puede revelar una masa dolorosa anterior. Las acumulaciones de gas en el espacio subfrénico, la atelectasia basal, la elevación del hemidiafragma y el derrame pleural pueden asociarse al absceso subdiafragmático. El absceso del psoas puede originarse por extensión de la infección procedente de una apendicitis retroperitoneal, enfermedad de Crohn o absceso perirrenal o intrarrenal. Los signos abdominales pueden ser mínimos y se presentan en forma de cojera, dolor en la cadera y fiebre. La ecografía, la TC y la RM permiten localizar el absceso intraabdominal; la RM proporciona la mejor resolución para valorar la extensión de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Se debe drenar el absceso y administrar un tratamiento antibiótico adecuado. El drenaje se puede realizar con control radiológico (ecografía o TC) y se puede dejar un catéter permanente, o bien quirúrgicamente, dependiendo de la localización del absceso. Se instaura una cobertura antibiótica inicial de amplio espectro con ampicilina, gentamicina y clindamicina o ciprofloxacino y metronidazol, que se modificará en función de los resultados del antibiograma. El tratamiento de la rotura apendicular complicada con la formación de un absceso puede resultar problemático, ya que la presencia del flemón intestinal puede dificultar la resección quirúrgica. Dicho tratamiento suele consistir en la administración intensiva de antibióticos durante 4-6 semanas seguida de una apendicectomía de intervalo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 372
Hernia epigástrica

John J. Aiken y Keith T. Oldham

Las hernias epigástricas son hernias ventrales en la línea media de la pared abdominal, entre la apófisis xifoides y el ombligo. Las hernias epigástricas se deben a defectos en las fibras que se cruzan en la línea alba y tienen mayor probabilidad de ser congénitas que adquiridas. Como la mayoría de las hernias epigástricas son pequeñas y asintomáticas, se desconoce su verdadera incidencia, pero se ha descrito que varía en la infancia desde menos del 1% hasta el 5%. Las hernias epigástricas pueden ser únicas o múltiples y tienen una frecuencia dos a tres veces superior en los niños que en las niñas. Por lo general, el defecto contiene sólo grasa preperitoneal sin un saco peritoneal ni vísceras abdominales. Las hernias epigástricas (a través de una incisión) pueden producirse en un sitio de incisión previa o asociarse con derivaciones ventriculoperitoneales.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las hernias epigástricas suelen presentarse en los niños pequeños como una masa visible o palpable en la línea media, entre el ombligo y la apófisis xifoides, observada por los padres o por el médico de atención primaria. La masa es casi siempre pequeña (<1 cm) y asintomática. Suele estar siempre presente, pero es más evidente en los momentos de irritabilidad o cuando el niño hace prensa abdominal. En ocasiones, la masa es intermitente y el niño dice sentir dolor en el sitio de la hernia. La exploración física demuestra una masa firme, directamente en la línea media, en cualquier sitio entre el ombligo y la apófisis xifoides. Por lo general, las hernias epigástricas contienen sólo grasa preperitoneal y no se pueden reducir debido al pequeño tamaño del defecto fascial. Pocas veces se observa un defecto fascial sin una masa palpable. La masa puede ser intermitente si la grasa se reduce con la relajación de los músculos abdominales. La herniación de los intestinos o de las vísceras abdominales en una hernia epigástrica sería muy infrecuente. La masa puede ser dolorosa en la exploración, pero no es frecuente la estrangulación de los contenidos de la hernia. La exploración física es casi siempre diagnóstica y no se requieren estudios de imagen.

La historia natural de las hernias epigástricas es un aumento de tamaño gradual en el tiempo a medida que se va expulsando de modo intermitente más grasa preperitoneal a través del defecto al hacer esfuerzos de prensa abdominal o cuando se produce un aumento de la presión intraabdominal. Sin tratar, el defecto puede aumentar de tamaño y permitir la herniación de vísceras intraabdominales en el interior de un saco peritoneal. Las hernias epigástricas no se resuelven espontáneamente y, por tanto, la reparación quirúrgica es el tratamiento recomendado.

Se debe marcar cuidadosamente el sitio antes de la intervención porque la masa y el defecto pueden ser difíciles de localizar después de la inducción de la anestesia. Se efectúa una incisión transversal limitada sobre la masa y se realiza la disección para delimitar los bordes del defecto fascial. Si hay grasa herniada, se libera por disección de los tejidos subcutáneos y se puede reducir o ligar y extirpar. El defecto se cierra utilizando una sutura absorbible. La piel se cierra con una sutura intradérmica absorbible. Las complicaciones postoperatorias son infrecuentes y la tasa de recidiva es baja.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

372.1 Hernia a través de una incisión

John J. Aiken y Keith T. Oldham

La aparición de una hernia en el lugar de una laparotomía previa no es frecuente en la infancia. Entre los factores que aumentan el riesgo de la hernia a través de la incisión se incluyen el aumento de la presión intraabdominal, la infección de la herida y la incisión en la línea media. Es preferible realizar incisiones abdominales transversales por su mayor resistencia y vascularización sanguínea, que reducen la probabilidad de infección de la herida y de hernia por la incisión. Aunque la mayoría de estas hernias necesitará reparación quirúrgica, la intervención se debe retrasar hasta que el estado clínico del niño sea óptimo. Algunas desaparecen, sobre todo las de los lactantes. Algunos autores recomiendan el vendaje elástico para evitar el crecimiento de la hernia y facilitar su curación espontánea. Los recién nacidos con defectos de la pared abdominal tienen mayor tendencia a desarrollar hernias a través de una incisión. El tratamiento inicial debe ser conservador y la intervención se aplazará hasta alrededor del primer año de vida. La incarceración es excepcional, pero constituye una indicación urgente de cirugía reparadora.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Singh S, Khardori NM: Intra-abdominal and pelvic emergencies, *Med Clin North Am* 96:1171-1191, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Coats RD, Helikson MA, Burd RS: Presentation and management of epigastric hernias in children, *J Pediatr Surg* 35:1754-1756, 2000.

Richards AT, Quinn TH, Fitzgibbons RJ Jr: Epigastric hernias. In Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, et al, editors: *Greenfield's surgery: scientific principles and practice*, ed 4, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins, pp 1201-1202.

Skandalakis J, Gray SQW, Rickets R: The anterior abdominal wall. In Skandalakis JG, editor: *Embryology for surgeons*, ed 2, Baltimore, 1994, Williams & Wilkins, pp 540-593.

booksmedicos.org

Bibliografía

Coats RD, Helikson MA, Burd RS: Presentation and management of epigastric hernias in children, *J Pediatr Surg* 35:1754-1756, 2000.

Neblett KW, Holcomb TM: Umbilical and other abdominal wall hernias. In Ashcraft KW, Holder TM, editors: *Pediatric surgery*, Philadelphia, 1993, WB Saunders, pp 557-561.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El aparato respiratorio

PARTE XIX

Sección 1

Desarrollo y función

Capítulo 373

Fisiopatología y regulación respiratoria

Ashok P. Sarnaik, Sabrina M. Heidemann y Jeff A. Clark

El aparato respiratorio sirve para aportar oxígeno suficiente para satisfacer las demandas metabólicas y eliminar el dióxido de carbono. Las alteraciones de cualquiera de los múltiples procesos (como la ventilación, la perfusión y la difusión) que participan en la oxigenación tisular y la eliminación del dióxido de carbono pueden producir insuficiencia respiratoria. Los cambios de la fisiología y la anatomía del mecanismo de control respiratorio, la dinámica de las vías respiratorias y las características del parénquima pulmonar dependientes de la edad y el crecimiento tienen una profunda influencia sobre las manifestaciones fisiopatológicas de la enfermedad. Las vías respiratorias de menor tamaño, una pared torácica más distensible y un escaso estímulo hipóxico hacen que el lactante sea más vulnerable que un niño de mayor edad con una enfermedad de gravedad similar.

Puede identificarse dificultad respiratoria por la presencia de signos como cianosis, aleteo nasal, quejidos, taquipnea, sibilancias, tiraje y estridor. Puede existir insuficiencia respiratoria sin dificultad respiratoria; un paciente con alteraciones del sistema nervioso central (SNC) o una enfermedad o agotamiento neuromuscular podría no ser capaz de desarrollar un esfuerzo suficiente como para que la dificultad respiratoria sea aparente. Un niño que parece tener dificultad respiratoria puede no tener una enfermedad respiratoria; un paciente con acidosis metabólica primaria (cetoacidosis diabética) o estados de excitación del SNC (encefalitis) puede presentar dificultad respiratoria grave sin enfermedad respiratoria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

373.1 Volúmenes y capacidades pulmonares en estado sano y enfermo

Ashok P. Sarnaik, Jeff A. Clark y Sabrina M. Heidemann

Tradicionalmente los volúmenes pulmonares se miden con una espirometría (fig. 373-1). El **volumen corriente (V_C)** es la cantidad de aire que entra y sale de los pulmones durante cada respiración; en reposo el Vc generalmente es de 6-7 ml/kg de peso corporal. La **capacidad inspiratoria** es la cantidad de aire inspirado mediante esfuerzo inspiratorio máximo tras una espiración normal. El **volumen de reserva espiratorio** es la cantidad de aire espirado mediante un esfuerzo espiratorio máximo tras una espiración normal. El volumen de gas que permanece en los pulmones tras una espiración máxima es el **volumen residual.** La **capacidad vital** se define como la cantidad de aire que entra y sale de los pulmones con una inspiración y una espiración máximas. La capacidad vital, la capacidad inspiratoria y el volumen de reserva espiratorio están reducidos en las enfermedades pulmonares, pero también dependen del esfuerzo que se realiza. La **capacidad pulmonar total** es el volumen de gas que ocupan los pulmones tras una inspiración máxima.

La **relación flujo-volumen** es un método útil para detectar a la cabecera del paciente o en la consulta una mecánica pulmonar anormal y la respuesta al tratamiento con dispositivos relativamente económicos y fáciles de usar. Después de la inspiración máxima el paciente realiza una espiración forzada a través de una boquilla hacia el dispositivo hasta que se alcanza el VR, seguido por una inspiración máxima (fig. 373-2). Se representa gráficamente el flujo en función del volumen. El **flujo espiratorio forzado máximo ($FEF_{máx}$)** se genera en la parte temprana de la espiración, y es un indicador de obstrucción de las vías respiratorias de uso habitual en el asma y en otras lesiones obstructivas. Siempre que se genere una presión máxima de forma constante durante la espiración, la disminución del flujo es un reflejo del aumento de la resistencia de las

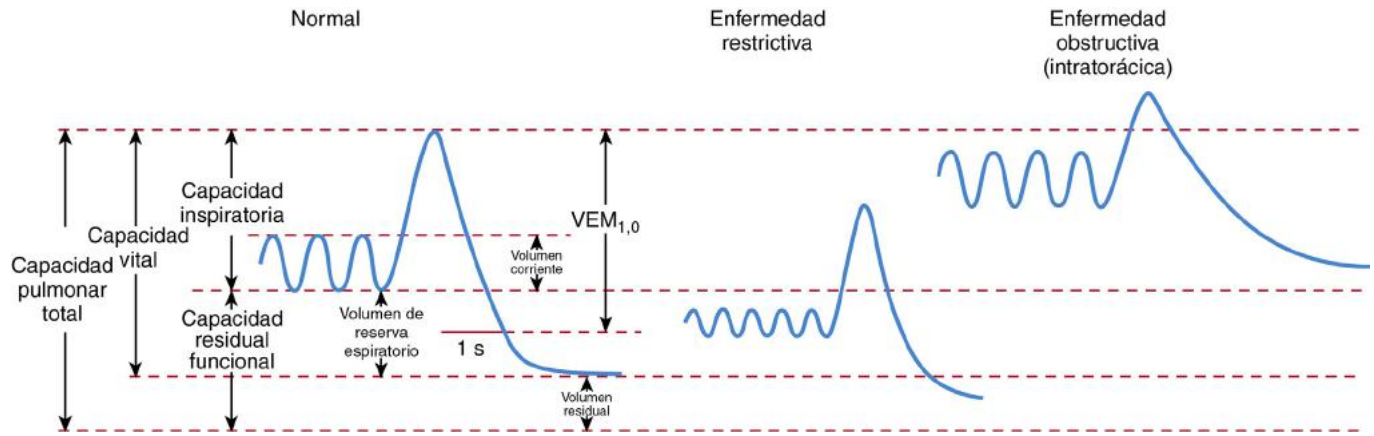

Figura 373-1 **Espirometría que muestra los volúmenes y las capacidades pulmonares.** $VEM_{1,0}$ es el volumen máximo expulsado en 1 segundo después de la inspiración máxima. Las enfermedades restrictivas habitualmente se asocian a disminución de los volúmenes y las capacidades pulmonares. La obstrucción de las vías respiratorias intratorácica se asocia a atrapamiento aéreo y aumento anormal de la capacidad residual funcional y el volumen residual. Hay disminución de $VEM_{1,0}$ y de la capacidad vital en las enfermedades restrictivas y obstructivas. El cociente de $VEM_{1,0}$ entre la capacidad vital es normal en las enfermedades restrictivas, aunque está reducido en las enfermedades obstructivas. VEM, volumen espiratorio máximo.

booksmedicos.org

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Bibliografía

West JB: *Respiratory physiology: the essentials*, ed 8, Baltimore, 2008, Lippincott Williams and Wilkins.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

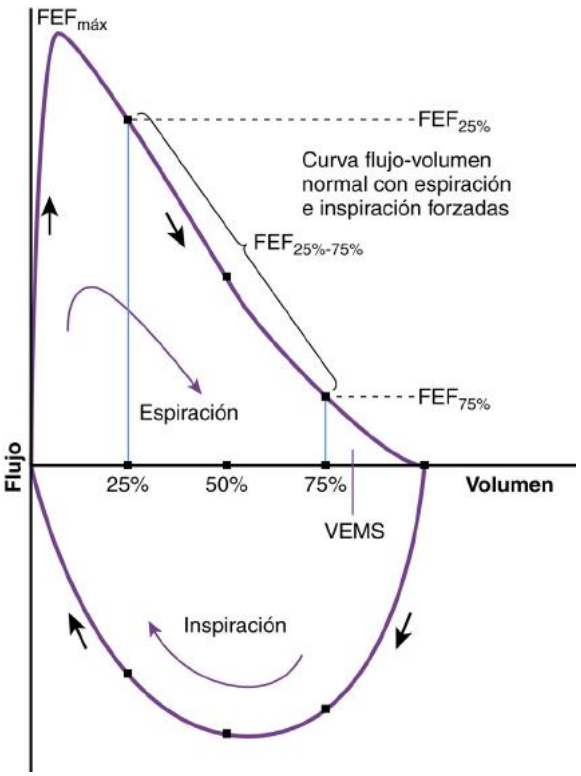

Figura 373-2 Curva flujo-volumen de una persona normal realizada después de una inspiración máxima seguida por una espiración completa y forzada y una inspiración completa y forzada. $FEF_{máx}$ representa el flujo máximo durante la espiración. Esto se consigue poco después del inicio de la espiración. La disminución del flujo espiratorio es gradual hasta que llega a cero cuando ya ha finalizado la espiración. $FEF_{25\%-75\%}$ representa el flujo medio desde el 25% ($FEF_{25\%}$) hasta el 75% ($FEF_{75\%}$) del volumen espiratorio máximo expulsado (VEM), también denominado *capacidad vital forzada* (CVF). VEMS es la magnitud del volumen después de 1 segundo de espiración forzada. Normalmente VEMS es aproximadamente el 80% de la CVF.

vías respiratorias. El volumen total expulsado durante esta maniobra es la **capacidad vital forzada (CVF).** El **volumen espiratorio máximo en 1 s** se denomina **VEMS.** El cociente VEMS/CVF se expresa como porcentaje de la CVF. $FEF_{25\%-75\%}$ es el flujo medio entre el 25% y el 75% de CVF y se considera que es relativamente independiente del esfuerzo. Los valores individuales y las formas de las curvas flujo-volumen muestran cambios característicos en los trastornos respiratorios obstructivos y restrictivos (fig. 373-3). En la obstrucción de las vías respiratorias intrapulmonares, como en el asma y la fibrosis quística, hay reducción de $FEF_{máx}$, $FEF_{25\%-75\%}$, CVF y VEMS/CVF. Además, hay una concavidad característica en la porción media de la curva espiratoria. En las neumopatías intersticiales, como la neumonía intersticial (v. cap. 399.5) y la cifoescoliosis (v. cap. 417.5), hay disminución de CVF con mantenimiento relativo del flujo respiratorio y de VEMS/CVF. La curva flujo-volumen adopta una forma oblonga en sentido vertical en comparación con su forma normal. Los cambios de la forma de la curva flujo-volumen y de los valores individuales dependen del tipo de enfermedad y de su gravedad. Las mediciones seriadas ofrecen información útil sobre la evolución de la enfermedad y su respuesta al tratamiento.

La **capacidad residual funcional (CRF)** es la cantidad de aire que queda en los pulmones tras una espiración normal. La CRF tiene importantes consecuencias fisiopatológicas. La composición del gas alveolar varía durante la inspiración y la espiración. Al entrar el gas atmosférico en los pulmones durante la inspiración aumenta la **P_{O_2} alveolar** (PA_{O_2}) y disminuye la **P_{CO_2} alveolar** (PA_{CO_2}). Durante la espiración disminuye la PA_{O_2} y aumenta la PA_{CO_2}, a medida que la sangre capilar pulmonar continúa retirando oxígeno y añadiendo CO_2 en los alveolos (fig. 373-4). La CRF actúa como amortiguador, minimizando los cambios en la PA_{O_2} y la PA_{CO_2} durante la inspiración y la espiración. La CRF constituye el ambiente disponible para que la sangre capilar pulmonar realice el intercambio gaseoso en cualquier momento.

En las enfermedades alveolares intersticiales y las deformidades torácicas hay disminución de la CRF. La principal consecuencia fisiopatológica de la reducción de la CRF es la **hipoxemia.** Una CRF reducida causa una reducción brusca de la PA_{O_2} durante la espiración debido a que hay poco volumen disponible para el intercambio gaseoso. La P_{O_2} de la sangre capilar pulmonar, por tanto, disminuye de forma excesiva durante la espiración, lo cual produce un descenso en la P_{O_2} **arterial** (Pa_{O_2}). Un aumento de la PA_{O_2} (y, por tanto, de la PaO_2) durante la inspiración no

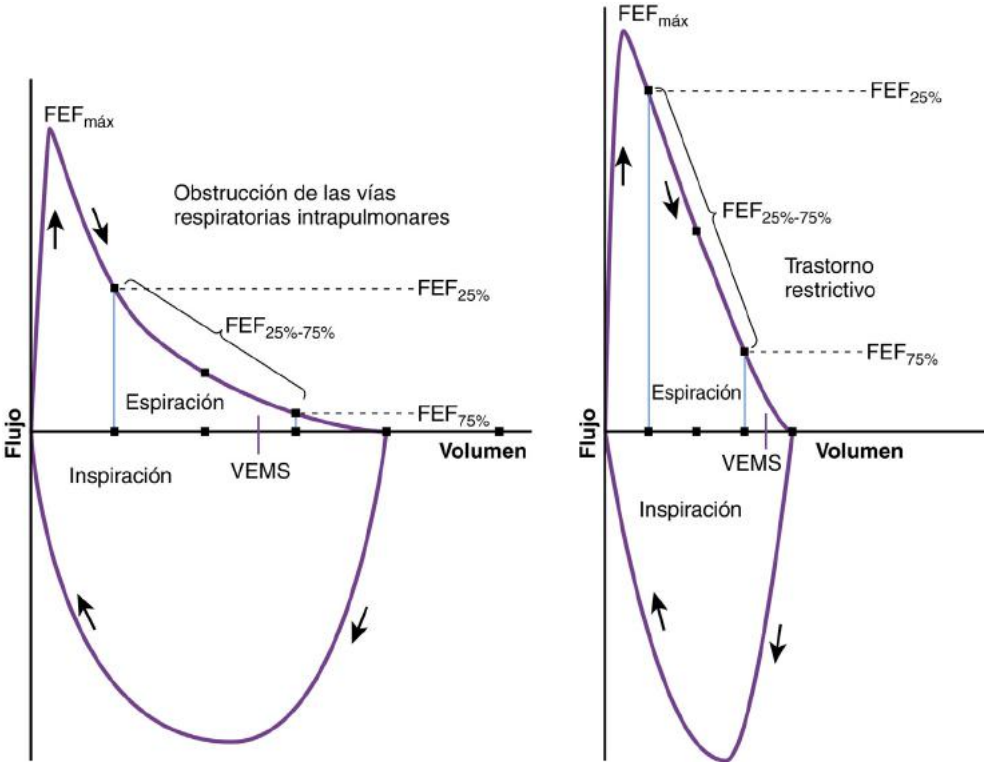

Figura 373-3 Curvas flujo-volumen en la obstrucción de las vías respiratorias intrapulmonares y los trastornos restrictivos. Obsérvese que en la obstrucción de las vías respiratorias intrapulmonares hay disminución de $FEF_{máx}$, $FEF_{25\%-75}$ y VEMS/CVF%. La porción media de la curva espiratoria es cóncava. En el trastorno restrictivo la curva flujo-volumen adopta una forma más oblonga en sentido vertical, con reducción de CVF pero no de VEMS/CVF%. Los flujos espiratorios e inspiratorios están relativamente poco alterados. FEF, flujo espiratorio forzado; VEM, volumen espiratorio máximo; CVF, capacidad vital forzada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

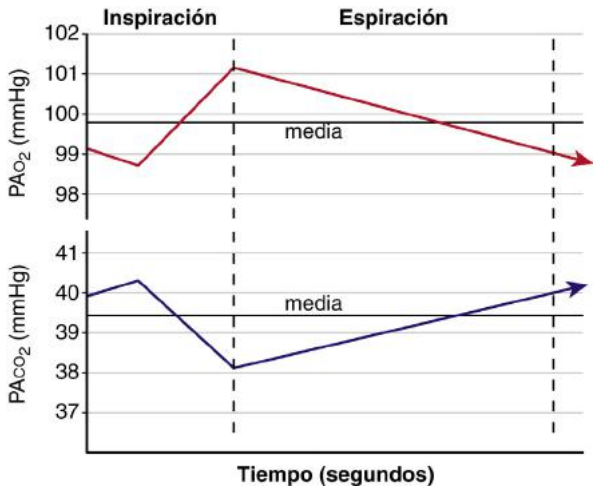

Figura 373-4 La P_{O_2} alveolar aumenta y la P_{CO_2} disminuye en inspiración, a medida que entra en los pulmones aire atmosférico nuevo. En la espiración se producen los cambios contrarios porque la sangre capilar pulmonar sigue retirando O_2 de los alveolos y añadiendo CO_2 sin enriquecimiento atmosférico. Obsérvese que durante la primera parte de la inspiración la P_{O_2} sigue disminuyendo y la P_{CO_2} sigue aumentando debido a la inspiración del espacio muerto, que está ocupado por el gas expulsado previamente. *(Modificada de Comroe JH:* Physiology of respiration, *2.ª ed., Chicago, 1974, Year Book Medical Publishers, pág. 12.)*

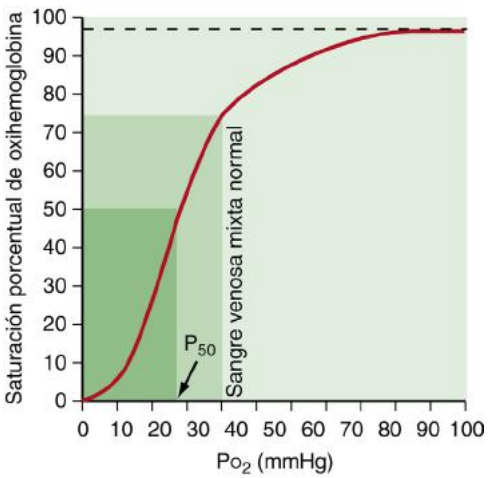

Figura 373-5 Curva de disociación de oxihemoglobina. El valor de P_{50} de la sangre del adulto es de aproximadamente 27 mmHg. En condiciones basales la sangre venosa mixta tiene una P_{O_2} de 40 mmHg y una saturación de la oxihemoglobina del 75%. En la sangre arterial estos valores son 100 mmHg y del 97,5%, respectivamente. Obsérvese que hay una disminución brusca de la saturación de la oxihemoglobina con valores de P_{aO_2} <50 mmHg, aunque se obtiene un aumento relativamente pequeño de la saturación con P_{O_2} >70 mmHg.

puede compensar la disminución de la PaO_2 durante la espiración. La explicación de este hecho reside en la forma de la curva de disociación de la O_2-hemoglobina (Hb), que es sigmoidea (fig. 373-5). Debido a que la mayoría del oxígeno en la sangre se encuentra combinado con la hemoglobina, es el porcentaje de **oxihemoglobina (So_2)** lo que se mide, más que la P_{O_2}. Mientras que un aumento en la Pa_{O_2} no puede aumentar la saturación de oxígeno de la hemoglobina en más del 100%, existe una desaturación brusca de la Hb por debajo de 50 mmHg de P_{O_2}; por tanto, la So_2 reducida durante la espiración como consecuencia de una CRF baja causa desaturación arterial e hipoxemia totales. Las consecuencias fisiopatológicas de la reducción de la CRF se alivian aplicando **presión positiva al final de la espiración (PEEP)** y aumentando el tiempo inspiratorio durante la ventilación mecánica.

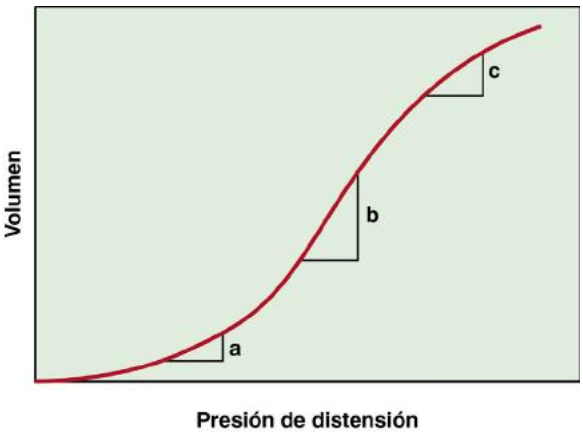

Figura 373-6 La distensibilidad pulmonar depende significativamente de la capacidad residual funcional (CRF). El mismo cambio de presión se asocia a un menor cambio de volumen cuando la CRF está reducida anormalmente *(a)* o aumentada anormalmente *(c)* en comparación con el estado normal *(b)*.

La relación presión-volumen pulmonar depende mucho de la CRF (fig. 373-6). La distensibilidad pulmonar se reduce cuando la CRF está reducida o aumentada de forma anómala.

La CRF está aumentada anormalmente en la obstrucción de las vías respiratorias intratorácicas, lo cual produce una espiración incompleta, y está disminuida anormalmente en las enfermedades alveolares e intersticiales. Con una CRF excesivamente baja o alta, la respiración a Vc requiere presiones de inflado más elevadas que con una CRF normal. Las alteraciones de la CRF producen un aumento del trabajo respiratorio con la respiración espontánea y un incremento del barotraumatismo en la ventilación mecánica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

373.2 Pared torácica

Ashok P. Sarnaik, Sabrina M. Heidemann y Jeff A. Clark

La pared torácica y el diafragma del lactante están en una situación de desventaja mecánica en comparación con los del adulto cuando es necesario aumentar el volumen torácico (y, por tanto, el volumen pulmonar). Las costillas del lactante tienen una orientación mucho más horizontal y el diafragma es más plano y tiene menos forma de cúpula. Por tanto, el lactante no puede duplicar la eficiencia del movimiento superior y externo de las costillas con orientación oblicua y el desplazamiento inferior del diafragma con forma de cúpula del adulto para expandir la capacidad torácica. Además, la caja torácica del lactante es más blanda y, por tanto, más distensible que la caja torácica del adulto. Aunque una pared torácica blanda, con gran distensibilidad, es beneficiosa para el recién nacido en su paso por el canal del parto y permite el futuro crecimiento pulmonar, hace que el lactante pequeño sea vulnerable en determinadas situaciones patológicas. La distensibilidad de la pared torácica es un determinante fundamental de la CRF. Debido a que la pared torácica y los pulmones se recuperan en direcciones opuestas en reposo, se alcanza la CRF en el punto en el que el retroceso elástico hacia el exterior de la caja torácica contrarresta el retroceso pulmonar hacia el interior. Este equilibrio se logra en un volumen pulmonar menor en un lactante pequeño debido a la distensibilidad extremadamente elevada comparada con los niños de mayor edad (fig. 373-7). La CRF medida en los lactantes es mayor de lo esperado debido a que los músculos de éstos mantienen la caja torácica en una posición ligeramente inspiratoria en todo momento. Además, en los lactantes pequeños se produce cierto atrapamiento aéreo durante la espiración.

La elevada distensibilidad de la pared torácica es una desventaja diferencial del lactante pequeño en determinadas situaciones patológicas.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bush A: Update in pediatric lung disease 2006, *Am J Respir Crit Care Med* 175(6):532-540, 2007.

Carroll JL, Agarwal A: Development of respiratory control in infants, *Paediatr Respir Rev* 11:199-207, 2010.

Carskadon MA, Dement WC: Normal human sleep: an overview. In Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors: *Principles and practice of sleep medicine*, ed 3, Philadelphia, 2000, WB Saunders, pp 15-25.

Chokroverty S: Physiology of sleep. In Chokroverty S, Daroff RB, editors: *Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations, and clinical aspects*, ed 2, Boston, 1999, Butterworth-Heinemann, pp 95-126.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

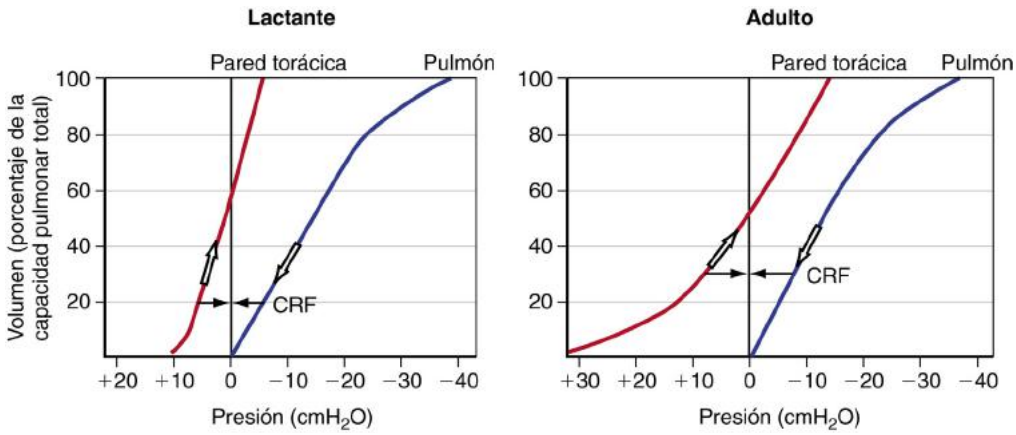

Figura 373-7 Representación esquemática de la interacción entre el retroceso de la pared torácica y el del pulmón en lactantes y adultos. El retroceso elástico de una pared torácica relativamente más distensible es compensado por el retroceso pulmonar a un menor volumen (CRF) en lactantes que en adultos. CRF, capacidad residual funcional.

Una disminución del tono muscular, como la que se produce en el sueño de *movimientos oculares rápidos (REM)* y en la depresión del SNC, permite una mayor retracción de la pared torácica debido a una menor oposición al retroceso pulmonar; en estos casos la CRF disminuye. Los músculos respiratorios de los lactantes apenas están preparados para mantener grandes cargas de trabajo. Se fatigan más fácilmente que los de los niños de mayor edad, lo cual limita su capacidad de mantener una ventilación adecuada en la enfermedad pulmonar. En las enfermedades con escasa distensibilidad pulmonar (atelectasia, edema pulmonar), el excesivo retroceso pulmonar produce una mayor retracción de la blanda pared torácica y una mayor pérdida de CRF que en niños mayores y adultos con paredes torácicas más rígidas. El aumento de la presión intratorácica negativa requerida para superar la resistencia de las vías respiratorias en la obstrucción de las vías respiratorias superiores también produce un mayor retroceso de la pared torácica y una reducción de la CRF en los lactantes pequeños. La aplicación de PEEP es beneficiosa en dichas situaciones para la estabilización de la pared torácica y la recuperación de la CRF.

Los lactantes pequeños no toleran las cargas respiratorias mantenidas tan bien como los niños mayores y los adultos. La ontogenia de los músculos respiratorios se caracteriza por cambios en la composición de los tipos de fibras musculares en el diafragma y en los intercostales durante toda la lactancia. Las fibras de tipo I son de contracción lenta y tienen elevada capacidad oxidativa, y las fibras de tipo II son de contracción rápida y tienen baja capacidad oxidativa. Las fibras de tipo I tienen una contractilidad baja pero son más resistentes a la fatiga. Las fibras de tipo II tienen mayor contractilidad pero son más propensas a la fatiga. La proporción de fibras de tipo I en el diafragma y los intercostales de los lactantes prematuros es de sólo aproximadamente el 10%. Esto aumenta hasta aproximadamente el 25% en recién nacidos a término y aproximadamente el 50% en niños mayores de 2 años. Por tanto, los músculos respiratorios de recién nacidos prematuros y lactantes pequeños son más susceptibles a la fatiga, lo que lleva a una descompensación más temprana.

En determinadas situaciones patológicas se producen alteraciones de la pared torácica. La inestabilidad de la pared torácica puede ser consecuencia de un traumatismo (fractura costal, toracotomía) y de enfermedades neuromusculares que producen debilidad muscular intercostal y diafragmática. La mayor distensibilidad de la pared torácica hace que estos niños sean más vulnerables a las descompensaciones respiratorias cuando tienen enfermedades pulmonares similares que niños mayores y adultos con paredes torácicas más rígidas. Los niños con paredes rígidas, no distensibles (distrofia torácica asfixiante de Jeune [v. caps. 417.3 y 700] y acondroplasia [v. cap. 417.4]) tienen volúmenes y capacidades pulmonares muy reducidos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

373.3 Mecánica pulmonar y trabajo respiratorio en estado sano y enfermo

Ashok P. Sarnaik, Sabrina M. Heidemann y Jeff A. Clark

Para que el aire entre y salga de los pulmones se requiere un gradiente de presión suficiente entre los alveolos y la atmósfera durante la inspiración y la espiración. Parte del gradiente de presión es necesario para superar la elastancia del pulmón y de la pared torácica; otra parte es necesaria para superar la resistencia de las vías respiratorias. La **elastancia** se refiere a la propiedad de una sustancia de oponerse a la deformación o el estiramiento. Se calcula como cambio de presión (ΔP) dividido por el cambio de volumen (ΔV). El retroceso elástico es la propiedad de una sustancia que la permite recuperar su estado original cuando ya no está sometida a presión. La **distensibilidad** (ΔV ÷ ΔP) es la inversa de la elastancia. En el contexto del parénquima pulmonar, las vías respiratorias y la pared torácica, la distensibilidad se refiere a su capacidad de distenderse. La **resistencia** se calcula como la presión necesaria para generar un flujo de gas a través de las vías respiratorias. La resistencia al flujo laminar está regida por la *ley de Poiseuille,* según la cual:

$$R = 8l\eta \div \prod r^4$$

donde R es la resistencia, l es la longitud, η es la viscosidad y r el radio. La implicación práctica de la relación presión-flujo es que la resistencia de las vías respiratorias es inversamente proporcional a su radio elevado a la 4.ª potencia. Si la luz de las vías respiratorias se reduce a la mitad, la resistencia aumentará 16 veces. Los recién nacidos y los lactantes pequeños, con sus vías respiratorias de pequeño tamaño, tienen una especial tendencia a un importante aumento de la resistencia de las vías respiratorias debido a la inflamación hística y las secreciones. En las enfermedades en las que está aumentada la resistencia de las vías respiratorias, el flujo con frecuencia se vuelve turbulento. La **turbulencia** depende en gran medida del *número de Reynolds* (Re), un parámetro adimensional que se calcula como

$$Re = 2rvd \div \eta$$

donde r es el radio, v la velocidad, d la densidad y η la viscosidad. La turbulencia del flujo del gas tiene mayor probabilidad de producirse cuando Re es superior a 2.000. La resistencia al flujo turbulento depende mucho de la densidad. Un gas de baja densidad, como la mezcla de helio y oxígeno, disminuye la turbulencia en las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias como la laringotraqueobronquitis vírica y el asma. Los recién nacidos y los lactantes pequeños respiran predominantemente por la nariz, por lo que incluso una mínima obstrucción nasal se tolera mal.

El diafragma es el principal músculo respiratorio. Cuando se requiere un **trabajo respiratorio (TR)** adicional, los músculos intercostales y otros músculos accesorios también contribuyen al aumento del trabajo. El Vc y la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Polla B, D'Antona G, Bottinelli R, et al: Respiratory muscle fibres: specialisation and plasticity, *Thorax* 59:808-817, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

frecuencia respiratoria están ajustados, tanto en el estado sano como en el enfermo, para mantener el volumen minuto necesario con el menor gasto de energía. El TR total (necesario para crear gradientes de presión para desplazar el aire) se divide en 2 partes. La primera parte es para superar la elastancia del pulmón y de la pared torácica, y se denomina **trabajo elástico ($T_{elást}$).** La segunda parte es para superar la resistencia de las vías respiratorias y los tejidos y se denomina **trabajo de resistencia (T_{resist}).** $T_{elást}$ es directamente proporcional al Vc, mientras que T_{resist} está determinado por la frecuencia del flujo aéreo, y, por tanto, por la frecuencia respiratoria. El TR total es mínimo a una frecuencia de 35-40/minuto en recién nacidos y de 14-16/minuto en niños mayores y adultos. $T_{elást}$ está aumentado de forma desproporcionada en las enfermedades con disminución de la distensibilidad, y T_{resist} está aumentado en la obstrucción de las vías respiratorias. Las respiraciones son, por tanto, superficiales (V_C bajo) y rápidas en las enfermedades con baja distensibilidad, y son profundas y relativamente lentas (baja frecuencia de flujo) en las enfermedades con aumento de las resistencias.

En comparación con los niños mayores, los lactantes pequeños tienen un $T_{elást}$ desproporcionadamente elevado porque la presión intrapleural negativa durante la inspiración provoca que la pared torácica retráctil (con mayor distensibilidad) se colapse y se oponga a la entrada de aire. Los lactantes pequeños aumentan la frecuencia respiratoria cuando existe cualquier anomalía mecánica. Otros ejemplos en los que una pared torácica distensible es una desventaja son el tórax inestable traumático como consecuencia de fracturas costales, la toracotomía y la debilidad neuromuscular. Uno de los efectos saludables de la presión positiva continua en las vías respiratorias en estas situaciones es la estabilización de la pared torácica. En condiciones normales el coste energético del TR supone tan sólo aproximadamente el 2% del gasto calórico total. En niños con neumopatías crónicas o insuficiencia cardíaca congestiva el TR puede ser responsable de hasta el 40% del gasto energético total durante la actividad física, lo que aumenta sus necesidades calóricas.

La **constante de tiempo,** medida en segundos, es el producto de la distensibilidad y la resistencia. Representa la cantidad de tiempo requerido para que la presión (y, por tanto, el volumen) de las vías respiratorias proximales se equilibre con la presión alveolar. Se necesitan 3 constantes de tiempo para que se produzca el 95% del equilibrio de presión y 5 constantes de tiempo para que se alcance el 99%. Debido a que las vías respiratorias intratorácicas se expanden durante la inspiración y se estrechan durante la espiración, la constante de tiempo espiratoria es más larga que la inspiratoria. Las enfermedades caracterizadas por reducción de la distensibilidad (neumonía, edema pulmonar, atelectasia) se asocian a una constante de tiempo más corta, por lo que necesitan menos tiempo para el inflado y el desinflado alveolares. Las enfermedades asociadas a aumento de la resistencia (asma, bronquiolitis, síndromes por aspiración) tienen una constante de tiempo prolongada, y por tanto necesitan más tiempo para el inflado y el desinflado alveolares. Las alteraciones patológicas de las constantes de tiempo tienen significado práctico durante la ventilación mecánica. Los pacientes con menores constantes de tiempo se ventilan mejor con volúmenes corrientes relativamente pequeños y frecuencias más rápidas, para minimizar la presión máxima de inflado. En los pacientes con aumento de la resistencia de las vías respiratorias, una frecuencia respiratoria rápida (y, por tanto, un menor tiempo) no permite que se produzca un equilibrio suficiente de presiones entre las vías respiratorias proximales y los alveolos. Con un tiempo inspiratorio inadecuado se produce un Vc menor, mientras que un tiempo espiratorio insuficiente causa una PEEP inadvertida, denominada con frecuencia auto-PEEP o PEEP intrínseca. Se ventila mejor a dichos pacientes con frecuencias relativamente lentas y volúmenes corrientes más grandes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

373.4 Dinámica de las vías respiratorias en estado sano y enfermo

Ashok P. Sarnaik, Sabrina M. Heidemann y Jeff A. Clark

Como la tráquea y las vías respiratorias de un lactante son mucho más distensibles que las de los niños mayores y los adultos, los cambios de la presión intrapleural causan cambios mucho mayores en el diámetro de las vías respiratorias. La vía respiratoria puede dividirse anatómicamente en 3 partes: la **vía respiratoria extratorácica,** que se extiende desde la nariz hasta el estrecho torácico, la **vía respiratoria intratorácica extrapulmonar,** que se extiende desde el estrecho torácico hasta los bronquios principales, y la **vía respiratoria intrapulmonar,** que se encuentra incluida en el parénquima pulmonar. Durante las respiraciones normales, las vías respiratorias intratorácicas se expanden en inspiración a medida que la presión intrapleural se vuelve más negativa, y se estrechan en espiración porque vuelven a su situación basal en la CRF. Los cambios del diámetro tienen un escaso significado en la respiración normal. En las enfermedades caracterizadas por la obstrucción de las vías respiratorias se requieren cambios mucho mayores de la presión intrapleural para generar un flujo de aire adecuado, lo cual produce mayores cambios en la luz de la vía respiratoria. Los cambios del calibre de las vías respiratorias durante la respiración se acentúan en los lactantes pequeños porque sus vías respiratorias son más blandas y distensibles.

En la obstrucción de las vías respiratorias extratorácicas (atresia de coanas [v. cap. 376], absceso retrofaríngeo, laringotraqueobronquitis [v. cap. 385]), la elevada presión intrapleural negativa durante la inspiración se transmite hacia arriba hasta el lugar de la obstrucción, tras el cual existe una dispersión rápida de la presión. Por tanto, la vía respiratoria extratorácica por debajo del lugar de la obstrucción tiene una presión negativa muy elevada en su interior, lo cual produce su colapso, empeorando la obstrucción (fig. 373-8*A*). Esto causa dificultad inspiratoria, prolongación de la inspiración y estridor inspiratorio. Además, el aumento de la presión intrapleural negativa produce retracciones de la pared torácica. Durante la espiración, la elevada presión intrapleural positiva se transmite de nuevo hacia arriba por las vías respiratorias hasta el lugar de la obstrucción, lo cual produce distensión de la vía respiratoria extratorácica y mejoría de la obstrucción (fig. 373-8*B*).

Debido a la elevada presión intrapleural positiva durante la espiración, la pared torácica tiende a abombarse hacia fuera, lo cual produce la **respiración paradójica clásica** en la que el tórax se retrae durante la inspiración y se abomba durante la espiración. Cuanto más pequeño es el niño más blanda es la pared torácica y más evidente es la respiración paradójica de la obstrucción de la vía respiratoria extratorácica. En recién nacidos y en lactantes pequeños también puede observarse una respiración tipo balancín debido a que la distensible pared torácica es aspirada hacia dentro y el abdomen se abomba hacia fuera durante la inspiración, y ocurre lo contrario durante la espiración.

En la obstrucción de la vía respiratoria intratorácica-extrapulmonar (anillo vascular [v. cap. 386.8], tumores mediastínicos) y de la intrapulmonar (asma, bronquitis), la elevada presión intrapleural negativa produce distensión de las vías respiratorias intratorácicas durante la inspiración, lo cual proporciona cierto alivio de la obstrucción (v. fig. 373-9*A*).

Durante la espiración, el aumento de la presión intratorácica positiva se transmite hacia arriba hasta el lugar de la obstrucción, tras la cual se disipa rápidamente. La vía respiratoria intratorácica por encima del lugar de la obstrucción está sometida, por tanto, a una presión intrapleural mucho mayor desde el exterior, lo cual no puede equilibrarse adecuadamente por una presión positiva suficiente en el interior, con lo que se produce un colapso por encima del lugar de la obstrucción (fig. 373-9*B*).

El lugar en el que se igualan las presiones en el interior y el exterior de la vía respiratoria durante la espiración se denomina **punto de igual presión.** En la obstrucción de la vía respiratoria intratorácica el punto de igual presión se desplaza distalmente hacia los alveolos, lo cual produce colapso de las vías respiratorias por encima del mismo. Los importantes cambios inspiratorios y espiratorios de la luz de la vía respiratoria de un lactante pequeño por encima del PIP se denominan con frecuencia *tráquea colapsable*. El **colapso traqueal** es muchas veces un signo de obstrucción de la vía respiratoria, e incluso contribuye a su gravedad, pero raramente es la anomalía principal. En la obstrucción de la vía respiratoria intrapulmonar, una porción incluso mayor de la vía respiratoria intratorácica está sometida a cambios de presión durante la inspiración y la espiración (fig. 373-10).

La obstrucción de la vía respiratoria intratorácica, tanto extrapulmonar como intrapulmonar, produce dificultad progresiva durante

booksmedicos.org

Bibliografía

Polgar G, Weng T: The functional development of the respiratory system from the period of gestation to adulthood, *Am Rev Respir Dis* 120:625-695, 1979.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

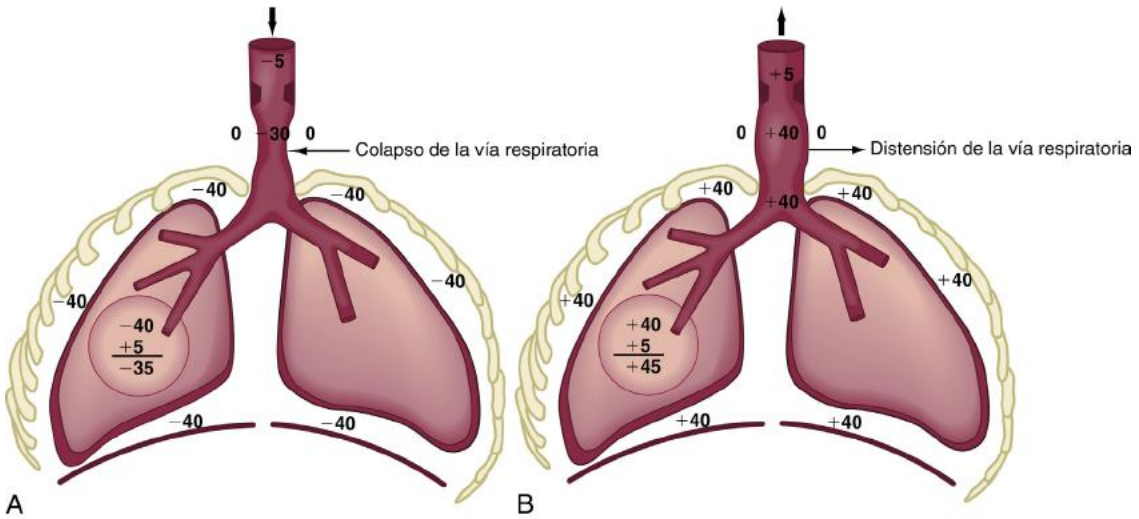

Figura 373-8 **A,** En la obstrucción de la vía respiratoria extratorácica el aumento de la presión negativa durante la inspiración se transmite hacia arriba hasta el punto de la obstrucción, lo que hace que ésta empeore durante la inspiración. Obsérvese que las presiones se comparan con la presión atmosférica, que tradicionalmente se representa como 0 cm. La presión en las vías respiratorias terminales se calcula como la presión intrapleural más la presión de retroceso pulmonar. En aras de la sencillez se elige arbitrariamente una presión de retroceso pulmonar de 5 cmH_2O. **B,** Durante la espiración, la presión positiva por debajo del punto de la obstrucción produce distensión de la vía respiratoria extratorácica y mejoría de los síntomas.

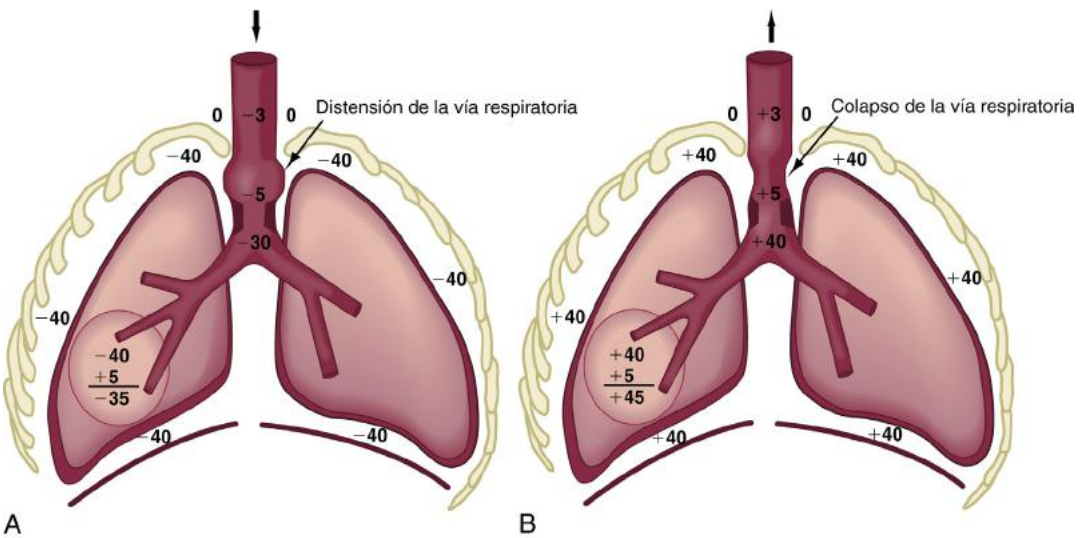

Figura 373-9 **A,** En la obstrucción de las vías respiratorias intratorácicas-extrapulmonares el aumento de la presión negativa durante la inspiración se transmite hacia arriba hasta el punto de la obstrucción. Esto produce distensión de la vía respiratoria intratorácica por encima de la lesión, porque está rodeada por una presión intrapleural aún más negativa. **B,** Durante la espiración el aumento de la presión positiva en las vías respiratorias se disipa rápidamente por encima de la obstrucción. En consecuencia, hay colapso de la vía respiratoria intratorácica por encima de la obstrucción porque está sometida a una presión intrapleural positiva mucho mayor, lo que hace que la obstrucción empeore en espiración.

la espiración, prolongación de la espiración y sibilancias espiratorias. Cualquier obstrucción de la vía respiratoria en el interior del tórax produce sibilancias espiratorias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

373.5 Interpretación de los signos clínicos para localizar el lugar de la patología

Ashok P. Sarnaik, Sabrina M. Heidemann y Jeff A. Clark

La interpretación adecuada de los hallazgos clínicos es el primer paso para establecer el diagnóstico de la enfermedad respiratoria. Puede producirse dificultad respiratoria sin enfermedad respiratoria y puede existir insuficiencia respiratoria grave sin dificultad respiratoria significativa. Las enfermedades caracterizadas por la excitación del SNC, como la encefalitis y la ingesta de fármacos neuroexcitadores, se asocian a hiperventilación central neurógena. De forma similar, las enfermedades que producen acidosis metabólica, como la cetoacidosis diabética, el salicilismo y el shock, producen hiperventilación como respuesta compensadora. Desde el punto de vista clínico podría considerarse que los pacientes de cualquiera de los dos grupos tienen dificultad respiratoria; se distinguen de los pacientes con enfermedad respiratoria por el aumento del Vc y de la frecuencia respiratoria. Sus valores gasométricos reflejan una $Paco_2$ baja y una Pao_2 normal. Los pacientes con enfermedades neuromusculares, como el síndrome de Guillain-Barré o la miastenia grave, y aquéllos con un impulso respiratorio anómalo pueden presentar insuficiencia respiratoria grave, pero no son capaces

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Gozal D: New concepts in abnormalities of respiratory control in children, *Curr Opin Pediatr* 19:305-308, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

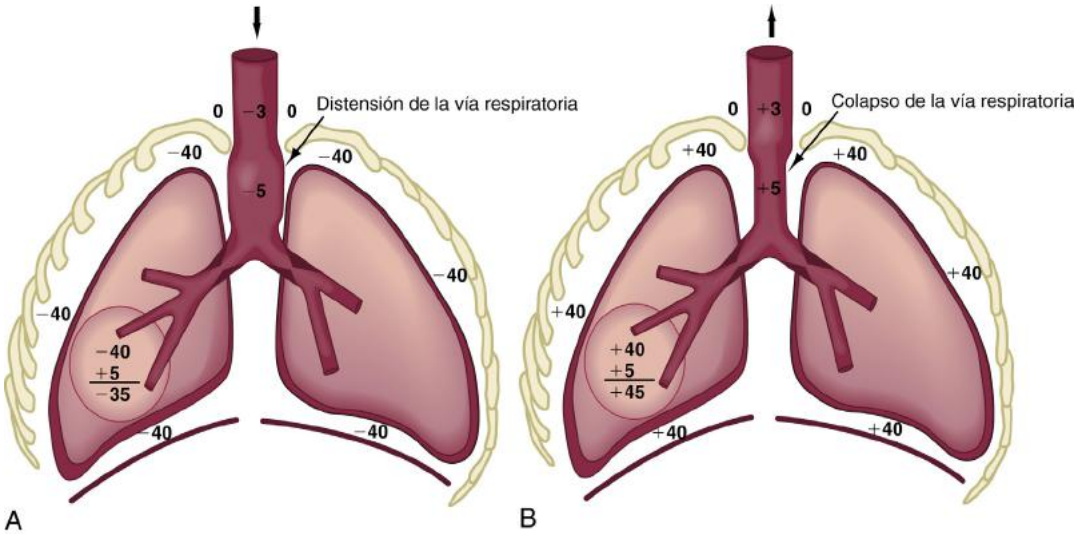

Figura 373-10 **A** y **B,** En la obstrucción de las vías respiratorias intrapulmonares hay un segmento de vía respiratoria intratorácica sometido a cambios de presión aún mayor que en la obstrucción de las vías respiratorias intratorácicas-extrapulmonares. Estas lesiones se asocian a un marcado aumento de la obstrucción de las vías respiratorias en espiración.

Tabla 373-1 Interpretación de los signos clínicos de las enfermedades respiratorias

SIGNO	OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA RESPIRATORIA EXTRATORÁCICA	OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA RESPIRATORIA INTRATORÁCICA-EXTRAPULMONAR	OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA RESPIRATORIA INTRAPULMONAR	PATOLOGÍA PARENQUIMATOSA
Taquipnea	+	+	++	++++
Tiraje	++++	++	++	+++
Estridor	++++	++	–	–
Sibilancias	±	+++	++++	±
Gemidos	±	±	++	++++

de realizar un esfuerzo suficiente como para que parezca que tienen dificultad respiratoria. En estos pacientes las respiraciones son ineficaces o incluso pueden parecer normales en presencia de acidosis respiratoria e hipoxemia.

La frecuencia y profundidad de la respiración y la presencia de retracciones, estridor, sibilancias y gemidos son signos evaluables para localizar el lugar de la patología respiratoria (tabla 373-1 y fig. 373-11). Las respiraciones rápidas y superficiales **(taquipnea)** son características de la patología parenquimatosa, en la que el TR elástico está aumentado de forma desproporcionada al TR de resistencia. Las **retracciones** de la pared torácica, intercostales y supraesternales (tiraje) son muy llamativas, por el aumento de la presión intratorácica negativa durante la inspiración. Esto se produce en la obstrucción de la vía respiratoria extratorácica, así como en las enfermedades con disminución de la distensibilidad. El **estridor** inspiratorio es un dato característico de obstrucción de la vía respiratoria extratorácica. Las **sibilancias** espiratorias son características de la obstrucción de la vía respiratoria intratorácica, bien extrapulmonar o intrapulmonar. Los **gemidos** están causados por la espiración contra una glotis parcialmente cerrada y son un intento de mantener el mayor tiempo posible una presión positiva en las vías respiratorias durante la espiración. Dicha prolongación de la presión positiva es muy beneficiosa en las enfermedades alveolares que producen pérdida generalizada de CRF, como el edema pulmonar, la enfermedad de las membranas hialinas y la neumonía. El gemido también es eficaz en la obstrucción de las vías respiratorias de pequeño calibre (bronquiolitis) para mantener una presión positiva más elevada en la vía respiratoria durante la espiración, reduciendo el colapso de las vías respiratorias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

373.6 Relación ventilación-perfusión normal y patológica

Ashok P. Sarnaik, Sabrina M. Heidemann y Jeff A. Clark

La fuerza gravitatoria separa el pulmón de la parte no declive de la pleura parietal. Por tanto, durante la respiración normal los alveolos y las vías respiratorias de las partes no declives del pulmón (los lóbulos superiores en bipedestación) están sometidos a una presión intrapleural negativa más importante, y se mantienen relativamente más insuflados que los alveolos y las vías respiratorias declives (los lóbulos inferiores en bipedestación). Los alveolos no declives son menos distensibles porque ya se encuentran más insuflados. Por tanto, durante la inspiración normal la ventilación se produce preferentemente en las porciones declives del pulmón, que son más expandibles. Aunque la perfusión también es mayor en las porciones declives del pulmón debido a la mayor presión hidrostática arterial pulmonar por la gravedad, el aumento de la perfusión es mayor que el incremento de la ventilación en las porciones declives del pulmón. Por tanto, la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ favorece la ventilación en las partes no declives y la perfusión en las porciones declives. Debido a que las vías respiratorias de la porción declive del pulmón son más estrechas, se cierran antes durante la espiración. El volumen pulmonar al que las vías respiratorias declives comienzan a cerrarse se denomina **capacidad de cierre.** En los niños sanos la CRF es mayor que la capacidad de cierre. Durante la respiración normal las vías respiratorias se mantienen permeables tanto en las porciones declives como en las partes no declives del pulmón. En los recién nacidos la capacidad de cierre es mayor que la CRF, lo cual conlleva la perfusión de los alveolos escasamente ventilados durante la respiración normal; por tanto, los recién nacidos tienen una PaO_2 más baja que los niños mayores.

booksmedicos.org

Bibliografía

West JB: *Respiratory physiology: the essentials*, ed 8, Baltimore, 2008, Lippincott Williams and Wilkins.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

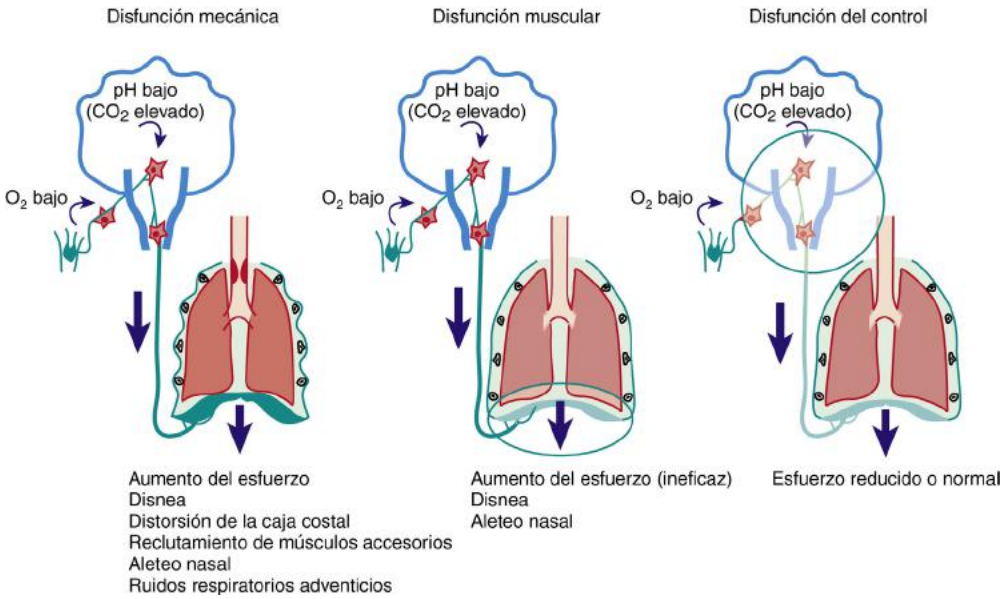

Figura 373-11 **Perfiles de presentación de la insuficiencia respiratoria en la infancia.** Cuando hay una disfunción mecánica (con mucho la circunstancia más frecuente), la hipoxemia y la hipercapnia arteriales (y, por tanto, el pH) son detectados por quimiorreceptores periféricos (cuerpos carotídeos) y centrales (bulbares). Después de ser integrada con otra información sensitiva procedente de los pulmones y la pared torácica, la activación de los quimiorreceptores genera un aumento de las eferencias neurales hacia los músculos respiratorios *(flechas verticales)*, lo que produce los signos físicos que caracterizan la dificultad respiratoria. Cuando el problema reside en los músculos respiratorios (o en su inervación) se produce el mismo aumento de las eferencias neurales *(flecha)*, pero los músculos respiratorios no pueden aumentar el esfuerzo para adaptarse a las necesidades; por tanto, los signos físicos de dificultad son más sutiles. Finalmente, cuando la enfermedad afecta al propio control de la respiración, la respuesta neural a la hipoxemia y la hipercapnia está ausente o amortiguada y las alteraciones del intercambio gaseoso no se acompañan de dificultad respiratoria.

La relación $\dot{V}/\dot{Q}$ se ve afectada de forma adversa en varios estados fisiopatológicos (fig. 373-12). El movimiento de aire en áreas poco perfundidas se denomina **ventilación del espacio muerto.** La tromboembolia pulmonar y la hipovolemia son ejemplos de ventilación del espacio muerto. La perfusión de alveolos poco ventilados se denomina **cortocircuito intrapulmonar derecha-izquierda** o **mezcla venosa.** Algunos ejemplos son la neumonía, el asma y la enfermedad de las membranas hialinas. En la obstrucción de las vías respiratorias intrapulmonares la capacidad de cierre está aumentada de forma anómala y puede superar a la CRF. En estas situaciones, la perfusión de alveolos poco ventilados durante la respiración normal produce mezcla venosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

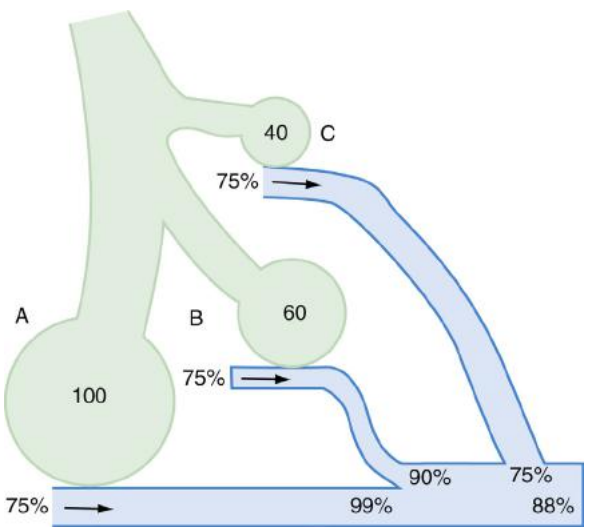

Figura 373-12 **Diagrama que muestra los efectos de la disminución de los cocientes ventilación-perfusión sobre la oxigenación arterial en los pulmones.** Se ilustran tres unidades alveolocapilares. La unidad A tiene una ventilación normal y una P_{O_2} alveolar de 100 mmHg (corresponde al número de la porción central del espacio). La sangre que circula a través de esta unidad eleva su saturación de oxígeno desde el 75% (la saturación de la sangre venosa mixta) hasta el 99%. La unidad B tiene un cociente ventilación-perfusión menor y una P_{O_2} alveolar también menor, 60 mmHg. La sangre que circula por esta unidad alcanza una saturación de tan sólo el 90%. Finalmente, la unidad C no está ventilada. Su P_{O_2} alveolar es equivalente a la de la sangre venosa, que pasa a través de la unidad sin alteraciones. La saturación de oxígeno de la sangre arterial refleja las contribuciones ponderadas de estas tres unidades. Si se supone que cada unidad tiene el mismo flujo sanguíneo, la sangre arterial tendría una saturación de tan sólo el 88%. El desequilibrio ventilación-perfusión es el mecanismo más frecuente de hipoxemia arterial en las neumopatías. El oxígeno suplementario eleva la P_{O_2} arterial porque aumenta la P_{O_2} alveolar en unidades que, como B, tienen un cociente ventilación-perfusión >0.

373.7 Intercambio gaseoso normal y patológico

Ashok P. Sarnaik, Sabrina M. Heidemann y Jeff A. Clark

La principal función del aparato respiratorio es extraer dióxido de carbono y añadir oxígeno a la sangre venosa sistémica que llega a los pulmones. La composición del gas inspirado, la ventilación, la perfusión, la difusión y el metabolismo tisular tienen una influencia significativa sobre la gasometría arterial.

La presión atmosférica total al nivel del mar es de 760 mmHg. Al aumentar la altitud disminuye la presión atmosférica. La presión atmosférica total es igual a la suma de las presiones parciales que ejercen cada uno de los gases que la componen. El aire alveolar está humidificado al 100% y, por tanto, para los cálculos del gas alveolar también se supone que el gas inspirado está humidificado al 100%. A una temperatura de 37 °C (98,6 °F) y el 100% de humedad, el vapor de agua ejerce una presión de 47 mmHg, independientemente de la altitud. En condiciones normales la atmósfera contiene un 20,93% de oxígeno. La **presión parcial de oxígeno en el aire inspirado (Pio_2)** a nivel del mar es, por tanto, $(760 - 47) \times 20{,}93\% = 149$ mmHg. Cuando se respira oxígeno al 40%

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

West JB: *Respiratory physiology: the essentials*, ed 8, Baltimore, 2008, Lippincott Williams and Wilkins.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

a nivel del mar, la Pio_2 es (760 − 47) × 40% = 285 mmHg. A altitudes superiores, respirando diferentes concentraciones de oxígeno, la Pio_2 es menor que a nivel del mar, dependiendo de la presión atmosférica existente. En Denver (altitud de 1.524 m y presión barométrica de 632 mmHg), la Pio_2 en el aire ambiental es (632 − 47) × 20,93% = 122 mmHg, y con un 40% de oxígeno es (632 − 47) × 40% = 234 mmHg.

El **volumen minuto** es el producto del V_C por la frecuencia respiratoria. Parte del V_C ocupa las vías respiratorias de conducción (espacio muerto anatómico), que no contribuyen al intercambio gaseoso en los alveolos. La **ventilación alveolar** es el volumen de aire atmosférico que entra en los alveolos y se calcula como (V_C − espacio muerto) × frecuencia respiratoria. La ventilación alveolar es inversamente proporcional a la Pco_2 arterial ($Paco_2$). Cuando la ventilación alveolar disminuye a la mitad, la $Paco_2$ se duplica. Por el contrario, la duplicación de la ventilación alveolar reduce la $Paco_2$ en un 50%. La **Po_2 alveolar** (Pao_2) se calcula mediante la **ecuación del gas alveolar:**

$$PAo_2 = Pio_2 - (PAco_2 \div R)$$

donde R es el cociente respiratorio. En la práctica la $PAco_2$ se sustituye por la **Pco_2 arterial** ($Paco_2$) y se acepta que R es 0,8. Según la ecuación del gas alveolar, para una Pio_2 determinada, un aumento en la $Paco_2$ de 10 mmHg produce una reducción de PAo_2 de 10 ÷ 0,8 o 10 × 1,25 o 12,5 mmHg. Por tanto, se producen cambios proporcionales inversos de PAo_2 en una magnitud igual a 1,25 × cambio de $PAco_2$ (o $Paco_2$).

Después de que la composición del gas alveolar está determinada por las condiciones del gas inspirado y el proceso de la ventilación, el intercambio gaseoso se produce mediante difusión y equilibrio del gas alveolar con la sangre capilar pulmonar. La difusión depende de la barrera alveolocapilar y del tiempo disponible para lograr el equilibrio. En estado de salud el equilibrio entre el gas alveolar y la sangre capilar pulmonar es completo tanto para el oxígeno como para el dióxido de carbono. En las enfermedades en las que la barrera alveolocapilar está aumentada de forma anómala (enfermedades intersticiales alveolares) y/o cuando el tiempo disponible para el equilibrio se reduce (mayor velocidad del flujo sanguíneo) la difusión es incompleta. Debido a su mayor solubilidad en el medio líquido, el dióxido de carbono difunde 20 veces mejor que el oxígeno. Por tanto, las enfermedades con defectos de difusión se caracterizan por un gradiente **alveoloarterial de oxígeno ($A\text{-}ao_2$)** elevado y por hipoxemia. No se produce una elevación significativa de CO_2 como consecuencia de un defecto de difusión a menos que coexista hipoventilación.

La sangre venosa que llega a los pulmones es «arterializada» después de completar la difusión. Tras la arterialización completa la sangre capilar pulmonar tiene los mismos valores de Po_2 y Pco_2 que los alveolos. La composición de los gases arteriales, sin embargo, es diferente de la de los alveolos, incluso en situaciones normales. Esto se debe a que en el pulmón normal existe una cierta cantidad de espacio muerto que se ventila, así como mezcla venosa. La ventilación del espacio muerto hace que la $Paco_2$ sea más elevada que la $PAco_2$, mientras que la mezcla venosa o el cortocircuito derecha-izquierda hace que la Pao_2 sea menor que la del gas alveolar (v. fig. 373-12). La Pao_2 refleja la cantidad de oxígeno disuelto en la sangre, que es un componente relativamente poco importante del contenido total de oxígeno de la sangre. Por cada 100 mmHg de Po_2 hay 0,3 ml de O_2 disuelto en 100 ml de sangre. El contenido total de oxígeno de la sangre está compuesto por el oxígeno disuelto y el oxígeno ligado a la hemoglobina. Cada gramo de hemoglobina transporta 1,34 ml de O_2 cuando está saturado de oxígeno al 100%. Por tanto, 15 g de hemoglobina llevan 20,1 ml de oxígeno. El **contenido arterial de oxígeno (Cao_2),** expresado como mlO_2/dl de sangre, puede calcularse como (Pao_2 × 0,003) + (Hb × 1,34 × So_2), donde Hb son los gramos de Hb por decilitro de sangre y So_2 es el porcentaje de saturación de la oxihemoglobina. La relación de la Po_2 y la cantidad de oxígeno transportado por la hemoglobina es la base de la curva de disociación de la oxihemoglobina (O_2-Hb) (v. fig. 373-5). La Po_2 a la que la hemoglobina está saturada al 50% se denomina P_{50}. A un pH normal la hemoglobina está saturada al 94% con una Po_2 de 70, y se logra una escasa ganancia en la saturación con una Po_2 más elevada. Con una Po_2 inferior a 50 hay una caída brusca de la saturación y, por tanto, del contenido de oxígeno.

El transporte de oxígeno a los tejidos depende del contenido de oxígeno y del gasto cardíaco. Cuando la hemoglobina tiene una saturación próxima al 100%, la sangre contiene aproximadamente 20 ml de oxígeno por cada 100 ml, o 200 ml/l. En un adulto sano el gasto cardíaco es de aproximadamente 5 l/min, el transporte de oxígeno es 1.000 ml/min y el consumo de oxígeno es 250 ml/min. La sangre venosa mixta que vuelve al corazón tiene una Po_2 de 40 mmHg y está saturada con oxígeno en un 75%. El contenido de oxígeno de la sangre, el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno son determinantes importantes de la saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta. En estado de equilibrio de contenido de oxígeno en la sangre y de consumo de oxígeno, la saturación de la sangre venosa mixta es un indicador importante del gasto cardíaco. Una reducción de la saturación de la mezcla venosa en este estado indica una reducción en el gasto cardíaco.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

373.8 Interpretación de la gasometría arterial

Ashok P. Sarnaik, Sabrina M. Heidemann y Jeff A. Clark

La observación clínica y la interpretación de los valores de la gasometría arterial son fundamentales para localizar el lugar de la lesión y para estimar su gravedad (tabla 373-2). En la obstrucción de las vías respiratorias por encima de la carina (estenosis subglótica, anillo vascular), los gases sanguíneos reflejan hipoventilación alveolar generalizada. Esto se manifiesta por una $PAco_2$ elevada y una reducción proporcional de la PAo_2, según se determina en la ecuación del gas alveolar. Un aumento de la $PAco_2$ de 20 mmHg reducirá la PAo_2 en 20 × 1,25 o 25 mmHg. En ausencia de enfermedad parenquimatosa significativa y de cortocircuito intrapulmonar, estas lesiones responden muy bien a los suplementos

Tabla 373-2 Interpretación de la gasometría arterial

LESIÓN	EFECTO	GSA TÍPICA
Obstrucción de vías respiratorias centrales (encima de la carina), o Depresión del centro respiratorio, o Función neuromuscular ineficaz	Hipoventilación alveolar uniforme	Aumento temprano de Pco_2 Disminución proporcional de Po_2 dependiendo de la ecuación del gas alveolar Respuesta al oxígeno suplementario: excelente
Obstrucción de vías respiratorias intrapulmonares	Mezcla venosa, desequilibrio $\dot{V}/\dot{Q}$	Leve: ↓ Pco_2, ↓ Po_2 Moderada: Pco_2 «normal», ↓↓ Po_2 Grave: ↑↑ Pco_2, ↓↓↓ Po_2 Respuesta al oxígeno suplementario: buena
Patología alveolar-intersticial	Defecto de la difusión, cortocircuito D → I	Disminución temprana de Po_2 dependiendo de la gravedad Pco_2 normal o baja, ↑ Pco_2 si aparece fatiga Respuesta al oxígeno suplementario: moderada o escasa

GSA, gasometría arterial; $\dot{V}/\dot{Q}$, ventilación-perfusión.

booksmedicos.org

Bibliografía

West JB: *Respiratory physiology: the essentials*, ed 8, Baltimore, 2008, Lippincott Williams and Wilkins.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de oxígeno y se revierte la hipoxemia. Valores similares de los gases arteriales, con hipoventilación alveolar y respuesta al oxígeno suplementario, se observan en pacientes con depresión del centro respiratorio y funcionamiento neuromuscular ineficaz, lo cual produce insuficiencia respiratoria. Dichos pacientes pueden diferenciarse fácilmente de aquellos que tienen obstrucción de las vías respiratorias por su escaso esfuerzo respiratorio.

En la obstrucción de las vías respiratorias intrapulmonares (asma, bronquiolitis) los gases arteriales reflejan la presencia de desequilibrio de ventilación-perfusión y de mezcla venosa. En estas enfermedades la obstrucción no es uniforme en todas las vías respiratorias, lo cual provoca que existan áreas hiperventiladas y otras hipoventiladas. La sangre capilar pulmonar que procede de áreas hiperventiladas tiene mayor P_{O_2} y menor P_{CO_2}, mientras que la que procede de regiones hipoventiladas tiene menor P_{O_2} y mayor P_{CO_2}. Una P_{CO_2} sanguínea baja puede compensar la P_{CO_2} más elevada debido a que la curva de disociación de la Hb-CO_2 es relativamente lineal. En las enfermedades leves predominan las áreas hiperventiladas, lo cual produce hipocapnia. Una P_{aO_2} elevada en las áreas hiperventiladas no puede compensar la P_{aO_2} reducida en las áreas hipoventiladas debido a la forma de la curva de disociación de la O_2-Hb. Esto provoca mezcla venosa, desaturación arterial y reducción de la P_{aO_2} (v. fig. 373-12). En las enfermedades más graves existen más áreas hipoventiladas, lo cual produce normalización de la P_{aCO_2} con una mayor reducción en la P_{aO_2}. Debe considerarse que una P_{aCO_2} normal o ligeramente elevada en el asma es preocupante como posible indicador de insuficiencia respiratoria inminente. En la obstrucción grave de las vías respiratorias intrapulmonares predominan las áreas hipoventiladas, lo cual produce hipercapnia, acidosis respiratoria e hipoxemia. El grado en el que el oxígeno suplementario eleva la P_{aO_2} depende de la gravedad de la enfermedad y del grado de mezcla venosa.

En las enfermedades alveolares e intersticiales, los valores de la gasometría reflejan tanto el cortocircuito intrapulmonar derecha-izquierda como la barrera a la difusión. La hipoxemia es un dato fundamental de estas entidades y aparece en fases tempranas de la enfermedad. La P_{aCO_2} está normal o disminuida. Sólo de forma más tardía se puede observar aumento en la P_{aCO_2}, ya que la fatiga y el agotamiento muscular producen hipoventilación. La respuesta al oxígeno suplementario es relativamente escasa en los cortocircuitos y en las alteraciones de la difusión, en comparación con otras enfermedades.

En la mayoría de las entidades clínicas hay trastornos mixtos. Un niño con un anillo vascular también puede tener un área de atelectasia; la gasometría arterial refleja ambos procesos. Los valores de la gasometría arterial son la manifestación de la lesión dominante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

373.9 Vascularización pulmonar normal y patológica

Ashok P. Sarnaik, Sabrina M. Heidemann y Jeff A. Clark

Durante el desarrollo fetal intrauterino la túnica media de las arterias pulmonares se vuelve más muscular en el último trimestre del embarazo (v. cap. 101.1). Hasta el 90% del retorno venoso sistémico evita la circulación arterial pulmonar y se deriva a la circulación arterial sistémica a través del agujero oval y el conducto arterioso. Después del nacimiento, con el cierre funcional del agujero oval y del conducto arterioso y la dilatación de la circulación arterial, con la consiguiente disminución en las **resistencias vasculares pulmonares (RVP),** todo el gasto cardíaco del ventrículo derecho atraviesa los pulmones. La RVP es aproximadamente el 50% de la resistencia arterial sistémica 3 días después del nacimiento. En las siguientes semanas tras el nacimiento se produce una mayor disminución de la RVP y, por tanto, de la presión arterial pulmonar, según involuciona la musculatura de la túnica media de las arterias pulmonares. Entre 2 y 3 meses tras el nacimiento la RVP y la presión arterial pulmonar son aproximadamente el 15% de los valores sistémicos, proporción que persiste durante la infancia y la adolescencia. La vascularización pulmonar sufre vasoconstricción en respuesta a la hipoxemia, la acidosis y la hipercapnia, y se dilata con el aumento de la P_{AO_2} y P_{aO_2}, la alcalosis y la hipocapnia. Los lactantes de menor edad, que tienen mayor proporción de capa muscular en las arterias pulmonares, son especialmente susceptibles a los estímulos vasoconstrictores pulmonares.

La ausencia de dilatación de la circulación arterial pulmonar tras el nacimiento produce **hipertensión pulmonar persistente del recién nacido** (v. cap. 101.7). Debido a la elevación persistente de la RVP la sangre venosa sistémica que vuelve al lado derecho del corazón continúa derivándose a través del agujero oval y el conducto arterioso hacia la circulación arterial sistémica, lo cual produce un círculo vicioso de hipoxemia, acidosis y mayor vasoconstricción pulmonar.

La RVP relativamente elevada se opone a un cortocircuito izquierda-derecha excesivo en los recién nacidos a término con comunicación interventricular y conducto arterioso permeable (v. cap. 426). Estos lactantes no suelen manifestar insuficiencia cardíaca hasta los 2-3 meses tras el nacimiento, cuando la RVP ha disminuido lo suficiente. Los lactantes prematuros, con cardiopatías en las que es posible el cortocircuito izquierda-derecha, tienen tendencia a presentar insuficiencia cardíaca más precozmente debido a la menor musculatura de la túnica media de las arterias pulmonares y, por tanto, a la menor RVP. La disminución fisiológica gradual de la RVP en los primeros 2-3 meses de vida también explica por qué los lactantes con una arteria coronaria izquierda anómala que se origina en la arteria pulmonar están asintomáticos al nacimiento pero tienen signos de insuficiencia coronaria cuando la RVP ha disminuido lo suficiente como para reducir de forma crítica la perfusión coronaria. El cortocircuito izquierda-derecha persistente y a largo plazo conlleva el riesgo de desarrollar una vasculopatía pulmonar secundaria caracterizada por la aparición posnatal de hipertrofia muscular de la media seguida de proliferación de la íntima y aumento de las RVP. Los cambios precoces de la vascularización pulmonar son reversibles con la corrección de la cardiopatía responsable del cortocircuito izquierda-derecha. La vasculopatía pulmonar avanzada se caracteriza por cambios irreversibles en la íntima y la media. Cuando la RVP aumenta hasta niveles superiores a la sistémica se produce cortocircuito derecha-izquierda, que se caracteriza por un estado cianótico (síndrome de Eisenmenger), lo cual provoca que la cardiopatía sea inoperable si no se hace también un trasplante pulmonar (v. cap. 433.2).

Puede producirse **hipertensión pulmonar** sin una etiología bien definida (hipertensión pulmonar primaria) o como consecuencia de una enfermedad subyacente (hipertensión pulmonar secundaria) (v. cap. 433). Los efectos adversos de la hipertensión pulmonar están relacionados con aumento de la poscarga ventricular derecha, disminución del gasto cardíaco e insuficiencia cardíaca caracterizada por aumento de la presión venosa sistémica, hepatomegalia y edema. En una situación aguda la insuficiencia cardíaca derecha y la disminución del gasto cardíaco pueden empeorar el transporte de oxígeno y la hipoxemia. La insuficiencia ventricular derecha secundaria a patología pulmonar se denomina **cor pulmonale (corazón pulmonar).** La hipertensión pulmonar secundaria es frecuente en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica terminal, así como en la fibrosis quística (v. cap. 403) y la displasia broncopulmonar (v. cap. 416). En las enfermedades del tejido conjuntivo, como la esclerodermia (v. cap. 160) y la dermatomiositis (v. cap. 159), se encuentra en ocasiones afectación arterial pulmonar. La obstrucción funcional o estructural de las vías respiratorias superiores también puede producir insuficiencia ventricular derecha. Los niños con obesidad importante también tienen tendencia a presentar hipoventilación alveolar crónica e insuficiencia cardíaca derecha, denominada **síndrome de Pickwick.** El tratamiento de la causa subyacente es la primera prioridad en los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria (v. cap. 433). La hipertensión pulmonar se diagnostica mediante cateterismo cardíaco para descartar otras enfermedades vasculares pulmonares y estudiar la reactividad pulmonar. Se realiza el diagnóstico de hipertensión pulmonar cuando la presión media de la arteria pulmonar es ≥25 mmHg en reposo con una presión capilar pulmonar enclavada ≤15 mmHg y elevación del índice de RVP ≥3 unidades Wood/m^2. Aunque las causas sean diferentes, la mayor parte de los fármacos utilizados para tratar este trastorno en niños están adaptados

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abu-Shaweesh JM: Maturation of respiratory responses in the fetus and neonate, *Semin Neonatol* 9:169-180, 2004.

Bush A: Update in pediatric lung disease 2006, *Am J Respir Crit Care Med* 175(6):532-540, 2007.

Carroll JL, Agarwal A: Development of respiratory control in infants, *Paediatr Respir Rev* 11:199-207, 2010.

Polgar G, Weng T: The functional development of the respiratory system from the period of gestation to adulthood, *Am Rev Respir Dis* 120:625-695, 1979.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de estudios en adultos. Los antagonistas del calcio, los prostanoides (epoprostenol, treprostinil e iloprost), los antagonistas del receptor de la endotelina (bosentán, ambrisentán) y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafilo, tadalafilo) son algunos de los fármacos que se utilizan para el tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

373.10 Respuesta inmunitaria pulmonar a las agresiones

Ashok P. Sarnaik, Sabrina M. Heidemann y Jeff A. Clark

Diferentes enfermedades locales o sistémicas pueden inducir una respuesta inflamatoria en el pulmón. Las enfermedades locales del pulmón capaces de inducir una respuesta inflamatoria comprenden procesos infecciosos, aspiración, asfixia, contusión pulmonar e inhalación de irritantes químicos; las enfermedades sistémicas comprenden sepsis, shock, traumatismos y derivación cardiopulmonar. Esta respuesta inflamatoria está mediada por la liberación de citocinas y otros mediadores. En el pulmón los macrófagos alveolares son los principales responsables de la respuesta inicial de citocinas, ya que producen **factor de necrosis tumoral α** e **interleucina 1β.** Estas citocinas participan en el inicio de la cadena inflamatoria que causa la producción de otras citocinas, prostaglandinas y especies reactivas del oxígeno, y en la estimulación de la producción de moléculas de adhesión celular, las cuales, a su vez, dirigen la migración de los leucocitos hacia el tejido pulmonar. Las consecuencias fisiopatológicas de la respuesta inflamatoria comprenden lesión del endotelio capilar pulmonar y de las células epiteliales alveolares. Diferentes citocinas y eicosanoides causan vasoconstricción pulmonar, que produce hipertensión pulmonar y aumento de la poscarga ventricular derecha. La lesión del endotelio capilar causa un aumento de la permeabilidad y exudado de líquido rico en proteínas hacia el intersticio y los alveolos pulmonares. Los desechos celulares y la fibrina forman membranas hialinas eosinófilas características a lo largo de las paredes del conducto alveolar. Se produce necrosis de los neumocitos de tipo 1. El edema intersticial y alveolar produce una reducción de la CRF, dificulta la difusión, crea un cortocircuito derecha-izquierda a través de alveolos poco ventilados y aumenta el gradiente A-ao_2. Clínicamente, el gradiente A-ao_2 >200 se denomina *lesión pulmonar aguda* y el gradiente >300 **síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)** (v. cap. 71). La respuesta inflamatoria ante una lesión pulmonar varía desde el feto hasta el adulto. El feto y el recién nacido tienen una menor respuesta de citocinas inflamatorias, según se demuestra por una disminución de la producción de factor de necrosis tumoral α cuando se estimulan las células mononucleares en comparación con el adulto.

El pediatra debe tener en cuenta los posibles efectos adversos de las intervenciones terapéuticas como el oxígeno, la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica, como parte de las consecuencias fisiopatológicas del SDRA. Las concentraciones elevadas de oxígeno inspirado conllevan un riesgo de lesión de los capilares pulmonares y las células epiteliales; aún no se ha establecido la concentración de oxígeno por debajo de la cual puede considerarse que la administración de oxígeno es segura. Además de la posibilidad de neumonía nosocomial, la ventilación mecánica conlleva el riesgo de lesión pulmonar inducida por el dispositivo de ventilación debido a la sobrecarga física aplicada a las vías respiratorias terminales, el epitelio alveolar y los capilares pulmonares. Un Vc excesivo puede, por sí mismo, producir una lesión mecánica capaz de perpetuar la respuesta inflamatoria. Si se permite que los alveolos se desinflen excesivamente durante la espiración, estarán sometidos a una mayor agresión debido al reclutamiento y desreclutamiento alveolares. La estrategia de ventilación mecánica que pretende minimizar la lesión pulmonar inducida por el dispositivo de ventilación en el SDRA comprende reclutamiento alveolar y mantenimiento de una CRF adecuada a lo largo de todo el ciclo respiratorio con una PEEP óptima y ventilación con un Vc relativamente bajo (6-8 ml/kg).

373.11 Regulación de la respiración

Ashok P. Sarnaik, Sabrina M. Heidemann y Jeff A. Clark

La principal función de la respiración es mantener una homeostasis normal de los gases sanguíneos para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo con el menor gasto de energía. La frecuencia respiratoria y el Vc están regulados por una interacción compleja de **controladores, detectores** y **efectores.** El controlador respiratorio central consta de un grupo de neuronas del SNC que reciben e integran información aferente procedente de los detectores y envían impulsos motores a los efectores para iniciar y mantener la respiración. Los detectores son una variedad de receptores situados en todo el cuerpo. Recopilan información química y física, que se envía al controlador bien para estimular o inhibir su actividad. Los efectores son los diferentes músculos de la respiración que, bajo la influencia de los controladores, coordinan la respiración, introducen y extraen el aire de los pulmones a unos valores determinados de Vc y frecuencia respiratoria. El mecanismo regulador de la respiración en sí mismo sufre un proceso significativo de maduración desde el período neonatal a lo largo de la lactancia y la primera parte de la infancia. El **estado de sueño** puede influir considerablemente sobre el control de la respiración.

CONTROLADOR CENTRAL DE LA RESPIRACIÓN

Aunque habitualmente se considera que el ciclo respiratorio tiene una fase activa (inspiración) y una fase pasiva (espiración), la respiración rítmica es un complejo proceso controlado por la interacción de numerosos grupos de neuronas diferentes. El control neuronal de la respiración se produce en tres fases (inspiración [I], espiración temprana [E1] y espiración tardía [E2]), y puede estar alterado en diversas enfermedades. El mecanismo controlador de la respiración comprende 2 grupos funcional y anatómicamente distintos de neuronas situadas en el SNC: uno para el **control voluntario** y el otro para el **control automático.** Estas áreas de control respiratorio pueden funcionar de forma independiente, pero también son capaces de interactuar entre sí.

El control voluntario de la respiración reside en la corteza motora cerebral y en la estructura límbica del prosencéfalo. Se recibe información como dolor, tacto, temperatura, olor, visión y emociones de las neuronas receptoras, y los impulsos se envían directamente a los músculos respiratorios a través de los haces corticobulbar y corticoespinal. El control voluntario de la respiración es importante para la protección contra la aspiración y la inhalación de gases nocivos. Se requiere cierto nivel de conciencia para ejercitar el control voluntario de la respiración. Los pacientes con lesión del SNC y encefalopatías tóxicas/metabólicas pueden perder el control voluntario de la respiración en diferentes grados, según la gravedad de la disfunción del SNC.

El control automático de la respiración reside en el tronco encefálico. Los generadores centrales de patrones (GCP) son circuitos neuronales que generan salidas motoras rítmicas, no precisan aferencias conscientes y son responsables de numerosas funciones motoras coordinadas como la respiración, la deglución, la masticación, la deambulación y el vómito. Los principales GCP responsables del control de la respiración están situados en la protuberancia y el bulbo raquídeo e incluyen el complejo de Bötzinger (CBot), el complejo de pre-Bötzinger (CpreBot), el grupo respiratorio ventral rostral y el grupo respiratorio ventral caudal en el bulbo, y las áreas de Kolliker-Fuse y parabraquial lateral en la protuberancia. Además, una zona situada adyacente al núcleo del nervio facial, el grupo respiratorio parafacial, es un importante modulador de la disfunción, y su disfunción probablemente sea importante en el síndrome de hipoventilación central congénita (SHCC). Se piensa que el Pre-CBot y el grupo respiratorio ventral rostral son las principales localizaciones de la generación del ritmo inspiratorio, y el CBot y el grupo respiratorio ventral caudal son las principales localizaciones de la generación del ritmo inspiratorio en circunstancias normales. Sin embargo, cada una de estas áreas recibe influencias significativas de otras áreas, como el núcleo del tracto solitario, que es el área responsable de recibir aferencias sensitivas viscerales (v. más adelante). La mutación genética responsable

booksmedicos.org

Bibliografía

Abu-Shaweesh JM: Maturation of respiratory responses in the fetus and neonate, *Semin Neonatol* 9:169-180, 2004.

Carroll JL, Agarwal A: Development of Respiratory control in Infants, *Paediatr Respir Rev* 11:199-207, 2010.

Carskadon MA, Dement WC: Normal human sleep: an overview. In Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors: *Principles and practice of sleep medicine*, ed 3, Philadelphia, 2000, WB Saunders, pp 15-25.

Chokroverty S: Physiology of sleep. In Chokroverty S, Daroff RB, editors: *Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations, and clinical aspects*, ed 2, Boston, 1999, Butterworth-Heinemann, pp 95-126.

Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE: Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity, *Annu Rev Neurosci* 26:239-266, 2003.

Gozal D: New concepts in abnormalities of respiratory control in children, *Curr Opin Pediatr* 19:305-308, 2004.

Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, et al: Pre-Botzinger complex: a brain stem region that may generate respiratory rhythm in mammals, *Science* 254:726-729, 1991.

Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherine I, et al: Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) and sudden infant death syndrome (SIDS): kindred disorders of autonomic regulation, *Respir Physiol Neurobiol* 164(1–2):38-48, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

del síndrome de Prader-Willi es similar a una inactivación genética en ratones que se sabe que se asocia al desarrollo anómalo del CpreBot y probablemente sea responsable de la sensibilidad anómala al O_2 y al CO_2 asociada a esta enfermedad.

Las áreas del GCP también pueden estar moduladas por neurotransmisores, que pueden estimular, inhibir o modificar su actividad; poseen receptores para sustancia P (neurocinina), acetilcolina (nicotínicos) y glutamato, y receptores de opioides μ, entre otros. El desarrollo embrionario de estas áreas está regulado por varios genes, como los parálogos de Hox y los genes reguladores de Hox kreisler/mafB y Krox20. Un grupo de neuronas situadas en la parte inferior de la protuberancia se denomina en su conjunto **centro apnéustico,** el cual estimula el CpreBot y genera inspiraciones prolongadas (apneusia) interrumpidas por esfuerzos espiratorios transitorios. Otro grupo de neuronas situado en la parte superior de la protuberancia, denominado *centro neumotáxico,* participa en la inhibición de la actividad del CpreBot. La función de los centros apnéustico y neumotáxico es «afinar» la actividad respiratoria rítmica generada por las neuronas del CpreBot.

En la disfunción del SNC se encuentran con frecuencia diferentes alteraciones de la respiración, que han ofrecido indicios sobre la función que tiene cada una de estas áreas en la regulación de la respiración. La depresión global del SNC puede manifestarse como respiraciones lentas y superficiales, con la consiguiente hipoventilación y acidosis respiratoria. La patología bihemisférica y diencefálica puede producir **respiración de Cheyne-Stokes,** caracterizada por períodos de apnea que se alternan con períodos de hiperventilación. Las lesiones de la parte rostral del tronco encefálico o del tegmento pueden producir hiperventilación neurógena central y alcalosis respiratoria. Las lesiones de la parte media o caudal de la protuberancia pueden causar un patrón respiratorio apnéustico caracterizado por una pausa inspiratoria prolongada. Las lesiones bulbares pueden ocasionar respiración atáxica, irregular o apnea.

DETECTORES

La principal función del aparato respiratorio es mantener un suministro constante y adecuado de oxígeno a la sangre y ayudar a mantener un pH adecuado eliminando CO_2. Se toleran mal períodos incluso breves de hipoxemia o acidosis y, por lo tanto, en el cuerpo han evolucionado múltiples mecanismos para identificar la hipoxemia y la acidosis o el aumento del CO_2. Diferentes receptores del cuerpo son responsables de detectar y enviar la información aferente que modula la actividad del controlador respiratorio central. Estos receptores son terminaciones nerviosas sensitivas que responden a los cambios de su entorno. Se denominan **quimiorreceptores** o **mecanorreceptores,** dependiendo del tipo de estímulo que detecten. Los quimiorreceptores se clasifican en centrales y periféricos, según su localización.

Los **quimiorreceptores centrales** se denominan así debido a su localización en el SNC. Los quimiorreceptores detectan cambios de la composición química del líquido corporal al que están expuestos. Los quimiorreceptores centrales se localizan en un área amplia que comprende el hipotálamo posterior, el cerebelo, el locus cerúleo, el rafe y múltiples núcleos del tronco encefálico. Estos quimiorreceptores están bañados por el líquido extracelular del encéfalo y responden a cambios de la concentración de H^+. La información que detecta un aumento de H^+ estimula la respuesta ventilatoria del controlador, mientras que una reducción lo inhibe. El líquido extracelular del encéfalo, representado por el líquido cefalorraquídeo (LCR), está separado de la sangre por la barrera hematoencefálica, que es relativamente impermeable a los iones de H^+ y HCO_3^-, pero muy permeable al CO_2. Un aumento de la $Paco_2$ se refleja rápidamente en un aumento en el LCR. La consiguiente disminución del pH del LCR es detectada por los quimiorreceptores centrales, lo cual produce estimulación del controlador y aumento de la ventilación. Los cambios de la $Paco_2$ producen estimulación o inhibición de la ventilación mediada por cambios del pH del LCR. Éste en condiciones normales es de aproximadamente 7,32. El LCR tiene una capacidad de amortiguación del CO_2 mucho menor que la sangre debido a que posee una concentración de proteínas mucho menor. Como consecuencia, el cambio del pH del LCR es más pronunciado que el de la sangre para un mismo cambio de la $Paco_2$. En caso de elevación persistente de la $Paco_2$, el pH del LCR finalmente tiende a normalizarse a medida que se equilibra el HCO_3^- a través de la barrera hematoencefálica. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por tanto, tienen un pH del LCR relativamente normal y no muestran la respuesta ventilatoria que se observa con un aumento agudo de la $Paco_2$. Aunque tradicionalmente se ha descrito que la quimiodetección del O_2 depende de quimiodetectores periféricos, múltiples áreas del tronco encefálico, entre ellas las que tienen función de GCP, son sensibles al oxígeno en el intervalo típico de las células quimiodetectoras periféricas.

Los **quimiorreceptores periféricos** se localizan en los cuerpos carotídeos inmediatamente encima de la bifurcación de las arterias carótidas comunes y externas, y en los cuerpos aórticos por encima y por debajo del cayado aórtico; los cuerpos carotídeos son los más importantes en seres humanos. La variable más importante que determina la actividad de los cuerpos carotídeos son los cambios de la Pao_2, y gran parte de sus salidas aferentes se deben a cambios en el potencial de membrana generado por canales de potasio sensibles al oxígeno. Aunque los cuerpos carotídeos tienen una tasa metabólica relativamente alta, reciben un flujo muy elevado para su tamaño más bien pequeño. Cuando la liberación de oxígeno es normal, el oxígeno disuelto, que se refleja en la Pao_2, es suficiente para su metabolismo. La estimulación de los cuerpos carotídeos, que causa un aumento de la ventilación, se produce cuando su aporte de oxígeno se reduce por debajo de sus necesidades metabólicas. Esto ocurre cuando existe disminución de la Pao_2, disminución del flujo sanguíneo (gasto cardíaco bajo) o alteración de la utilización del oxígeno (intoxicación por cianuro). La anemia y las hemoglobinopatías no estimulan la activación de los cuerpos carotídeos salvo que haya reducción de la Pao_2 y el gasto cardíaco. La relación de la Pao_2 con la estimulación de los cuerpos carotídeos no es lineal (fig. 373-13).

Los cuerpos carotídeos se activan con una Pao_2 <500 mmHg, y son responsables de aproximadamente un tercio del impulso respiratorio durante la respiración normal. Su contribución al impulso respiratorio aumenta al disminuir la edad, y puede ser el principal determinante del impulso respiratorio en prematuros. La respiración periódica y otros patrones respiratorios inestables que se observan en recién nacidos pueden deberse a una mayor dependencia de la detección periférica del oxígeno para mantener el impulso respiratorio. A medida que disminuye la PaO_2, aumenta la salida aferente de los cuerpos carotídeos. Hasta que la Pao_2 alcanza los 100 mmHg se produce un aumento relativamente pequeño de la ventilación. Cuando la Pao_2 es <100 mmHg la estimulación del cuerpo carotídeo aumenta de forma significativa. La velocidad de respuesta del receptor del cuerpo carotídeo es lo suficientemente rápida como para alterar su frecuencia de descarga durante el ciclo respiratorio como consecuencia de pequeños cambios cíclicos en la Pao_2 durante la inspiración y la espiración. A niveles de Pao_2 <50 mmHg la estimulación del cuerpo carotídeo aumenta de forma exponencial.

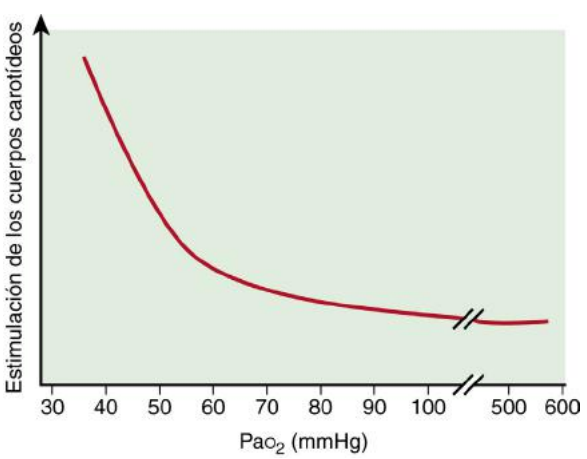

Figura 373-13 Se produce estimulación significativa de los cuerpos carotídeos con un nivel de Pao_2 <100 mmHg. Sin embargo, no se produce sensación subjetiva de disnea hasta que la Pao_2 es <50 mmHg, punto a partir del cual aumenta exponencialmente la estimulación de los cuerpos carotídeos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El efecto más importante de la estimulación del cuerpo carotídeo es un aumento de la frecuencia respiratoria y del Vc. Los efectos adicionales comprenden vasoconstricción, bradicardia, hipertensión sistémica, liberación de hormona antidiurética y estimulación de la médula y la corteza suprarrenales. El efecto bradicárdico de la estimulación del cuerpo carotídeo es eclipsado por el reflejo pulmonar, que es inducido por la insuflación pulmonar y produce taquicardia. Los pacientes en los que se evita la insuflación pulmonar tienen más probabilidad de tener bradicardia tras la estimulación hipóxica de los cuerpos carotídeos. Ejemplos de estas situaciones son la hipoxia fetal, la depresión del SNC, el bloqueo neuromuscular, la miopatía, la neuropatía y la ventilación controlada. Los quimiorreceptores periféricos son responsables de casi todo el incremento de la ventilación que se produce en respuesta a la hipoxemia.

Los quimiorreceptores periféricos también son estimulados por un aumento de la $Paco_2$; esta respuesta requiere un cambio relativamente importante de la $Paco_2$ y produce un aumento más pequeño de la ventilación minuto que el efecto de la CO_2 sobre los quimiorreceptores centrales. Sin embargo, los quimiorreceptores periféricos responden mucho más rápidamente (en 1 s), mientras que los quimiorreceptores centrales pueden tardar minutos en responder. Por tanto, los quimiorreceptores periféricos son importantes en el aumento inmediato en la ventilación en respuesta a un incremento importante y brusco de la $Paco_2$. La disminución del pH también estimula los quimiorreceptores periféricos. El efecto del pH es independiente de que la acidosis se deba a causas respiratorias o metabólicas. La disminución de la Pao_2, el aumento de la $Paco_2$ y la reducción del pH actúan de forma sinérgica sobre los cuerpos carotídeos. El efecto combinado es superior a la suma de sus acciones individuales.

A diferencia de los quimiorreceptores centrales, los quimiorreceptores periféricos no se deprimen fácilmente, como por la anestesia o los opiáceos. Tampoco se adaptan fácilmente a un estímulo persistente como la hipoxia, como los quimiorreceptores centrales con la hipercapnia. Los quimiorreceptores centrales en los pacientes hipóxicos son relativamente menos sensibles al CO_2 en un momento en el que las respiraciones están estimuladas de forma predominante por los efectos de la hipoxia sobre los quimiorreceptores periféricos.

RECEPTORES PULMONARES

Los **receptores de estiramiento** se sitúan en el músculo liso de las vías respiratorias. Son estimulados por la hiperinsuflación, y el impulso es conducido por el nervio vago. El principal efecto de estos receptores es disminuir la frecuencia respiratoria debido a una inhibición de la actividad de los músculos inspiratorios y un aumento del tiempo espiratorio. Este reflejo se denomina **reflejo de inflado de Hering-Breuer.** El reflejo de desinflado de Hering-Breuer estimula la actividad de los músculos inspiratorios en respuesta al desinflado del pulmón. Estos reflejos no actúan durante la respiración normal en los adultos, pero pueden ser importantes en recién nacidos. Los receptores de estiramiento desempeñan una función importante en la minimización de la energía requerida para el TR en las enfermedades respiratorias. En las enfermedades en las que aumenta la resistencia de las vías respiratorias (asma) se requiere más energía para superar esa resistencia. La respiración lenta y profunda es más rentable en esta situación debido a la tasa de flujo relativamente menor, y es posible una mayor insuflación alveolar sin estiramiento del músculo liso de la vía respiratoria en fases más tempranas de la inspiración. Cuando hay una alteración de la distensibilidad (edema pulmonar) la respiración rápida y superficial es más rentable para mantener el $T_{elást}$ al mínimo. Debido a que en dichas situaciones los alveolos son más rígidos, la presión transpulmonar se transmite al músculo liso de las vías respiratorias en fases más tempranas de la inspiración, lo cual estimula los receptores de estiramiento para interrumpir la inspiración.

Los **receptores de irritación** están entre las células epiteliales de la membrana mucosa de la vía respiratoria. Son estimulados por sustancias en forma de partículas, gases nocivos y vapores químicos en el gas inspirado, y también por el aire frío. El nervio vago es el responsable de conducir el impulso. La estimulación de los receptores de irritación produce broncoconstricción e hiperpnea.

Los **receptores J** deben su nombre a su localización yuxtacapilar (en inglés, *juxtacapillary*). Se sitúan en las paredes alveolares cerca de los capilares pulmonares. La ingurgitación de los capilares pulmonares y el edema intersticial y de la pared alveolar proporcionan estímulos para la activación de los receptores J, lo cual produce respiraciones superficiales y rápidas y disnea. Esto se observa en la insuficiencia cardíaca izquierda, el SDRA y las enfermedades intersticiales.

Los **receptores musculares** importantes para la regulación de la respiración son aquéllos situados en el diafragma y los músculos intercostales. El estiramiento del músculo detectado por el huso muscular se utiliza para controlar la fuerza de la contracción. Una distorsión excesiva del diafragma y los músculos intercostales inhibe la actividad inspiratoria cuando se requiere una presión intratorácica negativa importante para desplazar el aire, como en la obstrucción de la vía respiratoria. La pared torácica blanda de los recién nacidos y los lactantes pequeños es más susceptible a la distorsión; dichos niños pueden responder a la obstrucción de la vía respiratoria superior con detención prematura de la inspiración y apnea, más que con prolongación de la inspiración requerida para desplazar el aire suficiente a través de la obstrucción.

Los **barorreceptores arteriales** situados en el cayado aórtico y en los senos carotídeos pueden influir sobre la respiración en función de la presión arterial. Una disminución de la presión arterial produce hiperventilación, y un aumento de la presión arterial hipoventilación.

Los **receptores de dolor y temperatura** también influyen sobre la respiración, y su efecto es especialmente pronunciado en recién nacidos y lactantes pequeños. Un estímulo doloroso produce interrupción de la respiración seguida de hiperventilación. El aumento de la temperatura corporal causa hiperventilación, y la hipotermia produce hipoventilación. Cuando hay un estímulo frío el área facial es la que causa apnea de forma más importante.

EFECTORES

Los efectores más importantes de la respiración son el diafragma, los músculos intercostales y los músculos abdominales. Reciben impulsos del controlador y efectúan la ventilación. Los efectores accesorios, como los músculos esternocleidomastoideos y paravertebrales, pueden ser reclutados para una contribución adicional a los esfuerzos respiratorios en caso de necesidad. Los efectores pueden verse seriamente alterados en la malnutrición, la lesión medular y las enfermedades neuromusculares.

ESTADO DE SUEÑO

La regulación respiratoria está considerablemente influida por el sueño. Éste, en general, disminuye la quimiosensibilidad central al CO_2. La $Paco_2$ está aumentada en unos pocos mmHg en comparación con la del estado de vigilia. Existen dos fases fundamentales del estado de sueño: el sueño *sin movimientos oculares rápidos* (no REM) y **REM** (v. cap. 19). El sueño no REM se caracteriza por las ondas lentas de alto voltaje en el electroencefalograma y se asocia a actividad mental fragmentada. El tono muscular y los movimientos están relativamente poco afectados. El sueño no REM sería similar a «un cerebro relativamente inactivo en un cuerpo móvil». El sueño REM se denomina así por la presencia de ráfagas episódicas de REM.

El aspecto clínicamente más significativo del sueño REM es la importante supresión del tono muscular postural y la ausencia de movimientos espontáneos. El sueño REM sería similar a «un cerebro muy activado en un cuerpo paralizado». Los axones que descienden de la región tegmentaria de la parte dorsal de la protuberancia son los responsables de la atonía y la parálisis específicas del sueño REM. El patrón predominante del sueño de los lactantes prematuros es el sueño REM. Un recién nacido a término presenta un 50% de sueño REM. La mayor parte de la maduración del sueño se produce en los primeros 6 meses de vida. Los niños mayores y los adultos pasan alrededor del 20% de su sueño en sueño REM. Las alteraciones respiratorias relacionadas con el sueño se producen predominantemente en el sueño REM.

La depresión del tono muscular durante el sueño REM tiene dos efectos fundamentales. La pared torácica relajada y, por tanto, cada vez más distensible, se retrae mucho más hacia el interior durante la inspiración que una pared torácica menos distensible, lo cual produce un impedimento a la entrada de aire y un patrón de respiración paradójica

booksmedicos.org

(en balancín), en la que el abdomen y la pared torácica se mueven de forma asincrónica. El segundo efecto es la relajación de los músculos geniogloso, palatinos y otros de la vía respiratoria superior, lo cual produce obstrucción de la vía respiratoria. Las alteraciones relacionadas con el sueño REM se encuentran frecuentemente en lactantes prematuros y en niños con obstrucción anatómica de las vías respiratorias, obesidad y disfunción neuromuscular coexistentes.

REGULACIÓN DE LA RESPIRACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES

Fetos, recién nacidos y lactantes pequeños

En las distintas fases del desarrollo la respuesta a la estimulación de los quimiorreceptores y los mecanorreceptores es muy diferente. A diferencia de los adultos, que muestran una respuesta inmediata y mantenida a la hipoxemia caracterizada por hiperventilación, el recién nacido muestra una respuesta bifásica. Tras un breve período inicial (1-2 minutos) de hiperventilación, el recién nacido y el lactante pequeño presentan hipoventilación y apnea si se mantiene la hipoxia. Esto explica por qué dichos lactantes tienen mayor tendencia a presentar una parada respiratoria en estados de hipoxia que los niños mayores y los adultos. Una menor edad gestacional del lactante se asocia a una respuesta apneica más precoz y pronunciada a la hipoxemia. Por ejemplo, la actividad respiratoria fetal se desconecta cuando hay privación de oxígeno. La maduración de los quimiorreceptores carotídeos puede ser una explicación de las diferencias de la respuesta hipóxica en varias fases del desarrollo. La sensibilidad de los detectores de CO_2 también experimenta un proceso de maduración. Los recién nacidos y los lactantes pequeños tienen menor capacidad de respuesta al CO_2 que los adultos y los niños mayores, según se mide por un aumento en la ventilación alveolar minuto para un determinado aumento de la $Paco_2$. La teofilina y la cafeína aumentan la respuesta ventilatoria de los quimiorreceptores centrales al CO_2 y disminuyen el número de episodios apneicos en lactantes prematuros.

Los músculos respiratorios neonatales están poco equipados para mantener cargas de trabajo elevadas; se fatigan más fácilmente que en los niños mayores, y esto limita su capacidad para mantener una ventilación adecuada en la enfermedad pulmonar. Además, la retracción interna excesiva de la pared torácica del lactante, que es relativamente blanda, estimula los receptores de estiramiento de los músculos intercostales, los cuales envían impulsos inhibidores al centro respiratorio. Los lactantes pequeños tienen, por tanto, mayor riesgo de presentar apnea cuando los músculos respiratorios están sometidos a grandes cargas elásticas, como en la obstrucción de la vía respiratoria superior.

Muchos neurotransmisores que participan en la regulación de la respiración también experimentan cambios madurativos durante el desarrollo. Las neuronas serotoninérgicas situadas en los núcleos del rafe poseen propiedades quimiosensibles y responden a una disminución del pH. Un aumento de la población de estas neuronas se asocia a incremento de la quimiosensibilidad en el animal en desarrollo. En la autopsia de niños que mueren por síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL; cap. 375) se observan alteraciones del núcleo arqueado, el equivalente humano del rafe bulbar de la rata y el gato. Estudios de cohortes de víctimas japonesas, afroamericanas y de raza blanca del SMSL han implicado a un gen homocigoto que codifica el alelo largo del promotor del transportador de la serotonina. En comparación con los testigos, las víctimas del SMSL tienen más probabilidad de expresar el alelo largo del promotor del transportador de la serotonina y de perder el alelo corto. El retraso en el desarrollo de las neuronas serotoninérgicas o la expresión excesiva del alelo largo del promotor del transportador de la serotonina pueden explicar la respuesta respiratoria anómala en situaciones adversas, lo cual causa SMSL. La quimiorrecepción central también está muy alterada en el **síndrome de hipoventilación central congénito (SHCC),** también conocido como maldición de Ondina, que produce paradas respiratorias asociadas al sueño. Las mutaciones del gen *PHOX2B* localizado en el cromosoma 4 producen SHCC.

Hipoxia e hipercapnia crónicas

El mecanismo del control respiratorio se altera cuando se expone a enfermedades crónicas. En los pacientes con insuficiencia pulmonar crónica con $Paco_2$ elevada, el pH del LCR se ha normalizado y los quimiorreceptores centrales dejan de responder al CO_2. La compensación renal produce retención de bicarbonato y normalización relativa del pH sanguíneo. La hipoxemia arterial sigue siendo el estímulo clave para la ventilación, la cual depende predominantemente de la estimulación de los quimiorreceptores periféricos por una Pao_2 baja. La administración de una cantidad de oxígeno elevada en estos pacientes conlleva un riesgo de eliminación brusca del estímulo hipóxico, interrupción de la respiración, empeoramiento de la hipercapnia y narcosis por CO_2, y coma. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades neuromusculares son especialmente sensibles a esta complicación. Los niños con displasia broncopulmonar o distrofia muscular que han tenido $Paco_2$ elevada, con o sin oxígeno suplementario, pueden presentar hipoventilación y acidosis respiratoria cuando su Pao_2 está aumentada en mayor medida que su valor basal por la administración de una cantidad elevada de oxígeno.

Los pacientes con hipoxia crónica, como aquellos que viven a grandes altitudes y los que tienen una cardiopatía congénita cianótica o una neumopatía intersticial, tienen amortiguación del funcionamiento de los quimiorreceptores y una escasa respuesta a la hipoxemia adicional. Es interesante para el pediatra que los niños con asma mal controlada también tienen una respuesta hipóxica amortiguada y puede parecer que respiran relativamente cómodos a pesar de tener una Pao_2 peligrosamente baja. Dichos niños y sus cuidadores tienen riesgo de no apreciar la gravedad de su enfermedad, lo cual puede causar un retraso en el tratamiento adecuado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **374**

Abordaje diagnóstico de las neumopatías

Gabriel G. Haddad y Thomas P. Green

Una anamnesis y una exploración física cuidadosas son esenciales para un diagnóstico exacto en un niño con síntomas o signos respiratorios. A veces, aunque no siempre, es necesario realizar pruebas diagnósticas complementarias.

ANAMNESIS

La anamnesis comienza con una narrativa que ofrecen los progenitores o los cuidadores, con aportaciones de los pacientes. La anamnesis debe incluir preguntas sobre síntomas respiratorios (disnea, tos, dolor, sibilancias, ronquidos, apnea, cianosis), su cronicidad, su momento de aparición durante el día o la noche y si se asocian con alguna actividad, como el ejercicio o la ingesta de alimento. Además, el aparato respiratorio interactúa con otra serie de sistemas, y pueden ser importantes las preguntas sobre los aparatos cardiovascular y digestivo y sobre los sistemas nervioso central, hematológico e inmunitario. Las preguntas sobre reflujo gástrico, malformaciones congénitas (malformaciones de las vías respiratorias, discinesia ciliar) y estado inmunitario pueden tener importancia en los pacientes con neumonías de repetición. Es esencial preguntar por los antecedentes familiares, y se deben incluir preguntas sobre los hermanos y otros familiares cercanos con síntomas similares o con enfermedades crónicas con componente respiratorio.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La disfunción respiratoria suele producir alteraciones detectables del patrón respiratorio. En la tabla 67-1 (v. cap. 67) se recogen los valores de la frecuencia respiratoria normal, que dependen de muchos factores, especialmente de la edad. Es necesario medir repetidamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Gozal D: New concepts in abnormalities of respiratory control in children, *Curr Opin Pediatr* 19:305-308, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la frecuencia respiratoria, ya que es muy sensible a estímulos externos, sobre todo en niños pequeños. La frecuencia respiratoria durante el sueño es más reproducible en los lactantes que la obtenida durante la alimentación o el ejercicio. La frecuencia respiratoria es muy variable en los lactantes, pero la media es de 40-50 respiraciones/min durante las primeras semanas de vida y, en general, menor de 60 respiraciones/min en los primeros días de vida.

Las alteraciones del control de la respiración pueden determinar que el niño respire a baja frecuencia o de forma periódica. Los trastornos mecánicos producen cambios compensadores que suelen tratar de alterar la ventilación minuto para mantener la ventilación alveolar. La disminución de la distensibilidad pulmonar conlleva un aumento de la fuerza muscular y de la frecuencia respiratoria, lo que determina incrementos variables de las retracciones de la pared torácica (tiraje) y del aleteo nasal. Los niños con una neumopatía restrictiva respiran a mayor frecuencia y sus movimientos respiratorios son más superficiales. La aparición de un gemido espiratorio es frecuente cuando el niño intenta aumentar su *capacidad residual funcional* (CRF), cerrando la glotis al final de la espiración. Los niños con una neumopatía obstructiva podrían respirar más lenta y profundamente (v. cap. 373). Cuando la obstrucción es **extratorácica** (de la nariz al tercio medio de la tráquea), la inspiración dura más que la espiración, y con frecuencia se ausculta estridor inspiratorio (v. fig. 373-8 en el cap. 373). Cuando es **intratorácica,** la espiración dura más que la inspiración y el paciente suele emplear los músculos respiratorios accesorios. La obstrucción intratorácica produce atrapamiento aéreo, por lo que aumenta el volumen residual y tal vez también la CRF v. fig. 373-10 en el cap. 373).

En lactantes pequeños la utilidad de la *percusión pulmonar* se ve limitada porque no se puede discriminar bien entre los sonidos que se originan en tejidos muy próximos entre sí. En adolescentes y adultos la percusión suele ser mate en las neumopatías restrictivas y en los trastornos en los que hay derrame pleural, neumonía y atelectasia, y timpánica en las enfermedades obstructivas (asma y neumotórax).

La *auscultación* confirma la presencia de prolongación inspiratoria o espiratoria y aporta información sobre la simetría y las características del desplazamiento de aire. Además, con frecuencia detecta sonidos anómalos o adventicios, como **estridor** (un sonido monomorfo predominantemente inspiratorio), **crepitantes** (o **estertores**) (sonidos discontinuos de tono alto durante la inspiración y más raramente en la fase inicial de la espiración, que indican que se han abierto espacios aéreos que estaban cerrados) y **sibilancias** (sonidos musicales continuos, que se deben en general a la aparición de flujo turbulento en las vías respiratorias estrechas) (tabla 374-1). Las **acropaquias** constituyen un signo de hipoxia crónica y de neumopatía crónica (fig. 374-1), pero pueden tener un origen extrapulmonar (tabla 374-2).

GASOMETRÍA ARTERIAL

Véanse también los capítulos 373.7 y 373.8.

La gasometría arterial posiblemente sea la prueba única más útil y rápida para estudiar la función pulmonar. Aunque esta prueba no especifica la causa de la enfermedad ni la naturaleza propia del proceso patológico, puede proporcionar una valoración global del estado funcional del sistema respiratorio e indicios de la patogenia de la enfermedad.

Tabla 374-1 Nomenclatura de los sonidos respiratorios

TIPO	SONIDO
DISCONTINUOS	
Finos (tono agudo, amplitud baja, duración corta)	Crepitantes finos/estertores
Gruesos (tono bajo, amplitud alta, duración larga)	Crepitantes gruesos
CONTINUOS	
Tono agudo	Sibilancias
Tono bajo	Roncus

De Cugell DW: Lung sound nomenclature, Am Rev Respir Dis *136:1016, 1987, con autorización.*

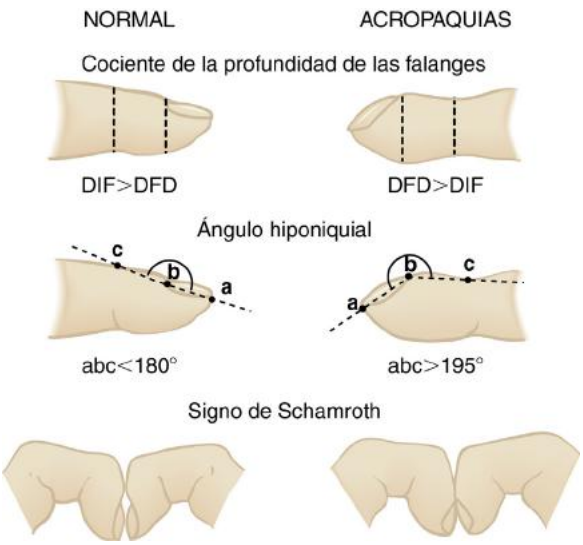

Figura 374-1 Las acropaquias se pueden medir de diferentes maneras. El cociente del diámetro de la falange distal (DFD) respecto al diámetro interfalángico (DIF), o cociente de la profundidad de las falanges, es <1 en personas normales, aunque aumenta hasta >1 en las acropaquias. El cociente DFD/DIF se puede medir con calibres o, con más exactitud, con escayolas de dedo. El ángulo hiponiquial se puede medir en las proyecciones laterales del contorno del dedo en una pantalla con aumento y habitualmente mide <180° en personas normales, aunque mide >195° en personas con acropaquias. Para la evaluación clínica de cabecera es útil el signo de Schamroth. Se unen las superficies dorsales de las falanges terminales de dedos similares de la mano. En las acropaquias la apertura o «ventana» normal con forma de diamante de las bases de los lechos ungueales desaparece, y se forma un ángulo distal prominente entre los extremos de las uñas. En personas sanas este ángulo es mínimo o no existe. *(De Pasterkamp H: The history and physical examination. En Wilmott RW, Boat TF, Bush A y cols., editores: Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children, 8.ª ed., Filadelfia, 2012, Elsevier.)*

Dado que la detección de la cianosis depende del color de la piel, la perfusión y la concentración sanguínea de hemoglobina, su detección clínica mediante inspección es poco fiable como signo de hipoxemia. La hipertensión arterial, la diaforesis y la taquicardia son signos tardíos de hipoventilación, que además no son exclusivos de este cuadro.

El intercambio gaseoso se valora con mayor exactitud midiendo directamente la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}), la presión parcial de dióxido de carbono (P_{CO_2}) y el pH arteriales. La muestra de sangre se debe obtener en condiciones anaeróbicas en una jeringa heparinizada que contenga la cantidad justa de solución de heparina para desplazar el aire de la jeringa. Se debe sellar la jeringa, colocarla en hielo y analizarla inmediatamente. Aunque en muchos procesos no existen alternativas a esta técnica, es necesaria una punción arterial, y en gran medida ha sido sustituida por la monitorización no invasiva, como el análisis de muestras de sangre capilar y/o la saturación de oxígeno.

Hay que tener en cuenta la edad y la situación clínica del paciente al interpretar las presiones parciales de los gases sanguíneos. Salvo en los neonatos, se considera anormal un valor de P_{O_2} arterial <85 mmHg cuando el niño respira aire ambiental al nivel del mar. El cálculo del gradiente alveoloarterial de oxígeno es útil para determinar el estado de oxigenación arterial, sobre todo cuando el paciente no respire aire ambiental o tenga hipercapnia. Una P_{CO_2} arterial >45 mmHg suele indicar hipoventilación o desequilibrio ventilación-perfusión grave, salvo que refleje la compensación respiratoria de una alcalosis metabólica (v. cap. 55).

TRANSILUMINACIÓN DEL TÓRAX

En los lactantes de hasta 6 meses se puede diagnosticar un neumotórax (v. cap. 101.12) mediante transiluminación de la pared torácica con una sonda luminosa de fibra óptica. La presencia de aire libre dentro del espacio pleural suele ocasionar un halo de luz de gran tamaño en

booksmedicos.org

Tabla 374-2 Enfermedades no pulmonares asociadas a acropaquias

CARDÍACAS
Cardiopatías congénitas cianóticas
Endocarditis bacteriana subaguda
Insuficiencia cardíaca congestiva
HEMATOLÓGICAS
Talasemia
Metahemoglobinemia congénita (infrecuente)
DIGESTIVAS
Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerosa
Disentería crónica, esprúe
Poliposis colónica
Hemorragia digestiva grave
Linfoma del intestino delgado
Cirrosis hepática (incluyendo deficiencia de α_1-antitripsina)
OTRAS
Deficiencia tiroidea (acropaquia tiroidea)
Pielonefritis crónica (infrecuente)
Tóxicos (p. ej., arsénico, mercurio, berilio)
Granulomatosis linfomatoidea
Enfermedad de Fabry
Enfermedad de Raynaud, esclerodermia
Familiar
ACROPAQUIAS UNILATERALES
Trastornos vasculares (p. ej., aneurisma de la arteria subclavia, fístula arteriovenosa braquial)
Subluxación de hombro
Lesión del nervio mediano
Traumatismo local

De Pasterkamp H: The history and physical examination. En Wilmott RW, Boat TF, Bush A y cols., editores: Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children, *8.ª ed., Filadelfia, 2012, Elsevier.*

la piel que rodea la sonda. La comparación con la región torácica contralateral es generalmente muy útil para interpretar los hallazgos. Esta prueba es poco fiable en los pacientes mayores y cuando hay atelectasia o enfisema subcutáneo.

TÉCNICAS RADIOGRÁFICAS

Radiografía de tórax

Siempre que se pueda se deben realizar radiografías posteroanterior y lateral (en posición erecta y en inspiración completa), excepto cuando el niño se encuentre en una situación médica inestable. Aunque pueden ser útiles en esta última situación, las radiografías obtenidas con aparatos portátiles pueden generar imágenes algo distorsionadas. Las radiografías obtenidas en espiración con frecuencia se interpretan incorrectamente, aunque puede ser útil comparar las radiografías en inspiración y espiración en niños con sospecha de aspiración de un cuerpo extraño, ya que la ausencia de vaciamiento del pulmón indica obstrucción bronquial (v. cap. 387). Si se sospecha derrame pleural (v. cap. 410) se deben realizar radiografías en decúbito lateral. Las radiografías obtenidas en decúbito son difíciles de interpretar si existe líquido dentro de una cavidad o en el espacio pleural.

Radiografía de la vía respiratoria superior

Una radiografía lateral del cuello puede aportar información muy valiosa sobre una obstrucción de la vía respiratoria superior (v. cap. 385) y, principalmente, sobre el estado de los espacios retrofaríngeo, supraglótico y subglótico (que también se deben visualizar en una radiografía posteroanterior). Con frecuencia es fundamental saber en qué fase de la respiración se obtuvo la radiografía para poder interpretarla bien. También son útiles las radiografías amplificadas de la vía respiratoria. Los pacientes con sospecha de obstrucción no deben quedarse solos en el departamento de radiología.

Radiografías sinusales y nasales

Hay incertidumbre sobre la utilidad general de la exploración radiológica de los senos por el elevado número de radiografías con hallazgos positivos (sensibilidad y especificidad bajas). Estas pruebas no son necesarias para confirmar el diagnóstico de sinusitis en niños menores de 6 años. La TC está indicada en casos de complicaciones debidas a sinusitis en pacientes con inmunodeficiencia y en casos de infección sinusal recurrente que no responden al tratamiento médico, siempre que esté indicado el tratamiento quirúrgico.

Tomografía computarizada y resonancia magnética del tórax

La TC y la RM del tórax pueden ofrecer imágenes de mayor calidad y sensibilidad de lo que es posible con otras modalidades de imagen. Por ejemplo, la TC del tórax identifica las alteraciones tempranas en niños con fibrosis quística antes de que se puedan detectar las alteraciones anatomopatológicas con radiografías simples de tórax o con pruebas de función pulmonar. Sin embargo, deben plantearse varias advertencias. La TC de tórax convencional precisa dosis de radiación mucho mayores que las radiografías simples (v. cap. 718). El tiempo necesario para realizar una TC del tórax, y los artefactos que introduce el movimiento respiratorio y corporal, exigen el uso de sedación para esta técnica en muchos lactantes y niños pequeños. Sin embargo, las mejoras de los equipos y los programas informáticos han reducido de manera drástica las dosis de radiación necesarias además del tiempo de estudio, lo que evita la necesidad de sedación en muchos pacientes. La TC del tórax es particularmente útil para evaluar lesiones muy pequeñas (p. ej., metástasis tempranas, lesiones mediastínicas y pleurales, lesiones parenquimatosas sólidas o quísticas, embolia pulmonar y bronquiectasias). El uso de un medio de contraste intravenoso durante la TC realza las estructuras vasculares, lo que permite distinguir los vasos de otras densidades de partes blandas. En la RM no se utilizan radiaciones ionizantes, pero los tiempos de estudios siguen siendo prolongados y es necesaria la sedación para reducir el movimiento espontáneo. La utilidad de la RM del tórax está limitada fundamentalmente al análisis de la anatomía mediastínica, hiliar y vascular. La RM no permite evaluar correctamente las estructuras y lesiones parenquimatosas.

Radioscopia

La radioscopia resulta especialmente útil para valorar el estridor y los movimientos anómalos del diafragma o el mediastino. Muchos procedimientos, como la aspiración y la biopsia con aguja de una lesión periférica, se realizan mejor con la ayuda de radioscopia, TC o ecografía. La grabación en vídeo, que no incrementa la exposición a la radiación, permite un estudio detallado al poder reproducirse la visualización tras una corta exposición a la radioscopia.

Tránsito baritado

El tránsito baritado, que se realiza con fluoroscopia y con radiografías, está indicado para el estudio de pacientes con neumonías de repetición, tos persistente de etiología indeterminada, estridor o sibilancias mantenidas. La técnica se puede modificar usando bario de distintas texturas y espesores, que van de líquidos poco espesos a sólidos, lo que permite evaluar la mecánica de la deglución, la presencia de anillos vasculares (v. cap. 386) y la existencia de fístulas traqueoesofágicas (v. cap. 319), sobre todo ante la sospecha de aspiración. La esofagografía con contraste también se ha usado para valorar a los recién nacidos con sospecha de atresia esofágica, aunque esta técnica se asocia a un elevado riesgo de aspiración pulmonar y, en general, no se recomienda. El tránsito baritado suele ser útil para valorar un posible reflujo gastroesofágico (v. cap. 323), aunque debido a la elevada incidencia de reflujo asintomático en los lactantes, la aplicación clínica de los hallazgos puede no resultar sencilla.

Arteriografía pulmonar y aortografía

La arteriografía pulmonar se ha usado para realizar una valoración detallada de la vascularización pulmonar; ha sido útil para estudiar el flujo sanguíneo pulmonar y diagnosticar malformaciones congénitas, como agenesia lobular, pulmón hipertransparente unilateral, anillos vasculares y malformaciones arteriovenosas, y a veces también puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

resultar útil para valorar lesiones sólidas o quísticas. La aortografía torácica muestra el cayado aórtico y sus ramas principales, así como la circulación pulmonar sistémica (bronquial). Sirve para valorar los anillos vasculares y la sospecha de secuestro pulmonar. Aunque la mayoría de las hemoptisis se originan en las arterias bronquiales, la arteriografía bronquial no suele ser útil para el diagnóstico y el tratamiento de la hemorragia intrapulmonar en niños. La ecocardiografía en tiempo real y Doppler y la TC torácica son métodos no invasivos que suelen aportar una información parecida, por lo que se deben realizar antes que la arteriografía.

Gammagrafía pulmonar

La técnica más frecuente utiliza una inyección venosa de un material (albúmina sérica humana macroagregada marcada con Tc^{99m}) que se queda atrapado en el lecho capilar pulmonar. La distribución de la radiactividad, proporcional al flujo del lecho capilar pulmonar, es útil para evaluar la embolia pulmonar y las malformaciones congénitas cardiovasculares y pulmonares. Los cambios agudos de la distribución de la perfusión pulmonar pueden ser el reflejo de alteraciones de la ventilación pulmonar.

También se puede valorar la distribución de la ventilación pulmonar realizando una gammagrafía tras la inhalación de un gas radiactivo, como el xenón-133. Tras la inyección intravenosa del gas disuelto en suero salino se pueden valorar tanto la perfusión como la ventilación pulmonar realizando un registro continuo de la velocidad de aparición y desaparición del xenón en el pulmón. La aparición de xenón al poco tiempo de la inyección da la medida de la perfusión, y la velocidad de eliminación durante la respiración mide la ventilación en la población pediátrica. La principal indicación de esta prueba es demostrar defectos de la distribución arterial pulmonar, que se pueden producir en las malformaciones congénitas y en la embolia pulmonar. La **TC con reconstrucción helicoidal** tras la inyección de contraste es muy útil para la valoración de los trombos y embolias pulmonares. Se pueden demostrar con facilidad alteraciones de la ventilación regional en el enfisema lobular congénito, la fibrosis quística y el asma.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

Véanse también los capítulos 373.7 y 373.9.

Puede ser difícil medir la función pulmonar en lactantes y niños pequeños por la falta de colaboración. Se ha tratado de vencer esta limitación creando unas pruebas estándar que no necesiten de la participación activa del paciente. Las pruebas de función respiratoria sólo permiten comprender de forma parcial los mecanismos de la enfermedad respiratoria en estas edades tan tempranas.

La mayoría de las neumopatías, tanto restrictivas como obstructivas, causan alteraciones en el volumen pulmonar y sus subdivisiones. Las enfermedades restrictivas en general reducen la **capacidad pulmonar total (CPT).** En la CPT se incluye el volumen residual, que no se puede determinar directamente y se tiene que medir de forma indirecta con técnicas de dilución de gases o, a ser posible, mediante **pletismografía.** La enfermedad restrictiva también disminuye la **capacidad vital (CV).** Las enfermedades obstructivas producen atrapamiento aéreo, con aumento del volumen residual y la CRF, sobre todo si se evalúan estas medidas en relación con la CPT.

La obstrucción de la vía respiratoria normalmente se evalúa determinando el flujo aéreo durante una maniobra de espiración forzada. En la enfermedad obstructiva avanzada el **flujo espiratorio máximo** se reduce. La disponibilidad de dispositivos sencillos que permiten medir este valor a la cabecera del enfermo hace que esta técnica sea útil en niños con obstrucción de la vía respiratoria. La valoración del flujo máximo exige de un esfuerzo voluntario, y los flujos máximos pueden no estar alterados en caso de obstrucción leve a moderada. Otras medidas de flujo necesitan que el niño inspire hasta la CPT y después espire todo lo que pueda y a la mayor velocidad posible durante varios segundos. Esto hace necesaria su colaboración y una buena fuerza muscular para que las medidas sean reproducibles. El **volumen espiratorio máximo en un segundo (VEMS)** se correlaciona bien con la gravedad de la enfermedad obstructiva. **El flujo espiratorio medio máximo,** el flujo medio durante el 50% central de la CV forzada, es un indicador más fiable de obstrucción leve; sin embargo, al tratarse de una medida sensible a cambios del volumen residual y de la CV, es poco útil en niños con enfermedad grave. La determinación de las relaciones flujo-volumen durante las maniobras de CV forzada supera alguna de estas limitaciones al expresar los flujos espiratorios en función del volumen pulmonar.

El **espirómetro** se utiliza para medir la CV y sus subdivisiones y también las velocidades de flujo espiratorio (o inspiratorio) (v. fig. 373-1 en el cap. 373). Un sencillo manómetro permite medir la fuerza inspiratoria y espiratoria máxima que genera un sujeto, que en condiciones normales es de al menos 30 cmH_2O, lo que sirve para valorar el componente neuromuscular de la ventilación. Los valores normales teóricos de CV, CRF, CPT y volumen residual se obtienen a partir de unas ecuaciones de predicción en función de la altura.

Los flujos medidos con la espirometría incluyen el VEMS y el **flujo mesoespiratorio máximo.** Se obtiene más información con la curva de flujo espiratorio máximo-volumen, en la cual se representa el flujo espiratorio en función del volumen pulmonar espirado (expresado como CV o CPT). El flujo para volúmenes pulmonares inferiores a aproximadamente el 75% de la CV es relativamente independiente del esfuerzo. El flujo espiratorio para volúmenes pulmonares bajos (inferiores al 50% de la CV) depende mucho más de las vías respiratorias de menos calibre que el flujo para volúmenes pulmonares altos (VEMS). El flujo al 25% de la CV es un índice útil del funcionamiento de las vías respiratorias pequeñas. Un flujo bajo a un volumen pulmonar alto y un flujo normal a un volumen pulmonar bajo indican una obstrucción de la vía respiratoria alta.

La **resistencia de la vía respiratoria (R_{VR})** se mide mediante pletismografía, o se puede expresar como la recíproca de la R_{VR}, la **conductancia de la vía respiratoria.** Como los valores de la R_{VR} cambian según el volumen al cual se miden, es conveniente utilizar la **resistencia de la vía respiratoria específica,** SR_{VR} ($SR_{VR} = R_{VR}$/volumen pulmonar), que es casi constante en pacientes mayores de 6 años (suele ser <7 s/cmH_2O).

La **capacidad de difusión del monóxido de carbono** se relaciona con la del oxígeno y se mide reinhalando de un contenedor que contiene una concentración inicial conocida de monóxido de carbono, o con una técnica de respiración única. Una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono refleja una reducción de la superficie capilar alveolar eficaz o una disminución de la capacidad de difusión del gas a través de la membrana alveolocapilar. Los trastornos primarios de la difusión son raros en los niños, de forma que esta prueba generalmente sólo se emplea en niños con enfermedades reumáticas o autoinmunitarias y en aquéllos expuestos a fármacos tóxicos para el pulmón (pacientes oncológicos) o a radioterapia torácica. El intercambio gaseoso regional se puede estimar adecuadamente con la gammagrafía de ventilación-perfusión con xenón. La gasometría arterial permite determinar también la eficacia del intercambio alveolar de gases.

Las pruebas de función pulmonar, aunque no suelen llevar a un diagnóstico, son útiles para definir el tipo de proceso (obstrucción, restricción) y el grado de alteración funcional, para seguir la evolución y el tratamiento de la enfermedad, y para estimar el pronóstico. También son útiles en la valoración preoperatoria y para confirmar la existencia de trastornos funcionales en pacientes que refieren molestias subjetivas pero que tienen una exploración física normal. En la mayoría de los pacientes con enfermedad obstructiva se debe repetir la prueba tras la administración de un broncodilatador.

La mayoría de las pruebas necesita la comprensión y la colaboración del paciente, y su interpretación se facilita mucho si se conocen las condiciones de la prueba y el comportamiento del paciente durante la misma. Los lactantes y niños pequeños que no colaboran en la prueba pueden ser estudiados con una serie limitada de alternativas, que con frecuencia exigen sedación. Los flujos y las presiones durante la respiración a volumen corriente, asociados o no a una interrupción transitoria del flujo, pueden ser útiles para valorar determinados aspectos de la R_{VR} o de su obstrucción y para medir la distensibilidad de los pulmones y el tórax. El flujo espiratorio se puede estudiar en lactantes sedados mediante compresión pasiva del tórax y el abdomen con un chaleco que se infle con rapidez. En los niños sedados también se pueden realizar métodos de dilución de gases o pletismográficos para valorar la CRF y la R_{VR}.

booksmedicos.org

MICROBIOLOGÍA: ANÁLISIS DE LAS SECRECIONES PULMONARES

El diagnóstico específico de una infección respiratoria inferior depende del manejo adecuado de las muestras obtenidas con las técnicas precisas. Con frecuencia se hacen cultivos de muestras de nasofaringe o garganta, pero podrían no corresponderse con los cultivos de las vías respiratorias inferiores obtenidos con técnicas más directas. Se prefieren las muestras de esputo, que en los pacientes que no pueden expectorar se suelen conseguir realizando un frotis en la parte profunda de la garganta nada más toser o mediante nebulización de suero salino. Las muestras también se pueden obtener directamente del árbol traqueobronquial mediante aspiración nasotraqueal (en general muy contaminadas), por aspiración transtraqueal a través de la membrana cricotiroidea (útil en adultos y adolescentes, pero peligrosa en niños) y, en lactantes y niños, mediante la inserción de una sonda traqueal por laringoscopia directa o a través de un tubo endotraqueal recién colocado. También se puede obtener la muestra por broncoscopia. La punción pulmonar percutánea y la biopsia abierta son los únicos métodos para conseguir una muestra totalmente libre de flora oral.

Se asume en general que la muestra obtenida por expectoración directa es de origen traqueobronquial, pero con frecuencia éste no es su verdadero origen, sobre todo en niños. La presencia de macrófagos alveolares (células grandes mononucleadas) es característica de la secreción traqueobronquial. Las secreciones nasofaríngeas y traqueobronquiales pueden contener células cilíndricas ciliadas, que se encuentran con frecuencia en el esputo. Las secreciones nasofaríngea y oral contienen además una gran cantidad de células escamosas. En el esputo puede haber células escamosas y ciliadas.

Durante el sueño el transporte mucociliar hace que las secreciones traqueobronquiales asciendan hacia la faringe de forma continua y allí se deglutan. Un aspirado gástrico a primera hora de la mañana, en ayunas, suele contener material de origen traqueobronquial adecuado para el cultivo de bacilos acidorresistentes.

La ausencia de polimorfonucleares en un frotis de esputo o de **lavado broncoalveolar (LBA)** teñido con el colorante de Wright y que contenga un número adecuado de macrófagos sugiere que no hay una infección respiratoria inferior de naturaleza bacteriana, siempre y cuando el paciente tenga un recuento y un funcionamiento normales de los neutrófilos. Los eosinófilos indican una enfermedad alérgica. La técnica de tinción de hierro puede mostrar gránulos de hemosiderina dentro de los macrófagos, lo que sugeriría hemosiderosis pulmonar. También se debe realizar una tinción de Gram de las muestras. La presencia de bacterias dentro de los macrófagos y los neutrófilos o cerca de los mismos puede ser significativa. La neumonía vírica puede producir inclusiones intranucleares o citoplásmicas, que se pueden visualizar en las extensiones teñidas con el colorante Wright, y las técnicas de Gram y de plata permiten identificar hongos.

El análisis microbiológico se ha expandido con los avances en el campo de la genómica y la velocidad con la que se pueden identificar los microorganismos. Por ejemplo, bacterias específicas en los pulmones de niños con fibrosis quística (v. cap. 403) están relacionadas con la morbilidad y la mortalidad. Hay correlación entre la edad del paciente y la morbilidad y la mortalidad (como cabría esperar), aunque hay importantes microorganismos que se correlacionan negativa o positivamente con procesos patogénicos tempranos o tardíos. *Haemophilus influenzae* (v. cap. 194) se correlaciona negativamente con la edad del paciente en la fibrosis quística, y, por el contrario, *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia* (v. cap. 205) tienen una elevada correlación positiva. La diversidad de la microbiota es mucho mayor en las personas sanas y en los pacientes jóvenes con fibrosis quística que en la población de mayor edad y más enferma.

Además, los microbiomas (v. cap. 171) del aparato respiratorio de fumadores y no fumadores son muy diferentes. En todos los pacientes la mayoría de las bacterias que se encuentran en los pulmones también están presentes en la cavidad bucal, como cabía esperar, aunque algunas bacterias, como *Haemophilus* y las enterobacterias, son mucho más prevalentes en los pulmones que en la boca. Las principales diferencias entre fumadores y no fumadores se encuentran en el microbioma de la boca, por ejemplo bacterias como *Neisseria*.

PRUEBA DE ESFUERZO

La prueba de esfuerzo (v. cap. 423.5) es una forma más directa de detectar un trastorno de la difusión y otras formas de trastorno respiratorio. El ejercicio es un potente estímulo que provoca broncoespasmo en pacientes susceptibles, por lo que la prueba de esfuerzo puede ser útil para el diagnóstico de pacientes con asma que se manifiesta sólo con la actividad. Las medidas de frecuencia cardíaca y respiratoria, la ventilación minuto, el consumo de oxígeno, la producción de dióxido de carbono y la gasometría arterial realizadas con cargas de esfuerzo progresivas suelen aportar una valiosa información sobre la naturaleza funcional de la enfermedad. Con frecuencia una sencilla valoración de la tolerancia al ejercicio del paciente y otras pruebas de función respiratoria más estáticas pueden permitir diferenciar entre enfermedades respiratorias y no respiratorias en niños.

ESTUDIOS DEL SUEÑO

Véase el capítulo 19.

VISUALIZACIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y PRUEBAS BASADAS EN LA OBTENCIÓN DE MUESTRAS DEL PULMÓN

Laringoscopia

La valoración del estridor, de los trastornos de la vocalización y de otras alteraciones de la vía respiratoria superior normalmente requiere una visualización directa. Aunque la laringoscopia indirecta (con espejo) puede ser razonable en niños mayores y adultos, no suele utilizarse en lactantes y niños pequeños. La laringoscopia directa se puede realizar con un instrumento rígido o flexible. El uso seguro de un endoscopio rígido para explorar las vías respiratorias altas exige anestesia tópica y sedación o anestesia general, mientras que la laringoscopia flexible en general se puede realizar en la consulta con o sin sedación. Otras ventajas del laringoscopio flexible son que se puede valorar la vía respiratoria sin distorsionarla (como con el endoscopio rígido) y que también permite estudiar mejor la dinámica de la misma. La elevada frecuencia de lesiones concomitantes en las vías respiratorias superiores e inferiores hace recomendable una exploración de las mismas por encima y por debajo de la glotis, aunque la principal indicación del estudio sea un proceso de la vía respiratoria superior (estridor).

Broncoscopia y lavado broncoalveolar

La broncoscopia es la inspección de la vía respiratoria. El LBA es el método utilizado para obtener una muestra representativa de líquido y secreciones de la vía respiratoria inferior, que es útil para el diagnóstico citológico y microbiológico de las enfermedades pulmonares, sobre todo en los pacientes que no consiguen expectorar. Se suele realizar tras la inspección general de las vías respiratorias y antes de obtener muestras de tejido con un cepillo o pinza de biopsia. Tras enclavar con suavidad el endoscopio en un bronquio lobular, segmentario o subsegmentario, se instila y aspira repetidamente suero salino estéril sin bacteriostático en un volumen suficiente como para estar seguros de que el líquido aspirado contiene material originado en los espacios alveolares. Se puede realizar un LBA sin broncoscopia, aunque con menos precisión y, por tanto, con resultados menos fiables, en pacientes intubados instilando y aspirando salino a través de una sonda introducida por el tubo endotraqueal y enclavada a ciegas en las vías respiratorias distales. En cualquiera de las técnicas, la presencia de macrófagos alveolares en la muestra obtenida indica que existe material de origen alveolar. Como la técnica del LBA exige del paso de equipo por las vías respiratorias superiores, existe riesgo de que la muestra se contamine por secreciones de éstas. Es importante realizar un estudio citológico cuidadoso y un cultivo microbiológico cuantitativo para la interpretación correcta de los datos. El LBA evita con frecuencia la necesidad de realizar pruebas más invasivas, como la biopsia pulmonar abierta, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos.

La broncoscopia diagnóstica con LBA está indicada en la neumonía o atelectasia persistente o de repetición, las sibilancias de causa no determinada o localizadas y persistentes, la posible presencia de un cuerpo extraño, la hemoptisis, la sospecha de malformaciones congénitas, las masas, las neumopatías intersticiales y las neumonías en pacientes inmunodeprimidos. Por su parte, la broncoscopia terapéutica con LBA

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

se utiliza en la obstrucción bronquial por una masa, por cuerpos extraños o por tapones de moco, y en la realización de una limpieza o lavado general de los bronquios. El paciente al que se realiza una broncoscopia ventila alrededor del endoscopio flexible, mientras que en el caso de la broncoscopia rígida la ventilación se realiza a través del propio endoscopio. La broncoscopia rígida se prefiere para la extracción de cuerpos extraños y la resección de masas de tejido, así como en pacientes con hemoptisis masivas. En los demás casos el fibrobroncoscopio flexible ofrece ventajas, ya que puede introducirse a través de un tubo endotraqueal o de traqueostomía, se puede introducir en bronquios que salen de las vías respiratorias en ángulo agudo, y puede insertarse de forma eficaz y segura con anestesia tópica y sedación consciente.

Sea cual sea el instrumento utilizado, el procedimiento realizado o su indicación, las complicaciones más frecuentes se relacionan con la sedación. Entre las más frecuentes relacionadas con la propia broncoscopia se encuentran la hipoxemia transitoria, el laringoespasmo, el broncoespasmo y las arritmias cardíacas. Las infecciones iatrogénicas, la hemorragia, el neumotórax y el neumomediastino son raros, aunque se han descrito como complicaciones de la broncoscopia y del LBA. Cuando se sospecha la presencia de absceso pulmonar o hemoptisis se deben realizar preparativos previos a la broncoscopia para tener el control definitivo de la vía aérea, teniendo en cuenta la posibilidad de que el pus o la sangre puedan inundarla. El edema subglótico es una complicación más frecuente de la broncoscopia rígida, ya que los fibrobroncoscopios flexibles son más pequeños y existe menos riesgo de que dañen la mucosa. La laringotraqueítis después de la broncoscopia se trata con oxígeno, humidificación, aerosoles de vasoconstrictores y corticoides, según necesidad.

Toracoscopia

La cavidad pleural se puede explorar con un toracoscopio, que es parecido a un broncoscopio rígido. El toracoscopio se introduce a través de un espacio intercostal y se desinfla parcialmente el pulmón, lo que permite que el operador visualice la superficie pulmonar, la superficie pleural del mediastino y el diafragma y la pleura parietal. Se pueden introducir múltiples instrumentos de toracoscopia, que permiten realizar una biopsia endoscópica del pulmón o la pleura, la resección de vesículas pleurales, la abrasión pleural y la ligadura de anillos vasculares.

Toracocentesis

Se puede extraer líquido del espacio pleural mediante una punción con aguja con fines diagnósticos o terapéuticos. En general, se debe extraer la mayor cantidad de líquido posible, y se realiza una radiografía de tórax en bipedestación tras acabar el procedimiento. Las complicaciones de la toracocentesis son infecciones, neumotórax y hemorragia. La toracocentesis se puede complicar por la punción o el desgarro de la cápsula hepática del lado derecho y de la cápsula esplénica en el lado izquierdo. Las muestras obtenidas siempre se deben cultivar, y también es conveniente realizar estudios microscópicos para identificar datos de infección bacteriana, así como determinaciones de proteínas totales y recuento diferencial. También puede ser útil medir la lactato deshidrogenasa, la glucosa, el colesterol, los triglicéridos (derrame quiloso) y la amilasa. Si se sospecha una neoplasia maligna se debe realizar un estudio citológico.

El origen de los trasudados se encuentra en factores mecánicos que modifican la velocidad de formación o de reabsorción del líquido pleural, y por tanto no suelen precisar más estudios diagnósticos, mientras que los exudados se deben a inflamación u otra enfermedad de la superficie pleural o del pulmón subyacente y requieren más estudios diagnósticos. En general, los trasudados tienen un contenido en proteínas <3 g/dl, un cociente entre las proteínas pleurales y séricas $<0,5$ y un recuento leucocítico $<2.000/mm^3$ con predominio de mononucleares y concentraciones bajas de lactato deshidrogenasa. Los exudados, sin embargo, presentan concentraciones elevadas de proteínas y predominio de polimorfonucleares (aunque en los derrames malignos o tuberculosos pueden predominar los mononucleares). Los exudados complicados necesitan con frecuencia un drenaje continuado con tubo de tórax y tienen un pH $<7,2$. Los derrames tuberculosos se caracterizan por glucosa baja y colesterol alto.

Punción pulmonar

La punción pulmonar percutánea se realiza con la misma técnica que la toracocentesis y es el método más directo para obtener muestras bacteriológicas del parénquima pulmonar, siendo la única técnica, además de la biopsia pulmonar abierta, que no se asocia a ningún riesgo de contaminación por la flora oral. Tras inyectar un anestésico local se introduce una aguja unida a una jeringa que contiene suero salino estéril no bacteriostático por la parte inferior del espacio intercostal de la zona de interés, utilizando una técnica aséptica. Después se introduce la aguja con rapidez hacia el pulmón y se procede a inyectar y aspirar el suero salino antes de retirar la aguja. Estas maniobras se deben realizar lo más rápidamente posible. Con este procedimiento se suelen obtener unas pocas gotas de líquido procedente del pulmón, que se deben cultivar y estudiar con el microscopio.

Esta punción pulmonar está indicada especialmente cuando hay infiltrados de causa no determinada, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos susceptibles a microorganismos poco frecuentes y que no responden al tratamiento. Las complicaciones son las mismas que para la toracocentesis, aunque la incidencia de neumotórax es mayor y parece depender en cierta medida de la naturaleza del proceso subyacente. En pacientes con distensibilidad pulmonar baja, como los niños con neumonía por *Pneumocystis,* la incidencia llega al 30%, y el 5% necesitará un tubo de tórax. El LBA ha reemplazado a la punción pulmonar en la mayoría de los casos.

Biopsia pulmonar

La biopsia pulmonar puede ser el único método para llegar a un diagnóstico, sobre todo en las enfermedades no infecciosas de evolución lenta. En lactantes y niños pequeños los métodos de elección son la biopsia toracoscópica y la biopsia quirúrgica abierta, que tienen una morbilidad baja en manos expertas. La realización de biopsias a través del broncoscopio pediátrico, de sólo 3,5 mm de diámetro, limita el tamaño de la muestra y la rentabilidad diagnóstica. El cirujano puede inspeccionar la superficie pulmonar y elegir el lugar idóneo para la biopsia, lo que le permite obtener una muestra adecuada. En niños mayores se pueden realizar biopsias transbronquiales con pinzas flexibles que se introducen por el fibrobroncoscopio, el tubo endotraqueal o el broncoscopio rígido, en general bajo control fluoroscópico. Esta técnica se debe usar sobre todo en enfermedades difusas, como la neumonía por *Pneumocystis,* o tras el rechazo de un trasplante pulmonar. Las limitaciones diagnósticas secundarias al pequeño tamaño de la biopsia se pueden paliar obteniendo varias muestras. El riesgo de neumotórax tras la broncoscopia aumenta cuando se realizan biopsias transbronquiales como parte del procedimiento; sin embargo, la oportunidad de obtener biopsias con anestesia tópica y sedación consciente supone una clara ventaja para aquellos pacientes en los que este procedimiento tenga una rentabilidad diagnóstica razonable.

Prueba del sudor

Véase el capítulo 403.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **375**

Síndrome de muerte súbita del lactante

Carl E. Hunt y Fern R. Hauck

El síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) se define como la muerte súbita e inesperada de un lactante que queda sin explicación tras un estudio post mórtem que debe incluir una autopsia completa, la investigación del lugar de la muerte y la revisión de la historia médica. La autopsia

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Management of Sinusitis, Committee on Quality Improvement: Clinical practice guideline: management of sinusitis, *Pediatrics* 108:798-808, 2001.

Bush A: Update in pediatric lung disease 2008, *Am J Respir Crit Care Med* 179:637-649, 2009.

Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, the Pathology Cooperative Group, on behalf of the ChILD Research Co-operative: et al: Diffuse lung disease in young children. Application of a novel classification scheme, *Am J Respir Crit Care Med* 176:1120-1128, 2007.

Goodman TR, McHugh K: The role of radiology in the evaluation of stridor, *Arch Dis Child* 81:456-459, 1999.

Himes BE, Jiang X, Hu R, et al: Genome-wide association analysis in asthma subjects identifies SPATS2L as a novel bronchodilator response gene, *PLoS Genet* 8(7):e1002824, 2012.

Hirsch W, Sorge I, Krohmer S, et al: MRI of the lungs in children, *Eur J Radiol* 68(2):278-288, 2008.

Margolis P, Ferkol T, Marsocci S, et al: Accuracy of the clinical examination in detecting hypoxemia in infants with respiratory illness, *J Pediatr* 124:552-560, 1994.

Marri PR, Stern DA, Wright AL, et al: Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum, *J Allergy Clin Immunol* 131(2):346-352e1-3, 2013.

Morris A, Beck JM, Schloss PD, Lung HIV Microbiome Project: et al: Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers, *Am J Respir Crit Care Med* 187(10):1067-1075, 2013.

Sanders DB, Li Z, Rock MJ, et al: The sensitivity of lung disease surrogates in detecting chest CT abnormalities in children with cystic fibrosis, *Pediatr Pulmonol* 47(6):567-573, 2012.

Schechter MS: Snoring: investigations guidelines, *Pediatr Pulmonol Suppl* 26: 172-174, 2004.

Schechter MS: Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome, *Pediatrics* 109:e69, 2002.

Steele MP, Schwartz DA: Molecular mechanisms in progressive idiopathic pulmonary fibrosis, *Annu Rev Med* 64:265-276, 2013.

Welsby PD, Earis JE: Some high pitched thoughts on chest examination, *Postgrad Med J* 77:617-620, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

resulta fundamental para identificar las posibles explicaciones naturales de una muerte súbita e inesperada, como malformaciones congénitas o infecciones, y para diagnosticar traumatismos por maltrato infantil (tablas 375-1, 375-2 y 375-3; v. cap. 40). La autopsia habitualmente no puede distinguir de forma fiable el SMSL de la asfixia intencionada, pero la valoración del lugar de la muerte y la historia médica pueden resultar útiles cuando haya incoherencias. **Muerte súbita e inesperada del lactante (MSIL)** es un término que abarca todas las muertes súbitas e inesperadas de un lactante. La MSIL de causa no explicada es equivalente al SMSL.

EPIDEMIOLOGÍA

El SMSL es la tercera causa de muerte en lactantes en Estados Unidos, y representa aproximadamente el 8% de todas las muertes en lactantes. Es la causa más frecuente de muerte en el período posneonatal y supone el 40-50% de todas las muertes entre 1 mes y 1 año de edad. La incidencia anual de SMSL en Estados Unidos permaneció estable en 1,3-1,4 por cada 1.000 nacidos vivos (unos 7.000 lactantes cada año) antes de 1992, momento en el cual se empezó a recomendar que los lactantes durmieran en una posición distinta al decúbito prono para reducir el riesgo de SMSL. Desde entonces, y sobre todo tras el inicio de la campaña nacional «Dormir de espaldas» en 1994, se ha observado una disminución progresiva de la incidencia de este síndrome hasta estabilizarse en 2001 en 0,55 por cada 1.000 nacidos vivos (2.234 lactantes). Esta incidencia ha permanecido estable desde ese momento; en 2009 fue de 0,54 por cada 1.000 nacidos vivos (2.231 lactantes). El descenso del número de muertes por SMSL en Estados Unidos y en otros países del mundo se ha atribuido al cada vez más frecuente uso del decúbito supino para dormir. En 1992 el 82% de los lactantes estudiados de los Estados Unidos eran colocados en decúbito prono para dormir. En otros varios países ha disminuido la prevalencia de niños que duermen en decúbito prono hasta el 2% o menos, pero en Estados Unidos, en 2009 un 11% de los lactantes seguían siendo colocados en esta postura para dormir, y se colocaba al 13% en decúbito lateral. En los lactantes negros estas cifras de prevalencia eran incluso mayores: el 22% en decúbito prono y el 22% en decúbito lateral en 2009.

Cada vez hay más datos de que muertes de lactantes clasificadas previamente como SMSL están siendo clasificadas actualmente por evaluadores médicos y forenses como muertes por otras causas, sobre todo **asfixia y estrangulación accidentales en la cama.** Entre 1994 y 2004 ha aumentado cuatro veces la incidencia de la asfixia y la estrangulación accidentales en la cama, desde 2,8 hasta 12,5 muertes por cada 100.000 recién nacidos vivos. Estas muertes súbitas e inesperadas de lactantes se asocian principalmente a un entorno poco seguro para dormir, como posición en decúbito prono o dormir en la cama con los padres. De acuerdo con estas tendencias y la elevada frecuencia de muchos de los factores de riesgo ambientales del sueño que se asocian tanto al SMSL como a otras MSIL, relacionadas con el sueño, más adelante se describirán medidas de reducción del riesgo que se pueden aplicar a todas las MSIL relacionadas con el sueño.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

No existen hallazgos patognomónicos, ni se requiere ningún hallazgo concreto en la autopsia para diagnosticar el SMSL. Se describen algunas observaciones frecuentes. En el 68-95% de los casos se encuentran hemorragias petequiales, que pueden ser más extensas que en las muertes neonatales por otras causas. Con frecuencia existe edema pulmonar, que puede ser importante. Se desconocen las causas de estos hallazgos.

En los lactantes que sufren SMSL se observan varios cambios identificables en los pulmones y otros órganos, así como en la estructura y el funcionamiento del tronco encefálico. En casi el 65% de los casos de SMSL se observan pruebas estructurales de asfixia crónica de bajo grado preexistente, y en otros estudios se han identificado marcadores bioquímicos de asfixia. En las víctimas del SMSL se observa aumento de la concentración del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en el líquido cefalorraquídeo. Estos aumentos pueden estar relacionados con polimorfismos del VEGF (v. «Factores de riesgo genéticos», a continuación, y la tabla 375-4) o podrían indicar episodios hipoxémicos recientes, porque el VEGF es activado por la hipoxia. En el tronco encefálico puede haber aumento persistente de las espinas dendríticas y retraso de la maduración de las sinapsis en los centros respiratorios bulbares, y disminución de la inmunorreactividad de la tirosina hidroxilasa y de las neuronas catecolaminérgicas. En lactantes con SMSL, pero no en lactantes que murieron por causas no cardíacas, se ha descrito también sobreexpresión de receptores muscarínicos en el músculo cardíaco. El mecanismo regulador puede relacionarse con un aumento de la actividad de la enzima esterasa de acetilcolina. El núcleo retrotrapezoidal es uno de los principales focos de quimiorrecepción central e impulso respiratorio, y se han descrito alteraciones estructurales o de la expresión de *PHOX2B* en una proporción significativamente mayor de casos de SMSL y de MSIL que de testigos.

El bulbo raquídeo ventral ha sido el objeto principal de estudios realizados en los lactantes muertos por SMSL. Es un área de integración de las funciones vitales autónomas, como la respiración, la activación y

Tabla 375-1 Diagnóstico diferencial de la muerte súbita inesperada del lactante

CAUSA DE LA MUERTE	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PRINCIPALES	FACTORES DE CONFUSIÓN	DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA (%)
EXPLICADA EN LA AUTOPSIA			
Natural			18-20*
Infecciones	Historia, autopsia y cultivos	Si hallazgos mínimos: SMSL	35-46†
Malformación congénita	Historia y autopsia	Si hallazgos mínimos: SMSL	14-24†
Lesión accidental	Antecedente, investigación de la escena, autopsia	Maltrato infantil	15*
Maltrato infantil	Autopsia e investigación de la escena	Lesión accidental	13-24*
Otras causas naturales	Historia y autopsia	Si hallazgos mínimos: SMSL o asfixia intencionada	12-17*
NO EXPLICADA EN LA AUTOPSIA			
SMSL	Historia, investigación de la escena, ausencia de causa explicable en la autopsia	Asfixia intencionada	80-82%
Asfixia intencionada (filicidio)	Confesión del asesino, ausencia de causa explicable en la autopsia	SMSL	Desconocida, pero <5% de todas las MSIL
Asfixia o estrangulación accidental en la cama (AEAC)	Anamnesis e investigación sobre el terreno, en situación ideal con recreación con un maniquí	Asignado al código de la CIE-10 (SMSL) para la base de datos de estadísticas vitales de EE.UU. No explicado No determinado	Varía según los evaluadores médicos y los forenses individuales

CIE-10, Clasificación internacional de las enfermedades, versión 10; SMSL, síndrome de muerte súbita del lactante.
*Como porcentaje de todas las muertes súbitas e inesperadas de lactantes explicadas en la autopsia.
†Como porcentaje de todas las causas naturales de muerte súbita e inesperada de lactantes explicadas en la autopsia.
Adaptada de Hunt CE: Sudden infant death syndrome and other causes of infant mortality: diagnosis, mechanisms and risk for recurrence in siblings, Am J Respir Crit Care Med *164:346-357, 2001.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 375-2 Enfermedades que pueden producir episodios en apariencia potencialmente mortales o muerte súbita

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Malformación arteriovenosa
Hematoma subdural
Convulsiones
Hipoventilación central congénita
Trastornos neuromusculares (enfermedad de Werdnig-Hoffmann)
Crisis de Chiari
Síndrome de Leigh
CARDÍACAS
Fibroelastosis subendocárdica
Estenosis aórtica
Arteria coronaria anómala
Miocarditis
Miocardiopatía
Arritmias (síndrome de QT largo, síndrome de Wolff-Parkinson-White, bloqueo cardíaco congénito)
PULMONARES
Hipertensión pulmonar
Parálisis de cuerdas vocales
Aspiración
Enfermedad laringotraqueal
DIGESTIVAS
Diarrea y/o deshidratación
Reflujo gastroesofágico
Vólvulo
ENDOCRINAS Y METABÓLICAS
Hiperplasia suprarrenal congénita
Hiperpirexia maligna
Deficiencia de acil de cadena larga o media coenzima A
Hiperamonemias (deficiencias enzimáticas del ciclo de la urea)
Glutaricoaciduria
Deficiencia de carnitina (sistémica o secundaria)
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo I
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
Acidosis láctica congénita
Deficiencia de biotinidasa
INFECCIÓN
Septicemia
Meningitis
Encefalitis
Absceso cerebral
Pielonefritis
Bronquiolitis (virus respiratorio sincitial)
Botulismo del lactante
Tos ferina
TRAUMATISMO
Maltrato infantil
Asfixia accidental o intencionada
Traumatismo físico
Síndrome facticio (previamente síndrome de Munchausen) por poderes
INTOXICACIÓN (INTENCIONADA O ACCIDENTAL)
Ácido bórico
Monóxido de carbono
Salicilatos
Barbituratos
Ipecacuana
Cocaína
Insulina
Otros

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Elsevier Saunders, pág. 98.*

Tabla 375-3 Diagnóstico diferencial de la muerte súbita del lactante recurrente en una progenie

IDIOPÁTICA
Síndrome de muerte súbita del lactante recurrente
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Hipoventilación central congénita
Trastornos neuromusculares
Síndrome de Leigh
CARDÍACA
Fibroelastosis endocárdica
Síndrome de Wolff-Parkinson-White
Síndrome de intervalo QT largo u otra canalopatía cardíaca
Bloqueo cardíaco congénito
PULMONAR
Hipertensión pulmonar
ENDOCRINA-METABÓLICA
Véase la tabla 375-2
INFECCIÓN
Trastornos de la defensa inmunitaria del anfitrión
MALTRATO INFANTIL
Filicidio o infanticidio
Síndrome facticio (previamente síndrome de Munchausen) por poderes

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Elsevier Saunders, pág. 101.*

la función quimiosensible. Los estudios anatómicos tridimensionales cuantitativos indican que algunos lactantes con SMSL presentan hipoplasia del núcleo arqueado, y hasta el 60% tiene datos anatomopatológicos de hipoplasia bilateral o unilateral menos extensa. En consonancia con el aparente solapamiento entre los posibles mecanismos del SMSL y las muertes fetales tardías inesperadas, aproximadamente el 30% de los casos inesperados e inexplicables de recién nacidos muertos también tiene hipoxia del núcleo arqueado.

Los estudios sobre los neurotransmisores del núcleo arqueado han identificado también alteraciones de los receptores del núcleo arqueado en algunos lactantes muertos por SMSL, que afectan a varios tipos de receptores importantes para el control del sistema autónomo en general y del control de la ventilación y la activación en particular. Se ha encontrado una disminución importante de la unión a los receptores del cainato, los receptores colinérgicos de tipo muscarínico y los receptores de serotonina (5-HT). Estudios del bulbo ventral han identificado déficits morfológicos y bioquímicos de las neuronas 5-HT y disminución de la unión a receptores de ácido γ-aminobutírico de tipo A. Análisis inmunohistoquímicos muestran aumento del número de neuronas 5-HT y de la fracción de neuronas 5-HT que tienen una morfología inmadura, lo que indica fracaso o retraso de la maduración de estas neuronas. Hay mayores concentraciones neuronales de interleucina 1β en los núcleos arqueado y dorsal del vago de pacientes con SMSL que en los controles, lo que quizá puede contribuir a interacciones moleculares que afectan a las respuestas cardiorrespiratoria y de activación.

Los datos de neuroanatomía patológica ofrecen datos convincentes de una alteración de la homeostasis de la 5-HT, lo que genera una

booksmedicos.org

Tabla 375-4 Genes identificados para los cuales la distribución de los polimorfismos difiere en lactantes con síndrome de muerte súbita del lactante y lactantes control

CANALOPATÍAS CARDÍACAS (11)
Genes del canal iónico de potasio *(KCNE2, KCNH2, KCNQ1, KCNJ8)*
Gen del canal iónico de sodio *(SCN5A)* (síndrome de QT largo 3, síndrome de Brugada)
Conexina 43 codificada por GPD1-L (síndrome de Brugada)
SCN3B (síndrome de Brugada)
CAV3 (síndrome de QT largo 9)
SCN4B (síndrome de QT largo 10)
SNTA-1 (síndrome de QT largo 11)
RyR2 (taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica)
SEROTONINA (5-HT) (3)
Proteína transportadora de 5-HT *(5-HTT)*
Intrón 2 de *SLC6A4* (polimorfismo de número variable de repeticiones en tándem [VNTR])
Gen de la quinta variante de Ewing (*FEV*) de 5-HT
GENES RELATIVOS AL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO (9)
Secuencia homeótica pareada 2a *(PHOX2A)*
PHOX2B
Factor reorganizado durante la transfección *(RET)*
Enzima de conversión de la endotelina 1 *(ECE1)*
Secuencia homeótica de la leucemia de linfocitos T *(TLX3)*
Engrailed-1 *(EN1)*
Tirosina hidroxilasa *(THO1)*
Monoaminooxidasa A *(MAOA)*
Intercambiador de sodio/protones 3 (*NHE3*) (control respiratorio bulbar)
INFECCIÓN E INFLAMACIÓN (8)
Complemento C4A
Complemento C4B
Interleucina-1RN (gen que codifica el antagonista del receptor [ar] de la IL-1; proinflamatoria)
Interleucina 6 (IL-6; proinflamatoria)
Interleucina 8 (IL-8; proinflamatoria; asociada a la posición en decúbito prono para dormir)
Interleucina 10 (IL-10)
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (proinflamatorio)
Factor de necrosis tumoral (TNF) α (proinflamatorio)
OTROS (3)
Polimorfismos del ADN mitocondrial (ADNmt) (producción de energía)
Flavina monooxigenasa 3 (*FMO3*) (enzima que metaboliza la nicotina; factor de riesgo con madres fumadoras)
Acuaporina 4 (alelo T y genotipo CT/TT asociado a tabaquismo materno y aumento del cociente de peso cerebral/corporal en lactantes con SMSL)

Adaptada de Hunt CE, Hauck FR: Sudden infant death syndrome: gene-environment interactions. En Brugada R, Brugada J, Brugada P, editores: Clinical care in inherited cardiac syndromes, *Guildford, UK, 2009, Springer-Verlag London.*

vulnerabilidad subyacente que contribuye al SMSL. La 5-HT es un neurotransmisor importante, y las neuronas 5-HT del bulbo tienen proyecciones extensas hacia neuronas del tronco del encéfalo y la médula espinal que influyen en la activación y el impulso respiratorios, en el control cardiovascular (incluida la presión arterial), la regulación circadiana y el sueño no REM (movimientos oculares rápidos), la termorregulación y los reflejos de las vías respiratorias superiores. Las neuronas 5-HT bulbares pueden ser quimiosensores respiratorios y pueden participar en las respuestas respiratorias a la hipoxia intermitente y en la generación del ritmo respiratorio. Se ha observado disminución de la inmunorreactividad de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} en el núcleo dorsal del vago, el núcleo solitario y el bulbo ventrolateral. En lactantes con SMSL hay alteraciones extensas en las áreas serotoninérgicas del tronco encefálico, como aumento del número de neuronas 5-HT, menor densidad de puntos de unión al receptor 5-HT_{1A} en regiones del bulbo implicadas en la función homeostática y menor cociente de densidad de unión del transportador de 5-HT (5-HTT) a número de neuronas 5-HT en el bulbo. Los lactantes varones con SMSL tienen menor densidad de unión a receptores que las lactantes mujeres con SMSL. Estos hallazgos indican que la síntesis y la disponibilidad de 5-HT están reducidas en las vías 5-HT, fenómeno que reduce la descarga neuronal. Se ha visto que la concentración de 5-HT y de su principal enzima biosintética (hidroxilasa de triptófano) en el tejido medular es menor en los casos de SMSL que en los testigos de la misma edad, lo que indica una reducción de la síntesis de 5-HT y, por lo tanto, una deficiencia de 5-HT.

FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES

Se han producido descensos del 50% o más en la incidencia de SMSL en Estados Unidos y en todo el mundo, como consecuencia de la realización de campañas educativas para reducir los factores de riesgo de esta enfermedad. La reducción del riesgo parece relacionarse principalmente con la reducción de la incidencia de colocar a los lactantes en decúbito prono para dormir y el aumento de la colocación en decúbito supino. También se ha descrito una relación significativa entre el SMSL y otros factores de riesgo (tabla 375-5). Aunque muchos de ellos no son modificables y la mayoría de los modificables no han cambiado de forma apreciable, la prevalencia del tabaquismo durante el embarazo notificada por las mismas madres ha disminuido un 25% durante la última década en Estados Unidos.

Factores de riesgo ambientales no modificables

El nivel socioeconómico bajo se ha relacionado de forma constante con un mayor riesgo, aunque el SMSL afecta a lactantes de todos los niveles sociales. En Estados Unidos el riesgo de SMSL es 2-3 veces mayor en nativos estadounidenses, afroamericanos y nativos de Alaska que en pacientes blancos, mientras que hispanos, asiáticos y personas originarias de las islas del Pacífico tienen la menor incidencia. Parte de esta disparidad se puede explicar por la mayor concentración de pobreza y otras condiciones adversas en algunas, aunque no en todas, las comunidades con la mayor incidencia.

El mayor riesgo de SMSL se produce a los 2-4 meses de edad, y la mayor parte de los pacientes mueren antes de los 6 meses. En algunos

Tabla 375-5 Factores ambientales asociados a aumento del riesgo de muerte súbita del lactante

FACTORES DE RIESGO MATERNOS Y PERINATALES
Elevación de la concentración sérica de α-fetoproteína en el 2.° trimestre
Tabaquismo
Consumo de alcohol
Consumo de drogas (cocaína, heroína)
Deficiencia nutricional
Asistencia prenatal inadecuada
Nivel socioeconómico bajo
Menor edad
Menor nivel educativo
Madre soltera
Intervalo corto entre gestaciones
Hipoxia intrauterina
Retraso del crecimiento fetal
FACTORES DE RIESGO DEL LACTANTE
Edad (máximo a los 2-4 meses, aunque puede estar disminuyendo)
Sexo masculino
Raza y etnicidad (afroamericanos y nativos estadounidenses)
Retraso del crecimiento
Ausencia de lactancia materna
Ausencia de chupete
Prematuridad
Posición de decúbito prono o decúbito lateral para dormir
Enfermedad febril reciente (infección leve)
Vacunaciones inadecuadas
Exposición al tabaco (prenatal y posnatal)
Superficie blanda para dormir, cama blanda
Compartir la cama con los progenitores o con otros niños
Agresión térmica, calentamiento excesivo
Bajas temperaturas, sin calefacción central

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

países se ha observado una reducción de esta edad característica al tiempo que disminuía la incidencia del proceso; ahora las muertes se producen antes y hay un aplanamiento de la edad de incidencia máxima. También ha disminuido, o incluso ha desaparecido, la mayor prevalencia de SMSL en los meses invernales, en algunos países al disminuir la frecuencia de niños que duermen en decúbito prono, lo que parece confirmar la interacción ya descrita entre la postura durante el sueño y algunos factores más frecuentes en los meses fríos (como el calentamiento excesivo como consecuencia de las temperaturas interiores elevadas, o de envolver a los lactantes con mantas y ropas gruesas, o las infecciones). Se ha observado que los lactantes varones tienen una probabilidad un 30-50% mayor de estar afectados que las lactantes mujeres.

Factores de riesgo ambientales modificables

Factores relacionados con la gestación

El riesgo de SMSL se asocia a numerosos factores obstétricos, lo que sugiere que el entorno intrauterino de los lactantes que van a padecer un SMSL es subóptimo. Los lactantes suelen ser hijos de familia numerosa, independientemente de la edad de la madre, y proceden de gestaciones con intervalos más cortos entre embarazos sucesivos. Las madres de los lactantes afectados suelen recibir menos asistencia prenatal y la inician en fases tardías de la gestación. Otros factores de riesgo son bajo peso al nacer, parto pretérmino y menor velocidad de crecimiento intrauterino y posnatal.

Tabaquismo

Existe una asociación significativa entre la exposición intrauterina al tabaquismo y el riesgo de SMSL. En los estudios realizados antes de la campaña destinada a reducir la incidencia de SMSL, ésta era aproximadamente 3 veces mayor en los hijos de fumadoras, y pasó a ser 5 veces mayor en los estudios realizados tras la implantación de dicha campaña. El riesgo de muerte aumenta al hacerlo el número de cigarrillos por día. Resulta más difícil interpretar la influencia del tabaquismo del padre y de otros miembros de la familia porque guarda una estrecha correlación con el tabaquismo materno. Parece que el tabaquismo paterno tiene un pequeño efecto independiente, pero los datos sobre otros miembros de la familia son inconstantes.

Es muy difícil valorar el efecto independiente de la **exposición del lactante al humo** del tabaco ambiental, ya que las conductas de los progenitores con respecto al tabaco durante la gestación y después de la misma están muy relacionadas. También se halla un aumento del riesgo de SMSL en lactantes expuestos sólo al humo del tabaco ambiental de la madre. Existe una relación dosis-respuesta con el número de habitantes de la casa que fuman, el número de personas que fuman en la misma habitación en la que está el lactante y el número de cigarrillos fumados. Estos datos indican que mantener al paciente libre de humo del tabaco ambiental puede reducir aún más el riesgo de SMSL de un lactante.

Consumo de drogas y alcohol

La mayoría de los estudios relaciona el consumo prenatal de drogas, especialmente opiáceos, por parte de la madre con el SMSL, con un aumento del riesgo de 2-15 veces. En la mayor parte de los estudios, aunque no en todos, no se ha encontrado una asociación entre el consumo prenatal o posnatal de alcohol por la madre y el SMSL. Sin embargo, un estudio realizado con indios de las planicies del norte ha demostrado que la ingesta de alcohol en el período próximo a la concepción, y sobre todo el abuso del alcohol en el primer trimestre, se asociaban a un riesgo 6 y 8 veces mayor, respectivamente, de SMSL. En un estudio de cohortes danés se encontró que las madres que ingresaban en el hospital por un trastorno relacionado con alcohol o drogas en cualquier momento antes o después del nacimiento de sus lactantes tenían un riesgo 3 veces mayor de que su lactante muriera de SMSL, y en un estudio holandés se observó que el consumo materno de alcohol en las 24 horas previas a la muerte del lactante se asociaba a un aumento del riesgo de SMSL de 2-8 veces. Los hermanos de lactantes con síndrome alcohólico fetal tienen 10 veces más riesgo de SMSL que los controles.

Entorno de sueño del lactante

Se ha demostrado de forma constante la relación entre la postura de decúbito prono para dormir y el riesgo de SMSL. Al disminuir la frecuencia de esta postura en la población general ha aumentado la razón de riesgos de sufrir SMSL en los lactantes que todavía la utilizan para dormir. **El mayor riesgo de SMSL se da en lactantes que no suelen dormir en decúbito prono, pero a los que se colocó en esta postura en su último sueño («prono no habitual») o a los que se encontró en esta postura («prono secundario»).** La postura de «prono no habitual» puede ser más frecuente en las guarderías u otros centros de cuidado infantil fuera del hogar, lo que confirma la gran importancia que tiene educar a todas las personas encargadas del cuidado de lactantes sobre las posturas adecuadas para dormir.

Dormir en decúbito lateral también es un factor de riesgo significativo. Las recomendaciones iniciales de la campaña para reducir el riesgo de SMSL consideraban que dormir en decúbito lateral equivalía casi a dormir en decúbito supino en relación con la reducción del riesgo de SMSL. Sin embargo, estudios posteriores documentaron que los lactantes que duermen en esta postura tenían un riesgo de morir de SMSL doble que los que dormían en decúbito supino. Este aumento del riesgo podría relacionarse con la inestabilidad relativa de la postura, ya que algunos lactantes colocados en decúbito lateral pueden rodar y acabar en decúbito prono. Como ha disminuido en general la frecuencia con la que se coloca a los lactantes en decúbito prono para dormir, en la actualidad se atribuye una mayor proporción de casos de SMSL a la colocación en decúbito lateral para dormir que a la posición en decúbito prono. Sin embargo, a la mayoría de las víctimas del SMSL se las encuentra en decúbito prono. **Las recomendaciones actuales son colocar en decúbito supino para dormir a todos los lactantes excepto a los que tienen enfermedades médicas específicas,** en los que puede estar justificada la recomendación de otra postura, en particular los lactantes con un aparente problema anatómico o funcional de las vías respiratorias superiores.

Al principio muchos padres y profesionales sanitarios tenían miedo de que dormir en decúbito supino se pudiera asociar a consecuencias adversas, como dificultades para conciliar el sueño, vómitos o aspiración. Hay datos que indican que el riesgo de regurgitación y atragantamiento es máximo en los lactantes que duermen en decúbito prono. Algunos profesionales de enfermería de la sala de recién nacidos siguen tendiendo a favorecer la colocación en decúbito lateral en los recién nacidos, lo que sirve como modelo de una práctica asistencial inadecuada de los lactantes para los padres. Los lactantes que duermen en decúbito supino no tienen más episodios de apnea o cianosis, y en Escandinavia incluso disminuyó la frecuencia de episodios potencialmente mortales aparentes después del aumento de la postura de decúbito supino. En lactantes estadounidenses que mantenían la misma postura para dormir a los 1, 3 y 6 meses de edad, no se observó que ningún síntoma clínico ni motivo de consulta médica ambulatoria (como fiebre, tos, sibilancias, problemas respiratorios o problemas para dormir, vómitos, diarrea o enfermedades respiratorias) fuera significativamente más frecuente en los lactantes que dormían en decúbito lateral o en decúbito supino que en los lactantes que dormían en decúbito prono. De hecho, tres síntomas fueron menos frecuentes en los lactantes que dormían en decúbito supino o lateral: fiebre al mes de edad, congestión nasal y dificultades para dormir a los 6 meses. Las visitas ambulatorias por infecciones de oído también fueron menos frecuentes en los lactantes de 3 y 6 meses que dormían en decúbito supino y en los de 3 meses que dormían en decúbito lateral. Estos resultados han tranquilizado a padres y médicos, y deberían contribuir a la aceptación universal de la postura de decúbito supino como la más segura y adecuada para el sueño de los lactantes.

Las superficies blandas para dormir y la ropa de cama blanda, como edredones, almohadas, borreguitos, almohadas de bolas de poliestireno y colchones viejos o blandos, también aumentan el riesgo de SMSL. **La cabeza y la cara pueden quedar tapadas por la ropa de cama mal ajustada,** sobre todo edredones pesados, lo que incrementa el riesgo. **El calentamiento excesivo** también aumenta el riesgo de SMSL cuando se utilizan indicadores como temperatura elevada en la habitación, antecedente de fiebre, sudoración y exceso de ropa de vestir o de cama. Algunos estudios han demostrado la interacción entre el calentamiento excesivo y la postura de decúbito prono, de forma que el calentamiento excesivo sólo incrementa el riesgo de SMSL en los lactantes que duermen en decúbito prono. Las altas temperaturas del ambiente exterior no se han asociado a aumento de la incidencia de SMSL en Estados Unidos.

booksmedicos.org

Varios estudios han relacionado el hecho de **compartir la cama** con un mayor riesgo de SMSL. El hecho de compartir la cama es particularmente peligroso cuando se comparte con otros niños, cuando un progenitor duerme con el niño en un sofá o en otra superficie blanda o limitada y cuando la madre fuma. Los lactantes de menos de 4 meses tienen aumento del riesgo incluso si sus madres no fuman. En un metaanálisis de 19 estudios se encontró que los lactantes de riesgo bajo (es decir, aquellos que eran amamantados y que nunca habían estado expuestos al humo de tabaco durante la vida intrauterina o después del parto) seguían teniendo un riesgo 5 veces mayor de SMSL hasta los 3 meses de edad si compartían la cama. El riesgo también se incrementa cuanto mayor sea el tiempo que se comparte el lecho durante la noche, mientras que volver a colocar al bebé en su cuna no se asocia a aumento del riesgo. El hecho de compartir la habitación pero no la cama se asocia a tasas menores de SMSL, por lo que se recomienda.

Prácticas y exposiciones en la alimentación del lactante

Actualmente se piensa que la **lactancia materna tiene un efecto protector sobre el SMSL,** después de tener en consideración los factores de confusión. En un metaanálisis se encontró que había una reducción del riesgo de SMSL del 45% después de ajustar las variables de confusión, y que este efecto protector era mayor con la lactancia materna exclusiva que con la lactancia parcial.

En la mayoría de los estudios se ha visto que el uso del **chupete** se asocia a menor riesgo de SMSL cuando se utiliza para el último sueño. Aunque no se sabe si este efecto se debe al propio chupete o a los comportamientos asociados de los padres o del lactante, cada vez hay más datos de que el uso del chupete, incluso aunque se salga, puede aumentar la capacidad de activación de los lactantes durante el sueño. Se han planteado preocupaciones sobre la recomendación del chupete como método para prevenir el SMSL por miedo a las posibles consecuencias adversas de su uso, sobre todo la dificultad para la lactancia materna. En estudios bien diseñados no se ha encontrado ninguna relación entre el uso de chupete y la duración de la lactancia materna.

En general no se ha demostrado que las infecciones de las vías respiratorias superiores sean un factor de riesgo independiente de SMSL; sin embargo, tanto éstas como otras infecciones leves pueden influir en la vía causal del SMSL cuando están presentes otros factores de riesgo. Así, se ha observado mayor riesgo de SMSL en los pacientes que dormían en decúbito prono o muy arropados, o los que dormían con la cabeza tapada, tras una enfermedad de este tipo.

No se ha observado una asociación adversa entre la vacunación y el SMSL. De hecho, los lactantes que mueren por SMSL tienen menor probabilidad de estar vacunados que los lactantes control, y en los lactantes vacunados no se ha observado ninguna relación temporal entre la vacunación y el fallecimiento. En un metaanálisis de estudios de casos-controles en el que se ajustaron los posibles factores de confusión, el riesgo de SMSL en lactantes vacunados contra la difteria, el tétanos y la tos ferina era la mitad que en lactantes no vacunados.

La incidencia de SMSL sigue siendo elevada en nativos estadounidenses, nativos de Alaska y afroamericanos. Esto puede deberse en parte a las diferencias de grupo en la adopción de la postura de decúbito supino para dormir o a otras prácticas de reducción de riesgo. Se deben realizar más esfuerzos para abordar esta persistente disparidad y asegurar que la educación para reducir el riesgo de SMSL llegue a todos los padres y a todas las demás personas que atienden a los niños, como otros familiares y personal de centros de día.

FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS

Como se resume en la tabla 375-4, se han identificado muchas diferencias genéticas entre lactantes que mueren por SMSL, lactantes sanos y lactantes que mueren por otras causas. Los polimorfismos que se producen con mayor incidencia en el SMSL que en los controles corresponden a al menos 11 genes de canalopatías iónicas cardíacas que son proarrítmicas, tres genes de la 5-HT, ocho genes de desarrollo del sistema nervioso autónomo y ocho genes relacionados con la infección que son proinflamatorios.

En numerosos estudios se ha confirmado la importancia de una vía final común en la que está implicada la disfunción de los canales de sodio o de potasio cardíacos producida por un trastorno directo o indirecto que da lugar a **síndrome de QT largo (SQTL)** u otra arritmia asociada a disfunción de la corriente. El SQTL es una causa conocida de muerte inesperada y súbita en adultos y niños y se debe a prolongación del potencial de acción cardíaco por aumento de la despolarización o disminución de la corriente de repolarización (fig. 375-1). El primer dato que respaldó la

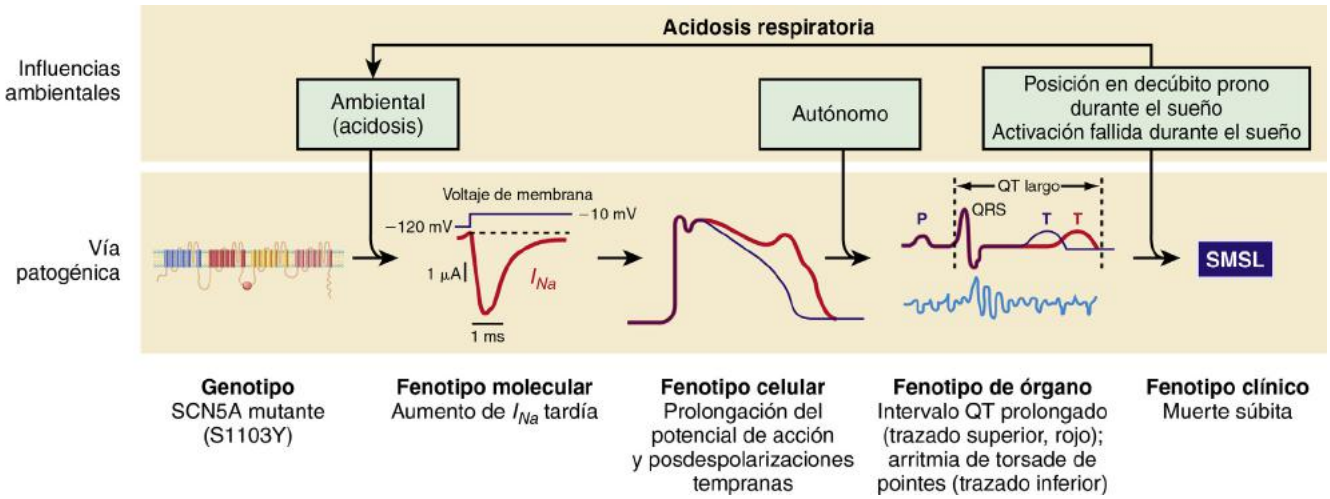

Figura 375-1 **Vía patogénica arritmógena para el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) desde el genotipo del paciente hasta el fenotipo clínico, en la que se señalan las influencias ambientales.** La alteración genética (en este caso un polimorfismo del canal de Na^+ cardíaco SCN5A) produce un fenotipo molecular de aumento de la corriente tardía de Na^+ (I_{Na}) bajo la influencia de factores ambientales como la acidosis. Debido a su interacción con otras corrientes iónicas que en sí mismas pueden estar alteradas por factores genéticos y ambientales, la corriente tardía de Na^+ produce un fenotipo celular de prolongación de la duración del potencial de acción, además de posdespolarizaciones tempranas. La prolongación del potencial de acción de las células del miocardio ventricular y la interacción adicional con factores ambientales, como la inervación autónoma, que, a su vez, pueden verse modulados por factores genéticos, produce un fenotipo de tejido-órgano de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG) y arritmia con taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (torsade de pointes) en el corazón completo. Si esto se mantiene o si degenera en fibrilación ventricular se produce el fenotipo clínico del SMSL. Factores ambientales y múltiples factores genéticos pueden interactuar a muchos niveles diferentes para producir los fenotipos característicos a los niveles molecular, celular, hístico, orgánico y clínico. *(De Makielski JC: SIDS: genetic and environmental influences may cause arrhythmia in this silent killer,* J Clin Invest *116:297-299, 2006.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

participación causal del SQTL en el SMSL fue un extenso estudio italiano en el que un intervalo QT corregido >440 ms en un electrocardiograma (ECG) realizado los días 3-4 de la vida se asociaba a una razón de riesgos de tener SMSL de 41,3. Posteriormente varias descripciones de casos han aportado datos preliminares de que los polimorfismos de las canalopatías cardíacas se asocian a SMSL. El SQTL se asocia a polimorfismos relacionados con mutaciones principalmente de aumento de función del gen del **canal de sodio** *(SCN5A)* que codifica las subunidades α formadoras de poros del canal, que son fundamentales, o de proteínas esenciales de interacción con el canal. El SQTL también se asocia con polimorfismos que suponen principalmente pérdida de función de genes del canal de potasio. Recientemente se ha reconocido que el **síndrome de QT corto (SQTC)** es otra causa de arritmias potencialmente mortales y de muerte súbita, con frecuencia durante el reposo o el sueño. Se ha establecido una asociación causal entre mutaciones que suponen ganancia de función de genes como *KCNH2* y *KCNQ1* y el SQTC, y algunas de las muertes que se han producido en lactantes, lo que indica que el SQTC puede estar también relacionado causalmente con el SMSL.

Tanto el SQTL como el SQTC son proarrítmicos y se asocian a parada cardíaca y muerte súbita. Los otros polimorfismos de las canalopatías iónicas cardíacas también son proarrítmicos; entre ellos está el síndrome de Brugada *(BrS1, BrS2)* y la taquicardia ventricular paroxística catecolaminérgica *(CPVT1)*. En conjunto estas mutaciones de los canales iónicos constituyen un sustrato arritmógeno mortal en algunos lactantes con riesgo de SMSL (v. fig. 375-1) y pueden explicar el 10% o más de los casos de SMSL.

La alteración de la regulación respiratoria central es un importante trastorno biológico en el SMSL, y en lactantes muertos por SMSL se han identificado polimorfismos genéticos que afectan a las neuronas serotoninérgicas y adrenérgicas. La monoaminooxidasa A metaboliza estos dos neurotransmisores, y en un estudio reciente se ha observado una elevada asociación entre el SMSL y una baja expresión de los alelos en varones, lo que tal vez contribuya a la mayor incidencia del SMSL en varones. Muchos genes están implicados en el control de la síntesis, el almacenamiento, la captación por la membrana y el metabolismo de la 5-HT. Se han identificado polimorfismos en la región promotora del gen de la proteína transportadora de 5-HT (5-HTT), que se producen con mayor frecuencia en el SMSL que en los lactantes control. El alelo «L» largo aumentó la eficacia del promotor y redujo la concentración extracelular de 5-HT en las terminaciones nerviosas en comparación con el alelo «S» corto. Los lactantes blancos, afroamericanos y japoneses con SMSL tenían mayor probabilidad que los controles de la misma etnicidad de tener el alelo «L» (largo), y también hubo una asociación negativa entre el SMSL y el genotipo S/S. El genotipo L/L se asoció a aumento de los transportadores de 5-HT en los estudios de neuroimagen y en los estudios de unión post mórtem. Sin embargo, en una gran base de datos de lactantes con SMSL de San Diego no se encontró ninguna relación entre el SMSL y el alelo L o el genotipo LL.

También se ha observado una asociación entre el SMSL y un polimorfismo del intrón 2 del 5-HTT, que regula de forma diferencial la expresión de *5-HTT*. Hubo asociaciones positivas entre el SMSL y las distribuciones del genotipo del intrón 2 en lactantes afroamericanos en comparación con controles afroamericanos. El gen *FEV* humano se expresa específicamente en neuronas 5-HT centrales del encéfalo, y se ha predicho que participa en la especificación y el mantenimiento del fenotipo neuronal serotoninérgico. Se ha identificado una mutación por inserción en el intrón 2 del gen FEV, y la distribución de esta mutación difiere significativamente en el SMSL en comparación con lactantes control.

Los estudios genéticos moleculares en fallecidos por SMSL han identificado también mutaciones relacionadas con el desarrollo embrionario precoz del sistema nervioso autónomo (tabla 375-4). Se han identificado once mutaciones con cambio de proteína en 14 de 92 casos de SMSL entre los genes *PHOX2a, RET, ECE1, TLX3* y *EN1*. Sólo se encontró una de estas mutaciones *(TLX3)* en 2 de 92 controles. Los lactantes afroamericanos con SMSL tuvieron 10 de 11 mutaciones con cambio de proteína, igual que los dos controles. Ocho polimorfismos del gen *PHOX2B* se produjeron con una frecuencia significativamente mayor en el SMSL que en los lactantes control. En un estudio se ha descrito una asociación entre el SMSL y un alelo específico del gen de la tirosina hidroxilasa (*THO1*), que regula la expresión génica y la producción de catecolaminas.

También se han descrito diferencias genéticas entre los lactantes con SMSL y los controles en los dos genes del factor *C4* del complemento. Algunos lactantes con SMSL tienen polimorfismos con pérdida de función de la región promotora del gen de la IL-10, otra citocina antiinflamatoria. En lactantes con SMSL en comparación con controles vivos, la muerte súbita del lactante tuvo una intensa asociación con el polimorfismo de IL-10. Estos polimorfismos de la IL-10 se asociaron a disminución de la concentración de IL-10, de modo que podrían contribuir al SMSL mediante el retraso del inicio de la producción de anticuerpos protectores o la reducción de la capacidad de inhibición de la producción de citocinas inflamatorias. En otros estudios más extenso no se encontraron diferencias en los genes de la IL-10 entre lactantes con SMSL y lactantes control, aunque en un estudio se identificó una asociación con el haplotipo ATA en lactantes con muerte súbita e inesperada que se consideró que se debía a infección.

También se han encontrado con más frecuencia polimorfismos asociados a respuestas inflamatorias en lactantes con SMSL que en controles. Se observó una asociación entre polimorfismos mononucleotídicos del gen proinflamatorio que codifica la interleucina (IL)-8 y los lactantes con SMSL que dormían en decúbito prono en comparación con los lactantes con SMSL a los que se encontró en otras posiciones durante el sueño. *IL-1* es otro gen proinflamatorio, y en lactantes con SMSL se ha descrito una mayor prevalencia del antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1RN), lo que predisponía a mayor riesgo de infecciones. Se han descrito asociaciones significativas entre el SMSL y polimorfismos del VEGF, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral α. Estas tres citocinas son proinflamatorias, y estos polimorfismos de aumento de función darían lugar a una mayor respuesta inflamatoria ante estímulos infecciosos o inflamatorios, y de esta forma contribuirían a un desequilibrio entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Como dato preliminar, se han encontrado concentraciones elevadas de IL-6 y VEGF en el LCR de lactantes con SMSL. No hubo diferencias entre grupos en el polimorfismo IL6-174G/C en un estudio noruego de SMSL, aunque los datos conjuntos indican, pese a todo, que hay activación del sistema inmunitario en el SMSL, lo que implica a genes que participan en dicho sistema. Casi todos los lactantes con SMSL de un estudio tuvieron antecedentes de postura en decúbito prono durante el sueño y expresión de HLA-DR en la mucosa laríngea, y la expresión elevada de HLA-DR se asoció a concentraciones elevadas de IL-6 en el líquido cefalorraquídeo.

En numerosos trabajos se ha implicado a los polimorfismos de los genes que regulan la producción de energía con el SMSL, aunque se debe estudiar mejor la importancia de estos hallazgos (tabla 375-4). Debe señalarse que se han observado arritmias cardíacas, y también prolongación del intervalo QT, en familias con enfermedad mitocondrial. Sin embargo, no se ha observado que el polimorfismo T3394C del ADN mitocondrial que se asocia a arritmias cardíacas se produzca con mayor frecuencia en el SMSL que en los lactantes control.

INTERACCIONES GENES-ENTORNO

Las interacciones entre los factores de riesgo genéticos y ambientales determinan el riesgo real de SMSL en lactantes individuales (fig. 375-2). Parece existir una interacción entre la postura de decúbito prono para dormir y los trastornos de la capacidad de respuesta ventilatoria y de activación. Algunos lactantes sanos que duermen en decúbito prono pueden dormir en algunas ocasiones apoyando la cara por completo o casi por completo, aunque los lactantes sanos normales se despiertan antes de que estos episodios lleguen a ser potencialmente mortales. Sin embargo, los lactantes que tienen una respuesta insuficiente de activación ante la asfixia pueden correr peligro de muerte súbita por los consiguientes episodios de obstrucción de las vías respiratorias y asfixia. También puede haber vínculos entre factores de riesgo modificables, como cama blanda, postura de decúbito prono para dormir y estrés térmico, y vínculos entre factores de riesgo genéticos, como alteraciones de la ventilación y la activación y déficits de la regulación térmica o metabólica. Por ejemplo, la deficiencia del control cardiorrespiratorio podría estar relacionada con polimorfismos del 5-HTT o de los genes

booksmedicos.org

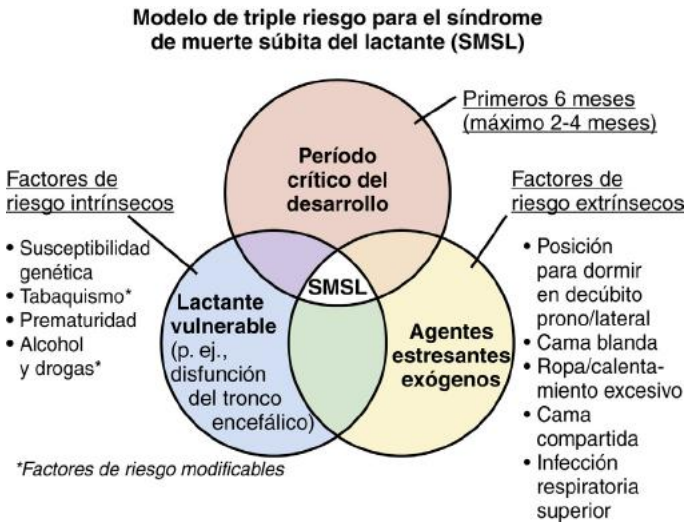

Figura 375-2 Ilustración esquemática del modelo de tipo de riesgo para el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) que muestra las interacciones fundamentales entre los factores de riesgo intrínsecos (que incluyen los factores de riesgo genéticos) que hacen que un lactante sea vulnerable, un período crítico del desarrollo o una edad, y los agentes estresantes exógenos o factores de riesgo extrínsecos. *(Adaptada de Filiano JJ, Kinney HC: A perspective on the neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple risk model,* Biol Neonate *65:194-197, 1994.)*

relacionados con el desarrollo del sistema nervioso autónomo. Los lactantes afectados podrían tener mayor riesgo de padecer hipoxemia relacionada con el sueño, por lo que serían más susceptibles a los efectos adversos asociados a la postura para dormir o a una ropa de cama insegura. Los lactantes con mayor riesgo de hipoxemia relacionada con el sueño podrían tener también mayor riesgo de padecer arritmias mortales en presencia de un polimorfismo de una canalopatía iónica cardíaca.

En más del 50% de las víctimas del SMSL se ha documentado una enfermedad febril reciente, con frecuencia relacionada con una infección respiratoria superior (v. tabla 375-5). Infecciones por lo demás benignas podrían aumentar el riesgo de SMSL si interactuaran con alteraciones de la respuesta inmunitaria determinadas genéticamente, debidas, por ejemplo, a deleciones parciales del gen del factor C4 del complemento o a polimorfismos de la IL (v. tabla 375-4). También puede haber deficiencias de la respuesta inflamatoria por la desgranulación de los mastocitos, que se ha descrito en lactantes fallecidos por SMSL; esto concuerda con una reacción anafiláctica a una toxina bacteriana, y algunos familiares de los fallecidos por SMSL presentan también una capacidad excesiva de liberación de mediadores y de desgranulación de los mastocitos, lo que sugiere que la mayor susceptibilidad a una reacción anafiláctica es otro factor genético que influye en la consecuencia mortal de estas infecciones por lo demás leves en los lactantes. Las interacciones entre las infecciones respiratorias superiores u otras enfermedades leves y otros factores, como dormir en decúbito prono, también podrían ser importantes en la patogenia del SMSL.

El aumento del riesgo de SMSL asociado a la exposición fetal y neonatal al humo de tabaco se puede relacionar, al menos en parte, con factores genéticos o epigenéticos, como los que afectan al control autónomo del tronco encefálico. Estudios en lactantes humanos han encontrado una disminución de la reactividad ventilatoria y de activación ante la hipoxia después de la exposición fetal a la nicotina, y la exposición posnatal a la nicotina se ha asociado a disminución de la autorreanimación tras la apnea. Se produce disminución de la inmunorreactividad del tronco encefálico a determinadas isoformas de la proteína cinasa C y de la óxido nítrico sintasa neuronal en ratas expuestas al humo de tabaco en el período prenatal, otra posible causa de disminución de la reactividad a la hipoxia. La exposición al tabaco también incrementa la susceptibilidad a las infecciones víricas y bacterianas y aumenta la unión de las bacterias después del recubrimiento pasivo de las superficies mucosas por los componentes del humo, lo que implica interacciones entre el tabaco, el control cardiorrespiratorio y el estado inmunitario. La flavina monooxigenasa 3 (*FMO3*) es una de las enzimas que metabolizan la nicotina, y recientemente se ha identificado un polimorfismo que aparece con más frecuencia en lactantes con SMSL que en los controles, y con más frecuencia en aquellos lactantes cuyas madres referían tabaquismo intenso (tabla 375-4). Así, este polimorfismo constituye un posible factor de riesgo genético de SMSL en lactantes expuestos al humo de tabaco.

En lactantes con una canalopatía iónica cardíaca el riesgo de arritmia mortal durante el sueño puede aumentar mucho por alteraciones predisponentes que incrementan la inestabilidad eléctrica, entre las que podrían estar el sueño REM con ráfagas de activación vagal y simpática, infecciones respiratorias leves o cualquier otra causa de hipoxemia o hipercapnia relacionada con el sueño, especialmente las que producen acidosis. La postura de decúbito prono para dormir se asocia a aumento de la actividad simpática.

GRUPOS DE LACTANTES CON MAYOR RIESGO DE SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

Episodios de riesgo vital aparente no explicados

Los lactantes con un episodio de riesgo vital aparente (ERVA) no explicado tienen mayor riesgo de SMSL. Se define un ERVA como un episodio que asusta a un observador y se manifiesta con alguna combinación de apnea central, obstructiva o mixta; cambio de color cianótico, pálido, pletórico o eritematoso; hipotonía (raras veces hipertonía); y atragantamiento o boqueo para respirar. Se han descrito antecedentes de ERVA no explicado en un 5-9% de los muertos por SMSL, y el riesgo de padecer este síndrome parece ser mayor tras dos o más episodios no explicados, pero no existen cifras definitivas de incidencia. El riesgo de SMSL tras un ERVA puede ser 3-5 veces mayor que el de un lactante sano. Aunque en la mayoría de los estudios sobre ERVA no se especifica la edad gestacional, el 30% de los lactantes con ERVA del estudio Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation tenían menos de 37 semanas de edad gestacional al nacer.

Hermanos de un paciente muerto por síndrome de muerte súbita del lactante nacidos posteriormente

Los hermanos que nacen tras la muerte de un primer hijo por causas no infecciosas tienen un riesgo significativamente mayor de morir por la misma causa, incluido el SMSL. El riesgo relativo es 9,1 para la misma causa de muerte recurrente, frente a 1,6 para una causa de muerte diferente. El riesgo relativo de recurrencia del SMSL (intervalo: 5,4-5,8) es similar al riesgo relativo de las causas de muerte no recurrente (intervalo: 4,6-12,5). El riesgo de mortalidad recurrente en lactantes debida a la misma causa que en el hermano índice parece estar aumentado hasta un grado similar en los hermanos posteriores, tanto para las causas explicables como para el SMSL. Este aumento del riesgo de recurrencia en familias con casos de SMSL concuerda con la presencia de factores genéticos de riesgo que interactúan con factores de riesgo ambientales (v. tablas 375-4 y 375-5 y fig. 375-2).

Prematuridad

A pesar de las reducciones mayores del 50% en el SMSL y la MSIL en lactantes prematuros desde el inicio de la campaña para dormir en decúbito supino en Estados Unidos hace 20 años, el riesgo de muerte sigue siendo significativamente mayor que en los lactantes nacidos a término. Probablemente este aumento del riesgo se relacione en parte con la inmadurez del control de la ventilación por el tronco encefálico. Además, aunque los factores de riesgo ambientales de SMSL y MSIL son cualitativamente similares a los que se observan en lactantes a término, como postura distinta a decúbito supino para dormir y otras prácticas poco saludables durante el sueño, los lactantes prematuros tienen más factores de riesgo sociodemográficos en conjunto que los recién nacidos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

a término. De entre todos los grupos de edad gestacional, la edad posnatal de muerte por SMSL y otras MSIL disminuye progresivamente a medida que aumenta la edad gestacional al nacimiento, y la edad posmenstrual en el momento de la muerte aumenta progresivamente a medida que aumenta la edad gestacional al nacimiento. En comparación con los lactantes nacidos a las 37-42 semanas, la razón de riesgos de SMSL es máxima en los lactantes nacidos a las 24-2 de gestación (2,57; intervalo de confianza del 95%: 2,08, 3,17). La razón de riesgos disminuye progresivamente a medida que aumenta la edad gestacional en el momento del nacimiento, pero incluso con una edad gestacional de 33-36 semanas al nacimiento sigue habiendo un aumento significativo del riesgo en comparación con los recién nacidos a término.

Estudios fisiológicos

Se han realizado estudios fisiológicos en la fase inicial de lactancia de lactantes sanos, algunos de los cuales murieron posteriormente por SMSL. También se han realizado estudios fisiológicos en grupos de lactantes con mayor riesgo de SMSL, especialmente en los lactantes que han padecido ERVA y en los hermanos siguientes de lactantes con SMSL. En conjunto, estos estudios han indicado que hay alteraciones del tronco encefálico relacionadas con la neurorregulación del control cardiorrespiratorio y de otras funciones autónomas, lo que concuerda con los hallazgos autópsicos y los estudios genéticos de los fallecidos por SMSL (v. «Anatomía patológica» y «Factores de riesgo genéticos», más arriba).

Además de la sensibilidad de los quimiorreceptores, estas alteraciones fisiológicas observadas también incluyen los patrones respiratorios, el control de la frecuencia cardíaca y respiratoria o de la variabilidad de dicha frecuencia, y la sensibilidad a la activación por la asfixia. Una deficiencia de la respuesta de activación puede ser un prerrequisito necesario para que se produzca SMSL, aunque puede ser insuficiente si no hay otros factores de riesgo genéticos o ambientales. La **autorreanimación (boqueo)** es un componente crucial de la respuesta de activación ante la asfixia, y el fracaso de la autorreanimación puede ser el fallo final y fisiológico más devastador en los casos de SMSL. En un estudio, la mayor parte de los lactantes a término normales de menos de 9 semanas se despertó en respuesta a una hipoxia leve, algo que sólo pasó en el 10-15% de los lactantes normales mayores de 9 semanas. Estos datos sugieren que la capacidad de responder a estímulos hipóxicos de intensidad leve-moderada puede ser mínima en el intervalo de edad que se asocia al mayor riesgo de SMSL.

Aparentemente, la capacidad de acortar el intervalo QT al aumentar la frecuencia cardíaca está alterada en algunos lactantes con SMSL, lo que sugiere que pueden estar predispuestos a sufrir arritmias ventriculares. Esto concuerda con las observaciones en otros fallecidos por SMSL de polimorfismos de los genes de los canales iónicos cardíacos (v. tabla 375-4), aunque no existen datos sobre el intervalo QT anteriores a la muerte en estos pacientes que tienen polimorfismos de canalopatías en el estudio autópsico. Los lactantes a los que se realizó un estudio fisiológico y que fallecieron por SMSL varias semanas después tenían mayor frecuencia cardíaca en todos los estados del ciclo del sueño-vigilia, menor variabilidad de la frecuencia cardíaca durante la vigilia y una variabilidad significativamente menor de la frecuencia cardíaca en función de la frecuencia respiratoria en todos los ciclos de sueño-vigilia. Además, estos lactantes con SMSL tenían intervalos QT más prolongados que los lactantes control durante el sueño REM y no REM, especialmente en las últimas horas de la noche, cuando es probable que se produzcan la mayor parte de los casos de SMSL. Sin embargo, en sólo uno de estos lactantes con SMSL el intervalo QT media más de 440 ms.

Parte de la menor variabilidad y del incremento de la frecuencia cardíaca observados en los lactantes que murieron posteriormente por SMSL puede explicarse por una disminución del tono vagal, tal vez relacionada, al menos en parte, con una neuropatía vagal o con una alteración del tronco encefálico en las áreas responsables del control parasimpático del corazón. Si se compara el espectro de potencia de la frecuencia cardíaca antes y después de las apneas obstructivas en lactantes asintomáticos clínicamente, aquellos que posteriormente murieron por SMSL no tenían las disminuciones de los cocientes de potencia de frecuencia baja a frecuencia elevada que se observaron en los lactantes que sobrevivieron. Por tanto, algunos lactantes que en el futuro tendrán SMSL tienen una capacidad diferente de respuesta autónoma ante las apneas obstructivas, lo que podría indicar una alteración del control del sistema nervioso autónomo asociada a una mayor vulnerabilidad frente a las agresiones endógenas o exógenas que produciría una menor estabilidad eléctrica del corazón.

Los monitores cardiorrespiratorios domiciliarios con memoria han registrado los acontecimientos terminales en algunos pacientes muertos por SMSL. Estos registros no incluyeron pulsioximetría y no identificaron obstrucción respiratoria debido a que emplearon la impedancia transtorácica para detectar la respiración. En la mayoría de los casos se produjo una progresión súbita y rápida a bradicardia grave que no se asoció a apnea central o que aparentemente ocurrió demasiado pronto como para ser explicada por la apnea central. Estas observaciones son compatibles con un trastorno del control autónomo de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, o con obstrucción respiratoria que produce bradicardia o hipoxemia y se asocia a menor capacidad de autorreanimación o activación.

ESTRATEGIAS CLÍNICAS

Monitorización domiciliaria

No es posible prevenir el SMSL en lactantes individuales porque no se puede identificar de forma prospectiva a los lactantes que en el futuro presentarán SMSL ni se ha establecido una intervención eficaz aunque pudieran identificarse prospectivamente. Los estudios sobre el patrón cardiorrespiratorio y otras alteraciones del sistema autónomo no tienen la sensibilidad ni la especificidad suficientes como para resultar útiles desde el punto de vista clínico como pruebas de cribado. La vigilancia electrónica domiciliaria con la tecnología existente no reduce el riesgo de SMSL. Aunque la prolongación del intervalo QT en un lactante se puede tratar si se diagnostica, no se ha determinado la utilidad del electrocardiograma posnatal sistemático como técnica de cribado ni la rentabilidad del diagnóstico y el tratamiento, ni la seguridad del tratamiento de los lactantes (v. cap. 435.5). El cribado electrocardiográfico parental no es útil porque es frecuente que se produzcan mutaciones espontáneas.

Reducción del riesgo de síndrome de muerte súbita del lactante

La reducción de las conductas de riesgo y el aumento de las conductas protectoras en los cuidadores de los lactantes para conseguir una reducción adicional y la posible eliminación del SMSL es un objetivo fundamental. La reciente estabilización de la frecuencia de colocación de los lactantes en decúbito supino para dormir en los Estados Unidos en aproximadamente el 75% en todas las razas, y en sólo el 56% en afroamericanos, es una causa de preocupación, y son necesarios nuevos esfuerzos educativos. Las directrices de la American Academy of Pediatrics para reducir el riesgo de SMSL se actualizaron en 2011, y se ampliaron para reducir el riesgo de todas las muertes súbitas e inesperadas del lactante relacionadas con el sueño. Las directrices son adecuadas en la mayoría de los casos, aunque en ocasiones los médicos y otros profesionales sanitarios pueden recomendar algunas alternativas. Los principales componentes de las directrices de la American Academy of Pediatrics son:

- Se debe colocar a los lactantes a término y prematuros en decúbito supino durante el sueño. No tiene ningún efecto negativo sobre la salud. No se recomienda dormir en decúbito lateral.
- Se recomienda que los lactantes duerman en la misma habitación que sus padres pero en su propia cuna o cuco, que debe cumplir las normas de seguridad de la Consumer Product Safety Commission. Colocar la cuna o el cuco cerca de la cama de la madre facilita la lactancia y el contacto con el lactante.
- Los lactantes deben dormir sobre un colchón firme. No se deben utilizar camas de agua, sofás, colchones u otras superficies que sean blandas. Además, no se deben usar para dormir asientos de coche, sillas de bebé, balancines y otros dispositivos para sentarse. Dormir en posición erguida puede producir reflujo gastroesofágico u obstrucción de las vías respiratorias superiores por flexión de la cabeza.

booksmedicos.org

- Se deben evitar los materiales blandos en el lugar donde duerme el niño y no se deben poner encima, debajo, ni cerca de él. Entre ellos se incluyen almohadas, edredones, mantas, borreguitos, protectores almohadillados en la cuna y juguetes blandos. Como la ropa de cama mal ajustada puede suponer un riesgo, las sábanas, si se utilizan, deben ajustarse al colchón de la cuna. Se puede usar una ropa de cama de dormir, como un saco de dormir, en lugar de sábanas.
- Se debe evitar el calentamiento excesivo y el exceso de ropa. El lactante debe usar ropa ligera mientras duerme y se debe ajustar el termostato a una temperatura agradable.
- Se debe vacunar a los lactantes siguiendo las recomendaciones de la American Academy of Pediatrics y de los Centers for Disease Control and Prevention. No hay datos de que las vacunaciones aumenten el riesgo de SMSL. De hecho, datos recientes indican que las vacunaciones pueden tener un efecto protector contra el SMSL.
- Los profesionales sanitarios, el personal de las plantas de neonatología y de las unidades de cuidados intensivos neonatales y aquellas personas que atiendan a niños deben adoptar las recomendaciones para la reducción del SMSL desde el momento del nacimiento.
- Los lactantes deben estar algún tiempo en decúbito prono mientras están despiertos y vigilados. Alternar la posición de la cabeza del niño y su orientación en la cuna puede minimizar también el riesgo de aplanamiento de la cabeza por el decúbito supino (plagiocefalia posicional).
- No se recomiendan los dispositivos diseñados para mantener la postura durante el sueño, para «proteger» a un lactante que comparte la cama o para reducir el riesgo de reinhalación.
- La monitorización domiciliaria de la función cardiorrespiratoria o de la saturación de O_2 puede resultar útil en algunos casos seleccionados que padezcan una inestabilidad extrema, aunque no hay datos de que su uso reduzca la incidencia de SMSL, por lo que no se puede recomendar con este fin.
- Se recomienda la lactancia materna. Cuando sea posible, las madres deben amamantar de manera exclusiva, o deben alimentar al lactante con leche materna extraída hasta que el lactante tenga 6 meses de edad.
- Si una madre lactante lleva al lactante a la cama de adulto para amamantarle, debe devolver al lactante a una superficie para dormir separada cuando la madre esté lista para dormirse.
- Hay que considerar el uso de un chupete a la hora de acostarse y durante la siesta. El chupete se debe usar cuando se acuesta al lactante para dormir y no es necesario volver a ponerlo si lo expulsa. En lactantes alimentados con lactancia materna se debe retrasar la introducción del chupete hasta que esté bien establecida la lactancia materna.
- Las madres no deben fumar, beber alcohol o consumir drogas durante el embarazo ni después del parto, y no se debe exponer al lactante al humo ambiental.
- La campaña nacional «Dormir de espaldas» debe ampliarse para insistir en las múltiples características del entorno para un sueño seguro y centrarse en los grupos que siguen teniendo una incidencia elevada de SMSL. Se deben adaptar las estrategias educativas a los distintos grupos raciales o étnicos para que estas directrices sean aceptables en esos contextos culturales. También se debe incluir en estos programas educativos a los cuidadores secundarios, como cuidadores de centros de día, abuelos, padres de acogida y «canguros».
- Deben seguir investigándose y vigilándose los factores de riesgo, las causas y los mecanismos fisiopatológicos del SMSL y de otros casos de MSIL relacionada con el sueño, con el objetivo último de prevenir por completo estas muertes. Las agencias de financiación federales y privadas deben mantener su compromiso con esta investigación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 2

Trastornos del aparato respiratorio

Capítulo 376

Trastornos congénitos de la nariz

Joseph Haddad Jr. y Sarah Keesecker

NARIZ DEL RECIÉN NACIDO NORMAL

Al contrario de los niños y los adultos que respiran preferentemente a través de la nariz, salvo que una obstrucción nasal lo impida, la mayor parte de los recién nacidos debe respirar forzosamente por la nariz, y la existencia de una obstrucción nasal importante en el momento del nacimiento, como la atresia de coanas, puede representar una amenaza para su vida, salvo que se establezca una vía alternativa a la nasal para respirar. La congestión nasal con obstrucción es frecuente en los primeros años de vida y puede alterar la calidad de la respiración durante el sueño; se puede asociar a vía respiratoria nasal estrecha, infección vírica o bacteriana con congestión, hipertrofia adenoidea o estímulos estrogénicos maternos similares a los de la rinitis gestacional. El tamaño de la vía respiratoria nasal interna se duplica durante los primeros 6 meses de vida, lo que permite que se resuelvan los síntomas en muchos lactantes. Los niños afectados mejoran con medidas de soporte como lavado de las vías nasales con suero salino con una jeringuilla con pera de goma y gotas nasales de suero salino, descongestionantes nasales tópicos o, si está indicado, antibióticos.

FISIOLOGÍA

La nariz es la responsable del calentamiento y la humidificación iniciales del aire inspirado y del olfato. En la cavidad nasal anterior el flujo de aire turbulento y los gruesos pelos facilitan el atrapamiento de las partículas de gran tamaño; el resto de la vía respiratoria nasal se encarga del filtrado de partículas de hasta sólo 6 μm. En la región de los cornetes el flujo de aire se hace laminar y la corriente de aire se estrecha y se dirige hacia arriba, lo que facilita el depósito de partículas, el calentamiento y la humidificación. El paso por la nariz contribuye al 50% de la resistencia total a la respiración normal. El aleteo nasal, un signo de dificultad respiratoria, reduce la resistencia al flujo inspiratorio a través de la nariz y puede mejorar la ventilación (v. cap. 373).

Aunque la mucosa nasal se encuentra más vascularizada (sobre todo en la región de los cornetes) que las vías respiratorias bajas, el epitelio de superficie es parecido y está constituido por células ciliadas, células caliciformes, glándulas submucosas y una capa cobertora de moco. Las secreciones nasales contienen lisozima e inmunoglobulina (Ig) A secretora, ambas con actividad antimicrobiana, e IgG, IgE, albúmina, histamina, bacterias, lactoferrina y desechos celulares, así como glucoproteínas mucosas, que le confieren propiedades viscoelásticas. El moco fluye hacia la nasofaringe, ayudado por las células ciliadas, y a este nivel la vía aérea se ensancha y el epitelio se vuelve escamoso; las secreciones son eliminadas mediante deglución. La capa de moco se recambia cada 10-20 minutos aproximadamente. Se calcula que cada día se producen entre 0,1 y 0,3 mg/kg de moco, la mayor parte por las glándulas submucosas.

TRASTORNOS CONGÉNITOS

Las *malformaciones congénitas nasales estructurales* son infrecuentes en comparación con los trastornos adquiridos. Los huesos nasales pueden faltar por una deficiencia congénita, de forma que no se desarrolla el puente nasal y se produce *hipoplasia nasal*. Pueden observarse casos de ausencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Al-Kindy HA, Gelinas JF, Hatzakis G, et al: Risk factors for extreme events in infants hospitalized for apparent life-threatening events, *J Pediatr* 154:332-337, 2009.

Audero E, Gross C: Could serotonin play a role in sudden infant death? Commentary, *Pediatr Res* 65:131, 2009.

Bacon CJ, Hall DBM, Stephenson TJ, et al: How common is repeat sudden infant death syndrome? *Arch Dis Child* 93:323-326, 2008.

Bergman AB: Bed sharing per se is not dangerous, *JAMA Pediatr* 167:998-999, 2013.

Blair PS, Sidebotham P, Evason-Coombe C, et al: Hazardous cosleeping environments and risk factors amendable to change: case-control study of SIDS in south west England, *BMJ* 339:911, 2009.

Bonkowsky JL, Guenther E, Srivastava R, et al: Seizures in children following an apparent life-threatening event, *J Child Neurol* 24:709-713, 2009.

Broadbelt KG, Paterson DS, Belliveau RA, et al: Decreased $GABA_A$ receptor binding in the medullary serotonergic system in the sudden infant death syndrome, *J Neuropathol Exp Neurol* 70:799-810, 2011.

Broadbelt KG, Riverat KD, Paterson DS, et al: Brainstem deficiency of the 14-3-3 regulator of serotonin synthesis: A proteomic analysis in the sudden infant death syndrome, *Mol Cell Proteomics* 11:1-17, 2012.

Campbell MJ, Hall D, Stephenson T, et al: Recurrence rates for sudden infant death syndrome (SIDS): the importance of risk stratification, *Arch Dis Child* 93:936-939, 2008.

Carpenter R, McGarvey C, Mitchell EA, et al: Bed sharing when parents do not smoke: is there a risk of SIDS? An individual analysis of five major case-control studies, *BMJ Open* 3:e002299, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Release of sudden, unexplained infant death investigation reporting form, *MMWR* 55:212-213, 2006.

Centers for Disease Control and Prevention: Suffocation deaths associated with use of infant sleep positioners–United States, 1997-2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:933-937, 2012.

Claudius I, Mittal MK, Murray R, et al: Should infants presenting with an apparent life-threatening event undergo evaluation for serious bacterial infections and respiratory pathogens? *J Pediatr* 164:1231-1233, 2014.

Courts C, Madea B: Genetics of the sudden infant death syndrome, *Forensic Sci Int* 203:25-33, 2010.

Courts C, Madea B: Significant association of THO1 allele 9.3 and SIDS, *J Forensic Sci* 56:415-417, 2011.

Darnall RA: ALTEs: Still a puzzle after all these yr, *J Pediatr* 154:317-319, 2009.

Duncan JR, Paterson DS, Hoffman JM, et al: Brainstem serotonergic deficiency in sudden infant death syndrome, *JAMA* 303:430-437, 2010.

Esani N, Hodgman JE, Ehsani N, et al: Apparent life-threatening events and sudden infant death syndrome: comparison of risk factors, *J Pediatr* 152:365-370, 2008.

Ferrante L, Opdal SH, Vege A, et al: Cytokine gene polymorphisms and sudden infant death syndrome, *Acta Paediatr* 99:384-388, 2010.

Ferrante L, Opdal SH, Vege A, et al: Is there any correlation between HLA-DR expression in laryngeal mucosa and interleukin gene variation in sudden infant death syndrome? *Acta Paediatr* 102:308-313, 2013.

Franco P, Groswasser J, Scaillet S, et al: QT prolongation in future SIDS victims: a polysomnographic study, *Sleep* 31:1691-1699, 2008.

Hauck FR, Omojokun OO, Siadaty MS: Do pacifiers reduce the risk of sudden infant death syndrome? A meta-analysis, *Pediatrics* 116:e716-e723, 2005.

Hauck FR, Thompson JMD, Tanabe KO, et al: Breastfeeding and reduced risk of sudden infant death syndrome: a meta-analysis, *Pediatrics* 128:103-110, 2011.

Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, et al: Deaths: final data for 2006, *Natl Vital Stat Rep* 57:1-136, 2009.

Highet AR, Gibson CS, Goldwater PN: Variant interleukin 1 receptor antagonist gene alleles in sudden infant death syndrome, *Arch Dis Child* 95:1009-1012, 2010.

Kiehne N, Kauferstein S: Mutations in the SCN5A gene: evidence for a link between long QT syndrome and sudden death? Forensic Sci Int, *Genetics* 1:170-174, 2007.

Kinney HC, Thach BT: The sudden infant death syndrome, *N Engl J Med* 361:795-804, 2009.

Klintschar M, Heimbold C: Association between a functional polymorphism in the MAOA gene and sudden infant death syndrome, *Pediatrics* 129:e756-e761, 2012.

Krous HF, Ferandos C, Masoumi H, et al: Myocardial inflammation, cellular death, and viral detection on sudden infant death caused by SIDS, suffocation, or myocarditis, *Pediatr Res* 66:17-21, 2009.

Kuntschar M, Reichenpfader B, Saternus K-S: A functional polymorphism in the tyrosine hydroxylase gene indicates a role of noradrenalinergic signaling in sudden infant death syndrome, *J Pediatr* 153:190-193, 2008.

Lavezzi AM, Weese-Mayer DE, Yu MY, et al: Developmental alterations of the respiratory human retrotrapezoid nucleus in sudden unexplained fetal and infant death, *Auton Neurosci* 170:12-19, 2012.

Livolsi A, Niederhoffer N, Dali-Youcef N, et al: Cardiac muscarinic receptor overexpression in sudden infant death syndrome, *PLoS ONE* 5:e9464, 2010.

Malloy MH: Prematurity and sudden infant death syndrome: United States 2005-2007, *J Perinatol* 33:470-477, 2013.

Marzano FN, Maldini M, Filonzi L, et al: Genes regulating the serotonin metabolic pathway in the brain stem and their role in the etiopathogenesis of the sudden infant death syndrome, *Genomics* 91:485-491, 2008.

Mathews TJ, MacDorman MF: Infant mortality statistics from the 2009 period linked birth/infant death data set, *Natl Vital Stat Rep* 61(8):1-27, 2013.

Mitchell EA, Thompson JMD, Becroft DMO, et al: Head covering and the risk for SIDS: findings from the New Zealand and German SIDS case-control studies, *Pediatrics* 121:e1478-e1483, 2008.

Mitchell EA: Risk factors for SIDS, *BMJ* 339:873-874, 2009.

Moon RY, Darnall RA, Goodstein MH, et al: American Academy of Pediatrics Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. Technical report, *SIDS and other sleep-related infant deaths: Expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment, Pediatrics* 128(5):e1341-e1367, 2011.

Moon RY, Darnall RA, Goodstein MH, et al: American Academy of Pediatrics Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. Policy statement, *SIDS and other sleep-related infant deaths: Expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment, Pediatrics* 128(5):1030-1039, 2011.

Moon RY, Fu L: Sudden infant death syndrome: an update, *Pediatr Rev* 33:314-320, 2012.

Morris JA, Harrison LM: Sudden unexpected death in infancy: evidence of infection, *Lancet* 371:1815-1816, 2008.

National Infant Sleep Position and Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation: Public access, http://slone-web2.bu.edu/ChimeNisp/.

O'Connor NR, Tanabe KO, Siadaty MS, et al: Pacifiers and breastfeeding. A systematic review, *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:378-382, 2009.

Opdal SH, Vege A, Stray-Pedersen A, et al: Aquaporin-4 gene variation and sudden infant death syndrome, *Pediatr Res* 68:48-51, 2010.

Otagiri T, Kijima K, Osawa M, et al: Cardiac ion channel gene mutations in sudden infant death syndrome, *Pediatr Res* 64:482-487, 2008.

Paterson DS, Rivera KD, Broadbelt KG, et al: Lack of association of the serotonin transporter polymorphism in the sudden infant death syndrome in the San Diego dataset, *Pediatr Res* 68:409-413, 2010.

Pitetti RD, Whitman E, Zaylor A: Accidental and nonaccidental poisonings as a cause of apparent life-threatening events in infants, *Pediatrics* 122:e359-e362, 2008.

Poetsch M, Czerwinski M, Wingenfield L, et al: A common FMO3 polymorphism may amplify the effect of nicotine exposure in sudden infant death syndrome (SIDS), *Int J Legal Med* 124:301-306, 2010.

Poetsch M, Nottebaum BJ, Wingenfeld L, et al: Impact of sodium/proton exchanger 3 gene variants on sudden infant death syndrome, *J Pediatr* 156:44-48, 2010.

Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, et al: Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group: Cardiorespiratory events recorded on home monitors: comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS, *JAMA* 285:2199-2207, 2001.

Shapiro-Mendoza C, Kimball M, Tomashek KM, et al: U.S. infant mortality trends attributable to accidental suffocation and strangulation in bed from 1984 through 2004: Are rates increasing? *Pediatrics* 123:533-539, 2009.

Taylor CA, Homan RC, Callinan LS, et al: Unexplained death due to possible infectious diseases in infants–United States, 2006, *J Pediatr* 162:195-201, 2013.

Tester DJ, Ackerman MJ: Cardiomyopathic and channelopathic causes of sudden unexplained death in infants and children, *Annu Rev Med* 60:69-84, 2009.

Tester DJ, Tan B-H, Medeiros-Domingo A, et al: Loss-of-function mutations in the KCNJ8-encoded Kir6.1 KATP channel and sudden infant death syndrome, *Circ Cardiovasc Genet* 4:510-515, 2011.

Tfelt-Hansen J, Winkel BG, Grunnet M: Cardiac channelopathies and sudden infant death syndrome, *Cardiology* 119:21-33, 2011.

Thach BT: Does swaddling decrease or increase the risk of sudden infant death syndrome? *J Pediatr* 155:461-462, 2009.

Towbin JA: Editorial Commentary: The A, B, Cs of sudden infant death syndrome: An electrical disorder? *Heart Rhythm* 7:779-780, 2010.

Trachtenberg FL, Haas EA, Kinney HC, et al: Risk factor changes for sudden infant death syndrome after initiation of back-to-sleep campaign, *Pediatrics* 129:630-638, 2012.

Van Norstrandt DW, Asimaki A, Rubinos C, et al: Connexin43 mutation causes heterogeneous gap junction loss and sudden infant death syndrome, *Circulation* 125:474-481, 2012.

Waters K: Serotonin in the sudden infant death syndrome, *Drug News Perspect* 23:537-548, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

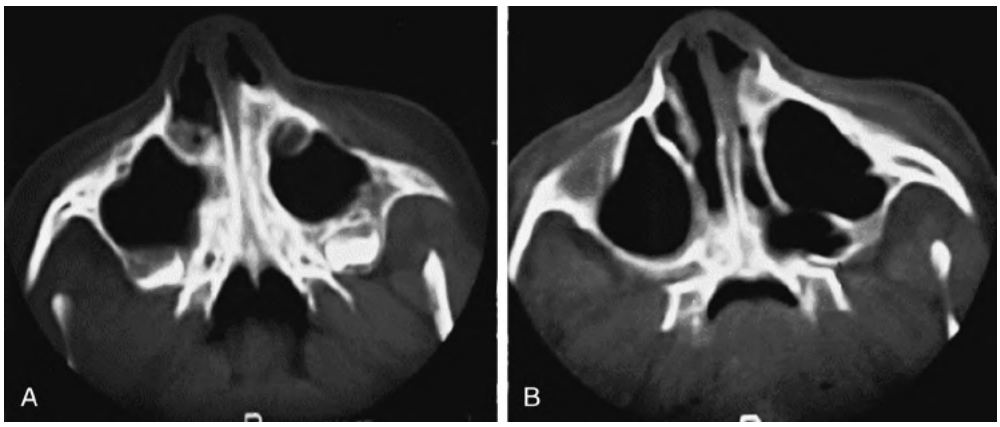

Figura 376-1 TC que muestra **(A)** cavidades nasales hipoplásicas y **(B)** atresia de coanas ósea y mucosa. *(De Altuntas A, Yilmaz MD, Kahveci OK y cols.: Coexistence of choanal atresia and Tessier's facial cleft number 2,* Int J Pediatr Otorhinolaryngol *68:1081-1085, 2004.)*

congénita de la nariz *(arrinia),* de duplicación total o parcial o de aparición de una narina única de posición central; estos cuadros pueden aparecer de forma aislada, pero normalmente suelen formar parte de síndromes malformativos complejos. En muy raras ocasiones se pueden encontrar *dientes supernumerarios* en la nariz, o crecimiento hacia ella de dientes localizados en el maxilar.

Los huesos nasales pueden presentar malformaciones suficientemente importantes como para estenosar gravemente la vía respiratoria a este nivel. Con frecuencia esta estenosis se asocia a un paladar duro alto y estrecho. Los niños con este trastorno pueden presentar una obstrucción significativa al flujo aéreo durante las infecciones de las vías respiratorias superiores y son más susceptibles a la aparición de hipoventilación crónica o de repetición (v. cap. 19). En raros casos las alas nasales son demasiado delgadas y su soporte resulta insuficiente, lo que provoca obstrucción inspiratoria; también se puede producir obstrucción congénita del conducto nasolagrimal con extensión quística hacia la nasofaringe y aparición de dificultad respiratoria.

ATRESIA DE COANAS

Es la malformación congénita nasal más frecuente, y tiene una incidencia aproximada de 1 de cada 7.000 recién nacidos vivos. Hay un tabique óseo (90%) o membranoso (10%) unilateral o bilateral entre la nariz y la faringe; la mayor parte de los casos son una combinación de atresia ósea y membranosa. Se desconoce la patogenia, aunque las teorías incluyen persistencia de las membranas bucofaríngeas o ausencia de rotura de la membrana buconasal. El defecto unilateral es más frecuente, y el cociente mujer:varón es de aproximadamente 2:1. El 50-70% de los lactantes afectados tiene otras malformaciones congénitas (síndrome CHARGE, Treacher-Collins, síndrome de Kallmann, asociación VATER [malformaciones vertebrales, ano imperforado, fístula traqueoesofágica, malformaciones renales], síndrome de Pfeiffer), sobre todo en los casos bilaterales. El **síndrome CHARGE** (*c*oloboma; cardiopatía [h*eart disease*]; *a*tresia de coanas; *r*etraso del crecimiento y del desarrollo y/o malformaciones del sistema nervioso central; alteraciones *g*enitales y/o hipogonadismo, y malformaciones del oído [*ear*] y/o sordera) es una de las malformaciones que se asocian con más frecuencia a atresia de coanas; aproximadamente el 10-20% de los pacientes con atresia de coanas lo tiene. La mayoría de los pacientes con síndrome CHARGE tiene mutaciones en el gen *CDH7,* que está implicado en la organización de la cromatina.

Manifestaciones clínicas

Los recién nacidos tienen una capacidad variable de respirar por la boca, por lo que la obstrucción nasal no produce los mismos síntomas en todos los lactantes. Cuando la obstrucción es unilateral el lactante puede estar asintomático durante un período de tiempo prolongado, con frecuencia hasta que sufre la primera infección respiratoria, momento en el cual las secreciones nasales unilaterales o la obstrucción nasal persistentes pueden sugerir el diagnóstico. Los lactantes con atresia de coanas bilateral que tienen dificultad para respirar por la boca hacen esfuerzos enérgicos para inspirar, con frecuencia aspiran los labios y presentan cianosis. Entonces el niño con dificultad respiratoria llora, lo que alivia la cianosis y le calma, y se normaliza el color de la piel, aunque este ciclo se repetirá cuando cierre la boca. Los lactantes capaces de respirar por la boca tienen dificultad respiratoria al mamar y deglutir, y presentan cianosis cuando intentan alimentarse.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por la imposibilidad de introducir una sonda firme a través de ambas narinas hasta 3-4 cm dentro de la nasofaringe. La placa atrésica se puede visualizar directamente en una rinoscopia con fibra óptica. La anatomía se valora mejor con una TC de alta resolución (fig. 376-1).

Tratamiento

El tratamiento inicial consiste en la colocación temprana de una vía respiratoria oral, de modo que se mantiene la boca abierta, o la intubación. Se puede emplear una vía respiratoria oral estándar (como la empleada en anestesia) o una tetina de alimentación en la punta de la cual se pueden hacer agujeros grandes para que entre el aire. Tras establecer una vía oral, el lactante puede recibir alimentación mediante sonda hasta que pueda comer y respirar sin la vía respiratoria asistida. En los casos bilaterales está indicada la intubación o, con menor frecuencia, la traqueotomía. Si el niño no padece ningún otro trastorno médico grave se debe plantear la cirugía en el período neonatal; el tratamiento de elección es la reparación transnasal mediante la introducción de endoscopios de aumento pequeños e instrumentos y taladros quirúrgicos de menor calibre. Tras la reparación se suelen dejar colocadas endoprótesis durante algunas semanas para evitar el cierre o estenosis. La traqueotomía se debe plantear en los casos de atresia bilateral en los que el niño tiene algún otro trastorno potencialmente mortal y cuando no sea adecuada o posible una reparación quirúrgica precoz de la atresia de coanas. La corrección quirúrgica de una atresia unilateral se puede retrasar varios años. En los casos tanto unilaterales como bilaterales son frecuentes las reestenosis que necesitan dilatación o reintervención. Se ha utilizado la mitomicina C para prevenir la aparición de tejido de granulación y la reestenosis.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL TABIQUE NASAL

La perforación del tabique la mayor parte de las veces se adquiere tras el parto por alguna infección, como sífilis o tuberculosis, o por un traumatismo; raras veces es congénita. Las cánulas de presión positiva continua en la vía respiratoria son una causa de perforación iatrogénica. El traumatismo del parto es la causa más frecuente de desviación septal observada en el momento del nacimiento. Cuando se diagnostica de forma precoz se puede corregir mediante un realineamiento inmediato con

booksmedicos.org

Figura 376-2 TC de un niño que tiene una estenosis congénita de la abertura piriforme nasal. Obsérvese el arqueamiento hacia dentro de las apófisis nasales de hueso maxilar; la abertura piriforme mide 7 mm (*flechas*). *(De Tate JR, Sykes J. Congenital nasal pyriform aperture stenosis.* Otolaryngol Clin North Am *42(3):521-525, 2009, fig. 2.)*

sondas romas, aplicadores de algodón y anestesia tópica. La corrección quirúrgica formal, cuando es necesaria, se suele retrasar para evitar las alteraciones del crecimiento del macizo mediofacial.

Las **desviaciones septales leves** son frecuentes y, en general, asintomáticas; la formación anómala del tabique es infrecuente salvo que existan otras malformaciones asociadas, como paladar hendido o labio leporino.

ESTENOSIS DE LA ABERTURA PIRIFORME

Los lactantes con esta malformación ósea de la abertura nasal anterior presentan en el momento del nacimiento o poco después obstrucción nasal grave que produce respiración ruidosa y dificultad respiratoria, que empeoran con la alimentación y mejoran con el llanto. Puede aparecer de forma aislada o asociada a otras malformaciones como holoprosencefalia, hipopituitarismo y malformaciones cardíacas y urogenitales. El diagnóstico se hace con TC (fig. 376-2). Se puede utilizar tratamiento médico (descongestionantes nasales, humidificación, inserción de una vía respiratoria nasofaríngea, tratamiento del reflujo), aunque la reparación se realiza mediante una vía de abordaje sublabial anterior, y puede ser necesaria cuando el niño tiene dificultades para alimentarse y respirar. Se utiliza un taladro para agrandar las aberturas óseas anteriores estenóticas.

MASAS CONGÉNITAS DE LA LÍNEA MEDIA NASAL

Dermoides, gliomas y *encefaloceles* (en orden decreciente de frecuencia) aparecen dentro o fuera de la nariz, y en ocasiones presentan conexiones intracraneales o pueden extenderse hacia el interior del cráneo, con una comunicación con el espacio subaracnoideo. La teoría sobre el desarrollo embrionario de las masas nasales congénitas de la línea media nasal es la retracción defectuosa del divertículo dural. Los dermoides y epidermoides son los tipos más frecuentes de masas congénitas de la línea media nasal, y se ha descrito que representan hasta el 61% de las lesiones. Los dermoides nasales tienen con frecuencia una fosita o una excavación en el dorso de la nariz, en ocasiones con pelo, y pueden predisponer a la aparición de infecciones intracraneales si hay una fístula o un seno intracraneal. Es más frecuente la infección de repetición del propio dermoide. Los gliomas, o tejido encefálico heterotópico, son masas firmes, mientras que los encefaloceles presentan una consistencia blanda y aumentan de tamaño cuando el niño llora o realiza una

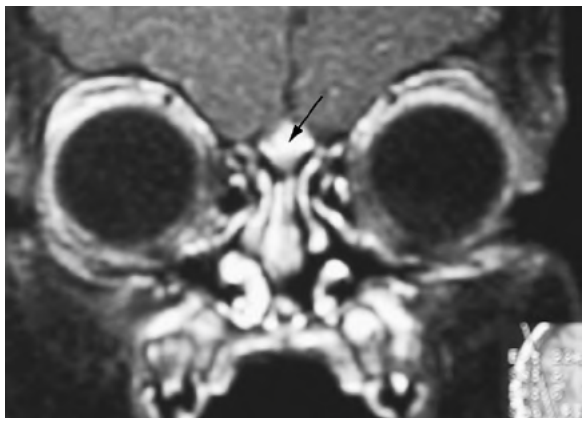

Figura 376-3 TC frontal de un dermoide nasal con extensión intracraneal *(flecha). (De Manning SC, Bloom DC, Perkins JA y cols.: Diagnostic and surgical challenges in the pediatric skull base.* Otolaryngol Clin North Am *38:773-794, 2005. fig. 2.)*

maniobra de Valsalva. El diagnóstico se basa en la exploración física y las pruebas radiológicas. Con la TC se observan mejor los detalles óseos, pero la RM es útil también debido a su mayor capacidad de determinar la extensión intracraneal (fig. 376-3). Suele ser necesaria la resección quirúrgica de estas masas, y la extensión y la vía de abordaje de la cirugía dependen del tipo y el tamaño de la masa.

Otras masas nasales son *hemangiomas, obstrucción congénita del conducto nasolagrimal* (que puede manifestarse con una masa endonasal), pólipos nasales y algunos tumores, como el rabdomiosarcoma (v. cap. 500). Los pólipos nasales no suelen estar presentes en el momento del nacimiento, mientras que las demás lesiones aparecen ya desde el nacimiento o en los primeros días de vida (v. cap. 378).

Un desarrollo escaso de los senos paranasales y una vía respiratoria nasal estrecha se asocian a infecciones crónicas o de repetición en el síndrome de Down (v. cap. 81).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

En los niños con trastornos nasales congénitos se realiza un tratamiento paliativo de la vía respiratoria hasta que se establece el diagnóstico. Éste se realiza con una combinación de endoscopia de fibra óptica y técnicas de imagen, principalmente TC. En caso de malformaciones congénitas susceptibles de corrección con cirugía, como la atresia de coanas, la operación se realiza una vez que se considera que el niño está sano y sin problemas potencialmente mortales, como una cardiopatía congénita.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **377**

Trastornos adquiridos de la nariz

Joseph Haddad Jr. y Sarah Keesecker

Tumores, perforaciones septales y otras alteraciones adquiridas de la nariz y los senos paranasales se pueden manifestar con epistaxis. Un traumatismo de la parte media de la cara con fractura nasal o facial puede acompañarse de epistaxis. El traumatismo nasal puede causar un *hematoma septal;* si se retrasa el tratamiento se puede producir necrosis del cartílago septal y la consiguiente *deformidad en silla de montar*. Otras alteraciones que pueden causar un cambio de la forma de la nariz y los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aramaki M, Udaka T, Kosaki R, et al: Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome with CHD7 mutations, *J Pediatr* 148:410-414, 2006.

Burrow TA, Saal HM, de Alarcon A, et al: Characterization of congenital anomalies in individuals with choanal atresia, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135:543-547, 2009.

Durmaz A, Tosun F, Yldrm N, et al: Transnasal endoscopic repair of choanal atresia: results of 13 cases and meta-analysis, *J Craniofac Surg* 19(5):1270-1274, 2008.

Giffon SD, Goncalves VM, Zanardi VA, et al: Cerebellar involvement in midline facial defects with ocular hypertelorism, *Cleft Palate Craniofac J* 43:466-470, 2006.

Harley EH: Pediatric congenital nasal masses, *Ear Nose Throat J* 70:28-32, 1991.

Hengerer AS, Brickman TM, Jeyakumar A: Choanal atresia: embryologic analysis and evolution of treatment, a 30-year experience, *Laryngoscope* 118:862-866, 2008.

Jongmans MCJ, Admiraal RJ, vander Donk KP, et al: CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene, *J Med Genet* 43:306-314, 2006.

Khafagy YW: Endoscopic repair of bilateral congenital choanal atresia, *Laryngoscope* 112:316-319, 2002.

Rahbar R, Jones DT, Nuss RC, et al: The role of mitomycin in the prevention and treatment of scar formation in the pediatric aerodigestive tract: friend or foe? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128:401-406, 2002.

Rohrich RJ, Lowe JB, Schwartz MR: The role of open rhinoplasty in the management of nasal dermoid cysts, *Plast Reconstr Surg* 10:2163-2170, 1999.

Saettele M, Alexander A, Markovich B, et al: Congenital midline nasofrontal masses, *Pediatr Radiol* 42:1119-1124, 2012.

Samadi DS, Shah UK, Handler SD, et al: Choanal atresia: a twenty-year review of medical comorbidities and surgical outcomes, *Laryngoscope* 113:254-258, 2003.

Van Den Abbeele T, Triglia JM, Francois M, et al: Congenital nasal pyriform aperture stenosis: diagnosis and management of 20 cases, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110:70-75, 2001.

Veruloed MPJ, Hoevenadrs-van den Boom MAA, Knoors H, et al: CHARGE syndrome: relations between behavioral characteristics and medical conditions, *Am J Med Genet* 140A:851-862, 2006.

Visvanathan V, Wynne DM: Congenital nasal pyriform aperture stenosis: A report of 10 cases and literature review, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 76:28-30, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

huesos paranasales, con obstrucción pero con pocos síntomas de otro tipo, son las *lesiones fibroóseas* (fibroma osificante, displasia fibrosa, fibroma cementante) y los *mucoceles de los senos paranasales*. Estas entidades pueden sospecharse en la exploración física y se confirman mediante TC y biopsia. Aunque se considera que son lesiones benignas, todas pueden producir grandes modificaciones de la anatomía de las estructuras óseas circundantes y con frecuencia requieren una intervención quirúrgica para su tratamiento.

377.1 Cuerpo extraño

Joseph Haddad Jr. y Sarah Keesecker

ETIOLOGÍA

Niños pequeños y niños con retraso del desarrollo se introducen con frecuencia cuerpos extraños (alimento, canicas, pinturas, pequeños juguetes, gomas de borrar, bolitas de papel, botones, pilas, judías, piedras, trozos de esponja y otros objetos pequeños) en la nariz; esto constituye hasta el 1% de las visitas a un servicio de urgencias pediátrico. Los cuerpos extraños pueden pasar desapercibidos durante períodos prolongados porque inicialmente producen pocos síntomas y son difíciles de ver. Los primeros síntomas son obstrucción unilateral, estornudos, molestias en general leves y raras veces dolor. Los síntomas clínicos iniciales son antecedentes de inserción de cuerpos extraños (86%), rinorrea mucopurulenta (24%), mal olor nasal (9%), epistaxis (6%), obstrucción nasal (3%) y respiración a través de la boca (2%). La irritación causa tumefacción de la mucosa porque algunos cuerpos extraños son higroscópicos y aumentan de tamaño cuando absorben agua; los signos de obstrucción local y las molestias pueden agravarse con el tiempo. El paciente también puede presentar un olor corporal generalizado, que se denomina *bromhidrosis*.

DIAGNÓSTICO

La rinorrea y la obstrucción nasal unilaterales deben sugerir la presencia de un cuerpo extraño, que con frecuencia se puede ver en la exploración con un espéculo nasal o con un otoscopio ancho introducido en la nariz. Puede que se tengan que extraer las secreciones purulentas para poder ver realmente el cuerpo extraño; se necesita luz de cabeza directa, un aspirador y descongestionantes tópicos. El objeto se suele situar en la parte anterior, pero los intentos poco hábiles de extracción pueden empujarlo hacia una zona más profunda. Un cuerpo extraño que lleva mucho tiempo puede quedar incluido en tejido de granulación o mucosa y aparecer como una masa nasal. Una radiografía lateral de cráneo facilita el diagnóstico si el cuerpo extraño es metálico o radiopaco.

TRATAMIENTO

Se realiza una exploración rápida de la nariz para determinar si existe un cuerpo extraño y si se debe extraer urgentemente. Después se planifica la extracción del cuerpo extraño en la consulta o en el quirófano. La extracción precoz minimiza el peligro de aspiración y de necrosis del tejido local. Esta extracción habitualmente se puede realizar con anestesia tópica, con pinzas o aspiración nasal. Otra opción terapéutica es la inserción de un extractor de Katz (fabricado específicamente para la extracción de cuerpos extraños de la nariz y el oído) por encima del objeto y distal al mismo, con inflado del mismo y retirada con tracción suave.

El método del «beso de la madre» ha sido útil en situaciones agudas, en las que una persona ocluye la narina no afectada y entonces, sellando por completo la boca del niño, intenta desalojar el cuerpo extraño soplando por la boca. En un método similar se utiliza una bolsa de Ambu sobre la boca, con la narina no afectada ocluida. Si se observa mucha tumefacción, hemorragia o crecimiento excesivo de tejido puede ser necesaria la anestesia general para eliminar el objeto. La infección suele desaparecer con rapidez una vez extraído el objeto, y en general no es necesario ningún tratamiento adicional. Se pueden utilizar imanes para extraer cuerpos extraños metálicos; se puede utilizar lidocaína al 2% para matar los insectos vivos antes de su extracción, y se debe evitar la irrigación cuando haya sustancias vegetales o esponjas debido al riesgo de que el cuerpo extraño se hinche.

COMPLICACIONES

Las complicaciones graves incluyen desplazamiento posterior y aspiración, traumatismo producido por propio objeto o por los intentos de extracción, infección, y estenosis de las coanas. La infección es frecuente y causa rinorrea purulenta, maloliente o sanguinolenta. La lesión hística local secundaria a la presencia de un cuerpo extraño durante mucho tiempo y la lesión por álcalis por la aspiración de una pila de botón pueden producir pérdida local de tejido y destrucción del cartílago. Posteriormente se puede formar una sinequia o una cicatriz en banda, lo cual produce obstrucción nasal. La pérdida de mucosa y cartílago septal puede causar una perforación septal. Las pilas de botón son especialmente peligrosas cuando se introducen en la nariz; liberan sustancias alcalinas que producen dolor y destrucción hística local en cuestión de horas. Los imanes también pueden asociarse a riesgo de perforación y necrosis del tabique.

El tétanos es una complicación poco frecuente de los cuerpos extraños nasales de larga evolución en niños no vacunados (v. cap. 211). El síndrome de shock tóxico también es infrecuente, y la mayoría de las veces se debe al taponamiento con gasas dentro de la nariz (v. cap. 181.2); se deben administrar antibióticos orales cuando se haga un taponamiento.

PREVENCIÓN

Los objetos tentadores, como los abalorios redondos y brillantes, deberían ponerse al alcance del niño sólo bajo supervisión de un adulto. Las pilas de botón deberían guardarse fuera del alcance de los niños pequeños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

377.2 Epistaxis

Joseph Haddad Jr. y Sarah Keesecker

Aunque son infrecuentes durante la lactancia, las hemorragias nasales son frecuentes en niños mayores de dos años de edad. Su incidencia disminuye tras la pubertad. El diagnóstico y el tratamiento dependerán de la localización y la causa de la epistaxis.

ANATOMÍA

El origen más frecuente del sangrado es el plexo de Kiesselbach, una región del tabique anterior en la que convergen ramas de la carótida interna (arterias etmoidales anterior y posterior) y de la carótida externa (arteria esfenopalatina y ramas terminales de la arteria maxilar interna). La fina mucosa de esta zona y su localización anterior la exponen al aire seco y a los traumatismos.

ETIOLOGÍA

La epistaxis puede ser primaria o secundaria de acuerdo con su causa, y esto tiene implicaciones para el diagnóstico y el tratamiento. Las causas más frecuentes de epistaxis originada en la parte anterior del tabique suelen ser traumatismos causados por los propios dedos, cuerpos extraños, aire seco e inflamación, como la que se debe a infecciones de las vías respiratorias superiores, sinusitis y rinitis alérgica (tabla 377-1). Con frecuencia hay un antecedente familiar de epistaxis infantil. En niños se utilizan a menudo inhaladores de corticoides nasales, cuyo uso crónico se puede asociar a hemorragia de la mucosa nasal. Los lactantes pequeños con reflujo gastroesofágico importante hacia la nariz raras veces presentan epistaxis secundaria a la inflamación de la mucosa. La susceptibilidad aumenta por las infecciones respiratorias y en invierno, cuando el aire seco irrita la mucosa nasal y produce fisuras y costras. Se puede producir una hemorragia grave en los niños con malformaciones vasculares congénitas, como *telangiectasia hemorrágica hereditaria* (v. cap. 432.3), varicosidades, hemangiomas y, en niños con trombopenia, deficiencia de factores de la coagulación (especialmente enfermedad de von Willebrand, v. cap. 477), hipertensión, insuficiencia renal o congestión venosa. La epistaxis recurrente a pesar de la cauterización

booksmedicos.org

Bibliografía

Bernius M, Perlin D: Pediatric ear, nose, and throat emergencies, *Pediatr Clin North Am* 53:195-214, 2006.

Cook S, Burton M, Glasziou P: Efficacy and safety of the "mother kiss" technique: a systematic review of case reports and case series, *CMAJ* 184:e904-e912, 2012.

Figueiredo RR, Azevedo AA, Kos AO, et al: Nasal foreign bodies: description of types and complications in 420 cases, *Rev Bras Otorrinolaringol* 72:18-23, 2006.

Glynn F, Amin M, Kinsella J: Nasal foreign bodies in children: should they have a plain radiograph in the accident and emergency? *Pediatr Emerg Care* 24:217-218, 2008.

Haddad J Jr: Foreign bodies of the ear, nose and pharynx. In Burg FD, Gershon A, Ingelfinger JR, et al, editors: *Current pediatric therapy*, ed 17, Philadelphia, 2002, WB Saunders, p 23.

Kiger JR, Brenkert TE, Losek JD: Nasal foreign body removal in children, *Pediatr Emerg Care* 24:785-792, 2008.

Lin VY, Daniel SJ, Papsin BC: Button batteries in the ear, nose and upper aerodigestive tract, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 68:473-479, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 377-1 Posibles causas de epistaxis

Epistaxis digitorum (introducción del dedo en la nariz)
Rinitis (alérgica o vírica)
Sinusitis crónica
Cuerpos extraños
Neoplasias o pólipos intranasales
Irritantes (p. ej., humo de tabaco)
Desviación septal
Perforación septal
Traumatismo, incluyendo maltrato infantil
Malformación vascular o telangiectasia (telangiectasia hemorrágica hereditaria)
Hemofilia
Enfermedad de von Willebrand
Disfunción plaquetaria
Trombocitopenia
Hipertensión
Leucemia
Hepatopatía (p. ej., cirrosis)
Fármacos (p. ej., ácido acetilsalicílico, anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroideos, corticoesteroides tópicos)
Abuso de cocaína

De Kucik CJ, Clenney T: Management of epistaxis, Am Fam Physician *71(2):305-311, 2005.*

se asocia a trastornos leves de la coagulación. Puede haber antecedentes familiares de hemorragia anormal (epistaxis o de otras localizaciones); está indicado el estudio específico para detectar enfermedad de von Willebrand, porque el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial pueden ser normales a pesar de tener un trastorno hemorrágico. Los pólipos nasales y otras masas intranasales pueden causar epistaxis. Las hemorragias nasales recidivantes y con frecuencia graves pueden ser el signo inicial de los **angiofibromas nasales juveniles,** que afectan a varones adolescentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La epistaxis se suele producir sin previo aviso y la sangre fluye lentamente, pero sin obstáculos, por una narina y, en ocasiones, por las dos. En los niños con lesiones nasales se puede producir una hemorragia tras un ejercicio físico. Cuando la hemorragia se produce de noche el niño puede tragarse la sangre y sólo se percibirá si el niño vomita o tiene una deposición con sangre. La epistaxis posterior puede manifestarse como una hemorragia nasal anterior, pero si la hemorragia es abundante el vómito con sangre puede constituir el primer síntoma.

TRATAMIENTO

La mayor parte de las epistaxis se interrumpen de forma espontánea en pocos minutos. Se debe ejercer compresión sobre las narinas y conseguir que el niño permanezca lo más quieto posible, en posición erecta y con la cabeza inclinada hacia adelante para que la sangre no pase hacia la garganta. También puede ser útil aplicar compresas frías sobre la nariz. Si estas medidas no consiguen interrumpir la hemorragia se puede aplicar una solución tópica de oximetazolina (al 0,25-1%). Si persiste la hemorragia puede ser necesario introducir gasas en la parte anterior de la nariz; cuando la hemorragia es posterior habrá que hacer un taponamiento tanto anterior como posterior. Una vez controlada la hemorragia, si se ha identificado el punto sangrante, su cauterización con nitrato de plata puede prevenir problemas posteriores. Como el cartílago del tabique se nutre a través del mucopericondrio que lo reviste, sólo se deberá cauterizar un lado del tabique cada vez para evitar el riesgo de perforación septal. En invierno, y en ambientes secos, el uso de un humidificador, las gotas nasales de suero salino y la aplicación en el tabique de vaselina pueden ayudar a prevenir la hemorragia. Una crema con un antiséptico (p. ej., mupirocina) aumenta significativamente la proporción de niños con resolución completa de la hemorragia a las 8 semanas en comparación con la ausencia de tratamiento. Las pomadas previenen la infección, aumentan la humedad, reducen la hemorragia y se utilizan habitualmente en la práctica clínica. Sin embargo, la combinación de cauterización con nitrato de plata y una crema nasal con antiséptico es superior a la crema con antiséptico sola. Se debe plantear la realización de técnicas de ligadura quirúrgica o embolización en los pacientes con epistaxis grave a pesar de las medidas médicas conservadoras. En los niños con epistaxis graves o recurrentes se pueden necesitar transfusiones, y está indicada la valoración por parte de un otorrinolaringólogo, igual que en el caso de hemorragias bilaterales o que no se originan en el plexo de Kiesselbach. El abordaje de la epistaxis secundaria supone la identificación de la causa y la aplicación de un tratamiento nasal adecuado y un tratamiento médico sistémico correcto. En los casos de epistaxis graves de repetición puede ser necesaria una valoración hematológica (para descartar coagulopatía o anemia) y también una endoscopia nasal y pruebas radiológicas para llegar a un diagnóstico definitivo. En los pacientes con un trastorno hematológico de base se deben reponer los factores de la coagulación deficitarios (v. cap. 476). La epistaxis unilateral profusa asociada a una masa nasal en un adolescente varón próximo a la pubertad puede ser indicativa de un **angiofibroma nasofaríngeo juvenil.** Este infrecuente tumor se ha descrito también en un niño de 2 años y en personas de 30-40 años, aunque la máxima incidencia se produce en varones adolescentes y preadolescentes. La TC con contraste y la RM forman parte de la valoración inicial, aunque en ocasiones también se necesitarán una arteriografía, embolización o cirugía extensa.

Asimismo, puede ser necesaria la cirugía en las hemorragias originadas en la arteria maxilar interna y en otros vasos que sangran hacia la cavidad nasal posterior.

PREVENCIÓN

Evitar la costumbre de introducir el dedo en la nariz y prestar atención a una humidificación adecuada del dormitorio durante los meses secos del invierno contribuye a evitar muchas epistaxis. Una atención precoz a las infecciones y alergias nasales es beneficiosa para la higiene nasal. El abandono precoz de los inhaladores de corticoides nasales previene la epistaxis en curso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **378**

Pólipos nasales

Joseph Haddad Jr. y Sarah Keesecker

ETIOLOGÍA

Los pólipos nasales son tumores pedunculados benignos formados por mucosa nasal edematosa y, en general, con fenómenos inflamatorios crónicos. Se originan habitualmente en el seno etmoidal y se localizan en el meato medio. En ocasiones aparecen dentro del antro maxilar y pueden llegar hasta la nasofaringe (pólipo antrocoanal).

Se estima que entre el 0,2% y el 1% de la población presentará pólipos nasales en algún momento; la incidencia de pólipos nasales aumenta con la edad. Los pólipos antrocoanales representan sólo el 4-6% de todos los pólipos nasales en la población general, aunque suponen aproximadamente un tercio de los pólipos en la población infantil. Los pólipos grandes o múltiples pueden provocar obstrucción completa de la nariz. Los pólipos que se originan en el seno etmoidal suelen ser pequeños y múltiples, mientras que los pólipos antrocoanales suelen ser únicos y de gran tamaño.

La fibrosis quística (FQ; v. cap. 403) es la causa más frecuente de pólipos nasales en la infancia y hasta el 50% de los pacientes con FQ tienen poliposis nasal obstructiva, que es infrecuente en niños sin FQ. Por lo tanto, se debe sospechar FQ en cualquier niño menor de 12 años con pólipos nasales, aunque no presente los síntomas respiratorios o digestivos típicos. Los pacientes con fibrosis quística homocigotos para F508del y otras

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Burton MJ, Doree CJ: Interventions for recurrent idiopathic epistaxis (nosebleeds) in children, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD004461, 2004.

Calder N, Kang S, Fraser L, et al: A double-blind randomized controlled trial of management of recurrent nosebleeds in children, *Otolaryngol Head Neck Surg* 140:670-674, 2009.

Elden L, Reinders M, Witmer C: Predictors of bleeding disorders in children with epistaxis: value or preoperative tests and clinical screening, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 76:767-771, 2012.

Kubba H, MacAndie C, Botma M, et al: A prospective, single-blind, randomized controlled trial of antiseptic cream for recurrent epistaxis in childhood, *Clin Otolaryngol Allied Sci* 26:465-468, 2001.

Kucik CJ, Clenney T: Management of epistaxis, *Am Fam Physician* 71:305-311, 2005.

Makura ZG, Porter GC, McCormick MS: Paediatric epistaxis: Alder Hey experience, *J Laryngol Otol* 116:903-906, 2002.

McIntosh N, Mok JYQ, Margerison A, et al: The epidemiology of oro-nasal haemorrhage and suffocation in infants admitted to hospital in Scotland over 10 years, *Arch Dis Child* 95:810-816, 2010.

Melia L, McGarry GW: Epistaxis: update on management, *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 19:30-35, 2011.

Mulla O, Prowse S, Sanders T, et al: Epistaxis, *BMJ* 344:e1097, 2012.

Paranjothy S, Fone D, Mann M, et al: The incidence and aetiology of epistaxis in infants: a population-based study, *Arch Dis Child* 94:421-424, 2009.

Qureishi A, Burton MJ: Interventions for recurrent idiopathic epistaxis (nosebleeds) in children, *Cochrane Database Syst Rev*(9):CD004461, 2012.

Schlosser RJ: Epistaxis, *N Engl J Med* 360:784-789, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mutaciones graves parecen tener un riesgo elevado de pólipos nasales. La poliposis nasal se asocia también a sinusitis crónica (v. cap. 380) y rinitis alérgica. En la tríada de Samter los pólipos nasales se asocian a sensibilidad al ácido acetilsalicílico y asma; esta enfermedad es infrecuente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se produce una importante obstrucción nasal, que causa de forma secundaria habla hiponasal y respiración oral. También se puede producir una importante rinorrea mucoide o mucopurulenta unilateral. La exploración de las vías respiratorias nasales muestra masas brillantes grisáceas, similares a uvas, comprimidas entre los cornetes y el tabique nasal.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se realiza una exploración externa de la nariz y una rinoscopia. Los pólipos etmoidales se distinguen con facilidad del tejido vascularizado del cornete, que es rojo o rosado; los pólipos antrocoanales pueden tener un aspecto más carnoso (fig. 378-1). Los pólipos antrocoanales pueden prolapsarse hacia la nasofaringe; la nasofaringoscopia flexible puede facilitar este diagnóstico. La presencia prolongada de pólipos etmoidales en niños puede ensanchar el puente de la nariz y erosionar las estructuras óseas adyacentes. Los tumores de la nariz producen más destrucción local y distorsión de la anatomía. La TC de la porción mediofacial es fundamental para realizar el diagnóstico y planificar el tratamiento quirúrgico (fig. 378-2).

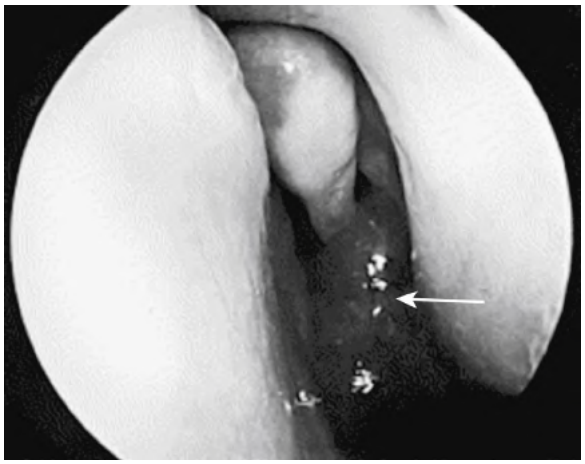

Figura 378-1 Imagen endoscópica de un pólipo antrocoanal *(flecha)*. *(De Basak S, Karaman CZ, Akdilli A y cols.: Surgical approaches to antrochoanal polyps in children,* Int J Pediatr Otorhinolaryngol *46:197-205, 1998.)*

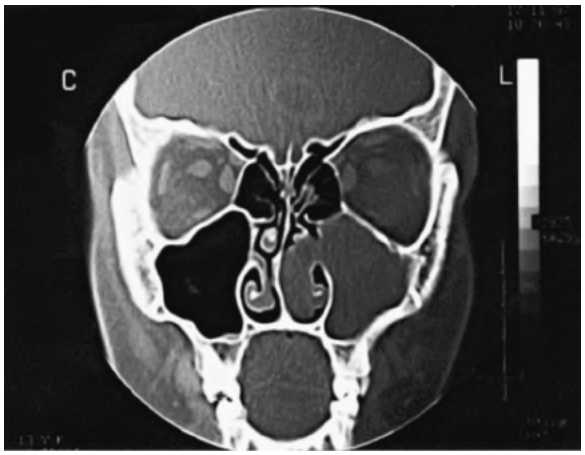

Figura 378-2 Imagen de TC típica de un pólipo antrocoanal aislado en el lado izquierdo. *(De Basak S, Karaman CZ, Akdilli A y cols.: Surgical approaches to antrochoanal polyps in children,* Int J Pediatr Otorhinolaryngol *46:197-205, 1998.)*

TRATAMIENTO

Los descongestionantes locales y sistémicos no suelen resultar eficaces para reducir el tamaño de los pólipos, aunque pueden aliviar los síntomas secundarios al edema de la mucosa. Los inhaladores intranasales de corticoides, y en ocasiones los esteroides sistémicos, pueden reducir algo el tamaño de los pólipos y aliviar los síntomas, y han sido útiles en niños con FQ y en adultos con pólipos nasales. El tratamiento tópico con esteroides nasales, como fluticasona, mometasona y budesónida, mejora los síntomas nasales. La doxiciclina (200 mg el primer día, seguido por 100 mg al día) tiene un efecto significativo sobre el tamaño de los pólipos nasales, los síntomas nasales y los marcadores mucosos y sistémicos de inflamación. Los pólipos se deben resecar quirúrgicamente cuando obstruyan por completo la nariz, la deformen o causen una rinorrea incontrolable. Si no se puede eliminar el mecanismo patogénico de base (como FQ) los pólipos pueden reaparecer al cabo de poco tiempo. La cirugía sinusal endoscópica funcional consigue una resección más completa de los pólipos y sirve para tratar las enfermedades nasales asociadas; en algunos casos se reduce así la necesidad de practicar operaciones frecuentes. También se deben administrar inhaladores nasales de corticoides de forma preventiva cuando se haya producido la cicatrización después de la cirugía.

Los pólipos antrocoanales no responden a las medidas médicas y se deben extraer con cirugía. Como estos pólipos no se asocian a ninguna otra enfermedad de base, el riesgo de reaparición es mucho menor que en otros tipos de pólipos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **379**

Resfriado común

E. Kathryn Miller y John V. Williams

El resfriado común es una infección vírica aguda del tracto respiratorio superior que cursa con rinorrea y obstrucción nasal como síntomas principales. No se producen síntomas ni signos sistémicos como cefalea, mialgias y fiebre, o son leves. El resfriado común con frecuencia se denomina *rinitis infecciosa,* pero como también puede producir afectación autolimitada de la mucosa de los senos sería más correcto hablar de *rinosinusitis*.

ETIOLOGÍA

Los patógenos que con mayor frecuencia son responsables del resfriado común son más de 200 tipos de rinovirus humanos (v. cap. 263), aunque este síndrome se puede deber a muchas familias de virus distintas (tabla 379-1). Los rinovirus se asocian a más del 50% de los resfriados en adultos y niños. En niños pequeños, otras causas víricas del resfriado común incluyen virus respiratorio sincitial (VRS; v. cap. 260), metaneumovirus humano (v. cap. 261), virus paragripales (v. cap. 259) y adenovirus (v. cap. 262). Los síntomas del resfriado común también pueden estar producidos por virus gripales, enterovirus distintos al virus de la poliomielitis, y coronavirus humanos. Muchos virus que producen rinitis también están asociados con otros síntomas y signos como tos, sibilancias y fiebre.

EPIDEMIOLOGÍA

Los resfriados se producen en cualquier momento del año, pero la incidencia es mayor desde principios del otoño hasta finales de la primavera, lo que refleja la prevalencia estacional de los patógenos víricos asociados a los síntomas del resfriado. En el hemisferio septentrional la máxima incidencia de la infección por rinovirus se produce a principios del otoño (agosto-octubre) y a finales de la primavera (abril-mayo). La incidencia estacional de los virus paragripales habitualmente alcanza su máximo a finales del otoño y finales de la primavera, y es máxima entre

booksmedicos.org

Bibliografía

Basik S, Karaman CZ, Akdilli A, et al: Surgical approaches to antrochoanal polyps in children, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 46:197-205, 1998.

Magit AE: Tumors of the nose, paranasal sinuses, and nasopharynx. In Bluestone CD, Stool SE, Kenna MA, editors: *Pediatric otolaryngology*, ed 3, Philadelphia, 1996, WB Saunders, pp 893-904.

Mainz JG, Koitschev A: Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis, *Curr Allergy Asthma Rep* 12:163-174, 2012.

Orvidas LJ, Beatty CW, Weaver AL: Antrochoanal polyps in children, *Am J Rhinol* 15:321-325, 2001.

Rudmik L, et al: Impact of topical nasal steroid therapy on symptoms of nasal polyposis, *Laryngoscope* 122:1431-1437, 2012.

Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al: British Society for Allergy and Clinical Immunology: BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis, *Clin Exp Allergy* 38:260-275, 2008.

Stjärne P, Mösges R, Jorissen M, et al: A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132:179-185, 2006.

Van Zele T, et al: Oral steroids and doxycycline: Two different approaches to treat nasal polyps, *J Allergy Clin Immunol* 125:1069-1076, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 379-1 Patógenos asociados al resfriado común

ASOCIACIÓN	PATÓGENO	FRECUENCIA RELATIVA*	OTROS SÍNTOMAS Y SIGNOS FRECUENTES
Microorganismos asociados principalmente al resfriado común	Rinovirus humanos	Frecuente	Sibilancias/bronquiolitis
	Coronavirus	Ocasional	
Microorganismos asociados principalmente a otros síndromes clínicos que también producen síntomas de resfriado común	Virus respiratorio sincitial	Ocasional	Bronquiolitis en niños de <2 años
	Metaneumovirus humano	Ocasional	Neumonía y bronquiolitis
	Virus gripales	Frecuente	Gripe, neumonía, laringotraqueítis
	Virus paragripales	Infrecuente	Laringotraqueítis, bronquiolitis
	Adenovirus	Infrecuente	Fiebre faringoconjuntival (conjuntivitis palpebral, secreción ocular acuosa, eritema faríngeo)
	Enterovirus Virus de Coxsakie A Otros enterovirus distintos al virus de la poliomielitis	Infrecuente	Herpangina (fiebre y pápulas ulceradas en la orofaringe posterior) Meningitis aséptica

*Frecuencia relativa de los resfriados producidos por el microorganismo.

diciembre y abril para el VRS y los virus gripales, los metaneumovirus humanos y los coronavirus. Los adenovirus se detectan con una prevalencia baja durante toda la estación fría, y los enterovirus también se pueden detectar durante los meses de verano o a lo largo de todo el año.

Los niños pequeños presentan un promedio de 6-8 resfriados cada año, pero el 10-15% tiene al menos 12 infecciones al año. La incidencia de esta enfermedad disminuye con la edad, de modo que los adultos sólo sufren 2-3 resfriados por año. La incidencia de la infección depende principalmente de la exposición al virus. Los niños que acuden a guarderías fuera de su hogar durante el primer año de vida tienen un 50% más resfriados que los niños atendidos sólo en su casa. La diferencia de la incidencia de esta enfermedad entre ambos grupos de niños disminuye al aumentar el tiempo que han estado en la guardería, aunque la incidencia de los resfriados sigue siendo mayor en los niños del grupo de guardería durante los 3 primeros años de vida. Cuando empiezan la escuela primaria, los niños que han asistido a guarderías tienen resfriados con menos frecuencia que aquellos que no han acudido. La deficiencia de lectina de unión a manosa con deterioro de la inmunidad innata se puede asociar a aumento de la incidencia de resfriados en niños.

PATOGENIA

Los virus responsables del resfriado común se diseminan por tres mecanismos: contacto directo con las manos (autoinoculación de la propia mucosa nasal o de las conjuntivas después de tocar a una persona o un objeto contaminado), inhalación de aerosoles de partículas pequeñas transportadas por el aire y debidas a la tos, o depósito de aerosoles de partículas grandes que se expulsan durante un estornudo y aterrizan sobre la mucosa nasal o conjuntival. Aunque los distintos patógenos del resfriado común podrían diseminarse por cualquiera de estos mecanismos, parece que algunas vías de transmisión son más eficientes que otras para un virus determinado. Los estudios sobre rinovirus y VRS indican que el contacto directo es un método eficiente de transmisión, aunque también se pueden transmitir por aerosoles de partículas grandes. Por el contrario, parece que el método más eficaz de transmisión de los virus gripales y los coronavirus son los aerosoles de partículas pequeñas.

Los virus respiratorios han desarrollado distintos mecanismos para evitar las defensas del anfitrión. Las infecciones por rinovirus y adenovirus hacen que se desarrolle una inmunidad protectora específica de serotipo. Se pueden producir infecciones repetidas por estos patógenos porque existe un gran número de serotipos distintos de cada virus. Los virus gripales pueden modificar los antígenos que presentan en su superficie, comportándose igual que si existieran múltiples serotipos del virus. No está bien definida la interacción entre los coronavirus (v. cap. 264) y la inmunidad del anfitrión, aunque parece que existen múltiples cepas diferentes de coronavirus capaces de inducir al menos inmunidad protectora a corto plazo. Hay cuatro tipos de virus paragripales y dos subgrupos antigénicos de VRS. Además de la diversidad antigénica, muchos de estos virus pueden reinfectar las vías respiratorias superiores porque la inmunoglobulina A mucosa inducida por la infección previa tiene una duración corta, y el breve período de incubación de estos virus permite el establecimiento de una nueva infección antes de que se produzcan las respuestas inmunitarias de memoria. Aunque la respuesta adaptativa del anfitrión frente a estos virus no evita completamente la reinfección, la gravedad de la enfermedad se ve moderada por la inmunidad preexistente.

La infección vírica del epitelio nasal se puede asociar a destrucción del revestimiento epitelial, como sucede con los virus gripales y los adenovirus, pero a veces no se producen lesiones histológicas aparentes, como sucede con los rinovirus y el VRS. Con independencia de las lesiones histológicas, la infección del epitelio nasal se asocia a una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por liberación de distintas citocinas inflamatorias e infiltración de la mucosa por células inflamatorias. Parece que esta respuesta inflamatoria aguda es responsable, en parte o en gran medida, de muchos de los síntomas del resfriado común. La eliminación de la mayoría de los virus respiratorios alcanza su máximo 3-5 días después de la inoculación, lo que a menudo coincide con el inicio de los síntomas; pueden persistir niveles bajos de eliminación de virus durante hasta 2 semanas en una persona por lo demás sana. La inflamación puede obstruir los orificios sinusales o la trompa de Eustaquio y predisponer a la sinusitis bacteriana o a la otitis media.

El sistema inmunitario del anfitrión es responsable de la mayoría de los síntomas del resfriado, y no la lesión directa del tracto respiratorio. Las células infectadas liberan citocinas, como interleucina-8, que atraen leucocitos polimorfonucleares a la mucosa y el epitelio nasales. Los rinovirus también aumentan la permeabilidad vascular en la submucosa nasal, por la liberación de albúmina y bradicinina, lo que puede contribuir a los síntomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del resfriado común varían dependiendo de la edad y del virus. En los lactantes puede predominar la fiebre y la secreción nasal. La fiebre es infrecuente en niños mayores y adultos. Los síntomas del resfriado común suelen empezar 1-3 días después de la infección vírica. El primer síntoma que se percibe es con frecuencia dolor o «picor» de garganta, al que siguen pronto rinorrea y obstrucción nasal. El dolor de garganta habitualmente se resuelve con rapidez, de forma que el segundo y el tercer día de la enfermedad predominan los síntomas nasales. Se produce tos en aproximadamente dos tercios de los resfriados en niños, por lo general tras la aparición de síntomas nasales. La tos puede persistir otras 1-2 semanas tras la resolución de los demás síntomas. Los virus gripales, los VRS, los metaneumovirus humanos y los adenovirus tienen más probabilidad que los coronavirus y los rinovirus de producir fiebre y síntomas constitucionales. Otros síntomas de un resfriado pueden incluir cefalea, ronquera, irritabilidad, dificultad para dormir y disminución del apetito. No suele haber vómitos y diarrea. Este resfriado común dura aproximadamente una semana, aunque el 10% puede durar dos.

Los signos físicos del resfriado común se limitan a las vías respiratorias superiores. La rinorrea suele resultar evidente en la exploración. Durante el transcurso de la enfermedad es frecuente que cambie el color o la consistencia de las secreciones, sin que ello indique sinusitis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 379-2 Enfermedades que pueden simular un resfriado común

ENFERMEDAD	DATOS DIFERENCIADORES
Rinitis alérgica	Prurito importante y estornudos, eosinófilos nasales
Rinitis vasomotora	Puede estar desencadenada por irritantes, cambios de tiempo, alimentos especiados, etc.
Rinitis medicamentosa	Antecedente de uso de descongestionantes nasales
Cuerpo extraño	Secreción maloliente unilateral Secreciones nasales hemorrágicas
Sinusitis	Presencia de fiebre, cefalea o dolor facial, o edema periorbitario o persistencia de rinorrea o tos durante más de 14 días
Estreptococosis	Secreción nasal mucopurulenta que produce escoriación de las narinas
Tos ferina	Inicio de tos paroxística persistente o intensa
Sífilis congénita	Rinorrea persistente que se inicia en los primeros 3 meses de vida

ni sobreinfección bacteriana, aunque puede indicar acumulación de leucocitos polimorfonucleares. La exploración de la cavidad nasal puede poner de manifiesto tumefacción y aspecto eritematoso de los cornetes, aunque este hallazgo es inespecífico y su valor diagnóstico es escaso. Durante el transcurso de un resfriado es frecuente que haya una presión anómala en el oído medio. En la exploración también se puede detectar linfadenopatía cervical anterior e inyección conjuntival.

DIAGNÓSTICO

La función más importante del médico que atiende a un paciente con resfriado es excluir otros trastornos que puedan ser más graves o que se puedan tratar. El diagnóstico diferencial del resfriado común incluye trastornos no infecciosos y otras infecciones de las vías respiratorias superiores (tabla 379-2).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las pruebas de laboratorio habituales no son útiles para el diagnóstico ni el tratamiento del resfriado común. La presencia de eosinófilos en un frotis de la secreción nasal puede ser útil si se sospecha rinitis alérgica (v. cap. 143). El predominio de leucocitos polimorfonucleares en la secreción nasal es característico de los resfriados no complicados y no indica sobreinfección bacteriana. En un resfriado no complicado son frecuentes las alteraciones radiográficas autolimitadas de los senos paranasales; los estudios de imagen no están indicados en la mayoría de los niños con rinitis simple.

Los patógenos víricos responsables del resfriado común se pueden detectar mediante reacción en cadena de la polimerasa, cultivo, detección de antígenos o métodos serológicos. Estos estudios no suelen estar indicados en los pacientes con resfriado porque el diagnóstico etiológico específico sólo resulta útil cuando se plantea un tratamiento con antivíricos, como en el caso de los virus gripales. Los cultivos y la detección de antígenos bacterianos sólo resultan útiles cuando se sospecha una infección por estreptococos del grupo A (v. cap. 183) o *Bordetella pertussis* (v. cap. 197). El aislamiento de otros patógenos bacterianos en muestras de la nasofaringe no es indicativo de infección nasal bacteriana y no es un factor predictivo específico del responsable etiológico en la sinusitis.

TRATAMIENTO

El tratamiento del resfriado común es principalmente de soporte y preventivo, según las recomendaciones de la American Academy of Pediatrics y las directrices del United Kingdom National Institute for Health and Clinical Excellence.

Tratamiento antivírico

No se dispone de un tratamiento antivírico específico para las infecciones por rinovirus. La ribavirina, que está aprobada para el tratamiento de la infección grave por VRS, no sirve para el tratamiento del resfriado común. Los inhibidores de la neuraminidasa oseltamivir y zanamivir tienen un efecto escaso sobre la duración de los síntomas asociados a la infección por el virus gripal en niños. El oseltamivir también reduce la frecuencia de otitis media secundaria a la infección por el virus gripal. La dificultad para distinguir la infección por el virus gripal de la producida por otros patógenos responsables del resfriado común, y la necesidad de iniciar rápidamente el tratamiento para que sea eficaz (en las 48 horas siguientes al inicio de los síntomas), son limitaciones prácticas a la utilización de estas sustancias en el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias superiores. Los tratamientos antibacterianos carecen de utilidad en el resfriado común y se deben evitar para minimizar los posibles efectos adversos y la aparición de resistencia a antibióticos.

Tratamiento de soporte y sintomático

Los profesionales a menudo recomiendan intervenciones de soporte. El mantenimiento de una hidratación oral adecuada puede ayudar a fluidificar las secreciones y calmar la mucosa respiratoria. El remedio casero habitual de ingerir líquidos templados puede calmar la mucosa, aumentar el flujo mucoso nasal y soltar las secreciones respiratorias. La solución salina nasal tópica puede eliminar transitoriamente las secreciones, y la irrigación nasal con solución salina puede reducir los síntomas. No se ha estudiado bien el aire frío humidificado, aunque puede soltar las secreciones nasales; sin embargo, se deben limpiar los humidificadores y vaporizadores de vapor frío después de cada uso. La Organización Mundial de la Salud desaconseja el uso de tratamiento con vapor caliente y frío para el tratamiento del resfriado.

Hay controversia sobre el uso de tratamientos orales **de venta sin receta** (que a menudo contienen antihistamínicos, antitusivos y descongestionantes) para los síntomas del resfriado en niños. Aunque algunos fármacos son útiles en adultos, ningún estudio ha demostrado su eficacia en los niños, y pueden producirse efectos adversos graves. Los más pequeños no pueden ayudar a evaluar la gravedad de los síntomas, por lo que los estudios realizados en niños se han basado en general en las observaciones de los padres u otros adultos, un método que probablemente no sea sensible para detectar los efectos del tratamiento. Como consecuencia de la ausencia de datos directos de eficacia y de la posibilidad de efectos adversos indeseables, la American Academy of Pediatrics recomienda que no se utilicen productos para la tos y el resfriado de venta sin receta en lactantes y niños menores de 6 años. La decisión de utilizar o no estos tratamientos en niños mayores se debe valorar sopesando la probabilidad de mejoría clínica con los posibles efectos adversos de estos medicamentos. Los síntomas más graves o molestos del resfriado cambian durante el transcurso de la enfermedad. Es razonable que los tratamientos sintomáticos, si se utilizan, se dirijan a controlar los síntomas molestos específicos, y se debe estar seguro de que el cuidador comprende el efecto deseado y de que puede determinar la dosis adecuada del fármaco.

El zinc, administrado en pastillas orales en pacientes previamente sanos, reduce la duración de los síntomas de un resfriado común, aunque no su intensidad, si se inicia en las primeras 24 horas tras el comienzo de los síntomas. El zinc inhibe la función de la proteasa 3C del rinovirus, una enzima esencial para la replicación del rinovirus, aunque no se ha demostrado ningún efecto antivírico de esta sustancia en vivo. El efecto del zinc sobre los síntomas ha sido inconstante, y en algunos estudios se describen efectos muy importantes en adultos, mientras que en otros no se han visto mejorías. Los efectos adversos son frecuentes e incluyen disminución del gusto, mal sabor de boca y náuseas.

Fiebre

Los resfriados no complicados habitualmente no producen fiebre, por lo que en general no está indicado el tratamiento antipirético.

Obstrucción nasal

Se pueden utilizar fármacos adrenérgicos tópicos u orales como descongestionantes nasales en niños mayores y adultos. Se comercializan

booksmedicos.org

adrenérgicos tópicos eficaces, como xilometazolina, oximetazolina y fenilefrina, en forma tanto de gotas como de inhalador nasal. Existen también preparados de menor potencia para uso en niños pequeños, aunque no se recomienda el empleo de estas sustancias en niños menores de 6 años. La absorción sistémica de las imidazolinas (oximetazolina y xilometazolina) se ha asociado en muy pocos casos a bradicardia, hipotensión y coma. Se debe evitar el uso prolongado de adrenérgicos tópicos para que no se produzca la aparición de **rinitis medicamentosa,** un efecto de rebote aparente que causa sensación de obstrucción nasal al interrumpir la administración del fármaco. Los adrenérgicos orales son menos eficaces que los tópicos y se asocian ocasionalmente a efectos sistémicos, como estimulación del sistema nervioso central, hipertensión y palpitaciones. Los vapores aromáticos (como el mentol) en fricción externa pueden mejorar la percepción de permeabilidad nasal, aunque no afectan a la espirometría.

Las gotas nasales de suero salino (lavado, irrigación) pueden mejorar los síntomas nasales y se pueden utilizar en todos los grupos de edad.

Rinorrea

Los antihistamínicos de primera generación pueden reducir la rinorrea en un 25-30%. Parece que su efecto sobre este síntoma se debe a su acción anticolinérgica, más que a su efecto antihistamínico, por lo que los antihistamínicos de segunda generación o «no sedantes» carecen de efecto sobre los síntomas del resfriado común. Los principales efectos adversos asociados al uso de antihistamínicos son la sedación y la hiperactividad paradójica. La sobredosis puede asociarse a depresión respiratoria y alucinaciones. La rinorrea también se puede tratar con bromuro de ipratropio, un anticolinérgico tópico. Este fármaco produce un efecto comparable a los antihistamínicos y no se asocia a sedación, aunque produce irritación nasal y epistaxis como complicaciones más frecuentes.

Dolor de garganta

El dolor de garganta del resfriado común no suele ser intenso, pero en ocasiones está indicado el tratamiento con analgésicos suaves, sobre todo si también hay mialgias o cefalea. La administración de paracetamol en las infecciones por rinovirus se asocia a supresión de las respuestas de anticuerpos neutralizantes, aunque esta observación parece carecer de importancia clínica. No se debe administrar ácido acetilsalicílico a los niños que tienen una infección respiratoria por el riesgo de síndrome de Reye en aquellos con gripe (v. cap. 361). Los **antiinflamatorios no esteroideos** tienen cierta eficacia en el alivio de la molestia causada por un resfriado, aunque no hay datos claros de su efecto sobre los síntomas respiratorios. Se debe sopesar el equilibrio entre perjuicios y beneficios cuando se utilicen antiinflamatorios no esteroideos en los resfriados.

Tos

En general no es necesario suprimir la tos en pacientes con catarro. Parece que la tos se produce en algunos casos por irritación de las vías respiratorias superiores secundaria al goteo posnasal. En estos casos la tos es más importante cuando los síntomas nasales son más intensos, y puede ser útil el tratamiento con un antihistamínico de primera generación. Las pastillas para la tos y los caramelos pueden tener una eficacia transitoria, y es poco probable que sean perjudiciales en niños en los que no plantean riesgo de aspiración (mayores de 6 años). La **miel** (5-10 ml en niños de ≥1 año de edad) tiene un ligero efecto en el alivio de la tos nocturna, y es poco probable que sea perjudicial en niños mayores de 1 año. Se debe evitar la miel en niños menores de 1 año debido al riesgo de botulismo (v. cap. 210).

En algunos pacientes la tos se puede deber a una enfermedad reactiva de la vía respiratoria inducida por el virus y puede persistir días o semanas tras la resolución de la enfermedad aguda; se puede tratar con broncodilatadores o con otros tratamientos. La codeína y el bromhidrato de dextrometorfano no tienen efecto sobre la tos de los resfriados, y pueden producir efectos tóxicos. Los expectorantes, como la guaifenesina, no son antitusivos eficaces. La combinación de aceites de alcanfor, mentol y eucalipto puede aliviar la tos nocturna, aunque hay pocos estudios sobre su eficacia.

Tratamientos ineficaces

La vitamina C, la guaifenesina y la inhalación de aire humidificado y caliente no son más eficaces que el placebo para el tratamiento de los síntomas del resfriado.

La equinácea es un tratamiento herbal popular para el resfriado común. Aunque los extractos de equinácea tienen efectos biológicos, no es eficaz como tratamiento del resfriado común. La falta de estandarización de los distintos productos comerciales que contienen esta sustancia supone un gran obstáculo para la valoración racional de su posible utilidad.

No hay datos de que el resfriado común y la rinitis purulenta aguda persistente de menos de 10 días de duración se beneficien de los antibióticos. De hecho, hay datos de que los antibióticos producen efectos adversos significativos cuando se administran en la rinitis purulenta aguda.

COMPLICACIONES

La complicación más frecuente del resfriado común es la **otitis media aguda** (**OMA;** v. cap. 640), que puede venir indicada por la nueva aparición de fiebre y dolor de oído después de los primeros días de síntomas del resfriado. Se describe OMA en el 5-30% de los niños con un resfriado, siendo su incidencia mayor en los que acuden a una guardería. El tratamiento sintomático no afecta a la aparición de la OMA, pero el tratamiento con oseltamivir podría reducir la incidencia de esta complicación en pacientes con gripe.

La **sinusitis** es otra complicación del resfriado común (v. cap. 380). La inflamación autolimitada de los senos forma parte de la fisiopatología del resfriado común, pero el 0,5-2% de las infecciones de las vías respiratorias altas de origen vírico en adultos y el 5-13% en niños se complican con una sinusitis bacteriana aguda. Puede resultar difícil distinguir los síntomas del propio catarro de los de la sinusitis bacteriana. Se debe plantear este último diagnóstico cuando la rinorrea o la tos diurna persistan sin mejorar durante al menos 10-14 días, si los síntomas empeoran a lo largo del tiempo o si aparecen signos de afectación más grave de los senos, como fiebre y dolor o tumefacción facial. No se ha demostrado que el tratamiento sintomático del resfriado modifique la frecuencia de aparición de sinusitis bacteriana. La neumonía bacteriana es una complicación infrecuente del resfriado común.

La agudización del **asma** es una complicación infrecuente, aunque potencialmente grave, del resfriado común. El resfriado es responsable de la mayoría de las exacerbaciones del asma en niños, y no hay datos de que su tratamiento prevenga esta complicación; sin embargo, se están realizando estudios en pacientes con asma previa para determinar la eficacia del tratamiento preventivo o agudo al inicio de los síntomas de una infección del tracto respiratorio superior.

Aunque no es una complicación, otra consecuencia importante del resfriado común es la administración inadecuada de antibióticos para esta enfermedad, lo que contribuye al problema de las crecientes resistencias a antibióticos de las bacterias patógenas respiratorias, además de los efectos adversos de los antibióticos.

PREVENCIÓN

En general no existe quimioprofilaxis ni inmunoprofilaxis para el resfriado común. La vacunación y la quimioprofilaxis de la gripe con frecuencia permiten prevenir el resfriado causado por este patógeno; la gripe es responsable de un porcentaje tan sólo pequeño de los casos. Se recomienda el palivizumab para prevenir la infección respiratoria inferior por VRS en lactantes de alto riesgo, aunque no previene las infecciones respiratorias superiores por este virus. La vitamina C, el ajo y la equinácea no previenen el resfriado común. La profilaxis con vitamina C puede reducir la duración de los síntomas del resfriado. La deficiencia de vitamina D se asocia a mayor riesgo de infección vírica del tracto respiratorio en algunos estudios, aunque la profilaxis con vitamina D no reduce la incidencia ni la gravedad del resfriado común en adultos; no hay estudios en niños. El sulfato de zinc tomado durante un mínimo de 5 meses puede reducir la incidencia de aparición de resfriados. Sin embargo, debido a la duración de uso y a los efectos adversos de mal sabor de boca y náuseas, no es una modalidad preventiva recomendada en niños.

La transmisión de los rinovirus por el contacto entre las manos, seguida por la autoinoculación, se puede prevenir con lavado de manos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

frecuente y evitando tocarse la boca, la nariz y los ojos. En algunos estudios se ha visto que el uso de geles antisépticos con alcohol y tratamientos virucidas para las manos se asoció a una menor transmisión. En una situación experimental los desinfectantes virucidas y los pañuelos de papel impregnados con virucidas también redujeron la transmisión de los virus del resfriado; en condiciones naturales ninguna de esas intervenciones previene el resfriado común.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **380**

Sinusitis

Diane E. Pappas y J. Owen Hendley

La sinusitis es una enfermedad frecuente durante la infancia y la adolescencia. Existen dos tipos de sinusitis aguda: vírica y bacteriana, que se asocian a una morbilidad aguda y crónica significativa y a posibles complicaciones graves. El resfriado común produce una rinosinusitis vírica autolimitada (v. cap. 379). Aproximadamente el 0,5-2% de las infecciones de las vías respiratorias superiores en los niños y adolescentes se complican por una sinusitis bacteriana aguda sintomática. Algunos niños con trastornos predisponentes de base tienen una sinusopatía crónica que no parece infecciosa. Los métodos para el diagnóstico adecuado y el tratamiento óptimo de la sinusitis siguen siendo controvertidos.

Habitualmente los senos **etmoidales** y **maxilares** ya están presentes en el momento del nacimiento**,** aunque sólo los primeros se encuentran neumatizados. Los senos maxilares no se neumatizan hasta los 4 años de edad. Los senos **esfenoidales** existen ya a los 5 años, mientras que los **frontales** se empiezan a desarrollar a los 7-8 años y su desarrollo no se completa hasta la adolescencia. Los orificios de drenaje de los senos son estrechos (1-3 mm) y drenan hacia el complejo ostiomeatal del meato medio. Los **senos paranasales** son estériles en condiciones normales y se mantienen así gracias al sistema de depuración mucociliar.

ETIOLOGÍA

Entre los patógenos bacterianos que producen sinusitis bacterianas agudas en niños y adolescentes destacan *Streptococcus pneumoniae* (~30%; v. cap. 182), *Haemophilus influenzae* no tipificable (~20%; v. cap. 194) y *Moraxella catarrhalis* (~20%; v. cap. 196). Aproximadamente el 50% de los aislados de *H. influenzae* y el 100% de los de *M. catarrhalis* producen β-lactamasas, y alrededor del 25% de las cepas de *S. pneumoniae* son resistentes a la penicilina. *Staphylococcus aureus,* otros estreptococos y los anaerobios son causas poco frecuentes de sinusitis bacteriana aguda en niños. Aunque *S. aureus* es un patógeno poco habitual en la sinusitis aguda en niños, la creciente prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina es un problema importante. En niños con **sinusopatía crónica** se aíslan con frecuencia *H. influenzae,* estreptococos α y β-hemolíticos, *M. catarrhalis, S. pneumoniae* y estafilococos coagulasa-negativos.

EPIDEMIOLOGÍA

La sinusitis bacteriana aguda puede producirse a cualquier edad. Entre los trastornos predisponentes se encuentran las infecciones víricas de las vías respiratorias superiores (asociadas a la asistencia a guarderías o a que el niño tenga hermanos en edad escolar), la rinitis alérgica y la exposición al humo del tabaco. Los niños con inmunodeficiencias, especialmente de la producción de anticuerpos (inmunoglobulina IgG, subclases de IgG e IgA; v. cap. 124), fibrosis quística (v. cap. 403), disfunción ciliar (v. cap. 404), trastornos de la función fagocítica, reflujo gastroesofágico, malformaciones anatómicas (paladar hendido), pólipos nasales, abuso de cocaína y cuerpos extraños nasales (incluidas las sondas nasogástricas) pueden presentar una sinusopatía crónica o recurrente. La inmunodepresión debida a trasplante de médula ósea o a neoplasias con neutropenia y linfopenia importantes predispone a padecer sinusitis micótica grave *(Aspergillus, Mucor),* con frecuencia con extensión intracraneal. Los pacientes con intubación nasotraqueal o sondas nasogástricas pueden tener obstrucción de los orificios sinusales y presentar sinusitis por los microorganismos multirresistentes existentes en la unidad de cuidados intensivos.

La sinusitis aguda se define por una duración de <30 días, la subaguda por una duración de 1-3 meses, y la crónica por una duración mayor de 3 meses.

PATOGENIA

La sinusitis bacteriana aguda suele producirse tras una infección respiratoria superior de causa vírica. Inicialmente el paciente presenta una rinosinusitis vírica; la evaluación de los senos paranasales mediante RM muestra anomalías (engrosamiento, edema, inflamación de la mucosa) de éstos en el 68% de los niños sanos en la evolución normal de un resfriado común. Se ha comprobado que al sonarse la nariz se genera suficiente presión como para empujar las secreciones nasales hacia los senos. Las bacterias de la nasofaringe que entran en los senos se suelen eliminar con rapidez, pero la inflamación y el edema que se producen en la rinosinusitis vírica pueden bloquear el drenaje de los senos y alterar la depuración mucociliar de las bacterias. Las condiciones de crecimiento son favorables y se producen títulos elevados de bacterias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños y adolescentes con sinusitis pueden consultar con síntomas inespecíficos como congestión nasal, rinorrea purulenta (unilateral o bilateral), fiebre y tos. Otros síntomas menos frecuentes son mal aliento (halitosis), disminución del sentido del olfato (hiposmia) y edema periorbitario. Los niños no suelen referir cefalea ni dolor facial. Otros síntomas adicionales son molestias en los dientes del maxilar y dolor o presión que se agudiza al inclinarse hacia delante. La exploración física puede poner de manifiesto eritema con tumefacción de la mucosa nasal y rinorrea purulenta. En adolescentes y adultos se puede detectar dolor a la presión en los senos. La transiluminación muestra un seno opaco que transmite poco la luz.

Puede ser difícil diferenciar la sinusitis bacteriana de un resfriado, aunque se han identificado determinados patrones indicativos de sinusitis, como **persistencia** de congestión nasal, rinorrea (de cualquier tipo) y tos diurna durante ≥10 días sin mejoría; síntomas intensos **con temperatura** ≥39 °C y secreción nasal purulenta durante 3 días o más; y **empeoramiento de los síntomas**, ya sea por recurrencia de los síntomas tras una mejoría inicial o por aparición de nuevos síntomas como fiebre, secreción nasal y tos diurna.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de la sinusitis bacteriana aguda se basa en la anamnesis. La persistencia de síntomas de una infección de las vías respiratorias superiores, con tos y rinorrea, durante más de 10 días sin mejoría, o la aparición de síntomas respiratorios graves, con fiebre de al menos 39 °C y rinorrea purulenta durante 3-4 días consecutivos, indican que se ha producido una sinusitis bacteriana aguda como complicación. Se aíslan bacterias en los aspirados del seno maxilar del 70% de los niños a los que se estudia con estos síntomas graves o persistentes. Los niños con sinusitis crónica tienen antecedentes de síntomas respiratorios persistentes, como tos, rinorrea o congestión nasal, que duran más de 90 días.

El *cultivo del aspirado de los senos* es el único método exacto para diagnosticar este cuadro, pero no es útil para la práctica habitual en pacientes inmunocompetentes. Puede ser una técnica necesaria en pacientes inmunodeprimidos con sospecha de sinusitis micótica. En adultos la *endoscopia rígida nasal* es un método menos invasivo para obtener material del seno para cultivo, pero detecta un número excesivo de cultivos positivos en comparación con los aspirados. Los hallazgos radiológicos (radiografía simple de los senos, TC) comprenden opacificación, engrosamiento de la mucosa y presencia de niveles hidroaéreos, pero no tienen valor diagnóstico total (fig. 380-1), y no se recomiendan estas exploraciones en niños por lo demás sanos. Estos hallazgos sirven para confirmar la presencia de inflamación sinusal, pero no permiten distinguir si su origen es bacteriano, vírico o alérgico.

booksmedicos.org

Bibliografía

Albalawi ZH, Othman SS, Alfaleh K: Intranasal ipratroprium bromide for the common cold, *Cochrane Database Syst Rev*(6):CD008231, 2013.

Ballengee CR, Turner RB: Supportive treatment for children with the common cold, *Curr Opin Pediatr* 26:114-118, 2014.

Bell EA, Tunkel DE: Over-the-counter cough and cold medications in children: are they helpful? *Otolaryngol Head Neck Surg* 142:647, 2010.

Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, et al: Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children, *Clin Infect Dis* 46:815-823, 2008.

Cohen HA, Rozen J, Kristal H, et al: Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study, *Pediatrics* 130:465-471, 2012.

Das RR, Singh M: Oral zinc for the common cold, *JAMA* 311:1440-1442, 2014.

Hampton LM, Nguyen DB, Edwards JR, et al: Cough and cold medication adverse events after market withdrawal and labeling revision, *Pediatrics* 132:1047-1054, 2013.

Hemilä H, Chalker E: Vitamin C for preventing and treating the common cold (review), *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD000980, 2013.

Jefferson T, Del Mar C, Dooley L, et al: Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review, *BMJ* 339:792-793, 2009.

Kenealy T, Arroll B: Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis, *Cochrane Database Syst Rev*(6):CD000247, 2013.

Kim SY, Chang YJ, Cho HM, et al: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold, *Cochrane Database Syst Rev*(6):CD006362, 2013.

Linder JE, Kraft DC, Mohamed YA, et al: HRV-C is not a new virus: age, season, and year are associated with HRV species in a 21-year prospective pediatric cohort study, *J Allergy Clin Immunol* 1(131):69-77, 2013, e6.

Miceli S, Greco M, Monaco S, et al: Effect of multiple honey doses on non-specific acute cough in children, *An open randomized study and literature review, Allergol Immunopathol (Madr)*, 2014, S0301-0546(14) 00129-3.

National Institute for Health and Clinical Excellence: Prescribing of antibiotics for self limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care, 2008. Available at: http://www.nice.org.uk/Guidance/CG69.(Clinical guideline 69).

Pappas DE, Hendley JO, Hayden FG, et al: Symptom profile of common colds in school-aged children, *Pediatr Infect Dis J* 27:8, 2008.

Pappas DE, Hendley JO: The common cold and decongestant therapy, *Pediatr Rev* 32:47, 2011.

Paul IM, Beiler JS, King TS, et al: Vapor rub, petrolatum, and no treatment for children with nocturnal cough and cold symptoms, *Pediatrics* 126:1092-1099, 2010.

Science M, Maguire JL, Russell ML, et al: Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents, *Clin Infect Dis* 57(3):392-397, 2013.

Singh M, Das RR: Zinc for the common cold, *Cochrane Database Syst Rev*(6):CD001364, 2013.

Singh M, Singh M: Heated, humidified air for the common cold, *Cochrane Database Syst Rev*(6):CD001728, 2013.

Smith SM, Schroeder K, Fahey T: Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings, *Cochrane Database Syst Rev*(8):CD001831, 2012.

Talbot HK, Shepherd BE, Crowe JE Jr, et al: The pediatric burden of human coronaviruses evaluated for twenty years, *Pediatr Infect Dis J* 28:682-686, 2009.

Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, et al: Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review, *BMJ* 347:f7027, 2013.

Turner RB, Fuls JL, Rodgers ND, et al: A randomized trial of the efficacy of hand disinfection for prevention of rhinovirus infection, *Clin Infect Dis* 54(10):1422-1426, 2012.

World Health Organization: Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children, 2001. Available at: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/fch_cah_01_02/en/index.html.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

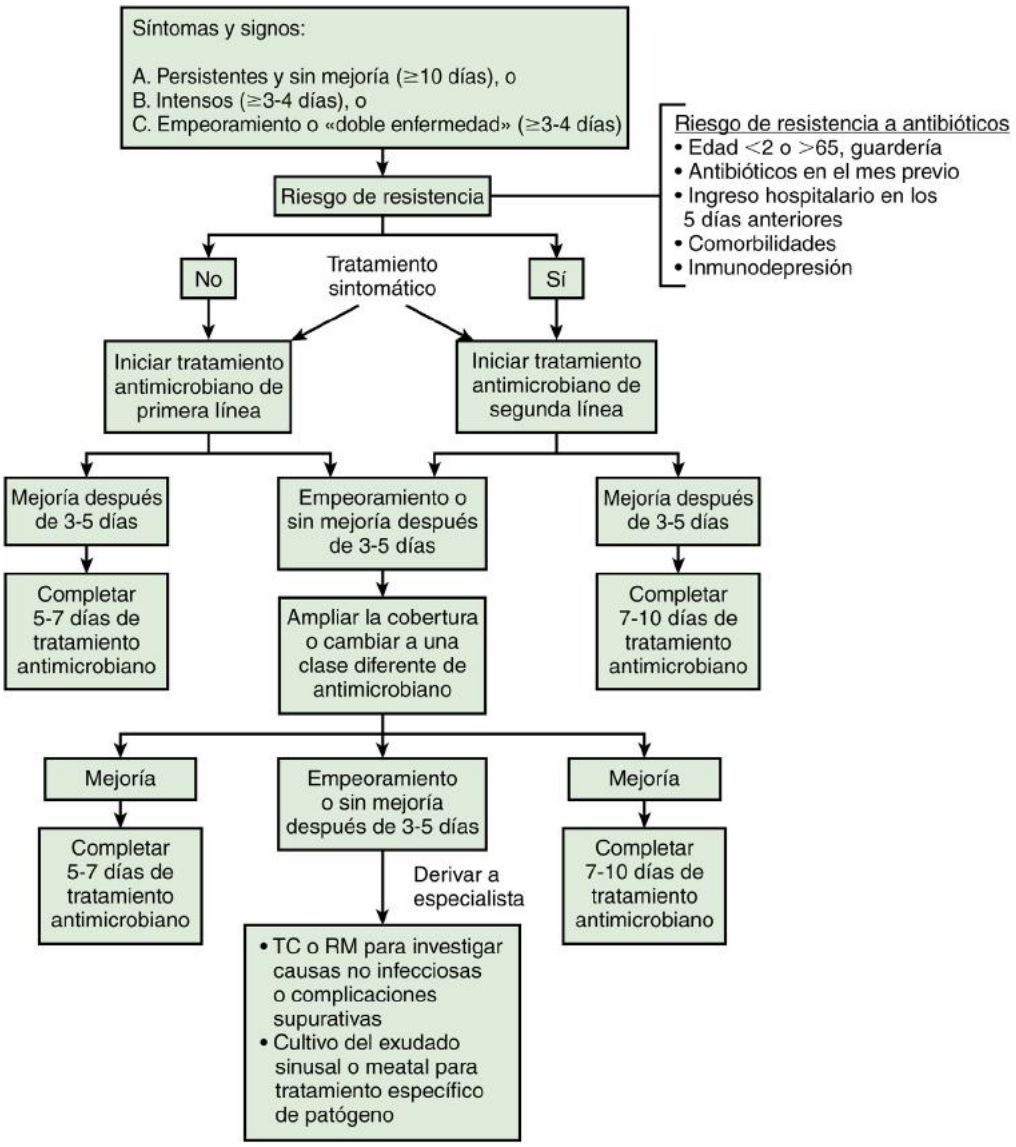

Figura 380-1 Algoritmo para el tratamiento de la rinosinusitis bacteriana aguda. *(De Chow AW, Benninger MS, Brook I y cols.: Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults.* Clin Infect Dis *54(8):e72-e112, 2012, fig. 1.)*

Dada la inespecificidad del cuadro clínico, el diagnóstico diferencial debe incluir infecciones víricas de las vías respiratorias superiores, rinitis alérgicas y no alérgicas y cuerpos extraños nasales. Las infecciones víricas de las vías respiratorias superiores se caracterizan por rinorrea clara y generalmente no purulenta, tos y fiebre al comienzo, pero los síntomas no duran en general más de 10-14 días, aunque algunos niños (10%) tienen síntomas que persisten incluso más de 14 días. La rinitis alérgica puede ser estacional, y el estudio de las secreciones nasales pone de manifiesto una eosinofilia significativa.

TRATAMIENTO

No está claro si el tratamiento antimicrobiano es útil en la sinusitis aguda bacteriana diagnosticada clínicamente. En un estudio aleatorizado y controlado con placebo se comparó la administración durante 14 días de amoxicilina, amoxicilina-clavulánico o un placebo a niños con diagnóstico clínico de sinusitis, y se vio que los antimicrobianos no influían sobre la resolución de los síntomas, su duración o los días de baja escolar. En un estudio similar en adultos se observó mejoría de los síntomas el día 7 de tratamiento, pero no el día 10. Las directrices de la Academia Americana de Pediatría recomiendan el tratamiento antimicrobiano de la sinusitis bacteriana aguda grave desde el inicio o con empeoramiento a lo largo de la evolución para facilitar la resolución de los síntomas y evitar las complicaciones supurativas, aunque el 50-60% de los niños con este cuadro se recupera sin antimicrobianos.

El tratamiento inicial con amoxicilina (45 mg/kg/día dividido en dos dosis iguales) es adecuado en la mayoría de los niños con sinusitis aguda bacteriana no complicada leve o moderada. Como tratamientos alternativos en niños alérgicos se puede emplear cefdinir, cefuroxima axetilo, cefpodoxima o cefixima. En niños mayores el levofloxacino es un antibiótico alternativo. Ya no están indicados la azitromicina ni la trimetoprima-sulfametoxazol debido a la elevada prevalencia de resistencia a los antibióticos. En niños con factores de riesgo que puedan justificar la infección por bacterias resistentes a los antibióticos (tratamiento antibiótico en los 1-3 meses anteriores, asistencia a guarderías o menores de 2 años) y en los que no responden al tratamiento inicial con amoxicilina durante 72 horas, o con sinusitis grave, se debe realizar un tratamiento con dosis elevadas de amoxicilina-clavulánico (80-90 mg/kg/día de amoxicilina). Se puede administrar ceftriaxona (50 mg/kg, i.v. o i.m.) en niños que vomitan o que tienen riesgo de incumplimiento; posteriormente se debe dar un ciclo de antibióticos orales. La ausencia de respuesta a estos tratamientos justifica la derivación a un otorrinolaringólogo para una valoración adicional porque puede ser necesaria la aspiración del seno maxilar para cultivo y realización de pruebas de sensibilidad. Todavía está por determinar la duración adecuada del tratamiento de la sinusitis; una opción razonable es individualizar el tratamiento, aunque en general se recomienda mantenerlo durante un mínimo de 10 días o hasta 7 días después de que desaparezcan los síntomas (v. fig. 380-1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La sinusitis frontal puede evolucionar con rapidez hasta producir complicaciones intracraneales graves, por lo que se debe empezar un tratamiento con ceftriaxona parenteral hasta conseguir una mejoría clínica notable (figs. 380-2 y 380-3). Después se completa el tratamiento con antibioterapia oral.

El uso de descongestionantes, antihistamínicos, mucolíticos y corticoesteroides intranasales no se ha estudiado de forma adecuada en los niños, y no se recomienda como tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda no complicada. De igual modo, los lavados nasales o las inhalaciones nasales de suero salino pueden fluidificar las secreciones y ejercer un ligero efecto vasoconstrictor, aunque no se ha valorado su efecto de forma sistemática en los niños.

COMPLICACIONES

La estrecha proximidad de los senos paranasales al encéfalo y los ojos condiciona que en los pacientes con una sinusitis bacteriana aguda se puedan producir graves complicaciones orbitarias y/o intracraneales que progresen con rapidez. Las complicaciones orbitarias, entre las que destaca la *celulitis orbitaria* y *periorbitaria* (v. cap. 634), con frecuencia son secundarias a una etmoiditis bacteriana aguda. La infección se puede extender directamente a través de la lámina papirácea, el delgado hueso que forma la pared lateral del seno etmoidal. La celulitis periorbitaria produce eritema y tumefacción de los tejidos que rodean al globo ocular, mientras que la celulitis orbitaria afecta a las estructuras intraorbitarias y causa proptosis, quemosis, disminución de la agudeza visual, diplopía, trastornos de los movimientos oculares y dolor ocular (fig. 380-4).

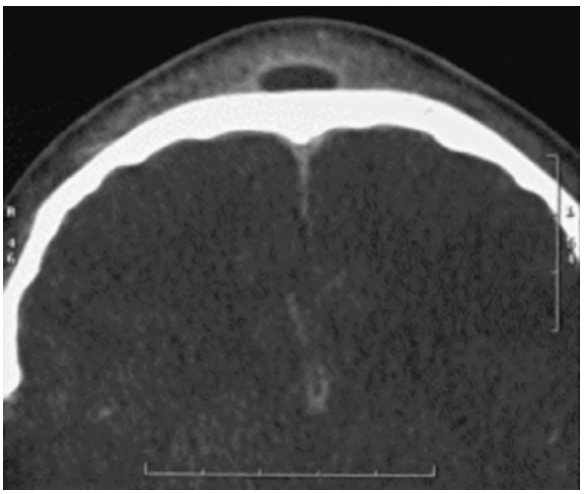

Figura 380-2 TC axial con contraste de un niño de 11 años con un absceso subperióstico frontal secundario a una sinusitis frontal aguda. La TC muestra una opacidad con densidad del líquido en la línea media con refuerzo periférico sobre el hueso frontal. *(De Parikh SR, Brown SM: Image-guided frontal sinus surgery in children,* Operative Tech Otolaryngol Head Neck Surg *15:37-41, 2004.)*

Figura 380-3 TC axial con contraste de una niña de 11 años con obnubilación, con un absceso adyacente al lóbulo frontal secundario a sinusitis frontal. La TC muestra una cavidad de forma elíptica llena de líquido y con refuerzo periférico adyacente al lóbulo frontal, con desviación contralateral de la línea media. *(De Parikh SR, Brown SM: Image-guided frontal sinus surgery in children,* Operative Tech Otolaryngol Head Neck Surg *15:37-41, 2004.)*

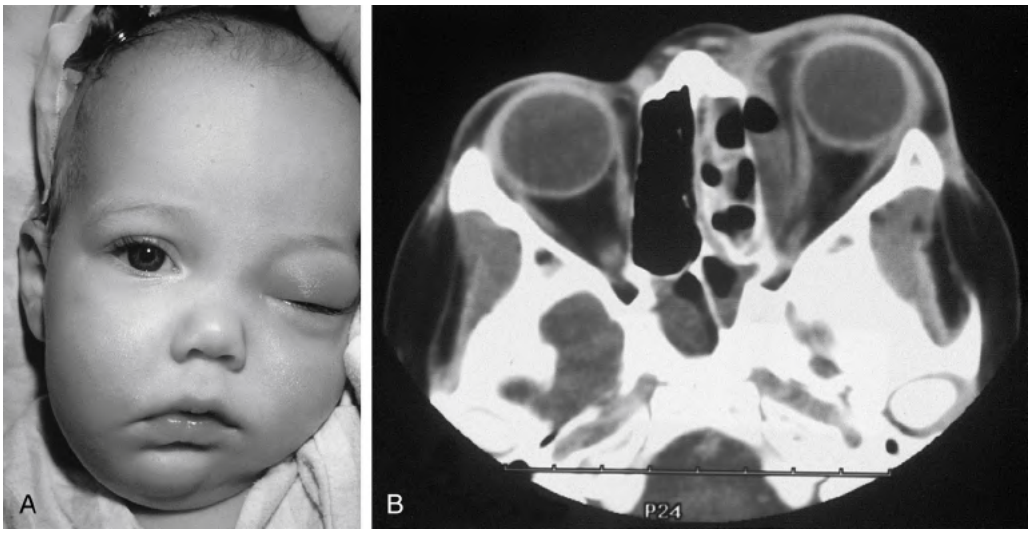

Figura 380-4 Complicaciones orbitarias de la sinusitis aguda. **A,** Lactante de 11 meses de edad con tumefacción del ojo izquierdo y reducción del movimiento ocular. **B,** En la TC axial se ve opacificación de los senos y una masa inflamatoria con un nivel hidroaéreo que desplaza lateralmente el recto medial. *(De Cooper, ML, Slovis T. The sinuses. En Slovis T, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *11.ª ed., Filadelfia, 2008, Mosby, fig. 43-7 fig. 43-7, pág. 573.)*

booksmedicos.org

La valoración debe incluir TC de las órbitas y los senos y consulta con el otorrinolaringólogo y el oftalmólogo. Debe iniciarse un tratamiento con antibióticos intravenosos. La celulitis orbitaria puede obligar a realizar un drenaje quirúrgico de los senos etmoidales.

Las complicaciones intracraneales pueden ser absceso epidural, meningitis, trombosis del seno cavernoso, empiema subdural y absceso cerebral (v. cap. 604). En los niños con alteración del estado mental, rigidez de nuca, cefalea intensa, signos neurológicos focales o signos de hipertensión intracraneal (cefalea, vómitos) se debe realizar con urgencia una TC de encéfalo, órbitas y senos para descartar complicaciones intracraneales de una sinusitis bacteriana aguda. Los niños negros y los varones tienen más riesgo, aunque no hay datos de que haya un aumento del riesgo por el nivel socioeconómico. Se debe empezar de forma inmediata un tratamiento con antibióticos de amplio espectro intravenosos (en general cefotaxima o ceftriaxona combinada con vancomicina) hasta que se conozcan los resultados del cultivo y de las pruebas de sensibilidad. En el 50% de los casos el absceso es una infección polimicrobiana. Los abscesos pueden drenarse quirúrgicamente. Otras complicaciones son osteomielitis del hueso frontal **(tumor blando de Pott),** que se caracteriza por tumefacción y edema en la frente (fig. 380-3), y **mucocele,** que es una lesión inflamatoria crónica localizada con frecuencia en los senos frontales y que puede crecer y desplazar el ojo, con la consiguiente diplopía. En general se debe recurrir al drenaje quirúrgico.

PREVENCIÓN

La prevención se realiza con lavado de manos frecuente y evitando el contacto con las personas resfriadas. Como la sinusitis bacteriana aguda puede aparecer como complicación de una gripe, la prevención de la gripe con la correspondiente vacuna anual previene algunos casos de sinusitis. La inmunización y la quimioprofilaxis contra el virus gripal con oseltamivir o zanamivir pueden ser útiles para prevenir los resfriados causados por este patógeno y las complicaciones asociadas; sin embargo, la gripe sólo es responsable de un pequeño porcentaje de los resfriados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **381**

Faringitis aguda

Robert R. Tanz

Faringitis se refiere a la inflamación de la faringe, y puede producir eritema, edema, exudados o un enantema (úlceras, vesículas). La inflamación faríngea se puede relacionar con la exposición a factores ambientales, como humo de tabaco, contaminación ambiental y alergenos; contacto con sustancias cáusticas y alimentos y líquidos calientes; y microorganismos infecciosos. La faringe y la boca pueden estar alteradas en varias enfermedades inflamatorias, como síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (FPEAFA), enfermedad de Kawasaki, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Stevens-Johnson y lupus eritematoso sistémico. Las causas no infecciosas habitualmente son evidentes a partir de la anamnesis y la exploración física, aunque puede ser más difícil distinguir entre las numerosas causas infecciosas de faringitis aguda.

Las infecciones agudas del aparato respiratorio superior generan un número elevado de visitas a los pediatras, y en muchas aparece dolor de garganta como síntoma o dato de faringitis en la exploración física. La tarea clínica habitual es distinguir causas importantes, potencialmente graves y tratables de faringitis aguda de otras causas autolimitadas que no precisan un tratamiento específico ni seguimiento. En concreto, la identificación de los pacientes que tienen **estreptococos del grupo A** (EGA; *Streptococcus pyogenes;* v. cap. 183) y el tratamiento con antibióticos constituyen lo esencial del paradigma terapéutico.

Tabla 381-1 Microorganismos que producen faringitis

VIRUS	BACTERIAS
Adenovirus	*Streptococcus pyogenes* (estreptococo del grupo A)
Coronavirus	*Arcanobacterium haemolyticum*
Citomegalovirus	*Fusobacterium necrophorum*
Virus de Epstein-Barr	*Corynebacterium diphtheriae*
Enterovirus	*Neisseria gonorrhoeae*
Virus del herpes simple	Estreptococos del grupo C
Virus de la inmunodeficiencia humana	Estreptococos del grupo G
Metaneumovirus humanos	*Francisella tularensis*
Virus gripales	*Chlamydophila pneumoniae*
Virus del sarampión	*Chlamydia trachomatis*
Virus paragripales	*Mycoplasma pneumoniae*
Virus respiratorio sincitial	
Rinovirus	

CAUSAS INFECCIOSAS

Véase la tabla 381-1.

Virus

En Norteamérica y en la mayoría de los países industrializados el EGA es la causa bacteriana más importante de faringitis aguda, aunque los virus predominan como causa infecciosa aguda de faringitis. Las infecciones víricas del tracto respiratorio superior habitualmente se diseminan mediante contacto con las secreciones bucales o respiratorias y se producen la mayoría de las veces en otoño, invierno y primavera, es decir, la «estación respiratoria». Los virus importantes que producen faringitis incluyen virus gripales (v. cap. 258) y paragripales (v. cap. 259), adenovirus (v. cap. 262), coronavirus (v. cap. 264), enterovirus (v. cap. 250), rinovirus (v. cap. 263), virus respiratorio sincitial (v. cap. 260), citomegalovirus (v. cap. 255), virus de Epstein-Barr (v. cap. 254), virus del herpes simple (v. cap. 252) y metaneumovirus humanos (v. cap. 261). En la mayoría de los casos, excepto en la mononucleosis, la faringitis vírica es leve. Aparecen gradualmente síntomas inespecíficos comunes como rinorrea y tos, antes de que sean llamativos. Sin embargo, los hallazgos específicos son en ocasiones útiles para identificar el virus responsable.

Se observa **gingivoestomatitis y vesículas ulceradas** en toda la faringe anterior y en los labios en la infección bucal primaria por el virus del herpes simple. Es frecuente que haya fiebre elevada y dificultad para tomar líquidos por vía oral. Esta infección puede durar 14 días.

Las lesiones **papulovesiculares** y las **úlceras** en la orofaringe posterior, el dolor de garganta intenso y la fiebre son característicos de la herpangina, causada por diversos enterovirus. En el exantema vírico de manos, pies y boca hay vesículas o úlceras en toda la orofaringe, y vesículas en las palmas de las manos y las plantas de los pies, y en ocasiones en el tronco y las extremidades; el virus de Coxsackie A16 es el microorganismo más frecuente, aunque el enterovirus 71 y el virus de Coxsackie A6 también pueden producir este síndrome. Las infecciones enterovíricas tienen su máxima frecuencia en verano.

Diversos adenovirus producen faringitis. Cuando se produce simultáneamente **conjuntivitis,** el síndrome se denomina *fiebre faringoconjuntival*. La faringitis tiende a resolverse en 7 días, aunque la conjuntivitis puede persistir hasta 14 días. La fiebre faringoconjuntival puede ser epidémica o esporádica; los brotes se han asociado a la exposición en piscinas.

Un eritema faríngeo difuso e intenso con manchas de Koplik, el enantema patognomónico, precede al característico exantema del sarampión. La esplenomegalia y la hepatoesplenomegalia pueden indicar una mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr en un adolescente con amigdalitis exudativa. La infección primaria por el VIH se puede manifestar como síndrome retrovírico agudo con faringitis no exudativa, fiebre, exantema maculopapular, artralgias, mialgias y adenopatías.

Bacterias distintas a los estreptococos del grupo A

Además del EGA, las bacterias que producen faringitis incluyen estreptococos de los grupos C y G (v. cap. 185), *Arcanobacterium*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ah-see KL, MacKenzie J, Ah-See KW: Management of chronic rhinosinusitis, *BMJ* 345:e7054, 2012.

Arroll B, Kenealy T: Are antibiotics effective for acute purulent rhinitis? Systematic review and meta-analysis of placebo controlled randomized trials, *BMJ* 333:279-280, 2006.

Coffinet L, Chan KH, Abzug MJ, et al: Immunopathology of chronic rhinosinusitis in young children, *J Pediatr* 154:757-758, 2009.

Cronin MJ, Khan S, Saeed S: The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: a systematic review, *Arch Dis Child* 98:299-303, 2013.

De Muri GP, Wald ER: Acute bacterial sinusitis in children, *N Engl J Med* 367:1128-1134, 2012.

De Muri GP, Wald ER: Complications of acute bacterial sinusitis in children, *Pediatr Infect Dis J* 30:701-702, 2011.

Edmondson NE, Parikh SR: Complications of acute bacterial sinusitis in children, *Pediatr Ann* 37(10):680-685, 2008.

Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, et al: Amoxicillin for acute rhinosinusitis, *JAMA* 307:685-692, 2012.

Germiller JA, Monin DL, Sparano AM, et al: Intracranial complications of sinusitis in children and adolescents and their outcomes, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132:969-976, 2006.

Goytia VK, Giannoni CM, Edwards MS: Intraorbital and intracranial extension of sinusitis: comparative morbidity, *J Pediatr* 158:486-491, 2011.

Harvey R, Hannan SA, Badia L, et al: Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis, *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD006394, 2007.

Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA, et al: Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics, *Pediatrics* 132:1146-1154, 2013.

Hicks CW, Weber JG, Reid JR, et al: Identifying and managing intracranial complications of sinusitis in children: a retrospective series, *Pediatr Infect Dis J* 30:222-226, 2011.

Kristo A, Uhari M, Luotonen J, et al: Paranasal sinus findings in children during respiratory infection evaluated with magnetic resonance imaging, *Pediatrics* 111:e586-e589, 2003.

Kristo A, Uhari M: Timing of rhinosinusitis complications in children, *Pediatr Infect Dis J* 28:769-771, 2009.

Piatt JH: Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study, *J Neurosurg Pediatr* 7:567-574, 2011.

Shaikh N, Wald ER, Jeong JH, et al: Predicting responses to antimicrobial therapy in children with acute sinusitis, *J Pediatr* 164:536-541, 2014.

Talbot G, Kennedy D, Scheld W, et al: Rigid nasal endoscopy versus sinus puncture and aspiration for microbiologic documentation of acute bacterial maxillary sinusitis, *Clin Infect Dis* 33:1668-1675, 2001.

Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, et al: Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by tropical steroids, *Ann Intern Med* 154:293-302, 2011.

Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et al: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years, *Pediatrics* 132:e262-e280, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

haemolyticum, Francisella tularensis (v. cap. 206), *Neisseria gonorrhoeae* (v. cap. 192), *Mycoplasma pneumoniae* (v. cap. 223), *Chlamydophila* (previamente *Chlamydia*) *pneumoniae* (v. cap. 225), *Chlamydia trachomatis* (v. cap. 226), *Fusobacterium necrophorum* y *Corynebacterium diphtheriae* (v. cap. 187). *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* se pueden cultivar en el exudado faríngeo de niños con faringitis, aunque no se ha determinado su importancia como causa de faringitis.

La faringitis por estreptococos de los grupos C y G y por *A. haemolyticum* se ha diagnosticado la mayoría de las veces en adolescentes y adultos. Es similar a la faringitis por estreptococos β-hemolíticos del grupo A (EBHGA), y puede haber un exantema escarlatiniforme en las infecciones por *A. haemolyticum*.

Se ha señalado que *F. necrophorum* es una causa bastante frecuente de faringitis en adolescentes mayores y adultos (15-30 años de edad). La prevalencia en diversos estudios ha variado del 10% al 48% de los pacientes con faringitis no causada por EBHGA, aunque no se han realizado estudios de vigilancia extensos. La faringitis por *F. necrophorum* se asocia a aparición de **síndrome de Lemierre,** tromboflebitis séptica de la vena yugular interna. Aproximadamente el 80% de los casos de síndrome de Lemierre están producidos por esta bacteria. Los pacientes consultan inicialmente con fiebre, dolor de garganta, faringitis exudativa y absceso periamigdalino. Los síntomas pueden persistir, aparece dolor y tumefacción en el cuello y el paciente tiene aspecto tóxico. Puede producirse shock séptico junto con complicaciones metastásicas por embolias sépticas que pueden afectar a pulmones, huesos y articulaciones, sistema nervioso central, órganos abdominales y partes blandas. La tasa de letalidad es del 4-9%.

Las infecciones faríngeas gonocócicas habitualmente son asintomáticas, aunque pueden producir faringitis aguda con fiebre y linfadenitis cervical. Se debe evaluar a los niños pequeños con enfermedad gonocócica confirmada para detectar abuso sexual.

La difteria es muy infrecuente en la mayoría de los países desarrollados gracias a una vacunación extensa con toxoide diftérico. Sin embargo, sigue siendo endémica en muchas áreas del mundo, como los países del antiguo bloque soviético, África, Asia, Oriente Próximo y Latinoamérica. Se debe sospechar en pacientes con viajes recientes a estas zonas y en pacientes no vacunados. Los principales hallazgos físicos son cuello de toro (tumefacción extrema del cuello) y una pseudomembrana faríngea de color gris que puede producir obstrucción respiratoria.

La ingestión de agua, leche o carne poco cocinada y contaminada por *F. tularensis* puede producir tularemia orofaríngea. Puede haber dolor de garganta intenso, amigdalitis, adenitis cervical, úlceras bucales y una seudomembrana (como en la difteria). *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* producen faringitis, aunque otras infecciones respiratorias superiores e inferiores son más importantes y se reconocen con más facilidad. La aparición de tos intensa o persistente secundaria a una faringitis puede indicar una infección por uno de estos microorganismos.

Estreptococos del grupo A

La faringitis estreptocócica es relativamente infrecuente antes de los 2-3 años de edad, es bastante frecuente en niños de 5-15 años, y su frecuencia disminuye en la adolescencia tardía y la edad adulta. La enfermedad se produce durante todo el año, aunque es más prevalente en invierno y primavera. Se disemina rápidamente entre hermanos y compañeros de colegio. El EGA produce el 15-30% de las faringitis en niños en edad escolar.

La colonización de la faringe por EGA puede producir un estado de portador asintomático o una infección aguda. Después de un periodo de incubación de 2-5 días, la infección faríngea por EGA se manifiesta clásicamente como inicio rápido de dolor de garganta intenso y fiebre. La faringe está enrojecida, y las amígdalas están aumentadas de tamaño y a menudo cubiertas por un exudado blanco, grisáceo o amarillento que puede estar teñido de sangre. Puede haber petequias o lesiones en «rosquilla» en el velo del paladar y en la faringe posterior, y la úvula puede estar enrojecida y tumefacta. La superficie de la lengua puede recordar a una fresa cuando las papilas están inflamadas y son prominentes («lengua de fresa»). Inicialmente la lengua está a menudo recubierta por una capa blanca, y con las papilas tumefactas se denomina «lengua de fresa blanca». Cuando el revestimiento blanco desaparece después de varios días, la lengua a menudo está bastante enrojecida, y se denomina «lengua de fresa roja». Los ganglios linfáticos cervicales anteriores a menudo están aumentados de tamaño y son dolorosos a la palpación. La infección muchas veces produce cefalea, dolor abdominal y vómitos, aunque si no hay faringitis clínica, los síntomas y signos gastrointestinales no se deben atribuir al EGA. Es frecuente que haya dolor de oídos, aunque las membranas timpánicas habitualmente son normales. La faringitis por EGA no produce diarrea, tos, coriza, úlceras, laringotraqueítis/laringitis/ronquera ni conjuntivitis, y su presencia aumenta la probabilidad de una causa vírica.

Los pacientes infectados por EGA que producen exotoxina pirógena estreptocócica A, B o C pueden tener el fino exantema papular rojo (en «papel de lija») de la escarlatina. Comienza en la cara y después se generaliza. Las mejillas están enrojecidas y el área peribucal es más pálida, lo que da el aspecto de palidez peribucal. El exantema palidece con la presión y puede ser más intenso en los pliegues cutáneos, especialmente en la fosa antecubital, las axilas y los pliegues inguinales (líneas de Pastia o signo de Pastia). Las líneas de Pastia a veces son petequiales o ligeramente hemorrágicas. La fragilidad capilar puede producir petequias distales a un torniquete o a la constricción por la ropa, lo que es una prueba del torniquete positiva o fenómeno de Rumpel-Leeds. El eritema desaparece en varios días, y cuando desaparece el exantema habitualmente se descama como una quemadura solar leve. A veces hay una descamación en lámina alrededor de los bordes libres de las uñas de los dedos de las manos. La exotoxina pirógena estreptocócica A, codificada por el gen *spe A*, es la exotoxina que se asocia con más frecuencia a la escarlatina.

La proteína M es un importante factor de virulencia del EGA que facilita la resistencia a la fagocitosis. La proteína M es codificada por el gen *emm* y determina el tipo M (o tipo *emm*). Con métodos moleculares se han identificado más de 200 genes *emm* (tipos *emm*). La proteína M es inmunógena; una persona puede tener múltiples episodios de faringitis por EGA a lo largo de su vida porque la inmunidad natural es específica del tipo M. En una comunidad pueden circular simultáneamente numerosos tipos M de EGA, y entran y salen de las comunidades de forma impredecible y por motivos desconocidos.

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de las faringitis estreptocócicas y víricas a menudo se superponen. En particular, puede ser difícil distinguir la faringitis de la mononucleosis de la faringitis por EGA. Los médicos que únicamente aplican el juicio clínico muchas veces sobrestiman la probabilidad de una etiología estreptocócica. Se han elaborado diversos sistemas de puntuación clínica para ayudar a identificar a los pacientes que probablemente tengan faringitis por EGA. Los criterios desarrollados para adultos y modificados para niños por McIsaac asignan 1 punto a cada uno de los criterios siguientes: antecedente de temperatura >38 °C, ausencia de tos, adenopatía cervical anterior dolorosa a la palpación, tumefacción o exudado en las amígdalas, y edad 3-14 años. Se resta un punto en caso de edad ≥45 años. En el mejor de los casos, una puntuación de McIsaac ≥4 se asocia a una prueba de laboratorio positiva para EGA en menos del 70% de los niños con faringitis (tabla 381-2), por lo que también sobrestima la probabilidad de EGA. En consecuencia, el estudio de laboratorio es esencial para un diagnóstico exacto. La mejor aplicación de los hallazgos clínicos y los sistemas de puntuación es ayudar al médico a identificar a los pacientes que necesitan un estudio. Las pruebas para detectar los anticuerpos estreptocócicos son útiles para evaluar a pacientes con faringitis aguda.

El cultivo faríngeo y las **pruebas de detección rápida de antígenos (PDRA)** son las pruebas diagnósticas del EGA de que se dispone en la práctica clínica habitual. El cultivo faríngeo sigue siendo el método de referencia para diagnosticar faringitis estreptocócica. Hay cultivos falsamente negativos como consecuencia de errores en la obtención de las muestras o de tratamiento antibiótico previo, y cultivos falsamente positivos como consecuencia de un error de identificación de otras bacterias como EGA. Algunos laboratorios prefieren el estudio del ácido nucleico que es específico del EGA, y ya no utilizan el cultivo para confirmar el diagnóstico. Un niño con colonización crónica por EGA (portador de estreptococos) puede tener un cultivo positivo si se

booksmedicos.org

Tabla 381-2 Valor predictivo positivo de la puntuación de McIsaac en niños en estudios clínicos*

PUNTUACIÓN	MCISAAC, 2004 (N = 454)	EDMONSON, 2005 (N = 1.184)	TANZ, 2009 (N = 1.848)	FINE, 2012 (N = 64.789)
0	—	—	7%	17%
1	—	0,5%	19%	23%
2	20,5%	8,9%	20%	34%
3	27,5%	42,4%	29%	50%
≥4	67,8%	48,2%	49%	68%
Prevalencia de EGA	34%	38%	30%	37 %

*Se asigna un punto por cada uno de los criterios siguientes: antecedente de temperatura >38 °C, ausencia de tos, adenopatía cervical anterior dolorosa a la palpación, tumefacción o exudados en las amígdalas, y edad 3-14 años. Obsérvese que la puntuación de Centor carece sólo del criterio de edad. El valor predictivo positivo se refiere a la proporción de pacientes con EGA documentado con la prueba de detección rápida de antígenos o con cultivo de exudado faríngeo.

obtiene cuando se evalúa al niño por una faringitis que realmente está producida por una infección vírica.

Las PDRA estreptocócicas detectan el carbohidrato del grupo A del EGA. Las utilizan la inmensa mayoría de los pediatras que ejercen en consultas. Todas las PDRA tienen una especificidad muy elevada, en general ≥95%, de modo que cuando una PDRA es positiva se asume que es exacta y que no es necesario el cultivo faríngeo. Como las PDRA generalmente son menos sensibles que el cultivo, se recomienda la confirmación de un resultado negativo de una prueba rápida con un cultivo faríngeo. Las PDRA y el cultivo faríngeo tienen sesgo de espectro: son más sensibles cuando la probabilidad previa de EGA es elevada (los síntomas y signos son típicos de una infección por EGA), y menos sensibles cuando la probabilidad previa es baja. Se recomienda no realizar pruebas cuando los pacientes tengan síntomas y signos más indicativos de una infección vírica.

El estudio de bacterias distintas a EGA se realiza con poca frecuencia, y se debe reservar a pacientes con síntomas persistentes y síntomas indicativos de faringitis bacteriana específica distinta a EGA, por ejemplo cuando se sospecha infección gonocócica o abuso sexual. Hacen falta medios de cultivo especiales y una incubación prolongada para detectar *A. haemolyticum*. A menudo no se dispone de cultivos víricos, y generalmente son demasiado costosos y lentos como para tener utilidad clínica. La reacción en cadena de la polimerasa es más rápida, y el estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa multiplex para patógenos respiratorios puede identificar diversos virus y bacterias en pocas horas. Esto puede ser útil para determinar las necesidades de aislamiento en pacientes hospitalizados, determinar el pronóstico del paciente y con fines epidemiológicos, aunque al no haber tratamiento específico para la mayoría de las infecciones víricas, este estudio habitualmente no es necesario. Un hemograma completo con muchos linfocitos atípicos y una prueba de aglutinación de mononucleosis en portaobjetos positiva pueden ayudar a confirmar un diagnóstico clínico de mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr.

TRATAMIENTO

No se dispone de tratamiento específico para la mayoría de las faringitis víricas. Sin embargo, el tratamiento sintomático inespecífico puede ser una parte importante del plan terapéutico general. Un antipirético/analgésico oral (paracetamol o ibuprofeno) puede aliviar la fiebre y el dolor de la faringitis. Los aerosoles y las pastillas con anestésicos (generalmente contienen benzocaína, fenol o mentol) pueden producir alivio local en los niños en los que su uso sea adecuado en relación con su desarrollo. En ocasiones se utilizan corticoesteroides sistémicos en niños con datos de obstrucción de las vías respiratorias superiores por la mononucleosis. Aunque los corticoesteroides se utilizan con bastante frecuencia en adultos con faringitis, no hay estudios a gran escala con datos de seguridad y eficacia en niños. *No se pueden recomendar los corticoesteroides para el tratamiento de la mayoría de las faringitis pediátricas.*

El tratamiento antibiótico de la faringitis bacteriana depende del microorganismo identificado. De acuerdo con los datos de susceptibilidad *in vitro*, a menudo se propone la penicilina oral en pacientes con aislados de estreptococos del grupo C, y se recomienda eritromicina oral en pacientes con *A. haemolyticum*, pero se desconoce la utilidad clínica de este tratamiento.

La mayoría de los episodios de faringitis por EGA no tratados se resuelve sin complicaciones en 5 días, aunque el tratamiento antibiótico temprano acelera la recuperación clínica en 12-24 horas. La principal indicación y finalidad del tratamiento antibiótico es la prevención de la fiebre reumática aguda (FRA); es muy eficaz cuando se inicia en los 9 días siguientes al inicio de la enfermedad. El tratamiento antibiótico no previene la glomerulonefritis postestreptocócica aguda (GNPEA). No se debe retrasar el tratamiento antibiótico en niños con faringitis sintomática y positividad de las PDRA o del cultivo faríngeo para EGA. Se puede iniciar el tratamiento antibiótico empírico cuando hay un diagnóstico clínico de escarlatina, cuando un niño sintomático tenga un contacto en el hogar con un caso documentado de faringitis estreptocócica, o cuando haya antecedentes de FRA en el paciente o en un familiar, aunque se debe realizar una prueba diagnóstica para confirmar la presencia de EGA.

Se dispone de diversos antimicrobianos eficaces en la faringitis por EGA (tabla 381-3). Los estreptococos del grupo A son siempre sensibles a la penicilina y a todos los demás antibióticos β-lactámicos. La penicilina es económica, tiene un espectro de actividad estrecho y produce pocos efectos adversos. Se prefiere la amoxicilina en niños por su sabor, por estar disponible en forma de comprimidos masticables y jarabe, y por la comodidad de la administración única diaria. La duración del tratamiento con penicilina y amoxicilina orales es de 10 días. Una dosis intramuscular única de penicilina benzatina, o una combinación de penicilina G benzatina y procaína, es eficaz y garantiza el cumplimiento. No es necesario el estudio de seguimiento del EGA después de finalizar el tratamiento, y no se recomienda salvo que reaparezcan los síntomas.

Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden recibir un ciclo de 10 días de una cefalosporina de espectro estrecho (primera generación) (cefalexina o cefadroxilo) si la reacción previa a la penicilina no fue una reacción de hipersensibilidad inmediata de tipo I. La mayoría de las veces se trata a los pacientes alérgicos a la penicilina durante 10 días con eritromicina, claritromicina o clindamicina, o durante 5 días con azitromicina.

El mayor uso de macrólidos y de otros antibióticos relacionados por diversas infecciones, especialmente el azálido, eritromicina, se asocia a mayor prevalencia de resistencia del EGA a estos fármacos en muchos países. Aproximadamente el 5% de los EGA en Estados Unidos, y más del 10% en Canadá, son resistentes a los macrólidos (la resistencia a los macrólidos incluye la resistencia a los azálidos), aunque hay una elevada variación local en ambos países. Algunas cepas de EGA resistentes a macrólidos también son resistentes a clindamicina. Aunque no es un problema importante para el tratamiento de la faringitis, la resistencia a la clindamicina puede ser importante en el tratamiento de las infecciones invasivas por EGA. El uso de estos antibióticos se debe restringir a los pacientes que no puedan recibir de manera segura un β-lactámico por faringitis por EGA. ***No*** se deben utilizar tetraciclinas, fluoroquinolonas o sulfonamidas para tratar la faringitis por EGA.

PORTADORES CRÓNICOS DE ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A

Los pacientes que siguen albergando EGA en la faringe a pesar de un tratamiento antibiótico correcto son portadores de estreptococos. Tienen pocos datos, o ninguno, de una respuesta inmunitaria contra el microorganismo. Se desconoce la patogenia del estado de portador crónico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 381-3 Tratamiento recomendado de la faringitis estreptocócica aguda

LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES				
	PESO <27 kg	**PESO ≥27 kg**	**VÍA**	**DURACIÓN**
Amoxicilina	50 mg/kg una vez al día (máximo 1.000 mg)		Oral	10 días
Penicilina V	250 mg 2 veces/día	500 mg 2 veces/día	Oral	10 días
Penicilina G benzatina	600.000 unidades	1,2 millones de unidades	i.m.	Una vez
Penicilina G benzatina + penicilina G procaína	900.000 unidades + 300.000 unidades	900.000 unidades + 300.000 unidades	i.m.	Una vez

PACIENTES ALÉRGICOS A PENICILINA			
	DOSIS ORAL	**FRECUENCIA**	**DURACIÓN**
Cefalosporinas*	Varía con el fármaco elegido		10 días
Eritromicina			
Etilsuccinato	40 (mg/kg)/día hasta 1.000 mg/día	2 veces/día	10 días
Estolato	20-40 (mg/kg)/día hasta 1.000 mg/día	2 veces/día	10 días
Claritromicina	15 (mg/kg)/día hasta 500 mg/día	2 veces/día	10 días
Azitromicina†	12 mg/kg el día 1; 6 mg/kg los días 2-5	1 vez/día	5 días
Clindamicina	20 (mg/kg)/día hasta 1,8 g/día	3 veces/día	10 días

*Se prefieren las cefalosporinas de primera generación; la dosis y la frecuencia varían de unos fármacos a otros. No se deben utilizar en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad inmediata (anafilácticas) a la penicilina o a otros antibióticos β-lactámicos.
†La dosis máxima es 500 mg el primer día y 250 mg los días posteriores.

El estado de portador generalmente plantea poco riesgo a los pacientes y a sus contactos, aunque puede introducir confusión en el estudio de episodios posteriores de faringitis. Los pacientes con faringitis de repetición con pruebas positivas generan ansiedad en sus familias y sus médicos. Habitualmente no es necesario intentar eliminar el estado de portador crónico. Por el contrario, se debe evaluar y tratar la faringitis independientemente del estado de portador crónico, tratando a los pacientes con positividad de las pruebas de la manera habitual y evitando los antibióticos en los pacientes que tengan pruebas negativas. La opinión de expertos sugiere que se podría intentar la erradicación en circunstancias seleccionadas: un brote comunitario de FRA o GNPEA; antecedentes personales o familiares de FRA; un brote de faringitis por EGA en una comunidad cerrada o semicerrada, una residencia de ancianos o un centro sanitario; episodios repetidos de faringitis sintomática por EGA en una familia con diseminación en «pelota de ping-pong» entre los familiares a pesar de un tratamiento correcto; cuando se plantea la amigdalectomía por el estado de portador crónico o por faringitis estreptocócica recurrente; y en caso de ansiedad extrema e intratable relacionada con el estado de portador de EGA («estreptofobia») entre los familiares. La clindamicina administrada por vía oral durante 10 días es un tratamiento eficaz (20 [mg/kg]/día divididos en 3 dosis; dosis en el adulto: 150-450 mg 3 veces/día). También se ha utilizado amoxicilina-clavulanato (40 [mg de amoxicilina/kg]/día hasta 2.000 mg de amoxicilina/día dividido en 3 dosis diarias durante 10 días) y 4 días de rifampicina oral más penicilina benzatina intramuscular una vez o penicilina oral durante 10 días.

FARINGITIS RECURRENTE

La verdadera faringitis recurrente por EGA puede producirse por varios motivos: reinfección por el mismo tipo M si no se han desarrollado anticuerpos específicos de tipo, cumplimiento inadecuado del tratamiento antibiótico oral, resistencia a macrólidos si se utiliza un macrólido para el tratamiento, o infección por un nuevo tipo M. Lamentablemente, el médico no dispone de la determinación del tipo M del EGA en la infección aguda. El tratamiento con penicilina benzatina intramuscular elimina el incumplimiento del tratamiento. Las recurrencias aparentes pueden representar una faringitis de otra causa en presencia de un estado de portador de estreptococos. El estado de portador crónico de EGA es particularmente probable si la enfermedad es leve y por lo demás no es típica de una faringitis por EGA. *Un antecedente no documentado de faringitis recurrente es una base inadecuada para recomendar la amigdalectomía.*

La amigdalectomía puede reducir la incidencia de faringitis durante 1-2 años en niños con episodios frecuentes de faringitis documentada (≥7 episodios el año previo o ≥5 cada uno de los 2 años previos, o ≥3 cada uno de los 3 años previos). Sin embargo, la frecuencia de las faringitis (por EGA y por otros microorganismos) generalmente disminuye a lo largo del tiempo. Dos años después de la amigdalectomía, la incidencia de faringitis en niños con afectación grave es similar en aquellos a los que se ha realizado la amigdalectomía y aquellos a los que no se ha realizado. Pocos niños tienen una enfermedad tan grave, y la escasa utilidad clínica de la amigdalectomía en la mayoría se debe sopesar con los riesgos de la anestesia y la cirugía.

La faringitis recurrente por EGA es raras veces, o nunca, un signo de un trastorno inmunitario. Sin embargo, la faringitis recurrente puede formar parte de una fiebre recurrente o un síndrome autoinflamatorio, como el síndrome FPEAFA. Puede producirse faringitis prolongada (>1 semana) en la mononucleosis infecciosa y el síndrome de Lemierre, aunque también sugiere la posibilidad de otro trastorno como neutropenia, síndrome febril recurrente o enfermedad autoinmunitaria como lupus eritematoso sistémico o enfermedad inflamatoria intestinal. En estos casos la faringitis sería uno de los diversos hallazgos clínicos que en conjunto sugerirían el diagnóstico subyacente.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Las infecciones víricas del tracto respiratorio pueden predisponer a las infecciones bacterianas del oído medio y a la sinusitis bacteriana. Las complicaciones de la faringitis por EGA incluyen complicaciones supurativas locales como absceso parafaríngeo y enfermedades no supurativas posteriores como FRA, GNPEA, artritis reactiva postestreptocócica, y posiblemente TNAPAS (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios pediátricos asociados a *S. pyogenes*) o SNAI (síntomas neuropsiquiátricos agudos infantiles).

PREVENCIÓN

Se están desarrollando diversas vacunas frente al EGA. Una vacuna recombinante multivalente frente a distintos tipos M utiliza las porciones terminales de diversas proteínas M para aprovechar su capacidad inmunógena. Otras vacunas se basan en epítopos más conservados del EGA a fin de evitar la necesidad de hacer coincidir la vacuna con los tipos M

booksmedicos.org

prevalentes en una comunidad o una población a tratar. Ninguna de las vacunas en investigación frente al EGA está próxima a su autorización o a su uso. La profilaxis antimicrobiana con penicilina oral a diario previene las infecciones recurrentes por EGA, aunque se recomienda sólo para prevenir las recurrencias de la FRA.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **382**

Absceso retrofaríngeo, absceso faríngeo lateral (parafaríngeo) y celulitis/absceso periamigdalino

Diane E. Pappas y J. Owen Hendley

Los *ganglios linfáticos retrofaríngeos* y *faríngeos laterales,* que drenan las superficies mucosas de la vía respiratoria y del aparato digestivo superiores, se localizan en el cuello, los *espacios retrofaríngeo* (que se encuentra entre la faringe y las vértebras cervicales y se extiende hacia el mediastino superior) y *faríngeo lateral* (limitado por la faringe en su parte medial, por la vaina carotídea en su parte posterior y por los músculos de la apófisis estiloides en la parte lateral). Los ganglios linfáticos de los espacios cervicales profundos están intercomunicados, lo que permite que las bacterias de una celulitis o un absceso ganglionar puedan pasar a los demás ganglios de estas regiones profundas del cuello. Se produce así una infección de los ganglios secundaria a la extensión de una infección localizada en la orofaringe. Los **abscesos retrofaríngeos** se pueden deber a traumatismo penetrante en la orofaringe, infección dental u osteomielitis vertebral. Una vez infectados, los ganglios evolucionan en tres fases: *celulitis, flemón* y *absceso*. La infección de los espacios retrofaríngeo y faríngeo lateral puede causar una afectación de la vía respiratoria o una mediastinitis posterior, lo que hace esencial el diagnóstico precoz.

ABSCESO RETROFARÍNGEO Y FARÍNGEO LATERAL

Los abscesos retrofaríngeos son más frecuentes en menores de 3-4 años; como los ganglios retrofaríngeos involucionan después de los 5 años, esta infección es mucho menos frecuente en niños mayores y adultos.

Los niños padecen este trastorno con más frecuencia que las niñas, y aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen antecedentes de infección ótica, nasal o faríngea reciente.

Las manifestaciones clínicas de los abscesos retrofaríngeos son inespecíficas y consisten en fiebre, irritabilidad, reducción de la ingesta por vía oral y babeo. También se puede observar rigidez de cuello, negativa a moverlo o tortícolis. El niño que ya habla podría referir dolor de garganta y de cuello. Otros signos son voz apagada, estridor y dificultad respiratoria, e incluso apnea obstructiva del sueño. La exploración física puede poner de manifiesto un abultamiento en la pared faríngea posterior, pero éste aparece en menos del 50% de los lactantes con un absceso retrofaríngeo. También puede aparecer una linfadenopatía cervical. Los abscesos faríngeos laterales suelen cursar con fiebre, disfagia y un abultamiento prominente de la pared posterior de la faringe, que a veces se acompaña de desplazamiento medial de la amígdala.

El diagnóstico diferencial lo integran la epiglotitis aguda y la aspiración de cuerpos extraños. En un niño pequeño con una capacidad limitada para mover el cuello también se debe descartar meningitis. Otros diagnósticos diferenciales son linfoma, hematomas y osteomielitis vertebral.

La incisión y el drenaje y cultivo de un ganglio abscesificado permite realizar un diagnóstico definitivo, pero la TC puede resultar útil para identificar un posible absceso retrofaríngeo, faríngeo lateral o parafaríngeo (figs. 382-1 y 382-2). Con la TC se pueden identificar y localizar de forma precisa las infecciones profundas del cuello, pero sólo es capaz de detectar con exactitud la formación de abscesos en el 63% de los pacientes. Las radiografías de partes blandas del cuello durante la inspiración y con el cuello en extensión pueden mostrar ensanchamiento del espacio retrofaríngeo o un nivel hidroaéreo en su interior. La TC con contraste puede mostrar una zona clara central, un refuerzo con contraste en forma de anillo o un aspecto festoneado de las paredes del ganglio. Se cree que el festoneado de la pared del absceso es un hallazgo tardío y predice la formación del absceso.

Las infecciones retrofaríngeas y faríngeas laterales suelen ser polimicrobianas, y entre los patógenos responsables se encuentran estreptococos del grupo A (v. cap. 183), bacterias anaerobias orofaríngeas (v. cap. 213) y *Staphylococcus aureus* (v. cap. 181.1). En niños menores de 2 años ha habido un aumento de la incidencia de absceso retro-

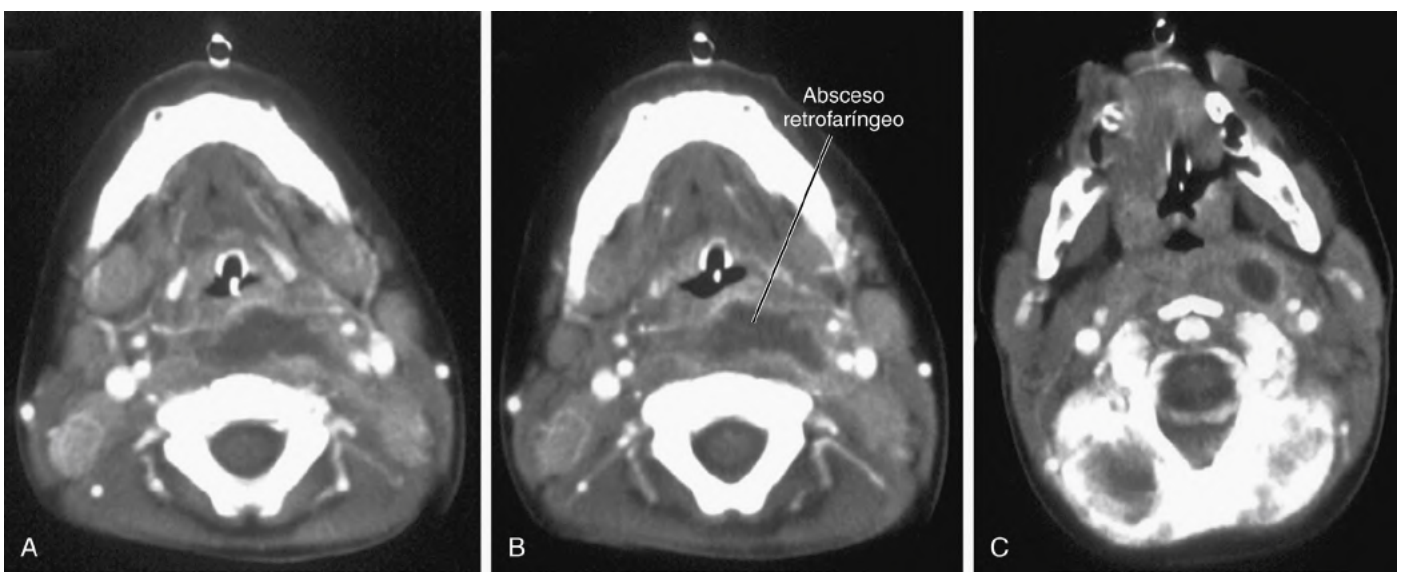

Figura 382-1 TC de un absceso retrofaríngeo. **A,** Corte de TC al nivel de la epiglotis. **B,** Cortes secuenciales de TC que muestran una lesión con refuerzo periférico. **C,** Secuencia adicional de cortes de TC que muestra la extensión inferior de la lesión. *(De Philpott CM, Selvadurai D, Banerjee AR: Paediatric retropharyngeal abscess,* J Laryngol Otol *118:925, 2004.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics: Group A Streptococcal Infections. In Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, et al, editors: *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 29, Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics, pp 668-680.

Burton MJ, Glasziou PP: Tonsillectomy or adeno-tonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis (review), *Cochrane Database Sys Rev* 1:CD001802, 2009.

Centor RM: Expand the pharyngitis paradigm for adolescents and young adults, *Ann Intern Med* 151:812-815, 2009.

Centor RM: When should patients seek care for sore throat? *Ann Intern Med* 159:636-637, 2013.

Clegg HW, Ryan AG, Dallas SD, et al: Treatment of streptococcal pharyngitis with once daily compared with twice daily amoxicillin: A non-inferiority trial, *Pediatr Infect Dis J* 25:761-767, 2006.

Edmonson MB, Farwell KR: Relationship between the clinical likelihood of group A streptococcal pharyngitis and the sensitivity of a rapid antigen-detection test in a pediatric practice, *Pediatrics* 115:280-285, 2005.

Fine AM, Nizet V, Mandl KD: Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis, *Arch Intern Med* 172:847-852, 2012.

Fine AM, Nizet V, Mandl KD: Participatory medicine: a home score for streptococcal pharyngitis enabled by real-time biosurveillance, *Ann Intern Med* 159:577-583, 2013.

Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al: Prevention of acute rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis (American Heart Association Scientific Statement), *Circulation* 119:1541-1551, 2009.

Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA: Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics, *Pediatrics* 132:1146-1154, 2013.

Kuppalli K, Livorsi D, Talati NJ, et al: Lemierre's syndrome due to *Fusobacterium necrophorum*, *Lancet Infect Dis* 12:808-815, 2012.

Lennon DR, Farrell E, Martin DR, et al: Once-daily amoxicillin vs twice-daily penicillin V in group A β-haemolytic streptococcal pharyngitis, *Arch Dis Child* 93:474-478, 2008.

Little P, Hobbs FDR, Moore M, et al: Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomized controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management), *BMJ* 347:F5806, 2013.

Little P, Stuary B, Hobbs FDR, et al: Predictors of suppurative complications for acute sore throat in primary care prospective clinical cohort study, *BMJ* 347:f6867, 2013.

McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, et al: Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults, *JAMA* 291:1587-1595, 2004.

Mullarkey C: Soothing a sore throat: the efficacy and safety of steroids in acute pharyngitis, *Ir J Med Sci* 180:837-840, 2011.

Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, et al: Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children: Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials, *N Engl J Med* 310:674-683, 1984.

Park SY, Gerber MA, Tanz RR, et al: Clinicians' management of children and adolescents with acute pharyngitis, *Pediatrics* 117:1871-1878, 2006.

Pichichero ME, Casey JR: Systematic review of factors contributing to penicillin treatment failure in *Streptococcus pyogenes* pharyngitis, *Otolaryngol Head Neck Surg* 137(6):851-857, 2007.

Shaikh N, Swaminathan N, Hooper EG: Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review, *J Pediatr* 160:487-493, 2012.

Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 55(10):e86-e102, 2012.

Tanz RR, Gerber MA, Kabat W, et al: Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: Implications for management of pharyngitis, *Pediatrics* 123:437-444, 2009.

Tanz RR, Shulman ST, Shortridge VD, et al: U.S. community-based surveillance of macrolide-resistant pharyngeal group A streptococci during three respiratory disease seasons, *Clin Infect Dis* 39:1794-1801, 2004.

Tanz RR, Shulman ST: Chronic pharyngeal carriage of group A streptococci, *Pediatr Infect Dis J* 26:175-176, 2007.

Van Driesl ML, De Sutter AIM, Keber N, et al: Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis, *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD004406, 2013.

Wessels MR: Streptococcal pharyngitis, *N Engl J Med* 364:648-655, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

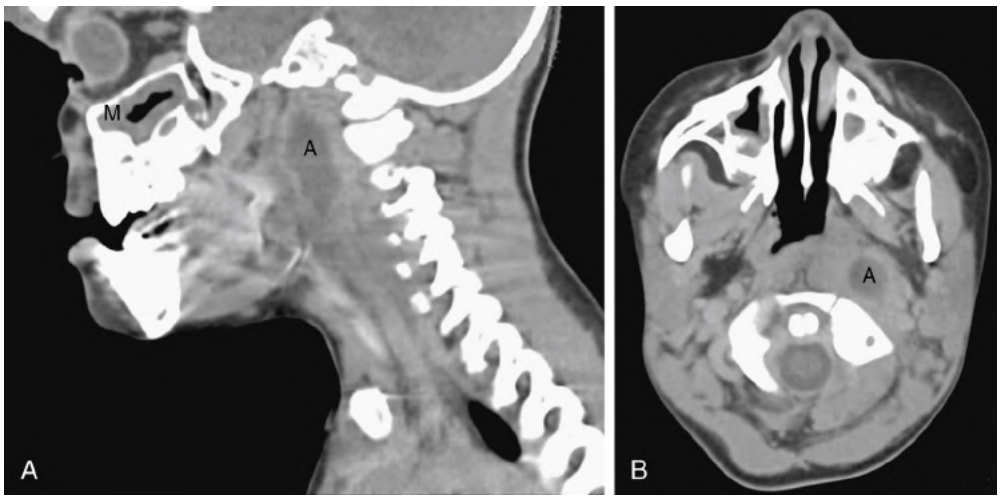

Figura 382-2 TC de un absceso parafaríngeo en un niño de 3 años. **A,** Corte sagital que muestra el absceso parafaríngeo (A) y tumefacción de la mucosa (M) del seno maxilar. **B,** Corte transversal del absceso parafaríngeo (A).

faríngeo, particularmente por *S. aureus,* incluyendo cepas resistentes a meticilina. Se puede identificar una mediastinitis en la TC de algunos de estos pacientes. Otros patógenos son *Haemophilus influenzae, Klebsiella* y *Mycobacterium avium-intracellulare.*

Las opciones terapéuticas incluyen antibioterapia intravenosa asociada o no a drenaje quirúrgico. Se puede usar con éxito una cefalosporina de tercera generación combinada con ampicilina-sulbactam o clindamicina, que cubre anaerobios. La creciente prevalencia de *S. aureus* resistente a meticilina puede influir en el tratamiento antibiótico empírico. Se ha demostrado que más del 50% de los niños con un absceso retrofaríngeo o faríngeo lateral identificado en la TC se pueden tratar sin necesidad de drenaje quirúrgico. Este drenaje será necesario en los pacientes con dificultad respiratoria o que no mejoran tras la antibioterapia intravenosa. Se desconoce cuál es la duración óptima del tratamiento, pero se suele utilizar antibioterapia intravenosa durante varios días, y cuando el paciente empieza a mejorar habitualmente se inicia la antibioterapia oral.

Las complicaciones de los abscesos retrofaríngeos y faríngeos laterales incluyen obstrucción importante de la vía respiratoria superior, rotura que causa neumonía por aspiración y extensión al mediastino. También se pueden producir casos de tromboflebitis de la vena yugular interna y erosión de la vaina de la arteria carótida.

Una infección infrecuente, pero característica, del espacio parafaríngeo es la **enfermedad de Lemierre,** en la cual la infección orofaríngea se extiende hasta causar tromboflebitis de la vena yugular interna y abscesos pulmonares sépticos (fig. 382-3). El microorganismo responsable es *Fusobacterium necrophorum,* una bacteria anaerobia que forma parte de la flora orofaríngea. La presentación típica es un adolescente o un adulto joven sano que refiere antecedentes de faringitis reciente y que presenta una enfermedad grave con fiebre, hipoxia, taquipnea y dificultad respiratoria. La radiografía de tórax muestra múltiples nódulos cavitados, con frecuencia bilaterales, y muchas veces asociados a derrame pleural. Los hemocultivos pueden ser positivos. El tratamiento consiste en antibioterapia intravenosa prolongada con penicilina o cefoxitina, y puede ser necesario el drenaje quirúrgico de los abscesos metastásicos extrapulmonares (v. caps. 381 y 383).

CELULITIS Y/O ABSCESO PERIAMIGDALINO

La celulitis y el absceso periamigdalinos son relativamente más frecuentes que las infecciones profundas del cuello y se producen por invasión bacteriana de la cápsula amigdalina, lo que determina una celulitis y/o formación de abscesos en los tejidos que la rodean. El típico paciente con un absceso periamigdalino es un adolescente con antecedentes recientes de faringoamigdalitis aguda. Las manifestaciones clínicas son dolor de garganta, fiebre, trismo y disfagia. La exploración física pone de manifiesto un abultamiento asimétrico de la amígdala con desplazamiento de la úvula. Este aumento de tamaño asimétrico tiene valor diagnóstico, pero en ocasiones se ve mal por el trismo. La TC es útil para identificar el absceso. Los patógenos más frecuentes son estreptococos del grupo A y anaerobios orofaríngeos mixtos; habitualmente en la aspiración con aguja se aíslan más de cuatro bacterias por absceso.

El tratamiento consiste en drenaje quirúrgico y antibioterapia eficaz frente a estreptococos del grupo A y anaerobios. El drenaje quirúrgico se puede hacer mediante aspiración con aguja, incisión y drenaje o

Figura 382-3 TC de la enfermedad de Lemierre. **A,** TC que muestra infiltrados pulmonares con aspecto nodular *(flecha).* **B,** TC del cuello que muestra trombosis de la vena yugular interna derecha *(flecha). (De Plymyer MR, Zoccola DC, Tallarita G: An 18 year old man presenting with sepsis following a recent pharyngeal infection,* Arch Pathol Lab Med *128:813, 2004. Reproducida con autorización de Archives of Pathology & Laboratory Medicine. Copyright 2004. College of American Pathologists.)*

booksmedicos.org

mediante amigdalectomía. La aspiración con aguja se puede realizar en la parte superior, media o inferior de la amígdala para localizar el absceso. Se puede utilizar la ecografía intrabucal para diagnosticar y guiar la aspiración con aguja de un absceso periamigdalino. Cuando el paciente no colabora se puede realizar bajo anestesia general. Aproximadamente el 95% de los abscesos periamigdalinos se resuelve tras la punción y la antibioterapia, aunque en un pequeño porcentaje de los pacientes hay que repetir la punción con aspiración. El 5% de los pacientes en los que el absceso no se resuelve tras la aspiración necesita una incisión y drenaje. La amigdalectomía se debe plantear en los pacientes que no mejoran a las 24 horas de antibioterapia y aspiración, que tienen antecedentes de absceso periamigdalino o amigdalitis de repetición o complicaciones de un absceso periamigdalino. La complicación más peligrosa, aunque sea rara, es la rotura del absceso con la consiguiente neumonitis por aspiración. Existe un riesgo del 10% de recidiva del absceso periamigdalino.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **383**

Amígdalas y adenoides

Ralph F. Wetmore

ANATOMÍA

El *anillo de Waldeyer* (el tejido linfático que rodea los orificios de entrada de las cavidades nasal y oral en la faringe) incluye las amígdalas palatinas, la amígdala faríngea o adenoides, el tejido linfático que rodea al orificio de la trompa de Eustaquio en las paredes laterales de la nasofaringe, la amígdala lingual en la base de la lengua y tejido linfático difuso localizado en toda la faringe, sobre todo detrás de los pilares faríngeos y en la pared posterior. La *amígdala palatina* está formada por tejido linfático localizado entre el pliegue palatogloso (pilar amigdalino anterior) y el pliegue palatofaríngeo (pilar amigdalino posterior). Este tejido linfático está separado de los músculos faríngeos que lo rodean por una gruesa cápsula fibrosa. La *adenoides* es un agregado único de tejido linfático localizado entre el tabique nasal y la pared posterior de la faringe. Está separada de las estructuras subyacentes por una delgada cápsula de tejido fibroso; la adenoides no tiene las complejas criptas existentes en las amígdalas palatinas, sino unas más sencillas. El tejido linfático de la base de la lengua forma la *amígdala lingual,* que también contiene criptas amigdalinas sencillas.

FUNCIÓN NORMAL

Las amígdalas y la adenoides se localizan en la zona de comunicación de la faringe con el exterior, por lo que ocupan la posición ideal para realizar la primera defensa del organismo frente a las sustancias extrañas. La función de las amígdalas y la adenoides en la inmunidad es inducir la inmunidad secretora y regular la producción de inmunoglobulinas secretoras. Unas profundas hendiduras dentro del tejido amigdalino forman las criptas amigdalinas, que están revestidas por epitelio pavimentoso y tienen agregados linfocíticos en su base. El tejido linfático del anillo de Waldeyer presenta su máxima actividad inmunitaria entre los 4 y los 10 años de vida y disminuye tras la pubertad. La hipertrofia adenoamigdalina es máxima entre los 3 y los 6 años de edad; en la mayoría de los niños las amígdalas empiezan a involucionar después de los 8 años de edad. No se ha demostrado que se produzca ninguna alteración inmunitaria importante tras la resección de la adenoides, las amígdalas o ambas.

PATOLOGÍA

Infección aguda

La mayoría de los episodios de faringoamigdalitis aguda son de origen vírico (v. cap. 381). La causa más frecuente de infección faríngea bacteriana son los estreptococos β-hemolíticos del grupo A (EBHGA) (v. cap. 183).

Infección crónica

Las amígdalas y la adenoides pueden estar infectadas de forma crónica por múltiples microorganismos, con una elevada incidencia de microorganismos productores de β-lactamasas. En esta flora contribuyen tanto gérmenes aerobios, tales como estreptococos o *Haemophilus influenzae,* como anaerobios, tales como *Peptostreptococcus, Prevotella* y *Fusobacterium*. En las criptas amigdalinas se pueden acumular células epiteliales descamadas, linfocitos, bacterias y otros restos, lo que causa una amigdalitis críptica. Con el tiempo estos tapones intracrípticos se pueden calcificar, dando origen a tonsilolitos. Parece que las biopelículas están implicadas en la inflamación crónica de las amígdalas.

Obstrucción de la vía respiratoria

Tanto las amígdalas como la adenoides son una causa importante de obstrucción de la vía respiratoria superior en los niños. Esta obstrucción se manifiesta habitualmente como trastornos de la respiración durante el sueño, como apnea e hipopnea obstructivas del sueño y síndrome de resistencia de la vía respiratoria superior (v. cap. 19). Los trastornos de la respiración durante el sueño secundarios a la respiración adenoamigdalina son una causa de retraso del crecimiento (v. cap. 41).

Neoplasias amigdalinas

Un aumento rápido del tamaño de una amígdala es indicativo de un proceso maligno a dicho nivel, habitualmente un linfoma en niños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección aguda

Los síntomas de la infección por EBHGA consisten en odinofagia, sequedad de garganta, malestar, fiebre y escalofríos, disfagia, otalgia referida, cefalea, dolores musculares e hipertrofia de los ganglios linfáticos cervicales. Entre los signos destacan sequedad de la lengua, amígdalas aumentadas de tamaño y eritematosas, exudado amigdalino o faríngeo, petequias en el paladar y aumento de tamaño y dolor a la presión en los ganglios yugulodigástricos (fig. 383-1; v. caps. 183 y 381).

Infección crónica

Los niños con amigdalitis crónica o críptica con frecuencia consultan con halitosis, dolor de garganta crónico, sensación de cuerpo extraño o antecedentes de expulsión de trozos de tejido de aspecto caseoso, malolientes y de mal sabor. La exploración muestra amígdalas de diversos tamaños que con frecuencia contienen abundantes restos dentro de las criptas. Los gérmenes responsables no suelen ser EBHGA.

Obstrucción de la vía respiratoria

A menudo se puede realizar el diagnóstico de obstrucción de la vía respiratoria (v. cap. 19) mediante la exploración y la anamnesis. Entre los síntomas diurnos de obstrucción por hipertrofia amigdalina y adenoidea destacan la respiración oral crónica, la obstrucción nasal, el habla hiponasal, la hiposmia, la reducción del apetito, la falta de rendimiento escolar y, con poca frecuencia, síntomas de insuficiencia cardíaca derecha. Los síntomas nocturnos son ronquidos intensos, atragantamiento, boqueo para respirar, apneas francas, sueño intranquilo, posturas anormales para dormir, sonambulismo, terrores nocturnos, diaforesis, enuresis y somniloquia. La exploración muestra habitualmente amígdalas grandes, aunque el tamaño absoluto podría no corresponderse con el grado de obstrucción. El tamaño del tejido adenoideo se puede valorar en una radiografía lateral de cuello o mediante fibroendoscopia. Otros signos que pueden contribuir a la obstrucción de la vía respiratoria son la presencia de un síndrome craneofacial y la hipotonía.

Neoplasia amigdalina

El incremento rápido del tamaño de una amígdala, sobre todo si se asocia a signos sistémicos como sudoración nocturna, fiebre, pérdida de peso o adenopatías, es muy indicativo de neoplasia maligna. También se debe tener en cuenta este diagnóstico cuando el aspecto macroscópico de la amígdala sea anormal. Se identificaron 54 neoplasias malignas en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abdel-Haq N, Quezada M, Asmar BI: Retropharyngeal abscess in children: the rising incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pediatr Infect Dis J* 31:696-699, 2012.

Azimi PH, Grossman M: Irritability and neck stiffness in a five-month-old infant, *Pediatr Infect Dis J* 20(724):728-729, 2001.

Blotter JW, Yin L, Glyn M, et al: Otolaryngology consultation for peritonsillar abscess in the pediatric population, *Laryngoscope* 110:1698-1701, 2000.

Constantino TG, Satz WA, Dehnkamp W, et al: Randomized trial comparing intraoral ultrasound to landmark-based needle aspiration in patients with suspected peritonsilar abscess, *Acad Emerg Med* 19:626-631, 2012.

Coticchia JM, Getnick GS, Yun RD, et al: Age-, site-, and time-specific differences in pediatric deep neck abscesses, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130:201-207, 2004.

Gavril H, Vaiman M, Kessler A, et al: Microbiology of peritonsillar abscess as an indication for tonsillectomy, *Medicine (Baltimore)* 87:33-36, 2008.

Kirse DJ, Roberson DW: Surgical management of retropharyngeal space infections in children, *Laryngoscope* 111:1413-1422, 2001.

Lee SS, Schwartz RH, Bahadori RS: Retropharyngeal abscess: epiglottitis of the new millennium, *J Pediatr* 138:435-437, 2001.

Philpott CM, Selvadurai D, Banerjee AR: Paediatric retropharyngeal abscess, *J Laryngol Otol* 118:919-926, 2004.

Plymyer MR, Zoccola DC, Tallarita G: An 18 year old man presenting with sepsis following a recent pharyngeal infection, *Arch Pathol Lab Med* 128:813-814, 2004.

Vural C, Gungor A, Comerci S: Accuracy of computerized tomography in deep neck infections in the pediatric population, *Am J Otolaryngol* 24:143-148, 2003.

Wright CT, Stocks RSM, Armstrong DL, et al: Pediatric mediastinitis as a complication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* retropharyngeal abscess, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:408-413, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

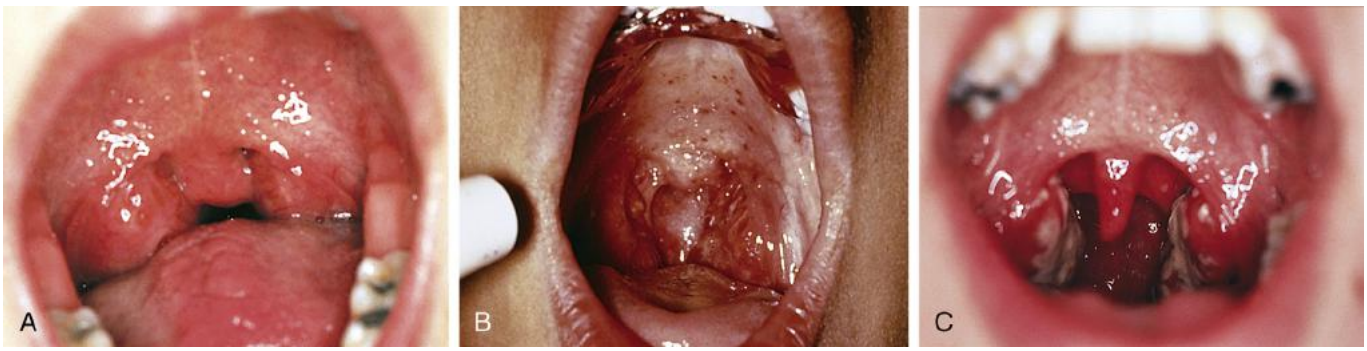

Figura 383-1 **Faringoamigdalitis.** Este frecuente síndrome tiene diversos patógenos causales y un amplio espectro de gravedad. **A,** El eritema amigdalino y faríngeo difuso que se ve aquí es un hallazgo inespecífico que puede estar producido por diversos patógenos. **B,** Este intenso eritema, que se ve asociado a aumento agudo del tamaño de las amígdalas y petequias en el paladar es muy indicativo de infección por estreptococos β-hemolíticos del grupo A, aunque otros patógenos pueden producir estos hallazgos. **C,** Este cuadro de amigdalitis exudativa se ve la mayoría de las veces en infecciones por estreptococos del grupo A o por el virus de Epstein-Barr. (***B,*** *por cortesía de Michael Sherlock, MD, Lutherville, MD.) (De Yellon RF, McBride TP, Davis HW: Otolaryngology. En Zitelli BJ, Davis HW, editores:* Atlas of pediatric physical diagnosis, *4.ª ed., Filadelfia, 2002, Mosby, pág. 852.)*

54.901 pacientes a los que se realizó una amigdalectomía (prevalencia del 0,087%); todas las neoplasias malignas menos seis se habían sospechado en el preoperatorio debido a los datos anatómicos que, a su vez, resultaban sospechosos.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

El tratamiento de la faringoamigdalitis aguda se comenta en el capítulo 381, y el tratamiento antibiótico del EBHGA se aborda en el capítulo 183. Como algunos copatógenos, como estafilococos o anaerobios, pueden producir β-lactamasas que inactivan la penicilina puede ser mejor emplear cefalosporinas o clindamicina como tratamiento de las infecciones crónicas de la faringe. Los tonsilolitos y los restos se pueden comprimir manualmente con un aplicador con punta de algodón o con un chorro de agua. Las criptas amigdalinas con infección crónica se pueden cauterizar con nitrato de plata.

Amigdalectomía

La amigdalectomía sola se realiza la mayoría de las veces por faringoamigdalitis recurrente o crónica. Se ha demostrado que la amigdalectomía disminuye de forma eficaz el número de infecciones y los síntomas de la amigdalitis crónica, como halitosis, dolores de garganta crónicos o repetidos y linfadenitis cervical recurrente. En casos de amigdalitis críptica resistente la amigdalectomía puede ser curativa. Aunque es raro en niños, la amigdalectomía puede estar indicada para realizar una biopsia de una hipertrofia unilateral de amígdala y descartar una neoplasia, o para tratar una hemorragia recidivante originada en los vasos amigdalinos superficiales. No se ha demostrado que la amigdalectomía sea más útil que el tratamiento conservador en niños con síntomas leves.

Existen grandes variaciones en las tasas de cirugía en niños en diferentes países: 144 por 10.000 en Italia, 115 por 10.000 en los Países Bajos, 65 por 10.000 en Inglaterra y 50 por 10.000 en Estados Unidos. Las tasas son generalmente mayores en niños que en niñas. Puede que estas variaciones disminuyan con la publicación de guías de práctica clínica. El grupo de trabajo de práctica clínica de la American Academy of Otolaryngology (AAO)–Head and Neck Surgery ha publicado directrices de práctica clínica basadas en pruebas sobre la amigdalectomía en niños en 2011 (tabla 383-1). En la tabla 383-2 se ilustran las diferencias y las similitudes entre estas directrices y las de otros importantes grupos profesionales de todo el mundo.

Adenoidectomía

La adenoidectomía sola puede estar indicada como tratamiento de infecciones nasales crónicas (adenoiditis crónica), infecciones sinusales crónicas que no responden al tratamiento médico y episodios de otitis media aguda de repetición, incluso en niños con tubos de timpanostomía que tienen otorrea recurrente. La adenoidectomía puede ser útil en los niños con otitis media crónica o de repetición con derrame. La adenoidectomía sola puede ser curativa como tratamiento de la obstrucción nasal, la respiración oral crónica y los ronquidos nocturnos secundarios a un trastorno respiratorio durante el sueño. También puede estar indicada en niños en los que se sospeche que la obstrucción de las vías respiratorias superiores pueda causar un trastorno del desarrollo craneofacial o alteraciones de la oclusión dental.

Amigdalectomía y adenoidectomía

Los criterios para realizar amigdalectomía y adenoidectomía combinadas en las infecciones de repetición son los mismos que para la amigdalectomía sola. La otra indicación importante para realizar ambos procedimientos juntos es la obstrucción de la vía respiratoria superior secundaria a hipertrofia amigdalina y adenoidea que causa trastornos

Tabla 383-1 Criterios de amigdalectomía de Paradise

CRITERIO	DEFINICIÓN
Frecuencia mínima de episodios de faringitis	Al menos 7 episodios en el año previo, al menos 5 episodios cada uno de los 2 años previos, o al menos 3 episodios cada uno de los 3 años previos
Manifestaciones clínicas	Cumple los criterios de episodio la presencia de dolor de garganta más al menos una de las siguientes manifestaciones: Temperatura mayor de 38,3 °C Adenopatía cervical (ganglios linfáticos dolorosos a la palpación o ganglios linfáticos >2 cm) Exudado amigdalino Cultivo positivo para estreptococos β-hemolíticos del grupo A
Tratamiento	Antibióticos administrados a la dosis convencional en los episodios con confirmación o sospecha de ser estreptocócicos
Documentación	Cada episodio de infección faríngea y sus manifestaciones definitorias se deben sustanciar por la notación simultánea en una historia clínica Si los episodios no están documentados por completo, observación posterior por un médico de 2 episodios de infección faríngea con patrones de frecuencia y manifestaciones clínicas compatibles con la historia inicial*

*Permite la realización de una amigdalectomía en los pacientes que cumplan todos los criterios excepto el de documentación. Habitualmente se recomienda un período de observación de 12 meses antes de plantearse una amigdalectomía.

Adaptada de Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB y cols.: American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. Otolaryngol Head Neck Surg *144(1 Suppl):S8, 2011, tabla 5.*

booksmedicos.org

Tabla 383-2 Comparación de las directrices estadounidenses, italianas y escocesas sobre amigdalectomía en niños y adolescentes

PARÁMETRO	DIRECTRICES DE LA AAO-HNS	DIRECTRICES ITALIANAS	DIRECTRICES ESCOCESAS
Público al que se dirigen	Multidisciplinar	Multidisciplinar	Multidisciplinar
Población a la que se dirige	Niños y adolescentes de 1-18 años de edad	Niños y adultos	Niños de 4-16 años de edad y adultos
Ámbito	Tratamiento de niños candidatos a amigdalectomía	Adecuación y seguridad de la amigdalectomía	Tratamiento de la faringitis e indicaciones de la amigdalectomía
Métodos	Basadas en un protocolo a priori, revisión sistemática de la literatura, escala de calidad de los datos de la American Academy of Pediatrics	Revisión sistemática de la literatura, escala de calidad de los datos de las directrices del programa nacional italiano	Basadas en un protocolo a priori, revisión sistemática de la literatura, escala de calidad de los datos de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Recomendaciones			
Infección recurrente	La amigdalectomía es una opción en niños con faringitis recurrente que cumple los criterios de Paradise (v. tabla 383-1) de frecuencia, gravedad, tratamiento y documentación de la enfermedad	La amigdalectomía está indicada en pacientes con al menos 1 año de amigdalitis recurrente (5 o más episodios al año) que es incapacitante y altera las actividades normales, pero sólo después de una espera vigilante de 6 meses adicional para evaluar el patrón de síntomas utilizando un diario clínico	Se debe plantear la amigdalectomía en la faringitis recurrente incapacitante producida por amigdalitis aguda cuando los episodios están bien documentados, se hallan tratado adecuadamente y cumplan los criterios de Paradise (v. tabla 383-1) de frecuencia de la enfermedad
Control del dolor	Recomendación para fomentar el alivio del dolor (p. ej., ofrecer información, prescribir) y educar a los cuidadores sobre la importancia de tratar y reevaluar el dolor	Recomendación de paracetamol antes y después de la operación	Recomendación de una dosis adecuada de paracetamol para el alivio del dolor en niños
Uso de antibióticos	Se desaconsejan los antibióticos perioperatorios	Recomendación sobre los antibióticos perioperatorios a corto plazo*	NP
Uso de esteroides	Se recomienda una única dosis intraoperatoria de dexametasona	Se recomienda una única dosis intraoperatoria de dexametasona	Se recomienda una única dosis intraoperatoria de dexametasona
Trastorno de la respiración durante el sueño	Se recomienda asesorar a los cuidadores sobre la amigdalectomía como método de mejorar la salud en niños con trastornos de la respiración durante el sueño y enfermedades comórbidas	Se recomienda estudio diagnóstico en niños con sospecha de trastornos respiratorios durante el sueño	NP
Polisomnografía	Se recomienda aconsejar a los cuidadores sobre la amigdalectomía para mejorar la salud en niños con una polisomnografía anormal	Se recomienda la polisomnografía cuando los resultados de la pulsioximetría no sean concluyentes, de acuerdo con los criterios de Brouillette	NP
Técnica quirúrgica	NP	Se recomienda la técnica «en frío»	NP
Hemorragia	Se recomienda que el cirujano documente la hemorragia primaria y secundaria después de la amigdalectomía al menos cada año	NP	NP
Tratamiento complementario	NP	NP	Se desaconseja *Echinacea purpurea* para el tratamiento de la faringitis Se recomienda acupuntura en pacientes con riesgo de náuseas y vómitos postoperatorios que no pueden tomar antieméticos

*Afirmación hecha antes de la revisión Cochrane más reciente.
AAO-HNS, American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery; NP, no procede.
Adaptada con autorización de Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB y cols.: American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. Otolaryngol Head Neck Surg *144(1 Suppl):S23, 2011, tabla 9.*

respiratorios durante el sueño, retraso del crecimiento, trastornos del desarrollo craneofacial o de la oclusión, trastornos del lenguaje o, raras veces, cor pulmonale. Una elevada proporción de niños con retraso del crecimiento en el contexto de la hipertrofia adenoamigdalina que produce un trastorno del sueño tienen una aceleración significativa del crecimiento después de la adenoidoamigdalectomía.

COMPLICACIONES

Glomerulonefritis postestreptocócica y fiebre reumática aguda

Las dos complicaciones más importantes de las infecciones por EBHGA no tratadas son glomerulonefritis postestreptocócica y fiebre reumática aguda (v. caps. 511.1 y 183).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Infección periamigdalina

Las infecciones periamigdalinas pueden ser celulitis o abscesos francos en la región superior y lateral a la cápsula amigdalina (v. cap. 381). Estas infecciones se suelen producir en niños con antecedentes de infecciones amigdalinas de repetición y son polimicrobianas, con aerobios y anaerobios. Los síntomas iniciales son dolor de garganta unilateral, otalgia referida, babeo y trismo. La amígdala afectada está desplazada en sentido caudal y medial por la tumefacción del pilar amigdalino anterior y el paladar. El diagnóstico de absceso puede confirmarse con TC o mediante aspiración con aguja, y el contenido se debe remitir para cultivo.

Infección del espacio retrofaríngeo

Las infecciones del espacio retrofaríngeo se producen en los ganglios linfáticos que drenan la orofaringe, la nariz y la nasofaringe (v. cap. 382).

Infección del espacio parafaríngeo

Las infecciones amigdalinas se pueden extender al espacio parafaríngeo y causar fiebre, dolor y rigidez del cuello y signos de tumefacción de la pared lateral de la faringe y el cuello en el lado afectado. El diagnóstico se confirma con TC con contraste, y el tratamiento incluye antibioterapia intravenosa e incisión externa y drenaje si la TC confirma el absceso (v. cap. 382). La tromboflebitis séptica de la vena yugular, el **síndrome de Lemierre,** se manifiesta con fiebre, malestar general, dolor y rigidez cervicales y dificultad respiratoria debida a múltiples embolias sépticas, y es una complicación de una infección odontógena o del espacio parafaríngeo causada por *Fusobacterium necrophorum*. La mononucleosis por el virus de Epstein-Barr (v. cap. 254) coexistente puede ser un factor predisponente antes del inicio brusco de fiebre, escalofríos y dificultad respiratoria en un adolescente. El tratamiento incluye antibióticos intravenosos a dosis altas (ampicilina-sulbactam, clindamicina, penicilina o ciprofloxacino) y heparinización.

Faringoamigdalitis crónica o recurrente

Véase el capítulo 381.

OBSTRUCCIÓN CRÓNICA DE LA VÍA RESPIRATORIA

Aunque es infrecuente, los niños con obstrucción crónica de la vía respiratoria por hipertrofia amigdalina o adenoidea pueden presentar cor pulmonale.

Sigue habiendo controversia sobre los posibles efectos de la obstrucción crónica de la vía respiratoria y la respiración oral sobre el crecimiento facial. Estudios sobre respiración oral crónica en seres humanos y animales han mostrado cambios del desarrollo facial, como prolongación de la longitud facial anterior total y tendencia a la retrognatia, cambios que caracterizan la denominada facies adenoidea. La adenoidoamigdalectomía puede revertir algunos de estos trastornos. Sin embargo, otros estudios ponen en duda estos hallazgos.

Amigdalectomía y adenoidectomía

Se deben tener en consideración los riesgos y los posibles beneficios de la cirugía (tabla 383-3). Puede producirse hemorragia en el postoperatorio inmediato o de forma tardía (debe sospecharse enfermedad de von Willebrand) cuando se cae la escara. Las directrices clínicas sobre amigdalectomía incluyen la recomendación de una única dosis intravenosa de dexametasona intraoperatoria (0,5 mg/kg), que reduce las náuseas y los vómitos postoperatorios y la tumefacción. No hay datos de que el uso de dexametasona en el postoperatorio de una amigdalectomía aumente el riesgo de hemorragia postoperatoria. El uso sistemático de antibióticos en el período postoperatorio es ineficaz, y por ello las directrices de práctica clínica de la American Academy of Otolaryngology la desaconsejan, aunque no hay consenso sobre esta recomendación entre las principales organizaciones profesionales que han publicado directrices (v. tabla 383-2). La codeína se asocia a sedación excesiva y muertes, y no se recomienda.

La tumefacción de la lengua y el paladar blando puede causar obstrucción aguda de la vía respiratoria en las primeras horas tras la cirugía. Los niños con hipotonía de base o malformaciones craneofaciales tienen más riesgo de presentar esta complicación. La deshidratación por la odinofagia no es infrecuente en la primera semana del postoperatorio. Otras complicaciones infrecuentes son insuficiencia velofaríngea, estenosis nasofaríngea u orofaríngea y problemas psicológicos.

Tabla 383-3 Riesgos y posibles beneficios de la amigdalectomía, la adenoidectomía o ambas

RIESGOS
Coste*
Riesgo de accidentes anestésicos
Hipertermia maligna
Arritmias cardíacas
Traumatismo de las cuerdas vocales
Aspiración, con la consiguiente obstrucción o infección broncopulmonar
Riesgo de complicaciones quirúrgicas o postoperatorias misceláneas
Hemorragia
Obstrucción de la vía respiratoria por edema de la lengua, el paladar o la nasofaringe, o hematoma retrofaríngeo
Apnea central
Parálisis muscular prolongada
Deshidratación
Insuficiencia palatofaríngea
Otitis media
Estenosis nasofaríngea
Tortícolis refractario
Edema facial
Problemas emocionales
Riesgos desconocidos
POSIBLES BENEFICIOS
Reducción de la frecuencia de infecciones de oídos, nariz y garganta y, por tanto, de
Molestia
Incomodidad
Absentismo escolar
Ansiedad parental
Absentismo laboral de los padres
Costes de visitas a médicos y fármacos
Reducción de la obstrucción nasal con mejoría de
Función respiratoria
Comodidad
Sueño
Crecimiento y desarrollo craneofacial
Aspecto
Reducción de la pérdida auditiva
Mejoría del crecimiento y el bienestar general
Reducción de la ansiedad parental a largo plazo

*El coste de la amigdalectomía sola y la adenoidectomía sola es algo menor.
Modificada de Bluestone CD, editor: Pediatric otolaryngology, *4.ª ed., Filadelfia, 2003, WB Saunders, pág. 1213.*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **384**

Síntomas respiratorios crónicos o recidivantes

Anne G. Griffiths y Thomas P. Green

Los síntomas respiratorios, como tos, sibilancias y estridor, se producen de forma frecuente o durante períodos prolongados de tiempo en muchos niños, mientras que otros presentan infiltrados pulmonares persistentes o recurrentes con o sin síntomas. Puede ser difícil determinar

booksmedicos.org

Bibliografía

Al-Mazrou KA, Al-khattaf AS: Adherent biofilms in adenotonsillar diseases in children, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:20-23, 2008.

Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, et al: Clinical practice guideline: tonsillectomy in children, *Otolaryngol Head Neck Surg* 144(1 Suppl):S1-S30, 2011.

Bonuck KA, Freeman K, Henderson J: Growth and growth biomarker changes after adenotonsillectomy: systematic review and meta-analysis, *Arch Dis Child* 94:83-91, 2009.

Burton MJ, Glasziou PP: Tonsillectomy or adeno-tonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD001802, 2009.

Buskens E, van Staaij B, van den Akker J, et al: Adenotonsillectomy or watchful waiting in patients with mild to moderate symptoms of throat infections or adenotonsillar hypertrophy, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133:1083-1088, 2007.

Duval M, Chung J, Vaccani JP: A case-control study of repeated adenoidectomy in children, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139:32-36, 2013.

Gallagher TQ, Hill C, Ojha S, et al: Perioperative dexamethasone administration and risk of bleeding following tonsillectomy in children, *JAMA* 308:1221-1226, 2012.

Goodman DC, Challener GJ: Tonsillectomy: a procedure in search of evidence, *J Pediatr* 160:716-718, 2012.

Isaacson G: Tonsillectomy care for the pediatrician, *Pediatrics* 130(2):324-334, 2012.

Johnson RF, Stewart MG, Wright CC: An evidence-based review of the treatment of peritonsillar abscess, *Otolaryngol Head Neck Surg* 128:332-343, 2003.

Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, et al: More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children, *Pediatrics* 129:e1343-e1347, 2012.

Kuehn BM: FDA no codeine after tonsillectomy for children, *JAMA* 309:1100, 2013.

Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, et al: A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea, *N Engl J Med* 368:2366-2376, 2013.

Mitchell RB: Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children: outcome evaluated by pre- and postoperative polysomnography, *Laryngoscope* 117:1844-1854, 2007.

Oomen KP, Modi VK, Stewart MG: Evidence-based practice: pediatric tonsillectomy, *Otolaryngol Clin North Am* 45(5):1071-1081, 2012.

Plante J, Turgeon AF, Zarychanski R, et al: Effect of systemic steroids on post-tonsillectomy bleeding and reinterventions: meta-analysis of randomized controlled trials, *BMJ* 345:e5389, 2012.

Ramirez S, Hild TG, Rudolph CN, et al: Increased diagnosis of Lemierre syndrome and other *Fusobacterium necrophorum* infections at a children's hospital, *Pediatrics* 112:e380-e385, 2003.

Sun GH, Auger KA, Aliu O, et al: Posttonsillectomy hemorrhage in children with von Willebrand disease or hemophilia, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139:245-249, 2013.

Van den Aardweg MTA, Boonacker CWB, Rovers MM, et al: Effectiveness of adenoidectomy in children with recurrent upper respiratory tract infections: open randomized controlled trial, *BMJ* 343:d5154, 2011.

Zautner AE: Adenotonsillar disease, *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 6(2):121-129, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 384-1 Indicadores de enfermedad grave y crónica del aparato respiratorio inferior en niños

Fiebre persistente
Limitación continua de la actividad
Retraso del crecimiento
Aumento ponderal escaso
Acropaquias
Taquipnea persistente con ventilación trabajosa
Dificultad respiratoria e intolerancia al ejercicio
Expectoración purulenta crónica
Hiperinsuflación persistente
Hipoxemia grave y mantenida
Infiltrados refractarios en la radiografía de tórax
Alteraciones persistentes del funcionamiento pulmonar
Antecedentes familiares de neumopatías hereditarias
Cianosis e hipercapnia

Tabla 384-2 Diagnóstico diferencial de la tos recidivante y persistente en niños

TOS RECIDIVANTE
Enfermedad reactiva de las vías respiratorias (asma)
Drenaje desde las vías respiratorias superiores
Aspiración
Infecciones recurrentes frecuentes del aparato respiratorio en pacientes inmunocompetentes o inmunodeprimidos
Malformación de Chiari sintomática
Hemosiderosis pulmonar idiopática
Neumonitis por hipersensibilidad (alérgica)
TOS PERSISTENTE
Hipersensibilidad de los receptores de la tos después de una infección
Enfermedad reactiva de las vías respiratorias (asma)
Sinusitis crónica
Rinitis crónica (alérgica o no alérgica)
Bronquitis o traqueítis por infección o exposición al humo de tabaco
Bronquiectasias, como fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, inmunodeficiencia
Tos como hábito
Aspiración de cuerpo extraño
Aspiración recurrente por incompetencia faríngea, hendidura traqueolaringoesofágica, fístula traqueoesofágica
Reflujo gastroesofágico, con o sin aspiración
Síndrome de tos ferina
Compresión extrínseca del árbol traqueobronquial (anillo vascular, neoplasia, ganglio linfático, quiste pulmonar)
Traqueomalacia, broncomalacia
Tumores endobronquiales o endotraqueales
Tuberculosis endobronquial
Neumonitis por hipersensibilidad
Infecciones micóticas
Irritantes inhalados, como humo de tabaco
Irritación del conducto auditivo externo
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

la causa de estos hallazgos crónicos porque los síntomas pueden deberse a una sucesión de infecciones respiratorias agudas muy seguidas no relacionadas, o a un único proceso fisiopatológico. No hay pruebas diagnósticas específicas y fáciles de realizar para muchas enfermedades respiratorias agudas y crónicas. Los esfuerzos diagnósticos y terapéuticos se pueden complicar en ocasiones por la presión de la familia del niño para que se busque un remedio rápido dada la preocupación que causan los síntomas relacionados con la respiración.

El abordaje sistemático del diagnóstico y el tratamiento consiste en valorar si los síntomas son una manifestación de un problema leve o de un proceso potencialmente mortal, determinar el mecanismo patogénico más probable, elegir el tratamiento eficaz más sencillo para el proceso de base, que con frecuencia es sólo un tratamiento sintomático, y evaluar con cuidado el efecto de dicho tratamiento. Si este abordaje no permite identificar el proceso responsable o no se consigue una mejoría, se deberán realizar más pruebas diagnósticas, incluso algunas invasivas, como la broncoscopia.

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS RESPIRATORIOS CRÓNICOS

En la tabla 384-1 se recogen algunas de las manifestaciones clínicas que indican si una enfermedad respiratoria puede ser potencialmente mortal o si se asocia a la posibilidad de discapacidad crónica. Si no se detecta ninguna de estas alteraciones, el proceso respiratorio crónico será benigno con mayor probabilidad. Los lactantes activos, bien nutridos y que crecen normalmente que consultan con respiración ruidosa de forma intermitente pero sin ningún otro hallazgo físico ni de laboratorio necesitan sólo tratamiento sintomático (tras tranquilizar a los padres). En ocasiones, los síntomas aparentemente benignos pero persistentes son indicativos de un trastorno grave del aparato respiratorio inferior. Por el contrario, algunos niños (p. ej., los que padecen asma por infección) pueden tener episodios potencialmente mortales de forma recurrente, pero con pocos síntomas, o ninguno, en los intervalos. Puede ser útil repetir la exploración durante un período prolongado, cuando el niño tiene un aspecto sano y cuando tiene síntomas, para valorar la gravedad y la cronicidad de la enfermedad pulmonar.

TOS RECIDIVANTE O PERSISTENTE

La **tos** es una respuesta refleja de la vía respiratoria inferior frente a la estimulación de los receptores de irritación o de la tos en la mucosa de la vía respiratoria. La causa más frecuente en niños es la reactividad de vía respiratoria (asma). Como también existen receptores de la tos en la faringe, los senos paranasales, el estómago y el conducto auditivo externo, puede ser necesario buscar la causa de la tos persistente fuera de los pulmones. Los estímulos respiratorios específicos incluyen secreciones excesivas, aspiración de material extraño, inhalación de partículas de polvo o de gases nocivos, aire frío o seco, y la respuesta inflamatoria frente a agentes infecciosos o procesos alérgicos. En la tabla 384-2 se enumeran algunos de los trastornos responsables de la tos crónica.

La tabla 384-3 presenta las características de la tos que ayudan a determinar su origen. Se puede obtener información adicional de los antecedentes de enfermedades atópicas (eczema, asma, urticaria, rinitis alérgica), la variación estacional o ambiental de la frecuencia o la intensidad de la tos, y los antecedentes familiares de enfermedades atópicas, todos los cuales indican un origen alérgico; los síntomas de malabsorción o los antecedentes familiares indicativos de fibrosis quística; la relación de los síntomas con la ingesta, que indica aspiración o reflujo gastroesofágico; un episodio de atragantamiento, que también indica aspiración; la cefalea o el edema facial, que indican sinusitis; o los antecedentes de tabaquismo en niños mayores y adolescentes o la existencia de un fumador en la casa (tabla 384-4).

La exploración física puede aportar mucha información acerca de la causa de la tos crónica. El drenaje faríngeo posterior combinado con tos nocturna indica una enfermedad crónica de la vía respiratoria superior, como sinusitis. La hiperinsuflación del tórax indica obstrucción crónica de la vía respiratoria, como asma o fibrosis quística. Las sibilancias espiratorias, asociadas o no a disminución de la intensidad de los sonidos respiratorios, indican asma o bronquitis asmática, aunque también pueden ser compatibles con el diagnóstico de fibrosis quística, broncomalacia, anillo vascular, aspiración de material extraño o hemosiderosis pulmonar. La auscultación cuidadosa durante la espiración forzada puede poner de manifiesto sibilancias espiratorias que no resultarían detectables en otra circunstancia, y que son el único signo indicativo de una reactividad subyacente de la vía respiratoria. Los crepitantes gruesos indican bronquiectasias, como en la fibrosis quística, pero también se observan en las exacerbaciones agudas o subagudas del asma. Las acropaquias se observan en la mayoría de los pacientes con bronquiectasias, y sólo en algunas otras enfermedades respiratorias con tos crónica (v. tabla 384-2). La desviación traqueal sugiere aspiración de cuerpo extraño o masa mediastínica.

Es importante que la exploración dure lo suficiente como para que se produzca tos espontánea. Si no se produce tos espontánea, se estimulará el reflejo de la tos si se pide al niño que haga una inspiración máxima y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 384-3 Características de la tos y otros datos clínicos y posibles causas

SÍNTOMAS Y SIGNOS	POSIBLE ETIOLOGÍA SUBYACENTE*
Hallazgos en la auscultación (sibilancias, crepitantes/estertores, ruidos respiratorios diferenciales)	Asma, bronquitis, neumopatía congénita, aspiración de cuerpo extraño, malformación de la vía respiratoria
Características de la tos (p. ej., tos con atragantamiento, cualidades, tos que comienza desde el nacimiento)	Véase el texto; malformaciones congénitas pulmonares
Alteraciones cardíacas (como soplos)	Cualquier cardiopatía
Dolor torácico	Asma, funcional, pleuritis
Deformidad de la pared torácica	Cualquier neumopatía crónica
Tos productiva diaria	Bronquitis crónica, neumopatía supurativa
Acropaquias	Neumopatía supurativa, derivación arteriovenosa
Disnea (al esfuerzo o en reposo)	Deterioro del funcionamiento pulmonar por cualquier enfermedad crónica del pulmón o el corazón
Retraso del crecimiento	Deterioro del funcionamiento pulmonar, inmunodeficiencia, fibrosis quística
Dificultades para la alimentación (como atragantamiento y vómito)	Deterioro del funcionamiento pulmonar, aspiración
Hemoptisis	Bronquitis, aspiración de cuerpo extraño, traumatismo por aspiración terapéutica
Inmunodeficiencia	Infecciones respiratorias recurrentes atípicas y típicas
Medicamentos o drogas	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), inhaladores, consumo de drogas
Alteraciones del neurodesarrollo	Aspiración
Neumonía recurrente	Inmunodeficiencia, problema pulmonar congénito, malformación de la vía respiratoria
Síntomas de infección del aparato respiratorio superior	Pueden coexistir o ser un desencadenante de un problema subyacente

*No es una lista completa; sólo se mencionan las enfermedades respiratorias más frecuentes.

De Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP y cols.: Cough in children: definitions and clinical evaluation. Thoracic Society of Australia and New Zealand, Med J Aust *184(8):399-403, 2006.*

Tabla 384-4 Indicios clínicos sobre la tos

CARACTERÍSTICA	PENSAR EN
En *staccato*, paroxística	Tos ferina, fibrosis quística, cuerpo extraño, infección por los géneros *Chlamydia* y *Mycoplasma*
Seguida por «grito»	Tos ferina
Todo el día, nunca durante el sueño	Tos como hábito
Perruna, con tonalidad metálica	Laringotraqueobronquitis, tos como hábito, traqueomalacia, traqueítis, epiglotitis
Disfonía	Afectación laríngea (laringotraqueobronquitis, afectación del nervio laríngeo recurrente)
Inicio súbito	Cuerpo extraño, embolia pulmonar
Después del ejercicio	Enfermedad reactiva de la vía respiratoria
Acompaña a la ingesta de sólidos o líquidos	Aspiración, reflujo gastroesofágico, fístula traqueoesofágica
Carraspeo de garganta	Goteo posnasal, tic vocal
Productiva (expectoración)	Infección, fibrosis quística, bronquiectasias
Tos nocturna	Sinusitis, enfermedad reactiva de la vía respiratoria, reflujo gastroesofágico
Estacional	Rinitis alérgica, enfermedad reactiva de la vía respiratoria
Paciente inmunodeprimido	Neumonía bacteriana, *Pneumocystis jirovecii, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium-intracellulare,* citomegalovirus
Disnea	Hipoxia, hipercapnia
Exposición a animales	*Chlamydia psittaci* (aves), *Yersinia pestis* (roedores), *Francisella tularensis* (conejos), fiebre Q (ganado lanar y vacuno), hantavirus (roedores), histoplasmosis (palomas)
Geográfica	Histoplasmosis (valles de los ríos Mississippi, Missouri y Ohio), coccidioidomicosis (suroeste de EE.UU.), blastomicosis (norte y medio oeste de EE.UU.)
Días laborables, con desaparición los días de asueto	Exposición laboral

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lyle PS: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Saunders, pág. 19.*

que espire con fuerza de forma repetida. La mayoría de los niños pueden toser si se les pide que lo hagan a los 4-5 años. Los niños que tosen varias veces por minuto y de forma regular suelen tener tos como hábito (tic) (v. cap. 24). Si la tos es hueca se debe intentar por todos los medios obtener una muestra de esputo, algo fácil en muchos niños mayores. A veces se pueden obtener pequeñas muestras de esputo con una torunda faríngea insertada con rapidez hacia la parte baja de la faringe mientras el niño tose sacando la lengua. Un esputo mucoide claro se suele asociar a una reacción alérgica o a bronquitis asmática. Un esputo turbio (purulento) indica infección respiratoria, aunque también puede verse en casos de incremento de la celularidad (eosinofilia) por un proceso asmático. El esputo muy purulento es típico de las bronquiectasias (v. cap. 401). La expectoración maloliente sugiere una infección pulmonar por anaerobios (v. cap. 403). El esputo de la fibrosis quística no suele oler mal, aunque sea purulento.

Las pruebas de laboratorio pueden ayudar en la valoración de la tos crónica. Sólo se debe considerar que reflejan un proceso del aparato respiratorio inferior las muestras de esputo que contengan macrófagos alveolares. La eosinofilia en el esputo indica asma, bronquitis asmática o reacciones de hipersensibilidad del pulmón (v. cap. 391), mientras que la presencia de células polimorfonucleares indica infección; si no se consigue una muestra de esputo, la presencia de eosinofilia en las secreciones nasales indica enfermedad atópica. Si la mayor parte de las células del esputo son macrófagos se debe sospechar hipersensibilidad postinfecciosa de los receptores de la tos. Los macrófagos del esputo se pueden teñir para valorar su contenido de hemosiderina, lo que permite diagnosticar hemosiderosis pulmonar (v. cap. 406) o de lípidos, que en grandes cantidades sugieren aspiración repetida, aunque no es específico.

booksmedicos.org

Con poca frecuencia los niños pueden expectorar moldes parciales de la vía respiratoria que se pueden caracterizar para investigar las causas de una bronquitis plástica. En los niños cuya tos persiste más de 6 semanas debe descartarse fibrosis quística independiente de su raza o etnicidad (v. cap. 403). El cultivo de esputo es útil para la evaluación de fibrosis quística, aunque menos para otras enfermedades, porque la muestra se puede contaminar por flora faríngea.

Los estudios hematológicos pueden poner de manifiesto anemia microcítica secundaria a hemosiderosis pulmonar (v. cap. 406) o hemoptisis, o eosinofilia en el asma y otras reacciones de hipersensibilidad pulmonar. La existencia de infiltrados radiológicos sugiere fibrosis quística, bronquiectasias, cuerpo extraño, neumonitis por hipersensibilidad o tuberculosis. Cuando se sospecha tos como equivalente asmático, un ensayo de tratamiento broncodilatador puede ser diagnóstico. Si la tos no responde a las medidas terapéuticas iniciales se pueden realizar pruebas diagnósticas más específicas, como valoración inmunitaria o alérgica, estudio radiológico de tórax y senos paranasales, esofagograma, pruebas para descartar reflujo gastroesofágico (v. cap. 323), pruebas microbiológicas especiales (incluidas pruebas rápidas para virus). También pueden estar indicados los estudios de las características morfológicas de los cilios, endoscopia nasal, laringoscopia y broncoscopia.

Debe sospecharse **tos como hábito** («tos psicógena» o «tic de la tos») en niños cuya tos dure de semanas a meses, que no responda al tratamiento y que desaparezca durante el sueño o con la distracción. Habitualmente la tos es súbita y sonora, y tiene un tono áspero o similar a una bocina o a un ladrido. Por lo general, llama la atención la disociación entre la intensidad de la tos y la afectación del niño. Éste puede no toser cuando el médico escucha desde fuera de la sala de exploración, para reaparecer de inmediato cuando se presta atención directa al niño y al síntoma. Generalmente empieza tras una infección respiratoria superior, pero luego persiste. El niño pierde muchos días de clase porque la tos molesta a los demás. Este trastorno lleva al médico a realizar muchas técnicas y tratamientos innecesarios. El tratamiento consiste en tranquilizar a los padres asegurándoles que no existe una enfermedad pulmonar y convencerles de que el niño debe reiniciar su actividad normal, incluyendo la vuelta al colegio. Esta tranquilización de los padres, junto con técnicas de logopedia para enseñar al niño a reducir la tensión osteomuscular en el cuello y el tórax y concienciarle de las sensaciones iniciales que desencadenan la tos ha sido muy eficaz. La autohipnosis es otro tratamiento de gran éxito, que con frecuencia es eficaz en una sola sesión. Es mejor hablar de «tos como hábito» y no de «tos psicógena», porque no se asocia a ningún estigma y la mayoría de estos niños no tiene problemas emocionales importantes. Cuando la tos desaparece no reaparece en forma de otros síntomas. De cualquier manera, en el mismo paciente o en su familia pueden existir otros síntomas, como síndrome de intestino irritable.

ESTRIDOR PERSISTENTE O QUE SE REPITE CON FRECUENCIA

El **estridor** es un sonido inspiratorio de tono medio asociado a obstrucción de la laringe o la tráquea extratorácica y se suele asociar a tos de tipo crupal y voz ronca. El estridor se observa la mayoría de las veces en niños con laringotraqueobronquitis (v. cap. 385), aunque los cuerpos extraños y los traumatismos pueden ocasionar estridor agudo. Sin embargo, algunos niños tienen estridor de repetición o persistente durante los primeros días o semanas de vida (tabla 384-5). La mayor parte de las malformaciones congénitas de las vías respiratorias de mayor calibre que producen estridor desarrollan síntomas poco después del nacimiento. El agravamiento del estridor cuando el niño está en decúbito supino sugiere traqueomalacia o laringomalacia. Es importante señalar que cuando se evalúa una causa anatómica específica de los sonidos respiratorios anómalos, no es infrecuente identificar malformaciones congénitas adicionales de la vía respiratoria. El antecedente de ronquera o afonía indica afectación de las cuerdas vocales. La disfagia asociada puede indicar también un anillo vascular. En un niño con estridor intermitente con la actividad física que no responde al tratamiento antiasmático se puede sospechar función paradójica de las cuerdas vocales. Puede haber una elevada sospecha de este trastorno por la historia clínica, y se confirma mediante laringoscopia durante una prueba de provocación con esfuerzo si se consigue provocar los síntomas. La logopedia y la modificación de la conducta pueden ser terapéuticas.

Tabla 384-5 Causas de estridor recurrente o persistente en niños

RECURRENTE
Laringotraqueobronquitis alérgica (espasmódica)
Infecciones respiratorias en un niño con estenosis anatómica por lo demás asintomática de las vías respiratorias grandes
Laringomalacia
PERSISTENTE
Obstrucción laríngea
• Laringomalacia
• Papilomas, otros tumores
• Quistes y laringoceles
• Membranas laríngeas
• Parálisis bilateral en abducción de las cuerdas vocales
• Cuerpo extraño
Enfermedad traqueobronquial
• Traqueomalacia
• Membranas traqueales subglóticas
• Tumores endotraqueales o endobronquiales
• Estenosis traqueal subglótica, congénita o adquirida
Masas extrínsecas
• Masas mediastínicas
• Anillo vascular
• Enfisema lobular
• Quistes broncógenos
• Aumento del tamaño de la tiroides
• Cuerpo extraño esofágico
Fístulas traqueoesofágicas
OTROS
Reflujo gastroesofágico
Macroglosia, síndrome de Pierre Robin
Síndrome del maullido de gato
Disfunción paradójica de las cuerdas vocales
Hipocalcemia
Parálisis de cuerda vocal
Crisis de Chiari
Laringoespasmo neonatal episódico grave causado por la mutación de *SCN4A*

La exploración física de los niños con estridor persistente o repetido suele aportar pocos datos, aunque se deben valorar los cambios de su gravedad e intensidad con los cambios de postura. La radiografía anteroposterior y lateral de tórax, el esofagograma con contraste, la radioscopia, la TC y la RM pueden tener utilidad diagnóstica, pero en la mayor parte de los casos será necesaria la visualización directa mediante laringoscopia para el diagnóstico definitivo. La mejor forma de obtener imágenes sin distorsión de la laringe es con laringoscopia de fibra óptica.

SIBILANCIAS RECURRENTES O PERSISTENTES

Véase también el capítulo 391.

Los padres con frecuencia dicen que su hijo «silba», cuando en realidad se refieren a sonidos respiratorios que son audibles sin fonendoscopio, producen una resonancia palpable en todo el tórax y aparecen sobre todo durante la inspiración. Algunos de estos niños tienen estridor, aunque pueden presentar sonidos audibles cuando la vía respiratoria supraglótica no está completamente limpia de alimentos o secreciones.

Las **sibilancias** verdaderas son una manifestación relativamente frecuente y particularmente preocupante de una enfermedad obstructiva de la vía respiratoria *inferior* en niños. La obstrucción se puede encontrar a cualquier nivel, desde la tráquea intratorácica hasta los pequeños bronquios o los bronquiolos de mayor calibre, pero el sonido se genera por las turbulencias en las vías respiratorias de mayor calibre, que se colapsan durante la espiración forzada (v. cap. 373). Los niños menores

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de 2-3 años tienen una especial tendencia a sufrir sibilancias, porque el broncoespasmo, el edema de la mucosa y la acumulación de un exceso de secreciones tienen un efecto obstructivo relativamente mayor sobre las vías respiratorias de menor calibre de estos niños. Además, las vías respiratorias son muy distensibles en estos niños pequeños y se colapsan con facilidad durante la espiración activa. No son raros los episodios aislados de sibilancias agudas, como en la bronquiolitis, pero cuando este síntoma reaparece o persiste más de 4 semanas deben considerarse otros diagnósticos (v. tabla 391-1 en cap. 391). La mayor parte de las sibilancias recurrentes o persistentes se deben a reactividad de las vías respiratorias, aunque pueden contribuir algunos factores ambientales inespecíficos, como el humo del tabaco.

Las sibilancias recurrentes frecuentes o persistentes que comienzan en el momento del nacimiento o poco después indican otros diagnósticos, como malformaciones congénitas estructurales de la vía respiratoria inferior o traqueobroncomalacia (v. cap. 386.11). Las sibilancias asociadas a la fibrosis quística son más frecuentes durante el primer año de vida. La aparición súbita de sibilancias intensas en un niño previamente sano debe sugerir la aspiración de un cuerpo extraño.

La presencia de sibilancias o tos asociadas a taquipnea e hipoxemia puede ser indicativa de **neumopatía intersticial** (v. cap. 399.5). Sin embargo, muchos pacientes con neumopatía intersticial no tienen síntomas aparte de respiración rápida en la exploración física inicial. Aunque la radiografía de tórax puede ser normal en la neumopatía intersticial, la presencia de alteraciones difusas en la radiografía de tórax puede justificar una evaluación adicional en pacientes en los que se sospeche una neumopatía intersticial con los hallazgos característicos que se describen en la TC de alta resolución y la biopsia pulmonar.

Puede que se tengan que realizar exploraciones repetidas para valorar una historia de sibilancias en un niño con síntomas episódicos, y se deben dirigir a valorar el desplazamiento de aire, la adecuación de la ventilación y los datos de una neumopatía crónica, como hiperinsuflación fija del tórax, retraso del crecimiento y acropaquias. Se debe buscar disfagia orofaríngea cuando se sospeche aspiración recurrente. Las acropaquias sugieren una infección pulmonar crónica y no suelen ser muy prominentes en el asma no complicada. Se debe descartar desviación traqueal por aspiración de un cuerpo extraño. Es fundamental descartar que las sibilancias sean secundarias a insuficiencia cardíaca congestiva. La rinitis alérgica, la urticaria, el eczema y los signos de ictiosis vulgar sugieren asma o bronquitis asmática. Se debe explorar la nariz para descartar pólipos, que se pueden observar en procesos alérgicos y en la fibrosis quística.

La eosinofilia en el esputo y la elevación de la concentración sérica de inmunoglobulina E indican una reacción alérgica. Un incremento del 15% del volumen espiratorio máximo en 1 segundo en respuesta a un broncodilatador confirma el diagnóstico de reactividad de la vía respiratoria. Se debe plantear la realización de pruebas microbiológicas específicas, pruebas radiológicas especiales de la vía respiratoria y las estructuras cardiovasculares, técnicas para el diagnóstico de la fibrosis quística y broncoscopia (v. cap. 374) si la respuesta no es satisfactoria.

INFILTRADOS PULMONARES RECURRENTES Y PERSISTENTES

Los infiltrados pulmonares radiológicos secundarios a una neumonía aguda se suelen resolver en 1-3 semanas, pero en un porcentaje importante de los niños, sobre todo lactantes, no se eliminan por completo en 4 semanas. Estos niños pueden no tener fiebre y sí muchos síntomas y signos respiratorios. Los infiltrados pulmonares persistentes o recurrentes suponen un reto diagnóstico (tabla 384-6).

Los síntomas asociados a los infiltrados pulmonares crónicos en las primeras semanas de vida (pero no relacionados con el síndrome de dificultad respiratoria neonatal) sugieren una infección adquirida durante la vida intrauterina o durante el paso por el canal del parto. Los infiltrados de aparición temprana también pueden guardar relación con fibrosis quística o con malformaciones congénitas que pueden producir aspiración u obstrucción de la vía respiratoria. Los antecedentes de infiltrados radiológicos de repetición con sibilancias y tos pueden indicar asma, incluso durante el primer año de vida.

Tabla 384-6 Enfermedades asociadas a infiltrados pulmonares recurrentes, persistentes o migratorios después del período neonatal

- Aspiración
  - Incompetencia faríngea (p. ej., paladar hendido)
  - Hendidura laringotraqueoesofágica
  - Fístula traqueoesofágica
  - Reflujo gastroesofágico
  - Aspiración de lípidos
  - Disfagia de causa neurológica
  - Disfagia por alteraciones congénitas
- Malformaciones congénitas
  - Quistes pulmonares (malformación adenomatoidea quística)
  - Secuestro pulmonar
  - Estenosis bronquial o bronquio aberrante
  - Anillo vascular
  - Cardiopatía congénita con cortocircuito de izquierda a derecha grande
  - Linfangiectasia pulmonar
- Enfermedades genéticas
  - Deficiencia de α_1-antitripsina
  - Fibrosis quística
  - Discinesia ciliar primaria (síndrome de Kartagener)
  - Enfermedad drepanocítica (síndrome torácico agudo)
- Inmunodeficiencia, deficiencia fagocítica
  - Inmunodeficiencia humoral, celular o combinada
  - Enfermedad granulomatosa crónica y defectos fagocíticos relacionados
  - Deficiencias del complemento
- Enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias
  - Asma
  - Aspergilosis broncopulmonar alérgica
  - Neumonitis por hipersensibilidad
  - Hemosiderosis pulmonar
  - Enfermedades del colágeno vascular
- Infección congénita
  - Citomegalovirus
  - Rubeola
  - Sífilis
- Infección adquirida
  - Citomegalovirus
  - Tuberculosis
  - VIH
  - Otros virus
  - *Chlamydia*
  - *Mycoplasma, Ureaplasma*
  - Tos ferina
  - Hongos
  - *Pneumocystis jirovecii*
  - Larva migratoria
  - Infección bacteriana tratada inadecuadamente
- Neumonitis intersticial y fibrosis
  - Neumonitis intersticial usual
  - Linfocítica (SIDA)
  - Trastornos genéticos de la síntesis o secreción del tensioactivo pulmonar
  - Descamativa
  - Aguda (Hamman-Rich)
  - Proteinosis alveolar
  - Inflamación y fibrosis inducidas por fármacos o radiación
- Neoplasias y enfermedades seudoneoplásicas
  - Tumores pulmonares primarios y mestastásicos
  - Leucemia
  - Histiocitosis
  - Neumonías eosinófilas
- Otras etiologías
  - Bronquiectasias
    - Congénitas
    - Postinfecciosas
  - Sarcoidosis

booksmedicos.org

Se ha planteado una asociación controvertida entre los infiltrados pulmonares recurrentes y la hemosiderosis pulmonar secundaria a hipersensibilidad a la leche de vaca que aparece en el primer año de vida. Los niños con antecedentes de displasia broncopulmonar suelen tener episodios de dificultad respiratoria con sibilancias e infiltrados pulmonares nuevos. La neumonía de repetición en un niño con otitis media, nasofaringitis, adenitis o trastornos dermatológicos frecuentes indica estado de inmunodeficiencia, deficiencia del complemento o defecto de la fagocitosis (v. caps. 124-127). También debe sospecharse discinesia ciliar primaria en pacientes con otitis media frecuente y enfermedad sinopulmonar supurativa, independientemente de que tengan o no heterotaxia e infertilidad. Se puede sospechar un secuestro pulmonar en pacientes con hallazgos recurrentes en la radiografía que se producen en la misma localización, tanto durante la enfermedad como cuando están bien (v. cap. 395.4). También se pueden sospechar bronquiectasias por tracción en una radiografía con hallazgos persistentes en una región determinada de la radiografía con antecedentes de infección respiratoria. Se debe prestar especial atención a que los infiltrados representen una neumonitis intersticial linfocítica o una infección oportunista asociada a la infección por el VIH (v. cap. 276). Los antecedentes de tos paroxística en un lactante sugieren tos ferina o fibrosis quística. Los infiltrados persistentes en un niño que ya gatea sugieren aspiración de un cuerpo extraño, sobre todo si se asocian a pérdida de volumen.

La hiperinsuflación y los infiltrados indican fibrosis quística o asma crónica. Un «tórax silencioso» con infiltrados debe plantear la sospecha de proteinosis alveolar (v. cap. 405), infección por *Pneumocystis jirovecii* (v. cap. 244), trastornos genéticos de la síntesis de tensioactivo pulmonar y de las secreciones que causan una neumonitis intersticial, o un tumor. Se debe valorar con cuidado el crecimiento para determinar si el trastorno pulmonar tiene secuelas sistémicas, que podrían reflejar la gravedad y la cronicidad de cuadros como fibrosis quística y proteinosis alveolar. La presencia de cataratas, retinopatía o microcefalia indica una infección intrauterina. La rinorrea crónica sugiere enfermedad atópica, intolerancia a la leche de vaca, fibrosis quística o sífilis congénita. La ausencia de amígdalas y de ganglios linfáticos cervicales orienta hacia una inmunodeficiencia.

Las pruebas diagnósticas se deben realizar de forma selectiva, en función de los datos obtenidos de la anamnesis y la exploración física, y recordando todos los procesos que se enumeran en la tabla 384-6. La realización de un estudio citológico del esputo podría aportar información útil. La TC torácica también suele aportar información anatómica precisa sobre el infiltrado y caracteriza mejor una región de alteración anatómica. La broncoscopia está indicada para detectar cuerpos extraños, malformaciones congénitas o adquiridas del árbol traqueobronquial y obstrucción por masas endobronquiales o extrínsecas (v. cap. 394). La broncoscopia permite acceder a las secreciones y realizar con ellas estudios citológicos y microbiológicos. El lavado alveolar es diagnóstico en la proteinosis alveolar y la hemosiderosis pulmonar persistente, y puede llevar a la sospecha de un síndrome aspirativo. Si se realizan todas las técnicas diagnósticas adecuadas y no se consigue diagnosticar el proceso, la biopsia pulmonar podría ofrecer un diagnóstico definitivo, como en una neumopatía intersticial o una micosis.

El tratamiento médico o quirúrgico óptimo de los infiltrados pulmonares crónicos suele depender del diagnóstico específico, pero los trastornos crónicos pueden ser autolimitados (infecciones víricas graves y prolongadas en lactantes); en estos casos un tratamiento sintomático puede mantener el funcionamiento pulmonar hasta que se produzca la mejoría espontánea. Entre las medidas útiles destacan la inhalación y la fisioterapia respiratoria para las secreciones, los antibióticos para las infecciones bacterianas, el oxígeno suplementario para la hipoxemia y el mantenimiento de una nutrición adecuada. Como el pulmón de los niños pequeños tiene una notable capacidad de recuperación, en último término se puede recobrar el funcionamiento pulmonar normal con estos tratamientos, aunque se haya producido una lesión grave en la lactancia o la primera infancia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo **385**

Obstrucción inflamatoria aguda de las vías superiores (crup, epiglotitis, laringitis y traqueítis bacteriana)

Genie E. Roosevelt

La resistencia de la vía respiratoria es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio (v. cap. 373). Como la luz de las vías respiratorias de un lactante o un niño es estrecha, una mínima reducción del área transversal por edema de la mucosa u otros trastornos inflamatorios determina un incremento exponencial de la resistencia de la vía respiratoria y un aumento significativo del trabajo de la respiración. La laringe está constituida por cuatro cartílagos principales (**epiglotis, aritenoides, tiroides** y **cricoides,** de superior a inferior) y por los tejidos blandos que los rodean. El cartílago cricoides rodea la vía respiratoria justo por debajo de las cuerdas vocales y determina la zona más estrecha de la vía respiratoria superior en los niños menores de 10 años.

La inflamación que afecta a las cuerdas vocales y a las estructuras inferiores a las mismas se denomina **laringitis, laringotraqueítis** o **laringotraqueobronquitis,** y la inflamación de las estructuras proximales a las cuerdas (aritenoides, repliegues aritenoepiglóticos [«cuerdas vocales falsas»] y epiglotis) se llama **supraglotitis.** El término **crup** alude a un grupo heterogéneo de procesos infecciosos, en su mayoría agudos, caracterizados por tos metálica a modo de ladrido y se puede acompañar de ronquera, estridor inspiratorio y dificultad respiratoria. El **estridor** es un sonido respiratorio rudo de tono agudo que suele ser inspiratorio, aunque puede ser bifásico, y se produce por el flujo de aire turbulento; no es un diagnóstico, sino un signo de obstrucción de la vía respiratoria superior (v. cap. 374). El crup afecta habitualmente a laringe, tráquea y bronquios. Cuando la afectación de la laringe es lo bastante intensa como para causar síntomas, éstos predominarán en el cuadro clínico sobre los signos de afectación bronquial o traqueal. Se distingue el crup espasmódico o recurrente de la laringotraqueobronquitis. Algunos médicos consideran que el crup espasmódico podría tener un componente alérgico y que mejora con rapidez sin tratamiento, mientras que la laringotraqueobronquitis siempre se debe a una infección vírica del aparato respiratorio. Otros autores creen que los signos y síntomas se parecen tanto que deben formar parte del espectro de una misma enfermedad, en parte debido a que los estudios han documentado una etiología vírica tanto en el crup agudo como en el crup recurrente.

385.1 Obstrucción de la vía respiratoria alta de origen infeccioso

Genie E. Roosevelt

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Con las excepciones de la difteria (v. cap. 187), la traqueítis bacteriana y la epiglotitis, la mayoría de las infecciones agudas de la vía respiratoria superior están producidas por virus. Los virus paragripales (1, 2 y 3; v. cap. 259) causan alrededor del 75% de los casos; también pueden ser responsables otros virus, como virus gripales A y B, adenovirus, virus respiratorio sincitial y virus del sarampión. El virus gripal A se relaciona con una laringotraqueobronquitis grave. *Mycoplasma pneumoniae* se ha aislado con poca frecuencia en niños con crup y provoca una forma

booksmedicos.org

Bibliografía

Chang AB, Glomb WB: Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics, *Chest* 129:260S-283S, 2006.

Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, et al: Cough in children: definitions and clinical evaluation. Thoracic Society of Australia and New Zealand, *Med J Aust* 184:398-403, 2006.

Chang AB: Cough, *Pediatr Clin North Am* 56:19-31, 2009.

Chung KF, Pavord ID: Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough, *Lancet* 371:1364-1374, 2008.

De Jongste JC, Shields MD: Cough 2: chronic cough in children, *Thorax* 58:998-1003, 2003.

Deterding RR: Infants and young children with children's interstitial lung disease, *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 23:25-31, 2010.

Dickson JM, Richter GT, Meinzen-Derr J, et al: Secondary airway lesions in infants with laryngomalacia, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 118:37-43, 2009.

Ducharme FM, Lemire C, Noya FJD, et al: Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children, *N Engl J Med* 360:339-353, 2009.

Everard ML: Recurrent lower respiratory tract infections'-going around in circles, respiratory medicine style, *Paediatr Respir Rev* 13(3):139-143, 2012.

Gupta A, McKean M, Chang AB: Management of chronic non-specific cough in childhood: an evidence-based review, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 92:ep33-ep39, 2007.

Mancuso RF: Stridor in neonates, *Pediatr Clin North Am* 43:1339-1356, 1996.

Marchant JM, Masters LB, Taylor SM, et al: Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children, *Thorax* 61:694-698, 2006.

Paul IM, Beiler J, McMonagle A, et al: Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents, *Arch Pediatr Adolesc Med* 161:1140-1146, 2007.

Pavord ID, Chung KF: Management of chronic cough, *Lancet* 371:1375-1384, 2008.

Shields MD, Bush A, Everard ML, et al: Recommendations for the assessment and management of cough in children, *Thorax* 63(Suppl III):iii1-iii15, 2008.

Singh RR, Tan V, Hanna MG, et al: Mutations in *SCN4A:* a rare but treatable cause of recurrent life-threatening laryngospasm, *Pediatrics* 134:e1447-e1450, 2014.

Tutor JD, Gosa MM: Dysphagia and aspiration in children, *Pediatr Pulmonol* 47:321-337, 2012.

Weinberger M: The habit cough syndrome and its variations, *Lung* 190:45-53, 2012.

Zoumalan R, Maddalozzo J, Holinger LD: Etiology of stridor in infants, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 116:329-334, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

leve de enfermedad (v. cap. 223). La mayor parte de los pacientes con crup tienen entre 3 meses y 5 años, con una incidencia máxima en el segundo año de vida. La incidencia de crup es más alta en varones. Se produce principalmente a finales de otoño y en invierno, aunque puede aparecer todo el año. Son frecuentes las recaídas entre los 3 y 6 años de edad, pero posteriormente se reducen, al crecer la vía respiratoria. Aproximadamente el 15% de los pacientes refiere importantes antecedentes familiares de crup.

En el pasado el microorganismo identificado con más frecuencia en la epiglotitis aguda era *Haemophilus influenzae* de tipo b. La introducción generalizada de la vacuna contra este microorganismo ha permitido reducir las formas invasivas de esta infección en un 99% en niños (v. cap. 194). Por este motivo otros microorganismos, como *Streptococcus pyogenes, S. pneumoniae, H. influenzae* no tipificable y *Staphylococcus aureus,* representan actualmente una mayor proporción de casos de epiglotitis aguda en niños vacunados. Antes de la vacunación el paciente típico con epiglotitis causada por *H. influenzae* de tipo b tenía 2-4 años, aunque se describían casos durante el primer año de vida y en pacientes de hasta 7 años. Actualmente la presentación más habitual de la epiglotitis es un adulto que consulta por faringitis, aunque todavía se ven casos en niños vacunados de forma insuficiente; se han documentado fallos de la vacuna.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Crup (laringotraqueobronquitis)

El crup, que es la forma más frecuente de obstrucción aguda de la vía respiratoria superior, suele deberse a virus. El término **laringotraqueobronquitis** se refiere a la infección vírica de las regiones glótica y subglótica. Algunos médicos utilizan el término **laringotraqueítis** para las formas más frecuentes y típicas de crup, y reservan el término **laringotraqueobronquitis** para las formas más graves, a las que se considera como una complicación de la laringotraqueítis asociada a sobreinfección bacteriana a los 5-7 días de evolución clínica.

La mayor parte de los pacientes tiene una infección respiratoria superior con alguna combinación de rinorrea, faringitis, tos leve y febrícula durante 1-3 días antes de la aparición de signos y síntomas claros de obstrucción de la vía respiratoria superior. En ese momento el niño presenta tos «perruna», ronquera y estridor inspiratorio. La febrícula puede persistir, pero a veces la temperatura puede llegar a 39-40 °C; algunos niños permanecen afebriles. Los síntomas habitualmente empeoran por la noche y suelen repetirse con una intensidad cada vez menor durante varios días, para desaparecer por completo en una semana. La agitación y el llanto agravan mucho los síntomas y signos. El niño prefiere quedarse sentado en la cama o estar de pie. Los niños mayores no suelen estar muy graves. Otros miembros de la familia podrían tener una enfermedad respiratoria leve con laringitis. La mayor parte de los pacientes jóvenes con crup sólo tiene estridor y disnea leve antes de empezar a recuperarse.

La exploración física puede poner de manifiesto voz ronca, coriza, faringe normal o ligeramente inflamada y ligero incremento de la frecuencia respiratoria. El grado de dificultad respiratoria varía mucho de un paciente a otro. En pocos casos se produce progresión de la obstrucción de la vía respiratoria superior, que se acompaña de incremento de la frecuencia respiratoria, aleteo nasal, retracciones supraesternales, infraesternales e intercostales y estridor continuo. El crup es una enfermedad de la vía respiratoria y el intercambio gaseoso alveolar suele ser normal. Sólo se produce hipoxia y disminución de la saturación de oxígeno cuando se va a producir obstrucción completa de la vía respiratoria. **Los niños cianóticos, pálidos, hipóxicos u obnubilados deben recibir tratamiento inmediato de la vía respiratoria.** En ocasiones resulta difícil distinguir el patrón de una laringotraqueítis grave del de una epiglotitis, aunque la evolución de esta última suele ser más rápida y su inicio es más agudo.

El crup es un diagnóstico clínico y no es necesario hacer una radiografía del cuello. Ésta puede mostrar la típica estenosis subglótica o signo de la aguja en una radiografía posteroanterior (fig. 385-1). Sin embargo, este signo puede faltar en algunos pacientes con crup, puede aparecer en pacientes que no padecen este proceso como una variante de la normalidad y también se ha descrito ocasionalmente en pacientes con epiglotitis. Las radiografías no muestran una buena correlación con la gravedad de la enfermedad. Sólo se debe valorar la realización de estudios radiológicos (tras estabilizar la vía respiratoria) en niños que tengan una presentación o una evolución clínica atípicas. Las radiografías pueden ser útiles para distinguir una laringotraqueobronquitis grave de una epiglotitis, pero siempre se debe dar prioridad al control de la vía respiratoria.

Figura 385-1 Radiografía de la vía respiratoria de un paciente con laringotraqueítis que muestra la típica estenosis subglótica (signo de la aguja).

Epiglotitis aguda (supraglotitis)

Este trastorno, ahora infrecuente pero pese a todo grave y potencialmente mortal, se caracteriza por la evolución aguda, rápidamente progresiva y potencialmente fulminante de fiebre elevada, dolor de garganta, disnea y obstrucción respiratoria de progresión rápida. El grado de dificultad respiratoria es variable en el momento de la presentación, y la ausencia de dificultad respiratoria inicial puede confundir a los médicos inexpertos; la primera manifestación del proceso también puede ser dificultad respiratoria. Con frecuencia un niño sano tiene dolor de garganta agudo con fiebre y en pocas horas presenta aspecto tóxico, tiene dificultades para la deglución y aumento del trabajo de la respiración. Se suele producir babeo y el niño hiperextiende el cuello en un intento de mantener la vía respiratoria. Asimismo, puede adoptar una posición de trípode sentado recto e inclinándose hacia delante con la barbilla elevada y la boca abierta, mientras se apoya en los brazos. Un breve período de disnea con intranquilidad puede seguirse de cianosis rápidamente progresiva y coma. El estridor se produce de forma tardía e indica que la obstrucción de la vía casi es completa. Puede producirse obstrucción completa de la vía con muerte del paciente salvo que se inicie el tratamiento adecuado. La tos «perruna» típica del crup es poco frecuente. En general, ninguno de los restantes miembros de la familia presenta síntomas respiratorios agudos.

El diagnóstico precisa la visualización, en circunstancias controladas, en la laringoscopia de una epiglotis grande y de color rojo cereza. A veces se produce una afectación más intensa de las otras estructuras supraglóticas, sobre todo de los repliegues aritenoepiglóticos, que de la propia epiglotis. Cuando se sospeche o se esté seguro de este diagnóstico por la clínica del paciente, se deberá realizar de inmediato una laringoscopia en un entorno controlado, como un quirófano o una unidad de cuidados intensivos. Se deben evitar todas las maniobras que puedan ocasionar ansiedad, como flebotomía, colocación de vías venosas, tumbar al niño en decúbito supino o realizar una exploración directa de la cavidad oral, hasta no tener asegurada la vía respiratoria. Si se sospecha epiglotitis en un paciente con obstrucción de la vía respiratoria superior, pero no se está seguro, se pueden pedir en primer lugar radiografías laterales del cuello para visualizar la vía respiratoria. El signo clásico de la epiglotitis en la radiografía se denomina signo del pulgar (fig. 385-2). Es muy importante una colocación adecuada del paciente para la radiografía lateral de cuello con el fin de evitar algunos de los errores asociados a la interpretación de la radiografía. Es necesaria una

booksmedicos.org

Figura 385-2 La radiografía lateral de la vía respiratoria superior muestra tumefacción de la epiglotis (signo del pulgar).

adecuada hiperextensión de la cabeza y el cuello. Además, la epiglotis puede parecer redonda si la proyección lateral del cuello se toma desde un ángulo oblicuo. Si tras el estudio radiológico sigue siendo posible este diagnóstico se debe intentar la visualización directa. En todos los casos, los pacientes con sospecha de epiglotitis deben estar acompañados de forma constante por un médico experto en el control de la vía respiratoria y que tenga a su disposición un equipo de intubación. Los niños mayores y colaboradores pueden abrir la boca por sí mismos lo bastante como para que se vea directamente la epiglotis inflamada.

En los pacientes con epiglotitis se debe establecer una vía respiratoria mediante intubación nasotraqueal o endotraqueal o, con menos frecuencia, mediante traqueostomía, sea cual sea el grado aparente de dificultad respiratoria, ya que hasta el 6% de los niños con epiglotitis en los que no se establece una vía respiratoria artificial fallece frente a menos del 1% de los que sí la tienen. No se han descrito características clínicas que permitan predecir la mortalidad. El edema pulmonar puede asociarse a obstrucción aguda de la vía respiratoria. La duración de la intubación depende de la evolución clínica del paciente y de la duración de la tumefacción epiglótica, que se debe controlar con una exploración frecuente mediante laringoscopia directa o laringoscopia con fibroendoscopio. En general, los niños con epiglotitis aguda deben permanecer intubados 2-3 días, ya que la respuesta a los antibióticos suele ser rápida. La mayor parte de los pacientes sufre una bacteriemia simultánea, y en ocasiones presenta otras infecciones, como neumonía, adenopatías cervicales u otitis media. La epiglotitis se asocia en menos casos a meningitis, artritis y otras infecciones invasivas por *H. influenzae* de tipo b.

Laringitis infecciosa aguda

La laringitis es una enfermedad frecuente. Los virus causan la mayor parte de los casos; la difteria es una excepción, pero es muy infrecuente en los países industrializados (v. cap. 187). El inicio suele corresponderse con una infección respiratoria superior con dolor de garganta, tos y ronquera. La enfermedad habitualmente es leve y la dificultad respiratoria es rara, salvo en lactantes pequeños. La ronquera y la afonía pueden resultar desproporcionadas a los síntomas sistémicos. La exploración física es poco llamativa y sólo muestra inflamación de la faringe. La laringoscopia muestra edema inflamatorio de las cuerdas vocales y del tejido subglótico. La obstrucción se localiza habitualmente a nivel subglótico.

Crup espasmódico

El crup espasmódico afecta sobre todo a niños de 1-3 años y clínicamente recuerda a la laringotraqueobronquitis aguda, salvo porque no se suelen referir los antecedentes de cuadro prodrómico vírico y fiebre ni en el paciente ni en su familia. La causa es vírica en algunos casos, aunque en otros son importantes los factores alérgicos y psicológicos.

El crup espasmódico aparece con mayor frecuencia por la tarde o por la noche, y suele empezar de forma súbita, aunque puede estar precedido por coriza leve a moderada y ronquera. El niño se despierta con tos metálica y perruna característica, inspiración ruidosa y dificultad respiratoria, y parece ansioso y asustado. En general no tiene fiebre. La gravedad de los síntomas disminuye en varias horas, y al día siguiente el paciente parece estar bien, aunque presenta disfonía ligera y tos. Durante una noche o dos más se pueden producir nuevos episodios, habitualmente menos graves, que no se asocian a dificultad respiratoria extrema. Estos episodios suelen reaparecer varias veces. El crup espasmódico puede ser una reacción alérgica frente a antígenos víricos más que una infección directa, aunque se ignora la etiopatogenia exacta.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Estos cuatro síndromes deben distinguirse tanto entre sí como de otra serie de entidades que pueden cursar con obstrucción de la vía respiratoria superior. La **traqueítis bacteriana** es el principal diagnóstico diferencial y se asocia a riesgo elevado de la obstrucción de la vía respiratoria. El crup diftérico es muy infrecuente en Norteamérica, aunque en 1990 se produjo una epidemia importante de difteria en la antigua Unión Soviética por falta de vacunación habitual. Los primeros síntomas de la difteria son malestar, dolor de garganta, anorexia y febrícula. A los 2-3 días la exploración faríngea muestra la típica membrana blanca-grisácea, cuyo tamaño puede variar desde cubrir una pequeña zona de las amígdalas hasta revestir casi todo el paladar blando. La membrana se adhiere a los tejidos y los intentos enérgicos de arrancarla pueden causar hemorragias. La evolución suele ser insidiosa, pero se puede producir obstrucción respiratoria súbita. El crup sarampionoso casi siempre coincide con las manifestaciones típicas de la enfermedad sistémica y su evolución puede ser fulminante (v. cap. 246).

La aspiración de un **cuerpo extraño** puede causar obstrucción respiratoria de inicio súbito (v. cap. 387). El niño tiene por lo general de 6 meses a 3 años y presenta de pronto un atragantamiento con tos, sin signos prodrómicos de infección, aunque los niños que padecen una infección vírica también pueden aspirar cuerpos extraños. Un **absceso retrofaríngeo** o **periamigdalino** puede confundirse con obstrucción respiratoria (v. cap. 382). La TC de la vía respiratoria superior es útil para valorar la posibilidad de que haya un absceso retrofaríngeo. El diagnóstico de absceso periamigdalino es clínico. Otras posibles causas de obstrucción de la vía respiratoria son compresión extrínseca (membrana laríngea y anillo vascular) y obstrucción intraluminal de la vía respiratoria por una masa (papiloma laríngeo y hemangioma subglótico); estos procesos tienden a producir síntomas crónicos o recurrentes.

La obstrucción de la vía respiratoria superior se suele asociar a **angioedema** de las áreas subglóticas como parte de la anafilaxia o de reacciones alérgicas generalizadas, a edema en la intubación endotraqueal por anestesia general o una insuficiencia respiratoria, o a insuficiencia respiratoria en la tetania hipocalcémica, la mononucleosis infecciosa, los traumatismos o los tumores o malformaciones de la laringe. La tos crupal puede ser un signo precoz de asma y también puede asociarse a disfunción de las cuerdas vocales. La epiglotitis, con los síntomas típicos de babeo, disfagia y estridor, también se puede deber a ingesta accidental de líquido muy caliente.

COMPLICACIONES

Se producen complicaciones en aproximadamente el 15% de los pacientes con crup vírico. La más frecuente es la extensión del proceso infeccioso, que puede afectar a otras regiones de la vía respiratoria, como el oído medio, los bronquiolos terminales y el parénquima pulmonar. La traqueítis bacteriana puede complicar un crup vírico, más que constituir una enfermedad distinta. Si se asocia a *S. aureus* puede producirse shock tóxico. La traqueítis bacteriana puede producir una enfermedad bifásica, en la que la segunda fase después de una enfermedad similar al crup se asocia a fiebre elevada, toxicidad y obstrucción de la vía respiratoria. De forma alternativa, el inicio de la traqueítis puede producirse sin segunda fase y aparece como continuación de la enfermedad inicial similar al crup pero con fiebre más alta y dificultad respiratoria progresiva, en lugar de la recuperación habitual después de 2-3 días de crup vírico. La epiglotitis también se puede complicar con neumonía, linfadenitis cervical, otitis media o, con menos frecuencia, meningitis o artritis séptica. Las complicaciones más frecuentes de la traqueotomía son el neumotórax y el neumomediastino.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

El pilar del tratamiento de los niños con **crup** es el control de la vía respiratoria y el tratamiento de la hipoxia. El tratamiento de la dificultad respiratoria debe ser prioritario ante cualquier otra prueba. Se puede tratar de forma segura en su domicilio a la mayor parte de los niños con crup agudo espasmódico o infeccioso. A pesar de la observación de que el aire frío de la noche es beneficioso, una revisión Cochrane no ha encontrado pruebas que apoyen el uso del vapor frío.

La **adrenalina racémica nebulizada** es un tratamiento aceptado para el crup moderado a grave. Se cree que el mecanismo de acción es la vasoconstricción de las arteriolas precapilares mediada por los receptores β-adrenérgicos, que produce reabsorción del líquido del espacio intersticial y disminución del edema de la mucosa laríngea. Tradicionalmente se administraba adrenalina racémica, una mezcla a partes iguales de los isómeros D y L de la adrenalina. Se puede administrar una dosis de 0,25-0,75 ml de adrenalina racémica al 2,25% diluida en 3 ml de salino normal con una frecuencia de hasta cada 20 minutos. Inicialmente se optó por la adrenalina racémica en lugar de la L-adrenalina, más activa y accesible, para reducir los posibles efectos cardiovasculares, como taquicardia e hipertensión. Existen datos que sugieren que la L-adrenalina (5 ml de una solución al 1:1.000) es igual de eficaz que la adrenalina racémica y no ocasiona más efectos adversos.

La adrenalina nebulizada se debe administrar en el **estridor en reposo** moderado a grave, cuando existen posibilidades de que se tenga que intubar al paciente y cuando exista dificultad respiratoria o hipoxia. La actividad de la adrenalina racémica dura menos de 2 horas. Por tanto, es obligatorio observar al paciente. Los síntomas del crup pueden reaparecer, pero la adrenalina racémica no produce empeoramiento de la obstrucción por efecto rebote. A estos pacientes se les puede dar de alta de forma segura tras 2-3 horas de observación siempre que no tengan estridor en reposo, que tengan normalidad de la entrada de aire, la oximetría de pulso y el nivel de consciencia, y que hayan recibido corticoides. La adrenalina nebulizada se debe utilizar con cuidado en pacientes con taquicardia, con cardiópatas como la tetralogía de Fallot, o con obstrucción al tracto de salida ventricular, por el riesgo de efectos adversos.

Se conoce bien la eficacia de los **corticoides** en el crup vírico. Estos fármacos reducen el edema de la mucosa laríngea por su acción antiinflamatoria. Cuando se administran por vía oral son beneficiosos, incluso en el crup leve, según se ha determinado por el menor número de ingresos y la disminución de tratamientos posteriores, como la administración de adrenalina. En la mayor parte de los estudios se ha comprobado la eficacia de una *dosis única* de dexametasona *de 0,6 mg/kg;* dosis de tan sólo 0,15 mg/kg pueden resultar igual de eficaces. El efecto clínico de la dexametasona intramuscular y la budesónida nebulizada es equivalente, y la administración oral de dexametasona es tan eficaz como la intramuscular. Una dosis única de prednisolona oral es menos eficaz. No se han realizado estudios controlados para analizar la eficacia de múltiples dosis de corticoides. El único efecto adverso en pacientes con crup tratados con corticoides (dosis 1 mg/kg/día durante 8 días) fue la aparición de laringotraqueítis por *Candida albicans*. No se deben administrar corticoides a niños con varicela o tuberculosis (salvo que el paciente reciba tratamiento antituberculoso adecuado), ya que pueden empeorar la evolución clínica.

Los antibióticos no están indicados en el crup. No se deben utilizar antitusivos y anticatarrales de venta sin receta en niños menores de 4 años. Se puede plantear el uso de una mezcla de oxígeno-helio (heliox) para el tratamiento de niños con crup grave en los que se plantea la intubación, aunque los datos no son concluyentes. Los niños con crup deben ser hospitalizados cuando se produzca cualquiera de las siguientes circunstancias: estridor progresivo, estridor grave en reposo, dificultad respiratoria, hipoxia, cianosis, disminución del nivel de consciencia, ingesta escasa o necesidad de realizar una observación fiable.

La **epiglotitis** es una emergencia médica y exige un tratamiento inmediato con establecimiento de una **vía respiratoria artificial** en condiciones controladas, bien en un quirófano o en una unidad de cuidados intensivos. Todos los pacientes deben recibir oxígeno durante el transporte al hospital salvo que la mascarilla les cause agitación. La adrenalina racémica y los corticoides no son eficaces. Tras estabilizar la vía respiratoria se deben obtener cultivos de sangre, de la superficie epiglótica y, en algunos casos seleccionados, del líquido cefalorraquídeo. Se debe iniciar la administración parenteral de *cefotaxima, ceftriaxona* o *meropenem* hasta que lleguen los resultados del cultivo y los estudios de sensibilidad del microorganismo, ya que el 10-40% de los aislados de *H. influenzae* de tipo b son resistentes a ampicilina. Una vez establecida la vía respiratoria artificial el paciente debe mejorar de forma inmediata, y deben desaparecer tanto la dificultad respiratoria como la cianosis. La epiglotitis se resuelve tras unos días de tratamiento antibiótico y se podrá extubar al paciente, aunque se debe mantener la antibioterapia durante al menos 10 días. No se recomienda la quimioprofilaxis sistemática para los contactos domiciliarios, las plantas de puericultura o la guardería en pacientes con infección por *H. influenzae* de tipo b invasivo, pero es obligatoria una observación cuidadosa con evaluación médica precoz cuando los niños expuestos presenten un cuadro febril. Las **indicaciones de la profilaxis con rifampicina** (20 mg/kg por vía oral una vez al día durante 4 días, hasta una dosis máxima de 600 mg) para todos los familiares son: presencia en el hogar de un niño menor de 4 años que esté vacunado de manera incompleta, o un niño menor de 12 meses que no haya recibido completo el ciclo vacunal inicial o un niño inmunodeprimido.

La **tumefacción laríngea aguda de base alérgica** responde a la adrenalina (dilución 1:1.000 en dosis de 0,01 ml/kg hasta una dosis máxima de 0,5 ml cada vez) por vía intramuscular y a la adrenalina racémica (dosis de 0,5 ml de una solución al 2,25% de adrenalina racémica en 3 ml de suero salino normal) (v. cap. 149). Con frecuencia se necesitan corticoides (1-2 mg/kg/24 horas de prednisona durante 3-5 días). Cuando se haya recuperado se debe dar de alta al niño y a los padres con una jeringuilla precargada con adrenalina, que deberán usar en caso de urgencia. Tras la intubación endotraqueal por anestesia general se puede producir en niños tumefacción reactiva de la mucosa, estridor grave y dificultad respiratoria que no responde al tratamiento con vapor, aunque en estos casos resultan útiles la adrenalina racémica y los corticoides.

Intubación endotraqueal/nasotraqueal y traqueotomía

La introducción de la intubación sistemática o, menos frecuentemente, la traqueotomía para los pacientes con epiglotitis ha reducido la mortalidad casi a cero. Estos procedimientos deben realizarse siempre en un quirófano o en la unidad de cuidados intensivos; la intubación previa y la anestesia general facilitan en gran medida la realización de una traqueotomía sin complicaciones. Se recomienda utilizar un tubo endotraqueal o nasotraqueal cuyo diámetro sea 0,5-1 mm menor que el calibre estimado para la edad o la altura, ya que facilita la intubación y reduce las complicaciones a largo plazo. El procedimiento elegido dependerá de la experiencia del equipo con el procedimiento y con los cuidados posteriores.

Se debe realizar una intubación o una traqueotomía en la mayoría de los pacientes con traqueítis bacteriana y en todos los niños pequeños con epiglotitis. No suele ser necesaria en casos de laringotraqueobronquitis, crup espasmódico o laringitis. Se han descrito casos graves de laringotraqueobronquitis que precisan intubación en un elevado porcentaje de pacientes durante epidemias graves de sarampión y de gripe A. Para determinar la necesidad de realizar estos procedimientos se necesita experiencia y juicio, porque no se deben retrasar hasta que aparezca cianosis e inquietud extrema (v. cap. 71). Como en la epiglotitis, se recomienda un tubo endotraqueal o nasotraqueal que sea 0,5-1,0 mm menor que el calibre estimado por la edad o la altura.

El tubo endotraqueal o la traqueostomía se deben dejar hasta que desaparezcan el edema y el espasmo, y hasta que el paciente controle las secreciones de forma satisfactoria; aun así, se retirará lo más pronto posible, en general en pocos días. Se suele observar una resolución adecuada de la inflamación epiglótica, confirmada mediante laringoscopia flexible, en 24 horas, lo que permite una extubación más rápida. La adrenalina racémica y la dexametasona (0,5 mg/kg/dosis cada 6-12 h antes de la extubación, y después cada 6 h hasta 6 dosis, con un máximo de 10 mg) pueden ser útiles en el tratamiento del edema de la vía respiratoria superior postintubación.

PRONÓSTICO

En general, la duración de la hospitalización y la tasa de mortalidad en los casos de obstrucción aguda de la vía respiratoria de origen infeccioso aumentan cuando la infección se disemina y afecta a más zonas, salvo en el caso de la epiglotitis, en la que la propia infección localizada puede ser mortal. La mayor parte de las muertes por crup se produce

booksmedicos.org

por obstrucción laríngea o por las complicaciones de la traqueotomía. Raramente se han documentado paradas cardiorrespiratorias mortales extrahospitalarias por laringotraqueobronquitis vírica, especialmente en lactantes, en los que la evolución se ha complicado con una traqueítis bacteriana. La tasa de mortalidad de la epiglotitis no tratada es del 6% en algunas series, pero si se establece el diagnóstico y se inicia el tratamiento adecuado antes de que el paciente esté moribundo el pronóstico es excelente. El pronóstico de la laringotraqueobronquitis aguda, la laringitis aguda y el crup espasmódico agudo también es excelente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

385.2 Traqueítis bacteriana

Genie E. Roosevelt

La traqueítis bacteriana es una infección bacteriana aguda de las vías respiratorias superiores que es potencialmente mortal. El patógeno que se aísla con mayor frecuencia es *S. aureus* (v. cap. 181), habiéndose descrito cepas de *S. aureus* resistente a meticilina. También se ha aislado *S. pneumoniae, S. pyogenes, Moraxella catarrhalis, H. influenzae* no tipificable y algunos anaerobios. La media de edad está entre 5 y 7 años. Hay un ligero predominio masculino. La traqueítis bacteriana suele seguir a una infección respiratoria vírica (sobre todo laringotraqueítis), por lo que se puede considerar una complicación bacteriana de una enfermedad vírica más que un proceso bacteriano primario. Esta entidad es más frecuente que la epiglotitis en las poblaciones vacunadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El niño habitualmente tiene tos metálica, aparentemente en el contexto de una laringotraqueobronquitis vírica. Se puede producir fiebre alta y «toxicidad» con dificultad respiratoria, inmediatamente o después de varios días de mejoría aparente. El paciente se puede tumbar, no muestra babeo ni tiene la disfagia de la epiglotitis. El tratamiento habitual del crup (adrenalina racémica) no es eficaz. Puede ser necesaria la intubación o la traqueostomía, pero sólo el 50-60% de los pacientes requiere intubación para su tratamiento; los pacientes más pequeños tienen más probabilidad de necesitar intubación. Parece que el principal dato anatomopatológico es la tumefacción de la mucosa al nivel del cartílago cricoides, a lo que se añade la aparición de abundantes secreciones purulentas y espesas, que a veces causan seudomembranas. La aspiración de estas secreciones puede proporcionar un alivio temporal, pero no es suficiente como para evitar la necesidad de establecer una vía respiratoria artificial.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la demostración de una infección bacteriana de las vías respiratorias superiores, con fiebre alta y secreciones purulentas, y por la ausencia de los hallazgos clásicos de la epiglotitis. No se requieren radiografías, pero pueden mostrar los hallazgos clásicos (fig. 385-3). Durante la intubación endotraqueal se observa material purulento debajo de las cuerdas vocales (fig. 385-4).

Figura 385-3 La radiografía lateral del cuello de un paciente con traqueítis bacteriana muestra desprendimiento de una seudomembrana en la tráquea. *(De Stroud RH, Friedman NR: An update on inflammatory disorders of the pediatric airway: epiglottitis, croup, and tracheitis,* Am J Otolaryngol *22:268-275, 2001. Fotografía por cortesía del Department of Radiology, University of Texas Medical Branch at Galveston.)*

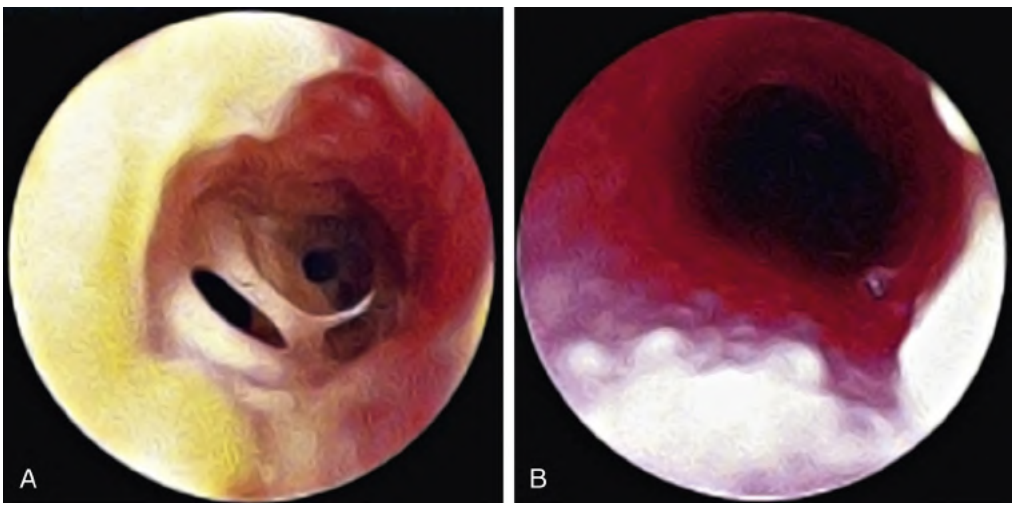

Figura 385-4 Membranas traqueales gruesas vistas en la broncoscopia rígida. La región supraglótica era normal. **A,** Secreciones membranosas adheridas y espesas. **B,** El árbol traqueobronquial distal no presenta alteraciones. Al contrario que en la laringotraqueítis, se ven secreciones tenaces en toda la tráquea y, al contrario que en la bronquitis, los bronquios no están afectados. *(De Salamone FN, Bobbitt DB, Myer CM y cols.: Bacterial tracheitis reexamined: is there a less severe manifestation?* Otolaryngol Head Neck Surg *131:871-876, 2004. © 2004 American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation, Inc.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Laringotraqueobronquitis

Bjornson CL, Johnson DW: Croup, *Lancet* 371:329-338, 2008.

Bjornson CL, Klassen TP, Williamson J, et al: A randomized trial of a single dose of oral dexamethasone for mild croup, *N Engl J Med* 351:1306-1313, 2004.

Borland ML, Babl FE, Sheriff N, et al: Croup management in Australia and New Zealand: a PREDICT study of physician practice and clinical practice guidelines, *Pediatr Emerg Care* 24:452-456, 2008.

Cherry JD: Croup, *N Engl J Med* 358:384-391, 2008.

Everard ML: Acute bronchiolitis and croup, *Pediatr Clin North Am* 56:119-133, 2009, x–xi.

Geelhoed GC, Turner J, MacDonald WB: Efficacy of a small single dose of oral dexamethasone for outpatient croup: a double blind placebo controlled trial, *Br Med J* 313:140-142, 1996.

Kristjansson S, Berg-Kelly K, et al: Inhalation of racemic adrenaline in the treatment of mild and moderately severe croup: clinical symptom score and oxygen saturation measurements for evaluation of treatment effects, *Acta Paediatr* 83:1156-1160, 1994.

Ledwith CA, Shea LM, Mauro RD: Safety and efficacy of nebulized racemic epinephrine in conjunction with oral dexamethasone and mist in the outpatient treatment of croup, *Ann Emerg Med* 25:331-337, 1995.

Luria JW, Gonzalez-del-Rey JA, Digiulio GA, et al: Effectiveness of oral or nebulized dexamethasone for children with mild croup, *Arch Pediatr Adolesc Med* 155:1340-1345, 2001.

Moore M, Little P: Humidified air inhalation for treating croup: a systematic review and meta-analysis, *Fam Pract* 24(4):295-301, 2007.

Rihkanen H, Beng ER, Nieminen T, et al: Respiratory viruses in laryngeal croup of young children, *J Pediatr* 152:661-665, 2008.

Rittichier KK, Ledwith CA: Outpatient treatment of moderate croup with dexamethasone: intramuscular versus oral dosing, *Pediatrics* 106:1344-1348, 2000.

Scolnik D, Coates AL, Stephens D, et al: Controlled delivery of high vs low humidity vs mist therapy for croup in emergency departments, *JAMA* 295:1274-1280, 2006.

Sparrow A, Geelhoed G: Prednisolone versus dexamethasone in croup: a randomized equivalence trial, *Arch Dis Child* 91:580-583, 2006.

Waisman Y, Klein BL, Boenning DA, et al: Prospective randomized double-blind study comparing l-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis, *Pediatrics* 89:302-306, 1992.

Wall SR, Wat D, Spiller OB, et al: The viral aetiology of croup and recurrent croup, *Arch Dis Child* 94:359-360, 2009.

Walner DL, Ouanounou S, Donnelly LF, et al: Utility of radiographs in the evaluation of pediatric upper airway obstruction, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 108:378-383, 1999.

Weber JE, Chudnofsky CR, Younger JG, et al: A randomized comparison of helium-oxygen mixture (Heliox) and racemic epinephrine for the treatment of moderate to severe croup, *Pediatrics* 107:E96, 2001.

Epiglotitis

Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, et al: Decline in childhood *Haemophilus influenzae* type b (HiB) in the HiB vaccine era, *JAMA* 269:221-226, 1993.

Gorelick MH, Baker MD: Epiglottitis in children 1979 through 1992: effects of Haemophilus influenzae type b immunization, *Arch Pediatr Adolesc Med* 148:47-50, 1994.

Senior BA, Radkowski D, MacArthur C, et al: Changing patterns in pediatric epiglottis: a multi-institutional review, 1980 to 1992, *Laryngoscope* 104:1314-1322, 1994.

Virk JS, Pang J, Okhovat S, et al: Analysing lateral soft tissue neck radiographs, *Emerg Radiol* 19(3):255-260, 2012.

Verbruggen K, Halewyck S, Deron P, et al: Epiglottitis and related complications in adults. Case reports and review of the literature, *B-ENT* 8(2):143-148, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Se debe iniciar un tratamiento antibiótico adecuado, que suele incluir antiestafilocócicos, en cualquier paciente cuya evolución haga sospechar una traqueítis bacteriana. Las recomendaciones actuales de tratamiento empírico de la traqueítis bacteriana incluyen vancomicina o clindamicina y una cefalosporina de tercera generación (p. ej., cefotaxima o ceftriaxona). Si se diagnostica este proceso mediante laringoscopia directa o si existe una elevada sospecha clínica debería considerarse seriamente una vía respiratoria artificial. Habitualmente es necesaria la administración de oxígeno suplementario.

COMPLICACIONES

Las radiografías de tórax con frecuencia muestran infiltrados parcheados y opacidades focales. Muchas veces también se observa estrechamiento subglótico y una columna de aire traqueal irregular de aspecto mellado. Si el control de la vía respiratoria no es óptimo, estos pacientes pueden sufrir una parada cardiorrespiratoria. Se han descrito casos de síndrome de shock tóxico en pacientes con traqueítis bacteriana estafilocócica y por estreptococos del grupo A (v. cap. 181.2).

PRONÓSTICO

El pronóstico es excelente en la mayor parte de los casos. El paciente suele quedar afebril a los 2-3 días de empezar el tratamiento antibiótico correcto, aunque puede ser necesaria una hospitalización prolongada. En los últimos años parece haber una tendencia hacia una menor gravedad. Cuando disminuyen el edema de la mucosa y las secreciones purulentas se puede extubar con seguridad al paciente, y se le debe controlar de forma estrecha mientras se sigue administrando oxígeno y antibioterapia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **386**

Malformaciones congénitas de laringe, tráquea y bronquios

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

La laringe es una vía de paso para el aire, una válvula para proteger los pulmones y el principal órgano de comunicación; los síntomas de las malformaciones laríngeas son obstrucción de la vía respiratoria, dificultades en la alimentación y trastornos fonatorios (v. cap. 373). Las lesiones obstructivas congénitas de la vía respiratoria superior producen flujo aéreo turbulento según las leyes de la dinámica de fluidos. Este flujo aéreo turbulento y rápido por un segmento estenosado del aparato respiratorio produce ruidos característicos que son útiles para el diagnóstico. Es importante la relación del ruido respiratorio con el ciclo sueño-vigilia. La obstrucción de la vía respiratoria faríngea (por aumento de tamaño de las amígdalas, la adenoide o la lengua, o por síndromes con hipoplasia de la porción media de la cara) habitualmente produce más obstrucción durante el sueño que durante la vigilia. La obstrucción que empeora durante la vigilia normalmente es laríngea, traqueal o bronquial y empeora con el esfuerzo. La localización de la obstrucción condiciona la fase respiratoria, el tono y la naturaleza del sonido, y estas cualidades orientan el diagnóstico diferencial. Las lesiones intratorácicas producen habitualmente sibilancias y estridor **espiratorios,** que con frecuencia simulan un episodio de asma. Las sibilancias espiratorias contrastan con el estridor **inspiratorio** causado por las lesiones extratorácicas de las malformaciones congénitas laríngeas, especialmente laringomalacia y parálisis bilateral de las cuerdas vocales. El estridor describe el sonido inspiratorio de tono bajo, similar a un ronquido, que habitualmente produce la obstrucción nasal o nasofaríngea.

En la obstrucción de la vía respiratoria, la gravedad de la lesión obstructiva y el trabajo respiratorio, determinan la necesidad de técnicas diagnósticas e intervenciones quirúrgicas. Los síntomas obstructivos pueden variar desde estridor leve hasta estridor grave con episodios de apnea, cianosis, tiraje supraesternal (tracción traqueal) y subcostal, disnea y taquipnea. Las malformaciones congénitas de la tráquea y los bronquios pueden causar dificultades respiratorias graves desde los primeros minutos de vida. La obstrucción crónica puede producir retraso del crecimiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

386.1 Laringomalacia

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La laringomalacia es la malformación congénita laríngea más habitual y la causa más frecuente de estridor en lactantes y niños. El 60% de las malformaciones congénitas de la laringe en niños con estridor corresponde a laringomalacia. El estridor es inspiratorio y de tono bajo, y se agrava por cualquier esfuerzo: llanto, agitación o alimentación. El estridor está causado, en parte, por una disminución del tono laríngeo, que da lugar a colapso de las estructuras supraglóticas durante la inspiración. Los síntomas suelen aparecer en las 2 primeras semanas de vida y su gravedad aumenta hasta el sexto mes, aunque en cualquier momento puede empezar una mejoría gradual. La enfermedad por reflujo gastroesofágico y las enfermedades neurológicas influyen en la gravedad de la enfermedad y, por tanto, en la evolución clínica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa principalmente en los síntomas, y se confirma mediante laringoscopia flexible en la consulta (fig. 386-1). Cuando el trabajo de la respiración es moderado a grave se deben realizar radiografías de las vías respiratorias y del tórax. La laringomalacia puede contribuir a las dificultades en la alimentación y la disfagia en algunos niños, por la disminución de la sensibilidad laríngea y una escasa coordinación

Figura 386-1 Ejemplo endoscópico de laringomalacia. En inspiración los pliegues epiglóticos se colapsan hacia la vía respiratoria. Las puntas laterales de la epiglotis también se colapsan hacia el interior *(flecha). (De Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *11.ª ed., Filadelfia, 2008, Mosby.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Donnelly LF: *Diagnostic imaging pediatrics*, Salt Lake City, 2005, Amirys.

Eckel HE, Widemann B, Damm M, et al: Airway endoscopy in the diagnosis and treatment of bacterial tracheitis in children, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 27:147-157, 1993.

Graf J, Stein F: Tracheitis in pediatric patients, *Semin Pediatr Infect Dis* 17:11-13, 2006.

Huang YL, Peng CC, Chiu NC, et al: Bacterial tracheitis in pediatrics: 12 year experience at a medical center in Taiwan, *Pediatr Int* 51:110-113, 2009.

Salamone FN, Bobbitt DB, Myer CM, et al: Bacterial tracheitis reexamined: is there a less severe manifestation? *Otolaryngol Head Neck Surg* 131:871-876, 2004.

Tebruegge M, Pantazidou A, Thorburn K, et al: Bacterial tracheitis: a multi-centre perspective, *Scand J Infect Dis* 41:548-557, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Lyons M, Vlastarakos PV, Nikolopoulos TP: Congenital and acquired developmental problems of the upper airway in newborns and infants, *Early Hum Dev* 88(12):951-955, 2012.

Zoumalan R, Maddalozzo J, Holinger LD: Etiology of stridor in infants, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 116:329-334, 2007.

booksmedicos.org

entre succión, deglución y respiración. Cuando el estridor inspiratorio tiene un carácter húmedo o se asocia a tos, o cuando hay antecedentes de enfermedades respiratorias superiores o neumonías de repetición, se debe sospechar disfagia. Cuando se sospecha disfagia se puede plantear un esofagograma deglutorio y/o una fibroendoscopia de la deglución. Como el 15-60% de los lactantes con laringomalacia tiene alguna otra malformación de la vía respiratoria, se debe realizar una broncoscopia completa en los casos de obstrucción moderada a grave.

TRATAMIENTO

La mayor parte de los lactantes pueden ser sometidos a observación expectante porque la mayoría de los síntomas suelen resolverse de forma espontánea. El reflujo laringofaríngeo se debe tratar de forma agresiva. En el 15-20% de los pacientes los síntomas son tan intensos que producen dificultad respiratoria progresiva, cianosis o retraso del crecimiento. En estos pacientes se debe plantear la intervención quirúrgica mediante supraglotoplastia; esta intervención alivia con éxito la obstrucción de las vías respiratorias superiores debida a laringomalacia en el 90% de los casos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

386.2 Estenosis subglótica congénita

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La estenosis subglótica congénita es la segunda causa más frecuente de estridor. La subglotis es la parte más estrecha de la vía respiratoria superior en el niño. La estenosis subglótica es el estrechamiento de la laringe subglótica, que se extiende desde la superficie inferior de las cuerdas vocales verdaderas hasta el borde inferior del cartílago cricoides. Habitualmente produce dificultad respiratoria y estridor bifásico o de predominio inspiratorio. Puede ser congénita o adquirida. Los síntomas se suelen producir con una infección respiratoria, ya que el edema y las secreciones espesas durante el resfriado común estenosan aún más una vía respiratoria ya comprometida, lo que produce síntomas similares a los del grupo de manera recurrente o persistente.

El estridor bifásico o de predominio inspiratorio es el síntoma inicial habitual de la estenosis subglótica congénita. En estos niños habitualmente se produce laringotraqueobronquitis recurrente o persistente a los 6 meses de edad o antes. El edema y las secreciones espesas del resfriado común estrechan aún más una vía respiratoria ya marginal, lo que produce síntomas similares a los de la laringotraqueobronquitis. La estenosis puede deberse a un cartílago cricoides de forma anómala, un anillo traqueal que queda atrapado debajo del cartílago cricoides, o engrosamiento de las partes blandas producido por quistes ductales, hiperplasia de las glándulas submucosas o fibrosis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace con radiografías de la vía respiratoria y se confirma con laringoscopia directa. Durante la laringoscopia diagnóstica se ve directamente la laringe subglótica, y se determina objetivamente su tamaño con tubos endotraqueales (fig. 386-2). Se determina el porcentaje de estenosis comparando el tamaño de la laringe del paciente con las dimensiones laríngeas teóricas basadas en la edad. Una estenosis >50% habitualmente produce síntomas y a menudo precisa tratamiento. Igual que en todos los casos de obstrucción de la vía respiratoria superior debe evitarse la traqueostomía cuando sea posible. La dilatación y la cirugía endoscópica solas raras veces son eficaces porque la mayor parte de las estenosis congénitas son cartilaginosas. La descompresión laringotraqueal anterior (incisión del cricoides) y la reconstrucción laringotraqueal con injerto cartilaginoso habitualmente son eficaces para evitar la traqueostomía. El diagnóstico diferencial incluye otras malformaciones anatómicas, así como hemangiomas y papilomatosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

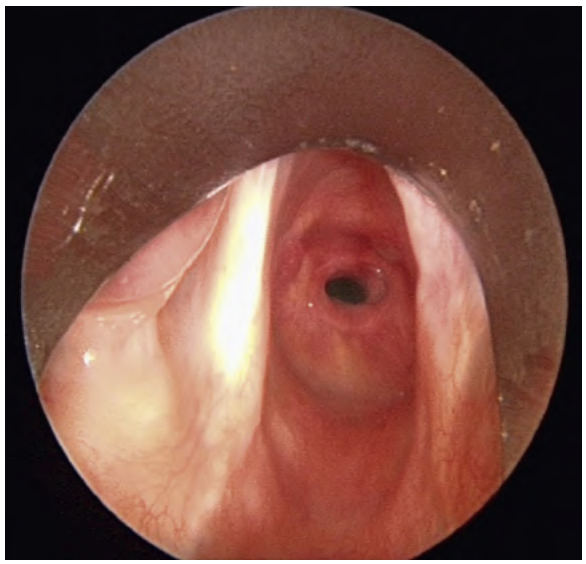

Figura 386-2 Estenosis subglótica. *(Por cortesía de Rn Cantab, Wikipedia Commons.)*

386.3 Parálisis de las cuerdas vocales

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La parálisis de las cuerdas vocales es la tercera malformación congénita más frecuente que produce estridor en lactantes y niños. La parálisis bilateral se puede asociar a malformaciones congénitas del sistema nervioso central como mielomeningocele, malformación de Chiari e hidrocefalia.

La parálisis de una cuerda vocal unilateral es la mayoría de las veces iatrógena como consecuencia del tratamiento quirúrgico de malformaciones gastrointestinales (fístula traqueoesofágica) y cardiovasculares (reparación de un conducto arterioso permeable).

La parálisis bilateral de las cuerdas vocales produce obstrucción respiratoria que se manifiesta por estridor inspiratorio de tono alto: un sonido fonatorio o un grito inspiratorio. La parálisis unilateral produce aspiración, tos y atragantamiento; el llanto es débil y dificultoso, pero son menos frecuentes el estridor y otros síntomas de obstrucción.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de parálisis de las cuerdas vocales se realiza con laringoscopia flexible en el niño despierto. Está indicada la realización de un estudio completo para valorar la causa primaria subyacente. Dada la asociación de este cuadro con otras lesiones congénitas, la evaluación debe incluir consultas a especialistas en neurología y cardiología, así como una endoscopia diagnóstica de laringe, tráquea y bronquios.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la gravedad de los síntomas. La parálisis de las cuerdas vocales en lactantes se suele resolver de forma espontánea en 6-12 meses. Si no se ha resuelto a los 2-3 años, es poco probable que lo haga posteriormente. La parálisis bilateral de las cuerdas puede requerir una traqueostomía transitoria. Las intervenciones que ensanchan la parte posterior de la glotis para aliviar la obstrucción incluyen reconstrucción laringotraqueal con un injerto de cartílago glótico posterior implantado por vía endoscópica, aritenoidectomía, y lateralización del cartílago aritenoides. Estas intervenciones consiguen reducir la obstrucción; sin embargo, pueden dar lugar a aspiraciones, que pueden llegar a ser graves. Cuando el niño tiene parálisis unilateral de las cuerdas vocales con aspiración, una inyección lateral en la cuerda vocal paralizada la desplaza medialmente para reducir la aspiración y las complicaciones secundarias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dickson JM, Richter GT, Derr JM, et al: Secondary airway lesions in infants with laryngomalacia, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 118:37-43, 2009.

Schroeder J, Tharrar K, Poznanovic S, et al: Aspiration following CO_2 laser assisted supraglottoplasty, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 77:985-990, 2008.

Thompson D: Abnormal integrative function in laryngomalacia, *Laryngoscope* 117(6 Pt 2 Suppl 114):1-33, 2007.

Thompson DM: Laryngomalacia: factors that influence disease severity and outcomes of management, *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 18(6):564-570, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Sandu K, Monnier P: Cricotracheal resection, *Otolaryngol Clin North Am* 41: 988-998, 2008.

Schroeder JW Jr, Holinger LD: Congenital laryngeal stenosis, *Otolaryngol Clin North Am* 41:865-875, 2008.

booksmedicos.org

386.4 Membranas laríngeas congénitas y atresia

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

La mayor parte de las membranas laríngeas congénitas son glóticas y se extienden a la región subglótica, causando la consiguiente estenosis a dicho nivel. En los pacientes con membranas laríngeas congénitas son frecuentes las alteraciones cromosómicas y las malformaciones cardiovasculares, además de la deleción cromosómica 22q11. No siempre existe obstrucción, pero cuando aparece puede ser secundaria a la estenosis subglótica. Las membranas gruesas se pueden sospechar en una radiografía lateral de la vía respiratoria, pero el diagnóstico se realiza con laringoscopia directa (fig. 386-3). El tratamiento podría precisar sólo la incisión o dilatación de la membrana. Cuando las membranas se asocian a estenosis subglótica puede ser necesario un refuerzo con cartílago del cartílago cricoides (reconstrucción laringotraqueal). La atresia congénita se produce como una membrana glótica completa y se asocia habitualmente a agenesia traqueal y fístula traqueoesofágica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

386.5 Hemangioma subglótico congénito

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

Los síntomas de obstrucción de la vía respiratoria se producen habitualmente en los primeros 2 meses de vida. El estridor es bifásico, pero generalmente es más importante durante la inspiración. Son frecuentes la tos perruna, la ronquera y los síntomas de crup recurrente o persistente. Sólo el 1% de los niños que tienen hemangiomas cutáneos tendrán un hemangioma subglótico. Sin embargo, el 50% de los que tienen un hemangioma subglótico tendrán un hemangioma cutáneo. No siempre hay un hemangioma facial, aunque cuando es evidente está en la distribución de la barba. Las radiografías de tórax y cuello pueden mostrar el característico estrechamiento asimétrico de la laringe subglótica. El tratamiento se analiza en el capítulo 390.3.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

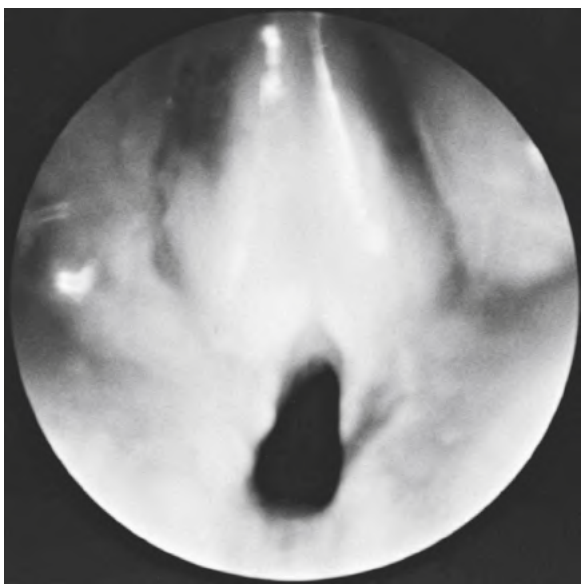

Figura 386-3 Membrana glótica anterior. Está afectada la mayor parte de las cuerdas vocales verdaderas membranosas. *(De Milczuk HA, Smith JD, Evans EC: Congenital laryngeal webs: surgical management and clinical embryology,* Int J Pediatr Otorhinolaryngol *52(1):1-9, 2000.)*

386.6 Laringoceles y quistes saculares

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

Un laringocele es una dilatación anómala llena de aire en el sáculo laríngeo que se origina verticalmente entre la cuerda vocal falsa, la base del cartílago epiglótico y la superficie interna del cartílago tiroides. Se comunica con la luz laríngea y cuando se llena de aire de forma intermitente produce ronquera y disnea. El quiste sacular (quiste laríngeo congénito) se distingue del laringocele en que su luz queda separada del interior de la laringe y contiene moco, no aire. En los lactantes y niños los laringoceles producen ronquera y disnea, que pueden aumentar con el llanto. Los quistes saculares pueden producir dificultad respiratoria y estridor. El quiste sacular se puede visualizar en las radiografías, pero el diagnóstico exige una laringoscopia (fig. 386-4). La aspiración con aguja del quiste confirma el diagnóstico, pero no suele resultar curativa. Los abordajes terapéuticos incluyen resección endoscópica con láser de CO_2, ventriculectomía extendida endoscópica (marsupialización o fenestración) o, tradicionalmente, cirugía abierta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

386.7 Hendidura laríngea posterior y hendidura laringotraqueoesofágica

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

La hendidura laríngea posterior se caracteriza por aspiración y se debe a una deficiencia de la línea media de la cara posterior de la laringe. Las hendiduras laríngeas posteriores se dividen en cuatro tipos. Las hendiduras de tipo 1 son leves y la escotadura interaritenoidea se extiende hacia abajo sólo hasta el nivel de las cuerdas vocales verdaderas; el 60% de ellas no producirá síntomas y no precisará reparación quirúrgica. En los casos graves la hendidura (tipo 4) se extiende hacia abajo y llega a la tráquea cervical o torácica, de forma que no existe separación entre la tráquea y el esófago, lo que crea una hendidura laringotraqueoesofágica. Las hendiduras laríngeas pueden ser familiares y se pueden asociar a agenesia traqueal, fístula traqueoesofágica y otras malformaciones congénitas múltiples, como síndrome G, síndrome de Opitz-Frias y síndrome de Pallister-Hall.

Los síntomas iniciales corresponden a aspiración e infecciones respiratorias recurrentes. El esofagograma se debe realizar con mucho

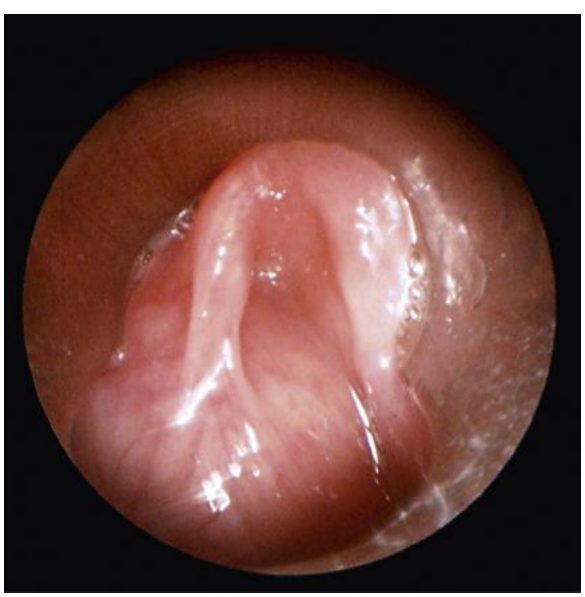

Figura 386-4 Fotografía endoscópica de un quiste sacular. *(De Ahmad SM, Soliman AMS: Congenital anomalies of the larynx,* Otolaryngol Clin North Am *40:177-191, 2007, fig. 3.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

McElhinney DB, Jacobs I, McDonald-McGinn DM, et al: Chromosomal and cardiovascular anomalies associated with congenital laryngeal web, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 66(1):23-27, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Saetti R, Silvestrini M, Cutrone C, et al: Treatment of congenital subglottic hemangiomas: our experience compared with reports in the literature, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134(8):848-851, 2008.

booksmedicos.org

Bibliografía

Civantos FJ, Holinger LD: Laryngoceles and saccular cysts in infants and children, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118:296-300, 1992.

Kirse DJ, Rees CJ, Celmer AW, et al: Endoscopic extended ventriculotomy for congenital saccular cysts of the larynx in infants, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132(7):724-728, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cuidado, pero la confirmación del diagnóstico se hace con laringoscopia directa y broncoscopia. El tratamiento depende del tipo de hendidura y de los síntomas. La principal prioridad es estabilizar la vía respiratoria. También se debe controlar el reflujo gastroesofágico y valorar otras posibles malformaciones congénitas antes de la reparación. Se han descrito diversas reparaciones endoscópicas y quirúrgicas abiertas, tanto cervicales como transtorácicas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

386.8 Malformaciones vasculares y cardíacas

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

La arteria innominada aberrante es la causa más frecuente de traqueomalacia secundaria (v. cap. 432). Pueden ser asintomáticas y descubrirse de manera casual, o pueden producir síntomas intensos. Se producen sibilancias espiratorias y tos y, raramente, apnea refleja o episodios de cianosis con pérdida de conciencia y parada respiratoria. No suele ser necesaria la cirugía, y los lactantes reciben tratamiento conservador porque el problema es autolimitado.

El término *anillo vascular* se utiliza para describir las malformaciones vasculares secundarias al desarrollo anormal del complejo del cayado aórtico. El cayado aórtico doble es el anillo vascular completo más frecuente y rodea tanto a la tráquea como al esófago, comprimiendo a ambos. Con algunas excepciones, estos pacientes tienen síntomas a los 3 meses de edad. Predominan los síntomas respiratorios, pero puede haber disfagia. El diagnóstico se establece mediante un esofagograma con bario, el cual muestra una indentación posterior del esófago por el anillo vascular (v. fig. 432-2 en cap. 432). La TC con contraste o la RM con angiografía proporcionan al cirujano la información necesaria.

Otra malformación vascular es la brida pulmonar, que también requiere corrección quirúrgica. El anillo vascular abierto (incompleto) más frecuente es la arteria subclavia derecha aberrante. Aunque es frecuente, generalmente es asintomática y tiene un interés únicamente académico.

Las cardiopatías congénitas pueden comprimir el bronquio principal izquierdo o la tráquea distal. Cualquier trastorno que cause hipertensión pulmonar significativa aumenta el calibre de las arterias pulmonares, las cuales a su vez comprimen el bronquio principal izquierdo. La corrección quirúrgica de la patología subyacente a la hipertensión pulmonar alivia la compresión de la vía respiratoria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

386.9 Estenosis, membranas y atresia de la tráquea

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

La estenosis traqueal congénita de un segmento largo, con anillos traqueales completos, habitualmente aparece en el primer año de vida, normalmente después de una crisis precipitada por una enfermedad respiratoria aguda. El diagnóstico se debe sospechar en una radiografía simple. La TC con contraste muestra las malformaciones intratorácicas asociadas, como brida pulmonar (presente en un tercio de los casos); la cuarta parte de estos pacientes tiene una cardiopatía congénita. La broncoscopia es el mejor método para definir el grado y la extensión de la estenosis y el patrón de ramificación bronquial anormal asociado. El tratamiento de las estenosis clínicamente significativas supone la resección traqueal de la estenosis de un segmento corto y la traqueoplastia con deslizamiento para la estenosis de un segmento largo. Las estenosis congénitas de los tejidos blandos y las membranas delgadas son infrecuentes. Puede que lo único que se necesite sea la dilatación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

386.10 Quistes del intestino anterior

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

El quiste broncógeno, el quiste esofágico intramural (duplicación esofágica) y el quiste entérico pueden producir síntomas de obstrucción respiratoria y disfagia. El diagnóstico se sospecha cuando la radiografía de tórax o la TC muestran la masa y, en el caso del quiste entérico, la malformación vertebral asociada. El tratamiento de todos estos quistes es la resección quirúrgica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

386.11 Traqueomalacia y broncomalacia

Véase el capítulo 389.

Capítulo 387

Cuerpos extraños en la vía respiratoria

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La asfixia es una importante causa de morbilidad y mortalidad en niños, especialmente menores de 4 años, en gran medida debido a las vulnerabilidades asociadas al desarrollo de la vía respiratoria de un niño pequeño y a la capacidad, aún no desarrollada lo suficiente, de deglutir alimentos. Los lactantes y los niños pequeños utilizan la boca para explorar su entorno. La mayor parte de las víctimas de aspiración de cuerpos extraños son lactantes mayores y niños que ya gatean (fig. 387-1). Los niños menores de 3 años representan un 73% de los casos. Los niños pequeños que todavía no andan pueden aspirar objetos que les dan sus hermanos mayores. Los objetos con los que los niños se asfixian con más frecuencia son alimentos, monedas, globos y juguetes. Un tercio de los objetos aspirados son frutos secos, sobre todo cacahuetes, aunque también se aspiran trozos de zanahoria cruda, manzanas, judías, maíz y pipas de girasol o melón, así como juguetes pequeños o partes de éstos. Los caramelos y el chicle también están implicados con frecuencia. Los adolescentes pueden

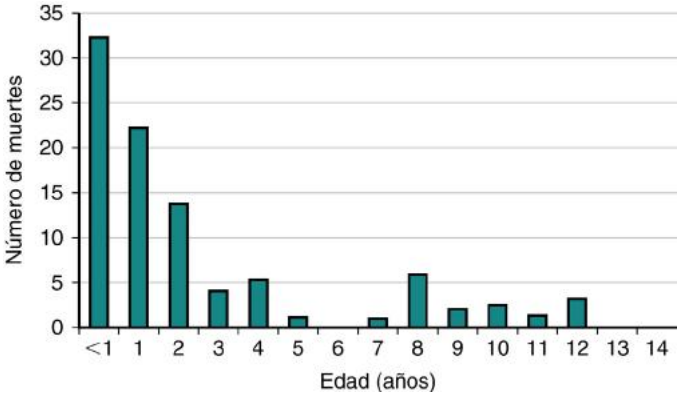

Figura 387-1 Número de muertes según la edad de las víctimas, todos los tipos de muerte. *(De Milkovich SM, Altkorn R, Chen X y cols.: Development of the small parts cylinder: lessons learned,* Laryngoscope *118[11]:2082-2086, 2008.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Moungthong G, Holinger LD: Laryngotracheoesophageal clefts, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106:1002-1011, 1997.

Rahbar R, Roullon I, Roger G, et al: The presentation and management of laryngeal cleft, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132:1335-1341, 2006.

Shehab ZP, Bailey CM: Type IV laryngotracheoesophageal clefts—recent 5 year experience at Great Ormond Street Hospital for Children, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 60(1):1-9, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Backer CM, Mavroudis C, Gerber ME, et al: Tracheal surgery in children: an 18 year review of four techniques, *Eur J Cardiothorac Surg* 19:777-784, 2001.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ywakim R, El-Hakim H: Congenital tracheal stenosis managed conservatively: systematic review of the literature, *J Otolaryngol Head Neck Surg* 41(4):288-302, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Barnes NA, Pilling DW: Bronchopulmonary foregut malformations: embryology, radiology and quandary, *Euro Radiol* 13(12):2659-2673, 2003.

booksmedicos.org

aspirar objetos colocados en la boca como alfileres, joyas o dardos de cerbatana. Desde 1972 hasta 1992 la United States Consumer Product Safety Commission comunicó 449 muertes por cuerpos extraños no alimentarios aspirados en niños. El lactante puede, en virtud de su nivel de desarrollo, succionar y deglutir, y también está dotado con reflejos involuntarios (náuseas, tos y cierre glótico) que le protegen de la aspiración durante la deglución. La dentición aparece aproximadamente a los 6 meses con la erupción de los incisivos. Los molares no brotan hasta aproximadamente los 18 meses de edad; sin embargo, la masticación madura tarda más en aparecer. A pesar de un intenso reflejo nauseoso, la vía respiratoria del niño pequeño es más vulnerable a la obstrucción que la vía respiratoria del adulto por varios motivos. El menor diámetro hace que sea más probable el bloqueo significativo por cuerpos extraños pequeños. El moco y las secreciones pueden formar un sello alrededor del cuerpo extraño, lo que hace que sea más difícil expulsarlo con aire a presión. Además, la fuerza del aire que se genera por la tos en un lactante o un niño pequeño es menos eficaz para desplazar una obstrucción en la vía respiratoria. La American Academy of Pediatrics recomienda que los niños menores de 5 años de edad eviten los caramelos y el chicle, y que las frutas crudas y las verduras se corten en trozos pequeños.

La complicación más grave de la aspiración de un cuerpo extraño es la obstrucción completa de la vía respiratoria. Los objetos alimentarios de aspecto globuloso o redondo, como salchichas, uvas, nueces y caramelos son los responsables más frecuentes. Es raro que un niño que aspira un cuerpo extraño tenga un trozo de salchicha en la vía respiratoria, ya que cuando se atraganta con ellas suele asfixiarse en el acto salvo que reciba tratamiento inmediato. La obstrucción completa de la vía respiratoria cursa con dificultad respiratoria aguda en un niño consciente, seguida de incapacidad para hablar o toser.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La aspiración de un cuerpo extraño hacia la vía respiratoria puede producir síntomas en tres fases:

1. **Episodio inicial:** violentos paroxismos de tos, atragantamiento, náuseas y posible obstrucción de la vía respiratoria inmediatamente después de la aspiración del cuerpo extraño.
2. **Intervalo asintomático:** el cuerpo extraño se atasca en la vía, hay fatiga de los reflejos y desaparecen los síntomas irritativos inmediatos. Esta fase es muy engañosa y justifica un elevado porcentaje de los retrasos o errores en el diagnóstico de las aspiraciones de cuerpos extraños. En esta segunda fase, cuando se ve al niño por primera vez, el médico puede minimizar el riesgo de aspiración de un cuerpo extraño, ya que la ausencia de síntomas le hace creer que puede no haberse producido.
3. **Complicaciones:** la aparición de obstrucción, erosión o infección hace sospechar la presencia de un cuerpo extraño. Las posibles complicaciones en esta tercera fase incluyen fiebre, tos, hemoptisis, neumonía y atelectasia.

DIAGNÓSTICO

Nunca se debe despreciar una historia positiva, aunque una historia negativa puede inducirnos a error. Los episodios de atragantamiento o tos acompañados de sibilancias de nueva aparición son muy sugestivos de aspiración de cuerpo extraño en la vía respiratoria. Como los frutos secos son el cuerpo extraño bronquial más frecuente, el médico debe preguntar de forma específica a los padres del niño sobre esta posibilidad. Si los padres refieren que el niño ha comido frutos secos se debe realizar una broncoscopia de inmediato.

La mayor parte de los cuerpos extraños se alojan en un bronquio (bronquio derecho en alrededor del 58% de los casos); en aproximadamente el 10% de los casos se alojan en la laringe o la tráquea. En ocasiones los fragmentos de un cuerpo extraño pueden producir afectación bilateral o infiltrados migratorios si se mueven de un lóbulo a otro. Un cuerpo extraño esofágico puede comprimir la tráquea y confundirse con un cuerpo extraño en la vía respiratoria. El paciente está asintomático y la radiografía es normal en el 15-30% de los casos. En el 10-25% de los casos los cuerpos extraños son radiopacos. La TC puede ayudar a definir los cuerpos extraños radiotransparentes, como las espinas de pescado. Si existe un alto grado de sospecha debería realizarse una broncoscopia a pesar de que las pruebas de imagen sean negativas. La anamnesis es el factor más importante que determina la necesidad de broncoscopia.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección de los cuerpos extraños en la vía respiratoria es la extracción mediante endoscopia urgente con un instrumento rígido. La broncoscopia se pospone hasta que se hayan realizado los estudios preoperatorios y se pueda preparar al paciente con hidratación adecuada y lavado gástrico. Los cuerpos extraños se suelen extraer el mismo día en el que se sospecha el diagnóstico.

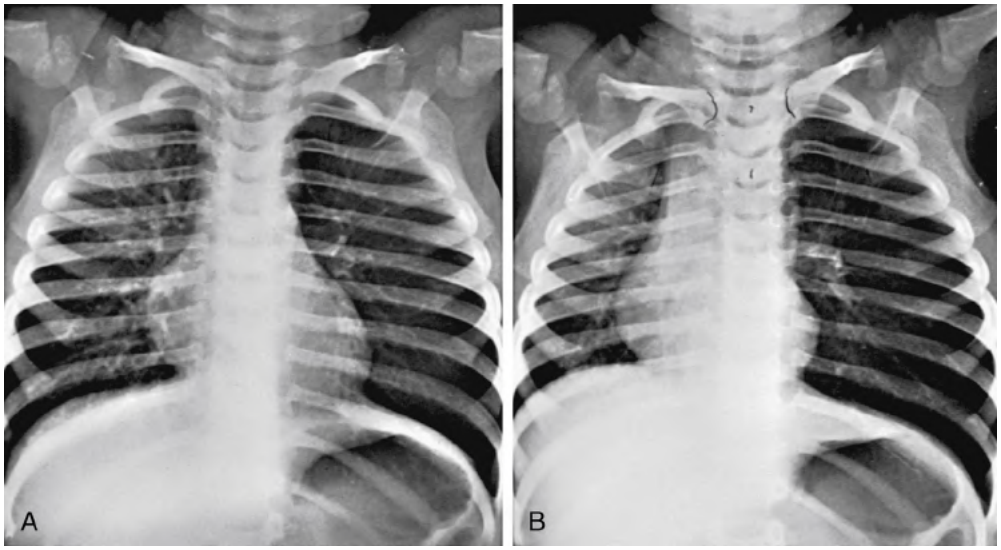

Figura 387-2 **A,** Radiografía de tórax inspiratoria normal en un lactante con un fragmento de cacahuete en el bronquio principal izquierdo. **B,** La radiografía espiratoria del mismo niño muestra el clásico enfisema obstructivo (atrapamiento aéreo) del lado afectado (izquierdo). El aire sale del pulmón derecho normal y permite que se desinfle. El mediastino se desplaza hacia el lado no obstruido.

booksmedicos.org

387.1 Cuerpos extraños laríngeos

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

La obstrucción laríngea completa causa rápidamente la asfixia del niño salvo que se resuelva de forma apresurada con la maniobra de Heimlich (v. cap. 67 y figs. 67-6 y 67-7). Los objetos planos y delgados suelen producir una obstrucción parcial, ya que se atascan entre las cuerdas vocales en el plano sagital, pudiendo producir síntomas de crup, ronquera, estridor, tos y disnea.

387.2 Cuerpos extraños traqueales

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

Se produce atragantamiento y aspiración en el 90% de los pacientes con un cuerpo extraño traqueal, estridor en el 60% y sibilancias en el 50%. Las radiografías posteroanterior y lateral de partes blandas del cuello (radiografías de la vía respiratoria) son patológicas en el 92% de los niños, mientras que las radiografías de tórax sólo lo son en el 58% de los casos.

387.3 Cuerpos extraños bronquiales

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

Las radiografías posteroanterior y lateral del tórax constituyen la valoración estándar de los lactantes y niños con sospecha de aspiración de un cuerpo extraño. El abdomen se incluye dentro del campo. Es muy útil realizar una buena radiografía de tórax posteroanterior en espiración. Durante la espiración el cuerpo extraño bronquial obstruye la salida de aire del pulmón obstruido y causa enfisema obstructivo (atrapamiento aéreo) con insuflación persistente del pulmón afectado y desplazamiento del mediastino hacia el lado contrario (fig. 387-2). El atrapamiento aéreo es una complicación inmediata, a diferencia de la atelectasia, que es tardía. Las radiografías laterales de tórax en decúbito y la radioscopia pueden aportar la misma información, pero son innecesarias. La anamnesis y la exploración física, y no las radiografías, determinan la indicación de broncoscopia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **388**

Estenosis laringotraqueal y estenosis subglótica

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

La estenosis laringotraqueal es la segunda causa más frecuente de estridor en recién nacidos y es la causa más frecuente de obstrucción de la vía respiratoria que obliga a realizar una traqueotomía en lactantes. La glotis (cuerdas vocales) y la parte superior de la tráquea también se ven afectadas en la mayor parte de las estenosis laríngeas, sobre todo las que se producen después de una intubación endotraqueal. La estenosis subglótica es el estrechamiento de la laringe subglótica, que es el espacio que se extiende desde la superficie inferior de las cuerdas vocales verdaderas hasta el borde inferior del cartílago cricoides. Se considera que la estenosis subglótica es congénita cuando no existe una causa aparente, como por ejemplo antecedentes de traumatismo laríngeo; aproximadamente el 90% de los casos se manifiesta en el primer año de vida.

388.1 Estenosis subglótica congénita

Véase el capítulo 386.2.

388.2 Estenosis laringotraqueal adquirida

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

El 90% de las estenosis adquiridas se asocia a intubación endotraqueal, aunque con las mejoras del soporte ventilatorio la incidencia de esta complicación está disminuyendo. Estudios publicados después de 1983 encontraron una incidencia de estenosis subglótica neonatal inferior al 4%, y en los estudios publicados después de 1990 dicha incidencia es inferior al 0,63%. Cuando la presión del tubo endotraqueal sobre la mucosa supera la presión capilar se produce isquemia, seguida de necrosis y ulceración. Se produce después una infección secundaria con pericondritis por exposición del cartílago y se forma tejido de granulación alrededor de las úlceras (fig. 388-1). Estos cambios y el edema laríngeo se suelen resolver de forma espontánea tras la extubación. El edema crónico y la estenosis por fibrosis sólo se producen en un pequeño porcentaje de casos. Diversos factores predisponen a la aparición de una estenosis laríngea. El reflujo laringofaríngeo de ácido y pepsina desde el estómago empeora el traumatismo causado por el tubo endotraqueal. Este daño es más importante en las áreas que quedan desprotegidas por la pérdida de la mucosa. La estenosis subglótica congénita estrecha la laringe, lo que hace que el paciente tenga más probabilidad de presentar una estenosis subglótica porque es más probable que se produzca una lesión significativa cuando se utilice un tubo endotraqueal del tamaño adecuado para la edad. Otros factores de riesgo de aparición de estenosis subglótica adquirida son sepsis e infección, deshidratación, malnutrición, procesos inflamatorios crónicos e inmunodepresión. Un tubo endotraqueal demasiado grande es el principal factor que contribuye a la lesión de la laringe. Un tubo que permite una pequeña pérdida de aire al final del ciclo inspiratorio es el que menos traumatismo produce. Otros factores extrínsecos (como intubación traumática, reintubaciones múltiples, movimiento del tubo endotraqueal y duración de la intubación) pueden contribuir en diferente grado en cada paciente concreto.

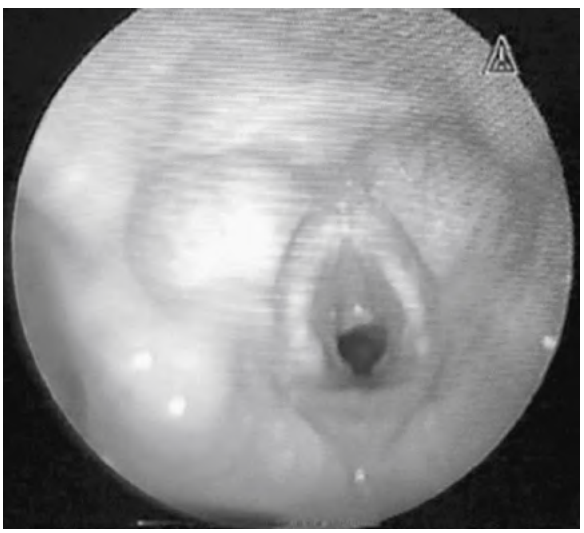

Figura 388-1 Laringoscopia en un lactante de 6 meses de edad 4 horas después de la extubación; que se observa granulación en la región subglótica. *(De Smith MM, Kuhl G, Carvalho PR, Marostica PJ: Flexible fiber-optic laryngoscopy in the first hours after extubation for the evaluation of laryngeal lesions due to intubation in the pediatric intensive care unit.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol *71(9):1423-1428, 2007, fig. 4.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Akelma AZ, Cizmeci MN, Kanburoglu MK, et al: An overlooked cause of cough in children: foreign body aspiration, *J Pediatr* 163:292-293, 2013.

American Academy of Pediatrics Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention: Prevention of choking among children, *Pediatrics* 125:601-607, 2010.

Chapin MM, Rochette LM, Annest JL, et al: Nonfatal choking on food among children 14 years or younger in the United States, 2001-2008, *Pediatrics* 132: 275-281, 2013.

Cohen S, Avital A, Godfrey S, et al: Suspected foreign body inhalation in children: what are the indications for bronchoscopy? *J Pediatr* 155:276-280, 2009.

Kadmon G, Stenr T, Bron–Harley E, et al: Computerized scoring system for the diagnosis of foreign body aspiration in children, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 117(11):839-843, 2008.

Milkovich SM, Altkorn R, Chen X, et al: Development of the small parts cylinder: lessons learned, *Laryngoscope* 118(11):2082-2086, 2008.

Rodríguez H, Passali GC, Gregori D, et al: Management of foreign bodies in the airway and oesophagus, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 76(Suppl 1):S84-S91, 2012.

Shah RK, Patel A, Lander L, et al: Management of foreign bodies obstructing the airway in children, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136(4):373-379, 2010.

Walz PC, Scholes MA, Merz MN, et al: The Internet, adolescent males, and homemade blowgun darts: a recipe for foreign body aspiration, *Pediatrics* 132:e519-e521, 2013.

Wang K, Harnden A, Thomson A: Foreign body inhalation in children, *BMJ* 341:455-456, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la estenosis adquirida y congénita son similares. El crup espasmódico, una forma grave de crup de aparición súbita en las primeras horas de la mañana, generalmente se debe a un episodio de reflujo laringofaríngeo con laringoespasmo transitorio y posterior edema laríngeo. Estos alarmantes episodios se resuelven con rapidez, con frecuencia antes de que el niño y su familia lleguen al servicio de urgencias.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se puede hacer con radiografías posteroanterior y lateral de la vía respiratoria, y se confirma mediante laringoscopia directa y broncoscopia. La TC de alta resolución es poco útil. Esto es similar al estudio asociado a la estenosis subglótica congénita.

TRATAMIENTO

La gravedad, la localización y el tipo de estenosis (cartilaginosa o de partes blandas) determinan el tratamiento. Los casos leves se pueden tratar sin cirugía porque la vía respiratoria mejora al crecer el niño. La estenosis moderada de los tejidos blandos se trata mediante endoscopia, con dilataciones suaves o láser de CO_2. Las formas graves de estenosis laringotraqueal probablemente precisen cirugía de expansión laringotraqueal o resección de la zona de estenosis laríngea y traqueal (resección cricotraqueal parcial). Se debe intentar por todos los medios evitar la traqueotomía usando técnicas endoscópicas o técnicas quirúrgicas abiertas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **389**

Broncomalacia y traqueomalacia

Jonathan D. Finder

La traqueomalacia y la broncomalacia se refieren a la condromalacia de una vía respiratoria central, que hace que no exista suficiente cartílago como para mantener la permeabilidad de la vía respiratoria a lo largo del ciclo respiratorio. Son causas frecuentes de sibilancias persistentes en lactantes. La traqueomalacia y la broncomalacia pueden ser primarias o secundarias (tabla 389-1).Las formas primarias de traqueomalacia y broncomalacia se encuentran con frecuencia en lactantes prematuros, aunque la mayoría de los pacientes afectados nace a término. Las formas secundarias se refieren a la situación en la que la vía respiratoria central es comprimida por una estructura adyacente (p. ej., anillo vascular, v. cap. 432) o cuando hay un defecto del cartílago debido a una fístula traqueoesofágica (v. cap. 319). La laringomalacia puede acompañar a la broncomalacia y la traqueomalacia primarias. También puede verse afectada la vía respiratoria central en su totalidad (laringotraqueobroncomalacia).

Tabla 389-1 Clasificación de la traqueomalacia

TRAQUEOMALACIA PRIMARIA
Ausencia congénita de cartílagos traqueales
TRAQUEOMALACIA SECUNDARIA
Atresia esofágica, fístula traqueoesofágica
Anillos vasculares (doble cayado aórtico)
Compresión traqueal por una arteria innominada aberrante
Compresión traqueal por masas mediastínicas
Cartílagos traqueales anormalmente blandos asociados a trastornos del tejido conjuntivo
Ventilación mecánica prolongada, neumopatía crónica

De McNamara VM, Crabbe DC: Tracheomalacia, Paediatr Respir Rev *5:147-154, 2004.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La traqueomalacia y la broncomalacia primarias son principalmente trastornos de lactantes, con una proporción varón:mujer de 2:1. El principal hallazgo son sibilancias monofónicas de tono grave que se auscultan sobre todo en espiración, más importantes sobre las vías centrales. Los padres con frecuencia describen congestión respiratoria persistente incluso sin una infección respiratoria vírica. Cuando la lesión sólo afecta a un bronquio principal (con mayor frecuencia el izquierdo) las sibilancias son más intensas en dicho lado, puede haber frémito palpable unilateral. En los casos de traqueomalacia las sibilancias son más intensas sobre la tráquea. No se observa hiperinsuflación ni retracción subcostal salvo que el paciente padezca además asma, bronquiolitis vírica u otra causa de obstrucción de la vía respiratoria periférica. En ausencia de asma, la administración de broncodilatadores no aporta ningún beneficio. La traqueomalacia y la broncomalacia adquiridas se suelen asociar a compresión vascular (anillos vasculares, asas vasculares y compresión por la arteria innominada). Es habitual que se produzca traqueomalacia después de la corrección de una fístula traqueoesofágica. Otra causa de traqueomalacia adquirida, que puede persistir tras la corrección quirúrgica, es la cardiomegalia. Es frecuente que haya broncomalacia después de un trasplante de pulmón, y se supone que es secundaria a la pérdida de la vascularización por las arterias bronquiales, lo que da lugar a hipoxia del cartílago. No se puede insistir lo suficiente en la importancia de la exploración física; en un estudio se encontró que los neumólogos pediátricos hacían una evaluación correcta de la malacia basándose en los síntomas, la anamnesis y la función pulmonar antes de la broncoscopia en el 74% de los casos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de traqueomalacia y broncomalacia se establece mediante broncoscopia flexible o rígida (fig. 389-1). Esta lesión es difícil de detectar en las radiografías simples. Aunque la radioscopia puede confirmar el colapso dinámico y evita la necesidad de pruebas diagnósticas invasivas, es poco sensible. Las pruebas de funcionamiento pulmonar pueden mostrar un patrón de disminución del flujo máximo y aplanamiento de la curva de flujo-volumen. Otras técnicas diagnósticas importantes son la RM y la TC. La RM con angiografía es especialmente útil cuando se sospeche un anillo vascular, y se debe realizar cuando la radiografía simple muestre un cayado aórtico derecho.

TRATAMIENTO

El drenaje postural puede ayudar a eliminar las secreciones. Se deben evitar los fármacos β-adrenérgicos en ausencia de asma porque pueden empeorar la pérdida de permeabilidad de las vías respiratorias por disminución del tono de las vías respiratorias. El bromuro de ipratropio nebulizado puede ser útil. Las prótesis endobronquiales se han utilizado en pacientes muy graves, pero tienen una elevada incidencia de complicaciones, que van desde obstrucción de la vía respiratoria por tejido de granulación hasta erosión de las estructuras vasculares adyacentes. En los casos graves puede estar indicada la presión positiva continua en la vía respiratoria a través de una traqueostomía. Raramente se requiere un tratamiento quirúrgico (aortopexia y broncopexia), y sólo está indicado en los pacientes con apnea potencialmente mortal, cianosis y bradicardia («episodios de cianosis») debido a la obstrucción de las vías respiratorias, o en los que tienen signos de compresión vascular.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la traqueomalacia y la broncomalacia primarias es excelente porque el flujo aéreo mejora al crecer el niño y la vía respiratoria. Los pacientes con malacia primaria de las vías respiratorias tardan más en recuperarse de las infecciones respiratorias habituales. En general estos pacientes dejan de tener sibilancias en reposo a los 3 años de edad. Se ha descrito bronquitis bacteriana prolongada como complicación de la broncomalacia. El pronóstico en las formas secundarias y adquiridas varía con la causa subyacente. Los pacientes con

booksmedicos.org

Bibliografía

Benjamin B, Holinger LD: Laryngeal complications of endotracheal intubation, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 117(Suppl 200):1-20, 2008.

Markovitz BP, Randolph AG, Khemanu RG: Corticosteroids for the prevention and treatment of post-extubation stridor in neonates, children and adults, Cochrane Database Syst Rev (2):CD001000, 2008.

Rizzi MD, Thorne MC, Zur KB, et al: Laryngotracheal reconstruction with posterior cartilage grafts, *Otolaryngol Head Neck Surg* 140:348-353, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

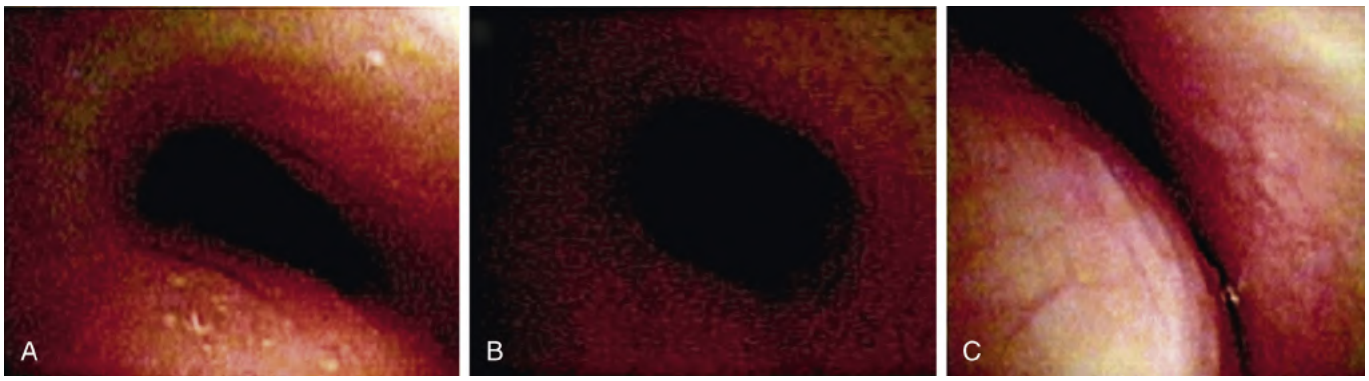

Figura 389-1 Imágenes de un caso de traqueomalacia obtenidas a 10 mm de la zona. **A,** Aspecto con forma de sable o triangular. **B,** Aspecto circunferencial. **C,** Aspecto semilunar. *(De Masters IB, Zimmerman PV, Pandeya N y cols.: Quantified tracheobronchomalacia disorders and their clinical profiles in children,* Chest *133:461-467, 2008.)*

asma simultánea necesitan mucho tratamiento de soporte y vigilancia cuidadosa del estado respiratorio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **390**

Neoplasias de laringe, tráquea y bronquios

390.1 Nódulos laríngeos

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

Los nódulos laríngeos, que no son neoplasias verdaderas, son la causa más frecuente de ronquera crónica en los niños. El abuso o mal uso crónico de la voz causa nódulos en la unión entre los tercios anterior y medio del borde fonador de las cuerdas vocales. Estas tumefacciones simétricas y bilaterales interfieren con la producción de la voz y hacen que los niños la fuercen. Los nódulos laríngeos pueden afectar a lactantes.

Cuando el principal factor implicado sea el abuso de la voz, ésta se encontrará peor por la tarde. La foniatría puede ser eficaz cuando los niños colaboran, pero la mayor parte de los lactantes mayores y niños pequeños necesita terapia conductual. Los nódulos se suelen resolver al principio de la adolescencia, cuando el niño madura y deja de abusar de la voz. La resección quirúrgica no suele estar indicada, aunque puede ser necesaria cuando el niño no se pueda comunicar de forma adecuada, se quede afónico, o cuando sean necesarios una tensión y un esfuerzo exagerados para poder emitir cualquier sonido.

Cuando el reflujo laringofaríngeo es el principal factor implicado, la ronquera es peor por la mañana; el reflujo laringofaríngeo frecuentemente empeora el abuso de la voz, agravando la tumefacción de las cuerdas vocales. Estará indicado un régimen antirreflujo (v. cap. 323.1).

390.2 Papilomatosis respiratoria recurrente

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

Los papilomas son las neoplasias más frecuentes de la vía respiratoria en niños y su incidencia es de 4,3 por 100.000. Son simplemente verrugas, tumores benignos producidos por el virus del papiloma humano (VPH) (v. cap. 266); la misma alteración anatomopatológica se encuentra en los condilomas acuminados (verrugas vaginales). La enfermedad laríngea suele deberse a VPH de los tipos 6 y 11. Aunque es una enfermedad benigna que habitualmente afecta a la laringe, la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) tiene una evolución clínica predecible, tiende a reaparecer y diseminarse por todo el tracto aerodigestivo y puede sufrir conversión maligna. El 50% de los casos de PRR se produce en niños menores de 5 años, pero el diagnóstico se puede realizar a cualquier edad; el 67% de los niños con PRR nace de madres que tenían condilomas acuminados durante la gestación o el parto. Todavía no está clara la forma de transmisión del VPH. El riesgo de transmisión es de aproximadamente 1 de cada 500 partos vaginales de madres con condilomas activos. Se han descrito casos de neonatos con PRR, lo que indica la transmisión intrauterina del VPH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Estas lesiones escamosas benignas pueden causar ronquera en el recién nacido. La mayoría afecta a la laringe, sobre todo a las cuerdas vocales, pero el 31% de estas lesiones se sitúa en otras zonas de la vía respiratoria: nariz, faringe (sobre todo úvula y parte posterior del paladar blando), tráquea, bronquios y pulmones. A medida que crecen las lesiones de las cuerdas vocales se agrava la ronquera y se dificulta la comunicación. Aparece dificultad respiratoria. La resección quirúrgica es una cuestión de calidad de vida que justifica la resección para mejorar la voz. La intervención se convierte en necesidad médica cuando avanza la obstrucción de la vía respiratoria (fig. 390-1). Los primeros síntomas suelen aparecer cuando el niño duerme, y son los típicos de la apnea obstructiva del sueño. La progresión de la dificultad respiratoria durante el sueño, con el esfuerzo, con las actividades cotidianas y, por último, en reposo indica la necesidad de una intervención quirúrgica.

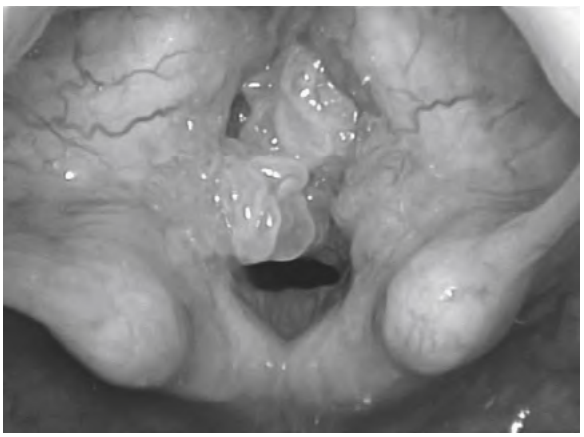

Figura 390-1 Vista laringoscópica de papilomas respiratorios que producen obstrucción casi completa de la glotis. *(De Derkay CS, Wiatrak B: Recurrent respiratory papillomatosis: a review,* Laryngoscope *118:1236-1245, 2008.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Anton-Pacheco JL, Cabezali D, Tejedor R, et al: The role of airway stenting in pediatric tracheobronchial obstruction, *Eur J Cardiothorac Surg* 33:1069-1075, 2008.

Boogaard R, Huijsmans SH, Pijnenburg MW, et al: Tracheomalacia and bronchomalacia in children: incidence and patient characteristics, *Chest* 128:3391-3397, 2005.

Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, et al: Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth review, *Chest* 127:984-1005, 2005.

Kompare M, Weinberger M: Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia, *J Pediatr* 160:88-92, 2012.

Masters IB, Chang AB, Patterson L, et al: Series of laryngomalacia, tracheomalacia, and bronchomalacia disorders and their associations with other conditions in children, *Pediatr Pulmonol* 34:189-195, 2002.

Masters IB, Zimmerman PV, Pandeya N, et al: Quantified tracheobronchomalacia disorders and their clinical profiles in children, *Chest* 133:461-467, 2008.

McNamara VM, Crabbe DC: Tracheomalacia, *Paediatr Respir Rev* 5:147-154, 2004.

Sanchez MO, Greer MC, Masters IB, et al: A comparison of fluoroscopic airway screening with flexible bronchoscopy for diagnosing tracheomalacia, *Pediatr Pulmonol* 47:63-67, 2012.

Yalcin E, Dogru D, Ozcelik U, et al: Tracheomalacia and bronchomalacia in 34 children: clinical and radiologic profiles and associations with other diseases, *Clin Pediatr (Phila)* 44:777-781, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

El tratamiento de la PRR es la resección quirúrgica por vía endoscópica. La mayor parte de los cirujanos de Norteamérica prefiere el microdesbridador. El reflujo laringofaríngeo puede requerir tratamiento cuando la laringitis por reflujo influye en esta patología. Aunque el tratamiento quirúrgico sigue siendo el pilar del tratamiento, puede ser necesario algún tipo de tratamiento complementario en hasta el 20% de los casos. Las indicaciones mejor aceptadas de tratamiento complementarios son necesidad de más de 4 intervenciones quirúrgicas al año, rápida reaparición de los papilomas con alteración funcional de la vía respiratoria, o diseminación distal multifocal de la enfermedad. Los tratamientos complementarios incluyen antivíricos (interferón, ribavirina, aciclovir, cidofovir), terapia fotodinámica, complementos alimentarios (indol-3-carbinol), antiinflamatorios no esteroideos (celecoxib), retinoides y vacuna contra el sarampión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

390.3 Hemangioma subglótico congénito

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Habitualmente los hemangiomas subglóticos congénitos producen síntomas en los 2 primeros meses de vida y casi todos lo hacen antes de los 6 meses. El estridor es bifásico, aunque es más llamativo durante la inspiración. El lactante puede estar ronco, tener tos perruna o consultar con crup. El 50% de los hemangiomas subglóticos congénitos se asocia a lesiones faciales. Las radiografías clásicamente muestran estenosis subglótica asimétrica, pero el diagnóstico se realiza mediante laringoscopia directa.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los hemangiomas a menudo requiere la participación de un equipo multidisciplinar de malformaciones vasculares. El tratamiento médico incluye corticoides sistémicos. Se administra prednisona oral (2-4 [mg/kg]/día) durante 4-6 semanas, o menos si las lesiones se estabilizan antes. Después se reduce gradualmente la dosis. Si no se obtiene respuesta se debe suspender el tratamiento. El propranolol a una dosis de 2-3 (mg/kg)/día se está convirtiendo en un tratamiento de primera línea de los hemangiomas que pueden poner en peligro la capacidad funcional (vías respiratorias) o que producen desfiguración, si no hay contraindicaciones cardíacas ni neurovasculares. Aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto del propranolol, en múltiples estudios se ha visto que detiene la progresión e induce la involución de los hemangiomas. Como los efectos adversos incluyen hipotensión, bradicardia, broncoespasmo e hipoglucemia, se debe vigilar de cerca a los niños tratados con propanolol.

Aunque la traqueostomía permite crear una vía respiratoria segura, se debe buscar por todos los medios una alternativa. También se pueden inyectar corticoides directamente en la lesión. Es eficaz la resección endoscópica con láser de CO_2. La combinación de varias modalidades aumenta la posibilidad de evitar la traqueotomía. En algunas lesiones puede estar indicada la resección quirúrgica externa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

390.4 Malformaciones vasculares

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

Las malformaciones vasculares no son verdaderas neoplasias. Tienen una velocidad normal de proliferación de las células endoteliales y se asocian a diversos trastornos de los vasos. Se clasifican según el tipo de vaso que predomina (capilares, venosos, arteriales, linfáticos o mixtos). Las malformaciones de flujo lento tienen componentes capilares, linfáticos o venosos. En el pasado se las denominaba incorrectamente hemangiomas capilares, higromas quísticos o linfangiomas y hemangiomas cavernosos, respectivamente.

Las malformaciones linfáticas (higromas quísticos) no suelen afectar a la laringe, pero cuando lo hacen son siempre por extensión de lesiones desde otros lugares de la cabeza o del cuello. La obstrucción de la vía respiratoria obliga a realizar una traqueostomía. Se puede reducir el volumen de la lesión con láser de CO_2.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

390.5 Otras neoplasias laríngeas

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

La **neurofibromatosis** (v. cap. 596.1) no suele afectar a la laringe. Cuando afecta a niños se debe realizar una resección local limitada para mantener la vía respiratoria y optimizar la voz. La resección quirúrgica completa es casi imposible sin una resección debilitante de estructuras laríngeas vitales. La mayor parte de los cirujanos opta por la cirugía paliativa, que es menos agresiva, dada la naturaleza infiltrativa y la mala delimitación de estos fibromas. El **rabdomiosarcoma** (v. cap. 500) y otros tumores malignos de la laringe son infrecuentes. La aparición de ronquera y obstrucción progresiva de la vía respiratoria debe llevar a realizar una evaluación inicial rápida con laringoscopia flexible en la consulta.

390.6 Neoplasias traqueales

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

Entre los tumores traqueales hay neoplasias malignas y benignas. Los dos tumores benignos más frecuentes son el seudotumor inflamatorio y el hamartoma. El **seudotumor inflamatorio** probablemente sea una reacción frente a una infección o un traumatismo bronquial previo. Su crecimiento es lento y el tumor puede causar invasión local. Los hamartomas son tumores de elementos hísticos primarios cuya proporción y organización son anormales.

Las neoplasias traqueales se manifiestan con estridor, sibilancias, tos o neumonía, y no se suelen diagnosticar hasta que está obstruido el 75% de la luz (fig. 390-2). Los síntomas se pueden parecer a los del asma y con frecuencia se confunden con esta enfermedad. Las radiografías de tórax o de la vía respiratoria pueden identificar la obstrucción, y las pruebas de funcionamiento pulmonar muestran una alteración de la

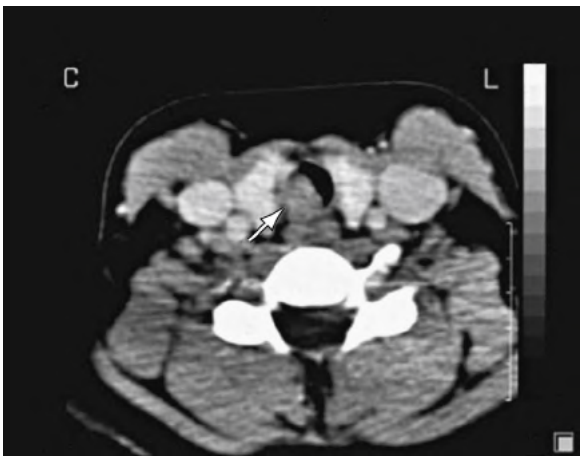

Figura 390-2 TC de la tráquea con una masa traqueal intraluminal circunscrita *(flecha)* en la pared traqueal. *(De Venizelos I, Papathomas T, Anagnostou E y cols.: Pediatric inflammatory myofibroblastic tumor of the trachea: a case report and review of the literature,* Pediatr Pulmonol *43:831-835, 2008.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Derkay CS, Wiatrak B: Recurrent respiratory papillomatosis: a review, *Laryngoscope* 118:1236-1245, 2008.

Hawks M, Campisi P, Zafar R, et al: Time course of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis caused by human papillomavirus, *Pediatr Infect Dis J* 27:149-154, 2008.

Maturo SC, Hartnick CJ: Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis, *Adv Otorhinolaryngol* 73:105-108, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Buckmiller L, Dyamenahalli U, Richter GT: Propranolol for airway hemangiomas, *Laryngoscope* 119(10):2051, 2009.

Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al: Propranolol for severe hemangiomas of infancy, *N Engl J Med* 358(24):2649-2651, 2008.

booksmedicos.org

Bibliografía

Behr GG, Johnson C: Vascular anomalies: hemangiomas and beyond—part 1, Fast-flow lesions, *AJR Am J Roentgenol* 200(2):414-422, 2013.
Behr GG, Johnson CM: Vascular anomalies: hemangiomas and beyond—part 2, Slow-flow lesions, *AJR Am J Roentgenol* 200(2):423-436, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

curva flujo-volumen. La leve respuesta al tratamiento con broncodilatadores puede inducir a confusión. El tratamiento racional se basa en la histopatología.

390.7 Tumores bronquiales

James W. Schroeder Jr. y Lauren D. Holinger

Los tumores bronquiales son poco frecuentes. Dos tercios son malignos. Los «adenomas» bronquiales son los más frecuentes y representan el 30% de todos los tumores pulmonares. El carcinoma broncógeno es el segundo tipo más frecuente y representa aproximadamente el 20% de los casos. También puede haber carcinoides bronquiales. El diagnóstico se confirma mediante broncoscopia y biopsia, y el tratamiento depende del resultado histológico.

Capítulo **391**

Sibilancias, bronquiolitis y bronquitis

391.1 Sibilancias en lactantes: bronquiolitis

Bria M. Coates, Lauren E. Camarda y Denise M. Goodman

DEFINICIONES Y FISIOPATOLOGÍA GENERAL

La **sibilancia,** la producción de un sonido musical y continuo que se origina en las oscilaciones de las vías respiratorias estrechadas, se escucha sobre todo en espiración como consecuencia de una obstrucción crítica de las vías respiratorias. Las **monofónicas** son un sonido de un solo tono que se produce en las vías respiratorias de mayor calibre durante la espiración, como en la traqueomalacia distal y la broncomalacia. Son **polifónicas** cuando existe un estrechamiento generalizado de las vías respiratorias y se producen varios tonos cuando el aire pasa por distintos niveles de obstrucción al flujo aéreo, como ocurre en el asma. Cuando se produce obstrucción de las vías respiratorias extratorácicas durante la inspiración el ruido se denomina **estridor.**

Los lactantes tienen más tendencia a presentar sibilancias que los niños mayores y los adultos debido a unas características de la mecánica pulmonar propias de estas edades. La obstrucción al flujo depende del calibre de las vías respiratorias y la distensibilidad del pulmón del lactante. La resistencia al flujo aéreo a través de un tubo tiene una relación inversa con el radio del tubo elevado a la 4.ª potencia. En niños menores de 5 años las vías respiratorias periféricas de pequeño calibre pueden contribuir hasta en un 50% de la resistencia total de las vías respiratorias. Un estrechamiento marginal adicional puede causar una mayor limitación al flujo, con las consiguientes sibilancias.

Dada la elevada distensibilidad de la pared torácica del recién nacido, la presión hacia el interior que se produce en espiración hace que la vía respiratoria intratorácica se colapse. Las diferencias de la composición de los cartílagos traqueales y del tono del músculo liso causan un mayor aumento de la capacidad de colapso de las vías respiratorias que en niños mayores. Estos mecanismos se combinan para hacer que el lactante sea más sensible a la obstrucción de las vías respiratorias, el aumento de la resistencia y las consiguientes sibilancias. Muchos de estos problemas se superan en el primer año de vida.

Factores inmunitarios y moleculares pueden contribuir a la propensión del lactante a presentar sibilancias. En comparación con los niños mayores y los adultos, los lactantes tienden a tener mayores números de linfocitos y neutrófilos, y no de mastocitos y eosinófilos, en el líquido del lavado broncoalveolar. El fenotipo de las sibilancias del lactante se ha vinculado a la exposición temprana a muchos factores, como nutrición fetal, tabaquismo materno, complicaciones maternas prenatales y durante el parto, exposición prenatal y neonatal a antibióticos, exposición a concentraciones elevadas de alergenos ambientales y elevada adiposidad del lactante. Se ha citado a las infecciones durante la lactancia como factores de riesgo de sibilancias posteriores, entre ellas las producidas por virus respiratorio sincitial (VRS; v. cap. 260), rinovirus (v. cap. 263), citomegalovirus (v. cap. 255), metaneumovirus humano (v. cap. 261), bocavirus, adenovirus y *Chlamydia pneumoniae*.

También se ha implicado en la aparición de sibilancias en el lactante a diversos mediadores inflamatorios, como histamina, citocinas, leucotrienos e interleucinas (IL). En conjunto estas exposiciones fetales y/o posnatales tempranas pueden producir una «programación» del pulmón que en último término afecta a su estructura y funcionamiento.

ETIOLOGÍA

Aunque las sibilancias en los lactantes están causadas la mayoría de las veces por inflamación (generalmente bronquiolitis), hay muchas causas de sibilancias (tabla 391-1).

Bronquiolitis aguda e inflamación de la vía respiratoria

La infección puede causar obstrucción al flujo debido al estrechamiento interno de las vías respiratorias.

La **bronquiolitis aguda** es una enfermedad de etiología predominantemente vírica. El VRS es responsable de más del 50% de los casos. Otros microorganismos son virus paragripal, adenovirus, rinovirus y *Mycoplasma*. Los patógenos que están adquiriendo cada vez más importancia son el metaneumovirus humano y el bocavirus humano, que pueden producir una infección respiratoria vírica primaria o aparecer como coinfección con el VRS. Aunque la neumonía bacteriana en ocasiones se confunde clínicamente con la bronquiolitis, no existen pruebas de que exista una etiología bacteriana de la bronquiolitis, y ésta pocas veces es seguida por sobreinfección bacteriana. Se ha descrito infección simultánea por bronquiolitis vírica y tos ferina.

Aproximadamente 100.000-126.000 niños de menos de 1 año ingresan cada año en un hospital en Estados Unidos por una infección por el VRS. Las crecientes tasas de bronquiolitis que se vieron de 1980 a 1996 (que se piensa que reflejan el aumento de la asistencia de los lactantes a las guarderías, cambios en los criterios de ingreso y/o una mayor supervivencia de los recién nacidos prematuros y de otros lactantes con riesgo de enfermedades graves asociadas al VRS) no han continuado. De hecho, las tasas se han mantenido estables en los años posteriores a pesar de la introducción y el uso sistemático de la inmunoprofilaxis frente al VRS en poblaciones de alto riesgo.

La bronquiolitis es más frecuente en varones, en aquellos que no han recibido lactancia materna y en los que viven en condiciones de hacinamiento. El riesgo es mayor en lactantes de madres jóvenes o de madres que han fumado durante la gestación. Los familiares de mayor edad son una fuente frecuente de infección, aunque éstos pueden presentar sólo síntomas respiratorios superiores leves (resfriados). Las manifestaciones clínicas de las enfermedades de las vías respiratorias inferiores presentes que se ven en los lactantes pequeños pueden ser mínimas en pacientes de mayor edad, ya que toleran mejor el edema bronquiolar.

No todos los lactantes infectados presentan enfermedad de las vías respiratorias inferiores. Factores anatómicos e inmunitarios del anfitrión tienen una participación importante en la gravedad del síndrome clínico, igual que la naturaleza del patógeno vírico. Los lactantes que tengan previamente unas vías respiratorias de menor calibre o disminución del funcionamiento pulmonar tienen una evolución más grave. Además, la infección por el VRS induce una respuesta inmunitaria compleja. Los eosinófilos se desgranulan y liberan la proteína catiónica de los eosinófilos, que es citotóxica para el epitelio de la vía respiratoria. La inmunidad innata tiene una participación importante y puede depender de polimorfismos de los receptores de tipo Toll, las interleucinas y el factor nuclear κB. Puede haber expresión diferencial de quimiocinas y citocinas, como el factor de necrosis tumoral α, dependiendo del virus responsable. La coinfección por más de un virus también puede alterar las manifestaciones clínicas y/o la gravedad de la presentación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 391-1 Diagnóstico diferencial de la sibilancias en la lactancia

INFECCIÓN
Vírica
Virus respiratorio sincitial
Metaneumovirus humano
Virus paragripales
Adenovirus
Virus gripales
Rinovirus
Bocavirus
Coronavirus
Enterovirus
Otra
Chlamydia trachomatis
Tuberculosis
Histoplasmosis
Papilomatosis
ASMA
Sibilancias transitorias (han desaparecido a los 6 años de edad)
• El factor de riesgo inicial es principalmente la disminución del tamaño pulmonar
Sibilancias persistentes (persisten después de los 6 años)
• Los factores de riesgo iniciales son antecedente de asma en los padres, dermatitis atópica, sensibilización a alergenos, eosinofilia periférica (>4%) y sibilancias no relacionadas con catarros en el primer año de vida
• Con aumento del riesgo de presentar asma clínica
Sibilancias de inicio tardío (los síntomas comienzan después de los 3 años y persisten)
ALTERACIONES ANATÓMICAS
Malformaciones de las vías respiratorias centrales
Malacia de laringe, tráquea y/o bronquios
Membrana laríngea o traqueal
Fístula traqueoesofágica (en concreto la fístula con forma de H)
Hendidura laríngea (que produce aspiración)
Alteraciones extrínsecas de la vía respiratoria que producen compresión de la vía respiratoria
Anillo o asa vascular
Linfadenopatía mediastínica por infección o tumor
Masa o tumor mediastínico
Cuerpo extraño esofágico
Alteraciones intrínsecas de la vía respiratoria
Hemangioma de la vía respiratoria, otro tumor
Malformación quística adenomatoidea
Quiste bronquial o pulmonar
Enfisema lobular congénito
Bronquio traqueal aberrante
Secuestro
Cardiopatía congénita con cortocircuito de izquierda a derecha (aumento del edema pulmonar)
Cuerpo extraño
Estados de inmunodeficiencia
Deficiencia de inmunoglobulina A
Deficiencias de linfocitos B
SIDA
Bronquiectasias
TRASTORNOS DE LA DEPURACIÓN MUCOCILIAR
Fibrosis quística
Discinesia ciliar primaria
Bronquiectasias
SÍNDROMES DE ASPIRACIÓN
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Disfunción faríngea/deglutoria
OTROS
Displasia broncopulmonar
Neumopatía intersticial, incluyendo bronquiolitis obliterante
Insuficiencia cardíaca
Anafilaxia
Lesión por inhalación: quemaduras

La bronquiolitis aguda se caracteriza por obstrucción bronquiolar por edema, moco y restos celulares. Un engrosamiento incluso mínimo de la pared bronquiolar reduce mucho el flujo aéreo porque la resistencia es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio de la vía bronquiolar. La resistencia de las vías respiratorias distales aumenta durante la inspiración y la espiración, pero como el radio de la vía respiratoria es menor durante la espiración, la obstrucción resultante produce un mecanismo valvular, lo que causa atrapamiento aéreo temprano e hiperinsuflación. Si la obstrucción es completa el aire distal atrapado se reabsorberá y el niño presentará una atelectasia.

La hipoxemia es una consecuencia del desequilibrio ventilación/perfusión en las fases iniciales del proceso. Cuando la enfermedad obstructiva se agrava y se produce agotamiento del esfuerzo respiratorio puede aparecer hipercapnia.

En los lactantes cuya evolución parece salirse del curso clínico normal deberían considerarse **infecciones crónicas** como causas de las sibilancias. La fibrosis quística es una de estas enfermedades; la sospecha aumenta en un paciente con síntomas respiratorios persistentes, acropaquias, malabsorción, retraso del crecimiento, alteraciones electrolíticas o resistencia al tratamiento broncodilatador (v. cap. 403).

La **alergia** y el **asma** son causas importantes de sibilancias y probablemente generan la mayoría de las preguntas que realizan los padres de un lactante que presenta sibilancias. El asma se caracteriza por inflamación de la vía respiratoria, hiperreactividad bronquial y obstrucción reversible (v. cap. 144). Los tres patrones identificados de sibilancias en los lactantes son sibilancias transitorias de inicio temprano, sibilancias persistentes y sibilancias de inicio tardío. Estos patrones se ven en el 19,9%, el 13,7% y el 15% de la población general, respectivamente, y el 50% restante de la población nunca ha tenido sibilancias antes de los 6 años de edad. Las sibilancias transitorias de inicio temprano se produjeron al menos una vez durante una infección respiratoria inferior antes de los 3 años de edad pero nunca volvieron a presentarlas. El paciente con sibilancias persistentes tiene episodios de sibilancias antes de los 3 años y las mantiene a los 6 años de edad. Las sibilancias de inicio tardío no se producen antes de los 3 años de edad pero sí a los 6 años. De todos los lactantes que tuvieron sibilancias antes de los 3 años, casi el 60% había dejado de tenerlas a los 6 años de edad.

Muchos estudios han intentado predecir qué pacientes con sibilancias de inicio temprano tendrán asma en fases posteriores de la vida. Los factores de riesgo de sibilancias persistentes son antecedentes parentales de asma y alergias, tabaquismo materno, rinitis persistente (además de las infecciones respiratorias agudas de vías superiores), sensibilización a alergenos, eczema antes del año de edad, eosinofilia periférica (>4%) y episodios frecuentes de sibilancias durante la lactancia.

Otras causas

Las **malformaciones congénitas** del aparato respiratorio producen sibilancias al comienzo de la lactancia. Estos hallazgos pueden ser difusos o focales y deberse a compresión externa o a una alteración intrínseca. La *compresión vascular externa* se puede deber a un anillo vascular, en el que la tráquea y el esófago son rodeados completamente por estructuras vasculares, o a un asa vascular, en la que la tráquea y el esófago no están rodeados completamente (v. cap. 432). Las *causas cardiovasculares* de sibilancias comprenden la dilatación de las cavidades cardíacas, como cardiomegalia masiva, dilatación auricular izquierda y dilatación de las arterias pulmonares. El edema pulmonar causado por insuficiencia cardíaca puede también producir sibilancias por ingurgitación de los vasos linfáticos y bronquiales, que produce obstrucción y edema de los bronquiolos y una mayor alteración funcional (v. cap. 442).

La **aspiración de un cuerpo extraño** (v. cap. 397) puede causar sibilancias agudas o crónicas. Se estima que el 78% de los pacientes que muere por la aspiración de un cuerpo extraño tiene entre 2 meses y 4 años. Incluso los lactantes pequeños pueden ingerir un cuerpo extraño si se lo da alguien, como un hermano mayor. Puede que se diagnostique erróneamente de asma o de otro trastorno obstructivo a lactantes que tienen historias atípicas o hallazgos clínicos y radiológicos dudosos a medida que aparecen inflamación y granulación alrededor del cuerpo extraño. El cuerpo extraño esofágico puede transmitir presión a la tráquea membranosa, lo cual produce reducción de la luz de la vía respiratoria.

booksmedicos.org

El **reflujo gastroesofágico** (v. cap. 323.1) puede causar sibilancias con o sin aspiración directa hasta el árbol traqueobronquial. Cuando no hay aspiración se cree que el reflujo desencadena un reflejo vagal o neural, lo cual aumenta la resistencia de la vía respiratoria y produce reactividad bronquial. La aspiración por reflujo gastroesofágico o por aspiración directa de líquidos orales también puede producir sibilancias.

Los **traumatismos y tumores** son causas mucho menos frecuentes de sibilancias en lactantes. El traumatismo de cualquier tipo del árbol traqueobronquial puede causar obstrucción al flujo aéreo. Las aspiraciones accidentales o no accidentales, las quemaduras y las escaldaduras del árbol traqueobronquial pueden producir inflamación de las vías respiratorias y, por consiguiente, sibilancias. Cualquier lesión ocupante de espacio, en el pulmón o extrínseca al pulmón, puede causar compresión traqueobronquial y obstrucción al flujo aéreo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis y exploración física

La anamnesis inicial de un lactante con sibilancias describe los episodios recientes, incluyendo el inicio, la duración y los factores asociados (tabla 391-2). Los *antecedentes relacionados con el parto* comprenden las semanas de gestación, el ingreso en una unidad de cuidados intensivos neonatal, los antecedentes de intubación o necesidad de oxígeno, las complicaciones maternas, como infección por el virus del herpes simple y el VIH, y la exposición prenatal al tabaco. Los antecedentes personales comprenden cualquier comorbilidad, como síndromes o asociaciones. También deberían obtenerse los *antecedentes familiares* de fibrosis quística, inmunodeficiencia, asma en un familiar en primer grado o cualquier otra enfermedad respiratoria recurrente en niños. Los *antecedentes sociales* deberían comprender antecedentes de exposición ambiental, como fumadores del domicilio (dentro o fuera), asistencia a guarderías, número de hermanos, profesión de los habitantes de la casa, presencia de mascotas, exposición a tuberculosis y asuntos relacionados con el ambiente doméstico (p. ej., ácaros del polvo, polvo debido a actividades de construcción, técnicas de calentamiento y refrigeración, moho, cucarachas). Se debe revisar la gráfica de crecimiento del paciente para detectar un retraso en el crecimiento.

Tabla 391-2 Historia clínica pertinente en el lactante con sibilancias

¿Los síntomas comenzaron en el nacimiento o posteriormente?
¿Respira ruidosamente? ¿Cuándo lo hace más?
¿La respiración ruidosa está presente en inspiración, espiración o ambas?
¿Hay antecedentes de tos aparte de las sibilancias?
¿Ha habido previamente una infección del aparato respiratorio inferior?
¿Hay antecedentes de infecciones recurrentes del aparato respiratorio superior o inferior?
¿Ha habido alguna visita al servicio de urgencias, algún ingreso en el hospital o alguna estancia en la unidad de cuidados intensivos por dificultad respiratoria?
¿Hay antecedentes de eczema?
¿El lactante tose después de llorar, o tose por la noche?
¿Cómo está creciendo y desarrollándose el lactante?
¿Tiene retraso del crecimiento asociado?
¿Hay un antecedente de alteraciones electrolíticas?
¿Hay signos de malabsorción intestinal, como deposiciones frecuentes, grasas u oleosas?
¿Hay un antecedente materno de infección por el virus del herpes simple genital?
¿Cuál era la edad gestacional en el momento del parto?
¿Se intubó al paciente de recién nacido?
¿El lactante se alimenta con biberón en la cama o en la cuna, especialmente recostado en la cama?
¿Hay alguna dificultad para alimentarse, como atragantamientos, náuseas, vómitos con las tomas?
¿Ha habido exposición a algún alimento nuevo?
¿Hay un niño pequeño en el hogar, o ha habido un descuido en la supervisión durante el que se espera haber producido la aspiración de un cuerpo extraño?
¿Cambio de cuidadores o probabilidad de traumatismo no accidental?

En la **exploración física** el primer paso importante es la evaluación de los signos vitales del paciente, con atención especial a la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno en la pulsioximetría. La exploración con frecuencia está dominada por la presencia de sibilancias. La auscultación puede mostrar crepitantes finos o sibilancias francas, con prolongación de la espiración. Las sibilancias producen un silbido espiratorio que puede ser polifónico o monofónico. El tiempo espiratorio puede estar prolongado. Puede haber sibilancias bifásicas si hay obstrucción de las vías respiratorias centrales de gran calibre. El grado de taquipnea no siempre se correlaciona con el grado de hipoxemia o de hipercapnia, de forma que hay que realizar una pulsioximetría y una determinación no invasora del dióxido de carbono. Se observa un marcado aumento del trabajo de la respiración, con aleteo nasal y tiraje. *La obstrucción completa al flujo de aire puede eliminar la turbulencia que produce las sibilancias; por lo tanto, la ausencia de sibilancias audibles no es tranquilizadora si el lactante tiene otros signos de dificultad respiratoria.* La aparición de sonidos respiratorios apenas audibles sugiere que la enfermedad es muy grave, y que la obstrucción bronquiolar es casi completa.

Debe evaluarse la ventilación, y puede estar justificado un ensayo de un broncodilatador para valorar los cambios de las sibilancias tras el tratamiento. La escucha de los sonidos respiratorios en el cuello permite diferenciar los sonidos de las vías respiratorias superiores de los de las inferiores. Debe observarse la ausencia o presencia de estridor en inspiración. Los signos de dificultad respiratoria son taquipnea, aumento de esfuerzo respiratorio, aleteo nasal, tracción traqueal, tiraje subcostal e intercostal y uso excesivo de músculos accesorios. En la vía respiratoria superior de los lactantes mayores pueden observarse signos de atopia, como congestión de los cornetes y orofaringe posterior en empedrado. También es útil evaluar la piel del paciente para descartar eczema o cualquier hemangioma significativo; las lesiones en la línea media pueden asociarse a una lesión intratorácica. Debería observarse la presencia de acropaquias (v. cap. 374). La hiperinsuflación de los pulmones puede permitir la palpación del hígado y el bazo.

La **bronquiolitis aguda** generalmente está precedida por la exposición a un contacto de mayor edad con un síndrome respiratorio leve en la semana previa. El lactante presenta primero una infección respiratoria superior leve con estornudos y rinorrea transparente, que se puede acompañar de hiporexia y fiebre de 38,5-39°C, aunque la temperatura puede variar desde hipotermia hasta fiebre muy alta. Gradualmente se produce dificultad respiratoria con tos sibilante paroxística, disnea e irritabilidad. El lactante suele presentar taquipnea, que puede dificultar la alimentación. El niño habitualmente no presenta otros síntomas sistémicos, como diarrea o vómitos. La apnea puede ser más prominente que las sibilancias en las primeras fases de la enfermedad, sobre todo en lactantes muy pequeños (<2 meses) y en lactantes que han sido prematuros.

Evaluación diagnóstica

La evaluación inicial depende de la causa probable; en muchos casos, y en cualquier lactante con dificultad respiratoria aguda, debe realizarse una radiografía de tórax inicial en las proyecciones posteroanterior y lateral, **aunque no está indicada de manera sistemática en niños con bronquiolitis no complicada.** Los infiltrados se encuentran con más frecuencia en lactantes con sibilancias con saturación de oxígeno inferior al 93%, gemidos, disminución de los sonidos respiratorios, aumento de la relación inspiración/espiración y crepitantes. Está indicada la pulsioximetría porque la hipoxia es frecuente en la bronquiolitis y puede indicar afectación difusa, atrapamiento aéreo, desequilibrio ventilación-perfusión y atelectasia. La radiog rafía de tórax también puede ser útil para evaluar la hiperinsuflación (frecuente en la bronquiolitis y en la neumonía vírica), los signos de atelectasia en enfermedades crónicas (como las bronquiectasias) y las lesiones ocupantes de espacio que causan compresión de las vías respiratorias. Un ensayo de broncodilatadores puede ser diagnóstico, además de terapéutico, porque estos fármacos pueden revertir entidades como el asma, pero no afectarán a una obstrucción fija. Los broncodilatadores pueden empeorar un caso de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sibilancias causadas por traqueomalacia o broncomalacia. Es razonable realizar una prueba del sudor para descartar fibrosis quística y evaluar el estado inmunitario inicial en lactantes con sibilancias recurrentes, retraso del crecimiento o evolución complicada. Puede considerarse que otros estudios, como las radiografías con contraste del aparato digestivo superior, la TC torácica, la broncoscopia, el lavado broncoalveolar, la biopsia ciliar, las pruebas de funcionamiento pulmonar para lactantes, el registro en vídeo de un estudio deglutorio con bario y la colocación de una sonda de pH son técnicas diagnósticas de segunda línea en los pacientes complicados.

El diagnóstico de **bronquiolitis aguda** es clínico, particularmente en un lactante previamente sano que consulta con un primer episodio de sibilancias durante un brote comunitario. La radiografía de tórax puede mostrar hiperinsuflación pulmonar con atelectasias parcheadas, pero no está indicada en todos los casos de bronquiolitis. El número de leucocitos y el recuento diferencial son generalmente normales. Las pruebas víricas (habitualmente reacción en cadena de la polimerasa, inmunofluorescencia rápida o cultivos de virus) son útiles si el diagnóstico es dudoso o para fines epidemiológicos, pero no están indicadas en la bronquiolitis no complicada. Debido a que es muy improbable la infección bacteriana simultánea (sepsis, neumonía, meningitis), la confirmación de la bronquiolitis vírica puede evitar la necesidad de descartar una sepsis en un lactante febril mayor de 28 días y facilita el mantenimiento de precauciones y aislamiento respiratorios si el paciente precisa un ingreso hospitalario.

Tratamiento

El tratamiento de un lactante con sibilancias depende de la etiología subyacente. La respuesta a los broncodilatadores es impredecible, independientemente de la causa, pero sugiere un componente de hiperreactividad bronquial. Es apropiado administrar salbutamol en aerosol y observar la respuesta de forma objetiva. En niños menores de 3 años es aceptable seguir administrando medicamentos inhalados con un inhalador de dosis fija con máscara y cámara espaciadora si se demuestra su utilidad. El tratamiento debería continuarse en todos los pacientes con agudizaciones de asma debidas a una enfermedad vírica.

Hay controversia sobre el uso de bromuro de ipratropio en estos pacientes, pero parece ser algo eficaz como tratamiento complementario. También es útil en los lactantes con traqueomalacia o broncomalacia significativas que han empeorado con agonistas β_2 como el salbutamol, debido a la consiguiente disminución en el tono del músculo liso.

Puede estar justificada la realización de un ensayo con esteroides inhalados en un paciente que ha respondido a múltiples ciclos de esteroides orales y que tenga sibilancias moderadas o graves o antecedentes significativos de atopia, como alergia alimentaria o eczema. Los corticoides inhalados son apropiados para el tratamiento de mantenimiento en los pacientes con reactividad conocida de las vías respiratorias, pero hay controversia sobre su uso en casos esporádicos o agudos. No se recomiendan los corticoides inhalados a dosis elevadas de forma intermitente para las sibilancias intermitentes. No se ha demostrado que el uso temprano de corticoides inhalados prevenga la progresión de las sibilancias infantiles ni que afecte a la evolución natural del asma en niños.

Los esteroides orales generalmente se reservan a los lactantes con sibilancias de etiología atópica que se considera que tienen asma refractaria a otros tratamientos. Hay controversia sobre su uso en lactantes que tienen sibilancias por primera vez y en lactantes que no precisan ingreso hospitalario.

Los lactantes con **bronquiolitis aguda** que presenten dificultad respiratoria (hipoxia, imposibilidad de tomar alimentación oral, apnea, taquipnea extrema) deben ser hospitalizados; los factores de riesgo de enfermedad grave son edad inferior a 12 semanas, parto pretérmino o comorbilidad subyacente, como enfermedades cardiovasculares, pulmonares, neurológicas o inmunitarias. El pilar del tratamiento son las medidas de soporte. Los niños con hipoxemia deben recibir oxígeno humidificado frío. Se deben evitar los sedantes porque pueden deprimir el impulso respiratorio. El lactante se puede sentir más cómodo si se le sienta con la cabeza y el tórax elevados formando un ángulo de 30° con el cuello extendido. Hay un pequeño riesgo de aspiración de la alimentación oral que puede ser alto en los niños con bronquiolitis, debido a la taquipnea y al mayor trabajo respiratorio. Si existe riesgo de descompensación respiratoria posterior que pueda precisar intubación traqueal no se debe alimentar al lactante por vía oral, y sólo se le han de administrar líquidos parenterales. La aspiración frecuente de las secreciones nasales y orales a menudo alivia la dificultad respiratoria y la cianosis. La aspiración de las secreciones es una parte fundamental del tratamiento de la bronquiolitis. El oxígeno está claramente indicado en todos los lactantes con hipoxia. El tratamiento con una cánula nasal a flujo elevado puede reducir la necesidad de intubación en pacientes con insuficiencia respiratoria inminente.

Se han propuesto diversos fármacos como tratamiento complementario de la bronquiolitis. Los broncodilatadores pueden producir mejoría clínica a corto plazo, que se debe poner en el contexto de los posibles efectos adversos y de ausencia de datos de mejoría en la evolución general de la enfermedad. En revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos aleatorizados y controlados no se ha visto mejoría con los broncodilatadores en la bronquiolitis no complicada. Los corticoides, por vía parenteral, oral o inhaladora, se han utilizado en la bronquiolitis a pesar de los resultados contradictorios, o con frecuencia negativos, de los estudios. No se recomiendan los corticoides en lactantes previamente sanos que sufren una infección por el VRS. La ribavirina es un antivírico administrado en aerosol que se ha utilizado en lactantes infectados por el VRS con cardiopatía congénita o neumopatía crónica. No existen datos convincentes que demuestren el efecto positivo de este fármaco sobre criterios de valoración clínicamente importantes como mortalidad y duración del ingreso hospitalario. Los antibióticos no son útiles salvo que exista una infección bacteriana coexistente. Tampoco existen datos que respalden la administración de inmunoglobulina contra el VRS durante los episodios agudos de bronquiolitis por dicho virus en niños previamente sanos. Se ha utilizado el tratamiento combinado con adrenalina y dexametasona nebulizadas, con cierto éxito, aunque hacen falta más estudios para confirmar su eficacia e investigar sus efectos adversos a largo plazo en los lactantes antes de que se pueda recomendar esta combinación. Se ha descrito que el suero salino hipertónico nebulizado ofrece cierta mejoría, y puede acortar la duración de la estancia hospitalaria. En un estudio se vio que el tratamiento a demanda con epinefrina o suero salino inhalado era más eficaz que la administración a intervalos fijos. La administración de heliox con una máscara bien ajustada o con presión positiva continua en las vías respiratorias ha tenido cierta utilidad en pacientes con bronquiolitis moderada o grave.

A algunos pacientes (10%) de riesgo bajo con bronquiolitis y necesidad de oxígeno se les puede dar de alta del servicio de urgencias para recibir **oxigenoterapia domiciliaria.** Los criterios de oxigenoterapia domiciliaria incluyen: manifestaciones clínicas típicas (sin apnea, sibilancias ± crepitantes); de 2 meses a 2 años de edad (>44 semanas de edad gestacional); primer episodio de sibilancias; enfermedad durante la estación de VRS; control de las secreciones por los padres con aspiración con pera de goma; hogar sin humo; familia fiable con buen acceso a asistencia sanitaria; altitud ≤1.830 m; ausencia de aspecto tóxico o enfermedad bacteriana confirmada; episodio con aspecto potencialmente mortal; trastornos cardíacos, pulmonares, por inmunodeficiencia o neuromusculares; necesidad de oxígeno en situación inicial antes de la enfermedad actual; enfermedad leve que se manifiesta por alimentación correcta y estado alerta y activo; tiraje mínimo; frecuencia respiratoria <50 respiraciones/min; oxigenación >90% con ≤0,5 l/min de oxígeno. En todos los pacientes el médico de atención primaria o el personal del servicio de urgencias debe realizar un seguimiento en las 24 horas siguientes al alta del servicio de urgencias. La fisioterapia respiratoria no mejora la evolución de la enfermedad en lactantes hospitalizados con bronquiolitis que no reciben ventilación mecánica.

PRONÓSTICO

Los lactantes con **bronquiolitis aguda** tienen el máximo riesgo de presentar deterioro respiratorio adicional en las primeras 48-72 horas tras el inicio de la tos y la disnea; el niño está muy grave, con disnea intensa, apnea y acidosis respiratoria. La tasa de letalidad es inferior al 1% y las muertes se producen por apnea, parada respiratoria o deshidratación grave. Tras este período crítico los síntomas pueden persistir. La mediana de la duración de los síntomas en los pacientes ambulatorios

booksmedicos.org

es de aproximadamente 14 días; el 10% pueden estar asintomáticos a las 3 semanas. La incidencia de sibilancias y asma es mayor en niños con antecedentes de bronquiolitis, sin que se pueda explicar por los antecedentes familiares o por la presencia de otros síndromes atópicos. No está claro si la bronquiolitis desencadena una respuesta inmunitaria que posteriormente se manifiesta como asma o si estos lactantes tienen una predisposición inherente a sufrir esta enfermedad, que simplemente es desenmascarada por el episodio de bronquiolitis vírica.

PREVENCIÓN

La reducción en la incidencia y la gravedad de la **bronquiolitis aguda** debida al VRS es posible gracias a la administración de la inmunoglobulina intravenosa hiperinmune combinada contra el VRS y de palivizumab, un anticuerpo monoclonal frente a la proteína F del VRS que se administra por vía intramuscular antes y durante la estación de VRS. Se debe plantear la administración de palivizumab en lactantes menores de 2 años con una neumopatía crónica, un antecedente de prematuridad y algunas formas de cardiopatía congénita (v. cap. 260). Una higiene meticulosa de las manos es el mejor método para prevenir la transmisión nosocomial.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

391.2 Bronquitis

Lauren E. Camarda y Denise M. Goodman

La inflamación bronquial inespecífica se denomina **bronquitis** y aparece en múltiples enfermedades infantiles. La **bronquitis aguda** es un síndrome, en general de origen vírico, que se caracteriza por tos como síntoma principal.

El término **traqueobronquitis aguda** se utiliza cuando se produce afectación importante de la tráquea. También puede haber nasofaringitis, y los responsables son diversos microorganismos víricos y bacterianos, como los que producen gripe, tos ferina y difteria. El aislamiento en el esputo de bacterias frecuentes, como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae,* podría no implicar una causa bacteriana que precisa un tratamiento antibiótico.

BRONQUITIS AGUDA

Manifestaciones clínicas

La bronquitis aguda con frecuencia se produce después de una infección vírica del aparato respiratorio superior. Es más frecuente en invierno, momento en el que se producen la mayoría de las infecciones respiratorias víricas. El epitelio traqueobronquial es invadido por el microorganismo infeccioso, lo que causa activación de células inflamatorias y liberación de citocinas. Después aparecen síntomas constitucionales como fiebre y malestar. El epitelio traqueobronquial puede sufrir un daño y una hipersensibilización importantes que originan tos prolongada de 1-3 semanas de duración.

El niño presenta inicialmente síntomas inespecíficos de infección respiratoria superior, como rinitis. De 3 a 4 días después aparece tos frecuente, perruna y seca, que puede ser productiva o no. Pasados unos días el esputo se puede volver purulento, lo cual indica migración de leucocitos, pero no necesariamente infección bacteriana. Muchos niños degluten el esputo, lo que les puede causar vómitos. El dolor torácico es un síntoma importante en los niños mayores y empeora con la tos. El moco se va haciendo menos espeso de forma gradual, habitualmente en 5-10 días, y después desaparece gradualmente la tos. El episodio dura aproximadamente 2 semanas y no suele prolongarse más allá de 3 semanas.

Los hallazgos de la exploración física dependen de la edad del paciente y del estadio de la enfermedad. Los hallazgos iniciales son febrícula o temperatura normal, con signos respiratorios superiores como nasofaringitis, conjuntivitis y rinitis. La auscultación torácica puede no mostrar alteraciones en esta fase temprana. Al progresar el cuadro y agravarse la tos los sonidos respiratorios se hacen más ruidosos y aparecen crepitantes, finos y gruesos, y sibilancias dispersas de tono agudo. Las radiografías de tórax pueden ser normales o mostrar aumento de la trama bronquial.

El principal objetivo del médico es descartar una neumonía, que tiene más probabilidad de estar producida por bacterias que se deben tratar con antibióticos. La ausencia de alteraciones de los signos vitales (taquicardia, taquipnea y fiebre) y la normalidad de la exploración física torácica reducen la probabilidad de que el paciente padezca una neumonía.

Diagnóstico diferencial

Los síntomas persistentes o recurrentes deben llevar al médico a descartar entidades distintas a la bronquitis aguda. Muchos cuadros se manifiestan con tos como síntoma principal (tabla 391-3).

Tratamiento

No existe un tratamiento específico de la bronquitis aguda. La enfermedad es autolimitada y los antibióticos no aceleran la mejoría, aunque se prescriban con frecuencia. Los cambios de postura frecuentes facilitan el drenaje pulmonar en lactantes. Los niños mayores pueden sentirse más cómodos en un ambiente húmedo, aunque no acelere la recuperación de la enfermedad. Los antitusígenos pueden aliviar los síntomas, pero también incrementan el riesgo de sobreinfección y de espesamiento de las secreciones, por lo que se deben usar con prudencia. Los antihistamínicos secan las secreciones y no son útiles, y tampoco están indicados los expectorantes. No se deben utilizar medicamentos para la tos y el catarro de venta sin receta en niños menores de 2 años de edad, y se desaconseja su uso en niños de 2-11 años.

BRONQUITIS CRÓNICA

La bronquitis crónica es un trastorno bien conocido en los adultos, y se define formalmente como la aparición de tos productiva durante 3 meses o más cada año durante al menos 2 años seguidos. La enfermedad se puede desarrollar de forma insidiosa y se alternan períodos de obstrucción aguda con otros quiescentes. Una serie de trastornos predisponentes pueden hacer que un cuadro progrese a obstrucción de la vía respiratoria o a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), siendo el tabaquismo el factor más importante (hasta el 80% de los pacientes tiene antecedentes de tabaquismo). Otros factores son contaminación,

Tabla 391-3 Trastornos en que la tos es un hallazgo prominente

CATEGORÍA	DIAGNÓSTICOS
Inflamatorios	Asma
Procesos pulmonares crónicos	Displasia broncopulmonar Bronquiectasias postinfecciosas Fibrosis quística Traqueomalacia o broncomalacia Alteraciones ciliares Otras neumopatías crónicas
Otras enfermedades crónicas o trastornos congénitos	Hendidura laríngea Trastornos de la deglución Reflujo gastroesofágico Compresión de la vía respiratoria (por anillo vascular o hemangioma) Cardiopatía congénita
Trastornos infecciosos o inmunitarios	Inmunodeficiencia Neumopatía eosinófila Tuberculosis Alergia Sinusitis Amigdalitis o adenoiditis *Chlamydia, Ureaplasma* (lactantes) *Bordetella pertussis* *Mycoplasma pneumoniae*
Adquiridos	Aspiración de cuerpo extraño, traqueoesofágico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alansari K, Sakran M, Davidson BL, et al: Oral dexamethasone for bronchiolitis: a randomized trial, *Pediatrics* 132:e810-e816, 2013.

Bacharier LB, Guilbert TW: Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children, *J Allergy Clin Immunol* 130(2):287-296, 2012.

Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al: Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants, *N Engl J Med* 368:1791-1798, 2013.

Campaña MB, Ortiz JP, Muñoz CN, et al: High flow therapy versus hypertonic saline in bronchiolitis: randomized controlled trial, *Arch Dis Child* 99:511-515, 2014.

Chowdhury MM, McKenzie SA, Pearson CC, et al: Heliox therapy in bronchiolitis: phase III multicenter double-blind randomized controlled trial, *Pediatrics* 131:661-669, 2013.

Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines committee: Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection, *Pediatrics* 134:e620-e638, 2014.

Ducharme FM: Management of acute bronchiolitis, *BMJ* 342:d1658, 2011.

Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, et al: Burden of human metapneumovirus infection in young children, *N Engl J Med* 368:633-642, 2013.

Everard ML: Acute bronchiolitis and croup, *Pediatr Clin North Am* 56:119-133, 2009.

Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al: Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children, Cochrane Database Syst Rev (10):CD004878, 2010.

Fernandes RM, Hartling L: Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children, *JAMA* 311:87-88, 2014.

Flett KB, Breslin K, Braun PA, et al: Outpatient course and complications associated with home oxygen therapy for mild bronchiolitis, *Pediatrics* 133:769-775, 2014.

Gadomski AM, Scribani MB: Bronchodilators for bronchiolitis, Cochrane Database Syst Rev (6):CD001266, 2014.

Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al: The burden of respiratory syncytial virus infection in young children, *N Engl J Med* 360:588-598, 2009.

Halstead S, Roosevelt G, Deakyne S, et al: Discharged on supplemental oxygen from an emergency department in patients with bronchiolitis, *Pediatrics* 129:e605-e610, 2012.

Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, et al: Epinephrine for bronchiolitis (review), Cochrane Database Syst Rev (12):CD003123, 2011.

Hartmann F, Fiori HH, Garcia PCR, et al: Surfactant deficiency in infants with severe acute viral bronchiolitis, *J Pediatr* 164:1432-1435, 2014.

Houben ML, Bont L, Wilbrink B, et al: Clinical prediction rule for RSV bronchiolitis in healthy newborns: prognostic birth cohort study, *Pediatrics* 127(1):35-41, 2011.

Karr CJ, Demers PA, Koehoorn MW, et al: Influence of ambient air pollutant sources on clinical encounters for infant bronchiolitis, *Am J Respir Crit Care Med* 180:995-1001, 2009.

Kim K, Phrampus E, Sikes K, et al: Helium-oxygen therapy for infants with bronchiolitis, *Arch Pediatr Adolesc Med* 165:1115-1122, 2011.

Koehoorn M, Karr CJ, Demers PA, et al: Descriptive epidemiologic features of bronchiolitis in a population-based cohort, *Pediatrics* 122:1196-1203, 2008.

Levine DA, Platt SL, Dayan PS, et al: Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections, *Pediatrics* 113:1728, 2004.

Luo Z, Liu E, Luo J, et al: Nebulized hypertonic saline treatment in hospitalized children with moderate to severe viral bronchiolitis, *Pediatr Int* 52:199-202, 2010.

Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, et al: Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis, *Arch Pediatr Adolesc Med* 166:700-706, 2012.

McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, et al: High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis, *J Pediatr* 156:634-638, 2010.

Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al: Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants, *Arch Dis Child* 95:35-40, 2010.

Milder E, Arnold JC: Human metapneumovirus and human bocavirus in children, *Pediatr Res* 65:78R-83R, 2009.

Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al: Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis, *Pediatrics* 134:e1474-e1502, 2014.

Roque I, Figuls M, Gine-Garriga M, et al: Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old, Cochrane Database Syst Rev (2):CD004873, 2012.

Skjerven HO, Hunderi JO, Brügmann-Pieper SK, et al: Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis, *N Engl J Med* 368:2286-2292, 2013.

Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, et al: Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006, *Pediatr Infect Dis J* 31(1):5-9, 2012.

Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, et al: Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review, *BMJ* 347:f7072, 2013.

Wu P, Dupont WD, Griffin MR, et al: Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma, *Am J Respir Crit Care Med* 178:1123-1129, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

exposiciones laborales e infecciones repetidas. En niños debe descartarse fibrosis quística, displasia broncopulmonar y bronquiectasias.

No está claro que esta definición se pueda aplicar a los niños. Se duda si la bronquitis crónica es una entidad definida en los niños. Igual que sucede con los adultos, los niños con enfermedades inflamatorias crónicas o exposiciones a tóxicos pueden desarrollar lesiones en el epitelio pulmonar. Por tanto, la aparición de tos crónica o repetida en un niño debe llevar al médico a buscar trastornos pulmonares o sistémicos de base (v. tabla 391-3). Una entidad que se ha propuesto y que comparte algunas características con el asma y otras formas de neumopatía supurativa es la bronquitis bacteriana persistente o prolongada. Se define la bronquitis bacteriana prolongada como la tos productiva crónica (más de 3 semanas) con un recuento bacteriano de 10^4 unidades formadoras de colonias/ml o más en el lavado broncoalveolar, y desaparición de la tos en las 2 semanas siguientes al inicio de tratamiento antimicrobiano.

TABAQUISMO Y CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

La exposición a irritantes ambientales, como el humo del tabaco o la contaminación ambiental, pueden incitar o agravar la tos. Existe una asociación bien conocida entre la exposición al tabaco y las enfermedades pulmonares, como bronquitis y sibilancias. Esta exposición se puede producir cuando el paciente fuma o por exposición pasiva al humo del tabaco. El humo de la marihuana y los inhalantes son otros irritantes que con frecuencia se pasan por alto al recoger la anamnesis.

Diversos contaminantes ponen en peligro el desarrollo pulmonar y pueden precipitar enfermedades pulmonares; entre ellos están sustancias en forma de partículas, ozono, vapor ácido y dióxido de nitrógeno. La proximidad al tráfico de vehículos a motor es un origen importante de estos contaminantes. Como estas sustancias coexisten en la atmósfera es difícil determinar la posible importancia de cada una de ellas en los síntomas pulmonares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

391.3 Bronquitis plástica

Brett J. Bordini

La bronquitis plástica es una enfermedad infrecuente que se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción de las vías respiratorias secundaria a la formación de grandes moldes ramificados proteináceos que adoptan la forma del árbol traqueobronquial y lo obstruyen. No es una única enfermedad, sino que representa una alteración de la función del epitelio respiratorio y se encuentra la mayoría de las veces en el contexto de neumopatías o de cardiopatías congénitas previas, aunque ha habido descripciones de bronquitis plástica como complicación de trastornos linfangíticos, infecciones pulmonares y el síndrome torácico agudo de la enfermedad drepanocítica. En comparación con los moldes bronquiales y bronquiolares de menor tamaño que se ven cuando hay formación de tapones de moco, las lesiones de la bronquitis plástica son más extensas, con moldes que pueden revestir grandes segmentos de la vía respiratoria hasta el nivel de los bronquiolos terminales (fig. 391-1). Estos moldes se pueden expectorar espontáneamente o puede ser necesaria su extracción broncoscópica para aliviar una obstrucción potencialmente mortal de la vía respiratoria. La composición de los moldes es variable, aunque habitualmente están formados por una matriz laminar con predominio de fibrina o de mucina, con o sin infiltrado de células inflamatorias. La bronquitis plástica se puede clasificar según la enfermedad asociada, la histología de los moldes o una combinación de estos datos.

EPIDEMIOLOGÍA

La bronquitis plástica es poco frecuente, y se desconoce su prevalencia verdadera en la población pediátrica, aunque se estima que es de 6,8 casos por cada 100.000 pacientes. La prevalencia varía en relación con la enfermedad asociada subyacente, con estimaciones de la prevalencia de hasta el 14% en pacientes en los que se ha realizado una paliación escalonada de una cardiopatía congénita cianótica compleja, y valores mucho menores en el asma y la enfermedad atópica. En las cardiopatías estructurales hay un ligero predominio masculino para la formación de moldes, mientras que en el asma y la enfermedad atópica hay predominio femenino.

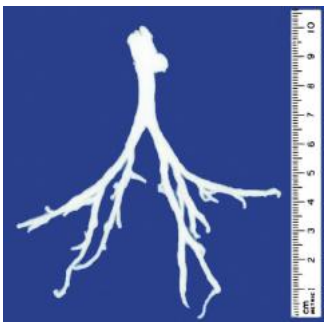

Figura 391-1 Moldes traqueobronquiales después de la extracción broncoscópica. Los moldes tienen una arquitectura ramificada que corresponde al árbol bronquial. *(De Hasan RA, Black C, Reddy R: Plastic bronchitis in children.* Fetal Pediatr Pathol *31;87-93, 2012, fig. 5, pág. 91.)*

PATOGENIA

No está claro el mecanismo de la formación de los moldes, aunque se piensa que varía dependiendo de la enfermedad subyacente asociada y del tipo de molde. Un sistema de clasificación diferencia los moldes inflamatorios de tipo 1, formados principalmente por fibrina con infiltrado de neutrófilos y con más frecuencia eosinófilos, de los moldes de tipo 2, formados principalmente por mucina, con un infiltrado celular escaso o nulo. Los moldes de tipo 1 se pueden asociar a trastornos inflamatorios e infecciosos del pulmón, y los moldes de tipo 2 se pueden asociar a cardiopatías estructurales. No obstante, estas distinciones no son absolutas; pacientes con cardiopatía estructural pueden tener moldes con predominio de mucina, y pacientes con asma o enfermedad atópica pueden tener moldes con predominio de fibrina, y en los moldes tanto de mucina como de fibrina puede haber grados variables de infiltración celular.

La formación de moldes en las cardiopatías estructurales se puede deber a alteraciones en el flujo sanguíneo pulmonar o el drenaje linfático, de manera congénita o secundaria a la enteropatía con pérdida de proteínas asociada a la fisiología de Fontan. Se piensa que los moldes con predominio de mucina se originan secundariamente a hipersecreción de las glándulas mucosas, asociada a disminución de la depuración mucociliar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con bronquitis plástica pueden consultar con tos, disnea, sibilancias o dolor torácico pleurítico. Dependiendo del grado de obstrucción de la vía respiratoria, los pacientes pueden tener hipoxemia o dificultad respiratoria grave. La expectoración de grandes moldes ramificados, que a menudo tienen un color bronceado y consistencia gomosa, es patognomónica de la bronquitis plástica. En la exploración pulmonar puede haber disminución de los ruidos respiratorios o sibilancias en la zona afectada. Raras veces la auscultación puede mostrar un sonido similar al de una bandera ondeando al viento *(bruit de drapeau),* que se piensa que se relaciona con el extremo libre del molde que golpea la pared bronquial en inspiración o espiración. Una exploración más detallada puede mostrar indicios sobre las comorbilidades subyacentes.

DIAGNÓSTICO

La expectoración o el descubrimiento en la endoscopia de grandes moldes traqueobronquiales es patognomónica de la bronquitis plástica. La anamnesis se debe dirigir a evaluar las enfermedades que se sabe se asocian a riesgo de formación de moldes traqueobronquiales, como cardiopatías congénitas complejas no corregidas o con paliación quirúrgica; antecedentes de enfermedad atópica o asma; trastornos linfangíticos, como síndrome de Noonan, síndrome de Turner, linfangiectasias y síndrome de las uñas amarillas; enfermedad drepanocítica; y exposición a enfermedades infecciosas, particularmente tuberculosis y micobacteriosis atípicas. Otras enfermedades predisponentes incluyen

booksmedicos.org

Bibliografía

Brunekreef B, Holgate ST: Air pollution and health, *Lancet* 360:1233-1242, 2002.

Chang AB, Redding GJ, Everard ML: Chronic wet cough: protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis, *Pediatr Pulmonol* 43:519-531, 2008.

Craven V, Everard ML: Protracted bacterial bronchitis: reinventing an old disease, *Arch Dis Child* 98:72-76, 2013.

Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al: The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age, *N Engl J Med* 351:1057-1067, 2004.

Gergen PJ, Fowler JA, Maurer KR, et al: The burden of environmental tobacco smoke exposure on the respiratory health of children 2 months through 5 years of age in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994, *Pediatrics* 101:e8, 1998.

Irwin RS, Madison JM: The diagnosis and treatment of cough, *N Engl J Med* 343:1715-1721, 2000.

Jones LL, Hashim A, McKeever T, et al: Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis, *Respir Res* 12:5, 2011.

Marchant JM, Master IB, Taylor SM, et al: Evaluation and outcome of young children with chronic cough, *Chest* 129(5):1132-1141, 2006.

Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, et al: The diagnosis and management of chronic cough, *Eur Respir J* 24:481-492, 2004.

Shields MD, Bush A, Everard ML, et al: On behalf of the British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the assessment and management of cough in children, *Thorax* 63:iii1-iii15, 2008.

Zgherea D, Pagala S, Mendiratta M, et al: Bronchoscopic findings in children with chronic wet cough, *Pediatrics* 129(2):e364-e369, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

fibrosis quística, aspergilosis broncopulmonar alérgica, bronquiectasias, tóxicos por vía inhalatoria y neumopatías granulomatosas.

La exploración física puede ofrecer indicios sobre el diagnóstico subyacente. Las acropaquias de los dedos de las manos o de los pies pueden sugerir hipoxemia crónica asociada a una cardiopatía o una neumopatía. La exploración cardíaca puede ofrecer datos indicativos de la presencia de una cardiopatía estructural no detectada hasta ese momento.

En la radiografía de tórax se puede ver atelectasia de las áreas pulmonares afectadas, o áreas de bronquiectasias distales a zonas de obstrucción prolongada.

Debe haber un elevado índice de sospecha de la bronquitis plástica en pacientes con comorbilidades conocidas que consultan con una descompensación respiratoria súbita. Si no hay expectoración de moldes, es necesaria la visualización directa de los moldes mediante broncoscopia para hacer el diagnóstico, y puede ser terapéutica porque alivia la obstrucción de la vía respiratoria. Se debe definir la histología de los moldes para poder realizar un tratamiento específico dirigido a la prevención de las recurrencias. En particular, se debe definir el componente predominante de la matriz laminar de los moldes (fibrina o mucina) y se deben documentar los signos de inflamación o de infiltración, como la presencia de neutrófilos, eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige a corregir la enfermedad subyacente asociada a la aparición de bronquitis plástica, aliviar la obstrucción aguda de la vía respiratoria secundaria a la presencia de moldes, y prevenir la aparición de más moldes. Habitualmente hace falta una broncoscopia rígida o flexible para extraer los moldes. Si se conoce el contenido predominante del molde se puede plantear el tratamiento con mucolíticos o fibrinolíticos como complemento a la extracción directa, y se pueden utilizar fibrinolíticos aerosolizados, como el activador del plasminógeno tisular, o mucolíticos, como *N*-acetilcisteína o desoxirribonucleasa, para prevenir las recurrencias. Los broncodilatadores se deben utilizar cuando proceda si hay enfermedad reactiva de las vías respiratorias, y se pueden utilizar corticoides inhalados o sistémicos, azitromicina a dosis baja e inhibidores de los leucotrienos para minimizar la inflamación de las vías respiratorias. La linfangiografía mediante RM puede identificar vasos linfáticos anómalos que se pueden beneficiar de técnicas de embolización linfática.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

El pronóstico se relaciona principalmente con la enfermedad subyacente asociada a la aparición de la bronquitis plástica. Los pacientes cuya bronquitis plástica se relaciona con una cardiopatía congénita compleja paliada quirúrgicamente tienen riesgo elevado de mortalidad relacionada con la bronquitis plástica. La mortalidad puede ser elevada si los moldes obstruyen porciones significativas de la vía respiratoria, independientemente de la causa subyacente. Las estimaciones de la mortalidad varían desde el 6% hasta el 50% en el asma y la enfermedad atópica, y del 28% al 60% en las cardiopatías congénitas complejas; la obstrucción de las vías respiratorias centrales es la causa de la muerte de la mayoría de los pacientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo **392**

Enfisema e hiperinsuflación

Steven R. Boas y Glenna B. Winnie

El enfisema pulmonar es la distensión de los espacios aéreos con rotura irreversible de los tabiques alveolares. Puede afectar a todo el pulmón o sólo a una parte del mismo. La **hiperinsuflación** es la distensión no asociada a rotura de los tabiques, por lo que suele ser reversible. La **hiperinsuflación compensadora** puede ser aguda o crónica y se puede observar en un tejido pulmonar que funciona con normalidad cuando se reseca una parte importante del mismo por cualquier causa o cuando se queda parcial o completamente vacío de aire, lo que puede observarse en la neumonía, la atelectasia, el enfisema y el neumotórax. La **hiperinsuflación obstructiva** se produce como consecuencia de la obstrucción parcial de un bronquio o bronquiolo, lo que dificulta más la salida que la entrada de aire del alveolo. Se acumula gradualmente aire en la zona distal a la obstrucción, lo que se denomina obstrucción por derivación o mecanismo valvular.

HIPERINSUFLACIÓN OBSTRUCTIVA LOCALIZADA

Cuando el bronquio principal se obstruye por un mecanismo valvular se hiperinsufla todo el pulmón, pero cuando la obstrucción afecta a los bronquios lobulares sólo se afecta el lóbulo de este bronquio. Se produce afectación segmentaria o subsegmentaria cuando se obstruye el bronquio correspondiente. Cuando se ve afectada la mayor parte de un lóbulo o su totalidad, la percusión es hiperclara en esta zona y hay disminución de la intensidad de los ruidos respiratorios. El pulmón distendido puede sobrepasar el mediastino y localizarse en el hemitórax contralateral. El estudio videoscópico durante la espiración demuestra que la zona hiperinsuflada no disminuye de tamaño, y el corazón y el mediastino se desplazan hacia el lado contrario porque el pulmón no obstruido se vacía con normalidad.

Pulmón hiperclaro unilateral

El diagnóstico diferencial del **pulmón hiperclaro unilateral** es bastante amplio y puede incluir trastornos del parénquima pulmonar, las vías respiratorias, la vasculatura pulmonar, la pared torácica (v. cap. 417) y el mediastino. Las obstrucciones localizadas que pueden ser responsables de la hiperinsuflación incluyen cuerpos extraños en las vías respiratorias y la reacción inflamatoria a los mismos (v. cap. 387), moco anormalmente espeso (fibrosis quística, v. cap. 403), tuberculosis endobronquial o de los ganglios linfáticos traqueobronquiales (v. cap. 215), y tumores endobronquiales o mediastínicos.

Los pacientes con pulmón hiperclaro unilateral pueden presentar **manifestaciones clínicas** de neumonía, pero en algunos sólo se diagnostica cuando se realiza una radiografía de tórax por cualquier otro motivo. Algunos pacientes tienen hemoptisis. La exploración física puede mostrar hiperclaridad y un pulmón pequeño, con desplazamiento del mediastino hacia el pulmón más anormal.

Síndrome de Swyer-James o de Macleod

Se piensa que esta enfermedad se debe a una agresión del aparato respiratorio inferior, la mayoría de las veces después de una infección por adenovirus (v. cap. 262) o virus respiratorio sincitial (v. cap. 260), *Mycoplasma pneumoniae* (v. cap. 223) o sarampión (v. cap. 246). Clínicamente los niños con esta enfermedad muchas veces tienen tos crónica, neumonía recurrente y sibilancias, aunque algunos están asintomáticos. En algunos pacientes se observa el clásico desplazamiento del mediastino hacia el lado contrario a la lesión durante la espiración. La TC y la broncografía pueden mostrar muchas veces bronquiectasias. La gammagrafía de ventilación-perfusión puede ser útil para el diagnóstico. En algunos pacientes las radiografías de tórax previas eran normales o sólo mostraban una neumonía aguda, lo que indica que el pulmón hiperclaro es un trastorno adquirido. No se conoce ningún tratamiento específico, pero el cuadro se hace menos sintomático con el tiempo. Hay controversia sobre qué niños se beneficiarían de la cirugía.

Enfisema lobular congénito

El **enfisema lobular congénito** (ELC) puede producir dificultad respiratoria grave al comienzo de la lactancia y se puede deber a obstrucción localizada. Se han especificado casos familiares. En el 50% de los casos se puede identificar una causa. Se ha descrito obstrucción bronquial (y el consiguiente ELC, que afecta frecuentemente al lóbulo superior izquierdo) secundaria a deficiencia congénita del cartílago bronquial,

booksmedicos.org

Bibliografía

Dori Y, Keller MS, Rychik J, et al: Successful treatment of plastic bronchitis by selective lymphatic embolization in a fontan patient, *Pediatrics* 134:e590-e595, 2014.

Eberlein MH, Drummond MB, Haponik EF: Plastic bronchitis: a management challenge, *Am J Med Sci* 335:163-169, 2008.

Ezmigna DR, Morgan WJ, Witte MH, et al: Lymphoscintigraphy in plastic bronchitis, a pediatric case report, *Pediatr Pulmonol* 48:515-518, 2013.

Gibb E, Blount R, Lewis N, et al: Management of plastic bronchitis with topical tissue-type plasminogen activator, *Pediatrics* 130:e446-e450, 2012.

Hasan RA, Black C, Reddy R: Plastic bronchitis in children, *Fetal Pediatr Pathol* 31:87-93, 2012.

Johnson RS, Sita-Lumsden EG: Plastic bronchitis, *Thorax* 15:325-332, 1960.

Kim S, Cho HJ, Han DK, et al: Recurrent plastic bronchitis in a child with 2009 influenza A (H1N1) and influenza B virus infection, *J Korean Med Sci* 27:114-119, 2012.

Kunder R, Kunder C, Sun HY, et al: Pediatric plastic bronchitis: case report and retrospective comparative analysis of epidemiology and pathology, *Case Rep Pulmonol* 2013:649365, 2013.

Lubcke NL, Nussbaum VM, Schroth M: Use of aerosolized tissue plasminogen activator in the treatment of plastic bronchitis, *Ann Pharmacother* 47(3):e13, 2013.

Madsen P, Shah S, Rubin BK: Plastic bronchitis. New insights and a classification scheme, *Paediatr Respir Rev* 6:292-300, 2005.

Seear M, Hui H, Magee F, et al: Bronchial casts in children: a proposed classification based on nine cases and a review of the literature, *Am J Respir Crit Care Med* 155:364-370, 1987.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 392-1 Enfisema lobular congénito en el lóbulo superior izquierdo. Obsérvense la extensión del lóbulo enfisematoso hacia el lóbulo inferior izquierdo y el desplazamiento del mediastino hacia la derecha.

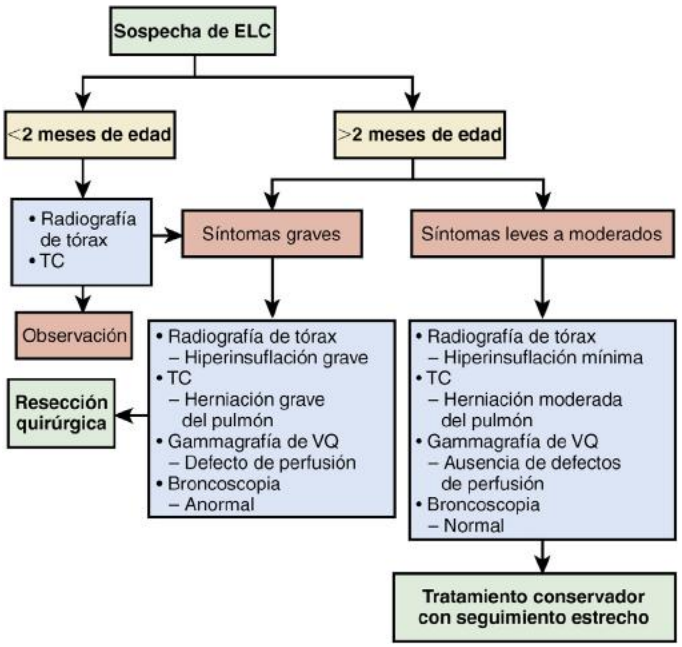

Figura 392-2 Algoritmo para la evaluación y el tratamiento del enfisema lobular congénito (ELC). *(Adaptada de Karnak I, Senocak ME, Ciftci AO y cols.: Congenital lobar emphysema: diagnostic and therapeutic considerations,* J Pediatr Surg *34:1347-1351, 1999, fig. 4.)*

compresión externa por vasos aberrantes, estenosis bronquial, colgajos de mucosa bronquial redundantes o torsión del bronquio por herniación hacia el mediastino.

Las **manifestaciones clínicas** se suelen notar en el período neonatal, aunque se retrasan hasta los 5-6 meses de vida en el 5% de los pacientes. Muchos casos se diagnostican mediante ecografía prenatal. Los lactantes diagnosticados antes del nacimiento no siempre están sintomáticos en el momento del parto. En algunos pacientes no se diagnostica el ELC hasta la edad escolar o después. Los signos clínicos van desde taquipnea leve y sibilancias hasta disnea intensa con cianosis. El ELC puede afectar a uno o más lóbulos; afecta a los lóbulos superior y medio, y su localización más frecuente es el lóbulo superior izquierdo. El lóbulo afectado prácticamente no es funcional por la hiperdistensión, y se puede producir atelectasia del pulmón normal ipsolateral. Al agravarse la distensión el mediastino se desplaza hacia el lado contralateral y se altera su funcionamiento (fig. 392-1). La exploración radiológica suele mostrar un lóbulo hiperclaro con desplazamiento mediastínico. La TC puede mostrar la anatomía aberrante de la lesión, y la RM y la angiografía por RM pueden mostrar la existencia de lesiones vasculares que pueden estar causando compresión extraluminal. Los estudios gammagráficos son útiles para ver los defectos de perfusión en el lóbulo afectado. La figura 392-2 describe la evaluación de un lactante con sospecha de ELC. El diagnóstico diferencial comprende la neumonía con o sin derrame, el neumotórax y la malformación adenomatoidea quística.

El **tratamiento** es la cirugía inmediata con resección del lóbulo afectado, lo que puede salvar la vida de los pacientes con cianosis y dificultad respiratoria grave; sin embargo, algunos pacientes responden al tratamiento médico. Puede ser útil la intubación selectiva del pulmón no afectado. Algunos niños que parecen tener ELC tienen en realidad hiperinsuflación reversible, sin la rotura de los tabiques alveolares implícita en el término *enfisema*. La broncoscopia puede mostrar una lesión endobronquial.

Malformaciones vasculares pulmonares

La hiperclaridad unilateral se puede deber a **agenesia pulmonar unilateral** (v. cap. 395), que habitualmente se manifiesta en el período neonatal. La pérdida de volumen del pulmón afectado produce desplazamiento mediastínico con hiperinsuflación del pulmón contralateral. El **origen anómalo de la arteria pulmonar izquierda** (v. cap. 432), también conocido como asa de la arteria pulmonar, puede comprimir el bronquio principal derecho, con la consiguiente hiperinsuflación o atelectasia derecha que produce hipertransparencia del lado ipsolateral o contralateral, respectivamente. El **síndrome venolobular pulmonar** (v. cap. 426), también conocido como síndrome de la cimitarra, puede producir también hiperclaridad en el pulmón contralateral dependiendo de la magnitud de la hipoplasia del pulmón derecho.

HIPERINSUFLACIÓN OBSTRUCTIVA GENERALIZADA

La hiperinsuflación generalizada aguda del pulmón se debe a afectación difusa de los bronquiolos y suele ser reversible. Afecta con más frecuencia a lactantes que a niños y puede ser secundaria a diversas enfermedades, como asma, fibrosis quística, bronquiolitis aguda, neumonitis intersticial, formas atípicas de laringotraqueobronquitis, aspiración de polvos de estearato de zinc, congestión pasiva crónica por una cardiopatía congénita o tuberculosis miliar.

Anatomía patológica

En la hiperinsuflación crónica se produce rotura de muchos alveolos que se comunican entre sí, lo que da lugar a sáculos distendidos. El aire puede penetrar también en el tejido intersticial (enfisema intersticial), causando un neumomediastino o un neumotórax (v. caps. 411 y 412).

Manifestaciones clínicas

La hiperinsuflación obstructiva generalizada se caracteriza por disnea, con dificultad en espiración. Los pulmones se distienden cada vez más y el tórax sigue expandido durante la espiración. Esta sobredistensión alveolar y la incapacidad de vaciar con normalidad los alveolos a través de unos bronquiolos estenosados producen taquipnea con disminución de la amplitud de los movimientos respiratorios. El «hambre de aire» es la causa de los movimientos respiratorios forzados. La acción excesiva de los músculos respiratorios accesorios explica el tiraje en la escotadura supraesternal, los espacios supraclaviculares, el borde inferior del tórax y los espacios intercostales. A diferencia del aplanamiento del tórax observado durante la inspiración y la espiración en los pacientes con obstrucción laríngea, se observa una mínima disminución del diámetro torácico sobredistendido en espiración. La percusión es hiperclara. A la auscultación la fase inspiratoria suele ser menos prominente que la espiratoria, que es prolongada y ruda. Se pueden auscultar crepitantes finos o medios. La cianosis es más frecuente en los casos graves.

Diagnóstico

Los estudios radiológicos y radioscópicos del tórax ayudan a establecer el diagnóstico. Los dos hemidiafragmas están descendidos y aplanados, las costillas están más separadas de lo normal y los campos pulmonares

booksmedicos.org

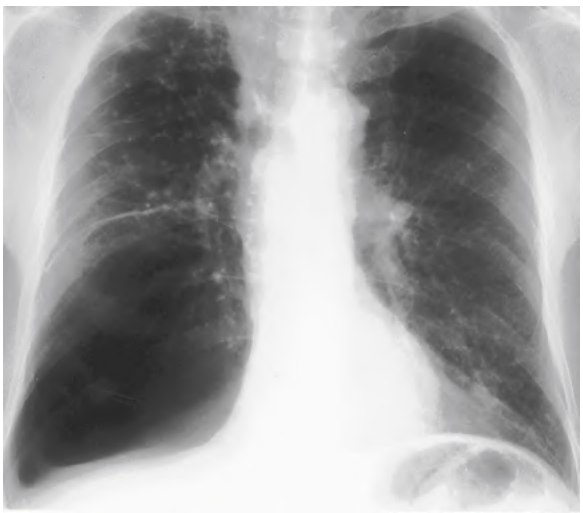

Figura 392-3 Aumento de la claridad radiológica en el campo inferior derecho. Una gran ampolla enfisematosa ocupa la mitad inferior del pulmón derecho, y los cambios apicales concuerdan con tuberculosis previa. *(De Padley SPG, Hansell DM: Imaging techniques. En Albert RK, Spiro SG, Jett JR, editores:* Clinical respiratory medicine, *3.ª ed., Filadelfia, 2008, Mosby, fig. 1-48.)*

son menos densos. Se reduce el movimiento del diafragma en espiración, y el desplazamiento del diafragma descendido y aplanado casi no es perceptible en los casos graves. El diámetro anteroposterior del tórax está aumentado y el esternón se puede abombar hacia fuera.

Enfisema ampollar

Las ampollas o quistes (neumatoceles) del enfisema ampollar se deben a sobredistensión y rotura de los alveolos durante el parto (o poco después), pero también pueden ser una secuela de una neumonía o de otra infección. Se han descrito en lesiones tuberculosas durante el tratamiento antibacteriano específico. Estas áreas enfisematosas posiblemente se produzcan como consecuencia de la rotura de los alveolos distendidos, lo que da origen a una cavidad uni o multiloculada. Los quistes pueden alcanzar un gran tamaño y contener líquido; la radiografía puede mostrar un nivel hidroaéreo (fig. 392-3). Hay que distinguir los quistes de los abscesos pulmonares. En la mayor parte de los casos los quistes desaparecen de forma espontánea a los pocos meses, aunque los hay que persisten un año o más. No está indicada la aspiración ni la cirugía salvo cuando haya deterioro cardíaco o respiratorio grave.

Enfisema subcutáneo

El enfisema subcutáneo se produce como consecuencia de cualquier proceso que permita la entrada de aire libre al tejido subcutáneo (fig. 392-4). Entre las causas más frecuentes destacan el neumomediastino y el neumotórax. También puede ser una complicación de una fractura orbitaria, que permite la salida de aire desde los senos paranasales. El enfisema subcutáneo del cuello y del tórax se puede deber a una traqueotomía, una úlcera profunda en la región faríngea, una herida esofágica o cualquier lesión perforante de la laringe o la tráquea. A veces es una complicación de la toracocentesis, el asma o la cirugía abdominal. En ocasiones el gas se forma en los tejidos subcutáneos por una infección por bacterias productoras de gas.

Las manifestaciones clásicas son dolor a la presión en la zona del enfisema y crepitación a la palpación. El enfisema subcutáneo es habitualmente un proceso autolimitado que no precisa un tratamiento

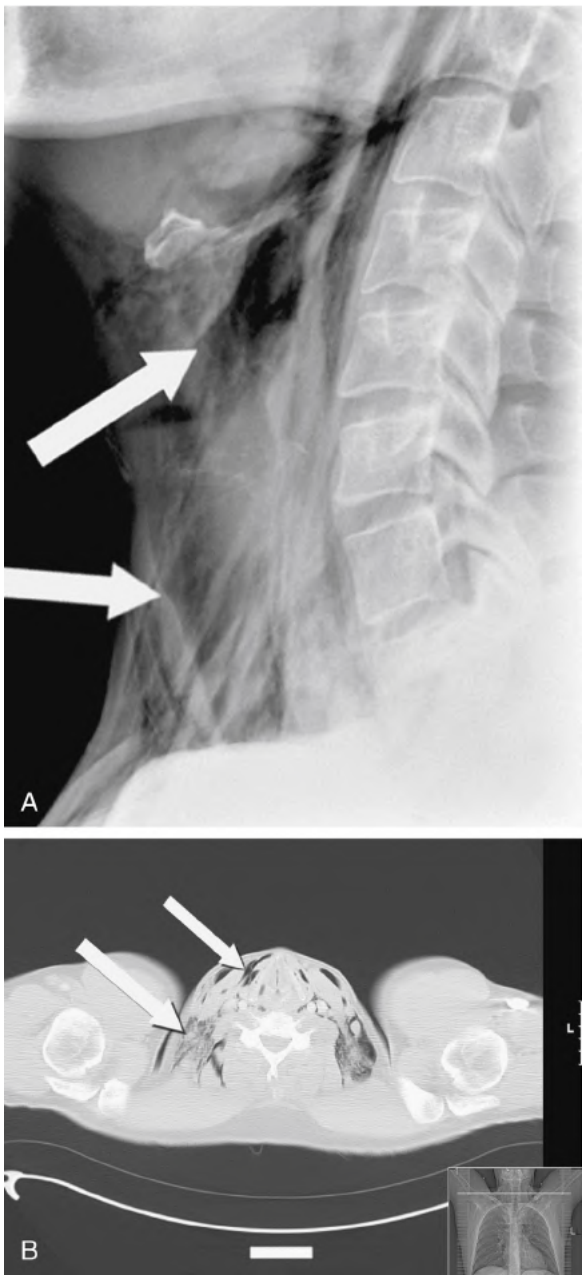

Figura 392-4 **A,** Radiografía lateral del cuello que muestra enfisema subcutáneo. **B,** Corte axial de TC del cuello y el tórax que muestra enfisema subcutáneo y neumomediastino. *(De Zakaria R, Khwaja H. Subcutaneous emphysema in a case of infective sinusitis: a case report.* J Med Case Rep *4:235, 2010, figs. 1 y 2.)*

específico. Se recomienda reducir al mínimo las actividades que pueden aumentar la presión en las vías respiratorias (tos o maniobras de pruebas de funcionamiento pulmonar a alta presión). La resolución se produce por reabsorción del aire subcutáneo tras la eliminación de su fuente. En pocos casos será necesaria la cirugía (por compresión peligrosa de la tráquea por el aire de los tejidos blandos que la rodean).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chao MC, Karamzadeh AM, Ahuja G: Congenital lobar emphysema: an otolaryngologic perspective, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 69:549-554, 2005.

Chen IC, Chen YW, Lin SH, et al: Usefulness of combination of pulmonary ventilation and perfusion scintigraphy on the diagnosis of children with unilateral hyperlucent lung, *Nucl Med Commun* 32:1052-1059, 2011.

Guidry C, McGahren ED: Pediatric chest 1: Developmental and physiologic conditions for the surgeon, *Surg Clin North Am* 92:615-643, 2012.

Horak E, Bodner J, Gassner I, et al: Congenital cystic lung disease: diagnostic and therapeutic considerations, *Clin Pediatr (Phila)* 42:251-261, 2003.

Karnak I, Senocak ME, Ciftci AO, et al: Congenital lobar emphysema: diagnostic and therapeutic considerations, *J Pediatr Surg* 34:1347-1351, 1999.

Kim CK, Koh JY, Han YS, et al: Swyer-James syndrome with finger clubbing after severe measles infection, *Pediatr Int* 50:413-415, 2008.

MacLeod WM: Abnormal transradiancy of one lung, *Thorax* 9:147-153, 1954.

Mei-Zahar M, Konen O, Manson D, et al: Is congenital lobar emphysema a surgical disease? *J Pediatr Surg* 41:1058-1061, 2006.

Mura M, Zompatori M, Mussoni A, et al: Bullous emphysema versus diffuse emphysema: a functional and radiologic comparison, *Respir Med* 99:171-178, 2005.

Swyer PR, James GCW: A case of unilateral pulmonary emphysema, *Thorax* 8:133-136, 1952.

Ulku R, Onat S, Ozçelik C: Congenital lobar emphysema: differential diagnosis and therapeutic approach, *Pediatr Int* 50:658-661, 2008.

Wasilewska E, Lee EY, Eisenberg RL: Unilateral hyperlucent lung in children, *AJR Am J Roentgenol* 198:W400-W414, 2012.

Wong KS, Liu HP, Cheng KS, et al: Pathological case of the month. Primary bullous emphysema with spontaneous pneumothorax, *Arch Pediatr Adolesc Med* 154:845-856, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 393

Deficiencia de α_1-antitripsina y enfisema

Glenna B. Winnie y Steven R. Boas

Aunque raras veces produce enfermedad pulmonar en niños, la deficiencia homocigota de α_1-antitripsina (α_1-AT) es una causa importante de enfisema panacinar grave de aparición precoz en adultos durante la tercera y la cuarta década de la vida y de hepatopatía en niños (v. cap. 357.5). Se ha asociado a paniculitis y vasculitis en adultos.

PATOGENIA

El tipo y la concentración de la α_1-AT se heredan como una serie de alelos codominantes localizados en el segmento cromosómico 14q31-32.3. (v. en el cap. 357.5 un análisis de los genotipos y la hepatopatía). La deficiencia autosómica recesiva afecta a 1 de cada 1.600-2.500 personas, o a alrededor de 575.000 (número estimado de las distintas combinaciones de los alelos deficientes) personas en Estados Unidos, aunque está diagnosticada de forma insuficiente. El mayor riesgo de deficiencia de α_1-AT se encuentra en blancos, seguidos de hispanos y afroamericanos, con la menor prevalencia en estadounidenses de origen mexicano, y un riesgo bajo o nulo en asiáticos. Se estima que en todo el mundo hay 116 millones de portadores y 1.100.000 pacientes con deficiencia grave de α_1-AT. La proteína α_1-AT normal del genotipo PiM es secretada por el hígado a la circulación a una velocidad de aproximadamente 34 mg/kg/día; también es sintetizada por células epiteliales pulmonares y monocitos. La proteína mutante no se produce (genotipo nulo) o se pliega inadecuadamente (PiZ y otros); puede polimerizarse en el retículo endoplásmico o ser degradada, con la consiguiente disminución de la concentración plasmática. El enfisema precoz del adulto asociado a deficiencia de α_1-AT aparece con mayor frecuencia con el genotipo PiZZ (mutación del gen *SERPINA1*), aunque también se han visto implicados los alelos Pi (nulo) (nulo) y, en menor medida, otros tipos Pi mutantes, como SZ.

La α_1-AT y otras antiproteasas séricas contribuyen a inactivar las enzimas proteolíticas liberadas por las bacterias muertas y los leucocitos en el pulmón. La deficiencia de estas antiproteasas produce acumulación de enzimas proteolíticas en el tejido pulmonar, con la consiguiente destrucción del mismo y aparición de enfisema. Además, la proteína mutante polimerizada en los pulmones puede ser proinflamatoria. La concentración de proteasas (elastasa) en los leucocitos de los pacientes puede ser también un factor importante que determina la gravedad de la afectación pulmonar para una concentración determinada de α_1-AT.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con el defecto PiZZ tiene una enfermedad pulmonar leve o no detectable durante la infancia. Algunos pacientes tienen síntomas pulmonares crónicos de inicio precoz, con disnea, sibilancias y tos, y presentan ya en la biopsia enfisema panacinar; es probable que estos hallazgos se produzcan de forma secundaria a una infección que causa inflamación y enfermedad precoz. El tabaquismo aumenta mucho el riesgo de aparición de enfisema en pacientes con tipos mutantes de Pi. Aunque el cribado del fenotipo PiZZ en los recién nacidos no modifica el tabaquismo en los padres, reduce la incidencia de éste entre los adolescentes afectados.

La exploración física en la infancia generalmente es normal. Muy raramente muestra retraso del crecimiento, incremento del diámetro anteroposterior del tórax con percusión hiperclara, crepitantes si hay infección activa, y acropaquias. El enfisema grave puede hacer descender el diafragma, lo que facilita la palpación del bazo y el hígado.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El inmunoanálisis del suero mide concentraciones bajas de α_1-AT; la concentración plasmática normal es de 150-350 mg/dl. La electroforesis del suero permite determinar el fenotipo, y el genotipo se valora con la reacción en cadena de la polimerasa. En los pocos pacientes con enfermedad pulmonar en la adolescencia, la radiografía de tórax muestra hiperinsuflación con descenso de los diafragmas. La TC permite ver mayor hiperinsuflación en los campos pulmonares inferiores, con bronquiectasias ocasionales; la densitometría por TC puede ser un método sensible para seguir los cambios de la neumopatía. El estudio funcional pulmonar habitualmente es normal en niños, aunque puede haber obstrucción al flujo aéreo y aumento de los volúmenes pulmonares, particularmente en adolescentes fumadores.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la deficiencia de α_1-AT es el aporte intravenoso de la enzima obtenida de plasma humano combinado. Una concentración de 80 mg/dl protege frente al enfisema. Este objetivo de concentración para la terapia sustitutiva habitualmente se consigue con dosis de 60 mg/kg por vía intravenosa a la semana y lleva la aparición de la antiproteasa transfundida en el líquido del lavado pulmonar. La Food and Drug Administration ha aprobado la utilización de enzima purificada a partir de la sangre para los pacientes con los fenotipos ZZ y nulo-nulo. El tratamiento sustitutivo parece tener su máxima utilidad en los pacientes que tienen bronconeumopatía obstructiva moderada (volumen espiratorio máximo en un segundo del 30-65% del valor predicho) y en los que padecen una forma leve de la enfermedad pero que presentan un deterioro rápido del funcionamiento pulmonar. El tratamiento sustitutivo no está indicado en pacientes con el tipo PiMZ que tiene neumopatía porque su enfermedad no se debe a deficiencia enzimática. Se están desarrollando fuentes recombinantes de α_1-AT, aunque los productos actuales se eliminan rápidamente de la circulación cuando se administran por vía intravenosa; pueden ser útiles para el tratamiento inhalado. Se está evaluando la inhalación del producto de origen plasmático. Se ha realizado trasplante pulmonar en la enfermedad terminal.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

El tratamiento de soporte de la neumopatía crónica supone el tratamiento intensivo de las infecciones pulmonares, el uso habitual de las vacunas antineumocócica y antigripal, broncodilatadores y consejos sobre los graves riesgos del tabaco. Este tratamiento está indicado también en los familiares asintomáticos con los fenotipos PiZZ o nulo-nulo, pero no en los que tienen el tipo PiMZ. No está clara la importancia clínica del fenotipo PiSZ, pero es razonable realizar el tratamiento inespecífico en estos casos. Debe advertirse a todas las personas con concentraciones bajas de antiproteasas séricas de que la aparición de enfisema está mediada en parte por factores ambientales, y que el humo de tabaco es particularmente perjudicial. Aunque la identificación de las personas afectadas podría ayudar a prevenir la aparición de una neumopatía obstructiva, actualmente se han suspendido los programas de cribado poblacional; sin embargo, se hace más énfasis en los programas de cribado dirigido.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 394

Otras enfermedades de las vías respiratorias distales

394.1 Bronquiolitis obliterante

Steven R. Boas

EPIDEMIOLOGÍA

La **bronquiolitis obliterante (BO)** es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica que afecta a los bronquiolos y a las vías respiratorias de menor calibre y se debe a una agresión del aparato respiratorio inferior que causa fibrosis de las vías respiratorias pequeñas. En los pacientes

booksmedicos.org

Bibliografía

American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency, *Am J Respir Crit Care Med* 168:818-900, 2003.

Barros-Tizon JC, Torres M, et al: Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1 antitrypsin-deficient patients with alpha-1 antitrypsin augmentation therapy, *Ther Adv Respir Dis* 6:67-78, 2012.

Brand P, Schulte M, Wencker M, et al: Lung deposition of inhaled α1-proteinase inhibitor in CF and α_1-antitrypsin deficiency, *Eur Respir J* 34(2):354-360, 2009.

de Serres F, Blanco I, Fernandez-Bustillo E: Ethnic differences in alpha 1 antitrypsin deficiency in the United States of America, *Ther Adv Respir Dis* 4:63-70, 2010.

de Serres FJ, Blanco I: Prevalence of α_1-antitrypsin deficiency alleles PI*S and PI*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI*MS, PI*MZ, PI*SS, PI*SZ, and PI*ZZ: a comprehensive review, *Ther Adv Respir Dis* 6:277-295, 2012.

Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al: Exploring the role of CT densitometry: a randomized study of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency, *Eur Respir J* 33:1345-1353, 2009.

Donato LJ, Jenkins SM, Smith C, et al: Reference and interpretive ranges for α(1)-antitrypsin quantitation by phenotype in adult and pediatric populations, *Am J Clin Pathol* 138:398-405, 2012.

Fregonese L, Stolk J: Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences, *Orphanet J Rare Dis* 3:16-25, 2008.

Liqun Wang R, McLaughlin T, Cossette T, et al: Recombinant AAV serotype and capsid mutant comparison for pulmonary gene transfer of alpha-1-antitrypsin using invasive and noninvasive delivery, *Mol Ther* 17:81-87, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency, *Am J Respir Crit Care Med* 168:818-900, 2003.

Barros-Tizon JC, Torres M, et al: Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1 antitrypsin-deficient patients with alpha-1 antitrypsin augmentation therapy, *Ther Adv Respir Dis* 6:67-78, 2012.

Brand P, Schulte M, Wencker M, et al: Lung deposition of inhaled α1-proteinase inhibitor in CF and α_1-antitrypsin deficiency, *Eur Respir J* 34(2):354-360, 2009.

de Serres F, Blanco I, Fernandez-Bustillo E: Ethnic differences in alpha 1 antitrypsin deficiency in the United States of America, *Ther Adv Respir Dis* 4:63-70, 2010.

de Serres FJ, Blanco I: Prevalence of α_1-antitrypsin deficiency alleles PI*S and PI*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI*MS, PI*MZ, PI*SS, PI*SZ, and PI*ZZ: a comprehensive review, *Ther Adv Respir Dis* 6:277-295, 2012.

Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al: Exploring the role of CT densitometry: a randomized study of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency, *Eur Respir J* 33:1345-1353, 2009.

Donato LJ, Jenkins SM, Smith C, et al: Reference and interpretive ranges for α(1)-antitrypsin quantitation by phenotype in adult and pediatric populations, *Am J Clin Pathol* 138:398-405, 2012.

Fregonese L, Stolk J: Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences, *Orphanet J Rare Dis* 3:16-25, 2008.

Liqun Wang R, McLaughlin T, Cossette T, et al: Recombinant AAV serotype and capsid mutant comparison for pulmonary gene transfer of alpha-1-antitrypsin using invasive and noninvasive delivery, *Mol Ther* 17:81-87, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

no trasplantados la BO es más frecuente en niños tras una infección respiratoria, particularmente por adenovirus (v. cap. 262), aunque también puede estar producida por *Mycoplasma pneumoniae* (v. cap. 223), sarampión (v. cap. 246), *Legionella pneumophila* (v. cap. 208), gripe (v. cap. 258) y tos ferina (v. cap. 197); otras causas son enfermedades inflamatorias (artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico [v. cap. 158], esclerodermia [v. cap. 160], síndrome de Stevens-Johnson [v. cap. 152]) e inhalación de humos tóxicos o exposición a partículas (NO_2, cenizas procedentes de incineradores, NH_3, saborizantes con diacetilo de las palomitas de maíz para microondas, papaverina, fibra de vidrio) (v. tabla 394-1).

El **síndrome de BO (SBO),** una entidad clínica que se relaciona con el deterioro del injerto después del trasplante debido a constricción progresiva de las vías respiratorias, se reconoce como complicación a largo plazo del trasplante pulmonar y de médula ósea; más de un tercio de los supervivientes a un trasplante pulmonar puede presentar este trastorno. El SBO se produce en todos los grupos de edad, y la prevalencia fue del 2 por 1.000 en una serie de autopsias pediátricas. Parece que la incidencia de nuevos casos está disminuyendo. Parece que el SBO es más frecuente en niños mayores y adolescentes que en lactantes y niños pequeños. Hay algunos datos de que la BO postinfecciosa puede ser más frecuente en el hemisferio sur y en personas de origen asiático.

PATOGENIA

Tras la agresión inicial, la inflamación de los bronquiolos terminales, los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares puede producir obliteración de la luz de la vía respiratoria (fig. 394-1). Las lesiones epiteliales que producen una reparación anómala son características de la BO. La obstrucción parcial o completa de la luz de la vía respiratoria puede ocasionar atrapamiento aéreo o atelectasias. La BO con neumonía en organización (BONO) es una enfermedad pulmonar fibrosante que tiene las características histológicas de la BO con extensión del proceso inflamatorio desde los conductos alveolares distales hasta los alveolos y proliferación de fibroblastos. El SBO tiene un aspecto histológico similar al de la BO. Sin embargo, la etiología del SBO no está clara y puede no guardar relación con los mecanismos responsables de la BO en pacientes no trasplantados.

Tabla 394-1 Etiología de la bronquiolitis obliterante

POSTINFECCIOSA
Adenovirus de los tipos 3, 7 y 21
Virus gripal
Virus paragripales
Sarampión
Virus respiratorio sincitial
Varicela
Mycoplasma pneumoniae
POSTRASPLANTE
Rechazo crónico de trasplante pulmonar o cardiopulmonar
Enfermedad de rechazo inverso asociada al trasplante de médula ósea
ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO
Artritis reumatoide
Síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso sistémico
INHALACIÓN DE HUMOS TÓXICOS
NO_2
NH_3
Saborizantes con diacetilo (palomitas de maíz para microondas)
NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD CRÓNICA
Antígenos aviares
Moho
ASPIRACIÓN
Contenido gástrico: reflujo gastroesofágico
Cuerpos extraños
FÁRMACOS/DROGAS
Penicilamina
Cocaína
SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON
Idiopático
Inducido por medicamentos
Inducido por infecciones

De Moonnumakal SP, Fan LL: Bronchiolitis obliterans in children, Curr Opin Pediatr *20:272-278, 2008.*

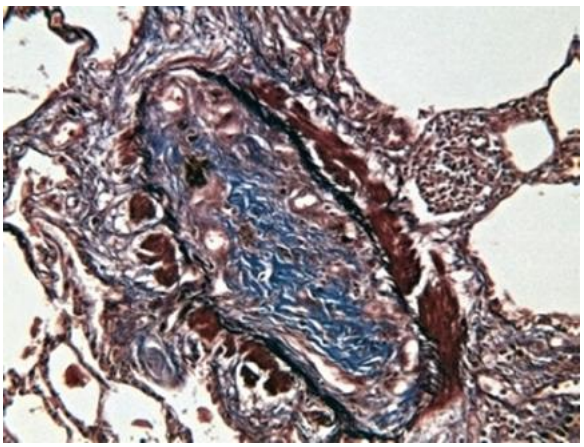

Figura 394-1 Obliteración completa de la luz de la vía respiratoria por tejido fibromixoide en un receptor de un trasplante pulmonar con bronquiolitis obliterante. *(De Kurland G, Michelson P: Bronchiolitis obliterans in children,* Pediatr Pulmonol *39:193-208, 2005.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas y signos iniciales de la BO pueden ser tos, fiebre, cianosis, disnea, dolor torácico y dificultad respiratoria, seguidos de una mejoría inicial. En esta fase resulta fácil confundir la BO con una neumonía, una bronquitis o una bronquiolitis. La enfermedad puede progresar y aparece disnea, tos crónica, expectoración y sibilancias. Los hallazgos de la exploración física generalmente son inespecíficos y pueden constar de sibilancias, hipoxemia y crepitantes. Las radiografías de tórax pueden ser relativamente normales para la magnitud de los trastornos de la exploración física, aunque en algunos casos hay zonas hiperclaras e infiltrados parcheados. En ocasiones se produce síndrome de Swyer-James (pulmón hiperclaro unilateral, v. cap. 392). Las pruebas de funcionamiento pulmonar muestran resultados variables, aunque habitualmente hay signos de obstrucción de la vía respiratoria con un grado variable de respuesta al broncodilatador. En la prueba de esfuerzo hay disminución de la capacidad de ejercicio y del consumo de oxígeno. La gammagrafía de ventilación-perfusión muestra el típico aspecto apolillado con múltiples defectos concordantes de ventilación y perfusión. La TC torácica de alta resolución suele mostrar áreas parcheadas o un patrón en mosaico de hiperclaridad, atrapamiento aéreo y bronquiectasias (fig. 394-2). (En la tabla 394-2 se presenta un resumen de los hallazgos en la TC de la BO y de otros trastornos relacionados.) Los signos físicos y radiológicos pueden aparecer y desaparecer en un plazo de semanas o meses. La biopsia pulmonar abierta o transbronquial sigue siendo el mejor método para establecer el diagnóstico de BO o BONO.

TRATAMIENTO

No existe ningún tratamiento definitivo de la BO. Puede ser útil la administración de corticoides. Los inmunomoduladores, como sirolimús, tacrolimús, ciclosporina inhalada, hidroxicloroquina y antibióticos macrólidos, se han utilizado con grados variables de éxito en pacientes sometidos a trasplante pulmonar que desarrollan una BO. Las medidas de soporte con oxígeno, antibióticos por las infecciones secundarias, y broncodilatadores, son tratamientos complementarios. Se ha planteado la importancia del reflujo gastroesofágico y su asociación con la BO, y se ha propuesto el tratamiento siempre que se haga el diagnóstico. La azitromicina puede ser eficaz en pacientes con SBO. Se han propuesto los corticoides orales durante hasta 1 año como tratamiento de primera línea de la BONO en caso de enfermedad sintomática o progresiva.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 394-2 Patrones en la TC de alta resolución de niños con neumopatía intersticial

	ESTUDIOS (N)	OPACIDAD EN VIDRIO ESMERILADO	ENGROSAMIENTO DE TABIQUES	NÓDULOS	PATRÓN EN MOSAICO	PANALIZACIÓN
Bronquiolitis obliterante	4	—	—	—	X	—
Neumonitis intersticial inespecífica	6	X	—	—	—	X
Neumonitis intersticial descamativa	4	X	—	—	—	X
Bronquiolitis folicular o hiperplasia de células neuroendocrinas del lactante	4	X	—	—	X	—
Neumonitis intersticial linfocítica	4	—	—	X	—	—
Linfangiomiomatosis	2	—	X	—	—	—
Linfangiectasia	2	—	X	—	—	—
Proteinosis alveolar pulmonar	2	X	X	—	—	—

De Long FR, Interstitial lung disease. En Slovis TL, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, 11.ª ed., Filadelfia, 2008, Mosby, tabla 74-1; original data from Lynch DA, Hay T, Newell JD Jr y cols.: Pediatric diffuse lung disease: diagnosis and classification using high-resolution CT. AJR Am J Roentgenol *173:713-718, 1999, and Copley SJ, Coren M, Nicholson AG y cols.: Diagnostic accuracy of thin-section CT and chest radiography of pediatric interstitial lung disease.* AJR Am J Roentgenol *174:549-554, 2000.*

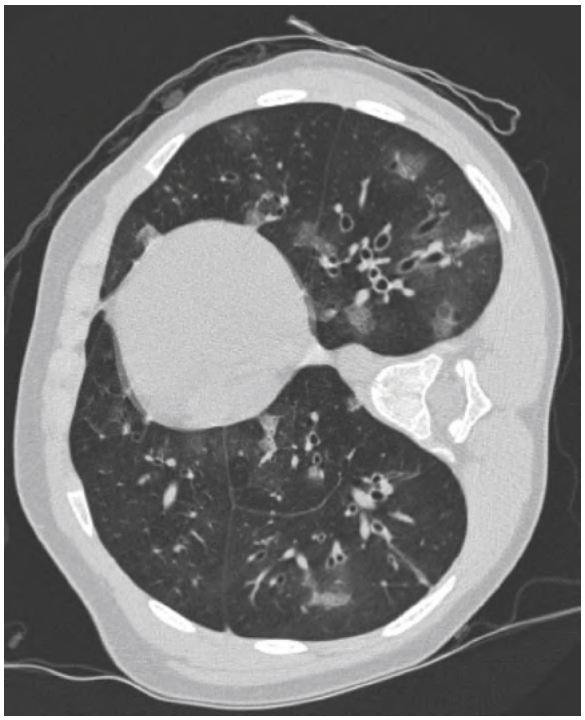

Figura 394-2 TC de alta resolución del tórax de un niño con bronquiolitis obliterante que muestra perfusión en mosaico y atenuación vascular. El atrapamiento aéreo se manifiesta como falta de aumento de atenuación o disminución del volumen pulmonar en las zonas inferiores del pulmón. *(Imagen por cortesía de Alan Brody, MD, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Ohio.)*

Se puede someter a observación a algunos pacientes con BONO que no tienen síntomas ni progresión de la enfermedad.

PRONÓSTICO

Algunos pacientes con BO sufren un deterioro rápido y mueren a las pocas semanas de aparecer los síntomas iniciales, pero la mayoría de los pacientes no trasplantados sobrevive con una discapacidad crónica. El SBO tiene una mayor tasa de mortalidad. A diferencia de lo que sucede en la BO, un 60-80% de los pacientes con BONO se recupera por completo, aunque la recuperación depende de la enfermedad sistémica de base. Pueden producirse recaídas de la BONO, sobre todo si el tratamiento dura menos de 1 año; en la BONO se pueden administrar ciclos repetidos de corticoides orales. A diferencia de la BONO idiopática, más frecuente, la BONO progresiva que se caracteriza por síndrome de dificultad respiratoria aguda es infrecuente pero tiene una evolución clínica agresiva que causa la muerte del paciente.

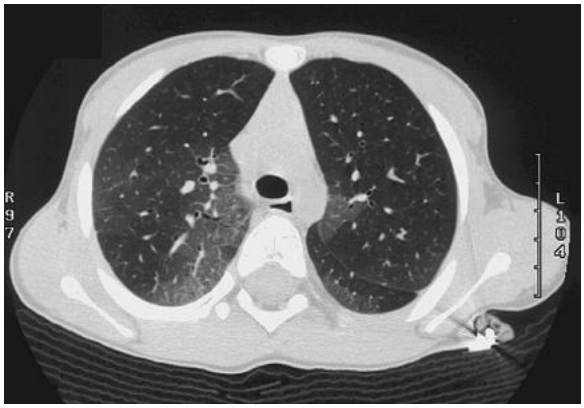

Figura 394-3 Bronquiolitis folicular en una niña de 3 años de edad con atenuación en mosaico y bronquiectasias cilíndricas. Los hallazgos de la TC indicaban BO, aunque la biopsia documentó la presencia de bronquiolitis folicular. *(De Long FR, Druhan SM, Kuhn JP. Diseases of the bronchi and pulmonary aeration. En Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *11.ª ed., Filadelfia, 2008, Mosby, fig. 73-71.)*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

394.2 Bronquitis folicular

Steven R. Boas

La **bronquitis folicular** es un trastorno linfoproliferativo pulmonar caracterizado por la presencia de folículos linfáticos a lo largo de las vías respiratorias (bronquios o bronquiolos) e infiltración de las paredes de bronquios y bronquiolos. Aunque se ignora la causa, se ha propuesto una etiología infecciosa (vírica, *L. pneumophila;* v. cap. 208). Se ha descrito este trastorno después del trasplante pulmonar en un niño infectado por el VIH. Puede aparecer en adultos y niños; en los niños el inicio de los síntomas suele producirse a las 6 semanas de edad y alcanzan su incidencia máxima entre los 6 y los 18 meses de vida. Los hallazgos

booksmedicos.org

Bibliografía

Barker AF, Bergeron A, Rom WN, et al: Obliterative bronchiolitis, *N Engl J Med* 370:1820-1828, 2014.

Champs NS, Lasmar LM, Camargos PA, et al: Post-infectious bronchiolitis obliterans in children, *J Pediatr (Rio J)* 87(3):187-198, 2011.

Epler GR: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, *Arch Intern Med* 161:158-164, 2001.

Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, et al: Post infectious bronchiolitis obliterans in children, *Paediatr Respir Rev* 11:233-239, 2010.

Fullmer JJ, Fan LL, Dishop MK, et al: Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor-α blockade, *Pediatrics* 116:767-770, 2005.

Kurland G, Michelson P: Bronchiolitis obliterans in children, *Pediatr Pulmonol* 39:193-208, 2005.

Moonnumakal SP, Fan LL: Bronchiolitis obliterans in children, *Curr Opin Pediatr* 20:272-278, 2008.

Weber DJ, Wilkes DS: The role of autoimmunity in obliterative bronchiolitis after lung transplantation, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 304(5):L307-L311, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

clínicos frecuentes son tos, dificultad respiratoria moderada, fiebre y crepitantes finos. Estos crepitantes persisten mucho tiempo, y es frecuente la recidiva de los síntomas. Las radiografías de tórax suelen ser relativamente normales inicialmente (atrapamiento aéreo y engrosamiento peribronquial), pero evolucionan a un patrón intersticial típico. La TC torácica puede mostrar un patrón reticular fino, así como bronquiectasias y ramificación centrolobulillar, aunque también puede tener un aspecto normal (v. tabla 394-2). El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia pulmonar abierta (fig. 394-3). Algunos pacientes con BF pueden responder a los corticoides. El pronóstico es variable y algunos pacientes tienen progresión significativa de la neumopatía, mientras que otros sólo presentan obstrucción leve de las vías respiratorias. En niños generalmente se asocia a inmunodeficiencia; el diagnóstico diferencial comprende las complicaciones pulmonares de la infección por el VIH (v. cap. 276).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

394.3 Microlitiasis alveolar pulmonar

Steven R. Boas

La **microlitiasis alveolar pulmonar (MAP)** es una enfermedad que se caracteriza por la aparición de concreciones laminares de fosfato cálcico o «microlitos» dentro de los alveolos que ocasionan un patrón radiológico típico (fig. 394-4).

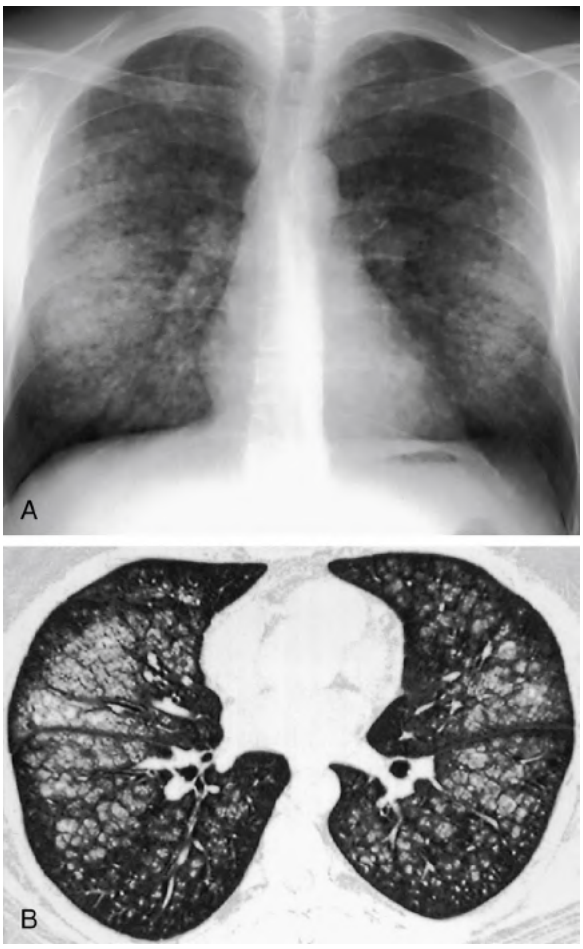

Figura 394-4 Manifestaciones radiográficas de la microlitiasis alveolar pulmonar. **A,** La radiografía posteroanterior de tórax muestra el clásico aspecto de «tormenta de arena» de la microlitiasis alveolar pulmonar, con enfermedad micronodular difusa, parcheada y bilateral de bordes bien definidos. **B,** La TC de tórax de alta resolución muestra densidades micronodulares. *(De Brandenburg VM, Schubert H. Images in clinical medicine. Pulmonary alveolar microlithiasis.* N Engl J Med *348:1555, 2003.)*

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Aunque se suele diagnosticar alrededor de la mitad de la cuarta década de la vida, la enfermedad puede comenzar en la infancia. La MAP se hereda con un patrón autosómico recesivo. En 2006 se descubrió en pacientes con MAP una mutación del gen que codifica la proteína cotransportadora de sodio-fosfato de tipo II b (SCL34A2). Este gen se expresa en niveles elevados en los pulmones, sobre todo en las células epiteliales de tipo 2. Aunque se desconoce la función precisa de esta proteína, se ha especulado que contribuye a eliminar el fosfato del espacio alveolar, además de ser un regulador de fosfato en otros órganos.

En algunas familias la progresión de la enfermedad es rápida. La incidencia está distribuida por igual en hombres y mujeres. Aunque la MAP se encuentra en todo el mundo, hay una elevada incidencia en Turquía y una incidencia baja en Italia, Japón y la India.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando tienen síntomas, los pacientes con MAP suelen referir disnea al esfuerzo y tos no productiva. La exploración física puede mostrar crepitantes inspiratorios finos y disminución de los sonidos respiratorios. Se producen acropaquias, aunque habitualmente en fases avanzadas. Es frecuente la discordancia entre las manifestaciones clínicas y radiológicas. Muchos niños suelen estar asintomáticos cuando se diagnostican, y presentan síntomas durante la edad adulta. Se han publicado complicaciones como neumotórax, adherencias y calcificaciones pleurales, fibrosis pleural, ampollas apicales y microlitiasis extrapulmonar (riñones, próstata, cadena simpática y testículos).

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax muestra habitualmente infiltrados bilaterales con aspecto micronodular o de «tormenta de arena», más densos en los campos pulmonares inferiores y medios (v. fig. 394-4). La TC torácica muestra densidades calcificadas micronodulares difusas, con engrosamiento de los microlitos en los tabiques y alrededor de los bronquiolos distales, sobre todo en las regiones inferiores y posteriores (v. tabla 394-2). Se ha descrito captación difusa de difosfonato de metileno y tecnecio-99 en la gammagrafía. La biopsia pulmonar abierta o transbronquial muestra concreciones calcificadas laminares de 0,1-0,3 mm dentro de los alveolos. Éstos, aunque suelen ser normales en las fases iniciales de la enfermedad, al progresar se puede producir fibrosis pulmonar. El esputo puede contener pequeños microlitos, aunque este hallazgo no es diagnóstico de MAP y no se suele producir en niños. La detección de depósitos de calcio en el líquido del lavado broncoalveolar en la broncoscopia respalda el diagnóstico. Las pruebas de funcionamiento pulmonar muestran neumopatía restrictiva con trastorno de la capacidad de difusión según avanza la enfermedad, mientras que la prueba de esfuerzo muestra desaturación arterial de oxígeno. La detección de una mutación en el gen *SCL34A2* confirma el diagnóstico. El diagnóstico diferencial incluye sarcoidosis, tuberculosis miliar, hemosiderosis, histoplasmosis diseminada curada, calcinosis pulmonar y calcificaciones pulmonares metastásicas.

TRATAMIENTO

No hay ningún tratamiento específico eficaz, aunque algunos autores han empleado glucocorticoides, etidronato disódico y lavado broncopulmonar, con poca eficacia. Se han realizado trasplantes pulmonares en algunos pacientes con esta enfermedad, aunque no se sabe si puede reaparecer tras el trasplante.

PRONÓSTICO

Se puede producir una enfermedad cardiopulmonar progresiva que causa *cor pulmonale*, infecciones superpuestas y, posteriormente, la muerte en adultos de mediana edad. Debido a la naturaleza familiar de esta enfermedad, están indicados el asesoramiento y las radiografías de tórax en los miembros de la familia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bramson RT, Cleveland R, Blickman JG, et al: Radiographic assessment of follicular bronchitis in children, *AJR Am J Roentgenol* 166:1447-1450, 1996.

Kinane BT, Mansell AL, Zwerdling RG, et al: Follicular bronchitis in the pediatric population, *Chest* 104:1183-1186, 1993.

Yousem SA, Colby TV, Carrington CB: Follicular bronchitis/bronchiolitis, *Hum Pathol* 16:700-706, 1985.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Corut A, Senyigit A, et al: Mutations in *SLC34A2* cause pulmonary alveolar microlithiasis and are possible associated with testicular microlithiasis, *Am J Hum Genet* 79:650-656, 2006.

Mariotta S, Ricci A, Papale M, et al: Pulmonary alveolar microlithiasis: report on 576 cases published in the literature, *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 21:173-181, 2004.

Proesmans M, Boon M, et al: Pulmonary alveolar microlithiasis: a case report and review of the literature, *Eur J Pediatr* 171:1069-1072, 2012.

Tachibana T, Hagiwara K, Johkoh T: Pulmonary alveolar microlithiasis: review and management, *Curr Opin Pulm Med* 15(5):486-490, 2009.

booksmedicos.org

Capítulo 395

Trastornos pulmonares congénitos

395.1 Agenesia y aplasia pulmonar

Joshua A. Blatter y Jonathan D. Finder

ETIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La agenesia pulmonar se distingue de la hipoplasia en que la agenesia supone la ausencia completa de un pulmón. La agenesia se diferencia de la aplasia por la ausencia de muñón bronquial o de carina, que sí se ve en la aplasia. La agenesia pulmonar bilateral es incompatible con la vida y se manifiesta como dificultad respiratoria grave e insuficiencia respiratoria. Se piensa que la agenesia pulmonar es un rasgo autosómico recesivo, con una incidencia estimada de 1 de cada 10.000-15.000 nacimientos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICO

La agenesia y la hipoplasia unilaterales pueden producir pocos síntomas y hallazgos inespecíficos, por lo que sólo el 33% de los casos se diagnostica en vida. Los síntomas se relacionan con complicaciones asociadas de las vías respiratorias centrales, como compresión, estenosis y traqueobroncomalacia. En los casos de agenesia del pulmón derecho, la aorta puede comprimir la tráquea y ocasionar síntomas de compresión de la vía respiratoria central. La agenesia del pulmón derecho causa mayor morbimortalidad que la del lado izquierdo. La agenesia pulmonar se asocia con frecuencia a otras malformaciones congénitas, como la secuencia VACTERL (malformaciones *v*ertebrales, atresia *a*nal, cardiopatía *c*ongénita, fístula *t*raqueo*e*sofágica, malformaciones *r*enales y malformaciones de las extremidades [*l*i*mbs*]), malformaciones faciales y esqueléticas ipsolaterales, y malformaciones cardíacas y del sistema nervioso central. El crecimiento compensador del pulmón presente permite mejorar el intercambio gaseoso, pero el desplazamiento mediastínico puede producir escoliosis y compresión de la vía respiratoria. La escoliosis se puede deber a crecimiento desigual del tórax.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El hallazgo en la radiografía de tórax de atelectasia pulmonar o lobular unilateral con desplazamiento de las estructuras mediastínicas hacia el lado afectado puede llevar a la derivación por sospecha de aspiración de cuerpo extraño, oclusión por tapón mucoso u otras masas bronquiales. El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha para evitar los riesgos innecesarios de la broncoscopia, como posible perforación del bronquio rudimentario. La TC torácica es diagnóstica, aunque el diagnóstico puede estar sugerido por los cambios crónicos en el lado contralateral de la pared torácica y la expansión pulmonar en las radiografías de tórax. Como la agenesia pulmonar se puede asociar a otras diversas lesiones congénitas, la RM corporal total puede ser útil para determinar si están afectados otros sistemas (p. ej., cardíaco, gastrointestinal). Generalmente se recomienda el tratamiento conservador, aunque la cirugía puede ser beneficiosa en casos seleccionados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

395.2 Hipoplasia pulmonar

Joshua A. Blatter y Jonathan D. Finder

ETIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La hipoplasia pulmonar supone la disminución tanto del número de alveolos como del número de generaciones de las vías respiratorias. La hipoplasia puede ser bilateral cuando hay una limitación bilateral al desarrollo del pulmón, como en el oligohidramnios y la distrofia torácica. La hipoplasia pulmonar suele ser secundaria a otros trastornos intrauterinos que causan una alteración del desarrollo normal del pulmón (v. cap. 101). Algunos procesos, como las deformidades de la columna torácica y de la caja costal (distrofia torácica), el derrame pleural de la hidropesía fetal, malformaciones congénitas de las vías respiratorias pulmonares y la hernia diafragmática congénita, constriñen físicamente el pulmón en desarrollo. Cualquier trastorno que cause oligohidramnios (insuficiencia renal fetal o rotura prematura de las membranas de larga duración) puede disminuir también el crecimiento pulmonar. En estos trastornos se inhibe la ramificación de las vías respiratorias y de las arterias, lo que reduce la superficie para el intercambio gaseoso. Las lesiones unilaterales de gran tamaño, como la hernia diafragmática congénita y las malformaciones de las vías respiratorias pulmonares, pueden desplazar el mediastino y causar hipoplasia contralateral, aunque no suele ser tan grave como la del lado ipsolateral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hipoplasia pulmonar generalmente se reconoce en el período neonatal debido a la insuficiencia respiratoria o a hipertensión pulmonar persistente (v. cap. 101.7). En los lactantes con hipoplasia pulmonar leve puede haber una presentación más tardía (taquipnea) por estrés o por una infección respiratoria.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Diversas técnicas de imagen, como RM y ecografía, que permiten estimar el oligohidramnios, pueden ser útiles para identificar la hipoplasia, pero no para predecir el funcionamiento pulmonar. La ventilación mecánica y el oxígeno serán necesarios para mantener el intercambio gaseoso. También pueden ser útiles tratamientos específicos para controlar la hipertensión pulmonar asociada, como el óxido nítrico inhalado. En casos de hipoplasia grave, la escasa capacidad de intercambio gaseoso pulmonar puede resultar insuficiente para mantener la vida. La oxigenación con membrana extracorpórea garantiza el intercambio gaseoso en un período de tiempo crítico y permite que el paciente sobreviva. Los dispositivos de expansión costal (costillas de titanio protésicas expandibles en dirección vertical) pueden mejorar la supervivencia de los pacientes con distrofias torácicas (v. cap. 700).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

395.3 Malformación quística congénita

Joshua A. Blatter y Jonathan D. Finder

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La **malformación congénita de las vías respiratorias pulmonares (MCVRP),** previamente conocida como malformación adenomatoidea quística congénita, consiste en la existencia de tejido pulmonar hamartomatoso o displásico mezclado con el pulmón normal, generalmente limitada a un lóbulo. Esta malformación congénita pulmonar se produce en aproximadamente 1-4 de cada 100.000 partos. Los hallazgos de la ecografía prenatal se clasifican como **macroquísticos** (quistes únicos o múltiples de >5 mm) y **microquísticos** (quistes ecógenos de <5 mm). Se han descrito cinco patrones histológicos. El **tipo 0** (displasia acinar) es el menos frecuente (<3%) y está formado por enfermedad microquística en todos los campos pulmonares. El pronóstico de este tipo es el peor, y los lactantes mueren al nacimiento. El **tipo 1** (60%) es macroquístico y corresponde a quistes de gran tamaño (>2 cm de diámetro) únicos o múltiples, revestidos por epitelio seudoestratificado ciliado; la lesión está localizada y afecta a sólo una parte de un lóbulo. Un tercio de los pacientes tiene células mucosecretoras. Se manifiesta durante la vida intrauterina o en el período neonatal. Raras veces se observa cartílago en la pared de estos quistes. El tipo 1 tiene buen pronóstico en cuanto a supervivencia. El **tipo 2** (20%) es microquístico y está constituido por múltiples quistes pequeños de histología similar a los del tipo 1. Esta lesión se asocia a otras malformaciones congénitas graves (renales, cardíacas, hernia diafragmática) y suele tener mal pronóstico. El **tipo 3** (<10%) se ve principalmente en varones; la lesión es una mezcla de microquistes y tejido sólido con estructuras parecidas a bronquiolos

booksmedicos.org

Bibliografía

Dillman JR, Sanchez R, Ladino-Torres MF, et al: Expanding upon the unilateral hyperlucent hemithorax in children, *Radiographics* 31(3):723-741, 2011.

Kim K, Min KH, Park SJ, et al: Right pulmonary agenesis in a 12-year-old girl, *Am J Respir Crit Care Med* 184(6):742-743, 2011.

Pierron C, Sigal-Cinqualbre A, Lambert V, et al: Left pulmonary artery sling with right lung aplasia, *J Pediatr Surg* 46(11):2190-2194, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Puligandla PS, Laberge JM: Congenital lung lesions, *Clin Perinatol* 39(2):331-347, 2012.

Vergani P: Prenatal diagnosis of pulmonary hypoplasia, *Curr Opin Obstet Gynecol* 24(2):89-94, 2012.

booksmedicos.org

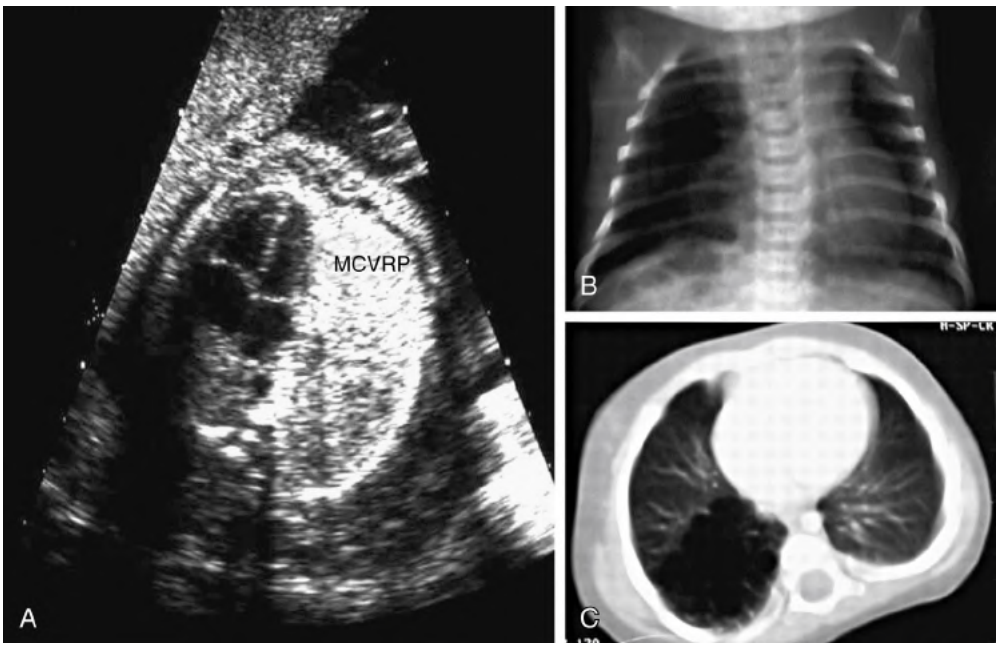

Figura 395-1 Estudio radiológico de una malformación congénita de las vías respiratorias pulmonares (MCVRP) del pulmón en el mismo paciente con ecografía prenatal **(A),** radiografía de tórax **(B)** y TC **(C).** Obsérvese que la lesión no se ve en la radiografía de tórax. *(De Lakhoo K: Management of congenital cystic adenomatous malformations of the lung,* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed *94:F73-F76, 2009.)*

revestidas por un epitelio cúbico ciliado y separadas por áreas de epitelio cúbico no ciliado. El pronóstico de este tipo, igual que del tipo 0, es malo. El **tipo 4** (10%) es habitualmente macroquístico y carece de células mucosas. Se asocia a neoplasias malignas (blastoma pleuropulmonar), y se puede manifestar en la infancia o en adultos asintomáticos.

ETIOLOGÍA

Esta lesión probablemente se deba a una lesión en el período embrionario, antes del día 35 de gestación, que determina un desarrollo inadecuado de las estructuras bronquiolares terminales. El estudio histológico muestra poco pulmón normal y muchos elementos glandulares. Los quistes son muy frecuentes y es raro que tengan cartílago. La presencia de cartílago indicaría que la lesión se produjo en un momento más tardío, tal vez hasta las semanas 10-24. Aunque se ha implicado en la alteración de la morfogenia de las ramificaciones pulmonares a las interacciones entre factores de crecimiento y mecanismos de transducción de señales, todavía no está clara su participación exacta en la alteración del desarrollo que se ve en este trastorno.

DIAGNÓSTICO

La malformación quística de las vías respiratorias se puede diagnosticar durante la vida intrauterina mediante ecografía (fig. 395-1). Entre las alteraciones pulmonares quísticas fetales están las MCVRP (40%), el secuestro pulmonar (14%) (v. cap. 395.4) o una combinación de ambos (26%). La mediana de edad en el momento del diagnóstico es habitualmente de 21 semanas de gestación. En una serie sólo el 7% tenía signos graves de sufrimiento fetal, como hidropesía, derrame pleural, polihidramnios, ascitis o edema facial grave; el 96% de los fetos nacieron vivos y dos murieron en el período neonatal. Las lesiones que causan hidropesía fetal tienen mal pronóstico. Las lesiones de gran tamaño comprimen el pulmón adyacente y pueden causar una hipoplasia de los lóbulos no afectados (v. cap. 395.2). Incluso lesiones que parecen grandes al principio de la gestación pueden regresar o disminuir de tamaño relativo y asociarse a buen funcionamiento pulmonar en la infancia. La TC permite el diagnóstico y la determinación exacta del tamaño de la lesión, y está indicada incluso en recién nacidos asintomáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes pueden presentarse en el período neonatal o al comienzo de la lactancia con dificultad respiratoria, infecciones respiratorias de repetición y neumotórax. La lesión se puede confundir con una hernia diafragmática (v. cap. 101.8). Los pacientes con lesiones de menor tamaño habitualmente están asintomáticos hasta la mitad de la infancia, momento en el que se producen episodios de infección pulmonar recurrente o persistente, o dolor torácico. Los ruidos respiratorios pueden estar disminuidos por el desplazamiento mediastínico hacia el lado contrario a la lesión. La radiografía de tórax muestra una masa quística, asociada a veces a desplazamiento mediastínico (fig. 395-2). En algunos casos existe un nivel hidroaéreo indicativo de absceso pulmonar (v. cap. 402).

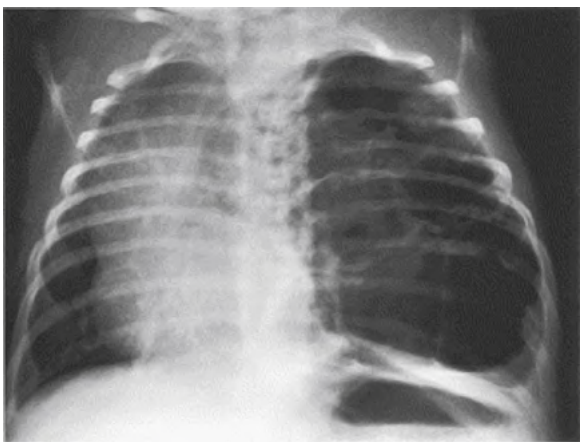

Figura 395-2 Radiografía de tórax neonatal que muestra una gran masa multiquística en el hemitórax izquierdo con desplazamiento mediastínico debido a una malformación congénita de las vías respiratorias pulmonares (MCVRP). *(De Williams HJ, Johnson KJ: Imaging of congenital cystic lung lesions,* Paediatr Respir Rev *3:120-127, 2002.)*

TRATAMIENTO

La intervención prenatal en los lactantes con afectación grave es controvertida, pero puede suponer la resección del lóbulo afectado por las lesiones microquísticas, la aspiración de las lesiones macroquísticas y raras veces la cirugía fetal abierta. En el período posnatal la cirugía está indicada en los pacientes sintomáticos. Aunque la cirugía puede retrasarse en los lactantes asintomáticos porque se ha descrito la resolución posnatal, la resolución verdadera parece ser muy infrecuente porque

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

las alteraciones habitualmente siguen pudiendo detectarse mediante TC o RM. Se ha descrito degeneración sarcomatosa o carcinomatosa en pacientes con MCVRP, por lo que se recomienda la resección quirúrgica al año de edad para limitar el potencial maligno. La tasa de mortalidad es inferior al 10%. Otra indicación de la cirugía es descartar un blastoma pleuropulmonar, una neoplasia maligna que puede tener un aspecto radiológico similar al de la MCVRP de tipo I.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

395.4 Secuestro pulmonar

Joshua A. Blatter y Jonathan D. Finder

El secuestro pulmonar es una malformación congénita del desarrollo pulmonar que puede ser intrapulmonar o extrapulmonar según su localización dentro de la pleura visceral. La mayoría de los secuestros son intrapulmonares.

FISIOPATOLOGÍA

El tejido pulmonar de un secuestro no conecta con un bronquio y recibe su irrigación arterial de arterias sistémicas (que con frecuencia salen de la aorta), y su sangre venosa drena hacia el hemicardio derecho a través de la vena cava inferior (extralobular) o hacia el izquierdo a través de las venas pulmonares (intralobular). El secuestro se comporta como una lesión ocupante de espacio dentro del tórax; no participa en el intercambio gaseoso y no produce cortocircuito de izquierda a derecha ni aumenta el espacio muerto alveolar. Se puede producir una comunicación con la vía respiratoria como consecuencia de la rotura de material infectado hacia una vía respiratoria adyacente. Puede haber ventilación colateral dentro de las lesiones intrapulmonares a través de los poros de Kohn. Los secuestros pulmonares pueden originarse siguiendo el mismo mecanismo patogénico que un residuo de una protrusión diverticular del esófago. Algunos autores proponen que el secuestro intrapulmonar es una lesión adquirida producida principalmente por una infección con inflamación; la inflamación ocasionaría cambios quísticos e hipertrofia de la arteria sistémica nutricia. Esta teoría podría explicar la rareza de esta lesión en las series de autopsias hechas a recién nacidos. Dentro del secuestro se puede encontrar tejido pancreático o gástrico y también puede haber quistes. No son infrecuentes otras malformaciones congénitas, como MCVRP (v. cap. 395.3), hernia diafragmática (v. cap. 101.8) y quistes esofágicos. Algunos autores consideran que el secuestro intrapulmonar es con frecuencia una manifestación de una MCVRP, y ponen en duda su existencia como entidad independiente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los hallazgos de la exploración física en los pacientes con secuestro comprenden un área de matidez a la percusión y disminución de los sonidos respiratorios en la zona correspondiente a la lesión. Durante la infección también puede haber crepitantes. Puede escucharse un soplo continuo o sistólico puro en la espalda. Si los hallazgos de la radiografía de tórax son compatibles con el diagnóstico está indicado un estudio adicional antes de la intervención quirúrgica (fig. 395-3). La TC con contraste puede mostrar tanto la extensión de la lesión como su vascularización. La angiografía por RM también es útil. La ecografía puede ayudar a descartar una hernia diafragmática y mostrar la arteria sistémica. Se recomienda la extirpación quirúrgica. La identificación de la vascularización antes de la cirugía evita la sección accidental de su arteria sistémica. Se ha tratado con éxito a pacientes con secuestro mediante embolización con microespirales (por vía transumbilical en recién nacidos, y arterial en pacientes de mayor edad).

El **secuestro intrapulmonar** suele afectar a un lóbulo inferior y no está rodeado de pleura. Los pacientes consultan habitualmente por infección, aunque en pacientes mayores es frecuente la hemoptisis. Una radiografía de tórax realizada durante un período libre de infección activa muestra una masa que puede tener un nivel hidroaéreo. Cuando se produce una infección los bordes de la lesión pueden estar borrosos. No se observan diferencias en la incidencia de esta lesión entre los dos pulmones.

El **secuestro extrapulmonar** es mucho más frecuente en varones y casi siempre afecta al pulmón izquierdo. Esta lesión está rodeada de pleura y se puede asociar a hernia diafragmática y a otras malformaciones como duplicación colónica, malformaciones vertebrales e hipoplasia pulmonar. Muchos de estos pacientes están asintomáticos cuando se descubre la masa en una radiografía de tórax, pero otros pueden consultar con síntomas respiratorios o insuficiencia cardíaca. El secuestro extrapulmonar subdiafragmático puede manifestarse como una masa abdominal en la ecografía prenatal. Ésta ha permitido también observar que algunos secuestros pulmonares fetales regresan de forma espontánea.

TRATAMIENTO

El tratamiento del secuestro intrapulmonar es la extirpación quirúrgica de la lesión, una técnica que generalmente requiere la resección de todo el lóbulo afectado. En ocasiones es suficiente la resección segmentaria. Se recomienda la resección quirúrgica del área implicada en los casos de secuestro extrapulmonar. También ha sido eficaz la embolización de la arteria nutricia con microespirales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

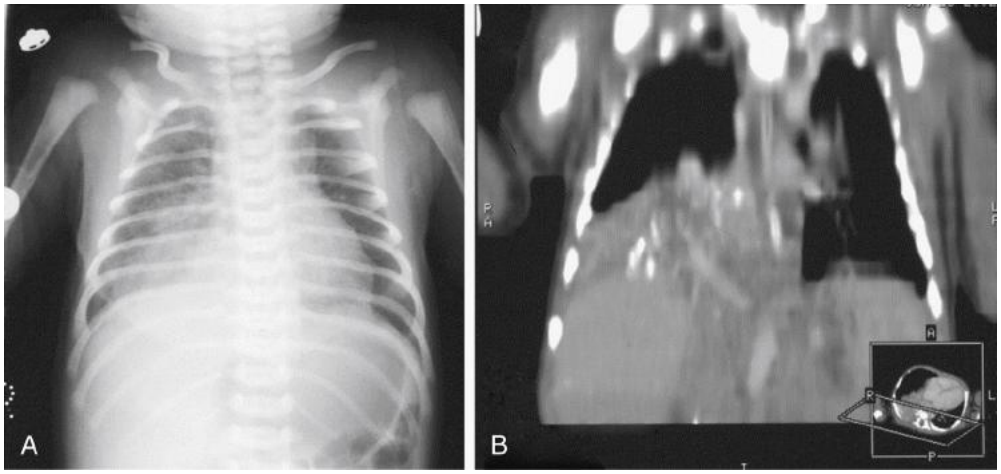

Figura 395-3 **A,** Radiografía simple de tórax que muestra cambios en la región del lóbulo inferior derecho/lóbulo medio del pulmón. **B,** TC que muestra cambios parenquimatosos en el lóbulo inferior derecho del pulmón, compatible con un secuestro. *(De Corbett HJ, Humphrey GME: Pulmonary sequestration,* Paediatr Respir Rev *5:59-68, 2004.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Kotecha S, Barbato A, Bush A, et al: Antenatal and postnatal management of congenital cystic adenomatoid malformation, *Paediatr Respir Rev* 13(3):162-170, 2012, quiz 170-171.

Lakhoo K: Management of congenital cystic adenomatous malformations of the lung, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94(1):F73-F76, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abbey P, Das CJ, Pangtey GS, et al: Imaging in bronchopulmonary sequestration, *J Med Imaging Radiat Oncol* 53(1):22-31, 2009.

Adzick NS: Management of fetal lung lesions, *Clin Perinatol* 36(2):363-376, 2009.

Chien KJ, Huang TC, Lin CC, et al: Early and late outcomes of coil embolization of pulmonary sequestration in children, *Circ J* 73:938-942, 2009.

Lee BS, Kim JT, Kim EA, et al: Neonatal pulmonary sequestration: clinical experience with transumbilical arterial embolization, *Pediatr Pulmonol* 43: 404-414, 2008.

booksmedicos.org

395.5 Quistes broncógenos

Joshua A. Blatter y Jonathan D. Finder

ETIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los quistes broncógenos se deben a la ramificación anómala del divertículo traqueal del intestino anterior antes de la semana 16 de gestación, y originalmente están recubiertos por epitelio ciliado. Se suelen encontrar en el lado derecho y cerca de estructuras de la línea media (tráquea, esófago y carina), aunque no son infrecuentes en la parte periférica de los lóbulos inferiores ni a nivel intrapulmonar perihiliar. El diagnóstico se puede realizar cuando el quiste aumenta de tamaño, lo que ocasiona síntomas por compresión de la vía respiratoria adyacente. Cuando el diagnóstico se retrasa hasta que se produce una infección se puede perder el epitelio ciliado, lo que impide un diagnóstico anatomopatológico exacto. Los quistes no suelen observarse en el momento del nacimiento y se hacen sintomáticos posteriormente, cuando se infectan o aumentan de tamaño y comprometen el funcionamiento de las vías respiratorias vecinas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

Los síntomas iniciales más frecuentes son fiebre, dolor torácico y tos productiva. Puede haber disfagia; algunos quistes broncógenos son asintomáticos. La radiografía de tórax muestra el quiste, que puede tener un nivel hidroaéreo (fig. 395-4). La TC o la RM se realizan en la mayoría de los casos para ver mejor la anatomía y la extensión de la lesión antes de la resección quirúrgica. El tratamiento de los quistes sintomáticos es la resección quirúrgica tras un tratamiento antibiótico adecuado. Los quistes asintomáticos generalmente se extirpan debido a su elevada posibilidad de infección.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

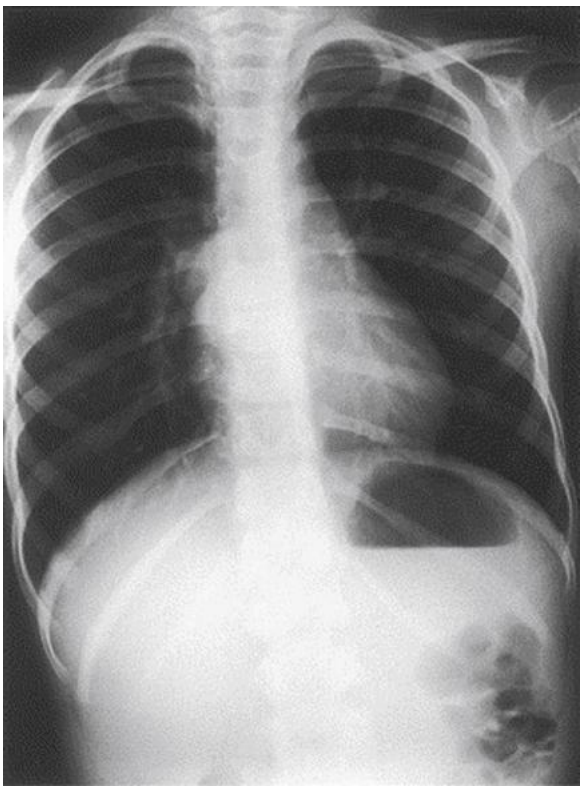

Figura 395-4 Radiografía de tórax que muestra una opacidad de tejido blando bien definida y ovoidea que produce separación de la carina debido a un quiste broncógeno. *(De Williams HJ, Johnson KJ: Imaging of congenital cystic lung lesions,* Paediatr Respir Rev *3:120-127, 2002.)*

395.6 Linfangiectasia pulmonar congénita

Joshua A. Blatter y Jonathan D. Finder

ETIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La linfangiectasia pulmonar congénita se caracteriza por la presencia de conductos linfáticos muy dilatados en todo el pulmón, y se puede producir en tres circunstancias distintas: obstrucción venosa pulmonar, que incrementa la presión transvascular y produce ingurgitación de los vasos linfáticos pulmonares; linfangiectasia generalizada, en forma de enfermedad generalizada de distintos sistemas orgánicos, como los pulmones y el intestino (se puede asociar al síndrome de Noonan); y linfangiectasia primaria limitada al pulmón como manifestación de una alteración del desarrollo de los vasos linfáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

Los niños con obstrucción venosa pulmonar o linfangiectasia pulmonar grave presentan disnea y cianosis en el período neonatal. Se puede haber diagnosticado hidropesía fetal en el período prenatal. Las radiografías de tórax muestran opacidades reticulares densas y difusas con líneas B de Kerley llamativas. Son frecuentes los derrames pleurales; en esta situación la toracocentesis mostrará quilotórax. Si no se produce afectación de todo el pulmón las áreas respetadas estarán hiperclaras. Hay un trastorno de la respiración por alteración de la difusión y reducción de la distensibilidad pulmonar. El diagnóstico puede venir indicado por la TC y el cateterismo cardíaco; el diagnóstico definitivo requiere una biopsia pulmonar (toracoscópica o abierta).

El tratamiento es de soporte e incluye administración de oxígeno, ventilación mecánica, apoyo nutricional (incluyendo realización de una gastrostomía y uso de fórmulas de alimentación que contienen triglicéridos de cadena media) y control cuidadoso de los líquidos con diuréticos. La linfangiectasia pulmonar primaria puede producir una grave disfunción pulmonar que puede requerir ventilación mecánica a largo plazo; incluso en los casos graves es posible la supervivencia a largo plazo con resolución de la insuficiencia respiratoria. En algunos casos la obstrucción venosa pulmonar se debe a una lesión cardíaca izquierda; el tratamiento de esta última puede mejorar la disfunción pulmonar. La linfangiectasia generalizada causa un grado leve de disfunción pulmonar y no es raro que los niños sobrevivan hasta la mitad de la infancia o más.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

395.7 Hernia pulmonar

Joshua A. Blatter y Jonathan D. Finder

ETIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Una hernia pulmonar es la protrusión del pulmón más allá de sus límites torácicos normales. Aproximadamente el 20% son de origen congénito, y el resto se detectan después de un traumatismo o de cirugía torácica, o en pacientes con enfermedades pulmonares, como fibrosis quística (v. cap. 403) y asma (v. cap. 144), que producen tos frecuente y generan presiones intratorácicas elevadas. La debilidad congénita de la membrana subpleural (fascia de Sibson) o de la musculatura del cuello puede influir en la aparición de una hernia pulmonar. Más de la mitad de las hernias pulmonares congénitas y casi todas las adquiridas son **cervicales.** Las hernias pulmonares congénitas cervicales suelen aparecer en la parte anterior a través de un orificio entre los músculos esternocleidomastoideo y escaleno anterior. El músculo trapecio (en la zona posterior, en el desfiladero torácico superior) y los tres músculos escalenos (en la zona lateral) habitualmente impiden la herniación cervical.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

El signo inicial de una hernia cervical (hernia de Sibson) suele ser una masa en el cuello que se nota al hacer fuerza o toser. Algunas lesiones son asintomáticas y sólo se detectan en una radiografía de tórax realizada por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Fievet L, D'Journo XB, Guys JM, et al: Bronchogenic cyst: best time for surgery? *Ann Thorac Surg* 94(5):1695-1699, 2012.

Maurin S, Hery G, Bourliere B, et al: Bronchogenic cyst: Clinical course from antenatal diagnosis to postnatal thoracoscopic resection, *J Minim Access Surg* 9(1):25-28, 2013.

Schweigert M, Wolf F, Stadlhuber RJ, et al: Infected mediastinal bronchogenic cyst in a 12 year old girl, *Thorac Cardiovasc Surg* 60(3):239-241, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Boland JM, Tazelaar HD, Colby TV, et al: Diffuse pulmonary lymphatic disease presenting as interstitial lung disease in adulthood: report of 3 cases, *Am J Surg Pathol* 36(10):1548-1554, 2012.

Mêlée P, Sridhar S: Congenital pulmonary lymphangiectasia: an unusual presentation of nonimmune hydrops in a preterm infant, *Adv Neonatal Care* 12(3):166-171, 2012.

Yamada S, Hidaka M, Hamada T, et al: Congenital pulmonary lymphangiectasis: report of an autopsy case masquerading as pulmonary interstitial emphysema, *Pathol Res Pract* 206(7):522-526, 2010.

booksmedicos.org

otro motivo. La exploración física es normal, salvo cuando se lleva a cabo una maniobra de Valsalva, momento en el que se observa la protrusión de una masa blanda en el cuello. En la mayor parte de los casos no es necesario ningún tratamiento, aunque estas hernias pueden ocasionar problemas cuando se intenta colocar una vía central en las venas yugular o subclavia. Pueden resolverse espontáneamente.

Las hernias paravertebrales o paraesternales se suelen asociar a malformaciones costales. Las hernias intercostales se suelen localizar a nivel paraesternal en las zonas en las que falta el músculo intercostal externo. En la parte posterior los músculos paravertebrales impiden la herniación, a pesar de los músculos intercostales internos aparentemente inadecuados. Las hernias intercostales se pueden relacionar causalmente con la tos, con esfuerzos o con tocar un instrumento musical, aunque en la mayoría de los casos existe un defecto previo de la pared torácica.

En ocasiones el tratamiento quirúrgico de una hernia pulmonar está justificado por razones estéticas. En los pacientes con una neumopatía crónica grave y tos crónica en los que esté contraindicada la supresión de la tos puede no conseguirse una corrección permanente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

395.8 Otras malformaciones congénitas del pulmón

Joshua A. Blatter y Jonathan D. Finder

ENFISEMA LOBULAR CONGÉNITO Y QUISTES PULMONARES

Véase el capítulo 392.

MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA PULMONAR

Véanse los capítulos 432 y 444.

FÍSTULA BRONCOBILIAR

Una fístula broncobiliar es una comunicación fistulosa entre el bronquio del lóbulo medio derecho y el sistema de las vías biliares hepáticas izquierdas. Aunque el diagnóstico se puede retrasar hasta la edad adulta, esta infrecuente malformación habitualmente se manifiesta con infecciones broncopulmonares potencialmente mortales en las primeras fases de la lactancia. Las niñas están afectadas con más frecuencia. El *diagnóstico definitivo* se hace con endoscopia o con cirugía exploradora. El *tratamiento* incluye la resección quirúrgica de toda la porción intratorácica de la fístula. Si la porción hepática de la fístula no se comunica con el sistema biliar o con el duodeno, también habrá que resecar el segmento afectado. Asimismo se producen comunicaciones broncobiliares adquiridas como consecuencia de lesiones hepáticas complicadas por una infección.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 396

Edema pulmonar

Robert L. Mazor y Thomas P. Green

El edema pulmonar, que es la secuela de varios procesos anatomopatológicos diferentes, es una acumulación excesiva de líquido en las células, el intersticio y los espacios aéreos del pulmón, lo cual produce desaturación de oxígeno, disminución de la distensibilidad pulmonar y dificultad respiratoria. Es frecuente en niños graves.

FISIOPATOLOGÍA

Aunque el edema pulmonar se separa tradicionalmente en dos categorías según la causa (*cardiogénico* y *no cardiogénico*), la consecuencia final de ambos procesos es una acumulación neta de líquido en los espacios intersticial y alveolar. El edema pulmonar no cardiogénico, en su forma más grave, también se conoce como **síndrome de dificultad respiratoria aguda** (v. caps. 71 y 373).

La presión hidrostática y la presión osmótica coloidal (oncótica) a ambos lados de una pared vascular pulmonar, junto a la permeabilidad vascular, son las fuerzas y los factores físicos que determinan el movimiento de líquidos a través de la pared del vaso. Las condiciones iniciales generan filtración neta de líquido desde el espacio intravascular hacia el intersticio. Este líquido «adicional» en el espacio intersticial es reabsorbido generalmente con rapidez por los linfáticos pulmonares. Los trastornos que alteran la permeabilidad vascular, los que incrementan la presión vascular pulmonar y aquellos que disminuyen la presión oncótica intravascular aumentarán el flujo neto de salida del líquido del vaso (tabla 396-1). Una vez que se ha superado la capacidad de eliminación de líquido por los linfáticos se acumula agua en el pulmón.

Para entender la secuencia de la acumulación de agua en el pulmón hay que considerar su distribución en 4 compartimentos diferentes, que son los siguientes:

- *Compartimento vascular:* este compartimento incluye todos los vasos sanguíneos que participan en el intercambio de líquidos con el intersticio. El compartimento vascular está separado del intersticio por las células endoteliales capilares. Varios mediadores endógenos de la inflamación y algunas toxinas exógenas están implicados en la patogenia de la lesión del endotelio de los capilares pulmonares, lo que contribuye a su mayor «permeabilidad» en distintos procesos sistémicos.

Tabla 396-1 Etiología del edema pulmonar

AUMENTO DE LA PRESIÓN CAPILAR PULMONAR
Cardiogénico, como en la insuficiencia ventricular izquierda
No cardiogénico, como en la enfermedad venooclusiva pulmonar, la fibrosis venosa pulmonar y los tumores mediastínicos
AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD CAPILAR
Neumonía vírica y bacteriana
Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Productos tóxicos inhalados
Toxinas circulantes
Sustancias vasoactivas como histamina, leucotrienos y tromboxanos
Síndrome de fuga capilar difusa, como en la sepsis
Reacciones inmunitarias, como reacciones transfusionales
Inhalación de humo
Neumonía/neumonitis por aspiración
Ahogamiento y casi ahogamiento
Neumonía por radiación
Urea
INSUFICIENCIA LINFÁTICA
Congénita y adquirida
DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN ONCÓTICA
Hipoalbuminemia, como en las enfermedades renales y hepáticas, los estados de pérdida de proteínas y la malnutrición
AUMENTO DE LA PRESIÓN INTERSTICIAL NEGATIVA
Lesiones obstructivas de las vías respiratorias superiores, como crup y epiglotitis
Edema pulmonar por reexpansión
MIXTO O DE CAUSAS DESCONOCIDAS
Edema pulmonar neurogénico
Edema pulmonar de las grandes alturas
Eclampsia
Pancreatitis
Embolia pulmonar
Edema pulmonar por heroína (narcóticos)

Modificada de Robin E, Carroll C, Zelis R: Pulmonary edema, N Engl J Med *288:239, 292, 1973; y Desphande J, Wetzel R, Rogers M: En Rogers M, editor:* Textbook of pediatric intensive care, *3.ª ed., Baltimore, 1996, Williams & Wilkins, págs. 432-442.*

booksmedicos.org

Bibliografía

Zia Z, Bashir O, Ramjas GE, et al: Intercostal lung hernia: radiographic and MDCT findings, *Clin Radiol* 68(7):e412-e417, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Sachdev A, Chugh K, Krishana A, et al: Congenital tracheobiliary fistula: a case report with review of literature, *Pediatr Surg Int* 27(8):899-905, 2011.

booksmedicos.org

Bibliografía

Zia Z, Bashir O, Ramjas GE, et al: Intercostal lung hernia: radiographic and MDCT findings, *Clin Radiol* 68(7):e412-e417, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Sachdev A, Chugh K, Krishana A, et al: Congenital tracheobiliary fistula: a case report with review of literature, *Pediatr Surg Int* 27(8):899-905, 2011.

booksmedicos.org

- *Compartimento intersticial:* la importancia de este espacio radica en que se interpone entre los compartimentos vascular y alveolar. Cuando el líquido sale del compartimento vascular se acumula en el intersticio antes de salir hacia los espacios aéreos del compartimento alveolar.
- *Compartimento alveolar:* este compartimento está tapizado por células epiteliales de los tipos 1 y 2. Estas células epiteliales participan en el transporte activo de líquido desde el espacio alveolar y actúan como barrera para excluir el líquido del espacio alveolar. El volumen potencial de líquido del compartimiento alveolar es muchas veces mayor que el del espacio intersticial, lo que tal vez constituye otro motivo para que el edema alveolar se resuelva más lentamente que el edema intersticial.
- *Compartimento linfático pulmonar:* existe una extensa red de vasos linfáticos pulmonares. El exceso de líquido presente en los compartimentos alveolar e intersticial es drenado por el sistema linfático, pero cuando se supera su capacidad de drenaje el líquido se acumula.

ETIOLOGÍA

Los hallazgos clínicos específicos varían en función del mecanismo de base (v. tabla 396-1).

La trasudación de líquido como consecuencia de la elevación de la presión vascular pulmonar *(presión hidrostática capilar)* se produce en diversos procesos cardíacos. Una lesión con cortocircuito de izquierda a derecha significativo, como una comunicación interauricular o interventricular, produce sobrecarga de presión y de volumen en los vasos pulmonares. El consiguiente edema pulmonar es uno de los datos que definen la insuficiencia cardíaca congestiva. La insuficiencia ventricular izquierda, la valvulopatía mitral y las lesiones obstructivas venosas producen una «presión retrógrada» elevada en la vasculatura pulmonar, lo cual causa un *aumento de la presión capilar pulmonar*.

El aumento de la permeabilidad capilar suele ser secundario a la lesión endotelial. Esta alteración puede ser secundaria a lesión directa del epitelio alveolar, o se puede producir indirectamente mediante procesos sistémicos que transportan mediadores inflamatorios circulantes o toxinas a los pulmones. Los mediadores de la inflamación (factor de necrosis tumoral, leucotrienos y tromboxanos) y las sustancias vasoactivas (óxido nítrico e histamina) que se forman durante los procesos sistémicos y pulmonares potencian la alteración de la permeabilidad capilar presente en muchos procesos patológicos; la sepsis es una causa frecuente.

El equilibrio hídrico del pulmón depende en gran medida del drenaje del líquido por los vasos linfáticos. Experimentalmente se produce edema pulmonar cuando se obstruye el sistema linfático. En estados de edema crónico se produce incremento del flujo linfático y dilatación de los vasos linfáticos.

La disminución de la presión oncótica vascular produce edema pulmonar por alteración de las fuerzas que favorecen la reentrada del líquido en el espacio vascular. Esto ocurre en trastornos dilucionales, como la sobrecarga de soluciones hipertónicas, y los estados de pérdida de proteínas, como el síndrome nefrótico y la malnutrición.

La presión intersticial negativa excesiva que se ve en las enfermedades de la vía respiratoria superior, como el crup y el laringoespasmo, puede favorecer edema pulmonar. Aparte de las fuerzas físicas presentes en esas enfermedades también pueden estar implicados otros mecanismos. Diversas teorías han implicado al aumento de la presión parcial de CO_2, la disminución de la presión parcial de O_2 y también a los incrementos extremos de la poscarga cardíaca, que causan insuficiencia cardíaca transitoria.

No está claro el mecanismo que produce el edema pulmonar neurogénico. Una descarga simpática masiva secundaria a una lesión cerebral puede causar vasoconstricción pulmonar y sistémica, lo que produce derivación de sangre hacia la circulación pulmonar, aumento de la presión capilar y formación de edema. Los mecanismos inflamatorios también aumentan la permeabilidad capilar.

Tampoco está claro el mecanismo responsable del edema pulmonar de las alturas, pero puede guardar relación con las diferencias simpáticas, el incremento de las presiones vasculares pulmonares o el aumento de la permeabilidad capilar secundario a la hipoxia (v. cap. 73).

El transporte iónico activo, seguido por movimiento pasivo de agua según las fuerzas osmóticas, es importante para eliminar el líquido del espacio alveolar. Hay datos experimentales de que los agonistas β y los factores de crecimiento incrementan la eliminación de líquido alveolar. Las diferencias genéticas interindividuales de la velocidad de estos procesos de transporte pueden ser importantes para determinar qué personas son susceptibles al edema pulmonar relacionado con la altitud. Aunque la existencia de estos mecanismos sugiere que se pueden elaborar intervenciones terapéuticas para favorecer la resolución del edema pulmonar, actualmente no existen dichos tratamientos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas dependen del mecanismo de formación del edema. En general, el edema intersticial y alveolar impide la insuflación de los alveolos, lo que ocasiona atelectasia y menor producción de tensioactivo pulmonar. Esto causa una disminución de la distensibilidad pulmonar y del volumen corriente. El paciente debe aumentar el esfuerzo respiratorio y/o la frecuencia respiratoria para tratar de mantener la ventilación minuto. Los signos clínicos más precoces de edema pulmonar son aumento del trabajo respiratorio, taquipnea y disnea. A medida que se acumula líquido en el espacio alveolar la auscultación muestra crepitantes finos y sibilancias, sobre todo en los campos pulmonares declives. En el edema pulmonar cardiogénico puede haber ritmo de galope, así como edema periférico y distensión venosa yugular.

Las radiografías de tórax pueden aportar datos importantes, aunque las radiografías iniciales pueden ser normales. Los signos radiológicos iniciales, que representan la acumulación de edema intersticial, son manguitos peribronquiales y perivasculares. Se genera un patrón de ramificación difusa por edema interlobulillar y distensión de los vasos linfáticos pulmonares. Las densidades parcheadas difusas secundarias al relleno de los alveolos, el denominado patrón en mariposa, representan los infiltrados intersticiales o alveolares bilaterales y son un signo tardío. Con frecuencia se ve cardiomegalia en causas cardiógenas de edema pulmonar. El tamaño del corazón generalmente es normal en el edema pulmonar no cardiógeno (tabla 396-2). La tomografía de tórax muestra la acumulación del edema en las áreas declives del pulmón. Por tanto, el cambio de la postura del paciente puede modificar las diferencias regionales de la distensibilidad pulmonar y de la ventilación alveolar.

Tabla 396-2 Datos radiográficos que pueden ayudar a diferenciar el edema pulmonar cardiogénico del no cardiogénico

DATO RADIOGRÁFICO	EDEMA CARDIOGÉNICO	EDEMA NO CARDIOGÉNICO
Tamaño del corazón	Normal o mayor de lo normal	Habitualmente normal
Anchura del pedículo vascular*	Normal o mayor de lo normal	Habitualmente normal o menor de lo normal
Distribución vascular	Equilibrada o invertida	Normal o equilibrada
Distribución del edema	Uniforme central	Parcheado o periférico
Derrames pleurales	Presentes	No presentes habitualmente
Formación de manguitos peribronquiales	Presentes	No presentes habitualmente
Líneas septales	Presentes	No presentes habitualmente
Broncogramas aéreos	Habitualmente no presentes	Habitualmente presentes

*La anchura del pedículo vascular en adultos se determina trazando una línea perpendicular desde el punto en el que la arteria subclavia izquierda sale del cayado aórtico y midiendo a través del punto en el que la vena cava superior atraviesa el bronquio principal izquierdo. Un pedículo vascular con una anchura mayor de 70 mm en una radiografía anteroposterior digital portátil del tórax obtenida cuando el paciente está en decúbito supino es óptimo para diferenciar el volumen intravascular elevado del volumen normal-bajo.

De Ware LB, Matthay MA: Acute pulmonary edema, N Engl J Med *353:2788-2796, 2005.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La determinación del **péptido natriurético cerebral,** que con frecuencia está elevado en las cardiopatías, puede contribuir a diferenciar las causas cardíacas de las pulmonares del edema pulmonar. Una concentración de péptido natriurético cerebral >500 pg/ml indica cardiopatía; <100 pg/ml indica enfermedad pulmonar.

TRATAMIENTO

El tratamiento de un paciente con edema pulmonar no cardiogénico es sobre todo de soporte, siendo los objetivos principales asegurar una ventilación y una oxigenación adecuadas. El tratamiento adicional debe dirigirse a la causa de base. Los pacientes deben recibir oxígeno suplementario para aumentar la presión parcial alveolar de oxígeno y producir vasodilatación pulmonar. Aquellos con edema pulmonar cardiogénico deben ser tratados con diuréticos, inótropos y vasodilatadores sistémicos para reducir la poscarga ventricular izquierda (v. cap. 442). Los diuréticos también son útiles para el tratamiento del edema pulmonar asociado a sobrecarga de líquido en todo el cuerpo (sepsis e insuficiencia renal). La morfina es útil como vasodilatador y sedante suave.

La presión positiva en la vía respiratoria mejora el intercambio gaseoso en pacientes con edema pulmonar. En pacientes con intubación traqueal se puede utilizar **presión positiva espiratoria final** para optimizar la mecánica pulmonar. También son eficaces las formas no invasoras de ventilación, como la presión positiva continua en la vía respiratoria con mascarilla o con dispositivos nasales. No está claro el mecanismo por el cual la presión positiva en la vía respiratoria mejora el edema pulmonar, pero no se asocia a disminución del agua pulmonar. Por el contrario, la presión positiva continua en la vía respiratoria evita el cierre completo de los alveolos y el volumen pulmonar bajo presente al final de la espiración. También puede favorecer la reapertura de unidades alveolares ya colapsadas, lo que produce un aumento de la capacidad residual funcional y mejora la distensibilidad pulmonar y el funcionamiento del tensioactivo pulmonar, y disminuye la resistencia vascular pulmonar. El efecto neto de estos fenómenos es la reducción del esfuerzo respiratorio, la mejora de la oxigenación y la disminución de la poscarga cardíaca.

Cuando se requiere ventilación mecánica, especialmente en el edema pulmonar no cardiogénico, debe tenerse cuidado de minimizar el riesgo de aparición de complicaciones debidas al barotraumatismo, como neumotórax, neumomediastino y lesión alveolar primaria (v. cap. 71.1). Las estrategias de protección pulmonar comprenden la fijación de volúmenes corriente bajos y presión positiva espiratoria final relativamente altas y la hipercapnia permisiva.

El **edema pulmonar de las grandes alturas** se debe tratar con descenso a una altitud menor y oxígeno suplementario. También son útiles la presión positiva continua en la vía respiratoria y la cámara hiperbárica portátil. En adultos también es adecuado el nifedipino (10 mg inicialmente y después 20-30 mg de liberación lenta cada 12-24 horas). Si hay antecedentes de edema pulmonar de las grandes alturas, el nifedipino y los agonistas β-adrenérgicos (inhalados) pueden evitar las recurrencias (v. cap. 73).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **397**

Síndromes de aspiración

John L. Colombo

La aspiración de un material extraño a las vías respiratorias inferiores produce un espectro clínico variado que va desde una enfermedad asintomática hasta episodios potencialmente mortales, como sucede en la aspiración masiva del contenido gástrico o de derivados de hidrocarburos. En otros capítulos se analiza la obstrucción mecánica de las vías respiratorias de calibre grande o mediano (como ocurre con los cuerpos extraños; v. cap. 387) y las complicaciones infecciosas de la aspiración y la microaspiración repetida (v. cap. 398), como sucede en el reflujo gastroesofágico (v. cap. 323.1) y la disfagia (v. cap. 306). La aspiración oculta de secreciones nasofaríngeas hacia la vía respiratoria baja es un fenómeno normal en personas sanas y habitualmente no tiene importancia clínica.

CONTENIDO GÁSTRICO

La aspiración de grandes cantidades de contenido gástrico se produce generalmente cuando hay vómitos. Se trata de una complicación infrecuente de la anestesia general, la gastroenteritis y la alteración del nivel de conciencia. Se produjeron 24 casos de aspiración en 63.180 niños a los que se sometió a anestesia general, aunque se produjeron síntomas en sólo 9. Las consecuencias fisiopatológicas pueden variar, principalmente en función del pH y el volumen del aspirado y de la cantidad de partículas sólidas presentes. Se observa un cuadro más grave cuando el volumen supera 0,8 ml/kg y/o el pH es <2,5. Después de la aspiración masiva se puede producir rápidamente hipoxemia, neumonitis hemorrágica, atelectasia, desplazamiento de líquido intravascular o edema de pulmón. Cuando se aspiran ácidos estas complicaciones se producen antes, son más graves y duran más. La mayor parte de los trastornos clínicos aparece en minutos o hasta 1-2 horas después de la aspiración. Durante las 24-48 horas siguientes se produce una importante infiltración parenquimatosa pulmonar por neutrófilos, desprendimiento de la mucosa y consolidación alveolar, que se suele correlacionar con la aparición de infiltrados en la radiografía de tórax. Estos cambios suelen ser significativamente más tardíos y prolongados cuando se aspira material en forma de partículas. Aunque la infección no suele ser importante en la lesión pulmonar inicial tras la aspiración del contenido gástrico, la aspiración puede alterar las defensas pulmonares y predisponer al paciente al desarrollo de una neumonía bacteriana secundaria. En el paciente que ha tenido mejoría clínica pero después empeora clínicamente, especialmente con fiebre y leucocitosis, debería sospecharse una neumonía bacteriana.

Tratamiento

Si se produce aspiración de un volumen grande o de una sustancia muy tóxica en un paciente que ya tiene una vía respiratoria artificial, se debe realizar la aspiración inmediata de la vía respiratoria. Cuando no se puede realizar la aspiración inmediata, la aspiración diferida y la broncoscopia generalmente tienen poca utilidad terapéutica, excepto cuando se sospecha de aspiración significativa de partículas. No está justificado el intento de neutralizar el ácido porque es neutralizado rápidamente por el epitelio respiratorio. Se debe observar a los pacientes con sospecha de aspiración de grandes volúmenes o de una sustancia tóxica, con medición de la oxigenación mediante oximetría o gasometría arterial, y debe realizarse una radiografía de tórax, incluso si se encuentran asintomáticos. Si los hallazgos de la radiografía de tórax y la saturación de oxígeno son normales, y el paciente sigue estando asintomático, es adecuada la observación domiciliaria tras un período de observación en el hospital o en la consulta. No está indicado ningún tratamiento en este momento, pero se debe indicar a los cuidadores que deben volver a llevar al niño a la consulta si aparecen síntomas respiratorios o fiebre. Para aquellos que consultan con hallazgos anormales o en los que aparecen dichos hallazgos durante la observación se administra oxigenoterapia para corregir la hipoxemia. Con frecuencia es necesaria la intubación endotraqueal con ventilación mecánica en los casos más graves. Puede intentarse un tratamiento con broncodilatadores, aunque generalmente son poco útiles. Los estudios en animales indican que el tratamiento con corticoides no es beneficioso, a menos que se administre de forma prácticamente simultánea con el episodio de aspiración; el uso de estos fármacos puede aumentar el riesgo de infección secundaria. Los antibióticos profilácticos no están indicados, aunque en pacientes con reservas limitadas puede ser adecuada la cobertura antibiótica precoz. Si se usan, se deben seleccionar antibióticos que cubran microorganismos anaerobios. Si el episodio de aspiración se produce en un paciente ingresado en el hospital o con una enfermedad crónica, también debería considerarse la cobertura de *Pseudomonas, Staphylococcus aureus* y los microorganismos entéricos gramnegativos. Si se administran antibióticos empíricos, se deben suspender cuando lo indiquen los cultivos y la evolución. Se observa una tasa de mortalidad hasta del 5% si se afectan 3 lóbulos o menos. A menos que surjan complicaciones, como infección o barotraumatismo, la mayoría de los pacientes se recuperará

booksmedicos.org

Bibliografía

Baumann A, Audibert G, Mertes PM, et al: Neurogenic pulmonary edema, *Acta Anaesthesiol Scand* 51:447-455, 2007.

Berthiaume Y, Matthay M: Alveolar fluid clearance and acute lung injury, *Respir Physiol Neurobiol* 159(3):350-359, 2007.

Fremont RD, Matthay MA, Ware LB, et al: Postobstructive pulmonary edema: A case for hydrostatic mechanisms, *Chest* 131(6):1742-1746, 2007.

Masip J, Roque M, Sanchez B, et al: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema, *JAMA* 294:3124-3130, 2005.

Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA: The acute respiratory distress syndrome, *J Clin Invest* 122(8):2731-2740, 2012.

Mehta VM, Har-El G, Goldstein NA: Postobstructive pulmonary edema after laryngospasm in the otolaryngology patient, *Laryngoscope* 116:1693-1696, 2006.

Mutlu GM, Sznajder JI: Mechanisms of pulmonary edema clearance, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 289:L685-L695, 2005.

O'Brodovich H: Pulmonary edema in infants and children, *Curr Opin Pediatr* 17:381-384, 2005.

Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, et al: Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis, *Lancet* 367:1155-1162, 2006.

West JB: High altitude medicine, *Am J Respir Crit Care Med* 186(12):1229-1237, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

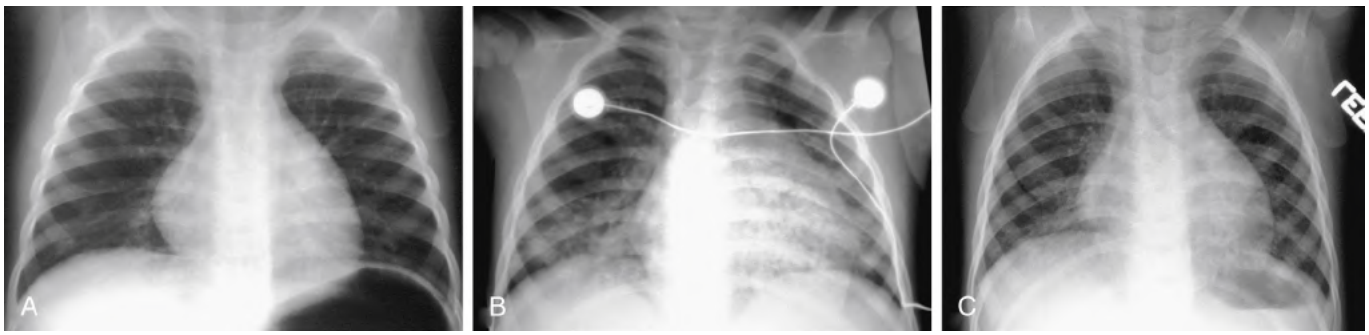

Figura 397-1 Radiografías de tórax de un lactante de 17 meses que ingirió barniz para muebles. **A,** Tres horas después de la ingesta los pulmones están claros. **B,** A las 24 horas hay opacidades nodulares confluyentes bibasales. **C,** Tres días después la radiografía se ha aclarado mucho. *(De Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *11.ª ed., Filadelfia, 2008, Mosby/Elsevier, pág. 1287.)*

en 2-3 semanas. Puede persistir una lesión pulmonar prolongada, con formación de cicatrices, bronquiolitis obliterante y bronquiectasias.

Prevención

La prevención de la aspiración siempre debería ser el objetivo cuando sea necesaria la manipulación de la vía respiratoria para intubar o para otras técnicas invasoras. La alimentación mediante sonda nasogástrica más allá del píloro, la elevación de la cabecera de la cama 30-45° en pacientes con ventilación mecánica y la descontaminación oral reducen la incidencia de complicaciones de la aspiración en la unidad de cuidados intensivos. La minimización del uso de sedación, el seguimiento para detectar residuos gástricos y la supresión del ácido gástrico pueden contribuir a prevenir la aspiración. Sin embargo, este último aspecto sigue siendo controvertido. Se debe considerar que tienen riesgo de aspiración todos los pacientes con alteración del estado de conciencia, especialmente los que reciben alimentación por sonda. La restricción preoperatoria de líquidos orales durante 6 horas en niños por lo demás sanos no parece suponer ninguna ventaja en comparación con la restricción durante sólo 2 horas en lo referente al riesgo de aspiración.

ASPIRACIÓN DE HIDROCARBUROS

La aspiración y la consiguiente neumonitis habitualmente son las consecuencias más peligrosas de la ingesta aguda de hidrocarburos (v. cap. 63). Aunque se produce neumonitis significativa en menos del 2% de todos los casos de ingesta de hidrocarburos, se estima que cada año se producen 20 muertes por aspiración de hidrocarburos, tanto en niños como en adultos. Varias de estas muertes se deben a suicidios. Los hidrocarburos con menores tensiones superficiales (gasolina, trementina y naftalina) tienen más capacidad de causar toxicidad por aspiración que los aceites minerales más pesados. La ingesta de más de 30 ml (el volumen equivalente a un trago de un adulto) de hidrocarburos se asocia a mayor riesgo de neumonitis grave. Los hallazgos clínicos, como tiraje, gemidos, tos y fiebre, pueden producirse tan pronto como 30 minutos tras la aspiración o pueden retrasarse varias horas. Los cambios radiográficos pulmonares generalmente se producen entre 2 y 8 horas después, con un máximo a las 48-72 horas (fig. 397-1). Pueden producirse neumatoceles y derrames pleurales. Los pacientes que consultan con tos, disnea o hipoxemia tienen riesgo elevado de neumonitis. Puede haber alteraciones funcionales pulmonares persistentes muchos años después de la aspiración de hidrocarburos. También pueden sufrir lesiones graves otros sistemas orgánicos, como hígado, sistema nervioso central y corazón. Pueden producirse arritmias cardíacas, que pueden empeorar por la hipoxia y los trastornos acidobásicos y electrolíticos.

Tratamiento

El vaciado gástrico casi siempre está contraindicado debido a que el riesgo de aspiración es superior al de cualquier toxicidad sistémica. El tratamiento es generalmente de soporte con oxígeno, líquidos y soporte ventilatorio, y raras veces oxigenación con membrana extracorpórea, cuando sea necesario. En algunos casos ha sido útil la administración de tensioactivo exógeno. El niño que no tiene síntomas y que tiene una radiografía de tórax normal debería ser observado durante 6-8 horas para garantizar un alta médica de forma segura. Determinados hidrocarburos tienen mayor toxicidad sistémica inherente. El nemónico inglés **CHAMP** se refiere en conjunto a estos hidrocarburos: alcanfor (*camphor,* en inglés), hidrocarburos *h*alogenados, hidrocarburos *a*romáticos e hidrocarburos asociados a *m*etales y *p*esticidas. Los pacientes que ingieren un volumen >30 ml de estas sustancias, como en las sobredosis intencionadas, pueden beneficiarse de un lavado gástrico. Aun así, esta técnica tiene mucho riesgo ya que puede producir otra aspiración. Si se puede colocar un tubo endotraqueal con manguito sin causar vómitos se debe valorar esta técnica, sobre todo en los pacientes con alteración del estado mental. El tratamiento de cada caso se debe individualizar con la guía de un centro especializado en intoxicaciones.

Otras sustancias que resultan especialmente tóxicas y que producen una lesión pulmonar significativa cuando se aspiran o se inhalan son el polvo de talco, el cloro, la goma laca, el berilio y los vapores de mercurio. La exposición repetida a concentraciones bajas de estas sustancias puede causar una neumopatía crónica, con neumonitis intersticial y formación de granulomas. Los corticoides pueden reducir la aparición de fibrosis y mejorar el funcionamiento pulmonar, aunque hay pocos datos que respalden este tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **398**

Aspiración recurrente crónica

John L. Colombo

ETIOLOGÍA

La aspiración repetida incluso de pequeñas cantidades de contenido gástrico, nasal u oral puede causar bronquitis o bronquiolitis de repetición, neumonía recurrente, atelectasia, sibilancias, tos, apnea y laringoespasmo. Las consecuencias anatomopatológicas pueden ser inflamación granulomatosa o intersticial, fibrosis, neumonía lipoidea y bronquiolitis obliterante. La mayoría de los casos se manifiestan clínicamente como inflamación de las vías respiratorias, y es poco frecuente que se asocien a una morbilidad significativa. Los trastornos subyacentes asociados con frecuencia a las aspiraciones de repetición se muestran en la tabla 398-1. La incoordinación orofaríngea parece ser el problema subyacente más frecuente asociado a las neumonías recurrentes en niños ingresados en el hospital. En dos estudios se vio que el 26-48% de estos niños presentaba disfagia con aspiración como problema subyacente. La neumonía lipoidea puede producirse después del uso de remedios caseros/tradicionales que impliquen la administración oral o nasal de aceites animales o vegetales para tratar diferentes enfermedades infantiles.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Brady M, Kinn S, Ness V, et al: Preoperative fasting for preventing perioperative complications in children, Cochrane Database Syst Rev (4):CD005285, 2009.

Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al: Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th annual report, *Clin Toxicol (Phila)* 48:979, 2010. 2009.

Colombo JL, Thomas HM: Aspiration syndromes. In Taussig LM, Landau LI, editors: *Pediatric respiratory medicine*, ed 2, Philadelphia, 2008, Mosby/Elsevier, pp 337-345.

Jöhr M: Anaesthesia for the child with a full stomach, *Curr Opin Anaesthesiol* 20:201-203, 2007.

Mickiewicz M, Gomez HF: Hydrocarbon toxicity: general review and management guidelines, *Air Med J* 20:8-11, 2001.

Raghavendran K, Nemzek J, Napolitano LM, et al: Aspiration-induced lung injury, *Crit Care Med* 39(4):818-826, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La neumonía lipoidea es una complicación de estas prácticas en Oriente Próximo, Asia, India, Brasil y México. La enfermedad subyacente inicial, las barreras lingüísticas y la creencia de que estas sustancias no son «tratamientos» pueden retrasar el diagnóstico (v. cap. 4).

La **enfermedad por reflujo gastroesofágico** (**ERGE;** v. cap. 323) es otro hallazgo subyacente frecuente que puede predisponer a las enfermedades respiratorias de repetición, pero se asocia a neumonía de repetición con menos frecuencia que la disfagia (v. cap. 323). La ERGE se asocia a microaspiración y bronquiolitis obliterante en receptores de un trasplante pulmonar. También se ha observado aspiración en lactantes con síntomas respiratorios pero sin otras anomalías aparentes. Se ha descrito microaspiración recurrente en recién nacidos por lo demás aparentemente sanos, especialmente en lactantes prematuros. La aspiración también plantea riesgo en los pacientes que sufren enfermedades respiratorias agudas debidas a otras causas, especialmente infección por el virus respiratorio sincitial (v. cap. 260). El esofagograma baritado modificado y la videorradioscopia muestran que estos pacientes tienen aspiraciones silentes. Este hallazgo pone de manifiesto la necesidad de un alto grado de sospecha de aspiración en curso en un niño con enfermedad respiratoria aguda que está siendo alimentado por vía enteral y que se deteriora de forma inesperada.

DIAGNÓSTICO

Algunos factores predisponentes subyacentes (v. tabla 398-1) son con frecuencia aparentes desde el punto de vista clínico, pero pueden requerir una evaluación adicional. Ésta comienza con una anamnesis y una exploración física detalladas. Se debe preguntar a los cuidadores si el niño ha escupido o vomitado, si ha tenido náuseas, o si ha tenido molestia epigástrica en un niño mayor, el momento en el que aparecieron los síntomas en relación con la ingesta, los cambios de posición y la existencia de síntomas nocturnos, como tos o sibilancias. Es importante recordar que la tos y las náuseas pueden ser mínimas o faltar en niños que tienen un reflejo tusígeno o nauseoso deprimido. Cuando se plantee el diagnóstico de aspiración repetida será esencial observar una toma como parte de la exploración. Se debe prestar especial atención al reflujo nasofaríngeo, las dificultades para mamar o deglutir y la aparición de tos o atragantamiento. Se deben reseñar los cambios de voz (voz húmeda) y la respiración ruidosa (húmeda). Se debe inspeccionar la cavidad oral para descartar trastornos evidentes y también para valorar el reflejo nauseoso. El babeo y la acumulación excesiva de secreciones en la boca indican disfagia. La auscultación pulmonar puede mostrar crepitantes o sibilancias transitorios tras la ingesta, sobre todo en las zonas declives del pulmón.

El diagnóstico de microaspiración recurrente es difícil debido a la ausencia de pruebas con elevada especificidad y sensibilidad (tabla 398-2). La radiografía simple de tórax es la prueba inicial en los casos de sospecha de aspiración de repetición. Se pueden encontrar los típicos infiltrados segmentarios o lobulares en áreas declives (fig. 398-1), aunque puede haber hallazgos variables, como infiltrados difusos o lobulares, engrosamiento de las paredes bronquiales, hiperinsuflación o incluso ausencia de alteraciones detectables. Aunque generalmente no está indicada para hacer el diagnóstico de aspiración, la TC puede mostrar infiltrados con disminución de la atenuación indicativos de neumonía lipoidea (fig. 398-2). El esofagograma con bario bien realizado permite

Tabla 398-1 Enfermedades que predisponen a la lesión pulmonar por aspiración en niños

ANATÓMICAS Y MECÁNICAS
Fístula traqueoesofágica
Hendidura laríngea
Anillo vascular
Paladar hendido
Micrognatia
Macroglosia
Quistes, tumores
Acalasia
Cuerpo extraño esofágico
Traqueostomía
Tubo endotraqueal
Alimentación nasal u oral
Enfermedades del colágeno vascular (esclerodermia, dermatomiositis)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Obesidad
NEUROMUSCULARES
Alteración del nivel de conciencia
Inmadurez de la deglución/prematuridad
Alteración de la regulación autónoma
Aumento de la presión intracraneal
Hidrocefalia
Parálisis de cuerdas vocales
Parálisis cerebral
Distrofia muscular
Hipotonía
Miastenia grave
Síndrome de Guillain-Barré
Atrofia muscular paravertebral
Ataxia-telangiectasia
Accidente cerebrovascular
OTRAS
Mala higiene oral
Gingivitis
Hospitalización prolongada
Obstrucción de la salida gástrica o intestinal
Mala técnica de alimentación (inclinar el biberón, cantidad excesiva, alimentos inadecuados para niños pequeños)
Displasia broncopulmonar
Infección vírica/bronquiolitis

Figura 398-1 Radiografía de tórax de un paciente de 15 años con retraso del desarrollo con aspiración crónica de una fórmula oral. Obsérvese la distribución en las zonas posteriores (declives) que respeta los bordes cardíacos.

Figura 398-2 TC del mismo paciente de la figura 398-1. Obsérvese que la consolidación pulmonar de las regiones declive tiene una densidad similar a la grasa subcutánea.

booksmedicos.org

Tabla 398-2 Resumen de las pruebas diagnósticas para la aspiración

EVALUACIÓN	VENTAJAS	LIMITACIONES
Radiografía de tórax	Económica y disponible de forma generalizada Evalúa la acumulación de la lesión a lo largo del tiempo	Poco sensible a cambios tempranos y sutiles de lesión pulmonar
TC de alta resolución	Sensible para detectar lesiones pulmonares, como bronquiectasias, opacidades de árbol en brote y engrosamiento bronquial Menos radiación que la TC convencional Evalúa la acumulación de la lesión a lo largo del tiempo	Más exposición a la radiación que la radiografía simple Costosa
Estudio deglutorio videorradioscópico	Evalúa todas las fases de la deglución Evalúa consistencias múltiples Se hacen recomendaciones sobre la alimentación en el momento del estudio	La información es limitada si el niño consume sólo cantidades pequeñas Es difícil de realizar en un niño que no se ha alimentado por vía oral La exposición a la radiación es proporcional a la duración del estudio No se puede realizar a la cabecera del paciente Evaluación limitada de la anatomía Evalúa un momento en el tiempo Costoso
VDFE/con estudio sensitivo	Posibilidad de evaluar por completo la anatomía funcional Evalúa múltiples consistencias Puede evaluar el riesgo de aspiración de niños que no se alimentan por vía oral; pueden evaluarse los reflejos protectores de la vía respiratoria En el momento del estudio se hacen recomendaciones sobre la alimentación Retroalimentación visual para los cuidadores Se puede realizar a la cabecera del paciente No hay exposición a la radiación	No permite ver la fase esofágica y la deglución real Es invasora y puede no representar las condiciones fisiológicas de la deglución Evalúa un momento en el tiempo No está disponible en forma generalizada Costosa
LBA	Evalúa la anatomía de todas las vías respiratorias superiores e inferiores Muestras del órgano afectado por la lesión Muestra disponible para múltiples estudios citológicos y microbiológicos Está disponible con mucha frecuencia	Incertidumbre sobre la interpretación del índice de macrófagos cargados de lípidos Es laborioso calcular el índice Precisa sedación o anestesia Invasor Costoso
Monitorización del pH esofágico	Método de referencia estándar para el diagnóstico de reflujo gastroesofágico de ácido Datos normativos establecidos en niños	No permite ver la mayoría de los episodios de reflujo (no ácido) Es difícil establecer una relación causal entre el reflujo gastroesofágico y la aspiración Algo invasora Evalúa un intervalo temporal corto
Monitor de impedancia esofágica	Es probable que sea el método de referencia para el diagnóstico de ERGE con manifestaciones supraesofágicas Permite detectar episodios de reflujo ácido y no ácido Detecta episodios de reflujo proximal Permite evaluar la ERGE sin interrumpir los medicamentos	Ausencia de datos normativos en niños Algo invasor Costoso y difícil de interpretar No está disponible ampliamente Evalúa un intervalo temporal corto
Gammagrafía gastroesofágica	Se realiza en condiciones fisiológicas Baja exposición a la radiación	Sensibilidad baja Puede no diferenciar entre aspiración por disfagia y ERGE
Salivograma isotópico	No se debe realizar provocación con un bolo de alimento Baja exposición a la radiación	Sensibilidad desconocida Relación desconocida con la evolución de la enfermedad Evalúa un momento en el tiempo
Estudios con colorantes	Se puede utilizar como prueba de cribado o de confirmación Puede evaluar la aspiración de secreciones y alimentos Su repetición a lo largo del tiempo permite una evaluación más amplia	Incertidumbre sobre la interpretación debido a la variabilidad de la técnica Sólo se puede realizar en niños con traqueostomía
Otros biomarcadores (pepsina, ácidos biliares), proteínas de la leche	Teóricamente, sensibilidad y especificidad elevadas	Escasa disponibilidad y estandarización Resultados variables hasta la fecha

ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; LBA, lavado broncoalveolar; TC, tomografía computarizada; VDFE, valoración de la deglución con fibroendoscopia.
Modificada de Boesch RP, Daines C, Willging JP y cols.: Advances in the diagnosis and management of chronic pulmonary aspiration in children, Eur Respir J *28:847-861, 2006; y Tutor JD, Gosa MM: Dysphagia and aspiration in children,* Pediatr Pulmonol *47(4):321-337, 2012.*

buscar alteraciones anatómicas, como anillos vasculares, estenosis, hernia hiatal o fístula traqueoesofágica. También aporta información cualitativa sobre la motilidad esofágica y, cuando se amplía, sobre el vaciado gástrico. Sin embargo, debido principalmente al tiempo de visualización muy breve, el esofagograma es bastante poco sensible y específico para la aspiración y la ERGE. Generalmente se considera que el método de referencia para evaluar el mecanismo de la deglución es un tránsito baritado modificado con videorradioscopia (estudio deglutorio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

videorradioscópico). Preferiblemente este estudio se debe realizar con la ayuda de un especialista en nutrición infantil y de un cuidador para intentar simular la técnica habitual de alimentación del niño. Éste debe estar sentado en la posición normal para comer, y se ofrecen diversas consistencias de bario o alimentos impregnados en bario. Este estudio es más sensible para ver aspiración que la evaluación de cabecera y que el estudio deglutorio con bario tradicional. La sensibilidad del estudio deglutorio con bario modificado es tan elevada que en ocasiones permite detectar una aspiración en pacientes sin trastornos respiratorios aparentes.

La gammagrafía gastroesofágica con «leche» ofrece ventajas teóricas sobre la esofagografía baritada: es más fisiológica y proporciona una mayor ventana de visualización que el esofagograma con bario para la detección de la aspiración y la ERGE. Sin embargo, se ha visto que este estudio tiene una sensibilidad baja y ofrece relativamente poco detalle anatómico. Otro estudio gammagráfico, denominado «salivograma», también puede ser útil para evaluar la aspiración del contenido esofágico. Cuando un profesional con experiencia realiza esta prueba su sensibilidad es comparable a la del estudio deglutorio con bario modificado. Se ha visto que la valoración de la deglución mediante fibroendoscopia es útil en adultos y en algunos niños y permite observar directamente la deglución, sin exposición a la radiación. La reacción del niño a la colocación del endoscopio puede alterar la valoración del funcionamiento, dependiendo de su grado de comodidad y de colaboración.

El aspirado traqueobronquial también se puede analizar en muchos procesos para descartar una aspiración. Cuando el paciente tiene una vía respiratoria artificial es útil emplear un colorante oral y la evaluación visual de las secreciones traqueales. Esta prueba no se debe hacer de forma crónica, como en las tomas a través de la sonda, debido a la posible toxicidad del colorante. Cuando se utiliza esta prueba de forma aguda, el mejor método es colocar algunas gotas de colorante en la lengua del paciente y posteriormente aspirar la vía respiratoria en los minutos siguientes. La cuantificación de los macrófagos alveolares cargados de lípidos en el aspirado bronquial es una prueba sensible para detectar aspiración en niños, aunque tiene resultados falsamente positivos, sobre todo cuando existe obstrucción endobronquial o se han usado lípidos intravenosos, o si ha habido sepsis y hemorragia pulmonar. También se pueden analizar los lavados bronquiales para buscar diversas sustancias alimentarias, como lactosa, glucosa, fibra alimentaria y antígenos de la leche, así como pepsina. No se ha estudiado bien la especificidad y la sensibilidad de estas pruebas.

TRATAMIENTO

Si la aspiración crónica se asocia a otra enfermedad médica de base, el tratamiento debe orientarse a dicho trastorno. El nivel de morbilidad debido a las complicaciones respiratorias debería determinar el nivel de la intervención. Con frecuencia la disfagia más leve se puede tratar cambiando la posición del niño mientras come, limitando la textura de las comidas a aquellas que se toleraron mejor en el esofagograma con bario modificado (generalmente comidas más espesas) o reduciendo la cantidad en cada toma. Actualmente no hay datos sobre la conveniencia de restringir la ingesta oral de agua en niños cuya aspiración está formada principalmente por líquidos poco densos. Se puede utilizar alimentación por sonda nasogástrica de forma temporal durante períodos de disfunción transitoria de las cuerdas vocales o de otra causa de disfagia. La alimentación pospilórica también puede ser útil, sobre todo si existe reflujo gastroesofágico, aunque esto no elimina el reflujo. Se pueden plantear varias opciones quirúrgicas. Aunque en ocasiones predispone a la aspiración, la traqueostomía (v. cap. 385.1) puede ser útil porque mejora la higiene bronquial y la posibilidad de succionar el material aspirado. Se ha mostrado que el uso de una válvula unidireccional (Passy-Muir) en un tubo de traqueostomía mejora la deglución. La fundoplicatura con una sonda de alimentación mediante gastrostomía o yeyunostomía reduce la probabilidad de ERGE inducida por la aspiración, aunque con frecuencia persistirán las neumonías de repetición por la disfagia y la posible aspiración de las secreciones de las vías respiratorias altas. El tratamiento médico con anticolinérgicos, como el glucopirrolato o escopolamina, puede reducir de forma significativa la morbilidad por aspiración de saliva, pero con frecuencia tiene efectos adversos. Se pueden plantear opciones quirúrgicas agresivas, como resección de las glándulas salivales, ligadura de sus conductos, desconexión laringotraqueal y desconexión esofagogástrica, en los casos graves que no responden. Aunque habitualmente se reserva a los casos más graves, el tratamiento quirúrgico puede mejorar significativamente la calidad de vida y facilitar el tratamiento de algunos pacientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **399**

Neumopatías inmunitarias e inflamatorias

399.1 Neumonitis por hipersensibilidad

Kevin J. Kelly

La neumonitis por hipersensibilidad (NH), también llamada de forma correcta *alveolitis alérgica extrínseca* porque el agente desencadenante casi siempre se inhala desde el entorno, es un complejo síndrome de mecanismo inmunitario de los alveolos pulmonares y el intersticio. Para describir la NH hay numerosos nombres de enfermedad específicos basados en el origen del antígeno responsable que se inhala. El reconocimiento temprano de los síntomas y signos permite la reversión completa de la enfermedad sin consecuencias adversas a largo plazo si se detecta y elimina la fuente de la exposición. Si no se detecta la enfermedad precozmente se pueden producir cambios pulmonares crónicos e irreversibles, con síntomas persistentes en el paciente.

ETIOLOGÍA

Las fuentes más frecuentes de agentes que producen NH incluyen aerosoles agrícolas, antígenos proteicos inhalados de origen animal, antígenos de microorganismos de origen bacteriano, micótico o protozoario, y productos químicos de peso molecular bajo y alto (tabla 399-1). Aunque un gran número de agentes responsables se asocia a *enfermedades laborales* en las que no trabajan habitualmente los niños, hay muchas fuentes de antígenos similares en el entorno no laboral, y puede haber exposiciones ocupacionales en adolescentes, que causan las mismas enfermedades. Además de la NH, los mismos antígenos pueden producir asma alérgica o bronquitis crónica, tal y como se ve con proteínas de origen animal, líquidos de trabajo con metales contaminados, y otros antígenos inhalados.

Las fuentes primarias de NH en niños se han debido a la exposición a **aves como mascotas** (o plumas en la ropa de cama), como periquitos, canarios, cotorras y cacatúas, o a contaminación del hogar por antígenos de paloma por criadores domésticos o contaminación. Los humidificadores y los jacuzzi son conocidos por su contaminación por **organismos termófilos**, además del complejo de *Mycobacterium avium*. El moho por inundaciones previas o por condensación de humedad representa un problema al que se enfrentan los médicos con una frecuencia cada vez mayor por la edificación de hogares con ventilación inadecuada y recambio insuficiente de aire. Se pueden ver enfermedades alérgicas como asma, rinitis crónica y NH por la exposición a estas mismas fuentes. Algunos familiares pueden tener síntomas de asma o rinitis, mientras que otros pueden tener NH.

CLASIFICACIÓN Y PATOGENIA

Tradicionalmente se ha dividido la NH en aguda, subaguda y crónica. Esta clasificación surgió antes de disponerse de modalidades diagnósticas más refinadas como **tomografía computarizada de alta resolución (TCAR)** de los pulmones, y pruebas diagnósticas inmunológicas mejoradas en el **lavado broncoalveolar (LBA).** Es difícil distinguir la enfermedad crónica de la subaguda porque no hay criterios distintivos claros, aunque el diagnóstico de NH en cualquier fase debe llevar al médico a recomendar intervenciones muy específicas para la mejoría.

booksmedicos.org

Bibliografía

Celedón JC, Litonjua A, Ryan L, et al: Bottle feeding in the bed or crib before sleep time and wheezing in early childhood, *Pediatrics* 110:1-5, 2002.

Heuschkel RB, Fletcher K, Hill A, et al: Isolated neonatal swallowing dysfunction: a case series and review of the literature, *Dig Dis Sci* 48:30-35, 2003.

Hoving MF, Brand PL: Causes of recurrent pneumonia in children in a general hospital, *J Paediatr Child Health* 49(3):E208-E212, 2013.

Kyzima Strowd L, Pillsbury D, Valley T, et al: Dysphagia dietary guidelines and the rheology of nutritional feeds and barium test feeds, *Chest* 133(6):1397-1401, 2008.

Reilly BK, Katz ES, Misono AS, et al: Utilization of lipid laden macrophage index in evaluation of aerodigestive disorders, *Laryngoscope* 121(5):1055-1059, 2011.

Srivastava R, Downey EC, O'Gorman M, et al: Impact of fundoplication versus gastrojejunal feeding tubes on mortality and in preventing aspiration pneumonia in young children with neurologic impairment who have gastroesophageal reflux disease, *Pediatrics* 123:338-345, 2009.

Tutor JD, Gosa MM: Dysphagia and aspiration in children, *Pediatr Pulmonol* 47(4):321-337, 2012.

Wallis C, Ryan M: Assessing the role of aspiration in pediatric lung disease, *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 25(3), 2012.

Weir K, McMahon S, Barry L, et al: Clinical signs and symptoms of oropharyngeal aspiration and dysphagia in children, *Eur Respir J* 33:604-611, 2009.

Weir K, McMahon S, Chang AB: Restriction of oral intake of water for aspiration lung disease in children, Cochrane Database Syst Rev (9):CD005303, 2012.

Weir KA, McMahon S, Taylor S, et al: Oropharyngeal aspiration and silent aspiration in children, *Chest* 140(3):589-597, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 399-1 Fuentes de antígenos asociadas a causas específicas de neumonitis por hipersensibilidad

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD	FUENTE DE ANTÍGENOS
Alveolitis del reactivo de Pauli	Sulfato de diazobenceno sódico
Bagazosis (moho en la caña de azúcar prensada)	*Thermoactinomyces sacchari* *Thermoactinomyces vulgaris*
Bisinosis («pulmón marrón») (no está claro si es una causa verdadera de neumonitis por hipersensibilidad; es frecuente el asma)	Polvo de los molinos de algodón (áreas de cardado e hilado del algodón, el lino y el cáñamo húmedo)
Ducha no ventilada	*Epicoccum nigrum*
Enfermedad de la corteza de arce (corteza de arce mohosa)	*Cryptostroma corticale*
Enfermedad del consumidor de polvo de hipófisis	Proteínas de hipófisis bovina o porcina pulverizada y seca
Enfermedad del recortador de madera (recortes de madera contaminados)	Géneros *Rhizopus* y *Mucor*
Enfermedad del trabajador con malta (cebada mohosa)	*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus clavatus*
Enfermedad del trabajador con pulpa de madera (roble y arce)	Género *Penicillium*
Fiebre de los patos	Plumas, proteínas séricas
Fiebre del humidificador	*Thermoactinomyces (T. vulgaris, T. sacchari, T. candidus)* *Klebsiella oxytoca* *Naegleria gruberi* *Acanthamoeba polyphaga* *Acanthamoeba castellani*
Heno, grano y forraje mohoso (pulmón de granjero)	Actinomicetos termófilos Hongos (p. ej., *Aspergillus umbrosus*)
Licoperdonosis (*Lycoperdon,* bejín)	Esporas de bejín
Neumonitis del serrín (serrín de roble, cedro y caoba, pulpa de pino y pícea)	Género *Alternaria* *Bacillus subtilis*
Neumonitis por concha de madreperla	Conchas de madreperla
Neumonitis por hipersensibilidad por concha de moluscos	Concha de caracola
Neumonitis por hipersensibilidad química	Diisocianato de difenilmetano (MDI) Diisocianato de tolueno (TDI)
Neumonitis por sótanos contaminados (aguas residuales)	*Cephalosporium*
Neumonitis veraniega	*Trichosporon cutaneum*
Piretro (pesticida)	Piretro
Polvo de esparto (moho en el polvo de la escayola)	*Aspergillus fumigatus* Actinomicetos termófilos
Pulmón copto (pulmón del manipulador de momias)	Envolturas textiles de las momias
Pulmón de jacuzzi (agua nebulizada; moho en el techo y alrededor de la bañera)	Género *Cladosporium* Complejo de *Mycobacterium avium*
Pulmón de la pudrición por hongos	*Merulius lacrymans*
Pulmón de molinero (grano contaminado con polvo)	*Sitophilus granarius* (gorgojo del trigo)
Pulmón de murciélago (deyecciones de murciélago)	Proteínas séricas de murciélago
Pulmón de resinas epoxi	Anhídrido ftálico (resina epoxi calentada)
Pulmón del clasificador de patatas (heno mohoso alrededor de las patatas)	Actinomicetos termófilos *T. vulgaris* *Faenia rectivirgula* Género *Aspergillus*
Pulmón del compostador	*T. vulgaris* Género *Aspergillus*
Pulmón del cortador de pimentón (vainas de pimentón mohosas)	*Mucor stolonifer*
Pulmón del criador de aves (periquitos, cotorras, palomas)	Deyecciones, plumas, proteínas séricas
Pulmón del criador de canarios	Proteínas séricas
Pulmón del criador de pavos	Proteínas séricas (derivados del pavo)
Pulmón del cultivador de tabaco	Género *Aspergillus* *Scopulariopsis brevicaulis*
Pulmón del cultivador de té	Plantas de té
Pulmón del impresor de biblias	Agua para composición tipográfica mohosa
Pulmón del lavador de queso (queso mohoso)	*Penicillium casei* *Aspergillus clavatus*
Pulmón del medidor de grano	Grano de cereal *(Sporobolomyces)* Polvo de cereal (mezcla de polvo, sílice, hongos, insectos y ácaros)
Pulmón del operario de máquinas	*Pseudomonas fluorescens* Líquido de trabajo con metales aerosolizado
Pulmón del peletero (coser pieles; polvo de piel de animales)	Piel de animales
Pulmón del pulverizador de viñedos	Sulfato de cobre (mezcla bordelesa)
Pulmón del socorrista	Endotoxina nebulizada por aerosoles de piscinas y fuentes
Pulmón del tejado de paja (cabañas en Nueva Guinea)	*Saccharomonospora viridis* (hierbas y hojas muertas)
Pulmón del trabajador con aves de corral (enfermedad del desplumador)	Proteínas séricas (derivados del pollo)
Pulmón del trabajador con café	Polvo de los granos de café
Pulmón del trabajador con detergente (pulmón del jabón en polvo)	Enzimas de *Bacillus subtilis*
Pulmón del trabajador con harina de pescado	Harina de pescado
Pulmón del trabajador con setas	Esporas de champiñón Actinomicetos termófilos
Pulmón del trabajador con terciopelo	Desconocido (¿fibra de terciopelo de nilón, ácido tánico, almidón de patata?)
Pulmón del trabajador de laboratorio (ratas, jerbos)	Orina, suero, piel, proteínas
Pulmón del usuario de saunas	Género *Aureobasidium*, otras fuentes
Pulmón del vinatero (moho de las uvas)	*Botrytis cinerea*
Secoyosis (serrín mohoso)	*Graphium* *Pullularia* Género *Trichoderma* *Aureobasidium pullulans*
Suberosis (serrín de corcho mohoso)	*Thermoactinomyces viridis* *Penicillium glabrum* Conidios de *Aspergillus*
Tapicería (filamento de nilón, algodón/poliéster y adhesivo de látex)	Hongos productores de aflatoxina, género *Fusarium*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 399-2 Criterios utilizados para el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad

1. Identificación de la exposición a los antígenos responsables mediante:
   - Antecedente médico de exposición al antígeno sospechoso en el entorno en el que vive el paciente
   - Las evaluaciones en el entorno confirman la presencia de un antígeno desencadenante
   - La identificación de respuestas inmunitarias específicas (anticuerpos precipitínicos séricos de tipo inmunoglobulina G frente al antígeno identificado) es indicativa de la posible causa, pero de manera aislada no es suficiente para confirmar un diagnóstico
2. Hallazgos clínicos, radiográficos o fisiológicos compatibles con neumonitis por hipersensibilidad:
   - Síntomas y signos respiratorios y muchas veces constitucionales
     - Crepitantes en la auscultación torácica
     - Pérdida de peso
     - Tos
     - Disnea
     - Fiebre episódica
     - Sibilancias
     - Astenia

   NOTA: Estos hallazgos son especialmente indicativos de neumonitis por hipersensibilidad cuando aparecen o empeoran varias horas después de la exposición al antígeno.
   - Opacidades reticulares, nodulares o en vidrio esmerilado en la radiografía de tórax o la TC de alta resolución
   - Alteraciones en las siguientes pruebas funcionales respiratorias
     - Espirometría (patrón restrictivo, obstructivo o mixto)
     - Volúmenes pulmonares (bajos o altos)
     - Reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono
     - Alteración del intercambio gaseoso, en reposo o con el ejercicio (reducción de la presión parcial de oxígeno arterial en la gasometría o la pulsioximetría)
3. Linfocitosis en el lavado broncoalveolar:
   - Habitualmente con cociente CD4:CD8 bajo (es decir, CD8 es mayor de lo normal)
   - La estimulación de los linfocitos por el antígeno responsable da lugar a proliferación y síntesis de citocinas
4. Respuesta anómala a la prueba de provocación inhalatoria con el antígeno responsable:
   - Repetición de la exposición al entorno
   - Provocación inhalatoria con el antígeno sospechoso (prácticamente no se realiza en la actualidad por el riesgo de empeoramiento de la enfermedad)
5. Estudio anatomopatológico con cambios compatibles con neumonitis por hipersensibilidad por uno de estos hallazgos:
   - Granulomas no caseificados poco formados (la mayoría de las veces cerca del epitelio respiratorio, donde se deposita el antígeno responsable)
   - Infiltrado por células mononucleares en el intersticio pulmonar

La NH se caracteriza como 1) aguda no progresiva e intermitente, 2) aguda progresiva e intermitente, 3) crónica no progresiva y 4) crónica progresiva (tabla 399-2).

La sensibilidad de los criterios completos es menor de lo deseado porque no todos los pacientes tienen una radiografía anormal o precipitinas positivas frente al antígeno responsable. La especificidad de los criterios también puede ser problemática. El cribado de la neumopatía del criador de palomas en una cohorte de criadores de palomas mostrará que el 30% o más de éstos tienen precipitinas de tipo inmunoglobulina (Ig) G contra los antígenos de las deyecciones de palomas, mientras que tan sólo un pequeño número tendrá la enfermedad. Es probable que haya factores genéticos y epigenéticos aún por descubrir que determinen quién presenta la enfermedad.

El diagnóstico de NH es seguro cuando se identifica una exposición conocida con una respuesta inmunitaria frente al antígeno responsable; la anamnesis y la exploración física son anormales; y el análisis del LBA y la biopsia pulmonar son anormales. Algunos médicos han evitado la biopsia pulmonar cuando se produce un agregado de casos y ya hay un paciente con biopsia anormal.

Tabla 399-3 Datos de la historia clínica que llevan a un diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad

Neumonía recurrente
Neumonía después de exposiciones repetidas (semana, estación, situación)
Tos, fiebre y síntomas torácicos después de cambiar de trabajo o de hogar
Tos, fiebre o sibilancias después de volver al colegio o sólo en el colegio
Exposición a mascotas (especialmente aves que desprenden polvo, como palomas, canarios, ninfas y cacatúa)
Exposición a contaminantes aviarios (p. ej., infestación de palomas)
Exposición en una granja a aves y heno
Antecedente de contaminación de aguas a pesar de la limpieza habitual
Uso de jacuzzi, sauna o piscina
Otros familiares o compañeros de trabajo con síntomas recurrentes similares
Mejoría después de un cambio transitorio de entorno (p. ej., vacaciones)

Los mecanismos inmunitarios implicados incluyen los cambios morfológicos que se ven en la enfermedad mediada por inmunocomplejos, especialmente en la fase aguda, acompañados por activación del complemento, seguida por una respuesta de hipersensibilidad diferida. En la fase aguda de la enfermedad hay alveolitis con infiltrado celular mixto con linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y neutrófilos. La exposición continua lleva a la formación de granulomas no caseificados laxos situados cerca de los bronquiolos respiratorios o terminales. Cuando se realiza una biopsia (transbronquial o quirúrgica) es fundamental que el anatomopatólogo sepa que se sospecha NH, porque hay otras **neumopatías intersticiales** que producen granulomas similares con diferencias sutiles de localización dependiendo de su origen.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La exposición intensa al antígeno responsable puede producir **NH aguda.** Ésta es la forma más frecuente de exposición, aunque todavía no se reconoce con frecuencia. Los síntomas se confunden con los de una enfermedad bacteriana o vírica, lo que lleva al tratamiento con antibióticos. De 4 a 6 horas después de la exposición es frecuente el inicio súbito de tos, tirantez torácica, disnea, fiebre, escalofríos y astenia (tabla 399-3). Algunas veces se auscultan sibilancias en la exploración inicial. Otras veces puede haber taquipnea con crepitantes finos en las bases pulmonares. Sin embargo, la auscultación puede ser normal en esta fase. Cuando hay **enfermedad subaguda recurrente** los síntomas se hacen progresivos con pérdida de peso, pérdida de apetito y tos productiva. Cuando la NH se hace crónica y progresiva, el paciente presenta acropaquias en los dedos de las manos, acompañadas por los síntomas persistentes que se han señalado más arriba, todo lo cual indica un deterioro del estado del paciente. Si la enfermedad avanza hasta fibrosis intersticial, los síntomas tienden a no responder al tratamiento e indican un estado en el que aumenta el riesgo de muerte. En esta fase es difícil distinguir la alteración anatomopatológica de la **fibrosis pulmonar idiopática.**

PRUEBAS DE LABORATORIO

La mayoría de los hallazgos de laboratorio anormales en la neumonitis por hipersensibilidad son inespecíficos y representan datos de marcadores inflamatorios activados o lesión pulmonar. También puede haber elevación inespecífica de las inmunoglobulinas, la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva. Se pueden detectar inmunocomplejos circulantes. Puede haber elevación de la lactato deshidrogenasa si hay inflamación pulmonar, y se normaliza cuando responde al tratamiento.

Las precipitinas séricas de tipo IgG frente al agente responsable a menudo son positivas, teniendo en cuenta varias advertencias. Las fuentes de antígenos comerciales de aves y otros animales pueden no contener antígeno suficiente para la precipitación. Algunos laboratorios

booksmedicos.org

que realizan con poca frecuencia estas pruebas suelen tener resultados falsamente negativos que probablemente se deban a que los antígenos comerciales carecen de los epítopos adecuados para su precipitación. Es fundamental que se utilicen laboratorios familiarizados con la realización de estas pruebas. Estos laboratorios muchas veces reconocen la utilidad de procesar directamente los antígenos procedentes de la fuente ambiental como sustrato para su precipitación con el suero del paciente. No están justificadas las pruebas cutáneas para detectar enfermedad mediada por IgE salvo que haya datos de alteraciones pulmonares mixtas, como asma y opacidades pulmonares intersticiales.

El LBA es una de las pruebas más sensibles, y es muy útil porque confirma el diagnóstico de NH. En el LBA se ve linfocitosis, que habitualmente es mayor del 50% de las células recuperadas, lo cual debe alertar al médico sobre la posibilidad de una NH. Puede haber linfocitosis en el LBA en la sarcoidosis, la fibrosis pulmonar idiopática, la neumonía organizativa criptógena, la beriliosis, la neumopatía de los trabajadores con granito, la neumonía por amiodarona, el linfoma y la histiocitosis de células de Langerhans. En todas las muestras de LBA se deben realizar mediciones de citometría de flujo de los marcadores de linfocitos T (CD3, CD4 y CD8 como mínimo). El fenotipo predominante de la linfocitosis es CD3+/CD8+/CD56+/CD57+/CD10−. En la circulación normal los linfocitos con marcadores CD4 predominan con un cociente de aproximadamente 2:1 en relación con los linfocitos CD8. En el compartimento pulmonar con NH este cociente pasa a ser aproximadamente igual o inferior a 1 (CD4:CD8 ≤1), con aumento de los linfocitos CD8 o disminución de los linfocitos CD4. Este cociente ayuda al médico a hacer el diagnóstico de NH. Esto contrasta claramente con lo que ocurre en otras enfermedades granulomatosas linfocíticas, como la sarcoidosis, en la que el cociente CD4:CD8 es ≥2, o la fibrosis pulmonar asociada a enfermedades del tejido conjuntivo. La neumonía organizativa criptógena, infrecuente en niños, también se puede manifestar con un cociente CD4:CD8 ≤1 en el LBA, e inicialmente se puede confundir con la NH.

Biopsia pulmonar

La biopsia pulmonar es necesaria para confirmar el diagnóstico de NH cuando no están presentes elementos fundamentales, como exposición a antígenos, historia clínica atípica, exploración física característica y linfocitos CD8+ en el LBA. La biopsia pulmonar abierta es muchas veces la técnica de elección en niños pequeños por la dificultad de obtener de manera segura cantidades satisfactorias de tejido mediante biopsia transbronquial. Los motivos habituales para realizar biopsias pulmonares son falta de precipitinas séricas positivas frente al antígeno responsable y falta de antecedente de exposición. Es fundamental informar al anatomopatólogo de la sospecha de NH, para que pueda interpretar correctamente los hallazgos.

En el estudio histológico se ven granulomas no caseificados poco formados cerca de los bronquiolos respiratorios y terminales, con células gigantes multinucleadas. Esto contrasta claramente con los granulomas de la sarcoidosis, que están bien formados. Hay un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas en las paredes alveolares, con un patrón predominantemente broncocéntrico. La fibrosis de la región peribronquiolar confirma el diagnóstico de NH. Un hallazgo característico es la presencia de histiocitos grandes con citoplasma espumoso en los alveolos y el intersticio.

Radiología

La radiografía de tórax casi siempre precede al uso de la TCAR de tórax en niños por la necesidad de sedación y las ocupaciones sobre el riesgo de la dosis de radiación por la TCAR. La radiografía simple muchas veces muestra un aspecto en vidrio esmerilado de predominio intersticial, situado predominantemente en los campos pulmonares superiores y medios. En fases tempranas de la progresión de la enfermedad es habitual que el radiólogo interprete la radiografía de tórax como normal. En fases tardías de la enfermedad puede ser llamativa la fibrosis intersticial asociada a disnea progresiva, hipoxemia con aire ambiente e incluso acropaquias. Habitualmente no hay ensanchamiento mediastínico por linfadenopatía; cuando está presente, los ganglios linfáticos son más llamativos a lo largo de las vías respiratorias cerca de la carina, lo que sugiere que la fuente de antígenos es inhalada y que el sistema inmunitario responde contra ella.

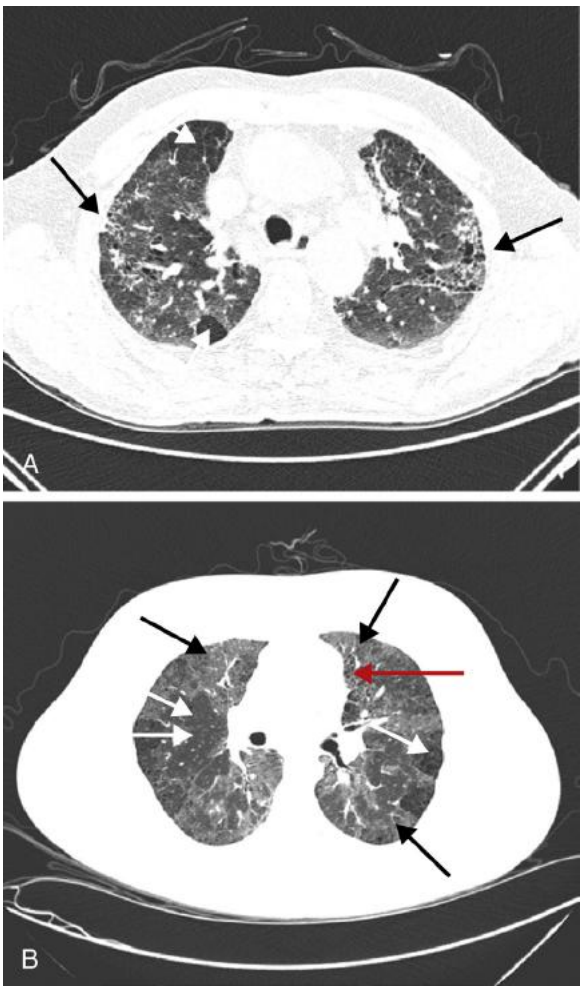

Figura 399-1 Hallazgos radiológicos en la neumonitis por hipersensibilidad subaguda (A) y crónica (B). **A,** Fibrosis intersticial *(flechas negras)* y cambios enfisematosos *(flechas blancas)* en la NH crónica con NH subaguda superpuesta. **B,** Opacidades en vidrio esmerilado *(flechas negras)*, perfusión en mosaico *(flechas blancas)* y fibrosis *(flecha roja)* en la NH crónica producida por la exposición a palomas. *(De Douglass JA, Sandrini A, Holgate ST, O'Hehir RE. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and hypersensitivity pneumonitis. En Adkinson AF, editor:* Middleton's allergy principles and practice, *Filadelfia, 2014, Elsevier, fig. 61-5.)*

Los hallazgos clásicos de opacidades en los campos medios y superiores con aspecto en vidrio esmerilado y nodularidad en la TCAR, en presencia de los hallazgos de la NH en la exploración física (crepitantes pulmonares, tos y disnea), y linfocitosis en el LBA, casi son suficientes para hacer el diagnóstico (fig. 399-1). Estos hallazgos deben llevar al médico a identificar la exposición para confirmar el diagnóstico y eliminar el antígeno responsable. Sin tratamiento, la respuesta inflamatoria progresiva produce atrapamiento aéreo, panalización, enfisema y fibrosis leve en el estado crónico. Es en esta última fase cuando es difícil diferenciarla de la fibrosis pulmonar idiopática y la fibrosis intersticial inespecífica. Se ha puesto en duda si existe la fibrosis pulmonar idiopática verdadera en niños cuando se encuentran focos de fibroblastos en la biopsia con fibrosis intersticial usual.

Provocación antigénica inhalatoria

La provocación inhalatoria se puede realizar mediante dos métodos: 1) repetir la exposición del paciente al entorno en el que está presente el antígeno sospechoso, y 2) provocación inhalatoria directa en el hospital con el material recogido en la fuente en la que se sospecha que está el antígeno. Dado que el segundo método ha producido empeoramientos graves de la enfermedad en algunas personas, se desaconseja su uso (v. cap. 399.2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Se pueden ver dos respuestas anormales. La mayoría de las veces, cuando la NH no se acompaña de asma, los síntomas se producen 6-12 horas después de la provocación directa en el hospital o de la repetición de la provocación en la fuente del antígeno. En estas pruebas se replican algunos o todos los síntomas que se observan en el síndrome inicial con fiebre, disnea, astenia y crepitantes en la auscultación pulmonar. En las muestras de sangre extraídas antes de la provocación y durante estos síntomas muchas veces se ve aumento del recuento de neutrófilos en comparación con la situación inicial. En las pruebas funcionales respiratorias se ve disminución de la **capacidad vital forzada** y a menudo disminución asociada del **volumen espiratorio máximo en 1 segundo (VEMS),** con un cociente VEMS: capacidad vital forzada estable o elevado. Este deterioro del funcionamiento pulmonar se puede acompañar de hipoxemia, además de **disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (CDCO).** Para ver el efecto completo, el ejercicio durante este período puede producir una disminución considerable de la oxigenación a pesar de una presión parcial de oxígeno en la gasometría arterial y una pulsioximetría en reposo normales. Este hallazgo indica el inicio de una neumopatía restrictiva progresiva. Algunos pacientes también pueden tener reducción temprana y tardía de VEMS, como ocurre en la provocación con alérgenos en el asma. En esta reacción dual también disminuye la capacidad vital forzada, y muchas veces se acompaña de fiebre y leucocitosis.

TRATAMIENTO

El control de la exposición ambiental al antígeno responsable es fundamental para curar la NH, y sigue siendo el método ideal para el tratamiento y la prevención de las recurrencias. Es importante el asesoramiento sobre el riesgo para los niños de la exposición a aves y ropas de cama con plumas, otros antígenos ambientales, aerosoles biológicos o polvos agrícolas que se sabe que inducen NH. La fuente del antígeno y el tipo de antígeno parecen afectar a la respuesta al tratamiento y el pronóstico a largo plazo. Las personas de mayor edad que contraen pulmón de granjero probablemente se recuperen con un defecto residual permanente mínimo, mientras que las personas que tienen el pulmón del criador de aves por antígenos producidos por palomas tienen peor pronóstico, especialmente si se detecta fibrosis en la biopsia pulmonar. El pediatra debe aconsejar, en los términos más insistentes, la eliminación de la fuente de antígenos del entorno del niño afectado. Ésta puede llegar a ser una dificultad extraordinaria por las diversas circunstancias vitales de los niños y la falta de control independiente del entorno en el que viven.

Además, los pediatras deben estar familiarizados con las recomendaciones sobre el mantenimiento de los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado, además de los humidificadores y vaporizadores. El drenaje diario, la eliminación de residuos y la limpieza habitual con peróxido de hidrógeno o lejía ayudan a que los humidificadores y vaporizadores estén libres de los patógenos perjudiciales que producen NH.

Los glucocorticoides a una dosis de 0,5-1 (mg/kg)/día de prednisona o equivalente reducirán la respuesta inflamatoria e inmunitaria en los pulmones. En ensayos comparativos en adultos se ha visto que el tratamiento durante 4 semanas es tan eficaz como durante 12 semanas. La eliminación del antígeno por sí sola es suficiente para normalizar el funcionamiento pulmonar en la mayoría de los pacientes, aunque los síntomas y el funcionamiento pulmonar vuelven a los valores normales más rápidamente cuando se utilizan glucocorticoides. Debido a la rápida reversión de los síntomas, a veces no se presta atención a la corrección del entorno cuando la familia ve una mejoría antes de eliminar la fuente del antígeno.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

399.2 Neumopatías ocupacionales y ambientales

Kevin J. Kelly

Las neumopatías ocupacionales y ambientales constituyen una proporción de la asistencia en pediatría de atención primaria, urgencias pediátricas y otras especialidades pediátricas mayor de lo que reconocen la mayoría de los pediatras. Aunque las neumopatías ocupacionales y ambientales incluyen el **asma ocupacional,** el **síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias (SDRVR),** las NH, la neumopatía por inhalación de metales pesados, la beriliosis y la contaminación ambiental, este capítulo se centra en el asma ocupacional y el SDRVR. La beriliosis tiene propensión a formar granulomas (v. cap. 399.3). Aunque algunas enfermedades se ven con regularidad, el médico no siempre tiene en consideración la importancia que tiene un puesto de trabajo a tiempo parcial, el colegio, la guardería, la casa de los vecinos, el alojamiento de múltiples familias y los entornos de interior y exterior como causa de los síntomas y signos del paciente.

El gran conjunto de exposiciones que se ha visto que producen enfermedad pulmonar es sobrecogedor, de manera que la inhalación de harina o de líquidos para la limpieza del hogar produce asma, la exposición al diacetilo de las palomitas de maíz para microondas produce bronquiolitis obliterante, y la exposición a los organismos termófilos del moho produce neumonitis por hipersensibilidad. Las neumonías eosinófilas agudas asociadas al nuevo inicio del tabaquismo y la inhalación química de 1,1,1-tricloroetano precisan un elevado índice de sospecha y líneas de interrogatorio específicas. El contacto con un mismo antígeno en un entorno laboral, escolar, domiciliario o del exterior puede producir diferentes manifestaciones de la enfermedad por factores del anfitrión, dosis de exposición y susceptibilidad genética. Uno de los ejemplos más importantes es un estudio de trabajadores que inhalaban líquido para el trabajo con metal, que dio lugar a la aparición de asma, NH, bronquitis crónica o ningún síntoma en absoluto, en todos los casos con una exposición similar. La evaluación inmunitaria en algunas exposiciones ha mostrado respuestas inmunitarias similares en personas diferentes, aunque con una amplia variedad de provocación de enfermedad. Cuando **proteínas de elevado peso molecular** producen asma, el inicio de los síntomas pulmonares muchas veces es precedido por síntomas de rinoconjuntivitis. La historia clínica en las neumopatías laborales y ambientales se realiza valiéndose de un recurso mnemotécnico (WHACOS) (tabla 399-4).

Es importante recordar que en los pacientes con enfermedad ocupacional o ambiental hay una demora entre la exposición y el inicio de los síntomas. En el asma ocupacional puede haber una respuesta inmediata en las 1-2 horas siguientes a la exposición, que se manifiesta como disminución del funcionamiento pulmonar, específicamente del **VEMS.** Habitualmente el funcionamiento pulmonar vuelve a la normalidad espontáneamente, salvo que se produzca una exposición persistente. En algunos pacientes no hay reducción inmediata del funcionamiento pulmonar, sino que tienen una respuesta diferida 4-6 horas después de la exposición. Los médicos pueden aprovechar esta alteración fisiológica del asma laboral y ambiental realizando una espirometría antes y después del trabajo o de la escuela, o mediciones del flujo máximo cada hora durante la exposición y después de la misma. Como los trabajadores y los niños en edad escolar tienen períodos de exposición prolongados seguidos por varios días sin exposición, es útil el uso de pruebas funcionales respiratorias más el estudio de la hiperreactividad bronquial. Las pruebas funcionales respiratorias antes de empezar a trabajar el lunes de una semana de trabajo típica pueden ser normales. El viernes de una semana

Tabla 399-4 Recurso mnemotécnico WHACOS para la entrevista médica con pacientes, compañeros de trabajo y familiares cuando se sospecha una neumopatía ambiental u ocupacional

W	¿Qué (*what*) hace usted?
H	¿Cómo (*how*) hace lo que hace?
A	¿Son los síntomas *agudos* o *crónicos*?
C	¿Algún *compañero de trabajo,* familiar, compañero de clase o amigo tiene los mismos síntomas?
O	¿Tiene alguna afición, viaje o exposición animales/mascotas fuera (*outside*) del colegio o del trabajo?
S	¿Está usted *satisfecho* con el trabajo o el colegio?

booksmedicos.org

Bibliografía

Douglass Jo A, Sandrini A, Holgate S, et al: Allergic bronchopulmonary aspergillosis and hypersensitivity pneumonitis. In Adkinson NF, editor: *Middleton's allergy principles and practice*, Philadelphia, 2014, Elsevier, pp 1000-1013.

Fink JN: The use of bronchoprovocation in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis, *J Allergy Clin Immunol* 64:590, 1979.

Girard M, Israel-Assayag E, Cormier Yl: Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis, *Eur Respir J* 37:632-639, 2011.

Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, et al: High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis, *Chest* 134:133, 2008.

Hanak V, Golbin JM, Ryu JH: Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis, *Mayo Clin Proc* 82:812, 2007.

Murayama J, Yoshizawa Y, Ohtsuka M, et al: Lung fibrosis in hypersensitivity pneumonitis. Association with CD4+ but not CD8+ cell dominant alveolitis and insidious onset, *Chest* 104:38, 1993.

Selman M, Pardo A, King TE Jr: Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology, *Am J Respir Crit Care Med* 186:314, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

laboral o escolar típica puede haber disminución del funcionamiento pulmonar basal, y la reactividad bronquial puede haberse hecho más sensible a una menor concentración de histamina, metacolina o manitol. El lunes las pruebas pueden haber vuelto a valores normales o casi normales, sin ningún cambio aparte de la reducción de la exposición.

En el caso de la NH, es frecuente que haya una demora de 4-8 horas entre el momento de la exposición y el inicio de la fiebre, la tos y la disnea. Lamentablemente, el regreso a casa tras una hospitalización por neumonía con cultivo negativo para volver a la fuente de antígenos que producen NH a menudo lleva a la recurrencia completa de los síntomas. Los médicos deben tener un elevado índice de sospecha de NH cuando reaparecen los infiltrados pulmonares poco después de la nueva exposición (v. cap. 399.1).

CLASIFICACIÓN Y PATOGENIA

Las neumopatías laborales y ambientales incluyen numerosos síndromes de neumopatía humana como asma ocupacional, SDRVR, síndrome de enfermedad reactiva de las vías respiratorias superiores, neumonitis por hipersensibilidad (v.cap. 399.1), enfermedad inducida por la contaminación ambiental, neumopatía por inhalación de metales pesados, beriliosis, cáncer de pulmón ocupacional (p. ej., mesotelioma por exposición al amianto), y enfermedad pulmonar obstructiva crónica sin antecedente de tabaquismo. La mayoría de estas enfermedades no son problemáticas en niños, aunque los adolescentes pueden estar expuestos por un trabajo a tiempo parcial o por exposiciones únicas, como ocurre en el SDRVR.

Asma ocupacional y ambiental

Los principios generales del diagnóstico, los síntomas y signos clínicos, el tratamiento y las causas del asma se analizan en el capítulo 144. Las sustancias de elevado peso molecular que causan asma ocupacional y ambiental se pueden caracterizar como alergenos, que normalmente son proteínas y enzimas, inhaladas desde múltiples fuentes (tabla 399-5). Las mismas incluyen diversos animales, marisco, pescado, enzimas (p. ej., *Bacillus subtilis* en detergente de lavandería) y harina de cereales. El asma ocupacional y ambiental también está producido por diversos productos químicos de bajo peso molecular (tabla 399-6). Estos productos químicos son suficientes para inducir una respuesta inmunitaria, aunque habitualmente no es un mecanismo mediado por IgE. Estos productos químicos parecen actuar como haptenos que se unen a proteínas humanas, lo que desencadena una respuesta inmunitaria en el anfitrión humano.

La patogenia del asma en pacientes expuestos a antígenos de elevado peso molecular sigue la experiencia del asma no ocupacional en pacientes en los que la atopia, el sexo, la genética, la concentración del antígeno, la duración de la exposición y otros factores individuales contribuyen a la aparición de la enfermedad. La mayoría de las personas necesitan una concentración y una duración de la exposición suficientes para producir sensibilización al alergeno responsable mediada por anticuerpos IgE, con aparición de hiperreactividad bronquial y enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias. Si la exposición al alergeno es suficiente, esas proteínas pueden dirigir la respuesta inmunitaria hacia un fenotipo de linfocitos T de tipo 2, incluso en pacientes sin disposición atópica previa, como ocurrió en el caso de la alergia al látex, en el que muchas personas no atópicas y pacientes expuestos al alergeno en su asistencia sanitaria personal presentaron alergia ocupacional a múltiples proteínas por el látex de la goma natural. Las personas atópicas son las que más riesgo tienen de presentar alergia al látex. En un estudio longitudinal se vio que los guantes de látex con polvos de talco con elevado contenido en alergenos eran el motivo de la epidemia de alergia al látex y asma ocupacional. El asma ocupacional inducida por múltiples causas persiste en las personas afectadas aproximadamente el 50% de las ocasiones a pesar de la retirada primaria del alergeno sensibilizador.

Síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias y asma inducida por irritantes

El **SDRVR** se manifiesta con la aparición de síntomas respiratorios agudos a los pocos minutos u horas después de un único episodio de inhalación de una *elevada concentración* de un gas, aerosol o humo irritante. En la tabla 399-7 se enumeran los criterios diagnósticos del SDRVR. Después aparecen síntomas de tipo asmático e hiperreactividad de las vías respiratorias, que muchas veces persisten durante períodos prolongados. Al contrario que el asma típica, el SDRVR habitualmente no es reversible con el uso de un broncodilatador. Esto probablemente se deba a la lesión directa del epitelio y a la consiguiente fibrosis submucosa. Se ha estudiado el gas cloro, el ácido acético, el dimetilaminoetanol, los clorofluorocarbonos, la epiclorohidrina y los diisocianatos mediante el diseño experimental de grupos comparativos o en estudios epidemiológicos.

El **asma inducida por irritantes** es una forma muy relacionada de asma debida a la provocación no inmunitaria de hiperreactividad bronquial con obstrucción al flujo aéreo inducida por irritantes químicos a una *concentración baja* después de exposiciones únicas o múltiples. Si los síntomas pulmonares resultantes se producen después de múltiples exposiciones en una fábrica, se denomina *asma de mecanismo no inmunitario.*

No se han caracterizado bien los factores predisponentes a la aparición de SDRVR. La atopia y el tabaquismo pueden aumentar el riesgo de presentar SDRVR cuando la exposición supone la inhalación de productos químicos irritantes. Además de los factores del anfitrión, parece ser importante el tipo de producto químico. Influyen las mayores concentraciones del producto químico y el tipo de producto químico (vapor o aerosoles húmedos); los productos lixiviantes son los agentes que con mayor frecuencia producen SDRVR. Los aerosoles de partícula seca tienen menos probabilidad de producir SDRVR. El análisis de los bomberos del World Trade Center indicó que la presencia de hiperreactividad bronquial antes de la exposición a un producto químico no aumenta el riesgo de que una persona presente SDRVR.

La patogenia del SDRVR sigue un patrón típico. La histología inicial muestra denudación rápida de la mucosa, acompañada de un exudado hemorrágico y fibrinoso submucoso. Posteriormente se produce edema subepitelial con cierta regeneración de la capa epitelial, proliferación de las células basales y parabasales y finalmente áreas de fibrosis. La descamación, la fibrosis subepitelial, el engrosamiento de la membrana basal y la regeneración de las células basales son más llamativos en el SDRVR que en el asma ocupacional. Esto puede explicar la escasa respuesta al tratamiento broncodilatador en este síndrome en comparación con el asma.

Las manifestaciones clínicas del SDRVR y del asma inducida por irritante son diferentes entre sí, sobre todo en cuanto al inicio de los síntomas. Los pacientes con RAD habitualmente pueden señalar el momento exacto de inicio de los síntomas, además del número exacto de horas después de la exposición. Los síntomas son tan intensos que casi el 80% de los pacientes de un estudio acudieron al servicio de urgencias para recibir asistencia. Los síntomas de las vías respiratorias inferiores de tos, disnea, tirantez torácica y sibilancias son manifestaciones llamativas en el SDRVR, y la tos es el más prevalente. Debido a la naturaleza tóxica del producto químico inhalado, se puede predecir que los síntomas de las vías respiratorias inferiores estarán acompañados por un síndrome de las vías respiratorias superiores de quemazón en faringe y nariz. Esta parte del complejo se ha denominado **síndrome de disfunción de la vía respiratoria superior.**

Las personas con asma inducida por irritantes tienen un inicio más insidioso de los síntomas. Debido a la naturaleza recurrente de la exposición a una concentración baja del producto químico, los pacientes pueden no ser capaces de identificar inicialmente el desencadenante subyacente. De manera similar a la rinitis alérgica, los pacientes pueden referir congestión nasal, rinorrea, estornudos, goteo posnasal, irritación ocular e inyección conjuntival. Los síntomas pulmonares incluyen los que se ven habitualmente en las agudizaciones del asma.

La evaluación inicial del paciente con SDRVR o con asma inducida por irritantes habitualmente incluye la anamnesis, la exploración clínica y la pulsioximetría. Debido a la naturaleza aguda del SDRVR, se realiza una radiografía de tórax para descartar otras causas agudas de disnea, como neumonía y edema pulmonar. En la situación ideal, si la dificultad respiratoria del paciente no es intensa, las pruebas funcionales completas con espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión son muy útiles en la evaluación inicial. La falta de alteraciones en la radiografía de tórax inicial confirma al médico que no está indicada una TCAR.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 399-5 Antígenos de peso molecular elevado que se sabe que inducen asma ocupacional o ambiental

OCUPACIÓN O ENTORNO	FUENTE
ANTÍGENOS DE ORIGEN ANIMAL	
Botones de nácar	Polvo de nácar
Carnicero	Serrín de hueso de vaca, cerdo, caspa de cabra
Cazador de ranas	Rana
Cocinero	Carne de vacuno cruda
Curtidor	Caseína (leche de vaca)
Farmacéutico	Glándulas endocrinas
Granjero	Caspa de ciervo, orina de visón
Industria láctea	Suero lácteo, lactoalbúmina
Panadero	Lactoalbúmina
Peluquero	Sericina
Productor de carne de cerdo	Intestino de cerdo (vapor del agua con que se impregna)
Productor de huevos	Proteínas del huevo
Técnico de laboratorio	Albúmina sérica bovina, animal de laboratorio, caspa de simio
Trabajador agrícola	Caspa de vaca
Trabajador con aves de corral	Pollo
Trabajador del marfil	Polvo de marfil
Trabajador en zoo	Aves
Varios	Guano de murciélago
Veterinario	Caspa de cabra
CRUSTÁCEOS, MARISCO, PESCADO	
Fábrica de alimentos derivados del pescado	Crustáceos del género *Gammarus*
Fábrica de enlatado	Pulpo
Granja de ostras	Hoya (gambas o ascidias de granjas de ostras)
Manipulador de marisco en restaurantes	Vieiras y camarones
Pescador	Coral rojo blando, sepia
Planta de procesado de vieiras	Vieiras y zamburiñas
Procesado de pescado	Almeja, camarón, cangrejo, gamba, salmón, trucha, bogavante, rodaballo, diversos pescados
Productos dietéticos	Cartílago de tiburón
Pulidor de joyas	Hueso de sepia
Pulidor de laboratorio	Esponja marina
Técnico	Harina de camarón *(Artemia salina)*
ARTRÓPODOS	
Agrónomo	*Bruchus lentis*
Almacén de semillas	Gorgojo del frijol *(Zabrotes subfasciatus)*
Conservador de un museo	Escarabajos (Coleoptera)
Criador de pollos	Anisakis *(Anisakis simplex)*
Embotellado	Pentatomorfo
Entomólogo	Escarabajo de la cama (*Alphitobius diaperinus* Panzer), polilla, mariposa
Granjero	Plagas del cereal (*Eurygaster* y *Pyrale*)
Ingeniero en plantas de energía eléctrica	Tricópteros *(Phryganeidae)*
Manipulador de cebos de pesca	Larvas de insectos *(Galleria mellonella)*, larvas de gusano de la harina *(Tenebrio molitor)*, larvas de moscarda verde *(Lucilia caesar)*, larvas de *Echinodorus* para alimento de pescado *(Echinodorus plasmosus)*, larvas de quironómidos *(Chironomus thummi thummi)*
Mecánico en una planta de centeno	Falso gorgojo de la harina *(Tribolium confusum)*
Procesado de pescado	Anisakis *(Anisakis simplex)*
Procesadores de miel	Abeja
Sericultura	Gusano de seda, larva del gusano de seda
Técnico	Artrópodos *(Chrysoperla carnea, Leptinotarsa decemlineata, Ostrinia nubilalis* y *Ephestia kuehniella)*, mosca verde *(Lucilia cuprina)*
Trabajador de la lana	Género *Dermestidae*
Trabajador de laboratorio	Grillo, mosca de la fruta, saltamontes *(Locusta migratoria)*, langosta
Trabajador de planta de aguas residuales	Mosca de los urinarios *(Psychoda alternata)*
Tripulación de aeronave	Gusano barrenador del ganado *(Cochliomyia hominivorax)*
ÁCAROS	
Cultivador de cítricos	Ácaro rojo *(Panonychus citri)*
Cultivador de manzanas	Araña roja de los frutales *(Panonychus ulmi)*
Granjero	Ácaro del granero, ácaro de dos puntos *(Tetranychus urticae)*, ácaro del grano
Horticultor	*Amblyseius cucumeris*
Manipulador de harina	Ácaros y parásitos
Trabajador con aves de corral	Ácaro de las aves de corral
Trabajador de silos	Ácaro del grano
Viticultor	Ácaro de McDaniel *(Tetranychus mcdanieli)*
MOHOS	
Agricultura	*Plasmopara viticola*
Estucador	Género *Mucor* (contaminación de fibras de esparto)
Fabricante de café	*Chrysonilia sitophila*
Minero	*Rhizopus nigricans*
Panadero	*Alternaria, Aspergillus* (no especificado)
Peón	Fumagina (*Ascomycetes*, deuteromicetos)
Procesado de salchichas	*Penicillium nalgiovense*
Técnico	*Dictyostelium discoideum* (moho), *Aspergillus niger*
Trabajador con azúcar de remolacha	*Aspergillus* (no especificado)
Trabajador de aserradero	*Trichoderma koningii*
Trabajador de exploración forestal	*Chrysonilia sitophila*
Trabajador de fábrica de contrachapado	*Neurospora*
SETAS	
Agricultura	*Agaricus bisporus* (champiñón blanco)
Director de hotel	*Boletus edulis*
Oficinista	*Boletus edulis*
Panadero	Levadura de panadero *(Saccharomyces cerevisiae), Boletus edulis*
Procesador de sopa de setas	Setas, no especificado
Productor de setas	*Pleurotus cornucopiae*
Trabajador de invernadero	Guisante de olor *(Lathyrus odoratus)*
Vendedor	*Pleurotus ostreatus* (esporas de hongos de pudrición blanca esponjosa)
ALGAS	
Farmacéutico	Clorela
Talasoterapeuta	Algas (especies no especificadas)
HARINAS	
Panadero	Harina de trigo, centeno, soja y alforfón; harina de Konjac; harina de almorta *(Lathyrus sativus)*
Pienso para animales	Harina de tagete *(Tagetes erecta)*
Procesado de alimentos	Harina de altramuz blanco *(Lupinus albus)*
PÓLENES	
Cultivadores de olivos	Mostaza blanca *(Sinapis alba)*
Florista	Ciclamen, rosa
Jardinero	Palmera canaria *(Phoenix canariensis)*, molucela *(Moluccella laevis)*, pimiento morrón, crisantemo, berenjena *(Solanum melongena)*, *Brassica oleracea* (coliflor y brócoli)
Trabajador de laboratorio	Girasol (género *Helianthus*), arabidopsis *(Arabidopsis thaliana)*
Trabajador procesador	*Helianthus annuus*

booksmedicos.org

Tabla 399-5 Antígenos de peso molecular elevado que se sabe que inducen asma ocupacional o ambiental *(cont.)*

OCUPACIÓN O ENTORNO	FUENTE
PLANTAS	
Alcantarilla	Ceiba
Carnicero	Plantas aromáticas
Cosméticos	Polvos de las semillas de Sacha Inchi *(Plukenetia volubilis)*, camomila (no especificado)
Decorador	Semilla de corazón de mar *(Entada gigas)*
Descascarillador	Polvo de cáscara de almendra
Estucador	Esparto (*Stipa tenacissima* y *Lygeum spartum*)
Fabricante de tabaco	Hoja de tabaco
Fabricantes de cepillos	Fibra Tampico de las hojas de agave
Herborista	Raíces de regaliz (género *Glycyrrhiza*), polígala *(Polygala tenuifolia)*, material herbal
Horticultura	Fresia *(Freesia hybrida)*, pimentón dulce *(Capsicum annuum)*, ginseng de Brasil *(Pfaffia paniculata)*
Industria aceitera	Aceite de ricino, pasta de aceitunas
Industria alimentaria	Anís, fenogreco, melocotón, ajo en polvo, espárrago, bayas de café, semillas de sésamo, polvo de cereal, zanahoria *(Daucus carota L.)*, judía verde *(Phaseolus multiflorus)*, judía de lima *(Phaseolus lunatus)*, cebolla, patata, acelga *(Beta vulgaris L.)*, calabacín, algarroba, espinaca en polvo, coliflor, repollo, achicoria, semillas de hinojo, semillas de cebolla (*Allium cepa*, cebolla roja), arroz, azafrán *(Crocus sativus)*, especias
Industria farmacéutica	Escaramujo, pasiflora *(Passiflora alata)*, cáscara sagrada *(Rhamnus purshiana)*
Jardinero	Acalifa *(Acalypha wilkesiana)*, zumo de forraje, boj *(Ficus benjamina)*, árbol paraguas (género *Schefflera*), amarilis (género *Hippeastrum*), jazmín de Madagascar *(Stephanotis floribunda)*, alverja *(Vicia sativa)*
Peluquero	Henna (no especificado)
Peón	Manipulación de cítricos (*dl*-limoneno, *l*-citronelol y diclorofeno)
Polvo	Polvo de *Lycopodium*
Procesador de infusiones	Infusiones, raíz de zarzaparrilla, sanyak *(Dioscorea batatas)*, ginseng coreano *(Panax ginseng)*, polvo de la planta del té *(Camellia sinensis)*, camomila (no especificado)
Químico	Torta de linaza, polvo de semillas de *Voacanga africana*
Químico de fábrica de cerveza	Lúpulo
Trabajador que manipula flores	Flores decorativas, cártamo *(Carthamus tinctorius)* y milenrama *(Achillea millefolium)*, espata, estátice *(Limonium tataricum)*, velo de novia *(Gypsophila paniculata)*, hiedra *(Hedera helix)*, flores (varias), lavanda de mar *(Limonium sinuatum)*
PRODUCTOS NATURALES DE ORIGEN VEGETAL	
Extracción de rosas	Aceite de rosa
Fabricante de dulces	Pectina
Fabricante de guantes	Látex
Panadero	Gluten, lecitina de soja
Profesional sanitario	Látex
ENZIMAS BIOLÓGICAS	
Industria de detergentes	*Bacillus subtilis*
Industria farmacéutica	Bromelina, flaviastasa, lactasa, pancreatina, papaína, pepsina, peptidasa de *Serratia* y cloruro de lisozima; lisozima del huevo, tripsina
Panadero	Amilasa, aminoglucosidasa y hemicelulasa micóticas
Personal hospitalario	Empinasa (pronasa B)
Plástico	Tripsina
Procesado de frutas	Pectinasa y glucanasa
Productor de queso	Diversas enzimas en la producción del cuajo (proteasas, pepsina, quimosinas)
Trabajador de fábrica	*Bacillus subtilis*
Trabajador de laboratorio	Xilanasa, fitasa de *Aspergillus niger*
GOMAS VEGETALES	
Fabricación de alfombras	Guar
Higienista dental	*Gutta-percha*
Importador de goma	Tragacanto
Impresor	Acacia
Peluquero	Karaya

Tabla 399-6 Productos químicos de peso molecular elevado que se sabe que inducen asma ocupacional o ambiental

PRODUCTOS QUÍMICOS	FUENTE LABORAL O AMBIENTAL
Diisocianatos • Difenilmetano • Hexametileno • Naftaleno • Tolueno	Poliuretano Materiales de techumbre Aislamientos Pintura
Anhídridos • Trimelítico • Ftálico	Fabricantes o usuarios • Pintura • Plásticos • Resinas epoxi
Colorantes • Antraquinona • Carmín • Henna • Persulfato	Uso personal o comercial de colorantes • Colorante para el cabello • Colorante para pieles • Colorante para tejidos
Cola o resina • Metacrilato • Acrilatos • Epoxi	Plástico • Fabricantes • Profesionales sanitarios • Traumatólogos
Metales • Ácido crómico • Dicromato potásico • Sulfato de níquel • Vanadio • Sales de platino	Trabajo con metales • Chapado • Soldadura
Fármacos • β-lactámicos • Opioides • Otros	Exposición a fármacos en el entorno • Trabajadores en la industria farmacéutica • Granjeros • Profesionales sanitarios
Productos químicos • Formaldehído • Glutaraldehído • Óxido de etileno	Exposición en el ámbito sanitario • Trabajo de laboratorio • Profesionales sanitarios
Serrín • Tuya gigante (ácido plicático) • Maderas exóticas • Arce • Roble	Trabajadores/aficionados al bricolage • Aserradero • Carpintería • Ebanistería

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 399-7	Criterios para el diagnóstico de síndrome de enfermedad reactiva de las vías respiratorias
Ausencia de síntomas respiratorios documentados previamente	
Los síntomas habitualmente comienzan después de una única exposición específica	
La exposición habitualmente corresponde a una concentración elevada de gas, humo o vapor con características irritantes	
Los síntomas se producen en las 24 horas siguientes a la exposición y persisten durante 3 meses o más	
Los síntomas simulan a los del asma con tos, sibilancias, dificultad respiratoria o disnea	
Las pruebas funcionales respiratorias pueden mostrar obstrucción al flujo aéreo, aunque no siempre	
Se documenta hiperreactividad bronquial mediante provocación con metacolina	
No se pueden encontrar otras neumopatías alternativas	

TRATAMIENTO

El tratamiento del SDRVR y del asma inducida por irritantes se centra en la prevención de la exposición. Como la exposición en el SDRVR habitualmente se asocia a una única exposición conocida, esta tarea se consigue con facilidad. Es más difícil identificar y eliminar las exposiciones bajas y persistentes. Se recomienda aplicar las directrices terapéuticas del asma de cualquier causa cuando hace falta una intervención aparte de la retirada del antígeno.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

399.3 Neumopatías granulomatosas

Kevin J. Kelly

GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS

La **granulomatosis con poliangitis (GPA)** es una enfermedad que afecta a las vías respiratorias inferiores y superiores con inflamación granulomatosa de vasos pequeños; previamente se conocía como *granulomatosis de Wegener* (v. cap. 167). La neumopatía habitualmente se asocia a glomerulonefritis. La presencia simultánea de neumopatía y nefropatía debe plantear inmediatamente la sospecha de que la enfermedad puede estar producida por GPA o por enfermedad de Goodpasture (v. cap. 399.5).

Etiología y epidemiología

La prevalencia de la GPA parece haber aumentado hasta 4 veces en las últimas 2 décadas, sin predominio masculino o femenino. Las pruebas diagnósticas, como los anticuerpos antineutrofílicos, pueden explicar parte de este aumento de la prevalencia.

Patogenia

Desde el punto de vista clínico, la aparición de enfermedad de las vías respiratorias superiores e inferiores con granulomas en la GPA implica que la exposición de las vías respiratorias a un antígeno de origen endógeno o exógeno está implicada en una respuesta inmunitaria celular aberrante. La expresión de citocinas por los linfocitos CD4+ de la sangre periférica y por las células recogidas en el LBA indica que hay una respuesta de linfocitos T de tipo 1 con sobreexpresión de interferón γ (IFN-γ) y factor de necrosis tumoral (TNF). En estudios *in vitro* se ha visto una respuesta de linfocitos T sesgada de tipo 17 con presencia de linfocitos T sanguíneos CD4+ T en la GPA, lo que indica que hay un defecto de la regulación inmunitaria que lleva a una producción excesiva de citocinas de linfocitos T de tipo 1/linfocitos T de tipo 17 (interleucina [IL]-17, TNF e IFN-γ) que supuestamente actúan contra antígenos procedentes del entorno o autoantígenos. Esta respuesta inflamatoria puede ser suficiente para inducir y mantener la formación de granulomas.

Se detectan autoanticuerpos reactivos frente a proteínas de los gránulos citoplásmicos de neutrófilos y monocitos (anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos [ANCA]) en el 90% de los pacientes con GPA. El primer tipo importante de ANCA se dirige contra la proteinasa-3 citoplásmica y a menudo se denomina ANCA-c. El segundo tipo importante de ANCA reconoce la enzima mieloperoxidasa. Se encuentra en un pequeño número (<10%) de pacientes con GPA. Los anticuerpos antimieloperoxidásicos muestran fluorescencia con un patrón perinuclear, y a menudo se denominan ANCA perinucleares. Por el contrario, algunos pacientes presentan el fenotipo clínico de GPA sin ANCA detectables.

Manifestaciones clínicas

Los niños con GPA consultan con síntomas respiratorios acompañados de fiebre, pérdida de energía y síntomas articulares inespecíficos. Algunos pueden consultar con enfermedad nasal grave que se manifiesta como úlceras, perforación septal, dolor, sinusitis o epistaxis. La perforación septal puede deformar el puente nasal por erosión del cartílago subyacente, aunque es más frecuente en adultos. La neumopatía se produce en la mayoría de los pacientes, como ya se ha señalado más arriba. Los síntomas varían desde tos, hemoptisis, disnea y molestia torácica hasta infiltrados asintomáticos en la radiografía de tórax. En ocasiones los pacientes con GPA consultarán con hemoptisis o infiltrados evanescentes recurrentes por **hemorragia pulmonar.** La alteración anatomopatológica puede llevar a error porque puede ser difícil demostrar la enfermedad granulomatosa, y se puede confundir con la poliangitis microscópica. Ésta se encuentra la mayoría de las veces en la enfermedad de Goodpasture, la poliangitis microscópica y la púrpura de Henoch-Schönlein. La distinción entre la GPA y otros síndromes pulmorrenales es más fácil cuando están presentes los síntomas clásicos de enfermedad de las vías respiratorias superiores (nasales o sinusales), enfermedad de las vías respiratorias inferiores con necrosis, granulomas en la biopsia pulmonar con vasculitis y nefropatía compatible con glomerulonefritis.

Hasta el 20% de los pacientes con GPA tendrán estenosis subglótica o endobronquial por cicatrices y cambios inflamatorios. Aunque puede ser el síntoma inicial, a menudo se asocia a otras manifestaciones de la enfermedad. La disnea y los cambios de voz son síntomas frecuentes.

En la GPA son frecuentes los síntomas cutáneos, oculares y articulares, y en la mayoría de las series se ha encontrado que acompañan a la enfermedad pulmonar y renal en el 50% o más de las ocasiones. La biopsia cutánea puede mostrar vasculitis leucocitoclástica inespecífica, venulitis o capilaritis.

Pruebas de laboratorio y anatomía patológica

Se encuentran ANCA-c o anticuerpos antiproteinásicos-3 en el 90% de los pacientes con GPA. Sin embargo, también se encuentran en otros tipos de vasculitis, y en sí mismos no son suficientes para hacer el diagnóstico sin biopsia hística (v. cap. 167). Debido a la naturaleza necrosante de la vasculitis, hace falta tejido pulmonar para un diagnóstico definitivo de la neumopatía. La biopsia de la vía respiratoria superior puede mostrar datos de enfermedad granulomatosa, aunque es infrecuente encontrar datos de vasculitis; está justificada la biopsia pulmonar. El estudio anatomopatológico habitual muestra múltiples nódulos parenquimatosos que pueden estar situados en los tejidos bronquiales, vasculares o intersticiales (fig. 399-2). La inflamación granulomatosa habitualmente se encuentra en áreas de necrosis o vasculitis.

La biopsia renal raras veces muestra granulomas o vasculitis. Por el contrario, en los tejidos renales puede haber glomerulonefritis focal, segmentaria o necrosante sin depósitos de inmunocomplejos. Cuando los tejidos no muestran los hallazgos clásicos se deben incluir en la evaluación diversas enfermedades (p. ej., tuberculosis, sarcoidosis, poliangitis microscópica, neoplasias malignas y otros trastornos autoinmunitarios).

Radiología

En la GPA la radiografía de tórax muestra múltiples infiltrados, nódulos, lesiones cavitadas o neumopatía intersticial. Pueden observarse infiltrados evanescentes cuando la hemorragia recurrente forma parte de la manifestación clínica. En la TCAR a menudo se ve una neumopatía más extensa y la cavitación asociada a la naturaleza necrosante de la enfermedad (fig. 399-3).

Tratamiento

Puede producirse una enfermedad rápidamente progresiva y debilitante cuando la falta de diagnóstico de GPA lleva a un tratamiento inadecuado.

booksmedicos.org

Bibliografía

American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM): Adverse human health effects associated with molds in the indoor environment. ACOEM 2011, Available at: http://www.acoem.org/AdverseHumanHealthEffects_Molds.aspx.

Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL: Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures, *Chest* 88:376, 1985.

Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al: The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age, *N Engl J Med* 351:1057, 2004.

Kelly KJ, Wang ML, Klancnik M, et al: Prevention of IgE sensitization in healthcare workers, *J Occup Environ Med* 53(8):934-940, 2011.

Lemiere C, Vandenplas O: Occupational Allergy and Asthma. In Adkinson NF, editor: *Middleton's Allergy Principles and Practice*, Philadelphia, 2014, Elsevier, pp 970-985.

Occupational Health: ••. In Levy, B.S., Wegman, D.H., Baron, S.L., et al, editors: Recognizing, preventing work-related disease, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams, Wilkins.,

Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al: Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement, *Chest* 134:1S-41S, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

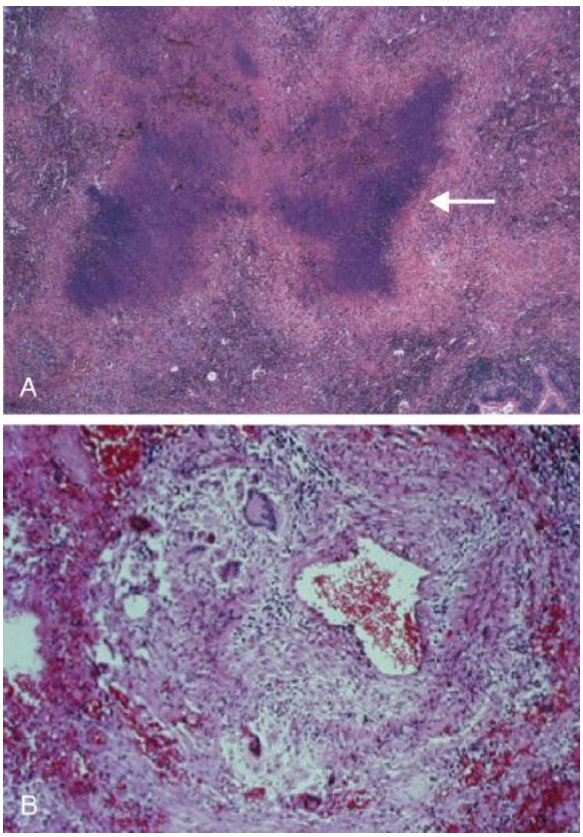

Figura 399-2 **A,** Imagen de bajo aumento de inflamación granulomatosa y necrosis geográfica *(flecha)* en la biopsia pulmonar de un paciente con GPA. **B,** Vasculitis granulomatosa de una arteria pulmonar pequeña en el pulmón de un paciente con GPA. La pared vascular está muy engrosada, con un infiltrado inflamatorio en el que hay células gigantes multinucleadas. *(De Sneller MC, Fontana JR, Shelhamer JH. Immunologic nonasthmatic diseases of the lung. En Adkinson AF, editor:* Middleton's allergy principles and practice, *Filadelfia, 2014, Elsevier, fig. 61-1B y C.)*

Figura 399-3 La TC de tórax de un paciente con granulomatosis con poliangitis muestra el típico infiltrado pulmonar nodular con cavitación. *(De Sneller MC, Fontana JR, Shelhamer JH. Immunologic nonasthmatic diseases of the lung. En Adkinson AF, editor:* Middleton's allergy principles and practice, *Filadelfia, 2014, Elsevier, fig. 61-1A.)*

En una serie de pacientes se vio que se produjo la muerte en el 90% de los pacientes en los 2 años siguientes al diagnóstico. El tratamiento con glucocorticoides en monoterapia produjo recurrencias y un control inadecuado de la enfermedad en muchos pacientes. El tratamiento de inducción inicial estándar incluye prednisona 1 mg/kg/día combinada con ciclofosfamida oral 2 mg/kg/día o intravenosa a una dosis de 15 mg/kg al mes. Este régimen es eficaz en la inducción de la remisión de la enfermedad. La ventaja de la administración oral diaria es la reducción de las recurrencias de la enfermedad cuando se ha producido ya la inducción. Después de la inducción de la remisión (habitualmente en 3 meses) se puede reducir progresivamente la dosis de prednisona hasta un régimen a días alternos, y finalmente se puede suspender en 6-8 meses. Después de la inducción de la remisión se debe suspender la ciclofosfamida por el riesgo de toxicidad medicamentosa, infecciones graves, infertilidad y cáncer. En los pacientes con recurrencias la ciclofosfamida tiene una utilidad escasa.

Una vez que se ha conseguido la remisión y se ha suspendido la ciclofosfamida, se ha demostrado la eficacia tanto del metotrexato como de la azatioprina, con menores efectos adversos, como tratamiento para el mantenimiento de la remisión durante aproximadamente 1 año.

Se puede plantear el tratamiento complementario con plasmaféresis cuando se produce GPA potencialmente mortal. Se ha propuesto esto partiendo de la premisa de que los ANCA inducen la enfermedad, y con esta intervención se eliminarán de la circulación; se ha evaluado favorablemente su uso en la nefropatía inducida por la GPA. Se ha propuesto la plasmaféresis como tratamiento complementario de las manifestaciones graves de la GPA y de otras enfermedades relacionadas asociadas a ANCA, partiendo del supuesto efecto beneficioso teórico de la eliminación de ANCA potencialmente patógenos. La plasmaféresis complementaria se ha estudiado principalmente en pacientes con vasculitis renal grave, aunque también hay descripciones de su utilidad en la hemorragia pulmonar grave. Los resultados de un metaanálisis de pacientes con vasculitis renal en 9 ensayos sugieren que la plasmaféresis complementaria se puede asociar a mejoría de la evolución renal.

La eliminación de los linfocitos B que producen ANCA puede ser eficaz al reducir la producción de anticuerpos patógenos. Los regímenes con rituximab, un anticuerpo quimérico anti-CD20, combinado con glucocorticoides, o los glucocorticoides con un ciclo corto de ciclofosfamida, tienen la misma eficacia en la inducción de la remisión que un tratamiento más prolongado con esteroides y ciclofosfamida.

La enfermedad recurrente sigue siendo un problema importante. No se ha visto que las concentraciones de ANCA se correlacionen con la actividad o la gravedad de la enfermedad. En los pacientes con enfermedad aislada de los senos paranasales y la nariz puede no estar justificado este tratamiento tan tóxico. Parece estar justificado el tratamiento con corticoides tópicos, y con antibióticos en caso de infección. Si no es eficaz, la combinación de esteroides con metotrexato parece ser un tratamiento útil.

La aparición de estenosis subglótica precisa un tratamiento específico. El uso de ciclofosfamida con corticoides orales puede producir una respuesta incompleta, o no producir respuesta, en las vías respiratorias. La inyección local de un corticoide de acción prolongada parece estar indicada para reducir la inflamación y prevenir la cicatrización futura. Si se encuentra esta complicación en la presentación, está justificada, y se propone, la intervención en la vía respiratoria simultáneamente con la inducción con corticoides y ciclofosfamida.

SARCOIDOSIS

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria idiopática que afecta a múltiples sistemas orgánicos, con el dato histológico característico de granulomas no caseificados (v. cap. 165). Se ha planteado la hipótesis de que la sarcoidosis representa la respuesta inmunitaria frente a un agente aún no identificado procedente del entorno, probablemente inhalado, en un anfitrión susceptible. Sigue siendo un diagnóstico de exclusión de otras enfermedades con formación de granulomas en el estudio histológico, como la inmunodeficiencia de las enfermedades granulomatosas crónicas, la neumopatía intersticial linfocítica granulomatosa asociada a la inmunodeficiencia común variable, la NH asociada a algunos fármacos y agentes inhalados, los granulomas con poliangitis, infecciones por micobacterias típicas y atípicas y *Pneumocystis jirovecii,* y neoplasias malignas.

Epidemiología y patogenia

Las mujeres afroamericanas se ven afectadas con una frecuencia desproporcionadamente mayor que cualquier otro grupo. Como con frecuencia se encuentra en autopsias una distribución de granulomas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

no caseificados compatible con la de la sarcoidosis pero asintomática, no siempre está clara la contribución de los granulomas a la enfermedad. En algunos países se realiza cribado en masa con radiografía de tórax para detectar múltiples enfermedades. En este contexto, hasta el 50% de los casos de sarcoidosis diagnosticados son asintomáticos. La enfermedad parece ser más grave en afroamericanos, que tienden a tener enfermedad aguda, mientras que las personas blancas tienen más probabilidad de estar asintomáticas, con una enfermedad más crónica. Ha habido agregados de enfermedad en familias, y el estudio genético indica que probablemente se observe ligamiento del CPH en el brazo corto del cromosoma 6.

La sarcoidosis raras veces se encuentra en niños menores de 8 años de edad; están más afectados los niños de origen afroamericano. La presentación de la enfermedad es similar a la de los adultos, y la más frecuente es la enfermedad multisistémica. Casi siempre se observa exantema, iridociclitis y artritis, sin síntomas pulmonares. En Europa septentrional la mayoría de las veces se ve eritema nudoso con afectación ocular en forma de iridociclitis. A pesar de la falta de síntomas, la radiografía de tórax puede ser anormal en aproximadamente el 90% de los niños. La enfermedad pulmonar parece ser menos progresiva que en los adultos, y los pacientes se recuperan espontáneamente sin corticoides. Raras veces la neumopatía puede progresar hasta fibrosis. La oftalmopatía tiene más probabilidad de ser progresiva y de justificar una intervención, porque la respuesta inflamatoria puede producir ceguera por las complicaciones de la iritis.

Como causa de enfermedad se debe seguir sospechando ante todo una infección no detectada, o la inhalación de un antígeno inductor de una respuesta inmunitaria. La presencia de brotes de sarcoidosis en poblaciones pequeñas, la prevalencia variable según la localización geográfica y la raza, la transferencia de la enfermedad por el trasplante de órganos, y la formación reproducible de granulomas sólo en pacientes con sarcoidosis cutánea cuando se inyecta por vía intradérmica el tejido linfático homogenizado de pacientes con sarcoidosis (prueba de Kveim-Siltzbach) han apoyado esta hipótesis.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con neumopatía tienen más probabilidad de estar asintomáticos, porque la manifestación inicial muchas veces puede ser una radiografía de tórax anormal. Cuando están sintomáticos, los pacientes tienen dificultad respiratoria, tos y disnea. En los niños es más probable que la enfermedad se manifieste como iridociclitis, exantema y artritis. Los niños afroamericanos parecen tener con mayor frecuencia afectación de los ganglios linfáticos, elevaciones inespecíficas de las gammaglobulinas, eritema nudoso e hipercalcemia. La exploración física puede mostrar únicamente elevación de la frecuencia respiratoria, sin crepitantes ni estertores en la auscultación. Se ha visto afectación pleural, aunque es infrecuente. Cuando está presente, se puede observar un exudado con predominio linfocítico en la evaluación de laboratorio del líquido pleural. Otros hallazgos poco habituales, aunque descritos, son casos de neumotórax, hemotórax y quilotórax. Un síndrome específico, el **síndrome de Lofgren,** con linfadenopatía hiliar, eritema nudoso y poliartralgias migratorias, se ve casi exclusivamente en mujeres. Este síndrome tiene una intensa asociación con HLA-DQB1*0201 y con polimorfismos del receptor de quimiocinas C-C 2 (CCR2); estos marcadores genéticos permiten predecir buena evolución.

Aunque casi el 90% de los pacientes con sarcoidosis tienen enfermedad parenquimatosa o mediastínica en la radiografía de tórax, hay muchos que tienen síntomas mínimos o que no tienen síntomas. En aproximadamente el 40% de los adultos con enfermedad en estadio 1 se encuentra afectación endobronquial en la broncoscopia. Cuanto más avanzado sea el estadio de la enfermedad, mayor será el porcentaje de pacientes con enfermedad de las vías respiratorias.

Pruebas de laboratorio

Los hallazgos más frecuentes, aunque inespecíficos, son hipergammaglobulinemia, hipercalciuria, hipercalcemia, elevación de la fosfatasa alcalina cuando hay enfermedad hepática, y en ocasiones la anemia de las enfermedades crónicas. La enzima convertidora de la angiotensina sérica puede estar elevada en el 75% de los pacientes con sarcoidosis no tratada. Se producen resultados falsamente positivos por otras enfermedades, por lo que no se considera que sea una prueba diagnóstica, sino una prueba que respalda el diagnóstico.

Se pueden realizar de manera precisa las pruebas funcionales respiratorias en la mayoría de los niños mayores de 4 años de edad. En la sarcoidosis no hay hallazgos diagnósticos específicos en la espirometría, los volúmenes pulmonares o la capacidad de difusión. La prueba de esfuerzo combinada con las pruebas funcionales respiratorias puede mostrar deterioro de la capacidad de difusión cuando hay alveolitis en la neumonitis por hipersensibilidad, y podría ayudar al médico a hacer el diagnóstico cuando intenta diferenciar la sarcoidosis de la NH antes de la biopsia.

El **LBA** es muy útil para diferenciar la NH de la sarcoidosis. El LBA en la sarcoidosis contiene un marcado predominio de linfocitos CD4. Un porcentaje de linfocitos >16% en el LBA, un cociente CD4:CD8 >4 y la existencia de granulomas no caseificados en la biopsia bronquial en presencia de concentraciones anómalas de enzima convertidora de la angiotensina son datos prácticamente diagnósticos de sarcoidosis. Además, los linfocitos T del LBA están activados. En la NH el LBA muestra un cambio significativo en el equilibrio de linfocitos CD4 a CD8, de manera que los dos tipos celulares están prácticamente igualados, en comparación con el normal predominio ligero de linfocitos CD4 en la circulación. Un cociente de CD4:CD8 <1 predice que el 100% de los pacientes con linfocitosis en el LBA *no* tienen sarcoidosis. Un recuento de neutrófilos >2% o un recuento de eosinófilos >1% excluye el diagnóstico de sarcoidosis.

El análisis del dímero D en el líquido del LBA de pacientes con sarcoidosis muestra elevación en el 80% de los pacientes, en comparación con la ausencia de dímeros D en los testigos no afectados.

Anatomía patológica

La manifestación característica de la sarcoidosis es la formación de granulomas no caseificados en el pulmón (fig. 399-4). Estos granulomas se encuentran en las paredes bronquiales, los tabiques alveolares y las paredes vasculares de las arterias y venas pulmonares. Es probable que la formación de granulomas no caseificados esté precedida por una alveolitis que afecta más al intersticio que a los espacios alveolares. Hay acumulación de células inflamatorias, como monocitos, macrófagos y linfocitos, acompañando a los granulomas. A menudo se encuentran células gigantes multinucleadas entre las células epitelioides dentro del folículo del granuloma. Pueden tener inclusiones citoplásmicas (p. ej., cuerpos asteroideos y cuerpos de Schaumann), así como algunas partículas cristalinas birrefringentes formadas por oxalato cálcico y otras sales de calcio. La mayoría de las veces se identifican en los lóbulos superiores de los pulmones, lo que puede llevar a confusión con enfermedades como neumonitis por hipersensibilidad, granuloma eosinófilo, enfermedades del colágeno vascular, neumoconiosis, beriliosis y enfermedades infecciosas (como tuberculosis e histoplasmosis).

Radiología

En la sarcoidosis el estudio de imagen pulmonar ha incluido radiografía simple de tórax, TCAR, **tomografía por emisión de positrones** con flúor-18-fluorodesoxiglucosa, y gammagrafía con galio-67. La estadificación de la sarcoidosis se realiza con radiografía simple y se resume como sigue:

- Estadio I: linfadenopatía hiliar bilateral acompañada por linfadenopatía paratraqueal derecha.
- Estadio II: linfadenopatía hiliar bilateral acompañada por opacidades reticulares Si produce síntomas, los pacientes tienen tos y disnea. Los síntomas respiratorios pueden estar acompañados por fiebre y astenia ocasionales.
- Estadio III: se encuentran opacidades reticulares sobre todo en los lóbulos superiores, con regresión de la linfadenopatía hiliar.
- Estadio IV: las opacidades reticulares empiezan a confluir y se produce pérdida de volumen en los campos pulmonares, y bronquiectasias por tracción por conglomeración de los tejidos inflamados. En esta fase pueden verse depósitos extensos de calcio.

La TCAR puede ser útil para estadificar mejor la enfermedad, además de mostrar alteraciones que no se ven en la radiografía de tórax. Los hallazgos de la TCAR en pacientes con sarcoidosis incluyen

booksmedicos.org

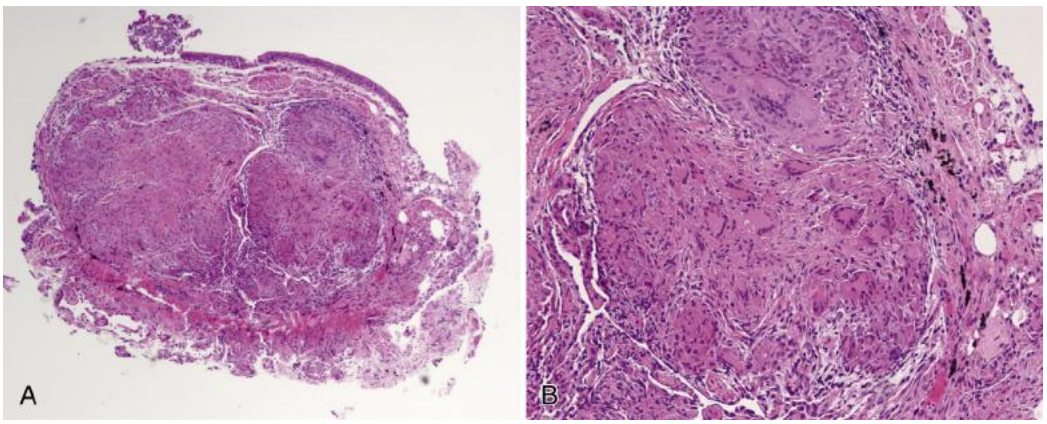

Figura 399-4 Pieza de biopsia transbronquial en la que se ve un granuloma sarcoideo. **A,** Los granulomas están situados debajo de la capa epitelial bronquiolar, que aparece en la parte superior de la imagen. **B,** Imagen de mayor aumento de la misma pieza de biopsia. El granuloma epitelioide está muy compactado y contiene múltiples células gigantes multinucleadas. No hay necrosis caseosa. Las tinciones especiales para bacilos acidorresistentes y hongos fueron negativas. *(De Sneller MC, Fontana JR, Shelhamer JH. Immunologic nonasthmatic diseases of the lung. En Adkinson AF, editor:* Middleton's allergy principles and practice, *Filadelfia, 2014, Elsevier, fig. 61-6.)*

linfadenopatía hiliar, nódulos paratraqueales, aspecto en vidrio esmerilado del parénquima pulmonar de los campos medios y superiores, engrosamiento de las paredes bronquiales, bronquiectasias, cambios quísticos y fibrosis. El aspecto en vidrio esmerilado sugiere que puede haber alveolitis, como ocurre en la neumonitis por hipersensibilidad. En la biopsia habitualmente se ha visto formación de granulomas como hallazgo histológico predominante.

Tratamiento

Como la sarcoidosis pulmonar desaparece espontáneamente sin tratamiento en casi el 75% de los pacientes, hacen falta directrices claras para el tratamiento centradas en la minimización de los efectos adversos de éste. Durante mucho tiempo los glucocorticoides (GCE) han sido el pilar del tratamiento de la sarcoidosis, y a menudo se utilizan por enfermedad pulmonar adicional. Cuando la enfermedad pulmonar es progresiva, el tratamiento con GCE se dirige a prevenir la fibrosis, la panalización y la neumopatía irreversible. Es importante asegurarse de que no hay infecciones diseminadas, insuficiencia cardíaca, tromboembolia ni hipertensión pulmonar. Además de la TCAR del tórax, se debe plantear la realización de pruebas funcionales respiratorias, electrocardiograma y ecocardiograma antes de iniciar el tratamiento con GCE.

A menudo no se inicia el tratamiento con GCE cuando se trata de enfermedad en estadio I o II sin síntomas. Se llamó la atención sobre la evaluación del beneficio del tratamiento cuando en un estudio prospectivo del tratamiento de la enfermedad pulmonar con GCE se encontró que casi el 50% de los pacientes tratados con GCE tenían enfermedad activa o recurrente 2 años después. Por el contrario, el 90% de los pacientes que no habían recibido GCE tuvieron remisión espontánea de la enfermedad, y el otro 10% precisó una intervención 2 años más tarde. Las indicaciones absolutas incluyen enfermedad progresiva en estadio III con síntomas de dificultad respiratoria, tos u otros síntomas respiratorios como dolor. La restricción progresiva en las pruebas funcionales respiratorias es una indicación de tratamiento. Los cambios específicos de la función pulmonar como disminución de la capacidad pulmonar total del 10% o mayor, disminución de la capacidad vital forzada del 15% o mayor, o deterioro de la capacidad de difusión, corresponden al 20% o más de todas las indicaciones de intervención con GCE.

La administración de prednisona oral a una dosis de 0,3-0,5 mg/kg es un punto de partida razonable dependiendo de la gravedad de los síntomas. Habitualmente se consigue la estabilidad en 6-8 semanas, después de lo cual se puede realizar una reducción lenta y progresiva de la dosis de GCE cada 4-8 semanas. Muchos autores proponen el uso de esteroides a días alternos para reducir los efectos adversos de los GCE, aunque hay pocos datos sobre su eficacia.

En los pacientes que no toleran los GCE o que presentan enfermedad progresiva, otros inmunodepresores alternativos pueden añadir eficacia al régimen. La enfermedad progresiva también es un recordatorio para el médico de que tiene que reevaluar el diagnóstico de sarcoidosis y revisar la probabilidad de que el berilio pueda haber sido el motivo subyacente de la enfermedad progresiva.

Se han evaluado los GCE inhalados en pacientes con enfermedad en estadio I, con resultados variables. La evaluación del tratamiento con las pruebas funcionales respiratorias y los síntomas es el mejor método para determinar la respuesta al tratamiento. Los síntomas persistentes después de 4-8 semanas de tratamiento indican que puede estar indicado el tratamiento con GCE sistémicos.

BERILIOSIS

La enfermedad crónica por berilio o beriliosis es un ejemplo de exposición ambiental y respuesta granulomatosa específica en los pulmones. El berilio es un metal alcalino que se utiliza en diversos entornos industriales.

El diagnóstico de beriliosis precisa 3 criterios: 1) antecedente de exposición al berilio; 2) respuestas positivas en las pruebas de proliferación linfocítica al berilio en linfocitos obtenidos mediante LBA o análisis de sangre; y 3) granulomas no caseificados en la biopsia pulmonar. Puede producirse exposición al berilio en industrias de automoción, cerámica, aeroespacial, extracción de metales, electrónica, ordenadores, fabricación de joyas y aleaciones dentales. Los adolescentes que trabajan en verano con máquinas, cerámicas o en la producción de cables pueden estar expuestos. La sensibilización se asocia a la dosis y la duración de la exposición, y se ha visto que es de hasta el 20% en algunas industrias. Secretarias que trabajan en edificios en los que se utiliza berilio han presentado beriliosis.

Patogenia

La susceptibilidad genética y la respuesta inmunitaria al berilio son los dos principales factores que contribuyen a la aparición de beriliosis. Parece que el mecanismo implicado en la formación de granulomas pulmonares es una respuesta de hipersensibilidad tardía mediada por linfocitos T frente al berilio. La proliferación de los linfocitos T al exponerlos al berilio es específica y no se produce con otros metales. De manera similar a la sarcoidosis, predominan los linfocitos T CD4+ en la respuesta broncoalveolar. Parece que el berilio se inhala y después se acopla a proteínas en el pulmón, o puede ser ingerido por las células presentadoras de antígenos. Las citocinas detectadas y la formación de granulomas sugieren que la sensibilización es principalmente una respuesta de tipo 1 mediada por linfocitos T, con elevación de la producción de interferón γ e IL-2.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la beriliosis son inespecíficas. Puede haber tos seca, fiebre, astenia, pérdida de peso y dificultad respiratoria. Aunque los síntomas pueden producirse en un plazo de 3 meses, se ha detectado nueva enfermedad hasta 3 décadas después de la exposición.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La exploración física es algo diferente de la de las NH y la sarcoidosis, con crepitantes bibasales en la auscultación. Las otras enfermedades mencionadas son más llamativas en los lóbulos superiores. Puede haber también un nódulo pequeño en piel expuesta.

Pruebas de laboratorio

La sospecha de beriliosis debe llevar al médico a realizar estudios de proliferación de los linfocitos sanguíneos con berilio, además de pruebas funcionales respiratorias completas. Estas pruebas se deben enviar a un centro especial en el que se realizan múltiples pruebas, con comparación con los correspondientes testigos positivos y negativos. Cuando es positiva, la prueba tiene una especificidad muy elevada para definir la presencia de beriliosis, de aproximadamente el 96%. Sin embargo, la sensibilidad de la prueba es próxima a <70%, lo que indica que aproximadamente 3 de cada 10 pacientes que tienen la enfermedad pueden tener una prueba negativa.

De manera similar a otras enfermedades granulomatosas pulmonares, habitualmente se encuentra mayor producción de calcitriol. La fuente de esta forma activa de vitamina D son los macrófagos pulmonares activados, y se puede producir hipercalciuria e hipercalcemia.

Radiografía

Se deben realizar radiografías de tórax en todos los pacientes en los que se sospeche beriliosis. La radiografía de tórax puede ser normal o puede haber linfadenopatía hiliar, nódulos pulmonares, opacidades en vidrio esmerilado u opacidades alveolares. Las alteraciones parenquimatosas pueden ser difusas o pueden ser más llamativas en los lóbulos superiores. Estos hallazgos dependen de la fase de la enfermedad.

La TCAR es la prueba más sensible para identificar la beriliosis crónica. Casi el 25% de las TCAR de pacientes con beriliosis confirmada con biopsia son normales. De manera similar a otras granulomatosis pulmonares y NH, los hallazgos de la TCAR incluyen nódulos parenquimatosos de tamaño variable, líneas septales gruesas, opacidades en vidrio esmerilado, cavitación quística y linfadenopatía hiliar o mediastínica. Las alteraciones pleurales son menos frecuentes, aunque se puede observar engrosamiento cerca de los nódulos parenquimatosos.

Tratamiento

El tratamiento de la beriliosis supone evitar la exposición adicional y el tratamiento con glucocorticoides u otros inmunodepresores. La decisión de intervenir depende de la gravedad de los síntomas, el deterioro fisiológico basado en las pruebas funcionales respiratorias y la magnitud de los cambios radiográficos. Habitualmente se inicia el tratamiento cuando el paciente tiene disnea o tos, deterioro >10% de los volúmenes pulmonares o del intercambio gaseoso, o pruebas funcionales respiratorias anómalas en situación inicial.

En pequeñas series de casos se ha visto la eficacia de los esteroides, que se manifiesta por mejoría de los síntomas clínicos, desaparición radiográfica de la enfermedad y mejoría del funcionamiento pulmonar, incluyendo la capacidad de difusión. A pesar de la mejora de los síntomas, algunos pacientes tienen recurrencia, que puede progresar hasta fibrosis y neumopatía persistente.

La diferenciación entre beriliosis y sarcoidosis parece ser importante para determinar la evolución a largo plazo. Parece que un mayor retraso en la prescripción de GCE a los pacientes con beriliosis puede llevar a un estado en el que la neumopatía no responda al tratamiento. Por el contrario, el uso de esteroides puede llevar a una mayor tasa de enfermedad recurrente. Se desconoce qué hace que estas dos respuestas sean diferentes.

La dosis de esteroides es similar a la de la sarcoidosis, con una dosis inicial de 0,5 mg/kg/día de prednisona durante 6-12 semanas. Una vez que se ha producido la respuesta, se debe intentar pasar a la administración de corticoides a días alternos a la misma dosis, seguido por reducción progresiva de la dosis hasta que se alcance la menor dosis que controle la enfermedad. Los pacientes pueden necesitar tratamiento continuo durante toda la vida. La susceptibilidad genética a la enfermedad puede predecir las recurrencias de la enfermedad. Las mutaciones del gen de HLA-DPB1 (homocigotas para la sustitución del glutamato en la posición β69) parecen predecir qué pacientes son susceptibles a la reaparición de los síntomas.

Algunos pacientes que no responden o tienen recaídas recurrentes han tenido una respuesta favorable al metotrexato a dosis altas, igual que en la sarcoidosis. También se puede administrar azatioprina porque la sarcoidosis ha respondido de manera favorable, aunque no se han publicado ensayos con este inmunodepresor. Asimismo se han visto resultados prometedores en un número pequeño de casos, tanto de sarcoidosis como de enfermedad inducida por berilio, con inhibidores del TNF-α.

NEUMOPATÍAS GRANULOMATOSAS EN LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Las **inmunodeficiencias primarias (IDP)** habitualmente se manifiestan con síntomas pulmonares recurrentes o persistentes de infecciones de repetición, neumonía, bronquiectasias y neumopatía intersticial con o sin fibrosis. En muchas de las IDP se produce una alteración de la regulación inmunitaria, con aparición de neumopatía granulomatosa y enfermedad autoinmunitaria. Se está trabajando mucho para descubrir patógenos infecciosos en las IDP como causa del trastorno pulmonar, aunque el trastorno de la regulación puede ser el problema principal que produce los síntomas y la progresión de la enfermedad. Esto precisa tratamientos contrarios a lo que es intuitivo, con inmunodepresión además del tratamiento de la inmunodeficiencia. Las dos IDP principales asociadas a neumopatía granulomatosa son **enfermedad granulomatosa crónica (EGC)** (v. cap. 130) e **inmunodeficiencia común variable (IDCV)** (v. cap. 126).

El prototipo del microorganismo que produce granulomas pulmonares es *Mycobacterium tuberculosis*. Las infecciones micobacterianas no tuberculosas también pueden producir granulomas en IDP específicas. Se han visto estas infecciones en las alteraciones de la transducción de señales de IL-12/IL-23/ IFN-γ, y cuando hay autoanticuerpos frente al IFN-γ. También se han descrito pacientes con alteraciones de la regulación del factor nuclear kappa B (defectos de modificación esencial del factor nuclear kappa B) asociados a micobacterias no tuberculosas. El médico debe estar seguro de que este microorganismo de baja virulencia no está produciendo la enfermedad antes de que se plantee el tratamiento de la alteración de la regulación inmunitaria.

Patogenia

La EGC es una IDP en la que hay múltiples defectos en el sistema de la oxidasa del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina de los fagocitos, lo que altera la capacidad del estallido respiratorio de generar especies reactivas de oxígeno (v. cap. 130).

Hasta el 25% de los pacientes con IDCV desarrollan neumopatía (v. cap. 126). Estos cambios pulmonares incluyen neumonía organizativa, NI, linfoma del tejido linfático asociado a mucosas, y granulomas no caseificados en la **neumopatía intersticial granulomatosa y linfocítica (NIGL).** Se ha implicado como posible mecanismo a concentraciones elevadas del TNF por polimorfismos del TNF. Cada vez se detecta con más frecuencia la NIGL en la IDCV. Se define por la presencia de un patrón proliferativo granulomatoso y linfocítico en el pulmón. Se pueden encontrar granulomas en otros órganos, como médula ósea, bazo, tubo digestivo, piel e hígado.

Se desconoce la causa de la NIGL. En un estudio de casos y cohortes se encontró que la mayoría de los pacientes con alteraciones anatomopatológicas diagnósticas de NIGL tenían infección pulmonar por el virus del herpes humano 8. Esto puede representar un subgrupo de pacientes con NIGL que puede señalar un mecanismo subyacente a la aparición de granulomas pulmonares.

En ocasiones la NIGL se diagnostica al principio erróneamente como sarcoidosis porque en ambas hay granulomas pulmonares, y a menudo se acompañan por linfadenopatía hiliar o mediastínica. La sarcoidosis tiene varias manifestaciones que la distinguen de la NIGL, como concentraciones de inmunoglobulinas séricas normales o elevadas y remisiones espontáneas frecuentes.

Manifestaciones clínicas

La neumopatía crónica como consecuencia de las infecciones recurrentes es frecuente en la EGC. En algunos pacientes también hay acropaquias y otras manifestaciones orgánicas en piel, hígado y los

booksmedicos.org

aparatos genitourinario y digestivo. Los granulomas son especialmente problemáticos en los aparatos digestivo y genitourinario. La inhalación de esporas e hifas micóticas ha llevado a una neumonía aguda en la EGC, con progresión rápida a insuficiencia respiratoria con hipoxemia, disnea y fiebre. El mejor tratamiento de esta entidad, denominada *neumonía del mantillo,* parecen ser los antimicóticos y los corticoides.

Radiografía

Puede haber linfadenopatía hiliar o mediastínica en la neumopatía granulomatosa. Esta última se puede manifestar como nódulos parenquimatosos o alteraciones en vidrio esmerilado, y se puede ver con frecuencia en la IDCV y la EGC. A menudo es difícil diferenciar las causas infecciosas de los infiltrados pulmonares en las IDP; muchas veces es obligatoria la TCAR para la evaluación inicial de los pacientes con IDCV.

Estudio de laboratorio y pruebas funcionales respiratorias

El diagnóstico definitivo se hace mediante biopsia pulmonar. La biopsia transbronquial en niños muchas veces no es suficiente, y se prefiere la biopsia pulmonar mediante toracoscopia asistida por vídeo o la biopsia abierta. Salvo que se desconozca la inmunodeficiencia subyacente del paciente, muchas veces el estudio de laboratorio, excepto el de los microorganismos infecciosos, no contribuye de manera importante al diagnóstico. Cuando el niño es suficientemente mayor se deben realizar pruebas funcionales respiratorias completas con espirometría, curva de flujo-volumen, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión, y después se deben realizar mediciones seriadas para determinar la respuesta al tratamiento o la progresión de la enfermedad.

Tratamiento

La presencia de NIGL en la IDCV se puede asociar a una morbilidad significativa y posiblemente a la muerte. Sin tratamiento se puede producir fibrosis pulmonar progresiva e insuficiencia respiratoria en la NIGL. Puede que el tratamiento con glucocorticoides no siempre controle o alivie la enfermedad parenquimatosa. Otros tratamientos incluyen antagonistas del TNF, ciclosporina, y un tratamiento combinado con rituximab y azatioprina. La respuesta al tratamiento se monitoriza con datos clínicos y con TCAR del tórax a intervalos, y pruebas funcionales respiratorias, incluyendo espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

399.4 Neumopatías eosinófilas

Kevin J. Kelly

Las neumopatías eosinófilas son un grupo de trastornos pulmonares heterogéneos con infiltración difusa predominante de eosinófilos en los espacios alveolares o los espacios pulmonares intersticiales. La arquitectura pulmonar está bien conservada durante toda la respuesta inflamatoria, muchas veces con reversión completa de la inflamación y sin secuelas crónicas en la mayoría de los casos. El recuento leucocitario periférico en muchas ocasiones (aunque no siempre) muestra elevación de los eosinófilos. El reconocimiento rápido de la naturaleza de estas enfermedades permite realizar intervenciones que pueden salvar la vida del paciente en el **síndrome de neumonía eosinófila aguda (NEA),** o la resolución de síntomas persistentes en pacientes con enfermedad crónica.

ETIOLOGÍA

Las neumopatías eosinófilas a menudo se clasifican en dos grupos: enfermedades idiopáticas y enfermedades de causa conocida (tabla 399-8). Muchas veces se subdividen en agudas y crónicas, e infecciosas y no infecciosas. La distinción entre agudas y crónicas se basa arbitrariamente en la duración de los síntomas (aguda ≤1 mes, y crónica >1 mes), aunque es importante para determinar la causa de los síntomas en el diagnóstico diferencial. La **neumonía eosinófila de Löffler,** inducida por

Tabla 399-8 Principales elementos de la anamnesis y la exploración física que plantean la sospecha clínica para realizar un estudio diagnóstico a fin de confirmar una neumopatía eosinófila

Anamnesis y exploración física
- Exposición a fármacos (especialmente antibióticos, AINE, antiepilépticos, antileucotrienos en la GEPA)
- Inhalación ambiental con exposición a polvo o productos químicos inhalados
- Inicio reciente de tabaquismo
- Viajes o inmigración desde áreas en las que son endémicos varios parásitos o la coccidioidomicosis
- Asma (puede ser grave o estar mal controlada con ABPA, SCS, o inicio relativamente reciente con NEAI)
- ABPA asociada en el 7-10% de los pacientes con fibrosis quística
- Síntomas extrapulmonares indicativos de vasculitis, neuropatía, insuficiencia cardíaca o neoplasia
- Exantema (erupción migratoria en la enfermedad por larva migratoria visceral o ulceración en la GEPA)

Pruebas de imagen y otras pruebas diagnósticas
- La radiografía es útil en NEA, NEC y ABPA
- La radiografía no es diagnóstica en la GEPA ni en la neumopatía eosinófila medicamentosa
- Hallazgos en la radiografía simple de tórax
  - Infiltrado no lobular
  - Descripción clásica como imagen especular del edema pulmonar con infiltrados periféricos
  - Derrame pleural bilateral en la NEA
  - Bronquiectasias centrales en la ABPA
- Tomografía computarizada de alta resolución del tórax
  - Infiltrados no lobulares en los lóbulos medios y superiores con áreas de aspecto en vidrio esmerilado
  - Formación de tapones mucosos en la ABPA
  - Bronquiectasias centrales en la ABPA (se confunde con la fibrosis quística)
- Recuento de eosinófilos en sangre
  - Elevados en muchas neumopatías eosinófilas
  - La magnitud de la eosinofilia sanguínea no distingue diferentes enfermedades pulmonares
  - Habitualmente no elevados en la NEA (enfermedad eosinófila limitada a los pulmones)
  - En ocasiones pueden no estar elevados en la NEC o después del uso de corticoides
- IgE sérica total elevada en la ABPA, pero no siempre en pacientes con fibrosis quística con ABPA
- La serología de infecciones helmínticas o parásitos puede ser diagnóstica, aunque habitualmente no está disponible en la situación aguda
- p-ANCA (ANCA anti-MPO) positivos en el 40-70% de GEPA (SCS)
- Porcentaje de eosinófilos en el LBA
  - ≥25% eosinófilos diagnóstico de NEA
  - ≥40% eosinófilos diagnóstico de NEC o eosinofilia pulmonar tropical
  - Porcentajes de eosinófilos por debajo de estos valores pueden precisar biopsia pulmonar
  - <25% eosinófilos en enfermedades del tejido conjuntivo, sarcoidosis, enfermedad medicamentosa, histiocitosis X de células de Langerhans pulmonar, y fibrosis pulmonar intersticial
- Biopsia pulmonar
  - Biopsia pulmonar abierta o cirugía toracoscópica asistida por vídeo cuando el LBA no es diagnóstico
  - La biopsia transbronquial habitualmente no es suficiente en la enfermedad infiltrativa periférica
  - Histología con infiltrados alveolares e intersticiales de eosinófilos, vasculitis no granulomatosa no necrosante, células gigantes multinucleadas sin granulomas
  - En la GEPA hay vasculitis granulomatosa necrosante de vasos pequeños o medios rica en eosinófilos

ABPA, aspergilosis broncopulmonar alérgica; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ANCA MPO, anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos antimieloperoxidásicos; GEPA, granulomatosis eosinófila con poliangitis; LBA, lavado broncoalveolar; NEA, neumonía eosinófila aguda; NEAI, neumonía eosinófila aguda idiopática; NEC, neumonía eosinófila crónica; p-ANCA, anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos perinucleares; SCS, síndrome de Churg-Strauss.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Case studies in environmental medicine: Beryllium toxicity, Available at: http://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxid=33.

Chase NM, Verbsky JW, Hintermeyer MK, et al: Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID), *J Clin Immunol* 33:30, 2013.

Culver DA: Sarcoidosis, *Immunol Allergy Clin North Am* 32(4):487-511, 2012.

Cummings KJ, Deubner DC, Day GA, et al: Enhanced preventive programme at a beryllium oxide ceramics facility reduces beryllium sensitisation among new workers, *Occup Environ Med* 64:134, 2007.

Dai S, Murphy GA, Crawford F, et al: Crystal structure of HLA-DP2 and implications for chronic beryllium disease, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:7425, 2010.

Falta MT, Pinilla C, Mack DG, et al: Identification of beryllium-dependent peptides recognized by CD4+ T cells in chronic beryllium disease, *J Exp Med* 210:1403, 2013.

Maier LA, Barkes BQ, Mroz M, et al: Infliximab therapy modulates an antigen-specific immune response in chronic beryllium disease, *Respir Med* 106:1810, 2012.

Maier LA, Martyny JW, Liang J, et al: Recent chronic beryllium disease in residents surrounding a beryllium facility, *Am J Respir Crit Care Med* 177:1012, 2008.

Martin AK, Mack DG, Falta MT, et al: Beryllium-specific CD4+ T cells in blood as a biomarker of disease progression, *J Allergy Clin Immunol* 128:1100, 2011.

Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, et al: Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen, *Eur Respir J* 14:1117, 1999.

Myers JL, Tazelaar HD: Challenges in pulmonary fibrosis: 6—problematic granulomatous lung disease, *Thorax* 63(1):78-84, 2008.

Newman LS, Kreiss K: Nonoccupational beryllium disease masquerading as sarcoidosis: identification by blood lymphocyte proliferative response to beryllium, *Am Rev Respir Dis* 145:1212, 1992.

Pott GB, Palmer BE, Sullivan AK, et al: Frequency of beryllium-specific, TH1-type cytokine-expressing CD4+ T cells in patients with beryllium-induced disease, *J Allergy Clin Immunol* 115:1036, 2005.

Sneller MC, Fontana JR, Shelhamer JH: Immunologic nonasthmatic diseases of the lung. In Adkinson NF, editor: *Middleton's allergy principles and practice*, Philadelphia, 2014, Elsevier, pp 1014-1031.

Sood A, Beckett WS, Cullen MR: Variable response to long-term corticosteroid therapy in chronic beryllium disease, *Chest* 126:2000, 2004.

Stange AW, Furman FJ, Hilmas DE: The beryllium lymphocyte proliferation test: relevant issues in beryllium health surveillance, *Am J Ind Med* 46:453, 2004.

Van Dyke MV, Martyny JW, Mroz MM, et al: Risk of chronic beryllium disease by HLA-DPB1 E69 genotype and beryllium exposure in nuclear workers, *Am J Respir Crit Care Med* 183:1680, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Ascaris lumbricoides y otros áscaris, produce síntomas transitorios que se resuelven espontáneamente, y no se clasifica como aguda ni crónica. El síndrome de Löffler recibe más correctamente el nombre de síndrome de infiltrados pulmonares con eosinofilia, y es la enfermedad infiltrativa eosinófila más frecuente en niños.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

En las neumopatías eosinófilas, independientemente de la fase de la enfermedad o de la causa, hay un infiltrado celular mixto de los alveolos y los espacios intersticiales con predominio de eosinófilos cuando se realiza biopsia transbronquial o biopsia pulmonar abierta. También puede haber un exudado fibrinoso con arquitectura pulmonar intacta. Otros hallazgos incluyen microabscesos eosinófilos, vasculitis no granulomatosa no necrosante, y a veces células gigantes multinucleadas, sin formación de granulomas. El LBA es la técnica diagnóstica de elección, especialmente en la situación aguda, en las neumonías eosinófilas agudas; el recuento celular diferencial en el LBA es ≥25% eosinófilos, y habitualmente es mayor del 40%. Los elevados valores de sensibilidad y especificidad de esta prueba han permitido que los médicos no tengan que realizar la biopsia pulmonar.

Los eosinófilos contienen numerosos gránulos tóxicos. Se pueden encontrar datos de desgranulación de los eosinófilos mediante microscopia electrónica, biopsia, excreción urinaria y análisis del líquido del LBA. La mayoría de las veces se identifica neurotoxina derivada de eosinófilos, leucotrieno E_4, otras proteínas de los gránulos (como proteína básica mayor), cristales de Charcot Leyden y citocinas proinflamatorias, todo lo cual respalda la hipótesis de que los eosinófilos no sólo están presentes en la enfermedad, sino que contribuyen a la misma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Neumopatías eosinófilas específicas se manifiestan con un cuadro clínico variable; sin embargo, hay algunos hallazgos comunes a muchas neumopatías eosinófilas. La disnea es el síntoma más frecuente y prevalente en pacientes con neumonía eosinófila aguda y crónica, y se acompaña por tos en la mayoría de los pacientes (90%). Los síntomas de rinitis y sinusitis tienen menor prevalencia, con una amplia variabilidad en niños con neumopatía eosinófila. Sólo un trastorno específico, la **neumonía eosinófila aguda,** se manifiesta de manera constante con insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica a niveles elevados de presión positiva espiratoria final y con concentraciones elevadas de oxígeno. Aunque algunas neoplasias malignas (p. ej., la leucemia eosinófila) y la neumonía organizativa se pueden manifestar con necesidad de ventilación mecánica, son menos frecuentes. Es frecuente un antecedente de asma en las neumonías eosinófilas crónicas y en la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), y habitualmente precede al diagnóstico de estas dos enfermedades.

En las neumonías eosinófilas agudas y crónicas puede haber otros síntomas como fiebre, mialgias, astenia, adelgazamiento, hiporexia y sudores nocturnos. Cuando se detectan alteraciones hepáticas, o si las manifestaciones de la enfermedad incluyen artralgias, cambios cutáneos, derrame pericárdico o neuropatía periférica, se debe investigar de forma intensiva un diagnóstico de GPA eosinófila (previamente conocida como síndrome de Churg-Strauss) o de síndrome hipereosinófilo.

Estudios de imagen del tórax

La radiografía de tórax es una de las pruebas más útiles para evaluar al niño con disnea. La manifestación característica de infiltrados alveolares algodonosos en los campos pulmonares periféricos es clásica (fig. 399-5). Estas imágenes pueden ser identificadas por médicos astutos, que identifican la etiología de la enfermedad sin recuentos de eosinófilos ni LBA.

La TCAR es la mejor modalidad de imagen avanzada en las neumopatías eosinófilas. En las neumonías crónicas frecuentemente se ve migración espontánea de las opacidades pulmonares. La mayoría de las veces la TCAR muestra datos de infiltrados alveolares bilaterales con consolidaciones confluentes y aspecto en vidrio esmerilado. Las alteraciones más llamativas se ven en los lóbulos superiores y las regiones subpleurales. Enfermedades específicas tienen hallazgos únicos, como bronquiectasias proximales en la ABPA y derrame pleural en la neumonía eosinófila aguda. La TCAR es más sensible para la identificación de la causa correcta de la enfermedad cuando los hallazgos en la radiografía de tórax son inespecíficos.

SÍNDROME DE LÖFFLER

El síndrome de infiltrados pulmonares transitorios con eosinofilia que se ve la mayoría de las veces en niños (previamente conocido como síndrome de Löffler) se caracteriza por infiltrados pulmonares migratorios con eosinofilia en la sangre periférica, y está causado por infecciones helmínticas. *A. lumbricoides,* o áscaris, es el parásito que con mayor frecuencia produce esta enfermedad en Estados Unidos. Cuando se ingiere un huevo fertilizado con alimentos contaminados, se transforma en un helminto larvario que puede atravesar el duodeno y migrar por la circulación hasta el hígado, el corazón y los pulmones. En la circulación venosa pulmonar las larvas pueden atravesar el espacio intersticial y llegar a los alveolos. Las larvas juveniles pueden migrar posteriormente hasta la tráquea, donde son expectoradas y deglutidas. El ciclo puede recurrir con la absorción posterior de los huevos que se producen en el tubo digestivo. Otros nematodos no pueden madurar en el tubo digestivo, por lo que la enfermedad que producen está limitada a un único paso a los pulmones.

La **larva migratoria visceral** debida a múltiples nematodos puede producir esta enfermedad. La causa más frecuente de este trastorno es el nematodo del perro, *Toxocara canis,* mientras que *Toxocara cati,*

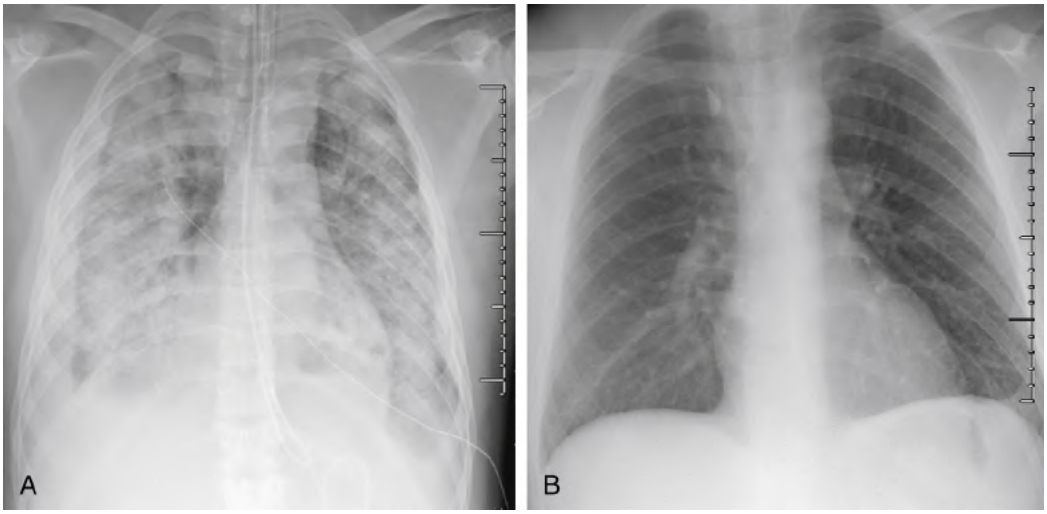

Figura 399-5 Neumonía eosinófila aguda con la imagen especular **(A)** del edema pulmonar con derrame pleural derecho al ingreso, y **(B)** desaparición completa de los cambios al alta del hospital, después del uso de corticoides.

booksmedicos.org

Strongyloides stercoralis, Baylisascaris procyonis y *Lagochilascaris minor* pueden producir larva migratoria visceral. Fuera de Estados Unidos el nematodo pulmonar habitual, *Paragonimus westermani,* puede producir una enfermedad pulmonar similar en niños mayores y adolescentes. La paragonimiasis se puede encontrar en África occidental, Centroamérica y Sudamérica y Lejano Oriente, especialmente en personas que comen cangrejos o langostas crudos. Otros muchos parásitos pueden producir un síndrome pulmonar transitorio, aunque las enfermedades que causan se manifiestan la mayoría de las veces en otros órganos.

El síndrome pulmonar es clásico con tos, disnea, infiltrados pulmonares periféricos migratorios y eosinofilia sanguínea autolimitada. Los niños pequeños habitualmente tienen antecedentes de pica y de consumo de suciedad contaminada con los huevos. Como las larvas pueden migrar a otros órganos además de multiplicarse en el tubo digestivo y las vías biliares, puede haber síntomas de dolor abdominal, vómitos, raras veces obstrucción, colecistitis y pancreatitis. El diagnóstico habitualmente se hace por el estudio de las heces, en el estudio microscópico de las cuales se pueden detectar los huevos. El tratamiento se dirige a la enfermedad intestinal y no a la neumopatía en sí misma. Es posible que el tratamiento antihelmíntico de la enfermedad de otros órganos durante la fase pulmonar de la enfermedad incremente la respuesta inflamatoria en el pulmón, y puede ser necesario el tratamiento con corticoides.

NEUMONÍA EOSINÓFILA AGUDA

Una manifestación específica y llamativa de las neumonías eosinófilas es la NEA. La NEA simula una neumonía infecciosa o el síndrome de dificultad respiratoria aguda con su inicio rápido y su intensa hipoxemia. En pediatría esta enfermedad se produce la mayoría de las veces en la población adolescente. En conjunto son los adultos jóvenes quienes contraen con más frecuencia esta enfermedad idiopática. Prácticamente todos los pacientes consultan en los 7 días siguientes al inicio de los síntomas con disnea, fiebre y tos, y más del 50% tienen dolor torácico. En esta enfermedad frecuentemente hay también mialgias y dolor abdominal. Raras veces los pacientes han consultado hasta 4-5 semanas después del inicio de los síntomas. En la exploración física se detecta taquipnea, taquicardia y crepitantes en los campos pulmonares. Muchos pacientes se deterioran rápidamente y necesitan ventilación mecánica.

No hay eosinofilia circulante, lo que contrasta con el elevado número de eosinófilos que se ven en el LBA, donde representan al menos el 25% de las células inflamatorias (habitualmente el 40-55%) (fig. 399-6). Este dato ayuda a distinguirla de la neumopatía crónica de origen eosinófilo.

Aunque se considera que esta enfermedad es idiopática, ha habido exposiciones identificables (p. ej., 1,1,1-tricloroetano o Scotchgard). En numerosos trabajos se relaciona el inicio o el cambio de la frecuencia del tabaquismo, el reinicio del tabaquismo en adolescentes o adultos jóvenes de sexo masculino, e incluso la exposición masiva al humo de tabaco ambiental, como asociaciones muy importantes con el inicio de la NEA. El polvo del World Trade Center se asoció a aparición de NEA. Una única prueba de provocación con humo se asocia a recurrencia. Algunos fármacos también se relacionan con el inicio de la NEA. El recurso más completo y actual sobre los medicamentos relacionados con neumopatías es «The Drug-Induced Respiratory Disease Website» (página web de enfermedades respiratorias inducidas por fármacos) (http://www.pneumotox.com). Cuando se identifica NEA en un paciente, está justificado que el pediatra eduque al paciente y a la familia sobre la relación con la exposición al humo de tabaco y el riesgo de NEA al repetir la exposición.

Además de la exposición al tabaco, se ha descrito NEA tras fumar cocaína, en un plazo de horas o días tras la exposición. Se desconoce si se trata de una respuesta eosinófila específica a la cocaína que representa una manifestación del «pulmón de crack», o si es una enfermedad diferente. «Pulmón de crack» se refiere a la alveolitis difusa con hemorragia pulmonar, de mecanismo desconocido, que se produce en las 48 horas siguientes a la inhalación de humo de cocaína.

En esta enfermedad no se ha medido frecuentemente la función respiratoria porque los pacientes han pasado rápidamente a la UCI y han precisado ventilación mecánica. Cuando se ha medido, el hallazgo habitual es un patrón restrictivo con reducción de la capacidad de difusión; en la gasometría arterial hay aumento significativo del gradiente alveoloarterial (v. cap. 373).

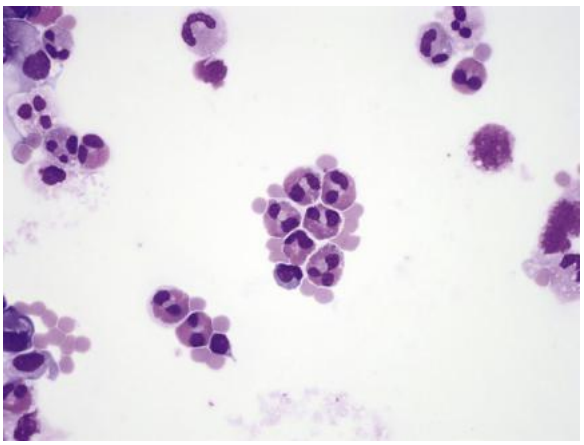

Figura 399-6 Imagen de microscopia óptica de eosinófilos en el líquido del lavado broncoalveolar.

Los criterios diagnósticos incluyen inicio agudo de la enfermedad, infiltrados pulmonares bilaterales, reducción de la saturación de oxígeno o Pao_2 ≤60 mmHg, eosinófilos en el LBA ≥25%, y ausencia de una causa determinada de la eosinofilia. El inicio reciente de la exposición al tabaco, o la inhalación de polvo o productos químicos, es un factor que ayuda a confirmar el diagnóstico.

El tratamiento ha sido de manera uniforme el uso de un corticoide (p. ej., metilprednisolona 1-2 mg/kg/día) por vía intravenosa u oral durante 2-4 semanas. No se ha determinado un período mínimo o máximo de tratamiento, aunque es infrecuente que haya recurrencias y síntomas persistentes. Se han descrito algunos casos de muerte. Se ha visto la recuperación completa en un plazo de pocos días, con resolución de los derrames pleurales en el período de tratamiento de 4 semanas. Lo que es más importante, las recurrencias han sido poco frecuentes, lo que contrasta claramente con lo que ocurre en las neumonías eosinófilas crónicas idiopáticas. El estudio funcional respiratorio de seguimiento habitualmente es normal, lo que confirma la hipótesis de que el parénquima pulmonar cura sin datos de deterioro o fibrosis.

NEUMONÍA EOSINÓFILA CRÓNICA

La neumonía eosinófila crónica es otra neumopatía idiopática sin exposición conocida a toxinas, polvo o inhalación de productos químicos. Los eosinófilos infiltran el parénquima pulmonar, lo que produce disnea, tos, fiebre y adelgazamiento. Es principalmente un problema de adultos, con predominio femenino (cociente mujeres:hombres 2:1), habitualmente en no fumadores. La exploración torácica muestra taquipnea, crepitantes y algunas sibilancias, porque el asma previa es un hallazgo frecuente. En estos pacientes se encuentra el hallazgo clásico en la radiografía de tórax del «negativo radiográfico del edema pulmonar»: campos pulmonares centrales claros con infiltrados periféricos parcheados y algodonosos en el parénquima pulmonar.

En comparación con la NEA, el inicio de la enfermedad es indolente y sutil, pero la fiebre y el adelgazamiento acompañantes pueden llevar al médico a sospechar una neoplasia maligna subyacente antes de realizar la radiografía de tórax y el estudio de laboratorio. La eosinofilia en la sangre periférica es habitualmente de hasta 5.000/mm^3 o mayor, acompañada por eosinofilia >40% en el LBA en el recuento diferencial. La eosinofilia periférica contrasta claramente con la falta de eosinófilos que se observa en la sangre en la NEA. En la TCAR se diferencia de la NEA en que el derrame pleural es un hallazgo poco habitual, igual que la cavitación.

Al contrario de la NEA, el estudio funcional respiratorio muestra un patrón obstructivo y restrictivo mixto como consecuencia de la aparición simultánea de asma y neumonía.

De manera predecible se encuentran en el LBA y la orina marcadores inflamatorios asociados a la migración y la activación de los eosinófilos. Los mismos incluyen las citocinas de linfocitos T de tipo 2 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e IL-18. Sin embargo, también están presentes las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

linfocinas de linfocitos T de tipo 1 IL-2 y IL-12, con muchos factores quimiotácticos de eosinófilos potentes, como CCL5 (RANTES [regulado por la activación, expresado en linfocitos T normales y segregado]) y CCL11 (eotaxina-1). Habitualmente están presentes las proteínas tóxicas de los gránulos, como proteína básica mayor, neurotoxina derivada de eosinófilos y proteína catiónica de eosinófilos. Lamentablemente, estas importantes moléculas ayudan a confirmar la naturaleza eosinófila de la enfermedad, pero su presencia no añade sensibilidad ni especificidad a la presencia de eosinófilos en el LBA.

El tratamiento es similar al de la mayoría de los síndromes pulmonares eosinófilos, en los que los corticoides (orales) son el pilar del tratamiento. Se desconoce la dosis mínima de esteroides necesaria para inducir la remisión, aunque la mayoría de los médicos recomiendan prednisona (o equivalente) a una dosis de 0,5 mg/kg/día durante 2 semanas. La dosis se reduce a la mitad (0,25 mg/kg/día) durante otras 2 semanas si los síntomas han desaparecido. Puede ser necesario reducir progresivamente la dosis restante de esteroides a lo largo de 6 meses. Los síntomas y los infiltrados pulmonares desaparecen rápidamente después del inicio del tratamiento, aunque reaparecen con frecuencia al reducir la dosis de esteroides. La presencia de asma en pacientes con neumonía eosinófila crónica identifica un fenotipo de la enfermedad que parece tener menor riesgo de recurrencias, aunque hasta el 50% de todos los pacientes identificados con neumonía eosinófila crónica tienen una recurrencia durante la reducción de los corticoides o después de la misma.

Muchos autores piensan que esta enfermedad es un precursor de la aparición de la **granulomatosis eosinófila con poliangitis (GEPA)** o síndrome de Churg-Strauss. Se desconoce la utilidad de los corticoides inhalados en la neumonía eosinófila crónica, aunque están justificados en el fenotipo de la enfermedad con asma persistente. Algunos pacientes presentan obstrucción permanente de las vías respiratorias inferiores sin reversibilidad, lo que exige que se realice un seguimiento estrecho de estos pacientes y que se evalúen periódicamente las pruebas funcionales respiratorias.

GRANULOMATOSIS EOSINÓFILA CON POLIANGITIS (SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS)

El síndrome de GEPA es una enfermedad sistémica que afecta a múltiples órganos, sobre todo al pulmón. Los pacientes consultan con asma difícil de controlar, rinitis alérgica y eosinofilia en la sangre periférica (>10% o >1.500 células/μl). Debe haber datos clínicos de vasculitis en al menos 2 órganos. La poliangitis aparece en fases más avanzadas de la enfermedad, y el asma es el síntoma precursor en más del 90% de los casos descritos. La GEPA afecta a múltiples órganos como piel, corazón, tubo digestivo, riñones y sistema nervioso central. La rinitis está presente en el 75% de los pacientes, aunque es inespecífica. Pueden verse complejos sintomáticos de fiebre, adelgazamiento, astenia, artralgias y mialgias en aproximadamente dos tercios de los pacientes. La afectación cardíaca y renal tiene un inicio insidioso, y se debe buscar sistemáticamente. La morbilidad y la mortalidad de la enfermedad se deben a la afectación de múltiples órganos. La progresión típica de la enfermedad es en 3 fases: primero rinitis y asma, después eosinofilia hística y, por último, vasculitis sistémica.

Todavía se desconoce la patogenia de la GEPA, pero se sospecha que varios factores contribuyen a la aparición de la enfermedad. Hay controversia sobre el posible vínculo con los antagonistas del receptor de leucotrienos (zafirlukast, montelukast o pranlukast), aunque todavía se considera que es posible. Se sospecha que el uso de esta clase de fármacos complementarios en el asma grave permite una reducción del uso de los corticoides, lo que lleva a la manifestación completa (desenmascaramiento) de la GEPA. El uso aislado de antagonistas del receptor de leucotrienos puede inducir la enfermedad, llevar a la remisión al finalizar los antagonistas del receptor de leucotrienos, o causar recurrencia de la GEPA tras la reintroducción de esta clase de fármacos. Muchos médicos se abstienen de utilizar antagonistas del receptor de leucotrienos cuando se ha diagnosticado síndrome de GEPA.

Los datos clínicos y de laboratorio permiten realizar el diagnóstico con valores elevados de especificidad (99,7%) y sensibilidad (85%) cuando se cumplen 4 de 6 criterios (asma, eosinofilia >10%, mononeuropatía o polineuropatía, infiltrados pulmonares no fijos, alteraciones de los senos paranasales, y hallazgos en la biopsia de infiltrados eosinófilos extravasculares). Al contrario de la GPA, la rinitis no es destructiva, y en la GEPA no se produce perforación septal.

El estudio de imagen del tórax mediante radiografía simple o TCAR muestra las opacidades migratorias de predominio periférico, con aspecto que va desde opacidades en vidrio esmerilado hasta una consolidación completa. Se han descrito bronquiectasias y engrosamiento de las paredes bronquiales. La presencia de derrame pleural debe plantear la sospecha de insuficiencia cardíaca por miocardiopatía.

Los hallazgos de laboratorio incluyen una llamativa eosinofilia con valores en general entre 5.000 y 20.000/mm^3 en el momento del diagnóstico. Estos recuentos suelen ser paralelos a la actividad de la vasculitis. En el LBA hay una llamativa eosinofilia, con recuentos diferenciales >60%. Las concentraciones en otros sistemas orgánicos reflejan la actividad de los eosinófilos, y no son específicas del diagnóstico de GEPA.

En el síndrome de GEPA hay ANCA. Los **ANCA perinucleares antimieloperoxidásicos** se encuentran específicamente en la GEPA en aproximadamente el 40% de los pacientes; la ausencia de ANCA antimieloperoxidásicos no excluye el diagnóstico. Los pacientes con neumonía eosinófila, fiebre y afectación cardíaca tienen menos probabilidad de tener ANCA antimieloperoxidásicos. Los que tienen neuropatía periférica, glomerulopatía y púrpura cutánea habitualmente tienen ANCA antimieloperoxidásicos detectables.

En las pruebas funcionales respiratorias durante el tratamiento con broncodilatadores y corticoides inhalados por asma se observa un patrón obstructivo. La obstrucción pulmonar responde a los corticoides orales, aunque muchas veces persiste obstrucción leve.

Los corticoides orales sistémicos siguen siendo el pilar del tratamiento de la GEPA, con una dosis inicial de 1 mg/kg/día durante 4 semanas. Este tratamiento habitualmente es necesario durante hasta 12 meses o más, con reducción continua de la dosis a lo largo de ese tiempo. La GEPA resistente a corticoides ha respondido a ciclofosfamida, IFN-α, ciclosporina, inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis. El uso de anti–IL-5 (mepolizumab) ha sido prometedor, y se puede utilizar como fármaco ahorrador de esteroides en el futuro.

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

La ABPA es una compleja reacción de hipersensibilidad inmunitaria mixta en los pulmones y los bronquios en respuesta a la exposición y la colonización por hongos del género *Aspergillus* (habitualmente *Aspergillus fumigatus;* v. cap. 237.1). La enfermedad se produce casi exclusivamente en pacientes con asma previa, y en hasta el 15% de los pacientes con fibrosis quística (v. cap. 402). La magnitud de la exposición a *Aspergillus* no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.

El patrón clínico de la enfermedad (tabla 399-9) es notablemente similar con una presentación clínica de asma difícil de controlar, períodos de neumopatía obstructiva aguda con tapones mucosos bronquiales, elevación de los anticuerpos IgE totales, elevación de anticuerpos IgE e IgG anti-*Aspergillus* específicos, positividad de las pruebas epicutáneas frente a *Aspergillus* y anticuerpos precipitantes frente a *Aspergillus*, además de bronquiectasias proximales. Otras manifestaciones clínicas incluyen disnea, tos, dificultad respiratoria, expectoración de tapones de moco marrones a los que a menudo se caracteriza como tapones de «goma», y eosinofilia periférica, además de eosinofilia pulmonar con infiltración del parénquima. El uso de corticoides sistémicos puede reducir las concentraciones de IgE total, de modo que puede haber dudas sobre el diagnóstico cuando los primeros análisis se realizan en ese momento.

Se debe sospechar ABPA en pacientes con fibrosis quística cuando se produzca deterioro clínico sin datos de una causa identificable. Los síntomas que preceden a dicho deterioro incluyen aumento de la tos, sibilancias, disminución de la tolerancia al esfuerzo, empeoramiento del asma inducida por el esfuerzo, reducción del funcionamiento pulmonar, o aumento de la expectoración sin ningún otro motivo discernible. Los hallazgos clínicos de elevación de la IgE total, IgE anti-*Aspergillus*, anticuerpos precipitantes frente a *A. fumigatus* o nuevas alteraciones en la radiografía de tórax que no desaparecen con antibióticos, deben alertar al médico sobre la posibilidad de ABPA.

booksmedicos.org

Tabla 399-9 Clasificación de las neumopatías eosinófilas

IDIOPÁTICAS	ETIOLOGÍA CONOCIDA
Neumonía eosinófila aguda	Neumonía eosinófila inducida por fármacos
Neumonía eosinófila crónica	Causas infecciosas
Granulomatosis eosinófila con poliangitis	• Ascariasis (síndrome de Löffler)*
Síndromes hipereosinófilos	• *Toxocara* (*canis* o *cati*)
• Variante mieloproliferativa	• Filariósica (neumonía eosinófila filariósica tropical)
• Variante linfocítica	• *Strongyloides stercoralis* Aspergilosis broncopulmonar alérgica Tóxicos • L-triptófano (síndrome de mialgia-eosinofilia) • Síndrome del aceite tóxico Consumo de drogas (cocaína, heroína, cannabis)

*Nota: en la neumonía eosinófila de Löffler hay síntomas transitorios y a menudo no se clasifica como neumonía eosinófila aguda ni crónica.

Cuando evalúe a un niño con síntomas de asma, el médico debe distinguir el asma de la ABPA Si se sospecha el diagnóstico, es esencial realizar pruebas epicutáneas para tener datos de anticuerpos IgE específicos dirigidos contra *A. fumigatus*. Pueden realizarse pruebas cutáneas intradérmicas cuando las pruebas epicutáneas sean negativas, aunque no se realizan habitualmente debido a su baja especificidad. La negatividad de las pruebas epicutáneas e intradérmicas frente a *A. fumigatus* prácticamente excluye el diagnóstico de ABPA. Se ha evaluado la prevalencia de ABPA en pacientes con un diagnóstico previo de asma y una respuesta anormal en las pruebas epicutáneas inmediatas frente a *A. fumigatus*. Entre el 2% y el 32% de los pacientes con asma que tienen reacciones positivas en las pruebas epicutáneas frente a *Aspergillus* tienen datos de ABPA.

Es infrecuente que el paciente con fibrosis quística presente ABPA antes de los 6 años de edad. Cuando los anticuerpos IgE totales en pacientes con fibrosis quística sean mayores de 5.000 UI/ml (1.200 ng/ml), es necesaria una elevada sospecha clínica de ABPA.

En el estudio anatomopatológico del ABPA se ven los hallazgos característicos de impactación bronquial mucoide, neumonía eosinófila y granulomas concéntricos, además de las manifestaciones histológicas típicas del asma. Muchas veces se ven hifas tabicadas en el árbol bronquial lleno de moco. Sin embargo, en esta enfermedad los hongos no invaden la mucosa. Se puede cultivar *Aspergillus* en el esputo de más del 60% de los pacientes con ABPA. Debe señalarse que no siempre se ven hifas en el estudio microscópico.

La estadificación de la enfermedad (tabla 399-10) representa las distintas fases de la enfermedad, pero no progresa necesariamente de manera secuencial del estadio 1 al 5. La estadificación de la ABPA es importante por consideraciones terapéuticas. En muchas enfermedades por hipersensibilidad en las que la IgE contribuye a la patogenia (p. ej., asma), habitualmente se utiliza la IgE total como herramienta de cribado de un estado alérgico, aunque las mediciones seriadas tienen poca utilidad. En un evidente contraste con esta situación, la medición de la IgE durante las agudizaciones, la remisión y la ABPA recurrente es útil para identificar la actividad de la enfermedad y puede preceder a la recurrencia. Durante la enfermedad en estadio 1 la concentración de IgE a menudo es muy elevada. Durante el estadio 2 de remisión las concentraciones pueden disminuir hasta el 35% o más. La recurrencia de la actividad puede llevar a un marcado aumento de la IgE total, con aumento al doble de la concentración inicial que se veía durante la remisión. Durante el tratamiento con glucocorticoides se realiza una medición seriada, cada 1 o 2 meses, de la IgE para ayudar a reducir el tratamiento. Como las agudizaciones de la ABPA no producen síntomas al paciente en aproximadamente el 25% de las recurrencias, la medición seriada de la IgE acompañada de radiografía de tórax es útil para guiar el tratamiento.

Tabla 399-10 Criterios para el diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica

Aspergilosis broncopulmonar alérgica – bronquiectasias centrales • Antecedentes de asma* • Reacción inmediata en las pruebas epicutáneas frente a antígenos de *Aspergillus** • Anticuerpos séricos precipitantes (IgG) frente a *Aspergillus fumigatus** • Concentración de IgE >417 UI/ml (>1.000 ng/ml)* • Bronquiectasias centrales en la TC de tórax* • Eosinofilia en sangre periférica >500/mm^3 • Infiltrados pulmonares en la radiografía o la TCAR de tórax • Elevación de la IgE y la IgG séricas específicas frente a *A. fumigatus*			
Aspergilosis broncopulmonar alérgica seropositiva† • Antecedentes de asma† • Reacción inmediata en las pruebas epicutáneas frente a antígenos de *A. fumigatus*† • Anticuerpos séricos precipitantes (IgG) frente a *A. fumigatus*† • Concentración de IgE >417 UI/ml (>1.000 ng/ml)†			
Estadificación de la aspergilosis broncopulmonar alérgica			
Estadio 1	Aguda	Infiltrados en lóbulos superiores y medios	IgE alta
Estadio 2	Remisión	Ausencia de infiltrados con >6 meses sin esteroides	IgE normal a alta
Estadio 3	Agudización	Infiltrados en lóbulos superiores y medios	IgE alta
Estadio 4	Asma DCE	Infiltrado mínimo	IgE normal a alta
Estadio 5	Estadio final	Fibrosis o ampollas	Normal

*Criterios necesarios para el diagnóstico de ABPA con bronquiectasias centrales.
†Hacen falta los primeros 4 criterios para un diagnóstico de ABPA seropositiva.
DCE, dependiente de corticoides.

Radiografía

En la radiografía simple de tórax se ven infiltrados, especialmente en los lóbulos superiores, y los hallazgos clásicos de las bronquiectasias (fig. 399-7). La TCAR muestra bronquiectasias en las regiones centrales del pulmón (fig. 399-8). La TCAR puede ser útil en el paciente con pruebas epicutáneas positivas y radiografía de tórax normal porque detecta las alteraciones características de la ABPA.

Tratamiento

El pilar del tratamiento de la ABPA han sido los glucocorticoides sistémicos, complementados con antimicóticos y tratamiento anti-IgE con omalizumab. Las agudizaciones en los estadios 1 y 3 se tratan durante 14 días con 0,5-1 mg/kg de glucocorticoide, seguido por su uso a días alternos y reducción progresiva a lo largo de 3 meses, o durante hasta 6 meses. En los estadios 2, remisión, y 5, en el que ya se ha producido fibrosis, no hace falta tratamiento con glucocorticoides. El estadio 4 se refiere a una situación en la que no se han podido suspender los glucocorticoides y hace falta tratamiento crónico continuo.

El tratamiento antimicótico con un ciclo de itraconazol durante 16 semanas mejora la tasa de respuesta durante las agudizaciones, lo que permite reducir la dosis de glucocorticoides en un 50%; además, hay una reducción de la IgE sérica total del 25% o más. Los mecanismos de acción propuestos han sido reducción de la carga antigénica que dirige la respuesta inmunitaria, o posiblemente elevación de la concentración sérica de glucocorticoides al ralentizar el metabolismo de estos fármacos. Este último mecanismo sería cierto para la prednisona, que se metila en el hígado, pero no para la metilprednisolona, que no precisa metilación.

La recomendación posológica del itraconazol en el adulto es de 200 mg 3 veces/día durante 3 días, seguido por 200 mg 2 veces/día hasta cumplir las 16 semanas. Los niños deben recibir 5 mg/kg/día en una dosis única. Si la dosis calculada correcta supera los 200 mg, entonces la dosis total se debe dividir en dos partes iguales y administrar 2 veces/día. Se deben medir las concentraciones séricas de itraconazol

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

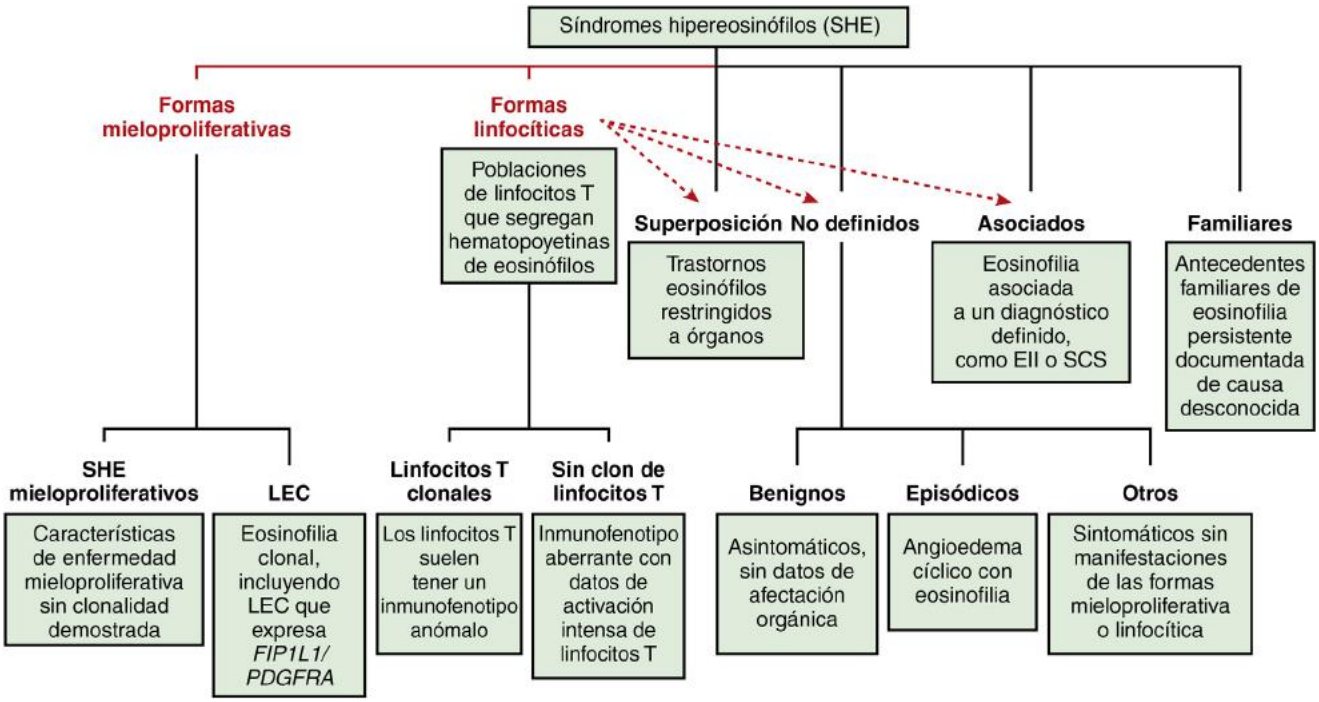

Figura 399-7 Clasificación revisada del síndrome hipereosinófilo (SHE). Los cambios respecto a la clasificación previa se indican en rojo. Las *flechas discontinuas* identificar las formas de SHE para las cuales al menos algunos pacientes tienen enfermedad mediada por linfocitos T. Se ha simplificado la clasificación de las formas mieloproliferativas, y los pacientes con SHE y linfocitos T productores de hematopoyetinas de eosinófilos en ausencia de un clon de linfocitos T se incluyen en las formas linfocíticas de SHE. LEC, leucemia eosinófila crónica; SCS, síndrome de Churg-Strauss; EII, enfermedad inflamatoria intestinal. *(De Simon H, Rothenberg ME, Bochner BS, y cols. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome.* J Allergy Clin Immunol *126:45-49, 2010, fig. 1.)*

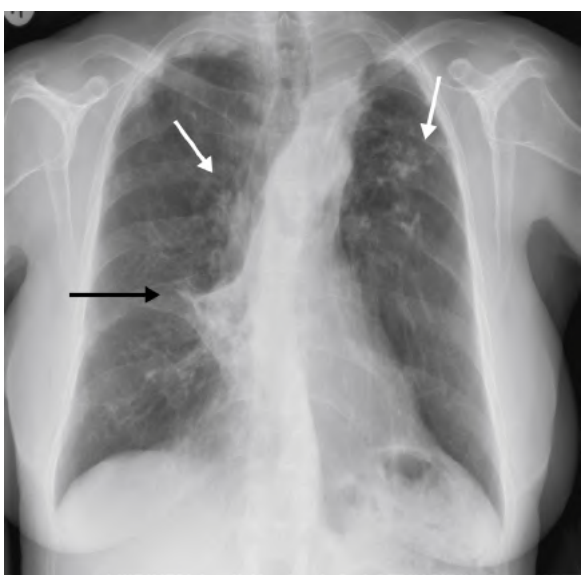

Figura 399-8 Opacidades transitorias (*flechas blancas*) y atelectasia lobular (*flecha negra*) en un paciente con aspergilosis broncopulmonar alérgica. *(De Douglass JA, Sandrini A, Holgate ST, O'Hehir RE: Allergic bronchopulmonary aspergillosis and hypersensitivity pneumonitis. En Adkinson AF, editor:* Middleton's allergy principles and practice, *Filadelfia, 2014, Elsevier, fig. 61-2.)*

para asegurarse de que se esté absorbiendo adecuadamente el fármaco desde las cápsulas. La forma líquida se absorbe mejor y consigue concentraciones mucho mayores. El uso de inhibidores de la bomba de protones y de antihistamínicos H2 puede reducir la absorción por bloqueo de la producción de ácido. Se ha utilizado el voriconazol como antimicótico alternativo. Se ha establecido la posología adecuada para la enfermedad invasora por *Aspergillus*, pero no para la ABPA. El régimen posológico habitual en niños de 7 mg/kg/día puede producir hepatotoxicidad, por lo que se debe vigilar la función hepática.

Se ha utilizado omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE, en series de casos de pacientes con fibrosis quística y ABPA, así como en una pequeña cohorte de adultos sin fibrosis quística pero con ABPA. En ambas series de casos se vieron reducciones significativas de las agudizaciones del asma, las agudizaciones de la ABPA y el uso de glucocorticoides. La dosis prescrita ha sido de 300-375 mg cada 2 semanas en inyección subcutánea.

SÍNDROME HIPEREOSINÓFILO

Véase el capítulo 129.

Síndrome hipereosinófilo (SHE) es el nombre descriptivo de un grupo de trastornos que se caracterizan por producción excesiva y persistente de eosinófilos acompañada por infiltración por eosinófilos de múltiples órganos, con lesión orgánica por la liberación de mediadores. Sólo se debe utilizar el término SHE cuando haya eosinofilia con lesión orgánica por los eosinófilos, y no por cualquier otra causa. El descubrimiento de los motivos genéticos, bioquímicos o neoplásicos subyacentes del SHE ha llevado a la clasificación de SHE primario, secundario e idiopático (tabla 399-11). En algunos síndromes específicos, como la GEPA (Churg-Strauss), hay eosinofilia, aunque se conoce de manera incompleta la contribución de los eosinófilos a la lesión orgánica.

En algunas variantes de SHE hay mutaciones genéticas del receptor asociado a tirosinacinasa receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas α *(PDGFRA);* están enfermos de manera casi exclusiva los varones. Por lo demás, el SHE parece estar distribuido por igual en hombres y mujeres.

La hipereosinofilia se define como un número absoluto de eosinófilos en sangre mayor de $1{,}5 \times 10^9$ eosinófilos/mm^3 en 2 ocasiones distintas separadas entre sí al menos 1 mes. Los tejidos son anormales cuando más del 20% de las células nucleadas de la médula ósea corresponden a la estirpe de los eosinófilos; cuando un anatomopatólogo determina la presencia de eosinofilia; o cuando se determina en la biopsia que hay depósitos de grandes cantidades de las proteínas de los gránulos eosinófilos. Estos trastornos se pueden subdividir en primarios (neoplásicos), secundarios (reactivos) e idiopáticos (fig. 399-9).

booksmedicos.org

Las manifestaciones clínicas del SHE incluyen afectación orgánica de corazón (5%), tubo digestivo (14%), piel (37%) y pulmones (25-63%). El SHE se complica por trombosis o enfermedad neurológica en muchos pacientes, aunque no se conoce por completo la prevalencia exacta de este problema. Las complicaciones neurológicas más frecuentes son neuropatía periférica, encefalopatía, trombosis del seno transverso y embolia cerebral. No está claro el mecanismo exacto de estas manifestaciones, especialmente la trombosis de arterias grandes, como la arteria femoral.

Los síntomas pulmonares más frecuentes son tos y disnea. Muchos pacientes tienen neumopatía obstructiva con sibilancias clínicas. Se ven con frecuencia datos de fibrosis pulmonar y embolia pulmonar. Como en la biopsia se observan infiltrados eosinófilos similares a los de otras neumopatías eosinófilas, es la constelación de afectación de otros órganos o de fenómenos tromboembólicos y de otros órganos lo que debe llevar al médico a un elevado índice de sospecha de SHE.

La evaluación de laboratorio debe incluir estudio de las enzimas hepáticas, pruebas funcionales renales, creatinina cinasa y troponina. La magnitud de la afectación cardíaca se debe evaluar mediante electrocardiograma y ecocardiograma. Se pueden estudiar algunos biomarcadores específicos cuando se evalúan los diagnósticos de SHE mieloproliferativo y relacionado con linfocitos T. Pueden estar elevadas la vitamina B_{12} y la triptasa sérica, especialmente la última, cuando la enfermedad mieloproliferativa se acompaña de mastocitosis. Estos dos biomarcadores están elevados con la máxima frecuencia cuando hay una mutación o fusión en los sitios de FIP1L1/PDGFRA.

Debido a la extensa enfermedad pulmonar que se ve en el SHE, deben realizarse pruebas funcionales respiratorias en el momento del diagnóstico, si es posible, incluyendo espirometría y volúmenes pulmonares. La ventilación del espacio muerto puede estar muy elevada en los pacientes con embolia pulmonar. La pulsioximetría también puede ser muy útil para la evaluación.

La radiografía de tórax y la TC son muy útiles para la evaluación. También se debe realizar TC helicoidal de tórax cuando se sospeche embolia pulmonar. En una serie de pacientes, casi la mitad de los que presentaban SHE tenían datos de alteraciones pulmonares como infiltrados en vidrio esmerilado, embolia pulmonar, linfadenopatía mediastínica y derrame pleural.

El tratamiento del SHE depende del tipo (mieloproliferativo, linfocítico, indefinido, asociado a enfermedades sistémicas como GEPA, o familiar). Raras veces algunos pacientes consultan con eosinofilia llamativa, con un recuento total mayor de 100.000 células/mm^3 y síntomas de insuficiencia vascular. Está indicada la prednisona a una dosis de 15 mg/kg para reducir de manera aguda el recuento de eosinófilos, después de que se hayan realizado las pruebas diagnósticas, cuando sea seguro. Si el paciente está inestable se debe administrar el glucocorticoide para prevenir la progresión de los síntomas. Otros tratamientos agudos dirigidos a reducir el recuento de eosinófilos son vincristina, mesilato de imatinib e incluso leucoféresis.

Cuando el recuento de eosinófilos no está tan elevado, el tratamiento comienza con glucocorticoides a una dosis de 1 mg/kg en pacientes que no tienen la mutación de *FIP1L1/PDGFRA*. Los pacientes con esta mutación son resistentes a los glucocorticoides, y el tratamiento inicial debe comenzar con imatinib, un inhibidor de tirosinacinasas. Como habitualmente esta prueba genética no está disponible, los marcadores indirectos de la presencia de esta mutación son concentraciones de vitamina B_{12} >2.000 pg/ml o de triptasa sérica >11,5 ng/ml. Esto denota la presencia de enfermedad resistente que inicialmente se debe tratar con imatinib. El objetivo del tratamiento es reducir y mantener recuentos de eosinófilos por debajo de $1,5 \times 10^9$ con la menor dosis de prednisona posible para reducir o evitar los efectos adversos de los glucocorticoides. Si no se pueden reducir las dosis de corticoides por debajo de 10 mg/día, se puede añadir imatinib como tratamiento combinado para reducir la dosis de esteroides. Se debe tener precaución cuando haya cardiopatías, porque la introducción del imatinib ha precipitado insuficiencia ventricular izquierda.

Otros tratamientos adicionales o alternativos prometedores son hidroxiurea, interferón α, anticuerpos monoclonales anti-IL-5, y anticuerpos monoclonales contra CD52. El fallo de las modalidades anteriores puede indicar la necesidad de trasplante de citoblastos hematopoyéticos. Este tratamiento ha sido eficaz en algunos pacientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 399-11 Variantes del síndrome hipereosinófilo

Mieloproliferativo	No clonal Clonal: leucemia eosinófila crónica que expresa F1P1L1/PDGFRA
Linfocítico	Linfocitos T no clonales Expansión clonal de linfocitos T con activación de linfocitos T
Superposición	Con restricción de órgano
Familiar	Antecedentes familiares de eosinofilia sin causa conocida
Asociado	Eosinofilia en enfermedades crónicas como enfermedad inflamatoria intestinal y GEPA (síndrome de Churg-Strauss)
No definido	Asintomático Angioedema cíclico con eosinofilia (síndrome de Gleich) Sintomático sin mieloproliferación ni forma linfocítica

GEPA, granulomatosis eosinófila con poliangitis; PDGFRA, receptor α del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

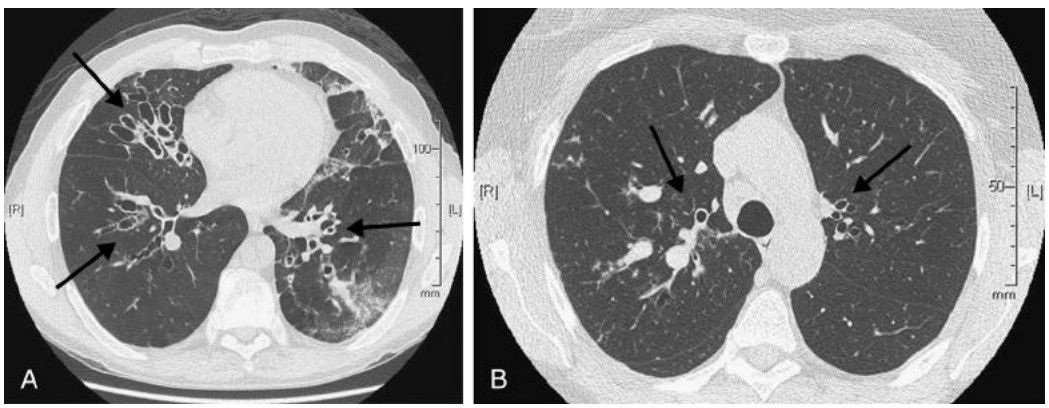

Figura 399-9 **A,** Bronquiectasias centrales en un paciente con ABPA *(flechas).* **B,** Bronquiectasias centrales en los lóbulos superiores *(flechas). (De Douglass JA, Sandrini A, Holgate ST, O'Hehir RE: Allergic bronchopulmonary aspergillosis and hypersensitivity pneumonitis. En Adkinson AF, editor:* Middleton's allergy principles and practice, *Filadelfia, 2014, Elsevier, fig. 61-3.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Akuthota P, Weller PF: Eosinophilic pneumonias, *Clin Microbiol Rev* 25(4):649-660, 2012.

Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, et al: Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure, *N Engl J Med* 321:569, 1989.

Badesch DB, King TE Jr, Schwarz MI: Acute eosinophilic pneumonia: a hypersensitivity phenomenon? *Am Rev Respir Dis* 139:249, 1989.

Cottin V, Cordier JF: Eosinophilic lung diseases, *Immunol Allergy Clin North Am* 32(4):557-586, 2012.

Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE: High-resolution CT of drug-induced lung disease, *Radiol Clin North Am* 40:61, 2002.

Gibson PG: Allergic bronchopulmonary aspergillosis, *Semin Respir Crit Care Med* 27:185, 2006.

Kelly KJ, Ruffing R: Acute eosinophilic pneumonia following the intentional inhalation of Scotchguard, *Ann Allergy* 71(4):358-361, 1993.

Loffler W: Transient lung infiltrations with blood eosinophilia, *Int Arch Allergy Appl Immunol* 8:54, 1956.

Simon H, Rothenberg ME, Bochner BS, et al: Refining the definition of hypereosinophilic syndrome, *J Allergy Clin Immunol* 126:45, 2010.

Uchiyama H, Suda T, Nakamura Y, et al: Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia, *Chest* 133:1174, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

399.5 Neumopatías intersticiales

Kevin J. Kelly

Las NI en niños constituyen un gran grupo de enfermedades infrecuentes y heterogéneas, familiares o esporádicas, que afectan al parénquima pulmonar y producen un deterioro significativo de intercambio gaseoso. Las NI en niños raras veces están producidas por procesos infecciosos o procesos inmunitarios específicos, al contrario de lo que ocurre en los adultos. La única excepción es la enfermedad de Goodpasture, con los clásicos anticuerpos antimembrana basal. A pesar de las amplias variaciones en la causa, estos trastornos se clasifican juntos por los procesos clínicos, fisiológicos, radiográficos y anatomopatológicos similares que suponen la desorganización del intersticio alveolar y de las vías respiratorias. En un estudio de hospitales pediátricos alemanes se encontró una incidencia de NI infantil de 1,3 niños/millón de personas. Se piensa que la fisiopatología de la enfermedad es más compleja que la de la enfermedad del adulto porque la lesión pulmonar se produce durante el proceso de crecimiento y diferenciación pulmonares. En las NI la lesión inicial produce daño del epitelio alveolar y del endotelio capilar. La cicatrización anómala del tejido dañado puede ser más llamativa que la inflamación en las fases iniciales del desarrollo de las NI crónicas. En algunos casos familiares, especialmente en los trastornos con disfunción del tensioactivo pulmonar, hay una mutación genética específica.

CLASIFICACIÓN Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La clasificación de las NI en niños no está estandarizada. Es útil separar las NI en grupos basados en la edad, trastornos de etiología conocida y desconocida, y enfermedades relacionadas con trastornos sistémicos (tabla 399-12). Es probable que un trastorno difuso del desarrollo del pulmón sea la consecuencia de una alteración primaria en el desarrollo del pulmón o de la vasculatura pulmonar. Las alteraciones del crecimiento que reflejan un desarrollo deficiente de los alveolos son en gran medida secundarias a un deterioro de la alveolización prenatal o posnatal por restricción del espacio torácico fetal, limitación de la vascularización pulmonar o neumopatía crónica de la prematuridad (p. ej., displasia broncopulmonar) (v. cap. 101). El crecimiento alveolar anormal también se puede relacionar con diversas alteraciones cromosómicas, como trisomía 21. En la **hiperplasia de células neuroendocrinas del lactante**/taquipnea persistente del lactante, una entidad específica limitada a lactantes y niños pequeños, los hallazgos anatomopatológicos incluyen hiperplasia de células neuroendocrinas dentro de los bronquiolos, mientras que el patrón histológico pulmonar de fondo es casi normal. La **glucogenosis intersticial pulmonar** se caracteriza por acumulación difusa de células mesenquimatosas en el intersticio alveolar, con acumulación de glucógeno monoparticulado en el citoplasma de las células intersticiales, que se confirma mediante exploración ultraestructural.

Los trastornos asociados a **disfunción del metabolismo del tensioactivo pulmonar** explican muchas de las NI infantiles previamente idiopáticas. Las disfunciones más graves del tensioactivo, como las mutaciones de la proteína B del tensioactivo, habitualmente se manifiestan como insuficiencia respiratoria neonatal. La **proteinosis alveolar pulmonar congénita** es más típica de las mutaciones de *ABCA3*, y la **neumonitis crónica del lactante** es el patrón histológico predominante que se ve en las mutaciones de la proteína C del tensioactivo. Otro trastorno del tensioactivo pulmonar relacionado con la edad, aunque con superposición, además de la proteinosis alveolar pulmonar y la neumonitis crónica del lactante, es la **neumonía intersticial descamativa** en lactantes; en los niños mayores y adolescentes la mayoría de las veces se manifiesta como **neumonía intersticial inespecífica** o **neumonía intersticial usual.** Las mutaciones de *ABCA3* pueden producir proteinosis alveolar pulmonar, neumonía intersticial descamativa o neumonía intersticial inespecífica; la deficiencia de la proteína C del tensioactivo puede causar también neumonitis crónica del lactante en niños mayores.

Pueden producirse NI difusas sin inmunodeficiencia o trastorno sistémico conocido, aunque también se pueden ver como manifestación pulmonar de otras enfermedades sistémicas, como trastornos del colágeno vascular y sarcoidosis.

Pueden producirse **síntomas pulmonares persistentes** después de infecciones respiratorias causadas por adenovirus, virus gripales,

Tabla 399-12 Neumopatías intersticiales (NI) infantiles

NI RELACIONADAS CON LA EDAD EN LA LACTANCIA Y LA PRIMERA INFANCIA
Trastornos difusos del desarrollo
• Displasia acinar
• Displasia alveolar congénita
• Displasia capilar alveolar con alineación errónea de las venas pulmonares (en algunos casos por mutación de *FOXF1*)A
Iteraciones del crecimiento que reflejan una alveolización deficiente
• Hipoplasia pulmonar
• Neumopatía neonatal crónica
• Trastornos cromosómicos
• Cardiopatía congénita
Hiperplasia de células neuroendocrinas del lactante
Glucogenosis intersticial pulmonar (neumonía intersticial celular del lactante)
Trastornos con disfunción del tensioactivo pulmonar (proteinosis alveolar pulmonar)
• Mutación de la proteína B del tensioactivo
• Mutación de la proteína C del tensioactivo
• Mutación de *ABCA3*
• Mutación del receptor del factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos *(CSF2RA)*
TRASTORNOS DE NI CON ASOCIACIONES CONOCIDAS
Procesos infecciosos/postinfecciosos
• Adenovirus
• Virus gripales
• *Chlamydia pneumoniae*
• *Mycoplasma pneumoniae*
Agentes ambientales
• Neumonitis por hipersensibilidad
• Inhalación de tóxicos
Síndromes de aspiración
ENFERMEDADES PULMONARES ASOCIADAS A INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA Y SECUNDARIA
Infecciones oportunistas
NI linfocítica granulomatosa asociada a síndrome de inmunodeficiencia común variable
Neumonía intersticial linfocítica (infección por el VIH)
Intervenciones terapéuticas: quimioterapia, radioterapia, trasplante y rechazo
NI idiopáticas
Neumonitis intersticial usual
Neumonitis intersticial descamativa
Neumonitis intersticial linfocítica y trastornos relacionados
Neumonitis intersticial inespecífica (celular/fibrótica)
Neumonía eosinófila
Síndrome de bronquiolitis obliterante
Hemosiderosis pulmonar y hemorragia pulmonar idiopática aguda del lactante
Proteinosis alveolar pulmonar
Trastornos vasculares pulmonares
Trastornos linfáticos pulmonares
Microlitiasis pulmonar
Taquipnea persistente del lactante
Síndrome de cerebro-tiroides-pulmón
TRASTORNOS SISTÉMICOS CON MANIFESTACIONES PULMONARES
Enfermedad de Goodpasture
Enfermedad de Gaucher y otras enfermedades por almacenamiento
Infiltrados malignos
Linfohistiocitosis hemofagocítica
Histiocitosis de células de Langerhans
Sarcoidosis
Esclerosis sistémica
Polimiositis/dermatomiositis
Lupus eritematoso sistémico
Artritis reumatoide
Linfangioleiomiomatosis
Hemangiomatosis pulmonar
Síndromes neurocutáneos
Síndrome de Hermansky-Pudlak

Modificada de Deutsch GH, Young LR, Deterding RR y cols.; ChILD Research Co-operative: Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme, Am J Respir Crit Care Med *176:1120-1128, 2007.*

booksmedicos.org

Chlamydia pneumoniae y *Mycoplasma pneumoniae*. La **aspiración** es una causa frecuente de neumopatía crónica en la infancia. Los niños con trastornos del desarrollo o debilidad neuromuscular tienen más riesgo de aspiración de alimento, saliva o cuerpos extraños de manera secundaria a una disfunción de la deglución o reflujo gastroesofágico. Una fístula traqueoesofágica no diagnosticada también puede producir complicaciones pulmonares relacionadas con la aspiración de contenido gástrico y neumonía intersticial.

Los niños que tienen una respuesta inmunitaria exagerada frente al polvo orgánico, los mohos o los antígenos aviarios pueden tener neumonitis por hipersensibilidad. Los niños con neoplasias malignas pueden presentar NI relacionada con la neoplasia maligna primaria o con una infección oportunista, o secundaria a la quimioterapia o la radioterapia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hace falta una anamnesis detallada para evaluar la gravedad de los síntomas y la posibilidad de una enfermedad sistémica subyacente en un paciente con sospecha de NI. Es importante la identificación de los factores precipitantes, como la exposición a mohos o aves, o una infección respiratoria inferior grave, para establecer el diagnóstico e iniciar las medidas de evitación. Los antecedentes familiares positivos, especialmente en un lactante afectado, son indicativos de una enfermedad genética o familiar, como la disfunción del tensioactivo. Habitualmente hay taquipnea, disnea, tos y retraso del crecimiento. La mayoría de los pacientes presentan hipoxia e hipercapnia, que habitualmente es una complicación tardía y ominosa. Los síntomas por lo general son insidiosos y se producen en un patrón continuo, no episódico. En la exploración física se encuentra taquipnea, crepitantes en la auscultación y tiraje en la mayoría de los niños con NI, aunque los hallazgos de la exploración física torácica pueden ser normales. Las sibilancias y la fiebre son infrecuentes en las NI infantiles. La cianosis acompañada por un tono cardíaco P2 intenso indica enfermedad grave con aparición de hipertensión pulmonar secundaria. La anemia y la hemoptisis indican vasculopatía pulmonar o hemosiderosis pulmonar. Los exantemas y los síntomas articulares son compatibles con una enfermedad del tejido conjuntivo subyacente.

DIAGNÓSTICO

Radiografía

Las alteraciones de la radiografía de tórax se pueden clasificar como intersticiales, reticulares, nodulares, reticulonodulares y en panal. La radiografía de tórax también puede ser normal a pesar de un deterioro clínico significativo, y se puede correlacionar mal con la extensión de la enfermedad. La TCAR torácica define mejor la extensión y la distribución de la enfermedad y puede ofrecer información específica para la selección de una zona de biopsia. La TCAR con protocolos de volumen controlado en inspiración completa y al final de la espiración puede ofrecer más información y posiblemente muestre atrapamiento aéreo, patrones en vidrio esmerilado, patrones de atenuación en mosaico, hiperinsuflación, bronquiectasias, quistes y opacidades nodulares. La TCAR seriada ha sido útil para monitorizar la progresión y la gravedad de la enfermedad.

Pruebas funcionales respiratorias

Las pruebas funcionales respiratorias son importantes para definir el grado de disfunción pulmonar y seguir la respuesta al tratamiento. En las NI hay un defecto ventilatorio restrictivo con disminución de los volúmenes pulmonares y de la distensibilidad pulmonar. Habitualmente está reducida la capacidad residual funcional, aunque suele estar menos alterada que la capacidad vital y la capacidad pulmonar total. El volumen residual normalmente se mantiene; por lo tanto, los cocientes capacidad residual funcional:capacidad pulmonar total y volumen residual:capacidad pulmonar total están elevados. La capacidad de difusión del pulmón suele estar reducida. En la prueba de esfuerzo se puede detectar disfunción pulmonar, incluso en las fases tempranas de las NI, con disminución de la saturación de oxígeno.

Lavado broncoalveolar

El LBA puede ofrecer información útil sobre infección secundaria, hemorragia y aspiración, y permite hacer análisis citológicos y moleculares. La evaluación del recuento celular, el recuento diferencial y los marcadores linfocíticos puede ser útil para determinar la presencia de neumonitis por hipersensibilidad y sarcoidosis. Aunque el LBA habitualmente no determina el diagnóstico exacto, puede ser diagnóstico en trastornos como la proteinosis alveolar pulmonar. La biopsia pulmonar para el estudio anatomopatológico mediante toracotomía convencional o toracoscopia asistida por vídeo suele ser el paso final, y muchas veces es necesaria para el diagnóstico. La biopsia puede tener menor rendimiento diagnóstico en niños pequeños debido a la heterogeneidad de los cambios pulmonares y la frecuente falta de especificidad de los hallazgos histológicos. Se dispone de análisis genéticos para el análisis de mutaciones en la disfunción del tensioactivo. También puede ser necesaria la evaluación para detectar una posible enfermedad sistémica.

TRATAMIENTO

Es esencial el tratamiento de soporte de los pacientes con NI, e incluye oxigenoterapia suplementaria en la hipoxia y nutrición adecuada en el retraso del crecimiento. Puede ser necesario el tratamiento antimicrobiano en las infecciones secundarias. En algunos niños puede producirse mejoría sintomática con broncodilatadores. El tratamiento antiinflamatorio con corticoides sigue siendo el tratamiento de elección inicial. Sin embargo, no hay ensayos controlados en niños, y las respuestas clínicas descritas en series de casos son variables. La dosis habitual de prednisona es de 1-2 mg/kg/24 horas durante 6-8 semanas, y la reducción de la dosis vendrá indicada por la respuesta clínica. Otros fármacos alternativos, que no se han evaluado adecuadamente, son hidroxicloroquina, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, inmunoglobulina intravenosa, factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos, y esteroides pulsados a dosis elevadas. Los abordajes en investigación incluyen fármacos específicos dirigidos contra la acción de citocinas, factores de crecimiento y oxidantes. El trasplante pulmonar por NI progresiva o terminal ha tenido éxito en algunos lactantes y niños. Está indicado el tratamiento correcto de la enfermedad sistémica subyacente. Las medidas preventivas incluyen evitar todos los irritantes inhalados, como el humo de tabaco y, cuando proceda, los mohos y los antígenos aviarios. Pueden ser útiles los programas de rehabilitación pulmonar supervisada.

Consejo genético

Una incidencia elevada de NI en algunas familias sugiere una predisposición genética a la aparición de la enfermedad o a la gravedad del trastorno. El consejo genético puede ser útil si hay antecedentes familiares.

PRONÓSTICO

La mortalidad total de las NI es muy variable y depende del diagnóstico específico. Algunos niños se recuperan espontáneamente sin tratamiento, y otros avanzan continuamente hasta la muerte. Se considera que la hipertensión pulmonar, el retraso del crecimiento y la fibrosis grave son indicadores de mal pronóstico.

ENFERMEDAD DE GOODPASTURE

La enfermedad de Goodpasture es el prototipo de neumopatía intersticial de mecanismo inmunitario (v. cap. 517). Debido a la presentación concurrente de enfermedad renal y pulmonar, el diagnóstico diferencial se centra en distinguir la enfermedad de Goodpasture de la GPA, la poliangitis microscópica, la púrpura de Henoch-Schönlein y los síndromes de hemorragia pulmonar idiopática.

Fisiopatología

Factores inmunitarios

La aparición de anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) se correlaciona directamente con la aparición de enfermedad pulmonar y renal. La eliminación de dichos anticuerpos mediante plasmaféresis produce mejoría de la enfermedad en algunos pacientes, aunque no en todos. Los anticuerpos anti-MBG son las subclases de IgG fijadoras del complemento IgG_1 e IgG_4, que activan el complemento. Los fragmentos de complemento inician la vía de transducción de señales para atraer neutrófilos y macrófagos hacia las membranas basales tanto pulmonares como renales, lo que produce daño y capilaritis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Factores genéticos
La genética parece contribuir mucho a la aparición de esta enfermedad, de manera que la presencia de los alelos del complejo principal de histocompatibilidad de clase II DR15, DR4, DRB1*1501, DRB1*04 y DRB1*03 predispone a la enfermedad.

Factores ambientales
La exposición al humo parece ser un importante factor en la aparición de la enfermedad de Goodpasture. Se desconoce si el tabaquismo altera la ultraestructura de la membrana basal, o si las partículas exógenas o las sustancias nocivas del humo alteran el colágeno de tipo IV. Los fumadores tienen más probabilidad de presentar hemorragia pulmonar que los no fumadores que tienen enfermedad de Goodpasture. Se ha descrito que otras lesiones de los alveolos por infección, inhalación de hidrocarburos o inhalación de cocaína son fenómenos asociados antes de la aparición de enfermedad de Goodpasture.

Manifestaciones clínicas
La mayoría de los pacientes consulta con muchos días o semanas de tos, disnea, astenia y en ocasiones hemoptisis. Los niños pequeños tienden a tragar pequeñas cantidades de sangre por la hemoptisis y pueden consultar por vómitos de sangre. En ocasiones la hemoptisis es profusa y la consiguiente anemia es una consecuencia de la pérdida de grandes cantidades de sangre. Se encuentra deterioro funcional en las pruebas funcionales renales. Los pacientes jóvenes tienden a presentar simultáneamente síndrome pulmonar y renal. Los adultos tienen menos probabilidad de presentar enfermedad pulmonar.

Pruebas de laboratorio
La detección serológica de anticuerpos anti-MBG es positiva en más del 90% de los pacientes con enfermedad de Goodpasture. En un hemograma completo se verá anemia normocítica y normocrómica, como en las enfermedades inflamatorias crónicas. En el análisis de orina puede haber hematuria y proteinuria, y los análisis de sangre muestran deterioro funcional renal con elevación del nitrógeno ureico sanguíneo y la creatinina.

También se deben realizar estudios para detectar ANCAp (ANCA antimieloperoxidásicos), que son positivos en aproximadamente el 25-30% de los pacientes, concurrentemente con los anticuerpos anti-MBG. Puede ser más difícil tratar la enfermedad clínica, y la presencia de estos anticuerpos puede preceder a una forma más grave de la enfermedad.

Radiografía de tórax
La radiografía de tórax en la enfermedad de Goodpasture a menudo muestra parches dispersos de infiltrados pulmonares. Si estos infiltrados están en la periferia pulmonar, puede ser difícil distinguirlos de los de las neumopatías eosinófilas. También se pueden encontrar patrones intersticiales de engrosamiento. En esta enfermedad habitualmente no se realiza TCAR porque la constelación de hemorragia pulmonar, deterioro funcional renal y pruebas serológicas positivas con detección de anticuerpos anti-MBG a menudo evita la necesidad de esta prueba.

Pruebas funcionales respiratorias
La espirometría suele mostrar un defecto restrictivo con reducción de la capacidad vital forzada y del volumen espiratorio máximo en 1 segundo. La **CDCO** es una prueba útil cuando se sospecha hemorragia pulmonar. La finalidad de esta prueba es medir la capacidad del pulmón de transferir el gas inhalado hasta los eritrocitos en el lecho capilar pulmonar. Esto aprovecha la elevada afinidad de la hemoglobina para unirse al monóxido de carbono. Hace tiempo se pensaba que la reducción de la CDCO era una medida de la reducción del área superficial de los alveolos. Los datos actuales indican que se correlaciona directamente con el volumen de sangre en el lecho capilar pulmonar. En los síndromes de hemorragia pulmonar, la presencia de sangre en los alveolos, además de la sangre del lecho capilar, aumenta significativamente la CDCO, y debe alertar al médico sobre la posibilidad de una hemorragia pulmonar.

Broncoscopia y lavado broncoalveolar
En ocasiones la mejor forma de evaluar las alteraciones pulmonares es mediante broncoscopia con LBA. Será evidente la presencia de sangre a la inspección, así como en el LBA. En muchos casos se deben descartar infecciones, y esta técnica añade un valor significativo. El recuento celular del LBA muestra macrófagos cargados de hemosiderina que han englobado y degradado los eritrocitos, lo que deja hierro en estas células.

Biopsia pulmonar
La biopsia pulmonar en pacientes con enfermedad activa muestra capilaritis neutrofílica, macrófagos cargados de hemosiderina, hiperplasia de neumocitos de tipo II y engrosamiento intersticial en el alveolo. En la inmunofluorescencia se ve tinción de la IgG y el complemento a lo largo de la membrana basal, con un patrón lineal. Este patrón de depósito de anticuerpos llevó a la investigación de antígenos endógenos en la membrana basal.

Tratamiento
Más de la mitad de los pacientes con enfermedad de Goodpasture que no reciben tratamiento muere en un plazo de 2 años por insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal o ambas. Después de establecer el diagnóstico se inicia el tratamiento con corticoides (p. ej., prednisona 1 mg/kg/día) con ciclofosfamida oral (2,5 mg/kg/día). La adición de plasmaféresis diaria durante 2 semanas puede acelerar la mejoría. Se puede suspender la ciclofosfamida después de 2-3 meses. A menudo se reducen los esteroides durante un período de 6-9 meses. La supervivencia depende de la necesidad de diálisis continua. Los pacientes que no precisan diálisis persistente tienen una tasa de supervivencia del 80% o más al cabo de 1 año.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **400**

Neumonía adquirida en la comunidad

Matthew S. Kelly y Thomas J. Sandora

EPIDEMIOLOGÍA
La neumonía, que se define como la inflamación del parénquima pulmonar, es la principal causa de muerte en todo el mundo en niños menores de 5 años, siendo responsable de 1,2 millones (18% del total) muertes cada año (fig. 400-1). La incidencia de neumonía es más de 10 veces mayor (0,29 episodios en comparación con 0,03 episodios), y el número de muertes infantiles por neumonía es aproximadamente 2.000 veces mayor, en países en desarrollo que en países desarrollados (tabla 400-1). Quince países constituyen más de tres cuartas partes de todas las muertes infantiles por neumonía.

En Estados Unidos se observó una disminución del 97% de la mortalidad infantil por neumonía entre 1939 y 1996; en 1970 la neumonía causó el 9% de todas las muertes en niños menores de 5 años, en comparación con el 2% en 2007. Es probable que esta disminución se deba a la introducción de los antibióticos y las vacunas y a la mayor cobertura sanitaria de la población infantil. *Haemophilus influenzae* tipo b (v. cap. 194) era una causa importante de neumonía bacteriana en niños pequeños, aunque pasó a ser infrecuente desde el uso habitual de vacunas eficaces, mientras que la vacuna contra el sarampión ha reducido mucho la incidencia de muertes por neumonía relacionada con el sarampión en países en desarrollo. La mejora del acceso a la asistencia sanitaria en áreas rurales de los países en desarrollo, y la introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas (v. cap. 182), también fueron importantes factores que contribuyeron las reducciones adicionales de las muertes relacionadas con neumonía que se han conseguido en la última década.

ETIOLOGÍA
Aunque la mayoría de los casos de neumonía están producidos por microorganismos, entre las causas no infecciosas se encuentran: aspiración (de alimento o ácido gástrico, cuerpo extraño, hidrocarburos y

booksmedicos.org

Bibliografía

American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Society: Classification of the idiopathic interstitial pneumonias, *Am J Respir Crit Care Med* 165:277-304, 2002.

Broday AS: Imaging consideration: interstitial lung disease in children, *Radiol Clin North Am* 43:391-403, 2005.

Clement A, Eber E: Interstitial lung diseases in infants and children, *Eur Respir J* 31:658-666, 2008.

Clement A: Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children, *Eur Respir J* 24:686-697, 2004.

Dempsey OJ, Kerr KM, Remmen H, et al: How to investigate a patient with suspected interstitial lung disease, *BMJ* 340:1294-1299, 2010.

Deterding R: Evaluating infants and children with interstitial lung disease, *Semin Respir Crit Care Med* 28:333-341, 2007.

Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al: Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme, *Am J Respir Crit Care Med* 176:1120-1128, 2007.

Dishop MK: Paediatric interstitial lung disease: classification and definitions, *Paediatr Respir Rev* 12:230-237, 2011.

Doan ML, Guillerman RP, Dishop MK, et al: Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children, *Thorax* 63:366-373, 2008.

Fischer A, du Bois R: Interstitial lung disease in connective tissue disorders, *Lancet* 380:689-698, 2012.

Hamvas A, Cole FS, Nogee LM: Genetic disorders of surfactant proteins, *Neonatology* 91:311-317, 2007.

Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, et al: MUC5B promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities, *N Engl J Med* 368:2192-2200, 2013.

Kuo CS, Young LR: Interstitial lung disease in children, *Curr Opin Pediatr* 26:320-327, 2014.

Langston C, Dishop MK: Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies, *Pediatr Dev Pathol* 9:173-180, 2009.

Lazor R, Bigay-Gamé L, Cottin V, et al: Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases, *Medicine (Baltimore)* 86:181, 2007.

Levy JB, Hammad T, Coulthart A, et al: Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies, *Kidney Int* 66:1535, 2004.

Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, et al: Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis, *N Engl J Med* 363:343, 2010.

Soares JJ, Deutsch GH, Moore PE, et al: Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis, *Pediatrics* 132:684-691, 2013.

Teirstein AS: The elusive goal of therapy for usual interstitial pneumonia, *N Engl J Med* 350:181-183, 2004.

Vece TJ, Fan LL: Diagnosis and management of diffuse lung disease in children, *Paediatr Respir Rev* 12(4):238-242, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sustancias lipoideas), reacciones de hipersensibilidad y neumonitis inducida por fármacos o por radiación. Con frecuencia es difícil determinar la causa de la neumonía de un paciente individual porque el cultivo directo de tejido pulmonar es invasor y raramente se realiza. Los cultivos realizados con muestras obtenidas del aparato respiratorio superior o «esputo» de niños muchas veces no reflejan de forma precisa la causa de una infección de las vías respiratorias inferiores. Mediante el uso de pruebas diagnósticas moleculares puede identificarse una causa bacteriana o vírica de la neumonía en el 40-80% de los niños con neumonía adquirida en la comunidad. *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es el patógeno bacteriano más frecuente en niños de 3 semanas a 4 años, mientras que *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydophila pneumoniae* son los patógenos bacterianos más frecuentes en niños de 5 años y mayores. Además del neumococo, otras causas bacterianas de neumonía en niños previamente sanos en Estados Unidos son estreptococos del grupo A *(Streptococcus pyogenes)* y *Staphylococcus aureus* (v. cap. 181.1 y tabla 400-2). La neumonía por *S. aureus* frecuentemente complica una enfermedad causada por virus gripales.

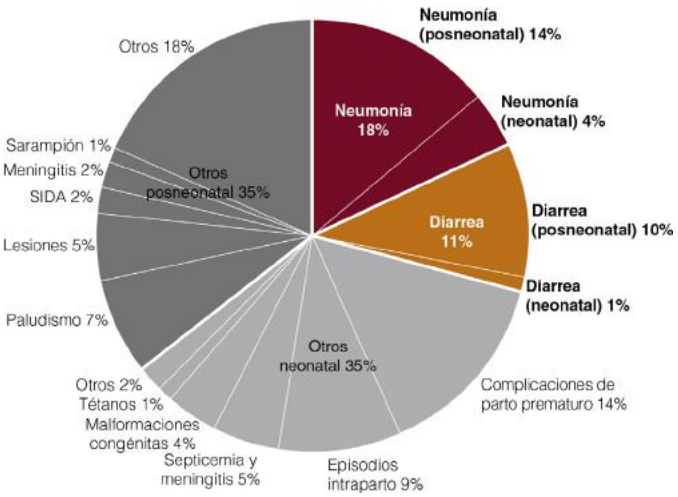

Figura 400-1 La neumonía es el principal «asesino» de niños en todo el mundo, tal y como muestra esta ilustración de la distribución mundial de la mortalidad por causas en niños menores de 5 años en 2010. La neumonía produce el 18% de todas las muertes en niños menores de 5 años. El total puede no ser el 100% por el redondeo. *(De Black RE, Allen LH, Bhutta ZA y cols.: Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences.* Lancet *371:243-260, 2008; y Liu L, Johnson HL, Cousens S y cols. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000.* Lancet *379:2151-2161, 2012, fig. 2.)*

S. pneumoniae, H. influenzae y *S. aureus* son las principales causas de ingreso hospitalario y de muerte por neumonía bacteriana en niños de países en vías de desarrollo, aunque en niños con infección por el VIH deben considerarse las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* (v. cap. 215), micobacterias atípicas, *Salmonella* (v. cap. 198), *Escherichia coli* (v. cap. 200) y *Pneumocystis jirovecii* (v. cap. 244). La incidencia de neumonía causada por *H. influenzae* o *S. pneumoniae* ha disminuido significativamente en las áreas en las que se ha aplicado la inmunización sistemática.

Los patógenos víricos son una causa importante de infecciones respiratorias inferiores en lactantes y niños mayores de 1 mes pero menores de 5 años. Se pueden detectar virus en el 40-80% de los niños utilizando métodos diagnósticos moleculares. De los virus respiratorios, el virus respiratorio sincitial (VRS) (v. cap. 260) y los rinovirus son los patógenos que se identifican con más frecuencia, especialmente en niños menores de 2 años. Sin embargo, sigue estando poco definida la importancia de los rinovirus en las infecciones graves del aparato respiratorio inferior, porque estos virus se detectan con frecuencia en infecciones por 2 o más patógenos y en niños asintomáticos. Otros virus que producen neumonía son virus gripales (v. cap. 258, virus paragripales, adenovirus, enterovirus y metaneumovirus humano. Se produce infección por más de un virus respiratorio en hasta el 20% de los casos. La edad del paciente puede ayudar a identificar los posibles patógenos (tabla 400-3).

Las infecciones víricas del aparato respiratorio inferior en Estados Unidos son mucho más frecuentes durante los meses de otoño e invierno en los hemisferios boreal y austral en relación con las epidemias estacionales de infecciones por virus respiratorios que se producen cada año. El patrón típico de estas epidemias suele empezar en otoño, momento en el que se producen infecciones por virus paragripales (que suelen causar crup). Durante el invierno se producen infecciones por VRS, metaneumovirus humano y virus gripal, que causan infecciones respiratorias superiores, bronquiolitis y neumonías. El VRS produce infecciones particularmente graves en lactantes y niños pequeños, mientras que el virus gripal causa enfermedad y un exceso de hospitalizaciones por infección respiratoria aguda en todos los grupos de edad. El conocimiento de la epidemia vírica que se está produciendo en cada momento puede llevar a un diagnóstico de sospecha inicial.

El estado de inmunización es importante porque los niños bien vacunados frente a *Hib* o *S. pneumoniae* no se suelen infectar por estos patógenos. Los niños inmunodeprimidos o que tienen una enfermedad

Tabla 400-1 Incidencia de los casos de neumonía y las muertes por neumonía en niños menores de 5 años, según la región de UNICEF, 2004*

REGIONES DE UNICEF	NÚMERO DE NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD (EN MILES)	NÚMERO DE MUERTES POR NEUMONÍA INFANTIL (EN MILES)	INCIDENCIA DE CASOS DE NEUMONÍA (EPISODIOS POR NIÑO Y AÑO)	NÚMERO TOTAL DE EPISODIOS DE NEUMONÍA (EN MILES)
Sudeste asiático	169.300	702	0,36	61.300
África subsahariana	117.300	1.022	0,30	35.200
Oriente Próximo y norte de África	43.400	82	0,26	11.300
Extremo Oriente y Pacífico	146.400	158	0,24	34.500
Latinoamérica y Caribe	56.500	50	0,22	12.200
Europa central y oriental y Confederación de Estados Independientes	26.400	29	0,09	2.400
Países en desarrollo	533.000	2.039	0,29	154.500
Países industrializados	54.200	1	0,03	1.600
Mundo	**613.600**	**2.044**	**0,26**	**158.500**

*Las estimaciones regionales de las columnas 2, 3 y 5 no suman el total mundial debido al redondeo.
De Wardlaw T, Salama P, White Johansson E: Pneumonia: the leading killer of children, Lancet *368:1048-1050, 2006.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 400-2 Causas de neumonía infecciosa

BACTERIANA	
Frecuentes	
Streptococcus pneumoniae	Consolidación, empiema
Estreptococos del grupo B	Recién nacidos
Estreptococos del grupo A	Empiema
*Mycoplasma pneumoniae**	Adolescentes; epidemia en verano y otoño
*Chlamydophila pneumoniae**	Adolescentes
Chlamydia trachomatis	Lactantes
Anaerobios mixtos	Neumonía por aspiración
Bacilos entéricos gramnegativos	Neumonía nosocomial
Infrecuentes	
Haemophilus influenzae de tipo b	No vacunados
Staphylococcus aureus	Neumatoceles, empiema; lactantes
Moraxella catarrhalis	
Neisseria meningitidis	
Francisella tularensis	Animales, garrapatas, contacto con moscas; bioterrorismo
Género *Nocardia*	Personas inmunodeprimidas
*Chlamydophila psittaci**	Contacto con aves (especialmente periquitos)
Yersinia pestis	Peste; contacto con ratas; bioterrorismo
Género *Legionella**	Exposición al agua contaminada; nosocomial
*Coxiella burnetii**	Fiebre Q; exposición a animales (cabras, ovejas, vacas)
VÍRICA	
Frecuentes	
Virus respiratorio sincitial	Bronquiolitis
Virus paragripales tipos 1-3	Crup
Virus gripales A, B	Fiebre elevada; meses de invierno
Adenovirus	Puede ser grave; con frecuencia se produce entre enero y abril
Metaneumovirus humano	Similar al virus respiratorio sincitial
Infrecuentes	
Rinovirus	Rinorrea
Enterovirus	Recién nacidos
Herpes simple	Recién nacidos
Citomegalovirus	Lactantes, personas inmunodeprimidas
Sarampión	Exantema, coriza, conjuntivitis
Varicela	Adolescentes o no inmunizados
Hantavirus	Suroeste de Estados Unidos, roedores
Coronavirus (síndrome respiratorio agudo grave, síndrome respiratorio de Oriente Próximo [SROP])	Asia, península arábiga
MICÓTICA	
Histoplasma capsulatum	Valles de los ríos Ohio/Mississippi; contacto con aves y murciélagos
Blastomyces dermatitidis	Valles de los ríos Ohio/Mississippi
Coccidioides immitis	Suroeste de Estados Unidos
Cryptococcus neoformans	Contacto con aves
Género *Aspergillus*	Personas inmunodeprimidas; infección pulmonar nodular
Mucormicosis	Personas inmunodeprimidas
Pneumocystis jirovecii	Inmunodepresión, esteroides
RICKETTSIAS	
Rickettsia rickettsiae	Picadura de garrapata
MICOBACTERIANA	
Mycobacterium tuberculosis	Viaje región endémica; exposición a personas de riesgo elevado
Complejo de *Mycobacterium avium*	Personas inmunodeprimidas
PARASITARIA	
Diversos parásitos (p. ej., *Ascaris, Strongyloides*)	Neumonía eosinófila

*Síndrome de neumonía atípica; puede haber manifestaciones extrapulmonares, febrícula, infiltrados parcheados difusos, escasa respuesta a antibióticos β-lactámicos y negatividad de la tinción de Gram del esputo.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: Practical strategies in pediatric diagnosis & therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Elsevier, pág. 29.*

Tabla 400-3 Agentes etiológicos agrupados por la edad del paciente

GRUPO DE EDAD	PATÓGENOS FRECUENTES (EN ORDEN DE FRECUENCIA)
Recién nacidos (<3 semanas)	Estreptococos del grupo B, *Escherichia coli,* otros bacilos gramnegativos, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* (tipo b*, no tipificable)
3 semanas-3 meses	Virus respiratorio sincitial, otros virus respiratorios (rinovirus, virus paragripales, virus gripales y adenovirus), *S. pneumoniae, H. influenzae* (tipo b*, no tipificable); si el paciente está afebril, sospechar *Chlamydia trachomatis*
4 meses-4 años	Virus respiratorio sincitial, otros virus respiratorios (rinovirus, virus paragripales, virus gripales, adenovirus), *S. pneumoniae, H. influenzae* (tipo b*, no tipificable), *Mycoplasma pneumoniae,* estreptococos del grupo A
≥5 años	*M. pneumoniae, S. pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, H. influenzae* (tipo b*, no tipificable), virus gripales, adenovirus, otros virus respiratorios, *Legionella pneumophila*

**H. influenzae* de tipo b es infrecuente con la vacunación sistemática contra ella.

Adaptada de Kliegman RM, Marcdante KJ, Jenson HJ y cols.: Nelson essentials of pediatrics, *5.ª ed., Filadelfia, 2006, Elsevier, pág. 504.*

de base pueden tener más riesgo de algunos patógenos específicos, como el género *Pseudomonas* en la fibrosis quística (v. cap. 403).

PATOGENIA

Normalmente se mantiene la esterilidad del aparato respiratorio inferior por unos mecanismos de defensa fisiológicos, como depuración mucociliar, propiedades de las secreciones normales (como la inmunoglobulina A [IgA]) secretora) y limpieza de la vía respiratoria por la tos. Entre los mecanismos inmunitarios de defensa pulmonar que limitan la invasión por patógenos destacan los macrófagos alveolares y bronquiolares, la IgA secretora y otras inmunoglobulinas. Los traumatismos, la anestesia y la aspiración aumentan el riesgo de infección pulmonar.

La **neumonía vírica** habitualmente se debe a diseminación de una infección a lo largo de las vías respiratorias y se suele acompañar de lesión directa del epitelio respiratorio, lo que produce obstrucción de la vía respiratoria por tumefacción, presencia de secreciones anómalas y restos celulares. El menor calibre de la vía respiratoria en lactantes pequeños hace que sean especialmente susceptibles a desarrollar infecciones graves. La obstrucción de las vías respiratorias con frecuencia se acompaña de atelectasia, edema intersticial y desequilibrio ventilación-perfusión que producen hipoxemia significativa. Las infecciones víricas de la vía respiratoria pueden predisponer al paciente a presentar una infección bacteriana secundaria al alterar los mecanismos defensivos normales del anfitrión, alterar las secreciones y modificar la flora bacteriana.

La **neumonía bacteriana** se produce la mayoría de las veces cuando microorganismos del aparato respiratorio colonizan la tráquea y posteriormente llegan hasta los pulmones, aunque también se puede producir una neumonía por siembra directa del tejido pulmonar después de una bacteriemia. Cuando se produce una infección bacteriana en el parénquima pulmonar, el cuadro morfológico variará según el organismo responsable. *M. pneumoniae* (v. cap. 223) se une al epitelio respiratorio, inhibe la acción ciliar y produce destrucción celular, con aparición de una respuesta inflamatoria en la submucosa. Cuando la infección progresa, la descamación de los residuos celulares, las células inflamatorias y el moco ocasionan obstrucción de la vía respiratoria, y se produce diseminación de la infección a lo largo del árbol bronquial, como en la neumonía vírica.

S. pneumoniae produce edema local, que permite la proliferación de los microorganismos y su extensión hacia zonas adyacentes del pulmón, lo que causa la típica afectación lobular focal.

booksmedicos.org

Tabla 400-4 Diagnóstico diferencial de la neumonía recurrente

TRASTORNOS HEREDITARIOS
Fibrosis quística
Enfermedad drepanocítica
TRASTORNOS DE LA INMUNIDAD
VIH/SIDA
Agammaglobulinemia de Bruton
Deficiencias selectivas de sus clases de la inmunoglobulina G
Síndrome de inmunodeficiencia variable común
Síndrome de inmunodeficiencia combinada grave
Enfermedad granulomatosa crónica
Síndromes de hiperinmunoglobulina E
Defecto de la adherencia leucocítica
TRASTORNOS DE LOS CILIOS
Síndrome de discinesia ciliar
Síndrome de Kartagener
TRASTORNOS ANATÓMICOS
Secuestro pulmonar
Enfisema lobular
Reflujo gastroesofágico
Cuerpo extraño
Fístula traqueoesofágica (tipo H)
Bronquiectasias
Aspiración (incoordinación orofaríngea)
Bronquio aberrante

De Kliegman RM, Marcdante KJ, Jenson HJ y cols.: Nelson essentials of pediatrics, *5.ª ed., Filadelfia, 2006, Elsevier, pág. 507.*

La infección de la vía respiratoria inferior por estreptococos del grupo A causa una infección más difusa con neumonía intersticial. Morfológicamente se produce necrosis de la mucosa traqueobronquial; formación de grandes cantidades de exudado, edema y hemorragia local, que se extiende a los tabiques interalveolares; y afectación de vasos linfáticos y mayor probabilidad de afectación pleural.

La neumonía por *S. aureus* se manifiesta como bronconeumonía confluente, que suele ser unilateral y se caracteriza por la presencia de extensas áreas de necrosis hemorrágica y cavitación irregular del parénquima pulmonar, lo que ocasiona neumatoceles, empiema o, en algunos casos, fístula broncopulmonar.

La **neumonía recurrente** se define **como 2 o más episodios en un único año o 3 o más episodios en cualquier momento,** con resolución radiológica entre los episodios. Se debe descartar un trastorno de base cuando un niño sufra neumonías de repetición (tabla 400-4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las neumonías con frecuencia son precedidas por varios días con síntomas de infección respiratoria superior, sobre todo rinitis y tos. En las neumonías víricas suele haber fiebre, aunque la temperatura es más baja que en la neumonía bacteriana. La taquipnea es el hallazgo clínico más habitual en la neumonía, aunque también es frecuente el aumento del trabajo respiratorio, con tiraje intercostal, subcostal y supraesternal, aleteo nasal y utilización de músculos accesorios. La infección grave puede asociarse a cianosis y letargo, sobre todo en lactantes. La auscultación torácica puede poner en evidencia crepitantes y sibilancias, aunque con frecuencia resulta difícil localizar el origen de estos ruidos adventicios en niños muy pequeños con tórax hiperresonante. Con frecuencia no es posible distinguir clínicamente la neumonía vírica de la enfermedad producida por *Mycoplasma* y otros patógenos bacterianos.

La neumonía bacteriana en adultos y niños mayores habitualmente empieza súbitamente con fiebre alta, tos y dolor torácico. Otros síntomas que pueden aparecer son somnolencia con períodos intermitentes de inquietud, respiraciones rápidas, ansiedad y, en ocasiones, trastorno confusional. En muchos niños se observa inmovilización del lado afectado para minimizar el dolor pleurítico y mejorar la ventilación; estos niños pueden estar acostados de lado con las rodillas flexionadas hasta la altura del pecho.

Los hallazgos físicos dependen del estadio de la neumonía. En las primeras fases de la enfermedad se auscultan ruidos respiratorios disminuidos, crepitantes diseminados y roncus en el campo pulmonar afectado. Cuando aparecen la consolidación o las complicaciones de la neumonía (derrame pleural o empiema) se produce matidez a la percusión y puede haber disminución de los ruidos respiratorios. En el lado afectado se suele percibir retraso del movimiento del tórax con la respiración. Puede haber una importante distensión abdominal como consecuencia de la dilatación gástrica por el aire que el niño traga, o por un íleo. El dolor abdominal es frecuente en la neumonía de los lóbulos inferiores. Puede parecer que el hígado está aumentado de tamaño por el desplazamiento caudal del diafragma secundario a la hiperinsuflación del pulmón o bien por la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva.

Los síntomas descritos en los adultos con neumonía neumocócica también pueden aparecer en niños mayores, pero no suelen observarse en lactantes ni en niños pequeños, en los que el patrón clínico es mucho más variable. En lactantes se puede producir un pródromo de infección respiratoria superior con disminución del apetito antes de que aparezca fiebre, inquietud, ansiedad y dificultad respiratoria. Estos lactantes parecen graves y presentan dificultad respiratoria, que se manifiesta por quejido, aleteo nasal, tiraje intercostal, subcostal o supraclavicular, taquipnea, taquicardia, disnea y, con frecuencia, cianosis. La exploración física puede inducir a confusión, sobre todo en lactantes muy pequeños, con escasos hallazgos, desproporcionados para el nivel de taquipnea. Algunos lactantes con neumonía bacteriana tienen trastornos digestivos como vómitos, diarrea, anorexia y distensión abdominal secundaria a íleo paralítico. En los casos más graves de neumonía bacteriana se produce progresión rápida de los síntomas.

DIAGNÓSTICO

La presencia de un infiltrado en la radiografía de tórax (proyecciones posteroanterior **y** lateral) confirma el diagnóstico de neumonía; la radiografía también puede poner de manifiesto una complicación como derrame pleural o empiema. En general, la neumonía vírica se caracteriza por una hiperinsuflación con infiltrados intersticiales bilaterales y manguitos peribronquiales (fig. 400-2). La neumonía neumocócica causa habitualmente una consolidación lobular confluente (fig. 400-3). El aspecto radiológico por sí solo no es diagnóstico y se deben valorar otras características clínicas. No es necesario repetir las radiografías de tórax para demostrar la curación de los pacientes con neumonía no complicada.

Algunos expertos sugieren que puede no ser necesaria una radiografía de tórax en niños mayores con sospecha de neumonía (tos, fiebre, crepitantes localizados o disminución de los ruidos respiratorios) que están suficientemente bien como para poder ser tratados en régimen ambulatorio.

El uso inmediato de ecografía portátil o de mano es muy sensible y específico para diagnosticar una neumonía en niños mediante la determinación de las consolidaciones pulmonares y el broncograma aéreo o el derrame.

El recuento leucocítico en sangre periférica puede resultar útil para distinguir la neumonía bacteriana de la vírica. En la neumonía vírica el recuento leucocítico puede ser normal o alto, pero en general no supera las 20.000 células/mm^3, con predominio de linfocitos. En las neumonías bacterianas suelen existir recuentos entre 15.000 y 40.000 células/mm^3, con predominio de granulocitos. La presencia de derrame pleural importante, consolidación lobular y fiebre elevada al inicio de la enfermedad sugieren también una causa bacteriana. La **neumonía atípica** debida a *C. pneumoniae* o *M. pneumoniae* es difícil de diferenciar de la neumonía neumocócica por los hallazgos radiográficos y de otras pruebas de laboratorio, y aunque la neumonía neumocócica se asocia a mayor recuento leucocítico y elevación de la velocidad de sedimentación globular, de la procalcitonina y de la concentración de proteína C reactiva, existe un solapamiento considerable, particularmente con adenovirus y enterovirus.

El diagnóstico definitivo de infección vírica se basa en el aislamiento del virus o la detección de su genoma o sus antígenos en las secreciones respiratorias. Actualmente se dispone de pruebas fiables y precisas para la detección rápida del ADN o el ARN de muchos patógenos respiratorios, como *Mycoplasma*, tos ferina y virus, incluidos el VRS, los virus paragripales y gripales y los adenovirus. También se pueden usar técnicas serológicas para diagnosticar una infección respiratoria vírica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

reciente, aunque por lo general se deben analizar muestras de suero de la fase aguda y de la de convalecencia para determinar el incremento de los anticuerpos frente a un virus determinado. Esta técnica diagnóstica es laboriosa y lenta y no suele ser útil en clínica porque la infección suele resolverse antes de la confirmación serológica. El estudio serológico puede ser útil como herramienta epidemiológica para definir la incidencia y prevalencia de los distintos patógenos víricos respiratorios. Los patrones de expresión génica en las células periféricas del paciente determinados con reacción en cadena de la polimerasa inversa con micromatrices constituyen una nueva tecnología que puede ayudar a diferenciar las causas víricas de neumonía de las bacterianas.

El diagnóstico definitivo de una infección bacteriana precisa el aislamiento del microorganismo en sangre, líquido pleural o pulmón. El cultivo de esputo es poco útil para el diagnóstico de neumonía en niños pequeños, mientras que la aspiración pulmonar percutánea es invasora y no se realiza habitualmente. Los resultados de los hemocultivos son positivos en sólo el 10% de los niños con neumonía neumocócica y no se recomiendan en niños que no tengan aspecto tóxico a los que se trate en régimen ambulatorio. Se recomiendan los hemocultivos en los que no mejoran o tienen deterioro clínico, en los que tienen neumonía complicada (tabla 400-5) y en los que precisan ingreso hospitalario. Las crioaglutininas a títulos >1:64 se encuentran en la sangre de aproximadamente el 50% de los pacientes con infecciones por *M. pneumoniae*. Los hallazgos de las crioaglutininas son inespecíficos porque otros microorganismos, como los virus gripales, también pueden aumentarlas. La infección aguda por *M. pneumoniae* puede diagnosticarse por la positividad del resultado de la reacción en cadena de la polimerasa o la seroconversión en un análisis de IgG. Existen datos serológicos que pueden ser útiles para el diagnóstico de la neumonía por estreptococos del grupo A, como los títulos de antiestreptolisina O.

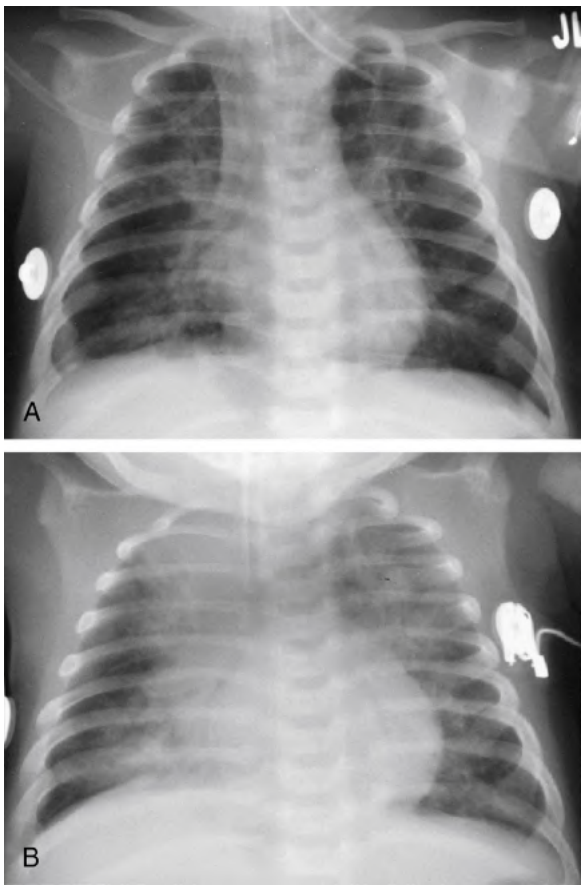

Figura 400-2 **A,** Hallazgos radiográficos característicos de una neumonía por el virus respiratorio sincitial en un lactante de 6 meses con respiración rápida y fiebre. La radiografía anteroposterior del tórax muestra hiperexpansión pulmonar con enfermedad bilateral fina de los espacios aéreos y estrías densas, lo que indica la presencia de neumonía y atelectasia. Se ha colocado un tubo endotraqueal. **B,** Un día después la radiografía anteroposterior del tórax muestra aumento de la neumonía bilateral.

Tabla 400-5 Factores indicativos de la necesidad de ingreso de niños con neumonía

Edad <6 meses
Anemia drepanocítica con síndrome torácico agudo
Afectación de múltiples lóbulos
Inmunodepresión
Aspecto tóxico
Dificultad respiratoria moderada o grave
Necesidad de oxígeno suplementario
Neumonía complicada*
Deshidratación
Vómitos o intolerancia a los líquidos y los medicamentos orales
Ausencia de respuesta a un tratamiento antibiótico oral adecuado
Factores sociales (p. ej., imposibilidad de los cuidadores de administrar medicamentos en casa o de realizar un seguimiento adecuado)

*Derrame pleural, empiema, absceso, fístula broncopleural, neumonía necrosante, síndrome de dificultad respiratoria aguda, infecciones extrapulmonares (meningitis, artritis, pericarditis, osteomielitis, endocarditis), síndrome urémico hemolítico, septicemia.

Adaptada de Baltimore RS: Pneumonia. En Jenson HB, Baltimore RS, editores: Pediatric infectious diseases: principles and practice, Filadelfia, 2002, WB Saunders, pág. 801.

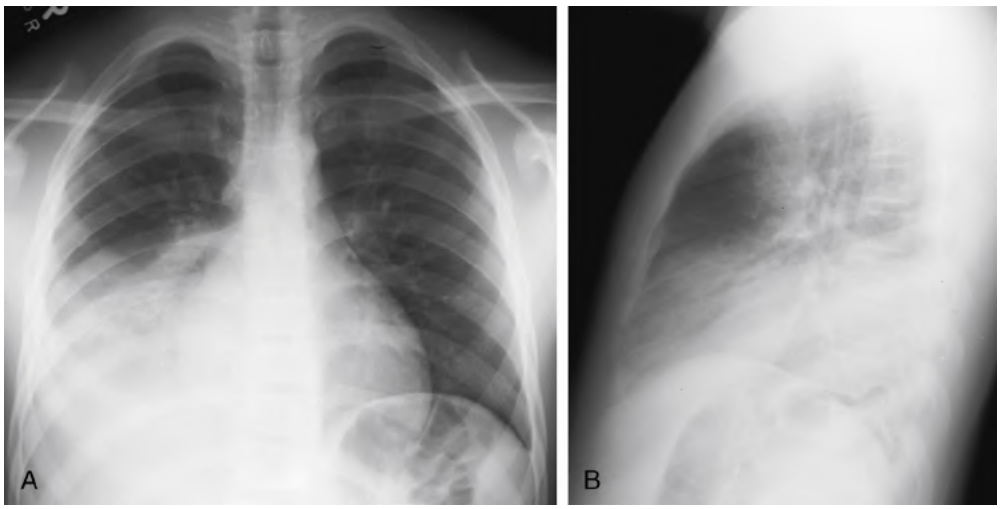

Figura 400-3 **Hallazgos radiográficos característicos de una neumonía neumocócica en un niño de 14 años con tos y fiebre.** Las radiografías posteroanterior **(A)** y lateral **(B)** de tórax muestran consolidación en el lóbulo inferior derecho, muy indicativa de neumonía bacteriana.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

El tratamiento de una posible neumonía bacteriana depende de la posible causa y de la edad y el aspecto clínico del niño. En los niños con cuadros leves que no precisan ingreso se recomienda la amoxicilina. Con la aparición de neumococos resistentes a penicilina se deben prescribir dosis altas de amoxicilina (80-90 mg/kg/24 h) salvo que los datos locales indiquen una prevalencia baja de resistencia. Las alternativas terapéuticas son cefuroxima axetilo y amoxicilina/clavulánico. En los niños en edad escolar y niños con posible infección por *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae* (neumonías atípicas) se debe usar un macrólido, como azitromicina. En adolescentes puede utilizarse una fluoroquinolona respiratoria (levofloxacino, moxifloxacino) como alternativa. A pesar de las importantes mejoras en la última década, en países en desarrollo sólo alrededor del 60% de los niños con síntomas de neumonía (aproximadamente el 50% en el África subsahariana) son llevados a un cuidador adecuado, y menos de un tercio reciben antibióticos. La Organización Mundial de la Salud y otros grupos internacionales han elaborado sistemas para formar a madres y profesionales sanitarios locales para el reconocimiento y el tratamiento de la neumonía.

El tratamiento empírico de una posible neumonía bacteriana en un niño hospitalizado depende de las manifestaciones clínicas en el momento de la consulta. En áreas que no tienen una importante resistencia de alto nivel a la penicilina en *S. pneumoniae,* los niños que estén totalmente vacunados frente a *H. influenzae* de tipo b y *S. pneumoniae* y que no estén graves deben recibir ampicilina o penicilina G. En los niños que no cumplan estos criterios se debe utilizar ceftriaxona o cefotaxima. Si los datos clínicos indican neumonía estafilocócica (neumatoceles o empiema), el tratamiento antimicrobiano inicial deberá incluir también vancomicina o clindamicina.

Si se sospecha una neumonía vírica es razonable posponer la antibioterapia, especialmente en pacientes con enfermedad leve, que tienen datos clínicos indicativos de infección vírica y que no tienen dificultad respiratoria. Sin embargo, hasta el 30% de los pacientes con una infección vírica conocida, particularmente por virus gripales, puede tener coinfección bacteriana. Por tanto, cuando se decide retrasar el tratamiento antibiótico ante un diagnóstico de presunción de infección vírica, el deterioro del estado clínico debe plantear la posibilidad de infección bacteriana superpuesta y se debe iniciar el tratamiento antibiótico.

Las indicaciones de ingreso hospitalario se muestran en la tabla 400-5. No se ha establecido adecuadamente en estudios controlados la duración óptima del tratamiento antibiótico de la neumonía. Sin embargo, en general se deben mantener los antibióticos hasta que el paciente haya estado febril durante 72 horas, y la duración total no debe ser menor de 10 días (o 5 días si se utiliza azitromicina). También pueden ser eficaces ciclos más cortos (5-7 días), particularmente en niños tratados en régimen ambulatorio, aunque hacen falta más estudios. Los datos disponibles no respaldan los ciclos prolongados de tratamiento en la neumonía no complicada. En los países en desarrollo el zinc oral (10 mg/día durante <12 meses, 20 mg/día durante ≥12 meses) reduce la mortalidad en niños con neumonía grave definida por criterios clínicos.

PRONÓSTICO

Normalmente los pacientes con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad no complicada responden al tratamiento, con mejoría de los síntomas clínicos (fiebre, tos, taquipnea, dolor torácico), en 48-96 horas tras el inicio de los antibióticos. La mejoría radiográfica se retrasa mucho después de la mejoría clínica. Deben considerarse varias posibilidades cuando un paciente no mejora con el tratamiento antibiótico adecuado (v. tabla 400-5): 1) complicaciones, como empiema, 2) resistencia bacteriana, 3) causa no bacteriana, como virus u hongos, y aspiración de cuerpos extraños o de alimentos, 4) obstrucción bronquial por lesiones endobronquiales, cuerpos extraños o tapones mucosos, 5) enfermedades preexistentes como inmunodeficiencias, discinesia ciliar, fibrosis quística, secuestro pulmonar o malformación congénita de las vías respiratorias pulmonares, previamente denominada malformación adenomatoidea quística y 6) otras causas no infecciosas (como bronquiolitis obliterante, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía eosinófila, aspiración y granulomatosis con poliangitis, previamente denominada granulomatosis de Wegener). La repetición de la radiografía de tórax es el primer paso para determinar la razón del retraso en la respuesta al tratamiento. Puede estar indicado el lavado broncoalveolar en niños con insuficiencia respiratoria; la TC de alta resolución puede identificar mejor las complicaciones o un motivo anatómico de la escasa respuesta al tratamiento.

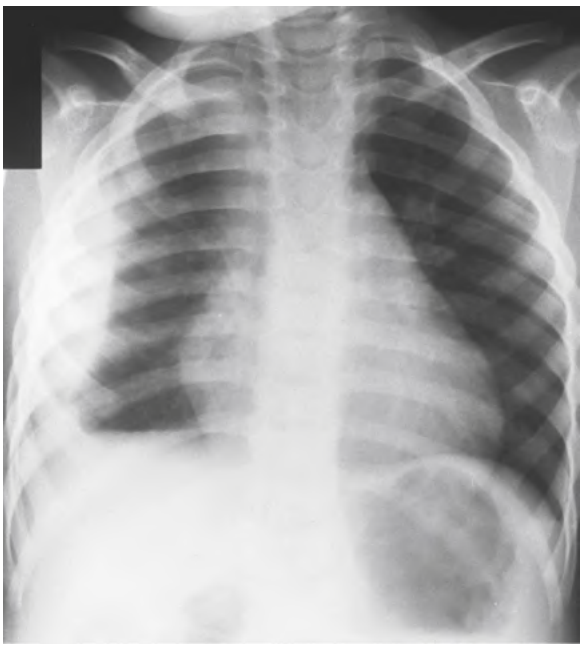

Figura 400-4 Empiema neumocócico en la radiografía de tórax de un niño de 3 años que ha tenido síntomas respiratorios superiores y fiebre durante 3 días. Se puede ver acumulación de líquido pleural en el lado derecho. Los resultados de la punción pleural y el hemocultivo fueron positivos para neumococo. El niño se recuperó completamente en 3 semanas. *(De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO (eds.):* Caffrey's pediatric diagnostic imaging, *10.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby, pág. 1002.)*

La mortalidad de la neumonía adquirida en la comunidad en países desarrollados es baja, y la mayoría de los niños con neumonía no tiene secuelas pulmonares a largo plazo. Algunos datos indican que hasta el 45% de los niños tiene síntomas de asma 5 años después del ingreso por neumonía; este hallazgo puede reflejar un asma no diagnosticada en el momento del ingreso o la propensión a la aparición de asma después de una neumonía.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la neumonía (v. tabla 400-5) se deben habitualmente a la diseminación directa de la infección bacteriana dentro de la cavidad torácica (derrame pleural, empiema y pericarditis) o a bacteriemia con siembra hematógena (fig. 400-4). Las infecciones por neumococo o *Hib* se diseminan por vía hematógena y se pueden complicar, en raras ocasiones, con meningitis, artritis supurativa y osteomielitis.

S. aureus, S. pneumoniae y *S. pyogenes* son las causas más frecuentes de derrame paraneumónico o empiema (tabla 400-6). Sin embargo, muchos derrames que aparecen como complicación de una neumonía bacteriana son estériles. La reacción en cadena de la polimerasa para el gen de ARN ribosómico 16 S universal identifica el genoma bacteriano y puede determinar la causa bacteriana del derrame si el cultivo es negativo. El tratamiento del empiema depende del estadio (exudativo, fibrinopurulento o en fase de organización). Las pruebas radiológicas, como la ecografía y la TC, son útiles para determinar el estadio del empiema. El pilar del tratamiento son los antibióticos y el drenaje mediante toracostomía con tubo de tórax. Otros posibles tratamientos eficaces son fibrinolíticos intrapleurales (urocinasa, estreptocinasa, activador del plasminógeno hístico) y toracoscopia asistida con vídeo para desbridar, lisar las adherencias y drenar áreas de pus organizado. El diagnóstico y el tratamiento precoces, especialmente con fibrinólisis o con menos frecuencia toracoscopia asistida con vídeo, pueden evitar una toracotomía con desbridamiento abierto. La fibrinólisis puede ser más rentable que la toracoscopia asistida con vídeo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 400-6 Diferenciación del líquido pleural

	TRASUDADO	EMPIEMA
Aspecto	Transparente	Turbio o purulento
Recuento celular (por mm^3)	<1.000	Con frecuencia >50.000 (el recuento celular tiene poco valor predictivo)
Tipo celular	Linfocitos, monocitos	Leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos)
Lactato deshidrogenasa (LDH)	<200 U/l	Más de dos tercios del límite superior de la normalidad de la lactato deshidrogenasa (LDH) sérica
Cociente de LDH en líquido pleural/suero	<0,6	>0,6
Proteínas >3 g	Infrecuente	Frecuente
Cociente de proteínas en líquido pleural/suero	<0,5	>0,5
Glucosa*	Normal	Baja (<40 mg/dl)
pH*	Normal (7,40-7,60)	<7,10
Tinción de Gram	Negativa	Positiva en ocasiones (menos de un tercio de los casos)
Colesterol		>55 mg/dl
Cociente colesterol pleural: colesterol sérico	<0,3	>0,3

*Puede verse glucosa o pH bajo en derrame maligno, tuberculosis, ruptura esofágica, pancreatitis (amilasa pleural positiva) y enfermedades reumáticas (p. ej., lupus eritematoso sistémico).

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: Practical strategies in pediatric diagnosis & therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Elsevier, pág. 30.*

PREVENCIÓN

Hay algunos datos que indican que la vacunación ha reducido la incidencia de ingresos por neumonía. La incidencia anual de ingreso hospitalario por neumonía de cualquier causa en niños menores de 2 años en Estados Unidos durante el período 1997-1999 fue de 12,5 por cada 1.000 niños. En febrero de 2000 se autorizó y recomendó la vacuna conjugada antineumocócica heptavalente (PCV7). En 2006 la incidencia de ingreso hospitalario por neumonía en este grupo de edad era de 8,1 por cada 1.000 niños, una disminución del 35% respecto a la era prevacunal. Aunque estos datos no permiten afirmar que PCV7 haya reducido directamente la incidencia de ingreso hospitalario por neumonía, sí indican que la vacunación ha ofrecido una mejoría mantenida en la prevención de los ingresos hospitalarios en niños pequeños con neumonía.

En 2010 se autorizó en Estados Unidos la vacuna conjugada antineumocócica trisdecavalente (PCV13); puede prevenir incluso más casos de enfermedad neumocócica que no cubre la vacuna PCV7.

Cabría esperar que la ampliación de las recomendaciones sobre la vacuna antigripal, de modo que en 2010 se incluya a todos los niños mayores de 6 meses, incida en las tasas de ingreso hospitalario por neumonía de una manera similar, y está justificado un seguimiento continuo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **401**

Bronquiectasias

Oren J. Lakser

Las bronquiectasias son una enfermedad que se caracteriza por dilatación anormal e irreversible y distorsión anatómica del árbol bronquial, y representan una fase terminal común de muchos trastornos previos inespecíficos y no relacionados. Su incidencia ha disminuido en general en los países industrializados, pero sigue siendo un problema en países de rentas medias y bajas y en algunos grupos étnicos de los países industrializados. Las mujeres están enfermas con mayor frecuencia que los varones.

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

En los países industrializados la fibrosis quística (v. cap. 403) es la causa más frecuente de bronquiectasias con importancia clínica. Otras enfermedades que causan bronquiectasias son discinesia ciliar primaria (v. cap. 404), aspiración de cuerpo extraño, aspiración del contenido gástrico, síndromes de inmunodeficiencia (especialmente de la inmunidad humoral) e infecciones, sobre todo tos ferina, sarampión y tuberculosis (v. tabla 401-1). Las bronquiectasias también pueden ser congénitas, como el **síndrome de Williams-Campbell,** en el cual falta el cartílago anular de los bronquios, y el **síndrome de Mounier-Kuhn** (traqueobroncomegalia congénita), que se debe a un trastorno del tejido conjuntivo. Otras entidades que cursan con bronquiectasias son el **síndrome del lóbulo medio derecho** (compresión extrínseca crónica del bronquio del lóbulo medio derecho por adenopatías hiliares) y el **síndrome de las uñas amarillas** (derrame pleural, linfedema y coloración ungueal).

En la etiopatogenia de las bronquiectasias están implicados tres mecanismos principales; se puede producir obstrucción por un tumor, por un cuerpo extraño, por moco impactado debido a una depuración mucoci-

Tabla 401-1 Enfermedades que predisponen a las bronquiectasias en niños

ESTRECHAMIENTO DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS PROXIMALES
Compresión de la pared de las vías respiratorias (p. ej., anillo vascular, compresión de las vías respiratorias por adenopatías)
Obstrucción intraluminal de las vías respiratorias (p. ej., cuerpo extraño inhalado, tejido de granulación)
Estenosis y malacia de las vías respiratorias
LESIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS
Bronquiolitis obliterante (p. ej., posvírica, después de trasplante pulmonar)
Neumonitis con neumonía recurrente (p. ej., neumonía neumocócica, neumonía por aspiración)
ALTERACIÓN DE LAS DEFENSAS PULMONARES DEL ANFITRIÓN
Fibrosis quística
Discinesia ciliar
Alteración de la tos (p. ej., enfermedades neuromusculares con debilidad)
ESTADOS CON ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD
Alteraciones primarias (p. ej., hipogammaglobulinemia)
Alteraciones secundarias (p. ej., infección por el VIH, inmunodepresores)
OTRAS
Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Bronquitis plástica

De Redding GJ: Bronchiectasis in children, Pediatr Clin North Am *56:157-171, 2009, cuadro 1, pág. 158.*

booksmedicos.org

Bibliografía

Ambroggio L, Taylor JA, Tabb LP, et al: Comparative effectiveness of empiric β-lactam monotherapy and β-lactam-macrolide combination therapy in children hospitalized with community-acquired pneumonia, *J Pediatr* 161:1097-1103, 2012.

Biondi E, McCulloh R, Alverson B, et al: Treatment of mycoplasma pneumonia: a systematic review, *Pediatrics* 133:1081-1090, 2014.

Blaschke AJ, Heyrend C, Byington CL, et al: Molecular analysis improves pathogen identification and epidemiologic study of pediatric parapneumonic empyema, *Pediatr Infect Dis J* 30:289-294, 2011.

Bradley JS, Arguedas A, Blumer JL, et al: Comparative study of levofloxacin in the treatment of children with community-acquired pneumonia, *Pediatr Infect Dis J* 26:868-878, 2007.

Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al: The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 53(7):e25-e76, 2011.

Caracciolo S, Minini C, Colombrita D, et al: Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with acute respiratory tract disease, *Pediatr Infect Dis J* 27:406-412, 2008.

Cardoso MRA, Nascimento-Carvalho CM, Ferrero F, et al: Adding fever to WHO criteria for diagnosing pneumonia enhances the ability to identify pneumonia cases among wheezing children, *Arch Dis Child* 96:58-61, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: Acute respiratory disease associated with adenovirus serotype 14—four states, 2006-2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 56:1181-1184, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention: Hantavirus pulmonary syndrome in five pediatric patients, four states, 2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:1409-1412, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention: Pneumonia hospitalizations among young children before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine—United States, 1997-2006, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:1-4, 2009.

Cohen E, Mahant S, Dell SD, et al: The long-term outcomes of pediatric pleural empyema, *Arch Pediatr Adolesc Med* 166:999-1004, 2012.

Confalonieri M, Meduri GU: Glucocorticoid treatment in community-acquired pneumonia, *Lancet* 377:1982-1984, 2011.

Dagan R, Bhutta ZA, de Quadros CA, et al: The remaining challenge of pneumonia, *Pediatr Infect Dis J* 30(1):1-2, 2011.

De Schutter I, De Wachter E, Crokaert F, et al: Microbiology of bronchoalveolar lavage fluid in children with acute nonresponding or recurrent community-acquired pneumonia: identification of nontypeable *Haemophilus influenzae* as a major pathogen, *Clin Infect Dis* 52:1437-1444, 2011.

Duke T, Wandi F, Jonathan M, et al: Improved oxygen systems for childhood pneumonia: a multihospital effectiveness study in Papua New Guinea, *Lancet* 372:1328-1333, 2008.

Flood RG, Badik J, Aronoff SC: The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children, *Pediatr Infect Dis J* 27:95-99, 2008.

Frist B, Sezibera R: Time for renewed global action against childhood pneumonia, *Lancet* 374:1485-1486, 2009.

Haider BA, Saeed MA, Bhutta ZA: Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months, Cochrane Database Syst Rev 16:CD005976, 2008.

Hazir T, Fox LM, Nisar YB, et al: Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin for treatment of severe pneumonia in children: a randomized equivalency trial, *Lancet* 371:49-56, 2008.

Hsieh YC, Wang CW, Lai SH, et al: Necrotizing pneumococcal pneumonia with bronchopleural fistula among children in Taiwan, *Pediatr Infect Dis J* 30:740-744, 2011.

Insa R, Marin M, Martin A, et al: Systematic use of universal 16S rRNA gene polymerase chain reaction (PCR) and sequencing for processing pleural effusions improves conventional culture techniques, *Medicine (Baltimore)* 91:103-110, 2012.

Islam S, Calkins CM, Goldin AB, et al: The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA outcomes and clinical trials committee, *J Pediatr Surg* 47:2101-2110, 2012.

Kusel MMH, de Klerk NH, Holt PG, et al: Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study, *Pediatr Infect Dis J* 25:680-686, 2006.

Mandell L: Community acquired pneumonia: new guidelines on management in primary care, *BMJ* 341:59-60, 2010.

Muscedre J: Which antibiotic for hospital acquired pneumonia caused by MRSA? *BMJ* 348:10, 2014.

Musher DM, Thorner AR: Community-acquired pneumonia, *N Engl J Med* 371:1619-1626, 2014.

Myers AL, Hall M, Williams DJ, et al: Prevalence of bacteremia in hospitalized pediatric patients with community-acquired pneumonia, *Pediatr Infect Dis J* 32:736-740, 2013.

Niederman MS, Krilov LR: Acute lower respiratory infections in developing countries, *Lancet* 381:1341-1342, 2013.

Philipps B: Towards evidence based medicine for paediatricians. Are oral antibiotics as efficacious as intravenous antibiotics for the treatment of community acquired pneumonia? *Arch Dis Child* 96(1):103-104, 2011.

Picard E, Joseph L, Goldberg S, et al: Predictive factors of morbidity in childhood parapneumonic effusion-associated pneumonia, *Pediatr Infect Dis J* 29(9):840-843, 2010.

Ponce CA, Gallo M, Bustamante R, et al: Pneumocystis colonization is highly prevalent in the autopsied lungs of the general population, *Clin Infect Dis* 50:347-356, 2010.

Rahman NM, Maskell NA, West A, et al: Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection, *N Engl J Med* 365:518-526, 2011.

Rours GIJG, Hammerschlag MR, Van Doorman GJJ, et al: *Chlamydia trachomatis* respiratory infection in Dutch infants, *Arch Dis Child* 94:705-707, 2009.

Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, et al: Viral pneumonia, *Lancet* 377:1264-1274, 2011.

Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al: Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections, *JAMA* 302:1059-1066, 2009.

Shah SS, DiCristina CM, Bell LM, et al: Primary early thoracoscopy and reduction in length of hospital stay and additional procedures among children with complicated pneumonia, *Arch Pediatr Adolesc Med* 162:675-681, 2008.

Shah SS, Dugan MH, Bell LM, et al: Blood cultures in the emergency department evaluation of childhood pneumonia, *Pediatr Infect Dis J* 30:475-479, 2011.

Shah VP, Tunik MG, Tsung JW: Prospective evaluation of point-of-care ultrasonography for the diagnosis of pneumonia in children and young adults, *Arch Pediatr Adolesc Med* 167:119-125, 2013.

Soofi S, Ahmed SA, Fox MP, et al: Effectiveness of community case management of severe pneumonia with oral amoxicillin in children aged 2-59 months in Matiari district, rural Pakistan: a cluster-randomised controlled trial, *Lancet* 379:729-736, 2012.

Sorde R, Falco V, Lowak M, et al: Current and potential usefulness of pneumococcal urinary antigen detection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia to guide antimicrobial therapy, *Arch Intern Med* 171(2):166-172, 2011.

Srinivasan MG, Ndeezi G, Mboijana CK, et al: Zinc adjunct therapy reduces case fatality in severe childhood pneumonia: a randomized double blind placebo-controlled trial, *BMC Med* 10:14, 2012.

Srinivasan R, Asselin J, Gildengorin G, et al: A prospective study of ventilator-associated pneumonia in children, *Pediatrics* 123:1108-1115, 2009.

United Nations Children's Fund: Pneumonia and diarrhea–tackling the deadliest diseases for the world's poorest children, New York, 2012. http://www.childinfo.org/files/Pneumonia_Diarrhoea_2012.pdf.

van der Poll T, Opal SM: Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia, *Lancet* 374:1543-1554, 2009.

Viasua D, Di Yacovo S, Garcia-Vidal C, et al: Community-acquired *Legionella pneumophila* pneumonia. A single-center experience with 214 hospitalized sporadic cases over 15 years, *Medicine (Baltimore)* 92:51-60, 2013.

Wacogne I, Negrine RJS: Are follow up chest x ray examinations helpful in the management of children recovering from pneumonia? *Arch Dis Child* 88:457-458, 2003.

Wardlaw T, Salama P, White Johansson E: Pneumonia: the leading killer of children, *Lancet* 368:1048-1050, 2006.

Wilcox ME, Chong CAKY, Stanbrook MB, et al: Does this patient have an exudative pleural effusion? The rational clinical examination systematic review, *JAMA* 311:2422-2431, 2014.

Williams DJ, Hall M, Shah SS, et al: Narrow vs broad-spectrum antimicrobial therapy for children hospitalized with pneumonia, *Pediatrics* 132:e1141-e1148, 2013.

Williams DJ, Shah SS: Community-acquired pneumonia in the conjugate vaccine era, *Pediatr Infect Dis J* 1(4):314-328, 2012.

World Health Organization: Pneumonia. Fact Sheet #331, November, 2013. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/index.html.

Wunderink RG, Waterer GW: Community-acquired pneumonia, *N Engl J Med* 370:543-550, 2014.

Zaas AK, Burke T, Chen M, et al: A host-based RT-PCR gene expression signature to identify acute respiratory viral infection, *Sci Transl Med* 5:1-9, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

liar inadecuada, por compresión externa, por membranas bronquiales o por atresia. Las infecciones por *Bordetella pertussis,* sarampión, rubéola, togavirus, virus respiratorio sincitial, adenovirus y *Mycobacterium tuberculosis* inducen inflamación crónica con lesión progresiva de la pared bronquial y la consiguiente dilatación. La inflamación crónica también contribuye al mecanismo mediante el cual la obstrucción ocasiona bronquiectasias. La activación de receptores de tipo Toll da lugar a la activación del factor nuclear κB y a la liberación de las citocinas proinflamatorias interleucina (IL)-1β, IL-8 y factor de necrosis tumoral α. La IL-8 es un factor quimiotáctico de neutrófilos, que son las principales células inflamatorias implicadas en la patogenia de las bronquiectasias. Una vez activados, los neutrófilos producen elastasa y metaloproteinasas de la matriz, MMP-8 y MMP-9. La IL-6, la IL- 8 y el factor de necrosis tumoral α están elevados en las vías respiratorias de pacientes con bronquiectasias. El mecanismo de producción de las bronquiectasias congénitas probablemente se relacione con la formación de cartílago anormal. Los nexos comunes en la etiopatogenia de la bronquiectasia son la dificultad para eliminar las secreciones y las infecciones recurrentes con un «círculo vicioso» de infección e inflamación que producen lesión y remodelado de las vías respiratorias.

Las bronquiectasias se pueden manifestar con cualquier combinación de las tres formas morfológicas, que se definen mejor con TC de alta resolución (TCAR). En las bronquiectasias cilíndricas los bordes de los bronquios son regulares pero hay dilatación difusa de la unidad bronquial. La luz bronquial finaliza súbitamente por formación de tapones de moco. En las bronquiectasias varicosas el grado de dilatación es mayor, y la presencia de zonas de constricción locales da lugar a un borde irregular que recuerda a las venas varicosas. También puede haber pequeños sáculos. En las bronquiectasias saculares (quísticas) se produce progresión de la dilatación bronquial con balonización de los bronquios, que terminan siendo sacos llenos de líquido o moco. Esta última es la forma más grave de bronquiectasias. Éstas se incluyen en el espectro de enfermedades pulmonares supurativas crónicas infantiles. Se han propuesto las siguientes definiciones: **prebronquiectasias** (infección endobronquial crónica o recurrente con cambios inespecíficos en la TCAR; pueden ser reversibles); **bronquiectasias de TCAR** (síntomas clínicos con signos de dilatación bronquial en la TCAR; pueden persistir o progresar, o mejorar y resolverse); y **bronquiectasias establecidas** (como las previas pero sin resolución en 2 años). El diagnóstico temprano y el tratamiento intensivo son importantes para prevenir la aparición de bronquiectasias establecidas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más frecuentes son tos y expectoración purulenta abundante. Los niños pequeños pueden tragar los esputos. La hemoptisis es relativamente frecuente. Puede haber fiebre en las agudizaciones infecciosas. Con el paso del tiempo se produce anorexia y dificultad para ganar peso. La exploración física pone de manifiesto crepitantes en la zona afectada, aunque a veces hay sibilancias y acropaquias. En los casos graves puede producirse disnea e hipoxemia. Las pruebas de funcionamiento pulmonar pueden mostrar un patrón obstructivo, restrictivo o mixto. Habitualmente el deterioro de la capacidad de difusión es un hallazgo tardío.

DIAGNÓSTICO

Se deben descartar enfermedades que se pueden asociar a bronquiectasias con estudios adecuados (p. ej., prueba del sudor, estudio inmunitario). Las radiografías de tórax de los pacientes con bronquiectasias suelen ser inespecíficas. Los hallazgos típicos pueden incluir incremento del tamaño de la trama broncovascular con pérdida de definición, agrupamiento de los bronquios y pérdida de volumen pulmonar. En las formas más graves se pueden observar espacios quísticos, en ocasiones con niveles hidroaéreos y panalización. También se puede reconocer hiperinsuflación compensadora del pulmón no afectado. La TCAR de cortes finos es la técnica de referencia, dado que su sensibilidad y su especificidad son excelentes. La TC aporta más información sobre la localización de la enfermedad, la presencia de posibles lesiones mediastínicas y la extensión de la afectación segmentaria. La inhalación de un aerosol marcado con radioisótopos antes de la TC ayuda a obtener aún más información. Los hallazgos en la TC de los pacientes con bronquiectasias incluyen las formas cilíndricas («vías de tranvía», «aspecto en anillo de sello»), varicosas (bronquios con «contorno arrosariado»), quísticas (quistes en «hileras o agregados») y mixtas (fig. 401-1). Los lóbulos inferiores son los que están afectados con más frecuencia.

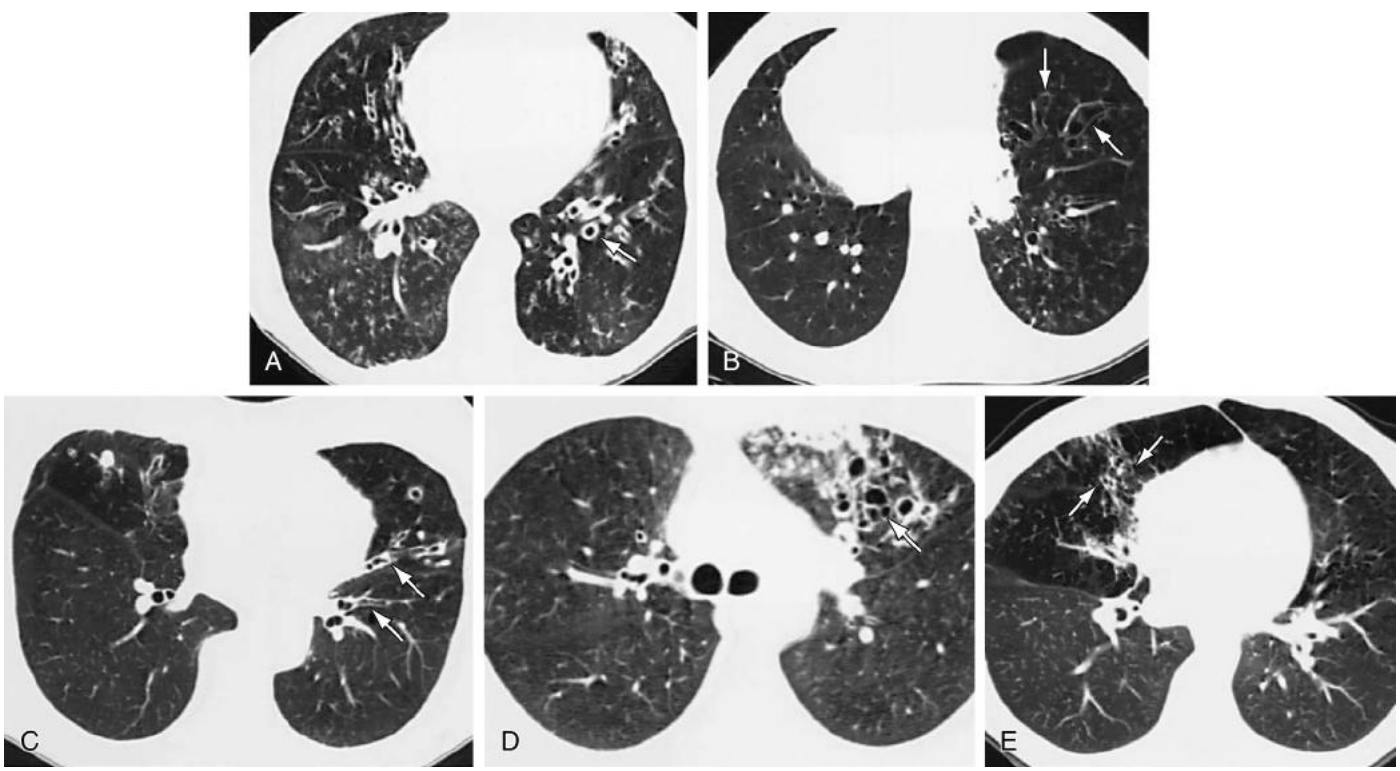

Figura 401-1 TC de alta resolución de pulmones con bronquiectasias. **A,** Vías respiratorias dilatadas y engrosadas *(flecha)*. **B,** Las vías respiratorias no se afilan *(flechas)* hacia la periferia en un paciente con síndrome de Kartagener. **C,** Cambios varicosos (vías respiratorias dilatadas y arrosariadas *[flechas]*). **D,** Quistes o sáculos agrupados *(flecha)*, así como un infiltrado periférico. **E,** Bronquiectasias del lóbulo medio *(flechas)* en un paciente con infección por el complejo de *Mycobacterium avium*. *(De Barker AF: Bronchiectasis,* N Engl J Med *346:1383, 2002.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de los pacientes con bronquiectasias es médico y tiene como finalidad disminuir la obstrucción de la vía respiratoria y controlar la infección. Resultan fundamentales la fisioterapia respiratoria (drenaje postural), los antibióticos y los broncodilatadores. Con frecuencia se necesitan 2-4 semanas de antibioterapia parenteral para controlar adecuadamente las agudizaciones. Se pueden definir las agudizaciones como la presencia de un criterio mayor (tos productiva de más de 72 horas de duración, aumento de la frecuencia de la tos a lo largo de 72 horas) *más* un criterio de laboratorio (proteína C reactiva >3 mg/l, IL-6 sérica >2 ng/l, amiloide A sérico >5 mg/l, elevación del porcentaje de neutrófilos), dos criterios mayores, o un criterio mayor más dos criterios menores (cambio del color del esputo, dificultad respiratoria, dolor torácico, estertores/crepitantes, sibilancias). El antibiótico se elige según el germen identificado en los cultivos del exudado faríngeo profundo, el esputo (inducido o espontáneo) o el lavado broncoalveolar, y su sensibilidad. Los microorganismos que se encuentran con más frecuencia en niños con bronquiectasias son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* no de tipo b, *Moraxella catarrhalis* y *Mycoplasma pneumoniae*. El tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico (22,5 mg/kg/dosis 2 veces/día) ha sido particularmente eficaz en la mayoría de las agudizaciones pulmonares. El tratamiento profiláctico a largo plazo con antibióticos orales (macrólidos) o nebulizados (p. ej., tobramicina, colistina, aztreonam) puede ser beneficioso. La hidratación de las vías respiratorias (suero salino hipertónico o manitol inhalado) también mejora la calidad de vida en adultos con bronquiectasias. También se debe tratar cualquier enfermedad de base (inmunodeficiencia, aspiración) que pueda contribuir al cuadro. Cuando las bronquiectasias localizadas se hacen más graves o no responden al tratamiento médico se debe realizar una resección segmentaria o lobular. Asimismo se puede realizar un trasplante pulmonar en pacientes con bronquiectasias. Una revisión de estudios clínicos de pacientes adultos con bronquiectasias no encontró datos sólidos que respaldaran el uso habitual de corticoides inhalados, aunque en algunos estudios se vieron mejorías de la calidad de vida y disminución de las agudizaciones en pacientes con bronquiectasias tratados con corticoides inhalados. Aunque en general se recomiendan estrategias preventivas, como vacunación contra patógenos respiratorios típicos (gripe, neumococos), hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio para determinar la eficacia de estas recomendaciones.

PRONÓSTICO

Los niños con bronquiectasias con frecuencia tienen infecciones pulmonares recurrentes que generan absentismo escolar, retraso del crecimiento, osteopenia y osteoporosis. El pronóstico de los pacientes con bronquiectasias ha mejorado mucho en las últimas décadas, algo que se puede atribuir al reconocimiento precoz, la profilaxis de los trastornos predisponentes, la disponibilidad de antibióticos más potentes y de amplio espectro, y una mejor evolución tras la cirugía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **402**

Absceso pulmonar

Oren J. Lakser

Una infección pulmonar que destruye el parénquima pulmonar, dando lugar a cavitaciones y necrosis central, puede producir áreas localizadas constituidas por material purulento, llamadas **abscesos pulmonares.** Los **abscesos pulmonares primarios** se producen en personas previamente sanas, sin ningún trastorno médico subyacente, y habitualmente son solitarios. Los **abscesos pulmonares secundarios** se producen en pacientes que tienen enfermedades de base o predisponentes y pueden ser múltiples. Los abscesos pulmonares son mucho menos frecuentes en niños (incidencia estimada 0,7 por cada 100.000 ingresos y año) que en adultos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Diversos trastornos predisponen al desarrollo de un absceso pulmonar, como aspiración, neumonía, fibrosis quística (v. cap. 403), reflujo gastroesofágico (v. cap. 323), fístula traqueobronquial (v. cap. 319), inmunodeficiencias, complicaciones postoperatorias de una amigdalectomía o de una adenoidectomía, convulsiones, diversos problemas neurológicos, y otras enfermedades asociadas a un trastorno de la defensa mucociliar. En los niños, la causa principal de los microorganismos productores del absceso es la aspiración de material infectado o de un cuerpo extraño. Inicialmente la neumonitis impide el drenaje del líquido o material aspirado, y se produce obstrucción vascular inflamatoria, con necrosis hística, licuefacción y formación de un absceso. Los abscesos también se pueden producir como consecuencia de una neumonía y de siembra hematógena desde otro lugar de origen.

Si la aspiración se produjo mientras el niño estaba en decúbito, los lóbulos superiores derecho e izquierdo y el segmento apical del lóbulo inferior derecho son las áreas declives que tienen mayor probabilidad de verse afectadas. Si el niño estaba de pie se afectarán más los segmentos posteriores de los lóbulos inferiores. Los abscesos primarios se suelen localizar en el lado derecho, mientras que los secundarios suelen afectar al lado izquierdo, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos.

Los abscesos pulmonares pueden deberse a microorganismos anaerobios y aerobios. Entre las bacterias anaerobias que con frecuencia producen abscesos pulmonares destacan los géneros *Bacteroides, Fusobacterium* y *Peptostreptococcus*. Los aerobios que causan abscesos pulmonares con frecuencia son el género *Streptococcus, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* y muy raras veces *Mycoplasma pneumoniae*. Los cultivos para aerobios y anaerobios deben formar parte del estudio diagnóstico de todos los pacientes con un absceso pulmonar. En ocasiones se puede detectar una infección vírica-bacteriana concomitante. También los hongos pueden causar abscesos pulmonares, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más frecuentes de los abscesos pulmonares en niños son tos, fiebre, taquipnea, disnea, dolor torácico, vómitos, expectoración, pérdida de peso y hemoptisis. La exploración física habitualmente pone de manifiesto taquipnea, disnea, tiraje con uso de músculos respiratorios accesorios, disminución de los ruidos respiratorios y matidez a la percusión de la zona afectada. Se pueden auscultar crepitantes y en ocasiones prolongación de la espiración.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se suele hacer con una radiografía de tórax, que muestra inflamación del parénquima con una cavidad que contiene un nivel hidroaéreo (fig. 402-1). La TC torácica puede aportar una mejor definición anatómica del absceso y determina tanto la localización como el tamaño de la lesión (fig. 402-2).

Un absceso generalmente es una lesión de paredes gruesas con un centro de baja densidad que progresa hasta la aparición de un nivel hidroaéreo. Los abscesos deben distinguirse de los neumatoceles, que con frecuencia aparecen como complicación de una neumonía bacteriana grave y se caracterizan por acumulación de gas con paredes finas y lisas, con o sin nivel hidroaéreo (fig. 402-3). Los neumatoceles con frecuencia se resuelven espontáneamente con el tratamiento de la causa específica de la neumonía.

La identificación de la bacteria causal de un absceso pulmonar puede ser muy útil para guiar la elección del antibiótico. Aunque la tinción de Gram del esputo puede orientar sobre el tipo de bacteria implicada, los cultivos de esputo habitualmente muestran una mezcla de bacterias, por lo que no siempre resultan fiables. Se debe evitar la contaminación por flora oral mediante punción pulmonar directa, aspiración percutánea (con guía de TC) o transtraqueal, y muestras de lavado broncoalveolar obtenidas mediante broncoscopia. Se debe evitar la aspiración broncoscópica porque se puede complicar con

booksmedicos.org

Bibliografía

Bonavita J, Naidich DP: Imaging of bronchiectasis, *Clin Chest Med* 33(2):233-248, 2012.

Chang AB, Grimwood K, Wilson AC, et al: Bronchiectasis exacerbation study on azithromycin and amoxicillin-clavulanate for respiratory exacerbations in children (BEST-2): study protocol for a randomized controlled trial, *Trials* 14:53, 2013.

Elborn JS, Tunney MM: Macrolides and bronchiectasis, *JAMA* 309:1295-1296, 2013.

Hill AT, Pasteur M, Cornford C, et al: Primary care summary of the British Thoracic Society Guideline on the management of non-cystic fibrosis bronchiectasis, *Prim Care Respir J* 20:135-140, 2011.

Kapur N, Bell S, Kolbe J, et al. Inhaled steroids for bronchiectasis, Cochrane Database Syst Rev (1):CD000996, 2009.

Kapur N, Masters IB, Morris PS, et al: Defining pulmonary exacerbation in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis, *Pediatr Pulmonol* 47:68-75, 2012.

Kapur N, Masters IB, Newcombe P, et al: The burden of disease in pediatric non-cystic fibrosis bronchiectasis, *Chest* 141:1018-1024, 2012.

Kim HY, Kwon JW, Seo J, et al: Bronchiectasis in children: 10-year experience at a single institution, *Allergy Asthma Immunol Res* 3:39-45, 2011.

Masekela R, Green RJ: The role of macrolides in childhood non-cystic fibrosis-related bronchiectasis, *Mediators Inflamm* 2012:1-7, 2012.

Redding GJ: Bronchiectasis in children, *Pediatr Clin North Am* 56:157-171, 2009.

Redding GJ: Update on treatment of childhood bronchiectasis unrelated to cystic fibrosis, *Paediatr Respir Rev* 12:119-123, 2011.

Stafler P, Carr SB: Non-cystic fibrosis bronchiectasis: its diagnosis and management, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 95:73-82, 2010.

Subie HA, Fitzgerald DA: Non-cystic fibrosis bronchiectasis, *J Paediatr Child Health* 48:382-388, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

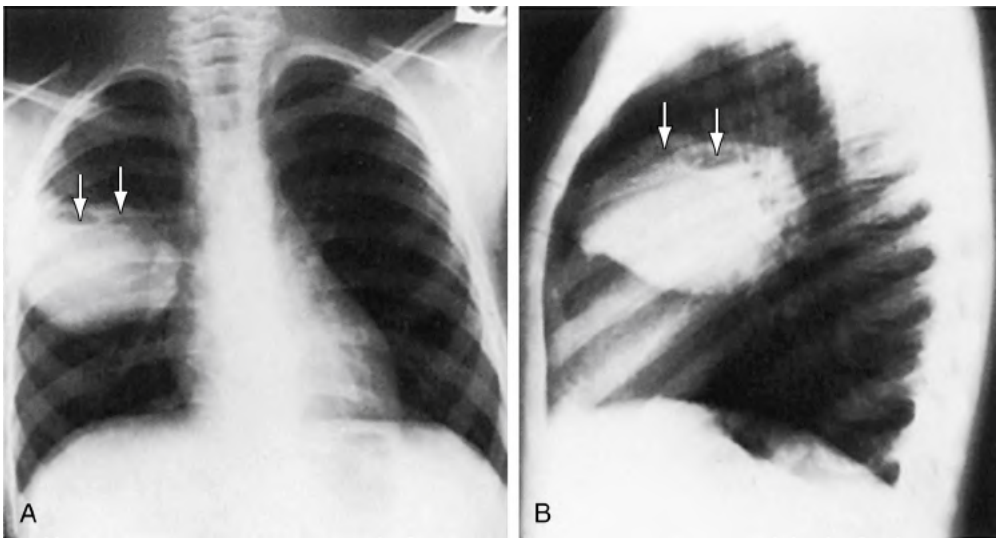

Figura 402-1 **A** y **B,** Absceso pulmonar multiloculado *(flechas). (De Brook I: Lung abscess and pulmonary infections due to anaerobic bacteria. En Chernick V, Boat TF, Wilmott RW y cols., editores:* Kendig's disorders of the respiratory tract in children, *7.ª ed., Filadelfia, 2006, WB Saunders, pág. 482.)*

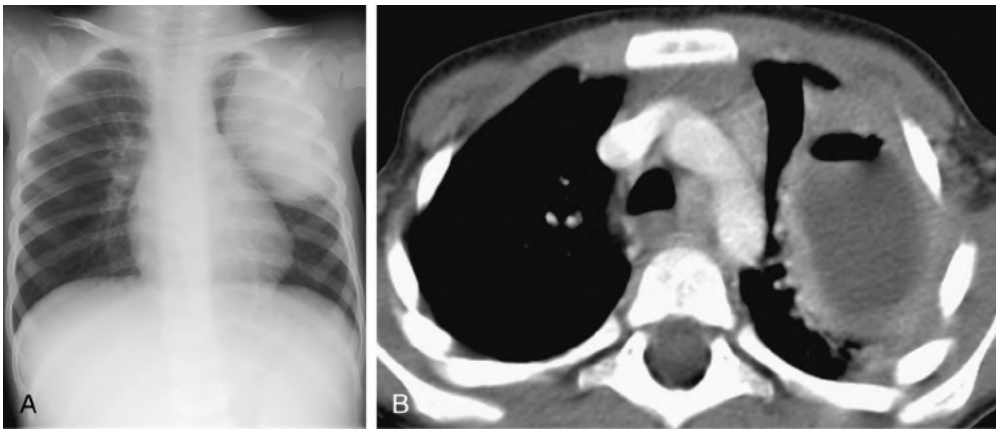

Figura 402-2 **Absceso pulmonar en un niño de 2 años de edad con tos persistente. A,** La radiografía de tórax muestra una gran masa ovalada en el lóbulo superior izquierdo. **B,** La TC muestra un absceso con pared gruesa con refuerzo que contiene aire y líquido. *(De Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *11.ª ed., Filadelfia, 2008, Mosby, fig. 78-3, pág. 1297.)*

una aspiración intrabronquial masiva, y se debe tener mucho cuidado durante esta técnica. Para evitar las técnicas invasoras en pacientes previamente sanos, el tratamiento empírico puede iniciarse en ausencia de material para cultivo.

TRATAMIENTO

En los abscesos pulmonares se recomienda un tratamiento conservador. La mayor parte de los expertos plantean un ciclo de antibióticos parenterales de 2-3 semanas en los casos no complicados, seguido de un ciclo de antibióticos orales hasta completar 4-6 semanas. El tipo de antibiótico elegido dependerá del resultado de la tinción de Gram y del cultivo, pero inicialmente debe incluir fármacos que cubran aerobios y anaerobios. Los regímenes terapéuticos deben incluir un fármaco resistente a la penicilinasa activo frente a *S. aureus* y con actividad frente a los anaerobios, como la clindamicina o la ticarcilina/ácido clavulánico. Si se sospechan o aíslan bacterias gramnegativas debe añadirse un aminoglucósido. Se ha propuesto la aspiración o el drenaje percutáneo temprano guiado por TC porque puede acelerar la recuperación y acortar el ciclo de tratamiento antibiótico parenteral necesario.

En pacientes muy graves y en aquellos cuya situación no mejora tras 7-10 días de tratamiento antibiótico adecuado se debe plantear la cirugía. Las técnicas de aspiración percutánea mínimamente invasoras, con frecuencia con guía con TC, son la primera intervención, y con frecuencia la única que es necesaria. También se ha utilizado con éxito el drenaje toracoscópico, con complicaciones mínimas. En algunos casos complicados, poco frecuentes, puede ser necesaria la toracotomía con drenaje quirúrgico o lobulectomía y/o descorticación.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los niños con un absceso pulmonar primario es, por lo general, excelente. Sin embargo, la presencia de microorganismos aerobios es un indicador de mal pronóstico, sobre todo en los abscesos pulmonares secundarios. La mayor parte de los niños están asintomáticos a los 7-10 días, aunque la fiebre puede durar hasta 3 semanas. Los cambios radiológicos se suelen resolver en 1-3 meses, pero pueden persistir durante años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alsubie H, Fitzgerald DA: Lung abscess in children, *J Ped Infect Dis* 4:27-35, 2009.

Hewitson J: Lung abscess. In Parikh DH, Crabbe DC, Auldist AW, et al, editors: *Pediatric thoracic surgery*, London, 2009, Springer-Verlag, pp 145-159.

Hogan MJ, Marshalleck FE, Sidhu MK, et al: Quality improvement guidelines for pediatric abscess and fluid drainage, *Pediatr Radiol* 42:1527-1535, 2012.

Kumar KJ, Mamatha S, Kudakasseril AS, et al: Lung abscess in a child, *Trop Med Public Health* 5:48-49, 2012.

Leonardi S, del Giudice MM, Spicuzza L, et al: Lung abscess in a child with Mycoplasma pneumoniae infection, *Eur J Pediatr* 169:1413-1415, 2010.

Nagasawa KK, Johnson SM: Thoracoscopic treatment of pediatric lung abscesses, *J Pediatr Surg* 45:574-578, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

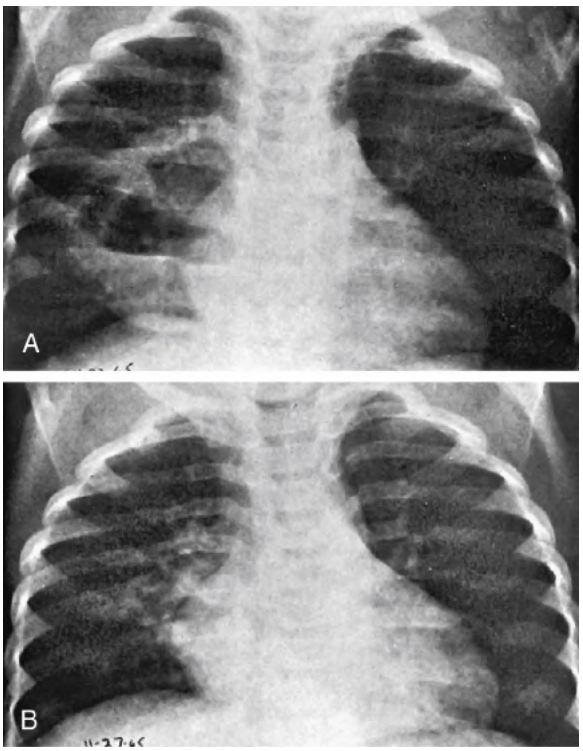

Figura 402-3 Aspecto durante un período de 5 días de un gran neumatocele multiloculado en un segmento de consolidación alveolar. **A,** Hay una gran cavidad con dos niveles de aire y líquido en un segmento de una neumonía alveolar en el lóbulo superior derecho. **B,** Cinco días después ha desaparecido la cavidad y la mayor parte de la consolidación neumónica. *(De Silverman FN, Kuhn JP:* Essentials of Caffrey's pediatric x-ray diagnosis, *Chicago, 1990, Year Book, pág. 303.)*

Tabla 403-1 Complicaciones de la fibrosis quística

RESPIRATORIAS
Bronquiectasias, bronquitis, bronquiolitis, neumonía
Atelectasia
Hemoptisis
Neumotórax
Pólipos nasales
Sinusitis
Enfermedad reactiva de la vía respiratoria
Cor pulmonale
Insuficiencia respiratoria
Impactación mucoide de los bronquios
Aspergilosis broncopulmonar alérgica
GASTROINTESTINALES
Íleo meconial, tapón de meconio (recién nacido)
Peritonitis por meconio (recién nacido)
Síndrome de obstrucción intestinal distal (obstrucción fuera del período neonatal)
Prolapso rectal
Invaginación
Vólvulo
Colopatía fibrosante (estenosis)
Apendicitis
Atresia intestinal
Pancreatitis
Cirrosis biliar (hipertensión portal: várices esofágicas, hiperesplenismo)
Ictericia obstructiva neonatal
Esteatosis hepática
Reflujo gastroesofágico
Colelitiasis
Hernia inguinal
Retraso del crecimiento (malabsorción)
Estados de deficiencia vitamínicas (vitaminas A, K, E, D)
Deficiencia insulínica, hiperglucemia sintomática, diabetes
Neoplasia maligna (infrecuente)
OTRAS
Infertilidad
Pubertad tardía
Edema e hipoproteinemia
Deshidratación-agotamiento por calor
Osteoartropatía hipertrófica-artritis
Acropaquias
Amiloidosis
Diabetes mellitus
Queratodermia palmoplantar acuógena (arrugas cutáneas)

Adaptada de Silverman FN, Kuhn JP: Essentials of Caffrey's pediatric x-ray diagnosis, *1990, Chicago, Year Book, pág. 649.*

Capítulo **403**

Fibrosis quística

Marie E. Egan, Deanna M. Green y Judith A. Voynow

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno multisistémico hereditario de niños y adultos; es el rasgo genético recesivo limitante de la vida más frecuente en personas de raza blanca. La disfunción de la *proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística* (CFTR), el defecto fundamental, da lugar a un conjunto amplio y variable de manifestaciones iniciales y complicaciones.

La FQ es responsable de la mayoría de los casos de insuficiencia pancreática exocrina en las primeras fases de la vida y es la principal causa de neumopatía crónica grave en niños. También es responsable de muchos casos de depleción hiponatrémica de sal, poliposis nasal, pansinusitis, prolapso rectal, pancreatitis, colelitiasis e hiperglucemia insulinodependiente no autoinmunitaria. Como la FQ se puede manifestar como retraso del crecimiento y en ocasiones como cirrosis u otras formas de disfunción hepática, este trastorno se incluye en el diagnóstico diferencial de muchas enfermedades infantiles (tabla 403-1).

GENÉTICA

La FQ se produce la mayoría de las veces en poblaciones blancas del norte de Europa, Norteamérica y Australia/Nueva Zelanda. La prevalencia en estas poblaciones varía, aunque es próxima a 1 de cada 3.500 recién nacidos vivos (1 de cada 9.200 personas de origen hispano y 1 de cada 15.000 en afroamericanos). Aunque es menos frecuente en poblaciones africanas, hispanas, de Oriente Próximo, del sur de Asia y del Extremo Oriente, el trastorno también existe en estas poblaciones (fig. 403-1).

La FQ se hereda como rasgo autosómico recesivo. El gen de la FQ codifica la proteína CFTR, que está formada por 1.480 aminoácidos. La proteína CFTR se expresa fundamentalmente en las células epiteliales de las vías respiratorias, el tubo digestivo (incluyendo el páncreas y las vías biliares), las glándulas sudoríparas y el aparato genitourinario. La CFTR es un miembro de la superfamilia de proteínas con casete de unión al trifosfato de adenosina. Actúa como canal de cloruro y tiene otras funciones reguladoras que se alteran de forma variable por las diferentes mutaciones. El síndrome de la FQ se asocia a más de 1.900 polimorfismos del gen *CFTR* agrupados en cinco clases principales de mutaciones que afectan a la función de la proteína (tabla 403-2). La mutación más prevalente de *CFTR* es la deleción de un único residuo de fenilalanina en el aminoácido 508 (F508del). Esta mutación es responsable de la elevada incidencia de FQ en poblaciones del norte de Europa y es mucho menos frecuente en otras poblaciones, como las del sur de Europa e Israel. Aproximadamente el 50% de los pacientes con FQ procedentes del norte de Europa son homocigotos para F508del, y más del 80% tienen al menos un gen F508del. El resto de los pacientes tiene una extensa matriz de mutaciones, ninguna de las cuales tiene una prevalencia de más de varios puntos porcentuales, excepto en determinadas poblaciones; la muta-

booksmedicos.org

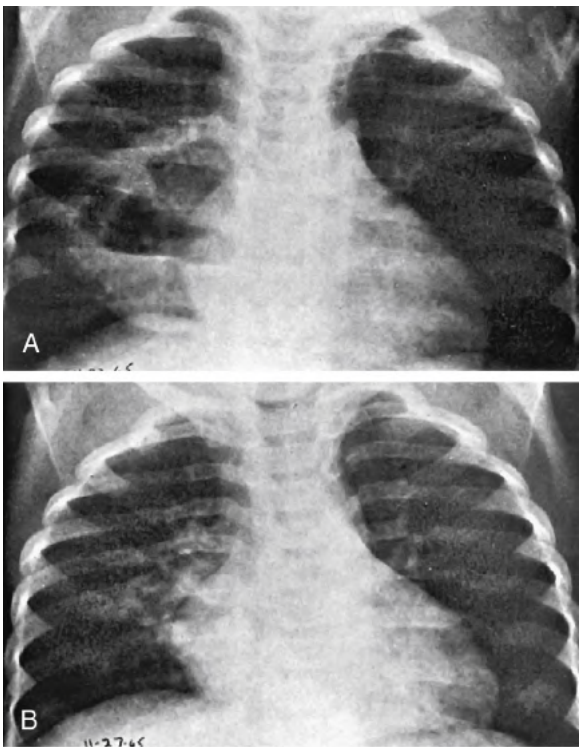

Figura 402-3 Aspecto durante un período de 5 días de un gran neumatocele multiloculado en un segmento de consolidación alveolar. **A,** Hay una gran cavidad con dos niveles de aire y líquido en un segmento de una neumonía alveolar en el lóbulo superior derecho. **B,** Cinco días después ha desaparecido la cavidad y la mayor parte de la consolidación neumónica. *(De Silverman FN, Kuhn JP:* Essentials of Caffrey's pediatric x-ray diagnosis, *Chicago, 1990, Year Book, pág. 303.)*

Tabla 403-1 Complicaciones de la fibrosis quística

RESPIRATORIAS
Bronquiectasias, bronquitis, bronquiolitis, neumonía
Atelectasia
Hemoptisis
Neumotórax
Pólipos nasales
Sinusitis
Enfermedad reactiva de la vía respiratoria
Cor pulmonale
Insuficiencia respiratoria
Impactación mucoide de los bronquios
Aspergilosis broncopulmonar alérgica
GASTROINTESTINALES
Íleo meconial, tapón de meconio (recién nacido)
Peritonitis por meconio (recién nacido)
Síndrome de obstrucción intestinal distal (obstrucción fuera del período neonatal)
Prolapso rectal
Invaginación
Vólvulo
Colopatía fibrosante (estenosis)
Apendicitis
Atresia intestinal
Pancreatitis
Cirrosis biliar (hipertensión portal: várices esofágicas, hiperesplenismo)
Ictericia obstructiva neonatal
Esteatosis hepática
Reflujo gastroesofágico
Colelitiasis
Hernia inguinal
Retraso del crecimiento (malabsorción)
Estados de deficiencia vitamínicas (vitaminas A, K, E, D)
Deficiencia insulínica, hiperglucemia sintomática, diabetes
Neoplasia maligna (infrecuente)
OTRAS
Infertilidad
Pubertad tardía
Edema e hipoproteinemia
Deshidratación-agotamiento por calor
Osteoartropatía hipertrófica-artritis
Acropaquias
Amiloidosis
Diabetes mellitus
Queratodermia palmoplantar acuógena (arrugas cutáneas)

Adaptada de Silverman FN, Kuhn JP: Essentials of Caffrey's pediatric x-ray diagnosis, *1990, Chicago, Year Book, pág. 649.*

Capítulo **403**

Fibrosis quística

Marie E. Egan, Deanna M. Green y Judith A. Voynow

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno multisistémico hereditario de niños y adultos; es el rasgo genético recesivo limitante de la vida más frecuente en personas de raza blanca. La disfunción de la *proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística* (CFTR), el defecto fundamental, da lugar a un conjunto amplio y variable de manifestaciones iniciales y complicaciones.

La FQ es responsable de la mayoría de los casos de insuficiencia pancreática exocrina en las primeras fases de la vida y es la principal causa de neumopatía crónica grave en niños. También es responsable de muchos casos de depleción hiponatrémica de sal, poliposis nasal, pansinusitis, prolapso rectal, pancreatitis, colelitiasis e hiperglucemia insulinodependiente no autoinmunitaria. Como la FQ se puede manifestar como retraso del crecimiento y en ocasiones como cirrosis u otras formas de disfunción hepática, este trastorno se incluye en el diagnóstico diferencial de muchas enfermedades infantiles (tabla 403-1).

GENÉTICA

La FQ se produce la mayoría de las veces en poblaciones blancas del norte de Europa, Norteamérica y Australia/Nueva Zelanda. La prevalencia en estas poblaciones varía, aunque es próxima a 1 de cada 3.500 recién nacidos vivos (1 de cada 9.200 personas de origen hispano y 1 de cada 15.000 en afroamericanos). Aunque es menos frecuente en poblaciones africanas, hispanas, de Oriente Próximo, del sur de Asia y del Extremo Oriente, el trastorno también existe en estas poblaciones (fig. 403-1).

La FQ se hereda como rasgo autosómico recesivo. El gen de la FQ codifica la proteína CFTR, que está formada por 1.480 aminoácidos. La proteína CFTR se expresa fundamentalmente en las células epiteliales de las vías respiratorias, el tubo digestivo (incluyendo el páncreas y las vías biliares), las glándulas sudoríparas y el aparato genitourinario. La CFTR es un miembro de la superfamilia de proteínas con casete de unión al trifosfato de adenosina. Actúa como canal de cloruro y tiene otras funciones reguladoras que se alteran de forma variable por las diferentes mutaciones. El síndrome de la FQ se asocia a más de 1.900 polimorfismos del gen *CFTR* agrupados en cinco clases principales de mutaciones que afectan a la función de la proteína (tabla 403-2). La mutación más prevalente de *CFTR* es la deleción de un único residuo de fenilalanina en el aminoácido 508 (F508del). Esta mutación es responsable de la elevada incidencia de FQ en poblaciones del norte de Europa y es mucho menos frecuente en otras poblaciones, como las del sur de Europa e Israel. Aproximadamente el 50% de los pacientes con FQ procedentes del norte de Europa son homocigotos para F508del, y más del 80% tienen al menos un gen F508del. El resto de los pacientes tiene una extensa matriz de mutaciones, ninguna de las cuales tiene una prevalencia de más de varios puntos porcentuales, excepto en determinadas poblaciones; la muta-

booksmedicos.org

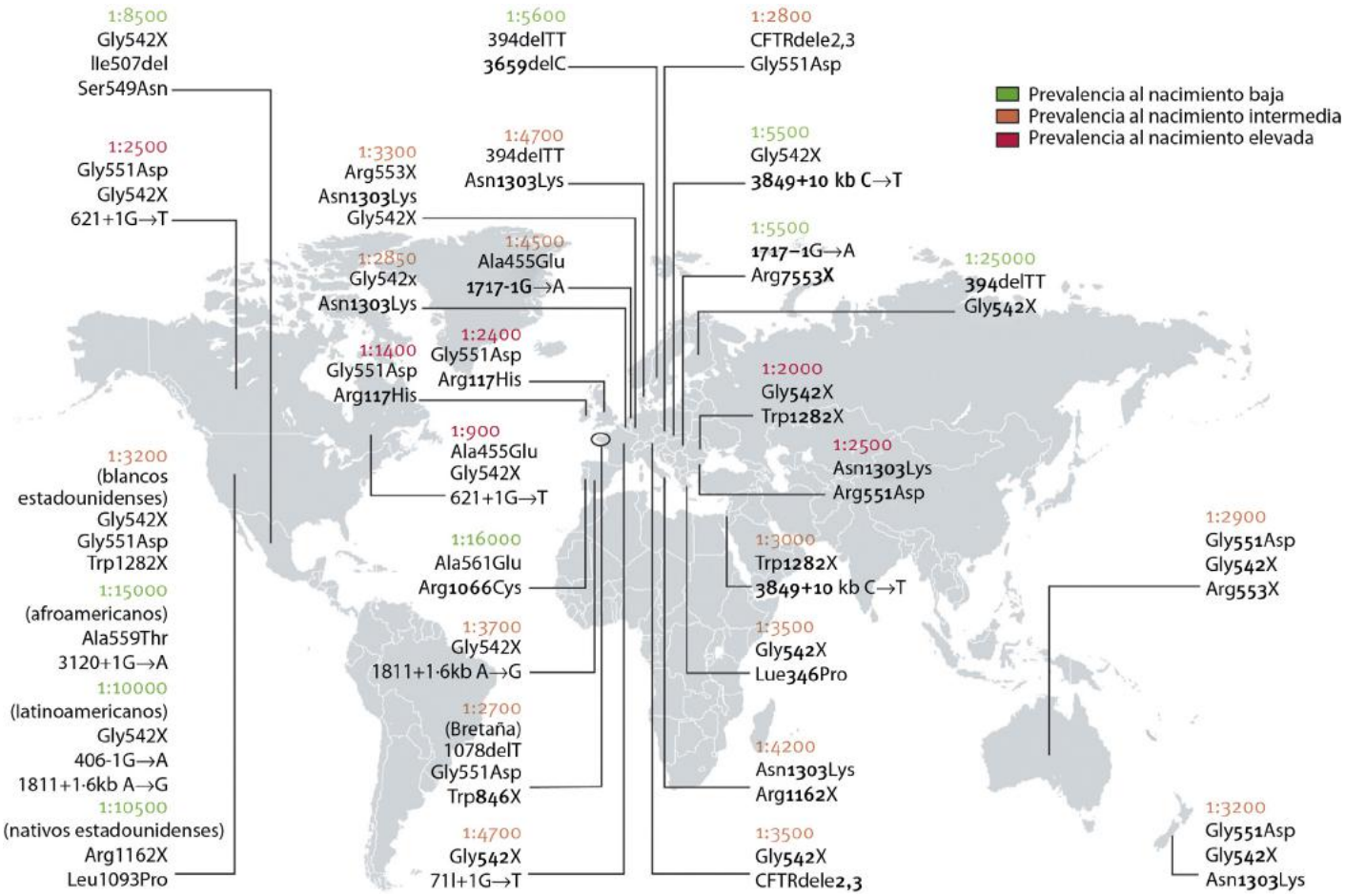

Figura 403-1 **Prevalencia al nacimiento aproximada de la fibrosis quística y mutaciones frecuentes en países seleccionados.** La prevalencia al nacimiento se describe como el número de recién nacidos vivos por cada caso de fibrosis quística. Las mutaciones frecuentes/importantes en cada región se enumeran debajo de las cifras de prevalencia. La prevalencia al nacimiento puede variar mucho de unos grupos étnicos a otros en un mismo país. *(De O'Sullivan BP, Freedman SD: Cystic fibrosis,* Lancet *373:1891-1902, 2009.)*

Tabla 403-2 Clasificación propuesta de las mutaciones del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)

CLASE	EFECTOS SOBRE CFTR	¿HAY UN DEFECTO FUNCIONAL DE CFTR?	EJEMPLOS DE MUTACIONES
I	Ausencia de producción de proteína	No	Codones de terminación (designación en X; p. ej., Trp1282X, Gly542X); defectos de ayuste sin producción de proteína (p. ej., 711+1G→T, 1717-1G→A)
II	Defecto en el tránsito de las proteínas con ubiquitinación y degradación en el retículo endoplásmico/cuerpo de Golgi	No/gran reducción	Phe508del, Asn1303Lys, Gly85Gly, leu1065Pro, Asp507, Ser549Arg
III	Defecto de la regulación; CFTR no es activada por el trifosfato de adenosina ni por el monofosfato cíclico de adenosina	No (CFTR no funcional presente en la membrana apical)	Gly551Asp, Ser492Phe, Val520Phe, Arg553Gly, Arg560Thr, Arg560Ser
IV	Reducción del transporte de cloro a través de CFTR en la membrana apical	Sí	Ala455Glu, Arg117Cys, Asp1152His, Leu227Arg, Arg334Trp, Arg117His*
V	Defecto de ayuste con reducción de la producción de CFTR	Sí	3849+10kbC→T, 1811+16kbA→G, IVS8-5T, 2789+5G→A

*La función de Arg117His depende de la secuencia de politimidina en el mismo cromosoma en el intrón 8 (IVS8): 5T, 7T o 9T. Hay un funcionamiento más normal de CFTR con una secuencia más larga de politimidina.

De O'Sullivan BP, Freedman SD: Cystic fibrosis, Lancet *373:1891-1902, 2009.*

ción W1282X aparece en el 60% de los judíos askenazíes con FQ. La relación entre el genotipo de CFTR y el fenotipo clínico es muy compleja y no se puede predecir para un paciente individual. Las mutaciones clasificadas como «graves» se asocian de forma casi uniforme a insuficiencia pancreática, pero sólo en general con una progresión más rápida de la neumopatía. *Unas pocas mutaciones, como 3849 + 10kbC→T, se hallan en pacientes con concentraciones normales de cloruro en el sudor.* Algunos pacientes con polimorfismos de los dos genes *CFTR* tienen pocas manifestaciones de FQ, o ninguna, hasta la adolescencia o la edad adulta, en la que presentan pancreatitis, sinusitis, bronquiectasias difusas o infertilidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

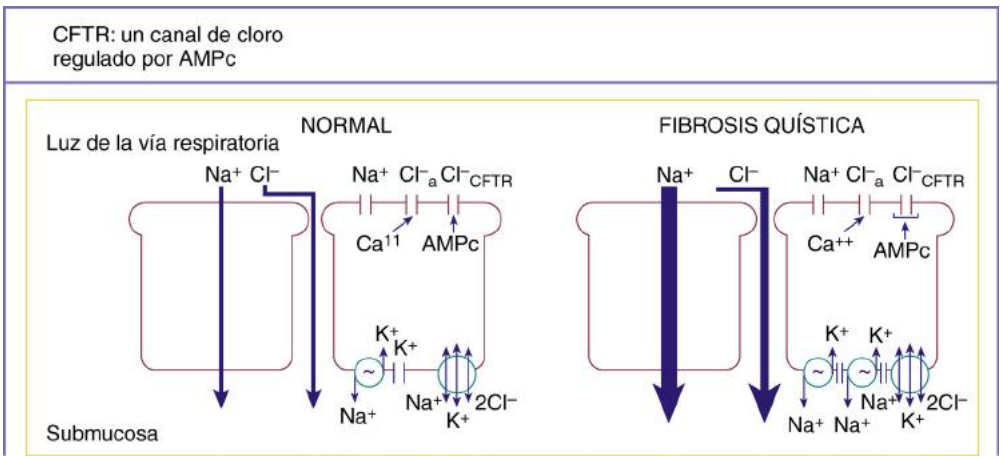

Figura 403-2 Flujo iónico neto a través del epitelio de la vía respiratoria normal y en la fibrosis quística (FQ) en condiciones basales *(flechas grandes).* Como el agua sigue el movimiento de la sal, el flujo neto previsto de agua sería desde la luz de la vía respiratoria hasta la submucosa, y sería mayor a través del epitelio con FQ. El aumento de la absorción de Na^+ por las células con FQ se asocia a aumento de la conductancia a Na^+ sensible a amilorida a través de la membrana apical (luminal) y a aumento de los puntos con actividad Na^+,K^+-ATPásica en la membrana basolateral. La conductancia al Cl^- de la membrana apical mediada por el monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) asociada al regulador transmembrana de la FQ (CFTR) no funciona en el epitelio con FQ, aunque hay una conductancia al Cl^- alternativa activada por el calcio (Ca^{++}) en las células normales y las células con FQ. Se ha planteado la hipótesis de que las células con FQ tienen una capacidad escasa de secretar Cl^- y de absorber Na^+ en cantidades excesivas, lo que limita la cantidad de agua disponible para hidratar las secreciones y permitir que se puedan eliminar de la luz de las vías respiratorias. Cl^-_a, conductancia de Cl^- activada por Ca^{++}; Cl^-_{CFTR}, canal de Cl^- que corresponde a la proteína CFTR. *(De Knowles MR: Contemporary perspectives on the pathogenesis of cystic fibrosis,* New Insights Cystic Fibrosis *1:1, 1993.)*

masculina. Aunque las mutaciones de *CFTR* son una condición necesaria para la FQ, dos mutaciones de *CFTR* pueden producir trastornos que no cumplen los criterios diagnósticos de FQ, y en ocasiones no producen ningún problema clínico evidente. Los polimorfismos de genes modificadores distintos a *CFTR* parecen ser responsables de gran parte de la variación de la progresión de la neumopatía. Estudios de asociación pangenómica ofrecen un abordaje no sesgado para detectar nuevos polimorfismos asociados a la gravedad de la neumopatía en la FQ. En estudios de asociación pangenómica se ha identificado un polimorfismo en el cromosoma 11, en la región intergénica entre EHF (un factor de transcripción epitelial) y APIP (un inhibidor de la apoptosis), que está asociado con la gravedad de la enfermedad pulmonar y puede influir en la expresión de *EHF* y *APIP,* así como de otros genes de la región, como *PDHX, CD44* y *ELF5*. También se encontró que una región del cromosoma 20 se relacionaba con la gravedad de la neumopatía. En esta región hay varios genes *(MC3R, CASS4, AURKA)* que pueden participar en la defensa pulmonar, como la actividad de los neutrófilos, la apoptosis y la fagocitosis. El análisis de estudios de asociación pangenómica también identificó regiones genéticas que predisponen al riesgo de hepatopatía, diabetes relacionada con la FQ e íleo meconial.

El uso de sondas para 40 de las mutaciones más frecuentes permite determinar el genotipo del 80-90% de los estadounidenses con FQ. La genotipificación utilizando un panel discreto de sondas mutacionales es rápida y menos costosa que un secuenciado más exhaustivo, y está disponible comercialmente. En algunos casos especiales es necesario el secuenciado de todo el gen *CFTR* para hacer el diagnóstico. Este procedimiento también está disponible comercialmente y puede identificar polimorfismos y mutaciones únicas con importancia clínica desconocida.

La elevada frecuencia de las mutaciones de *CFTR* se ha atribuido a la resistencia a la morbilidad y la mortalidad que se ha asociado a la disentería infecciosa a lo largo de los tiempos. Como respaldo de esta hipótesis, las células epiteliales intestinales con FQ cultivadas que son monocigotas para la mutación F508del no son sensibles a los efectos secretores de la toxina colérica. Los ratones heterocigotos para CFTR tienen menos mortalidad cuando se les trata con toxina colérica que sus compañeros de camada de tipo natural no afectados.

PATOGENIA

Algunas observaciones ya antiguas de la FQ tienen una importancia fisiopatológica fundamental; entre ellas están la imposibilidad de eliminar las secreciones mucosas, la escasez de agua en las secreciones mucosas, el elevado contenido de sal del sudor y de otras secreciones serosas, y la infección crónica limitada al aparato respiratorio. Además, hay una mayor diferencia de potencial negativa a través de los epitelios respiratorios de los pacientes con FQ que a través de los epitelios respiratorios de los testigos. También se observan propiedades eléctricas aberrantes en los epitelios de los conductos de las glándulas sudoríparas y el recto de los pacientes con FQ. Las membranas de las células epiteliales con FQ no pueden secretar iones de cloruro en respuesta a señales mediadas por el monofosfato cíclico de adenosina, y, al menos en el aparato respiratorio, se absorben cantidades excesivas de sodio a través de estas membranas (fig. 403-2). Se pueden seguir estos defectos hasta una disfunción de CFTR (figs. 403-3 y 403-4).

La regulación de la conductancia al cloruro por la proteína cinasa A (PKA) estimulada por monofosfato cíclico de adenosina es la principal función de CFTR; esta función está ausente en las células epiteliales con muchas mutaciones diferentes del gen *CFTR*. Las mutaciones de *CFTR* se encuadran en seis clases en otro sistema de clasificación, aunque con cierta superposición (v. fig. 403-4). Los pacientes con mutaciones de las clases I, II y III tienen en promedio menor supervivencia que los que tienen genotipos «leves» (clases IV y V). La importancia clínica de estas categorías funcionales es escasa porque no se correlacionan de forma uniforme con características clínicas específicas ni con la gravedad. Por el contrario, las características clínicas se correlacionan con la actividad residual de CFTR.

Se han propuesto muchas hipótesis para explicar cómo la disfunción de CFTR produce el fenotipo clínico. Es probable que no haya ninguna hipótesis única que explique todo el espectro de la enfermedad. La mayoría de los autores piensan que la fisiopatología epitelial de las vías respiratorias supone la imposibilidad de secretar sal y, de forma secundaria, de secretar agua en presencia de una reabsorción excesiva de sal y agua. El resultado propuesto es una cantidad insuficiente de agua en la superficie de la vía respiratoria para hidratar las secreciones. Las secreciones secas se hacen más viscosas y elásticas (consistencia similar a goma) y es más difícil eliminarlas mediante depuración mucociliar y con otros mecanismos. Además, se ha propuesto que la disfunción de CFTR produce una alteración del microentorno, con una concentración baja de HCO_3^- y un pH más ácido, lo que altera la reología de la mucosa y reduce aún más la ya escasa depuración mucociliar. La consecuencia es que se retienen estas secreciones y obstruyen las vías respiratorias, comenzando con las de menor calibre, los bronquiolos. La obstrucción al flujo aéreo al nivel de las vías respiratorias pequeñas es la alteración fisiológica observable más temprana en el aparato respiratorio.

Es plausible que se produzcan fenómenos fisiopatológicos similares en las vías pancreáticas y biliares (y en el conducto deferente), lo que

booksmedicos.org

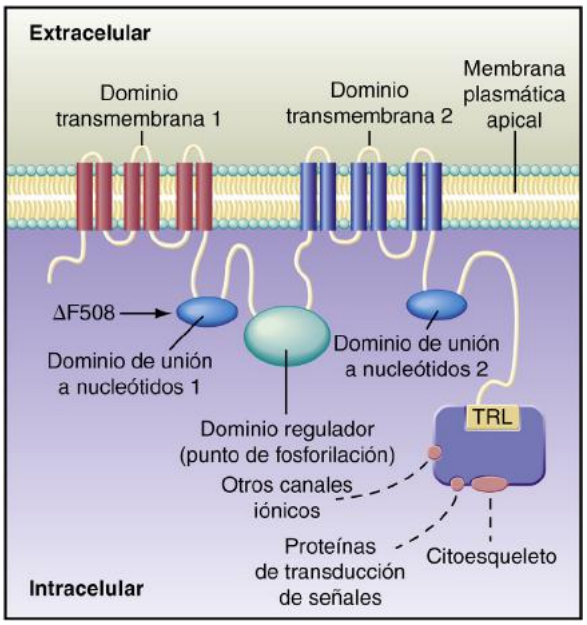

Figura 403-3 Estructura propuesta del regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). La proteína contiene 1.480 aminoácidos y varios dominios globulares y transmembrana discretos. La activación de CFTR depende de la fosforilación, particularmente por la proteína cinasa A, aunque es probable que también estén implicadas otras cinasas. La actividad del canal está regulada por los dos dominios de unión a nucleótidos, que regula la activación del canal. El extremo carboxílico terminal (formado por treonina, arginina y leucina [TRL]) de CFTR está anclado al citoesqueleto por una interacción de unión de tipo PDZ, y se mantiene muy próximo *(líneas discontinuas)* a varias proteínas importantes. Estas proteínas asociadas influyen en las funciones de CFTR, como la conductancia, la regulación de otros canales, la transducción de señales y la localización en la membrana plasmática apical. Cada uno de los dominios transmembrana contiene 6 hélices α que abarcan toda la membrana, algunas porciones de las cuales forman un poro de conductancia al cloruro. El dominio regulador es un punto de fosforilación por la proteína cinasa A. La frecuente mutación F508del se produce en la superficie del dominio de unión a nucleótidos 1. *(De Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ: Cystic fibrosis,* N Engl J Med *352:1992-2001, 2005.)*

daría lugar a desecación de las secreciones proteináceas y obstrucción. Como la función de las células de los conductos de las glándulas sudoríparas es absorber cloruro, en lugar de secretarlo, no se recupera sal del sudor primario isotónico ni se transporta hasta la superficie cutánea; en consecuencia, hay elevación de las concentraciones de cloruro y sodio.

La infección crónica en la FQ está limitada a las vías respiratorias. Una probable explicación de la infección es una secuencia de fenómenos que comienza con la imposibilidad de eliminar rápidamente las bacterias inhaladas, y después continúa hasta una colonización persistente y una respuesta inflamatoria en las paredes de las vías respiratorias. Además, se ha propuesto que la alteración de CFTR crea un estado proinflamatorio o amplifica la respuesta inflamatoria a las infecciones iniciales (víricas o bacterianas). Algunos investigadores han identificado diferencias primarias en las células inmunitarias afectadas por la FQ, y han propuesto que estas alteraciones contribuyen a este estado proinflamatorio. Parece que los fenómenos inflamatorios se producen primero en las vías respiratorias pequeñas, tal vez porque es más difícil la depuración de las secreciones alteradas en los microorganismos desde estas regiones. La bronquiolitis y la bronquitis crónicas son las manifestaciones pulmonares iniciales (v. cap. 391), pero después de un período de meses a años los cambios estructurales de las paredes de las vías respiratorias producen bronquioloectasias y bronquiectasias.

Entre los agentes responsables de la lesión de la vía respiratoria hay productos de neutrófilos, como radicales oxidativos y proteasas, y productos de la reacción inmunitaria. En la neumopatía avanzada la infección se puede extender hasta el parénquima pulmonar peribronquial.

Un hallazgo que no se explica fácilmente por la disfunción de CFTR es la elevada prevalencia de colonización de la vía respiratoria de pacientes

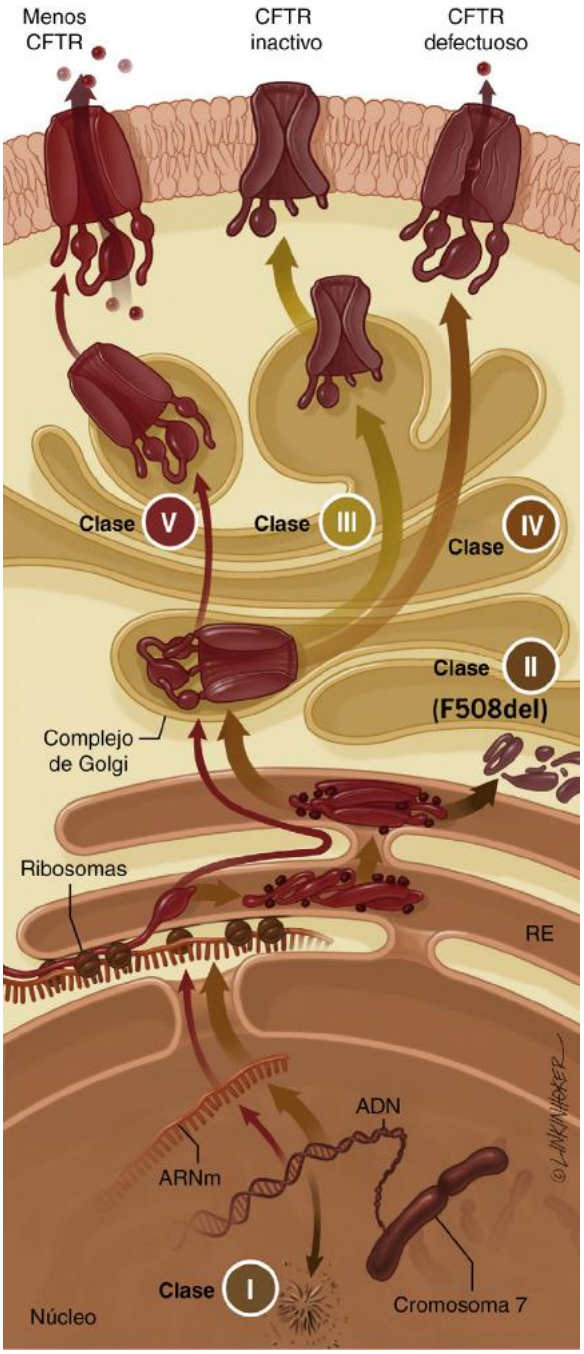

Figura 403-4 Clases de las mutaciones de *CFTR* (regulador transmembrana de la fibrosis quística). Las clases de defectos del gen *CFTR* incluyen ausencia de síntesis (clase I), maduración defectuosa de la proteína y degradación prematura (clase II), trastorno de la regulación, como una disminución de la unión del trifosfato de adenosina (ATP) y la hidrólisis (clase III), defectos de la conductancia al cloruro o la activación del canal (clase IV), y reducción del número de transcritos debido a una alteración del promotor o del ayuste (clase V). *(Copyright Michael Linkinhoker, Link Studio.)*

con FQ por *Staphylococcus aureus* (v. cap. 181.1), *Pseudomonas aeruginosa* (v. cap. 205.1) y el complejo de *Burkholderia cepacia* (v. cap. 205.2), microorganismos que raras veces infectan los pulmones de otras personas. Se ha planteado la hipótesis de que en la FQ las células epiteliales o los líquidos de superficie de las vías respiratorias pueden constituir un entorno favorable para el crecimiento de estos microorganismos. El epitelio de la vía respiratoria en la FQ puede tener una alteración de las defensas innatas contra estos microorganismos, por defectos adquiridos o genéticos. En la FQ hay una menor actividad antimicrobiana de las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

secreciones; esta disminución se puede relacionar con una acidificación excesiva de los líquidos de la superficie o con otros efectos sobre la inmunidad innata. Otro enigma es la propensión que tiene *P. aeruginosa* a experimentar transformación mucoide en las vías respiratorias en la FQ. El complejo polisacárido que producen estos microorganismos genera una biopelícula que constituye un entorno hipóxico y de esta manera protege a *Pseudomonas* de los antimicrobianos.

Se ha implicado a los defectos nutricionales, como la deficiencia de ácidos grasos, como factores predisponentes a las infecciones respiratorias. Más en concreto, las concentraciones de lipoxinas (moléculas que suprimen la inflamación neutrofílica) están suprimidas en las vías aéreas en la FQ. Confirma esta idea la observación de que el 10-15% de los pacientes con FQ que conservan un nivel funcional significativo del páncreas exocrino tienen inicio tardío de la colonización por *P. aeruginosa* y un deterioro más lento del funcionamiento pulmonar. Aparentemente los factores nutricionales son sólo algunos de los factores que contribuyen, porque el mantenimiento del funcionamiento pancreático no impide la aparición de la neumopatía típica.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La lesión anatomopatológica más temprana es la **bronquiolitis** (oclusión por tapones de moco y respuesta inflamatoria en las paredes de las vías respiratorias pequeñas); con el tiempo la acumulación de moco y la inflamación se extienden hasta las vías respiratorias de mayor tamaño **(bronquitis)** (v. cap. 391). La hiperplasia de las células caliciformes y la hipertrofia de las glándulas mucosas pasan a ser hallazgos anatomopatológicos prominentes, y muy probablemente sean una respuesta a la infección crónica de la vía respiratoria. Los microorganismos aparentemente están confinados al espacio endobronquial; la infección bacteriana invasora no es característica. En la enfermedad de larga evolución adquieren importancia los datos de destrucción de la vía respiratoria, como **obliteración bronquiolar, bronquioloectasias** y **bronquiectasias** (v. cap. 401). Las técnicas de imagen muestran aumento del grosor y del área transversal luminal de la vía respiratoria en fases tempranas de la evolución de la enfermedad. En la neumopatía avanzada es frecuente que haya quistes bronquiectásicos y ampollas enfisematosas o vesículas subpleurales, y los lóbulos superiores son las zonas que están afectadas con más frecuencia. Estos espacios aéreos aumentados de tamaño se pueden romper y producir un neumotórax. La enfermedad intersticial no es un dato llamativo, aunque finalmente aparecen zonas de fibrosis. Las arterias bronquiales están dilatadas y tortuosas, lo que contribuye a la propensión a la **hemoptisis** en las vías respiratorias bronquiectásicas. Las arterias pulmonares pequeñas finalmente tienen hipertrofia de la media, hallazgo que cabría esperar en la hipertensión pulmonar secundaria.

Los **senos paranasales** están ocupados de manera uniforme por secreciones que contienen productos inflamatorios, y el revestimiento epitelial tiene hiperplasia e hipertrofia de los elementos secretores (v. cap. 380). Se han descrito lesiones polipoideas dentro de los senos y erosión ósea. La mucosa nasal puede formar pólipos grandes o múltiples, habitualmente a partir de una base que rodea el orificio de los senos maxilares y etmoidales.

El **páncreas** habitualmente es pequeño, en ocasiones quístico, y con frecuencia es difícil encontrarlo en el estudio autópsico. La magnitud de la afectación en el momento del nacimiento es variable. En los lactantes los ácinos y los conductos con frecuencia están distendidos y ocupados por material eosinófilo. En el 85-90% de los pacientes la lesión progresa hasta rotura completa o casi completa de los ácinos y sustitución por tejido fibroso y grasa. Con poca frecuencia se pueden ver focos de calcificación en las radiografías de abdomen. Los islotes de Langerhans contienen células β de aspecto normal, aunque puede empezar a observarse desorganización de la arquitectura por tejido fibroso en la segunda década de la vida.

El **tubo digestivo** tiene cambios tan sólo mínimos. Las glándulas esofágicas y duodenales con frecuencia están distendidas por secreciones mucosas. Pueden formarse concreciones en la luz del apéndice o en el ciego. Las criptas del apéndice y el recto pueden estar dilatadas y ocupadas por secreciones.

La **cirrosis biliar focal** secundaria al bloqueo de las vías biliares intrahepáticas es infrecuente en las primeras fases de la vida, aunque es responsable de algunos casos de ictericia neonatal prolongada. Esta lesión se hace mucho más prevalente y extensa con la edad, y se encuentra en el 70% de los pacientes en el estudio autópsico. Este proceso puede avanzar hasta cirrosis biliar multilobulillar asintomática, que tiene un patrón distintivo de nódulos parenquimatosos irregulares y grandes y bandas intercaladas de tejido fibroso. Aproximadamente el 30-70% de los pacientes tienen infiltración grasa del hígado, en algunos casos a pesar de una nutrición aparentemente adecuada. En la autopsia con frecuencia se observa congestión hepática secundaria a *cor pulmonale*. La vesícula biliar puede estar hipoplásica y llena de un material mucoide, y con frecuencia contiene cálculos. El revestimiento epitelial muchas veces tiene metaplasia mucosa extensa. Se ha observado atresia del conducto cístico y estenosis del colédoco distal.

Las glándulas del **cuello uterino** están distendidas con moco, cantidades abundantes del cual se acumulan en el canal cervical. En >95% de los hombres hay obliteración o atresia del cuerpo y la cola del epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales, lo que produce esterilidad masculina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La heterogeneidad mutacional y los factores ambientales parecen ser responsables de la gran variabilidad de la afectación de los pulmones, del páncreas y otros órganos. La lista de las manifestaciones iniciales es muy larga, aunque predominan las manifestaciones pulmonares y digestivas (fig. 403-5). Con la inclusión de la FQ en los paneles de cribado neonatal se diagnostica una proporción creciente de niños antes de que aparezcan los síntomas.

Aparato respiratorio

La tos es el síntoma más constante de la afectación pulmonar. Al principio la tos puede ser seca y persistente, aunque finalmente se hace suelta y productiva. En pacientes de mayor edad la tos es más importante al levantarse por la mañana o después de la actividad. El moco expectorado habitualmente es purulento. Algunos pacientes están asintomáticos durante períodos prolongados, o parecen tener infecciones respiratorias agudas prolongadas pero intermitentes. Otros empiezan a tener tos crónica en las primeras semanas de vida, o tienen neumonías de repetición. La bronquiolitis extensa acompañada de sibilancias es un síntoma frecuente en los primeros años de vida. A medida que progresa lentamente la enfermedad pulmonar se observa intolerancia al esfuerzo, disnea y dificultad para ganar peso o para crecer. Las agudizaciones de los síntomas pulmonares, probablemente por una infección más activa de la vía respiratoria, con frecuencia precisan ingresos hospitalarios repetidos para un tratamiento eficaz. Finalmente se produce *cor pulmonale,* insuficiencia respiratoria y la muerte salvo que se realice un trasplante pulmonar. La colonización por *B. cepacia* y por otros microorganismos multirresistentes puede asociarse a un deterioro pulmonar particularmente rápido y a la muerte precoz.

La velocidad de progresión de la neumopatía es el principal determinante de la morbilidad y la mortalidad. La evolución de la neumopatía es independiente en gran medida del genotipo. El sexo masculino y la suficiencia pancreática exocrina también se asocian a menor velocidad de deterioro del funcionamiento pulmonar.

Los **hallazgos físicos** tempranos incluyen aumento del diámetro anteroposterior del tórax, hiperresonancia generalizada, crepitantes gruesos dispersos o localizados y acropaquias. Pueden auscultarse sibilancias espiratorias, especialmente en niños pequeños. La cianosis es un signo tardío. Las complicaciones pulmonares frecuentes incluyen atelectasia, hemoptisis, neumotórax y *cor pulmonale;* habitualmente aparecen después de la primera década de la vida.

Aunque los senos paranasales prácticamente siempre están opacificados en la radiografía, la sinusitis aguda es infrecuente. Muchas veces hay obstrucción nasal con rinorrea, por inflamación y tumefacción de las mucosas, o en algunos casos por poliposis nasal. Los **pólipos nasales** son más problemáticos entre los 5 y los 20 años.

Aparato digestivo

En el 10-20% de los recién nacidos con FQ el íleon está obstruido completamente por meconio **(íleo meconial).** La frecuencia es mayor (≈30%) en los hermanos nacidos posteriormente de un niño con íleo meconial, y es particularmente elevada en gemelos monocigotos, lo que refleja la contribución genética de uno o más genes modificadores. En las primeras 24-48 horas de vida se produce distensión abdominal, vómitos y ausencia de eliminación de meconio (v. caps. 102.1 y 330.2).

booksmedicos.org

En la radiografía de abdomen (fig. 403-6) se observan asas intestinales dilatadas con niveles aire-líquido y con frecuencia hay acumulación de material granular con aspecto de «vidrio esmerilado» en la porción central e inferior del abdomen. Raras veces se produce **peritonitis meconial** por rotura intrauterina de la pared intestinal, y se puede detectar en la radiografía por la presencia de calcificaciones peritoneales o escrotales. El **síndrome del tapón meconial** se produce con una frecuencia creciente en lactantes con FQ, pero es menos específico que el íleo meconial. En pacientes mayores se produce obstrucción ileal por material fecal *(síndrome de obstrucción intestinal distal),* que causa dolor abdominal cólico y distensión abdominal.

Más del 85% de los niños afectados tienen datos de malabsorción de proteínas y grasas por insuficiencia pancreática exocrina. Algunos de los síntomas son heces frecuentes, voluminosas y grasas e imposibilidad de ganar peso aun cuando la ingesta de alimentos aparentemente sea grande. Las heces habitualmente contienen gotitas de grasa visibles fácilmente. Los signos físicos típicos son abdomen protuberante, disminución de la masa muscular, retraso del crecimiento y retraso de la maduración. La flatulencia excesiva puede ser problemática. Varias mutaciones se asocian al mantenimiento de parte del funcionamiento pancreático exocrino, como R117H y 3849 + 10kbC→T. Prácticamente todos los pacientes homocigotos para F508del tienen insuficiencia pancreática.

Otras manifestaciones digestivas menos frecuentes son invaginación, impactación fecal del ciego con una masa asintomática en el cuadrante inferior derecho y dolor epigástrico por inflamación duodenal. En niños mayores y adultos con frecuencia hay reflujo ácido o biliar con síntomas de esofagitis. Se ha visto apendicitis subaguda y absceso periapendicular. Aunque históricamente era un fenómeno relativamente frecuente, el prolapso rectal se produce con una frecuencia mucho menor debido al diagnóstico más temprano y al inicio precoz del tratamiento con aporte

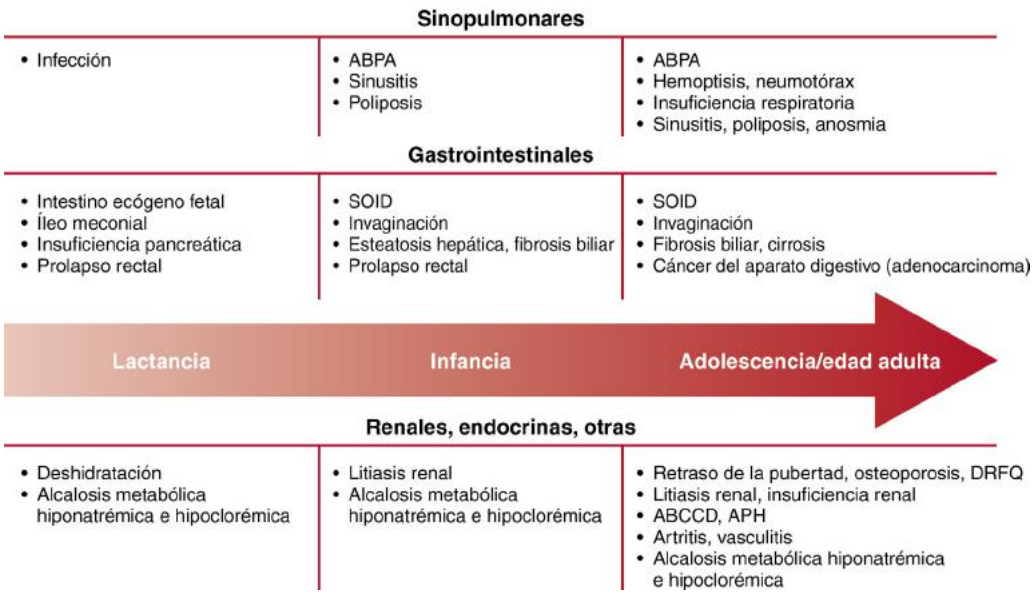

Figura 403-5 Edad aproximada de inicio de las manifestaciones clínicas de la fibrosis quística. ABPA, aspergilosis broncopulmonar alérgica; ABCCD, ausencia bilateral congénita del conducto deferente; DRFQ, diabetes mellitus relacionada con la fibrosis quística; SOID, síndrome de obstrucción intestinal distal; APH, artropatía pulmonar hipertrófica. *(De O'Sullivan BP, Freedman SD: Cystic fibrosis,* Lancet *373:1891-1902, 2009.)*

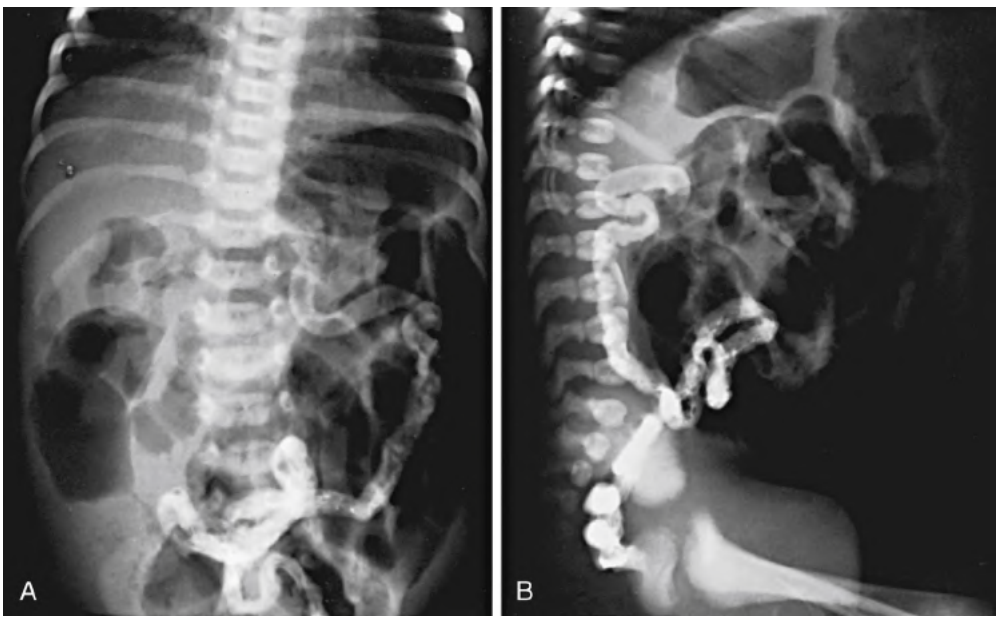

Figura 403-6 **A** y **B,** Enema opaco en un recién nacido con distensión abdominal y ausencia de eliminación de meconio. Obsérvese el pequeño diámetro del sigma y del colon ascendente y las asas del intestino delgado dilatadas y llenas de aire. En la proyección lateral en bipedestación se observan algunos niveles aire-líquido en el intestino delgado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de enzimas pancreáticas. En ocasiones aparece hipoproteinemia con anasarca en lactantes malnutridos, especialmente si se alimenta a los niños con preparados de soja. Puede haber disfunción neurológica (demencia, neuropatía periférica) y anemia hemolítica por **deficiencia de vitamina E.** La deficiencia de otras vitaminas liposolubles en ocasiones produce síntomas. La **hipoprotrombinemia** por deficiencia de vitamina K puede producir una diátesis hemorrágica. Se han descrito manifestaciones clínicas de deficiencias de otras vitaminas liposolubles, como disminución de la densidad ósea y ceguera nocturna. El raquitismo es poco frecuente.

Vías biliares

Los datos de disfunción hepática se detectan la mayoría de las veces en los primeros 15 años de vida, y se pueden encontrar en hasta el 30% de los pacientes. La cirrosis biliar se hace sintomática sólo en el 5-7% de los pacientes. Las manifestaciones pueden incluir ictericia, ascitis, hematemesis por varices esofágicas y datos de hiperesplenismo. Se ha descrito un cuadro similar a hepatitis neonatal, así como hepatomegalia masiva por esteatosis. Puede producirse un cólico biliar secundario a colelitiasis en la segunda década de la vida o posteriormente. La hepatopatía es independiente del genotipo, aunque se asocia a íleo meconial e insuficiencia pancreática.

Diabetes y pancreatitis relacionadas con la fibrosis quística

Además de la insuficiencia pancreática exocrina puede haber datos de hiperglucemia y glucosuria, como poliuria y pérdida de peso, especialmente en la segunda década de vida. Habitualmente no se produce cetoacidosis, aunque se han observado complicaciones oculares, renales y vasculares de otro tipo en pacientes que viven ≥10 años después del inicio de la hiperglucemia. En ocasiones se produce pancreatitis aguda recurrente en pacientes que tienen función pancreática exocrina residual, y puede ser la única manifestación de la presencia de dos mutaciones de *CFTR*.

Aparato genitourinario

Con frecuencia hay un retraso del desarrollo sexual de 2 años en promedio. Más del 95% de los hombres tienen azoospermia por ausencia de desarrollo de las estructuras derivadas de los conductos de Wolff, aunque generalmente no hay alteraciones de la función sexual. La incidencia de hernia inguinal, hidrocele y testículo descendido es mayor de lo esperado. Las niñas adolescentes pueden tener amenorrea secundaria, especialmente en las agudizaciones de la neumopatía. Hay disminución de la tasa de fertilidad femenina. Las mujeres con buen funcionamiento pulmonar generalmente toleran bien la gestación, aunque puede acelerar la progresión de la neumopatía en las que tienen problemas pulmonares moderados o avanzados. Se produce incontinencia urinaria asociada a la tos en el 18-47% de las niñas y adolescentes.

Glándulas sudoríparas

La pérdida excesiva de sal con el sudor predispone a los niños pequeños a episodios de depleción de sal, especialmente en los episodios de gastroenteritis y durante el tiempo cálido. Estos niños tienen **alcalosis hipoclorémica.** Hay riesgo de hiponatremia, particularmente en climas cálidos. Con frecuencia los padres observan la formación de «escarcha» en la piel por la sal, o un sabor salado cuando besan al niño. Algunos genotipos se asocian a concentraciones normales de cloruro en el sudor.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

El diagnóstico de la FQ se ha basado en una prueba del sudor cuantitativa positiva (Cl^- ≥60 mEq/l) combinada con uno o más de los siguientes datos: enfermedad pulmonar obstructiva crónica típica, insuficiencia pancreática exocrina documentada y antecedentes familiares positivos. Con el cribado neonatal el diagnóstico con frecuencia se hace antes de que haya manifestaciones clínicas evidentes, como retraso del crecimiento y tos crónica. Se ha recomendado que los criterios diagnósticos incluyan pruebas complementarias adicionales (tabla 403-3).

Estudio del sudor

La prueba del sudor, que supone el uso de iontoforesis con pilocarpina para obtener sudor y la realización de análisis químicos de su contenido en cloruro, es el método estándar para el diagnóstico de la FQ. La realización de este procedimiento precisa cuidado y exactitud. Se utiliza una corriente eléctrica para introducir pilocarpina en la piel del antebrazo y estimular localmente las glándulas sudoríparas. Si se obtiene una cantidad adecuada de sudor, se analizan las muestras para determinar su concentración de cloruro. El estudio puede ser difícil en las primeras 2 semanas de vida debido a la baja cantidad de sudor, aunque se recomienda en cualquier momento después de las primeras 48 horas de vida. Los resultados positivos se deben confirmar; en caso de resultado negativo, debe repetirse la prueba si persiste la sospecha diagnóstica.

Una concentración de cloruro en el sudor mayor de 60 mEq/l es diagnóstica de FQ cuando están presentes uno o más de los demás criterios. Se han propuesto concentraciones liminares de 30-40 mEq/l en lactantes. Se han descrito concentraciones limítrofes (o intermedias) de 40 a 60 mEq/l en pacientes de todas las edades que tienen FQ con manifestaciones atípicas, y es necesario un estudio adicional. La concentración de cloruro en el sudor es algo menor en pacientes que conservan la función pancreática exocrina, aunque habitualmente está dentro del intervalo diagnóstico. En la tabla 403-4 se señalan las situaciones asociadas a resultados falsos negativos y falsos positivos del estudio del sudor.

Tabla 403-3 Criterios diagnósticos de la fibrosis quística (FQ)

Presencia de datos clínicos típicos (respiratorios, gastrointestinales o genitourinarios)
o
Antecedente de FQ en un hermano
o
Positividad de la prueba de cribado neonatal
más
Datos de laboratorio de disfunción de CFTR (regulador transmembrana de la FQ):
Dos concentraciones de cloruro en sudor elevadas obtenidas en días distintos
o
Identificación de dos mutaciones del gen de la FQ
o
Una medición anormal de la diferencia de potencial nasal

Tabla 403-4 Enfermedades asociadas a resultados falsos positivos y falsos negativos de la prueba del sudor

CON RESULTADOS FALSOS POSITIVOS	CON RESULTADOS FALSOS NEGATIVOS
Eccema (dermatitis atópica)	Dilución
Displasia ectodérmica	Malnutrición
Malnutrición/retraso del desarrollo/privación	Edema
Anorexia nerviosa	Cantidad insuficiente de sudor
Hiperplasia suprarrenal congénita	Hiponatremia
Insuficiencia suprarrenal	Mutaciones del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística con funcionamiento conservado de los conductos sudoríparos
Deficiencia de glucosa-6-fosfatasa	
Síndrome de Mauriac	
Fucosidosis	
Hipoparatiroidismo familiar	
Hipotiroidismo	
Diabetes insípida nefrógena	
Seudohipoaldosteronismo	
Síndrome de Klinefelter	
Síndrome de colestasis familiar	
Disfunción autónoma	
Infusiones de prostaglandina E	
Síndrome de Munchausen por poderes	

booksmedicos.org

Estudio del ADN

Algunos laboratorios comerciales analizan 30-96 de las mutaciones más frecuentes de *CFTR*. Esta prueba identifica a ≥90% de los pacientes portadores de dos mutaciones de la FQ. Se encuentra que algunos niños con manifestaciones típicas de FQ tienen una mutación, o no tienen ninguna mutación detectable, con esta metodología. Algunos laboratorios realizan un cribado completo de las mutaciones para las >1.900 mutaciones identificadas.

Otras pruebas diagnósticas

El hallazgo de un aumento de la diferencia de potencial a través del epitelio nasal (diferencia de potencial nasal), que es la mayor respuesta de voltaje a la aplicación tópica de amilorida, seguida por ausencia de respuesta de voltaje a los agonistas adrenérgicos β, se ha utilizado para confirmar el diagnóstico de FQ en pacientes con concentraciones de cloruro en el sudor equívocas o claramente normales.

Función pancreática

La disfunción pancreática exocrina se manifiesta clínicamente en muchos pacientes. Es deseable la documentación de la misma si hay dudas sobre el estado funcional del páncreas. Se puede hacer el diagnóstico de malabsorción pancreática mediante la cuantificación de la actividad de la elastasa-1 en una muestra de heces reciente con un ensayo de enzimoinmunoadsorción específico para la elastasa humana. Para determinar el grado de malabsorción de grasas se recoge una muestra de heces de 72 horas para cuantificar las grasas totales, con una historia alimentaria simultánea para determinar el coeficiente de absorción de las grasas. La absorción normal de las grasas es mayor del 93% de la grasa ingerida. La disfunción pancreática endocrina puede ser más prevalente de lo que se pensaba previamente. La diabetes relacionada con la fibrosis quística afecta a aproximadamente el 19% de los adolescentes y el 40-50% de los adultos. Muchos autores proponen la monitorización anual con una prueba oral de tolerancia a la glucosa a las 2 horas modificada después de los 10 años de edad. Este abordaje es más sensible que los análisis puntuales de la glucosa en sangre y orina y que la concentración de hemoglobina glucosilada.

Radiología

Los hallazgos de la radiografía de tórax indican el diagnóstico, aunque no son específicos. La hiperinsuflación pulmonar se produce precozmente y se puede pasar por alto si no hay infiltrados ni densidades lineales. El engrosamiento bronquial, la obstrucción por tapones de moco y las sombras anulares indicativas de bronquiectasias habitualmente aparecen primero en los lóbulos superiores. Después aparecen densidades nodulares, atelectasias parcheadas e infiltrados confluentes. Puede haber ganglios linfáticos hiliares prominentes. En la enfermedad avanzada se produce una llamativa hiperinsuflación con diafragmas muy descendidos, arqueamiento anterior del esternón y una sombra cardíaca estrecha. En la enfermedad avanzada muchas veces se observa formación de quistes, bronquiectasias extensas, dilatación segmentaria de las arterias pulmonares y atelectasia segmentaria o lobular. La progresión típica de la neumopatía se muestra en la figura 403-7. La mayoría de los centros

Figura 403-7 Radiografías seriadas que muestran los cambios en el aspecto de la fibrosis quística durante 6 años. **A,** A los 9 años la radiografía frontal muestra engrosamiento peribronquial mínimo y pulmones hiperaireados, indistinguible del asma. **B,** Diecinueve meses después la imagen radiográfica ha empeorado mucho. Ahora se observa engrosamiento peribronquial extenso. Se ve impactación mucoide bronquial en el lóbulo superior izquierdo, y las sombras hiliares tienen una prominencia anómala. **C,** Diez meses después es evidente un deterioro adicional. Se observan los cambios típicos generalizados de la FQ en ambos pulmones. **D,** En las radiografías de seguimiento hay una mejoría importante, lo que sugiere que algunos de los cambios que se veían en **C** se debían a una infección sobreañadida. **E,** Un año después se observan los cambios progresivos de la FQ, más graves en los dos lóbulos superiores. *(De Long FR, Druhan SM, Kuhn JP. Diseases of the bronchi and pulmonary aeration. En Slovis TL, editor,* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *11.ª ed, Filadelfia, 2008, Mosby, fig. 73-54.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de FQ realizan radiografías de tórax (posteroanterior [PA] y lateral) al menos una vez al año. Se ha utilizado la puntuación estandarizada de los cambios radiográficos para seguir la progresión de la neumopatía. La TC de tórax puede detectar y localizar el engrosamiento de las paredes de las vías respiratorias bronquiales, la formación de tapones de moco, la hiperinsuflación bronquial y las bronquiectasias tempranas (fig. 403-8); en general no se utiliza para la evaluación habitual de la enfermedad torácica. Muchos niños con funcionamiento pulmonar normal tienen bronquiectasias en la TC, lo que indica que esta modalidad radiológica es sensible a los cambios pulmonares tempranos.

Las radiografías de los senos paranasales muestran opacificación generalizada y con frecuencia ausencia de desarrollo del seno frontal. La TC muestra mejor los cambios sinusales si esta información es necesaria desde el punto de vista clínico. La ecografía fetal puede indicar obstrucción ileal por meconio en las primeras fases del segundo trimestre, aunque este hallazgo no permite predecir la presencia de íleo meconial en el momento del nacimiento.

Función pulmonar

No se realizan estudios funcionales espiratorios estándar hasta que los pacientes tienen 4-6 años, momento en el que muchos pacientes tienen el patrón típico de enfermedad pulmonar obstructiva (v. cap. 384). La disminución del flujo mesoespiratorio es un cambio funcional temprano y refleja obstrucción de las vías respiratorias pequeñas. Esta lesión también afecta a la distribución de la ventilación y aumenta la diferencia alveoloarterial de oxígeno. Los hallazgos de enfermedad obstructiva de la vía respiratoria y respuesta pequeña a un broncodilatador son compatibles con el diagnóstico de FQ a cualquier edad. Hay aumento del volumen residual y de la capacidad residual funcional en fases tempranas de la evolución de la neumopatía. Las alteraciones restrictivas, que se caracterizan por disminución de la capacidad pulmonar total y de la capacidad vital, se correlacionan con la lesión pulmonar extensa y con la fibrosis, y son un hallazgo tardío. Se recomienda el estudio en todas las visitas para determinar la evolución de la afectación pulmonar y permitir la intervención temprana cuando se documentan disminuciones importantes. Cada vez más centros de FQ están equipados para medir los patrones del flujo aéreo de lactantes sedados (pruebas de funcionamiento pulmonar en lactantes). Algunos pacientes llegan a la adolescencia o la vida adulta con un funcionamiento pulmonar normal y sin datos de hiperinsuflación.

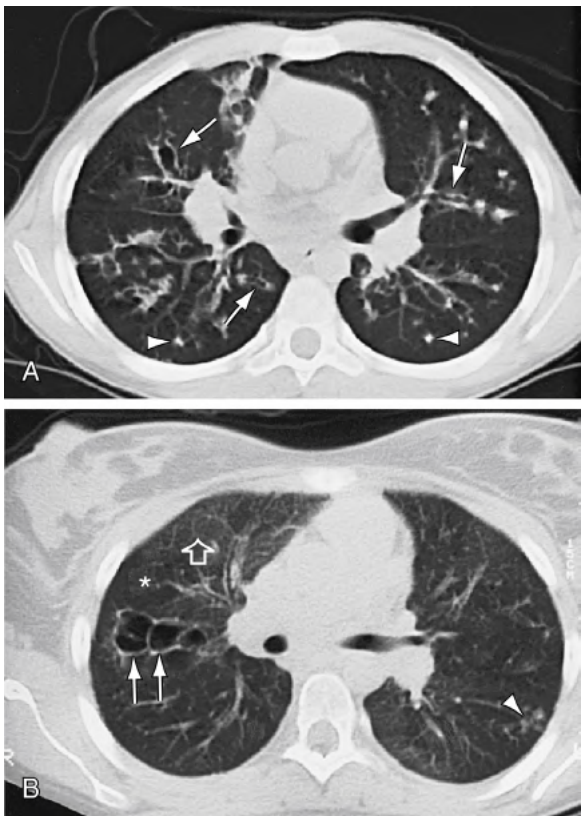

Figura 403-8 TC del tórax en la fibrosis quística. **A,** Niño de 12 años con neumopatía moderada. Hay cambios de la vía respiratoria y del parénquima en ambos pulmones. Se pueden ver múltiples áreas de bronquiectasias *(flechas)* e impactación mucosa *(cabezas de flecha)*. **B,** Una joven de 19 años tiene un pulmón fundamentalmente normal con una zona de bronquiectasias saculares en el lóbulo superior derecho *(flechas)* y una zona focal de impactación mucosa periférica en el lóbulo inferior derecho *(cabeza de flecha)*. La densidad pulmonar es heterogénea, con áreas de pulmón normal *(flecha abierta)* y áreas de atenuación baja que reflejan atrapamiento aéreo segmentario y subsegmentario *(asterisco)*.

Estudios microbiológicos

El hallazgo de *S. aureus* o *P. aeruginosa* en el cultivo de las vías respiratorias inferiores (esputo) es muy indicativo del diagnóstico de FQ. En particular, con frecuencia se detectan formas mucoides de *P. aeruginosa* en los pulmones con FQ. La detección del complejo de *B. cepacia* también es indicativa de FQ. Con frecuencia se encuentran otros diversos microorganismos, particularmente en la neumopatía avanzada; entre ellos hay una gran variedad de bacilos gramnegativos como *Stenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans,* hongos y micobacterias no tuberculosas. La ausencia de respuesta de los síntomas respiratorios a los antibióticos habituales debe llevar al estudio para detectar *Mycoplasma* y virus. Se utiliza la fibrobroncoscopia para obtener secreciones del aparato respiratorio inferior de lactantes y niños pequeños que no expectoran.

Detección de heterocigotos y diagnóstico prenatal

El análisis mutacional debe aportar información completa para el estudio de posibles portadores o de un feto, siempre que se hayan identificado previamente mutaciones en la familia. El estudio del cónyuge de un portador con un panel estándar de sondas tiene una sensibilidad de ≈90%, y está disponible comercialmente el análisis de toda la secuencia de CFTR si está justificado un estudio adicional. Se debe ofrecer el estudio prenatal a todas las parejas que tengan previsto tener hijos, además de a las personas que tengan antecedentes familiares de FQ y a las parejas de mujeres con FQ. El American College of Medical Genetics y el American College of Obstetricians and Gynecologists recomiendan que se ofrezca el cribado del estado de portador de FQ a personas de origen judío askenazí o de origen caucásico, y que pueda estar disponible para personas de otros grupos étnicos y raciales; en una serie extensa, el 14% de las derivaciones para el cribado de portadores se realizó en personas hispanas o afroamericanas y el 12% en personas con etnicidades distintas a personas caucásicas y judíos askenazíes. También se ha propuesto el cribado de los hermanos de un niño afectado.

Cribado neonatal

El cribado neonatal para detectar FQ es obligatorio en los 50 estados de Estados Unidos. Se aplican diversos algoritmos para el cribado neonatal para identificar a los lactantes que tienen FQ. La mayoría de los algoritmos utilizan una combinación de los resultados del tripsinógeno inmunorreactivo y un estudio limitado del ADN en muestras de sangre seca en papel reactivo; a todas las pruebas de cribado positivas les debe seguir el análisis del sudor confirmatorio. Este cribado tiene una sensibilidad de ≈95%. El diagnóstico neonatal puede prevenir las deficiencias nutricionales tempranas y mejorar el crecimiento a largo plazo, además de la función cognitiva. Debe señalarse que un buen estado nutricional (peso del 50% para la altura, o índice de masa corporal del 50%) se asocia a mejor funcionamiento pulmonar a los 6 años de edad. Hay un grupo de lactantes con pruebas de cribado neonatal positiva para FQ, elevación del tripsinógeno inmunorreactivo y 1 o 2 copias de una mutación de *CFTR* pero que tienen un estudio del sudor inicial negativo y están asintomáticos. Estos lactantes tienen síndrome metabólico de **CFTR** y se les debe seguir anualmente en un centro de FQ para asegurarse de que no presentan síntomas de FQ. De hecho, en algunos de ellos el estudio del sudor se hace anormal a lo largo del tiempo; a pesar de todo, si llegan a presentar FQ, las manifestaciones son leves.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

El plan terapéutico debe ser completo y debe estar asociado a un seguimiento estrecho y a una intervención temprana e intensiva.

Abordaje general de la asistencia

Los intentos iniciales después del diagnóstico deben ser intensivos y deben incluir una evaluación inicial, el inicio del tratamiento, la determinación de si hay o no afectación pulmonar y la educación del paciente y de sus padres. Deben programarse evaluaciones de seguimiento cada 1-3 meses, dependiendo de la edad en el momento del diagnóstico, porque muchos aspectos de la enfermedad precisan un seguimiento cuidadoso. En todas las visitas se debe realizar la anamnesis de lo sucedido en el intervalo entre las visitas y una exploración física. Debe obtenerse una muestra de esputo o, si no está disponible, una muestra de exudado faríngeo inferior obtenida con un hisopo durante una maniobra de tos forzada o después de la misma, para cultivo y estudio de sensibilidad a antibióticos. Como la pérdida irreversible del funcionamiento pulmonar por infecciones de bajo grado puede producirse gradualmente y sin síntomas agudos, se insiste en una anamnesis pulmonar meticulosa. La tabla 403-5 muestra los síntomas y signos indicativos de la necesidad de un tratamiento más intensivo con antibióticos y fisioterapia. Es fundamental la protección contra la exposición a *S. aureus* resistente a meticilina, *P. aeruginosa, B. cepacia* y otros microorganismos gramnegativos resistentes, como procedimientos de aislamiento y una atención cuidadosa a la esterilización del equipo de terapia respiratoria. Un profesional de enfermería, un fisioterapeuta, un fisioterapeuta respiratorio, un trabajador social y un dietista, como miembros del equipo asistencial multidisciplinar, deben evaluar con frecuencia a los niños y contribuir a la elaboración de un plan asistencial diario integral. Es probable que una educación intensiva y los programas para capacitar a las familias y a los niños mayores para que asuman la responsabilidad de la asistencia mejoren el cumplimiento de los programas de cuidados diarios. La estandarización de la práctica, por parte de los cuidadores y de las familias, además de la monitorización estrecha y la intervención temprana en caso de síntomas nuevos o progresivos, parece asociarse a los mejores resultados a largo plazo.

Como las secreciones de los pacientes con FQ no están hidratadas adecuadamente, en la primera infancia se debe prestar mucha atención a la hidratación oral, especialmente durante el tiempo cálido y en caso de gastroenteritis aguda, lo cual puede minimizar las complicaciones asociadas a una disminución de la eliminación de moco. El tratamiento intravenoso de la deshidratación se debe iniciar precozmente.

El objetivo del tratamiento es mantener una situación estable durante períodos prolongados. Esto se puede conseguir en la mayoría de los pacientes con una evaluación a intervalos y con ajustes del programa de tratamiento domiciliario. Algunos niños tienen infecciones pulmonares agudas episódicas o crónicas de bajo grado que progresan. En estos pacientes está indicado el tratamiento intensivo con medicamentos inhalados, limpieza de la vía respiratoria y antibióticos intravenosos. La forma más fiable de conseguir la mejoría es en un contexto hospitalario; algunos pacientes han tenido resultados favorables mientras realizan estos tratamientos en su domicilio. Pueden ser necesarios antibióticos intravenosos con poca frecuencia, o con una frecuencia de hasta una vez cada 2-3 meses. El objetivo del tratamiento es que los pacientes vuelvan a su estado pulmonar y funcional previo.

El programa de cuidados diarios básicos varía según la edad del niño, el grado de afectación pulmonar, la afectación de otros sistemas y el tiempo disponible para la terapia. Los principales componentes de este tratamiento son las terapias pulmonar y nutricional. Como el tratamiento supone la administración de muchos fármacos, con frecuencia se producen problemas iatrógenos. El seguimiento para detectar estas complicaciones también es una parte fundamental del tratamiento (tabla 403-6).

Terapia pulmonar

El objetivo de la terapia pulmonar es eliminar las secreciones de las vías respiratorias y controlar la infección. Cuando un niño no mejora se deben reconsiderar todos los aspectos potencialmente útiles de tratamiento.

Tratamiento inhalado

Se utiliza la aerosolterapia para administrar medicamentos e hidratar las vías respiratorias inferiores. Los inhaladores de dosis fija pueden administrar algunos fármacos, como broncodilatadores y corticoides, con un espaciador en niños pequeños. De forma alternativa, estos medicamentos se pueden administrar con un compresor que hace funcionar un nebulizador de mano. En algunos pacientes los agonistas β pueden reducir la Pao_2 de forma aguda por un aumento del desequilibrio ventilación-perfusión, lo que es preocupante si la Pao_2 es marginal.

La ADNasa recombinante humana (2,5 mg), en una dosis única diaria en aerosol, mejora el funcionamiento pulmonar, reduce el número de agudizaciones pulmonares y favorece la sensación de bienestar en pacientes que tienen enfermedad moderada y secreciones purulentas. También se ha documentado el efecto beneficioso en pacientes con un

Tabla 403-5 Síntomas y signos asociados a la agudización de la infección pulmonar en pacientes con fibrosis quística

SÍNTOMAS
Aumento de la frecuencia y la duración de la tos
Aumento de la expectoración
Cambio del aspecto del esputo
Aumento de la dificultad respiratoria
Disminución de la tolerancia al esfuerzo
Disminución del apetito
Sensación de aumento de congestión en el tórax
SIGNOS
Aumento de la frecuencia respiratoria
Uso de músculos accesorios para respirar
Tiraje intercostal
Cambio de los resultados de la auscultación del tórax
Disminución de las medidas de funcionamiento pulmonar, compatible con la presencia de enfermedad obstructiva de la vía respiratoria
Fiebre y leucocitosis
Pérdida de peso
Nuevo infiltrado en la radiografía de tórax

De Ramsey B: Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis, N Engl J Med *335:179, 1996.*

Tabla 403-6 Complicaciones del tratamiento de la fibrosis quística*

COMPLICACIÓN	FÁRMACO
Hemorragia digestiva	Ibuprofeno
Hiperglucemia	Corticoides (sistémicos)
Retraso del crecimiento	Corticoides (sistémicos, inhalados)
Insuficiencia renal: Tubular Nefritis intersticial	 Aminoglucósidos Penicilinasas semisintéticas, antiinflamatorios no esteroideos
Pérdida auditiva, disfunción vestibular	Aminoglucósidos
Neuropatía periférica o atrofia óptica	Cloranfenicol (ciclo prolongado)
Hipomagnesemia	Aminoglucósidos
Hiperuricemia, estenosis colónica	Extractos pancreáticos (dosis muy elevadas)
Bocio	Expectorantes con yodo
Ginecomastia	Espironolactona
Hipoplasia o tinción del esmalte	Tetraciclinas (utilizadas en los primeros 8 años de vida)

*No se incluyen las frecuentes reacciones de hipersensibilidad medicamentosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

volumen espiratorio máximo en 1 segundo (VEMS) normal o con neumopatía avanzada. La mejoría se mantiene durante 12 meses o más con el tratamiento continuo. Otro mucolítico, la *N*-acetilcisteína, nebulizada en solución al 5-10% después de la nebulización de un agonista β_2, es útil para la depuración de las vías respiratorias y puede incrementar las concentraciones del antioxidante glutatión en las vías respiratorias.

Se piensa que el suero salino hipertónico nebulizado, que actúa como agente hiperosmolar, arrastra agua hacia la vía respiratoria y rehidrata el moco y la capa de líquido periciliar, lo que mejora la limpieza mucociliar. En varios estudios se ha señalado que el suero salino hipertónico al 7% nebulizado 2-4 veces al día se asocia a aumento de la eliminación de moco y mejoría del funcionamiento pulmonar.

Con frecuencia se utilizan antibióticos aerosolizados como parte del tratamiento diario cuando las vías respiratorias están colonizadas por *Pseudomonas*. La tobramicina aerosolizada, TOBI, o el aztrenoam aerosolizado, utilizada como tratamiento supresor (a meses alternos), puede reducir los síntomas, mejorar el funcionamiento pulmonar y reducir la necesidad de ingreso hospitalario (v. «Tratamiento antibiótico aerosolizado»).

Tratamiento de limpieza de la vía respiratoria

El tratamiento de limpieza de la vía respiratoria habitualmente supone la percusión torácica combinada con drenaje postural, y se justifica por la idea de que la tos elimina el moco de las vías respiratorias grandes, pero que son necesarias vibraciones torácicas para mover las secreciones de las vías respiratorias pequeñas, en las que el flujo respiratorio es bajo. La **fisioterapia (FT) respiratoria** puede ser particularmente útil en pacientes con FQ porque acumulan secreciones primero en las vías respiratorias pequeñas, incluso antes del inicio de los síntomas. Aunque generalmente no se puede demostrar una mejoría inmediata del funcionamiento pulmonar después de la FT respiratoria, la interrupción de la FT respiratoria en niños con limitación al flujo aéreo leve o moderada produce deterioro del funcionamiento pulmonar en 3 semanas, y se produce una mejoría rápida del funcionamiento cuando se reinicia el tratamiento. Se recomienda la FT respiratoria 1-4 veces al día, dependiendo de la gravedad de la disfunción pulmonar. Se debe estimular la tos, el «resoplido» y las respiraciones forzadas después del «drenaje» de cada segmento pulmonar. También son útiles los percutores mecánicos de tipo chaleco. La tos voluntaria, las maniobras espiratorias forzadas repetidas con y sin presión espiratoria positiva, las respiraciones profundas y el uso de diversos dispositivos oscilatorios de mano son ayudas adicionales para la eliminación del moco. El ejercicio aeróbico habitual parece retrasar la velocidad de deterioro del funcionamiento pulmonar, y también se ha documentado el efecto beneficioso del entrenamiento con pesas. No hay ninguna técnica para la limpieza de la vía respiratoria que sea superior a las demás, por lo que se deben tener en consideración todas las modalidades para la elaboración de una prescripción para la limpieza de la vía respiratoria. Es fundamental el cumplimiento de la terapia diaria, por lo que los planes de limpieza de la vía respiratoria TLVA se deben individualizar para cada paciente.

Tratamiento antibiótico

Los antibióticos son el pilar del tratamiento diseñado para controlar la progresión de la infección pulmonar. El objetivo es reducir la intensidad de la infección endobronquial y retrasar la lesión pulmonar progresiva. Con frecuencia no se observan los datos habituales indicativos de infección respiratoria aguda, como fiebre, taquipnea o dolor torácico. En consecuencia, se deben utilizar todos los datos de la anamnesis y la exploración del paciente, como anorexia, pérdida de peso y disminución de la actividad, para guiar la frecuencia y la duración del tratamiento. El tratamiento antibiótico varía desde ciclos cortos e intermitentes de un antibiótico hasta un tratamiento casi continuo con uno o más antibióticos. Las dosis de algunos antibióticos son con frecuencia de 2 a 3 veces mayores que la cantidad recomendada para infecciones leves porque los pacientes con FQ tienen una masa magra proporcionalmente mayor y mayor velocidad de eliminación de muchos antibióticos que otras personas. Además, es difícil conseguir concentraciones eficaces de muchos antimicrobianos en las secreciones del aparato respiratorio.

Tratamiento con antibióticos orales

Las indicaciones del tratamiento antibiótico en los pacientes con FQ incluyen presencia de síntomas del aparato respiratorio e identificación de microorganismos patógenos en los cultivos del aparato respiratorio. Siempre que sea posible, la elección del antibiótico debe estar guiada por el estudio de sensibilidad *in vitro*. Los microorganismos habituales son *S. aureus, Haemophilus influenzae* no tipificable y *P. aeruginosa; B. cepacia* y otros bacilos gramnegativos se encuentran con una frecuencia cada vez mayor. Los dos primeros microorganismos se pueden erradicar del aparato respiratorio en la FQ con antibióticos orales, aunque es más difícil el tratamiento de *Pseudomonas*. La duración habitual de un ciclo terapéutico es ≥2 semanas, y se recomiendan las dosis máximas. Los antibióticos orales útiles se enumeran en la tabla 403-7. Las quinolonas son los únicos antibióticos orales eficaces en general para la infección por *Pseudomonas,* aunque la resistencia a estos fármacos se produce rápidamente. Se ha documentado infección por micoplasmas y clamidias, lo que constituye el fundamento del uso empírico de macrólidos en los empeoramientos asintomáticos. Los macrólidos pueden reducir las propiedades de virulencia de *P. aeruginosa,* como la producción de biopelículas, y pueden contribuir a los efectos antiinflamatorios. El tratamiento crónico con azitromicina 3 veces a la semana mejora el funcionamiento pulmonar en pacientes con infección crónica por *P. aeruginosa*.

Tratamiento antibiótico aerosolizado

P. aeruginosa y otros microorganismos gramnegativos son con frecuencia resistentes a todos los antibióticos orales. Se ha utilizado la administración aerosolizada de antibióticos como opción para la administración domiciliaria de otros fármacos, como la tobramicina, la colistina y la gentamicina. Aunque se utilizan todos estos antibióticos, hay pocos datos que respalden el uso de antibióticos aerosolizados en las agudizaciones pulmonares. Sin embargo, hay datos sólidos que apoyan el uso de tobramicina inhalada como tratamiento supresor a largo plazo en pacientes colonizados por *P. aeruginosa*. Cuando se administra tobramicina a una dosis de 300 mg dos veces al día a meses alternos durante 6 meses hay disminución de la densidad de *Pseudomonas* en el esputo, son necesarios menos ingresos hospitalarios y el funcionamiento pulmonar puede mejorar en ≥10%. La toxicidad es muy baja. De acuerdo con los datos disponibles, se recomienda este tratamiento en pacientes con colonización crónica por *P. aeruginosa,* para reducir los síntomas o para mejorar el funcionamiento a largo plazo en pacientes con enfermedad moderada o grave. Recientemente se ha aprobado también el aztreonam aerosolizado, 3 veces al día a meses alternos en pacientes con colonización crónica por *P. aeruginosa*. Otra indicación del tratamiento antibiótico aerosolizado es erradicar *P. aeruginosa* de las vías respiratorias después de la colonización inicial. La infección temprana se puede eliminar durante meses hasta varios años con varios protocolos, como ciprofloxacino oral y/o colistina o tobramicina aerosolizada. Sin embargo, una vez establecida de manera crónica, raras veces se consigue erradicar la infección por *P. aeruginosa*.

Tratamiento con antibióticos intravenosos

En el paciente que tiene síntomas y signos progresivos o continuos a pesar de las medidas domiciliarias intensivas está indicado el tratamiento antibiótico intravenoso. Este tratamiento habitualmente se inicia en el hospital, aunque se puede finalizar en el medio ambulatorio. Aunque muchos pacientes mejoran en 7 días, habitualmente se recomienda la prolongación del período de tratamiento hasta al menos 14 días. Se puede realizar un acceso intravenoso permanente para ciclos prolongados o frecuentes de tratamiento en el hospital o en el domicilio. Se debe realizar el cribado de trombofilia antes del uso de dispositivos intravenosos totalmente implantables, o cuando haya problemas recurrentes con los catéteres venosos.

Los antibióticos intravenosos de uso habitual se presentan en la tabla 403-7. En general, el tratamiento de la infección por *Pseudomonas* precisa el uso de dos fármacos. Puede ser necesario un tercer fármaco para una cobertura óptima de *S. aureus* o de otros microorganismos. Los aminoglucósidos tienen una semivida relativamente corta en muchos pacientes con FQ. La dosis parenteral inicial, que se señala en la tabla 403-7, generalmente se administra cada 8 horas. Cuando se hayan determinado las concentraciones sanguíneas se debe ajustar la dosis

booksmedicos.org

Tabla 403-7 Antimicrobianos para la infección pulmonar en la fibrosis quística

VÍA	MICROORGANISMOS	FÁRMACOS	DOSIS (mg/kg/24 h)	N.° DE DOSIS/24 h
Oral	*Staphylococcus aureus*	Dicloxacilina	25-50	4
		Linezolid	20	2
		Cefalexina	50	4
		Clindamicina	10-30	3-4
		Amoxicilina-clavulanato	25-45	2-3
	Haemophilus influenzae	Amoxicilina	50-100	2-3
	Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacino	20-30	2-3
	Burkholderia cepacia	Trimetoprima-sulfametoxazol	8-10*	2-4
	Empírico	Azitromicina	10, día 1; 5, días 2-5	1
		Eritromicina	30-50	3-4
Intravenosa	*S. aureus*	Nafcilina	100-200	4-6
		Vancomicina	40	3-4
	P. aeruginosa	Tobramicina	8-12	1-3
		Amikacina	15-30	2-3
		Ticarcilina	400	4
		Piperacilina	300-400	4
		Ticarcilina-clavulanato	400†	4
		Piperacilina-tazobactam	240-400‡	3
		Meropenem	60-120	3
		Imipenem-cilastatina	45-100	3-4
		Ceftazidima	150	3
		Aztreonam	150-200	4
	B. cepacia	Cloranfenicol	50-100	4
		Meropenem	60-120	3
Aerosol		Tobramicina (inhalada)	300§	2
		Aztreonam (inhalado)	75	3

*Cantidad de trimetoprima.
†Cantidad de ticarcilina.
‡Cantidad de piperacilina.
§En mg por dosis.

diaria total. Son deseables concentraciones máximas de 10-15 mg/l, y se debe mantener una concentración mínima menor que 2 mg/l para minimizar el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad. Se ha mostrado que el régimen de administración diaria de tobramicina tiene una eficacia equivalente, con la ventaja de una menor toxicidad. Con la administración una vez al día de tobramicina la concentración máxima debe estar entre 20 y 30 mg/l, y la concentración mínima debe ser de 1 mg/l o menos. El niños pequeños y mayores y adultos la tobramicina intravenosa una vez al día se está convirtiendo en el tratamiento habitual. Los cambios de tratamiento deben estar guiados por la ausencia de mejoría y por los resultados del cultivo. Si los pacientes no mejoran se deben sospechar complicaciones como insuficiencia cardíaca y enfermedad reactiva de las vías respiratorias o infección por virus, *Aspergillus fumigatus* (v. cap. 237), micobacterias no tuberculosas (v. caps. 217 y 399) u otros microorganismos poco habituales. El complejo de *B. cepacia* es el más frecuente de una creciente lista de bacilos gramnegativos que pueden ser particularmente refractarios al tratamiento antimicrobiano. El control de la infección en los entornos médicos ambulatorio e intrahospitalario tiene una importancia fundamental para prevenir la diseminación nosocomial de bacterias resistentes entre pacientes.

Tratamiento broncodilatador

Se produce obstrucción reversible de la vía respiratoria en muchos niños con FQ, a veces asociada a asma manifiesta o a aspergilosis broncopulmonar aguda. La obstrucción reversible se define como una mejoría ≥12% de los flujos después de la inhalación de un broncodilatador. En muchos pacientes con FQ el flujo puede mejorar sólo en un 5-10%. Sin embargo, muchos pacientes refieren una mejoría subjetiva después del uso de un aerosol de un agonista adrenérgico β. El cromoglicato sódico y el hidrocloruro de ipratropio son fármacos alternativos, pero no hay datos que respalden su uso.

Antiinflamatorios

Los corticoides son útiles para el tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica y la enfermedad reactiva grave de la vía respiratoria que se encuentra en ocasiones en niños con FQ. El tratamiento prolongado de la neumopatía habitual de la FQ con un régimen de días alternos mejoró el funcionamiento pulmonar y redujo la incidencia de hospitalizaciones. Sin embargo, en un estudio multicéntrico con doble enmascaramiento de 4 años de duración de este régimen en pacientes con neumopatía leve o moderada se encontró tan sólo una eficacia pequeña con efectos adversos prohibitivos, como retraso del crecimiento, cataratas y alteraciones de la tolerancia a la glucosa con una dosis de 2 mg/kg, y retraso del crecimiento con 1 mg/kg. Los corticoides inhalados tienen un atractivo teórico, aunque hay pocos datos que documenten su eficacia y su seguridad; parece que la interrupción de los corticoides inhalados en pacientes con FQ no tuvo ningún efecto sobre el funcionamiento pulmonar, el uso de antibióticos ni el consumo de broncodilatadores. El ibuprofeno, administrado a largo plazo (con ajuste de la dosis para conseguir una concentración sérica máxima de 50-100 μg/ml) durante 4 años se asocia a ralentización de la progresión de la enfermedad, particularmente en pacientes de menor edad con neumopatía leve. Se han visto efectos adversos de los antiinflamatorios no esteroideos (v. tabla 403-6), por lo que este tratamiento no ha sido aceptado de forma generalizada, aun cuando el ibuprofeno es el único antiinflamatorio con eficacia documentada en la población infantil.

Endoscopia y lavado

El tratamiento de las vías respiratorias obstruidas en ocasiones incluye la aspiración o el lavado traqueobronquial, especialmente si hay atelectasia o impactación mucoide. El lavado broncopulmonar se puede realizar mediante la instilación de suero salino o de un mucolítico a través de fibrobroncoscopio. También se pueden instilar antibióticos (habitualmente gentamicina o tobramicina) directamente en el lavado para conseguir de forma transitoria una concentración endobronquial mucho mayor que la que se puede obtener con el tratamiento intravenoso. No hay datos de una mejoría mantenida por los procedimientos repetidos de endoscopia o lavado.

Otros tratamientos

Los expectorantes, como los yoduros y la guaifenesina, no ayudan de forma eficaz a la eliminación de las secreciones del aparato respiratorio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El entrenamiento de los músculos inspiratorios puede mejorar el consumo máximo de oxígeno durante el ejercicio, así como el VEMS.

Nuevos tratamientos

Un hito importante en el tratamiento de la FQ es el ivacaftor, una pequeña molécula potenciadora de la mutación de *CFTR*, G551D (presente en aproximadamente el 5% de los pacientes). El ivacaftor activa la proteína mutante CFTR-G551D, una mutación de *CFTR* de clase III que da lugar a una proteína localizada en la membrana plasmática pero con pérdida de la función de canal de cloruro. El tratamiento con ivacaftor produjo una mejoría media del VEMS del 10,6%, redujo la frecuencia de las agudizaciones pulmonares en un 55%, redujo el cloruro en el sudor en un promedio de 48 mEq/l, y aumentó la ganancia de peso en un promedio de 2,7 kg. El ivacaftor está autorizado para pacientes de 6 años de edad o mayores con CFTR-G551D, a una dosis de 150 mg dos veces al día por vía oral. Se están estudiando otros correctores de molécula pequeña adicionales para su uso combinado con ivacaftor a fin de corregir el procesado de la mutación más frecuente de *CFTR*, F508del. El objetivo de esta estrategia es corregir la localización de la proteína en la membrana apical de la célula, y después potenciar su función.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES PULMONARES

Atelectasia

La atelectasia lobular es relativamente poco frecuente; puede ser asintomática y observarse únicamente cuando se realiza una radiografía de tórax habitual. Puede ser eficaz el tratamiento intravenoso intensivo con antibióticos y el aumento de la FT respiratoria dirigida al lóbulo afectado. Si no hay mejoría en 5-7 días puede estar indicado el estudio broncoscópico de la vía respiratoria. Si la atelectasia no se resuelve está indicada la terapia domiciliaria intensiva y continua, porque la atelectasia se puede resolver durante un período de semanas o meses. Se debe plantear la lobulectomía sólo si no se consigue la expansión y si el paciente tiene dificultad progresiva por fiebre, anorexia y tos continua (v. cap. 408).

Hemoptisis

La hemorragia endobronquial habitualmente refleja la erosión de la pared de la vía respiratoria secundaria a la infección. Con el aumento del número de pacientes de mayor edad, la hemoptisis se ha convertido en una complicación frecuente. Es muy habitual que haya estrías de sangre en el esputo. La hemoptisis de un volumen pequeño (<20 ml) no debe causar angustia y habitualmente se debe considerar como indicador de la necesidad de intensificación del tratamiento antimicrobiano y de la FT respiratoria. Cuando la hemoptisis es persistente, o si aumenta su gravedad, está indicado el ingreso hospitalario. La **hemoptisis masiva,** que se define como una hemorragia total ≥250 ml en un período de 24 horas, es poco frecuente durante la primera década de vida y se produce en <1% de los adolescentes, aunque precisa un seguimiento estrecho y se debe poder reponer rápidamente la pérdida de sangre. Con frecuencia se interrumpe la FT respiratoria hasta 12-24 horas después del último episodio de hemorragia activa, y después se reinicia gradualmente. Los pacientes deben recibir vitamina K cuando tengan un tiempo de protrombina normal. Durante la hemoptisis activa se debe tranquilizar al niño y a sus padres y decirles que la hemorragia se detendrá. No están indicadas las transfusiones de sangre salvo que haya hipotensión o una reducción significativa del hematocrito. La ticarcilina, los salicilatos y los antiinflamatorios no esteroideos interfieren con la función plaquetaria y pueden agravar la hemoptisis. La broncoscopia raras veces muestra el foco de hemorragia. Se debe evitar la lobulectomía cuando sea posible porque se debe conservar el pulmón funcionante. Puede ser útil la embolización de las arterias bronquiales para controlar la hemoptisis significativa y persistente.

Neumotórax

Se produce neumotórax (v. cap. 411) en <1% de niños y adolescentes con FQ, aunque se encuentra con mayor frecuencia en pacientes de mayor edad y puede ser potencialmente mortal. El episodio puede ser asintomático, aunque habitualmente produce dolor en el tórax y en el hombro, dificultad respiratoria o hemoptisis. Se puede someter a observación cuidadosa una pequeña acumulación de aire que no aumenta. La colocación de un tubo de tórax, con o sin pleurodesis, es con frecuencia el tratamiento inicial. También se inician en el momento del ingreso los antibióticos intravenosos. Se debe plantear una toracotomía abierta o cirugía toracoscópica asistida por vídeo con plicatura de las ampollas, denudación pleural apical y abrasión pleural basal si persiste la fuga aérea. Habitualmente se tolera bien la intervención quirúrgica, incluso en casos de neumopatía avanzada. El tubo de toracostomía se debe eliminar lo antes posible, habitualmente el segundo o el tercer día del postoperatorio. Después se puede movilizar al paciente, y se reinicia la terapia del drenaje postural completa. El neumotórax previo con o sin pleurodesis no es una contraindicación al trasplante pulmonar en el futuro.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Se produce aspergilosis broncopulmonar alérgica en el 5-10% de los pacientes con FQ, y se puede manifestar con sibilancias, aumento de la tos, dificultad respiratoria e hiperinsuflación marcada (v. caps. 237 y 399). En algunos pacientes la radiografía de tórax muestra infiltrados focales nuevos. La presencia de esputo de color de óxido, el aislamiento de *Aspergillus* en el esputo, una prueba cutánea positiva frente a *A. fumigatus*, la demostración de anticuerpos de las clases inmunoglobulina (Ig) E e IgG específicos contra *A. fumigatus,* o la presencia de eosinófilos en una muestra reciente de esputo, confirma el diagnóstico. La concentración de IgE habitualmente es elevada. El tratamiento se dirige al control de la reacción inflamatoria con corticoides orales. En los casos refractarios pueden estar indicados antimicóticos orales.

Infección por micobacterias no tuberculosas

Véase el capítulo 217.

Las vías respiratorias lesionadas con unos mecanismos de depuración inadecuados pueden estar colonizadas por microorganismos del complejo de *Mycobacterium avium*, aunque también puede identificarse *Mycobacterium abscessus, Mycobacterium chelonae* y *Mycobacterium kansasii.* Es difícil la distinción entre colonización endobronquial (frecuente) e infección invasora (infrecuente). La fiebre persistente y la aparición de nuevos infiltrados o lesiones quísticas, junto con el hallazgo de microorganismos acidorresistentes en el frotis del esputo, indican infección. El tratamiento es prolongado y precisa múltiples antimicrobianos. Los síntomas pueden mejorar, aunque las micobacterias no tuberculosas habitualmente no se eliminan de los pulmones.

Complicaciones óseas y articulares

La **osteoartropatía hipertrófica** produce elevación del periostio sobre las porciones distales de los huesos largos y dolor óseo, edema de los tejidos de revestimiento y derrame articular. El paracetamol y el ibuprofeno pueden aliviar estas molestias. El control de la infección pulmonar habitualmente produce los síntomas. A veces se produce artropatía intermitente no relacionada con otros trastornos somáticos, no tiene ninguna patogenia determinada y habitualmente responde a los antiinflamatorios no esteroideos. El dolor dorsal y las fracturas costales por tos intensa pueden precisar analgésicos para permitir una limpieza adecuada de la vía respiratoria. Estas fracturas, y otras de otros huesos, pueden deberse a disminución de la mineralización ósea como consecuencia de la reducción de la absorción de vitamina D, del tratamiento con corticoides, de una disminución de los ejercicios con carga y tal vez de otros factores. Puede haber un fenotipo óseo en la FQ que no se relaciona con los tratamientos ni con el estado nutricional, y que se puede deber a disfunción de CFTR.

Trastornos de la respiración durante el sueño

Particularmente en la neumopatía avanzada, y durante las agudizaciones pulmonares, los pacientes con FQ pueden tener más alertamientos durante el sueño, pueden pasar menos tiempo en sueño de movimientos oculares rápidos y pueden tener hipoxemia e hipercapnia nocturnas y las alteraciones neuroconductuales asociadas. La hipoxemia nocturna puede acelerar la aparición de hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha. No se ha evaluado sistemáticamente la eficacia de diversas intervenciones específicas para esta complicación de la FQ. En algunos casos se puede plantear el tratamiento rápido de los síntomas

booksmedicos.org

de las vías respiratorias y la oxigenoterapia suplementaria nocturna o la presión positiva binivel en la vía respiratoria.

Insuficiencia respiratoria aguda

Raras veces se produce insuficiencia respiratoria aguda (v. cap. 71) en pacientes con neumopatía leve o moderada, y habitualmente se debe a infecciones graves víricas o de otra causa. Como los pacientes con esta complicación pueden recuperarse hasta estar en su situación previa, está indicado un tratamiento intensivo. Además de los aerosoles, el drenaje postural y el tratamiento antibiótico intravenoso, es necesario oxígeno para elevar la Pa_{O_2} arterial. El aumento de la P_{CO_2} puede precisar asistencia ventilatoria. Puede ser necesaria la aspiración endotraqueal o broncoscópica para eliminar las secreciones espesas de las vías respiratorias, y se puede repetir a diario. La insuficiencia cardíaca derecha se debe tratar de forma intensiva. La recuperación con frecuencia es lenta. El tratamiento antibiótico intravenoso y el drenaje postural se deben mantener durante 1-2 semanas después de que el paciente haya vuelto a su situación inicial.

Insuficiencia respiratoria crónica

Los pacientes con FQ llegan a tener insuficiencia respiratoria crónica después de un deterioro prolongado del funcionamiento pulmonar. Aunque esta complicación se puede producir a cualquier edad, actualmente se ve la mayoría de las veces en pacientes adultos. Como un valor de Pa_{O_2} <50 mmHg de forma mantenida favorece la aparición de insuficiencia cardíaca derecha, los pacientes habitualmente se benefician de oxígeno a flujo bajo para elevar la P_{O_2} arterial hasta ≥55 mmHg. La hipercapnia progresiva puede impedir el uso de una fracción de oxígeno inspirado óptima. La mayoría de los pacientes mejoran algo con tratamiento antibiótico intensivo y medidas de fisioterapia respiratoria, y se les puede dar de alta del hospital. Se necesita oxigenoterapia a flujo bajo en el domicilio, especialmente durante el sueño. El soporte ventilatorio no invasor puede mejorar el intercambio gaseoso y se ha demostrado que mejora la calidad de vida. El soporte ventilatorio puede ser particularmente útil en pacientes que esperan un trasplante pulmonar. Estos pacientes habitualmente tienen *cor pulmonale* y deberían reducir la ingesta de sal y recibir diuréticos. Se debe tener precaución para evitar la alcalosis metabólica supresora de la ventilación que se debe a la depleción de cloruro relacionada con la FQ, y en muchos casos a retención de bicarbonato inducida por los diuréticos. El dolor crónico (cefalea, dolor torácico, dolor abdominal y dolor en las extremidades) es frecuente al final de la vida y responde al uso prudente de analgésicos, incluyendo opioides. La disnea puede disminuir con el uso de fentanilo nebulizado.

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica en la neumopatía terminal (v. cap. 443), aunque todavía hay mucho debate. Siguen investigándose los criterios de derivación, que de forma ideal incluyen estimaciones de la longevidad con y sin trasplante basadas en el funcionamiento pulmonar y datos de tolerancia al esfuerzo. Debido a la bronquiolitis obliterante (v. cap. 394.1) y a otras complicaciones, no se puede esperar que los pulmones trasplantados funcionen durante toda la vida del receptor, y cada vez es más frecuente la necesidad de repetir el trasplante. La demanda de pulmones de donante supera a la disponibilidad de los mismos, y siguen creciendo continuamente las listas de espera y la duración de las esperas. Se ha revisado el protocolo para compatibilizar los órganos de donante con los receptores de trasplante pulmonar, de modo que se tenga en cuenta la gravedad de la neumopatía del paciente. En una revisión de trasplante pulmonar en niños con FQ antes de 1992-2002, la colonización por *B. cepacia* antes del trasplante, la diabetes y una mayor edad reducían la supervivencia después del trasplante. La revisión indica que el trasplante se asocia con frecuencia a muchas complicaciones y puede no prolongar la vida ni mejorar significativamente su calidad.

Insuficiencia cardíaca

Algunos pacientes tienen insuficiencia cardíaca derecha reversible (v. cap. 442) como consecuencia de un episodio agudo, como una infección vírica o un neumotórax. Los pacientes con neumopatía avanzada crónica, especialmente los que tienen hipoxemia grave (Pa_{O_2} <50 mmHg), con frecuencia llegan a tener insuficiencia cardíaca derecha. Los mecanismos incluyen constricción arterial pulmonar hipoxémica y pérdida del lecho vascular pulmonar. Los cambios de la pared arterial pulmonar contribuyen al aumento de la resistencia vascular con el tiempo. Con frecuencia hay datos de disfunción ventricular izquierda asociada. La presencia de cianosis, aumento de la dificultad respiratoria, aumento del tamaño hepático con borde doloroso a la palpación, edema en los tobillos, distensión venosa yugular, aumento anormal del peso, aumento del tamaño cardíaco en la radiografía de tórax y datos de crecimiento del hemicardio derecho en el electrocardiograma o en el ecocardiograma confirman el diagnóstico. La diuresis inducida por furosemida (1 mg/kg por vía intravenosa) confirma la sospecha de retención de líquido. Con frecuencia son necesarias dosis repetidas a intervalos de 24-48 horas para reducir la acumulación de líquido y los síntomas acompañantes. El uso simultáneo de espironolactona puede proteger de la depleción de potasio y facilitar la diuresis a largo plazo. El uso crónico de diuréticos del asa se complica por alcalosis hipoclorémica. La digital no es eficaz en la insuficiencia cardíaca derecha pura, aunque puede ser útil cuando haya disfunción ventricular izquierda asociada. Se debe mantener la P_{O_2} en >50 mmHg cuando sea posible. La fisioterapia pulmonar intensiva, incluidos los antibióticos intravenosos, tiene la máxima importancia. Inicialmente se debe reducir la ingesta de sal. Se debe evitar la sobrecarga de volumen y los antibióticos con elevado contenido de sodio. No se ha demostrado ningún efecto beneficioso evidente de los vasodilatadores pulmonares. El pronóstico de la insuficiencia cardíaca es malo, aunque algunos pacientes sobreviven ≥5 años después de la aparición de insuficiencia cardíaca. En estos casos puede ser una opción del trasplante cardiopulmonar (v. sección previa).

Terapia nutricional

Hasta el 90% de los pacientes con FQ tienen pérdida de la función pancreática exocrina, además de maldigestión y malabsorción de grasas y proteínas. Precisan ajustes de la dieta, aporte de enzimas pancreáticas y suplementos vitamínicos. En general los niños con FQ deben superar las necesidades de ingesta calórica diaria para crecer. Son necesarios los suplementos diarios de vitaminas liposolubles.

Dieta

Desde el punto de vista histórico, en el momento del diagnóstico la mayoría de los lactantes tenían déficits nutricionales; esta situación está cambiando debido al cribado neonatal. En ocasiones los lactantes pequeños con antecedentes de respiración sibilante recibían fórmulas con proteínas de soja antes de la evaluación; no procesaban bien esta proteína y con frecuencia tenían hipoproteinemia con anasarca. Aunque en el pasado generalmente se recomendaba una dieta con bajo contenido de grasa y elevado de proteínas y rica en calorías en niños mayores, ésta producía deficiencias de ácidos grasos esenciales y se asociaba a crecimiento inadecuado. Con la introducción de productos de enzimas pancreáticas mejorados se toleran bien cantidades mayores de grasa con la dieta, y se prefieren estos regímenes.

La mayoría de los pacientes con FQ tienen unas necesidades calóricas mayores de lo normal debido al aumento del trabajo de la respiración y tal vez por un aumento de la actividad metabólica relacionada con el defecto básico. Cuando se produce la anorexia de la infección crónica se produce pérdida de peso. Es importante animar al paciente a que consuma alimentos ricos en calorías, aunque generalmente no se consigue el aumento de peso hasta que se controla la infección pulmonar. La estabilización o el aumento del peso en ocasiones precisa alimentación nocturna a través de una sonda nasogástrica o de una enterostomía percutánea, o hiperalimentación intravenosa a corto plazo. No es infrecuente que las interacciones entre padres e hijos en el momento de la toma sean maladaptativas, y las intervenciones conductuales pueden mejorar la ingesta calórica. Los efectos beneficiosos a largo plazo de estas intervenciones incluyen mejora de la calidad de vida y del bienestar psicológico. Además, hay una buena correlación entre una mejora del índice de masa corporal y el mantenimiento del VEMS.

El tratamiento con hormona del crecimiento recombinante (3 veces a la semana) ha mejorado la situación nutricional, y se producen efectos positivos sobre el equilibrio nitrogenado y una mejora de la velocidad de aumento de altura y peso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Aporte de enzimas pancreáticas

El tratamiento con restitución de la función pancreática exocrina administrado con los alimentos ingeridos reduce la pérdida de grasa y nitrógeno con las heces, aunque no la corrige del todo. El producto enzimático y la dosis del mismo se deben individualizar para cada paciente. La mayoría de las veces se prescriben microesferas de enzimas sensibles al pH con cubierta entérica. Se dispone de varias dosis de hasta 25.000 UI de lipasa/cápsula. La administración de una dosis excesiva se ha relacionado con **estenosis colónicas** que precisan cirugía. En consecuencia, el aporte enzimático no debe superar las 2.500 unidades de lipasa/kg/comida en la mayoría de los casos. En general los lactantes necesitan 2.000-4.000 unidades de lipasa por toma, que se administran habitualmente mezcladas con puré de manzana en una cuchara. También se deben administrar con los tentempiés. La dosis de enzimas necesaria habitualmente aumenta con la edad, aunque algunos pacientes tienen menores necesidades en la adolescencia y al comienzo de la edad adulta. Algunos pacientes necesitan tratamiento con inhibidores de la bomba de protones para corregir el pH ácido en el duodeno, que se debe a la falta de secreciones pancreáticas exocrinas; la neutralización del pH duodenal permite la activación de los gránulos con cubierta entérica para el tratamiento de restitución de la función pancreática exocrina.

Suplementos de vitaminas y minerales

Como la insuficiencia pancreática produce malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), se recomiendan suplementos vitamínicos. Se dispone de varios preparados vitamínicos que contienen las cuatro vitaminas para pacientes con FQ. Se deben tomar a diario. Pueden ser necesarias dosis de sustitución cuando se documentan concentraciones séricas bajas o si el paciente tiene síntomas. Se han descrito lactantes con deficiencia de zinc y un exantema similar al de la acrodermatitis enteropática. Además, se debe prestar atención al metabolismo del hierro; en un estudio, casi el 30% de los niños con FQ tenían concentraciones séricas bajas de ferritina.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES INTESTINALES

Íleo meconial

Cuando se sospecha íleo meconial (v. cap. 102.1), se debe colocar una sonda nasogástrica para la aspiración y se debe hidratar al recién nacido. En muchos casos los enemas con diatrizoato (Gastrografin) con reflujo del material de contraste hacia el íleon no sólo confirman el diagnóstico, sino que también permiten la expulsión de un tapón de meconio y la eliminación de la obstrucción. El uso de esta solución hipertónica precisa una corrección cuidadosa de la pérdida de agua hacia el intestino. Los niños en los que falla esta técnica precisan una intervención quirúrgica. Los niños a los que se trata con éxito en general tienen un pronóstico similar al de otros pacientes con mutaciones graves de FQ. Se debe tratar a los lactantes con íleo meconial como si tuvieran FQ hasta que se pueda realizar un estudio diagnóstico adecuado.

Síndrome de obstrucción intestinal distal (equivalente de íleo meconial) y otras causas de síntomas abdominales

A pesar del aporte adecuado de enzimas pancreáticas, el 2-5% de los pacientes tienen acumulación de material fecal en la porción terminal del íleon y en el ciego, lo que puede producir obstrucción parcial o completa. Cuando hay síntomas intermitentes se debe continuar o incluso aumentar el aporte de enzimas pancreáticas, y se deben administrar ablandadores de las heces (polietilenglicol o docusato sódico). También se recomienda el aumento de la ingesta de líquido. La ausencia de alivio de los síntomas indica la necesidad de un lavado intestinal con un volumen grande, con una solución salina equilibrada que contenga polietilenglicol por vía oral o por sonda nasogástrica. Cuando hay obstrucción completa, un enema de diatrizoato acompañado por grandes cantidades de líquidos intravenosos puede tratar la situación. También se debe incluir la invaginación (v. cap. 333.3) y el vólvulo (v. cap. 329.4) en el diagnóstico diferencial. La invaginación, habitualmente ileocólica, se produce a cualquier edad y con frecuencia ocurre después de un antecedente de 1-2 días de «estreñimiento». Con frecuencia se puede diagnosticar y reducir con un enema con diatrizoato. Si hay una invaginación no reducible o un vólvulo es necesaria una laparotomía. Los episodios repetidos de invaginación pueden ser una indicación de cecectomía.

La apendicitis crónica con o sin absceso periapendicular se puede manifestar como dolor abdominal recurrente o persistente, lo que plantea la necesidad de una laparotomía. La ausencia de amortiguación del ácido en el duodeno parece favorecer la aparición de duodenitis y de formación de úlceras en algunos niños. Otros motivos para realizar una intervención quirúrgica son carcinoma de colon o de las vías biliares y colonopatía esclerosante.

Reflujo gastroesofágico

Véase el capítulo 323.

Debido a varios factores que aumentan la presión intraabdominal, como la tos y la obstrucción de la vía respiratoria, el reflujo gastroesofágico patológico no es infrecuente y puede empeorar la neumopatía de forma secundaria a las sibilancias reflejas de las aspiraciones repetidas. Se deben plantear los tratamientos dietéticos, posturales y medicamentosos. Los agonistas colinérgicos están contraindicados porque producen secreción de moco y dificultad respiratoria progresiva. Puede ser útil la reducción de la secreción ácida del estómago, y los inhibidores de la bomba de protones son los fármacos más eficaces. La fundoplicatura es una técnica de último recurso.

Prolapso rectal

Véase el capítulo 344.5.

Aunque es infrecuente, el prolapso rectal es más frecuente en lactantes con FQ y menos frecuente en niños mayores con esta enfermedad. Habitualmente se relaciona con esteatorrea, malnutrición y tos repetida. Por lo general, se puede reducir manualmente el recto prolapsado con presión suave y continua con el paciente en posición de rodillas en el tórax. La sedación puede ser útil. Para prevenir la recurrencia inmediata se pueden cerrar con cinta adhesiva las nalgas. Puede producirse una mejoría con aporte adecuado de enzimas pancreáticas, disminución de la grasa y de la fibra de la dieta, ablandadores de las heces y control de la infección pulmonar. En ocasiones, un paciente puede seguir teniendo prolapso rectal y puede precisar escleroterapia o cirugía.

Enfermedad hepatobiliar

Las alteraciones funcionales hepáticas asociadas a la cirrosis biliar pueden mejorar con el tratamiento con ácido ursodesoxicólico. No se ha documentado claramente la capacidad de los ácidos biliares de prevenir la progresión de la cirrosis. Se produce hipertensión portal con varices esofágicas, hiperesplenismo o ascitis en ≤8% de los niños con FQ (v. cap. 367). El tratamiento agudo de las varices esofágicas sangrantes incluye aspiración nasogástrica y lavado con suero salino frío. Se recomienda la escleroterapia después de una hemorragia inicial. En el pasado la hemorragia significativa también se trataba con éxito con derivación portosistémica. La anastomosis esplenorrenal ha sido el tratamiento más eficaz. El hiperesplenismo pronunciado puede precisar esplenectomía. La colelitiasis debe llevar a una consulta quirúrgica. El tratamiento de la ascitis se discute en el capítulo 370.

La ictericia obstructiva en recién nacidos con FQ no precisa ningún tratamiento específico. Cuando hay hepatomegalia con esteatosis se debe prestar una atención cuidadosa a la nutrición, y puede responder al aporte de carnitina. Raras veces la cirrosis biliar precede a la insuficiencia hepatocelular, que se debe tratar igual que en pacientes sin FQ (v. caps. 364 y 367). La hepatopatía terminal es una indicación de trasplante hepático en niños con FQ, especialmente si el funcionamiento pulmonar es bueno (v. cap. 368).

Pancreatitis

La pancreatitis puede estar precipitada por comidas grasas, ingesta de alcohol o tratamiento con tetraciclinas. Puede haber elevaciones persistentes de las concentraciones séricas de amilasa y lipasa. El tratamiento de este trastorno se discute en el capítulo 351.

Hiperglucemia

El inicio de la hiperglucemia se produce la mayoría de las veces después de la primera década de la vida. Aproximadamente el 20% de los adultos jóvenes reciben tratamiento por hiperglucemia, aunque la incidencia de diabetes relacionada con la FQ puede ser de hasta el 50% en adultos con FQ. La prevalencia es mayor en mujeres y en homocigotos para F508del.

booksmedicos.org

Raras veces se produce cetoacidosis. La patogenia incluye disminución de la secreción de insulina y resistencia insulínica. El cribado habitual supone una prueba oral de tolerancia a la glucosa a las 2 horas modificada, una vez al año después de los 10 años de edad. La intolerancia a la glucosa sin pérdida urinaria de glucosa habitualmente no se trata; se debe medir al menos una vez cada año la concentración de hemoglobina glucosilada. Cuando hay glucosuria persistente con síntomas se debe iniciar el tratamiento con insulina. También pueden ser eficaces los hipoglucemiantes orales, con o sin fármacos que reducen la resistencia insulínica. La insuficiencia pancreática exocrina y la malabsorción dificultan el control dietético estricto de la hiperglucemia. Debe evitarse el tratamiento con corticoides. La aparición de hiperglucemia significativa favorece la adquisición de *P. aeruginosa* y *B. cepacia* en las vías respiratorias y puede afectar negativamente al funcionamiento pulmonar. Por tanto, el control cuidadoso de la glucemia es un objetivo importante. Pueden producirse complicaciones vasculares de la diabetes a largo plazo, lo que constituye otra justificación adicional para un buen control glucémico.

OTROS TRATAMIENTOS

Pólipos nasales

Se producen pólipos nasales (v. cap. 378) en el 15-20% de los pacientes con FQ, y son más prevalentes en la segunda década de la vida. Los corticoides locales y los descongestionantes nasales en ocasiones producen cierto alivio. Cuando los pólipos obstruyan por completo la vía respiratoria nasal, la rinorrea se hace constante o se observa ensanchamiento del puente nasal, está indicada la resección quirúrgica de los pólipos; puede haber recurrencia de los pólipos precozmente o después de un intervalo sin síntomas de meses a años. De forma inexplicable, los pólipos dejan de producirse en muchos adultos.

Rinosinusitis

La opacificación de los senos paranasales no es indicación de intervención. Los síntomas sinusales agudos o crónicos se tratan inicialmente con antimicrobianos, con o sin aspiración del seno maxilar para cultivo. Hay descripciones anecdóticas del efecto beneficioso de la cirugía sinusal endoscópica funcional.

Depleción de sal

La pérdida de sal con el sudor en pacientes con FQ puede ser elevada, especialmente en climas áridos y cálidos. Los niños deben tener acceso libre a la sal, y no se debe vestir con demasiada ropa a los lactantes. Con frecuencia se prescriben suplementos de sal a los recién nacidos a los que se identifica mediante cribado neonatal y a los niños que viven en climas cálidos. Se debe sospechar alcalosis hipoclorémica en cualquier lactante que tenga síntomas de gastroenteritis, y se debe iniciar rápidamente el tratamiento con líquidos y electrólitos cuando sea necesario.

Crecimiento y maduración

Se debe abordar de forma intensiva el retraso del crecimiento con mejora de la nutrición, tratamiento más intensivo de la neumopatía y, en algunos casos, una evaluación endocrinológica y posiblemente tratamiento con hormona del crecimiento. El cociente de riesgo:beneficio del tratamiento con esteroides anabólicos no respalda su uso en niños con FQ y retraso del desarrollo. Se produce con bastante frecuencia retraso de la maduración sexual, asociado con frecuencia a talla baja, en niños con FQ. Aunque muchos pacientes tienen infecciones pulmonares graves o malnutrición, también se produce retraso de la pubertad en pacientes que tienen enfermedad por lo demás leve, y no se explica bien. Los adolescentes con FQ deben recibir consejo específico durante todos los años de desarrollo en relación con la maduración sexual y el potencial reproductivo.

Cirugía

Las intervenciones quirúrgicas menores, como las técnicas dentales, se deben realizar con anestesia local cuando sea posible en niños con FQ. Los niños con una situación pulmonar buena o excelente toleran la anestesia general sin ninguna medida pulmonar intensiva antes de la intervención. Los que tienen una infección pulmonar moderada o grave habitualmente tienen mejor evolución con un ciclo de 1 a 2 semanas de tratamiento antibiótico intensivo y aumento de la limpieza de las vías respiratorias antes de la operación. Si no se puede aplicar este abordaje está indicado el tratamiento antibiótico intravenoso rápido cuando se reconozca que es necesaria una operación quirúrgica mayor. Se debe mantener al mínimo el tiempo total de anestesia. Después de la inducción es útil la aspiración traqueal, y se debe repetir. Los pacientes con enfermedad grave precisan monitorización de los gases sanguíneos y pueden necesitar asistencia ventilatoria en el postoperatorio inmediato.

Después de la cirugía mayor se debe estimular la tos y se debe reiniciar el tratamiento de limpieza de la vía respiratoria lo antes posible, habitualmente en las primeras 24 horas. Es importante una analgesia adecuada si se quiere conseguir un tratamiento eficaz. En los pacientes que tienen una afectación pulmonar significativa se deben mantener los antibióticos intravenosos durante 7-14 días después de la operación. Es importante la deambulación temprana y la respiración profunda intermitente; también puede ser útil un espirómetro incentivo. Después de la toracotomía abierta para el tratamiento del neumotórax o de una lobectomía, el tubo de tórax es el obstáculo único más importante para una fisioterapia pulmonar eficaz y se debe retirar lo antes posible para poder reiniciar el drenaje postural completo.

PRONÓSTICO

La FQ sigue siendo un trastorno que reduce la esperanza de vida, aunque la supervivencia ha mejorado mucho en los últimos 30-40 años. Los lactantes con neumopatía grave a veces mueren, aunque la mayoría de los niños sobreviven a este difícil período y están relativamente sanos hasta la adolescencia o la edad adulta. La lenta progresión de la neumopatía finalmente alcanza proporciones incapacitantes. Los datos de las tablas de vida actuales indican que la mediana de la supervivencia acumulada es mayor de 37 años. La supervivencia de los hombres es algo mayor que la de las mujeres por motivos que no se conocen por completo. Los niños de familias con dificultades socioeconómicas tienen en promedio peor pronóstico.

Los niños con FQ habitualmente tienen buenos registros de asistencia a la escuela y no se deben restringir sus actividades. Un porcentaje elevado finalmente asiste a la universidad y se gradúa. La mayoría de los adultos con FQ encuentran un empleo satisfactorio, y un número cada vez mayor se casa. La transición de la asistencia desde los centros pediátricos hasta los centros de adultos a los 21 años de edad es un objetivo importante y precisa un abordaje meditado y colaborador en el que estén implicados pediatras y especialistas en medicina interna.

Al aumentar la esperanza de vida de los pacientes con FQ ha surgido un nuevo conjunto de consideraciones psicosociales, como problemas de dependencia e independencia, relaciones con sus iguales, sexualidad, reproducción, abuso de sustancias, planificación educativa y profesional, costes de la asistencia médica y otros problemas económicos, y ansiedad en relación con la salud y el pronóstico. La mejor forma de abordar muchos de estos problemas es de forma anticipada, antes del inicio de la disfunción psicosocial. Con un apoyo médico y psicosocial adecuado, los niños y adolescentes con FQ generalmente se enfrentan bien a los retos diarios. En muchos casos una vida adulta independiente y productiva es un objetivo realista.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **404**

Discinesia ciliar primaria (síndrome de cilios inmóviles, síndrome de Kartagener)

Thomas W. Ferkol Jr.

La **discinesia ciliar primaria (DCP)** es un trastorno hereditario que se caracteriza por deterioro del funcionamiento ciliar que da lugar a diversas manifestaciones clínicas, como enfermedad sinopulmonar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aaron SD, Vandemheen KL, Ramotar K, et al: Infection with transmissible strains of *Pseudomonas aeruginosa* and clinical outcomes in adults with cystic fibrosis, *JAMA* 304(19):2145-2152, 2010.

Aldámiz-Echevarria L, Preito JA, Andrade F, et al: Persistence of essential fatty acid deficiency in cystic fibrosis despite nutritional therapy, *Pediatr Res* 66:585-589, 2009.

Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, et al: Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond, *J Pediatr* 155(Suppl 6):S106-S116, 2009.

Boyle MP: Adult cystic fibrosis, *JAMA* 298:1787-1793, 2007.

Cavel O, Quintal MC, Marcotte JE, et al: Restricting indications for sinonasal computed tomography in children with cystic fibrosis, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139:54-58, 2013.

Cohen-Cymberknoh M, Shoseyov D, Kerem E: Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life, *Am J Respir Crit Care Med* 183:1463-1471, 2011.

Collaco JM, Blackman SM, McGready J, et al: Quantification of the relative contribution of environmental and genetic factors to variation in cystic fibrosis lung function, *J Pediatr* 157:802-807, 2010.

Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, et al: Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients, *J Cystic Fibro* 10:S24-S28, 2011.

Coughlin JP, Gauderer MWL, Stern RC, et al: The spectrum of appendical disease in cystic fibrosis, *J Pediatr Surg* 25:835-839, 1990.

Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, et al: Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis, *JAMA* 303:2386-2392, 2010.

Davis SD, Ferkol T: Identifying the origins of cystic fibrosis lung disease, *N Engl J Med* 368:2026-2028, 2013.

Debray D, Kelly D, Houwen R, et al: Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease, *J Cyst Fibros* 10(Suppl 2):S29-S36, 2011.

Dunn CT, Skrypek MM, Powers ALR, et al: The need for vigilance: the case of a false-negative newborn screnn for cystic fibrosis, *Pediatrics* 128:e446-e449, 2011.

Egressy K, Jansen M, Meyer KC: Recurrent *Clostridium difficile* colitis in cystic fibrosis: an emerging problem, *J Cyst Fibros* 12:92-96, 2013.

Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al: A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline on patients with cystic fibrosis, *N Engl J Med* 354:229-240, 2006.

Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, et al: *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis, *Pediatr Pulmonol* 34:91-100, 2002.

Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, et al: Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group, *N Engl J Med* 337:963-969, 1997.

Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al: Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report, *J Pediatr* 153:S4-S14, 2008.

FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz D, et al: High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis, *N Engl J Med* 336:1283-1289, 1997.

Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, et al: Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health, *Am J Respir Crit Care Med* 176:957-969, 2007.

Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, et al: Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies, *Respir Care* 54:522-537, 2009.

Food and Drug Administration: FDA approves Kalydeco to treat rare form of cystic fibrosis, 2012, Available at: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm289633.htm.

Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al: Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group, *N Engl J Med* 331:637-642, 1994.

Gelfond D, Borowitz D: Gastrointestinal complications of cystic fibrosis, *Clin Gastroenterol Hepatol* 11:333-342, 2013.

George PM, Banya W, Pareek N, et al: Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007, *BMJ* 342:586, 2011.

Green D, Carson K, Leonard A, et al: Current treatment recommendations for correcting vitamin D deficiency in pediatric patients with cystic fibrosis are inadequate, *J Pediatr* 153:554-559, 2008.

Groman JD, Karczeki B, Sheridan M, et al: Phenotypic and genetic characterization of patients with features of nonclassic forms of cystic fibrosis, *J Pediatr* 146:675-680, 2005.

Gulimarães EV, Schettino GCM, Camargos PAM, et al: Prevalence of hyponatremia at diagnosis and factors associated with the longitudinal variation in serum sodium levels in infants with cystic fibrosis, *J Pediatr* 161:285-289, 2012.

Hardin DS, Rice J, Ahn C, et al: Growth hormone treatment enhances nutrition and growth in children with cystic fibrosis receiving enteral nutrition, *J Pediatr* 146:324-328, 2005.

Harrison AN, Regelmann WE, Zirbes JM, et al: Longitudinal assessment of lung function from infancy to childhood in patients with cystic fibrosis, *Pediatr Pulmonol* 44:330-339, 2009.

Hewer SCL, Tyrrell K: Cystic fibrosis and the transition to adult health services, *Arch Dis Child* 93:817-820, 2008.

Kappler M, Griese M: Nutritional supplements in cystic fibrosis, *BMJ* 332:618-619, 2006.

Kaskavage J, Sklansky D: Hyponatremia-associated rhabdomyolysis following exercise in an adolescent with cystic fibrosis, *Pediatrics* 130:e220-e223, 2012.

Lee TWR, Southern KW: Topical cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene replacement for cystic fibrosis-related lung disease (review), Cochrane Data Syst Rev (11):CD005599, 2013.

LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, et al: Diagnostic sweat testing: the cystic fibrosis foundation guidelines, *J Pediatr* 151:85-89, 2007.

Levy H, Kalish LA, Cannon CL, et al: Predictors of mucoid *Pseudomonas* colonization in cystic fibrosis patients, *Pediatr Pulmonol* 43:463-467, 2008.

Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, et al: Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis, *JAMA* 293:581-588, 2005.

Liou TG, Adler FR, Cox DR, et al: Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis, *N Engl J Med* 357:2143-2152, 2007, erratum, N Engl J Med 359: 536, 2008.

Liou TG, Rubenstein RC: Carrier screening, incidence of cystic fibrosis, and difficult decisions, *JAMA* 302:2595-2596, 2009.

Mckoy NA, Saldanha IJ, Odelola OA, et al. Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis, Cochrane Data Syst Rev (12):CD007862, 2012.

Milla CE: Cystic fibrosis in the era of genomic medicine, *Curr Opin Pediatr* 25:323-328, 2013.

Mishra A, Greaves R, Smith K, et al: Diagnosis of cystic fibrosis by sweat testing: age-specific reference intervals, *J Pediatr* 153:758-763, 2008.

Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al: Cystic fibrosis pulmonary guidelines, *Am J Respir Crit Care Med* 187:680-689, 2013.

Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al: Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society, *Diabetes Care* 33:2697-2708, 2010.

Moss RB: Allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Aspergillus* infection in cystic fibrosis, *Curr Opin Pulm Med* 16:598-603, 2010.

Munck A, Houssin E, Rousey M: The importance of sweat testing for older siblings of patients with cystic fibrosis identified by newborn screening, *J Pediatr* 155:928-930, 2009.

O'Sullivan BP, Freedman SD: Cystic fibrosis, *Lancet* 373:1891-1902, 2009.

O'Sullivan BP, Sassetti CM: Infection control in cystic fibrosis: share and share alike, *Lancet* 381:1517-1519, 2013.

Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, et al: An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis, *Pediatr Pulmonol* 45:1121-1134, 2010.

Osborn AJ, Leung R, Ratjen F, et al: Effect of endoscopic sinus surgery on pulmonary function and microbial pathogens in a pediatric population with cystic fibrosis, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137:542-547, 2011.

Ramsey BW, Davies J, McElvaney G, et al: A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation, *N Engl J Med* 365:1663-1672, 2011.

Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al: Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group, *N Engl J Med* 340:23-30, 1999.

Ravzi S, Saiman L: Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis, *Pediatr Infect Dis J* 26:263-264, 2007.

Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, et al: Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis, *Chest* 135:1223-1232, 2009.

Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al: Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial, *JAMA* 290:1749-1756, 2003.

Saiman L, Siegel J: Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: Microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission, *Am J Infect Control* 31(3 Suppl):S1-S62, 2003.

Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, et al: Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation, *Am J Respir Crit Care Med* 182:627-632, 2010.

Schechter MS: Evaluating the evidence for airway-clearance therapy in cystic fibrosis, *Respir Care* 54:458-460, 2009.

Sly PD, Gangell CL, Chen L, et al: Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis, *N Engl J Med* 368:1963-1970, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Smyth A, Tan KHV, Hyman-Taylor P, et al: Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis—the TOPIC study: a randomized controlled trial, *Lancet* 365:573-578, 2005.

Soultan ZN, Foster MM, Newman NB, et al: Sweat chloride testing in infants identified as heterozygote carriers by newborn screening, *J Pediatr* 13:857-859, 2008.

Sterescu AE, Rhodes B, Jackson R, et al: Natural history of glucose intolerance in patients with cystic fibrosis: ten-year prospective observation program, *J Pediatr* 156:613-617, 2010.

Stick SM, Brennan S, Murray C, et al: Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening, *J Pediatr* 155:623-628, 2009.

Sugarman EA, Rohlfs EM, Silverman LM, et al: CFTR mutation distribution among U.S. Hispanic and African American individuals: evaluation in cystic fibrosis patient and carrier screening populations, *Genet Med* 6:392-399, 2004.

Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, et al: An update on the screening, diagnosis, management and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation, *J Clin Endocrinol Metab* 97:1082-1093, 2012.

The Medical Letter: Ivacaftor (Kalydeco) for cystic fibrosis, *Med Lett Drugs Ther* 54:29-30, 2012.

The Medical Letter: Tobramycin inhalation powder (TOBI podhaler) for cystic fibrosis, *Med Lett Drugs Ther* 55:51-52, 2013.

Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, et al: Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis, *Arch Pediatr Adolesc Med* 165:847-856, 2011.

Tuchman LK, Schwartz LA, Sawcki GS, et al: Cystic fibrosis and transition to adult medical care, *Pediatrics* 125:566-573, 2010.

Wagener JS, Zemanick ET, Sontag MK: Newborn screening for cystic fibrosis, *Curr Opin Pediatr* 24:329-335, 2012.

Wainwright CE, Vidmar S, Arnstrong DS, et al: Effect of bronchoalveolar lavage-directed therapy on *Pseudomonas aeruginosa* infection and structural lung injury in children with systic fibrosis, *JAMA* 306:163-171, 2011.

Welsch MJ: Targeting the basic defect in cystic fibrosis, *N Engl J Med* 363(21):2056-2057, 2010.

Whiting P, Al M, Burgers L, et al: Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis, *Health Technol Assess* 18(18):1-106, 2014.

Wright FA, Strug LJ, Doshi VK, et al: Genome-wide association and linkage identify modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis at 11p13 and 20q13.2, *Nat Genet* 43:539-546, 2011.

Yen EH, Quinton H, Borowitz D: Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis, *J Pediatr* 162:530-535, 2013.

booksmedicos.org

crónica, derrames persistentes en el oído medio, defectos de la lateralidad e infertilidad. Aunque la frecuencia estimada de la DCP es de 1 de cada 12.000 a 1 de cada 20.000 recién nacidos vivos, se ha estimado que su prevalencia en niños con infecciones respiratorias de repetición es de hasta el 5%.

ULTRAESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO CILIARES NORMALES

Hay tres tipos de cilios en los seres humanos: cilios móviles, cilios primarios (sensitivos) y cilios nodales.

Los **cilios móviles** son orgánulos similares a cabellos que mueven líquidos, moco y partículas inhaladas en dirección vectorial desde las vías respiratorias de conducción, los senos paranasales y las trompas de Eustaquio. El aparato respiratorio superior e inferior está expuesto continuamente a patógenos inhalados, y las defensas locales han evolucionado para proteger la vía respiratoria. El epitelio respiratorio de la nasofaringe, el oído medio, los senos paranasales y las vías respiratorias de mayor tamaño está recubierto por un epitelio columnar seudoestratificado ciliado que es esencial para la depuración mucociliar (fig. 404-1).

Una célula epitelial ciliada madura tiene aproximadamente 200 cilios móviles uniformes que están orientados anatómica y funcionalmente en la misma dirección, y se mueven con sincronía tanto intracelular como intercelular. Cada uno de los cilios, que está anclado por un cuerpo basal al citoplasma apical y se extiende desde la superficie apical celular hasta la luz de las vías respiratorias, es una estructura compleja y especializada formada por centenares de proteínas. Contiene un cilindro de parejas de microtúbulos dispuestas alrededor de una pareja central de microtúbulos (fig. 404-2), lo que da lugar a la característica disposición de «9+2» que se observa en los cortes transversales en microscopia electrónica de transmisión. Hay una membrana que se continúa con la membrana plasmática y que cubre la estructura central, o axonema.

El axonema ciliar está muy conservado en las distintas especies, y los elementos estructurales de los sencillos flagelos de los protozoos y de los cilios de los mamíferos son similares. Unidas a los microtúbulos A en forma de brazos de dineína internos y externos diferenciados, múltiples adenosina trifosfatasas diferentes, llamadas **dineínas,** actúan como «motores» del cilio y favorecen el deslizamiento de los microtúbulos, que se convierte en flexión. El brazo de dineína interno influye en la forma de la curva del cilio, mientras que el brazo de dineína externo controla la fuerza y la frecuencia del batido. Los enlaces de nexina conectan parejas de microtúbulos externos adyacentes y restringen el grado de deslizamiento entre los microtúbulos, y con los rayos radiales son controlados por el complejo regulador de la dineína. El resultado es el golpe ciliar y el batido coordinado a una frecuencia constante en toda la vía respiratoria, de 8 a 20 batidos/segundo, aunque se puede ver afectada negativamente por varios factores, como los anestésicos y la deshidratación. De forma alternativa, la frecuencia del batido se puede ver acelerada por la exposición a irritantes y a moléculas bioactivas, como los fármacos β-adrenérgicos, la acetilcolina y la serotonina. La frecuencia del batido ciliar puede aumentar por la actividad de las óxido nítrico sintasas que están localizadas en el citoplasma apical. El patrón ondulante coordinado del movimiento ciliar tiene funciones importantes en el movimiento de líquidos y células, y cualquier trastorno del movimiento preciso y coordinado de los cilios puede producir enfermedad.

Los **cilios primarios (sensitivos)** están presentes durante la inferfase en la mayoría de los tipos celulares. Estos cilios carecen de pareja central de microtúbulos y de brazos de dineína, lo que crea una disposición de «9+0» y deja estas estructuras inmóviles (v. fig. 404-2). Durante años se consideró que estas estructuras eran restos vestigiales no funcionales, pero los cilios primarios son importantes orgánulos de transducción de señales que detectan el entorno extracelular. Son mecanorreceptores, quimiodetectores, osmodetectores y, en casos especializados, detectan cambios en la luz, la temperatura y la gravedad. Los cilios primarios se encuentran en la superficie de células que no se dividen, como las células de la nefrona renal y los conductillos biliares, los condrocitos, los astrocitos y las células de los órganos sensitivos. Sus defectos se asocian a una amplia variedad de enfermedades infantiles como nefropatías poliquísticas, nefronoptisis, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de

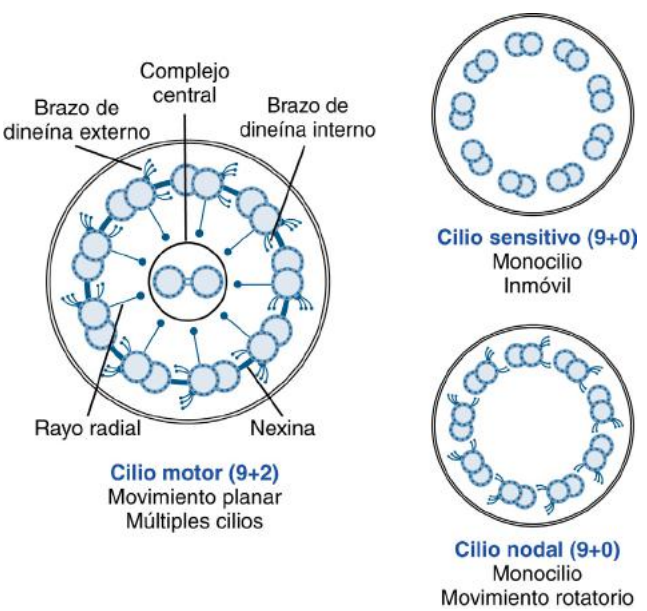

Figura 404-2 Esquemas que reproducen las tres clases generales de cilios normales (móviles «9+2», móviles «9+0» e inmóviles «9+0»), que muestran la compleja estructura y la disposición del axonema ciliar.

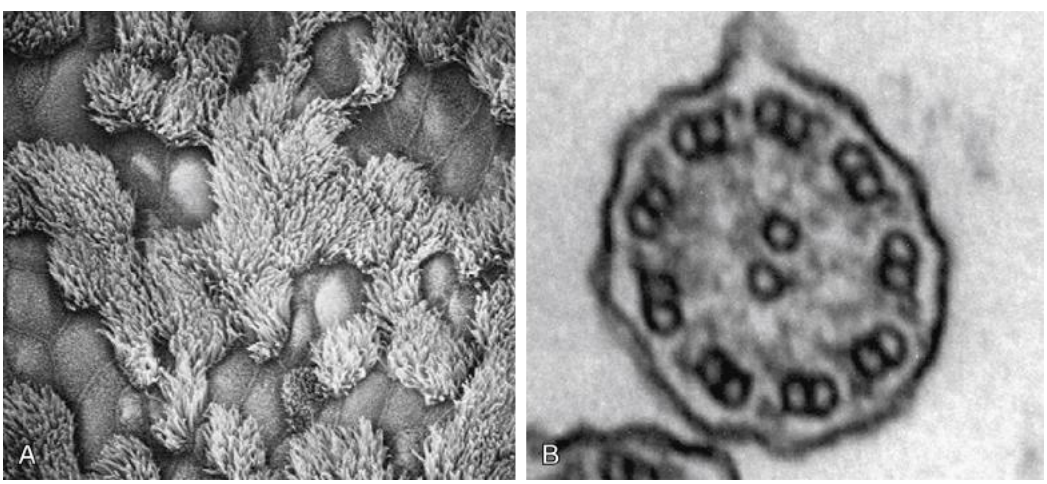

Figura 404-1 Micrografías electrónicas que muestran **(A)** un epitelio de la vía respiratoria en cultivo primario con células ciliadas y no ciliadas, y **(B)** un cilio motor normal.

booksmedicos.org

Meckel-Gruber, síndrome de Joubert, síndrome de Alström, síndrome de Ellis-van Creveld y distrofia torácica de Jeune.

La tercera clase de cilios existe sólo durante un período breve del desarrollo embrionario. Estos **cilios nodales** tienen una disposición de los microtúbulos de «9+0» similar a la de los cilios primarios, aunque tienen movimiento rotacional, en espiral, lo que da lugar al flujo hacia la izquierda del líquido extracelular que establece la lateralidad corporal. Los defectos de los cilios nodales causan alteraciones de la orientación corporal, como la **localización visceral inversa total** *(situs inversus totalis)* la **localización visceral ambigua** *(situs ambiguus)* y la **heterotaxia** asociada a cardiopatías congénitas, asplenia y poliesplenia (v. cap. 431.11).

GENÉTICA DE LA DISCINESIA CILIAR PRIMARIA

La DCP tiene habitualmente patrones recesivos autosómicos de herencia, aunque se han descrito algunos casos de herencia dominante autosómica y ligada al X. La DCP es un trastorno genéticamente heterogéneo en el que están implicados muchos genes; teóricamente las mutaciones de cualquier proteína que participa en el ensamblado, la estructura o la función de los cilios podrían producir enfermedades. Los primeros análisis de ligamiento mostraron una elevada heterogeneidad de los locus, lo que dificultó el establecimiento de correlaciones entre los defectos de los cilios y las mutaciones subyacentes. Se han descubierto numerosos genes asociados a la DCP. La introducción de tecnologías de secuenciado de alto rendimiento ha permitido la identificación aún más rápida de nuevas mutaciones en los pacientes con DCP. Hasta la fecha se ha relacionado a la DCP con mutaciones de 18 genes diferentes (fig. 404-3), como los que codifican proteínas integrales del brazo externo de la dineína (*DNAH5, DNAI1, DNAL1, DNAI2, TXNDC3* y *DNAH11*), el brazo interno de la dineína y la organización del axonema (*CCDC39* y *CCDC40*), y el aparato central y los rayos radiales (*RSPH9, RSPH4A* y *HYDIN*). Más recientemente se ha visto que mutaciones de los genes que codifican las proteínas citoplásmicas que participan en el ensamblado de los cilios o el transporte de proteínas (*HEATR2, DNAAF1, DNAAF2, DNAAF3, CCDC103, LRRC6* y *CCDC114*) producen alteraciones ultraestructurales. La genética de la DCP ha expuesto además las lagunas en los abordajes diagnósticos actuales. Por ejemplo, se ha visto que las mutaciones de *DNAH11* causan fenotipos clínicos típicos sin defectos ultraestructurales aparentes del axonema o con disminución de la frecuencia del batido ciliar. Las mutaciones de otros dos genes, *CCDC39* y *CCDC40,* producen alteraciones estructurales inconstantes que se caracterizan por alteraciones de los túbulos en algunos cilios, aunque no en todos, lo que pone de manifiesto que las pruebas diagnósticas actuales pasarán por alto algunos casos.

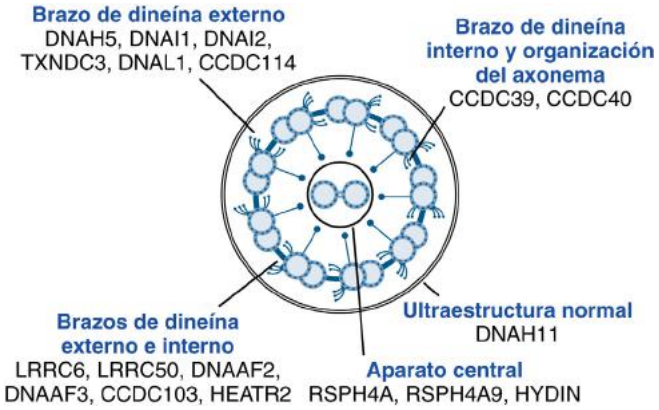

Figura 404-3 Clasificación de las proteínas mutadas en la discinesia ciliar primaria. *(Adaptada de Horani A, Ferkol TW: Molecular genetics of primary ciliary dyskinesia. En* Encyclopedia of Life Sciences *(eLS), 2014. John Wiley & Sons, Chichester, UK. Disponible en:* http://www.els.net/WileyCDA/ElsArticle/refId-a0024989.html.*)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DISCINESIA CILIAR PRIMARIA

Véase la tabla 404-1.

La mayoría de los pacientes con DCP consultan por dificultad respiratoria neonatal, que se manifiesta como taquipnea, hipoxemia o incluso insuficiencia respiratoria que precisa ventilación mecánica. No se ha reconocido lo suficiente la asociación entre la dificultad respiratoria en recién nacidos a término y la DCP. El aparato respiratorio superior está afectado casi siempre en la DCP, y la **rinosinusitis persistente** es frecuente durante la lactancia. La inadecuación innata de la depuración de moco produce sinusitis crónica (v. cap. 380) y poliposis nasal. Se produce enfermedad del oído medio en casi todos los niños con DCP, con grados variables de otitis media crónica que causanpérdida auditiva de conducción y necesidad de colocación de tubos de miringotomía, lo que con frecuencia se complica por otorrea intratable.

La alteración de la depuración mucociliar del aparato respiratorio inferior produce tos productiva diaria, muchas veces en niños pequeños, secundaria a bronquitis crónica. Los cultivos bacterianos del esputo o del líquido de lavado permiten detectar *Haemophilus influenzae* no tipificable (v. cap. 194), *Staphylococcus aureus* (v. cap. 181.1), *Streptococcus pneumoniae* (v. cap. 182) y *Pseudomonas aeruginosa* (v. cap. 205.1). La infección y la inflamación persistente de las vías respiratorias producen bronquiectasias, incluso en niños en edad preescolar. Las acropaquias son un signo de afectación pulmonar crónica.

Se encuentran defectos de la lateralidad (p. ej., localización visceral invertida total) en la mitad de todos los niños con DCP. Cuando no hay cilios nodales funcionales en el período embrionario la orientación toracoabdominal es aleatoria. Estos pacientes tienen la **tríada de Kartagener,** que se define como localización visceral invertida total, sinusitis crónica y bronquiectasias. Aproximadamente el 25% de los pacientes con localización visceral invertida total tienen DCP, aunque la localización invertida total por sí sola no establece el diagnóstico de DCP. Hay otros defectos de la lateralidad, como heterotaxia, asociados a la DCP, y pueden coexistir con malformaciones congénitas cardíacas, asplenia o poliesplenia.

La mayoría de los hombres con DCP tienen espermatozoides con alteración de la motilidad porque las ultraestructuras de los flagelos y de los cilios son similares. La infertilidad masculina es típica, pero no se encuentra siempre en esa enfermedad. También se han descrito problemas de fertilidad en mujeres, y probablemente se deban a disfunción ciliar de las trompas de Falopio.

Algunas descripciones de casos han relacionado la **hidrocefalia neonatal** con la DCP. Los epéndimos de los ventrículos cerebrales están tapizados por epitelio ciliado y son importantes para el flujo del líquido cefalorraquídeo a través de los ventrículos y el acueducto de Silvio. Se ha propuesto que el hallazgo de ventrículos cerebrales dilatados en la ecografía, asociado a localización visceral invertida total, es un marcador diagnóstico prenatal de DCP.

Tabla 404-1 Manifestaciones clínicas de la discinesia ciliar primaria

APARATO RESPIRATORIO	APARATO GENITOURINARIO
Pulmón	Infertilidad masculina y femenina
Dificultad respiratoria neonatal	DEFECTOS DE LA ORIENTACIÓN IZQUIERDA-DERECHA
Tos crónica	Localización visceral invertida *(situs inversus)*
Neumonía recurrente	Heterotaxia
Bronquiectasias	Cardiopatía congénita
Oído medio	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Otitis media crónica	Hidrocefalia
Pérdida auditiva de conducción	Retinitis pigmentada
Senos paranasales	
Rinitis neonatal	
Rinitis mucopurulenta crónica	
Pansinusitis crónica	
Poliposis nasal	

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La retinitis pigmentada ligada al cromosoma X se ha asociado a infecciones respiratorias recurrentes en familias con mutaciones del gen *RPGR*. Las proteínas de transporte intraflagelares son esenciales para el ensamblado de los fotorreceptores, y cuando están mutadas dan lugar a apoptosis dentro del epitelio pigmentado de la retina (v. cap. 630).

DIAGNÓSTICO DE DISCINESIA CILIAR PRIMARIA

El diagnóstico de DCP debe sospecharse en niños con infecciones crónicas o recurrentes del aparato respiratorio superior e inferior que comienzan a principio de la lactancia, y actualmente se basa en la presencia del fenotipo clínico característico y alteraciones estructurales de los cilios, aunque este abordaje pasará por alto a pacientes afectados. El diagnóstico muchas veces es tardío, incluso en niños que tienen los datos clínicos clásicos, como rinosinusitis crónica en la lactancia, otitis media persistente o incluso localización visceral invertida total. La media de edad en el momento del diagnóstico de la DCP es de aproximadamente 4 años; es necesario un elevado índice de sospecha.

Los estudios de imagen muestran afectación extensa de los senos paranasales. En la radiografía de tórax con frecuencia se ve hiperinsuflación pulmonar bilateral, infiltrados peribronquiales y atelectasia lobular. La tomografía computarizada del tórax muchas veces muestra bronquiectasias, que suelen afectar al lóbulo medio derecho anatómico o a la língula, incluso en niños pequeños. La presencia de localización visceral invertida total en un niño que tiene síntomas crónicos del aparato respiratorio es muy indicativa de DCP, aunque esta configuración se produce sólo en la mitad de los pacientes con DCP. El estudio funcional respiratorio habitualmente muestra obstrucción progresiva de la vía respiratoria intratorácica.

La microscopia electrónica de transmisión es en la actualidad el método de referencia para evaluar los efectos ultraestructurales del cilio. El legrado del epitelio nasal o del cepillado endobronquial puede ofrecer una muestra adecuada para su estudio. La identificación de un defecto discreto y constante en cualquier aspecto de la estructura ciliar, con los consiguientes rasgos fenotípicos, es suficiente para hacer el diagnóstico. El acortamiento o la ausencia de brazos de dineína es la alteración más frecuente que se ve en la DCP, y es responsable del 90% de los casos que tienen defectos ultraestructurales definidos (v. fig. 404-3). Otros cambios axonémicos compatibles con la DCP son transposición microtubular, defectos de las prolongaciones radiales y de los enlaces de nexina, y agenesia ciliar. Lamentablemente, el estudio ultraestructural de los cilios como prueba diagnóstica para detectar DCP tiene inconvenientes significativos. Primero, la ausencia de alteraciones del axonema no excluye DCP; casi el 30% de los pacientes afectados tienen una ultraestructura ciliar normal. Es necesaria una interpretación cuidadosa de los hallazgos ultraestructurales porque se pueden ver cambios inespecíficos por la exposición a contaminantes ambientales e infecciones. Los defectos ciliares pueden ser adquiridos (tabla 404-2). La infección y la inflamación agudas de la vía respiratoria pueden producir cambios ultraestructurales (fusión de cilios y cilios con aspecto vesicular). También se ha propuesto la alteración de la orientación de los cilios como una forma de DCP, aunque este fenómeno es la consecuencia de una lesión de la vía respiratoria. Con frecuencia el diagnóstico de DCP se puede diferir o pasar por alto porque se obtiene una muestra de tejido inadecuada o se procesa de manera errónea, además de la ausencia de un anatomopatólogo con experiencia que pueda distinguir entre los defectos ciliares primarios y los adquiridos. En varias revisiones se ha propuesto el cultivo de las células epiteliales de la vía respiratoria para permitir que se resuelvan los cambios secundarios. Se han utilizado pruebas cualitativas para evaluar el funcionamiento ciliar como técnicas de cribado de la DCP. También se han utilizado como pruebas de cribado mediciones de la frecuencia del batido ciliar que utilizan técnicas microscópicas convencionales, aunque este método por sí solo pasará por alto algunos casos de DCP. La inspección de los cilios con microscopia óptica estándar es insuficiente para confirmar o excluir el diagnóstico. La visualización digital de elevada resolución y a alta velocidad del movimiento ciliar en múltiples planos ha permitido un análisis completo de los patrones de batido anormal. Este abordaje sólo está disponible en algunos centros clínicos, y precisa programas informáticos sofisticados y experiencia También se ha utilizado la visualización con inmunofluorescencia para mostrar la localización errónea de las proteínas de los datos de dineína. Estas técnicas son herramientas de investigación y no están disponibles de forma generalizada.

Tabla 404-2 Hallazgos de microscopia electrónica en la discinesia ciliar primaria y las alteraciones ciliares adquiridas

	DCP	DEFECTOS ADQUIRIDOS
Ultraestructura en ME	Deficiencia del brazo de dineína	Cilios compuestos
	Brazos externos	Adición de túbulos periféricos
	Brazos internos	Eliminación de túbulos periféricos
	Ambos	Adición de parejas centrales
	Translocación de túbulos centrales	Translocación de túbulos centrales
	Cilios escasos o ausentes (generalizado)	Cilios escasos o ausentes (parcheado)
Frecuencia del batido	Hipercinéticos, lento o ausente	Puede estar normal o reducido
Forma de la onda	Anormal	Puede ser normal o anormal

DCP, discinesia ciliar primaria; ME, microscopia electrónica.
De Stillwell PC, Wartchow EP, Sagel SD. Primary ciliary dyskinesia in children: A review for pediatricians, allergists, and pediatric pulmonologists. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol *24: 191-196, 2011, tabla 1.*

Otro abordaje prometedor ha aprovechado la observación de que la concentración nasal de óxido nítrico está reducida en pacientes con DCP. Como la medición del óxido nítrico nasal es relativamente fácil de realizar y no es invasora, este método es una prueba prometedora para el cribado y podría ser una prueba para el diagnóstico de DCP, siempre que se haya excluido fibrosis quística (v. cap. 403). Se han descrito pocos estudios en niños pequeños, y no se ha establecido la exactitud de la medición del óxido nítrico nasal en lactantes.

La DCP es muy heterogénea debido al gran número de proteínas implicadas en el ensamblado y el funcionamiento de los cilios. Los avances recientes en las técnicas de secuenciado génico han llevado a la identificación de un número creciente de genes asociados a la DCP. La velocidad de descubrimiento de nuevos genes ha aumentado en los últimos 2 años, y se esperan nuevos descubrimientos. Se dispone de un estudio genético para la DCP, aunque los laboratorios comerciales ofrecen el estudio sólo para algunas mutaciones. Es razonable esperar que el estudio genético se convertirá en el abordaje diagnóstico preferido de la DCP, aunque las mutaciones causantes de enfermedad se han relacionado con sólo aproximadamente el 60% de los casos conocidos.

TRATAMIENTO

No hay ningún tratamiento que corrija la disfunción ciliar en la DCP. Muchos de los tratamientos aplicados a pacientes con DCP son similares a los que se utilizan en otras neumopatías supurativas caracterizadas por alteración de la depuración de las vías respiratorias y bronquiectasias, como la fibrosis quística, pero no se ha estudiado adecuadamente ninguno ni se ha demostrado su eficacia.

Las estrategias para mejorar la depuración mucociliar son fundamentales para el tratamiento de la DCP, y las técnicas habituales de limpieza de la vía respiratoria con drenaje postural, chalecos de percusión, dispositivos de presión positiva espiratoria y otras técnicas se deben aplicar a diario. Como hay un deterioro del funcionamiento ciliar, la tos se convierte en un mecanismo fundamental para la eliminación del moco, y no se debe suprimir. El ejercicio puede mejorar la limpieza de la vía respiratoria en pacientes con DCP, y se debe fomentar. Con frecuencia se utilizan mucolíticos inhalados para el tratamiento de la fibrosis quística, y algunas descripciones de casos han mostrado mejoría

booksmedicos.org

del funcionamiento pulmonar en pacientes con DCP después de este tratamiento. Cuando los niños que tienen DCP presentan síntomas respiratorios cada vez más intensos compatibles con infección, se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano de acuerdo con los resultados del cultivo respiratorio y la sensibilidad bacteriana. No se han estudiado estrategias de erradicación temprana para eliminar las bacterias del pulmón con DCP. Se puede utilizar con precaución el tratamiento de mantenimiento con antibióticos inhalados u orales en pacientes con DCP que tienen bronquiectasias o agudizaciones frecuentes, aunque en la literatura médica actual no hay datos que respalden el tratamiento antimicrobiano a largo plazo. La vacunación contra la tos ferina, la gripe y el neumococo es un pilar del tratamiento. Otras medidas preventivas adicionales son evitar el humo de tabaco y otros irritantes de las vías respiratorias.

Aunque los agonistas β-adrenérgicos aumentan la frecuencia del batido ciliar en células epiteliales normales, no hay datos que muestren que estos fármacos mejoran el funcionamiento de los cilios discinéticos. Además, no producen necesariamente broncodilatación en pacientes con DCP y enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.

En pacientes con DCP se ha realizado la resección quirúrgica del pulmón bronquiectásico, habitualmente en casos de enfermedad localizada con hemoptisis grave o infecciones febriles recurrentes. No está claro que las intervenciones quirúrgicas reduzcan los síntomas o prolonguen la supervivencia.

En pacientes con DCP se ha descrito progresión hasta neumopatía terminal. En pacientes adultos se ha realizado con éxito el trasplante cardiopulmonar, bipulmonar o lobular de donante vivo. La localización visceral invertida total complica la intervención debido a las consideraciones anatómicas. Por lo demás, la supervivencia es similar a la de otros receptores de trasplante.

Hay controversia sobre el tratamiento de la otitis media y los derrames del oído medio en pacientes con DCP. En niños afectados se implantan con frecuencia tubos de miringotomía, aunque no carecen de complicaciones porque pueden producir otorrea mucoide crónica, timpanoesclerosis y perforación permanente de la membrana. Los tubos de miringotomía no han producido mejorías mensurables de la agudeza auditiva. Aunque la audición tiende a mejorar con el tiempo, se debe realizar un cribado sistemático, y se deben utilizar audífonos cuando sea necesario.

La rinitis y la sinusitis crónicas son manifestaciones clínicas frecuentes de la DCP. No se ha demostrado que ningún tratamiento sea eficaz, aunque con frecuencia se trata a los pacientes con lavado nasal, lavado de los senos paranasales y antibióticos sistémicos cuando tienen síntomas. Como con cualquier otra sobreutilización de antimicrobianos, es preocupante la aparición de microorganismos resistentes. Cuando los síntomas iniciales son intensos o refractarios al tratamiento médico se puede realizar cirugía sinusal endoscópica para favorecer el drenaje o la aplicación local de medicamentos, aunque la mejoría puede ser efímera.

PRONÓSTICO

Aunque en las primeras fases de la DCP predominan los síntomas y signos relacionados con la enfermedad del aparato respiratorio superior, las manifestaciones clínicas de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores tienden a aumentar con la edad y se convierte en la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con DCP. Se piensa que se puede retrasar la progresión y la extensión de la neumopatía con un diagnóstico y un tratamiento tempranos. Por tanto, los estudios de seguimiento sistemático recomendaron que la asistencia de los niños con DCP incluya: 1) espirometría frecuente para monitorizar el funcionamiento pulmonar; 2) estudios de imagen de tórax, y 3) cultivos de esputo o de secreciones orofaríngeas para evaluar la flora pulmonar.

Los pacientes con DCP habitualmente tienen un deterioro más lento del funcionamiento pulmonar que los que tienen fibrosis quística. Su pronóstico y supervivencia a largo plazo son mejores. Muchos pacientes con DCP tienen una esperanza de vida normal o casi normal, aunque algunos tienen bronquiectasias progresivas y deterioro respiratorio en fases más tempranas de la vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo **405**

Neumopatías difusas infantiles

Véase también el capítulo 399.

405.1 Trastornos hereditarios del metabolismo del tensioactivo pulmonar

Lawrence M. Nogee, F. Sessions Cole III y Aaron Hamvas

El tensioactivo pulmonar es una mezcla de fosfolípidos y proteínas sintetizados, empaquetados y secretados por los neumocitos alveolares de tipo II (NII) que recubren los espacios aéreos distales. Esta mezcla forma en la interfase aire-líquido una monocapa que reduce la tensión superficial al final de la espiración y de esta forma previene la atelectasia y el desequilibrio ventilación-perfusión. Se han descrito cuatro proteínas asociadas al tensioactivo: las proteínas de tensioactivo A y D (PT-A, PT-D) participan en la defensa del pulmón del anfitrión, mientras que las proteínas B y C del tensioactivo (PT-B, PT-C) contribuyen a la actividad de reducción de la tensión superficial del tensioactivo pulmonar. El miembro A3 de la proteína casete de unión a trifosfato de adenosina, ABCA3, es un transportador localizado en la membrana limitante de los cuerpos laminares, el orgánulo de almacenamiento del tensioactivo pulmonar dentro de las células alveolares de tipo II, y tiene una función esencial en el metabolismo de los fosfolípidos del tensioactivo pulmonar. La expresión correcta de las proteínas del tensioactivo pulmonar y de ABCA3 depende de diversos factores de transcripción, particularmente el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1). Dos genes de PT-A *(SFTPA1, SFTPA2)* y un gen de PT-D *(SFTPD)* están localizados en el cromosoma X, mientras que codifican PT-B *(SFTPB)* y PT-C *(SFTPC), TTF-1 (NKX2-1)* y ABCA3 *(ABCA3)* genes únicos localizados en los cromosomas humanos 2, 8, 14 y 16, respectivamente. Se han identificado trastornos hereditarios de PT-B, PT-C, ABCA3 y TTF-1 en seres humanos, y se denominan colectivamente **trastornos con disfunción del tensioactivo pulmonar** (tabla 405-1).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Desde el punto de vista anatomopatológico, estos trastornos comparten una constelación específica de manifestaciones que incluyen hiperplasia de NII, acumulación de macrófagos alveolares, engrosamiento e inflamación intersticiales y proteinosis alveolar. Históricamente se han aplicado diversos términos descriptivos a estos trastornos, como algunos que se han tomado prestados de las formas adultas de neumopatía intersticial (**neumonía intersticial descamativa**, neumonía intersticial inespecífica), así como un trastorno específico de la lactancia **(neumonitis crónica del lactante).** En lactantes y niños son muy indicativos de trastornos por disfunción del tensioactivo pulmonar, aunque no distinguen qué gen es responsable. Como el pronóstico y el patrón de herencia difieren según el gen implicado, se debe ofrecer el estudio genético cuando se describa uno de estos trastornos en la biopsia pulmonar o la autopsia de un niño.

Deficiencia de la proteína B del tensioactivo pulmonar (disfunción del metabolismo del tensioactivo pulmonar, 1; DMTP1; OMIM n.° 265120)

Manifestaciones clínicas

Los lactantes con deficiencia hereditaria de PT-B consultan en el período neonatal inmediato con insuficiencia respiratoria. Este trastorno autosómico recesivo es similar clínica y radiográficamente al síndrome de dificultad respiratoria (SDR) de los lactantes prematuros (v. cap. 101.3), aunque habitualmente afecta a lactantes a término. El grado inicial de dificultad respiratoria es variable, aunque la enfermedad es progresiva

booksmedicos.org

Bibliografía

Bush A, Chodhari R, Collins N, et al: Primary ciliary dyskinesia: current state of the art, *Arch Dis Child* 92:1136-1140, 2007.

Ferkol T, Leigh M: Pediatric ciliopathies: the central role of cilia in a spectrum of pediatric disorders, *J Pediatr* 160:366-371, 2012.

Ferkol TW, Pfuffenberger EG, Lie H, et al: Primary ciliary dyskinesia-causing mutations in Amish and Mennonite communities, *J Pediatr* 163:383-387, 2013.

Fliegauf M, Benzing T, Omran H: When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies, *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:880-893, 2007.

Ibanez-Tallon I, Heintz N, Omran H: To beat or not to beat: roles of cilia in development and disease, *Hum Mol Genet* 12:R27-R35, 2003.

Knowles MR, Boucher RC: Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways, *J Clin Invest* 109:571-577, 2002.

Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, et al: Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia and Kartagener syndrome, *Genet Med* 11:473-487, 2009.

Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, et al: Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features, *Am J Respir Crit Care Med* 169:459-467, 2004.

Sagal SD: Nasal nitric oxide: diagnostic value and physiological significance in primary ciliary dyskinesia, *J Pediatr* 159:363-365, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 405-1 Comparación de los síndromes de deficiencia de tensioactivo pulmonar

	DEFICIENCIA DE PT-B	ENFERMEDAD POR PT-C	DEFICIENCIA DE ABCA3	DEFICIENCIA DE TTF-1
Nombre del gen	*SFTPB*	*SFTPC*	*ABCA3*	*NKX2-1*
Edad de inicio	Nacimiento	Nacimiento-edad adulta	Nacimiento-infancia	Nacimiento-infancia
Herencia	Recesiva	Dominante/esporádica	Recesiva	Esporádica/dominante
Mecanismo	Pérdida de funcionamiento	Aumento de funcionamiento tóxico o dominante negativo	Pérdida de funcionamiento	Pérdida de funcionamiento ¿Aumento de funcionamiento?
Evolución natural	Mortal	Variable	Generalmente mortal, puede ser crónica	Variable
Diagnóstico:				
Bioquímico *(aspirado traqueal)*	Ausencia de PT-B y presencia de proPT-C	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Genético *(ADN)*	Secuencia de *SFTPB*	Secuencia de *SFTPC*	Secuencia de *ABCA3*	Secuencia de *NKX2-1*, análisis de deleciones
Ultraestructural *(biopsia pulmonar-microscopia electrónica)*	Cuerpos laminares desorganizados	Inespecífico; puede haber agregados densos	Cuerpos laminares densos pequeños con núcleos densos excéntricos	Variable
Tratamiento	Trasplante pulmonar o cuidados compasivos	Tratamiento de soporte, trasplante pulmonar si hay progresión	Plantear trasplante pulmonar	Tratamiento de soporte; tratar enfermedades coexistentes (hipotiroidismo)

PT, proteína del tensioactivo pulmonar.

y refractaria a la ventilación mecánica, el tratamiento con aporte de tensioactivo pulmonar, la administración de glucocorticoides y la oxigenación con membrana extracorpórea. Se ha descrito deficiencia de PT-B en diversos grupos sociales y étnicos. Casi todos los pacientes afectados han muerto sin trasplante pulmonar, si bien es posible la supervivencia prolongada en casos de deficiencia parcial de PT-B. Aunque las estirpes murinas heterocigotas para la deficiencia de PT-B son susceptibles a la lesión por oxidantes y a la infección pulmonar, los seres humanos heterocigotos para las mutaciones con pérdida de función de *SFTPB* son normales desde el punto de vista clínico en la edad adulta, aunque pueden tener mayor riesgo de neumopatía obstructiva si también tienen antecedentes de tabaquismo.

Genética

Se han identificado muchas mutaciones con pérdida de función de *SFTPB*. La más frecuente es una inserción neta de 2 pares de bases en el codón 121 (denominada inicialmente 121ins2), que da lugar a un cambio del marco de lectura, un transcrito inestable de PT-B y ausencia de producción de la proteína PT-B. Esta mutación es responsable del 60-70% de los alelos que se han encontrado hasta la fecha en pacientes en los que se ha identificado deficiencia de PT-B. La mayoría de las demás mutaciones han sido específicas de familias. También se ha descrito una deleción extensa que abarca 2 exones del gen de la PT-B.

Diagnóstico

Se puede hacer un diagnóstico rápido y definitivo con el análisis de la secuencia de *SFTPB,* que se puede realizar en diversos laboratorios clínicos (www.genetests.org). En familias en las que se ha identificado previamente una mutación se puede hacer el diagnóstico prenatal mediante análisis molecular del ADN de una biopsia de vellosidades coriónicas o de amniocitos, lo que permite la planificación por adelantado de un régimen terapéutico. Otras pruebas de laboratorio siguen estando en proceso de investigación; entre ellas están el análisis del líquido del lavado traqueal para detectar la presencia o la ausencia de la proteína PT-B y para detectar péptidos precursores de proPT-C procesados de forma incompleta, que se han encontrado en lactantes humanos y en animales con deficiencia de PT-B. La inmunotinción del tejido de la biopsia pulmonar para detectar las proteínas del tensioactivo pulmonar también confirma el diagnóstico, aunque los métodos para el análisis inmunohistoquímico de PT-B y PT-C también están disponibles en general sólo para fines de investigación. Habitualmente no hay tinción para PT-B, aunque se observa una tinción extracelular intensa para proPT-C debido a los péptidos proPT-C procesados en forma incompleta, y es diagnóstica de deficiencia de PT-B. Estos estudios precisan una biopsia pulmonar en un niño grave, aunque se pueden realizar en bloques de pulmón obtenidos en el momento de la autopsia, lo que permite el diagnóstico retrospectivo. En el estudio con microscopia electrónica la ausencia de mielina tubular, la desorganización de los cuerpos laminares y la acumulación de cuerpos multivesiculares de aspecto anormal indican un trastorno en el empaquetamiento y la secreción de los lípidos.

Alteraciones del gen de la proteína C del tensioactivo pulmonar (disfunción del metabolismo del tensioactivo pulmonar, 2; DMTP2; OMIM n.° 610913)

PT-C es una proteína muy hidrófoba de bajo peso molecular que, junto a PT-B, incrementa las propiedades reductoras de la tensión superficial de los fosfolípidos del tensioactivo pulmonar. Procede del procesamiento proteolítico de una proteína precursora de mayor tamaño (proPT-C).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con mutaciones de *SFTPC* son bastante variables. Algunos pacientes presentan en el momento del nacimiento síntomas, signos y hallazgos radiográficos típicos de SDR. Otros consultan en fases posteriores de la vida, desde el comienzo de la lactancia hasta bien entrada la edad adulta, con inicio gradual de insuficiencia respiratoria, hipoxemia, retraso del desarrollo y datos de neumopatía intersticial en la radiografía de tórax, o datos de fibrosis pulmonar en la quinta o la sexta década de la vida. La edad y la gravedad de la enfermedad pueden variar incluso en familias con una misma mutación. La evolución natural también es bastante variable, de forma que algunos pacientes mejoran espontáneamente o con tratamiento, algunos tienen insuficiencia respiratoria persistente y otros progresan hasta el punto de precisar un trasplante pulmonar. Esta variabilidad de la gravedad y la evolución de la enfermedad aparentemente no se correlacionan con la mutación específica, lo que dificulta la evaluación exacta del pronóstico.

Genética

Se han identificado muchas mutaciones de *SFTPC* asociadas a neumopatías agudas y crónicas en pacientes cuya edad variaba desde recién nacidos hasta adultos. Es suficiente la mutación de únicamente un alelo de *SFTPC* para producir enfermedad. Aproximadamente la mitad de estas mutaciones se origina espontáneamente y produce enfermedad esporádica, aunque el resto se hereda como rasgo dominante. Una

booksmedicos.org

sustitución de isoleucina por treonina en el codón 73 (denominada p.I73T o p.Ile73Thr) es responsable del 25-35% de los casos identificados hasta la fecha. Se piensa que las mutaciones de *SFTPC* dan lugar a la producción de proPT-C con un plegado inadecuado que se acumula dentro del neumocito de tipo II y produce lesión celular, o altera el tránsito intracelular normal de proPT-C. Se desconoce la frecuencia de las mutaciones y de la enfermedad debida a mutaciones de *SFTPC,* aunque es probable que sea baja. Las mutaciones se han identificado en distintos grupos raciales y étnicos.

Diagnóstico

El secuenciado de *SFTPC,* la única prueba diagnóstica definitiva, está disponible en laboratorios clínicos. El tamaño relativamente pequeño del gen facilita dicho análisis, que es bastante sensible, aunque como la mayoría de las mutaciones de *SFTPC* son mutaciones de sentido alterado puede ser difícil distinguir las mutaciones que producen enfermedad de las variantes de secuencia infrecuentes pero benignas. La tinción inmunitaria del tejido pulmonar puede mostrar agregados de proPT-C, aunque está disponible sólo como técnica de investigación.

Enfermedad causada por mutaciones de *ABC3* (disfunción del metabolismo del tensioactivo pulmonar, 3; DMTP3; OMIM n.° 610921)

Manifestaciones clínicas

La neumopatía debida a mutaciones de *ABCA3* generalmente se manifiesta como una forma grave y mortal que aparece en el período neonatal inmediato con un cuadro clínico muy similar a la deficiencia de PT-B, o como una forma crónica que se manifiesta la mayoría de las veces durante el primer año de vida con una neumopatía intersticial similar a la enfermedad asociada a PT-C. Los lactantes homocigotos o heterocigotos compuestos para mutaciones completas (es decir, cuando la mutación provoca una ausencia de expresión de la proteína) habitualmente tienen enfermedad neonatal mortal, mientras que los lactantes con otros tipos de mutaciones tienen una edad de inicio y una evolución más variables. La heterocigosidad para una mutación de *ABCA3* puede contribuir a la gravedad del SDR en prematuros, quienes, al contrario de lo que ocurre en lactantes con deficiencia de ABCA3 con mutaciones en ambos alelos, finalmente se pueden recuperar por completo de su neumopatía inicial.

Genética

Las mutaciones recesivas de *ABCA3* se describieron por primera vez en lactantes que consultaban con dificultad respiratoria mortal en el período neonatal, aunque actualmente se han identificado en lactantes mayores y niños con neumopatía intersticial. Hay una elevada heterogeneidad alélica: se han identificado más de 200 mutaciones dispersas en todo el gen, la mayoría de las cuales son específicas de familia. Se ha encontrado una mutación de sentido alterado que produce la sustitución de glutamina por valina en el codón 292 (p.E292V o p.Glu292Val) asociada a una segunda mutación de *ABCA3* en niños con insuficiencia respiratoria neonatal grave y en niños mayores con neumopatía intersticial, y está presente en aproximadamente el 0,4% de la población general. Se han identificado mutaciones de *ABCA3* en diversos grupos étnicos y raciales. Se desconoce la frecuencia precisa de la enfermedad, aunque proyectos de secuenciado a gran escala indican que la prevalencia total de estado de portador de las mutaciones de *ABCA3* puede ser de hasta 1 de cada 50 a 1 de cada 70 personas. Así, la deficiencia de ABCA3 puede contribuir a una proporción elevada de neumopatías mortales no explicadas en lactantes a término y de neumopatías intersticiales en niños mayores.

Diagnóstico

Se dispone del análisis de la secuencia de *ABCA3* en laboratorios clínicos, y es el abordaje más definitivo para el diagnóstico. La elevada variación de *ABCA3* exige una interpretación cuidadosa sobre la funcionalidad de una variante individual y su contribución a las manifestaciones clínicas. Además, el análisis de la secuencia no tiene una sensibilidad del 100%, porque puede haber mutaciones importantes desde el punto de vista funcional en regiones no traducidas, que generalmente no se analizan. En esta situación, la biopsia pulmonar con microscopia electrónica para analizar la morfología de los cuerpos laminares puede ser un complemento útil al abordaje diagnóstico. Se pueden observar cuerpos laminares pequeños que contienen inclusiones electrondensas asociados a mutaciones de *ABCA3*. Estos hallazgos confirman la hipótesis de que es necesaria la función de ABCA3 para la biogénesis de los cuerpos laminares. No hay marcadores bioquímicos que permitan hacer el diagnóstico.

Enfermedad producida por mutaciones de *NKX2-1* (factor de transcripción tiroideo 1, coreoatetosis, hipotiroidismo y dificultad respiratoria neonatal, OMIM n.° 600635)

Manifestaciones clínicas

Se detectó por primera vez una deleción extensa de la región del cromosoma 14 (14q13.3) que contiene el locus *NKX2-1* en un lactante con hipotiroidismo y SDR neonatal. Desde entonces se han descrito múltiples deleciones extensas que afectan al locus *NKX2-1* y a genes contiguos, así como mutaciones de sentido alterado, de cambio del marco de lectura y finalizadoras, y pequeñas inserciones o deleciones, dispersas en todo el gen, en pacientes con hipotiroidismo, neumopatía y síntomas neurológicos, como corea familiar benigna. Las manifestaciones de disfunción en los tres sistemas orgánicos se han denominado **síndrome cerebral-tiroideo-pulmonar,** aunque la enfermedad se puede manifestar en sólo uno o dos sistemas orgánicos. La neumopatía puede variar desde dificultad respiratoria neonatal grave y finalmente mortal hasta neumopatía crónica en niños y adultos. Se han descrito infecciones pulmonares recurrentes, probablemente debido a una reducción de la expresión de las colectinas pulmonares, PT-A y PT-D, aunque también se podrían deber a menor expresión de otras proteínas. No se ha visto ninguna correlación clara entre genotipo y fenotipo, aunque los niños que tienen deleciones génicas completas tienden a presentar enfermedad más grave y de inicio más temprano. Esta observación también se podría relacionar con la deleción de otros genes adyacentes. Aunque se dispone de pocos datos, el fenotipo pulmonar puede depender de la expresión de los genes diana de *NKX2-1* que están más afectados. Los niños con menor expresión de PT-B o ABCA3 pueden presentar dificultad respiratoria neonatal aguda, mientras que los que tienen disminución de la expresión de PT-C o de las colectinas pulmonares tienen más probabilidad de tener neumopatía crónica.

Genética

El gen es pequeño, abarca <3.000 bases, y tiene sólo 3 exones. TTF-1 se expresa no sólo en el pulmón, sino también en la glándula tiroides y en el sistema nervioso central. En el pulmón es importante para la expresión de una amplia gama de proteínas, entre ellas las proteínas del tensioactivo pulmonar, ABCA3, la proteína secretora de las células de Clara y otras muchas. Se han descrito dos transcritos que difieren dependiendo de que el punto de inicio de la transcripción esté en el primer o en el segundo exón, aunque el transcrito más corto es el que predomina en el pulmón. Se piensa que la mayoría de las mutaciones produce pérdida de función, y de esta manera el mecanismo de la enfermedad sería haploinsuficiencia, aunque se han descrito efectos discordantes sobre diferentes genes diana. Se desconoce la incidencia de las mutaciones y la incidencia y la prevalencia de la enfermedad; se han descrito mutaciones en diversos grupos étnicos. La mayoría de las mutaciones y deleciones descritas se han producido *de novo* y dan lugar a enfermedad esporádica, aunque se ha descrito enfermedad familiar transmitida con un patrón dominante.

Diagnóstico

El análisis de la secuencia del gen *NKX2-1* está disponible en laboratorios clínicos y es el método diagnóstico preferido. Como las deleciones constituyen una proporción importante de los alelos mutantes descritos, también se deben realizar métodos específicos para buscar esas deleciones, como ensayo de hibridación genómica comparativa o ensayo de amplificación con sonda dependiente de ligamiento múltiple. La mutación de un alelo es suficiente para producir enfermedad. Aunque se ha descrito enfermedad pulmonar aislada, la mayoría de los pacientes afectados que se han visto tenían manifestaciones en uno o más sistemas orgánicos adicionales. Así, la presencia de hipotiroidismo o una alteración neurológica en un probando o un antecedente familiar de corea, debe llevar a sos-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pechar el diagnóstico. El hallazgo neurológico más específico es la corea, aunque también se ha descrito hipotonía, retraso del desarrollo, ataxia y disartria. En lactantes muy pequeños que aún no caminan pueden no ser evidentes los síntomas neurológicos, o la debilidad o la hipotonía muscular se pueden atribuir a la gravedad de la neumopatía o al hipotiroidismo. Las personas afectadas pueden no tener hipotiroidismo manifiesto, sino que pueden tener hipotiroidismo compensado con T4 (tiroxina) en el límite inferior y concentración elevada de tirotropina. La alteración anatomopatológica pulmonar asociada a las mutaciones de *NKX2-1* puede ser la típica de otros trastornos con disfunción del tensioactivo pulmonar, pero como *NKX2-1* es importante para el desarrollo pulmonar, también pueden verse alteraciones del crecimiento y detención del desarrollo pulmonar. Los estudios de expresión de las proteínas del tensioactivo pulmonar mediante inmunotinción han ofrecido resultados variables, con disminución de la expresión de una o más proteínas relacionadas con el tensioactivo pulmonar en algunos pacientes. No se han identificado hallazgos característicos en el estudio con microscopia electrónica.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS CON DISFUNCIÓN DEL TENSIOACTIVO PULMONAR

Prácticamente todos los pacientes con deficiencia de PT-B mueren durante el primer año de vida. Las intervenciones convencionales de cuidados intensivos neonatales pueden mantener el funcionamiento de órganos extrapulmonares durante un período limitado (de semanas a meses). El tratamiento sustitutivo con tensioactivo pulmonar disponible comercialmente es ineficaz. El trasplante pulmonar ha sido eficaz, aunque los cuidados médicos y quirúrgicos de los períodos anterior y posterior al trasplante y del propio trasplante son muy especializados y están disponibles únicamente en centros de trasplante pulmonar pediátrico; es fundamental el reconocimiento rápido si se va a plantear el trasplante pulmonar. Es útil la consulta con cuidados paliativos.

No se dispone de ningún tratamiento específico para los pacientes con neumopatía producida por mutaciones de *SFTPC* o *ABCA3*. Se han probado los abordajes terapéuticos utilizados en las neumopatías intersticiales, como el uso de corticoides, quinolonas y macrólidos, aunque no se han evaluado sistemáticamente. Los lactantes con insuficiencia respiratoria grave y progresiva atribuible a la deficiencia de ABCA3 pueden ser candidatos a trasplante pulmonar. La variabilidad de la evolución natural de los pacientes con mutaciones de *SFTPC* y de niños mayores con deficiencia de ABCA3 dificulta las predicciones del pronóstico. El trasplante pulmonar se reserva a los pacientes con insuficiencia respiratoria progresiva y refractaria que, por lo demás, cumplen los criterios de trasplante independientemente del diagnóstico.

El tratamiento de los pacientes con mutaciones de *NKX2-1* es en gran medida sintomático. Si hay hipotiroidismo, se debe tratar con restitución de hormonas tiroideas. No se han evaluado formalmente los corticoides y otros fármacos utilizados en otros tipos de disfunción del tensioactivo pulmonar. Algunos pacientes tienen neumopatía progresiva, y en algunos pacientes con neumopatía terminal se ha realizado trasplante pulmonar. La variabilidad de la progresión de la enfermedad y la presencia de enfermedad extrapulmonar pueden dificultar la evaluación y la selección de los pacientes para trasplante.

Se debe ofrecer consejo genético a los padres de niños con trastornos con disfunción del tensioactivo pulmonar. Esto permite definir el riesgo de recurrencia en embarazos futuros y la disponibilidad de diagnóstico prenatal y de opciones terapéuticas, además de si se debe ofrecer el estudio a otros familiares que pueden no tener síntomas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

405.2 Proteinosis alveolar pulmonar

Lawrence M. Nogee, F. Sessions Cole III y Aaron Hamvas

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una causa infrecuente de neumopatía difusa que se caracteriza por la acumulación intraalveolar de tensioactivo pulmonar. En el estudio anatomopatológico muestra ocupación de los espacios aéreos distales por un material eosinófilo granular que se tiñe positivamente con el reactivo ácido peryódico de Schiff y es resistente a la diastasa. Este material contiene grandes cantidades de proteínas y lípidos del tensioactivo pulmonar, y el principal mecanismo de su acumulación es la reducción de su catabolismo por los macrófagos alveolares. Históricamente se ha dividido la PAP en primaria (idiopática) y secundaria a distintas enfermedades, aunque esta terminología está evolucionando a medida que se identifican causas específicas de PAP. (Una forma fulminante, habitualmente mortal, que se manifiesta poco después del nacimiento se ha denominado «proteinosis alveolar congénita», aunque como esta enfermedad está producida por una alteración del metabolismo del tensioactivo pulmonar o una disfunción del tensioactivo pulmonar en los neumocitos de tipo II, la enfermedad se incluye en «Trastornos hereditarios del metabolismo del tensioactivo pulmonar»; v. cap. 405.1.)

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La alteración de la transducción de señales del factor estimulador de las colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF), con la consiguiente alteración de la maduración de los macrófagos alveolares, es la principal causa subyacente a la PAP en niños y adultos. La mayoría de los casos de PAP primaria en niños mayores y adultos están mediados por autoanticuerpos neutralizantes dirigidos contra el GM-CSF, que se pueden detectar en el suero y el líquido del lavado broncoalveolar (LBA). Estos autoanticuerpos bloquean la unión del GM-CSF a su receptor, y de esta forma inhiben la maduración y el funcionamiento de los macrófagos alveolares y la eliminación del tensioactivo pulmonar. La presencia de mutaciones de los genes que codifican las subunidades α y β del receptor del GM-CSF *(CSF2RA, CSFR2B)* en niños con proteinosis alveolar primaria constituye la base genética de algunos casos de PAP primaria infantil. También se ha descrito proteinosis alveolar en niños, incluyendo lactantes pequeños, con **intolerancia a la proteína lisinúrica,** un infrecuente trastorno autosómico recesivo producido por mutaciones del transportador de aminoácidos catiónicos SLC7A7 (v. cap. 85.14). Estos niños generalmente consultan con vómitos, hiperamoniemia y retraso del desarrollo, aunque la neumopatía puede ser mortal. En este trastorno se han visto alteraciones del funcionamiento de los macrófagos, y un caso de recurrencia de la enfermedad después del trasplante pulmonar también confirma la participación primaria de la disfunción de los macrófagos alveolares en la patogenia de la PAP asociada a la intolerancia a la proteína lisinúrica. La PAP también se asocia a algunos tipos de **enfermedad de Niemann-Pick** (v. cap. 86.4).

También se puede producir **proteinosis alveolar secundaria** asociada a infecciones, particularmente en pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, como se produce el mismo proceso anatomopatológico en ratones con inmunodeficiencia grave criados en un entorno sin patógenos, no está claro si este fenotipo se debe a una infección secundaria o a la inmunodeficiencia subyacente. La exposición ambiental a polvo, a la sílice y a productos químicos, y a quimioterápicos, también se ha asociado a la aparición de proteinosis alveolar secundaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los lactantes y niños con PAP consultan con disnea, astenia, tos, pérdida de peso, dolor torácico o hemoptisis. En fases posteriores puede verse cianosis y acropaquias. Las alteraciones funcionales respiratorias incluyen disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, trastorno restrictivo en los volúmenes pulmonares, e hipoxemia intensa o acidosis respiratoria crónica en la gasometría arterial. La proteinosis alveolar en lactantes y niños es poco frecuente. Los niños están afectados con una frecuencia 3 veces mayor que las niñas. Habitualmente no hay un factor etiológico identificable (primaria), aunque puede producirse PAP asociada a neoplasias malignas e infecciones, particularmente en caso de inmunodepresión sistémica o inmunodeficiencia congénita, o después de la exposición a determinados agentes, como polvo y productos químicos (secundaria).

DIAGNÓSTICO

El estudio anatomopatológico de las piezas de biopsia pulmonar sigue siendo actualmente el método de referencia para el diagnóstico de la PAP en niños, aunque es probable que esta situación cambie cuando se disponga de pruebas moleculares. La tinción inmunohistoquímica

booksmedicos.org

Bibliografía

Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, et al: ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease, *Am J Respir Crit Care Med* 172:1026-1031, 2005.

Carre A, Szinnai G, Castanet M, et al: Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case, *Hum Mol Genet* 18:2266-2276, 2009.

Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al: Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme, *Am J Respir Crit Care Med* 176:1120-1128, 2007.

Garmany TH, Wambach JA, Heins HB, et al: Population and disease-based prevalence of the common mutations associated with surfactant deficiency, *Pediatr Res* 63:645-649, 2008.

Hamvas A, Deterding RR, Wert SE, et al: Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1, *Chest* 144(3):794-7804, 2013.

Kleinlein B, Griese M, Liebisch G, et al: Fatal neonatal respiratory failure in an infant with congenital hypothyroidism due to haploinsufficiency of the NKX2-1 gene: alteration of pulmonary surfactant homeostasis, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 96:F453-F456, 2011.

Matsumura Y, Ban N, Inagaki N: Aberrant catalytic cycle and impaired lipid transport into intracellular vesicles in ABCA3 mutants associated with nonfatal pediatric interstitial lung disease, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295:698-707, 2008.

Nogee LM, Dunbar AE III, Wert SE, et al: A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease, *N Engl J Med* 344:573-579, 2001.

Nogee LM, Wert SE, Proffit SA, et al: Allelic heterogeneity in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency, *Am J Respir Crit Care Med* 161:973-981, 2000.

Palomar LM, Nogee LM, Sweet SC, et al: Long-term outcomes after infant lung transplantation for surfactant protein B deficiency related to other causes of respiratory failure, *J Pediatr* 149:548-553, 2006.

Wambach JA, Casey AM, Fishman MP, et al: Genotype-phenotype correlation for infants and children with ABCA3 mutations, *Am J Respir Crit Care Med* 189:1538-1543, 2014.

Wambach J, Wegner D, DePass K, et al: Single ABCA3 mutations and risk for neonatal respiratory distress syndrome, *Pediatrics* 130:e1575-e1582, 2012.

Wang Y, Kuan PJ, Xing C, et al: Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer, *Am J Hum Genet* 84:52-59, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

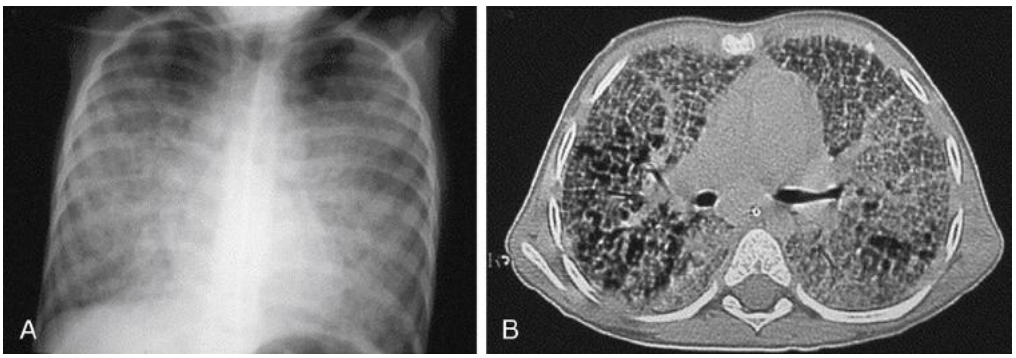

Figura 405-1 Proteinosis alveolar pulmonar grave en un niño de 5 años de edad antes del lavado pulmonar terapéutico. **A,** La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolointersticiales difusos. **B,** La TC muestra opacidades del espacio aéreo de gran tamaño y patrón en empedrado. *(De De Blic J: Pulmonary alveolar proteinosis in children,* Paediatr Respir Rev *5:316-322, 2004.)*

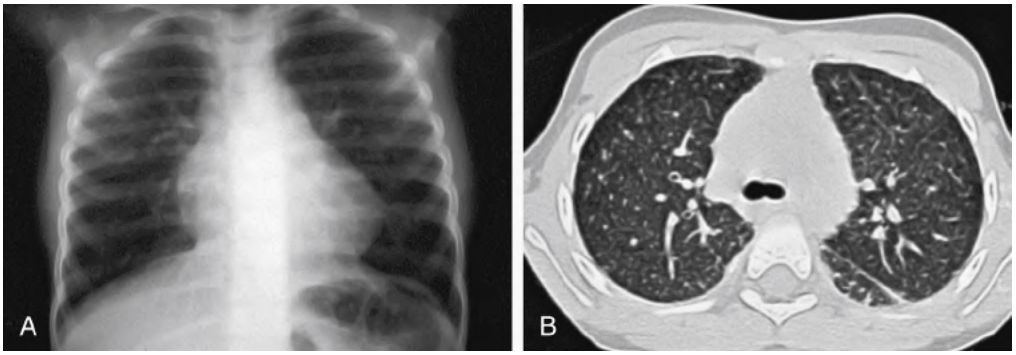

Figura 405-2 Mismo paciente de la figura 405-1 después de 12 lavados pulmonares terapéuticos. **A,** La radiografía de tórax muestra mejoría de los infiltrados alveolointersticiales. **B,** La TC muestra regresión de las opacidades del espacio aéreo con un patrón micronodular residual. *(De De Blic J: Pulmonary alveolar proteinosis in children,* Paediatr Respir Rev *5:316-322, 2004.)*

muestra cantidades abundantes de proteínas A, B y D del tensioactivo pulmonar alveolares e intracelulares. Las pruebas de aglutinación en látex para detectar la presencia de anticuerpos anti-GM-CSF en el líquido del LBA y la sangre son muy sensibles y específicas para las formas autoinmunitarias de proteinosis alveolar. La elevación de GM-CSF en la sangre periférica sugiere un trastorno de los receptores de GM-CSF, y se debe realizar el análisis molecular de estos genes. El estudio del esputo o del líquido del LBA para detectar los componentes del tensioactivo pulmonar se ha utilizado como técnica diagnóstica en adultos, aunque no se han validado estos métodos en niños. En protocolos de investigación se dispone del estudio de la sangre periférica y de la médula ósea para detectar la estimulación clonógena de los precursores de monocitos y macrófagos, de la expresión del receptor y el ligando de GM-CSF, y de estudios de unión y transducción de señales de GM-CSF.

TRATAMIENTO

La evolución natural de la PAP primaria es muy variable, lo que dificulta la determinación del pronóstico y las decisiones sobre el tratamiento. El lavado pulmonar total se ha asociado a remisiones prolongadas de la PAP en adultos, y sigue siendo una opción terapéutica en pacientes con PAP infantil (figs. 405-1 y 405-2). Los lactantes pequeños con PAP tienen más probabilidad de tener mecanismos genéticos subyacentes a su enfermedad, y no se ha estudiado bien la utilidad del LBA repetido en niños, tampoco es probable que sea eficaz. Puede ser una medida que permita ganar tiempo en algunas circunstancias, y puede ser útil en pacientes con PAP autoinmunitaria o secundaria. La administración subcutánea o aerosolizada de GM-CSF recombinante puede mejorar el funcionamiento pulmonar en algunos adultos con PAP de inicio tardío. No se ha estudiado bien la utilidad del tratamiento con GM-CSF exógeno en niños, aunque se ha descrito el éxito del tratamiento en un adolescente con PAP de mecanismo autoinmunitario. Como los niños con alteraciones del receptor de GM-CSF generalmente tienen concentraciones séricas elevadas de GM-CSF, parece poco probable que el GM-CSF exógeno sea eficaz en la mayoría de estos casos. Dependiendo de la naturaleza de las mutaciones responsables de la deficiencia se puede conservar cierta reactividad del receptor, por lo que es posible la respuesta al GM-CSF exógeno. Como el defecto primario en la PAP reside en el macrófago alveolar, que es una célula derivada de la médula ósea, no cabría esperar que el trasplante pulmonar corrigiera la PAP primaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **406**

Hemosiderosis pulmonar

Mary A. Nevin

La hemorragia pulmonar puede ser focal o difusa de acuerdo con su localización. Se presenta una revisión detallada de la hemorragia pulmonar en el capítulo 407.2. El diagnóstico de hemosiderosis pulmonar hace referencia al grupo de pacientes que tienen **hemorragia alveolar** difusa (HAD). En la HAD la hemorragia se produce como consecuencia de una lesión de la microvasculatura pulmonar, y puede ser lenta e insidiosa debido a la baja presión de la circulación pulmonar. La hemosiderosis pulmonar clásicamente se ha caracterizado por la tríada formada por anemia ferropénica, hemoptisis e infiltrados alveolares múltiples en las radiografías de tórax. Sin embargo, muchas personas afectadas, particularmente pacientes jóvenes, pueden tener manifestaciones atípicas, y se debe tener un alto nivel de sospecha para esta enfermedad. La hemosiderosis pulmonar puede aparecer de forma aislada, pero con más frecuencia se presenta asociada a una entidad subyacente. No siempre se encuentra una causa precisa de la hemorragia. Se hace un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Barilli A, Rotoli BM, Visigalli R, et al: Impaired phagocytosis in macrophages from patients affected by lysinuric protein intolerance, *Mol Genet Metab* 105:585-589, 2012.

De Blic J: Pulmonary alveolar proteinosis in children, *Paediatr Respir Rev* 5:316-322, 2004.

Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, et al: Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis, *Am J Respir Crit Care Med* 162:658-662, 2000.

Martinez-Moczygemba M, Doan ML, Elidemir O, et al: Pulmonary alveolar proteinosis caused by deletion of the GM-CSFR gene in the X chromosome pseudoautosomal region 1, *J Exp Med* 205:2711-2716, 2008.

Price A, Manson D, Cutz E, et al: Pulmonary alveolar proteinosis associated with anti-GM-CSF antibodies in a child: successful treatment with inhaled GM-CSF, *Pediatr Pulmonol* 41:367-370, 2006.

Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, et al: Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis, *Am J Respir Crit Care Med* 163:524-531, 2001.

Suzuki T, Maranda B, Sakagami T, et al: Hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by recessive CSF2RB mutations, *Eur Respir J* 37:201-204, 2011.

Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, et al: Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA, *J Exp Med* 205:2703-2710, 2008.

Suzuki T, Sakagami T, Young LR, et al: Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy, *Am J Respir Crit Care Med* 182:1292-1304, 2010.

Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, et al: Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB, *J Med Genet* 48:205-209, 2011.

Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, et al: GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis, *N Engl J Med* 356:567-578, 2007.

Uchida K, Nakata K, Trapnell BC, et al: High-affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis, *Blood* 103:1089-1098, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

diagnóstico de **hemosiderosis pulmonar idiopática (HPI)** cuando la HAD se presenta de forma aislada y el estudio detallado para detectar una causa es negativo.

ETIOLOGÍA

Los esquemas de clasificación actuales organizan las causas de la hemosiderosis pulmonar de acuerdo con la presencia o ausencia de capilaritis pulmonar; un proceso anatomopatológico que se caracteriza por inflamación y desorganización celular del intersticio alveolar y del lecho capilar. Aunque el hallazgo de capilaritis pulmonar es inespecífico en relación con un diagnóstico subyacente, su presencia parece ser un importante factor de pronóstico negativo en la HAD y puede indicar un proceso vasculítico sistémico o una enfermedad del colágeno vascular subyacente.

Entre los trastornos asociados a capilaritis pulmonar están el lupus eritematoso sistémico (LES; v. cap. 158), la capilaritis medicamentosa, la granulomatosis con poliangitis (previamente granulomatosis de Wegener), el síndrome de Goodpasture y la púrpura de Henoch-Schönlein (v. cap. 167). El hallazgo de HAD en pacientes con granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica (PAM) se asocia con frecuencia a datos anatomopatológicos de capilaritis pulmonar. En pacientes con síndrome de Goodpasture o LES se ha descrito HAD con y sin el hallazgo asociado de capilaritis. Diversos trastornos autoinmunitarios e inflamatorios sistémicos pueden predisponer a una persona a la HAD con capilaritis pulmonar. De manera similar, diversos fármacos se asocian a capilaritis pulmonar, aunque aquí no se han identificado los mecanismos.

Estos trastornos se distinguen de los casos en los que no hay capilaritis pulmonar. Los trastornos en los que está ausente el hallazgo anatomopatológico de alteración de la red capilar se subdividen en causas cardíacas (hipertensión pulmonar, estenosis mitral) y no cardíacas (inmunodeficiencia, síndrome de Heiner, coagulopatías, HPI). En la tabla 406-1 se presenta un resumen de los diagnósticos que se pueden manifestar como hemorragia pulmonar recurrente o crónica.

EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos que se manifiestan como HAD son muy variables en cuanto a su gravedad, así como en su sintomatología asociada y las alteraciones identificables en el estudio de laboratorio; el diagnóstico se puede retrasar mucho, por lo que las estimaciones de la frecuencia no son fiables. De manera similar, la prevalencia de la HPI es en gran medida desconocida. En muchos niños y adultos jóvenes a los que se diagnosticó de HPI en el pasado se podría haber descubierto la causa de la hemorragia si se les hubiera estudiado con los métodos diagnósticos más nuevos y avanzados de que se dispone en la actualidad; las pruebas serológicas específicas han mejorado mucho nuestra capacidad de detectar la enfermedad de mecanismo inmunitario. Las estimaciones de prevalencia obtenidas de análisis retrospectivos de casos suecos y japoneses varían de 0,24 a 1,23 casos por millón de personas. En cerca del 80% de los casos diagnosticados las manifestaciones de la HPI se presentan antes de los 10 años de edad. El 20% restante de los casos se diagnostican habitualmente antes de los 30 años. El cociente de hombres a mujeres es 1:1 en el grupo de diagnóstico durante la infancia, y los hombres tienen una afectación sólo ligeramente mayor en el grupo de diagnóstico en la edad adulta joven.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la capilaritis pulmonar las principales manifestaciones histológicas son: 1) trombos de fibrina, que ocluyen los capilares; 2) coágulos de fibrina adheridos a los tabiques interalveolares; 3) necrosis fibrinoide de las paredes de los capilares, y 4) eritrocitos intersticiales y presencia de **hemosiderina.** Otros hallazgos anatomopatológicos ilustrativos, pero inespecíficos, como hipertrofia del músculo liso vascular (hipertensión pulmonar), edema (estenosis mitral) o trombosis (trombosis vascular con infarto), se pueden encontrar en los trastornos que producen HAD sin capilaritis pulmonar. El hallazgo de sangre en las vías respiratorias o los alveolos es representativo de una hemorragia reciente. Con los episodios repetidos de hemorragia pulmonar el tejido pulmonar tiene un color marrón como consecuencia de la presencia de **hemosiderina.** En casos de hemorragia pulmonar en fase de recuperación, recurrente o crónica se observan macrófagos cargados de hemosiderina (MCH), y se pueden encontrar tanto en el líquido del lavado broncoalveolar como en el estudio histológico de muestras de tejido pulmonar. Los macrófagos alveolares tardan 48-72 h en convertir el hierro de los eritrocitos en hemosiderina. En un modelo murino, los MCH aparecen 3 días después de un episodio único de hemorragia pulmonar, y alcanzan su máximo a los 7-10 días. Los MCH se pueden detectar durante semanas o meses tras un episodio de hemorragia. Otros hallazgos anatomopatológicos inespecíficos son engrosamiento de los tabiques alveolares, hiperplasia de las células caliciformes e hipertrofia de los neumocitos de tipo II. En la enfermedad crónica puede existir fibrosis.

Tabla 406-1 Síndromes de hemorragia alveolar difusa

CLASIFICACIÓN	SÍNDROME
Trastornos con capilaritis pulmonar	Capilaritis pulmonar idiopática
	Granulomatosis con poliangitis (granulomatosis de Wegener)
	Poliangitis microscópica
	Lupus eritematoso sistémico
	Síndrome de Goodpasture
	Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos
	Púrpura de Henoch-Schönlein
	Nefropatía por inmunoglobulina A
	Síndrome de Behçet
	Crioglobulinemia
	Capilaritis inducida por fármacos (hipersensibilidad)
	Síndrome pulmonar-renal idiopático
	Angitis granulomatosa eosinófila (síndrome de Churg-Strauss)
Trastornos sin capilaritis pulmonar:	
Causas no cardiovasculares	Hemosiderosis pulmonar idiopática
	Síndrome de Heiner
	Hemorragia pulmonar idiopática aguda del lactante
	Trasplante de médula ósea
	Inmunodeficiencia
	Trastornos de la coagulación
	Síndromes hemolíticos urémicos
	Enfermedad celíaca (síndrome de Lame-Hamilton)
	Infanticidio (maltrato infantil)
	Infección (VIH, criptococosis, legionelosis)
Causas cardiovasculares	Estenosis mitral
	Enfermedad venooclusiva pulmonar
	Malformaciones arteriovenosas
	Linfangioleiomiomatosis pulmonar
	Hipertensión pulmonar
	Hemangiomatosis capilar pulmonar
	Insuficiencia cardíaca crónica
	Trombosis vascular con infarto

De Susarla SC, Fan LL: Diffuse alveolar hemorrhage syndromes in children, Curr Opin Pediatr *19:314-320, 2007.*

FISIOPATOLOGÍA

Hemorragia alveolar difusa asociada a capilaritis pulmonar

La **granulomatosis con poliangitis** es una causa reconocida de HAD en niños. Esta enfermedad clásicamente se caracteriza por formación de granulomas necrosantes (con o sin cavitación) en el aparato respiratorio superior e inferior, y por glomerulonefritis necrosante y vasculitis de vasos pequeños. En niños, las manifestaciones atribuibles a la afectación de las vías respiratorias superiores, como estenosis subglótica, pueden sugerir el diagnóstico. La presencia de **anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos** (ANCA) puede ayudar en el diagnóstico y el tratamiento, aunque el médico debe ser consciente de que otras vasculitis con positividad de los ANCA, como la PAM y el síndrome de Churg-Strauss, pueden compartir este hallazgo de laboratorio inespecífico. En las vasculitis de vasos pequeños los ANCA producen una reacción antiinflamatoria que causa lesiones en la microvasculatura. Los **anticuerpos**

booksmedicos.org

antiproteinasa-3 (ANCAc) clásicamente se asocian a granulomatosis con poliangitis, mientras que los **anticuerpos antimieloperoxidasa (ANCAp)** normalmente se encuentran en pacientes con PAM.

Los pacientes con **PAM** (previamente la variante microscópica de la poliarteritis nudosa) tienen una vasculitis necrosante sistémica con predilección por vasos pequeños (vénulas, arteriolas y capilares), pero sin formación de granulomas necrosantes. No se puede hacer este diagnóstico cuando se detecta depósito de inmunocomplejos, para diferenciar la PAM de otras enfermedades (púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis crioglobulinémica) que se asocian a vasculitis de vasos pequeños mediada por inmunocomplejos.

El **síndrome de Goodpasture** es una enfermedad mediada por inmunocomplejos en la que anticuerpos antimembrana basal glomerular (MBG) se unen a la membrana basal del alveolo y el glomérulo. Los anticuerpos contra la MBG se unen al colágeno de tipo IV contenido en el endotelio vascular. En el alveolo se depositan en los tabiques alveolares inmunoglobulina (Ig) G, IgM y complemento. La microscopia electrónica muestra alteración de la integridad de las membranas basales y de la red vascular, lo cual permite que la sangre escape a los espacios alveolares.

Aunque no es frecuente encontrar hemorragia alveolar en el LES, su presencia suele ser grave y potencialmente mortal; la tasa de mortalidad es mayor del 50%. Pueden no existir las características anatomopatológicas de la vasculitis. Algunos estudios de inmunofluorescencia han mostrado depósitos de IgG y C3 en los tabiques alveolares. Sin embargo, no se ha establecido una relación clara entre la formación de inmunocomplejos y la hemorragia alveolar.

En la **púrpura de Henoch-Schönlein** la hemorragia pulmonar es una complicación infrecuente pero reconocida. Los hallazgos anatomopatológicos incluyen infiltración neutrofílica transmural de los pequeños vasos, inflamación de los tabiques alveolares y hemorragia intraalveolar. La vasculitis es el mecanismo propuesto para la hemorragia.

Los **síndromes pulmonar-renales** se definen como aquellos síndromes en los que predominan las manifestaciones pulmonares y renales. Entre ellos están la ya mencionada granulomatosis con poliangitis, el síndrome de Goodpasture, el LES y la PAM. Como en la púrpura de Henoch-Schönlein puede haber también afectación renal, se ha propuesto su inclusión como un síndrome pulmonar-renal.

Hemorragia alveolar difusa no asociada a capilaritis pulmonar

La evolución neonatal de un lactante prematuro puede complicarse por una hemorragia pulmonar. Las redes alveolares y vasculares son inmaduras y tienen una tendencia especial a la inflamación y la lesión por la ventilación mecánica, la agresión oxidativa y la infección. La hemorragia pulmonar puede pasar desapercibida si el volumen de sangre es insuficiente para alcanzar las vías respiratorias proximales. Los hallazgos de la hemorragia pulmonar en la radiografía de tórax pueden apreciarse como un cuadro de síndrome de dificultad respiratoria, edema o infección que empeora progresivamente.

La hemosiderosis pulmonar asociada a **hipersensibilidad a la leche de vaca** fue descrita por primera vez por Heiner en 1962. Esta enfermedad se caracteriza por síntomas variables de intolerancia a la leche. Los síntomas comprenden deposiciones con sangre visible o con tinción positiva para el hemo, vómitos, retraso del crecimiento, síntomas de reflujo gastroesofágico y/o congestión de las vías respiratorias superiores. Los hallazgos anatomopatológicos incluyen elevaciones de IgE y eosinofilia periférica, así como depósitos alveolares de IgG, IgA y C3. También es frecuente la elevación de los títulos frente a las proteínas de la leche de vaca en este cuadro de hipersensibilidad. La asociación con la hemorragia pulmonar sigue siendo controvertida, aunque múltiples series de casos han dado respaldo a la asociación anecdótica. En una serie de lactantes que consultaron con síntomas respiratorios recurrentes y anemia ferropénica, todos los lactantes mejoraron al eliminar la leche de vaca de la alimentación, y algunos de ellos tuvieron posteriormente una recurrencia de la enfermedad pulmonar cuando se realizó provocación con leche de vaca. Sin embargo, muchos pacientes con precipitinas contra la leche no tenían síntomas de hemosiderosis, y los pacientes con hemosiderosis no siempre tenían precipitinas contra la leche; la relación puede ser una asociación, en lugar de tener una naturaleza causal.

En varias descripciones de casos y series de casos se ha sugerido una asociación entre la **enfermedad celíaca** (v. cap. 338.2) y la HAD. En estas descripciones se ha visto la resolución de los síntomas intestinales y pulmonares, junto con resolución de la enfermedad radiográfica, después de la adopción de una alimentación sin gluten. Se ha propuesto el estudio para detectar enfermedad celíaca en pacientes con hemorragia pulmonar y síntomas digestivos indicativos.

Existen varias entidades y exposiciones adicionales asociadas como causas de HAD. Habitualmente son enfermedades no inflamatorias y se pueden atribuir a etiologías cardíacas, vasculares, linfáticas o hematológicas. Se ha implicado a la **enfermedad de rechazo inverso** en receptores de un trasplante, y la HAD raras veces se puede atribuir a un traumatismo no accidental. Estas causas de HAD aparecen con una frecuencia relativamente baja en la población infantil, y los mecanismos sugeridos para la hemorragia son variables.

El diagnóstico de HPI es un diagnóstico de exclusión y sólo se realiza cuando existen datos de HAD crónica o recurrente y cuando un estudio completo para descartar causas primarias o secundarias dé resultados negativos. No debe haber afectación renal ni sistémica, y una muestra de biopsia no debe mostrar enfermedad granulomatosa, vasculitis, infección, infarto, depósito de inmunocomplejos ni neoplasia. En algunos pacientes diagnosticados inicialmente de HPI posteriormente se encontrará que tienen síndrome de Goodpasture, LES o PAM; por lo tanto, algunos casos de HPI pueden representar un trastorno de mecanismo inmunitario no detectado hasta ese momento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la hemosiderosis pulmonar es muy variable. En la mayoría de los casos sintomáticos la HAD es precedida por síntomas de hemoptisis y disnea con hipoxemia asociada, y el hallazgo de infiltrados alveolares en una radiografía de tórax. El diagnóstico puede ser problemático porque los niños pequeños muchas veces carecen de la capacidad de expectorar de manera eficaz y pueden no consultar con hemoptisis. Como la presencia de sangre en el pulmón desencadena la irritación y la inflamación de las vías respiratorias, el paciente puede consultar tras un episodio de hemorragia con sibilancias, tos, disnea y alteraciones del intercambio gaseoso, lo cual es reflejo del broncoespasmo, el edema, la formación de tapones mucosos y la inflamación; estas manifestaciones pueden llevar a un diagnóstico incorrecto de asma o bronquiolitis. La falta de síntomas pulmonares no descarta el diagnóstico de HAD, y los niños pueden consultar sólo con astenia crónica o palidez.

Los síntomas pueden reflejar una enfermedad subyacente y asociada, en lugar de estar relacionados específicamente con la hemorragia pulmonar. Las manifestaciones pueden variar mucho, desde falta relativa de síntomas hasta shock o muerte súbita. En ocasiones puede detectarse la hemorragia por la presencia de infiltrados alveolares en una radiografía como único hallazgo. No obstante, debe señalarse que la ausencia de un infiltrado no descarta un proceso hemorrágico activo.

En la exploración física el paciente puede estar pálido con taquicardia y taquipnea. Durante una agudización, los niños con frecuencia tienen fiebre. La exploración del tórax puede mostrar tiraje y ventilación desigual o reducida, con crepitantes o sibilancias. El paciente puede consultar con shock con insuficiencia respiratoria debido a la hemoptisis masiva. Los niños en particular pueden consultar inicialmente con síntomas de anemia crónica, como retraso del crecimiento.

HALLAZGOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

La hemorragia pulmonar clásicamente se asocia a anemia microcítica e hipocrómica. En la enfermedad crónica puede haber disminución de la sideremia, capacidad total de unión al hierro reducida o normal, y concentración de ferritina normal o elevada. La velocidad de sedimentación globular elevada es un hallazgo inespecífico. El recuento de reticulocitos suele estar elevado. Los pacientes con capilaritis pulmonar tienen menor hematocrito y mayor velocidad de sedimentación globular. La anemia de la HPI puede simular una anemia hemolítica. La elevación de la bilirrubina plasmática está causada por la absorción y la degradación de la hemoglobina en los alveolos. Pueden faltar alguna o todas las manifestaciones hematológicas en los casos de hemorragia reciente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Debería evaluarse el recuento leucocítico y el diferencial para buscar signos de infección y eosinofilia. Un frotis de la sangre periférica y una prueba de Coombs directa pueden indicar un proceso vasculítico. Una muestra de heces positiva para sangre oculta puede indicar una enfermedad digestiva asociada, aunque también puede reflejar la deglución de sangre. Debería estudiarse el funcionamiento renal y hepático. Debe hacerse un análisis de orina para detectar signos de un síndrome pulmonar-renal. Se recomiendan los estudios de coagulación y la cuantificación de las inmunoglobulinas (incluida la IgE) y del complemento. También está indicado el estudio para detectar enfermedad de von Willebrand.

Las pruebas de detección de ANCA (ANCAc, ANCAp), anticuerpos antinucleares y antiADN bicatenario, factor reumatoide, anticuerpos antifosfolipídicos y anticuerpos anti-MBG evalúan procesos de mecanismo inmunitario y vasculíticos que se pueden asociar a capilaritis pulmonar.

Deberían analizarse las secreciones gástricas para detectar sangre o MCH, y pueden aportar datos de apoyo en un paciente que puede expectorar adecuadamente secreciones procedentes de las vías respiratorias inferiores. Las secreciones gástricas también pueden contener MCH. La fibrobroncoscopia permite ver cualquier área de hemorragia activa. Con el lavado broncoalveolar se pueden enviar secreciones pulmonares para estudio anatomopatológico y cultivo. La posibilidad de realizar una broncoscopia flexible será limitada si existen grandes cantidades de sangre o coágulos en la vía respiratoria. La hemorragia activa puede empeorar por la oclusión de la vía respiratoria con un broncoscopio y la instilación de líquido. Un paciente con insuficiencia respiratoria puede ser ventilado de forma más eficiente a través de un broncoscopio rígido.

La radiografía de tórax puede mostrar signos de enfermedad aguda o crónica. Con frecuencia se observa hiperclaridad, especialmente durante una hemorragia aguda. Los infiltrados son habitualmente simétricos y pueden respetar los vértices pulmonares. También pueden observarse atelectasias. En la enfermedad crónica puede haber fibrosis, linfadenopatías y nodularidad pulmonar. Los hallazgos de la TC pueden mostrar una enfermedad subclínica y otras enfermedades asociadas. La presencia de un soplo cardíaco, cardiomegalia en la radiografía de tórax o sospecha clínica de una cardiopatía izquierda plantea la necesidad de una evaluación cardíaca completa, que debe incluir electrocardiograma y ecocardiograma.

Las pruebas funcionales pulmonares probablemente mostrarán un trastorno principalmente obstructivo en el período agudo. En la enfermedad más crónica tienden a predominar la fibrosis y la enfermedad restrictiva. La saturación de oxígeno puede estar disminuida. Los volúmenes pulmonares pueden mostrar atrapamiento aéreo de forma aguda y reducción de la capacidad pulmonar total en la enfermedad crónica. La capacidad de difusión de monóxido de carbono puede ser baja o normal en la fase crónica, pero probablemente esté aumentada en la hemorragia aguda porque el monóxido de carbono se une a la hemoglobina de los eritrocitos extravasados.

La biopsia pulmonar es necesaria cuando se produce HAD sin una causa evidente, ni enfermedad extrapulmonar ni anticuerpos anti-MBG circulantes. Cuando se obtiene, se debe evaluar el tejido pulmonar buscando signos de vasculitis, depósito de inmunocomplejos y enfermedad granulomatosa.

Muchos autores han diagnosticado HPI sin biopsia pulmonar si el paciente tiene manifestaciones típicas con infiltrados difusos en la radiografía, anemia, MCH en el lavado broncoalveolar, en el esputo o el aspirado gástrico, ausencia de enfermedad sistémica y serología negativa para enfermedades de mecanismo inmunitario. Sin embargo, en la revisión de las piezas de tejido pulmonar patológico se ha demostrado que algunos pacientes que cumplían estos criterios tienen una capilaritis pulmonar. Por lo tanto, se recomienda una biopsia pulmonar en todos los niños que consulten con HAD de etiología incierta.

TRATAMIENTO

Puede estar justificado el tratamiento de soporte con reposición de volumen, soporte ventilatorio, suplemento de oxígeno y transfusión de hemoderivados en el paciente con hemosiderosis pulmonar. El tratamiento quirúrgico o médico debería dirigirse a cualquier enfermedad subyacente tratable. En la HPI habitualmente se utilizan corticoides sistémicos como tratamiento de primera línea, y se espera que sean particularmente útiles en las enfermedades de mecanismo inmunitario. Los esteroides modulan la llegada de neutrófilos y la inflamación asociadas a la hemorragia, por lo que pueden reducir la progresión a enfermedad fibrótica.

El tratamiento se puede administrar en forma de metilprednisolona 2-4 mg/kg/día dividido en dosis cada 6 horas, o en forma de prednisona 0,5-1 mg/kg/día con disminución a tratamiento a días alternos después de la resolución de los síntomas agudos. También ha sido eficaz el tratamiento con esteroides en pulsos; se puede administrar metilprednisolona a una dosis de 10-30 mg/kg (máximo 1 g) perfundido durante 1 hora 3 días consecutivos, repitiéndolo cada mes. El tratamiento temprano con corticoides parece reducir los episodios de hemorragia. El tratamiento con esteroides se asocia a mejora de la supervivencia y se puede reducir lentamente según la tolerancia, con remisión de la enfermedad o mantenimiento crónico.

Se han utilizado con éxito fármacos ahorradores de esteroides, como ciclofosfamida, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato e inmunoglobulina intravenosa, como tratamiento complementario en pacientes con hemorragia crónica, continua o recurrente. El tratamiento de mantenimiento con 6-mercaptopurina puede producir resultados favorables con remisión a largo plazo. Se deben reconocer los posibles efectos adversos de estas intervenciones farmacológicas, y se debe vigilar de cerca a los pacientes tratados para detectar las complicaciones del tratamiento medicamentoso. El síndrome de Cushing es una complicación bien reconocida del tratamiento crónico con esteroides. También se ha descrito trombocitopenia asociada a dosis bajas de ciclofosfamida. Los pacientes con inmunodepresión crónica tienen riesgo de infecciones oportunistas; se ha descrito infección por *Legionella pneumophila* en un superviviente de la HPI.

La plasmaféresis es un tratamiento reconocido para la enfermedad por anticuerpos anti-MBG. En las enfermedades mediadas por inmunocomplejos se han utilizado inmunoglobulinas intravenosas.

En la enfermedad crónica se ha descrito progresión hacia fibrosis pulmonar debilitante. En pacientes con HPI resistentes al tratamiento inmunodepresor se ha realizado trasplante pulmonar. En un caso publicado la HPI recurrió en el pulmón trasplantado.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes que presentan HAD depende en gran medida de la enfermedad subyacente. Algunas entidades responden bien a los tratamientos inmunodepresores, y están bien documentadas las remisiones de la enfermedad. Otros síndromes, especialmente aquellos que se asocian a capilaritis pulmonar, tienden a tener peor pronóstico. En la HPI la mortalidad habitualmente se relaciona con hemorragia masiva o, de forma alternativa, con fibrosis, insuficiencia respiratoria e insuficiencia cardíaca derecha progresivas.

El pronóstico a largo plazo de los pacientes con HPI varía de unos estudios a otros. Las revisiones de casos iniciales sugirieron una supervivencia media tras el inicio de los síntomas de sólo 2,5 años. En esta revisión temprana se trató con esteroides a una pequeña proporción de pacientes. En revisiones recientes se ha visto una gran mejoría de la supervivencia a los 5 (86%) y a los 8 años (93%) asociada al uso de tratamientos inmunodepresores. Hasta la fecha no se han estudiado prospectivamente regímenes terapéuticos inmunodepresores específicos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **407**

Embolia, infarto y hemorragia pulmonares

407.1 Embolia e infarto pulmonares

Mary A. Nevin

La enfermedad tromboembólica venosa (TEV) es un problema grave que se describe con una frecuencia cada vez mayor en niños y adolescentes con enfermedades crónicas, así como en pacientes sin factores de riesgo identificables (tabla 407-1). La mayor supervivencia de los pacientes

booksmedicos.org

Bibliografía

Calabrese F, Giacometti C, Rea F, et al: Recurrence of idiopathic pulmonary hemosiderosis in a young adult patient after bilateral single-lung transplantation, *Transplantation* 74:1643-1645, 2002.

Centers for Disease Control and Prevention: Case definition: acute idiopathic pulmonary hemorrhage in infants. Available at: http://www.cdc.gov/mold/AIPHIcasedef.htm.

Epstein CE, Elidemir O, Calasurdo GN, et al: Time course of hemosiderin production by alveolar macrophages in a murine model, *Chest* 120:2013-2020, 2001.

Franks TJ, Koss MN: Pulmonary Capillaritis, *Curr Opin Pulm Med* 6:430-435, 2000.

Fullmer JJ, Langston C, Dishop MK, et al: Pulmonary capillaritis in children: a review of eight cases with comparison to other alveolar hemorrhage syndromes, *J Pediatr* 146:376-381, 2005.

Godfrey S: Pulmonary hemorrhage/hemoptysis in children, *Pediatr Pulmonol* 37:476-484, 2004.

Heiner DC, Sears JW, Kniker WT: Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease, *Am J Dis Child* 103:634-654, 1962.

Hendricks GFM, Somers K, Vandenplas Y: Lane-Hamilton syndrome: case report and review of the literature, *Eur J Pediatr* 170:1597-1602, 2011.

Hoca NT, Dayioglu D, Ogretensoy M: Pulmonary hemosiderosis in association with celiac disease, *Lung* 184:297-300, 2006.

Huang SH, Lee PY, Niu CK: Treatment of pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis with low-dose cyclophosphamide, *Ann Pharmacother* 37:1618-1621, 2003.

Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A: Idiopathic pulmonary hemosiderosis revisited, *Eur Respir J* 24:162-170, 2004.

Ioachimescu OC, Stoller JK: Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause, *Cleve Clin J Med* 75:264-265, 2008, 258, 260,.

LeClainche L, LeBourgeois M, Fauroux B, et al: Long term outcome of idiopathic pulmonary hemosiderosis in children, *Medicine (Baltimore)* 79:318-326, 2000.

Luo XQ, Ke ZY, Huang LB, et al: Maintenance therapy with dose adjusted 6-mercaptopurine in idiopathic pulmonary hemosiderosis, *Pediatr Pulmonol* 43:1067-1071, 2008.

Moissidi SI, Chaidaroon D, Vichyanond P, et al: Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome), *Pediatr Allergy Immunol* 16:545-562, 2005.

Montana E, Etzel RA, Allan T, et al: Environmental risk factors associated with pediatric idiopathic pulmonary hemorrhage and hemosiderosis in a Cleveland community, *Pediatrics* 99:E5, 1997.

Saeed MM, Woo MS, MacLaughlin EF: Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis, *Chest* 116:721-725, 1999.

Susarla SC, Fan LL: Diffuse alveolar hemorrhage syndromes in children, *Curr Opin Pediatr* 19:314-320, 2007.

Watson AM, Boyce TG, Wylam ME: *Legionella* pneumonia: infection during immunosuppressive therapy for idiopathic pulmonary hemosiderosis, *Pediatr Infect Dis J* 23:82-84, 2004.

Yao TC, Hung IJ, Jaing TH, et al: Pitfalls in the diagnosis of idiopathic pulmonary haemosiderosis, *Arch Dis Child* 86:436-438, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 407-1 Factores de riesgo de embolia pulmonar

AMBIENTALES
Viaje aéreo prolongado
Obesidad
Tabaquismo
Hipertensión
Inmovilidad
SALUD FEMENINA
Anticonceptivos orales, incluidos anticonceptivos sólo con progesterona y especialmente anticonceptivos de tercera generación
Gestación
Tratamiento hormonal sustitutivo
Aborto séptico
ENFERMEDAD MÉDICA
Embolia pulmonar o trombosis venosa profunda previa
Cáncer
Insuficiencia cardíaca
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Diabetes mellitus
Enfermedad inflamatoria intestinal
Consumo de antipsicóticos
Catéter venoso central permanente de larga evolución
Marcapasos permanente
Desfibrilador cardíaco interno
Accidente cerebrovascular con paresia de extremidad
Lesión medular
Ingreso en una residencia de ancianos o ingreso hospitalario actual o repetido
QUIRÚRGICOS
Traumatismo
Cirugía ortopédica
Cirugía general
Neurocirugía, especialmente craneotomía por tumor cerebral
TROMBOFILIA
Mutación del factor V de Leiden
Mutación del gen de la protrombina
Hiperhomocisteinemia (incluida la mutación de la metilentetrahidrofolato reductasa)
Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos
Deficiencia de antitrombina III, proteína C o proteína S
Aumento de lipoproteína (a)
NO TROMBÓTICOS
Gases
Partículas extrañas (p. ej., cabello, talco, como consecuencia de abuso de drogas intravenosas)
Líquido amniótico
Fragmentos óseos, médula ósea
Grasa
Tumores (tumor de Wilms)

Modificada de Goldhaber SZ: Pulmonary embolism, Lancet *363:1295-1305, 2004.*

con enfermedades crónicas probablemente haya contribuido al mayor número de niños que presentan estos episodios tromboembólicos; son una fuente significativa de morbilidad y mortalidad y puede que sólo se detecten en el estudio autópsico. Por ello se recomienda mantener un elevado nivel de sospecha clínica y la identificación adecuada de las personas en situación de riesgo.

ETIOLOGÍA

No hay un único sistema de clasificación de la etiología de la TEV. Se pueden identificar diversos factores de riesgo en niños y adolescentes; se ha identificado que la presencia de inmovilidad, neoplasias malignas, gestación, infección, catéteres venosos permanentes y diversas enfermedades hereditarias y adquiridas que cursan con trombofilia hacen que la persona tenga riesgo. En niños se asocia a factores de riesgo un porcentaje significativamente mayor de TEV que en adultos. Los niños con **trombosis venosa profunda (TVP)** y **embolia pulmonar (EP)** tienen una probabilidad mucho mayor de presentar una o más enfermedades o circunstancias identificables que les hacen tener riesgo. En una cohorte retrospectiva de pacientes con TEV en hospitales infantiles estadounidenses de 2001 a 2007 se vio que la mayoría (63%) de los niños afectados tenían una o más enfermedades médicas crónicas. En un extenso registro canadiense, el 96% de los pacientes pediátricos tenían un factor de riesgo y el 90%, dos o más factores de riesgo. Por el contrario, aproximadamente el 60% de los adultos con este trastorno presentan un factor de riesgo identificable.

La enfermedad embólica en los niños puede tener diversas causas. Un émbolo puede contener un trombo, aire, líquido amniótico, material séptico o tejido neoplásico metastásico. Lo más frecuente son las tromboembolias. Un factor de riesgo frecuente de la TVP y la EP en la población infantil es la presencia de un catéter venoso central. Más del 50% de las TVP en niños, y más del 80% en recién nacidos, aparecen en pacientes con catéteres venosos centrales permanentes. La presencia de un catéter en una luz vascular, así como los fármacos administrados, pueden inducir lesión endotelial y favorecer la formación de trombos.

Los niños con neoplasias malignas también tienen un riesgo elevado. Aunque se ha descrito EP en niños con leucemia, el riesgo de EP es mayor en niños con neoplasias malignas sólidas que en los que tienen neoplasias malignas hemáticas. Un niño con una neoplasia maligna puede tener numerosos factores de riesgo relacionados con la enfermedad primaria y las intervenciones terapéuticas. La infección debida a la inmunodepresión crónica puede interactuar con la hipercoagulabilidad de la neoplasia maligna y los efectos de la quimioterapia sobre el endotelio. En una cohorte retrospectiva de pacientes con TEV de 2001 a 2007, las neoplasias malignas infantiles fueron las enfermedades médicas que tenían una asociación más sólida con la TEV recurrente.

En el período neonatal la enfermedad tromboembólica y la EP con frecuencia se relacionan con los catéteres permanentes utilizados para la nutrición parenteral y la administración de fármacos. La **tromboembolia pulmonar** en recién nacidos generalmente se produce como complicación de una enfermedad subyacente; el diagnóstico asociado con más frecuencia es una cardiopatía, aunque la septicemia y la asfixia neonatal también son enfermedades con una asociación demostrada. Otro factor de riesgo es la inmadurez relativa de la coagulación del recién nacido; las concentraciones plasmáticas de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X), los factores XII y XI, y la precalicreína y el cininógeno de alto peso molecular son tan sólo aproximadamente la mitad que las concentraciones en adultos (v. cap. 475). La EP en recién nacidos a veces puede reflejar los factores de riesgo maternos, como diabetes y toxemia gravídica. Los lactantes con déficits homocigotos congénitos de antitrombina, proteína C y proteína S también pueden presentar con más probabilidad enfermedad tromboembólica en el período neonatal (v. cap. 478).

La **embolia gaseosa pulmonar** es una entidad definida en el recién nacido y el lactante pequeño y se atribuye a la ventilación convencional de lactantes muy graves (y habitualmente prematuros) con neumopatía grave. En la mayoría de los casos la embolia gaseosa pulmonar es precedida por un síndrome de fuga aérea. Los lactantes pueden presentar síntomas y deterioro grave con tan sólo 0,4 ml/kg de aire intravascular; se piensa que estos trastornos fisiológicos son secundarios a los efectos del nitrógeno.

La enfermedad protrombótica también puede aparecer en lactantes mayores y en niños. La enfermedad puede ser congénita o adquirida. Las enfermedades con **trombofilia hereditaria** incluyen deficiencias de antitrombina, proteína C y proteína S, así como mutaciones del *factor V de Leiden* (G169aA) (v. cap. 478), *protrombina* (*mutación 20210A del factor II)* (v. cap. 478) y concentraciones elevadas de *lipoproteína A. Además, hay múltiples enfermedades con trombofilia adquirida, entre las que están la presencia de anticoagulante lúpico (puede estar presente sin el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico), anticuerpos anticardiolipínicos* y *anticuerpos anti-β_2-glucoproteína 1.* Finalmente, enfermedades como la hiperhomocisteinemia (v. cap. 86) pueden tener determinantes hereditarios y genéticos. Se ha relacionado a todas ellas con la enfermedad tromboembólica. La TVP/EP puede ser la presentación inicial.

Los niños con anemia drepanocítica también tienen alto riesgo de embolia e infarto pulmonares. La enfermedad protrombótica adquirida se ve en enfermedades como el *síndrome nefrótico* (v. cap. 527) y el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos. Entre la cuarta parte y la mitad de los niños con *lupus eritematoso sistémico* (v. cap. 158) tienen enfermedad tromboembólica. Hay una asociación significativa con el inicio de la TEV en niños para cada uno de los rasgos de trombofilia evaluados, lo que pone de manifiesto la importancia del cribado de enfermedades trombofílicas en personas con riesgo de TEV.

Otros factores de riesgo son infección, cardiopatía, cirugía reciente y traumatismos. Se considera que el riesgo quirúrgico es más significativo cuando la inmovilización será una característica destacada de la recuperación. El uso de anticonceptivos confiere un riesgo adicional, aunque el nivel de riesgo de las pacientes que toman estos fármacos parece estar disminuyendo, quizá por la menor cantidad de estrógenos en las presentaciones actuales.

La embolia séptica es infrecuente en niños, pero puede deberse a osteomielitis, tromboflebitis de la vena yugular o umbilical, celulitis, infección urinaria y endocarditis del hemicardio derecho.

EPIDEMIOLOGÍA

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo con pacientes menores de 18 años de edad a los que se había dado de alta de 35-40 hospitales infantiles de Estados Unidos de 2001 a 2007. Durante este tiempo se apreció un gran aumento de la incidencia de TEV; la incidencia anual de TEV aumentó un 70%, desde 34 hasta 58 casos por cada 10.000 ingresos hospitalarios. Aunque se observó esta mayor incidencia en todos los grupos de edad, se encontró una distribución bimodal de la edad de los pacientes, al igual que en estudios previos; los lactantes menores de 1 año de edad y los adolescentes suponían la mayoría de los ingresos por TEV, aunque los recién nacidos siguen siendo los que más riesgo tienen. La incidencia máxima de TEV en la infancia parece producirse en el primer mes de vida. Es en este período neonatal cuando los episodios tromboembólicos son más problemáticos, probablemente como consecuencia del desequilibrio entre los factores procoagulantes y la fibrinólisis. De acuerdo con una actualización realizada en 2013 por Nowak-Göttl y cols., se estimó que la incidencia anual de episodios venosos era de 5,3 por cada 10.000 ingresos hospitalarios en niños, y 24 por cada 10.000 en la unidad de cuidados intensivos neonatal.

En revisiones de autopsias infantiles se ha estimado la incidencia de enfermedad tromboembólica en niños entre el 1% y el 4%, aunque no todos fueron clínicamente significativos. La enfermedad tromboembólica pulmonar con frecuencia pasa desapercibida y los estudios previos al fallecimiento pueden infraestimar la verdadera incidencia. Las muertes de niños por embolia pulmonar aislada son infrecuentes. La mayoría de las tromboembolias se relacionan con catéteres venosos centrales. El origen de los émbolos pueden ser las venas de la extremidad inferior o superior, así como las venas de la pelvis y el hemicardio derecho. En adultos la localización más frecuente de la TVP es la pierna. Sin embargo, en uno de los registros de TEV/EP infantil más extensos se vio que dos terceras partes de las TVP se producían en las extremidades superiores.

FISIOPATOLOGÍA

Las condiciones favorables para la formación de trombos son lesión del endotelio vascular, hemostasia e hipercoagulabilidad. En el caso de la EP, se desprende un trombo de una vena, atraviesa la aurícula derecha y se aloja en las arterias pulmonares. En niños las embolias que obstruyen <50% de la circulación pulmonar no suelen tener manifestaciones clínicas salvo que haya una enfermedad cardiopulmonar significativa coexistente. En la enfermedad grave aumenta la poscarga del **ventrículo derecho,** con la consiguiente aparición de dilatación ventricular derecha y aumento de las presiones del ventrículo derecho y las arterias pulmonares. En los casos graves puede producirse reducción del gasto cardíaco e hipotensión por la disminución asociada del llenado ventricular. En los infrecuentes casos de muerte por embolia pulmonar masiva generalmente hay un gran aumento de la resistencia vascular pulmonar e insuficiencia cardíaca.

La hipoxemia arterial se debe a un desequilibrio entre ventilación y perfusión; la oclusión del vaso implicado impide la perfusión de las unidades alveolares distales, con lo que se produce aumento del espacio muerto e hipoxia con elevación de la diferencia alveoloarterial de presión parcial de oxígeno (v. cap. 373). La mayoría de los pacientes tienen hipocapnia secundaria a la hiperventilación, lo cual persiste con frecuencia incluso cuando se optimiza la oxigenación. Las anomalías de la oxigenación y la ventilación probablemente sean menos significativas en la población infantil, posiblemente debido a que existe un menor grado de enfermedad cardiopulmonar previa y una mayor reserva. La irrigación del tejido pulmonar es abundante y el infarto pulmonar es infrecuente en caso de embolia pulmonar, pero puede deberse a oclusión arterial distal con hemorragia alveolar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas iniciales son variables, y muchas embolias pulmonares son asintomáticas. Algunas veces una EP masiva se puede manifestar con insuficiencia cardiopulmonar. Los niños generalmente tienen más probabilidad de tener enfermedades subyacentes o factores de riesgo, pero aun así pueden tener pequeñas embolias asintomáticas. Los síntomas y signos frecuentes de la EP producida por émbolos grandes son hipoxia (cianosis), disnea, tos, dolor torácico pleurítico y hemoptisis. El dolor torácico pleurítico es el síntoma inicial más frecuente en adolescentes (84%), mientras que la taquipnea de causa no explicada y persistente puede indicar EP en todos los pacientes pediátricos. Ocasionalmente se aprecian crepitantes localizados en la exploración. Hace falta un nivel elevado de sospecha clínica porque diversos diagnósticos pueden producir síntomas similares; los hallazgos inespecíficos pueden atribuirse muchas veces a una enfermedad subyacente o a un diagnóstico no relacionado/incorrecto en muchos casos. La sospecha clínica de EP debe llevar a la realización de pruebas de confirmación. En adultos se han publicado reglas de predicción clínica basadas en los factores de riesgo y los síntomas y signos clínicos. No se han validado reglas de predicción clínicas de este tipo en la población infantil.

HALLAZGOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

Se puede utilizar el electrocardiograma, la gasometría arterial y la radiografía de tórax para descartar enfermedades que contribuyan a los síntomas y enfermedades comórbidas, aunque no son sensibles ni específicos para el diagnóstico de EP. En el electrocardiograma se pueden ver cambios del segmento ST o datos de hipertensión pulmonar con insuficiencia ventricular derecha *(cor pulmonale);* estos cambios no son específicos ni diagnósticos. Las radiografías de tórax son con frecuencia normales en niños con EP, y cualquier anomalía encontrada probablemente sea inespecífica. Los pacientes con embolia séptica pueden tener múltiples áreas de aspecto nodular y cavitadas, que habitualmente se localizan en la zona periférica de ambos campos pulmonares. Muchos pacientes con EP tienen hipoxemia. La diferencia alveoloarterial de presión parcial de oxígeno es más sensible para detectar las alteraciones del intercambio gaseoso.

Se debe realizar un hemograma completo, un análisis de orina y un perfil de coagulación. Las enfermedades protrombóticas deben sospecharse en función de los antecedentes médicos y los antecedentes familiares; los estudios de laboratorio adicionales comprenden análisis del fibrinógeno, estudios de la proteína C, la proteína S y la antitrombina III, y análisis de la mutación del factor V de Leiden, así como evaluación del anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipínicos.

Puede ser necesario realizar un ecocardiograma para valorar el tamaño y el funcionamiento ventriculares. Se debe realizar un ecocardiograma transtorácico si hay cualquier sospecha de trombo intracardíaco o endocarditis.

La ecografía venosa no invasora con medición del flujo mediante Doppler puede utilizarse para confirmar una TVP en las extremidades inferiores; la ecografía no puede detectar trombos en las extremidades superiores ni en la pelvis (fig. 407-1*A*). En los pacientes con trombosis venosa significativa el dímero D generalmente está elevado. Es una prueba sensible pero inespecífica para detectar trombosis venosa. El dímero D puede no ser clínicamente importante en niños con EP porque este grupo tiene más probabilidad de tener una enfermedad comórbida subyacente que también se asocia a la elevación de la concentración de dímero D. Cuando hay un alto nivel de sospecha debe realizarse una prueba de confirmación mediante flebografía. La TVP puede ser recurrente y multifocal y puede producir episodios repetidos de embolia EP.

booksmedicos.org

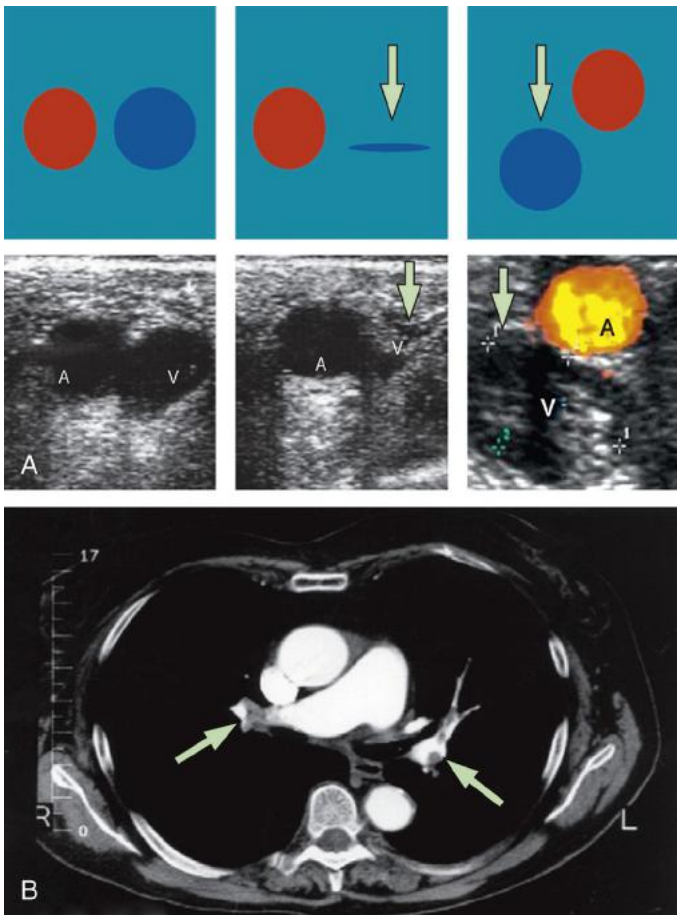

Figura 407-1 **A,** Ecografía con compresión. Serie superior, de izquierda a derecha, representación de una vena y una arteria sin y con *(flecha)* compresión suave con la sonda ecocardiográfica; serie inferior, hallazgos ecocardiográficos correspondientes. La tercera imagen por la izquierda muestra un trombo en la vena (vena no compresible por la sonda). **B,** Angiografía por TC. La angiografía por TC muestra varios émbolos *(flechas)* en la arteria pulmonar principal derecha y en arterias lobulares y segmentarias izquierdas. A, arteria; V, vena. *(De Goldhaber SZ, Bounameaux H: Pulmonary embolism and deep vein thrombosis.* Lancet *379:1835-1844, 2012, fig. 2, pág. 1838.)*

Aunque la gammagrafía de ventilación-perfusión (V/Q) es un método no invasivo y posiblemente sensible para la detección de embolia pulmonar, la interpretación de la gammagrafía de V/Q puede ser problemática. La TC helicoidal o espiral con un medio de contraste intravenoso es útil y es la prueba diagnóstica de elección para detectar una EP (v. fig. 407-1*B*). La TC permite detectar émbolos en los vasos lobulares y segmentarios con valores aceptables de sensibilidad. Puede encontrarse una sensibilidad más baja cuando se evalúan los vasos pulmonares subsegmentarios. La angiografía pulmonar es el método de referencia para el diagnóstico de la EP, pero con la disponibilidad actual de angiografía por TC espiral multidetector no es necesaria excepto en casos infrecuentes.

La RM puede convertirse en una opción diagnóstica en pacientes con TEV. La exactitud de este método es similar a la de la TC multidetector. Puede ser preferible en pacientes con reacciones alérgicas al medio de contraste y en niños en los que se ha establecido el riesgo que supone la exposición temprana a las radiaciones ionizantes.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial siempre debe dirigirse a estabilizar al paciente. Siempre está indicado el abordaje cuidadoso de la ventilación, la reposición de líquidos y el soporte con inótropos, ya que la mejoría en un área de descompensación puede agudizar con frecuencia una enfermedad coexistente.

Después de haber estabilizado al paciente con EP, el siguiente paso del tratamiento es la anticoagulación. Los estudios para descartar enfermedad protrombótica deben realizarse antes de la anticoagulación. El tratamiento anticoagulante en la fase aguda se puede realizar con **heparina no fraccionada (HNF)** o **heparina de bajo peso molecular (HBPM).** Las heparinas actúan incrementando la actividad de la antitrombina. Generalmente se prefiere la HBPM en niños; este fármaco se puede administrar por vía subcutánea y hay menor necesidad de monitorización sérica. La HBPM también se asocia a menor riesgo de **trombocitopenia inducida por heparina** que la HNF. Por otro lado, se prefiere la HNF en pacientes que tienen riesgo elevado de hemorragia, porque la HNF tiene una semivida más corta que la HBPM. También se utiliza preferentemente la HBPM en pacientes con insuficiencia renal. En relación con la monitorización de las concentraciones del fármaco, los laboratorios deben conocer el fármaco elegido para utilizar el método adecuado. En el caso de la HNF, el intervalo terapéutico es de 0,3-0,7 unidades de actividad anti-Xa/ml, y para la HBPM el intervalo terapéutico es de 0,5-1,0 unidades/ml. Cuando no se dispone del ensayo de actividad anti-Xa se puede utilizar el tiempo de tromboplastina parcial activada, con un objetivo de 60-85 s o aproximadamente 1,5-2 veces el límite superior de los valores normales correspondientes a la edad. La duración recomendada de la heparinizacion en la fase aguda es de 5-10 días; esta duración del tratamiento se ha extrapolado de datos en adultos. El tratamiento a largo plazo con heparina debe evitarse siempre que sea posible. Los efectos adversos de la heparina comprenden la ya mencionada trombocitopenia inducida por heparina, así como hemorragia y osteoporosis.

En la fase subaguda se realiza la extensión del tratamiento anticoagulante, y se puede utilizar HBPM o warfarina. La warfarina generalmente se inicia después de obtener una anticoagulación eficaz con heparina, porque en la deficiencia congénita grave de proteína C se puede producir necrosis cutánea por warfarina. Las dosis inicial de warfarina en niños es en general de 0,1 mg/kg por vía oral una vez al día. El seguimiento se realiza con el cociente normalizado internacional (INR), y el intervalo terapéutico del INR para el tratamiento con warfarina en la TEV es de 2,0-3,0. Generalmente se mide el INR 5 días después de iniciar el tratamiento o después de los cambios de dosis, y posteriormente cada semana hasta que se mantenga estable. Se debe medir el INR ante cualquier dato de hemorragia anormal, y la warfarina se debe suspender al menos 5 días antes de cualquier técnica invasora. Se recomienda la utilización de un equipo de anticoagulación o de algoritmos terapéuticos establecidos para optimizar la seguridad del paciente. En un primer episodio de TEV se recomienda la anticoagulación durante 3-6 meses cuando haya un factor de riesgo identificable, reversible y resuelto (p. ej., estado postoperatorio). Está indicado un tratamiento más prolongado en pacientes con TEV idiopática (6-12 meses) y en los que tengan factores de riesgo clínicos crónicos (de 12 meses hasta toda la vida). En las enfermedades con trombofilia congénita la duración del tratamiento a menudo es indefinida.

Los inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, etc.) pueden llegar a ser un tratamiento alternativo tanto en la EP aguda como la terapia a largo plazo.

Los trombolíticos, como el activador del plasminógeno hístico recombinante, se pueden utilizar combinados con los anticoagulantes en las fases iniciales del tratamiento; la mayoría de las veces se plantea su uso en niños con EP con repercusiones hemodinámicas (datos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha) u otra secuela clínica potencialmente grave de la TEV. El tratamiento combinado puede reducir la incidencia de tromboembolia progresiva, embolia pulmonar y síndrome postrombótico. Aparentemente la tasa de mortalidad no se ve afectada por los tratamientos adicionales; sin embargo, el teórico riesgo añadido de hemorragia limita el uso del tratamiento combinado en todos los pacientes excepto en los que tienen mayor deterioro. El uso de trombolíticos está contraindicado en pacientes con hemorragia activa, accidente cerebrovascular reciente o traumatismo.

La embolectomía quirúrgica es invasora y se asocia a una mortalidad significativa. Su aplicación debería limitarse a los pacientes que tengan deterioro hemodinámico persistente y resistente al tratamiento estándar.

PRONÓSTICO

La mortalidad en los niños con EP probablemente se pueda atribuir a una enfermedad subyacente más que a la propia embolia. Las complicaciones a corto plazo incluyen hemorragia grave (por la trombosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

o secundaria a la anticoagulación). Las enfermedades asociadas a peor pronóstico son neoplasias malignas, infecciones y cardiopatías. La tasa de mortalidad por EP en niños es del 2,2%. La enfermedad tromboembólica recurrente puede complicar la recuperación. El pediatra debe realizar una evaluación extensa para detectar enfermedades subyacentes con el fin de poder impedir la progresión de la enfermedad. El síndrome postrombótico es otra complicación reconocida de la enfermedad trombótica infantil. La lesión de las válvulas venosas puede iniciarse por la presencia de TVP, lo que produce hipertensión venosa persistente con la deambulación y reflujo valvular. Los síntomas comprenden edema, dolor, hiperpigmentación y úlceras. Los niños afectados pueden sufrir una incapacidad durante toda la vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

407.2 Hemorragia pulmonar y hemoptisis

Mary A. Nevin

La hemorragia pulmonar es un fenómeno relativamente infrecuente pero potencialmente mortal en niños. El paciente con sospecha de hemoptisis puede acudir de manera aguda o subaguda y puede consultar con diversos médicos de distintas especialidades. La hemorragia lenta y difusa en las vías respiratorias inferiores puede llegar a ser grave y manifestarse con anemia, astenia o deterioro respiratorio sin que el paciente nunca haya experimentado episodios de hemoptisis. La hemoptisis también debería diferenciarse de los episodios de hematemesis y epistaxis, todos los cuales pueden tener manifestaciones indistinguibles en el paciente joven.

ETIOLOGÍA

Las enfermedades que pueden manifestarse con hemorragia pulmonar o hemoptisis en niños se encuentran en las tablas 407-2 y 406-1 (v. cap. 406). La presencia crónica (opuesta a la presencia aguda) de un cuerpo extraño puede producir inflamación y/o infección, lo que puede inducir hemorragia. La hemorragia tiene más probabilidad de producirse con cuerpos extraños de origen vegetal retenidos de forma crónica.

La hemorragia muchas veces refleja la presencia de inflamación e infección crónicas, como sucede en las bronquiectasias debidas a fibrosis quística y en la cavitación asociada a tuberculosis infecciosa. La hemoptisis a veces refleja una enfermedad infecciosa aguda e intensa, como bronquitis y bronconeumonía.

Otras causas relativamente frecuentes son cardiopatías y traumatismos. La hipertensión pulmonar secundaria a una cardiopatía es una causa importante de hemoptisis en pacientes que no tienen fibrosis quística. La irritación o la lesión traumática de la vía respiratoria puede ser accidental. La lesión traumática de la vía respiratoria y la contusión pulmonar pueden deberse a accidentes de tráfico o a otras lesiones con una fuerza directa. La hemorragia puede relacionarse también con instrumentación o irritación iatrógena de la vía respiratoria, como ocurre con frecuencia en niños con una traqueotomía o con traumatismo de la vía respiratoria superior por aspiraciones repetidas. Los niños que han sufrido un traumatismo no accidental o asfixia provocada también pueden tener sangre en la boca o en las vías respiratorias (v. cap. 40). La hemoptisis ficticia raras veces se puede ver en el trastorno facticio por poderes (previamente síndrome de Munchausen por poderes; v. cap. 40.2).

Otras causas infrecuentes de hemoptisis son tumores y malformaciones vasculares, como malformaciones arteriovenosas (fig. 407-2). Las malformaciones vasculares pulmonares congénitas también se pueden asociar a **telangiectasia hemorrágica hereditaria.** Los tumores se deben explorar con precaución cuando se encuentren con un broncoscopio de fibra óptica flexible, porque la hemorragia puede ser masiva y difícil de controlar.

Los síndromes asociados a trastornos vasculíticos, autoinmunitarios e idiopáticos pueden asociarse a hemorragia alveolar difusa (v. cap. 406).

La **hemorragia pulmonar idiopática aguda del lactante** es una entidad diferenciada y se describe como un episodio de hemorragia pulmonar en un lactante previamente sano nacido tras más de 32 semanas de gestación y cuya edad es menor de 1 año con las siguientes características: (1) inicio brusco o súbito de hemorragia manifiesta con datos claros de sangre en las vías respiratorias; (2) manifestaciones graves que producen dificultad respiratoria aguda o insuficiencia respiratoria y precisan cuidados intensivos y soporte ventilatorio invasivo, y (3) infiltrados bilaterales difusos en la radiografía de tórax o la tomografía computarizada. Los datos previos que indicaban una asociación entre la hemorragia pulmonar idiopática aguda del lactante y la exposición a mohos tóxicos no se han confirmado en una revisión posterior.

Tabla 407-2 Causa de hemorragia pulmonar (hemoptisis)*

HEMORRAGIA FOCAL
Bronquitis y bronquiectasias (especialmente relacionadas con fibrosis quística)
Infección (aguda o crónica), neumonía, absceso
Tuberculosis
Traumatismo
Malformación arteriovenosa pulmonar
Cuerpo extraño (crónico)
Neoplasia, incluido hemangioma
Embolia pulmonar con o sin infarto
Quistes broncógenos
HEMORRAGIA DIFUSA
Idiopática de la lactancia
Cardiopatía congénita (incluida hipertensión pulmonar, enfermedad venooclusiva e insuficiencia cardíaca congénita)
Prematuridad
Hiperreactividad a la leche de vaca (síndrome de Heiner)
Síndrome de Goodpasture
Enfermedades del colágeno vascular (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide)
Púrpura de Henoch-Schönlein y trastornos vasculíticos
Enfermedad granulomatosa (granulomatosis con poliangitis)
Enfermedad celíaca
Coagulopatía (congénita o adquirida)
Neoplasia maligna
Inmunodeficiencia
Toxinas exógenas
Hiperamonemia
Hipertensión pulmonar
Proteinosis alveolar pulmonar
Hemosiderosis pulmonar idiopática
Esclerosis tuberosa
Linfangiomatosis y linfangioleiomiomatosis
Lesión física o maltrato
Catamenial

*Véase también la tabla 406-1.

EPIDEMIOLOGÍA

Es difícil definir la frecuencia con la que se produce hemorragia pulmonar en la población infantil. Esta dificultad está muy relacionada con la variabilidad de las manifestaciones de la enfermedad. Las bronquiectasias crónicas, como las que se ven en la fibrosis quística (v. cap. 403) y en la discinesia ciliar (v. cap. 404), pueden producir hemoptisis, pero generalmente se produce en niños mayores de 10 años. La incidencia de hemorragia pulmonar se puede infraestimar significativamente porque muchos niños y adultos jóvenes tragan el moco en lugar de expectorarlo, conducta que puede impedir el reconocimiento de la hemoptisis, el principal síntoma inicial del trastorno.

FISIOPATOLOGÍA

La hemorragia pulmonar puede ser localizada o difusa. La hemorragia focal debida a una lesión bronquial aislada con frecuencia es secundaria a infección o inflamación crónicas. La erosión a través de una vía respiratoria con inflamación crónica hacia la arteria bronquial adyacente es un mecanismo de hemorragia potencialmente masiva. La hemorragia en una lesión como ésta probablemente sea de color rojo brillante, rápida y secundaria a la presencia de arterias bronquiales aumentadas de tamaño y presiones arteriales sistémicas elevadas. Puede ser difícil establecer la gravedad de la hemorragia más difusa. El ritmo de la hemorragia

booksmedicos.org

Bibliografía

Agha BS, Sturm JJ, Simon HK, et al: Pulmonary embolism in the pediatric emergency department, *Pediatrics* 132:663-667, 2013.

Askegard-Giesmann JR, Caniano DA, Kenney BD: Rare but serious complications of central line insertion, *Semin Pediatr Surg* 18:73-83, 2009.

Baird JS, Killinger JS, Kalkbrenner KJ, et al: Massive pulmonary embolism in children, *J Pediatr* 156:148-151, 2010.

Bonduel M, Hepner M, Sciuccati G, et al: Prothrombotic abnormalities in children with venous thromboembolism, *J Pediatr Hematol Oncol* 22:66-72, 2000.

Chalmers EA: Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children, *Thromb Res* 118:3-12, 2006.

Chan AK, Deveber G, Monagle P, et al: Venous thrombosis in children, *J Thromb Haemost* 1:1443-1455, 2003.

Chatterjee S, Chakraburty A, Weinberg I, et al: Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, majority bleeding, and intracranial hemorrhage a meta-analysis, *JAMA* 311:2414-2421, 2014.

Douma RA, Mos ICM, Erkens PMG, et al: Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism, *Ann Intern Med* 154:709-718, 2011.

Goldenberg NA, Bernard TJ: Venous thromboembolism in children, *Hematol Oncol Clin North Am* 24:151-166, 2010.

Goldenberg NA, Knapp-Clevenger R, Durham JD, et al: A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of post thrombotic syndrome in children, *Blood* 110:45-53, 2007.

Goldhaber SZ, Bounameaux H: Pulmonary embolism and deep vein thrombosis, *Lancet* 379:1835-1844, 2012.

Hochhegger B, Ley-Zaporo zhan J, Marchiori E, et al: Magnetic resonance imaging findings in acute pulmonary embolism, *Br J Radiol* 84:282-287, 2011.

Holzer R, Peart I, Ciotti G, et al: Successful treatment with rTPA, *Pediatr Cardiol* 23:548-552, 2002.

Hull RD: Diagnosing pulmonary embolism with improved certainty and simplicity, *JAMA* 295:213-215, 2006.

Johnson AS, Bolte RG: Pulmonary embolism in the pediatric patient, *Pediatr Emerg Care* 20:555-560, 2004.

Kyrle PA, Eichinger S: New diagnostic strategies for pulmonary embolism, *Lancet* 371:1312-1314, 2008.

Lapner ST, Kearon C: Diagnosis and management of pulmonary embolism, *BMJ* 346:f757, 2013.

Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PMG, et al: Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis, *Ann Intern Med* 155:448-460, 2011.

Manco-Johnson MJ, Nuss R, Hays T, et al: Combined thrombolytic and anticoagulant therapy for venous thrombosis in children, *J Pediatr* 136:446-453, 2000.

Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al: Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism, *N Engl J Med* 370:1402-1410, 2014.

Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al: Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry, *Pediatr Res* 47:763-766, 2000.

Nowak-Gottl U, Bidlingmaier C, et al: Pharmacokinetics, efficacy, and safety of LMWHs in venous thrombosis and stroke in neonates, infants and children, *Br J Pharmacol* 153:1120-1127, 2008.

Nowak-Gottl U, Janssen V, Manner D, et al: Venous Thromboembolism in neonates and children–update 2013, *Thromb Res* 131:S39-S41, 2013.

Paes BA, Nagel K, Sunak I, et al: Neonatal and infant pulmonary thromboembolism: a literature review, *Blood Coagul Fibrinolysis* 23:653-662, 2012.

Parker RI: Thrombosis in the pediatric population, *Crit Care Med* 38:S71-S75, 2010.

Patocka C, Nemeth J: Pulmonary embolism in pediatrics, *J Emerg Med* 42:105-116, 2012.

Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al: Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism, *N Engl J Med* 352:1760-1768, 2005.

Raffini L, Huang YS, Witmer C, et al: Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007, *Pediatrics* 124:1001-1008, 2009.

Stein P, Kayali F, Olson R: Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey, *J Pediatr* 145:563-565, 2004.

Stein PD, Fowler SE, Goodman LR: Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism, *N Engl J Med* 354:2317-2326, 2006.

Tapson VF: Acute pulmonary embolism, *N Engl J Med* 358:1037-1052, 2008.

The EINSTEIN-PE Investigators: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism, *N Engl J Med* 366:1287-1296, 2012.

Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al: Christopher Study Investigators: Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography, *JAMA* 295:172-179, 2006.

Wong KS, Lin TY, Huang YC, et al: Clinical and radiographic spectrum of septic pulmonary embolism, *Arch Dis Child* 87:312-315, 2002.

Young G, Albisetti M, Bonduel M, et al: Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies, *Circulation* 118:1373-1382, 2008.

Zöller B, Li X, Sundquist J, et al: Risk of PE in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden, *Lancet* 379:244-249, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 407-2 **A,** Reconstrucción volumétrica de la TC helicoidal con contraste en la que se ve una gran fístula arteriovenosa en el lóbulo superior izquierdo (língula). **B,** Reconstrucción volumétrica de la TC helicoidal con contraste en la que se ve una fístula arteriovenosa en el lóbulo superior derecho. *(De Grzela K, Krenke K, Kulus M: Pulmonary arteriovenous malformations: clinical and radiological presentation.* J Pediatr *158:856, 2011, figs. 1 y 2, pág. 856.)*

puede ser insuficiente para alcanzar las vías respiratorias proximales. Por ello, el paciente puede no presentar hemoptisis. El diagnóstico de hemorragia pulmonar generalmente se realiza demostrando la existencia de sangre o hemosiderina en el pulmón. En las 48-72 h siguientes a un episodio de hemorragia los macrófagos alveolares convierten el hierro de los eritrocitos en hemosiderina. Se puede tardar semanas en eliminar completamente estos macrófagos cargados de hemosiderina de los espacios alveolares. Este hecho puede permitir la diferenciación entre la hemorragia aguda y crónica. La hemorragia con frecuencia se sigue de la llegada de neutrófilos y otros mediadores proinflamatorios. Con la hemorragia repetida o crónica, la fibrosis pulmonar puede convertirse en un hallazgo anatomopatológico destacado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gravedad de las manifestaciones de los pacientes que tienen hemoptisis y hemorragia pulmonar es muy variable. Los niños mayores y los adultos jóvenes con una hemorragia focal pueden referir sensación de calor o de «burbujeo» en la pared torácica. Esto puede ayudar ocasionalmente al médico a localizar la región afectada. La pérdida rápida de grandes volúmenes de sangre se manifiesta con síntomas de cianosis, dificultad respiratoria y shock. La hemorragia subclínica crónica puede manifestarse con anemia, astenia, disnea o alteración de la tolerancia al ejercicio. Con menos frecuencia los pacientes consultan inicialmente con infiltrados persistentes en la radiografía de tórax o con síntomas de enfermedad crónica, como retraso del crecimiento.

Las malformaciones arteriovenosas pulmonares se pueden manifestar con hemoptisis, hemotórax, una masa redonda localizada en la radiografía de tórax o la TC, acropaquias, cianosis o fenómenos embólicos.

HALLAZGOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

En los pacientes con sospecha de hemorragia debería realizarse un estudio de laboratorio con hemograma completo y pruebas de coagulación. El hemograma completo puede mostrar anemia macrocítica e hipocrómica, aunque puede ser normal en las fases tempranas de un episodio hemorrágico agudo. Si los depósitos de hierro son suficientes, puede haber reticulocitosis. Otros hallazgos de laboratorio dependen en gran medida del diagnóstico subyacente. Un análisis de orina puede mostrar signos de nefritis en pacientes con síndrome pulmonar-renal comórbido. El hallazgo clásico que define la hemorragia pulmonar es la presencia de **macrófagos cargados de hemosiderina** en las secreciones pulmonares, que se pueden detectar mediante el análisis del esputo con tinción de azul de Prusia cuando el paciente logra expectorar esputo procedente de las vías respiratorias inferiores. En niños pequeños, y en pacientes debilitados o con deterioro del neurodesarrollo que no pueden

Figura 407-3 Aspecto radiográfico de la hemorragia pulmonar idiopática aguda del lactante. *(De Brown CM, Redd SC, Damon SA; Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Acute idiopathic pulmonary hemorrhage among infants: recommendations from the Working Group for Investigation and Surveillance,* MMWR Recomm Rep *53:1-12, 2004.)*

expectorar adecuadamente, el esputo inducido puede ofrecer una muestra aceptable; en caso contrario, puede ser necesaria una broncoscopia flexible con **lavado broncoalveolar** para obtener muestras.

Las radiografías de tórax pueden mostrar densidades algodonosas bilaterales, como en la hemorragia pulmonar idiopática aguda del lactante (fig. 407-3), o la consolidación parcheada que se ve en la hemosiderosis pulmonar idiopática (fig. 407-4). Puede considerarse que los infiltrados alveolares en la radiografía de tórax son un signo de hemorragia reciente, pero la ausencia de dichos infiltrados no descarta una hemorragia pulmonar. Los infiltrados, cuando existen, son con frecuencia simétricos y difusos y pueden estar situados sobre todo en las regiones perihiliares y los lóbulos inferiores. A menudo no hay alteraciones en los ángulos costofrénicos y los vértices pulmonares. La TC puede estar indicada para valorar las enfermedades subyacentes.

La biopsia pulmonar raramente es necesaria a menos que la hemorragia sea crónica o no se pueda averiguar la etiología con otras técnicas. Las pruebas de funcionamiento pulmonar, incluida la determinación del intercambio gaseoso, son importantes para valorar la gravedad del defecto ventilatorio. En niños mayores la espirometría puede mostrar signos de enfermedad predominantemente obstructiva en el período agudo. La enfermedad restrictiva secundaria a la fibrosis se ve habitualmente en la fase más crónica. Las mediciones de la capacidad de difusión del monóxido de carbono por lo general están elevadas cuando hay

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

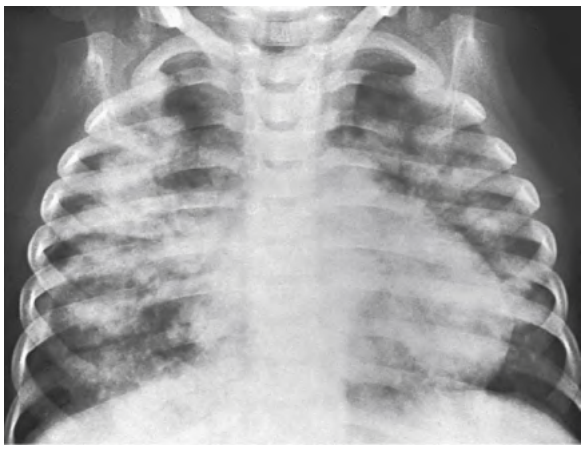

Figura 407-4 **Hemorragia pulmonar difusa diagnosticada como secundaria a hemosiderosis pulmonar idiopática en un niño de 3 años.** La radiografía frontal muestra un infiltrado bilateral del espacio aéreo parcheado. El lavado traqueal contenía una gran cantidad de macrófagos llenos de hemosiderina. Diez días después la mayor parte de los cambios consolidativos pulmonares habían desaparecido. La anemia del paciente se trató con éxito con una transfusión sanguínea. *(De Slovis T, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, 11.ª ed., Filadelfia, 2008, Mosby/Elsevier; cortesía de Bertram Girdany, MD, Pittsburgh, PA.)*

hemorragia pulmonar debido a la elevada afinidad de la hemoglobina intraalveolar por el monóxido de carbono.

TRATAMIENTO

Cuando hay hemorragia masiva es necesaria la reposición de líquidos y la transfusión de hemoderivados. El mantenimiento de una ventilación y una función circulatoria adecuadas es crucial. Puede utilizarse la broncoscopia rígida para localizar la hemorragia y extraer desechos, aunque la hemorragia activa puede empeorar por la manipulación de la vía respiratoria. Puede ser necesaria la broncoscopia flexible con lavado broncoalveolar para el diagnóstico. De forma ideal el tratamiento se debe dirigir al proceso patológico específico responsable de la hemorragia. Cuando se conoce la existencia de bronquiectasias y puede localizarse la arteria dañada, la embolización de la arteria bronquial es con frecuencia el tratamiento de elección. Si la embolización falla puede ser necesaria la lobulectomía total o parcial. La embolización es el tratamiento de elección inicial de las malformaciones arteriovenosas. Cuando hay hemorragia difusa los corticoides y otros fármacos inmunodepresores son útiles. El pronóstico depende en gran medida de la enfermedad subyacente y la cronicidad de la hemorragia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **408**

Atelectasia

Ranna A. Rozenfeld

La atelectasia es la expansión incompleta o el colapso total de tejidos rellenos de aire, y se debe a la obstrucción de la entrada de aire en los sacos alveolares. La atelectasia pulmonar segmentaria, lobular o completa se asocia a la absorción del aire contenido en los alveolos, que ya no están ventilados.

FISIOPATOLOGÍA

Las causas de la atelectasia se pueden dividir en 5 grupos (tabla 408-1). La infección por el virus respiratorio sincitial (v. cap. 260) y otras infecciones víricas, incluyendo las producidas por los virus gripales, en niños pequeños pueden provocar múltiples áreas de atelectasia. Los tapones de moco son un factor frecuente que predispone a la atelectasia. El colapso masivo de uno o de ambos pulmones suele ser una complicación posquirúrgica, aunque también se puede deber a otras causas, como traumatismos, asma, neumonía, neumotórax a tensión (v. cap. 411), aspiración de material extraño (v. caps. 387 y 397) y parálisis, o tras la extubación. La atelectasia masiva suele producirse por una combinación de factores como inmovilización o menor utilización del diafragma y los músculos respiratorios, obstrucción del árbol bronquial y abolición del reflejo tusígeno.

Tabla 408-1 Causas anatómicas de la atelectasia

CAUSA	EJEMPLOS CLÍNICOS
Compresión externa del parénquima pulmonar	Derrame pleural, neumotórax, tumores intratorácicos, hernia diafragmática
Obstrucción endobronquial que obstruye por completo la entrada de aire	Ganglio linfático aumentado de tamaño, tumor, cardiomegalia, cuerpo extraño, tapón de moco, broncolitiasis
Obstrucción intraluminal de un bronquio	Cuerpo extraño, tejido granulomatoso, tumor, secreciones (incluidos tapones de moco), bronquiectasias, absceso pulmonar, asma, bronquitis crónica, laringotraqueobronquitis aguda, bronquitis plástica
Obstrucción intrabronquiolar	Bronquiolitis, neumonitis intersticial, asma
Deterioro respiratorio o parálisis	Alteraciones neuromusculares, deformidades óseas, yesos y vendajes quirúrgicos muy restrictivos, movimiento defectuoso del diafragma, o restricción del esfuerzo respiratorio

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas varían dependiendo de la causa y de la extensión de las atelectasias. Una zona pequeña probablemente sea asintomática. Cuando se produce una atelectasia en una zona amplia del pulmón previamente normal, sobre todo si lo hace de forma súbita, aparece disnea con respiraciones rápidas y superficiales, taquicardia, tos y, con frecuencia, cianosis. Si se elimina la obstrucción estos síntomas desaparecerán con rapidez. Aunque antes se creía que las atelectasias por sí solas pueden causar fiebre, no se ha demostrado ninguna asociación entre atelectasia y fiebre. La exploración física pone de manifiesto disminución de la amplitud de los movimientos torácicos, disminución de la intensidad de los sonidos respiratorios y presencia de crepitantes gruesos. Los sonidos respiratorios estarán atenuados o faltarán por completo en las áreas de atelectasia extensa.

Las atelectasias pulmonares masivas suelen causar disnea, cianosis y taquicardia. El niño afectado estará muy ansioso y, si es suficientemente mayor, referirá dolor torácico. El tórax está aplanado en el lado afectado, donde también hay disminución de la amplitud de los movimientos respiratorios, matidez a la percusión y sonidos respiratorios débiles o ausentes. La atelectasia postoperatoria habitualmente se manifiesta en las 24 horas siguientes a la operación, aunque puede tardar varios días en aparecer.

La atelectasia lobular aguda es frecuente en los pacientes tratados en la unidad de cuidados intensivos. Si no se detecta puede alterar el intercambio gaseoso y producir una infección secundaria, con la consiguiente fibrosis pulmonar. Inicialmente la hipoxemia se debe a desequilibrio entre la ventilación y la perfusión. A diferencia de la atelectasia de los pacientes adultos, en los que están afectados principalmente los lóbulos inferiores y sobre todo el lóbulo inferior izquierdo, en el 90% de los niños se afectan los lóbulos superiores, y en el 63% de los casos se trata del derecho. También se describe una elevada incidencia de atelectasia del lóbulo superior, sobre todo derecho, en los pacientes con atelectasia a los que se trata en unidades de cuidados intensivos neonatales. Esta elevada

booksmedicos.org

Bibliografía

Bartyik K, Bede O, Tiszlavicz L, et al: Pulmonary capillary haemangiomatosis in children and adolescents: report of a new case and a review of the literature, *Eur J Pediatr* 163:731-737, 2004.

Brown CM, Redd SC, Damon SA, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Acute idiopathic pulmonary hemorrhage among infants: Recommendations from the Working Group for Investigation and Surveillance, *MMWR Recomm Rep* 53:1-12, 2004.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Investigation of acute idiopathic pulmonary hemorrhage among infants—Massachusetts, December 2002-June 2003, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53:817-820, 2004.

Coss-Bu JA, Sachdeva RC, Bricker JT, et al: Hemoptysis: a 10-year retrospective study, *Pediatrics* 100:E7, 1997.

Cottin V, Chinet T, Lavolé A, et al: Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a series of 126 patients, *Medicine (Baltimore)* 86:1-17, 2007.

Godfrey S: Pulmonary hemorrhage/hemoptysis in children, *Pediatr Pulmonol* 37:476-484, 2004.

Grzela K, Krenke K, Kulus M: Pulmonary arteriovenous malformations: clinical and radiological presentation, *J Pediatr* 158:856, 2011.

Ryu JS, Song ES, Lee KH, et al: Natural history and therapeutic implications of patients with catamenial hemoptysis, *Respir Med* 101:1022-1036, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

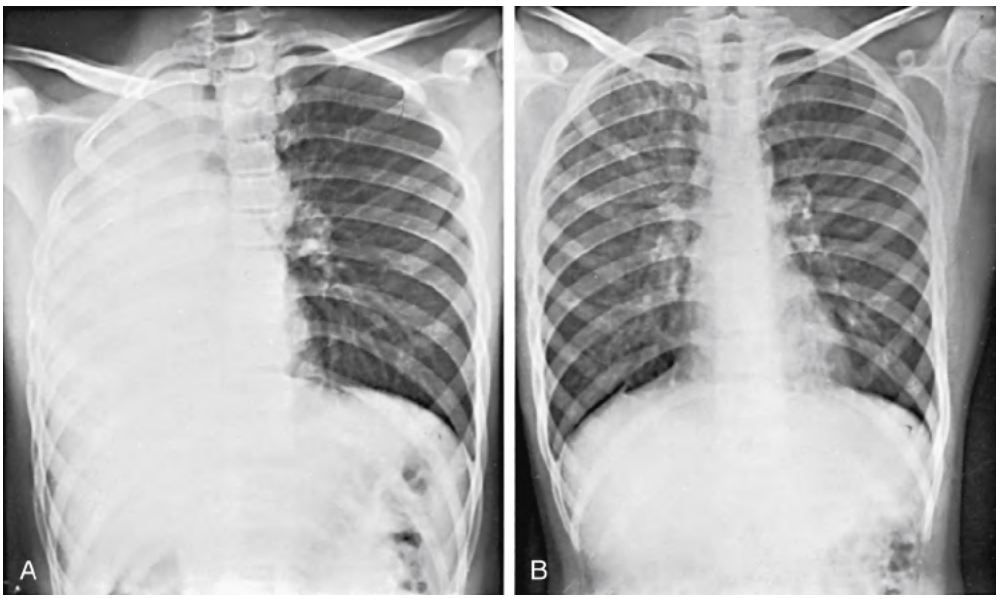

Figura 408-1 **A,** Atelectasia masiva del pulmón derecho. El paciente tiene asma. El corazón y otras estructuras mediastínicas se desplazan hacia la derecha durante la fase de atelectasia. **B,** Estudio comparativo después de la aireación posterior a la extracción broncoscópica de un tapón de moco del bronquio principal derecho.

incidencia puede deberse al desplazamiento del tubo endotraqueal hacia el bronquio principal derecho, donde produce obstrucción o inflamación del bronquio del lóbulo superior derecho.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de atelectasia se puede hacer con una radiografía de tórax. Los hallazgos típicos son pérdida de volumen y desplazamiento de las cisuras. Las manifestaciones típicas son opacidad con aspecto de masa y atelectasia en una localización poco frecuente. La atelectasia lobular se puede asociar a neumotórax.

En niños asmáticos la radiografía de tórax muestra una alteración en el 44% de los casos, en comparación con una frecuencia del 75% en la tomografía computarizada de alta resolución. Los niños con asma y atelectasias tienen mayor incidencia de síndrome del lóbulo medio derecho, agudizaciones del asma, neumonía e infecciones de las vías respiratorias superiores.

Tras la aspiración de un cuerpo extraño la atelectasia es uno de los hallazgos radiológicos más frecuentes. La localización de la atelectasia habitualmente indica la localización del cuerpo extraño (v. cap. 377.1). La atelectasia es más frecuente cuando el diagnóstico de aspiración del cuerpo extraño se retrasa más de 2 semanas.

La exploración broncoscópica muestra colapso del bronquio principal cuando la obstrucción se localiza en la unión traqueobronquial, y también puede poner de manifiesto la naturaleza de dicha obstrucción.

La atelectasia pulmonar masiva se diagnostica en la radiografía de tórax. Los hallazgos típicos son elevación del diafragma, estrechamiento de los espacios intercostales y desplazamiento de las estructuras del mediastino y del corazón hacia el lado afectado (fig. 408-1).

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la causa de la atelectasia. Si se debe a derrame o neumotórax, se tiene que eliminar primero la compresión externa. Con frecuencia los esfuerzos enérgicos para toser, la respiración profunda y la percusión facilitarán la expansión. La aspiración con una sonda traqueal estéril puede facilitar la extracción de los tapones de moco. La presión continua positiva en la vía respiratoria puede mejorar la atelectasia.

La exploración broncoscópica se debe hacer de inmediato cuando la atelectasia se deba a un cuerpo extraño o a otra causa de obstrucción bronquial que se pueda eliminar. Cuando la atelectasia sea bilateral la aspiración broncoscópica también se deberá realizar de inmediato. Asimismo está indicada cuando una zona aislada de atelectasia persiste durante varias semanas. Si no se identifica una base anatómica ni se puede obtener material mediante aspiración, se deberá introducir una pequeña cantidad de suero salino y se volverá a aspirar, con el fin de recuperar secreciones bronquiales para cultivo y posiblemente para análisis citológico. Los cambios frecuentes de postura, la respiración profunda y la fisioterapia respiratoria pueden ser útiles. La ventilación con percusión intrapulmonar es una técnica de fisioterapia respiratoria segura y eficaz. La oxigenoterapia estará indicada cuando aparezca disnea o desaturación. La respiración con presión positiva intermitente y la espirometría incentivada están recomendadas cuando la atelectasia no mejora tras la fisioterapia respiratoria.

En algunas enfermedades, como el asma, la administración de broncodilatadores y corticoides puede acelerar la desaparición de la atelectasia. Se ha utilizado, como indicación no contemplada en la ficha técnica, desoxirribonucleasa recombinante humana, cuyo uso sólo está aprobado en la fibrosis quística, en pacientes sin fibrosis quística que sufren atelectasia persistente. Este producto reduce la viscosidad de los residuos intrabronquiales purulentos. En los pacientes con asma aguda grave se produce con frecuencia taponamiento difuso de las vías respiratorias por secreciones espesas y viscosas, con las consiguientes atelectasias, que suelen ser refractarias al tratamiento habitual. La desoxirribonucleasa recombinante humana se ha empleado en forma nebulizada en pacientes con asma aguda no intubados y por vía intratraqueal para las atelectasias de asmáticos intubados, con resolución de atelectasias que no respondían a los tratamientos convencionales del asma. La desoxirribonucleasa recombinante humana también se utiliza en lactantes ventilados y en niños con atelectasia no producida por asma.

La solución salina hipertónica incrementa la depuración mucociliar en pacientes con asma, bronquiectasias y fibrosis quística, y en lactantes con bronquiolitis aguda. Se administra mediante nebulización con máscara facial o tubo endotraqueal. Se puede administrar sola o combinada con un broncodilatador. Este tratamiento se utiliza en los medios ambulatorio e intrahospitalario, así como en las unidades de cuidados intensivos neonatales y pediátricas, para facilitar la limpieza de las vías respiratorias.

En el capítulo 403 se comentan las atelectasias lobulares de la fibrosis quística.

Pueden producirse atelectasias en pacientes con trastornos neuromusculares, que suelen tener tos ineficaz y dificultad para eliminar las secreciones respiratorias, lo que produce neumonía y atelectasia. Existen varios dispositivos y tratamientos para ayudar a estos pacientes, como la respiración con presión positiva intermitente, el insuflador-exuflador

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 408-2	Efectos beneficiosos de las técnicas de limpieza de las vías respiratorias en enfermedades infantiles
EFECTO BENEFICIOSO CLARO Y DEMOSTRADO	
Fibrosis quística	
PROBABLE EFECTO BENEFICIOSO	
Enfermedad neuromuscular	
Parálisis cerebral	
Atelectasia en niños sometidos a ventilación mecánica	
POSIBLE EFECTO BENEFICIOSO	
Prevención de la atelectasia postextubación en neonatos	
EFECTO BENEFICIOSO MÍNIMO O AUSENTE	
Asma aguda	
Bronquiolitis	
Enfermedad de las membranas hialinas	
Insuficiencia respiratoria sin atelectasia	
Prevención de la atelectasia inmediatamente después de la cirugía	

De Schechter MS: Airway clearance applications in infants and children, Resp Care *52:1382-1390, 2007.*

mecánico y la ventilación no invasora con presión positiva binivel a través de una máscara nasal o facial. Los pacientes con un trastorno neuromuscular intervenidos quirúrgicamente tienen un riesgo elevado de tener atelectasia postoperatoria y posteriormente una neumonía. Las atelectasias migratorias del recién nacido, una forma de presentación especial, pueden ser secundarias a un trastorno neuromuscular.

Se ha descrito una asociación entre la aparición de atelectasia lobular y la necesidad de ventilación mecánica. Aunque la atelectasia lobular es una causa poco frecuente de morbilidad a largo plazo, su aparición puede obligar a prolongar la ventilación mecánica o a reintubar al paciente. En pacientes ventilados suele estar indicada la presión positiva al final de la espiración o la presión continua positiva en la vía respiratoria.

Las terapias para la limpieza de la vía respiratoria que se utilizan en adultos con frecuencia se recomiendan y utilizan en poblaciones infantiles. Sin embargo, debido a las diferencias de la fisiología y la anatomía respiratorias entre niños y adultos, las tácticas aplicables a una población pueden no ser adecuadas en la otra. La atelectasia por fibrosis quística es la única entidad infantil que se beneficia claramente de la terapia de limpieza de las vías respiratorias, aunque también es probable que se beneficie de dicho tratamiento la atelectasia debida a enfermedad neuromuscular, parálisis cerebral o ventilación mecánica (tabla 408-2). Hasta la fecha no se ha demostrado que sea superior ninguna técnica de limpieza de la vía respiratoria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **409**

Tumores pulmonares

Susanna A. McColley

ETIOLOGÍA

Los tumores primarios de pulmón son infrecuentes en niños y adolescentes. Actualmente no es posible estimar con exactitud su frecuencia porque la literatura médica está formada por descripciones de casos aislados y series de casos. Una elevada incidencia de «seudotumores inflamatorios» introduce aún más confusión en las estadísticas. Los **adenomas bronquiales (entre ellos el carcinoide bronquial, el carcinoma adenoideo quístico y los carcinomas mucoepidermoides)** son los tumores primarios más frecuentes; los tumores carcinoides bronquiales representan aproximadamente el 80%. Los carcinoides son neoplasias malignas de bajo grado; el síndrome carcinoide es infrecuente en niños. Las lesiones metastásicas son la forma más habitual de tumor maligno pulmonar en niños; los tumores primarios más frecuentes son el tumor de Wilms, el osteosarcoma y el hepatoblastoma (v. parte XXII: «Cáncer y tumores benignos»). El adenocarcinoma y los carcinomas indiferenciados son los tipos de carcinoma pulmonar primario más frecuentes, mientras que los blastomas pulmonares son menos comunes y se suelen asociar a una neumopatía quística. La afectación mediastínica por un linfoma es más frecuente que las neoplasias pulmonares primarias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVALUACIÓN

Los tumores pulmonares pueden causar fiebre, hemoptisis, sibilancias, tos, derrame pleural, dolor torácico, disnea y neumonía o atelectasia recurrente o persistente. En los tumores bronquiales pueden producirse sibilancias localizadas y sibilancias que no responden a broncodilatadores. Los tumores pueden sospecharse en la radiografía simple de tórax; la TC es necesaria para la definición anatómica precisa (fig. 409-1). Dependiendo del tamaño y la localización del tumor, las pruebas funcionales respiratorias pueden ser normales o mostrar un patrón obstructivo, restrictivo o mixto; igual que en la exploración física, no hay respuesta a los broncodilatadores. Los tumores bronquiales se diagnostican ocasionalmente durante la fibrobroncoscopia realizada por infiltrados pulmonares persistentes o recurrentes o por hemoptisis.

Los pacientes con síntomas o hallazgos radiológicos o analíticos indicativos de tumor pulmonar maligno deben ser valorados con cuidado para detectar un tumor en otra localización antes de realizar la extirpación quirúrgica de la lesión pulmonar. Las lesiones primarias aisladas y las metástasis aisladas descubiertas mucho después de la resección del tumor primario se deben extirpar quirúrgicamente. El pronóstico depende del tipo de tumor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

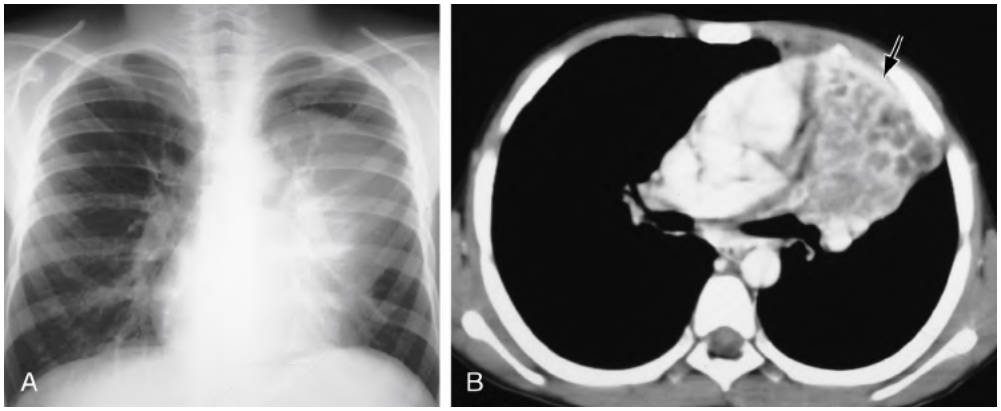

Figura 409-1 Carcinoma mucoepidermoide endobronquial en un niño de 10 años que presentaba tos y fiebre. **A,** La radiografía de tórax muestra una masa en el lóbulo superior izquierdo, hiperinsuflación del lóbulo inferior izquierdo y prominencia del hilio izquierdo. **B,** La TC muestra obstrucción completa del bronquio del lóbulo superior izquierdo por una masa de atenuación baja que se extiende hasta el bronquio principal izquierdo. *(De Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *11.ª ed., vol. 1, Filadelfia, 2008, Mosby.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Abu-Hasan MN, Chesrown SE, Jantz MA: Successful Use of Bronchoscopic Lung Insufflation to Treat Left Lung Atelectasis, *Pediatr Pulmonol* 48:306-309, 2013.

Altunhan H, Annagür A, Pekcan S, et al: Comparing the efficacy of nebulizer recombinant human DNase and hypertonic saline as monotherapy and combined treatment in the treatment of persistent atelectasis in mechanically ventilated newborns, *Pediatr Int* 54:131-136, 2012.

Eisenhuber E, Schaefer-Prokop CM, Prosch H, et al: Bedside chest radiography, *Respir Care* 57:427-443, 2012.

Finder JD: Airway clearance modalities in neuromuscular disease, *Paediatr Respir Rev* 11:31-34, 2010.

Gang W, Zhengxia P, Hongbo L, et al: Diagnosis and treatment of tracheobronchial foreign bodies in 1024 children, *J Pediatr Surg* 47:2004-2010, 2012.

Hong WS, Im SA, Kim HL, et al: CT evaluation of airway foreign bodies in children: emphasis on the delayed diagnosis and differentiation from airway mucus plugs, *Jpn J Radiol* 31:31-38, 2013.

Maggi JC, Nussbaum E, Babbitt C, et al: Pediatric fiberoptic bronchoscopy as adjunctive therapy in acute asthma with respiratory failure, *Pediatr Pulmonol* 47:1180-1184, 2012.

Mavros MN, Velmahos GC, Falagas ME: Atelectasis as a cause of postoperative fever. Where is the clinical evidence? *Chest* 140:418-424, 2011.

Riethmueller J, Kumpf M, Borth-Bruhns T, et al: Clinical and in vitro effect of dornase alfa in mechanically ventilated pediatric non-cystic fibrosis patients with atelectasis, *Cell Physiol Biochem* 23:205-210, 2009.

Wagener JS, Kupfer O: Dornase alfa (Pulmozyme), *Curr Opin Pulm Med* 18:609-614, 2012.

Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, et al. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants, Cochrane Database Syst Rev (4):CD006458, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Epstein DM, Aronchick JM: Lung cancer in childhood, *Med Pediatr Oncol* 17:510-513, 1989.

Hancock BJ, Di Lorenzo M, Youssef S, et al: Childhood primary pulmonary neoplasms, *J Pediatr Surg* 28:1133-1136, 1993.

Kaplan KA, Beierle EA, Faro A, et al: Recurrent pneumonia in children: a case report and approach to diagnosis, *Clin Pediatr (Phila)* 45:15-22, 2006.

McCahon E: Lung tumours in children, *Paediatr Respir Rev* 7:191-196, 2006.

Roviaro GC, Varoli F, Zannini P, et al: Lung cancer in the young, *Chest* 87:456-459, 1985.

Thomas R, Christopher DJ, Balamugesh T, et al: Clinico-pathologic study of pulmonary carcinoid tumours: a retrospective analysis and review of the literature, *Respir Med* 102:1611-1614, 2008.

Tian DL, Liu HX, Zhang L, et al: Surgery for young patients with lung cancer, *Lung Cancer* 42:215-220, 2003.

booksmedicos.org

Capítulo 410

Pleuritis, derrame pleural y empiema

Glenna B. Winnie y Steven V. Lossef

La **pleuritis** es la inflamación de la pleura; se puede acompañar de derrame. La causa más frecuente de derrame pleural en niños es la neumonía bacteriana (v. cap. 400); la insuficiencia cardíaca (v. cap. 442), diversas enfermedades reumáticas y neoplasias malignas intratorácicas metastásicas son las siguientes causas más frecuentes. Otras enfermedades causan los demás casos; entre ellas están la tuberculosis (v. cap. 215), el lupus eritematoso (v. cap. 158), la neumonitis por aspiración (v. cap. 397), la uremia, la pancreatitis, el absceso subfrénico y la artritis reumatoide. Están afectados por igual niños y niñas.

Los procesos inflamatorios pleurales se suelen clasificar en tres tipos: seca o plástica, serofibrinosa o serosanguinolenta, y pleuritis purulenta o empiema.

410.1 Pleuritis seca o plástica (derrame pleural)

Glenna B. Winnie y Steven V. Lossef

ETIOLOGÍA

La pleuritis plástica puede asociarse a una infección pulmonar bacteriana o vírica aguda o puede producirse en el curso de una infección aguda de las vías respiratorias altas. Este cuadro también se puede asociar a tuberculosis y enfermedades del tejido conjuntivo, como la fiebre reumática.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Este proceso se suele limitar a la pleura visceral y en él aparecen pequeñas cantidades de líquido seroso amarillento y adherencias entre las superficies pleurales. En la tuberculosis se producen adherencias con gran rapidez y la pleura suele estar engrosada. En algunos casos el depósito de fibrina y las adherencias son tan graves que causan un fibrotórax, que reduce mucho la amplitud de los movimientos del pulmón.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos suelen quedar ocultos por la enfermedad primaria. El síntoma principal es el dolor, que empeora con las respiraciones profundas, la tos y el esfuerzo. El dolor pleurítico se describe a veces como sordo y no suele modificarse con la respiración; habitualmente se localiza en la pared torácica y se puede referir en la espalda o el hombro. El dolor al respirar es responsable del quejido que emite el paciente y de defensa frente a las respiraciones, y el niño con frecuencia está tumbado sobre el lado afectado en un intento de reducir la amplitud de los movimientos respiratorios. En las fases tempranas de la enfermedad se puede escuchar un roce inspiratorio y espiratorio rudo y coriáceo, pero suele desaparecer con rapidez. Si la capa de exudado es gruesa se produce matidez a la percusión y disminución de los sonidos respiratorios. La pleuritis puede ser asintomática. La pleuritis crónica en ocasiones se asocia a enfermedades como atelectasia, absceso pulmonar, enfermedades del tejido conjuntivo y tuberculosis.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

La pleuritis plástica puede detectarse en las radiografías como una opacidad difusa en la superficie pleural o como una sombra densa y bien delimitada (figs. 410-1 y 410-2). Esta última imagen puede ser indistinguible de un derrame pleural de escaso volumen. La radiografía de tórax puede ser normal, pero la ecografía y la TC son positivas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La pleuritis plástica se debe distinguir de otras enfermedades, como la pleurodinia epidémica, los traumatismos de la pared costal (fracturas costales), las lesiones de los ganglios de la raíz dorsal, los tumores de la médula espinal, el herpes zóster, las enfermedades de la vesícula biliar y la triquinosis. Aunque no haya datos indicativos de la presencia de líquido pleural en la exploración física ni la radiología, una punción pleural con guía de TC o ecográfica en los casos sospechosos permite recuperar una pequeña cantidad de exudado, que se puede cultivar y puede indicar la causa bacteriana subyacente en pacientes con neumonía aguda. En los pacientes con neumonía y pleuritis siempre se debe descartar una tuberculosis.

TRATAMIENTO

El tratamiento es el de la enfermedad de base. Cuando hay una neumonía no está indicada la inmovilización del tórax con un yeso adhesivo ni el tratamiento con fármacos que pueden suprimir el reflejo tusígeno. Si el paciente no padece una neumonía, o si está controlada con el tratamiento, se puede aliviar el dolor inmovilizando el tórax con cinchas para limitar su expansión. También puede ser útil la analgesia con antiinflamatorios no esteroideos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

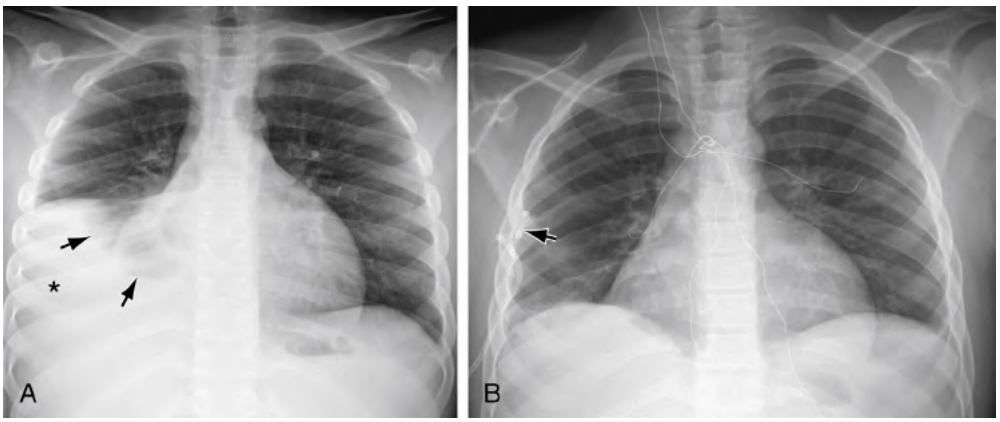

Figura 410-1 **A,** Derrame pleural derecho *(asterisco)* por lupus eritematoso en un niño de 12 años. Obsérvese la compresión de los lóbulos medio e inferior del pulmón derecho *(flechas)*. **B,** Se evacuó el derrame y el pulmón derecho se reexpandió por completo después de la inserción de un tubo de tórax de punta curva y flexible *(pigtail) (flecha)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

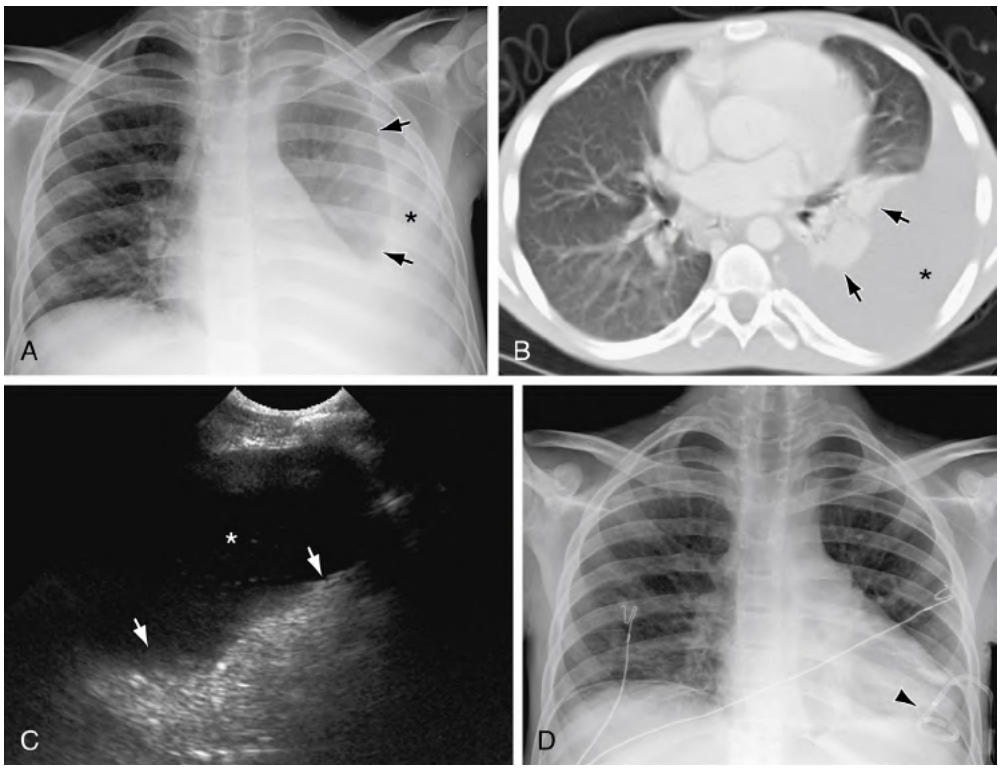

Figura 410-2 Derrame pleural izquierdo en un adolescente con SIDA e infección por *Mycobacterium avium intracellulare*. El derrame pleural *(asterisco)* se ve claramente en la radiografía de tórax **(A),** la TC **(B)** y la ecografía **(C)** del hemitórax izquierdo. Las *flechas* indican el pulmón izquierdo comprimido y atelectásico. **D,** Se insertó un tubo de tórax flexible y curvo *(punta de flecha),* lo que permitió la reexpansión del pulmón izquierdo.

410.2 Pleuritis serofibrinosa o serosanguinolenta (derrame pleural)

Glenna B. Winnie

ETIOLOGÍA

La pleuritis serofibrinosa se define por la presencia de un exudado fibrinoso en la superficie pleural y un derrame exudativo de líquido seroso en la cavidad pleural. Generalmente se asocia a infecciones pulmonares o a enfermedades inflamatorias del abdomen o del mediastino; en ocasiones se asocia a enfermedades del tejido conjuntivo, como lupus eritematoso, periarteritis y artritis reumatoide, y se puede ver en neoplasias primarias o metastásicas del pulmón, la pleura o el mediastino; los tumores suelen causar una pleuritis hemorrágica.

PATOGENIA

El líquido pleural se origina en los capilares de la pleura parietal y es absorbido del espacio pleural por los estomas pleurales y los vasos linfáticos de la pleura parietal. La velocidad de formación de líquido está regulada por la ley de Starling, según la cual el movimiento de líquido está determinado por el equilibrio de las presiones hidrostáticas y osmóticas del espacio pleural y del lecho capilar pulmonar y la permeabilidad de la membrana pleural. Normalmente sólo hay 4-12 ml de líquido en el espacio pleural, pero si la formación supera a la eliminación el líquido se acumula. La inflamación de la pleura aumenta la permeabilidad de su superficie, con una mayor formación de líquido rico en proteínas; también puede existir cierta obstrucción a la absorción por los vasos linfáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como la pleuritis serofibrinosa con frecuencia está precedida por una pleuritis de tipo plástico, los síntomas y signos iniciales pueden ser los de la pleuritis plástica. A medida que se acumula líquido puede desaparecer el dolor pleurítico. El paciente puede llegar a estar asintomático si el derrame es pequeño, o puede tener sólo síntomas y signos de la enfermedad de base. Las acumulaciones de líquido de mayor tamaño pueden causar tos, disnea, tiraje, taquipnea, ortopnea y cianosis.

Los hallazgos físicos dependen del volumen del derrame. La percusión puede ser mate o plana. Los ruidos respiratorios están ausentes o disminuidos y hay disminución del frémito táctil, el mediastino se aleja del lado afectado y, en ocasiones, hay repleción de los espacios intercostales. Si el líquido no está loculado, estos signos pueden cambiar con los cambios de postura del paciente. Cuando hay una neumonía extensa también se pueden auscultar crepitantes y roncus. Los roces pleurales se suelen detectar sólo en la fase plástica precoz o tardía. En los lactantes los signos físicos son menos evidentes, y se puede auscultar respiración bronquial en lugar de disminución de los ruidos respiratorios.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

La exploración radiológica muestra una densidad generalmente homogénea que borra la trama normal del pulmón subyacente. Los derrames pleurales pequeños pueden obliterar sólo los ángulos costofrénicos o cardiofrénicos, o ensanchar los tabiques interlobulares. Las radiografías se deben realizar con el paciente tanto en decúbito supino como en posición erguida para ver los desplazamientos del derrame con los cambios de postura; también puede ser útil la radiografía en decúbito lateral. La **ecografía** puede ser útil y puede guiar la toracocentesis si el derrame está tabicado. El estudio del líquido es fundamental para diferenciar los exudados de los trasudados y para determinar el tipo de exudado. En función del contexto clínico se envía el líquido pleural para cultivo bacteriano, micótico y micobacteriano, estudio antigénico, tinción de Gram y estudio bioquímico del líquido, que debe incluir proteínas, lactato deshidrogenasa y glucosa, amilasa, densidad específica, recuento celular total y diferencial, análisis citológico y pH. Se debe realizar un hemograma completo y un análisis de la bioquímica sérica; con frecuencia hay hipoalbuminemia. Los **exudados** generalmente tienen al menos una de las siguientes características: proteínas >3,0 g/dl, con relación proteínas en líquido pleural/plasma >0,5; concentración de lactato deshidrogenasa en líquido pleural >200 UI/l o relación lactato deshidrogenasa en líquido pleural/plasma >0,6. Aunque la acidosis sistémica reduce la utilidad de la medición del pH en el líquido pleural,

booksmedicos.org

Bibliografía

Chakrabarti B, Davies PD: Pleural tuberculosis, *Monaldi Arch Chest Dis* 65(1):26-33, 2006.

Kass SM, Williams PM, Reamy BV: Pleurisy, *Am Fam Physician* 75:1357-1364, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

un pH <7,20 es indicativo de exudado (v. cap. 400). La glucosa generalmente es <60 mg/dl en las neoplasias, la enfermedad reumatoidea y la tuberculosis; el hallazgo de muchos linfocitos pequeños y un pH <7,20 indica tuberculosis. El líquido de la pleuritis serofibrinosa es claro o ligeramente turbio y contiene relativamente pocos leucocitos y ocasionalmente algunos eritrocitos. La tinción de Gram puede mostrar bacterias ocasionalmente; sin embargo, la tinción de acidorresistencia raramente muestra bacilos tuberculosos.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe realizar una toracocentesis cuando se sepa o se sospeche que hay líquido pleural, salvo cuando el derrame sea pequeño y el paciente tenga una neumonía neumocócica lobular de aspecto clásico. La toracocentesis permite distinguir una pleuritis serofibrinosa, un empiema, un hidrotórax, un hemotórax y un quilotórax. Los exudados se asocian generalmente a un proceso infeccioso. En el hidrotórax la densidad del líquido es inferior a 1,015 y el análisis muestra algunas células mesoteliales sin leucocitos. El aspecto del líquido en el quilotórax y el hemotórax es específico, pero resulta imposible distinguir un derrame serofibrinoso de uno purulento sin realizar un estudio microscópico. En el examen citológico pueden identificarse células malignas. El derrame serofibrinoso se puede hacer purulento rápidamente.

COMPLICACIONES

Salvo que el derrame se vuelva purulento, suele desaparecer con relativa rapidez, sobre todo cuando se realiza un tratamiento adecuado de la neumonía bacteriana. Persiste más tiempo cuando el derrame se debe a tuberculosis o a una enfermedad del tejido conjuntivo, y puede reaparecer o persistir mucho tiempo si se debe a una neoplasia. Cuando se absorbe el derrame con frecuencia se forman adherencias entre las dos capas pleurales, pero casi nunca producen alteraciones funcionales. Puede producirse engrosamiento pleural, que en ocasiones se confunde con un pequeño derrame o con infiltrados pulmonares persistentes. Este engrosamiento pleural puede durar meses, pero el proceso suele desaparecer sin dejar lesiones residuales.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser el de la enfermedad de base. En caso de derrames grandes, el drenaje del líquido puede aumentar la comodidad del paciente. Cuando se realiza una toracocentesis diagnóstica se debe extraer la máxima cantidad de líquido posible con fines terapéuticos. En algunas ocasiones, la extracción de 1 litro o más de derrame pleural se puede asociar a edema pulmonar por reexpansión (v. cap. 396). Si la enfermedad de base se trata de forma adecuada no suelen ser necesarios drenajes posteriores, aunque si se acumula suficiente líquido como para causar dificultad respiratoria se deberán realizar toracocentesis repetidas o drenaje con un tubo de tórax. En los niños mayores con sospecha de derrame paraneumónico se considera necesaria la toracostomía con tubo cuando el derrame tenga un pH <7,20 o un nivel de glucosa <50 mg/dl. Si el derrame es claramente purulento, está indicado el drenaje con tubo con tratamiento trombolítico o, con menos frecuencia, cirugía toracoscópica asistida por vídeo (VATS). Los pacientes con un derrame pleural pueden necesitar analgésicos, sobre todo tras la toracocentesis o colocación del tubo de tórax. Los pacientes con una neumonía aguda pueden precisar oxígeno suplementario, además de antibioterapia específica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

410.3 Pleuritis purulenta o empiema

Glenna B. Winnie y Steven V. Lossef

ETIOLOGÍA

El empiema es una acumulación de pus en el espacio pleural. Se suele asociar a neumonía (v. cap. 400) causada por *Streptococcus pneumoniae* (v. cap. 182), aunque *Staphylococcus aureus* (v. cap. 181.1) es más frecuente en los países en vías de desarrollo y en Asia, así como en el empiema postraumático. La incidencia relativa de empiema por *Haemophilus influenzae* (v. cap. 194) ha disminuido tras la introducción de la vacuna contra *H. influenzae* de tipo b. Otras causas menos frecuentes son los estreptococos del grupo A, los microorganismos gramnegativos, la tuberculosis, los hongos y los tumores malignos. Esta enfermedad también se puede producir por rotura de un absceso pulmonar hacia el espacio pleural, contaminación secundaria a un traumatismo o a cirugía torácica o, raras veces, por una mediastinitis o por la extensión de un absceso intraabdominal.

EPIDEMIOLOGÍA

El empiema se encuentra con más frecuencia en lactantes y niños en edad preescolar. Su frecuencia está aumentando. Se produce en el 5-10% de los niños con neumonía bacteriana y en hasta el 86% de los niños con neumonía necrosante.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El empiema tiene tres fases: exudativa, fibrinopurulenta y organizativa. Durante la **fase exudativa** se forma un exudado fibrinoso en las superficies pleurales. En la **fase fibrinopurulenta** se forman tabiques fibrosos que producen loculación del líquido, con engrosamiento de la pleura parietal. Si el pus no se drena puede disecar la pleura hasta alcanzar el parénquima pulmonar, causando una fístula broncopleural y un pioneumotórax, o puede llegar a la cavidad abdominal. Algunas veces el pus diseca la pared torácica (empiema de necesidad). Durante la **fase organizativa** hay proliferación de fibroblastos; las bolsas de pus loculadas pueden convertirse en cavidades de absceso de pared gruesa, o el pulmón se puede atelectasiar y quedar rodeado por una cubierta gruesa e inelástica (corteza).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos iniciales son los de una neumonía bacteriana. En los niños tratados con antibióticos pueden transcurrir varios días entre la fase de neumonía clínica y la aparición del empiema. La mayor parte de los pacientes tienen fiebre, presentan aumento del trabajo de la respiración o pueden tener dificultad respiratoria, y con frecuencia parecen más graves. Los hallazgos físicos pueden ser idénticos a los descritos en la pleuritis serofibrinosa, y sólo la toracocentesis permite distinguir ambos procesos; esta técnica se debe realizar siempre que se sospeche un empiema.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Radiológicamente todos los derrames pleurales tienen una apariencia similar, pero la ausencia de desplazamiento del líquido con los cambios de postura indica la existencia de un empiema tabicado (figs. 410-3 a 410-5). La presencia de tabiques se puede confirmar con ecografía o TC. La toracocentesis debe servir para extraer la mayor cantidad posible de líquido, de forma que se pueda estudiar como se describe en el capítulo 410.2. El derrame es un empiema si existen bacterias en la tinción de Gram, el pH es <7,20 y existen >100.000 neutrófilos/μl (v. cap. 400). El aspecto del pus ocasionado por los distintos gérmenes no es típico y siempre se deben realizar cultivos del líquido. En el empiema neumocócico el cultivo es positivo en el 58% de los pacientes. En los pacientes con resultado negativo del cultivo para neumococo, la reacción en cadena de la polimerasa para el neumococo es muy útil para realizar el diagnóstico. Los hemocultivos pueden ser positivos, y tienen mayor rendimiento que el cultivo del líquido pleural. Se puede producir leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación globular.

COMPLICACIONES

En las infecciones estafilocócicas con frecuencia se producen fístulas broncopleurales y pioneumotórax. Otras posibles complicaciones locales son pericarditis purulenta, abscesos pulmonares, peritonitis por extensión a través del diafragma y osteomielitis costal. También pueden producirse complicaciones sépticas como meningitis, artritis y osteomielitis. Suele encontrarse septicemia en las infecciones por *H. influenzae* y neumococo. El derrame puede organizarse y formar una «corteza» gruesa que puede restringir la expansión pulmonar y asociarse a fiebre persistente y escoliosis transitoria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Hampson C, Lemos JA, Klein JS: Diagnosis and management of parapneumonic effusions, *Semin Respir Crit Care Med* 29:414-426, 2008.

Hooper C, Lee YCG, Maskell N: BTS Pleural Guideline Group: Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010, *Thorax* 65(Suppl 2):ii4-ii7, 2010.

Light RW: A new classification of parapneumonic effusions and empyema, *Chest* 108:299-301, 1995.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

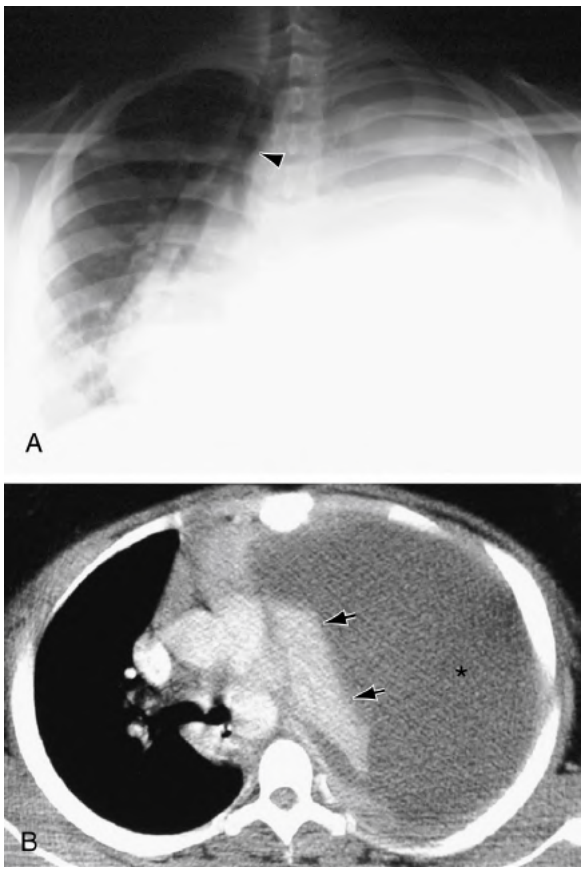

Figura 410-3 Empiema y neumonía en un adolescente. **A,** La radiografía de tórax muestra opacificación del hemitórax izquierdo. Obsérvese el desplazamiento del mediastino y la tráquea *(punta de flecha)* hacia la derecha. **B,** La TC de tórax muestra un derrame pleural izquierdo masivo *(asterisco)*. Obsérvese la compresión y la atelectasia del pulmón izquierdo *(flechas)* y el desplazamiento mediastínico hacia la derecha.

Figura 410-4 Neumonía y derrame paraneumónico en un niño de 4 años de edad. **A,** La radiografía de tórax muestra opacificación completa del hemitórax derecho por un derrame pleural grande. Obsérvese el desplazamiento del mediastino y la tráquea *(flecha)* hacia la izquierda. **B,** La TC de tórax muestra un gran derrame pleural derecho *(asterisco)* que rodea y comprime el pulmón derecho consolidado *(punta de flecha)*. Obsérvese el desplazamiento del mediastino y la carina traqueal *(flecha)* hacia la izquierda.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento del empiema es esterilizar el líquido pleural y recuperar el funcionamiento pulmonar normal. El tratamiento incluye antibióticos sistémicos y toracocentesis, y drenaje con un tubo de tórax inicialmente con fibrinolítico; si no se produce mejoría, está indicada la VATS. Está indicada la decorticación abierta si la fibrinólisis y la VATS no son eficaces (v. cap. 411). Si el empiema se diagnostica precozmente se puede conseguir la curación completa con tratamiento antibiótico y toracocentesis. La elección del antibiótico se debe basar en la sensibilidad *in vitro* del microorganismo responsable. Se puede consultar en los capítulos 181, 182 y 194 el tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus, S. pneumoniae* y *H. influenzae,* respectivamente. La respuesta clínica en el empiema es lenta; incluso con tratamiento óptimo puede haber una mejoría escasa durante hasta 2 semanas. En las infecciones estafilocócicas la resolución es muy lenta, y es necesario el tratamiento

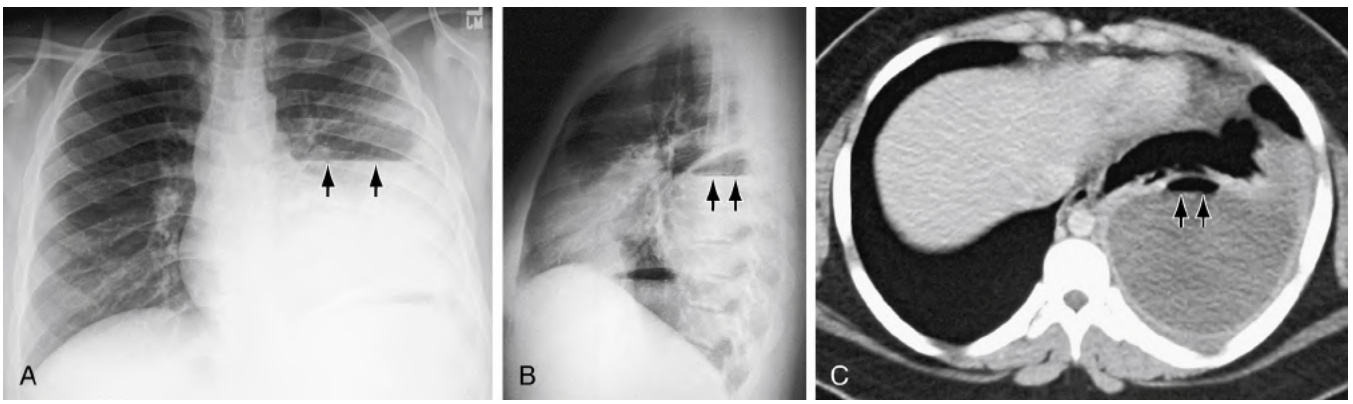

Figura 410-5 Hidroneumotórax tabicado. Las radiografías posteroanterior **(A)** y lateral **(B)** de tórax muestran un hidroneumotórax tabicado que apareció como complicación de una neumonía en un niño de 14 años. Las *flechas* señalan el nivel hidroaéreo horizontal en la separación entre el líquido intrapleural y el aire. **C,** La TC de tórax ayuda a localizar el hidroneumotórax tabicado, con su nivel hidroaéreo *(flechas)*.

booksmedicos.org

con antibióticos sistémicos durante 3-4 semanas. La instilación de antibióticos en la cavidad pleural no mejora los resultados.

Cuando se obtiene pus en la toracocentesis, el tratamiento inicial es el drenaje cerrado con un tubo de tórax con fibrinolíticos, seguido por VATS si no hay mejoría. No se debe intentar realizar múltiples aspiraciones de la cavidad pleural. Si en la ecografía se detectan tabiques en el líquido pleural, se debe intentar la fibrinólisis, seguida por VATS si no se observa mejoría. El drenaje cerrado con un tubo de tórax se controla con un sello bajo agua o con aspiración continua; en ocasiones es necesario más de un tubo para drenar las áreas tabicadas. El drenaje cerrado se suele mantener durante aproximadamente 5-7 días. Los tubos del tórax que ya no drenan se deben extraer.

La instilación de fibrinolíticos en la cavidad pleural a través del tubo de tórax puede favorecer el drenaje, reducir la fiebre, disminuir la necesidad de intervención quirúrgica y acortar el ingreso hospitalario; no acorta la evolución de la enfermedad cuando se utiliza después de la VATS. No se ha determinado el fármaco ni la dosis óptimos. En estudios clínicos aleatorizados en niños se ha evaluado la estreptocinasa 15.000 unidades/kg en 50 ml de suero salino al 0,9% al día durante 3-5 días y urocinasa 40.000 U en 40 ml de suero salino cada 12 horas hasta 6 dosis. También se ha utilizado alteplasa (activador del plasminógeno hístico). Con la estreptocinasa hay riesgo de anafilaxia, y los tres fármacos se pueden asociar a hemorragia y a otras complicaciones.

Pueden producirse cambios fibrinosos extensos sobre la superficie de los pulmones debido al empiema, aunque finalmente desaparecen. En el niño que sigue teniendo fiebre y disnea más de 72 horas después del inicio del tratamiento inicial con antibióticos intravenosos y drenaje con un tubo de toracostomía, la decorticación quirúrgica mediante VATS o, con menos frecuencia, con una toracotomía abierta puede acelerar la recuperación. Si se forman neumatoceles no se debe intentar tratarlos quirúrgicamente o con aspiración salvo que alcancen un tamaño suficiente para producir dificultad respiratoria o que se infecten secundariamente. Los neumatoceles suelen desaparecer espontáneamente con el tiempo. El pronóstico clínico a largo plazo del empiema tratado de forma adecuada es excelente, y los estudios de funcionamiento pulmonar de seguimiento indican que la enfermedad restrictiva residual es infrecuente, con o sin intervención quirúrgica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 411-1 Causas de neumotórax en niños

ESPONTÁNEO
Idiopático primario, habitualmente debido a la rotura de ampollas subpleurales
Ampollas subpleurales
Neumopatía congénita:
Malformación adenomatoidea quística congénita
Quistes broncógenos
Hipoplasia pulmonar*
Síndrome de Birt-Hogg-Dube
Enfermedades asociadas a aumento de la presión intratorácica:
Asma
Bronquiolitis
Síndrome de bloqueo aéreo en neonatos
Fibrosis quística
Cuerpo extraño en la vía respiratoria
Fumar (cigarrillos, marihuana, cocaína crack)
Infección:
Neumatocele
Absceso pulmonar
Equinococosis
Fístula broncopleural
Neumopatía difusa:
Histiocitosis de células de Langerhans
Esclerosis tuberosa
Síndrome de Marfan
Síndrome de Ehlers-Danlos
Neoplasia metastásica: habitualmente osteosarcoma (infrecuente)
Blastoma pulmonar
TRAUMÁTICO
No iatrógeno:
Traumatismo penetrante
Traumatismo cerrado
Tratamiento a alto flujo:
Música alta (presión del aire)
Iatrógeno:
Toracotomía
Toracoscopia, toracocentesis
Traqueostomía
Punción con tubo o aguja
Ventilación mecánica

*Asociada a agenesia renal, hernia diafragmática y fuga de líquido amniótico.
De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO, editors: Caffey's pediatric diagnostic imaging, *10.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby.*

Capítulo **411**

Neumotórax

Glenna B. Winnie y Steven V. Lossef

El neumotórax es la acumulación de aire extrapulmonar en el interior del tórax, la mayoría de las veces por una fuga aérea desde el interior del pulmón. Las fugas aéreas pueden ser primarias y secundarias y pueden ser espontáneas, traumáticas, iatrógenas o catameniales (tabla 411-1). El neumotórax en el período neonatal también se discute en el capítulo 101.12.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Un **neumotórax espontáneo primario** se produce sin traumatismo ni neumopatía subyacente. El neumotórax espontáneo, asociado o no a un esfuerzo, se produce en ocasiones en adolescentes y adultos jóvenes, la mayoría de las veces en varones altos, delgados y que probablemente tengan vesículas subpleurales. Se producen casos familiares de neumotórax espontáneo, y se han asociado a mutaciones del gen de la foliculina *(FCLN)*. Pueden verse mutaciones de *FCLN* en el síndrome de Birt-Hogg-Dube (fibrofoliculomas cutáneos, múltiples quistes pulmonares basales, neoplasias malignas renales) y en pacientes con neumotórax espontáneo familiar o recurrente. Los pacientes con defectos de la síntesis del colágeno, como la enfermedad de Ehlers-Danlos (v. cap. 659) y el síndrome de Marfan (v. cap. 702) tienen una propensión anormalmente elevada a la aparición de neumotórax.

Un neumotórax que se produce como complicación de una neumopatía subyacente pero sin traumatismo es un **neumotórax espontáneo secundario.** Se puede producir un neumotórax en una neumonía, habitualmente con empiema; también puede ser secundario a absceso, gangrena o infarto pulmonar, a rotura de un quiste o una ampolla enfisematosa (en el asma) o a la presencia de cuerpos extraños en el pulmón. En lactantes con neumonía estafilocócica la incidencia de neumotórax es relativamente elevada. Se encuentra en aproximadamente el 5% de los niños asmáticos hospitalizados y habitualmente se resuelve sin tratamiento. El neumotórax es una complicación grave de la fibrosis quística (v. cap. 403). El neumotórax también se produce en pacientes con linfoma y otros tumores malignos, y en la enfermedad de rechazo inverso con bronquiolitis obliterante.

Los traumatismos torácicos o abdominales, cerrados o penetrantes, pueden desgarrar un bronquio o una víscera abdominal, con paso de aire hasta el espacio pleural. El abuso de éxtasis (metilendioximetanfetamina, cocaína crack y marihuana) se asocia a neumotórax.

El neumotórax iatrógeno puede producirse como complicación de aspiración transtorácica con aguja, traqueotomía, colocación de catéter subclavio, toracocentesis o biopsia transbronquial. Puede producirse durante la ventilación mecánica y la ventilación no invasora, la terapia con cánula nasal a flujo elevado, la acupuntura y otras técnicas diagnósticas o terapéuticas.

El **neumotórax catamenial,** una enfermedad infrecuente que se relaciona con la menstruación, se asocia a defectos diafragmáticos y ampollas pleurales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aydogan M, Aydogan A, Ozcan A, et al: Intrapleural streptokinase treatment in children with empyema, *Eur J Pediatr* 167:739-744, 2008.

Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al: BTS guidelines for the management of pleural infection in children, *Thorax* 60(Suppl 1):i1-i21, 2005.

Ben-Or S, Feins RH, Veeramachaneni NK, et al: Effectiveness and risks associated with intrapleural alteplase by means of tube thoracostomy, *Ann Thorac Surg* 91:860-863, 2011.

Calder A, Owens C: Imaging of parapneumonic pleural effusions and empyema in children, *Pediatr Radiol* 39:527-537, 2009.

Cameron R, Davies HR: Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema, Cochrane Database Syst Rev (2):CD002312, 2008.

Cohen E, Mahant S, Dell SD, et al: The long-term outcomes of pediatric pleural empyema: a prospective study, *Arch Pediatr Adolesc Med* 166:99-1004, 2012.

Grisaru-Soen G, Eisenstadt M, Paret G, et al: Pediatric parapneumonic empyema: risk factors, clinical characteristics, microbiology, and management, *Pediatr Emerg Care* 29:425-429, 2013.

Islam S, Calkins CM, Goldin AB, et al: APSA Outcomes and Clinical Trials Committee: The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA Outcomes and Clinical Trials Committee, *J Pediatr Surg* 47:2101-2110, 2012.

Lal C, Huggins JT, Sahn SA: Parasitic diseases of the pleura, *Am J Med Sci* 345:385-389, 2013.

Mahant S, Cohen E, Weinstein M, et al: Video-assisted thorascopic surgery vs chest drain with fibrinolytics for the treatment of pleural empyema in children: a systematic review of randomized controlled trials, *Arch Pediatr Adolesc Med* 164:201-203, 2010.

Marhuenda C, Barcelo C, Fuentes I, et al: Urokinase versus VATS for treatment of empyema: a randomized multicenter clinical trial, *Pediatrics* 134:e1301-e1307, 2014.

Pillai D, Song X, Pastor W, et al: Implementation and impact of a consensus diagnostic and management algorithm for complicated pneumonia in children, *J Investig Med* 59:1221-1227, 2011.

Rocha G: Pleural effusions in the neonate, *Curr Opin Pediatr* 13:305-311, 2007.

Walker W, Wheeler R, Legg J: Update on the causes, investigation and management of empyema in childhood, *Arch Dis Child* 96:482-488, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

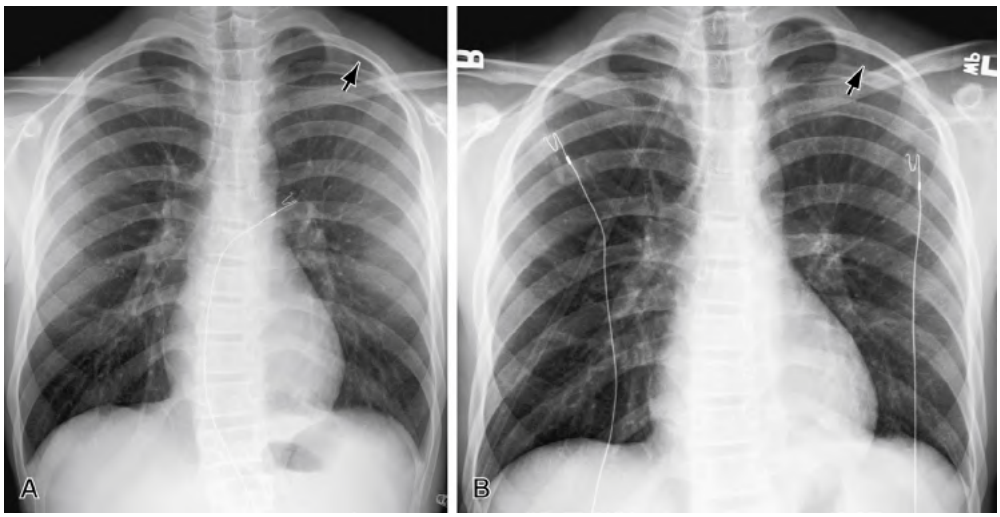

Figura 411-1 Utilidad de la radiografía espiratoria para detectar un neumotórax pequeño. **A,** Adolescente con una herida por arma blanca y una zona radiotransparente sutil en la región apical izquierda *(flecha)* en la radiografía de tórax inspiratoria. Se ve muy débilmente el borde de la pleura visceral. **B,** En la radiografía espiratoria el neumotórax *(flecha)* se ve mejor porque el pulmón derecho se ha desinflado y se ha hecho más opaco, lo que ofrece un mejor contraste con el aire del espacio pleural.

El neumotórax se puede asociar a un derrame seroso (hidroneumotórax), un derrame purulento (pioneumotórax) o sangre (hemoneumotórax). El neumotórax bilateral es infrecuente después del período neonatal, aunque se ha descrito después del trasplante pulmonar, en la infección por *Mycoplasma pneumoniae* y en la tuberculosis.

PATOGENIA

La tendencia del pulmón a colapsarse, o retroceso elástico, es contrarrestada en el estado de reposo normal por la tendencia inherente de la pared torácica a expandirse hacia fuera, lo que genera una presión negativa en el espacio intrapleural. Cuando entra aire en el espacio pleural el pulmón se colapsa. Se produce hipoxemia por hipoventilación alveolar, desequilibrio ventilación-perfusión y cortocircuito intrapulmonar. En el neumotórax simple la presión intrapleural es la atmosférica, y el pulmón se colapsa hasta el 30%. En el neumotórax complicado, o a tensión, la fuga persistente produce aumento de la presión positiva en el espacio pleural, con compresión adicional del pulmón, desplazamiento de las estructuras mediastínicas hacia el lado contralateral y disminución del retorno venoso y el gasto cardíaco.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio del neumotórax habitualmente es súbito, y la gravedad de los síntomas depende de la magnitud del colapso pulmonar y de la neumopatía preexistente. El neumotórax puede producir disnea, dolor y cianosis. Cuando se produce en lactantes puede ser difícil reconocer los síntomas y los signos físicos. Un neumotórax moderado puede producir poco desplazamiento de los órganos intratorácicos, con síntomas escasos o sin síntomas. La intensidad del dolor habitualmente no refleja directamente la magnitud del colapso.

Por lo general hay dificultad respiratoria con tiraje, marcada disminución de los ruidos respiratorios y percusión timpánica sobre el hemitórax afectado. La laringe, la tráquea y el corazón pueden estar desplazados hacia el lado no afectado. Cuando hay líquido habitualmente hay una zona bien delimitada de timpanismo por encima de una zona de matidez a la percusión. La presencia de respiración anfórica o, cuando hay líquido en la cavidad pleural, ruidos de gorgoteo sincrónicos con la respiración indican que hay una fístula abierta que se conecta con tejidos que contienen aire.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de neumotórax habitualmente se realiza con la radiografía (figs. 411-1 a 411-6). La cantidad de aire que hay fuera del pulmón varía con el tiempo. Una radiografía que se obtiene precozmente muestra menos colapso pulmonar que otra que se obtiene posteriormente si la fuga persiste. Las proyecciones espiratorias acentúan el contraste entre la trama pulmonar y la zona transparente del neumotórax (v. fig. 411-1).

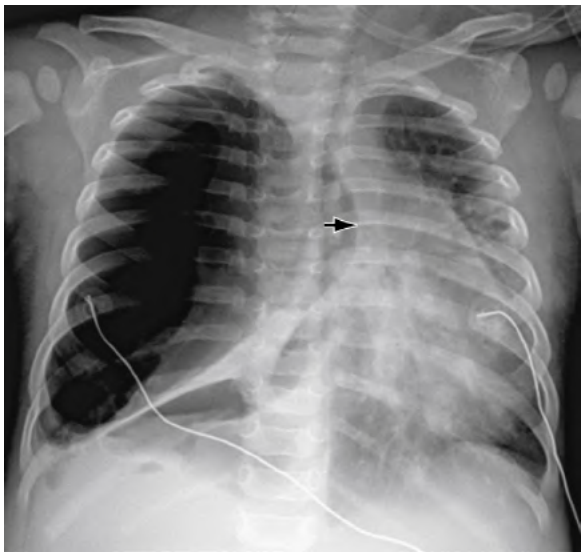

Figura 411-2 Neumotórax derecho con colapso de un pulmón distensible. El desplazamiento del mediastino hacia la izquierda *(flecha)* indica que es un neumotórax a tensión.

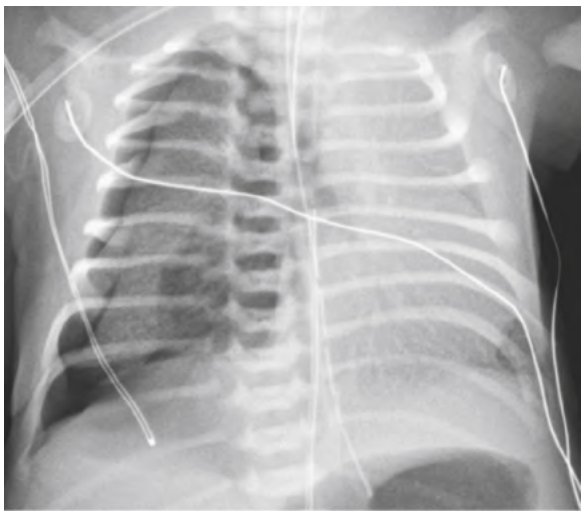

Figura 411-3 Neumotórax derecho con un colapso escaso de un pulmón poco distensible.

booksmedicos.org

Cuando se plantea la sospecha de hernia diafragmática puede ser necesario administrar una pequeña cantidad de bario para demostrar que no es aire libre, sino una porción del tubo digestivo que está en la cavidad torácica. También se puede utilizar la ecografía para hacer el diagnóstico.

Puede ser difícil determinar si un neumotórax está a tensión. Un **dato indicativo de tensión** es el desplazamiento de las estructuras mediastínicas hacia el lado contralateral a la fuga aérea. Puede no haber desplazamiento en situaciones en las que el otro hemitórax resiste al desplazamiento, como en el neumotórax bilateral. Cuando los dos pulmones son rígidos, como en la fibrosis quística y el síndrome de dificultad respiratoria, el pulmón no afectado puede no colapsarse fácilmente y puede no haber desplazamiento (v. fig. 411-3). En ocasiones el diagnóstico de neumotórax a tensión se hace únicamente por los datos de deterioro circulatorio o por la auscultación de un «silbido» de salida rápida del aire a tensión cuando se inserta un tubo de toracostomía.

Se debe diferenciar el neumotórax del enfisema localizado o generalizado, de una ampolla enfisematosa extensa, de cavidades pulmonares grandes o de otras formaciones quísticas, de una hernia diafragmática, de sobreexpansión compensadora con atelectasia contralateral y de la distensión del estómago por gas. En la mayoría de los casos la radiografía de tórax y la TC permiten la diferenciación entre estas posibilidades. Además, la TC puede identificar alteraciones subyacentes, como vesículas (fig. 411-7).

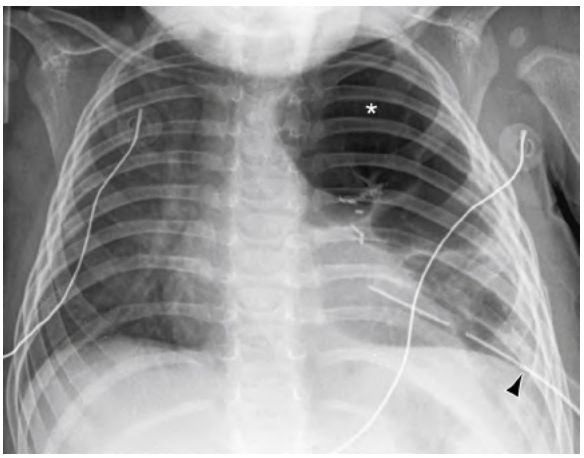

Figura 411-6 Fístula broncopleural después de la resección quirúrgica del lóbulo superior izquierdo por enfisema lobular congénito. La radiografía de tórax muestra un neumotórax localizado *(asterisco)* que persistió a pesar de la inserción previa de un tubo de tórax grueso *(punta de flecha)*.

Figura 411-4 Neumotórax con colapso intenso del pulmón derecho *(flechas)* producido por barotraumatismo en un niño de 7 meses que estaba intubado por insuficiencia respiratoria.

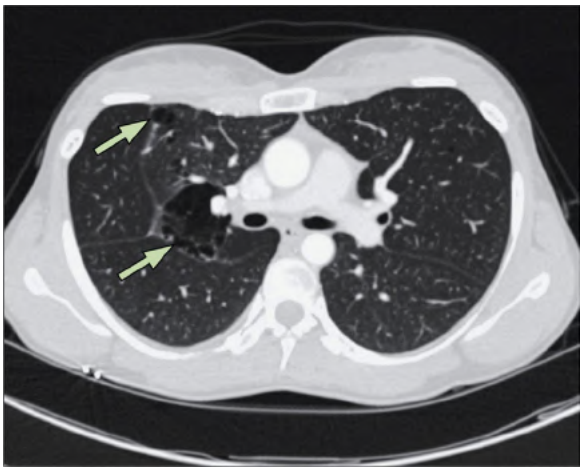

Figura 411-7 TC de tórax de alta resolución que muestra múltiples quistes basales. *(De Hopkins TG, Maher ER, Reid E, Marciniak S: Recurrent pneumothorax.* Lancet *377:1624, 2011, fig. 1, pág. 1624.)*

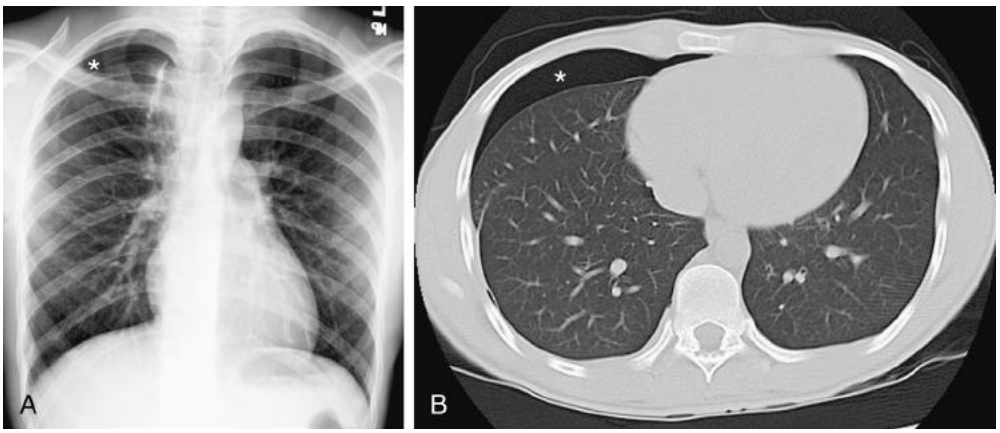

Figura 411-5 Adolescente en el que se produjo un neumotórax derecho espontáneo por una vesícula. Tenía una fuga aérea persistente a pesar de la resección quirúrgica reciente de la vesícula apical responsable. La radiografía **(A)** y la TC **(B)** de tórax muestran claramente el neumotórax a tensión *(asterisco)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

El tratamiento varía con la magnitud del colapso y la naturaleza y la gravedad de la enfermedad subyacente. Un neumotórax pequeño (<5%) o incluso de tamaño moderado en un niño por lo demás sano se puede resolver sin ningún tratamiento específico, habitualmente en 1 semana. Un neumotórax pequeño que aparece como complicación del asma también se puede resolver espontáneamente. La administración de oxígeno al 100% puede acelerar la resolución, pero se debe seguir de cerca a los pacientes con hipoxemia crónica durante la administración de oxígeno suplementario. El dolor pleural justifica el tratamiento analgésico. Puede ser necesaria la aspiración urgente con aguja en el neumotórax a tensión, y es tan eficaz como un tubo de toracostomía para el tratamiento del neumotórax espontáneo primario en la sala de urgencias. Si el neumotórax es recurrente o secundario, o si está a tensión, o si hay un colapso mayor del 5%, es necesario el drenaje con un tubo de tórax. El neumotórax que aparece como complicación de la fibrosis quística reaparece con frecuencia, y puede estar justificado un tratamiento definitivo en el primer episodio. De forma similar, si un neumotórax que aparece como complicación de una neoplasia maligna no mejora rápidamente con observación, con frecuencia es necesaria la pleurodesis química o la toracotomía abierta. En caso de fuga aérea intensa o fístula broncopleural ha sido eficaz la oclusión con un globo endobronquial.

La toracotomía cerrada (inserción de un tubo de tórax) y el drenaje del aire atrapado a través de un catéter, cuya abertura externa se mantiene en una posición inferior bajo agua, son adecuados para reexpandir el pulmón en la mayoría de los pacientes; con frecuencia se utilizan catéteres flexibles con punta curva *(pigtail)*. Cuando ha habido neumotórax previos puede estar indicado inducir la formación de adherencias resistentes entre el pulmón y la pared torácica con una intervención esclerosante para prevenir la recurrencia. Esto se puede realizar mediante la introducción de talco, doxiciclina o povidona yodada en el espacio pleural **(pleurodesis química).** La toracotomía abierta a través de una incisión pequeña, con plicatura de las ampollas, cierre de la fístula, denudación de la pleura (habitualmente en el pulmón apical, en el que el cirujano tiene visión directa) y abrasión pleural basal es también un tratamiento eficaz para los neumotórax recurrentes. La denudación y la abrasión de la pleura dejan superficies inflamadas y cruentas que curan con adherencias que producen sellado. El dolor postoperatorio es comparable al de la pleurodesis química, aunque el tubo de tórax habitualmente se puede retirar en 24-48 horas, en comparación con la duración mínima habitual de 72 horas para la toracotomía cerrada con pleurodesis. La **cirugía toracoscópica asistida por vídeo** es una intervención que se prefiere para la vesiculectomía, la denudación pleural, el cepillado pleural y la instilación de agentes esclerosantes, con una morbilidad algo menor que la toracotomía abierta tradicional. Hay riesgo de recurrencia después de cirugía toracoscópica asistida por vídeo en la población infantil, aunque no suele relacionarse con un fallo de la cirugía, sino que se asocia a la formación de nuevas ampollas.

Las adherencias pleurales pueden prevenir el neumotórax recurrente, aunque también dificultan la cirugía torácica posterior. Cuando se puede plantear en el futuro un trasplante pulmonar (p. ej., en la fibrosis quística) se ha propuesto un abordaje escalonado del tratamiento del neumotórax. Este abordaje comienza con observación y avanza hasta drenaje con un tubo de tórax y cirugía toracoscópica, después abierta, y finalmente pleurodesis química o mecánica. En cualquier paso de este abordaje se da al paciente y a su familia la opción de la intervención definitiva si entienden que esta técnica puede dificultar o imposibilitar el trasplante pulmonar. También se debe tener en consideración que, cuanto más tiempo esté colocado el tubo de tórax, mayor será la probabilidad de deterioro pulmonar, particularmente en un paciente con fibrosis quística, en el que es importante la tos intensa, la respiración profunda y el drenaje postural. Es difícil conseguir estas acciones con un tubo de tórax colocado.

El tratamiento de la neumopatía subyacente debe comenzar en el momento del ingreso y se debe continuar durante todo el tratamiento dirigido a la fuga aérea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **412**

Neumomediastino

Glenna B. Winnie

La presencia de aire o gas en el mediastino se llama **neumomediastino.**

ETIOLOGÍA

El neumomediastino habitualmente está producido por rotura alveolar durante una neumopatía aguda o crónica. Un grupo variado de enfermedades no respiratorias también pueden producirlo, y el pulmón no siempre es el origen del aire. Las infecciones del aparato respiratorio inferior son una causa frecuente del neumomediastino en niños menores de 7 años, mientras que el asma aguda es la causa más frecuente en niños mayores y adolescentes. En estos pacientes es poco frecuente que haya un neumotórax simultáneo. Se ha descrito neumomediastino después de vómitos, extracciones dentales, amigdalectomía con adenoidectomía, tratamiento con cánula nasal a flujo elevado, menstruación normal, parto obstétrico, diabetes mellitus con cetoacidosis, acupuntura, anorexia nerviosa e inhalación de helio. También puede deberse a perforación esofágica (síndrome de Boerhaave), traumatismo torácico penetrante o cuerpo extraño inhalado. En ocasiones no se encuentra ninguna causa subyacente.

PATOGENIA

Después de la rotura alveolar intrapulmonar el aire diseca las láminas perivasculares y otros planos de tejidos blandos hacia el hilio, y entra en el mediastino.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La disnea y el dolor torácico en puñalada transitorio que puede irradiar hacia el cuello son los principales síntomas del neumomediastino. También se produce dolor abdominal aislado, tos y dolor faríngeo. Es difícil detectar el neumomediastino únicamente con la exploración física. El enfisema subcutáneo, si está presente, es diagnóstico. Puede haber disminución de la matidez cardíaca a la percusión, aunque el tórax de muchos pacientes con neumomediastino tiene hiperinsuflación crónica, por lo que es poco probable que el médico pueda estar seguro de este hallazgo. En ocasiones se oye un «crujido» mediastínico (signo de Hamman), aunque se confunde fácilmente con un roce.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

La radiografía de tórax muestra la presencia de aire en el mediastino, con un borde cardíaco más evidente de lo normal (figs. 412-1 a 412-3). En la proyección lateral están definidas claramente las estructuras mediastínicas posteriores, puede haber un anillo transparente alrededor de la arteria pulmonar derecha y habitualmente se ve aire retroesternal (v. fig. 412-2). Con frecuencia se observan estrías verticales de aire en el mediastino y aire subcutáneo (v. fig. 412-1).

COMPLICACIONES

El neumomediastino raras veces plantea un problema grave en niños mayores porque el mediastino se puede despresurizar mediante la salida de aire hacia el cuello o el abdomen. Sin embargo, en el recién nacido, la velocidad a la que el aire puede salir del mediastino es baja, y el neumomediastino puede producir un deterioro cardiovascular peligroso o un neumotórax (v. caps. 101.12 y 411).

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige principalmente a la neumopatía obstructiva subyacente o a cualquier otra enfermedad precipitante. En ocasiones son necesarios analgésicos para el dolor torácico. Raras veces el enfisema subcutáneo puede producir suficiente compresión traqueal para justificar la traqueotomía; la traqueotomía también descomprime el mediastino. La mediastinotomía en collar y la colocación de un catéter de drenaje percutáneo son otras modalidades terapéuticas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, et al: Efficacy and safety of iodopovidone in chemical pleurodesis: a systematic review & meta-analysis, *Indian J Med Res* 135:297-304, 2012.

Amin R, Noone PG, Ratien F: Chemical pleurodesis versus surgical intervention for persistent and recurrent pneumothoraces in cystic fibrosis, Cochrane Database Syst Rev 12:CD007481, 2012.

Bintcliffe O, Maskell N: Spontaneous pneumothorax, *BMJ* 348:g2928, 2014.

Chen JS, Chan WK, Tsai KT, et al: Simple aspiration and drainage and intrapleural minocycline pleurodesis versus simple aspiration and drainage for the initial treatment of primary spontaneous pneumothorax: an open-label, parallel-group, prospective, randomized, controlled trial, *Lancet* 381:1277-1282, 2013.

Choi SY, Kim YH, Jo KH, et al: Video-assisted thoracopic surgery for primary spontaneous pneumothorax in children, *Pediatr Surg Int* 29:505-509, 2013.

Hathorn C, Armitage N, Wensley D, et al: Bronchial balloon occlusion in children with complex pulmonary air leaks, *Arch Dis Child* 98:136-140, 2013.

Hegde S, Prodhan P: Serious air leak syndrome complicating high-flow nasal cannula therapy: a report of 3 cases, *Pediatrics* 131:3939-3944, 2013.

Hopkins TG, Maher ER, Reid E, et al: recurrent pneumothorax, *Lancet* 377:1624, 2011.

Inaba K, Ives C, McClure K, et al: Radiologic evaluation of alternative sites for needle decompression of tension pneumothorax, *Arch Surg* 147:813-818, 2012.

Lai C, Huggins JT, Sahn SA: Parasitic disease of the pleura, *Am J Med Sci* 345:385-389, 2013.

Mammas IN, Koutsaftiki C, Tapaki-Papadopoulou G, et al: Pneumothorax in a child with pulmonary blastoma, *J Pediatr* 159:162, 2011.

Miller MP, Sagy M: Pressure characteristics of mechanical ventilation and incidence of pneumothorax before and after the implementation of protective lung strategies in the management of pediatric patients with severe ARDS, *Chest* 134:969-973, 2008.

Robinson PD, Cooper P, Ranganthan SC: Evidence-based management of paediatric primary spontaneous pneumothorax, *Paediatr Respir Rev* 10:110-117, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 412-1 Gran neumomediastino que rodea el corazón y diseca hasta el cuello. *(De Clark DA:* Atlas of neonatology, *7.ª ed., Filadelfia, 2000, WB Saunders.)*

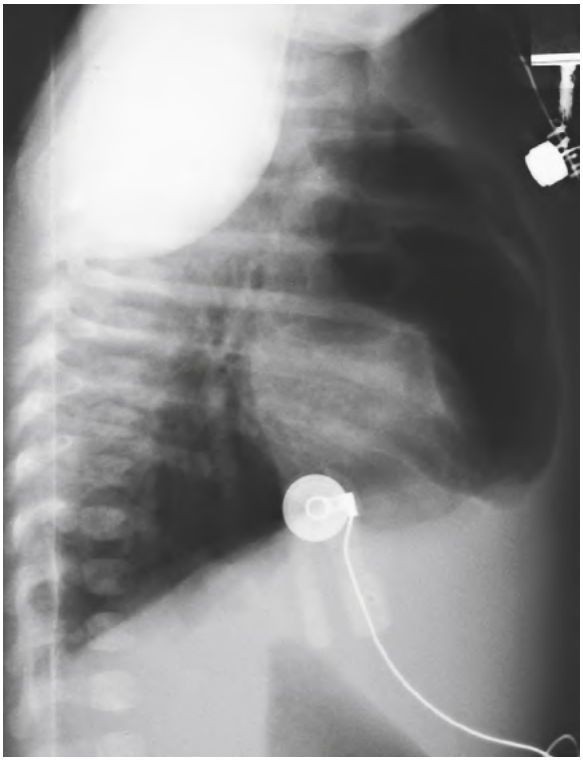

Figura 412-2 Radiografía lateral: aire en el mediastino superior. *(De Clark DA:* Atlas of neonatology, *7.ª ed., Filadelfia, 2000, WB Saunders, pág. 94.)*

Figura 412-3 Signo de la vela: elevación del timo. *(De Clark DA:* Atlas of neonatology, *7.ª ed., Filadelfia, 2000, WB Saunders, pág. 94.)*

Capítulo **413**

Hidrotórax

Glenna B. Winnie

El hidrotórax es un derrame pleural trasudativo que habitualmente está producido por gradientes de presión anormales en el pulmón.

ETIOLOGÍA

El hidrotórax se asocia la mayoría de las veces a enfermedades cardíacas, renales o hepáticas. También puede ser una manifestación de edema nutricional grave e hipoalbuminemia. Raras veces se produce por obstrucción vascular por neoplasias, ganglios linfáticos aumentados de tamaño, embolia pulmonar o adherencias. Se puede deber a una derivación ventriculoperitoneal o a diálisis peritoneal, y se ha descrito en la infección congénita por el parvovirus B19.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El hidrotórax habitualmente es bilateral, aunque en las cardiopatías puede estar limitado al lado derecho o puede ser mayor en el lado derecho que en el izquierdo. Los signos físicos son los mismos que se han descrito para la pleuritis serofibrinosa (v. cap. 410.2), pero en el hidrotórax hay un desplazamiento más rápido del nivel de matidez con los cambios de postura. Habitualmente se asocia a acumulación de líquido en otras partes del cuerpo.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

El líquido no es inflamatorio, tiene pocas células y tiene una gravedad específica más baja (<1,015) que un exudado serofibrinoso. El cociente de proteínas totales en el líquido pleural respecto al suero es <0,5, el cociente de lactato deshidrogenasa en el líquido pleural respecto al suero es <0,6 y la concentración de lactato deshidrogenasa en el líquido pleural es menor del 66% del límite superior del intervalo normal de la lactato deshidrogenasa sérica.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige al trastorno subyacente; puede ser necesaria la aspiración cuando los síntomas por presión son evidentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Forshaw MJ, Khan AZ, Strauss DC, et al: Vomiting-induced pneumomediastinum and subcutaneous emphysema does not always indicated Boerhaave's syndrome: report of six cases, *Surg Today* 37:888-892, 2007.

Hauri-Hohl A, Baenziger O, Frey B: Pneumomediastinum in the neonatal and paediatric intensive care unit, *Eur J Pediatr* 167:415-418, 2008.

Hu M, Green R, Gungor A: Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema from bronchial foreign body aspiration, *Am J Otolaryngol* 34:85-88, 2013.

Huon LK, Chang YL, Wang PC, et al: Head and Neck manifestations of spontaneous pneumomediastinum, *Otolaryngol Head Neck Surg* 146:53-57, 2012.

Johnson NN, Toledo A, Endom EE: Pneumothorax, pneumomediastinum, and pulmonary embolism, *Pediatr Clin North Am* 57:1357-1383, 2010.

Lee CY, Wu CC, Lin CY: Etiologies of spontaneous pneumomediastinum in children in middle Taiwan, *Pediatr Pulmonol* 45:869-873, 2010.

Nimrey-Atrash N, Bentur L, Elias N: Subcutaneous emphysema and pneumomediastinum due to foreign body aspiration in children with asthma, *Pediatr Pulmonol* 47:88-90, 2012.

Takada K, Matsumoto S, Hiramatsu T, et al: Spontaneous pneumomediastinum: an algorithm for diagnosis and management, *Ther Adv Respir Dis* 3:301-307, 2009.

Xu W, Liu CF, Zhao Y, et al: Findings in children severely infected with a novel influenza A virus of swine origin: pulmonary imaging, *World J Pediatr* 8:240-246, 2012.

Zaia BE, Wheeler S: Pneumomediastinum after inhalation of helium gas from party balloons, *J Emerg Med* 38:155, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chuen-im P, Smyth MD, Segura B, et al: Recurrent pleural effusion without intrathoracic migration of ventriculoperitoneal shunt catheter: a case report, *Pediatr Pulmonol* 47:91-95, 2012.

Glatstein MM, Roth J, Scolnik D, et al: Late presentation of massive pleural effusion from intrathoracic migration of a ventriculoperitoneal shunt catheter: case report and review of the literature, *Pediatr Emerg Care* 28:180-182, 2012.

Shih YT, Su PH, Chen JY, et al: Common etiologies of neonatal pleural effusion, *Pediatr Neonatol* 52:251-255, 2011.

Van Niekerk ML, Visser A: Thoracoscopic repair for a pleuroperitoneal communication in a child on peritoneal dialysis, *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 19:453-455, 2009.

booksmedicos.org

Capítulo 414

Hemotórax

Glenna B. Winnie y Steven V. Lossef

El hemotórax, una acumulación de sangre en la cavidad pleural, es poco frecuente en niños.

ETIOLOGÍA

La hemorragia en la cavidad pleural se produce la mayoría de las veces después de un traumatismo torácico, cerrado o penetrante. Se puede deber a un traumatismo iatrógeno, como una intervención quirúrgica y la inserción de un catéter venoso. El hemotórax también se puede deber a la erosión de un vaso sanguíneo asociada a procesos inflamatorios como tuberculosis y empiema. Puede aparecer como complicación de diversas malformaciones congénitas, como secuestro, conducto arterial permeable y malformación arteriovenosa pulmonar (v. fig. 407-2 en cap. 407). También es una manifestación ocasional de neoplasias intratorácicas, exostosis costales, discrasias sanguíneas, diátesis hemorrágicas y tratamiento trombolítico. La rotura de un aneurisma es poco probable durante la infancia. Puede producirse un hemotórax espontáneo en recién nacidos y niños mayores. La hemorragia pleural asociada a un neumotórax es un *hemoneumotórax*; habitualmente se debe a rotura de una ampolla con pérdida de volumen que produce desgarro de una adherencia pleural.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de los síntomas y signos de derrame pleural (v. cap. 410.2), el hemotórax se asocia a deterioro hemodinámico en relación con la magnitud y la rapidez de la hemorragia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hemotórax inicialmente se sospecha en la radiografía o la TC, aunque sólo se puede realizar mediante toracocentesis (fig. 414-1). En todos los casos se debe intentar determinar y tratar la causa.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial es la toracostomía con un tubo. Puede ser necesaria una intervención quirúrgica para controlar la hemorragia activa, y puede estar indicada una transfusión. La extracción inadecuada de la sangre en caso de hemotórax extenso puede producir una enfermedad restrictiva importante secundaria a la organización de la fibrina; en estos casos puede ser necesario el tratamiento fibrinolítico o una operación de decorticación. La embolización es el tratamiento de elección de las malformaciones arteriovenosas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 415

Quilotórax

Glenna B. Winnie y Steven V. Lossef

El quilotórax es la acumulación en el espacio pleural de líquido formado por la salida de quilo desde el conducto torácico o desde los vasos linfáticos hacia la cavidad torácica.

ETIOLOGÍA

El quilotórax en niños se produce la mayoría de las veces por una lesión del conducto torácico como complicación de cirugía cardiotorácica (fig. 415-1). Otras causas se asocian a lesión torácica (fig. 415-2), a oxigenación con membrana extracorpórea o a una neoplasia maligna intratorácica primaria o metastásica (fig. 415-3), particularmente linfoma. En recién nacidos el rápido aumento de la presión venosa durante el parto puede producir rotura del conducto torácico. Otras causas menos frecuentes son linfangiomatosis, neumopatías restrictivas, trombosis del conducto torácico, de la vena cava superior o de la vena subclavia, tuberculosis e histoplasmosis y malformaciones congénitas del sistema linfático (fig. 415-4). El quilotórax refractario en el feto se ha asociado a una mutación con cambio de dirección en el gen de la integrina $a\alpha_9$. Puede producirse quilotórax en los traumatismos y en el maltrato infan-

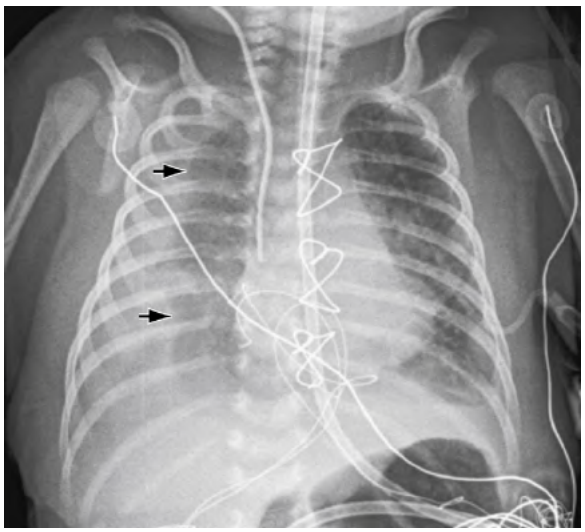

Figura 415-1 Quilotórax *(flechas)* después de cirugía cardíaca en un lactante de 2 semanas de edad.

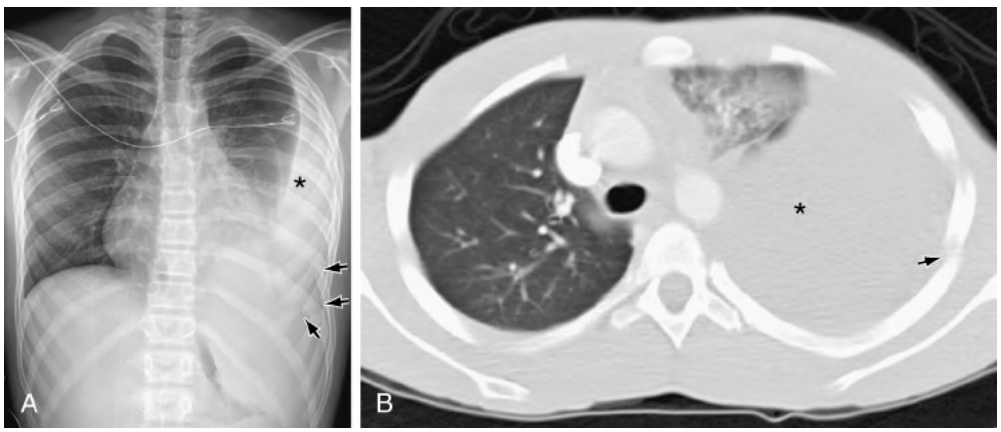

Figura 414-1 Hemotórax *(asterisco)* y fracturas costales asociadas *(flechas)* en un adolescente que sufrió un accidente de tráfico. **A,** Radiografía de tórax. **B,** TC.

booksmedicos.org

Bibliografía

Al-Salem AH: Traumatic diaphragmatic hernia in children, *Pediatr Surg Int* 28:687-691, 2012.

Hunt I, Thakar C, Southon R, et al: Establishing a role for intra-pleural fibrinolysis in managing traumatic haemothoraces, *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 8:129-133, 2009.

Ng C, Wong RH, Wan IY, et al: Spontaneous haemopneumothorax: current management, *Postgrad Med J* 87:630-635, 2011.

Webber EC, Rescorla FJ: Hemopneumothorax caused by vascularized bullae and a pulmonary hemangioma in an adolescent boy, *J Pediatr Surg* 47:e23-e25, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

til (v. cap. 40). Es importante determinar la causa porque el tratamiento varía según la etiología. En algunos pacientes no se puede identificar ninguna causa específica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos del quilotórax son los mismos que produce el derrame pleural de un tamaño similar. El quilo no es irritante, por lo que es infrecuente el dolor pleurítico. El inicio con frecuencia es gradual. Sin embargo, tras un traumatismo del conducto torácico se puede acumular quilo en el mediastino posterior durante varios días y después romperse hacia el espacio pleural con inicio súbito de disnea, hipotensión e hipoxemia. Aproximadamente el 50% de los recién nacidos con quilotórax tienen dificultad respiratoria el primer día de vida. El quilotórax raras veces es bilateral, y habitualmente aparece en el lado derecho.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

En la toracocentesis se observa un derrame quiloso, un líquido lechoso que contiene grasa, proteínas, linfocitos y otros componentes del quilo; el líquido puede ser amarillo o hemorrágico. En recién nacidos y en pacientes que no ingieren alimento, el líquido puede ser transparente. Puede haber líquido lechoso seudoquiloso en el derrame seroso crónico, en el que el material graso se debe a cambios degenerativos de líquido y no procede de la linfa. En el quilotórax la concentración de triglicéridos en el líquido es >110 mg/dl, el cociente de triglicéridos en líquido pleural:suero es >1,0 y el cociente de colesterol en líquido pleural:suero es <1,0; el análisis de las lipoproteínas muestra quilomicrones. Las concentraciones de inmunoglobulinas en el líquido están elevadas. Las células son principalmente linfocitos T. La radiografía de tórax muestra un derrame; la TC muestra que la pleura tiene un grosor normal y se puede ver un linfoma como causa del quilotórax. Un linfangiograma puede localizar el punto de la fuga, y la linfogammagrafía puede mostrar alteraciones de los troncos linfáticos y de los vasos linfáticos periféricos.

COMPLICACIONES

Pueden ser necesarias aspiraciones repetidas para aliviar los síntomas de presión. El quilo se reacumula rápidamente, y las toracocentesis repetidas pueden producir malnutrición con pérdida significativa de calorías, proteínas y electrólitos. Las toracocentesis repetidas y la toracocentesis crónica por quilotórax se han asociado a inmunodeficiencias, como hipogammaglobulinemia y alteración de la respuesta inmunitaria celular. La pérdida de linfocitos T se asocia a aumento del riesgo de infección en recién nacidos; por lo demás la infección es infrecuente,

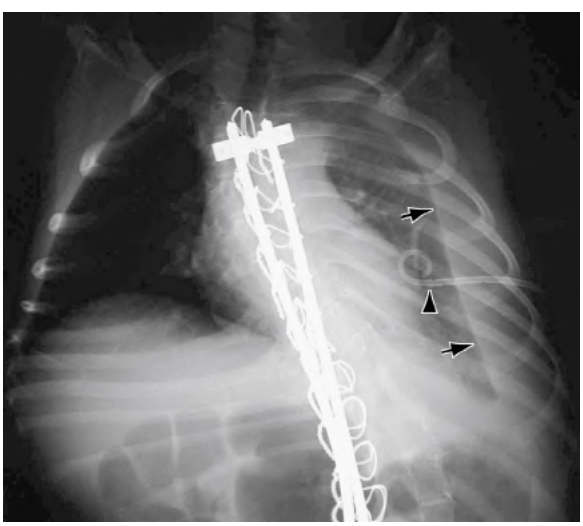

Figura 415-2 Quilotórax izquierdo *(flechas)* después de una artrodesis vertebral con barras de Harrington. Se debe retraer el tubo de tórax curvo con punta blanda *(pigtail) (punta de fecha)* para drenar mejor el derrame.

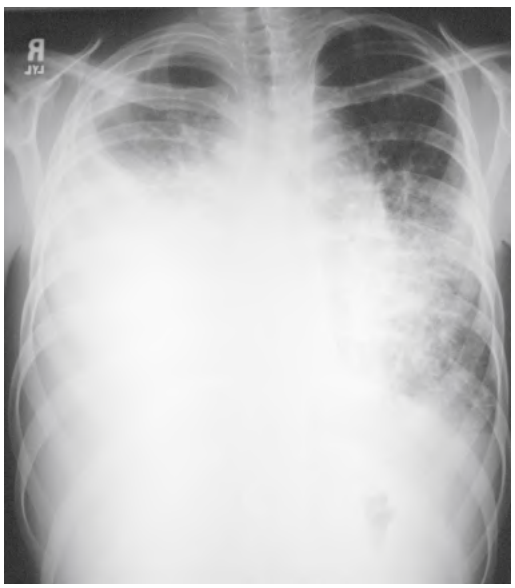

Figura 415-3 Gran derrame quiloso derecho que opacifica la mayor parte del hemitórax derecho en un adolescente con linfangiomatosis y hemangiomatosis pulmonar. Obsérvese la neumopatía intersticial asociada.

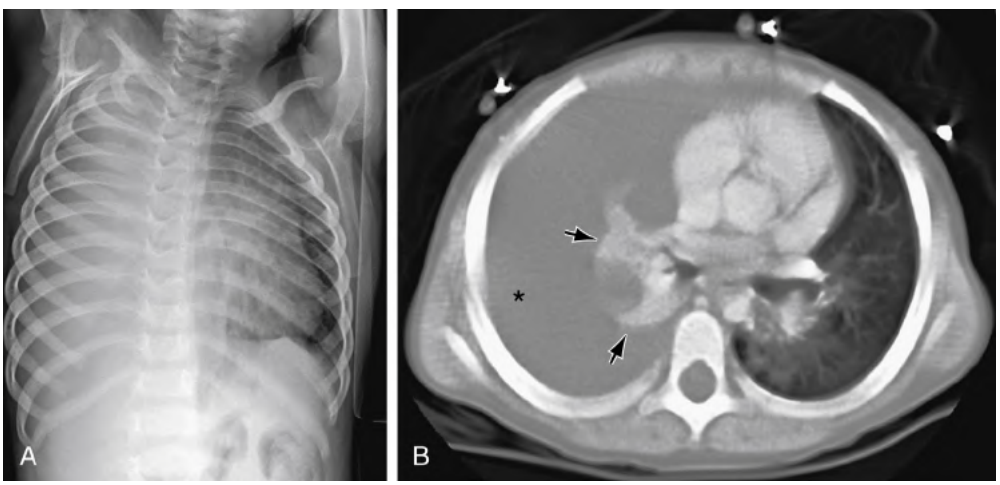

Figura 415-4 Quilotórax espontáneo en un niño de 4 años con duplicación del cromosoma 6. **A,** La radiografía de tórax muestra opacificación del hemitórax derecho. **B,** La TC muestra el derrame pleural quiloso *(asterisco)* que comprime el pulmón derecho atelectásico *(flechas)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

aunque no se deben administrar vacunas de virus vivos a los pacientes. La ausencia de resolución del quilotórax puede dar lugar a inanición, infección y muerte.

TRATAMIENTO

Se produce recuperación espontánea en >50% de los casos de quilotórax neonatal. El tratamiento inicial incluye alimentación con una dieta pobre en grasa o en triglicéridos de cadena media y rica en proteínas, o con nutrición parenteral. La toracocentesis se repite cuando sea necesario para aliviar los síntomas de presión; con frecuencia se realiza una toracostomía con tubo. Si no hay resolución en 1-2 semanas se inicia la nutrición parenteral total; si esta medida no tiene éxito se plantea la realización de derivación pleuroperitoneal, ligadura del conducto torácico o aplicación de cola de fibrina. La cirugía se debe plantear antes en recién nacidos con quilotórax masivo y con una producción de quilo >50 ml/kg/día a pesar del tratamiento médico máximo durante 3 días. Se ha utilizado octreotida parenteral a una dosis de 0,5-1 μg/kg/h hasta un máximo de 10 μg/kg/día por vía intravenosa para tratar el quilotórax, aunque son necesarios más estudios. Otros abordajes terapéuticos son embolización percutánea del conducto torácico, ventilación con presión controlada con presión positiva al final de la espiración, pleurodesis con talco o con povidona yodada e inhalación de óxido nítrico. El tratamiento de los quilotórax traumáticos es similar. En los quilotórax malignos se realiza pleurodesis química o irradiación. Se ha utilizado OK432 (picibanil) para tratar el quilotórax fetal y neonatal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **416**

Displasia broncopulmonar

Steven O. Lestrud

La displasia broncopulmonar (DBP) es un proceso patológico que produce síntomas y signos de neumopatía crónica y que se origina en el período neonatal (v. cap. 101). En la patogenia de la neumopatía en la población de recién nacidos de <1.000 g de peso participa la inmadurez del desarrollo de las estructuras de las vías respiratorias y vasculares del pulmón. La definición aceptada actualmente incluye la necesidad de oxígeno durante 28 días después del nacimiento, y se considera que el trastorno es leve, moderado o grave por la necesidad de oxígeno suplementario y la edad gestacional (tabla 416-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos de la exploración pulmonar varían con la gravedad de la enfermedad. La taquipnea es un hallazgo frecuente. En la exploración de la vía respiratoria superior se observa respiración oral por estenosis de las vías respiratorias nasales y un paladar ojival. Se observa aumento del diámetro anteroposterior del tórax, indicativo de atrapamiento aéreo. Con frecuencia hay tiraje intercostal. Aunque los ruidos respiratorios con frecuencia son claros cuando el paciente está bien y son anormales únicamente durante las agudizaciones, muchos pacientes suelen tener sibilancias o crepitantes gruesos. La presencia de sibilancias o estridor de forma fija y persistente indica estenosis subglótica (v. cap. 388) o malacia de la vía respiratoria grande. Puede haber crepitantes finos en pacientes con tendencia a la sobrecarga de líquido.

Los pacientes más graves precisan ventilación mecánica prolongada para conseguir un intercambio gaseoso aceptable. Puede ser necesario oxígeno suplementario para mantener la saturación de oxígeno aceptable, y con frecuencia es necesario para minimizar el trabajo de la respiración. Los lactantes con una neumopatía grave tienen retraso del crecimiento por el elevado coste energético necesario para mantener el aumento de las necesidades metabólicas de la respiración. La insuficiencia respiratoria crónica se puede manifestar como elevación del bicarbonato sódico, elevación de la presión parcial de dióxido de carbono en la gasometría o policitemia.

Se debe seguir a los pacientes para detectar la aparición de *cor pulmonale,* especialmente si necesitan oxígeno suplementario y tienen insuficiencia respiratoria crónica.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (v. cap. 323) y la aspiración pulmonar complican la situación pulmonar, particularmente durante las agudizaciones, en las que el lactante tiene más taquipnea y la mecánica pulmonar aumenta el riesgo de ERGE. Otras enfermedades por prematuridad que complican la DBP son obstrucción de la vía respiratoria superior que produce hipoxia, retraso del neurodesarrollo con aumento del riesgo de aspiración, hipertensión sistémica con hipertrofia ventricular izquierda, retraso del desarrollo y trastornos electrolíticos.

En pacientes graves y en pacientes con una enfermedad desproporcionada en relación con el riesgo de aparición de neumopatía crónica se deben sospechar otras enfermedades pulmonares, como asma (v. cap. 144), fibrosis quística (v. cap. 403) y neumonitis por aspiración crónica (v. cap. 398). Son frecuentes los episodios recurrentes de dificultad respiratoria, aunque también se deben sospechar alteraciones anatómicas de la vía respiratoria como estenosis subglótica (v. cap. 388) y malacia de la vía respiratoria (v. cap. 386).

Una **agudización pulmonar** de la DBP se produce habitualmente durante las infecciones víricas de la vía respiratoria superior. Otros desencadenantes frecuentes son infecciones víricas del aparato respiratorio inferior, sinusitis, otitis media, cambios de tiempo, exposición al humo de tabaco y empeoramiento del reflujo gastroesofágico. Durante una agudización el lactante tiene aumento del trabajo de la respiración, y la taquipnea y el tiraje se hacen más llamativos. La configuración de la pared torácica puede cambiar, con aumento del diámetro anteroposterior. Si las sibilancias son un hallazgo importante en situación basal, la escasa entrada de aire durante una agudización puede llevar a que haya menos sibilancias, lo que indica un deterioro significativo de la situación respiratoria.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige a reducir el trabajo de la respiración y a normalizar el intercambio gaseoso, para permitir un crecimiento y un neurodesarrollo óptimos. Los lactantes que han necesitado oxígeno suplementario después de la 35.ª semana posmenstrual tienen mayor incidencia de obstrucción de la vía respiratoria inferior y mayor sensibilidad a los broncodilatadores, y tienen más probabilidad de ingresar

Tabla 416-1 Formas de displasia broncopulmonar

CARACTERÍSTICAS DE TODAS LAS DBP	CARACTERÍSTICAS ADICIONALES DE LA DBP LEVE	CARACTERÍSTICAS ADICIONALES DE LA DBP MODERADA	CARACTERÍSTICAS ADICIONALES DE LA DBP GRAVE
<32 semanas de EPM Necesidad de oxígeno durante los primeros 28 días	Respira aire ambiental a las 36 semanas de EPM	Oxígeno suplementario <30% a las 36 semanas de EPM	Oxígeno suplementario >30% a las 36 semanas de EPM y apoyo mecánico, CPAP o ventilación
>32 semanas de EPM Necesidad de oxígeno durante los primeros 28 días de vida	Respira aire ambiental a los 56 días de vida	Oxígeno suplementario <30% a los 56 días de vida	Oxígeno suplementario >30% a los 56 días de vida y apoyo mecánico, CPAP o ventilación

CPAP, presión positiva continua en la vía respiratoria; DBP, displasia broncopulmonar; EPM, edad posmenstrual.

booksmedicos.org

Bibliografía

Anderst JD: Chylothorax and child abuse, *Pediatr Crit Care Med* 8:394-396, 2007.

Cleveland K, Zook D, Harvey K, et al: Massive chylothorax in small babies, *J Pediatr Surg* 44:546-550, 2009.

Itkin M, Krishnamurthy G, Naim MY, et al: Percutaneous thoracic duct embolization as a treatment for intrathoracic chyle leaks in infants, *Pediatrics* 128:e237-e241, 2011.

Kazanci SY, McElhinney DB, Thiagarajan R, et al: Obstruction of the superior vena cava after neonatal extracorporeal membrane oxygenation: association with chylothorax and outcome of transcatheter treatment, *Pediatr Crit Care Med* 14:37-43, 2013.

Shah D, Sinn JK: Octreotide as therapeutic option for congenital idiopathic chylothorax: a case series, *Acta Paediatr* 101:e151-e155, 2012.

Solo-Martinez M, Massie J: Chylothorax: diagnosis and management in children, *Paediatr Respir Rev* 10:199-207, 2009.

Tutor JD: Chylothorax I infants and children, *Pediatrics* 133:722-733, 2014.

Zuluaga MT: Chylothorax after surgery for congenital heart disease, *Curr Opin Pediatr* 24:291-294, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en un hospital durante los primeros años de vida que otros niños. La causa de las sibilancias en la DBP puede ser la inflamación de la vía respiratoria inferior, la irritación del músculo liso bronquial, la hipertrofia del músculo liso bronquial y la malacia de la vía respiratoria. Con frecuencia se administra un broncodilatador inhalado para evaluar la respuesta del paciente. La mayoría de las veces los agonistas β inhalados aumentan el desplazamiento de aire y mejoran la comodidad de la respiración, lo que produce una mejoría a corto plazo de los valores funcionales pulmonares. En los pacientes cuyos síntomas responden se debe mantener el tratamiento, especialmente durante los períodos de riesgo elevado en los que haya desencadenantes, como una infección de la vía respiratoria superior o un día cálido y húmedo.

Los agonistas β pueden empeorar el intercambio gaseoso, particularmente en lactantes con DBP que también tienen malacia de la vía respiratoria. El músculo liso bronquial puede mantener el calibre de la vía respiratoria en la vía respiratoria afectada; la relajación del músculo liso después de la administración de un agonista β produce un aumento del colapso de la vía respiratoria pequeña. Los pacientes en los que los agonistas β tienen estos efectos se pueden beneficiar de otros broncodilatadores alternativos, como el ipratropio inhalado y las metilxantinas orales. Se puede plantear la administración de antiinflamatorios preventivos, como glucocorticoides inhalados y fármacos modificadores de los leucotrienos, en pacientes con desencadenantes inflamatorios frecuentes.

Los objetivos dirigidos de la oxigenoterapia suplementaria después del alta de la unidad de cuidados intensivos neonatales son mejorar la saturación de oxígeno y reducir la probabilidad de desaturación, reducir el riesgo de *cor pulmonale*, disminuir el trabajo de la respiración y mejorar el crecimiento. Es probable que este tratamiento mejore el neurodesarrollo y que pueda reducir los empeoramientos producidos por la hipoxia. La saturación de oxígeno debe ser mayor del 90%, aunque se desconoce el objetivo óptimo por encima de este nivel. La adición de un tratamiento diurético con furosemida o tiazidas puede mejorar la mecánica pulmonar porque reduce el contenido pulmonar de agua y permite la reducción progresiva del oxígeno suplementario. Sin embargo, no se conoce que el tratamiento más allá de varias semanas mejore la evolución, y además pone al niño en riesgo de presentar trastornos electrolíticos.

Puede ser difícil mantener una ingesta calórica adecuada por muchos motivos, como aversión oral, incoordinación de la succión y la deglución, ERGE, aspiración y aspiración con ERGE. Además, la taquipnea, la dificultad respiratoria episódica, el aumento del trabajo de la respiración y la necesidad de oxígeno suplementario hacen que el lactante tenga riesgo de retraso del crecimiento. Es necesaria una ingesta calórica elevada, en el intervalo de 120-160 kcal/kg/día, con frecuencia combinada con restricción hídrica. Para aportar esta ingesta calórica tan elevada en el lactante deteriorado se puede plantear la nutrición suplementaria a través de una sonda nasogástrica o de gastrostomía. Debe prestarse mucha atención para mantener el equilibrio hídrico.

El reflujo gastroesofágico es frecuente y se debe sospechar en pacientes que no responden al tratamiento y en pacientes con agudizaciones frecuentes, especialmente empeoramientos sin desencadenantes evidentes. Es necesario un diagnóstico definitivo porque estos pacientes necesitarán de forma prolongada procinéticos y antiácidos. El tratamiento antirreflujo adecuado en lactantes con ERGE reduce las complicaciones respiratorias. El reflujo gastroesofágico con aspiración pulmonar y la aspiración sola se pueden manifestar como congestión torácica crónica, sibilancias y crisis hipóxicas episódicas. Se realiza una fundoplicatura con sonda de gastrostomía en pacientes que no responden al tratamiento médico. La evaluación y el tratamiento por un logopeda, un neumólogo pediátrico o un otorrinolaringólogo pueden reducir el riesgo de aparición de neumopatía crónica asociada a la aspiración.

La prevención de las viriasis respiratorias tiene una importancia vital; es esencial que los cuidadores se laven con frecuencia las manos, especialmente antes de manejar al lactante, y se debe evitar el contacto con niños y adultos con síntomas respiratorios actuales. Se debe plantear la inmunoprofilaxis contra el virus respiratorio sincitial (v. cap. 260) según la gravedad de la neumopatía, la edad gestacional y la edad actual del paciente.

El pronóstico de los lactantes con DBP generalmente es bueno. Durante la edad escolar la familia puede esperar que haya consultas frecuentes con el médico por episodios de dificultad respiratoria, que están desencadenados con frecuencia por simples infecciones del aparato respiratorio superior y cambios de tiempo. Hay disminución persistente del funcionamiento pulmonar en pacientes graves, y puede haber limitación al esfuerzo por la disnea. Los pacientes más graves se benefician del tratamiento administrado por un equipo multidisciplinar de cuidadores en el que participen el pediatra, el neumólogo, el logopeda, el nutricionista y especialistas en el desarrollo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **417**

Enfermedades esqueléticas que afectan al funcionamiento pulmonar

Steven R. Boas

El funcionamiento pulmonar depende de la estructura de la pared torácica (v. cap. 373). Las alteraciones de la pared torácica pueden producir neumopatías restrictivas y obstructivas, disminución de la fuerza de los músculos respiratorios y disminución del rendimiento ventilatorio en respuesta al estrés físico. Las deformidades congénitas de la pared torácica incluyen tórax infundibuliforme *(pectus excavatum),* tórax en quilla *(pectus carinatum),* hendiduras esternales, síndrome de Poland y displasias esqueléticas y cartilaginosas. Las alteraciones vertebrales, como la cifoescoliosis, pueden alterar el funcionamiento pulmonar en niños y adolescentes.

417.1 Tórax infundibuliforme *(pectus excavatum)*

Steven R. Boas

ETIOLOGÍA

El tórax infundibuliforme, el estrechamiento de la cavidad torácica en la línea media habitualmente es una malformación esquelética aislada, y se desconoce su causa. El tórax infundibuliforme puede aparecer de forma aislada o se puede asociar a un trastorno del tejido conjuntivo (síndrome de Marfan [v. cap. 702] o de Ehlers-Danlos [v. cap. 659]). Se puede adquirir secundariamente a una neumopatía crónica, una enfermedad neuromuscular o un traumatismo.

EPIDEMIOLOGÍA

Se produce tórax infundibuliforme en 1 de cada 400 nacimientos, con un predominio masculino de 9:1, y supone >90% de las malformaciones congénitas de la pared torácica. Hay antecedentes familiares positivos en un tercio de los casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La deformidad está presente en el nacimiento o poco después del mismo en un tercio de los casos, aunque habitualmente no produce ningún síntoma en ese momento. A lo largo del tiempo puede haber astenia, dolor torácico, palpitaciones, infecciones respiratorias recurrentes, sibilancias, estridor y tos. La disminución de la tolerancia al esfuerzo es uno de los síntomas más frecuentes. Debido a la naturaleza estética de esta deformidad los niños pueden tener un estrés psicológico significativo. La exploración física puede mostrar excavación esternal, hombros adelanta-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Thoracic Society: Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood, *Am J Respir Crit Care Med* 168:356-396, 2003.

Baraldi E, Filippone M: Chronic lung disease after premature birth, *N Engl J Med* 357:1946-1955, 2007.

Bott L, Beghin L, Devos P, et al: Nutritional status at 2 years in former infants with bronchopulmonary dysplasia influences nutrition and pulmonary outcomes during childhood, *Pediatr Res* 60:340-344, 2006.

Jobe AJ: The new BPD: an arrest of lung development, *Pediatr Res* 46:641-643, 1999.

Kinsella JP, Greenough A, Abman SH: Bronchopulmonary dysplasia, *Lancet* 367:1421-1430, 2006.

Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, et al: Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis, *Thorax* 68(8):760-766, 2013.

Stocks J, Coates A, Bush A: Lung function in infants and young children with chronic lung disease of infancy: the next steps? *Pediatr Pulmonol* 42:3-9, 2007.

Svedenkrans J, Henckel E, Kowalski J, et al: Long-term impact of preterm birth on exercise capacity in healthy young men: a national population-based cohort study, *PLoS ONE* 8(12):e80869, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

dos, cifoescoliosis, lordosis dorsal, expansión del reborde costal inferior, rigidez de la caja torácica, inclinación de la cabeza hacia delante, escápula alada y pérdida de los contornos vertebrales (fig. 417-1). Los pacientes tienen movimiento esternal paradójico y desplazamiento del punto de máximo impulso cardíaco hacia la izquierda. Pueden auscultarse soplos sistólicos inocentes.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

La radiografía lateral de tórax muestra la excavación esternal. El uso del índice de Haller en la TC (diámetro transverso interno máximo del tórax dividido por el diámetro anteroposterior mínimo al mismo nivel) y su comparación con valores normales adecuados para la edad y el sexo para determinar la magnitud de la excavación de la pared torácica malformada es muy útil para determinar la magnitud de la alteración anatómica. En el electrocardiograma se puede ver desviación del eje hacia la derecha o síndrome de Wolff-Parkinson-White (v. cap. 436); en el ecocardiograma se puede ver prolapso de la válvula mitral (v. cap. 428.3) y compresión ventricular. Los resultados de las pruebas de funcionamiento pulmonar estáticas pueden ser normales, aunque con frecuencia hay un defecto obstructivo de las vías respiratorias inferiores y, con menos frecuencia, un defecto restrictivo debido a la mecánica anormal de la pared torácica. La prueba de esfuerzo puede mostrar tolerancia normal o limitación por la disfunción cardiopulmonar subyacente, que se asocia a la gravedad del defecto. Con frecuencia se ven limitaciones de la ventilación en niños pequeños y adolescentes, mientras que las alteraciones cardíacas secundarias a disminución del volumen sistólico se ven con frecuencia en adolescentes mayores y adultos jóvenes.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la gravedad de la deformidad y de la magnitud del deterioro fisiológico definido por la exploración física y la evaluación fisiológica del funcionamiento cardiopulmonar (evaluación del funcionamiento pulmonar y de la tolerancia al esfuerzo). Las opciones terapéuticas incluyen observación cuidadosa, fisioterapia para abordar el deterioro osteomuscular y cirugía correctora. En pacientes con deterioro fisiológico significativo la corrección quirúrgica puede mejorar la deformidad estética y minimizar o incluso mejorar el deterioro cardiopulmonar. Las dos operaciones principales son las técnicas de Ravitch y de Nuss. Aunque no se ha demostrado que una de ellas sea superior a la otra, actualmente hay más de 20 años de experiencia con éxito con la intervención mínimamente invasiva de Nuss. En adolescentes con limitaciones al esfuerzo la reparación quirúrgica puede mejorar la tolerancia al esfuerzo. También se ha observado después de la cirugía la normalización de la gammagrafía pulmonar de perfusión y de la ventilación voluntaria máxima. Se está investigando el uso de una ortesis magnética con remodelado gradual de la deformidad esternal. Con frecuencia se realiza un tratamiento continuo para abordar los hallazgos osteomusculares secundarios antes y después de la operación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Figura 417-1 Tórax infundibuliforme en un varón de 15 años de edad. Obsérvense los hombros adelantados, la expansión costal inferior y la excavación esternal.

417.2 Tórax en quilla *(pectus carinatum)* y hendiduras esternales

Steven R. Boas

TÓRAX EN QUILLA

Etiología y epidemiología

El tórax en quilla es una malformación esternal que supone el 5-15% de las malformaciones congénitas de la pared torácica. El desplazamiento anterior de las porciones media e inferior del esternón con los cartílagos costales adyacentes es el tipo más frecuente. Se asocia la mayoría de las veces a protrusión de la parte superior del esternón; se produce excavación de la porción inferior del esternón en tan sólo el 15% de los pacientes. Es frecuente la asimetría del esternón, y con frecuencia también se observa excavación localizada de la porción anterolateral inferior del tórax. Los varones se afectan con una frecuencia 4 veces mayor que las mujeres. Hay una elevada incidencia familiar y una asociación frecuente con escoliosis de leve a moderada. Esta malformación se asocia a valvulopatía mitral y coartación aórtica. Se producen tres tipos de deformidad anatómica (tórax en quilla superior, inferior y lateral), cada uno con sus cambios fisiológicos y sus algoritmos terapéuticos.

Manifestaciones clínicas

En la primera infancia los síntomas son mínimos. Los niños en edad escolar y los adolescentes con frecuencia refieren disnea con esfuerzos pequeños, disminución de la resistencia al ejercicio y sibilancias inducidas por el esfuerzo. La incidencia de aumento de las infecciones respiratorias y de uso de fármacos antiasmáticos es mayor que en los niños que no tienen esta deformidad. En la exploración física se observa un gran aumento del diámetro anteroposterior del tórax, con la consiguiente disminución de la amplitud y de la expansión de los movimientos del tórax (fig. 417-2). En la espirometría se han visto patrones restrictivos y obstructivos, aunque la mayoría de los pacientes tienen valores normales. Muchas veces hay aumento del volumen residual, que produce taquipnea y respiración diafragmática. La prueba de esfuerzo muestra resultados variables. En la radiografía de tórax se observa aumento del diámetro anteroposterior de la pared torácica, pulmones de aspecto enfisematoso y una sombra cardíaca estrecha. La puntuación de gravedad de la deformidad (altura del tórax dividida por la distancia entre el esternón y la columna; análogo al índice de Haller) está reducida.

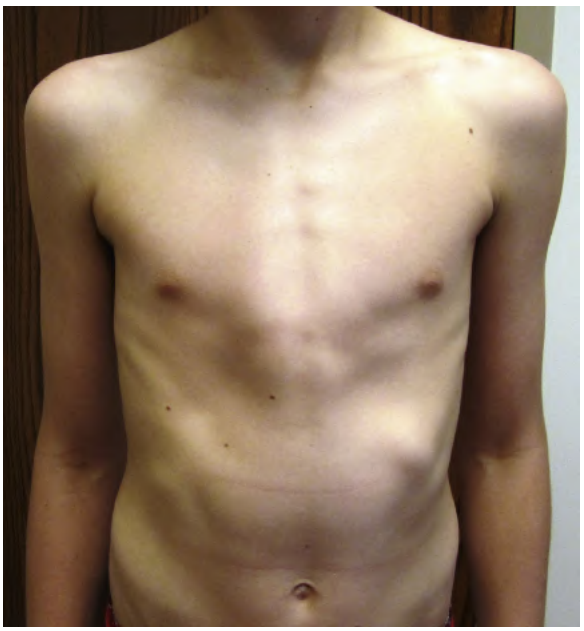

Figura 417-2 Tórax en quilla en un varón de 13 años de edad. Obsérvese la prominencia esternal central.

booksmedicos.org

Bibliografía

Borowitz D, Cerny F, Zallen G, et al: Pulmonary function and exercise response in patients with pectus excavatum after Nuss repair, *J Pediatr Surg* 38:544-547, 2003.

Brigato RR, Campos JR, Jatene FB, et al: Pectus excavatum: evaluation of Nuss technique by objective methods, *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 7:1084-1088, 2008.

Daunt SW, Cohen JH, Miller SF: Age-related normal ranges for the Haller index in children, *Pediatr Radiol* 34:326-330, 2004.

Haller JA Jr, Loughlin GM: Cardiorespiratory function is significantly improved following corrective surgery for severe pectus excavatum: proposed treatment guidelines, *J Cardiovasc Surg (Torino)* 41:125-130, 2000.

Harrison MR, Gonzales KD, Bratton BJ, et al: Magnetic mini-mover procedure for pectus excavatum III: safety and efficacy in a Food and Drug Administration sponsored clinical trial, *J Pediatr Surg* 47:154-159, 2012.

Koumbourlis AC, Stolar CJ: Lung growth and function in children and adolescents with idiopathic pectus excavatum, *Pediatr Pulmonol* 38:339-343, 2004.

Malek MH, Fonkalsrud EW, Cooper CB: Ventilatory and cardiovascular responses to exercise in patients with pectus excavatum, *Chest* 124:870-882, 2003.

Nuss D, Kelly RE Jr: Minimally invasive surgical correction of chest wall deformities in children (Nuss procedure), *Adv Pediatr* 55:395-410, 2008.

Ohno K, Morotomi Y, Nakahira M, et al: Indications for surgical repair of funnel chest based on indices of chest wall deformity and psychologic state, *Surg Today* 33:662-665, 2003.

Rowland T, Moriarty K, Banever G: Effect of pectus excavatum deformity on cardiorespiratory fitness in adolescent boys, *Arch Pediatr Adolesc Med* 159:1069-1073, 2005.

Shamberger RC, Welch KJ, Sanders SP: Mitral valve prolapse associated with pectus excavatum, *J Pediatr* 111:404-407, 1987.

Swanson JW, Avansino JR, Phillips GS, et al: Correlating Haller Index and cardiopulmonary disease in pectus excavatum, *Am J Surg* 203:660-664, 2012.

Zhao L, Feinberg MS, Gaides M, et al: Why is exercise capacity reduced in subjects with pectus excavatum? *J Pediatr* 136:163-167, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tratamiento

En pacientes sintomáticos con tórax en quilla las nuevas técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas pueden mejorar los síntomas clínicos. Muchos cirujanos prefieren utilizar técnicas ortésicas como tratamiento de elección, aunque hay pocos datos de estudios prospectivos. Aunque algunos pacientes sintomáticos se someten a cirugía, con frecuencia se realiza por motivos estéticos y psicológicos.

HENDIDURAS ESTERNALES

Las hendiduras esternales son malformaciones congénitas infrecuentes que se deben a ausencia de fusión del esternón durante la octava semana de gestación. No se ha descrito predisposición familiar. Se producen hendiduras esternales en menos del 1% de las deformidades torácicas. Las hendiduras esternales pueden ser parciales o completas. Las hendiduras esternales parciales son más frecuentes y pueden afectar al esternón superior, asociándose a otras lesiones, como displasias vasculares y rafe supraumbilical; también hay hendiduras esternales inferiores, que se asocian con frecuencia a otros defectos de la línea media (pentalogía de Cantrell). Las hendiduras esternales completas con ausencia completa de fusión esternal son infrecuentes. Estos trastornos también pueden aparecer de forma aislada. El movimiento paradójico de los órganos torácicos con la respiración puede alterar la mecánica pulmonar. Raras veces se pueden producir infecciones respiratorias e incluso un deterioro respiratorio significativo. La cirugía es necesaria en fases tempranas de la vida, antes de que se produzca fijación e inmovilidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

417.3 Distrofia torácica asfixiante (distrofia torácica-pélvica-falángica)

Steven R. Boas

ETIOLOGÍA

La distrofia torácica asfixiante, que es un trastorno autosómico recesivo multisistémico, produce constricción y estrechamiento de la caja torácica. Este trastorno, que también se conoce como *síndrome de Jeune,* se asocia a malformaciones esqueléticas características además de afectación variable de otros sistemas, como malformaciones renales, hepáticas, neurológicas, pancreáticas y retinianas (v. cap. 700). Se han identificado varios locus genéticos en personas afectadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes que tienen ese trastorno mueren poco después del nacimiento por insuficiencia respiratoria, aunque se han descrito formas menos agresivas en niños mayores. En los pacientes que sobreviven al período neonatal con frecuencia se produce insuficiencia respiratoria progresiva debido a retraso del crecimiento pulmonar, neumonía recurrente y atelectasia por la rigidez de la pared torácica.

DIAGNÓSTICO

La exploración física muestra un tórax estrecho que en el momento del nacimiento es mucho menor que la circunferencia de la cabeza. Las costillas son horizontales y el niño tiene extremidades cortas. La radiografía de tórax muestra una caja torácica con forma de campana con costillas expandidas horizontales y cortas y clavículas altas.

TRATAMIENTO

No hay ningún tratamiento específico, aunque se ha probado la toracoplastia para ampliar la caja torácica y la ventilación mecánica a largo plazo. Las técnicas de expansión costal han mejorado la supervivencia.

PRONÓSTICO

En algunos niños con distrofia torácica asfixiante se produce mejoría de las malformaciones óseas con la edad. Sin embargo, los niños menores de 1 año con frecuencia mueren por infección e insuficiencia respiratoria. En niños mayores se produce insuficiencia renal progresiva. Está justificado el uso de vacunas contra la gripe y otros patógenos respiratorios, al igual que el uso intensivo de antibióticos en las infecciones respiratorias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

417.4 Acondroplasia

Steven R. Boas

ETIOLOGÍA

La acondroplasia es la enfermedad más frecuente que se caracteriza por talla baja desproporcionada (v. cap. 696). Esta enfermedad se hereda como un trastorno autosómico dominante y produce una alteración del crecimiento. Se ha aprendido mucho sobre este trastorno, incluido su origen genético (el 95% de los casos se deben a mutaciones del gen que codifica el receptor de tipo 3 del factor de crecimiento de fibroblastos) y cómo minimizar sus graves complicaciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La neumopatía restrictiva, que afecta a <5% de los niños con acondroplasia menores de 3 años, es más probable a alturas elevadas. Con frecuencia se asocia a infecciones recurrentes, *cor pulmonale* y disnea. Hay aumento del riesgo de apnea o hipopnea del sueño obstructiva. La hipoxemia durante el sueño es frecuente. El inicio de la neumopatía restrictiva puede comenzar a una edad muy temprana. En la exploración el patrón respiratorio es rápido y superficial, con respiración abdominal asociada. El diámetro anteroposterior del tórax está reducido. Se dispone de curvas de crecimiento especiales para la circunferencia torácica de los pacientes con acondroplasia desde el nacimiento hasta los 7 años. Hay tres fenotipos distintos: los pacientes del grupo fenotípico 1 tienen hipertrofia adenoamigdalina relativa, los pacientes del grupo 2 tienen obstrucción muscular de la vía respiratoria superior e hidrocefalia progresiva, y los pacientes del grupo 3 tienen obstrucción de la vía respiratoria superior sin hidrocefalia. Puede producirse cifoescoliosis durante la lactancia.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas de funcionamiento pulmonar muestran reducción de la capacidad vital, más pronunciada en hombres. Los pulmones son pequeños, pero funcionalmente normales. Se recomiendan los estudios del sueño debido a la elevada prevalencia de trastornos respiratorios durante el sueño. La radiografía de tórax muestra disminución del diámetro anteroposterior y protrusión anterior de las costillas. El grado de afectación del agujero occipital se correlaciona con la magnitud de la disfunción respiratoria.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la apnea del sueño, cuando está presente, es de soporte (v. cap. 19). La fisioterapia y las ortesis pueden minimizar las complicaciones de la cifosis y la lordosis grave. Está justificado un tratamiento intensivo de las infecciones respiratorias y de la escoliosis.

PRONÓSTICO

La esperanza de vida es normal para la mayoría de los niños con esta enfermedad, excepto los grupos fenotípicos que tienen hidrocefalia o compresión medular cervical o lumbar grave.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

417.5 Cifoescoliosis: escoliosis idiopática del adolescente y escoliosis congénita

Steven R. Boas

ETIOLOGÍA

La escoliosis idiopática del adolescente (EIA) se caracteriza por incurvación lateral de la columna (v. cap. 679). Con frecuencia afecta a los niños durante la adolescencia y en períodos de crecimiento rápido. Se desconoce la causa. La escoliosis congénita es infrecuente, afecta más a niñas que a niños y es evidente en el primer año de vida (v. cap. 679.2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abramson H, D'Agostino J, Wuscovi S: A 5-year experience with a minimally invasive technique for pectus carinatum repair, *J Pediatr Surg* 44:118-123, 2009.

Coelho Mde S, Guimarães Pde S: Pectus carinatum, *J Bras Pneumol* 33:463-474, 2007.

Emil S, Laberge JM, Sigalet D, et al: Pectus carinatum treatment in Canada: current practices, *J Pediatr Surg* 47:862-866, 2012.

Engum SA: Embryology, sternal clefts, ectopic cordis, and Cantrell's pentalogy, *Semin Pediatr Surg* 17:154-160, 2008.

Fonkalsrud EW, Anselmo DM: Less extensive techniques for repair of pectus carinatum: the undertreated chest deformity, *J Am Coll Surg* 198:898-905, 2004.

Goretsky MJ, Kelly RE, Croitoru D, et al: Chest wall anomalies: pectus excavatum and pectus carinatum, *Adolesc Med Clin* 15:455-471, 2004.

Ohye RG, Rutherford JA, Bove EL: Congenital sternal clefts, *Pediatr Cardiol* 23: 472-473, 2002.

Williams AM, Crabbe DC: Pectus deformities of the anterior chest wall, *Paediatr Respir Rev* 4:237-242, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Davis JT, Long FR, Adler BH, et al: Lateral thoracic expansion for Jeune syndrome: evidence of rib healing and new bone formation, *Ann Thorac Surg* 77:445-448, 2004.

Kajantic E, Anderson S, Kaitila I: Familial asphyxiating thoracic dysplasia: clinical variability and impact of improved neonatal intensive care, *J Pediatr* 139:130-133, 2001.

Keppler-Noreuil KM, Adam MP, Welch J, et al: Clinical insights gained from eight new cases and review of reported cases with Jeune syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy), *Am J Med Genet* 155A:1021-1032, 2001.

Phillips JD, van Aalst JA: Jeune's syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy): congenital and acquired, *Semin Pediatr Surg* 17:167-172, 2008.

Sharoni E, Erez E, Chorev G, et al: Chest reconstruction in asphyxiating thoracic dystrophy, *J Pediatr Surg* 33:1578-1581, 1998.

Tahernia AC, Stamps P: "Jeune syndrome" (asphyxiating thoracic dystrophy): report of a case, a review of the literature, and an editor's commentary, *Clin Pediatr (Phila)* 16:903-908, 1977.

Wiebicke W, Pasterkamp H: Long-term continuous positive pressure in a child with asphyxiating thoracic dystrophy, *Pediatr Pulmonol* 4:54-58, 1988.

booksmedicos.org

Bibliografía

Boulet S, Althuser M, Nugues F, et al: Prenatal diagnosis of achondroplasia: new specific signs, *Prenat Diagn* 29:697-702, 2009.

Hunter AG, Reid CS, Pauli RM, et al: Standard curves of chest circumference in achondroplasia and the relationship of chest circumference to respiratory problems, *Am J Med Genet* 62:91-97, 1996.

Julliand S, Boule M, Baujat G, et al: Lung function, diagnosis, and treatment of sleep-disordered breathing in children with achondroplasia, *Am J Med Genet* 158A:1987-1993, 2012.

Mogayzel PJ Jr, Carroll JL, Loughlin GM, et al: Sleep-disordered breathing in children with achondroplasia, *J Pediatr* 132:667-671, 1998.

Tasker RC, Dundas I, Laverty A, et al: Distinct patterns of respiratory difficulty in young children with achondroplasia: a clinical, sleep, and lung function study, *Arch Dis Child* 79:99-108, 1998.

Trotter TL, Hall JG: American Academy of Pediatrics Committee on Genetics: Health supervision for children with achondroplasia, *Pediatrics* 116:771-783, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones pulmonares de la escoliosis pueden incluir restricción de la pared torácica, que produce reducción de la capacidad pulmonar total, alteraciones del intercambio gaseoso y obstrucción de las vías respiratorias. Se ha correlacionado el ángulo de la deformidad de la escoliosis con el grado de deterioro pulmonar sólo en pacientes con curvas torácicas. La capacidad vital, el volumen respiratorio máximo en 1 segundo (VEMS), la capacidad de trabajo, el consumo de oxígeno, la capacidad de difusión, la distensibilidad de la pared torácica y la presión parcial de oxígeno arterial disminuyen a medida que aumenta la gravedad de la curva torácica. Estos hallazgos se pueden ver incluso en la EIA de leve a moderada (ángulo de Cobb <30°), aunque generalmente no aparecen en otras curvas no torácicas. El deterioro respiratorio suele ser más grave en niños menores de 5 años con grandes curvas escolióticas. La reducción del funcionamiento de los músculos periféricos se ha asociado a EIA mediante mecanismos intrínsecos o desacondicionamiento. El deterioro grave puede producir *cor pulmonale* o insuficiencia respiratoria, y se puede presentar antes de los 20 años de edad. Los niños con escoliosis grave, particularmente los varones, pueden tener alteraciones de la respiración durante el sueño, y los consiguientes períodos de hipoxemia pueden contribuir a la posterior aparición de hipertensión pulmonar.

DIAGNÓSTICO

La exploración física en la radiografía posterior en bipedestación con la medición posterior del ángulo de la curvatura (técnica de Cobb) sigue siendo el método de referencia para la evaluación de la escoliosis. La presencia de escoliosis se define por la presencia de curvas de >10°. La medición de los volúmenes pulmonares, la fuerza de los músculos respiratorios y la capacidad de esfuerzo es esencial para evaluar el grado del deterioro respiratorio asociado a la escoliosis.

TRATAMIENTO

Dependiendo de la magnitud de la curva y del grado de maduración esquelética, las opciones terapéuticas incluyen tranquilización, observación, ortesis y cirugía (artrodesis vertebral). Se debe administrar vacunación antigripal a la vista de la magnitud del deterioro pulmonar que puede coexistir. Como la capacidad vital es un importante factor predictivo de la aparición de insuficiencia respiratoria en la EIA no tratada, los objetivos de la cirugía son reducir la curva escoliótica, mantener la corrección y prevenir el deterioro del funcionamiento pulmonar. Las alteraciones de la capacidad vital y de la capacidad pulmonar total, la intolerancia al esfuerzo y la velocidad de la modificación de estas variables a lo largo del tiempo deben tenerse en consideración para determinar el momento de la corrección quirúrgica. La evaluación preoperatoria del funcionamiento pulmonar (es decir, volúmenes pulmonares, consumo de oxígeno, fuerza muscular, ventilación/perfusión) puede ayudar a predecir las complicaciones pulmonares posquirúrgicas. Se puede tratar sin ventilación mecánica en el postoperatorio a muchos pacientes a los que se realiza corrección quirúrgica. Incluso los pacientes con escoliosis leve pueden tener deterioro ventilatorio inmediatamente después de la artrodesis vertebral, de forma secundaria al dolor y a un peso corporal que puede limitar la respiración e interferir con la tos. Los niños con un valor preoperatorio del VEMS <40% del valor teórico tienen riesgo de precisar ventilación mecánica prolongada en el postoperatorio. Las operaciones de expansión costal han sido útiles en casos graves de escoliosis congénita. La elección de la vía de abordaje quirúrgico puede influir también en el funcionamiento pulmonar postoperatorio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

417.6 Malformaciones costales congénitas

Steven R. Boas

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las malformaciones aisladas de las costillas superiores e inferiores tienen consecuencias pulmonares clínicas mínimas. La ausencia de costillas de la porción media de la caja torácica se asocia a ausencia del músculo pectoral (síndrome de Poland), y puede haber deterioro del funcionamiento pulmonar. Este defecto se puede acompañar de cifoescoliosis y hemivértebras. Si el defecto costal es pequeño no se producen secuelas significativas. Cuando faltan las costillas 2.ª a 5.ª en la cara anterior se produce herniación pulmonar y una respiración claramente anormal. El pulmón es blando y no doloroso y se puede reducir fácilmente en la exploración. Se pueden producir como complicación secuelas como restricción pulmonar grave (secundaria a escoliosis), *cor pulmonale* e insuficiencia cardíaca congestiva. Los síntomas con frecuencia son mínimos, aunque se puede producir disnea. La dificultad respiratoria es poco frecuente durante la lactancia.

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax muestra la deformidad y la ausencia de costillas, con escoliosis secundaria. La mayoría de las malformaciones costales se descubren como hallazgo casual en una radiografía de tórax.

TRATAMIENTO

Si los síntomas son suficientemente graves como para producir deterioro clínico o una herniación pulmonar significativa, entonces se puede realizar un injerto costal homogéneo. Las técnicas de expansión costal también son muy útiles. Se ha utilizado la técnica de Nuss modificada para corregir las malformaciones de la pared torácica asociadas a las malformaciones costales. En las adolescentes con malformaciones costales congénitas puede ser necesaria la cirugía mamaria estética.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **418**

Insuficiencia respiratoria crónica grave

Zehava L. Noah y Cynthia Etzler Budek

La población de pacientes pediátricos que reciben soporte ventilatorio mecánico a largo plazo ha aumentado en Estados Unidos y en otros muchos países por las mejorías en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda y los avances en la ventilación invasiva (p. ej., traqueotomía con respirador mecánico) y no invasiva (p. ej., presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP] o presión positiva binivel en las vías respiratorias [BiPAP] con máscara). A pesar del aumento de la población, menos del 1% de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricas necesitan ventilación mecánica a largo plazo. Los lactantes, niños y adolescentes que tienen trastornos del control central de la respiración, enfermedades de las vías respiratorias, neumopatía residual después de una enfermedad respiratoria grave, hipertensión pulmonar persistente o trastornos neuromusculares, pueden tener insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica o hipoxémica. En general la insuficiencia respiratoria se puede atribuir a una causa primaria, aunque muchos niños tienen múltiples factores causales. La **insuficiencia respiratoria crónica** se puede definir como la insuficiencia pulmonar durante un período prolongado, habitualmente 28 días o más.

Se mantiene a los pacientes con ventilación a largo plazo durante períodos de tiempo variables dependiendo de la enfermedad subyacente. Los pacientes con neuropatías reversibles (síndrome de Guillain-Barré, neuropatía de la enfermedad grave), displasia broncopulmonar, hipertensión pulmonar, alteraciones de las vías respiratorias y cardiopatías congénitas antes o después de la intervención quirúrgica necesitan ventilación a largo plazo como puente a la recuperación completa. Los pacientes con enfermedades como hipoventilación central, enfermedad neuromuscular progresiva y tetraplejía alta pueden precisar soporte ventilatorio de forma indefinida. Los objetivos de la ventilación mecánica a

booksmedicos.org

Bibliografía

Chen S, Huang T, Lee Y, et al: Pulmonary function after thoracoplasty in adolescent idiopathic scoliosis, *Clin Orthop Relat Res* 399:152-161, 2002.

Hedequist D, Emans J: Congenital scoliosis, *J Am Acad Orthop Surg* 12:266-275, 2004.

Kearon C, Viviani GR, Killian KJ: Factors influencing work capacity in adolescent idiopathic thoracic scoliosis, *Am Rev Respir Dis* 148:295-303, 1993.

Martinez-Llorens J, Ramirez M, Colomina MJ, et al: Muscle dysfunction and exercise limitation in adolescent idiopathic scoliosis, *Eur Respir J* 36:393-400, 2010.

McNicholas WT: Impact of sleep in respiratory failure, *Eur Respir J* 10:920-933, 1997.

Mezon BL, West P, Israels J, et al: Sleep breathing abnormalities in kyphoscoliosis, *Am Rev Respir Dis* 122:617-621, 1980.

Yaszat B, Jazayeri R, Lonner B: The effect of surgical approaches on pulmonary function in adolescent idiopathic scoliosis, *J Spinal Disord Tech* 22:278-283, 2009.

Yuan N, Skaggs DL, Dorey F, et al: Preoperative predictors of prolonged postoperative mechanical ventilation in children following scoliosis repair, *Pediatr Pulmonol* 40:414-419, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Campbell RM Jr, Smith MD, Mayes TC, et al: The characteristics of thoracic insufficiency syndrome associated with fused ribs and congenital scoliosis, *J Bone Joint Surg Am* 85-A:399-408, 2003.

Mehta MH, Patel RV, Mehta LV, et al: Congenital absence of ribs, *Indian Pediatr* 29:1149-1152, 1992.

Nishibayashi A, Tomita K, Yano K, et al: Correction of complex chest wall deformity in Poland's syndrome using a modified Nuss procedure, *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 66:353-355, 2013.

Rickham PP: Lung hernia secondary to congenital absence of ribs, *Arch Dis Child* 34:14-17, 1959.

Tsirikos AI, McMaster MJ: Congenital anomalies of the ribs and chest wall associated with congenital deformities of the spine, *J Bone Joint Surg* 87:2524-2536, 2005.

booksmedicos.org

Bibliografía

Campbell RM Jr, Smith MD, Mayes TC, et al: The characteristics of thoracic insufficiency syndrome associated with fused ribs and congenital scoliosis, *J Bone Joint Surg Am* 85-A:399-408, 2003.

Mehta MH, Patel RV, Mehta LV, et al: Congenital absence of ribs, *Indian Pediatr* 29:1149-1152, 1992.

Nishibayashi A, Tomita K, Yano K, et al: Correction of complex chest wall deformity in Poland's syndrome using a modified Nuss procedure, *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 66:353-355, 2013.

Rickham PP: Lung hernia secondary to congenital absence of ribs, *Arch Dis Child* 34:14-17, 1959.

Tsirikos AI, McMaster MJ: Congenital anomalies of the ribs and chest wall associated with congenital deformities of the spine, *J Bone Joint Surg* 87:2524-2536, 2005.

booksmedicos.org

largo plazo son mantener y prolongar la vida, mejorar la calidad de vida, reducir la morbilidad, mejorar el funcionamiento físico y psicológico, y mejorar el crecimiento y el desarrollo. Estos objetivos suelen optimizarse en el ámbito domiciliario, que es el lugar preferido para el alta en niños que dependen del respirador. Cuando las circunstancias sociales no permiten el alta al domicilio con seguridad, se puede trasladar a los pacientes a un centro de enfermería muy especializada para los cuidados a largo plazo.

En un análisis observacional de una cohorte de 228 niños incluidos en un programa de ventilación domiciliaria el 52% tenían una neumopatía crónica, muchos con comorbilidades múltiples. Finalmente se pudo suspender la ventilación en el 30% de los niños con neumopatía crónica, y el 19% murieron. El 27% de la población total tenía enfermedades neuromusculares; se pudo suspender la ventilación en el 6% de ellos, y murió el 21%. El 20% de la población total tenía hipoventilación central, pudiéndose suspender la ventilación en el 4%, y el 24% murieron. Las causas de la muerte incluyeron progresión de la insuficiencia respiratoria crónica subyacente (34%), insuficiencia cardíaca (21%), insuficiencia respiratoria aguda, hemorragia traqueal y obstrucción traqueal (el 8,5% cada uno), y un accidente con la traqueostomía (2%). El análisis de regresión indicó que los niños con neumopatía crónica tenían más probabilidad de que se pudiera suspender la ventilación mecánica que los niños de los otros dos grupos.

418.1 Enfermedades neuromusculares

Zehava L. Noah y Cynthia Etzler Budek

Entre las enfermedades neuromusculares (ENM) infantiles están las distrofias musculares, las miopatías metabólicas y congénitas, los trastornos de las células del asta anterior, las neuropatías periféricas y las enfermedades que afectan a la unión neuromuscular. Las disminuciones de la fuerza y la resistencia musculares debidas a los trastornos neuromusculares pueden afectar a cualquier músculo esquelético, y también a los músculos implicados en el funcionamiento del aparato respiratorio. Son particularmente preocupantes los músculos que median la permeabilidad de la vía respiratoria superior, la generación de tos y la insuflación pulmonar. La insuficiencia respiratoria aguda es con frecuencia la manifestación clínica más llamativa de varios trastornos neuromusculares agudos, como lesión medular alta, poliomielitis, síndrome de Guillain-Barré (v. cap. 616) y botulismo (v. cap. 210). La disfunción respiratoria supone la causa principal de morbilidad y mortalidad en los trastornos neuromusculares progresivos (p. ej., distrofia muscular de Duchenne [v. cap. 609], la atrofia muscular espinal, la distrofia miotónica congénita, la miastenia grave [v. cap. 612] y la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth [v. cap. 613]).

PATOGENIA

El inicio temprano de una ENM puede producir deformidad de la pared torácica y neumopatía por factores relacionados con el desarrollo. En la lactancia la pared torácica es muy distensible, y los pulmones y las vías respiratorias pequeñas son relativamente rígidos. Cuando hay debilidad progresiva de los músculos intercostales la pared torácica se hace incluso más distensible. Las vías respiratorias pequeñas tienden a obstruirse, lo que produce microatelectasias y disminución de la capacidad residual funcional. La presencia de una pared torácica distensible, sumada a que inicialmente la función diafragmática no está alterada, da lugar a la aparición de un tórax pequeño con forma de campana, protrusión abdominal y respiración paradójica, que se ve habitualmente en la atrofia muscular espinal (AME) de tipo 1. A medida que avanza la enfermedad se produce hipotonía grave, los músculos de la pared torácica se acortan y pierden elasticidad, las articulaciones costoesternales y costovertebrales se contraen y los volúmenes pulmonares disminuyen. Posteriormente disminuyen las presiones inspiratorias y espiratorias, más las espiratorias que las inspiratorias, lo que produce tos ineficaz y escasa limpieza de las vías respiratorias. Al hacerse mayor el niño con ENM, aparece con frecuencia cifoescoliosis, lo que aumenta la gravedad de la neumopatía restrictiva. Aunque el control central de la respiración sigue siendo normal, la respuesta a los quimiorreceptores centrales puede disminuir debido a la hipercapnia crónica.

Tabla 418-1 Directrices propuestas para la evaluación inicial y el seguimiento de pacientes con una enfermedad neuromuscular

EVALUACIÓN INICIAL	INTERVENCIÓN BÁSICA/ FORMACIÓN
Anamnesis/exploración física/ datos antropométricos	Consulta y guía nutricional
Funcionamiento pulmonar y presiones respiratorias máximas (PFP)	Fisioterapia torácica frecuente
Gasometría arterial	Uso de dispositivos de percusión
Polisomnografía*	Entrenamiento de los músculos respiratorios
Prueba de esfuerzo (en casos seleccionados)	Vacunación antigripal anual
Si la capacidad vital es >60% del valor teórico o las presiones respiratorias máximas son >60 cmH_2O	Evaluar las PFP cada 6 meses RXT y polisomnografía cada año
Si la capacidad vital es <60% del valor teórico o las presiones respiratorias máximas son <60 cmH_2O	Evaluar las PFP cada 3-4 meses RXT, PIM/PEM cada 6 meses Polisomnografía cada 6 meses o 1 año

*Obsérvese que si no está disponible fácilmente la polisomnografía, el registro multicanal que incluya flujo aéreo oronasal, oximetría nocturna y concentración de monóxido de carbono al final de la respiración o el volumen corriente puede ser una alternativa adecuada.

PEM, presión espiratoria máxima; PFP, pruebas de función pulmonar; PIM, presión inspiratoria máxima; RXT, radiografía de tórax.

TRATAMIENTO

Aunque se están desarrollando terapias génicas dirigidas para algunas ENM, las intervenciones actuales son principalmente de soporte, y no curativas. Es fundamental el seguimiento estrecho con revisiones periódicas de la anamnesis y la exploración física. La aparición de cambios de la personalidad y de la conducta, como irritabilidad, disminución de la atención, astenia y somnolencia, puede indicar la presencia de alteraciones del intercambio gaseoso asociadas al sueño y de fragmentación del sueño. Los cambios de las características del habla y de la voz, el aleteo nasal y el uso de los músculos accesorios en reposo pueden indicar disfunción muscular progresiva e insuficiencia respiratoria. Aunque la frecuencia de las evaluaciones periódicas se debe adaptar al niño individual, se han elaborado directrices orientativas para la población con distrofia muscular de Duchenne; en la tabla 418-1 se presenta un resumen de estas recomendaciones que se puede aplicar a todos los niños con ENM.

Las directrices para la evaluación y el tratamiento de pacientes con AME se elaboraron en base al consenso de expertos. Se reconocen cuatro categorías de la AME basadas en la edad de inicio y el nivel funcional (tabla 418-2). El tratamiento de la AME se centra en el nivel funcional (no se sienta, se sienta o camina) y no en el tipo de AME. Al contrario de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne, en los pacientes con AME no hay correlación entre el funcionamiento pulmonar y la necesidad de soporte ventilatorio mecánico. Debe utilizarse el seguimiento longitudinal de los síntomas y signos de trastorno respiratorio durante el sueño y la ineficacia de la limpieza de las vías respiratorias para guiar el tratamiento de los pacientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 418-2 Clasificación clínica de la atrofia muscular espinal (AME)

TIPO DE AME	EDAD DE INICIO	MAYOR NIVEL FUNCIONAL	EDAD HABITUAL DE LA MUERTE
Tipo 1 (grave)	0-6 meses	Nunca se sienta	<2 años
Tipo 2 (intermedio)	7-18 meses	Nunca se pone de pie	<2 años
Tipo 3 (leve)	Mayor de 18 meses	Se pone de pie y camina	Adulto
Tipo 4 (del adulto)	Segunda o tercera década	Camina durante la vida adulta	Adulto

De Wang CH, Finkel RS, Bertini ES y cols.: Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy, J Child Neurol *22:1027-1049, 2007.*

418.2 Síndrome de hipoventilación central congénita

Zehava L. Noah, Cynthia Etzler Budek y Debra E. Weese-Mayer

El síndrome de hipoventilación central congénita (SHCC) es un trastorno de la regulación respiratoria y autónoma complejo desde el punto de vista clínico. En la forma clásica de SHCC los síntomas de la hipoventilación alveolar se manifiestan en el período neonatal y sólo durante el sueño, con disminución del volumen corriente y una frecuencia respiratoria habitualmente monótona, con cianosis e hipercapnia. En los casos más graves de SHCC la hipoventilación se manifiesta durante la vigilia y el sueño, y en los casos de SHCC de inicio tardío (SHCC-IT) los síntomas se manifiestan después de 1 mes de edad (y a menudo durante la infancia y la edad adulta), aunque la hipoventilación habitualmente sólo se produce durante el sueño. El SHCC y el SHCC-IT se caracterizan además por ausencia de respuesta adecuada de la ventilación a la hipercapnia y la hipoxemia durante la vigilia y el sueño, así como por una alteración del sistema nervioso autónomo (SNA) (ASNA) fisiológica y/o anatómica. La ASNA fisiológica puede incluir todos los sistemas orgánicos afectados por el SNA, específicamente los sistemas respiratorio, cardíaco (pausas en el nódulo sinusal, asistolia), sudomotor, vasomotor, ocular, neural y entérico. La ASNA anatómica o estructural incluye la enfermedad de Hirschsprung y los tumores de la cresta neural (neuroblastoma, ganglioneuroma y ganglioneuroblastoma). El diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con SHCC y SHCC-IT han mejorado mucho debido al mayor conocimiento del estudio genético, el tratamiento integral y la disponibilidad de tecnología de monitorización para tratamientos domiciliarios.

GENÉTICA

Se ha identificado que las mutaciones del gen secuencia homeótica de aspecto pareado 2B *(PHOX2B)* son la causa del SHCC. *PHOX2B* es esencial para el desarrollo embrionario del SNA a partir de la cresta neural, y se expresa en regiones fundamentales que explican la mayor parte del fenotipo del SHCC. Los pacientes con SHCC son heterocigotos para una mutación con expansión de una repetición de polialanina (MRPA) en el exón 3 del gen *PHOX2B* (el número normal de moléculas de alanina es 20 en el fenotipo normal, 20/20), de modo que los pacientes con SHCC tienen 24-33 moléculas de alanina en el alelo afectado (el intervalo del genotipo es 20/24-20/33), una mutación con expansión y repetición de una molécula distinta a la alanina (MRNPA) debida a una mutación de cambio de sentido, no codificante, de cambio de marco de lectura o de un codón finalizador. Aproximadamente el 90-92% de los casos de SHCC tienen MRPA, y el 8-10% restante tienen MRNPA. Los casos de SHCC-IT tienen de forma constante el genotipo 20/24 o 20/25, ocasionalmente una MRNPA muy pequeña. El tipo específico de la mutación de *PHOX2B* es significativo desde el punto de vista clínico porque puede ayudar como guía anticipatoria para el tratamiento del paciente. Menos del 1% de los casos de SHCC tendrá una deleción de la mayor parte del exón 3 o de todo el gen *PHOX2B*, aunque no está totalmente claro el fenotipo específico relacionado con estas mutaciones con una deleción extensa. Se recomienda el estudio clínico escalonado de *PHOX2B* en los probandos con el fenotipo de SHCC (paso 1: análisis de fragmentos [prueba de cribado]; después, si es negativo, paso 2: secuenciado de secuelas; después, si es negativo, paso 3: amplificación con sondas múltiples dependiente de ligadura) para minimizar los gastos y acelerar la confirmación del diagnóstico.

La mayoría de los casos de SHCC se producen por una mutación *de novo* de *PHOX2B*, aunque hasta el 25% de los niños con SHCC heredan la mutación con un patrón autosómico dominante de un progenitor aparentemente asintomático que es un mosaico para la mutación de *PHOX2B*. Por tanto, un paciente con SHCC tiene una probabilidad del 50% de transmitir la mutación, y el consiguiente fenotipo de enfermedad, a cada uno de sus hijos. Los padres con mosaicismo tienen una probabilidad de hasta el 50% de transmitir la mutación de *PHOX2B* a cada uno de sus descendientes sucesivos. El consejo genético es fundamental para la planificación familiar y para estar preparados en el paritorio para un parto con SHCC. Se recomienda el estudio de *PHOX2B* en los dos padres de un hijo con SHCC para estimar el riesgo de recurrencia en gestaciones posteriores y para determinar si un progenitor tiene SHCC-IT aún no diagnosticado. Sin embargo, sólo el estudio de *PHOX2B* mediante análisis de fragmentos (también conocido como prueba de cribado) puede identificar a un mosaicismo somático de bajo nivel (que se pasará por alto con el estudio de la secuencia). Actualmente no se dispone de ninguna prueba genética para determinar el mosaicismo en la línea germinal, aunque se dispone clínicamente del estudio prenatal de la mutación de *PHOX2B* (www.genetests.org) para familias con una mutación conocida de *PHOX2B*.

Dependencia del respirador

Se ha descrito la correlación entre el genotipo de *PHOX2B* y la dependencia del respirador. Cuanto mayor sea el número de moléculas de alanina adicionales más probable será la necesidad de soporte ventilatorio continuo, al menos en los fenotipos más frecuentes de MRPA de *PHOX2B* (20/25, 20/26, 20/27). Por tanto, los pacientes con el genotipo 20/25 raras veces precisan soporte ventilatorio durante la vigilia, aunque sí soporte ventilatorio durante el sueño. Los pacientes con el genotipo 20/26 tienen necesidades variables de soporte durante la vigilia, y los pacientes con el genotipo 20/27 y los que tienen MRNPA probablemente necesiten soporte ventilatorio continuo.

Enfermedad de Hirschsprung

Véase el capítulo 332.3.

En conjunto el 20% de los niños con SHCC también tienen enfermedad de Hirschsprung, y en todos los lactantes o niños con SHCC o SHCC-IT que tengan estreñimiento se debe realizar una biopsia rectal para detectar la ausencia de células ganglionares. El tipo de mutación de *PHOX2B* puede ayudar al médico a prever qué personas tienen mayor riesgo. La frecuencia de la enfermedad de Hirschsprung parece ser mayor en los pacientes que tienen secuencias de polialanina más largas (genotipos 20/27-20/33) y MRNPA. Hasta la fecha sólo se ha descrito un lactante con el genotipo 20/25 que tenía enfermedad de Hirschsprung.

Tumores de la cresta neural

Los tumores de la cresta neural son más frecuentes en pacientes con MRNPA (50%) que en los que tienen MRPA (1%). Estos tumores extracraneales son la mayoría de las veces neuroblastomas en pacientes con MRNPA, más que ganglioneuromas y ganglioneuroblastomas, que se han descrito en pacientes con MRPA más largas (sólo en los genoti-

booksmedicos.org

Bibliografía

Gregoretti C, Ottonello G, Testa MBC, et al: Survival of patients with spinal muscular atrophy type I, *J Pediatr* 131(5):e1509-e1514, 2013.

Jarosz R, Littlepage MM, Creasey G, et al: Functional electrical stimulation in spinal cord injury respiratory care, *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 18(4):315-321, 2012.

Kennedy JD, Martin AJ: Chronic respiratory failure and neuromuscular disease, *Pediatr Clin North Am* 56:261-273, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pos 20/29, 20/30 y 20/33). Hasta la fecha sólo se ha descrito un lactante con MRPA (genotipo 20/33) que tenía un neuroblastoma.

Asistolia

Se han identificado pausas sinusales transitorias, súbitas y prolongadas en pacientes con SHCC, lo que obliga a la implantación de marcapasos cardíacos cuando las pausas duren ≥3 segundos. De entre los pacientes con los genotipos de *PHOX2B*, el 19% de los que tienen el genotipo 20/26 y el 83% de los que tienen el genotipo 20/27 tienen pausas del latido cardíaco con una duración de 3 segundos o más. No se ha señalado que los niños que tienen el genotipo 20/25 tengan asistolia prolongada, aunque en dos adultos diagnosticado de SHCC-IT se ha observado asistolia prolongada de 4-8 segundos de duración. Actualmente se desconoce el riesgo de pausas sinusales en niños con MRNPA.

Alteración de la regulación del sistema nervioso autónomo

Un número elevado de repeticiones de polialanina en las MRPA se asocia a aumento del número de síntomas fisiológicos de la ASNA. Se observa mayor frecuencia de hallazgos de ASNA anatómica en pacientes con SHCC que tienen MRNPA que en los que tienen MRPA. Además, hay un espectro de síntomas de la ASNA fisiológica, como disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, alteración de la motilidad esofágica/gástrica/colónica, disminución de la respuesta pupilar a la luz, disminución de la temperatura corporal basal, alteración de la distribución y la cantidad de sudoración y alteración de la percepción de la ansiedad.

Fenotipo facial

Los niños con SHCC y MRPA tienen una cara característica de aspecto cuadrado, aplanada de perfil y corta en relación con su anchura. Las cinco variables siguientes predicen correctamente el 86% de los casos de SHCC: altura del labio superior, anchura binocular, altura de la porción superior de la cara, protrusión de la punta de la nariz e inflexión inferior del tercio lateral del borde bermellón del labio superior (rasgo labial).

Neuroanatomía patológica

Los hallazgos anatómicos del encéfalo de pacientes con SHCC observados en los primeros estudios de RM no eran notables, y los de las autopsias eran inconstantes antes de 2003, momento en el cual empezó a disponerse del estudio de *PHOX2B* en la práctica clínica. En una pequeña cohorte de adolescentes con sospecha de SHCC, aunque sin confirmación universal de la mutación de *PHOX2B*, se identificaron modificaciones neuropatológicas del tronco encefálico mediante estudio de imagen con tensores de difusión en estructuras que median la quimiosensibilidad central y que establecen un vínculo con una red de respuestas cardiovasculares, respiratorias y afectivas. Los defectos neuroanatómicos del SHCC probablemente se deban a una expresión alterada de *PHOX2B* a nivel focal, junto a las secuelas de la hipoxemia/hipercapnia recurrente en el paciente tratado de forma subóptima. De acuerdo con los hallazgos de estudios en roedores y de la RM funcional en seres humanos, se ha observado expresión de *PHOX2B* en las siguientes regiones de la protuberancia y el bulbo raquídeo del tronco encefálico relacionadas con el control respiratorio: locus cerúleo, grupo respiratorio dorsal, núcleo ambiguo y grupo respiratorio parafacial, entre otros. Los datos fisiológicos indican que la insuficiencia respiratoria de estos niños se debe principalmente a defectos de mecanismos centrales, aunque también pueden ser importantes los mecanismos periféricos (principalmente cuerpos carotídeos).

Los pacientes con SHCC tienen una sensibilidad deficiente al dióxido de carbono durante la vigilia y el sueño, de modo que no responden con un aumento normal de la ventilación en ninguno de los dos estados, ni se activan en respuesta a la hipercapnia o la hipoxemia durante el sueño. Durante la vigilia algunos pacientes pueden responder lo suficiente como para evitar la hipercapnia significativa, aunque la mayoría de los pacientes con SHCC tienen una hipoventilación suficientemente grave como para que la hipercapnia sea evidente en estado de vigilia y en reposo. Los niños con SHCC también tienen una alteración de la sensibilidad a la hipoxia durante la vigilia y el sueño. Un dato fundamental del SHCC es la ausencia de dificultad respiratoria o de sensación de asfixia a pesar del deterioro fisiológico (hipercapnia o hipoxemia). Esta ausencia de sensibilidad a la hipercapnia o la hipoxemia, con la consiguiente insuficiencia respiratoria, no mejora de forma uniforme con la edad. Algunos niños mayores con SHCC pueden tener aumento de la ventilación (en concreto, aumento de la frecuencia respiratoria, más que aumento del volumen corriente) cuando realizan esfuerzo con diferentes tasas de trabajo, una respuesta que posiblemente sea secundaria a los reflejos neurales debidos al movimiento rítmico de las extremidades, aunque con frecuencia el aumento de la ventilación minuto es insuficiente para evitar el deterioro fisiológico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con SHCC habitualmente empiezan a tener síntomas en las primeras horas después del nacimiento. La mayoría de los niños son productos de gestaciones sin problemas y son lactantes a término con peso adecuado para su edad gestacional; la puntuación de Apgar es variable. Los lactantes afectados no tienen signos de dificultad respiratoria, aunque las respiraciones superficiales y las pausas respiratorias (apneas) evolucionan hasta insuficiencia respiratoria con cianosis evidente en el primer día de vida. En recién nacidos con SHCC la P_{ACO_2} aumenta durante el sueño hasta niveles muy elevados, en ocasiones >90 mmHg, y puede disminuir hasta niveles normales después de que los lactantes se despierten. Este problema se hace más evidente cuando hay imposibilidad o múltiples intentos de extubación en un lactante intubado (que tiene buen aspecto cuando está con soporte ventilatorio pero en el que aparece insuficiencia respiratoria después de la retirada del soporte). Sin embargo, los lactantes con enfermedad más grave tienen hipoventilación durante la vigilia y el sueño; por tanto, la diferencia descrita previamente de la P_{ACO_2} entre los distintos estados no es evidente. Muchas veces la frecuencia respiratoria es mayor en el sueño REM (movimientos oculares rápidos) que en el sueño no REM en pacientes con SHCC.

Se debe sospechar SHCC-IT en lactantes, niños y adultos que tienen hipoventilación no explicada, sobre todo después del uso de anestésicos o sedación, de una infección respiratoria aguda y posiblemente después del tratamiento de la apnea obstructiva del sueño. Estos pacientes pueden tener otros datos de hipoventilación crónica, como hipertensión pulmonar, policitemia, elevación de la concentración de bicarbonato, dificultad para concentrarse y deterioro cognitivo leve de causa no explicada.

Aparte del tratamiento de la hipoventilación alveolar, los niños con SHCC necesitan una evaluación fisiológica integral y una asistencia coordinada para tratar de forma óptima las alteraciones asociadas, como enfermedad de Hirschsprung, tumores de la cresta neural, síntomas de ASNA fisiológica como asistolia, entre otros hallazgos (los detalles se presentan en la declaración sobre SHCC de la American Thoracic Society de 2010).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se deben realizar estudios para descartar enfermedades neuromusculares, pulmonares y cardíacas primarias, además de una lesión identificable en el tronco encefálico que pudiera explicar la constelación completa de síntomas característicos del SHCC. La disponibilidad clínica del estudio genético de *PHOX2B* permite el diagnóstico temprano y definitivo del SHCC. Como el SHCC es similar a muchas enfermedades tratables y/o genéticas, se deben tener en consideración los siguientes trastornos: miopatía miotubular ligada al X, enfermedad de multimininúcleos, síndrome miasténico congénito, alteración de la anatomía de la vía respiratoria o de la anatomía intratorácica (el diagnóstico se hace con broncoscopia y TC de tórax), disfunción diafragmática (el diagnóstico se hace con radioscopia del diafragma), cardiopatía congénita, alteración estructural del metencéfalo o del tronco encefálico (el diagnóstico se realiza con RM del encéfalo y el tronco encefálico), síndrome de Möbius (el diagnóstico se realiza con RM del encéfalo y el tronco encefálico y exploración neurológica) y enfermedades metabólicas específicas, como síndrome de Leigh, deficiencia de piruvato deshidrogenasa y deficiencia discreta de carnitina. Sin embargo, la profunda hipercapnia sin dificultad respiratoria durante el sueño llevará rápidamente al médico a sospechar el diagnóstico de SHCC o SHCC-IT.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y alteración de la regulación autónoma

La **ORHHAA (obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y alteración de la regulación autónoma),** que previamente se denominaba síndrome de hipoventilación central de inicio tardío (SHC-IT) con disfunción hipotalámica, es un trastorno muy infrecuente cuyo nombre se modificó para clarificar que es distinto del SHCC-IT (v. cap. 47). El acrónimo describe la secuencia general o de síntomas iniciales, que pueden evolucionar en un plazo de años. La manifestación más llamativa, y la que debe llevar a sospechar ORHHAA, es el aumento rápido de peso (con frecuencia >9 kg) en un período de 6-12 meses en un niño pequeño aparentemente normal. El diagnóstico se basa en criterios clínicos que incluyen el inicio de la obesidad y la hipoventilación alveolar después de los 1,5 años de edad (habitualmente entre 2 y 7 años) y la presencia de disfunción hipotalámica, que se define como la existencia de 1 o más de los siguientes hallazgos: obesidad de inicio rápido, hiperprolactinemia, hipotiroidismo central, alteraciones del equilibrio hídrico, ausencia de respuesta a la estimulación con hormona de crecimiento, deficiencia de corticotropina y pubertad tardía o precoz. Aunque puede no manifestarse en fases tempranas de la evolución, todos los niños con ORHHAA acabarán teniendo hipoventilación. Si se tiene en consideración la elevada prevalencia de parada cardiorrespiratoria y de enfermedad multisistémica, los niños con este trastorno precisan una asistencia integral y coordinada en la que se preste atención a la aparición de hipoventilación (p. ej., con registros fisiológicos repetidos en vigilia y durante el sueño), el inicio de la ventilación asistida, la bradicardia (mediante monitorización de Holter), la disfunción hipotalámica (con la participación de un endocrinólogo pediátrico), los tumores de la cresta neural (con frecuencia ganglioneuromas o ganglioneuroblastomas, con la participación de un oncólogo) y el deterioro conductual/intelectual (con un estudio neurocognitivo anual y una intervención educativa intensiva). Con un tratamiento meticuloso de la vía respiratoria, la respiración y la circulación, los niños con ORHHAA parecen estabilizarse y empiezan a tener mejorías en la respiración espontánea en vigilia, aunque los estudios longitudinales están actualmente en una fase preliminar. Debido a la elevada incidencia de tumores de la cresta neural, la ORHHAA puede ser un trastorno paraneoplásico.

Los niños con ORHHAA pueden presentar **apnea obstructiva del sueño (AOS)** después de la aparición de la obesidad, pero la ORHHAA es diferente del síndrome de hipoventilación con AOS y del síndrome de hipoventilación con obesidad. El niño con ORHHAA llegará a tener hipoventilación grave a pesar del tratamiento de la AOS. En niños con obesidad exógena, hay controversia sobre la existencia del síndrome de hipoventilación con obesidad, y la mayoría de las veces se denomina síndrome de hipoventilación con AOS porque describe la AOS crónica con la consiguiente hipercapnia e hipoxemia nocturnas y frecuente agitación, lo que produce una alteración del punto de ajuste del control central de la respiración (insensibilidad a la hipercapnia), hipoventilación durante la vigilia y somnolencia diurna. En niños con síndrome de hipoventilación con AOS cabría esperar que el tratamiento de la obstrucción de la vía respiratoria superior produjera la resolución completa de la hipoventilación y la somnolencia diurna. Por el contrario, en los niños con ORHHAA el alivio de la obstrucción de la vía respiratoria superior desenmascara la hipoventilación alveolar que precisa soporte ventilatorio a lo largo de toda la vida. Ambos trastornos se distinguen del SHCC-IT por la ausencia de mutaciones de *PHOX2B* relacionadas con el SHCC y la presencia de obesidad (con frecuencia mórbida).

TRATAMIENTO

Soporte ventilatorio: estimulación diafragmática

Dependiendo de la gravedad del déficit del control respiratorio, en el paciente con SHCC se pueden plantear varios métodos de ventilación artificial: ventilación con presión positiva no invasora o ventilación mecánica a través de una traqueotomía (v. cap. 418.4). La estimulación del diafragma es otro método de soporte ventilatorio; supone la implantación quirúrgica bilateral de electrodos debajo de los nervios frénicos, con cables de conexión a receptores implantados en el tejido subcutáneo. El transmisor externo, que es mucho menor y más ligero que un respirador, envía una señal a una antena con forma toroidea plana que está situada en la piel, sobre los receptores implantados a través de una vía de abordaje subcutánea. Ahora una señal viaja desde el transmisor externo hasta llegar al nervio frénico para estimular la contracción del diafragma. Habitualmente es necesaria una traqueotomía, al menos inicialmente, porque los marcapasos inducen presión negativa en inspiración como consecuencia de la contracción del diafragma, sin oposición de la dilatación faríngea. Los pacientes con SHCC que dependen del respirador 24 horas al día son candidatos ideales a estimulación diafragmática, que permite la deambulación libre (sin la «atadura del respirador») mientras están despiertos; sin embargo, siguen necesitando soporte mecánico con un respirador cuando están dormidos. Este equilibrio entre estimulación en el estado de vigilia y ventilación mecánica durante el sueño permite el reposo de la estimulación del nervio frénico por la noche. Cada vez más niños y adultos que necesitan soporte ventilatorio artificial sólo durante el sueño utilizan en la actualidad estimulación diafragmática, una opción más aceptable desde la introducción de la implantación toracoscópica de los estimuladores diafragmáticos y el acortamiento del tiempo de recuperación postoperatoria.

Monitorización domiciliaria

La monitorización domiciliaria en personas con SHCC y SHCC-IT es claramente diferente de la de otros niños que precisan ventilación a largo plazo, y más conservadora, porque los niños con SHCC carecen de respuestas ventilatorias y de activación innatas ante la hipoxemia y la hipercapnia. En caso de deterioro respiratorio otros niños tienen más probabilidad de tener signos clínicos de dificultad respiratoria. En los niños y adultos con SHCC y SHCC-IT el único método para determinar la adecuación de la ventilación y la oxigenación es con medidas objetivas con un oxímetro de pulso, un monitor de dióxido de carbono al final de la espiración y la supervisión estrecha de estos valores por un profesional de enfermería con formación adecuada en el domicilio y en la escuela. Como mínimo, es esencial que se realice monitorización continua de los pacientes con SHCC con oxímetro de pulso y un medidor de dióxido de carbono al final de la espiración con supervisión por el profesional de enfermería durante todo el tiempo de sueño. De forma ideal esta monitorización debería estar presente durante 24 horas al día porque incluso en el estado de vigilia estos pacientes no pueden detectar ni responder adecuadamente a una agresión respiratoria, como las que se producen en las infecciones respiratorias, el aumento de la actividad o incluso el simple acto de comer. Estas recomendaciones se aplican a todos los pacientes con SHCC y SHCC-IT independientemente de la naturaleza del soporte ventilatorio artificial, aunque se aplican sobre todo a los que tienen estimuladores diafragmáticos, porque no tienen alarmas intrínsecas en el dispositivo estimulador del diafragma.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

418.3 Otras enfermedades

Zehava L. Noah y Cynthia Etzler Budek

MIELOMENINGOCELE CON MALFORMACIÓN DE ARNOLD-CHIARI DE TIPO II

La malformación de Arnold-Chiari de tipo II (v. cap. 591.11) se asocia a mielomeningocele, hidrocefalia y herniación de las amígdalas cerebelosas, del tronco encefálico caudal y del cuarto ventrículo a través del agujero occipital. Se han descrito trastornos de la respiración durante el sueño, como AOS e hipoventilación. El mecanismo puede ser la presión directa sobre los centros respiratorios de los núcleos del tronco encefálico, o el aumento de la presión intracraneal por la hidrocefalia. También se ha descrito parálisis de las cuerdas vocales, apnea, hipoventilación y bradiarritmias. Los pacientes con malformación de Arnold-Chiari de tipo II tienen atenuación de la respuesta a la hipercapnia y, en menor grado, a la hipoxia.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bachetti T, Parodi S, Di Duca M, et al: Low amounts of PHOX2B expanded alleles in asymptomatic parents suggest unsuspected recurrence risk in congenital central hypoventilation syndrome, *J Mol Med* 89(5):505-513, 2011.

Bougneres P, Pantalone L, Linglart A, et al: Endocrine manifestations of the rapid-onset obesity with hypoventilation, hypothalamic, autonomic dysregulation, and neural tumor syndrome in early childhood, *J Clin Endocrinol Metab* 93:3971-3980, 2008.

Carroll MS, Patwari PP, Weese-Mayer DE: Carbon dioxide chemoreception and hypoventilation syndromes with autonomic dysregulation, *J Appl Physiol* 108:979-988, 2010.

Chin AC, Shaul DB, Patwari PP, et al: Diaphragmatic pacing in infants and children with congenital central hypoventilation syndrome (CCHS). In Kheirandish-Gozal L, Gozal D, editors: *Sleep disordered breathing in children: a clinical guide*, New York, NY, 2012, Springer Press, pp 553-573.

Gelwane G, Trang H, Carel JC, et al: Intermittent hyperglycemia due to autonomic nervous system dysfunction: a new feature in patients with congenital central hypoventilation syndrome, *J Pediatr* 162:171-176, 2013.

Gronli JO, Santucci BA, Leurgans SE, et al: Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B genotype determines risk for sudden death, *Pediatr Pulmonol* 43:77-86, 2008.

Ize-Ludlow D, Gray J, Sperling MA, et al: Rapid onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation presenting in childhood, *J Pediatr* 120:e179-e188, 2007.

Jennings LJ, Yu M, Rand CM, et al: Variable human phenotype associated with novel deletions of the PHOX2B gene, *Pediatr Pulmonol* 47(2):153-161, 2012.

Jennings LJ, Yu M, Zhou L, et al: Comparison of PHOX2B testing methods in the diagnosis of congenital central hypoventilation syndrome and mosaic carriers, *Diagn Mol Pathol* 19(4):224-231, 2010.

Katz ES, McGrath S, Marcus CL: Late-onset central hypoventilation with hypothalamic dysfunction: a distinct clinical syndrome, *Pediatr Pulmonol* 29:62-68, 2000.

Kinney HC: Structural abnormalities in the brainstem and cerebellum in congenital central hypoventilation syndrome, *Pediatr Res* 64:226-227, 2008.

Kumar R, Lee K, Macey P, et al: Mammillary body and fornix injury in congenital central hypoventilation syndrome, *Pediatr Res* 66:429-434, 2009.

Kumar R, Macey PM, Woo MA, et al: Diffusion tensor imaging demonstrates brainstem and cerebellar abnormalities in congenital central hypoventilation syndrome, *Pediatr Res* 64:275-280, 2008.

Marazita ML, Maher BS, Cooper ME, et al: Genetic segregation analysis of autonomic nervous system dysfunction in families of probands with congenital central hypoventilation syndrome, *Am J Med Genet* 100:229-236, 2001.

Patwari PP, Stewart TM, Rand CM, et al: Pupillometry in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): quantitative evidence of autonomic nervous system dysregulation, *Pediatr Res* 71:280-285, 2011.

Rand CM, Patwari PP, Rodikova EA, et al: Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation (ROHHAD): Analysis of hypothalamic and autonomic candidate genes, *Pediatr Res* 70(4): 375-378, 2011.

Rand CM, Yu M, Jennings LJ, et al: Germline mosaicism of PHOX2B mutation accounts for familial recurrence of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS), *Am J Med Genet A* 158A(9):2297-2301, 2012.

Straus C, Trang H, Becquemin MH, et al: Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment with desogestrel, *Respir Physiol Neurobiol* 171(2):171-174, 2010.

Todd ES, Weinberg SM, Berry-Kravis EM, et al: Facial phenotype in children and young adults with PHOX2B-determined congenital central hypoventilation syndrome: quantitative pattern of dysmorphology, *Pediatr Res* 59:39-45, 2006.

Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, et al: An official ATS clinical policy statement, *Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management, Am J Respir Crit Care Med* 181:626-644, 2010.

Weese-Mayer DE, Marazita ML, Berry-Kravis EM: Congenital central hypoventilation syndrome. In Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, et al, editors: GeneReviews, Seattle, 1993, University of Washington. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=ondine.

Weese-Mayer DE, Patwari PP, Rand CM, et al: Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) and PHOX2B mutations. In Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, et al, editors: Primer on the Autonomic Nervous System, Oxford, UK, 2012, Academic Press, pp 445–450.

Weese-Mayer DE, Rand CM, Berry-Kravis EM, et al: Congenital central hypoventilation syndrome from past to future: model of translational and transitional autonomic medicine, *Pediatr Pulmonol* 44:521-535, 2009.

Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Huffman AD, et al: Case/control family study of ANS dysfunction in idiopathic congenital central hypoventilation syndrome, *Am J Med Genet* 100:237-245, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tratamiento

Cualquier modificación aguda del estado ventilatorio de un paciente con esta malformación precisa una evaluación inmediata. Se debe plantear la descompresión de la fosa posterior o el tratamiento de la hidrocefalia. Si este tratamiento no resuelve la hipoventilación central o la apnea, se debe plantear una traqueostomía con ventilación mecánica a largo plazo.

OBESIDAD DE INICIO RÁPIDO, DISFUNCIÓN HIPOTALÁMICA Y ALTERACIÓN DE LA REGULACIÓN AUTÓNOMA

Véase el capítulo 418.2.

Síndrome de obesidad con hipoventilación

Como su nombre implica, el síndrome de obesidad con hipoventilación es un síndrome de hipoventilación central durante la vigilia en pacientes obesos con trastornos de la respiración durante el sueño. Aunque inicialmente se describió sobre todo en pacientes obesos adultos, también se ha observado el síndrome de niños obesos. El trastorno de la respiración durante el sueño es una combinación de AOS, hipopnea y síndrome de hipoventilación durante el sueño. Los pacientes tienen hipercapnia con deterioro cognitivo, cefalea matutina e hipersomnio durante el día. La hipoxemia crónica puede producir hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*.

La obesidad se asocia a reducción de la distensibilidad del aparato respiratorio, aumento de la resistencia de la vía respiratoria, reducción de la capacidad residual funcional y aumento del trabajo de la respiración. Los pacientes afectados no pueden aumentar el impulso respiratorio en respuesta a la hipercapnia. La leptina puede estar implicada en este síndrome. El trastorno de la respiración durante el sueño produce alcalosis metabólica compensadora. Como el bicarbonato tiene una semivida prolongada, su elevación causa acidosis respiratoria compensadora durante la vigilia, con elevación de la $Paco_2$.

Tratamiento

El uso de CPAP durante el sueño puede ser suficiente en muchos pacientes. Los pacientes con hipoxemia pueden precisar BiPAP con oxígeno suplementario. Puede plantearse la traqueotomía en pacientes que no toleren la ventilación con máscara.

HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR ADQUIRIDA

Las lesiones traumáticas isquémicas inflamatorias del tronco encefálico, el infarto del tronco encefálico, los tumores encefálicos, la poliomielitis bulbar y la encefalitis paraneoplásica vírica pueden producir también hipoventilación central.

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Epidemiología

El ronquido habitual durante el sueño es muy frecuente en la infancia. Hasta el 27% de los niños que roncan tienen **AOS.** La actual epidemia de obesidad ha influido en la epidemiología de esta enfermedad. La prevalencia máxima se da a los 2-8 años de edad. El cociente entre ronquido habitual y AOS es de 4:1 a 6:1.

Fisiopatología

Se produce AOS cuando el área transversal luminal de la vía respiratoria superior se reduce significativamente durante la inspiración. Debido al aumento de la resistencia de la vía respiratoria y la disminución de la activación de los dilatadores de la faringe, la presión negativa produce colapso de la vía respiratoria superior. La localización del cierre de la vía respiratoria superior en niños con AOS es al nivel de las amígdalas y las adenoides. El tamaño de las amígdalas y las adenoides aumenta durante toda la infancia hasta los 12 años de edad. Los irritantes ambientales como el humo de tabaco y la rinitis alérgica pueden acelerar este proceso. Algunos trabajos recientes indican que las infecciones víricas tempranas pueden afectar a la proliferación adenoamigdalina.

Presentación clínica

El ronquido durante el sueño, los trastornos de la conducta, las dificultades de aprendizaje, la somnolencia diurna excesiva, los problemas metabólicos y cardiovasculares deben alertar a los padres o al médico sobre la presencia de AOS. El diagnóstico se hace con radiografías de la vía respiratoria y un polisomnograma.

Tratamiento

Cuando se sospecha hipertrofia adenoamigdalina puede estar indicada la consulta con un otorrinolaringólogo, porque puede ser necesaria la adenoidectomía o la amigdalectomía. En pacientes que no son candidatos al tratamiento quirúrgico, o en los cuales persiste la AOS a pesar de la adenoidectomía o la amigdalectomía, el tratamiento con CPAP o BiPAP durante el sueño puede aliviar la obstrucción (v. cap. 19).

LESIÓN MEDULAR

Epidemiología

Se estima que cada año se producen 11.000 nuevos casos de lesión medular **(LM)** en Estados Unidos, y más del 50% producen tetraplejía. La LM es relativamente infrecuente en niños, y supone el 1-13% de todos los pacientes con LM. La incidencia en la lactancia y en la primera infancia es similar en niños y niñas. En la adolescencia hay predominio masculino en la LM. Los accidentes de tráfico, las caídas, las lesiones deportivas y las agresiones son las principales causas. La LM habitualmente produce una discapacidad que persiste durante toda la vida.

Fisiopatología

Los niños con LM tienen una afectación desproporcionadamente mayor de la columna cervical superior, una frecuencia elevada de lesión medular sin alteraciones radiográficas, inicio tardío de los déficits neurológicos y mayor proporción de lesión completa. Por tanto, en la LM pediátrica hay una elevada probabilidad de tetraplejía con parálisis de los músculos intercostales o del diafragma, lo cual produce insuficiencia respiratoria.

Tratamiento

La inmovilización y la estabilización de la columna se deben realizar al mismo tiempo que la reanimación inicial del paciente. Los niños con LM alta habitualmente precisan ventilación durante toda la vida, por lo que la decisión de realizar una traqueotomía para el soporte ventilatorio crónico se suele tomar en fases tempranas del proceso terapéutico. Dependiendo de la edad y la situación general del niño se puede plantear la estimulación diafragmática. Con frecuencia los pacientes con estimulación diafragmática necesitan una traqueotomía si hay descoordinación entre la estimulación y la apertura de la glotis. En la LM se producen con frecuencia espasmos musculares, que se tratan con relajantes musculares. En ocasiones los espasmos musculares afectan al tórax y plantean un impedimento grave a la ventilación. Puede estar indicada la infusión intratecal continua de un relajante muscular con una bomba subcutánea implantada (v. cap. 606.5).

ENFERMEDADES METABÓLICAS

Mucopolisacaridosis

Véase el capítulo 88.

Las mucopolisacaridosis son un grupo de trastornos hereditarios progresivos en los que faltan las enzimas lisosómicas que degradan los glucosaminoglucanos. Los mucopolisacáridos catabolizados de forma incompleta se acumulan en el tejido conjuntivo de todo el cuerpo. La herencia es autosómica recesiva excepto en el síndrome de Hunt, que está ligado al cromosoma X. El diagnóstico viene indicado por la presencia de glucosaminuria y se confirma con un análisis de las enzimas lisosómicas. La enfermedad de células I o mucolipidosis de tipo II es un trastorno lisosómico hereditario con acumulación de mucolípidos. Fenotípicamente es similar a las mucopolisacaridosis, aunque la edad de inicio es más temprana y no hay mucopolisacariduria. Con frecuencia se encuentran depósitos de mucopolisacáridos en la cabeza y el cuello, y producen obstrucción de la vía respiratoria. Habitualmente los niños afectados tienen una cara con rasgos toscos y una lengua grande. Se encuentran depósitos significativos en adenoides, amígdalas y cartílago. La radiografía de la vía respiratoria y el polisomnograma pueden ayudar a definir la gravedad de la obstrucción de la vía respiratoria superior.

Las opciones terapéuticas han incluido aporte enzimático y trasplante de células progenitoras, con poco éxito. Puede estar indicada la adenoidectomía o la amigdalectomía, aunque la cirugía sola raras veces

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

resuelve el problema de la obstrucción de la vía respiratoria. Puede ser útil el tratamiento no invasivo con CPAP o BiPAP, o la traqueotomía con soporte ventilatorio.

Displasias

La displasia camptomélica (v. cap. 698) y la displasia tanatofórica (v. cap. 696) afectan al tamaño, la forma y la distensibilidad de la caja torácica y producen insuficiencia respiratoria. La mayoría de estos pacientes no sobreviven después de las primeras fases de la lactancia. La traqueotomía y la ventilación pueden prolongar la vida.

Glucogenosis de tipo II

Véase el capítulo 87.1.

La glucogenosis de tipo II es un trastorno autosómico recesivo. Sus manifestaciones clínicas incluyen miocardiopatía y debilidad muscular generalizada. Entre los problemas cardíacos se citan insuficiencia cardíaca y arritmias. La debilidad muscular produce insuficiencia respiratoria y trastornos de la respiración durante el sueño. El tratamiento incluye nuevas terapias como aporte enzimático, moléculas chaperonas y terapia génica. El tratamiento de soporte puede incluir ventilación no invasiva o traqueotomía con ventilación mecánica. También se pueden utilizar fármacos cardíacos, nutrición rica en proteínas y una fisioterapia prudente.

Traqueomalacia y/o broncomalacia graves (malacia de la vía respiratoria)

Las enfermedades asociadas a malacia de la vía respiratoria incluyen fístula traqueoesofágica, compresión por la arteria innominada y banda de la arteria pulmonar después de la reparación quirúrgica (v. cap. 389). Los pacientes con traqueobroncomalacia consultan con tos, obstrucción de la vía respiratoria inferior y sibilancias. El diagnóstico se hace con broncoscopia, preferiblemente durante la respiración espontánea para evaluar la función dinámica de la vía respiratoria. El ajuste de la presión positiva espiratoria final durante la broncoscopia ayuda a identificar la presión ideal en la vía respiratoria que permite mantener la permeabilidad de la vía respiratoria y evitar el colapso traqueobronquial.

Neuropatía de las enfermedades graves

Los niños que se recuperan de una enfermedad grave en la unidad de cuidados intensivos con frecuencia tienen debilidad neuromuscular por una nutrición subóptima. Esta debilidad neuromuscular puede ser devastadora cuando se une a los efectos catabólicos de las enfermedades graves y a los efectos residuales de sedantes, analgésicos y relajantes musculares, particularmente si se han administrado corticoides. Los niños con deterioro neuromuscular tienen una capacidad escasa de aumentar la ventilación, y habitualmente lo hacen aumentando la frecuencia respiratoria. Debido a la debilidad puede no observarse tiraje costal ni esternal. Los niños con neuromiopatía grave responden al aumento de la carga respiratoria con apneas. Una mirada de pánico, un cambio de los signos vitales (como taquicardia o bradicardia significativas) y la cianosis pueden ser los únicos signos de la insuficiencia respiratoria inminente.

TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un tratamiento que permite salvar la vida de pacientes con enfermedades hemáticas, oncológicas e inmunitarias. Históricamente la evolución de estos pacientes ha sido mala. La disfunción pulmonar después del TCPH es una complicación grave y a menudo mortal. Las causas frecuentes de disfunción pulmonar tras un TCPH incluyen infecciones bacterianas, víricas y micóticas, trastorno linfoproliferativo postrasplante, síndrome de neumonía idiopática, hemorragia alveolar difusa, trombos citolíticos pulmonares, síndrome de rendimiento del injerto y bronquiolitis obliterante. Las mejoras en el tratamiento del TCPH han llevado a una disminución de la gravedad de la enfermedad de rechazo inverso. La mejora de las prácticas de cuidados críticos, como una evaluación diagnóstica más detallada y estrategias que permiten evitar la conexión a un respirador, han llevado a una mejor evolución. A pesar de estos mejores resultados, algunos pacientes con un TCPH necesitarán soporte ventilatorio crónico durante períodos prolongados. Además del tratamiento después del TCPH, el tratamiento continuo puede incluir ventilación domiciliaria no invasiva o invasiva, realización de una traqueotomía, diuréticos y complementos nutricionales.

ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Véase el capítulo 86.

Las mitocondrias son los principales responsables de la producción de trifosfato de adenosina. Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo de enfermedades en las que hay una alteración de la producción de trifosfato de adenosina. Las enfermedades mitocondriales se detectan y diagnostican cada vez más en la población pediátrica. Los órganos con elevadas necesidades energéticas, como las neuronas y el músculo esquelético y cardíaco, son particularmente vulnerables. Aunque la miopatía es la manifestación inicial de las enfermedades mitocondriales diagnosticadas con más frecuencia, suele formar parte de una enfermedad multisistémica. Las complicaciones neurológicas incluyen miopatía proximal progresiva, cifoescoliosis, discinesia, distonía y espasticidad, accidente cerebrovascular, epilepsia y trastornos visuales y auditivos. Las manifestaciones no neurológicas incluyen miocardiopatía, alteración de la motilidad gastrointestinal, reflujo gastroesofágico, retraso del vaciado gástrico y seudoobstrucción.

Las complicaciones respiratorias de las enfermedades mitocondriales son multifactoriales. La debilidad muscular, la cifoescoliosis, los espasmos musculares y los trastornos del movimiento pueden producir patrón restrictivo y deterioro respiratorio. Además, la falta de coordinación de la deglución y el reflujo pueden producir aspiración. En algunas enfermedades mitocondriales, como el síndrome de Leigh (v. cap. 86), la hipoventilación central es una parte integral de la enfermedad. El tratamiento de soporte de estos pacientes puede incluir ventilación no invasiva o invasiva, realización de una traqueotomía, diuréticos, alimentación adecuada y complementos alimentarios.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

418.4 Ventilación mecánica a largo plazo

Zehava L. Noah y Cynthia Etzler Budek

Muchos niños con insuficiencia respiratoria grave crónica se beneficiarán del soporte ventilatorio a largo plazo. Los objetivos de la ventilación crónica son mantener la oxigenación y la ventilación normales y minimizar el trabajo de la respiración. La asistencia de un niño con soporte ventilatorio a largo plazo en el domicilio es un proceso complejo, exigente desde el punto de vista físico, agotador desde el punto de vista emocional y costoso para la familia. Modifica las rutinas, las prioridades y el estilo de vida general de la familia, y puede afectar negativamente a las relaciones intrafamiliares y extrafamiliares.

El proceso de alta de un niño que probablemente necesite soporte ventilatorio a largo plazo debe comenzar en fases tempranas de la hospitalización, antes de que el niño esté estable desde el punto de vista médico y antes de la transición a un respirador portátil que se pueda mantener en su hogar.

El pronóstico de la enfermedad del niño es un factor fundamental que se debe tener en consideración cuando se decida el inicio de la ventilación a largo plazo. Los niños con enfermedades neuromusculares degenerativas, como la AME de tipo I, tienen insuficiencia respiratoria en fases muy tempranas de la vida, que con frecuencia está desencadenada por la primera infección respiratoria. Aunque algunos padres de niños con AME deciden que se apliquen únicamente cuidados paliativos terminales (v. cap. 43), otros prefieren el soporte ventilatorio invasivo o no invasivo a largo plazo. En los niños pequeños con neumopatía crónica y malacia de la vía respiratoria puede producirse mejoría de su funcionamiento pulmonar y se les puede desconectar con éxito del respirador siempre que se les aporte ventilación adecuada, una buena nutrición y medidas para favorecer el desarrollo y evitar una lesión pulmonar adicional.

El éxito del alta a su domicilio depende de si hay recursos adecuados en la comunidad que apoyen a la familia. Algunos programas hospitalarios que facilitan la transición de los niños a su domicilio con respiradores contratan

booksmedicos.org

Bibliografía

Haddad IY: Stem cell transplantation and lung dysfunction, *Curr Opin Pediatr* 25(3):350-356, 2013.

Holt JB, Poe MD, Escolar ML: Natural progression of neurological disease in mucopolysaccharidosis type II, *J Pediatr* 127(5):e1258-e1265, 2011.

Kisler JE, Whittaker RG, McFarland R: Mitochondrial diseases in childhood: a clinical approach to investigation and management, *Dev Med Child Neurol* 52:422-433, 2010.

Landry AM, Thompson DM: Laryngomalacia: disease presentation, spectrum, and management, *Int J Pediatr* 27:753526, 2012.

Lee JH, Sung IY, Kang JY, et al: Characteristics of pediatric onset spinal cord injury, *Pediatr Int* 51:254-257, 2009.

Powers SK, Wiggs MP, Duarte JA, et al: Mitochondrial signaling contributes to disuse muscle atrophy, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 303(1):E31-E39, 2012.

Raben N, Wong A, Ralston E, et al: Autophagy and mitochondria in Pompe disease: nothing is so new as what has long been forgotten, *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 160(1):13-21, 2012.

van Loon RLE, Roofthooft MTR, van Osch-Gevers M, et al: Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis, *J Pediatr* 155:176-182, 2009.

Young AH, Cowan MJ, Horn B, et al: Airway management in children with mucopolysaccharidoses, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135:73-79, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

profesionales de enfermería en el domicilio para ayudar en la asistencia a lo largo de todo el día. Este nivel de asistencia depende de la financiación adecuada, así como de la disponibilidad de agencias de profesionales de enfermería con profesionales de enfermería preparados. El alojamiento puede ser una barrera significativa al alta si en el domicilio no hay espacio adecuado para el niño y sus cuidadores, si hay problemas de seguridad medioambiental (que incluyan las transgresiones de las medidas de edificación y eléctricas), o si hacen falta modificaciones extensas en el hogar para favorecer la movilidad, como la colocación de rampas y ascensores.

La financiación para la asistencia domiciliaria suele ser problemática en esta población de niños. Aunque tengan un seguro privado, con frecuencia hay limitaciones a la cobertura de la asistencia domiciliaria. En los Estados Unidos la mayoría de los estados tienen fondos públicos para satisfacer las necesidades especiales de niños que dependen del respirador y son candidatos a ayudas públicas, aunque la magnitud de la cobertura varía mucho en todo el país.

EQUIPO RESPIRATORIO PARA LA ASISTENCIA DOMICILIARIA

Los modos de soporte ventilatorio mecánico se discuten en el capítulo 71.1.

Equipo no invasivo

El oxígeno suplementario y el soporte con presión positiva se pueden administrar con una cánula nasal. La cánula nasal permite administrar gases a flujo elevado calentados y supersaturados. Se dispone de varios dispositivos para la aplicación de CPAP y BiPAP. Estos equipos se conectan a máscaras nasales y faciales, o almohadillas nasales, y son muy adecuadas para el tratamiento de la AOS cuando es necesario el soporte ventilatorio durante sólo una parte del día, habitualmente durante el sueño. El uso crónico de la ventilación con mascarilla en niños pequeños puede producir displasia mediofacial o heridas por presión. Este tipo de ventilación también se ha utilizado en niños con formas leves de insuficiencia respiratoria por atelectasia recurrente o hipoventilación nocturna, así como para la paliación en pacientes más graves.

Cama basculante

Una cama basculante tiene un movimiento oscilante longitudinal a una frecuencia de ciclado preestablecida. Se fija al niño a la cama con una cincha transversal al cuerpo. El movimiento de la cama y el impulso gravitatorio favorecen el movimiento del diafragma. La cama basculante puede ser una opción en niños con debilidad neuromuscular leve, como los niños que se recuperan del síndrome de Guillain-Barré. Por motivos de seguridad no se debe instalar este dispositivo en una casa en la que haya niños pequeños porque pueden quedar atrapados en su mecanismo rotatorio.

Coraza

La coraza es un dispositivo de presión negativa similar al duro caparazón de una tortuga. Es un dispositivo de fibra de vidrio diseñado a medida para adaptarse a la parte anterior del tórax y ofrecer un sello estanco. Una manguera conectada a la coraza aplica presión negativa cíclica que eleva y libera la pared torácica anterior. La coraza es adecuada sólo para lactantes y niños con debilidad neuromuscular leve y pared torácica flexible. Un dispositivo de presión negativa similar utiliza una bolsa de plástico que se ajusta muy pegada al tórax y funciona con el mismo principio de la coraza, para elevar y liberar la pared torácica.

Pulmón de acero

El pulmón de acero es un dispositivo que también aplica presión negativa al cuerpo del niño. Se coloca al niño dentro del cilindro del pulmón de acero con la cabeza fuera del dispositivo. Se coloca un manguito alrededor del cuello para minimizar las fugas aéreas. Se aplica presión negativa cíclica dentro del pulmón de acero, lo que facilita el movimiento de la pared torácica. La ventilación se interrumpe siempre que se abre el dispositivo para aplicar cuidados al paciente. El pulmón de acero es adecuado en niños con debilidad muscular que precisan ventilación durante parte del día. Su principal ventaja es que no es necesario realizar una traqueotomía. Sin embargo, puede producirse obstrucción de la vía respiratoria superior, por lo que se debe llevar a cabo una evaluación continua para detectarla. Se dispone de una versión de menor tamaño y más ligera de este dispositivo para los viajes.

Ventilación diafragmática

Los marcapasos diafragmáticos, que se analizan con detalle en la sección de tratamiento del capítulo 418.2, también pueden ser útiles en niños con lesión medular por encima de C3, aunque las ventajas inmediatas son menos evidentes que en el SHCC.

Respiradores de presión positiva

En la situación ideal, un respirador diseñado para su uso domiciliario debe ser ligero y pequeño, silencioso para que no interfiera con las actividades cotidianas ni con el sueño, debe poder utilizar el aire ambiental, preferiblemente debe tener flujo continuo y una amplia variedad de ajustes (particularmente presión, volumen, soporte de presión y frecuencia), lo que permitiría el soporte ventilatorio desde la lactancia hasta la edad adulta. El soporte de respirador con baterías, tanto internas como externas, debería ser suficiente para permitir la portabilidad sin límites en el hogar y en la comunidad. El equipo también debe ser insensible a las interferencias electromagnéticas, debe ser relativamente fácil de entender, y los problemas que surjan se deben poder resolver de forma sencilla. Se dispone de diversos respiradores autorizados para su uso en el domicilio, y es necesario estar familiarizado con los mismos para elegir la mejor opción para cada niño.

Los niños ventilados de forma crónica con ventilación a presión positiva necesitan la implantación quirúrgica de un tubo de traqueotomía. El tubo de traqueotomía ofrece un acceso estable a la vía respiratoria y una interfaz estandarizada para conectar el circuito del respirador al paciente, y permite extraer fácilmente las secreciones la vía respiratoria o administrar fármacos inhalados. Los tubos de traqueotomía pediátricos habitualmente tienen una sola luz y pueden tener un manguito inflable. Los tubos de traqueotomía con y sin manguito inflable deben ser de un tamaño adecuado para controlar la fuga de aire alrededor del tubo y favorecer un intercambio gaseoso adecuado, aunque deben dejar suficiente espacio alrededor del tubo para facilitar la vocalización y prevenir la irritación y la erosión de la tráquea por el tubo.

Cuando se implanta quirúrgicamente un tubo de traqueotomía, se hace una abertura en hendidura en la tráquea entre los anillos cartilaginosos. Se colocan suturas de fijación en los bordes de la incisión para facilitar la recolocación del tubo antes de la cicatrización del trayecto del estoma. El otorrinolaringólogo suele realizar un cambio programado del tubo de traqueotomía aproximadamente 1 semana después de la colocación inicial, y después los cambios del tubo de traqueotomía los realizan los profesionales de enfermería. Se instruye a los cuidadores del niño, habitualmente sus padres u otros familiares, y al personal de enfermería de asistencia domiciliaria, en todos los aspectos de los cuidados de la traqueotomía: cuidados del estoma, cambio programado y urgente de la traqueotomía, fijación adecuada del tubo de traqueotomía, aspiración de las secreciones, y detección de la obstrucción del tubo o de la descanulación. Los cuidadores del niño deben demostrar su competencia en todas estas tareas antes del alta al domicilio.

LIMPIEZA DE LA VÍA RESPIRATORIA

La presencia de secreciones espesas y abundantes puede contribuir al aumento de la resistencia de la vía respiratoria y constituye el sustrato para el crecimiento de bacterias y hongos. A su vez, las infecciones respiratorias producen un aumento de la cantidad de secreciones y pueden aumentar la viscosidad, lo que contribuye a los problemas de la limpieza de la vía respiratoria. Los pacientes con debilidad neuromuscular con frecuencia tienen incoordinación o ausencia de la deglución, lo que hace que tengan riesgo de aspiración de secreciones orales o de alimentos. También es frecuente la aspiración debida a reflujo. Además, muchos pacientes tienen una tos escasa o inexistente, y algunos de ellos pueden tener disfunción ciliar.

Las modalidades habituales que ayudan a eliminar las secreciones incluyen drenaje postural, percusión o vibración manual o mecánica, y tratamiento de percusión con chalecos o almohadillas. La fuerza de la tos puede aumentar con un dispositivo de asistencia para la tos y/o con una faja abdominal. Además, la aspiración de la orofaringe o la tráquea para extraer secreciones puede favorecer la limpieza de la vía respiratoria. En los infrecuentes casos en los que no se puede realizar la limpieza de la vía respiratoria con estas medidas, los dispositivos de ventilación con presión positiva intermitente pueden ser un complemento útil.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Se pueden controlar las secreciones orales con fármacos anticolinérgicos o con la inyección localizada de toxina botulínica, o mediante la ligadura quirúrgica de algunos conductos salivales. En algunos casos puede estar indicada la separación quirúrgica entre la tráquea y la laringe. Si las secreciones espesas y persistentes causan problemas, se debe revisar la hidratación del paciente y la administración de anticolinérgicos. Se puede plantear la administración por vía inhalatoria de dornasa alfa o *N*-acetilcisteína, solución salina hipertónica o bicarbonato sódico para fluidificar las secreciones. En algunos casos puede estar indicada la broncoscopia para extraer secreciones espesas o para reexpandir el lóbulo o segmento pulmonar atelectásico.

FISIOTERAPIA, TERAPIA OCUPACIONAL Y LOGOPEDIA

Estas terapias son muy importantes para el manejo de la insuficiencia respiratoria crónica. Los posibles objetivos de la fisioterapia son movilización del paciente y fortalecimiento muscular, particularmente de los músculos del tronco y del abdomen que son fundamentales para la rehabilitación respiratoria. Los objetivos de la terapia ocupacional giran alrededor de conseguir o mantener los hitos del desarrollo. La terapia vital/del desarrollo del niño se centra en la provisión de estimulación ambiental adecuada al nivel del desarrollo y de juego adecuado para su edad. Los objetivos de la logopedia se relacionan con las habilidades oromotoras para la alimentación y la comunicación. La evaluación de la deglución es un componente fundamental del tratamiento de los niños que tienen insuficiencia respiratoria crónica. Con frecuencia se utiliza el lenguaje de signos para la comunicación debido al retraso del habla o la pérdida auditiva. Los especialistas en audiología deben participar en la evaluación del oído, porque los pacientes a los que se realiza ventilación a largo plazo tienen mayor incidencia de pérdida auditiva.

INFECCIONES

Las infecciones (traqueítis, v. cap. 385.2; bronquitis, v. cap. 391.2; neumonía, v. cap. 400) son frecuentes en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica. Las infecciones se pueden deber a virus adquiridos en la comunidad (adenovirus, virus gripal, virus sincitial respiratorio, virus paragripales, rinovirus) o a bacterias adquiridas en la comunidad o nosocomiales. Los patógenos habituales son patógenos gramnnegativos con elevada resistencia a antimicrobianos, y pueden producir un deterioro adicional del funcionamiento pulmonar. La infección bacteriana es la causa más probable cuando hay fiebre, deterioro del funcionamiento pulmonar (hipoxia, hipercapnia, taquipnea y tiraje), leucocitosis y esputo mucopurulento. La presencia de leucocitos y microorganismos en la tinción de Gram del aspirado traqueal, además de la visualización de nuevos infiltrados en las radiografías, puede ser compatible con una infección bacteriana.

La infección se debe distinguir de la colonización traqueal por bacterias, que es asintomática y se asocia a cantidades normales de secreciones traqueales transparentes. Si se sospecha infección se debe tratar con antibióticos de acuerdo con el cultivo y la sensibilidad de los microorganismos recuperados del aspirado traqueal. El inicio temprano del tratamiento con tobramicina y polimixina E inhaladas puede evitar una infección más grave. Los antibióticos se deben utilizar con prudencia para prevenir la colonización adicional por microorganismos farmacorresistentes. Sin embargo, algunos pacientes que tienen infecciones recurrentes se pueden beneficiar de la profilaxis con antibióticos inhalados. Las medidas preventivas son esenciales e incluyen vacunaciones (contra el virus gripal, el neumococo y *Haemophilus influenzae* de tipo b), inmunidad pasiva (virus respiratorio sincitial) y buenos cuidados de la traqueotomía.

MONITORIZACIÓN

Se debe monitorizar de forma continua, con métodos electrónicos o físicos, a los pacientes a los que se ventila en su domicilio. Los lactantes y niños pequeños, los niños con deterioro cognitivo y los niños que dependen por completo de una traqueotomía para la permeabilidad de las vías respiratorias por una obstrucción por encima del estoma deben estar bajo la observación directa de sus cuidadores en todo momento. Los cuidadores también deben vigilar de cerca a los niños cuyo estado pulmonar sea frágil o fluctuante. Se recomienda la monitorización continua de la saturación de O_2 y de la frecuencia cardíaca durante el sueño, y la monitorización continua o intermitente durante el día, dependiendo de la estabilidad del paciente. Los pacientes que tienen SHCC o hipertensión pulmonar son particularmente vulnerables a los episodios de hipoxemia e hipercapnia, y los pacientes con hipertensión pulmonar son particularmente susceptibles a una disminución rápida de la saturación de O_2.

En los pacientes a los que se evalúa en centros neumológicos para su seguimiento se debe evaluar en todas las consultas la frecuencia cardíaca, la saturación de O_2 y el CO_2 transcutáneo o espiratorio final. Se deben realizar pruebas de funcionamiento pulmonar en los pacientes que sean suficientemente mayores y que puedan colaborar, habitualmente después de los 5 años de edad. Se deben realizar ecocardiogramas seriados para monitorizar la progresión de la hipertensión pulmonar. Se recomienda un incremento de la frecuencia de la monitorización y la vigilancia en pacientes cuya situación pulmonar haya mejorado y estén en el proceso de ser desconectados por completo del soporte con el respirador. Cuando se está planteando la liberación total de la ventilación mecánica puede ser útil un polisomnograma sin conexión al respirador. Además de los parámetros fisiológicos, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos de estrés, agitación y fatiga. Con frecuencia estos signos aparecen uno o más días después de la modificación de los parámetros del respirador.

DESCONEXIÓN DEL SOPORTE VENTILATORIO

Se debe evaluar periódicamente a los pacientes que se recuperan de una neumopatía, que tienen ajustes estables del respirador con presión positiva espiratoria final baja y necesidad mínima o nula de O_2, a fin de determinar si están preparados para empezar la desconexión de la ventilación mecánica. Las barreras a la desconexión pueden incluir neumopatía residual, hipertensión pulmonar, trastornos del control central de la respiración y debilidad muscular. La debilidad muscular suele tener una etiología multifactorial. Factores como una enfermedad neuromuscular subyacente, el uso de sedantes, analgésicos, esteroides y relajantes musculares, y la inmovilización prolongada, además de la utilización de ventilación mecánica, pueden inhibir la actividad mitocondrial en los músculos respiratorios, sobre todo en el diafragma, y producir cambios musculares que conducen a debilidad. En consecuencia, es importante evitar la sincronía del paciente con la ventilación durante 24 horas al día y ajustar la magnitud del soporte que ofrece el respirador para prevenir la fatiga, a la vez que se facilita la respiración espontánea.

Cuando se pasa de un soporte ventilatorio mecánico completo a la respiración espontánea, se puede conseguir el acondicionamiento de los músculos respiratorios con diversos métodos: disminución gradual del soporte mecánico reduciendo la presión o la frecuencia del respirador, tandas de ventilación con soporte de presión, reentrenamiento de los músculos respiratorios con ejercicios respiratorios para una vía respiratoria obstruida, y tandas de respiración espontánea sin conexión al respirador. El programa de desconexión se puede iniciar antes del alta hospitalaria inicial o durante las visitas de seguimiento en la consulta. Un régimen de desconexión inicial puede estar formado por tandas de 15 minutos de respiración libre sin conexión al respirador hasta 3 veces/día con observación directa por un cuidador y monitorización de los parámetros respiratorios. Las tandas se alargan de forma gradual, con monitorización continua en el domicilio y durante visitas frecuentes a la consulta. También se deben vigilar cuidadosamente otros factores que reflejan la tolerancia del mayor trabajo de la respiración, como aumento de peso, niveles de energía, conducta general y patrones del sueño. Cuando el niño ha sido desconectado por completo del soporte ventilatorio mientras está despierto y utiliza el respirador tan sólo aproximadamente 6 horas por la noche, durante el sueño, se puede realizar un estudio polisomnográfico sin conexión al respirador antes de la liberación completa del dispositivo de ventilación mecánica.

PROCESO DE ALTA

El proceso del alta para un niño que va a su casa por primera vez con un respirador es complejo. Es necesario un abordaje en equipo coordinado y multidisciplinar para elaborar un plan integral e individualizado que aborde aspectos médicos, psicosociales, del desarrollo, educativos y de

booksmedicos.org

seguridad. Se debe cambiar al niño a un respirador adecuado para su uso en el domicilio, que sea portátil y permita una ventilación correcta. Dependiendo del tipo de respirador utilizado, habitualmente se realiza una traqueotomía para fomentar la comodidad y disponer de una vía respiratoria estable tan pronto como se haya tomado la decisión de ventilación a largo plazo. El tratamiento médico también se debe centrar en la modificación de los parámetros del oxígeno y del respirador hasta ajustes adecuados para el tratamiento domiciliario. El niño ventilado debe tener una estabilidad médica suficiente que permita el tratamiento seguro en su domicilio; las intervenciones para mantener la estabilidad deben ser mínimas antes del alta.

Se debe optimizar la nutrición para favorecer el crecimiento, a la vez que se minimiza el aumento excesivo de peso y la producción de dióxido de carbono. Los niños ventilados con frecuencia tienen menores necesidades nutricionales debido al soporte del trabajo de la respiración. El niño ventilado acostumbra a tener problemas deglutorios por incoordinación y por aversión secundaria a la intubación. Se debe comenzar precozmente la logopedia para iniciar el tratamiento oromotor y la recuperación de la deglución. Muchos niños precisan la colocación de una sonda de gastrostomía para sustituir o suplementar la ingesta oral. También se debe plantear la evaluación y el tratamiento del reflujo y del riesgo de aspiración. Algunos niños con reflujo grave pueden precisar alimentación yeyunal. Los dispositivos de comunicación para mejorar el habla y la introducción del lenguaje de signos en los pacientes que tienen problemas de habla y de audición deben formar parte de la planificación.

La formación de los cuidadores familiares se debe iniciar en fases tempranas del proceso del alta, y la deben proporcionar profesionales de enfermería, especialistas en terapia respiratoria y fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y logopedas que conozcan el tratamiento del niño individual. Se debe formar a los cuidadores en el hogar, habitualmente los padres u otros familiares, y al personal de enfermería domiciliaria, en todos los aspectos de la asistencia del niño, como los cambios de tubo y los cuidados de la traqueotomía, la administración de fármacos, el manejo del respirador y la resolución de problemas, la respuesta en caso de urgencia, y la reanimación cardiopulmonar. Se debe insistir en la independencia de los cuidadores en la prestación de la asistencia a la cabecera del niño y durante el transporte del niño. También se debe insistir de forma especial en la seguridad y en la respuesta adecuada en caso de emergencia. Siempre se debe tener junto al niño una bolsa de emergencia estandarizada que contenga suministros fundamentales de la traqueotomía y el respirador. Un mínimo de dos familiares deben recibir esta formación, y deben mostrar su suficiencia antes de dar de alta al niño aplicando de forma independiente los cuidados al niño durante un período de 24-48 horas antes del alta.

Se deben identificar agencias comunitarias para la prestación de servicios de apoyo domiciliario; habitualmente incluyen una agencia de enfermería y el proveedor del equipo. La agencia de enfermería puede ofrecer servicios de enfermería privados. Los profesionales de enfermería de asistencia domiciliaria deben tener experiencia con el uso de traqueotomías y respiradores en pediatría, y deben estar versados en el cuidado del niño individual antes del alta a su domicilio. Se debe seleccionar un proveedor de equipos que pueda ofrecer el respirador, el equipo médico y, los suministros, así como el mantenimiento y las reparaciones del respirador. Antes del alta se debe celebrar una reunión asistencial en la que participen el equipo hospitalario, la agencia financiadora, la agencia de enfermería domiciliaria, el vendedor del equipo y los cuidadores del niño. Esta reunión es fundamental para la coordinación de los detalles de última hora y para facilitar una transición sin problemas hacia el hogar.

SEGUIMIENTO AMBULATORIO

Es fundamental ofrecer apoyo médico continuo al niño y a su familia después del alta. El médico de atención primaria comunitario tiene una participación fundamental en la coordinación de la asistencia y la prestación de cuidados preventivos, agudos y crónicos, con la excepción del manejo de la ventilación. También es importante el establecimiento de líneas de comunicación entre el médico de atención primaria y el especialista en neumología o cuidados intensivos encargado del manejo del respirador y la prestación de un acceso temprano para obtener consejo y para la resolución de problemas durante los intervalos entre las visitas al centro neumológico multidisciplinar.

La finalidad del centro neumológico multidisciplinar es monitorizar la evolución del paciente, asegurarse de que el soporte ventilatorio sea suficiente para favorecer el crecimiento y el desarrollo y, cuando proceda, iniciar o continuar el proceso de desconexión del respirador. Los médicos y profesionales de enfermería especializados con experiencia en el cuidado de los respiradores, habitualmente especialistas en neumología o cuidados intensivos, además de neumólogos, evalúan al paciente en el centro. También se debe disponer de servicios de nutrición clínica, trabajo social y gestión de casos.

La frecuencia de las visitas al centro depende de la estabilidad del paciente y de la frecuencia de las intervenciones médicas necesarias para mantener la estabilidad clínica. A los pacientes a los que se da de alta del hospital por primera vez con un respirador habitualmente se los evalúa en la consulta al cabo de un mes, y pueden necesitar visitas de seguimiento mensuales. Una vez que el niño está estable la frecuencia disminuye hasta una vez cada 3-6 meses. En los pacientes crónicos de mayor edad que ya no tienen brotes de crecimiento importantes las visitas habitualmente se programan cada año. Se ve con más frecuencia a los pacientes a los que se está desconectando de forma activa del respirador. Durante las visitas en la consulta se realiza la monitorización respiratoria mientras el niño está conectado al respirador y, cuando esté indicado por criterios médicos, sin conexión al respirador, y se repite siempre que se modifiquen los ajustes del respirador. Cuando sea posible, las lecturas obtenidas de los dispositivos de monitorización domiciliaria se deben comparar con la monitorización en la consulta para determinar la correlación. Después de cada visita en el centro se deben comunicar por carta o por teléfono al médico de atención primaria las recomendaciones sobre el tratamiento ventilatorio del niño.

TRANSICIÓN DE LA ASISTENCIA

El equipo neumológico inicia conversaciones continuas con los adolescentes y sus padres sobre las responsabilidades de autocuidados y la transición de la asistencia médica a los profesionales de adultos cuando el paciente llega al comienzo de la adolescencia. La conversación sobre los autocuidados debe tener en consideración expectativas realistas sobre las capacidades físicas y cognitivas del adolescente. La transición real de la asistencia se produce en la mayoría de los adultos jóvenes a los 18-21 años de edad, e incluye la derivación a un internista además de un neumólogo de adultos. La transición de la asistencia médica también incluye la transición de los servicios de apoyo pediátrico a los servicios de adultos en relación con las fuentes de financiación y la asistencia de enfermería. En una situación ideal se realiza una visita ambulatoria que incluya a todos los profesionales médicos actuales y futuros juntos para facilitar la comunicación y realizar de manera formal la transición de la asistencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **419**

Enfermedades extrapulmonares con manifestaciones pulmonares

Susanna A. McColley

Los síntomas respiratorios con frecuencia se originan en procesos extrapulmonares. El aparato respiratorio se adapta a las necesidades metabólicas y es muy sensible a las eferencias corticales; por tanto, la **taquipnea** es frecuente cuando hay trastornos metabólicos como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chatwin M, Heather S, Hanak A, et al: Analysis of home support and ventilator malfunction in 1,211 ventilator-dependent patients, *Eur Respir J* 35:310-316, 2010.

Edwards JD, Kun SS, Keens TG: Outcomes and causes of death in children on home mechanical ventilation via tracheostomy: an institutional and literature review, *J Pediatr* 157:955-959, 2010.

Overman AE, Liu M, Kurachek SC: Tracheostomy for infants requiring prolonged mechanical ventilation: 10 years' experience, *Pediatrics* 131:e1491, 2013.

Paulides FM, Plotz FB, Verweij-van den Oudenrijn LP, et al: Thirty years of home mechanical ventilation in children: escalating needs for pediatric intensive care beds, *Intensive Care Med* 38(5):847-852, 2012.

Smith BK, Bleiweis MS, Neel CR, et al: Inspiratory muscle strength training in infants with congenital heart disease and prolonged mechanical ventilation: a case report, *Phys Ther* 93(2):229-236, 2013.

Voynow JA, Rubin BK, Engr M: Mucins, mucus, and sputum, *Chest* 135(2):505-512, 2009.

Wallis C, Paton JY, Beaton S, et al: Children on long-term ventilatory support: 10 years of progress, *Arch Dis Child* 96:998-1002, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

fiebre, mientras que la disnea se puede relacionar con ansiedad. La **tos** se origina la mayoría de las veces en trastornos del aparato respiratorio superior e inferior, aunque se puede originar en el sistema nervioso central, como ocurre en la tos como tic y la tos psicógena, y puede ser un síntoma importante en niños con enfermedad por reflujo gastroesofágico. El **dolor torácico** habitualmente no se origina en procesos pulmonares en niños por lo demás sanos, sino que con más frecuencia tiene una etiología neuromuscular o inflamatoria. La **cianosis** puede estar producida por trastornos cardíacos o hemáticos, y la **disnea** y la **intolerancia al esfuerzo** pueden tener muchas causas extrapulmonares. Se pueden sospechar estos trastornos por la anamnesis y la exploración física, o se puede sospechar en niños en los que los estudios diagnósticos dan hallazgos atípicos o que responden mal al tratamiento habitual. Las causas más frecuentes de estos síntomas se presentan en la tabla 419-1.

EVALUACIÓN

En la evaluación de un niño o adolescente con síntomas respiratorios es importante obtener unos antecedentes médicos y unos antecedentes familiares detallados, y realizar una revisión de los distintos sistemas para evaluar la posibilidad de un origen extrapulmonar. También es esencial una exploración física completa para obtener indicios de enfermedad extrapulmonar.

Diversos trastornos de otros sistemas orgánicos, y muchas enfermedades sistémicas, pueden producir una enfermedad significativa del aparato respiratorio. Aunque es más frecuente encontrar estas complicaciones en pacientes con un diagnóstico conocido, la enfermedad del aparato respiratorio es en ocasiones el síntoma único, o el más llamativo, en el momento de la consulta inicial. La aspiración aguda durante la alimentación puede ser la manifestación inicial de una enfermedad neuromuscular en un lactante que inicialmente tiene en apariencia un tono muscular y un desarrollo normales. Las complicaciones pueden ser potencialmente mortales, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. El inicio de los síntomas respiratorios puede ser insidioso; por ejemplo, la afectación vascular pulmonar en pacientes con vasculitis sistémica puede manifestarse como una alteración de la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono antes del inicio de los síntomas. Los trastornos que tienen con frecuencia complicaciones respiratorias se enumeran en la tabla 419-2.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 419-1 Síntomas y signos respiratorios que se originan fuera del aparato respiratorio

SÍNTOMA O SIGNO	CAUSAS NO RESPIRATORIAS	FISIOPATOLOGÍA	INDICIOS SOBRE EL DIAGNÓSTICO
Cianosis	Cardiopatía congénita	Cortocircuito de derecha a izquierda	Inicio neonatal, ausencia de respuesta al oxígeno
	Metahemoglobinemia	El aumento de la concentración de metahemoglobina interfiere con la liberación de oxígeno en los tejidos	Exposición a fármacos o toxinas, ausencia de respuesta al oxígeno
Disnea	Exposición a toxinas, efecto adverso de fármacos, o sobredosis	Variable, pero con frecuencia hay acidosis metabólica	La exposición a una droga o una toxina se confirma por la anamnesis y el cribado toxicológico, saturación de oxígeno medida mediante pulsioximetría normal
	Ansiedad, trastornos de angustia	Aumento del impulso respiratorio y aumento de la percepción del esfuerzo respiratorio	Se produce durante situaciones estresantes, hay otros síntomas de ansiedad o depresión
Dolor torácico	Enfermedad cardíaca	Inflamación (pericarditis), isquemia (arteria coronaria anómala, enfermedad vascular)	Dolor precordial, roce en la exploración; dolor al esfuerzo, irradiación al brazo o el cuello
Dolor torácico	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Inflamación y/o espasmo esofágico	Pirosis, dolor abdominal
Hemoptisis	Hemorragia nasal	El flujo posterior de la hemorragia produce aspecto de origen pulmonar	La anamnesis y los hallazgos físicos indican origen nasal; exploración y radiografía de tórax normales
	Hemorragia digestiva alta	La hematemesis simula una hemoptisis	La anamnesis y la exploración física indican el origen gastrointestinal, exploración y radiografía de tórax normales
Intolerancia al esfuerzo	Anemia	Liberación inadecuada de oxígeno en los tejidos	Palidez, taquicardia, antecedente de hemorragia, antecedente de dieta inadecuada
Intolerancia al esfuerzo	Desacondicionamiento	Autoexplicativa	Antecedente de inactividad, obesidad
Sibilancias, tos	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Respuesta laríngea y bronquial al contenido gástrico	Vómitos, dolor, pirosis
		Broncoconstricción de mecanismo vagal	Refractaria a broncodilatadores
Sibilancias, tos, disnea	Cardiopatía congénita o adquirida	Circulación pulmonar excesiva (comunicación interauricular, comunicación interventricular, conducto arterial permeable), disfunción ventricular izquierda	Soplo Refractario a broncodilatadores Cambios radiográficos (vasos pulmonares prominentes, edema pulmonar)

booksmedicos.org

Tabla 419-2 Trastornos con complicaciones frecuentes del aparato respiratorio

TRASTORNOS SUBYACENTES	COMPLICACIONES RESPIRATORIAS	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Enfermedad del sistema nervioso central (estática o progresiva)	Aspiración del contenido oral o gástrico	Radiografía de tórax, estudio videorradioscópico de la deglución, sonda de pH esofágico, fibrobroncoscopia
Enfermedad neuromuscular	Hipoventilación, atelectasia, neumonía	Espirometría, medición de los volúmenes pulmonares, medición de la fuerza de los músculos respiratorios
Hepatopatía	Derrame pleural, síndrome hepatopulmonar	Radiografía de tórax, evaluación de ortodesoxia
Inmunodeficiencia	Infección, bronquiectasias	Radiografía de tórax, fibrobroncoscopia, TC de tórax
Neoplasias malignas y sus tratamientos	Infiltración, metástasis, derrame maligno o infeccioso, infección parenquimatosa, rechazo inverso (trasplante de médula ósea)	Radiografía de tórax, TC de tórax, fibrobroncoscopia, biopsia pulmonar
Obesidad	Neumopatía restrictiva, síndrome de apnea obstructiva del sueño, asma	Espirometría, medición de los volúmenes pulmonares, polisomnografía nocturna
Trastornos autoinmunitarios	Enfermedad vascular pulmonar, neumopatía restrictiva, derrame pleural (especialmente lupus eritematoso sistémico), enfermedad de la vía respiratoria superior (granulomatosis de Wegener)	Espirometría, medición de los volúmenes pulmonares, oximetría, capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono, radiografía de tórax y endoscopia de la vía respiratoria superior y/o TC

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Gaude GS: Hemoptysis in children, *Indian Pediatr* 47(3):245-254, 2010.
Jindal A, Singhi S: Acute chest pain, *Indian J Pediatr* 78(10):1262-1267, 2011.
Loughlin GM: Chest pain. In Loughlin GM, Eigen H, editors: *Respiratory disease in children: diagnosis and management*, Baltimore, 1994, Williams & Wilkins, pp 207-214.
Rehman HU: Methemoglobinemia, *West J Med* 175(3):193-196, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Sistema cardiovascular

PARTE XX

Sección 1

Biología del desarrollo del sistema cardiovascular

Capítulo 420

Desarrollo del corazón

Daniel Bernstein

Es necesario conocer los mecanismos celulares y moleculares del desarrollo del corazón para entender las cardiopatías congénitas y, lo que es más importante, para desarrollar estrategias de prevención de éstas, ya sea en forma de terapias moleculares o de procedimientos intervencionistas en el corazón del feto. Las cardiopatías congénitas se han agrupado tradicionalmente de acuerdo a sus patrones morfológicos comunes en anomalías de los infundíbulos de salida (lesiones conotruncales, como la tetralogía de Fallot y el tronco arterial) y anomalías de la tabicación auriculoventricular (como la comunicación interauricular tipo ostium primum y las comunicaciones auriculoventriculares completas). Estas categorías morfológicas pueden revisarse, o a la larga reemplazarse, por categorías nuevas a medida que vayan avanzando nuestros conocimientos sobre las bases genéticas de las cardiopatías congénitas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

420.1 Morfogénesis cardíaca precoz

Daniel Bernstein

En las fases precoces del embrión presomita, los primeros grupos de células angiogénicas identificables se organizan en el mesodermo de la placa anteroexterna a ambos lados del eje central del embrión; estos grupos de células forman un par de tubos cardíacos hacia el día 18 de gestación. Estos tubos se fusionan en la línea media de la superficie ventral del embrión para dar lugar al tubo cardíaco primitivo hacia el día 22 de gestación. Este tubo cardíaco recto está compuesto por una capa miocárdica externa, un endocardio interno y una capa intermedia de matriz extracelular conocida como gelatina cardíaca. Hay dos linajes celulares definidos: el campo cardíaco primario proporciona células precursoras para el ventrículo izquierdo, mientras que el campo cardíaco secundario proporciona precursoras para las aurículas y el ventrículo derecho. Las células precursoras miocárdicas, entre las que se encuentran las células epicárdicas y las derivadas de la cresta neural, continúan su migración hacia la zona del tubo cardíaco. La regulación de estas fases precoces de la morfogénesis cardíaca está controlada en parte por la interacción de moléculas señalizadoras específicas o ligandos, expresadas habitualmente por la célula de tipo 1, con receptores específicos expresados habitualmente por otro tipo de célula. La información posicional es transportada hasta el mesodermo cardíaco en desarrollo por medio de factores, como los retinoides (isoformas de la vitamina A), que se unen a receptores nucleares específicos y regulan la transcripción de los genes. La migración de las células epiteliales hacia el tubo cardíaco en desarrollo es dirigida por las proteínas de la matriz extracelular (fibronectina), que interactúa con receptores celulares superficiales (integrinas). Otras moléculas reguladoras importantes son la proteína morfogénica ósea 2 (BMP2), el factor 4 de crecimiento de los fibroblastos (FGF4), los factores de transcripción Nkx2.5, GATA4, Mesp1 y Mesp2, y miembros de la vía de señalización de la Wnt/β-catenina. La importancia clínica de estos ligandos puede entenderse por el espectro clínico de efectos **teratógenos cardíacos** causados por la isotretinoína, un fármaco análogo retinoide.

En fases tan tempranas como a los 20-22 días antes del desarrollo del asa cardíaca, el corazón embrionario comienza a contraerse y muestra fases del ciclo cardíaco que son sorprendentemente similares a las del corazón maduro. Los especialistas en morfología identificaron segmentos del tubo cardíaco que parecían corresponderse con estructuras concretas del corazón maduro (fig. 420-1): el seno venoso y la aurícula (aurículas derecha e izquierda), el ventrículo primitivo (ventrículo izquierdo), el bulbo cardíaco (ventrículo derecho) y el tronco arterial (aorta y arteria pulmonar). Sin embargo, este modelo es excesivamente simplista. En el tubo cardíaco primitivo sólo están presentes las porciones trabeculares (con mayor grado de musculación) del miocardio del ventrículo izquierdo; las células que darán lugar al infundíbulo de entrada del ventrículo izquierdo migran hacia el tubo cardíaco en un estadio más tardío (tras el inicio de la formación del asa cardíaca). Las células primordiales que forman las grandes arterias (tronco arterial) aparecen todavía más tarde e incluyen células derivadas de la cresta neural que no se encuentran presentes hasta que se completa el proceso de formación del asa. Determinados factores de transcripción específicos de cada cámara participan en la diferenciación de los ventrículos derecho e izquierdo. El factor de transcripción dHAND básico hélice-asa-hélice (bHLH) se expresa en el ventrículo derecho en desarrollo; la desestructuración de este gen o de otros factores de transcripción, como los factores 2C promotores del miocito (MEF2C) en los ratones, da origen a hipoplasia del ventrículo derecho. El factor de transcripción eHAND se expresa en el ventrículo izquierdo en desarrollo y también desempeña un papel crucial en dicho desarrollo. Recientemente se ha investigado cómo se logra la regulación de grupos de genes coordinados a lo largo del desarrollo. Un mecanismo es la expresión de ARN de pequeño tamaño que no codifican, conocidos como microARN, cada uno de los cuales regula la expresión de múltiples genes diana. Otro son las modificaciones en la cromatina, el andamio del ADN que actúa como controlador de la expresión genética. La remodelación de la cromatina mediada por factores como Brg1, Chd7, demetilasas de histonas y metiltransferasas se asocia a defectos del desarrollo cardíaco.

420.2 Asa cardíaca

Daniel Bernstein

A los 22-24 días aproximadamente, el tubo cardíaco comienza a doblarse en dirección ventral y hacia la derecha (v. fig. 420-1). El corazón es el primer órgano en escaparse de la simetría bilateral en las primeras fases embrionarias. La formación del asa cardíaca lleva al futuro ventrículo izquierdo hacia la izquierda y lo pone en contigüidad con el seno venoso (futuras aurículas izquierda y derecha), mientras que el futuro ventrículo derecho es desplazado hacia la derecha y se pone en contacto con el tronco arterial (futuras aorta y arteria pulmonar). Este patrón de desarrollo explica la incidencia relativamente frecuente de anomalías cardíacas del tipo de ventrículo derecho con doble infundíbulo de salida y ventrículo izquierdo con doble infundíbulo de entrada, y la extremada rareza del ventrículo izquierdo con doble infundíbulo de salida y el ventrículo derecho con doble infundíbulo de entrada (v. cap. 430.5). Cuando el desarrollo del asa cardíaca es anómalo (*situs inversus*, heterotaxia), la incidencia de malformaciones cardíacas graves es alta y suelen asociarse a anomalías en el patrón derecho e izquierdo de los pulmones y las vísceras abdominales.

Entre los posibles mecanismos del desarrollo del asa cardíaca se encuentran las velocidades de crecimiento diferentes de los miocitos de las superficies cóncava y convexa de la curva, las tasas diferenciales de muerte celular

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Bibliografía

Boettger T, Braun T: A new level of complexity: the role of microRNAs in cardiovascular development, *Circ Res* 110:1000-1013, 2012.

Breckpot J, Thienpont B, Peeters H, et al: Array comparative genomic hybridization as a diagnostic tool for syndromic heart defects, *J Pediatr* 156:810-817, 2010.

Bruneau BG: The developmental genetics of congenital heart disease, *Nature* 451:943-948, 2008.

Chang C-P, Bruneau BG: Epigenetics and cardiovascular development, *Annu Rev Physiol* 74:41-68, 2012.

Epstein JA: Cardiac development and implication for heart disease, *N Engl J Med* 363:1638-1646, 2010.

Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, et al: Genetics of congenital heart disease: the glass half empty, *Circ Res* 112:707-720, 2013.

Ieda M, Fu J-D, Delgado-Olguin P, et al: Direct Reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors, *Cell* 142:375-386, 2010.

Layman WS, Hurd EA, Martin DM: Chromodomain proteins in development: lessons from CHARGE syndrome, *Clin Genet* 78:11-20, 2010.

Olson EN: Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart, *Science* 313:1922-1927, 2006.

Srivastava D: Genetic regulation of cardiogenesis and congenital heart disease, *Annu Rev Pathol* 1:199-213, 2006.

Srivastava D: Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis, *Cell* 126:1037-1048, 2006.

van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al: Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis, *J Am Coll Cardiol* 58:2241-2247, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

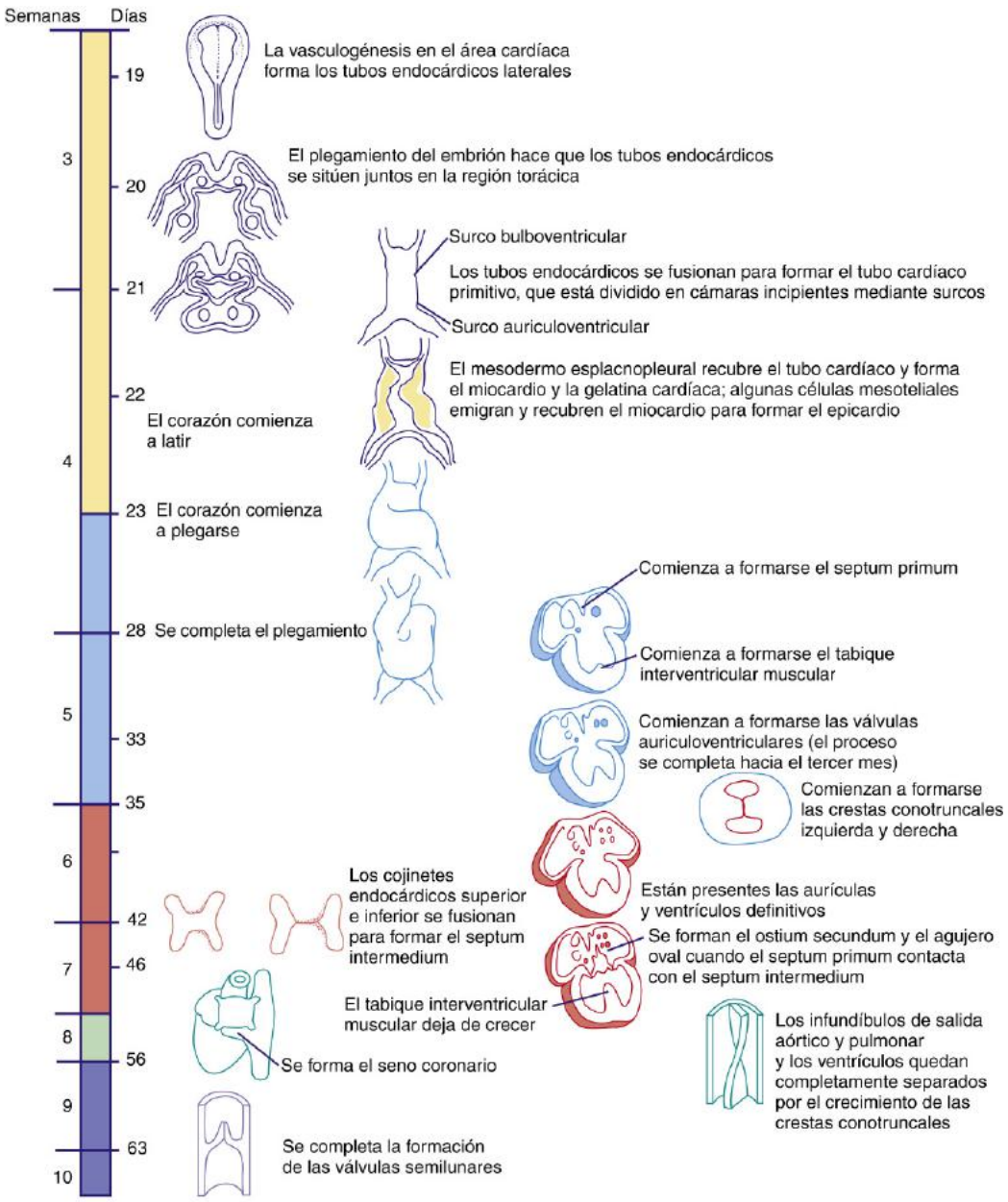

Figura 420-1 Descripción cronológica de la morfogénesis cardíaca. *(De Larsen WJ:* Essentials of human embryology, *New York, 1998, Churchill Livingstone.)*

programada (apoptosis) y las fuerzas mecánicas generadas dentro de las células miocárdicas por medio de sus citoesqueletos de actina. Las señales que dan lugar a esta orientación pueden consistir en un gradiente de concentración entre los lados izquierdo y derecho del embrión de la expresión de unas moléculas de señalización críticas. Se han identificado una serie de vías de señalización como reguladoras de esta asimetría entre derecha e izquierda, como *sonic hedgehog* (SHH), el factor β transformador del crecimiento y la dineína nodal y LR. Merece la pena señalar que los modelos animales murinos en los que se había inactivado el gen de la dineína LR mostraban una orientación izquierda-derecha del corazón y de las vísceras abdominales, con el 50% de sus asas cardíacas hacia la derecha y el 50% hacia la izquierda.

420.3 Tabicación cardíaca

Daniel Bernstein

Cuando se completa el desarrollo del asa cardíaca, el aspecto externo del corazón es parecido al del corazón maduro; por dentro, la estructura aparece como un tubo único, aunque en esta fase presenta varias protuberancias que le dan el aspecto de cámaras cardíacas primitivas. La aurícula común (que abarca a las aurículas izquierda y derecha) está conectada al ventrículo primitivo (futuro ventrículo izquierdo) por medio del canal auriculoventricular. El ventrículo primitivo se encuentra conectado al bulbo cardíaco (futuro ventrículo derecho) por medio del orificio bulboventricular. La porción distal del bulbo cardíaco se une al tronco arterial a través de un segmento denominado infundíbulo de salida (el cono).

En ese momento, el tubo cardíaco está formado por varias capas de miocardio y una capa única de endocardio separadas por gelatina cardíaca, una matriz acelular extracelular secretada por el miocardio. La tabicación del corazón comienza alrededor del día 26 con el crecimiento hacia dentro de grandes masas de tejido, los cojinetes endocárdicos, tanto en la unión auriculoventricular como en la conotruncal (v. fig. 420-1). Estos cojinetes son protrusiones de gelatina cardíaca, que además de su papel en el desarrollo, también desempeñan una función fisiológica como válvulas cardíacas primitivas. Las células endocárdicas se diferencian y migran hacia la gelatina cardíaca en la región de los cojinetes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

endocárdicos para convertirse al final en células mesenquimales que entrarán a formar parte de las válvulas auriculoventriculares.

La tabicación completa del canal auriculoventricular se produce con la fusión de los cojinetes endocárdicos. La mayor parte del tejido de las válvulas auriculoventriculares procede del miocardio ventricular en un proceso que lleva consigo su diferenciación a partir de las paredes ventriculares. Como este proceso es asimétrico, el anillo de la válvula tricúspide se sitúa más próximo a la punta del corazón que el anillo de la válvula mitral. La separación física de estas dos válvulas da lugar al tabique auriculoventricular, cuya ausencia es el defecto primario común en los pacientes con **defectos del canal auriculoventricular** (v. cap. 426.5). Si no se completa el proceso de diferenciación, puede que la válvula auriculoventricular derecha no se separe con normalidad del miocardio ventricular, lo que es una posible causa de la **anomalía de Ebstein** (v. cap. 430.7).

La tabicación de la aurícula comienza alrededor del día 30 con el crecimiento del septum primum en sentido caudal hacia los cojinetes endocárdicos (v. fig. 420-1). El orificio que queda es el ostium primum. Los cojinetes endocárdicos se fusionan posteriormente y, junto con el septum primum completado, dividen el canal auriculoventricular en los segmentos izquierdo y derecho. Un segundo orificio aparece en la porción posterior del septum primum, el ostium secundum. Una parte del retorno venoso fetal de la aurícula derecha pasa a través de él para llegar a la aurícula izquierda. Por último, el septum secundum crece en sentido caudal, justo a la derecha del septum primum. El ostium secundum formará el agujero oval junto con una lámina del septum secundum, a través del cual la sangre fetal pasa de la vena cava inferior a la aurícula izquierda (v. cap. 421).

La tabicación de los ventrículos comienza hacia el día 25 de la vida embrionaria con la protrusión de endocardio, tanto en el segmento de entrada (ventrículo primitivo) como en el de salida (bulbo cardíaco) del corazón. Las protrusiones del segmento de entrada se fusionan con el tabique bulboventricular y se extienden en sentido posterior hacia el cojinete endocárdico inferior, donde dará lugar al infundíbulo de entrada y a la porción trabeculada del tabique interventricular. Las **comunicaciones interventriculares** pueden aparecer en cualquier zona del tabique interventricular en desarrollo (v. cap. 426.6). El infundíbulo de salida, o tabique conotruncal, se desarrolla a partir de cordones de gelatina cardíaca de un modo similar a como lo hacen los cojinetes auriculoventriculares. Estos cordones se fusionan para crear un tabique con forma de espiral que permitirá a la futura arteria pulmonar ponerse en contacto con el ventrículo derecho situado delante y hacia la derecha, y a la futura aorta comunicarse con el ventrículo izquierdo situado detrás y a la izquierda. La existencia de diferencias en el crecimiento celular del tabique del infundíbulo de salida dará lugar al alargamiento del segmento de músculo liso situado bajo la válvula pulmonar (el cono), un proceso que separa las válvulas tricúspide y pulmonar. Por el contrario, la desaparición del segmento situado bajo la válvula aórtica provocará la continuidad fibrosa de las válvulas mitral y aórtica. Los fallos en estos procesos son los responsables de los **defectos conotruncales** y del **cayado aórtico** (tronco arterial, tetralogía de Fallot, atresia pulmonar, ventrículo derecho con infundíbulo de salida doble e interrupción del cayado aórtico), un grupo de anomalías cardíacas que se asocian a menudo con deleciones de la región crítica de DiGeorge del cromosoma 22q11 (v. caps. 423 y 424). Se ha implicado al factor de transcripción Tbx1 como posible responsable del síndrome de DiGeorge. Varios genes se han implicado en la formación de las válvulas, como el *Ptpn11*, que codifica la tirosina fosfatasa Shp-2, y que, cuando está presente en una forma mutada, es uno de los genes responsables del **síndrome de Noonan,** asociado a estenosis de la válvula pulmonar; y el NOTCH1, un regulador de la diferenciación celular que se ha asociado a valvulopatía aórtica.

420.4 Desarrollo del cayado aórtico

Daniel Bernstein

El cayado aórtico, los vasos de la cabeza y el cuello, las arterias pulmonares proximales y el conducto arterioso se desarrollan a partir del saco aórtico, de los arcos arteriales y de la aorta dorsal. Cuando se desarrolla el tubo cardíaco recto, las porciones distales del infundíbulo de salida se bifurcan y dan lugar a los primeros arcos aórticos izquierdo y derecho, que se unen al par de aortas dorsales (fig. 420-2). Las aortas dorsales se fusionarán para formar la aorta descendente. La aorta proximal, que comprende desde la

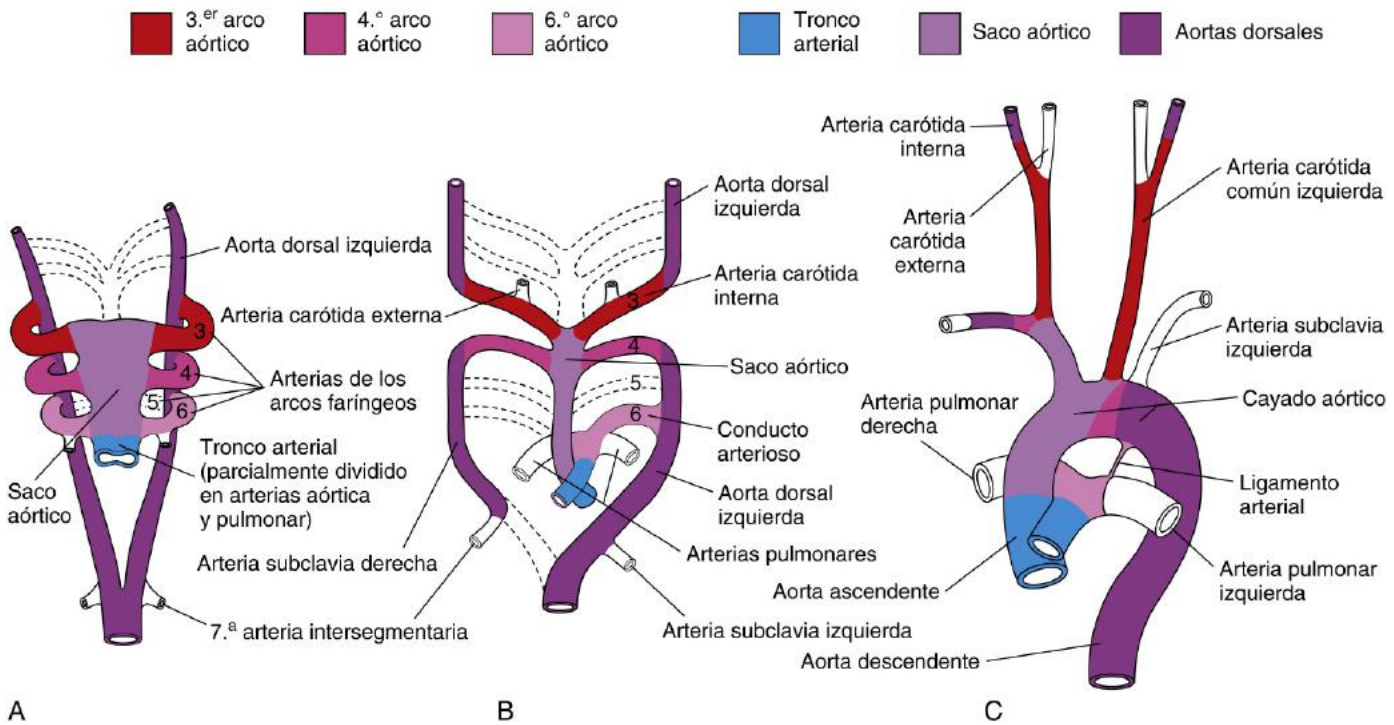

Figura 420-2 Dibujos esquemáticos que ilustran los cambios que se producen durante la transformación del tronco arterial, el saco aórtico, los arcos aórticos y la aorta dorsal al patrón arterial adulto. Los vasos que no se encuentran sombreados o coloreados no derivan de estas estructuras. **A,** Arcos aórticos hacia la semana 6; en este estadio, el primer par de arcos aórticos han desaparecido en gran parte. **B,** Arcos aórticos hacia la semana 7; las partes de la aorta dorsal y los arcos aórticos que normalmente desaparecen están dibujados con *líneas discontinuas*. **C,** Vasos arteriales de un lactante de seis meses. *(De Moore KL, Persaud TVN, Torchia M:* The developing human, *Filadelfia, 2007, Elsevier.)*

booksmedicos.org

válvula aórtica hasta la arteria carótida izquierda, surge del saco aórtico. Los primeros y segundos arcos aórticos involucionan en gran parte hacia el día 22, de modo que el primer arco aórtico da lugar a la arteria maxilar y el segundo a la arteria del músculo del estribo y a la arteria infrahioidea. Los terceros arcos participan en la formación de la arteria innominada y de las arterias carótidas comunes e internas. Del cuarto arco aórtico derecho derivan las arterias innominada y subclavia derechas, y el cuarto arco aórtico izquierdo participa en la formación del segmento del cayado aórtico que va desde la arteria carótida izquierda al conducto arterioso. El quinto arco no permanece como una estructura importante en la circulación madura. Los sextos arcos se unen en una zona más distal a las arterias pulmonares, de forma que el sexto arco aórtico derecho da lugar a una parte de la arteria pulmonar derecha proximal y el sexto arco aórtico izquierdo al conducto arterioso. El cayado aórtico, situado entre el conducto arterioso y la arteria subclavia izquierda, deriva de la aorta dorsal izquierda, mientras que el cayado aórtico de localización distal a la arteria subclavia izquierda proviene de la fusión de las aortas dorsales izquierda y derecha. Las anomalías del desarrollo de los pares de arcos aórticos son las responsables del **cayado aórtico derecho,** del **doble cayado aórtico** y de los **anillos vasculares** (v. cap. 432.1).

420.5 Diferenciación cardíaca

Daniel Bernstein

La diferenciación es el proceso por el cual las células pluripotenciales del embrión primitivo se transforman en células pertenecientes a linajes celulares específicos. Las células mesodérmicas precardíacas se diferencian en células musculares cardíacas maduras dotadas de un adecuado contenido de elementos contráctiles cardíacos específicos, proteínas reguladoras, receptores y canales iónicos. La proteína contráctil denominada miosina se expresa en estadios precoces del desarrollo cardíaco, incluso antes de la fusión de los precursores cardíacos bilaterales. La diferenciación en estas células mesodérmicas primitivas está regulada por señales procedentes del endodermo anterior, un proceso conocido como *inducción.* Entre las muchas posibles moléculas señalizadoras primitivas se encuentran el factor de crecimiento de los fibroblastos, la activina y la insulina. Las moléculas señalizadoras interaccionan con los receptores situados en la superficie celular; estos receptores activan segundos mensajeros que a su vez activan factores nucleares de transcripción específicos (GATA-4, MEF2, Nkx, bHLH y la familia de receptores del ácido retinoico) que inducen la expresión de productos génicos específicos para regular la diferenciación cardíaca. Algunas de las alteraciones primarias del músculo cardíaco, como las **miocardiopatías,** pueden estar relacionadas con defectos de algunas de estas moléculas señalizadoras (v. cap. 439).

Los procesos del desarrollo son específicos de cada cámara. En una fase temprana del desarrollo, los miocitos ventriculares expresan isoformas auriculares y ventriculares de varias proteínas, como el péptido natriurético auricular (PNA) y la cadena ligera de miosina (MLC). Los miocitos ventriculares maduros no expresan el PNA y expresan sólo una isoforma específica del ventrículo, la MLC 2v, mientras que los miocitos auriculares maduros expresan el PNA y una isoforma específica auricular, la MLC 2a. La insuficiencia cardíaca (v. cap. 442), la sobrecarga de volumen (v. caps. 426 y 428) y la hipertrofia por sobrecarga de presión (v. cap. 427) se asocian a una recuperación de fenotipos celulares fetales en los que los miocitos maduros vuelven a expresar proteínas fetales. Como las distintas isoformas tienen un diferente comportamiento contráctil (activación rápida frente a lenta, actividad de trifosfatasa de adenosina alta frente a baja), la expresión de isoformas distintas va a tener consecuencias funcionales importantes.

La magnitud con la que las células pluripotenciales pueden diferenciarse en células musculares cardíacas es el centro de la investigación en el campo de la cardiología regenerativa. La demostración de que las células adultas completamente diferenciadas (p. ej., fibroblastos de la piel o células mononucleares de sangre periférica) pueden ser *reprogramadas* a células madre pluripotenciales inducidas y después *diferenciarse* en miocardiocitos que laten *in vitro,* ha abierto muchos caminos para estudiar la enfermedad cardiovascular. Algunos autores creen que existen células precursoras cardíacas (células madre cardíacas) ubicadas en el miocardio que pueden sustituir a los miocitos, aunque a una velocidad demasiado lenta como para tener utilidad clínica. Los científicos están intentando estimular estas células con los factores reguladores apropiados, con lo cual las inducen a regenerar músculo cardíaco dañado. Otros investigan si las células madre circulantes, las células derivadas de la médula ósea o los factores que secretan pueden apoyar la regeneración cardíaca. Finalmente, pueden utilizarse células madre cultivadas en andamios biomecánicos para construir un sustituto del ventrículo en pacientes con hipoplasia de cavidades cardíacas derechas o izquierdas.

420.6 Cambios en la función cardíaca durante el desarrollo

Daniel Bernstein

Durante el desarrollo, la composición del miocardio sufre cambios profundos que traen consigo un aumento del número y tamaño de los miocitos. Durante la vida prenatal, los miocitos se dividen (hiperplasia), mientras que tras las primeras semanas de vida, el crecimiento cardíaco subsiguiente ocurre predominantemente por un aumento del tamaño de los miocitos (hipertrofia). Los propios miocitos cambian de forma y pasan de ser redondos a cilíndricos, la proporción de miofibrillas (contenidas en el aparato contráctil) aumenta y adquieren una orientación más regular.

La membrana plasmática (conocida en los miocitos como *sarcolema*) es donde se localizan los canales iónicos y los receptores transmembrana que regulan el intercambio de información química desde la superficie celular a su interior. Los flujos iónicos a través de estos canales controlan el proceso de despolarización y repolarización. Se han descrito cambios asociados al desarrollo en la bomba sodio-potasio, del intercambiador de sodio e hidrógeno, y de los canales de calcio dependientes de voltaje. A medida que va madurando el miocito se desarrollan extensiones del sarcolema hacia el interior de la célula (el sistema de túbulos t), lo que conlleva un aumento espectacular del área de su superficie y una rápida activación del miocito. La regulación de los receptores α- y β-adrenérgicos de membrana con el desarrollo mejora la capacidad del sistema nervioso simpático para controlar la función cardíaca a medida que el corazón va madurando.

El retículo sarcoplásmico (RS), una serie de túbulos que rodean a las miofibrillas, controla la concentración intracelular de calcio. Una serie de bombas regulan la liberación de calcio hacia las miofibrillas para iniciar la contracción (canal de calcio sensible a rianodina) y la captación de calcio para el inicio de la relajación (bomba de calcio del RS dependiente del trifosfato de adenosina). En los corazones inmaduros, este sistema de transportadores de calcio del RS está menos desarrollado, por lo que dichos corazones tienen una mayor dependencia del calcio transportado desde el exterior de la célula para contraerse. En un corazón maduro, la mayoría del calcio necesario para que se produzca la contracción proviene del RS. Este fenómeno del desarrollo puede explicar la sensibilidad del corazón del lactante a los antagonistas de los canales del calcio sarcoplásmico, como el verapamilo, cuya administración puede traer consigo una marcada depresión de la contractilidad y parada cardíaca (v. cap. 435).

Las principales proteínas contráctiles (miosina, actina, tropomiosina y troponina) se organizan en una unidad funcional de contracción cardíaca, el sarcómero. Cada una de ellas tiene varias isoformas con distinta expresión según su localización (auricular o ventricular) y el estadio de desarrollo (embrión, feto, neonato o adulto).

Los cambios en la estructura miocárdica y en la composición bioquímica de los miocitos dan lugar a diferencias fácilmente cuantificables de la función miocárdica con el desarrollo. La función cardíaca fetal responde poco a los cambios de la precarga (volumen de llenado) y de la poscarga (resistencias sistémicas). El medio más eficaz para incrementar la función cardíaca en un feto es a través del aumento de la frecuencia cardíaca. Después del nacimiento y con la posterior maduración, la precarga y la poscarga desempeñan un papel cada vez mayor en la regulación de la función cardíaca. La velocidad de relajación del corazón también se regula con el desarrollo. La menor capacidad de la bomba inmadura de calcio del RS para eliminar calcio desde el aparato contráctil se manifiesta como una disminución de la capacidad del corazón fetal para mejorar la relajación en respuesta a la estimulación simpática.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 421

Transición de la circulación fetal a la neonatal

421.1 Circulación fetal

Daniel Bernstein

La circulación fetal humana y sus ajustes tras el nacimiento se asemejan mucho a los de otros grandes mamíferos, aunque las velocidades de maduración varían. En la circulación fetal, los ventrículos izquierdo y derecho funcionan en circuitos paralelos, mientras que en el recién nacido y el adulto los circuitos están en serie (v. fig. 421-1*A*). En el feto, la placenta permite el intercambio de gases y metabolitos. Como los pulmones no permiten el intercambio gaseoso, hay vasoconstricción en la circulación pulmonar que desvía sangre desde dicha circulación. Para mantener esta circulación en paralelo, tres estructuras cardiovasculares exclusivas del feto son sumamente importantes: el conducto venoso, el agujero oval y el conducto arterioso.

La placenta no es un órgano tan eficiente como los pulmones para intercambiar el oxígeno, de modo que la PO_2 venosa umbilical (la concentración más alta de oxígeno proporcionada al feto) es solamente de unos 30-35 mmHg. Alrededor del 50% de la sangre venosa umbilical entra en la circulación hepática, mientras que el resto se desvía para evitar el hígado y se une a la vena cava inferior a través del conducto venoso, donde se mezcla parcialmente con la sangre poco oxigenada de la vena cava inferior proveniente de la parte inferior del cuerpo del feto. Esta combinación de sangre de la parte inferior del cuerpo, más el flujo sanguíneo venoso umbilical (PO_2 de ≈26-28 mmHg), entra en la aurícula derecha y es dirigida de forma preferente mediante un colgajo tisular situado en la unión de la aurícula derecha y la vena cava inferior, conocido como válvula de Eustaquio, hacia la aurícula izquierda a través del agujero oval (v. fig. 421-1*B*). Ésta es la principal fuente del flujo sanguíneo del ventrículo izquierdo, ya que el retorno venoso pulmonar es mínimo. Después, la sangre pasa al ventrículo izquierdo y es bombeada hacia la aorta ascendente, donde irriga predominantemente la parte superior del cuerpo del feto y el cerebro.

La sangre de la vena cava superior fetal, que está considerablemente menos oxigenada (PO_2 de 12-14 mmHg), entra a la aurícula derecha y atraviesa de forma preferente la válvula tricúspide, en lugar del agujero oval, y pasa sobre todo al ventrículo derecho. Desde aquí la sangre es bombeada hacia la arteria pulmonar. Como la circulación pulmonar está sometida a vasoconstricción, sólo aproximadamente el 5% del volumen bombeado por el ventrículo derecho alcanza los pulmones. La mayor parte de esta sangre se desvía para evitar los pulmones y fluye de derecha a izquierda a través del conducto arterioso hacia la aorta descendente para perfundir la parte inferior del cuerpo del feto, tras lo cual retorna a la placenta por las dos arterias umbilicales. De este modo, la parte superior del cuerpo del feto (incluyendo las arterias cerebrales, coronarias y las de las extremidades superiores) está irrigada de forma exclusiva con sangre procedente desde el ventrículo izquierdo que tiene una PO_2 ligeramente superior que la sangre que perfunde la parte inferior del cuerpo del feto, que proviene en su mayoría del ventrículo derecho. Sólo un pequeño volumen de sangre procedente de la aorta ascendente (10% del gasto cardíaco fetal) fluye alrededor del cayado aórtico (istmo aórtico) hacia la aorta descendente.

El **gasto cardíaco fetal total** (el gasto cardíaco combinado de los ventrículos izquierdo y derecho) es ≈450 ml/kg/min. Alrededor del 65% del flujo de la aorta descendente vuelve a la placenta; el 35% restante irriga los órganos y tejidos fetales. En el feto de oveja, donde se han estudiado la mayoría de estas vías circulatorias, el gasto cardíaco del ventrículo derecho es aproximadamente el doble que el del izquierdo. En el feto humano, en el que un mayor porcentaje de sangre se dirige al cerebro, el gasto cardíaco del ventrículo derecho se acerca con mayor probabilidad a 1,3 veces el del izquierdo. Así, durante la vida fetal, el ventrículo derecho no sólo bombea contra la presión arterial sistémica, sino que además realiza un mayor volumen de trabajo que el que realiza el ventrículo izquierdo.

Se ha postulado que el flujo sanguíneo es un determinante importante del crecimiento de las cámaras cardíacas, las válvulas y los vasos sanguíneos fetales. Así pues, en presencia de un estrechamiento (estenosis) de una estructura situada por encima, como la válvula mitral, el flujo descendente hacia el ventrículo izquierdo está limitado y el crecimiento de dicho ventrículo puede

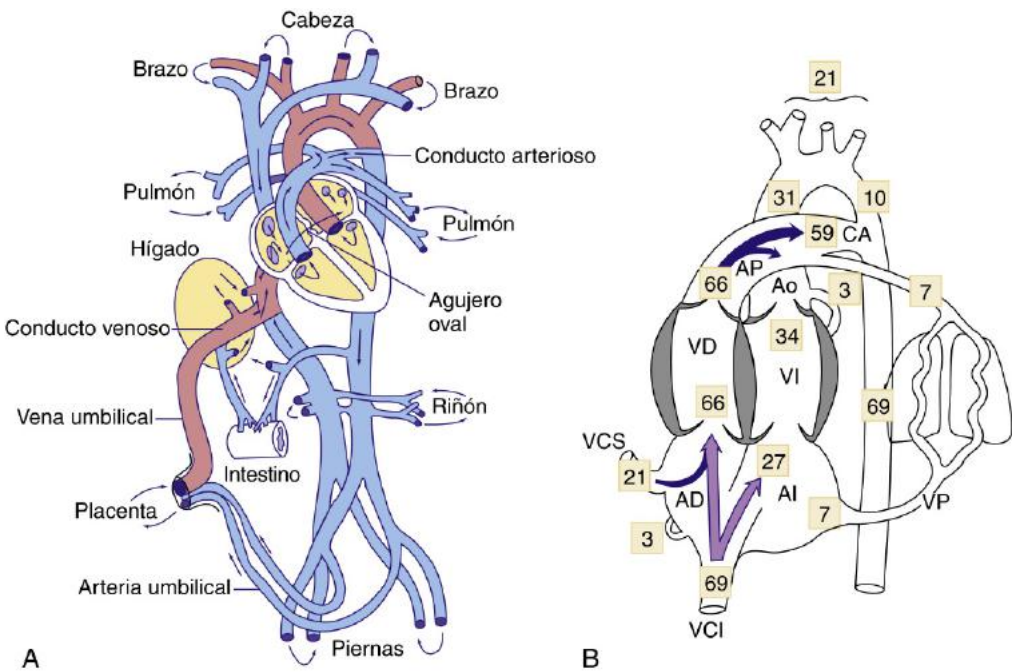

Figura 421-1 **A,** Circulación humana antes del nacimiento (tomado parcialmente de Dawes). El color *rojo* indica la sangre más oxigenada y las *flechas,* la dirección del flujo. La sangre con alto contenido en oxígeno pasa desde la placenta a través del agujero oval desde la aurícula derecha a la izquierda, por lo que evita el paso por los pulmones. **B,** Porcentajes del gasto ventricular combinado que vuelve al corazón fetal, que son bombeados por cada ventrículo y que fluyen a través de los principales conductos vasculares. Las figuras se han elaborado a partir de un estudio en ovejas al final de la gestación. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; AP, arteria pulmonar; CA, conducto arterioso; VCI, vena cava inferior; VCS, vena cava superior; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; VP, venas pulmonares. *(De Rudolph AM:* Congenital Diseases of the Heart, *Chicago, 1974, Year Book.)*

booksmedicos.org

verse comprometido, dando lugar a un síndrome de cavidades cardíacas izquierdas hipoplásicas (v. cap. 431.10). Del mismo modo, la estenosis de una estructura situada por debajo, como la válvula aórtica, puede desorganizar el flujo hacia el ventrículo izquierdo y conducir al mismo síndrome de hipoplasia de las cavidades izquierdas. Los tratamientos cardíacos intervencionistas en el feto que actualmente están en fase experimental están encaminados a abrir las válvulas aórticas estenóticas en el feto hacia la mitad de la gestación, permitiendo un crecimiento más normal del ventrículo izquierdo.

421.2 Circulación de transición

Daniel Bernstein

En el nacimiento, la expansión mecánica de los pulmones y el incremento de la PO_2 arterial provocan una rápida disminución de las resistencias vasculares pulmonares. A su vez, la desaparición de la circulación placentaria con sus resistencias bajas conduce a un incremento en las resistencias vasculares sistémicas. El gasto del ventrículo derecho se dirige por completo hacia la circulación pulmonar y como las resistencias pulmonares se vuelven más bajas que las resistencias vasculares sistémicas, el cortocircuito a través del conducto arterioso se invierte y se convierte en uno de izquierda a derecha. En el transcurso de varios días, la elevada PO_2 arterial hace que se contraiga el conducto arterioso hasta cerrarse y acaba por convertirse en el ligamento arterial. El volumen incrementado del flujo sanguíneo pulmonar que retorna a la aurícula izquierda desde los pulmones hace que aumenten lo suficiente el volumen y la presión de ésta como para bloquear funcionalmente el colgajo del agujero oval, aunque éste puede permanecer permeable durante años.

La desaparición de la circulación placentaria también da lugar al cierre del conducto venoso. El ventrículo izquierdo se acopla entonces a la circulación sistémica, de alta resistencia, y comienza a aumentar el grosor de sus paredes y su masa. Por el contrario, el ventrículo derecho está unido a la circulación pulmonar, de baja resistencia, por lo que se puede reducir ligeramente su grosor parietal y su masa. El ventrículo izquierdo, que en el feto sólo bombeaba sangre a la parte superior del cuerpo y al cerebro, debe ahora suplir todo el gasto cardíaco sistémico (≈350 ml/kg/min), lo que supone cerca de un 200% de incremento en su gasto. Este marcado aumento del rendimiento del ventrículo izquierdo se consigue gracias a la combinación de señales hormonales y metabólicas, entre ellas, un incremento en el valor de las catecolaminas circulantes y de la densidad de receptores miocárdicos β-adrenérgicos, necesarios para la acción de las catecolaminas.

Cuando se añaden cardiopatías congénitas estructurales a estos drásticos cambios fisiológicos, suelen dificultar esta suave transición e incrementan mucho las cargas a las que se ve sometido el miocardio del recién nacido. Además, como el conducto arterioso y el agujero oval no se cierran del todo en el nacimiento, pueden permanecer permeables en determinadas cardiopatías congénitas. La permeabilidad de estas vías fetales puede brindar una vía alternativa al flujo sanguíneo que permita salvar la vida al evitar el defecto congénito (un conducto arterioso persistente en una atresia pulmonar o en una coartación de la aorta, o un agujero oval permeable en una transposición de grandes vasos) o puede suponer un esfuerzo añadido para la circulación (conducto arterioso persistente en un lactante prematuro, que permite una vía de cortocircuito de derecha a izquierda en lactantes con hipertensión pulmonar). Hay fármacos que pueden mantener estas vías fetales (prostaglandina E_1) o acelerar su cierre (indometacina).

421.3 Circulación neonatal

Daniel Bernstein

En el nacimiento, la circulación fetal debe adaptarse inmediatamente a la vida extrauterina, ya que el intercambio de gases se transfiere desde la placenta a los pulmones (v. cap. 101.1). Algunos de estos cambios se producen casi de forma instantánea con la primera respiración, mientras que otros se desarrollan a lo largo de horas o semanas. Con el inicio de la ventilación, las resistencias vasculares pulmonares disminuyen notablemente como consecuencia de la vasodilatación pulmonar activa (relacionada con la PO_2) y pasiva (relacionada con la mecánica). En un neonato normal, el cierre del conducto arterioso y el descenso de las resistencias vasculares pulmonares provocan una disminución de las presiones del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar. El descenso más notable de la resistencia pulmonar que va desde los valores fetales altos hasta los valores bajos del «adulto» en el lactante humano a nivel del mar ocurre en los primeros 2-3 días, pero puede prolongarse a lo largo de 7 días o más. Durante las primeras semanas de vida, las resistencias vasculares pulmonares disminuyen incluso más debido a la remodelación de los vasos pulmonares, incluido el adelgazamiento del músculo liso vascular y el reclutamiento de nuevos vasos. Este descenso en las resistencias vasculares pulmonares influye de forma significativa en la cronología de la aparición clínica de muchas cardiopatías congénitas que dependen de las resistencias vasculares sistémica y pulmonar relativas. El cortocircuito de izquierda a derecha a través de una comunicación interventricular puede ser mínimo durante la primera semana de vida después del nacimiento, porque las resistencias vasculares pulmonares se encuentran todavía algo elevadas. A medida que éstas van disminuyendo durante la siguiente semana o 2 semanas, el volumen del cortocircuito de izquierda a derecha a través de la comunicación interventricular aumenta y al final produce síntomas de insuficiencia cardíaca durante el primero o dos primeros meses de vida.

Las diferencias más importantes entre la circulación neonatal y la de los lactantes de mayor edad consisten en: 1) los cortocircuitos de derecha a izquierda o de izquierda a derecha pueden persistir a través de un agujero oval permeable; 2) si existe enfermedad cardiopulmonar, la persistencia de la permeabilidad del conducto arterioso puede permitir un cortocircuito de izquierda a derecha, de derecha a izquierda o bidireccional; 3) la hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis provocan un aumento de la vasoconstricción de la vascularización pulmonar; 4) el espesor parietal y la masa muscular de los ventrículos izquierdo y derecho del neonato son prácticamente iguales, y 5) los recién nacidos en reposo tienen un consumo de oxígeno relativamente alto, lo que se asocia a un gasto cardíaco también relativamente alto. El gasto cardíaco del recién nacido (aproximadamente 350 ml/kg/min) disminuye en los 2 primeros meses de vida hasta unos 150 ml/kg/min y posteriormente y de un modo más gradual, hasta el gasto cardíaco normal del adulto, que se aproxima a los 75 ml/kg/min. Aunque la hemoglobina fetal es beneficiosa para aportar oxígeno en la circulación fetal con una PO_2 baja, el alto porcentaje de hemoglobina fetal presente en el recién nacido puede interferir con el aporte de oxígeno a los tejidos en la circulación neonatal con una PO_2 alta (v. cap. 101.1).

El agujero oval se encuentra funcionalmente cerrado hacia el tercer mes de vida, aunque es posible pasar una sonda a través de los colgajos superpuestos en un elevado porcentaje de los niños y en un 15-25% de los adultos. El cierre funcional del conducto arterioso se suele completar hacia las 10-15 horas en los neonatos normales, aunque el conducto puede permanecer permeable durante mucho más tiempo cuando existe una cardiopatía congénita, sobre todo si ésta se asocia a cianosis. En los recién nacidos prematuros puede escucharse un soplo sistólico evanescente con acentuación tardía o un soplo continuo. Si aparece un síndrome de dificultad respiratoria, debe sospecharse la presencia de un conducto arterioso persistente (v. cap. 101.3).

El conducto arterioso normal se diferencia morfológicamente de la aorta y de la arteria pulmonar adyacentes por el hecho de que el conducto tiene una cantidad significativa de músculo liso organizado de forma circular en su capa media. Durante el período de vida fetal, parece que se mantiene la permeabilidad del conducto por la combinación del efecto relajante de la baja presión de oxígeno junto con las prostaglandinas de producción endógena, en especial la prostaglandina E_2. En los neonatos a término, el oxígeno es el factor de control más importante en el cierre del conducto. Cuando la PO_2 de la sangre que atraviesa el conducto alcanza los 50 mmHg, la pared de éste se constriñe. Los efectos del oxígeno sobre la musculatura lisa ductal pueden ser directos o mediados por sus acciones sobre la síntesis de prostaglandinas. La edad gestacional también parece desempeñar un importante papel; el conducto de los lactantes prematuros parece ser menos reactivo al oxígeno, aun cuando su musculatura se encuentre desarrollada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

421.4 Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (persistencia de las vías circulatorias fetales)

Véase el capítulo 101.7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Barker DJ: The origins of the developmental origins theory, *J Intern Med* 261:412-417, 2007.

Colby CE, Carey WA, Blumenfeld YJ, et al: Infants with prenatally diagnosed anomalies: special approaches to preparation and resuscitation, *Clin Perinatol* 39:871-887, 2012.

Donofrio MT, Levy RJ, Schuette JJ, et al: Specialized delivery room planning for fetuses with critical congenital heart disease, *Am J Cardiol* 111:737-747, 2013.

Friedberg MK, Silverman NH, Moon-Grady AJ, et al: Prenatal detection of congenital heart disease, *J Pediatr* 155(1):26-31, 2009.

Gluckman PD, Hanson MA, Pinal C: The developmental origins of adult disease, *Matern Child Nutr* 1:130-141, 2005.

Ionescu-Ittu R, Marelli AJ, Mackie AS, et al: Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada, *BMJ* 338b1673, 2009.

McMillen IC, Robinson JS: Developmental origins of the metabolic syndrome: Prediction, plasticity, and programming, *Physiol Rev* 85:571-633, 2005.

Ozanne SE, Fernandez-Twinn D, Hales CN: Fetal growth and adult diseases, *Semin Perinatol* 28:81-87, 2004.

Rudolph AM: Aortopulmonary transposition in the fetus: speculation on pathophysiology and therapy, *Pediatr Res* 61:375-380, 2007.

Rudolph AM: *Congenital diseases of the heart: clinical-physiological considerations*, ed 3, New York, 2009, Wiley-Blackwell.

Trines J, Hornberger LK: Evolution of heart disease in utero, *Pediatr Cardiol* 25:287-298, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Sección 2

Evaluación del sistema cardiovascular

Capítulo 422

Anamnesis y exploración física

Daniel Bernstein

No se puede sobrevalorar la importancia de la anamnesis y de la exploración física durante la evaluación de los lactantes y niños en los que se sospechan trastornos cardiovasculares. Los pacientes pueden requerir estudios de laboratorio adicionales y un posible tratamiento o, por el contrario, bastará con tranquilizar a la familia del niño informándola de que no existen problemas importantes. Aunque la rápida disponibilidad de la ecocardiografía puede llevar al clínico a saltarse estos pasos preliminares, es preferible una evaluación inicial por un cardiólogo experto por diversas razones: 1) una exploración cardíaca le permite a éste dirigir el estudio ecocardiográfico para confirmar o descartar diagnósticos concretos, lo que aumenta la precisión diagnóstica de la técnica; 2) como la mayoría de los soplos en la infancia son funcionales, la valoración por parte de un cardiólogo pediátrico puede evitar la necesidad de pruebas de laboratorio caras e innecesarias, y 3) los conocimientos y la experiencia del cardiólogo son importantes a la hora de tranquilizar a los familiares y de prevenir la restricción innecesaria de ejercicio físico saludable. Un cardiólogo pediátrico experimentado puede distinguir con un alto grado de especificidad y sensibilidad un soplo funcional de una cardiopatía congénita grave solamente con la anamnesis y la exploración física.

ANAMNESIS

Una anamnesis cardiológica completa comienza con los detalles del período perinatal, incluyendo la presencia de cianosis, dificultad respiratoria o prematuridad. Las complicaciones maternas, como la diabetes gestacional, la medicación teratógena, el lupus eritematoso sistémico o el abuso de drogas, pueden asociarse a problemas cardíacos. Si los síntomas cardíacos empiezan durante la lactancia, debe tenerse en cuenta su cronología de aparición, ya que puede aportar pistas importantes acerca del trastorno cardíaco específico.

Muchos de los síntomas de **insuficiencia cardíaca** en lactantes y niños son específicos de cada edad. En los lactantes son frecuentes las dificultades en la alimentación. Se preguntará cuál es la frecuencia de las tomas y el volumen de cada una o el tiempo que está con cada pecho. Un lactante con insuficiencia cardíaca suele ingerir menos volumen por toma y se pone disneico o diaforético mientras mama. Tras quedarse dormido exhausto, el bebé, que se había alimentado de forma inadecuada, se despierta para una nueva toma al cabo de poco tiempo. Este ciclo continúa a lo largo del día y debe distinguirse de los cólicos y de otros trastornos de la alimentación. Otros signos y síntomas adicionales son los propios de la dificultad respiratoria: taquipnea, aleteo nasal, cianosis y retracción torácica. En los niños mayores, la insuficiencia cardíaca puede manifestarse en forma de intolerancia al ejercicio, dificultad para mantener el ritmo de sus compañeros en los deportes, la necesidad de echarse una siesta al volver a casa del colegio, un crecimiento insuficiente o molestias abdominales crónicas. Para poder descubrir la existencia de antecedentes de fatiga en niños mayores es necesario realizar preguntas acerca de actividades propias de la edad, como subir escaleras, caminar, montar en bicicleta, participar en las clases de educación física y realizar deportes de competición; también debe obtenerse información acerca de otras manifestaciones más graves, como ortopnea y disnea nocturna.

La **cianosis** en reposo puede pasar inadvertida para los padres; se puede confundir con cambios individuales de la coloración. Sin embargo, es más frecuente que los padres consideren anormal la cianosis durante el llanto o el ejercicio. Muchos lactantes y niños que empiezan a andar muestran un «color azulado alrededor de los labios» cuando lloran fuerte o cuando contienen la respiración; esta situación debe diferenciarse de las cardiopatías cianóticas; se debe preguntar por los factores precipitantes, la duración de los episodios y si la lengua y otras mucosas también presentan un aspecto cianótico. Los recién nacidos tienen a menudo extremidades cianóticas (acrocianosis) cuando están desnudos y tienen frío; hay que distinguir esta respuesta al frío de la cianosis auténtica, en la que las mucosas también están azuladas.

El **dolor torácico** es una manifestación infrecuente de cardiopatía en los pacientes pediátricos, aunque es una causa habitual de consulta al cardiólogo pediátrico, sobre todo en los adolescentes. No obstante, una anamnesis cuidadosa, una exploración física y, si está indicada, la realización de pruebas de laboratorio o de imagen ayudarán a identificar la causa del dolor torácico (tabla 422-1). En los pacientes con ciertas formas

Tabla 422-1 Diagnóstico diferencial del dolor torácico en los pacientes pediátricos

APARATO LOCOMOTOR (FRECUENTES)
Traumatismos (accidentales, malos tratos)
Ejercicio, lesiones por sobreuso (distensiones, bursitis)
Costocondritis (síndrome de Tietze)
Herpes-zóster (cutáneo)
Pleurodinia
Fibrositis
Dislocaciones costales
Presión precordial
Crisis vasooclusiva en la anemia de células falciformes
Osteomielitis (rara)
Tumores primarios o metastásicos (infrecuentes)
PULMONAR (FRECUENTES)
Neumonía
Pleuresía
Asma
Tos crónica
Neumotórax
Infarto (anemia de células falciformes)
Cuerpos extraños
Embolias (raras)
Hipertensión pulmonar (rara)
Tumores (raros)
Bronquiectasias
GASTROINTESTINAL (MENOS FRECUENTES)
Esofagitis (reflujo gastroesofágico, infecciosa, píldoras)
Cuerpo extraño esofágico
Espasmo esofágico
Colecistitis
Absceso subdiafragmático
Perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis)
Enfermedad péptica ulcerosa
Pancreatitis
CARDÍACO (MENOS FRECUENTES)
Pericarditis
Síndrome pospericardiotomía
Endocarditis
Miocardiopatías
Prolapso de la válvula mitral
Estenosis aórtica o subaórtica
Arritmias
Síndrome de Marfan (aneurisma disecante de aorta)
Enfermedad de Kawasaki
Ingestión de simpaticomiméticos, cocaína
Angina (hipercolesterolemia familiar, anomalías de las arterias coronarias)
IDIOPÁTICO (FRECUENTES)
Ansiedad, hiperventilación
Trastornos de pánico
OTROS (MENOS FRECUENTES)
Compresión de la médula espinal o de raíces nerviosas
Enfermedades relacionadas con las mamas (mastalgia)
Enfermedad de Castleman (neoplasia de los ganglios linfáticos)

booksmedicos.org

de cardiopatías congénitas reparadas o en aquéllos con antecedentes de enfermedad de Kawasaki (v. cap. 444.1), el dolor torácico debe valorarse cuidadosamente para descartar una etiología coronaria.

Las cardiopatías pueden ser una manifestación de un síndrome de malformaciones congénitas conocido con signos físicos típicos (tabla 422-2) o ser la manifestación de un trastorno generalizado que afecte al corazón y a otros sistemas orgánicos (tabla 422-3). Se pueden detectar malformaciones extracardíacas en el 20-45% de los lactantes con cardiopatías congénitas. Entre el 5% y el 10% de los pacientes tiene una anomalía cromosómica conocida; la importancia de la genética aumentará según se incremente nuestro conocimiento de los defectos genéticos específicos relacionados con las cardiopatías congénitas.

Una anamnesis familiar cuidadosa puede descubrir también antecedentes de enfermedad coronaria o ictus a edades tempranas de menos de 50 años (sugestivos de hipercolesterolemia o trombofilia familiares), muerte súbita (sugestiva de miocardiopatía o un trastorno arrítmico familiar), enfermedades musculares generalizadas (sugestivas de una de las distrofias musculares, dermatomiositis, miocardiopatías familiares o metabólicas) o familiares en primer grado con cardiopatías congénitas.

EXPLORACIÓN FÍSICA GENERAL

La valoración general del paciente siempre es el primer elemento de la exploración, con especial atención a la presencia de cianosis, anomalías del crecimiento, anomalías de la pared torácica y cualquier signo de dificultad respiratoria. Aunque un soplo puede ser la parte más llamativa de la exploración global, su estudio debe realizarse siempre en el contexto de otros signos físicos. Con frecuencia, otros hallazgos asociados, como la calidad de los pulsos o la presencia de un impulso o frémito ventricular, o el desdoblamiento del segundo ruido cardíaco aportan importantes pistas de un diagnóstico cardiológico específico.

Es importante medir con precisión la talla y el peso, y representarlos en un gráfico de crecimiento estándar, ya que tanto la insuficiencia cardíaca como la cianosis crónica pueden dar lugar a **fallo de medro.** El trastorno del crecimiento suele manifestarse sobre todo por una escasa ganancia ponderal; si la altura y el perímetro craneal también se afectan, deberían sospecharse otras malformaciones congénitas o trastornos metabólicos asociados.

Una cianosis leve puede ser demasiado sutil como para ser detectada de forma precoz y las acropaquias de pies y manos no suele manifestarse hasta finales del primer año de vida, incluso cuando existe una desaturación de oxígeno arterial grave. La **cianosis** se aprecia mejor en los lechos ungueales, en los labios, la lengua y las membranas mucosas. La cianosis diferencial, manifestada por extremidades inferiores azules y extremidades superiores rosadas (por lo general, el brazo derecho), se observa en los casos con cortocircuito de derecha a izquierda a través de un conducto arterioso en presencia de coartación aórtica o interrupción del cayado aórtico. La cianosis circumoral, que es la coloración azulada alrededor de la frente, puede deberse a la presencia de plexos venosos sobresalientes en estas zonas más que a una disminución de la saturación de oxígeno arterial. En los lactantes, las extremidades se vuelven azules cuando la criatura se encuentra desnuda y tiene frío (acrocianosis), y esta situación puede distinguirse de la cianosis central si se exploran la lengua y las membranas mucosas.

La **insuficiencia cardíaca** en los lactantes y los niños suele provocar un determinado grado de hepatomegalia y, en ocasiones, esplenomegalia. La localización del edema **periférico** depende de la edad. En los lactantes, el edema suele aparecer alrededor de los ojos y por encima de los flancos, sobre todo al despertarse por la mañana. Los niños mayores y los adolescentes presentan edemas periorbitarios y pedios. La primera queja de estos pacientes mayores es que la ropa ya no les ajusta bien.

La frecuencia cardíaca del recién nacido es rápida y se encuentra sujeta a fluctuaciones amplias (tabla 422-4). La frecuencia media varía entre 120 y 140 latidos/min y puede llegar a más de 170 latidos/min con el llanto y la actividad o descender hasta 70-90 latidos/min durante el sueño. La frecuencia media del pulso disminuye a medida que el niño va creciendo y puede bajar hasta 40 latidos/min en adolescentes deportistas. Es necesario estudiar la taquicardia persistente (>200 latidos/min en neonatos, 150 latidos/min en lactantes o 120 latidos/min en niños mayores), la bradicardia o un ritmo cardíaco irregular diferente de la arritmia sinusal para descartar arritmias patológicas (v. cap. 435). La arritmia sinusal normalmente se distingue por la naturaleza rítmica de las variaciones de la frecuencia cardíaca, su asociación al ciclo respiratorio y por la presencia de una onda P delante de cada complejo QRS.

El estudio cuidadoso de las características del **pulso** es un primer paso importante en el diagnóstico mediante exploración física de las cardiopatías congénitas. Una presión del pulso amplia con pulsos saltones puede sugerir una lesión con escape aórtico, como un conducto arterioso persistente, insuficiencia aórtica, una comunicación arteriovenosa o un aumento del gasto cardíaco secundario a anemia, ansiedad, o situaciones asociadas a un aumento de la secreción de catecolaminas u hormonas tiroideas. La presencia de pulsos disminuidos en todas las extremidades se asocia a taponamiento cardíaco, obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo o miocardiopatía. Deben palparse siempre simultáneamente los pulsos radial y femoral. Lo normal es que el pulso femoral se perciba inmediatamente antes que el radial. En lactantes con coartación de la aorta, los pulsos femorales pueden estar disminuidos. Sin embargo, en los mayores el flujo sanguíneo hacia la aorta descendente puede canalizarse a través de vasos colaterales, lo que ocasiona un retraso del pulso femoral, que se percibe después del radial **(retraso radiofemoral).**

La **presión arterial** debe medirse tanto en los brazos como en las piernas para asegurarse de que no se pasa por alto una coartación de aorta. La palpación del pulso femoral o pedio, o de ambos, no es suficiente por sí sola para descartar la coartación. En los niños mayores, la medición de la presión arterial se realizará con un esfigmomanómetro de mercurio con un manguito que cubra alrededor de dos tercios de la parte superior del brazo o de la pierna. Un manguito demasiado pequeño dará lugar a lecturas falsamente altas, mientras que un manguito demasiado grande registra presiones ligeramente disminuidas. Los centros clínicos pediátricos deben estar equipados con manguitos de 3, 5, 7, 12 y 18 cm para que se ajusten a la amplia variedad de tamaños de los pacientes pediátricos. El primer ruido de Korotkoff indica la presión sistólica. Cuando la presión del manguito va disminuyendo lentamente, los ruidos se van amortiguando hasta que desaparecen. La presión diastólica puede registrarse cuando los ruidos se atenúan (preferiblemente) o cuando desaparecen del todo; en el primer caso, la lectura es ligeramente superior y en el último, ligeramente inferior que la presión diastólica verdadera. Para determinar la presión en las extremidades inferiores, el estetoscopio se coloca sobre la arteria poplítea. Habitualmente, la presión registrada en las piernas con la técnica del manguito es aproximadamente 10 mmHg mayor que la de los brazos.

En los lactantes, la presión arterial puede determinarse mediante auscultación, palpación o mediante un dispositivo oscilométrico (Dinamap) que, cuando se utiliza de forma correcta, permite obtener medidas exactas tanto en lactantes como en niños mayores.

La presión arterial varía con la edad de los niños y se relaciona estrechamente con el peso y la talla. Durante la adolescencia se producen incrementos significativos y se observan muchas variaciones temporales hasta que se alcanzan los valores más estables de la edad adulta. El ejercicio, la excitación, la tos, el llanto y los enfados pueden elevar la presión sistólica de los lactantes y los niños hasta 40-50 mmHg por encima de sus cifras habituales. No es de extrañar que exista variabilidad en la presión arterial en niños de aproximadamente la misma edad y constitución corporal, por lo que se deben realizar siempre mediciones seriadas al valorar a un paciente con hipertensión (figs. 422-1 y 422-2).

Aunque es de poca utilidad en los lactantes, la inspección de la onda del **pulso venoso yugular** aporta información acerca de la presión venosa central y de la aurícula derecha en niños mayores que colaboran. Las venas del cuello deben inspeccionarse con el paciente sentado en un ángulo de 90°. La vena yugular externa no debería ser visible por encima de las clavículas, a menos que la presión venosa central se encuentre elevada. La presión venosa elevada transmitida a la vena yugular interna puede aparecer en forma de pulsaciones venosas sin que exista una distensión visible; dichas pulsaciones no se ven en los niños normales que descansan reclinados en un ángulo de 45°. Como las grandes venas comunican directamente con la aurícula derecha, los cambios en la presión y en el volumen de esta cámara también se transmiten a las venas. La obstrucción de la vena cava superior es la excepción, ya que en esos casos desaparece la pulsatilidad venosa.

EXPLORACIÓN CARDÍACA

El corazón debe explorarse de forma sistemática, empezando por la inspección y la palpación. Un **abombamiento precordial** a la izquierda del esternón con aumento de la actividad precordial sugiere aumento de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 422-2 Síndromes malformativos congénitos asociados a cardiopatías congénitas

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS
TRASTORNOS CROMOSÓMICOS	
Trisomía 21 (síndrome de Down)	Defecto de cojinetes endocárdicos, CIV, CIA
Trisomía 21p (síndrome de los ojos de gato)	Miscelánea, retorno venoso pulmonar anómalo total
Trisomía 18	CIV, CIA, CAP, coartación de aorta, válvula aórtica o pulmonar bicúspide
Trisomía 13	CIV, CIA, CAP, coartación de aorta, válvula aórtica o pulmonar bicúspide
Trisomía 9	Miscelánea
XXXXY	CAP, CIA
Penta X	CAP, CIV
Triploidía	CIV, CIA, CAP
XO (síndrome de Turner)	Válvula aórtica bicúspide, coartación de aorta
X frágil	Prolapso de la válvula mitral, dilatación de la raíz aórtica
Duplicación 3q2	Miscelánea
Deleción 4p	CIV, CAP, estenosis aórtica
Deleción 9p	Miscelánea
Deleción 5p (síndrome del maullido de gato)	CIV, CAP, CIA
Deleción 10q	CIV, TOF, lesiones conotruncales*
Deleción 13q	CIV
Deleción 18q	CIV
SÍNDROMES COMPLEJOS	
Asociación CHARGE (coloboma, corazón, atresia de coanas, retraso mental, anomalías genitales y de los oídos)	CIV, CIA, CAP, TOF, defecto de los cojinetes endocárdicos
Secuencia de DiGeorge, CATCH 22 (defectos cardíacos, facies anormal, aplasia del timo, paladar hendido e hipocalcemia)	Anomalías del cayado aórtico, anomalías conotruncales
Síndrome de Alagille (displasia arteriohepática)	Estenosis pulmonar periférica, EP, TOF
Asociación VATER (anomalías vertebrales, anales, traqueoesofágicas, radiales y renales)	CIV, TOF, CIA, CAP
FVAS (espectro facio-aurículo-vertebral)	TOF, CIV
CHILD (hemidisplasia congénita con eritroderma ictiosiforme, defectos de las extremidades)	Miscelánea
Enanismo Mulibrey (músculo, hígado, cerebro, ojo)	Engrosamiento pericárdico, pericarditis constrictiva
Síndrome de asplenia	Cardiopatías cianóticas complejas con disminución del flujo sanguíneo pulmonar, transposición de grandes vasos, retorno venoso pulmonar anómalo, dextrocardia, ventrículo único, válvula auriculoventricular única
Síndrome de poliesplenia	Lesiones acianóticas con aumento del flujo sanguíneo pulmonar, continuación de la vena cava inferior con la ácigos, retorno venoso pulmonar anómalo parcial, ventrículo único, válvula auriculoventricular común
Síndrome PHACE (anomalías de la fosa cerebral posterior, hemangiomas faciales, anomalías arteriales, anomalías cardíacas y coartación de aorta, anomalías oculares)	CIV, CAP, coartación de aorta, aneurismas arteriales
AGENTES TERATÓGENOS	
Rubéola congénita	CAP, estenosis pulmonar periférica
Síndrome de hidantoína fetal	CIV, CIA, coartación de aorta, CAP
Síndrome alcohólico fetal	CIA, CIV
Efectos fetales del valproato	Coartación de aorta, cavidades cardíacas izquierdas hipoplásicas, estenosis aórtica, atresia pulmonar, CIV
Fenilcetonuria materna	CIV, CIA, CAP, coartación de aorta
Embriopatía por ácido retinoico	Anomalías conotruncales
OTROS	
Síndrome de Apert	CIV
Nefropatía poliquística autosómica dominante	Prolapso de la válvula mitral
Síndrome de Carpenter	CAP
Síndrome de Conradi	CIV, CAP
Enfermedad de Crouzon	CAP, coartación de aorta
Cutis laxa	Hipertensión pulmonar, estenosis pulmonar
Síndrome de Lange	CIV
Síndrome de Ellis-van Creveld	Aurícula única, CIV
Síndrome de Holt-Oram	CIA, CIV, bloqueo cardíaco de primer grado
Hijo de madre diabética	Miocardiopatía hipertrófica, CIV, anomalías conotruncales
Síndrome de Kartagener	Dextrocardia
Síndrome de Meckel-Gruber	CIA, CIV
Síndrome de Noonan	Estenosis pulmonar, CIA, miocardiopatía
Síndrome de Pallister-Hall	Defectos de cojinetes endocárdicos
Síndrome de Rubinstein-Taybi	CIV
Síndrome de la cimitarra	Hipoplasia del pulmón derecho, retorno venoso pulmonar anómalo a la vena cava inferior
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	CIV, CAP
Síndrome de TAR (trombocitopenia y ausencia de radio)	CIA, TOF
Síndrome de Treacher Collins	CIV, CIA, CAP
Síndrome de Williams	Estenosis aórtica supravalvular, estenosis pulmonar periférica

CAP, conducto arterioso persistente; CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular; EP, estenosis pulmonar; TOF, tetralogía de Fallot; VA, válvula aórtica.
*Conotruncal abarca TOF, atresia pulmonar, tronco arterial y transposición de grandes vasos.

booksmedicos.org

Tabla 422-3 Manifestaciones cardíacas de las enfermedades sistémicas

ENFERMEDAD SISTÉMICA	COMPLICACIONES CARDÍACAS
TRASTORNOS INFLAMATORIOS	
Sepsis	Hipotensión, disfunción miocárdica, derrame pericárdico, hipertensión pulmonar
Artritis idiopática juvenil	Pericarditis, rara vez miocarditis
Lupus eritematoso sistémico	Pericarditis, endocarditis de Libman-Sacks, arteritis coronaria, ateroesclerosis coronaria (con corticoides), bloqueo cardíaco congénito
Escleroderma	Hipertensión pulmonar, fibrosis miocárdica, miocardiopatía
Dermatomiositis	Miocardiopatía, arritmias, bloqueo cardíaco
Enfermedad de Kawasaki	Aneurisma y trombosis de arteria coronaria, infarto de miocardio, miocarditis, insuficiencia valvular
Sarcoidosis	Granuloma, fibrosis, amiloidosis, hipertrofia biventricular, arritmias
Enfermedad de Lyme	Arritmias, miocarditis
Síndrome hipereosinofílico de Löffler	Enfermedad endomiocárdica
ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO	
Enfermedad de Refsum	Arritmia, muerte súbita
Síndrome de Hunter o Hurler	Insuficiencia valvular, insuficiencia cardíaca, hipertensión
Enfermedad de Fabry	Insuficiencia mitral, arteriopatía coronaria con infarto de miocardio
Glucogenosis IIa (enfermedad de Pompe)	Intervalo PR corto, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca, arritmias
Déficit de carnitina	Insuficiencia cardíaca, miocardiopatía
Enfermedad de Gaucher	Pericarditis
Homocistinuria	Trombosis coronaria
Alcaptonuria	Ateroesclerosis, valvulopatía
Síndrome de Morquio-Ullrich	Incompetencia aórtica
Síndrome de Scheie	Incompetencia aórtica
TRASTORNOS DEL TEJIDO CONECTIVO	
Calcificación arterial de la lactancia	Calcinosis de arterias coronarias, aorta
Síndrome de Marfan	Insuficiencia aórtica y mitral, aneurisma disecante de aorta, prolapso de la válvula mitral
Aracnodactilia contractural congénita	Insuficiencia o prolapso mitral
Síndrome de Ehlers-Danlos	Prolapso de la válvula mitral, dilatación de la raíz aórtica
Osteogénesis imperfecta	Incompetencia aórtica
Seudoxantoma elástico	Arteriopatía periférica
TRASTORNOS NEUROMUSCULARES	
Ataxia de Friedreich	Miocardiopatía
Distrofia de Duchenne	Miocardiopatía, insuficiencia cardíaca
Esclerosis tuberosa	Rabdomioma cardíaco
Sordera familiar	En ocasiones arritmias, muerte súbita
Neurofibromatosis	Estenosis pulmonar, feocromocitoma, coartación de aorta
Síndrome de Riley-Day	Hipertensión episódica, hipotensión postural
Enfermedad de von Hippel-Lindau	Hemangiomas, feocromocitomas
TRASTORNOS ENDOCRINOS Y METABÓLICOS	
Enfermedad de Graves	Taquicardia, arritmias, insuficiencia cardíaca
Hipotiroidismo	Bradicardia, derrame pericárdico, miocardiopatía, electrocardiograma de bajo voltaje
Feocromocitoma	Hipertensión, isquemia miocárdica, fibrosis miocárdica, miocardiopatía
Carcinoide	Fibrosis endocárdica de las cavidades derechas
TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS	
Anemia de células falciformes	Insuficiencia cardíaca de alto gasto, miocardiopatía, hipertensión pulmonar
Talasemia mayor	Insuficiencia cardíaca de alto gasto, hemocromatosis
Hemocromatosis (1.° o 2.°)	Miocardiopatía
OTROS	
Anorexígenos (fenfluramina y dexfenfluramina)	Valvulopatía cardíaca, hipertensión pulmonar
Síndrome de Cockayne	Ateroesclerosis
Enanismo familiar con nevos	Miocardiopatía
Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen	Intervalo QT prolongado, muerte súbita
Síndrome de Kearns-Sayre	Bloqueo cardíaco
Síndrome LEOPARD (lentiginosis)	Estenosis pulmonar, intervalo QT prolongado
Progeria	Ateroesclerosis acelerada
Enfermedad de Osler-Weber-Rendu	Fístula arteriovenosa (pulmón, hígado, membranas mucosas)
Síndrome de Romano-Ward	Intervalo QT prolongado, muerte súbita
Síndrome de Weill-Marchesani	Conducto arterioso persistente
Síndrome de Werner	Esclerosis vascular, miocardiopatía

LEOPARD, lentiginosis múltiple, trastornos de conducción electrocardiográficos, trastornos de la conducción, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso del crecimiento, sordera neurosensitiva.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 422-4 Frecuencia de pulso en reposo

EDAD	LÍMITES INFERIORES DE LA NORMALIDAD (latidos/minuto)		MEDIA (latidos/minuto)		LÍMITES SUPERIORES DE LA NORMALIDAD (latidos/minuto)	
Recién nacido	70		125		190	
1-11 meses	80		120		160	
2 años	80		110		130	
4 años	80		100		120	
6 años	75		100		115	
8 años	70		90		110	
10 años	70		90		110	
	NIÑAS	NIÑOS	NIÑAS	NIÑOS	NIÑAS	NIÑOS
12 años	70	65	90	85	110	105
14 años	65	60	85	80	105	100
16 años	60	55	80	75	100	95
18 años	55	50	75	70	95	90

tamaño del corazón; dichos abombamientos a menudo pueden apreciarse mejor si se tumba al niño en decúbito supino y si el explorador mira desde los pies del niño. Un **empuje subesternal** indica la presencia de aumento de tamaño del ventrículo derecho, mientras que en la hipertrofia ventricular izquierda se percibe un movimiento apical. Un precordio hiperdinámico sugiere sobrecarga de volumen, como la que se produce en los cortocircuitos de izquierda a derecha grandes, aunque puede ser normal en los pacientes delgados. Un precordio silente demasiado quieto con un impulso apical apenas detectable sugiere derrame pericárdico o una miocardiopatía grave, pero puede ser normal en el paciente obeso.

La relación del **impulso apical** con la línea medioclavicular también es útil para estimar el tamaño cardíaco: el impulso apical se desplaza en dirección lateral y hacia abajo cuando aumenta de tamaño el ventrículo izquierdo. Los impulsos apicales situados en el lado derecho representan dextrocardia, neumotórax a tensión o lesiones ocupantes de espacio localizadas en el lado izquierdo del tórax (p. ej., hernia diafragmática).

Los **frémitos** son el equivalente palpable de los soplos y se correlacionan con la zona de máxima intensidad auscultatoria del soplo. Es importante palpar la escotadura supraesternal y el cuello en busca de soplos aórticos, que pueden indicar la presencia de estenosis aórtica, o si son débiles, de estenosis pulmonar. Los frémitos localizados en el borde esternal derecho inferior y los apicales sistólicos son típicos de las comunicaciones interventriculares y de la insuficiencia mitral, respectivamente. En ocasiones, los frémitos diastólicos se palpan en presencia de estenosis de las válvulas auriculoventriculares. Es importante observar la localización y el momento de aparición de los frémitos.

La **auscultación** es un arte que mejora con la experiencia. El diafragma del estetoscopio se coloca firmemente sobre el tórax para detectar los sonidos de alta frecuencia; la campana apoyada con suavidad es óptima para explorar los sonidos de tono más bajo. El médico debe concentrarse inicialmente en las características de cada uno de los ruidos cardíacos y en sus variaciones con la respiración, y después debe concentrarse en los soplos. El paciente debe permanecer en decúbito supino, tranquilo y respirar con normalidad. El **primer ruido cardíaco** se escucha mejor en la punta, mientras que el **segundo** debe explorarse en los bordes esternales superiores izquierdo y derecho. El primer ruido cardíaco se debe al cierre de las válvulas auriculoventriculares (mitral y tricúspide); el segundo ruido cardíaco está causado por el cierre de las válvulas semilunares (aórtica y pulmonar) (fig. 422-3). En la inspiración, la disminución de la presión intratorácica conlleva un aumento del llenado de las cavidades derechas del corazón, lo que alarga el tiempo de eyección del ventrículo derecho y retrasa el cierre de la válvula pulmonar; de esta forma, el **desdoblamiento del segundo ruido** aumenta en la inspiración y disminuye en la espiración.

A menudo, el segundo ruido cardíaco parece único en la espiración. La presencia de un segundo ruido con desdoblamiento normal es un dato importante en contra del diagnóstico de una comunicación interauricular, trastornos relacionados con hipertensión arterial pulmonar, estenosis valvulares pulmonares graves, atresia pulmonar o aórtica y tronco arterial. Se percibe un desdoblamiento amplio en las comunicaciones interauriculares, las estenosis pulmonares, la anomalía de Ebstein, el retorno venoso pulmonar anómalo completo y el bloqueo de rama derecha. Un componente pulmonar acentuado del segundo ruido con un desdoblamiento estrecho es un signo de hipertensión pulmonar. El segundo ruido es único en las atresias pulmonar o aórtica, o en las estenosis graves de estas válvulas, en el tronco arterial y a menudo en la transposición de los grandes vasos.

El **tercer ruido cardíaco** se ausculta mejor con la campana situada en la punta en mesodiástole. El **cuarto ruido** coincide con la contracción de la aurícula y puede escucharse justo antes del primer ruido, en la telediástole. El tercer ruido puede ser normal en adolescentes con frecuencias cardíacas relativamente lentas, pero en pacientes con signos clínicos de insuficiencia cardíaca y taquicardia se escucha como un ritmo de galope que puede sumarse al cuarto ruido, lo que se conoce como galope de sumación. El ritmo de galope se atribuye a la mala distensibilidad del ventrículo y la exageración de un tercer ruido normal se asocia con el llenado ventricular

Los **chasquidos de eyección,** que se escuchan en la protosístole, pueden relacionarse con la dilatación de la aorta ascendente o de la arteria pulmonar, o con estenosis leve o moderada de la válvula aórtica o pulmonar. Se escuchan tan próximos al primer ruido cardíaco que pueden confundirse con un desdoblamiento de éste. Los chasquidos de eyección aórtica se escuchan mejor en el borde esternal izquierdo medio o derecho superior, y son de intensidad constante. Se producen en enfermedades con estenosis de la válvula aórtica o dilatación de la aorta (tetralogía de Fallot, tronco arterial). Los chasquidos de eyección pulmonar, que se asocian a estenosis pulmonares de leves a moderadas, se escuchan mejor en el borde esternal izquierdo superior o medio, varían con la respiración y desaparecen a menudo con la inspiración. El desdoblamiento del primer ruido se suele escuchar mejor en el borde esternal izquierdo inferior. Un chasquido mesosistólico que se escucha en la punta y precede a menudo a un soplo telesistólico sugiere prolapso de la válvula mitral.

Los **soplos** deben describirse de acuerdo a su intensidad, tono, momento de aparición en el ciclo cardíaco (sistólicos o diastólicos), variación de su intensidad, tiempo hasta su intensidad máxima, foco de intensidad máxima e irradiación a otros focos. La auscultación de los soplos debe realizarse desde la zona alta del precordio, bajando por los bordes esternales izquierdo o derecho y hacia fuera, hacia la punta y la axila izquierda. Siempre se debe auscultar en la axila derecha y a ambos lados de la espalda. Los soplos sistólicos se clasifican en eyectivos, pansistólicos o telesistólicos de acuerdo con el momento en que se producen en relación con el primero y segundo ruidos. La intensidad de los soplos sistólicos se gradúa entre I y VI: I, apenas audible; II, de intensidad media; III, de intensidad fuerte, pero sin frémito; IV, de intensidad fuerte y con frémito; V, de intensidad muy fuerte, pero todavía con necesidad de colocación del estetoscopio, al menos de forma parcial sobre el tórax, y VI, tan intensos que el soplo se puede escuchar sin necesidad de aplicar el estetoscopio sobre el tórax. En los pacientes que se han sometido a una cirugía cardíaca previa puede auscultarse un soplo de grado IV o mayor en ausencia de frémito.

Los **soplos sistólicos eyectivos** comienzan poco después de un primer ruido que se escucha bien, aumentan de intensidad hasta alcanzar un máximo y luego disminuyen en intensidad; suelen terminar antes del segundo ruido. Sin embargo, en los pacientes con estenosis pulmonar, el soplo puede extenderse más allá del primer componente del segundo tono, con lo que puede oscurecerlo. Los **soplos pansistólicos** u **holosistólicos** comienzan prácticamente a la vez que el primer ruido cardíaco, continúan a lo largo de la sístole y a veces su intensidad disminuye de forma gradual. Resulta de ayuda recordar que tras el cierre de las válvulas auriculoventriculares (el primer ruido cardíaco) hay un período breve en el que aumenta la presión ventricular, pero las válvulas semilunares permanecen cerradas (contracción isovolumétrica; v. fig. 422-3). De

booksmedicos.org

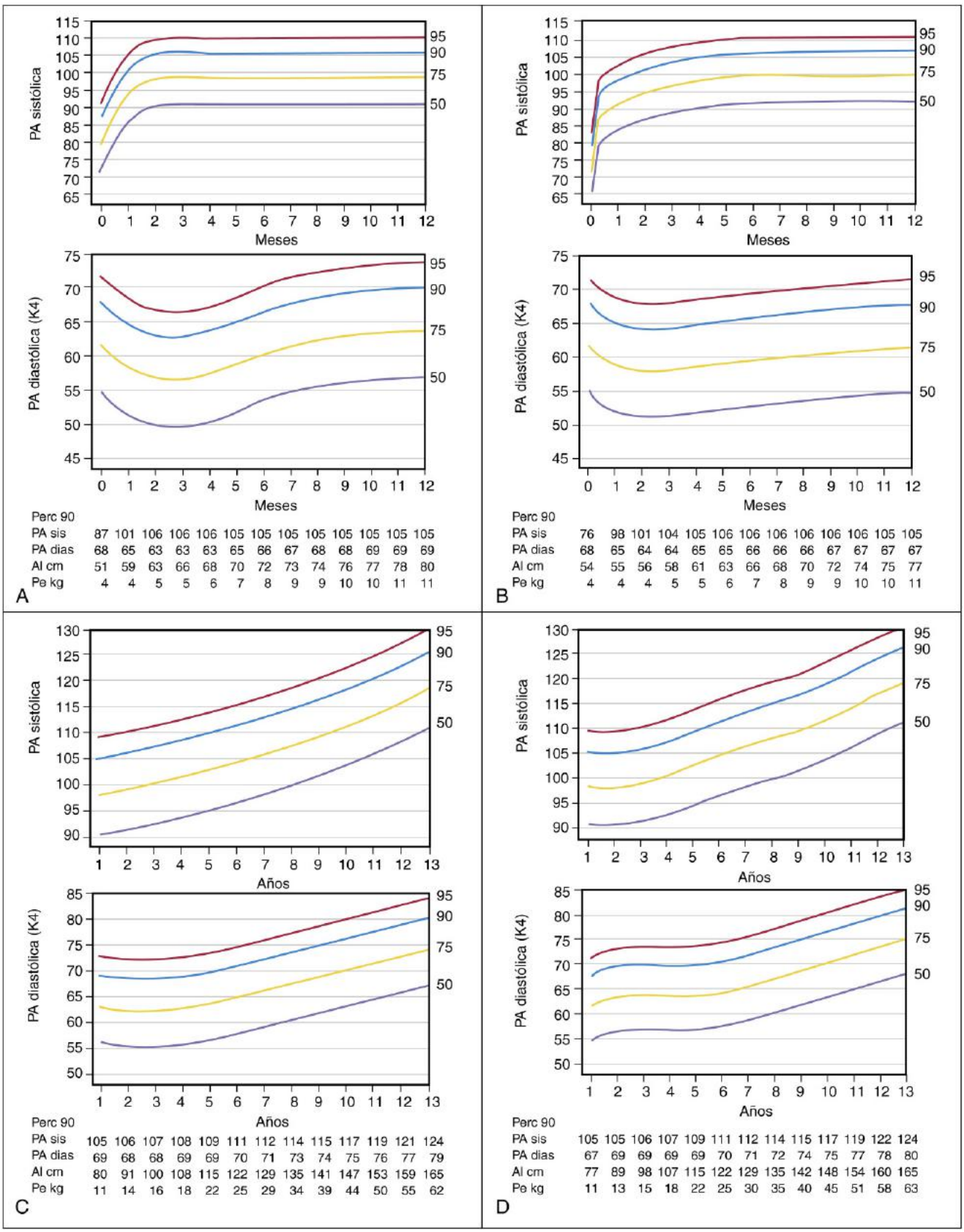

Figura 422-1 **A,** Percentiles específicos para la edad de las mediciones de presión arterial (PA) en niños desde el nacimiento hasta los 12 meses. **B,** Percentiles específicos para la edad de las mediciones de presión arterial (PA) en niñas desde el nacimiento hasta los 12 meses. **C,** Percentiles específicos para la edad de las mediciones de presión arterial (PA) en niños de entre 1 y 13 años. **D,** Percentiles específicos para la edad de las mediciones de presión arterial (PA) en niñas de entre 1 y 13 años; se utilizó la fase IV de Korotkoff (K4) para determinar la PA diastólica. Al, altura; Dias, diastólica; Pe, peso; Perc, percentil; Sis, sistólica. *(De Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987. National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, MD, Pediatrics 1987;79:1-25. Copyright 1987 de la American Academy of Pediatrics.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

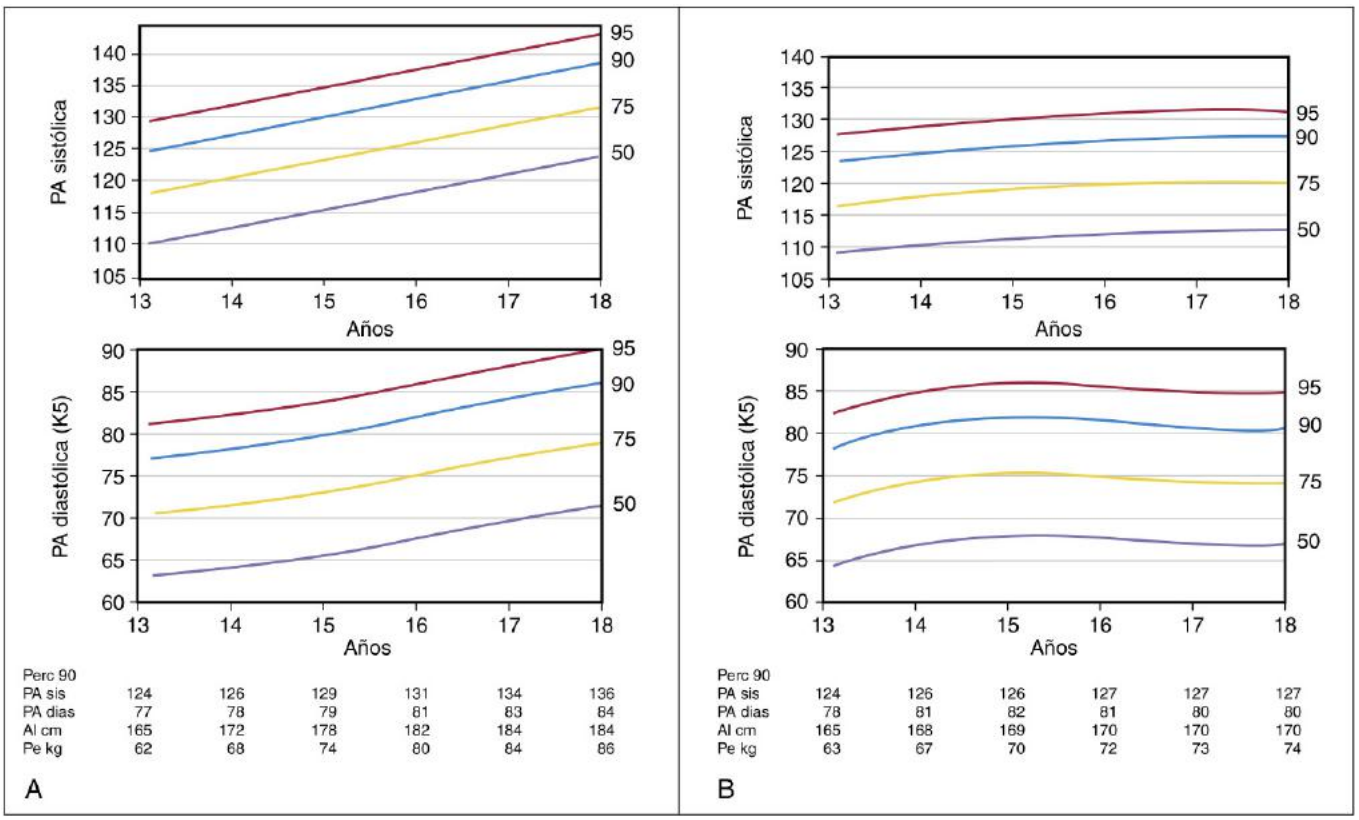

Figura 422-2 **A,** Percentiles específicos para la edad de las mediciones de presión arterial (PA) en niños de entre 13 y 18 años. **B,** Percentiles específicos para la edad de las mediciones de presión arterial (PA) en niñas de entre 13 y 18 años; se utilizó la fase V de Korotkoff (K5) para determinar la PA diastólica. Al, altura; Dias, diastólica; Pe, peso; Perc, percentil; Sis, sistólica. *(De Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987. National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, MD, Pediatrics 1987;79:1-25. Copyright 1987 de la American Academy of Pediatrics.)*

este modo, los soplos pansistólicos (que se escuchan tanto en el período de contracción isovolumétrica como en las fases de eyección de la sístole) no pueden estar ocasionados por el flujo a través de las válvulas semilunares, ya que éstas se encuentran cerradas durante la fase de contracción isovolumétrica. Por tanto, los soplos pansistólicos se relacionan con la sangre que abandona el ventrículo en contracción, ya sea a través de una abertura anormal (una comunicación interventricular) o a través de una insuficiencia valvular auriculoventricular (mitral o tricúspide). Los soplos sistólicos de eyección suelen implicar un aumento del flujo o una estenosis en uno de los infundíbulos de salida del ventrículo (aórtico o pulmonar). En los lactantes con frecuencias cardíacas rápidas suele ser difícil distinguir entre soplos pansistólicos y de eyección. Si se percibe un primer ruido claro e individualizado, lo más probable es que el soplo sea de naturaleza eyectiva.

Un **soplo continuo** es un soplo sistólico que se continúa o que «vierte» hacia la diástole e indica un flujo continuo, como cuando existe un conducto arterioso persistente u otras comunicaciones aortopulmonares. Hay que distinguirlo de un soplo de vaivén, que indica que el componente sistólico del soplo termina cuando se produce el segundo tono o antes de éste y el soplo diastólico comienza tras el cierre de las válvulas semilunares (p. ej., en los casos de estenosis aórtica o pulmonar asociadas a insuficiencia). Los soplos telesistólicos empiezan mucho después que el primer ruido y continúan hasta el final de la sístole. Dichos soplos pueden escucharse tras un chasquido mesosistólico en los pacientes con prolapso e insuficiencia de la válvula mitral.

Se pueden identificar diversos tipos de **soplos diastólicos** (grados I a IV). Los soplos diastólicos decrecientes son silbantes, se localizan a lo largo del borde esternal izquierdo, comienzan con el S_2 (segundo ruido) y disminuyen hacia la mesodiástole. Cuando son de tono agudo, estos soplos se asocian a insuficiencia de las válvulas aórtica o pulmonar secundaria a hipertensión pulmonar. Cuando el tono es grave, los soplos se asocian a insuficiencia de la válvula pulmonar en ausencia de hipertensión pulmonar. Los soplos diastólicos decrecientes de tono grave se encuentran típicamente tras la reparación quirúrgica de defectos del infundíbulo de salida pulmonar, como en la tetralogía de Fallot, o en pacientes con ausencia de válvulas pulmonares. Los retumbos mesodiastólicos localizados en el borde esternal izquierdo medio e inferior pueden deberse a un aumento del flujo a través de la válvula tricúspide, como ocurre en la comunicación interauricular, o, con menor frecuencia, a una estenosis de dicha válvula. Cuando estos soplos se escuchan en la punta, su causa es el aumento del flujo a través de la válvula mitral, como sucede en los casos de cortocircuitos grandes de izquierda a derecha a nivel ventricular (comunicaciones interventriculares), a nivel de los grandes vasos (conducto arterioso persistente, cortocircuitos aortopulmonares) o cuando el aumento del flujo se debe a la presencia de insuficiencia mitral. Cuando existe un retumbo diastólico apical más largo y acentuado al final de la diástole (presistólico), suele indicar una estenosis valvular mitral anatómica.

La ausencia de un soplo precordial no descarta la presencia de una cardiopatía congénita o adquirida significativa. Las cardiopatías congénitas, algunas de las cuales dependen del conducto, pueden no mostrar soplos si el conducto arterioso se cierra. Entre estas lesiones se encuentran la atresia de las válvulas pulmonar o tricúspide y la transposición de los grandes vasos. Los soplos de pacientes con estenosis aórtica grave, comunicación interauricular, retorno venoso pulmonar anómalo, defectos del tabique auriculoventricular, coartación de aorta o inserción anómala de las arterias coronarias pueden parecer insignificantes. Si se presta mayor atención a otros aspectos de la exploración física (fallo del crecimiento, cianosis, pulsos periféricos, impulso precordial, ruidos cardíacos), aumenta el índice de sospecha de cardiopatía congénita en estos casos. Por el contrario, pueden existir soplos de gran intensidad en ausencia de cardiopatía estructural, como en los pacientes con grandes malformaciones arteriovenosas no cardíacas, miocarditis, anemia grave o hipertensión.

booksmedicos.org

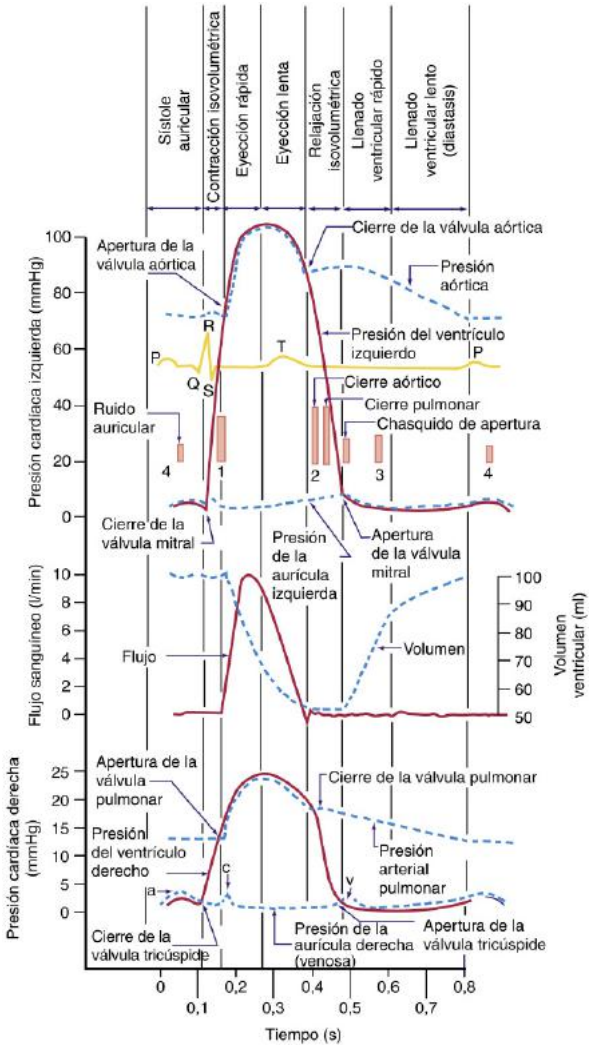

Figura 422-3 Diagrama idealizado de los acontecimientos temporales de un ciclo cardíaco.

Muchos soplos no se asocian a anomalías hemodinámicas importantes y se denominan funcionales, normales, insignificantes o inocentes (término que se prefiere). En una auscultación rutinaria aleatoria, más del 30% de los niños puede tener un soplo inocente en algún momento de su vida; este porcentaje aumenta cuando la auscultación no se lleva a cabo en condiciones basales (gasto cardíaco alto debido a fiebre, infección, ansiedad). El **soplo inocente más frecuente** es un soplo sistólico de eyección relativamente corto, de tonalidad intermedia, vibratorio o «musical», que se escucha mejor a lo largo del borde esternal izquierdo medio e inferior, y no tiene demasiada irradiación a la punta, la base o la espalda. Es más frecuente escucharlo en niños de entre 3 y 7 años de edad. La intensidad del soplo suele cambiar con la respiración y la posición, y puede atenuarse en la posición de sedestación o en decúbito prono. Los soplos inocentes pulmonares son también frecuentes en niños y adolescentes y se deben a la turbulencia normal que se produce en la eyección hacia la arteria pulmonar. Son soplos protosistólicos breves, de intensidad I-II, de tonalidad alta, silbantes, que se aprecian mejor en el segundo espacio paraesternal izquierdo con el paciente en decúbito supino. Entre las características que sugieren cardiopatía se incluyen que el soplo sea pansistólico, de grado III o mayor, rudo, que se localice en el borde esternal izquierdo alto y que se asocie a un chasquido precoz o mesosistólico, o a un segundo ruido anómalo.

Los **zumbidos venosos** son otro ejemplo de soplos inocentes frecuentes que se auscultan con frecuencia en los niños. Se deben a la turbulencia de la sangre en el sistema venoso yugular; no tienen ningún significado patológico, y se pueden escuchar en el cuello o en la porción anterior de la parte alta del tórax. Un zumbido venoso es un sonido suave zumbante que se escucha tanto en la sístole como en la diástole; se puede incrementar o hacer desaparecer si se cambia la posición de la cabeza, o se puede disminuir si se comprime ligeramente el sistema venoso yugular a la altura del cuello. Estas sencillas maniobras son suficientes para diferenciar un zumbido venoso de los soplos producidos por enfermedades cardiovasculares orgánicas, sobre todo por el conducto arterioso persistente.

Debe explicarse a los padres que un soplo inocente carece de significado patológico. Es importante tranquilizarlos por completo, ya que si quedan dudas acerca de la importancia de un soplo cardíaco, esto puede traer consigo consecuencias importantes en la relación con el niño, casi siempre en forma de sobreprotección. El temor subyacente de que se padece una patología cardíaca puede afectar de modo negativo a la imagen que el niño tiene de sí mismo e influir sutilmente en el desarrollo de su personalidad. El médico debe explicar que un soplo inocente es simplemente un «ruido» y que no indica la presencia de ningún problema cardíaco relevante. Cuando le pregunten «¿desaparecerá?», la mejor respuesta es explicar que, dado que el soplo no tiene ningún significado clínico, no importa si «desaparece» o no. Se debe avisar a los padres de que la intensidad del soplo puede aumentar cuando el niño tenga procesos febriles, momento en el cual es típico que otro médico explore al niño. Sin embargo, con el crecimiento, los soplos inocentes se escuchan peor y a menudo desaparecen por completo. En algunos casos puede estar indicado realizar otros estudios para descartar una cardiopatía congénita, pero debe evitarse realizar electrocardiogramas, radiografías de tórax y ecocardiogramas «de rutina» en los niños sanos con soplos inocentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **423**

Pruebas complementarias

423.1 Valoración radiológica

Daniel Bernstein

La radiografía de tórax sigue siendo un instrumento diagnóstico muy valioso y con frecuencia es la primera prueba de imagen que se realiza en un niño con sospecha de cardiopatía. Puede aportar información acerca del tamaño y la forma del corazón, del flujo sanguíneo pulmonar (vascularización), de la existencia de edema pulmonar y de las anomalías torácicas y pulmonares que se pueden asociar a los síndromes congénitos (displasias esqueléticas, costillas supernumerarias o ausentes, vértebras anómalas, cirugía cardíaca previa).

La anchura máxima de la silueta cardíaca en una radiografía de tórax posteroanterior tomada en la mitad de la inspiración es la medición del tamaño cardíaco que se utiliza con mayor frecuencia. Se dibuja una línea vertical a través de la mitad de la silueta del esternón y varias líneas perpendiculares desde la línea esternal hasta los extremos izquierdo y derecho del corazón; la suma de las longitudes de estas líneas da la anchura cardíaca máxima. Ésta se obtiene trazando una línea horizontal entre los bordes internos izquierdo y derecho de la caja torácica a la altura de la cúpula del diafragma derecho. El corazón suele estar aumentado de tamaño cuando la anchura cardíaca máxima es más de la mitad de la anchura torácica máxima (índice cardiotorácico >50%). El tamaño del corazón sólo debe valorarse cuando la placa ha sido tomada en inspiración con el paciente en bipedestación. Un diagnóstico de «cardiomegalia» basado en radiografías tomadas en espiración o en decúbito prono es una causa frecuente de derivaciones innecesarias al especialista y de realización de pruebas complementarias.

El índice cardiotorácico es un dato de cardiomegalia de menor utilidad en los lactantes que en los niños mayores, ya que la posición horizontal del corazón puede aumentar esta proporción hasta >50% en ausencia de cardiomegalia verdadera. Es más, el timo puede superponerse no sólo a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Biancaniello T: Innocent murmurs, *Circulation* 111:e20-e22, 2005.

Camm CF, Sunderland N, Camm AJ: A quality assessment of cardiac auscultation material on YouTube, *Clin Cardiol* 36:77-81, 2013.

Chang RKR, Gurvitz M, Rodriguez S: Missed diagnosis of critical congenital heart disease, *Arch Pediatr Adolesc Med* 162:969-974, 2008.

Chizner MA: Cardiac auscultation: rediscovering the lost art, *Curr Probl Cardiol* 33:326-408, 2008.

Danduran MJ, Sheridan DC, Frommelt PC: Chest pain: characteristics of children/adolescents, *Pediatr Cardiol* 29:775-781, 2008.

Kumar K, Thompson WR: Evaluation of cardiac auscultation skills in pediatric residents, *Clin Pediatr (Phila)* 52:66-73, 2013.

Mackie AS, Jutras LC, Dancea AB, et al: Can cardiologists distinguish innocent from pathologic murmurs in neonates?, *J Pediatr* 154:50-54, 2009.

Michelfelder EC, Cnota JF: Prenatal diagnosis of congenital heart disease in an era of near-universal ultrasound screening: room for improvement, *J Pediatr* 155:9-10, 2009.

Pelech AN: The physiology of cardiac auscultation, *Pediatr Clin North Am* 51:1515-1535, 2004.

Rosner B, Prineas RJ, Loggie MH, et al: Blood pressure nomograms for children and adolescents, by height, sex, and age, in the United States, *J Pediatr* 123:871-886, 1993.

Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, et al: Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life, *Pediatrics* 119:237-246, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Biancaniello T: Innocent murmurs, *Circulation* 111:e20-e22, 2005.

Camm CF, Sunderland N, Camm AJ: A quality assessment of cardiac auscultation material on YouTube, *Clin Cardiol* 36:77-81, 2013.

Chang RKR, Gurvitz M, Rodriguez S: Missed diagnosis of critical congenital heart disease, *Arch Pediatr Adolesc Med* 162:969-974, 2008.

Chizner MA: Cardiac auscultation: rediscovering the lost art, *Curr Probl Cardiol* 33:326-408, 2008.

Danduran MJ, Sheridan DC, Frommelt PC: Chest pain: characteristics of children/adolescents, *Pediatr Cardiol* 29:775-781, 2008.

Kumar K, Thompson WR: Evaluation of cardiac auscultation skills in pediatric residents, *Clin Pediatr (Phila)* 52:66-73, 2013.

Mackie AS, Jutras LC, Dancea AB, et al: Can cardiologists distinguish innocent from pathologic murmurs in neonates?, *J Pediatr* 154:50-54, 2009.

Michelfelder EC, Cnota JF: Prenatal diagnosis of congenital heart disease in an era of near-universal ultrasound screening: room for improvement, *J Pediatr* 155:9-10, 2009.

Pelech AN: The physiology of cardiac auscultation, *Pediatr Clin North Am* 51:1515-1535, 2004.

Rosner B, Prineas RJ, Loggie MH, et al: Blood pressure nomograms for children and adolescents, by height, sex, and age, in the United States, *J Pediatr* 123:871-886, 1993.

Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, et al: Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life, *Pediatrics* 119:237-246, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

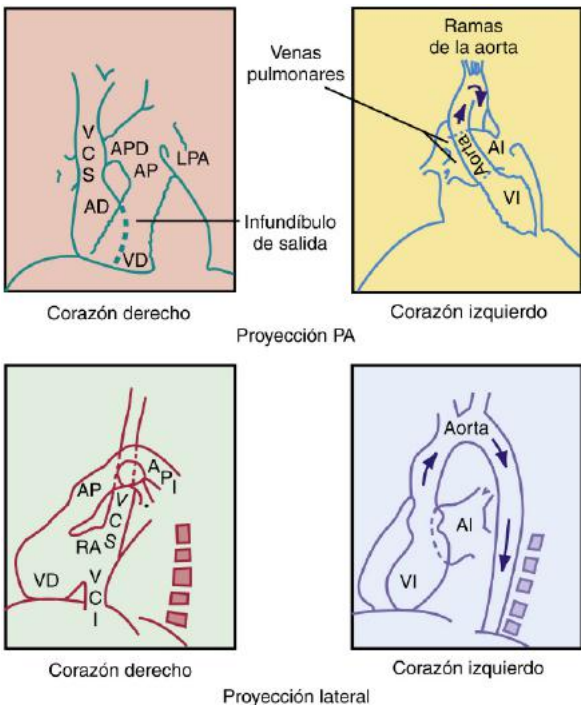

Figura 423-1 Diagramas idealizados que muestran la posición normal de las cámaras cardíacas y de los grandes vasos sanguíneos. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; AP, arteria pulmonar; APD, arteria pulmonar derecha; API, arteria pulmonar izquierda; VCI, vena cava inferior; VCS, vena cava superior; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. *(Adaptada y modificada de Dotter y Steinberg: I: Angiocardiographic interpretation,* Radiology *1949;153:513.)*

la base del corazón, sino a prácticamente todo el mediastino, ocultando de este modo la silueta cardíaca auténtica.

La radiografía lateral de tórax puede ser de utilidad en los lactantes y en niños mayores con *pectus excavatum* u otras enfermedades que den lugar a un estrechamiento de la dimensión anteroposterior del tórax. En estos casos, el corazón puede parecer pequeño en la proyección lateral, lo que sugiere que el aparente aumento de tamaño en la proyección posteroanterior se debía a la imagen del timo (sólo localizado en el mediastino anterior) o al aplanamiento de las cámaras cardíacas por una anomalía de la estructura torácica.

En la proyección posteroanterior, el borde izquierdo de la silueta cardíaca consta de tres sombras convexas producidas, de arriba a abajo, por el botón aórtico, las arterias pulmonares principal e izquierda, y el ventrículo izquierdo (fig. 423-1). En los casos en los que existe una dilatación de la aurícula izquierda entre moderada y notable, dicha aurícula puede proyectarse entre la arteria pulmonar y el ventrículo izquierdo. El infundíbulo de salida del ventrículo derecho no contribuye a formar la silueta del borde cardíaco izquierdo. El botón aórtico no se ve con tanta facilidad en los lactantes y los niños como en los adultos. Se puede deducir que el lado del cayado aórtico (izquierdo o derecho) es el lado opuesto a la línea media en la que se ve la tráquea llena de aire. Esta observación es importante, ya que es frecuente encontrar cayados aórticos del lado derecho en cardiopatías congénitas cianóticas, sobre todo en la tetralogía de Fallot. El borde derecho de la silueta cardíaca está formado por tres estructuras: de arriba a abajo encontramos la vena cava superior, la aorta ascendente y la aurícula derecha.

La **dilatación** de las cámaras cardíacas o de las principales arterias y venas conlleva la prominencia de las zonas en las que estas estructuras se delinean habitualmente en la radiografía de tórax. En cambio, el electrocardiograma (ECG) es un índice más preciso y sensible de **hipertrofia ventricular.**

La radiografía de tórax también es una modalidad de imagen importante para valorar el grado de vascularización pulmonar. El hiperflujo pulmonar se suele asociar a lesiones con cortocircuito de izquierda a derecha, mientras que una vascularización pulmonar disminuida se asocia a obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho.

El esófago se encuentra íntimamente relacionado con los grandes vasos y la exploración con un esofagograma baritado ayuda a delimitar estas estructuras en la valoración inicial de posibles anillos vasculares, si bien esta exploración ha sido reemplazada en gran medida por la TC. La ecocardiografía define mejor las características morfológicas de las cámaras intracardíacas, las válvulas cardíacas y los cortocircuitos intracardíacos. La TC se utiliza como complemento a la ecocardiografía para evaluar la morfología de los vasos extracardíacos. La RM se utiliza para cuantificar los volúmenes ventriculares, la función cardíaca y las fracciones de cortocircuito y regurgitantes.

423.2 Electrocardiografía

Daniel Bernstein

CAMBIOS DEL DESARROLLO

Los cambios llamativos que se producen en la fisiología cardíaca y en la dominancia de las cavidades cardíacas en la transición perinatal (v. cap. 421) se reflejan en la evolución del ECG durante el período neonatal. Como las resistencias de la circulación pulmonar y sistémica son casi iguales en el feto a término, el trabajo intrauterino del corazón da lugar a una masa igual en ambos ventrículos, izquierdo y derecho. Tras el nacimiento, las resistencias vasculares sistémicas aumentan cuando se elimina la circulación placentaria y las resistencias vasculares pulmonares disminuyen cuando los pulmones se expanden. Estos cambios se reflejan en el ECG cuando la pared del ventrículo derecho comienza a adelgazar.

El ECG muestra estas características anatómicas y hemodinámicas, sobre todo por cambios en las características morfológicas del complejo QRS y de la onda T. Normalmente, en los pacientes pediátricos se obtiene un ECG de 13 derivaciones en el que se incluyan las derivaciones V_3R o V_4R, importantes para valorar la hipertrofia ventricular derecha. En ocasiones, la derivación V_1 se sitúa demasiado a la izquierda como para poder reflejar con precisión las fuerzas del ventrículo derecho. Este problema es frecuente, sobre todo en los lactantes prematuros, en los que el gel de los electrodos puede hacer contacto entre todas las derivaciones precordiales.

Lo normal durante los primeros días de vida es la presencia de una desviación del eje hacia la derecha, ondas R grandes y ondas T positivas en las derivaciones precordiales derechas (V_3R o V_4R y V_1) (fig. 423-2). A medida que van disminuyendo las resistencias vasculares pulmonares en los primeros días de vida tras el nacimiento, las ondas T se vuelven negativas en las precordiales derechas. En la gran mayoría de los casos, estos cambios se producen en las primeras 48 horas de vida. La presencia de ondas T positivas persistentes en V_3R, V_4R o V_1 más allá de la primera semana de vida es un hallazgo anormal que indica hipertrofia

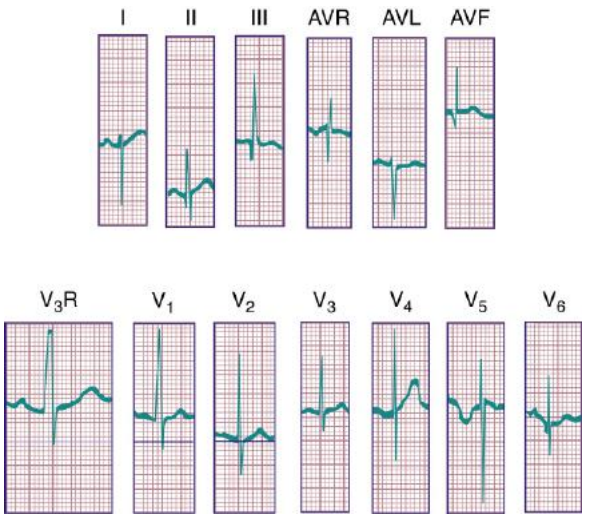

Figura 423-2 Electrocardiograma en un neonato sano de <24 horas de vida. Obsérvese la onda R dominante y las ondas T positivas en las derivaciones V_3R y V_1 (velocidad del papel = 50 mm/s en V_3R).

booksmedicos.org

o sobrecarga del ventrículo derecho, incluso en ausencia de criterios de voltaje del complejo QRS. La onda T en V_1 no debería ser nunca positiva antes de los 6 años de vida y puede permanecer negativa hasta la adolescencia. Este hallazgo es una de las diferencias más importantes, aunque sutiles, entre los ECG pediátrico y del adulto, y es una fuente de errores habitual cuando los cardiólogos de adultos interpretan ECG pediátricos.

En los recién nacidos, el **eje medio del complejo QRS en el plano frontal** suele situarse entre +110° y +180°. Las derivaciones del tórax del lado derecho muestran ondas positivas (R) mayores que las negativas (S) y esto puede permanecer así durante meses, ya que el ventrículo derecho se mantiene relativamente grueso a lo largo del período de lactancia. Las derivaciones del lado izquierdo (V_5 y V_6) también reflejan la dominancia del lado derecho en el período neonatal precoz, cuando la relación R:S en estas derivaciones puede ser <1. En los primeros días de vida se detecta con rapidez una onda R dominante en V_5 y V_6 que refleja las fuerzas del ventrículo izquierdo (fig. 423-3). A lo largo de los años, el eje del complejo QRS se desvía de forma gradual hacia la izquierda y las fuerzas del ventrículo derecho regresan lentamente. Las derivaciones V_1, V_3R y V_4R muestran una onda R sobresaliente hasta los 6 meses-8 años de vida. La mayoría de los niños tiene una relación R:S >1 en la derivación V_4R hasta los 4 años. Las ondas T se encuentran invertidas en las derivaciones V_4R, V_1, V_2 y V_3 durante la lactancia y pueden permanecer así hasta la mitad de la segunda década de vida, e incluso después. Los procesos por los que el ventrículo derecho adelgaza y el izquierdo crece se reflejan mejor en el patrón QRS-T en las precordiales derechas. El diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda o derecha en un paciente pediátrico sólo se puede realizar si se comprende la fisiología normal del desarrollo de estas cámaras en las distintas edades hasta alcanzar la edad adulta. A medida que el ventrículo izquierdo se convierte en dominante, el ECG evoluciona hacia el patrón característico de los niños mayores (fig. 423-4) y adultos (fig. 423-5).

La **hipertrofia ventricular** puede dar lugar a un incremento del voltaje de las ondas R y S en las derivaciones del tórax. La altura de estas deflexiones viene determinada por la proximidad del electrodo específico a la superficie del corazón, por la secuencia de activación eléctrica a lo largo de los ventrículos, que puede producir distintos grados de anulación de fuerzas, y por la hipertrofia del miocardio. Como la pared torácica de los lactantes y niños, así como la de los adolescentes, puede ser relativamente delgada, el diagnóstico de hipertrofia ventricular no debe basarse exclusivamente en criterios de voltaje.

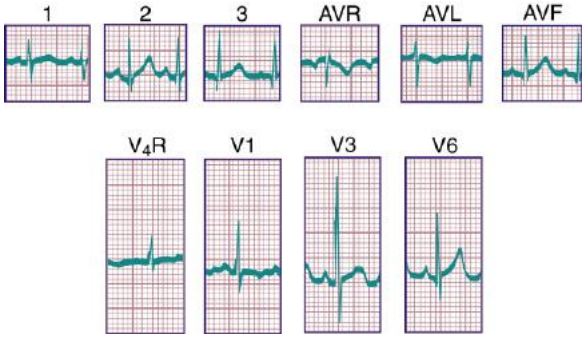

Figura 423-3 Electrocardiograma en un lactante sano. Obsérvense las ondas R altas y las ondas S pequeñas en V_4R y V_1, y la onda T invertida en dichas derivaciones. También se aprecia una onda R dominante en V_6.

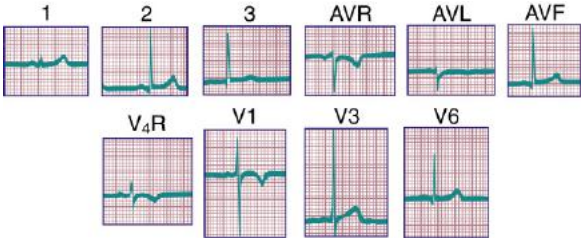

Figura 423-4 Electrocardiograma de un niño sano. Obsérvense las ondas R relativamente altas y la inversión de las ondas T en V_4R y V_1.

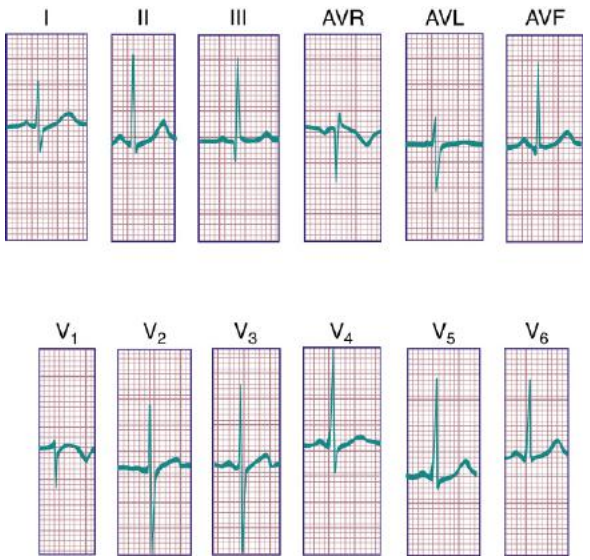

Figura 423-5 Electrocardiograma de un adulto normal. Obsérvese la onda S dominante en la derivación V_1. Este patrón en un lactante indicaría la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo.

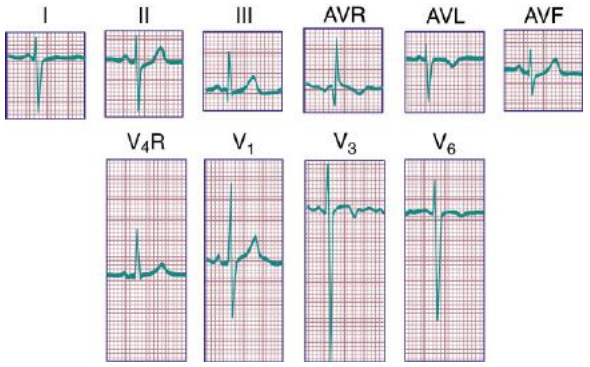

Figura 423-6 Electrocardiograma de un lactante con hipertrofia ventricular derecha (tetralogía de Fallot). Obsérvense las ondas R altas en el precordio derecho y las ondas S profundas en V_6. Las ondas T positivas en V_4R y V_1 también son características de la hipertrofia del ventrículo derecho.

El diagnóstico de hipertrofia ventricular derecha patológica es difícil en la primera semana de vida, ya que la hipertrofia ventricular derecha fisiológica es un hallazgo normal. A menudo se necesitan trazados seriados para poder determinar si la desviación notable del eje a la derecha y las fuerzas precordiales derechas o las ondas T potencialmente anormales, o ambas, persistirán después del período neonatal (fig. 423-6). En cambio, la presencia de un patrón electrocardiográfico adulto en un neonato sugiere aumento de tamaño del ventrículo izquierdo (fig. 423-5). Los lactantes prematuros constituyen una excepción, ya que pueden mostrar un ECG más «maduro» que un lactante a término (fig. 423-7), debido a unas resistencias vasculares pulmonares menores secundarias a un desarrollo insuficiente de la capa muscular media de las arteriolas pulmonares. Algunos lactantes prematuros muestran un patrón de bajo voltaje generalizado en todo el precordio.

El ECG se debe evaluar siempre de forma sistemática para no pasar por alto una anomalía menor, aunque importante. Una posible estrategia consiste en empezar estudiando la frecuencia y el ritmo, seguir con el cálculo del eje medio del complejo QRS en el plano frontal, medir los intervalos entre los segmentos y los voltajes y, por último, analizar las anomalías del segmento ST y de la onda T.

FRECUENCIA Y RITMO

Debe examinarse una tira de ritmo breve para valorar si todos los complejos QRS van precedidos de una onda P. El eje de ésta se calcula a continuación para analizar si el ritmo tiene su origen en el nódulo sinusal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

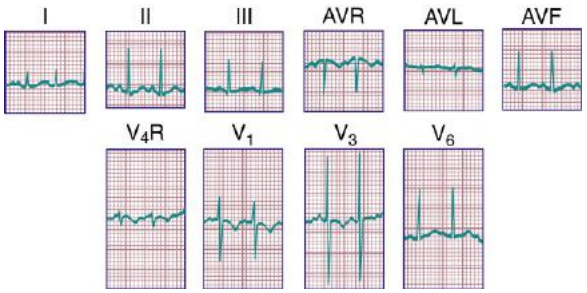

Figura 423-7 Electrocardiograma de un lactante prematuro (2 kg de peso y 5 semanas de vida en el momento del registro del trazado). El sistema cardiovascular era clínicamente normal. La dominancia del ventrículo izquierdo se manifiesta por la progresión de la onda R a lo largo del tórax, similar a los trazados obtenidos en niños mayores. Compárese con el trazado de un lactante normal a término (v. fig. 423-3).

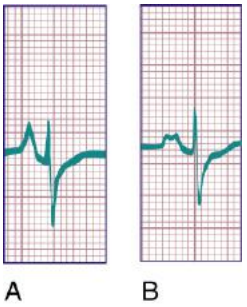

Figura 423-8 Aumento de tamaño auricular. **A,** Ondas P picudas y estrechas características del aumento de tamaño de la aurícula derecha. **B,** Ondas P anchas y bífidas en forma de M típicas del aumento de tamaño de la aurícula izquierda.

Si las aurículas ocupan una posición normal en el tórax, la onda P debe ser positiva en las derivaciones I y aVF, e invertida en aVR. En las inversiones auriculares *(situs inversus)*, la onda P puede estar invertida en la derivación I. En los ritmos nodales o de la unión, y en los auriculares bajos, las ondas P pueden estar invertidas en las derivaciones II y aVF. La ausencia de ondas P indica que el origen del ritmo se encuentra en una zona más distal del sistema de conducción. En ese caso, las características morfológicas de los complejos QRS son importantes para distinguir entre un ritmo de la unión (con un QRS habitualmente estrecho) y uno ventricular (con el QRS habitualmente ancho).

ONDAS P

Unas ondas P altas (>2,5 mm), estrechas y picudas indican un **aumento de tamaño de la aurícula derecha** y pueden verse en la estenosis pulmonar congénita, en la anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide, en la atresia tricuspídea y a veces en el *cor pulmonale*. Estas ondas anormales se ven mejor en las derivaciones II, V_3R y V_1 (fig. 423-8*A*). A veces se ven ondas parecidas en la tirotoxicosis. Las **ondas P anchas,** con frecuencia **bífidas** y a veces **bifásicas,** indican un aumento de tamaño de la aurícula izquierda (fig. 423-8*B*). Se ven en algunos pacientes con cortocircuitos de izquierda a derecha grandes (comunicación interventricular [CIV], conducto arterial persistente [CAP]) y en aquéllos con estenosis o insuficiencia mitral grave. Se pueden encontrar ondas P aplanadas en la hiperpotasemia.

COMPLEJO QRS

Hipertrofia del ventrículo derecho

Para valorar con precisión la hipertrofia ventricular, los ECG pediátricos deben incluir una derivación precordial derecha, ya sea V_3R, V_4R o ambas. El diagnóstico de hipertrofia ventricular derecha depende de la demostración de uno de los siguientes cambios (v. fig. 423-6): 1) un patrón qR en las derivaciones de superficie del ventrículo derecho; 2) una onda T positiva en las derivaciones V_3R-V_4R y V_1-V_3 entre los 6 días y los 6 años; 3) una onda R monofásica en V_3R, V_4R o V_1; 4) un patrón rsR' en las derivaciones precordiales derechas con la segunda onda R más alta que la primera; 5) aumento del voltaje de la onda R corregido para la edad en las derivaciones V_3R-V_4R o de la onda S en las derivaciones V_6-V_7, o ambos; 6) desviación notable del eje hacia la derecha (>120° después del período neonatal), y 7) inversión completa del patrón RS normal adulto precordial. Deben estar presentes al menos dos de estos cambios para confirmar el diagnóstico de hipertrofia ventricular derecha.

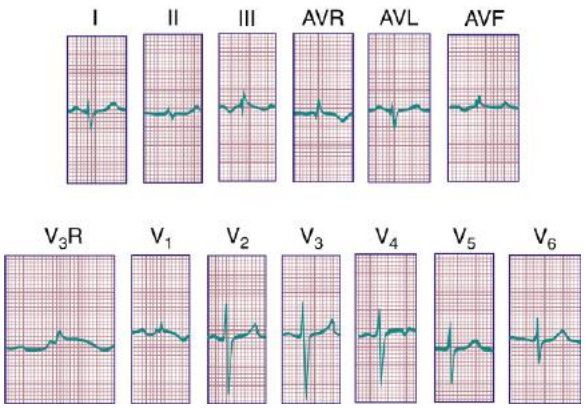

Figura 423-9 Electrocardiograma que muestra un trastorno de conducción de la rama derecha que se caracteriza por un patrón rsR' en V_1 y una onda S profunda en V_6 (velocidad del papel = 50 mm/s en V_3R).

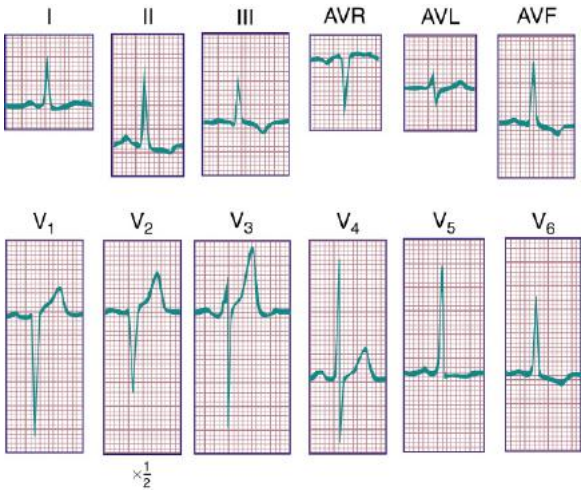

Figura 423-10 Electrocardiograma que muestra hipertrofia ventricular izquierda en un niño de 12 años de edad con estenosis aórtica. Obsérvense las ondas S profundas en V_1-V_3 y una onda R alta en V_5. Además, existe inversión de la onda T en las derivaciones II, III, aVF y V_6.

La sobrecarga ventricular anómala puede caracterizarse como sistólica (secundaria a la obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho, como en la estenosis pulmonar) o diastólica (debida a un aumento de la carga de volumen, como en la comunicación interauricular [CIA]). Estos dos tipos de sobrecarga originan patrones electrocardiográficos distintos. El **patrón de sobrecarga sistólica** se caracteriza por la presencia de ondas R altas puras en las precordiales derechas. En los niños mayores, las ondas T en estas derivaciones son inicialmente positivas y después se invierten. En los lactantes y niños <6 años, las ondas T de V_3R-V_4R y de V_1 son anormalmente positivas. El **patrón de sobrecarga diastólica** (típico de los pacientes con CIA) se caracteriza por un patrón rsR' (fig. 423-9) con un ligero aumento de la duración del QRS (retraso de conducción leve de la rama derecha). Los pacientes con estenosis pulmonar de ligera a moderada pueden mostrar también un patrón rsR' en las derivaciones precordiales derechas.

Hipertrofia del ventrículo izquierdo

Las características siguientes indican la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (fig. 423-10): 1) depresión del segmento ST e inversión de la onda T en las derivaciones precordiales izquierdas (V_5, V_6 y V_7), lo que se

booksmedicos.org

conoce como *patrón de sobrecarga ventricular* izquierda (estos hallazgos sugieren la presencia de una lesión grave); 2) una onda Q profunda en las derivaciones precordiales izquierdas, y 3) aumento del voltaje de la onda S en V_3R y en V_1 o de la onda R en V_6-V_7, o ambas cosas. Es importante insistir en que la evaluación de la hipertrofia del ventrículo izquierdo no debe basarse sólo en criterios de voltaje. Aunque los conceptos de sobrecarga sistólica y diastólica no siempre están presentes, también son útiles en el estudio del aumento de tamaño del ventrículo izquierdo. Se debe sospechar una sobrecarga sistólica grave del ventrículo izquierdo cuando existe un enderezamiento del segmento ST con ondas T invertidas en las precordiales izquierdas; la sobrecarga diastólica puede dar lugar a ondas R altas, una onda Q grande y ondas T normales en el precordio izquierdo. Por último, un lactante con un ECG que podría considerarse «normal» para un niño mayor puede tener en realidad hipertrofia ventricular izquierda.

Bloqueo de rama

Un bloqueo completo de rama derecha puede ser congénito o adquirido tras una cirugía por una cardiopatía congénita, sobre todo cuando se ha realizado una ventriculotomía derecha, como en el caso de la reparación de la tetralogía de Fallot. Los bloqueos de rama izquierda congénitos son infrecuentes; este patrón se ve a veces en la miocardiopatía. El bloqueo de rama puede indicar una vía accesoria asociada a uno de los síndromes de preexcitación (v. cap. 435).

INTERVALOS P-R Y Q-T

La duración del intervalo P-R se acorta conforme aumenta la frecuencia cardíaca; así, el estudio de este intervalo debe basarse en nomogramas corregidos para la frecuencia y la edad. Un intervalo P-R alargado es diagnóstico de un **bloqueo cardíaco de primer grado,** cuya causa puede ser congénita, postoperatoria, inflamatoria (miocarditis, pericarditis, enfermedad de Lyme, fiebre reumática) o farmacológica (digital).

La duración del intervalo Q-T varía con la frecuencia cardíaca; se puede calcular el intervalo Q-T corregido (Q-Tc) dividiendo el Q-T medido entre la raíz cuadrada del intervalo R-R precedente. Un intervalo Q-Tc normal debe ser <0,45. A menudo se alarga en los casos de hipopotasemia e hipocalcemia; en la hipopotasemia se puede ver una onda U al final de la onda T (fig. 423-11). Hay varios fármacos que pueden alargar el intervalo Q-T. También se pueden ver intervalos Q-T prolongados de forma congénita (fig. 423-12) en niños con uno de los síndromes de Q-T largo. Estos pacientes tienen un riesgo elevado de presentar arritmias ventriculares, entre las que se encuentra una forma de taquicardia ventricular conocida como *torsades de pointes*, y casos de muerte súbita (v. cap. 435.5).

ANOMALÍAS DEL SEGMENTO ST Y DE LA ONDA T

En los adolescentes normales puede existir una ligera elevación del segmento ST que se atribuye a la repolarización precoz del corazón. En las pericarditis, la irritación del epicardio puede causar una elevación del segmento ST seguida de una inversión anormal de la onda T a medida que progresa la curación. La administración de digitálicos se asocia a veces a una depresión del segmento ST con inversión anormal de las ondas T.

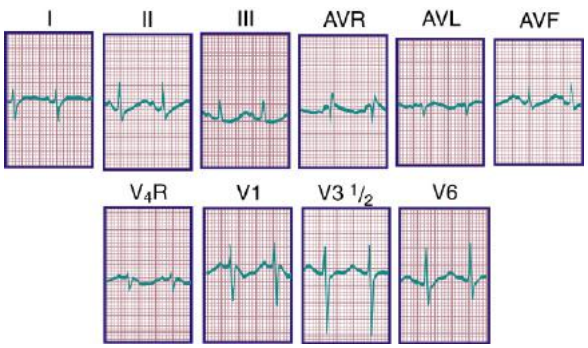

Figura 423-11 Electrocardiograma en una hipopotasemia (potasio sérico, 2,7 mEq/l; calcio sérico, 4,8 mEq/l en el momento de la obtención del trazado). Obsérvense la prolongación de la sístole eléctrica como lo demuestra la presencia de una onda TU ensanchada, así como la depresión del segmento ST en V_4R, V_1 y V_6.

Figura 423-12 Intervalo QT prolongado en un paciente con síndrome de QT largo.

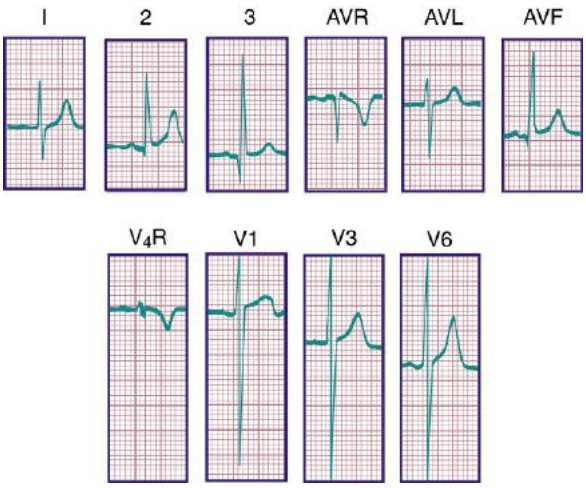

Figura 423-13 Electrocardiograma en la hiperpotasemia (potasio sérico, 6,5 mEq/l; calcio sérico, 5,1 mEq/l). Obsérvense las ondas T altas en forma de tienda de campaña, sobre todo en las derivaciones I, II y V_6.

La depresión del segmento ST también se puede producir en cualquier situación que produzca daño miocárdico o isquemia, como la anemia grave, la intoxicación por monóxido de carbono, el origen aberrante de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar, las cardiopatías por glucogenosis, los tumores miocárdicos y las mucopolisacaridosis. El origen aberrante de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar puede dar lugar a cambios que son indistinguibles de los que se producen en el infarto agudo de miocardio en los adultos. Se pueden producir alteraciones similares en pacientes con otras anomalías infrecuentes de las arterias coronarias y en aquéllos con miocardiopatías, incluso en presencia de arterias coronarias normales. Estos patrones se suelen malinterpretar en los lactantes pequeños debido a la falta de familiaridad de los pediatras con estos patrones de «infarto», y por ello se debe estar muy alerta en lactantes con miocardiopatía dilatada u otros síntomas compatibles con isquemia coronaria (p. ej., llanto inconsolable).

La inversión de la onda T puede ocurrir en las miocarditis y pericarditis, o ser un signo de hipertrofia ventricular derecha o izquierda y de sobrecarga. El hipotiroidismo puede producir ondas T aplanadas o invertidas junto con voltajes bajos generalizados. En la hiperpotasemia, las ondas T suelen ser de alto voltaje y en forma de tienda de campaña (fig. 423-13).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

423.3 Datos hematológicos

Daniel Bernstein

En los lactantes no cianóticos con cortocircuitos de izquierda a derecha grandes, el inicio de la insuficiencia cardíaca coincide a menudo con el nadir de la anemia fisiológica normal de la lactancia. El volumen del cortocircuito puede disminuirse, mejorando los síntomas, si se aumenta el hematocrito en estos pacientes por encima del 40%; sin embargo, esta estrategia de tratamiento generalmente se reserva para los lactantes que no son candidatos a cirugía (lactantes extremadamente prematuros o aquéllos con cardiopatías de máxima complejidad en los que tan sólo es posible la cirugía paliativa). En estos lactantes seleccionados, la determinación regular del hematocrito y las transfusiones de refuerzo, cuando se necesiten, pueden mejorar el crecimiento.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Garson A: *The electrocardiogram in infants and children: a systematic approach*, Philadelphia, 1983, Lea & Febiger.

Lawless CE, Best TM: Electrocardiograms in athletes: interpretation and diagnostic accuracy, *Med Sci Sports Exerc* 40:787-798, 2008.

O'Connor M, McDaniel N, Brady WJ: The pediatric electrocardiogram: part I: age-related interpretation, *Am J Emerg Med* 26:506-512, 2008.

O'Connor M, McDaniel N, Brady WJ: The pediatric electrocardiogram: part III: congenital heart disease and other cardiac syndromes, *Am J Emerg Med* 26:497-503, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Es frecuente encontrar **policitemia** en los pacientes cianóticos con cortocircuitos de derecha a izquierda. Los pacientes con policitemia grave se encuentran en un equilibrio delicado entre los riesgos de la trombosis intravascular y la diátesis hemorrágica. Entre las anomalías más frecuentes se encuentran la fibrinólisis acelerada, la trombocitopenia, la retracción anormal del coágulo, la hipofibrinogenemia, la prolongación del tiempo de protrombina y la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina. La preparación de los pacientes cianóticos y policitémicos para la cirugía programada no cardíaca, como en los casos de extracciones dentales, debe incluir el estudio y tratamiento de las anomalías de la coagulación.

Debido a la gran viscosidad de la sangre policitémica (hematocrito >65%), los pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas corren un riesgo elevado de trombosis vasculares, sobre todo de las venas cerebrales. La deshidratación aumenta el riesgo de trombosis, y por ello debe mantenerse un aporte de líquidos adecuado en las épocas de calor o en el curso de procesos gastrointestinales simultáneos. Los diuréticos deben emplearse con cautela en estos pacientes y puede ser necesario reducir su dosis cuando se duda del aporte de fluidos. Los lactantes policitémicos con **déficit de hierro** simultáneo tienen un riesgo incluso mayor de accidentes cerebrovasculares, probablemente a causa de la menor capacidad de deformación de los hematíes microcíticos. El tratamiento con hierro puede disminuir este riesgo, pero la mejor alternativa terapéutica es el tratamiento quirúrgico de la cardiopatía.

Los pacientes con cianosis intensa deben someterse a determinaciones periódicas de la hemoglobina y el hematocrito. La policitemia progresiva, asociada a menudo a cefaleas, cansancio, disnea o una combinación de las anteriores, es una indicación para realizar una intervención quirúrgica correctora o paliativa. En pacientes cianóticos con cardiopatías inoperables puede ser necesario realizar exanguinotransfusiones parciales para tratar a los individuos sintomáticos con hematocritos que se eleven por encima del 65-70%. Este procedimiento no está exento de riesgos, sobre todo en aquéllos con una elevación extrema de las resistencias vasculares pulmonares. Como estos pacientes no toleran fluctuaciones amplias del volumen circulante, la sangre debe reemplazarse con plasma fresco congelado o albúmina.

423.4 Ecocardiografía

Daniel Bernstein

La ecocardiografía transtorácica disminuye de manera espectacular la necesidad de estudios cruentos como el cateterismo cardíaco para el *diagnóstico inicial* de la mayoría de las cardiopatías congénitas. La exploración ecocardiográfica se puede utilizar para valorar las estructuras cardíacas en las cardiopatías congénitas, para calcular las presiones y gradientes a través de las válvulas y vasos con estenosis, para cuantificar la contractilidad del corazón (tanto sistólica como diastólica), para determinar la dirección del flujo a través de un defecto, para examinar la integridad de las arterias coronarias y detectar la presencia de vegetaciones por endocarditis, así como la presencia de líquido pericárdico, tumores cardíacos y trombos intracavitarios. La ecocardiografía puede ser utilizada también para guiar la realización de procedimientos intervencionistas como pericardiocentesis, septostomía auricular con globo (v. cap. 431.2), cierres de las comunicaciones interauriculares e interventriculares, y biopsias endocárdicas, así como la colocación de catéteres de monitorización de la presión de la arteria pulmonar guiados por flujo (Swan-Ganz). La **ecocardiografía transesofágica** se utiliza de forma rutinaria para controlar la función ventricular de los pacientes en los procedimientos quirúrgicos complejos y permite valorar de forma inmediata los resultados de las cirugías de reparación de las cardiopatías congénitas. En un estudio ecocardiográfico completo se combina la utilización de imágenes en modo M y bidimensionales, así como el estudio de flujos con Doppler pulsado, continuo y color. Las imágenes tisulares con Doppler y otras tecnologías modernas proporcionan valoraciones cuantitativas de la función ventricular. La ecocardiografía tridimensional aporta información adicional valiosa sobre la morfología cardíaca.

ECOCARDIOGRAFÍA EN MODO M

La ecocardiografía en modo M muestra un corte unidimensional de estructuras cardíacas que va variando con el tiempo (fig. 423-14). Se utiliza sobre todo para medir las dimensiones cardíacas (espesor parietal y tamaño de las cavidades) y para el estudio de la función cardíaca (acortamiento fraccionado, engrosamiento parietal). La ecocardiografía en modo M también es útil para el estudio del movimiento de estructuras intracardíacas (apertura y cierre de válvulas, movimiento de las paredes libres y los tabiques) y de la anatomía de las válvulas (fig. 423-15). El índice de función cardíaca que más se utiliza en los niños es el porcentaje de acortamiento fraccionado (% AF), que se calcula como (TDVI-TSVI)/TDVI, donde TDVI es el tamaño telediastólico del ventrículo izquierdo (VI) y TSVI es el tamaño telesistólico del VI. El acortamiento fraccionado normal es del 28-40%. Otros índices de función cardíaca en modo M son la velocidad media de acortamiento de las fibras (V_{CF} media), los intervalos de tiempo sistólicos (PPEVI = período preeyectivo del VI, TEVI = tiempo de eyección del VI), y el tiempo de contracción isovolumétrica. Se pueden obtener otros índices más sofisticados de la función cardíaca de forma incruenta con la ayuda de la ecocardiografía (relación entre presión y volumen, relación telesistólica entre tensión y distensión parietal).

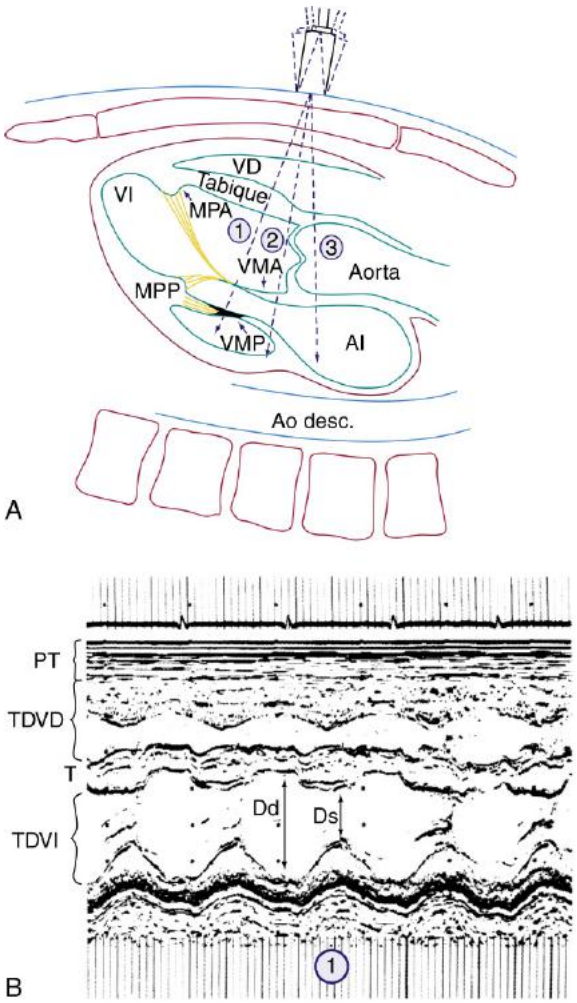

Figura 423-14 Ecocardiograma en modo M. **A,** Esquema de un corte sagital del corazón que muestra las estructuras atravesadas por el haz de ultrasonidos a medida que se va desplazando hacia arriba hasta las posiciones *(1), (2)* y *(3)*. Ao desc., aorta descendente; AI, aurícula izquierda; MPA, músculo papilar anterior; MPP, músculo papilar posterior; VMA, velo mitral anterior; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; VMP, velo mitral posterior. **B,** Ecocardiograma desde la posición *(1)* del transductor; esta proyección es la mejor para medir las dimensiones del corazón y el acortamiento fraccionado. Este último se calcula como (TDVI-TSVI)/TDVI; Ds, tamaño del VI en sístole; PT, pared torácica; TDVD, tamaño del VD en telediástole; TDVI, tamaño del VI en telediástole (Dd).

ECOCARDIOGRAFÍA BIDIMENSIONAL

La ecocardiografía bidimensional permite obtener imágenes en tiempo real de estructuras cardíacas. Ofrece imágenes de la contracción del corazón en tiempo real desde varias proyecciones estandarizadas, que

booksmedicos.org

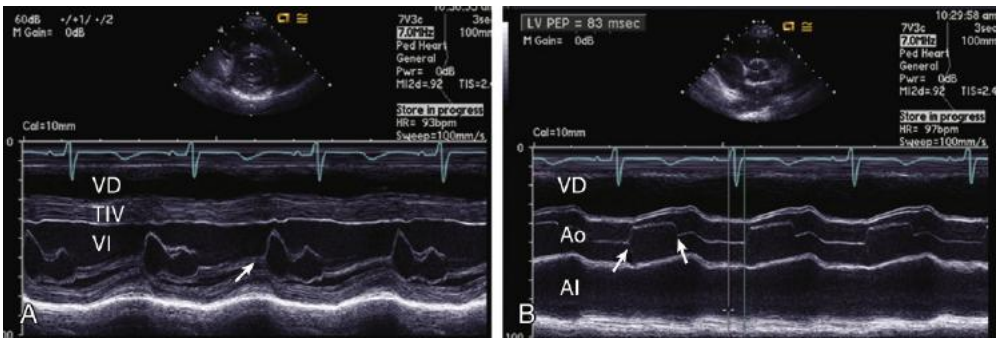

Figura 423-15 Ecocardiograma en modo M. La figura pequeña en la parte superior de cada panel muestra la imagen ecográfica bidimensional de eje corto paraesternal de la cual procede el modo M. Se puede observar el cursor en medio de la imagen indicando la línea unidimensional a través de la cual se obtiene el modo M. **A,** Ecocardiograma en modo M de una válvula mitral normal. La *flecha* muestra la apertura de la valva anterior en la protodiástole (v. el trazado de ECG más arriba como referencia). **B,** Ecocardiograma en modo M de una válvula aórtica normal. La apertura y el cierre de las valvas aórticas en la sístole se destacan mediante las dos *flechas*. Ao, aorta; TIV, tabique interventricular; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

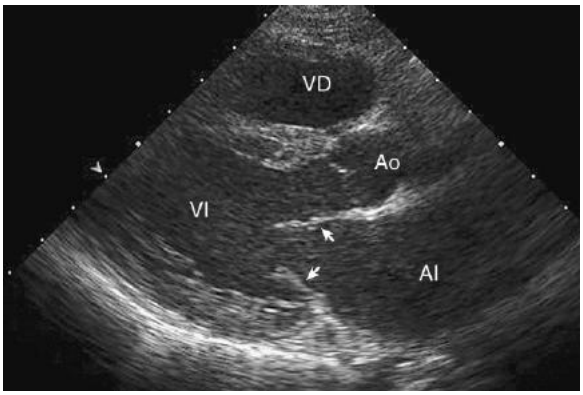

Figura 423-16 Ventana ecocardiográfica de eje largo paraesternal normal. El transductor está angulado ligeramente hacia la parte posterior y muestra las estructuras cardíacas izquierdas. Si el transductor estuviera angulado más bien hacia la parte anterior, se apreciarían las estructuras del ventrículo derecho. Pueden observarse los velos valvulares mitrales parcialmente abiertos en la protodiástole *(puntas de flecha)*. Inmediatamente bajo el indicador *Ao* pueden observarse los velos valvulares aórticos cerrados. AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

consisten en las ventanas de eje largo paraesternal (fig. 423-16), eje corto paraesternal (fig. 423-17), apical de cuatro cámaras (fig. 423-18), subcostal (fig. 423-19) y supraesternal (fig. 423-20), de modo que cada una de ellas permite destacar estructuras específicas. Esta técnica ha reemplazado a la angiografía en el diagnóstico preoperatorio de la mayoría de las cardiopatías congénitas, aunque no de todas. Cuando la información obtenida de la exploración cardíaca y de otros estudios no concuerda con la que se obtiene de la ecocardiografía (p. ej., tamaño del cortocircuito de izquierda a derecha), el cateterismo cardíaco sigue siendo una herramienta importante para confirmar el diagnóstico anatómico y valorar la importancia del trastorno fisiológico.

ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER

La ecocardiografía Doppler muestra el flujo sanguíneo en el interior de las cámaras cardíacas y de los canales vasculares basándose en los cambios de frecuencia provocados por el movimiento de los eritrocitos en una onda sonora. Con el Doppler pulsado y el Doppler continuo, la velocidad y dirección del flujo sanguíneo que transcurre en la línea del haz de ultrasonidos cambian la frecuencia de referencia del transductor. Este cambio de frecuencia puede traducirse en datos de flujo volumétrico (l/min), lo que permite estimar el flujo sanguíneo sistémico o pulmonar, y en datos de presión (mmHg), que permiten cuantificar gradientes a través de las válvulas semilunares o auriculoventriculares, o a través de defectos de los tabiques o comunicaciones vasculares como los cortocircuitos. El Doppler color permite valorar con un alto grado de precisión la presencia y dirección de cortocircuitos intracardíacos, e identificar cortocircuitos de izquierda a derecha o de derecha a izquierda pequeños o múltiples (fig. 423-21). La gravedad de las insuficiencias valvulares también se puede determinar con mayor precisión con el Doppler pulsado y el Doppler color (fig. 423-22). Las alteraciones en los patrones de Doppler de flujo venoso pueden aplicarse para detectar anomalías de venas sistémicas y pulmonares, y las alteraciones de los patrones de Doppler de flujo de la válvula auriculoventricular se pueden usar para valorar anomalías funcionales diastólicas ventriculares.

Los métodos ecocardiográficos bidimensionales y Doppler para el estudio de la función sistólica y diastólica del VI (p. ej., ecocardiografía de tensión parietal telesistólica, ecocardiografía de provocación con dobutamina e imagen Doppler tisular) han demostrado su utilidad en el estudio seriado de los pacientes con riesgo de desarrollar disfunción ventricular sistólica y diastólica, y asincronía ventricular (donde la coordinación de la contracción entre el ventrículo derecho e izquierdo es anómala). Entre estos pacientes se encuentran aquéllos con miocardiopatías, los que reciben fármacos del grupo de las antraciclinas como tratamiento quimioterápico del cáncer, los pacientes con riesgo de sobrecargas férricas y los pacientes en los que se monitoriza un rechazo o una coronariopatía tras un trasplante cardíaco.

ECOCARDIOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL

La reconstrucción ecocardiográfica tridimensional en tiempo real es valiosa para valorar la morfología cardíaca (fig. 423-23). En la ecocardiografía 3D pueden apreciarse los detalles de la estructura valvular, el tamaño y la localización de los defectos del tabique, las alteraciones del miocardio ventricular y los detalles de los grandes vasos, los cuales pueden no ser tan fácilmente visibles con las técnicas bidimensionales. La reconstrucción de lo que el cirujano encontrará en el quirófano convierte a esta técnica en un complemento valioso para los estudios de imagen preoperatorios.

ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA

La ecocardiografía transesofágica es una técnica de imagen extremadamente sensible que ofrece una visión más clara de las lesiones más pequeñas, como las vegetaciones en la endocarditis, especialmente en los pacientes de mayor tamaño. Es útil para estudiar estructuras localizadas en la zona posterior, como las aurículas, la raíz de la aorta y las válvulas auriculoventriculares. Ha resultado de gran utilidad como técnica intraoperatoria de monitorización de la función cardíaca en la cirugía cardíaca o de otro tipo y en la detección de defectos cardíacos residuales después del destete de la circulación extracorpórea pero antes de que sean desconectados del circuito. Esta técnica se ha empleado especialmente para valorar el grado de regurgitación o estenosis residual tras las reparaciones valvulares y en la búsqueda de CIV musculares pequeñas que pueden pasar desapercibidas cuando se cierran defectos mayores.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

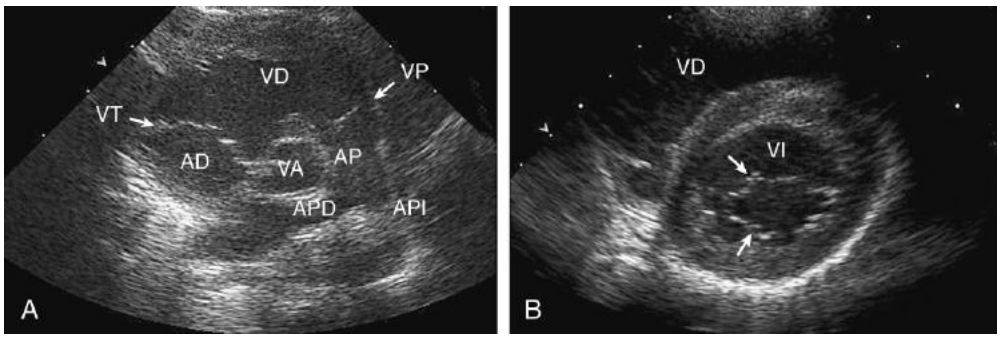

Figura 423-17 **Ventana ecocardiográfica de eje corto paraesternal normal. A,** Con el transductor angulado hacia la parte superior derecha, se observa la válvula aórtica (VA), rodeada por las porciones del infundíbulo de entrada y de salida del ventrículo derecho (VD). AD, aurícula derecha; AP, arteria pulmonar; APD, arteria pulmonar derecha; API, arteria pulmonar izquierda; VP, válvula pulmonar; VT, válvula tricúspide. **B,** Con el transductor angulado hacia la parte inferior izquierda, se observa la cámara ventricular izquierda junto con la proyección del corte transversal de la válvula mitral *(flechas)*. VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

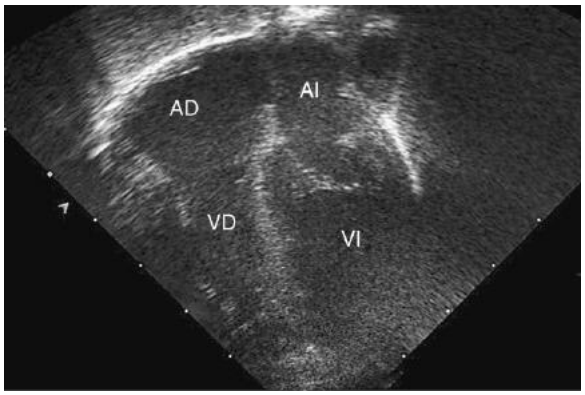

Figura 423-18 **Ventana ecocardiográfica normal de cuatro cámaras apical que muestra las cuatro cámaras cardíacas y ambas válvulas auriculoventriculares abiertas en diástole.** AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

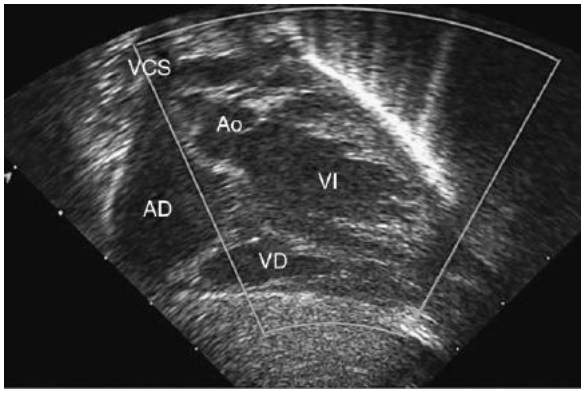

Figura 423-19 **Ventana ecocardiográfica subcostal normal que muestra el infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo.** Las estructuras del lado derecho del corazón no se muestran completamente en este plano. AD, aurícula derecha; Ao, aorta ascendente; VCS, vena cava superior; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

ECOCARDIOGRAFÍA FETAL

La ecocardiografía fetal se puede utilizar para evaluar estructuras cardíacas o trastornos del ritmo cardíaco (fig. 423-24). Los perinatólogos suelen detectar anomalías macroscópicas de las estructuras cardíacas en los estudios ecográficos obstétricos de rutina o pueden remitir al paciente cuando descubren un anasarca fetal inexplicado o ante la presencia de antecedentes familiares de cardiopatías congénitas, o por una afección de la madre asociada a patología cardíaca, como la diabetes gestacional.

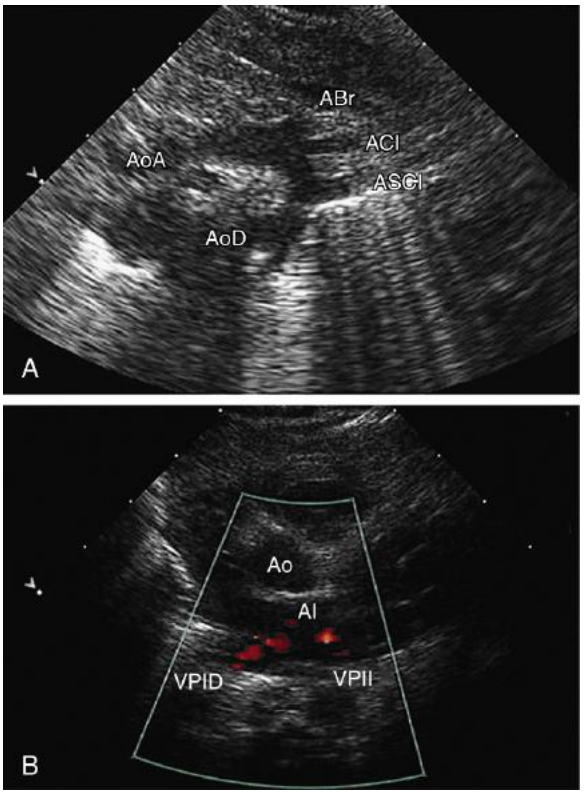

Figura 423-20 **A,** Ventana ecocardiográfica supraesternal normal que muestra el cayado aórtico y sus ramas principales. ABr, arteria braquiocefálica; ACI, arteria carótida izquierda; AoA, aorta ascendente; AoD, aorta descendente; ASCI, arteria subclavia izquierda. **B,** Ventana paraesternal alta normal que muestra la imagen Doppler color del retorno venoso pulmonar normal a la aurícula izquierda (AI) de las venas pulmonares inferiores derecha (VPID) e izquierda (VPII).

La ecocardiografía fetal es capaz de diagnosticar muchas cardiopatías congénitas importantes desde la semana 17-19 de gestación; la precisión que se puede alcanzar en estas fases tan tempranas de la gestación es limitada y las familias deberían comprender que estos estudios no pueden descartar totalmente la posibilidad de una cardiopatía congénita. La realización de ecocardiogramas fetales seriados ha permitido demostrar también la importancia de los trastornos del flujo en la etiopatogenia de las cardiopatías congénitas; dichos estudios pueden demostrar la progresión intrauterina de una lesión moderada, como una estenosis aórtica, hacia una cardiopatía más grave, como un síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo. La ecocardiografía en modo M permite diagnosticar trastornos del ritmo en el feto y puede establecer la eficacia de los tratamientos antiarrítmicos administrados a la madre. Se recomienda realizar

booksmedicos.org

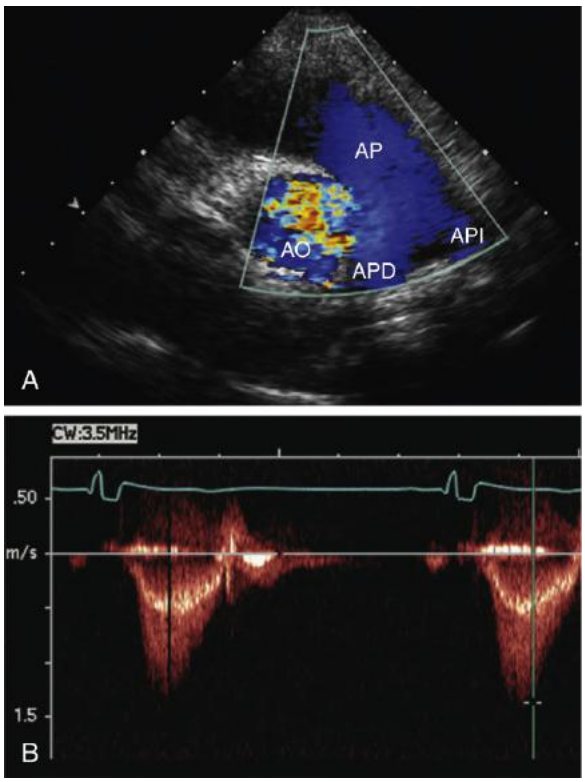

Figura 423-21 Evaluación del flujo arterial pulmonar mediante Doppler color y pulsado. **A,** Evaluación mediante Doppler color del eje corto paraesternal que muestra un flujo normal a través de la válvula pulmonar hacia las arterias pulmonares principal y sus ramas. El color del flujo Doppler es azul, lo cual indica que el flujo se aleja del transductor (que se sitúa en la parte superior de la figura, en el vértice de la ventana ecográfica triangular). Obsérvese que el color asignado a la señal de Doppler no indica la saturación de oxígeno de la sangre. AO, aorta; AP, tronco pulmonar; APD, arteria pulmonar derecha; API, arteria pulmonar izquierda. **B,** Patrón de flujo de Doppler pulsado a través de la válvula pulmonar que muestra una velocidad de flujo baja (<1,5 m/s), que indica la ausencia de un gradiente de presión a través de la válvula. La silueta de la señal del flujo se encuentra bajo la línea, lo cual indica que el flujo se aleja del transductor.

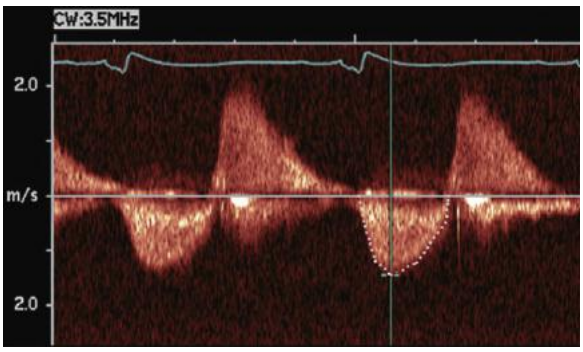

Figura 423-22 Evaluación mediante Doppler de un paciente que había sido sometido previamente a la reparación de una tetralogía de Fallot y que tenía estenosis pulmonar leve e insuficiencia pulmonar moderada. El trazado muestra el flujo de vaivén a través de la válvula pulmonar con la señal bajo la línea indicando el flujo anterógrado en la sístole (v. trazado de ECG para referencia) y la señal por encima de la línea representando la insuficiencia durante la diástole.

un ecocardiograma fetal de detección precoz a todas las pacientes con un hijo anterior o un familiar de primer grado con cardiopatía congénita, a los pacientes con riesgo más alto de tener un hijo con cardiopatía (pacientes con diabetes insulinodependiente o mujeres expuestas a fármacos teratógenos durante las primeras fases del embarazo) y a cualquier feto con alteraciones cromosómicas sospechadas o confirmadas.

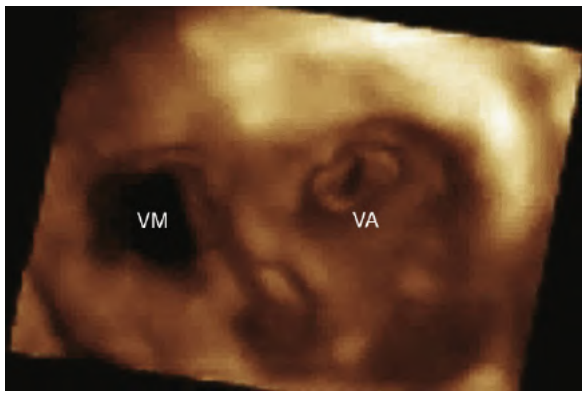

Figura 423-23 Ecocardiograma tridimensional que muestra un plano de eje corto del ventrículo izquierdo. VA, válvula aórtica; VM, válvula mitral. *(Cortesía del Dr. Norman Silverman, Universidad de Stanford, CA.)*

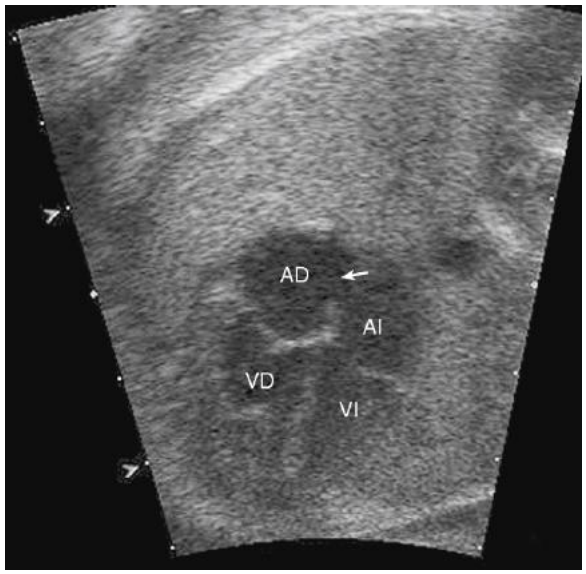

Figura 423-24 Plano ecocardiográfico normal de cuatro cámaras en un feto de 20 semanas de gestación. Puede observarse el foramen oval *(flecha)* entre la aurícula derecha y la izquierda. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

La detección precoz proporciona la oportunidad para aconsejar y educar a los padres acerca de la gravedad de la lesión cardíaca y de las opciones paliativas y terapéuticas potenciales. A continuación, los niños se remiten al servicio perinatal de alto riesgo para el cribado ecográfico de anomalías asociadas de otros órganos y para la realización del cariotipo mediante amniocentesis. En los fetos con lesiones dependientes del conducto puede planificarse el parto en un centro asistencial terciario, evitando la necesidad de transportar a los lactantes inestables. En caso de fetos con cardiopatías congénitas complejas con alto riesgo de complicaciones en el periodo neonatal inmediato (p. ej., síndrome del corazón izquierdo hipoplásico con tabique interauricular intacto), puede programarse el parto con un quirófano y un cirujano ya preparados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

423.5 Prueba de esfuerzo

Daniel Bernstein

El sistema cardiorrespiratorio normal se adapta a las demandas de esfuerzo crecientes multiplicando el consumo de oxígeno y el gasto cardíaco. Debido a la gran capacidad de reserva para el esfuerzo, pueden existir anomalías importantes de la función del aparato cardiovascular sin que aparezcan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alagarsamy S, Chhabra M, Gudavalli M, et al: Comparison of clinical criteria with echocardiographic findings in diagnosing PDA in preterm infants, *J Perinat Med* 33:161-164, 2005.

Baker GH, Shirali G, Ringewald JM, et al: Usefulness of live three-dimensional transesophageal echocardiography in a congenital heart disease center, *Am J Cardiol* 103:1025-1028, 2009.

Benavidez OJ, Gauvreau K, Jenkins KJ, et al: Diagnostic errors in pediatric echocardiography: development of taxonomy and identification of risk factors, *Circulation* 117:2995-3001, 2008.

DeGroff CG: Doppler echocardiography, *Pediatr Cardiol* 23:307-333, 2002.

Friedberg MK, Silverman NH, Dubin AM, et al: Mechanical dyssynchrony in children with systolic dysfunction secondary to cardiomyopathy: a Doppler tissue and vector velocity imaging study, *J Am Soc Echocardiogr* 20:756-763, 2007.

Friedberg MK, Silverman NH, Moon-Grady AJ, et al: Prenatal detection of congenital heart disease, *J Pediatr* 15:26-31, 2009.

Frommelt PC: Update on pediatric echocardiography, *Curr Opin Pediatr* 17:579-585, 2005.

Hijazi ZM, Shivkumar K, Sahn DJ: Intracardiac echocardiography during interventional and electrophysiological cardiac catheterization, *Circulation* 119:587-596, 2009.

Kluckow M, Seri I, Evans N: Echocardiography and the neonatologist, *Pediatr Cardiol* 29:1043-1047, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

síntomas en reposo o con las actividades habituales. Las anomalías significativas de la función cardíaca pueden pasar desapercibidas cuando se estudia a los pacientes en reposo o, si son detectadas, es posible que no se identifiquen las implicaciones sobre la calidad de vida del paciente. El permiso que se da a los niños con enfermedades cardiovasculares para que participen en distintas formas de actividad física se basa muchas veces en criterios totalmente subjetivos. Cada vez se concede más importancia al ejercicio aeróbico, incluso en niños con lesiones cardíacas congénitas complejas, de modo que las pruebas de esfuerzo pueden aportar una evaluación cuantitativa de la capacidad del niño para participar con seguridad en deportes de competición y de ocio. Las pruebas de esfuerzo desempeñan un papel importante en la valoración de los síntomas y en la cuantificación de la gravedad de las anomalías cardíacas.

En los niños mayores, las pruebas de esfuerzo suelen realizarse sobre una cinta rodante que se puede graduar con intervalos programados de inclinación y velocidad. En los niños más pequeños, las pruebas de esfuerzo se realizan en una bicicleta ergométrica. Muchos laboratorios disponen hoy día de dispositivos para medir la función cardíaca y pulmonar de forma incruenta durante el ejercicio. Esto permite medir el consumo de oxígeno máximo y en reposo en el momento en el que se alcanza el umbral anaeróbico, y ambos indicadores proporcionan información importante sobre el estado de forma cardiovascular.

La capacidad de trabajo aumenta a medida que crece el niño, junto con el aumento del tamaño corporal y de la masa de músculo esquelético. Todos los índices de la función cardiopulmonar no aumentan de forma uniforme. Una de las principales respuestas al ejercicio es el incremento del gasto cardíaco, que se consigue sobre todo mediante el aumento de la frecuencia cardíaca, aunque el volumen sistólico, el retorno venoso sistémico y la presión de pulso también se incrementan. Las resistencias vasculares sistémicas se reducen en gran parte a medida que los vasos de la musculatura que participa en el ejercicio se dilatan en respuesta a las demandas metabólicas crecientes. Cuando el niño se va haciendo mayor y aumenta su tamaño corporal, la respuesta de la frecuencia cardíaca al ejercicio sigue siendo importante, pero el gasto cardíaco aumenta a causa del crecimiento de la capacidad de volumen cardíaco y, por tanto, del volumen sistólico. Las respuestas al ejercicio dinámico no dependen sólo de la edad. Para una superficie corporal determinada, los niños tienen un volumen sistólico mayor que las niñas de la misma talla. Este incremento también depende de la postura. El ejercicio dinámico en bipedestación facilita el aumento del volumen sistólico mediante la acción de bombeo de los músculos que participan en el ejercicio, que supera el efecto estático de la gravedad e incrementa el retorno venoso sistémico.

La prueba de esfuerzo dinámica define no sólo la resistencia y la capacidad de esfuerzo, sino también el efecto que tiene dicho ejercicio sobre el flujo sanguíneo miocárdico y sobre el ritmo cardíaco. Un descenso significativo del segmento ST refleja la presencia de anomalías de perfusión miocárdica, como por ejemplo la isquemia subendocárdica que aparece con frecuencia durante el ejercicio en niños con ventrículo izquierdo hipertrófico. El **ECG de esfuerzo** se considera anormal si la depresión del segmento ST es >2 mm y se mantiene al menos 0,06 s tras el punto J (inicio del segmento ST), junto con un segmento ST de pendiente horizontal, ascendente o descendente. La provocación de arritmias durante la prueba de esfuerzo es un método importante para valorar a pacientes seleccionados con trastornos del ritmo conocidos o sospechados. El efecto del tratamiento farmacológico también se puede estudiar de este modo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

423.6 RM, ARM, TC y estudios con radioisótopos

Daniel Bernstein

La **resonancia magnética (RM)** y la **angiorresonancia magnética (ARM)** son extremadamente útiles en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cardiopatías congénitas. Estas técnicas generan imágenes tomográficas del corazón en cualquier proyección (fig. 423-25), con una resolución de contraste excelente de la grasa, el miocardio y los

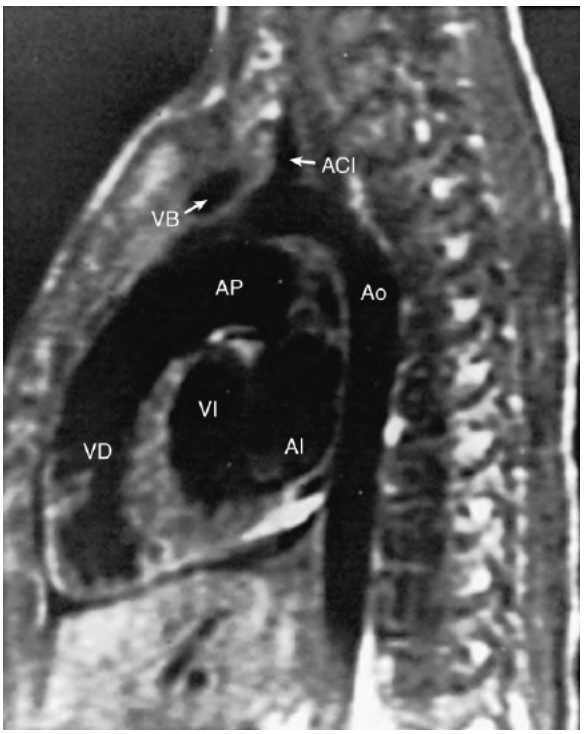

Figura 423-25 Plano sagital normal de RM. ACI, arteria coronaria izquierda; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; AP, arteria pulmonar; VB, vena braquiocefálica; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. *(De Bisset GS III: Cardiac and great vessel anatomy. En El-Khoury GY, Bergman RA, Montgomery WJ, editores:* Sectional Anatomy *by MRI/CT, Nueva York, 1990, Churchill Livingstone.)*

pulmones, así como de la sangre circulando desde las paredes vasculares. La RM resulta de especial utilidad en el estudio de las zonas que se visualizan peor con la ecocardiografía, como la anatomía de las ramas más distales de las arterias pulmonares y las anomalías del retorno venoso pulmonar y sistémico.

La ARM permite la adquisición de imágenes en varios planos tomográficos. Dentro de cada plano, las imágenes se obtienen en diferentes fases del ciclo cardíaco. De este modo, cuando se muestran en un formato dinámico de «cine», se pueden observar y analizar los cambios del grosor parietal, del volumen de las cavidades y de la función valvular. Se pueden calcular la velocidad y el volumen del flujo sanguíneo. La ARM es una técnica excelente para realizar el seguimiento de los pacientes tras la reparación de cardiopatías congénitas complejas, como la tetralogía de Fallot. En estos pacientes, la ARM puede utilizarse para valorar el volumen y la masa ventricular derecha, así como para cuantificar el grado de insuficiencia de la válvula pulmonar o tricuspídea. Otras técnicas de RM, como el refuerzo tardío del miocardio, pueden aplicarse para cuantificar áreas de cicatriz miocárdica en pacientes con miocardiopatía o en pacientes después de la reparación de una cardiopatía congénita, como la tetralogía de Fallot. La **espectroscopia con resonancia magnética,** predominantemente un instrumento de investigación en la actualidad, permite demostrar las concentraciones relativas de metabolitos de alto contenido energético (trifosfato de adenosina, difosfato de adenosina, fosfato inorgánico y fosfocreatina) en zonas activas del miocardio.

El **procesamiento computarizado de las imágenes de ARM** permite la visualización incruenta del sistema cardiovascular desde el interior del corazón o los vasos mediante una técnica conocida como «modo vuelo». Estas imágenes permiten al cardiólogo visualizar el interior de varias estructuras cardiovasculares (fig. 423-26). Estas técnicas de imagen son especialmente útiles para visualizar estenosis arteriales periféricas complejas, particularmente tras intentos de angioplastia con globo.

En los niños, la **TC** se utiliza para obtener de forma rápida imágenes cardíacas sincronizadas con la respiración con resoluciones por debajo de los 0,5 mm. La reconstrucción tridimensional de las imágenes obtenidas con la TC (fig. 423-27) es especialmente útil para estudiar las ramas

booksmedicos.org

Bibliografía

Braden DS, Strong WF: Cardiovascular responses to exercise in childhood, *Am J Dis Child* 144:1255-1260, 1990.

Cava JR, Danduran MJ, Fedderly RT, et al: Exercise recommendations and risk factors for sudden cardiac death, *Pediatr Clin North Am* 51:1401-1420, 2004.

Friedberg MK, Silverman NH, Moon-Grady AJ, et al: Prenatal detection of congenital heart disease, *J Pediatr* 15:26-31, 2009.

James FW, Blomqvist CG, Freed MD, et al: Standards for exercise testing in the pediatric age group: American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Ad hoc committee on exercise testing, *Circulation* 66:1377A-1397A, 1982.

Stephens P Jr, Paridon SM: Exercise testing in pediatrics, *Pediatr Clin North Am* 51:1569-1587, 2004.

Washington RL, van Gundy JC, Cohen C, et al: Normal aerobic and anaerobic exercise data for North American school-age children, *J Pediatr* 112:223-233, 1988.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

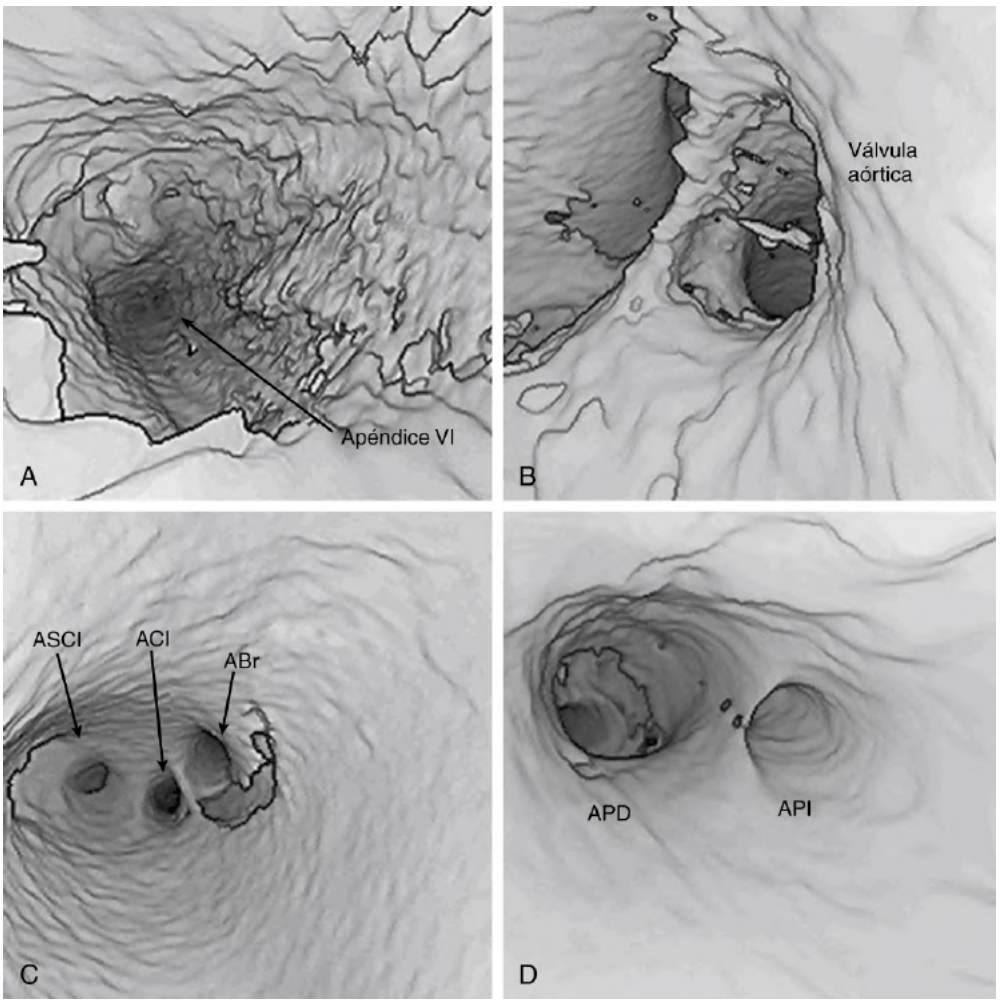

Figura 423-26 Imagen en modo vuelo en un paciente con una ventana aortopulmonar. Esta serie de imágenes fijas muestra la progresión desde el ventrículo izquierdo (VI) **(A),** a través de la válvula aórtica **(B),** hacia la aorta ascendente **(C)** y posteriormente a través del defecto hacia las ramas de las arterias pulmonares **(D).** ABr, arteria braquiocefálica; ACI, arteria carótida izquierda; APD, arteria pulmonar derecha; API, arteria pulmonar izquierda; ASCI, arteria subclavia izquierda.

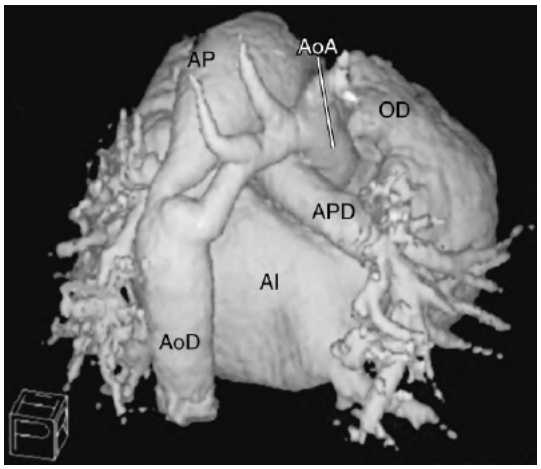

Figura 423-27 Reconstrucción tridimensional de imágenes obtenidas con TC con haz de electrones en un neonato con una coartación grave de la aorta. El conducto arterial persistente puede verse a la izquierda en su trayecto desde la arteria pulmonar hacia la aorta descendente. El segmento tortuoso y estrecho de la coartación se encuentra justo a la derecha del conducto. La aorta transversa es también hipoplásica. AI, aurícula izquierda; AoA, aorta ascendente; AoD, aorta descendente; AP, arteria pulmonar; APD, arteria pulmonar derecha; OD, orejuela derecha. *(Imagen cortesía del Dr. Paul Pitlick, Stanford University, Stanford, CA.)*

de las arterias pulmonares, alteraciones del retorno venoso sistémico y pulmonar, y anomalías de los grandes vasos, como la coartación de aorta.

La **angiografía con radioisótopos** puede ser útil para detectar y cuantificar cortocircuitos, y para analizar la distribución del flujo sanguíneo a cada pulmón. Esta técnica sirve sobre todo para cuantificar el volumen de flujo sanguíneo que se distribuye entre los dos pulmones en pacientes con anomalías del árbol vascular pulmonar o tras una operación de derivación (Blalock-Taussig o Glenn), o para cuantificar el éxito de una angioplastia con globo o la colocación de endoprótesis vasculares. Los estudios de distribución de sangre sincronizados pueden utilizarse para calcular datos hemodinámicos, cuantificar regurgitaciones valvulares y detectar trastornos regionales de la motilidad parietal. Los estudios de imagen con talio permiten evaluar la perfusión del músculo cardíaco. Estos métodos pueden utilizarse en niños muy graves encamados y de forma seriada, con una incomodidad mínima y una exposición a la radiación baja.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

423.7 Cateterismo cardíaco diagnóstico e intervencionista

Daniel Bernstein

El laboratorio de cateterismo se ha convertido en el lugar donde se realizan técnicas intervencionistas de alta tecnología que permiten la reparación no quirúrgica o paliativa de cardiopatías que anterior-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chan FP: MR and CT imaging of the pediatric patient with structural heart disease, *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 20:393-399, 2008.

Feinstein JA, Gatzoulis MA: Use of magnetic resonance imaging and computed tomography, *Cardiol Young* 19(Suppl 1):16-22, 2009.

Mertens L, Ganame J, Eyskens B: What is new in pediatric cardiac imaging? *Eur J Pediatr* 167:1-8, 2008.

Prakash A, Powell AJ, Krishnamurthy R, et al: Magnetic resonance imaging evaluation of myocardial perfusion and viability in congenital and acquired pediatric heart disease, *Am J Cardiol* 93:657-661, 2004.

Wald RM, Haber I, Wald R, et al: Effects of regional dysfunction and late gadolinium enhancement on global right ventricular function and exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot, *Circulation* 119:1370-1377, 2009.

Wolfson BJ: Radiologic interpretation of congenital heart disease, *Clin Perinatol* 28:71-89, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mente requerían cirugía cardíaca. Algunos centros han desarrollado laboratorios de cateterismo híbridos en los que se combina la imagen radioscópica habitual con una sala quirúrgica, permitiendo de este modo enfoques combinados para tratar lesiones cardíacas congénitas complejas.

CATETERISMO CARDÍACO DIAGNÓSTICO

El cateterismo diagnóstico se continúa realizando: 1) para contribuir al diagnóstico inicial de algunas cardiopatías congénitas complejas (p. ej., tetralogía de Fallot, atresia pulmonar y arterias colaterales aortopulmonares principales, atresia pulmonar con tabique ventricular y senos coronarios íntegros, síndrome de cavidades cardíacas izquierdas hipoplásicas con estenosis mitral); 2) en casos en los que otros estudios de imagen dan resultados contradictorios; 3) en pacientes en los que es importante la valoración hemodinámica (para determinar el tamaño de un cortocircuito de izquierda a derecha en casos limítrofes o para determinar la presencia o ausencia de enfermedad vascular pulmonar en un paciente con cortocircuito de izquierda a derecha); 4) entre las etapas de reparación de cardiopatías congénitas complejas (síndromes de hipoplasia de las cavidades cardíacas izquierdas); 5) para realizar una biopsia miocárdica en el diagnóstico de miocardiopatías o en el cribado de rechazo tras trasplante cardíaco, y 6) para el estudio electrofisiológico en la evaluación de arritmias cardíacas (v. cap. 435).

El cateterismo cardíaco debe realizarse con el paciente en una situación lo más cercana posible a la basal. Se utiliza de forma sistemática una sedación superficial; sin embargo, en caso de que sea necesario profundizar la sedación hasta una anestesia general, es preciso elegir con cuidado el anestésico para evitar una depresión de la función cardiovascular con la consiguiente distorsión de los valores del gasto cardíaco, las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, y las proporciones de los cortocircuitos.

El cateterismo cardíaco en los lactantes con cardiopatías congénitas en estado crítico debe realizarse en centros en los que esté disponible un equipo de cirugía cardiovascular pediátrica por si fuera necesaria una intervención quirúrgica inmediata tras el cateterismo. La tasa de complicaciones de los cateterismos y angiografías es máxima en los lactantes muy enfermos; deben ser estudiados en un ambiente térmicamente neutro y se tratarán con rapidez si aparece hipotermia, hipoglucemia, acidosis o si existe una pérdida de sangre excesiva.

El cateterismo puede limitarse a las estructuras del lado derecho del corazón, las estructuras del lado izquierdo o a ambas. El catéter se introduce en el corazón bajo control radioscópico a través de un punto de entrada percutáneo en una vena femoral o yugular. En los lactantes y en gran parte de los niños mayores se puede acceder al lado izquierdo del corazón si se pasa el catéter a través de un agujero oval permeable hasta la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo. Si el agujero se encuentra cerrado, se puede cateterizar también el lado izquierdo del corazón por vía retrógrada a través de un punto de entrada percutáneo en la arteria femoral o, si fuera necesario, a través de una punción septal transauricular. El catéter puede manipularse a través de defectos intracardíacos anormales (CIV, CIA). Se obtienen muestras de sangre para medir la saturación de oxígeno y calcular los volúmenes de los cortocircuitos, las presiones se miden para calcular los gradientes y las áreas valvulares, y se inyecta contraste radiopaco para delinear las estructuras cardíacas y vasculares. Puede utilizarse un catéter con un extremo termosensible para medir el gasto cardíaco mediante termodilución. Los catéteres especializados pueden utilizarse para medir índices más sofisticados de la función cardíaca: aquéllos con dispositivos transductores de presión pueden emplearse para medir la primera derivada de la presión del VI (dP/dt); los catéteres de conductancia pueden usarse para generar curvas de presión y volumen, de las cuales pueden obtenerse índices de contractilidad (elastancia telesistólica) y lusitropía (relajación). Se pueden calcular todos los parámetros hemodinámicos, como el gasto cardíaco, los cortocircuitos intracardíacos de izquierda a derecha o de derecha a izquierda, y las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas. La dinámica circulatoria normal se muestra en la figura 423-28.

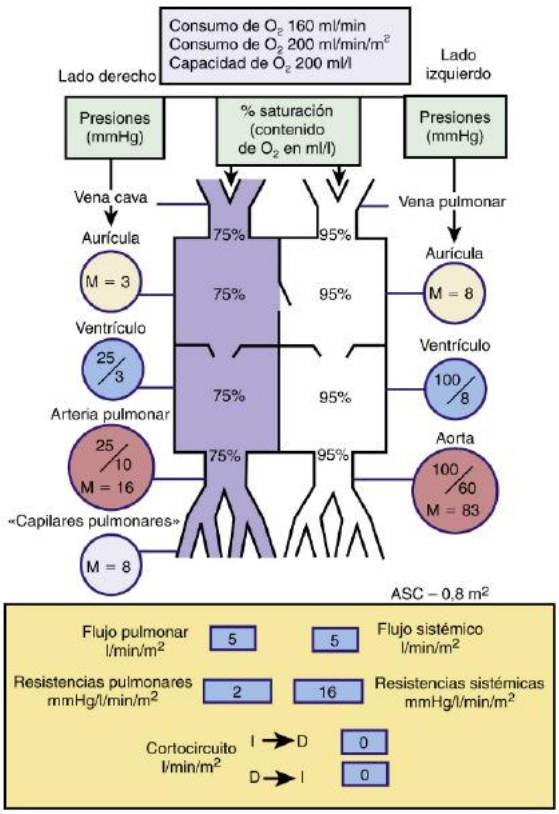

Figura 423-28 Diagrama de la dinámica circulatoria normal con lecturas de presión, contenido de oxígeno y porcentaje de saturación. ASC, área de superficie corporal. *(Modificada de Nadas AS, Fyler DC: Pediatric cardiology, 3.ª ed., Filadelfia, 1972, WB Saunders.)*

MEDICIÓN DEL GASTO CARDÍACO MEDIANTE TERMODILUCIÓN

El método de termodilución para medir el gasto cardíaco se realiza con un catéter arterial pulmonar dirigido por flujo (Swan-Ganz) con un sensor de temperatura en su punta. Se induce un cambio conocido del contenido calórico de la sangre en un punto de la circulación (habitualmente, la aurícula derecha o la vena cava inferior) mediante la inyección de suero salino a temperatura ambiente, y el cambio resultante de la temperatura se detecta en otro punto más distal (habitualmente la arteria pulmonar). Este método se utiliza en el laboratorio de hemodinámica en pacientes sin cortocircuitos. La monitorización del gasto cardíaco obtenido mediante termodilución puede ser útil en el tratamiento de lactantes y niños muy enfermos en unidades de cuidados intensivos tras la cirugía cardíaca o cuando existe shock. En ese caso se utiliza un catéter de tres luces que permite tanto la medición del gasto cardíaco como la de la presión de la arteria pulmonar y la presión de enclavamiento capilar pulmonar.

ANGIOCARDIOGRAFÍA

La angiocardiografía selectiva permite visualizar los principales vasos sanguíneos y todas las cavidades cardíacas. La técnica consiste en inyectar medios de contraste en determinadas cámaras cardíacas o en los grandes vasos, y permite identificar anomalías estructurales sin que se produzcan interferencias debidas a las sombras superpuestas de las cavidades normales. Para seguir el paso del catéter a través de las diversas cavidades cardíacas se utiliza la radioscopia. Cuando el catéter se ha colocado en la cavidad que se quiere estudiar, se inyecta una pequeña cantidad de contraste con un inyector eléctrico y se obtienen cineangiogramas a una velocidad de 15 a 60 imágenes/s. Los laboratorios de cateterismo modernos utilizan tecnología digital que permite disminuir notablemente la exposición radioactiva. La cineangiocardiografía biplanar permite una evaluación detallada de las cavidades cardíacas específicas y de los vasos sanguíneos en dos planos, de forma simultánea

booksmedicos.org

a la inyección de un único bolo de contraste. Esta técnica es la habitual en los laboratorios de hemodinámica pediátricos, ya que permite reducir al mínimo el volumen de contraste utilizado, lo que resulta más seguro para el paciente. Para mostrar mejor las características anatómicas específicas de cada lesión se utilizan diversos ángulos de proyección (p. ej., oblicua anterior izquierda, angulación craneal).

La inyección rápida de contraste a presión en la circulación no está exenta de riesgos, por lo que cada inyección debe ser cuidadosamente planeada. Los medios de contraste son soluciones hipertónicas, de las que algunas contienen yoduros orgánicos que pueden causar complicaciones, como náuseas, sensación de quemazón generalizada, síntomas relacionados con el sistema nervioso central, insuficiencia renal y reacciones alérgicas. Se pueden evitar las inyecciones intramiocárdicas si se coloca con cuidado el catéter antes de la inyección. La hipertonicidad del medio de contraste puede dar lugar a una depresión miocárdica transitoria y a un descenso de la presión arterial, que se siguen rápidamente de taquicardia, un aumento del gasto cardíaco y un desplazamiento de líquido intersticial hacia la circulación. Este desplazamiento puede aumentar de forma transitoria los síntomas de insuficiencia cardíaca en los pacientes muy enfermos.

CATETERISMO CARDÍACO INTERVENCIONISTA

El tratamiento mediante cateterismo es el estándar asistencial en la mayoría de los casos de estenosis valvular pulmonar o aórtica aislada (fig. 427-4), así como en la recoartación de la aorta. Se pasa un catéter especial con un globo en forma de salchicha en su extremo distal a través de la válvula obstruida. El llenado rápido del globo con una mezcla de contraste y solución salina produce la rotura del tejido de la válvula estenótica, habitualmente en la zona de los rafes fusionados inadecuadamente. Las estenosis valvulares pulmonares se pueden tratar con éxito mediante angioplastia con globo: en la mayoría de los pacientes ha reemplazado a la reparación quirúrgica como procedimiento de elección inicial. Los resultados clínicos de este procedimiento son similares a los obtenidos con cirugía cardíaca abierta, pero sin la necesidad de realizar una esternotomía ni períodos largos de hospitalización. Se han obtenido excelentes resultados con la valvuloplastia con globo en la estenosis aórtica aunque, al igual que con la cirugía, la estenosis aórtica recidiva frecuentemente a medida que el niño crece, por lo que puede ser necesario repetir varias veces el procedimiento. Una de las complicaciones, tanto de la cirugía como de la valvuloplastia, es la aparición de insuficiencia valvular. Esta complicación tiene implicaciones más graves cuando aparece en el lado aórtico en vez de en el pulmonar de la circulación, ya que la regurgitación se tolera peor con presiones arteriales sistémicas. La angioplastia con globo es el procedimiento de elección en los pacientes con reestenosis de coartaciones de aorta poco después de la cirugía. Es motivo de controversia si la angioplastia es el mejor procedimiento en los casos de coartación de aorta original (no operada previamente), ya que existen casos descritos de formación tardía de aneurismas, y la mayoría de los centros remite los casos de coartación primaria en lactantes y niños pequeños para una reparación quirúrgica. Sin embargo, en niños mayores con una coartación no diagnosticada previamente, y en especial en aquéllos con disminución de la función del VI, puede considerarse la angioplastia primaria con una posible colocación de endoprótesis. Otras aplicaciones de la técnica de angioplastia con globo son la corrección de la estenosis mitral, la dilatación de conductos creados quirúrgicamente (parches auriculares de Mustard o Senning), la liberación de estrechamientos de ramas de las arterias pulmonares, la dilatación de obstrucciones venosas sistémicas o pulmonares y la ya clásica septostomía auricular con globo (procedimiento de Rashkind) para la transposición de grandes vasos (v. cap. 431.2).

Las técnicas de cateterismo intervencionista se están adaptando para ser utilizadas en el **feto** con alteraciones como la estenosis aórtica en un intento por evitar su progresión a lesiones más complejas, como el síndrome de hipoplasia de las cavidades cardíacas izquierdas. En estas técnicas, tras la administración de la anestesia adecuada, se introduce una aguja a través de la pared abdominal materna, la pared uterina y la pared torácica fetal, y directamente al ventrículo izquierdo fetal (v. fig. 431-13). Se introduce un catéter de angioplastia coronaria con

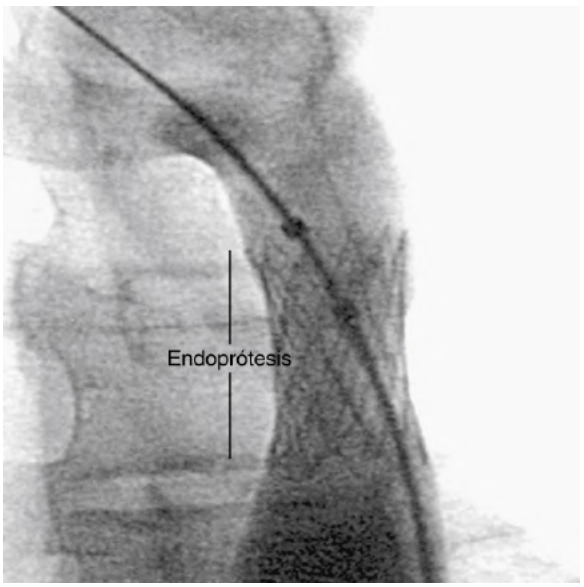

Figura 423-29 Endoprótesis intravascular colocada en la aorta descendente para el tratamiento de una coartación de aorta recurrente.

globo a través de la aguja y de la válvula aórtica estenótica, la cual se dilata a continuación. Con la restauración del flujo sanguíneo normal del VI, es de esperar que se restablezca el potencial normal de crecimiento del VI. Los resultados a medio plazo de esta técnica en un limitado número de pacientes muestras resultados contradictorios, con un crecimiento ventricular bueno que conduce a una circulación de dos ventrículos en cerca del 25% de los casos.

En pacientes con estenosis de las ramas de las arterias pulmonares, los resultados previamente dispares de la angioplastia con globo sólo han mejorado con el uso de **endoprótesis intravasculares** (fig. 423-29) colocadas con ayuda de un catéter con globo y expandidas en el interior de la luz vascular. Una vez colocadas, pueden ser dilatadas de forma progresiva a medida que el paciente crece, aunque su aplicación a los lactantes y los niños más pequeños está limitada por la magnitud hasta la que pueden expandirse posteriormente. La investigación en marcha de endoprótesis biodegradables puede solventar este problema en el futuro. Las endoprótesis también se están utilizando en los adolescentes y adultos jóvenes con coartación aórtica.

El cierre de los conductos arteriales persistentes (CAP) de pequeño tamaño se realiza de forma habitual con espirales colocadas mediante catéter (v. fig. 426-11), mientras que los CAP más grandes pueden cerrarse mediante una gran variedad de dispositivos tipo sándwich. El cierre de las conexiones vasculares anómalas (fístulas coronarias, colaterales venovenosas en cardiopatías con cianosis) también puede lograrse mediante espirales. La comunicación interauricular (CIA) tipo ostium secundum se cierra actualmente de forma habitual con uno de los diferentes dispositivos oclusivos de doble disco disponibles (v. fig. 426-3). Se están probando versiones de estos dispositivos en diferentes ensayos clínicos para el cierre de CIV musculares difícilmente accesibles mediante cirugía, e incluso para la CIV perimembranosa, más frecuente. Los dispositivos de transferencia mediante catéteres también pueden utilizarse como complemento a las reparaciones quirúrgicas complejas (dilatación o colocación de endoprótesis en la estenosis de la arteria o la vena pulmonar, o el cierre de la CIV muscular de difícil acceso). Los pacientes de alto riesgo que se someten a la operación de Fontan (v. cap. 430.4) tienen con frecuencia una perforación pequeña entre los lados derecho e izquierdo de la circulación para que funcione como «válvula de escape» de las altas presiones del lado derecho en el período posquirúrgico precoz. Los pacientes con este tipo de «Fontan fenestrado» son los candidatos ideales para el cierre posterior de estas aberturas mediante dispositivos transferidos a través de catéteres.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Feinstein JA, Kim N, Reddy VM, et al: Percutaneous pulmonary valve placement in a 10-month-old patient using a hand crafted stent-mounted porcine valve, *Catheter Cardiovasc Interv* 67:644-649, 2006.

Kutty S, Zahn EM: Interventional therapy for neonates with critical congenital heart disease, *Catheter Cardiovasc Interv* 72:663-674, 2008.

Lapierre C, Hugues N, Dahdah N, et al: Long-term follow-up of large atrial septal occluder (Amplatzer device) with cardiac MRI in a pediatric population, *AJR Am J Roentgenol* 199:1136-1141, 2012.

Masura J, Gavora P, Podnar T: Long-term outcome of transcatheter secundum-type atrial septal defect closure using Amplatzer septal occluders, *J Am Coll Cardiol* 45:505-507, 2005.

McElhinney DB, Hellenbrand WE, Zahn EM, et al: Short- and medium-term outcomes after transcatheter pulmonary valve placement in the expanded US Melody Valve trial, *Circulation* 122:507-516, 2010.

McElhinney DB, Tworetzky W, Lock JE: Current status of fetal cardiac intervention, *Circulation* 121(10):1256-1263, 2010.

Michelfelder E, Polzin W, Hirsch R: Hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: Utilization of a hybrid catheterization facility for cesarean section delivery and prompt neonatal intervention, *Catheter Cardiovasc Interv* 72:983-987, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Sección 3

Cardiopatías congénitas

Capítulo 424

Epidemiología y bases genéticas de las cardiopatías congénitas

Daniel Bernstein

PREVALENCIA

Las cardiopatías congénitas aparecen en el 0,8% de los nacidos vivos. La incidencia es mayor en los mortinatos (3-4%), abortos espontáneos (10-25%) y en los lactantes prematuros (alrededor del 2%, excluyendo el conducto arterioso persistente [CAP]). Esta incidencia global no incluye el prolapso de la válvula mitral, el CAP en lactantes pretérmino y las válvulas aórticas bicúspides (presentes en el 1-2% de los adultos). La gravedad de las cardiopatías congénitas varía mucho en los lactantes: aproximadamente 2-3 de cada 1.000 recién nacidos presentan una cardiopatía sintomática en el primer año de vida. El diagnóstico se establece en la primera semana de vida en el 40-50% de los pacientes con cardiopatía congénita y en el primer mes de vida en el 50-60% de los pacientes. Con los avances en cirugía correctora y paliativa, el número de niños con cardiopatía congénita que sobreviven hasta la edad adulta se ha incrementado de forma espectacular. A pesar de estos avances, las cardiopatías congénitas siguen siendo la principal causa de muerte en niños con malformaciones congénitas. En la tabla 424-1 se resume la frecuencia relativa de las cardiopatías congénitas más habituales.

El feto tolera bien la mayoría de las cardiopatías congénitas debido a la naturaleza paralela de la circulación fetal. Incluso las cardiopatías congénitas más graves (síndrome del corazón izquierdo hipoplásico) suelen estar bien compensadas por la circulación fetal. En este ejemplo, el ventrículo derecho bombearía todo el gasto cardíaco fetal a través del conducto arterioso, tanto hacia la aorta descendente como hacia la ascendente (a esta última de forma retrógrada), de modo que el flujo sanguíneo fetal hacia los órganos se vería mínimamente alterado. Dado que la placenta es la responsable del intercambio gaseoso y la circulación fetal normal es una mezcla entre sangre bien oxigenada y escasamente oxigenada, el aporte de oxígeno hacia los órganos fetales no se ve afectado de forma notoria. El impacto hemodinámico completo de una alteración anatómica sólo se hace evidente después del nacimiento, cuando se cierran las vías fetales (conducto arterioso y foramen oval). Una excepción notable es el caso de las lesiones regurgitantes graves, sobre todo de la válvula tricúspide. En estas cardiopatías (anomalía de Ebstein u obstrucción grave del infundíbulo de salida del ventrículo derecho [v. cap. 430.7]), la circulación fetal paralela no puede compensar la sobrecarga de volumen impuesta al lado derecho del corazón. Puede existir insuficiencia cardíaca intrauterina, a menudo asociada a derrame pleural y pericárdico, y a ascitis generalizada (anasarca fetal no inmunitario).

Aunque las transiciones más significativas en la circulación se producen en el período perinatal inmediato, la circulación sigue experimentando cambios tras el nacimiento y estos cambios más tardíos pueden tener también un impacto hemodinámico sobre las cardiopatías y su incidencia aparente. A medida que disminuyen las resistencias vasculares pulmonares en las primeras semanas de vida, aumentan los cortocircuitos de izquierda a derecha a través de los defectos intracardíacos y sus síntomas se hacen más evidentes. Así, en pacientes con una comunicación interventricular (CIV), la insuficiencia cardíaca suele manifestarse en primer lugar entre el primer y tercer mes de vida (v. cap. 426.6). La gravedad de algunas cardiopatías también puede variar de manera espectacular con el crecimiento; algunas CIV pueden hacerse más pequeñas e incluso llegar a desaparecer cuando el niño se hace mayor. Por el contrario, las estenosis de la válvula pulmonar o aórtica, que pueden ser leves en el período neonatal, pueden empeorar si el crecimiento del orificio valvular no se acompasa con el crecimiento del paciente (v. cap. 427.5). El médico debe estar siempre alerta ante la posibilidad de malformaciones congénitas asociadas que pueden empeorar el pronóstico (v. tabla 422-2 en el cap. 422).

Tabla 424-1 Frecuencia relativa de las cardiopatías congénitas más importantes*

LESIÓN	% DE TODAS LAS LESIONES
Comunicación interventricular	35-30
Comunicación interauricular (ostium secundum)	6-8
Conducto arterioso persistente	6-8
Coartación de aorta	5-7
Tetralogía de Fallot	5-7
Estenosis valvular pulmonar	5-7
Estenosis valvular aórtica	4-7
D-Transposición de grandes vasos	3-5
Ventrículo izquierdo hipoplásico	1-3
Ventrículo derecho hipoplásico	1-3
Tronco arterioso	1-2
Retorno venoso pulmonar total anómalo	1-2
Atresia tricuspídea	1-2
Ventrículo único	1-2
Ventrículo derecho con doble salida	1-2
Otros	5-10

*Excluyendo el conducto arterioso persistente en los neonatos pretérmino, la válvula aórtica bicúspide, la estenosis pulmonar periférica fisiológica y el prolapso de la válvula mitral.

ETIOLOGÍA

Todavía se desconoce la causa de la mayoría de las cardiopatías congénitas. Se cree que muchos de los casos tienen un origen multifactorial y se deben a la combinación de predisposición genética y estímulos externos aún no determinados. Un pequeño porcentaje de las cardiopatías congénitas está relacionado con anomalías cromosómicas conocidas, en especial la trisomía de los cromosomas 21, 13 y 18, y el síndrome de Turner: se encuentran cardiopatías en el 90% de los pacientes con trisomía 18, en el 50% de los pacientes con trisomía 21 y en el 40% de los pacientes con síndrome de Turner. Otros factores genéticos pueden desempeñar un papel en las cardiopatías congénitas; por ejemplo, determinados tipos de CIV (supracristales) son más frecuentes en niños asiáticos. El riesgo de aparición de cardiopatías congénitas aumenta si está afectado algún familiar de primer grado (padres o hermanos).

Una lista creciente de cardiopatías congénitas se ha asociado a anomalías cromosómicas concretas y muchas de ellas se han relacionado incluso a defectos génicos específicos. Los análisis de hibridación in situ con fluorescencia les permiten a los médicos un cribado rápido en los casos sospechosos una vez que se ha identificado una anomalía cromosómica concreta, aunque todavía son infrecuentes las pruebas analíticas clínicas para un defecto génico en particular. Además, los estudios de hibridación genómica con micromatrices han identificado variaciones del número de copias (microdeleciones o microduplicaciones) previamente desconocidas en muchos pacientes con cardiopatía congénita en los que se sospechaba un síndrome malformativo congénito.

Una causa genética bien caracterizada de cardiopatías congénitas es la deleción de una región amplia (1,5-3 Mb) del cromosoma 22q11.2, conocida como **región crítica de DiGeorge.** Se han identificado al menos 30 genes en la región que sufre la deleción; *Tbx1,* un factor de transcripción que participa en el desarrollo inicial del infundíbulo de salida, es un gen que ha sido implicado como posible causa del síndrome de DiGeorge. La prevalencia estimada de deleciones del 22q11.2 es de 1/4.000 nacidos vivos. Las lesiones cardíacas relacionadas con las deleciones del 22q11.2 se suelen asociar con el síndrome de DiGeorge o con el **síndrome de Shprintzen (velocardiofacial).** Se utiliza el acrónimo *CATCH 22* para resumir los componentes principales de estos síndromes (defectos cardíacos, anomalías faciales, aplasia del timo, paladar hendido e hipocalcemia). Las alteraciones cardíacas específicas son defectos

booksmedicos.org

conotruncales (tetralogía de Fallot, tronco arterioso, ventrículo derecho con infundíbulo de salida doble, CIV subarterial) y defectos de los arcos branquiales (coartación de aorta, interrupción del cayado aórtico, cayado aórtico derecho). A veces se observan también anomalías de las vías respiratorias como traqueomalacia y broncomalacia. Aunque el riesgo de recurrencia es extremadamente bajo si no existe una deleción 22q11.2 en los progenitores, alcanza el 50% si un progenitor es portador de la deleción. Más del 90% de los pacientes con las características clínicas del síndrome de DiGeorge tiene una deleción en 22q11.2. También se ha identificado un segundo locus genético en el brazo corto del cromosoma 10 (10p13p14), cuya deleción comparte algunas, pero no todas las características fenotípicas con la deleción de 22q11.2; los pacientes con del(10p) tienen una mayor incidencia de hipoacusia neurosensorial.

Otros trastornos estructurales cardíacos que se han asociado a anomalías cromosómicas específicas son las **comunicaciones interauriculares tipo ostium secundum familiares** con **bloqueo cardíaco** (factor de transcripción Nkx2.5 en el cromosoma 5q35), la comunicación interauricular familiar sin bloqueo cardíaco (factor de transcripción GATA4), el síndrome de Alagille (Jagged1 en el cromosoma 20p12) y el síndrome de Williams (elastina en el cromosoma 7q11). Resulta de interés que se haya comprobado que los pacientes con CIV y CAV tienen múltiples mutaciones en Nkx2.5 en células aisladas de los tejidos cardíacos afectados, pero no en los tejidos cardíacos normales o en los linfocitos circulantes, lo cual indica un papel potencial de las mutaciones somáticas como causa de mosaicismo en la patogenia de las cardiopatías congénitas. Las tablas 424-2 y 424-3 recopilan las causas genéticas conocidas de cardiopatías congénitas.

Los mayores progresos en la identificación del origen genético de las enfermedades cardiovasculares se han realizado en las miocardiopatías genéticas, en concreto en el caso de la **miocardiopatía hipertrófica.** Se han implicado mutaciones en diversos genes, la mayoría de los

Tabla 424-2 Genética de las cardiopatías congénitas

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	GEN(ES) IMPLICADO(S)*	CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS FRECUENTES
Síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial	22q11.2, 11p13p14	*TBX1*	TF, IAA, TA, CIV
CIA familiar con bloqueo cardíaco	5q35	*NKX2.5*	CIA, bloqueo cardíaco
CIA familiar sin bloqueo cardíaco	8p22-23	*GATA4*	CIA
Síndrome de Alagille (hipoplasia del conducto biliar, lesiones de las cavidades cardíacas derechas)	20p12, 1p12	*Jagged1, NOTCH2*	Hipoplasia pulmonar periférica, estenosis pulmonar, TF
Síndrome de Holt-Oram (defectos de extremidades, CIA)	12q24	*TBX5*	CIA, CIV, CAP
Trisomía 21 (defectos del tabique AV)	21q22	No conocido	CAV
Defecto aislado y familiar del tabique AV (sin trisomía 21)	1p31-p21, 3p25	*CRELD1*	CAV
RVPAC familiar	4p13-q12	No conocido	RVPAC
Síndrome de Noonan (EP, CIA, miocardiopatía hipertrófica)	12q24, 12p1.21, 2p212, 3p25.2, 7q34, 15q22.31, 11p15.5, 1p13.2, 10q25.2, 11q23.3, 17q11.2	*PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1, BRAF, MEK1, HRAS, NRAS, SHOC2, CBL, NF1*	EP, CIA, CIV, CAP, miocardiopatía
Síndrome de Ellis-van Creveld (polidactilia, CIA)	4p16	*EVC, EVC2*	CIA, aurícula común
Síndrome de Char (malformaciones craneofaciales, defectos de extremidades, CAP)	6p12-21.1	*TFAP2B*	CAP
Síndrome de Williams-Beuren (EA supravalvular, EP de las ramas, hipercalcemia)	7q11.23	*ELN (elastina)*	EA supravalvular, EP periférica
Síndrome de Marfan (debilidad del tejido conectivo, dilatación de la raíz aórtica)	15q21	Fibrilina	Aneurisma de aorta, enfermedad valvular mitral
Anomalías de lateralidad familiares (*situs inversus*, cardiopatía congénita compleja)	Xq24-2q7, 1q42, 9p13-21	*ZIC3, DNAI1*	*Situs inversus*, cardiopatías complejas
Turner	X	No conocido	Coartación de aorta. EA
Trisomía 13 (síndrome de Patau)	13	No conocido	CIA, CIV, CAP, anomalías valvulares
Trisomía 18 (síndrome de Edwards)	18	No conocido	CIA, CIV, CAP, anomalías valvulares
Maullido de gato	5p15.2	*CTNND2*	CIA, CIV, CAP, TF
Ojo de gato	22q11	No conocido	DVPAC, TF
Jacobsen	11q23	*JAM-3*	SHCI
Costello	11p15.5	*HRAS*	EP, miocardiopatía hipertrófica, arritmias
CHARGE	8p12, 7q21.11	*CHD7, SEMA3E*	CIA, CIV, TF
Síndrome de Kabuki	12q13.12	*MLL2*	CIA, CIV, TF coartación, TGV
Síndrome de Carney	2p16	*PRKAR1A*	Mixomas auriculares y ventriculares

AV, auriculoventricular; CAV, comunicación auriculoventricular; CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular; EA, estenosis aórtica; EP, estenosis pulmonar; IAA, interrupción del arco aórtico; PCA, persistencia del conducto arterioso; RVPAC, retorno venoso pulmonar anómalo completo; SHCI, síndrome de hipoplasia del las cavidades izquierdas; TA, tronco arterioso; TF, tetralogía de Fallot; TGA, transposición de grandes vasos.

*En muchos casos se ha asociado estrechamente la mutación de un único gen a una enfermedad cardiovascular concreta, por ejemplo, mediante el hallazgo de una alta incidencia de mutaciones o deleciones de ese gen en un grupo grande de pacientes. Estos hallazgos a menudo son confirmados por estudios en ratones en los que la deleción o alteración del gen induce un fenotipo cardíaco similar a la enfermedad humana. En otros, la mutación de un gen puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero con una penetrancia baja, lo que sugiere que intervienen genes modificadores o factores ambientales. Por último, en algunos casos, las mutaciones de genes sólo se han identificado en un pequeño número de genealogías y la confirmación precisa el estudio de un mayor número de pacientes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 424-3 Genética de las cardiopatías congénitas aisladas (no sindrómicas)

GEN IMPLICADO*	PROTEÍNA CODIFICADA	CARDIOPATÍAS
GENES QUE CODIFICAN FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN		
ANKRD1	Repeticiones del dominio de anquirina	DVPAC
CITED2	Proteína de fijación del elemento de respuesta a cAMP	CIA, CIV
FOG2/ZFPM2	Cofactor friend of GATA	TF
GATA6	Factor de transcripción GATA6	CIA, CIV,TF, EP, CAV, CAP
HAND2	Factor de transcripción hélice-bucle hélice	TF
IRX4	Homeobox iroquois 4	CIV
MED13L	Subunidad 13-like del complejo mediador	TGV
NKX2-5/NKX2.5	Factor de transcripción que contiene un homeobox	CIA, CIV, TF, SHCI, CoA, TGV, IAA
TBX20	Factor de transcripción T-Box 20	CIA, CIV, estenosis mitral
ZIC3	Factor de transcripción del dedo de zinc	TGV, EP, DVPAC, SHCI, CIA, CIV
GENES QUE CODIFICAN RECEPTORES Y MOLÉCULAS DE SEÑAL		
ACVR1/ALK2	Receptor BMP	CAV
ACVR2B	Receptor de la activina	EP, VDDS, TGV
ALDH1A2	Retinaldehído deshidrogenasa	TF
CFC1/CRYPTIC	Proteína críptica	TF, TGV, CAV, CIA, CIV, IAA, VDDS
CRELD1	Proteínas relacionadas con el factor de crecimiento epidérmico	CIA, CAV
FOXH1	Transductor de señal de la activina *forkhead*	TF, TGV
GDF1	Factor de diferenciación del crecimiento 1	TF, TGV, VDDS, heterotaxia
GJA1	Conexina 43	CIA, SHCI, RVPAC
LEFTY2	Factor de determinación izquierda-derecha	TGV, CAV, IAA, CoA
NODAL	Homólogo nodal (superfamilia TGF-β)	TGV, AP, TF, VDDS, RVPAC, CAV
NOTCH1	NOTCH1 (ligando de JAG1)	Válvula aórtica bicúspide, EA, CoA, SHCI
PDGFRA	Receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas α	RVPAC
SMAD6	Proteína relacionada con MAD	Válvula aórtica bicúspide, CoA, EA
TAB2	Cinasa activada por TGF-β	Defectos del tracto de salida
TDGF1	Factor de crecimiento derivado del teratocarcinoma 1	TF, CIV
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular	CoA, defectos del tracto de salida
GENES QUE CODIFICAN PROTEÍNAS ESTRUCTURALES		
ACTC	Actina cardíaca α	CIA
MYH11	Cadena pesada de la miosina 11	CAP, aneurisma de aorta
MYH6	Cadena pesada de la miosina α	CIA, TA, EA, TGV
MYH7	Cadena pesada de la miosina β	Anomalía de Ebstein, CIA

AP, arteria pulmonar; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico; CAV, comunicación auriculoventricular; CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular; CoA, coartación de la aorta; EA, estenosis aórtica; EP, estenosis pulmonar; IAA, interrupción del arco aórtico; PCA, persistencia del conducto arterioso; RVPAC, retorno venoso pulmonar anómalo completo; SHCI, síndrome de hipoplasia de las cavidades izquierdas; TA, tronco arterioso; TF, tetralogía de Fallot; TGA, transposición de los grandes vasos; TGF, factor de crecimiento transformante; VDDS, ventrículo derecho de doble salida.

*En muchos casos, se ha asociado estrechamente la mutación de un único gen a una enfermedad cardiovascular concreta, por ejemplo, mediante el hallazgo de una alta incidencia de mutaciones o deleciones de ese gen en un grupo grande de pacientes. Estos hallazgos a menudo son confirmados por estudios en ratones en los que la deleción o alteración del gen induce un fenotipo cardíaco similar a la enfermedad humana. En otros, la mutación de un gen puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero con una penetrancia baja, lo que sugiere que intervienen genes modificadores o factores ambientales. Por último, en algunos casos, las mutaciones de genes sólo se han identificado en un pequeño número de genealogías y la confirmación precisa el estudio de un mayor número de pacientes.

Parcialmente adaptado de Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE: Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. Circ Res *2013;112:707-720.*

cuales codifican componentes proteicos del sarcómero cardíaco, ya sean elementos de las fibras gruesas o finas, o subunidades reguladoras asociadas, aunque cada vez se reconocen más mutaciones en genes mitocondriales, que tienen un papel más importante en los pacientes que cursan con miocardiopatía hipertrófica desde lactantes que en los niños mayores y adultos. Las mutaciones del gen de la cadena pesada de la β-miosina cardíaca (cromosoma 14q1) y el gen de la proteína C ligadora de la miosina (cromosoma 11q11) son las más frecuentes (v. tabla 424-4), junto con mutaciones menos frecuentes, como la de los genes de la troponina T e I, la α-tropomiosina, las cadenas ligeras reguladoras y esenciales de la miosina, la titina y la cadena pesada de la α-miosina. Se han identificado más de 200 mutaciones en estos genes y algunos pacientes pueden ser portadores de mutaciones en más de un gen. Actualmente existen pruebas analíticas de rutina para la mayoría de estas mutaciones.

También se ha progresado en la identificación de la base genética de la **miocardiopatía dilatada,** la cual es familiar en el 20-50% de los casos. La forma de herencia más frecuentemente encontrada es la autosómica dominante y de forma similar a la miocardiopatía hipertrófica, se han identificado múltiples genes (v. tabla 424-2). La herencia ligada al cromosoma X es responsable del 5-10% de los casos de miocardiopatía dilatada familiar. Las mutaciones en el gen de la distrofina (cromosoma Xp21) son las más frecuentes en este grupo. Las mutaciones en el gen que codifica la *tafazina* se asocian al síndrome de Barth y algunos casos de ventrículo izquierdo no compactado. La herencia autosómica recesiva se asocia a una mutación en la troponina I cardíaca. Las miopatías mitocondriales pueden estar causadas por mutaciones de las enzimas de la cadena de transporte de electrones codificadas por ADN nuclear (en el cual la herencia seguirá patrones genéticos mendelianos) o de enzimas de la oxidación de ácidos grasos codificadas por ADN mitocondrial (que sólo se hereda de la madre). La tabla 424-4 recoge las causas genéticas más frecuentes de miocardiopatía.

Las bases genéticas de las **arritmias hereditarias,** sobre todo de los **síndromes de Q-T largo,** se han asociado a mutaciones de los genes que codifican las subunidades de los canales de potasio y de sodio cardíacos (v. tabla 424-2). Otras arritmias hereditarias son la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, la fibrilación auricular familiar, el bloqueo cardíaco completo familiar y el síndrome de Brugada. La tabla 424-5 recoge las causas genéticas más frecuentes de arritmias.

Entre el 2% y el 4% de las cardiopatías congénitas se asocian a situaciones ambientales o maternas adversas conocidas y a influencias teratógenas, como la diabetes mellitus materna, la fenilcetonuria, el lupus eritematoso sistémico,

booksmedicos.org

Tabla 424-4 Genética de las miocardiopatías

Miocardiopatía hipertrófica	14q1	Cadena pesada de la β-miosina
	15q2	α-Tropomiosina
	1q31	Troponina T
	19p13.2-19q13.2	Troponina I
	11p13-q13	Proteína C ligadora de miosina
	12q23	Cadena ligera reguladora de la miosina lenta cardíaca
	13p21	Cadena ligera esencial de la miosina lenta ventricular
	2q31	Titina
	3p25	Caveolina-3
	ADN mitocondrial	ARNt-glicina
	ADN mitocondrial	ARNt-isoleucina
Miocardiopatía hipertrófica con síndrome de Wolff-Parkinson-White	7q36.1	Proteína-cinasa activada por AMP
Otras enfermedades genéticas que causan hipertrofia cardíaca		
Enfermedad amiloide familiar	18q12.1	Transtiretina (TTR)
Síndrome de Noonan	12q24.1, 2p22.1, 3p25,12p12.1	Proteína tirosina fosfatasa 11 (PTPN11), homólogo son of sevenless 1 (SOS1), protooncogén RAF1, GTPasa KRAS
Enfermedad de Fabry	Xq22	α-Galactosidasa A (GLA)
Enfermedad de Danon	Xq24	Proteína de la membrana lisosomal asociada 2 (LAMP2)
Hemocromatosis hereditaria	6p21.3	Proteína de la hemocromatosis hereditaria (HFE)
Enfermedad de Pompe	17q25	Ácido α-glucosidasa (GAA)
Miocardiopatía dilatada		
Ligada al cromosoma X	Xp21	Distrofina
	Xp28	Tafazina
Autosómica recesiva	19p13.2-19q13.2	Troponina I

Autosómica dominante: se han identificado genes que codifican múltiples proteínas, incluidas la actina cardíaca, la desmina, el δ-sarcoglucano, la cadena pesada de la β-miosina, la troponina cardíaca C y T, la α-tropomiosina, la titina, la metavinculina, la proteína C ligadora de miosina, la proteína LIM muscular, la α-actinina-2, el fosfolambano, el dominio 3 ligador de Cypher/LIM, la cadena pesada de la α-miosina, el SUR2A (subunidad reguladora del canal de K_{ATP}) y la laminina A/C.
Ventrículo izquierdo no compactado aislado: se han descrito patrones de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo, ligado al cromosoma X y mitocondrial. Entre los genes implicados están: α-distrobrevina, Cypher/ZASP, laminina A/C, tafazina y proteína 3 ligadora del dominio LIM (LDB3).

Parcialmente adaptada de Dunn KE, Caleshu C, Cirino AL y cols. A clinical approach to inherited hypertrophy: the use of family history in diagnosis, risk assessment, and management. Circ Cardiovasc Genet *2013;6:118-131.*

Tabla 424-5 Genética de las arritmias

Bloqueo cardíaco completo	19q13	No conocido
Síndrome de Q-T largo		
LQT1 (autosómico dominante)	11p15.5	*KVLQT1* (canal K^+)
LQT2 (autosómico dominante)	7q35	*HERG* (canal K^+)
LQT3 (autosómico dominante)	3p21	*SCN5A* (canal Na^+)
LQT4 (autosómico dominante)	4q25-27	No conocido
LQT5 (autosómico dominante)	21q22-q22	*KCNE1* (canal K^+)
LQT6	21q22.1	*KCNE2* (canal K^+)
Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (autosómico recesivo, sordera congénita)	11p15.5	*KVLQT1* (canal K^+)
LQT8-13	No conocido	Mutaciones privadas (infrecuentes)
Displasia arritmogénica del VD: actualmente hay 11 genes asociados a la displasia arritmogénica del VD (DAVD1 a 11) habitualmente con una herencia autosómica dominante, pero con una penetrancia variable. Estos genes son: *TGF-β₃* (factor transformador del crecimiento β), *RyR2* (receptor de rianodina), *LAMR1* (receptor 1 de laminina), *PTPLA* (proteína de fosfatasa de tirosina), *DSP* (desmoplaquina), *PKP2* (placofilina 2), *DSG2* (desmogleína) y *DSC2* (desmocolina).		
Fibrilación auricular familiar (autosómica dominante)	10q22-q24, 6q14-16	No conocido
	11p15.5	*KVLQT1* (canal K^+)
	11p15.5	*KCNQ1* (canal K^+)
	21q22	*KCNE2* (canal K^+)
	17q23.1-q24.2	*KCNJ2* (canal K^+)
	7q35-q36	*KCNH2* (canal K^+)
Síndrome de Brugada (BRD, elevación del segmento ST, muerte súbita inesperada)	3p21-p24	*SCN5A* (canal Na^+)
	3p22-p24	*GPD-1L* (glicerol-3-fosfato deshidrogenasa)
Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica	–	*RYR2* (autosómica dominante)
	–	*CASQ2* (autosómica recesiva)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el síndrome de la rubéola congénita y la ingestión de algunos fármacos por la madre (litio, etanol, warfarina, talidomida, antimetabolitos, derivados de la vitamina A, antiepilépticos) (v. tabla 422-2 en el cap. 422). Se pueden identificar malformaciones no cardíacas asociadas que forman parte de síndromes conocidos hasta en el 25% de los pacientes con cardiopatías congénitas.

Se han identificado diferencias relacionadas con el sexo en lesiones cardíacas concretas. La transposición de grandes vasos y las lesiones obstructivas del lado izquierdo son algo más frecuentes en los niños (≈65%), mientras que la CIA, la CIV, el CAP y la estenosis pulmonar son más frecuentes en las niñas. No se han descrito diferencias raciales en la incidencia global de las cardiopatías congénitas; en el caso de cardiopatías concretas, como la transposición de grandes vasos, se aprecia una incidencia más elevada en los lactantes de raza blanca.

CONSEJO GENÉTICO

Es necesario dar consejo genético a los padres que tienen un niño con una cardiopatía congénita acerca de la probabilidad de nuevas malformaciones cardíacas en los próximos hijos (v. cap. 77). Con la excepción de los síndromes cuya causa se sabe que es la mutación de un único gen, la mayoría de las cardiopatías congénitas presenta un patrón de herencia multifactorial, con una baja probabilidad de recurrencia. Sin embargo, dado que se identifican cada día más etiologías genéticas, estos riesgos requerirán una actualización constante. La incidencia de cardiopatías congénitas en la población normal es ≈0,8%, y esta incidencia aumenta hasta el 2-6% en una segunda gestación tras el nacimiento de un niño con una cardiopatía congénita o si uno de los padres está afectado. Este riesgo de recurrencia depende en gran parte del tipo de cardiopatía del primer hijo. Cuando dos familiares de primer grado tienen cardiopatías congénitas, el riesgo para un siguiente hijo puede ascender hasta el 20-30%. Cuando un segundo hijo padece también una cardiopatía congénita, tiende a ser del mismo tipo que la del familiar de primer grado (lesiones conotruncales, lesiones obstructivas del lado izquierdo o del lado derecho, defectos de los tabiques auriculoventriculares). La gravedad puede variar, al igual que la presencia de otros defectos asociados. El cribado ecográfico cuidadoso de los familiares de primer grado descubrirá con frecuencia formas leves de cardiopatías congénitas que permanecían clínicamente silentes. Por ejemplo, la incidencia de válvula aórtica bicúspide es más del doble (5% frente al 2% en la población general) en los familiares de niños con lesiones obstructivas del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo (estenosis aórtica, coartación aórtica o síndrome del corazón izquierdo hipoplásico). Dada la rapidez de los adelantos en el campo de la genética cardiovascular, lo mejor es remitir a la familia a un consejero genetista reconocido que le proporcione información actualizada sobre el riesgo de recurrencia.

La ecocardiografía fetal mejora la tasa de detección de cardiopatías congénitas en los pacientes de alto riesgo (v. cap. 423). Su resolución y fiabilidad son excelentes, pero no perfectas; se debe informar a las familias de que un ecocardiograma fetal normal no garantiza la ausencia de una cardiopatía congénita. Las cardiopatías congénitas pueden evolucionar a lo largo de la gestación; una estenosis aórtica moderada con un ventrículo izquierdo de tamaño normal a las 18 semanas de gestación puede progresar hacia una atresia aórtica con un ventrículo izquierdo hipoplásico a las 34 semanas debido al reducido flujo de sangre a través de la aurícula, el ventrículo y la aorta en la segunda mitad de la gestación. Esta progresión ha promovido la realización de ensayos clínicos iniciales sobre tratamientos intervencionistas, como la valvuloplastia aórtica fetal con globo, para la prevención del síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (v. cap. 423.7).

El factor principal que determina si una **mujer con una cardiopatía congénita,** operada o no, será capaz de llevar un feto a término es la situación cardiovascular de la madre. En presencia de una cardiopatía congénita leve o tras la reparación quirúrgica con éxito de una cardiopatía congénita más grave, es probable que se pueda desarrollar una gestación normal. Sin embargo, en una mujer a la que se le ha realizado una intervención quirúrgica paliativa de su cardiopatía congénita, o con una función cardíaca deteriorada, la sobrecarga hemodinámica impuesta por la gestación puede aumentar el riesgo, tanto para la madre como para el feto. La incidencia de aborto espontáneo en presencia de cardiopatías congénitas graves es alta, sobre todo cuando la madre se encuentra cianótica. El riesgo materno en estas situaciones es también alto y estos embarazos deben ser seguidos por un perinatólogo con experiencia junto con un cardiólogo experto en cardiopatías congénitas en adultos (v. cap. 434.1). Es importante informar de estos riesgos, así como de los diversos métodos de control de la natalidad a las mujeres jóvenes con cardiopatías congénitas reparadas o sometidas a tratamientos quirúrgicos paliativos. También puede estar indicada la profilaxis antibiótica de la endocarditis en el momento del parto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **425**

Evaluación y cribado del lactante o el niño con una cardiopatía congénita

Daniel Bernstein

La evaluación inicial de la sospecha de una cardiopatía congénita consiste en una estrategia sistemática con tres ejes principales. En primer lugar, las cardiopatías congénitas pueden dividirse en dos grupos principales basados en la presencia o ausencia de cianosis, que puede determinarse por medio de la exploración física con la ayuda de un pulsioxímetro. En segundo lugar, estos dos grupos generalmente se pueden subdividir en función de si la radiografía de tórax muestra signos de un flujo pulmonar aumentado, disminuido o normal. Por último, el electrocardiograma puede utilizarse para determinar si existe hipertrofia ventricular izquierda, derecha o biventricular. Las características de los ruidos cardíacos y la presencia y características de cualquier soplo permiten acotar aún más el diagnóstico diferencial. La ecocardiografía, la TC o la RM, o el cateterismo confirman el diagnóstico definitivo.

Múltiples estudios demuestran el beneficio del cribado rutinario mediante pulsioximetría para todos los recién nacidos para detectar una cardiopatía congénita cianótica crítica insospechada; entre estas lesiones se incluyen el síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo, la atresia pulmonar, la tetralogía de Fallot, el retorno venoso pulmonar anómalo total, la transposición de los grandes vasos, la atresia tricúspide, el tronco arterioso, así como la coartación de la aorta neonatal y la hipoplasia/atresia del arco aórtico. Muchas de estas lesiones son dependientes del ductus y, si se cierra el conducto arterioso, se producirá una grave descompensación cardíaca. Este cribado ha sido respaldado por la American Academy of Pediatrics, la American Heart Association, el American College of Cardiology y el March of Dimes, y recomendado, aunque no considerado obligatorio, por agencias federales como Health and Human Services. La prueba se lleva a cabo entre las 24 y las 48 horas de vida y antes del alta en los recién nacidos asintomáticos. Una saturación <90% en la pulsioximetría de la mano derecha o en cualquiera de los pies requiere un ecocardiograma urgente. Una saturación medida con pulsioxímetro <95% en cualquier localización o una diferencia de saturación >3% entre la mano derecha y cualquiera de los pies se considera un resultado positivo y se debe repetir en una hora; si es de nuevo positivo, debe repetirse en otra hora. Si sigue siendo positivo, está indicado realizar un ecocardiograma. Además, en niños con un examen inicial positivo está indicada una reevaluación cuidadosa de los pulsos y la presión arterial en las extremidades superiores e inferiores, así como una exploración cardíaca.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS NO CIANÓTICAS

Las cardiopatías congénitas no cianóticas se pueden clasificar de acuerdo a la sobrecarga fisiológica que imponen al corazón. Aunque muchas cardiopatías congénitas inducen más de una alteración fisiológica, es útil centrarse en la sobrecarga anormal primaria con vistas a la clasificación. Las cardiopatías más frecuentes son aquellas que producen una sobrecarga de volumen y dentro de ellas las más frecuentes son los cortocircuitos de izquierda a derecha. Las regurgitaciones de las válvulas auriculoventriculares (AV) y algunas miocardiopatías son otras causas de sobrecarga de volumen. El segundo tipo más frecuente de lesiones son las que producen sobrecarga de presión, que suelen estar producidas por la obstrucción del infundíbulo de salida de los ventrículos (p. ej., estenosis de

booksmedicos.org

Bibliografía

Breckpot J, Thienpont B, Peeters H, et al: Array comparative genomic hybridization as a diagnostic tool for syndromic heart defects, *J Pediatr* 156:810-817, 2010.

Bruneau BG: The developmental genetics of congenital heart disease, *Nature* 451:943-948, 2008.

Chang C-P, Bruneau BG: Epigenetics and cardiovascular development, *Annu Rev Physiol* 74:41-68, 2012.

Dunn KE, Caleshu C, Cirino AL, et al: A clinical approach to inherited hypertrophy: the use of family history in diagnosis, risk assessment, and management, *Circ Cardiovasc Genet* 6:118-131, 2013.

Epstein JA: Cardiac development and implication for heart disease, *N Engl J Med* 363:1638-1646, 2010.

Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, et al: Genetics of congenital heart disease: the glass half empty, *Circ Res* 112:707-720, 2013.

Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, et al: Heart Failure Society of America. Genetic evaluation of cardiomyopathy-a Heart Failure Society of America practice guideline, *J Card Fail* 15:83-97, 2009.

Manickaraj AK, Mital S: Personalized medicine in pediatric cardiology: do little changes make a big difference?, *Curr Opin Pediatr* 24:584-590, 2012.

Miller A, Riehle-Colarusso T, Alverson CJ, et al: Congenital heart defects and major structural noncardiac anomalies, Atlanta, Georgia, 1968 to 2005, *J Pediatr* 159:70-78, 2011.

Oster ME, Riehle-Colarusso T, Alverson CJ, et al: Associations between maternal fever and influenza and congenital heart defects, *J Pediatr* 158:990-995, 2011.

Srivastava D: Genetic regulation of cardiogenesis and congenital heart disease, *Annu Rev Pathol* 1:199-213, 2006.

Srivastava D: Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis, *Cell* 126:1037-1048, 2006.

Syrmou A, Tzetis M, Fryssira H, et al: Array comparative genomic hybridization as a clinical diagnostic tool in syndromic and nonsyndromic congenital heart disease, *Pediatr Res* 73:772-776, 2013.

van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al: Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis, *J Am Coll Cardiol* 58:2241-2247, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

las válvulas aórtica o pulmonar) o estrechamiento de uno de los grandes vasos (coartación de aorta). La radiografía de tórax y el electrocardiograma son herramientas útiles que permiten diferenciar entre estos principales tipos de cardiopatías generadoras de sobrecarga de volumen o de presión.

Lesiones que producen sobrecarga de volumen

Las cardiopatías más frecuentes de este grupo son las que dan lugar a un cortocircuito de izquierda a derecha (v. cap. 426): comunicación interauricular, comunicación interventricular (CIV), defectos del tabique AV (conducto AV) y conducto arterioso persistente (CAP). El denominador común fisiopatológico de este grupo es la comunicación entre los lados sistémico y pulmonar de la circulación, lo que provoca la derivación de sangre completamente oxigenada de vuelta a los pulmones. Este cortocircuito puede cuantificarse mediante la relación entre el flujo pulmonar y el sistémico o Qp:Qs. Así, un cortocircuito 3:1 implica que el flujo sanguíneo pulmonar es el triple de lo normal.

La dirección y magnitud del cortocircuito a través de dicha comunicación dependen del tamaño del defecto y de la presión pulmonar y sistémica relativa, y de las resistencias vasculares y de la distensibilidad de las dos cámaras comunicadas por el defecto. Estos factores son dinámicos y pueden variar de forma notoria con la edad: los defectos intracardíacos pueden decrecer con el tiempo; las resistencias vasculares pulmonares, que son altas en el período neonatal inmediato, disminuyen hasta los valores normales del adulto en las primeras semanas de vida y la exposición crónica de la circulación pulmonar a las altas presiones y al flujo sanguíneo da lugar a un incremento gradual de las resistencias vasculares pulmonares (fisiología de Eisenmenger, v. cap. 433.2). Así, una cardiopatía como una CIV grande puede asociarse a un cortocircuito pequeño con pocos síntomas en las primeras semanas de vida. Cuando las resistencias vasculares pulmonares disminuyen durante las siguientes semanas de vida, aumenta el volumen del cortocircuito de izquierda a derecha y los síntomas comienzan a aparecer.

El incremento de volumen de sangre en los pulmones disminuye la distensibilidad pulmonar y aumenta el trabajo respiratorio. Se produce una fuga de líquido al intersticio y los alveolos, lo que ocasiona edema pulmonar. El lactante desarrolla los síntomas a los que nos referimos como **insuficiencia cardíaca,** que consisten en taquipnea, taquicardia, sudoración, retracción torácica, aleteo nasal y sibilancias. En los niños con un gran cortocircuito de izquierda a derecha, el término *insuficiencia cardíaca* es, no obstante, una denominación errónea; el gasto del ventrículo izquierdo no está disminuido, sino que es en realidad varias veces mayor de lo normal, aunque gran parte de este gasto resulta ineficaz, ya que regresa directamente a los pulmones. Para mantener este elevado gasto cardíaco del ventrículo izquierdo se incrementan la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico debido a un aumento de actividad del sistema nervioso simpático. El aumento de las catecolaminas circulantes, junto con el del trabajo respiratorio, provocan un incremento del consumo total de oxígeno, que a veces supera la capacidad de transporte de oxígeno del aparato circulatorio. La activación simpática da lugar a síntomas añadidos, como sudoración, irritabilidad y un desequilibrio entre el aporte y las demandas de oxígeno que conducen a un fallo de medro. Se produce una remodelación del corazón, con predomino de la dilatación de cavidades y, en menor grado, de hipertrofia. Si no se trata, las resistencias vasculares pulmonares acaban incrementándose y, después de varios años de vida, el volumen del cortocircuito comienza a disminuir y acaba por invertir la dirección de derecha a izquierda (fisiología de Eisenmenger, v. cap. 433.2).

Otras lesiones que también suponen una sobrecarga de volumen para el corazón son las regurgitaciones valvulares (v. cap. 428) y las miocardiopatías (v. cap. 439). La regurgitación a través de las válvulas AV se detecta con mayor frecuencia en pacientes con defectos del tabique AV completos o parciales (conducto AV, defectos de los cojinetes endocárdicos). En estas cardiopatías, la combinación de un cortocircuito de izquierda a derecha con regurgitación de las válvulas AV aumenta la sobrecarga de volumen impuesta al corazón y a menudo conduce a una sintomatología más grave. En las variantes leves, moderadas y graves de la anomalía de Ebstein existe regurgitación aislada de la válvula tricúspide (v. cap. 430.7). Las regurgitaciones que afectan a una de las válvulas semilunares (aórtica o pulmonar) suelen asociarse a cierto grado de estenosis; sin embargo, se puede encontrar regurgitación aórtica en pacientes con una CIV situada justo por debajo de la válvula aórtica (CIV supracristal) y en pacientes con estenosis subaórtica membranosa.

A diferencia de los cortocircuitos de izquierda a derecha, en los que la función intrínseca del músculo cardíaco suele ser normal o por encima de lo normal, la función del músculo cardíaco se encuentra deprimida en las miocardiopatías. Las **miocardiopatías** pueden afectar a la contractilidad sistólica, a la relajación diastólica, o a ambas. El deterioro de la función cardíaca trae consigo un aumento de las presiones de llenado de la aurícula y el ventrículo, de manera que aparece edema pulmonar secundario al aumento de la presión capilar. La disminución del gasto cardíaco provoca una disminución del flujo sanguíneo hacia los órganos, activación simpática y la aparición de síntomas de hipoperfusión y de oliguria. Entre las principales causas de miocardiopatía en lactantes y niños se encuentran las miocarditis virales, los trastornos metabólicos y los defectos genéticos (v. cap. 439).

Lesiones que dan lugar a sobrecarga de presión

El denominador común fisiopatológico de estas lesiones es la obstrucción al flujo sanguíneo normal. Las más frecuentes son las obstrucciones del infundíbulo de salida ventricular: estenosis de la válvula pulmonar, estenosis de la válvula aórtica y coartación de aorta (v. cap. 427). Son menos frecuentes las obstrucciones del infundíbulo de entrada ventricular: estenosis mitral o tricúspide y *cor triatriatum*, y la obstrucción de las venas pulmonares. La obstrucción del infundíbulo de salida ventricular puede localizarse en la válvula, por debajo de ésta (ventrículo derecho de doble cámara, membrana subaórtica) o por encima de ella (estenosis de las ramas de la arteria pulmonar o estenosis aórtica supravalvular). A menos que la obstrucción sea grave, el gasto cardíaco se mantendrá y los síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca serán sutiles o inexistentes. Esta compensación lleva consigo fundamentalmente un aumento del grosor parietal cardíaco (hipertrofia), pero en los estadios más avanzados la cámara afectada comienza a dilatarse y puede evolucionar hasta el fallo ventricular.

Cuando la obstrucción del infundíbulo de salida es grave, el cuadro clínico es diferente y es lo que suele ocurrir en el período neonatal inmediato. El estado del lactante puede agravarse hasta un estado crítico en el plazo de unas pocas horas después del nacimiento. Las estenosis pulmonares graves del período neonatal (estenosis pulmonares críticas) producen signos de insuficiencia cardíaca derecha (hepatomegalia, edema periférico), así como cianosis debida al cortocircuito de derecha a izquierda a través del agujero oval. Las estenosis aórticas graves del período neonatal (estenosis aórticas críticas) se caracterizan por la presencia de signos de insuficiencia cardíaca izquierda (edema pulmonar, hipoperfusión) y de insuficiencia cardíaca derecha (hepatomegalia, edema periférico) que pueden progresar rápidamente a insuficiencia circulatoria total. En niños mayores, las estenosis pulmonares graves se acompañan de síntomas de insuficiencia cardíaca derecha, pero generalmente sin cianosis, a menos que persista alguna vía que permita los cortocircuitos de derecha a izquierda (p. ej., un agujero oval permeable).

La coartación de aorta en niños mayores y adolescentes se suele manifestar por hipertensión de la mitad superior del cuerpo con disminución de los pulsos en las extremidades inferiores. Sin embargo, en el período neonatal inmediato, la presentación clínica de la coartación puede variar desde una atenuación de los pulsos en las extremidades inferiores hasta el colapso circulatorio completo, dependiendo de la intensidad del estrechamiento. Sin embargo, la sintomatología de la coartación se puede retrasar debido a la presencia de un conducto arterioso persistente. En estos pacientes, el extremo aórtico abierto del conducto puede servir de vía para que la sangre pueda evitar parcialmente la obstrucción o para que la sangre que sale del ventrículo derecho pueda dirigirse directamente a la aorta. Estos lactantes empiezan a desarrollar síntomas, a menudo muy graves, cuando el conducto por fin se cierra, habitualmente en las primeras semanas de vida.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CIANÓTICAS

Este grupo de cardiopatías congénitas se puede subdividir a su vez en función de la fisiopatología: si el flujo sanguíneo pulmonar se encuentra reducido (tetralogía de Fallot, atresia pulmonar con tabique íntegro, atresia tricuspídea, retorno venoso pulmonar anómalo total con obstrucción) o aumentado (transposición de grandes vasos, ventrículo único, tronco arterial, retorno venoso pulmonar anómalo total sin obstrucción). La radiografía de tórax es una herramienta valiosa para realizar el diagnóstico diferencial inicial entre estas dos categorías.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Lesiones cianóticas con disminución del flujo sanguíneo pulmonar

Estas cardiopatías se caracterizan por presentar tanto obstrucción al flujo sanguíneo pulmonar (a la altura de la válvula tricúspide, del ventrículo derecho o de la válvula pulmonar), como una vía por la que la sangre venosa sistémica puede encontrar un cortocircuito de derecha a izquierda para entrar en la circulación pulmonar (a través del agujero oval, una CIA o una CIV). Entre las cardiopatías frecuentes de este grupo se incluyen la atresia tricuspídea, la tetralogía de Fallot y varias formas de ventrículo único con estenosis pulmonar (v. cap. 430). En estas lesiones, el grado de cianosis depende del grado de obstrucción del flujo sanguíneo pulmonar. Si la obstrucción es leve, la cianosis puede estar ausente en reposo. Estos pacientes pueden tener crisis de hipercianosis en situaciones de estrés. Por el contrario, si la obstrucción es grave, el flujo sanguíneo pulmonar dependerá de la permeabilidad del conducto arterial. Cuando el conducto se cierra en los primeros días de vida, el neonato sufre una profunda hipoxemia y shock.

Lesiones cianóticas con aumento del flujo sanguíneo pulmonar

Este grupo de cardiopatías no se asocia por la obstrucción del flujo sanguíneo pulmonar. La causa de la cianosis es la presencia de conexiones ventriculoarteriales anómalas o una mezcla total de la sangre venosa sistémica y pulmonar en el interior del corazón (v. cap. 431). La transposición de grandes vasos es la cardiopatía más frecuente dentro del primer grupo. En esta patología, la aorta nace del ventrículo derecho y la arteria pulmonar, del izquierdo. La sangre venosa sistémica que vuelve a la aurícula derecha es bombeada directamente de vuelta al organismo y la sangre oxigenada procedente de los pulmones que va a la aurícula izquierda es bombeada de vuelta hacia los pulmones. La persistencia de las vías fetales (agujero oval y conducto arterial) permite un pequeño grado de mezcla en el período neonatal inmediato; cuando el conducto empieza a cerrarse, estos lactantes pueden desarrollar una cianosis extrema.

Las cardiopatías que producen una mezcla total abarcan aquellos defectos cardíacos con una aurícula o ventrículo común, el retorno venoso pulmonar anómalo total y el tronco arterial (v. cap. 431). En este grupo, la sangre venosa sistémica desoxigenada y la venosa pulmonar oxigenada se mezclan por completo en el corazón y, como resultado de ello, la saturación de oxígeno es igual en la arteria pulmonar que en la aorta. Si no existe obstrucción del flujo sanguíneo pulmonar, estos lactantes tienen una combinación de cianosis e hiperaflujo pulmonar que conduce a insuficiencia cardíaca. Por el contrario, si existe estenosis pulmonar, estos lactantes pueden tener sólo cianosis, al igual que los pacientes con tetralogía de Fallot.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 426

Cardiopatías congénitas no cianóticas: lesiones con cortocircuito de izquierda a derecha

426.1 Comunicación interauricular

Daniel Bernstein

Las comunicaciones interauriculares (CIA) pueden producirse en cualquier parte del tabique interauricular (ostium secundum, primum o seno venoso), según la estructura embrionaria septal que haya fracasado en su desarrollo normal (v. cap. 420). Con menor frecuencia, el tabique interauricular puede estar prácticamente ausente, lo que da lugar a una aurícula única funcional. Las CIA aisladas tipo ostium secundum suponen alrededor del 7% de todas las cardiopatías congénitas. La mayoría de los casos de CIA son esporádicos; sin embargo, puede existir una herencia autosómica dominante como parte del síndrome de Holt-Oram (ausencia o hipoplasia de los pulgares y los radios, trifalangismo, focomelia, bloqueo cardíaco de primer grado, CIA) o en familias con CIA tipo ostium secundum y bloqueo cardíaco (v. tabla 424-2 en cap. 424).

En la lactancia, la presencia de un agujero oval permeable (AOP) aislado con incompetencia de su mecanismo valvular es un hallazgo ecocardiográfico frecuente. No suele tener ninguna importancia hemodinámica, por lo que no se considera una CIA; sin embargo, el AOP puede desempeñar un papel importante cuando existen otras cardiopatías estructurales. Si existe alguna otra alteración que dé lugar a un aumento de la presión de la aurícula derecha (estenosis o atresia de la válvula pulmonar, anomalías de la válvula tricúspide o disfunción ventricular derecha), el flujo sanguíneo venoso puede derivarse a través del AOP hacia la aurícula izquierda, con la cianosis resultante. Debido a la estructura anatómica del AOP, es infrecuente la presencia de cortocircuito de izquierda a derecha después del período neonatal inmediato. Cuando hay una gran sobrecarga de volumen o cuando existe hipertensión auricular izquierda (secundaria a una estenosis mitral), la dilatación del agujero oval puede ser suficiente como para que exista un cortocircuito significativo de izquierda a derecha en las aurículas. El 15-30% de los adultos presenta un agujero oval con una válvula competente pero que permite el paso de una sonda. Un AOP aislado no requiere tratamiento quirúrgico, aunque puede ser un factor de riesgo de embolias sistémicas paradójicas (de derecha a izquierda). En adultos con antecedentes de ictus tromboembólico se ha considerado el cierre de estos defectos con diversos dispositivos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

426.2 Defecto tipo ostium secundum

Daniel Bernstein

Los defectos del tipo ostium secundum, localizados en la región de la fosa oval, son la forma más frecuente de CIA y se asocian a válvulas auriculoventriculares (AV) estructuralmente normales. Se ha descrito la asociación del prolapso de la válvula mitral con estos defectos, pero rara vez tiene importancia clínica. Las CIA tipo ostium secundum pueden ser únicas o múltiples (tabique interauricular fenestrado), y son frecuentes los orificios de un diámetro ≥2 cm en los niños mayores sintomáticos. Los defectos grandes pueden extenderse en sentido caudal hacia la vena cava inferior y el orificio del seno coronario, y en sentido craneal hacia la vena cava superior o hacia atrás. La incidencia en mujeres es el triple que la de los varones. Puede asociarse un retorno venoso pulmonar anómalo parcial, sobre todo de la vena pulmonar superior derecha.

FISIOPATOLOGÍA

El grado del cortocircuito de izquierda a derecha depende del tamaño del defecto, de la distensibilidad relativa de los ventrículos izquierdo y derecho, y de las resistencias vasculares relativas en las circulaciones sistémica y pulmonar. En los defectos grandes, una cantidad considerable de sangre oxigenada fluye desde la aurícula izquierda a la derecha (fig. 426-1). Esta sangre se añade al retorno venoso habitual a la aurícula derecha y se bombea desde el ventrículo derecho hacia los pulmones. En los defectos grandes, la relación entre el flujo de sangre pulmonar y sistémica (Qp:Qs) suele estar entre 2:1 y 4:1. La escasez de síntomas en los lactantes con CIA está relacionada con la estructura del ventrículo derecho en las etapas tempranas de la vida, cuando su pared muscular es gruesa y menos distensible, lo que limita el cortocircuito de izquierda a derecha. Cuando el lactante se va haciendo mayor y las resistencias vasculares pulmonares disminuyen, la pared del ventrículo derecho se va adelgazando y aumenta el cortocircuito de izquierda a derecha a través de la CIA. La gran cantidad de flujo sanguíneo hacia el lado derecho del corazón provoca el aumento de tamaño de la aurícula y del ventrículo derechos, y la dilatación de la arteria pulmonar. La aurícula izquierda también puede estar aumentada de tamaño; sin embargo, el tamaño del ventrículo izquierdo y la aorta es normal. A pesar del gran volumen de flujo pulmonar, la presión arterial pulmonar suele ser normal, ya que no existen

booksmedicos.org

Bibliografía

Bradshaw EA, Martin GR: Screening for critical congenital heart disease: advancing detection in the newborn, *Curr Opin Pediatr* 24:603-608, 2012.

Brooks PA, Penny DJ: Management of the sick neonate with suspected heart disease, *Early Hum Dev* 84:155-159, 2008.

CDC: Newborn screening for critical congenital heart disease: potential roles of birth defects surveillance programs-United States, 2010-1011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:849-852, 2012.

Ewer AK, Middleton LJ, Furmston AT, et al: Pulse oximetry screening for congenital heart defects in newborn infants (PulseOx): a test accuracy study, *Lancet* 378:785-794, 2011.

Frank LH, Bradshaw E, Beekman R, et al: Critical congenital heart disease screening using pulse oximetry, *J Pediatr* 162:445-453, 2013.

Garg LF, Van Naarden Braun K, Knapp MM, et al: Results from the New Jersey statewide critical congenital heart defects screening program, *Pediatrics* 132:e314-e323, 2013.

Johnson BA, Ades A: Delivery room and early postnatal management of neonates who have prenatally diagnosed congenital heart disease, *Clin Perinatol* 32:921-946, 2005.

Lister G, Moreau G, Moss M, et al: Effects of alterations of oxygen transport on the neonate, *Semin Perinatol* 8:8192-8204, 1984.

Lister G, Pitt BR: Cardiopulmonary interactions in the infant with congenital heart disease, *Clin Chest Med* 4:219-232, 1983.

Martin GR, Beekman RH III, Bradshaw Mikula E, et al: Implementing recommended screening for critical congenital heart disease, *Pediatrics* 132:e185-e192, 2013.

Martin J, Shekerdemian LS: The monitoring of venous saturations of oxygen in children with congenitally malformed hearts, *Cardiol Young* 19:34-39, 2009.

Rudolph AM: *Congenital diseases of the heart: clinical-physiological considerations*, ed 3, New York, 2009, Wiley-Blackwell.

Thangaratinam S, Brown K, Zamora J, et al: Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis, *Lancet* 379:2459-2464, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bradshaw EA, Martin GR: Screening for critical congenital heart disease: advancing detection in the newborn, *Curr Opin Pediatr* 24:603-608, 2012.

Brooks PA, Penny DJ: Management of the sick neonate with suspected heart disease, *Early Hum Dev* 84:155-159, 2008.

CDC: Newborn screening for critical congenital heart disease: potential roles of birth defects surveillance programs-United States, 2010-1011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:849-852, 2012.

Ewer AK, Middleton LJ, Furmston AT, et al: Pulse oximetry screening for congenital heart defects in newborn infants (PulseOx): a test accuracy study, *Lancet* 378:785-794, 2011.

Frank LH, Bradshaw E, Beekman R, et al: Critical congenital heart disease screening using pulse oximetry, *J Pediatr* 162:445-453, 2013.

Garg LF, Van Naarden Braun K, Knapp MM, et al: Results from the New Jersey statewide critical congenital heart defects screening program, *Pediatrics* 132:e314-e323, 2013.

Johnson BA, Ades A: Delivery room and early postnatal management of neonates who have prenatally diagnosed congenital heart disease, *Clin Perinatol* 32:921-946, 2005.

Lister G, Moreau G, Moss M, et al: Effects of alterations of oxygen transport on the neonate, *Semin Perinatol* 8:8192-8204, 1984.

Lister G, Pitt BR: Cardiopulmonary interactions in the infant with congenital heart disease, *Clin Chest Med* 4:219-232, 1983.

Martin GR, Beekman RH III, Bradshaw Mikula E, et al: Implementing recommended screening for critical congenital heart disease, *Pediatrics* 132:e185-e192, 2013.

Martin J, Shekerdemian LS: The monitoring of venous saturations of oxygen in children with congenitally malformed hearts, *Cardiol Young* 19:34-39, 2009.

Rudolph AM: *Congenital diseases of the heart: clinical-physiological considerations*, ed 3, New York, 2009, Wiley-Blackwell.

Thangaratinam S, Brown K, Zamora J, et al: Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis, *Lancet* 379:2459-2464, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Beda RD, Gill EA Jr: Patent foramen ovale: does it play a role in the pathophysiology of migraine headache?, *Cardiol Clin* 23:91-96, 2005.

Benson DW, Silberbach GM, Kavanaugh-McHugh A, et al: Mutations in the cardiac transcription factor NKX2.5 affect diverse cardiac developmental pathways, *J Clin Invest* 104:1567-1573, 1999.

Kharouf R, Luxenberg DM, Khalid O, et al: Atrial septal defect: spectrum of care, *Pediatr Cardiol* 29:271-280, 2008.

Masura J, Gavora P, Podnar T: Long-term outcome of transcatheter secundum-type atrial septal defect closure using Amplatzer septal occluders, *J Am Coll Cardiol* 45:505-507, 2005.

Messé SR, Kent DM: Still no closure on the question of PFO closure, *N Engl J Med* 368:1152-1153, 2013.

Radzik D, Davignon A, van Doesburg N, et al: Predictive factors for spontaneous closure of atrial septal defects diagnosed in the first 3 months of life, *J Am Coll Cardiol* 22:851-853, 1993.

Riggs T, Sharp SE, Batton D, et al: Spontaneous closure of atrial septal defects in premature vs full term neonates, *Pediatr Cardiol* 21:129-134, 2000.

Saito T, Ohta K, Nakayama Y, et al: Natural history of medium-sized atrial septal defect in pediatric cases, *J Cardiol* 60:248-251, 2012.

Yew G, Wilson NJ: Transcatheter atrial septal defect closure with the Amplatzer septal occluder: five-year follow-up, *Catheter Cardiovasc Interv* 64:193-196, 2005.

booksmedicos.org

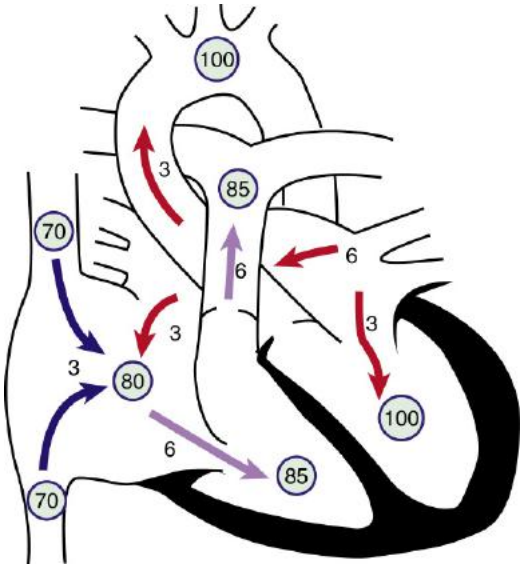

Figura 426-1 Fisiología de una comunicación interauricular. Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de la saturación de oxígeno. Los *números situados al lado de las flechas* representan volúmenes de flujo sanguíneo (en l/min/m^2). Esta ilustración muestra un paciente hipotético con una relación entre el flujo pulmonar y el sistémico (Qp/Qs) de 2:1. Un volumen de 3 l/min/m^2 de sangre desaturada entra en la aurícula derecha desde las venas cavas y se mezcla con 3 l adicionales de sangre completamente saturada que viene del cortocircuito de izquierda a derecha a través de la CIA; el resultado es un aumento de la saturación de oxígeno en la aurícula derecha. Seis litros de sangre fluyen a través de la válvula tricúspide y provocan un retumbo mesodiastólico. La saturación de oxígeno puede ser ligeramente superior en el ventrículo derecho debido a la mezcla incompleta a nivel auricular. Los 6 litros totales fluyen por el ventrículo derecho hasta el infundíbulo de salida y se escucha un soplo sistólico de eyección. A la aurícula izquierda regresan 6 litros, de los cuales 3 litros se derivan hacia la izquierda a través del defecto y otros 3 litros cruzan la válvula mitral para ser bombeados por el ventrículo izquierdo hacia la aorta ascendente (gasto cardíaco normal).

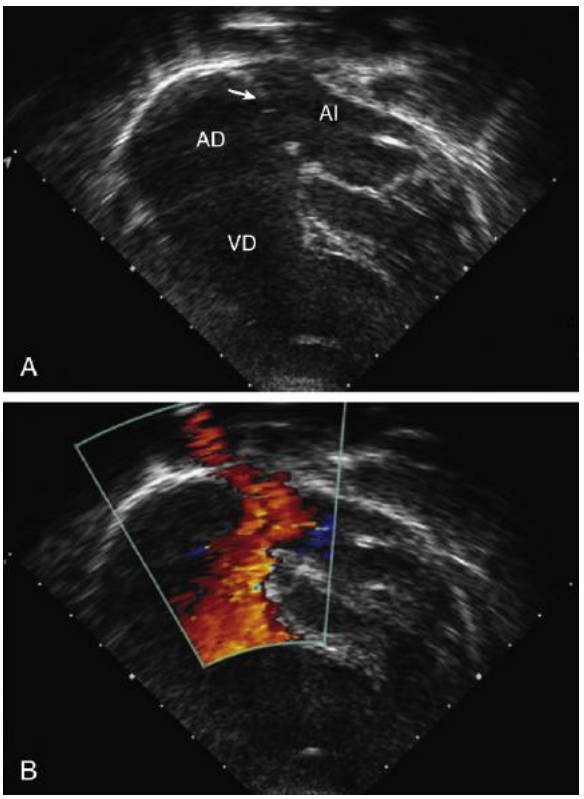

Figura 426-2 Hallazgos ecocardiográficos en una comunicación interauricular tipo ostium secundum. **A,** Ecocardiograma bidimensional (proyección apical de 4 cámaras) que muestra una CIA tipo ostium secundum de tamaño moderado *(flecha)*. **B,** Imagen con Doppler color que muestra un cortocircuito de izquierda a derecha (el color rojo representa la sangre que se mueve hacia el transductor ecográfico y no indica el grado de oxigenación de la sangre). AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho.

comunicaciones de alta presión entre las circulaciones pulmonar y sistémica. Las resistencias vasculares pulmonares permanecen bajas a lo largo de la infancia, aunque pueden comenzar a aumentar en la edad adulta y acabar invirtiendo el cortocircuito, con la consiguiente cianosis clínica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con CIA de tipo ostium secundum suelen estar asintomáticos; la cardiopatía suele descubrirse de forma fortuita en una exploración física rutinaria. Incluso las CIA tipo ostium secundum de gran tamaño rara vez producen insuficiencia cardíaca clínicamente evidente en la infancia. Sin embargo, al profundizar en la evaluación, en los niños más pequeños puede existir un ligero fallo de medro; en los niños mayores pueden observarse diversos grados de intolerancia al ejercicio, que puede pasar desapercibida para la familia hasta que el crecimiento y la capacidad funcional mejoran de forma notable tras la reparación quirúrgica. Cuando se produce un cortocircuito de derecha a izquierda a través de una CIA, puede aparecer platipnea (disnea con la bipedestación que se alivia con el decúbito supino) y ortodesoxia (desaturación con la bipedestación que se alivia con el decúbito supino).

Por lo general, los signos de CIA en la exploración física son característicos pero bastante sutiles, y requieren una exploración cuidadosa del corazón, con especial atención a los ruidos cardíacos. La exploración de la pared torácica puede mostrar un abultamiento precordial izquierdo leve. Generalmente se puede palpar una elevación sistólica del ventrículo derecho en el borde esternal izquierdo. En ocasiones se ausculta un chasquido de eyección pulmonar. En la mayoría de los casos de CIA, el signo característico es que el segundo ruido se encuentra **ampliamente desdoblado y fijo en su desdoblamiento** durante todas las fases de la respiración. Normalmente, la duración de la eyección del ventrículo derecho varía con la respiración, de manera que en la inspiración aumenta el volumen del ventrículo derecho y se retrasa el cierre de la válvula pulmonar. En los casos en los que existe una CIA, el volumen diastólico del ventrículo derecho se encuentra siempre aumentado y el tiempo de eyección está prolongado durante todas las fases de la respiración. Se escucha un soplo sistólico de eyección; es de tonalidad intermedia, sin características de rudeza, rara vez acompañado de frémito, y se escucha mejor en el borde esternal izquierdo medio y superior. Se debe al incremento del flujo a través del infundíbulo de salida del ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar y no por el flujo a baja presión a través de la CIA. En el borde esternal izquierdo inferior se puede escuchar a menudo un retumbo mesodiastólico, corto, producido por el incremento del volumen del flujo sanguíneo a través de la válvula tricúspide. Este hallazgo, que puede ser sutil y escucharse mejor con la campana del estetoscopio, suele indicar una relación Qp:Qs de al menos 2:1.

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax muestra diversos grados de aumento de tamaño de la aurícula y el ventrículo derechos, según el tamaño del cortocircuito. La arteria pulmonar está aumentada de tamaño, al igual que la trama vascular pulmonar. Estos signos clínicos son variables y no siempre se observan en los casos leves. El aumento de tamaño del corazón se suele apreciar mejor en la proyección lateral, ya que el ventrículo derecho sobresale hacia delante a medida que aumenta su tamaño. El electrocardiograma muestra datos de sobrecarga de volumen del ventrículo derecho; el eje del QRS puede ser normal o estar desviado a la derecha y puede existir un retraso leve de conducción en el ventrículo derecho (patrón rsR' en las precordiales derechas).

El ecocardiograma muestra signos característicos de sobrecarga de volumen del ventrículo derecho, con un aumento del diámetro telediastólico del ventrículo derecho y un aplanamiento y un movimiento anómalos del tabique interventricular (fig. 426-2). Un tabique interventricular normal se mueve hacia atrás en la sístole y hacia delante en la diástole.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Cuando existe sobrecarga del ventrículo derecho con resistencias pulmonares normales, el movimiento del tabique está aplanado o se invierte (es decir, se desplaza hacia delante en la sístole). La localización y el tamaño de la comunicación interauricular son fáciles de apreciar con las imágenes bidimensionales, con un brillo característico de la imagen ecográfica en los bordes del defecto (artefacto en T). El cortocircuito se confirma mediante el estudio del flujo con Doppler pulsado y color. Debería confirmarse la entrada normal de todas las venas pulmonares en la aurícula izquierda.

Los pacientes con rasgos clásicos de una CIA hemodinámicamente significativa en la exploración física y la radiografía de tórax, en los que se establece la presencia de una CIA tipo ostium secundum aislada mediante ecocardiografía, necesitan someterse a un cateterismo diagnóstico antes de la reparación, con la excepción de los pacientes de más edad en los que la resistencia vascular pulmonar puede ser una preocupación. En caso de sospecharse una enfermedad vascular pulmonar, el cateterismo cardíaco confirma la presencia del defecto y permite medir la proporción del cortocircuito y la presión y la resistencia pulmonares.

Si se realiza un cateterismo cardíaco, generalmente para el cierre con un dispositivo, el contenido de oxígeno de la sangre procedente de la aurícula derecha será mucho mayor que el de la vena cava superior. Esta característica no es específica para el diagnóstico, ya que puede darse también en el retorno venoso pulmonar anómalo parcial a la aurícula derecha, en las comunicaciones interventriculares (CIV), en presencia de insuficiencia tricuspídea, en los defectos del tabique AV asociados a cortocircuitos del ventrículo izquierdo a la aurícula derecha y en las comunicaciones desde la aorta a la aurícula derecha (aneurismas de los senos de Valsalva rotos). La presión del lado derecho del corazón suele ser normal, aunque se pueden medir gradientes de presión pequeños o moderados (<25 mmHg) a lo largo del infundíbulo de salida del ventrículo derecho debido a la estenosis funcional ocasionada por el flujo sanguíneo excesivo. En los niños y adolescentes, las resistencias vasculares pulmonares casi siempre son normales. El cortocircuito varía en función del tamaño del defecto, pero puede tener un volumen considerable (hasta 20 l/min/m^2). La cineangiografía, realizada mediante el paso del catéter a través del defecto hasta la vena pulmonar superior derecha, permite demostrar el defecto y la localización del drenaje venoso pulmonar superior derecho. También puede realizarse una angiografía pulmonar que demuestra el defecto en la levofase (cuando el contraste regresa al lado izquierdo del corazón tras pasar por los pulmones).

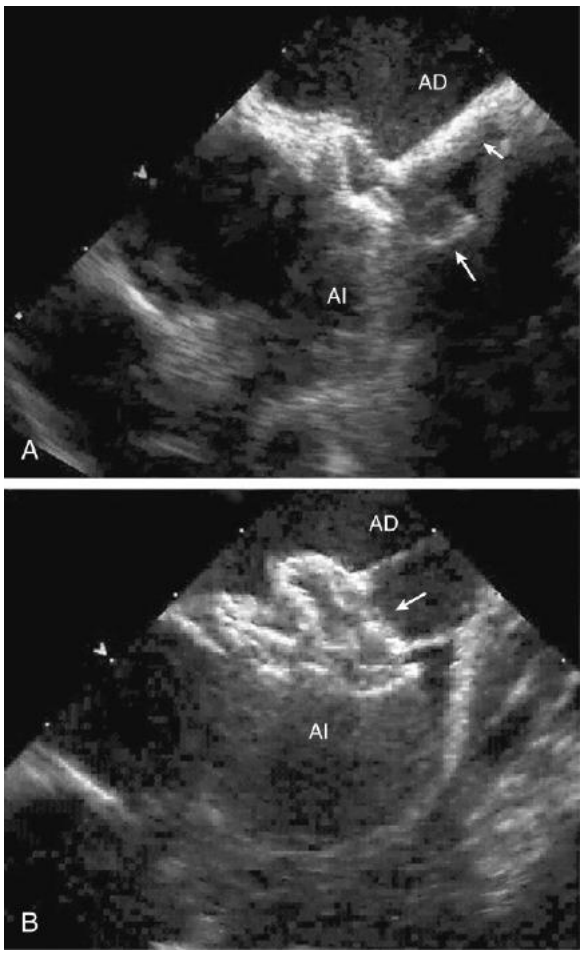

Figura 426-3 Ecografía intravascular de la oclusión de una CIA a través de un catéter. **A,** Se ha introducido un catéter *(flecha pequeña)* a través de la CIA y el disco del lado izquierdo del dispositivo *(flecha grande)* se ha extraído de la vaina para situarlo en la aurícula izquierda (AI). **B,** El disco derecho auricular *(flecha)* se ha extraído para situarlo en la aurícula derecha (AD). A continuación se unen las dos mitades del dispositivo y el catéter se separa del dispositivo de oclusión y se extrae.

COMPLICACIONES

Las CIA tipo ostium secundum suelen producirse de forma aislada, aunque pueden asociarse a un retorno venoso pulmonar anómalo parcial, a estenosis valvular pulmonar, a una CIV, a estenosis de ramas de la arteria pulmonar y a una vena cava superior izquierda persistente, así como a prolapso e insuficiencia mitral. Las CIA tipo ostium secundum se asocian con el síndrome de Holt-Oram, de herencia autosómica dominante. El gen responsable de este síndrome, situado en la región 12q21-q22 del cromosoma 12, es el *TBX5,* un miembro de la familia de factores de transcripción T-box. Se ha asociado una forma familiar de CIA tipo ostium secundum y retrasos de la conducción AV con mutaciones en otro factor de transcripción, el Nkx2.5. Los pacientes con CIA familiar sin bloqueo cardíaco pueden ser portadores de una mutación en el factor de transcripción GATA4, situado en el cromosoma 8p22-23 (v. tabla 424-2 en cap. 424).

TRATAMIENTO

Se recomienda el cierre con dispositivos transferidos a través de un catéter o la cirugía en todos los pacientes sintomáticos y también en los asintomáticos con una relación Qp:Qs de, al menos, 2:1, o en aquéllos con hipertrofia del ventrículo derecho. El momento para llevar a cabo la cirugía programada suele establecerse tras el primer año de vida y antes de iniciar el período escolar. El cierre se lleva a cabo mediante cirugía cardíaca abierta y se asocia a una tasa de mortalidad <1%. Es preferible realizar la reparación durante la infancia precoz, ya que la mortalidad y morbilidad son significativamente mayores en la edad adulta; el riesgo de arritmias a largo plazo también es mayor tras la reparación de las CIA en los adultos. Para la mayoría de los pacientes, el procedimiento de elección es el cierre mediante un dispositivo transferido a través de un catéter percutáneo empleando un dispositivo de oclusión del tabique auricular que se implanta por vía venosa en el laboratorio de cateterismo cardíaco (fig. 426.3). Los resultados son excelentes y los pacientes son dados de alta al día siguiente. Con la última generación de dispositivos, la incidencia de complicaciones graves, como la erosión del propio dispositivo, es del 0,1% y puede reducirse mediante la identificación de los pacientes de alto riesgo, como aquéllos con un reborde escaso de tabique alrededor del dispositivo. La ecocardiografía permite identificar a los pacientes que son buenos candidatos para estos dispositivos de cierre. En los pacientes con CIA tipo ostium secundum pequeñas, con un cortocircuito mínimo de izquierda a derecha sin aumento de tamaño del ventrículo derecho, se ha llegado al consenso de que el cierre no es preciso. No está claro por el momento si la persistencia de una CIA pequeña hasta la edad adulta aumenta lo suficiente el riesgo de ictus como para justificar el cierre profiláctico de todos estos defectos.

PRONÓSTICO

Las CIA de un tamaño pequeño a moderado detectadas en lactantes a término pueden cerrarse de forma espontánea. Las CIA tipo ostium secundum se toleran bien durante la infancia y los síntomas no suelen aparecer hasta la tercera década de la vida o incluso más tarde. La hipertensión pulmonar, las arritmias auriculares, la insuficiencia mitral y tricuspídea, y la insuficiencia cardíaca son manifestaciones tardías; estos síntomas pueden debutar en la situación de sobrecarga de volumen que supone la gestación. Las endocarditis infecciosas son extremadamente infrecuentes y no se recomienda la profilaxis antibiótica en las CIA tipo ostium secundum aisladas.

booksmedicos.org

Los resultados tras el cierre quirúrgico o con dispositivos en niños con cortocircuitos moderados o grandes son excelentes. Los síntomas desaparecen con rapidez y con frecuencia mejora el crecimiento. El tamaño del corazón disminuye hasta hacerse normal y el electrocardiograma muestra una disminución de las fuerzas ventriculares derechas. La insuficiencia cardíaca derecha y las arritmias tardías son menos frecuentes en pacientes en los que se realizó una reparación precoz, y más frecuentes en los pacientes que se someten a cirugía después de los 20 años de edad. Aunque los resultados inmediatos y a medio plazo del cierre mediante dispositivos son excelentes, no se conocen todavía los efectos a largo plazo. Resultan cautivadores los informes sobre la resolución de las migrañas en los pacientes tras el cierre de una CIA o un AOP, lo cual sugiere una posible etiología tromboembólica; sin embargo, también existen informes contradictorios de pacientes cuyas migrañas comenzaron o empeoraron tras la colocación de uno de estos dispositivos.

426.3 Comunicación interauricular tipo seno venoso

Daniel Bernstein

Las CIA tipo seno venoso se sitúan en la parte más alta del tabique interauricular en íntima asociación con la entrada de la vena cava superior. A menudo, una o varias de las venas pulmonares (habitualmente las del pulmón derecho) drenan de forma anómala en la vena cava superior. A veces, la vena cava superior acabalga el defecto; en este caso, parte de la sangre venosa sistémica entra en la aurícula izquierda, pero sólo rara vez da lugar a cianosis clínica relevante. El trastorno hemodinámico, el cuadro clínico, el electrocardiograma y la radiografía de tórax son similares a los de los pacientes con CIA de tipo ostium secundum. El diagnóstico puede realizarse habitualmente mediante ecocardiografía bidimensional. En caso de que haya dudas relativas al drenaje venoso pulmonar, la TC o la RM cardíacas suelen ser diagnósticas. El cateterismo cardíaco rara vez es necesario, con la excepción de los adultos, donde la valoración de la resistencia vascular pulmonar puede ser importante. Para la corrección anatómica suele ser necesario insertar un parche que cierre el defecto y además incorporar la entrada de las venas anómalas en la aurícula izquierda. Si la vena anómala drena en la parte alta de la vena cava superior, la vena puede dejarse intacta y cerrar la CIA para incorporar la desembocadura de la vena cava superior a la aurícula izquierda. Se desprende a continuación la porción proximal de la vena cava superior a la entrada del seno venoso y se anastomosa directamente a la aurícula derecha. Con este procedimiento se evita la sutura directa de la vena pulmonar, con menos probabilidades de estenosis en el futuro. Los resultados de la cirugía por lo general son excelentes. Es raro que las CIA tipo seno venoso afecten a la vena cava inferior.

426.4 Retorno venoso pulmonar anómalo parcial

Daniel Bernstein

Una o varias de las venas pulmonares pueden regresar de forma anómala a la vena cava superior o inferior, a la aurícula derecha o al seno coronario y generar un cortocircuito de izquierda a derecha de sangre oxigenada. El retorno venoso anómalo parcial suele afectar a algunas o todas las venas de un único pulmón, sobre todo del derecho. Cuando existe una CIA asociada, suele ser de tipo seno venoso, aunque también puede ser de tipo ostium secundum (v. caps. 426.2 y 426.3). Cuando se detecta mediante ecocardiografía una CIA, debe buscarse siempre un posible retorno venoso pulmonar anómalo asociado. La historia clínica, los signos físicos y los hallazgos electrocardiográficos y radiológicos son indistinguibles de los de las CIA tipo ostium secundum aisladas. En ocasiones, una vena anómala que drena en la vena cava inferior puede verse en la radiografía de tórax como una sombra en forma de media luna de densidad vascular a lo largo del borde derecho de la silueta cardíaca **(síndrome de la cimitarra);** en estos casos no suele existir una CIA asociada, pero son frecuentes los **secuestros pulmonares o la hipoplasia pulmonar ipsilateral** con un aporte vascular arterial anómalo a ese lóbulo pulmonar. El retorno venoso pulmonar anómalo total es una cardiopatía cianótica y se comenta en el capítulo 431.7. La ecocardiografía permite confirmar generalmente el diagnóstico. La RM y la TC también son útiles en caso de dudas sobre el drenaje venoso pulmonar o en los casos del síndrome de cimitarra. Si se realiza un cateterismo cardíaco, se puede demostrar la presencia de venas pulmonares anómalas mediante arteriografía pulmonar selectiva y la vascularización arterial pulmonar anómala al pulmón derecho se demuestra mediante aortografía descendente.

El pronóstico es excelente, como el de las CIA tipo ostium secundum. La reparación quirúrgica debe llevarse a cabo cuando existe un cortocircuito de izquierda a derecha grande. Las CIA asociadas deben cerrarse, de modo que el retorno venoso pulmonar se dirija hacia la aurícula izquierda. Si sólo existe una única vena pulmonar anómala sin CIA asociada, puede resultar difícil redirigir el drenaje hacia la aurícula izquierda, por lo que si el cortocircuito es pequeño, se puede dejar sin operar.

426.5 Comunicaciones auriculoventriculares (ostium primum y conducto auriculoventricular o defecto de los cojinetes endocárdicos)

Daniel Bernstein

Las anomalías encuadradas bajo el término de comunicaciones auriculoventriculares (CAV) se agrupan juntas porque representan un espectro de una anomalía embriológica básica, que es un defecto del tabique AV. Las comunicaciones tipo **ostium primum** se sitúan en la porción más baja del tabique interauricular, por encima de las válvulas tricúspide y mitral. En la mayoría de los casos existe además una **hendidura** en el **velo valvular anterior** de la **válvula mitral.** La válvula tricúspide suele funcionar con normalidad, aunque existe alguna anomalía anatómica del velo valvular septal. El tabique interventricular se encuentra íntegro.

Las **CAV,** conocidas también como defectos del **conducto AV** o **defectos de los cojinetes endocárdicos,** están constituidas por la combinación de defectos de los tabiques interauricular e interventricular junto con válvulas AV con notables anomalías. La gravedad de las anomalías valvulares varía considerablemente; en la comunicación auriculoventricular completa existe una única válvula AV común a ambos ventrículos que consta de un par de velos valvulares, anterior y posterior, que pasan por encima del tabique interventricular, con un velo valvular lateral en cada ventrículo. Esta lesión es frecuente en niños con **síndrome de Down.**

Pueden existir también variedades de transición de estas cardiopatías que consisten en comunicaciones tipo ostium primum con hendiduras en el velo valvular anterior de la válvula mitral y en los velos septales de la válvula tricúspide, CIV menores y, con menor frecuencia, comunicaciones tipo ostium primum con válvulas AV normales. En algunos pacientes, el tabique interauricular se encuentra íntegro, pero la comunicación interventricular en la zona del infundíbulo de entrada simula lo que puede encontrarse en las CAV completas. Estos defectos se asocian a veces a grados variables de hipoplasia de uno de los ventrículos, en lo que se conoce como *comunicación auriculoventricular con dominancia izquierda o derecha.* Si la cámara ventricular afectada es demasiado pequeña para establecer una circulación de dos ventrículos, se practicará una cirugía paliativa encaminada a un eventual procedimiento de Fontan (v. caps. 430.4 y 431.10).

FISIOPATOLOGÍA

La anomalía básica en los pacientes con comunicación tipo ostium primum es la combinación de un cortocircuito de izquierda a derecha a través de la comunicación interauricular e insuficiencia mitral (u ocasionalmente tricuspídea). El cortocircuito suele ser moderado o grande, el grado de insuficiencia mitral leve o moderado, y la presión arterial pulmonar es típicamente normal o sólo ligeramente elevada. Por tanto, la fisiología de esta lesión se parece a la de las CIA tipo ostium secundum.

En las CAV completas, el cortocircuito de izquierda a derecha aparece tanto a nivel auricular como ventricular (fig. 426-4). Puede existir un cortocircuito adicional directamente desde el ventrículo izquierdo hacia la aurícula derecha debido a la ausencia del tabique AV. Son frecuentes la hipertensión pulmonar y la tendencia temprana al incremento de las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

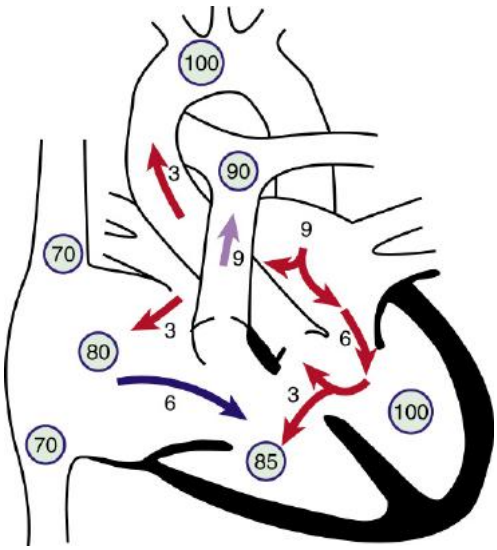

Figura 426-4 Fisiología de un defecto del tabique auriculoventricular. Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de la saturación de oxígeno. Los *números situados al lado de las flechas* representan volúmenes de flujo sanguíneo (en l/min/m^2). Esta ilustración muestra un paciente hipotético con una relación de flujo pulmonar a sistémico (Qp:Qs) de 3:1. La sangre desaturada entra en la aurícula derecha desde las venas cavas a razón de 3 l/min/m^2 y se mezcla con 3 l de sangre completamente saturada que se deriva de izquierda a derecha a nivel ventricular a través de la comunicación interauricular; el resultado es un incremento de la saturación de oxígeno en la aurícula derecha. Seis litros de sangre fluyen a través del lado derecho de la válvula AV común y se unen a otros 3 litros adicionales de sangre saturada que se deriva de izquierda a derecha a nivel ventricular, lo que incrementa aún más la saturación de oxígeno en el ventrículo derecho. Los 9 litros totales fluyen por el infundíbulo de salida del ventrículo derecho hacia los pulmones. A la aurícula izquierda vuelven 9 litros, de los que 3 litros se derivan de izquierda a derecha a través del defecto y 6 l cruzan hacia el lado izquierdo de la válvula AV común dando lugar a un retumbo mesodiastólico. De este volumen, 3 litros son bombeados hacia la aorta ascendente (gasto cardíaco normal).

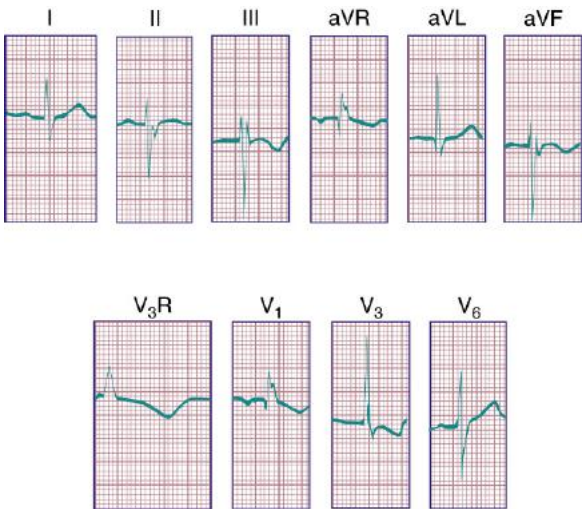

Figura 426-5 Electrocardiograma de un niño con un defecto del tabique auriculoventricular. Obsérvese el eje del QRS a −60° y el retraso de conducción del ventrículo derecho con un patrón rSR' en V_1 y V_3R (velocidad del papel en la derivación V_3R = 50 mm/s).

resistencias vasculares pulmonares. La insuficiencia de las válvulas AV aumenta la sobrecarga de volumen en uno o ambos ventrículos. Si el defecto es lo suficientemente grande, puede existir un componente de cortocircuito de derecha a izquierda tanto a nivel auricular como ventricular que da lugar a una desaturación arterial leve. Con el tiempo, la enfermedad vascular pulmonar progresiva aumenta el volumen del cortocircuito de derecha a izquierda y se desarrolla cianosis clínica (fisiología de Eisenmenger, v. cap. 433.2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos niños con comunicaciones tipo ostium primum se encuentran asintomáticos y la anomalía se descubre en el transcurso de una exploración física general. En los pacientes con cortocircuitos de volumen moderado con insuficiencia mitral leve, los signos físicos son similares a los propios de las CIA tipo ostium secundum, pero existe además un soplo holosistólico apical causado por la insuficiencia mitral.

En la anamnesis pueden recogerse datos de intolerancia al esfuerzo, fatiga fácil y neumonías recurrentes, sobre todo en niños con cortocircuitos de izquierda a derecha grandes e insuficiencia mitral grave. En estos pacientes, el aumento de tamaño del corazón es moderado o notable y el precordio es hiperdinámico. Los signos auscultatorios producidos por el cortocircuito de izquierda a derecha consisten en un primer ruido normal o acentuado, un desdoblamiento amplio y fijo del segundo ruido, un soplo sistólico de eyección pulmonar, a veces precedido por un chasquido, y un retumbo mesodiastólico de baja tonalidad en el borde esternal inferior izquierdo, en el vértice o en ambas localizaciones, a consecuencia del aumento del flujo a través de las válvulas AV. La insuficiencia mitral puede manifestarse por un soplo holosistólico áspero apical (a veces de tonalidad muy alta) que se irradia hacia la axila izquierda.

En las CAV completas es frecuente que aparezcan insuficiencia cardíaca e infecciones simultáneas durante la lactancia. El hígado se encuentra aumentado de tamaño y el lactante muestra signos de fallo de medro. El aumento de tamaño del corazón es entre moderado y notable, y con frecuencia se palpa un frémito en el borde esternal inferior izquierdo. Puede existir también un abombamiento y una elevación precordial. El primer ruido cardíaco es normal o puede estar acentuado. El segundo ruido cardíaco se encuentra ampliamente desdoblado cuando el flujo pulmonar es masivo. Se puede escuchar un retumbo mesodiastólico de baja tonalidad en el borde esternal inferior izquierdo y un soplo sistólico de eyección pulmonar producido por el gran flujo pulmonar. También puede estar presente el soplo holosistólico apical áspero de la insuficiencia mitral.

DIAGNÓSTICO

Las radiografías de tórax de los niños con CAV completas suelen mostrar un aumento de tamaño moderado o intenso del corazón causado por la prominencia de los ventrículos y las aurículas. La arteria pulmonar es grande y la trama vascular pulmonar está aumentada.

El electrocardiograma de los pacientes con CAV completa es característico. Las anomalías fundamentales son: 1) orientación superior del eje medio frontal del QRS hacia los cuadrantes superior izquierdo o superior derecho, 2) trayectoria en el sentido contrario de las agujas del reloj del asa del vector del QRS que está orientada hacia arriba (manifestada a menudo por una onda Q en las derivaciones I y aVL), 3) signos de hipertrofia biventricular o hipertrofia ventricular derecha aislada, 4) retraso de la conducción del ventrículo derecho (patrón rSR' en las derivaciones V_3R y V_1), 5) ondas P normales o altas y 6) prolongación ocasional del intervalo P-R (fig. 426-5).

El ecocardiograma (fig. 426-6) es diagnóstico y muestra signos de aumento de tamaño del ventrículo derecho con superposición de los ecos de la válvula mitral en el infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo; la posición anormalmente baja de las válvulas AV provoca la deformación en «cuello de ganso» del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo, tanto en el ecocardiograma como en la angiografía. En los corazones normales, la válvula tricúspide se inserta ligeramente más cerca de la punta que la mitral. En las CAV, ambas válvulas se insertan a la misma altura debido a la ausencia del tabique AV. En las CAV completas, el tabique interventricular también es deficiente y se puede apreciar con facilidad la válvula AV común. La ecocardiografía con Doppler pulsado y color pondrá de manifiesto el cortocircuito de izquierda a derecha auricular, ventricular o del ventrículo derecho a la aurícula izquierda y permite determinar de forma semicuantitativa la gravedad de la insuficiencia de las válvulas AV. La ecocardiografía es útil para determinar los puntos de inserción de las cuerdas de la válvula AV común y para evaluar la presencia de lesiones asociadas, como un conducto arterial persistente (CAP) o una coartación de aorta.

booksmedicos.org

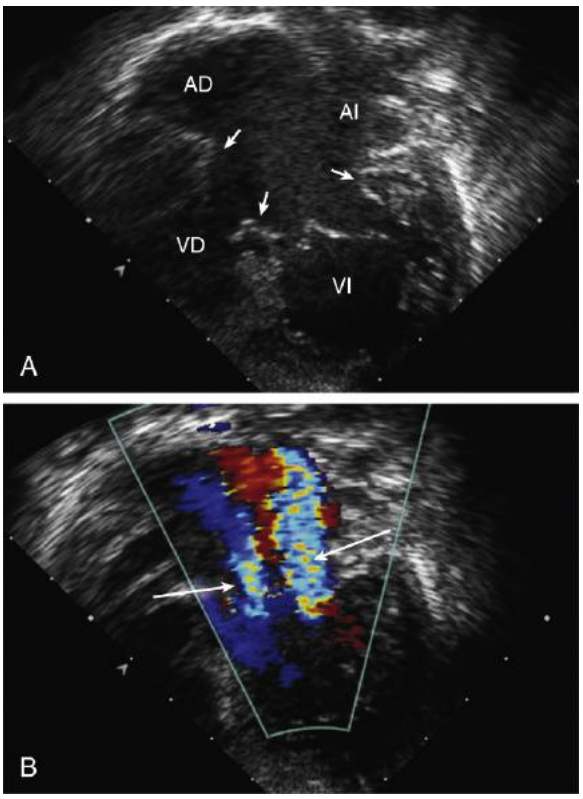

Figura 426-6 Ecocardiograma de un defecto del tabique auriculoventricular. **A,** Proyección de 4 cámaras que demuestra la válvula auriculoventricular común *(flechas)* que abarca los defectos del tabique auricular y ventricular. **B,** Imagen de Doppler que muestra dos chorros de regurgitación a través del lado izquierdo de la válvula auriculoventricular común *(flechas)*. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo

El cateterismo cardíaco y la angiocardiografía raramente son necesarios para confirmar el diagnóstico, a menos que se sospeche enfermedad vascular pulmonar, como en un paciente cuyo diagnóstico se ha retrasado más allá de la lactancia, y en especial en los niños con síndrome de Down, en los que el desarrollo de una enfermedad vascular pulmonar puede ser más rápido. El cateterismo muestra la magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha, el grado de elevación de las resistencias vasculares pulmonares y la gravedad de la insuficiencia de la válvula AV común. La oximetría permite identificar el cortocircuito auricular y ventricular. La saturación arterial de oxígeno es normal o está ligeramente reducida, a menos que exista una enfermedad vascular pulmonar grave. Los niños con comunicaciones tipo ostium primum generalmente tienen presiones normales de la arteria pulmonar o sólo moderadamente elevadas. Por el contrario, las CAV completas se asocian a hipertensión en el ventrículo derecho y la arteria pulmonar, y en los pacientes mayores, con resistencias vasculares pulmonares aumentadas (v. cap. 433.2).

La ventriculografía izquierda selectiva mostrará la deformación de la válvula mitral o la válvula AV común y la distorsión del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo causado por dicha válvula (deformidad en «cuello de ganso»). El velo valvular anterior de la válvula mitral es anormal, de aspecto festoneado, y puede apreciarse insuficiencia mitral, habitualmente con regurgitación de sangre tanto a la aurícula izquierda como a la derecha. También puede demostrarse el cortocircuito directo de sangre desde el ventrículo izquierdo a la aurícula derecha.

TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico de las comunicaciones tipo ostium primum se realiza mediante una incisión en la aurícula derecha. Las hendiduras de la válvula mitral se localizan a través de la propia comunicación y se reparan mediante sutura directa. El defecto del tabique interauricular suele cerrarse mediante la inserción de un parche. La tasa de mortalidad quirúrgica para las comunicaciones tipo ostium primum es muy baja.

El tratamiento quirúrgico de las CAV completas es más complicado, aunque con muy buenos resultados. El postoperatorio puede ser prolongado, sobre todo en los lactantes con insuficiencia cardíaca grave y en aquéllos con hipertensión pulmonar. Debido al riesgo de **enfermedad vascular pulmonar** a edades tan tempranas como los 6-12 meses, la intervención quirúrgica debe llevarse a cabo durante la lactancia. La corrección completa de estos defectos puede lograrse fácilmente en los lactantes; los tratamientos paliativos mediante cerclaje de la arteria pulmonar, más frecuentes hace un tiempo, se reservan para el pequeño subgrupo de pacientes que presentan otras lesiones asociadas que aumentan el riesgo de esta cirugía correctora en edades tempranas. Las comunicaciones interauriculares e interventriculares se cierran mediante parches y se reconstruyen las válvulas AV. Entre las complicaciones se encuentran el bloqueo cardíaco inducido quirúrgicamente que obliga a la implantación de un marcapasos definitivo, el estrechamiento excesivo del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo que obliga a su revisión quirúrgica y la insuficiencia tricúspide o mitral residual que puede precisar una cirugía de recambio valvular a largo plazo.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las CAV completas no reparadas depende de la magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha, del grado de elevación de las resistencias vasculares pulmonares y de la gravedad de la insuficiencia de la válvula AV. La mortalidad debida a insuficiencia cardíaca era frecuente durante la lactancia antes de la aparición de la cirugía correctora precoz. Los pacientes que sobrevivían sin ser operados desarrollaban habitualmente enfermedad vascular obstructiva pulmonar. La mayoría de los pacientes con comunicaciones tipo ostium primum y mínima afectación de las válvulas AV se encuentran asintomáticos o sólo presentan síntomas menores que no progresan hasta que alcanzan la tercera o cuarta década de la vida, de modo similar a lo que ocurre en los pacientes con CIA tipo ostium secundum. Las complicaciones posquirúrgicas tardías consisten en arritmias auriculares y bloqueo cardíaco, estrechamiento progresivo del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo que requiere revisión quirúrgica y, finalmente, empeoramiento de la insuficiencia de las válvulas AV (generalmente en el lado izquierdo) que requiere la sustitución por una válvula protésica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

426.6 Comunicaciones interventriculares

Daniel Bernstein

Las CIV son las malformaciones cardíacas más frecuentes y suponen el 25% de todas las cardiopatías congénitas. Los defectos pueden localizarse en cualquier zona del tabique interventricular, pero la mayoría son de tipo membranoso. Estos defectos se sitúan en una localización posteroinferior, por delante del velo valvular septal de la válvula tricúspide. Las CIV localizadas entre la cresta supraventricular y el músculo papilar del cono pueden asociarse a estenosis pulmonares y otras manifestaciones de la tetralogía de Fallot (v. cap. 430.1). Las CIV situadas por encima de la cresta supraventricular (supracristales) son menos frecuentes; se encuentran justo debajo de la válvula pulmonar y pueden impactar contra un seno aórtico y ocasionar insuficiencia aórtica. Las CIV localizadas en la porción media o apical del tabique interventricular son de tipo muscular y pueden ser únicas o múltiples (tabique con aspecto de queso suizo).

FISIOPATOLOGÍA

El tamaño físico de las CIV es un determinante importante, aunque no el único, del volumen del cortocircuito de izquierda a derecha. La relación entre las resistencias vasculares pulmonares y las sistémicas también determina la magnitud del cortocircuito. Cuando existe una comunicación pequeña (habitualmente <5 mm), la CIV se denomina **restrictiva** y la presión del ventrículo derecho es normal. La mayor presión del ventrículo izquierdo dirige el cortocircuito de izquierda a derecha y el tamaño del defecto limita la magnitud del cortocircuito. En las **CIV grandes no restrictivas** (habitualmente >10 mm), las presiones del ventrículo izquierdo y derecho se igualan. En estos defectos, la dirección del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Beaton AZ, Pike JI, Stallings C, et al: Predictors of repair and outcome in prenatally diagnosed atrioventricular septal defects, *J Am Soc Echocardiogr* 26:208-216, 2013.

Becker AE, Anderson RH: Atrioventricular septal defects: what's in a name? *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:461-469, 1982.

Friedberg MK, Kim N, Silverman NH: Atrioventricular septal defect recently diagnosed by fetal echocardiography: echocardiographic features, associated anomalies, and outcomes, *Congenit Heart Dis* 2:110-114, 2007.

Malhotra SP, Lacour-Gayet F, Mitchell MB, et al: Reoperation for left atrioventricular valve regurgitation after atrioventricular septal defect repair, *Ann Thorac Surg* 86:147-151, 2008.

Murphy DJ Jr: Atrioventricular canal defects, *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 1:323-334, 1999.

Patel SS, Burns TL, Botto LD, et al: Analysis of selected maternal exposures and non-syndromic atrioventricular septal defects in the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005, *Am J Med Genet A* 158A:2447-2455, 2012.

Smedts HPM, Isaacs A, De Costa D, et al: VEGF polymorphisms are associated with endocardial cushion defects: a family-based case-control study, *Pediatr Res* 67:23-28, 2010.

Spicer DE, Anderson RH, Backer CL: Clarifying the surgical morphology of inlet ventricular septal defects, *Ann Thorac Surg* 95:236-241, 2013.

Suzuki T, Bove EL, Devaney EJ, et al: Results of definitive repair of complete atrioventricular septal defect in neonates and infants, *Ann Thorac Surg* 86:596-602, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

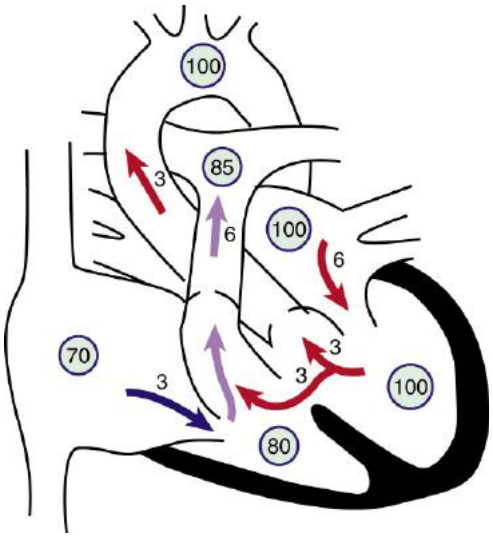

Figura 426-7 Fisiología de una gran comunicación interventricular. Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de la saturación de oxígeno. Los *números situados al lado de las flechas* representan volúmenes de flujo sanguíneo (en l/min/m^2). Esta ilustración muestra un paciente hipotético con una relación de flujo pulmonar a sistémico (Qp:Qs) de 2:1. La sangre desaturada entra en la aurícula derecha desde las venas cavas a razón de 3 l/min/m^2 pasando a través de la válvula tricúspide. Tres litros adicionales de sangre saturada se derivan de izquierda a derecha a través de la CIV, lo que incrementa la saturación de oxígeno en el ventrículo derecho. Seis litros de sangre son bombeados hacia los pulmones. La saturación de la sangre de la arteria pulmonar puede incrementarse más aún debido a la mezcla incompleta de sangre a nivel del ventrículo derecho. Seis litros de sangre vuelven a la aurícula izquierda, cruzan la válvula mitral y dan lugar a un retumbo de flujo mesodiastólico. De ellos, 3 litros se derivan de izquierda a derecha a través de la CIV y 3 litros son bombeados hacia la aorta ascendente (gasto cardíaco normal).

cortocircuito y su magnitud vienen determinadas por la relación entre las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares (fig. 426-7).

En los pacientes con CIV grandes, las resistencias vasculares pulmonares pueden permanecer más elevadas de lo normal tras el nacimiento y, por tanto, retrasan el descenso posnatal normal; por consiguiente, el tamaño del cortocircuito de izquierda a derecha puede estar limitado inicialmente. A medida que siguen disminuyendo las resistencias vasculares pulmonares durante las primeras semanas tras el nacimiento debido a la involución normal de la capa media de las pequeñas arteriolas pulmonares, aumenta la magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha. Al final se desarrolla un cortocircuito de izquierda a derecha grande que se manifiesta clínicamente. En la mayoría de los casos durante la lactancia precoz, las resistencias vasculares pulmonares se encuentran sólo ligeramente aumentadas, por lo que la causa fundamental de hipertensión pulmonar es la presencia de una comunicación de gran tamaño que permite la exposición de la circulación pulmonar a la presión sistémica y al gran aumento del flujo sanguíneo pulmonar. Con la exposición continuada del lecho vascular pulmonar a las presiones sistólicas altas y al flujo elevado, se acaba desarrollando una enfermedad obstructiva vascular pulmonar. Cuando la relación entre las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas se aproxima a 1:1, el cortocircuito se vuelve bidireccional, disminuyen los signos de insuficiencia cardíaca y el paciente empieza a presentar signos de cianosis (fisiología de Eisenmenger; v. cap. 433.2). En casos inusuales, en los lactantes con una CIV grande, que habitualmente padecen un síndrome de Down, la resistencia vascular pulmonar nunca disminuye y los síntomas pueden seguir siendo mínimos hasta que se hace evidente la fisiología de Eisenmenger.

La magnitud de los cortocircuitos intracardíacos suele describirse mediante el cociente Qp:Qs. Si el cortocircuito de izquierda a derecha es pequeño (Qp:Qs <1,5:1), el aumento de tamaño de las cavidades cardíacas no es significativo y el lecho vascular pulmonar es probablemente normal. Si el cortocircuito es grande (Qp:Qs >2:1), se produce una sobrecarga de volumen de la aurícula y del ventrículo izquierdos, e hipertensión del ventrículo derecho y arterial pulmonar. La arteria pulmonar principal, la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo aumentan de tamaño.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con CIV varían según el tamaño del defecto, el flujo sanguíneo y la presión pulmonar. Las CIV pequeñas con cortocircuitos de izquierda a derecha triviales y una presión arterial pulmonar normal son las más frecuentes. Estos pacientes se encuentran asintomáticos y la cardiopatía se suele descubrir en el transcurso de una exploración física rutinaria. De modo característico existe un soplo de alta intensidad, áspero o soplante, holosistólico, que se escucha mejor sobre el borde esternal inferior izquierdo y se acompaña a menudo de un frémito. En unos pocos casos, el soplo termina antes del segundo ruido, presumiblemente debido al cierre del defecto durante la telesístole. La presencia de un soplo sistólico corto, áspero y localizado en la punta en un neonato suele indicar la existencia de una CIV diminuta en el tabique muscular apical. En los lactantes prematuros, el soplo puede escucharse pronto, ya que las resistencias vasculares pulmonares disminuyen con mayor rapidez.

Las CIV grandes, con exceso de flujo sanguíneo pulmonar e hipertensión pulmonar, producen disnea, dificultades en la alimentación, crecimiento insuficiente, sudoración profusa, infecciones pulmonares recurrentes e insuficiencia cardíaca en fases precoces de la lactancia. No suele existir cianosis, pero a veces la piel de los pacientes puede oscurecerse cuando padecen infecciones o durante el llanto. Es frecuente la prominencia del precordio izquierdo, al igual que una elevación paraesternal palpable, el desplazamiento lateral del latido y el impulso apical, y un frémito sistólico. El soplo holosistólico de las CIV grandes suele ser menos áspero que el de las pequeñas y su calidad es más soplante por la ausencia de un gradiente de presión significativo a través del defecto. Es incluso menos probable que se escuche durante el período neonatal. El componente pulmonar del segundo ruido cardíaco puede estar aumentado debido a la hipertensión pulmonar. La presencia de un retumbo mesodiastólico de tonalidad baja en la punta se debe al aumento del flujo sanguíneo a través de la válvula mitral y generalmente indica que el cociente Qp:Qs es ≥2:1. Este soplo se aprecia mejor con la campana del estetoscopio.

DIAGNÓSTICO

En los pacientes con CIV pequeñas, la radiografía de tórax suele ser normal, aunque pueden observarse una cardiomegalia mínima y un aumento limítrofe de la trama vascular pulmonar. El electrocardiograma suele ser normal, pero en ocasiones puede sugerir hipertrofia del ventrículo izquierdo. La presencia de hipertrofia del ventrículo derecho es una señal de alarma que debe hacer pensar que el defecto no es pequeño y que el paciente presenta hipertensión pulmonar o una cardiopatía asociada, como estenosis pulmonar. En las CIV grandes, la radiografía de tórax muestra cardiomegalia de gran tamaño con prominencia de ambos ventrículos, de la aurícula izquierda y de la arteria pulmonar (fig. 426-8). Las tramas vasculares pulmonares están aumentadas y puede existir un edema pulmonar franco con derrame pleural asociado. El electrocardiograma muestra hipertrofia biventricular; las ondas P pueden ser melladas o picudas.

El ecocardiograma bidimensional (fig. 426-9) muestra la posición y el tamaño de la CIV. En las comunicaciones pequeñas, sobre todo en las del tabique muscular, puede ser difícil visualizar el defecto propiamente dicho y sólo es posible apreciarlo mediante Doppler color. En los defectos del **tabique membranoso,** una membrana delgada (denominada **aneurisma del tabique interventricular,** pero en realidad constituida por tejido de la válvula tricúspide) puede cubrir parcialmente el defecto y limitar el volumen del cortocircuito de izquierda a derecha. La ecocardiografía también es útil para calcular el volumen del cortocircuito mediante el grado de sobrecarga de volumen a la que están sometidos el ventrículo y la aurícula izquierdos; en ausencia de otras lesiones asociadas, el aumento de tamaño es un buen reflejo del volumen del cortocircuito de izquierda a derecha. El estudio con Doppler pulsado muestra si la CIV es restrictiva mediante el cálculo del gradiente de presión a través del defecto. Estos cálculos permiten estimar la presión del ventrículo derecho y ayudan a determinar si el paciente presenta riesgo de enfermedad vascular pulmonar precoz. Además, el ecocardiograma puede ser útil para determinar la presencia de una insuficiencia de la válvula aórtica o prolapso de sus velos valvulares en los casos de CIV supracristales.

booksmedicos.org

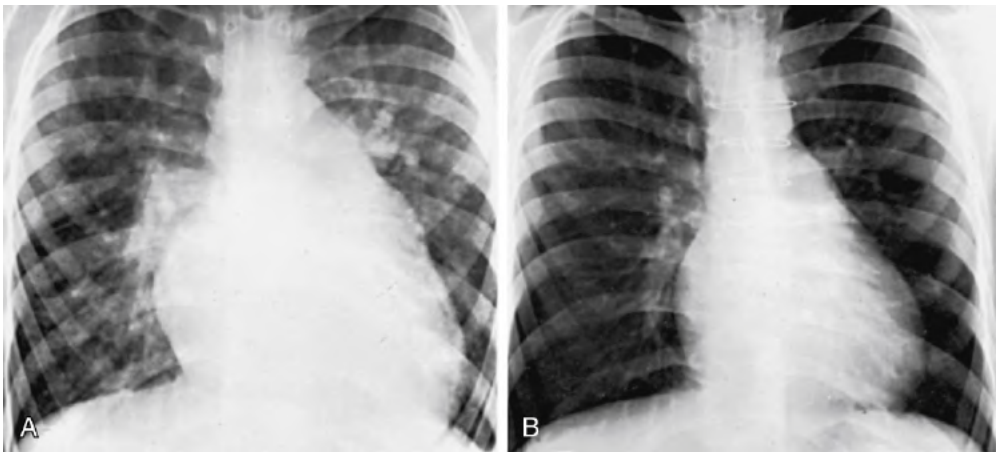

Figura 426-8 **A,** Radiografía preoperatoria de un paciente con una comunicación interventricular con un cortocircuito de izquierda a derecha grande e hipertensión pulmonar. Son evidentes una cardiomegalia significativa, la prominencia del tronco de la arteria pulmonar y el hiperaflujo pulmonar. **B,** Tres años después del cierre quirúrgico del defecto, el tamaño del corazón ha disminuido de forma notable y la trama vascular pulmonar es normal.

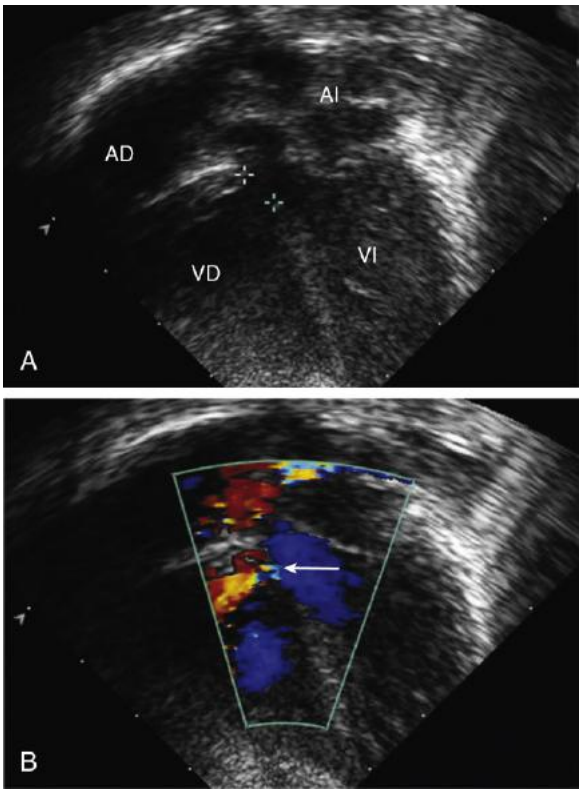

Figura 426-9 **Ecocardiograma de un paciente con comunicación interventricular perimembranosa. A,** Proyección apical de 4 cámaras que muestra la localización de la comunicación (destacado entre dos *marcas de cruz*) bajo la válvula aórtica. **B,** Imagen de Doppler color que muestra el cortocircuito de izquierda a derecha *(flecha)* a través del defecto (el color rojo representa la sangre que se mueve hacia el transductor ecográfico y no indica el nivel de oxigenación de la sangre). AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

Los datos hemodinámicos de las CIV también pueden determinarse mediante cateterismo cardíaco, aunque esta prueba sólo se realiza actualmente cuando el tamaño del cortocircuito no está claro después de una valoración clínica exhaustiva, cuando los datos complementarios no coinciden con los hallazgos clínicos o cuando se sospecha una enfermedad vascular pulmonar. La oximetría permite demostrar un incremento del contenido de oxígeno en el ventrículo derecho; como en algunas CIV la sangre fluye casi directamente a la arteria pulmonar (direccionamiento del chorro), a veces este incremento global de la saturación de oxígeno sólo es demostrable cuando se toman muestras de sangre de la arteria pulmonar. Las CIV pequeñas restrictivas se asocian a presiones normales en las cavidades derechas del corazón y a resistencias vasculares pulmonares normales. Las CIV grandes, no restrictivas, se asocian a presiones sistólicas pulmonares y sistémicas iguales o casi iguales, y a elevaciones variables en la resistencia vascular pulmonar. El flujo sanguíneo pulmonar puede ser entre dos y cuatro veces superior al sistémico. En pacientes con este tipo de **«hipertensión pulmonar hiperdinámica»,** las resistencias vasculares pulmonares se encuentran tan sólo mínimamente elevadas, ya que la resistencia es igual a la presión dividida por el flujo. Sin embargo, si se deja sin tratar hasta que aparece un síndrome de Eisenmenger, las presiones pulmonares sistólica y diastólica estarán elevadas, pero el grado de cortocircuito de izquierda a derecha será mínimo. En estos casos suele detectarse una desaturación de la sangre del ventrículo izquierdo. El tamaño, la localización y el número de defectos del tabique interventricular pueden demostrarse mediante ventriculografía izquierda. El contraste atraviesa el defecto o defectos y opacifica el ventrículo derecho y la arteria pulmonar. La administración de oxígeno al 100%, con o sin óxido nítrico, puede usarse para determinar la resistencia vascular pulmonar, si está elevada, si sigue siendo sensible y, por tanto, es más susceptible a descender tras la reparación quirúrgica.

TRATAMIENTO

La evolución natural de las CIV depende en gran medida del tamaño del defecto. Bastantes defectos pequeños (30-50%) se cierran de forma espontánea, casi siempre durante el primer y segundo años de vida. Es más probable el cierre de las CIV musculares pequeñas (hasta el 80% lo hacen) que el de las membranosas (hasta el 35%). La gran mayoría de las CIV que se cierran lo hace antes de los 4 años de edad, aunque se han descrito cierres espontáneos en adultos. Estas CIV presentan a menudo tejido aneurismático en el tabique ventricular (válvula tricúspide accesoria) que limita la magnitud del cortocircuito. La mayoría de los niños con CIV pequeñas restrictivas permanecen asintomáticos, sin signos de un aumento del tamaño del corazón, de la presión arterial pulmonar o de las resistencias; la endocarditis infecciosa supone un riesgo a largo plazo. Algunos estudios a largo plazo de adultos con CIV pequeñas no operadas muestran un incremento de la incidencia de arritmias, estenosis subaórticas e intolerancia al ejercicio. Las directrices del Council on Cardiovascular Disease in the Young de la American Heart Association establecen que las CIV pequeñas, aisladas y sin importancia hemodinámica no constituyen una indicación para la cirugía. Sin embargo, la disminución de los riesgos de la cirugía a corazón abierto ha llevado a algunos autores a recomendar el cierre programado de todas las CIV en fases intermedias de la infancia.

Es menos frecuente que se cierren de forma espontánea las CIV de tamaño moderado o grande, aunque incluso los defectos de un tamaño suficiente como para provocar insuficiencia cardíaca pueden hacerse más pequeños y cerrarse por completo en hasta un 8% de los casos. Lo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

más frecuente es que los lactantes con defectos grandes tengan episodios recurrentes de infección respiratoria e insuficiencia cardíaca a pesar de un tratamiento médico óptimo. La primera manifestación de la insuficiencia cardíaca en muchos de estos lactantes puede ser un fallo de medro. La hipertensión pulmonar aparece como consecuencia del flujo sanguíneo pulmonar elevado. Estos pacientes corren el riesgo de desarrollar con el tiempo una enfermedad vascular pulmonar si no se repara el defecto en los primeros años de la lactancia.

Los pacientes con CIV también corren el riesgo de desarrollar insuficiencia valvular aórtica y este riesgo es mayor en los pacientes con CIV supracristales (v. cap. 426.7). Un pequeño número de pacientes con CIV desarrolla una **estenosis pulmonar infundibular adquirida,** que va a proteger a la circulación pulmonar de los efectos a corto plazo del hiperaflujo pulmonar y a largo plazo de la enfermedad vascular pulmonar. En estos pacientes, el cuadro clínico pasa de ser el propio de una CIV con un cortocircuito de izquierda a derecha grande al de una CIV con estenosis pulmonar. El cortocircuito puede disminuir, equilibrarse o incluso convertirse en un cortocircuito de derecha a izquierda neto. Estos pacientes deben distinguirse de aquellos en los que se desarrolla una fisiología de Eisenmenger (v. cap. 433.2).

En los pacientes con CIV pequeñas se debe convencer a los padres de la relativa benignidad de la cardiopatía y animar al niño a que lleve una vida normal, sin restricciones de actividad física. No se recomienda la reparación quirúrgica. Como protección contra la endocarditis infecciosa, es importante mantener la integridad de la dentición de leche y definitiva; en la última revisión de las normas de la American Heart Association ya no se recomienda la profilaxis antibiótica en las visitas al dentista o en procedimientos quirúrgicos (v. cap. 437). Se puede vigilar a estos pacientes mediante la combinación de exploraciones físicas y pruebas incruentas hasta que la CIV se cierre de forma espontánea. La ecocardiografía se utiliza para calcular la presión de la arteria pulmonar, para el cribado del desarrollo de patología del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo (membranas subaórticas o insuficiencia aórtica) y para confirmar el cierre espontáneo.

En los lactantes con CIV grandes, el tratamiento médico tiene dos propósitos: tener bajo control los síntomas de insuficiencia cardíaca (v. cap. 442) y prevenir el desarrollo de enfermedad vascular pulmonar. Si el tratamiento inicial es satisfactorio, el cortocircuito puede disminuir a veces de tamaño con una mejoría espontánea, sobre todo durante el primer año de vida. El médico debe permanecer atento para no confundir la mejoría clínica causada por la reducción del tamaño de la comunicación con los cambios clínicos producidos por el desarrollo de la fisiología de Eisenmenger. Debido a que el cierre con catéter o quirúrgico puede realizarse con un riesgo bajo en la mayoría de los lactantes, no debe mantenerse un tratamiento médico en los lactantes sintomáticos tras un ensayo inicial insatisfactorio. Ya que la enfermedad vascular pulmonar generalmente puede evitarse cuando la cirugía se realiza durante el primer año de vida, incluso en los lactantes con una insuficiencia cardíaca bien controlada no debería retrasarse desmesuradamente la cirugía, a menos que haya pruebas de que el defecto está convirtiéndose en restrictivo de la presión.

Está indicado el cierre quirúrgico de una CIV en los pacientes de cualquier edad con defectos grandes en los que no se pueden controlar los síntomas clínicos y el fallo de medro con tratamiento médico, en los lactantes de entre 6 y 12 meses con defectos grandes asociados a hipertensión pulmonar, incluso si los síntomas pueden ser controlados con medicación, y en los niños mayores de 24 meses con una proporción Qp:Qs mayor de 2:1. Los pacientes con CIV supracristales de cualquier tamaño suelen ser remitidos al cirujano debido al alto riesgo de insuficiencia aórtica (v. cap. 426.7). La enfermedad vascular pulmonar grave que no responde a vasodilatadores pulmonares constituye una contraindicación para el cierre de las CIV.

Para el tratamiento de las CIV musculares, que pueden ser difíciles de abordar quirúrgicamente, el cierre mediante oclusión a través de catéter es el método más adecuado. El cierre con catéter en las CIV perimembranosas tiene un elevado riesgo de bloqueo cardíaco posprocedimiento y no se recomienda. Se han realizado procedimientos híbridos mediante esternotomía y colocación del dispositivo a través de la pared anterior del ventrículo derecho bajo visión ecocardiográfica transesofágica y radioscopia, en defectos musculares de difícil acceso.

PRONÓSTICO

Los resultados de la reparación quirúrgica primaria son excelentes y las complicaciones que dan lugar a problemas a largo plazo (p. ej., cortocircuitos ventriculares residuales que requieran reintervenciones o bloqueos cardíacos con necesidad de implantación de marcapasos) son infrecuentes. El cerclaje paliativo de la arteria pulmonar con reparación posterior en los últimos años de la infancia, que antiguamente constituía el estándar asistencial, se reserva para los casos extremadamente complicados o para los lactantes muy prematuros. Los riesgos quirúrgicos son algo mayores en el caso de los defectos del tabique muscular, especialmente en las CIV apicales y múltiples (en queso suizo). Estos pacientes pueden precisar un cerclaje de la arteria pulmonar si se encuentran sintomáticos, con retirada posterior del cerclaje y reparación de las CIV múltiples a una edad más avanzada.

Tras la obliteración quirúrgica del cortocircuito de izquierda a derecha, el corazón que estaba hiperdinámico se vuelve tranquilo, el tamaño del mismo se reduce hasta la normalidad (v. fig. 426-8), los soplos y frémitos desaparecen, y la hiperpresión arterial pulmonar regresa. La situación clínica del paciente mejora de forma llamativa. La mayoría de los lactantes comienza a crecer y deja de necesitarse medicación cardíaca. En la mayoría de los pacientes, los valores de crecimiento normal se alcanzan en los siguientes 1-2 años. En algunos casos y tras una cirugía exitosa, pueden persistir durante meses soplos sistólicos de eyección de baja intensidad. El pronóstico a largo plazo tras la cirugía es excelente. Los pacientes con CIV pequeñas y aquellos que son sometidos al cierre quirúrgico sin secuelas se consideran individuos con un riesgo normal de cara a los seguros de salud y de vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

426.7 Comunicaciones interventriculares supracristales con insuficiencia aórtica

Daniel Bernstein

Las CIV supracristales pueden complicarse con el prolapso de la válvula aórtica hacia el defecto y con insuficiencia aórtica, que a la larga pueden desarrollarse en el 50-90% de estos pacientes. Aunque las CIV supracristales afectan aproximadamente al 5% de todos los pacientes con CIV, la incidencia es más alta en los niños de origen asiático y en varones. La CIV, que puede ser de tamaño pequeño o moderado, se localiza por delante y exactamente debajo de la válvula pulmonar en el tabique del infundíbulo de salida, por encima del reborde muscular conocido como *crista supraventricularis,* la cual separa el cuerpo trabecular del ventrículo derecho de la porción lisa del infundíbulo de salida. La cúspide aórtica derecha o, con menor frecuencia, la cúspide no coronaria prolapsa dentro del defecto y puede ocluirlo de forma parcial o completa. Esta oclusión puede limitar la magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha y dar así la falsa impresión de que el defecto no es grande. La insuficiencia aórtica no suele detectarse hasta los 5-9 años de edad o incluso más tarde. Merece la pena señalar que la insuficiencia aórtica se asocia en ocasiones a CIV localizadas en el tabique membranoso.

Rara vez se detecta insuficiencia cardíaca precoz en los cortocircuitos de izquierda a derecha grandes, pero sin tratamiento quirúrgico puede acabar produciéndose insuficiencia aórtica y del ventrículo izquierdo graves. El soplo característico de una CIV supracristal suele escucharse en la zona media y superior del borde esternal izquierdo, a diferencia del borde esternal inferior izquierdo, y a veces se confunde con el de una estenosis pulmonar. En presencia de insuficiencia aórtica se escuchará un soplo diastólico decreciente en los bordes esternal derecho superior e izquierdo medio. Con grados de insuficiencia aórtica más avanzados se asociará una presión del pulso amplia y un precordio hiperdinámico. Estos signos clínicos deben distinguirse de los del CAP u otras cardiopatías asociadas a fugas aórticas.

Las manifestaciones clínicas varían ampliamente, desde una insuficiencia aórtica trivial con un cortocircuito de izquierda a derecha pequeño en niños asintomáticos hasta una insuficiencia aórtica florida con cardiomegalia masiva en adolescentes sintomáticos. Se recomienda el cierre de todas las CIV supracristales en el momento del diagnóstico para prevenir el desarrollo de insuficiencia aórtica, incluso en niños asintomáticos. Es necesario tratar quirúrgicamente a los pacientes que presentan una

booksmedicos.org

Bibliografía

Anderson BR, Stevens KN, Nicolson SC, et al: Contemporary outcomes of surgical ventricular septal defect closure, *J Thorac Cardiovasc Surg* 145:641-647, 2013.

Beekman RH III: Closing the ventricular septal defect because you can: evidence-averse care? *J Pediatr* 150:569-570, 2007.

Glen S, Burns J, Bloomfield P: Prevalence and development of additional cardiac abnormalities in 1448 patients with congenital ventricular septal defects, *Heart* 90:1321-1325, 2004.

Holzer R, Balzer D, Cao QL, et al: Device closure of muscular ventricular septal defects using the Amplatzer muscular ventricular septal defect occluder: immediate and mid-term results of a U.S. registry, *J Am Coll Cardiol* 43:1257-1263, 2004.

Hornberger LK, Sahn DJ, Krabill KA, et al: Elucidation of the natural history of ventricular septal defects by serial Doppler color flow mapping studies, *J Am Coll Cardiol* 13:1111-1118, 1989.

Lim DS, Forbes TJ, Rothman A, et al: Transcatheter closure of high-risk muscular ventricular septal defects with the CardioSEAL occluder: initial report from the CardioSEAL VSD registry, *Catheter Cardiovasc Interv* 70:740-744, 2007.

Penny DJ, Vick GW: II: Ventricular septal defect, *Lancet* 377:1103-1112, 2011.

Ramaciotti C, Keren A, Silverman NH: Importance of pseudoaneurysms of the ventricular septum in the natural history of isolated perimembranous ventricular septal defects, *Am J Cardiol* 57:268-272, 1986.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

insuficiencia aórtica significativa para prevenir el desarrollo de disfunción ventricular izquierda irreversible. Las opciones quirúrgicas dependen del grado de lesión de la válvula. Si la insuficiencia es leve, puede consistir en el cierre simple del defecto hasta apuntalar el aparato valvular sin tocar la válvula propiamente dicha, una valvuloplastia en el caso de afectaciones moderadas y la sustitución valvular con una prótesis o un homoinjerto, o la translocación aortopulmonar en casos de afectación grave.

426.8 Conducto arterioso persistente

Daniel Bernstein

Durante el período de vida fetal, la mayoría de la sangre arterial pulmonar es derivada de derecha a izquierda a través del conducto arterial hacia la aorta (v. cap. 421). El cierre funcional del conducto suele ocurrir poco tiempo después del nacimiento, pero si permanece permeable cuando disminuyen las resistencias vasculares pulmonares, la sangre aórtica se desvía de izquierda a derecha hacia la arteria pulmonar. El extremo aórtico del conducto se sitúa en posición distal con respecto al origen de la arteria subclavia izquierda y conecta con la arteria pulmonar a la altura de su bifurcación. El CAP afecta al doble de mujeres que de hombres. También se asocia a la infección materna por rubéola durante las etapas iniciales de la gestación, aunque en la actualidad es un problema infrecuente. El CAP es frecuente en los lactantes prematuros, ya que el músculo liso en la pared del conducto de los pretérmino responde menos a una Po_2 alta y, por tanto, tiene menos probabilidades de constreñirse tras el nacimiento. En estos lactantes puede dar lugar a trastornos hemodinámicos graves con diversas secuelas importantes (v. cap. 101.3).

En los lactantes a término con CAP, la pared del conducto presenta defectos tanto en su capa endotelial mucoide como en su capa media muscular, mientras que en los lactantes prematuros, el CAP suele tener una estructura normal. De este modo, un CAP que se mantiene después de las primeras semanas de vida en un lactante a término rara vez se cerrará de forma espontánea o con intervención farmacológica, mientras que si en un lactante prematuro no es preciso adoptar medidas precoces farmacológicas o quirúrgicas, en la mayoría de los casos se producirá el cierre espontáneo. El 10% de los pacientes con otras cardiopatías congénitas presenta además un CAP y éste desempeña a menudo un papel crítico a la hora de aportar el flujo sanguíneo pulmonar cuando el infundíbulo de salida del ventrículo derecho es estenótico o atrésico (v. cap. 430.6), o a la hora de aportar flujo sanguíneo sistémico en los casos de coartación o interrupción de la aorta (v. caps. 426.6 a 427.8).

FISIOPATOLOGÍA

La presión aórtica posnatal más alta existente hace que la sangre fluya de izquierda a derecha a través del conducto, desde la aorta hacia la arteria pulmonar. La magnitud del cortocircuito depende del tamaño del conducto y de la relación entre las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas. Si el CAP es pequeño, la presión en el interior de la arteria pulmonar, del ventrículo y de la aurícula derechos es normal. Sin embargo, si el CAP es grande, la presión de la arteria pulmonar puede elevarse hasta alcanzar valores sistémicos durante la sístole y la diástole. Así pues, los pacientes con CAP grandes presentan un elevado riesgo de enfermedad vascular pulmonar si no son operados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los conductos permeables pequeños no suelen causar ningún síntoma. Los CAP grandes producen insuficiencia cardíaca similar a la que se aprecia en los niños con CIV grandes. El retraso del crecimiento puede ser una de las principales manifestaciones en los lactantes con cortocircuitos grandes. Un CAP pequeño se asocia a pulsos periféricos normales, mientras que los CAP grandes provocan una presión de pulso amplia y pulsos arteriales periféricos saltones por la fuga de sangre hacia la arteria pulmonar durante la diástole. El corazón es de tamaño normal cuando el conducto es pequeño, pero puede estar aumentado de tamaño de forma moderada o importante en los casos en los que existe una comunicación amplia. En dichos casos, el impulso apical es notorio y, cuando el corazón está aumentado de tamaño, sostenido. Suele existir un frémito, cuya máxima intensidad se localiza en el segundo espacio intercostal izquierdo, y puede irradiar hacia la clavícula izquierda, a lo largo del borde esternal izquierdo o hacia la punta. Suele ser sistólico, pero también puede palparse durante todo el ciclo cardíaco. El soplo sistólico continuo clásico se describe como un «ruido de maquinaria». Comienza poco después del primer ruido, alcanza su máxima intensidad al final de la sístole y se desvanece en la telediástole. Puede localizarse en el segundo espacio intercostal izquierdo o irradiarse hacia abajo, hacia el borde esternal izquierdo o hacia la clavícula izquierda. Cuando las resistencias vasculares pulmonares se encuentran aumentadas, el componente diastólico del soplo puede ser menos notorio o estar ausente. En los pacientes con cortocircuitos grandes de izquierda a derecha se puede escuchar un soplo mesodiastólico mitral de baja tonalidad en la punta, que se debe al aumento del flujo sanguíneo a través de la válvula mitral.

DIAGNÓSTICO

Si el cortocircuito de izquierda a derecha es pequeño, el electrocardiograma será normal; si el conducto es grande, existirá hipertrofia ventricular izquierda o biventricular. El diagnóstico de un CAP aislado, no complicado, es insostenible cuando se detecta hipertrofia ventricular derecha.

Los estudios radiológicos en los pacientes con CAP grandes muestran una arteria pulmonar prominente con aumento de la trama vascular pulmonar. El tamaño del corazón depende del grado del cortocircuito de izquierda a derecha; puede ser normal o presentar un aumento de tamaño moderado o notable. Las cavidades afectadas son la aurícula y el ventrículo izquierdos. El botón aórtico puede ser normal o notorio.

En el ecocardiograma, el tamaño de las cámaras cardíacas será normal si el conducto es pequeño. Cuando hay un cortocircuito grande, la aurícula y el ventrículo izquierdos se encuentran aumentados de tamaño. El conducto puede visualizarse directamente y se puede calcular su tamaño. Los estudios con Doppler color y pulsado demuestran la presencia de un flujo turbulento retrógrado sistólico o diastólico (o ambos) en la arteria pulmonar y un flujo aórtico retrógrado durante la diástole (fig. 426-10) en presencia de un cortocircuito grande.

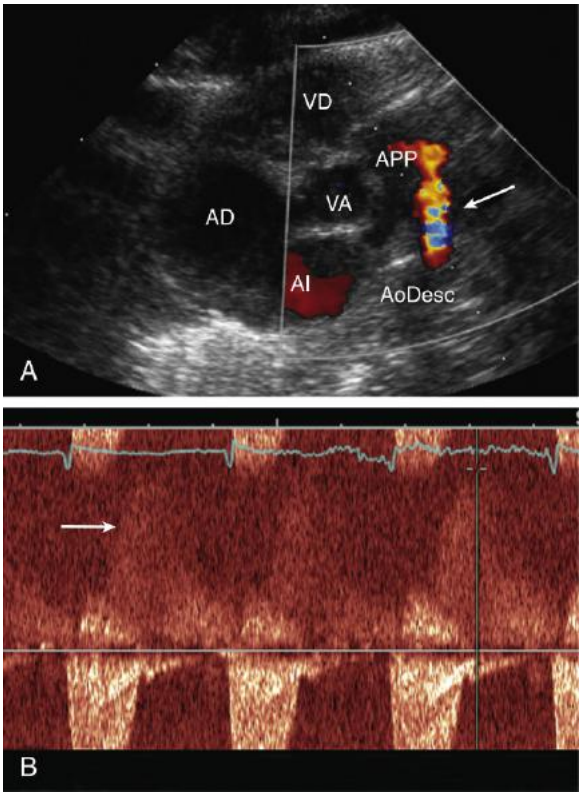

Figura 426-10 Ecocardiograma en un recién nacido con un conducto arterioso persistente de un tamaño de pequeño a moderado. **A,** Doppler color realizado en un eje corto paraesternal que muestra flujo *(flecha)* desde la aorta hacia la arteria pulmonar principal. **B,** Evaluación con Doppler que muestra el flujo diastólico retrógrado hacia la arteria pulmonar. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; AoDesc, aorta descendente; APP, arteria pulmonar principal; VA, válvula aórtica; VD, ventrículo derecho.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

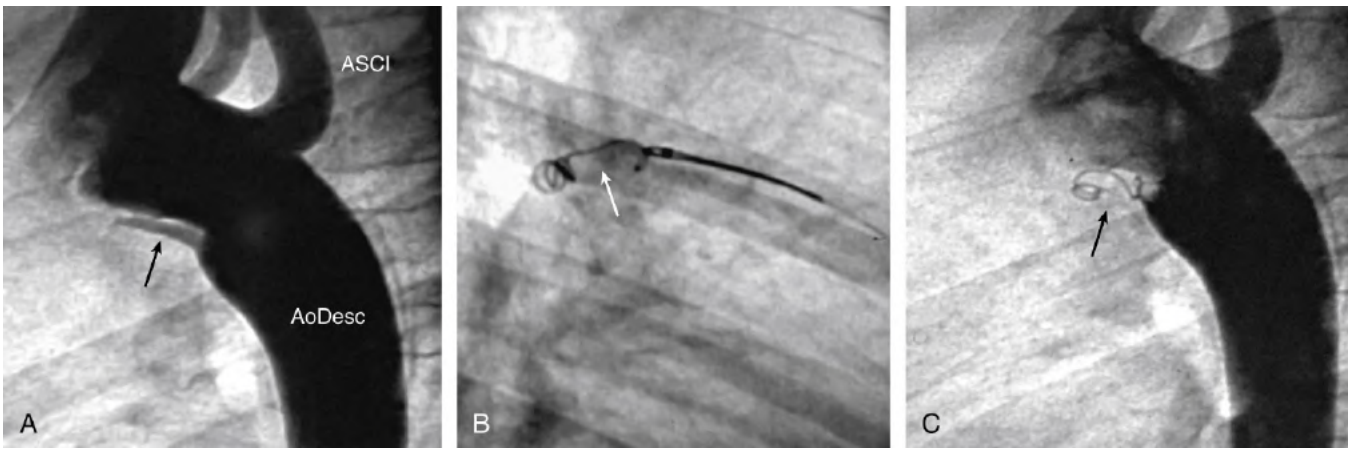

Figura 426-11 Cierre de un conducto arterial persistente pequeño a través de catéter con una espiral. **A,** Angiografía de la aorta transversa y descendente que muestra un CAP de pequeño tamaño *(flecha)*. **B,** Se ha extraído un dispositivo helicoidal *(flecha)* de su vaina y se está colocando en la luz del conducto. **C,** Angiograma que muestra la oclusión total del CAP mediante el dispositivo helicoidal *(flecha)*. AoDesc, aorta descendente; ASCI, arteria subclavia izquierda.

Los signos clínicos y los hallazgos ecocardiográficos son suficientemente característicos como para permitir un diagnóstico preciso mediante métodos incruentos en la mayoría de los pacientes. En los escasos pacientes con hallazgos atípicos puede estar indicada la realización de un cateterismo cardíaco para confirmar el diagnóstico. El cateterismo demostrará una presión normal o aumentada del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar en función del tamaño del conducto. La presencia de sangre oxigenada derivada a la arteria pulmonar confirma la presencia de un cortocircuito de izquierda a derecha. El catéter puede pasar desde la arteria pulmonar a la aorta descendente a través del conducto. La inyección de contraste en la aorta ascendente muestra opacificación de la arteria pulmonar desde la aorta e identifica el conducto.

Otras enfermedades, que se definen en el capítulo 422, pueden dar lugar a soplos sistólicos y diastólicos en el área pulmonar sin cianosis. De forma excepcional, una **ventana aortopulmonar** puede ser indistinguible de un conducto arterial persistente, aunque en la mayoría de los casos el soplo es sólo sistólico y es de mayor intensidad en el borde esternal superior derecho que en el izquierdo. Los aneurismas de los senos de Valsalva que se rompen en el lado derecho del corazón o en la arteria pulmonar, las fístulas coronarias arteriovenosas y una arteria coronaria izquierda aberrante con colaterales masivas desde la coronaria derecha muestran patrones hemodinámicos similares a los del CAP con un soplo sistólico continuo y una presión de pulso amplia. Los troncos arteriales con flujo pulmonar torrencial también tienen una fisiología de «escape aórtico». Las fístulas arteriovenosas periféricas se acompañan de una presión del pulso amplia, pero en estos casos no existe el soplo característico del CAP. Las CIV con insuficiencia aórtica, tetralogía de Fallot reparada y la insuficiencia combinada mitral y aórtica (secundaria habitualmente a fiebre reumática) pueden confundirse con un CAP, pero los soplos son de vaivén y no continuos, como en el caso del conducto. La combinación de una CIV grande y un CAP da lugar a signos más parecidos a los de las CIV aisladas. La ecocardiografía es capaz de descartar estas otras posibilidades diagnósticas.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

El cierre espontáneo del conducto después de la lactancia es extremadamente infrecuente. Los pacientes con CAP pequeños pueden tener una esperanza de vida normal, con pocos o ningún síntoma cardíaco, si bien pueden aparecer manifestaciones tardías. La insuficiencia cardíaca suele aparecer casi siempre en las primeras fases de la lactancia cuando existen conductos grandes, pero también puede aparecer de forma tardía a lo largo de la vida, incluso en las comunicaciones de tamaño moderado.

Puede aparecer endocarditis infecciosa a cualquier edad, así como embolias pulmonares o sistémicas. Entre las complicaciones infrecuentes están la dilatación aneurismática de la arteria pulmonar o del conducto, la calcificación del conducto, la trombosis no infecciosa del conducto con embolización y las embolias paradójicas. La hipertensión pulmonar (síndrome de Eisenmenger) suele desarrollarse en los pacientes con CAP grandes que no se someten a un cierre del conducto (v. cap. 433.2).

TRATAMIENTO

Independientemente de la edad, los pacientes con CAP requieren cierre con catéter o quirúrgico. En los pacientes con CAP pequeños, la razón para recomendar su cierre es la prevención de la endocarditis bacteriana u otras complicaciones tardías. En pacientes con CAP de tamaño moderado o grande, el cierre se lleva a cabo para tratar la insuficiencia cardíaca o prevenir el desarrollo de enfermedad vascular pulmonar, o con ambos propósitos. Una vez que se diagnostica un CAP moderado o grande, su cierre no debe retrasarse indebidamente a la espera de instaurar el tratamiento médico preciso para la insuficiencia cardíaca.

El cierre de los CAP a través de un catéter se realiza de forma rutinaria en los laboratorios de hemodinámica (fig. 426-11). Los CAP pequeños se suelen cerrar con espirales intravasculares. Los CAP moderados o grandes se pueden cerrar con varias espirales transferidas desde una bolsa introducida mediante un catéter o con dispositivos en forma de paraguas. El cierre quirúrgico de un CAP puede llevarse a cabo mediante toracostomía izquierda estándar o mediante técnicas toracoscópicas mínimamente invasivas. Como la tasa de mortalidad del tratamiento intervencionista o quirúrgico es claramente inferior al 1%, y el riesgo que supone no intervenir es mucho mayor, está indicado el cierre del conducto en los pacientes asintomáticos, preferiblemente antes del primer año de vida. La hipertensión arterial pulmonar no es una contraindicación para la cirugía a ninguna edad si puede demostrarse en el cateterismo cardíaco que la dirección del cortocircuito es aún predominantemente de izquierda a derecha y que no existe una enfermedad vascular pulmonar grave. Tras el cierre, los signos de insuficiencia cardíaca desaparecen con rapidez. Por lo general, se observa una mejoría inmediata de los lactantes que presentaban fallo de medro. El pulso y la presión arterial vuelven a la normalidad y el soplo en maquinaria desaparece. Puede persistir un soplo sistólico funcional en el foco pulmonar, que parece traducir la existencia de turbulencias en una arteria pulmonar previamente dilatada. Los signos radiológicos de aumento del tamaño cardíaco y de hiperaflujo pulmonar desaparecen en el transcurso de varios meses y el electrocardiograma se normaliza.

CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE EN LOS LACTANTES DE BAJO PESO AL NACER

Véase el capítulo 101.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

426.9 Ventana aortopulmonar

Daniel Bernstein

Las ventanas aortopulmonares son comunicaciones entre la aorta ascendente y la arteria pulmonar principal. La presencia de válvulas aórtica y pulmonar y de un tabique interventricular íntegros las

booksmedicos.org

Bibliografía

Alagarsamy S, Chhabra M, Gudavalli M, et al: Comparison of clinical criteria with echocardiographic findings in diagnosing PDA in preterm infants, *J Perinat Med* 33:161-164, 2005.

Bergwerff M, DeRuiter MC, Gittenberger-de Groot AC: Comparative anatomy and ontogeny of the ductus arteriosus, a vascular outsider, *Anat Embryol (Berl)* 200:559-571, 1999.

Gittenberger-de Groot AC, Van Ertbruggen I, Moulaert A, et al: The ductus arteriosus in the preterm infant: histologic and clinical observations, *J Pediatr* 96:88-93, 1980.

Rothman A, Lucas VW, Sklansky MS, et al: Percutaneous coil occlusion of patent ductus arteriosus, *J Pediatr* 130:447-454, 1997.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

distingue del tronco arterial (v. cap. 431.8). Los síntomas de insuficiencia cardíaca aparecen al principio de la lactancia; en algunas ocasiones existe una mínima cianosis. El defecto suele ser grande y el soplo cardíaco suele ser sistólico, con un retumbo mesodiastólico apical que se debe al incremento del flujo sanguíneo a través de la válvula mitral. En los casos infrecuentes en los que la comunicación es algo menor y no existe hipertensión pulmonar, la exploración física se asemeja a la de un CAP (presión de pulso amplia y un soplo continuo en los bordes esternales superiores). El electrocardiograma muestra hipertrofia ventricular izquierda o biventricular. Los hallazgos radiológicos demuestran aumento del tamaño del corazón con prominencia de la arteria pulmonar y de la vascularización pulmonar. El ecocardiograma pone de manifiesto un aumento de tamaño de las cavidades izquierdas; la ventana puede delimitarse mejor con Doppler color. También se puede emplear la TC o la angiorresonancia magnética (ARM) para visualizar el defecto (v. fig. 423-26 en el cap. 423).

El cateterismo cardíaco se realiza normalmente en niños mayores para evaluar la resistencia vascular pulmonar y revela un cortocircuito de izquierda a derecha a la altura de la arteria pulmonar, así como hipertensión pulmonar hipercinética, ya que los defectos son casi siempre grandes. Las aortografías selectivas con inyección de contraste en la aorta ascendente demuestran la lesión y la posibilidad de pasar el catéter desde la arteria pulmonar principal directamente a la aorta ascendente también es diagnóstica.

Las ventanas aortopulmonares se corrigen mediante cirugía en la lactancia. Si la cirugía no se realiza durante ese período, los supervivientes corren el riesgo de desarrollar una enfermedad vascular obstructiva pulmonar progresiva similar a la que sufren otros pacientes con comunicaciones intracardíacas o de los grandes vasos.

426.10 Fístula arterial coronaria

Daniel Bernstein

Pueden existir fístulas congénitas entre una arteria coronaria y una aurícula, un ventrículo (sobre todo el derecho) o la arteria pulmonar. A veces existen múltiples fístulas. Con independencia de la cámara receptora, los signos clínicos son similares a los producidos por los CAP, aunque el soplo en maquinaria característico puede ser más difuso. Si el flujo es importante, la arteria coronaria implicada puede estar dilatada o ser aneurismática. La anomalía anatómica suele ser demostrable mediante ecocardiografía con Doppler color y, durante el cateterismo, mediante la inyección de contraste en la aorta ascendente. Las fístulas pequeñas pueden carecer de importancia hemodinámica e incluso cerrarse de forma espontánea. Si el cortocircuito es grande, el tratamiento consiste en la embolización mediante espirales transferidas a través del catéter o, en el caso de lesiones a las que no se puede acceder de forma percutánea, mediante el cierre quirúrgico de las fístulas.

426.11 Rotura de un aneurisma del seno de Valsalva

Daniel Bernstein

Cuando uno de los senos de Valsalva de la aorta se debilita por una enfermedad congénita o adquirida, se puede formar un aneurisma que finalmente podría romperse, habitualmente en la aurícula o el ventrículo derechos. Esta situación es extremadamente rara en la población pediátrica. Suele producirse de forma súbita. El diagnóstico debe sospecharse en pacientes que manifiestan síntomas de insuficiencia cardíaca aguda junto con un soplo de vaivén de reciente aparición. La ecocardiografía con Doppler color y el cateterismo cardíaco permiten demostrar el cortocircuito de izquierda a derecha a la altura auricular o ventricular. Generalmente es necesaria la reparación quirúrgica urgente. Esta enfermedad se asocia con frecuencia a endocarditis infecciosas de la válvula aórtica.

Capítulo 427

Cardiopatías congénitas no cianóticas: lesiones obstructivas

427.1 Estenosis de la válvula pulmonar con tabique interventricular íntegro

Daniel Bernstein

De las diversas formas de obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho con tabique interventricular íntegro, la más frecuente es la estenosis valvular pulmonar aislada, que supone el 7-10% de todas las cardiopatías congénitas. Las cúspides de la válvula se encuentran deformadas en distinto grado, lo que hace que la válvula se abra de forma incompleta durante la sístole. La válvula puede ser bicúspide o tricúspide, y los velos valvulares (valvas) pueden estar parcialmente fusionados con un orificio de salida excéntrico. Esta fusión puede ser tan grave que sólo deje un orificio central del tamaño de un alfiler. Si la válvula no presenta un engrosamiento excesivo, produce una obstrucción en forma de bóveda del infundíbulo de salida del ventrículo derecho en la sístole. Son menos frecuentes la estenosis infundibular o subvalvular aisladas, la estenosis pulmonar supravalvular y las estenosis de las ramas de la arteria pulmonar. En los casos en los que la estenosis de la válvula pulmonar se asocia a una comunicación interventricular (CIV), pero sin desviación anterior del tabique infundibular y aorta acabalgada, esta afección debe ser clasificada como una estenosis pulmonar con una CIV asociada más que como una tetralogía de Fallot (v. cap. 430.1). A veces se ven también asociaciones de estenosis pulmonar y comunicación interauricular (CIA). Los hallazgos clínicos y de laboratorio son los propios de la cardiopatía dominante, pero es importante descartar estas posibles anomalías asociadas. En el **síndrome de Noonan** (v. cap. 81), la anomalía cardíaca más frecuente es la estenosis pulmonar debido a una válvula displásica y se asocia en aproximadamente el 50% de los casos a una mutación en el gen *PTPN11,* que codifica la proteína tirosina fosfatasa SHP-2, en el cromosoma 12. Se desconoce el mecanismo de la estenosis pulmonar, aunque se han propuesto como causas un desarrollo defectuoso de la porción distal del bulbo cardíaco y secuelas de endocarditis fetal. La estenosis pulmonar puede ser también un componente del **síndrome LEOPARD** (síndrome con lentiginosis, alteraciones electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso del crecimiento y sordera), frecuentemente asociado a miocardiopatía hipertrófica. Se ha implicado en el síndrome LEOPARD mutaciones en los genes *PTPN11, RAF1* y *BRAF.* Las estenosis pulmonares de la válvula o de las ramas de la arteria pulmonar son un hallazgo común en los pacientes con displasias arteriohepáticas, conocido también como **síndrome de Alagille** (v. cap. 356). En este síndrome, y en algunos pacientes con estenosis pulmonar aislada, existe una mutación en el gen *Jagged1.*

FISIOPATOLOGÍA

La obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar da lugar a un aumento de la presión sistólica y del estrés de pared que finalmente conducen al desarrollo de hipertrofia del ventrículo derecho (fig. 427-1). La gravedad de estas alteraciones depende del tamaño de la abertura residual de la válvula estenótica. En los casos graves, la presión del ventrículo derecho puede ser mayor que la presión arterial sistólica sistémica, mientras que en las obstrucciones más leves la presión del ventrículo derecho presenta una elevación leve o moderada. La presión de la arteria pulmonar, distalmente a la obstrucción, es normal o baja. La saturación arterial de oxígeno será normal, incluso en los casos de estenosis graves, a menos que exista

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

una comunicación intracardíaca, como una CIV o una CIA, que permita a la sangre derivarse de derecha a izquierda. Cuando un neonato presenta una estenosis pulmonar grave, la importante reducción de la distensibilidad del ventrículo derecho puede causar cianosis secundaria a un cortocircuito de derecha a izquierda a través de un agujero oval permeable, situación que se denomina ***estenosis pulmonar crítica.***

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Los pacientes con estenosis leves o moderadas suelen estar asintomáticos. El crecimiento y el desarrollo son casi siempre normales. Si la estenosis es grave, pueden existir signos de insuficiencia ventricular derecha, como hepatomegalia, edema periférico e intolerancia al ejercicio. En los neonatos o lactantes pequeños con estenosis pulmonar crítica, los signos de insuficiencia ventricular derecha pueden ser más notorios, y a menudo existe cianosis debido al cortocircuito de derecha a izquierda a través del agujero oval.

En las **estenosis pulmonares leves,** la presión venosa y el pulso son normales. El corazón no se encuentra aumentado de tamaño, el impulso apical es normal y el del ventrículo derecho no se palpa. Se escucha un chasquido de eyección pulmonar agudo justo después del primer ruido a la altura del borde esternal superior izquierdo durante la espiración. El segundo ruido se encuentra desdoblado, con un componente pulmonar de intensidad normal que puede encontrarse ligeramente retrasado. Existe un soplo de eyección sistólico relativamente corto de tonalidad media o baja que se escucha sobre todo en el foco pulmonar y que se irradia mínimamente a ambos campos pulmonares. El electrocardiograma es normal o puede mostrar características de hipertrofia ventricular derecha leve; puede apreciarse inversión de las ondas T en las derivaciones precordiales derechas. Recuérdese que la onda T en la derivación V_1 normalmente debería estar invertida hasta, al menos, los 6-8 años. Por tanto, una onda T positiva en V_1 en un niño pequeño es un signo de hipertrofia ventricular derecha. La única anomalía que puede demostrarse generalmente en las radiografías es la dilatación postestenótica de la arteria pulmonar. La ecocardiografía bidimensional muestra hipertrofia del ventrículo derecho y una válvula pulmonar ligeramente engrosada que forma una bóveda en la sístole; los estudios con Doppler muestran gradientes entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar de ≤30 mmHg.

En las **estenosis pulmonares moderadas,** la presión venosa puede estar ligeramente elevada; en los niños mayores puede verse una onda *a* prominente en el pulso yugular. Puede palparse una elevación del ventrículo derecho en el borde esternal inferior izquierdo. El segundo ruido cardíaco se encuentra desdoblado, con un componente pulmonar suavizado y retrasado. A medida que se va limitando la movilidad valvular conforme se agrava la estenosis, tanto el chasquido de eyección pulmonar como el componente pulmonar del segundo ruido se vuelven inaudibles. A medida que se agrava la estenosis, el pico máximo del soplo sistólico de eyección se retrasa en la sístole y se hace más intenso y áspero (de más alta frecuencia). El soplo se irradia sobre todo hacia ambos campos pulmonares.

El electrocardiograma revela grados variables de hipertrofia ventricular derecha, a veces con una onda P picuda notoria. Las radiografías muestran un tamaño del corazón normal o levemente aumentado, con una inclinación de la punta del corazón hacia arriba por la prominencia del ventrículo derecho; la trama vascular pulmonar puede ser normal o estar ligeramente disminuida. El ecocardiograma muestra una válvula pulmonar engrosada con restricción de la movilidad sistólica. Los estudios con Doppler muestran gradientes de presión entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar de 30-60 mmHg. Puede existir insuficiencia tricuspídea leve que permite confirmar la presión sistólica del ventrículo derecho.

En las **estenosis graves** puede apreciarse una cianosis leve o moderada en pacientes con comunicaciones interauriculares (CIA o agujero oval permeable). En ausencia de cortocircuito intracardíaco, no existe cianosis. La presencia de hepatomegalia y edemas periféricos es un dato de insuficiencia ventricular derecha. La elevación de la presión venosa es frecuente y está causada por la existencia de una onda *a* yugular presistólica grande. El corazón presenta un aumento de tamaño moderado o llamativo, y existe una elevación notoria del ventrículo derecho paraesternal que se suele extender a la línea medioclavicular izquierda. El componente pulmonar del segundo ruido es habitualmente inaudible. Se escucha un soplo sistólico de eyección intenso y áspero, largo, generalmente acompañado de un frémito; se ausculta sobre todo en el foco pulmonar y se puede irradiar ampliamente a todo el precordio, a ambos campos pulmonares, al cuello y a la espalda. El punto máximo del soplo se produce en la fase telesistólica, cuando la apertura de la válvula se vuelve más restrictiva. El soplo abarca frecuentemente el componente aórtico del segundo ruido, pero no se encuentra precedido de un chasquido de eyección.

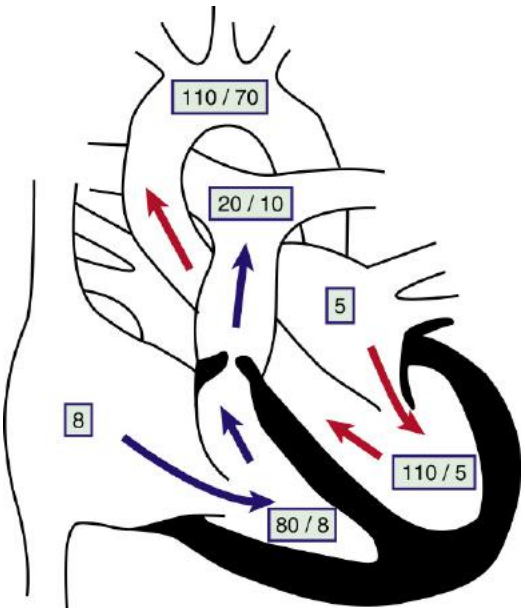

Figura 427-1 Fisiología de la estenosis valvular pulmonar. Los números en los recuadros representan la presión en mmHg. Debido a la ausencia de cortocircuito de izquierda a derecha o de derecha a izquierda, el flujo sanguíneo a través de todas las cavidades cardíacas es normal, de 3 l/ min/m^2. La relación entre el flujo pulmonar y el sistémico (Qp:Qs) es de 1:1. La presión de la aurícula derecha se encuentra ligeramente aumentada a causa de la reducción de la distensibilidad del ventrículo derecho. El ventrículo derecho es hipertrófico y sus presiones sistólica y diastólica se encuentran aumentadas. El gradiente de presión a través de la válvula pulmonar engrosada es de 60 mmHg. La presión de la arteria pulmonar principal es ligeramente baja y existe dilatación postestenótica. Las presiones de las cavidades izquierdas del corazón son normales. A menos que se produzca un cortocircuito de derecha a izquierda a través del agujero oval, la saturación de oxígeno sistémica del paciente será normal.

El electrocardiograma muestra una hipertrofia ventricular derecha notoria, acompañada con frecuencia de ondas P altas y picudas. Los estudios radiológicos confirman la presencia del aumento de tamaño del corazón con prominencia del ventrículo y la aurícula derechos. Puede verse la notoriedad de la arteria pulmonar principal debido a la dilatación postestenótica (fig. 427-2). La vascularización intrapulmonar está disminuida. En el ecocardiograma bidimensional se observa una deformidad llamativa de la válvula pulmonar e hipertrofia ventricular derecha (fig. 427-3). En las últimas fases de la enfermedad existe disfunción sistólica del ventrículo derecho, el cual puede llegar a dilatarse, con una insuficiencia tricuspídea importante. Los estudios con Doppler demuestran la presencia de un gradiente importante (>60 mmHg) a través de la válvula pulmonar. Afortunadamente, los hallazgos clásicos de estenosis pulmonar grave se ven rara vez en niños mayores, ya que se les suele intervenir de forma precoz. Los signos de estenosis pulmonar crítica, con todas las características de la estenosis pulmonar grave más cianosis, se suelen encontrar en el período neonatal.

No suele ser necesario el cateterismo cardíaco con fines diagnósticos, pero se lleva a cabo como parte del procedimiento de la **valvuloplastia con globo.** El cateterismo demuestra un gradiente de presión brusco a través de la válvula pulmonar. La presión de la arteria

booksmedicos.org

Figura 427-2 Radiografía de un paciente con estenosis valvular pulmonar y una raíz aórtica normal. El tamaño del corazón se encuentra dentro de los límites normales, pero existe dilatación postestenótica de la arteria pulmonar.

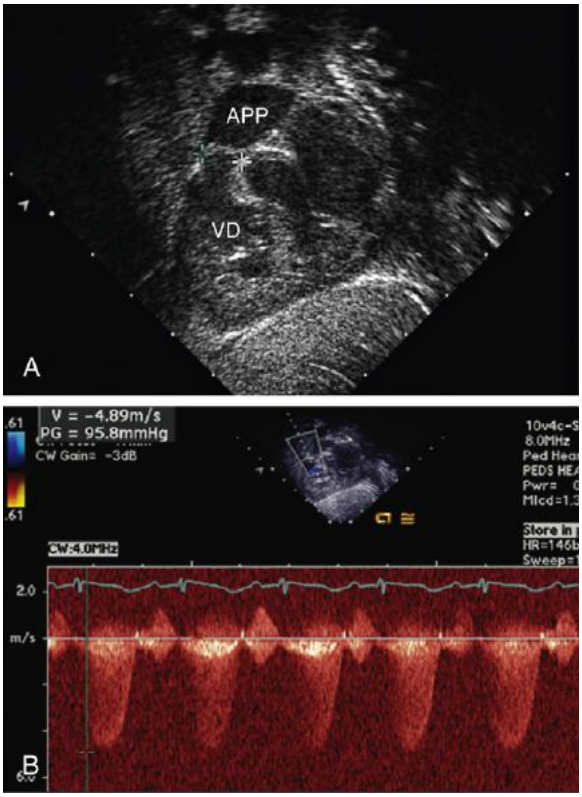

Figura 427-3 Ecocardiograma que muestra una estenosis pulmonar valvular. **A,** Proyección subcostal que muestra los velos valvulares engrosados de la válvula pulmonar (entre las *marcas de cruz*). **B,** Estudio con Doppler que indica un gradiente de presión máximo de 95 mmHg a través de la válvula estenótica. APP, arteria pulmonar principal; VD, ventrículo derecho.

pulmonar puede ser normal o baja. La gravedad de la estenosis se basa en la relación entre la presión sistólica del ventrículo derecho y la presión sistólica sistémica, o en el gradiente de presión entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar: se observa un gradiente de 10-30 mmHg en los casos leves, de 30-60 mmHg en los casos

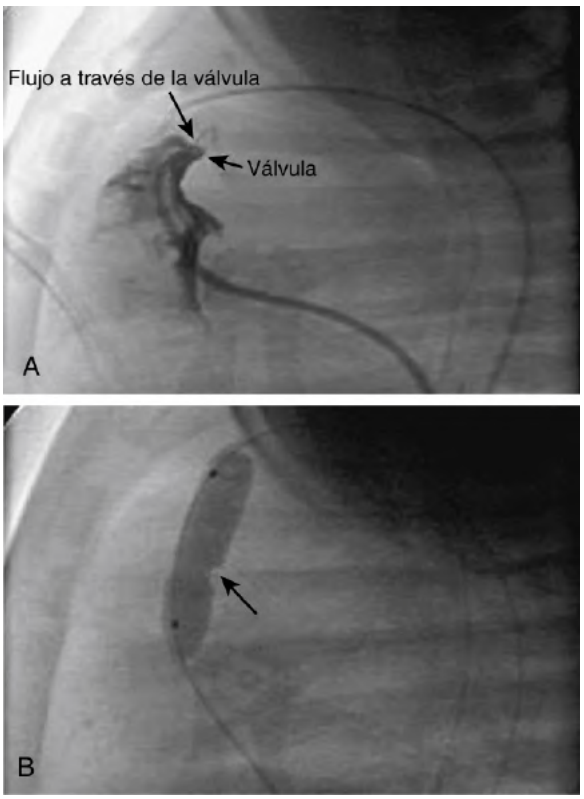

Figura 427-4 Estenosis valvular pulmonar y valvuloplastia con globo. **A,** Angiografía del ventrículo derecho que muestra una válvula pulmonar con una estenosis grave y un chorro estrecho de sangre fluyendo a través de ella. **B,** Insuflación del globo del catéter mostrando la indentación *(flecha)* generada en el globo por la válvula estenótica. *(Fotografías cortesía del Dr. Jeffrey Feinstein, Stanford University, Stanford, CA.)*

moderados y >60 mmHg o con presión sistólica del ventrículo derecho mayor que la presión sistémica en los casos graves. Si el gasto cardíaco es bajo, o si existe un cortocircuito significativo de derecha a izquierda a través del tabique interauricular, el gradiente de presión puede subestimar el grado de estenosis valvular. La ventriculografía derecha selectiva demuestra la presencia de válvulas engrosadas y con una movilidad limitada. En las estenosis leves o moderadas se ve bien la bóveda formada por la válvula durante la sístole. El flujo del contraste a través de la válvula estenótica en la sístole ventricular produce un chorro estrecho de contraste que tiñe la arteria pulmonar principal dilatada. Algunas veces existe hipertrofia subvalvular que puede intensificar la obstrucción.

TRATAMIENTO

Se debe tratar a los pacientes con estenosis pulmonares aisladas moderadas o graves para aliviar la obstrucción. La valvuloplastia con globo es el tratamiento inicial de elección en la mayoría de los pacientes (fig. 427-4). Los pacientes con válvulas pulmonares muy engrosadas, que son especialmente frecuentes en los casos de síndrome de Noonan, pueden precisar cirugía. En los neonatos con estenosis pulmonares críticas se recomienda el tratamiento urgente mediante valvuloplastia con globo o valvulotomía quirúrgica.

Los resultados son excelentes en la mayoría de los casos. El gradiente a través de la válvula pulmonar se reduce de forma notable o desaparece. En el período inmediato tras la valvuloplastia con globo puede permanecer un gradiente residual entre pequeño y moderado debido al estrechamiento del infundíbulo muscular; casi siempre se resuelve con el tiempo. Puede escucharse un soplo diastólico breve, precoz y decreciente en el borde esternal medio o superior izquierdo que se debe a la insuficiencia pulmonar residual. El grado de insuficiencia no suele tener importancia clínica. En el seguimiento a largo plazo no se encuentran diferencias en cuanto a la situación clínica entre los pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sometidos a valvuloplastia con globo o cirugía; no son habituales las recidivas tras un tratamiento satisfactorio, salvo en los pacientes con válvulas sumamente displásicas. En la pequeña minoría de pacientes en los que el grado de insuficiencia pulmonar es más intenso, puede aparecer dilatación ventricular; estos pacientes requieren un seguimiento cercano y pueden precisar una intervención quirúrgica.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

La insuficiencia cardíaca sólo se produce en los casos graves y más a menudo durante el primer mes de vida. La aparición de cianosis secundaria a un cortocircuito de derecha a izquierda a través del agujero oval se aprecia casi de forma exclusiva en el período neonatal en los casos de estenosis grave. Existe riesgo de endocarditis infecciosa, pero no es frecuente durante la infancia.

Los niños con estenosis leves pueden llevar una vida normal, pero su progreso debe evaluarse de forma periódica. Los pacientes con gradientes pequeños rara vez sufren progresión y no precisan ser intervenidos, pero en los niños con estenosis moderadas es más probable que progrese el gradiente cuando los niños crezcan. El empeoramiento de la obstrucción puede deberse también al desarrollo de hipertrofia muscular o de tejido fibroso a nivel subvalvular. En las estenosis graves no tratadas, la evolución clínica puede empeorar de forma abrupta con el desarrollo de disfunción ventricular derecha e insuficiencia cardíaca. Los lactantes con estenosis pulmonares críticas deben ser sometidos a valvuloplastia con globo a través de un catéter o a una valvulotomía quirúrgica. Es infrecuente el desarrollo de insuficiencia ventricular derecha muchos años después de la valvuloplastia pulmonar con globo. Sin embargo, los pacientes deberían ser vigilados periódicamente por si empeora la insuficiencia pulmonar y la dilatación ventricular derecha.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

427.2 Estenosis pulmonar infundibular y ventrículo derecho de doble cámara

Daniel Bernstein

Las estenosis pulmonares infundibulares se deben a la obstrucción fibrosa o muscular del infundíbulo de salida del ventrículo derecho. El lugar de la obstrucción puede estar próximo a la válvula pulmonar o claramente por debajo de ella; puede existir una cámara infundibular entre la cavidad ventricular derecha y la válvula pulmonar. En muchos casos pudo existir una CIV que después se cerró de forma espontánea. Cuando la válvula pulmonar también es estenótica, el defecto combinado se clasifica primariamente como estenosis valvular con hipertrofia infundibular secundaria. La hemodinámica y las manifestaciones clínicas de los pacientes con estenosis pulmonar infundibular aislada son similares, en su mayor parte, a las descritas en las estenosis valvulares pulmonares aisladas (v. cap. 427.1).

Los ventrículos derechos de doble cámara constituyen una variación frecuente de la obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho por debajo de la válvula pulmonar. En este defecto existe una banda muscular en la porción media del ventrículo derecho; esta banda divide la cámara en dos partes y genera una obstrucción entre la porción de entrada y la de salida. Se observa con frecuencia la presencia de una CIV asociada que puede cerrarse de forma espontánea. No suele verse obstrucción en las primeras etapas de la vida, pero puede progresar rápidamente, de forma similar a como lo hace la obstrucción infundibular progresiva que se observa en la tetralogía de Fallot (v. cap. 430.1).

El diagnóstico de estenosis infundibular del ventrículo derecho aislada o de ventrículo derecho de doble cámara suele establecerse mediante ecocardiografía. El tabique interventricular debe valorarse cuidadosamente para determinar si existe una CIV asociada. El pronóstico de los casos de obstrucción grave del infundíbulo de salida del ventrículo derecho no tratados es similar al de la estenosis valvular pulmonar. La cirugía está indicada cuando la obstrucción es de moderada a grave. Tras la cirugía, el gradiente de presión desaparece o se reduce de forma notable y el pronóstico a largo plazo es excelente.

427.3 Estenosis pulmonar combinada con un cortocircuito intracardíaco

Daniel Bernstein

Las estenosis pulmonares valvulares o infundibulares, o ambas, pueden asociarse tanto a CIA como a CIV. En estos pacientes, las características clínicas dependen del grado de la estenosis pulmonar, que determina si el cortocircuito neto es de izquierda a derecha o de derecha a izquierda.

La presencia de un cortocircuito de izquierda a derecha grande auricular o ventricular es un dato que permite afirmar que la estenosis pulmonar es leve. Estos pacientes tienen síntomas similares a los que presentan una CIA o una CIV aislada. Sin embargo, con el transcurso del tiempo, el empeoramiento de la obstrucción puede limitar la magnitud del cortocircuito, lo que conlleva una mejoría gradual de los síntomas. Finalmente, un incremento mayor de la obstrucción puede dar lugar a un cortocircuito de derecha a izquierda y a cianosis, sobre todo en los pacientes con estenosis pulmonar y CIV. Cuando un paciente con una CIV muestra datos de reducción de la insuficiencia cardíaca y aumento de las fuerzas del ventrículo derecho en el electrocardiograma, debe diferenciarse entre el desarrollo de una estenosis pulmonar más grave y el inicio de enfermedad vascular pulmonar (síndrome de Eisenmenger, v. cap. 433.2).

Estas anomalías pueden repararse con facilidad mediante cirugía. Los defectos del tabique interauricular e interventricular se cierran, y la estenosis pulmonar se alivia mediante la resección de músculo infundibular, valvulotomía pulmonar, o con ambas, según esté indicado. Los pacientes con predominio de un cortocircuito de derecha a izquierda tienen síntomas similares a los de los pacientes con **tetralogía de Fallot** (v. cap. 430.1).

427.4 Estenosis pulmonar periférica

Daniel Bernstein

Pueden existir constricciones únicas o múltiples en cualquier localización a lo largo de las ramas principales de las arterias pulmonares que pueden oscilar entre leves o graves y ser localizadas o extensas. Con frecuencia, estas cardiopatías se asocian a otros tipos de cardiopatías congénitas, entre las que se encuentran las estenosis pulmonares valvulares, la tetralogía de Fallot, el conducto arterial persistente (CAP), la CIV, la CIA y las estenosis aórticas supravalvulares. En algunos pacientes con estenosis pulmonares periféricas se ha detectado una tendencia familiar. Se encuentra una alta incidencia en lactantes con el síndrome de rubéola congénita. La combinación de estenosis aórtica supravalvular y estenosis de las ramas arteriales pulmonares, hipercalcemia idiopática en la lactancia, cara de duendecillo y retraso mental se conoce como **síndrome de Williams,** situación que se asocia a una deleción en el gen de la elastina en la región 7q11.23 del cromosoma 7. La estenosis pulmonar periférica también puede asociarse al **síndrome de Alagille,** el cual puede estar asociado a una mutación en el gen *Jagged1.*

Las estenosis leves tienen poco efecto sobre la circulación pulmonar. Cuando existen constricciones graves y múltiples, aumenta la presión del ventrículo derecho y en la arteria pulmonar proximal al foco de la obstrucción. Cuando la anomalía es aislada, el diagnóstico se sospecha por la presencia de soplos en regiones amplias sobre el tórax, tanto anteriores como posteriores. Estos soplos suelen ser de eyección sistólica, pero también pueden ser continuos. Con mayor frecuencia, los signos físicos dominantes son los de la cardiopatía asociada, como en el caso de la tetralogía de Fallot (v. cap. 430.1).

En el período neonatal inmediato puede existir una forma transitoria de estenosis pulmonar periférica. Los signos físicos suelen limitarse a un soplo sistólico de eyección suave que puede escucharse sobre uno o ambos pulmones. La ausencia de otros signos físicos de estenosis valvular pulmonar (elevación del ventrículo derecho, segundo ruido pulmonar suave, chasquido de eyección sistólica, soplo de mayor intensidad en el borde esternal superior izquierdo) confirma el diagnóstico. Este soplo suele desaparecer hacia el primer o segundo mes de vida.

booksmedicos.org

Bibliografía

Balzer DT: Percutaneous pulmonary valve implantation: fixing the problems and pushing the envelope, *Curr Opin Pediatr* 24:565-568, 2012.

Crosnier C, Lykavieris P, Meunier-Rotival M, et al: Alagille syndrome. The widening spectrum of arteriohepatic dysplasia, *Clin Liver Dis* 4:765-778, 2000.

Cuypers JA, Witsenburg M, van der Linde D, et al: Pulmonary stenosis: update on diagnosis and therapeutic options, *Heart* 99:339-347, 2013.

Feinstein JA, Kim N, Reddy VM, et al: Percutaneous pulmonary valve placement in a 10-month-old patient using a hand crafted stent-mounted porcine valve, *Catheter Cardiovasc Interv* 67:644-649, 2006.

Harrild DM, Powell AJ, Tran TX, et al: Long-term pulmonary regurgitation following balloon valvuloplasty for pulmonary stenosis risk factors and relationship to exercise capacity and ventricular volume and function, *J Am Coll Cardiol* 55:1041-1047, 2010.

McElhinney DB, Hellenbrand WE, Zahn EM, et al: Short- and medium-term outcomes after transcatheter pulmonary valve placement in the expanded multicenter US melody valve trial, *Circulation* 122:507-516, 2010.

Phoon CK: Estimation of pressure gradients by auscultation: an innovative and accurate physical examination technique, *Am Heart J* 141:500-506, 2001.

Rosales AM, Lock JE, Perry SB, et al: Interventional catheterization management of perioperative peripheral pulmonary stenosis: balloon angioplasty or endovascular stenting, *Catheter Cardiovasc Interv* 56:272-277, 2002.

Smpokou P, Tworog-Dube E, Kucherlapati RS, et al: Medical complications, clinical findings, and educational outcomes in adults with Noonan syndrome, *Am J Med Genet A* 158:3106-3111, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Si la estenosis es grave, el electrocardiograma muestra datos de hipertrofia del ventrículo y de la aurícula derechos, y la radiografía de tórax muestra cardiomegalia y una arteria pulmonar principal llamativa. La vascularización pulmonar generalmente es normal; sin embargo, en algunos casos pueden existir pequeñas sombras vasculares intrapulmonares que representan zonas de dilatación postestenótica. La ecocardiografía tiene una capacidad limitada para visualizar las ramas distales de las arterias pulmonares. Los estudios con Doppler demuestran la aceleración del flujo a través de las estenosis y, si existe insuficiencia tricuspídea, permiten calcular la presión sistólica del ventrículo derecho. La RM y la TC son extremadamente útiles para delimitar las obstrucciones distales; si se sospecha una enfermedad moderada o grave, el diagnóstico suele confirmarse mediante cateterismo cardíaco.

La cirugía correctora realizada con motivo de otras cardiopatías asociadas, como la tetralogía de Fallot o las estenosis pulmonares valvulares, puede aliviar las obstrucciones graves de la arteria pulmonar común y de sus ramas primarias. Si las estenosis pulmonares periféricas son aisladas, se pueden tratar mediante dilatación con catéter con globo y a veces con la colocación de una endoprótesis intravascular (v. fig. 423-29 en cap. 423).

427.5 Estenosis aórtica

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

Las estenosis aórticas congénitas suponen aproximadamente el 5% de todas las malformaciones cardíacas diagnosticadas en la infancia; la válvula aórtica bicúspide, una de las lesiones cardíacas congénitas más frecuentes, se identifica hasta en un 1,5% de todos los adultos y puede ser asintomática en la infancia. Las estenosis aórticas son más habituales en los varones (3:1). Existen familias con múltiples individuos afectados de válvula aórtica bicúspide y se han implicado diversos genes, incluyendo el *NOTCH1* en el cromosoma 9q34.3. En su forma más frecuente, la estenosis aórtica valvular, se observa engrosamiento de los velos valvulares y fusión variable de las comisuras. La presión sistólica del ventrículo izquierdo se encuentra aumentada debido a la obstrucción del flujo de salida. La pared ventricular se hipertrofia para compensar este hecho; la presión telediastólica también aumenta a medida que disminuye su distensibilidad.

Otra forma importante de obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo es la **estenosis subvalvular (subaórtica),** con una membrana fibromuscular discreta situada por debajo de la válvula aórtica. Esta lesión se asocia a menudo a otras formas de cardiopatía congénita, como la estenosis mitral y la coartación de aorta **(síndrome de Shone),** y puede empeorar con rapidez. Con menor frecuencia se diagnostica en las primeras fases de la lactancia y puede desarrollarse a pesar de documentarse previamente la ausencia de obstrucción en el infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo. La estenosis aórtica subvalvular puede volverse sintomática tras una cirugía satisfactoria encaminada a corregir otras cardiopatías (coartación de aorta, CAP, CIV), puede desarrollarse junto a otras lesiones leves que no se hayan corregido quirúrgicamente o puede aparecer como una anomalía aislada. También puede estar causada por una hipertrofia grave del tabique interventricular asociada a miocardiopatía hipertrófica (v. cap. 439.2).

La **estenosis aórtica supravalvular,** el tipo menos frecuente, puede aparecer de forma esporádica, familiar o asociada al **síndrome de Williams,** que consiste en retraso mental (CI entre 41 y 80), cara de duendecillo (cara redonda, frente ancha, puente nasal aplanado, labio superior grande y mejillas redondeadas) (fig. 427.5) e hipercalcemia idiopática en la lactancia. Otros rasgos adicionales son una personalidad locuaz, hipersensibilidad al ruido, espasticidad, hipoplasia ungueal, anomalías dentales (anodoncia parcial, microdoncia con hipoplasia del esmalte), hipermovilidad articular, nefrocalcinosis, hipotiroidismo y ganancia ponderal escasa. En los pacientes con estenosis aórtica supravalvular puede haber un estrechamiento de los orificios de salida de las arterias coronarias. Pueden existir también estenosis de otras arterias, en especial de las ramas de la arteria pulmonar. Se ha demostrado que el síndrome de Williams se debe a una deleción que afecta al gen de la elastina del cromosoma 7q11.23.

Figura 427-5 Síndrome de Williams. *(De Jones KL, Smith DW: The Williams elfin facies syndrome: a new perspective,* J Pediatr *1975;86:718.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de los pacientes con estenosis aórtica dependen de la gravedad de la obstrucción. La estenosis aórtica grave que aparece en la lactancia precoz se denomina **estenosis aórtica crítica** y se asocia a insuficiencia del ventrículo izquierdo y a signos de bajo gasto cardíaco. La insuficiencia cardíaca, la cardiomegalia y el edema pulmonar son graves, los pulsos son débiles en las cuatro extremidades y la piel puede ser pálida o grisácea. La diuresis puede estar disminuida. La intensidad del soplo en el borde esternal superior derecho puede ser mínima si el gasto cardíaco se encuentra muy disminuido. La mayoría de los niños con formas menos graves de estenosis aórtica permanecen asintomáticos, con un crecimiento y un desarrollo normales. El soplo suele descubrirse en exploraciones físicas rutinarias. En raras ocasiones aparece fatiga, angina, mareos o síncopes en niños mayores con obstrucciones graves del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo sin diagnosticar. Se han publicado casos de muerte súbita con estenosis aórtica, pero normalmente esto sucede en pacientes con obstrucciones graves del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo en los que se ha retrasado el tratamiento quirúrgico.

Los signos físicos dependen del grado de obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo. En las estenosis leves, los pulsos, el tamaño del corazón y el impulso apical son normales. A medida que aumenta la gravedad, los pulsos disminuyen en intensidad y el corazón puede estar aumentado de tamaño, con un empuje apical del ventrículo izquierdo. Las estenosis valvulares aórticas leves o moderadas suelen acompañarse de un chasquido de eyección protosistólico, que se escucha mejor en la punta y en el borde esternal izquierdo. A diferencia del chasquido de la estenosis pulmonar, su intensidad no varía con la respiración. Los chasquidos son infrecuentes en los casos más graves de estenosis aórtica o en las estenosis subaórticas discretas. Si la estenosis es grave, el primer ruido cardíaco puede estar disminuido debido a la reducción de la distensibilidad del ventrículo izquierdo engrosado. El segundo ruido se desdobla con normalidad en los casos de obstrucción leve o moderada. En los pacientes con obstrucción grave está disminuida la intensidad del cierre de la válvula aórtica y, de forma excepcional, el segundo ruido puede des-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

doblarse de forma paradójica (más amplio en la espiración) en los niños. Puede escucharse un cuarto ruido cuando la obstrucción es grave, como resultado de la menor distensibilidad del ventrículo izquierdo.

La intensidad, la tonalidad y la duración del soplo sistólico de eyección son otros índices de gravedad. Generalmente, cuanto más intenso, más áspero (de tonalidad más alta) y más prolongado en el tiempo sea el soplo, mayor será el grado de la obstrucción. El soplo típico se escucha en su máxima intensidad en el borde esternal superior derecho y se irradia al cuello y al borde esternal medio izquierdo. Suele acompañarse de un frémito en la escotadura supraesternal. En los pacientes con estenosis aórtica subvalvular, el soplo puede ser máximo a lo largo del borde esternal izquierdo o incluso en la punta. A menudo existe un soplo diastólico decreciente suave de insuficiencia aórtica cuando la obstrucción es subvalvular o en pacientes con válvula aórtica bicúspide. En ocasiones puede escucharse un retumbo apical corto mesodiastólico; este soplo siempre debe levantar la sospecha de la presencia de una estenosis valvular mitral asociada.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele establecerse habitualmente en base a la exploración física y a la gravedad de la obstrucción confirmada mediante pruebas complementarias. Si el gradiente de presión a través de la válvula aórtica es leve, el electrocardiograma será probablemente normal. El electrocardiograma puede ser algunas veces normal, incluso con obstrucciones más graves, pero si la estenosis es de larga duración, suelen existir datos de hipertrofia y sobrecarga del ventrículo izquierdo (ondas T invertidas en las precordiales izquierdas). La radiografía de tórax muestra con frecuencia una aorta ascendente prominente, pero el botón aórtico es normal. El tamaño del corazón es típicamente normal. Sólo se ha observado calcificación de la válvula en niños mayores y adultos. La ecocardiografía permite identificar la localización y la gravedad de la obstrucción. Las imágenes bidimensionales muestran hipertrofia ventricular izquierda, la válvula aórtica engrosada y en forma de bóveda (fig. 427-6). La ecografía también mostrará el número de velos valvulares y su morfología, además de la presencia de membranas subaórticas o estenosis supravalvulares, si es que existen. En un 20% de los casos se aprecian además anomalías de la válvula mitral o del cayado aórtico, una CIV o un CAP. En ausencia de insuficiencia cardíaca izquierda, el acortamiento fraccionado del ventrículo izquierdo puede estar aumentado, ya que el ventrículo izquierdo muestra un exceso de contractilidad. En los lactantes con estenosis aórtica crítica, el acortamiento fraccionado del ventrículo izquierdo suele estar disminuido. El endocardio puede ser brillante, lo que indica el desarrollo de procesos de cicatrización fibrosa endocárdica, conocidos como **fibroelastosis endocárdica.** Los estudios con Doppler muestran la localización específica de la obstrucción y permiten determinar los gradientes máximo y medio de obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo. Cuando se asocia una obstrucción aórtica grave a disfunción ventricular izquierda, el gradiente valvular determinado por el Doppler puede subestimar de forma notable la gravedad de la obstrucción debido al bajo gasto cardíaco a través de la válvula.

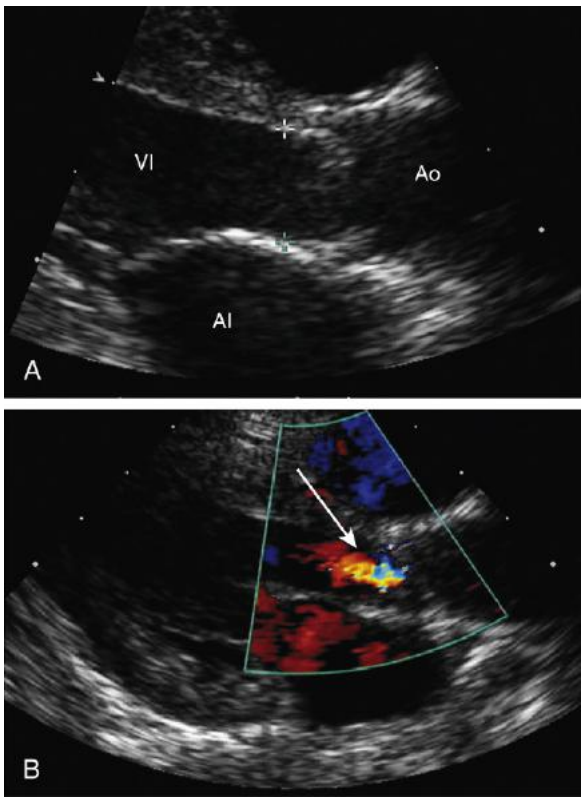

Figura 427-6 Ecocardiograma que muestra una estenosis valvular aórtica con insuficiencia. **A,** En esta proyección de eje largo paraesternal puede verse la válvula aórtica estenótica en forma de bóveda durante la sístole. La *marca de cruz* delimita el anillo aórtico. **B,** El estudio con Doppler demuestra la presencia de insuficiencia aórtica *(flecha)*. Ao, aorta; AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo.

El cateterismo cardíaco izquierdo, que se realiza habitualmente junto a la valvuloplastia con globo aórtica, demuestra la magnitud del gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta. La curva de presión aórtica es anormal si la obstrucción es grave. En los pacientes con obstrucción grave y disminución de la distensibilidad ventricular izquierda, la presión de la aurícula izquierda se encuentra aumentada y puede existir hipertensión pulmonar. Cuando un lactante en estado crítico con obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo se somete a un cateterismo cardíaco, la función del ventrículo izquierdo se encuentra a menudo muy deprimida. Como en el ecocardiograma, el gradiente que se mide a través de la válvula aórtica estenótica puede subestimar el grado de su obstrucción debido al bajo gasto cardíaco. Pueden ser útiles las mediciones reales del gasto cardíaco mediante termodilución y del área valvular aórtica.

TRATAMIENTO

La valvuloplastia con globo está indicada en los niños con estenosis valvulares aórticas moderadas o graves para evitar la progresión de la disfunción ventricular izquierda y el riesgo de síncope y muerte súbita. La valvuloplastia debe indicarse cuando el gradiente sistólico máximo entre el ventrículo izquierdo y la aorta supera los 60-70 mmHg en reposo, asumiendo un gasto cardíaco normal, o para gradientes menores cuando existen síntomas o cambios electrocardiográficos. En el caso de lesiones subaórticas obstructivas cuya progresión es más rápida, un gradiente de 40-50 mmHg o la presencia de insuficiencia aórtica ya se considera indicación quirúrgica. La valvuloplastia con globo es la técnica de elección, incluso en el período neonatal. El tratamiento quirúrgico suele reservarse para las válvulas aórticas sumamente displásicas que no pueden tratarse mediante valvuloplastia con globo o en pacientes que tienen también estenosis valvular o subvalvular (también conocida como *supravalvular*).

Las estenosis subaórticas discretas pueden resecarse sin dañar la válvula aórtica, el velo valvular anterior de la válvula mitral o el sistema de conducción. Este tipo de obstrucciones no suele ser subsidiaria de tratamiento mediante catéter con globo. Las estenosis supravalvulares se consiguen aliviar también quirúrgicamente, y los resultados son excelentes si el área de obstrucción es pequeña y no se asocia a hipoplasia de la aorta. Una o ambas arterias coronarias pueden estar estenóticas en sus orígenes en relación con las estenosis aórticas supravalvulares debido a una cresta fibrótica supraaórtica gruesa. En los pacientes con estenosis aórtica asociada a obstrucción subaórtica grave tipo túnel, el infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo puede aumentar de tamaño al «tomar prestado» el espacio propio del infundíbulo de salida del ventrículo derecho (técnica de Konno) situado delante.

Con independencia de si se lleva a cabo el tratamiento quirúrgico o mediante catéter, es probable que acabe desarrollándose insuficiencia aórtica o calcificación con reestenosis años o incluso décadas más tarde, que, finalmente, pueden precisar una reintervención quirúrgica y a menudo recambio valvular. Cuando la estenosis recidiva, puede que no se asocie a síntomas precoces. Entre los signos de estenosis recurrente se encuentran signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda, un aumento del gradiente ecocardiográfico por Doppler, el deterioro de los índices ecocardiográficos de la función ventricular izquierda y la recurrencia de signos y síntomas en la prueba de esfuerzo

booksmedicos.org

sobre cinta rodante. Entre los datos de insuficiencia aórtica significativa se encuentran los síntomas de insuficiencia cardíaca, la cardiomegalia en la radiografía de tórax y la dilatación del ventrículo izquierdo en la ecocardiografía. La elección de la técnica de reparación depende del grado relativo de estenosis e insuficiencia.

Cuando hay que realizar un **recambio de la válvula aórtica,** el procedimiento de elección depende a menudo de la edad del paciente. Los homoinjertos de velos valvulares tienden a calcificarse con mayor rapidez en los niños más pequeños, pero no precisan anticoagulación crónica. Las prótesis mecánicas duran más, pero requieren anticoagulación, que puede ser difícil de controlar en los niños pequeños. En las adolescentes que se acercan a la edad fértil, los posibles efectos teratógenos de la warfarina parecen justificar el uso de homoinjertos. Ninguna de estas opciones es la idónea para un niño pequeño que precisa un recambio valvular, ya que ni los homoinjertos ni las válvulas mecánicas crecen al ritmo del paciente. Una alternativa quirúrgica es la **translocación aortopulmonar (operación de Ross),** la cual consiste en extirpar la válvula pulmonar del propio paciente y utilizarla después para sustituir la válvula aórtica anormal. Posteriormente se coloca un homoinjerto en el lugar de la pulmonar. La ventaja potencial de esta técnica es el posible crecimiento de la válvula «neoaórtica» viva translocada y la mayor duración de los homoinjertos colocados en la circulación pulmonar de menor presión. Todavía se están investigando los resultados a largo plazo de esta operación, sobre todo en los niños pequeños. Las válvulas con endoprótesis transcatéter, que son válvulas tisulares cosidas en el interior de una endoprótesis metálica expansible, están siendo objeto de ensayos clínicos en los adultos, fundamentalmente en aquellos que no son buenos candidatos para la sustitución quirúrgica estándar. Se pueden implantar en el laboratorio de cateterismo cardíaco mediante abordaje percutáneo. Otra posible técnica paliativa a largo plazo son las válvulas tisulares desarrolladas con ingeniería en el laboratorio y obtenidas a partir de las propias células endoteliales del paciente, que actualmente se están desarrollando en modelos animales.

PRONÓSTICO

Los neonatos con estenosis aórtica crítica pueden presentar insuficiencia cardíaca grave y deteriorarse rápidamente hacia una situación de shock con bajo gasto cardíaco. La cirugía de urgencia o la valvuloplastia con globo pueden salvar la vida de estos lactantes, pero la mortalidad asociada a estos procedimientos no es despreciable. Los neonatos que mueren debido a una estenosis aórtica crítica suelen presentar una fibroelastosis del ventrículo izquierdo significativa. Los que sobreviven pueden desarrollar signos de disfunción muscular diastólica del ventrículo izquierdo (miocardiopatía restrictiva) y precisan un trasplante cardíaco (v. cap. 443).

El pronóstico es razonablemente bueno en los lactantes mayores y en niños con estenosis aórticas leves o moderadas, aunque es frecuente que la enfermedad progrese en el plazo de 5-10 años. Los pacientes con gradientes valvulares aórticos de menos de 40-50 mmHg se consideran portadores de una enfermedad leve; aquéllos con gradientes de 40 a 70 mmHg presentan enfermedad de grado moderado. Estos pacientes suelen responder bien al tratamiento (quirúrgico o mediante valvuloplastia), aunque a menudo es necesario reintervenir la válvula aórtica en edades más tardías de la infancia o en la edad adulta y muchos precisan al final un recambio valvular. En los pacientes no operados con obstrucción grave, la muerte súbita cardíaca supone un riesgo significativo y ocurre a menudo durante o inmediatamente después del ejercicio. La estenosis aórtica es una de las causas de muerte súbita cardíaca en el grupo de edad pediátrica.

Los pacientes con grados moderados o graves de estenosis aórtica no deberían participar en deportes de competición activos. En aquéllos con enfermedades más leves, la participación en actividades deportivas está menos restringida. Es necesaria una revisión, al menos anual, y se recomendará la intervención si los signos o los síntomas progresan. La profilaxis contra la endocarditis infecciosa ya no se recomienda, a menos que se haya colocado una prótesis valvular.

Los niños mayores y los adultos con una válvula aórtica bicúspide aislada tienen más riesgo de desarrollar dilatación de la aorta ascendente, incluso en ausencia de una estenosis significativa. El riesgo aumenta con la edad y el ritmo de incremento es máximo en aquéllos con raíces aórticas más grandes. En los niños, esta dilatación suele ser leve y permanece estable durante muchos años, pero en los pacientes de más edad la aorta puede dilatarse sustancialmente y de forma progresiva. Todavía no se ha determinado si estos pacientes padecen una forma no diagnosticada de trastornos del tejido conectivo (ya que esta variante de dilatación es parecida a la que se observa en el síndrome de Marfan). Los pacientes con síndrome de Turner y una válvula aórtica bicúspide no tienen más riesgo de dilatación aórtica. Aunque entre las complicaciones de la dilatación de la raíz aórtica en los adultos se han descrito la disección y la rotura de la aorta, no hay datos suficientes para establecer estos riesgos en los niños. Sólo se han comunicado casos aislados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

427.6 Coartación de aorta

Daniel Bernstein

Las estenosis de la aorta de distintos grados pueden producirse desde el arco transversal aórtico hasta la bifurcación aórtica, pero el 98% aparece justo por debajo del origen de la arteria subclavia izquierda a la altura del origen del conducto arterial (coartaciones yuxtaductales). La incidencia en varones es el doble que en las mujeres. La coartación de aorta puede ser una de las características del **síndrome de Turner** (v. caps. 81 y 586.1) y se asocia a válvulas aórticas bicúspides en más del 70% de los pacientes. Las anomalías de la válvula mitral (un anillo mitral supravalvular o válvula mitral en paracaídas) y las estenosis subaórticas son otras lesiones asociadas potenciales. Cuando este grupo de lesiones obstructivas del lado izquierdo aparecen juntas reciben el nombre de **complejo de Shone.**

FISIOPATOLOGÍA

Las coartaciones de la aorta pueden manifestarse en forma de obstrucciones discretas yuxtaductales o de hipoplasia tubular de la aorta transversa que comienza en uno de los vasos de la cabeza o el cuello y se extiende hacia el área ductal (llamada anteriormente *coartación preductal o de tipo infantil;* fig. 427-7). A menudo, ambos componentes están presentes. Se ha propuesto la hipótesis de que la coartación puede comenzar en la vida fetal por la presencia de una anomalía cardíaca que provoque una disminución del flujo sanguíneo a través de la válvula aórtica (p. ej., válvulas aórticas bicúspides, CIV). En otros casos, la coartación puede ser causada por una extensión anómala del tejido contráctil ductal hacia la pared aórtica.

En los pacientes con coartaciones yuxtaductales discretas, la sangre consigue fluir desde la aorta ascendente a través del segmento estrechado para alcanzar la aorta descendente, aunque se acaba desarrollando hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda. En los primeros días de vida, el CAP puede servir para ensanchar el área yuxtaductal de la aorta y aliviar de forma transitoria la obstrucción. En estos lactantes no cianóticos existe un cortocircuito ductal neto de izquierda a derecha. En las coartaciones yuxtaductales más graves o en presencia de hipoplasia del arco transverso, la sangre del ventrículo derecho es impulsada a través del conducto para suministrar flujo a la aorta descendente. La perfusión de la parte inferior del cuerpo depende entonces del gasto del ventrículo derecho (v. fig. 427-7). En esta situación, los pulsos femorales son palpables y la medición de las presiones diferenciales no es útil para realizar el diagnóstico. El cortocircuito ductal de derecha a izquierda se manifiesta por cianosis diferencial, con extremidades superiores de color rosado e inferiores de color azulado.

Estos lactantes pueden manifestar hipertensión pulmonar grave y resistencias vasculares pulmonares altas. Los signos de insuficiencia cardíaca son notorios. En ocasiones, algunos segmentos sumamente hipoplásicos del istmo aórtico se vuelven completamente atrésicos, lo que da lugar a una interrupción del cayado aórtico, de forma que la arteria subclavia izquierda queda proximal o distal a la obstrucción. A las coartaciones asociadas con hipoplasia del cayado se les denominaba antiguamente «de tipo infantil», ya que por su gravedad estas anomalías se diagnosticaban en la lactancia precoz. El término «tipo adulto» hacía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Birchall M, Hamilton G: Tissue-engineered vascular replacements for children, *Lancet* 380:197-198, 2012.

Brown DW, Dipilato AE, Chong EC, et al: Aortic valve reinterventions after balloon aortic valvuloplasty for congenital aortic stenosis intermediate and late follow-up, *J Am Coll Cardiol* 56:1740-1749, 2010.

Carabello BA, Paulus WJ: Aortic stenosis, *Lancet* 373:956-964, 2009.

Friedman KG, McElhinney DB, Rhodes J, et al: Left ventricular diastolic function in children and young adults with congenital aortic valve disease, *Am J Cardiol* 111:243-249, 2013.

Hickey EJ, Jung G, Williams WG, et al: Congenital supravalvular aortic stenosis: defining surgical and nonsurgical outcomes, *Ann Thorac Surg* 86:1919-1927, 2008.

Laudito A, Brook MM, Suleman S, et al: The Ross procedure in children and young adults: a word of caution, *J Thorac Cardiovasc Surg* 122:147-153, 2001.

Lopez L, Arheart KL, Colan SD, et al: Turner syndrome is an independent risk factor for aortic dilation in the young, *Pediatrics* 121:e1622-e1627, 2008.

Mahle WT, Sutherland JL, Frias PA: Outcome of isolated bicuspid aortic valve in childhood, *J Pediatr* 157:445-449, 2010.

Padang R, Bagnall RD, Semsarian C: Genetic basis of familial valvular heart disease, *Circ Cardiovasc Genet* 5:569-580, 2012.

Pober BR: Williams-Beuren syndrome, *N Engl J Med* 362:239-250, 2010.

Rocchini A, Beekman RH, Ben Shachar G, et al: Balloon aortic valvuloplasty: results of the valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies registry, *Am J Cardiol* 65:784-789, 1990.

Svensson LG, Tuzcu M, Kapadia S, et al: A comprehensive review of the PARTNER trial, *J Thorac Cardiovasc Surg* 145:S11-S16, 2013.

Ten Harkel AD, Berkhout M, Hop WC, et al: Congenital valvular aortic stenosis: limited progression during childhood, *Arch Dis Child* 94:531-535, 2009.

Vida VL, Hoehn R, Larrazabal LA, et al: Usefulness of intra-operative epicardial three-dimensional echocardiography to guide aortic valve repair in children, *Am J Cardiol* 103:852-856, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

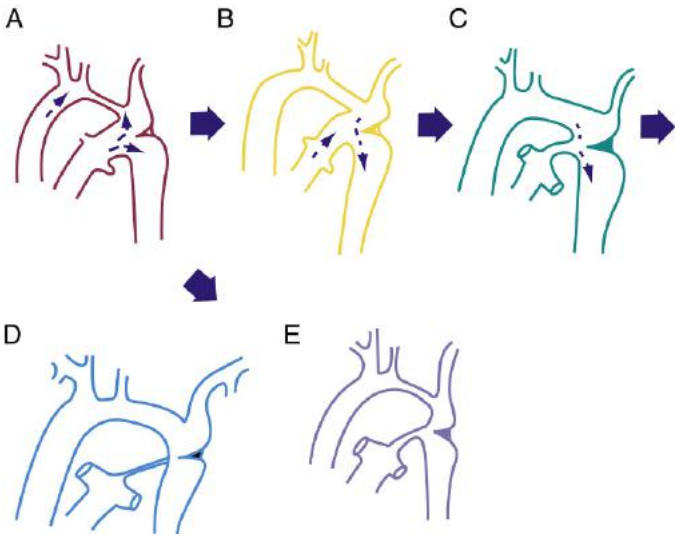

Figura 427-7 Metamorfosis de una coartación. **A,** Prototipo fetal sin obstrucción al flujo. **B,** Final de la gestación. El ventrículo aórtico aumenta su gasto y dilata el segmento hipoplásico. El flujo aórtico anterógrado evita la cresta aórtica pasando a través del orificio del conducto arterial. **C,** Neonato. La constricción ductal inicia la obstrucción al eliminar el mecanismo de derivación y aumentar el flujo anterógrado en el cayado. **D,** Estenosis yuxtaductal madura. La derivación se encuentra completamente obliterada y se produce hipoplasia de la íntima en el borde de la cresta que agrava la estenosis. Se desarrollan colaterales. **E,** Persistencia del prototipo fetal de tipo infantil. Una obstrucción intracardíaca del lado izquierdo impide el aumento del flujo anterógrado aórtico antes o después del nacimiento. Existe tanto hipoplasia del istmo como una cresta obstructiva contraductal. El flujo de la parte inferior del cuerpo depende a menudo de la permeabilidad del conducto. *(De Gersony WM: Coarctation of the aorta. En Adams FH, Emmanoulides GC, Riemenshneider T, editores:* Moss Heart disease in infants, children and adolescents, *4.ª ed., Baltimore, 1989, Williams & Wilkins.)*

referencia a coartaciones yuxtaductales aisladas que, si eran leves, no solían diagnosticarse hasta el final de la infancia. Estos términos han sido sustituidos por los términos anatómicos más exactos que describen la localización y gravedad del defecto.

La presión arterial está aumentada en los vasos proximales a la coartación; la presión arterial y la del pulso son menores por debajo de la estenosis. La hipertensión no se debe sólo a la obstrucción mecánica, sino que además están implicados mecanismos neurohumorales. A menos que sean operadas en la lactancia, las coartaciones de la aorta suelen acompañarse de una extensa circulación colateral, sobre todo desde ramas de la arteria subclavia, de las intercostales superiores y de las mamarias internas, para dar lugar a conductos para que la sangre arterial se derive y evite la zona de coartación. Los vasos que contribuyen a la circulación colateral pueden llegar a ser muy tortuosos y de gran tamaño en las etapas tempranas de la edad adulta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las coartaciones de la aorta que son descubiertas después de la lactancia generalmente no se manifiestan con síntomas llamativos. Algunos niños y adolescentes se quejan de debilidad o dolor (o de ambos) en las piernas tras el ejercicio, pero en muchos casos incluso los pacientes con coartaciones graves se encuentran asintomáticos. Los niños mayores acuden al cardiólogo cuando se les detecta hipertensión en una exploración física rutinaria.

El signo clásico de la coartación de aorta es la disparidad de la presión arterial entre los brazos y las piernas. Los pulsos femorales, poplíteos, tibiales posteriores y pedios son débiles (o ausentes hasta en el 40% de los pacientes), a diferencia de los pulsos saltones de los brazos y de los vasos carotídeos. Los pulsos radiales y femorales deben palparse siempre de forma simultánea para buscar la presencia de un retraso radiofemoral. En condiciones normales, el pulso femoral se percibe antes que el radial. Se produce un retraso radiofemoral cuando el flujo sanguíneo hacia la aorta descendente depende de las colaterales, en cuyo caso el pulso femoral se percibe más tarde que el radial. En las personas normales (excepto en los recién nacidos), la presión arterial sistólica en las piernas obtenida mediante el método del manguito es 10-20 mmHg mayor que la de los brazos. En las coartaciones de aorta, la presión arterial en las piernas es menor que en los brazos; suele resultar difícil de medir. Esta diferencia de presión arterial es frecuente en los pacientes mayores de 1 año, de los cuales aproximadamente el 90% tiene hipertensión arterial sistólica en una extremidad superior por encima del percentil 95 propio de su edad. Es importante medir la presión arterial en cada brazo; una mayor en el brazo derecho que en el izquierdo sugiere la afectación de la arteria subclavia izquierda en la zona de coartación. Algunas veces, la arteria subclavia derecha puede originarse de forma anómala desde una zona situada por debajo de la coartación y hace que la presión del brazo izquierdo sea mayor que la del derecho. Con el ejercicio se produce un incremento más llamativo de la presión arterial sistémica y aumentará el gradiente entre extremidades superiores e inferiores.

El impulso precordial y los ruidos cardíacos son habitualmente normales; la presencia de un chasquido de eyección sistólica o de un frémito en la escotadura supraesternal sugieren la existencia de una válvula aórtica bicúspide (presente en el 70% de los casos). A lo largo del borde esternal izquierdo y en el tercer y cuarto espacios intercostales se suele escuchar un soplo sistólico corto. El soplo se transmite bien al área infraescapular izquierda y algunas veces hacia el cuello. A menudo puede escucharse en el tercer espacio intercostal un soplo típico de estenosis aórtica leve. Algunas veces se observan grados más significativos de obstrucción a través de la válvula aórtica. La presencia de un soplo mesodiastólico de baja tonalidad en la punta sugiere la presencia de estenosis mitral. En pacientes mayores con un buen desarrollo de flujo colateral pueden escucharse soplos sistólicos o continuos sobre los lados izquierdo y derecho del tórax, en las zonas lateral y posterior. En estos pacientes a veces se puede palpar un frémito sobre los espacios intercostales en la espalda.

Los neonatos y lactantes con coartaciones más graves, que suelen incluir cierto grado de hipoplasia del arco transverso, presentan al principio signos de hipoperfusión del hemicuerpo inferior, acidosis e insuficiencia cardíaca grave. Estos signos pueden retrasarse días o semanas hasta que se cierra el conducto arterial. Si se detecta antes del cierre del conducto, los pacientes pueden mostrar cianosis diferencial, que se demuestra mejor con la oximetría simultánea de las extremidades superiores e inferiores. En la exploración física, el corazón es grande y se escucha un soplo sistólico a lo largo del borde esternal izquierdo con un segundo ruido intenso.

DIAGNÓSTICO

Los signos en las exploraciones radiológicas dependen de la edad del paciente y de los efectos de la hipertensión y de la circulación colateral. Los lactantes con coartaciones graves pueden presentar cardiomegalia y congestión pulmonar. En la infancia, los signos no son tan llamativos hasta que pasa la primera década, en la que el aumento del corazón es leve o moderado debido a la prominencia del ventrículo izquierdo. El aumento de tamaño de la arteria subclavia izquierda produce con frecuencia una sombra llamativa en el mediastino superior izquierdo. Al final de la infancia son frecuentes las **muescas** en los **bordes inferiores de las costillas** debidas a la erosión causada por la presión generada por el aumento de tamaño de los vasos colaterales. En la mayoría de los casos, la aorta descendente presenta una zona de dilatación postestenótica.

El electrocardiograma suele ser normal en los niños pequeños, pero muestra signos de hipertrofia ventricular izquierda en los pacientes mayores. Los neonatos y los lactantes muestran hipertrofia ventricular derecha o biventricular. Es posible visualizar el segmento de coartación mediante ecocardiografía bidimensional (fig. 427-8); también se puede demostrar la existencia de anomalías asociadas de la válvula mitral y de la aórtica. La aorta descendente es hipopulsátil. El Doppler color resulta útil para demostrar la localización específica de la obstrucción. Los estudios con Doppler pulsado y continuo permiten determinar el gradiente de presión de forma directa en la zona de la coartación; sin embargo, en presencia de un CAP se puede subestimar la gravedad de la estenosis. La TC y la RM son instrumentos incruentos valiosos

booksmedicos.org

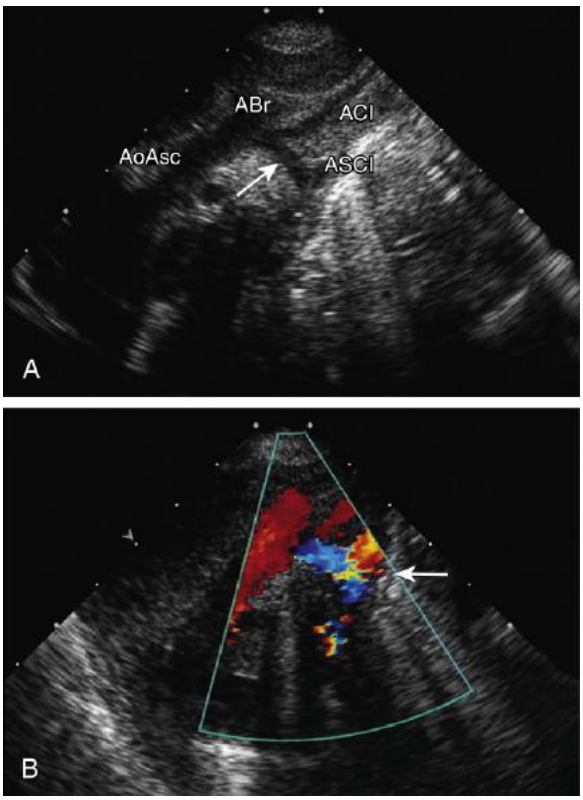

Figura 427-8 Ecocardiograma que muestra la coartación aórtica con arco transverso hipoplásico. **A,** Ecocardiograma bidimensional a través de la escotadura supraesternal que muestra un estrechamiento importante que comienza inmediatamente distal a la arteria braquiocefálica. **B,** Doppler color que muestra el flujo turbulento en el área yuxtaductal *(flecha)*. ACI, arteria carótida izquierda; AoAsc, aorta ascendente; ASCI, arteria subclavia izquierda; ABr, arteria braquiocefálica.

para evaluar la coartación cuando el ecocardiograma es dudoso. El cateterismo cardíaco con ventriculografía izquierda selectiva y aortografía resulta de utilidad en algunos pacientes con anomalías adicionales para visualizar el flujo sanguíneo colateral. En los casos que quedan bien definidos con la ecocardiografía, la TC o la RM, no suele ser preciso el cateterismo diagnóstico previo a la cirugía.

TRATAMIENTO

En los neonatos con coartación grave de la aorta, el cierre del conducto suele dar lugar a hipoperfusión, acidosis y a un deterioro rápido. Estos pacientes deben recibir una perfusión de **prostaglandina E_1** para abrir de nuevo el conducto y restablecer un flujo sanguíneo adecuado a las extremidades inferiores. La reparación quirúrgica debe practicarse una vez que se confirma el diagnóstico y se ha estabilizado al paciente. Los lactantes mayores con insuficiencia cardíaca, pero con buena perfusión deben ser tratados con medidas anticongestivas para mejorar su situación clínica antes de la intervención quirúrgica. Generalmente no existen motivos para retrasar la reparación quirúrgica y esperar a que el paciente crezca; se han realizado reparaciones satisfactorias en lactantes prematuros pequeños.

Los niños mayores con coartaciones significativas de la aorta deben ser tratados relativamente pronto tras el diagnóstico. El retraso de la intervención no está justificado, sobre todo tras la segunda década de vida, ya que la operación tiene menos éxito por el deterioro de la función ventricular izquierda y los cambios degenerativos de la pared aórtica. A pesar de todo, si la reserva cardíaca es suficiente, es posible la reparación satisfactoria hasta en pacientes adultos de mediana edad.

El procedimiento de elección en las coartaciones yuxtaductales aisladas de la aorta es controvertido. La cirugía continúa siendo el procedimiento de elección en la mayoría de los centros y son diversas las técnicas que se pueden utilizar. Se puede extirpar la zona de la coartación y realizar una reanastomosis primaria. Con mayor frecuencia, se abre la aorta transversa y se realiza una anastomosis «término-terminal ampliada» para aumentar el área transversal efectiva de la reparación. El procedimiento del colgajo de la subclavia, que implica la disección de la arteria subclavia izquierda y su incorporación a la pared de la coartación reparada actualmente ha caído en desuso debido a la alta proporción de estenosis residual. En algunos centros se prefiere realizar una aortoplastia con parche, que consiste en ensanchar el área de coartación con un techo de material protésico. La utilización de la **angioplastia primaria** en las coartaciones originales continúa siendo controvertida a causa de la posibilidad de una posterior recoartación con desarrollo de un aneurisma. La **colocación primaria de una endoprótesis** está siendo evaluada actualmente en ensayos clínicos y es especialmente útil en las situaciones en las que la intervención quirúrgica puede tener un riesgo alto en pacientes con disfunción ventricular izquierda importante.

Tras la cirugía se aprecia un aumento llamativo de la amplitud del pulso en las extremidades inferiores. En el postoperatorio inmediato es frecuente la **hipertensión de «rebote»,** que requiere tratamiento médico. Esta hipertensión aguda exagerada va cediendo de forma gradual y, en la mayoría de los pacientes, la medicación antihipertensiva puede suspenderse. Son frecuentes los soplos residuales que pueden ser secundarios a otras cardiopatías asociadas, al flujo turbulento residual a través del área reparada o al flujo sanguíneo colateral. Entre los posibles problemas postoperatorios infrecuentes se incluyen las lesiones medulares secundarias al pinzamiento aórtico cuando las colaterales están poco desarrolladas, el quilotórax, la lesión diafragmática y las lesiones del nervio laríngeo. Si se utiliza un abordaje mediante colgajo de arteria subclavia izquierda, el pulso radial y la presión arterial en el brazo izquierdo se encuentran disminuidos o ausentes.

SÍNDROME POSCOARTECTOMÍA

En el período postoperatorio inmediato puede asociarse una **arteritis mesentérica** con hipertensión aguda y dolor abdominal. La intensidad del dolor es variable y puede asociarse a anorexia, náuseas, vómitos, leucocitosis, hemorragias intestinales, necrosis intestinal y obstrucción del intestino delgado. El cuadro suele mejorar con la administración de fármacos antihipertensivos (nitroprusiato, esmolol, captopril) y con descompresión intestinal; la exploración quirúrgica rara vez es necesaria en los casos de obstrucción o infarto intestinal.

PRONÓSTICO

Aunque es rara la reestenosis en pacientes mayores tras la coartectomía, un número significativo de lactantes intervenidos antes de cumplir 1 año requiere una revisión más adelante. Se debe realizar un seguimiento estrecho de todos los pacientes para vigilar el posible desarrollo de recoartaciones y aneurismas anastomóticos aórticos. En caso de producirse una nueva coartación, la **angioplastia con globo** es el procedimiento de elección. En estos pacientes, la presencia de tejidos cicatriciales por las cirugías previas puede dificultar la reintervención, por lo que la angioplastia con globo es un procedimiento más seguro debido a la baja incidencia de formación de aneurismas. El alivio de la obstrucción con esta técnica suele ser excelente. Las **endoprótesis intravasculares** se utilizan con frecuencia, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes, con muy buenos resultados por lo general.

La reparación de las coartaciones en la segunda década de la vida o más tarde puede asociarse a una incidencia mayor de enfermedad cardiovascular prematura, incluso en ausencia de anomalías cardíacas residuales. Puede desarrollarse hipertensión crónica de instauración precoz en los adultos, incluso en pacientes con coartaciones correctamente resecadas.

Las anomalías de la válvula aórtica se encuentran presentes en la mayoría de los pacientes. Las válvulas aórticas bicúspides son frecuentes, pero no suelen producir signos clínicos a menos que la estenosis sea significativa. La asociación de un CAP y una coartación de aorta también es frecuente. Se debe sospechar la presencia de CIV o CIA cuando existen signos de cortocircuito de izquierda a derecha; éstos se exacerban por el aumento de las resistencias al flujo a través del lado izquierdo del corazón. Las anomalías de la válvula mitral también se ven de forma ocasional, al igual que las estenosis aórticas subvalvulares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las lesiones neurológicas graves, o incluso la muerte debida a la presencia de enfermedad cerebrovascular asociada, aparecen de forma excepcional. Pueden producirse hemorragias subaracnoideas o intracerebrales debidas a la rotura de aneurismas congénitos del polígono de Willis, a la rotura de otros vasos con capas elástica y media defectuosas o a la rotura de vasos normales. Los niños con el **síndrome PHACE** (síndrome de anomalías de la fosa cerebral posterior, hemangiomas faciales, anomalías arteriales, anomalías cardíacas y coartación de aorta, y anomalías oculares) pueden tener ictus (v. tabla 422.2 en cap. 422). Las anomalías de las arterias subclavias pueden consistir en la afectación de la arteria subclavia izquierda en la zona de coartación, estenosis del orificio de la arteria subclavia izquierda y origen anómalo de la arteria subclavia derecha.

La mayoría de los pacientes mayores con coartación de aorta fallecería entre los 20 y los 40 años si no fueran tratados; algunos alcanzan la mitad de la vida sin grandes limitaciones. Las complicaciones serias más habituales se relacionan con la hipertensión sistémica, que puede dar lugar a enfermedad coronaria prematura, insuficiencia cardíaca, encefalopatía hipertensiva o hemorragias intracraneales. La insuficiencia cardíaca puede empeorar por las anomalías asociadas. La endocarditis o endarteritis infecciosa es una complicación importante en los adultos. Pueden desarrollarse aneurismas de la aorta descendente o de los vasos colaterales aumentados de tamaño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

427.7 Coartación asociada a comunicación interventricular

Daniel Bernstein

Las coartaciones aórticas en presencia de una CIV provocan un aumento de la precarga y de la poscarga del ventrículo izquierdo, y los pacientes que padecen esta combinación suelen diagnosticarse en el nacimiento o durante el primer mes de vida y presentar una insuficiencia cardíaca intratable. La magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha a través de la CIV depende de la relación entre las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas. En presencia de coartación, la resistencia al flujo sistémico se encuentra aumentada por la obstrucción y el volumen del cortocircuito se incrementa de forma notable. El cuadro clínico es el propio de un lactante gravemente enfermo con taquipnea, fallo de medro y signos típicos de insuficiencia cardíaca. A menudo, la diferencia de la presión arterial entre las extremidades superiores e inferiores no es muy notoria debido a que el gasto cardíaco puede ser bajo. El tratamiento médico debería utilizarse para estabilizar al paciente inicialmente; sin embargo, no debería utilizarse para retrasar la cirugía correctora injustificadamente.

En la mayoría de los casos, la coartación es la anomalía predominante que causa los síntomas graves, por lo que la resección del segmento coartado produce una mejoría espectacular. Muchos centros reparan de forma rutinaria tanto la CIV como la coartación en la misma intervención mediante una esternotomía media con circulación extracorpórea. En algunos centros se repara la coartación a través de una toracotomía lateral izquierda y, al mismo tiempo, colocan una banda en la arteria pulmonar para disminuir el cortocircuito ventricular. Cuando hay una CIV complicada (CIV múltiples, CIV apicales musculares), se puede realizar un cerclaje de la arteria pulmonar a la vez que se realiza la reparación de la coartación y así evitar la cirugía a corazón abierto en la lactancia para tratar estas anomalías septales complejas.

427.8 Coartación asociada a otras anomalías cardíacas y a interrupción del cayado aórtico

Daniel Bernstein

En la lactancia, las coartaciones se suelen asociar a otras anomalías cardiovasculares importantes, como el corazón izquierdo hipoplásico, una valvulopatía aórtica o mitral grave, la transposición de grandes vasos y las variaciones del ventrículo de doble salida y ventrículo único. Las manifestaciones clínicas dependen de los efectos de las malformaciones asociadas, así como de la coartación propiamente dicha.

Es posible que las coartaciones de aorta asociadas a insuficiencia mitral grave y a valvulopatía aórtica deban tratarse como parte del complejo del síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (v. cap. 431.10), incluso cuando la cavidad ventricular izquierda no se encuentra excesivamente hipoplásica. Estos pacientes suelen tener un segmento largo de cayado aórtico estrecho asociado junto con una coartación aislada a la altura del conducto arterial. Las coartaciones de aorta asociadas a transposición de grandes vasos o a un ventrículo único pueden repararse de forma aislada o en combinación con otras medidas correctoras o paliativas.

La interrupción completa del cayado aórtico es la forma más grave de coartación y suele asociarse a otras patologías intracardíacas. La interrupción puede ocurrir a cualquier altura, aunque se ve con mayor frecuencia entre la arteria subclavia izquierda y la inserción del conducto arterial (tipo A), seguido en frecuencia por entre las arterias subclavia izquierda y la carótida izquierda (tipo B), o entre la carótida izquierda y las arterias braquiocefálicas (tipo C). En los recién nacidos con interrupción del arco aórtico, el conducto arterial supone la única fuente de flujo sanguíneo hacia la aorta descendente y se pueden observar diferencias en la saturación de oxígeno entre el brazo derecho (con saturación normal) y las piernas (con saturación disminuida). Cuando el conducto comienza a cerrarse, estos lactantes pueden desarrollar insuficiencia cardíaca grave, hipoperfusión de las extremidades inferiores, anuria y shock. Los pacientes con interrupción del cayado aórtico pueden mantenerse con prostaglandina E_1 para que el conducto continúe abierto hasta la reparación quirúrgica. Por ser una de las malformaciones conotruncales, las interrupciones del arco aórtico, y en especial las del tipo B, pueden asociarse al síndrome de DiGeorge (defectos cardíacos, hipocalcemia, hipoplasia tímica y anomalías faciales leves). Los análisis citogenéticos mediante hibridación in situ con fluorescencia demuestran deleciones de un segmento del cromosoma 22q11 conocido como región crítica de DiGeorge.

427.9 Estenosis mitral congénita

Daniel Bernstein

La estenosis mitral congénita es una anomalía infrecuente que puede aparecer aislada o asociada a otros defectos, de los cuales los más frecuentes son la estenosis aórtica valvular y subvalvular, y la coartación aórtica **(complejo de Shone).** La válvula mitral puede adoptar forma de túnel, con engrosamiento de sus velos valvulares y cuerdas tendinosas acortadas y deformadas. Otras alteraciones de la válvula mitral asociadas con las estenosis son la válvula mitral en paracaídas, que se produce por la presencia de un único músculo papilar, y una válvula mitral de doble orificio.

Los síntomas suelen aparecer en el primer o segundo años de vida si la estenosis es de moderada a grave. Estos lactantes muestran fallo de medro y generalmente presentan diversos grados de disnea y palidez. En algunos pacientes, las sibilancias pueden ser uno de los síntomas más notorios, por lo que se puede confundir el diagnóstico con el de bronquiolitis o hiperreactividad de las vías respiratorias. Es frecuente el aumento de tamaño del corazón como resultado de la dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho y la aurícula izquierda. La mayoría de los pacientes tiene soplos diastólicos apicales como retumbos, aunque los signos auscultatorios pueden ser relativamente difíciles de apreciar. El segundo ruido es intenso y se encuentra desdoblado. Puede existir un chasquido de apertura de la válvula mitral. El electrocardiograma revela hipertrofia ventricular derecha y pueden verse ondas P bífidas o picudas que indican aumento de tamaño de la aurícula izquierda. Las radiografías de tórax suelen mostrar aumento de tamaño del ventrículo derecho y de la aurícula izquierda, además de congestión pulmonar, siguiendo un patrón venoso o perihiliar. El ecocardiograma es característico y muestra engrosamiento de los velos valvulares de la válvula mitral, una disminución notoria del orificio de ésta, una estructura anormal del músculo papilar (o un músculo papilar único) y un aumento de tamaño de la aurícula izquierda con un ventrículo izquierdo normal o pequeño. También puede visualizarse un orificio doble. Los estudios con Doppler permiten medir el gradiente de presión medio a través del orificio

booksmedicos.org

Bibliografía

Beaton AZ, Nguyen T, Lai WW, et al: Relation of coarctation of the aorta to the occurrence of ascending aortic dilation in children and young adults with bicuspid aortic valves, *Am J Cardiol* 103:266-270, 2009.

Egan M, Holzer RJ: Comparing balloon angioplasty, stenting and surgery in the treatment of aortic coarctation, *Expert Rev Cardiovasc Ther* 7:1401-1412, 2009.

Daniels SR: Repair of coarctation of the aorta and hypertension: does age matter? *Lancet* 358:89, 2001.

Hager A, Schreiber C, Nutzl S, et al: Mortality and restenosis rate of surgical coarctation repair in infancy: a study of 191 patients, *Cardiology* 112:36-41, 2009.

Hall DJ, Wallis GA, Co-Vu JG, et al: Coarctation of the aorta in late adolescence, *J Pediatr* 162:646, 2013.

Hamdan MA, Maheshwari S, Fahey JT: Endovascular stents for coarctation of the aorta: initial results and intermediate-term follow-up, *J Am Coll Cardiol* 38:1518-1523, 2001.

Karamlou T, Bernasconi A, Jaeggi E, et al: Factors associated with arch reintervention and growth of the aortic arch after coarctation repair in neonates weighing less than 2.5?kg, *J Thorac Cardiovasc Surg* 137:1163-1167, 2009.

Metry DW, Dowd CF, Barkovich J, et al: The many faces of PHACE syndrome, *J Pediatr* 139:117-123, 2001.

O'Sullivan JJ, Derrick G, Darnell R: Prevalence of hypertension in children after early repair of coarctation of the aorta: a cohort study using casual and 24 hour blood pressure measurement, *Heart* 88:163-166, 2002.

Senzaki H, Iwamoto Y, Ishido H, et al: Ventricular-vascular stiffening in patients with repaired coarctation of aorta: integrated pathophysiology of hypertension, *Circulation* 118(Suppl 14):S191-S198, 2008.

Shone JD, Sellers RD, Anderson RC, et al: The developmental complex of "parachute mitral valve," supravalvar ring of left atrium, subaortic stenosis, and coarctation of the aorta, *Am J Cardiol* 11:714-725, 1963.

Vijayalakshmi K, Griffiths A, Hasan A, et al: Late hazards after repair of coarctation of the aorta, *BMJ* 336:772-773, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mitral. Pueden evaluarse anomalías asociadas, como una estenosis aórtica y una coartación. El cateterismo cardíaco suele realizarse para confirmar el gradiente de presión transmitral antes de la cirugía. Puede apreciarse un aumento de las presiones del ventrículo derecho, de la arteria pulmonar y de la presión de enclavamiento capilar pulmonar. La angiografía muestra un retraso en el vaciado de la aurícula izquierda y el orificio mitral pequeño.

Los resultados del tratamiento quirúrgico dependen de la anatomía de la válvula, pero si el orificio mitral es notablemente hipoplásico, puede ser difícil reducir el gradiente. En algunos pacientes es preciso implantar una prótesis valvular mitral, pero si el orificio de la válvula es demasiado pequeño, la prótesis debe colocarse en posición supramitral. No obstante, con independencia de la prótesis utilizada, ésta debe ser sustituida a medida que el niño va creciendo. Estos pacientes deben ser tratados con anticoagulación oral con warfarina y las complicaciones de la anticoagulación excesiva o insuficiente son bastante frecuentes en la lactancia. Muchos centros han utilizado la valvuloplastia mediante catéter con globo como procedimiento paliativo con resultados desalentadores, salvo en los casos de estenosis mitral reumática.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

427.10 Hipertensión venosa pulmonar

Daniel Bernstein

Varias cardiopatías pueden dar lugar a hipertensión pulmonar venosa crónica que, cuando es extrema, puede conducir al desarrollo de hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha. Entre estas cardiopatías se encuentran la estenosis mitral congénita, la insuficiencia mitral, el retorno venoso pulmonar anómalo completo con obstrucción, los mixomas de la aurícula izquierda, el *cor triatriatum* (estenosis de una vena pulmonar común), estenosis de venas pulmonares individuales y anillos mitrales supravalvulares. Los síntomas precoces pueden confundirse con los de enfermedades pulmonares crónicas, como el asma, debido a la ausencia de signos cardíacos específicos en la exploración física. Pueden existir signos sutiles de hipertensión pulmonar. El electrocardiograma muestra hipertrofia ventricular derecha y ondas P picudas. Los estudios radiológicos revelan cardiomegalia y prominencia de las venas pulmonares en la región hiliar, del ventrículo y aurícula derechos, y de la arteria pulmonar principal; la aurícula izquierda es de tamaño normal o el aumento de tamaño es leve.

El ecocardiograma puede demostrar la presencia de un mixoma de la aurícula izquierda, *cor triatriatum*, estenosis de una o más venas pulmonares o anomalías de la válvula mitral, y en especial un anillo mitral supravalvular. El cateterismo cardíaco descarta la presencia de un cortocircuito y demuestra la existencia de hipertensión pulmonar con elevación de la presión capilar de enclavamiento pulmonar. La presión de la aurícula izquierda es normal si la lesión se encuentra en las venas pulmonares, pero puede estar elevada si la lesión se encuentra en la válvula mitral. La arteriografía pulmonar selectiva suele delimitar la lesión anatómica. El *cor triatriatum*, los mixomas de la aurícula izquierda y las membranas mitrales supravalvulares pueden ser tratados con éxito mediante cirugía.

El **diagnóstico diferencial** abarca la enfermedad pulmonar venooclusiva, un proceso idiopático que produce lesiones obstructivas de una o más venas pulmonares. La causa es incierta y la enfermedad que empieza en una vena puede extenderse a otras. Aunque generalmente aparece en pacientes en los que se ha reparado un retorno venoso pulmonar anómalo total obstruido (v. cap. 431.7), puede aparecer en ausencia de cardiopatía congénita. El paciente debuta inicialmente con insuficiencia cardíaca izquierda debido a la congestión pulmonar con edema pulmonar aparente. Son frecuentes la disnea, la fatiga y los derrames pleurales. La presión de la aurícula izquierda es normal, pero la presión capilar de enclavamiento pulmonar suele estar elevada. Se puede encontrar una presión capilar de enclavamiento pulmonar normal si se han desarrollado colaterales o si se mide en un segmento no afectado. Desde el punto de vista angiográfico, el drenaje venoso pulmonar es normal hacia la aurícula izquierda, aunque una o más venas pulmonares se encuentran estrechadas, ya sea de forma focal o difusa.

Las biopsias pulmonares han demostrado la afectación de las venas pulmonares y, en ocasiones, de las arterias pulmonares. Las venas y vénulas pulmonares muestran estenosis u obstrucción fibrosa, y pueden existir trombos en las arterias pulmonares. Los intentos de realizar reparaciones quirúrgicas, dilataciones con globo y colocación de endoprótesis transferidas a través de un catéter no han mejorado el pronóstico de forma significativa en estos pacientes. Actualmente se están realizando ensayos clínicos de quimioterapia antiproliferativa. El trasplante combinado de pulmón y corazón (v. cap. 443.2) con frecuencia es la única opción terapéutica.

Capítulo 428
Cardiopatías congénitas no cianóticas: lesiones por regurgitación

428.1 Insuficiencia valvular pulmonar y ausencia congénita de la válvula pulmonar

Daniel Bernstein

La insuficiencia de la válvula pulmonar se suele asociar a otras enfermedades cardiovasculares o puede ser secundaria a una hipertensión pulmonar grave. La incompetencia de la válvula es un resultado esperable tras la cirugía de las obstrucciones del infundíbulo de salida del ventrículo derecho, como por ejemplo, la valvulotomía pulmonar en pacientes con estenosis de la válvula pulmonar o la valvulotomía asociada a resección infundibular en pacientes con tetralogía de Fallot. La insuficiencia congénita aislada de la válvula pulmonar es infrecuente. Estos pacientes suelen encontrarse asintomáticos porque la insuficiencia tiende a ser leve.

El aspecto más llamativo de la exploración física es un soplo diastólico decreciente localizado en el borde esternal izquierdo medio y superior, de tonalidad más baja que la del soplo de la insuficiencia aórtica debido a que las presiones implicadas son menores. La radiografía de tórax muestra la notoriedad de la arteria pulmonar principal y, si la insuficiencia es grave, el aumento de tamaño del ventrículo derecho. El electrocardiograma es normal o muestra una mínima hipertrofia ventricular derecha. Los estudios con Doppler color y pulsado demuestran la presencia de flujo retrógrado desde la arteria pulmonar al ventrículo derecho en la diástole. La angiorresonancia magnética (ARM) cardíaca es útil para cuantificar tanto el volumen ventricular derecho como la fracción de regurgitación. La insuficiencia valvular pulmonar aislada suele tolerarse bien y no requiere tratamiento quirúrgico. Cuando la insuficiencia pulmonar es grave puede ser necesario sustituirla con un homoinjerto valvular para preservar la función ventricular derecha, sobre todo si ha empezado a desarrollarse además una insuficiencia tricuspídea.

La ausencia congénita de la válvula pulmonar suele asociarse a una comunicación interventricular, a menudo en el contexto de la tetralogía de Fallot (v. cap. 430.1). En muchos de estos neonatos, las arterias pulmonares se dilatan mucho y comprimen los bronquios, con los consiguientes episodios de sibilancias, atelectasias y neumonitis. La presencia y el grado de cianosis son variables. La insuficiencia valvular pulmonar florida puede no tolerarse bien y causar la muerte por una combinación de compresión bronquial, hipoxemia e insuficiencia cardíaca. La corrección consiste en la plicatura de las arterias pulmonares masivamente dilatadas, el cierre de la comunicación interventricular y la colocación de un homoinjerto a través del infundíbulo de salida del ventrículo derecho.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chandrashekhar Y, Westaby S, Narula J: Mitral stenosis, *Lancet* 374:1271-1283, 2009.

del Nido PJ, Baird C: Congenital mitral valve stenosis: anatomic variants and surgical reconstruction, *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 15:69-74, 2012.

Marino BS, Kruge LE, Cho CJ, et al: Parachute mitral valve: morphologic descriptors, associated lesions, and outcomes after biventricular repair, *J Thorac Cardiovasc Surg* 137:385-393, 2009.

Selamet Tierney ES, Pigula FA, et al: Mitral valve replacement in infants and children 5¦years of age or younger: evolution in practice and outcome over three decades with a focus on supra-annular prosthesis implantation, *J Thorac Cardiovasc Surg* 136:954-961, 2008.

Toscano A, Pasquini L, Iacobelli R, et al: Congenital supravalvar mitral ring: an underestimated anomaly, *J Thorac Cardiovasc Surg* 137:538-542, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chandrashekhar Y, Westaby S, Narula J: Mitral stenosis, *Lancet* 374:1271-1283, 2009.

del Nido PJ, Baird C: Congenital mitral valve stenosis: anatomic variants and surgical reconstruction, *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 15:69-74, 2012.

Marino BS, Kruge LE, Cho CJ, et al: Parachute mitral valve: morphologic descriptors, associated lesions, and outcomes after biventricular repair, *J Thorac Cardiovasc Surg* 137:385-393, 2009.

Selamet Tierney ES, Pigula FA, et al: Mitral valve replacement in infants and children 5¦years of age or younger: evolution in practice and outcome over three decades with a focus on supra-annular prosthesis implantation, *J Thorac Cardiovasc Surg* 136:954-961, 2008.

Toscano A, Pasquini L, Iacobelli R, et al: Congenital supravalvar mitral ring: an underestimated anomaly, *J Thorac Cardiovasc Surg* 137:538-542, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chelliah A, Berger JT, Blask A, et al: Clinical utility of fetal magnetic resonance imaging in tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve, *Circulation* 127:757-759, 2013.

Donofrio MT, Levy RJ, Schuette JJ, et al: Specialized delivery room planning for fetuses with critical congenital heart disease, *Am J Cardiol* 111:737-747, 2013.

McDonnell BE, Raff GW, Gaynor JW, et al: Outcome after repair of tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve, *Ann Thorac Surg* 67:1391-1395, 1999.

Pinsky WW: Absent pulmonary valve syndrome. In Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, et al, editors: *The science and practice of pediatric cardiology*, Baltimore, 1998, Williams & Wilkins, pp 1413-1419.

booksmedicos.org

428.2 Insuficiencia mitral congénita

Daniel Bernstein

La insuficiencia mitral congénita puede aparecer de forma aislada en raras ocasiones, pero lo más frecuente es que se asocie a otras anomalías, entre las que se encuentra la comunicación auriculoventricular, bien en la forma de ostium primum o de un defecto completo del tabique auriculoventricular (v. cap. 426.5). También se observa en pacientes con miocardiopatía dilatada (v. cap. 439.1) a medida que va deteriorándose la función del ventrículo izquierdo por la dilatación del anillo valvular. También puede asociarse a coartación de aorta, comunicación interventricular, transposición corregida de grandes vasos, origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar o al síndrome de Marfan. En ausencia de otra cardiopatía congénita, debería sospecharse una endocarditis o una fiebre reumática en los pacientes con insuficiencia mitral grave aislada (tabla 428.1).

En la insuficiencia mitral aislada, el anillo de la válvula mitral suele estar dilatado, las cuerdas tendinosas acortadas y pueden insertarse de forma anómala, y los velos valvulares están deformados. Cuando la insuficiencia mitral es lo suficientemente grave como para causar síntomas clínicos, la aurícula izquierda aumenta de tamaño a causa de la regurgitación y el ventrículo izquierdo se dilata e hipertrofia. La presión venosa pulmonar aumenta y acaba dando lugar a hipertensión pulmonar y a hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho. Las lesiones leves no producen síntomas; el único signo anormal es el soplo holosistólico apical de la insuficiencia mitral. Las regurgitaciones graves provocan síntomas que pueden aparecer a cualquier edad, entre los que se encuentran un desarrollo físico insuficiente, infecciones respiratorias frecuentes, disnea de esfuerzo y episodios de edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva. A menudo existe un diagnóstico previo de enfermedad por hiperreactividad bronquial debido a la similitud de los síntomas pulmonares, como sibilancias, que pueden llegar a ser el signo dominante en los lactantes y niños pequeños.

El soplo típico de la insuficiencia mitral es holosistólico, localizado en la punta, de tonalidad alta. Si la insuficiencia es moderada o grave suele asociarse a un soplo apical de tonalidad baja, mesodiastólico, retumbante, que indica el aumento del flujo diastólico que atraviesa la válvula mitral. El componente pulmonar del segundo ruido estará acentuado en presencia de hipertensión pulmonar. El electrocardiograma suele mostrar ondas P bífidas compatibles con el aumento de tamaño de la aurícula izquierda, signos de hipertrofia ventricular izquierda y, a veces, signos de hipertrofia del ventrículo derecho. Los estudios radiológicos muestran aumento de tamaño de la aurícula izquierda, que a veces es masivo. El ventrículo izquierdo es grande y la vascularización pulmonar es normal o llamativa. El ecocardiograma demuestra el aumento de tamaño de la aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo. El Doppler color pone de manifiesto la extensión de la insuficiencia y el Doppler pulsado de las venas pulmonares permite detectar el flujo retrógrado cuando la insuficiencia mitral es grave. El cateterismo cardíaco muestra elevación de la presión de la aurícula izquierda. Puede existir hipertensión pulmonar de diversos grados. La ventriculografía izquierda selectiva revela la gravedad de la regurgitación mitral.

La **valvuloplastia mitral** puede dar lugar a una llamativa mejoría de los síntomas y del tamaño del corazón, aunque en algunos pacientes habrá que colocar una prótesis mitral mecánica. Antes de la cirugía deben identificarse anomalías asociadas.

428.3 Prolapso de la válvula mitral

Daniel Bernstein

El prolapso de la válvula mitral se debe a una anomalía del mecanismo de la válvula mitral que causa el abombamiento de uno o ambos velos valvulares, sobre todo el posterior, hacia la aurícula izquierda al final de la sístole. Esta anomalía suele ser congénita, pero puede pasar desapercibida hasta la adolescencia o la edad adulta. El prolapso de la válvula mitral generalmente es esporádico, es más frecuente en las niñas y se puede heredar con un patrón autosómico dominante con expresión variable. Es frecuente en pacientes con síndrome de Marfan, síndrome de la espalda recta, pectus excavatum, escoliosis, síndrome de Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta y seudoxantoma elástico. Los datos clínicos anómalos son, sobre todo, auscultatorios, aunque algunos pacientes pueden manifestar dolor torácico o palpitaciones. El soplo apical es telesistólico y puede ir precedido por un chasquido, pero estos signos pueden variar en un mismo paciente, y a veces sólo se ausculta el chasquido. En bipedestación o sedestación el chasquido puede aparecer más precozmente durante la sístole, y el soplo escucharse mejor en la telesístole. Pueden aparecer arritmias, que consisten sobre todo en extrasístoles ventriculares, sobre todo monofocales o multifocales.

El electrocardiograma suele ser normal, pero puede mostrar ondas T bifásicas, sobre todo en las derivaciones II, III, aVF y V_6; las anomalías de la onda T pueden variar según el momento en un mismo paciente. La radiografía de tórax es normal. El ecocardiograma muestra el característico movimiento posterior del velo posterior mitral en la meso o telesístole, o un prolapso pansistólico de ambos velos, anterior y posterior. Los hallazgos del ecocardiograma en modo M deben interpretarse con cautela, ya que un prolapso mínimo de la válvula mitral puede considerarse una variante normal. El prolapso se define con mayor precisión como un prolapso de >2 mm de uno o ambos velos valvulares más allá del plano anular en su eje largo, con o sin engrosamiento de los velos. El prolapso con un engrosamiento de los velos valvulares >5 mm es «clásico» y, si el engrosamiento es menor, es «no clásico». La ecocardiografía bidimensional en tiempo real muestra que tanto el borde libre como el cuerpo de los velos valvulares de la válvula mitral se mueven hacia atrás durante la sístole, hacia la aurícula izquierda. La presencia y la gravedad de la regurgitación mitral pueden valorarse mediante Doppler.

Esta cardiopatía no progresa durante la infancia, por lo que no es necesario un tratamiento específico. Se ha dejado de recomendar la profilaxis antibiótica en los procedimientos dentales y la cirugía (v. cap. 437).

Los adultos (más los hombres que las mujeres) con prolapso de la válvula mitral tienen un riesgo aumentado de complicaciones cardiovasculares (muerte súbita, arritmias, accidentes cerebrovasculares, dilatación valvular progresiva, insuficiencia cardíaca y endocarditis) en presencia de velos valvulares mitrales **engrosados** (>5 mm) y **redundantes.** Son también factores de riesgo de morbilidad la disfunción ventricular izquierda, la insuficiencia mitral de moderada a grave y el aumento de tamaño de la aurícula izquierda.

El diagnóstico de prolapso valvular mitral es a veces confuso. La alta frecuencia de prolapsos mitrales leves en los ecocardiogramas en ausencia de signos clínicos sugiere que en estos casos no existe un verdadero síndrome de prolapso de la válvula mitral. Se debe tranquilizar a estos pacientes y a sus padres a este respecto, y no es necesario hacer ninguna recomendación específica sobre el tratamiento ni pruebas de laboratorio frecuentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 428-1 Causas y mecanismos de la insuficiencia mitral

	Orgánicas			Funcionales
	TIPO I*	TIPO II†	TIPO IIIA‡	TIPO I*/TIPO IIIB‡
No isquémica	Endocarditis (perforación); degenerativa (calcificación anular); congénita (hendidura de los velos)	Degenerativa (hinchado/movimiento incoordinado de los velos valvulares); endocarditis (rotura de cuerdas); traumática (rotura de cuerdas/MP); reumática (FR aguda)	Reumática (FR crónica); iatrógena (radiación/fármacos); inflamatoria (lupus/anticardiolipina, enfermedad endocárdica eosinofílica, fibrosis endomiocárdica)	Miocardiopatía; miocarditis; disfunción del ventrículo izquierdo (cualquier etiología)

FR, fiebre reumática; IM, insuficiencia mitral; MP, músculo papilar.
*El mecanismo implica un movimiento normal de los velos valvulares.
†El mecanismo implica un movimiento excesivo de los velos valvulares.
‡Movimiento restringido de los velos valvulares, IIIa en diástole, IIIb en sístole.
Modificada de Sarano ME, Akins CW, Vahanian A: Mitral regurgitation, Lancet *2009;373:1382-94; pág. 1383, tabla 1.*

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine and Fitness: Mitral valve prolapse and athletic competition of children and adolescents, *Pediatrics* 95:789, 1995.

Bouknight DP, O'Rourke RA: Current management of mitral valve prolapse, *Am Fam Physician* 61:3343-3350, 2000, 3353-3354.

Briffa N: Surgery for degenerative mitral valve disease, *BMJ* 341:c5339, 2010.

Feldman T, Foster E, Glower DG, et al: Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation, *N Engl J Med* 364:1395-1406, 2011.

Guy TS, Hill AC: Mitral valve prolapse, *Annu Rev Med* 63:277-292, 2012.

Hepner ADS, Morrell H, Greaves S, et al: Prevalence of mitral valve prolapse in young athletes, *Cardiol Young* 18:402-404, 2008.

Jacobs W, Chamoun A, Stouffer GA: Mitral valve prolapse: a review of the literature, *Am J Med Sci* 321:401-410, 2001.

Judge DP, Rouf R, Habashi J, et al: Mitral valve disease in Marfan syndrome and related disorders, *J Cardiovasc Transl Res* 4:741-747, 2011.

Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, et al: Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome, *J Am Coll Cardiol* 45:1340-1345, 2005.

Padang R, Bagnall RD, Semsarian C: Genetic basis of familial valvular heart disease, *Circ Cardiovasc Genet* 5:569-580, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

428.4 Insuficiencia tricuspídea

Daniel Bernstein

La insuficiencia (o regurgitación) tricuspídea aislada suele relacionarse con la anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide. Esta última puede aparecer sin cianosis o con grados variables de ésta según la gravedad de la insuficiencia tricuspídea y la presencia de una comunicación interauricular (agujero oval permeable o defecto del tabique interauricular). Los niños mayores suelen presentar la variante no cianótica, mientras que si se detecta en el período neonatal, la anomalía de Ebstein suele asociarse a cianosis grave (v. cap. 430.7).

La regurgitación tricuspídea suele acompañar a la disfunción ventricular derecha. Cuando el ventrículo derecho se dilata debido a sobrecargas de volumen, a la presencia de miocardiopatía intrínseca, o a ambas, el anillo tricuspídeo también aumenta de tamaño, con la consiguiente insuficiencia valvular. Esta forma de insuficiencia puede mejorar si se corrige la causa de la dilatación del ventrículo derecho, o puede ser necesaria la plicatura del anillo tricuspídeo. También se aprecia regurgitación tricuspídea en los neonatos con asfixia perinatal. La causa puede estar relacionada con un aumento de la susceptibilidad de los músculos papilares al daño isquémico y la consiguiente disfunción transitoria de estos músculos. Por último, la insuficiencia tricuspídea se observa hasta en el 30% de los niños tras el trasplante cardíaco y podría constituir un factor de riesgo para la disfunción del injerto, pero también se observa como consecuencia de la lesión valvular secundaria a la biopsia endomiocárdica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **429**

Cardiopatías congénitas cianóticas: evaluación del recién nacido en estado crítico con cianosis y dificultad respiratoria

Daniel Bernstein

Véase también el capítulo 101.

Los neonatos en estado crítico con dificultad cardiorrespiratoria y cianosis suponen un desafío diagnóstico. El médico debe realizar una rápida evaluación para determinar si la causa es una cardiopatía congénita y así poder establecer medidas que permitan salvar la vida del paciente. La tabla 101-1 del capítulo 101 recoge el diagnóstico diferencial de la cianosis neonatal.

CARDIOPATÍAS CAUSANTES DE CIANOSIS

Las cardiopatías congénitas producen cianosis cuando la obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho da lugar a cortocircuitos de derecha a izquierda o cuando existen defectos anatómicos complejos, muchos de ellos no asociados a estenosis pulmonar, que provocan una mezcla de la sangre procedente del retorno venoso pulmonar y sistémico en el corazón. También puede aparecer cianosis como resultado del edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a cortocircuitos de izquierda a derecha, aunque en esos casos la cianosis es menos intensa. La cianosis puede deberse a la persistencia de las vías fetales, como por ejemplo, un cortocircuito de derecha a izquierda a través del agujero oval y del conducto arterial en presencia de obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho o hipertensión pulmonar persistente del neonato (HPPN) (v. cap. 101.7).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La **prueba de hiperoxia** es un método para distinguir las cardiopatías congénitas cianóticas de las enfermedades pulmonares. Los recién nacidos con cardiopatías congénitas cianóticas no suelen ser capaces de elevar significativamente la Pa_{O_2} con la administración de oxígeno al 100%. Normalmente es posible descartar un cortocircuito intracardíaco si la Pa_{O_2} se eleva por encima de 150 mmHg cuando se administra oxígeno al 100%, aunque no es una prueba confirmatoria en el 100% de los casos ya que la Pa_{O_2} de algunos pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas puede aumentar de forma transitoria a >150 mmHg gracias a patrones de flujo intracardíacos favorables. En los pacientes con enfermedad pulmonar, la Pa_{O_2} suele aumentar de forma significativa con oxígeno al 100% a medida que se vencen los desequilibrios de ventilación y perfusión. En los lactantes con cianosis secundaria a trastornos del sistema nervioso central, la Pa_{O_2} se normaliza por completo durante la ventilación mecánica. En muchas cardiopatías congénitas, la hipoxia es profunda y constante, mientras que en los trastornos respiratorios y en la HPPN, la presión arterial de oxígeno a menudo varía a lo largo del tiempo o con los cambios de parámetros del respirador. La hiperventilación puede mejorar la hipoxia en los neonatos con HPPN y sólo en ocasiones en los que padecen cardiopatías congénitas cianóticas.

Aunque la presencia de un soplo significativo suele sugerir un origen cardíaco de la cianosis, al principio muchas de las cardiopatías congénitas más graves (transposición de grandes vasos) no presentan ningún soplo. La radiografía de tórax puede ser útil para diferenciar entre enfermedades pulmonares y cardiopatías; en estas últimas, indica si el flujo sanguíneo pulmonar está aumentado, normal o disminuido.

La ecocardiografía bidimensional es la prueba incruenta definitiva para determinar la presencia de una cardiopatía congénita. El cateterismo cardíaco se utiliza menos con fines diagnósticos y generalmente se realiza para explorar estructuras que no son fácilmente visibles mediante ecografía, como las ramas distales de las arterias pulmonares o las arterias aortopulmonares colaterales en los pacientes con tetralogía de Fallot con atresia pulmonar (v. cap. 430.2), las arterias coronarias y los sinusoides ventriculares derechos en los pacientes con atresia pulmonar y tabique interventricular íntegro (v. cap. 430.3). Si no se puede realizar una ecocardiografía de forma inmediata, el médico a cargo del recién nacido con una posible cardiopatía congénita cianótica no debe dudar en iniciar una perfusión de prostaglandinas (por si existe una posible cardiopatía dependiente de la permeabilidad ductal). Debido a la posibilidad de hipoventilación asociada al uso de prostaglandinas, hay que contar con un médico capaz de intubar al neonato.

Capítulo **430**

Cardiopatías congénitas cianóticas: lesiones asociadas a un descenso del flujo sanguíneo pulmonar

430.1 Tetralogía de Fallot

Daniel Bernstein

La tetralogía de Fallot es una cardiopatía de la familia de las conotruncales en la que el defecto principal es una desviación anterior del tabique infundibular (el tabique muscular que separa los infundíbulos de salida aórtico y pulmonar). Las consecuencias de esta desviación son: 1) obstrucción

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ben Sivarajan V, Chrisant MR, Ittenbach RF, et al: Prevalence and risk factors for tricuspid valve regurgitation after pediatric heart transplantation, *J Heart Lung Transplant* 27:494-500, 2008.

Sachdeva R, Fiser RT, Morrow WR, et al: Ruptured tricuspid valve papillary muscle: a treatable cause of neonatal cyanosis, *Ann Thorac Surg* 83:680-682, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

del infundíbulo de salida del ventrículo derecho (estenosis pulmonar), 2) comunicación interventricular (CIV) por defecto de alineación, 3) dextroposición de la aorta con acabalgamiento sobre el tabique interventricular y 4) hipertrofia del ventrículo derecho (fig. 430-1). La obstrucción del flujo de la arteria pulmonar ocurre habitualmente tanto en el infundíbulo ventricular derecho (zona subpulmonar) como en la válvula pulmonar. La arteria pulmonar principal puede ser pequeña y pueden existir diversos grados de estenosis de sus ramas. La obstrucción completa del infundíbulo de salida del ventrículo derecho (tetralogía con atresia pulmonar) se clasifica como una forma extrema de tetralogía de Fallot (v. cap. 430.2). El grado de obstrucción del infundíbulo de salida pulmonar determina la intensidad de la cianosis del paciente y la edad del primer episodio.

FISIOPATOLOGÍA

El anillo de la válvula pulmonar puede ser de tamaño casi normal o mostrar una hipoplasia intensa. La válvula propiamente dicha suele ser bicúspide y algunas veces es el único foco de estenosis. Lo más frecuente es encontrar hipertrofia del músculo subpulmonar o infundibular, conocido como *cresta supraventricular,* que contribuye a la estenosis subvalvular y da lugar a una cavidad infundibular de diversos tamaños y formas. Cuando el infundíbulo de salida del ventrículo derecho se encuentra completamente obstruido **(atresia pulmonar),** la anatomía de las ramas de la arteria pulmonar es extremadamente variable. Un segmento de la arteria pulmonar principal puede continuarse con el infundíbulo de salida del ventrículo derecho y estar separado por una válvula fibrosa, pero imperforada; la arteria pulmonar principal puede mostrar una hipoplasia entre moderada y grave, pero seguir aportando parte o la totalidad del lecho pulmonar. Algunas veces, las ramas de la arteria pulmonar pueden ser discontinuas. El flujo pulmonar puede llegar desde un conducto arterial persistente (CAP) o de múltiples **arterias colaterales aortopulmonares principales (ACAPP)** que nacen de la aorta ascendente y/o descendente, y suministran flujo a varios segmentos pulmonares.

La CIV suele ser no restrictiva y grande, se localiza justo por debajo de la válvula aórtica y se relaciona con las cúspides aórticas derecha y posterior. De forma excepcional, la CIV puede estar en la porción de entrada del tabique interventricular (comunicación auriculoventricular). Se suele conservar la continuidad fibrosa normal de las válvulas mitral y aórtica, y en caso contrario (por la presencia de un cono muscular subaórtico) suele clasificarse como un ventrículo derecho de doble salida (v. cap. 430.5). El cayado aórtico se localiza a la derecha en el 20% de los casos y la raíz de la aorta suele ser grande y acabalga sobre la CIV en un grado variable. Cuando este acabalgamiento de la aorta sobre la CIV sobrepasa el 50%, y si existe un cono subaórtico, esta cardiopatía se suele clasificar como una forma de ventrículo derecho de doble salida; sin embargo, la fisiopatología es la misma que la de la tetralogía de Fallot.

El retorno venoso sistémico a la aurícula y al ventrículo derechos es normal. Cuando el ventrículo derecho se contrae en presencia de una estenosis pulmonar notoria, la sangre se desvía a través de la CIV hacia la aorta. Como consecuencia, aparece cianosis y desaturación arterial persistente cuyo grado depende de la gravedad de la obstrucción pulmonar. Cuando el flujo sanguíneo pulmonar está muy restringido por la obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho, puede verse complementado por un CAP. Las presiones sistólica y diastólica máximas en ambos ventrículos son similares y alcanzan el valor sistémico. Se genera un gradiente de presión grande a través del infundíbulo de salida del ventrículo derecho obstruido y la presión arterial pulmonar es normal o menor de lo normal. El grado de obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho determina la cronología de inicio de los síntomas, la gravedad de la cianosis y el grado de hipertrofia ventricular derecha. Cuando la obstrucción al infundíbulo de salida del ventrículo derecho es leve o moderada y existe un cortocircuito equilibrado a través de la CIV, es posible que la cianosis no sea visible (tetralogía de Fallot **«rosada»** o **no cianótica**). Cuando la obstrucción es grave, la cianosis estará presente desde el nacimiento y empeorará cuando el conducto arterioso comience a cerrarse.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los lactantes con grados leves de obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho pueden manifestar primero insuficiencia cardíaca secundaria al cortocircuito ventricular de izquierda a derecha. A menudo

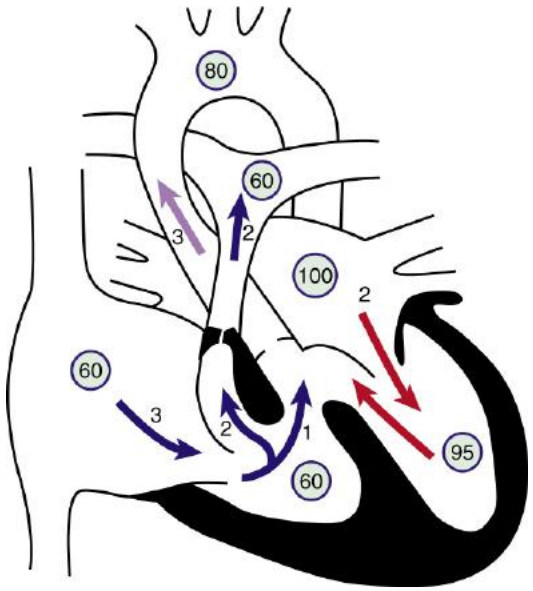

Figura 430-1 Fisiología de la tetralogía de Fallot. Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de la saturación de oxígeno. Los *números situados junto a las flechas* representan volúmenes de flujo sanguíneo (en l/min/m^2). La saturación de oxígeno en la aurícula (mezcla venosa) se encuentra disminuida debido a la hipoxemia sistémica. Un volumen de 3 l/min/m^2 de sangre desaturada entra en la aurícula derecha y atraviesa la válvula tricúspide. Dos litros fluyen por el infundíbulo de salida del ventrículo derecho hacia los pulmones, mientras que 1 l se desvía de derecha a izquierda a través de la comunicación interventricular (CIV) hacia la aorta ascendente. De este modo, el flujo sanguíneo pulmonar es dos terceras partes del normal (Qp:Qs [relación de flujo pulmonar-flujo sistémico] de 0,7:1). La sangre que retorna a la aurícula izquierda está completamente saturada. Sólo 2 litros de sangre fluyen a través de la válvula mitral. La saturación de oxígeno en el ventrículo izquierdo puede estar ligeramente reducida debido al cortocircuito de derecha a izquierda a través de la CIV. Dos litros de sangre saturada del ventrículo izquierdo se mezclan con 1 l de sangre desaturada del ventrículo derecho y son bombeados hacia la aorta ascendente. La saturación en la aorta se encuentra disminuida y el gasto cardíaco es normal.

no existe cianosis en el momento del nacimiento, pero con la hipertrofia creciente del infundíbulo ventricular derecho a medida que crece el paciente, aparece cianosis más tarde, en el primer año de vida. En los lactantes con obstrucciones graves del infundíbulo de salida del ventrículo derecho, la cianosis neonatal puede verse de forma inmediata. En estos lactantes, el flujo sanguíneo pulmonar puede depender parcial o casi por completo del flujo a través del conducto arterial. Cuando el conducto empieza a cerrarse en las primeras horas o días de vida, puede producirse una cianosis intensa con insuficiencia circulatoria. Los niños mayores con cianosis de larga evolución no sometidos previamente a tratamiento quirúrgico pueden tener una piel oscura y azulada, escleras grisáceas con vasos sanguíneos ingurgitados y acropaquias muy llamativas de los pies y de las manos. El capítulo 434 describe las manifestaciones extracardíacas de las cardiopatías congénitas cianóticas de larga evolución.

En los niños mayores con tetralogía no reparada aparece disnea con el esfuerzo. Pueden jugar de forma activa durante un breve período de tiempo y después se sientan o se tumban. Los niños mayores pueden ser capaces de andar una manzana o más antes de tener que detenerse a descansar. De forma característica, los niños asumen una postura en cuclillas para mitigar así la disnea causada por el esfuerzo físico; el niño es habitualmente capaz de volver a comenzar con su actividad física tras unos pocos minutos en cuclillas. Estos hallazgos son más frecuentes en pacientes con cianosis significativa en reposo.

Las **crisis hipercianóticas paroxísticas** (crisis hipóxicas) son un problema particular en el primer y segundo año de vida. El lactante empieza a manifestar taquipnea e inquietud, su cianosis aumenta, para seguir con respiraciones entrecortadas, y puede acabar con síncope. Las crisis ocurren sobre todo por las mañanas al levantarse o tras episodios de llanto

booksmedicos.org

intenso. Es habitual la desaparición transitoria o una disminución de la intensidad del soplo sistólico a medida que disminuye el flujo a través del infundíbulo de salida del ventrículo derecho. Las crisis pueden durar desde unos pocos minutos a varias horas. Los episodios breves van seguidos de debilidad generalizada y sueño. Las crisis graves pueden progresar hasta que el paciente queda inconsciente y a veces aparecen convulsiones o hemiparesias. El inicio es habitualmente espontáneo e impredecible. Las crisis implican una reducción del ya de por sí comprometido flujo pulmonar y, cuando son prolongadas, aparece hipoxia sistémica grave y acidosis metabólica. Los lactantes que sólo presentan una cianosis leve en reposo suelen ser más propensos a sufrir crisis de hipoxia, ya que no han adquirido los mecanismos homeostáticos que les permitan tolerar una rápida reducción de la saturación arterial de oxígeno, como es la policitemia.

En función de la frecuencia y gravedad de las crisis de hipercianosis, se deben instituir una o más de las medidas siguientes de forma secuencial: 1) colocar al lactante sobre su abdomen con las rodillas contra el pecho, asegurándose de que la ropa no le oprime; 2) administrar oxígeno (aunque el aumento de la fracción inspirada de oxígeno no revertirá la cianosis causada por el cortocircuito intracardíaco), y 3) inyección subcutánea de morfina en dosis que no sobrepasen los 0,2 mg/kg. Calmar y mantener al niño con las rodillas contra el pecho puede evitar la progresión de una crisis inicial. Los intentos prematuros de obtener muestras de sangre pueden causar más agitación y ser contraproducentes.

Dado que se desarrolla acidosis metabólica cuando la Po_2 es <40 mmHg, la corrección rápida (en el plazo de minutos) mediante la administración intravenosa de bicarbonato sódico es necesaria si la crisis es inusualmente grave y el niño no muestra signos de respuesta a las medidas terapéuticas en curso. La recuperación de la crisis es habitualmente rápida una vez que se normaliza el pH. Puede ser necesario realizar mediciones repetidas del pH sanguíneo, ya que pueden aparecer recurrencias rápidas de la acidosis. En los casos de crisis resistentes a estas medidas, la intubación y la sedación pueden ser suficientes para desbaratarla. Los fármacos que aumentan las resistencias vasculares sistémicas, como la fenilefrina intravenosa, pueden mejorar la obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho, disminuyen el cortocircuito de derecha a izquierda y mejoran los síntomas. También se ha usado el bloqueo de los receptores β-adrenérgicos mediante la administración intravenosa de propranolol (0,1 mg/kg administrados lentamente hasta un máximo de 0,2 mg/kg). El crecimiento y el desarrollo pueden retrasarse en pacientes con tetralogía de Fallot grave no tratada, en especial cuando la saturación de oxígeno se mantiene de forma crónica por debajo del 70%. La pubertad también puede retrasarse en los pacientes no operados.

El pulso es habitualmente normal, al igual que las presiones venosa y arterial. El hemitórax anterior izquierdo puede abombarse hacia delante debido a una hipertrofia del ventrículo derecho de larga duración en los lactantes que comienzan a andar y en niños de más edad. Habitualmente se puede palpar un impulso ventricular derecho subesternal. Puede percibirse un frémito sistólico a lo largo del borde esternal izquierdo, en el tercer y cuarto espacios paraesternales. El soplo sistólico suele ser intenso y áspero; puede irradiarse ampliamente, sobre todo a los pulmones, pero es más intenso en el borde esternal izquierdo. Por lo general se trata de un soplo de eyección en el borde esternal superior, pero puede sonar más holosistólico hacia el borde esternal inferior izquierdo. Puede ir precedido por un chasquido. Se debe a la turbulencia producida a través del infundíbulo de salida del ventrículo derecho. Tiende a hacerse más intenso, largo y áspero a medida que aumenta la gravedad de la estenosis pulmonar de leve a moderada; sin embargo, en realidad puede volverse menos notorio en la obstrucción grave, especialmente durante las crisis hipercianóticas, por el cortocircuito que aleja la sangre del infundíbulo de salida del ventrículo derecho a través de la válvula aórtica. El segundo ruido es único o el componente pulmonar es suave. En raras ocasiones puede escucharse un soplo continuo, sobre todo si existen colaterales llamativas.

DIAGNÓSTICO

Desde el punto de vista radiológico, los signos típicos en la proyección anteroposterior consisten en una base estrecha, concavidad del borde cardíaco izquierdo en la zona que habitualmente ocupa la arteria pulmonar y un tamaño del corazón normal. El ventrículo derecho hipertrófico es la causa de la sombra apical redondeada que se encuentra elevada, de modo que se sitúa por encima del diafragma a una altura mayor de lo normal y apuntando horizontalmente hacia la pared torácica izquierda. El aspecto de la silueta cardíaca se ha comparado con una bota («coeur en sabot») (fig. 430-2). Las zonas hiliares y los campos pulmonares son relativamente claros debido a la disminución del flujo sanguíneo pulmonar, al tamaño pequeño de las arterias pulmonares o a ambos. La aorta suele estar aumentada de tamaño, y en cerca del 20% de los pacientes muestra una curvatura hacia la derecha, lo que da lugar a una indentación de la sombra traqueobronquial que está llena de aire y situada a la izquierda en la proyección anteroposterior.

Figura 430-2 Radiografía de tórax de un niño de 8 años con tetralogía de Fallot. Obsérvese el tamaño normal del corazón, cierta elevación de la punta del corazón, la concavidad en la región de la arteria pulmonar principal, el cayado aórtico del lado derecho y la disminución de la vascularización pulmonar.

El electrocardiograma muestra una desviación del eje hacia la derecha y signos de hipertrofia ventricular derecha. Aparece una onda R dominante en las precordiales torácicas derechas (Rs, R, qR, qRs) o un patrón RSR'. En algunos casos, el único signo de hipertrofia ventricular derecha puede ser al principio una onda T positiva en las derivaciones V_3R y V_1. La onda P es alta y picuda, sugiriendo un aumento de tamaño de la aurícula derecha (v. fig. 423-6 en cap. 423).

La ecocardiografía bidimensional establece el diagnóstico (fig. 430.3) y aporta información sobre el grado de acabalgamiento aórtico sobre el tabique interventricular, la localización y el grado de obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho, el tamaño del anillo de la válvula pulmonar y de las ramas principales y proximales de las arterias pulmonares, y el lado en el que está situado el arco aórtico. El ecocardiograma también resulta útil para determinar si el CAP aporta parte del flujo sanguíneo pulmonar. En un paciente sin atresia pulmonar, la ecocardiografía generalmente evita la necesidad de realizar un cateterismo antes de la reparación quirúrgica. Sin embargo, en pacientes con atresia pulmonar es necesario el cateterismo para determinar la fuente del aporte sanguíneo y el tamaño de cada segmento pulmonar.

El cateterismo cardíaco demuestra una presión sistólica del ventrículo derecho similar a la presión sistémica, ya que este ventrículo está conectado directamente a la aorta que acabalga. Si el catéter entra en la arteria pulmonar, la presión está notablemente disminuida, aunque al atravesar el infundíbulo de salida del ventrículo derecho, sobre todo en los casos graves, puede precipitarse una crisis de hipercianosis. La presión arterial pulmonar suele ser menor de la normal, en el rango de 5-10 mmHg. El valor de la saturación arterial de oxígeno depende de la magnitud del cortocircuito de derecha a izquierda; en los «Fallot rosados», la saturación sistémica puede ser normal, mientras que en los pacientes con cianosis moderada en reposo es habitualmente del 75-85%.

La ventriculografía derecha selectiva pondrá de manifiesto todas las características anatómicas. El medio de contraste delimita el ventrículo derecho, sumamente trabeculado. La estenosis infundibular varía en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

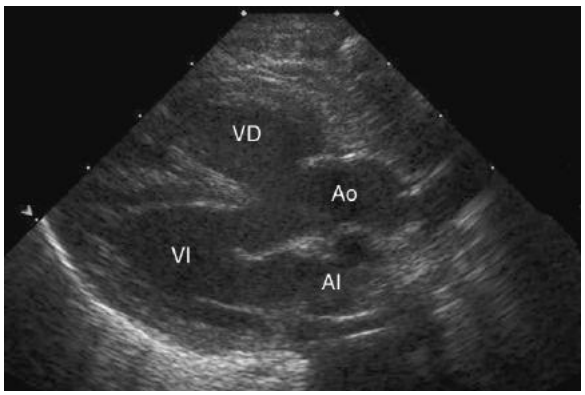

Figura 430-3 Ecocardiograma de un paciente con tetralogía de Fallot. En esta proyección bidimensional paraesternal de eje largo se demuestra un desplazamiento hacia delante del tabique del infundíbulo de salida del ventrículo que da lugar a una estenosis subpulmonar del infundíbulo de salida del ventrículo derecho, acabalgando sobre la aorta, y una comunicación interventricular anterior asociada. AI, aurícula izquierda; Ao, válvula aórtica acabalgada; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

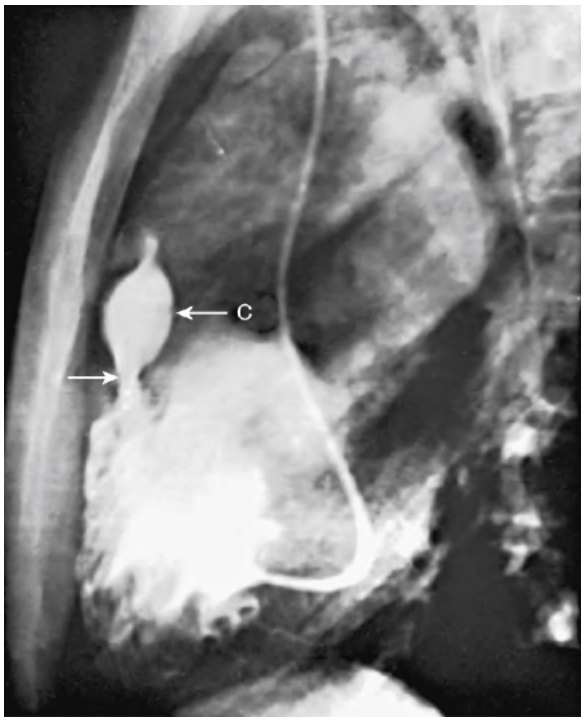

Figura 430-4 Proyección lateral de una ventriculografía selectiva del ventrículo derecho en un paciente con tetralogía de Fallot. La *flecha* señala una estenosis infundibular que se encuentra situada bajo la cavidad infundibular *(C)*. El orificio estenótico de la válvula pulmonar puede verse en el extremo distal de la cavidad infundibular.

cuanto a longitud, anchura, contorno y distensibilidad (fig. 430-4). La válvula pulmonar suele estar engrosada y el anillo puede ser pequeño. En los pacientes con atresia pulmonar y CIV, la ecocardiografía sin otras pruebas complementarias no es la más adecuada para valorar la anatomía de las arterias pulmonares y las ACAPP. La TC cardíaca resulta de gran ayuda y está indicado el cateterismo cardíaco con inyección de medio de contraste en cada colateral arterial. Es importante obtener una información completa y exacta acerca del tamaño y la distribución periférica de las ACAPP para valorar las posibilidades quirúrgicas de estos niños.

La aortografía o la arteriografía coronaria delimitan el trayecto de las arterias coronarias. En el 5-10% de los pacientes con tetralogía de Fallot puede haber anomalías coronarias, y en especial una arteria coronaria principal aberrante que cruza por encima del infundíbulo de salida del ventrículo derecho; esta arteria no debe ser seccionada en la reparación quirúrgica. Es importante comprobar la normalidad de las arterias coronarias a la hora de considerar la cirugía en los lactantes pequeños que pueden precisar la colocación de un parche a través del anillo de la válvula pulmonar. La ecocardiografía generalmente permite perfilar la anatomía coronaria; la angiografía se reserva para los casos en los que existan dudas.

COMPLICACIONES

Antes de que fuera posible la corrección quirúrgica, los pacientes con tetralogía de Fallot tenían tendencia a desarrollar diversas complicaciones serias. Por este motivo, los niños se someten a una reparación completa (o en ocasiones paliativa) en los primeros meses de vida, por lo que estas complicaciones son raras en la actualidad. Las **trombosis cerebrales,** que suelen aparecer en las venas cerebrales o en los senos durales y, en ocasiones, en las arterias cerebrales, son secuelas de una policitemia y una deshidratación extremas. Las trombosis son más frecuentes en pacientes menores de 2 años. Estos niños pueden presentar anemia ferropénica, frecuentemente con valores de hemoglobina y hematocrito dentro de los límites normales (pero demasiado bajos para una cardiopatía cianótica). El tratamiento consiste en una hidratación adecuada junto con medidas sintomáticas. Las flebotomías y la reposición de volumen con albúmina o suero salino fisiológico están indicadas en los pacientes con **policitemias** extremas con síntomas.

Los **abscesos cerebrales** son menos frecuentes que los accidentes cerebrovasculares y son extremadamente raros en la actualidad. Los pacientes con abscesos cerebrales suelen ser mayores de 2 años. El inicio del cuadro suele ser insidioso y se caracteriza por la aparición de febrícula, cambios graduales del carácter o ambas cosas. Algunos pacientes tienen un comienzo abrupto de los síntomas, los cuales pueden aparecer tras un antecedente reciente de cefalea, náuseas y vómitos. Pueden aparecer convulsiones; los signos neurológicos focales dependen de la localización y el tamaño del absceso y de la presencia de hipertensión intracraneal. La TC y la RM confirman el diagnóstico. El tratamiento antibiótico puede ayudar a mantener la infección localizada, pero suele ser preciso el drenaje quirúrgico del absceso (v. cap. 604).

Pueden producirse casos de **endocarditis infecciosa** en el infundíbulo del ventrículo derecho o en las válvulas pulmonar, aórtica o, rara vez, en la tricúspide. Las endocarditis pueden asentar sobre las derivaciones paliativas o, en pacientes con cirugía correctora, sobre cualquier estenosis pulmonar o CIV residual. La insuficiencia cardíaca no es una característica habitual de los pacientes con tetralogía de Fallot, con la excepción de los lactantes jóvenes con tetralogía de Fallot «rosada» o acianótica. Los síntomas de insuficiencia cardíaca se resuelven a medida que va empeorando el grado de obstrucción pulmonar con la edad, y con el tiempo el paciente manifiesta cianosis, a menudo hacia los 6-12 meses de edad. Estos pacientes tendrán en ese momento un mayor riesgo de crisis de hipercianosis.

ANOMALÍAS ASOCIADAS

Puede existir un CAP y a veces se ven comunicaciones interauriculares. El cayado aórtico es derecho en cerca del 20% de los pacientes con tetralogía de Fallot, y se pueden ver también otras anomalías de las arterias pulmonares y del cayado aórtico. También se ha descrito la persistencia de una vena cava superior que drena en el seno coronario, pero esta anomalía no es preocupante. En ocasiones pueden observarse comunicaciones interventriculares múltiples que deben diagnosticarse antes de realizar la reparación quirúrgica. En el 5-10% de los casos hay anomalías de las arterias coronarias que pueden complicar la reparación quirúrgica. La tetralogía de Fallot también puede asociarse a comunicación auriculoventricular, a menudo en el síndrome de Down.

La **ausencia congénita de la válvula pulmonar** da lugar a un síndrome característico que a menudo destaca por la presencia de signos de obstrucción de la vía respiratoria superior (v. cap. 428.1). La cianosis puede estar ausente, o ser leve o moderada; el corazón es grande e hiperdinámico, y existe un soplo de vaivén intenso. Existen dilataciones aneurismáticas llamativas de la arteria pulmonar principal y sus ramas que comprimen los bronquios, por lo que la respiración puede presentar estridor o sibilancias y dar lugar en ocasiones a neumonías recurrentes. Si la obstrucción de la vía respiratoria es grave, puede ser necesario reconstruir la tráquea en el momento de la cirugía correctora para aliviar los síntomas.

booksmedicos.org

Debe sospecharse la **ausencia de una rama de la arteria pulmonar,** más a menudo de la izquierda, si el aspecto de la trama vascular en la radiografía de tórax es distinto en ambos lados; la ausencia de una arteria pulmonar se asocia a menudo a hipoplasia del pulmón correspondiente. Es importante reconocer la ausencia de una arteria pulmonar, ya que la oclusión de la arteria pulmonar restante durante la cirugía comprometería seriamente el flujo pulmonar, ya de por sí reducido.

Como parte de las malformaciones conotruncales, la tetralogía de Fallot puede asociarse al **síndrome de DiGeorge** o al **síndrome velocardiofacial de Shprintzen**, conocido también por el acrónimo **CATCH 22** (defectos cardíacos, anomalías faciales, hipoplasia tímica, paladar hendido e hipocalcemia). El análisis citogenético mediante hibridación in situ con fluorescencia demuestra deleciones de un segmento grande del cromosoma 22q11.2 conocido como *región crítica de DiGeorge*. Se ha postulado que la deleción o mutación del gen que codifica el factor de transcripción *Tbx1* pueda ser una causa posible del síndrome de DiGeorge, si bien se han identificado otros genes como candidatos posibles o como genes modificadores.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la tetralogía de Fallot depende de la gravedad de la obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho. Los lactantes con tetralogías graves requieren tratamiento médico y deben ser intervenidos quirúrgicamente en el período neonatal. El tratamiento va encaminado a permitir un incremento inmediato del flujo sanguíneo pulmonar para evitar las secuelas de la hipoxia grave. El lactante debe ser trasladado a un centro médico adecuadamente equipado para evaluar y tratar neonatos con cardiopatías congénitas en condiciones óptimas. La hipoxia grave prolongada puede conducir a shock, a insuficiencia respiratoria y a una acidosis intratable que reducirá significativamente las expectativas de supervivencia, aun en presencia de malformaciones potencialmente corregibles con el tratamiento quirúrgico. Un elemento de vital relevancia es mantener normalizada la temperatura corporal durante el traslado, ya que el frío aumenta el consumo de oxígeno, lo que supone un estrés adicional para un lactante cianótico, cuya capacidad de liberar oxígeno a los tejidos se encuentra ya de por sí limitada. Se debe hacer un control estrecho de los valores sanguíneos de glucosa, ya que los lactantes con cardiopatías congénitas cianóticas tienen una mayor tendencia a la hipoglucemia.

Los recién nacidos con obstrucciones importantes del infundíbulo de salida del ventrículo derecho pueden deteriorarse rápidamente ya que, cuando comienza a cerrarse el conducto arterial, el flujo sanguíneo pulmonar se ve aún más comprometido. La administración intravenosa de prostaglandina E_1 (0,01-0,20 μg/kg/min), un relajante potente y específico de la musculatura lisa del conducto, favorece la dilatación del conducto arterial y habitualmente permite mantener un flujo sanguíneo pulmonar adecuado hasta que se puede realizar la intervención quirúrgica. Este fármaco debe administrase por vía intravenosa tan pronto como se sospeche clínicamente una cardiopatía congénita cianótica y debe mantenerse durante el período previo a la cirugía y mientras se realiza el cateterismo cardíaco. Como la prostaglandina puede provocar apnea, debe haber cerca alguien con experiencia en intubación neonatal.

Es necesario mantener bajo observación a los lactantes con obstrucciones menos graves del infundíbulo de salida del ventrículo derecho que se encuentran estables y pendientes de ser intervenidos quirúrgicamente. Los niños sin cianosis pueden desarrollar con bastante rapidez crisis cianóticas. Es importante la prevención y el tratamiento rápido de la deshidratación para evitar la hemoconcentración y posibles episodios trombóticos. El propranolol administrado por vía oral (0,5-1 mg/kg cada 6 horas) se ha utilizado con frecuencia en el pasado para disminuir la frecuencia y la gravedad de las crisis hipercianóticas, pero gracias a las excelentes alternativas quirúrgicas actuales, la cirugía se indica actualmente en cuanto comienzan las crisis.

Los lactantes con síntomas y cianosis grave en su primer mes de vida suelen padecer obstrucciones importantes del infundíbulo de salida del ventrículo derecho. Existen dos posibilidades en estos lactantes. La primera opción es realizar la cirugía correctora a corazón abierto durante la lactancia precoz e incluso en el período neonatal en los lactantes en estado crítico. Esta estrategia ha ganado adeptos hoy día, ya que se han descrito excelentes resultados a corto y medio plazo, y ha suplantado a las derivaciones paliativas (v. más adelante) en la mayoría de los casos. La reparación total precoz conlleva la ventaja teórica de que la corrección fisiológica precoz permite mejorar el crecimiento de las ramas de la arteria pulmonar. En los lactantes con cianosis menos intensa que se mantienen con un crecimiento adecuado y sin crisis hipercianóticas se realiza la reparación primaria de forma programada entre los 4 y los 6 meses de edad.

La **cirugía correctora** consiste en eliminar la obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho resecando los fascículos musculares que producen la obstrucción y en cerrar la CIV con un parche. Si la válvula pulmonar es estenótica, como sucede en la mayoría de los casos, se realiza una valvulotomía. Si el anillo valvular pulmonar es pequeño o la válvula se encuentra extremadamente engrosada, puede extirparse la válvula, se puede abrir el anillo pulmonar mediante una incisión o bien colocar un parche transanular a través del anillo valvular pulmonar. El riesgo quirúrgico de la reparación completa en los principales centros es menor del 5%. La ventriculotomía derecha fue durante un tiempo el abordaje habitual; se utiliza de forma rutinaria una vía de acceso transauricular-transpulmonar para reducir los riesgos a largo plazo de la ventriculotomía derecha. En los pacientes en los que la reparación se ha retrasado hasta la infancia, la hemorragia importante en el período postoperatorio inmediato puede ser una complicación debido a la extrema policitemia.

La segunda opción, más frecuente en los últimos años, consiste en una derivación paliativa entre la circulación sistémica y la arteria pulmonar **(derivación de Blalock-Taussig)** para aumentar el flujo sanguíneo de la arteria pulmonar. La base de esta cirugía, que antiguamente constituía la única alternativa para estos pacientes, es aumentar el flujo sanguíneo pulmonar para reducir la magnitud de la hipoxia y mejorar el crecimiento lineal, así como el crecimiento de las ramas de la arteria pulmonar. La derivación de Blalock-Taussig modificada es actualmente el procedimiento de derivación aortopulmonar más practicado y consiste en la colocación de un conducto de Gore-Tex anastomosado de forma laterolateral desde la arteria subclavia a la rama homolateral de la arteria pulmonar (fig. 430-5). A veces, la derivación se lleva directamente desde la aorta ascendente hasta la arteria pulmonar principal, y en este caso se denomina derivación central.

Las complicaciones postoperatorias tras una derivación de Blalock-Taussig consisten en quilotórax, parálisis diafragmáticas y síndrome de Horner. El exceso de la circulación pulmonar en el postoperatorio, con síntomas de insuficiencia cardíaca, puede deberse a un cortocircuito grande; el capítulo 442 describe su tratamiento. Los problemas vasculares, aparte de la disminución del pulso radial y diferencias a largo

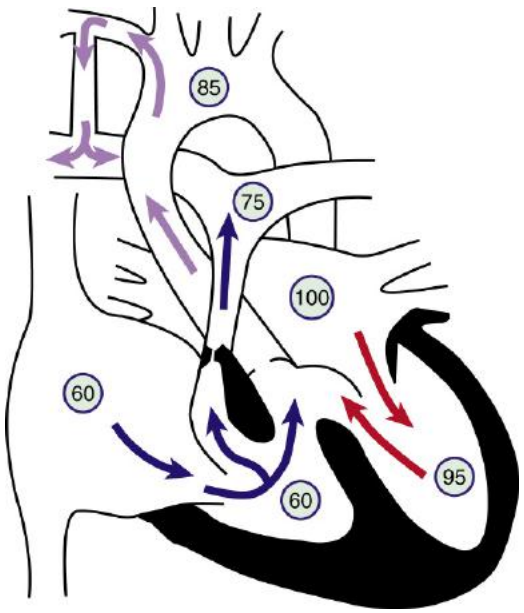

Figura 430-5 Fisiología de una derivación de Blalock-Taussig en un paciente con tetralogía de Fallot. Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de saturación de oxígeno. El patrón de cortocircuito intracardíaco es el descrito en la figura 430-1. La sangre que pasa de izquierda a derecha a través de la derivación entre la arteria subclavia derecha a la arteria pulmonar derecha aumenta el flujo sanguíneo pulmonar total, lo que conlleva una mayor saturación arterial de oxígeno que la que existiría si no se hubiera colocado la derivación (v. fig. 430-1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

plazo en la longitud de los brazos, rara vez aparecen en la extremidad superior irrigada por la arteria subclavia utilizada para la anastomosis.

La cianosis disminuye después de procedimientos de derivación llevados a cabo con éxito. El desarrollo de un soplo continuo sobre los campos pulmonares indica que la anastomosis funciona. Es posible que no se escuche un soplo continuo bueno de la derivación hasta varios días después de la cirugía. La duración del alivio sintomático es variable. A medida que crece el niño, es preciso un mayor aporte de flujo pulmonar, por lo que la derivación acaba siendo inadecuada. Cuando el grado de cianosis aumenta rápidamente debe sospecharse una trombosis de la derivación, la cual requiere a menudo una cirugía urgente.

En la actualidad, la derivación de Blalock-Taussig se reserva habitualmente para pacientes con comorbilidades, como otras malformaciones congénitas graves o prematuridad, que hacen que la reparación completa sea una opción de elevado riesgo. Sin embargo, muchos cirujanos aún recomiendan la reparación completa en estas situaciones, por ser preferible a los riesgos combinados de la reconstrucción en varias fases y se han realizado reparaciones con buen resultado incluso en lactantes prematuros pequeños.

PRONÓSTICO

Una vez que se ha llevado a cabo con éxito la cirugía correctora completa, los pacientes suelen quedar asintomáticos y son capaces de llevar una vida sin limitaciones. Entre los infrecuentes problemas del postoperatorio inmediato se encuentran la insuficiencia ventricular derecha, el bloqueo cardíaco transitorio, CIV residuales con cortocircuito de izquierda a derecha y los infartos de miocardio debidos a la interrupción de arterias coronarias aberrantes. La insuficiencia cardíaca postoperatoria (sobre todo en pacientes con parches transanulares grandes del infundíbulo de salida) puede precisar tratamiento anticongestivo. Se desconocen los efectos a largo plazo de la insuficiencia pulmonar aislada provocada por la cirugía, ya que cada vez son más los pacientes con una tetralogía de Fallot operada que alcanzan la mediana edad, pero la insuficiencia suele tolerarse bien durante la adolescencia. La mayoría de los pacientes tras la reparación de su tetralogía, y todos aquellos a los que se les colocan parches transanulares, presentan un soplo de vaivén en el borde esternal izquierdo, que suele indicar la presencia de una obstrucción leve del infundíbulo de salida y de insuficiencia pulmonar leve o moderada. Los pacientes con mayor grado de insuficiencia valvular pulmonar pueden también presentar grados de moderados a severos de dilatación ventricular derecha y pueden desarrollar insuficiencia tricuspídea a medida que va dilatándose el anillo de la válvula tricúspide. Estos pacientes desarrollarán un soplo holosistólico en el borde esternal inferior izquierdo. Los pacientes con un gradiente residual importante a través del infundíbulo de salida del ventrículo derecho pueden precisar reintervención, pero la obstrucción residual de grado leve o moderado no suele hacer necesario reintervenir.

El seguimiento de los pacientes a los 5-20 años de la cirugía indica que la llamativa mejoría de los síntomas suele mantenerse. Los pacientes asintomáticos, de todas formas, tienen una capacidad de ejercicio, una frecuencia cardíaca máxima y un gasto cardíaco menores de lo normal. Estos hallazgos anómalos son más frecuentes en los pacientes a los que se les han colocado parches transanulares del infundíbulo de salida y pueden ser menos frecuentes cuando la cirugía se lleva a cabo en estadios tempranos. Según estos niños entran en la adolescencia y en la edad adulta, algunos (con más frecuencia aquéllos con parches transanulares) desarrollarán dilatación ventricular derecha como resultado de una insuficiencia pulmonar grave. Una vez alcanzada la edad adulta, es importante el seguimiento cuidadoso de por vida por parte de un especialista en cardiopatías congénitas en los adultos. La ecocardiografía y la más cuantitativa angiorresonancia, realizadas de forma seriada, son instrumentos valiosos para valorar el grado de dilatación del ventrículo derecho, la presencia de disfunción ventricular derecha y la fracción de regurgitación. El recambio valvular está indicado en aquellos pacientes con dilatación ventricular derecha progresiva e insuficiencia tricuspídea. En los pacientes que requieren sustitución valvular, se están desarrollando nuevas opciones no quirúrgicas. Las endoprótesis valvulares, que se pueden colocar en el laboratorio de cateterismo cardíaco, se han empleado con éxito en muchos pacientes con tetralogía de Fallot. Estos dispositivos se emplean predominantemente en pacientes a los que previamente se les colocó un homoinjerto u otro conducto artificial entre el ventrículo derecho y las arterias pulmonares.

Pueden aparecer trastornos de conducción tras la cirugía. El nodo auriculoventricular y el haz de His, junto con sus divisiones, se encuentran íntimamente relacionados con la CIV, por lo que pueden dañarse durante la cirugía; sin embargo, es raro el bloqueo completo permanente tras reparar la tetralogía. Cuando ocurren, el tratamiento consiste en la implantación de un marcapasos definitivo. Incluso los bloqueos completos transitorios son infrecuentes en el postoperatorio inmediato; pueden asociarse a un incremento de la incidencia de bloqueo completo de instauración tardía y muerte súbita. Por el contrario, los bloqueos de rama derecha son bastante frecuentes en los electrocardiogramas postoperatorios. Se ha demostrado que la duración del intervalo QRS predice la posibilidad de trastornos hemodinámicos residuales y el riesgo de arritmias y muerte súbita a largo plazo. Se está investigando la efectividad del marcapasos biventricular (para resincronizar la activación de los ventrículos derecho e izquierdo) en la mejoría de la hemodinámica en aquellos pacientes con retrasos importantes de la conducción ventricular.

Algunos niños presentan extrasistolia ventricular tras la reparación de la tetralogía de Fallot. Se deben vigilar estos latidos en los pacientes con anomalías hemodinámicas residuales y se deben realizar estudios de seguimiento con electrocardiograma de 24 horas (Holter) para estar seguros de que no existen crisis cortas de taquicardia ventricular. Las pruebas de esfuerzo pueden ser de utilidad para provocar la aparición de arritmias que no aparecen en reposo. Si se detectan arritmias ventriculares complejas o anomalías hemodinámicas residuales graves, estaría justificado el tratamiento antiarrítmico profiláctico, la ablación con catéter o la implantación de un desfibrilador. La reintervención reparadora está indicada si existe una obstrucción significativa residual del infundíbulo de salida del ventrículo derecho o insuficiencia pulmonar grave, ya que las arritmias pueden mejorar una vez que la situación hemodinámica se haya normalizado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

430.2 Tetralogía de Fallot con atresia pulmonar

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

La tetralogía de Fallot con atresia pulmonar es la forma más extrema de esta patología. La válvula pulmonar está atrésica (ausente) y el tronco pulmonar puede ser atrésico o hipoplásico. Todo el gasto del ventrículo derecho es bombeado hacia la aorta. El flujo sanguíneo pulmonar depende, por tanto, de las ACAPP o, raramente, del CAP. El pronóstico final depende del grado de desarrollo de las ramas de las arterias pulmonares, cuya valoración requiere realizar un cateterismo cardíaco. Si las arterias pulmonares se encuentran muy hipoplásicas y no crecen tras las técnicas paliativas de derivación, el trasplante cardiopulmonar puede ser la única alternativa terapéutica (v. cap. 443.2). La atresia pulmonar asociada a CIV se asocia también a la deleción 22q11.2 y al síndrome de DiGeorge. La asociación de **traqueomalacia** o **broncomalacia** grave con estas formas graves de tetralogía y atresia pulmonar puede complicar la recuperación postoperatoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la atresia pulmonar asociada a CIV son similares a las de la tetralogía de Fallot grave. La cianosis suele aparecer en las primeras horas o días tras el nacimiento; sin embargo, el soplo sistólico notorio asociado a la tetralogía suele estar ausente. El primer ruido puede ir seguido de un chasquido eyectivo debido a la dilatación de la raíz de la aorta, el segundo ruido es intenso y único, y el soplo continuo del flujo de las colaterales puede escucharse sobre todo el precordio, tanto en la zona anterior como en la posterior. La mayoría de los pacientes presenta cianosis moderada y se estabilizan inicialmente con una infusión de prostaglandina E_1 hasta que se realiza el cateterismo cardíaco o la TC para acotar la anatomía. Los pacientes con varias ACAPP de gran tamaño pueden tener menos cianosis y, una vez que se confirma el diagnóstico, puede suspenderse la prostaglandina a la espera de llevar a cabo la intervención quirúrgica paliativa. Algunos pacientes pueden desarrollar incluso síntomas de insuficiencia cardíaca debido al incremento del flujo sanguíneo pulmonar que circula por estos vasos colaterales.

booksmedicos.org

Bibliografía

Apitz C, Webb GD, Redington AN: Tetralogy of Fallot, *Lancet* 374:1462-1470, 2009.

Badolato R, Dotta L, Tassone L, et al: Tetralogy of Fallot is an uncommon manifestation of warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome, *J Pediatr* 161:763-765, 2012.

Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, et al: Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle, *Circulation* 107:2287-2289, 2003.

Greenway SC, Pereira AC, Lin JC, et al: De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot, *Nat Genet* 41:931-935, 2009.

Jonas RA: Early primary repair of tetralogy of Fallot, *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 12:39-47, 2009.

McElhinney DB, Hellenbrand WE, Zahn EM, et al: Short- and medium-term outcomes after transcatheter pulmonary valve placement in the expanded multicenter US melody valve trial, *Circulation* 122:507-516, 2010.

Momenah TS, El Oakley R, Al Najashi K, et al: Extended application of percutaneous pulmonary valve implantation, *J Am Coll Cardiol* 53:1859-1863, 2009.

Peyvandi S, Lupo PJ, Garbarini J, et al: 22q11.2 deletions in patients with conotruncal defects: data from 1,610 consecutive cases, *Pediatr Cardiol* 34(7):1687-1694, 2013.

Schultz AH, Wernovsky G: Late outcomes in patients with surgically treated congenital heart disease, *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 8:145-156, 2005.

Wald RM, Haber I, Wald R, et al: Effects of regional dysfunction and late gadolinium enhancement on global right ventricular function and exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot, *Circulation* 119:1370-1377, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax muestra un corazón de tamaño variable en función del grado de flujo sanguíneo pulmonar, una concavidad en la localización del segmento de la arteria pulmonar y, a menudo, el patrón reticular debido al flujo de las colaterales bronquiales. El electrocardiograma muestra hipertrofia ventricular derecha. El ecocardiograma identifica el acabalgamiento de la aorta, una pared del ventrículo derecho engrosada y atresia de la válvula pulmonar. Los estudios ecocardiográficos con Doppler pulsado y color muestran la ausencia del flujo anterógrado a través de la válvula pulmonar y el flujo pulmonar proviene de las ACAPP, las cuales suelen originarse en la aorta descendente. En el cateterismo cardíaco, la ventriculografía derecha muestra una aorta grande, que se opacifica inmediatamente con el paso de contraste a través de la CIV, pero sin que el contraste pase a los pulmones a través del infundíbulo de salida del ventrículo derecho. Es necesario delinear de forma cuidadosa las arterias pulmonares originales para determinar si son continuas o discontinuas, y si se ramifican hacia todos los segmentos pulmonares, para poder planificar la reparación quirúrgica. La localización y la ramificación de todas las ACAPP y la presencia de cualquier estenosis localizada se determinan mediante la inyección de contraste selectivo. Recientemente se ha empleado la angio-TC para ayudar a determinar la extensión de la arborización de las ACAPP.

TRATAMIENTO

El procedimiento quirúrgico de elección depende de la idoneidad del segmento de la arteria pulmonar principal y del patrón de ramificación de las ramas de la arteria pulmonar. Si estas arterias están bien desarrolladas, es factible una reparación quirúrgica en un solo paso con un homoinjerto que sirva de conducto entre el ventrículo derecho y las arterias pulmonares, junto con el cierre de la CIV. Si las arterias pulmonares son hipoplásicas, puede requerirse una reconstrucción más extensa. Esto implicaba por lo general varias técnicas quirúrgicas en distintas etapas. Si la arteria pulmonar nativa está presente, pero es pequeña, el establecimiento de una conexión entre la aorta y la arteria pulmonar original hipoplásica (ventana aortopulmonar) en el período neonatal induce crecimiento. A los 3-4 meses de vida, las ACAPP múltiples son suturadas juntas (técnica de unifocalización) y, finalmente, se incorporan en la reparación final junto a las arterias pulmonares originales. Esto puede lograrse a través de toracotomías laterales sucesivas o bien a través de una esternotomía única en la línea media si la anatomía es más favorable.

Las arterias pulmonares de los candidatos a una reparación completa deben ser de un tamaño adecuado para aceptar todo el volumen del gasto ventricular derecho. Las reparaciones completas consisten en el cierre de la CIV y la colocación de un homoinjerto a modo de conducto desde el ventrículo derecho hasta la arteria pulmonar. En el momento de la cirugía reparadora se desmontan las derivaciones previas. Debido al crecimiento del paciente, así como al estrechamiento del homoinjerto por la proliferación y calcificación del tejido de la íntima, suele ser necesario sustituir el conducto a lo largo de la vida del paciente y a veces se necesitan múltiples sustituciones. Muchos de estos pacientes son candidatos a la colocación de una endoprótesis valvular transcatéter en posición pulmonar. Los pacientes con obstrucción de las ramas muy distales de las arterias pulmonares pueden someterse a intervenciones quirúrgicas repetidas o a dilatación con globo a través de un catéter de las estenosis de dichas ramas. Es necesario un seguimiento cercano de estos pacientes para asegurar la máxima probabilidad de crecimiento de todos los segmentos arteriales pulmonares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

430.3 Atresia pulmonar con tabique interventricular íntegro

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

En la atresia pulmonar con tabique interventricular íntegro, los velos valvulares de la válvula pulmonar se encuentran completamente fusionados y forman una membrana, y el infundíbulo de salida del ventrículo derecho es atrésico. Al no existir una CIV, no se produce ninguna salida de sangre desde el ventrículo derecho. Cualquier cantidad de sangre que penetre en el ventrículo derecho se regurgitará a través de la válvula tricúspide de vuelta hacia la aurícula derecha. La presión de la aurícula derecha aumenta y la sangre se desvía a través del agujero oval hacia la aurícula izquierda, donde se mezcla con el retorno venoso pulmonar, y después entra en el ventrículo izquierdo (fig. 430-6). El gasto combinado de los ventrículos izquierdo y derecho es bombeado exclusivamente por el ventrículo izquierdo hacia la aorta. En los recién nacidos con atresia pulmonar, la única fuente de flujo sanguíneo pulmonar es la que proviene del **CAP.** El ventrículo derecho y la válvula tricúspide suelen ser hipoplásicos, aunque el grado de dicha hipoplasia varía de forma considerable. Los pacientes con cavidades ventriculares derechas pequeñas suelen ser los que tienen tendencia a presentar los anillos tricuspídeos más pequeños que limitan la entrada de flujo hacia el ventrículo derecho. Los pacientes con atresia pulmonar y tabique interventricular íntegro pueden tener **canales coronarios sinusoidales** en el interior de la pared del ventrículo derecho que comunican de forma directa con la circulación arterial coronaria. La alta presión del ventrículo derecho hace que exista un flujo retrógrado de sangre desaturada a través de estos canales hacia las arterias coronarias. A veces también hay estenosis de las arterias coronarias proximalmente a la entrada del sinusoide, de modo que el flujo coronario distal depende del flujo desde el ventrículo derecho (lo que se conoce como *circulación coronaria dependiente del ventrículo derecho*). El pronóstico en los pacientes que presentan sinusoides y estenosis proximal de las arterias coronarias es más reservado que en aquéllos con sinusoides, pero sin estenosis coronaria. En casos infrecuentes, la arteria coronaria proximal está completamente ausente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A medida que el conducto arterial se cierra en las primeras horas o días de vida, los lactantes con atresia pulmonar y tabique interventricular íntegro desarrollan una cianosis intensa, ya que su única fuente de flujo sanguíneo pulmonar se ha eliminado. Si no reciben tratamiento,

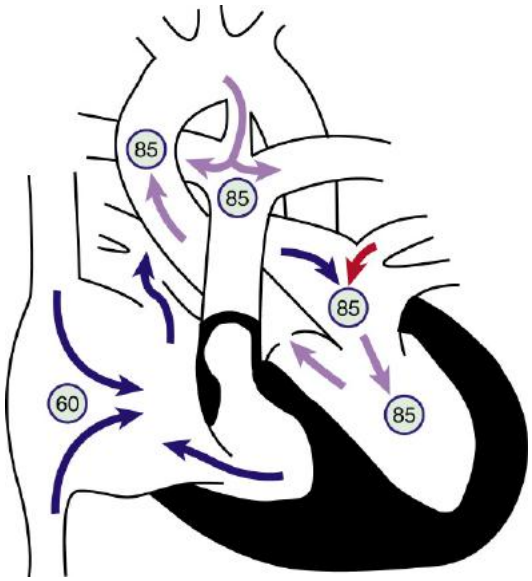

Figura 430-6 Fisiología de la atresia pulmonar con tabique interventricular íntegro. Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de saturación de oxígeno. La saturación de oxígeno de la aurícula derecha (mezcla venosa) está disminuida debido a la hipoxia sistémica. Una pequeña cantidad de la sangre que entra en la aurícula derecha puede atravesar la válvula tricúspide, que a menudo también es estenótica. La cavidad del ventrículo derecho está hipertrofiada y puede ser hipoplásica. No existe salida del ventrículo derecho debido a la presencia de la válvula pulmonar atrésica; de este modo, toda la sangre que entra en el ventrículo derecho vuelve a la aurícula derecha a través de la insuficiencia tricuspídea. La mayoría de la sangre desaturada cruza de derecha a izquierda a través del agujero oval y alcanza la aurícula izquierda, donde se mezcla con sangre plenamente saturada procedente de los pulmones. La única fuente de flujo sanguíneo pulmonar es el conducto arterial persistente. La saturación aórtica y pulmonar de oxígeno será idéntica (lo que define una cardiopatía con mezcla completa).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Malhotra SP, Hanley FL: Surgical management of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collaterals: a protocol-based approach, *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*:145-151, 2009.

McElhinney DB, Hellenbrand WE, Zahn EM, et al: Short- and medium-term outcomes after transcatheter pulmonary valve placement in the expanded multicenter US melody valve trial, *Circulation* 122:507-516, 2010.

Reddy VM, McElhinney DB, Amin Z, et al: Early and intermediate outcomes after repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries: experience with 85 patients, *Circulation* 101:1826-1832, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la mayoría de los pacientes fallece en la primera semana de vida. La exploración física muestra cianosis intensa y dificultad respiratoria. El segundo ruido cardíaco, que representa sólo el cierre aórtico, es único y fuerte. No se suelen escuchar soplos, pero a veces puede escucharse un soplo sistólico o continuo secundario al flujo del conducto. Si la insuficiencia tricuspídea es importante, puede auscultarse un soplo holosistólico áspero en el borde esternal inferior izquierdo.

DIAGNÓSTICO

El electrocardiograma muestra un eje QRS en el plano frontal entre 0 y +90°, y el grado de desviación del eje hacia la izquierda se relaciona con la gravedad de la hipoplasia del ventrículo derecho. Las ondas P altas y picudas indican aumento de tamaño de la aurícula derecha. Los voltajes del QRS son compatibles con hipertrofia o dominancia del ventrículo izquierdo; las fuerzas correspondientes al ventrículo derecho se encuentran reducidas de forma proporcional a la disminución del tamaño de la cavidad del ventrículo derecho. La mayoría de los pacientes con ventrículo derecho pequeño muestra disminución de las fuerzas ventriculares derechas, pero en algunas ocasiones, pacientes con cavidades ventriculares derechas mayores y con paredes engrosadas tienen signos de hipertrofia ventricular derecha. La radiografía de tórax muestra una disminución de la trama vascular pulmonar, cuya magnitud depende del tamaño de las ramas de la arteria pulmonar y de la permeabilidad del conducto. A diferencia de los pacientes con atresia pulmonar y tetralogía de Fallot, la presencia de ACAPP es inusual.

El ecocardiograma bidimensional es útil para calcular las dimensiones del ventrículo derecho y el tamaño del anillo de la válvula tricúspide, que han demostrado tener un valor pronóstico. La ecocardiografía puede sugerir a menudo la presencia de canales sinusoidales, pero no se puede usar para evaluar las estenosis coronarias. El cateterismo cardíaco es necesario para llevar a cabo una evaluación completa. Las mediciones de la presión revelan hipertensión auricular y ventricular derecha. La ventriculografía muestra el tamaño de la cavidad ventricular derecha, el infundíbulo de salida atrésico del ventrículo derecho, el grado de insuficiencia tricuspídea y la presencia o ausencia de sinusoides intramiocárdicos que rellenan los vasos coronarios. La aortografía muestra el llenado de las arterias pulmonares a través del CAP y es útil para determinar el tamaño y el patrón de ramificación del lecho arterial pulmonar. El aortograma o, si fuera necesario, la angiografía coronaria selectiva se realizan para evaluar la presencia de estenosis proximal de las arterias coronarias (circulación coronaria dependiente del ventrículo derecho).

TRATAMIENTO

La infusión de prostaglandina E_1 (0,01-0,20 μg/kg/min) suele ser eficaz para mantener el conducto arterial abierto hasta la cirugía, lo que reduce la hipoxemia y la acidosis antes de la intervención. La elección del procedimiento quirúrgico depende de la dependencia de la circulación coronaria del ventrículo derecho y del tamaño de dicha cavidad. En los pacientes con una hipoplasia de leve a moderada del ventrículo derecho sin sinusoides, o en aquéllos con sinusoides pero sin signos de estenosis coronaria, se realiza una valvulotomía pulmonar quirúrgica para mitigar la obstrucción del infundíbulo de salida. A menudo se amplía el infundíbulo de salida del ventrículo derecho mediante un parche. Para conservar un flujo sanguíneo pulmonar adecuado, puede practicarse una derivación aortopulmonar durante el mismo procedimiento. Un abordaje alternativo utiliza el cateterismo intervencionista, en el que la válvula pulmonar imperforada se punciona primero, con un alambre o con un catéter de ablación por radiofrecuencia, y luego se realiza una valvuloplastia con globo. Si se realiza este proceso, el músculo ventricular derecho puede tardar días o semanas en involucionar lo suficiente para que el paciente pueda destetarse de la infusión de prostaglandina y muchos de ellos seguirán necesitando una intervención quirúrgica. El propósito de la cirugía o del cateterismo intervencionista es favorecer el crecimiento de la cavidad ventricular derecha al permitir un determinado flujo anterógrado a través de la válvula pulmonar, mientras se utiliza la derivación para asegurar un flujo sanguíneo pulmonar adecuado. Más tarde, si el anillo de la válvula tricúspide y la cavidad ventricular derecha crecen hasta alcanzar un tamaño adecuado, se desmonta la derivación y puede cerrarse cualquier derivación auricular restante. Si la cámara ventricular derecha continúa siendo demasiado pequeña como para funcionar como ventrículo pulmonar, el paciente se tratará como si tuviera una circulación con ventrículo único, con un **procedimiento de Glenn** seguido de un **procedimiento de Fontan** modificado (v. cap. 430.4), con lo cual se permite que la sangre se desvíe y evite el ventrículo derecho hipoplásico hasta llegar a las arterias pulmonares directamente desde las venas cavas. Cuando existen estenosis coronarias con perfusión coronaria retrógrada desde el ventrículo derecho a través de los sinusoides miocárdicos, el pronóstico es más reservado debido al mayor riesgo de arritmias, isquemia coronaria y muerte súbita. En estos pacientes es de suma importancia no intentar abrir el infundíbulo de salida del ventrículo derecho, ya que el descenso de la presión en dicho ventrículo reducirá la perfusión coronaria, con la isquemia consiguiente. Estos niños suelen tratarse con una derivación aortopulmonar, seguida del procedimiento de Glenn y Fontan. En artículos recientes muestran buenos resultados con este abordaje. Algunos de estos lactantes, y en especial aquéllos con atresia total de la arteria coronaria proximal, se remiten para trasplante cardíaco.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

430.4 Atresia tricuspídea

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

En la atresia tricuspídea no existe ninguna salida desde la aurícula derecha hacia el ventrículo derecho; todo el retorno venoso sistémico abandona la aurícula derecha y accede al lado izquierdo del corazón por medio del agujero oval o, más a menudo, a través de una comunicación interauricular asociada (fig. 430-7). La fisiología de la circulación y la presentación clínica dependerán de la presencia de otros defectos cardíacos congénitos, y sobre todo del hecho de que los grandes vasos guarden una relación normal o muestren transposición (origen de la aorta desde el ventrículo derecho y de la arteria pulmonar desde el izquierdo). En los pacientes con una relación normal de los grandes vasos, la sangre del ventrículo izquierdo fluye hacia la circulación sistémica a través de la aorta. La sangre suele fluir hacia el ventrículo derecho a través de una CIV (si el tabique interventricular está intacto, el ventrículo derecho se volverá completamente hipoplásico y habrá atresia pulmonar [v. cap. 430.3]). *El flujo sanguíneo pulmonar (y, por tanto, el grado de cianosis) depende del tamaño de la CIV y de la presencia y gravedad de cualquier estenosis pulmonar asociada.* El flujo sanguíneo pulmonar puede aumentar gracias a la presencia de un CAP o ser totalmente dependiente de él. La porción de entrada del ventrículo derecho está siempre ausente en estos pacientes, y el tamaño de la porción de salida es variable. La presentación clínica de los pacientes con atresia tricuspídea y una relación normal de los grandes vasos dependerá del grado de obstrucción pulmonar. Los pacientes con un grado de estenosis pulmonar, al menos moderado, se reconocen en los primeros días o semanas de vida por el descenso del flujo sanguíneo pulmonar y por la cianosis. Como alternativa, el flujo sanguíneo pulmonar puede ser alto en los niños con una CIV grande y una obstrucción mínima o nula del infundíbulo de salida del ventrículo derecho; estos pacientes presentan cianosis leve, signos de sobrecarga circulatoria pulmonar e insuficiencia cardíaca.

En los pacientes con atresia tricuspídea y transposición de grandes vasos, la sangre procedente del ventrículo izquierdo se dirige directamente hacia la arteria pulmonar, mientras que la sangre sistémica debe atravesar una CIV y el ventrículo derecho para alcanzar finalmente la aorta. En ellos, el flujo sanguíneo pulmonar suele aumentar de forma masiva y aparece insuficiencia cardíaca precoz. Si la CIV es restrictiva, el flujo sanguíneo aórtico puede verse comprometido. En este contexto no es inusual la presencia de coartación de aorta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Suele ser evidente cierto grado de cianosis desde el nacimiento y su intensidad depende del grado de limitación al flujo sanguíneo pulmonar (como ya se ha señalado anteriormente). Puede percibirse un impulso apical del ventrículo izquierdo llamativo, al contrario de lo que ocurre en la mayoría del resto de cardiopatías cianóticas, en las que suele existir un aumento del impulso del ventrículo derecho. La mayoría de los pacientes presenta soplos holosistólicos audibles a lo largo del borde esternal izquierdo; el segundo ruido suele ser único. Los pulsos en las extremidades inferiores pueden ser débiles o estar ausentes en presencia de transposición con coartación de aorta. Los pacientes con atresia tricus-

booksmedicos.org

Bibliografía

Ekman-Joelsson BM, Berggren H, Boll AB, et al: Abnormalities in myocardial perfusion after surgical correction of pulmonary atresia with intact ventricular septum, *Cardiol Young* 18:89-95, 2008.

Guleserian KJ, Armsby LB, Thiagarajan RR, et al: Natural history of pulmonary atresia with intact ventricular septum and right-ventricle-dependent coronary circulation managed by the single-ventricle approach, *Ann Thorac Surg* 81:2250-2257, 2006.

Hasan BS, Bautista-Hernandez V, McElhinney DB, et al: Outcomes of transcatheter approach for initial treatment of pulmonary atresia with intact ventricular septum, *Catheter Cardiovasc Interv* 81(1):111-118, 2013.

Hirata Y, Chen JM, Quaegebeur JM, et al: Pulmonary atresia with intact ventricular septum: limitations of catheter-based intervention, *Ann Thorac Surg* 84:574-579, 2007.

Karamlou T, Poynter JA, Walters HL, 3rd, et al: Long-term functional health status and exercise test variables for patients with pulmonary atresia with intact ventricular septum: a Congenital Heart Surgeons Society study, *J Thorac Cardiovasc Surg* 145:1018-1025, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

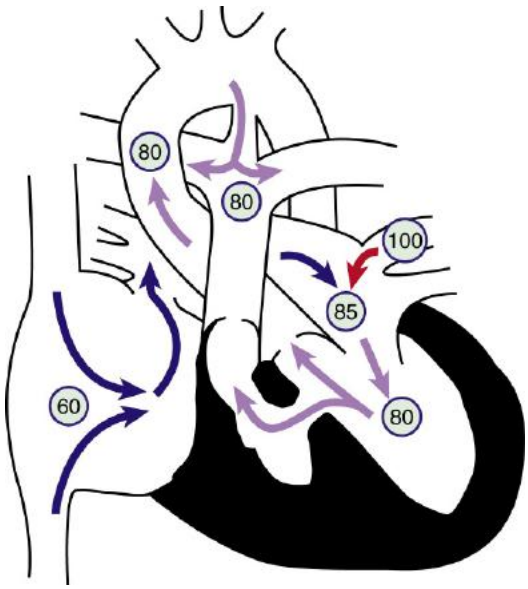

Figura 430-7 Fisiología de la atresia tricuspídea con relaciones normales entre los grandes vasos. Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de saturación de oxígeno. La saturación de oxígeno de la aurícula derecha (mezcla venosa) está disminuida debido a la hipoxemia sistémica. La válvula tricúspide no es permeable y el ventrículo derecho puede presentar grados variables de hipoplasia. La única salida desde la aurícula derecha implica la derivación de derecha a izquierda por una comunicación interauricular o de un agujero oval permeable hacia la aurícula izquierda. Allí, la sangre desaturada se mezcla con la saturada del retorno venoso pulmonar. La sangre entra en el ventrículo izquierdo y es bombeada a través de la aorta o de una comunicación interventricular (CIV) hacia el ventrículo derecho. En este ejemplo, parte del flujo sanguíneo pulmonar procede del ventrículo derecho; el resto de un conducto arterial persistente (CAP). En los pacientes con atresia tricuspídea, el CAP puede cerrarse o la CIV hacerse de menor tamaño, lo que provoca una notable reducción de la saturación de oxígeno sistémica.

pídea presentan riesgo de estrechamiento o incluso de cierre espontáneo de la CIV, que puede ocurrir de forma rápida e incrementar la cianosis.

DIAGNÓSTICO

Los estudios radiológicos pueden mostrar disminución de la trama vascular pulmonar (habitualmente en pacientes con relaciones normales de los grandes vasos) o hiperaflujo (habitualmente en aquéllos con transposición de los grandes vasos). El electrocardiograma suele mostrar desviación del eje hacia la izquierda e hipertrofia ventricular izquierda (excepto en los casos con transposición de grandes vasos), y estas características distinguen la atresia tricuspídea de la mayoría del resto de cardiopatías congénitas cianóticas. Así pues, la combinación de cianosis y desviación del eje hacia la izquierda en el ECG es muy sugerente de atresia tricuspídea. En las derivaciones precordiales derechas, la onda R prominente que aparece normalmente es sustituida por un complejo rS. Las derivaciones precordiales izquierdas muestran un complejo qR, seguido de una onda T normal, aplanada, bifásica o invertida. La R en V_6 es normal o alta y la S en V_1 es generalmente profunda. Las ondas P suelen ser bifásicas, con un componente inicial alto y picudo en la derivación II. La ecocardiografía bidimensional revela la presencia de una membrana fibromuscular en lugar de la válvula tricúspide, un ventrículo derecho de tamaño pequeño y variable, una CIV y un ventrículo izquierdo, y una aorta de gran tamaño (fig. 430-8). El grado de obstrucción a la altura de la CIV o del infundíbulo de salida del ventrículo derecho puede determinarse mediante el estudio con Doppler. Se pueden determinar las relaciones de los grandes vasos (normales o transpuestos). Puede evaluarse el flujo sanguíneo a través de un conducto permeable por medio del Doppler color y pulsado.

El cateterismo cardíaco, indicado por lo general únicamente cuando quedan dudas después de la ecocardiografía, muestra una presión de la aurícula derecha normal o ligeramente elevada con una onda *a* prominente. Si se accede al ventrículo derecho a través de la CIV, la presión puede ser menor que en el izquierdo debido a la naturaleza restrictiva

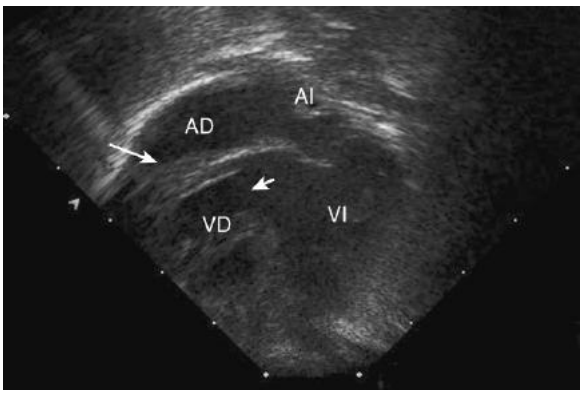

Figura 430-8 Ecocardiograma que muestra una atresia tricuspídea. El suelo de la aurícula derecha está formado por una membrana fibromuscular *(flecha grande)* en lugar del aparato valvular tricuspídeo normal. Puede observarse una comunicación interauricular tipo ostium secundum de gran tamaño entre las aurículas derecha e izquierda. La *flecha pequeña* muestra la comunicación interventricular. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

de la CIV. La angiografía de la aurícula derecha muestra la opacificación inmediata de la aurícula izquierda desde la aurícula derecha, seguida del llenado del ventrículo izquierdo y la visualización de la aorta. La ausencia de flujo directo hacia el ventrículo derecho provoca un defecto de llenado angiográfico entre la aurícula derecha y el ventrículo izquierdo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con atresia tricuspídea depende de lo adecuado que sea el flujo sanguíneo pulmonar. En los neonatos con cianosis intensa debe mantenerse una infusión de prostaglandina E_1 por vía intravenosa (0,01-0,20 μg/kg/min) hasta que pueda realizarse una derivación aortopulmonar quirúrgica para incrementar el flujo sanguíneo pulmonar. La operación de Blalock-Taussig (v. cap. 430.1), o una de sus variantes, es el procedimiento de anastomosis de elección. Unos pocos pacientes con comunicaciones restrictivas a nivel auricular se pueden beneficiar también de la septostomía auricular con globo de Rashkind (v. cap. 431.2) o de una septectomía quirúrgica.

En los lactantes con un flujo sanguíneo pulmonar aumentado debido a la ausencia de obstrucción del infundíbulo de salida pulmonar (casi siempre pacientes con transposición aortopulmonar), puede ser preciso colocar un cerclaje de la arteria pulmonar para reducir los síntomas de insuficiencia cardíaca y proteger el lecho pulmonar del desarrollo de enfermedad vascular pulmonar. Los lactantes con un flujo sanguíneo pulmonar adecuado y con equilibrio entre la cianosis y el hiperaflujo pulmonar pueden ser sometidos a observación estrecha para detectar un aumento de la cianosis, que puede darse cuando la CIV empieza a hacerse más pequeña o cuando se estrecha el infundíbulo pulmonar, lo que constituye una indicación para la cirugía.

La siguiente etapa en el tratamiento paliativo de los pacientes con atresia tricuspídea consiste en la creación de una anastomosis entre la vena cava superior y las arterias pulmonares (**derivación bidireccional de Glenn;** fig. 430-9*A*). Este procedimiento se lleva a cabo habitualmente entre los 3 y los 6 meses de edad. La ventaja de la derivación de Glenn es que permite reducir la sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo, con lo que disminuye la probabilidad de que se desarrolle disfunción ventricular izquierda más adelante.

La **operación de Fontan modificada** es la estrategia preferida para el tratamiento quirúrgico posterior. Suele llevarse a cabo entre los 1,5 y los 3 años de vida, habitualmente después de que los pacientes comiencen a andar. Antiguamente, este procedimiento se llevaba a cabo mediante la anastomosis de la aurícula derecha o su orejuela directamente a la arteria pulmonar. El procedimiento más utilizado actualmente es una modificación de la operación de Fontan, conocida como *procedimiento de aislamiento cavopulmonar,* que implica la anastomosis de la vena cava inferior a las arterias pulmonares mediante un deflector que discurre a lo largo de la pared lateral de la aurícula derecha (túnel de Fontan lateral; v. fig. 430.9*B*) o mediante un homoinjerto o un tubo de Gore-Tex que discurre por fuera del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

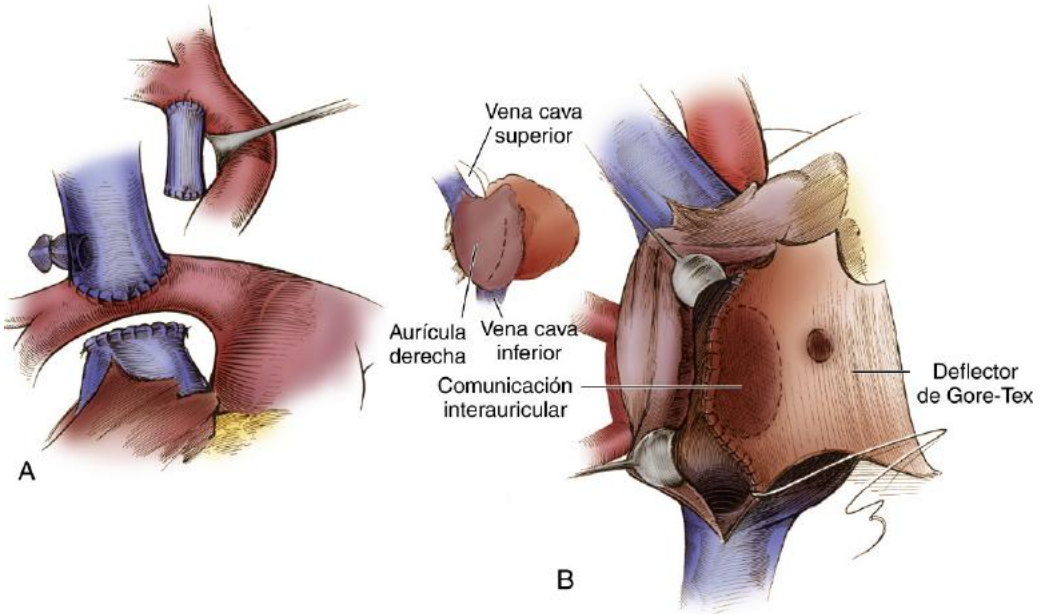

Figura 430-9 **A,** Derivación bidireccional de Glenn, que muestra la anastomosis entre la vena cava superior y la arteria pulmonar derecha. **B,** Procedimiento de Fontan modificado (aislamiento cavopulmonar) que se completa con la colocación de un deflector para dirigir la sangre de la vena cava inferior a lo largo de la pared lateral de la aurícula derecha hacia el orificio de la vena cava superior. A veces se practica una ventana de 4 mm en la cara medial del deflector de politetrafluoroetileno. *(De Castañeda AR, Jinas RA, Mayer JE Jr, Hanley FL: Single-ventricle tricuspid atresia. En* Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. *Filadelfia, 1994, WB Saunders.)*

corazón (conducto de Fontan externo). La ventaja de estas últimas estrategias es que la sangre fluye por una ruta más directa hacia las arterias pulmonares, disminuyendo la posibilidad de que se dilate la aurícula derecha, y reduce de forma notable la incidencia de derrames pleurales postoperatorios, que eran frecuentes con el método utilizado anteriormente. En esta reparación completa, la sangre desaturada se dirige desde las dos venas cavas directamente a la arteria pulmonar. La sangre oxigenada regresa a la aurícula izquierda, entra en el ventrículo izquierdo y es bombeada a la circulación sistémica. Se elimina por completo la sobrecarga de volumen a la que estaba sometido el ventrículo izquierdo, así como el cortocircuito de derecha a izquierda. Debido a la dependencia del llenado pasivo de la circulación pulmonar, la operación de Fontan está contraindicada en pacientes con elevación de las resistencias vasculares pulmonares, en aquéllos con hipoplasia de la arteria pulmonar y en los pacientes con disfunción ventricular izquierda. El paciente no debe tener además una insuficiencia mitral importante. Los pacientes que no están en ritmo sinusal corren más riesgo, por lo que es necesario implantarles un marcapasos, y el de doble cámara es el preferido.

Entre los problemas postoperatorios que pueden aparecer tras la operación de Fontan se encuentran la elevación notable de la presión venosa sistémica, la retención de líquidos y la aparición de derrame pleural o pericárdico. Antiguamente, los derrames pleurales solían aparecer en el 30-40% de los pacientes con la técnica estándar de Fontan, pero actualmente, en los pacientes sometidos al procedimiento de aislamiento cavopulmonar, el riesgo se reduce a aproximadamente un 5%. Algunos centros crean una ventana en el momento de realizar la técnica de Fontan para que actúe de comunicación entre la vena cava inferior y el conducto de la arteria pulmonar y la aurícula izquierda. Esta ventana sirve como «válvula de escape» durante el postoperatorio inmediato y puede favorecer un alta hospitalaria más precoz. La ventana provocará cierto grado de cortocircuito de derecha a izquierda, por lo que suele cerrarse con un dispositivo transferido por un catéter tras el postoperatorio inmediato.

Entre las complicaciones tardías del procedimiento de Fontan se encuentra la obstrucción de los deflectores, que da lugar a un síndrome de vena cava superior, embolias de la vena cava o de las arterias pulmonares, enteropatía con pérdida de proteínas, bronquitis plástica y arritmias supraventriculares (aleteo auricular, taquicardia auricular paroxística), y cirrosis hepática (y posiblemente hepatocarcinoma) secundaria a la elevación persistente de las presiones venosas centrales. Para el tratamiento de la enteropatía con pérdida de proteínas asociada al procedimiento de Fontan se ha utilizado la budesonida o el sildenafilo por vía oral con resultados variables. La disfunción ventricular izquierda puede aparecer de forma tardía, a menudo no antes de la adolescencia o de llegar a adultos jóvenes. El trasplante cardíaco es una opción de tratamiento eficaz para los pacientes pediátricos con circuitos de Fontan «que fallan», pero conlleva un riesgo algo superior en los adultos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

430.5 Ventrículo derecho de doble salida

Daniel Bernstein

El ventrículo derecho de doble salida (VDDS) se caracteriza por el nacimiento tanto de la aorta como de la arteria pulmonar en el ventrículo derecho; la salida desde el ventrículo izquierdo se produce a través de una CIV que comunica con el ventrículo derecho. Normalmente, las válvulas mitral y aórtica muestran una continuidad fibrosa; en el VDDS están separadas por un cono de tejido muscular liso, similar al que se encuentra bajo la válvula pulmonar normal. Los grandes vasos pueden guardar una relación normal, de modo que la aorta está más próxima a la CIV, o mal posicionada, con la arteria pulmonar más cercana a la CIV. La aorta o la arteria pulmonar que esté más cerca de la CIV puede acabalgar sobre la CIV en grado variable, pero al menos un 50% se encuentra por encima del ventrículo derecho. Cuando la CIV es subaórtica, el defecto puede considerarse parte de un espectro continuo con la tetralogía de Fallot, y la fisiología, así como la historia clínica, la exploración física, el electrocardiograma y las radiografías, son similares a las de la mencionada tetralogía de Fallot (v. cap. 430.1). Si la CIV es subpulmonar, puede haber estenosis aórtica subvalvular, valvular o supravalvular, y también puede coexistir una coartación de aorta. Esto se conoce como **malformación de Taussig-Bing.** Las manifestaciones clínicas de estos pacientes dependerán del grado de obstrucción aórtica, pero como la arteria pulmonar suele estar bastante abierta, la presentación habitualmente incluirá cierto grado de hiperaflujo pulmonar e insuficiencia cardíaca. Si la obstrucción aórtica es grave o si hay coartación, los signos iniciales pueden consistir en pulsos débiles, hipoperfusión e insuficiencia circulatoria.

El ecocardiograma bidimensional muestra cómo los dos grandes vasos nacen del ventrículo derecho y de la discontinuidad entre las válvulas mitral y aórtica. Pueden delimitarse las relaciones entre la aorta y la arteria pulmonar con respecto a la CIV, así como la presencia de obstrucción pulmonar o aórtica. El cateterismo cardíaco no es imprescindible si el ecocardiograma es inequívoco. La angiografía muestra que las válvulas aórtica y pulmonar

booksmedicos.org

Bibliografía

Anderson RH, Cook AC: Morphology of the functionally univentricular heart, *Cardiol Young* 14(Suppl 1):3-12, 2004.

Asrani SK, Warnes CA, Kamath PS: Hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure, *N Engl J Med* 368:1756-1758, 2013.

Banks L, McCrindle BW, Russell JL, et al: Enhanced physiology for submaximal exercise in children after the Fontan procedure, *Med Sci Sports Exerc* 45:615-621, 2013.

Bernstein D, Naftel D, Chin C, et al: Outcome of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study, *Circulation* 114:273-280, 2006.

Blaufox AD, Sleeper LA, Bradley DJ, et al: Functional status, heart rate, and rhythm abnormalities in 521 Fontan patients 6 to 18¦years of age, *J Thorac Cardiovasc Surg* 136:100-107, 2008.

Hollander SA, Reinhartz O, Maeda K, et al: Intermediate-term outcomes after combined heart-liver transplantation in children with a univentricular heart, *J Heart Lung Transplant* 32:368-370, 2013.

Kaulitz R, Haber P, Sturm E, et al: Serial evaluation of hepatic function profile after Fontan operation, *Herz* 39(1):98-104, 2014.

Marsden AL, Bernstein AJ, Reddy VM, et al: Evaluation of a novel Y-shaped extracardiac Fontan baffle using computational fluid dynamics, *J Thorac Cardiovasc Surg* 137:394-403, 2009.

McCrindle BW, Manlhiot C, Cochrane A, et al: Factors associated with thrombotic complications after the Fontan procedure: a secondary analysis of a multicenter, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2¦years after the Fontan procedure, *J Am Coll Cardiol* 61:346-353, 2013.

Shiraishi S, Yagihara T, Kagisaki K, et al: Impact of age at Fontan completion on postoperative hemodynamics and long-term aerobic exercise capacity in patients with dominant left ventricle, *Ann Thorac Surg* 87:555-560, 2009.

Thacker D, Patel A, Dodds K, et al: Use of oral budesonide in the management of protein-losing enteropathy after the Fontan operation, *Ann Thorac Surg* 89:837-842, 2010.

Uzan O, Wong JK, Bhole V, et al: Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric Doppler flow with sildenafil after Fontan, *Ann Thorac Surg* 82:e39-e40, 2006.

van den Bosch AE, Roos-Hesselink JW, Van Domburg R, et al: Long-term outcome and quality of life in adult patients after the Fontan operation, *Am J Cardiol* 93:1141-1145, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

se encuentran situadas en el mismo plano horizontal, y que ambos vasos nacen predominantemente o exclusivamente desde el ventrículo derecho.

La corrección quirúrgica depende de la relación de los grandes vasos con la CIV. Si ésta es subaórtica, la reparación puede ser similar a la empleada para la tetralogía de Fallot o consistir en la creación de un túnel intraventricular, de modo que el ventrículo izquierdo bombea la sangre a través de la CIV, hacia el túnel, para llegar a la aorta. Si la CIV es subpulmonar, los grandes vasos pueden conmutarse (v. cap. 430.1) y practicar la **intervención de Rastelli.** Sin embargo, si la obstrucción aórtica es importante o si uno de los ventrículos está hipoplásico, puede ser necesario llevar a cabo la reparación del ventrículo único tipo Norwood (v. cap. 431.10). En los lactantes pequeños, el tratamiento paliativo con una derivación aortopulmonar mejora los síntomas y permite un crecimiento adecuado antes de llevar a cabo la cirugía correctora definitiva.

430.6 Transposición de los grandes vasos con comunicación interventricular y estenosis pulmonar asociadas

Daniel Bernstein

Esta combinación de malformaciones puede simular una tetralogía de Fallot por sus características clínicas (v. cap. 430.1). Sin embargo, debido a la transposición de los grandes vasos, el lugar de la obstrucción se encuentra localizado en el ventrículo izquierdo en vez de en el derecho. La obstrucción puede ser tanto valvular como subvalvular; en este último caso puede ser de tipo dinámico, relacionada con el tabique interventricular o con el tejido de la válvula auriculoventricular, o adquirida, como ocurre en los pacientes con transposición y CIV tras realizar un cerclaje de la arteria pulmonar.

La edad de aparición de las manifestaciones clínicas varía entre el período neonatal inmediato y el final de la lactancia en función del grado de estenosis pulmonar. Los hallazgos clínicos consisten en cianosis, disminución de la tolerancia al ejercicio y escaso desarrollo físico, similares a los de la tetralogía de Fallot; sin embargo, el corazón puede ser de mayor tamaño. La trama vascular pulmonar que se visualiza en la radiografía de tórax depende del grado de obstrucción pulmonar. El electrocardiograma suele mostrar desviación del eje hacia la derecha, hipertrofia ventricular izquierda y derecha, y a veces ondas P altas y picudas. La ecocardiografía permite confirmar el diagnóstico y es útil en la evaluación secuencial del grado y la progresión de la obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo. El cateterismo cardíaco, si es necesario, muestra que la presión de la arteria pulmonar es baja y que la saturación de oxígeno de la arteria pulmonar supera la de la aorta. Las ventriculografías selectivas izquierda y derecha demuestran el origen de la aorta en el ventrículo derecho, el origen de la arteria pulmonar en el ventrículo izquierdo, la CIV y el lugar y la gravedad de la estenosis pulmonar.

En los neonatos con cianosis debe iniciarse una infusión de prostaglandina E_1 (0,01-0,20 μg/kg/min). Cuando es necesario, se puede realizar una septostomía auricular con globo para aumentar la mezcla a nivel auricular y para descomprimir la aurícula izquierda (v. cap. 431.2). Los lactantes cianóticos pueden someterse a un tratamiento paliativo con una derivación aortopulmonar (v. cap. 430.1) seguida de una operación de Rastelli cuando son mayores como procedimiento corrector de elección. La operación de Rastelli consigue la corrección anatómica y fisiológica por medio de: 1) el cierre de la CIV mediante un túnel interventricular, de modo que el flujo sanguíneo del ventrículo izquierdo se dirige hacia la aorta, y 2) la conexión del ventrículo derecho a la arteria pulmonar a través de un homoinjerto extracardíaco a modo de conducto entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar distal (fig. 430-10). Con el tiempo, estos conductos pueden estenosarse o volverse funcionalmente restrictivos a medida que crece el paciente, por lo que es necesaria su revisión. Los pacientes con grados más leves de estenosis pulmonar susceptible de valvulotomía simple pueden someterse a una corrección completa con un procedimiento de conmutación arterial (v. cap. 431.2) y el

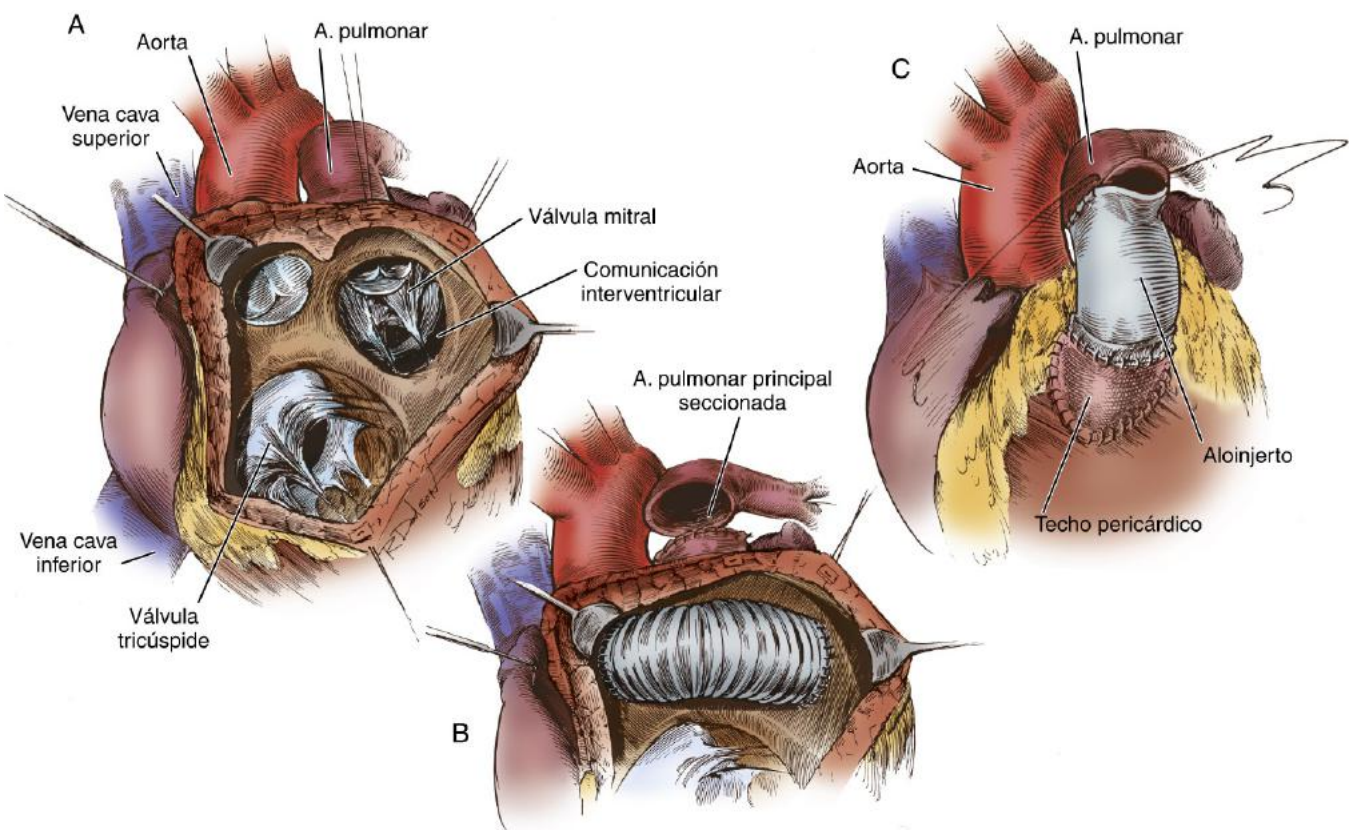

Figura 430-10 **A,** Ventrículo derecho de doble salida tipo Taussig-Bing con estenosis subpulmonar que tiene que ser reparada mediante la técnica de Rastelli. **B,** La arteria pulmonar principal ha sido seccionada y se ha suturado proximalmente. La válvula pulmonar descansa en el interior del trayecto del deflector. **C,** Finalización del procedimiento de reparación de Rastelli con la colocación de un aloinjerto a modo de conducto entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar. *(De Castañeda AR, Jinas RA, Mayer JE Jr, Hanley FL: Single-ventricle tricuspid atresia. En* Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. *Filadelfia, 1994, WB Saunders.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cierre de la CIV. La corrección quirúrgica mediante la operación de Mustard (v. cap. 431.2) con el cierre simultáneo de la CIV y el alivio de la obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo puede ser una alternativa cuando la posición de la CIV no es apropiada para realizar una operación de Rastelli; sin embargo, este procedimiento deja al ventrículo derecho como la cámara de bombeo sistémica y ha perdido adeptos.

430.7 Anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

La anomalía de Ebstein consiste en el desplazamiento inferior de una válvula tricúspide anómala hacia el ventrículo derecho. El defecto puede deberse al fallo en el proceso normal por el que la válvula tricúspide se separa del miocardio del ventrículo derecho (v. cap. 420). La cúspide anterior de la válvula mantiene cierto grado de adherencia al anillo valvular, pero los otros dos velos valvulares están adheridos a la pared del ventrículo derecho. De este modo, el ventrículo derecho se encuentra dividido en dos partes por la válvula tricúspide anómala: la primera, una zona de paredes delgadas «atrializada», se continúa con la cavidad de la aurícula derecha; la segunda zona, a menudo menor, está formada por miocardio ventricular normal. La aurícula derecha es de gran tamaño y la válvula tricúspide suele ser regurgitante, aunque el grado de insuficiencia es extremadamente variable. En las formas más graves, el gasto efectivo del lado derecho del corazón se encuentra reducido debido al mal funcionamiento de un ventrículo derecho pequeño, a la insuficiencia tricuspídea y a la obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho por el velo valvular anterior de la válvula tricúspide en forma de vela de barco. En los recién nacidos, la función ventricular derecha puede estar tan comprometida que es incapaz de generar suficiente fuerza como para abrir la válvula pulmonar durante la sístole, lo que produce una atresia pulmonar «funcional». Algunos lactantes tienen auténticas atresias pulmonares anatómicas. El exceso de volumen de la aurícula derecha se desvía a través del agujero oval (o a través de un defecto del tabique interauricular asociado) a la aurícula izquierda y produce cianosis (fig. 430-11).

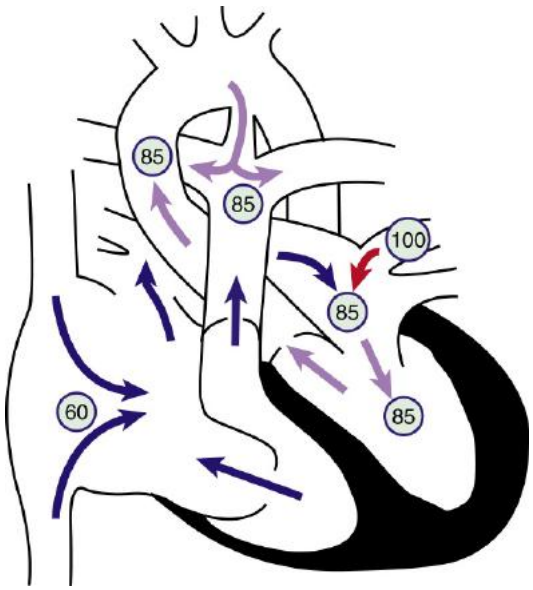

Figura 430-11 Fisiología de la anomalía de Ebstein. Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de saturación de oxígeno. El desplazamiento hacia abajo de los velos valvulares de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho origina un segmento de ventrículo derecho «atrializado» de paredes delgadas. La válvula tricúspide es claramente insuficiente *(flecha blanca)*. El flujo sanguíneo de la aurícula derecha se desvía de derecha a izquierda a través de una comunicación interauricular o de un agujero oval permeable hacia la aurícula izquierda. Algo de sangre puede cruzar el infundíbulo de salida del ventrículo derecho y entrar en la arteria pulmonar; sin embargo, en los casos graves el ventrículo derecho puede no ser capaz de generar suficiente fuerza como para abrir la válvula pulmonar, lo que genera una «atresia pulmonar funcional». En la aurícula izquierda, la sangre desaturada se mezcla con la sangre saturada del retorno venoso pulmonar. La sangre entra en el ventrículo izquierdo y es bombeada a través de la aorta. En este ejemplo, parte del flujo sanguíneo pulmonar procede del ventrículo derecho y el resto, de un conducto arterial persistente (CAP). En los neonatos con anomalía de Ebstein grave se produce cianosis intensa cuando el conducto se cierra.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gravedad de los síntomas y el grado de cianosis son sumamente variables y dependen del grado de desplazamiento de la válvula tricúspide y de la gravedad de la obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho. En muchos pacientes, los síntomas son leves y no aparecen hasta la adolescencia o los primeros años de la edad adulta; el paciente puede presentar inicialmente cansancio o palpitaciones secundarias a la aparición de arritmias cardíacas. La presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda da lugar a cianosis y policitemia. Las pulsaciones venosas yugulares, que constituyen un índice de la presión venosa central, pueden estar normales o aumentadas en los pacientes con insuficiencia tricuspídea. La actividad precordial está en reposo a la palpación. Se ausculta un soplo holosistólico provocado por la insuficiencia tricuspídea sobre casi toda la porción anterior del hemitórax izquierdo. Es frecuente la existencia de un ritmo de galope que se asocia a menudo a múltiples chasquidos en el borde esternal izquierdo. También puede escucharse un soplo diastólico chirriante en el borde esternal izquierdo. Este soplo puede simular un roce pericárdico.

Los recién nacidos con formas graves de la anomalía de Ebstein presentan cianosis intensa, cardiomegalia masiva y soplos sistólicos largos. Pueden fallecer por la insuficiencia cardíaca, la hipoxemia o la hipoplasia pulmonar, resultante de la intensa y prolongada dilatación intrauterina de la aurícula derecha. Puede aparecer una mejoría espontánea en algunos neonatos con el descenso normal de las resistencias vasculares pulmonares, lo que aumenta la capacidad del ventrículo derecho para bombear el flujo pulmonar. Sin embargo, en la mayoría de estos pacientes el flujo sanguíneo pulmonar depende de la existencia de un CAP y, por tanto, de una infusión de prostaglandina.

DIAGNÓSTICO

El electrocardiograma suele mostrar un bloqueo de rama derecha sin incremento del voltaje precordial derecho, ondas P anchas, normales o altas, con un intervalo PR normal o prolongado. Puede existir un **síndrome de Wolff-Parkinson-White** (v. cap. 435) y los pacientes pueden presentar episodios de taquicardia supraventricular. En los estudios radiológicos, el tamaño del corazón varía entre un ligero aumento y una cardiomegalia masiva con forma de caja cuadrada por el aumento de tamaño de la aurícula derecha. En los lactantes con una anomalía de Ebstein grave, el corazón puede oscurecer por completo los campos pulmonares. La ecocardiografía es diagnóstica y muestra el grado de desplazamiento de los velos de la válvula tricúspide, una aurícula derecha dilatada y cualquier obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho (fig. 430-12). Los estudios con Doppler pulsado y color demuestran el grado de insuficiencia tricuspídea. En los casos graves, la válvula pulmonar puede aparecer inmóvil y el flujo pulmonar puede proceder exclusivamente del conducto arterial. Puede resultar difícil distinguir la atresia funcional de la válvula pulmonar de la auténtica. El cateterismo cardíaco, que no siempre es necesario, confirma la presencia de una aurícula derecha grande, una válvula tricúspide anormal y cualquier tipo de cortocircuito de derecha a izquierda que exista a nivel auricular. El riesgo de arritmias durante el cateterismo y los estudios angiográficos es significativo.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

El pronóstico en la anomalía de Ebstein es extremadamente variable y depende de la gravedad del defecto. El pronóstico suele ser reservado en neonatos o lactantes con síntomas y cianosis intratables. Los pacientes con grados más leves de anomalía de Ebstein suelen sobrevivir sin problemas hasta la edad adulta. Existe una asociación de una forma de miocardiopatía ventricular izquierda (sin compactación aislada) en el

booksmedicos.org

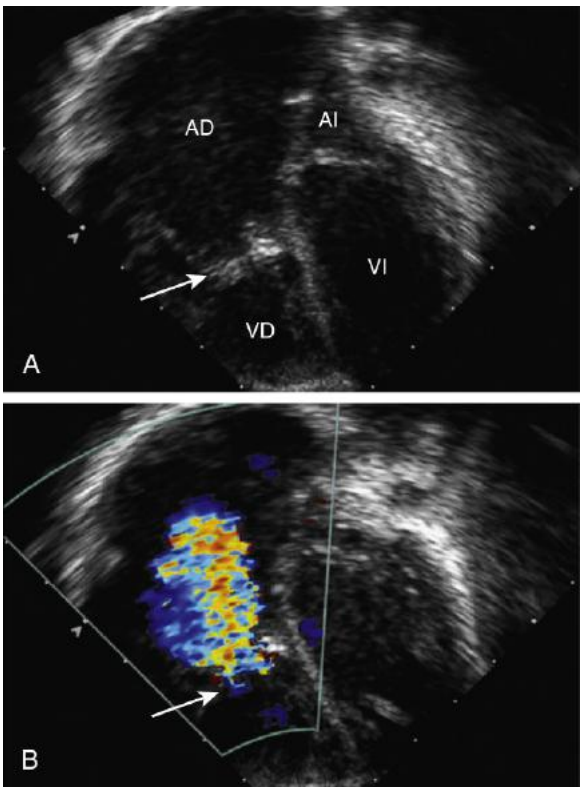

Figura 430-12 Imagen ecocardiográfica de la anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide. **A**, Plano bidimensional subcostal de cuatro cámaras que muestra un desplazamiento importante de los velos valvulares de la válvula tricúspide *(flecha grande)* inferiormente hacia el ventrículo derecho. La localización del anillo de la válvula tricúspide está destacada por las dos *puntas de flecha*. La porción del ventrículo derecho entre el anillo valvular y los velos es el elemento «atrializado». **B,** Exploración con Doppler color que muestra una insuficiencia grave de la válvula tricúspide displásica. Obsérvese que el flujo turbulento de insuficiencia *(flecha)* comienza a mitad de camino entre la cámara ventricular derecha, en la localización de los velos valvulares desplazados. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

18% de los pacientes con anomalías de Ebstein y la gravedad de la disfunción del ventrículo izquierdo influye directamente sobre el pronóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los neonatos con hipoxia grave dependientes de prostaglandinas consiste en derivaciones aortopulmonares sin más, reparaciones de la válvula tricúspide o en el cierre quirúrgico con un parche de la válvula tricúspide, septectomía auricular y colocación de una derivación aortopulmonar (con la reparación de un ventrículo único eventual con la técnica de Fontan [v. cap. 430.4]). Muchos lactantes con anomalía de Ebstein que han sido sometidos a una reparación valvular tendrán todavía suficiente regurgitación como para tener que realizar posteriormente una derivación de Glenn para reducir la sobrecarga de volumen sobre el ventrículo derecho (v. cap. 430.4). En niños mayores con enfermedad leve o moderada, el control de las arritmias supraventriculares se convierte en un objetivo primordial; el tratamiento quirúrgico puede no ser necesario hasta la adolescencia o hasta etapas iniciales de la edad adulta. En pacientes con insuficiencia tricuspídea grave se realiza la reparación o la sustitución de la válvula tricúspide anormal junto con el cierre de la comunicación interauricular. En pacientes con más edad es necesario realizar también una derivación bidireccional de Glenn, con anastomosis de la vena cava superior con las arterias pulmonares. Este procedimiento reduce el volumen de sangre que el corazón derecho disfuncionante ha de bombear, con lo que se realiza una reparación ventricular «de uno y medio».

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo **431**

Cardiopatías congénitas cianóticas: lesiones asociadas a aumento del flujo sanguíneo pulmonar

431.1 D-Transposición de grandes vasos

Daniel Bernstein

La transposición de grandes vasos, una anomalía congénita cianótica frecuente, supone aproximadamente el 5% de todas las cardiopatías congénitas. En esta malformación, las venas sistémicas desembocan con normalidad en la aurícula derecha y las venas pulmonares en la izquierda. Las conexiones entre las aurículas y los ventrículos son también normales (concordancia auriculoventricular). La aorta nace del ventrículo derecho y la arteria pulmonar, del ventrículo izquierdo (fig. 431-1). Cuando los grandes vasos mantienen sus relaciones normales, la aorta se sitúa en la

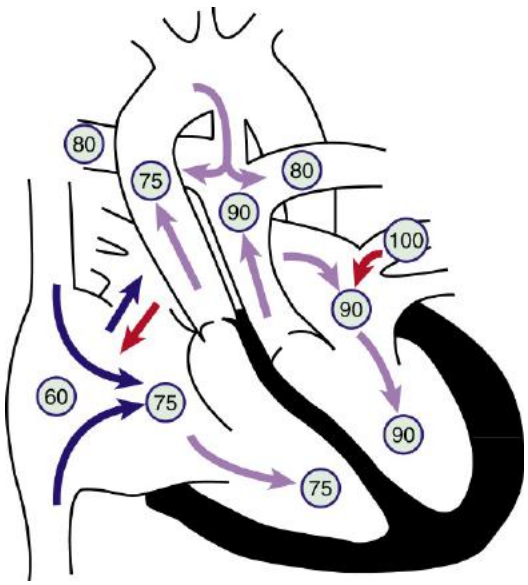

Figura 431-1 Fisiopatología de la D-transposición de los grandes vasos (d-TGV). Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de saturación de oxígeno. La saturación de oxígeno de la aurícula derecha (mezcla venosa) se encuentra reducida debido a la hipoxemia sistémica. La sangre desaturada entra en la aurícula derecha, fluye a través de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho y es bombeada a la aorta transpuesta con la consiguiente desaturación grave de la sangre de la aorta. La sangre venosa pulmonar completamente saturada pasa a la aurícula izquierda, a través de la válvula mitral llega al ventrículo izquierdo y alcanza finalmente los pulmones a través de la arteria pulmonar transpuesta. De este modo, aumenta la saturación de oxígeno de la arteria pulmonar. Esta cardiopatía sería incompatible con la vida si no fuera por la posibilidad que tiene la sangre de desviarse a través de las dos vías fetales: el agujero oval permeable (AOP) y el conducto arterial persistente (CAP). La sangre puede desviarse de izquierda a derecha o bidireccionalmente a través del AOP. Las resistencias vasculares sistémicas tienden a ser mayores que las resistencias vasculares pulmonares, de manera que la sangre tiende a pasar fundamentalmente desde la aorta hacia la arteria pulmonar a través del CAP. A medida que disminuyen las resistencias pulmonares en las primeras semanas de vida, el flujo sanguíneo pulmonar aumentará gradualmente en los pacientes con d-TGV.

booksmedicos.org

Bibliografía

Attenhofer Jost CH, Connolly HM, O'Leary PW, et al: Left heart lesions in patients with Ebstein anomaly, *Mayo Clin Proc* 80:361-368, 2005.

Brown ML, Dearani JA, Danielson GK, et al: The outcomes of operations for 539 patients with Ebstein anomaly, *J Thorac Cardiovasc Surg* 135:1120-1136, 2008.

Kipps AK, Graham DA, Lewis E, et al: Natural history of exercise function in patients with Ebstein anomaly: a serial study, *Am Heart J* 163:486-491, 2012.

Knott-Craig CJ, Goldberg SP, Overholt ED, et al: Repair of neonates and young infants with Ebstein's anomaly and related disorders, *Ann Thorac Surg* 84:587-592, 2007.

Knott-Craig CJ, Goldberg SP: Management of neonatal Ebstein's anomaly, *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*:112-116, 2007.

Quinonez LG, Dearani JA, Puga FJ, et al: Results of the 1.5-ventricle repair for Ebstein anomaly and the failing right ventricle, *J Thorac Cardiovasc Surg* 133:1303-1310, 2007.

Vogel M, Marx GR, Tworetzky W, et al: Ebstein's malformation of the tricuspid valve: short-term outcomes of the "cone procedure" versus conventional surgery, *Congenit Heart Dis* 7:50-58, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

zona posterior y a la derecha de la arteria pulmonar; en la D-transposición de grandes vasos (d-TGV), la aorta se sitúa en la zona anterior y a la derecha de la arteria pulmonar (la *d* hace referencia a la dextroposición de la aorta, mientras que transposición indica que nace desde la zona anterior del ventrículo derecho). La sangre desaturada que retorna desde todo el organismo a las cavidades cardíacas derechas es bombeada inapropiadamente por la aorta y regresa al organismo, mientras que la sangre oxigenada del retorno venoso pulmonar que llega a las cavidades cardíacas izquierdas regresa directamente a los pulmones. De este modo, las circulaciones sistémica y pulmonar son dos circuitos paralelos. La supervivencia en el período neonatal inmediato depende del agujero oval y del conducto arterial, que permiten que se produzca algo de mezcla entre la sangre oxigenada y la desoxigenada. Aproximadamente el 50% de los pacientes con d-TGV también presenta una comunicación interventricular (CIV), que permite una mejor mezcla. Los signos clínicos y hemodinámicos varían según la presencia o ausencia de defectos asociados (p. ej., CIV o estenosis pulmonar). La d-TGV es más frecuente en lactantes de madres diabéticas y en los varones (3:1). Las d-TGV, sobre todo cuando se acompañan de otros defectos cardíacos como la estenosis pulmonar o el cayado aórtico derecho, pueden relacionarse con la deleción del cromosoma 22q11.2 (síndrome de DiGeorge [v. cap. 424]). Antes de la era moderna de la cirugía correctora o paliativa, la mortalidad sobrepasaba el 90% en el primer año de vida.

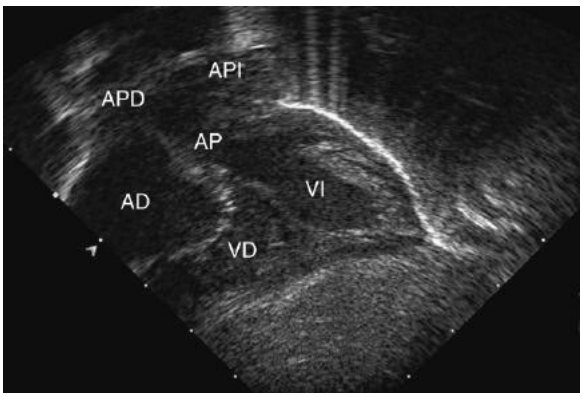

Figura 431-2 Demostración de la D-transposición de los grandes vasos mediante ecocardiografía bidimensional con proyección subcostal de cuatro cámaras. Se puede ver la arteria pulmonar (AP) surgiendo directamente desde el ventrículo izquierdo (VI). La bifurcación inmediata de este gran vaso en las ramas de las arterias pulmonares la diferencia de la aorta, la cual se ramifica más lejos del corazón. AD, aurícula derecha; APD, arteria pulmonar derecha; API, arteria pulmonar izquierda; VD, ventrículo derecho.

431.2 D-Transposición de grandes vasos con tabique interventricular íntegro

Daniel Bernstein

La d-TGV con tabique interventricular íntegro también se denomina TGV simple o TGV aislada. Antes del nacimiento, la oxigenación del feto es casi normal, pero tras el nacimiento, una vez que el conducto comienza a cerrarse, la mínima mezcla de sangre pulmonar y sistémica a través del agujero oval permeable suele ser insuficiente, por lo que se produce una hipoxemia grave, por lo general en los primeros días de vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La cianosis y la taquipnea suelen ser perceptibles en las primeras horas o días de vida. Si no reciben tratamiento, la gran mayoría de estos lactantes no sobrevive al período neonatal. La hipoxemia suele ser de moderada a grave según el grado de cortocircuito auricular y si la permeabilidad del conducto es total o parcial. Se trata de una urgencia médica, y sólo mediante un diagnóstico precoz y una intervención adecuada puede evitarse el desarrollo de hipoxemia y acidosis graves y prolongadas que llevan a la muerte. Los signos físicos, aparte de la cianosis, pueden ser sumamente inespecíficos. El impulso precordial puede ser normal u observarse un latido paraesternal. El segundo ruido cardíaco suele ser único y de gran intensidad, aunque en algunas ocasiones puede estar desdoblado. No siempre se escuchan soplos; a veces se percibe un soplo sistólico suave eyectivo en el borde esternal izquierdo medio.

DIAGNÓSTICO

El electrocardiograma suele ser normal y muestra el patrón dominante del corazón derecho propio de los neonatos. Las radiografías de tórax pueden mostrar una leve cardiomegalia, un mediastino estrecho (el «corazón con forma de huevo» clásico) y un flujo pulmonar normal o aumentado. En el período neonatal precoz, la radiografía de tórax suele ser normal. A medida que van disminuyendo las resistencias vasculares pulmonares durante las primeras semanas de vida, se hace evidente la existencia de hiperaflujo pulmonar. La Po_2 arterial es baja y no aumenta de forma significativa cuando se administra oxígeno al 100% (prueba de la hiperoxia), aunque esta prueba puede no ser del todo fiable. La ecocardiografía muestra las conexiones ventriculoarteriales transpuestas (fig. 431-2). Además, puede visualizarse el tamaño de la comunicación interauricular y del conducto arterial, y el grado de mezcla puede estudiarse mediante Doppler pulsado y color. También puede valorarse la presencia de cardiopatías asociadas, como la obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo o la presencia de una CIV. Generalmente es posible ver los orígenes de las arterias coronarias, aunque el ecocardiograma no es tan preciso como el cateterismo para estos propósitos. En algunas ocasiones se realiza un cateterismo cardíaco en los pacientes en los que las pruebas de imagen incruentas no resultan concluyentes desde el punto de vista diagnóstico, cuando se sospecha una anomalía inusual de las coronarias, o en los pacientes en los que es preciso realizar una septostomía con globo (procedimiento de Rashkind) urgente.

El cateterismo mostrará que la presión del ventrículo derecho es sistémica, ya que este ventrículo es el que está conectado a la circulación sistémica. La sangre del ventrículo izquierdo y de la arteria pulmonar tiene una saturación de oxígeno mayor que la de la aorta. En función de la edad del paciente en el momento del cateterismo, la presión del ventrículo izquierdo y de la arteria pulmonar puede situarse entre el valor sistémico y menos del 50% de éste. La ventriculografía derecha demuestra cómo la aorta está situada delante y a la derecha, y tiene su origen en el ventrículo derecho, así como el tabique interventricular íntegro. La ventriculografía izquierda muestra que la arteria pulmonar se origina exclusivamente del ventrículo izquierdo.

Se observan **arterias coronarias anómalas** en el 10-15% de los pacientes, que se definen mediante la inyección de la raíz aórtica o mediante arteriografía coronaria selectiva.

TRATAMIENTO

Cuando se sospecha una transposición, debe instaurarse una infusión de prostaglandina E_1 de inmediato para mantener la permeabilidad del conducto arterial y mejorar la oxigenación (dosis de 0,01-0,20 μg/kg/min). Debido al riesgo de apnea asociado a la infusión de prostaglandinas, siempre debe estar presente un experto en intubación endotraqueal neonatal. La hipotermia intensifica la acidosis metabólica secundaria a la hipoxemia y, por tanto, el paciente debe mantenerse caliente. Es fundamental la corrección rápida de la acidosis y la hipoglucemia.

Los lactantes que permanecen en hipoxia o acidosis grave a pesar de la infusión de prostaglandinas deben ser sometidos a una **septostomía auricular con globo de Rashkind** (fig. 431-3), la cual se suele realizar en todos los pacientes en los que es preciso demorar significativamente la cirugía. Si se planea realizar la cirugía durante las dos primeras semanas de vida y el paciente está estable, puede prescindirse del cateterismo y de la septostomía auricular.

Una septostomía auricular de Rashkind satisfactoria debería elevar la Pao_2 hasta 35-50 mmHg y eliminar cualquier gradiente de presión a través del tabique interauricular. Algunos pacientes con TGV y CIV (v. cap. 431.3) pueden precisar una septostomía auricular con globo debido a la existencia de una mezcla deficiente, aun cuando la CIV sea grande. Otros pueden beneficiarse de la descompresión de la aurícula izquierda para aliviar los síntomas de hiperaflujo pulmonar y de insuficiencia cardíaca izquierda.

booksmedicos.org

La **conmutación arterial (operación de Jantene)** es el **tratamiento quirúrgico de elección** en los neonatos con d-TGV con tabique interventricular íntegro y suele llevarse a cabo en las dos primeras semanas de vida. La razón de esta urgencia se debe al descenso de la resistencia vascular pulmonar que se produce tras el nacimiento, así como a la disminución de la presión del ventrículo izquierdo (que está conectado al lecho vascular pulmonar). Este descenso de la presión conlleva una disminución de la masa del ventrículo izquierdo en las primeras semanas de vida. Si se intenta la conmutación arterial cuando la presión del ventrículo izquierdo ha disminuido demasiado, éste no será capaz de generar la presión adecuada para bombear sangre hacia la circulación sistémica de alta presión. La operación implica seccionar la aorta y la arteria pulmonar justo por encima de los senos y volver a anastomosarlas en sus posiciones anatómicas correctas. Las arterias coronarias se desconectan posteriormente de la antigua raíz de la aorta con un botón de pared aórtica y se reimplantan en la antigua raíz de la arteria pulmonar (la «neoaorta»). Al utilizar un botón de tejido de los grandes vasos, el cirujano evita suturar directamente sobre las arterias coronarias (fig. 431-4); ésta es la innovación principal que ha permitido que la conmutación arterial sustituya a las intervenciones de conmutación arterial previas para la d-TGV. En escasas ocasiones puede utilizarse un procedimiento de conmutación arterial en dos etapas, con la colocación inicial de un cerclaje de la arteria pulmonar, en pacientes con síntomas de presentación tardíos que ya muestran una reducción de la presión y de la masa muscular del ventrículo izquierdo.

La tasa de supervivencia del procedimiento de conmutación arterial es >95% en los casos de d-TGV no complicada. Restaura las relaciones fisiológicas normales del flujo sanguíneo arterial sistémico y pulmonar, y elimina las complicaciones a largo plazo del procedimiento de conmutación auricular utilizado antiguamente.

Las operaciones que se realizaban antes en los pacientes con d-TGV consistían en algún tipo de **conmutación auricular** (operación de **Mustard** o de **Senning**). Estos procedimientos tenían unos excelentes resultados en cuanto a la tasa de supervivencia inicial (cerca del 85-90%), pero se asociaban a una morbilidad significativa a largo plazo. Los procedimientos de conmutación auricular invierten los patrones de flujo sanguíneo a nivel auricular mediante la creación quirúrgica de un deflector intraauricular que permite que el flujo venoso sistémico regrese desde las venas cavas a la aurícula izquierda, posteriormente al ventrículo izquierdo y después, a través de la arteria pulmonar, a los pulmones. El mismo deflector permite también que la sangre oxigenada del retorno venoso pulmonar cruce a la aurícula derecha y de ahí al ventrículo derecho y a la aorta. Los procedimientos de conmutación auricular suponen una importante actuación quirúrgica sobre las aurículas, lo que puede dar lugar al desarrollo posterior de trastornos de conducción auricular, síndrome del seno enfermo con bradiarritmias y taquiarritmias, aleteo auricular, muerte súbita, síndrome de vena cava superior o de vena cava inferior, edema, ascitis y enteropatía con pérdida de proteínas. La conmutación auricular convierte al ventrículo derecho en la bomba de la circulación sistémica y, con frecuencia, estos ventrículos derechos «sistémicos» comienzan a ser insuficientes en los primeros años de la edad adulta. Las operaciones de conmutación auricular se reservan en la actualidad para pacientes que por su anatomía no son candidatos al procedimiento de conmutación arterial.

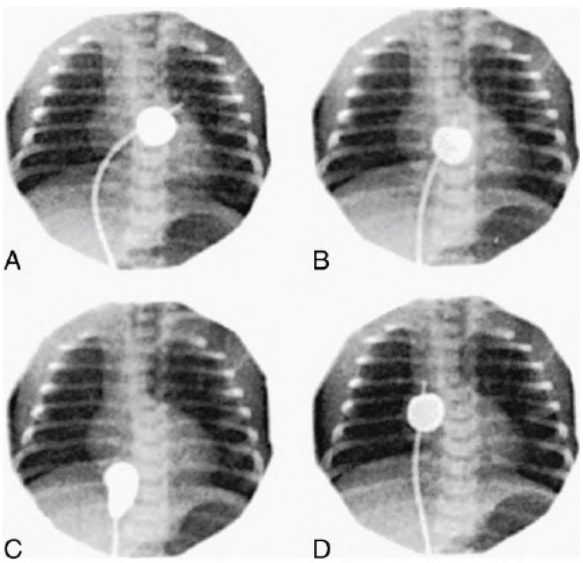

Figura 431-3 Septostomía auricular con globo de Rashkind. Las cuatro secuencias de un cineangiograma continuo muestran la creación de una comunicación interauricular en un recién nacido hipoxémico con transposición de grandes vasos y un tabique interventricular íntegro. **A,** Globo inflado en la aurícula izquierda. **B,** Se tira bruscamente del catéter para que el globo desgarre el agujero oval. **C,** Globo en el interior de la vena cava inferior. **D,** Se avanza el catéter hasta la aurícula derecha para desinflar el globo. El tiempo transcurrido entre **A** y **C** es <1 segundo.

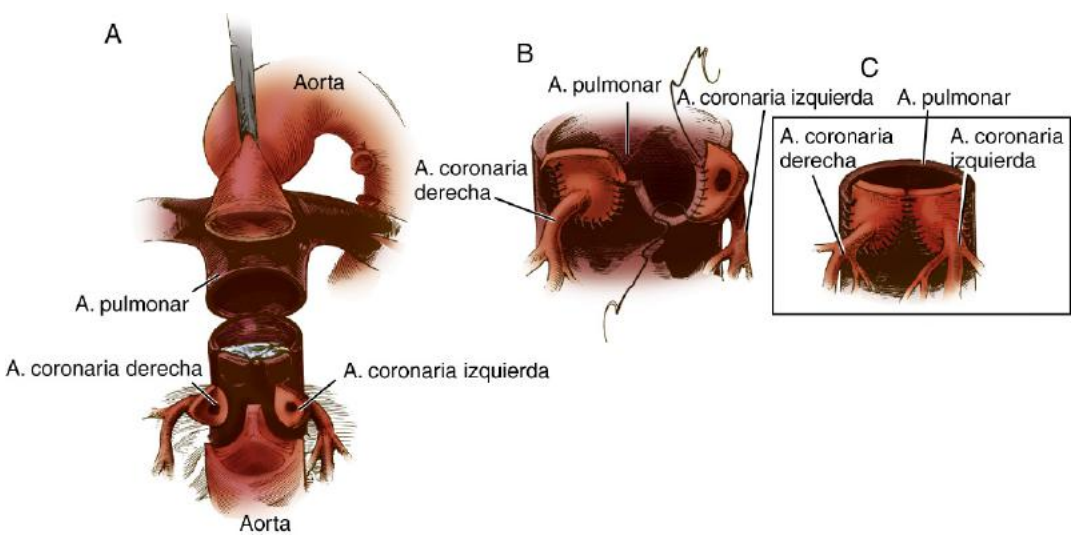

Figura 431-4 Método de translocación de las arterias coronarias en la técnica de conmutación arterial de Jatene. **A,** La aorta (anterior) y la arteria pulmonar (posterior) han sido seccionadas para poder visualizar las arterias coronarias izquierda y derecha. Se han separado las arterias coronarias de sus respectivos senos, incluyendo un colgajo grande de tejido circundante (botón) de la pared arterial. Se retiran también porciones equivalentes de la pared de la arteria pulmonar (que se convertirá en la neoaorta). **B,** Los botones aortocoronarios se suturan a la porción proximal de la neoaorta. Mediante esta técnica, todas las suturas se realizan sobre los botones de pared aórtica en lugar de realizarlas directamente sobre las arterias coronarias. **C,** Se ha completado la anastomosis de las arterias coronarias izquierdas y derechas con la neoaorta. *(Adaptada de Castañeda AR, Jonas RA, Mayer JE Jr y cols.:* Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. *Filadelfia, 1994, WB Saunders.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

431.3 Transposición de grandes vasos con comunicación interventricular

Daniel Bernstein

Si la CIV asociada a la d-TGV es pequeña, las manifestaciones clínicas, las pruebas complementarias y el tratamiento son similares a los descritos previamente para la transposición con tabique interventricular íntegro. Se escucha un soplo sistólico áspero en el borde esternal inferior izquierdo debido al flujo a través de la comunicación interventricular. Muchas de estas comunicaciones pequeñas acaban cerrándose de forma espontánea, por lo que, a menudo, no son tenidas en cuenta en el momento de la cirugía.

Cuando la CIV es grande y no restrictiva para la eyección ventricular, se produce habitualmente una mezcla significativa de sangre oxigenada y no oxigenada, y aparecen manifestaciones de insuficiencia cardíaca. El grado de cianosis puede ser sutil y a veces no se aprecia hasta que se mide la saturación de oxígeno. El soplo es holosistólico y generalmente indistinguible del producido por una CIV grande en pacientes en los que los grandes vasos presentan relaciones normales. El corazón suele estar significativamente aumentado de tamaño.

En la radiografía de tórax se puede apreciar cardiomegalia, un mediastino estrecho y aumento de la trama vascular pulmonar. El electrocardiograma muestra ondas P prominentes e hipertrofia aislada del ventrículo derecho o biventricular. En algunas ocasiones existe dominancia del ventrículo izquierdo. El eje del QRS suele estar desviado hacia la derecha, pero a veces es normal o incluso izquierdo. El diagnóstico puede confirmarse mediante ecocardiografía, que puede medir la cuantía del flujo pulmonar a partir del grado de dilatación de la aurícula y el ventrículo izquierdos. En los casos dudosos, el diagnóstico puede confirmarse mediante cateterismo cardíaco. Las ventriculografías izquierda y derecha indican la presencia de transposición arterial y demuestran la localización y el tamaño de la CIV. La presión sistólica máxima es igual en los dos ventrículos, en la aorta y en la arteria pulmonar. La presión de la aurícula izquierda puede ser mucho mayor que la de la aurícula derecha, lo que indica la existencia de una comunicación restrictiva a nivel auricular. Puede realizarse una septostomía auricular con globo de Rashkind en el momento del cateterismo cardíaco para descomprimir la aurícula izquierda, incluso cuando existe una mezcla adecuada a nivel ventricular.

Se recomienda el tratamiento quirúrgico tan pronto como se realice el diagnóstico, ya que es difícil tratar la insuficiencia cardíaca y el fallo de medro, y puede desarrollarse rápidamente una enfermedad vascular pulmonar. El tratamiento incluye la utilización de diuréticos para disminuir los síntomas de insuficiencia cardíaca y estabilizar al paciente antes de la cirugía.

Los pacientes con d-TGV y una CIV sin estenosis pulmonar pueden tratarse con una operación de conmutación arterial combinada con el cierre de la CIV. En estos pacientes, la operación de conmutación arterial puede realizarse de forma segura tras la primera o segunda semanas de vida, ya que la CIV hace que se igualen las presiones de ambos ventrículos, lo que evita la regresión de la masa del ventrículo izquierdo. En los principales centros, sin embargo, no existen motivos para retrasar la reparación, ya que los resultados son excelentes tanto si la cirugía se realiza en el período neonatal como más adelante.

431.4 L-Transposición de grandes vasos (transposición corregida)

Daniel Bernstein

En la L-transposición (l-TGV), las relaciones auriculoventriculares son discordantes, con la aurícula derecha conectada al ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda conectada al ventrículo derecho (conocido como *inversión ventricular*). Las grandes arterias se encuentran también transpuestas; la aorta nace del ventrículo derecho y la arteria pulmonar del izquierdo. A diferencia de la d-TGV, la aorta se sitúa a la izquierda de la arteria pulmonar (de ahí la designación *l* de levo-transposición). La aorta se puede situar delante de la arteria pulmonar, aunque lo habitual es que se encuentren una al lado de la otra.

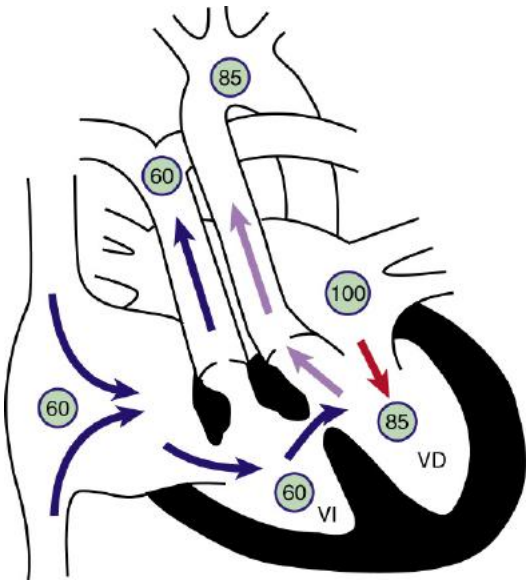

Figura 431-5 Fisiología de la transposición corregida o L-transposición de los grandes vasos (l-TGV) asociada a una comunicación interventricular y a una estenosis pulmonar (CIV + EP). Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de saturación de oxígeno. La saturación de oxígeno en la aurícula derecha (mezcla venosa) está reducida debido a la hipoxemia sistémica. La sangre procedente de la aurícula derecha pasa a través de la válvula mitral al ventrículo izquierdo (VI) «invertido». Sin embargo, el ventrículo izquierdo está unido a la arteria pulmonar transpuesta. Por ello, a pesar de todas las anomalías, la sangre desaturada sigue alcanzando la circulación pulmonar. La sangre saturada regresa a la aurícula izquierda, atraviesa la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho (VD) «invertido» y fluye hacia la aorta transpuesta. Esta circulación estaría completamente «corregida» si no fuera por la frecuente asociación de otras anomalías congénitas, en este caso CIV + EP. Debido a la estenosis valvular pulmonar, parte de la sangre del ventrículo izquierdo pasa a través de la CIV hacia el ventrículo derecho y la aorta ascendente, lo que da lugar a la aparición de desaturación sistémica.

La fisiología de la l-TGV es bastante diferente de la d-TGV. La sangre venosa sistémica desaturada regresa a una aurícula derecha que se encuentra en su situación normal a través de las venas cavas, desde la que pasa a través de una válvula auriculoventricular bicúspide (mitral) a un ventrículo situado a la derecha que tiene la arquitectura y las características morfológicas de la pared lisa del ventrículo izquierdo normal (fig. 431-5). Como también existe transposición, la sangre desaturada bombeada desde el ventrículo izquierdo entra en la arteria pulmonar transpuesta y fluye a los pulmones, como lo haría en la circulación normal. La sangre oxigenada venosa pulmonar regresa a una aurícula izquierda situada en su posición normal, atraviesa una válvula auriculoventricular tricúspide hacia un ventrículo situado a la izquierda, que tiene las características de trabeculación de un ventrículo derecho normal, y luego es bombeada a la aorta que se encuentra traspuesta. La doble inversión de las relaciones auriculoventriculares y ventriculoarteriales hace que la sangre desaturada procedente de la aurícula derecha alcance los pulmones y la sangre oxigenada del flujo venoso pulmonar pase correctamente a la aorta. La circulación se encuentra por tanto fisiológicamente **«corregida».** Si no existen otros defectos asociados, la hemodinámica será prácticamente normal. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes coexisten anomalías asociadas: CIV, anomalías tipo Ebstein de la válvula auriculoventricular izquierda (tricúspide), estenosis pulmonar valvular o subvalvular (o ambas) y trastornos de conducción auriculoventricular (bloqueo cardíaco completo, vías accesorias como el síndrome de Wolff-Parkinson-White).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos varían mucho y vienen determinados por las lesiones asociadas. Si no existe obstrucción del infundíbulo de salida pulmonar, los signos clínicos son similares a los de una CIV aislada. Si la l-TGV se asocia a estenosis pulmonar y a una CIV, los signos clínicos son similares a los de la tetralogía de Fallot.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax puede sugerir la posición anormal de los grandes vasos: la aorta ascendente ocupa el borde superior izquierdo de la silueta cardíaca y muestra un perfil rectilíneo. Además de los trastornos de conducción, el electrocardiograma puede mostrar ondas P anómalas; ausencia de onda Q en V_6; ondas Q anómalas en III, aVR, aVF y V_1, y ondas T positivas en todas las precordiales. El ecocardiograma es diagnóstico. Los rasgos ecocardiográficos característicos del ventrículo derecho (banda moderadora, trabeculaciones más groseras, válvula tricúspide que se asienta más inferiormente comparada con la válvula mitral bicúspide y un cono muscular liso o infundíbulo que separa la válvula auriculoventricular de la semilunar) permiten al ecocardiografista determinar la presencia de discordancia auriculoventricular (aurícula derecha conectada al ventrículo izquierdo; aurícula izquierda al ventrículo derecho).

El tratamiento quirúrgico de las anomalías asociadas, sobre todo de la CIV, se ve dificultado por la posición del haz de His, que puede dañarse en el momento de la cirugía y causar un bloqueo cardíaco. Se ha conseguido identificar el trayecto habitual del haz en la transposición corregida (por encima de la CIV) mediante el estudio topográfico del sistema de conducción, de modo que el cirujano pueda evitar dañar el haz de His en la cirugía de reparación a corazón abierto. Incluso sin lesión quirúrgica, los pacientes con l-TGV corren el riesgo de desarrollar bloqueos cardíacos al hacerse mayores.

Como la corrección quirúrgica simple deja al ventrículo derecho como la cámara de bombeo sistémica y, por tanto, se vuelve vulnerable a una insuficiencia ventricular tardía, los cirujanos se han vuelto más radicales intentando operaciones que dejen al ventrículo izquierdo como la cámara de bombeo sistémica. Esto se consigue realizando una conmutación auricular para redirigir los retornos venosos pulmonar y sistémico, junto con una conmutación arterial para redirigir los flujos de salida de los ventrículos **(técnica de doble conmutación).** El beneficio a largo plazo de este abordaje en la conservación de la función ventricular sistémica está todavía investigándose.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

431.5 Ventrículo derecho de doble salida sin estenosis pulmonar

Daniel Bernstein

En los casos de ventrículo derecho de doble salida sin estenosis pulmonar, tanto la aorta como la arteria pulmonar nacen del ventrículo derecho (v. cap. 430.5). La única salida del ventrículo izquierdo es a través de una CIV. En ausencia de obstrucción al flujo sanguíneo pulmonar, las manifestaciones clínicas son muy parecidas a las de una CIV no complicada con un cortocircuito de izquierda a derecha grande, aunque puede existir desaturación sistémica leve debido a la mezcla de sangre oxigenada y no oxigenada en el ventrículo derecho. El electrocardiograma suele mostrar hipertrofia biventricular. La ecocardiografía es diagnóstica y muestra el origen en el ventrículo derecho de los grandes vasos, su relación anteroposterior, así como la posición de la CIV con respecto a la aorta y la arteria pulmonar. La corrección quirúrgica depende de dichas relaciones. Si la CIV es subaórtica, se practica un túnel intracardíaco. La sangre es bombeada desde el ventrículo izquierdo a través de la CIV en dirección a la aorta. Si la CIV es subpulmonar, puede llevarse a cabo una conmutación arterial junto con el túnel intracardíaco. Si el flujo sanguíneo pulmonar es suficiente como para provocar insuficiencia cardíaca congestiva, será necesario practicar un cerclaje de la arteria pulmonar durante la lactancia, seguido de la corrección quirúrgica cuando el niño sea mayor. Cuando se asocia una estenosis pulmonar, la cianosis es más notoria, el flujo sanguíneo pulmonar está disminuido y la presentación clínica puede ser similar a la de la tetralogía de Fallot (v. cap. 430.5).

431.6 Ventrículo derecho de doble salida con posición anómala de los grandes vasos (anomalía de Taussig-Bing)

Daniel Bernstein

En el ventrículo derecho de doble salida con posicionamiento anómalo de los grandes vasos, la CIV suele estar directamente subpulmonar y la aorta, a distancia del ventrículo izquierdo. En ocasiones, tanto la válvula pulmonar como la aórtica pueden localizarse en la proximidad de la CIV (CIV con doble compromiso) y a veces ninguna de ellas lo está (CIV sin doble compromiso). El término «posición anómala» se emplea en lugar de transposición, ya que ambos vasos surgen del ventrículo derecho. Las lesiones obstructivas aórticas son frecuentes, como la estenosis aórtica valvular o subvalvular, la coartación de aorta y la interrupción del cayado aórtico. Como no hay obstrucción al flujo pulmonar, los pacientes experimentan insuficiencia cardíaca en fases precoces de la lactancia y corren el riesgo de desarrollar enfermedad vascular pulmonar y cianosis. Si hay lesiones aórticas obstructivas, los pacientes pueden manifestar un gasto cardíaco sistémico deficiente e insuficiencia cardiovascular, sobre todo después de que empieza a cerrarse el conducto. Es habitual que exista cardiomegalia, y se puede escuchar un soplo sistólico paraesternal eyectivo, a veces precedido de un chasquido de eyección y un ruido intenso de cierre de la válvula pulmonar. El electrocardiograma muestra desviación del eje hacia la derecha con hipertrofia izquierda, derecha o biventricular. La radiografía de tórax revela cardiomegalia y aumento de la trama vascular pulmonar. Las características anatómicas de esta cardiopatía y las posibles anomalías asociadas se aprecian mejor con la combinación de ecocardiografía, potenciada en los casos necesarios por cateterismo cardíaco, RM o TC. Se puede conseguir la paliación mediante el cerclaje de la arteria pulmonar en la lactancia con la corrección quirúrgica definitiva a edades más tardías mediante una conmutación arterial (v. cap. 431.2), combinada con un deflector intracardíaco o alguna modificación del procedimiento de Rastelli (v. cap. 430.5).

431.7 Retorno venoso pulmonar anómalo total

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

El desarrollo anormal de las venas pulmonares puede dar lugar a un drenaje anómalo parcial o total en la circulación venosa sistémica. El retorno venoso pulmonar anómalo parcial suele constituir una cardiopatía no cianótica (v. cap. 426.4). El retorno venoso pulmonar anómalo total (RVPAT) permite la mezcla completa del retorno venoso sistémico y pulmonar en el interior del corazón, por lo que se produce cianosis.

En el RVPAT, el corazón no tiene conexiones venosas directas con la aurícula izquierda. Las venas pulmonares pueden drenar por encima del diafragma directamente en la aurícula derecha, en el seno coronario o en la vena cava superior a través de una «vena vertical», o pueden drenar por debajo del diafragma y unirse en una «vena descendente» que entra en la vena cava inferior o en alguna de sus tributarias principales, a menudo a través del conducto venoso. Esta última forma de drenaje venoso anómalo se asocia casi siempre a obstrucciones del flujo venoso, habitualmente cuando el conducto venoso se cierra poco después del nacimiento, aunque las venas anormales supradiafragmáticas también pueden obstruirse. En algunas ocasiones, el drenaje puede ser mixto y algunas venas drenan por encima y otras por debajo del diafragma.

Todas las formas de RVPAT implican la mezcla de sangre oxigenada y no oxigenada antes de llegar a la aurícula derecha o en la propia aurícula (cardiopatía con mezcla total). Esta sangre mezclada de la aurícula derecha puede pasar al ventrículo derecho y a la arteria pulmonar o pasar a través de una comunicación interauricular (CIA) o de un agujero oval permeable a la aurícula izquierda, convirtiéndose en la única fuente de flujo sanguíneo sistémico. La aurícula derecha, el ventrículo derecho y la arteria pulmonar suelen estar aumentados de tamaño, mientras que la aurícula y el ventrículo izquierdos pueden ser normales o pequeños. Las manifestaciones del RVPAT dependen de la presencia o ausencia de obstrucciones de los canales venosos (tabla 431-1). Si el retorno venoso pulmonar se obstruye, se produce una congestión pulmonar grave con hipertensión pulmonar; si no se realiza una intervención quirúrgica, se produce un deterioro rápido. Un RVPAT obstruido es una urgencia quirúrgica cardíaca pediátrica, ya que el tratamiento con prostaglandinas generalmente no es eficaz.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Beca J, Gunn J, Coleman L, et al: Pre-operative brain injury in newborn infants with transposition of the great arteries occurs at rates similar to other complex congenital heart disease and is not related to balloon atrial septostomy, *J Am Coll Cardiol* 53:1807-1811, 2009.

Bellinger DC, Newburger JW, Wypij D, et al: Behaviour at eight years in children with surgically corrected transposition: The Boston Circulatory Arrest Trial, *Cardiol Young* 19:86-97, 2009.

Blume ED, Wernovsky G: Long-term results of arterial switch repair of transposition of the great vessels, *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 1:129-138, 1998.

Dearani JA, Danielson GK, Puga FJ, et al: Late results of the Rastelli operation for transposition of the great arteries, *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 4:3-15, 2001.

Dunbar-Masterson C, Wypij D, Bellinger DC, et al: General health status of children with D-transposition of the great arteries after the arterial switch operation, *Circulation* 104(Suppl 1):I138-I142, 2001.

Khairy P, Clair M, Fernandes SM, et al: Cardiovascular outcomes after the arterial switch operation for D-transposition of the great arteries, *Circulation* 127:331-339, 2013.

Ly M, Belli E, Leobon B, et al: Results of the double switch operation for congenitally corrected transposition of the great arteries, *Eur J Cardiothorac Surg* 35:879-883, 2009.

Mahle WT, Gonzalez JH, Kreeger J, et al: Echocardiography of transposition of the great arteries, *Cardiol Young* 22:664-670, 2012.

Malhotra SP, Reddy VM, Qiu M, et al: The hemi-Mustard/bidirectional Glenn atrial switch procedure in the double-switch operation for congenitally corrected transposition of the great arteries: rationale and midterm results, *J Thorac Cardiovasc Surg* 141:162-170, 2011.

Pedra SR, Pedra CA, Abizaid AA, et al: Intracoronary ultrasound assessment late after the arterial switch operation for transposition of the great arteries, *J Am Coll Cardiol* 45:2061-2068, 2005.

Rudolph AM: Aortopulmonary transposition in the fetus: speculation on pathophysiology and therapy, *Pediatr Res* 61:375-380, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 431-1 Retorno venoso pulmonar anómalo total

LOCALIZACIÓN DE LA CONEXIÓN (% DE CASOS)	% CON OBSTRUCCIÓN SIGNIFICATIVA
Supracardíaca (50)	
Vena cava superior izquierda (40)	40
Vena cava superior derecha (10)	75
Cardíaca (25)	
Seno coronario (20)	10
Aurícula derecha (5)	5
Infracardíaca (20)	95-100
Mixta (5)	

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se pueden ver dos patrones principales de RVPAT en función de la presencia o ausencia de obstrucción. Los neonatos con obstrucción grave del retorno venoso pulmonar, más prevalente en el grupo infracardíaco (v. tabla 431-1), manifiestan cianosis intensa y dificultad respiratoria. Pueden no existir soplos. Estos lactantes se encuentran gravemente enfermos y no responden a la ventilación mecánica. Es preciso un diagnóstico rápido y realizar la corrección quirúrgica para que el lactante pueda sobrevivir. Por el contrario, aquellos niños con obstrucción leve o nula al retorno venoso pulmonar suelen caracterizarse por la aparición de insuficiencia cardíaca a medida que desciende la resistencia vascular pulmonar, con desaturaciones de leves a moderadas. Pueden escucharse soplos sistólicos a lo largo del borde esternal izquierdo y existir un ritmo de galope. Algunos lactantes pueden presentar una obstrucción leve en el período neonatal con agravamiento de la obstrucción a medida que pasa el tiempo.

DIAGNÓSTICO

El electrocardiograma demuestra la presencia de hipertrofia ventricular derecha (habitualmente con un patrón qR en V_3R y V_1, y con ondas P que son con frecuencia altas y picudas). En los recién nacidos con una obstrucción venosa pulmonar notable, las radiografías de tórax muestran un patrón perihiliar sumamente llamativo de edema pulmonar y un tamaño pequeño del corazón. Este aspecto puede confundirse a veces con una enfermedad pulmonar primaria y el diagnóstico diferencial abarca la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, el síndrome de dificultad respiratoria, las neumonías (bacteriana, aspiración de meconio), la linfangiectasia pulmonar y otros defectos cardíacos (síndrome de hipoplasia de las cavidades cardíacas izquierdas). En los niños mayores, si las venas pulmonares anómalas penetran en la vena innominada y en una vena cava superior izquierda persistente (fig. 431-6), puede verse una sombra supracardíaca grande que, junto con la silueta cardíaca normal, da un aspecto de **«muñeco de nieve».** En la mayoría de los casos en los que no existe obstrucción hay cardiomegalia, la arteria pulmonar y el ventrículo derecho son notorios, y la trama vascular pulmonar se encuentra aumentada.

El ecocardiograma demuestra la presencia de un ventrículo derecho grande y suele identificar el patrón de conexiones venosas pulmonares anormales (fig. 431-7). La demostración de cualquier vena con flujo Doppler que se aleja del corazón es patognomónica de un RVPAT, ya que el flujo venoso normal suele ir hacia el corazón. El cortocircuito es casi exclusivamente de derecha a izquierda a nivel auricular. Puede medirse el tamaño de la aurícula y el ventrículo izquierdos, así como la presencia de cualquier defecto cardíaco asociado.

La ecocardiografía debería bastar para demostrar el RVPAT en la mayoría de los casos, pero si hay dudas acerca del drenaje de una o más venas pulmonares, se realizaría un cateterismo cardíaco, una RM o una TC. El cateterismo cardíaco muestra cómo la saturación de oxígeno de la sangre en ambas aurículas, ambos ventrículos y en la aorta es más o menos similar, lo que indica que se trata de una cardiopatía con mezcla total. Existe un aumento de la saturación venosa sistémica en la zona de entrada del canal venoso pulmonar anómalo, por encima o por debajo del diafragma. En pacientes mayores, la elevación de la presión pulmonar y del ventrículo derecho puede ser sólo moderada, pero en los lactantes

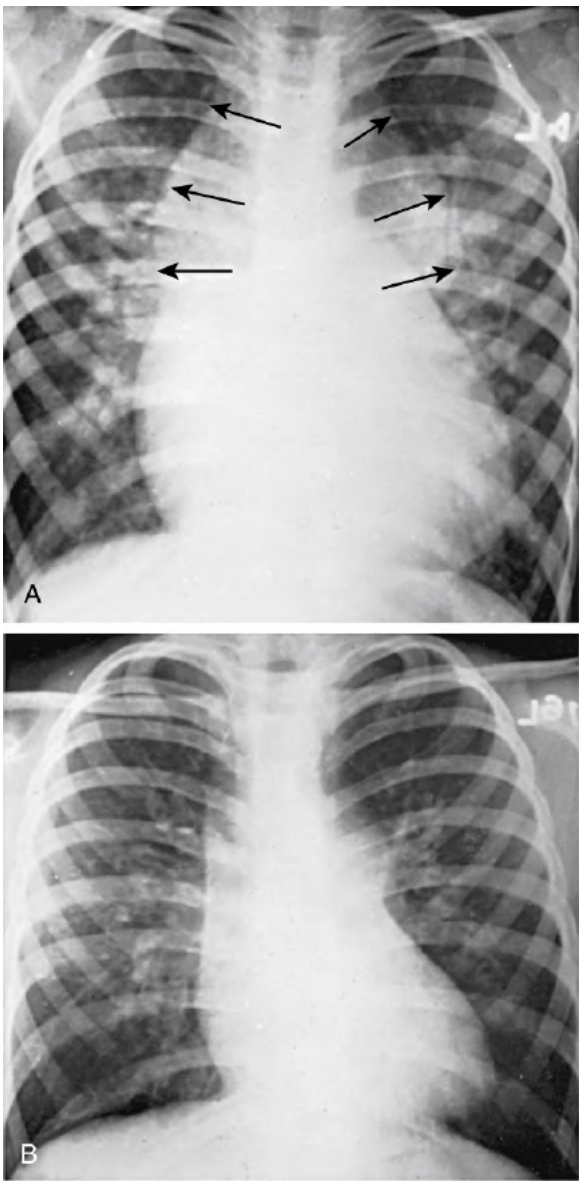

Figura 431-6 Radiografía de tórax de un paciente con retorno venoso pulmonar anómalo a una vena cava superior izquierda. **A,** Imagen preoperatoria. Las *flechas* apuntan a las sombras supracardíacas, dando lugar al típico aspecto en «8» o «en muñeco de nieve». Son evidentes la cardiomegalia y el aumento de la trama vascular pulmonar. **B,** Imagen postoperatoria que muestra una disminución del tamaño del corazón y de la sombra supracardíaca.

con obstrucciones venosas es habitual que exista hipertensión pulmonar. La arteriografía pulmonar selectiva muestra la anatomía de las venas pulmonares y sus puntos de entrada en la circulación venosa sistémica.

TRATAMIENTO

La corrección quirúrgica del RVPAT está indicada en la lactancia, realizando una reparación quirúrgica urgente en los pacientes con obstrucción venosa. Si no se puede realizar la cirugía de forma urgente, puede ser precisa una oxigenación con membrana para mantener la oxigenación. Mediante cirugía, el tronco venoso pulmonar se anastomosa directamente a la aurícula izquierda, se cierra la CIA y se interrumpe cualquier conexión con el circuito venoso sistémico. Los resultados iniciales han sido generalmente buenos, incluso en neonatos en estado crítico. El período postoperatorio puede verse complicado por crisis de hipertensión vascular pulmonar. En algunos pacientes, sobre todo aquellos en los que se retrasa el diagnóstico o la obstrucción era importante, pueden desarrollarse una estenosis y una enfermedad pulmonar

booksmedicos.org

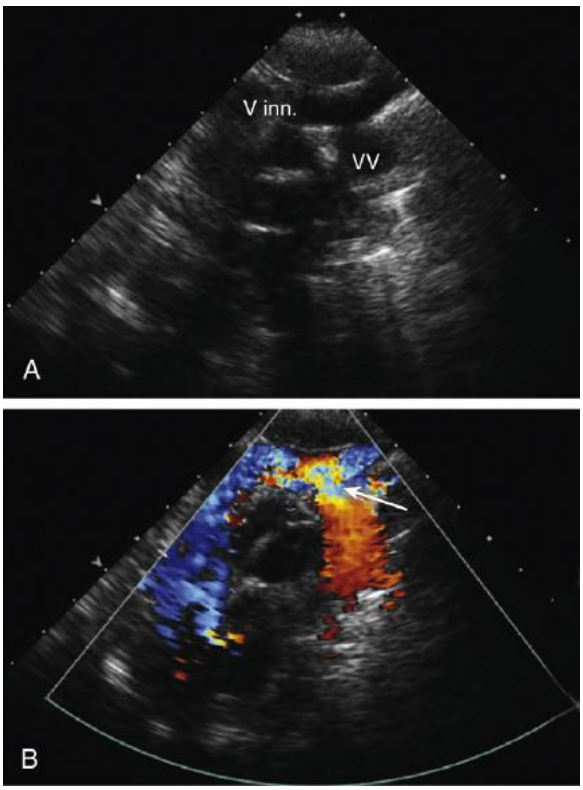

Figura 431-7 Proyecciones supraesternales de ecocardiografía bidimensional que muestran un retorno venoso pulmonar anómalo total (tipo I). **A,** Puede verse una vena ascendente vertical grande entrando en la vena innominada. Existe un estrechamiento moderado en el lugar en el que la vena anómala entra en el sistema venoso de la parte superior del cuerpo. **B,** La exploración de Doppler color muestra una señal de flujo venoso *(color rojo)* que indica que la sangre se está alejando del transductor y, por tanto, del corazón (todo el flujo venoso debería volver al corazón en condiciones normales), lo cual es diagnóstico del retorno venoso pulmonar anómalo. Puede verse la aceleración turbulenta del flujo *(flecha)* en el lugar en el que la vena vertical entra en la innominada. V inn., vena innominada; VV, vena vertical.

venooclusiva. Se ha intentado tratar la estenosis recurrente mediante cirugía, angioplastia con globo, endoprótesis y quimioterapia antiproliferativa. Hasta la fecha, el pronóstico a largo plazo de estos pacientes es sumamente reservado, y en aquéllos con enfermedad venooclusiva agresiva, el **trasplante cardiopulmonar** puede ser la única opción (v. cap. 443.2).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

431.8 Tronco arterioso

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

En el tronco arterioso, un único tronco arterial se origina en el corazón y nutre las circulaciones sistémica, pulmonar y coronaria. Siempre existe una CIV y el tronco cabalga sobre la comunicación, por lo que recibe sangre de ambos ventrículos (fig. 431.8). El número de cúspides de la válvula truncal varía entre dos y seis, y la válvula puede ser estenótica, regurgitante o ambas cosas. Las arterias pulmonares pueden salir juntas desde el lado izquierdo y posterior del tronco arterial persistente, y a continuación se dividen en las arterias pulmonares izquierda y derecha **(tronco arterial tipo I).** En los troncos arteriales **tipo II** y **III** no existe arteria pulmonar principal, y las arterias pulmonares izquierda y derecha nacen de orificios separados en la cara posterior **(tipo II)** o lateral **(tipo III)** del tronco arterial. El tronco arterial **tipo IV** es un término que ya no se utiliza, ya que en este caso no existe ninguna conexión

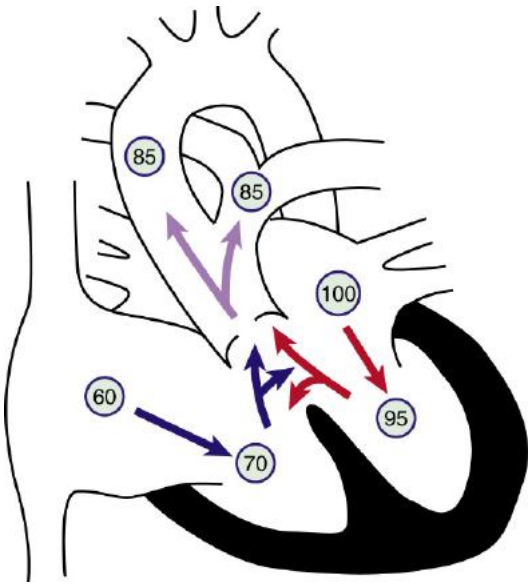

Figura 431-8 Fisiología del tronco arterial. Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de saturación de oxígeno. La saturación de la sangre de la aurícula derecha (mezcla venosa) se encuentra reducida debido a la hipoxemia sistémica. La sangre desaturada entra en la aurícula derecha, fluye a través de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho y sale hacia el tronco. La sangre saturada procedente de la aurícula entra en el ventrículo izquierdo y sale también hacia el tronco. El tronco aortopulmonar común da lugar a la aorta ascendente y a la arteria pulmonar principal y sus ramas. La saturación de oxígeno en la aorta y en las arterias pulmonares suele ser la misma (lo que define una lesión con mezcla total). A medida que se van reduciendo las resistencias vasculares pulmonares en las primeras semanas de vida, el flujo sanguíneo pulmonar aumenta de forma espectacular, lo que provoca una leve cianosis y la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva.

identificable entre el corazón y las arterias pulmonares, y el flujo pulmonar procede de las arterias colaterales aortopulmonares principales procedentes de la aorta descendente y transversa; en esencia se trata de una forma de atresia pulmonar (v. cap. 430.2).

Ambos ventrículos soportan la presión sistémica y bombean sangre hacia el tronco. Cuando las resistencias vasculares pulmonares son relativamente altas en el período neonatal inmediato, el flujo sanguíneo pulmonar puede ser normal; a medida que disminuyen las resistencias pulmonares a lo largo del primer mes de vida, el flujo sanguíneo hacia los pulmones aumenta mucho y aparece insuficiencia cardíaca. El tronco arterial es una cardiopatía con mezcla total en la que se mezclan por completo la sangre procedente del retorno venoso pulmonar y sistémico. Debido al gran volumen del flujo sanguíneo pulmonar, la cianosis clínica suele ser leve. Si no se trata esta cardiopatía, a la postre las resistencias pulmonares aumentan, el flujo sanguíneo pulmonar disminuye y la cianosis se intensifica (fisiología de Eisenmenger; v. cap. 433.2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos clínicos del tronco arterial varían con la edad y dependen de las resistencias vasculares pulmonares. En el período neonatal inmediato, los signos de insuficiencia cardíaca suelen estar ausentes y las únicas manifestaciones iniciales pueden ser un soplo y una cianosis mínima. Durante los dos primeros meses de vida, el flujo sanguíneo pulmonar comienza a volverse torrencial y el cuadro clínico dominante es la insuficiencia cardíaca, pero todavía con una cianosis leve. El escape de sangre desde el tronco hacia la circulación pulmonar puede dar lugar a una presión de pulso amplia con pulsos saltones. Los hallazgos pueden exagerarse más aún si existe insuficiencia de la válvula truncal. El corazón suele estar aumentado de tamaño y el precordio hiperdinámico. El segundo ruido cardíaco es de alta intensidad y único. Generalmente se puede escuchar un soplo sistólico de eyección, a veces acompañado de frémito, a lo largo del borde esternal izquierdo. El soplo va precedido con frecuencia de un chasquido de eyección protosistólico secundario a la válvula truncal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Holt DB, Moller JH, Larson S, et al: Primary pulmonary vein stenosis, *Am J Cardiol* 99:568-572, 2007.

Kirshbom PM, Flynn TB, Clancy RR, et al: Late neurodevelopmental outcome after repair of total anomalous pulmonary venous connection, *J Thorac Cardiovasc Surg* 129:1091-1097, 2005.

Lakshminrusimha S, Wynn RJ, Youssfi M, et al: Use of CT angiography in the diagnosis of total anomalous venous return, *J Perinatol* 29:458-461, 2009.

Morales DL, Braud BE, Booth JH, et al: Heterotaxy patients with total anomalous pulmonary venous return: improving surgical results, *Ann Thorac Surg* 82:1621-1627, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

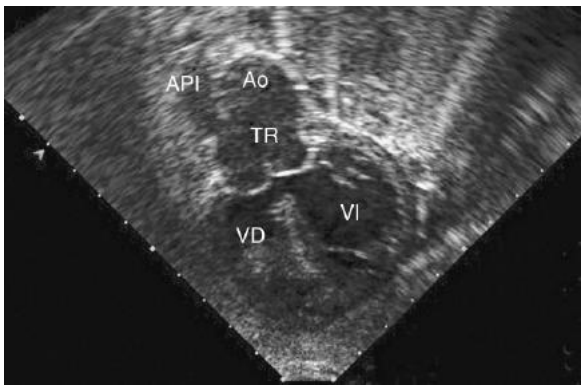

Figura 431-9 Demostración del tronco arterial mediante ecocardiografía bidimensional en el plano subcostal. Puede verse la gran válvula truncal cabalgando sobre la CIV. En este caso, sólo se origina la arteria pulmonar izquierda (API) del tronco (TR). Las arterias pulmonares son discontinuas y la arteria pulmonar derecha se origina en la aorta descendente a través del conducto arterial (no mostrado). Ao, aorta; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

anormal. Cuando existe insuficiencia de la válvula truncal se escucha un soplo protodiastólico decreciente de tonalidad alta en el borde esternal izquierdo medio. Con la campana del estetoscopio puede escucharse un retumbo mesodiastólico apical provocado por el incremento de flujo a través de la válvula mitral, sobre todo a medida que va desarrollándose la insuficiencia cardíaca. El tronco arterial es una malformación conotruncal y puede asociarse al **síndrome de DiGeorge,** que se ha relacionado con una deleción del cromosoma 22q11 (v. cap. 424).

DIAGNÓSTICO

El electrocardiograma muestra hipertrofia ventricular izquierda, derecha o combinada. La radiografía de tórax también muestra variaciones considerables. La cardiomegalia se desarrolla en las primeras semanas de vida y se debe a la prominencia de ambos ventrículos. El tronco puede producir una sombra llamativa que sigue el trayecto normal de la aorta ascendente y del botón aórtico; el cayado aórtico se sitúa a la derecha en el 50% de los pacientes. A veces, la arteria pulmonar principal o la izquierda producen un abombamiento notorio a la izquierda del botón aórtico. La trama vascular pulmonar aumenta tras las primeras semanas de vida. La ecocardiografía demuestra una arteria truncal grande que cabalga sobre la comunicación interventricular y el patrón de origen de las ramas de las arterias pulmonares (fig. 431-9). Pueden observarse malformaciones asociadas como interrupción del cayado aórtico. Los estudios con Doppler pulsado y color se usan para valorar la insuficiencia de la válvula truncal. Si es necesario, el cateterismo cardíaco muestra un cortocircuito ventricular de izquierda a derecha, con cortocircuito de derecha a izquierda en el tronco. La presión sistólica en ambos ventrículos y en el tronco es similar. La angiografía muestra el tronco arterial grande y define de forma más precisa el origen de las arterias pulmonares.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

Los resultados quirúrgicos son excelentes y muchos de los pacientes con reparación del tronco llegan actualmente a la edad adulta. La necesidad de reemplazar el conducto del ventrículo derecho a la arteria pulmonar a medida que crece el niño supone que estos pacientes se habrán sometido a numerosas intervenciones en el momento de llegar a la edad adulta. Cuando el tronco arterial se asocia a síndrome de DiGeorge, las anomalías endocrinas, inmunitarias, craneofaciales y de las vías respiratorias pueden complicar la recuperación.

TRATAMIENTO

En las primeras semanas de vida, muchos de estos lactantes pueden tratarse con fármacos anticongestivos; sin embargo, a medida que van disminuyendo las resistencias vasculares pulmonares, los síntomas de insuficiencia cardíaca empeoran y debe indicarse la cirugía, habitualmente en los primeros meses. La demora de la cirugía más allá de este período puede aumentar la probabilidad de desarrollo de enfermedad vascular pulmonar, por lo que algunos centros recomiendan actualmente la reparación de rutina en el período neonatal tan pronto como se establezca el diagnóstico. En la cirugía se cierra la CIV, las arterias pulmonares se separan del tronco y se establece la continuidad entre el ventrículo derecho y las arterias pulmonares mediante un homoinjerto que actúa a modo de conducto. Los resultados quirúrgicos inmediatos son excelentes, pero estos conductos desarrollarán regurgitación o estenosis con el tiempo, por lo que deben sustituirse, a menudo varias veces, a medida que va creciendo el niño. Si el problema principal es la insuficiencia, actualmente se puede tratar mediante una endoprótesis valvular transcatéter.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

431.9 Ventrículo único (ventrículo con doble entrada, corazón monoventricular)

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

En el ventrículo único, ambas aurículas vacían la sangre a través de una válvula auriculoventricular común o a través de dos válvulas separadas en una única cámara ventricular, lo que crea una mezcla total del retorno venoso sistémico y pulmonar. Esta cavidad puede mostrar características anatómicas propias del ventrículo izquierdo, del derecho o indeterminadas. Tanto la aorta como la arteria pulmonar nacen de esta cámara única, aunque también uno de los grandes vasos puede nacer desde un infundíbulo de salida rudimentario. La aorta puede situarse detrás, delante (posición anómala) o junto a la arteria pulmonar, tanto a la derecha como a la izquierda. Son frecuentes la atresia o las estenosis pulmonares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico es variable y depende de las anomalías intracardíacas asociadas. Si existe obstrucción del infundíbulo de salida pulmonar, los hallazgos suelen ser similares a los de la tetralogía de Fallot: cianosis intensa sin insuficiencia cardíaca. Si no existe obstrucción del infundíbulo de salida pulmonar, los hallazgos son similares a los de la transposición con CIV: cianosis mínima con insuficiencia cardíaca creciente.

En los pacientes con **estenosis pulmonar,** la cianosis está presente ya en las primeras fases de la lactancia. La cardiomegalia es leve o moderada, puede palparse una elevación paraesternal izquierda y es frecuente la existencia de un frémito. El soplo sistólico eyectivo suele ser de intensidad alta, puede escucharse un chasquido de eyección y el segundo ruido es de intensidad alta y único. Los pacientes **sin obstrucción del infundíbulo de salida pulmonar** desarrollan un flujo sanguíneo torrencial a medida que disminuye la resistencia vascular pulmonar, por lo que suelen debutar con taquipnea, disnea, fallo de medro e infecciones pulmonares de repetición. La cianosis es tan sólo leve o moderada. La cardiomegalia suele ser notable y se puede palpar una elevación paraesternal izquierda. El soplo sistólico eyectivo no suele ser intenso ni áspero, el segundo ruido es fuerte y tiene un desdoblamiento estrecho. Es frecuente que exista un tercer ruido, que puede seguirse de un retumbo mesodiastólico breve provocado por el aumento del flujo a través de las válvulas auriculoventriculares. El desarrollo final de enfermedad vascular pulmonar reduce el flujo sanguíneo pulmonar, de modo que la cianosis aumenta y los signos de insuficiencia cardíaca parecen mejorar (fisiología de Eisenmenger; v. cap. 433.2).

DIAGNÓSTICO

Los signos del electrocardiograma son inespecíficos. Las ondas P son normales, picudas o bífidas. El patrón de las derivaciones precordiales sugiere hipertrofia ventricular derecha, hipertrofia ventricular combinada o, a veces, dominancia del ventrículo izquierdo. Las fuerzas iniciales del QRS se suelen dirigir a la izquierda y hacia delante. Las pruebas radiológicas confirman el grado de cardiomegalia. Si existe una cámara infundibular rudimentaria, puede producir un abombamiento del borde

booksmedicos.org

Bibliografía

Colon M, Anderson RH, Weinberg P, et al: Anatomy, morphogenesis, diagnosis, management, and outcomes for neonates with common arterial trunk, *Cardiol Young* 18(Suppl 3):52-62, 2008.

Goldmuntz E, Driscoll DA, Emanuel BS, et al: Evaluation of potential modifiers of the cardiac phenotype in the 22q11.2 deletion syndrome, *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 85:125-129, 2009.

McElhinney DB, Hellenbrand WE, Zahn EM, et al: Short- and medium-term outcomes after transcatheter pulmonary valve placement in the expanded multicenter US melody valve trial, *Circulation* 122:507-516, 2010.

Reddy VM, Hanley F: Late results of repair of truncus arteriosus, *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 1:139-146, 1998.

Swanson TM, Selamet Tierney ES, Tworetzky W, et al: Truncus arteriosus: diagnostic accuracy, outcomes, and impact of prenatal diagnosis, *Pediatr Cardiol* 30:256-261, 2009.

Thompson LD, McElhinney DB, Reddy M, et al: Neonatal repair of truncus arteriosus: Continuing improvement in outcomes, *Ann Thorac Surg* 72:391-395, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

superior izquierdo de la silueta cardíaca en las proyecciones posteroanteriores. La trama vascular pulmonar estará aumentada en ausencia de estenosis pulmonar, mientras que en presencia de estenosis pulmonar se encontrará disminuida. La ecocardiografía confirmará la ausencia o práctica ausencia del tabique interventricular y permite determinar si el ventrículo único tiene características morfológicas propias del ventrículo izquierdo, del derecho o mixtas. Puede identificarse la presencia de una cavidad infundibular de salida rudimentaria bajo uno de los grandes vasos y se puede utilizar el Doppler pulsado para determinar si el flujo a través de esta comunicación (conocida como *agujero bulboventricular*) se encuentra obstruido.

Si se realiza el cateterismo cardíaco, la presión de la cámara ventricular única es como la sistémica; no obstante, puede demostrarse un gradiente a través de la entrada a la cámara infundibular de salida rudimentaria. Las mediciones de presión y la angiografía demuestran o descartan la existencia de estenosis pulmonar.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

Si no son operados, algunos pacientes fallecen durante la lactancia debido a insuficiencia cardíaca. Otros pueden sobrevivir hasta la adolescencia o hasta las primeras etapas de la edad adulta, pero acaban falleciendo debido a los efectos de la hipoxemia crónica o, en ausencia de estenosis pulmonar, a los efectos de la enfermedad vascular pulmonar. Los pacientes con estenosis pulmonares moderadas son los que presentan el mejor pronóstico, ya que el flujo sanguíneo pulmonar, aunque restringido, sigue siendo adecuado. La paliación quirúrgica, que a la postre conduce a una fisiología circulatoria de tipo Fontan (v. cap. 430.4), tiene buenos resultados a corto y medio plazo.

TRATAMIENTO

Si la estenosis pulmonar es grave, está indicado realizar una **derivación aortopulmonar de Blalock-Taussig** para proporcionar una fuente fiable para el flujo sanguíneo pulmonar (v. cap. 430.1). Si no hay restricción al flujo pulmonar, se utiliza un cerclaje de la arteria pulmonar para controlar la insuficiencia cardíaca y evitar el desarrollo de enfermedad vascular pulmonar. El **cortocircuito bidireccional de Glenn** suele realizarse entre los 2 y los 6 meses de vida, seguido de una **operación de Fontan modificada** (procedimiento de aislamiento cavopulmonar, v. cap. 430.4) a la edad de 2-3 años. Si existe estenosis subaórtica debido a una conexión restrictiva con una cámara infundibular de salida rudimentaria (agujero bulboventricular restrictivo), puede lograrse el alivio quirúrgico anastomosando la arteria pulmonar proximal con el lateral de la aorta ascendente **(operación de Damus-Stansel-Kaye).**

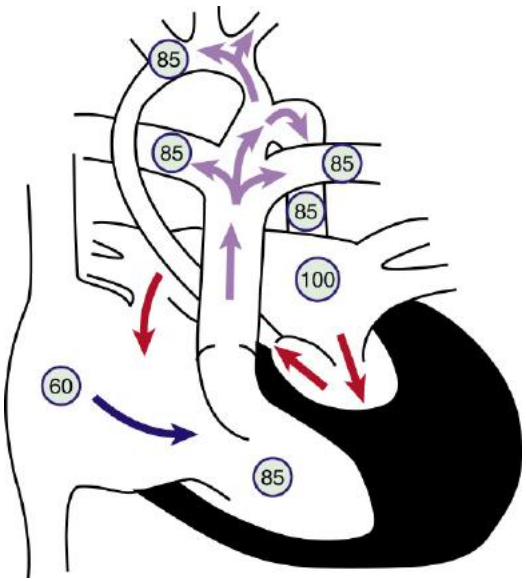

Figura 431-10 Fisiología del síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (HLHS). Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de saturación de oxígeno. El HLHS no es una cardiopatía única, sino que representa una constelación de diferentes grados de hipoplasia de estructuras del lado izquierdo del corazón. Este esquema muestra una válvula mitral permeable, una cavidad ventricular izquierda pequeña y una aorta ascendente diminuta. La saturación de la sangre de la aurícula derecha (mezcla venosa) se encuentra reducida debido a la hipoxemia sistémica. La sangre desaturada entra en la aurícula derecha, fluye a través de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho y sale hacia la arteria pulmonar. Debido a la extremada reducción de la distensibilidad del ventrículo izquierdo, la mayoría de la sangre del retorno venoso pulmonar se desvía de izquierda a derecha a nivel auricular. Una pequeña cantidad de la sangre de la aurícula izquierda cruza la válvula mitral y es bombeada hacia la diminuta aorta ascendente. La saturación de oxígeno en el ventrículo derecho representa una mezcla de la sangre venosa sistémica desaturada y la sangre venosa pulmonar saturada. La sangre de la arteria pulmonar fluye hacia las arterias pulmonares y se desvía de derecha a izquierda a través del conducto arterioso persistente (CAP) hacia la aorta. La sangre procedente del conducto arterial fluye de forma anterógrada a la aorta descendente y de forma retrógrada a la aorta ascendente, irrigando los vasos de la cabeza y del cuello, así como las arterias coronarias (que nacen de la pequeña aorta ascendente). El cierre del conducto provoca hipoxia grave e insuficiencia circulatoria.

431.10 Síndrome de hipoplasia de las cavidades cardíacas izquierdas

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

El término hipoplasia de las cavidades cardíacas izquierdas (corazón izquierdo hipoplásico) se utiliza para describir un grupo de cardiopatías relacionadas que tienen en común diversos grados de falta de desarrollo del lado izquierdo del corazón: estenosis o atresia de las válvulas aórtica y mitral, e hipoplasia de la cavidad ventricular izquierda y de la aorta ascendente. Se pueden considerar dos amplias categorías, atresia aórtica con válvula mitral hipoplásica, pero perforada, o con atresia mitral. El ventrículo izquierdo puede ser solo moderadamente hipoplásico, muy pequeño y no funcionante o totalmente atrésico; en el período neonatal inmediato, el ventrículo derecho mantiene tanto la circulación pulmonar como la sistémica a través del conducto arterial (fig. 431-10). La sangre venosa pulmonar fluye a través de una CIA o un agujero oval dilatado desde el lado izquierdo al derecho del corazón, donde se mezcla con el flujo venoso sistémico **(cardiopatía con mezcla total).** Cuando el tabique interventricular se encuentra íntegro, lo que suele ser el caso, toda la sangre del ventrículo derecho es bombeada hacia la arteria pulmonar principal; la aorta descendente recibe sangre del conducto arterial, que también llena la aorta ascendente y las arterias coronarias de forma retrógrada. Las principales anomalías hemodinámicas son el mantenimiento inadecuado de la circulación sistémica y, según el tamaño de la comunicación auricular, hipertensión venosa pulmonar (agujero oval restrictivo) o hiperaflujo pulmonar (CIA de tamaño moderado o grande).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la cianosis a veces puede no aparecer hasta las primeras 48 horas de vida, se observa pronto un color azul grisáceo de la piel que denota una mezcla de cianosis e hipoperfusión. Esta cardiopatía suele diagnosticarse en la mayoría de los lactantes en las primeras horas de vida. Una vez que el conducto arterial empieza a cerrarse predominan los signos de hipoperfusión sistémica y shock. Todos los pulsos periféricos pueden ser débiles o estar ausentes. Puede haber una elevación palpable del ventrículo derecho en la región paraesternal, junto con un soplo sistólico anodino.

Esta lesión puede aparecer aislada o asociada en el 5-15% de los pacientes a síndromes genéticos conocidos, como el síndrome de Turner, las trisomías 13, 18 o 21, el síndrome de Jacobsen (deleción en 11q), el síndrome de Holt-Oram y el síndrome de Rubinstein-Taybi. En estos casos, las manifestaciones no cardíacas del síndrome pueden ser evidentes e influir en las consecuencias clínicas. En ocasiones puede ser familiar y heredarse como un rasgo autosómico recesivo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

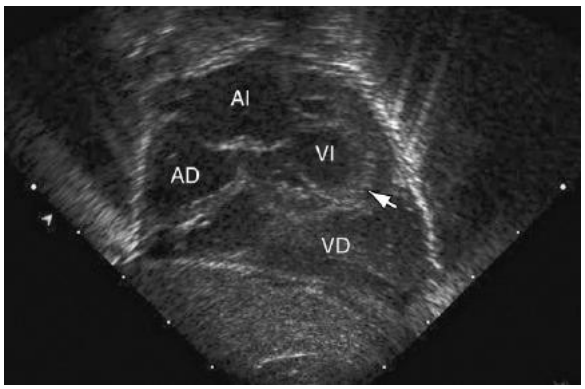

Figura 431-11 Diagnóstico mediante ecografía bidimensional subcostal de un síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. Se puede visualizar la pequeña cámara ventricular izquierda cuyo vértice *(punta de flecha)* no forma parte de la punta del corazón. El tabique auricular puede visualizarse arqueándose de izquierda a derecha, lo que indica que la comunicación interauricular está sometida a presión. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

DIAGNÓSTICO

En la radiografía de tórax, el corazón es de tamaño variable en los primeros días de vida, pero desarrolla rápidamente cardiomegalia, junto con aumento de la trama vascular pulmonar. El electrocardiograma inicial puede mostrar tan sólo el patrón neonatal normal de dominancia del ventrículo derecho, pero más tarde las ondas P se vuelven notorias, con hipertrofia del ventrículo derecho y disminución de las fuerzas del ventrículo izquierdo. El ecocardiograma es diagnóstico y demuestra la ausencia o hipoplasia de la válvula mitral y de la raíz de la aorta, una aurícula y un ventrículo izquierdos de tamaño pequeño, y un ventrículo y una aurícula derechos grandes (fig. 431-11). El tamaño de la comunicación interauricular, por la que el flujo venoso pulmonar abandona la aurícula izquierda, puede medirse directamente y por medio de estudios con Doppler color y pulsado. Las proyecciones de la escotadura supraesternal permiten identificar la pequeña aorta ascendente y el cayado aórtico transverso, y pueden mostrar también una discreta coartación de la aorta en el área yuxtaductal, si bien en presencia de un conducto grande puede resultar difícil identificarla. La ecocardiografía con Doppler demuestra si las válvulas mitral y aórtica presentan una estenosis grave o una atresia completa. Se puede identificar la presencia de sinusoides coronarios ventriculares izquierdos. El diagnóstico de síndrome de hipoplasia de las cavidades cardíacas izquierdas puede establecerse normalmente sin necesidad de realizar un cateterismo cardíaco. Si éste fuese necesario, la aorta ascendente hipoplásica puede demostrarse mediante angiografía.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

Si no reciben tratamiento, los pacientes fallecen casi siempre en los primeros meses de vida, habitualmente en la primera o segunda semana. En algunas ocasiones, los pacientes no operados pueden vivir meses o, rara vez, años. Hasta una tercera parte de los lactantes con síndrome del corazón izquierdo hipoplásico muestra signos de anomalías importantes o leves del sistema nervioso central. Pueden encontrarse otras características dismórficas hasta en un 40% de los pacientes. Así pues, debe realizarse una evaluación preoperatoria cuidadosa (genética, neurológica y oftalmológica) en los pacientes considerados candidatos al tratamiento quirúrgico.

El seguimiento a medio plazo después de completar las tres fases del procedimiento de Norwood muestra generalmente una buena capacidad para el ejercicio, con complicaciones equivalentes a las de otros pacientes sometidos al procedimiento de Fontan (v. cap. 430.4) Algunos estudios muestran que los pacientes con síndrome de hipoplasia de las cavidades izquierdas tienen un mayor riesgo de alteraciones del desarrollo neurológico que los pacientes con otro tipo de cardiopatías congénitas complejas. Se desconoce si los malos resultados neurológicos se deben a una lesión asociada del sistema nervioso central o a una malformación, a alteraciones de la hemodinámica cerebral durante la circulación extracorpórea o a la presencia de hipoperfusión postoperatoria. Además, las alteraciones neurológicas se asocian a prematuridad, síndromes cromosómicos y pobreza.

TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico del síndrome de hipoplasia de las cavidades cardíacas izquierdas mejora las tasas de supervivencia, y es de hasta un 90-95% para la primera etapa paliativa en centros experimentados. La primera etapa de la reparación está diseñada para construir una fuente fiable de flujo sanguíneo sistémico desde el ventrículo derecho empleando una combinación de tejido arterial aórtico y pulmonar, y limitar el flujo sanguíneo pulmonar para evitar la aparición de insuficiencia cardíaca y prevenir el desarrollo de enfermedad vascular pulmonar. Los dos procedimientos más frecuentemente utilizados son el **procedimiento de Norwood** (fig. 431-12) y el **procedimiento de Sano.** El trasplante primario del corazón, aconsejado antiguamente en algunos centros, es mucho menos habitual en la actualidad, dada la mejoría sustancial en las tasas de supervivencia con la cirugía convencional y la limitación de órganos donantes en este grupo de edad.

En caso de que se fuera a realizar un procedimiento de Norwood o de Sano, el tratamiento preoperatorio consistiría en la corrección de la acidosis y la hipoglucemia, el mantenimiento de la permeabilidad del conducto arterial con prostaglandina E_1 (0,01-0,20 μg/kg/min) para mantener el flujo sanguíneo sistémico y la prevención de la hipotermia, modificando los parámetros del respirador, aumentando la concentración de CO_2 inspirado o disminuyendo la concentración de O_2 inspirado. Si la cirugía se retrasa, puede estar indicada la dilatación con globo del tabique interauricular.

La operación de Norwood suele llevarse a cabo en tres etapas. La **etapa I** (v. fig. 431-12) consiste en una septectomía auricular y la transección y ligadura de la arteria pulmonar principal distal; la arteria pulmonar proximal es conectada posteriormente a una abertura transversal practicada en el cayado aórtico hipoplásico para formar una neoaorta, extendiéndose a través del segmento coartado de cayado aórtico yuxtaductal. Una derivación aortopulmonar (Blalock-Taussig) realizada con material sintético conecta la aorta a la arteria pulmonar principal para permitir que exista un flujo sanguíneo pulmonar controlado. En el procedimiento de Sano se utiliza un conducto desde el ventrículo derecho a la arteria pulmonar en lugar de una derivación aortopulmonar para proporcionar el flujo sanguíneo pulmonar, creando transitoriamente un ventrículo derecho de doble salida. El riesgo quirúrgico de la intervención en esta primera etapa ha mejorado de forma espectacular en las dos últimas décadas, y los mejores resultados comunicados muestran tasas de supervivencia superiores al 90-95%.

La **etapa II** consiste en realizar una anastomosis de Glenn para conectar la vena cava a las arterias pulmonares (v. cap. 431.4) a la edad de 2-6 meses. La **etapa III,** que se realiza normalmente a la edad de 2-3 años, consiste en un procedimiento de Fontan modificado (aislamiento cavopulmonar) para conectar la vena cava inferior a las arterias pulmonares por medio de un deflector intraauricular o externo. Tras la **etapa III,** todo el retorno venoso sistémico entra directamente en la circulación pulmonar. El flujo venoso pulmonar entra en la aurícula izquierda y se dirige a través del tabique interauricular hacia la válvula tricúspide, y después al ventrículo derecho (ahora sistémico). La sangre lo abandona a través de la neoaorta, que suministra sangre a la circulación sistémica. El antiguo cayado aórtico, ahora unido a la neoaorta, aporta el flujo sanguíneo coronario. Los riesgos de las etapas II y III son incluso menores que los de la etapa I; la mortalidad entre etapas (habitualmente entre las etapas I y II) se ha reducido gracias a los programas de monitorización domiciliaria. Los resultados a corto y a largo plazo de la operación de Norwood frente a la de Sano están aún por demostrar.

Un abordaje terapéutico alternativo es la realización de un procedimiento híbrido para la primera etapa. Esto implica la realización de una septostomía auricular con globo de Rashkind, la colocación mediante catéter de una endoprótesis en el *ductus* y la colocación quirúrgica de bandas en ambas arterias pulmonares. Tras el procedimiento híbrido, se puede retirar paulatinamente el tratamiento con prostaglandinas y el paciente se puede ir de alta. Después de este procedimiento híbrido, se debe realizar una segunda fase quirúrgica más amplia, en la que se construye una neoaorta y se retiran las bandas de las arterias pulmonares.

booksmedicos.org

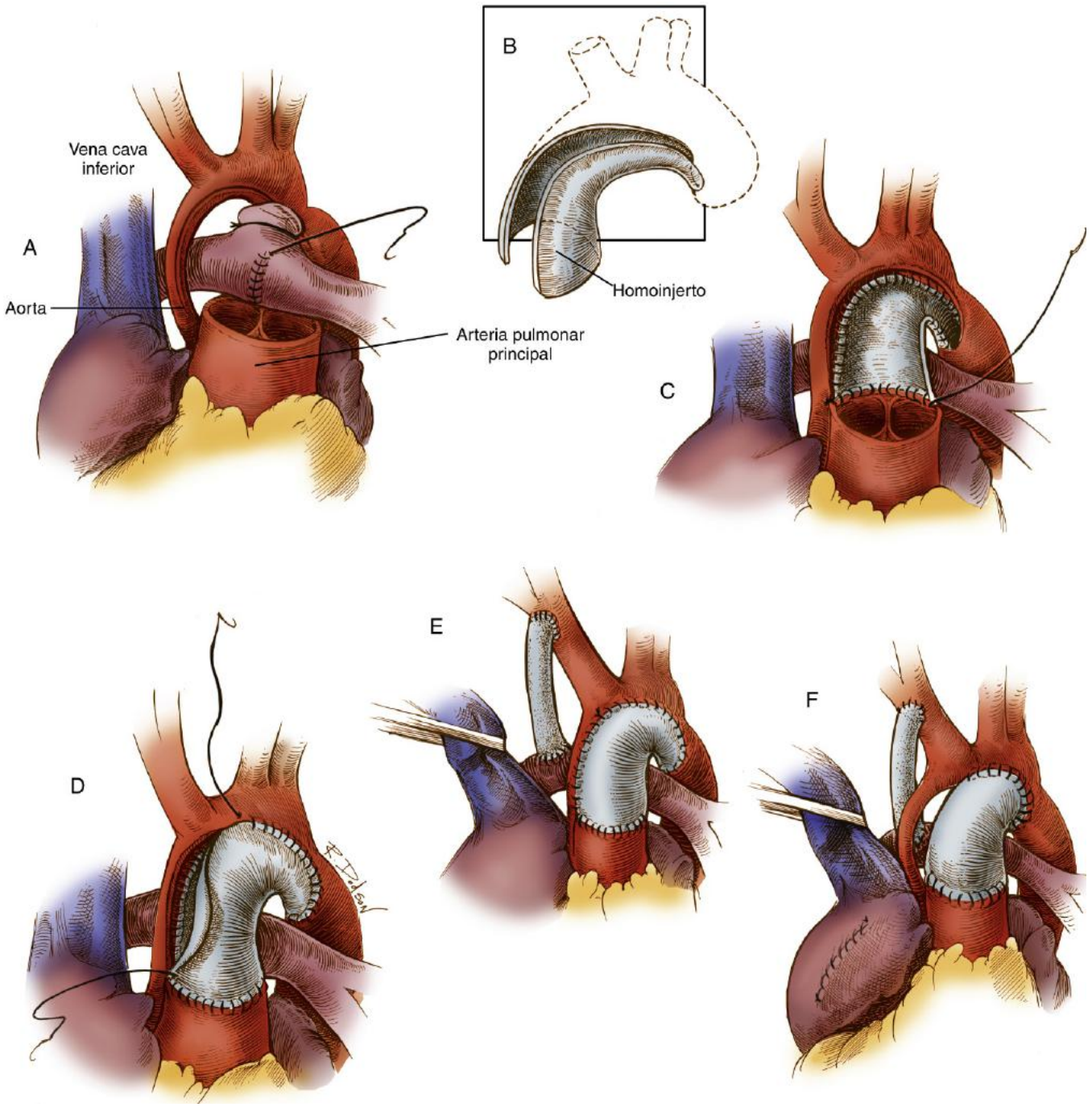

Figura 431-12 Técnica de Norwood, una de las dos utilizadas actualmente para llevar a cabo la primera etapa de la paliación del síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. **A,** Incisiones utilizadas para la intervención que incorporan un manguito de aloinjerto de pared arterial. La porción distal seccionada del tronco pulmonar puede cerrarse mediante una sutura directa o un parche. **B,** Dimensiones del manguito de aloinjerto de pared arterial. **C,** El aloinjerto de pared arterial es utilizado para completar la anastomosis entre la arteria pulmonar proximal seccionada y la aorta ascendente, el cayado aórtico y la aorta descendente proximal. **D** y **E,** Se completa el procedimiento con una septectomía auricular y con una derivación derecha modificada de Blalock de 3,5 mm. F, Cuando la aorta ascendente es especialmente pequeña, se puede llevar a cabo una técnica alternativa consistente en la colocación de un tubo completo de aloinjerto arterial. La pequeña aorta ascendente se puede dejar en su sitio, como en el esquema, o implantarse al lado de la neoaorta. *(De Castañeda AR, Jonas RA, Mayer JE Jr y cols.: Single-ventricle tricuspid atresia. En* Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. *Filadelfia, 1994, WB Saunders.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

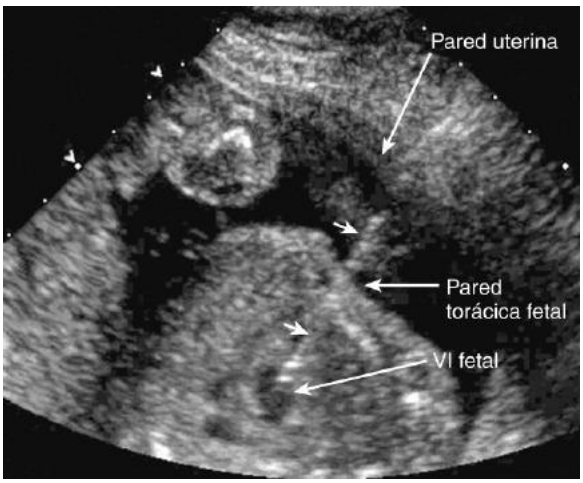

Figura 431-13 Tratamiento fetal de una estenosis aórtica crítica para evitar el desarrollo de síndrome de hipoplasia de cavidades cardíacas izquierdas. La ecografía fetal muestra la introducción de la aguja *(cabezas de flechas)* a través de la pared abdominal de la madre, a través del útero y la pared torácica fetal, y hacia el ventrículo izquierdo (VI) del feto. A continuación se introduce un catéter con globo por la aguja insertada en el ventrículo izquierdo y a través de la válvula aórtica estenótica. Después se insufla el globo para dilatar la válvula y se retiran tanto el catéter como la aguja. *(Cortesía del Dr. Stanton Perry, Stanford University, Stanford, CA.)*

Otra alternativa terapéutica es el **trasplante cardíaco,** bien en el período inmediato tras el nacimiento, evitando así la etapa I de la operación de Norwood, o después de haber realizado la etapa I de la operación de Norwood con éxito como puente al trasplante. Tras el trasplante, los pacientes suelen tener una función cardíaca normal y ningún síntoma de insuficiencia cardíaca; sin embargo, estos pacientes corren el riesgo crónico de rechazo del órgano trasplantado y precisan tratamiento inmunosupresor de por vida (v. cap. 443.1). La combinación de la escasez de donantes y la mejoría de los resultados de las técnicas quirúrgicas estándar e híbridas han hecho que la mayoría de los centros dejen de recomendar el trasplante, excepto cuando la presencia de lesiones asociadas convierte la operación de Norwood en un procedimiento con un riesgo excepcionalmente alto, o en los pacientes que desarrollan disfunción ventricular en algún momento tras la estrategia quirúrgica estándar.

Existen algunos subgrupos de pacientes con síndrome de hipoplasia de las cavidades izquierdas que pueden presentar mayor riesgo quirúrgico, especialmente aquéllos con estenosis mitral y atresia aórtica. Es necesario confirmar estos datos en estudios de mayor tamaño y están por desarrollar abordajes alternativos.

PREVENCIÓN

Los estudios ecocardiográficos fetales seriados muestran que, en algunos fetos, el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico puede ser una lesión progresiva que comienza con una estenosis valvular aórtica simple hacia la mitad del embarazo. La reducción del flujo a través de la válvula aórtica estenosada reduce el flujo a través del ventrículo izquierdo durante el desarrollo, lo cual produce una hipoplasia gradual de la cámara ventricular. Se ha demostrado que se puede prevenir esta hipoplasia realizando una valvuloplastia aórtica con globo en el interior del útero en los fetos en la mitad del embarazo (fig. 431-13). Los resultados iniciales son prometedores, aunque incluso en el caso de que se logre abrir satisfactoriamente la válvula aórtica, el crecimiento ventricular adecuado sólo se consigue en el 30% de los pacientes. A día de hoy esta técnica se considera experimental.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

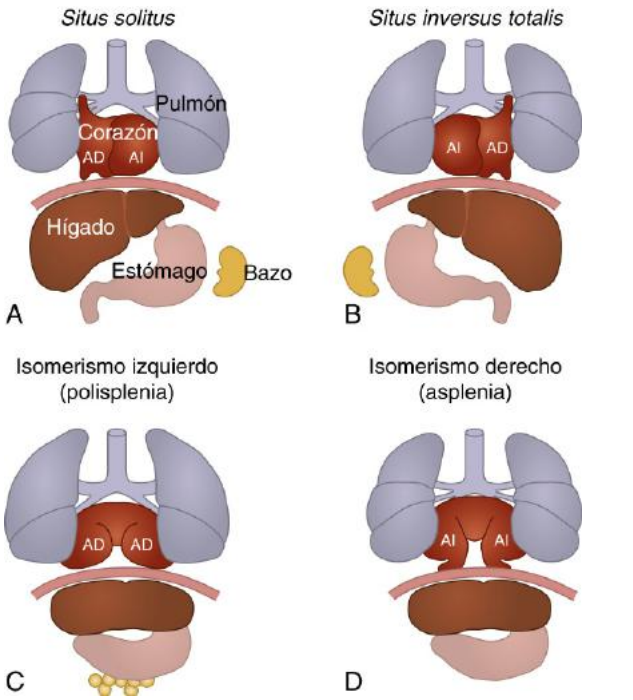

Figura 431-14 Variaciones en el situs toracoabdominal en las cardiopatías congénitas. **A,** *Situs solitus:* en el lado derecho existe un pulmón de tres lóbulos, una aurícula derecha (con entrada de la vena cava superior e inferior) y el hígado; en el lado izquierdo existe un pulmón de dos lóbulos, una aurícula izquierda (con entrada de las venas pulmonares), el estómago y el bazo. **B,** *Situs inversus totalis:* todas las estructuras están invertidas como en un espejo: en el lado derecho existe un pulmón de dos lóbulos, una aurícula izquierda, el estómago y el bazo; en el lado izquierdo existe un pulmón de tres lóbulos, una aurícula derecha y el hígado. **C,** *Isomerismo izquierdo (polisplenia):* existen dos lados izquierdos: en el lado derecho existe un pulmón de dos lóbulos y una estructura que semeja una aurícula izquierda; en el lado izquierdo existe también un pulmón de dos lóbulos y una estructura que semeja una aurícula izquierda; generalmente el hígado y el estómago se localizan en la línea media, y hay múltiples bazos de pequeño tamaño. **D,** *Isomerismo derecho (asplenia):* existen dos lados derechos: en el lado derecho existe un pulmón de tres lóbulos y una estructura que semeja una aurícula derecha; en el lado izquierdo existe también un pulmón de tres lóbulos y una estructura que semeja una aurícula derecha; generalmente el hígado y el estómago se localizan en la línea media, y el bazo está ausente. *(Modificada de Fliegauf M, Benzing T, Omran H: When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies.* Nat Rev Mol Cell Biol *2007;8:880-93, fig. 2.)*

431.11 Posiciones anómalas del corazón y síndromes de heterotaxia (asplenia, poliesplenia)

Daniel Bernstein

La mejor manera de clasificar y diagnosticar las posiciones anómalas del corazón es mediante un abordaje segmentario, en el que primero se identifica la posición de las vísceras y las aurículas, posteriormente la de los ventrículos y, por último, la de los grandes vasos (fig. 431-14). La determinación del **situs visceroatrial** puede realizarse mediante la demostración radiológica de la posición de los órganos abdominales y la bifurcación traqueal para reconocer los bronquios izquierdo y derecho, y mediante ecocardiografía. El situs auricular suele ser similar al situs visceral y pulmonar. En el ***situs solitus,*** las vísceras se encuentran en su posición normal (estómago y bazo a la izquierda, hígado a la derecha), el pulmón derecho trilobulado se sitúa a la derecha, y el izquierdo bilobulado a la izquierda; la aurícula derecha se sitúa a la derecha y la aurícula izquierda, a la izquierda. Cuando los órganos abdominales y

booksmedicos.org

Bibliografía

Baba K, Kotani Y, Chetan D, et al: Hybrid versus Norwood strategies for single-ventricle palliation, *Circulation* 126:S123-S131, 2012.

Brosig C, Mussatto K, Hoffman G, et al: Neurodevelopmental outcomes for children with hypoplastic left heart syndrome at the age of 5¦years, *Pediatr Cardiol* 34(7):1597-1604, 2013.

Cross RR, Harahsheh AS, McCarter R, et al: Identified mortality risk factors associated with presentation, initial hospitalisation, and interstage period for the Norwood operation in a multi-centre registry: a report from the National Pediatric Cardiology-Quality Improvement Collaborative, *Cardiol Young* 24(2):253-262, 2014.

Ghanayem NS, Allen KR, Tabbutt S, et al: Interstage mortality after the Norwood procedure: Results of the multicenter Single Ventricle Reconstruction trial, *J Thorac Cardiovasc Surg* 144:896-906, 2012.

Hirsch JC, Copeland G, Donohue JE, et al: Population-based analysis of survival for hypoplastic left heart syndrome, *J Pediatr* 159:57-63, 2011.

Jenkins PC, Chinnock RE, Jenkins KJ, et al: Decreased exercise performance with age in children with hypoplastic left heart syndrome, *J Pediatr* 152:507-512, 2008.

Kon AA, Prsa M, Rohlicek CV: Choices doctors would make if their infant had hypoplastic left heart syndrome: comparison of survey data from 1999 and 2007, *Pediatr Cardiol* 34:348-353, 2013.

Mahle WT, Border WL: Fifty years of surgery for single ventricle: now what? *J Pediatr* 161:186-190, 2012.

McElhinney DB, Marshall AC, Wilkins-Haug LE, et al: Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome, *Circulation* 120:1482-1490, 2009.

Motonaga KS, Miyake CY, Punn R, et al: Insights into dyssynchrony in hypoplastic left heart syndrome, *Heart Rhythm* 9:2010-2015, 2012.

Odegard KC, Zurakowski D, DiNardo JA, et al: Prospective longitudinal study of coagulation profiles in children with hypoplastic left heart syndrome from stage I through Fontan completion, *J Thorac Cardiovasc Surg* 137:934-941, 2009.

Ohye RG, Sleeper LA, Mahony L, et al: Comparison of shunt types in the Norwood procedure for single-ventricle lesions, *N Engl J Med* 362(21):1980-1992, 2010.

Phelps HM, Mahle WT, Kim D, et al: Postoperative cerebral oxygenation in hypoplastic left heart syndrome after the Norwood procedure, *Ann Thorac Surg* 87:1490-1494, 2009.

Ravishankar C, Zak V, Williams IA, et al: Association of impaired linear growth and worse neurodevelopmental outcome in infants with single ventricle physiology: a report from the pediatric heart network infant single ventricle trial, *J Pediatr* 162:250-256. e2, 2013.

Sarajuuri A, Jokinen E, Mildh L, et al: Neurodevelopmental burden at age 5 years in patients with univentricular heart, *J Pediatr* 130:e1636-e1646, 2012.

Sarajuuri A, Jokinen E, Puosi R, et al: Neurodevelopment in children with hypoplastic left heart syndrome, *J Pediatr* 157:414-420, 2010.

Yamamoto Y, Khoo NS, Brooks PA, et al: Severe left heart obstruction with retrograde arch flow importantly influences fetal cerebral and placental blood flow, *Ultrasound Obstet Gynecol* 42(3):294-299, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

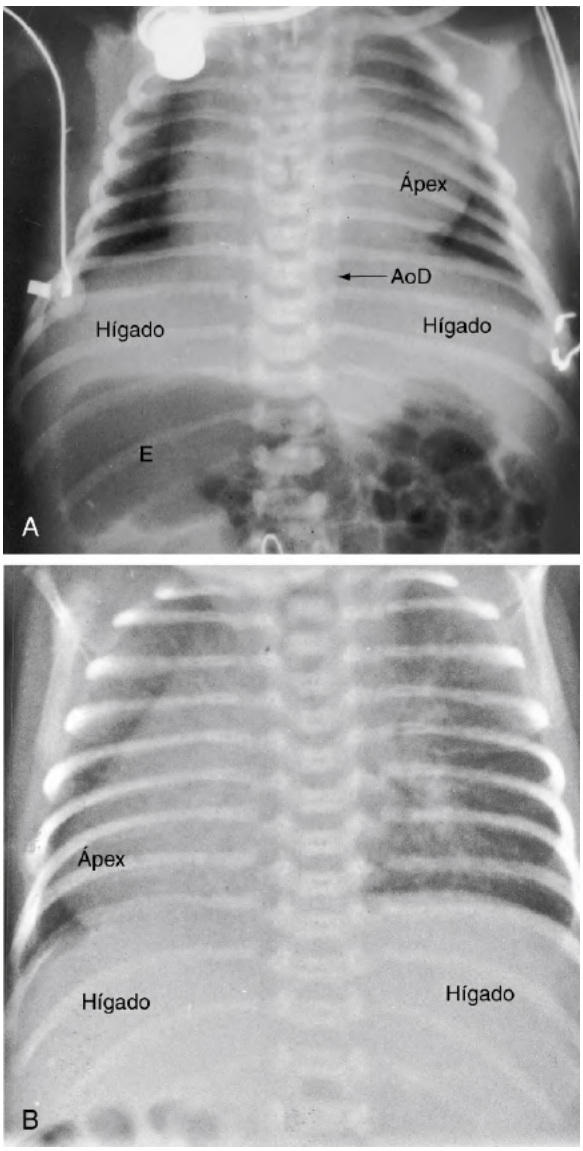

Figura 431-15 **A,** Radiografía de un neonato varón con asplenia por isomerismo derecho. El hígado se sitúa en posición transversa, el estómago (E) está a la derecha y el corazón se encuentra en la línea media, pero el eje base-ápex apunta hacia la derecha. AoD, aorta descendente. **B,** Radiografía de un neonato varón con asplenia por isomerismo derecho. El hígado se sitúa en posición transversa, el estómago (E) está a la derecha, el eje base-ápex apunta hacia la derecha y el corazón se encuentra a la derecha de la línea media. El aspecto en vidrio esmerilado de los pulmones se debe a una conexión venosa pulmonar anómala total con obstrucción. *(De Perloff JK, Marelli AJ:* Perloff's clinical recognition of congenital heart disease, *6.ª ed., Filadelfia, 2012, Elsevier/Saunders, fig. 3-31, pág. 32.)*

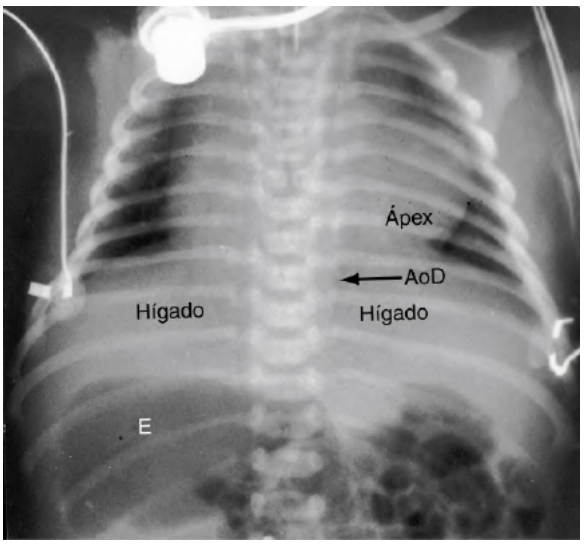

Figura 431-16 **Radiografía de un neonato de sexo femenino con polisplenia por isomerismo izquierdo.** El hígado se sitúa en posición transversa, el ápex está a la izquierda, el estómago (E) está a la derecha y la aorta descendente (AoD) se sitúa a la izquierda. Esta disposición inversa tiende a observarse en el isomerismo izquierdo. *(De Perloff JK, Marelli AJ:* Perloff's clinical recognition of congenital heart disease, *6.ª ed., Filadelfia, 2012, Elsevier/Saunders, fig. 3-40, pág. 38.)*

los lóbulos pulmonares se encuentran invertidos se produce una situación conocida como ***situs inversus,*** de modo que la aurícula izquierda se sitúa a la derecha y la aurícula derecha a la izquierda. Si el situs visceroatrial no se puede determinar con facilidad, se habla de una situación conocida como situs indeterminado o **heterotaxia.** Las dos principales variedades son: 1) **síndrome de asplenia** (isomerismo derecho o aspecto derecho bilateral), que se asocia con un hígado situado en posición central, ausencia de bazo y los dos pulmones morfológicamente derechos (fig. 431-15), y 2) **síndrome de poliesplenia** (isomerismo izquierdo o aspecto izquierdo bilateral), que se asocia a múltiples bazos de pequeño tamaño, ausencia de la porción intrahepática de la vena cava inferior y morfología izquierda de ambos pulmones (fig. 431-16). Los síndromes de heterotaxia se suelen asociar a cardiopatías congénitas graves: CIA, CIV, comunicación auriculoventricular, hipoplasia de uno de los ventrículos, estenosis o atresia pulmonar y retorno venoso sistémico o pulmonar anómalo (tabla 431-2).

El siguiente segmento es la localización de los ventrículos, que depende de la dirección del desarrollo del asa cardíaca embrionaria. La protrusión inicial del asa hacia la derecha (d-asa) lleva al futuro ventrículo derecho hacia delante y hacia la derecha, mientras que el ventrículo izquierdo permanece posterior y a la izquierda. En el *situs solitus*, esta organización trae consigo la presencia de conexiones auriculoventriculares normales (la aurícula derecha se conecta con el ventrículo derecho, la aurícula izquierda se conecta con el ventrículo izquierdo). La protrusión del asa hacia la izquierda (l-asa) lleva al futuro ventrículo derecho a la izquierda y al ventrículo izquierdo a la derecha. En este caso, en presencia de *situs solitus*, la aurícula derecha se conecta con el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda con el ventrículo derecho **(inversión ventricular).**

El segmento final es el de los grandes vasos. Con cada tipo de asa cardíaca, las relaciones ventriculoarteriales pueden ser consideradas como normales (ventrículo derecho con la arteria pulmonar y ventrículo izquierdo con la aorta) o transpuestas (ventrículo derecho con la aorta y ventrículo izquierdo con la arteria pulmonar). Se puede realizar una clasificación más, basada en la posición de la aorta (normalmente situada a la derecha y atrás) en relación con la arteria pulmonar. En la transposición, la aorta suele situarse delante y a la derecha de la arteria pulmonar **(D-transposición)** o a su izquierda **(L-transposición).** Estas relaciones segmentarias pueden determinarse mediante estudios ecocardiográficos y angiográficos que permiten demostrar tanto las relaciones auriculoventriculares como las ventriculoarteriales. Las manifestaciones clínicas de estos síndromes de posición cardíaca anormal se determinan sobre todo por las malformaciones cardiovasculares asociadas con ellos.

La **dextrocardia** se produce cuando el corazón se sitúa en el lado derecho del tórax; la **levocardia** (situación normal) existe cuando el corazón se sitúa en el lado izquierdo del tórax. La dextrocardia sin *situs inversus* asociado y la levocardia en presencia de *situs inversus* se asocian casi siempre a malformaciones graves. Los estudios realizados en niños mayores y adultos indican que la dextrocardia con *situs inversus*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 431-2 Comparación de los síndromes de heterotaxia cardioesplénicos

CARACTERÍSTICA	ASPLENIA (ISOMERISMO DERECHO)	POLIESPLENIA (ISOMERISMO IZQUIERDO)
Bazo	Ausente	Múltiple
Lateralidad (isomerismo)	Derecha bilateral	Izquierda bilateral
Pulmones	Trilobulados bilaterales con bronquios eparteriales	Bilobulados bilaterales con bronquios hiparteriales
Sexo	Masculino (65%)	Femenino ≥ masculino
Estómago en el lado derecho	Sí	Menos frecuente
Hígado simétrico	Sí	Sí
Rotación intestinal parcial	Sí	Sí
Dextrocardia (%)	30-40	30-40
Flujo sanguíneo pulmonar	Disminuido (habitualmente)	Aumentado (habitualmente)
Cianosis grave	Sí	No
Transposición de grandes vasos (%)	60-75	15
Retorno venoso pulmonar anómalo total (%)	70-80	Raro
Válvula auriculoventricular común (%)	80-90	20-40
Ventrículo único (%)	40-50	10-15
Vena cava inferior ausente con continuación en la ázigos	No	Característico
Vena cava superior bilateral	Sí	Sí
Otros defectos comunes	AP, EP	Retorno venoso pulmonar anómalo parcial, comunicación interventricular, ventrículo derecho con doble salida
Riesgo de sepsis por neumococo	Sí	Sí
Cuerpos de Howell-Jolly y de Heinz, eritrocitos indentados	Sí	No
Riesgo de infección nosocomial	Sí	Sí
Vesícula biliar ausente; atresia biliar	No	Sí

AP, atresia pulmonar; EP, estenosis pulmonar.

y grandes vasos con relaciones normales (la llamada dextrocardia «en imagen especular») se asocia a menudo a corazones funcionalmente normales, aunque es también frecuente que existan cardiopatías congénitas de menor gravedad.

Las anomalías anatómicas o funcionales de los pulmones, del diafragma y de la caja torácica pueden dar lugar al desplazamiento del corazón hacia la derecha **(dextroposición).** Sin embargo, en este caso la punta del corazón sigue apuntando normalmente hacia la izquierda. Esta posición anatómica se asocia con menor frecuencia a cardiopatías congénitas, aunque la hipoplasia de un pulmón puede acompañarse de retorno venoso pulmonar anómalo desde dicho pulmón (**síndrome de la cimitarra** [v. cap. 426.4]).

El electrocardiograma es difícil de interpretar en presencia de lesiones con discordancia de la anatomía auricular, ventricular y de los grandes vasos. El diagnóstico suele precisar de un detallado estudio mediante ecocardiografía y a veces de RM, TC o cateterismo cardíaco. El pronóstico y el tratamiento de los pacientes con una posición cardíaca anómala vienen determinados por los defectos subyacentes y se comentan en sus capítulos respectivos. La asplenia incrementa el riesgo de infecciones graves, como la sepsis bacteriana, por lo que se hace necesaria una profilaxis antibiótica diaria. Los pacientes con poliesplenia muestran a menudo una función esplénica defectuosa y pueden precisar profilaxis contra la sepsis por neumococo. Los pacientes con heterotaxia tienen también un mayor riesgo de malrotación intestinal y vólvulo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **432**

Otras cardiopatías y malformaciones vasculares congénitas

432.1 Anomalías del cayado aórtico

Daniel Bernstein

CAYADO AÓRTICO DERECHO

En esta anomalía, la aorta forma una curva hacia la derecha y, si desciende a la derecha de la columna vertebral, suele asociarse a otras malformaciones cardíacas. Se encuentra en el 20% de los casos de tetralogía de Fallot y también es frecuente en el tronco arterial. Si el cayado aórtico derecho no se asocia a otras cardiopatías congénitas, suele ser asintomático. Puede verse a menudo en la radiografía de tórax. La tráquea se encuentra desplazada ligeramente hacia la izquierda de la línea media más que a la derecha, como ocurre cuando existe un cayado aórtico izquierdo normal. En el esofagograma baritado se

booksmedicos.org

Bibliografía

Brueckner M: Impact of genetic diagnosis on clinical management of patients with congenital heart disease: cilia point the way, *Circulation* 125:2178-2180, 2012.

Cohen MS, Anderson RH, Cohen MI, et al: Controversies, genetics, diagnostic assessment, and outcomes relating to the heterotaxy syndrome, *Cardiol Young* 17(Suppl 2):29-43, 2007.

Ferdman B, States L, Gaynor JW, et al: Abnormalities of intestinal rotation in patients with congenital heart disease and the heterotaxy syndrome, *Congenit Heart Dis* 2:12-18, 2007.

Foerster SR, Gauvreau K, McElhinney DB, et al: Importance of totally anomalous pulmonary venous connection and postoperative pulmonary vein stenosis in outcomes of heterotaxy syndrome, *Pediatr Cardiol* 29:536-544, 2008.

Prendiville TW, Barton LL, Thompson WR, et al: Heterotaxy syndrome: defining contemporary disease trends, *Pediatr Cardiol* 31:1052-1058, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

observa una muesca en el borde derecho del esófago a la altura del cayado aórtico.

ANILLOS VASCULARES

Las anomalías congénitas del cayado aórtico y de sus ramas principales dan lugar a la formación de anillos vasculares alrededor de la tráquea y el esófago con grados de compresión variables (tabla 432-1). El origen de estas lesiones puede apreciarse mejor si se revisa la embriología del cayado aórtico (v. fig. 420-1 en el cap. 420). Las anomalías más frecuentes son: 1) el cayado aórtico doble (fig. 432-1*A*), 2) el cayado aórtico derecho con ligamento arterial izquierdo, 3) la arteria innominada anómala que surge del cayado mucho más a la izquierda de lo normal, 4) la arteria carótida izquierda anómala que nace del cayado mucho más a la derecha de lo normal y que pasa por delante de la tráquea, y 5) la arteria pulmonar izquierda anómala (asa vascular). En esta última anomalía, el vaso anormal nace desde una arteria pulmonar principal alargada o desde la arteria pulmonar derecha. Discurre entre la tráquea y el esófago, y los comprime. Entre el 5% y el 50% de los pacientes puede presentar cardiopatías congénitas asociadas, según el tipo de anomalía vascular.

Manifestaciones clínicas

Si el anillo vascular comprime la tráquea y el esófago, son frecuentes los síntomas durante la lactancia. Las sibilancias crónicas se agravan con el llanto, la alimentación y la flexión del cuello. La extensión del cuello tiende a aliviar la respiración ruidosa. También puede haber vómitos. Los lactantes afectados pueden presentar tos metálica, neumonía o, en raras ocasiones, muerte súbita por aspiración.

Diagnóstico

La exploración radiológica convencional no es de utilidad. En el pasado, el esofagograma baritado representaba la modalidad diagnóstica estándar (fig. 432-2), sustituido actualmente por el ecocardiograma combinado con RM o TC. El cateterismo cardíaco se reserva para los casos con anomalías asociadas o en los casos infrecuentes en los que las otras modalidades no son diagnósticas. La broncoscopia puede ser útil en casos más graves para determinar el grado de obstrucción de la vía respiratoria.

Tratamiento

Se recomienda la cirugía en los pacientes sintomáticos con datos radiológicos de compresión traqueal. En los pacientes con doble cayado aórtico, el vaso anterior suele estar dividido (v. fig. 432.1*B*). Se puede liberar la compresión producida por un cayado aórtico derecho y el ligamento arterial izquierdo si se secciona este último. Las arterias innominadas o carótidas anómalas no pueden ser seccionadas; la compresión traqueal suele aliviarse ligando la adventicia de estos vasos al esternón. Una arteria pulmonar izquierda anómala se corrige dividiéndola en su origen y reanastomosándola a la arteria pulmonar principal una vez que se ha

Tabla 432-1 Anillos vasculares

LESIÓN	SÍNTOMAS	RADIOGRAFÍA SIMPLE	RADIOGRAFÍA CON BARIO	BRONCOSCOPIA	RM ECOCARDIOGRAFÍA	TRATAMIENTO
CAYADO DOBLE	Estridor Dificultad respiratoria Trastornos de la deglución Apnea refleja	AP-base cardíaca más amplia Lat.-tráquea estrechada y desplazada hacia delante en C3-C4	Indentación bilateral del esófago	Compresión traqueal bilateral-ambos pulsátiles	Diagnóstica	Ligar y dividir el arco más pequeño (habitualmente el izquierdo)
ARCO DERECHO Y DUCTUS/LIGAMENTO	Dificultad respiratoria Trastornos de la deglución	AP-desviación traqueal hacia la izquierda (arco derecho)	Indentación bilateral del esófago (D > I)	Compresión traqueal bilateral-d. pulsátil	Diagnóstica	Ligar el ligamento o el ductus
INNOMINADA ANÓMALA	Tos Estridor Apnea refleja	AP-normal Lat.-compresión traqueal anterior	Normal	Compresión traqueal anterior pulsátil	Innecesaria	Tratamiento conservador de la apnea, suspender posteriormente
SUBCLAVIA DERECHA ABERRANTE	Trastornos de la deglución ocasionales	Normal	AP-defecto oblicuo hacia arriba y hacia la derecha Lat.-defecto pequeño hacia la derecha de la pared posterior	Habitualmente normal	Diagnóstica	Ligar la arteria
ASA PULMONAR	Estridor espiratorio Dificultad respiratoria	AP-hilio izquierdo bajo, enfisema/atelectasia derecha Lat.-abombamiento anterior del bronquio derecho y la tráquea	±Indentación anterior por encima de la carina entre el esófago y la tráquea	Desplazamiento traqueal a la izquierda Compresión del bronquio principal derecho	Diagnóstica	Desinserción y reanastomosis a la arteria pulmonar principal enfrente de la tráquea

AP, anteroposterior; D y d., derecha; I, izquierda; Lat., lateral; RM, resonancia magnética.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Elsevier, pág. 88.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

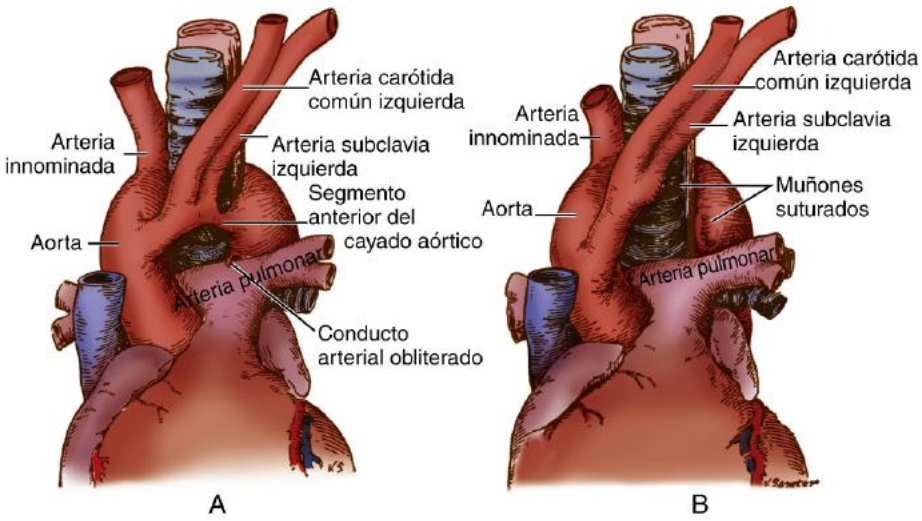

Figura 432-1 Cayado aórtico doble. **A,** Segmento anterior pequeño del cayado aórtico doble (el tipo más frecuente). **B,** Procedimiento quirúrgico para liberar el anillo vascular.

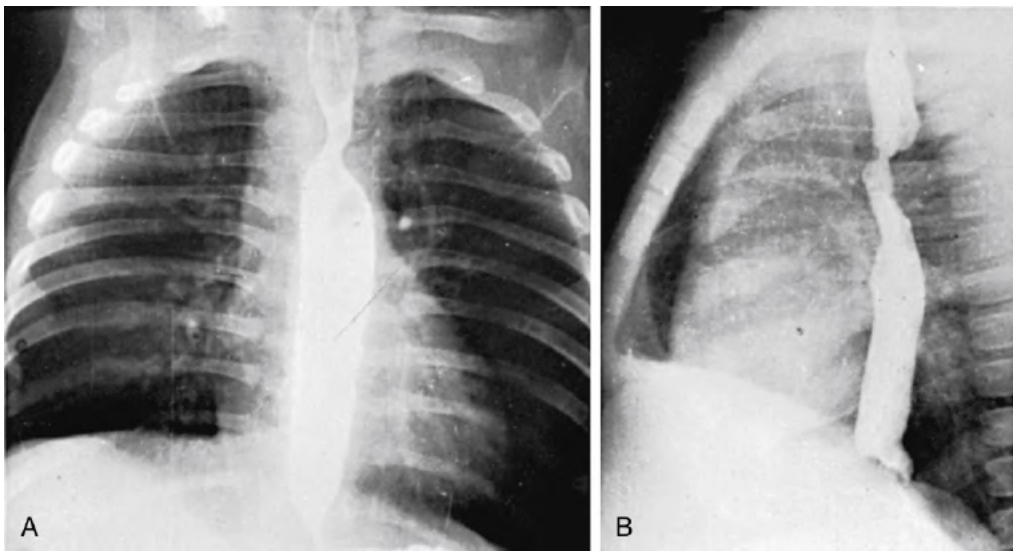

Figura 432-2 Cayado aórtico doble en un lactante de 5 meses. **A,** Proyección anteroposterior. El esófago relleno de bario está constreñido a ambos lados. **B,** Proyección lateral. El esófago está desplazado hacia delante. El arco anterior era el más pequeño y se dividió en el momento de la cirugía.

llevado por delante de la tráquea. En estos pacientes puede existir una traqueomalacia grave que puede requerir la reconstrucción de la tráquea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

432.2 Origen anómalo de las arterias coronarias

Daniel Bernstein

La tabla 432-2 proporciona un sistema de clasificación de las anomalías de las arterias coronarias. Muchas de estas anomalías son aisladas. Sin embargo, también pueden observarse alteraciones congénitas de las arterias coronarias en pacientes con cardiopatías congénitas (tetralogía de Fallot, transposición de los grandes vasos, transposición de los grandes vasos corregida quirúrgicamente, ventrículo único, atresia tricuspídea, tronco arterioso, válvula aórtica cuadricúspide o bicúspide, ventrículo de doble salida). Además, pueden producirse lesiones adquiridas de las arterias coronarias causadas por cardiopatías congénitas existentes, como consecuencia de la hipertensión o de alteraciones del flujo sanguíneo; entre estas cardiopatías congénitas se incluyen coartación de aorta, estenosis aórtica supravalvular, insuficiencia aórtica, atresia pulmonar con tabique interventricular íntegro, síndrome de hipoplasia de las cavidades izquierdas y ectasia secundaria a cardiopatía cianosante.

ORIGEN ANÓMALO DE LA ARTERIA CORONARIA IZQUIERDA DESDE LA ARTERIA PULMONAR

En los casos de origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar, el aporte sanguíneo al miocardio del ventrículo izquierdo se ve gravemente comprometido. Poco después del nacimiento, cuando va disminuyendo la presión arterial pulmonar, la presión de perfusión de la arteria coronaria izquierda puede volverse insuficiente; esto provoca isquemia, infartos y fibrosis. En algunos casos se desarrollan anastomosis interarteriales colaterales entre las arterias coronarias izquierda y derecha. Entonces se invierte el flujo sanguíneo de la arteria coronaria izquierda, que drena en la arteria pulmonar, situación que se conoce como síndrome de «robo miocárdico». El ventrículo izquierdo se dilata, deteriorándose su rendimiento. La insuficiencia mitral es una complicación frecuente secundaria a la dilatación del anillo valvular o a un infarto de un músculo papilar. También pueden formarse aneurismas localizados en la pared libre del ventrículo izquierdo. Algunos pacientes presentan un flujo miocárdico adecuado durante la infancia y, más tarde, un soplo continuo y un pequeño cortocircuito de izquierda a derecha a través del sistema coronario dilatado (de aorta a coronaria derecha, de ahí a coronaria izquierda y a la arteria pulmonar).

Manifestaciones clínicas

Existen datos evidentes de insuficiencia cardíaca durante los primeros meses de vida y, a menudo, se desencadena por una infección

booksmedicos.org

Bibliografía

Kellenberger CJ: Aortic arch malformations, *Pediatr Radiol* 40:876-884, 2010.

Kussman BD, Geva T, McGowan FX: Cardiovascular causes of airway compression, *Paediatr Anaesth* 14:60-74, 2004.

Murdison KA, Andrews BA, Chin AJ: Ultrasonographic display of complex vascular rings, *J Am Coll Cardiol* 15:1645-1653, 1990.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 432-2 Anomalías congénitas de las arterias coronarias no asociadas a cardiopatías congénitas

Origen anómalo de la aorta
• Ostium excéntrico en un seno aórtico
• Ostium ectópico por encima de un seno aórtico
• Arteria del cono en el seno aórtico derecho
• Arteria circunfleja en el seno aórtico derecho o a partir de la arteria coronaria derecha
• Origen de las arterias coronarias descendente anterior y circunfleja en ostia separados en el seno aórtico izquierdo (ausencia de la arteria coronaria izquierda principal)
• Atresia de la arteria coronaria izquierda principal
• Origen de la arteria coronaria descendente anterior izquierda en el seno aórtico derecho o a partir de la arteria coronaria derecha
• Origen de la arteria coronaria derecha en el seno aórtico izquierdo, en el seno aórtico posterior o a partir de la arteria coronaria izquierda
• Origen de una arteria coronaria única en el seno aórtico derecho o izquierdo
• Origen anómalo en una arteria sistémica no cardíaca
Origen aórtico anómalo con trayecto proximal anómalo
• Angulación proximal aguda
• Arteria coronaria derecha ectópica que pasa entre la aorta y el tronco de la pulmonar
• Arteria coronaria izquierda principal ectópica:
◦ Entre la aorta y el tronco de la pulmonar
◦ Por delante del tronco de la pulmonar
◦ Por detrás de la aorta
◦ En el interior del tabique interventricular (intramiocárdica)
• Arteria coronaria descendente anterior izquierda ectópica que es anterior, posterior o está situada entre la aorta y el tronco de la pulmonar
Origen anómalo de una arteria coronaria en el tronco de la pulmonar
• Arteria coronaria izquierda principal
• Arteria coronaria descendente anterior izquierda
• Arteria coronaria derecha
• Ambas arterias coronarias derecha e izquierda
• Arteria coronaria circunfleja
• Arteria coronaria accesoria

De Perloff JK, Marelli J: Perloff's clinical recognition of congenital heart disease, *6.ª ed., Filadelfia, 2012, Elsevier/Saunders, tabla 32-3, pág. 532.*

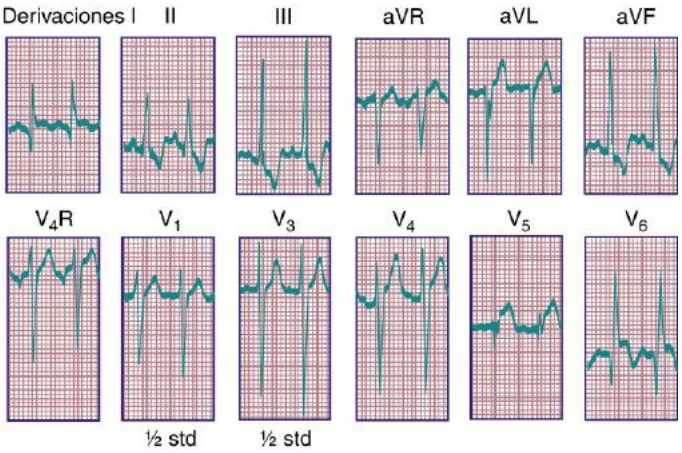

Figura 432-3 Electrocardiograma de un niño de 3 meses con origen anómalo de la arteria coronaria izquierda originada en la arteria pulmonar. Se aprecia un infarto de miocardio lateral por la presencia de ondas Q anchas y anormalmente grandes en las derivaciones I, V_5 y V_6; un segmento ST elevado en V_5 y V_6, e inversión de la onda T en V_6.

respiratoria. El paciente sufre crisis recurrentes de malestar, inquietud, irritabilidad, sudoración, disnea y palidez que se pueden interpretar como **angina de pecho**. La cardiomegalia oscila entre moderada y masiva. Es frecuente auscultar un ritmo de galope. Los soplos pueden ser eyectivos, de características inespecíficas u holosistólicos, secundarios a insuficiencia mitral. Los pacientes mayores con abundantes anastomosis intercoronarias pueden presentar soplos continuos con mínima disfunción ventricular izquierda. En la adolescencia pueden manifestar angina con el ejercicio. Algunos pocos pacientes con anomalías de la coronaria derecha pueden mostrar también esas manifestaciones clínicas.

Diagnóstico

Los estudios radiológicos confirman la presencia de cardiomegalia. El electrocardiograma se asemeja al patrón descrito en los casos de infarto de miocardio de la pared lateral en adultos. En las derivaciones I y aVL puede verse un patrón QR seguido de inversión de las ondas T. Las derivaciones de superficie del ventrículo izquierdo (V_5 y V_6) pueden mostrar también ondas Q profundas, elevaciones del segmento ST y ondas T invertidas (fig. 432-3). La ecocardiografía bidimensional generalmente puede sugerir el diagnóstico; sin embargo, no siempre es fiable en estos casos. En la imagen bidimensional sola, la arteria coronaria izquierda puede parecer que se origina en la aorta. Los estudios ecográficos con Doppler color han mejorado la precisión diagnóstica, ya que permiten demostrar la presencia de flujo retrógrado en la arteria coronaria izquierda. La TC o la RM pueden ser útiles para confirmar el origen de las arterias coronarias. El cateterismo cardíaco confirma el diagnóstico; la aortografía muestra opacificación inmediata que sólo afecta a la arteria coronaria derecha. Este vaso es grande y tortuoso. Tras rellenarse las anastomosis intercoronarias, se opacifica la arteria coronaria izquierda y se observa cómo el contraste entra en la arteria pulmonar. En la arteriografía pulmonar se puede opacificar también el origen de la arteria coronaria izquierda anómala. La ventriculografía izquierda selectiva suele mostrar un ventrículo izquierdo dilatado que se vacía con dificultad e insuficiencia mitral.

Tratamiento y pronóstico

Si no reciben tratamiento, estos pacientes fallecen de insuficiencia cardíaca en los primeros 6 meses de vida. Aquellos que sobreviven suelen tener abundantes anastomosis colaterales intercoronarias. El tratamiento médico comprende las medidas terapéuticas habituales de la insuficiencia cardíaca (diuréticos, inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina) y del control de la isquemia (nitratos, β-bloqueantes).

El tratamiento quirúrgico consiste en desconectar la arteria coronaria anómala de la arteria pulmonar y anastomosarla a la aorta para establecer una perfusión miocárdica normal. Los lactantes muy enfermos con una arteria coronaria izquierda diminuta pueden plantear un problema técnico importante. En los pacientes que ya han sufrido un infarto de miocardio, el trasplante cardíaco puede ser la mejor alternativa (v. cap. 441.1).

ORIGEN ANÓMALO DE LA ARTERIA CORONARIA DERECHA DESDE LA ARTERIA PULMONAR

El origen anómalo de la arteria coronaria derecha en la arteria pulmonar se manifiesta rara vez en la lactancia o en los primeros años de la infancia. La arteria coronaria izquierda está aumentada de tamaño, mientras que la derecha tiene paredes delgadas y el aumento de tamaño es leve. Al inicio de la lactancia, la perfusión de la arteria coronaria derecha procede de la arteria pulmonar, mientras que más adelante la perfusión proviene de vasos colaterales de la coronaria izquierda. Puede producirse angina o muerte súbita en la adolescencia o en la edad adulta. Cuando se diagnostique esta anomalía, debe corregirse mediante la reanastomosis de la coronaria derecha a la aorta.

ORIGEN ECTÓPICO DE LA ARTERIA CORONARIA DESDE LA AORTA CON UN TRAYECTO PROXIMAL ABERRANTE

En el origen ectópico de una arteria coronaria en la aorta con un trayecto proximal aberrante, esta arteria puede ser una coronaria izquierda, derecha o una rama principal. El lugar de origen puede ser un seno de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Valsalva incorrecto o una arteria coronaria proximal. El orificio puede ser hipoplásico, tener forma de ranura o un calibre normal. El vaso aberrante puede discurrir por delante, por detrás o entre la aorta y el infundíbulo de salida del ventrículo derecho; en ocasiones se introduce en el tejido del cono o del tabique interventricular. La obstrucción debida a la hipoplasia de los orificios de las coronarias, a su tunelización entre la aorta y el infundíbulo de salida del ventrículo derecho o en el interior del tabique interventricular y la angulación aguda en el trayecto producen infarto de miocardio. Los vasos no obstruidos no producen síntomas. Los pacientes con esta anomalía tan rara suelen debutar con infarto de miocardio grave, arritmias ventriculares, angina de pecho o síncope; pueden producirse casos de muerte súbita, sobre todo en jóvenes deportistas.

El diagnóstico debe incluir un electrocardiograma, una prueba de esfuerzo, un ecocardiograma bidimensional, una TC o una RM, una gammagrafía y un cateterismo cardíaco con angiografía coronaria selectiva.

El tratamiento está indicado en los casos de obstrucción de los vasos y consiste en la realización de una aortoplastia, con reanastomosis de los vasos aberrantes o, en ocasiones, la derivación de la arteria coronaria mediante injerto. El tratamiento de los lactantes asintomáticos con estas formas de origen ectópico de las coronarias sigue siendo controvertido.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

432.3 Fístula arteriovenosa pulmonar

Daniel Bernstein

Las comunicaciones vasculares fistulosas en los pulmones pueden ser de gran tamaño y localizadas, o múltiples, dispersas y pequeñas. La forma más frecuente de esta rara patología es el **síndrome de Osler-Weber-Rendu** (telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo I), que se asocia también a angiomas de las mucosas nasal y bucal, del aparato digestivo o del hígado. Este síndrome está causado por mutaciones en el gen de la endoglina, un componente de la superficie celular, concretamente del complejo del receptor del factor β-transformador del crecimiento. La comunicación se suele establecer entre la arteria pulmonar y la vena pulmonar; las comunicaciones directas entre la arteria pulmonar y la aurícula izquierda son extremadamente raras. La sangre desaturada de la arteria pulmonar se deriva a través de las fístulas hacia las venas pulmonares, evitando así pasar por los pulmones, y entra después en las cavidades izquierdas del corazón; esta dirección anómala del flujo da lugar a desaturación arterial sistémica y, a veces, a cianosis detectable en la clínica. El cortocircuito a través de la fístula ocurre con presiones y resistencias bajas, de modo que la presión arterial pulmonar es normal; no existe cardiomegalia ni insuficiencia cardíaca.

Las manifestaciones clínicas dependen de la magnitud del cortocircuito. Las fístulas grandes producen disnea, cianosis, dedos en palillos de tambor, un soplo continuo y policitemia. La hemoptisis es infrecuente y, cuando ocurre, puede ser masiva. Aproximadamente el 50% de los pacientes (u otros miembros de la familia) presenta las características del síndrome de Osler-Weber-Rendu, como epistaxis recurrentes y hemorragias digestivas. Las trombosis, los abscesos o las embolias paradójicas cerebrales pueden producir episodios transitorios de mareo, diplopía, afasia, debilidad motora o convulsiones. Pueden escucharse soplos sistólicos suaves o continuos sobre la zona de la fístula. El electrocardiograma es normal. Los estudios radiológicos del tórax pueden mostrar opacidades producidas por las fístulas grandes; las fístulas pequeñas múltiples pueden verse con radioscopia (en forma de pulsaciones anómalas), RM o TC. Las arteriografías pulmonares selectivas demuestran la localización, tamaño y distribución de las fístulas.

El **tratamiento** consiste en la extirpación de las lesiones únicas o localizadas mediante lobectomías o resecciones en cuña, y los síntomas desaparecen por completo. En la mayoría de los casos, las fístulas se encuentran tan diseminadas que imposibilitan la cirugía. Puede obliterarse cualquier comunicación directa entre la arteria pulmonar y la aurícula izquierda.

Los pacientes sometidos a anastomosis **cavopulmonar de Glenn** para el tratamiento de cardiopatías congénitas cianóticas (v. cap. 430.4) corren el riesgo de desarrollar malformaciones arteriovenosas pulmonares. En estos pacientes, las malformaciones arteriovenosas suelen ser múltiples y el riesgo aumenta conforme trascurre el tiempo tras la intervención de Glenn. Estas malformaciones rara vez ocurren cuando las cardiopatías se curan por completo con la intervención de Fontan. Este hallazgo sugiere que la circulación pulmonar requiere un factor hepático aún por determinar para suprimir el desarrollo de malformaciones arteriovenosas. El sello característico del desarrollo de estas malformaciones es una disminución de la saturación de oxígeno del paciente. A menudo se puede establecer el diagnóstico mediante ecocardiografía con contraste y el cateterismo cardíaco es la prueba diagnóstica definitiva. La construcción de un circuito completo de Fontan que dirige la sangre procedente de la vena cava inferior (que contiene el drenaje venoso hepático) hacia los pulmones generalmente mejora o cura estas malformaciones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

432.4 *Ectopia cordis*

Daniel Bernstein

En las formas torácicas más frecuentes de *ectopia cordis*, el esternón se encuentra hendido y el corazón sobresale por fuera del tórax. En otras formas, el corazón sobresale a través del diafragma hacia la cavidad abdominal o puede estar situado en el cuello. Es frecuente que existan otras anomalías cardíacas asociadas. La **pentalogía de Cantrell** consiste en *ectopia cordis*, defecto abdominal supraumbilical en la línea media, déficit del diafragma anterior, defecto en la zona esternal inferior y un defecto intracardíaco (CIV, tetralogía de Fallot o divertículo del ventrículo izquierdo). La mayoría muere durante los primeros días de vida, por lo general de forma secundaria a infecciones, insuficiencia cardíaca o hipoxemia. El tratamiento quirúrgico en lactantes sin anomalías de gravedad extrema consiste en cubrir el corazón con piel sin que con ello quede comprometido el retorno venoso o la eyección ventricular. Suele ser también necesario el tratamiento paliativo de los defectos asociados.

432.5 Divertículo del ventrículo izquierdo

Daniel Bernstein

En esta anomalía infrecuente existe un divertículo del ventrículo izquierdo que sobresale hacia el epigastrio. La lesión puede aparecer de forma aislada o asociada a otras malformaciones cardiovasculares complejas. Se puede ver y palpar una masa pulsátil en el epigastrio. En la porción más inferior del esternón y sobre la propia masa puede escucharse un soplo sistólico o sistólico-diastólico producido por el flujo de sangre que entra y sale del divertículo. El electrocardiograma muestra un patrón de bloqueo de rama izquierda completo o incompleto. Las radiografías de tórax pueden mostrar la masa o no. Entre las posibles malformaciones asociadas se incluyen defectos del esternón, de la pared abdominal, del diafragma y del pericardio (v. antes). El tratamiento quirúrgico de los divertículos y de las malformaciones asociadas puede llevarse a cabo en casos seleccionados. En algunas ocasiones se han visto divertículos pequeños no asociados a otros signos o síntomas clínicos. Estos divertículos pequeños se diagnostican en el momento de la exploración ecocardiográfica por otros motivos.

Capítulo 433
Hipertensión pulmonar

433.1 Hipertensión pulmonar primaria

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

La hipertensión pulmonar primaria se caracteriza por ser una enfermedad vascular pulmonar obstructiva con insuficiencia cardíaca derecha. Puede aparecer a cualquier edad, aunque en pacientes pediátricos la edad media al diagnóstico es de 7 a 10 años. En los pacientes con enfermedad idiopática o familiar, las mujeres superan a los hombres en una proporción de 1,7:1;

booksmedicos.org

Bibliografía

Frommelt PC, Berger S, Pelech AN, et al: Prospective identification of anomalous origin of left coronary artery from the right sinus of Valsalva using transthoracic echocardiography: importance of color Doppler flow mapping, *Pediatr Cardiol* 22:327-332, 2001.

Hoffman JI: Electrocardiogram of anomalous left coronary artery from the pulmonary artery in infants, *Pediatr Cardiol* 34:489-491, 2013.

Kayalar N, Burkhart HM, Dearani JA, et al: Congenital coronary anomalies and surgical treatment, *Congenit Heart Dis* 4:239-251, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Feinstein JA, Moore P, Rosenthal DN, et al: Comparison of contrast echocardiography versus cardiac catheterization for detection of pulmonary arteriovenous malformations, *Am J Cardiol* 89:281-285, 2002.

Freedom RM, Yoo SJ, Perrin D: The biological "scrabble" of pulmonary arteriovenous malformations: considerations in the setting of cavopulmonary surgery, *Cardiol Young* 14:417-437, 2004.

Paterson A: Imaging evaluation of congenital lung abnormalities in infants and children, *Radiol Clin North Am* 43:303-323, 2005.

Srivastava D, Preminger T, Lock JE, et al: Hepatic venous blood and the development of pulmonary arteriovenous malformations in congenital heart disease, *Circulation* 92:1217-1222, 1995.

booksmedicos.org

en otros pacientes, ambos sexos se encuentran representados por igual. Algunas veces parece existir algún tipo de trastorno de tipo inmunológico o estados de hipercoagulabilidad. Se han identificado mutaciones del gen del receptor 2 de la proteína morfogenética ósea (BMPR-2, un miembro de la familia de receptores de los factores de crecimiento transformante β) en el cromosoma 2q33 en el 70% de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria familiar de herencia autosómica dominante (conocido como *PPH1*) y en el 10-20% de los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática esporádica. Otros genes que potencialmente causan la enfermedad incluyen *PPH2, ALK1, ENG, SMAD9, CAV1* y *KNCK3*, responsable de una canalopatía en casos familiares y esporádicos de hipertensión pulmonar primaria. En muchos pacientes se ha sugerido que la infección vírica, especialmente por el virus vasculotrópico del herpes humano tipo 8, es un factor desencadenante. Las pastillas para adelgazar, en especial la fenfluramina, han sido también implicadas. La hipertensión pulmonar es una complicación frecuente de la anemia drepanocítica y de otras anemias hemolíticas. Se asocia a la obstrucción precapilar del lecho vascular pulmonar como resultado de la hiperplasia de los tejidos musculares y elásticos, y del engrosamiento de la íntima de las pequeñas arterias y arteriolas pulmonares (fig. 433-1). Se pueden observar cambios ateroscleróticos secundarios también en las arterias pulmonares de mayor calibre. En los niños, la **enfermedad venooclusiva pulmonar** puede ser responsable de algunos casos de hipertensión pulmonar primaria. Antes de poder afirmar el diagnóstico de hipertensión pulmonar primaria, deben descartarse otras causas de elevación de la presión pulmonar (enfermedades pulmonares parenquimatosas crónicas, obstrucción persistente de la vía respiratoria, cardiopatías congénitas, embolias pulmonares recurrentes, displasia capilar alveolar, enfermedad hepática, enfermedades autoinmunes y de moyamoya). En la tabla 433-1 se recoge un sistema de clasificación. La enfermedad idiopática o familiar es la más frecuente en pacientes pediátricos (~55%), seguida por la hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas (~35%), y patología respiratoria crónica (~15%). La hipertensión pulmonar aumenta la poscarga del ventrículo derecho, lo que provoca su hipertrofia. Existe dilatación de la arteria pulmonar y puede aparecer también insuficiencia de la válvula pulmonar. En las fases más avanzadas de la enfermedad, el ventrículo derecho se dilata, aparece insuficiencia tricuspídea y disminuye el gasto cardíaco. Son frecuentes las arritmias, el síncope y la muerte súbita.

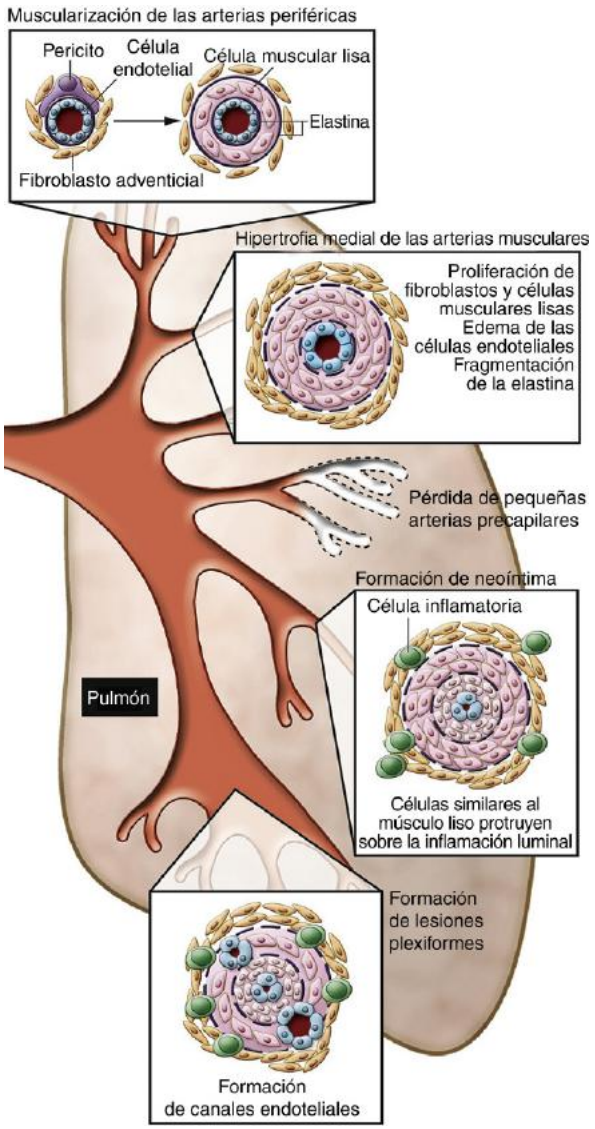

Figura 433-1 Anomalías vasculares asociadas a la hipertensión arterial pulmonar: muscularización anormal de las arterias precapilares distales y mediales, pérdida de arterias precapilares, engrosamiento de las arteriolas pulmonares grandes y formación de neoíntima oclusiva en los vasos <500-100 μm y en las lesiones plexiformes. *(De Rabinovitch M: Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension.* J Clin Invest *2012;122:4306-13, fig. 1.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas predominantes consisten en intolerancia al esfuerzo (disnea) y fatigabilidad; a veces existe dolor torácico, mareo o dolor de cabeza. En cerca del 30% de los pacientes pediátricos se puede producir síncope. Puede existir cianosis periférica, sobre todo durante el ejercicio o en pacientes con

Tabla 433-1 Clasificación revisada de la hipertensión pulmonar de la Organización Mundial de la Salud

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
   - 1.1. Idiopática (HAPI)
   - 1.2. Familiar (HAPF)
   - 1.3. Asociada a (HAPA):
     - 1.3.1. Trastornos del tejido conectivo
     - 1.3.2. Cortocircuitos congénitos sistémicos-pulmonares
     - 1.3.3. Hipertensión portal
     - 1.3.4. Infección por VIH
     - 1.3.5. Fármacos y toxinas
     - 1.3.6. Otras (trastornos tiroideos, glucogenosis, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos crónicos, esplenectomía)
   - 1.4. Asociada a afectación significativa venosa o capilar
     - 1.4.1. Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP)
     - 1.4.2. Hemagiomatosis capilar pulmonar (HCP)
   - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
2. Hipertensión pulmonar con cardiopatía izquierda
   - 2.1. Cardiopatía de la aurícula o el ventrículo izquierdos
   - 2.2. Valvulopatía del lado izquierdo
3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares e hipoxia, o a ambas
   - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
   - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
   - 3.3. Trastornos de la respiración durante el sueño
   - 3.4. Trastornos de hipoventilación alveolar
   - 3.5. Exposición crónica a grandes alturas
   - 3.6. Anomalías del desarrollo
4. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad trombótica crónica, a enfermedad embólica o a ambas
   - 4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
   - 4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales
   - 4.3. Embolia pulmonar no trombótica (tumores, parásitos, cuerpos extraños)
5. Miscelánea: sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomiomatosis, compresión de vasos pulmonares (adenopatía, tumor, mediastinitis fibrosante)

De ACCF/AHA: 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; y la Pulmonary Hypertension Association, J Am Coll Cardiol *2009;53:1573-619.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

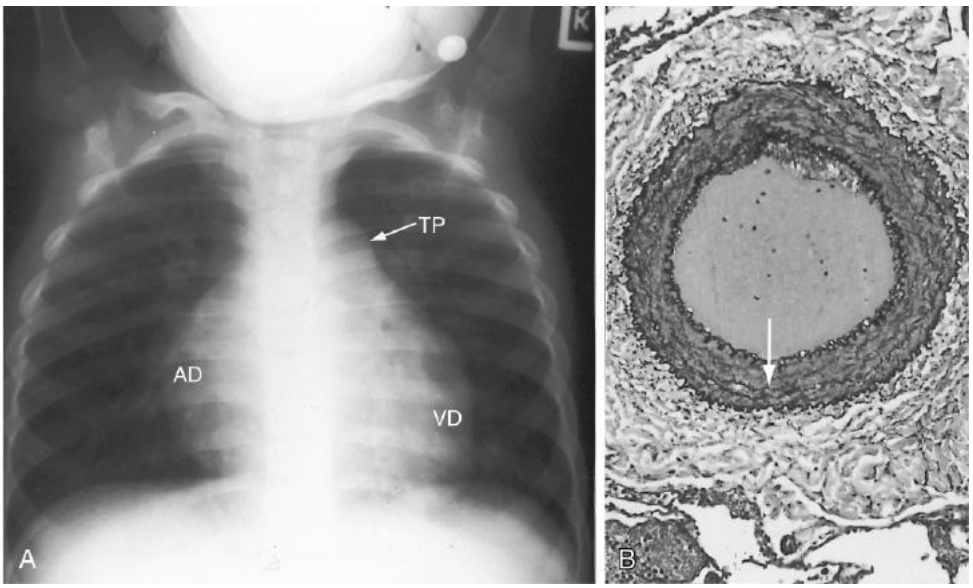

Figura 433-2 **A,** Radiografía de tórax de una niña de 3 años con hipertensión pulmonar primaria. La trama vascular pulmonar está reducida. El tronco de la pulmonar (TP), la aurícula derecha (AD) y el ventrículo derecho (VD) están considerablemente aumentados de tamaño. **B,** Histología de una arteria intrapulmonar en una necropsia que muestra hipertrofia medial. *(De Perloff JK, Marelli AJ:* Perloff's clinical recognition of congenital heart disease, *6.ª ed., Filadelfia, 2012, Elsevier/Saunders, fig. 14-17, pág. 207.)*

agujero oval permeable a través del cual la sangre puede pasar de derecha a izquierda; en estadios más avanzados de la enfermedad, los pacientes pueden presentar frialdad de las extremidades y un color grisáceo debido al bajo gasto cardíaco. La saturación arterial de oxígeno suele ser normal, a menos que exista una derivación intracardíaca asociada. Si sobreviene insuficiencia cardíaca derecha, se eleva la presión venosa yugular y aparecen edemas y hepatomegalia. Existe una onda *a* en el pulso yugular y, en caso de existir insuficiencia tricuspídea funcional, existe una gran onda *cv* con pulsaciones hepáticas sistólicas. El corazón se encuentra moderadamente aumentado de tamaño y se puede palpar el latido del ventrículo derecho. El primer ruido suele ir seguido de un chasquido de eyección originado en la arteria pulmonar dilatada. El segundo ruido tiene un desdoblamiento estrecho, es de alta intensidad y, a veces, de características retumbantes; con frecuencia puede palparse en el borde esternal superior izquierdo. Puede auscultarse un ritmo de galope presistólico en el borde esternal inferior izquierdo. El soplo sistólico es suave y corto, y se sigue a veces de un soplo diastólico silbante y decreciente secundario a la insuficiencia pulmonar. En estadios más avanzados puede escucharse un soplo holosistólico de insuficiencia tricuspídea en el borde esternal inferior izquierdo.

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax muestra la prominencia de la arteria pulmonar y del ventrículo derecho (fig. 433-2). La trama vascular pulmonar puede ser notoria en los hilios, a diferencia de los campos pulmonares periféricos, en los que la trama vascular pulmonar es muy escasa. El electrocardiograma muestra hipertrofia del ventrículo derecho, a menudo con ondas P picudas. La ecocardiografía se utiliza para descartar la presencia de otras malformaciones cardíacas congénitas. La exploración con Doppler de la válvula tricúspide, en caso de haber insuficiencia, permitirá calcular la presión sistólica del ventrículo derecho (y, por tanto, la presión arterial pulmonar).

En el cateterismo puede evaluarse la presencia de lesiones obstructivas del lado izquierdo (estenosis venosa pulmonar, estenosis mitral, miocardiopatía restrictiva) que conducen a hipertensión venosa pulmonar (v. caps. 427.9, 431.7 y 439.3). La presencia de hipertensión arterial pulmonar con presión capilar de enclavamiento pulmonar normal es diagnóstica de hipertensión pulmonar primaria. Si la presión capilar de enclavamiento pulmonar se encuentra elevada y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo es normal, debe sospecharse una obstrucción a la altura de las venas pulmonares, en la aurícula izquierda o de la válvula mitral. Si también está elevada la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, debería contemplarse la posibilidad de una miocardiopatía restrictiva. Los riesgos asociados al cateterismo cardíaco aumentan en los pacientes en estado crítico con hipertensión pulmonar primaria.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La hipertensión pulmonar primaria es una enfermedad progresiva y no existe en la actualidad ningún tratamiento curativo. Se han descrito algunos éxitos con el tratamiento oral con antagonistas del calcio, como el nifedipino, en niños con vasorreactividad pulmonar demostrada cuando se administran estos fármacos durante el cateterismo cardíaco. La infusión continua de prostaciclina (epoprostenol), un metabolito del ácido araquidónico, alivia el cuadro mientras se mantiene la infusión. A pesar del éxito de la prostaciclina en la reducción de los síntomas y en la mejoría de la calidad de vida, ralentiza pero no detiene la progresión de la enfermedad. El treprostinil, un análogo de la prostaciclina con una semivida más larga, también ha demostrado su eficacia. La administración continua de óxido nítrico por medio de una cánula nasal, las prostaciclinas administradas en forma de nebulización (iloprost) y los fármacos vasodilatadores pulmonares administrados por vía oral (bosentán, un antagonista de los receptores de la endotelina, o sildenafilo, un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5) se han usado con éxito en los adultos, y en estudios clínicos preliminares en niños (tabla 433-2). La anticoagulación podría ser útil en pacientes con tromboembolias pulmonares previas; algunos de estos pacientes podrían responder a la angioplastia con globo de los segmentos estenosados de las arterias pulmonares. El riociguat, un estimulante soluble de la guanilato ciclasa con propiedades de vasorrelajación, antiproliferación y antifibrosis, ha demostrado su eficacia en adultos con hipertensión pulmonar crónica de origen tromboembólico o idiopático. A pesar de los muchos avances realizados, el único tratamiento definitivo hoy día es el trasplante cardiopulmonar o de pulmón (v. cap. 443.2). En los pacientes con hipertensión pulmonar grave y bajo gasto cardíaco, la muerte es a menudo súbita y relacionada con la aparición de arritmias letales. Los pacientes con hipertensión pulmonar primaria que son diagnosticados en la lactancia presentan a menudo una rápida progresión de la enfermedad con una mortalidad alta.

433.2 Enfermedad vascular pulmonar (síndrome de Eisenmenger)

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

El término **síndrome de Eisenmenger** hace referencia a aquellos pacientes con comunicaciones interventriculares en los que la sangre se desvía parcialmente o en su totalidad desde la derecha hacia la izquierda debido

booksmedicos.org

Tabla 433-2 Resumen de los fármacos utilizados para tratar la hipertensión pulmonar*

FÁRMACO Y MECANISMO DE ACCIÓN	DOSIS USADAS EN LOS ESTUDIOS PEDIÁTRICOS	EFECTOS SECUNDARIOS FRECUENTES
Epoprostenol (prostaciclina [PGI_2], un vasodilatador potente; inhibe también la agregación plaquetaria)	1 ng/kg/min inicialmente. Se aumenta en función de la evolución clínica y la tolerancia hasta 5-50 ng/kg/min. Algunos pacientes pueden requerir dosis incluso más elevadas. Puede administrarse mediante perfusión continua que no se interrumpe	Enrojecimiento facial, cefalea, náuseas, diarrea, hipotensión, dolor torácico, dolor mandibular
Iloprost (análogo sintético de la PGI_2)	2,5-5,0 μg 6-9 veces al día (con intervalos no menores de 2 h) por vía inhalada	Enrojecimiento facial, cefalea, diarrea, hipotensión, dolor mandibular, agudización de los síntomas pulmonares (tos, sibilancias)
Treprostinilo (análogo sintético de la PGI_2)	1 ng/kg/min inicialmente. La dosis final oscila entre 20 y 80 ng/kg/min. Se administra bien por vía i.v. o bien s.c. mediante perfusión continua. Vida media más larga que el epoprostenol	Enrojecimiento facial, cefalea, diarrea, hipotensión, dolor mandibular. Dolor en el lugar de la perfusión cuando se administra por vía s.c.
Bosentán, ambrisentán (antagonistas de los receptores EtA y EtB de la endotelina)	2 mg/kg/dosis 2 veces al día. Usar la mitad de la dosis durante el primer mes y comprobar la aparición de anomalías de las pruebas funcionales hepáticas antes de ajustar la dosis al alza	Enrojecimiento facial, cefalea, diarrea, hipotensión, retención de líquidos, agudización de la insuficiencia cardíaca, anemia, elevación de las transaminasas, palpitaciones
Sildenafilo (inhibidor de la fosfodiesterasa específica de monofosfato de guanosina cíclico 5)	1 mg/kg/dosis administradas 3-4 veces al día. La dosis inicial debería ser la mitad de la dosis final para evaluar la aparición de hipotensión	Enrojecimiento facial, cefalea, diarrea, mialgias, hipotensión, priapismo, alteraciones visuales (coloración azulada)
Antagonistas del calcio (amlodipino, diltiazem, nifedipino)	Ampliamente utilizado en el pasado. Actualmente sólo está indicado en los pacientes que muestran respuesta al óxido nítrico durante el cateterismo cardíaco	Enrojecimiento facial, cefalea, edemas, arritmias, hipotensión, exantema, náuseas, estreñimiento, elevación de las transaminasas

*Estos medicamentos sólo deben administrarse bajo la dirección de un especialista en hipertensión pulmonar.

al desarrollo de enfermedad vascular pulmonar. Esta alteración de la fisiología puede darse también en pacientes con comunicaciones interauriculares, auriculoventriculares, conducto arterial persistente u otro tipo de comunicaciones entre la aorta y la arteria pulmonar, y en varias formas de cardiopatías congénitas complejas con un flujo sanguíneo pulmonar sin restricciones. La enfermedad vascular pulmonar puede asociarse a comunicaciones interauriculares aisladas, pero es infrecuente y no suele ocurrir hasta etapas avanzadas de la edad adulta.

En el síndrome de Eisenmenger, las resistencias vasculares pulmonares permanecen elevadas tras el nacimiento o vuelven a aumentar después de haberse reducido durante las primeras etapas de la lactancia debido al efecto de cizalla sobre las arteriolas pulmonares. Los factores que modulan la velocidad con la que se desarrolla la enfermedad vascular pulmonar comprenden el incremento de la presión arterial pulmonar, el aumento del flujo sanguíneo pulmonar y la presencia de hipoxia o hipercapnia. En las fases iniciales de la enfermedad, la hipertensión pulmonar (presión elevada en las arterias pulmonares) se debe al aumento notable del flujo sanguíneo pulmonar (hipertensión pulmonar hipercinética). Esta forma de hipertensión pulmonar disminuye con la administración de vasodilatadores pulmonares, como óxido nítrico, oxígeno o ambos. Con el desarrollo del síndrome de Eisenmenger, la hipertensión pulmonar se debe a la enfermedad vascular pulmonar (cambios patológicos obstructivos en los vasos pulmonares). Esta forma de hipertensión pulmonar suele responder tan sólo mínimamente a los vasodilatadores pulmonares o al oxígeno, y a veces no responde en absoluto.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y FISIOPATOLOGÍA

Los cambios anatomopatológicos que se observan en el síndrome de Eisenmenger se producen en las arteriolas pulmonares pequeñas y en las arterias musculares (<300 μm), y se clasifican en función de sus características histológicas (clasificación de Heath-Edwards): en el **grado I,** los cambios consisten en hipertrofia exclusiva de la media; en el **grado II** existe hipertrofia de la media e hiperplasia de la íntima; en el **grado III** existe una obliteración casi completa de la luz de los vasos; en el **grado IV** existe dilatación arterial, y en los **grados V y VI** existen lesiones plexiformes, formaciones angiomatoides y necrosis fibrinoide. Los grados IV-VI suponen una enfermedad vascular obstructiva pulmonar irreversible. La fisiología de Eisenmenger suele definirse como una elevación absoluta de las resistencias vasculares pulmonares por encima de 12 unidades Wood (unidades de resistencia ajustadas a la superficie corporal) o por una relación entre las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas ≥1.

La enfermedad vascular pulmonar se desarrolla con mayor rapidez en pacientes con trisomía del cromosoma 21 con cortocircuitos de izquierda a derecha. También complica la evolución natural de los pacientes con elevación de la presión venosa pulmonar secundaria a una estenosis mitral o a disfunción ventricular izquierda, especialmente en aquellos pacientes con miocardiopatía restrictiva (v. cap. 445.3). La enfermedad vascular pulmonar también puede aparecer en cualquier paciente con transmisión de las presiones sistémicas a la circulación pulmonar por medio de un cortocircuito en el tabique interventricular o en los grandes vasos y en los pacientes expuestos de forma crónica a una Po_2 baja (debido a las grandes alturas). Los pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas con flujo pulmonar no restrictivo presentan un riesgo especialmente alto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas no suelen aparecer hasta la segunda o tercera década de la vida, aunque pueden producirse también evoluciones más fulminantes. Las comunicaciones intracardíacas y extracardíacas que normalmente producirían cortocircuitos de izquierda a derecha se convierten en cortocircuitos de derecha a izquierda cuando las resistencias vasculares pulmonares sobrepasan a las sistémicas. Se hace evidente la cianosis, aparece disnea, cansancio y tendencia a presentar arritmias. En los estadios avanzados de la enfermedad se pueden ver insuficiencia cardíaca, dolor torácico, cefaleas, síncope y hemoptisis. La exploración física muestra un latido del ventrículo derecho llamativo con un segundo ruido con desdoblamiento estrecho y con un componente pulmonar fuerte. Puede palparse el latido de la arteria pulmonar en el borde esternal superior izquierdo. A lo largo de este borde izquierdo se puede oír un soplo holosistólico de insuficiencia tricuspídea. Se puede escuchar también un soplo decreciente protodiastólico de insuficiencia pulmonar a lo largo de este borde esternal izquierdo. El grado de cianosis depende del estadio de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Desde el punto de vista radiológico, el tamaño del corazón puede ser normal o estar muy aumentado; esto último suele ocurrir en las fases finales de la enfermedad. La arteria pulmonar principal suele ser prominente, igual que en la hipertensión pulmonar primaria (v. fig. 433-2). Los vasos pulmonares están aumentados de tamaño en las zonas de los hilios y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

reducen rápidamente su calibre en las ramas más periféricas. La aurícula y el ventrículo derechos son prominentes. El electrocardiograma muestra una marcada hipertrofia del ventrículo derecho. Las ondas P pueden ser altas y picudas. Los pacientes cianóticos pueden tener grados variables de policitemia que dependen de la gravedad y la duración de la hipoxemia.

El ecocardiograma muestra un ventrículo derecho de paredes gruesas y permite demostrar la cardiopatía congénita subyacente. La ecocardiografía bidimensional permite descartar otras entidades, como la obstrucción de las venas pulmonares, membranas mitrales, estenosis mitral y miocardiopatía restrictiva. Los estudios con Doppler demuestran la dirección del cortocircuito intracardíaco y la presencia de una curva de hipertensión típica en la arteria pulmonar principal. En el estudio Doppler se pueden utilizar las insuficiencias tricuspídea y pulmonar para calcular la presión arterial pulmonar sistólica y diastólica.

El cateterismo cardíaco suele mostrar un cortocircuito bidireccional a la altura del defecto. La presión sistólica suele ser igual en las circulaciones pulmonar y sistémica. La presión capilar de enclavamiento pulmonar es normal a menos que exista una lesión obstructiva del lado izquierdo o disfunción ventricular izquierda como causa de la hipertensión arterial pulmonar. La saturación arterial de oxígeno se encuentra reducida debido a la magnitud del cortocircuito de derecha a izquierda. La respuesta al tratamiento vasodilatador (oxígeno, prostaciclina, óxido nítrico) permite identificar a los pacientes con hipertensión pulmonar hiperdinámica. Pueden ser necesarias inyecciones selectivas en la arteria pulmonar si se sospechan lesiones obstructivas de las venas pulmonares al existir presiones capilares de enclavamiento elevadas con presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo bajas.

TRATAMIENTO

El mejor tratamiento que se puede ofrecer a los pacientes con riesgo de enfermedad vascular pulmonar tardía es prevenirla por medio de la eliminación quirúrgica de las grandes comunicaciones intracardíacas o entre los grandes vasos durante los primeros meses de vida. En algunos pacientes, el diagnóstico puede pasar desapercibido, ya que no tienen manifestaciones clínicas precoces. En pocos casos, las resistencias vasculares pulmonares nunca llegan a reducirse de forma sustancial tras el nacimiento y, por tanto, nunca llegan a tener cortocircuitos de izquierda a derecha suficientes para que sean clínicamente aparentes. Esa posibilidad de diagnóstico tardío es un riesgo especial en los lactantes con cardiopatías congénitas que viven a gran altitud. Es también un riesgo en los pacientes con trisomía del cromosoma 21, que son propensos a desarrollar enfermedad vascular pulmonar muy pronto. Debido a esta elevada incidencia de cardiopatía congénita asociada a la trisomía 21, muchos médicos recomiendan la realización rutinaria de una ecocardiografía en el momento del diagnóstico inicial, incluso en ausencia de otros hallazgos clínicos.

El tratamiento médico del síndrome de Eisenmenger es principalmente sintomático. Muchos pacientes se benefician de tratamiento por vía oral (antagonistas de los canales del calcio, antagonistas de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa) o por vía intravenosa crónica (prostaciclina). La única opción de tratamiento quirúrgico para estos pacientes es el trasplante combinado de corazón-pulmón o el trasplante bilateral de pulmón (v. cap. 443.2).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **434**

Principios generales del tratamiento de las cardiopatías congénitas

Daniel Bernstein

La mayoría de los pacientes con cardiopatías congénitas leves no precisa tratamiento alguno. Se debe explicar a los padres y a los niños que lo más probable es que tengan una vida normal, por lo que no es necesario establecer ninguna restricción en su actividad. Los padres sobreprotectores pueden utilizar la presencia de una cardiopatía congénita (CC) leve, o incluso la presencia de un soplo funcional, como excusa para ejercer un control excesivo sobre las actividades que realizan sus hijos. Aunque el niño no siempre expresa estos temores abiertamente, puede angustiarse pensando en un debilitamiento precoz, o incluso con la muerte, sobre todo si algún miembro adulto de la familia contrae alguna enfermedad cardíaca sintomática no relacionada. La familia puede ocultar su temor a la muerte súbita, por lo que hay que insistir sobre la rareza de esta manifestación clínica cuando se le explica las características de la cardiopatía congénita del niño. Debe hacerse hincapié en las diferencias existentes entre las cardiopatías congénitas del niño y la enfermedad coronaria degenerativa del adulto. Debe animarse al niño a que cuide su salud, a que siga una dieta equilibrada y «sana para el corazón», a que practique ejercicio aeróbico y a que evite el tabaco.

Incluso en el caso de los pacientes con cardiopatías congénitas moderadas o graves, no es necesario limitar por completo la actividad física, aunque muchos de ellos tienden a restringir sus propias actividades. La **educación física** debe adaptarse a la capacidad de participación del niño. La magnitud de dicha modificación con frecuencia se puede determinar mediante una prueba de esfuerzo. Aunque los deportes de competición se deben desaconsejar en algunos de estos pacientes, las decisiones deben individualizarse. La influencia de la presión del entrenador y de los compañeros se debe tener en cuenta a la hora de recomendar el deporte de competición o no competitivo. Muchos cardiólogos también prohíben ciertas actividades de impacto («deportes de contacto»), como el rugby o las artes marciales de contacto, en los pacientes con ciertas formas de cirugía cardíaca abierta previa.

Deben realizarse **vacunaciones rutinarias,** incluyendo la vacunación contra la gripe en la estación apropiada. Se recomienda la profilaxis frente al virus respiratorio sincitial durante la estación de virus respiratorio sincitial en lactantes pequeños con cardiopatías congénitas no reparadas y alteraciones hemodinámicas significativas. Sin embargo, es necesario considerar cuidadosamente el momento de la administración de vacunas de virus vivos en los pacientes en los que se considera la posibilidad de llevar a cabo un trasplante de corazón o cardiopulmonar.

Las infecciones bacterianas deben tratarse de forma enérgica, pero la presencia de una cardiopatía congénita no es motivo para el uso indiscriminado de antibióticos. Se debe realizar profilaxis frente a la endocarditis bacteriana durante los procedimientos dentales en los pacientes apropiados. La American Heart Association ha revisado recientemente estas recomendaciones y en la mayoría de los casos ha dejado de recomendarla (v. cap. 437). En general, ya no se recomienda la profilaxis de la endocarditis para los procedimientos gastrointestinales o genitourinarios.

Se debe controlar a los pacientes con cianosis en busca de manifestaciones extracardíacas del déficit de oxígeno (tabla 434-1). El tratamiento de la anemia ferropénica es importante en los pacientes con cianosis, ya que mejora su tolerancia al ejercicio y su bienestar general al mantener niveles adecuados de hemoglobina. Debe observarse asimismo a estos pacientes en busca de una policitemia excesiva. Los pacientes con cianosis deben evitar aquellas situaciones que supongan un riesgo de deshidratación, ya que en estos casos se produce un aumento de la viscosidad que incrementa el riesgo de ictus. Puede ser necesario reducir temporalmente el uso de diuréticos en los episodios de gastroenteritis aguda. También deben evitarse las grandes alturas y los cambios bruscos de temperatura. En los pacientes sintomáticos con **policitemia** grave (habitualmente aquéllos con un hematocrito >65%) debe realizarse una flebotomía con exanguinotransfusión parcial.

Se debe llevar a cabo un control estrecho de los pacientes con cardiopatías congénitas graves o con antecedentes de arritmias cuando sean sometidos a anestesia, incluso en procesos quirúrgicos rutinarios. Es sumamente recomendable consultar con un anestesiólogo experimentado en el cuidado de niños con cardiopatías congénitas. Se aconsejará a las mujeres con cardiopatías congénitas graves no corregidas acerca de los riesgos que conlleva la gestación y sobre la utilización de métodos anticonceptivos o la ligadura de trompas. El embarazo puede ser peligroso para la madre y el feto en las pacientes con cianosis crónica o hipertensión arterial pulmonar. Las pacientes con cardiopatías leves o

booksmedicos.org

Bibliografía

ACCF/AHA.: 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; and the Pulmonary Hypertension Association, *J Am Coll Cardiol* 53:1573-1619, 2009.

Archer SL, Michelakis ED: Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension, *N Engl J Med* 361:1864-1870, 2009.

Barnett CF, Hsue PY, Machado RF: Pulmonary hypertension: An increasingly recognized complication of hereditary hemolytic anemias and HIV infection, *JAMA* 299:324-331, 2008.

Barst RJ, Ivy D, Gaitan G, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension, *Circulation* 125:324-334, 2012.

Beghetti M, Galiè N: Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension, *J Am Coll Cardiol* 53:733-740, 2009.

Beghetti M, Hoeper MM, Kiely DG, et al: Safety experience with bosentan in 146 children 2-11¦years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European postmarketing surveillance program, *Pediatr Res* 64:200-204, 2008.

Berger RMF, Beghetti M, Humpl T, et al: Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study, *Lancet* 379:537-546, 2012.

Berger S, Konduri GG: Pulmonary hypertension in children: the twenty-first century, *Pediatr Clin North Am* 53:961-987, 2006.

Davies RJ, Morrell NW: Molecular mechanisms of pulmonary arterial hypertension: role of mutations in the bone morphogenetic protein type II receptor, *Chest* 134:1271-1277, 2008.

Dimopoulos K, Giannakoulas G, Wort SJ, et al: Pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease: distinct differences from other causes of pulmonary arterial hypertension and management implications, *Curr Opin Cardiol* 23:545-554, 2008.

Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al: Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Circulation* 103:10-13, 2001.

Feinstein JA: Evaluation, risk stratification, and management of pulmonary hypertension in patients with congenital heart disease, *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu 106-111*, 2009.

Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *N Engl J Med* 369(4):319-329, 2013.

Ghofrani HA, Galié N, Grimminger F, et al: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension, *N Engl J Med* 369:330-340, 2013.

Kiely DG, Elliot CA, Sabroe I, et al: Pulmonary hypertension: diagnosis and management, *BMJ* 346:31-35, 2013.

Levy M, Celermajer DS, Bourges-Petit E, et al: Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension, *J Pediatr* 158:584-588, 2011.

Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al: A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension, *N Engl J Med* 369:351-361, 2013.

McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al: ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension, *Circulation* 119:2250-2294, 2009.

Niu MC, Mallory GB, Justino H, et al: Treatment of severe pulmonary hypertension in the setting of the large patent ductus arteriosus, *Pediatrics* 131:e1643-e1649, 2013.

Rabinovitch M: Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension, *J Clin Invest* 122:4306-4313, 2012.

Rosenzweig EB, Barst RJ: Pulmonary arterial hypertension in children: a medical update, *Curr Opin Pediatr* 20:288-293, 2008.

Shah SJ: Pulmonary hypertension, *JAMA* 308:1366-1374, 2012.

Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al: Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension, *Ann Intern Med* 149:521-530, 2008.

The Medical Letter: Tadalafil (Adcirca) for pulmonary arterial hypertension, *Med Lett Drugs Ther* 51:87-88, 2009.

Tissot C, Ivy DD, Beghetti M: Medical therapy for pediatric pulmonary arterial hypertension, *J Pediatr* 157(4):528-532, 2010.

Van Loon RL, Roofthooft MTR, van Osch-Gevers M, et al: Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis, *J Pediatr* 155:176-182, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 434-1 Complicaciones extracardíacas de las cardiopatías congénitas cianóticas y la fisiología de Eisenmenger

PROBLEMA	ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO
Policitemia	Hipoxia persistente	Flebotomía
Anemia relativa	Déficit nutricional	Reposición de hierro
Absceso del SNC	Cortocircuito de derecha a izquierda	Antibióticos, drenaje
Ictus tromboembólico del SNC	Cortocircuito de derecha a izquierda o policitemia	Flebotomía
CID de bajo grado, trombocitopenia	Policitemia	Ninguno para la CID, a menos que haya hemorragia, y posteriormente flebotomía
Hemoptisis	Infarto pulmonar, trombosis o rotura de lesión plexiforme de la arteria pulmonar	Embolización
Afectación de las encías	Policitemia, gingivitis, sangrado	Higiene dental
Gota	Policitemia, diuréticos	Alopurinol
Artritis, acropaquias	Artropatía hipóxica	Ninguno
Complicaciones del embarazo: aborto, retraso del crecimiento fetal, aumento de la prematuridad, enfermedad materna	Hipoperfusión placentaria, disminución de la capacidad para aumentar el gasto cardíaco	Reposo en cama, asesoramiento sobre prevención del embarazo
Infecciones	Asplenia asociada, síndrome de DiGeorge, endocarditis Neumonía mortal por VRS con hipertensión pulmonar	Antibióticos Ribavirina; inmunoglobulina contra el VRS (prevención)
Fallo de medro	Aumento del consumo de oxígeno, disminución del aporte de nutrientes	Tratamiento de la insuficiencia cardíaca; corrección rápida del defecto; aumento de la ingesta calórica
Enteropatía con pérdida de proteínas	Post-Fontan; presiones elevadas en cavidades derechas	Budesonida o sildenafilo oral
Quilotórax	Lesión del conducto torácico	Dieta con triglicéridos de cadena media Octreotrida Ligadura quirúrgica del conducto torácico
Ajustes psicosociales	Limitación de la actividad, aspecto cianótico, enfermedad crónica, múltiples ingresos hospitalarios	Asesoramiento

CID, coagulación intravascular diseminada; SNC, sistema nervioso central; VRS; virus respiratorio sincitial.

moderadas y muchas de las que fueron sometidas a cirugía correctora pueden tener embarazos normales, aunque aquéllas con desajustes hemodinámicos residuales o con ventrículos derechos sistémicos deberían ser controladas por un perinatólogo de alto riesgo y por un cardiólogo experto en adultos con cardiopatías congénitas.

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

Tras una cirugía a corazón abierto llevada a cabo con éxito, la evolución del paciente dependerá de la gravedad de las cardiopatías congénitas, la edad y el estado nutricional previos a la cirugía, lo acaecido en el quirófano y la calidad de los cuidados postoperatorios. Los factores intraoperatorios que influyen en la supervivencia y que deben ser tenidos en cuenta cuando el paciente regresa del quirófano son la duración de la circulación extracorpórea, la duración del pinzamiento aórtico (tiempo durante el cual el corazón no recibe perfusión) y la duración de la hipotermia profunda (utilizada en algunos recién nacidos: tiempo durante el cual el organismo entero no recibe perfusión).

El tratamiento postoperatorio inmediato debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos atendida por un equipo de médicos, enfermeras y técnicos con experiencia en los problemas específicos del postoperatorio de la cirugía a corazón abierto en la infancia. En la mayoría de los principales centros, esto se lleva a cabo en una unidad de cuidados intensivos especializada en problemas cardiovasculares pediátricos. La preparación de la monitorización postoperatoria comienza en el propio quirófano, donde el anestesista o el cirujano colocarán un catéter arterial para poder obtener mediciones directas de la presión arterial y muestras de sangre arterial para gasometrías. Asimismo, se debe colocar un catéter venoso central para medir la presión venosa central y poder infundir a través de él fármacos cardioactivos. En los casos más complejos se puede introducir un catéter en la aurícula izquierda o derecha, o en la arteria pulmonar para monitorizar las presiones. En el ventrículo, la aurícula, o en ambos, se colocan cables de estimulación temporal por si se produce un bloqueo cardíaco. La oximetría transcutánea permite monitorizar de forma continua la saturación arterial de oxígeno. Se ha utilizado la espectroscopia de infrarrojo cercano para monitorizar la perfusión cerebral y de otros órganos en el periodo perioperatorio.

El fracaso funcional de uno de los sistemas del organismo puede provocar profundos cambios fisiológicos y bioquímicos en otros. La insuficiencia respiratoria, por ejemplo, da lugar a hipoxia, acidosis e hipercapnia, que a su vez comprometen la función cardíaca, vascular y renal. Estos últimos problemas no podrán tratarse con éxito a menos que se restablezca una ventilación adecuada. Por tanto, es fundamental identificar y tratar las causas primarias de cada complicación postoperatoria.

La **insuficiencia respiratoria** es una complicación postoperatoria grave que puede aparecer tras la cirugía a corazón abierto. La circulación extracorpórea en presencia de congestión pulmonar produce una disminución de la distensibilidad pulmonar, con gran cantidad de secreciones traqueales y bronquiales, atelectasias y aumento del trabajo respiratorio. Pueden aparecer rápidamente cansancio, hipoventilación y acidosis, por lo que se suele mantener la ventilación mecánica endotraqueal con presión positiva tras la cirugía de corazón abierto durante varias horas en pacientes relativamente estables y durante 2 o 3 días, o incluso más, en los pacientes gravemente enfermos, sobre todo en los lactantes. Los pacientes con determinadas cardiopatías congénitas, y en especial aquéllos con síndrome de DiGeorge, pueden presentar además alteraciones de las vías respiratorias (micrognatia, traqueomalacia, broncomalacia) que pueden dificultar aún más tanto la ventilación como la extubación.

El electrocardiograma debe monitorizarse en todo momento durante el período postoperatorio. Un cambio de la frecuencia cardíaca, incluso sin arritmia, puede ser la primera señal de una complicación importante, como hemorragia, hipotermia, hipoventilación o insuficiencia cardíaca. Hay que diagnosticar con rapidez los **trastornos del ritmo cardíaco,** ya que una arritmia sostenida que no reciba un tratamiento correcto puede suponer una sobrecarga hemodinámica importante para el corazón en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el período crítico del postoperatorio inmediato (v. cap. 435). Los daños causados al sistema de conducción cardíaco durante la cirugía pueden provocar un bloqueo cardíaco completo postoperatorio. Esta complicación suele ser transitoria y se trata con la implantación quirúrgica de cables de estimulación que pueden ser posteriormente retirados. En algunas ocasiones, el bloqueo cardíaco puede ser permanente. Si persiste más de 10-14 días tras la cirugía, será preciso implantar un marcapasos definitivo. Las taquiarritmias suponen un problema todavía más frecuente en el postoperatorio de estos pacientes. Las taquicardias ectópicas de la unión pueden ser un trastorno del ritmo con un tratamiento especialmente complejo (v. cap. 435), aunque generalmente responden a la administración de fármacos antiarrítmicos, como la amiodarona por vía intravenosa.

La **insuficiencia cardíaca** con bajo gasto cardíaco tras la cirugía cardíaca puede deberse a insuficiencia respiratoria, arritmias importantes, lesiones miocárdicas, pérdidas hemáticas, hipervolemia o hipovolemia, a la existencia de una anomalía hemodinámica importante residual o a una combinación de todos estos factores. Debe instaurarse un tratamiento etiológico específico. Las catecolaminas, los inhibidores de la fosfodiesterasa, el nitroprusiato y otros fármacos reductores de la poscarga, y los diuréticos son los fármacos cardioactivos que más se utilizan en pacientes que presentan disfunción miocárdica en el período postoperatorio inmediato (v. cap. 442). La hipertensión pulmonar en el postoperatorio puede tratarse con hiperventilación y óxido nítrico inhalado. Para los escasos pacientes que no responden al tratamiento farmacológico habitual existen varios tipos de dispositivos de asistencia ventricular en función del tamaño del niño. Si la función pulmonar es adecuada, puede usarse una bomba intraaórtica de contrapulsación con globo o un dispositivo de asistencia del ventrículo izquierdo. Si la función pulmonar no es la adecuada, puede utilizarse la oxigenación con membrana extracorpórea. Estas medidas extraordinarias son útiles para mantener la circulación hasta que la función cardíaca mejore, habitualmente en 2-5 días. Se han utilizado también con un éxito moderado como puente para el trasplante en pacientes con insuficiencia cardíaca postoperatoria grave refractaria.

La acidosis secundaria al bajo gasto cardíaco, a insuficiencia renal o a hipovolemia debe prevenirse o tratarse con rapidez. Se realiza una monitorización seriada de la gasometría y de las concentraciones arteriales de ácido láctico. Un pH arterial bajo puede no solo ser un signo de mala perfusión, sino que también puede empeorar la función cardíaca y puede ser el precursor de arritmias o parada cardíaca.

La **función renal** puede verse comprometida por la insuficiencia cardíaca congestiva y puede agravarse con una circulación extracorpórea prolongada. La reposición de sangre y fluidos, los fármacos inotrópicos y, a veces, los vasodilatadores, restablecerán normalmente la diuresis normal de los pacientes con hipovolemia o insuficiencia cardíaca. La insuficiencia renal secundaria a lesión tubular puede requerir de forma temporal diálisis peritoneal, hemodiálisis o hemofiltración.

Pueden aparecer **anomalías neurológicas** tras la circulación extracorpórea, sobre todo en el período neonatal. El paciente puede presentar convulsiones cuando se despierta de la sedación y éstas se suelen controlar con antiepilépticos. En ausencia de otros signos neurológicos, las convulsiones aisladas autolimitadas en el período postoperatorio inmediato suelen tener un buen pronóstico a largo plazo. La tromboembolia y los ictus son complicaciones más raras, aunque graves, de la cirugía a corazón abierto. A largo plazo pueden aparecer trastornos del aprendizaje sutiles o más llamativos. Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, sobre todo en el período neonatal, deben ser observados de cerca en sus primeros años escolares por si aparecen signos de dificultades en el aprendizaje o trastorno por déficit de atención, que a menudo pueden solucionarse con medidas de intervención precoces. El riesgo es mayor en aquellos que se han sometido a cirugía reparadora mediante parada circulatoria hipotérmica total que en aquellos en los que el flujo sanguíneo sistémico se mantiene con circulación extracorpórea.

El **síndrome pospericardiotomía** puede ocurrir hacia el final de la primera semana del postoperatorio o puede retrasarse hasta semanas o meses después de la cirugía. Esta enfermedad febril se caracteriza por disminución del apetito, apatía, náuseas y vómitos. No siempre existe dolor torácico, por lo que se debe sospechar ante cualquier paciente recién operado. La ecocardiografía es diagnóstica. En la mayoría de los casos, el síndrome pospericardiotomía se resuelve por sí solo; sin embargo, cuando se acumula líquido pericárdico de forma rápida, debe tenerse en cuenta el riesgo potencial de taponamiento cardíaco (v. cap. 440). De forma excepcional pueden producirse también arritmias. Los pacientes con síntomas suelen responder al tratamiento con salicilatos o indometacina y reposo en cama. En algunas ocasiones es preciso utilizar corticoides o realizar una pericardiocentesis. Las recidivas tardías son poco frecuentes y pueden dar lugar a pericarditis crónica.

Puede haber hemólisis de origen mecánico, aunque con poca frecuencia, tras la reparación de determinadas cardiopatías, como los defectos del tabique auriculoventricular o tras la colocación de prótesis valvulares mecánicas. Se debe a la inusual turbulencia que sufre la sangre a alta presión. La reintervención puede ser necesaria en unos pocos pacientes con hemólisis grave progresiva que requieren transfusiones frecuentes de sangre, pero en la mayoría de los casos el problema se resuelve lentamente.

Las infecciones representan otro problema potencialmente grave en el postoperatorio. Los pacientes suelen recibir un antibiótico de amplio espectro en el período postoperatorio inicial. Las posibles localizaciones de la infección son los pulmones (en general, en relación con atelectasias), los tejidos subcutáneos en el lugar de la incisión quirúrgica, el esternón y el aparato urinario (sobre todo si se ha colocado una sonda permanente). La sepsis asociada a endocarditis infecciosa es una complicación rara, pero su tratamiento puede ser difícil, sobre todo si se ha colocado material protésico en el momento de la cirugía (v. cap. 437).

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

Los pacientes que se han sometido a una intervención quirúrgica por una cardiopatía congénita pueden dividirse en varias categorías: 1) con lesiones en las que se ha logrado la reparación total, 2) con lesiones en las que se ha logrado la corrección anatómica y fisiológica, y 3) con lesiones en las que sólo se ha logrado la paliación, si bien puede ser a largo plazo. Hay cierto desacuerdo entre los cardiólogos sobre la categoría en la que podría encuadrarse una cardiopatía congénita en particular y hasta cierto punto cada caso debería considerarse de forma individual. Muchos argumentan que sólo se logra una reparación realmente total en el caso del conducto arterioso persistente, sin necesidad de seguimientos a largo plazo. Entre los pacientes que pueden someterse a una corrección anatómica y fisiológica están muchas de las lesiones de cortocircuitos de izquierda a derecha (CIA y CIV), las formas más leves de las lesiones obstructivas (p. ej., estenosis de la válvula pulmonar, ciertas variantes de estenosis de la válvula aórtica y la coartación de aorta) y ciertas formas de cardiopatías cianóticas, como la tetralogía de Fallot y la transposición simple de grandes vasos. Estos pacientes suelen lograr una corrección fisiológica total, o casi total, de su lesión; sin embargo, siguen presentando cierto riesgo de secuelas a largo plazo, como una insuficiencia cardíaca tardía o arritmias, o bien la recurrencia de una anomalía fisiológica significativa (p. ej., recoartación de aorta, empeoramiento de insuficiencia mitral en pacientes con comunicaciones auriculoventriculares o una insuficiencia pulmonar de larga duración en pacientes con tetralogía de Fallot reparada con un parche transanular). Estos pacientes requieren un seguimiento regular por un cardiólogo pediátrico (y cuando tienen la edad suficiente, por un **especialista en adultos con cardiopatías congénitas** [v. cap. 434.1]); no obstante, su pronóstico a largo plazo suele ser muy bueno, aunque algunos pueden requerir intervenciones repetidas. Los pacientes con lesiones más complejas, como aquéllos con una fisiología de ventrículo único, están expuestos a un riesgo mucho mayor de secuelas a largo plazo, aun con un seguimiento de cerca. Estos pacientes, y en particular aquellos que se han sometido a un procedimiento de Fontan, corren el riesgo de desarrollar a largo plazo arritmias, trombosis, enteropatía perdedora de proteínas, disfunción orgánica (especialmente hepática) e insuficiencia cardíaca. Algunos precisarán a la postre un trasplante cardíaco.

Las limitaciones físicas son variables, desde mínimas a ninguna en los pacientes con una corrección fisiológica, hasta leves o moderadas en los pacientes con procedimientos paliativos. El cardiólogo es quien mejor puede determinar la magnitud a la que debe permitírsele a un paciente

booksmedicos.org

implicarse en actividades deportivas, tanto de ocio como competitivas, a menudo con la ayuda de los datos obtenidos en las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar (v. cap. 423.5).

La morbilidad de la función neurológica y del comportamiento a largo plazo depende de numerosos factores, como por ejemplo los efectos de cualquier alteración genética sobre el desarrollo del sistema nervioso central. Los datos sugieren un papel para las anomalías del sistema nervioso central prenatales (anatómicas o secundarias a alteraciones del flujo sanguíneo central o de la oxigenación) mayor del sospechado previamente; entre ellas están la microcefalia, la atrofia cerebral y las alteraciones de la bioquímica cerebral. La hipoxemia crónica y el fallo de medro también pueden influir en el desarrollo del cerebro y hay pruebas de que el tipo de intervención necesaria (circulación extracorpórea, parada circulatoria total hipotérmica, terapia basada en catéteres) desempeña un papel crucial. En general, en ausencia de complicaciones perioperatorias importantes o de síndromes genéticos significativos, la mayoría de los niños rinde a un nivel bastante alto tras la reparación de cardiopatías congénitas y son capaces de ir al colegio con regularidad. La media de las puntuaciones de las pruebas cognitivas convencionales no difiere de las observadas en la población general; sin embargo, algunas áreas parecen tener más riesgo que otras, como ciertos aspectos de la función motora, del habla, del seguimiento visual y motor, y de la conciencia fonológica. Es de vital importancia conocer estos problemas potenciales para obtener la ayuda necesaria en el momento oportuno si se detecta que el niño tiene dificultades en la escuela.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

434.1 Adultos con cardiopatías congénitas

Salil Ginde y Michael G. Earing

La aparición de procedimientos quirúrgicos cardíacos como la ligadura del conducto arterioso persistente, la resección de la coartación de aorta y la derivación de Blalock-Taussig, junto a los adelantos en el diagnóstico, el tratamiento intervencionista y de cuidados intensivos, han mejorado la supervivencia de los niños con cardiopatías congénitas, de manera que casi el 90% llega a la edad adulta. En Estados Unidos viven más adultos que niños con cardiopatías congénitas, con un incremento del 5% cada año. En la última década, el 35% de las hospitalizaciones por cardiopatía congénita fueron pacientes de más de 18 años (edad media, 55 años).

CONSIDERACIONES MÉDICAS A LARGO PLAZO

Cerca del 25% de los adultos con cardiopatías congénitas presenta una forma leve que les ha permitido sobrevivir hasta la edad adulta sin cirugía o un cateterismo cardíaco intervencionista. Las lesiones más frecuentes en esta categoría son la estenosis leve de la válvula aórtica (habitualmente en el contexto de una válvula aórtica bicúspide), las CIV restrictivas pequeñas, la estenosis leve de la válvula pulmonar y el prolapso de la válvula mitral (tabla 434-2). Estos pacientes necesitan con menos frecuencia revisiones de seguimiento para evaluar la progresión de la enfermedad y para identificar la aparición de complicaciones asociadas. La mayoría de los adultos con cardiopatías congénitas que viven en Estados Unidos son pacientes que se habían sometido previamente a una intervención (tabla 434-3). Aunque la mayoría de los niños que se someten a una intervención quirúrgica sobrevivirá hasta la edad adulta, con pocas excepciones, la corrección total no es la norma. Entre las pocas excepciones están el conducto arterioso persistente, las CIV y las CIA; esto es cierto solamente si se cierran antes de que se desarrollen cambios vasculares pulmonares irreversibles y no haya lesiones residuales. Dado que los adultos con cardiopatías congénitas (CC) están sobreviviendo más que nunca, cada vez es más evidente que incluso las lesiones más sencillas pueden asociarse a complicaciones a largo plazo. Entre ellas hay problemas cardíacos y extracardíacos (tablas 434-4 y 434-5; fig. 434-1). Entre los cardíacos están arritmias y defectos de conducción, disfunción ventricular, cortocircuitos residuales, lesiones valvulares (regurgitación y estenosis), hipertensión y aneurismas. Las secuelas extracardíacas (comorbilidades) incluyen disfunción pulmonar, renal y hepática, causadas directa o indirectamente por la CC subyacente. La alteración de la función pulmonar con mayor frecuencia se presenta con fisiología restrictiva y probablemente se debe a una esternotomía o toracotomía previa, escoliosis, disfunción diafragmática o enfermedad parenquimatosa pulmonar. La reducción de la función pulmonar contribuye a la limitación de la tolerancia al ejercicio y es un factor de riesgo de mortalidad en adultos con CC. La disfunción renal puede estar causada por la cianosis crónica, múltiples cirugías que precisan circulación extracorpórea u otras comorbilidades, como hipertensión y diabetes mellitus. La lesión hepática por congestión pulmonar crónica en pacientes con presión venosa central elevada, particularmente en los pacientes con una cirugía paliativa de Fontan, puede terminar en fibrosis hepática, cirrosis, disfunción hepática y, raramente, carcinoma hepatocelular. Los adultos con CC tienen riesgo de presentar anomalías del desarrollo, como retraso intelectual; anomalías somáticas, como dismorfismos faciales (paladar hendido/labio leporino); anomalías del sistema nervioso central, como convulsiones por tromboembolismos,

Tabla 434-2 Cardiopatías congénitas asociadas a supervivencia hasta la edad adulta sin cirugía o cateterismo cardíaco intervencionista

Estenosis valvular pulmonar leve
Válvula aórtica bicúspide
Comunicación interauricular de pequeña a moderada
Comunicación interventricular pequeña
Conducto arterioso persistente pequeño
Prolapso de la válvula mitral
Comunicación auriculoventricular parcial (CIA tipo ostium primum y válvula mitral hendida)
Síndrome de Marfan
Anomalía de Ebstein
Transposición corregida congénitamente (discordancia auriculoventricular y ventriculoarterial)

Tabla 434-3 Cardiopatías congénitas más frecuentes que sobreviven hasta la edad adulta después de una cirugía o un cateterismo intervencionista

Valvulopatía aórtica tras valvuloplastia con globo o valvulotomía quirúrgica
Estenosis valvular pulmonar tras valvuloplastia con globo o valvulotomía quirúrgica
Tetralogía de Fallot
Comunicación interventricular
Comunicación auriculoventricular completa
Transposición de grandes vasos
Coartación de aorta
Ventrículos únicos complejos después de un procedimiento de Fontan modificado

Tabla 434-4 Riesgos en adultos con cardiopatías congénitas

Trastornos del ritmo	Comunicación interventricular
Taquicardia supraventricular	Comunicación interauricular
Bloqueo de rama derecha	Conducto arterioso persistente
Bloqueo cardíaco	**Lesiones adquiridas**
Taquicardia ventricular	Endocarditis bacteriana subaguda
Muerte súbita	Estenosis subvalvular
Coartación de aorta	Estenosis supravalvular
Hipertensión esencial	Insuficiencia valvular
Recoartación	Reestenosis valvular
Formación de aneurismas	Complejo de Eisenmenger
Lesiones residuales (cortocircuitos)	**Riesgo de embarazo** (v. tabla 434-5)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Apers S, Moons P, Goossens E, et al: Sense of coherence and perceived physical health explain the better quality of life in adolescents with congenital heart disease, *Eur J Cardiovasc Nurs* 12(5):475-483, 2013.

Asrani SK, Warnes CA, Kameth PS: Hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure, *N Engl J Med* 368:1756-1757, 2013.

Bellinger DC, Newburger JW, Wypij D, et al: Behaviour at eight years in children with surgically corrected transposition: The Boston Circulatory Arrest Trial, *Cardiol Young* 19:86-97, 2009.

Bjarnason-Wehrens B, Dordel S, Schickendantz S, et al: Motor development in children with congenital cardiac diseases compared to their healthy peers, *Cardiol Young* 17:487-498, 2007.

Clouchoux C, du Plessis AJ, Bouyssi-Kobar M, et al: Delayed cortical development in fetuses with complex congenital heart disease, *Cereb Cortex* 23(12):2932-2943, 2013.

Harris IS: Management of pregnancy in patients with congenital heart disease, *Prog Cardiovasc Dis* 53:305-311, 2011.

Hoffman TM, Bush DM, Wernovsky G, et al: Postoperative junctional ectopic tachycardia in children: incidence, risk factors, and treatment, *Ann Thorac Surg* 74:1607-1611, 2002.

Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al: Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease, *Circulation* 107:996-1002, 2003.

Karsdorp PA, Everaerd W, Kindt M, et al: Psychological and cognitive functioning in children and adolescents with congenital heart disease: a meta-analysis, *J Pediatr Psychol* 32:527-541, 2007.

Kwon EN, Mussatto K, Simpson PM, et al: Children and adolescents with repaired tetralogy of Fallot report quality of life similar to healthy peers, *Congenit Heart Dis* 6:18-27, 2011.

Landolt MA, Valsangiacomo Buechel ER, Latal B: Health-related quality of life in children and adolescents after open-heart surgery, *J Pediatr* 152:349-355, 2008.

Limbers CA, Emery K, Uzark K: Factors associated with perceived cognitive problems in children and adolescents with congenital heart disease, *J Clin Psychol Med Settings* 20:192-198, 2013.

Limperopoulos C, Tworetzky W, McElhinney DB, et al: Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease, *Circulation* 121:26-33, 2010.

Majnemer A, Limperopoulous C, Shevell M, et al: Developmental and functional outcomes at school entry in children with congenital heart disease, *J Pediatr* 153:55-60, 2008.

Majnemer A, Limperopoulous C, Shevell M, et al: Long-term neuromotor outcome at school entry of infants with congenital heart defects requiring open-heart surgery, *J Pediatr* 148:72-77, 2006.

Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, et al: Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association, *Circulation* 126:1143-1172, 2012.

Oster ME, Lee KA, Honein MA, et al: Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects, *Pediatrics* 131:e1502-e1508, 2013.

Owens JL, Musa N: Nutrition support after neonatal cardiac surgery, *Nutr Clin Pract* 24:242-249, 2009.

Parison SM, Mitchell PD, Colan SD, et al: A cross-sectional study of exercise performance during the first 2 decades of life after the Fontan operation, *J Am Coll Cardiol* 52:99-107, 2008.

Pike NA, Evangelista LS, Doering LV, et al: Quality of life, health status, and depression: comparison between adolescents and adults after the Fontan procedure with healthy counterparts, *J Cardiovasc Nurs* 27:539-546, 2012.

Salvin JW, Laussen PC, Thiagarajan RR: Extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy mechanical cardiovascular support in children with congenital heart disease, *Paediatr Anaesth* 18:1157-1162, 2008.

Sarajuuri A, Jokinen E, Mildh L, et al: Neurodevelopmental burden at age 5¦years in patients with univentricular heart, *Pediatrics* 130:e1636-e1646, 2012.

Thacker D, Patel A, Dodds K, et al: Use of oral budesonide in the management of protein-losing enteropathy after the Fontan operation, *Ann Thorac Surg* 89:837-842, 2010.

Walker K, Badawi N, Halliday R, et al: Early development outcomes following major noncardiac and cardiac surgery in term infants: a population-based study, *J Pediatr* 161:748-752, 2012.

Zuluaga MT: Chylothorax after surgery for congenital heart disease, *Curr Opin Pediatr* 24:291-294, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 434-5	Riesgos de complicaciones maternas y neonatales en embarazos con lesiones específicas
Sin riesgo adicional	Defectos del tabique pequeños CIA, CIV o CAP cerrados quirúrgicamente Insuficiencia aórtica de leve a moderada Estenosis pulmonar de leve a moderada
Riesgo ligeramente aumentado	Postoperatorio de reparación de una tetralogía de Fallot Transposición de grandes vasos, situación posterior a procedimientos de conmutación arterial
Riesgo moderado	Transposición de grandes vasos, situación posterior a procedimientos de conmutación auricular Transposición de grandes vasos corregida quirúrgicamente Fisiología de ventrículo único después de un procedimiento de Fontan
Riesgo intenso	Cardiopatía congénita cianótica, no operada o paliada Síndrome de Marfan Prótesis valvulares Lesiones obstructivas, como la coartación
Embarazo contraindicado	Hipertensión pulmonar grave Lesiones obstructivas graves Síndrome de Marfan, raíz aórtica >40 mm

CAP, conducto arterioso persistente; CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular.

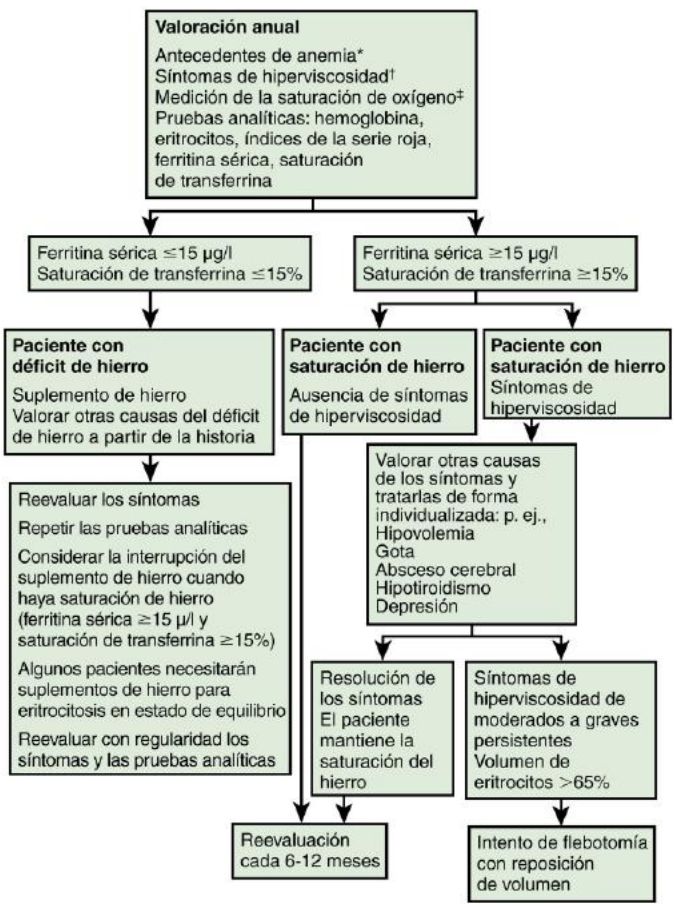

Figura 434-1 Aspectos importantes que es necesario abordar en el momento de la transición. *(De Spence MS, Balaratnam MS, Gatzoulis MA: Clinical update: cyanotic adult congenital heart disease,* Lancet *2007;370:1530-12, pág. 1531.)*

o accidentes cerebrovasculares previos y alteraciones de la audición o pérdida de visión. También son frecuentes los problemas psicosociales que afectan al empleo, el seguro de vida y de asistencia sanitaria, la participación deportiva, la actividad sexual y la anticoncepción. Como resultado de estas complicaciones a largo plazo, la mayoría de los adultos con CC requiere un seguimiento de por vida. Cuando los adultos con CC son hospitalizados, suele ser por insuficiencia cardíaca o arritmia; otros pueden precisar un cateterismo u otra intervención quirúrgica cardíaca.

LESIONES ESPECÍFICAS

Cortocircuitos de izquierda a derecha

Si la lesión inicial presenta un cortocircuito grande y no restrictivo (de modo que permite la transmisión de una presión prácticamente sistémica a las arterias pulmonares), pueden producirse cambios vasculares pulmonares irreversibles que finalizan en hipertensión pulmonar en valores sistémicos con cortocircuitos invertidos o bidireccionales en el lugar del defecto (síndrome de Eisenmenger) (v. cap. 433.2).

Comunicación interauricular (CIA)

Véase el capítulo 426.1.

Aunque la mayoría de los individuos con una comunicación interauricular son diagnosticados durante la infancia después de la detección de un soplo, unos pocos debutan con síntomas por primera vez siendo adultos. La mayoría de los pacientes se mantiene sin síntomas durante la primera o las dos primeras décadas de la vida. En la tercera, un número creciente de pacientes comienza a manifestar intolerancia al ejercicio, palpitaciones secundarias a arritmias auriculares y cardiomegalia en la radiografía de tórax. Sin tratamiento, la supervivencia hasta la edad adulta es la norma, aunque la expectativa de vida no es normal y la morbilidad a largo plazo puede ser significativa. Una vez sobrepasados los 40 años, la tasa de mortalidad aumenta un 6% por año y más del 20% de los individuos desarrollará fibrilación auricular. A los 60 años, el número de pacientes con fibrilación auricular aumenta hasta más del 60%.

Resultados tardíos después del cierre de la comunicación interauricular

La mayoría de los pacientes que se somete a un cierre precoz del defecto tendrá una supervivencia a largo plazo excelente con una morbilidad baja si la reparación se lleva a cabo antes de cumplir los 25 años. Cuando la reparación se realiza más tarde, la supervivencia tardía disminuye y aumenta el riesgo de desarrollo de arritmias auriculares, accidentes tromboembólicos e hipertensión pulmonar. Las complicaciones tardías a largo plazo y la supervivencia tras el cierre con un dispositivo transcatéter continúan siendo desconocidos; los resultados a corto y medio plazo son excelentes, con una elevada tasa de cierre de la comunicación interauricular y pocas complicaciones de importancia.

Comunicaciones interventriculares

Véase el capítulo 426.6.

Aunque las comunicaciones interventriculares (CIV) aisladas son una de las CC más frecuentes, su diagnóstico en la edad adulta es inusual. La principal razón es que la mayoría de los pacientes con una CIV significativa desde el punto de vista hemodinámico se someterá a una reparación en la infancia o fallecerá antes de llegar a la edad adulta. Como consecuencia, el espectro de CIV aisladas en los adultos se limita a: 1) aquéllos con defectos restrictivos pequeños, 2) aquéllos con síndrome de Eisenmenger y 3) aquellos que se han sometido a un cierre de sus CIV en la infancia.

La supervivencia a largo plazo en los pacientes con CIV restrictivas pequeñas es excelente y se estima en un 96% a los 25 años. Además, la morbilidad a largo plazo de los pacientes con CIV restrictivas también parece ser baja. Su evolución clínica no es del todo benigna. Las complicaciones a largo plazo consisten en endocarditis, insuficiencia aórtica progresiva secundaria a prolapso de la válvula aórtica

booksmedicos.org

en el defecto (el riesgo máximo se produce en el tipo supracristal, pero también ocurre en el contexto de defectos perimembranosos) y el desarrollo de obstrucción del infundíbulo de salida derecho e izquierdo desde un ventrículo derecho de doble cámara o una membrana subaórtica.

Es frecuente que los pacientes que desarrollan síndrome de Eisenmenger sobrevivan hasta la tercera década de la vida. Al ir cumpliendo años, las complicaciones a largo plazo de insuficiencia cardíaca derecha, embolia paradójica y policitemia provocan un descenso progresivo de la supervivencia, falleciendo por término medio hacia los 37 años.

Los adultos a los que se les cierra la CIV, sin hipertensión o defectos residuales, tienen una expectativa de vida normal.

Como los pacientes con CIV pequeñas están asintomáticos, su tratamiento debe ser conservador. Dados los riesgos a largo plazo, necesitan revisiones de seguimiento de por vida para monitorizar la aparición de complicaciones tardías. La excepción a esta norma la constituyen los pacientes con CIV supracristal o perimembranosa pequeñas con un prolapso asociado de la cúspide aórtica dentro del defecto que da lugar a una insuficiencia aórtica progresiva. En estos pacientes debe considerarse la reparación quirúrgica en el momento del diagnóstico para prevenir que aparezcan lesiones progresivas de la válvula aórtica.

Comunicación auriculoventricular completa

Véase el capítulo 426.5.

La evolución natural de los pacientes con una comunicación auriculoventricular (CAV) completa se caracteriza por el desarrollo precoz de enfermedad vascular pulmonar que da lugar a lesiones irreversibles hacia el año de vida (especialmente en los niños con síndrome de Down). Así pues, los pacientes que empiezan a manifestar síntomas en la edad adulta pueden encuadrarse en dos grupos: 1) aquéllos con síndrome de Eisenmenger y 2) aquellos cuyos defectos se han cerrado en la infancia.

En conjunto, el pronóstico a largo plazo de los pacientes que se someten a una reparación precoz antes del desarrollo de enfermedad vascular pulmonar es bueno. La complicación a largo plazo más frecuente es la insuficiencia de la válvula auriculoventricular izquierda, de modo que aproximadamente el 5-10% de los pacientes necesita una revisión quirúrgica para reparar dicha válvula o para sustituirla durante el seguimiento. La segunda complicación a largo plazo más frecuente en este grupo es la estenosis subaórtica, la cual aparece hasta en el 5% de los pacientes tras la reparación. Otras complicaciones a largo plazo son los cortocircuitos auriculares o ventriculares residuales, el bloqueo cardíaco completo, las arritmias auriculares y ventriculares, y la endocarditis.

Todos los pacientes que han desarrollado síndrome de Eisenmenger muestran síntomas como disnea de esfuerzo, fatiga, palpitaciones, edema y síncope. La supervivencia es similar a la de otras formas del síndrome de Eisenmenger, con una media de edad en el momento del fallecimiento de 37 años. Entre los factores de riesgo de muerte más importantes están el síncope, la edad a la que aparecen los síntomas, la pobre clase funcional, la saturación de oxígeno baja (<85%), el valor elevado de creatinina sérica y de ácido úrico y el síndrome de Down.

Los pacientes que se sometieron previamente a una reparación y desarrollan una insuficiencia significativa de la válvula auriculoventricular izquierda con síntomas, arritmias auriculares o deterioro de la función ventricular, deben someterse a una reparación o a una sustitución valvular programada. Aquellos que se sometieron previamente a una reparación y desarrollan una estenosis subaórtica significativa (definida como un cateterismo cardíaco o un gradiente de eco máximo >50 mmHg) deberían someterse a reparación quirúrgica.

Conducto arterioso persistente

Véase el capítulo 426.8.

El conducto arterioso persistente (CAP) suele ser una lesión aislada en el adulto. El tamaño del defecto es el determinante principal de la evolución clínica en el adulto. La evolución clínica puede agruparse en 5 categorías principales: 1) CAP silente, 2) CAP pequeño insignificante desde el punto de vista hemodinámico, 3) CAP de tamaño moderado, 4) CAP grande y 5) CAP reparado previamente.

Un CAP silente es un defecto diminuto que no puede oírse en la auscultación y que únicamente se detecta por medios no clínicos, como la ecocardiografía. La expectativa de vida es siempre normal en esta población y el riesgo de endocarditis es sumamente bajo.

Los pacientes con un CAP pequeño tienen un soplo continuo o de eyección largo que se ausculta mejor en el borde esternal superior izquierdo que se irradia a la espalda. Además, tienen pulsos periféricos normales. Como el cortocircuito de izquierda a derecha es insignificante, el tamaño de la aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo (VI) es normal, al igual que la presión de la arteria pulmonar mediante ecocardiografía y radiografía de tórax. Estos pacientes, al igual que aquéllos con CAP silentes, son asintomáticos y su expectativa de vida es normal. Tienen un riesgo más alto de endocarditis.

Los pacientes con CAP de un tamaño moderado pueden manifestar síntomas durante su vida adulta. Suelen tener pulsos periféricos amplios y saltones, y un soplo continuo audible. Todos ellos tendrán una sobrecarga de volumen significativa y desarrollarán cierto grado de hipertrofia de la aurícula izquierda y el VI, y cierto grado de hipertensión pulmonar. Presentan síntomas de disnea, palpitaciones e insuficiencia cardíaca.

Los pacientes con CAP grandes manifiestan de forma típica signos de hipertensión pulmonar grave y de síndrome de Eisenmenger. Al llegar a la edad adulta, el soplo continuo está ausente típicamente y el paciente presenta cianosis diferencial (saturaciones en la extremidad inferior menores que en el brazo derecho). Estos pacientes tienen un pronóstico similar al de otros individuos con síndrome de Eisenmenger.

Los pacientes que se sometieron a reparación del CAP antes del desarrollo de hipertensión pulmonar tienen una expectativa de vida normal sin restricciones.

Todos los pacientes con signos clínicos de CAP tienen un riesgo mayor de endocarditis. Como resultado, todos los CAP, salvo los de pequeño tamaño y silentes, y aquéllos con hipertensión pulmonar irreversible grave deberían considerarse para su cierre. El cierre con un dispositivo transferido por un catéter es en la actualidad el método de elección en la mayoría de los centros. El cierre quirúrgico se reserva para los pacientes con un CAP demasiado grande para su corrección con un dispositivo o cuando la anatomía está distorsionada, como en el caso de un aneurisma del conducto grande.

Cardiopatías cianóticas

Véanse los capítulos 429, 430 y 431.

A diferencia de las CC no cianóticas, la mayoría de los pacientes con CC cianóticas se habrá sometido al menos a una o varias intervenciones antes de llegar a la edad adulta. Los defectos que con mayor frecuencia se observan en el ámbito ambulatorio de las cardiopatías congénitas del adulto son la tetralogía de Fallot, la transposición de grandes vasos (TGV, conocida también como D-transposición), la estenosis de la válvula pulmonar y varias formas de ventrículos únicos. Otros defectos son el retorno venoso pulmonar anómalo total, el tronco arterial y el ventrículo derecho con doble salida.

Tetralogía de Fallot

Véase el capítulo 430.1.

En el mundo desarrollado, los adultos con tetralogía de Fallot se han convertido en una rareza ya que la mayoría se someterá a una intervención paliativa, o más frecuentemente, a una reparación durante la infancia. Hay algún caso de supervivencia en pacientes no operados hasta la séptima década, pero constituyen algo inusual. En general, sólo el 11% de los pacientes no operados está vivo a los 20 años y sólo el 3% hacia los 40 años.

La supervivencia tardía tras la reparación de la tetralogía de Fallot es excelente. La reparación suele llevarse a cabo entre los 3 y los 12 meses de vida, y consiste en el cierre de la CIV con un parche,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

aliviando la obstrucción del infundíbulo de salida pulmonar, aumentando el infundíbulo de salida del ventrículo derecho y el anillo de la válvula pulmonar con un parche. Las tasas de supervivencia a los 32 y los 35 años llegan al 86% y al 85%, respectivamente, frente al 95% en controles de sexo y edad comparables. La mayoría de los pacientes llevaba una vida sin restricciones. Muchos pacientes desarrollan síntomas tardíos, entre los que se incluyen disnea, palpitaciones, síncope y muerte súbita. Algunas de las complicaciones tardías son endocarditis, insuficiencia aórtica con o sin dilatación de la raíz aórtica (secundaria normalmente a lesión de la válvula aórtica durante el cierre de la CIV o a una anomalía intrínseca de la raíz aórtica), disfunción del VI (secundaria a una protección inadecuada del miocardio durante la reparación previa o por sobrecarga crónica de volumen del VI secundaria a cortocircuitos arteriales paliativos de larga duración), obstrucción residual de la válvula pulmonar, insuficiencia residual de la válvula pulmonar, disfunción del ventrículo derecho (VD) (secundaria a insuficiencia pulmonar o estenosis pulmonar), arritmias auriculares (típicamente aleteo auricular), arritmias ventriculares y bloqueo cardíaco.

La reintervención es necesaria en cerca del 10% de los pacientes tras la cirugía reparadora a los 20 años de seguimiento. Con seguimientos a más largo plazo, la incidencia de reintervención sigue aumentando. La indicación más frecuente de reintervención es el recambio de la válvula pulmonar por una insuficiencia pulmonar grave.

Transposición de los grandes vasos

Véase el capítulo 431.1.

La evolución natural de los pacientes con una TGV no reparada es tan mala que pocos sobreviven más allá de la infancia sin intervención. Las primeras intervenciones definitivas para la TGV fueron descritas por el Dr. Senning en 1959 y el Dr. Mustard en 1964 (procedimientos de conmutación auricular). Mediante dichos procedimientos, los retornos venosos sistémico y pulmonar se redirigen en la aurícula mediante deflectores. El retorno venoso sistémico procedente de las venas cavas superior e inferior es dirigido a través de la válvula mitral y hacia el VI (conectado a la arteria pulmonar). El retorno venoso pulmonar es dirigido entonces a través de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho (conectado a la aorta). Estos procedimientos pueden llevarse a cabo con una mortalidad baja, pero dejan al VI como el ventrículo pulmonar y al ventrículo derecho como el ventrículo sistémico. Los estudios de seguimiento a largo plazo tras el procedimiento de conmutación auricular muestran un ritmo de desgaste continuo con numerosas complicaciones a medio y largo plazo. Dos problemas específicos después del procedimiento de conmutación auricular que generan preocupación son la pérdida de ritmo sinusal con el desarrollo de arritmias auriculares, con una incidencia del 50% a la edad de 25 años, y el desarrollo de disfunción ventricular sistémica, con una incidencia del 50% a la edad de 35 años. Otras complicaciones a largo plazo son endocarditis, fugas u obstrucciones de los deflectores, insuficiencia tricuspídea y disfunción del nodo sinusal que obligue a colocar un marcapasos.

Como resultado de estas complicaciones a largo plazo, la conmutación arterial se ha convertido desde 1985 en el procedimiento de elección para tratar a estos pacientes. Durante este procedimiento, se seccionan los grandes vasos y se reanastomosan al ventrículo correcto (VI a la aorta y VD a la arteria pulmonar), con transferencia de las coronarias. La supervivencia quirúrgica tras el procedimiento de conmutación arterial es bastante buena en la actualidad, con tasas de mortalidad quirúrgica en torno al 2-5%. No existen datos sobre supervivencia y complicaciones a largo plazo, pero los resultados intermedios son prometedores. Entre las complicaciones a medio plazo están endocarditis, obstrucción del infundíbulo de salida pulmonar (a nivel supravalvular o en el origen de las arterias pulmonares periféricas), insuficiencia aórtica y compromiso arterial coronario (desde una estenosis menor a una obstrucción completa).

Dada la elevada incidencia de problemas médicos potenciales y observados, todos los pacientes que se han sometido a una reparación auricular y arterial de la TGV deben someterse a un seguimiento de por vida por un cardiólogo en un centro especializado en CC del adulto.

Estenosis de la válvula pulmonar

Véase el capítulo 427.1.

La mayoría de los pacientes con estenosis pulmonar están asintomáticos y debutan con un soplo cardíaco. La supervivencia hasta la vida adulta y la necesidad de intervención guardan una relación directa con el grado de obstrucción. Los pacientes con estenosis menores (definidas como un gradiente máximo <25 mmHg) seguidos durante 25 años permanecían asintomáticos y no presentaban una progresión significativa de la obstrucción con el paso del tiempo. Con una obstrucción moderada (gradiente de 25-49 mmHg) hay aproximadamente un 20% de posibilidades de que se necesite una intervención quirúrgica a la edad de 25 años. En los pacientes con estenosis grave (definida como un gradiente máximo >50 mmHg), la mayoría precisará a la larga una intervención, ya sea en forma de cirugía o mediante una valvuloplastia con globo a los 25 años de edad.

La supervivencia a largo plazo tras la valvulotomía quirúrgica por una estenosis pulmonar aislada es excelente. La incidencia de complicaciones tardías y la necesidad de intervención aumentan con el seguimiento a más largo plazo. La indicación más frecuente de reintervención es el reemplazo valvular por una insuficiencia pulmonar grave. Otras complicaciones a largo plazo son las arritmias auriculares recurrentes, la endocarditis y la obstrucción residual del infundíbulo de salida del VD.

En los pacientes con estenosis pulmonar de moderada a grave (definida como un gradiente máximo >50 mmHg) debería considerarse una intervención, incluso en ausencia de síntomas. Desde 1985, la valvuloplastia con globo percutánea ha sido el tratamiento aceptado para los pacientes de cualquier edad. Antes de 1985, la valvulotomía quirúrgica era el patrón oro. Actualmente se reserva para aquellos pacientes en los que probablemente no tenga éxito la valvuloplastia con globo, como aquéllos con una válvula sumamente displásica o calcificada.

Lesiones obstructivas del lado izquierdo

Coartación de aorta

Véase el capítulo 427.6.

La presentación clínica de la coartación de aorta depende de la gravedad de la obstrucción y de las anomalías asociadas. Una coartación de aorta no reparada debuta típicamente con síntomas antes de la edad adulta. Entre sus síntomas están las cefaleas relacionadas con la hipertensión, la fatiga o los calambres de las piernas, la intolerancia al esfuerzo y la hipertensión sistémica. Los pacientes no tratados que sobreviven hasta llegar a la edad adulta tienen, por tanto, de forma típica, una coartación leve de la aorta. En la era previa a la cirugía, el promedio de edad a la que fallecían los pacientes sin tratamiento era 32 años. La mortalidad se debía a insuficiencia del ventrículo izquierdo, hemorragia intracraneal, endocarditis, rotura y disección de aorta, y arteriopatía coronaria prematura.

La supervivencia a largo plazo tras la reparación quirúrgica es buena, pero guarda una relación directa con la edad a la que se realiza la reparación, de modo que los que se someten a la reparación después de los 14 años tienen una supervivencia a los 20 años menor que los que se intervienen antes, cifrándose en un 91% y un 79%, respectivamente. La incidencia de complicaciones a largo plazo sigue aumentando conforme aumentan los años de seguimiento. La complicación a largo plazo más frecuente es la persistencia o nueva aparición de hipertensión sistémica en reposo o durante el ejercicio. Otras complicaciones a largo plazo son los aneurismas de la aorta ascendente o descendente, la recoartación de aorta en el foco de la reparación previa, la arteriopatía coronaria, la estenosis o la insuficiencia aórtica (en el contexto de una válvula aórtica bicúspide), la rotura de un aneurisma intracraneal y la endocarditis.

Los pacientes con coartación de aorta residual u original significativa (pacientes sintomáticos con un gradiente máximo a través de la coartación >20 mmHg) deberían considerarse para intervención, ya sea mediante cirugía o mediante angioplastia con globo por catéter, con o sin la colocación de una endoprótesis. La reparación quirúrgica en el adulto es difícil desde el punto de vista técnico y se asocia a una morbilidad elevada. La intervención basada en catéteres ha sido el método de elección en los centros de CC del adulto con más experiencia.

booksmedicos.org

Estenosis valvular aórtica

Véase el capítulo 427.5.

La evolución natural de la estenosis valvular aórtica en los adultos es bastante variable, pero se caracteriza por una estenosis progresiva con el paso del tiempo. A los 45 años, aproximadamente el 50% de las válvulas aórticas bicúspides tendrá cierto grado de estenosis.

La mayoría de los pacientes con estenosis valvular aórtica están asintomáticos y se diagnostican tras la detección de un soplo. La gravedad de la obstrucción en el momento del diagnóstico se correlaciona con el patrón de la progresión. La sintomatología es infrecuente hasta que la estenosis aórtica es grave (gradiente medio por ecografía >40 mmHg). Los síntomas consisten en dolor torácico, disnea de esfuerzo, cuadro seudosincopal y síncopes. Ante la presencia de cualquiera de estos síntomas, el riesgo de muerte súbita es muy alto, obligando a practicar una intervención quirúrgica. La mayoría de los pacientes que requieren una valvulotomía quirúrgica para aliviar la estenosis antes de la edad adulta evolucionan bien. Sin embargo, durante el seguimiento a los 25 años, hasta el 40% de ellos necesitará una segunda intervención por estenosis residual o insuficiencia.

Los pacientes con síntomas y estenosis aórtica grave deben considerarse candidatos a intervención. El tratamiento consiste en la manipulación de la válvula para reducir la estenosis. Esto puede lograrse dilatando la válvula con un globo transvenoso, con una valvulotomía abierta o sustituyendo la válvula. En ausencia de una insuficiencia aórtica significativa, la mayoría de los centros utiliza la dilatación con globo o la valvulotomía quirúrgica en los niños y los adultos jóvenes con válvulas flexibles, con fusión de las comisuras. En los adultos de más edad, el tratamiento de elección es la sustitución valvular.

Profilaxis de endocarditis

Véase el capítulo 437.

La American Heart Association observó que muy pocos casos de endocarditis se prevenían con profilaxis antibiótica. Únicamente los pacientes con procesos cardíacos asociados a un riesgo máximo de consecuencias adversas deberían recibir profilaxis antibiótica antes de la cirugía: pacientes con endocarditis previa, CC cianóticas no reparadas, incluyendo derivaciones y conductos paliativos; cardiopatías congénitas completamente reparadas con una prótesis o un dispositivo, con independencia de que se hubiera colocado mediante cirugía o a través de un catéter, durante los 6 primeros meses tras el procedimiento, y CC reparadas con defectos residuales en el foco o cerca del foco de un parche o un dispositivo protésico (que inhibe la endotelización). Salvo para los procesos mencionados, la profilaxis antibiótica ha dejado de recomendarse para otras formas de CC.

EMBARAZO Y CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Las CC son la forma más frecuente de cardiopatía en el embarazo en los países desarrollados. Las cardiopatías no impiden que el embarazo llegue a término sin problemas, pero aumenta el riesgo para la madre y para el feto. Durante la gestación se producen cambios hemodinámicos sustanciales que dan lugar a un aumento mantenido del gasto cardíaco hasta la semana 32 de la gestación, momento en el cual el gasto cardíaco alcanza una fase de meseta con un valor que llega a ser del 30-50% por encima del valor previo a la gestación. En el momento del parto, con las contracciones uterinas, entre 300 y 500 ml de sangre adicionales entran a la circulación. Este volumen de sangre adicional, junto con el aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca durante el período de dilatación, aumentan el gasto cardíaco hasta un 80% por encima del valor previo a la gestación.

A pesar de estos cambios hemodinámicos, el resultado del embarazo es favorable en la mayoría de las mujeres con CC siempre que la clase funcional y la función ventricular sistémica sean buenas (v. tabla 434-5). La hipertensión de la arteria pulmonar supone un riesgo serio durante el embarazo, sobre todo cuando la presión pulmonar supera en un 70% a la presión sistémica, independientemente de la clase funcional. Otras contraindicaciones al embarazo son las lesiones obstructivas del lado izquierdo (coartación de aorta, estenosis valvular aórtica, estenosis valvular mitral, miocardiopatía hipertrófica), el síndrome de Marfan con una dilatación asociada de la aorta ascendente (definida como >4 cm), cianosis persistente y disfunción ventricular sistémica (fracción de eyección ≤40%). La necesidad de anticoagulación completa durante el embarazo, aunque no supone una contraindicación, plantea un aumento del riesgo, tanto para la madre como para el feto. Los riesgos y beneficios relativos de las diferentes estrategias de anticoagulación deben comentarse a fondo con la futura madre.

El consejo para futuros embarazos debe comenzar ya en la adolescencia y debería formar parte de las revisiones cardíacas de rutina. En estas visitas deberá comentarse el riesgo que supone la CC sobre la futura descendencia. En la población general, la incidencia de CC es del 1%. En la descendencia de una madre con CC, el riesgo aumenta al 5-6%. Con frecuencia, la lesión cardíaca en los hijos no es la misma que en la madre, salvo en el caso de un síndrome con herencia autosómica dominante (síndrome de Marfan, miocardiopatía hipertrófica). La estratificación del riesgo debería abarcar la lesión específica, pero también la clase funcional materna. Aunque la lesión cardíaca específica es importante, en numerosos estudios demuestran que la clase funcional de la madre antes del embarazo es un factor pronóstico sumamente importante de las consecuencias maternas y fetales, de modo que aquéllas con una clase funcional mejor son las que obtienen los mejores resultados.

ANTICONCEPCIÓN

Un elemento crucial del tratamiento de los adultos con CC es proporcionar o facilitar consejos sobre anticoncepción. Desafortunadamente, hay pocos datos sobre la seguridad de las técnicas anticonceptivas en pacientes adultos con CC. Las píldoras anticonceptivas orales a base de estrógenos pueden usarse en muchas pacientes adultas con CC, pero no se recomiendan en las mujeres con riesgo de tromboembolia, como aquéllas con cianosis, un procedimiento de Fontan previo, fibrilación auricular o hipertensión arterial pulmonar. Además, esta forma de terapia anticonceptiva puede alterar el control de la anticoagulación. Aunque son menos eficaces que las píldoras anticonceptivas que contienen estrógenos y progesterona, la medroxiprogesterona, las píldoras que contienen solamente progesterona y el levonorgestrel son buenas opciones para la mayoría de las pacientes adultas con CC. No obstante, la medroxiprogesterona y el levonorgestrel pueden provocar retención de líquidos, y por tanto habrá que utilizarlas con precaución en las pacientes con insuficiencia cardíaca. Estos medicamentos también se han asociado a depresión y a menudo a sangrado intermenstrual. La ligadura de trompas, aunque es el método de anticoncepción más seguro, puede ser un procedimiento de alto riesgo en pacientes con cardiopatías congénitas complejas o en aquéllas con hipertensión pulmonar. La esterilización histeroscópica (Essure) puede ser una alternativa razonable en las pacientes de alto riesgo. Antiguamente, los dispositivos intrauterinos rara vez se usaban en las pacientes con cardiopatías por el riesgo de bacteriemia, enfermedad inflamatoria pélvica y endocarditis. Los dispositivos intrauterinos, como el Mirena, parecen seguros y eficaces, y se están convirtiendo rápidamente en uno de los más habituales para la anticoncepción en la población adulta con CC.

TRANSICIÓN A LA ADOLESCENCIA

Se sabe que, como parte del proceso de independencia, los adolescentes o los adultos jóvenes deben desarrollar una forma independiente y con miras al futuro de abordar su atención sanitaria. En el caso de los niños con cardiopatías, el proceso de transición debe comenzar en las fases iniciales de la adolescencia y debería ser fomentado por el médico de atención primaria y el cardiólogo pediátrico, los cuales deben identificar un programa adecuado de cardiopatías congénitas en adultos a los cuales realizar la transición y la transferencia debe realizarse en un momento adecuado (tabla 434.6).

Un programa de transición satisfactorio consta de los siguientes elementos:

- Desarrollo de un plan de transición por escrito que debería comenzar a los 14 años de edad.
- Debido a que los adolescentes y los adultos jóvenes con frecuencia no conocen los detalles de su diagnóstico e historia cardiológica, debería compartirse con los adolescentes y su familia una historia clínica portátil, completa y concisa que incluya todos los aspectos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 434-6	Aspectos que requieren la coordinación asistencial entre el cardiólogo y el médico de atención primaria
Profilaxis antibiótica para la endocarditis	
Medicación e interacciones farmacológicas	
Anticoagulación con las prótesis valvulares	
Ejercicio y participación deportiva	
Planificación educativa y vocacional	
Anticoncepción y embarazo	
Drogadicción, alcoholismo y tabaquismo	
Planificación de cirugía no cardíaca	
Aspectos anestésicos	
Síntomas nuevos o enfermedades agudas	
Procesos médicos simultáneos	
Viajes	

pertinentes de la atención cardiológica. Esta historia clínica debería prepararse para su transmisión al destino final en el que se realice la atención sanitaria en la edad adulta.

- El médico de atención primaria y el cardiólogo deben abordar aspectos médicos exclusivos de la adolescencia según su impacto sobre el sistema cardiovascular. Además de los problemas médicos, deberían comentarse con los adolescentes y sus familias temas educativos, la planificación del desarrollo vocacional, aspectos psicosociales y el acceso a la asistencia sanitaria.

Existe la tendencia a que los adultos jóvenes eviten la asistencia médica por falta de información o por dificultades para acceder al sistema sanitario. Así pues, uno de los objetivos fundamentales de la transición desde la adolescencia consiste en identificar una ubicación adecuada para continuar con la asistencia médica y garantizar el mantenimiento del registro médico y la continuidad del tratamiento cuando se convierten en adultos jóvenes. Esta ubicación podría ser un programa o una instalación pediátrica, o podría ser un centro o un programa especializados para adultos con CC. Los aspectos críticos son la continuidad del tratamiento, la preparación del paciente y su participación en el proceso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 4

Arritmias cardíacas

Capítulo 435

Trastornos de la frecuencia y el ritmo cardíacos

George F. Van Hare

El término «arritmia» hace referencia a un trastorno de la frecuencia o del ritmo cardíacos. Dichos trastornos pueden dar lugar a frecuencias cardíacas anormalmente rápidas, lentas o irregulares. Las arritmias pediátricas pueden ser transitorias o persistentes, congénitas o adquiridas, o deberse a toxinas o a fármacos. Pueden asociarse a una forma específica de las cardiopatías congénitas, pueden deberse a una complicación de la reparación quirúrgica de las mismas, pueden ser consecuencia de determinadas causas genéticas o pueden ser el resultado de procesos inflamatorios que afectan al feto como en caso de enfermedades del tejido conectivo de la madre. Las arritmias, tanto las taquicardias como las bradicardias, pueden traer consigo una disminución aguda del gasto cardíaco, la degeneración hacia arritmias más peligrosas, como la fibrilación ventricular o, en caso de ser persistentes, pueden causar una miocardiopatía. Pueden producir un síncope o la muerte súbita. Cuando un paciente presenta una arritmia, es fundamental establecer si ese ritmo puede dar lugar a síntomas graves o degenerar hacia procesos que puedan amenazar la vida. Algunos trastornos del ritmo, como las extrasístoles auriculares y ventriculares aisladas, son frecuentes y en los niños sin cardiopatía en la mayoría de los casos no suponen ningún riesgo para el paciente.

Existen multitud de fármacos para el tratamiento de las arritmias, pero muchos de ellos no han sido suficientemente estudiados para su uso en niños. No hay datos suficientes con respecto a la farmacocinética, la farmacodinámica y la eficacia en la población pediátrica, y por lo tanto la selección de un fármaco adecuado sigue haciéndose de forma empírica. Afortunadamente, la mayoría de los trastornos del ritmo que se producen en los niños pueden controlarse bien con un único fármaco (tabla 435-1). La ablación con catéter de radiofrecuencia no sólo se utiliza de forma creciente en casos de arritmias potencialmente mortales y refractarias al tratamiento, sino también para curar las arritmias. En los pacientes con bradiarritmias, los marcapasos implantables son lo suficientemente pequeños como para poder ser utilizados a cualquier edad, incluso en lactantes prematuros. También se dispone de desfibriladores-cardioversores automáticos implantables (DAI) para ser utilizados en pacientes de alto riesgo con arritmias ventriculares malignas y riesgo alto de muerte súbita.

435.1 Fundamentos del tratamiento antiarrítmico

George F. Van Hare

Al considerar el tratamiento farmacológico en la población pediátrica, es importante reconocer que pueden existir importantes diferencias en la farmacocinética de los niños frente a la de los adultos. Los lactantes pueden presentar una absorción más lenta, un vaciamiento gástrico lento y diferentes tamaños de compartimentos tisulares para un fármaco, lo cual afecta al volumen de distribución. El metabolismo hepático y la excreción renal pueden ser muy diferentes entre las diferentes poblaciones pediátricas, así como en comparación con los adultos. Cuando se considera el tratamiento antiarrítmico de forma específica, es importante reconocer que el mecanismo de la arritmia puede ser extremadamente diferente en la población pediátrica frente a la adulta.

Existen múltiples fármacos antiarrítmicos disponibles para el control del ritmo. La mayoría no han sido aprobados por la FDA estadounidense para su uso en niños; su utilización suele considerarse, por tanto, «extraoficial». Sin embargo, los cardiólogos pediátricos tienen experiencia con estos fármacos y existen estándares de dosificación ampliamente reconocidos.

Gracias a la disponibilidad de las técnicas de ablación potencialmente curativas, el tratamiento médico ha perdido importancia, ya que los médicos y los pacientes aceptan menos los efectos secundarios farmacológicos. Los efectos adversos intolerables, así como el potencial arritmógeno del propio fármaco, pueden limitar seriamente el tratamiento médico y favorecerán que el médico y la familia se decidan por una técnica de ablación potencialmente curativa.

Los fármacos antiarrítmicos se clasifican mediante el sistema de Vaughan Williams. Este sistema consta de cuatro clases: la clase I son los fármacos que bloquean fundamentalmente los canales de sodio, la clase II abarca a los β-bloqueantes, la clase III son los fármacos que prolongan la repolarización y la clase IV, los fármacos que bloquean los canales de calcio. La clase I se divide a su vez según la potencia de bloqueo del canal de sodio (v. tabla 435-1).

booksmedicos.org

Bibliografía

Asrani SK, Warnes CA, Kamath PS: Hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure, *N Engl J Med* 368:1756-1757, 2013.

Betranon EG, Blackstone EH, Hazelrig JB, et al: Life expectancy without surgery in tetralogy of Fallot, *Am J Cardiol* 42:458-466, 1978.

Cantor WJ, Harrison DA, Moussadji JS, et al: Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger's syndrome, *Am J Cardiol* 84:677-681, 1999.

Cohen M, Foster V, Steele PM, et al: Coarctation of the aorta: long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction, *Circulation* 80:840-845, 1989.

Earing MG, Connolly HM, Dearani JA, et al: Long-term follow-up of patients after surgical treatment of isolated pulmonary valve stenosis, *Mayo Clin Proc* 80:871-876, 2005.

Earing MG, Webb G: Congenital heart disease and pregnancy: maternal and fetal risks, *Clin Perinatol* 32:913-919, 2005.

Keane JF, Driscoll DJ, Gersony WM, et al: Second natural history study of congenital heart defects: results of treatment of patients with aortic valve stenosis, *Circulation* 87: I-21-I-26, 1993.

Losay J, Touchot S, Serraf A, et al: Late outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries, *Circulation* 104:I121-I126, 2001.

Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW: Congenital heart disease in 56,109 births: incidence and natural history, *Circulation* 43:323-332, 1971.

Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, et al: Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair, *J Am Coll Cardiol* 30:1374-1383, 1997.

O'Leary JM, Siddiqi OK, de Ferranti S, et al: The changing demographics of congenital heart disease hospitalizations in the United States, 1998 through 2010, *JAMA* 309:984-986, 2013.

Perloff JK: Congenital heart disease after childhood: an expanding patient population: 22nd Bethesda Conference, Maryland, October 18-19, 1990, *J Am Coll Cardiol* 18:311-342, 1991.

Perloff JK, Warnes CA: Challenges posed by adults with repaired congenital heart disease, *Circulation* 103:2637-2643, 2001.

Spence MS, Balaratnam MS, Gatzoulis MA: Clinical update: cyanotic adult congenital heart disease, *Lancet* 370:1530-1532, 2007.

Swedberg K, McMurray JJV, Young JB: More hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure, *N Engl J Med* 369:490-491, 2013.

Therrien J, Dore A, Gersony W, et al: CCS consensus conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease, part I, *Can J Cardiol* 17:940-959, 2001.

Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al: ACC/AHA Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on management of adults with congenital heart disease), *Circulation* 118:e714-e833, 2008.

Wilson NJ, Clarkson PM, Barratt-Boyes BG, et al: Long-term outcome after the Mustard repair for simple transposition of the great arteries: 28¦year follow-up, *J Am Coll Cardiol* 32:758-765, 1998.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 435-1 Antiarrítmicos de uso frecuente en los pacientes pediátricos, por clases

FÁRMACO	INDICACIONES	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA
CLASE IA: INHIBEN EL CANAL RÁPIDO DE NA^+ Y PROLONGAN LA REPOLARIZACIÓN					
Quinidina	TSV, fibrilación auricular, aleteo auricular, TV. En el aleteo auricular debe administrarse en primer lugar un fármaco que bloquee el nódulo AV (digoxina, verapamilo, propranolol) para prevenir la conducción 1:1	Oral: 30-60 mg/kg/24 h divididos cada 6 h (sulfato) o cada 8 h (gluconato) En adultos, 10 mg/kg/día divididos cada 6 h Dosis máxima: 2,4 g/24 h	Náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, quininismo, prolongación del QRS y del QT, bloqueo del nodo AV, síncope por asistolia, trombocitopenia, anemia hemolítica, LES, visión borrosa, convulsiones, reacciones alérgicas, agudización de parálisis periódica	Potencia la digoxina, puede aumentar el TTP cuando se administra junto a warfarina	2-6 µg/ml
Procainamida	TSV, fibrilación auricular, aleteo auricular, TV	Oral: 15-50 mg/kg/24 h divididos cada 4 h Dosis máxima: 4 g/24 h i.v.: dosis de carga de 10-15 mg/kg en 30-45 min seguido de 20-80 µg/kg/min Dosis máxima: 2 g/24 h	Prolongación del intervalo PR, QRS, QT, anorexia, náuseas, vómitos, exantema, fiebre, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica con Coombs positivo, LES, hipotensión, agudización de parálisis periódica, proarritmógenos	Toxicidad aumentada por amiodarona y cimetidina	4-8 µg/ml con NAPA <40 µg/ml
Disopiramida	TSV, fibrilación auricular, aleteo auricular	Oral: <2 años: 20-30 mg/kg/24 h divididos cada 6 h o cada 12 h (forma de larga duración); 2-10 años: 9-24 mg/kg/24 h divididos cada 6 h o 12 h (forma de larga duración); 11 años: 5-13 mg/kg/24 h divididos cada 6 h o 12 h (forma de larga duración) Dosis máxima: 1,2 g/24 h	Efectos anticolinérgicos, retención urinaria, visión borrosa, sequedad de boca, prolongación de QT y QRS, toxicidad hepática, efectos inotrópicos negativos, agranulocitosis, psicosis, hipoglucemia, proarritmógeno		2-5 µg/ml
CLASE IB: INHIBEN EL CANAL RÁPIDO DE NA^+, ACORTAN LA REPOLARIZACIÓN					
Lidocaína	TV, FV	i.v.: 1 mg/kg repetir cada 5 min 2 veces, seguido de 20-50 µg/kg/min (dosis máxima: 3 mg/kg)	Efectos sobre el SNC, confusión, convulsiones, bloqueo AV de alto grado, asistolia, coma, parestesias, insuficiencia respiratoria	Propranolol, cimetidina aumentan la toxicidad	1-5 µg/ml
Mexiletina	TV	Oral: 6-15 mg/kg/24 h divididos cada 8 h	Molestias digestivas, exantema cutáneo, neurológicos	Cimetidina	0,8-2 µg/ml
Fenitoína	Intoxicación digitálica	Oral: 3-6 mg/kg/24 h divididos cada 12 h Dosis máxima: 600 mg i.v.: 10-15 mg/kg en 1 h	Exantema, hiperplasia gingival, ataxia, letargia, vértigo, temblor, anemia macrocítica, bradicardia con bolo rápido	Amiodarona, anticoagulantes orales, cimetidina, nifedipino y disopiramida aumentan la toxicidad	10-20 µg/ml
CLASE IC: INHIBEN EL CANAL DE NA^+					
Flecainida	TSV, taquicardia auricular, TV	Oral: 6,7-9,5 mg/kg/24 h divididos cada 8 h En niños mayores, 50-200 mg/m^2/día divididos cada 12 h	Visión borrosa, náuseas, disminución de la contractilidad, proarritmógenos	La amiodarona aumenta la toxicidad	0,2-1 µg/ml
Propafenona	TSV, taquicardia auricular, fibrilación auricular, TV	Oral: 150-300 mg/m^2/24 h divididos cada 6 h	Hipotensión, disminución de la contractilidad, toxicidad hepática, parestesia, cefalea, proarritmógenos	Aumenta las concentraciones de digoxina	0,2-1 µg/ml

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 435-1 Antiarrítmicos de uso frecuente en los pacientes pediátricos, por clases *(cont.)*

FÁRMACO	INDICACIONES	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA
CLASE II: β-BLOQUEANTES					
Propranolol	TSV, QT largo	Oral: 1-4 mg/kg/24 h divididos cada 6 h Dosis máxima: 60 mg/24 h i.v.: 0,1-0,15 mg/kg en 5 min Dosis i.v. máxima: 10 mg	Bradicardia, pérdida de concentración, problemas de rendimiento escolar, broncoespasmo, hipoglucemia, hipotensión, bloqueo cardíaco, ICC	La administración conjunta de disopiramida, flecainida o verapamilo puede disminuir la función ventricular	
Atenolol	TSV	Oral: 0,5-1 mg/kg/24 h una vez al día o divididos cada 12 h	Bradicardia, pérdida de concentración, problemas de rendimiento escolar	La administración conjunta de disopiramida, flecainida o verapamilo puede disminuir la función ventricular	
Nadolol	TSV, QT largo	Oral: 1-2 mg/kg/24 h una vez al día	Bradicardia, pérdida de concentración, problemas de rendimiento escolar, broncoespasmo, hipoglucemia, hipotensión, bloqueo cardíaco, ICC	La administración conjunta de disopiramida, flecainida o verapamilo puede disminuir la función ventricular	
CLASE III: PROLONGAN LA REPOLARIZACIÓN					
Amiodarona	TSV, TEU, TV	Oral: 10 mg/kg/24 h en 1-2 dosis divididas durante 4-14 días; disminuir a 5 mg/kg/24 h durante varias semanas; si no recidiva, reducir a 2,5 mg/kg/24 h i.v.: 2,5-5 mg/kg en 30-60 min, puede repetirse 3 veces; luego en infusión continua de 2-10 mg/kg/24 h	Hipotiroidismo o hipertiroidismo, triglicéridos elevados, toxicidad hepática, fibrosis pulmonar	Digoxina (aumenta las concentraciones) flecainida, procainamida, quinidina, warfarina, fenitoína	0,5-2,5 mg/l
CLASE IV Y OTROS FÁRMACOS					
Digoxina	TSV (no WPW), aleteo auricular, fibrilación auricular	Oral/instrucciones de carga: Prematuros: 20 μg/kg Recién nacidos: 30 μg/kg >6 meses: 40 μg/kg Administrar la ½ de la dosis total seguida de ¼ cada 8-12 h × 2 dosis Mantenimiento: 10 μg/kg/ 24 h divididos cada 12 h Dosis máxima: 0,5 mg i.v.: ¾ dosis v.o. Dosis máxima: 0,5 mg	ESA, ESV, bradicardia, bloqueo AV, náuseas, vómitos, anorexia, prolonga el intervalo PR	Quinidina Amiodarona, verapamilo aumentan las concentraciones de digoxina	1-2 mg/ml
Verapamilo	TSV (no WPW)	Oral: 2-7 mg/kg/24 h divididos cada 8 h Dosis máxima: 480 mg i.v.: 0,1-0,2 mg/kg cada 20 min × 2 dosis Dosis máxima: 5-10 mg	Bradicardia, asistolia, bloqueo AV de alto grado, prolongación del PR, hipotensión, ICC	La administración de betabloqueantes o disopiramida exacerba la ICC, aumenta las concentraciones de digoxina y la toxicidad	
Adenosina	TSV	i.v.: 50-300 μg/kg en bolo i.v. rápido Empezar con 50 μg/kg y aumentar en 50-100 μg/kg/dosis; Dosis máxima: 18 mg	Dolor torácico, rubefacción, disnea, broncoespasmo, fibrilación auricular, bradicardia, asistolia		

AV, auriculoventricular; ESA, extrasístoles auriculares; EV, extrasístoles ventriculares; FV, fibrilación ventricular; GI, gastrointestinal; i.v., intravenosa; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; LES, lupus eritematoso sistémico; NAPA, *N*-acetil procainamida; SNC, sistema nervioso central; TEU, taquicardia ectópica de la unión; TSV, taquicardia supraventricular; TTP, tiempo de tromboplastina parcial; TV, taquicardia ventricular; WPW, síndrome de Wolff-Parkinson-White.

booksmedicos.org

435.2 Arritmias sinusales y extrasístoles

George F. Van Hare

La **arritmia sinusal fásica** representa una variación fisiológica normal en la descarga de impulsos desde el nódulo sinusal en relación con la respiración. La frecuencia cardíaca se ralentiza en la espiración y se acelera en la inspiración. En ocasiones, si la frecuencia sinusal se hace lo suficientemente lenta, puede aparecer un latido de escape desde la zona de la unión auriculoventricular (AV) (fig. 435-1). La arritmia sinusal fásica normal está causada por la actividad del sistema nervioso parasimpático y puede ser notoria en los niños sanos. Puede imitar a las contracciones prematuras frecuentes, pero puede apreciarse la relación con las fases de la respiración si se ausculta con atención. Los fármacos que aumentan el tono vagal, como la digoxina, pueden exagerar la arritmia sinusal; suele abolirse con el ejercicio. Otras irregularidades del ritmo sinusal, sobre todo bradicardias relacionadas con las apneas periódicas, se ven con frecuencia en lactantes prematuros.

La **bradicardia sinusal** se debe a la descarga lenta de impulsos desde el nódulo sinusal, el marcapasos natural del corazón. Una frecuencia sinusal <90 latidos/min en recién nacidos y <60 latidos/min en niños mayores debe considerarse bradicardia sinusal. Se observa con frecuencia en deportistas bien entrenados; en individuos sanos no tiene relevancia clínica. Puede existir bradicardia sinusal en enfermedades sistémicas (hipotiroidismo y anorexia nerviosa), que se resuelve cuando se controla la enfermedad. También puede asociarse a procesos en los que el tono vagal es alto, como la obstrucción intestinal o procesos intracraneales. Los lactantes con bajo peso al nacer muestran grandes variaciones de la frecuencia sinusal. En estos lactantes es frecuente la bradicardia sinusal asociada a la apnea y se puede asociar a latidos de escape de la unión. También son frecuentes las extrasístoles auriculares. Estos cambios del ritmo, sobre todo la bradicardia, aparecen con mayor frecuencia durante el sueño y no producen síntomas. En general no suelen precisar tratamiento.

El **marcapasos auricular errante** (fig. 435-2) se define como un desplazamiento intermitente del marcapasos cardíaco desde el nódulo sinusal a otro lugar de la aurícula. No es infrecuente en la infancia y suele representar una variante de la normalidad; también puede verse asociada a bradicardia sinusal, en la cual el desplazamiento en el foco auricular es un fenómeno de escape.

Las **extrasístoles** se producen por la descarga prematura de un foco ectópico que puede estar situado en cualquier lugar del tejido auricular, de la unión o ventricular. Habitualmente, las extrasístoles aisladas no tienen ninguna importancia clínica o pronóstica. Sin embargo, en determinadas circunstancias, las extrasístoles pueden deberse a la presencia de cardiopatía orgánica (inflamación, isquemia, fibrosis) o a toxicidad medicamentosa.

Las **extrasístoles auriculares** son frecuentes en la infancia, habitualmente en ausencia de cardiopatía. Según el grado de precocidad del latido (intervalo de acoplamiento) y del intervalo RR que lo precede (duración de ciclo), las extrasístoles auriculares pueden dar lugar a un complejo QRS normal, prolongado (aberrancia) o ausente (extrasístole auricular bloqueada). Esto último ocurre cuando la extrasístole no puede ser conducida hacia el ventrículo debido a la refractariedad del nódulo AV o del sistema de conducción distal (fig. 435-3). Las extrasístoles auriculares deben distinguirse de las extrasístoles ventriculares (EV). El escrutinio cuidadoso del ECG a la búsqueda de una onda P prematura que preceda a un QRS demostrará la presencia de una onda P prematura superpuesta o que deforma a la onda T precedente, o una onda P que es prematura y que muestra una morfología distinta de las otras ondas P sinusales. Las extrasístoles auriculares casi siempre reinician el marcapasos del nódulo sinusal dando lugar a una pausa compensadora incompleta, pero esta característica no se considera un medio fiable para diferenciar las extrasístoles auriculares de las ventriculares en los niños.

Las **EV** pueden originarse en cualquier lugar de los ventrículos. Se caracterizan por complejos QRS anchos, abigarrados y prematuros que no van precedidos de una onda P prematura (fig. 435-4). Cuando todos los latidos prematuros tienen la misma morfología se dice que son uniformes, originándose a partir de un único foco común. Cuando las EV cambian de forma se definen como multiformes, sugiriendo su origen a partir de más de un foco ventricular. Las EV van seguidas a menudo, pero no siempre, de una pausa compensadora completa. La presencia de latidos de fusión, es decir, complejos de características morfológicas intermedias entre las de los latidos sinusales normales y las de las EV, es una clave diagnóstica que sugiere el origen ventricular de la extrasístole. Las extrasístoles producen un volumen sistólico y un pulso menor que los normales y, si son muy prematuros, pueden no escucharse con el estetoscopio ni palparse en el pulso radial. Si las extrasístoles son frecuentes, pueden asumir una cadencia definida, por ejemplo alternando con el ritmo sinusal normal **(bigeminismo)** o cada dos latidos normales **(trigeminismo).** La mayoría de los pacientes no perciben las EV aisladas, aunque algunos pueden percibir la «falta de un latido» sobre el precordio. Esta sensación se debe al aumento del volumen sistólico del latido normal tras una pausa compensadora. La ansiedad, una enfermedad febril o la ingestión de diversos fármacos o estimulantes pueden provocar EV.

Es importante distinguir las EV benignas de aquellas que es probable que degeneren hacia arritmias más graves. Las primeras suelen desaparecer con la taquicardia del ejercicio. Si persisten o se hacen más frecuentes con el ejercicio, la arritmia puede tener una mayor importancia clínica. Los siguientes criterios son indicaciones para realizar estudios

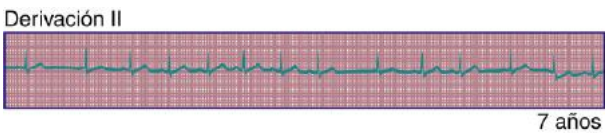

Figura 435-1 Arritmia sinusal fásica con latido de escape de la unión. Obsérvese la variación del intervalo PP sin un cambio significativo en la morfología de la onda P o del intervalo PR. Cuando la frecuencia sinusal es lo suficientemente lenta, la unión AV entra en acción y produce latidos de escape. Este ritmo es normal.

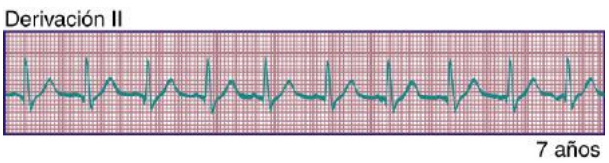

Figura 435-2 Marcapasos auricular errante. Obsérvese el cambio en la configuración de la onda P en el 7.°, 9.° y 10.° latidos. La 7.ª onda P puede tratarse de una fusión entre la P sinusal y el marcapasos auricular ectópico que se ve en el 10.° latido.

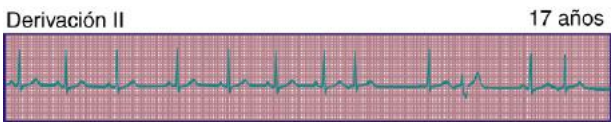

Figura 435-3 Extrasístole auricular (ESA). En esta tira, los complejos QRS (el 8.°, el 10.° y el último) van precedidos de una onda P invertida, lo que indica un origen ectópico de la despolarización auricular. Obsérvese cómo el 8.° y el último complejo QRS son parecidos a los de origen sinusal, mientras que el 10.° se conduce con aberrancia. Este desplazamiento del origen depende de la longitud del ciclo precedente, que influye en el período refractario de las ramas. El hecho de que la pausa tras la ESA sea mayor de 2 intervalos PP implica que la despolarización auricular precoz ha invadido y descargado el nódulo sinusal y lo ha puesto de nuevo a cero, de modo que vuelve a disparar más tarde.

Figura 435-4 Extrasístoles ventriculares en un ritmo de bigeminismo en un paciente que está hiperventilando. Obsérvese cómo la extrasístole ventricular es ancha y tiene una morfología completamente distinta de la del latido sinusal. El latido prematuro no va precedido de una onda P discernible ni de ninguna deformación apreciable en la onda T que lo precede.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

adicionales de EV que podrían requerir un **tratamiento supresor:** 1) rachas de dos o más EV, 2) EV multiformes, 3) aumento de la actividad ectópica ventricular con el ejercicio, 4) fenómeno de R sobre T (EV que caen sobre la onda T del complejo precedente), 5) frecuencia cardíaca extrema (p. ej., >20% de los latidos totales en el estudio de Holter) y, el más importante, 6) la presencia de una cardiopatía subyacente, un antecedente de cirugía cardíaca o ambos. La base del tratamiento de las EV benignas es tranquilizar al paciente sobre la benignidad de la arritmia, aunque los individuos con muchos síntomas pueden beneficiarse de tratamiento supresor. Las EV malignas suelen ser secundarias a otro problema médico (trastornos hidroelectrolíticos, hipoxia, toxicidad medicamentosa o lesión cardíaca). El tratamiento adecuado comprende la corrección de estas alteraciones subyacentes. El tratamiento de primera línea consiste en la administración de un bolo inicial de lidocaína seguido de una perfusión y se reserva el uso de fármacos más potentes, como la amiodarona, para los casos refractarios o en aquéllos con compromiso hemodinámico o disfunción ventricular subyacente.

435.3 Taquicardia supraventricular

George F. Van Hare

Las taquicardias supraventriculares (TSV) representan un término general que abarca esencialmente a todas las formas de taquicardia incesante o paroxística, salvo la taquicardia ventricular. Pueden dividirse en tres categorías: taquicardias con reentrada a través de una vía accesoria, taquicardias con reentrada sin vía accesoria y taquicardias ectópicas o automáticas. La taquicardia recíproca auriculoventricular (TRAV) implica la existencia de una vía accesoria y constituye el mecanismo de TSV más común en los lactantes. Las taquicardias por reentrada en el nódulo auriculoventricular (TRNAV) son raras en la lactancia, si bien se está observando un aumento de su incidencia en la infancia y hasta la adolescencia. La fibrilación auricular es infrecuente en niños con corazones normales, mientras que la taquicardia por reentrada intraauricular, también llamado flúter auricular, es frecuente después de una cirugía cardíaca. Las taquicardias ectópicas auriculares y de la unión se asocian con mayor frecuencia a corazones anormales (miocardiopatías) y al período postoperatorio inmediato tras la cirugía de una cardiopatía congénita.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las TSV con reentrada se caracterizan por un inicio y una finalización súbitas; pueden precipitarse en los lactantes por una infección aguda, bien cuando el paciente se encuentra en reposo o realizando ejercicio físico. Los episodios pueden durar sólo unos pocos segundos o persistir durante horas. La frecuencia cardíaca suele sobrepasar los 180 latidos/min y en ocasiones puede alcanzar hasta 300 latidos/min. El único síntoma puede ser la percepción de una frecuencia cardíaca rápida. Muchos niños toleran extraordinariamente bien estos episodios y es poco probable que los episodios paroxísticos cortos supongan un riesgo para la vida. Si la frecuencia es excepcionalmente rápida o si los episodios son prolongados, pueden aparecer malestar precordial e insuficiencia cardíaca. En los niños, las TSV pueden desencadenarse con la exposición a descongestivos nasales que se venden sin receta o a broncodilatadores.

En los lactantes pequeños, el diagnóstico puede ser menos claro debido a la incapacidad del paciente para comunicar sus síntomas. La frecuencia cardíaca en estas edades es normalmente mayor que en niños de más edad y aumenta mucho con el llanto. Los lactantes con TSV suelen debutar en ocasiones con insuficiencia cardíaca, ya que la taquicardia puede pasar mucho tiempo desapercibida. La frecuencia cardíaca en los episodios suele alcanzar los 240-300 latidos/min. Si el episodio dura entre 6 y 24 horas o más, la insuficiencia cardíaca puede pasar desapercibida y el lactante presenta un color pálido, se muestra inquieto e irritable, con taquipnea, pulso débil y hepatomegalia. Cuando se producen taquicardias en el feto, pueden desarrollar anasarca fetal, que es la manifestación intrauterina de la insuficiencia cardíaca.

En los neonatos, las TSV suelen manifestarse con complejos QRS estrechos (<0,08 s). La onda P sólo se ve en los electrocardiogramas habituales del 50-60% de los neonatos con TSV, pero pueden detectarse con derivaciones esofágicas en la mayoría de los pacientes. No siempre es fácil **distinguirlas de las taquicardias sinusales,** pero esta distinción es importante, ya que la taquicardia sinusal necesita tratamiento de la causa subyacente (p. ej., sepsis, hipovolemia), más que medicación antiarrítmica. Si la frecuencia es >230 latidos/min con un eje anormal de la onda P (una onda P normal debe ser positiva en las derivaciones I y aVF), lo más probable es que se trate de una TSV y no de una taquicardia sinusal. Además, en las taquicardias supraventriculares la frecuencia suele ser *relativamente invariable,* mientras que en la taquicardia sinusal la frecuencia suele *variar* con los cambios del tono vagal y simpático. La taquicardia recíproca AV utiliza una vía accesoria que es capaz de conducir tanto de forma anterógrada **(síndrome de Wolff-Parkinson-White [WPW])** o únicamente retrógrada **(vía accesoria oculta).** Los pacientes con síndrome de WPW presentan un riesgo pequeño, aunque real, de muerte súbita. Si la vía accesoria conduce de un modo rápido en sentido anterógrado, el paciente corre el riesgo de sufrir una fibrilación auricular que acabe en fibrilación ventricular. La estratificación del riesgo con pruebas como el registro del electrocardiograma de 24 horas o la prueba de esfuerzo puede ayudar a identificar a los pacientes con alto riesgo de muerte súbita debida a un WPW. La aparición de síncope constituye un signo amenazador y todo paciente con síncope y un síndrome de WPW debería ser sometido a un estudio electrofisiológico y probablemente a ablación con catéter.

Las características electrocardiográficas típicas del síndrome de WPW suelen verse cuando el paciente no se encuentra en taquicardia. Entre estas características se encuentran un intervalo PR corto y un ascenso lento del QRS (onda delta) (fig. 435-5). Aunque es más frecuente en pacientes con corazones normales, este síndrome también se puede asociar a anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide o a miocardiopatía hipertrófica. La estructura anatómica crítica es una vía accesoria que consta de un puente muscular que conecta la aurícula con el ventrículo izquierdo o derecho a uno u otro lado del anillo AV (fig. 435-6). En ritmo sinusal, el impulso es transmitido tanto por el nódulo AV como por la vía accesoria; esto provoca una determinada fusión de los dos frentes de despolarización, lo que dará lugar a un QRS anormal. Durante la TRAV se conduce un impulso de forma anterógrada a través del nódulo AV **(taquicardia ortodrómica),** lo que da lugar a un complejo QRS normal y, de forma retrógrada, a través de la vía accesoria hacia la

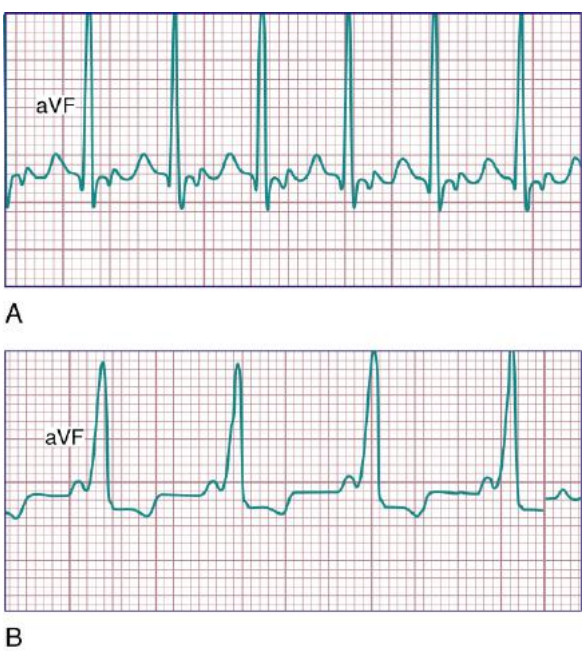

Figura 435-5 **A,** Taquicardia supraventricular en un niño con síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). Obsérvense los complejos QRS normales durante la taquicardia, así como la presencia de ondas P retrógradas claras en la fase ascendente de las ondas T. **B,** Más tarde se aprecian las características típicas del síndrome de WPW (intervalo PR corto, onda delta y QRS ancho).

booksmedicos.org

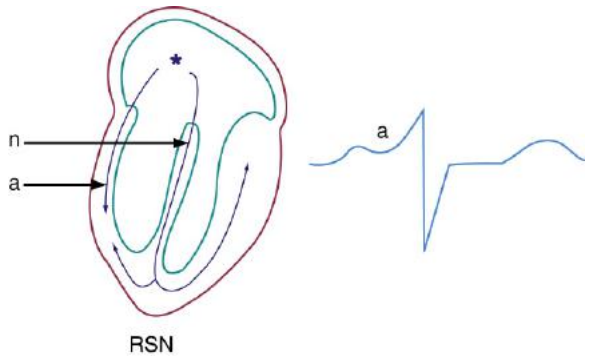

Figura 435-6 Representación esquemática del corazón con una vía accesoria situada en el lado derecho (síndrome de Wolff-Parkinson-White). El *asterisco* indica el comienzo del latido sinusal. La *flecha* indica la dirección y la propagación de la excitación. El complejo electrocardiográfico que se muestra representa un latido de fusión que combina la activación por la vía normal *(n)* y accesoria *(a)*. La última es la responsable de la aparición de la onda delta. RSN, ritmo sinusal normal.

aurícula, con lo que se perpetúa así la taquicardia. En estos casos sólo pueden reconocerse las características ECG típicas del síndrome de WPW cuando cesa la taquicardia (v. fig. 435-5). Cuando se produce una conducción anterógrada rápida a través de la vía accesoria durante la taquicardia y la vía de reentrada retrógrada hacia la aurícula es a través del nódulo AV **(taquicardia antidrómica),** los complejos QRS que se ven en la taquicardia son anchos y aumenta la posibilidad de que se produzcan arritmias más graves (fibrilación ventricular), sobre todo si aparece fibrilación auricular.

Las **TRNAV** implican la utilización de dos vías en el interior de éste, denominadas vías nodales AV *lentas* y *rápidas.* Esta arritmia se ve con mayor frecuencia en la adolescencia. Es una de las pocas TSV que pueden asociarse en ocasiones a síncopes. Aparece con frecuencia durante el ejercicio físico.

TRATAMIENTO

La estimulación vagal sumergiendo la cara en suero salino helado (en niños mayores) o colocando una bolsa de hielo sobre la cara (en lactantes) puede acabar con la arritmia. Hay que enseñar a los niños mayores las maniobras vagales que interrumpen los paroxismos, como la maniobra de Valsalva, comprimir el abdomen, contener la respiración o adoptar una determinada postura (cabeza abajo). Nunca debe realizarse la presión ocular y el masaje del seno carotídeo rara vez es eficaz. Cuando estas maniobras fallan, existen distintas alternativas de tratamiento farmacológico (v. tabla 435-1). En los pacientes estables, la administración de adenosina en bolo rápido intravenoso es el **tratamiento de elección** debido a su rápido inicio de acción y sus mínimos efectos sobre la contractilidad cardíaca. La dosis puede tener que incrementarse si no se observa algún efecto sobre la taquicardia. Dado el potencial de fibrilación auricular con la administración de adenosina, nunca debería administrarse sin tener a mano un equipo de cardioversión de corriente continua (CC). También se han utilizado antagonistas del calcio como el verapamilo para el tratamiento inicial de las TSV en niños mayores. El verapamilo puede reducir el gasto cardíaco y producir hipotensión y parada cardíaca en lactantes de menos de 1 año; su uso está contraindicado en este grupo etario. En situaciones urgentes, cuando existen ya síntomas graves de insuficiencia cardíaca, se recomienda la cardioversión sincronizada con corriente continua (0,5-2 J/kg) como tratamiento inicial (v. cap. 67).

Una vez que el paciente ha sido cardiovertido a ritmo sinusal, se escoge un fármaco de acción más prolongada como tratamiento de mantenimiento. En pacientes sin vías accesorias con conducción anterógrada (no WPW), los betabloqueantes son la base del tratamiento farmacológico. La digoxina también es popular y puede ser eficaz en los lactantes, pero menos en los niños de más edad. En niños con signos de preexcitación (p. ej., síndrome de WPW), la digoxina o los antagonistas del calcio pueden acelerar la conducción anterógrada de los impulsos a través de la vía accesoria, por lo que deberían ser evitados. Estos pacientes suelen recibir tratamiento con betabloqueantes. En pacientes con taquicardias refractarias se han utilizado la flecainida, la propafenona, el sotalol y la amiodarona. Debe tenerse en cuenta que la mayoría de los antiarrítmicos tienen el potencial de generar arritmias nuevas peligrosas **(efectos proarritmógenos)** y disminuir la función cardíaca. En concreto, la administración de flecainida y propafenona debería limitarse a pacientes con corazones por lo demás sanos.

Si una taquicardia prolongada produce insuficiencia cardíaca en un lactante con un corazón normal, la función cardíaca suele volver a la normalidad tras restablecer el ritmo sinusal, aunque puede tardar días o semanas. Los lactantes con TSV diagnosticadas en los primeros 3-4 meses de vida tienen una menor tasa de recurrencias que aquellos en los que el diagnóstico inicial se realiza más tarde. En estos pacientes, la probabilidad de que su arritmia se resuelva en el primer año de vida es del 80%, aunque aproximadamente el 30% manifestará recurrencias años más tarde; si se requiere tratamiento médico, debe reducirse la dosis paulatinamente en el transcurso de un año, mientras se controlan las posibles recidivas. Se debe enseñar a los padres a medir la frecuencia cardíaca de sus hijos lactantes, de manera que puedan detectarse episodios no evidentes y prolongados de TSV antes de que produzcan insuficiencia cardíaca.

Los **registros electrocardiográficos de 24 horas (Holter)** son útiles para comprobar la eficacia del tratamiento y detectar pequeños períodos asintomáticos de taquicardia, sobre todo en los lactantes y en los niños pequeños. En algunos centros se utiliza la **estimulación transesofágica** para evaluar los efectos del tratamiento en los lactantes. En pacientes con TSV refractarias candidatos a **ablación con catéter** a menudo es preciso realizar estudios electrofisiológicos más detallados en un laboratorio de cateterismo. En los estudios electrofisiológicos se colocan por vía transvenosa múltiples catéteres con electrodos en distintos lugares del corazón, realizándose una estimulación para comprobar las características de conducción de la vía accesoria y para iniciar la taquiarritmias, cartografiándose a continuación la zona para localizar la vía accesoria. La **ablación con catéter** de una vía accesoria se utiliza con frecuencia en niños mayores y adolescentes, y también en niños que necesitan múltiples fármacos antiarrítmicos, en los que sufren efectos secundarios intolerables o cuando el control de la arritmia es deficiente. La ablación puede llevarse a cabo por radiofrecuencia, aumentando la temperatura del tejido, o mediante crioablación, en la cual éste se congela (fig. 435-7). Las tasas iniciales de éxito de la ablación con catéter se sitúan entre el 90% y el 98% según la localización de la vía accesoria. La ablación quirúrgica de las vías de la derivación se realiza raramente y se propone sólo en pacientes cuidadosamente seleccionados.

El tratamiento de las TSV causadas por **TRNAV** es prácticamente idéntico al de la TRAV. Los niños con TRNAV no presentan un riesgo mayor de muerte súbita, ya que carecen de vía accesoria. En la práctica, es más probable que sus episodios sean desencadenados por el ejercicio o por otros tipos de estrés, y sus frecuencias cardíacas pueden ser bastante rápidas, generando dolor torácico, mareos y en ocasiones síncope. Si se decide realizar tratamiento farmacológico crónico, son de elección los betabloqueantes; en los casos agudos, la TRNAV responde a la adenosina. Su evolución natural es prácticamente desconocida, pero es frecuente encontrarse con adultos con TRNAV, por lo que la resolución espontánea parece poco probable. Los pacientes son buenos candidatos para la ablación con catéter, bien con radiofrecuencia o con crioablación, con tasas de éxito altas y de complicaciones bajas.

Las **taquicardias auriculares ectópicas** son taquicardias poco frecuentes en la infancia. Se caracterizan por presentar una frecuencia variable (rara vez >200 latidos/min), ondas P identificables con un eje anormal y tendencia a la cronicidad (mantenida o intermitente). Esta forma de taquicardia auricular se debe a un único foco automático. La identificación de este mecanismo puede realizarse con la ayuda de la monitorización del electrocardiograma, a la vez que se inician maniobras vagales o se administra tratamiento farmacológico. Las taquicardias con reentrada se «cortan» de forma brusca, mientras que las taquicardias automáticas se van frenando de forma gradual y también pueden acelerarse de forma gradual después. Las taquicardias auriculares ectópicas suelen ser más difíciles de controlar farmacológicamente que las taquicardias con reentrada, que son más frecuentes. Si el tratamiento farmacológico con un único fármaco fracasa, se debe proponer la ablación con catéter, cuyas tasas de éxito son superiores al 90%.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

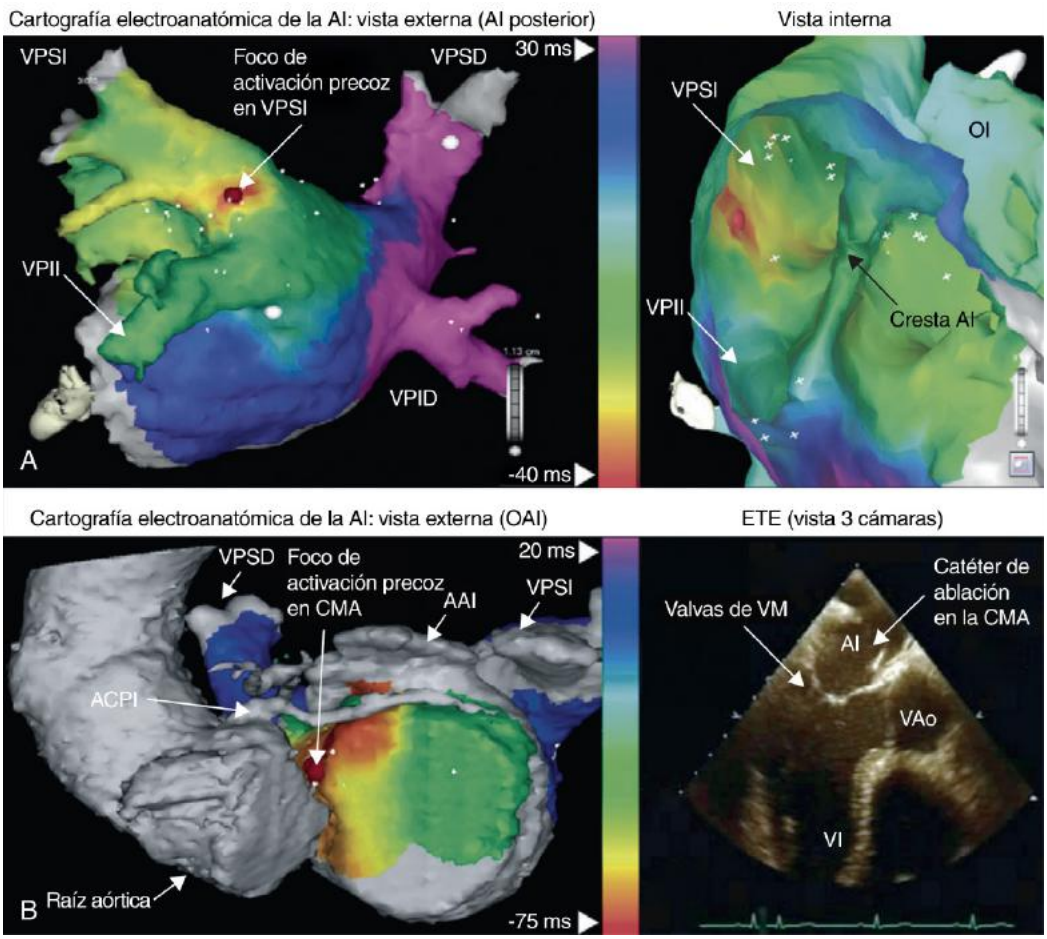

Figura 435-7 Cartografía electroanatómica tridimensional de las taquicardias auriculares focales. Se muestra el foco de activación precoz *(rojo)*, con propagación radial a partir de este punto central. El mapa de activación se superpuso en la TC cardíaca del paciente tomada el día previo y se importó al sistema de cartografía. **A,** Foco de activación precoz, localizado en la cara posterior de la entrada de la VPSI. Se muestran la vista externa posterior *(izquierda)* y la vista endoluminal o interna desde el interior de la aurícula izquierda dentro de la entrada de la VPSI *(derecha)*. **B,** Foco de activación precoz localizado en la continuidad mitroaórtica. Puede apreciarse claramente la relación anatómica entre el anillo mitral y la raíz aórtica *(izquierda)*. Se muestra la localización del catéter de ablación en el foco de activación auricular precoz durante la taquicardia auricular en la imagen de ETE *(derecha)*. ACPI, arteria coronaria principal izquierda; AI, aurícula izquierda; CMA, continuidad mitroaórtica; ETE, ecocardiograma transesofágico; OAI, oblicua anterior izquierda; OI, orejuela izquierda; VAo, válvula aórtica; VI, ventrículo izquierdo; VM, válvula mitral; VPID, venas pulmonares inferiores derechas; VPII, venas pulmonares inferiores izquierdas; VPSI, vena pulmonar superior izquierda. *(De Lee G, Sanders P, Kalman JM: Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art.* Lancet *2012;380:1509-18, fig. 3.)*

La **taquicardia auricular multifocal o caótica** se caracteriza por la presencia de tres o más ondas P ectópicas, frecuentes ondas P bloqueadas e intervalos PR variables de latidos conducidos. Este tipo de arritmia es más común en los lactantes menores de 1 año, por lo general sin cardiopatía estructural, aunque algunos datos sugieren una posible asociación con miocarditis víricas o neumopatías. La finalidad del tratamiento farmacológico es ralentizar la frecuencia ventricular, ya que en ocasiones no es posible la conversión a ritmo sinusal, y a menudo es preciso el uso de múltiples fármacos. Afortunadamente, cuando esta arritmia se produce en la infancia, suele desaparecer de forma espontánea hacia los 3 años de edad.

Las **taquicardias aceleradas ectópicas de la unión (TEU)** son arritmias automáticas (sin reentrada) en las que la frecuencia de descarga de la unión es superior a la del nódulo sinusal, por lo que se produce una disociación AV. Esta arritmia se ve con mayor frecuencia en el período postoperatorio inmediato tras la cirugía cardíaca y su control puede resultar extremadamente complejo. La reducción de la velocidad de infusión de las catecolaminas y el control de la fiebre son dos medidas coadyuvantes importantes para el tratamiento. Pueden verse TEU congénitas en ausencia de cirugía. La amiodarona intravenosa es útil en el tratamiento de las TEU postoperatorias. Los pacientes que requieren tratamiento crónico pueden responder a amiodarona o sotalol. Las TEU congénitas pueden curarse mediante ablación con catéter, pero el bloqueo AV de larga duración con necesidad de un marcapasos es una de las complicaciones más notorias.

El **aleteo auricular,** también conocido como *taquicardia con reentrada intraauricular,* es una taquicardia auricular caracterizada por una actividad auricular que alcanza una frecuencia de 250-300 latidos/min en los niños y los adolescentes, y hasta 400-600 latidos/min en los recién nacidos. El mecanismo del aleteo auricular común consta de una reentrada o un ritmo que se origina en la aurícula derecha y que rodea al anillo de la válvula tricúspide. Como el nódulo AV no puede transmitir impulsos tan rápidos, casi siempre existe cierto grado de **bloqueo AV** y los ventrículos responden a uno de cada 2-4 latidos auriculares (fig. 435-8). En ocasiones la respuesta es variable, por lo que el ritmo resulta irregular.

En niños mayores, el aleteo auricular suele producirse en el contexto de cardiopatías congénitas; sin embargo, los neonatos con aleteo auricular suelen tener corazones normales. El aleteo auricular se puede producir en el transcurso de enfermedades infecciosas agudas, aunque se ve con mayor frecuencia en pacientes con aurículas dilatadas, como las de los pacientes con insuficiencia mitral o tricuspídea de larga evolución, atresia tricuspídea, anomalía de Ebstein o estenosis mitral reumática. También puede aparecer aleteo auricular tras la cirugía correctora o paliativa intraauricular. Un aleteo auricular no controlado puede precipitar la aparición de insuficiencia cardíaca. Las maniobras vagales o la adenosina pueden producir un enlentecimiento temporal de la frecuencia cardíaca por un aumento del bloqueo AV, lo cual permite establecer el diagnóstico.

booksmedicos.org

El **diagnóstico** se ve confirmado por el electrocardiograma, que muestra las ondas rápidas y regulares en forma de dientes de sierra del aleteo. El aleteo auricular suele pasar inmediatamente a ritmo sinusal mediante **cardioversión eléctrica sincronizada** con corriente continua, que suele ser el **tratamiento de elección.** Los pacientes con aleteo auricular crónico en el contexto de una cardiopatía congénita pueden presentar un aumento del riesgo de **tromboembolia** e ictus, por lo que deben ser anticoagulados antes de la cardioversión programada. Los betabloqueantes y los antagonistas del calcio pueden usarse para ralentizar la respuesta ventricular en el aleteo auricular al prolongar el período refractario del nódulo AV. Se pueden usar otros fármacos para mantener el ritmo sinusal y entre las elecciones están fármacos del clase I, como la procainamida o la propafenona, y de clase III, como la amiodarona y el sotalol. La ablación mediante radiofrecuencia se ha usado en niños mayores con corazón sano y en aquéllos con cardiopatías congénitas con tasas de éxito moderadas. Tras la cardioversión, los neonatos con corazón normal pueden realizar un seguimiento o tratarse con digoxina o propranolol durante 6-12 meses, tras los cuales puede suspenderse la medicación, ya que el aleteo auricular neonatal no suele recidivar.

La **fibrilación auricular** es mucho menos común en niños y muy infrecuente en lactantes. El patrón de excitación auricular es caótico y más rápido (400-700 latidos/min), lo que produce una respuesta ventricular y un pulso irregularmente irregular (fig. 435-9). Este trastorno del ritmo suele asociarse a hipertrofia o a una enfermedad de la aurícula. Puede verse en niños mayores con estenosis mitral de origen reumático. También se observa, aunque con menor frecuencia, como complicación de la cirugía auricular, en pacientes con aumento de tamaño de la aurícula izquierda secundario a insuficiencia de la válvula AV izquierda y en pacientes con síndrome de WPW. En un niño mayor o adolescente previamente sano que presenta fibrilación auricular se debe sospechar tirotoxicosis, embolia pulmonar, pericarditis o miocardiopatía. La fibrilación auricular también puede ser familiar en contadas ocasiones. El mejor tratamiento inicial es el **control de la frecuencia** para limitar la frecuencia ventricular durante la fibrilación auricular y los fármacos más eficaces son los antagonistas del calcio. No debe administrarse digoxina si existe un síndrome de WPW. Posteriormente puede restaurarse el ritmo sinusal mediante amiodarona, procainamida o ibutilida por vía intravenosa, o mediante cardioversión eléctrica sincronizada; este último es el tratamiento de elección en los pacientes con inestabilidad hemodinámica. Los pacientes con fibrilación auricular crónica corren el riesgo de sufrir tromboembolias e ictus, por lo que deben ser anticoagulados con warfarina. Los pacientes que vayan a ser sometidos a cardioversión requieren también anticoagulación.

Figura 435-8 Aleteo auricular neonatal. Obsérvese que las ondas de aleteo no son obvias en el primer trazado **(A)** pero una vez que se ha administrado una dosis de adenosina, aparecen las ondas de aleteo a una frecuencia de 450 latidos/min **(B).**

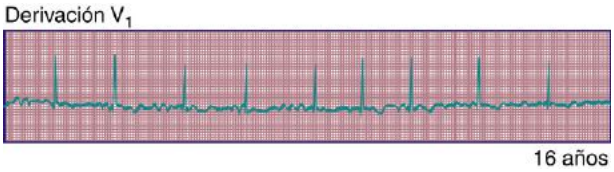

Figura 435-9 Fibrilación auricular, caracterizada por la ausencia de ondas P y una respuesta ventricular irregularmente irregular. Las ondas fibrilatorias pueden no ser visibles en todas las derivaciones y deben buscarse cuidadosamente en todos los trazados con intervalos RR irregulares. Obsérvese que ningún intervalo RR es el mismo.

435.4 Taquiarritmias ventriculares

George F. Van Hare

Las **taquicardias ventriculares** (TV) son menos frecuentes que las TSV en los pacientes pediátricos. Las TV se definen como un mínimo de tres EV a una frecuencia >120 latidos/min (fig. 435-10). Pueden ser paroxísticas o incesantes. Las TV pueden ir asociadas a miocarditis, origen anómalo de una arteria coronaria, displasia arritmógena del ventrículo derecho, prolapso de la válvula mitral, tumores cardíacos primarios y miocardiopatías dilatadas o hipertróficas. Se observa con intervalos QT alargados de origen congénito o adquirido (debido al uso de fármacos con efectos proarritmógenos), síndrome de WPW o consumo de drogas (cocaína, anfetaminas). Pueden aparecer muchos años después de una cirugía intraventricular (especialmente tetralogía de Fallot y defectos relacionados) o sin que exista una cardiopatía orgánica evidente. Las TV deben diferenciarse de las TSV con conducción aberrante o rápida por una vía accesoria (tabla 435-2). La presencia de latidos de captura y de fusión ayuda a confirmar el diagnóstico. Aunque muchos niños toleran frecuencias ventriculares rápidas durante muchas horas, estas arritmias deben tratarse sin demora, ya que pueden producir hipotensión o degenerar hacia fibrilación ventricular. En los pacientes hemodinámicamente estables, la amiodarona, la lidocaína o la procainamida por vía intravenosa son los fármacos de primera elección. Para que el tratamiento resulte eficaz, es fundamental buscar y corregir posibles trastornos subyacentes, como alteraciones hidroelectrolíticas, la hipoxia o posibles toxicidades farmacológicas. La amiodarona es el **tratamiento de elección** durante la parada cardíaca (v. cap. 67). Los pacientes hemodinámicamente inestables con TV deben tratarse inmediatamente mediante cardioversión sincronizada. La sobreestimulación ventricular, con cables de estimulación transitorios o un marcapasos permanente, puede ser también eficaz, aunque en ocasiones puede hacer que la arritmia degenere a fibrilación ventricular. En el período neonatal, las TV pueden asociarse con un origen anómalo de la arteria coronaria izquierda (v. cap. 432.2) o con un tumor miocárdico.

A menos que pueda identificarse una causa claramente reversible, está indicado el estudio electrofisiológico en pacientes en los que haya aparecido una TV y, en función de los hallazgos, podría estar indicada la ablación con catéter o la implantación de un DAI, o ambas cosas.

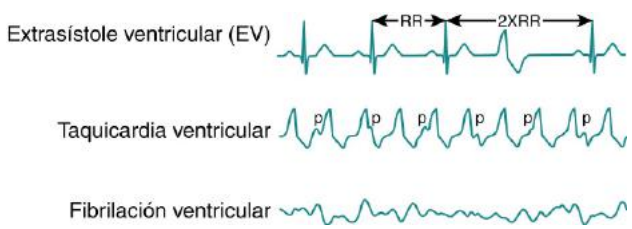

Figura 435-10 Arritmias ventriculares. *(De Park MY:* Pediatric cardiology for practitioners, *5.ª ed, Filadelfia, 2008, Mosby/Elsevier, pág. 429, fig. 24-6.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 435-2 Diagnóstico de taquiarritmias: signos electrocardiográficos

	FRECUENCIA CARDÍACA (latidos/min)	ONDA P	DURACIÓN DEL QRS	REGULARIDAD
Taquicardia sinusal	<230	Siempre presente, eje normal	Normal	La frecuencia varía con la respiración
Taquicardia auricular	180-320	Presente Morfología y eje de la onda P anormales	Normal o prolongado (con aberración)	Normalmente regular, pero la respuesta ventricular puede ser variable debido a conducción de Wenckebach
Fibrilación auricular	120-180	Ondas fibrilatorias	Normal o prolongado (con aberración)	Irregularmente irregular (no hay dos intervalos RR iguales)
Aleteo auricular	Auricular: 250-400 Respuesta ventricular variable: 100-320	Ondas en dientes de sierra	Normal o prolongado (con aberración)	Respuesta ventricular regular (p. ej., 2:1, 3:1, 3:2, etc.)
Taquicardia de la unión	120-280	Disociación auriculoventricular sin fusión y latidos de captura con QRS normal	Normal o prolongado (con aberración)	Regular (salvo con latidos de captura)
Taquicardia ventricular	120-300	Disociación auriculoventricular con latidos de captura y latidos de fusión	Prolongado para la edad	Regular (salvo con latidos de captura)

Tabla 435-3 Mutaciones de canal hereditarias en los síndromes de QT largo y corto

	CROMOSOMA	GEN	PROTEÍNA	CORRIENTE IÓNICA AFECTADA	DESENCADENANTE	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES/ APARICIÓN
TIPO DE LQTS						
1	11p15.5	*KCNQ1*	KvLQT1 (Kv7.1)	I_{Ks}	Ejercicio (natación), emoción	42-54%
2	7q35-36	*KCNH2*	HERG (Kv11.1)	I_{Kr}	Reposo, emoción, ejercicio (acústico, posparto), sorpresa (ruido súbito e intenso)	35-45%
3	3p24-21	*SCN5A*	Nav1.5	I_{Na}	Reposo, sueño, emoción	1,7-8%; sumamente mortal
4	4q24-27	*ANK2*	Anquirina-B	I_{Na-K}, I_{Na-Ca}, I_{Na}	Ejercicio	<1%
5	21q22	*KCNE1*	MinK	I_{Ks}	Ejercicio, emoción	<1%
6	21q22	*KCNE2*	MiRP1	I_{Kr}	Reposo, ejercicio	<1%
7	17q23	*KCNJ2*	Kir2.1	I_{K1}	Reposo, ejercicio	Parálisis periódica, rasgos dismórficos
8	12p13.3	*CACNA1C*	Cav1.2	I_{Ca}	Ejercicio, emoción	Rara, sindactilia
9	3p25.3	*CAV3*	Caveolina-3	I_{Na}	Sin ejercicio, sueño	Rara
10	11q23.3	*SCN4B*	NaVβ4	I_{Na}	Ejercicio, posparto	<0,1%
11	7q21-22	*AKAP9*	Yotiao	I_{Ks}	Poco estudiado	<1%
12	2q11.2	*SNTA1*	Sintrofina α1	I_{Na}	Poco estudiado	<1%
13	11q24	*KCNJ5*	Kir3.4	K_{Ir}	Poco estudiado	<1%
SÍNDROME DE QT CORTO						
1	7q35-36	*KCNH2*	HERG (Kv11.1)	I_{Kr}	Ejercicio, reposo (acústico)	—
2	11p15.5	*KCNQ1*	KvLQT1 (Kv7.1)	I_{Ks}	—	—
3	17q23	*KCNJ2*	Kir2.1	I_{K1}	Sueño	—
4	12p13.3	*CACNA1C*	Cav1.2	I_{Ca}	—	—
5	10p12.33	*CACNB2b*	CaVβ2b	I_{Ca}	—	—
SÍNDROME DE JERVELL Y LANGE-NIELSEN						
1	11p15.5	*KCNQ1*	KvLQT1 (Kv7.1)	I_{Ks}	Ejercicio (natación), emoción	1-7%; sordera
2	21q22	*KCNE1*	MinK	I_{Ks}	Ejercicio (natación), emoción	<1%; sordera

De Morita H, Wu J, Zipes DP: The QT syndromes: long and short. Lancet *2008;372:750-762, pág. 751, tabla 1.*

En los lactantes se observa en ocasiones una arritmia relacionada, **el ritmo ventricular acelerado.** Se define de la misma manera que la TV, pero la frecuencia sólo es ligeramente más rápida que la frecuencia sinusal coexistente (en un margen de un 10%). Suele ser benigna y se resuelve espontáneamente.

La **fibrilación ventricular** es una arritmia caótica que acaba con la muerte del paciente a menos que se consiga restablecer rápidamente un latido ventricular eficaz (v. fig. 435-10). Habitualmente es necesario realizar maniobras de reanimación cardiopulmonar y una desfibrilación sincronizada. Si la desfibrilación resulta ineficaz o la fibrilación ventricular recidiva, debe administrarse amiodarona o lidocaína por vía intravenosa y repetir la desfibrilación (v. cap. 67). Cuando el paciente se recupera de la fibrilación ventricular, debe comenzarse a buscar la causa subyacente. Está indicado un **estudio electrofisiológico** en los pacientes que han sobrevivido a una fibrilación ventricular, a menos que pueda identificarse claramente una causa reversible. Si se descubre un síndrome de WPW debe procederse a su ablación. En los pacientes en los que no se puede encontrar una anomalía corregible, casi siempre está indicada la implantación de un DAI debido al alto riesgo de muerte súbita.

booksmedicos.org

Tabla 435-4 Causas adquiridas de prolongación del intervalo QT*

FÁRMACOS
Antibióticos: eritromicina, claritromicina, azitromicina, telitromicina, trimetoprima/sulfametoxazol, fluorquinolonas†
Antimicóticos†: fluconazol, itraconazol, ketoconazol
Antiprotozoarios: pentamidina isetionato
Antihistamínicos: astemizol, terfenadina
Antidepresivos: tricíclicos como imipramina, amitriptilina, desipramina y doxepina
Antipsicóticos: haloperidol, risperidona, fenotiazinas como tioridazina, clorpromazina, inhibidores selectivos de la captación de serotonina
Antiarrítmicos
Clase 1A (antagonistas de los canales de sodio): quinidina, procainamida, disopiramida
Clase III (prolongan la despolarización): amiodarona (rara), bretilio, dofetilida, *N*-acetil-procainamida, sotalol
Hipolipemiantes: probucol
Antianginosos: bepridilo
Diuréticos (a través de pérdida de K^+): furosemida, ácido etacrínico (bumetanida)
Opiáceos: metadona, oxicodona
Antidiabéticos orales: glibenclamida, gliburida
Insecticidas organofosforados
Fármacos procinéticos: cisaprida, domperidona
Vasodilatadores: prenilamina
Otros fármacos: ondansetrón, inhibidores de la proteasa de VIH, hierbas medicinales chinas
TRASTORNOS ELECTROLÍTICOS
Hipopotasemia: diuréticos, hiperventilación
Hipocalcemia
Hipomagnesemia
ENFERMEDADES SUBYACENTES
Bradicardia: bloqueo auriculoventricular completo, bradicardia intensa, síndrome del seno enfermo
Disfunción miocárdica: cardiotoxicidad de antraciclinas, insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis, tumores cardíacos
Endocrinopatía: hiperparatiroidismo, hipotiroidismo, feocromocitoma
Neurológicas: encefalitis, traumatismos craneales, ictus, hemorragia subaracnoidea
Nutricional: alcoholismo, anorexia nerviosa, desnutrición

*En la página de internet del University of Arizona Center for Education and Research of Therapeutics está disponible un listado actualizado más exhaustivo de los medicamentos que prolongan el intervalo QTc (www.azcert.org).
†Las combinaciones de quinolonas más azoles aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT.
De Park MY: Pediatric cardiology for practitioners, *5.ª ed., Filadelfia, 2008, Mosby/Elsevier, pág. 433, cuadro 24-1.*

435.5 Síndromes de QT largo

George F. Van Hare

Los síndromes de QT largo (LQTS) son alteraciones genéticas de la repolarización ventricular con una incidencia estimada de 1 por cada 10.000 nacidos (tabla 435-3). Presentan un intervalo QT largo en el electrocardiograma de superficie y se asocian a arritmias ventriculares malignas (*torsades de pointes* y fibrilación ventricular). Son una causa de síncope y de muerte súbita que puede ser la causa de algunos casos del síndrome de muerte súbita del lactante, del ahogamiento y de la muerte fetal intrauterina. En aproximadamente el 80% de los casos existe una mutación genética identificable. La antigua distinción entre formas dominantes y recesivas de la enfermedad (síndrome de Romano-Ward frente a síndrome de Jervell-Lange-Nielsen) ya no se utiliza y se sabe que la última afección recesiva se debe a un estado de homocigoto. El síndrome de Jervell-Lange-Nielsen se asocia a sordera neurosensorial congénita. No todos los pacientes asintomáticos, pero con riesgo, portadores de mutaciones génicas tienen un intervalo QT prolongado. La prolongación de dicho intervalo se evidencia durante el ejercicio o durante las infusiones de catecolaminas.

Los estudios genéticos han identificado mutaciones en los canales de potasio y sodio cardíacos (v. tabla 435-3). Se han descrito otras variantes del LQTS (hasta 13), pero éstas son mucho menos frecuentes. El genotipo puede predecir las manifestaciones clínicas; por ejemplo, los **episodios de arritmias** que aparecen en el **LQT1 son inducidos por el estrés,** mientras que los que se producen **en el LQT3 tienen lugar durante el sueño.** Los episodios de arritmias asociados al LQT2 muestran un patrón intermedio. El LQT3 es el que tiene un mayor potencial de muerte súbita, seguido del LQT2 y del LQT1. Existen fármacos que pueden prolongar el intervalo QT directamente, pero lo hacen más a menudo cuando fármacos como la eritromicina o el ketoconazol inhiben su metabolismo (tabla 435-4).

La **manifestación clínica** del LQTS en niños suele ser un episodio sincopal, a menudo desencadenado por el ejercicio, el miedo o un sobresalto; algunos episodios se producen durante el sueño (LQT3). Los pacientes pueden debutar con convulsiones, presíncope o palpitaciones; aproximadamente el 10% debuta con parada cardíaca. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y electrocardiográficos. No todos los pacientes con un intervalo QT largo tienen un LQTS y se han descrito unos pocos casos con un intervalo QT normal en un electrocardiograma en reposo que tenían un LQTS. Un intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca >0,47 s es altamente indicativo del síndrome, mientras que un intervalo QT >0,44 s es sugestivo. Otras características que hay que tener en cuenta son la presencia de ondas T melladas en 3 derivaciones, alternancia de las ondas T, una frecuencia cardíaca baja para la edad del paciente, un antecedente de síncope (especialmente en situaciones de estrés) y antecedentes familiares de LQTS o de muerte súbita inexplicada. El registro del electrocardiograma de 24 horas (Holter) y la prueba de esfuerzo pueden ayudar al diagnóstico. Puede realizarse un genotipo que podría identificar aproximadamente al 80% de los pacientes con LQTS por criterios clínicos. Los genotipos no son de utilidad para descartar el diagnóstico en los individuos en los que se sospecha la enfermedad, pero cuando son positivos resultan de suma utilidad para identificar a los parientes asintomáticos afectados del caso inicial.

Los síndromes de QT corto (v. tabla 435-3) se manifiestan en forma de fibrilación auricular o ventricular y se asocian a síncope y muerte súbita. Con frecuencia están causados por una mutación que genera un exceso de función en los canales cardíacos de potasio.

El **tratamiento** del LQTS consiste en la administración de **betabloqueantes** a dosis capaces de amortiguar la respuesta de la frecuencia cardíaca al ejercicio. El propranolol y el nadolol pueden ser más eficaces que el atenolol y el metoprolol. Algunos pacientes pueden precisar la implantación de un **marcapasos** debido a la bradicardia inducida por los fármacos. En los pacientes que continúan con síncopes a pesar del tratamiento, en aquellos que no responden a los betabloqueantes y en aquéllos con antecedentes de parada cardíaca está indicado el desfibrilador cardíaco implantable. Los estudios correlativos de genotipos y fenotipos han sugerido que los betabloqueantes no son eficaces en los pacientes con LQT3 y en dichos individuos suele estar indicada la implantación de un DAI.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

435.6 Disfunción del nódulo sinusal

George F. Van Hare

La **parada sinusal** y el **bloqueo sinoauricular** pueden causar una pausa súbita del latido cardíaco. En el primer caso, la causa más probable es el fracaso en la formación del impulso en el nódulo sinusal y en el segundo, el bloqueo entre el complejo sinusal formador del impulso y su transmisión a la aurícula que lo rodea. Estas arritmias son infrecuentes en los niños, excepto en pacientes que han sido sometidos a cirugías extensas de la aurícula.

El **síndrome del nódulo sinusal enfermo** se debe a anomalías del nódulo sinusal o de las vías de conducción auriculares, o de ambos. Este síndrome puede producirse en ausencia de una cardiopatía congénita y se ha descrito en hermanos, aunque es más frecuente después de la corrección quirúrgica de cardiopatías congénitas, sobre todo en el procedimiento de Fontan y en las operaciones de conmutación auricular (Mustard o Senning) para la transposición de grandes vasos. Las manifestaciones clínicas dependen de la frecuencia cardíaca. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos sin necesidad de tratamiento, pero también pueden aparecer mareos y síncope en períodos de enlentecimiento sinusal intenso con fracaso de los escapes de la unión (fig. 435-11). Está indicado el tratamiento con marcapasos en los pacientes sintomáticos, como intolerancia al ejercicio o síncope.

Los pacientes con síndrome del nódulo sinusal enfermo también pueden tener episodios de TSV **(síndrome de bradicardia-taquicardia),** lo que da lugar a palpitaciones, intolerancia al ejercicio o mareos. El tratamiento debe individualizarse. Los fármacos utilizados para controlar las taquicardias (propranolol, sotalol, amiodarona) pueden suprimir la función del nódulo sinusal y AV, de tal forma que se puede producir una bradicardia sintomática. Por tanto, suele ser preciso colocar un marcapasos asociado al tratamiento antiarrítmico en los pacientes sintomáticos, incluso en ausencia de síntomas achacables a la bradicardia.

Figura 435-11 Síndrome «taquicardia-bradicardia» con disfunción del nódulo sinusal. Obsérvense los brotes de taquicardia supraventricular, probablemente de origen multifocal, seguidos de largos períodos de parada sinusal y bradicardia sinusal. A menudo, los síntomas se deben a pausas sinusales largas tras la finalización de la taquicardia, en lugar de a la taquicardia propiamente dicha.

435.7 Bloqueo auriculoventricular

George F. Van Hare

El bloqueo auriculoventricular (AV) puede dividirse en tres tipos. En el **bloqueo AV de primer grado,** el intervalo PR se encuentra alargado, pero todos los impulsos auriculares son conducidos a los ventrículos (fig. 435-12). En el **bloqueo AV de segundo grado,** algunos impulsos no son conducidos a los ventrículos. En la variedad del **bloqueo de segundo grado** conocido como **tipo Wenckebach** (también llamada **Mobitz tipo I**), el intervalo PR aumenta de forma progresiva hasta que desaparece una onda P. En el ciclo siguiente al latido bloqueado, el intervalo PR se normaliza (fig. 435-12). En el **Mobitz tipo II** no hay un retraso de conducción progresivo ni el consiguiente acortamiento del intervalo PR después del latido bloqueado. Este trastorno de la conducción es infrecuente, pero tiene mayor probabilidad de causar

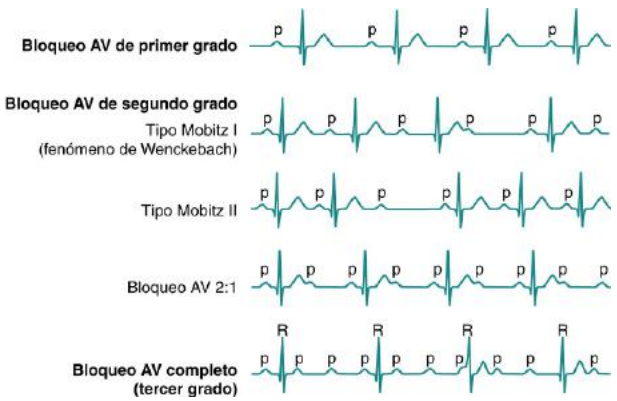

Figura 435-12 Bloqueo auriculoventricular. *(De Park MY:* Pediatric cardiology for practitioners, *5.ª ed., Filadelfia, 2008, Mosby/Elsevier, pág. 446, fig. 25-1.)*

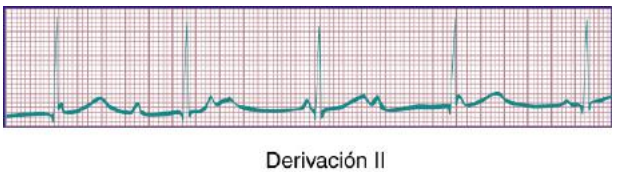

Figura 435-13 Bloqueo auriculoventricular (AV) completo congénito. La frecuencia ventricular es regular a 53 latidos/min. La frecuencia auricular es, en cierto modo, variable, de 65-95 latidos/min, y completamente disociada de la del ventrículo. La morfología del complejo QRS es normal, lo cual es frecuente en el bloqueo AV completo congénito.

síncopes y puede ser progresivo. Un bloqueo relacionado es el **bloqueo AV de segundo grado de alto grado,** en el que deja de conducirse más de una onda P de una vez. Es un bloqueo mucho más peligroso. En los **bloqueos de tercer grado (bloqueo cardíaco completo),** ningún impulso procedente de la aurícula llega a los ventrículos (v. fig. 435-12). Normalmente hay un ritmo de escape, pero es posible que no sea fiable, dando lugar a síntomas como síncope.

El **bloqueo AV completo congénito** en los niños se debe casi siempre a una lesión autoinmunitaria del sistema de conducción fetal por anticuerpos tipo inmunoglobulina G maternos (anti-SSA/Ro, anti-SSB/La) en madres con lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjögren manifiesto o, más a menudo, asintomático. Las enfermedades autoinmunitarias son responsables del 60-70% de todos los casos de bloqueo cardíaco congénito y cerca del 80% de los casos en los que el corazón es estructuralmente normal (fig. 435-13). Una mutación génica *homebox,* el Nkx2-5, se describe en casos de bloqueo AV completo asociado a comunicaciones interauriculares. También se pueden ver bloqueos AV en pacientes con cardiopatías congénitas complejas y desarrollo embrionario anormal del sistema de conducción. Se ha asociado a tumores miocárdicos y miocarditis. Es una complicación conocida de los abscesos miocárdicos secundarios a endocarditis. También se ha encontrado en alteraciones genéticas, como el LQTS y el síndrome de Kearn-Sayre. También es una complicación de la reparación de cardiopatías congénitas, y más concretamente en las reparaciones que implican el cierre de una comunicación interventricular.

La incidencia de bloqueo cardíaco completo congénito es de 1 por cada 20.000-25.000 nacidos vivos; en ocasiones se subestima la verdadera incidencia de este cuadro debido a la elevada tasa de muertes fetales. En algunos lactantes hijos de madres con lupus eritematoso sistémico, el bloqueo cardíaco completo no está presente al nacimiento, pero se desarrolla en los primeros 3-6 meses de vida. A menudo se diagnostica la arritmia en el feto (secundaria a la disociación observada entre las contracciones auriculares y ventriculares en la ecocardiografía fetal) y puede conducir a la aparición de anasarca fetal. El tratamiento de la madre con corticoides para detener la progresión o revertir el bloqueo AV resulta controvertido. Los lactantes con cardiopatías congénitas asociadas a insuficiencia cardíaca presentan una alta tasa de mortalidad.

booksmedicos.org

En niños mayores sin otras alteraciones cardíacas, este trastorno con frecuencia es asintomático, aunque pueden producirse síncopes y cuadros de muerte súbita. Algunos lactantes y niños pequeños pueden tener terrores nocturnos, cansancio con siestas frecuentes e irritabilidad. El pulso periférico es notorio debido al gran volumen sistólico compensador y a la vasodilatación periférica; la presión arterial sistólica se encuentra elevada. Los latidos del pulso venoso yugular son irregulares y pueden ser grandes cuando la aurícula se contrae contra una válvula tricúspide cerrada (ondas cañón). El ejercicio y la atropina pueden producir una aceleración mayor o igual a 10-20 latidos/min. Pueden escucharse a menudo soplos sistólicos a lo largo del borde esternal izquierdo y no es infrecuente la presencia de soplos mesodiastólicos apicales. El primer ruido cardíaco es variable debido a la variabilidad del llenado ventricular con disociación AV. El bloqueo cardíaco AV provoca el aumento de tamaño del corazón debido al incremento del volumen de llenado ventricular diastólico.

El **diagnóstico** se confirma mediante electrocardiografía; las ondas P y los complejos QRS no presentan una relación constante (v. fig. 435-13). La duración del QRS puede estar prolongada o es normal si los latidos de escape proceden del nodo AV o de zonas altas del haz de His.

El **pronóstico** del bloqueo cardíaco completo congénito suele ser favorable; el seguimiento de pacientes hasta la edad de 30-40 años ha demostrado que han llevado vidas normales y activas. Algunos pacientes sufren episodios de intolerancia al ejercicio físico, mareos y síncope (crisis de Stokes-Adams); estos síntomas hacen necesaria la implantación de un marcapasos definitivo. También debe considerarse la implantación de un marcapasos en los pacientes que desarrollan síntomas, como cardiomegalia progresiva, pausas prolongadas o frecuencias cardíacas diurnas de un promedio ≤50 latidos/min. Asimismo, la implantación de un marcapasos profiláctico en los adolescentes es razonable, considerando el riesgo bajo del procedimiento de implantación y la dificultad en la predicción de las personas que desarrollarán síntomas graves súbitos.

Es recomendable implantar un **marcapasos cardíaco** en neonatos con frecuencias ventriculares lentas (≤50 latidos/min), signos de insuficiencia cardíaca, ritmos con complejo ancho o cardiopatías congénitas. Puede administrase isoprenalina, atropina o adrenalina para intentar aumentar la frecuencia cardíaca de forma transitoria hasta que se pueda colocar un marcapasos. En los lactantes se han utilizado tradicionalmente marcapasos epicárdicos transtorácicos; es posible implantar marcapasos transvenosos en niños pequeños.

Se pueden producir bloqueos AV completos posquirúrgicos después de cualquier procedimiento quirúrgico a corazón abierto que requiera la realización de suturas cerca de las válvulas AV o de la cresta del tabique interventricular. El bloqueo cardíaco posquirúrgico se trata inicialmente mediante electrodos de estimulación cardíaca transitorios. La probabilidad de que se recupere un ritmo sinusal al cabo de 10-14 días es escasa; tras este tiempo se recomienda un marcapasos permanente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **436**

Muerte súbita

George F. Van Hare

La muerte súbita, aparte del síndrome de muerte súbita del lactante (v. cap. 375), es infrecuente en niños menores de 18 años. La muerte súbita puede clasificarse según su origen traumático o no. Las causas traumáticas son las más frecuentes en los niños y abarcan los accidentes de vehículos a motor, las muertes violentas, las muertes en actividades recreativas y las muertes laborales. Las muertes súbitas no traumáticas se deben con frecuencia a causas cardíacas específicas. La incidencia de muerte súbita varía entre 0,8 y 6,2 por 100.000 habitantes al año en niños y adolescentes, a diferencia de la incidencia superior de muerte súbita en adultos, de 1 por 1.000 habitantes. Alrededor del 65% de los casos se debe a problemas de origen cardíaco en pacientes con corazones estructuralmente normales o con cardiopatías congénitas (corregidas, paliadas o no operadas). Los deportes de competición en la educación secundaria (baloncesto, fútbol americano) son factores ambientales de alto riesgo. La causa más frecuente en los atletas de competición es la miocardiopatía hipertrófica, con o sin hipertrofia del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo. En la tabla 436-1 se enumeran otras causas potenciales. Éstas pueden clasificarse en anomalías estructurales, como la estenosis aórtica y las anomalías de las arterias coronarias; enfermedad miocárdica, como la miocarditis; enfermedad del sistema de conducción, como el síndrome de QT largo, y causas varias, como la hipertensión pulmonar y la conmoción cardíaca. Puede que no se produzca síntoma alguno antes del acontecimiento, pero, si existen, pueden ser síncopes, dolor torácico, disnea y palpitaciones. Los pacientes pueden presentar antecedentes familiares de cardiopatía (miocardiopatía dilatada o hipertrófica, intervalo QT alargado, displasia arritmógena del ventrículo derecho, síndromes de Brugada o de Marfan) o de muerte súbita. La muerte se produce a menudo tras un esfuerzo o con el ejercicio.

Tabla 436-1 Causas potenciales de muerte súbita en lactantes, niños y adolescentes

SMSL Y «SIMILARES»
SMSL
Síndromes de QT largo*
Errores congénitos del metabolismo
Malos tratos a menores
Miocarditis
Cardiopatías congénitas dependientes de la permeabilidad del conducto
CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CORREGIDAS O NO OPERADAS
Estenosis aórtica
Tetralogía de Fallot
Transposición de los grandes vasos (conmutación auricular postoperatoria)
Prolapso de la válvula mitral
Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico
Síndrome de Eisenmenger
ARTERIOPATÍAS CORONARIAS
Origen anómalo*
Trayecto anómalo (tunelizado)
Enfermedad de Kawasaki
Periarteritis
Disección arterial
Síndrome de Marfan (rotura de la aorta)
Infarto de miocardio
ENFERMEDADES DEL MIOCARDIO
Miocarditis
Miocardiopatía hipertrófica*
Miocardiopatía dilatada
Displasia arritmógena del ventrículo derecho
Enfermedad de Lyme
ANOMALÍAS DEL SISTEMA DE CONDUCCIÓN/ARRITMIAS
Síndromes de QT largo*
Síndrome de Brugada
Fármacos con efectos proarrítmicos
Síndromes de preexcitación
Bloqueo cardíaco
Conmoción cardíaca
Fibrilación ventricular idiopática
Displasia arritmógena del ventrículo derecho
Taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica
Tumores cardíacos
MISCELÁNEA
Hipertensión pulmonar
Embolia pulmonar
Golpe de calor
Cocaína y otras drogas o fármacos estimulantes
Anorexia nerviosa
Trastornos electrolíticos

SMSL, síndrome de muerte súbita del lactante.
*Frecuentes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abrams DJ, Perkin MA, Skinner JR: Long QT syndrome, *BMJ* 340(b4815), 2010.

Ackerman MJ: Molecular basis of congenital and acquired long QT syndromes, *J Electrocardiol* 37(Suppl):1-6, 2004.

Camm AJ: Cardiac arrhythmias 0 trials and tribulations, *Lancet* 380:1448-1450, 2012.

Ceresnak SR, Liberman L, Silver ES, et al: Lone atrial fibrillation in the young-perhaps not so "lone"? *J Pediatr* 162:827-831, 2013.

Chen PS, Priori SG: The Brugada syndrome, *J Am Coll Cardiol* 51:1176-1180, 2008.

Chui SN, Wang JK, Wu MH, et al: Cardiac conduction disturbance detected in a pediatric population, *J Pediatr* 152:85-89, 2008.

Chun TU, Van Hare GF: Advances in the approach to treatment of supraventricular tachycardia in the pediatric population, *Curr Cardiol Rev* 6:322-326, 2004.

Committee on Pediatric Emergency Medicine and Section on Cardiology and Cardiac Surgery: Ventricular fibrillation and the use of automated external defibrillators on children, *Pediatrics* 120:1159-1161, 2007.

Crotti L, Tester DJ, White WM, et al: Long QT syndrome-associated mutations intrauterine fetal death, *JAMA* 309:1473-1482, 2013.

Delacrétaz E: Clinical practice. Supraventricular tachycardia, *N Engl J Med* 354:1039-1051, 2006.

Dobrev D, Nattel S: New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation, *Lancet* 375:1212-1220, 2010.

Dunnigan A, Benson DW Jr, Banditt DG: Atrial flutter in infancy: diagnosis, clinical features, and treatment, *Pediatrics* 75:725-729, 1985.

Ellinor PT, Lunetta KL, Glazer NL, et al: Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation, *Nat Genet* 42:240-244, 2010.

Eronen M, Siren MK, Ekblad H, et al: Short- and long-term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero as a newborn, *Pediatrics* 106:86-91, 2000.

Friedman RA, Walsh EP, Silka MJ, et al: NASPE Expert Consensus Conference: Radiofrequency catheter ablation in children with and without congenital heart disease. Report of the writing committee. North American Society of Pacing and Electrophysiology, *Pacing Clin Electrophysiol* 25(6):1000-1017, 2002.

Fu Q, VanGundy TB, Galbreath M, et al: Cardiac origins of the postural orthostatic tachycardia syndrome, *J Am Coll Cardiol* 55(25):2858-2868, 2010.

Goldberger Z, Lampert R: Implantable cardioverter-defibrillators, *JAMA* 295:809-818, 2006.

Grace AA, Roden DM: Systems biology and cardiac arrhythmias, *Lancet* 380:1498-1506, 2012.

Heiner JD, Bullard-Berent JH, Inbar S: A case of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, *Pediatr Emerg Care* 27:1065-1068, 2011.

Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, et al: Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation, *N Engl J Med* 359:158-165, 2008.

Imboden M, Swan H, Denjoy I, et al: Female predominance and transmission distortion in the long-QT syndrome, *N Engl J Med* 355:2744-2751, 2006.

John RM, Tedrow UB, Kaplan BA, et al: Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death, *Lancet* 380:1520-1528, 2012.

Kaultman H, Shah M: Evaluation of the child with an arrhythmia, *Pediatr Clin North Am* 51:1537-1551, 2004.

Kirk CR, Gibbs JL, Thomas R: Cardiovascular collapse after verapamil in supraventricular tachycardia, *Arch Dis Child* 62:1265-1266, 1987.

Lafuente-Lafuente C, Mahé I, Extramiana F: Management of atrial fibrillation, *BMJ* 340:40-45, 2010.

LaPage MJ, Russell MW, Bradley DJ, et al: Novel ryanodine receptor 2 mutation associated with a severe phenotype of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, *J Pediatr* 161:362-364, 2012.

Lee G, Sanders P, Kalman JM: Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art, *Lancet* 380:1509-1518, 2012.

Link MS: Evaluations and initial treatment of supraventricular tachycardia, *N Engl J Med* 367:1438-1448, 2012.

MacCormick JM, McAlister H, Crawford J, et al: Misdiagnosis of long QT syndrome as epilepsy at first presentation, *Ann Emerg Med* 54:26-32, 2009.

Marine JE: Catheter ablation therapy for supraventricular arrhythmias, *JAMA* 298:2768-2778, 2007.

Martin K, Bates G, Whitehouse WP: Transient loss of consciousness and syncope in children and young people: what you need to know, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 95:66-72, 2010.

Meadow MS: Postural tachycardia syndrome from a pediatrics perspective, *J Pediatr* 158(1):4-5, 2011.

Miller MD, Porter CJ, Ackerman MJ: Diagnostic accuracy of screening electrocardiograms in long QT syndrome I, *Pediatrics* 108:8-12, 2001.

Morita H, Wu J, Zipes DP: The QT syndromes: long and short, *Lancet* 372:750-762, 2008.

Ojha A, Chelimsky TC, Chelimsky G: Comorbidities in pediatric patients with postural orthostatic tachycardia syndrome, *J Pediatr* 158:119-122, 2011.

Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, et al: Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children, *Circulation* 115:2042-2048, 2007.

Quaglini S, Rognoni C, Spazzolini C, et al: Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome, *Eur Heart J* 27:1824-1832, 2006.

Ray WA, Murray KT, Hall K, et al: Azithromycin and the risk of cardiovascular death, *N Engl J Med* 366:1881-1890, 2012.

Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval, *N Engl J Med* 350:1013-1022, 2004.

Salerno JC, Seslar SP: Supraventricular tachycardia, *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:268-274, 2009.

Schembri S, Williamson PA, Short PM, et al: Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies, *BMJ* 346:f1235, 2013.

Schwartz PJ, Ackerman MJ: The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy, *Eur Heart J* 34:3109-3116, 2013.

Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R: Long-QT syndrome-from genetics to management, *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5:868-877, 2012.

Skinner JR, Chung SK, Nel CA, et al: Brugada syndrome masquerading as febrile seizures, *Pediatrics* 119:e1206-e1211, 2007.

Tester DJ, Ackerman MJ: The role of molecular autopsy in unexplained sudden cardiac death, *Curr Opin Cardiol* 21:166-172, 2006.

Thavendiranathan P, Bagai A, Khoo C, et al: Does this patient with palpitations have a cardiac arrhythmia?, *JAMA* 302(19):2135-2143, 2009.

Van Hare GF, Dubin AM, Collins KK: Invasive electrophysiology in children: state of the art, *J Electrocardiol* 35(Suppl):165-174, 2002.

Van Norstrand DW, Ackerman MJ: Sudden infant death syndrome: do ion channels play a role?, *Heart Rhythm* 6:272-278, 2009.

Vetter VL, Elia J, Erickson C, et al: Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving stimulant drugs: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing, *Circulation* 117(18):2407-2423, 2008.

Westby M, Bullock I, Cooper PN, et al: Transient loss of consciousness-initial assessment, diagnosis, and specialist referral: summary of NICE guidance, *BMJ* 341:552-556, 2010.

Whinnett Z, Sohaib SMA, Davies DW: Diagnosis and management of supraventricular tachycardia, *BMJ* 345:33-38, 2012.

Wilde AAM, Bhuiyan ZA, Crotti L, et al: Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, *N Engl J Med* 358:2024-2029, 2008.

Wolf CM, Berul CI: Inherited conduction system abnormalities-one group of diseases, many genes, *J Cardiovasc Electrophysiol* 17:446-455, 2006.

Zeuli JD, Wilson JW, Estes LL: Effect of combined fluoroquinolone and azole use on QT prolongation in hematology patients, *Antimicrob Agents Chemother* 57:1121-1127, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MECANISMO DE LA MUERTE SÚBITA

Existen tres mecanismos de muerte súbita: arrítmica, cardíaca no arrítmica (causas circulatorias y vasculares) y no cardíaca. La fibrilación ventricular es la causa final más frecuente de muerte súbita en adultos, pero es sólo la etiología definitiva en el 10-20% de los niños con muerte súbita cardíaca. Es más frecuente que la bradicardia conduzca a una fibrilación ventricular o bien a una asistolia (v. cap. 435).

CARDIOPATÍA CONGÉNITA

La **estenosis valvular aórtica** es la cardiopatía congénita más frecuentemente asociada a muerte súbita en los niños. Desde un punto de vista histórico, aproximadamente el 5% de los niños con esta enfermedad fallecen, aunque esto es bastante infrecuente en la era moderna. Son factores de riesgo un antecedente de síncope, dolor torácico y signos de obstrucción grave e hipertrofia ventricular izquierda (v. cap. 434.5).

Las **anomalías de las arterias coronarias** se asocian también con frecuencia a la muerte súbita en niños y adolescentes. La anomalía asociada con mayor frecuencia a la muerte súbita es el origen de la arteria coronaria principal izquierda desde el seno de Valsalva derecho. La arteria coronaria, por tanto, transcurre entre la aorta y la arteria pulmonar, y su trayectoria también puede ser intramural. El esfuerzo físico produce un aumento en la presión pulmonar y aórtica, lo cual se cree que comprime la arteria coronaria principal izquierda y produce isquemia o acodamiento. Es mucho más frecuente el origen anómalo de la arteria coronaria derecha en el seno de Valsalva izquierdo, pero sólo raramente es una causa de muerte súbita.

MIOCARDIOPATÍA

Los tres tipos principales de miocardiopatías (hipertrófica, dilatada y restrictiva) están asociadas a muerte súbita en la población pediátrica; la muerte súbita puede ser la manifestación inicial de la miocardiopatía (v. cap. 439).

La **miocardiopatía hipertrófica (MCH)** es la causa más frecuente de muerte súbita en el adolescente deportista. El riesgo anual de muerte súbita en los pacientes jóvenes con MCH es del 2% al año. Entre sus factores de riesgo están los antecedentes familiares de muerte súbita, la existencia de síntomas, las arritmias ventriculares y el debut a una edad precoz. Muchos pacientes con MCH tienen una obstrucción del infundíbulo de salida ventricular izquierdo. El mecanismo de la muerte súbita es arrítmico y puede ser secundario al desarrollo de una obstrucción dinámica con el esfuerzo y una pérdida consiguiente de gasto cardíaco, o puede estar asociada a isquemia cardíaca. Por tanto, los pacientes sin obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo también tienen riesgo de muerte súbita. Las **miocardiopatías dilatadas** también se asocian a muerte súbita cardíaca en niños, aunque el riesgo es claramente inferior al de los adultos. La displasia arritmógena del ventrículo derecho es una forma específica de miocardiopatía dilatada asociada a arritmias ventriculares inducidas por el ejercicio y muerte súbita. El diagnóstico puede ser difícil; la RM, el estudio electrofisiológico o la biopsia endocárdica se utilizan con una fiabilidad limitada. La anatomía patológica consiste en la sustitución de la grasa transmural del ventrículo derecho con áreas parcheadas de fibrosis.

La **miocarditis** se ha detectado en la anatomía patológica de pacientes con muerte súbita de etiología desconocida. Es posible que no haya síntomas antes de la muerte o que consistan en una insuficiencia cardíaca franca o hallazgos sutiles, como una frecuencia cardíaca elevada. Los pacientes pediátricos pueden tener un bloqueo cardíaco completo o arritmias ventriculares con esta enfermedad.

ARRITMIAS CARDÍACAS

Una anomalía primaria del sistema de conducción puede conducir a muerte súbita. Las causas comprenden el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), el síndrome de QT largo y el síndrome de Brugada. Además de producir taquicardias supraventriculares, el síndrome de WPW puede producir una fibrilación auricular con conducción rápida a través de la vía accesoria, conduciendo a fibrilación ventricular y muerte súbita (fig. 436-1). Sin embargo, esto es extremadamente infrecuente en los pacientes pediátricos, aunque la incidencia está aumentando en los adolescentes. En los adultos, la incidencia de muerte súbita en pacientes asintomáticos es de 1 por 1.000 pacientes al año, pero esta tasa puede ser mayor en los niños, los cuales, por definición, no han sobrevivido hasta la edad adulta. Debido a que la digoxina y el verapamilo pueden aumentar la conducción a través de las vías accesorias, estos fármacos están contraindicados en el síndrome de WPW.

El síndrome de QT largo (v. cap. 435), un grupo de patologías de los canales que afectan a la repolarización ventricular, también se asocia a muerte súbita (fig. 436-2). El mecanismo de muerte súbita es la taquicardia ventricular polimorfa *(torsades de pointes)* (fig. 436-3). En el 9% de los pacientes se produce una presentación inicial de muerte súbita cardíaca. Por tanto, se recomienda el tratamiento de los pacientes

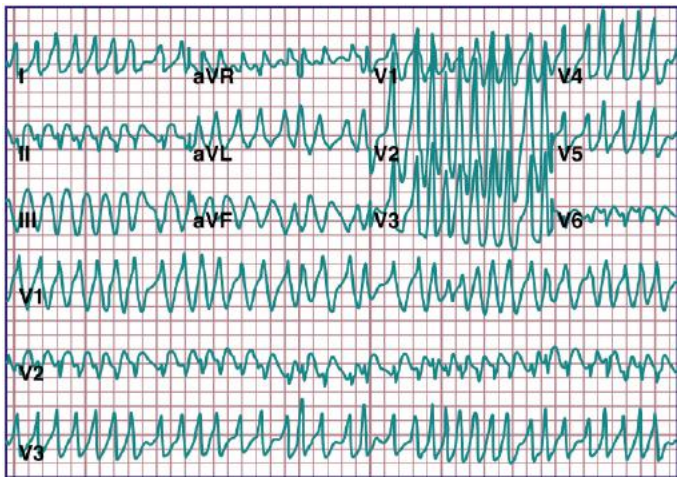

Figura 436-1 Fibrilación auricular en un paciente con síndrome de Wolff-Parkinson-White y conducción rápida al ventrículo. Obsérvense los complejos QRS anchos secundarios a una preexcitación completa y la respuesta ventricular irregularmente irregular, causada por la fibrilación auricular.

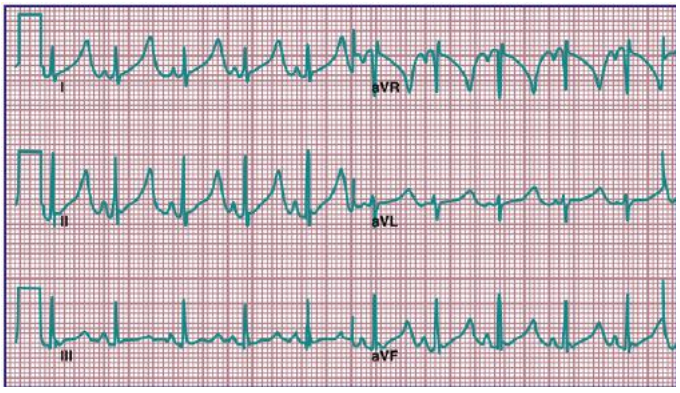

Figura 436-2 Síndrome de QT largo en un recién nacido. El QTc está sumamente alargado. Las ondas T son picudas y de aspecto anormal.

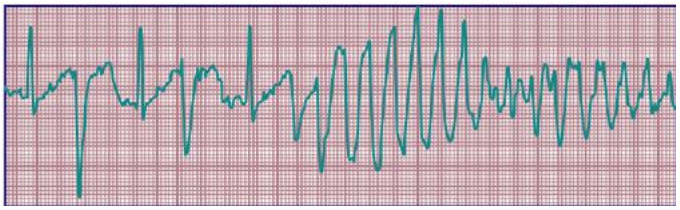

Figura 436-3 Episodio de *torsades de pointes* en un paciente con síndrome de QT largo.

booksmedicos.org

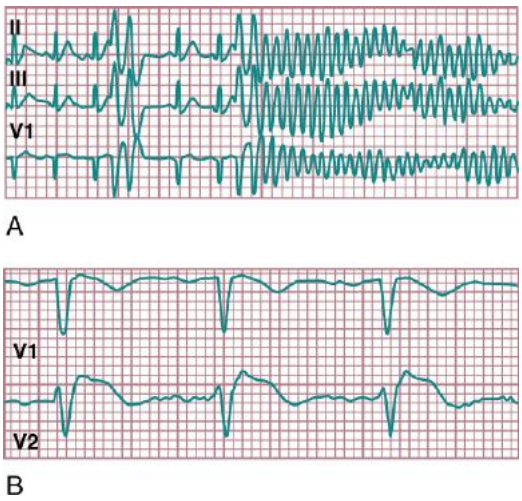

Figura 436-4 Síndrome de Brugada. **A,** Ectopia ventricular frecuente y taquicardia ventricular polimorfa mantenida. **B,** Elevación de tipo descendente del segmento ST persistente en las derivaciones V_1 y V_2 características del tipo I de Brugada. *(De Talib S, van de Poll SE: Brugada syndrome diagnosed after Ramadan.* Lancet *2013;382:100.)*

asintomáticos con un intervalo QT largo en el electrocardiograma (ECG) y antecedentes familiares positivos.

Los **intervalos QT largos adquiridos** pueden verse en pacientes con anomalías electrolíticas importantes, lesiones del sistema nervioso central o ayuno extremo (como en la bulimia y la anorexia nerviosa). Los fármacos también pueden producir una prolongación del intervalo QT (v. tabla 435-4 en el cap. 435). Estos pacientes también tienen riesgo de arritmias ventriculares malignas, y para reducir el riesgo de muerte súbita puede ser necesaria la corrección del problema subyacente.

El **síndrome de Brugada,** un trastorno autosómico dominante, causado en aproximadamente 30% de los pacientes por una mutación en el gen *SCN5A,* se asocia a la muerte súbita cardíaca, con frecuencia asociado a fiebre, fármacos, trastornos electrolíticos nocturnos o tras una comida abundante (v. fig. 436-4). Los signos típicos en el ECG son las elevaciones descendentes del segmento ST en las derivaciones V_1-V_3; la muerte está causada por una fibrilación o una taquicardia ventricular.

ETIOLOGÍA MISCELÁNEA

La **conmoción cardíaca** representa una entidad mortal, prácticamente universal, debida a un traumatismo torácico no penetrante (p. ej., con una pelota de béisbol o con un disco de hockey). En ocasiones, los golpes en el pecho de características aparentemente inocentes en casa o en los lugares de juego pueden ser letales. Los pacientes experimentan inmediatamente una fibrilación ventricular en ausencia de un traumatismo cardíaco identificable (contusión, hematoma, laceración de una arteria coronaria). Históricamente, la muerte sobreviene por fibrilación ventricular que no responde a ninguno de los esfuerzos por conseguir la reanimación en el 85-90% de los niños. La desfibrilación sincronizada puede ser eficaz, en caso de estar disponible, especialmente si se emplea de forma inmediata; sin embargo, se ha documentado que tiene éxito en sólo aproximadamente el 25% de los casos.

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES REANIMADOS

Es importante centrar el tratamiento en las causas potencialmente reversibles de muerte súbita. Éstas comprenden la corrección de los principales defectos hemodinámicos, el tratamiento con marcapasos de un paciente con bradicardia o el tratamiento de soporte para la miocarditis. Desafortunadamente, no siempre se detectan causas reversibles en los supervivientes jóvenes de una parada cardíaca. Además de este dilema, existe una capacidad limitada para predecir la respuesta a los fármacos antiarrítmicos o el riesgo de recurrencia. Por tanto, el desfibrilador automático implantable es el **tratamiento de elección** para los supervivientes de una muerte súbita arrítmica.

MEDICACIÓN PARA EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN

Se ha generado cierta inquietud sobre la posibilidad de que la medicación estimulante prescrita para el tratamiento de los niños con trastornos de déficit de atención pudiera aumentar el riesgo de muerte súbita. Esta inquietud ha surgido por la publicación de una serie de artículos de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense de casos de muerte súbita de etiología desconocida en individuos que tomaban medicación estimulante, la mayoría adultos. En unos pocos casos, en la autopsia de estos casos se apreciaba hipertrofia del ventrículo izquierdo secundaria a hipertensión, coartación de aorta o MCH. No hay estudios prospectivos que respalden la idea de que dichos medicamentos aumentan el riesgo, y las pruebas son nulas o escasas de que el cribado electrocardiográfico pueda identificar con fiabilidad al subgrupo de riesgo. Algunos sugieren un cribado mediante ECG en los niños antes de iniciar este tratamiento, pero no se ha llegado a ningún consenso de que esta estrategia sea eficaz.

PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA

La probabilidad de supervivencia tras el alta hospitalaria de un paciente joven que sufre una parada cardíaca extrahospitalaria es <20%. La presencia de desfibriladores externos portátiles inmediatos, cuando se combina con una reanimación cardiopulmonar estándar en el lugar de realización del ejercicio físico (gimnasio, pista, campo de baloncesto o fútbol), puede mejorar la supervivencia de forma considerable. Por tanto, la identificación de los pacientes con riesgo es extremadamente importante.

Muchas de las causas más frecuentes de muerte súbita en niños y adolescentes pueden identificarse a partir de la anamnesis del paciente (síntomas prodrómicos), de los antecedentes familiares y de la exploración física. La Academia Americana de Pediatría dispone del formulario «Preparticipation Physical Evaluation», útil para este propósito y que se puede descargar (http://www.aap.org). Es de vital importancia evaluar minuciosamente a los niños que experimentan síncope durante el ejercicio, ya que ésta puede ser la última oportunidad para diagnosticar una afección potencialmente mortal en dicho paciente.

Es fundamental evitar los comportamientos de riesgo (consumo de cocaína, anorexia nerviosa) y conocer los efectos secundarios de los fármacos y las interacciones y las contraindicaciones farmacológicas. La utilización de equipamientos deportivos que protejan el tórax y de pelotas de béisbol más blandas no ha demostrado prevenir al 100% la conmoción cardíaca. La reanimación cardiopulmonar inmediata por los transeúntes y una rápida desfibrilación por medio de un desfibrilador externo automático aumenta las probabilidades de supervivencia. Los familiares de los supervivientes de muerte súbita deberían ser evaluados para descartar causas genéticas como el síndrome del QT largo y la MCH.

El uso de un ECG antes de participar en una actividad deportiva para detectar aquellos deportistas con riesgo de muerte súbita resulta controvertido. Dado que muchos deportistas no manifiestan síntomas antes de su participación deportiva o tienen miedo a reconocer síntomas cardíacos por temor a que no les dejen competir, algunos han propuesto que el ECG pueda identificar a un grupo de riesgo de escaso tamaño con MCH o QT prolongado, o con síndromes de Brugada o de WPW. El ECG previo a la participación deportiva es obligatorio en varios países europeos, pero no en Estados Unidos. Si el ECG es positivo, se realiza un ecocardiograma. Los estudios de rentabilidad sugieren que el coste de la implantación de un programa nacional en Estados Unidos sería prohibitivo debido a la baja incidencia de muerte súbita en la población pediátrica, la alta prevalencia de falsos positivos en el ECG y la dificultad de descartar de forma definitiva una cardiopatía en los pacientes con hallazgos límites en el ECG. Aunque algunos estudios en programas regionales o nacionales de cribado han sugerido cierto beneficio (p. ej., en la región italiana del Véneto), otros no han podido demostrar ningún efecto del cribado sobre la incidencia basal de muerte súbita en jóvenes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Atkins DL, Everson-Stewart S, Sears GK, et al: Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrest in children, *Circulation* 119:1484-1491, 2009.

Baggish AL, Hutter AM Jr, Wang F, et al: Cardiovascular screening in college athletes with and without electrocardiography, *Ann Intern Med* 152:269-275, 2010.

Burkhardt BEU, Fischer PR, Brands CK, et al: Exercise performance in adolescents with autonomic dysfunction, *J Pediatr* 158:28-32, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: Three sudden cardiac deaths associated with lyme carditis-United States, November 2012-July 2013, *MMWR* 62:993-996, 2013.

Chaitman BR, Fromer M: Should ECG be required in young athletes? *Lancet* 371:1489-1490, 2008.

Chockalingam P, Rammeloo LA, Postema PG, et al: Fever-induced life-threatening arrhythmias in children harboring an SCN5A mutation, *Pediatrics* 127(1):e239 -e244, 2011.

De Marco S, Giannini C, Chiavaroli V, et al: Brugada syndrome unmasked by febrile illness in an asymptomatic child, *J Pediatr* 161:769, 2012.

Doolan A, Langlois N, Semsarian C: Causes of sudden cardiac death in young Australians, *Med J Aust* 180:110-112, 2004.

Fish FA, Kannankeril PJ: Diagnosis and management of sudden death in children, *Curr Opin Pediatr* 24:592-602, 2012.

Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, et al: Sudden death and use of stimulant medications in youths, *Am J Psychiatry* 166:992-1001, 2009.

Harmon KG, Asif I, Klossner D, et al: Incidence of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes, *Circulation* 123:1594-1600, 2011.

Harmon KG, Drezner JA, Maleszewski JJ, et al: Etiologies of sudden cardiac death in National Collegiate Athletic Association athletes, *Circulation* 7:198-204, 2014.

Hill AC, Miyake CY, Grady S, et al: Accuracy of interpretation of preparticipation screening electrocardiograms, *J Pediatr* 159:783-788, 2011.

Hofman N, Tan HL, Clur SA, et al: Contribution of inherited heart disease to sudden cardiac death in childhood, *Pediatrics* 120:e967-e973, 2007.

Jarjour IT, Jarjour LK: Low iron storage in children and adolescents with neurally mediated syncope, *J Pediatr* 153:40-44, 2008.

Kaltman JR, Thompson PD, Lantos J, et al: Screening for sudden cardiac death in the young, *Circulation* 123:1911-1918, 2011.

Kelly J, Kenny D, Martin RP, et al: Diagnosis and management of elite young athletes undergoing arrhythmia intervention, *Arch Dis Child* 96:21-24, 2011.

Kenny D, Martin R: Drowning and sudden cardiac death, *Arch Dis Child* 96:5-8, 2011.

Kumpf M, Sieverding L, Gass M, et al: Anomalous origin of left coronary artery in young athletes with syncope, *BMJ* 332:1139-1141, 2006.

Lane JR, Ben-Shachar G: Myocardial infarction in healthy adolescents, *Pediatrics* 120:e938-e943, 2007.

Leslie LK, Cohen JT, Newburger JW, et al: Costs and benefits of targeted screening for causes of sudden cardiac death in children and adolescents, *Circulation* 125:2621-2629, 2012.

Magalski A, McCoy M, Zabel M, et al: Cardiovascular screening with electrocardiography and echocardiography in collegiate athletes, *Am J Med* 124:511-518, 2011.

Mahle WT, Campbell RM, Favaloro-Sabatier J: Myocardial infarction in adolescents, *J Pediatr* 151:150-154, 2007.

Maron BJ, Estes NAM III, Commotio cordis N, Engl J: *Med* 362:917-927, 2010.

Maron BJ, Haas TS, Doerer JJ, et al: Comparison of US and Italian experiences with sudden cardiac deaths in young competitive athletes and implications for preparticipation screening strategies, *Am J Cardiol* 104:276-280, 2009.

Pelliccia A, Di Paolo FM, Quattrini FM, et al: Outcomes in athletes with marked ECG repolarization abnormalities, *N Engl J Med* 358:152-161, 2008.

Plunkett A, Hulse JA, Gill MJ: Variable presentation of Brugada syndrome: lesions from three generations with syncope, *BMJ* 326:1078-1079, 2003.

Rausch CM, Phillips GC: Adherence to guidelines for cardiovascular screening in current high school preparticipation evaluation forms, *J Pediatr* 155:584-586, 2009.

Rodday AM, Triedman JK, Alexander ME, et al: Electrocardiogram screening for disorders that cause sudden cardiac death in asymptomatic children: a meta-analysis, *Pediatrics* 129:e999-e1010, 2012.

Rowland T: Sudden unexpected death in young athletes: reconsidering "hypertrophic cardiomyopathy, *Pediatrics* 123:1217-1222, 2009.

Saul JP, Gidding SS: ECG screening for sudden cardiac death in children and adolescents, *Circulation* 125:2560-2562, 2012.

Sofi F, Capalbo A, Pucci N, et al: Cardiovascular evaluation, including resting and exercise electrocardiography, before participation in competitive sports: cross sectional study, *BMJ* 337:88-92, 2008.

Steinvil A, Chundadze T, Zeltser D, et al: Mandatory electrocardiographic screening of athletes to reduce their risk for sudden death, *J Am Coll Cardiol* 57(11):1291-1296, 2011.

Stewart JM: Reduced iron stores and its effect on vasovagal syncope (simple faint), *J Pediatr* 153:9-11, 2008.

Talib S, van de Poll SW: Brugada syndrome diagnosed after Ramadan, *Lancet* 382:100, 2013.

Weinstock J, Maron BJ, Song C, et al: Failure of commercially available chest wall protectors to prevent sudden cardiac death induced by chest wall blows in an experimental model of commotio cordis, *Pediatrics* 117:e656-e662, 2006.

Wheeler MT, Heidenreich PA, Froelicher VF, et al: Cost-effectiveness of preparticipation screening for prevention of sudden cardiac death in young athletes, *Ann Intern Med* 152:276-286, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Sección 5

Cardiopatías adquiridas

Capítulo 437

Endocarditis infecciosa

Daniel Bernstein

La endocarditis infecciosa abarca las endocarditis bacterianas agudas y subagudas, así como las no bacterianas producidas por virus, hongos y otros microorganismos. Es una causa importante de morbimortalidad en niños y adolescentes, a pesar de los avances en el tratamiento y la profilaxis de la enfermedad con antimicrobianos. La imposibilidad de erradicar la endocarditis infecciosa mediante la prevención o el tratamiento precoz obedece a varios factores. La enfermedad representa una interacción compleja entre un patógeno y factores del huésped como una desestructuración endotelial y una función inmunitaria no del todo comprendida; la naturaleza de los microorganismos responsables ha cambiado con el tiempo; el diagnóstico puede ser difícil durante los estadios iniciales y a veces se retrasa hasta que se ha declarado una infección más grave; asimismo, han surgido grupos de riesgo especial, como los adictos a drogas por vía parenteral, supervivientes de cirugía cardíaca y en especial a los que se les colocan prótesis mecánicas, pacientes sometidos a tratamientos con fármacos inmunosupresores y pacientes que requieren el uso de catéteres intravasculares de forma crónica. Algunos pacientes padecen endocarditis sobre válvulas originales que previamente eran consideradas como normales, aunque su inspección quirúrgica revela que tienen anomalías estructurales leves.

ETIOLOGÍA

Los estreptococos del tipo viridans (estreptococos α-hemolíticos) y *Staphylococcus aureus* son los principales microorganismos etiológicos de endocarditis en la población pediátrica. Existen otros microorganismos menos frecuentes de endocarditis y alrededor del 6% de los casos presenta hemocultivos negativos para cualquiera de ellos (tabla 437-1). No existe relación alguna entre el microorganismo etiológico y el tipo de cardiopatía congénita, la duración de la enfermedad o la edad del niño. La endocarditis estafilocócica es más frecuente en los pacientes sin cardiopatías subyacentes; las infecciones por estreptococos del grupo viridans aparecen sobre todo tras procedimientos dentales, y los enterococos del grupo D se ven con mayor frecuencia tras manipulaciones del tracto digestivo bajo o genitourinario. Las endocarditis por *Pseudomonas aeruginosa* o por *Serratia marcescens* se diagnostican sobre todo en drogadictos por vía intravenosa y pueden detectarse hongos tras la cirugía a corazón abierto. Los estafilococos coagulasa-negativos son frecuentes en pacientes portadores crónicos de catéteres venosos centrales.

EPIDEMIOLOGÍA

La endocarditis infecciosa suele ser una complicación de una cardiopatía reumática o congénita, pero también puede producirse en niños sin ninguna anomalía valvular o malformación cardíaca. En los países desarrollados, las cardiopatías congénitas constituyen el principal factor predisponente. La endocarditis es infrecuente en la lactancia; en este grupo de edad suele aparecer tras una intervención a corazón abierto o se asocia con una vía venosa central.

Los pacientes con cardiopatías congénitas donde el flujo sanguíneo es turbulento a través de un agujero u orificio estenótico, especialmente si hay un gradiente de presión alta a través del defecto, son más susceptibles de sufrir endocarditis. Este flujo turbulento traumatiza el endotelio vascular, creando un sustrato para el depósito de fibrina y plaquetas que conduce a la formación de embolias trombóticas abacterianas (ETA), las cuales parecen ser la lesión desencadenante de la endocarditis infecciosa. Se forman biopelículas sobre la superficie de los dispositivos mecánicos implantados, como válvulas, catéteres o cables de marcapasos, que sirven también de sustrato adhesivo para la infección. Una bacteriemia transitoria coloniza entonces las ETA o las biopelículas, favoreciendo la proliferación de bacterias en el interior de la lesión. Las proteínas de superficie bacterianas, como el antígeno FimA en los estreptococos viridans, actúan como factores de adhesión para las ETA o las biopelículas, tras lo cual pueden proliferar con rapidez las bacterias dentro de la vegetación. Dada la intensa colonización de las superficies mucosas (orofaringe, aparato gastrointestinal, urinario y vagina) por bacterias potencialmente patógenas, parece que estas superficies son el origen de la bacteriemia transitoria. Existe cierta controversia sobre la magnitud con la que las actividades cotidianas (como cepillarse los dientes o limpiárselos con seda dental) frente a los procedimientos cruentos (como limpiezas o cirugías dentales) contribuyen a esta bacteriemia. La incidencia de bacteriemia transitoria tras la limpieza con cepillo o seda dental se sitúa en el 20-68%, e incluso en el 7-51% de los pacientes tras masticar alimento. La magnitud de dicha bacteriemia también es similar a la generada a partir de procedimientos dentales. El mantenimiento de una buena higiene oral puede ser un factor importante para disminuir la frecuencia y la magnitud de la bacteriemia.

Los niños con el **riesgo máximo** de consecuencias adversas después de una endocarditis infecciosa son aquéllos con: prótesis valvulares u otro material protésico empleado para la reparación de válvulas cardíacas, cardiopatías cianóticas no reparadas (incluyendo a aquéllos con

Tabla 437-1 Microorganismos bacterianos implicados en la endocarditis infecciosa pediátrica

FRECUENTES: VÁLVULAS ORIGINALES U OTRAS LESIONES CARDÍACAS
Estreptococos del grupo viridans *(Streptococcus mutans, Streptococcus sanguinis, Streptococcus mitis)*
Staphylococcus aureus
Estreptococos del grupo D (enterococos) *(Streptococcus bovis, Streptococcus faecalis)*
INFRECUENTES: VÁLVULAS ORIGINALES U OTRAS LESIONES CARDÍACAS
Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae
Estafilococos coagulasa-negativos
Abiotrophia defectiva (estreptococo nutricionalmente variable)
Coxiella burnetii (fiebre Q)*
Neisseria gonorrhoeae
*Brucella**
*Chlamydia psittaci**
*Chlamydia trachomatis**
*Chlamydia pneumoniae**
*Legionella**
*Bartonella**
*Tropheryma whipplei** (enfermedad de Whipple)
Grupo HACEK†
*Streptobacillus moniliformis**
*Pasteurella multocida**
Campylobacter fetus
Cultivos negativos (6% de los casos)
PRÓTESIS VALVULARES
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus aureus
Estreptococos del grupo viridans
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Difteroides
Género *Legionella**
Grupo HACEK†
Hongos‡

*Estas bacterias delicadas y algunos hongos pueden producir endocarditis con cultivos negativos. Para su detección se necesitan medios especiales, una incubación superior a 7 días, reacción en cadena de la polimerasa en muestra sanguínea o valvular para ARNr 16S (bacterias) o ARNr 18S (hongos), o pruebas serológicas.

†El grupo HACEK abarca el género *Haemophilus (H. paraphrophilus, H. parainfluenzae, H. aphrophilus), Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y el género *Kingella*.

‡Género *Candida*, género *Aspergillus, Pseudallescheria boydii, Histoplasma capsulatum*.

booksmedicos.org

tratamiento paliativo con derivaciones o conductos), defectos completamente reparados con material protésico o dispositivos durante los 6 primeros meses tras la reparación, cardiopatías congénitas reparadas con defectos residuales en o próximos al lugar del parche o el dispositivo protésico, estenosis o insuficiencia valvular después de un trasplante cardíaco, valvulopatía permanente por fiebre reumática (estenosis mitral, insuficiencia aórtica) y endocarditis infecciosa previa. Los pacientes con lesiones con flujos sanguíneos de alta velocidad, como las comunicaciones interventriculares o las estenosis aórticas, también corren el riesgo de desarrollar endocarditis. En los pacientes de más edad, las válvulas aórticas bicúspides congénitas y el prolapso de la válvula mitral con regurgitación añaden riesgos adicionales de endocarditis. La corrección quirúrgica de las cardiopatías congénitas puede disminuir, pero no eliminar, el riesgo de endocarditis, con la salvedad de la reparación de una CIA simple o de un conducto arterial persistente sin material protésico.

En cerca del 30% de los pacientes con endocarditis infecciosa se detecta presumiblemente un factor predisponente. Puede identificarse un procedimiento dental previo en el 10-20% de los casos, situándose la realización de dicho procedimiento entre 1 y 6 meses antes de la aparición de los síntomas, y de ahí la controversia relativa al riesgo absoluto de endocarditis infecciosa tras los procedimientos dentales. La bacteriemia primaria por *S. aureus* es otro riesgo de endocarditis. La aparición de endocarditis justo después de la cirugía cardíaca de rutina es relativamente baja, pero ésta es un antecedente frecuente, sobre todo si se utiliza material protésico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tabla 437-2 resume las manifestaciones de la endocarditis infecciosa.

Las manifestaciones iniciales suelen ser leves, sobre todo cuando los microorganismos causantes son estreptococos del grupo viridans. El único síntoma puede ser la fiebre prolongada sin otras manifestaciones (excepto una pérdida ocasional de peso), que persiste incluso varios meses. Sin embargo, el inicio de los síntomas también puede ser grave y agudo, con fiebre alta e intermitente y postración. El inicio y la evolución suelen variar entre estos dos extremos. Los síntomas suelen ser inespecíficos y consisten en febrícula con exacerbaciones vespertinas, cansancio, mialgias, artralgias, cefalea y, a veces, escalofríos, náuseas y vómitos. Es frecuente que aparezcan **soplos cardíacos nuevos** o que los ya existentes **cambien sus características**, sobre todo si se asocian a insuficiencia cardíaca. Son relativamente frecuentes la esplenomegalia y las petequias. Las complicaciones neurológicas graves, como los ictus embólicos, los abscesos cerebrales, los aneurismas micóticos y las hemorragias, son más frecuentes en las endocarditis estafilocócicas y pueden manifestarse en las fases tardías de la enfermedad con meningismo, aumento de la presión intracraneal, alteraciones de la conciencia y signos neurológicos focales. En la enfermedad estafilocócica pueden producirse abscesos miocárdicos que pueden lesionar el sistema de conducción cardíaco y producir bloqueo cardíaco o romperse en el pericardio y dar lugar a una pericarditis purulenta. Son infrecuentes las embolias pulmonares y otras embolias sistémicas, excepto en los casos de enfermedad por hongos. Muchos de los signos cutáneos clásicos se desarrollan de forma tardía en el curso de la enfermedad y rara vez se ven en pacientes tratados de forma adecuada. Entre estas manifestaciones se encuentran los **nódulos de Osler** (nódulos intradérmicos dolorosos del tamaño de un guisante, que aparecen en los pulpejos de los dedos de las manos y de los pies), las **lesiones de Janeway** (pequeñas lesiones eritematosas o hemorrágicas indoloras en las palmas y las plantas) y las **hemorragias en astilla** (lesiones lineales situadas bajo las uñas). Estas lesiones probablemente correspondan a vasculitis producidas por complejos antígeno-anticuerpo circulantes.

La identificación de las endocarditis infecciosas se basa en la mayoría de los casos en un elevado índice de sospecha durante la valoración de procesos infecciosos en niños con factores de riesgo subyacentes.

DIAGNÓSTICO

Los hemocultivos aportan información muy importante para el tratamiento correcto de la endocarditis. El resto de datos de laboratorio tienen importancia secundaria (v. tabla 437-2). Las muestras de sangre para cultivo deben obtenerse lo antes posible, aunque el niño se encuentre bien y no presente otros signos físicos. Tras una cuidadosa preparación de la zona de venopunción, se obtienen entre 3 y 5 muestras de sangre. La contaminación es un problema importante, ya que las bacterias que existen sobre la piel también pueden causar por sí mismas endocarditis infecciosa. El momento en que se obtienen las muestras no es importante, ya que puede asumirse que la bacteriemia es relativamente constante. En el 90% de los casos de endocarditis, el microorganismo etiológico suele identificarse en los dos primeros hemocultivos. La bacteriemia es de bajo grado en el 80% de los casos (<100 unidades formadoras de colonias [UFC]/ml de sangre). Debe notificarse al laboratorio que se sospecha una endocarditis de modo que, si fuera necesario, la sangre pueda cultivarse en medios de cultivo enriquecidos durante un período más prolongado de lo normal (>7 días) para detectar bacterias con déficit nutritivos y de cultivo delicado u hongos. Aunque puede producirse bacteriemia en ausencia de endocarditis, la bacteriemia secundaria a *Streptococcus mutans, Streptococcus bovis I, Streptococcus mitior, Streptococcus sanguis* y

Tabla 437-2 Manifestaciones de la endocarditis infecciosa

ANAMNESIS
Antecedentes de cardiopatía congénita o reumática
Procedimientos dentales, del aparato urinario o intestinal previos
Consumo de drogas intravenosas
Catéter venoso central
Válvulas protésicas cardíacas
SÍNTOMAS
Fiebre
Escalofríos
Dolor torácico y abdominal
Artralgias, mialgias
Disnea
Malestar general, debilidad
Sudoración nocturna
Pérdida de peso
Manifestaciones del SNC (ictus, convulsiones, cefaleas)
SIGNOS
Temperatura elevada
Taquicardia
Fenómenos embólicos (manchas de Roth, petequias, hemorragias subungueales en astilla, nódulos de Osler, lesiones oculares o del SNC)
Lesiones de Janeway
Soplo de nueva aparición o cambiante
Esplenomegalia
Artritis
Insuficiencia cardíaca
Arritmias
Infección metastásica (artritis, meningitis, aneurismas arteriales micóticos, pericarditis, abscesos, embolias pulmonares sépticas)
Acropaquias
LABORATORIO
Hemocultivos positivos
Elevación de la velocidad de sedimentación; puede ser baja si existe insuficiencia cardíaca o renal
Elevación de la proteína C-reactiva
Anemia
Leucocitosis
Inmunocomplejos
Hipergammaglobulinemia
Hipocomplementemia
Crioglobulinemia
Factor reumatoide
Hematuria
Insuficiencia renal: uremia, elevación de la creatinina (glomerulonefritis)
Radiografía de tórax: infiltrados bilaterales, nódulos, derrames pleurales
Evidencia ecocardiográfica de vegetaciones valvulares, disfunción o escapes en las válvulas protésicas, absceso miocárdico, insuficiencia valvular de nueva aparición

SNC, sistema nervioso central.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

S. aureus (en ausencia de un foco de infección musculoesquelética) es muy sugerente de endocarditis. El tratamiento previo del paciente con antibióticos disminuye el rendimiento de los hemocultivos al 50-60%. El laboratorio de microbiología debe estar informado si el paciente ha recibido antibióticos, de modo que puedan utilizarse métodos más sofisticados para poder identificar al germen etiológico. Entre otras muestras que también pueden cultivarse se encuentran las raspaduras de lesiones cutáneas, la orina, el líquido sinovial, los abscesos y, si existen signos de meningitis, el líquido cefalorraquídeo. El diagnóstico serológico o la reacción en cadena de la polimerasa de los tejidos valvulares resecados es imprescindible en los pacientes con microorganismos poco frecuentes o delicados (tabla 437-3; fig. 437-1).

El índice de sospecha debe ser alto cuando se estudia un proceso infeccioso en un niño con un factor predisponente subyacente. La combinación de ecocardiografía transtorácica y transesofágica mejora la capacidad diagnóstica en la endocarditis. La ecocardiografía bidimensional permite identificar el tamaño, la forma, la localización y la movilidad de las lesiones; cuando se combina con los estudios con Doppler, puede determinarse la presencia de disfunción valvular (insuficiencia u obstrucción) y se pueden cuantificar sus efectos sobre el funcionamiento del ventrículo izquierdo. La ecocardiografía también puede ser útil para predecir las complicaciones embólicas, ya que las lesiones >1 cm y las masas fúngicas constituyen el principal riesgo de embolización. La ausencia de vegetaciones no excluye una endocarditis, dado que a veces no se visualizan en las fases precoces de la enfermedad o en pacientes con cardiopatías congénitas complejas.

Tabla 437-3 Estrategia diagnóstica frente a los patógenos menos frecuentes responsables de endocarditis

PATÓGENO	PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO
Brucella spp.	Hemocultivos; serología, cultivos, inmunohistología y PCR de material quirúrgico
Coxiella burnetii	Serología (IgG fase I >1 en 800); cultivo tisular, inmunohistología y PCR de material quirúrgico
Bartonella spp.	Hemocultivos; serología; cultivo, inmunohistología y PCR de material quirúrgico
Chlamydia spp.	Serología; cultivo, inmunohistología y PCR de material quirúrgico
Mycoplasma spp.	Serología; cultivo, inmunohistología y PCR de material quirúrgico
Legionella spp.	Hemocultivos; serología; cultivo, inmunohistología y PCR de material quirúrgico
Tropheryma whipplei	Histología y PCR de material quirúrgico

IgG, inmunoglobulina G; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.
De Moreillon P, Que YA: Infective endocarditis, Lancet *2004;363:139-48.*

Los **criterios de Duke** ayudan en el diagnóstico de la endocarditis. Los **criterios mayores** consisten en: 1) hemocultivos positivos (dos cultivos distintos en el caso de patógenos habituales, dos o más en el caso de patógenos menos típicos) y 2) evidencia ecocardiográfica de endocarditis (masa intracardíaca sobre una válvula o en otra localización, flujos de insuficiencia en la proximidad de una prótesis valvular, abscesos, dehiscencias parciales de las prótesis valvulares o la aparición de un nuevo flujo de insuficiencia valvular). Entre los **criterios menores** se incluyen factores predisponentes, fiebre, signos vasculares embólicos, fenómenos secundarios a inmunocomplejos (glomerulonefritis, artritis, factor reumatoide, nódulos de Osler, manchas de Roth), un hemocultivo positivo único o datos serológicos de infección y datos ecocardiográficos distintos a los que constituyen un criterio mayor. Dos criterios mayores, un criterio mayor y tres menores o cinco criterios menores sugieren un diagnóstico definitivo de endocarditis. Una modificación de los criterios de Duke puede aumentar la sensibilidad manteniendo la especificidad. Los siguientes criterios menores se añaden a los ya enumerados: la presencia de dedos en palillo de tambor, esplenomegalia, hemorragias en astilla y petequias recientemente diagnosticados; una velocidad de sedimentación elevada; un valor elevado de proteína C-reactiva, y la presencia de vías centrales no nutricionales, vías periféricas y hematuria microscópica.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

A pesar del uso de antibióticos, la mortalidad se mantiene elevada, en el intervalo del 20 al 25%. Se produce morbilidad grave en el 50-60% de los niños con endocarditis infecciosa documentada; la complicación más frecuente es la insuficiencia cardíaca provocada

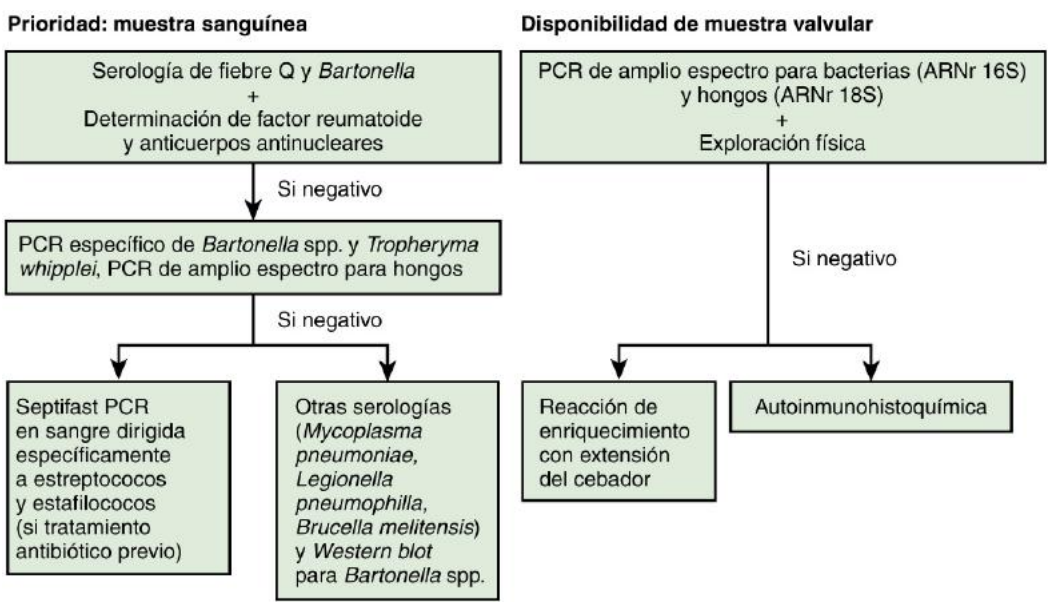

Figura 437-1 **Pruebas diagnósticas aplicadas a las muestras clínicas para identificar los microorganismos causales de endocarditis con hemocultivos negativos.** Septifast, LightCycler SeptiFast (Roche). El plasma debería ser considerado una muestra prioritaria y se deberían realizar análisis serológicos rutinarios para fiebre Q y *Bartonella*. También se recomienda realizar de forma habitual una detección de anticuerpos antinucleares y factor reumatoide para el diagnóstico de la endocarditis no infecciosa. *(De Thuny F, Grisoli D, Collart F y cols. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives.* Lancet *2012;379:965-75, fig. 2, pág. 969.)*

booksmedicos.org

por la presencia de vegetaciones que afectan a la válvula aórtica o mitral. Los abscesos miocárdicos y las miocarditis tóxicas pueden producir también insuficiencia cardíaca sin cambios característicos en la auscultación y, ocasionalmente, arritmias potencialmente mortales. Las embolias sistémicas, a menudo con manifestaciones del sistema nervioso central, suponen una importante amenaza. Pueden producirse embolias pulmonares en niños con CIV o tetralogía de Fallot, aunque son raras las embolias masivas que puedan amenazar la vida. Otras complicaciones son los aneurismas micóticos, la rotura de un seno de Valsalva, la obstrucción de una válvula debida a vegetaciones grandes, CIV adquiridas y bloqueos cardíacos como resultado de la afectación (por abscesos) del sistema de conducción. Otras complicaciones son meningitis, osteomielitis, artritis, abscesos renales, pericarditis purulenta y glomerulonefritis mediadas por inmunocomplejos.

TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico debe instaurarse tan pronto como se llega a un diagnóstico definitivo. Cuando los microorganismos responsables son virulentos, pequeños retrasos pueden dar lugar a un daño endocárdico progresivo y se asocian con una alta probabilidad de complicaciones graves. La elección de los antibióticos, el método de administración y la duración del tratamiento deben coordinarse con los especialistas en cardiología y en enfermedades infecciosas (tablas 437-4 y 437-5). Puede instaurarse un tratamiento empírico antes de recuperar el microorganismo etiológico con vancomicina más gentamicina en pacientes con prótesis valvulares y cuando haya un riesgo alto de *S. aureus,* enterococos o estreptococos viridans (los tres microorganismos más frecuentes). Deben mantenerse concentraciones séricas bactericidas altas durante suficiente tiempo para poder erradicar los microorganismos que crecen en vegetaciones avasculares relativamente inaccesibles. En el lugar de

Tabla 437-4 Tratamiento de la endocarditis sobre una válvula original por estreptococos del grupo viridans sumamente sensibles a penicilina y *Streptococcus bovis**

RÉGIMEN	DOSIS* Y VÍA	DURACIÓN (SEMANAS)	COMENTARIOS
Penicilina G sódica cristalina acuosa	12-18 millones U/24 h i.v. bien de forma continua o bien divididos en 4 o 6 dosis iguales	4	Preferido en pacientes con alteraciones de la función del VIII par craneal o de la función renal
o			
Ceftriaxona sódica	2 g/24 h i.v./i.m. en 1 dosis ***Dosis pediátrica***†: penicilina 200.000 U/kg cada 24 h i.v. divididos en 4-6 dosis iguales; ceftriaxona 100 mg/kg cada 24 h i.v./i.m. en 1 dosis	4	
Penicilina G sódica cristalina acuosa	12-18 millones U/24 h i.v. bien de forma continua o bien divididos en 6 dosis iguales	2	Pauta de 2 semanas no prevista para pacientes con absceso cardíaco o extracardíaco conocido o para aquéllos con aclaramiento de creatinina <20 ml/min, alteración del VIII par craneal o infección por *Abiotrophia, Granulicatella* o *Gemella* spp.; la dosis de gentamicina debería ajustarse para lograr una concentración plasmática máxima de 3-4 μg/ml y mínima de <1 μg/ml cuando se utilizan 3 dosis diarias; para la dosis única diaria se utiliza un nomograma
o			
Ceftriaxona sódica	2 g/24 h i.v./i.m. en 1 dosis	2	
más			
Sulfato de gentamicina‡	3 mg/kg cada 24 h i.v./i.m. en 1 dosis o dividido en 3 dosis iguales ***Dosis pediátrica:*** penicilina 200.000 U/kg cada 24 h i.v. dividido en 4-6 dosis iguales; ceftriaxona 100 mg/kg cada 24 h i.v./i.m. en 1 dosis; gentamicina 3 mg/kg cada 24 h i.v./i.m. en 1 dosis o dividido en 3 dosis iguales§	2	
Clorhidrato de vancomicina¶	30 mg/kg cada 24 h i.v. divididos en 2 dosis iguales sin exceder 2 g/24 h a menos que las concentraciones plasmáticas sean inapropiadamente bajas ***Dosis pediátrica:*** 40 mg/kg por 24 h i.v. divididos en 2-3 dosis iguales	4	Tratamiento con vancomicina sólo recomendado para pacientes incapaces de tolerar la penicilina o la ceftriaxona; la dosis de vancomicina debería ajustarse para obtener una concentración plasmática máxima (1 h tras concluir la perfusión) de 30-45 μg/ml y un intervalo de concentración mínima de 10-15 μg/ml

Concentración mínima inhibitoria ≤0,12 μg/ml.
*Dosis recomendadas para pacientes con función renal normal.
†La dosis pediátrica no debería superar la de un adulto normal.
‡Otros fármacos potencialmente neurotóxicos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos) deberían ser utilizados con precaución en los pacientes que reciben tratamiento con gentamicina.
§Existen datos sobre la dosis única diaria de aminoglucósidos para niños, pero no para el tratamiento de la endocarditis infecciosa.
¶Las dosis de vancomicina deberían ser administradas durante al menos 1 h para reducir el riesgo de síndrome de «hombre rojo» por liberación de histamina.
De Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al: Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications, Circulation *111:e394-e433, 2005; corrección:* Circulation *2005;112:2373.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 437-5 Tratamiento de la endocarditis por estafilococos en ausencia de material protésico

RÉGIMEN	DOSIS* Y VÍA	DURACIÓN	COMENTARIOS
CEPAS SENSIBLES A OXACILINA			
Nafcilina u oxacilina[†]	12 g/24 h i.v. divididos en 4-6 dosis iguales	6 semanas	Para EI complicada del lado derecho y EI del lado izquierdo; para EI del lado derecho no complicada, 2 semanas
con			
Puede añadirse opcionalmente sulfato de gentamicina[‡]	3 mg/kg por 24 h i.v./i.m. divididos en 2 o 3 dosis iguales	3-5 días	
	Dosis pediátrica[§]: nafcilina u oxacilina 200 mg/kg cada 24 h i.v. divididos en 4-6 dosis iguales; gentamicina 3 mg/kg cada 24 h i.v./i.m. divididos en 3 dosis iguales		No se han establecido los beneficios clínicos de los aminoglucósidos
En pacientes con alergia a penicilina (tipo no anafilactoide):			Considerar la realización de pruebas cutáneas en caso de estafilococos sensibles a oxacilina y antecedentes dudosos de hipersensibilidad de tipo inmediato a penicilina
Cefazolina	6 g/24 h i.v. divididos en 3 dosis iguales	6 semanas	Las cefalosporinas deberían evitarse en los pacientes con hipersensibilidad de tipo anafilactoide a β-lactámicos; en esos casos debería usarse vancomicina[§]
con			
Puede añadirse opcionalmente sulfato de gentamicina	3 mg/kg cada 24 h i.v./i.m. divididos en 2 o 3 dosis iguales	3-5 días	No se han establecido los beneficios clínicos de los aminoglucósidos
	Dosis pediátrica: cefazolina 100 mg/kg cada 24 h i.v. divididos en 3 dosis iguales; gentamicina 3 mg/kg cada 24 h i.v./i.m. divididos en 3 dosis iguales		
CEPAS RESISTENTES A OXACILINA			
Vancomicina[¶]	30 mg/kg cada 24 h i.v. divididos en 2 dosis iguales		
	Dosis pediátrica: 40 mg/kg cada 24 h i.v. divididos en 2 o 3 dosis iguales	6 semanas	Ajustar la dosis de vancomicina para lograr una concentración sérica en 1 h de 30-45 μg/ml y una concentración mantenida de 10-15 μg/ml

EI, endocarditis infecciosa.
*Dosis recomendadas para pacientes con función renal normal.
[†]La penicilina G 24 millones U/24 h i.v. divididos en 4 a 6 dosis iguales puede utilizarse en lugar de la nafcilina o la oxacilina si la cepa es sensible a la penicilina (concentración mínima inhibitoria ≤0,1 μg/ml) y no produce β-lactamasas.
[‡]La gentamicina debería administrase con proximidad temporal a la vancomicina, la nafcilina o la oxacilina.
[§]La dosis pediátrica no debería superar a la de un adulto normal.
[¶]Para el ajuste específico de las dosis y aspectos relacionados con la vancomicina, véanse las notas al pie de la tabla 437-4.
De Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS y cols.: Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications, Circulation 111:e394-e433, 2005; correcciones: Circulation *2005;112:2373.*

la infección es necesario alcanzar entre 5 y 20 veces la concentración mínima inhibitoria in vitro para poder destruir las bacterias que crecen en la parte central de estas lesiones. Para que una vegetación se organice por completo deben transcurrir varias semanas; por ello, es preciso mantener el tratamiento antibiótico durante todo este tiempo para evitar las reactivaciones. Se recomienda que el tratamiento dure 4-6 semanas. Según la respuesta clínica y los datos de laboratorio, puede ser preciso modificar el tratamiento antibiótico, y en algunos casos es necesario prolongarlo. En las infecciones por estreptococos del grupo viridans, que son muy sensibles, se han recomendado tratamientos más breves con penicilina por vía oral durante algún tiempo. En las endocarditis no estafilocócicas, la bacteriemia suele desaparecer en 24-48 horas, mientras que la fiebre suele desaparecer en 5-6 días con un tratamiento antibiótico adecuado. La resolución de las endocarditis estafilocócicas tarda más.

Si la infección asienta sobre una válvula e induce o aumenta los síntomas y signos de insuficiencia cardíaca, debe instaurarse el tratamiento adecuado con diuréticos, vasodilatadores y en ocasiones digital. El tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa está indicado cuando existe una afectación grave de la válvula mitral, aórtica o protésica con insuficiencia cardíaca intratable. La insuficiencia cardíaca grave puede asociarse a la insuficiencia de la válvula, la obstrucción de la misma o a la formación de fístulas de forma aguda. De forma excepcional, puede ser preciso intervenir de urgencia en casos de aneurismas micóticos, rotura de un seno aórtico, abscesos intraseptales que provocan un bloqueo cardíaco completo o dehiscencia de un parche intracardíaco. Otras de las indicaciones para la cirugía son la imposibilidad de esterilizar la sangre a pesar de existir valores adecuados de antibiótico en 7-10 días en ausencia de infección extracardíaca, abscesos miocárdicos, embolias recurrentes y tamaño creciente de las vegetaciones a medida que se va administrando el tratamiento. Las vegetaciones (en válvula aórtica, mitral o protésica) >10-15 mm tienen un alto riesgo de embolismo. Aunque debe administrarse tratamiento antibiótico durante el mayor tiempo posible antes de la intervención, la presencia de infección activa no es una contraindicación para la cirugía si el paciente se encuentra en estado crítico a causa del deterioro hemodinámico grave por la endocarditis infecciosa. La extirpación de las vegetaciones y, en algunos casos, la sustitución valvular, pueden salvar la vida del paciente. El tratamiento continuado con antibióticos permitirá casi siempre evitar la reinfección. La sustitución de válvulas protésicas infectadas conlleva un mayor riesgo.

booksmedicos.org

Las endocarditis micóticas son difíciles de tratar y tienen peor pronóstico. Se han visto tras la cirugía cardíaca, sobre todo en pacientes extremadamente debilitados o inmunocomprometidos y en pacientes sometidos a ciclos prolongados de antibióticos. Los fármacos de elección son la anfotericina B (en preparación liposomal o estándar) y la 5-fluorocitosina. En ocasiones se intenta la cirugía para extirpar el tejido infectado, aunque las tasas de éxito son limitadas. La activación del plasminógeno tisular recombinante puede ayudar a destruir las vegetaciones intracardíacas y evitar la cirugía en algunos pacientes de alto riesgo.

Tabla 437-6 Declaración de la American Heart Association (AHA) del 2007 cardiopatías asociadas al riesgo más alto de consecuencias adversas derivadas de una endocarditis infecciosa para las cuales sería razonable una profilaxis en caso de procedimientos dentales

Válvulas cardíacas protésicas o material protésico empleado para la reparación valvular
Endocarditis infecciosa previa
CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS (CC)*
CC cianótica no reparada, incluyendo las derivaciones y conductos paliativos
CC completamente reparada con material o dispositivos protésicos, ya sean colocados durante la cirugía o mediante catéter, durante los 6 primeros meses tras el procedimiento†
CC reparada con defectos residuales en el lugar o en la proximidad de un parche protésico, o dispositivo cardíaco (que inhibe la endotelización)
Receptores de trasplante cardíaco que desarrollan valvulopatía cardíaca

*Salvo para los casos enumerados aquí, la AHA ha dejado de recomendar la profilaxis antibiótica para cualquier otra variante de CC.
†La profilaxis es razonable, ya que la endotelización del material protésico se produce en los 6 meses posteriores al procedimiento.
De Wilson W, Taubert KA, Gewitz M y cols.: Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association, Circulation *2007;116:1736-54.*

PREVENCIÓN

Las recomendaciones de la American Heart Association para la profilaxis antimicrobiana antes de procedimientos dentales o quirúrgicos se revisaron a fondo en 2007, recomendando una reducción sustancial del número de pacientes que precisaban tratamiento profiláctico y del número de procedimientos en los que era necesario instaurarla. Las razones principales de estas recomendaciones revisadas eran que: 1) la endocarditis infecciosa es mucho más probable que se deba a las bacteriemias al azar más frecuentes asociadas a las actividades cotidianas que a procedimientos dentales o quirúrgicos, 2) la profilaxis de rutina puede prevenir un número de casos «sumamente escaso» y 3) el riesgo de acontecimientos adversos relacionados con los antibióticos supera a los beneficios del tratamiento profiláctico. Se pensó que la mejora en la higiene dental era un factor más importante para disminuir el riesgo de endocarditis infecciosa secundaria a bacteriemias por rutinas diarias. Las recomendaciones actuales limitan el uso de la profilaxis a aquellos pacientes con afecciones cardíacas asociadas a un riesgo elevado de consecuencias adversas derivadas de la endocarditis infecciosa (tabla 437-6). Los pacientes con válvulas permanentemente dañadas por fiebre reumática también deberían ser considerados para recibir tratamiento profiláctico. La profilaxis para estos pacientes se recomienda en «todos los procedimientos dentales que supongan una manipulación del tejido gingival o de la región periapical de los dientes, o una perforación de las mucosas orales». Además, «la colocación de dispositivos de prostodoncia o endodoncia extraíbles, de apliques dentales ortodóncicos, la extracción de los dientes de leche y el sangrado secundario a los traumatismos de los labios o de las mucosas orales» no son indicaciones para la profilaxis. Dado que muchos procedimientos cruentos de las vías respiratorias causan bacteriemia, se considera razonable la profilaxis para muchos de ellos. A diferencia de las recomendaciones previas, ha dejado de recomendarse la profilaxis para procedimientos digestivos y genitourinarios en la mayoría de los casos, pero sigue recomendándose en los pacientes que van a someterse a una cirugía cardíaca con colocación de material protésico. Dada la naturaleza sumamente individualizada de dichas recomendaciones y la continua inquietud entre los cardiólogos sobre su adopción, la consulta directa con el cardiólogo del niño sigue siendo el mejor método para determinar las necesidades de profilaxis de un paciente en concreto (tabla 437-7).

Tabla 437-7 Declaración de la American Heart Association (AHA) de 2007 regímenes de profilaxis antibiótica para procedimientos dentales

SITUACIÓN	FÁRMACO	ADULTOS	NIÑOS
Oral	Amoxicilina	2 g	50 mg/kg
Incapacidad de administración de medicación por vía oral	Ampicilina	2 g i.m. o i.v.	50 mg/kg i.m. o i.v.
	o		
	Cefazolina o ceftriaxona	1 g i.m. o i.v.	50 mg/kg i.m. o i.v.
Alergia a penicilinas o ampicilina: oral	Cefalexina*†	2 g	50 mg/kg
	o		
	Clindamicina	600 mg	20 mg/kg
	o		
	Azitromicina o claritromicina	500 mg	15 mg/kg
Alergia a penicilinas o ampicilina e incapacidad de administración de medicación por vía oral	Cefazolina o ceftriaxona†	1 g i.m. o i.v.	50 mg/kg i.m. o i.v.
	o		
	Clindamicina	600 mg i.m. o i.v.	20 mg/kg i.m. o i.v.

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.
*U otras cefalosporinas de primera o segunda generación por vía oral a dosis equivalentes.
†Las cefalosporinas no deben usarse en pacientes con antecedentes de anafilaxia, angioedema, urticaria con penicilinas o ampicilina.
De Wilson W, Taubert KA, Gewitz M y cols.: Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association, Circulation *116:1736-1754, 2007.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La educación continuada respecto a la higiene oral y, en los casos apropiados, la necesidad de profilaxis son importantes, especialmente en los adolescentes y en los adultos jóvenes. El tratamiento intensivo de la sepsis y las infecciones locales, junto con la asepsia meticulosa durante la cirugía cardíaca y el cateterismo, reducen la incidencia de endocarditis infecciosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **438**

Cardiopatía reumática

Daniel Bernstein

La afectación reumática de las válvulas es la principal secuela de la fiebre reumática (v. cap. 183.1). La lesión valvular comienza en forma de pequeñas verrugas compuestas de fibrina y células sanguíneas, dispuestas a lo largo de los bordes de una o más válvulas cardíacas. La válvula que más se afecta es la mitral, seguida en frecuencia por la válvula aórtica; son infrecuentes las manifestaciones derivadas de la afectación de las válvulas del lado derecho. Cuando la inflamación cede, las verrugas tienden a desaparecer y dejan un tejido cicatricial. Si los episodios reumáticos se repiten, se forman nuevas verrugas cerca de las anteriores y se afectan el endocardio mural y las cuerdas tendinosas.

Un único episodio de fiebre reumática aguda generalmente causa una curación completa de las lesiones valvulares, mientras que los episodios repetidos, especialmente en las válvulas previamente afectadas, produce una cardiopatía reumática. El diagnóstico de fiebre reumática aguda requiere el cumplimiento de los criterios de Jones (v. cap. 183.1), mientras que el diagnóstico de la cardiopatía reumática se fundamenta en los signos de afectación mitral o aórtica en la auscultación cardíaca, la cual puede no detectar la lesión valvular en un estadio precoz. El cribado de grandes poblaciones con riesgo de cardiopatía reumática mediante ecocardiograma ha demostrado un número sustancialmente superior de pacientes con cardiopatía reumática que el detectado mediante auscultación (fig. 438-1). Si esto se confirma, tiene un importante significado en salud pública, ya que muchos más pacientes necesitarán recibir profilaxis para evitar episodios posteriores de fiebre reumática aguda y un empeoramiento de la lesión valvular.

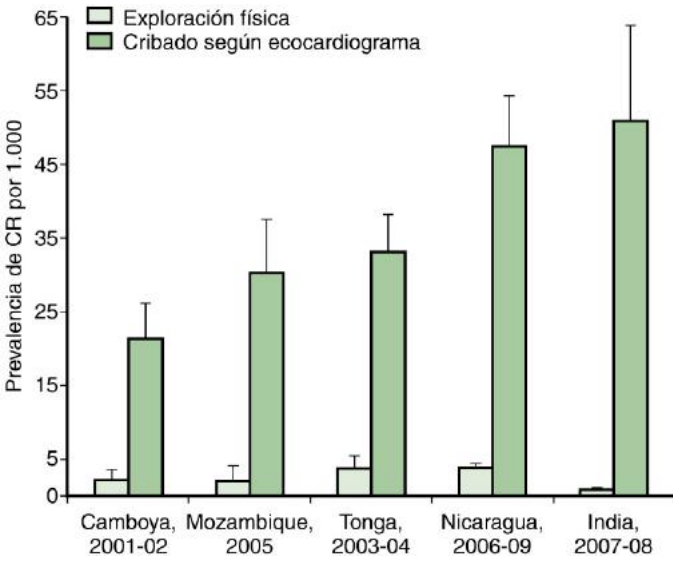

Figura 438-1 Prevalencia de la cardiopatía reumática (CR) en niños: cribado con ecocardiograma frente a exploración física. Se muestran los resultados de los primeros 4 estudios que investigan las diferencias entre los métodos de detección de CR. En Camboya y Mozambique, la CR según el ecocardiograma se definió como un chorro de regurgitación en al menos 2 planos y características morfológicas que sugieran la enfermedad, como una restricción de la movilidad de las valvas, un engrosamiento valvular focal o generalizado y un engrosamiento subvalvular anómalo. En Tonga, la CR según el ecocardiograma se definió como una combinación de los criterios de la Organización Mundial de la Salud (chorro de regurgitación >1 cm de longitud en al menos 2 planos, chorro de mosaico de color con una velocidad máxima >2,5 m/s, persistencia del chorro a lo largo de la sístole [válvula mitral] y la diástole [válvula aórtica] y criterios morfológicos como el engrosamiento valvular y la deformidad «en codo» de la valva mitral anterior). Si sólo se encontraba insuficiencia mitral sin cambios morfológicos, el caso se consideraba definitivo sólo si la insuficiencia mitral era al menos leve. La estenosis mitral o aórtica eran un signo definitivo de CR, definida por un gradiente medio de presión transmitral superior a 4 mmHg y una velocidad máxima transaórtica superior a 2 m/s, respectivamente. Si sólo se encontraba una insuficiencia mitral muy leve sin cambios morfológicos, se consideraba que el niño tenía CR límite (no indicado en esta figura). En Nicaragua, la CR según ecocardiograma, incluyendo los casos posibles, fue definida por cambios morfológicos mitrales (engrosamiento de las valvas mitrales o deformidad «en pata de perro» de la valva mitral anterior, o ambos) e insuficiencia considerable del lado izquierdo (chorro de regurgitación mitral holosistólico ≥2 cm y ≥1 cm en caso de insuficiencia aórtica, en 2 planos, de alta velocidad). En India, la CR según ecocardiograma se definió como un chorro de regurgitación superior a 1 cm de longitud en al menos 2 planos, chorro de mosaico de color con velocidad máxima superior a 2,5 m/s y persistencia del chorro a lo largo de la sístole (válvula mitral) y diástole (válvula aórtica). La prevalencia sería de 14,1 por cada 1.000 con criterios más estrictos que combinan ecocardiograma Doppler y engrosamiento importante de la válvula mitral (>6 mm). *(De Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X: Rheumatic heart disease.* Lancet *2012;379:953-64, fig. 5.)*

PATRONES DE ENFERMEDAD VALVULAR

Insuficiencia mitral

Fisiopatología

La insuficiencia mitral se debe a cambios estructurales que suelen consistir en una determinada pérdida de sustancia valvular, con acortamiento y engrosamiento de las cuerdas tendinosas. En la fiebre reumática aguda con afectación grave del corazón, la insuficiencia cardíaca se debe a la combinación de insuficiencia mitral con afectación inflamatoria del pericardio, miocardio, endocardio y epicardio. Debido a la gran sobrecarga de volumen y al proceso inflamatorio, el ventrículo izquierdo aumenta de tamaño. La aurícula izquierda se dilata a medida que la sangre regurgita hacia ella. El aumento de la presión de la aurícula izquierda provoca congestión pulmonar con síntomas de insuficiencia cardíaca izquierda. Con el tiempo suele producirse una mejoría espontánea, incluso en aquellos pacientes con insuficiencia mitral inicialmente grave. La lesión crónica resultante suele ser leve o moderada, y el paciente queda asintomático. Después de un año, más de la mitad de los pacientes con insuficiencia mitral aguda ya no presentan el soplo mitral. En individuos con insuficiencia mitral grave crónica, la presión de la arteria pulmonar se eleva, el ventrículo y la aurícula derechos aumentan de tamaño y finalmente se produce insuficiencia cardíaca derecha.

Manifestaciones clínicas

Los signos físicos de insuficiencia mitral dependen de su gravedad. En las leves, no existen signos de insuficiencia cardíaca, el latido de la punta es normal y en la auscultación puede escucharse un soplo holosistólico de alta frecuencia en la punta que irradia hacia la axila. En la insuficiencia mitral grave pueden apreciarse signos de insuficiencia cardíaca crónica. El corazón se encuentra aumentado de tamaño, con un latido apical fuerte y, a menudo, un frémito sistólico

booksmedicos.org

Bibliografía

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2008 Guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis, *J Am Coll Cardiol* 52:676-685, 2008.

Asopa S, Patel A, Khan OA, et al: Non-bacterial thrombotic endocarditis, *Eur J Cardiothorac Surg* 32:696-701, 2007.

Athan E, Chu VH, Tattevin P, et al: Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices, *JAMA* 307:1727-1734, 2012.

Bach DS: Perspectives on the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for the prevention of infective endocarditis, *J Am Coll Cardiol* 53:1852-1854, 2009.

Bendig EA, Singh J, Butler TJ, et al: The impact of the central venous catheter on the diagnosis of infectious endocarditis using duke criteria in children with *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Pediatr Infect Dis J* 27:636-639, 2008.

Bolger AF: The rationale for the new infective endocarditis guidelines, *Curr Cardiol Rep* 11:101-106, 2009.

Connaughton M, Rivett JG: Infective endocarditis, *BMJ* 341:1267-1268, 2010.

Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, et al: Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis, *Circulation* 120:585-591, 2009.

Dawson NL, Brimble LM, Pritt BS, et al: Left-sided *Pseudomonas aeruginosa* endocarditis in patients without injection drug use, *Medicine (Baltimore)* 90:250-255, 2011.

Day MD, Gauvreau K, Shulman S, et al: Characteristics of children hospitalized with infective endocarditis, *Circulation* 119:865-870, 2009.

DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al: Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines, *Circulation* 126:60-64, 2012.

Dohmen PM, Guleri A, Capone A, et al: Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from a European registry, *J Antimicrob Chemother* 68:936-942, 2013.

Durante-Mangoni E, Casillo R, Bernardo M, et al: High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis, *Clin Infect Dis* 54:347-354, 2012.

Duval X, Delahaye F, Alla F, et al: Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications, *J Am Coll Cardiol* 59:1968-1976, 2012.

Falcone M, Barzaghi N, Carosi G, et al: Candida infective endocarditis, *Medicine (Baltimore)* 88:160-168, 2009.

Fernàndez Guerrero ML, Álvarez B, Manzarbeitia F, et al: Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates, *Medicine (Baltimore)* 91:152-164, 2012.

Fournier PE, Thuny F, Richet H, et al: Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases, *Clin Infect Dis* 51(2):131-140, 2010.

Geiβdörfer W, Moos V, Moter A, et al: High frequency of *Tropheryma whipplei* in culture-negative endocarditis, *J Clin Microbiol* 50:216-222, 2012.

Habib G, Hoen B, Tornos P, et al: Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis, *Eur Heart J* 30:2369-2413, 2009.

Hoen B, Duval X: Infective endocarditis, *N Engl J Med* 368:1425-1433, 2013.

Houpikian P, Raoult D: Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases, *Medicine (Baltimore)* 84:162-173, 2005.

Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al: Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis, *N Engl J Med* 366:2466-2472, 2012.

Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, et al: Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis, *Ann Intern Med* 147:829-835, 2007.

Murdoch DR, Corey R, Hoen B, et al: Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century, *Arch Intern Med* 169:463-473, 2009.

Rai K, Supriya S, Hedge AM: Oral health status of children with congenital heart disease and the awareness, attitude and knowledge of their parents, *J Clin Pediatr Dent* 33:315-318, 2009.

Reyes MP, Ali A, Mendes RE, et al: Resurgence of Pseudomonas endocarditis in Detroit, 2006-2008, *Medicine (Baltimore)* 88:294-301, 2009.

Sandoe JAT, Patel PA, Baig MW, et al: What is the effect of penicillin dosing interval on outcomes in streptococcal infective endocarditis, *J Antimicrob Chemother* 68(11):2660-2663, 2013.

The Medical Letter: Endocarditis prophylaxis for dental procedures, *Med Lett Drugs Ther* 54L:74, 2012.

The Medical Letter: Major changes in endocarditis prophylaxis for dental, GI and GU procedures, *Med Lett Drugs Ther* 49:99-100, 2007.

Thuny F, Grisoli D, Collart F, et al: Management of infective endocarditis: challenges and perspectives, *Lancet* 379:965-975, 2012.

Tissieres P, Gervaix A, Beghetti M, et al: Value and limitations of the von Reyn, Duke, and modified Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis in children, *Pediatrics* 112:e467, 2003.

Valente AM, Jain R, Scheurer M, et al: Frequency of infective endocarditis among infants and children with *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Pediatrics* 115:e15-e19, 2005.

Vollmer T, Piper C, Horstkotte D, et al: 23S rDNA real-time polymerase chain reaction of heart valves: a decisive tool in the diagnosis of infective endocarditis, *Eur Heart J* 31:1105-1113, 2010.

Weber R, Berger C, Balmer C, et al: Interventions using foreign material to treat congenital heart disease in children increase the risk for infective endocarditis, *Pediatr Infect Dis J* 27:544-550, 2008.

Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al: Prevention of infective endocarditis, *Guidelines from the American Heart Association, Circulation* 116:1736-1754, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

apical. El segundo ruido cardíaco puede estar acentuado si existe hipertensión pulmonar y el tercero suele ser notorio. Se escucha un soplo holosistólico en la punta con irradiación hacia la axila. Debido al aumento del flujo a través de la válvula mitral secundario a la insuficiencia, puede escucharse un retumbo mesodiastólico breve. La auscultación de un soplo diastólico no implica necesariamente la existencia de estenosis mitral. Esta última valvulopatía tarda años en desarrollarse y se caracteriza por un soplo diastólico más largo con acentuación presistólica.

El electrocardiograma y la radiografía de tórax son normales si la valvulopatía es leve. En las insuficiencias más graves, el electrocardiograma muestra ondas P bífidas llamativas y signos de hipertrofia del ventrículo izquierdo con hipertrofia asociada del ventrículo derecho si existe hipertensión pulmonar. Desde el punto de vista radiológico, puede verse la notoriedad de la aurícula y del ventrículo izquierdos. También puede existir congestión de los vasos perihiliares, lo que constituye un signo de hipertensión pulmonar venosa. Es infrecuente la calcificación de la válvula mitral en los niños. La ecocardiografía muestra aumento de tamaño de la aurícula y del ventrículo izquierdos, una válvula mitral anormalmente engrosada y los estudios con Doppler confirman la gravedad de la insuficiencia mitral. El cateterismo cardíaco y la ventriculografía izquierda sólo son precisos cuando los estudios incruentos dejan dudas en cuanto al diagnóstico.

Complicaciones

La insuficiencia mitral grave puede dar lugar a insuficiencia cardíaca, que puede precipitarse con la progresión del proceso reumático, con la aparición de fibrilación auricular o de endocarditis infecciosa. Los efectos de la insuficiencia mitral crónica pueden manifestarse después de muchos años y entre ellos se encuentran la insuficiencia ventricular derecha y las arritmias auriculares y ventriculares.

Tratamiento

En pacientes con insuficiencia mitral leve sólo es necesaria la profilaxis frente a nuevos episodios de fiebre reumática. El tratamiento de las complicaciones, como la insuficiencia cardíaca (v. cap. 442), las arritmias (v. cap. 435) y la endocarditis infecciosa (v. cap. 437) se describe en los capítulos correspondientes. Los fármacos que disminuyen la poscarga (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina) pueden reducir el volumen regurgitante y preservar la función ventricular izquierda. El tratamiento quirúrgico está indicado en los pacientes que, a pesar del tratamiento médico adecuado, presentan episodios recurrentes de insuficiencia cardíaca, disnea con una actividad moderada y cardiomegalia progresiva, a menudo con hipertensión pulmonar. Aunque la anuloplastia da buenos resultados en algunos niños y adolescentes, a veces puede ser necesario realizar la sustitución valvular. En estos niños se recomienda realizar profilaxis de endocarditis bacteriana cuando son sometidos a procedimientos dentales, ya que los fármacos que se administran de forma rutinaria a estos pacientes como profilaxis de la fiebre reumática son insuficientes para prevenir la endocarditis.

Estenosis mitral

Fisiopatología

La estenosis mitral de origen reumático se debe a la fibrosis del anillo mitral, con adherencias comisurales y retracción de los velos valvulares, de las cuerdas y de los músculos papilares a lo largo del tiempo. Para que la lesión acabe de establecerse completamente pueden pasar al menos 10 años, aunque a veces este proceso puede acelerarse. Rara vez se encuentra una estenosis mitral reumática antes de la adolescencia y de hecho no suele diagnosticarse hasta la edad adulta. Las estenosis mitrales significativas producen aumento de la presión, aumento de tamaño e hipertrofia de la aurícula izquierda, hipertensión pulmonar venosa, aumento de las resistencias vasculares pulmonares e hipertensión pulmonar. La hipertrofia del ventrículo derecho y la dilatación de la aurícula derecha van seguidas de dilatación del ventrículo derecho, insuficiencia tricuspídea y signos clínicos de insuficiencia de cavidades cardíacas derechas.

Manifestaciones clínicas

Generalmente hay una buena correlación entre los síntomas y la gravedad de la obstrucción. Los pacientes con lesiones leves se encuentran asintomáticos. Cuando la obstrucción es más grave, se produce intolerancia al esfuerzo y disnea. Las lesiones críticas pueden provocar ortopnea, disnea paroxística nocturna y edema pulmonar franco, así como arritmias auriculares. Una vez que se desarrolla hipertensión pulmonar, la dilatación del ventrículo derecho puede dar lugar a insuficiencia tricuspídea funcional, hepatomegalia, ascitis y edema. Puede existir hemoptisis debida a la rotura de venas bronquiales o pleurohiliares, o a infartos pulmonares.

La presión venosa yugular está aumentada en la enfermedad grave con insuficiencia cardíaca, afectación de la válvula tricúspide o hipertensión pulmonar grave. En los casos leves, el tamaño del corazón es normal; sin embargo, en las estenosis mitrales graves es habitual encontrar una cardiomegalia moderada. Cuando sobrevienen la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca, la cardiomegalia puede ser masiva. Puede palparse una elevación paraesternal del ventrículo derecho cuando la presión pulmonar aumenta. Los principales signos en la auscultación son un primer ruido fuerte, un chasquido debido a la apertura de la válvula mitral y un retumbo mitral diastólico, largo y de baja frecuencia con acentuación presistólica en la punta. El soplo diastólico mitral puede estar prácticamente ausente en pacientes con insuficiencia cardíaca. Puede escucharse un soplo holosistólico secundario a la insuficiencia tricuspídea. Si existe hipertensión pulmonar, el componente pulmonar del segundo ruido se encuentra acentuado. Es posible encontrar un soplo protodiastólico secundario a la insuficiencia aórtica reumática asociada o a la insuficiencia pulmonar secundaria a hipertensión pulmonar.

El electrocardiograma y la radiografía de tórax son normales si la lesión es leve; a medida que aumenta la gravedad, se van haciendo evidentes unas ondas P notorias y melladas, y grados variables de hipertrofia del ventrículo derecho. La fibrilación auricular es una manifestación tardía frecuente. Las lesiones moderadas o graves se asocian a signos radiológicos de aumento de tamaño de la aurícula izquierda con notoriedad de la arteria pulmonar y de las cavidades derechas del corazón; pueden observarse calcificaciones en la zona correspondiente a la válvula mitral. Las obstrucciones graves se asocian a redistribución del flujo sanguíneo pulmonar, de modo que los vértices pulmonares tienen una mayor perfusión (al contrario de lo que ocurre normalmente). La ecocardiografía muestra el engrosamiento de la válvula mitral, un estrechamiento del orificio de la válvula mitral en la diástole característico, junto con aumento de tamaño de la aurícula izquierda. El Doppler permite estimar el gradiente de presión transmitral. El cateterismo cardíaco cuantifica el gradiente diastólico a través de la válvula mitral, permite calcular el área valvular y valora el grado de elevación de la presión arterial pulmonar.

Tratamiento

Está indicado intervenir a aquellos pacientes con signos clínicos y evidencia hemodinámica de obstrucción grave, pero antes de que aparezcan las graves manifestaciones comentadas anteriormente. La valvulotomía quirúrgica o la valvuloplastia mitral con catéter y globo suele rendir buenos resultados; la sustitución valvular debe evitarse a menos que sea absolutamente necesaria. La valvuloplastia con globo está indicada en casos sintomáticos con válvulas estenóticas, flexibles y no calcificadas en pacientes sin arritmias auriculares ni trombos.

Insuficiencia aórtica

En la insuficiencia aórtica crónica reumática, la esclerosis de la válvula aórtica produce deformación y retracción de las cúspides. La regurgitación de la sangre provoca una sobrecarga de volumen con dilatación e hipertrofia del ventrículo izquierdo. La combinación de insuficiencia mitral y aórtica es más frecuente que la afectación aórtica aislada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Manifestaciones clínicas

No es habitual que existan síntomas, excepto en los casos de insuficiencia aórtica grave. El gran volumen sistólico y las vigorosas contracciones del ventrículo izquierdo se asocian a palpitaciones. La sudoración excesiva y la intolerancia al calor se asocian a la vasodilatación. La disnea de esfuerzo puede progresar a ortopnea con edema pulmonar; la angina puede desencadenarse con los grandes esfuerzos. Pueden producirse crisis nocturnas de sudoración, taquicardia, dolor torácico e hipertensión.

La presión de pulso es amplia, con pulsos periféricos saltones. La presión arterial sistólica se encuentra elevada y la diastólica reducida. En la insuficiencia aórtica grave, el corazón está aumentado de tamaño y se palpa el latido apical del ventrículo izquierdo. Puede existir un frémito diastólico. El soplo típico comienza inmediatamente tras el segundo ruido y se continúa hasta el final de la diástole. El soplo se escucha sobre el borde esternal izquierdo superior y medio, y se irradia hacia la punta y hacia el borde esternal superior derecho. De forma característica, tiene una calidad silbante con una tonalidad alta y se puede escuchar con facilidad en la espiración completa con el diafragma del estetoscopio apoyado firmemente sobre la pared torácica, con el paciente inclinado hacia delante. Es frecuente escuchar un soplo sistólico debido al aumento del volumen sistólico. Algunas veces se puede auscultar un soplo presistólico apical **(soplo de Austin Flint)** que se parece al soplo de la estenosis mitral y se debe al gran flujo de regurgitación aórtica durante la diástole, que impide a la válvula mitral abrirse por completo.

Las radiografías de tórax muestran aumento de tamaño del ventrículo izquierdo y de la aorta. El electrocardiograma puede ser normal, pero en los casos evolucionados muestra signos de hipertrofia y sobrecarga del ventrículo izquierdo con ondas P llamativas. El ecocardiograma muestra un ventrículo izquierdo grande y el aleteo u oscilación diastólica de la válvula mitral provocado por el impacto del flujo regurgitante sobre los velos valvulares. Los estudios con Doppler demuestran el grado del flujo aórtico que escapa hacia el ventrículo izquierdo. La angiorresonancia magnética (ARM) puede ser útil para cuantificar el volumen de regurgitación. El cateterismo cardíaco sólo es preciso cuando los datos ecocardiográficos son inciertos.

Pronóstico y tratamiento

Las lesiones leves y moderadas se toleran bien. A diferencia de la insuficiencia mitral, la insuficiencia aórtica no regresa. Los pacientes con lesiones combinadas en el momento del episodio agudo de fiebre reumática pueden presentar tan sólo afectación aórtica 1-2 años después. El tratamiento consiste en el uso de reductores de la poscarga (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina) y la profilaxis de las recurrencias de la fiebre reumática aguda. La intervención quirúrgica (sustitución valvular) debe llevarse a cabo mucho antes de que aparezcan insuficiencia cardíaca, edema pulmonar o angina, es decir, cuando comienzan los signos de disminución de la función miocárdica, lo que puede manifestarse por el aumento de las dimensiones del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma. Se debe considerar la cirugía cuando existen síntomas precoces, cuando aparecen cambios del segmento ST y de la onda T en el electrocardiograma o cuando disminuya la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Valvulopatía tricuspídea

La afectación primaria de la válvula tricúspide tras la fiebre reumática es infrecuente. La insuficiencia tricuspídea se debe sobre todo a la dilatación del ventrículo derecho por la presencia de lesiones no reparadas del lado izquierdo. Entre los signos que produce la insuficiencia tricuspídea se encuentran las pulsaciones llamativas de las venas yugulares, la pulsatilidad sistólica del hígado y un soplo holosistólico de características silbantes que puede escucharse en el borde esternal izquierdo inferior y que aumenta en intensidad con la inspiración. Son frecuentes los signos simultáneos de enfermedad mitral o aórtica, con o sin fibrilación auricular. En estos casos, los signos de insuficiencia tricuspídea disminuyen, o incluso desaparecen, cuando se trata correctamente la insuficiencia cardíaca provocada por las lesiones del lado izquierdo. En pocos casos es necesaria una valvuloplastia tricuspídea.

Valvulopatía pulmonar

La insuficiencia pulmonar tiene una base funcional secundaria a la hipertensión pulmonar y es una manifestación tardía en los casos de estenosis mitral grave. El soplo **(soplo de Graham Steell)** es parecido al de la insuficiencia aórtica, pero en este caso los signos arteriales periféricos (pulsos saltones) se encuentran ausentes. La ecocardiografía bidimensional y los estudios con Doppler confirman el diagnóstico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 6

Enfermedades del miocardio y del pericardio

Capítulo 439

Enfermedades del miocardio

Robert L. Spicer y Stephanie M. Ware

Las enfermedades extremadamente heterogéneas del músculo cardíaco asociadas a remodelamiento estructural y/o anomalías de la función cardíaca (miocardiopatía) constituyen causas importantes de morbimortalidad en la población pediátrica. Se han planteado varios sistemas de clasificación con la finalidad de presentar las etiologías lógicas, útiles y con base científica de las miocardiopatías. La perspectiva sobre la base genética molecular de las miocardiopatías ha aumentado exponencialmente y siguen formulándose nuevos esquemas de clasificación.

En la tabla 439-1 se describen las miocardiopatías basándose en su fisiopatología anatómica (morfología del ventrículo) y funcional. La miocardiopatía dilatada, el tipo más frecuente, se caracteriza predominantemente por dilatación del ventrículo izquierdo (VI) y disminución de la función sistólica de dicho ventrículo (fig. 439-1). La miocardiopatía hipertrófica consiste en un aumento de grosor de la pared del miocardio ventricular, una función sistólica normal o aumentada y, a menudo, anomalías diastólicas (relajación) (tabla 439-2; figs. 439-2 y 439-3). La miocardiopatía restrictiva se caracteriza por un tamaño de la cámara ventricular y del grosor de la pared prácticamente normales, con una función sistólica conservada pero un deterioro espectacular de la función diastólica que conduce a una elevación de las presiones de llenado y a un aumento del tamaño auricular (v. fig. 439-4). La miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo sin compactación se caracterizan por anomalías morfológicas concretas y trastornos funcionales heterogéneos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Camara EJ, Neubauer C, Camara GF, et al: Mechanisms of mitral valvar insufficiency in children and adolescents with severe rheumatic heart disease: an echocardiographic study with clinical and epidemiological correlations, *Cardiol Young* 14:527-532, 2004.

Chang C: Cutting edge issues in rheumatic fever, *Clin Rev Allergy Immunol* 42:213-237, 2012.

Cilliers AM: Rheumatic fever and its management, *BMJ* 333:1153-1156, 2006.

Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J: Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis, *Scand J Immunol* 66:199-207, 2007.

Kerdemelidis M, Lennon DR, Arroll B, et al: The primary prevention of rheumatic fever, *J Paediatr Child Health* 46:534-548, 2010.

Lawrence JG, Carapetis JR, Griffiths K, et al: Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Incidence and progression in the northern territory of Australia, 1997-2010, *Circulation* 128:492-501, 2013.

Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, et al: Rheumatic heart disease, *Lancet* 379:953-962, 2012.

Marijon E, Ou P, Celermajer DS, et al: Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening, *N Engl J Med* 357:470-476, 2007.

Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S: Diagnosis of active rheumatic carditis, *Circulation* 100:1576-1581, 1999.

Reményi B, Wilson N, Steer A, et al: World heart federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease-an evidence-based guideline, *Nat Rev Cardiol* 9:297-309, 2012.

Stollerman GH: Rheumatic fever in the 21st century, *Clin Infect Dis* 33:806-814, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Herman DS, Lam L, Taylor MRG, et al: Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy, *N Engl J Med* 366:619-628, 2012.

Hsu DT, Canter CE: Dilated cardiomyopathy and heart failure in children, *Heart Fail Clin* 6:415-432, 2010.

Jefferies JL, Towbin JA: Dilated cardiomyopathy, *Lancet* 375:752-760, 2010.

Lal H, Kolaja KL, Force T: Cancer genetics and the cardiotoxicity of the therapeutics, *J Am Coll Cardiol* 61:267-274, 2013.

Mordente A, Meucci E, Silvestrini A, et al: New developments in anthracycline-induced cardiotoxicity, *Curr Med Chem* 16:1656-1672, 2009.

Pietra BA, Kantor PF, Bartlett HL, et al: Early predictors of survival to and after heart transplantation in children with dilated cardiomyopathy, *Circulation* 126:1079-1086, 2012.

Weiss RM, Kerber RE, Jones JK, et al: Exercise-induced left ventricular systolic dysfunction in women heterozygous for dystrophinopathy, *J Am Soc Echocardiogr* 23:848-853, 2010.

Wildenbeest JG, Wolthers KC, Straver B, et al: Successful IVIG treatment of human parechovirus associated dilated cardiomyopathy in an infant, *Pediatrics* 132:e243-e247, 2013.

Ylänen K, Poutanen T, Savikurki-Heikkilä P, et al: Cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of the late effects of anthracyclines among long-term survivors of childhood cancer, *J Am Coll Cardiol* 61:1539-1547, 2013.

booksmedicos.org

Tabla 439-1 Etiología de las miocardiopatías pediátricas

MIOCARDIOPATÍA	
Miocardiopatía dilatada (MCD)	
Enfermedades neuromusculares	Distrofias musculares (Duchenne, Becker, cintura escapular, Emery-Dreifuss, distrofia muscular congénita, etc.), distrofia miotónica, miopatía miofibrilar
Errores congénitos del metabolismo	Trastornos de oxidación de los ácidos grasos (proteína trifuncional, acetil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga), anomalías de la carnitina (transporte de carnitina, CPTI, CPTII), trastornos mitocondriales (como el síndrome de Kearns-Sayre), acidemias orgánicas (acidemia propiónica)
Mutaciones genéticas en el aparato estructural del miocardiocito	MCD familiar o esporádica
Síndromes genéticos	Síndrome de Alstrom, síndrome de Barth (trastornos de fosfolípidos)
Isquémicas	Más frecuentes en adultos
Taquiarritmias crónicas	
Miocardiopatía hipertrófica (MCH)	
Errores congénitos del metabolismo	Trastornos mitocondriales (como ataxia de Friedreich, mutaciones en el genoma nuclear o mitocondrial), tesaurismosis (glucogenosis, sobre todo la enfermedad de Pompe; mucopolisacaridosis; enfermedad de Fabry; esfingolipidosis, hemocromatosis, enfermedad de Danon)
Mutaciones genéticas en el aparato estructural del miocardiocito	MCH familiar o esporádica
Síndromes genéticos	Síndrome de Noonan, Costello, cardiofasciocutáneo, de Beckwith-Wiedemann
Lactantes de una madre diabética	Hipertrofia transitoria
Miocardiopatía restrictiva (MCR)	
Enfermedad neuromuscular	Miopatías miofibrilares
Metabólicas	Tesaurismosis
Mutaciones genéticas en el aparato estructural del miocardiocito	MCR familiar o esporádica
Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho (MCAVD)	
Mutaciones genéticas en el aparato estructural del miocardiocito	MCAVD familiar o esporádica
VINC	Herencia ligada al cromosoma X (síndrome de Barth), autosómica dominante, autosómica recesiva, herencia mitocondrial
MIOCARDIOPATÍAS SECUNDARIAS O ADQUIRIDAS	
Miocarditis (v. también tabla 439-3)	**Viral:** parvovirus B19, adenovirus, virus coxsackie A y B, echovirus, rubéola, varicela, de la gripe, parotiditis, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, sarampión, poliomielitis, vacuna de la viruela, virus de la hepatitis C, virus del herpes humano 6, VIH o infecciones oportunistas **Rickettsia:** psitacosis, *Coxiella,* fiebre moteada de las Montañas Rocosas, tifus **Bacteriana:** difteria, micoplasma, meningococo, leptospirosis, enfermedad de Lyme, fiebre tifoidea, tuberculosis, estreptococos, listeriosis **Parásitos:** enfermedad de Chagas, toxoplasmosis, *Loa loa, Toxocara canis,* esquistosomiasis, cisticercosis, equinococosis, triquinosis **Hongos:** histoplasmosis, coccidioidomicosis, actinomicosis
Enfermedad inflamatoria sistémica	LES, lactante o madre con LES, esclerodermia, vasculitis de Churg-Strauss, artritis reumatoide, fiebre reumática, sarcoidosis, dermatomiositis, periarteritis nudosa, síndrome hipereosinofílico (síndrome de Löffler), miocarditis necrosante eosinofílica aguda, miocarditis de células gigantes, enfermedad de Kawasaki
Déficit nutricional	Beriberi (déficit de tiamina), kwashiorkor, enfermedad de Keshan (déficit de selenio)
Fármacos, toxinas	Doxorubicina (adriamicina), ciclofosfamida, cloroquina, ipecac (emetina), sulfamidas, mesalazina, cloranfenicol, alcohol, reacción de hipersensibilidad, envenenamientos, irradiación, fitoterapia (cohosh azul)
Arteriopatía coronaria	Enfermedad de Kawasaki, necrosis de la media, coronaria izquierda anómala a partir de la arteria pulmonar, otras anomalías coronarias congénitas (coronaria derecha anómala, estenosis de orificios coronarios), hipercolesterolemia familiar
Hematología-oncología	Anemia, drepanocitosis, leucemia
Endocrina-neuroendocrina	Hipertiroidismo, tumor carcinoide, feocromocitoma

CPTI/CPTII, carnitina palmitoil transferasa 1/2; LES, lupus eritematoso sistémico; VINC, ventrículo izquierdo no compactado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

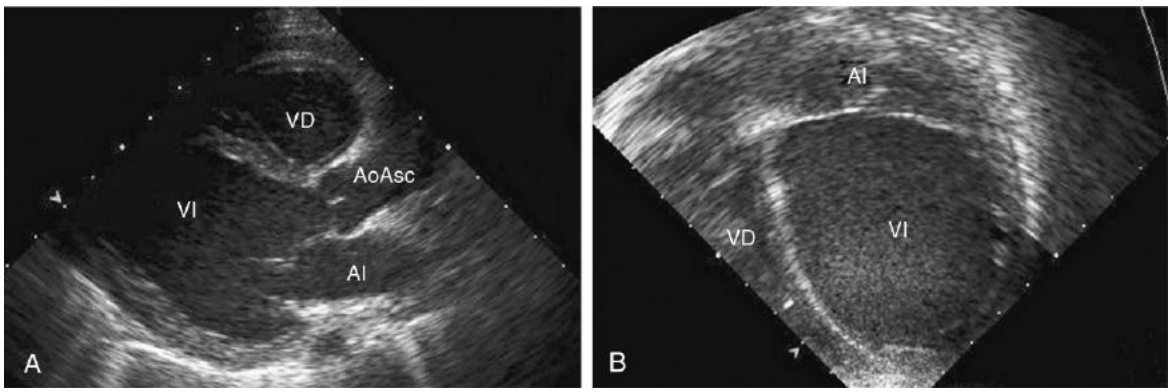

Figura 439-1 **Ecocardiogramas de un paciente con miocardiopatía dilatada. A,** Proyección de eje largo paraesternal que demuestra el aumento de tamaño del ventrículo izquierdo. **B,** Proyección apical de cuatro cámaras que muestra un ventrículo izquierdo grande comprimiendo el ventrículo derecho. AoAsc, aorta ascendente; AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo; VD, ventrículo derecho.

Tabla 439-2 Miocardiopatías

	MCD	MCH	MCR	VINC	MCAVD
Prevalencia	50/100.000	1/500	Desconocida	Desconocida	1/2.000
Familiar	30-50% AD, AR, ligada al X, Mt	50% AD, Mt	AD, % desconocido	AD, ligada al X, Mt, % desconocido	30-50% AD, rara AR (enfermedad de Naxos; síndrome de Carvajal)
Genes*	Sarcómero: *MYH7, MYBPC3, TNNI3, TNNT2, TNNC1, MYH6, TPM1, ACTC1* Citoesqueleto o disco Z: *DMD, TTN, CSRP3, TCAP, VCL, ACTN2, DES, LDB3, SGCD, MYPN, ANKRD1, BAG3, NEBL, NEXN* Envoltura nuclear: *LMNA, EMD, TMPO* Metabolismo de cardiolipina: *TAZ* Función mitocondrial: depleción de ADN mitocondrial; mutaciones y deleciones del genoma mitocondrial Otras: *CRYAB, SCN5A, EYA4, ABCC9, PLN, PSEN1, PSEN2, FCMD, ALMS1, CAV3, LAMA4, LAMP2, RBM20*	Sarcómero: *MYH7, MYBPC3, MYL2, MYL3, TNNT2, TNNI3, TNNC1, MYH6, TPM1, ACTC1* Citoesqueleto o disco Z: *TTN, CSRP3, LDB3, TCAP, VCL, ACTN2, MYOZ2, ANKRD1, BAG3* Almacenamiento: *PRKAG2, LAMP2, GLA, GAA, AGL* Función mitocondrial: genes *FRDA, SCO2, SURF1, COX, ANT1,* mutaciones y deleciones del genoma mitocondrial Señalización celular: *PTPN11, RAF1, SOS1, KRAS, HRAS, BRAF, MEK1, MEK2, MYLK2* Otras: *PLN, JPH2, CALR3*	Sarcómero: *MYH7, TNNT2, TNNI3, ACTC1* Citoesqueleto o disco Z: *DES*	Citoesqueleto o disco Z: *DTNA, LDB3* Metabolismo de cardiolipina: *TAZ* Sarcómero: *MYH7, MYBPC3, ACTC1* Función mitocondrial: véase MCD y MCH Otras: *CASQ2, DTNA*	Desmosoma: *DSP, PKP2, DSG2, DSC2, JUP* Otras: *TMEM43, TGFB3, RYR2*
Muerte súbita	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Arritmias	Trastornos auriculares, ventriculares y de conducción	Auriculares y ventriculares	Fibrilación auricular		Trastornos ventriculares y de la conducción
Función ventricular	Disfunción sistólica y diastólica	Disfunción diastólica Obstrucción sistólica dinámica del infundíbulo de salida	Disfunción diastólica Función sistólica normal	Disfunción sistólica o diastólica	Función sistólica y diastólica normal o reducida

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; DAI, desfibrilador automático implantable; ECA, enzima convertidora de angiotensina; MCAVD, miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCR, miocardiopatía restrictiva; Mt, herencia mitocondrial; VINC, ventrículo izquierdo no compactado.

*Los genes están indicados empleando el símbolo génico humano.

booksmedicos.org

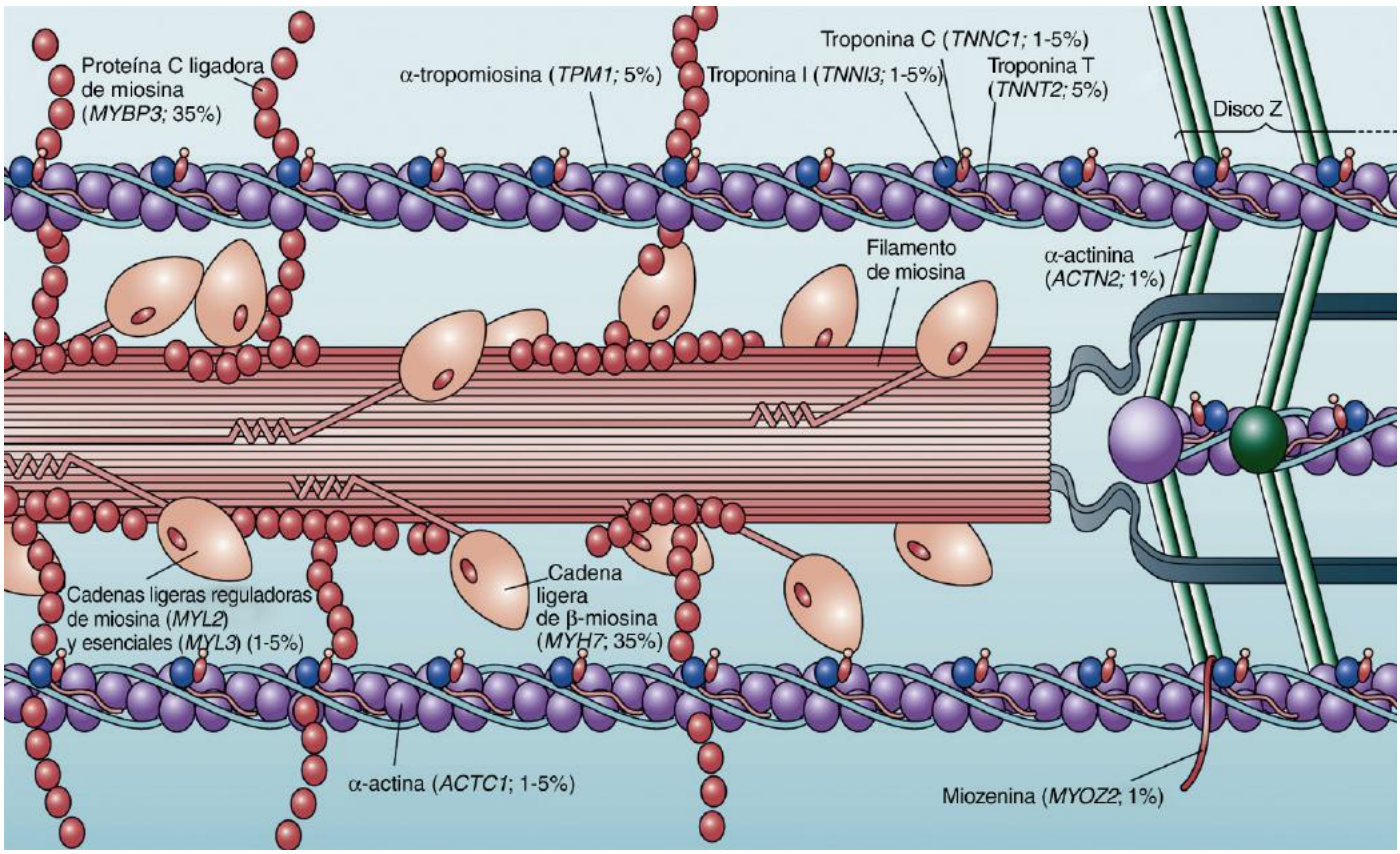

Figura 439-2 Localizaciones de los genes en el sarcómero cardíaco de los cuales se sabe que causan miocardiopatía hipertrófica. Entre paréntesis se muestra la prevalencia de cada gen (obtenida a partir de datos de probandos de miocardiopatía hipertrófica con genotipo positivo). *(De Maron BJ, Maron MS: Hypertrophic cardiomyopathy.* Lancet *2013;381:242-52, fig. 1, pág. 243.)*

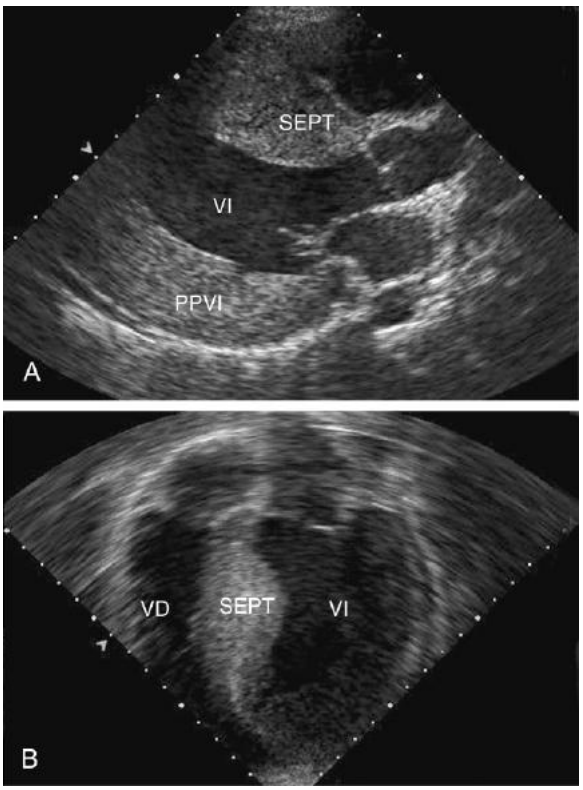

Figura 439-3 Ecocardiogramas que muestran una miocardiopatía hipertrófica. **A,** Proyección paraesternal de eje largo de un paciente con hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. **B,** Proyección de cuatro cámaras de un paciente con hipertrofia septal asimétrica. VI, ventrículo izquierdo; PPVI, pared posterior del ventrículo izquierdo; VD, ventrículo derecho; SEPT, tabique.

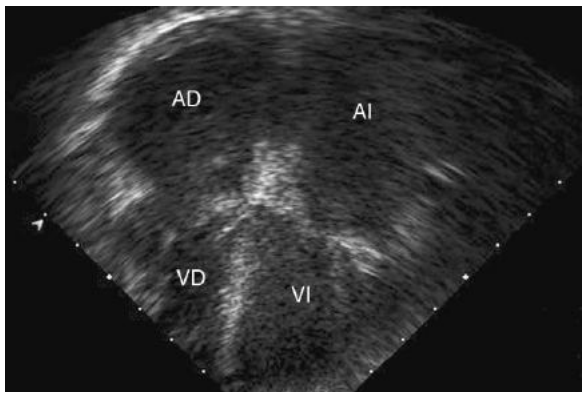

Figura 439-4 Ecocardiograma de un paciente con miocardiopatía restrictiva. La proyección apical de cuatro cámaras muestra el aumento notable de las aurículas derecha e izquierda comparadas con el tamaño normal de los ventrículos derecho e izquierdo. AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo; AD, aurícula derecha; VD, ventrículo derecho.

439.1 Miocardiopatía dilatada

Robert L. Spicer y Stephanie M. Ware

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La miocardiopatía dilatada (MCD) es el tipo más frecuente en los niños y provoca una morbimortalidad significativa, además de ser una indicación habitual de trasplante cardíaco. Su etiología es diversa. A diferencia de los adultos con MCD, las etiologías isquémicas son infrecuentes en los niños, aunque entre ellas se encuentran un origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar, una ateroesclerosis coronaria prematura (hipercolesterolemia de tipo II homocigota) y enfermedades

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

inflamatorias coronarias, como la enfermedad de Kawasaki. Se ha calculado que hasta el 50% de los casos son genéticos (generalmente de herencia autosómica dominante; algunos son autosómicos recesivos o ligados a X), abarcando algunas causas metabólicas (v. tabla 439-1). La etiología más frecuente de la MCD sigue siendo idiopática, si bien es más probable que predominen procesos familiares o genéticos y miocarditis no diagnosticadas. Las características asociadas incluyen los defectos de conducción o la hipoacusia neurosensorial. La incidencia anual de MCD en los menores de 18 años es de 0,57 casos por cada 100.000 personas y año. Esta incidencia es mayor en los varones, en afroamericanos y en lactantes de menos de 1 año.

PATOGENIA

La patogenia de la dilatación ventricular y de la alteración de la contractilidad observada en la MCD varía según la etiología subyacente; son frecuentes la disfunción sistólica y la lesión del miocito. Se han identificado anomalías genéticas de varios componentes del músculo cardíaco, como proteínas del sarcómero, el citoesqueleto y las proteínas que actúan de puente entre el aparato contráctil y el citoesqueleto, en trastornos hereditarios dominantes y ligados al cromosoma X. La MCD puede aparecer tras una miocarditis viral y, aunque la patogenia primaria varía desde una lesión miocárdica directa a una lesión inflamatoria inducida por virus, el daño miocárdico resultante, el aumento de tamaño ventricular y la disfunción probablemente sean una vía común final similar a la que sucede en los trastornos genéticos.

En el 20-50% de los casos, la MCD es familiar y la herencia autosómica dominante es la más frecuente (v. tabla 439-2). Las **distrofias musculares de Duchenne y Becker** (v. cap. 609.1) son miocardiopatías ligadas al cromosoma X, responsables del 5-10% de los casos de MCD familiar. Estas distrofinopatías provocan una conexión anormal entre el sarcómero y el citoesqueleto, deteriorando la generación de fuerza miocárdica, dañando o fibrosando a los miocitos, aumentando el tamaño de la cámara y alterando la función.

Las **miopatías mitocondriales,** al igual que las distrofias musculares, pueden debutar clínicamente con predominancia de signos extracardíacos y se heredan con un patrón recesivo o mitocondrial. Los trastornos de la **oxidación de los ácidos grasos** se presentan con trastornos sistémicos del metabolismo (hipoglucemia hipocetósica, acidosis, disfunción hepática), algunos con miopatía y neuropatía periféricas, y otros con muerte súbita y arritmias cardíacas potencialmente mortales.

La cardiotoxicidad de las antraciclinas (doxorubicina [adriamicina]) desencadena en casos contados una miocardiopatía inflamatoria aguda, pero lo más habitual es que provoque una MCD, apareciendo hasta en el 30% de los pacientes a los que se les administra una dosis acumulada de doxorubicina mayor de 550 mg/m^2. Parece que el riesgo de toxicidad aumenta con la radioterapia simultánea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todos los grupos etarios pueden afectarse, si bien la prevalencia es mayor en los menores de 1 año. Las manifestaciones clínicas de la MCD que predominan son las de la insuficiencia cardíaca, pero también pueden consistir en palpitaciones, síncope y muerte súbita. La irritabilidad o la letargia pueden acompañarse de molestias inespecíficas adicionales como fallo de medro, náuseas, vómitos o dolor abdominal. A menudo hay síntomas respiratorios (taquipnea, sibilancias, tos o disnea de esfuerzo). Es sumamente infrecuente que los niños debuten de forma aguda con palidez, trastornos de conciencia, hipotensión y shock. Pueden mostrar taquicardia, con una presión del pulso estrecha y aumento de tamaño del hígado, así como con crepitantes o sibilancias. El impulso cardíaco precordial es mayor y el corazón puede estar aumentado de tamaño a la palpación o la percusión. La auscultación puede revelar un ritmo de galope junto a taquicardia y en ocasiones se escuchan soplos de insuficiencia mitral o, menos frecuentemente, de insuficiencia tricuspídea. La presencia de hipoglucemia, acidosis, hipotonía o signos de insuficiencia hepática sugieren un error congénito del metabolismo. Los déficits neurológicos o del músculo esquelético se asocian a trastornos mitocondriales o distrofias musculares.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El cribado electrocardiográfico revela hipertrofia auricular o ventricular, anomalías inespecíficas de la onda T y en ocasiones arritmias auriculares o ventriculares. La radiografía de tórax demuestra la presencia de cardiomegalia y notoriedad vascular pulmonar o derrames pleurales. El ecocardiograma suele ser diagnóstico, demostrando la presencia de datos característicos de aumento de tamaño del ventrículo izquierdo, disminución de la contractilidad ventricular y, en ocasiones, un contorno globuloso (remodelado) del ventrículo izquierdo (v. fig. 439-1). A veces se aprecia un aumento de tamaño del ventrículo derecho con disfunción. Los estudios de eco-Doppler pueden demostrar datos de hipertensión pulmonar, insuficiencia mitral u otras cardiopatías estructurales o anomalías cardíacas.

Otras pruebas deberían consistir en un hemograma, pruebas de función renal y hepática, determinación de la creatina fosfocinasa, troponina I cardíaca, lactato, péptido natriurético cerebral, aminoácidos plasmáticos, ácidos orgánicos en orina y un perfil de acilcarnitina. Otras pruebas genéticas y enzimáticas podrían aportar información de utilidad (v. tabla 439-2). El cateterismo cardíaco y la biopsia endomiocárdica no se llevan a cabo de rutina, pero pueden resultar valiosas en pacientes con MCD aguda. En las muestras de biopsia puede valorarse la presencia de infiltrados de células mononucleares, daños miocárdicos, tesaurismosis e infecciones. Se debe realizar de forma estandarizada un cribado en familiares de primer grado mediante ecocardiograma y electrocardiograma (ECG) en los casos idiopáticos y familiares de MCD.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La supervivencia o la no necesidad de trasplante al año y a los 5 años en pacientes diagnosticados de MCD son del 61% y el 47%, respectivamente. Entre los factores de riesgo independientes de muerte o de necesidad de trasplante en el momento del diagnóstico de una MCD están la edad avanzada, la insuficiencia cardíaca congestiva, una puntuación *z* del acortamiento fraccionado del ventrículo izquierdo menor y etiologías subyacentes. La MCD es la causa más frecuente de trasplante cardíaco en estudios pediátricos y de adultos.

La estrategia terapéutica de los pacientes con MCD consiste en una evaluación minuciosa para descubrir posibles etiologías tratables, para realizar un cribado de los familiares y para instaurar una terapia farmacológica rigurosa. El tratamiento descongestivo puede mejorar los síntomas de la insuficiencia cardíaca, prolongar la supervivencia y, en ocasiones, resolver por completo la disfunción. Los pacientes son tratados a menudo con diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. La administración de digital y antagonistas del receptor de la angiotensina puede aportar beneficios adicionales. El bloqueo β-adrenérgico con carvedilol o metoprolol se utiliza a veces en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, aunque en los pacientes pediátricos no se ha logrado demostrar su eficacia. Los pacientes con grados extremos de insuficiencia cardíaca o circulatoria suelen necesitar medidas de cuidados intensivos y a menudo inotrópicos y diuréticos por vía intravenosa, soporte ventilatorio mecánico y, en ocasiones, soporte circulatorio mecánico con dispositivos de asistencia ventricular, oxigenación con membrana extracorpórea y, finalmente, trasplante cardíaco. En los pacientes con MCD y arritmias auriculares o ventriculares debería instaurarse una terapia antiarrítmica específica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

439.2 Miocardiopatía hipertrófica

Robert L. Spicer y Stephanie M. Ware

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es un tipo de miocardiopatía heterogéneo, relativamente frecuente y potencialmente mortal. Su etiología es variada y abarca errores congénitos del metabolismo, trastornos neuromusculares, cuadros sindrómicos y anomalías genéticas de componentes estructurales del miocardiocito (v. tabla 439-1). Tanto la edad de comienzo como las características asociadas ayudan a identificar la etiología subyacente.

La MCH es un trastorno genético que aparece con frecuencia como consecuencia de mutaciones en el sarcómero o en los componentes del citoesqueleto del miocardiocito (v. fig. 439-2). Las mutaciones más frecuentes se producen en los genes que codifican la cadena pesada de la β-miosina cardíaca *(MYH7)* y en la proteína C de unión a la miosina *(MYBPC3)* (v. tabla 439-2). Las mutaciones se heredan siguiendo un patrón autosómico dominante con una penetrancia sumamente variable; muchos casos representan mutaciones nuevas. Algunos pacientes tienen mutaciones en más de un gen del sarcómero o el citoesqueleto y pueden manifestar la enfermedad

booksmedicos.org

Bibliografía

Chandra N, Bastiaenen R, Papadakis M, et al: Sudden cardiac death in young athletes: practical challenges and diagnostic dilemmas, *J Am Coll Cardiol* 61:1027-1040, 2013.

Ho CY, Lopez B, Coelho-Filho OR, et al: Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy, *N Engl J Med* 363(6):552-562, 2010.

Ho CY, Landstrom AP, Ackerman MJ: Genetics and clinical destiny: improving care in hypertrophic cardiomyopathy, *Circulation* 122:2430-2440, 2010.

Jensen MK, Prinz C, Horstkotte D, et al: Alcohol septal ablation in patients with hypertonic obstructive cardiomyopathy: low incidence of sudden cardiac death and reduced risk profile, *Heart* 99:1012-1017, 2013.

Landstrom AP, Ho CY, Ackerman MJ: Mutation type is not clinically useful in predicting prognosis in hypertrophic cardiomyopathy, *Circulation* 122:2441-2450, 2010.

Lupsa BC, Sachdev V, Lungu AO, et al: Cardiomyopathy in congenital and acquired generalized lipodystrophy, *Medicine (Baltimore)* 89(4):245-250, 2010.

Maron BJ, Maron MS: Hypertrophic cardiomyopathy, *Lancet* 381:242-252, 2013.

Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, et al: Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy, *J Am Coll Cardiol* 61:1527-1535, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de forma más precoz y con síntomas más graves. Otras causas genéticas de la MCH son mutaciones en proteínas no sarcoméricas, como la subunidad γ_2-reguladora de la proteína cinasa activada por el adenosina monofosfato *(PRKAG2)* y la proteína de membrana 2α-galactosidasa asociada al lisosoma (enfermedad de Danon, una variante de la glucogenosis). Algunos cuadros sindrómicos, como el síndrome de Noonan, pueden manifestarse como una MCH en el momento del nacimiento, y el reconocimiento de las manifestaciones extracardíacas es de suma importancia para establecer el diagnóstico.

Algunas glucogenosis, como la enfermedad de Pompe, a menudo debutan en la lactancia con un soplo cardíaco, un ECG anormal, signos y síntomas sistémicos y, en ocasiones, insuficiencia cardíaca. El ECG característico en la enfermedad de Pompe muestra ondas P notorias, un intervalo PR corto y voltajes masivos del QRS; el ecocardiograma confirma la hipertrofia grave, a menudo concéntrica, del ventrículo izquierdo.

PATOGENIA

La MCH se caracteriza por la presencia de un aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo en ausencia de cardiopatía estructural o de hipertensión. A menudo, el tabique interventricular está desproporcionadamente implicado, conduciendo a la designación previa de estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, o al término actual de hipertrofia septal asimétrica. En presencia de un gradiente de reposo o provocable en el infundíbulo de salida se utiliza el término miocardiopatía hipertrófica obstructiva. El ventrículo izquierdo es el que se afecta predominantemente, pero el derecho también puede estarlo, sobre todo en la lactancia. La válvula mitral puede mostrar un movimiento sistólico anterior e insuficiencia de la válvula mitral. La obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo se produce en el 25% de los pacientes, tiene una naturaleza dinámica y puede ser en parte secundaria a una posición anormal de la válvula mitral, así como a la obstrucción generada por el músculo cardíaco hipertrófico subaórtico. Las miofibrillas y los miofilamentos están desordenados y muestran fibrosis miocárdica.

Típicamente, la función de bombeo sistólica está preservada o es incluso hiperdinámica, aunque más tarde puede producirse disfunción sistólica. Diversas manipulaciones fisiológicas, como la maniobra de Valsalva, los cambios de posición y la actividad física, pueden provocar obstrucción del infundíbulo de salida, con o sin insuficiencia mitral. Con frecuencia, el músculo cardíaco hipertrófico y fibrosado muestra anomalías de la relajación (disminución de la distensibilidad) y el llenado del ventrículo izquierdo puede estar deteriorado (disfunción diastólica).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos pacientes están asintomáticos y el 50% debuta con un soplo sistólico o se detecta durante un cribado cuando se diagnostica MCH en otro miembro de la familia. Los síntomas de MCH pueden consistir en palpitaciones, dolor torácico, fatiga fácil, disnea, mareos y síncope. La muerte súbita es una manifestación inusual que puede desencadenarse durante el ejercicio físico.

Los datos característicos de la exploración física consisten en un impulso precordial hiperactivo con elevación o impulso, pulsos periféricos anormales (hiperdinámicos o disminuidos), un soplo de eyección sistólico en la región aórtica que no se asocia a un chasquido de eyección, y un soplo apical resoplante de insuficiencia mitral.

DIAGNÓSTICO

El ECG muestra típicamente hipertrofia del ventrículo izquierdo con anomalías del segmento ST y de la onda T. Pueden apreciarse retrasos de la conducción intraventricular y signos de preexcitación ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White), ante lo cual debería sospecharse la posibilidad de enfermedad de Danon o de Pompe. La radiografía de tórax muestra un tamaño cardíaco normal o levemente aumentado, con notoriedad del ventrículo izquierdo. La ecocardiografía es diagnóstica para identificar, localizar y cuantificar el grado de hipertrofia miocárdica (v. fig. 439-3). El Doppler define, localiza y cuantifica la obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo, y muestra y cuantifica además el grado de insuficiencia mitral. La disfunción diastólica puede confirmarse con técnicas de Doppler en modo M, de flujo y tisulares.

El cateterismo cardíaco puede estar indicado en ciertos casos de MCH para definir el gradiente del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo con o sin provocación farmacológica, para medir las presiones diastólicas del ventrículo izquierdo, para realizar estudios electrofisiológicos de valoración del riesgo de arritmias o, en contadas ocasiones, para biopsia endomiocárdica.

Otros estudios diagnósticos son las pruebas metabólicas, las pruebas genéticas para síndromes específicos o las pruebas genéticas para mutaciones en genes que se sabe que provocan MCH aislada (v. tabla 439-2). La disponibilidad clínica de estas pruebas está ampliándose. En los adultos, donde la MCH constituye un diagnóstico genético frecuente, ha sido posible identificar un subgrupo de mutaciones que confieren un riesgo mayor de arritmias o de muerte súbita. A medida que se vaya mejorando la identificación de las bases moleculares de la enfermedad en los niños, es de esperar que aparezcan correlaciones similares. Además, el diagnóstico genético es útil para identificar a los familiares con riesgo que requieren una vigilancia continuada.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Los niños menores de 1 año o con errores congénitos del metabolismo o síndromes malformativos o aquéllos con mezcla de MCH/MCD tienen un pronóstico significativamente peor. El riesgo de muerte súbita en los pacientes de más edad es mayor en aquéllos con antecedentes de parada cardíaca, taquicardia ventricular, hipotensión con el ejercicio, síncope, un grosor excesivo (>3 cm) de la pared ventricular y un gradiente de obstrucción ventricular superior a 30 mmHg. Aunque existe cierta variabilidad dentro de cada familia, los antecedentes familiares de muerte súbita constituyen un factor pronóstico de riesgo sumamente significativo.

Deben prohibirse los deportes de competición y la actividad física extenuante, ya que la mayoría de los casos de muerte súbita en pacientes con MCH se producen durante o inmediatamente después de un esfuerzo físico intenso. Los antagonistas β-adrenérgicos (propranolol, atenolol) o los antagonistas de los canales del calcio (verapamilo) pueden ayudar a disminuir la obstrucción del infundíbulo de salida ventricular, a modificar la hipertrofia del ventrículo y a mejorar su llenado. Algunos pacientes mejoran notablemente, pero no se ha logrado reducir el riesgo de desarrollar más adelante insuficiencia cardíaca o muerte súbita. En los pacientes con arritmias auriculares o ventriculares debería instaurarse el tratamiento específico. Los pacientes con arritmias ventriculares documentadas, antecedentes familiares sólidos de arritmias o muerte súbita, o los pacientes con síncopes deberían tratarse con un desfribilador automático implantable.

Se han utilizado procedimientos intervencionistas innovadores para disminuir anatómica y fisiológicamente el grado de obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo. La estimulación bicameral, la ablación del tabique con alcohol, la miomectomía septal quirúrgica y la sustitución de la válvula mitral han tenido cierto éxito.

Los parientes en primer grado de los pacientes con MCH deben someterse a un estudio electrocardiográfico y ecocardiográfico. Existen en la clínica pruebas genéticas. En primer lugar es importante comprobar el individuo afectado en la familia, en lugar de los individuos «de riesgo», ya que entre el 20% y el 40% de los casos de MCH no mostrarán mutaciones en los paneles génicos actualmente disponibles. En caso de que se identifique una mutación etiológica, podrán comprobarse eficazmente los miembros de la familia «con riesgo». En las familias con MCH sin mutaciones génicas demostrables debería repetirse el cribado cardíaco incruento con ECG y ecocardiografía en los individuos de riesgo cada 3-5 años en los menores de 12 años y anualmente durante la adolescencia hasta llegar a la edad adulta. La evolución clínica de otros familiares afectados y los resultados de las pruebas genéticas pueden ser de cierta ayuda para estratificar el riesgo en el niño afectado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

439.3 Miocardiopatía restrictiva

Robert L. Spicer y Stephanie M. Ware

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La miocardiopatía restrictiva (MCR) es responsable de menos del 5% de los casos de miocardiopatía. La incidencia aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres. En la zona ecuatorial de África, la MCR es responsable de un gran número de muertes. Las miocardiopatías infiltrativas y las tesaurismosis dan lugar a menudo a hipertrofia del ventrículo izquierdo y pueden manifestarse como una MCH con fisiología restrictiva. Entre las causas no infiltrativas están las mutaciones en los genes que codifican proteínas del sarcómero y del citoesqueleto. Aunque ha habido avances significativos en el descubrimiento de nuevas muta-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Kaski JP, Syrris P, Burch M, et al: Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes, *Heart* 94:1478-1484, 2008.

Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, et al: Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry, *Circulation* 126:1237-1244, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ciones genéticas que causan MCR, la mayoría de los casos se consideran idiopáticos.

PATOGENIA

La MCR se caracteriza por dimensiones normales de la cámara ventricular, una pared miocárdica de grosor normal y una función sistólica preservada. Puede producirse una importante dilatación auricular como consecuencia de las alteraciones de la distensibilidad del miocardio y la elevada presión diastólica ventricular. Se ha demostrado una herencia autosómica dominante en familias con mutaciones en genes del sarcómero y el citoesqueleto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la circulación venosa sistémica se manifiesta un llenado ventricular anormal, que en ocasiones se denomina *insuficiencia cardíaca diastólica,* con hepatomegalia, edema o ascitis. La elevación de las presiones de llenado de las cavidades izquierdas provoca tos, disnea o edema pulmonar. Con la actividad, los pacientes pueden experimentar dolor torácico, dificultades para respirar, síncope o cuasi síncope, o incluso muerte súbita. A continuación se desarrolla hipertensión pulmonar y enfermedad vascular pulmonar que pueden progresar con rapidez. Es típica la ausencia de soplos cardíacos, pero puede ser notorio un ritmo de galope. En presencia de hipertensión pulmonar hay un impulso hiperactivo del ventrículo derecho y un componente pulmonar notorio del segundo ruido cardíaco.

DIAGNÓSTICO

El signo electrocardiográfico característico de las ondas P llamativas suele asociarse a voltajes del QRS normales y cambios inespecíficos del segmento ST y de la onda T. Los pacientes con hipertensión pulmonar desarrollan hipertrofia del ventrículo derecho. La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar una sombra notoria de la aurícula y redistribución vascular pulmonar. El ecocardiograma suele ser diagnóstico, confirmando el tamaño normal de los ventrículos con la función sistólica preservada y un aumento de tamaño espectacular de las aurículas (v. fig. 439-4). El estudio con Doppler de flujo y tisular muestra los parámetros de llenado anormales. Es de suma importancia realizar el diagnóstico diferencial con la pericarditis constrictiva, ya que esta última afección puede tratarse quirúrgicamente. Puede ser necesaria la resonancia magnética para demostrar el engrosamiento o la calcificación del pericardio, presente a menudo en la enfermedad pericárdica constrictiva.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Las modalidades terapéuticas farmacológicas tienen una aplicación limitada y el pronóstico de los pacientes con MCR suele ser malo, con un deterioro clínico frecuentemente progresivo. La muerte súbita es un riesgo significativo, con una supervivencia a los 2 años del 50%. Cuando coexiste insuficiencia cardíaca, la administración cuidadosa de diuréticos puede mejorar la sintomatología. Debido al aumento de tamaño espectacular de las aurículas, estos pacientes están predispuestos a desarrollar taquiarritmias auriculares y tromboembolias. Puede ser necesario el tratamiento con antiarrítmicos, junto con anticoagulación con antiagregantes plaquetarios o cumarina.

El trasplante cardíaco es el tratamiento de elección en muchos centros para los pacientes con MCR, y los resultados son excelentes en los casos sin hipertensión pulmonar, enfermedad vascular pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva grave.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

439.4 Ventrículo izquierdo no compactado, miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho y fibroelastosis endocárdica

Robert L. Spicer y Stephanie M. Ware

Inicialmente se creyó que el **ventrículo izquierdo no compactado (VINC)** era un trastorno infrecuente que se observaba solamente en niños, pero actualmente se sabe que afecta a individuos de cualquier edad. El VINC se caracteriza por un aspecto trabeculado o espongiforme característico del ventrículo izquierdo (VI) (fig. 439-5), asociado normalmente a hipertrofia o dilatación de éste, o a ambas, y a veces a disfunción sistólica o diastólica. El VINC puede aparecer de forma aislada o asociado a otras cardiopatías congénitas estructurales. Los pacientes pueden debutar con signos de insuficiencia cardíaca, arritmias, síncope, muerte súbita o bien como un hallazgo asintomático durante el cribado de familiares.

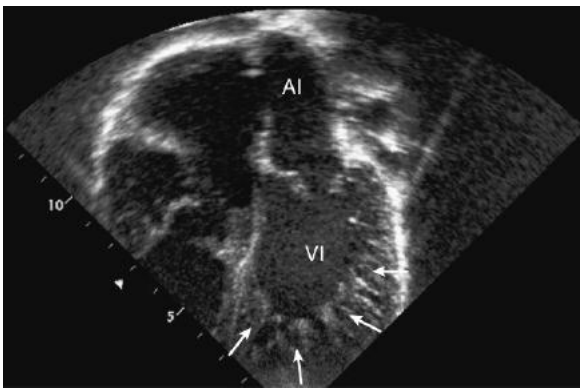

Figura 439-5 Ecocardiograma de un paciente con miocardiopatía del ventrículo izquierdo sin compactación. Proyección apical en la que se aprecia el patrón trabecular anormal del ventrículo izquierdo en la punta *(flechas).* Como comparación, obsérvese la pared lisa del VI en la figura 439-1. AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo.

Las pruebas de imagen con ultrasonidos o resonancia magnética pueden demostrar el patrón característico del miocardio del VI sumamente trabeculado, sobre todo en la punta de dicho ventrículo. Los datos ECG son inespecíficos y consisten en hipertrofia de la cámara, cambios en el ST y en la onda T o arritmias. En algunos pacientes, la preexcitación es notable y pueden aparecer QRS de gran voltaje en cerca del 30% de los niños más pequeños. Debería plantearse el cribado metabólico, especialmente en los niños pequeños. En el síndrome de Barth, un trastorno del metabolismo de los fosfolípidos ligado al cromosoma X por una mutación en el gen tafazzin *(TAZ),* puede apreciarse una elevación del lactato sérico y del ácido 3-metilglutacónico en orina. Existen pruebas clínicas para demostrar mutaciones del *TAZ,* las cuales deberían considerarse, sobre todo en los varones. Los pacientes con trastornos mitocondriales muestran con frecuencia signos de VINC. Estos niños corren el riesgo de desarrollar arritmias auriculares y ventriculares, y complicaciones tromboembólicas. El tratamiento consiste en anticoagulación, terapia antiarrítmica si fuera necesario y la corrección de la insuficiencia cardíaca en caso de estar presente. El trasplante cardíaco ha sido una elección de éxito en los pacientes refractarios al tratamiento médico.

La **miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho (MCAVD)** es infrecuente en Estados Unidos, pero se encuentra entre los tipos de miocardiopatía más frecuentes en Europa, sobre todo en Italia. Es frecuente una herencia autosómica dominante. Además, se conoce la existencia de variantes recesivas asociadas a una MCAVD grave con manifestaciones cutáneas. Un estudio genético detallado puede identificar una causa hasta en el 50% de los casos. La MCAVD se caracteriza típicamente por un ventrículo derecho (VD) dilatado con infiltrado fibroadiposo de la pared del mismo; cada vez es más frecuente la detección de la afectación del VI. Los signos clínicos principales son una disfunción global y regional del ventrículo izquierdo y derecho, junto con taquiarritmias ventriculares. Puede producirse síncope o una muerte súbita abortada, que debería tratarse con medicación antiarrítmica y la implantación de un desfibrilador. En los pacientes con disfunción ventricular puede aplicarse el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, como el indicado para la MCD.

La **fibroelastosis endocárdica (FEE),** que en ciertos momentos constituyó una causa importante de insuficiencia cardíaca en los niños, ha disminuido su relevancia. El declive en la FEE primaria parece estar relacionado con la abolición de las infecciones por el virus de la parotiditis gracias a las prácticas de vacunación. Existen algunos casos familiares, pero se desconocen los genes que provocan la enfermedad. La FEE secundaria puede presentarse con lesiones obstructivas de las cavidades izquierdas como la estenosis o la atresia aórtica, el síndrome

booksmedicos.org

Bibliografía

Asimaki A, Tandri H, Huang H, et al: A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, *N Engl J Med* 360:1075-1084, 2009.

Basso C, Corrado D, Marcus FI, et al: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, *Lancet* 373:1289-1300, 2009.

Pantazis AA, Elliott PM: Left ventricular noncompaction, *Curr Opin Cardiol* 24:209-213, 2009.

Purevjav E, Varela J, Morgado M, et al: Nebulette mutations are associated with dilated cardiomyopathy and endocardial fibroelastosis, *J Am Coll Cardiol* 56:1493-1502, 2010.

Towbin JA: Left ventricular noncompaction: a new form of heart failure, *Heart Fail Clin* 6:453-469, 2010.

Yen TY, Hwu WL, Chien YH, et al: Acute metabolic decompensation and sudden death in Barth syndrome: report of a family and a literature review, *Eur J Pediatr* 167:941-944, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de hipoplasia de las cavidades cardíacas izquierdas o una coartación de aorta. La FEE se caracteriza por un engrosamiento fibroelástico opaco y blanquecino de la superficie endocárdica del ventrículo que da lugar a disfunción sistólica y/o diastólica. Para mejorar la función cardíaca se ha empleado satisfactoriamente la resección quirúrgica de la fibrosis endocárdica. Para su tratamiento se ha utilizado la terapia convencional de la insuficiencia cardíaca o bien la realización de un trasplante cardíaco.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

439.5 Miocarditis

Robert L. Spicer y Stephanie M. Ware

La inflamación aguda o crónica del miocardio se caracteriza por infiltrados de células inflamatorias, necrosis o degeneración de miocitos, y puede deberse a procesos infecciosos, del tejido conectivo, granulomatosos, tóxicos o idiopáticos. Puede asociarse a manifestaciones sistémicas y en ocasiones están implicados el endocardio o el pericardio, si bien es característica la ausencia de patología coronaria. Los pacientes pueden estar asintomáticos y manifestar síntomas prodrómicos inespecíficos o bien una insuficiencia cardíaca manifiesta con arritmias o muerte súbita. Inicialmente se pensaba que las infecciones virales constituían la etiología más frecuente, si bien determinadas toxinas miocárdicas, exposiciones a fármacos, reacciones de hipersensibilidad y trastornos inmunitarios también pueden conducir a la aparición de miocarditis (tabla 439-3).

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Infecciones virales

El virus coxsackie y otros enterovirus, adenovirus, parvovirus, virus de Epstein-Barr, parechovirus, virus de la gripe y citomegalovirus son los microorganismos etiológicos más frecuentes en los niños, aunque se han publicado casos con la mayoría de virus. En Asia parece que también tiene relevancia el virus de la hepatitis C. Se desconoce la verdadera incidencia de la miocarditis viral, ya que los casos leves pasan probablemente desapercibidos. La enfermedad típicamente es esporádica, pero puede aparecer en brotes. Las manifestaciones, hasta cierto punto, dependen de la edad: en los recién nacidos y lactantes pequeños, la miocarditis viral puede ser fulminante; en los niños aparecerá a menudo como una miopericarditis aguda con insuficiencia cardíaca, y en los niños mayores y en los adolescentes puede manifestarse con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca crónica o dolor torácico.

Infecciones bacterianas

La miocarditis bacteriana cada vez es menos frecuente gracias a la implantación de medidas de salud pública avanzadas que han minimizado las causas infecciosas como la difteria. La miocarditis diftérica (v. cap. 187) es característica, ya que la toxina bacteriana puede producir insuficiencia circulatoria y una miocarditis tóxica caracterizada por bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama o ectopia ventricular. Cualquier infección bacteriana sistémica abrumadora puede manifestarse en forma de insuficiencia circulatoria y shock, con signos de disfunción miocárdica caracterizada por taquicardia, ritmo de galope y bajo gasto cardíaco. Otras causas infecciosas no virales de miocarditis son rickettsias, protozoos, infecciones parasitarias y enfermedades micóticas.

FISIOPATOLOGÍA

La miocarditis se caracteriza por inflamación, lesión o necrosis miocárdica y finalmente por fibrosis. El aumento de tamaño del corazón y la disminución de la función sistólica se deben directamente a la afectación miocárdica. Aparecen signos típicos de insuficiencia cardíaca congestiva que progresan rápidamente a shock, arritmias auriculares y ventriculares, y muerte súbita. La miocarditis viral puede convertirse en un proceso crónico con persistencia del ácido nucleico viral en el miocardio y la perpetuación de la inflamación crónica secundaria a la alteración de la respuesta inmunitaria del huésped, con linfocitos T activados (citotóxicos y citolíticos) y daños mediados por células dependientes de anticuerpos. Además, la persistencia de la infección viral puede alterar la expresión de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad con la exposición resultante de neoantígenos al sistema inmunitario. Algunas proteínas virales comparten epítopos antigénicos con las células del huésped, dando lugar a daños autoinmunitarios de los miocitos

Tabla 439-3 Causas frecuentes de miocarditis

INFECCIOSAS		CON MEDIACIÓN INMUNITARIA		TÓXICAS
Virus	Adenovirus	Autoantígenos	Síndrome de Churg-Strauss	Antraciclinas
	Parvovirus		Enfermedad intestinal inflamatoria	Cocaína
	Virus coxsackie B		Miocarditis de células gigantes	Interleucina 2
	Virus de Epstein-Barr		Diabetes mellitus	Etanol
	Virus de la hepatitis C		Sarcoidosis	Metales pesados
	Virus de la parotiditis		Lupus eritematoso sistémico	Mordedura de araña
	Virus del herpes humano		Tirotoxicosis	Mordedura de serpiente
	Virus de varicela-zóster		Arteritis de Takayasu	Picadura de escorpión
	Virus de la inmunodeficiencia humana		Síndrome de Kawasaki	Descarga eléctrica
	Virus de la gripe		Enfermedad celiaca	
Bacterias	*Mycobacteria*		Enfermedad de Whipple	
	Streptococcus spp.			
	Mycoplasma pneumoniae			
	Treponema pallidum			
	Corynebacterium diphtheriae			
	Borrelia burgdorferi			
	Ehrlichia			
Hongos	*Aspergillus*	Hipersensibilidad	Granulomatosis con poliangitis	
	Candida		Sulfamidas	
	Coccidioides		Cefalosporinas	
	Cryptococcus		Diuréticos	
	Histoplasma		Antidepresivos tricíclicos	
Protozoos	*Trypanosoma cruzi*		Dobutamina	
	Toxoplasma gondii			
	Babesia			
Parásitos	Esquistosomiasis			
	Larva migrans (visceral)			

Datos de Feldman AM, McNamara D: Miocarditis, N Engl J Med 343:1388-1398, 2000; Magnani JW, Dec GW: Miocarditis: current trends in diagnosis and treatment, Circulation 113:876-990, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, et al: Viral causes of human myocarditis, *Arch Cardiovasc Dis* 102:559-568, 2009.

Cooper LT: Myocarditis, *N Engl J Med* 360:1526-1538, 2009.

Costello JM, Alexander ME, Greco KM, et al: Lyme carditis in children: presentation, predictive factors, and clinical course, *Pediatrics* 123:e835-e841, 2009.

Freund MW, Kleinveld G, Krediet TG, et al: Prognosis for neonates with enterovirus myocarditis, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 95(F206-F212), 2010.

Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al: Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper, *J Am Coll Cardiol* 53:1475-1487, 2009.

Hoey ETD, Gulati GS, Ganeshan A, et al: Cardiovascular MRI for assessment of infectious and inflammatory conditions of the heart, *AJR Am J Roentgenol* 197:103-112, 2011.

Krause PJ, Bockenstedt LK: Cardiology patient pages. Lyme disease and the heart, *Circulation* 127:e451-e454, 2013.

Levine MC, Klugman D, Teach SJ: Update on myocarditis in children, *Curr Opin Pediatr* 22:278-283, 2010.

Pinkert S, Westermann D, Wang X, et al: Prevention of cardiac dysfunction in acute coxsackievirus B3 cardiomyopathy by inducible expression of a soluble coxsackievirus-adenovirus receptor, *Circulation* 120:2358-2366, 2009.

Sagar S, Liu PP, Cooper LT, Jr: Myocarditis, *Lancet* 379:738-746, 2012.

Teele SA, Allan CK, Laussen PC, et al: Management and outcomes in pediatric patients presenting with acute fulminant myocarditis, *J Pediatr* 158:638-643, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

relacionados antigénicamente. Determinadas citocinas, como el factor de necrosis tumoral α y la interleucina 1, inhiben la respuesta de los miocitos a los estímulos adrenérgicos y disminuyen la función cardíaca. El resultado final de la inflamación asociada al virus puede ser una MCD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la miocarditis van desde la ausencia de síntomas o una enfermedad generalizada inespecífica hasta un shock cardiogénico agudo y muerte súbita. Los lactantes y los niños pequeños suelen debutar con un cuadro fulminante con fiebre, dificultad respiratoria, taquicardia, hipotensión, ritmo de galope y soplo cardíaco. Otros signos asociados son exantema o evidencia de afectación orgánica terminal, como hepatitis o meningitis aséptica.

Los pacientes con miocarditis aguda o crónica pueden debutar con molestias torácicas, fiebre, palpitaciones, fatiga fácil o síncope o cuasi síncope. Los datos cardíacos consisten en un impulso precordial hiperactivo, ritmo de galope y un soplo sistólico apical de insuficiencia mitral. Puede apreciarse un roce pericárdico en los pacientes con afectación de dicha capa. La hepatomegalia, el edema periférico y las sibilancias o los crepitantes pueden estar presentes en los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada.

DIAGNÓSTICO

Los cambios electrocardiográficos son inespecíficos y pueden consistir en taquicardia sinusal, arritmias auriculares o ventriculares, bloqueo cardíaco, disminución de los voltajes del QRS y cambios inespecíficos del segmento ST y de la onda T, sugestivos a menudo de isquemia aguda. Las radiografías de tórax en los casos sintomáticos graves revelan la presencia de cardiomegalia, notoriedad de la vasculatura pulmonar, edema pulmonar manifiesto o derrames pleurales. La ecocardiografía muestra a menudo una disminución de la función sistólica ventricular, aumento del tamaño de las cámaras cardíacas, insuficiencia mitral y, en ocasiones, datos de infusión pericárdica.

La **RM cardíaca** es una técnica de imagen estándar para el diagnóstico de la miocarditis; la información sobre la presencia y la extensión del edema, la fuga capilar hiperémica que realza con gadolinio, la necrosis miocítica, la disfunción del ventrículo izquierdo y la demostración de un derrame pericárdico asociado contribuyen en el diagnóstico de miocarditis mediante RM cardíaca.

La biopsia endomiocárdica puede ser de utilidad para identificar infiltrados de células inflamatorias o lesiones de miocitos y para realizar análisis viral molecular mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa. El cateterismo y la biopsia, aunque no están exentos de riesgos (perforación y arritmias), deben llevarse a cabo por parte de personal experimentado en pacientes con sospecha de miocarditis o si hay sospechas fundadas de variantes infrecuentes de miocardiopatías, como tesaurismosis o defectos mitocondriales. Otras pruebas inespecíficas son la velocidad de sedimentación, las isoenzimas de la creatina fosfocinasa, la troponina I cardíaca y el péptido natriurético cerebral.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre las enfermedades predominantes que simulan una miocarditis aguda están el déficit de carnitina, otros trastornos metabólicos de génesis de energía, defectos mitocondriales hereditarios, MCD idiopática, pericarditis, FEE y anomalías de las coronarias (v. tabla 439-1).

TRATAMIENTO

El tratamiento primario de la miocarditis aguda se basa en medidas sintomáticas (v. cap. 442). Durante la fase aguda, los inotrópicos, y preferiblemente la milrinona, deben considerarse con precaución por su potencial proarrítmico. A menudo, también se necesitan diuréticos. En casos extremos puede necesitarse soporte ventilatorio mecánico y circulatorio mecánico mediante la implantación de un dispositivo de asistencia ventricular o la oxigenación con membrana extracorpórea para estabilizar el estado hemodinámico del paciente y actuar a modo de puente hasta la recuperación o el trasplante cardíaco. Los diuréticos, los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina se usan en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva compensada en el ámbito ambulatorio, pero podrían estar contraindicados en los casos con insuficiencia cardíaca fulminante e insuficiencia circulatoria. En los pacientes con arritmias auriculares y ventriculares significativas deben administrarse antiarrítmicos específicos (p. ej., amiodarona) y considerar la implantación de un desfibrilador automático implantable.

La terapia de inmunomodulación de los pacientes con miocarditis es controvertida. La **inmunoglobulina intravenosa** puede desempeñar cierto papel en el tratamiento de la miocarditis aguda o fulminante y también se ha mencionado que los **corticoides** mejoran la función cardíaca, si bien no hay datos convincentes en los niños. Se han observado recaídas en pacientes tratados con inmunosupresores destetados de dicho tratamiento. No hay estudios en los que se recomienden terapias virales específicas para la miocarditis.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la miocarditis aguda sintomática en los recién nacidos es malo, con una mortalidad que llega al 75%. El pronóstico es mejor en los niños y los adolescentes, aunque a menudo algunos pacientes con datos de persistencia de MCD pueden progresar y necesitar un trasplante cardíaco. No obstante, en el 10-15% de los casos puede recuperarse la función ventricular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **440**

Enfermedades del pericardio

Robert L. Spicer y Stephanie M. Ware

El corazón está envuelto por una membrana de doble capa, el pericardio, que en condiciones normales contiene una pequeña cantidad de líquido seroso. No es vital para el funcionamiento normal del corazón y sus afecciones primarias son infrecuentes. Sin embargo, el pericardio puede verse afectado por diversos procesos (tabla 440-1), a menudo como una manifestación de una enfermedad general, y puede dar lugar a un compromiso cardíaco, incluso mortal.

Tabla 440-1 Etiología de la enfermedad pericárdica

CONGÉNITA
Ausencia (parcial, completa)
Quistes
Enanismo de Mulibrey (mutación del gen *TRIM 37*)
Síndrome camptodactilia-artropatía-coxa vara-pericarditis (mutación del gen *PRG4*)
INFECCIOSAS
Viral (coxsackie B, Epstein-Barr, gripe, adenovirus, parvovirus)
Bacteriana (*Haemophilus influenzae*, estreptococos, neumococos, estafilococos, meningococos, micoplasma, tularemia, listeria, leptospirosis, tuberculosis, fiebre Q, salmonella)
Por inmunocomplejos (meningococo, *Haemophilus influenzae*)
Hongos (actinomicosis, histoplasmosis)
Parásitos (toxoplasmosis, equinococosis)
NO INFECCIOSAS
Idiopáticas
Enfermedades inflamatorias sistémicas (fiebre reumática aguda, artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico, trastornos mixtos del tejido conectivo, esclerosis sistémica, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de Behçet, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar y otros síndromes febriles recurrentes, pancreatitis, granulomatosis con poliangitis)
Metabólicas (uremia, hipotiroidismo, enfermedad de Gaucher, déficit de la acetil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)
Traumáticas (quirúrgicas, catéter, contusiones)
Linfomas, leucemia, radioterapia
Tumores pericárdicos primarios

booksmedicos.org

Bibliografía

Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, et al: Genetic evaluation of cardiomyopathy-a Heart Failure Society of America practice guideline, *J Card Fail* 15:83-97, 2009.

Hershberger RE, Siegfried JD: Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy, *J Am Coll Cardiol* 57:1641-1649, 2011.

Judge DP: Use of genetics in the clinical evaluation of cardiomyopathy, *JAMA* 302:2471-2476, 2009.

Kindel SK, Miller EM, Gupta R: Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation, *J Card Fail* 18:396-403, 2010.

Lipschultz SE, Oray EJ, Wilkinson JD, et al: Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the pediatric cardiomyopathy registry, *Lancet* 382:1889-1897, 2013.

Maron BJ, Maron MS, Semsarian C: Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20¦years: clinical perspectives, *J Am Coll Cardiol* 60:705-715, 2012.

Paul M, Zumhagen S, Stallmeyer B, et al: Genes causing inherited forms of cardiomyopathies: a current compendium, *Herz* 34:98-109, 2009.

Raju H, Alberg C, Sagoo GS, et al: Inherited cardiomyopathies, *BMJ* 343:1106-1110, 2011.

Sen-Chowdhry S, McKenna WJ: Sudden death from genetic and acquired cardiomyopathies, *Circulation* 125:1563-1576, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

440.1 Pericarditis aguda

Robert L. Spicer y Stephanie M. Ware

PATOGENIA

La inflamación del pericardio puede acarrear consecuencias fisiopatológicas menores en ausencia de una acumulación significativa de líquido en el espacio pericárdico. Dicho espacio no es distensible, de modo que cuando la cantidad de líquido que se acumula es importante, la presión en su interior aumenta y se transmite al corazón, deteriorando su llenado. Los derrames pericárdicos de pequeños a moderados pueden tolerarse bien y pasar desapercibidos clínicamente, pero una vez que el pericardio se ha distendido hasta su capacidad máxima, cualquier acumulación de líquido adicional provoca un deterioro brusco del llenado cardíaco, originando lo que se conoce como taponamiento cardíaco. Cuando no se trata, el taponamiento puede provocar shock y muerte. Los derrames pericárdicos pueden ser serosos y trasudados, exudativos y purulentos, fibrinosos o hemorrágicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más frecuente de la pericarditis aguda es el dolor torácico, el cual se describe típicamente como agudo y punzante, posicional, irradiado, que empeora con la inspiración y que se alivia al sentarse erguido o en decúbito prono. Otros síntomas inespecíficos que se asocian a la pericarditis son tos, fiebre, disnea, dolor abdominal y vómitos. Además, pueden aparecer signos y síntomas de afectación orgánica sistémica en presencia de una enfermedad sistémica generalizada.

Los ruidos cardíacos distantes o amortiguados, la taquicardia, la presión del pulso estrecha, la distensión venosa yugular y el roce de fricción pericárdico proporcionan pistas que acercan al diagnóstico de pericarditis aguda. El taponamiento cardíaco se reconoce por el descenso excesivo de la presión arterial sistólica (>10 mmHg) con la inspiración. Este pulso paradójico puede valorarse con la determinación cuidadosa de la presión arterial mediante auscultación (los manguitos de presión arterial automáticos no son adecuados), la configuración de la onda de la presión arterial o inspeccionando el trazado del pulsioxímetro. Aparte del taponamiento cardíaco, otros cuadros que pueden dar lugar a pulso paradójico son la disnea intensa, la obesidad y el soporte ventilatorio con presión positiva.

DIAGNÓSTICO

El electrocardiograma suele ser normal en la pericarditis aguda, aunque los hallazgos son inespecíficos. Puede apreciarse un QRS de bajo voltaje como consecuencia de la acumulación de líquido pericárdico. También pueden apreciarse taquicardia y anomalías de los segmentos ST, PR y de las ondas T.

Aunque los hallazgos de la radiografía de tórax de un paciente con pericarditis sin derrame suelen ser normales, cuando el derrame es importante podrá apreciarse un aumento de tamaño del corazón con anormalidad de su contorno (matraz de Erlenmeyer o imagen en botella de agua) (fig. 440-1). La ecocardiografía es la técnica más sensible para identificar el tamaño y la localización de un derrame pericárdico. El taponamiento cardíaco puede provocar compresión y colapso de la aurícula derecha, del ventrículo derecho, o de ambos (fig. 440-2). En los casos de taponamiento también se han descrito anomalías de los parámetros de llenado diastólico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El dolor torácico que aparece en la pericarditis es similar al de otras afecciones pulmonares, sobre todo en la pleuritis, y al que aparece en el reflujo gastroesofágico. El dolor asociado a la isquemia suele ser más intenso, más prolongado y aparece con el ejercicio, lo que permite su distinción con el dolor de la pericarditis. La presencia de derrame pericárdico mediante ecocardiografía es prácticamente diagnóstica de pericarditis.

Pericarditis infecciosa

Es de sobra conocida la relación entre determinados virus y la pericarditis, y la evolución clínica de la mayoría de estas infecciones es leve y se resuelve de forma espontánea. El término pericarditis benigna aguda es sinónimo de pericarditis viral. Entre los microorganismos etiológicos están enterovirus, virus de la gripe, adenovirus, virus sincitial respiratorio y parvovirus. Como la evolución de la enfermedad suele ser benigna, normalmente basta con un tratamiento sintomático a base de antiinflamatorios no esteroideos. Los pacientes con derrames grandes y taponamiento pueden precisar pericardiocentesis. La pericarditis supuestamente vírica, pero con frecuencia idiopática, puede tener un componente autoinmune. En hasta el 30% de los casos puede haber recurrencias de la pericarditis. El tratamiento y/o prevención de las recurrencias con colchicina mejora los síntomas y evita las recurrencias en la mayoría de estos pacientes. Los pacientes con pericarditis idiopática recurrente también pueden responder al tratamiento con anakinra. Si la afección se convierte en crónica o recurrente, puede ser necesario practicar una pericardiectomía quirúrgica o la creación de una ventana pericárdica.

Figura 440-1 Imagen «en botella de agua». Esta radiografía de tórax muestra una importante cardiomegalia, también conocida como imagen en botella de agua, que se aprecia en presencia de derrames pericárdicos de gran volumen. Obsérvese también el edema pulmonar asociado debido a las elevadas presiones de llenado de la aurícula y el ventrículo izquierdos. *(Cortesía del Dr. Steven M. Selbst, Wilmington, DE; de Durani Y, Giordani K, Goudie BW: Myocarditis and pericarditis in children.* Pediatr Clin North Am *2010;57:1281-1303, fig 7.)*

La ecocardiografía suele ser de gran ayuda para diferenciar la pericarditis de la miocarditis, ya que esta última entidad mostrará datos de disminución de la contractilidad miocárdica o de disfunción valvular. La pericarditis y la miocarditis pueden aparecer conjuntamente en algunos casos de infección viral.

La **pericarditis purulenta,** provocada a menudo por infecciones bacterianas, ha disminuido su incidencia gracias a las nuevas vacunaciones contra *Haemophilus* y neumococos. Desde un punto de vista histórico, la pericarditis purulenta se asociaba a neumonías graves, epiglotitis, meningitis u osteomielitis. Los pacientes con pericarditis purulenta enferman de forma aguda. A menos que el diagnóstico y el tratamiento se lleven a cabo de forma expeditiva, la evolución puede ser fulminante, con taponamiento y muerte. La pericarditis tuberculosa es infrecuente en los países desarrollados, pero puede verse como una complicación relativamente habitual de la infección por VIH en regiones donde la tuberculosis es endémica y el acceso al tratamiento antirretroviral es limitado. La pericarditis mediada por inmunocomplejos es una complicación infrecuente que puede dar lugar a un derrame estéril, no purulento, después de infecciones bacterianas sistémicas, como las achacables a meningococos o *Haemophilus.*

Pericarditis no infecciosa

Algunas enfermedades inflamatorias sistémicas, como los trastornos autoinmunitarios, reumatológicos y del tejido conectivo, pueden afectar al pericardio y desencadenar derrames pericárdicos serosos. La inflamación pericárdica puede ser un componente de la reacción de hipersensibilidad tipo II que se aprecia en los pacientes con fiebre reumática aguda.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

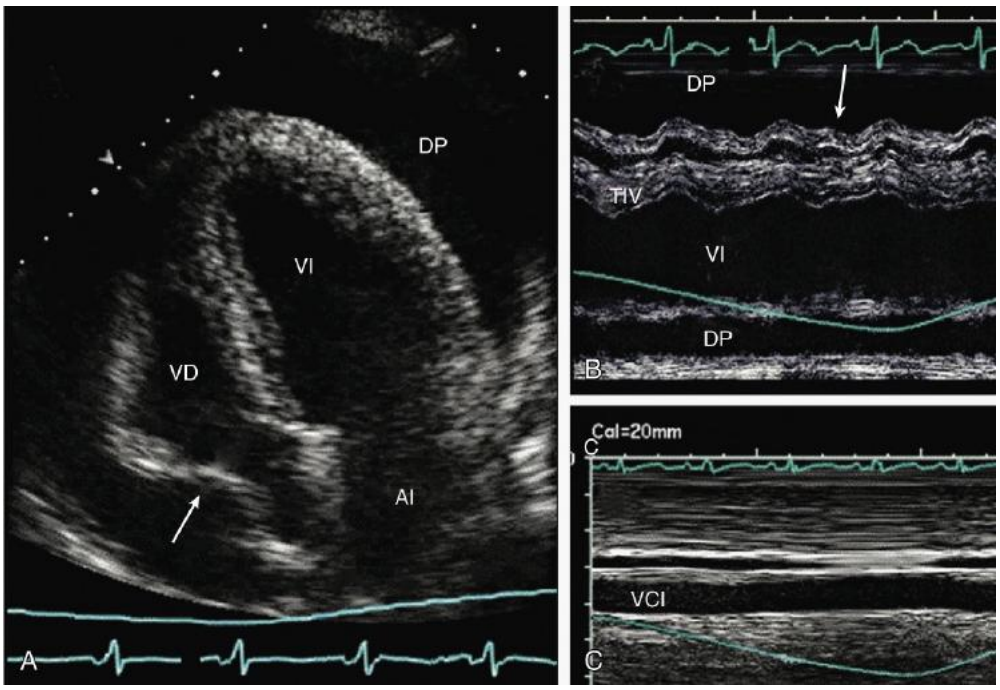

Figura 440-2 Imágenes ecocardiográficas de un derrame pericárdico grande con características de taponamiento. **A,** Proyección apical de cuatro cámaras del VI, la AI y el VD que confirman un DP grande con insuficiencia diastólica de la aurícula derecha *(flecha)*. **B,** Imagen en modo M con el cursor colocado a través del VD, el TIV y el VI en el eje largo paraesternal. La proyección muestra el DP circunferencial, con insuficiencia diastólica de la pared libre del VD *(flecha)* durante la espiración. **C,** Imagen en modo M desde la ventana subcostal en el mismo paciente que demuestra la plétora de la VCI sin insuficiencia inspiratoria. VCI, vena cava inferior; TIV, tabique interventricular; AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo; DP, derrame pericárdico; VD, ventrículo derecho. *(De Troughton RW, Asher CR, Klein AL: Pericarditis,* Lancet *2004;363:717-27.)*

A menudo se asocia a valvulitis reumática y responde rápidamente a medicación antiinflamatoria, como corticoides. El taponamiento es sumamente infrecuente (v. caps. 183.1 y 438).

La artritis idiopática juvenil, que normalmente tiene un comienzo sistémico, puede manifestarse con pericarditis. A veces resulta difícil diferenciar la inflamación pericárdica reumatoide de la que se observa en el lupus eritematoso sistémico y es preciso realizar una evaluación reumatológica detallada. El ácido acetilsalicílico, los corticoides, o ambos, pueden resolver rápidamente el derrame pericárdico, si bien en ocasiones es necesario mantenerlos de forma crónica para evitar recaídas. Muchos de los síndromes febriles autoinflamatorios recurrentes se manifiestan con pericarditis, generalmente con otras manifestaciones de estos trastornos (v. cap. 163).

Los pacientes con insuficiencia renal crónica o hipotiroidismo pueden tener derrames pericárdicos, por lo que deben someterse a un seguimiento exhaustivo durante la evolución de la enfermedad mediante exploración física y, en los casos indicados, con modalidades de imagen en caso de que surja la sospecha clínica.

Especialmente frecuente en los centros de referencia con unidades de hematología y oncología es la presencia de derrame pericárdico asociado a una enfermedad neoplásica. Entre los cuadros que dan lugar a derrame están la enfermedad de Hodgkin, los linfomas y la leucemia. La radioterapia dirigida al mediastino de los pacientes con neoplasias malignas puede provocar pericarditis y posteriormente una afección pericárdica constrictiva.

El síndrome pospericardiotomía aparece en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y se caracteriza por fiebre, letargia, anorexia, irritabilidad y molestias torácicas y abdominales que comienzan a los 7-14 días de la intervención. Puede asociarse a derrames pleurales y pruebas serológicas de elevación de anticuerpos contra el corazón. El síndrome pospericardiotomía se trata de manera eficaz con ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos y, en los casos graves, con corticoides. El taponamiento cardíaco obliga a realizar un drenaje pericárdico.

440.2 Pericarditis constrictiva

Robert L. Spicer y Stephanie M. Ware

En contadas ocasiones, la inflamación pericárdica crónica puede dar lugar a fibrosis, calcificación y engrosamiento del pericardio. Las cicatrices pericárdicas pueden deteriorar la distensibilidad y el llenado del corazón, dando origen al término pericarditis constrictiva. Este tipo de pericarditis puede aparecer después de pericarditis crónicas o recurrentes, cirugía cardíaca o radioterapia del mediastino por neoplasias malignas, sobre todo para la enfermedad de Hodgkin o el linfoma.

Las manifestaciones clínicas de la hipertensión venosa sistémica predominan en los casos de pericarditis restrictiva. La distensión venosa yugular, el edema periférico, la hepatomegalia y la ascitis pueden preceder a un compromiso cardíaco más significativo que se pone de relieve por taquicardia, hipotensión y pulso paradójico. A la auscultación puede escucharse un golpe pericárdico, un roce y ruidos cardíacos distantes. Puede haber anomalías de las pruebas funcionales hepáticas, hipoalbuminemia, hipoproteinemia y linfopenia. En ocasiones, las radiografías de tórax demuestran la presencia de calcificaciones del pericardio.

Desde el punto de vista clínico puede resultar difícil distinguir la pericarditis constrictiva de la miocardiopatía restrictiva, ya que ambos cuadros deterioran el llenado miocárdico (v. cap. 439.3). La ecocardiografía puede ser útil para distinguir la enfermedad pericárdica constrictiva de la miocardiopatía restrictiva, pero la resonancia magnética y la tomografía computarizada tienen mayor sensibilidad para detectar anomalías pericárdicas. En raras ocasiones puede ser preciso practicar una toracotomía exploradora con examen directo del pericardio para confirmar el diagnóstico.

Aunque se ha publicado que la constricción pericárdica responde a los antiinflamatorios, la pericarditis constrictiva crónica más típica solamente responderá a la pericardiectomía quirúrgica con una resección extensa del pericardio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dal-Bianco JP, Sengupta PP, Mookadam F, et al: Role of echocardiography in the diagnosis of constrictive pericarditis, *J Am Soc Echocardiogr* 22:24-33, quiz 103-104, 2009.

Durani Y, Giordani K, Goudie BW: Myocarditis and pericarditis in children, *Pediatr Clin North Am* 57:1281-1303, 2010.

Finetti M, Insalaco A, Cantarini L, et al: Long-term efficacy of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in corticosteroid-dependent and colchicine-resistant recurrent pericarditis, *J Pediatr* 164:1425-1431, 2014.

Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al: Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis, *Circulation* 112:2012-2016, 2005.

Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al: A randomized trial of colchicine for acute pericarditis, *N Engl J Med* 369:1522-1528, 2013.

LeWinter MM: Acute pericarditis, *N Engl J Med* 371:2410-2416, 2014.

Parikh SV, Memon N, Echols M, et al: Purulent pericarditis, *Medicine (Baltimore)* 88:52-65, 2009.

Picco P, Brisca G, Traverso F, et al: Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1 beta receptor antagonist (anakinra): an unrecognized autoinflammatory disease? *Arthritis Rheum* 60:264-268, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo **441**

Tumores cardíacos

Robert L. Spicer y Stephanie M. Ware

Los tumores cardíacos son infrecuentes en la población pediátrica, pero pueden dar lugar a anomalías hemodinámicas o electrofisiológicas graves según su tipo y localización.

La inmensa mayoría de los tumores que se originan en el corazón son benignos. Los tumores cardíacos pediátricos más frecuentes son los **rabdomiomas** y en el 70-95% de los casos se asocian a esclerosis tuberosa (v. cap. 596.2). Los rabdomiomas pueden aparecer a cualquier edad, desde la vida fetal hasta el final de la adolescencia. Suelen ser múltiples, pueden aparecer en cualquier cámara cardíaca y se originan dentro del miocardio, extendiéndose a menudo a las cavidades auricular o ventricular (fig. 441-1). En función de su localización y tamaño, pueden provocar obstrucción del infundíbulo de entrada o de salida, originando cianosis o insuficiencia cardíaca; muchos son asintomáticos. En el electrocardiograma se han relacionado con arritmias auriculares y ventriculares, y en ocasiones con preexcitación ventricular (Wolff-Parkinson-White).

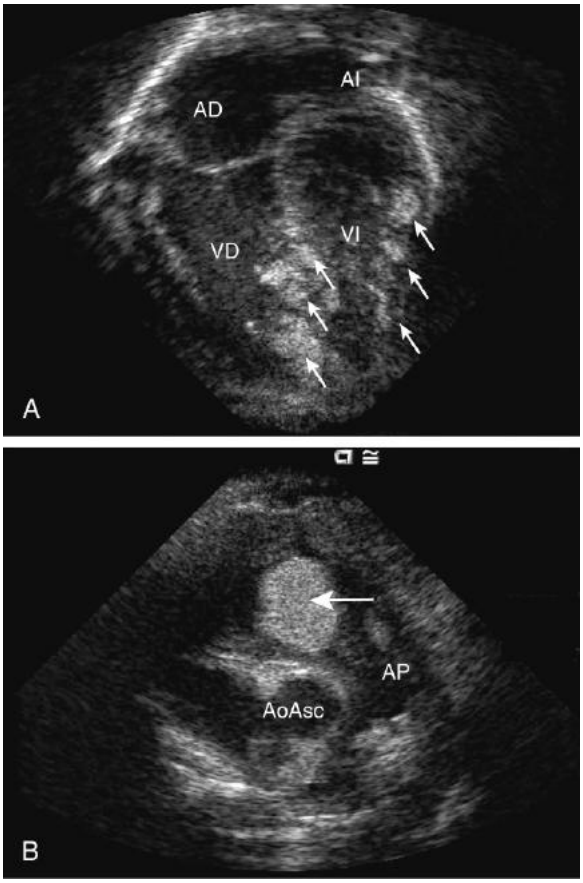

Figura 441-1 Ecocardiogramas que demuestran rabdomiomas. **A,** Proyección apical de cuatro cámaras mostrando múltiples rabdomiomas *(flechas)* dentro del tabique y en el miocardio del ventrículo izquierdo. **B,** Proyección de eje corto mostrando un rabdomioma grande *(flecha)* extendiéndose hacia el infundíbulo de salida del ventrículo derecho. AoAsc, aorta ascendente; AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo; AP, arteria pulmonar; AD, aurícula derecha; VD, ventrículo derecho.

Los **fibromas** constituyen el segundo tumor cardíaco pediátrico en frecuencia y, a diferencia de los rabdomiomas, suelen ser solitarios e intramiocárdicos. Por su tamaño y localización pueden dar lugar a insuficiencia cardíaca, cianosis o trastornos del ritmo. La pérdida del PTCH1 supresor tumoral se asocia al desarrollo de fibromas cardíacos en casos esporádicos. La incidencia es mayor en los pacientes con **síndrome de Gorlin** (3%).

Los **mixomas,** los tumores cardíacos más frecuentes en los adultos, son inusuales en la población pediátrica. Se localizan predominantemente en el interior de las aurículas, son pediculados y bastante móviles. Provocan obstrucción de los infundíbulos de entrada o de salida y pueden manifestarse con un soplo, insuficiencia cardíaca o síncope. En ocasiones, los mixomas auriculares se asocian a síntomas sistémicos en forma de fiebre, malestar y artralgias. El **complejo de Carney** es una neoplasia múltiple familiar con herencia autosómica dominante (con alta frecuencia de tumores endocrinos: adenoma hipofisario, tiroideo, testicular, ovárico) con un síndrome lentiginoso en el que los mixomas cardíacos pueden aparecer a una edad temprana en cualquiera de las cuatro cámaras cardíacas. En algunas familias la mutación genética es *PRKAR1A*.

Otros tumores benignos son los hemangiomas, los tumores de las células de Purkinje, los papilomas, los lipomas y los mesoteliomas. En función de su localización, estos tumores benignos pueden provocar anomalías de la función valvular, disfunción miocárdica o bloqueos cardíacos y otras arritmias.

Los tumores cardíacos pediátricos malignos son bastante menos frecuentes que los benignos (75% frente a 25%), y la inmensa mayoría son sarcomas del tipo angiosarcoma, rabdosarcoma o fibrosarcoma. Se han publicado algunos casos de linfomas y feocromocitomas, pero son infrecuentes. Los tumores con un origen extracardíaco que invaden, se extienden o metastatizan en el corazón son más frecuentes que los tumores cardíacos malignos primarios. En la población pediátrica, el tumor de Wilms y los linfomas y leucemias son las causas más frecuentes de tumores secundarios.

Las manifestaciones de los tumores cardíacos en la población pediátrica son sumamente variables, pero cuando se sospecha un tumor, las modalidades de imagen incruentas como la ecocardiografía y/o resonancia magnética pueden ser diagnósticas y determinar el tipo, la localización, la extensión y el impacto dinámico del tumor. El electrocardiograma y los estudios con Holter son complementos valiosos cuando se sospechan alteraciones del ritmo. El cateterismo cardíaco rara vez está indicado, pero se puede utilizar para confirmar la localización del tumor, para valorar la situación hemodinámica intracardíaca y para practicar biopsias para su examen histológico. Durante la programación del cateterismo y la biopsia deben tenerse en cuenta los riesgos de hemorragias, perforación, arritmias y lesiones vasculares.

La evolución natural de los rabdomiomas es la de disminución espontánea o la de resolución completa, lo que hace normalmente innecesario su tratamiento en la mayoría de los tumores cardíacos pediátricos. El everolimus, un inhibidor de la diana de la rapamicina en mamíferos, puede mejorar la tasa de resolución en los pacientes sintomáticos con rabdomiomas cardíacos. Es importante realizar un seguimiento clínico regular y con modalidades de imagen. Puede prescribirse medicación antiarrítmica para controlar los trastornos del ritmo. La resección quirúrgica del tumor podría estar indicada para aliviar la obstrucción, para mejorar la función miocárdica o valvular, o para controlar las arritmias. El trasplante cardíaco se lleva a cabo en los casos de tumores irresecables con un compromiso hemodinámico significativo. Los tumores de Wilms que se extienden desde la vena cava inferior hacia la aurícula pueden precisar circulación extracorpórea durante el transcurso de la resección primaria del tumor renal. La radioterapia y la quimioterapia pueden mejorar la función cardíaca en los casos inusuales de linfomas o leucemias que comprimen el corazón y que provocan compromiso hemodinámico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Beroukhim R, Prakash A, Buechel E: Characterization of cardiac tumors in children by cardiovascular magnetic resonance imaging, *J Am Coll Cardiol* 58:1044-1054, 2011.

Demir HA, Ekici F, Erdem AY, et al: Everolimus: a challenging drug in the treatment of multifocal inoperable cardiac rhabdomyoma, *Pediatrics* 130:e243-ee247, 2012.

Gunther T, Schreiber C, Noebauer C, et al: Treatment strategies for pediatric patients with primary cardiac and pericardial tumors: a 30-year review, *Pediatr Cardiol* 29:1071-1076, 2008.

Mabuchi T, Shimizu M, Ino H, et al: PRKAR1A gene mutation in patients with cardiac myxoma, *Int J Cardiol* 102(273):277, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Sección 7

Medidas terapéuticas cardíacas

Capítulo 442

Insuficiencia cardíaca

Daniel Bernstein

La insuficiencia cardíaca aparece cuando el corazón no es capaz de bombear el gasto cardíaco necesario para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo. En las etapas iniciales de la insuficiencia cardíaca se ponen en marcha diversos mecanismos compensadores para mantener las funciones metabólicas normales. Cuando estos mecanismos pierden eficacia se producen manifestaciones clínicas cada vez más graves (v. cap. 70).

FISIOPATOLOGÍA

El corazón puede considerarse como una bomba, con un volumen de salida proporcional a su volumen de llenado e inversamente proporcional a la resistencia contra la que bombea. Cuando aumenta el volumen ventricular telediastólico, un corazón sano incrementa su gasto cardíaco hasta un máximo, a partir del cual ya no puede aumentarlo más (ley de Frank-Starling; fig. 442-1). El aumento del volumen sistólico obtenido de esta forma se debe al estiramiento de las fibras miocárdicas, pero también provoca un aumento de la tensión parietal, que eleva el consumo de oxígeno miocárdico. Los corazones que trabajan con diversos tipos de tensión determinan distintas curvas de Frank-Starling. Un músculo cardíaco con una función intrínseca contráctil comprometida requiere un mayor grado de dilatación para aumentar el volumen sistólico, pero no alcanza el gasto cardíaco máximo del miocardio normal. Si una cavidad cardíaca ya se encuentra dilatada debido a un trastorno que produce aumento de la precarga (p. ej., un cortocircuito de izquierda a derecha o una insuficiencia valvular), existe poco margen para una dilatación adicional con el fin de incrementar el gasto cardíaco. La presencia de lesiones que suponen un aumento de la poscarga del ventrículo (estenosis aórtica o pulmonar, coartación aórtica) reducirá el rendimiento cardíaco, lo que dará lugar a una curva de Frank-Starling deprimida.

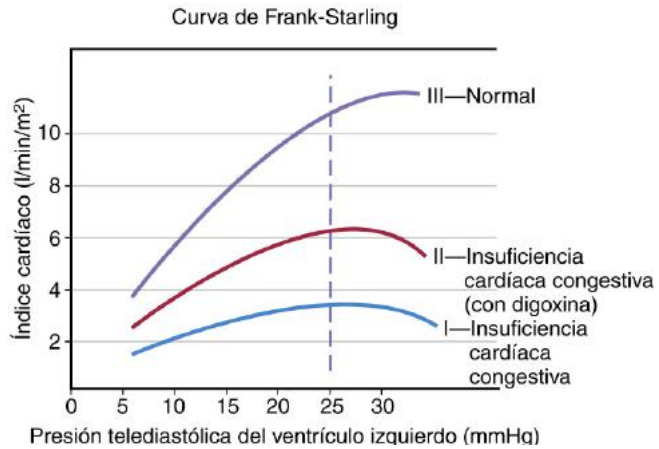

Figura 442-1 Relación de Frank-Starling. A medida que aumenta la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) se incrementa el índice cardíaco, aun en presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, hasta alcanzar un valor crítico de PTDVI. Al añadir un inotrópico (digoxina), la curva se desplaza desde I a II. *(De Gersony WM, Steep CN: En Dickerman JD, Lucey JF, editores:* Smith's the critically ill child: diagnosis and medical management, *3.ª ed., Filadelfia, WB Saunders, 1984.)*

El **transporte de oxígeno sistémico** se calcula como el producto del gasto cardíaco por el contenido de oxígeno sistémico. El **gasto cardíaco** puede calcularse como el producto de la frecuencia cardíaca por el volumen sistólico. Los principales determinantes del volumen sistólico son la poscarga (presión de trabajo), la precarga (volumen de trabajo) y la contractilidad (función miocárdica intrínseca). Las anomalías de la frecuencia cardíaca también pueden comprometer el gasto cardíaco; por ejemplo, las taquiarritmias acortan el intervalo de tiempo diastólico en el que se produce el llenado ventricular. Las alteraciones en la capacidad de la sangre para transportar oxígeno (p. ej., anemia o hipoxemia) también conducen a una reducción en la capacidad de transporte de oxígeno sistémico y, si los mecanismos compensadores no son adecuados, se produce una reducción del aporte de sustratos a los tejidos.

En algunos casos de insuficiencia cardíaca, el gasto cardíaco es normal o puede estar incluso aumentado; sin embargo, debido a una reducción del contenido de oxígeno de los tejidos (secundario a anemia) o a un aumento de las demandas (secundario a hiperventilación, hipertiroidismo o hipermetabolismo), la cantidad de oxígeno aportada para suplir las demandas del organismo es insuficiente. Esta situación, la insuficiencia cardíaca con alto gasto, da lugar al desarrollo de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca sin que exista ninguna anomalía básica en la función cardíaca y con un gasto cardíaco mayor de lo normal. También se observa en las situaciones en las que existen fístulas arteriovenosas grandes, que reducen las resistencias vasculares periféricas y la poscarga cardíaca e incrementan la contractilidad cardíaca. La «insuficiencia» cardíaca se produce cuando la demanda de gasto cardíaco supera la capacidad de respuesta del corazón. La insuficiencia cardíaca grave crónica de alto gasto puede acabar produciendo una disminución del rendimiento miocárdico, ya que no puede satisfacer los requerimientos metabólicos miocárdicos.

El organismo utiliza múltiples mecanismos compensadores sistémicos para adaptarse a la insuficiencia cardíaca crónica. Algunos se producen a nivel molecular y celular, como la regulación al alta o a la baja de varios componentes de las vías metabólicas, que conllevan cambios en la eficiencia de la utilización del oxígeno y otros sustratos. Otros están mediados por neurohormonas, como el sistema renina-angiotensina y el eje simpático-suprarrenal. Uno de los principales mecanismos para aumentar el gasto cardíaco es el aumento del tono simpático secundario al incremento de la secreción suprarrenal de adrenalina circulante y por el incremento de liberación de noradrenalina en la unión neuromuscular. Entre los efectos beneficiosos iniciales de la estimulación simpática se encuentran el aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica, mediados por la acción de estas hormonas sobre los receptores β-adrenérgicos cardíacos; ambos ayudan a incrementar el gasto cardíaco. Estas hormonas también provocan vasoconstricción por su acción sobre los receptores α-adrenérgicos arteriales periféricos. Algunos lechos vasculares tienen más facilidad de vasoconstricción que otros, de modo que el flujo sanguíneo puede redistribuirse desde los lechos vasculares cutáneo, visceral y renal hacia el corazón y el cerebro. Mientras que estos efectos agudos son beneficiosos, los incrementos de la estimulación simpática crónica pueden también causar efectos perjudiciales, entre ellos hipermetabolismo, aumento de la poscarga, aparición de arritmias y aumento de los requerimientos miocárdicos de oxígeno. La vasoconstricción periférica puede provocar una disminución de las funciones renal, hepática y gastrointestinal. La exposición crónica a las catecolaminas circulantes produce una disminución en el número de receptores β-adrenérgicos cardíacos (regulación a la baja o taquifilaxia) y también causa lesión celular miocárdica directa. Por tanto, los fármacos para la insuficiencia cardíaca se dirigen a restaurar el equilibrio en estos sistemas neuroendocrinos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca dependen en parte del grado de reserva cardíaca del niño. Un niño o lactante en situación crítica que ha agotado los mecanismos compensadores, hasta el punto de que el gasto cardíaco deja de ser suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas basales del organismo, tendrá síntomas en reposo. Otros pacientes pueden encontrarse a gusto en reposo, pero son incapaces de aumentar el gasto cardíaco en respuesta al ejercicio, aunque éste sea muy leve, sin experimentar síntomas llamativos. Por el contrario, los niños con cardiopatías menos graves tienen que realizar un ejercicio bastante

booksmedicos.org

vigoroso para comprometer su función cardíaca. Para llegar al diagnóstico de insuficiencia cardíaca y valorar sus posibles causas, es necesario obtener una historia clínica pormenorizada. Los padres que observan a su hijo a diario pueden no darse cuenta de cambios sutiles que se producen a lo largo de días o semanas. El empeoramiento progresivo de la perfusión o la cianosis creciente puede no considerarse algo anormal. Puede confundirse el edema con un aumento normal de peso y la intolerancia al ejercicio físico con una pérdida de interés en una actividad. La historia clínica de un lactante pequeño debe centrarse en la alimentación (v. cap. 416). Un lactante con insuficiencia cardíaca suele ingerir un menor volumen de alimento con cada toma, se pone disneico cuando succiona y puede sudar profusamente. Para conseguir una historia clínica de fatiga en un niño mayor es preciso realizar preguntas detalladas sobre su grado de actividad, además de evaluarlo a lo largo de varios meses.

En los niños, los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca pueden ser similares a los de los adultos y consisten en fatiga, intolerancia al esfuerzo, anorexia, disnea y tos. Sin embargo, muchos niños mayores, especialmente los adolescentes, pueden tener sobre todo síntomas abdominales (dolor abdominal, náuseas, anorexia) y una sorprendente ausencia de síntomas respiratorios. La llamada de atención del sistema cardiovascular puede venir exclusivamente tras una radiografía abdominal que muestra de forma inesperada el extremo inferior de un corazón aumentado de tamaño. La elevación de la presión venosa central se calcula mediante la valoración clínica de la presión venosa yugular y la hepatomegalia. Se pueden observar ortopnea y crepitantes basales en diversos grados; es frecuente la presencia de edemas en las zonas declives, o puede existir anasarca. Siempre se detecta cardiomegalia. Es frecuente la presencia de un ritmo de galope; cuando existe una dilatación del ventrículo izquierdo de grado avanzado pueden escucharse soplos holosistólicos de insuficiencia mitral o tricuspídea.

En los lactantes puede ser difícil distinguir la insuficiencia cardíaca de otras causas de dificultad respiratoria. Entre las manifestaciones más notorias se observa taquipnea, dificultad en la alimentación, escasa ganancia ponderal, sudoración excesiva, irritabilidad, llanto débil y una respiración ruidosa y trabajosa con retracción subcostal e intercostal y aleteo nasal. Los signos de congestión pulmonar de origen cardiogénico pueden ser indistinguibles de los de las bronquiolitis; las sibilancias suelen ser más llamativas en los lactantes pequeños con insuficiencia cardíaca que los crepitantes. Son frecuentes las neumonitis con o sin atelectasias, sobre todo en el lóbulo derecho medio y en ambos lóbulos inferiores; se deben a la compresión de los bronquios por el aumento de tamaño del corazón. Con frecuencia existe hepatomegalia y siempre existe cardiomegalia. A pesar de la importante taquicardia, se puede reconocer con frecuencia un ritmo de galope. Los otros signos auscultatorios son los producidos por las propias cardiopatías subyacentes. En los lactantes puede resultar difícil valorar la presión venosa yugular, ya que el cuello es corto y resulta difícil observar al niño tranquilo; la palpación de hepatomegalia es un signo más fiable. El edema puede ser generalizado y afecta con frecuencia a los párpados y al sacro, y con menor frecuencia, a las piernas y pies. El diagnóstico diferencial varía con la edad (tabla 442-1).

Tabla 442-1 Etiología de la insuficiencia cardíaca

FETAL
Anemia grave (hemólisis, transfusión materno-fetal, anemia inducida por el parvovirus B19, anemia hipoplásica)
Taquicardia supraventricular
Taquicardia ventricular
Bloqueo cardíaco completo
Anomalía de Ebstein grave u otras lesiones graves del lado derecho
Miocarditis
RECIÉN NACIDO PREMATURO
Sobrecarga de líquidos
Conducto arterial persistente
Comunicación interventricular
Cor pulmonale (displasia broncopulmonar)
Hipertensión
Miocarditis
Miocardiopatía genética
RECIÉN NACIDO A TÉRMINO
Miocardiopatía por asfixia
Malformaciones arteriovenosas (vena de Galeno, hepática)
Lesiones obstructivas del lado izquierdo (coartación aórtica, síndrome del corazón izquierdo hipoplásico)
Cardiopatías con gran mezcla venosa (ventrículo único, tronco arterial)
Miocarditis
Miocardiopatía genética
LACTANTE-PREESCOLAR
Cortocircuitos cardíacos de izquierda a derecha (comunicación interventricular)
Hemangioma (malformación arteriovenosa)
Arteria coronaria izquierda anómala
Miocardiopatía genética o metabólica
Hipertensión aguda (síndrome hemolítico-urémico)
Taquicardia supraventricular
Enfermedad de Kawasaki
Miocarditis
NIÑO-ADOLESCENTE
Fiebre reumática
Hipertensión aguda (glomerulonefritis)
Miocarditis
Tirotoxicosis
Hemocromatosis-hemosiderosis
Tratamiento del cáncer (radiación, doxorrubicina)
Anemia drepanocítica
Endocarditis
Cor pulmonale (fibrosis quística)
Miocardiopatía genética o metabólica (hipertrófica, dilatada)

DIAGNÓSTICO

Las radiografías de tórax muestran cardiomegalia. La trama vascular pulmonar varía en función de la causa de la insuficiencia cardíaca. En los lactantes y en los niños con cortocircuitos de izquierda a derecha grandes existe una prolongación de los vasos arteriales pulmonares hacia la periferia de los campos pulmonares, mientras que en los pacientes con miocardiopatías puede existir una vascularización pulmonar relativamente normal en las fases iniciales de la enfermedad. Las marcas vasculares perihiliares algodonosas que sugieren la presencia de congestión venosa y edema pulmonar agudo se ven tan sólo en los casos más graves de insuficiencia cardíaca. La cardiomegalia se detecta a menudo de forma accidental en pacientes a los que se les realiza una radiografía de tórax como parte del estudio de una posible infección pulmonar, bronquiolitis o asma.

El hallazgo de hipertrofia de las cavidades en el electrocardiograma puede ser útil para estudiar la causa de la insuficiencia cardíaca, pero no permite establecer el diagnóstico. En las miocardiopatías, los cambios sugerentes de isquemia ventricular izquierda o derecha pueden correlacionarse bien con los parámetros clínicos y otros parámetros incruentos de la función ventricular. Las características morfológicas de los QRS de bajo voltaje, junto con los cambios del segmento ST y de la onda T, pueden sugerir también la presencia de una enfermedad miocárdica inflamatoria, aunque también pueden verse en las pericarditis. El electrocardiograma es el mejor método para evaluar los trastornos del ritmo como causa potencial de insuficiencia cardíaca y sobre todo las taquiarritmias.

Las técnicas **ecocardiográficas** constituyen la modalidad estándar para estudiar la función ventricular. El parámetro más utilizado en niños es el acortamiento fraccionado (una variable unidimensional), que se define en los niños como la diferencia entre los diámetros telesistólico y telediastólico dividida por el diámetro telediastólico. Los valores normales de acortamiento fraccionado se sitúan entre el 28% y el 42%. En los adultos, el parámetro más frecuentemente utilizado es la fracción de eyección (que utiliza datos bidimensionales para calcular un volumen tridimensional) y su intervalo normal oscila entre el 55% y el 65%. En niños con aumento de tamaño del ventrículo derecho u otras patologías cardíacas que producen un aplanamiento del tabique interventricular se utiliza la fracción de eyección, porque el acortamiento fraccionado medido mediante la proyección ecocardiográfica de eje corto no será preciso. Los estudios de Doppler pueden utilizarse para estimar el gasto cardíaco. La valoración del flujo transmitral mediante Doppler también puede utilizarse para evaluar de forma no invasiva la función diastólica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las técnicas de imagen con Doppler tisular no sólo pueden valorar la función cardíaca, sino anomalías del movimiento que pueden interferir con la contracción cardíaca sincrónica normal. La angiorresonancia magnética puede ser útil para cuantificar el volumen, la masa y la función ventricular izquierda y derecha, así como la anatomía de las arterias coronarias. Si existe insuficiencia valvular, la angiorresonancia magnética puede cuantificar la fracción de regurgitación.

La concentración arterial de oxígeno puede disminuir cuando se producen desigualdades del cociente ventilación/perfusión secundarias a edema pulmonar. Cuando la insuficiencia cardíaca es grave, puede existir acidosis respiratoria, metabólica o ambas. Los lactantes con insuficiencia cardíaca muestran a menudo hiponatremia a causa de la retención renal de agua. El tratamiento crónico con diuréticos puede reducir aún más las concentraciones séricas de sodio. La concentración plasmática del **péptido natriurético tipo B,** una neurohormona cardíaca liberada en respuesta al aumento de la tensión de la pared ventricular, se encuentra aumentada en los pacientes adultos con insuficiencia cardíaca congestiva. En los niños, el péptido natriurético tipo B puede estar elevado en aquéllos con insuficiencia cardíaca secundaria a disfunción sistólica (miocardiopatía), así como en los niños con sobrecarga de volumen (tanto en el cortocircuito de izquierda a derecha como en la comunicación interventricular).

TRATAMIENTO

Es necesario eliminar o aliviar la causa subyacente de la insuficiencia cardíaca siempre que sea posible. Si la causa es una cardiopatía congénita subsidiaria de reparación quirúrgica, el tratamiento médico tiene como objetivo preparar al paciente para la cirugía. Con los excelentes resultados actuales de la reparación quirúrgica primaria de las cardiopatías congénitas, incluso en el período neonatal, pocos niños requieren un tratamiento radical para la insuficiencia cardíaca para «crecer lo suficiente para una cirugía». Por el contrario, si la causa de la insuficiencia cardíaca es una miocardiopatía, el tratamiento médico permite una mejora transitoria de los síntomas y puede permitir al paciente recuperarse si la causa que la ha provocado es reversible (p. ej., miocarditis). Si la lesión no es reversible, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca generalmente permite al niño volver a las actividades normales durante cierto tiempo y retrasar, al menos durante meses o años, la consideración del trasplante cardíaco.

Medidas generales

Rara vez es necesario realizar un reposo estricto en cama, excepto en los casos más extremos, pero es importante que al niño se le permita descansar durante el día lo que necesite y que duerma adecuadamente durante la noche. Algunos niños mayores duermen más cómodos en posición semierguida, utilizando varias almohadas (ortopnea). Para los lactantes con insuficiencia cardíaca es recomendable utilizar una silla de bebé. Cuando los lactantes empiezan a responder al tratamiento, se pueden modificar las restricciones de la actividad según el diagnóstico específico y las posibilidades del paciente. Puede utilizarse una prueba de esfuerzo cardiopulmonar formal para valorar la capacidad de ejercicio en un ambiente controlado y es útil para recomendar restricciones racionales del ejercicio físico. En los pacientes con edema pulmonar puede ser necesaria la ventilación con presión positiva, junto con otras medidas farmacológicas. Para aquellos casos con insuficiencia cardíaca de bajo gasto, la ventilación con presión positiva puede reducir significativamente el consumo corporal total de oxígeno eliminando el esfuerzo de la respiración y ayuda a revertir la acidosis metabólica. Generalmente, se administran agonistas β-adrenérgicos, como la dopamina, la adrenalina y la dobutamina, junto con inhibidores de la fosfodiesterasa, como la milrinona. Si la presión arterial lo permite, los fármacos reductores de la poscarga (nitroprusiato, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] o antagonistas del receptor de la angiotensina [ARA]) pueden ser beneficiosos. Estos fármacos se instauran en la unidad de cuidados intensivos con monitorización cruenta adecuada de la presión arterial y venosa central.

Dieta

Algunos lactantes con insuficiencia cardíaca pueden sufrir fallo de medro debido al aumento de los requerimientos metabólicos y a la reducción de la ingesta calórica. El aumento de la ingesta calórica diaria es un aspecto importante del tratamiento. Puede resultar beneficioso aumentar el número de calorías por cada 30 g de leche infantil (o complementar la lactancia materna). Muchos lactantes no toleran un aumento superior a las 24 calorías por cada 30 gramos debido a la aparición de diarrea o porque estas dietas suponen sobrecargas excesivas de solutos para una función renal comprometida.

Los lactantes muy graves a veces no tienen la fuerza suficiente como para succionar de forma eficaz debido a una fatiga extrema, con taquipnea y debilidad generalizada. En estas situaciones puede resultar útil la alimentación por sonda nasogástrica. En muchos niños con aumento de tamaño del corazón, el reflujo gastroesofágico supone un problema importante. La administración nocturna de un goteo nasogástrico continuo mediante bomba mejora la ingestión calórica, a la vez que disminuye los problemas de reflujo. En ocasiones, especialmente en los niños con insuficiencia cardíaca debida a cardiopatías congénitas complejas, es preciso recurrir a intervenciones médicas o quirúrgicas para corregir el reflujo (fundoplicatura de Nissen). La malnutrición continua puede ser un factor importante a la hora de decidir si se somete a un paciente a una intervención quirúrgica precoz cuando presenta una cardiopatía congénita operable o para incluirlo en la lista de trasplante en los pacientes con miocardiopatías.

No se recomienda la utilización de fórmulas bajas en sodio en el tratamiento rutinario de los lactantes con insuficiencia cardíaca, ya que estos preparados suelen tolerarse mal y pueden exacerbar la hiponatremia inducida por diuréticos. La leche materna humana es la mejor fuente nutricional baja en sodio. La utilización de diuréticos más potentes permite utilizar fórmulas convencionales de sabor más agradable en la nutrición, a la vez que se controla el equilibrio entre sales y agua mediante la administración crónica de diuréticos. La mayoría de los niños mayores puede tratarse con dietas «sin sal» y evitando alimentos con alto contenido en sodio. Rara vez es preciso realizar dietas estrictas con contenidos de sodio extremadamente bajos y rara vez se cumplen.

Diuréticos

Estos fármacos interfieren con la reabsorción renal de agua y de sodio, lo que da lugar a una reducción del volumen de sangre circulante y a la consiguiente disminución de la sobrecarga pulmonar de líquidos y de las presiones de llenado ventricular. Los diuréticos suelen ser la primera modalidad terapéutica que se instaura en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

La **furosemida** es el diurético más utilizado en pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca. Inhibe la reabsorción de sodio y de cloruro en los túbulos distales y en el asa de Henle. En los pacientes que precisan una diuresis aguda debe administrarse una dosis inicial de 1-2 mg/kg de furosemida por vía intravenosa o intramuscular, que suele provocar una rápida diuresis con una mejoría inmediata de la situación clínica, sobre todo si existen signos de congestión pulmonar. Después se prescribe el tratamiento crónico a dosis de 1-4 mg/kg/24 horas administrados 1-4 veces al día. Es necesario un control estrecho de los electrólitos en los tratamientos a largo plazo con furosemida debido a la posibilidad de que se produzcan pérdidas importantes de potasio. Suele ser preciso administrar suplementos de cloruro potásico, a menos que se administre también un diurético ahorrador de potasio como la espironolactona. La administración crónica de furosemida puede provocar la contracción del volumen extracelular, lo que da lugar a una «alcalosis por contracción» (v. cap. 55.7). La hiponatremia inducida por diuréticos puede ser difícil de tratar en pacientes con insuficiencia cardíaca grave.

La **espironolactona** es un inhibidor de la aldosterona que aumenta la retención de potasio, y a menudo evita la necesidad de administrar suplementos de potasio por vía oral, que suelen tolerarse mal. Este fármaco suele administrarse por vía oral en dos dosis de 2 mg/kg/24 horas. A menudo se emplean combinaciones de espironolactona y clorotiazida, ya que resultan prácticas. Los pacientes adultos con insuficiencia cardíaca han mostrado una mayor supervivencia cuando se añade la espironolactona al tratamiento diurético.

La **clorotiazida** se utiliza en ocasiones como diurético en niños con insuficiencia cardíaca. Su acción es menos inmediata y menos potente que la furosemida y afecta sólo a la reabsorción de electrólitos en los

booksmedicos.org

túbulos renales. La dosis habitual es de 10-40 mg/kg/24 horas en dos dosis divididas. A menudo es necesario asociar suplementos de potasio si este fármaco se utiliza de forma aislada.

Fármacos que disminuyen la poscarga, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas del receptor II de la angiotensina

Estos dos grupos de fármacos reducen la poscarga ventricular disminuyendo las resistencias vasculares periféricas y de este modo mejoran el rendimiento miocárdico. Algunos de estos fármacos disminuyen también el tono venoso sistémico, lo que reduce de forma significativa la precarga. Los reductores de la poscarga son especialmente útiles en los niños con insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatías y en pacientes con insuficiencia mitral o aórtica grave. Pueden ser también eficaces en pacientes con insuficiencia cardíaca provocada por cortocircuitos de izquierda a derecha. No suelen utilizarse en presencia de lesiones estenóticas del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo por su posible efecto sobre la perfusión coronaria. Los IECA y los ARA-II pueden tener efectos beneficiosos adicionales sobre la remodelación cardíaca, con independencia de su efecto sobre la poscarga, al influir directamente sobre las vías de señalización intracelulares cardíacas. En pacientes adultos con miocardiopatía dilatada, la adición de un IECA al tratamiento médico habitual reduce tanto la morbilidad como la mortalidad. Los fármacos reductores de la poscarga se utilizan en la mayoría de los casos junto con otros fármacos anticongestivos, como los diuréticos, y en algunos pacientes, digoxina.

Los fármacos administrados por vía intravenosa, como el nitroprusiato, deben administrarse sólo en unidades de cuidados intensivos y durante el menor tiempo posible. La corta semivida del nitroprusiato intravenoso lo hace especialmente adecuado para ir ajustando su dosis en pacientes en estado crítico. La vasodilatación arterial periférica y la reducción de la poscarga son sus principales efectos, aunque puede resultar también beneficioso el cierto grado de dilatación venosa que produce y que trae como consecuencia una reducción del retorno venoso hacia el corazón. La presión arterial debe vigilarse de forma continua, ya que puede aparecer hipotensión súbita. Por ello, el nitroprusiato está contraindicado en pacientes con hipotensión preexistente. Cuando el fármaco se metaboliza, se producen pequeñas cantidades de cianuro circulantes, que son destoxificadas en el hígado que las transforma en tiocianato, que a su vez es excretado por la orina. Cuando se administran grandes dosis de nitroprusiato durante varios días se pueden producir síntomas relacionados con la intoxicación por tiocianato (fatiga, náuseas, desorientación, acidosis y espasmos musculares). Si el uso de nitroprusiato es prolongado, deben controlarse los niveles de tiocianato en sangre. Los inhibidores de la fosfodiesterasa (v. más adelante) son también excelentes reductores de la poscarga, aunque algo menos potentes que los fármacos que disminuyen la poscarga, sin la toxicidad del nitroprusiato.

El captopril y el enalapril son IECA, activos por vía oral, que producen dilatación arterial al bloquear la producción de angiotensina II, lo que causa una reducción significativa de la poscarga. También se ha descrito dilatación de los vasos venosos con reducción de la precarga. Además, estos fármacos interfieren con la producción de aldosterona, por lo que también ayudan a controlar la retención de agua y sal. Los IECA tienen efectos beneficiosos adicionales sobre la estructura y función cardíacas que pueden ser independientes de sus efectos sobre la poscarga. La dosis de captopril por vía oral es de 0,3-6 mg/kg/24 horas administrados en tres tomas; para el enalapril la dosis oral es de 0,05 a 0,5 mg/kg/24 horas en una o dos dosis. Entre los efectos adversos de los IECA se encuentran la hipotensión y sus secuelas (síncope, debilidad, mareo e hiperpotasemia). En un pequeño número de casos se puede producir un exantema maculopapilar pruriginoso; no obstante, el fármaco se puede seguir administrando en estos casos, ya que el exantema desaparece a menudo con el tiempo de forma espontánea. También pueden producirse neutropenia, toxicidad renal y tos crónica.

Glucósidos digitálicos

La digoxina, que ha sido la piedra angular del tratamiento de la insuficiencia cardíaca tanto en niños como en adultos, actualmente se utiliza menos como consecuencia de la introducción de tratamientos más nuevos y del reconocimiento de sus potenciales efectos tóxicos. Muchos cardiólogos utilizarán digoxina como complemento de los IECA y los diuréticos en los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, mientras que otros han dejado de utilizarla completamente. A pesar de múltiples ensayos clínicos, predominantemente en adultos, persiste la controversia sobre este fármaco.

La digoxina es el glucósido digitálico más utilizado en los pacientes pediátricos. Su semivida es de 36 horas y se absorbe bien por el aparato digestivo (60-85%), incluso en los lactantes. Los primeros efectos de la digoxina administrada por vía oral comienzan a los 30 minutos tras su administración, y presenta su máximo efecto aproximadamente a las 2-6 horas. Cuando el fármaco se administra por vía intravenosa, el efecto inicial comienza a los 15-30 minutos y alcanza su máximo a las 1-4 horas. La digoxina se elimina por vía renal, por lo que las dosis deben ajustarse de acuerdo a la función renal del paciente. Su semivida puede ser de hasta 6 días en pacientes con anuria, que usan vías de excreción hepática mucho más lentas.

En los niños y lactantes con insuficiencia cardíaca se puede utilizar la digitalización rápida por vía intravenosa. La dosis depende de la edad del paciente (tabla 442-2). La pauta recomendada consiste en administrar la mitad de la dosis total de digitalización de inmediato y los dos cuartos restantes a continuación, a intervalos de 12 horas. Se debe realizar un control estrecho del electrocardiograma y obtener tiras de ritmo antes de administrar cada una de las tres dosis de digitalización. Debe suspenderse la administración de digoxina si se observa cualquier trastorno nuevo del ritmo. La prolongación del intervalo PR no es necesariamente una indicación para la retirada de la digoxina, aunque debe considerarse si se espacian o reducen las dosis, en función de la situación clínica del paciente. En los tratamientos con digoxina son frecuentes los cambios del segmento ST y de la onda T, que no deben influir a la hora de decidir el régimen de digitalización. Deben medirse los niveles basales de electrólitos séricos antes y después de la digitalización. La hipopotasemia y la hipercalcemia exacerban la toxicidad digitálica. Como la hipopotasemia es relativamente frecuente en pacientes con tratamiento diurético, se deben controlar estrechamente los valores de potasio en los pacientes que reciben diuréticos eliminadores de potasio en combinación con la digoxina. En los pacientes con miocarditis activa, algunos cardiólogos recomiendan evitar la digitalización por completo y comenzar con la digoxina de mantenimiento a la mitad de la dosis normal debido al aumento de riesgo de arritmias en estos pacientes.

A los pacientes que no se encuentran en situación crítica se les puede administrar digital inicialmente por vía oral y en la mayoría de los casos la digitalización se completa en 24 horas. Cuando se prefiere una digitalización lenta, como por ejemplo en el período postoperatorio inmediato, se puede empezar con la administración de dosis de mantenimiento de digoxina sin dosis previa de carga y se llega a la digitalización completa en 7-10 días.

La determinación de los **niveles séricos de digoxina** es útil en determinadas circunstancias: 1) cuando se ha administrado o se ha ingerido de forma accidental una cantidad desconocida de digoxina, 2) cuando existe una función renal alterada o si es posible que se produzcan interacciones farmacológicas, 3) cuando existen dudas acerca del cumplimiento terapéutico y 4) cuando se sospecha una respuesta tóxica. Los valores adecuados en sangre se sitúan en 2-4 ng/ml en lactantes y 1-2 ng/ml en niños mayores. La superación de estas concentraciones no aporta ningún beneficio al tratamiento de la insuficiencia cardíaca y sólo contribuye a aumentar el riesgo de toxicidad. En casos de sospecha de toxicidad, los niveles séricos elevados no son en sí mismos diagnósticos de intoxicación, sino que deben interpretarse como un complemento a otros hallazgos clínicos y electrocardiográficos (trastornos del ritmo y de la conducción). La hipopotasemia, la hipomagnesemia, la hipercalcemia, la inflamación cardíaca secundaria a miocarditis y la prematuridad pueden potenciar la toxicidad digitálica. En un niño que recibe tratamiento con digital, la aparición de una arritmia cardíaca puede estar más relacionada con su enfermedad cardíaca primaria que con el fármaco, pero cualquier tipo de arritmia que se produce tras la instauración de un tratamiento con digital debe considerarse relacionada con el fármaco hasta que se demuestre lo contrario. Hay muchos fármacos que interaccionan con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 442-2 Dosis de los fármacos de uso frecuente para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva

FÁRMACO	DOSIS
DIGOXINA	
Digitalización (½ al principio, seguido de ¼ cada 12 h × 2)	Prematuros: 20 μg/kg Recién nacido a término (hasta 1 mes): 20-30 μg/kg Lactante o niño: 25-40 μg/kg Adolescente o adulto: 0,5-1 mg en dosis divididas Nota: Estas dosis son v.o.; la dosis i.v. es un 75% de la dosis por v.o.
Mantenimiento con digoxina	5-10 μg/kg/día, en dos dosis cada 12 horas Concentración sérica de mantenimiento: 1,5-3,0 ng/ml <6 meses; 1-2 ng/ml >6 meses Nota: Estas dosis son v.o.; la dosis i.v. es un 75% de la dosis por v.o.
DIURÉTICOS	
Furosemida	i.v.: 0,5-2 mg/kg/dosis v.o.: 1-4 mg/kg/día, divididos en 1-2 dosis diarias
Bumetanida	i.v.: 0,01-0,1 mg/kg/dosis v.o.: 0,01-0,1 mg/kg/día cada 24-48 h
Clorotiazida	v.o.: 20-40 mg/kg/día, divididos cada 6-8 h
Espironolactona	v.o.: 1-3 mg/kg/día, divididos cada 6-8 h
Nesiritide (péptido natriurético tipo B)	i.v.: 0,001-0,03 μg/kg/min
AGONISTAS ADRENÉRGICOS (todos i.v.)	
Dobutamina	2-20 μg/kg/min
Dopamina	2-30 μg/kg/min
Isoprenalina	0,01-0,5 μg/kg/min
Adrenalina	0,1-1,0 μg/kg/min
Noradrenalina	0,1-2,0 μg/kg/min
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA (todos i.v.)	
Milrinona	0,25-1,0 μg/kg/min
REDUCTORES DE LA POSCARGA	
Captopril, todos v.o.	Prematuros: iniciar a 0,01 mg/kg/dosis; 0,1-0,4 mg/kg/día, divididos cada 6-24 h Lactantes: 1,5-6 mg/kg/día, divididos cada 6-12 h Niños: 2,5-6 mg/kg/día, divididos cada 6-12 h
Enalapril, todos v.o.	0,08-0,5 mg/kg/día, divididos cada 12-24 h
Hidralazina	i.v.: 0,1-0,5 mg/kg/dosis (máximo 20 mg) v.o.: 0,75-5 mg/kg/día, divididos cada 6-12 h
Nitroglicerina	i.v.: 0,25-0,5 μg/kg/min inicialmente; aumentar a 20 μg/kg/min máximo
Nitroprusiato	i.v.: 0,5-8 μg/kg/min
ANTAGONISTAS β-ADRENÉRGICOS	
Carvedilol	v.o.: dosis inicial de 0,1 mg/kg/día (máximo de 6,25 mg) dividida en dos dosis diarias, aumentando gradualmente (habitualmente en intervalos de 2 semanas) hasta un máximo de 0,5-1 mg/kg/día a lo largo de 8-12 semanas, según la tolerancia; dosis máxima del adulto, 50-100 mg/día
Metoprolol	v.o., forma de liberación no prolongada: 0,2 mg/kg/día, divididos cada 12 horas, aumentando gradualmente (habitualmente en intervalos de 2 semanas) hasta una dosis máxima de 1-2 mg/kg/día v.o., forma de liberación prolongada se administra una vez al día; dosis inicial en adulto de 25 mg/día, dosis máxima, 200 mg/día

Nota: Las dosis pediátricas basadas en el peso no deberían superar a las del adulto. Como las recomendaciones pueden variar, estas dosis deben comprobarse siempre dos veces. En pacientes con disfunción renal o hepática puede ser necesario modificar las dosis.

i.v., intravenoso; v.o., vía oral.

El tratamiento de mantenimiento con digital debe iniciarse aproximadamente 12 horas después de la digitalización completa. La dosis diaria, un cuarto de la dosis total, debe dividirse en dos y administrarse a intervalos de 12 horas. La dosis oral de mantenimiento suele ser un 20-25% mayor que cuando la digoxina se administra por vía parenteral (tabla 442-2). La dosis diaria normal de digoxina en niños mayores (>5 años), calculada para el peso corporal, no debe superar la dosis habitual en los adultos de 0,125-0,5 mg/24 horas.

la digoxina y que pueden aumentar sus concentraciones o el riesgo de toxicidad, de modo que al plantearse la administración de cualquier tipo de fármaco en un niño debe actuarse con precaución.

Agonistas α- y β-adrenérgicos

Estos fármacos suelen administrarse en unidades de cuidados intensivos, donde las dosis pueden ajustarse cuidadosamente de acuerdo con la respuesta hemodinámica. Se realizan determinaciones continuas de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca; también puede resultar útil realizar mediciones seriadas de las saturaciones de oxígeno venoso mixtas o del gasto cardíaco directamente con catéteres de termodilución pulmonares (Swan-Ganz) para evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico, aunque esta técnica es utilizada con mucha menor frecuencia en niños en comparación con los adultos. Aunque son extremadamente eficaces en las unidades de cuidados intensivos, existen datos que sugieren que la utilización a largo plazo de los agonistas adrenérgicos puede aumentar la morbilidad y la mortalidad en determinados pacientes con insuficiencia cardíaca, por lo que suelen evitarse, a menos que el paciente dependa totalmente de ellos.

La **dopamina** es un agonista predominantemente β-adrenérgico, pero a dosis mayores tiene efectos α-adrenérgicos. La dopamina tiene menos efectos cronotrópicos y arritmógenos que la isoprenalina, que es un β-agonista puro. Además, produce vasodilatación renal selectiva por su interacción con los receptores dopaminérgicos renales, la cual resulta muy beneficiosa en pacientes con compromiso de la función renal asociada a menudo al bajo gasto cardíaco, aunque algunos estudios recientes

booksmedicos.org

cuestionan la eficacia de la dopamina para esta indicación. En dosis de 2-10 μg/kg/min, la dopamina aumenta la contractilidad con poco efecto vasoconstrictor periférico asociado. Sin embargo, si se aumenta la dosis por encima de los 15 μg/kg/min, sus efectos α-adrenérgicos periféricos pueden dar lugar a vasoconstricción. El fenoldopam es un agonista del receptor dopaminérgico DA1 y se utiliza a dosis bajas (0,03 μg/kg/min) para aumentar el flujo sanguíneo renal y la diuresis. Puede producir hipotensión, por lo que debería controlarse estrechamente la presión arterial.

La **dobutamina,** un derivado de la dopamina, también es eficaz para el tratamiento del bajo gasto cardíaco. Tiene efectos inotrópicos directos con una moderada reducción de las resistencias vasculares periféricas. La dobutamina puede utilizarse sola o como complemento de la dopamina para evitar los efectos vasoconstrictores de ésta a dosis altas. La dobutamina es también menos arritmógena que la isoprenalina. La dosis habitual es de 2-20 μg/kg/min.

La **isoprenalina** es un agonista β-adrenérgico puro con un marcado efecto cronotrópico; es más eficaz en pacientes con frecuencias cardíacas bajas y se usa menos en pacientes con insuficiencia cardíaca y frecuencias cardíacas normales o aumentadas debido al aumento del riesgo de arritmias.

La **adrenalina** es un agonista mixto de los receptores α- y β-adrenérgicos cuyo uso suele reservarse para los pacientes en shock cardiogénico con presión arterial baja. Aunque la adrenalina puede elevar de forma eficaz la presión arterial, también aumenta las resistencias vasculares sistémicas, de modo que incrementa la poscarga contra la que trabaja el corazón, y se asocia a un riesgo mayor de arritmias.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

La **milrinona** resulta útil en el tratamiento de los pacientes con bajo gasto cardíaco refractario al tratamiento habitual y ha demostrado ser altamente eficaz en el tratamiento de los estados de bajo gasto en niños tras cirugía a corazón abierto. Actúa inhibiendo la fosfodiesterasa, con lo cual evita la degradación del monofosfato de adenosina cíclico intracelular. La milrinona posee efectos inotrópicos directos sobre el corazón y efectos vasodilatadores periféricos significativos, y se ha utilizado habitualmente como complemento del tratamiento con dopamina o dobutamina en la unidad de cuidados intensivos. Se administra mediante infusión intravenosa a dosis de 0,25-1 μg/kg/min, a veces con una dosis inicial de carga de 50 μg/kg. Uno de los principales efectos secundarios es la hipotensión secundaria a la vasodilatación periférica, sobre todo cuando se utilizan dosis de carga. La hipotensión suele responder generalmente a la administración de líquidos intravenosos para restaurar un volumen intravascular adecuado.

Tratamiento crónico con β-bloqueantes

Los estudios en niños y adultos con miocardiopatía dilatada muestran que los β-bloqueantes, administrados en dosis crecientes dentro de un protocolo completo de tratamiento de la insuficiencia cardíaca, mejoran la tolerancia al esfuerzo, disminuyen el número de ingresos hospitalarios y reducen la mortalidad global. Los fármacos más utilizados son el carvedilol, un fármaco con acción bloqueadora sobre los receptores α- y β-adrenérgicos, además de efectos en la eliminación de radicales libres y el metoprolol, un antagonista selectivo de los receptores β_1-adrenérgicos. Los β-bloqueantes se utilizan en el tratamiento crónico de pacientes con insuficiencia cardíaca, pero no deben administrarse a pacientes en la fase aguda de ésta (p. ej., en aquellos que reciben infusiones intravenosas de agonistas adrenérgicos). Aunque son de suma eficacia en los adultos, los estudios en niños han deparado resultados contradictorios, debido potencialmente a la heterogeneidad de la población estudiada y a las diferencias en los tipos de β-bloqueantes.

ESTRATEGIAS ELECTROFISIOLÓGICAS DEL TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Se ha logrado una mejoría significativa en la sintomatología y la capacidad funcional en los pacientes adultos con miocardiopatías mediante el marcapasos biventricular con resincronización. Esta técnica mejora el gasto cardíaco mediante la restauración de la sincronía normal entre la contracción ventricular izquierda y derecha, la cual se pierde con frecuencia en los pacientes con miocardiopatía dilatada (estos pacientes generalmente presentan un bloqueo de rama izquierda en el electrocardiograma). Hay cada vez más experiencia con marcapasos con resincronización en los niños y los resultados muestran un éxito precoz en los pacientes con insuficiencia ventricular izquierda (en el contexto de una miocardiopatía), insuficiencia ventricular derecha (en el de una tetralogía de Fallot previamente reparada) y algo menos en la insuficiencia ventricular única (en el de una cardiopatía congénita compleja).

Una de las principales causas de la muerte súbita en los pacientes con miocardiopatía grave (tanto dilatada como hipertrófica) son las arritmias. Aunque los fármacos antiarrítmicos pueden en ocasiones reducir este riesgo, en los pacientes cuyo riesgo es especialmente elevado (aquellos que padecen un cuadro conocido que puede asociarse a un riesgo elevado de arritmias ventriculares o que ya han experimentado un episodio de «muerte súbita recuperada»), el uso de un desfibrilador automático implantable puede salvarles la vida (v. cap. 435).

442.1 Shock cardiogénico

Daniel Bernstein

El shock cardiogénico (v. cap. 70) puede aparecer como complicación de: 1) una disfunción cardíaca grave antes o después de la cirugía cardíaca, 2) una sepsis, 3) grandes quemaduras, 4) anafilaxia, 5) miocardiopatías, 6) miocarditis, 7) infartos de miocardio o aturdimiento miocárdico y 8) trastornos agudos del sistema nervioso central. Se caracteriza por la presencia de un bajo gasto cardíaco junto con hipotensión y, por tanto, produce una perfusión tisular inadecuada.

El tratamiento va dirigido al restablecimiento de un gasto cardíaco y una perfusión periférica adecuados para evitar los efectos indeseables de la isquemia prolongada sobre los órganos vitales, así como a la eliminación de la causa subyacente. En condiciones fisiológicas, el gasto cardíaco aumenta como resultado de la estimulación simpática, que aumenta la contractilidad y la frecuencia cardíaca. Si la contractilidad se deprime, puede mejorarse el gasto cardíaco aumentando la frecuencia cardíaca, incrementando la presión de llenado ventricular (precarga) a través del mecanismo de Frank-Starling o disminuyendo la resistencia vascular sistémica (poscarga). Las presiones óptimas de llenado varían en función de una serie de factores extracardíacos, entre los que se encuentran el soporte ventilatorio y la presión intraabdominal. También debe tenerse en cuenta el aumento de las presiones necesarias para llenar un ventrículo relativamente poco distensible, sobre todo tras la cirugía cardíaca a corazón abierto o en pacientes con miocardiopatías restrictiva o hipertrófica. Si el gasto cardíaco no mejora cuando se aumenta cuidadosamente la administración de líquidos, es posible que exista un deterioro de la contractilidad miocárdica, un aumento de la poscarga, o ambos, como causa del bajo gasto cardíaco. Aunque la taquicardia es uno de los mecanismos para aumentar el gasto cardíaco, un incremento excesivo de la frecuencia cardíaca puede disminuir el gasto al reducir el tiempo para el llenado diastólico.

La contractilidad miocárdica suele mejorar cuando se instaura el tratamiento de la causa básica del shock, cuando se elimina la hipoxia y se corrige la acidosis. Sin embargo, los agonistas β-adrenérgicos, como la dopamina, la adrenalina y la dobutamina, mejoran la contractilidad cardíaca, aumentan la frecuencia cardíaca y, finalmente, incrementan el gasto cardíaco. Sin embargo, algunos de estos fármacos tienen también efectos α-adrenérgicos, que provocan vasoconstricción periférica y aumentan la poscarga, por lo que han de sopesarse dichos efectos de forma individualizada. Debe evitarse la utilización de glucósidos cardíacos para tratar las situaciones agudas de bajo gasto cardíaco.

Los pacientes en situación de shock cardiogénico pueden mostrar un marcado aumento de las resistencias vasculares sistémicas, lo que da lugar a un incremento de la poscarga con hipoperfusión periférica. Si el aumento de las resistencias vasculares sistémicas es persistente y la administración de un inotrópico positivo de forma aislada no mejora la perfusión tisular, puede ser apropiado utilizar agentes reductores de la poscarga, como por ejemplo nitroprusiato o milrinona, en combinación con un agonista α-adrenérgico. La milrinona, que actúa inhibiendo la fosfodiesterasa, también es un inotrópico positivo y, cuando se combina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 442-3 Tratamiento del shock cardiogénico*

	DETERMINANTES DEL VOLUMEN SISTÓLICO		
	Precarga	**Contractilidad**	**Poscarga**
Parámetros medidos	PVC, PCEP, PAI, tamaño de las cavidades cardíacas en la ecografía	GC, PA, acortamiento fraccionado o fracción de eyección en la ecocardiografía, saturación de MV O_2	PA, perfusión periférica, RVS
Tratamiento para mejorar el gasto cardíaco	Expansión de volumen (cristaloides, coloides, sangre)	Agonistas β-adrenérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa	Fármacos reductores de la poscarga: milrinona, nitroprusiato, IECA

GC, gasto cardíaco (medido mediante un catéter de termodilución); IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; MV O_2, saturación de oxígeno venoso mixto (medida mediante un catéter venoso central); PA, presión arterial; PAI, presión de la aurícula izquierda (medida mediante un catéter en la AI); PCEP, presión capilar de enclavamiento pulmonar (medida mediante un catéter de termodilución); PVC, presión venosa central; RVS, resistencia vascular sistémica (calculada a partir del GC y la PA).
*El objetivo es mejorar la perfusión periférica aumentando el GC, siendo el gasto cardíaco = frecuencia cardíaca × volumen sistólico.

con un agonista β-adrenérgico, actúa sinérgicamente para aumentar los valores de adenosina monofosfato cíclico miocárdico.

La evaluación secuencial y el tratamiento del shock cardiovascular son pasos obligatorios (v. cap. 70). La tabla 442-3 esquematiza los principios generales del tratamiento de la insuficiencia circulatoria aguda en la mayoría de las circunstancias. El tratamiento de los lactantes y niños con bajo gasto cardíaco tras la cirugía cardíaca depende de las características del procedimiento quirúrgico, de las complicaciones intraoperatorias y de la fisiología de la circulación tras la reparación o la paliación (v. cap. 434). Si el shock cardiogénico no responde rápidamente al tratamiento médico, se requiere considerar un tratamiento de apoyo mecánico. Las modalidades disponibles para los pacientes pediátricos incluyen la oxigenación con membrana extracorpórea para el tratamiento a corto plazo y los dispositivos de ayuda ventricular izquierda y derecha en caso de tratamiento a más largo plazo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **443**

Trasplante cardíaco y cardiopulmonar pediátrico

443.1 Trasplante cardíaco pediátrico

Daniel Bernstein

El trasplante cardíaco pediátrico es el tratamiento estándar para los niños con miocardiopatía y otras cardiopatías no susceptibles de reparación quirúrgica en fase terminal. Hasta 2010 se habían efectuado >7.500 trasplantes cardíacos a niños en Estados Unidos y Europa, con una frecuencia aproximada de 500 trasplantes anuales; siendo una cuarta parte de los mismos realizados en niños <1 año. Las tasas de supervivencia en niños son mayores que en los adultos. Para los niños trasplantados en la década de 1980 y principios de la de 1990, la tasa de supervivencia al año ha sido del 75-80%, mientras que para aquellos trasplantados después del 2000, la supervivencia a 1 año es actualmente del 90%; durante los mismos períodos, la supervivencia a los 5 años ha mejorado desde el 60-65% hasta el 75% (v. fig. 443-1). Un grupo creciente de niños está alcanzando los 15, los 20 y los 30 años de supervivencia tras el trasplante.

INDICACIONES

Los trasplantes cardíacos se llevan a cabo en lactantes y niños con miocardiopatías terminales que son refractarias al tratamiento médico, en pacientes con cardiopatías congénitas previamente reparadas o intervenidas de forma paliativa que han desarrollado disfunción ventricular u otras complicaciones a largo plazo no operables y (menos

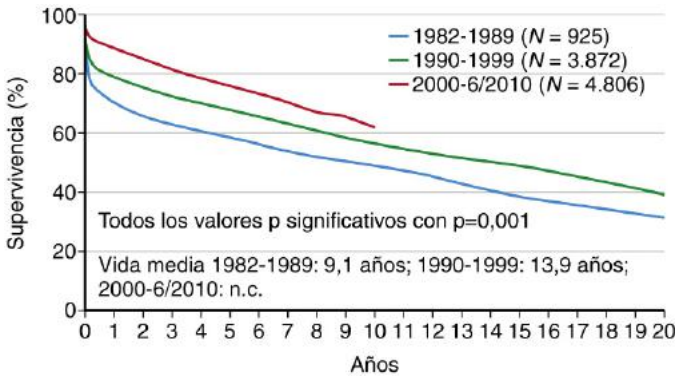

Figura 443-1 Supervivencia tras el trasplante cardíaco pediátrico comparando la época actual con el pasado basándose en más de 9.600 pacientes que recibieron un trasplante cardíaco en Estados Unidos y Europa entre 1982 y 2010, incluidos en el Registry of the International Society for Heart and Lung Trasplantation. La supervivencia mejoró significativamente en cada período temporal sucesivo. *(De Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirteenth official pediatric heart transplantation report—2010.* J Heart Lung Transplant *2010;29:1119-28, fig. 7.)*

frecuentemente) en pacientes con cardiopatías congénitas complejas (atresia pulmonar con tabique íntegro y estenosis de las arterias coronarias, algunas formas del síndrome del corazón izquierdo hipoplásico) en las que los procedimientos quirúrgicos habituales conllevan un riesgo extremadamente alto. En los pacientes pediátricos mayores de 1 año, más del 50% de los trasplantes se realizan por miocardiopatías, con un porcentaje de pacientes con cardiopatías congénitas complejas previamente reparadas cercano al 30%. En lactantes menores de 1 año, las cardiopatías congénitas solían representar más del 80% de los trasplantes; esta proporción ha disminuido hasta el 60%, debido a que los resultados quirúrgicos de las cardiopatías congénitas (síndrome del corazón izquierdo hipoplásico) han mejorado.

SELECCIÓN DEL RECEPTOR Y DEL DONANTE

Los receptores potenciales de un trasplante cardíaco deben carecer de problemas extracardíacos significativos, como enfermedades neurológicas, infecciones sistémicas activas, nefropatías o hepatopatías graves y malnutrición intensa. Muchos niños con disfunción ventricular tienen riesgo de desarrollar enfermedad vascular pulmonar que, si es suficientemente grave, contraindicaría el trasplante cardíaco. Por tanto, en los candidatos a trasplante cardíaco se miden las resistencias vasculares pulmonares en el cateterismo cardíaco, en reposo y, si están elevadas, en respuesta a vasodilatadores. Los pacientes con resistencias vasculares fijas elevadas tienen un mayor riesgo para ser sometidos a un trasplante cardíaco y deberían considerarse candidatos a un trasplante cardíaco heterotópico (v. más adelante) o cardiopulmonar (v. cap. 443.2). Sin embargo, con los recientes avances en el tratamiento posquirúrgico de la hipertensión pulmonar (p. ej., óxido nítrico inhalado), muchos pacientes con elevaciones moderadas en las resistencias vasculares pulmonares pueden ser

booksmedicos.org

Bibliografía

Addonizio LJ: Pediatric ventricular assist devices-first steps for babies, *N Engl J Med* 367:567-568, 2012.

Cleland JGF, Clark AL: Heart failure-does it matter whether LVEF is reduced? *Lancet* 380:1363-1365, 2012.

Cleland JGF, Pellicori P: Defining diastolic heart failure and identifying effective therapies, *JAMA* 309:825-826, 2013.

Dragulescu A, Mertens L, Friedberg MK: Interpretation of left ventricular diastolic dysfunction in children with cardiomyopathy by echocardiography: problems and limitations, *Circ Cardiovasc Imaging* 6:254-261, 2013.

Dubin AM, Berul CI: Electrophysiological interventions for treatment of congestive heart failure in pediatrics and congenital heart disease, *Expert Rev Cardiovasc Ther* 5:111-118, 2007.

Foerster SR, Canter CE, Cinar A, et al: Ventricular remodeling and survival are more favorable for myocarditis than for idiopathic dilated cardiomyopathy in childhood: an outcomes study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry, *Circ Heart Fail* 3:689-697, 2010.

Fraser CD Jr, Jaquiss RD, Rosenthal DN, et al: Prospective trial of a pediatric ventricular assist device, *N Engl J Med* 367:532-541, 2012.

Gheorghiade M, Braunwald E: Reconsidering the role of digoxin in the management of acute heart failure syndromes, *JAMA* 302:2146-2147, 2009.

Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al: Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease, *Circulation* 107:996-1002, 2003.

Hollander SA, Addonizio LJ, Chin C, et al: Abdominal complaints as a common first presentation of heart failure in adolescents with dilated cardiomyopathy, *Am J Emerg Med* 31:684-686, 2013.

Hollander SA, Bernstein D, Yeh J, et al: Outcomes of children following a 1st hospitalization for dilated cardiomyopathy, *Circ Heart Fail* 5:437-443, 2012.

Konstam MA: RELAX-AHF: rising from the doldrums in acute heart failure, *Lancet* 381:5-6, 2013.

Krum H, Teerlink JR: Medical therapy for chronic heart failure, *Lancet* 378:713-720, 2011.

Law YM, Hoyer AW, Reller MD, et al: Accuracy of plasma B-type natriuretic peptide to diagnose significant cardiovascular disease in children, *J Am Coll Cardiol* 54:1467-1475, 2009.

Mentz RJ: b blockers for heart failure: which works best? *BMJ* 346:8, 2013.

Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, et al: International Society for Heart and Lung Transplantation: practice guidelines for management of heart failure in children, *J Heart Lung Transplant* 23:1313-1333, 2004.

Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al: Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized clinical trial, *JAMA* 298:1171-1179, 2007.

Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al: The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomized controlled trial, *Lancet* 380:1387-1394, 2012.

Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al: Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomized, placebo-controlled trial, *Lancet* 381:29-38, 2013.

Trani JF: Optimizing management of chronic heart failure, *Lancet* 374:1808-1809, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sometidos al trasplante cardíaco exclusivo. Es importante que la selección del donante incluya una consulta detallada con los servicios de asistencia social. Debido a la complejidad del régimen de tratamiento médico tras el trasplante, la familia debe tener un historial de buen cumplimiento terapéutico. Se debe obtener el consentimiento informado tras una información pormenorizada para asegurar que la familia (y, si tiene la edad suficiente, el paciente) comprenden la necesidad del cumplimiento del tratamiento inmunosupresor y del control médico estrecho de por vida.

La escasez de donantes constituye un serio problema, tanto en el caso del trasplante pediátrico como en el de adultos. En el registro nacional de receptores de trasplantes de Estados Unidos (el United Network for Organ Sharing [UNOS]), los aloinjertos se agrupan en función del peso corporal y el grupo sanguíneo ABO. Hoy día no se realiza la compatibilidad HLA a menos que el receptor tenga anticuerpos preformados con un antígeno HLA concreto, en cuyo caso pueden obtenerse unas pruebas cruzadas prospectivas. La compatibilidad ABO puede no ser necesaria en los lactantes pequeños; todavía no se ha determinado la edad exacta en la que se desarrolla la tolerancia ABO. Entre las contraindicaciones para la donación de órganos se incluyen los antecedentes de parada cardíaca prolongada con disfunción cardíaca de moderada a grave, la presencia de una enfermedad sistémica o infección activas y los antecedentes de una enfermedad cardíaca grave preexistente. Los médicos que atienden a un posible donante deben contactar con el coordinador de donantes de su centro, ya que éste puede evaluar mejor la idoneidad del donante y tiene experiencia en contactar con los familiares de donantes. Una historia de reanimación sin más o la presencia de una cardiopatía congénita reparable no son motivos de exclusión automática del donante.

La decisión de incluir a un paciente en lista de espera de trasplante se basa en muchos factores, entre los que se encuentran una función cardíaca deteriorada; una mínima tolerancia al ejercicio determinada en la prueba de esfuerzo (v. cap. 423.5); mala respuesta al tratamiento médico con anticongestivos; múltiples ingresos por insuficiencia cardíaca, arritmias, deterioro progresivo de la función renal o hepática; estadios iniciales de la enfermedad vascular pulmonar, y un mal estado nutricional. En pacientes en espera de un trasplante cardíaco, aquéllos con una mala función ventricular izquierda suelen ser anticoagulados para reducir el riesgo de trombosis murales y tromboembolias. Los pacientes con bajo gasto cardíaco que causa alteraciones en la función de diferentes órganos (riñón, hígado) refractario al tratamiento farmacológico habitual o aquellos que requieren bien una ventilación mecánica de forma crónica o bien fármacos inotropos se consideran actualmente candidatos para la implantación de un dispositivo de ayuda ventricular izquierda o biventricular, que pueden permitir su estabilización hemodinámica, mejoran la función renal y hepática, permiten la extubación y sirven de puente al trasplante cardíaco (v. cap. 442). La disponibilidad más reciente de los dispositivos de ayuda ventricular (p. ej., el Berlin Heart EXCOR) que son lo suficientemente pequeños como para que sirvan en lactantes de corta edad ha revolucionado el abordaje del tratamiento de los pacientes pediátricos que esperan un trasplante cardíaco. La función de la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) en estos pacientes se ha reducido; la necesidad de apoyo mediante ECMO es aún un factor de riesgo de peores resultados tras el trasplante. Actualmente existe una experiencia limitada pero creciente con los dispositivos cardíacos artificiales totalmente implantables en niños mayores y adolescentes, bien como puente al trasplante o en casos en los que el trasplante tendría un riesgo mucho mayor (p. ej., niños con trastornos del músculo periférico).

TRATAMIENTO PERIOPERATORIO

En la técnica quirúrgica clásica se extirpan tanto el corazón del donante como el del receptor de forma que se respete la porción posterior de las aurículas que contiene las venas cavas y pulmonares. Se seccionan la aorta y la arteria pulmonar por encima de la altura de los velos valvulares semilunares. Después, la porción anterior de las aurículas del donante se conecta a la porción posterior restante de las aurículas del receptor, con lo que se evita la necesidad de realizar suturas delicadas sobre las venas cavas y pulmonares. Los grandes vasos del donante y el receptor se conectan por medio de una anastomosis término-terminal. Dicha anastomosis ha sido reemplazada en gran parte por una anastomosis bicava, dejando intacta la aurícula derecha del donante (y el nódulo sinusal) y las líneas de sutura en las venas cavas superior e inferior; la conexión de la aurícula izquierda se sigue realizando como en la técnica clásica. El **trasplante cardíaco heterotópico** se ha utilizado ocasionalmente en pacientes con miocardiopatía ventricular izquierda y resistencias vasculares pulmonares elevadas. En esta operación, los corazones del donante y del receptor se conectan en paralelo, de forma que el ventrículo derecho del receptor (que se ha hipertrofiado con el tiempo debido a la elevación de las presiones pulmonares) bombea principalmente a los pulmones y el ventrículo izquierdo del donante bombea principalmente al resto del cuerpo. Esta intervención puede ser preferible al trasplante de pulmón y corazón para los candidatos apropiados (pacientes con hipertensión pulmonar pero sin enfermedad parenquimatosa pulmonar, sin signos de insuficiencia ventricular derecha y sin cardiopatía congénita grave), ya que se asocia a una supervivencia mayor en todas las referencias temporales postrasplante.

En el período postoperatorio inmediato se obtiene una **inmunosupresión** mediante un régimen de dos o tres fármacos, aunque cada vez más centros utilizan pautas con dosis mínimas o nulas de corticoides. Las combinaciones más frecuentes constan de un inhibidor de la calcineurina (bien ciclosporina o tacrolimús) más un inhibidor de enzimas leucocitarias (micofenolato mofetilo o azatioprina) con o sin prednisona. En muchos centros se añade una terapia de inducción (habitualmente un preparado antilinfocitario) durante la primera semana, ya sea a base de inmunoglobulina antitimocitos (ATG) o los anticuerpos humanizados contra los receptores de la interleucina 2 (basiliximab). En los niños sin signos significativos de rechazo se puede eliminar gradualmente la dosis de corticoides tras los primeros 6-12 meses. Algunos centros no utilizan corticoides como parte de la inmunosupresión de mantenimiento, sino como tratamiento en bolo para los episodios de rechazo agudo.

La mayoría de los receptores de trasplantes cardíacos pediátricos pueden ser extubados en las primeras 48 horas, y levantarse de la cama a los 3-4 días. Estos pacientes son a menudo dados de alta a las 2 semanas del trasplante. En pacientes con factores de alto riesgo preexistentes, la recuperación postoperatoria puede prolongarse de forma considerable. Para aquellos con hipertensión pulmonar, el uso de óxido nítrico en el período postoperatorio puede dar tiempo para que el ventrículo derecho del donante se hipertrofie en respuesta a las presiones arteriales pulmonares elevadas. De forma ocasional, estos pacientes requerirán un dispositivo de ayuda ventricular derecho.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO DEL INJERTO

El tratamiento posterior al trasplante se basa en ajustar la medicación para conseguir un equilibrio entre el riesgo de rechazo y los efectos secundarios de una excesiva inmunosupresión. Junto con las infecciones, el rechazo agudo del injerto es una de las principales causas de muerte en los receptores de trasplante cardíaco pediátrico. La incidencia de rechazo agudo es máxima en los primeros 3 meses tras el trasplante y disminuye de forma considerable después. Muchos pacientes pediátricos experimentan al menos un episodio de rechazo agudo en los primeros 2 años tras el trasplante, aunque los regímenes inmunosupresores modernos han reducido la frecuencia de episodios graves de rechazo. Como los síntomas del rechazo pueden parecerse a los de muchas enfermedades pediátricas banales (neumonía, gastroenteritis), *es obligatorio informar al centro que realizó el trasplante cada vez que se vea a un receptor de un trasplante en la consulta del pediatra o en urgencias por cualquier enfermedad aguda.*

Las manifestaciones clínicas del **rechazo agudo** pueden consistir en fatiga, retención de líquidos, fiebre, diaforesis, sintomatología abdominal y aparición de ritmos de galope. El electrocardiograma puede mostrar voltajes reducidos, arritmias auriculares o ventriculares, o bloqueo cardíaco, pero generalmente no es diagnóstico. En las radiografías de tórax puede apreciarse un aumento del tamaño del corazón, derrames o edema pulmonar, pero generalmente sólo en estadios más avanzados del rechazo. La mayoría de los episodios de rechazo cursan sin síntomas clínicos detectables. En la ecocardiografía, los índices de función sistólica del ventrículo izquierdo pueden estar disminuidos; sin embargo, no suelen deteriorarse hasta que el rechazo es, al menos, moderadamente grave. Las técnicas encaminadas a medir el grosor parietal y la función diastólica del ventrículo izquierdo no han logrado satisfacer su promesa como elementos pronósticos del rechazo precoz. La mayoría de los centros de trasplante no confía en la ecocardiografía como única técnica para vigilar la aparición de rechazo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La **biopsia miocárdica** es el método más fiable para controlar el posible rechazo. Las muestras de biopsia se obtienen del lado derecho del tabique interventricular y se puede realizar de forma relativamente segura, incluso en lactantes pequeños. En niños mayores se deben realizar biopsias cada 1-4 semanas en los primeros 3-6 meses tras el trasplante. Después se reduce su frecuencia durante los 2 años posteriores hasta 2-4 biopsias por año, a menos que el paciente sufra un episodio de rechazo. En los lactantes, las biopsias de vigilancia se suelen realizar con una menor frecuencia y a veces basta con una o dos veces al año. Los niños pueden presentar episodios de rechazo que no se sospechan en la clínica hasta 5-10 años después del trasplante; la mayoría de los centros de trasplante mantienen las biopsias periódicas de vigilancia, aunque con intervalos más espaciados (cada 6-12 meses).

Los criterios de **clasificación del rechazo cardíaco** se basan en un sistema desarrollado por la International Society for Heart and Lung Trasplantation (ISHLT); estos criterios tienen en cuenta el grado de infiltración celular y si existe necrosis de miocitos. El grado de rechazo 1R de la ISHLT (antiguamente 1A, 1B y 2) es lo suficientemente leve como para no precisar un bolo de corticoides y muchos de estos casos se resuelven de forma espontánea. Se suele repetir la biopsia tras un intervalo de tiempo más corto. En los pacientes con grado 2R (antiguamente 3A) de rechazo de la ISHLT se establece un tratamiento con metilprednisolona por vía intravenosa o con una «dosis de carga con descenso paulatino posterior» de prednisona oral. Los pacientes asintomáticos, en los que han transcurrido más de 3 meses tras el trasplante y que presentan ecocardiogramas normales, suelen ser tratados de forma ambulatoria. Los pacientes con grado 3R (antiguamente 3B o 4), o cualquiera con inestabilidad hemodinámica, son ingresados y se les administra tratamiento con corticoides por vía intravenosa y tratamientos antirrechazo potencialmente más radicales. En los casos de episodios de rechazo resistentes al tratamiento esteroideo se utilizan regímenes terapéuticos adicionales, como un ciclo añadido de un preparado antilinfocítico (globulina antitimocitos), metotrexato o irradiación linfática. Los pacientes con episodios repetidos de rechazo pueden beneficiarse también del cambio de ciclosporina por tacrolimús (o viceversa). El rechazo refractario no se considera un buen candidato para el retrasplante debido a que los resultados son relativamente malos si se comparan con otras indicaciones para volver a realizarlo.

El perfil de expresión génica de las células mononucleares periféricas ha sido validado como método de vigilancia del rechazo moderadamente selectivo y sumamente sensible. Estos resultados no han sido confirmados en niños. Otras técnicas actuales que pueden ser prometedoras incluyen la determinación del perfil del ADN libre de las células donantes que se libera al plasma de los pacientes durante los episodios de lesión del injerto. Se han logrado progresos en el perfil genético como método para determinar qué pacientes corren más riesgo de rechazo. Los niños con polimorfismos de un sólo nucleótido, que condicionan una mayor actividad de las citocinas inflamatorias o una menor actividad de las citocinas reguladoras, están expuestos a un riesgo de rechazo mayor. Este tipo de perfil puede ser de gran ayuda para diseñar en el futuro regímenes inmunosupresores específicos para cada paciente.

Algunos episodios de rechazo no se asocian a infiltrados celulares en la biopsia. Estos casos de rechazo acelular o humoral están mediados presumiblemente por anticuerpos circulantes y pueden ser detectados mediante inmunotinción de la muestra de biopsia para el componente C4d, para los macrófagos que expresan CD68 y para detectar signos de lesión histológica. El rechazo humoral responde menos a la inmunosupresión estándar para el rechazo acelular agudo (p. ej., bolos de corticoides) y se ha tratado con plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab y el inhibidor del proteosoma bortezomib, todos los cuales con resultados contradictorios.

COMPLICACIONES DE LA INMUNOSUPRESIÓN

Infecciones

Las infecciones son una de las dos causas principales de muerte en los pacientes pediátricos trasplantados (fig. 443-2). La incidencia de infecciones es máxima en los 3 primeros meses tras el trasplante, cuando las dosis de inmunosupresores son más altas. Las infecciones virales son las más frecuentes y suponen el 25% de los episodios infecciosos. La

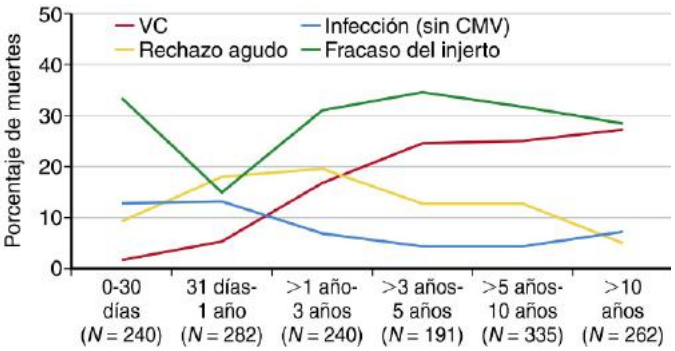

Figura 443-2 Causas principales de muerte después de un trasplante cardíaco pediátrico. VC, vasculopatía coronaria; CMV, citomegalovirus. *(De Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY y cols. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirteenth official pediatric heart transplantation report—2010.* J Heart Lung Transplant *2010;29:1119-28, fig. 9.)*

infección por citomegalovirus (CMV) solía ser una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, y puede producirse como una infección primaria en pacientes sin exposición previa al virus o en forma de reactivación. Las infecciones graves por CMV pueden ser diseminadas o cursar con neumonitis o gastroenteritis, que pueden provocar episodios de rechazo agudo del injerto o coronariopatía del mismo. Muchos centros utilizan el ganciclovir por vía intravenosa o la inmunoglobulina contra el CMV, o ambos, como profilaxis en pacientes receptores de corazones de donantes positivos para el CMV o en cualquier receptor con pruebas serológicas de una enfermedad previa por CMV. Existen preparados orales de ganciclovir con mejores perfiles de absorción para el tratamiento crónico que han reemplazado en gran medida a los preparados intravenosos para la profilaxis. Estas pautas han reducido significativamente la prevalencia de enfermedad por CMV en los pacientes trasplantados cardíacos. La reacción en cadena de la polimerasa mejora la capacidad de diagnosticar la infección por CMV y de controlar la eficacia del tratamiento cuando se realiza de forma seriada.

La mayoría de las infecciones virales normales de la infancia se toleran bien y no requieren un tratamiento específico. Las otitis medias y las infecciones habituales de las vías respiratorias altas pueden tratarse de forma ambulatoria, si bien cuando la fiebre o los síntomas duran más de lo habitual, es preciso estudiarlas más a fondo. Las gastroenteritis, sobre todo si cursan con vómitos, pueden disminuir notablemente la absorción de los inmunosupresores y provocar episodios de rechazo. En este contexto, deben controlarse cuidadosamente las concentraciones de los fármacos y considerar el uso de medicación por vía intravenosa. La gastroenteritis puede ser también un signo de rechazo, de modo que debe mantenerse un índice de sospecha alto. La varicela es otra enfermedad de la infancia de cierta preocupación en los pacientes inmunodeprimidos. Si un receptor de trasplante cardíaco adquiere una infección clínica por el virus de la varicela, el tratamiento con aciclovir por vía intravenosa permite atenuar el cuadro.

Las infecciones bacterianas son las siguientes en frecuencia y el pulmón es el foco de infección más habitual (35%), seguido de la sangre, el aparato urinario y, con una frecuencia menor, la herida de la esternotomía. Entre otras fuentes de infección posibles en los pacientes trasplantados se encuentran los hongos (14%) y los protozoos (6%). Muchos centros utilizan enjuagues bucales con nistatina para reducir la colonización fúngica y profilaxis con trimetoprima/sulfametoxazol para evitar la infección por *Pneumocystis carinii*.

Retraso del crecimiento

Los pacientes que requieren la administración crónica de corticoides suelen presentar una disminución del crecimiento lineal; por tanto, la mayoría de los programas de trasplante pediátrico tiene el objetivo de realizar una inmunosupresión sin corticoides el primer año tras el trasplante. En aquellos pacientes que sufren episodios de rechazo al intentar retirar los corticoides, las pautas a días alternos logran una mejoría en el crecimiento lineal. La irradiación linfática total se ha mostrado como una alternativa prometedora a los corticoides. A pesar de estas

booksmedicos.org

inquietudes, el 75% de los supervivientes a largo plazo de los trasplantes cardíacos pediátricos tiene un crecimiento normal.

Hipertensión

La hipertensión es frecuente en los pacientes que reciben tratamiento con ciclosporina y se debe a una combinación de expansión del volumen plasmático y trastornos de la excreción renal del sodio. Los corticoides suelen potenciar la hipertensión inducida por la ciclosporina. Por lo general, estos pacientes reciben una combinación de un diurético y un vasodilatador. Los fármacos que actúan bloqueando los canales del calcio tienen el posible efecto beneficioso adicional de atenuar la enfermedad coronaria del injerto. La incidencia de hipertensión puede ser algo menor en los pacientes tratados con tacrolimús.

Función renal

La administración crónica de ciclosporina o tacrolimús puede dar lugar a una nefropatía tubulointersticial en adultos, pero la aparición de insuficiencia renal grave en niños es infrecuente. La mayoría de los pacientes pediátricos sufre un incremento gradual de la creatinina sérica durante el primer año tras el trasplante; si se produce disfunción renal, suele responder adecuadamente a la reducción de las dosis del inhibidor de la calcineurina. La adición de sirolimús, una diana del inhibidor de la rapamicina, en lugar de micofenolato, permite la reducción de la dosis del inhibidor de la calcineurina en pacientes con disfunción renal. La infección por el virus BK, un problema creciente en los pacientes con trasplante renal, se ha descrito como fuente de disfunción renal en los pacientes trasplantados de corazón. Afortunadamente, son pocos los pacientes pediátricos a los que se les ha trasplantado un corazón que necesitan un trasplante renal a largo plazo.

Complicaciones neurológicas

Los efectos adversos neurológicos de la ciclosporina y el tacrolimús consisten en temblores, mialgias, parestesias y, rara vez, convulsiones. Estas complicaciones pueden tratarse si se reduce la dosis de los fármacos y, en algunas ocasiones, con suplementos orales de magnesio. Las infecciones intracraneales suponen un riesgo importante, sobre todo porque los signos más frecuentes (rigidez de nuca) pueden estar ausentes en los pacientes inmunodeprimidos. Los potenciales microorganismos abarcan *Aspergillus, Cryptococcus neoformans* y *Listeria monocytogenes*. Un tipo de encefalopatía infrecuente, conocido como SERP (síndrome de encefalopatía reversible posterior), puede producirse en pacientes con tratamiento a base de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimús). Se caracteriza por hipertensión, cefaleas y convulsiones, requiere un diagnóstico mediante RM y generalmente puede tratarse cambiando la dosis del inhibidor o, en casos infrecuentes, eliminando totalmente este fármaco y sustituyéndolo por otro fármaco inmunosupresor (p. ej., sirolimús/micofenolato).

Tumores

Una de las complicaciones más graves que limitan la supervivencia a largo plazo en los pacientes pediátricos trasplantados de corazón es el riesgo de padecer enfermedades neoplásicas. La más frecuente es la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT), un proceso relacionado con la infección por el virus de Epstein-Barr. Los pacientes seronegativos para el virus de Epstein-Barr en el momento del trasplante (generalmente lactantes y niños pequeños) tienen un mayor riesgo de desarrollar ELPT si presentan seroconversión tras el trasplante bien a partir del órgano donante o bien debido a una infección primaria (mononucleosis). A diferencia del cáncer verdadero, muchos casos de ELPT responden a la reducción del tratamiento inmunosupresor, junto con la administración de tratamiento antiviral con aciclovir. Un anticuerpo monoclonal, dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos activados (rituximab), ha logrado resultados prometedores frente a algunas formas de ELPT. Sin embargo, la ELPT puede comportarse de forma más agresiva y muchos casos finalmente requieren quimioterapia. Es preciso proteger a estos niños de la exposición solar, ya que corren un mayor riesgo de cáncer de piel.

Rechazo crónico

La **enfermedad coronaria del injerto** (ECI) es una manifestación del rechazo crónico que se produce en cerca del 20% de los niños a los 5 años del trasplante. Su causa aún no se ha aclarado, aunque se piensa que es una forma de lesión vascular de origen inmunitario (rechazo crónico). Se cree que la hipercolesterolemia y la hiperglucemia aumentan el riesgo de padecer esta enfermedad. A diferencia de la aterosclerosis sobre las coronarias originales, la ECI es un proceso difuso con un alto grado de afectación de los vasos distales. Como el corazón trasplantado se ha desnervado, puede que los pacientes no experimenten síntomas de tipo anginoso durante los episodios de isquemia, de modo que pueden debutar con un cuadro de insuficiencia cardiovascular o de muerte súbita. La mayoría de los centros realiza una coronariografía anual para detectar la presencia de anomalías coronarias; algunos también realizan una ecografía intravascular (EIV) coronaria en los adolescentes. Los procedimientos quirúrgicos habituales de derivación coronaria no resultan de utilidad debido a la naturaleza difusa del proceso, aunque la colocación de endoprótesis a través de catéteres puede ser eficaz cuando existen lesiones localizadas. En los casos graves, la única alternativa eficaz es la realización de un nuevo trasplante cardíaco. Por tanto, la prevención ha sido el objetivo de la mayor parte de las investigaciones actuales. Los inhibidores del ciclo celular sirolimús y everolimús han demostrado reducir el engrosamiento de la íntima de la arterias coronarias en los pacientes adultos trasplantados. Otros fármacos que han demostrado reducir el riesgo de ECI son los antagonistas del calcio (como el diltiazem) y los inhibidores de la HMG-CoA (3-hidroxi-3-metil-coenzima A) reductasa (como la pravastatina o la atorvastatina).

Otras complicaciones

Los corticoides suelen favorecer la aparición de facies cushingoide, acné esteroideo y estrías. La ciclosporina puede provocar cambios sutiles de las características faciales, como hipertricosis e hiperplasia gingival. Estas características estéticas pueden resultar especialmente perturbadoras para los adolescentes y pueden ser una causa de incumplimiento terapéutico, uno de los riesgos principales de morbimortalidad tardía. Muchas de estas complicaciones estéticas se encuentran relacionadas con las dosis administradas, por lo que pueden mejorar a medida que se van reduciendo las dosis de los inmunosupresores. La posibilidad de que aparezca osteoporosis o necrosis aséptica es una razón adicional para reducir las dosis de corticoides tan pronto como sea posible. La diabetes y las pancreatitis son complicaciones graves, aunque infrecuentes.

Rehabilitación

A pesar de los riesgos potenciales de la inmunosupresión, las perspectivas de rehabilitación para los niños receptores de un trasplante cardíaco son excelentes. Más del 95% de los receptores de un trasplante cardíaco pediátrico no sufre ninguna limitación funcional en su vida diaria. La mayoría de los pacientes no requiere nuevos ingresos por problemas relacionados con el trasplante.

Los receptores de un trasplante cardíaco pediátrico pueden acudir a la guardería o al colegio y participar en deportes de competición que no sean de contacto (evitar el fútbol americano y las artes marciales) y en otras actividades apropiadas para su edad. Las mediciones estandarizadas de la función ventricular se acercan a la normalidad. Como el corazón trasplantado se encuentra desnervado, la velocidad a la que un corazón trasplantado es capaz de aumentar su frecuencia cardíaca y su gasto cardíaco durante el esfuerzo es algo más lenta de lo normal y las respuestas máximas de la frecuencia y del gasto cardíacos están ligeramente atenuadas. Estas sutiles anomalías suelen pasar desapercibidas para el paciente.

El crecimiento de los corazones trasplantados es excelente, aunque es frecuente ver un leve grado de hipertrofia ventricular, incluso años después del trasplante. Las zonas de anastomosis auricular y de los grandes vasos crecen sin que se produzcan obstrucciones. Sin embargo, en los neonatos sometidos a un trasplante cardíaco a causa de un síndrome del corazón izquierdo hipoplásico puede recidivar la coartación aórtica yuxtaductal.

Según los resultados de las pruebas estandarizadas, los niños aceptan bien el trasplante. Sin embargo, suelen aparecer problemas importantes de cumplimiento terapéutico una vez que los pacientes alcanzan la adolescencia y pueden producirse episodios de rechazo que amenazan la vida del paciente. La intervención precoz de los servicios de asistencia social y psicológica resulta útil para disminuir este riesgo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Almond CS, Thiagarajan RR, Piercey GE, et al: Waiting list mortality among children listed for heart transplantation in the United States, *Circulation* 119:717-727, 2009.

Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, et al: Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children, *Circulation* 127(16):1702-1711, 2013.

Bernstein D, Naftel D, Chin C, et al: Pediatric Heart Transplant Study. Outcome of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study, *Circulation* 114:273-280, 2006.

Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, et al: Indications for heart transplantation in pediatric heart disease, *Circulation* 115:658-676, 2007.

Chin C, Lukito SS, Shek J, et al: Prevention of pediatric graft coronary artery disease: atorvastatin, *Pediatr Transplant* 12:442-446, 2008.

Daly KP, Marshall AC, Vincent JA, et al: Endomyocardial biopsy and selective coronary angiography are low-risk procedures in pediatric heart transplant recipients: results of a multicenter experience, *J Heart Lung Transplant* 31(4):398-409, 2012.

Everitt MD, Boyle GJ, Schechtman KB, et al: Early survival after heart transplant in young infants is lowest after failed single-ventricle palliation: a multi-institutional study, *J Heart Lung Transplant* 31(5):509-516, 2012.

Fraser CD Jr, Jaquiss RDB, Rosenthal DN, et al: Prospective trial of a pediatric ventricular assist device, *N Engl J Med* 367:532-541, 2012.

Girnita DM, Brooks MM, Webber SA, et al: Genetic polymorphisms impact the risk of acute rejection in pediatric heart transplantation: a multi-institutional study, *Transplantation* 85:1632-1639, 2008.

Hollander SA, Reinhartz O, Chin C, et al: Use of the Impella 5.0 as a bridge from ECMO to implantation of the HeartMate II left ventricular assist device in a pediatric patient, *Pediatr Transplant* 16:205-206, 2012.

Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirteenth official pediatric heart transplantation report-2010, *J Heart Lung Transplant* 29:1119-1128, 2010.

Kulikowska A, Boslaugh SE, Huddleston CB, et al: Infectious, malignant, and autoimmune complications in pediatric heart transplant recipients, *J Pediatr* 152:671-677, 2008.

Russo LM, Webber SA: Pediatric heart transplantation: immunosuppression and its complications, *Curr Opin Cardiol* 19:104-109, 2004.

Stein ML, Bruno JL, Konopacki K, et al: Cognitive outcomes in pediatric heart transplant recipients bridged to transplantation with ventricular assist devices, *J Heart Lung Transplant* 32:212-220, 2013.

Urschel S, Larsen IM, Kirk R, et al: ABO-incompatible heart transplantation in early childhood: an international multicenter study of clinical experiences and limits, *J Heart Lung Transplant* 32:285-292, 2013.

Walter EMD, Huebler M, Schubert S, et al: Influence of size disparity of transplanted hearts on cardiac growth in infants and children, *J Thorac Cardiovasc Surg* 143:168-177, 2012.

Webber SA, Naftel DC, Fricker FJ, et al: Lymphoproliferative disorders after pediatric heart transplantation: a multi-institutional study, *Lancet* 367:233-239, 2006.

West LJ, Pollock-Barziv SM, Dipchand AI, et al: ABO-incompatible heart transplantation in infants, *N Engl J Med* 344:793-800, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

443.2 Trasplante de pulmón y cardiopulmonar

Daniel Bernstein

Se han realizado más de 670 trasplantes cardiopulmonares y 1.700 de pulmón (único o doble) en niños en Estados Unidos y Europa, con una media de 140 intervenciones al año. Entre las indicaciones primarias del trasplante cardiopulmonar se incluyen la fibrosis quística, la hipertensión pulmonar primaria, las cardiopatías congénitas complejas con hipoplasia pulmonar o síndrome de Eisenmenger, las anomalías pulmonares congénitas y las enfermedades pulmonares parenquimatosas en sus estadios finales (displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar crónica y fibrosis intersticial). Muchos de estos pacientes con corazones normales también son candidatos a recibir un trasplante pulmonar único o doble si la función del ventrículo derecho se encuentra preservada y por este motivo se ha producido una tendencia descendente del trasplante combinado de corazón y pulmón. En algunos pacientes con fisiología de Eisenmenger se puede realizar un doble trasplante pulmonar junto con la reparación de los defectos intracardíacos. Los pacientes con fibrosis quística no son candidatos al trasplante de un único pulmón debido al riesgo de infección procedente del pulmón contralateral enfermo. Los pacientes son seleccionados de acuerdo con muchos criterios que son similares a los del trasplante cardíaco (v. cap. 443.1).

La inmunosupresión posterior al trasplante se suele alcanzar con la utilización de regímenes de tres fármacos, que combinan un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimús) con un inhibidor enzimático de los leucocitos (micofenolato o azatioprina) y prednisona. La mayoría de los pacientes reciben un tratamiento de inducción con un fármaco antitimocitos o anticélulas T. A diferencia de los pacientes con trasplantes de corazón aislado, a los pacientes con trasplantes cardíacos o cardiopulmonares no se les pueden retirar por completo los corticoides. La profilaxis frente a las infecciones por *Pneumocystis carinii* se consigue con trimetoprima/sulfametoxazol o pentamidina en aerosol. Se administran ganciclovir y la inmunoglobulina contra el CMV en los mismos casos que en el trasplante cardíaco (v. cap. 443.1).

El rechazo pulmonar es frecuente en los receptores de trasplantes pulmonares o cardiopulmonares, mientras que el rechazo cardíaco es mucho menos frecuente que en los casos de trasplante de corazón aislado. Los síntomas del rechazo pulmonar pueden consistir en fiebre y fatiga, aunque muchos episodios son mínimamente sintomáticos. La vigilancia del rechazo se lleva a cabo con el control de la función pulmonar (capacidad vital forzada, volumen espiratorio máximo en 1 segundo [VEMS], flujo espiratorio forzado, fase mesoespiratoria [$FEF_{25-75\%}$]), la presión arterial sistémica de oxígeno, las radiografías de tórax y mediante biopsia transbronquial.

Las tasas de supervivencia tras un trasplante cardiopulmonar o de pulmón en niños se sitúan actualmente en el 75% al año y en el 50% a los 5 años; la mejora en la selección de los pacientes y en el tratamiento postoperatorio hace que estas estadísticas estén continuamente mejorando respecto a las previas. La insuficiencia y la infección del injerto son la principal causa de mortalidad precoz, mientras que casi el 50% de la mortalidad tardía es consecuencia de una forma de rechazo crónico conocido como **bronquiolitis obliterante.** Otras causas de morbilidad y mortalidad precoz abarcan las complicaciones traqueales, la obstrucción de las venas pulmonares, la disfunción del pulmón del donante, las hemorragias y el rechazo agudo. Otras complicaciones tardías son el desarrollo de estenosis de la vía respiratoria, la disfunción tardía del injerto, la ELPT y otros efectos adversos de la inmunosupresión crónica.

Los índices postoperatorios de función cardiopulmonar y de la capacidad de ejercicio muestran mejoras significativas. Aproximadamente el 90% de los pacientes no presenta limitaciones de su actividad tras 3 años y más del 80% tras 5 años de seguimiento. Los problemas de disponibilidad de donantes son más importantes si cabe en el trasplante pulmonar que en el de corazón aislado. Para aliviar en parte este problema se han utilizado los trasplantes pulmonares de donantes vivos, en los que se trasplanta un lóbulo pulmonar de uno de los padres a un niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 8

Enfermedades del sistema vascular periférico

Capítulo 444

Enfermedades de los vasos sanguíneos (aneurismas y fístulas)

444.1 Enfermedad de Kawasaki

Daniel Bernstein

Véase también el capítulo 166.

Los aneurismas de las arterias coronarias y ocasionalmente de las sistémicas pueden aparecer como complicaciones de la enfermedad de Kawasaki y son la causa principal de morbilidad en esta enfermedad (figs. 444-1 y 444-2). Fuera de la enfermedad de Kawasaki, los aneu-

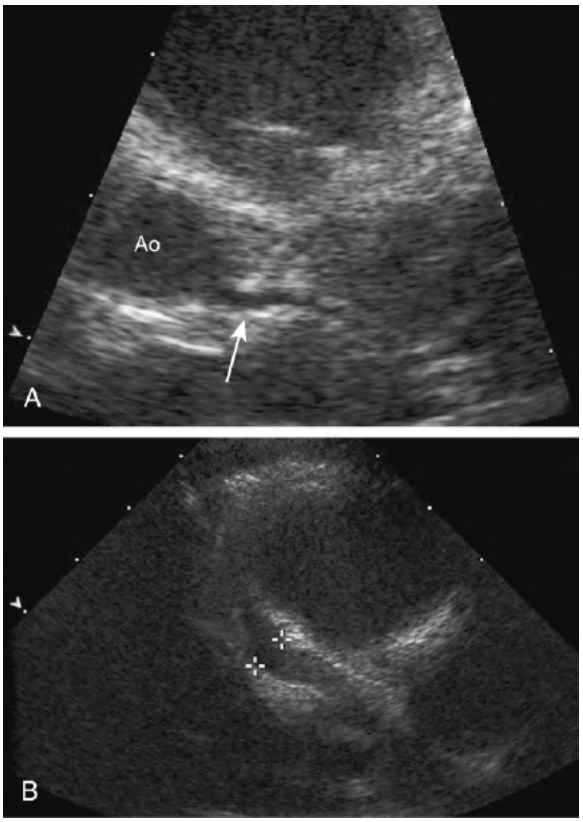

Figura 444-1 Ecocardiograma bidimensional en el que se compara una arteria coronaria principal izquierda normal (*flecha* en **A**) con un aneurisma gigante de una arteria coronaria (señalado por *marcas de cruz* en **B**) en un paciente con enfermedad de Kawasaki. Ao, aorta.

booksmedicos.org

Bibliografía

Adler FR, Aurora P, Barker DH, et al: Lung transplantation for cystic fibrosis, *Proc Am Thorac Soc* 6:619-633, 2009.

Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth pediatric lung and heart-lung transplantation report-2012, *J Heart Lung Transplant* 31(10):1087-1095, 2012.

Date H, Sweet SC: Lung and heart-lung transplantation, *Cardiol Young* 19(Suppl 1): 45-48, 2009.

Goldstein BS, Sweet SC, Mao J, et al: Lung transplantation in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: an 18-year experience, *J Heart Lung Transplant* 30:1148-1152, 2011.

Starnes VA, Bowdish ME, Woo MS, et al: A decade of living lobar lung transplantation: recipient outcomes, *J Thorac Cardiovasc Surg* 127:114-122, 2004.

Snell GI, Paraskeva M, Westall GP: Managing bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) and chronic lung allograft dysfunction (CLAD) in children: what does the future hold? *Paediatr Drugs* 15(4):281-289, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

443.2 Trasplante de pulmón y cardiopulmonar

Daniel Bernstein

Se han realizado más de 670 trasplantes cardiopulmonares y 1.700 de pulmón (único o doble) en niños en Estados Unidos y Europa, con una media de 140 intervenciones al año. Entre las indicaciones primarias del trasplante cardiopulmonar se incluyen la fibrosis quística, la hipertensión pulmonar primaria, las cardiopatías congénitas complejas con hipoplasia pulmonar o síndrome de Eisenmenger, las anomalías pulmonares congénitas y las enfermedades pulmonares parenquimatosas en sus estadios finales (displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar crónica y fibrosis intersticial). Muchos de estos pacientes con corazones normales también son candidatos a recibir un trasplante pulmonar único o doble si la función del ventrículo derecho se encuentra preservada y por este motivo se ha producido una tendencia descendente del trasplante combinado de corazón y pulmón. En algunos pacientes con fisiología de Eisenmenger se puede realizar un doble trasplante pulmonar junto con la reparación de los defectos intracardíacos. Los pacientes con fibrosis quística no son candidatos al trasplante de un único pulmón debido al riesgo de infección procedente del pulmón contralateral enfermo. Los pacientes son seleccionados de acuerdo con muchos criterios que son similares a los del trasplante cardíaco (v. cap. 443.1).

La inmunosupresión posterior al trasplante se suele alcanzar con la utilización de regímenes de tres fármacos, que combinan un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimús) con un inhibidor enzimático de los leucocitos (micofenolato o azatioprina) y prednisona. La mayoría de los pacientes reciben un tratamiento de inducción con un fármaco antitimocitos o anticélulas T. A diferencia de los pacientes con trasplantes de corazón aislado, a los pacientes con trasplantes cardíacos o cardiopulmonares no se les pueden retirar por completo los corticoides. La profilaxis frente a las infecciones por *Pneumocystis carinii* se consigue con trimetoprima/sulfametoxazol o pentamidina en aerosol. Se administran ganciclovir y la inmunoglobulina contra el CMV en los mismos casos que en el trasplante cardíaco (v. cap. 443.1).

El rechazo pulmonar es frecuente en los receptores de trasplantes pulmonares o cardiopulmonares, mientras que el rechazo cardíaco es mucho menos frecuente que en los casos de trasplante de corazón aislado. Los síntomas del rechazo pulmonar pueden consistir en fiebre y fatiga, aunque muchos episodios son mínimamente sintomáticos. La vigilancia del rechazo se lleva a cabo con el control de la función pulmonar (capacidad vital forzada, volumen espiratorio máximo en 1 segundo [VEMS], flujo espiratorio forzado, fase mesoespiratoria [$FEF_{25-75\%}$]), la presión arterial sistémica de oxígeno, las radiografías de tórax y mediante biopsia transbronquial.

Las tasas de supervivencia tras un trasplante cardiopulmonar o de pulmón en niños se sitúan actualmente en el 75% al año y en el 50% a los 5 años; la mejora en la selección de los pacientes y en el tratamiento postoperatorio hace que estas estadísticas estén continuamente mejorando respecto a las previas. La insuficiencia y la infección del injerto son la principal causa de mortalidad precoz, mientras que casi el 50% de la mortalidad tardía es consecuencia de una forma de rechazo crónico conocido como **bronquiolitis obliterante.** Otras causas de morbilidad y mortalidad precoz abarcan las complicaciones traqueales, la obstrucción de las venas pulmonares, la disfunción del pulmón del donante, las hemorragias y el rechazo agudo. Otras complicaciones tardías son el desarrollo de estenosis de la vía respiratoria, la disfunción tardía del injerto, la ELPT y otros efectos adversos de la inmunosupresión crónica.

Los índices postoperatorios de función cardiopulmonar y de la capacidad de ejercicio muestran mejoras significativas. Aproximadamente el 90% de los pacientes no presenta limitaciones de su actividad tras 3 años y más del 80% tras 5 años de seguimiento. Los problemas de disponibilidad de donantes son más importantes si cabe en el trasplante pulmonar que en el de corazón aislado. Para aliviar en parte este problema se han utilizado los trasplantes pulmonares de donantes vivos, en los que se trasplanta un lóbulo pulmonar de uno de los padres a un niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 8

Enfermedades del sistema vascular periférico

Capítulo 444

Enfermedades de los vasos sanguíneos (aneurismas y fístulas)

444.1 Enfermedad de Kawasaki

Daniel Bernstein

Véase también el capítulo 166.

Los aneurismas de las arterias coronarias y ocasionalmente de las sistémicas pueden aparecer como complicaciones de la enfermedad de Kawasaki y son la causa principal de morbilidad en esta enfermedad (figs. 444-1 y 444-2). Fuera de la enfermedad de Kawasaki, los aneu-

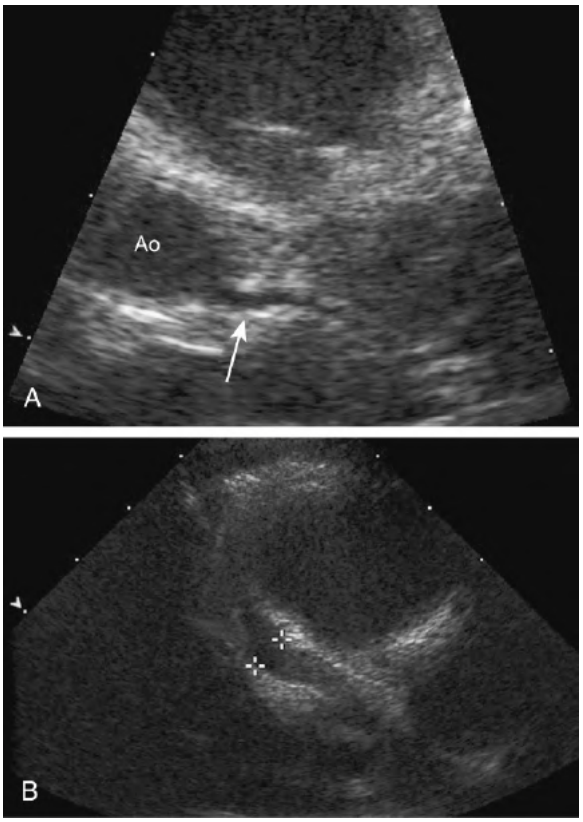

Figura 444-1 Ecocardiograma bidimensional en el que se compara una arteria coronaria principal izquierda normal (*flecha* en **A**) con un aneurisma gigante de una arteria coronaria (señalado por *marcas de cruz* en **B**) en un paciente con enfermedad de Kawasaki. Ao, aorta.

booksmedicos.org

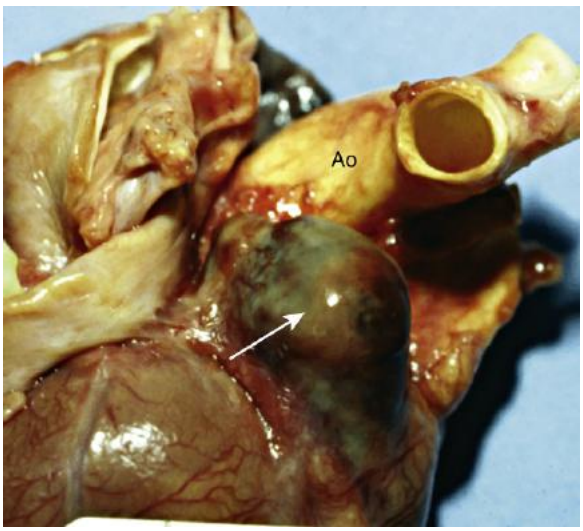

Figura 444-2 Muestra anatomopatológica en la que se aprecia un aneurisma gigante de la arteria coronaria izquierda principal *(flecha)*. Ao, aorta ascendente.

rismas no son frecuentes en los niños y se localizan sobre todo en la aorta, asociados a una coartación de la misma, a un conducto arterial persistente, el síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV (forma con equimosis arteriales), el síndrome de hiperinmunoglobulina E y el síndrome de Marfan, o en los vasos intracraneales (v. cap. 601). También pueden producirse de forma secundaria en relación con una embolia séptica, con un proceso infeccioso contiguo a un vaso sanguíneo, con traumatismos, en relación con anomalías congénitas de las estructuras vasculares, sobre todo de su capa media, y con arteritis, como por ejemplo la poliarteritis nodosa, el síndrome de Behçet y la arteritis de Takayasu (v. cap. 167.2).

444.2 Fístulas arteriovenosas

Daniel Bernstein

Las fístulas arteriovenosas pueden ser limitadas y pequeñas, o pueden ser extensas y producir complicaciones sistémicas (v. caps. 505 y 650). Las localizaciones más frecuentes en lactantes y niños son el interior del cráneo, el hígado, el pulmón, las extremidades y los vasos situados en la pared torácica o cerca de ella. Aunque estas fístulas suelen ser congénitas, pueden producirse tras traumatismos o ser una manifestación de la telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Osler-Weber-Rendu). Las fístulas femorales arteriovenosas pueden ser una complicación infrecuente de los cateterismos femorales percutáneos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sólo se producen síntomas en los casos de grandes comunicaciones arteriovenosas en los que la sangre arterial pasa a un sistema venoso de baja presión sin la resistencia del lecho capilar; la presión venosa local aumenta y disminuye el flujo arterial distal a la fístula. Las resistencias arteriales sistémicas disminuyen debido a la salida de sangre a través de la fístula. Entre los mecanismos compensadores se encuentran la taquicardia y el aumento del volumen sistólico, de forma que el gasto cardíaco aumenta. El volumen sanguíneo total se encuentra también incrementado. En las grandes fístulas se produce dilatación del ventrículo izquierdo, aumento de la amplitud de la presión del pulso e insuficiencia cardíaca de alto gasto. La TC, la RM o la inyección de contraste en una arteria proximal a la fístula permite confirmar el diagnóstico.

Las fístulas arteriovenosas intracraneales grandes suelen aparecer casi siempre en lactantes recién nacidos asociadas a **malformaciones de la vena de Galeno.** El gran cortocircuito intracraneal de izquierda a derecha acaba produciendo insuficiencia cardíaca secundaria a la demanda de un alto gasto cardíaco. Los pacientes con fístulas más pequeñas pueden no presentar síntomas cardiovasculares, pero pueden sufrir posteriormente hidrocefalia (v. cap. 591.11) o trastornos convulsivos. A menudo se puede llegar al diagnóstico mediante la auscultación de un soplo continuo sobre el cráneo. Los niños mayores con malformaciones arteriovenosas intracraneales más difusas pueden reconocerse por la presencia de calcificaciones intracraneales y un gasto cardíaco alto sin insuficiencia cardíaca.

Las **fístulas arteriovenosas hepáticas** pueden ser generalizadas o estar localizadas en el hígado. Pueden ser hemangioendoteliomas o hemangiomas cavernosos. La fístula puede estar localizada entre la arteria hepática y el conducto venoso o la vena porta. También puede existir una telangiectasia hemorrágica hereditaria. Las grandes fístulas arteriovenosas se asocian a un alto gasto cardíaco y a insuficiencia cardíaca. Es frecuente que exista hepatomegalia y se pueden escuchar soplos continuos sobre el hígado.

Las fístulas arteriovenosas periféricas generalmente afectan a las extremidades y se asocian a deformidades, tumefacción de la extremidad y hemangiomas visibles. Algunas se localizan en lugares donde producen obstrucción de las vías respiratorias altas. Ya que sólo en una pequeña parte de los casos se producen grandes escapes arteriales, la insuficiencia cardíaca es poco frecuente.

TRATAMIENTO

El tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca resulta útil inicialmente en neonatos con estos cuadros patológicos; con el tiempo, la cuantía del cortocircuito puede disminuir y los síntomas regresan de forma espontánea. Los hemangiomas hepáticos a menudo acaban desapareciendo del todo. Se ha intentado tratar los hemangiomas hepáticos grandes con corticoides, ácido ε-aminocaproico, interferón, compresión local, embolización o mediante irradiación local; los efectos beneficiosos de estas modalidades terapéuticas no han sido firmemente establecidos, ya que la evolución clínica sin tratamiento es muy variable. La embolización con catéter se está convirtiendo rápidamente en el tratamiento de elección para muchos pacientes con fístulas arteriovenosas sintomáticas. Entre los productos que han sido utilizados para realizar las embolizaciones se encuentran los globos desechables, las espirales de acero (Gianturco) y los pegamentos tisulares líquidos (cianocrilato). A menudo es necesario llevar a cabo varios procedimientos hasta lograr reducir el flujo significativamente. En los pacientes con malformaciones arteriovenosas cerebrales se ha utilizado con éxito la radiocirugía con bisturí de rayos gamma. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave que no responden al tratamiento médico puede ser necesaria la extirpación quirúrgica de fístulas grandes. El tratamiento quirúrgico puede estar contraindicado o resultar ineficaz cuando las lesiones son extensas y difusas, o cuando están localizadas en zonas donde los tejidos adyacentes pueden resultar dañados por la cirugía o por los procedimientos asociados con ella.

444.3 Calcificación arterial generalizada de la lactancia/calcificación arterial infantil idiopática

Robert M. Kliegman

La calcificación arterial generalizada de la lactancia (CAGL) es un trastorno infrecuente y con frecuencia autosómico recesivo caracterizado por la calcificación de las arterias musculares con proliferación fibrótica miointimal y consiguiente estenosis vascular que produce isquemia, mala función o infarto en los tejidos. La calcificación arterial difusa puede comenzar antes del nacimiento, lo cual causa hidrops fetal; en el recién nacido la calcificación arterial difusa produce distrés respiratorio e insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio (arterias coronarias, pulmonares), hipertensión (arterias renales) y pulsos femorales débiles (aorta, arterias femorales).

En el 75% de los pacientes se detectan mutaciones en el gen de la ectonucleótido pirofosfatasa 1 *(ENPP1)*. Los niveles de calcio, fosfato y fosfatasa alcalina son normales y, aunque la calcificación vascular puede observarse en las radiografías simples (fig. 444-3), las ecografías (fig. 444-4) o las TC pueden revelar calcificaciones que no son visibles en las radiografías.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

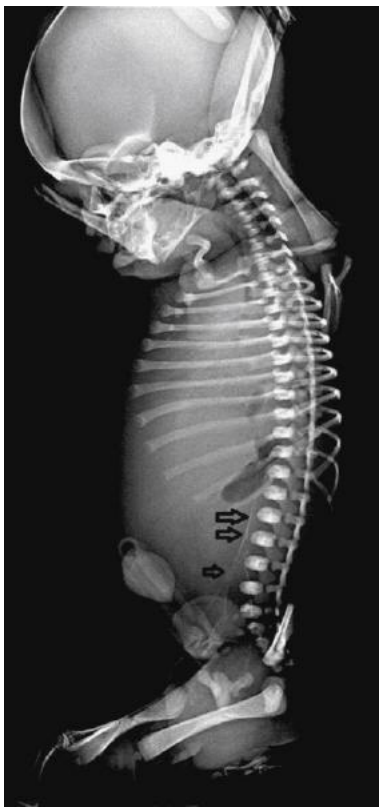

Figura 444-3 Radiografía lateral de un recién nacido que muestra la calcificación de la aorta descendente y su bifurcación *(flechas)*. *(De Karthikeyan G: Generalized arterial calcification of infancy.* J Pediatr *2013;162:1074, fig. 3, pág. 1074).*

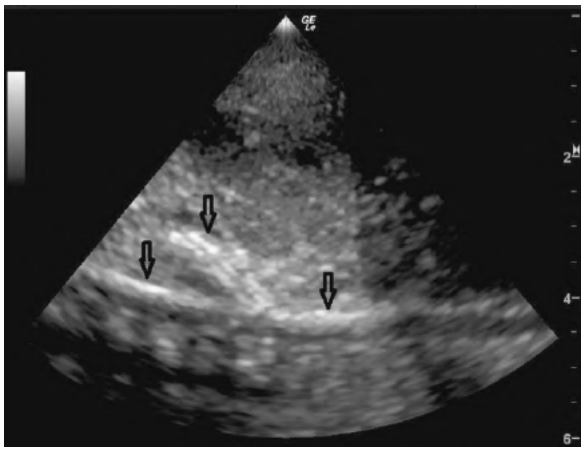

Figura 444-4 Ecografía de la aorta abdominal que muestra la calcificación de la aorta descendente y sus ramas *(flechas)*. *(De Karthikeyan G: Generalized arterial calcification of infancy.* J Pediatr *2013;162:1074, fig. 1, pág. 1074).*

Un subgrupo de pacientes con CAGL tienen mutaciones monoalelo o bialelo en el gen del transportador que liga adenosina trifosfato de la subfamilia C número 6 (*ABCC6*), que es el gen responsable del pseudoxantoma elástico (PXE). El PXE, un trastorno autosómico recesivo, se asocia clásicamente con un inicio más tardío de la mineralización ectópica de las fibras elásticas en la piel, los ojos y las arterias. Además, algunos lactantes supervivientes con mutación en *ENPP1* desarrollan síntomas de PXE que afectan a la piel y a la retina (estrías angioides).

Los lactantes con CAGL han recibido tratamiento con bifosfonatos con éxito variable. Además, algunos supervivientes han desarrollado raquitismo hipofosfatémico.

444.4 Calcificaciones arteriales causadas por déficit de CD73

Robert M. Kliegman

Este infrecuente trastorno autosómico recesivo, debido a mutaciones en la 5-exonucleotidasa CD73 *(NT5E)* causa calcificaciones articulares y arteriales (de la extremidad inferior) en adultos. Los pacientes presentan claudicación intermitente y dolor articular. El inicio es probablemente previo a la edad adulta, ya que los pacientes pueden no ser diagnosticados a partir de los hallazgos inespecíficos durante la adolescencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **445**

Hipertensión arterial

Marc B. Lande

La **hipertensión primaria (esencial)** aparece normalmente en los adultos y, si no se trata, constituye un factor de riesgo mayor para padecer infarto de miocardio, ictus e insuficiencia renal. En los adultos con hipertensión, un incremento de 5 mmHg en la presión arterial (PA) diastólica aumenta en un 20% el riesgo de arteriopatía coronaria y en un 35% el riesgo de ictus. Asimismo, la hipertensión está implicada en la etiología de casi el 50% de las nefropatías terminales de los adultos. La prevalencia de la hipertensión en el adulto aumenta con la edad, oscilando desde el 15% en los adultos jóvenes hasta el 60% en los mayores de 65 años.

Los niños hipertensos, aunque suelen estar asintomáticos, ya manifiestan signos de lesiones en determinados órganos. Hasta un 40% de los niños hipertensos desarrollan hipertrofia del ventrículo izquierdo y además tienen aumentado el grosor de las capas íntima y media de la arteria carótida, lo cual constituye un marcador de ateroesclerosis precoz. La hipertensión primaria durante la infancia sigue su trayectoria hasta la edad adulta. Los niños con una PA por encima del percentil 90 tienen 2,4 veces más riesgo de padecer hipertensión cuando se hacen adultos. Del mismo modo, casi la mitad de los adultos hipertensos tenía una PA por encima del percentil 90 cuando eran niños. También existe una asociación entre la hipertensión durante la infancia y la ateroesclerosis en los primeros años de la edad adulta.

PREVALENCIA DE LA HIPERTENSIÓN EN LOS NIÑOS

La hipertensión es infrecuente en los lactantes y en los niños pequeños, con una prevalencia menor del 1%, pero cuando existe, suele ser indicativa de una enfermedad subyacente **(hipertensión secundaria).** *La hipertensión grave y sintomática en los niños suele deberse a hipertensión secundaria.* Por el contrario, la prevalencia de hipertensión esencial primaria, sobre todo en niños mayores en edad escolar y en adolescentes, ha aumentado en paralelo con la epidemia de obesidad infantil. Los estudios de cribado escolar muestran que aproximadamente el 10% del total de la juventud estadounidense presenta valores de prehipertensión y el 2,5% padece hipertensión. La influencia de la obesidad sobre la elevación de la PA está clara en los niños a partir de los 2-5 años de vida. Aproximadamente el 20% de la juventud estadounidense es obesa y hasta un 10% de la juventud obesa padece hipertensión.

DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN

La definición de hipertensión en los adultos viene determinada por una PA ≥140/90 mmHg, independientemente del tamaño corporal, el sexo o la edad. Se trata de una definición funcional que relaciona el valor de la PA con la probabilidad de complicaciones cardiovasculares posteriores. Dado que estas complicaciones cardiovasculares asociadas a la hipertensión, como el infarto de miocardio o el ictus, no suelen producirse durante la infancia, la definición de hipertensión en los niños es estadística en lugar de funcional. El Grupo de Trabajo del Programa Nacional de Educación

booksmedicos.org

Bibliografía

Abernethy LJ: Classification and imaging of vascular malformations in children, *Eur Radiol* 13:2483-2497, 2003.

Faughnan ME, Thabet A, Mei-Zahav M, et al: Pulmonary arteriovenous malformations in children: outcomes of transcatheter embolotherapy, *J Pediatr* 145:826-831, 2004.

Giordano P, Lenato GM, Suppressa P, et al: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: arteriovenous malformations in children, *J Pediatr* 163(1):179-186, 2013.

Hannoush H, Introne WJ, Chen MY, et al: Aortic stenosis and vascular calcifications in alkaptonuria, *Mol Genet Metab* 105:198-202, 2012.

Iglesias-Platas I, del rio R, Rodriguez X, et al: Two cases of idiopathic arterial calcification in the newborn: watch out for lineal calcification in plain radiographs, *J Pediatr* 161:767, 2013.

Karthikeyan G: Generalized arterial calcification of infancy, *J Pediatr* 162:1074, 2013.

Lunsford LD, Niranjan A, Kano H, et al: The technical evolution of gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations, *Prog Neurol Surg* 27:22-34, 2013.

Markello TC, Pak LK, St.Hilaire C, et al: Vascular pathology of medical arterial calcifications in NT5E deficiency: implications for the role of adenosine in pseudoxanthoma elasticum, *Mol Genet Metab* 103:44-50, 2011.

Moran JJ: Idiopathic arterial calcification of infancy: a clinicopathologic study, *Pathol Annu* 10:393-417, 1975.

Nitschke Y, Baujat G, Botschen U, et al: Generalized arterial calcification of infancy and pseudoxanthoma elasticum can be caused by mutations in either ENPP1 or ABCC6, *Am J Hum Genet* 90:25-39, 2012.

Ramjam KA, Roscioli T, Rutsch F, et al: Generalized arterial calcifications of infancy: treatment with bisphosphonates, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 5:167-172, 2009.

Ryerson LM, Chiletti R, Zacharin M, et al: Two cases of idiopathic infantile arterial calcification, *J Paediatr Child Health* 46:777-779, 2010.

Saigal G, Azouz EM: The spectrum of radiologic findings in idiopathic arterial calcification of infancy: pictorial essay, *Pediatr Radiol* 55:102-107, 2004.

St.Hilaire C, Ziegler C, Markello TC, et al: NT5E mutations and arterial calcifications, *N Engl J Med* 364:432-442, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

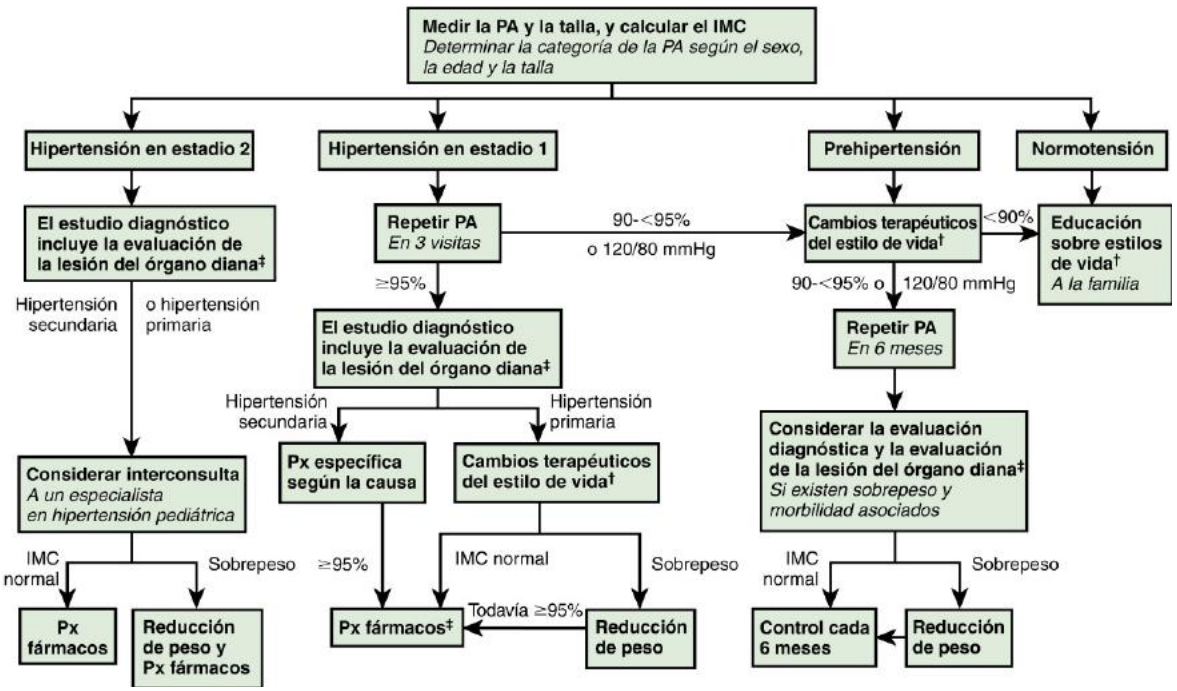

Figura 445-1 Algoritmo de tratamiento. IMC, índice de masa corporal; PA, presión arterial; Px, prescripción; †, modificación de la dieta y el ejercicio físico; ‡, especialmente si es joven, tiene PA muy elevada, antecedentes familiares escasos o nulos, es diabético u otros factores de riesgo. *(De National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents: The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents.* Pediatrics *2004;114[2 Suppl 4th Report]:571.)*

sobre Hipertensión en Niños y Adolescentes (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents) publicó el *Cuarto Informe sobre el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento de la hipertensión en niños y adolescentes (Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents)* en 2004. En este informe se establecían los valores normales, basándose en la distribución de la presión arterial en los niños sanos, e incluía valores sistólicos y diastólicos para los percentiles 50, 90, 95 y 99 según los percentiles de edad, sexo y talla. Estos nomogramas pueden descargarse en la página www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/child_tbl.htm. El «*Cuarto Informe*» definía la hipertensión como el promedio de la presión arterial sistólica (PAS) y de la PA diastólica, o ambas, ≥ del percentil 95 para la edad, el sexo y la talla en 3 mediciones o más. La **prehipertensión** se definía como el promedio de PAS o PA diastólica ≥ del percentil 90, pero < del percentil 95. En los adolescentes, comenzando a la edad de 12 años, la prehipertensión se definía como una PA entre 120/80 mmHg y el percentil 95. Un niño con valores de PA ≥ del percentil 95 en un entorno médico, pero con una PA normal fuera de la consulta, padece la denominada **hipertensión de la bata blanca.**

El *Cuarto Informe* recomendaba además que, si la PA es ≥ del percentil 95, debería estadificarse la hipertensión. Los niños con una PA entre los percentiles 95 y 99 más 5 mmHg se clasifican como poseedores de **hipertensión en estadio 1,** y los niños con una PA > del percentil 99 más 5 mmHg, como afectados por **hipertensión en estadio 2.** La hipertensión en estadio 1, si es asintomática y sin lesiones en órganos terminales, permite su estudio antes de instaurar cualquier tratamiento; sin embargo, la hipertensión en estadio 2 exige una evaluación y un tratamiento farmacológico sin demoras (fig. 445-1).

MEDICIÓN DE LA PA EN LOS NIÑOS

En el Cuarto Informe *y la American Heart Association recomiendan comprobar la PA de los niños de 3 años o más en cada consulta al pediatra (la AHA recomienda tomas anuales de PA).* En niños seleccionados menores de 3 años debe comprobarse también la PA, como aquéllos con antecedentes de prematuridad, cardiopatías congénitas, enfermedad renal, trasplante de órgano sólido, cáncer, tratamiento con fármacos que se sabe que aumentan la presión arterial, otras enfermedades asociadas a hipertensión (neurofibromatosis, esclerosis tuberosa u otras) o signos de hipertensión intracraneal. La auscultación con un manguito de PA apropiado para el tamaño del brazo del niño constituye el método de elección para realizar la medición. Las lecturas elevadas deben confirmarse en las revisiones siguientes antes de determinar que el niño es hipertenso. La PA debería medirse con el niño sentado tras un período de reposo de al menos 5 minutos. El tamaño del manguito debe ser el idóneo para evitar falsos positivos, ya que un manguito demasiado corto o estrecho aumenta artificialmente las lecturas de la PA. En toda consulta debe disponerse de manguitos de tamaños variables cuando vaya a explorarse de forma rutinaria a los niños. Un manguito del tamaño idóneo posee una cámara hinchable que mide, al menos, el 40% del perímetro del brazo en su punto medio. La cámara hinchable debería tapar al menos dos tercios de la longitud del brazo y entre el 80% y el 100% de su perímetro.

El valor de la presión arterial sistólica viene determinado por el primer ruido de Korotkoff. La presión diastólica se ha definido por consenso como el 5.° ruido de Korotkoff. La palpación puede ser eficaz para medir de forma rápida la PAS, aunque el valor obtenido por palpación suele ser unos 10 mmHg menor que el obtenido por auscultación. Las técnicas oscilométricas se utilizan con frecuencia en lactantes y niños pequeños, pero pueden aparecer artefactos y están indicadas para medir la presión arterial media.

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) es un procedimiento en el cual el niño lleva consigo un dispositivo que registra con frecuencia la PA, normalmente cada 20-30 minutos, a lo largo de 24 horas, mientras realiza sus actividades diarias habituales e incluso mientras duerme. Esto permite calcular la media de la PA diurna, durante el sueño y a lo largo de 24 horas. El médico puede determinar también la proporción de mediciones de la PA que están en el intervalo de hipertensión (carga de PA) y si se produce un descenso adecuado de la PA durante el sueño (descenso nocturno). La MAPA es particularmente útil para la evaluación de la hipertensión de la bata blanca y también para determinar el riesgo de lesión orgánica terminal hipertensiva, para evaluar la resistencia al tratamiento farmacológico y para evaluar a los pacientes con episodios de hipotensión con la medicación antihipertensiva. La MAPA también resulta de gran ayuda en ciertas poblaciones especiales, como los niños con nefropatías, trasplante renal y diabetes mellitus, en los que pueden aportar información importante sobre el riesgo cardiovascular que no puede determinarse con otras mediciones realizadas en la consulta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 445-1 Enfermedades asociadas a hipertensión crónica en los niños

RENALES
Pielonefritis crónicas
Glomerulonefritis crónicas
Hidronefrosis
Displasia renal congénita
Poliquistosis renal
Quiste renal solitario
Nefropatía por reflujo vesicoureteral
Hipoplasia segmentaria (riñón de Ask-Upmark)
Obstrucción ureteral
Tumores renales
Traumatismos renales
Lesiones por rechazo tras un trasplante
Lesiones posradiación
Lupus eritematoso sistémico (otras enfermedades del tejido conjuntivo)
VASCULARES
Coartación de la aorta torácica o abdominal
Lesiones de las arterias renales (estenosis, displasia fibromuscular, trombosis, aneurismas)
Cateterización de la arteria umbilical con formación de trombos
Neurofibromatosis (estenosis intrínseca o extrínseca de la luz vascular)
Trombosis de la vena renal
Vasculitis
Cortocircuitos arteriovenosos
Síndrome de Williams-Beuren
Enfermedad de Moyamoya
Arteritis de Takayasu
ENDOCRINAS
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Hiperplasia suprarrenal congénita (defectos de la 11β-hidroxilasa y de la 17-hidroxilasa)
Síndrome de Cushing
Hiperaldosteronismo primario
Exceso aparente de mineralocorticoides
Hiperaldosteronismo remediable por glucocorticoides (hiperaldosteronismo familiar tipo 1)
Resistencia a los glucocorticoides (síndrome de Chrousos)
Seudohipoaldosteronismo tipo 2 (síndrome de Gordon)
Feocromocitoma
Otros tumores de la cresta neural (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma)
Síndrome de Liddle
Síndrome de Geller
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Masas intracraneales
Hemorragias
Secuelas de traumatismos craneales
Tetraplejía

Tabla 445-2 Enfermedades asociadas a hipertensión transitoria o intermitente en los niños

RENALES
Glomerulonefritis agudas postinfecciosas
Púrpura anafilactoide (Henoch-Schönlein) con nefritis
Síndrome hemolítico-urémico
Necrosis tubular aguda
Después del trasplante renal (inmediata y durante los episodios de rechazo)
Después de transfusiones sanguíneas en pacientes con hiperazoemia
Hipervolemia
Tras intervenciones quirúrgicas en el aparato genitourinario
Pielonefritis
Traumatismos renales
Infiltración leucémica del riñón
Uropatía obstructiva asociada a la enfermedad de Crohn
FÁRMACOS Y TÓXICOS
Cocaína
Anticonceptivos orales
Simpaticomiméticos
Anfetaminas
Fenciclidina
Corticoides y hormona adrenocorticotropa
Tratamiento postrasplante con ciclosporina o sirolimús
Regaliz (ácido glicirrícico)
Plomo, mercurio, cadmio, talio
Retirada de antihipertensivos (clonidina, metildopa, propranolol)
Intoxicación por vitamina D
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y AUTÓNOMO
Aumento de la presión intracraneal
Síndrome de Guillain-Barré
Quemaduras
Disautonomía familiar
Síndrome de Stevens-Johnson
Lesiones de la fosa posterior
Porfiria
Poliomielitis
Encefalitis
Lesión de la médula espinal (tormenta simpática)
MISCELÁNEA
Preeclampsia
Fracturas de huesos largos
Hipercalcemia
Tras la reparación de coartaciones
Transfusiones de leucocitos
Oxigenación con membrana extracorpórea
Obstrucción crónica de las vías respiratorias altas

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La presión arterial es el producto del gasto cardíaco por las resistencias vasculares periféricas. Los incrementos del gasto cardíaco o de las resistencias periféricas provocan el aumento de la presión arterial; es posible que no aumente la PA si uno de los factores aumenta y el otro disminuye. Cuando la hipertensión es secundaria a otro proceso patológico se denomina hipertensión secundaria. Cuando no se puede encontrar ninguna causa identificable se habla de hipertensión arterial primaria o esencial. Existen muchos factores, entre ellos los hereditarios, la dieta, el estrés y la obesidad, que pueden desempeñar cierto papel en el desarrollo de la hipertensión esencial. La hipertensión secundaria es más frecuente en lactantes y niños pequeños. Cuanto más pequeño es el niño, mayor sea la PA y la presencia de síntomas relacionados con la hipertensión, existen más probabilidades de que haya causas secundarias subyacentes de la hipertensión. Muchas de las enfermedades pediátricas pueden ser responsables de hipertensión crónica (tabla 445-1) o de hipertensión aguda o intermitente (tabla 445-2). La causa más probable varía con la edad. La hipertensión en el lactante prematuro se asocia en ocasiones a la cateterización de la arteria umbilical y a la trombosis de la arteria renal. La hipertensión de los primeros años de la infancia puede deberse a una enfermedad renal, a una coartación de la aorta, a trastornos endocrinos o a fármacos. En los niños en edad escolar y en los adolescentes, la hipertensión esencial es cada vez más frecuente.

La causa más frecuente de hipertensión secundaria en los niños son las anomalías renales; otras etiologías son las enfermedades cardiovasculares y las endocrinopatías. La hipertensión renal (glomerulonefritis crónica, nefropatía obstructiva o por reflujo, síndrome urémico hemolítico, nefropatías displásicas o poliquísticas) y vasculorrenal son responsables de cerca del 90% de los casos de hipertensión secundaria en los niños. La nefropatía parenquimatosa y la estenosis de la arteria renal dan lugar a retención de sodio y agua, que en parte son secundarias al aumento de la secreción de renina. Siempre debe considerarse la posibilidad de una coartación de aorta. También se han relacionado con la hipertensión varias endocrinopatías y en especial las que comprometen al tiroides, las paratiroides y las glándulas suprarrenales. La hipertensión sistólica y la taquicardia son frecuentes en el hipertiroidismo, mientras que la presión diastólica no aumenta. La hipercalcemia, secundaria a un hiperparatiroidismo o a otras causas, suele producir una ligera elevación de la presión arterial debido

booksmedicos.org

Tabla 445-3 Hallazgos clínicos en los pacientes con exceso de mineralocorticoides

ENFERMEDAD	PRESENTACIÓN CLÍNICA
HSR: déficit de 11β-hidroxilasa	Inicialmente estirón precoz, después talla adulta baja, edad ósea avanzada, adrenarquia precoz, acné, pubertad precoz en varones, amenorrea/hirsutismo/virilización en mujeres
HSR: déficit de 17α-hidroxilasa	Seudohermafroditismo (varones), infantilismo sexual (mujeres)
Exceso aparente de mineralocorticoides	Retraso del crecimiento/talla baja, nefrocalcinosis
Síndrome de Liddle	Hipertensión grave, hipopotasemia y alcalosis metabólica, debilidad muscular
Síndrome de Geller	Hipertensión de inicio precoz (antes de los 20 años), agravada en el embarazo
Hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides (HARG) (hiperaldosteronismo familiar tipo 1)	Hipertensión de inicio precoz, antecedentes familiares de mortalidad o morbilidad debido a accidente cerebrovascular hemorrágico precoz
Seudohipoaldosteronismo tipo 2 (síndrome de Gordon)	Talla baja, acidosis metabólica hiperpotasémica e hiperclorémica, presión arterial límite
Resistencia a glucocorticoides (niños) (síndrome de Chrousos)	Genitales ambiguos, pubertad precoz; las mujeres pueden tener acné, hirsutismo, ovulación escasa o anovulación, infertilidad

De Melcescu E, Phillips J, Moll G y cols.: 11 Beta-hydroxylase deficiency and other syndromes of mineralcorticoid excess as a rare cause of endocrine hypertension. Horm Metab Res *2012;44:867-78 (tabla 1, pág. 869).*

al aumento del tono vascular. Los trastornos de la corteza suprarrenal (tumores secretores de aldosterona, hiperplasia suprarrenal congénita con retención de sodio, síndrome de Cushing) pueden producir hipertensión en pacientes con aumento de la secreción de mineralocorticoides. Es importante tener en cuenta los procesos asociados con el exceso real o aparente de mineralocorticoides (tabla 445-3) y, por tanto, una forma de hipertensión secundaria con niveles suprimidos de renina. Los feocromocitomas son tumores secretores de catecolaminas que producen hipertensión debido a los efectos de la adrenalina y la noradrenalina sobre el corazón y los vasos periféricos. Los niños con feocromocitoma suelen tener hipertensión mantenida más que intermitente o inducida por el esfuerzo. En cerca del 5% de los pacientes con neurofibromatosis se desarrollan feocromocitomas. En contadas ocasiones, la hipertensión secundaria puede deberse a un seudohiperaldosteronismo, que da lugar a una elevación de la PA con valores de renina suprimidos. Entre estos trastornos están el síndrome de Liddle, el exceso aparente de mineralocorticoides y el aldosteronismo que puede suprimirse con dexametasona. En niños con síndrome de Guillain-Barré, con poliomielitis, con quemaduras y con síndrome de Stevens-Johnson, la alteración del tono simpático puede ser la responsable de la elevación aguda o intermitente de la PA. El flujo de salida simpático desde el sistema nervioso central también se ve afectado por las lesiones intracraneales.

Diferentes fármacos, sustancias terapéuticas y toxinas pueden producir hipertensión. La cocaína puede producir un incremento rápido de la presión arterial y dar lugar a convulsiones o hemorragias intracraneales. La fenciclidina provoca hipertensión transitoria que puede hacerse persistente en los adictos crónicos. El tabaco puede aumentar también la presión arterial. Los fármacos simpaticomiméticos utilizados como descongestivos nasales, como supresores del apetito y como estimulantes en los trastornos por déficit de atención producen vasoconstricción periférica y grados variables de estimulación cardíaca. La susceptibilidad a estos efectos varía en cada persona. Debe sospecharse la toma de anticonceptivos orales en los casos de hipertensión en niñas adolescentes, aunque la incidencia es menor cuando se utilizan preparados con bajo contenido de estrógenos. Los inmunosupresores, como la ciclosporina y el tacrolimús, provocan hipertensión en receptores de trasplantes y su efecto se ve exacerbado por la administración simultánea de corticoides. La presión arterial puede encontrarse elevada en pacientes que sufren intoxicaciones por metales pesados.

Los niños y adolescentes con hipertensión primaria (esencial) suelen tener sobrepeso, a menudo con antecedentes familiares sólidos de hipertensión, y por lo general sus valores de PA están en el percentil 95 para su edad o ligeramente por encima de él. La hipertensión primaria es el tipo más frecuente de hipertensión en los adultos y se detecta con más frecuencia en los adolescentes que en los niños pequeños. Probablemente su causa sea multifactorial y se ha implicado la presencia de obesidad, alteraciones genéticas en el transporte de calcio y sodio, reactividad del músculo liso vascular, el sistema renina-angiotensina, hiperactividad del sistema nervioso simpático y resistencia a la insulina. La hiperuricemia puede desempeñar cierto papel en la fisiopatología de la hipertensión primaria y los estudios de prueba de concepto han confirmado que la reducción de los niveles de ácido úrico conlleva menor PA en los jóvenes con hipertensión o prehipertensión y sobrepeso. Algunos niños y adolescentes presentan hipertensión sensible a la sal, un factor que se aminora con la pérdida de peso y la restricción de sodio.

Los hijos normotensos de padres hipertensos pueden presentar respuestas fisiológicas anormales similares a las de sus padres. El grupo de hijos de adultos hipertensos responde con mayores incrementos de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial que los hijos de padres normotensos en situaciones de estrés o cuando participan en actividades de competición. Asimismo, algunos niños de padres hipertensos pueden excretar en la orina concentraciones más altas de metabolitos de las catecolaminas o responder a las sobrecargas de sodio con mayor ganancia de peso y mayor incremento de la presión arterial que los hijos sin antecedentes familiares de hipertensión. Las respuestas anormales de los hijos de padres afectados tienden a ser mayores en la población de raza negra que en la blanca.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños y adolescentes con hipertensión esencial suelen estar asintomáticos; la elevación de la presión arterial suele ser leve y se detecta en el transcurso de una exploración física rutinaria o previa a la participación en alguna actividad deportiva. Estos niños también pueden presentar obesidad. Los niños con hipertensión secundaria pueden mostrar elevaciones de la presión arterial entre leves y graves. La hipertensión no suele producir síntomas, a menos que la presión aumente rápidamente o se mantenga. Por ello, las manifestaciones clínicas pueden reflejar la enfermedad subyacente, como el retraso del crecimiento en niños con insuficiencia renal crónica. En los casos de hipertensión sustancial pueden producirse cefaleas, mareos, epistaxis, anorexia, trastornos visuales y convulsiones. La presencia de cefalea, vómitos, elevación de la temperatura, alteraciones visuales, ataxia, disminución del nivel de conciencia, anomalías en la TC y convulsiones (fig. 445-2) sugiere una **encefalopatía hipertensiva** (generalizada o un síndrome de encefalopatía reversible posterior). La hipertensión marcada puede dar lugar a insuficiencia cardíaca, edema pulmonar y disfunción renal (hipertensión maligna). Puede observarse parálisis de Bell en pacientes sintomáticos o asintomáticos. Las **crisis hipertensivas** pueden manifestarse con disminución de la visión (hemorragias retinianas de la retinopatía hipertensiva) y papiledema, encefalopatía (cefalea, convulsiones, disminución del nivel de conciencia), insuficiencia cardíaca o deterioro acelerado de la función renal.

Las lesiones hipertensivas subclínicas de los órganos diana constituyen una manifestación frecuente en los niños con hipertensión esencial. Gracias a la ecografía con datos de nomogramas pediátricos se ha detectado cierto grado de hipertrofia del ventrículo izquierdo hasta en el 40% de los niños hipertensos. Otros marcadores de lesiones en órganos diana que se han confirmado en niños hipertensos son el aumento de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

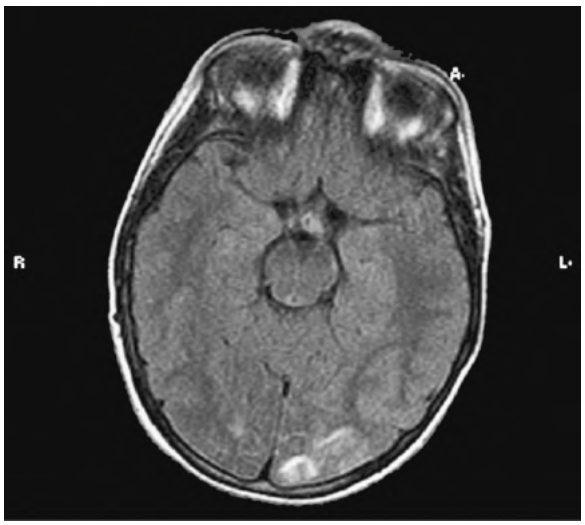

Figura 445-2 Resonancia magnética cerebral de un niño de 6 años con enfermedad renal terminal y encefalopatía hipertensiva (es decir, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible). La alta intensidad de la señal occipital bilateral es más pronunciada en el lado izquierdo *(De Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC, eds.,* Bradley's neurology in clinical practice, *6.ª ed., vol. 2, Filadelfia, 2012, Elsevier/ Saunders, fig. 49B.4, pág. 924.)*

grosor de la íntima y la media de la carótida, la retinopatía hipertensiva y la microalbuminuria. Los niños con prehipertensión también tienen indicadores de lesión de órgano diana, con frecuencia de magnitud intermedia entre la de los niños normotensos y los hipertensos.

DIAGNÓSTICO

El estudio del niño con hipertensión crónica debería dirigirse a descubrir las causas subyacentes potenciales de hipertensión, a evaluar los procesos mórbidos asociados y a la búsqueda de signos de lesiones en órganos diana. El alcance del estudio de las causas subyacentes de hipertensión depende del tipo de hipertensión que se sospeche. Cuando existe la sospecha fundada de hipertensión secundaria, como es el caso de los niños más pequeños con hipertensión grave y sintomática, puede ser preciso realizar una evaluación extensa (fig. 445-3). Por otra parte, los adolescentes con sobrepeso y antecedentes familiares de hipertensión, con elevaciones leves de la PA, pueden requerir solamente un número limitado de pruebas.

En cualquier caso, siempre hay que realizar una anamnesis y una exploración física minuciosas, además de obtener los antecedentes familiares de episodios cardiovasculares. Hay que determinar los parámetros del crecimiento para detectar signos de enfermedad crónica. La PA debe medirse en las cuatro extremidades para descartar una coartación aórtica (torácica o abdominal). En la tabla 445-4 se identifican otras características de la exploración física que pueden aportar pruebas de una causa subyacente de la hipertensión. A menos que la anamnesis y la exploración física sugieran otra causa, los niños con hipertensión confirmada deben someterse a un estudio para detectar afectación renal, con análisis de orina, determinación de electrólitos y nitrógeno ureico en sangre, hemograma completo, cultivo de orina y ecografía renal. En la tabla 445-5 se facilita una lista más completa de las pruebas que deben tenerse en consideración para el estudio clínico de un niño con hipertensión confirmada. Es fundamental determinar el potasio plasmático porque en el síndrome de Liddle, el hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides y en el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides puede existir hipopotasemia, mientras que en el síndrome de Gordon puede encontrarse hiperpotasemia.

La hipertensión vasculorrenal suele asociarse a otras enfermedades (tabla 445-6), pero puede aparecer aislada. La RM o la angiotomografía computarizada pueden mostrar una estenosis de la arteria renal, pero puede ser necesaria una angiografía fluoroscópica, especialmente para detectar estenosis arterial intrarrenal (fig. 445-4).

La hipertensión primaria suele asociarse a otros factores de riesgo. En todos los niños hipertensos debe descartarse la presencia de procesos mórbidos que puedan aumentar el riesgo cardiovascular, como la

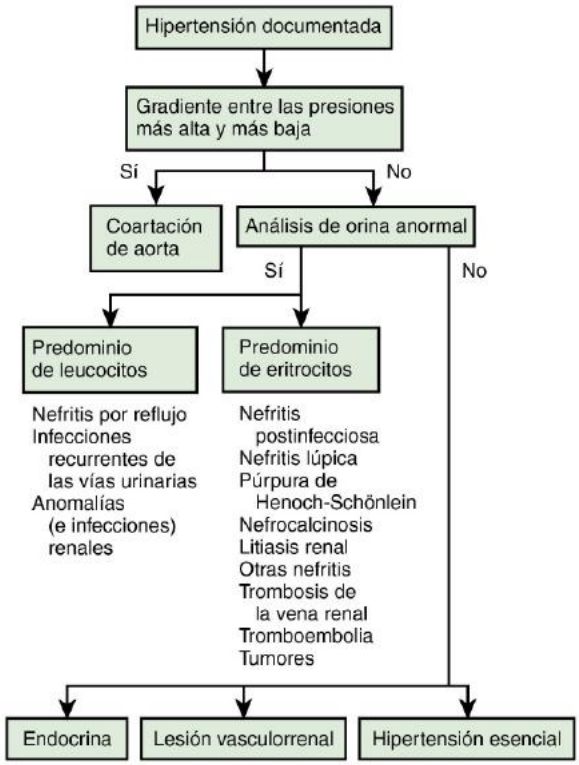

Figura 445-3 Algoritmo diagnóstico inicial en la evaluación de la hipertensión. *(De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS:* Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy, *2.ª ed. Elsevier, Filadelfia, 2004, pág. 222.)*

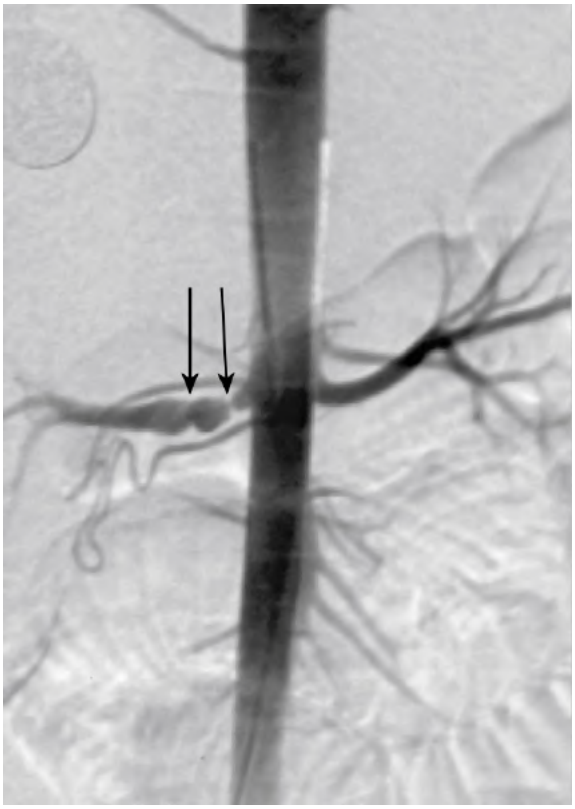

Figura 445-4 Angiografía renal en un niño de 7 años con hipertensión. Se visualiza la arteria renal derecha con un aspecto arrosariado característico de displasia fibromuscular *(flechas).* La aorta y la arteria renal izquierda tienen un aspecto normal. *(De Tullus K, Brennan E, Hamilton G et al: Renovascular hypertension in children,* Lancet *2008;371:1453-63; pág. 1454, fig. 1.)*

booksmedicos.org

Tabla 445-4 Signos que deben buscarse en la exploración física en pacientes con hipertensión

SIGNOS FÍSICOS	RELEVANCIA POTENCIAL
GENERALES	
Mucosas pálidas, edema, retraso del crecimiento	Nefropatía crónica
Facies de elfo, crecimiento escaso, retraso mental	Síndrome de Williams
Cuello alado, línea de implantación del cabello baja, pezones separados, curvatura del codo pronunciada	Síndrome de Turner
Cara de luna llena, cuello de búfalo, hirsutismo, obesidad truncal, estrías, acné	Síndrome de Cushing
HÁBITO CORPORAL	
Delgadez	Feocromocitoma, nefropatía, hipertiroidismo
Virilización	Hiperplasia suprarrenal congénita
Raquitismo	Nefropatía crónica
PIEL	
Manchas «café con leche», neurofibromas	Neurofibromatosis, feocromocitoma
Tuberosidades, manchas en «hoja de fresno»	Esclerosis tuberosa
Exantemas	Lupus eritematoso sistémico, vasculitis (púrpura de Henoch-Schönlein), impétigo con nefritis aguda
Palidez, enrojecimiento evanescente, sudoración	Feocromocitoma
Signos de punción venosa	Consumo de drogas ilegales
Equimosis, estrías	Síndrome de Cushing
Acantosis nigricans	Diabetes tipo 2, resistencia a la insulina
OJOS	
Parálisis de la musculatura extraocular	Inespecífica, crónica, grave
Cambios en el fondo de ojo	Inespecífica, crónica, grave
Proptosis	Hipertiroidismo
CABEZA Y CUELLO	
Bocio	Enfermedad tiroidea
Hipertrofia amigdalina	Enfermedades respiratorias del sueño
SIGNOS CARDIOVASCULARES	
Ausencia o disminución de pulsos femorales, presión arterial en la pierna baja respecto a la del brazo	Coartación de aorta
Tamaño del corazón, ritmo, frecuencia; soplos; dificultad respiratoria; hepatomegalia	Coartación de aorta, insuficiencia cardíaca congestiva
Soplos sobre los grandes vasos	Arteritis o arteriopatía
Roce	Derrame pericárdico secundario a nefropatía crónica
SIGNOS PULMONARES	
Edema pulmonar	Insuficiencia cardíaca congestiva, nefritis aguda
Cuadro de displasia broncopulmonar	Hipertensión asociada a displasia broncopulmonar
ABDOMEN	
Soplo epigástrico	Enfermedad vasculorrenal primaria o asociada a síndrome de Williams, neurofibromatosis, displasia fibromuscular o arteritis
Masas abdominales	Tumor de Wilms, neuroblastoma, feocromocitoma, poliquistosis renal, hidronefrosis, displasia renal
SIGNOS NEUROLÓGICOS	
Déficits neurológicos	Hipertensión crónica o aguda grave con ictus
Debilidad muscular	Hiperaldosteronismo, síndrome de Liddle
GENITALES	
Ambiguos, virilizados	Hiperplasia suprarrenal congénita

hiperlipidemia y la intolerancia a la glucosa. Debe obtenerse un perfil de lípidos y el valor de la glucemia en ayunas. Además, en los niños con hipertensión confirmada deben estudiarse las características del sueño para descartar trastornos de la respiración durante el mismo, ya que la apnea del sueño suele asociarse a una PA alta, sobre todo en los niños con sobrepeso.

La hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) es la manifestación más frecuente de las lesiones en órganos diana en los niños hipertensos. Todos los niños con hipertensión confirmada deben someterse a una ecocardiografía para descartar la presencia de HVI. Las mediciones de la masa del ventrículo izquierdo deben referirse a la altura ($m^{2,7}$) para valorar el efecto del tamaño corporal. La presencia de HVI es una indicación para tratar la hipertensión con terapia farmacológica.

PREVENCIÓN

La prevención de la hipertensión arterial puede verse como parte de la prevención de las enfermedades cardiovasculares y del ictus, que son la principal causa de muerte en los adultos en Estados Unidos. Otros factores de riesgo cardiovascular comprenden la obesidad, los valores séricos de colesterol elevados, la ingesta elevada de sodio en la dieta, el estilo de vida sedentario y el consumo de alcohol y tabaco. El incremento de la rigidez parietal y de la viscosidad sanguínea que se asocian a la exposición a los componentes del tabaco puede exacerbar la hipertensión. Las campañas destinadas a la población para la prevención de la hipertensión esencial comprenden la disminución de la obesidad, la reducción de la ingesta de sodio y el incremento de la actividad física gracias a programas escolares y comunitarios.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 445-5 Evaluación clínica de la hipertensión confirmada

ESTUDIO O PROCEDIMIENTO	PROPÓSITO	POBLACIÓN DIANA
EVALUACIÓN DE CAUSAS IDENTIFICABLES		
Anamnesis, incluyendo historia del sueño, antecedentes familiares, factores de riesgo, dieta y hábitos como tabaquismo o alcoholismo; exploración física	La anamnesis y la exploración física ayudan a enfocar el estudio posterior	Todos los niños con PA persistente ≥ del percentil 95
Nitrógeno ureico, creatinina, electrólitos, análisis de orina y cultivo de orina	Descartar nefropatía y pielonefritis crónica, estados de exceso de mineralocorticoides	Todos los niños con PA persistente ≥ del percentil 95
Hemograma completo	Descartar anemia, compatible con nefropatía crónica	Todos los niños con PA persistente ≥ del percentil 95
Ecografía renal	Descartar cicatriz renal, anomalías congénitas o tamaño renal diferente	Todos los niños con PA persistente ≥ del percentil 95
EVALUACIÓN DE PROCESOS MÓRBIDOS ASOCIADOS		
Panel de lípidos en ayunas, glucemia en ayunas	Identificar hiperlipidemia, identificar anomalías metabólicas	Pacientes con sobrepeso con PA entre los percentiles 90 y 94; todos los pacientes con PA ≥ del percentil 95; antecedentes familiares de hipertensión o de patología cardiovascular; niños con nefropatía crónica
Cribado de fármacos	Identificar sustancias que podrían provocar hipertensión	Anamnesis sugestiva de una posible contribución de sustancias o fármacos
Polisomnografía	Identificar trastornos del sueño asociados a hipertensión	Antecedentes de ronquido sonoro y frecuente
EVALUACIÓN DE LESIONES EN ÓRGANOS DIANA		
Ecocardiografía	Identificar hipertrofia del ventrículo izquierdo y otras indicaciones de afectación cardíaca	Pacientes con factores de riesgo de morbilidad asociada* y una PA entre los percentiles 90 y 94; todos los pacientes con una PA ≥ del percentil 95
Exploración de la retina	Identificar cambios vasculares retinianos	Pacientes con factores de riesgo de morbilidad asociada y PA entre los percentiles 90 y 94; todos los pacientes con PA ≥ del percentil 95
ESTUDIOS ADICIONALES SEGÚN LA INDICACIÓN		
Monitorización ambulatoria de la presión arterial	Identificar hipertensión de bata blanca, patrón de PA diurno anormal y PA de carga	Pacientes en los que se sospecha hipertensión de bata blanca y cuando se necesita otra información sobre el patrón de la PA
Determinación de renina plasmática	Identificar valores de renina baja que sugieran enfermedad asociada a mineralocorticoides	Niños pequeños con hipertensión en estadio 1 y cualquier niño o adolescente con hipertensión en estadio 2 Antecedentes familiares positivos de hipertensión grave
Imagen vasculorrenal Gammagrafía isotópica renal Angiorresonancia magnética Estudios de flujo de Doppler dobles TC tridimensional Arteriografía: sustracción digital o clásica	Identificar enfermedad vasculorrenal	Niños pequeños con hipertensión en estadio 1 y cualquier niño o adolescente con hipertensión en estadio 2
Valores plasmáticos y en orina de corticoides	Identificar hipertensión asociada a corticoides	Niños pequeños con hipertensión en estadio 1 y cualquier niño o adolescente con hipertensión en estadio 2
Valores plasmáticos y en orina de catecolaminas	Identificar hipertensión asociada a catecolaminas	Niños pequeños con hipertensión en estadio 1 y cualquier niño o adolescente con hipertensión en estadio 2

*Entre los factores de riesgo de morbilidad asociada están también la diabetes mellitus y la nefropatía.

De National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents, Pediatrics *2004;114(2 Suppl 4th Report):562.*

Tabla 445-6 Causas de hipertensión vasculorrenal en niños

Displasia fibromuscular

Sindrómicas
- Neurofibromatosis tipo 1
- Esclerosis tuberosa
- Síndrome de Williams
- Síndrome de Marfan
- Otros síndromes

Vasculitis
- Enfermedad de Takayasu
- Poliarteritis nudosa
- Enfermedad de Kawasaki
- Otras vasculitis sistémicas

Compresión extrínseca
- Neuroblastoma
- Tumor de Wilms
- Otros tumores

Otras causas
- Radiación
- Cateterización de la arteria umbilical
- Traumatismos
- Síndrome de rubéola congénita
- Estenosis de la arteria renal del trasplante

De Tullus K, Brennan E, Hamilton G y cols.: Renovascular hypertension in children, Lancet *2008;371:1453-63; pág. 1454, Panel 1.*

booksmedicos.org

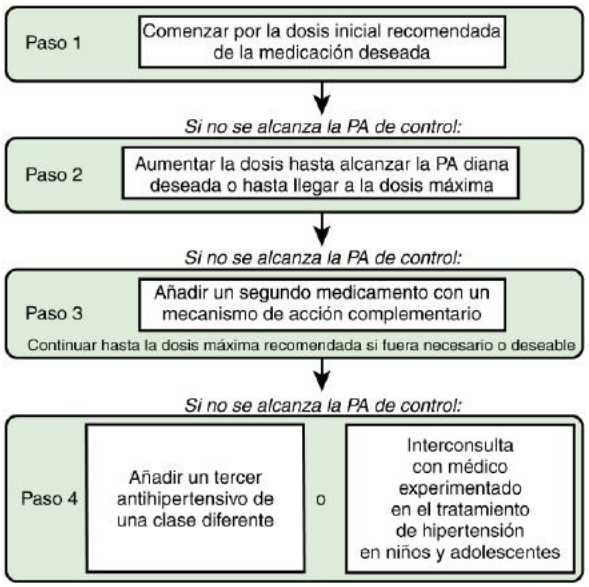

Figura 445-5 Estrategia asistencial escalonada de la terapia antihipertensiva en niños y adolescentes. PA, presión arterial. *(De Flynn JT, Daniels SR: Pharmacologic treatment of hypertension in children and adolescents,* J Pediatr *2006;149:746-54; pág. 751, fig. 2.)*

Tabla 445-7 Dosis recomendadas de determinados antihipertensivos para su uso en niños y adolescentes hipertensos

CLASE	FÁRMACO	DOSIS DE INICIO	INTERVALO	DOSIS MÁXIMA*
α-Agonistas centrales	Clonidina†	5-10 μg/kg/día	2-3 veces al día	25 μg $kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 0,9 mg/día
Antagonistas α- y β-adrenérgicos	Labetalol†	2-3 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$	2 veces al día	10-12 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 1,2 g/día
	Carvedilol	0,1 mg/kg/dosis hasta 12,5 mg 2 veces al día	2 veces al día	0,5 mg/kg/dosis hasta 25 mg 2 veces al día
Antagonistas β-adrenérgicos (β-bloqueantes)	Atenolol†	0,5-1 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$	1-2 veces al día	2 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 100 mg/día
	Bisoprolol/HCTZ	0,04 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 2,5/6,25 mg/día	1 vez al día	10/6,25 mg/día
	Metoprolol	1-2 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$	2 veces al día	6 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 200 mg/día
	Propranolol	1 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$	2-3 veces al día	16 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 640 mg/día
Antagonistas de los canales del calcio	Amlodipino†	0,06 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$	1 vez al día	0,3 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 10 mg/día
	Felodipino	2,5 mg/día	1 vez al día	10 mg/día
	Isradipino†	0,05-0,15 mg/kg/dosis	3-4 veces al día	0,8 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 20 mg/día
	Nifedipino de liberación retardada	0,25-0,5 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$	1-2 veces al día	3 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 120 mg/día
Antagonistas de los receptores de la aldosterona	Eplerenona	25 mg/día	1-2 veces al día	100 mg/día
	Espironolactona†	1 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$	1-2 veces al día	3,3 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 100 mg/día
Diuréticos	Amilorida	5-10 mg/día	1 vez al día	20 mg/día
	Clortalidona	0,3 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$	1 vez al día	2 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 50 mg/día
	Furosemida	0,5-2,0 mg/kg/dosis	1-2 veces al día	6 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$
	HCTZ	0,5 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$	1 vez al día	3 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 50 mg/día
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Benazepril†	0,2 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 10 mg/día	1 vez al día	0,6 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 40 mg/día
	Captopril†	0,3-0,5 mg/kg/dosis	2-3 veces al día	6 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 450 mg/día
	Enalapril†	0,08 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$	1 vez al día	0,6 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 40 mg/día
	Fosinopril	0,1 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 10 mg/día	1 vez al día	0,6 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 40 mg/día
	Lisinopril†	0,07 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 5 mg/día	1 vez al día	0,6 mg/kg/día hasta 40 mg/día
	Quinapril	5-10 mg/día	1 vez al día	80 mg/día
Inhibidores del receptor de la angiotensina	Candesartán	1-6 años, 0,2 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ 6-17 años, <50 kg 4-8 mg una vez al día, >50 kg 8-16 mg una vez al día	1 vez al día	1-6 años, 0,4 mg/kg; 6-17 años, <50 kg 16 mg una vez al día; >50 kg 32 mg una vez al día
	Losartán†	0,75 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 50 mg/día	1 vez al día	1,4 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 100 mg/día
	Olmesartán	20 años <35 kg 10 mg una vez al día; ≥35 kg 20 mg una vez al día	1 vez al día	20 años <35 kg 20 mg una vez al día, ≥35 kg 40 mg una vez al día
	Valsartán†	6-17 años, 1,3 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 40 mg/día; <6 años: 5-10 mg/día	1 vez al día	6-17 años, 2,7 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 160 mg/día; <6 años: 80 mg/día
Vasodilatadores	Hidralazina	0,25 mg/kg/dosis	3-4 veces al día	7,5 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 200 mg/día
	Minoxidilo	0,1-0,2 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$	2 -3 veces al día	1 mg·$kg^{-1}·día^{-1}$ hasta 50 mg/día

HCTZ, hidroclorotiazida.
*Nunca debe superarse la dosis máxima recomendada para el adulto.
†Existe información relativa a la preparación de una suspensión extemporánea estable para estos fármacos.
De Flynn JT. Management of hypertension in the young: role of antihypertensive medications. J Cardiovasc Pharmacol *2011:58(2)111-20.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

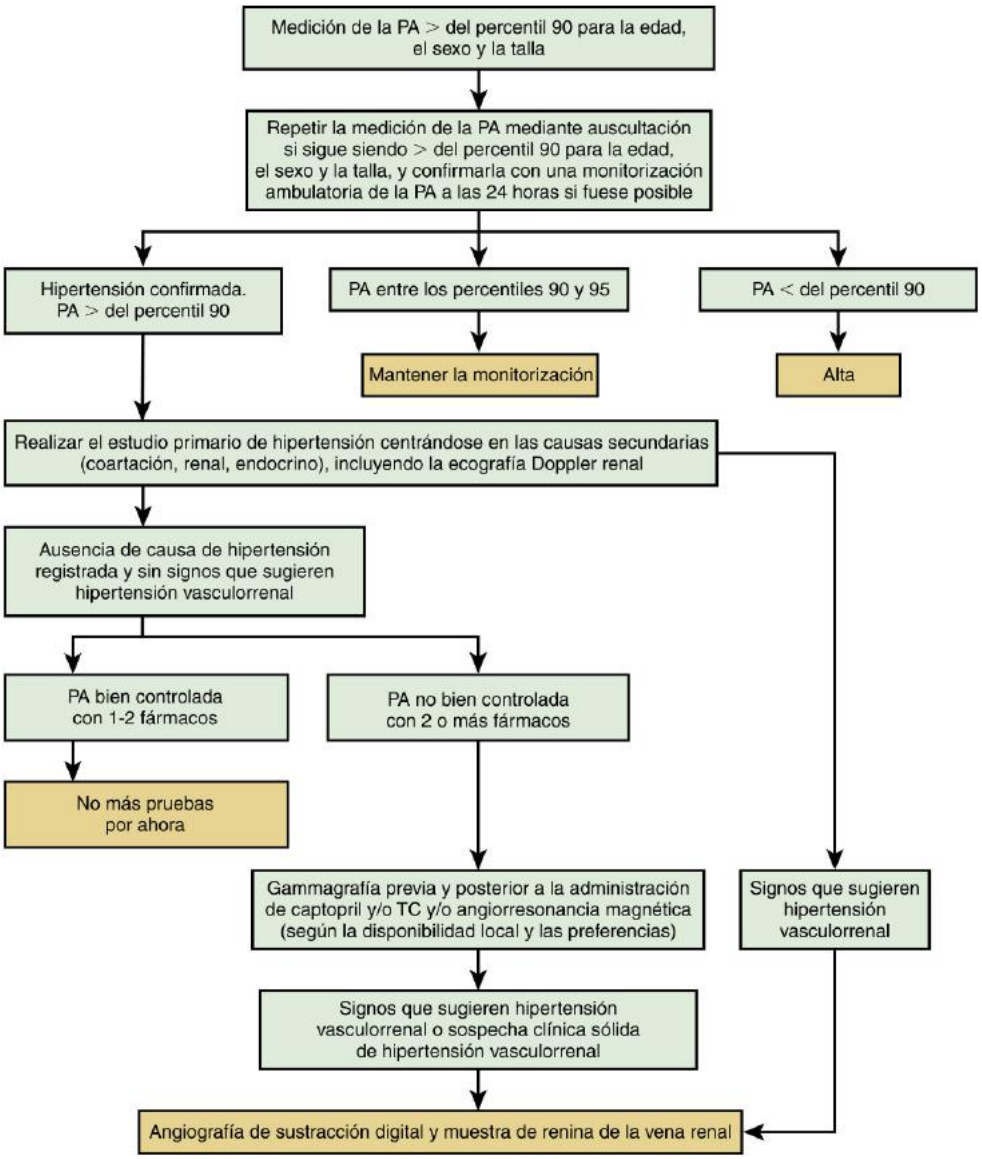

Figura 445-6 Algoritmo terapéutico para la hipertensión vasculorrenal. *(De Tullus K, Brennan E, Hamilton G et al: Renovascular hypertension in children,* Lancet *2008;371:1453-63; pág. 1458, fig. 6.)*

booksmedicos.org

Tabla 445-8 Fármacos antihipertensivos para el tratamiento de la hipertensión grave en niños de 1-17 años

FÁRMACO	CLASE	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	COMENTARIOS
UTILIDAD EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN GRAVE CON SÍNTOMAS DE RIESGO VITAL				
Esmolol	β-bloqueante	100-500 μg/kg/minuto	Infusión i.v.	Es preferible una infusión constante de muy corta acción. Puede ocasionar una bradicardia intensa
Hidralazina	Vasodilatador directo	0,2-0,6 mg/kg/dosis	i.v., i.m.	Debe administrarse cada 4 h cuando se realiza en forma de bolos i.v.
Labetalol	Antagonista α y β-adrenérgico	Bolo: 0,20-1,0 mg/kg/dosis, hasta 40 mg por dosis Infusión: 0,25-3,0 mg/kg/h	Bolo o infusión i.v.	El asma y la insuficiencia cardíaca manifiesta son contraindicaciones relativas
Nicardipino	Antagonista de los canales del calcio	Bolo: 30 μg/kg hasta 2 mg/dosis Infusión: 0,5-4 μg/kg/minuto	Bolo o infusión i.v.	Puede ocasionar taquicardia refleja
Nitroprusiato sódico	Vasodilatador directo	0,5-10 μg/kg/minuto	Infusión i.v.	Monitorizar las concentraciones de cianuro con usos prolongados (>72 h) o en la insuficiencia renal, o administrar simultáneamente tiosulfato sódico
UTILIDAD EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN GRAVE CON SÍNTOMAS MENOS SIGNIFICATIVOS				
Clonidina	α-Agonista central	0,05-0,1 mg/dosis; puede repetirse hasta una dosis total de 0,8 mg	v.o.	Los efectos secundarios incluyen sequedad de boca y mareos
Enalapril	IECA	5-10 μg/kg/dosis hasta 1,25 mg/dosis	Bolo i.v.	Puede producir hipotensión prolongada e insuficiencia renal aguda, especialmente en recién nacidos
Fenoldopam	Agonista del receptor dopaminérgico	0,2-0,8 μg/kg/minuto	Infusión i.v.	Producía disminuciones modestas en la PA en un estudio clínico pediátrico en pacientes de hasta 12 años
Hidralazina	Vasodilatador directo	0,25 mg/kg/dosis hasta 25 mg/dosis	v.o.	La suspensión extemporánea sólo es estable 1 semana
Isradipina	Antagonista de los canales del calcio	0,05-0,1 mg/kg/dosis hasta 5 mg/dosis	v.o.	La suspensión puede ser compuesta
Minoxidil	Vasodilatador directo	0,1-0,2 mg/kg/dosis hasta 10 mg/dosis	v.o.	Vasodilatador oral más potente; larga duración

ECA, enzima convertidora de angiotensina; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; v.o., vía oral.
De Flynn JT: Correction to severe hypertension in children and adolescents: pathophysiology and treatment, Pediatr Nephrol *2012;27(3):503-4.*

TRATAMIENTO

El *Cuarto Informe* recomendaba un algoritmo de tratamiento para los niños con hipertensión confirmada en función del estadio de prehipertensión, estadio 1 o estadio 2 que padecieran (figs. 445-1 y 445-5). La base del tratamiento para los niños con hipertensión leve asintomática, sin signos de lesiones en órganos diana, consiste en la modificación del estilo de vida con cambios dietéticos y ejercicio regular. La pérdida de peso es la base del tratamiento en la hipertensión asociada a la obesidad. Sería recomendable que todos los niños hipertensos aumentasen en su dieta las frutas y verduras frescas, la fibra y los productos lácteos sin grasa, disminuyendo la ingesta de sodio. Además, también se recomienda una actividad física aeróbica regular durante al menos 30-60 minutos, la mayoría de los días, junto con una disminución de las actividades sedentarias a menos de 2 horas al día. Las indicaciones para la terapia farmacológica abarcan la hipertensión sintomática, la hipertensión secundaria, la hipertensión con lesiones en órganos diana, la diabetes (tipos 1 y 2) y la hipertensión persistente a pesar de la instauración de medidas no farmacológicas (tabla 445-7). En los casos indicados, la medicación antihipertensiva debería instaurarse con un solo fármaco, a dosis bajas (v. fig. 445-5). La dosis puede ir aumentándose a continuación hasta alcanzar el objetivo de la PA. Una vez alcanzada la dosis máxima recomendada o si el niño empieza a manifestar efectos secundarios, puede añadirse un segundo fármaco de una clase distinta. Las clases de fármacos aceptables para los niños son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA), los β-bloqueantes, los antagonistas de los canales del calcio y los diuréticos. Los detalles sobre las dosis recomendadas de las diferentes clases de antihipertensivos para los niños pueden encontrarse en el *Cuarto Informe,* que puede descargarse de forma gratuita de la página de internet www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp_ped.pdf.

El objetivo del tratamiento de la hipertensión es reducir la presión arterial por debajo del valor del percentil 95 para la edad, salvo en presencia de enfermedad renal crónica, diabetes o lesiones en órganos terminales, donde el objetivo debería ser reducir la PA por debajo del percentil 90. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los ARA deben usarse en niños con diabetes y microalbuminuria o nefropatía proteinúrica. Los β-bloqueantes y los antagonistas de los canales del calcio deben considerarse en los niños hipertensos con cefaleas migrañosas.

La hipertensión sintomática grave constituye una urgencia hipertensiva que suele acompañarse de insuficiencia cardíaca, retinopatía, insuficiencia renal, encefalopatía y convulsiones. Suele preferirse la vía de administración intravenosa, de manera que debe vigilarse cuidadosamente el descenso de la PA (tabla 445-8). Los fármacos más frecuentes para estas situaciones son el labetalol, el nicardipino y el nitroprusiato sódico. Una disminución demasiado rápida de la PA puede interferir en la idoneidad de la perfusión orgánica, por lo que lo ideal sería planificar dicha reducción de manera escalonada. En general, la presión debería disminuirse un 10% en la primera hora y un 15% adicional en las 3-12 horas siguientes, pero no hasta valores normales durante la fase aguda del tratamiento. Las urgencias hipertensivas, que suelen acompañarse de pocos síntomas serios, como cefaleas intensas y vómitos, pueden tratarse por vía oral o intravenosa. En el *Cuarto Informe* se incluye además una información detallada sobre los antihipertensivos empleados para el tratamiento de la hipertensión grave en los niños.

El tratamiento de la hipertensión secundaria debe centrarse además en la enfermedad subyacente, como nefropatía crónica, hipertiroidismo, síndrome genitosuprarrenal, feocromocitoma, coartación de aorta o hipertensión vasculorrenal. El tratamiento de la estenosis vasculorrenal consiste en medicación antihipertensiva, angioplastia o cirugía (fig. 445-6). En caso de sospechar hipertensión vasculorrenal o enfermedad vasculorrenal en un riñón solitario, suelen contraindicarse los fármacos que actúan sobre el eje renina-angiotensina porque disminuyen la filtración glomerular y producen insuficiencia renal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aatola H, Magnussen CG, Koivistoinen T, et al: Simplified definitions of elevated pediatric blood pressure and high adult arterial stiffness, *Pediatrics* 132:e70-e76, 2013.

Acosta AA, Samuels JA, Portman RJ, et al: Prevalence of persistent prehypertension in adolescents, *J Pediatr* 160:757-761, 2012.

Alnima T, de Leeuw PW, Tan FES, et al: Renal responses to long-term carotid baroreflex activation therapy in patients with drug-resistant hypertension, *Hypertension* 61:1334-1339, 2013.

Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: National Heart, Lung, and Blood Institute: Summary report, *Pediatrics* 128(Suppl 5):S213-S256, 2011.

Falkner B: Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history, *Pediatr Nephrol* 25(7):1219-1224, 2010.

Falkner B, Gidding SS, Portman R, et al: Blood pressure variability and classification of prehypertension and hypertension in adolescence, *Pediatrics* 122:238-242, 2008.

Feig DI, Madero M, Jalal DI, et al: Uric acid and the origins of hypertension, *J Pediatr* 162:896-902, 2013.

Feske SK: Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review, *Semin Neurol* 31:202-215, 2011.

Flynn JT: Hypertension in the neonatal period, *Curr Opin Pediatr* 24:197-204, 2012.

Flynn JT: Management of hypertension in the young: role of antihypertensive medications, *J Cardiovasc Pharmacol* 58(2):111-120, 2011.

Flynn JT, Falkner BE: Should the current approach to the evaluation and treatment of high blood pressure in children be changed? *J Pediatr* 155:157-158, 2009.

Flynn JT, Tullus K: Correction to: "Severe hypertension in children and adolescents: pathophysiology and treatment, *Pediatr Nephrol* 27:503-504, 2012.

Flynn JT, Urbina EM: Pediatric Ambulatory Blood Pressure Monitoring: Indications and Interpretations, *J Clin Hypertens (Greenwich)* 14:372-382, 2012.

Gao L, Wang L, liu Y, et al: A family with Liddle syndrome cause by a novel missense mutation in the PY motif of the beta-subunit of the epithelial sodium channel, *J Pediatr* 162:166-170, 2013.

Hammer F, Stewart PM: Investigating hypertension in a young person, *BMJ* 338:885-886, 2009.

Heys M, Lin Sl, Lam TH, et al: Lifetime growth and blood pressure in adolescence: Hong Kong's "children of 1997" birth cohort, *Pediatrics* 131:e62-e72, 2013.

Ingelfinger JR: The child or adolescent with elevated blood pressure, *N Engl J Med* 370:2316-2324, 2014.

Kaelber DC, Pickett F: Simple table to identify children and adolescents needing further evaluation of blood pressure, *Pediatrics* 123:e972-e974, 2009.

Laurent S, Schlaich M, Esler M: New drugs, procedures, and devices for hypertension, *Lancet* 380:591-598, 2012.

Männist T, Mendola P, Väärasmäki M, et al: Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk, *Circulation* 127:681-690, 2013.

Marks SD, Tullus K: Update on imaging for suspected renovascular hypertension in children and adolescents, *Curr Hypertens Rep* 14(6):591-595, 2012.

McBryde KD: Blood pressure in pediatric chronic kidney disease-it's in the ears of the beholder, *J Pediatr* 100:363-366, 2012.

McCoy B, King M, Gill D, et al: Childhood posterior reversible encephalopathy syndrome, *Eur J Paediatr Neurol* 15:91-94, 2011.

Melcescu E, Phillips J, Moll G, et al: 11 Beta-hydroxylase deficiency and other syndromes of mineralocorticoid excess as a rare cause of endocrine hypertension, *Horm Metab Res* 44:867-878, 2012.

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents: The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents, *Pediatrics* 114(2 Suppl 4th Report):555-576, 2004.

Thompson M, Dana T, Bougatsos C, et al: Screening for hypertension in children and adolescents to prevent cardiovascular disease, *Pediatrics* 131:490-525, 2013.

Tullus K, Brennan E, Hamilton G, et al: Renovascular hypertension in children, *Lancet* 371:1453-1463, 2008.

Urbina E, Alpert B, Flynn J, et al: Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the council for High Blood Pressure Research, *Hypertension* 52:433-451, 2008.

Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, et al: Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth, *J Clin Hypertens (Greenwich)* 13:332-342, 2011.

Williams B: High blood pressure in young people and premature death, *BMJ* 342:450-451, 2011.

Yang Q, Zhang Z, Kuklina EV, et al: Sodium intake and blood pressure among US children and adolescents, *Pediatrics* 130:611-619, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Enfermedades hematológicas

PARTE XXI

Sección 1

El sistema hematopoyético

Capítulo 446

Desarrollo del sistema hematopoyético

Robert D. Christensen y Robin K. Ohls

HEMATOPOYESIS EN EL EMBRIÓN Y EN EL FETO HUMANO

La hematopoyesis es el proceso por el que se forman los elementos celulares de la sangre. En el ser humano, la hematopoyesis embrionaria y fetal se divide conceptualmente en tres etapas anatómicas: mesoblástica, hepática y mieloide. La hematopoyesis mesoblástica tiene lugar en estructuras extraembrionarias, sobre todo en el saco vitelino, y comienza entre los 10 y los 14 días de la gestación. Hacia la 6.ª-8.ª semana del embarazo, el hígado sustituye al saco vitelino como lugar principal de producción de células sanguíneas y durante este período la placenta también contribuye como órgano hematopoyético. Hacia la 10.ª-12.ª semana la hematopoyesis extraembrionaria prácticamente ha cesado. La hematopoyesis hepática se mantiene durante el resto de la gestación, aunque la producción hepática disminuye durante el segundo trimestre mientras aumenta la hematopoyesis de la médula ósea (mieloide). El hígado sigue siendo el principal órgano eritropoyético (en el hígado fetal humano se producen escasos neutrófilos) durante las semanas 20-24 del embarazo.

Cada órgano hematopoyético alberga poblaciones celulares distintas. Hacia la 18.ª-20.ª semana de gestación, el hígado fetal es predominantemente un órgano eritropoyético, mientras que la médula ósea produce tanto eritrocitos como neutrófilos. Los tipos de leucocitos presentes en el hígado y la médula ósea fetal difieren durante la gestación. Los macrófagos preceden a los neutrófilos en la médula ósea y el cociente entre macrófagos y neutrófilos disminuye a medida que avanza el embarazo. Con independencia de la edad gestacional y de la localización anatómica, la producción de todos los tejidos hematopoyéticos comienza por células precursoras pluripotenciales, capaces tanto de multiplicarse como de una maduración clonal hacia todas las estirpes de células sanguíneas. Las células progenitoras se diferencian por acción de factores de crecimiento hematopoyéticos (tabla 446-1). La producción del factor de crecimiento hematopoyético fetal es independiente de la producción del factor de crecimiento materno (fig. 446-1).

Los eritrocitos fetales son mayores que los del adulto, y a las 22-23 semanas de gestación el volumen corpuscular medio puede llegar a 135 fl (fig. 446-2, *gráfico superior*). De modo similar, la hemoglobina corpuscular media se encuentra muy elevada a las 22-23 semanas de gestación y disminuye de modo relativamente lineal a medida que avanza la gestación (v. fig. 446-2, *gráfico inferior*). Por el contrario, la concentración de hemoglobina corpuscular media se mantiene constante durante la gestación, en 34 ± 1 g/dl. Aunque el tamaño y la cantidad de hemoglobina en los eritrocitos disminuyen durante la gestación, el hematocrito y la concentración de hemoglobina en sangre aumentan gradualmente (fig. 446-3, *gráficos superior e inferior,* respectivamente).

La concentración de plaquetas aumenta progresivamente en la sangre entre la semana 22 y la 40 de gestación (fig. 446-4), pero el tamaño plaquetario, valorado por el volumen plaquetario medio, permanece constante a 8 ± 1 fl. No se observan diferencias entre uno y otro sexo en los valores de referencia neonatales y fetales de las mediciones de los índices eritrocitarios, el hematocrito, la hemoglobina, el recuento plaquetario o el volumen plaquetario medio.

GRANULOCITOPOYESIS FETAL

Los primeros neutrófilos aparecen en el feto humano hacia la 5.ª semana posconcepcional y lo hacen como pequeños grupos celulares situados alrededor de la aorta. La médula ósea fetal comienza a formarse alrededor de la 8.ª semana de gestación. Entre la 8.ª y la 10.ª semana, los espacios medulares aumentan de tamaño, pero hasta las 10 semanas y media no aparecen neutrófilos en ellos. A partir de la 14.ª semana y hasta el término, las células granulocíticas más abundantes en los espacios de la médula ósea del feto son los neutrófilos. Los neutrófilos y los macrófagos proceden de una célula precursora común, pero los macrófagos aparecen antes que los neutrófilos en el feto, primero en el saco vitelino, el hígado, los pulmones y el encéfalo, antes de que se hayan formado las cavidades de la médula ósea.

El factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF) se expresan en el hueso fetal en desarrollo ya durante la 6.ª semana de gestación y en el hígado fetal hacia la 8.ª semana. El factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y el factor de las células precursoras también se encuentran ampliamente distribuidos en los tejidos fetales humanos. Sin embargo, no parece que los cambios en la expresión de ninguno de estos factores o de sus receptores específicos sea la señal para la producción fetal de neutrófilos o macrófagos, ya que dichas señales aún no se han identificado.

Hasta el tercer trimestre hay pocos neutrófilos en la sangre fetal. El recuento medio de neutrófilos circulantes es de 0-500/mm^3 en fetos de 20 semanas de gestación. Aunque los neutrófilos maduros son escasos, las células progenitoras capaces de generar clones de neutrófilos son abundantes en la sangre fetal. Cuando se cultivan in vitro en presencia de G-CSF recombinante, maduran formando grandes colonias de neutrófilos. La función fisiológica del G-CSF consiste en la regulación al alza de la producción de neutrófilos, como parece que sucede en los fetos, neonatos y adultos. Por tanto, la escasa cantidad de neutrófilos circulantes existente en el feto humano durante el segundo trimestre podría deberse en parte a una baja producción de G-CSF. Los monocitos aislados de la sangre de los adultos producen G-CSF cuando son estimulados con distintos mediadores de la inflamación, como el lipopolisacárido (LPS) bacteriano o la interleucina 1 (IL-1). Por el contrario, los monocitos aislados de la sangre o de órganos de fetos de hasta 24 semanas de gestación sólo generan pequeñas cantidades de proteína G-CSF y de ARN mensajero (ARNm) tras su estimulación por lipopolisacáridos o IL-1. A pesar de ello, los receptores de G-CSF en la superficie de los neutrófilos de recién nacidos y su afinidad por dicho factor son similares a los del adulto.

En el feto, las acciones de los factores granulocitopoyéticos (G-CSF, M-CSF, GM-CSF y el factor de células madre) no se limitan a la hematopoyesis. En distintas zonas del sistema nervioso central y del aparato gastrointestinal del feto existen receptores para cada uno de estos factores, con un patrón de expresión que cambia con el desarrollo. Además de las funciones conocidas en relación con la hematopoyesis, estos factores llevan a cabo otras actividades importantes durante el desarrollo.

TROMBOPOYESIS FETAL

La producción plaquetaria tiene lugar a partir de dos grupos de células: progenitores de los megacariocitos y megacariocitos. Los progenitores de los megacariocitos pueden subdividirse en *unidades formadoras de explosiones de megacariocitos* (BFU-MK), que son progenitores de megacariocitos primitivos, y las *unidades formadoras de colonias de megacariocitos* (CFU-MK), que son mucho más diferenciadas. Las BFU-MK producen grandes colonias multifocales que contienen ≥50 megacariocitos, mientras que las CFU-MK generan colonias unifocales mucho más reducidas (3-50 células/colonia).

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Tabla 446-1 Características de los factores de crecimiento hematopoyético

FACTOR DE CRECIMIENTO	MASA MOLECULAR (kDa)	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	CÉLULA DIANA PRINCIPAL
ERITROPOYETINA	30-39	7q11-12	CFU-E, BFU-E fetal, células endoteliales, neuronas, astrocitos, oligodendrocitos
FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS			
G-CSF	18-22	17q11.2-21	CFU-G, CFU-MIX, neutrófilos maduros
GM-CSF	18-30	5q23-31	CFU-MIX, CFU-GM, BFU-E, monocitos, neutrófilos maduros
M-CSF	45-70 (dímero de 2 subunidades)	5q33.1	CFU-M, macrófagos
SCF	36	12q21.32	CFU-MIX, BFU-E, CFU-GM, mastocitos
TGF-β	Proteína 25 homodimérica	19q13.2	BL-CFU
CSF-1	Proteína de 192 aminoácidos	1p13.3	Monocitos, macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans
INTERLEUCINAS			
IL-1	17	Alfa 2q13 Beta 2q13-21	Hepatocitos, macrófagos, linfocitos
IL-2	15-20	4q26-27	Linfocitos T, linfocitos citotóxicos
IL-3	14-30	5q23-31	CFU-MIX, CFU-Meg, CFU-GM, BFU-E, macrófagos
IL-4	16-20	5q23-31	Linfocitos T, linfocitos B, células dendríticas
IL-5	46 (dímero de 2 subunidades)	5q23-31	CFU-Eo, linfocitos B
IL-6	19-26	7p21-24	CFU-MIX, CFU-GM, BFU-E, monocitos, linfocitos B, linfocitos T, linfocitos citotóxicos
IL-7	35	8q12-13	Linfocitos B
IL-8	8-10	4q13.3	Neutrófilos, células endoteliales, linfocitos T
IL-9	16	5q31-32	BFU-E, CFU-MIX
IL-10	18.7	1q32.1	Macrófagos, linfocitos
IL-11	23	19q13	CFU-Meg, linfocitos B, queratinocitos
IL-12	70-75 (dímero de dos subunidades)	p35/p40	Linfocitos T 3 (p35) y 11 (p40), células NK, macrófagos
IL-13	9	5q23-31	Linfocitos pre-B, macrófagos
IL-14	53	5q31	Linfocitos B
IL-15	14-15	4q25-35	Linfocitos B, linfocitos T
IL-16	12-14	15q23-26	Linfocitos T
IL-17	20-30	2q31	Células del estroma medular
IL-18	24	9p13	Linfocitos T $CD4^+$, células NK
IL-21		4q26-q27	Linfocitos T
IL-23	Dímero de subunidades	p19/IL-12p40	Linfocitos T $CD4^+$
IL-25		14q11.2	Linfocitos T, monocitos, células del estroma medular
IL-31	Haz de 4 hélices	12q24.31	Linfocitos T, progenitores hematopoyéticos
IL-34	Proteína de 222 aminoácidos	16q22.1	Monocitos, macrófagos
TROMBOPOYETINA	35-38	3q27-28	Progenitores de megacariocitos, megacariocitos

BFU-E, unidades formadoras de explosiones de eritrocitos; BL-CFU, unidades formadoras de colonias blásticas; CFU-E, unidades formadoras de colonias eritroides; CFU-Eo, unidades formadoras de colonias de eosinófilos; CFU-G, unidades formadoras de colonias de granulocitos; CFU-GM, unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos; CFU-M, unidades formadoras de colonias de macrófagos; CFU-Meg, unidades formadoras de colonias de megacariocitos; CFU-MIX, unidades formadoras de colonias mixtas; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IL, interleucina; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; NK, linfocitos citolíticos naturales; SCF, factor estimulante de células progenitoras; TGF-β, factor de crecimiento transformante β.

Las colonias producidas por las BFU-MK de origen fetal contienen un número de megacariocitos significativamente mayor que las de origen adulto, lo que ha hecho pensar que serían células algo más primitivas. Los megacariocitos se identifican por sus características morfológicas, ya que sufren endorreduplicación, lo que resulta en células de gran tamaño con núcleos polipoides. A diferencia de los progenitores de megacariocitos, los megacariocitos no pueden generar clones, sino que maduran progresando desde células mononucleares de pequeño tamaño a grandes células poliploides. La poliploidía de los megacariocitos (el número de series de cromosomas completos) del adulto normal es de 16N, pero en el feto y el recién nacido la poliploidía y el tamaño de los mismos es menor. Sin embargo, la concentración de megacariocitos en la sangre del cordón umbilical es mayor que en la sangre del adulto. Los megacariocitos de gran tamaño generan más plaquetas que los pequeños; por tanto, se asume que los megacariocitos de los recién nacidos producen menos plaquetas que los del adulto.

No se conocen con precisión los procesos que intervienen en la producción y liberación de las plaquetas a partir de los megacariocitos. Se ha propuesto que los megacariocitos formarían yemas, las proplaquetas, que se liberarían en forma de plaquetas desde la médula ósea. Otra posibilidad es que las plaquetas se liberen sobre todo a partir de los megacariocitos pulmonares, debido a las fuerzas de cizallamiento.

La trombopoyetina (TPO) es el regulador fisiológico de la producción de plaquetas y actúa como un estimulador de todas las fases del crecimiento y maduración de los megacariocitos (v. tabla 446-1). El gen que codifica la TPO se encuentra en el brazo largo del cromosoma 3. El ARNm de la TPO se expresa sobre todo en el hígado, el riñón y, con menor intensidad, en el estroma de la médula ósea. La TPO es principalmente un regulador de la producción de plaquetas, aunque no es ésa su única función. La TPO estimula la proliferación y la supervivencia no sólo de los progenitores de los megacariocitos, sino también de los progenitores eritroides, mieloides y pluripotenciales. La TPO recombinante mantiene el crecimiento de las colonias de megacariocitos en los recién nacidos y en los niños. Las células progenitoras de los recién nacidos prematuros son más sensibles a la TPO recombinante que las de los recién nacidos a término.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

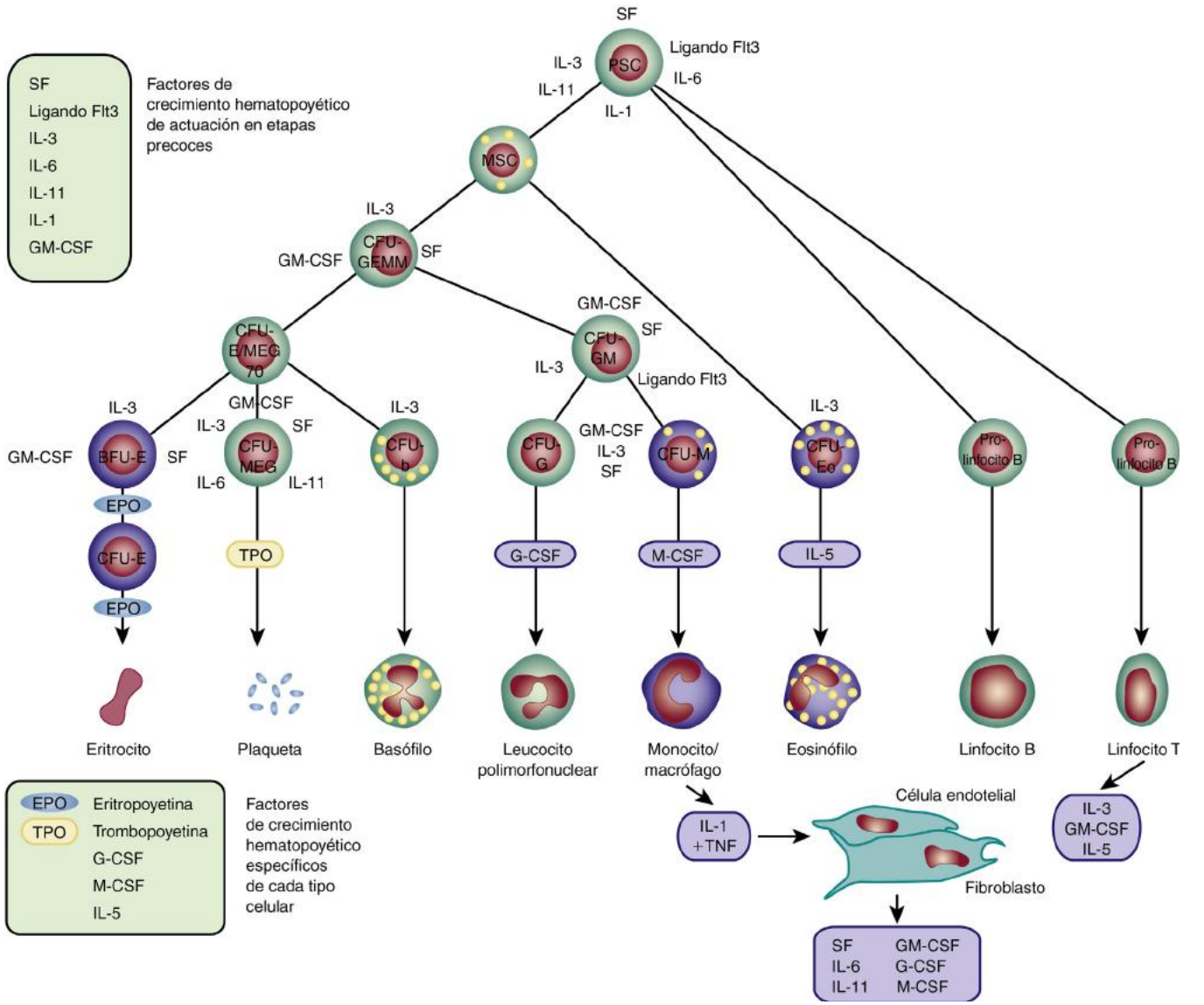

Figura 446-1 **Principales fuentes de citocinas y acciones promotoras de la hematopoyesis.** Las células del microambiente de la médula ósea, como los macrófagos, las células endoteliales y los fibroblastos reticulares, producen tras ser activadas el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), el factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos (GM-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Estas citocinas y otras mencionadas en el texto poseen interacciones parcialmente coincidentes durante la diferenciación hematopoyética. Como se ha expuesto, para el desarrollo adecuado de todos los tipos celulares se requiere una combinación de factores que actúan en las fases iniciales y en las tardías. BFU, unidades formadoras de explosiones; CFU, unidades formadoras de colonias; IL, interleucina; MSC, células precursoras mieloides; PSC, células precursoras pluripotenciales; TNF, factor de necrosis tumoral. *(De Sieff CA, Nathan DG, Clark SC: The anatomy and physiology of hematopoiesis. En Orkin SH, Nathan DG, editores:* Hematology of infancy and childhood, *5.ª ed., Filadelfia, 1998, WB Saunders, pág. 168.)*

ERITROPOYESIS FETAL

De modo parecido a la producción hematopoyética de otras estirpes celulares, la eritropoyesis fetal es regulada por factores de crecimiento producidos por el feto, no por la madre. La eritropoyetina (EPO) no cruza la placenta humana, por lo que la estimulación de la producción de EPO materna no se traduce en una estimulación de la producción de glóbulos rojos fetales, y la supresión de la eritropoyesis materna por hipertransfusión no inhibe la eritropoyesis fetal.

No está claro hasta qué punto los mecanismos que regulan la eritropoyesis en los adultos se encuentran operativos en el feto. De todos los factores conocidos que estimulan la eritropoyesis, ninguno desempeña un papel regulador más importante que la EPO, una glucoproteína de 30-39 kDa que se une a receptores específicos de la superficie de los precursores eritroides, en los que estimula la diferenciación y la maduración clonal hacia eritrocitos maduros. La regulación de la expresión del gen EPO depende de un mecanismo sensible al oxígeno. La producción del ARNm de la EPO está regulada por elementos de acción *cis* de las regiones promotora y 3' facilitadora que responden a la hipoxia. Existen dos factores, el factor nuclear hepático 4 y el factor inducible por la hipoxia (HIF-1), que muestran una activación de la transcripción por la acción de la EPO y de otros genes inducibles por la hipoxia. El factor nuclear hepático 4 se une a las regiones promotora y facilitadora del gen de la EPO. El HIF-1 es un factor de transcripción básico hélice-asa-hélice formado por subunidades HIF-1α e HIF-1β que se unen a elementos de acción *cis* en respuesta a la hipoxia e inducen la transcripción de la EPO. El HIF-1 se expresa en muchas células e interviene en la estimulación de la producción de distintas proteínas reguladas por el oxígeno, entre las que se encuentra el factor de crecimiento endotelial vascular. Cuando las concentraciones de oxígeno son normales, el HIF-1α parece expresarse de forma constitutiva y degradarse con rapidez. La estabilidad del ARN depende del sistema de degradación del proteasoma de la ubicuitina; la inhibición de este sistema incrementa las concentraciones de HIF-1 y de EPO, incluso en condiciones de normooxigenación.

El hígado fetal produce EPO durante el 1.er y 2.° trimestre, sobre todo a partir de las células de origen monocitario y macrofágico. Tras el nacimiento, el sitio anatómico de producción de EPO se traslada al riñón. Se desconoce el estímulo específico que determina este cambio de lugar, si bien podría

booksmedicos.org

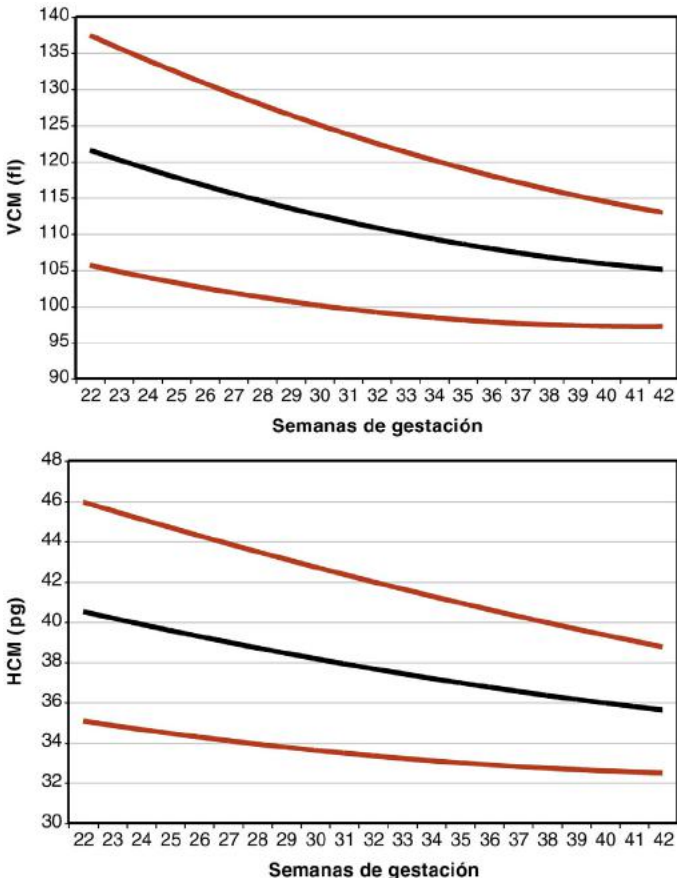

Figura 446-2 Volumen corpuscular medio (VCM) eritrocitario y hemoglobina corpuscular media (HCM) desde la semana 22 de gestación hasta el término del embarazo. Las líneas representan el percentil 5, la media y el percentil 95. *(De Christensen RD, Jopling J, Henry E y cols.: The erythrocyte indices of neonates, defined using data from over 12,000 patients in a multihospital healthcare system,* J Perinatol *28:24–28, 2008.)*

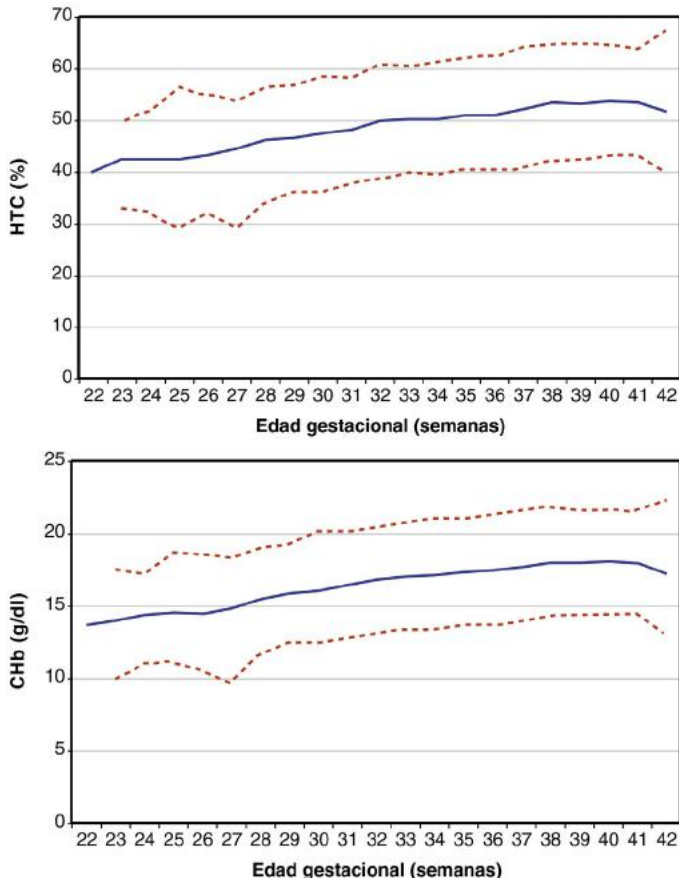

Figura 446-3 Hematocrito (HTC) fetal y concentración de hemoglobina en sangre (CHb) desde la semana 22 de gestación hasta el término del embarazo. Las líneas representan el percentil 5, la media y el percentil 95. *(De Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE y cols.: Reference ranges for hematocrit and blood hemoglobin concentration during the neonatal period: data from a multihospital healthcare system,* Pediatrics *123:e333-e337, 2009.)*

estar relacionado con el aumento de la presión de oxígeno arterial durante el nacimiento. La modificación epigenética de la expresión de genes también podría desempeñar un papel, ya que parece que los genes hepáticos y renales de la EPO son metilados en diferente grado. Aunque en el riñón fetal humano puede encontrarse ARNm y proteína EPO, no se sabe si la producción en este órgano es importante desde un punto de vista biológico. Sin embargo, parece que la producción renal de EPO no es esencial para la eritropoyesis fetal normal como lo demuestran las concentraciones séricas de EPO y los hematocritos normales que se encuentran en los fetos anéfricos.

Hemoglobinas en el feto y en el recién nacido

El desarrollo evolutivo de las proteínas transportadoras de oxígeno, es decir las **hemoglobinas,** ha ido aumentando la capacidad de la sangre para transportar oxígeno. La combinación del oxígeno con la hemoglobina y su disociación de la misma se llevan a cabo sin ningún gasto de energía metabólica.

La hemoglobina es una proteína formada por grupos hemo que contienen hierro y la proteína globina. La interacción dinámica entre el hemo y la globina proporciona a la hemoglobina propiedades únicas para el transporte reversible de oxígeno. La molécula de hemoglobina es un tetrámero compuesto por 2 pares de cadenas de polipéptidos, cada una de las cuales está unida a un grupo hemo. Las cadenas polipeptídicas de las distintas hemoglobinas son químicamente diferentes. La principal hemoglobina del adulto normal (HbA) consta de un par de cadenas polipeptídicas alfa (α) y otro par de cadenas polipeptídicas beta (β), por lo que se representa como $\alpha_2\beta_2$. En el feto, la hemoglobina más importante (HbF), compuesta por dos cadenas de globina α y dos cadenas γ, se representa como $\alpha_2\gamma_2$.

Las diversas cadenas de globina difieren tanto en el número como en la secuencia de sus aminoácidos, y la síntesis de estas cadenas depende de genes diferentes (fig. 446-5). Dos conjuntos de genes de las cadenas α se encuentran en el cromosoma humano 16. Dos pares de alelos proporcionan la información genética para la estructura de la cadena α. Los genes β, γ y δ se encuentran íntimamente relacionados en el cromosoma 11.

En los eritrocitos de los embriones, fetos, niños y adultos pueden detectarse normalmente 6 tipos distintos de hemoglobina: las **hemoglobinas embrionarias** Gower-1, Gower-2 y Portland, la **hemoglobina fetal** HbF y las **hemoglobinas adultas** HbA y HbA_2. La migración electroforética de las hemoglobinas varía en función de sus respectivas estructuras químicas. El momento de aparición y la proporción relativa de estas proteínas depende de complejos procesos del desarrollo.

Hemoglobinas embrionarias

La sangre de los embriones de pocos días contiene dos hemoglobinas que migran lentamente, llamadas *Gower-1* y *Gower-2,* así como la *Hb Portland,* cuya movilidad es similar a la de la HbF. Las cadenas zeta (ζ) de la Hb Portland y la Hb Gower-1 tienen una estructura muy similar a la de las cadenas α. Las dos hemoglobinas Gower contienen un tipo peculiar de cadena polipeptídica, la cadena épsilon (ε). La Hb Gower-1 posee una estructura $\zeta_2\varepsilon_2$, la Hb Gower-2 posee una estructura $\alpha_2\varepsilon_2$, y la de la Hb Portland es $\zeta_2\gamma_2$. En los embriones de 4 a 8 semanas de gestación, las hemoglobinas predominantes son las Gower, que desaparecen hacia el tercer mes.

Hemoglobina fetal

La HbF contiene cadenas polipeptídicas γ en lugar de las cadenas β de la HbA. Su resistencia a la desnaturalización por las bases fuertes permite determinar la presencia de eritrocitos fetales en la circulación materna **(prueba de Kleihauer-Betke).** A partir de la 8.ª semana, la hemoglobina predominante es la HbF, que hacia la 24.ª semana representa el 90% de la hemoglobina total. Durante el tercer trimestre disminuye gradualmente, de manera que al nacimiento la proporción media de HbF es del 70%. La síntesis de HbF

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

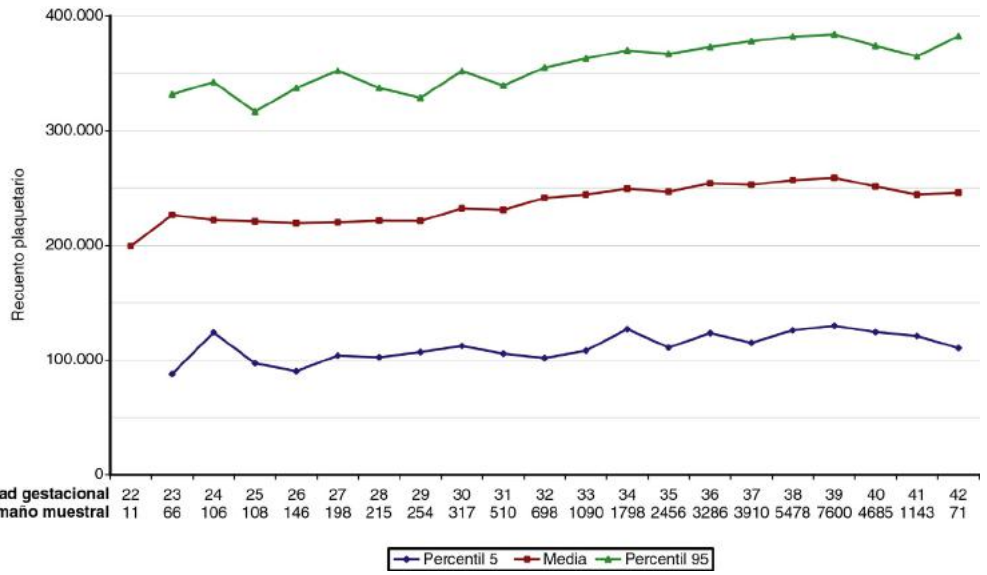

Figura 446-4 Recuento plaquetario fetal desde la semana 22 de gestación hasta el término del embarazo. Las líneas representan el percentil 5, la media y el percentil 95. *(De Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC y cols.: Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system, J Perinatol 29:130–136, 2009.)*

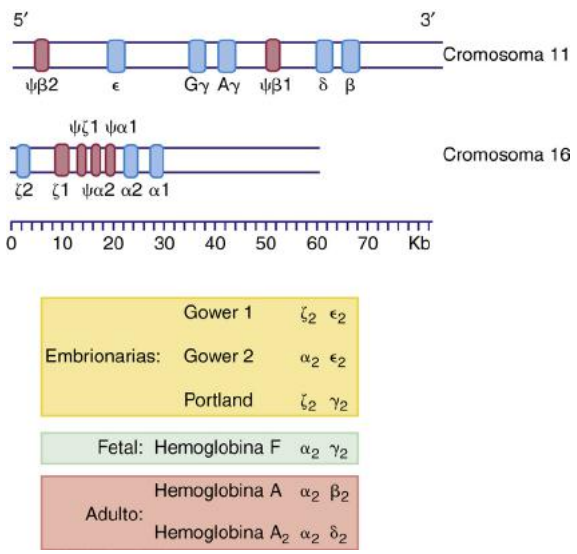

Figura 446-5 Organización de los genes de la globina. La línea inferior refleja la escala en kilobases. El segmento superior representa los genes de la globina de tipo β del cromosoma 11, y el segmento inferior los genes de tipo α del cromosoma 16. Las regiones del gen que codifican las principales proteínas globina se muestran como segmentos azules y las regiones que codifican seudogenes («ψ», remanentes no expresados) se representan como segmentos rosas. Se muestra la composición de las hemoglobinas embrionarias, fetal y del adulto. α, alfa; β, beta; γ, gamma; δ, delta; ε, épsilon; ζ, zeta.

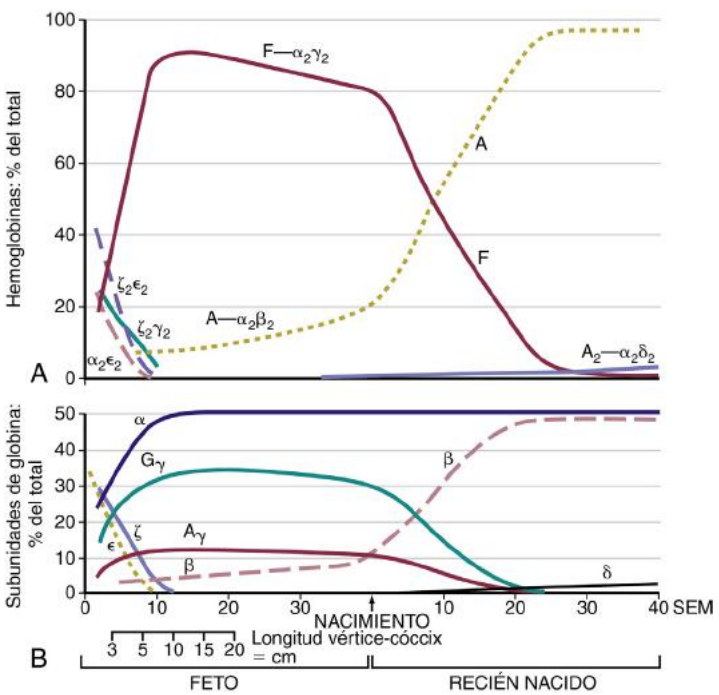

Figura 446-6 Cambios de los tetrámeros de la hemoglobina (A) y de las subunidades de globina (B) durante el desarrollo humano, desde el embrión hasta la primera infancia. *(De Polin RA, Fox WW:* Fetal and neonatal physiology, *2.ª ed., Filadelfia, 1998, WB Saunders, pág. 1769.)*

disminuye con rapidez después del nacimiento (fig. 446-7) y a los 6-12 meses de vida sólo se encuentra en cantidades residuales. Es posible detectar menos de un 2% mediante desnaturalización con álcalis en niños mayores y adultos.

Hemoglobinas del adulto

Hacia la 24.ª semana de gestación, la HbA representa el 5-10% de la hemoglobina total. A partir de ese momento, se produce un incremento gradual de forma que al final del embarazo la HbA es de alrededor del 30%. A los 6-12 meses de edad aparece el patrón normal de HbA. El componente menor de esta hemoglobina, la HbA_2, contiene cadenas δ, por lo que su estructura es $\alpha_2\delta_2$, y sólo se detecta cuando la cantidad de HbA es significativa. Al nacimiento, la proporción de HbA_2 es <1%, pero a los 12 meses de edad alcanza su nivel normal, de 2-3,4%. Durante el resto de la vida, el cociente normal entre HbA y HbA_2 es de alrededor de 30:1.

Relaciones normales entre las hemoglobinas

Durante la vida fetal y la primera infancia existe una relación inversa entre las velocidades de síntesis de las cadenas γ y β y la cantidad de HbA y HbF. Esta relación se ha atribuido a un «mecanismo interruptor» similar a los mecanismos de regulación genética de las bacterias, pero no se conocen con precisión los procesos biológicos y del desarrollo que dirigen la transición desde la síntesis predominante de cadena γ en el útero al predominio de cadena β después del nacimiento. No está claro si estos mecanismos implican

booksmedicos.org

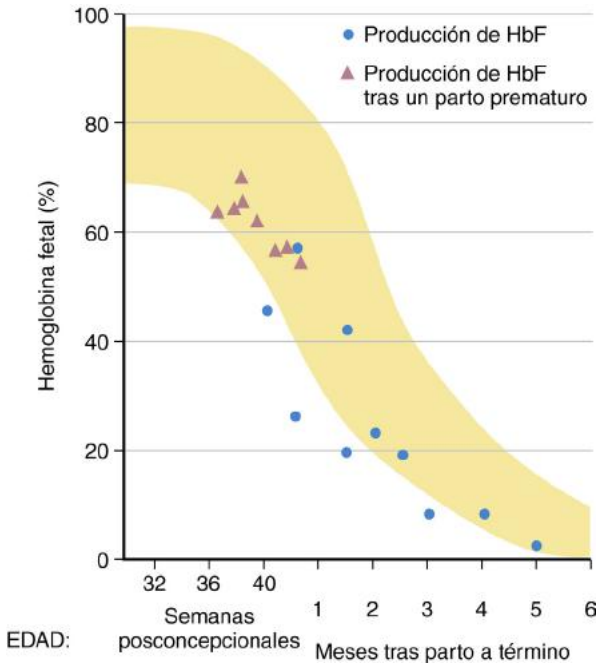

Figura 446-7 Cambios prenatales y posnatales de los porcentajes de hemoglobina total correspondientes a la hemoglobina fetal (HbF) (amarillo). Los triángulos representan la producción posnatal de reticulocitos de los recién nacidos prematuros, y los círculos la producción posnatal de reticulocitos de la sangre del cordón de los recién nacidos a término. *(De Brown MS: Fetal and neonatal erytropoiesis. En Stockman JA, Pochedly C, editores:* Development and neonatal hematology, *Nueva York, 1988, Raven Press.)*

una inhibición o una facilitación genética selectiva. El aumento de la proporción α_1/α_2 que se produce después de la semana 36 de gestación se corresponde con una rápida disminución de la síntesis de globina γ, lo que indica que estos cambios podrían estar regulados por un mecanismo molecular coordinado. La selección diferencial y la mayor producción de precursores de eritrocitos procedentes de las células de la unidad formadora de explosiones eritroides conllevan una producción considerable de HbF y ello podría explicar el incremento de las concentraciones de HbF que se observa en muchas anemias hipoproliferativas y hemolíticas. Otras explicaciones alternativas podrían estar relacionadas con la regulación epigenética más básica a través de procesos de metilación y deacetilación de las secuencias del ADN que flanquean los complejos genéticos de la hemoglobina.

Alteraciones de la hemoglobina asociadas a enfermedad

Como las hemoglobinas que contienen cadenas ε sólo se encuentran en las fases muy iniciales de la vida intrauterina, su interés en el pasado era sobre todo teórico. Ha aumentado el interés por el método cada vez más extendido de aislamiento de ADN fetal libre en la circulación materna, lo que permite el diagnóstico fetal no invasivo de una variedad de rasgos genéticos, como la positividad RhD (antígeno rhesus D) en el feto de una madre RhD negativa. Además, en algunos recién nacidos con trisomía 13 se han detectado pequeñas cantidades de hemoglobinas Gower, mientras que en recién nacidos muertos con talasemia α homocigota se encuentran concentraciones elevadas de Hb Portland.

La concentración de HbF depende de varios factores. Como sus cifras son elevadas durante el primer año de vida, es importante conocer su progresiva reducción normal (v. figs. 446-6 y 446-7). En las personas heterocigotas para la talasemia β (rasgo talasémico β), la disminución de la HbF tras el parto se retrasa y alrededor del 50% de estas personas mantienen concentraciones elevadas de HbF (>2%) en etapas avanzadas de la vida. En la talasemia homocigota (anemia de Cooley) y en la persistencia hereditaria de la HbF, hay una presencia característica de grandes cantidades de HbF. En los pacientes con hemoglobinopatías importantes de la cadena β (HbSS [hemoglobina homocigota S], HbSC [hemoglobina drepanocítica C]) suele identificarse un aumento de HbF, sobre todo durante la infancia. Los recién nacidos prematuros tratados con EPO humana recombinante generan mayor cantidad de HbF durante la eritropoyesis activa. En muchas enfermedades asociadas a alteraciones hematológicas, tales como anemias hemolíticas, leucemia y anemia aplásica, se producen elevaciones moderadas de HbF porque una población menor de eritrocitos contiene cantidades mayores de la misma. En los síndromes de talasemia α pueden encontrarse tetrámeros de cadenas γ (γ_4 o Hb de Bart) o de cadenas β (β_4, HbH).

La alteración de la concentración normal de HbA_2 (2-3,4%) es rara en el adulto. En la mayoría de las personas con rasgo talasémico β y en los pacientes con anemias megaloblásticas secundarias a deficiencias de vitamina B_{12} o ácido fólico se encuentran valores >3,4%. En enfermos con anemia ferropénica (v. cap. 455) y con talasemia α (v. cap. 462) se observan valores menores de lo normal de HbA_2.

VIDA MEDIA DE LOS HEMATÍES FETALES Y DEL RECIÉN NACIDO

En general, la concentración máxima del hematocrito durante la vida se encuentra en el momento del parto y la mínima a las 10 semanas. Los motivos de esta rápida disminución son complejos, pero se ha sugerido que un componente importante es la menor vida de los hematíes fetales/neonatales. En concreto, la duración de la vida de los hematíes durante el período fetal y neonatal se considera en general mucho menor que los 120 días que duran los hematíes en los adultos normales. Los estudios realizados con hematíes marcados con cromo (^{51}Cr) en la década de 1960 permitieron estimar una duración media de 60-90 días. El «tiempo de extinción» es el número de días tras la transfusión de hematíes marcados en el que se pierde por completo el marcaje de los hematíes circulantes, lo que permite estimar la duración máxima de los hematíes. Los estudios recientes indican que el tiempo de extinción de los hematíes fetales/neonatales es parecido al de los adultos. Por ejemplo, los hematíes fetales que se transfunden a una madre con ABO compatible en una transfusión fetomaterna tienen un tiempo de extinción de 120 días. Además, los hematíes obtenidos de neonatos, marcados con biotina y que se vuelven a transfundir al neonato, tienen un tiempo de semi-desaparición parecido al de los eritrocitos de donante adulto.

Es posible que algún porcentaje de los hematíes fetales sobreviva 120 días y luego se elimine por el bazo al envejecer, igual que sucede en adultos sanos, mientras que otros hematíes son eliminados de forma prematura por un proceso activo. Una posible explicación de este proceso activo es la neocitólisis, que es la eliminación activa de los eritrocitos jóvenes que se generaron en condiciones de hipoxia relativa, tras unas condiciones de normoxia o hiperoxia. La neocitólisis es el proceso mediante el cual el hematocrito alto de las personas aclimatadas a las alturas disminuye con rapidez cuando descienden al nivel del mar (un proceso análogo en cierto sentido al cambio de la saturación de oxígeno fetal a la posnatal). Será interesante determinar si la neocitólisis es realmente un regulador importante de la duración de los eritrocitos y la producción de bilirrubina tras el parto y si ese proceso explica el llamativo descenso del hematocrito, con un «tiempo de extinción» de los hematíes normal en la fisiología neonatal humana.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **447**

Las anemias

Norma B. Lerner

La anemia se define como una reducción de la concentración de hemoglobina o del volumen de eritrocitos por debajo de los valores registrados en las personas sanas. Los valores «normales» de hemoglobina y hematocrito (volumen de eritrocitos concentrados) varían considerablemente en función de la edad y el sexo (tabla 447-1). También existen diferencias raciales, con valores significativamente inferiores en los niños afroamericanos con respecto a los niños blancos no hispanos de la misma edad (tabla 447-2). La anemia es un problema de salud significativo a nivel global en niños y mujeres en edad fértil (figs. 447-1 y 447-2).

Las adaptaciones fisiológicas a la anemia consisten en aumento del gasto cardíaco, de la extracción de oxígeno (aumento de la diferencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bishara N, Ohls RK: Current controversies in the management of the anemia of prematurity, *Semin Perinatol* 33:29-34, 2009.

Christensen RD, Jopling J, Henry E, et al: The erythrocyte indices of neonates, defined using data from over 12,000 patients in a multihospital healthcare system, *J Perinatol* 28:24-28, 2008.

Dame C, Juul S: The switch from fetal to adult erythropoiesis, *Clin Perinatol* 27:507-526, 2000.

Deutsch VR, Toner A: Megakaryocyte development and platelet production, *Br J Haematol* 134:453-466, 2006.

Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE, et al: Reference ranges for hematocrit and blood hemoglobin concentration during the neonatal period; data from a multihospital healthcare system, *Pediatrics* 123:e333-e337, 2009.

Kaushansky K: Lineage-specific hematopoietic growth factors, *N Engl J Med* 354:2034-2045, 2006.

Sola-Visner MC, Christensen RD, Hutson AD, et al: Megakaryocyte size and concentration in the bone marrow of thrombocytopenic and nonthrombocytopenic neonates, *Pediatr Res* 61:479-484, 2007.

Spangrude GJ, Perry SS, Slayton WB: Early stages of hematopoietic differentiation, *Ann N Y Acad Sci* 996:186-194, 2003.

Vats A, Bielby RC, Tolley NS, et al: Stem cells, *Lancet* 366:592-602, 2005.

Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, et al: Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system, *J Perinatol* 29:130-136, 2009.

Yoshimoto M, Yoder MC: Developmental biology: Birth of the blood cell, *Nature* 457:801-813, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

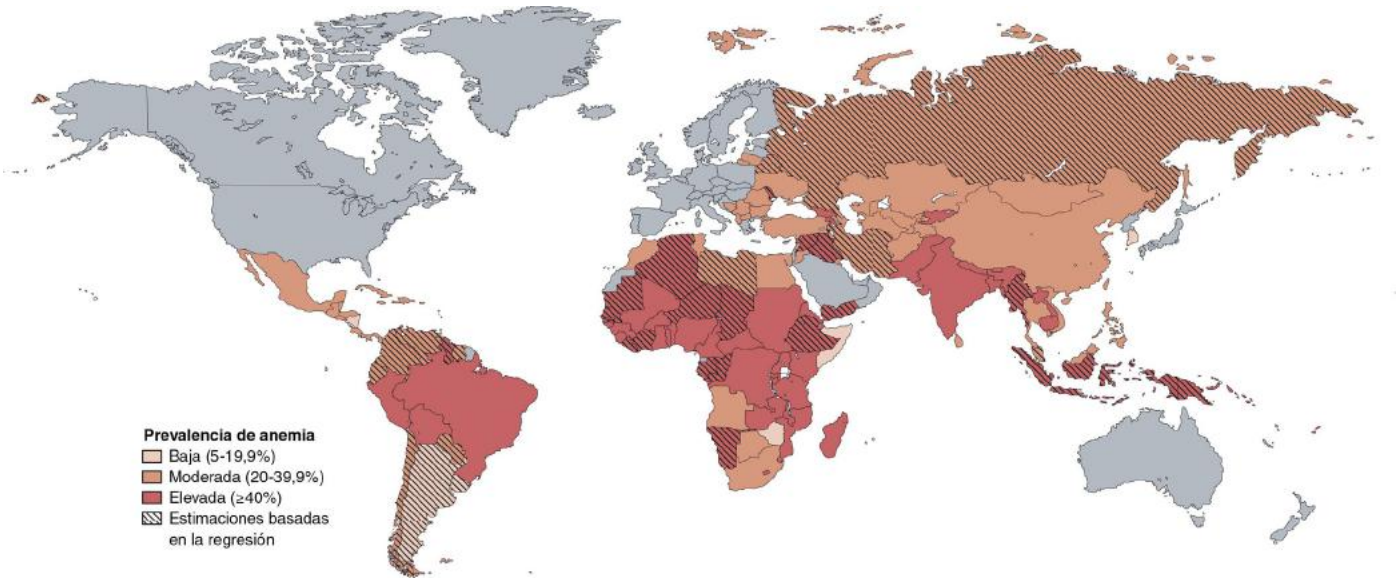

Figura 447-1 Prevalencia global de la anemia en niños de edad preescolar (0-5 años). (*Adaptada de* Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. *Ginebra, Suiza, 2008, Organización Mundial de la Salud.*)

Tabla 447-1 Valores normales de la media y del límite inferior de la hemoglobina, el hematocrito y el volumen corpuscular medio

	HEMOGLOBINA (g/dl)		HEMATOCRITO (%)		VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO (μm^3)	
Edad (años)	**Media**	**Límite inferior**	**Media**	**Límite inferior**	**Media**	**Límite inferior**
0,5-1,9	12,5	11,0	37	33	77	70
2-4	12,5	11,0	38	34	79	73
5-7	13,0	11,5	39	35	81	75
8-11	13,5	12,0	40	36	83	76
12-14 mujer	13,5	12,0	41	36	85	78
12-14 varón	14,0	12,5	43	37	84	77
15-17 mujer	14,0	12,0	41	36	87	79
15-17 varón	15,0	13,0	46	38	86	78
18-49 mujer	14,0	12,0	42	37	90	80
18-49 varón	16,0	14,0	47	40	90	80

De Brugnara C, Oski FJ, Nathan DG: Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, *7.ª ed., Filadelfia, 2009, WB Saunders, pág. 456.*

Tabla 447-2 Valores de hemoglobina del estudio NHANES III en niños blancos no hispanos y en niños afroamericanos de 2-18 años

	BLANCOS NO HISPANOS		AFROAMERICANOS	
Edad (años)	**Media**	**−2 DE**	**Media**	**−2 DE**
2-5	12,21	10,8	11,95	10,37
6-10	12,87	11,31	12,40	10,74
11-15 varón	13,76	11,76	13,06	10,88
11-15 mujer	13,32	11,5	12,61	10,85
16-18 varón	15,00	13,24	14,18	12,42
16-18 mujer	13,39	11,61	12,37	10,37

El tamaño muestral es 5.142 (blancos, 2.264; afroamericanos, 2.878).
DE, desviación estándar.
Modificada de Robbins EB, Blum S: Hematologic reference values for African American children and adolescents, Am J Hematol *82:611–614, 2007.*

arteriovenosa de oxígeno) y derivación del flujo sanguíneo hacia los órganos y tejidos vitales. Además, la concentración de 2,3-difosfoglicerato en el eritrocito se eleva. La «desviación a la derecha» resultante de la curva de disociación del oxígeno, con disminución de la afinidad de la hemoglobina por el mismo, permite una transferencia más completa del oxígeno a los tejidos. Esta misma desviación de la curva de disociación del oxígeno puede observarse también a gran altitud. El aumento de la concentración de eritropoyetina (EPO) y el consiguiente aumento de la producción de eritrocitos por la médula ósea también ayudan a la adaptación del organismo.

HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Al igual que con cualquier otra enfermedad, durante la evaluación de un niño con anemia resulta fundamental obtener una historia clínica detallada y realizar una exploración física minuciosa. Entre los datos importantes para la historia clínica se encuentran la edad, el sexo, la raza, el origen étnico, la dieta, las medicaciones, las enfermedades crónicas, las infecciones, los viajes y las exposiciones. También son importantes los antecedentes familiares de anemia y/o patologías asociadas, como esplenomegalia, ictericia o aparición temprana de litiasis biliar. A menudo son pocos los síntomas o signos debidos únicamente a la disminución de la hemoglobina, en especial cuando la anemia evoluciona lentamente.

booksmedicos.org

Los hallazgos clínicos generalmente no son aparentes hasta que la concentración de hemoglobina no desciende a valores <7-8 g/dl. Entre las características clínicas se encuentran la palidez, el insomnio, la irritabilidad y la disminución de la tolerancia al ejercicio. La palidez puede afectar a la lengua, los lechos ungueales, las palmas o los pliegues palmares. A menudo cursa con un soplo relacionado con el flujo sanguíneo. Si la anemia es grave, con independencia de su etiología, termina por aparecer debilidad, taquipnea, falta de aliento con el ejercicio, taquicardia, dilatación cardíaca e insuficiencia cardíaca de alto gasto. Los hallazgos físicos poco habituales relacionados con ciertas etiologías particulares subyacentes se discuten en detalle en las secciones que describen las enfermedades asociadas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Entre las pruebas complementarias iniciales debe evaluarse la hemoglobina, el hematocrito y los índices eritrocitarios, así como el recuento leucocitario con la fórmula leucocitaria, el recuento plaquetario y de reticulocitos, y el estudio de extensiones de sangre periférica. La necesidad de pruebas complementarias adicionales depende de la historia clínica, la exploración física y los resultados de las pruebas iniciales.

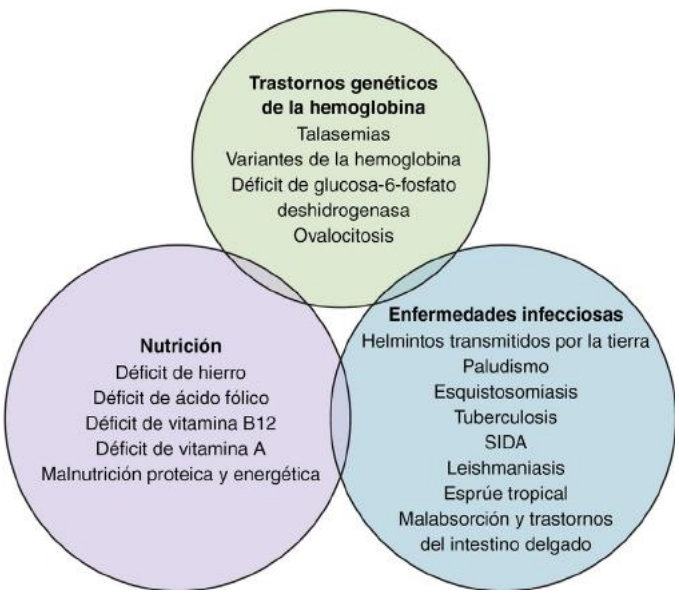

Figura 447-2 Causas de anemia en los países de ingresos medios o bajos. *(Tomada de Balajaran Y, Ramakrishnan U, Özaltin E y cols.: Anaemia in low-income and middle-income countries.* Lancet *378: 2123-2134, 2011, fig. 3.)*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La anemia no es una entidad específica sino el resultado de múltiples procesos patológicos subyacentes. Con el fin de reducir las posibilidades diagnósticas, las anemias pueden clasificarse en función de criterios morfológicos y/o fisiológicos (fig. 447-3).

Las anemias pueden clasificarse desde el punto de vista morfológico en función del tamaño de los hematíes (volumen corpuscular medio [VCM]) y de su aspecto microscópico. Pueden clasificarse como microcíticas, normocíticas o macrocíticas, según que el VCM sea bajo, normal o alto, respectivamente. El tamaño de los hematíes también cambia con la edad, y antes de establecer un diagnóstico deben reconocerse los cambios del VCM normales con el desarrollo (v. tabla 447-1). En el estudio de las extensiones de sangre periférica a menudo se observan cambios en el aspecto de los hematíes que ayudan aún más a establecer la categoría diagnóstica (fig. 447-4). En las secciones posteriores se describen los detalles de los cambios morfológicos asociados con ciertas enfermedades.

Las anemias también pueden clasificarse en función de criterios fisiológicos. Las dos categorías principales son la disminución de la producción y una mayor destrucción o pérdida. Los dos grupos no son siempre mutuamente excluyentes. La disminución de la producción eritrocitaria puede ser consecuencia de una eritropoyesis ineficaz o de una eritropoyesis insuficiente de modo completo o relativo. El aumento de la destrucción o pérdida puede ser secundario a hemólisis, secuestro o hemorragia. El porcentaje o el número absoluto de reticulocitos en sangre periférica sirve para diferenciar ambas categorías fisiológicas. El porcentaje normal de reticulocitos en sangre periférica en relación con el número total de eritrocitos es, durante la mayor parte de la infancia, de alrededor del 1%, con un número absoluto de reticulocitos de 25.000-75.000/mm^3. En caso de anemia, debería aumentar la producción de EPO y el número absoluto de reticulocitos. Un número de reticulocitos normal o bajo representa por lo general una respuesta inadecuada a la anemia, que se asocia con una insuficiencia relativa de la médula ósea o una eritropoyesis ineficaz. Una cifra elevada de reticulocitos indica que la respuesta de la médula ósea es normal en el contexto de un cuadro de destrucción mantenida de hematíes (hemólisis), secuestro o pérdida (hemorragia).

La figura 447-3 proporciona un abordaje útil para valorar las causas comunes de anemia en los pacientes pediátricos. Los niños con anemia microcítica y recuento reticulocitario normal o bajo con frecuencia presentan defectos en la maduración eritroide o una eritropoyesis ineficaz. La causa más frecuente es el *déficit de hierro* (v. cap. 455). El *rasgo talasémico* (v. cap. 462) constituye el principal diagnóstico diferencial cuando se sospecha un déficit de hierro. En la tabla 455-1 (v. cap. 455) se exponen las diferencias entre ambas entidades. También deben considerarse *las enfermedades crónicas o inflamatorias (que con mayor frecuencia son normocíticas), el saturnismo y las anemias sideroblásticas,* que se exponen en otros capítulos. La microcitosis y la elevación del recuento reticulocitario se asocian con síndromes talasémicos y hemoglobina C y E (v. cap. 462). Se debe destacar que

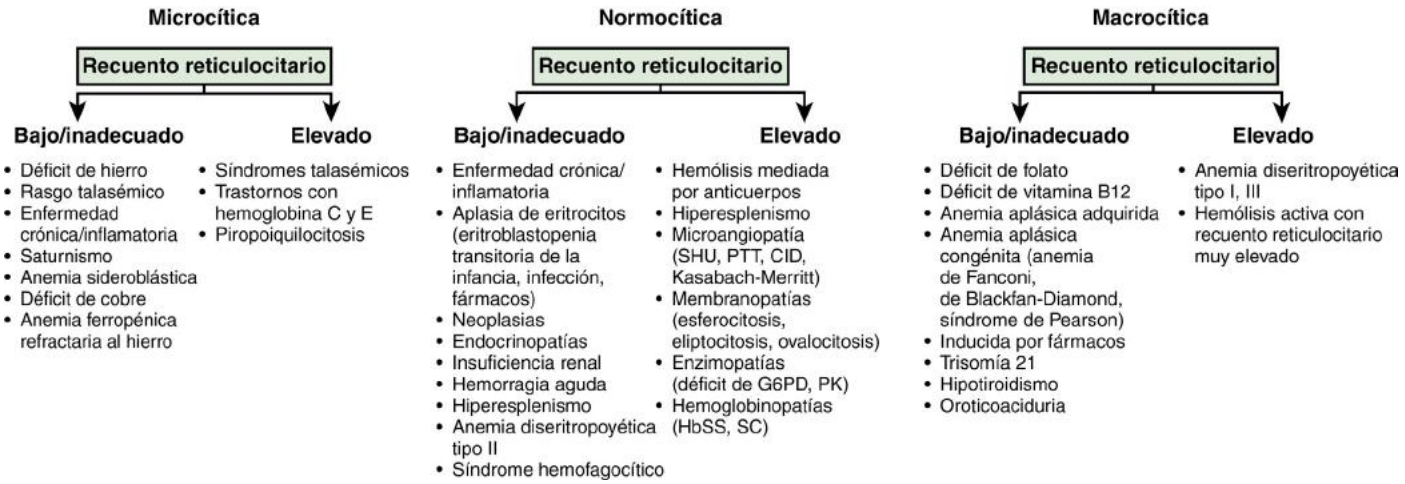

Figura 447-3 Diagnóstico de la anemia en función del volumen corpuscular medio (VCM) y del recuento reticulocitario. *(Adaptada de Brunetti M, Cohen J:* The Harriet Lane handbook, *17.ª ed., Filadelfia, 2005, Elsevier Mosby, pág. 338.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

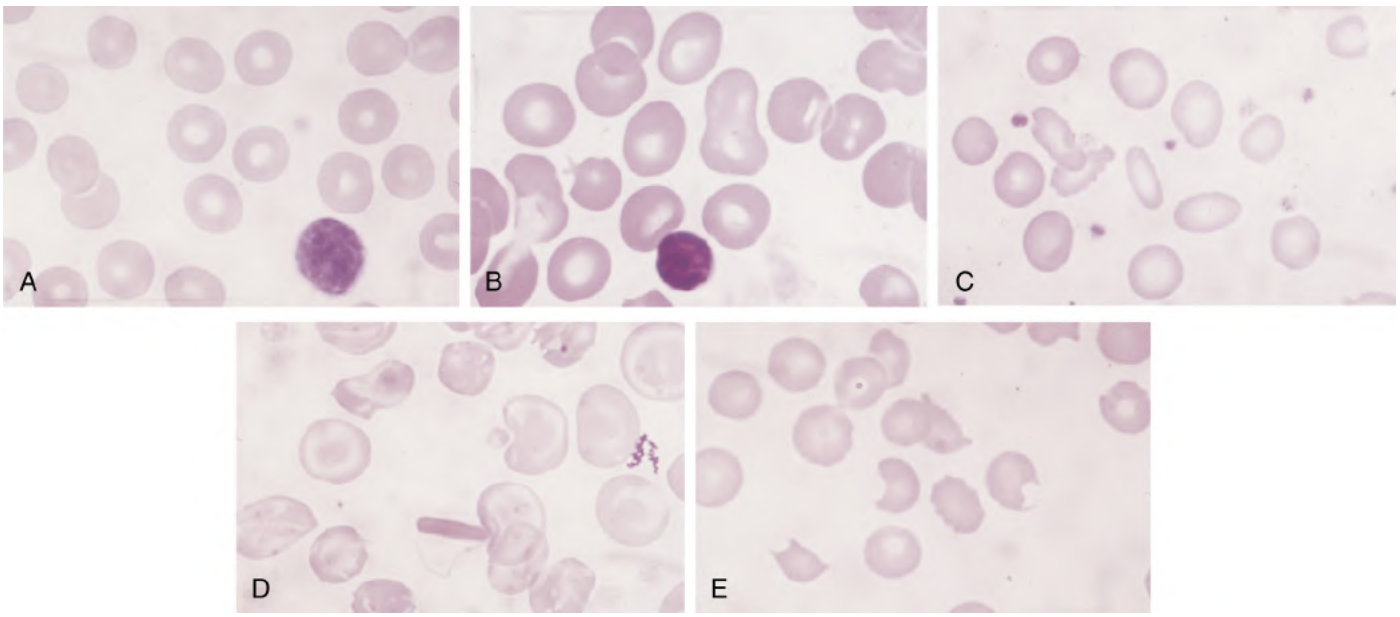

Figura 447-4 Alteraciones morfológicas de los eritrocitos. **A,** Células normales. **B,** Macrocitos (deficiencia de folato o de vitamina B_{12}). **C,** Microcitos hipocrómicos (deficiencia de hierro). **D,** Células diana (enfermedad de HbCC). **E,** Esquistocitos (síndrome hemolítico-urémico). *(Cortesía del Dr. E. Schwartz.)*

las talasemias y las hemoglobinopatías se observan con mayor frecuencia en pacientes de países del Mediterráneo, Oriente Próximo, África o Asia.

La anemia normocítica con recuento reticulocitario bajo es la característica de un gran número de anemias. La *anemia de las enfermedades crónicas/inflamatorias* (v. cap. 455) suele ser normocítica. La anemia asociada con la insuficiencia renal, causada principalmente por la producción reducida de EPO, invariablemente se encuentra asociada con signos clínicos y de laboratorio de enfermedad renal grave. La producción disminuida o ausente de eritrocitos secundaria a eritroblastopenia transitoria de la infancia, infecciones, fármacos o endocrinopatías suele producir anemia normocítica, al igual que la infiltración tumoral de la médula ósea. En el caso de una neoplasia o leucemia invasora, pueden encontrarse leucocitos anormales o células tumorales junto a trombocitopenia o recuentos leucocitarios elevados o reducidos. La hemorragia aguda, el hiperesplenismo y la anemia diseritropoyética congénita tipo II (v. cap. 452) también cursan con anemia normocítica.

En los niños con anemia normocítica y una respuesta reticulocitaria apropiada (elevada), la anemia suele ser secundaria a una hemorragia, a hiperesplenismo o a una hemólisis activa. En los trastornos hemolíticos, la reticulocitosis, la hiperbilirrubinemia indirecta y el ascenso de la lactato deshidrogenasa son indicadores de la destrucción acelerada de los hematíes. Existen muchas causas de hemólisis, debidas a enfermedades extrínsecas (generalmente adquiridas) o intrínsecas (generalmente congénitas) de los eritrocitos. Las alteraciones morfológicas de los eritrocitos (p. ej., esferocitos, células falciformes, microangiopatía) identificadas en las extensiones de sangre periférica suelen ayudar a confirmar la causa de la hemólisis.

En ocasiones la anemia observada en los niños con células sanguíneas macrocíticas es megaloblástica (v. cap. 454), debido a una alteración de la síntesis de ADN y del desarrollo nuclear. En las anemias megaloblásticas, las extensiones de sangre periférica contienen grandes macroovalocitos y a menudo se encuentra también hipersegmentación de los núcleos de los neutrófilos. Las principales causas de anemia megaloblástica son la deficiencia de folato, la deficiencia de vitamina B_{12} y ciertos errores innatos raros del metabolismo. Las anemias aplásicas adquiridas y congénitas (de Blackfan-Diamond y de Fanconi) y el hipotiroidismo cursan con anemia macrocítica con recuento reticulocitario bajo o normal. Los pacientes con trisomía 21 presentan células macrocíticas, aunque generalmente no se acompañan de anemia. Un VCM elevado y reticulocitosis pueden observarse en las anemias diseritropoyéticas congénitas de tipo I y III, así como en situaciones en las que la hemólisis resulta en una producción tan grande de hematíes jóvenes que el VCM medio es anormalmente alto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 2

Anemias por producción inadecuada

Capítulo 448

Anemia hipoplásica congénita (anemia de Blackfan-Diamond)

Norma B. Lerner

La anemia de Blackfan-Diamond (ABD) es un síndrome congénito infrecuente, que cursa con insuficiencia de la médula ósea y que suele hacerse sintomático en la infancia temprana. Más del 90% de los casos se manifiesta en el primer año de vida aunque en algunas ocasiones se diagnostica en una infancia más tardía. El trastorno se caracteriza por anemia, generalmente normocrómica y macrocítica, reticulocitopenia y deficiencia o ausencia de precursores eritroides en una médula ósea que, por lo demás, muestra una celularidad normal. Hasta un 50% de los individuos afectados presenta alteraciones extrahematopoyéticas adicionales.

ETIOLOGÍA

Las mutaciones asociadas a la ABD se identificaron inicialmente en *RPS19,* un gen que codifica una proteína componente de la subunidad pequeña 40S del ribosoma. Estas mutaciones de *RPS19,* todas de herencia dominante, se encontraron aproximadamente en un 25% de los pacientes. Posteriormente se identificaron nueve genes más de la ABD, cada uno de los cuales codifica una proteína distinta de la subunidad pequeña (40S) o grande (60S) del ribosoma. Se identificaron mutaciones en 1 de los 10 genes de las proteínas de los ribosomas (RP) en un 50-70% de los casos. Aunque este trastorno se suele denominar **ribosomopatía,** todavía no se ha aclarado por completo el mecanismo mediante el cual la haploinsuficiencia RP produce la ABD. Una hipótesis es que las RP

booksmedicos.org

Bibliografía

Balarajan Y, Ramakrishnan U, Özaltin E, et al: Anaemia in low-income and middle-income countries, *Lancet* 378:2123-2134, 2011.

Brugnara C, Oski FJ, Nathan DG: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, ed 7, Philadelphia, 2009, WB Saunders.

Calis JCJ, Phiri KS, Faragher B, et al: Severe anemia in Malawian children, *N Engl J Med* 358:888-898, 2008.

Luby SP, Kazembe PN, Redd SC, et al: Using clinical signs to diagnose anaemia in African children, *Bull World Health Organ* 73:477-482, 1995.

May J, Evans JA, Timmann C, et al: Hemoglobin variants and disease manifestations in severe falciparum malaria, *JAMA* 297:2220-2226, 2007.

Morris CR, Singer ST, Walters MC: Clinical hemoglobinopathies: iron, lungs and new blood, *Curr Opin Hematol* 13(6):407-418, 2006.

Robbins EB, Blum S: Hematologic reference values for African American children and adolescents, *Am J Hematol* 82:611-614, 2007.

Uprichard WO, Uprichard J: Investigating microcytic anaemia, *BMJ* 347:34-36, 2013.

Yurdakök K, Guner SN, Yalçin S: Validity of using pallor to detect children with mild anemia, *Pediatr Int* 50:232-234, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

no afectadas se apilan y luego se ligan e inhiben al regulador de p53, MDM_2. Este proceso permite la acumulación de p53 y esto condiciona la detención del ciclo celular y la apoptosis de los precursores eritroides.

Se identificaron dos mutaciones distintas en el factor de transcripción hematopoyético GATA-1 en 2 hermanos y un paciente no emparentado con una ABD dependiente de corticosteroides. No está claro si estas dos vías, una vinculada con la disfunción del ribosoma y la otra con una alteración de la producción de GATA-1, provocan de forma independiente el mismo fenotipo o, como alternativa, si la ABD se relaciona con una sola vía que condiciona vinculaciones funcionales entre los ribosomas y GATA-1.

EPIDEMIOLOGÍA

La ABD afecta aproximadamente a unos 7 individuos por millón de nacidos vivos. Se trata de un trastorno autosómico dominante, aunque pueden demostrarse también otros patrones de herencia. Es interesante que existe una notable diversidad fenotípica en la ABD, incluso en familias que comparten la misma mutación, lo que sugiere que algunos modificadores genéticos adicionales influyen en la expresión fenotípica de la enfermedad. Las recomendaciones de consenso internacionales sugieren aplicar el diagnóstico de ABD «no clásica» a los familiares que son portadores de una mutación conocida y a aquellos que no tienen una mutación conocida pero presentan una alteración asociada o una anomalía analítica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hacia los 2-6 meses de vida se desarrolla una intensa anemia, que en ocasiones puede aparecer más tarde. Aproximadamente un 25% de los pacientes presenta anemia al nacer y en pocos casos se encuentra hidropesía fetal; un 92% de los casos se diagnostica durante el primer año de vida. Aproximadamente un 50% de los pacientes presenta malformaciones congénitas y en un 21% de los pacientes con ABD se encuentra más de una malformación (tabla 448-1). Las alteraciones más comunes son las craneofaciales (50% de los casos), entre las que se encuentran el hipertelorismo, la nariz aplanada y el paladar ojival. Las malformaciones esqueléticas, sobre todo del miembro superior y la mano, se describen en un 30% de los pacientes. Las alteraciones del pulgar, como el aplanamiento de la eminencia tenar y los pulgares trifalángicos, pueden ser bilaterales o unilaterales. El pulso radial puede encontrarse ausente. También se han identificado alteraciones urogenitales (38%), cardíacas (30%), oftalmológicas y musculoesqueléticas. La talla baja es frecuente, aunque con frecuencia no está claro si es consecuencia de la propia enfermedad, de los tratamientos relacionados o de ambos factores.

Tabla 448-1 Tipos de malformaciones congénitas encontradas en la anemia de Blackfan-Diamond

Craneofaciales	Hipertelorismo Puente nasal ancho y plano Paladar hendido Paladar ojival Microcefalia Micrognatia Microtia Orejas de implantación baja Línea de implantación del cabello baja Epicanto Ptosis
Oftalmológicas	Glaucoma congénito Estrabismo Cataratas congénitas
Cervicales	Cuello corto Cuello alado Deformidad de Sprengel Deformidad de Klippel-Feil
Pulgares	Trifalángico Doble o bífido Hipoplásico Eminencia tenar plana Ausencia de la arteria radial
Urogenitales	Agenesia renal Riñón en herradura Hipospadias
Cardíacas	Comunicación interventricular Comunicación interauricular Coartación de aorta Malformaciones cardíacas complejas
Otras musculoesqueléticas	Retraso del crecimiento Sindactilia
Neuromotoras	Dificultades de aprendizaje

Esta lista incluye las malformaciones más características de la ABD, aunque no es exhaustiva. Existen malformaciones múltiples, sobre todo craneofaciales, hasta en un 25% de los pacientes afectados.

De Vachos A, Ball S, Dahl N y cols.: Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. Br J Haematol *142:859–876, 2008 (tabla IV, pág. 862).*

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los eritrocitos suelen ser macrocíticos para la edad del paciente, aunque en las extensiones de sangre periférica no se observa la hipersegmentación de los neutrófilos ni otras características de las anemias megaloblásticas. El patrón enzimático de los eritrocitos es similar al de la población eritrocitaria «fetal», y además hay aumento de la hemoglobina fetal y mayor expresión del antígeno «i». La actividad de la adenosina desaminasa (ADA) hemática está aumentada en la mayoría de los pacientes con este cuadro, un hallazgo que ayuda a distinguir la aplasia eritrocitaria congénita de la *eritroblastopenia transitoria de la infancia* adquirida (v. cap. 450). Como la elevación de la actividad ADA no es una característica de los hematíes fetales, la medición de esta enzima puede ser una ayuda especialmente útil para diagnosticar la ABD en los lactantes muy pequeños. También puede observarse trombocitosis o más raramente trombocitopenia y, a veces, neutropenia. Es característico que el recuento reticulocitario sea muy bajo, pese a la gravedad de la anemia. Los precursores eritroides de la médula ósea están muy reducidos en la mayoría de los casos, aunque los demás elementos medulares suelen ser normales. La concentración sérica de hierro es alta. A diferencia de lo que sucede en la anemia de Fanconi, no se observa un incremento de las roturas cromosómicas cuando se somete a los linfocitos a la acción de los agentes alquilantes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La anemia hipoplásica congénita debe diferenciarse de otras anemias con recuentos reticulocitarios bajos. El síndrome de la **eritroblastopenia transitoria de la infancia (ETI)** a menudo es el principal diagnóstico alternativo. En la tabla 450-1 en el capítulo 450 se expone una comparación útil de los hallazgos de estas enfermedades. La ETI a menudo se diferencia de la ABD por su comienzo relativamente tardío, aunque en ocasiones puede manifestarse en lactantes menores de 6 meses (v. cap. 450). La macrocitosis, las alteraciones congénitas, las características de los eritrocitos fetales y la elevación de la ADA hemática se asocian generalmente con la ABD y no con la ETI.

Otros síndromes hereditarios que cursan con una insuficiencia medular macrocítica, sobre todo la anemia de Fanconi y el síndrome de Shwachman-Diamond, deberían incluirse en el diagnóstico diferencial, igual que los síndromes mielodisplásicos. La anemia de la enfermedad hemolítica del recién nacido también puede tener rasgos parecidos a la ABD, dado que puede tener un curso prolongado y, en ocasiones, puede asociarse a una importante reducción de la eritropoyesis. Este tipo de anemia se resuelve de forma espontánea entre las 5 y las 8 semanas de vida. Varios tipos de enfermedad hemolítica crónica pueden complicarse con **crisis** de **anemia aplásica,** caracterizadas por reticulocitopenia y disminución del número de precursores eritroides. Esta complicación suele ocurrir pasados los primeros meses de vida y con frecuencia se relaciona con infecciones por parvovirus B19 (v. cap. 450). La infección intrauterina por parvovirus B19 (v. cap. 251) también puede dar lugar a una aplasia eritrocitaria pura en el lactante e incluso a una hidropesía fetal al nacimiento. Cuando se diagnostica una ABD en lactantes pequeños, es importante descartar una infección por el parvovirus B19 con una prueba de reacción en cadena de la polimerasa. También deben descartarse otras infecciones, incluyendo la infección por el VIH, así como fármacos, procesos inmunitarios y el síndrome de Pearson (v. cap. 449).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Los corticoides son el pilar principal del tratamiento y alrededor del 80% de los pacientes responden inicialmente. Dado que estos fármacos alteran el crecimiento lineal y el desarrollo físico y neurocognitivo, muchos hematólogos mantienen a los lactantes con transfusiones crónicas y retrasan el tratamiento con corticoides hasta que pasa un año de vida. Como prueba inicial, se administra prednisona o prednisolona en dosis de 2 mg/kg/día dividido en tres dosis. Entre 1-3 semanas después de la instauración del tratamiento, suele observarse un incremento de los precursores eritroides en la médula ósea, seguido de una reticulocitosis periférica. La hemoglobina puede alcanzar cifras normales en 4-6 semanas, aunque la tasa de respuesta es muy variable. Una vez que se ha comprobado que la concentración de hemoglobina está aumentando, puede reducirse la dosis de corticosteroides de manera gradual, para acabar dejando la menor dosis efectiva diaria, que se administra en una sola toma. A continuación, esta dosis puede doblarse, administrarla en días alternos, y disminuirla en lo posible para mantener una concentración de hemoglobina ≥9 g/dl. La dosis de mantenimiento no debería superar 0,5 mg/kg/día o 1 mg/kg/día días alternos. En algunos pacientes pueden bastar dosis de prednisona muy pequeñas, de tan sólo 2,5 mg dos veces por semana, para mantener una eritropoyesis adecuada. Se deberían programar exploraciones de vigilancia y realizar pruebas para descartar efectos secundarios de los corticoides en todos los pacientes, independientemente de la dosis. Se debe administrar una profilaxis adecuada contra *Pneumocystis* cuando se lleve más de un mes con dosis altas de corticosteroides y mantenerla hasta que el paciente reciba dosis bajas en días alternos. El tratamiento con corticosteroides se interrumpe en muchos niños con ABD debido generalmente a efectos secundarios inaceptables o porque la enfermedad se hace refractaria al tratamiento. Sólo un 37% de los pacientes del registro de anemia de Blackfan-Diamond (RABD) (http://www.dbar.org/) siguió recibiendo corticosteroides.

Cuando no se obtiene respuesta a la corticoterapia o no se tolera este tratamiento, es necesario recurrir a transfusiones a intervalos de 3-5 semanas para mantener una hemoglobina superior a 8 g/dl. Algunos niños más pequeños necesitan concentraciones de hemoglobina superiores a 9 g/dl para mantener un crecimiento y una actividad normal. Se debe iniciar un programa de detección selectiva adecuado y al final administrar un tratamiento quelante cuando se produce una sobrecarga de hierro secundaria a las transfusiones repetidas. En un caso publicado se trató a un paciente con una ABD con L-leucina, y se consiguió que no dependiera de las transfusiones y que siguiera en remisión durante más de 5 meses.

Se han descrito casos de remisión espontánea de la anemia independientemente del tratamiento con corticosteroides o transfusiones. La probabilidad de remisión es de un 25% a los 25 años y la mayor parte de las remisiones se producen durante la primera década. En estas circunstancias persisten una anemia macrocítica leve y un aumento de las concentraciones de ADA en los eritrocitos.

El **trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)** puede ser curativo. Dado que los mejores resultados se obtienen con donantes emparentados con un antígeno leucocitario humano (HLA) compatible en niños de 9 años o menos, se recomienda realizar un TCMH de un hermano con HLA compatible en los niños de 3-9 años afectados que dependen de las transfusiones. Es importante realizar un cribado cuidadoso de los hermanos donantes, incluido el genotipo si se conoce, para asegurarse de que el donante no sea portador del gen de la ABD del paciente. Las mejoras de los TCMH de donantes alternativos sugieren que esta modalidad puede convertirse en una alternativa importante en algunos pacientes seleccionados.

PRONÓSTICO

La ABD se ha identificado como un síndrome de predisposición al cáncer. Se incrementa el riesgo de síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, carcinoma de colon, osteosarcoma y cánceres genitales femeninos. La supervivencia actual global de todos los pacientes con una ABD es aproximadamente del 75% a los 40 años y alcanza un 87% en los que reciben corticosteroides y un 57% en los pacientes dependientes de transfusiones. De las muertes notificadas, un 67% se relacionó con el tratamiento y un 22% con la propia ABD (tumores malignos y anemia aplásica grave).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **449**

Síndrome de Pearson

Norma B. Lerner

El **síndrome pancreático-medular de Pearson** es un trastorno mitocondrial infrecuente, que cursa con una anemia hipoplásica que puede confundirse en un principio con el síndrome de Blackfan-Diamond o con la eritroblastopenia transitoria de la infancia. La insuficiencia medular suele aparecer en el período neonatal y se caracteriza por una anemia macrocítica y, a veces, por neutropenia y trombocitopenia. En la médula se encuentran eritroblastos y mieloblastos vacuolados. Se considera que esta enfermedad es una variante peculiar de la **anemia sideroblástica congénita,** pues en la médula ósea existen también sideroblastos en anillo. La concentración de hemoglobina F está elevada. Existe una afectación multiorgánica caracterizada por retraso de crecimiento y síntomas de disfunción pancreática exocrina, defectos hepáticos y tubulares renales, malabsorción y miopatía. Se han descrito casos de disfunción endocrina. En casos infrecuentes, cuando la enfermedad no resulta mortal en la primera infancia, el cuadro puede evolucionar con aparición de síntomas compatibles con el síndrome de Kearns-Sayre.

Este trastorno multiorgánico se debe a deleciones del ADN mitocondrial de tamaño y localización variable, similar a la deleción del ADN mitocondrial (ADNmt) descrita en el síndrome de Kearns-Sayre. Existe heterogeneidad en distintos tejidos y entre pacientes, lo que justifica la variabilidad del cuadro clínico. La proporción de ADNmt delecionado en la médula ósea se correlaciona con la gravedad del cuadro hematológico, y un cambio en el porcentaje de los tipos de ADNmt en los tejidos a lo largo del tiempo puede asociarse a una mejoría espontánea de la hipoproliferación eritrocitaria. El tratamiento de las manifestaciones hematológicas de la enfermedad es principalmente de soporte e incluye transfusiones de eritrocitos para corregir la anemia y factor estimulante de colonias de granulocitos para corregir los episodios de neutropenia grave.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **450**

Anemias eritrocitarias puras adquiridas

Norma B. Lerner

ERITROBLASTOPENIA TRANSITORIA DE LA INFANCIA

La eritroblastopenia transitoria de la infancia (ETI) es la *aplasia eritrocitaria adquirida* más frecuente en la infancia. Su prevalencia es superior a la de la anemia hipoplásica congénita (de Blackfan-Diamond). Este síndrome de anemia hipoplásica transitoria grave afecta sobre todo a niños previamente sanos de entre 6 meses y 3 años; la mayoría de los niños superan los 12 meses en el momento de la presentación. Sólo el 10% de los pacientes afectados son mayores de 3 años. La incidencia anual se estima en 4,3 casos por 100.000 niños, aunque es probable que sea superior, porque muchos casos pueden no ser diagnosticados y curar espontáneamente. La supresión de la eritropoyesis se ha relacionado con mecanismos mediados por células e inmunoglobulinas (Ig) G y M. Se han descrito casos familiares, lo que sugiere un componente hereditario. La ETI a menudo aparece tras una enfermedad viral, aunque no se ha identificado ningún virus específico de modo constante.

La supresión temporal de la eritropoyesis resulta en reticulocitopenia y anemia normocítica de moderada a grave. Hasta en un 20% de los casos existe algún grado de neutropenia. El recuento de plaquetas es normal

booksmedicos.org

Bibliografía

Farrar JE, Dahl N: Untangling the phenotype heterogeneity of Diamond-Blackfan anemia, *Semin Hematol* 48:124-135, 2011.

Horos R, von Linden M: Molecular mechanisms of pathology and treatment in Diamond Blackfan anaemia, *Br J Haematol* 159:514-527, 2012.

Sankaran VG, Ghazvinian R, Do R, et al: Exome sequencing identifies GATA1 mutations resulting in Diamond-Blackfan anemia, *J Clin Invest* 122:2439-23443, 2012.

Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al: Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference, *Br J Haematol* 142:859-876, 2008.

Vlachos A, Muir E: How I treat Diamond-Blackfan anemia, *Blood* 116:3715-3723, 2010.

Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, et al: Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry, *Blood* 119:3815-3819, 2012.

Weiss MJ, Mason PJ, Bressler M: What's in a name? *J Clin Invest* 122:2346-2349, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Finsterer J: Hematological manifestations of primary mitochondrial disorders, *Acta Haematol* 118:88-98, 2007.

Fleming MD: Congenital sideroblastic anemias: Iron and heme lost in mitochondrial translation, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011:525-531, 2011.

Shapira A, Konopnicki M, Hammad-Saied M, et al: Pearson disease in an infant presenting with severe hypoplastic anemia, normal pancreatic function, and progressive liver failure, *J Pediatr Hematol Oncol*, 2013 [Epub ahead of print].

Williams TB, Daniels M, Puthenveetil G, et al: Pearson syndrome: unique endocrine manifestations including neonatal diabetes and adrenal insufficiency, *Mol Genet Metab* 106:104-107, 2012.

booksmedicos.org

o alto. Igual que sucede en la anemia ferropénica y en otras hipoplasias eritrocitarias, es probable que la trombocitosis se deba al ascenso de la eritropoyetina, que tiene cierta homología con la trombopoyetina. El volumen corpuscular medio (VCM) es normal para la edad, y las concentraciones de hemoglobina fetal (HbF) también lo son antes de la fase de recuperación. Las concentraciones eritrocitarias de adenosina desaminasa son normales en esta enfermedad, lo que contrasta con la elevación observada en la mayor parte de los casos de anemia hipoplásica congénita (tabla 450-1). A veces es difícil distinguirla de esta última, pero las diferencias en cuanto a la edad de comienzo y al VCM, la HbF y la adenosina desaminasa en relación con la edad suelen servir de ayuda. La incidencia máxima de ETI coincide con la de la anemia ferropénica en los lactantes alimentados con leche como fuente calórica principal; sin embargo, las diferencias del VCM deben ayudar a distinguir estas dos enfermedades.

La práctica totalidad de los niños se recupera al cabo de 1-2 meses. Si la anemia es intensa y no se aprecian signos de recuperación precoz podrán ser necesarias transfusiones. El desarrollo de la anemia es lento, y sólo en los casos graves aparecen síntomas importantes. Los corticoides no tienen efecto alguno en esta enfermedad. A todo niño con una posible ETI que precise más de una transfusión deberá hacerse un nuevo estudio para descartar otro posible diagnóstico. En raras ocasiones, un caso prolongado de ETI aparente es, en realidad, una aplasia eritrocitaria provocada por parvovirus en un niño con una *anemia hemolítica* o una *inmunodeficiencia congénita* o *adquirida*.

Tabla 450-1 Comparación entre la anemia de Blackfan-Diamond y la eritroblastopenia transitoria de la infancia

CARACTERÍSTICA	ABD	ETI
Varón:mujer	1,1	1,3
EDAD AL DIAGNÓSTICO, VARONES (MESES)		
Media	10	26
Mediana	2	23
Rango	0-408	1-120
EDAD AL DIAGNÓSTICO, MUJERES (MESES)		
Media	14	26
Mediana	3	23
Rango	0-768	1-192
Niños >1 año	9%	82%
Niñas >1 año	12%	80%
Etiología	Genética	Adquirida
Antecedentes	Ninguno	Enfermedad vírica
Alteraciones en la exploración física (presencia de malformaciones congénitas)	25%	0%
PRUEBAS DE LABORATORIO		
Hemoglobina (g/dl)	1,2-14,8	2,2-12,5
Leucocitos <5.000/μl	15%	20%
Plaquetas >400.000/μl	20%	45%
Adenosina desaminasa	Aumentada	Normal
VCM elevado al diagnóstico	80%	5%
VCM elevado durante la recuperación	100%	90%
VCM elevado durante la remisión	100%	0%
HbF elevada al diagnóstico	100%	20%
HbF elevada durante la recuperación	100%	100%
HbF elevada durante la remisión	85%	0%
Antígeno i elevado	100%	20%
Antígeno i elevado durante la recuperación	100%	60%
Antígeno i elevado durante la remisión	90%	0%

ABD, anemia de Blackfan-Diamond; ETI, eritroblastopenia transitoria de la infancia; HbF, hemoglobina fetal; VCM, volumen corpuscular medio.

De Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D y cols., editores: Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, *6.ª ed., vol. 1, Filadelfia, 2003, WB Saunders, pág. 329. Adaptada de Alter BP: The bone marrow failure syndromes. En Nathan DG, Oski FA, (editores):* Hematology of infancy and childhood, *3.ª ed., Filadelfia, 1987, WB Saunders, pág. 159; y Link MP, Alter BP: Fetal erythropoiesis during recovery from transient erythroblastopenia of childhood (TEC),* Pediatr Res *15:1036–1039, 1981.*

APLASIA ERITROCITARIA ASOCIADA CON INFECCIÓN POR PARVOVIRUS B19

El parvovirus B19 es un agente infeccioso frecuente que causa el eritema infeccioso (quinta enfermedad) (v. cap. 251). También es la causa mejor documentada de aplasia eritrocitaria de origen vírico en pacientes con hemólisis crónica, pacientes inmunocomprometidos y fetos intraútero. Este pequeño virus monocatenario sin envoltura es especialmente infeccioso y citotóxico para las células progenitoras eritroides de la médula ósea, interaccionando específicamente con el antígeno P eritrocitario. Además de la disminución o la ausencia de precursores eritroides, en el estudio bajo microscopia óptica de muestras de médula ósea pueden observarse inclusiones nucleares características en los eritroblastos y pronormoblastos gigantes. El virus no provoca una anemia significativa en los individuos inmunocompetentes con hematíes de duración normal.

HEMÓLISIS CRÓNICA

Como la infección por este virus suele ser transitoria y la recuperación tiene lugar en <2 semanas, los niños por lo demás normales, en los que la esperanza de vida de los hematíes es de 100 a 120 días, no sufren anemia o no es detectable. En los pacientes con hemólisis como la causada por una esferocitosis hereditaria, una anemia hemolítica inmune o una drepanocitosis, en los que la esperanza de vida de los hematíes es mucho menor, una breve interrupción de la eritropoyesis puede dar lugar a una anemia grave, un cuadro conocido como **crisis aplásica.** Cuando se precise un diagnóstico definitivo, en las pruebas complementarias se deben incluir la concentración de IgG e IgM séricas contra el parvovirus, y en caso necesario, la detección vírica mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (RCP). La recuperación de la anemia moderada o grave suele ser espontánea y va precedida de una oleada de eritrocitos nucleados, con la consiguiente reticulocitosis en sangre periférica. Cuando los síntomas secundarios a la anemia son importantes, puede ser necesaria la transfusión. En niños con hemólisis crónica, las crisis aplásicas por parvovirus generalmente ocurren sólo una vez. En las familias con más de un niño afectado con un trastorno hemolítico, los padres deben ser informados de que en el resto de los niños puede producirse un cuadro de aplasia eritrocitaria similar si previamente no han sido infectados.

INMUNODEFICIENCIA

Puede ocurrir una infección por parvovirus persistente en niños con inmunodeficiencias congénitas, síndromes linfoproliferativos, en los que reciben tratamiento con agentes inmunosupresores o en los que padecen SIDA o infección por VIH, ya que estos niños pueden ser incapaces de desarrollar una respuesta adecuada de anticuerpos. La aplasia eritrocitaria pura resultante puede ser grave y a veces se cree que el niño afectado sufre una ETI. Esta modalidad de aplasia eritrocitaria difiere de la ETI en la ausencia de recuperación espontánea y en que a menudo es preciso administrar más de una transfusión. El diagnóstico de infección por parvovirus se hace demostrando el ADN mediante RCP en sangre periférica o en médula ósea, ya que las respuestas serológicas habituales, caracterizadas por la concentración de IgG o IgM sérica contra el parvovirus, están disminuidas en los pacientes con inmunodeficiencia. El tratamiento de estos casos de infección crónica puede hacerse con inmunoglobulina intravenosa en dosis altas, que contiene anticuerpos neutralizantes del parvovirus y es eficaz a corto plazo.

ABORTO ESPONTÁNEO E HIDROPESÍA FETAL

Las infecciones por parvovirus y la consiguiente destrucción de los precursores eritroides también pueden producirse intraútero. Estos cuadros se asocian con aumento de la frecuencia de abortos espontáneos en el primer y segundo trimestres y de recién nacidos con hidropesía fetal (v. cap. 103) y anemia. La presencia de infección congénita persistente por parvovirus se detecta estudiando el ADN mediante RCP de la médula ósea y/o de la sangre periférica, ya que la tolerancia inmunitaria al virus puede evitar el desarrollo normal de anticuerpos específicos.

OTRAS APLASIAS ERITROCITARIAS DE LA INFANCIA

La aplasia eritrocitaria adquirida en los adultos suele ser crónica y mediada por anticuerpos, y a menudo se asocia a trastornos tales como leucemia linfoide crónica, linfomas, timomas, síndromes linfoproliferativos y lupus eritematoso sistémico. Este tipo de aplasia eritrocitaria crónica producida

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por anticuerpos, que con frecuencia responde al tratamiento inmunosupresor, es bastante infrecuente en la infancia. Se han descrito casos de aplasia eritrocitaria pura adquirida, atribuibles a la supresión de los linfocitos T.

Algunos fármacos, como el cloranfenicol, también pueden inhibir la eritropoyesis de modo dependiente de la dosis. Este fármaco puede producir efectos reversibles en la médula ósea, que se manifiestan por reticulocitopenia, hipoplasia eritroide y pronormoblastos vacuolados. Estas manifestaciones difieren de las de la anemia aplásica idiosincrásica grave, que sucede con muy poca frecuencia en pacientes en tratamiento con cloranfenicol. La aplasia eritrocitaria pura adquirida, mediada por anticuerpos, es también una rara complicación observada en pacientes que siguen tratamiento crónico con fármacos estimuladores de la eritropoyesis por una nefropatía crónica. El tratamiento puede incluir inmunosupresión y trasplante renal, además de la suspensión de los fármacos estimuladores de la eritropoyesis y el tratamiento de la anemia con transfusiones de hematíes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **451**

Anemia de las enfermedades crónicas y de las nefropatías

451.1 Anemia de las enfermedades crónicas

Norma B. Lerner

La anemia de las enfermedades crónicas (AEC), también conocida como **anemia de la inflamación,** se observa en enfermedades en las que existe una activación inmunitaria mantenida. Se produce en una amplia gama de trastornos, como infecciones, tumores malignos, autoinmunidad y enfermedad injerto contra huésped. Se encuentra una anemia similar asociada a las nefropatías crónicas. La AEC es típicamente una anemia hipoproliferativa normocrómica y normocítica leve o moderada, asociada a una disminución de la concentración de hierro sérico y una saturación de transferrina baja.

ETIOLOGÍA

La menor vida de los hematíes, el trastorno de la eritropoyesis y el aumento en la captación de hierro por el sistema reticuloendotelial son importantes mecanismos que contribuyen a la anemia. La modesta reducción de la longevidad de los eritrocitos es quizá el componente peor comprendido de la fisiopatología de la AEC. El aumento de las concentraciones de citocinas, como la interleucina 1, puede aumentar la capacidad de los macrófagos de ingerir y destruir los eritrocitos. Los defectos en la eritropoyesis, tanto en la proliferación como en la diferenciación de los precursores, se han atribuido a la inhibición mediada por citocinas/células inmunitarias de la producción y supresión de la médula ósea por la eritropoyetina.

Las alteraciones asociadas a la AEC en el reciclaje del hierro se caracterizan por la acumulación de hierro en los macrófagos del sistema reticuloendotelial, a pesar de que las concentraciones de hierro sérico sean bajas. El paso de hierro de la circulación al sistema reticuloendotelial condiciona una deficiencia de hierro funcional, que determina un trastorno en la síntesis del hemo y una eritropoyesis con una cantidad de hierro limitada, que contribuyen a la anemia. Estas alteraciones en el metabolismo del hierro se han explicado por el aumento asociado a la inflamación de la síntesis de **hepcidina,** una proteína reguladora clave que controla la absorción intestinal de hierro y su distribución tisular. La hepcidina, aunque se sintetiza fundamentalmente a nivel de los hepatocitos, también se expresa en otras células, incluidos los monocitos y los macrófagos. Actúa uniéndose al exportador de hierro, la ferroportina, e iniciando su degradación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque los signos y síntomas importantes asociados con la AEC son los de la enfermedad subyacente, la presencia de una anemia leve o moderada puede afectar a la calidad de vida de estos pacientes.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La concentración de hemoglobina suele variar de 6 a 9 g/dl. La anemia es, en general, normocítica y normocrómica, aunque en algunos pacientes puede encontrarse discreta hipocromía y microcitosis, sobre todo si existe una deficiencia asociada de hierro. Los recuentos absolutos de reticulocitos son normales o bajos y la leucocitosis es frecuente. La sideremia es baja, sin el aumento de la capacidad total de fijación de hierro (transferrina sérica) que ocurre en la anemia ferropénica. Este patrón de baja concentración sérica de hierro con proteína fijadora de hierro normal o baja (transferrina sérica) es un hallazgo habitual que facilita el diagnóstico. *Puede encontrarse una elevación de la ferritina sérica*. La celularidad de la médula ósea es normal, los precursores eritroides son normales o están algo disminuidos, la hemosiderina medular puede estar aumentada y puede haber hiperplasia granulocítica.

TRATAMIENTO

El mejor abordaje de la AEC es el tratamiento del trastorno de base, si es posible. Cuando se consigue controlar la enfermedad sistémica asociada, la anemia mejorará o se resolverá. Las transfusiones elevan temporalmente la concentración de hemoglobina, pero rara vez están indicadas. Los fármacos estimuladores de la eritropoyesis (FEE), como la eritropoyetina recombinante humana (EPO) o los preparados de semivida prolongada relacionados, pueden incrementar las cifras de hemoglobina y mejorar la actividad y la sensación de bienestar. Cuando se administran FEE, suele ser necesario administrar hierro para que su efecto sea óptimo. La respuesta a estos fármacos es muy variable y los pacientes que responden mal pueden necesitar dosis altas para conseguir las concentraciones de hemoglobina deseadas. En adultos estas dosis tan altas se asocian a un aumento de la incidencia de efectos adversos, como ictus, episodios cardiovasculares, progresión del cáncer y muerte, lo que explica que los FEE lleven una advertencia con recuadro negro en los prospectos.

La AEC no responde a la administración exclusiva de hierro salvo que exista una deficiencia simultánea. Por desgracia, identificar una deficiencia de hierro supone un reto clínico frecuente en los pacientes con una enfermedad inflamatoria (v. caps. 447 y 455). En estos casos puede ser útil administrar un ciclo de prueba con hierro, aunque puede no obtenerse respuesta porque la inflamación persistente altera la absorción y utilización del hierro; el hierro intravenoso puede incrementar todavía más la producción de hepcidina. Se están estudiando agentes terapéuticos que actúan sobre el eje hepcidina-ferroportina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

451.2 Anemia de las nefropatías

Norma B. Lerner

La anemia es frecuente en los niños con nefropatías crónicas (NC). La anemia suele ser normocítica y el recuento total de reticulocitos es normal o bajo. Aunque la mayor parte de los pacientes con una nefropatía terminal (NT) tienen anemia, los estadios más tempranos de una NC se asocian a una prevalencia menor de esta complicación. En los adultos se ha correlacionado un filtrado glomerular (FG) bajo con una menor concentración de hemoglobina y se ha descrito que la hemoglobina disminuye por debajo de un umbral de FG de 40-60 ml/min/1,73 m^2. En los niños con una NC, las concentraciones de hemoglobina se reducen en cuanto el FG disminuye por debajo de 43 ml/min/1,73 m^2.

La reducción de las concentraciones de hemoglobina se relacionan con un aumento de la incidencia de hipertrofia ventricular izquierda, una alteración en la actividad física y una menor calidad de vida en los pacientes pediátricos con una NC. En pacientes con una NT que están en diálisis, la anemia se asocia también a un aumento del riesgo de hospitalización y a una mayor mortalidad.

booksmedicos.org

Bibliografía

Cherrick I, Karayalcin G, Lanzkowsky P: Transient erythroblastopenia of childhood, *Am J Pediatr Hematol Oncol* 16:320, 1994.

Crabol Y, Terrier T, Rozenberg F, et al: Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus B19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature, *Clin Infect Dis* 56:968-977, 2013.

Intalapaporn P, Poovorawan Y, Suankratay C: Immune reconstitution syndrome associated with parvovirus B19–induced pure red cell aplasia during highly active antiretroviral therapy, *J Infect* 53:e79-e82, 2006.

Macdougall IC, Roger SD, de Francisco A, et al: Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights, *Kidney Int* 81:727-732, 2012.

Shaw J, Meeder R: Transient erythroblastopenia of childhood in siblings: case report and review of the literature, *J Pediatr Hematol Oncol* 29:659-660, 2007.

Skeppner G, Kreuger A, Elinder G: Transient erythroblastopenia of childhood, Prospective study of 10 patients with special reference to viral infections, *J Pediatr Hematol Oncol* 24:294-298, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ganz T: Molecular pathogenesis of anemia of chronic disease, *Pediatr Blood Cancer* 46:554-557, 2006.

Poggiali E, De Amicis MM, Motta I: Anemia of chronic disease: A unique defect of iron recycling for many chronic diseases, *Eur J Intern Med* 25:12-17, 2014.

Prakash D: Anemia in the ICU, *Crit Care Clin* 28:333-343, 2012.

Sun CC, Vaja V, Babitt JL, et al: Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and chronic inflammation, *Am J Hematol* 87:392-400, 2012.

Weiss G: Iron metabolism in the anemia of chronic disease, *Biochim Biophys Acta* 1790:682-693, 2009.

Weiss G, Goodnough LT: Anemia of chronic disease, *N Engl J Med* 352:1011-1023, 2005.

booksmedicos.org

ETIOLOGÍA

Aunque la anemia de la NC comparte muchas características con la AEC, su causa principal es la disminución en la producción de EPO, debido a la patología renal. Otras causas importantes incluyen un déficit de hierro absoluto y/o funcional debido a la pérdida crónica de sangre (por la obtención de sangre para análisis, cirugías y diálisis), así como a alteraciones en el metabolismo del hierro. Las concentraciones altas de hepcidina se han relacionado también con la anemia de la NC. La hepcidina se filtra a nivel glomerular y se excreta por los riñones; las concentraciones séricas están elevadas en los pacientes con un menor FG. La inflamación puede ser un factor que contribuya también en los pacientes pediátricos sometidos a diálisis que tienen concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias. El hiperparatiroidismo y las deficiencias de vitamina B12, folato y carnitina también pueden estar implicados en la anemia de la NC.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

La anemia en los niños con una NC se define según la edad: hemoglobina (Hb) <11 g/dl (0,5-5 años), <11,5 g/dl (5-12 años), < 12 g/dl (12-15 años), <13 g/dl (varones >15 años) y <12 g/dl (mujeres >15 años). La anemia de la NC es hipoproliferativa y en general normocítica y normocrómica, salvo que exista una deficiencia de hierro o vitaminas asociada. La concentración de EPO y el recuento absoluto de reticulocitos suelen ser bajos. Los recuentos de leucocitos y plaquetas son normales en general. La ferritina será baja cuando exista una deficiencia de hierro asociada y alta si existe una inflamación asociada.

TRATAMIENTO

Se recomienda administrar hierro oral en todos los pacientes pediátricos con una NC que tienen anemia. Se puede plantear el tratamiento con hierro intravenoso en los pacientes sometidos a hemodiálisis de mantenimiento. Se recomienda la administración de hierro oral en dosis de 3-6 mg de hierro elemental/kg de peso seco diana una vez al día durante 3 meses y posiblemente hierro i.v. cuando la saturación de la transferrina (hierro sérico × 100/capacidad total de transporte de hierro) y/o la ferritina no mejoren.

La clave del tratamiento son los FEE y, sobre todo en niños con una NT, estos fármacos reducen mucho la necesidad de transfusiones frecuentes, lo que disminuye la incidencia de sobrecarga de hierro y aloinmunización asociada a las mismas. Se sugiere empezar el tratamiento con FEE en todos los niños con una NC que tienen concentraciones de Hb de 9-10 g/dl con el objetivo de mantener 11-12 g/dl (algunos autores recomiendan 11-13 g/dl) en los niños que reciben tratamiento de mantenimiento con FEE. La dosis varía en función de la edad y de la modalidad de diálisis. La darbepoetina, una forma de EPO sintética, parece ser igual de efectiva que la EPO recombinante humana y posee la ventaja de precisar dosis con menos frecuencia gracias a su mayor semivida. También es necesario administrar hierro cuando se administran FEE, ya que este tratamiento precisa hierro adicional para la síntesis de la hemoglobina.

Un subgrupo de pacientes responde poco a los FEE. Antes los nefrólogos pediátricos solían responder a la resistencia a la EPO aumentando la dosis. El aumento de la incidencia de efectos adversos que se producía con el incremento de dosis en los pacientes adultos con NC no dializados ha planteado cierta preocupación sobre este abordaje. Varios estudios pediátricos han demostrado la utilidad de los suplementos de hierro en pacientes con escasa respuesta a los FEE. En los infrecuentes casos que desarrollan una aplasia eritrocitaria pura mediada por anticuerpos (contra EPO), se debería interrumpir el tratamiento con FEE. Un estudio sobre pacientes pediátricos sometidos a hemodiálisis demostró una reducción de casi un 50% en las concentraciones de hepcidina durante el tratamiento, lo que sugiere que en los pacientes con mala respuesta a los FEE y eritropoyesis con limitación de hierro, podría ser beneficioso administrar dosis más frecuentes o realizar sesiones más largas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo **452**

Anemias diseritropoyéticas congénitas

Norma B. Lerner

Las anemias diseritropoyéticas congénitas (ADC) forman un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios secundarios a anomalías morfológicas características en la fase tardía de la eritropoyesis. Estos infrecuentes trastornos se caracterizan por grados variables de anemia, eritropoyesis ineficaz y hemocromatosis secundaria. La diseritropoyesis es la principal causa de anemia, pero también puede participar una menor vida media de los eritrocitos circulantes. Las ADC se han clasificado históricamente en tres tipos principales (I, II y III), aunque también se han identificado subgrupos y variantes adicionales.

ANEMIA DISERITROPOYÉTICA CONGÉNITA TIPO I

Patogenia

La ADC tipo I es una enfermedad autosómica recesiva. El gen causal *(CDAN1)* se ha localizado en el cromosoma 15 entre q15.1 y q15.3 y posteriormente se ha clonado con éxito. Este gen codifica la codanina-1, una proteína ubicua, que puede acelerar el ensamblaje de las histonas para formar la cromatina y regula el ciclo celular. Aunque la mayor parte de los pacientes con características medulares sugestivas de ADC1 tienen mutaciones en *CDAN1,* estas mutaciones no se han detectado en aproximadamente un 20% de las familias. Se han identificado dos mutaciones características en el gen *C15ORF4,* que parece predecir una endonucleasa en tres familias distintas con ADC I.

Manifestaciones clínicas

En 2011 se habían publicado 169 casos de 143 familias. La mayor parte de las familias eran europeas y de Oriente Medio. Aunque la ADC I puede diagnosticarse a cualquier edad, la mayor parte de los casos se reconocen en la infancia o la adolescencia. Más raramente, el diagnóstico de la ADC se realiza de modo intrauterino. Además de los síntomas vinculados con la anemia, otros hallazgos son la esplenomegalia, la ictericia y la hepatomegalia. En los casos más graves pueden aparecer signos de hematopoyesis extramedular en los huesos craneales frontal y parietal y en tumores paravertebrales. Con el tiempo se desarrolla colelitiasis y sobrecarga de hierro. La ADC tipo I se asocia a rasgos dismórficos en un 4-14% de los casos, con afectación principalmente de los dedos (sindactilia, ausencia de las uñas, dedos supernumerarios). Se han descrito también estrías angioides retinianas y trastornos de la mácula.

Pruebas de laboratorio

Las concentraciones de hemoglobina suelen oscilar entre 7 y 11 g/dl. Por lo general, existe un cuadro de anemia macrocítica (volumen corpuscular medio de 100-120 fl), pero durante la infancia pueden encontrarse índices de normocitosis. En las extensiones de sangre periférica también puede observarse anisopoiquilocitosis. En algunos casos pueden apreciarse normoblastos y punteado basófilo de los eritrocitos. El recuento de reticulocitos es inadecuado para el grado de anemia. Las pruebas de laboratorio pueden poner de manifiesto signos de sobrecarga de hierro. En el aspirado de médula ósea se observa hiperplasia eritroide, megaloblastosis y punteado basófilo. Se encuentran eritroblastos policromatófilos binucleados y, con menos frecuencia, multinucleados. Las células que se han dividido de forma incompleta y muestran delgados puentes de cromatina entre los núcleos de los pares de eritrocitos son altamente específicas de la ADC tipo I. La microscopia electrónica es el método diagnóstico de referencia, observándose eritroblastos con un patrón de heterocromatina «en queso gruyere» característico.

Tratamiento

El tratamiento de esta enfermedad es principalmente de soporte. Aproximadamente un 50% de los neonatos con una ADC I necesitará al menos

booksmedicos.org

Bibliografía

Atkinson MA, Furth SL: Anemia in children with chronic kidney disease, *Nat Rev Nephrol* 7:635-641, 2011.

Atkinson MA, White CT: Hepcidin in anemia of chronic kidney disease: review for the pediatric nephrologist, *Pediatr Nephrol* 1:33-40, 2012.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia of Chronic Disease, *Kidney Int Suppl* 2:279-335, 2012.

Kliger AS, Foley RN, Goldfarb DS, et al: KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD, *Am J Kidney Dis* 62:849-859, 2013.

Warady BA, Silverstein DM: Management of anemia with erythropoietic -stimulating agents in children with chronic kidney disease, *Pediatr Nephrol*, 2013 [Epub ahead of print].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

una transfusión de hematíes y algunos seguirán siendo dependientes de transfusiones en los años siguientes. Los adolescentes y los adultos pueden necesitar sólo transfusiones episódicas durante las crisis aplásicas, las infecciones o el embarazo. Cuando la anemia se exacerba todavía más por una enfermedad coheredada, como la talasemia o una enzimopatía de los eritrocitos, el paciente puede pasar a depender de las transfusiones. La complicación más importante a largo plazo es la **hemosiderosis,** secundaria al aumento de la absorción intestinal de hierro y a la eritropoyesis ineficaz. Por eso, las transfusiones deben evitarse siempre que sea posible para evitar una mayor sobrecarga de hierro. Las flebotomías regulares consiguen mantener unas concentraciones de ferritina normales, pero cuando este abordaje no sea factible, el tratamiento quelante oral debe administrarse cuando la concentración de ferritina supere de modo repetido los 1.000 μg/l. En muchos casos de ADC de tipo I confirmada, el **interferón α** ha aumentado de manera eficaz la concentración de hemoglobina, reducido la esplenomegalia y mejorado la sobrecarga férrica del hígado. *Los pacientes no responden a la eritropoyetina.* La esplenectomía no se recomienda en general. Con frecuencia es precisa una colecistectomía. En unos pocos casos graves se ha empleado el trasplante de médula ósea alogénico de un hermano con antígeno leucocitario humano idéntico, con buenos resultados.

ANEMIA DISERITROPOYÉTICA CONGÉNITA TIPO II

Patogenia

La ADC tipo II es una enfermedad autosómica recesiva. El análisis de ligamiento pangenómico ha identificado una región del cromosoma 20q11.2 como la localización del gen candidato *CDAN2,* que posteriormente resultó ser el gen *SEC23B.* Se sabe que este gen codifica el componente SEC23B de la proteína de revestimiento citoplasmática (COP) II, implicada en la circulación de las vesículas de retículo endoplasmático. Las mutaciones de *SEC23B* se han asociado a la mayor parte de los casos de ADC II.

Manifestaciones clínicas

En 2011 se habían registrado 454 casos de ADC II en 356 familias, lo que la convierte en la variante más frecuente de ADC. Las familias procedían en su mayoría de Europa y Oriente Medio. A diferencia de la ADC tipo I, el diagnóstico de esta enfermedad suele realizarse en etapas posteriores de la vida, ya que los síntomas suelen ser leves. Además, este proceso puede diagnosticarse inicialmente por error de esferocitosis hereditaria. Entre los hallazgos característicos se encuentran la anemia normocítica, la ictericia, la esplenomegalia o la hepatomegalia. También pueden encontrarse masas mediastínicas posteriores o paravertebrales de tejido hematopoyético extramedular y signos de sobrecarga de hierro.

Pruebas de laboratorio

La anemia es normocítica y suele ser leve. Las concentraciones de hemoglobina son menores en los niños que en los adultos y oscilan entre 8 y 11 g/dl. El recuento reticulocitario es inadecuado, aunque puede parecer normal o aumentado. En las extensiones de sangre periférica se observa anisopoiquilocitosis y en ocasiones punteado basófilo, además de unos pocos eritroblastos maduros, a veces binucleados. A diferencia de lo que sucede en la ADC I, existen muchos eritroblastos policromáticos tardíos binucleados, además de unos pocos multinucleados. Pueden observarse células parecidas a las células de Gaucher. Las microfotografías electrónicas muestran vesículas cargadas de proteínas del retículo endoplasmático situadas por debajo de la membrana plasmática. El hallazgo patognomónico de la ADC tipo II es la lisis de los eritrocitos en el suero acidificado por la presencia de un anticuerpo de tipo inmunoglobulina M que reconoce un antígeno presente en las células de la ADC II, pero no en las células normales. El acrónimo **HEMPAS** con que se conoce también a la ADC II (*h*ereditary *e*rythroblastic *m*ultinuclearity with a *p*ositive *a*cidified *s*erum test) (multinucleación eritroblástica hereditaria con prueba positiva en suero acidificado) se debe a la combinación de eritroblastos multinucleados con la sensibilidad de los eritrocitos circulantes a la lisis en suero acidificado. Dado que esta prueba resulta difícil desde un punto de vista técnico, el diagnóstico se suele establecer analizando las proteínas de la membrana de los eritrocitos mediante una electroforesis en gel de dodecil sulfato sódico (SDS-PAGE). En la ADC II el tamaño de la banda es más delgado y las proteínas transportadoras de aniones del eritrocito (EA1) o banda 3 y la banda 4.5 emigran más rápido.

Tratamiento

Aproximadamente un 10% de los pacientes necesita transfusiones de eritrocitos durante la lactancia y la infancia, pero es raro que las precisen en la edad adulta. A diferencia de la ADC tipo I, la esplenectomía puede conseguir una mejoría hematológica. La esplenectomía no evita que se siga produciendo sobrecarga de hierro, incluso en los pacientes cuya hemoglobina se encuentre normalizada, algo que se considera debido a la eritropoyesis ineficaz persistente en la médula ósea. Igual que sucede en la ADC I, la complicación más llamativa a largo plazo es la hemocromatosis secundaria y se debe abordar como se comentó antes. El trasplante de médula ósea alogénico tuvo éxito en un paciente adulto con ADC II y rasgo de la β-talasemia. La mayoría de los pacientes disfrutan de una vida normal y su esperanza de vida es normal si las complicaciones y sus repercusiones se tratan correctamente.

ANEMIA DISERITROPOYÉTICA CONGÉNITA TIPO III

La ADC tipo III es una entidad mal definida y extremadamente infrecuente, que se manifiesta por anemia macrocítica de leve a moderada. Se hereda de forma autosómica dominante, aunque existen casos que podrían representar mutaciones nuevas u otros patrones hereditarios. El gen de esta enfermedad es *KIF23,* que codifica una proteína ubicua, que regula la separación de las células hijas durante la mitosis. Al contrario que en los otros tipos de ADC, en la tipo III no existe una sobrecarga de hierro con repercusión clínica (probablemente porque la hemólisis es predominantemente intravascular) y el tamaño del bazo suele ser normal. Los pacientes pueden presentar estrías angioides con degeneración macular. En las extensiones sanguíneas se observan macrocitos, anisopoiquilocitosis y, en ocasiones, punteado basófilo. La médula ósea se caracteriza por presentar precursores eritroides gigantes, que a menudo son multinucleados y contienen hasta 12 núcleos por célula. Estos eritroblastos multinucleados también pueden presentarse en la mielodisplasia y en la eritroleucemia. Por lo general las transfusiones no son necesarias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **453**

Anemia fisiológica del lactante

Norma B. Lerner

Los recién nacidos a término normales en el momento del nacimiento tienen niveles de hemoglobina (Hb) mayores con glóbulos rojos más grandes que los niños de mayor edad y los adultos. Sin embargo, en la primera semana de vida, se produce una caída progresiva de la concentración de Hb, que persiste durante 6-8 semanas. La anemia resultante se conoce como **anemia fisiológica de la lactancia.**

Con el comienzo de la respiración tras el nacimiento, la cantidad de oxígeno disponible para unirse a la Hb aumenta de manera considerable y como consecuencia, la saturación de la Hb por el oxígeno pasa del 50 al 95% o incluso más. Tras el nacimiento también se produce un cambio normal de síntesis de Hb fetal a adulta, lo que resulta en la sustitución de la primera, con mayor afinidad por el oxígeno, por la Hb del adulto, con menor afinidad, por lo que puede liberar en los tejidos una mayor cantidad de oxígeno. El aumento del contenido de oxígeno en la sangre y del aporte hace caer la producción de eritropoyetina (EPO), con la consiguiente inhibición de la eritropoyesis. En ausencia de eritropoyesis, las concentraciones de Hb descienden debido a la falta de sustitución de los eritrocitos envejecidos, que son retirados de la circulación. La concentración de Hb sigue disminuyendo hasta que las necesidades de oxígeno de los tejidos superan el aporte que reciben. En condiciones normales, este momento se alcanza entre la 8.ª y la 12.ª semanas de edad, cuando la concentración de Hb es de 11 g/dl. En los lactantes a término sanos es raro que este nivel sea inferior a 10 g/dl. En este momento, la producción de EPO aumenta y se reanuda la eritropoyesis. El suministro de hierro almacenado en el sistema reticuloendotelial, derivado de los eritrocitos degradados previamente, es suficiente para la nueva síntesis

booksmedicos.org

Bibliografía

Babbs C, Roberts NA, Sanchez-Pulido L, et al: Homozygous mutations in a predicted endonuclease cause congenital dyserythropoietic anemia type I, *Haematologica* 98:1383-1387, 2013.

Iolascon A, Russo R, Delaunay J: Congenital dyserythropoietic anemias, *Curr Opin Hematol* 18:146-151, 2011.

Iolascon A, Esposito MR, Russo R: Clinical aspects and pathogenesis of congenital dyserythropoietic anemias; from morphology to molecular approach, *Haematologica* 97:1786-1794, 2012.

Liljeholm M, Irvine AF, Vikberg AL, et al: Congenital dyserythropoietic anemia type III (CDA III) is caused by a mutation in the kinesin family member, KIF23, *Blood* 121:4791-4799, 2013.

Noy-Lotan S, Dgany O, Lahmi R, et al: Codanin-1, the protein encoded by the gene mutated in congenital dyserythropoietic anemia type I (CDAN1) is cell cycle regulated, *Haematologica* 94:629-637, 2009.

Renella R, Wood WG: The congenital dyserythropoietic anemias, *Hematol Oncol Clin North Am* 23:283-306, 2009.

Traxler E, Weiss ME: Congenital dyserythropoietic anemias: III's the charm, *Blood* 121:4614-4615, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de Hb hasta alrededor de la semana 20, incluso en ausencia de aporte con la ingesta. En general, esta «anemia» debería considerarse como una adaptación fisiológica a la vida extrauterina y refleja un exceso de aporte de oxígeno en relación con las necesidades de los tejidos. No hay ninguna alteración hematológica y no precisa tratamiento alguno, salvo que esta anemia fisiológica del lactante se exacerbe por otros procesos asociados.

En los lactantes con una enfermedad hemolítica del recién nacido leve se puede encontrar una **anemia hiporregenerativa** tardía sin reticulocitos. La persistencia de los anticuerpos contra los eritrocitos de origen materno en la circulación del lactante puede producir una anemia hemolítica persistente de baja intensidad, que puede exagerar la anemia fisiológica. También puede encontrarse una concentración de Hb inferior al nivel fisiológico en los lactantes con transfusiones intrauterinas o neonatales de eritrocitos. Cuando se transfunde a un lactante una sangre adulta que contiene HbA, el desplazamiento asociado de la curva de disociación del oxígeno facilita el aporte de oxígeno a los tejidos. En consecuencia, la definición de anemia y la necesidad de transfusiones no se deberían basar exclusivamente en la concentración de Hb del lactante, sino también en las necesidades de oxígeno y la capacidad de los hematíes circulantes de liberar el oxígeno en los tejidos.

Los *recién nacidos prematuros* también desarrollan una anemia fisiológica, conocida como *anemia fisiológica de la prematuridad*. La disminución de la concentración de Hb es más notable y más rápida. Es frecuente encontrar concentraciones mínimas de Hb, de 7-9 g/dl a las 3-6 semanas de edad, que pueden ser incluso menores en los prematuros muy pequeños (v. cap. 103). En los recién nacidos prematuros intervienen los mismos factores fisiológicos que en los nacidos a término, aunque en mayor grado. En los lactantes prematuros, la disminución fisiológica de la Hb puede verse acentuada por la pérdida de sangre debida a las tomas de muestras de sangre repetidas para controlar a los recién nacidos enfermos. La demanda de eritropoyesis se ve más aumentada debido a la menor esperanza de vida de los eritrocitos en los prematuros (40-60 días) y a la rápida expansión de la masa eritrocitaria que acompaña al rápido crecimiento del lactante prematuro. Sin embargo, la concentración plasmática de EPO es más baja de lo esperado para el grado de anemia, lo que resulta en una respuesta eritropoyética insuficiente. La causa de la disminución de la concentración de EPO no se conoce con exactitud. Durante la vida fetal, la síntesis de EPO es controlada principalmente por el hígado, cuyo sensor de oxígeno es relativamente insensible a la hipoxia en comparación con el sensor de oxígeno del riñón. El cambio en la producción de EPO desde el hígado al riñón no se ve acelerado por el nacimiento prematuro, por lo que el hígado de los recién nacidos pretérmino es el principal órgano encargado de la síntesis, lo que se acompaña de una respuesta disminuida frente a la anemia. El metabolismo acelerado de la EPO es otro posible mecanismo que puede contribuir a la disminución de la concentración de EPO. Dado que la marcada disminución de la Hb que se produce en muchos lactantes de muy bajo peso al nacer se asocia a signos clínicos anormales, esta «anemia de la prematuridad» no se considera benigna y suele exigir transfusiones.

Algunos factores dietéticos, como el déficit de ácido fólico, pueden agravar la anemia fisiológica. A no ser que existan pérdidas importantes de sangre, los depósitos de hierro deben ser suficientes para mantener la eritropoyesis. La deficiencia de vitamina E no desempeña un papel en la anemia de la prematuridad, a pesar de que en el pasado se propuso lo contrario. El aporte de vitamina E de la leche materna y de las fórmulas artificiales es suficiente.

TRATAMIENTO

En el recién nacido a término, la anemia fisiológica no necesita tratamiento alguno, salvo comprobar que la dieta del lactante contiene los elementos nutritivos esenciales para la hematopoyesis normal. El nivel óptimo de hematocrito para los lactantes prematuros no se ha establecido, y suele depender del estado clínico general del lactante. Las transfusiones pueden ser necesarias para mantener el hematocrito en los niveles considerados seguros para el niño. Los prematuros bien alimentados y que crecen con normalidad rara vez necesitan transfusiones, excepto cuando las pérdidas iatrógenas de sangre son importantes. Aunque las transfusiones pueden ser necesarias ante factores como la ganancia de peso reducida, las dificultades respiratorias o las alteraciones del ritmo cardíaco, los efectos beneficiosos no han sido documentados. Las pruebas de laboratorio, como el lactato en sangre, la EPO y la saturación de oxígeno en sangre venosa mixta, poseen un bajo valor predictivo. En esta población se han comparado estrategias de transfusión liberales y restrictivas. Las estrategias restrictivas no se acompañaron de un aumento de la morbilidad o la mortalidad de los lactantes. Además, el pronóstico del desarrollo neurológico a largo plazo ha sido peor en los neonatos sometidos a transfusiones de forma liberal. La exposición tardía a concentrados de hematíes puede guardar relación con el desarrollo de una enterocolitis necrosante y las transfusiones precoces pueden vincularse con el riesgo de hemorragia intraventricular.

Cuando la transfusión se considera necesaria, se recomienda administrar un volumen de hematíes de 10-15 ml/kg. Una buena práctica consiste en dividir las unidades derivadas de un solo donante de modo que puedan administrarse transfusiones secuenciales según sea necesario, minimizando la exposición a donantes. En los prematuros (<1.250 g), la semivida de los hematíes transfundidos es de unos 30 días. Un pinzamiento tardío del cordón o el ordeño del cordón umbilical tras el parto se asocian a menos transfusiones, con reducción del riesgo de hemorragia intraventricular y enterocolitis necrosante en los lactantes prematuros. Dada la repercusión que tienen las pérdidas por flebotomía durante la monitorización en la UCI neonatal, se ha planteado reducir las extracciones de sangre innecesarias.

Como los prematuros presentan concentraciones plasmáticas bajas de EPO, la administración de EPO humana recombinante (rEPO) se ha considerado una alternativa a las transfusiones para el tratamiento de los lactantes pretérmino sintomáticos con anemia del prematuro. En los estudios iniciales no quedó claro si la EPO reduce de forma fiable las exposiciones a donantes y las notificaciones de efectos adversos, como el posible incremento de la retinopatía del prematuro, han limitado la disposición al uso de este caro tratamiento. Un estudio sobre lactantes prematuros comparó la administración semanal de darbepoetina de acción prolongada con EPO tres veces a la semana o placebo. Se administraron suplementos de hierro, folato y vitamina E y los lactantes fueron transfundidos según un protocolo establecido. Los pacientes tratados con EPO o darbepoetina recibieron la mitad de transfusiones y se expusieron aproximadamente a la mitad de donantes que el grupo placebo. La incidencia de mortalidad, retinopatía y hemorragia intracraneal no fue distinta entre los grupos. A pesar de todo, este tema sigue siendo objeto de discusión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **454**

Anemias megaloblásticas

Norma B. Lerner

La anemia megaloblástica describe un conjunto de trastornos causados por una alteración en la síntesis del ADN. Los eritrocitos son más grandes de lo normal en todos sus estadios de desarrollo y se observa asincronía en la maduración entre el núcleo y el citoplasma. El retraso del desarrollo nuclear se hace cada vez más evidente a medida que se producen las divisiones celulares. Los precursores mieloides y plaquetarios también se ven afectados, y en la médula ósea con frecuencia se observan metamielocitos y bandas de neutrófilos. *A menudo existe leucopenia y trombocitopenia asociadas.* En la extensión de sangre periférica destacan los eritrocitos grandes, a menudo ovalados, con aumento del volumen corpuscular medio. También es característica la presencia de neutrófilos hipersegmentados, muchos de los cuales presentan >5 lóbulos. La mayoría de los casos de anemia megaloblástica infantil se deben a deficiencias de ácido fólico o vitamina B_{12} (cobalamina), vitaminas esenciales para la síntesis del ADN. Es raro que estas anemias sean secundarias a errores innatos del metabolismo. Las anemias megaloblásticas debidas a malnutrición son relativamente raras en EE.UU., pero importantes en el resto del mundo (v. caps. 46 y 447).

454.1 Deficiencia de ácido fólico

Norma B. Lerner

El ácido fólico, o ácido pteroilglutámico, está compuesto por ácido pteroico conjugado con ácido glutámico. Los folatos activos biológicamente derivan del ácido fólico y sirven como receptores y donantes de un carbono en muchas vías biosintéticas. Para formar compuestos funcionales, los folatos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aher SM, Ohlsson A: Early versus late erythropoietin for preventing red cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants, *Cochrane Database Syst Rev*(10), 2012, CD004865.

Bell EF, Strauss RG, Widness JA, et al: Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red cell transfusion in preterm infants, *Pediatrics* 115:1685-1691, 2005.

Carroll PD, Widness JA: Nonpharmacological, blood conservation techniques for preventing neonatal anemia—effective and promising strategies for reducing transfusion, *Semin Perinatol* 36:232-243, 2012.

Kirpalani H, Whyte RK, Anderson C, et al: The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants, *J Pediatr* 149:301-307, 2006.

Nopoulos PC, Conrad AL, Bell EF, et al: Long-term outcome of brain structure in premature infants: effects of liberal vs. restricted red blood cell transfusions, *Arch Pediatr Adolesc Med* 165:443-450, 2011.

Ohis RK, Christensen RD, Kamath-Rayne BD, et al: A randomized, masked, placebo-controlled study of darbepoetin alfa in preterm infants, *Pediatrics* 132:e119-e127, 2013.

Strauss GR: Anaemia of prematurity, *Blood Rev* 24:221-225, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

deben reducirse a tetrahidrofolatos en un proceso catalizado por la enzima dihidrofolato reductasa. Como tal, resultan fundamentales para la replicación del ADN y la proliferación celular. Al igual que otros mamíferos, los humanos no pueden sintetizar folato y dependen de fuentes dietéticas, entre las que se encuentran los vegetales verdes, las frutas y las vísceras de animales (p. ej., hígado, riñón). Los folatos son termolábiles e hidrosolubles, por lo que la ebullición o el calentamiento de los alimentos con folato reducen su contenido en éste. En la naturaleza, los folatos se encuentran en formas poliglutamadas, cuya absorción es menos eficiente que la de las formas monoglutamadas (es decir, ácido fólico). Los folatos poliglutamados de la dieta son hidrolizados a folatos simples, que son absorbidos principalmente en el intestino delgado proximal por un sistema específico mediado por transportadores. Los folatos circulan por el torrente circulatorio y son captados por las células principalmente en forma de metiltetrahidrofolato no conjugado, que posteriormente se reconjuga (poliglutamado) en la célula. Existe una circulación enterohepática activa. Aunque es infrecuente, la anemia megaloblástica secundaria a una deficiencia de folato muestra una incidencia máxima a los 4-7 meses de edad, algo más pronto que la anemia por deficiencia de hierro, aunque ambos cuadros pueden aparecer de forma simultánea en los lactantes malnutridos.

ETIOLOGÍA

La deficiencia de ácido fólico puede ser consecuencia de un aporte insuficiente, de una disminución de la absorción de folatos o de trastornos congénitos o adquiridos de su metabolismo o transporte.

Aporte insuficiente de folato

En EE.UU., la anemia secundaria a un aporte de folatos insuficiente suele manifestarse en situaciones clínicas asociadas a un incremento de las necesidades vitamínicas (p. ej., embarazo, períodos de crecimiento acelerado, hemólisis crónica). Las necesidades de folato aumentan de manera importante durante el embarazo, en parte para satisfacer las necesidades fetales, por lo que las deficiencias son frecuentes en las madres, especialmente en situaciones de pobreza o desnutrición. Los suplementos de folato se recomiendan desde el comienzo del embarazo para evitar defectos del tubo neural y para satisfacer las necesidades del feto en desarrollo. Afortunadamente, las madres con déficit de folato no suelen dar a luz niños con déficit clínico de folato porque existe transferencia selectiva de folato al feto a través de receptores de folato placentarios. El crecimiento rápido tras el nacimiento aumenta las necesidades de ácido fólico y los lactantes prematuros o enfermos y aquéllos con algunos trastornos hemolíticos presentarán unas exigencias de folato especialmente altas. La leche materna, las leches maternizadas y la leche pasteurizada de vaca aportan una cantidad adecuada de ácido fólico. *La leche de cabra es deficiente* y se deben aportar suplementos cuando sea la comida principal del lactante. Salvo que se aporten suplementos, la leche en polvo puede ser una mala fuente de ácido fólico.

La causa más frecuente de déficit de folato en los niños mayores es la malnutrición, y los pacientes con hemoglobinopatías, infecciones y/o malabsorción presentan un riesgo superior. Dadas las limitadas reservas de folato en el cuerpo, la deficiencia puede aparecer con rapidez en individuos malnutridos. Cuando se ingiere una dieta exenta de folatos, aparece una anemia megaloblástica a los 2-3 meses.

Disminución de la absorción de folato

La malabsorción por diarrea crónica o por enfermedad inflamatoria intestinal difusa puede causar deficiencia de folato. En ambas situaciones, una parte de la reducción de absorción de folatos podría deberse a una alteración de la actividad de la folato conjugasa. La diarrea crónica también interfiere con la circulación enterohepática de folatos, potenciando así la pérdida de éstos a causa de su rápido tránsito intestinal. En la enfermedad celíaca, en las enteritis infecciosas crónicas y en las fístulas enterointestinales pueden producirse anemias megaloblásticas por deficiencia de folato. La cirugía intestinal previa es otra causa potencial de disminución de la absorción de folato.

Algunos fármacos antiepilépticos (p. ej., fenitoína, primidona, fenobarbital) pueden alterar la absorción de ácido fólico y muchos pacientes tratados con estos medicamentos tienen concentraciones séricas bajas. La anemia megaloblástica franca es rara y responde de modo eficaz a la administración de ácido fólico incluso cuando se sigue administrando el fármaco responsable. La ingesta alcohólica abusiva también se ha asociado con la malabsorción del folato.

Alteraciones congénitas del metabolismo y el transporte del folato

Los errores congénitos del metabolismo y el transporte del folato son raros pero pueden ser mortales. Entre los que cursan con anemia megaloblástica se encuentran la malabsorción hereditaria de folato y ciertas deficiencias enzimáticas sumamente raras.

La **malabsorción hereditaria de folato (MHF)** es un trastorno autosómico recesivo relacionado con varias mutaciones con pérdida de función del gen *SCL46A1,* que codifica el transportador de folato acoplado a proteínas. La MHF se ha asociado con la incapacidad para absorber ácido fólico, 5-tetrahidrofolato, 5-metiltetrahidrofolato o 5-formiltetrahidrofolato (ácido folínico). Puede debutar a los 2-6 meses de edad con anemia megaloblástica y otras deficiencias, incluidas infecciones y diarrea. Los trastornos neurológicos, atribuibles a una deficiencia de folato en el sistema nervioso central, incluyen convulsiones, retraso del desarrollo y retraso mental. Se produce un trastorno del transporte de folato en el intestino y el plexo coroideo del encéfalo. Las concentraciones de folato en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) son muy bajas, por lo que se pierde la relación normal 3:1 entre el folato del LCR y el plasma.

El tratamiento, específicamente en el contexto de una MHF, suele consistir en la administración de folato parenteral, aunque la administración oral ha sido útil en algunos casos. Los folatos reducidos son más eficaces que el ácido fólico. Se debería mantener una cantidad suficiente de folato tanto en plasma como en LCR para evitar complicaciones importantes. La anemia megaloblástica en la MHF puede revertirse con unas concentraciones relativamente bajas de folato sérico, pero puede resultar especialmente difícil conseguir concentraciones adecuadas de folato en el LCR, y puede ser necesario administrar dosis muy elevadas de folato.

La **deficiencia funcional de metionina sintasa** puede deberse a mutaciones que afectan a la función de la metionina sintasa reductasa o la metionina sintasa. Estos trastornos son autosómicos recesivos y se caracterizan no sólo por anemia megaloblástica, sino también por atrofia cerebral, nistagmo, ceguera y alteración del tono muscular. Ambos cuadros responden a la administración de hidroxicobalamina más betaína con resultados clínicos variables. La deficiencia de dihidrofolato reductasa es extremadamente infrecuente y se asocia a mutaciones homocigotas del gen DHFR. Los síntomas clínicos incluyen anemia megaloblástica y manifestaciones neurológicas. Aunque el **déficit de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)** es la alteración congénita más frecuente del metabolismo del folato y los casos graves cursan con complicaciones neurológicas y vasculares, no se asocian con anemia megaloblástica.

Anomalías del metabolismo de los folatos producidas por fármacos

Existen varias sustancias cuyo efecto farmacológico primordial es la actividad antifolato, por lo que producen habitualmente anemia megaloblástica. El metotrexato se une a la dihidrofolato reductasa e impide la formación de tetrahidrofolato, la forma activa del folato. La pirimetamina, utilizada en el tratamiento de la toxoplasmosis, y la trimetoprima, usada como tratamiento de varias infecciones, pueden inducir una deficiencia de ácido fólico y, ocasionalmente, una anemia megaloblástica. El tratamiento con ácido folínico (5-formiltetrahidrofolato) suele dar buenos resultados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de las características habituales de la anemia, los lactantes y los niños con déficit de folato se encuentran irritables, no ganan peso de forma adecuada y tienen diarrea crónica. En los casos avanzados aparecen hemorragias por trombopenia. La malabsorción congénita de folato y otras causas raras de déficit de folato pueden asociarse con hipogammaglobulinemia, infecciones graves, retraso del crecimiento, alteraciones neurológicas y retraso cognitivo.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La anemia es macrocítica (volumen corpuscular medio >100 fl). Es común encontrar eritrocitos de forma y tamaño variados (v. fig. 447-4B en cap. 447). El recuento reticulocitario es bajo y a menudo se encuentran eritrocitos nucleados que muestran la morfología megaloblástica en sangre periférica. Raramente puede existir neutropenia y trombocitopenia, sobre todo en pacientes con deficiencias graves y de larga duración. Los neutrófilos son grandes y algunos tienen núcleos hipersegmentados.

booksmedicos.org

La médula ósea es hipercelular, debido a la hiperplasia eritroide, y las alteraciones megaloblásticas son importantes. También se reconocen grandes precursores de neutrófilos anormales (metamielocitos gigantes) con citoplasma vacuolado.

Las concentraciones normales de ácido fólico sérico oscilan entre 5 y 20 ng/ml y en la deficiencia son inferiores a 3 ng/ml. Las concentraciones de folato en los eritrocitos son el mejor indicador de una deficiencia crónica. La concentración normal de folato en los eritrocitos es 150-600 ng/ml de concentrado de hematíes. Las concentraciones séricas de hierro y vitamina B_{12} son normales o altas. La actividad de la lactato deshidrogenasa sérica está marcadamente elevada, lo que indica una eritropoyesis ineficaz.

TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico de deficiencia de folato, el ácido fólico se puede administrar por vía oral o parenteral en dosis de 0,5-1 mg/día. Si el diagnóstico es dudoso, se pueden administrar pequeñas dosis de ácido fólico (0,1 mg/día) durante 1 semana, como prueba diagnóstica, ya que es de esperar una respuesta hematológica en 72 horas. Las dosis de folato >0,1 mg pueden corregir la anemia por déficit de vitamina B_{12} pero tienden a agravar las alteraciones neurológicas asociadas. En la mayoría de las ocasiones en los países desarrollados, rara vez se precisa esta prueba terapéutica para diferenciar estas dos causas de anemia megaloblástica, porque suele ser fácil determinar las concentraciones sanguíneas de vitamina B_{12} y de ácido fólico. La administración de ácido fólico (0,5-1 mg/día) debe mantenerse durante 3-4 semanas hasta que se haya logrado una respuesta hematológica definitiva. Se recomienda un tratamiento de mantenimiento con un preparado multivitamínico (que contenga 0,2 mg de folato). Como se comentó antes, en los pacientes con MHF pueden ser necesarias dosis muy elevadas de folato. Las transfusiones sólo están indicadas cuando la anemia es grave o el niño está muy enfermo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

454.2 Deficiencia de vitamina B_{12} (cobalamina)

Norma B. Lerner

La vitamina B_{12}, un término genérico que incluye todas las cobalaminas con actividad biológica, es una vitamina hidrosoluble con un átomo de cobalto central funcional y un anillo plano de corrina. La metilcobalamina y la adenosilcobalamina son los derivados con actividad metabólica, que sirven como cofactores en dos reacciones metabólicas esenciales: la metilación de la homocisteína a metionina (mediante la metionina sintasa) y la conversión de la metilmalonil coenzima A (CoA) a succinil CoA (mediante la L-metil-malonil-CoA mutasa). Los productos y las sustancias intermedias de estas reacciones enzimáticas son clave para la síntesis del ADN, el ARN y las proteínas.

La cobalamina se sintetiza exclusivamente por microorganismos y las personas dependen de las fuentes de la dieta (los productos animales incluidos la carne, los huevos, el pescado y la leche) para satisfacer sus necesidades. Al contrario de lo que ocurre con el folato, los niños mayores y los adultos poseen reservas suficientes de B_{12} para 3-5 años. Sin embargo, en los niños pequeños nacidos de madres con depósitos reducidos de vitamina B_{12}, pueden aparecer signos clínicos de deficiencia de cobalamina en los 6-18 primeros meses de vida.

METABOLISMO

En condiciones normales, la cobalamina se libera de las proteínas de la comida en el estómago a través de la digestión péptica. La cobalamina se une a la haptocorrina (HC), una glucoproteína de la saliva. Este complejo accede al duodeno, donde la HC es digerida por proteasas pancreáticas y la cobalamina es liberada. A continuación la cobalamina se une al factor intrínseco (FI), otra glucoproteína producida por las células parietales gástricas. El complejo cobalamina-FI penetra posteriormente en las células mucosas del íleon distal mediante endocitosis mediada por receptor. Los receptores de cobalamina-FI están constituidos por un complejo de dos proteínas, cubilina (CUBN) y exenta de amnios (AMN), que se denominan en conjunto cubam. Tras la internalización en los enterocitos, el FI se degrada en el lisosoma y se libera la cobalamina. El transportador ABCC1 (llamado también MRP1) extrae la cobalamina de la célula ligada a una proteína de transporte, la transcobalamina (TC)-II. En la circulación, la cobalamina se puede asociar a TC (aproximadamente un 20%) o a HC. La TC media el transporte de B_{12} a través de las células tras formar un complejo con el receptor de TC, que se internaliza en el lisosoma. La degradación por los lisosomas de TC libera la cobalamina que se queda en la célula, donde se procesa más. Dos proteínas de membrana distintas transportan la cobalamina a través de la membrana lisosómica hacia el citoplasma. Allí las cobalaminas son procesadas a un producto intermedio común, que puede incorporarse a las vías de síntesis de metilcobalamina y adenosilcobalamina para satisfacer las necesidades celulares. Se plantea que la proteína MMACHC, un producto del locus C de la cobalamina (Cbl) acepta las cobalaminas que salen del lisosoma. No se ha establecido todavía un papel concreto para la HC, pero se ha sugerido su implicación en el almacenamiento de B_{12}.

ETIOLOGÍA

La deficiencia de vitamina B_{12} puede deberse a un aporte dietético inadecuado de cobalamina (Cbl), a falta de FI, a una alteración de la absorción intestinal de FI-Cbl o a la falta de proteína de transporte de la vitamina B_{12}.

Aporte insuficiente de vitamina B_{12}

La deficiencia de B_{12} en los lactantes suele tener un origen nutricional y se debe a las concentraciones bajas de Cbl en la leche materna de las madres con una deficiencia de esta vitamina. La anemia megaloblástica asociada suele ponerse de manifiesto durante el primer año de vida. La deficiencia materna puede deberse a una anemia perniciosa o a trastornos digestivos, como la infección por *Helicobacter pylori,* enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn o insuficiencia pancreática. La cirugía de derivación gástrica previa, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o una ingesta inadecuada en vegetarianos estrictos son otras posibles causas. Por suerte, como consecuencia del transporte activo de Cbl en la placenta dentro del útero, la mayor parte de los niños de madres con deficiencia consiguen mantener unas concentraciones de Cbl suficientes para mantener un desarrollo prenatal adecuado. Estos lactantes nacen con depósitos escasos y su agotamiento se asocia a una aparición gradual de las manifestaciones clínicas. El aporte de B_{12} suele conseguir una mejoría rápida, pero cuanto más dure el período de deficiencia, mayor será el riesgo de discapacidad permanente. Los programas de cribado neonatal pueden detectar la deficiencia nutricional de B_{12} materna-neonatal como consecuencia del incremento de propionil carnitina, pero la sensibilidad aumenta usando la determinación de ácido metilmalónico. En los países ricos, la deficiencia dietética es infrecuente durante la infancia o la adolescencia, pero en los adultos puede ser consecuencia de una dieta vegetariana estricta o vegana. Las necesidades diarias varían de 0,4 a 2,4 μg.

Trastornos de la absorción

La cirugía gástrica o los fármacos que alteran la secreción ácida gástrica pueden producir una deficiencia de FI, con la consiguiente reducción de la absorción de FI. La insuficiencia pancreática también puede producir una deficiencia de Cbl como consecuencia de una alteración en la rotura y formación del complejo con el FI. Los pacientes con enterocolitis necrosante neonatal, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca o resección quirúrgica del íleon terminal pueden sufrir una alteración de la absorción de vitamina B_{12}. El crecimiento excesivo de bacterias intestinales en divertículos o duplicaciones del intestino delgado también puede provocar déficit de vitamina B_{12} por consumo de la vitamina (o por competencia por ella) o por separación del complejo que forma con el FI. En estos casos, un tratamiento antibiótico adecuado logrará una buena respuesta hematológica. En las áreas endémicas en las que la tenia de los peces *Diphyllobothrium latum* infesta la parte superior del intestino delgado podrían intervenir mecanismos similares. Cuando la anemia megaloblástica se debe a estas situaciones, las concentraciones séricas de vitamina B_{12} son bajas y el jugo gástrico contiene FI.

La **deficiencia hereditaria de factor intrínseco (DHFI)** es un proceso autosómico recesivo poco frecuente causado por diversas mutaciones del gen del FI, que producen una falta de FI gástrico o un FI con alteraciones funcionales. Se diferencia de la anemia perniciosa típica de un adulto en que la secreción de ácido gástrico es normal y el estómago tiene una histología normal. No se asocia a anticuerpos ni alteraciones endocrinas. A diferencia de lo que sucede en el síndrome de Imerslund-Grasbeck (que se describe a continuación), la deficiencia hereditaria de FI sólo se asocia en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Green R: Folate, cobalamin, and megaloblastic anemias. In Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al, editors: *Williams hematology,* ed 8, New York, 2010, McGraw-Hill.

Watkins D, Rosenblatt DS: Update and new concepts in vitamin responsive disorders of folate transport and metabolism, *J Inherit Metab Dis* 25:665-670, 2012.

Watkins D, Whitehead M, Rosenblatt DS: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, ed 7, Philadelphia, 2009, WB Saunders.

Whitehead VM: Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children, *Br J Haematol* 124:125-136, 2006.

Zhao R, Goldman D: Folate and thiamine transporters mediated by facilitative carriers (SLC19A1-3 and SLC46A1) and folate receptors, *Mol Aspects Med* 34:373-385, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ocasiones a proteinuria. Los síntomas son prominentes en edades tempranas (6-24 meses) en relación con el agotamiento de las reservas de vitamina B_{12} adquiridas intrauterinamente. Cuando la anemia se agrava, aparece debilidad, irritabilidad, anorexia y falta de atención. La lengua está lisa, rojiza y dolorosa. Las manifestaciones neurológicas son ataxia, parestesias, hiporreflexia, respuesta de Babinski y clonus. La vitamina B_{12} oral es ineficaz en general y se debería administrar Cbl parenteral (i.m.) durante toda la vida para evitar el defecto de absorción. La forma natural, la hidroxicobalamina (OHCbl) se considera más eficaz que la forma sintética, la cianocobalamina (CNCbl). En un estudio retrospectivo sobre pacientes con DHFI y síndrome de Imerslund-Grasbeck, se trató inicialmente a los pacientes con una anemia aguda grave con 1 mg de OHCbl i.m. diario hasta que se recuperaron los reticulocitos y luego se redujo la dosis hasta una semanal. Los pacientes con una anemia grave se trataron con OHCbl o CNCbl i.m. semanal. Con una monitorización cuidadosa, se consiguió mantener con seguridad a todos los pacientes con un esquema de 1 mg de OHCbl o CNCbl i.m. cada 6 meses.

El **síndrome de Imerslund-Grasbeck** es un trastorno poco frecuente de herencia recesiva, que afecta a niños y que se caracteriza por una malabsorción selectiva de vitamina B_{12} en el íleon con la consiguiente deficiencia de dicha vitamina. Suele hacerse aparente a nivel clínico durante los primeros 6 años de vida. Además de la anemia megaloblástica, los pacientes pueden sufrir defectos neurológicos (como hipotonía, retraso del desarrollo, atrofia cerebral, trastornos del movimiento y demencia) y/o proteinuria. Los pacientes son portadores de mutaciones de CUBN o AMN, proteínas que forman el receptor cubam del complejo FI-Cbl ileal. Dado que CUBN es un receptor clave para la reabsorción de proteínas a nivel renal, un trastorno de la expresión a este nivel produce una proteinuria. La enfermedad puede ser mortal sin tratamiento. El diagnóstico y tratamiento precoz con Cbl i.m. (v. tratamiento de la DHFI antes) conseguirá revertir los trastornos hematológicos y neurológicos. La proteinuria no responde al tratamiento.

La **anemia perniciosa clásica** (gastritis autoinmunitaria) suele afectar a adultos ancianos, pero en raras ocasiones afecta a los niños. Este trastorno (anemia perniciosa juvenil) suele debutar durante la adolescencia. En estos casos la enfermedad se asocia a diversos anticuerpos detectables, como los anticuerpos contra el FI y la bomba de protones hidrógeno de potasio adenosina trifosfatasa en las células parietales gástricas. Estos niños pueden sufrir alteraciones inmunológicas adicionales, candidiasis cutánea, hipoparatiroidismo y otras deficiencias endocrinas. Puede encontrarse una atrofia de la mucosa gástrica con aclorhidria. Se debería administrar vitamina B_{12} parenteral de forma regular.

Ausencia de proteína transportadora de la vitamina B_{12}

La deficiencia de TC-II es una causa rara de anemia megaloblástica. La deficiencia congénita se hereda de forma autosómica recesiva y se caracteriza por una falta de absorción y transporte de vitamina B_{12}. La mayoría de los pacientes no tiene TC-II, pero algunos poseen formas funcionalmente defectuosas. Esta enfermedad suele manifestarse en las primeras semanas de vida y se caracteriza por retraso del crecimiento, diarrea, vómitos, glositis, alteraciones neurológicas y anemia megaloblástica. El diagnóstico puede ser difícil dado que las concentraciones totales de vitamina B_{12} sérica suelen ser normales, porque aproximadamente un 80% de la Cbl sérica está ligada a HC. El diagnóstico viene sugerido por la presencia de una anemia megaloblástica grave con concentraciones séricas normales de folato y sin signos de ningún otro error innato del metabolismo. Las concentraciones de homocisteína y/o ácido metilmalónico están elevadas. El diagnóstico definitivo se establece midiendo la TC plasmática. Las concentraciones séricas de vitamina B_{12} deben mantenerse altas para conseguir que entre suficiente Cbl en las células para garantizar su función normal. La administración de Cbl oral (CNCbl o OHCbl) 500-1.000 μg dos veces a la semana o OHCbl i.m. 1.000 μg a la semana puede ser el tratamiento inicial. Se deberían monitorizar los síntomas y la analítica y ajustar las dosis según necesidad.

Errores congénitos del metabolismo de la cobalamina

La conversión de la Cbl en metilcobalamina (MeCbl) y adenosilcobalamina (AdoCbl) implica una serie de pasos, cuyas alteraciones se han vinculado a diversos trastornos que se denominan por orden alfabético. En la CblE y CblG un defecto de N5-metiltetrahidrofolato-homocisteína metiltransferasa impide producir MeCbl. Los pacientes debutan durante la lactancia con una anemia megaloblástica, vómitos y retraso mental, y tienen homocistinuria e hiperhomocisteinemia. No desarrollan aciduria ni acidemia metilmalónica. Muestran una buena respuesta a CNCbl. En la CblC (el error congénito más frecuente de la Cbl), CblD y CblF, se ven afectados tanto AdoCbl como MeCbl. Los pacientes pueden debutar en la primera etapa de la lactancia y hasta la adolescencia. Los recién nacidos sufren obnubilación, retraso del crecimiento y problemas neurológicos. Los pacientes más mayores cursan con dificultades neurológicas, demencia y problemas psicológicos. Aproximadamente la mitad de los casos sufre una anemia megaloblástica. Los pacientes tienen aumentada la homocisteína y el ácido metilmalónico en la orina y la sangre. Los afectados responden parcialmente a OHCbl o CNCbl. La CblA, CblB y CblH se asocian a una aciduria metilmalónica y otros síntomas graves, pero no desarrollan anemia megaloblástica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con una deficiencia de Cbl suelen desarrollar manifestaciones inespecíficas, como debilidad, obnubilación, dificultad para comer, retraso del crecimiento e irritabilidad. Otros hallazgos frecuentes son palidez, glositis, vómitos, diarrea e ictericia. Los síntomas neurológicos pueden incluir parestesias, deficiencias sensitivas, hipotonía, convulsiones, retraso del desarrollo, regresión del desarrollo y cambios neuropsiquiátricos. Los problemas neurológicos asociados a la deficiencia de vitamina B_{12} pueden aparecer en pacientes que no tienen alteraciones hematológicas de ningún tipo.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Las manifestaciones hematológicas de la deficiencia de folato y Cbl son idénticas. La anemia secundaria a una deficiencia de Cbl es macrocítica, con llamativa macroovalocitosis de los eritrocitos (v. fig. 447-2 en cap. 447). Los neutrófilos pueden ser grandes e hipersegmentados. En los casos evolucionados puede desarrollarse una neutropenia y trombocitopenia, que recuerdan a una anemia aplásica o una leucemia. Las concentraciones de vitamina sérica son bajas y las de ácido metilmalónico y homocisteína suelen estar elevadas. Las concentraciones de hierro y ácido fólico sérico son normales o altas. La actividad de lactato deshidrogenasa sérica está muy elevada, lo que refleja una eritropoyesis ineficaz. Pueden encontrarse elevaciones moderadas de las concentraciones de bilirrubina sérica (2-3 mg/dl). Un índice fiable y sensible de la deficiencia de vitamina es una excreción excesiva de ácido metilmalónico en la orina (normal 0-3,5 mg/día).

DIAGNÓSTICO

La anamnesis exhaustiva es clave para reconocer clínicamente una posible deficiencia de Cbl. La información sobre los síntomas, la historia dietética, las enfermedades, la cirugía o los fármacos pueden aportar pistas importantes. La exploración física puede revelar hallazgos importantes, como irritabilidad, palidez o síntomas neurológicos específicos. Los hallazgos del cribado de laboratorio (descritos antes) aportan información importante, aunque para confirmar el diagnóstico de deficiencia de vitamina B_{12} y establecer su causa serán precisas pruebas más orientadas. La deficiencia de Cbl se suele identificar midiendo la concentración de vitamina B_{12} total y ligada a TC en la sangre. Aunque una concentración extremadamente baja suele ser diagnóstica, puede no encontrarse esta situación, y con las técnicas de medición actuales son frecuentes los falsos negativos y positivos. En consecuencia, no resulta prudente descartar la deficiencia de vitamina B_{12}, sobre todo en pacientes con síntomas clínicos, anemia macrocítica, frotis de sangre periférica anormal, y nivel de folato normal. En los pacientes no tratados las concentraciones de ácido metilmalónico y homocisteína total suelen ser útiles porque están muy aumentadas en la mayor parte de los casos con signos clínicos de deficiencia de B_{12}. Una excreción excesiva de ácido metilmalónico en orina (normal 0-3,5 mg/día) es otro índice sensible de esta deficiencia. Aunque se produce un incremento modesto en la insuficiencia renal, el aumento del ácido metilmalónico es bastante específico de la deficiencia de B_{12}. Sin embargo, es importante recordar que la homocisteína sérica también está aumentada en la deficiencia de folato, la homocistinuria y la insuficiencia renal.

Si la deficiencia de vitamina B_{12} se ha confirmado y no existen evidencias de una ingesta inadecuada en la dieta o se trata de un lactante, se debería investigar una posible malabsorción materna de esta vitamina. Antes se empleaba la prueba de Schilling, una medida de la absorción de Cbl, como prueba de referencia. Sin embargo, ya no está disponible y no existe un sustituto equivalente para ella. Los anticuerpos contra las células parietales y el FI son útiles para diagnosticar una anemia perniciosa. En los procesos menos frecuentes puede ser necesario medir el FI y solicitar ayuda a laboratorios más especializados.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Las pautas terapéuticas no han sido bien estudiadas en los niños. La causa del déficit de vitamina B_{12} dicta en última instancia el plan terapéutico, así como la duración del tratamiento. El ajuste de la dosis debe hacerse en función del estado clínico y de los resultados de las pruebas de laboratorio. Las necesidades fisiológicas de vitamina B_{12} son de 1-3 μg/día y se han observado respuestas hematológicas con pequeñas dosis, lo que indica que puede usarse la administración de una minidosis como prueba diagnóstica cuando existen dudas sobre la existencia o no de una deficiencia de vitamina o en circunstancias en las que la anemia sea grave y las dosis iniciales más elevadas puedan ocasionar alteraciones metabólicas graves.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

454.3 Otras anemias megaloblásticas raras

Norma B. Lerner

La **aciduria orótica** es una rara enfermedad autosómica recesiva que suele manifestarse en el primer año de vida y que se caracteriza por retraso del crecimiento, retraso mental, anemia megaloblástica y aumento de la excreción urinaria de ácido orótico (v. cap. 89). Este defecto es el error metabólico más frecuente de la síntesis de novo de las pirimidinas y afecta por tanto a la síntesis de ácidos nucleicos. La forma habitual de aciduria orótica hereditaria se debe a la deficiencia (en todos los tejidos) tanto de la orótico fosforribosiltransferasa como de la orotidina-5-fosfato descarboxilasa, dos pasos enzimáticos sucesivos de la síntesis del nucleótido pirimidina. El diagnóstico viene sugerido por la presencia de una anemia megaloblástica grave con concentraciones séricas normales de vitamina B_{12} y de ácido fólico y sin signos de deficiencia de TC. El diagnóstico de presunción se hace cuando se encuentran cifras altas de ácido orótico en la orina, pero la confirmación requiere un análisis de las enzimas transferasa y descarboxilasa en los eritrocitos del paciente. Con frecuencia se acompaña de retraso físico y mental. La anemia es refractaria a la administración de vitamina B_{12} o ácido fólico, pero responde rápidamente a la administración de uridina.

La **anemia megaloblástica sensible a la tiamina** (síndrome de Rogers) es un trastorno autosómico recesivo muy infrecuente, que se caracteriza por anemia megaloblástica, sordera neurosensitiva y diabetes mellitus. También se han descrito malformaciones cardíacas congénitas, arritmias, trastornos visuales, talla baja, mielodisplasia de tres líneas y accidentes cerebrovasculares. La anemia megaloblástica sensible a la tiamina suele debutar durante la lactancia, aunque en ocasiones se desarrolla durante la infancia o la adolescencia y afecta a varias poblaciones de orígenes étnicos bien definidos. La médula ósea se caracteriza no sólo por los cambios megaloblásticos sino también por los sideroblastos en anillo. El defecto se debe a mutaciones del gen *SCL192A,* localizado en el cromosoma 1, que codifica un transportador de membrana de alta afinidad por la tiamina. Los suplementos continuos de tiamina suelen revertir la anemia y la diabetes, pero no los defectos auditivos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **455**

Anemia ferropénica

Richard Sills

El déficit de hierro es el trastorno nutricional más extendido y común en el mundo. Se estima que el 30% de la población global sufre anemia ferropénica y la mayor parte de los afectados viven en países en vías de desarrollo. En EE.UU., el 9% de los niños de 12-36 meses presenta déficit de hierro, y el 30% de estos niños desarrolla una anemia ferropénica.

El recién nacido a término contiene aproximadamente 0,5 g de hierro, mientras que el adulto tiene alrededor de 5 g. Este cambio en la cantidad de hierro desde el nacimiento hasta la vida adulta significa que se debe absorber cada día una media de 0,8 mg durante los primeros 15 años de vida. Se precisa una pequeña cantidad adicional para contrarrestar las pérdidas de hierro de las células que se descaman. Por tanto, en la infancia es necesario absorber aproximadamente 1 mg diariamente para mantener el balance de hierro positivo. Como generalmente se absorbe <10% del hierro de la dieta, la dieta diaria debe contener 8-10 mg de hierro para mantener los niveles de este elemento. Durante la lactancia, cuando el crecimiento es más rápido, es difícil mantener el hierro corporal con el hierro presente en la leche de vaca y materna (cerca de 1 mg/ml). Los lactantes alimentados mediante lactancia materna poseen la ventaja de absorber el hierro con una eficacia 2-3 veces superior a los lactantes alimentados con leche de vaca.

ETIOLOGÍA

La mayor parte del hierro de los recién nacidos se encuentra en la hemoglobina circulante. Como la concentración de hemoglobina relativamente alta de los recién nacidos cae durante los 2-3 primeros meses de vida, una considerable cantidad de hierro se recicla. Estos depósitos de hierro suelen ser suficientes para la formación de sangre durante los primeros 6-9 meses de vida en recién nacidos a término. En recién nacidos de bajo peso o en los que sufren pérdidas de sangre en el período perinatal, el hierro depositado puede agotarse antes, ya que sus depósitos son menores. La sección tardía del cordón umbilical (1-3 minutos) puede mejorar el estado del hierro y reduce el riesgo de déficit de hierro, mientras que una sección precoz (<30 s) aumenta el riesgo de que el lactante sufra una deficiencia de hierro. En estos lactantes, las fuentes dietéticas del mismo adquieren una importancia fundamental. En los lactantes nacidos a término, la anemia producida sólo por aporte dietético insuficiente de hierro suele aparecer entre los 9 y los 24 meses de edad y es relativamente rara en etapas posteriores. En los países desarrollados, el patrón dietético habitual de los lactantes y de los niños pequeños con anemia ferropénica de origen dietético es el consumo de grandes cantidades de leche de vaca (bajo contenido en hierro, pérdida de sangre por colitis secundaria a las proteínas de la leche), a menudo asociado con sobrepeso. A nivel mundial, la causa del déficit de hierro suele ser la malnutrición.

En todos los casos de anemia ferropénica y sobre todo en niños mayores y adolescentes, debe considerarse la **pérdida de sangre** como causa posible. La anemia ferropénica crónica secundaria a hemorragias ocultas puede deberse a una lesión del tracto gastrointestinal (GI), como una úlcera péptica, un divertículo de Meckel, un pólipo, un hemangioma o una enfermedad inflamatoria intestinal. Los lactantes pueden sufrir pérdidas intestinales de sangre de modo crónico debidas a la exposición a la proteína de la leche de vaca completa. Esta reacción GI no depende de alteraciones enzimáticas de la mucosa como la deficiencia de lactasa ni de la típica alergia a la leche asociada a inmunoglobulina E. Es característico que los lactantes afectados desarrollen una anemia que es más grave y se manifiesta antes de lo que sería de esperar por el simple aporte inadecuado de hierro. Las pérdidas de sangre diarias mantenidas en las heces pueden prevenirse mediante la lactancia materna o retrasando la introducción de la leche de vaca completa hasta después del primer año de vida y a continuación limitando la cantidad a <0,7 litros/24 horas. Las pérdidas de sangre no identificadas también pueden asociarse con diarrea crónica y raramente con hemosiderosis pulmonar. En los países en vías de desarrollo, las infecciones por uncinarias, *Trichuris trichiura, Plasmodium* y *Helicobacter pylori* a menudo contribuyen al déficit de hierro. La enfermedad celíaca y la giardiasis pueden interferir con la absorción de hierro.

Aproximadamente el 2% de las niñas adolescentes sufren déficit de hierro, debido en gran parte al estirón puberal-adolescente y a la pérdida de sangre menstrual. Las adolescentes que están embarazadas o lo han estado presentan el mayor riesgo de déficit de hierro (más del 30%).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los niños con déficit de hierro se encuentran asintomáticos y son identificados por las pruebas de laboratorio recomendadas para la detección selectiva a los 12 meses de edad o antes si existen factores de riesgo. El signo más importante de la deficiencia de hierro es la palidez, pero habitualmente no es visible hasta que la hemoglobina desciende a 7-8 g/dl. La palidez es más fácilmente visible en las palmas, los pliegues palmares, los lechos ungueales o la conjuntiva. Con frecuencia, los padres no detectan la palidez debido a la lenta disminución progresiva de la hemoglobina con el tiempo. A menudo, la primera persona que lo detecta es un familiar o un amigo. En los casos leves o moderados (es decir, concentraciones de hemoglobina de 6-10 g/dl), los mecanismos de compensación tales como el aumento de la concentración de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Boina AA, Ogier de Baulny H, Kozyraki R, et al: How can cobalamin injections be spaced in long term therapy for inborn errors of vitamin B_{12} absorption? *Mol Genet Metab* 107:66-71, 2012.

Gherasim C, Lofgren M, Banerjee R: Navigating the B_{12} road: assimilation, delivery, and disorders of cobalamin, *J Biol Chem* 288:13186-13193, 2013.

Green R: Folate, cobalamin, and megaloblastic anemias. In Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al, editors: *Williams hematology,* ed 8, New York, 2010, McGraw-Hill.

Honzik T, Adamovicova M, Smolka V, et al: Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B_{12} deficiency—what have we learned? *Eur J Paediatr Neurol* 14:488-495, 2010.

Kozyraki R, Cases O: Vitamin B_{12} absorption: mammalian physiology and acquired and inherited disorders, *Biochimie* 95:1002-1007, 2013.

Stabler SP: Vitamin B_{12} deficiency, *N Engl J Med* 368:149-160, 2013.

Watkins D, Whitehead M, Rosenblatt DS: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bergmann AK, Sahai I, Falcone JF, et al: Thiamine responsive megaloblastic anemia: identification of novel compound heterozygotes and mutation update, *J Pediatr* 155:889-892, 2009.

Borgna-Pignatti C, Azzalli M, Pedretti S: Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome: long term follow-up, *J Pediatr* 155:295-297, 2009.

Green R: Folate, cobalamin, and megaloblastic anemias. In Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al, editors: *Williams hematology,* ed 8, New York, 2010, McGraw-Hill.

Setoodeh A, Haghighi A, Saleh-Gohari N, et al: Identification of a SLC19A2 nonsense mutation in Persian families with thiamine-responsive megaloblastic anemia, *Gene* 519:295-297, 2013.

Watkins D, Whitehead M, Rosenblatt DS: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders.

booksmedicos.org

2,3-difosfoglicerato y la desviación de la curva de disociación del oxígeno pueden ser tan eficaces que aparte de una irritabilidad leve son pocos los síntomas observados. Cuando la concentración de hemoglobina cae a valores <5 g/dl aparece irritabilidad, anorexia y letargo, y con frecuencia se auscultan soplos debidos al flujo. Cuando la hemoglobina sigue disminuyendo, puede aparecer taquicardia e insuficiencia cardíaca de alto gasto.

El déficit de hierro produce efectos sistémicos no hematológicos. Tanto la deficiencia de hierro como la anemia por deficiencia de hierro se asocian a un trastorno de la función neurocognitiva en la lactancia. También existe una asociación entre la anemia por deficiencia de hierro y la aparición posterior de defectos cognitivos, posiblemente irreversibles. Aunque existen datos que sugieren que la deficiencia de hierro asociada o no a una anemia es la causa de estos defectos, no se ha confirmado de forma inequívoca. Algunos estudios sugieren un aumento del riesgo de convulsiones, ictus, crisis de apnea en niños y exacerbaciones del síndrome de piernas inquietas en adultos. Dada la frecuencia de deficiencia de hierro y anemia secundaria y el riesgo de secuelas sobre el desarrollo neurológico, es importante reducir la incidencia de esta deficiencia.

Otras secuelas no hematológicas de la deficiencia de hierro son la pica, el deseo de ingerir sustancias no nutritivas, y la **pagofagia,** las ganas de ingerir hielo, síntomas sistémicos del déficit de hierro. La pica puede resultar en la ingesta de sustancias que contengan plomo y dar lugar a un cuadro de **saturnismo** asociado (v. cap. 721).

PRUEBAS DE LABORATORIO

En la deficiencia de hierro progresiva se produce una sucesión de acontecimientos bioquímicos y hematológicos (tablas 455-1 y 455-2). En primer lugar, desaparecen los depósitos hísticos de hierro. Esta desaparición se ve reflejada por la disminución de la ferritina sérica, una proteína que almacena el hierro, que proporciona una estimación de los depósitos orgánicos de hierro en ausencia de enfermedades inflamatorias. A continuación, descienden los niveles séricos de hierro, aumenta la capacidad de fijación de hierro en el suero (transferrina sérica) y la saturación de la transferrina cae por debajo de su valor normal. A medida que descienden los depósitos de hierro, disminuye la disponibilidad del hierro para unirse a la protoporfirina para formar hemo. Las protoporfirinas eritrocitarias libres se acumulan y la síntesis de hemoglobina se ve afectada. Llegado a este punto, el déficit de hierro progresa a anemia ferropénica. Al existir menos hemoglobina disponible en cada célula, los eritrocitos son más pequeños y muestran tamaños variables. La variación del tamaño de los eritrocitos se mide con el aumento de la anchura de la distribución de los mismos. Posteriormente se produce una disminución de la hemoglobina corpuscular media y del volumen corpuscular medio. Las alteraciones del volumen corpuscular medio durante el desarrollo hacen que sea necesario recurrir a valores de referencia para cada edad para poder reconocer una microcitosis (v. tabla 447-1). El recuento eritrocitario también disminuye. El porcentaje de reticulocitos puede ser normal o algo elevado, pero su recuento absoluto

Tabla 455-1 Indicadores de una anemia ferropénica

INDICADOR	VALORES LÍMITE SELECCIONADOS PARA DEFINIR EL DÉFICIT DE HIERRO	COMENTARIOS
Hemoglobina (g/dl)	<11 para los blancos no hispanos de 0,5-4 años	Cuando se utiliza de modo aislado posee poca especificidad y sensibilidad. Utilice los valores normales específicos según la edad que se muestran en la tabla 447-1. La tabla 447-2 recoge los valores normales para los afroamericanos.
Volumen corpuscular medio (VCM) (μm^3)	<70 de 6-24 meses	Indicador fiable, pero tardío, del déficit de hierro. Los valores disminuidos también pueden deberse a talasemia y otras causas de microcitosis. La tabla 447-1 recoge los valores normales.
Ferritina sérica (FS) (µg/l)	≤5 años <12 Niños >5 años <15 A cualquier edad en presencia de infección <30	Probablemente sea la prueba de laboratorio más útil para evaluar el estado del hierro; un nivel de FS bajo es diagnóstico de anemia ferropénica en un paciente con anemia. Como reactante de fase aguda, la FS aumenta con independencia del estado del hierro en caso de inflamación aguda o crónica. Combinar la determinación de la FS y la proteína C reactiva ayuda a identificar estos falsos negativos de la FS.
Contenido de hemoglobina en los reticulocitos (CHr) (pg)	En lactantes y niños pequeños <27,5 En adultos ≤28	Indicador sensible que disminuye a los pocos días del inicio de la eritropoyesis ferropénica y no se ve afectado por la inflamación. Es una herramienta excelente para reconocer la ferropenia y la anemia ferropénica. Pueden observarse valores falsamente normales cuando el VCM se encuentra aumentado y en la talasemia. Todavía no se emplea de forma generalizada en los sistemas analizadores de hematología.
Receptor de transferrina sérica (RTfs)	Los límites varían con la prueba, con la edad del paciente y su origen étnico	Este receptor soluble está regulado al alza en la ferropenia y aumenta su concentración sérica. También aumenta durante la estimulación de la eritropoyesis. El RTfs no se ve afectado de modo importante por la respuesta de fase aguda, pero podría verse afectado por el paludismo, la edad y el origen étnico. Su aplicación se ve limitada por el coste elevado de las pruebas comerciales y la falta de estándares internacionales, aunque es una prueba muy prometedora como indicador de ferropenia.
Saturación de la transferrina	<16%	Es barata, pero su uso se encuentra limitado por las variaciones diurnas en el hierro sérico y por muchos trastornos clínicos que afectan las concentraciones de transferrina, incluidos procesos inflamatorios.
Protoporfirina de zinc del eritrocito (PPZ) (µmol/mol hemo)	≤5 años >70 Niños >5 años >80 Niños >5 años en eritrocitos lavados >40	Puede medirse de forma directa en una gota de sangre con un hematofluorómetro portátil. Prueba de cribado útil para estudios de campo, sobre todo en niños en los que una ferropenia no complicada es una causa principal de anemia. La intoxicación por plomo puede aumentar las concentraciones, sobre todo en entornos urbanos e industriales.
Hepcidina	Se tiene que definir; en general ≤10 ng/ml	Extremadamente elevado en la anemia de la inflamación y suprimido en la anemia ferropénica.

De Zimmermann MB, Hurrell RF: Nutritional iron deficiency, Lancet *370:511–520, 2007.*

booksmedicos.org

Tabla 455-2 Pruebas de laboratorio para distinguir las anemias microcíticas más frecuentes

PRUEBA	ANEMIA FERROPÉNICA	TALASEMIA α O β	ANEMIA DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS
Hemoglobina	Disminuida	Disminuida	Disminuida
VCM	Disminuido	Disminuido	Normal-disminuido
ADE	Elevada	Normal o mínimamente elevada	Normal-elevada
Recuento eritrocitario	Disminuido	Normal-elevado	Normal-disminuido
Ferritina sérica	Disminuida	Normal	Elevada
Capacidad de fijación total de hierro	Elevada	Normal	Disminuida
Saturación de la transferrina	Disminuida	Normal	Disminuida
PEL	Elevada	Normal	Elevada
Receptor de transferrina	Elevado	Normal	Elevado
Concentración de hemoglobina en los reticulocitos	Disminuida	Normal	Normal-disminuida

ADE, amplitud de distribución eritrocitaria; PEL, protoporfirina eritrocitaria libre; VCM, volumen corpuscular medio.
Modificada de Zimmerman MB, Hurrell RF: Nutritional iron deficiency, Lancet *370: 511-520, 2007.*

indica que la respuesta al grado de anemia es insuficiente. En la extensión de sangre periférica se observan eritrocitos hipocrómicos microcíticos con variaciones importantes del tamaño celular. A menudo se observan eritrocitos elipsoides o con forma de puro (fig. 455-1). La detección del aumento de los receptores de transferrina solubles y la disminución de la concentración de hemoglobina en los reticulocitos son indicadores precoces y muy útiles de la deficiencia de hierro, pero su disponibilidad es más limitada.

El recuento leucocitario es normal y con frecuencia existe trombocitosis. Cuando existe un déficit de hierro puede encontrarse una trombocitopenia, lo que puede llevar a diagnósticos erróneos de otros tipos de insuficiencia medular. Se debe estudiar la presencia de sangre oculta en heces para excluir la pérdida de sangre como causa del déficit de hierro.

Para realizar un diagnóstico de presunción en general es suficiente un hemograma completo en el que se observe anemia microcítica con aumento de la anchura de distribución de los eritrocitos, disminución del recuento eritrocitario, recuento leucocitario normal y recuento plaquetario normal o elevado. Otros estudios de laboratorio, como la disminución de la ferritina sérica, la disminución del hierro sérico y el aumento de la capacidad total de fijación de hierro no suelen ser necesarios a no ser que sea necesario un diagnóstico más rápido ante una anemia grave, existan otros factores clínicos que compliquen el cuadro o la anemia no responda al tratamiento con hierro. El aumento de la hemoglobina ≥1 g/dl tras un mes de tratamiento con hierro suele ser el método más práctico para establecer el diagnóstico.

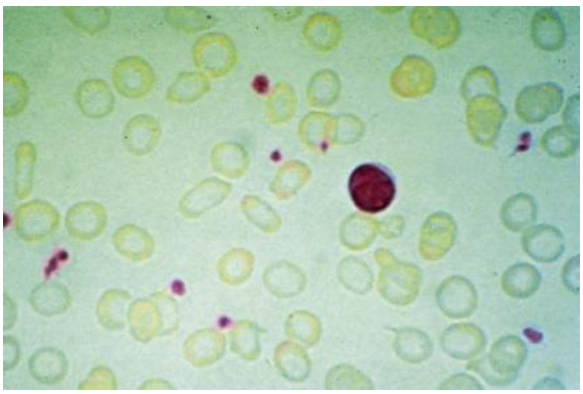

Figura 455-1 Extensión de sangre periférica de un paciente con anemia ferropénica grave. La hipocromía es importante. El núcleo de un linfocito normal, cuyo tamaño es comparable con el de un eritrocito normocítico, sirve para documentar la presencia de muchos eritrocitos microcíticos. Los eritrocitos eliptocíticos (con forma de «puro») son típicos del déficit de hierro. Obsérvese la variación en el tamaño de los eritrocitos. *(Cortesía de la Universidad de Washington/Fondo de diapositivas de la American Society of Hematology.)*

El diagnóstico de deficiencia de hierro plantea más problemas cuando no existe anemia. La ferritina sérica es una medida útil cuyo valor está aumentado y se debe medir a la vez que la proteína C reactiva para facilitar la identificación de los falsos negativos por la inflamación simultánea. La detección del receptor de transferrina soluble aumentado y la menor concentración de hemoglobina en los reticulocitos puede tener cada vez más utilidad conforme aumente su disponibilidad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las causas alternativas más comunes de anemia microcítica son la α o β talasemia y otras hemoglobinopatías, incluyendo la hemoglobina E y C (v. cap. 462.9). La anemia asociada a inflamación suele ser normocítica, pero en una minoría de los casos puede ser microcítica (v. cap. 451.1). El saturnismo puede producir anemia microcítica, pero es más frecuente que la anemia microcítica se deba a una deficiencia de hierro que produce pica y de forma secundaria una intoxicación por plomo (v. cap. 721). En la tabla 455-2 se comparan los resultados de las pruebas de laboratorio en el diagnóstico de las anemias microcíticas más frecuentes. En la tabla 455-3 se exponen otras etiologías de anemia microcítica. Aunque el recuento de plaquetas puede ser anormal, el recuento de leucocitos y neutrófilos debería ser normal.

Cuando se reconoce una anemia exclusivamente por la hemoglobina o el hematocrito, un 60% de los niños de países desarrollados no tendrá una anemia por deficiencia de hierro. Se debe tener cuidado y no tratar a estos niños con hierro sin realizar antes un hemograma y recuento diferencial para garantizar que no presentan un proceso más grave que pueda quedar sin diagnóstico.

Tabla 455-3 Diagnóstico diferencial de la anemia microcítica que no responde al tratamiento con hierro oral

- Mal cumplimiento terapéutico (la intolerancia verdadera al Fe es poco frecuente)
- Dosis terapéutica o fármaco incorrecto
- Malabsorción del hierro administrado
- Pérdida de sangre mantenida (p. ej., gastrointestinal, menstrual y pulmonar)
- Infección o enfermedad inflamatoria concurrente que inhiba la respuesta al hierro
- Déficit de folato o de vitamina B_{12} concurrente
- Diagnósticos distintos al déficit de hierro
  - Talasemias
  - Enfermedades con hemoglobina C y E
  - Anemia de las enfermedades crónicas
  - Saturnismo
  - Talasemias falciformes, enfermedad con hemoglobina SC
  - Anemia ferropénica refractaria al hierro (AFRH)
  - Otras anemias microcíticas menos frecuentes (v. cap. 456)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PREVENCIÓN

El déficit de hierro debe prevenirse para evitar sus manifestaciones sistémicas y la anemia. Se debe fomentar la lactancia materna, con adición de suplementos de hierro a la edad de 4 meses. Los lactantes que no se alimentan mediante lactancia materna deben recibir únicamente fórmulas enriquecidas en hierro (12 mg de hierro por litro) durante el primer año y posteriormente la leche de vaca debe limitarse a <0,5-0,7 l al día. Este enfoque fomenta la ingesta de alimentos más ricos en hierro y evita la pérdida de sangre debida a la enteropatía inducida por la leche de vaca.

Cuando estas medidas preventivas no son eficaces, las pruebas de detección selectiva rutinarias ayudan a evitar el desarrollo de anemia grave. Las pruebas de cribado rutinarias que emplean la hemoglobina o el hematocrito se realizan a la edad de 12 meses o antes, si a los 4 meses el niño presenta factores de riesgo importantes para sufrir déficit de hierro. Posteriormente se debería mantener el cribado si se identifican factores de riesgo.

TRATAMIENTO

La respuesta constante de la anemia ferropénica a la administración de cantidades adecuadas de hierro es una característica importante tanto para el diagnóstico como para el tratamiento (tabla 455-4). La administración oral de sales ferrosas simples (las más frecuentes son las de tipo sulfato ferroso) es un tratamiento barato y eficaz. No existen pruebas de que la adición de ningún oligoelemento, vitamina ni otras sustancias hematínicas incremente de forma significativa la respuesta a las sales ferrosas simples. Aparte del sabor desagradable, la intolerancia al hierro oral es rara en los niños pequeños, aunque los mayores y adolescentes desarrollan a veces molestias GI.

La dosis terapéutica debe calcularse en términos de hierro elemental. Una dosis diaria total de 3-6 mg/kg de hierro elemental dividida en 3 tomas es adecuada, y las dosis más elevadas se reservan para los casos más graves. La dosis máxima es de 150-200 mg de hierro elemental diarios. En relación con el peso del sulfato ferroso, el hierro elemental es un 20%, y lo ideal es administrarlo entre comidas acompañado de zumo, aunque este calendario no suele ser importante con una dosis terapéutica óptima. Las formulaciones parenterales de hierro sólo se utilizan cuando existe malabsorción o cuando el cumplimiento terapéutico es malo, ya que las presentaciones orales son igual de rápidas y efectivas, mucho más baratas y menos tóxicas. Cuando sea necesario administrar hierro parenteral, los complejos de sacarosa férrica, carboximaltosa férrica y gluconato férrico poseen menos riesgo de reacciones graves que el hierro dextrano, aunque la FDA sólo ha aprobado este último para uso en niños.

El tratamiento con hierro puede aumentar la virulencia del paludismo y de algunas bacterias gramnegativas, sobre todo en países en vías de desarrollo. Las sobredosis de hierro se asocian a la infección por *Yersinia*.

Además del tratamiento con hierro, la educación dietética suele ser necesaria. Debe limitarse la ingesta excesiva de leche, especialmente la de vaca. La deficiencia de hierro en las niñas adolescentes secundaria a una menorragia se trata con hierro y control menstrual mediante hormonoterapia (v. cap. 116.2).

Si la anemia es leve, el único estudio adicional consiste en repetir el hemograma aproximadamente 4 semanas después de iniciar el tratamiento. En dicho momento la hemoglobina suele haber aumentado al menos 1-2 g/dl y a menudo se ha normalizado. Si la anemia es más grave, se puede realizar una confirmación más rápida del diagnóstico gracias a la aparición de reticulocitosis generalmente a las 48-96 horas de iniciar el tratamiento. Posteriormente la hemoglobina comienza a aumentar 0,1-0,4 g/dl/día dependiendo de la gravedad de la anemia. Para restablecer los depósitos de hierro, la administración de hierro debe continuar durante 2-3 meses, una vez normalizados los valores sanguíneos para recuperar las reservas de hierro. Para lograr una buena respuesta resulta fundamental un buen seguimiento. Cuando la anemia responde mal o no responde al tratamiento con hierro, se deben realizar múltiples consideraciones, como sospechar diagnósticos distintos al déficit de hierro (v. tabla 455-3).

Como en el déficit de hierro típico es posible predecir con seguridad una respuesta sanguínea rápida, las transfusiones raramente están indicadas. Sólo deberían utilizarse cuando sea inminente una insuficiencia cardíaca o si la anemia es muy grave y existen pruebas de que existe una pérdida de sangre importante mantenida. Salvo que exista un sangrado activo, las transfusiones se deberían administrar lentamente para evitar precipitar o agravar una insuficiencia cardíaca congestiva.

Tabla 455-4 Respuestas al tratamiento con hierro en la anemia ferropénica

INTERVALO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE HIERRO	RESPUESTA
12-24 horas	Sustitución de las enzimas intracelulares que contienen hierro; mejoría subjetiva; menor irritabilidad; mayor apetito
36-48 horas	Respuesta inicial de la médula ósea; hiperplasia eritroide
48-72 horas	Reticulocitosis, con máximo a los 5-7 días
4-30 días	Aumento de la concentración de hemoglobina
1-3 meses	Depósitos llenos

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **456**

Otras anemias microcíticas

Richard Sills

Existe una serie de anemias microcíticas poco frecuentes, que se deben plantear cuando un niño con una anemia microcítica no responde a la administración de hierro oral y se han descartado otros diagnósticos más frecuentes (v. cap. 462). Además, aunque la anemia de la inflamación crónica suele ser normocítica, también puede ser microcítica.

POIQUILOCITOSIS DEL LACTANTE Y PIROPOIQUILOCITOSIS HEREDITARIA

Los lactantes con una eliptocitosis hereditaria común (v. cap. 459) pueden debutar con una anemia hemolítica caracterizada por una notable poiquilocitosis con gemación y fragmentación de los eritrocitos. Estos pequeños fragmentos de eritrocito reducen el volumen corpuscular medio y producen una microcitosis. Hacia los 2 años de edad, estos hallazgos son típicos en la eliptocitosis hereditaria. La piropoiquilocitosis hereditaria es una variante mucho menos frecuente de eliptocitosis hereditaria, en la que se produce una anemia hemolítica grave con cambios en los eritrocitos más intensos.

DEFICIENCIA DE COBRE

La deficiencia de cobre es una causa infrecuente de anemia microcítica. Se asocia a malabsorción, malnutrición grave a menudo por la ingesta exclusiva de leche o a la nutrición parenteral sin aporte de suplementos de cobre por error.

DEFECTOS DEL METABOLISMO DEL HIERRO

Algunas anemias microcíticas poco frecuentes se asocian a defectos en la circulación y regulación del hierro. La mayoría son hereditarias y se suelen diagnosticar durante la infancia. Incluyen defectos de la absorción, el transporte, la utilización y el reciclado del hierro. Un *defecto de la absorción del hierro* es la **anemia ferropénica refractaria al hierro.** Este defecto de las proteínas transmembrana produce una microcitosis muy grave desproporcionada para el grado de anemia. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva por mutaciones con pérdida de función de *TMPRSS6*. La mayor parte de los casos no responden al hierro oral y sólo lo hacen de forma parcial al hierro intravenoso. Los *defectos del reciclado de hierro* incluyen la **aceruloplasminemia,** proceso en el que el hierro no se puede transportar de forma adecuada de los macrófagos al plasma.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Bright Futures: *Recommendations for preventive pediatric healthcare.* http://brightfutures.aap.org/pdfs/Guidelines_PDF/20-Appendices_PeriodicitySchedule.pdf.

Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD: Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In Orkin SH, Look AT, Nathan DG, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders.

Baker RD, Greer FR: Committee on Nutrition: Clinical report: diagnosis and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age), *Pediatrics* 126:1040-1050, 2010.

Berglund SK, Westrup B, Hägglöf B, et al: Effects of iron supplementation of LBW infants on cognition and behavior at 3 years, *Pediatrics* 131(1):47-55, 2013.

Buchanan GR: Paucity of clinical trials in iron deficiency: lessons learned from study of VLBW infants, *Pediatrics* 131:e582-e584, 2013.

Chakraborty PK, Schmitz-Abe K, Kennedy EK, et al: Mutations in TRNT1 cause congenital sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay (SIFD), *Blood* 124:2867-2871, 2014.

Chandrakasan S, Bakeer N, Mo JQ, et al: Iron-refractory microcytic anemia as the presenting feature of unicentric Castleman disease in children, *J Pediatr* 164:928-930, 2014.

Congdon EL, Westerlund A, Algarin C, et al: Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years, *J Pediatr* 160:1027-1033, 2012.

DeLoughery TG: Microcytic anemia, *N Engl J Med* 371:1324-1331, 2014.

Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, et al: The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis, *Nutr J* 9:4, 2010.

Ferrara M, Capozzi L, Russo R, et al: Reliability of red blood cell indices and formulas to discriminate between beta thalassemia trait and iron deficiency in children, *Hematology* 15(2):112-115, 2010.

Fleming MD: Disorders of iron and copper metabolism, the sideroblastic anemias, and lead toxicity. In Orkin SH, Fisher DE, Ginsberg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood,* ed 8, Philadelphia, 2005, Saunders.

Khuong-Quang DA, Schwartzentruber J, Westerman M, et al: Iron refractory iron deficiency anemia: presentation with hyperferritinemia and response to oral iron therapy, *Pediatrics* 131:e620-e625, 2013.

Lukowski AF, Koss M, Burden MJ: Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory, *Nutr Neurosci* 13:54-70, 2010.

Maguire JL, Salehi L, Birken CS, et al: Association between total duration of breastfeeding and iron deficiency, *Pediatrics* 131:e1530-e1537, 2013.

McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, et al: Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes, *Cochrane Database Syst Rev* (7):CD004074, 2013.

The Medical Letter: Ferric carboxymaltose (Injectafer) for iron deficiency anemia, *Med Lett* 55:99-100, 2013.

National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements: *Dietary supplement fact sheet: Iron.* http://ods.od.nih.gov.libproxy1.upstate.edu/factsheets/Iron-HealthProfessional/.

Pasricha SR, Atkinson SH, Armitage AE, et al: Expression of the iron hormone hepcidin distinguishes different types of anemia in African children, *Sci Trans Med* 6(255):235re3, 2014.

Soofii S, Cousens S, Iqbal SP, et al: Effect of provision of daily zinc and iron with several micronutrients on growth and morbidity among young children in Pakistan: a cluster-randomised trial, *Lancet* 382:29-40, 2013.

Thompson J, Biggs BA, Pasricha SR: Effects of daily iron supplementation in 2- to 5-year-old children: systematic review and meta-analysis, *Pediatrics* 131(4):739-753, 2013.

Torsvik IK, Markestad T, Ueland PM, et al: Evaluating iron status and the risk of anemia in young using erythrocyte parameters, *Pediatr Res* 73(2):214-220, 2013.

Zehetner AA, Orr N, Buckmast A, et al: Iron supplementation for the treatment of breath-holding spells in children, *Cochrane Database Syst Rev* 7:1-25, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

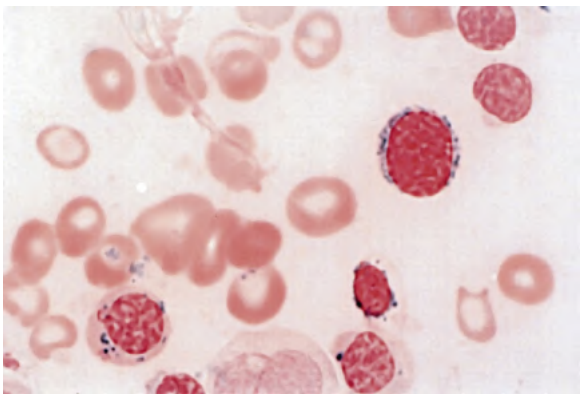

Figura 456-1 Sideroblastos en anillo en el síndrome mielodisplásico (anemia refractaria con sideroblastos en anillo): tinción de hierro. *(De Ryan DH, Cohen HJ: Bone marrow examination. En Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ y cols., editores:* Hematology, *4.ª ed. Filadelfia, 2005, Churchill Livingstone.)*

Los *defectos del uso mitocondrial de hierro* son una serie amplia de trastornos hereditarios o adquiridos que se conocen como **anemias sideroblásticas.** El trastorno de la síntesis del hemo condiciona la retención de hierro dentro de las mitocondrias de los eritrocitos medulares. La distribución perinuclear de estas mitocondrias determina un patrón de tinción con hierro alrededor del núcleo, causa de los sideroblastos en anillo (fig. 456-1), que se distinguen de la distribución citoplasmática más difusa del hierro en los precursores de los eritrocitos normales. La anemia se caracteriza por la presencia de eritrocitos hipocrómicos y microcíticos mezclados con otros normales, y el hemograma refleja una amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) muy elevada. La concentración sérica de hierro suele estar elevada y lo mismo sucede con la saturación de hierro de la transferrina.

La anemia sideroblástica congénita suele ser un trastorno ligado al X, que casi siempre se relaciona con mutaciones de la isoenzima eritrocítica de la ácido 5-aminolevulínico sintetasa, la enzima que limita la velocidad de la reacción en la síntesis del hemo. Un cofactor importante para la ácido 5-aminolevulínico sintetasa es el piridoxal fosfato. Varias de las mutaciones ocurren cerca del lugar de unión del piridoxal fosfato. Las anemias graves se manifiestan en la lactancia o primera infancia, mientras que las más leves pueden no hacerse evidentes hasta los primeros años de la vida adulta o incluso más tarde. Las **manifestaciones clínicas** consisten en palidez, ictericia y esplenomegalia moderada, hepatomegalia o ambas. La gravedad de la anemia es variable y así como algunos pacientes no necesitan tratamiento, otros han de recibir transfusiones de hematíes de manera regular. Un subgrupo de enfermos con anemia sideroblástica hereditaria desarrolla respuesta hematológica a dosis farmacológicas de piridoxina. La sobrecarga de hierro se manifiesta por elevación de la ferritina sérica, del hierro sérico y por aumento de la saturación de la transferrina y constituye una complicación importante de esta enfermedad. Incluso en algunos casos con anemia leve o inexistente pueden encontrarse signos clínicos de sobrecarga de hierro (p. ej., diabetes mellitus, disfunción hepática). En los niños afectados dependientes de transfusiones de hematíes se ha utilizado el trasplante de células progenitoras.

Una variante peculiar de la anemia sideroblástica congénita es el **síndrome de Pearson** (v. cap. 449), aunque la anemia suele ser macrocítica en lugar de microcítica. Otra variante infrecuente de anemia sideroblástica se debe a mutaciones de *TRNT1* y se manifiesta con retraso del desarrollo, fiebre de repetición e inmunodeficiencia, además de anemia.

Las anemias sideroblásticas adquiridas pueden desencadenarse por fármacos y toxinas, que alteran el metabolismo mitocondrial del hierro, como el plomo o la isoniazida. Los síndromes sideroblásticos neoplásicos adquiridos en adultos son muy infrecuentes en los niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Sección 3

Anemias hemolíticas

Capítulo 457

Definiciones y clasificación de las anemias hemolíticas

George B. Segel

La **hemólisis** se define como la destrucción prematura de los eritrocitos (menor vida de los mismos). Si la velocidad de destrucción supera la capacidad de la médula ósea para producir hematíes, la consecuencia será una anemia. La supervivencia normal de los eritrocitos es de 110-120 días (semivida, 55-60 días) y alrededor del 0,85% de ellos (los más viejos) son eliminados y sustituidos cada día. Cuando ocurre una hemólisis, la supervivencia eritrocitaria se acorta, el recuento eritrocitario disminuye, la eritropoyetina aumenta y la estimulación de la actividad de la médula ósea se traduce en una elevación de la producción de eritrocitos y se refleja en el aumento del porcentaje de reticulocitos en sangre periférica. Por tanto, cuando se encuentre una elevación del recuento reticulocitario, deberá sospecharse que la causa de la anemia es una hemólisis. Este recuento también puede aumentar en respuesta a una hemorragia aguda o durante un corto período tras el tratamiento sustitutivo en caso de deficiencia de hierro, folato o vitamina B_{12}. La médula ósea puede duplicar o triplicar su liberación de reticulocitos de forma aguda e incluso multiplicar por 6 o por 8 las cifras normales en casos de hemólisis de larga evolución. Cuando existe hemólisis, el porcentaje de reticulocitos puede corregirse midiendo la magnitud de la producción medular de la forma siguiente:

$$\text{Índice reticulocitario} = \%\text{ de reticulocitos} \times \frac{\text{Hematocrito observado}}{\text{Hematocrito normal}} \times \frac{1}{\mu}$$

donde μ es un factor de maduración (de 1 a 3) relacionado con la gravedad de la anemia (v. fig. 457-1). El índice reticulocitario normal es de 1, por lo que el índice mide el número de veces que se encuentra aumentada la eritropoyesis (p. ej., el doble o el triple).

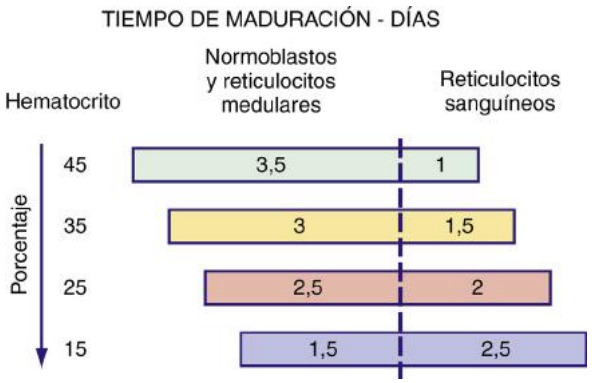

Figura 457-1 Número de días de maduración de los reticulocitos a eritrocitos maduros en la médula ósea y en la sangre. La duración de la maduración como reticulocitos sanguíneos se representa como μ, que se utiliza para la corrección en la ecuación expuesta en el capítulo. *(Modificada de Hillman RS, Finch CA:* Red cell manual. *Filadelfia, 1983, FA Davis.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD: Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In Orkin SH, Look AT, Nathan DG, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood,* ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders.

Camaschella C: How I: manage patients with atypical microcytic anaemia, *Br J Haematol* 160:12-24, 2012.

Dembinski K, Gargasz AE, Dabrow S, et al: Three distinct cases of copper deficiency in hospitalized pediatric patients, *Clin Pediatr* 51:759-762, 2012.

Fleming MD: Disorders of iron and copper metabolism, the sideroblastic anemias, and lead toxicity. In Orkin SH, Fisher DE, Ginsberg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood,* ed 8, Philadelphia, 2005, Saunders.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Si la anemia se agrava, aumenta la concentración de eritropoyetina y los reticulocitos abandonan antes la médula ósea, y se identifican en sangre periférica reticulocitos que duran más de un día. Como el índice reticulocitario es básicamente una medida de la producción diaria de eritrocitos, el factor de maduración μ proporciona esta corrección (v. fig. 457-1).

En los niños, la hiperplasia eritroide debida a una anemia hemolítica crónica, especialmente en la talasemia, puede ser tan importante que provoque la expansión del espacio medular a expensas del hueso cortical. Estas alteraciones pueden ponerse de manifiesto en la exploración física o en las radiografías de cráneo y de huesos largos (v. fig. 462-7) y se asocia a una mayor tendencia a las fracturas de estos últimos.

La valoración directa de la gravedad de la hemólisis requiere la medición del tiempo de supervivencia de los eritrocitos utilizando hematíes marcados con el radioisótopo $Na_2{}^{51}CrO_4$. La semivida normal de los eritrocitos marcados con cromo 51 es de 25-35 días, inferior a la semivida previsible de 55-60 días, porque el cromo 51 sale de los eritrocitos marcados en una proporción de alrededor del 1% al día. Las técnicas que miden la supervivencia eritrocitaria utilizando eritrocitos marcados con biotina no requieren el uso de isótopos.

La degradación exagerada de la hemoglobina conlleva un aumento de la excreción biliar de derivados del pigmento hemo, con aumento del urobilinógeno urinario y fecal (fig. 457-2). Los niños con hemólisis crónica pueden desarrollar cálculos de bilirrubinato cálcico ya a la edad de 4 años. También la elevación de la bilirrubina indirecta y de la lactato deshidrogenasa puede acompañar a la hemólisis.

Durante la hemólisis se alteran tres proteínas plasmáticas fijadoras del grupo hemo (v. fig. 457-2). La hemoglobina se une a la haptoglobina y a la hemopexina, y las dos se eliminan con mayor rapidez una vez conjugadas, por lo que sus concentraciones plasmáticas disminuyen. El hemo oxidado se une a la albúmina para formar methemalbúmina, cuya concentración aumenta en el plasma. Cuando se supera la capacidad de captación de estas moléculas, aparece hemoglobina libre en el plasma y, si se deja que los eritrocitos sedimenten en un tubo capilar de hematocrito, aparecerá un color rosa. La presencia de hemoglobina libre en el plasma es una prueba concluyente de hemólisis intravascular. La hemoglobina libre se disocia en dímeros que se filtran a través del riñón. Cuando se supera la capacidad de reabsorción tubular de los riñones para la hemoglobina, aparece hemoglobina libre en la orina. Incluso en ausencia de hemoglobinuria, puede haber pérdida de hierro por reabsorción de la hemoglobina y descamación de las células del epitelio renal en las que el hierro se almacena en forma de hemosiderina; en casos de hemólisis intravascular crónica, la pérdida de hierro puede dar lugar a una deficiencia de hierro. Cuando la hemoglobina se degrada, se rompe un puente α-meteno del tetrapirrol cíclico de la molécula de hemo, con liberación de monóxido de carbono (CO) (v. fig. 457-2). La cantidad de CO existente en la sangre o en el aire espirado proporciona una medida dinámica de la magnitud de la hemólisis. La medición del CO teleespiratorio no se encuentra disponible en la mayoría de los laboratorios clínicos como medida de hemólisis.

El hematocrito depende de la gravedad de la hemólisis y de la respuesta eritropoyética. El acortamiento de la esperanza de vida de los eritrocitos y el aumento de su producción suponen una marcada tendencia al desarrollo de crisis aplásicas o hipoplásicas, caracterizadas por insuficiencia eritroide de la médula ósea con reticulocitopenia, acompañada de una rápida reducción de la hemoglobina y del hematocrito hasta valores extraordinariamente bajos. La causa más frecuente de crisis aplásicas es la infección por el parvovirus B19, que tiene tropismo por los eritrocitos (v. caps. 251 y 450). Las crisis aplásicas pueden producir una disminución muy rápida del hematocrito que pone en peligro la vida del paciente y que suele durar de 10 a 14 días. Esta insuficiencia eritroide transitoria de la médula ósea sólo tiene efectos leves en los pacientes cuyos eritrocitos tienen una esperanza de vida normal, pero su efecto es proporcionalmente mayor a medida que la esperanza de vida de los hematíes se acorta. Una segunda infección por parvovirus es rara, pero otras infecciones pueden amenazar la liberación de eritrocitos por la médula ósea y causar hipoplasia o crisis hipoplásicas de grado diverso.

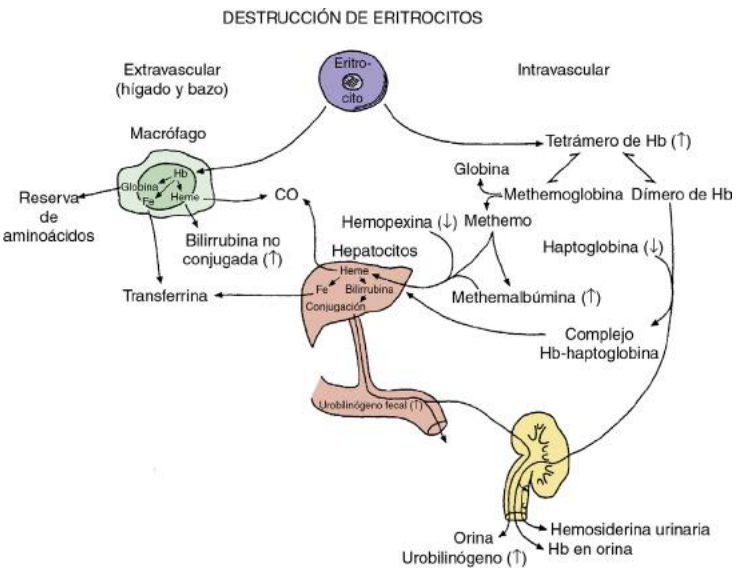

Figura 457-2 Destrucción eritrocitaria y catabolismo de la hemoglobina (Hb) según la descripción de Hillman y Finch. Fe, hierro. *(De Hillman RS, Finch CA:* Red cell manual. *Filadelfia, 1983, FA Davis.)*

Las anemias hemolíticas pueden clasificarse en celulares, debidas a anomalías intrínsecas de la membrana, de las enzimas o de la hemoglobina; o extracelulares, secundarias a anticuerpos, factores mecánicos o factores plasmáticos. Casi todos los defectos celulares son hereditarios (la hemoglobinuria paroxística nocturna es adquirida) y casi todos los defectos extracelulares son adquiridos (la abetalipoproteinemia con acantocitosis es hereditaria). En la tabla 457-1 se recogen las anemias hemolíticas más frecuentes, sus defectos básicos, las pruebas analíticas diagnósticas y las recomendaciones para su tratamiento.

Tabla 457-1 Anemias hemolíticas y su tratamiento

DIAGNÓSTICO	DEFECTO	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
DEFECTOS CELULARES			
Defectos de la membrana			
Esferocitosis hereditaria	Defectos de las proteínas del citoesqueleto Frecuentemente implica interacciones verticales entre espectrina, anquirina, proteína 3	Esferocitos en frotis sanguíneo Una prueba de Coombs negativa descarta la hemólisis inmune Aumento de la fragilidad osmótica en incubación Análisis anormal de las proteínas del citoesqueleto	Si Hb >10 g/dl y reticulocitos <10%: ninguno Si anemia grave, retraso de crecimiento, crisis aplásicas y edad <2 años: transfusión Ácido fólico, 1 mg al día Esplenectomía (v. texto)
Eliptocitosis hereditaria	Defectos de las proteínas del citoesqueleto Frecuentemente implica interacciones horizontales entre espectrina, proteína 4.1, glucoforina c	Eliptocitos en la extensión de sangre Eritrocitos discretamente sensibles al calor Análisis anormal de las proteínas del citoesqueleto	Tipos leves: sin tratamiento Hemólisis crónica: transfusión y esplenectomía según recomendaciones para esferocitosis (v. arriba) Ácido fólico, 1 mg al día

booksmedicos.org

Tabla 457-1 Anemias hemolíticas y su tratamiento *(cont.)*

DIAGNÓSTICO	DEFECTO	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Piropoiquilocitosis hereditaria	Defectos de las proteínas del citoesqueleto Anomalía homocigótica o doble heterocigótica en las interacciones horizontales de la espectrina α	Grandes variaciones de tamaño y forma de los eritrocitos en la extensión de sangre Sensibilidad térmica-fragmentación a 45 °C durante 15 minutos	Transfusión y esplenectomía según indicaciones para esferocitosis (v. arriba) Ácido fólico, 1 mg al día
Estomatocitosis hereditaria	Defectos de las proteínas del citoesqueleto Deficiencia de proteína 7.2b (1 subconjunto) Contenido anormal de agua y cationes en los eritrocitos	Estomatocitos en la extensión de sangre	Conviene evitar la esplenectomía (v. texto) Acido fólico, 1 mg al día
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Trastorno adquirido primario de la médula ósea Eritrocitos anormalmente sensibles a la lisis mediada por el complemento	Descenso de leucocitos CD55 y CD59 o descenso de eritrocitos CD59 por citometría de flujo Aspirado y biopsia medular para valorar la celularidad Descenso del factor acelerador de la degradación	Ácido fólico, 1 mg al día Citopenias leves: sin tratamiento Hemólisis crónicas y otras citopenias: prednisona, una vez al día inicialmente y después a días alternos como tratamiento de mantenimiento Hierro para la ferropenia secundaria Eculizumab (inhibe C5) Anticoagulación Trasplante de médula en pancitopenias
Deficiencias enzimáticas			
Deficiencia de piruvato cinasa	Enzima deficiente o anormal	Análisis de la piruvato cinasa: descenso de $V_{máx}$ o, rara vez, variante K_m aumentada	Si anemia grave sintomática, retraso de crecimiento y edad <2 años: transfusión Esplenectomía >6 años, o antes si es necesario Ácido fólico, 1 mg al día
Deficiencia de G6PD	Tipo A^-: enzima lábil dependiente de la edad Tipo mediterráneo: sin actividad enzimática en los eritrocitos circulantes	Determinación de G6PD	Evitar estrés oxidativo a los eritrocitos Transfusión si anemia aguda sintomática
Alteraciones de la hemoglobina			
Para la exposición de las hemoglobinopatías, véanse las secciones correspondientes			
DEFECTOS EXTRACELULARES			
Autoinmunes			
Por anticuerpos «calientes»	Alteración del antígeno de superficie de membrana (Rh) o respuesta anormal de los linfocitos B, con formación de autoanticuerpos «Imitación molecular» al antígeno viral	Esferocitos en la extensión de sangre Prueba de antiglobulina (Coombs) directa positiva para anticuerpos IgG «calientes» o anti-C3d dirigidos contra los eritrocitos Prueba de Coombs indirecta positiva y detección de anticuerpos en plasma Amplitud térmica, 35-40 °C Puede detectarse complemento (C3b) en eritrocitos Pruebas para la enfermedad subyacente	Si Hb >10 g/dl y reticulocitos <10%: ninguno La anemia grave puede precisar transfusión; prednisona, 2 mg/kg/24 horas IVIG ***Rituximab*** Esplenectomía Inmunosupresores Ácido fólico, 1 mg/24 horas si crónica
Por anticuerpos «fríos»	Autoanticuerpo IgM o «frío» contra el sistema de antígenos I/i	Aglutinación o rouleaux en las extensiones de sangre Prueba de Coombs directa positiva frente al complemento (C3b) Pruebas para la enfermedad subyacente Serología para mononucleosis infecciosa; anti-i presente Serología para *Mycoplasma pneumoniae*; anti-I presente	Si Hb >10 g/dl y reticulocitos <10%: ninguno La anemia grave puede precisar transfusión Evitar la exposición al frío Si grave: ***Rituximab*** Inmunosupresores y plasmaféresis Prednisona: menos eficaz Esplenectomía: inútil Ácido fólico, 1 mg/24 horas si crónica

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 457-1 Anemias hemolíticas y su tratamiento *(cont.)*

DIAGNÓSTICO	DEFECTO	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Hemólisis por fragmentación			
CID, PTT, SHU, SHUa, SHU inducido por neumococos V. tabla 465-1	Lesión directa de la membrana eritrocitaria	Fragmentos en la extensión de sangre	Tratar el proceso subyacente Transfusión, aunque los hematíes transfundidos también tendrán menor esperanza de vida
Oxigenación con membrana extracorpórea	Lesión directa de la membrana eritrocitaria	Fragmentos en la extensión de sangre	De soporte Transfusión hasta la interrupción de la ECMO
Prótesis valvulares cardíacas	Lesión directa de la membrana eritrocitaria	Fragmentos en la extensión de sangre	Ácido fólico, 1 mg/24 horas Hierro para la ferropenia secundaria
Quemaduras, lesión térmica	Lesión directa de la membrana eritrocitaria	Esferocitos en la extensión de sangre	De soporte Transfusión
Hiperesplenismo	Efectos del secuestro, ↓ pH, lipasas y otras enzimas y de los macrófagos en los eritrocitos	Trombocitopenia y neutropenia	Tratar proceso subyacente: las citopenias suelen ser leves Esplenectomía si complica otra anemia (p. ej., talasemia mayor) Ácido fólico, 1 mg/24 horas
Factores plasmáticos			
Hepatopatías	Alteración del colesterol plasmático y de los fosfolípidos	Células diana o eritrocitos espiculados en la extensión de sangre	Tratar el proceso subyacente
		Pruebas de función hepática anormales	Transfusión, pero la supervivencia de los hematíes transfundidos también es menor Ácido fólico, 1 mg/24 horas
Abetalipoproteinemia	Ausencia de apolipoproteína β	Acantocitos en la extensión de sangre	Vitamina E (A, K y D)
	Deficiencia de vitamina E y mayor sensibilidad a la lesión oxidativa	Ausencia de quilomicrones, VLDL y LDL	Ácido fólico, 1 mg/24 horas Restricción dietética de triglicéridos
Infecciones	Efectos tóxicos para los eritrocitos	Síntomas y signos asociados Cultivos	Antibióticos De soporte
Enfermedad de Wilson	Efecto del cobre en la membrana eritrocitaria, generalmente autolimitado	Esferocitos en la extensión de sangre	Penicilamina
		Cobre, ceruloplasmina, anillos de Kaiser-Fleischer	De soporte
		Prueba con penicilamina y excreción urinaria de cobre	Transfusión si la anemia aguda es sintomática
		Biopsia hepática para medir contenido de Cu	
		Análisis genético de la mutación de ATP7B	

CID, coagulación intravascular diseminada; Cu, cobre; ECMO, oxigenación con membrana extracorpórea; G6PD, glucosa-6-fostato deshidrogenasa; Hb, hemoglobina; Ig, inmunoglobulina; IVIG, inmunoglobulina intravenosa; K_m, constante de Michaelis; LDL, lipoproteína de baja densidad; PTT, púrpura trombótica trombocitopénica; SHU, síndrome hemolítico-urémico; SHUa, síndrome hemolítico-urémico atípico; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; $V_{máx}$, velocidad máxima.

Modificada de Asselin BL, Segel GB: En Rakel R, editor: Conn's current therapy. *Filadelfia, 1994, Saunders, págs. 338-339.*

Capítulo **458**

Esferocitosis hereditaria

George B. Segel y Denise Casey

La esferocitosis hereditaria (EH) es una causa frecuente de hemólisis y de anemia hemolítica, con una prevalencia aproximada de 1/5.000. Es la alteración hereditaria más frecuente de la membrana eritrocitaria. Aunque es frecuente en países del norte de Europa, la EH se ha descrito en la mayor parte de los grupos étnicos. Los defectos menos frecuentes encontrados en EE.UU. y Europa son las mutaciones más frecuentes en la población japonesa. El espectro clínico es muy variable. Los pacientes afectados pueden permanecer asintomáticos, sin anemia y con una hemólisis mínima, o desarrollar una anemia hemolítica severa que exige transfusiones regulares de sangre y esplenectomía.

ETIOLOGÍA

La esferocitosis hereditaria generalmente se transmite como una enfermedad autosómica dominante o, con menos frecuencia, autosómica recesiva. Hasta el 25% de los pacientes no tienen antecedentes familiares. De éstos, la mayoría de los pacientes corresponden a nuevas mutaciones y, algunos casos, a una herencia recesiva o a casos de paternidad falsa. La fisiopatología responsable de la EH implica a 5 proteínas, que son componentes clave del citoesqueleto y responsables de la forma de los hematíes (tabla 458-1). Los defectos moleculares más frecuentes afectan a la espectrina o la anquirina. Se han descrito defectos dominantes de la espectrina β y de la banda 3; defectos recesivos en la espectrina α y la proteína 4.2; y defectos dominantes y recesivos de la anquirina (tabla 458-1). La deficiencia de espectrina, banda 3, anquirina o proteína 4.2 causa desacoplamiento de las interacciones «verticales» del esqueleto constituido por la bicapa lipídica y la consiguiente liberación de las microvesículas de la membrana. La pérdida del área de superficie de la membrana sin pérdida proporcional del volumen celular hace que los hematíes adopten una forma esférica que implica una mayor

booksmedicos.org

Tabla 457-1 Anemias hemolíticas y su tratamiento *(cont.)*

DIAGNÓSTICO	DEFECTO	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Hemólisis por fragmentación			
CID, PTT, SHU, SHUa, SHU inducido por neumococos V. tabla 465-1	Lesión directa de la membrana eritrocitaria	Fragmentos en la extensión de sangre	Tratar el proceso subyacente Transfusión, aunque los hematíes transfundidos también tendrán menor esperanza de vida
Oxigenación con membrana extracorpórea	Lesión directa de la membrana eritrocitaria	Fragmentos en la extensión de sangre	De soporte Transfusión hasta la interrupción de la ECMO
Prótesis valvulares cardíacas	Lesión directa de la membrana eritrocitaria	Fragmentos en la extensión de sangre	Ácido fólico, 1 mg/24 horas Hierro para la ferropenia secundaria
Quemaduras, lesión térmica	Lesión directa de la membrana eritrocitaria	Esferocitos en la extensión de sangre	De soporte Transfusión
Hiperesplenismo	Efectos del secuestro, ↓ pH, lipasas y otras enzimas y de los macrófagos en los eritrocitos	Trombocitopenia y neutropenia	Tratar proceso subyacente: las citopenias suelen ser leves Esplenectomía si complica otra anemia (p. ej., talasemia mayor) Ácido fólico, 1 mg/24 horas
Factores plasmáticos			
Hepatopatías	Alteración del colesterol plasmático y de los fosfolípidos	Células diana o eritrocitos espiculados en la extensión de sangre	Tratar el proceso subyacente
		Pruebas de función hepática anormales	Transfusión, pero la supervivencia de los hematíes transfundidos también es menor Ácido fólico, 1 mg/24 horas
Abetalipoproteinemia	Ausencia de apolipoproteína β	Acantocitos en la extensión de sangre	Vitamina E (A, K y D)
	Deficiencia de vitamina E y mayor sensibilidad a la lesión oxidativa	Ausencia de quilomicrones, VLDL y LDL	Ácido fólico, 1 mg/24 horas Restricción dietética de triglicéridos
Infecciones	Efectos tóxicos para los eritrocitos	Síntomas y signos asociados Cultivos	Antibióticos De soporte
Enfermedad de Wilson	Efecto del cobre en la membrana eritrocitaria, generalmente autolimitado	Esferocitos en la extensión de sangre	Penicilamina
		Cobre, ceruloplasmina, anillos de Kaiser-Fleischer	De soporte
		Prueba con penicilamina y excreción urinaria de cobre	Transfusión si la anemia aguda es sintomática
		Biopsia hepática para medir contenido de Cu	
		Análisis genético de la mutación de ATP7B	

CID, coagulación intravascular diseminada; Cu, cobre; ECMO, oxigenación con membrana extracorpórea; G6PD, glucosa-6-fostato deshidrogenasa; Hb, hemoglobina; Ig, inmunoglobulina; IVIG, inmunoglobulina intravenosa; K_m, constante de Michaelis; LDL, lipoproteína de baja densidad; PTT, púrpura trombótica trombocitopénica; SHU, síndrome hemolítico-urémico; SHUa, síndrome hemolítico-urémico atípico; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; $V_{máx}$, velocidad máxima.

Modificada de Asselin BL, Segel GB: En Rakel R, editor: Conn's current therapy. *Filadelfia, 1994, Saunders, págs. 338-339.*

Capítulo **458**

Esferocitosis hereditaria

George B. Segel y Denise Casey

La esferocitosis hereditaria (EH) es una causa frecuente de hemólisis y de anemia hemolítica, con una prevalencia aproximada de 1/5.000. Es la alteración hereditaria más frecuente de la membrana eritrocitaria. Aunque es frecuente en países del norte de Europa, la EH se ha descrito en la mayor parte de los grupos étnicos. Los defectos menos frecuentes encontrados en EE.UU. y Europa son las mutaciones más frecuentes en la población japonesa. El espectro clínico es muy variable. Los pacientes afectados pueden permanecer asintomáticos, sin anemia y con una hemólisis mínima, o desarrollar una anemia hemolítica severa que exige transfusiones regulares de sangre y esplenectomía.

ETIOLOGÍA

La esferocitosis hereditaria generalmente se transmite como una enfermedad autosómica dominante o, con menos frecuencia, autosómica recesiva. Hasta el 25% de los pacientes no tienen antecedentes familiares. De éstos, la mayoría de los pacientes corresponden a nuevas mutaciones y, algunos casos, a una herencia recesiva o a casos de paternidad falsa. La fisiopatología responsable de la EH implica a 5 proteínas, que son componentes clave del citoesqueleto y responsables de la forma de los hematíes (tabla 458-1). Los defectos moleculares más frecuentes afectan a la espectrina o la anquirina. Se han descrito defectos dominantes de la espectrina β y de la banda 3; defectos recesivos en la espectrina α y la proteína 4.2; y defectos dominantes y recesivos de la anquirina (tabla 458-1). La deficiencia de espectrina, banda 3, anquirina o proteína 4.2 causa desacoplamiento de las interacciones «verticales» del esqueleto constituido por la bicapa lipídica y la consiguiente liberación de las microvesículas de la membrana. La pérdida del área de superficie de la membrana sin pérdida proporcional del volumen celular hace que los hematíes adopten una forma esférica que implica una mayor

booksmedicos.org

Tabla 458-1 Mutaciones genéticas frecuentes en la esferocitosis hereditaria

PROTEÍNA	GEN	MUTACIONES FRECUENTES*	PREVALENCIA	HERENCIA	GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD
Anquirina 1	*ANK1*	Marco de lectura Sin sentido Splicing De sentido erróneo Región promotora	50-67% 5-10% en Japón	Dominante y recesiva	Leve a moderada
Banda 3	*AE1 (SLC4A1)*	De sentido erróneo Sin sentido Polimorfismo Proteína mutante	15-20%	Principalmente dominante	Leve a moderada
Espectrina β	*SPTB*	Nula Sin sentido De sentido erróneo Polimorfismo	15-20%	Dominante	Leve a moderada
Espectrina α	*SPTA1*	Splicing Alelo αLEPRA	<5%	Recesiva	Grave
Proteína 4.2	*EPB42*	De sentido erróneo Sin sentido Splicing	<5% 45-50% en Japón	Recesiva	Leve a moderada

*Mutaciones detectadas por orden de frecuencia.
Modificada de Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A y cols.: Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis-2011 update. Br J Haematol *156:37-49, 2011.*

permeabilidad a los cationes, con incremento del transporte de éstos, de la utilización del trifosfato de adenosina y de la glucólisis. La menor capacidad de deformación de los eritrocitos esféricos dificulta su paso desde los cordones esplénicos a los senos, con la consiguiente destrucción prematura de estas células en el bazo (figs. 458-1 y 458-2). La esplenectomía mejora mucho la esperanza de vida de los eritrocitos y puede estar indicada en algunos pacientes con EH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el período neonatal, la EH es una causa significativa de enfermedad hemolítica y puede manifestarse como anemia y una hiperbilirrubinemia de gravedad suficiente como para precisar fototerapia o exanguinotransfusiones. La hemólisis puede ser más importante en el recién nacido porque la hemoglobina F se une poco al 2,3-difosfoglicerato, y los niveles elevados de 2,3-difosfoglicerato libre desestabilizan las interacciones espectrina-actina-proteína 4.1 en la membrana del eritrocito (v. fig. 458-1). La necesidad de realizar transfusiones de intercambio al nacer o durante la lactancia no indica una enfermedad más grave en fases posteriores de la vida porque los lactantes no consiguen desarrollar una respuesta reticulocitaria adecuada hasta varios meses después del parto.

Algunos pacientes permanecen asintomáticos hasta la edad adulta, mientras que otros desarrollan una anemia intensa con palidez, ictericia, fatiga e intolerancia al esfuerzo. En los casos graves puede encontrarse una expansión del diploe del cráneo como consecuencia de la hiperplasia medular (abombamiento frontal), aunque más discreta que en la talasemia mayor. Según la gravedad de la anemia y las patologías asociadas a la anemia grave, algunos pacientes pueden beneficiarse de una esplenectomía (tabla 458-2).

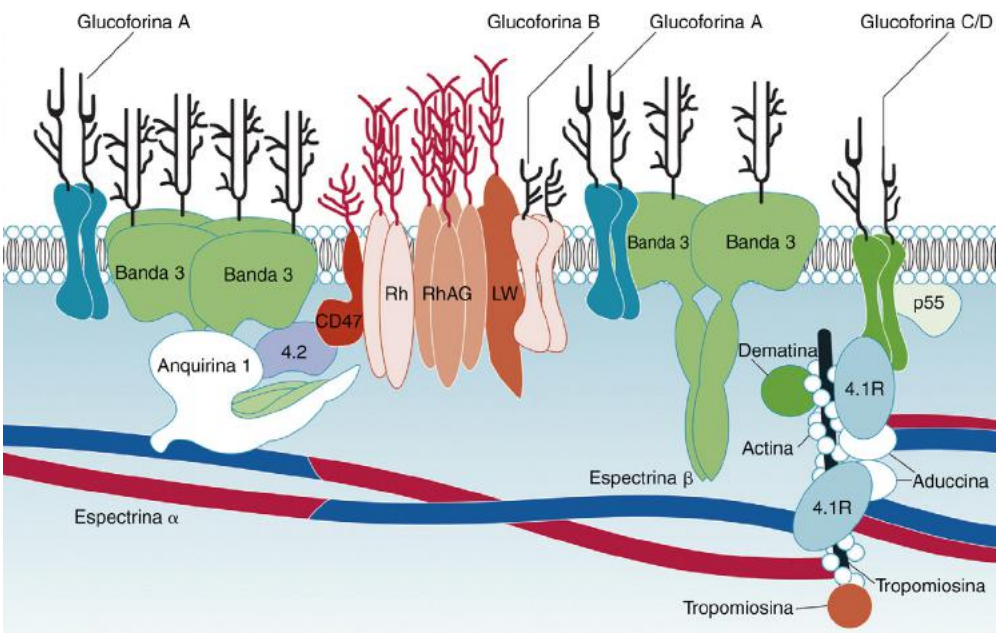

Figura 458-1 **Sección transversal simplificada de la membrana del eritrocito.** La bicapa lipídica forma el ecuador de la sección transversal, con sus extremos polares (círculos pequeños) localizados hacia el exterior. 4.1 R, proteína; 4.2, proteína 4.2; LW, glucoproteína de Landsteiner-Wiener; Rh, polipéptido Rhesus; RhAG, glucoproteína asociada al Rh. *(De Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N: Hereditary spherocytosis,* Lancet *372:1411–1426, 2008.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

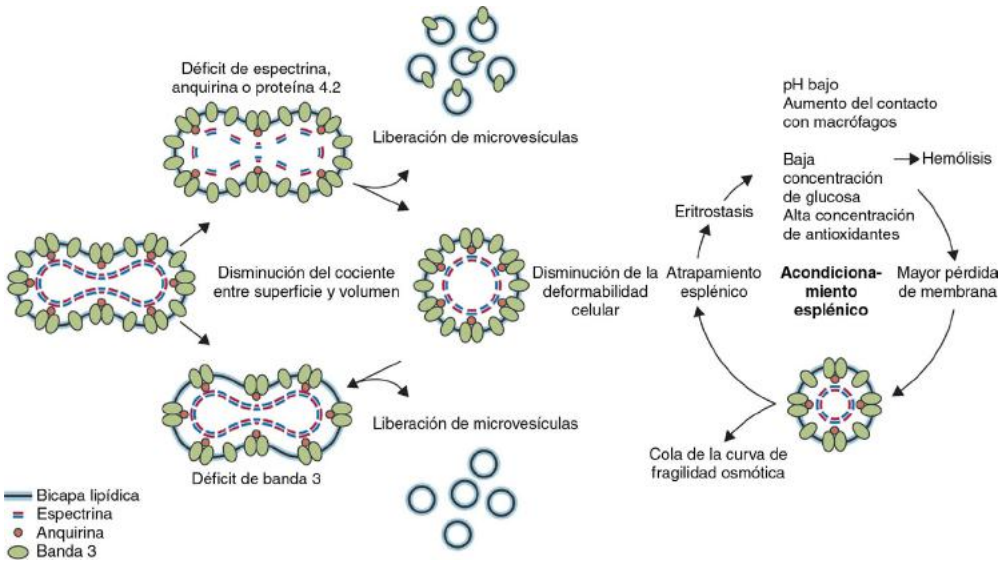

Figura 458-2 Efectos fisiopatológicos de la esferocitosis hereditaria. *(De Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N: Hereditary spherocytosis,* Lancet *372:1411–1426, 2008.)*

Tabla 458-2 Clasificación de la esferocitosis hereditaria

	RASGO	LEVE	MODERADA	GRAVE
Hemoglobina (g/dl)	Normal	11-15	8-12	<6-8
Reticulocitos (%)	Normal (<3)	3-6	>6	>10
Bilirrubina	<17	17-34	>34	>51
Transfusiones	0	0	0-2	Regulares
Herencia típica	AD	AD	AD o mutación de novo	AR
Esplenectomía	No indicada	No indicada	Puede estar indicada*	Indicada

*La esplenectomía está indicada si el paciente necesita transfusiones frecuentes por crisis hipoplásicas o tiene un crecimiento escaso o cardiomegalia.
AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.
Modificada de Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A y cols.: Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis-2011 update. Br J Haematol *156:37-49, 2011.*

Después de la lactancia, es frecuente la esplenomegalia; no existe correlación entre el tamaño del bazo y la gravedad de la enfermedad. La formación de cálculos de bilirrubina depende de la edad; pueden formarse incluso a los 4 o 5 años de edad y afectan a la mayor parte de los adultos.

Los niños con esferocitosis hereditaria son propensos también a las crisis aplásicas, sobre todo a las secundarias a infección por parvovirus B19, y a las crisis hipoplásicas asociadas a otras diversas infecciones (fig. 458-3). El elevado recambio de hematíes en presencia de una insuficiencia eritroide medular puede causar rápidamente una anemia intensa con hematocrito <10%, insuficiencia cardíaca por alto gasto, fallo cardiovascular y muerte. Los recuentos leucocitarios y plaquetarios también pueden disminuir (v. fig. 458-3). Las complicaciones frecuentes asociadas a la EH incluyen la crisis de secuestro esplénico, la gota, la miocardiopatía, el priapismo, las úlceras en las piernas y la degeneración espinocerebelosa.

DIAGNÓSTICO

Los datos que indican hemólisis son la reticulocitosis y la hiperbilirrubinemia indirecta. La concentración de hemoglobina suele oscilar entre 6 y 10 g/dl, pero puede encontrarse dentro de los límites normales. El porcentaje de reticulocitos suele elevarse a 6-20%, con un valor medio de alrededor del 10%. El volumen corpuscular medio es normal, aunque la concentración de hemoglobina corpuscular media suele estar aumentada (36-38 g/dl de eritrocitos). En el frotis sanguíneo se observan hematíes de distintos tamaños entre los que existen reticulocitos policromatófilos y esferocitos (fig. 458-4). Los esferocitos tienen un diámetro menor y son hipercromáticos debido a su mayor concentración de hemoglobina. La palidez central es menos evidente que en las células normales. Los esferocitos pueden ser las células predominantes o encontrarse en número relativamente escaso, lo cual depende de la gravedad de la enfermedad, aunque en general, cuando existe anemia hemolítica, suelen representar >15% de las células. Otros signos de hemólisis posibles son la disminución de la haptoglobina y la presencia de cálculos biliares en la ecografía.

El diagnóstico de esferocitosis hereditaria se puede establecer por los antecedentes familiares y la presencia de características clínicas y analíticas típicas de la enfermedad: esplenomegalia, esferocitos en el frotis sanguíneo, reticulocitosis y aumento de la concentración de hemoglobina corpuscular media. Si aparecen estos datos, no será preciso hacer más pruebas para establecer el diagnóstico. Si el diagnóstico no es certero, las pruebas recomendadas con un alto valor predictivo en la EH son la prueba de unión a EMA (eosina-5-maleimida) mediante citometría de flujo y la prueba de criohemólisis. Aunque no existe ninguna prueba 100% fiable para la EH, la prueba de unión a EMA tiene una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 93% y el 98%, respectivamente, según un estudio reciente de gran tamaño. Otras pruebas, como la prueba de lisis con glicerol acidificado y la ectacitometría por gradiente osmótico, también tienen una elevada sensibilidad para la EH. La clásica prueba de fragilidad osmótica incubada permite detectar la presencia de esferocitos en la sangre; sin embargo, no es específica de la EH y puede ser anormal en otras anemias hemolíticas. Se incuban los hematíes con diluciones progresivas de cloruro sódico y esto hace que los hematíes se hinchen y terminen estallando. Los esferocitos se lisan con una concentración más alta de cloruro sódico que los hematíes bicóncavos en soluciones hipotónicas, dada su menor relación superficie:volumen. Por desgracia, esta prueba tiene mala sensibilidad en comparación con otras técnicas de cribado y puede que deje sin diagnosticar hasta un 20% de los casos de EH leves.

Como herramienta de investigación y en casos atípicos, es posible determinar la anomalía específica en la membrana mediante una electroforesis en gel de las proteínas de la misma. También puede hacerse un diagnóstico

booksmedicos.org

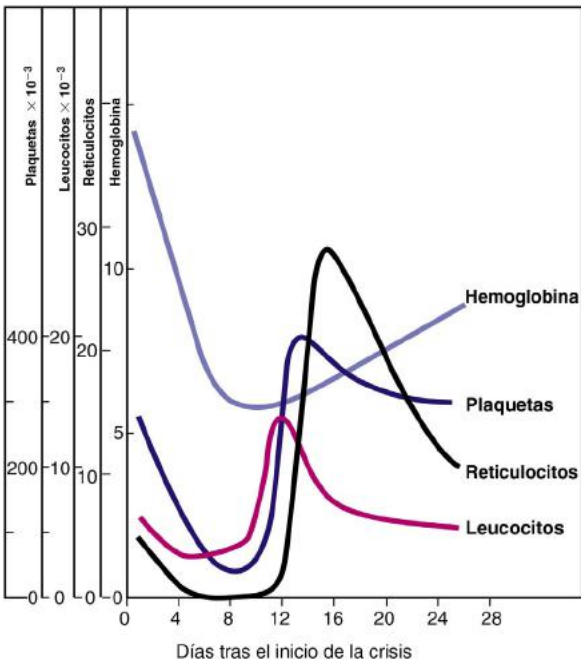

Figura 458-3 Crisis aplásica inducida por parvovirus. Se expone la progresión de los cambios en los recuentos hemáticos de un paciente con esferocitosis hereditaria e infección por parvovirus. Obsérvese que la disminución de reticulocitos hasta valores basales se acompaña de un rápido descenso de la hemoglobina. Los leucocitos y las plaquetas también se ven afectados. *(Modificada de Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D y cols., editores:* Hematology of infancy and childhood, *6.ª ed. Filadelfia, 2003, WB Saunders.)*

molecular porque la mayoría de los pacientes tienen mutaciones propias y específicas de cada familia, que se reconocen mediante análisis del ADN.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las principales alternativas cuando se encuentra un gran número de esferocitos en la extensión de sangre son la hemólisis isoinmune y la autoinmune. La enfermedad hemolítica isoinmune del recién nacido, sobre todo la secundaria a la incompatibilidad ABO, simula el aspecto de los eritrocitos en la EH. La detección de anticuerpos en los eritrocitos de un lactante mediante la prueba directa de antiglobulina (Coombs) permite establecer el diagnóstico de hemólisis inmune. Las anemias hemolíticas autoinmunes también se caracterizan por esferocitosis; sin embargo, pueden existir pruebas con concentración de hemoglobina, hematocrito y recuento reticulocitario previos normales. Otras causas raras de esferocitosis son la lesión térmica, la septicemia por clostridios y la enfermedad de Wilson, las cuales pueden presentarse como una anemia hemolítica transitoria (v. tabla 457-1 en cap. 457).

TRATAMIENTO

Tratamiento general de soporte

Se debería advertir a los padres del riesgo de ictericia neonatal y la posible necesidad de fototerapia y exanguinotransfusión tras el parto para reducir las concentraciones de bilirrubina. Los lactantes nacidos de padres con una EH conocida deberían ser monitorizados con cuidado, dado que el máximo de la hiperbilirrubinemia puede alcanzarse varios días tras el parto. Una minoría de los lactantes será dependiente de las transfusiones hasta que se desarrolle una eritropoyesis adecuada para compensar la hemólisis activa. No es frecuente que se mantenga dicha dependencia continuada pasados los 6-12 meses de edad.

Cuando se alcanza el nivel basal de gravedad de la enfermedad, en general basta con una consulta anual con el hematólogo. Se debería monitorizar el crecimiento, medir la tolerancia al esfuerzo y el tamaño del bazo y asesorar a los padres de forma anticipada sobre el riesgo de crisis aplásicas secundarias al parvovirus y de crisis hipoplásicas con otras infecciones. Se debería informar a los pacientes y sus padres sobre el aumento del riesgo de desarrollo de cálculos. El grado de esplenomegalia no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Se recomienda

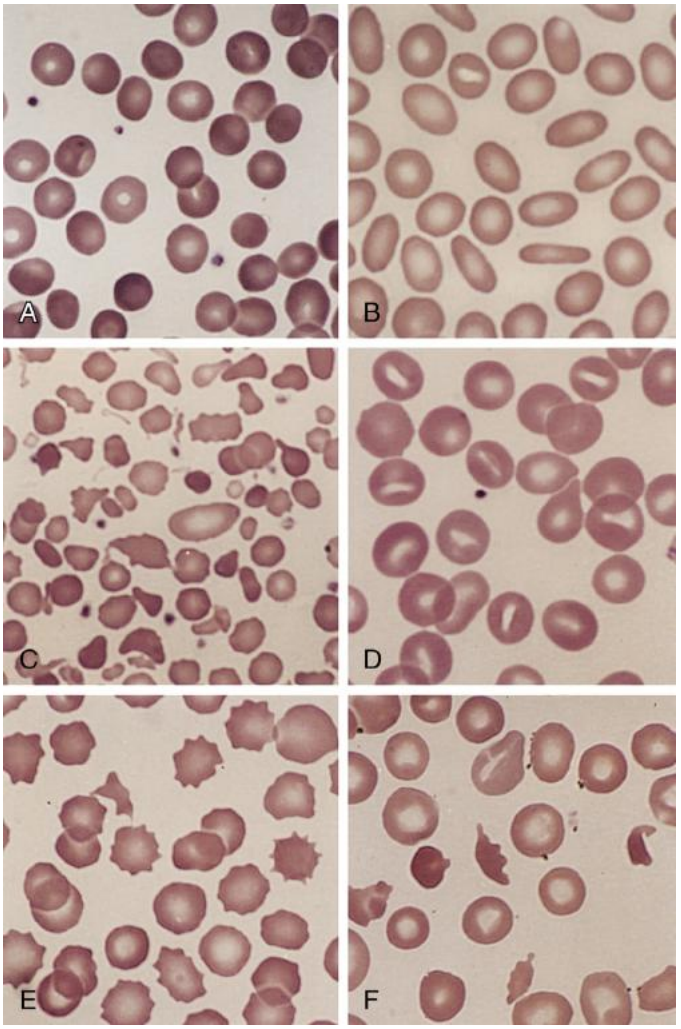

Figura 458-4 Morfología de los eritrocitos anormales. **A,** Esferocitosis hereditaria. **B,** Eliptocitosis hereditaria. **C,** Piropoiquilocitosis hereditaria. **D,** Estomatocitosis hereditaria. **E,** Acantocitosis. **F,** Hemólisis con fragmentación.

administrar suplementos de ácido fólico en la EH moderada o grave por el aumento de la necesidad secundario a la mayor eritropoyesis.

Recomendaciones para la esplenectomía

Como la destrucción de los esferocitos tiene lugar de forma casi exclusiva en el bazo, la esplenectomía elimina gran parte de la hemólisis asociada a la enfermedad. Tras la esplenectomía, la anemia, la hiperbilirrubinemia y la incidencia de cálculos disminuyen de forma significativa, cuando no se erradican por completo. Sin embargo, la esplenectomía se asocia a morbilidades quirúrgicas inmediatas además de un aumento del riesgo de sepsis durante toda la vida, sobre todo la causada por especies de neumococos. Este riesgo no se elimina por completo con la vacunación preoperatoria y postoperatoria obligatoria contra neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae de tipo B*.

Se recomienda la esplenectomía en los pacientes con una EH grave. Se debe plantear en los pacientes con una EH moderada que tienen crisis aplásicas o hipoplásicas, retraso del crecimiento o cardiomegalia. En general no se recomienda la esplenectomía en casos de EH leve. Cuando está indicada la esplenectomía, se recomienda hacerla a partir de los 6 años de edad, si es posible, con el fin de evitar el mayor riesgo de sepsis postesplenectomía de los niños más pequeños. El abordaje mediante laparoscopia se asocia a menos morbilidad y se recomienda cuando el cirujano está adecuadamente formado en él. La esplenectomía parcial puede ser beneficiosa, pero se debe estudiar más. En niños que se someten a una esplenectomía se debería realizar una colecistectomía simultánea si existen cálculos. Se discute si realizar una esplenectomía a pacientes menos graves que se someten a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

una colecistectomía por cálculos. Es frecuente encontrar una trombocitosis tras la esplenectomía, pero no necesita tratamiento y en general se resuelve de forma espontánea. Las vacunas contra los gérmenes encapsulados, como neumococo, meningococo y *H. influenzae de tipo B,* se deberían administrar al menos 14 días antes de la esplenectomía y se debe prescribir penicilina VK oral profiláctica de forma indefinida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **459**

Eliptocitosis hereditaria

George B. Segel

La eliptocitosis hereditaria es una enfermedad menos frecuente que la esferocitosis y su gravedad también es muy variable. Los casos leves no producen síntomas, pero los más graves pueden causar poiquilocitosis (variación de la forma) neonatal con hemólisis, anemia hemolítica crónica o esporádica o **piropoiquilocitosis hereditaria (PPH),** un trastorno grave con microesferocitosis y poiquilocitosis. La eliptocitosis hereditaria es rara en las poblaciones occidentales y más frecuente en África Occidental.

ETIOLOGÍA

La eliptocitosis hereditaria se transmite de forma dominante. En los casos raros en los que se heredan 2 alelos anormales (PPH), los pacientes desarrollan una anemia hemolítica especialmente grave. En la eliptocitosis hereditaria se han descrito varios defectos moleculares que producen alteraciones de las espectrinas α o β y un heterodímero de espectrina defectuosa autoasociado (v. fig. 458-1). Estas alteraciones (las mutaciones de la espectrina) pueden proporcionar resistencia contra el paludismo. Los defectos en las interacciones proteicas horizontales dan lugar a grandes fragmentaciones de la membrana, en especial en la PPH homocigota. Con menos frecuencia, las mutaciones de la proteína 4.1 y de la glucoforina C también pueden provocar eliptocitosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La eliptocitosis puede ser un hallazgo accidental en un estudio de extensión de sangre sin asociarse a una hemólisis clínica importante (v. fig. 458-4*B*). El diagnóstico de eliptocitosis hereditaria se establece por los hallazgos del frotis sanguíneo, el patrón de herencia autosómica dominante y la ausencia de otras causas de eliptocitosis, como las deficiencias de hierro, ácido fólico o vitamina B_{12}. La eliptocitosis hemolítica puede producir ictericia neonatal, aunque no sea evidente en ese momento la típica eliptocitosis. La sangre de los recién nacidos afectados puede mostrar poiquilocitos y picnocitos abigarrados. La hemólisis y el aumento transitorio de la fragmentación en el recién nacido pueden resultar en la presencia de hemoglobina F, que se une poco al intermediario glucolítico 2,3-difosfoglicerato. El aumento de 2,3-difosfoglicerato tiende a desestabilizar el complejo espectrina-actina-proteína 4.1, lo que inestabiliza la membrana (v. fig. 458-1).

Las características habituales de los procesos hemolíticos crónicos con eliptocitosis se manifiestan más tarde como anemia, ictericia, esplenomegalia y alteraciones óseas. En la infancia más tardía puede desarrollarse una colelitiasis y se han descrito crisis aplásicas. La forma más grave es la PPH, que se caracteriza por una microcitosis extrema (VCM de 50-60 fl/célula), con una variación extraordinaria del tamaño y la forma celulares y, sobre todo, con hematíes que son más microesferocíticos que elípticos (v. fig. 458-4*C*). Los hematíes tienen una sensibilidad aumentada al calor, motivo por el cual se llaman «piro». Estos pacientes suelen heredar una espectrina mutante de uno de los progenitores, en el que la eliptocitosis es leve o nula (portador silente), y una deficiencia parcial de espectrina del otro progenitor, que es normal desde el punto de vista hematológico.

Al contrario que los eliptocitos, los **ovalocitos** son menos alargados y pueden reflejar una circunstancia denominada *ovalocitosis del Sudeste Asiático* (OSA). La OSA se asocia con una proteína 3 anormal que funciona como intercambiador de aniones. En esta enfermedad puede haber hiperbilirrubinemia neonatal, pero más tarde la hemólisis es escasa. Podría proteger contra el paludismo causado por *Plasmodium falciparum* porque la proteína 3 normal es uno de los receptores palúdicos. La proteína 3, un intercambiador de aniones, se expresa asimismo en las células tubulares renales, y puede dar lugar a un cuadro de acidosis tubular renal distal asociada a la OSA.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La extensión de sangre es la prueba más importante para establecer el diagnóstico de eliptocitosis hereditaria (v. fig. 458-4*B*). Los eritrocitos muestran alargamiento de grado variable y, de hecho, pueden tener forma cilíndrica. También pueden encontrarse otras alteraciones de la forma de los hematíes que dependen de la gravedad de la hemólisis y que consisten en microcitos, esferocitos y otros poiquilocitos. El aumento del porcentaje de reticulocitos refleja la gravedad de la hemólisis y pueden existir hiperplasia eritroide e hiperbilirrubinemia indirecta. El aumento de la inestabilidad térmica es característico de la PPH. La espectrina anómala se desnaturaliza y las células se lisan a 45-46 °C, en lugar de a los habituales 49-50 °C. La alteración proteica específica puede demostrarse mediante separación proteica y técnicas analíticas. La prueba de unión de eosina-5-maleimida, que detecta la unión a la proteína banda 3 mediante citometría de flujo, puede ser útil junto con el volumen corpuscular medio para diagnosticar la eliptocitosis y la esferocitosis hereditarias. Sólo los laboratorios de investigación tienen capacidad para definir los defectos moleculares.

TRATAMIENTO

Cuando la eliptocitosis hereditaria se limita a una alteración morfológica visible en las extensiones de sangre sin hemólisis evidente, no necesita tratamiento alguno. Cuando existe una hemólisis crónica el tratamiento consiste en la administración de ácido fólico, 1 mg al día, para prevenir la deficiencia secundaria de esta vitamina. La esplenectomía reduce la hemólisis y debe plantearse cuando la concentración de hemoglobina es <10 g/dl y el recuento reticulocitario >10%. Tras la esplenectomía, el aspecto de los hematíes puede ser más anormal en las extensiones de sangre, pero a pesar de ello la concentración de hemoglobina aumenta y la reticulocitosis disminuye. Las manifestaciones hematológicas de la OSA no necesitan tratamiento una vez superado el período neonatal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **460**

Estomatocitosis hereditaria

George B. Segel y Lisa R. Hackney

La estomatocitosis hereditaria incluye un grupo raro de anemias hemolíticas hereditarias con un patrón autosómico dominante en el que se observan cambios morfológicos característicos en los eritrocitos y aumento en la permeabilidad de los mismos a los cationes. Los eritrocitos presentan forma de copa, lo que produce un área de palidez central con forma de boca (estoma) en vez de la habitual zona circular de palidez central. La estomatocitosis hereditaria se clasifica en función del estado de hidratación de los hematíes. Las dos variantes principales son la forma hiperhidratada (hidrocitosis) y la deshidratada (xerocitosis).

HIDROCITOSIS

Fisiopatología

Los estomatocitos de la variante hidrocítica poseen exceso de agua y sodio intracelular, y disminución del contenido de potasio intracelular. El defecto principal en esta variante es el aumento de permeabilidad al Na^+ y al K^+ debido a mutaciones en las glucoproteínas asociadas al sistema Rhesus. Sin embargo, la cantidad de entrada de Na^+ supera a la salida de K^+, por lo que posteriormente aumenta el contenido de agua y cationes y las células se edematizan. Estas células hidrocíticas presentan aumento de la fragilidad osmótica. Además, la proteína de membrana integral, estomatina o banda 7.2b, se encuentra disminuida o ausente en

booksmedicos.org

Bibliografía

Abdullah F, Zhang Y, Camp M, et al: Splenectomy in hereditary spherocytosis: review of 1,657 patients and application of the pediatric quality indicators, *Pediatr Blood Cancer* 52:834-837, 2009.

Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, et al: Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics, *Haematologica* 97:516-523, 2012.

Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, et al: Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis–2011 update, *Br J Haematol* 156:37-49, 2011.

Buesing KL, Tracy ET, Kiernan C, et al: Partial splenectomy for hereditary spherocytosis: a multi-institutional review, *J Pediatr Surg* 46:178-183, 2011.

Casale M, Perrotta S: Splenectomy for hereditary spherocytosis: complete, partial or not at all? *Expert Rev Hematol* 6:627-635, 2011.

Davies JM, Lewis MPN, Wimperis J, et al: Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen, *Br J Haematol* 155:308-317, 2011.

Perrota S, Gallagher PG, Mohandas N: Hereditary spherocytosis, *Lancet* 372:1411-1426, 2008.

Rice HE, Crary SE, Langer JC, et al: Comparative effectiveness of different types of splenectomy for children with congenital hemolytic anemias, *J Pediatr* 160:684-689, 2012.

Schilling RF: Risks and benefits of splenectomy versus no splenectomy for hereditary spherocytosis—a personal view, *Br J Haematol* 145:728-732, 2009.

Xiuli A, Mohandas N: Disorders of red cell membrane, *Br J Haematol* 141:367-375, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Benet A, Khong TY, Uru A, et al: Placental malaria in women with southeast Asian ovalocytosis, *Am J Trop Med Hyg* 75:597-604, 2006.

Gallagher PG: Hereditary elliptocytosis: spectrin and protein 4.1R, *Semin Hematol* 41:142-164, 2004.

Vasuvattakul S, Yenchitsomanus PT, Vachuanichsanong P, et al: Autosomal recessive distal renal tubular acidosis associated with Southeast Asian ovalocytosis, *Kidney Int* 56:1674-1682, 1999.

booksmedicos.org

la membrana del eritrocito. La función de la estomatina no se conoce por completo, aunque podría actuar como un interruptor que influye en la función de GLUT1, el transportador de glucosa. Se ha descubierto que la estomatina de la variante hidrocítica se sintetiza en etapas tempranas del desarrollo de los eritrocitos pero se pierde a medida que la célula madura. El mecanismo de la pérdida de la estomatina aún no se ha determinado. También se desconoce cómo contribuye la pérdida de la expresión de la estomatina a la fuga de cationes, que es característica de esta variante.

Características clínicas

La variante hidrocítica es la forma más grave de estomatocitosis hereditaria, caracterizada por hemólisis moderada o grave, macrocitosis y una cantidad elevada de estomatocitos en el frotis sanguíneo. Con frecuencia los pacientes presentan ictericia, esplenomegalia y colelitiasis.

XEROCITOSIS

Fisiopatología

La variante xerocítica es la forma más común de estomatocitosis hereditaria y generalmente resulta en una anemia más leve en los pacientes afectados. El defecto catiónico subyacente es la pérdida neta de potasio eritrocitario que no se acompaña de un aumento del sodio. Por tanto, el eritrocito se deshidrata por la disminución del contenido de agua intracelular. Puede asociarse con un síndrome de edema y ascitis perinatal. Estos hallazgos son transitorios y siguen siendo inexplicables.

Características clínicas

Los pacientes afectados por la variante xerocítica presentan una anemia hemolítica macrocítica compensada leve, cifras variables de estomatocitos y/o células diana en el frotis sanguíneo, aumento de la concentración de hemoglobina corpuscular media debido a la deshidratación celular y típicamente presentan ictericia y esplenomegalia.

SÍNDROMES INTERMEDIOS

El síndrome de deficiencia de Rh se caracteriza por la ausencia o la disminución importante del antígeno Rh en la membrana eritrocitaria. Los eritrocitos afectados en esta enfermedad se encuentran deshidratados y presentan disminución del contenido celular de cationes y agua. Esta disminución del contenido de cationes celulares puede deberse al aumento de la salida de potasio a pesar del aumento de actividad de la bomba de Na^+-K^+. Este síndrome se asocia con anemia hemolítica leve o moderada, reticulocitosis y estomatocitos y esferocitos en el frotis sanguíneo.

La **criohidrocitosis** es una forma leve de estomatocitosis, causada típicamente por mutaciones en el gen *SLC4A1,* que codifica el intercambiador aniónico de la banda 3, que hace que los eritrocitos se lisen in vitro cuando son enfriados y puede asociarse con «seudohiperpotasemia».

La ausencia de lipoproteínas de alta densidad (una **α-lipoproteinemia** o **enfermedad de Tangier**) puede dar lugar a manifestaciones hematológicas como anemia hemolítica moderada, estomatocitosis y trombocitopenia. Los pacientes afectados también pueden presentar amígdalas naranjas, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, opacificación corneal y neuropatía periférica.

Una de las formas más evidentes de estomatocitosis se observa en la **fitosterolemia,** otro trastorno metabólico en el que la absorción de esteroles, tanto de colesterol como de sus homólogos derivados de plantas (p. ej., sitosterol) es ilimitada y no selectiva. Las células no pierden cationes, existe macrotrombocitopenia y los pacientes presentan baja estatura. El colesterol plasmático no siempre se encuentra anormal, pero en la espectrografía de masas siempre se observa un aumento importante en los niveles de esteroles de plantas.

OTROS TRASTORNOS ASOCIADOS A LA ESTOMATOCITOSIS

La estomatocitosis adquirida puede observarse en las hepatopatías, pero también en el alcoholismo, las neoplasias malignas y las enfermedades cardiovasculares. En los frotis sanguíneos de pacientes normales pueden observarse estomatocitos debido a artefactos de secado.

TRATAMIENTO

Las transfusiones de eritrocitos pueden ser necesarias si la hemólisis es grave. La esplenectomía no está indicada como tratamiento de la estomatocitosis hereditaria con pérdida de cationes, ya que no resulta eficaz y favorece la aparición de trombosis in situ postesplenectomía. La trombosis parece relacionarse con la adherencia anormal de los eritrocitos estomatocíticos al endotelio vascular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **461**

Hemoglobinuria paroxística nocturna y acantocitosis

George B. Segel

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Etiología

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) refleja una alteración de las células precursoras medulares que afecta a todas las estirpes de las células sanguíneas. La enfermedad se produce por una mutación adquirida que condiciona un defecto de las proteínas de la membrana celular por el que los eritrocitos (y otras células) son susceptibles de ser dañados por las proteínas del complemento sérico normal (v. fig. 461-1). Las proteínas asociadas a la membrana deficitaria son el factor acelerador de la degradación (CD55), el inhibidor de membrana de la lisis reactiva (CD59), la proteína de unión C8 y otras proteínas que en condiciones normales impiden la lisis por el complemento en varios pasos, en concreto la vía alternativa, que se encuentra activada de forma constitutiva. El defecto subyacente afecta al anclaje glucolipídico que mantiene a estas proteínas protectoras en la superficie celular. En estos pacientes se han identificado varias mutaciones del gen *PIGA,* que interviene en la biosíntesis de la proteína de anclaje glucosilfosfatidilinositol. En personas normales también se encuentran con poca frecuencia células con deficiencia de

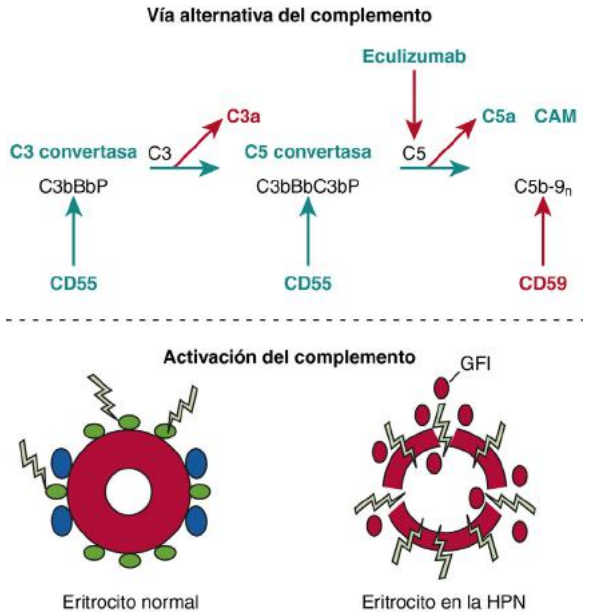

Figura 461-1 Lisis mediada por complemento en la HPN. Los círculos rojos corresponden a la hemoglobina. Los círculos azules representan al factor acelerador de la degradación (CD55). Los círculos verdes corresponden al inhibidor de membrana de la lisis reactiva (CD59). Bb, factor B activado; C3b, C3 activado; C5b, C5 activado; GFI, glucosilfosfatidilinositol; CAM, complejo de ataque a la membrana (compuesto por C5b, C6, C7, C8 y varias moléculas de C9 [9n]). *(De Parker C: Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria,* Lancet *373:759–767, 2009.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bruce LJ, Guizouarn H, Burton NM, et al: The monovalent cation leak in overhydrated stomatocytic red blood cells results from amino acid substitutions in the Rh-associated glycoprotein, *Blood* 113:1350-1357, 2009.

Bruce LJ, Robinson H, Guizouarn H, et al: Monovalent cation leaks in human red cells caused by single amino-acid substitutions in the transport domain of the band 3 chloride-bicarbonate exchanger, *AE1, Nat Genet* 37:1258-1263, 2005.

Delaunay J, Stewart GW: Disorders of the red cell membrane. In Runge MS, Paterson C, Thein SL, editors: *Principles of molecular medicine,* Totowa, NJ, 2005, Humana.

Montel-Hagen A, Kinet S, Manel N, et al: Erythrocyte Glut1 triggers dehydroascorbic acid uptake in mammals unable to synthesize vitamin C, *Cell* 132:1039-1048, 2008.

Rees D, Iolascon A, Carella M, et al: Stomatocytic haemolysis and macrothrombocytopenia (Mediterranean stomatocytosis/macrothrombocytopenia) is the haematological presentation of phytosterolaemia, *Br J Haematol* 130:297-309, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

glucosilfosfatidilinositol y de ello se deduce que la anomalía de las células precursoras medulares normales proporciona una ventaja selectiva a la progenie de los clones de HPN en la génesis de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

La HPN es una enfermedad rara en los niños. Alrededor del 60% de los pacientes presenta insuficiencia medular y en el resto se observa una anemia crónica o intermitente, a menudo con importante hemólisis intravascular. La hemoglobinuria nocturna o matutina es una manifestación clásica de los adultos cuando la hemólisis empeora durante el sueño. En la HPN lo más frecuente es que la hemólisis sea crónica. Además de esta hemólisis crónica, también suelen ser características la trombocitopenia y la leucopenia. Es raro observar hemoglobinuria en niños con HPN en comparación con lo que sucede en adultos. Las *trombosis* y las *tromboembolias* son complicaciones graves que podrían estar relacionadas con la alteración de las glucoproteínas de la superficie de las plaquetas, la consiguiente activación de éstas y la producción de micropartículas procoagulantes. La trombosis venosa abdominal debuta como episodios repetidos de dolor abdominal, síndrome de Budd-Chiari (venas hepáticas) o esplenomegalia (vena esplénica). Además, la hemoglobina libre liberada resulta en la disminución de óxido nítrico y la aparición de vasoconstricción, trombosis y dolor. Los dolores abdominales, de espalda y cabeza pueden ser importantes. La aparición de la HPN puede ir precedida o seguida de una pancitopenia hipoplásica o aplásica y en casos raros la enfermedad puede progresar hacia una leucemia mieloide aguda. En el momento de presentación, más del 90% de los pacientes con una HPN sufría algún tipo de anomalía sanguínea (35% sólo anemia, 15% anemia y trombocitopenia, 7% anemia y neutropenia y 35% pancitopenia, aproximadamente), más de un 10% presentaba un cuadro de dolor abdominal y más del 5% sufría trombosis. La mortalidad de la HPN depende sobre todo del desarrollo de anemia aplásica o de complicaciones trombóticas. La supervivencia previsible en los niños antes de disponer de eculizumab (v. Tratamiento más adelante) era del 80% a los 5 años, del 60% a los 10 años y del 28% a los 20 años.

Pruebas de laboratorio

La hemosiderinuria, la reticulocitosis, una reducción de la haptoglobina sérica y un aumento de la lactato deshidrogenasa son habituales y reflejan la hemólisis intravascular crónica. Inicialmente se encuentra una anemia normocítica, pero cuando se desarrolla una deficiencia de hierro, ésta se vuelve microcítica. También existe una importante reducción de las concentraciones de actividad acetilcolinesterasa eritrocitaria y del factor acelerador de la degradación. En la actualidad, la prueba diagnóstica de elección es la citometría de flujo. Usando anti-CD59 para los eritrocitos y anti-CD55 y anti-CD59 para los granulocitos, la citometría de flujo es más sensible que las pruebas clásicas de lisis de los hematíes (Ham o sacarosa) para la detección de la disminución de proteínas de la membrana unidas a glucolípidos. La aerolisina fluorescente se une de forma selectiva a los anclajes de glucosilfosfatidilinositol y potencia la sensibilidad de la detección.

Tratamiento

Para tratar los episodios agudos de hemólisis se han utilizado los glucocorticoides (p. ej., prednisona, 2 mg/kg/24 h), pero deben reducirse tan pronto como la hemólisis ceda. En caso de trombosis, la anticoagulación prolongada puede ser beneficiosa (heparina normal y de bajo peso molecular). Debido a la pérdida crónica de hierro por la orina en forma de hemosiderina, puede ser necesario el aporte de este metal. Para tratar la insuficiencia medular se han utilizado andrógenos (p. ej., fluoximesterona), globulina antitimocito, ciclosporina y factores de crecimiento (p. ej., eritropoyetina y factor estimulador de las colonias de granulocitos). En algunos casos se han obtenido buenos resultados con el trasplante de médula ósea; el trasplante no mieloablativo puede reducir la morbilidad y mortalidad asociadas al procedimiento.

La insuficiencia medular y la trombosis grave son las complicaciones más graves en los niños. El tratamiento incluye el trasplante de células madre hematopoyéticas si se dispone de un donante adecuado. El eculizumab también ha conseguido una supervivencia mantenida en la mayoría de los pacientes. Éste es un tratamiento aprobado y eficaz para la HPN en adultos. Se trata de un anticuerpo monoclonal contra el componente C5 del complemento, que interrumpe la destrucción excesiva por el complemento de los hematíes y la activación de las plaquetas. Reduce la velocidad de hemólisis, estabiliza las concentraciones de hemoglobina, disminuye el número de transfusiones y también el riesgo de trombosis. La supervivencia de los adultos con una HPN que reciben eculizumab puede no ser distinta de la de controles de sexo y edad comparable en la población general. Sin embargo, este fármaco no mejora la expansión clonal hematopoyética ni evita la insuficiencia medular. Dado el coste y la duración del tratamiento, sobre todo en niños, puede ser útil para prevenir la trombosis, la anemia y otros síntomas mientras se plantea el trasplante de células madre. Antes de empezar a administrar este fármaco, se recomienda vacunar a los pacientes con la vacuna contra el meningococo si el paciente no ha sido vacunado antes. Una mala respuesta al eculizumab puede ser consecuencia de polimorfismos en el gen C5, que condiciona una resistencia al bloqueo por este compuesto.

Tabla 461-1 Neuroacantocitosis

ENFERMEDAD	HERENCIA	MUTACIÓN
Corea-acantocitosis	Autosómica recesiva	VPS13A (gen *CHAC*)
Síndrome de McLeod	Recesiva ligada al X	Gen *XK*
Enfermedad parecida al Huntington 2	Autosómica dominante	JPH3
Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa	Autosómica recesiva	PANK2

ACANTOCITOSIS

La acantocitosis se caracteriza por la presencia de eritrocitos con proyecciones puntiagudas circunferenciales irregulares (v. fig. 458-4*E*). Este hallazgo morfológico aparece junto con alteraciones del cociente colesterol/fosfolípidos de algunos pacientes con enfermedades hepáticas o deficiencia de vitamina E y en la abetalipoproteinemia o hipobetalipoproteinemia congénita asociada a malabsorción de grasas, alteraciones neuromusculares y retinitis pigmentosa (v. caps. 86.3 y 630). La **neuroacantocitosis** normoproteinémica se asocia a cuatro trastornos distintos desde un punto de vista genético (tabla 461-1), entre los que se incluyen la corea-acantocitosis y el raro síndrome de McLeod ligado al cromosoma X, que consiste en ausencia de antígeno Kx (Kell), miopatía de aparición tardía, neuropatía periférica, corea, esplenomegalia y hemólisis con acantocitosis. En general se reconocen más del 3% de acantocitos en la sangre periférica y la RM revela una atrofia del caudado. Los acantocitos se encuentran también en la neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa (distonía, rigidez, corea, disartria, espasticidad, retinopatía) y la enfermedad parecida a la de Huntington 2. La producción de acantocitos en la corea-acantocitosis parece relacionada con una alteración de la actividad de Lyn cinasa con aumento de la fosforilación de tiroxina y una unión anómala de la banda 3 con las demás proteínas de la membrana del eritrocito.

Por el contrario, los equinocitos o «células en erizo» poseen una distribución más regular de las proyecciones o del borde dentado a lo largo de la superficie de los eritrocitos. A menudo se observan como artefactos y con menos frecuencia aparecen en las nefropatías terminales y en algunos pacientes con hepatopatías.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **462**

Hemoglobinopatías

Michael R. DeBaun, Melissa J. Frei-Jones y Elliott P. Vichinsky

ENFERMEDAD DE LA HEMOGLOBINA

La hemoglobina es un tetrámero formado por 2 pares de cadenas de globina. Las alteraciones de estas proteínas dan lugar a las *hemoglobinopatías.*

booksmedicos.org

Bibliografía

Brodsky RA: Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, *Blood Rev* 22:65-74, 2008.

Curran KJ: PNH in Pediatric Patients, *Pediatr Blood Cancer* 59:525-529, 2012.

Gold MM, Shifteh K, Bello JA, et al: Chorea-acanthocytosis: a mimicker of Huntington disease, Case report and review of the literature, Neurologist 12:327-329, 2006.

Hillmen P, Young NS, Shubert J, et al: The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, *N Engl J Med* 355:1233-1243, 2006.

Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, et al: Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab, *N Engl J Med* 370:632-638, 2014.

Parker C: Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, *Lancet* 373:759-767, 2009.

Rosse WF, Nishimura J: Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: present state and future problems, *Int J Hematol* 77:113-120, 2003.

Smith LJ: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, *Clin Lab Sci* 17:172-177, 2004.

Suenaga K, Kanda Y, Niiya H, et al: Successful application of nonmyeloablative transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, *Exp Hematol* 29:639-642, 2001.

Van den Heuvel-Eibrink MM, Bredius RG, te Winkel ML, et al: Childhood paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PHH): a report of 11 cases in the Netherlands, *Br J Haematol* 128:571-577, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Se han descrito más de 800 variantes de hemoglobinas. La clasificación clínica más frecuente y útil de las hemoglobinopatías se basa en la nomenclatura asociada con la alteración de la cadena de globina afectada. En la producción de la hemoglobina participan dos grupos de genes, que se localizan en el extremo del brazo corto de los cromosomas 16 y 11. Su control es complejo y en él interviene una región de control situada en un locus anterior en cada cromosoma respectivo, y una localización de control ligada al cromosoma X. En el cromosoma 16 se encuentran 3 genes en el grupo del gen alfa (α): gen zeta (ζ) y 2 genes α (α_1 y α_2). En el cromosoma 11 existen 5 genes en el grupo de genes beta (β): en concreto épsilon (ε), delta (δ), beta (β) y dos genes gamma (γ).

El orden de la expresión genética dentro de cada grupo sigue aproximadamente el orden de expresión durante el período embrionario, el período fetal y finalmente la infancia. Tras 8 semanas de vida fetal, se forman las hemoglobinas embrionarias: Gower-1 ($\zeta_2\varepsilon_2$), Gower-2 ($\alpha_2\varepsilon_2$) y Portland ($\zeta_2\gamma_2$). A las 9 semanas de vida fetal, la hemoglobina fundamental (Hb) es la HbF ($\alpha_2\gamma_2$). La HbA ($\alpha_2\beta_2$) aparece por vez primera aproximadamente en el primer mes de gestación, pero no se convierte en la hemoglobina predominante hasta después del nacimiento, cuando los niveles de HbF comienzan a descender. La HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$), una hemoglobina secundaria, aparece poco antes del nacimiento y se mantiene en concentraciones bajas tras nacer. El patrón final de distribución de la hemoglobina que tiene lugar en la infancia no se alcanza hasta los 6 meses de edad, y en ocasiones, más tarde. El patrón normal de distribución de la hemoglobina es: ≥95% HbA, ≤3,5% HbA_2 y <2,5% HbF.

462.1 Drepanocitosis

Michael R. DeBaun, Melissa J. Frei-Jones y Elliott P. Vichinsky

Se han realizado grandes avances en el tratamiento de las complicaciones agudas y crónicas de la drepanocitosis con una mejora significativa de la esperanza de vida de los niños que nacen actualmente en EE.UU. Sin embargo, la mayor parte de los niños con drepanocitosis nacen fuera de EE.UU. y tienen un acceso limitado a la asistencia preventiva y los tratamientos modificadores de la enfermedad.

Los niños con drepanocitosis deben ser seguidos por expertos en el tratamiento de esta enfermedad; lo más habitual es que dichos expertos sean hematólogos infantiles. La atención médica proporcionada por un hematólogo infantil también se asocia con una menor frecuencia de visitas al servicio de urgencias y con ingresos hospitalarios más cortos en comparación con los pacientes que no han acudido al hematólogo en el último año.

FISIOPATOLOGÍA

La hemoglobina S (HbS) es consecuencia de un solo cambio en un par de bases, una timina por una adenina, en el sexto codón del gen de la β-globina. Este cambio codifica una valina en lugar de una glutamina en la posición sexta de la molécula de la β-globina. Se produce una drepanocitosis (HbSS), HbSS homocigota, cuando los dos alelos de la β-globina presentan la mutación de la drepanocitosis (βs). La drepanocitosis alude no sólo a los pacientes con una anemia drepanocítica, sino también a los heterocigotos compuestos en los que sólo un alelo de la β-globina tiene la mutación de la drepanocitosis y el segundo alelo de la misma incluye una mutación distinta de la drepanocítica, como HbC, β-talasemia, HbD o HbO^{Arab}. En la anemia falciforme, la HbS suele alcanzar un 90% de la hemoglobina total, mientras que en la enfermedad drepanocítica, la HbS supone más de un 50% de toda la hemoglobina.

En los eritrocitos, la molécula de hemoglobina muestra una conformación altamente específica, que le permite transportar el oxígeno al organismo. Cuando no existen mutaciones de la cadena de la globina, las moléculas de hemoglobina no interactúan entre ellas. Sin embargo, la presencia de HbS condiciona un cambio de conformación del tetrámero de hemoglobina, de forma que en el estado desoxigenado, las moléculas de HbS pueden interactuar entre sí y formar polímeros rígidos, que dan al eritrocito la característica forma de hoz. El pulmón es el único órgano capaz de revertir los polímeros y cabe suponer que cualquier enfermedad pulmonar comprometa el grado de reversibilidad.

La aparición de drepanocitos intravasculares ocurre principalmente en las vénulas poscapilares y en función de la obstrucción mecánica por los drepanocitos y del aumento de adherencia entre los eritrocitos, los leucocitos y el endotelio vascular. La drepanocitosis también es una enfermedad inflamatoria si nos basamos en los marcadores inespecíficos de la inflamación, entre los cuales se incluyen (aunque no de forma exclusiva) un aumento de los leucocitos basales y de las citocinas.

DIAGNÓSTICO Y EPIDEMIOLOGÍA

Todos los estados de EE.UU. han puesto en marcha un programa de cribado neonatal obligatorio para la drepanocitosis. Estos programas identifican a los recién nacidos con la enfermedad y permiten el diagnóstico rápido y la derivación a profesionales expertos en esta enfermedad para que orienten de forma anticipada a las familias y poder empezar a administrar penicilina antes de los 4 meses de vida.

Las técnicas más empleadas para el diagnóstico neonatal son la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y el enfoque isoeléctrico/en capa fina. Se recomienda un paso de confirmación, de forma que en todos los pacientes con un cribado inicial anormal se deberían repetir las pruebas en la primera consulta y pasados los 6 meses de vida para determinar el fenotipo final de la hemoglobina. Además, se recomienda un hemograma completo y determinar el fenotipo de la hemoglobina en ambos progenitores para confirmar el diagnóstico y tener oportunidad de asesoramiento genético. La tabla 462-1 correlaciona el fenotipo de la hemoglobina inicial en el momento del nacimiento y el tipo de hemoglobinopatía, los valores basales de hemoglobina y la necesidad de consultar al hematólogo.

En los programas de cribado neonatales, primero se informa la hemoglobina más abundante, seguida de las demás en orden decreciente. En los recién nacidos con un resultado de análisis de hemoglobina de FS, el patrón apoya HbSS, hemoglobina HbS-Hb fetal persistente hereditaria o HbSβ-talasemia cero. En un recién nacido con un análisis de hemoglobina de FSA, el patrón apoya el diagnóstico de HbSβ-talasemia + . El diagnóstico de HbSβ-talasemia+ se confirma cuando al menos un 50% de la hemoglobina es HbS, existe HbA y la cantidad de HbA_2 está elevada (típicamente >3,5%), aunque la concentración de esta última no está elevada en el período neonatal. En los recién nacidos con un resultado de hemoglobina de FSC, el patrón apoya el diagnóstico de HbSC, mientras que en los que el resultado es AFS, se debe plantear el diagnóstico de HbAS (rasgo drepanocítico).

Los recién nacidos cuyo análisis de hemoglobina sea AFS muestran que se han realizado transfusiones de eritrocitos antes de obtener muestras para el cribado neonatal, dado que la cantidad de HbA es superior a la de HbF o bien se ha producido un error. El paciente puede tener una drepanocitosis o un rasgo drepanocítico y debería comenzar la profilaxis con penicilina hasta que se consiga establecer el diagnóstico final.

Dadas las implicaciones que tiene el diagnóstico de drepanocitosis frente al rasgo drepanocítico en un recién nacido, no se debe olvidar la importancia de repetir el estudio de hemoglobina en el paciente, y realizar un análisis de hemoglobina y un hemograma para valorar el frotis y los parámetros eritrocitarios en los padres para el asesoramiento genético. Se producen errores involuntarios en los programas de cribado de los recién nacidos. Los recién nacidos que tienen un fenotipo inicial de HbFS, pero cuyo fenotipo final verdadero incluya la HbSβ-talasemia+ son una de las causas de error más frecuentes en los programas de cribado de hemoglobinopatías en los recién nacidos. Es importante determinar el fenotipo adecuado para poder dar un asesoramiento genético adecuado a los padres.

Cuando se realicen pruebas a los padres para descartar el rasgo drepanocítico u otros rasgos de hemoglobinopatías, se debe tener en consideración que en ocasiones se pueden plantear dudas sobre la paternidad. Por ese motivo y por la privacidad en la asistencia, siempre solicitamos permiso para las pruebas genéticas y, para garantizar la confidencialidad, damos los resultados sobre el rasgo de las hemoglobinopatías de forma separada a cada padre.

En EE.UU. la drepanocitosis es el trastorno genético más frecuente identificado en los programas de cribado neonatal obligatorios a nivel estatal, con una frecuencia de 1:2.647. En relación con la raza en EE.UU. la frecuencia en afroamericanos de la drepanocitosis es 1:396 nacimientos, mientras que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 462-1 Resultados del cribado en los distintos tipos de enfermedad por células falciformes del recién nacido con hemoglobina basal

RESULTADOS DEL CRIBADO NEONATAL: ENFERMEDAD POR CÉLULAS FALCIFORMES*	POSIBLE FENOTIPO DE LA HEMOGLOBINA†	VALORES DE HEMOGLOBINA BASAL	EXPERIENCIA EN ASISTENCIA HEMATOLÓGICA NECESARIA
FS	SCD-SS	6-11 g/dl	Sí
	SCD-Sβ^0 thal	6-10 g/dl	Sí
	SCD-Sβ$^+$ thal	9-12 g/dl	Sí
	SCD-Sδβ$^-$ thal	10-12 g/dl	Sí
	S PHHF	12-14 g/dl	Sí
FSC	SCD-SC	10-15 g/dl	Sí
FSA	SCD-Sβ$^+$ thal	9-12 g/dl	Sí
FS otro	SCD-Sβ^0 thal	6-10 g/dl	Sí
	SCD-SD, SO^{Arab}, SC^{Harlem}, S^{Lepore}	Variable	Sí
AFS	SCD-SS	6-10 g/dl	Sí
	SCD-Sβ$^+$ thal	6-9 g/dl	Sí
	SCD-Sβ^0 thal‡	7-13 g/dl variable	Sí

*Las hemoglobinas se recogen por orden de cantidad.
†Necesita un análisis de la hemoglobina de confirmación pasados al menos los 6 meses de edad y, si es posible, el análisis de hemoglobina en ambos padres para establecer un diagnóstico exacto del fenotipo de la hemoglobina.
‡Imposible determinar el diagnóstico porque el lactante recibió la transfusión de sangre antes de hacer las pruebas.
A, hemoglobina normal; C, hemoglobina C; F, hemoglobina fetal; O^{Arab}, hemoglobina O^{Arab}; PHHF, persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal; S, hemoglobina falciforme; SC, hemoglobina C falciforme; SCD, anemia falciforme; SS, anemia falciforme homocigota; thal, talasemia.

en los hispanos alcanza 1:36.000. En EE.UU. se estima que 90.000 personas padecen una drepanocitosis, con una distribución étnica de 90% afroamericanos y 10% hispanos. La población norteamericana con drepanocitosis representa un porcentaje de la carga mundial por esta enfermedad y se estima que cada año nacen 312.000 neonatos con enfermedad por HbSS.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE LA ANEMIA FALCIFORME (HbSS)

Fiebre y bacteriemia

La presencia de **fiebre** en un niño con anemia falciforme se considera una emergencia médica, que necesita una evaluación médica rápida y la administración de antibióticos dado el aumento del riesgo de infecciones bacterianas con el consiguiente incremento de la mortalidad. Los lactantes con anemia falciforme presentan una función inmunitaria anormal ya a los 6 meses de nacer, por los infartos esplénicos. A los 5 años la mayoría de los niños con anemia falciforme tienen una asplenia funcional completa. Con independencia de la edad, todos los pacientes con anemia falciforme poseen un riesgo superior de infecciones y muerte debido a infecciones bacterianas, en especial por organismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis*.

La frecuencia de bacteriemia en niños con drepanocitosis que llegan con fiebre a una urgencia pediátrica llena es inferior al 1%. Se han desarrollado varias estrategias terapéuticas para los niños con anemia falciforme y fiebre, desde la hospitalización de todo paciente con fiebre para la administración de antibióticos i.v., hasta la administración de una cefalosporina de 3.ª generación en urgencias o de modo ambulatorio a pacientes sin ninguno de los factores de riesgo de sufrir bacteriemia oculta (tabla 462-2). Como el tiempo medio para obtener un hemocultivo positivo en los niños con anemia falciforme es <20 horas, la hospitalización durante 24 horas es probablemente la estrategia más prudente en los niños y las familias que vivan fuera de una ciudad o que se consideren de alto riesgo de realizar un mal seguimiento.

El tratamiento ambulatorio de la fiebre de origen desconocido debe considerarse sólo en niños con menor riesgo de bacteriemia y tras la administración de ceftriaxona u otra cefalosporina intravenosa. Es importante la observación tras administrar antibióticos, porque los niños con una anemia falciforme que reciben ceftriaxona pueden sufrir un cuadro de hemólisis inmune rápida, grave y potencialmente mortal. Ante una sepsis por especies de *Salmonella* o *Staphylococcus aureus,* se debe realizar el despistaje de una osteomielitis mediante una gammagrafía ósea, dado el mayor riesgo de sufrir una osteomielitis en los niños con anemia falciforme en comparación con la población general.

Tabla 462-2 Factores clínicos asociados a un mayor riesgo de bacteriemia que precisa hospitalización en niños febriles con drepanocitosis

Aspecto de enfermedad grave
Hipotensión: presión arterial sistólica <70 mmHg con 1 año de edad o <70 mmHg + 2 × edad en años, en niños mayores
Mala perfusión: tiempo de relleno capilar >4 s
Temperatura >40,0 °C
Recuento leucocitario corregido >30.000/mm^3 o <5.000/mm^3
Recuento plaquetario <100.000/mm^3
Antecedentes de sepsis neumocócica
Dolor importante
Deshidratación: turgencia cutánea escasa, sequedad de mucosas, historia de baja ingesta de líquidos o volumen miccional bajo
Infiltración de un segmento o de una parte mayor del pulmón
Nivel de hemoglobina <5,0 g/dl

De Williams JA, Flynn PM, Harris S y cols.: A randomized study of outpatient treatment with ceftriaxone for selected febrile children with sickle cell disease, N Engl J Med *329:472–476, 1993.*

Crisis aplásica

El parvovirus humano B19 representa una amenaza única para los pacientes con anemia drepanocítica porque estas infecciones producen una **aplasia eritrocitaria** temporal, lo que limita la capacidad de producir reticulocitos y ocasiona una anemia importante. Se debe considerar que cualquier niño con drepanocitosis, fiebre y reticulocitopenia tiene un parvovirus B19 mientras que no se demuestre lo contrario. La anemia aguda de una crisis aplásica se trata de forma conservadora utilizando transfusiones de eritrocitos hasta que el paciente desarrolle síntomas hemodinámicos o presente una enfermedad concurrente, como un síndrome torácico agudo. Además, la infección aguda por el parvovirus B19 se asocia a dolor, secuestro esplénico, síndrome torácico agudo (STA), glomerulonefritis e ictus. Los pacientes con una crisis aplásica asociada al parvovirus son contagiosos y se deberían adoptar las precauciones frente a la infección para evitar su diseminación nosocomial.

booksmedicos.org

Secuestro esplénico

El **secuestro esplénico agudo** es una complicación potencialmente mortal que afecta principalmente a los lactantes y niños pequeños con anemia drepanocítica. La incidencia de secuestro esplénico se ha reducido de aproximadamente un 30% al 12,6% gracias a la identificación precoz mediante cribado neonatal y la educación de los padres. El secuestro puede presentarse tan pronto como en la 5.ª semana de vida, aunque lo habitual es que lo haga entre los 6 meses y los 2 años.

El secuestro esplénico se asocia a un aumento de tamaño rápido del bazo, que produce dolor abdominal izquierdo y una disminución de la concentración de hemoglobina de al menos 2 g/dl respecto a la hemoglobina basal. El secuestro puede ocasionar signos de hipovolemia por el atrapamiento de la sangre en el bazo; se ha descrito una anemia importante con una reducción de la hemoglobina total por debajo de 3 g/dl. Puede existir reticulocitosis y plaquetopenia. El secuestro puede desencadenarse por la fiebre, la bacteriemia o infecciones víricas.

El tratamiento debe instaurarse con prontitud y consiste en el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica empleando líquidos isotónicos o transfusiones sanguíneas. Se recomiendan transfusiones de eritrocitos para tratar el secuestro y la anemia secundaria. Las transfusiones de sangre abortan la formación de drepanocitos en el bazo y permiten que se liberen las células sanguíneas del paciente secuestradas, lo que a menudo se traduce en un aumento de las concentraciones de hemoglobina por encima de las basales. Típicamente recomendamos sólo 5 ml/kg de eritrocitos con el fin de prevenir la hipovolemia. Si la transfusión de sangre supone alcanzar concentraciones de hemoglobina mayores de 10 g/dl, se pone al paciente en riesgo de síndrome de hiperviscosidad debido al riesgo de que se libere la sangre contenida en el bazo.

Los episodios recurrentes de secuestro esplénico son frecuentes, se presentan en aproximadamente dos tercios de los pacientes. La mayoría de las recurrencias tienen lugar en los 6 meses siguientes al episodio anterior. La esplenectomía profiláctica practicada una vez que se ha resuelto el episodio agudo es la única medida eficaz para evitar futuros episodios que pueden ser mortales. Aunque el tratamiento con transfusiones sanguíneas se ha utilizado con el fin de evitar nuevos episodios, las pruebas indican firmemente que esta estrategia no reduce el riesgo de sufrir cuadros recurrentes de secuestro esplénico en comparación con los pacientes no tratados con transfusiones. Además, las transfusiones de sangre profilácticas pueden suponer un riesgo de autotransfusión (el fenómeno en el que la sangre secuestrada en el bazo se libera y aumenta de forma muy llamativa la concentración de hemoglobina, con el consiguiente riesgo de síndrome de hiperviscosidad).

Afectación hepática y de la vesícula biliar

Véanse los capítulos 360 y 366.

Dolor drepanocítico

La **dactilitis,** o **síndrome mano-pie,** es con frecuencia la primera manifestación dolorosa en los lactantes y niños con anemia falciforme, y al final del segundo año de edad se ha presentado en el 50% de los pacientes (fig. 462-1). La dactilitis a menudo se manifiesta como una tumefacción unilateral o simétrica de las manos y/o los pies. La dactilitis unilateral puede confundirse con una osteomielitis y es importante realizar una valoración cuidadosa para diferenciar las dos entidades, ya que el tratamiento de ambas difiere significativamente. La dactilitis precisa tratamiento paliativo con analgésicos, como hidrocodona, mientras que la osteomielitis precisa un curso de antibioterapia i.v. durante al menos 4-6 semanas. Dada la reciente asociación entre el genotipo y el metabolismo de la codeína, puede que el dolor no responda a este compuesto en un subgrupo de niños. Por eso, es necesario el soporte de los padres para decidir si el tratamiento consigue aliviar de forma eficaz el dolor.

El signo clínico fundamental de la anemia falciforme es el **dolor vasooclusivo agudo.** Ninguna definición escrita puede describir la imagen de un niño con drepanocitosis que sufre un episodio de dolor. El dolor drepanocítico agudo es un dolor continuo que puede presentarse en cualquier parte del cuerpo, pero que con mayor frecuencia afecta al tórax, al abdomen o a las extremidades. Estos episodios dolorosos a menudo son repentinos y alteran las actividades cotidianas y producen angustia tanto al niño como a sus cuidadores. Un paciente con anemia falciforme presenta aproximadamente un episodio doloroso al año, que necesita atención médica.

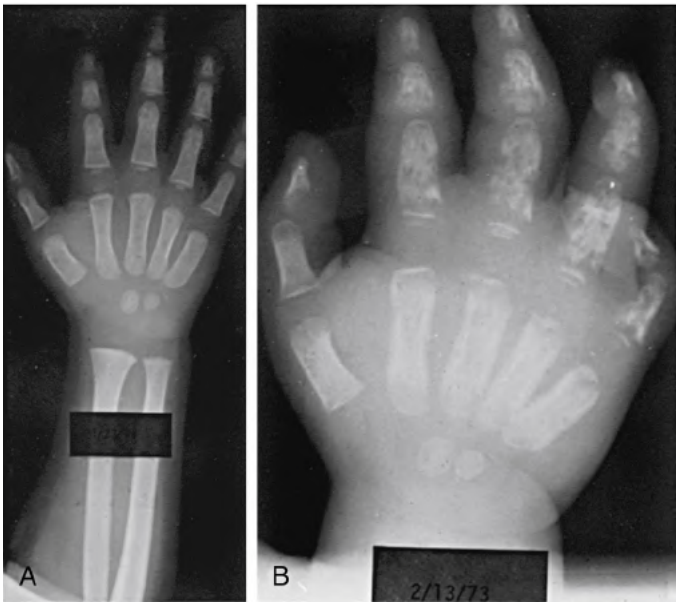

Figura 462-1 Radiografías de un lactante con drepanocitosis y dactilitis aguda. **A,** Al inicio del episodio, el aspecto de los huesos es normal. **B,** Signos de cambios destructivos y de reacción perióstica 2 semanas después.

La etiología exacta del dolor es desconocida, pero la patogenia del mismo se inicia por la isquemia tisular debida a la disrupción del flujo sanguíneo en la microvasculatura por las células falciformes. Entre los factores precipitantes de los episodios dolorosos se encuentran el estrés físico, la infección, la deshidratación, la hipoxia, la acidosis sistémica o local, la exposición al frío y la natación durante períodos prolongados. El tratamiento eficaz de los episodios dolorosos pasa por la educación tanto de los cuidadores como del paciente en cuanto al reconocimiento de los síntomas y la mejor estrategia terapéutica. Dada la ausencia de cualquier prueba de laboratorio objetiva que sea fiable o de parámetros clínicos del dolor, resulta fundamental que haya confianza entre el médico y el paciente para lograr una estrategia terapéutica clínica eficaz. El tratamiento específico del dolor es muy variable, pero por lo general consiste en paracetamol o un fármaco no esteroideo en las fases iniciales del dolor, seguido en escalada ascendente por un analgésico combinado, como hidrocodona, o un opiáceo oral de acción corta o larga.

Algunos pacientes precisan ser hospitalizados para la administración i.v. de morfina o derivados. El aumento y la reducción gradual de la medicación analgésica discurren aproximadamente de modo paralelo a las 8 fases asociadas de la cronología del dolor y el alivio del mismo (tabla 462-3). La estancia hospitalaria media de los niños ingresados por dolor es de 4,4 días. La American Pain Society ha publicado recomendaciones clínicas para el tratamiento del dolor agudo y crónico en pacientes con cualquier tipo de drepanocitosis. Estas recomendaciones son extensas y representan un punto de inicio para el tratamiento del dolor (www.ampainsoc.org/pub/sc.htm).

La única medida del grado de dolor es el paciente. Los profesionales sanitarios que trabajan con niños que sufren dolor deberían emplear una escala del dolor constante y validada, como la escala FACES de Wong-Baker, para evaluarlo. Aunque estas escalas de dolor han resultado útiles en algunos niños, otros necesitan actividades previamente pactadas para determinar si es preciso iniciar o reducir el tratamiento con opiáceos. Por ejemplo, dormir durante toda la noche puede ser una indicación para reducir los fármacos analgésicos un 20% al día siguiente. La mayor parte de los episodios dolorosos de los pacientes con una anemia falciforme se tratan en el domicilio con medidas orientadas a mejorar la comodidad, como las mantas eléctricas, las técnicas de relajación, el masaje y los analgésicos orales.

Existen varios mitos acerca del tratamiento del dolor en la anemia falciforme. El concepto de que los episodios dolorosos en los niños deben ser tratados sin opiáceos carece de fundamento y resultaría en un sufrimiento innecesario por parte del paciente. Las transfusiones sanguíneas durante el episodio de dolor no reducen la intensidad o la duración del episodio doloroso. La hidratación i.v. no alivia ni evita el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 462-3 Resumen de la cronología del dolor en los niños con drepanocitosis

FASE	CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR	MEDIDAS DE ALIVIO ACONSEJADAS
1 (Basal)	Dolor no vasooclusivo. Puede existir dolor secundario a las complicaciones, como la necrosis avascular de la cadera	No se utilizan medidas de alivio
2 (Pre-dolor)	Dolor no vasooclusivo. Puede existir dolor secundario a las complicaciones, y signos prodrómicos de un episodio vasooclusivo inminente, p. ej., «ojos amarillos» y/o fatiga	No se emplean medidas de alivio. Las personas que atienden al niño pueden animarle a que aumente la ingesta de líquidos para evitar la aparición de episodios de dolor
3 (Inicio del dolor)	Aparecen los primeros signos de dolor vasooclusivo, generalmente leves	A menudo se administra un analgésico oral leve y se aumenta la ingesta de líquidos. El niño suele mantener su actividad normal
4 (Aumento del dolor)	Aumenta la intensidad del dolor de leve a moderado Algunos niños no pasan por esta fase o evolucionan rápidamente de la fase 3 a la 5	Se administran analgésicos orales más potentes. A menudo se aplica calor, masaje u otras medidas. El niño sigue acudiendo al colegio hasta que el dolor aumenta, tras lo que permanece en casa y limita sus actividades. El niño suele permanecer en cama; la familia busca métodos para controlar el dolor
5 (Pico de dolor)	El dolor asciende a moderado-intenso o grave y se estaciona. Puede permanecer con intensidad durante un período prolongado El aspecto del niño, su conducta y su humor se encuentran muy alterados	Los analgésicos orales se administran en casa a lo largo del día. Se utiliza una combinación de medidas de alivio. La familia puede decidir no acudir al hospital. Si el dolor es muy angustioso para el niño, los padres le llevarán al servicio de urgencias Una vez hospitalizado el niño, la familia a menudo deja a cargo del personal sanitario las medidas de alivio y espera que los analgésicos actúen Los familiares a cargo del niño a menudo están cansados del esfuerzo de cuidar al niño durante varios días con poco o ningún descanso
6 (Inicio de la remisión del dolor)	El dolor termina por ceder en intensidad desde su punto álgido	Los familiares del niño de nuevo participan activamente en proporcionar medidas de alivio, pero no tan intensamente como durante las fases 4 y 5
7 (Disminución mantenida del dolor)	El dolor disminuye más rápidamente y se hace más tolerable para el niño El niño y la familia se encuentran más relajados	El personal sanitario comienza a retirar los analgésicos i.v. Se instauran opiáceos orales y se comienza a planear el alta Los niños pueden ser dados de alta antes de que haya desaparecido el dolor por completo
8 (Resolución del dolor)	La intensidad del dolor se hace tolerable y el alta es inminente El aspecto del niño y su conducta son «normales»; el humor mejora	El niño puede recibir analgésicos orales

Adaptada de Beyer JE, Simmons LE, Woods GM y cols.: A chronology of pain and comfort in children with sickle cell disease, Arch Pediatr Adolesc Med *153:913–920, 1999.*

dolor y está indicada cuando exista deshidratación o cuando el paciente sea incapaz de beber como resultado de un episodio de dolor grave. *La dependencia a los opiáceos en los niños con anemia falciforme es rara y nunca debe esgrimirse como motivo para no administrar la medicación analgésica.* Sin embargo, los pacientes que a lo largo de un año sufren múltiples episodios de dolor que precisan hospitalización o aquéllos con episodios de dolor que requieren hospitalizaciones de más de 7 días deben ser evaluados para descartar otras patologías o motivos de estrés psicosocial que puedan contribuir a la mayor frecuencia o duración del dolor. En los niños con dolor crónico se deberían descartar otros motivos asociados a episodios de dolor vasooclusivo, entre otros el sobreesfuerzo por la actividad física, como la implicación en la banda del colegio, la actividad deportiva o el levantamiento de mochilas pesadas para ir al colegio, o el subir y bajar las escaleras. Es precisa una anamnesis detallada para diferenciar el dolor crónico, que a menudo no se alivia con opioides, de los episodios de dolor vasooclusivo agudo que no remiten.

Es preciso distinguir el dolor esquelético (infarto óseo o medular) asociado o no a fiebre de la osteomielitis. Tanto las especies de *Salmonella* como *S. aureus* son causa de osteomielitis en los niños con anemia falciforme, que suele afectar a la diáfisis de los huesos largos (en contraste con los niños que no tienen drepanocitosis en los que la osteomielitis afecta a la metáfisis ósea). A menudo resulta difícil diferenciar la osteonecrosis de las crisis vasooclusivas y la osteomielitis; los pacientes con osteomielitis suelen tener dolor y fiebre de mayor duración, con tumefacción del área afectada, menos focos de dolor *e* hipersensibilidad o sólo uno, recuentos de leucocitos más elevados y aumento de la proteína C reactiva. Los hemocultivos positivos son útiles.

Los estudios de imagen, que deben incluir la RM con contraste, permiten diferenciar la osteomielitis de los infartos medulares u óseos, aunque en raras ocasiones la osteomielitis puede debutar como una lesión «fría» (osteomielitis infartiva), mientras que algunos infartos pueden acabar siendo hiperémicos con el tiempo al curarse. Ambas lesiones presentan alteraciones en la intensidad de la señal medular, elevación del periostio y colecciones de líquido óseo, perióstico y extraóseo. La RM se considera sugestiva de osteomielitis cuando aparece líquido localizado en la medular, secuestros y defectos corticales. En último término, la aspiración con o sin biopsia y cultivo permitirá diferenciar estos dos procesos (v. cap. 684).

Necrosis avascular

La **necrosis avascular (NAV)** es más frecuente en los niños con drepanocitosis que en la población general y es origen de dolor agudo y crónico. Se suele afectar la cabeza femoral. Por desgracia la NAV de la cadera puede ser origen de cojeras y de discrepancias en la longitud de las piernas. Otras zonas afectadas son la cabeza del húmero y la mandíbula. Los factores de riesgo de la NAV incluyen la enfermedad HbSS con rasgo de α-talasemia, los frecuentes episodios vasooclusivos y el aumento del hematocrito (en pacientes con drepanocitosis). No se ha determinado el tratamiento óptimo de la NAV y el manejo individualizado obliga a consultar con el especialista específico de cada enfermedad, el cirujano ortopeda, el fisioterapeuta, el hematólogo y el médico de atención primaria. En el tratamiento inicial se puede incluir la derivación a un fisioterapeuta para valorar estrategias que aumenten la potencia y reduzcan la carga de peso durante las actividades de la vida diaria, que pueden agravar el

booksmedicos.org

dolor asociado a la NAV. A menudo se utilizan opioides, pero en general se pueden reducir tras controlar el dolor agudo producido por la NAV. No se ha demostrado que las transfusiones de sangre regulares sean eficaces para aliviar el dolor agudo y crónico causado por la NAV.

Priapismo

El **priapismo** se define como la erección peneana involuntaria y afecta con mucha frecuencia a los varones con drepanocitosis. La media de edad en el momento del primer episodio es de 15 años, aunque se han descrito casos en niños de sólo 3 años. La probabilidad actuarial de que un paciente sufra priapismo es de aproximadamente un 90% a los 20 años de edad.

Se describen dos patrones de priapismo: prolongado, que dura más de 2 horas, o «tartamudeante», con episodios breves que se resuelven de forma espontánea, pero pueden aparecer en racimos y ser anuncio de un episodio prolongado. Estos dos tipos se pueden producir desde la infancia precoz hasta la edad adulta. La mayoría de los episodios ocurren entre las 3 y las 9 de la mañana. El priapismo que se encuentra en la drepanocitosis refleja un estado de bajo flujo causado por estasis venosa en relación con la formación de drepanocitos en los cuerpos cavernosos. Los episodios prolongados y repetidos de priapismo se asocian a impotencia.

El tratamiento óptimo del priapismo es desconocido. Para el tratamiento agudo suelen emplearse medidas de sostén, como duchas calientes, ejercicio aeróbico de corta duración o medicación analgésica, que suelen administrarse por el paciente de forma domiciliaria. Un episodio prolongado durante más de 4 horas debería tratarse con aspiración de la sangre del cuerpo cavernoso, seguido de la irrigación con adrenalina diluida, para producir una detumescencia inmediata y mantenida. Este procedimiento es llevado a cabo por un urólogo tras consulta al hematólogo. Se ha propuesto la transfusión sanguínea (simple o exanguinotransfusión) para el tratamiento agudo del priapismo, aunque las evidencias favorables a esta estrategia como tratamiento inicial son limitadas. Nosotros solemos derivar el paciente a una consulta de urología y, cuando no se beneficia del tratamiento quirúrgico, se plantea tratarlo con transfusiones. Sin embargo, puede no conseguirse la detumescencia hasta 24 horas después de la transfusión (mucho más que con la aspiración urológica) y la transfusión por priapismo se ha asociado a episodios neurológicos agudos.

Complicaciones neurológicas

Las **complicaciones neurológicas** asociadas con la anemia falciforme son variadas y complejas, desde un accidente cerebrovascular isquémico *agudo* con deficiencias neurológicas focales hasta alteraciones *sin repercusión* clínica, que sólo se reconocen en las pruebas de imagen. Antes de la introducción del Doppler transcraneal para la valoración del riesgo de ictus en niños con drepanocitosis, aproximadamente el 11% y el 20% de estos sufrían accidentes cerebrovasculares manifiestos o silentes, respectivamente, antes de cumplir los 18 años. Un accidente cerebrovascular manifiesto se define, desde un punto de vista funcional, como un déficit neurológico focal que dura más de 24 horas y/o una alteración en las pruebas de neuroimagen que indican un infarto cerebral en la RM cerebral potenciada en T2 indicativa de infarto cerebral y que se corresponde con el déficit neurológico focal (figs. 462-2 y 462-3). Un infarto cerebral silente se define como la ausencia de déficit neurológico focal durante más de 24 horas en presencia de una lesión en la RM potenciada en T2. Los niños con otros tipos de enfermedad drepanocítica, como HbSC o la HbSβ-talasemia + , desarrollan también infartos cerebrales silentes o manifiestos, pero la frecuencia es menor que la descrita en niños con HbSS o HbSβ-talasemia cero. Otras complicaciones neurológicas son las cefaleas, que pueden relacionarse o no con la anemia falciforme, las convulsiones, la trombosis venosa cerebral y el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR).

En los pacientes que sufren un déficit neurológico focal agudo se recomienda realizar rápidamente una valoración por parte del neuropediatra y también por un hematólogo infantil. Además, se debe administrar oxígeno para mantener una saturación de oxígeno >96% y realizar una transfusión sanguínea simple en la primera hora tras la presentación, con el fin de aumentar la hemoglobina a un máximo de 10 g/dl. Es importante realizar una transfusión de sangre simple de forma puntual porque es la estrategia más eficaz para reducir de forma espectacular el contenido de oxígeno de la sangre cuando la saturación de oxígeno supera el 96%. Si se supera este umbral, se puede limitar el aporte de oxígeno al cerebro por la hiperviscosidad sanguínea asociada al aumento significativo de las concentraciones de hemoglobina por encima de las basales. Con posterioridad se debe valorar realizar con rapidez una exanguinotransfusión, ya sea manual o mediante eritrocitoaféresis automatizada, para reducir el porcentaje de HbS a menos del 50%, o idealmente menos del 30%. La exanguinotransfusión en el momento del accidente cerebrovascular agudo se asocia a un menor riesgo de un segundo accidente vascular en comparación con la transfusión simple. Se debe obtener una tomografía computarizada (TC) craneal lo más pronto posible para descartar una hemorragia cerebral. Cuando sea posible por cuestiones de disponibilidad, se debe realizar una RM cerebral con difusión para diferenciar un infarto isquémico de un SLPR. La venografía por RM también resulta útil por la posibilidad de que exista una trombosis venosa cerebral, que es una causa poco frecuente, aunque posible, de déficits neurológicos focales en niños con enfermedad drepanocítica. La angiorresonancia puede identificar una vasculopatía

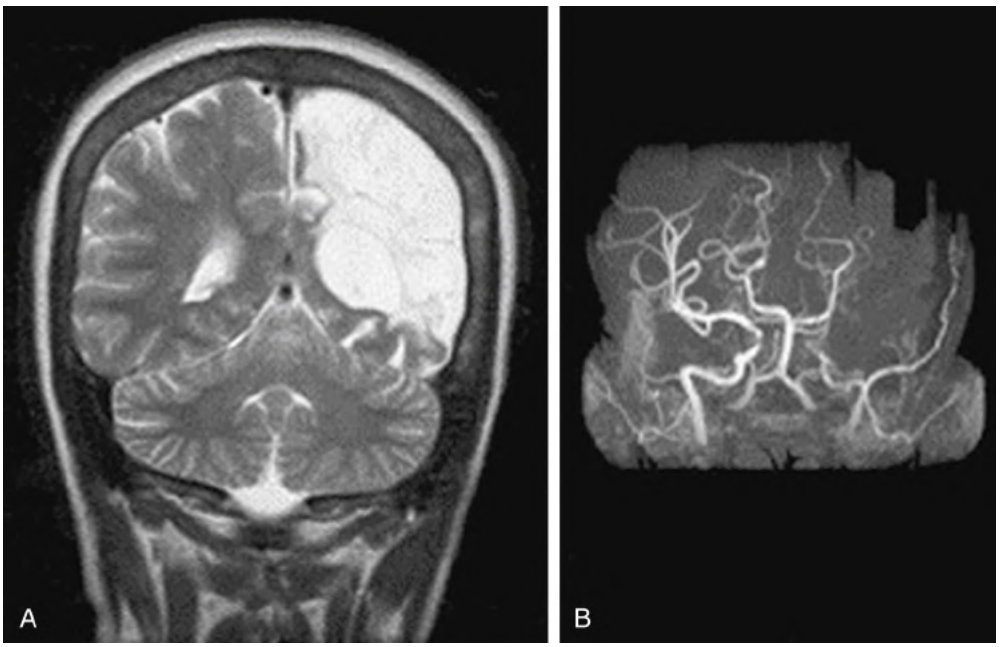

Figura 462-2 RM potenciada en T2 y angiografía por resonancia magnética (ARM) cerebral. **A,** En la RM potenciada en T2 se observa un infarto distal de los territorios de la arteria cerebral anterior izquierda y de la arteria cerebral media. **B,** En la angiografía por resonancia magnética se observa la oclusión del sifón de la arteria carótida interna izquierda distal a la salida de la arteria oftálmica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

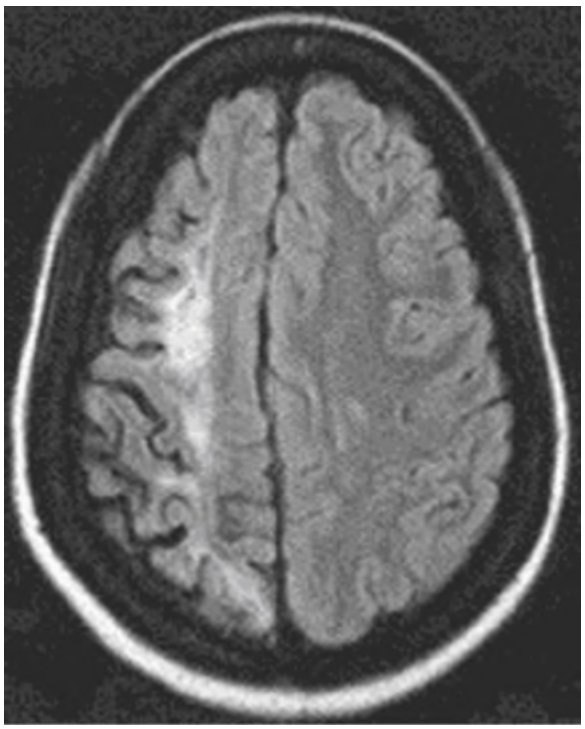

Figura 462-3 La RM de inversión-recuperación con atenuación de fluido del cerebro muestra un infarto cerebral en el hemisferio derecho de un niño con anemia falciforme. *(De Switzer JA, Hess DC, Nichols F y cols.: Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future.* Lancet Neurol *5:501–512, 2006.)*

cerebral, si bien estas imágenes no son esenciales en el tratamiento inicial de un niño con drepanocitosis que consulta por un déficit neurológico focal.

La presentación clínica del SLPR o de la trombosis venosa central puede ser similar a la de un accidente cerebrovascular y exige un tratamiento diferente. El diagnóstico de SLPR o de trombosis venosa se seguirá de un tratamiento distinto al del accidente cerebrovascular. En los pacientes con anemia falciforme no se ha definido el tratamiento ideal del SLPR o de la trombosis venosa, que precisa del manejo por parte de un neuropediatra y un hematólogo infantil.

Ecografía Doppler transcraneal

La prevención primaria de los accidentes cerebrovasculares francos puede efectuarse mediante la valoración con **ecografía Doppler transcraneal** (DTC) de la velocidad sanguínea en la porción terminal de la carótida interna y en la porción proximal de la arteria cerebral media. Los niños con anemia falciforme con una velocidad del flujo sanguíneo máxima media promediada en el tiempo (MMPT) elevada ≥200 cm/s poseen un riesgo superior de sufrir un accidente cerebrovascular. Un valor MMPT <200 cm/s, pero ≥180 cm/s representa un valor umbral condicional. Se aconseja repetir la medición mediante DTC en unos pocos meses debido al alto índice de conversiones a velocidades sanguíneas >200 cm/s en este grupo de pacientes.

Existen dos métodos diferentes para medir la velocidad mediante DTC, uno de los cuales es una técnica de imagen. La técnica no basada en la imagen fue el método empleado por el ensayo sobre DTC patrocinado por los National Institutes of Health, pero la mayor parte de los radiólogos pediátricos utilizan la técnica de imagen en la práctica. Si se comparan entre sí, la técnica de imagen proporciona valores que son un 10-15% inferiores a los de la técnica no basada en la imagen. La técnica de imagen emplea la media promediada en el tiempo de la velocidad máxima (MPTVM). Se cree que esta medida es equivalente al cálculo mediante técnicas no basadas en la imagen de la velocidad MMPT. En los centros que utilizan el método de imagen para valorar la velocidad DTC resulta apropiado realizar un ajuste a la baja para el umbral de transfusión. No se ha establecido la magnitud del umbral para la transfusión de la técnica de imagen, pero parece razonable un umbral de transfusión de una MPTVM de 185 cm/s y un umbral condicional de MPTVM de 165 cm/s.

El método principal de prevención del accidente cerebrovascular franco consiste en la administración de transfusiones sanguíneas dirigidas a mantener la concentración máxima de HbS en valores <30%. A pesar de las transfusiones sanguíneas regulares, aproximadamente el 20% de los pacientes sufre un segundo accidente cerebrovascular, y el 30% de los pacientes de este grupo sufre un tercero. Los niños con valores de DTC por encima de unos umbrales definidos deberían empezar a recibir transfusiones crónicas de sangre para conseguir mantener unas concentraciones de HbS inferiores a 30% y reducir de este modo el riesgo de sufrir el primer accidente cerebrovascular. Esta estrategia se tradujo en una reducción del 85% de la frecuencia de accidentes cerebrovasculares francos. Cuando se inicia el tratamiento con transfusiones de sangre, se espera que los pacientes lo mantengan de forma indefinida, porque la interrupción del tratamiento con transfusiones de sangre se asocia a un aumento de la frecuencia de infartos silentes.

Complicaciones pulmonares

La **patología pulmonar** en los niños con anemia falciforme es la segunda causa más frecuente de hospitalización y se asocia a una mortalidad significativa. El STA es una complicación pulmonar con riesgo vital de la anemia falciforme, que se define como la aparición de una nueva radiodensidad en la radiografía de tórax más dos de los siguientes datos: fiebre, dificultad respiratoria, hipoxia, tos o dolor torácico (fig. 462-4). En todos los pacientes con fiebre, incluso aunque no existan síntomas respiratorios, se debe realizar una radiografía de tórax para diagnosticar el STA en evolución, ya que la exploración física por sí sola es insuficiente para identificar a los pacientes con nuevas radiodensidades en la radiografía; además, la detección precoz del síndrome torácico agudo modificará el tratamiento clínico. Los hallazgos radiográficos en el STA son variables, pero entre los mismos se pueden encontrar la afectación de un único lóbulo (sobre todo el lóbulo inferior izquierdo) o de múltiples lóbulos (con mayor frecuencia ambos lóbulos inferiores) y derrames pleurales (unilaterales o bilaterales). El STA puede evolucionar con rapidez de un sencillo infiltrado a infiltrados extensos con derrame pleural. Por eso, es preciso una pulsioximetría continuada y exploraciones clínicas frecuentes y repetir la radiografía de tórax si aparece hipoxia progresiva, disnea, taquipnea u otros signos de dificultad respiratoria.

En la mayoría de los pacientes con STA no se objetiva una causa identificable única. La infección es la etiología más conocida, pero sólo un 30% de los episodios de STA, aproximadamente, se acompañan de resultados positivos en el cultivo broncoalveolar o del esputo. Los patógenos que se identifican con más frecuencia son *S. pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae* y especies de *Chlamydia*. La patología que precede con mayor frecuencia al STA es un episodio doloroso que requiere ser tratado con opiáceos. Se ha relacionado el STA con la embolia grasa originada en un infarto medular y puede resultar mortal si se liberan grandes cantidades de grasa hacia los pulmones. Puede ser difícil diagnosticar la embolia grasa, aunque se debería plantear en todos los pacientes con una anemia falciforme que consultan por dificultad respiratoria de rápida aparición y alteraciones del estado mental. Puede aparece un exantema petequial, pero es difícil detectarlo salvo que se busque de forma cuidadosa.

Dado que las causas del STA son variadas, el tratamiento recomendado es multimodal (tabla 462-4). El tipo de opioide se asocia a un aumento del riesgo de STA, en parte por hipoventilación y es más probable que el STA se asocie a morfina que al clorhidrato de nalbufina. Sin embargo, en ningún caso se debería limitar el uso de opioides para prevenir el STA, sino que se debe tener cuidado en prevenir su aparición. En los pacientes con dolor torácico, el uso regular de un espirómetro incentivado con una frecuencia de 10-12 respiraciones cada 2 horas permite reducir de forma significativa la frecuencia de episodios posteriores de dolor torácico agudo. Dado el solapamiento clínico entre la neumonía y el STA, todos los episodios se deberían tratar de forma inmediata con antimicrobianos, incluido al menos un macrólido y una cefalosporina de tercera generación. El diagnóstico previo de asma o aumento de la capacidad de respuesta de la vía aérea debería obligar a realizar un tratamiento tras la asistencia habitual de una exacerbación asmática con corticosteroides y broncodilatadores. El diagnóstico de STA no impide la administración del tratamiento recomendado en un paciente con exacerbación del asma. Se debería administrar oxígeno a los pacientes que tengan una hipoxia demostrada. Las transfusiones de sangre tanto simple como exanguinotransfusión parcial (manual o automatizada)

booksmedicos.org

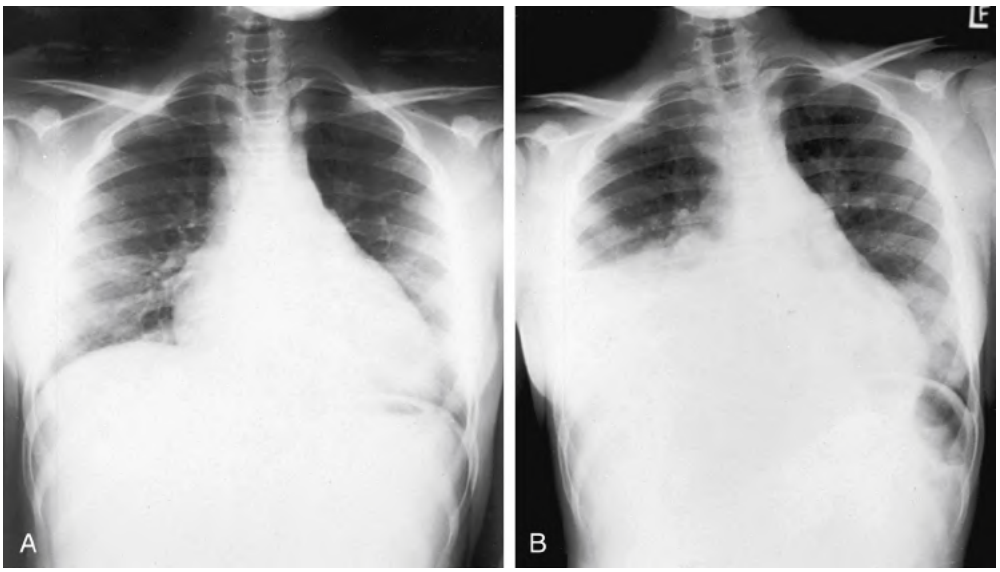

Figura 462-4 Probable infarto pulmonar en un paciente de 15 años con HbSS. **A,** En la radiografía anteroposterior se observa consolidación y una pequeña efusión pleural posterior en el lóbulo inferior derecho. **B,** En la radiografía obtenida menos de 24 h más tarde se observa consolidación y efusión masiva en los lóbulos inferior y medio derechos. Los cultivos fueron negativos. El diagnóstico de «probable infarto pulmonar» se estableció por la clínica. *(Cortesía del Dr. Thomas L. Stovis, Children's Hospital of Michigan, Detroit, MI. En Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *vol. 1, 10.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby, pág. 1087.)*

Tabla 462-4 Estrategias terapéuticas globales en el síndrome torácico agudo

PREVENCIÓN
Realizar espirometrías y pautar deambulación periódica en los pacientes hospitalizados por dolor drepanocítico, cirugía o episodios febriles
Vigilar a todo niño o adulto con drepanocitosis hospitalizado (monitorización de la pulsioximetría y mediciones frecuentes de la función respiratoria)
Uso juicioso de los líquidos intravenosos
Educar sobre cuidados óptimos a los pacientes con drepanocitosis y asma
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y DE LABORATORIO
Hemocultivos
Muestras nasofaríngeas para cultivos de virus (virus respiratorio sincitial, gripe)
Recuentos hematológicos diarios y bioquímica adecuada
Pulsioximetría continua
Radiografías torácicas
TRATAMIENTO
Transfusión sanguínea (simple o exanguinotransfusión)
Administración de O_2 para descensos en la pulsioximetría del 4% respecto a la situación basal, o valores <90%
Antibioterapia empírica (cefalosporina de tercera generación y macrólidos)
Tratamiento respiratorio continuo (espirometría y fisioterapia respiratoria, según sea necesario)
Broncodilatadores y corticoides para pacientes con asma
Analgesia y fluidoterapia adecuadas

son la única forma de abortar un episodio de STA rápidamente progresivo. La decisión de cuándo administrar la sangre y si se debe emplear una transfusión simple o una exanguinotransfusión está menos clara. En general se administran transfusiones de sangre cuando aparece al menos una de las siguientes características clínicas: disminución de la saturación de oxígeno, aumento del esfuerzo respiratorio, cambio rápido del esfuerzo respiratorio, asociado o no a un deterioro de la radiografía de tórax, caída de la hemoglobina de 2 g/dl por debajo de la basal o antecedentes de un STA grave que obligara al ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

El diagnóstico de **hipertensión pulmonar** se ha identificado como un factor de riesgo importante de mortalidad en adultos con anemia falciforme. La evolución natural de la hipertensión pulmonar en los niños con anemia falciforme es desconocida. No se han establecido las estrategias diagnósticas para el cribado de los pacientes en riesgo (los resultados del ecocardiograma no se confirman con los datos del cateterismo del corazón derecho, que muestra un aumento de las presiones de la arteria pulmonar) y la mejor metodología diagnóstica determina un riesgo de lesión significativo. Los intentos de identificar intervenciones terapéuticas dirigidas para modificar la evolución natural de la hipertensión pulmonar en el adulto no han tenido buenos resultados.

Nefropatía y enuresis

La **nefropatía** en los pacientes con anemia falciforme es un factor de comorbilidad importante que puede conducir a una muerte prematura. Se han identificado siete nefropatías asociadas a la anemia falciforme: 1) hematuria macroscópica, 2) necrosis papilar, 3) síndrome nefrótico, 4) infarto renal, 5) hipostenuria, 6) pielonefritis y 7) carcinoma medular renal. Como cabría esperar, la presentación de estas entidades es variable y pueden incluir la hematuria, la proteinuria, la insuficiencia renal, los defectos de concentración y la hipertensión.

La presencia habitual de enuresis nocturna en niños con una anemia falciforme no está bien definida, pero representa un problema para los niños afectados y sus padres. La prevalencia global de enuresis fue un 33% en el Cooperative Study of Sickle Cell Disease en el que la máxima prevalencia (42%) se encontró entre los 6 y los 8 años. Además, la enuresis puede seguir apareciendo aproximadamente en un 9% de los adolescentes mayores. Como ocurre en todos los niños con enuresis nocturna, se debería evaluar de forma sistemática en estos niños la presencia de infecciones urinarias de repetición, pruebas de función renal y posiblemente el síndrome de apnea obstructiva del sueño a partir de la anamnesis. Por desgracia, en la mayor parte de los niños con enuresis nocturna no se encuentra una etiología y las intervenciones terapéuticas dirigidas han obtenido un éxito limitado.

Complicaciones psicológicas y cognitivas

Al igual que para cualquier niño con una enfermedad crónica, el mantenimiento de una buena salud debe incluir la asistencia social y psicológica. La evaluación continua de la unidad familiar y la identificación de los recursos disponibles para hacer frente a la enfermedad crónica son críticos para lograr un manejo eficaz. Los niños y adolescentes con una anemia falciforme también tienen una menor calidad de vida, según reflejan las medidas estandarizadas, que sus hermanos y que otros niños con enfermedades crónicas. Además, los niños con anemia falciforme están expuestos a un riesgo elevado de sufrir fracaso escolar y de no finalizar la enseñanza

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

secundaria (aproximadamente el 20%). Uno de los motivos por los que estos niños presentan bajos índices de graduación en la enseñanza secundaria es que alrededor de un tercio de ellos han sufrido infartos cerebrales, ya sean silentes o accidentes cerebrovasculares manifiestos. Los niños con infartos cerebrales precisan valoraciones cognitivas y del rendimiento escolar con el fin de dirigir los recursos educativos hacia el logro del éxito académico. Los grupos de apoyo y la asistencia a actividades de grupo, como los campamentos para niños con anemia falciforme, pueden ser beneficiosos para mejorar la autoestima y establecer relaciones con niños en su misma situación.

Otras complicaciones

Además de las disfunciones orgánicas ya descritas, los pacientes con anemia falciforme pueden sufrir otras complicaciones graves. Entre las mismas se encuentran, entre otras, la retinopatía falciforme, el retraso en el inicio de la pubertad y las úlceras en las piernas. El tratamiento óptimo de cada una de estas entidades no ha sido establecido, por lo que el tratamiento individualizado requiere la consulta con el especialista correspondiente, el hematólogo y el médico de atención primaria.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Hidroxiurea

La **hidroxiurea,** un fármaco mielosupresor, es el único fármaco que consigue reducir la frecuencia de episodios dolorosos de forma eficaz. En un amplio ensayo clínico sobre adultos con anemia falciforme, se demostró que la hidroxiurea reducía la frecuencia de hospitalización por episodios dolorosos en un 50% y la frecuencia de STA y transfusión de sangre casi en un 50%. El seguimiento del ensayo original demostró que los adultos que tomaban hidroxiurea presentaban ingresos hospitalarios de menor duración y necesitaban menos analgesia durante los mismos. En los niños con anemia falciforme, un ensayo sobre la seguridad de la hidroxiurea demostró que este fármaco era seguro y bien tolerado en niños menores de 5 años. En este estudio no se demostraron efectos secundarios; las principales toxicidades derivaron de la mielosupresión, que se revirtió al suspender el fármaco. Los lactantes tratados con hidroxiurea también presentaron menos episodios de dolor, dactilitis y STA, y tuvieron que ser ingresados con menos frecuencia, además de necesitar menos transfusiones de sangre. A pesar de tratarse de un mielosupresor, los lactantes que recibieron hidroxiurea no sufrieron una incidencia aumentada de bacteriemia o infección grave.

La hidroxiurea puede estar indicada para otras complicaciones secundarias a la anemia falciforme, sobre todo en los pacientes que no toleran otros tratamientos. En los pacientes que no pueden recibir transfusiones continuadas de sangre para prevenir los accidentes cerebrovasculares de repetición o no las toleran, la hidroxiurea puede ser una alternativa razonable. El ensayo que trataba de valorar la eficacia de la hidroxiurea como alternativa a las transfusiones en la prevención de un segundo accidente cerebrovascular se terminó de forma prematura porque los responsables de seguridad y monitorización encontraron un aumento de la frecuencia de accidentes cerebrovasculares en el brazo tratado con hidroxiurea en comparación con el brazo de transfusión (0 frente a 7 [10%]). La hidroxiurea sola es inferior a la transfusión para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular en los pacientes que no tienen contraindicaciones para las transfusiones mantenidas. Aunque no se investigó como variable de resultado principal, parece que la hidroxiurea es prometedora para la prevención del priapismo de repetición. En un estudio se demostró que la hidroxiurea reducía la hiperfiltración glomerular en niños pequeños con anemia falciforme.

No se ha establecido todavía la toxicidad a largo plazo de la administración de hidroxiurea en niños muy pequeños. Sin embargo, todas las evidencias existentes hasta el momento indican que los beneficios superan con mucho a los riesgos. Por estos motivos, los niños mayores de 2 años tratados con hidroxiurea tienen que tener padres bien informados y deben ser atendidos por hematólogos infantiles o al menos recibir un tratamiento simultáneo por médicos expertos en fármacos inmunosupresores. La dosis de inicio habitual de la hidroxiurea es 15-20 mg/kg en una dosis diaria y se aumenta cada 8 semanas en 5 mg/kg si no aparecen toxicidades, hasta alcanzar un máximo de 35 mg/kg/dosis. El estudio sobre hidroxiurea en lactantes demostró que es posible empezar este tratamiento en niños pequeños con una dosis de 20 mg/kg/día sin mayor toxicidad y con seguridad. Conseguir el efecto terapéutico de la hidroxiurea puede necesitar varios meses y por este motivo no es óptimo empezar la administración durante un ingreso hospitalario. Nosotros preferimos hablar de este tema a los padres durante el primer año de vida, aportarles bibliografía favorable y contraria al inicio de la administración de hidroxiurea en niños asintomáticos como tratamiento preventivo del dolor repetido y los episodios de STA. Otros efectos de la hidroxiurea que pueden ser variables incluyen un aumento de la concentración de hemoglobina total y una menor velocidad de DTC.

Trasplante de células madre hematopoyéticas

La única curación de la anemia falciforme es el trasplante de **células madre hematopoyéticas** de un donante (familiar o no) con un antígeno leucocitario humano (HLA) compatible. Las indicaciones más frecuentes para el trasplante son el STA de repetición, los accidentes cerebrovasculares y la DTC anormal. El trasplante de células madre de donante emparentado se asocia a un riesgo menor de enfermedad injerto contra huésped que cuando se usa un donante no relacionado. Sin embargo, son pocos los niños con donantes familiares adecuados. El trasplante de células madre de un donante no emparentado, pero compatible, está siendo objeto de un ensayo clínico abierto. La decisión de plantearse un trasplante no emparentado debería pasar por una consulta y asesoramiento por parte de médicos expertos en el trasplante en la anemia falciforme.

No se realiza rutinariamente un trasplante de células madre en niños con anemia falciforme que tienen un hermano idéntico a nivel genético, en parte por el conocido riesgo de mortalidad y morbilidad asociada al trasplante en un corto período de tiempo, habitualmente menos de 2 años tras el trasplante, que contrasta con la elevada probabilidad de que los pacientes sobrevivan hasta la edad adulta. El uso de hidroxiurea ha reducido de forma espectacular la carga de enfermedad para los pacientes y las familias con una frecuencia muy inferior de ingresos hospitalarios por dolor o episodios de STA y menor necesidad de transfusiones de sangre. Además, los avances en el campo del trasplante de células madre están siendo tan rápidos que en una década o menos el trasplante haploidéntico se considera una opción viable, no sólo para los pacientes con enfermedad grave, sino también en aquéllos con manifestaciones menos graves. Los trasplantes haploidénticos en adultos con manifestaciones graves de anemia falciforme no produjeron muertes, y aproximadamente un 60% de los participantes se curaron de la enfermedad. El trasplante de células madre alogénico de donante emparentado HLA idéntico, no mieloablativo, de baja intensidad, se ha empleado en los pacientes de 16 años o más.

Transfusiones de hematíes

Las **transfusiones de hematíes** se emplean con frecuencia en el tratamiento de los niños con anemia falciforme, tanto en las complicaciones agudas, como en el STA, la crisis aplásica, el secuestro esplénico y el accidente cerebrovascular agudo, así como para prevenir un STA asociado a la cirugía y un primer accidente cerebrovascular en pacientes con alteraciones en la DTC o en la RM (accidente cerebrovascular silente). Los pacientes con drepanocitosis tienen un riesgo aumentado de desarrollar aloanticuerpos contra los antígenos de superficie de los hematíes menos frecuentes después de recibir incluso una transfusión única. Además de realizar las pruebas cruzadas convencionales para los principales antígenos de los grupos sanguíneos (A, B, O, RhD), se deberían realizar pruebas cruzadas más amplias para identificar las unidades donantes que son negativas para el antígeno C, E y Kell. Algunos centros han empezado a realizar el fenotipado completo de los eritrocitos en los pacientes que reciben transfusiones de sangre crónicas.

Se emplean tres métodos para la transfusión de sangre como tratamiento de las complicaciones agudas y crónicas asociadas a la anemia falciforme: eritrocitoaféresis automatizada, exanguinotransfusión parcial manual (flebotomía de una cantidad determinada de la sangre del paciente seguida de una administración rápida de concentrados de hematíes) y transfusión simple. El método preferido para los pacientes que necesitan transfusiones de sangre crónicas es la eritrocitoaféresis automatizada porque el equilibrio neto de hierro tras el procedimiento es mínimo y el segundo es la exanguinotransfusión parcial manual. El método menos adecuado para realizar un tratamiento de transfusiones regulares es la transfusión simple, porque esta estrategia se asocia al máximo equilibrio neto de hierro positivo tras la intervención. A pesar de que es el método preferido, la eritrocitoaféresis se practica menos porque exige experiencia

booksmedicos.org

técnica, un acceso venoso grande, múltiples unidades de hematíes compatibles y la disponibilidad de una máquina para la aféresis.

La **preparación para la cirugía** de los pacientes con drepanocitosis exige un esfuerzo coordinado entre el hematólogo, el cirujano y el profesional de asistencia primaria. El STA y el dolor son las dos complicaciones postoperatorias más frecuentes y el STA es un factor de riesgo significativo para la muerte postoperatoria. Se recomiendan las transfusiones de sangre antes de la cirugía en los niños con anemia falciforme para aumentar la concentración de hemoglobina preoperatoria a no más de 10 g/dl, aunque los beneficios también pueden encontrarse con concentraciones de hemoglobina menores. Aumenta la frecuencia de complicaciones graves, incluido el aumento de frecuencia de STA en los pacientes que no reciben transfusiones de sangre comparados con los que sí las reciben. Cuando se dispone de él, el tratamiento transfusional antes de la cirugía debería ser el abordaje convencional. Cuando se está preparando a un niño con anemia falciforme para una intervención con una transfusión de sangre simple, se debe tener cuidado de no incrementar la concentración de hemoglobina por encima de 10 g/dl por el riesgo de síndrome de hiperviscosidad. En niños con anemia falciforme la exanguinotransfusión antes de la cirugía no aporta más beneficios que la transfusión simple y se asocia a un riesgo significativamente superior de aloinmunización contra los eritrocitos. En los niños con formas más leves de drepanocitosis, como la talasemia HbSC o HbSβ, se debe adoptar una decisión individualizada sobre la indicación de exanguinotransfusión dado que la transfusión simple puede incrementar la hemoglobina hasta una concentración inaceptable.

Depósitos excesivos de hierro

El principal efecto tóxico de los tratamientos de transfusión de sangre se relaciona con los **depósitos excesivos de hierro,** que pueden ser causa de lesiones orgánicas y muerte prematura. Se desarrollan depósitos excesivos de hierro tras la transfusión de 100 ml/kg de eritrocitos o unas 10 transfusiones. Es difícil valorar la sobrecarga de hierro en niños que reciben transfusiones de sangre de forma regular. El método más utilizado y menos invasivo para estimar el hierro corporal total son las concentraciones de ferritina sérica. Las determinaciones de ferritina tienen limitaciones significativas en su capacidad de estimar los depósitos de hierro por varios motivos, entre otros la elevación durante la inflamación aguda y la mala correlación con el exceso de hierro en órganos específicos tras 2 años de tratamiento con transfusiones de sangre regulares. Los avances tecnológicos han mejorado la valoración de los depósitos de hierro en niños con anemia falciforme que reciben transfusiones regulares. La RM hepática se ha convertido en el abordaje más eficaz y frecuente para la evaluación de los depósitos de hierro. La estrategia radiológica resulta más precisa que la ferritina sérica para medir el contenido de hierro en el corazón y el hígado. Las secuencias de RM potenciada en T2* y potenciada en R2 y R2* se están empleando para estimar las concentraciones de hierro en el corazón y el hígado. La técnica habitual para valorar la concentración de hierro era antes la biopsia hepática, que es un procedimiento invasivo que expone a los niños al riesgo de la anestesia general, el sangrado y el dolor. La biopsia por sí sola no permite estimar de forma correcta la cantidad total de hierro, dado que el depósito de hierro a nivel hepático no es homogéneo y es variable entre los órganos afectados; por tanto, la cantidad de hierro encontrada en el hígado no es equivalente a la existente en los tejidos cardíacos. La principal ventaja de la biopsia hepática es que es posible valorar histológicamente el parénquima además de estadificar de forma adecuada la posible patología, sobre todo la cirrosis.

El principal tratamiento de los depósitos excesivos de hierro secundarios a las transfusiones de eritrocitos es el tratamiento quelante de tipo médico. En EE.UU. se comercializan tres quelantes, que están aprobados para el tratamiento de la sobrecarga de hierro de origen transfusional. Se administra deferoxamina por vía subcutánea 5 de 7 noches/semana durante 10 horas cada noche. El deferasirox es un comprimido efervescente que se disuelve en líquidos y se puede tomar diariamente por vía oral y la deferiprona se comercializa en comprimidos que se administran por vía oral cada 12 horas. La FDA ha aprobado deferasirox, que es el quelante oral más reciente, en 2005 para su administración en pacientes de 2 años o más. La deferiprona es un quelante oral más antiguo que se ha empleado mucho fuera de EE.UU. durante muchos años y fue aprobado por la FDA en 2011, pero exige una monitorización semanal del hemograma completo por el riesgo de neutropenia durante todo el tratamiento. Los depósitos excesivos de hierro secundarios a las transfusiones en niños con anemia falciforme deberían ser tratados por un médico experto en tratamiento quelante por el riesgo de toxicidad significativa asociado a los quelantes existentes.

OTROS SÍNDROMES DE CÉLULAS FALCIFORMES

Además de la HbSS, los síndromes drepanocíticos más frecuentes son la HbSC, la HbSβ-talasemia cero y la HbSβ-talasemia + . Los otros síndromes (HbSD, $HbSO^{Arab}$, HbS, PHHF y otras variantes) son mucho menos frecuentes. La evolución clínica de los pacientes con HbSβ-talasemia 0 es similar a la de los pacientes con HbSS. La HbSC no se polimeriza como la HbSS, pero los cristales de HbC interactúan sobre el sistema de transporte de iones de la membrana, deshidratando los eritrocitos e induciendo la falciformación. Los niños con enfermedad HbSC pueden experimentar los mismos síntomas y complicaciones que los afectados por la enfermedad HbSS grave, aunque la frecuencia es menor. Los niños con enfermedad HbSC también presentan una incidencia elevada de retinopatía, hiperesplenismo crónico, secuestro esplénico y carcinoma medular renal. La evolución natural de los otros síndromes de células falciformes es variable y difícil de predecir, debido a la ausencia de evaluaciones sistemáticas.

No existe ningún modelo validado que pueda predecir el curso clínico de un paciente con drepanocitosis. El curso clínico de un paciente con HbSC puede ser más grave que el de un paciente con HbSS. El tratamiento de las disfunciones orgánicas terminales en los niños con síndromes de células falciformes debe seguir los mismos principios generales que los del tratamiento de los pacientes con anemia falciforme; sin embargo, cada caso requiere un abordaje individualizado y se debe contar con la asistencia del hematólogo infantil.

ORIENTACIÓN ANTICIPATORIA

Los dos objetivos principales de la asistencia pediátrica son fomentar la salud y prevenir la enfermedad. Los niños con anemia falciforme deberían realizar un mantenimiento general de la salud, igual que todos los niños, prestando atención a los siguientes aspectos de orientación específicos de la enfermedad.

Palpación del bazo

La esplenomegalia es una complicación frecuente de la anemia falciforme y el secuestro esplénico puede poner en riesgo la vida. Los padres y los principales cuidadores deberían aprender a palpar el bazo en la primera visita, para determinar si éste está aumentando de tamaño y luego reforzar la exploración en las siguientes visitas. Los padres deberían enseñar cómo palpan el bazo a los profesionales.

Penicilina profiláctica

Los niños con anemia falciforme deberían recibir penicilina VK oral como profilaxis hasta que tengan al menos 5 años (125 mg cada 12 horas hasta los 3 años y luego 250 mg cada 12 horas). No existen recomendaciones establecidas para la profilaxis con penicilina a partir de los 5 años y algunos clínicos mantienen la profilaxis con penicilina, mientras que otros recomiendan que se interrumpa. Se debería mantener la profilaxis con penicilina después de los 5 años en los niños con antecedentes de infecciones por neumococos dado el aumento del riesgo de infecciones de repetición. Una alternativa para los niños alérgicos a la penicilina es la eritromicina etilsuccinato 10 mg/kg cada 12 horas.

Vacunaciones

Además de la profilaxis con penicilina, se recomienda de forma encarecida la vacunación infantil habitual y también la administración anual de la vacuna de la gripe. Los niños con anemia falciforme desarrollan una asplenia funcional y también deben ser vacunados para protegerlos de las infecciones por gérmenes encapsulados, como el neumococo y el meningococo. Las recomendaciones de vacunación se pueden encontrar en la página web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: http://www.immunize.org/catg.d/p2010.pdf.

Ecografía Doppler transcraneal

La prevención primaria del accidente cerebrovascular con DTC ha reducido la prevalencia de accidente cerebrovascular franco en niños con anemia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

falciforme. Los niños con HbSS o HbSβ-talasemia cero deberían realizarse un cribado anual con DTC a partir de los 2 años. El DTC se debe realizar con el niño despierto y tranquilo y en su estado habitual de salud. Las determinaciones del DTC pueden estar falsamente elevadas en los pacientes con una anemia aguda o ser falsamente bajas inmediatamente después de una transfusión de sangre o cuando se emplea sedación para la intervención. El cribado debería ser anual entre los 2 y los 16 años. Las determinaciones anormales se deben repetir a las 2-4 semanas para identificar a los pacientes con un riesgo aumentado de accidente cerebrovascular franco. Los valores condicionales se deberían repetir en 3 meses y los normales una vez al año. Actualmente no se recomienda la realización habitual de pruebas de neuroimagen con RM.

Hidroxiurea

La monitorización de los niños tratados con hidroxiurea es muy costosa. La hidroxiurea es un fármaco quimioterápico que necesita el mismo nivel de cuidados de enfermería y médicos que en todos los niños oncológicos tratados con quimioterapia. Los padres deben ser educados sobre las consecuencias del tratamiento y, cuando están enfermos, los niños deberían ser evaluados rápidamente. Se deben controlar los hemogramas completos al menos cada 4 semanas después de iniciar el tratamiento o de modificar la dosis para monitorizar la toxicidad hematológica y luego cada 8 semanas.

La hidroxiurea se debería suspender temporalmente y ajustar la dosis cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea inferior a 2.000/μl o las plaquetas sean menos de 80.000/μl. La hidroxiurea es un fármaco de clase D durante el embarazo y las adolescentes deberían recibir asesoramiento sobre los métodos de prevención del embarazo cuando toman este fármaco. Para realizar una estrecha monitorización de los pacientes, tanto los padres como ellos mismos deben estar comprometidos y el médico debe ser diligente para identificar la toxicidad de forma precoz.

Tratamiento mediante transfusiones regulares de sangre

Cuando se inicia el tratamiento con transfusiones, los niños con anemia falciforme deberían realizarse pruebas para identificar la presencia de aloanticuerpos y fenotipar los eritrocitos, algo que se realiza para identificar la sangre más compatible. Los niños que cumplen los criterios para la transfusión crónica deberían ser evaluados anualmente para descartar infecciones transmitidas a través de las transfusiones, como la hepatitis B y C y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Tras recibir 100 mg/kg de transfusiones de eritrocitos, se debería empezar a realizar una valoración regular de la sobrecarga de hierro; en general se debe medir de forma periódica la ferritina sérica. En los niños que necesitan tratamiento quelante, se debería realizar una audiometría anual y monitorizar la toxicidad orgánica, incluidas pruebas de función hepática y valoración endocrina de la disfunción hipofisaria por el depósito de hierro.

Cribado pulmonar y del asma

Las complicaciones pulmonares de la anemia falciforme son frecuentes y ponen en riesgo la vida. El asma es especialmente frecuente en los niños afroamericanos. Como sucede en todos los niños, la buena práctica clínica obliga a evaluar los síntomas del asma y los factores de riesgo de esta enfermedad en los niños con una anemia falciforme, sobre todo a la vista de evidencias incuestionables de que el asma se asocia a un aumento de la morbilidad y mortalidad por la anemia falciforme. Todos los niños deberían someterse a un cribado anual para valorar signos y síntomas de enfermedad de la vía aérea distal, como la tos nocturna o inducida por el ejercicio. En los niños con síntomas compatibles con enfermedad de la vía respiratoria distal, se puede valorar la consulta con un especialista en asma. Se deben conseguir registros de pulsioximetría durante las visitas rutinarias para identificar a los niños con una saturación diurna de oxígeno anormalmente baja. En los niños que roncan y tienen somnolencia diurna y síntomas asociados a un síndrome de apnea obstructiva del sueño, se debería plantear la derivación a un especialista en sueño.

Retinopatía

Existe un tratamiento eficaz de la retinopatía asociada a la anemia falciforme. Los pacientes con más riesgo de retinopatía se deberían someter a un cribado anual por un oftalmólogo para identificar los cambios vasculares que se pueden beneficiar del tratamiento con láser. Aunque pueden aparecer cambios más precoces, los niños con anemia falciforme deberían iniciar el cribado anual a los 10 años.

Renales

La nefropatía asociada a la anemia falciforme se inicia en la lactancia y no se manifiesta clínicamente en ocasiones hasta la edad adulta. Se recomienda el cribado de los signos precoces de la nefropatía drepanocítica mediante análisis de orina para identificar la proteinuria con una medida anual del cociente albúmina:creatinina. La edad en la que se debe iniciar el cribado de la proteinuria no está definida, aunque algunos expertos recomiendan hacerlo de forma anual al menos desde los 10 años e incluso antes. Cuando este cociente albúmina:creatinina está elevado (>30 mg/g), se debería repetir con una recogida de orina de primera hora de la mañana y, si persiste la elevación, derivar al niño a un nefrólogo pediátrico. Los varones con anemia falciforme deberían recibir asesoramiento sobre el diagnóstico y tratamiento del priapismo. Dada la elevada frecuencia de enuresis después de la primera infancia, aproximadamente un 9% de los adolescentes de 18 a 20 años, los padres y cuidadores deberían ser educados sobre la prolongada naturaleza de la enuresis en esta enfermedad. Como sucede en la población general, el síndrome de apnea obstructiva del sueño se asocia a un aumento de la prevalencia de enuresis en la anemia falciforme. Por desgracia, no se han desarrollado tratamientos basados en la evidencia para el tratamiento de la enuresis en niños y adultos jóvenes con anemia falciforme. En los niños con enuresis con síntomas y características clínicas del síndrome de apnea obstructiva del sueño, se recomienda derivar a los pacientes a un especialista en sueño para su valoración.

Ecocardiografía

La ecocardiografía ha ganado popularidad como herramienta de cribado para la identificación de individuos con drepanocitosis que sufren una hipertensión de la arteria pulmonar. No existen evidencias actuales de que los niños con drepanocitosis y un aumento de la velocidad del chorro tricuspídeo por encima de 2,5 cm/s tengan un aumento de la mortalidad. Los estudios posteriores en adultos con anemia falciforme han demostrado que la ecocardiografía no es sensible para identificar a los pacientes con riesgo verdadero de hipertensión pulmonar, aunque el aumento de la velocidad tricuspídea puede ser un factor de riesgo de muerte prematura en los adultos con drepanocitosis. La recomendación actual es derivar a los pacientes con síntomas cardiopulmonares graves por hipertensión pulmonar asociada a un cardiólogo pediátrico para una evaluación más formal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

462.2 Rasgo falciforme (hemoglobina AS)

Michael R. DeBaun, Melissa J Frei-Jones y Elliott P. Vichinsky

La prevalencia del rasgo falciforme (o drepanocítico) es variable en el mundo, y en Estados Unidos la incidencia es del 7-10% de los afroamericanos. Como todos los estados realizan programas de despistaje de la drepanocitosis en la mayoría de los niños, el rasgo drepanocítico se identifica primero en los programas de cribado en el recién nacido. La comunicación del estado de rasgo falciforme desde la lactancia hasta los primeros años de la vida adulta ha sido inconstante para el paciente, la familia o los profesionales sanitarios y muchos adultos jóvenes ignoran que tienen rasgo falciforme.

La producción de HbS se ve influenciada por el número de genes de talasemia α presentes y la cantidad de HbS. Por definición, en los pacientes con rasgo drepanocítico, la concentración de HbS es inferior al 50%. La esperanza de vida para personas con rasgo falciforme es la normal y las complicaciones graves son extremadamente raras. El hemograma entra dentro de lo normal (fig. 462-5*B*). El análisis de la hemoglobina es diagnóstico, observándose la predominancia de la HbA, generalmente >50%, con niveles de HbS <50%. Las complicaciones infrecuentes del rasgo falciforme son la muerte súbita durante un ejercicio intenso, los infartos esplénicos en altitudes elevadas, la hematuria, la hipostenuria, la trombosis venosa profunda y la propensión a formación de hipemas tras traumatismos oculares (tabla 462-5). El carcinoma medular renal también se asocia al rasgo drepanocítico y ocurre principalmente en adultos jóvenes y niños.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abboud MR, Yim E, Musallam KM, et al: Discontinuing prophylactic transfusions increases the risk of silent brain infarction in children with sickle cell disease: data from STOP II, *Blood* 118(4):894-898, 2011.

Aygun B, Mortier NA, Smeltzer MP, et al: Hydroxyurea treatment decreases glomerular hyperfiltration in children with sickle cell anemia, *Am J Hematol* 88(2):116-119, 2013.

Ballas SK, Bauserman RL, McCarthy WF, et al: Hydroxyurea and acute painful crises in sickle cell anemia: effects on hospital length of stay and opioid utilization during hospitalization, outpatient acute care contacts, and at home, *J Pain Symptom Manage* 40(6):870-882, 2010.

Baskin MN, Goh XL, Heeney MM, et al: Bacteremia risk and outpatient management of febrile patients with sickle cell disease, *Pediatrics* 131(6):1035-1041, 2013.

Berger E, Saunders N, Wang L, et al: Sickle cell disease in children, *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:251255, 2009.

Beyer JE, Simmons LE, Woods GM, et al: A chronology of pain and comfort in children with sickle cell disease, *Arch Pediatr Adolesc Med* 153(9):913-920, 1999.

Bolanos-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, et al: HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease, *Blood* 120(22):4285-4291, 2012.

Brousse V, Elie C, Benkerrou M, et al: Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: cohort study of 190 paediatric patients, *Br J Haematol* 156(5):643-648, 2012.

Brousseau DC, McCarver DG, Drendel AL, et al: The effect of CYP2D6 polymorphisms on the response to pain treatment for pediatric sickle cell pain crisis, *J Pediatr* 150(6):623-626, 2007.

Brousseau DC, Panepinto JA, Nimmer M, et al: The number of people with sickle-cell disease in the United States: national and state estimates, *Am J Hematol* 85(1):77-78, 2010.

Buchanan ID, Woodward M, Reed GW: Opioid selection during sickle cell pain crisis and its impact on the development of acute chest syndrome, *Pediatr Blood Cancer* 45(5):716-724, 2005.

Burnett MW, Bass JW, Cook BA: Etiology of osteomyelitis complicating sickle cell disease, *Pediatrics* 101(2):296-297, 1998.

Dallas MH, Triplett B, Shook DR, et al: Long-term outcome and evaluation of organ function in pediatric patients undergoing haploidentical and matched related hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease, *Biol Blood Marrow Transplant* 19(5):820-830, 2013.

DeBaun MR, Gordon M, McKinstry MJ, et al: Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia, *N Engl J Med* 371:699-710, 2014.

DeBaun MR, Sarnaik SA, Rodeghier MJ, et al: Associated risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: low baseline hemoglobin, gender and relative high systolic blood pressure, *Blood* 119:3684-3690, 2012.

DeBaun MR, Telfair J: Transition and sickle cell disease, *Pediatrics* 130:926-935, 2012.

Dowling MM, Quinn CT, Plumb P, et al: Acute silent cerebral ischemia and infarction during acute anemia in children with and without sickle cell disease, *Blood* 120:3891-3897, 2012.

Ellison AM, Ota KV, McGowan KL, et al: Pneumococcal bacteremia in a vaccinated pediatric sickle cell disease population, *Pediatr Infect Dis J* 5:534-536, 2012.

Field JJ, Austin PF, An P, et al: Enuresis is a common and persistent problem among children and young adults with sickle cell anemia, *Urology* 72(1):81-84, 2008.

Frenette PS, Atweh GF: Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise, *J Clin Invest* 117(4):850-858, 2007.

Gillis VL, Senthinathan A, Dzingina M, et al: Management of an acute painful sickle cell episode in hospital: summary of NICE guidance, *BMJ* 344:e4063, 2012.

Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, et al: Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine, *Clin Infect Dis* 44(11):1428-1433, 2007.

Hines PC, McKnight TP, Seto W, et al: Central nervous system events in children with sickle cell disease presenting acutely with headache, *J Pediatr* 159:472-478, 2011.

Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, et al: The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial, *Lancet* 381(9870):930-938, 2013.

Hsieh MM, Fithugh CD, Weitzel P, et al: Nonmyeloablative HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype, *JAMA* 312:48-56, 2014.

Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, et al: Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia, *J Pediatr* 149(5):710-712, 2006.

Jain R, Sawhney S, Rizvi SG: Acute bone crises in sickle cell disease: the T1 fat-saturated sequence in differentiation of acute bone infarcts from acute osteomyelitis, *Clin Radiol* 63(1):59-70, 2008.

Jordan LC, Casella JF, DeBaun MR: Prospects for primary stroke prevention in children with sickle cell anaemia, *Br J Haematol* 157(1):14-25, 2012.

Knight-Madden JM, Hambleton JR: Inhaled bronchodilators for acute chest syndrome in people with sickle cell disease, *Cochrane Database Syst Rev*(7), 2012, CD003733.

Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO: ed 11, *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, 2, New York, 2008, Mosby, pp 1087.

Kwiatkowski JL, Cohen AR, Garro J, et al: Transfusional iron overload in children with sickle cell anemia on chronic transfusion therapy for secondary stroke prevention, *Am J Hematol* 87(2):221-223, 2012.

Lehmann GC, Bell TR, Kirkham FJ, et al: Enuresis associated with sleep disordered breathing in children with sickle cell anemia, *J Urol* 188(4 Suppl):1572-1576, 2012.

Madigan C, Malik P: Pathophysiology and therapy for haemoglobinopathies. Part I: sickle cell disease, *Expert Rev Mol Med* 8(9):1-23, 2006.

Mahadeo KM, Oyeku S, Taragin B, et al: Increased prevalence of osteonecrosis of the femoral head in children and adolescents with sickle-cell disease, *Am J Hematol* 86(9):806-808, 2011.

Mehari A, Gladwin MT, Tian X, et al: Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension, *JAMA* 307(12):1254-1256, 2012.

Meier ER, Miller JL: Sickle cell disease in children, *Drugs* 72(7):895-906, 2012.

Merritt AL, Haiman C, Henderson SO: Myth: blood transfusion is effective for sickle cell anemia-associated priapism, *CJEM* 8(2):119-122, 2006.

Miller AC, Gladwin MT: Pulmonary complications of sickle cell disease, *Am J Respir Crit Care Med* 185(11):1154-1165, 2012.

Miller ST, Kim HY, Weiner D, et al: Inpatient management of sickle cell pain: a "snapshot" of current practice, *Am J Hematol* 87(3):333-336, 2012.

Naik RP, Derebail VK, Grams ME, et al: Association of sickle cell trait with chronic kidney disease and albuminuria in African Americans, *JAMA* 312:2115-2124, 2014.

Nicholson GT, Hsu DT, Colan SD, et al: Coronary artery dilation in sickle cell disease, *J Pediatr* 159:789-794, 2011.

Nordness ME, Lynn J, Zacharisen MC, et al: Asthma is a risk factor for acute chest syndrome and cerebral vascular accidents in children with sickle cell disease, *Clin Mol Allergy* 3:2, 2005.

Norris CF, Smith-Whitley K, McGowan KL: Positive blood cultures in sickle cell disease: time to positivity and clinical outcome, *J Pediatr Hematol Oncol* 25(5):390-395, 2003.

Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al: Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors, *Blood* 91(1):288-294, 1998.

Panepinto JA, Bonner M: Health-related quality of life in sickle cell disease: past, present, and future, *Pediatr Blood Cancer* 59(2):377-385, 2012.

Panepinto JA, Brousseau DC, Hillery CA, et al: Variation in hospitalizations and hospital length of stay in children with vaso-occlusive crises in sickle cell disease, *Pediatr Blood Cancer* 44(2):182-186, 2005.

Parent F, Bachir D, Inamo J, et al: A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease, *N Engl J Med* 365:44-52, 2011.

Piel FB, Patil AP, Howes RE, et al: Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates, *Lancet* 381(9861):142-151, 2013.

Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, et al: Pain in sickle cell disease: Rates and risk factors, *N Engl J Med* 325(1):11-16, 1991.

Quillen K, Lane C, Hu E, et al: Prevalence of ceftriaxone-induced red blood cell antibodies in pediatric patients with sickle cell disease and human immunodeficiency virus infection, *Pediatr Infect Dis J* 27(4):357-358, 2008.

Quinn CT, McKinstry RC, Dowling MM, et al: Acute silent cerebral ischemic events in children with sickle cell anemia, *JAMA Neurol* 70(1):58-65, 2013.

Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, et al: Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease, *Blood* 115(17):3447-3452, 2010.

Reagan MM, DeBaun MR, Frei-Jones MJ: Multi-modal intervention for the inpatient management of sickle cell pain significantly decreases the rate of acute chest syndrome, *Pediatr Blood Cancer* 56(2):262-266, 2011.

Rezende PV, Viana MB, Murao M, et al: Acute splenic sequestration in a cohort of children with sickle cell anemia, *J Pediatr (Rio J)* 85:163-169, 2009.

Ridha A, Khan A, Al-Abayechi S, et al: Acute compartment syndrome secondary to rhabdomyolysis in a sickle cell trait patient, *Lancet* 384:2172, 2014.

Rogers ZR: Priapism in sickle cell disease, *Hematol Oncol Clin North Am* 19(5):917-928, 2005, viii.

Scothorn DJ, Price C, Schwartz D, et al: Risk of recurrent stroke in children with sickle cell disease receiving blood transfusion therapy for at least five years after initial stroke, *J Pediatr* 140(3):348-354, 2002.

Smith WR, Bauserman RL, Ballas SK, et al: Climatic and geographic temporal patterns of pain in the Multicenter Study of Hydroxyurea, *Pain* 146(1-2):91-98, 2009.

Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, et al: Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease, *Ann Intern Med* 148(2):94-101, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Smith-Whitley K, Thompson AA: Indications and complications of transfusions in sickle cell disease, *Pediatr Blood Cancer* 59(2):358-364, 2012.
Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, et al: Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease, *Blood* 103(2):422-427, 2004.
Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, et al: Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future, *Lancet Neurol* 5(6):501-512, 2006.
Thornburg CD, Files BA, Luo Z, et al: Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial, *Blood* 120(22):4304-4310, quiz 4448, 2012.
Umans H, Haramati N, Flusser G: The diagnostic role of gadolinium enhanced MRI in distinguishing between acute medullary bone infarct and osteomyelitis, *Magn Reson Imaging* 18:255-262, 2000.
Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, et al: Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease, *Blood* 89(5):1787-1792, 1997.
Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al: Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG), *Lancet* 377:1663-1672, 2011.
Ware RE, Helms RW, Investigators SW: Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH), *Blood* 119(17):3925-3932, 2012.
Wilimas JA, Flynn PM, Harris S, et al: A randomized study of outpatient treatment with ceftriaxone for selected febrile children with sickle cell disease, *N Engl J Med* 329(7):472-476, 1993.
Yang YM, Shah AK, Watson M, et al: Comparison of costs to the health sector of comprehensive and episodic health care for sickle cell disease patients, *Public Health Rep* 110(1):80-86, 1995.
Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al: Management of sickle cell disease: summary of 2014 evidence-based report by expert panel members, *JAMA* 312:1033-1046, 2014.

booksmedicos.org

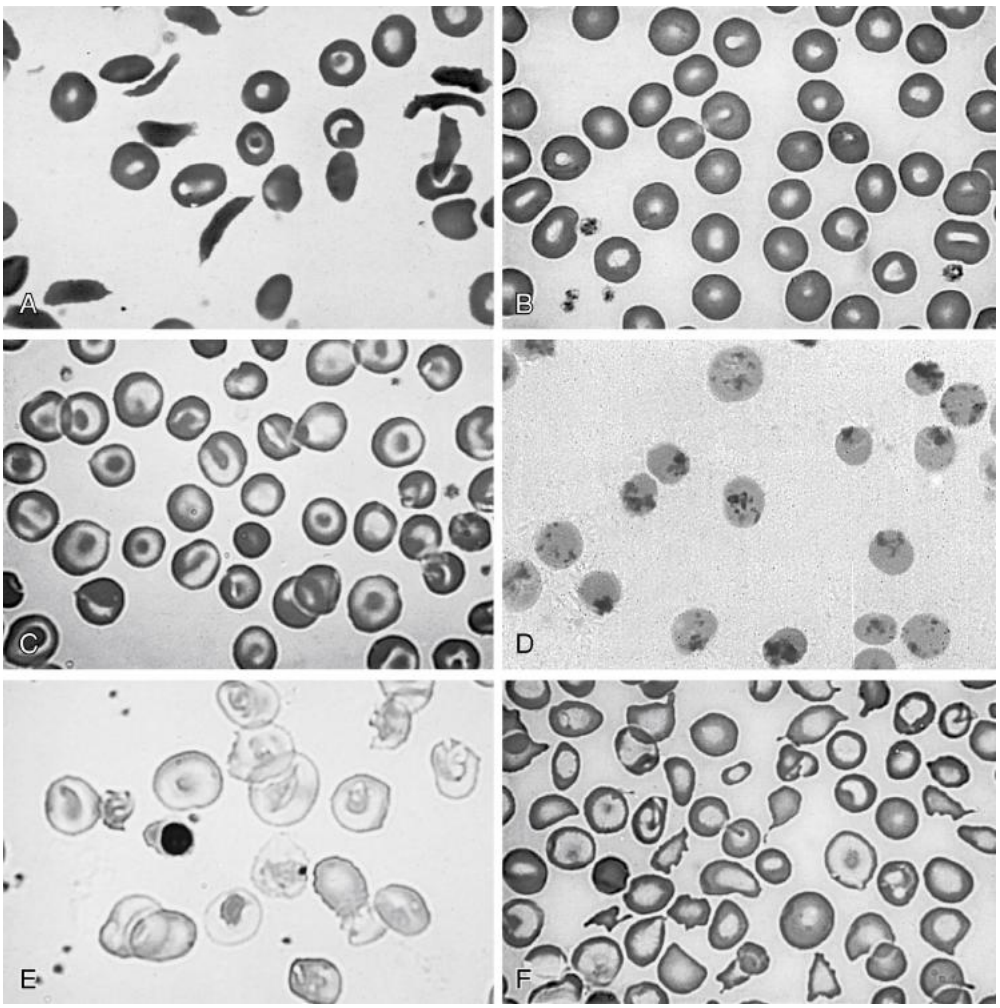

Figura 462-5 Morfología de los eritrocitos observada en las enfermedades de la hemoglobina. **A,** Drepanocitosis (HbSS): células en diana y células fijadas (con falciformación irreversible). **B,** Rasgo drepanocítico (HbAS): morfología eritrocitaria normal. **C,** Hemoglobina CC: células en diana y esferocitos ocasionales. **D,** Anemia congénita con cuerpos de Heinz (hemoglobina inestable): eritrocitos teñidos con tinción supravital (azul de cresilo brillante) que revelan inclusiones intracelulares. **E,** β^0-talasemia homocigota: intensa hipocromía con eritrocitos deformados y normoblastos. **F,** Enfermedad de hemoglobina H (α-talasemia): anisopoiquilocitosis con células en diana. *(Cortesía del Dr. John Bolles, The ASH Collection, University of Washington, Seattle.)*

Tabla 462-5 Complicaciones asociadas al rasgo drepanocítico (asociaciones confirmadas)

Cáncer medular renal
Hematuria
Necrosis papilar renal
Hipostenuria
Infarto esplénico
Rabdomiólisis por ejercicio
Muerte súbita relacionada con el ejercicio
Protección contra el paludismo falciparum
Microalbuminuria (adultos)

De Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng O y cols.: Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review, Am J Med *122:507–512, 2009.*

No es necesario restringir ninguna actividad en los niños con rasgo falciforme. Se han descrito casos de muerte súbita asociada al ejercicio en condiciones extremas en pacientes con rasgo drepanocítico, que posiblemente se asocien a un segundo factor genético y/o factores ambientales, más que a la presencia del rasgo falciforme por sí mismo. No se ha demostrado una relación causal entre la presencia de rasgo drepanocítico y la muerte súbita. Todos los pacientes con rasgo drepanocítico que participen en actividades atléticas agotadoras deben recibir la máxima hidratación y descansar adecuadamente durante el ejercicio, medidas de precaución que se deben aplicar en todos los atletas, sobre todo cuando realizan actividad en un entorno húmedo y cálido. La presencia de rasgo drepanocítico nunca debe ser un motivo para excluir al paciente de la práctica deportiva, sino que debe tenerse en cuenta para someterle a una vigilancia cuidadosa y asegurar una hidratación adecuada y prevenir el agotamiento por el calor o el ejercicio extenuante. Si fuera preciso realizar el cribado del rasgo falciforme en atletas, sería necesario el pertinente asesoramiento genético, además de saber que la información genética puede suponer un riesgo de dudas sobre la paternidad. Estas situaciones son típicamente manejadas por un pediatra o hematólogo que tenga costumbre de realizar un asesoramiento genético equilibrado y afrontar los aspectos relacionados con la paternidad.

462.3 Otras hemoglobinopatías

Michael R. DeBaun, Melissa J. Frei-Jones y Elliott P. Vichinsky

HEMOGLOBINA C

La mutación de la HbC se encuentra en el mismo lugar que la de la HbS, pero la sustitución es de lisina en vez de valina por la glutamina. En Estados Unidos, la incidencia de rasgo de hemoglobina C (HbAC) es de 1/40, mientras que la de la enfermedad por hemoglobina C homocigota (HbCC) es de 1/5.000 afroamericanos. La HbAC es asintomática. La HbCC puede causar anemia leve, esplenomegalia y colelitiasis; se han descrito casos raros de rotura esplénica espontánea. No se produce falciformación celular. El cuadro

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

suele diagnosticarse en los programas de detección selectiva de los recién nacidos. La HbC cristaliza y rompe la membrana eritrocitaria y en el frotis de sangre periférica se pueden identificar cristales de HbC (v. fig. 462-5*C*).

HEMOGLOBINA E

La hemoglobina E es una hemoglobina anormal producida por una mutación cualitativa en el gen de la β-globina y es la segunda mutación de la globina más frecuente en el mundo. Los pacientes pueden tener un rasgo de hemoglobina E asintomática (HbAE) o una enfermedad por hemoglobina E homocigota benigna (HbEE). La talasemia heterocigota compuesta por hemoglobina E/β-talasemia produce fenotipos clínicos, que van desde una anemia moderada-grave según la mutación de la β-talasemia. En California, la HbE/β-talasemia se encuentra casi exclusivamente en los individuos procedentes del Sudeste Asiático, con una prevalencia de 1/2.600 nacimientos.

HEMOGLOBINA D

Se conocen al menos 16 variantes de HbD. La HbD-Punjab (Los Ángeles) es una Hb rara que se encuentra en el 1-3% de las poblaciones de las Indias Occidentales y en algunos europeos relacionados con la India. En combinación con la HbS, produce síntomas de drepanocitosis. La HbD heterocigota o el rasgo de hemoglobina D (HbAD) es asintomático y la HbDD homocigota o enfermedad HbD provocan una anemia leve a moderada con esplenomegalia.

462.4 Enfermedades por hemoglobina inestable

Michael R. DeBaun, Melissa J. Frei-Jones y Elliott P. Vichinsky

Se han identificado al menos 200 hemoglobinas inestables raras, de las que la más frecuente es la Hb Köln. La mayoría de los pacientes parecen portadores de mutaciones de novo, más que de una hemoglobinopatía hereditaria. Las hemoglobinas inestables mejor estudiadas son aquéllas cuyas mutaciones producen una unión inestable del hemo que termina por provocar la desnaturalización de la hemoglobina. Esta hemoglobina desnaturalizada puede visualizarse como cuerpos de Heinz durante las crisis hemolíticas graves o tras la esplenectomía. A diferencia de los cuerpos de Heinz que aparecen tras una exposición tóxica, los de las hemoglobinas inestables se encuentran en los reticulocitos y en los eritrocitos más viejos (fig. 462-5*D*). Los heterocigotos son asintomáticos.

Los niños con mutaciones homocigotas pueden manifestarse en la primera infancia con anemia y esplenomegalia o con una anemia hemolítica inexplicable. La hemólisis aumenta en las enfermedades febriles y, en el caso de algunas hemoglobinas inestables, tras la ingestión de medicaciones oxidantes (como ocurre en la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G6PD]). Si el bazo conserva su función, la extensión de sangre parecerá casi normal o mostrará sólo una ligera hipocromasia con punteado basófilo. El diagnóstico puede hacerse demostrando los cuerpos de Heinz, la inestabilidad de la hemoglobina o por los resultados anormales en el análisis de la hemoglobina (aunque algunas de estas hemoglobinas inestables tienen una movilidad normal y no se detectan mediante el análisis de hemoglobina).

El tratamiento consiste en medidas generales. Durante los episodios de hemólisis de los casos graves pueden ser necesarias las transfusiones. Conviene evitar los fármacos oxidantes y administrar suplementos de folato si existen dudas sobre una deficiencia dietética. Se puede plantear la esplenectomía en los pacientes que necesitan transfusiones de repetición o tienen un crecimiento escaso, pero antes de proceder a esta intervención deben considerarse las complicaciones de la esplenectomía, incluida la sepsis bacteriana, el riesgo de trombosis y la posibilidad de desarrollar hipertensión pulmonar.

462.5 Hemoglobinas anormales con aumento de la afinidad por el oxígeno

Michael R. DeBaun, Melissa J. Frei-Jones y Elliott P. Vichinsky

Se conocen más de 110 hemoglobinas con elevada afinidad por el oxígeno. Estas mutaciones afectan al estado de configuración de la hemoglobina durante la oxigenación y la desoxigenación. La estructura de la hemoglobina cambia del estado oxigenado al estado desoxigenado. El estado desoxigenado se denomina estado T (tenso) y su estabilidad depende del 2,3-difosfoglicerato. Cuando está totalmente oxigenada, la hemoglobina asume el estado R (relajado). No se conocen las interacciones moleculares exactas entre estos 2 estados. Las hemoglobinas de alta afinidad tienen mutaciones que o bien estabilizan la forma R, o bien desestabilizan la forma T. Las interacciones entre las formas R y T son complejas y los mecanismos de las mutaciones se desconocen. En la mayoría de los casos, las hemoglobinas de alta afinidad pueden identificarse mediante su análisis; alrededor del 20% ha de caracterizarse en condiciones controladas en las que la medición de la P_{50} se reduce a 9-21 mmHg (normal: 23-29 mmHg). Debido al descenso de la P_{50}, en estas hemoglobinopatías, existe una eritrocitosis con cifras de 17-20 g/dl de hemoglobina. Las concentraciones de eritropoyetina y de 2,3-difosfoglicerato son normales. Los pacientes suelen estar asintomáticos y no necesitan flebotomías. Si éstas se llevaran a cabo, podrían comprometer el aporte de oxígeno, debido a la menor cantidad de moléculas de hemoglobina para el transporte de oxígeno.

462.6 Hemoglobinas anormales causantes de cianosis

Michael R. DeBaun, Allison Grimes, Melissa J. Frei-Jones y Elliott P. Vichinsky

Las hemoglobinas anormales causantes de cianosis, llamadas también metahemoglobinemias estructurales, son raras. Se denominan «hemoglobinas M» y representan un grupo de variantes de la hemoglobina, producidas por mutaciones puntuales en una de las cadenas de globina α, β o γ en el bolsillo del hemo. Existen 13 variantes conocidas. Estas hemoglobinas inestables conducen a una anemia hemolítica, que es más pronunciada en las formas que cursan con afectación del gen de la β-globina. Clínicamente, estos niños están cianóticos desde el nacimiento, pero, si la mutación afecta a la cadena α (HbM Boston, HbM Iwate, Hb Auckland), no desarrollarán otros signos ni síntomas de enfermedad. En los lactantes con mutaciones en la cadena de la β-globina, la cianosis aparece en etapas posteriores de la infancia, cuando desaparece la hemoglobina fetal (HbM Saskatoon, HbM Chile, HbM Milwaukee 1 y 2). Las mutaciones de la cadena γ (HbF-M Fort Ripley, HbF-M Osaka, HbF Cincinnati, HbF Circleville, HbF Toms River, HbF Viseu) son todas transitorias y cursan con cianosis desde el nacimiento, que se resuelve en el período neonatal cuando se interrumpe la producción de HbF. Las hemoglobinas M anormales se transmiten de forma autosómica dominante y se diagnostican mediante el análisis de la hemoglobina. No se pueden aislar de forma fiable las variantes de HbM usando el análisis de hemoglobina (HPLC o enfoque isoeléctrico [IEF]), de forma que es precisa la confirmación diagnóstica con secuenciación del ADN o espectrometría de masas. No existe un tratamiento específico y los pacientes afectados no responden a los tratamientos empleados en la metahemoglobinemia por deficiencia de enzimas. Salvo por la cianosis, los pacientes afectados están asintomáticos y no es precisa ninguna monitorización adicional. Los niños con la forma de la β-globina deben evitar los fármacos oxidantes. Los pacientes con todas estas variantes tienen una esperanza de vida normal y pueden tener un embarazo normal.

Las hemoglobinas de baja afinidad se asocian con menos cianosis que las hemoglobinas M. Las sustituciones de aminoácidos desestabilizan la oxihemoglobina y reducen la saturación de oxígeno. Las mejor conocidas son la Hb Kansas, la Hb Beth Israel y la Hb Denver. El análisis de las hemoglobinas (IEF y HPLC) puede ser normal en los individuos afectados. Cuando existe una sospecha clínica, los estudios de afinidad del oxígeno indicarán un desplazamiento a la derecha de la curva de disociación y las pruebas de calor demostrarán una hemoglobina inestable. Los niños sólo presentan una cianosis leve.

462.7 Metahemoglobinemia hereditaria

Michael R. DeBaun, Allison Grimes, Melissa J. Frei-Jones y Elliott P. Vichinsky

La **metahemoglobinemia hereditaria** es un síndrome clínico causado por el aumento en la concentración de metahemoglobina sérica como

booksmedicos.org

consecuencia de cambios congénitos en la síntesis de hemoglobina o en el metabolismo, con los consiguientes desequilibrios en la reducción y oxidación de la hemoglobina. En condiciones normales, la molécula de hierro de la hemoglobina se encuentra en estado ferroso (Fe^{2+}), lo cual es esencial para el transporte de oxígeno. En condiciones fisiológicas, existe una pérdida lenta y constante de electrones hacia el oxígeno liberado y la forma férrica (Fe^{3+}) se combina con el agua para formar metahemoglobina (MetHb). La MetHb recién formada tiene una menor capacidad de unirse al oxígeno.

Existen dos vías para la reducción de la MetHb. La vía fisiológica y predominante es una forma reducida de la reacción dependiente de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) catalizada por la citocromo b5 reductasa. Este mecanismo es más de 100 veces más eficiente que la producción de MetHb. La vía alternativa utiliza la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato generada por la G6PD en la vía de la hexosa monofosfato y necesita de la activación de un aceptor de electrones extrínseco (azul de metileno, ácido ascórbico, riboflavina). En los individuos normales la oxidación de la hemoglobina a MetHb se produce a una velocidad lenta, 0,5-3%, que se contrarresta con una reducción de MetHb para mantener una situación en equilibrio del 1% de MetHb.

El aumento de MetHb en los eritrocitos puede ser el resultado de la exposición a sustancias tóxicas o por ausencia de las vías reductoras, como en la deficiencia de NADH-citocromo b5 reductasa. La metahemoglobinemia tóxica es mucho más frecuente que la metahemoglobinemia hereditaria (tabla 462-6). Los lactantes son especialmente vulnerables a la oxidación de la hemoglobina, pues la concentración de citocromo b5 reductasa en sus eritrocitos es la mitad de la del adulto y, asimismo, la hemoglobina fetal es más susceptible a la oxidación que la hemoglobina A. Además, la mayor alcalinidad del tracto gastrointestinal puede favorecer el crecimiento de bacterias gramnegativas productoras de nitritos. Cuando la concentración de MetHb es >1,5 g/24 horas (15% MetHb), la cianosis se hace visible. Una proporción de MetHb del 70% es mortal. La concentración de MetHb suele expresarse como porcentaje de la hemoglobina normal, y el nivel tóxico es tanto menor cuanto más baja es la concentración de hemoglobina. La metahemoglobinemia se ha descrito en lactantes que han ingerido alimentos y agua ricos en nitratos, en los que han estado expuestos a geles de anilina u otros productos químicos utilizados en las escuelas y en algunos con gastroenteritis grave y acidosis. La metahemoglobina puede dar color marrón a la sangre (fig. 462-6).

Tabla 462-6 Etiologías conocidas de la metahemoglobinemia adquirida

MEDICACIONES
Anestesia tópica con EMLA (mezcla eutéctica de anestésicos locales) (lidocaína 2,5% y prilocaína 2,5%)
Benzocaína
Cloroquina
Dapsona
Fenazopiridina
Flutamida
Lidocaína
Metoclopramida
Nitrato de plata
Nitrato sódico
Nitratos
Nitroglicerina
Nitroprusiato
Óxido nítrico
Óxido nitroso
Prilocaína
Primaquina
Riluzol
Sulfamidas
SITUACIONES MÉDICAS
Cuadro de dolor relacionado con la drepanocitosis
Infección gastrointestinal pediátrica, sepsis
Sobredosis con drogas recreativas como el nitrato de amilo («poppers»)
OTROS
Aumentadores del octanaje de la gasolina
Colorantes de anilina
Herbicidas
Inhalación de humos (gases de escape de automóvil, quema de madera y plásticos)
Pesticidas
Sustancias químicas industriales: nitrobenceno, nitroetano (presente en esmaltes de uñas, resinas, adhesivos de goma)

De Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM: Acquired methemoglobinemia, Medicine (Baltimore) *83:265–273, 2004.*

462.8 Metahemoglobinemia hereditaria con deficiencia de NADH citocromo b5 reductasa

Michael R. DeBaun, Allison Grimes, Melissa J. Frei-Jones y Elliott P. Vichinsky

El primer trastorno hereditario descrito como responsable de metahemoglobinemia se debía a una deficiencia enzimática de la NADH citocromo reductasa, que se clasifica en 2 tipos diferentes. En el tipo I (el más frecuente), la actividad de la NADH citocromo b5 reductasa sólo es deficitaria en los eritrocitos, pero otras células no se ven afectadas. En el tipo II, la deficiencia enzimática afecta a todos los tejidos y por tanto los síntomas son más graves, comenzando en la lactancia con encefalopatía, retraso mental, espasticidad, microcefalia y retraso del crecimiento, que culmina en la muerte habitualmente antes de los 2 años. Ambos tipos tienen un patrón de herencia autosómica recesiva.

Clínicamente, la cianosis puede variar en intensidad según las estaciones y la dieta. El momento de aparición de la cianosis también es variable; en algunos pacientes lo hace al nacimiento, mientras que en otros sólo se manifiesta en la adolescencia. Aunque hasta el 50% de la hemoglobina circulante total puede encontrarse en forma de MetHb no funcionante, estos pacientes no sufren alteraciones cardiorrespiratorias o éstas son muy escasas, salvo durante el ejercicio.

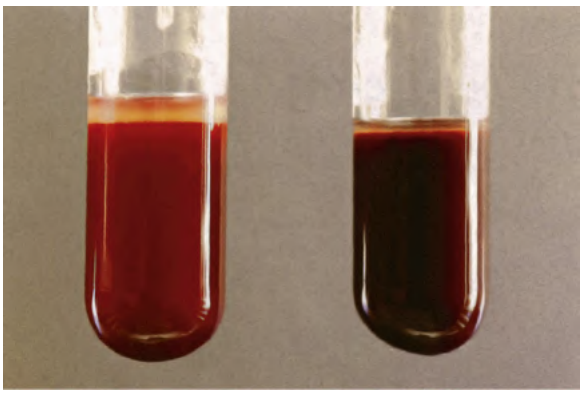

Figura 462-6 Sangre arterial normal frente a metahemoglobinemia. Sangre arterial con 1% de metahemoglobina *(izquierda)* frente a sangre arterial con 72% de metahemoglobina *(derecha)*. Obsérvese el característico color marrón achocolatado de la muestra que posee una concentración elevada de metahemoglobina. Ambas muestras se expusieron brevemente a oxígeno al 100% y fueron agitadas. Este análisis rápido es una prueba útil que puede hacerse a la cabecera del paciente para diagnosticar la metahemoglobinemia. La muestra de la *izquierda* adquirió un color rojo brillante, mientras que la de la *derecha* permaneció de color marrón achocolatado. Métodos: Las muestras de sangre se obtuvieron del mismo paciente al mismo tiempo. La concentración de hemoglobina fue de 11,7 g/dl. La concentración calculada de metahemoglobina fue de: 11,7 g/dl × 0,01 = 0,117 g/dl *(izquierda)* y 11,7 g/dl × 0,72 = 8,42 g/dl *(derecha)*. La elevación de la concentración de metahemoglobina se consiguió in vitro añadiendo 0,1 ml de una solución 0,144 molar de nitrato sódico *(derecha)*. A la sangre control *(izquierda)* se añadió 0,1 ml de solución salina normal. La cooximetría se realizó en ambas muestras al poco tiempo de la extracción y 20 minutos después de añadir la solución de nitrato sódico. Ambas muestras se expusieron a oxígeno al 100% antes de la segunda medición. *(Protocolo basado en una comunicación personal del Dr. Ali Mansouri, diciembre de 2002.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El tratamiento diario con ácido ascórbico por vía oral (200-500 mg/día divididos en varias tomas) reduce de manera gradual la metahemoglobina hasta alrededor del 10% del pigmento total y disminuye la cianosis mientras la administración se mantiene. Las dosis elevadas y a largo plazo de ácido ascórbico pueden producir hiperoxaluria y nefrolitiasis. El ácido ascórbico no debería utilizarse como tratamiento de la metahemoglobinemia tóxica. Se debe contactar con los servicios de toxicología siempre que se encuentren disponibles con carácter inmediato para verificar las estrategias terapéuticas más actualizadas. Igual que sucede con el ácido ascórbico, la riboflavina utiliza la vía alternativa de reducción de la MetHb y es más eficaz cuando se administran dosis altas (400 mg una vez al día). El azul de metileno por vía intravenosa (dosis inicial de 1-2 mg/kg) se utiliza para tratar la metahemoglobinemia tóxica. Como tratamiento de mantenimiento puede administrarse una dosis oral (100-300 mg v.o. al día).

El azul de metileno no debería usarse en los pacientes con deficiencia de G6PD, pues no sólo es ineficaz sino que puede provocar una grave hemólisis oxidativa. En caso de administrar azul de metileno a un paciente con deficiencia de G6PD no se observará mejoría de los síntomas y se han descrito casos de hemólisis intensa a las 24 horas de la administración. Como en el momento de administrar el tratamiento es raro disponer del diagnóstico de deficiencia de G6PD, se debe obtener una historia clínica detallada. Cuando en la historia no se encuentran síntomas de deficiencia de G6PD, el tratamiento con azul de metileno debería iniciarse con cautela y se debería monitorizar de forma estrecha la mejoría.

462.9 Síndromes de persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal

Michael R. DeBaun, Melissa J. Frei-Jones y Elliott P. Vichinsky

Los síndromes de PHHF son una forma de talasemia y en ellos hay una mutación que reduce la producción de las globinas β, δ o ambas. Existe un desequilibrio en el cociente de síntesis α/no α (v. cap. 462.10) característico de la talasemia. Se han descrito más de 20 variantes de PHHF, entre las cuales existen formas de deleción $\delta\beta^0$ (negros, ganeses, italianos), sin deleción (tunecinos, japoneses, australianos), relacionada con el grupo de genes de la β-globina (británicos, italianos-chinos, negros) o no relacionada con el grupo de genes de la β-globina (Atlanta, checos, Seattle). Las formas $\delta\beta^0$ tienen deleciones de la totalidad de la secuencia de genes de las globinas δ y β y la más frecuente en EE.UU. es la variante de los negros de Estados Unidos (PHHF-1). Debido a la deleción de los genes δ y β, sólo se produce globina γ y, por tanto, HbF. En la forma homocigota no existen manifestaciones de talasemia; sólo hay HbF, con una anemia muy leve y ligera microcitosis. Cuando se hereda junto con otra variante de hemoglobina, la concentración de HbF se eleva al 20-30%; si se hereda con HbS, aliviará la drepanocitosis y las complicaciones serán mucho más infrecuentes.

462.10 Síndromes talasémicos

Michael R. DeBaun, Melissa J. Frei-Jones y Elliott P. Vichinsky

Las talasemias son un grupo de trastornos genéticos en la producción de la cadena de globina en los que se produce un desequilibrio entre la producción de cadenas α y β de la globina. Los síndromes de talasemia β (β-talasemia) se deben a una reducción de las cadenas de la β-globina, con el consiguiente exceso relativo de las cadenas de la α-globina. El término β^0-talasemia alude a la ausencia completa de producción de β-globina. Cuando los pacientes son homocigotos para el gen de la β-talasemia, no pueden fabricar ninguna cadena β normal (HbA). El término β^+-talasemia indica una mutación que condiciona una menor producción de β-globina normal, pero todavía existe (HbA). Los síndromes de β^0-talasemia son más graves que los de β^+-talasemia. Al emplear el término β-talasemia mayor se alude a la forma grave de β-talasemia, que requiere transfusiones precoces y suele ser homocigota para las mutaciones β^0. La β-talasemia intermedia es un diagnóstico clínico en un paciente con un fenotipo menos grave, que no suele necesitar transfusiones durante la infancia. Muchos de estos pacientes tienen al menos una mutación de la β^+-talasemia. Para que se produzca un síndrome de β-talasemia debe existir al menos una mutación de esta enfermedad en los dos genes de la β-globina. Los portadores de una sola mutación en la β-globina suelen ser asintomáticos y sólo presentan microcitosis y anemia leve. En la α-talasemia no existe producción del gen de la α-globina. Los individuos normales tienen cuatro genes de la α-globina. Cuantos más genes se afecten, más grave será la enfermedad. Una mutación α^0 indica que no se produce ninguna cadena α a partir de ese gen. En la mutación α^+ se produce una menor cantidad de cadenas de la α-globina. En los síndromes talasémicos la patología primaria reside en la cantidad de producción de globina, mientras que en la drepanocitosis, la patología principal se encuentra en la calidad de la producción de globina.

EPIDEMIOLOGÍA

Son más de 200 las mutaciones distintas que producen una reducción o falta total de producción de la globina. Aunque la mayor parte son infrecuentes, los 20 alelos anormales más frecuentes son responsables del 80% de las talasemias conocidas en todo el mundo; el 3% de la población mundial porta alelos de β-talasemia y en el Sudeste Asiático, el 5-10% de la población porta alelos de α-talasemia. En áreas determinadas existen menos alelos frecuentes. En EE.UU. se calcula en 2.000 los casos de β-talasemia mayor.

FISIOPATOLOGÍA

A la patogenia de la β-talasemia mayor contribuyen dos hechos principales: la producción inadecuada del gen de la β-globina, que conduce a una disminución de los niveles de la hemoglobina normal (HbA) y el desequilibrio en la producción de las cadenas de globina α y β. En la β-talasemia mayor hay un exceso de cadenas de α-globina en comparación con las de globinas distintas de la α y se forman tetrámeros de α-globina (α_4) y aparecen como inclusiones dentro de los eritrocitos. Las cadenas de α-globina libre y las inclusiones son muy inestables, precipitan dentro de los precursores de los eritrocitos, causan lesiones en la membrana eritrocitaria y acortan la vida de los hematíes provocando anemia y aumento de la producción eritroide. La tabla 462-7 muestra algunos rasgos seleccionados de las talasemias. Este cuadro determina un notable incremento de la eritropoyesis con muerte de los precursores eritroides tempranos en la médula. A nivel clínico se produce una falta de maduración de los eritrocitos y un recuento de reticulocitos inadecuadamente bajo. Esta eritropoyesis ineficaz y la expansión compensadora masiva de la médula ósea con hiperactividad eritroide caracterizan a la β-talasemia. Como el paciente con una β^0-talasemia no puede elaborar HbA, las cadenas α se combinan con las γ y por eso la hemoglobina dominante será la HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Además de su efecto natural sobre la supervivencia, las cadenas de globina γ se forman en cantidades elevadas, con el consiguiente aumento de la HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Las cadenas de globina δ también se forman en cantidades elevadas, algo regulado por polimorfismos genéticos. La síntesis de cadena δ no se suele afectar en la β-talasemia ni en el rasgo talasémico β, por lo que los pacientes tendrán un aumento relativo o absoluto en la producción de HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$).

En los síndromes de α-talasemia, la producción de cadenas de α-globina viene controlada por dos genes con 2 alelos maternos y 2 paternos y esta producción puede ir desde una ausencia completa (hidropesía fetal) hasta una ligera reducción (portador silente de la α-talasemia). En los síndromes de α-talasemia se produce un exceso de cadenas de globina β y γ y aparición de la hemoglobina de Bart (γ_4) durante la vida fetal y de HbH (β_4) tras el nacimiento. Estos tetrámeros anómalos son hemoglobinas no funcionantes con una afinidad por el oxígeno muy elevada. No transportan oxígeno y producen hemólisis extravascular. Un feto con la forma más grave de α-talasemia (hidropesía fetal) presenta anemia intrauterina y se puede perder el embarazo porque la producción de HbF necesita una cantidad suficiente de α-globina. Por el contrario, los lactantes con β-talasemia mayor se vuelven sintomáticos sólo después del nacimiento cuando predomina la HbA y una producción insuficiente de β-globina produce síntomas clínicos.

TALASEMIA β HOMOCIGOTA (TALASEMIA MAYOR, ANEMIA DE COOLEY)

Manifestaciones clínicas

Si no se tratan, los niños con β^0-talasemia homocigota suelen hacerse sintomáticos por la anemia hemolítica progresiva, que produce una intensa debilidad con descompensación cardíaca durante el segundo semestre de vida. Dependiendo de la mutación y de la magnitud de la producción

booksmedicos.org

Tabla 462-7 Talasemias

TALASEMIA	GENOTIPO DE LA GLOBINA	CARACTERÍSTICAS	EXPRESIÓN	ANÁLISIS DE LA HEMOGLOBINA
TALASEMIA α				
Deleción de 1 alelo del gen	−,α/α,α	Normal	Normal	Recién nacido: Hb Bart 1-2%
Rasgo con deleción de 2 alelos de los genes	−,α/ − ,α −, −/α,α	Microcitosis, hipocromasia leve	Normal, anemia leve	Recién nacido: Hb Bart 5-10%
Hemoglobina H con deleción de 3 alelos de los genes	−, − / − ,α	Microcitosis, hipocromía	Anemia leve, no precisa transfusiones	Recién nacido: Hb Bart 20-30%
Deleción de 2 alelos de los genes + Constant Spring	−, − /α,$\alpha^{\text{Constant Spring}}$	Microcitosis, hipocromía	Anemia moderada a grave, transfusiones, esplenectomía	2-3% Constant Spring, 10-15% hemoglobina H
Deleción de 4 alelos de los genes	−, − / − ,−	Anisocitosis, poiquilocitosis	Hidropesía fetal	Recién nacido: 89-90% Hb Bart con Gower 1 y 2 y Portland
No delecional	α,α/α,α^{variante}	Microcitosis, anemia leve	Normal	1-2% hemoglobina variante
TALASEMIA β				
Heterocigoto β^0 o β^+: rasgo	β^0/A, β^+/A	Microcitosis variable	Normal	Elevación de A_2, elevación variable de F
Talasemia β^0	β^0/β^0, β^+/β^0, E/β^0	Microcitosis, hematíes nucleados	Dependiente de transfusiones	F 98% y A_2 2% E 30-40%
Talasemia β^+ grave	β^+/β^+	Microcitosis, hematíes nucleados	Dependiente de transfusiones/talasemia intermedia	F 70-95%, A_2 2%, indicios de A
Silente	β^+/A	Microcitosis	Normal con sólo microcitosis	A_2 3,3-3,5%
	β^+/β^+	Hipocromía, microcitosis	Anemia leve a moderada	A_2 2-5%, F 10-30%
Dominante (rara)	β^0/A	Microcitosis, hematíes anormales	Anemia moderadamente grave, esplenomegalia	Elevación de F y A_2
Talasemia δ	A/A	Normal	Normal	Ausencia de A_2
Talasemia $(\delta\beta)^0$	$(\delta\beta)^0$/A	Hipocromía	Anemia leve	F 5-20%
Talasemia $(\delta\beta)^+$ Lepore	β^{Lepore}/A	Microcitosis	Anemia leve	Lepore 8-20%
Lepore	$\beta^{\text{Lepore}}/\beta^{\text{Lepore}}$	Microcitosis, hipocromía	Talasemia intermedia	F 80%, Lepore 20%
Talasemia γδβ	$(\gamma^{\text{A}}\delta\beta)^0$/A	Microcitosis, hipocromía	Anemia moderada, esplenomegalia, homocigoto: talasemia intermedia	Descenso de F y A_2 en comparación con talasemia δβ
Talasemia γ	$(\gamma^{\text{A}}\gamma^{\text{G}})^0$/A	Microcitosis	Insignificante excepto homocigotos	Descenso de F
PERSISTENCIA HEREDITARIA DE LA HEMOGLOBINA FETAL				
Delecional	A/A	Microcitosis	Anemia leve	F 100% homocigotos
No delecional	A/A	Normal	Normal	F 20-40%

de hemoglobina fetal, en los pacientes con talasemia β mayor hay que recurrir a las transfusiones ya entre el 2.° mes y el 2.° año de vida, y es más raro que sea después. La decisión de transfundir es multifactorial, pero no viene determinada exclusivamente por el grado de anemia. Los signos de eritropoyesis ineficaz, como el retraso del crecimiento, las deformidades óseas secundarias a la expansión medular y la hepatoesplenomegalia son variables importantes a la hora de decidir el inicio de las transfusiones.

La presentación clásica en un niño con talasemia grave consiste en la facies talasémica (hiperplasia maxilar, puente nasal ancho, protrusión frontal), las fracturas óseas patológicas, la hepatoesplenomegalia importante y la caquexia, que en la actualidad se observan principalmente en los países en vías de desarrollo sin acceso al tratamiento crónico con transfusiones. En ocasiones estas características aparecen en pacientes con una anemia moderada por una eritropoyesis ineficaz compensadora importante.

En los pacientes no transfundidos con una eritropoyesis ineficaz importante puede aparecer una llamativa esplenomegalia con hiperesplenismo y síntomas abdominales. Las manifestaciones de la eritropoyesis ineficaz son la expansión de los espacios medulares (con desarrollo masivo de la médula ósea en la cara y el cráneo, causante de la facies talasémica característica), la hematopoyesis extramedular y unas enormes necesidades metabólicas (fig. 462-7). La anemia crónica sin exposición a transfusiones produce un aumento de la absorción de hierro digestivo y una lesión orgánica secundaria inducida por hemosiderosis.

El tratamiento crónico con transfusiones mejora de forma espectacular la calidad de vida y reduce las complicaciones de la talasemia grave. La hemosiderosis inducida por las transfusiones se convierte en la principal complicación clínica de la talasemia dependiente de transfusiones. Cada ml de concentrado de hematíes contiene 1 mg de hierro. A nivel fisiológico no existe ningún mecanismo orientado a eliminar el exceso de hierro corporal. El hierro se deposita inicialmente en el hígado. La hemosiderosis hepática aparece un año después de administrar transfusiones de forma crónica y posteriormente se produce el depósito en el sistema endocrino, lo que se traduce en una elevada frecuencia de hipotiroidismo, hipogonadismo hipogonadotrópico, déficit de hormona del crecimiento, hipoparatiroidismo y diabetes mellitus. Tras 10 años de transfusiones se produce una disfunción cardíaca secundaria a la hemosiderosis. Al final, la mayor parte de los pacientes que no reciben un tratamiento adecuado para quelar el hierro fallecen por insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas o ambas cosas, secundarias a la hemosiderosis. Es posible prevenir la morbilidad ocasionada por la hemosiderosis con un tratamiento quelante del hierro adecuado.

Pruebas de laboratorio

En EE.UU. algunos niños con una talasemia β mayor se identifican en el cribado neonatal porque se detecta exclusivamente HbF en la electroforesis de la hemoglobina. Sin embargo, se ha producido un tremendo cambio en la etnia y las mutaciones asociadas a la talasemia dependiente de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

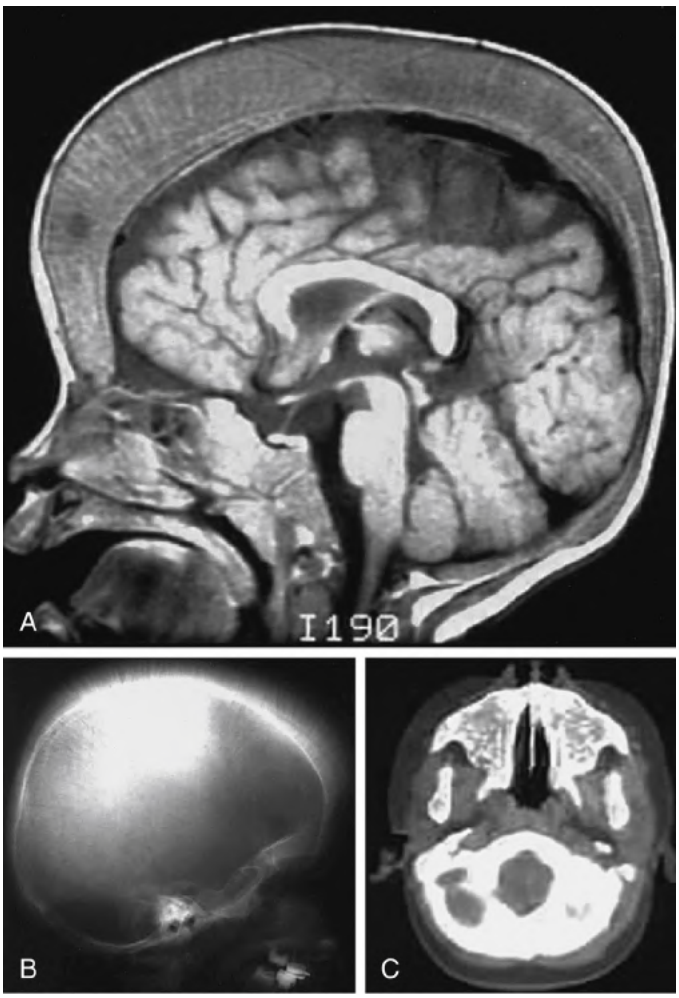

Figura 462-7 Eritropoyesis ineficaz en un paciente de 3 años con β-talasemia mayor, no transfundido. **A,** Ensanchamiento masivo del diploe craneal en la RM. **B,** Aspecto trabeculado en las radiografías simples. **C,** Obliteración de los senos maxilares con tejido hematopoyético en la TC.

transfusiones en este país. Muchos de los pacientes presentan mutaciones diversas, como la talasemia HbE, que pueden no identificarse o seguirse en los programas de cribado neonatal. La HbFE en el recién nacido puede ser una mutación benigna muy frecuente causada por una HbEE homocigota o por la infrecuente HbE β^0-talasemia grave. La ausencia de un diagnóstico estandarizado neonatal de los trastornos talasémicos obliga a realizar un seguimiento estrecho de los recién nacidos con mutaciones de talasemia poco claras y/o los bebés de grupos étnicos de alto riesgo.

Los lactantes con trastornos β-talasémicos graves presentan una anemia progresiva después del período neonatal. Los eritrocitos se caracterizan por microcitosis (VCM), hipocromía (CHC) y formación de dianocitos. Es típico encontrar eritrocitos nucleados, una marcada anisopoiquilocitosis y una reticulocitopenia relativa (v. fig. 462-5*E*). La concentración de hemoglobina disminuye de forma progresiva por debajo de 6 g/dl salvo que se administren transfusiones. El recuento reticulocitario es frecuentemente <8% y es inadecuadamente bajo en comparación al grado de anemia, debido a la eritropoyesis ineficaz. La concentración sérica de bilirrubina no conjugada suele ser alta, pero los demás parámetros bioquímicos pueden ser normales en las primeras fases de la enfermedad. Incluso cuando el paciente no recibe transfusiones, finalmente hay un acúmulo de hierro, con elevación de la concentración sérica de ferritina y de la saturación de transferrina. En las radiografías puede constatarse la hiperplasia de la médula ósea (v. fig. 462-7).

Se recomienda un diagnóstico definitivo precoz. Las técnicas de cribado neonatal, como la electroforesis de hemoglobina, no son definitivas. Se recomienda el diagnóstico mediante ADN de la mutación de la β-talasemia y las pruebas para analizar los modificadores genéticos del fenotipo clínico más frecuentes. Es frecuente que se coherede una mutación de la α-talasemia, lo que reduce la gravedad de la β-talasemia. En algunos casos la electroforesis convencional o las sondas de ADN frecuentes no permiten diagnosticar las mutaciones. Está indicado derivar las muestras a un laboratorio terciario y también realizar pruebas parentales y familiares. Tras establecer el diagnóstico definitivo, las familias deberían recibir un asesoramiento detallado.

Manejo y tratamiento de la talasemia

Tratamiento transfusional

Antes de iniciar las transfusiones crónicas, es necesario confirmar el diagnóstico de β-talasemia dependiente de transfusiones por criterios clínicos y analíticos. El diagnóstico de β-talasemia mayor es clínico y obliga a integrar los datos analíticos y evolutivos clínicos. Un 15-20% de los pacientes con una β^0-talasemia homocigota (las mutaciones más graves) pueden tener una evolución clínica cuyo fenotipo se corresponda con una talasemia intermedia. Por el contrario, un 25% de los pacientes con una β^+-talasemia homocigota, que suelen tener un fenotipo más benigno, pueden desarrollar una talasemia mayor dependiente de transfusiones. Algunos episodios clínicos transitorios, como una disminución súbita de la hemoglobina por un episodio de parvovirus que exige una transfusión, no indican de forma necesaria que el paciente dependa de las transfusiones. Es preciso observar a largo plazo las características clínicas, como el crecimiento, los cambios óseos y la hemoglobina, para determinar el tratamiento transfusional crónico.

Recomendaciones para el tratamiento transfusional. Los pacientes con riesgo de necesitar tratamiento transfusional deberían realizarse un estudio ampliado del fenotipo y/o genotipo de los eritrocitos. Los pacientes deberían recibir eritrocitos no acompañados de leucocitos y que sean compatibles para los antígenos D, C, c, E, e y Kell, como mínimo. Está indicado usar unidades negativas para citomegalovirus en los candidatos al trasplante de células madre. Las transfusiones se suelen administrar con intervalos de 3-4 semanas con el objetivo de mantener una concentración de hemoglobina tras las mismas entre 9,5 y 10,5 g/dl. Es fundamental una monitorización mantenida de las infecciones transmitidas por las transfusiones (hepatitis A, B y C, VIH), la aloinmunización, las necesidades anuales de transfusiones y las reacciones a las mismas.

Monitorización de la sobrecarga de hierro

El aumento de los depósitos de hierro es la causa de muchas de las complicaciones de la β-talasemia mayor. La valoración precisa del aumento de los depósitos de hierro resulta esencial para instaurar un tratamiento óptimo. La medida seriada de la concentración de ferritina sérica es útil para valorar el estado del balance del hierro, pero no predice cuantitativamente de un modo exacto los depósitos de hierro. La medida no invasiva de las lesiones orgánicas cuantitativas está mejorando rápidamente el tratamiento de la sobrecarga de hierro. La medida cuantitativa del hierro hepático y cardíaco es estándar y puede que pronto se disponga también de capacidad para medir el hierro pancreático y gonadal. Esta tecnología, junto con el acceso a múltiples quelantes, permitirá el uso de un tratamiento quelante dirigido en pacientes con una hemosiderosis específica de órgano antes de que se produzca una insuficiencia franca del mismo. Los datos disponibles sugieren que la integración de estas tecnologías de imagen y el tratamiento quelante puede evitar la insuficiencia cardíaca, la diabetes y cualquier otra disfunción orgánica inminente.

La medición cuantitativa del hierro hepático con las técnicas de RM aprobadas es el mejor indicador de los depósitos totales de hierro corporal y se debería realizar en los pacientes sometidos a transfusiones crónicas una vez iniciado este tratamiento. El hierro hepático ayuda a orientar el régimen quelante. Se debería obtener una medida cuantitativa del hierro cardíaco, con programas de RM potenciada en T2 cardíacos, en pacientes que llevan 7 años en tratamiento transfusional. No es raro que existan discrepancias entre el hierro cardíaco y hepático porque la velocidad de sobrecarga en cada tejido es distinta, igual que la eficacia del tratamiento quelante.

Tratamiento quelante

El tratamiento quelante del hierro debería iniciarse en cuanto el paciente presente una sobrecarga significativa del mismo. En general, esto sucede cuando lleva 1 año en tratamiento transfusional y se correlaciona con una ferritina sérica >1.000 ng/ml y/o una concentración de hierro hepático >2.500 μg/g de peso seco.

booksmedicos.org

Se comercializan tres quelantes de hierro (deferoxamina, deferasirox y deferiprona); todos se diferencian en la vía de administración, la farmacocinética, los efectos adversos y la eficacia. Muchos pacientes necesitan tratamiento quelante combinado en diversos momentos de su evolución. El objetivo global es prevenir las lesiones tisulares inducidas por la hemosiderosis y evitar la toxicidad de la quelación. Para conseguirlo, es precisa una estrecha monitorización de los pacientes. En general la toxicidad de los quelantes aumenta al reducirse los depósitos de hierro.

La deferoxamina es el quelante de hierro más estudiado y muestra unos perfiles de eficacia y seguridad excelentes. Se debe administrar por vía subcutánea o intravenosa porque su semivida es inferior a 30 minutos y esto obliga a administrarla al menos tres veces al día, 5-7 días/semana. Se suele empezar con una dosis de 20 mg/kg, que puede aumentarse a 60 mg/kg en los pacientes con sobrecarga grave de hierro. El principal problema de este compuesto es la falta de cumplimiento por la vía de administración. Los efectos secundarios incluyen ototoxicidad, alteraciones retinianas y displasia ósea con acortamiento del tronco.

El deferasirox, un quelante del hierro administrado por vía oral, se encuentra disponible comercialmente en Estados Unidos. Un 70% de los pacientes que se trataban con deferoxamina se ha cambiado a deferasirox, porque se puede administrar por vía oral. La semivida de este compuesto es superior a 16 horas y sólo se administra una vez al día en forma de comprimido para disolver en agua. La dosis inicial es de 20 mg/kg y se puede incrementar de forma gradual hasta 30 mg/kg. Los efectos secundarios más frecuentes son digestivos. El efecto más grave es la posible lesión renal. Hasta un 30% de los pacientes presenta un incremento transitorio de la creatinina, que obliga a realizar modificaciones temporales de la dosis. Todos los pacientes deben realizarse paneles de bioquímica mensuales y monitorización permanente de la proteinuria. Los estudios a largo plazo en miles de pacientes no han demostrado una disfunción renal progresiva, aunque se han descrito casos aislados de insuficiencia renal.

La deferiprona, un quelante de hierro oral que antes sólo estaba disponible en Europa, ya está aprobado en Estados Unidos. Su semivida es aproximadamente 3 horas y se debe administrar 25 mg/kg cada 8 horas. La deferiprona, una molécula pequeña, entra de forma eficaz en el tejido cardíaco y puede reducir la hemosiderosis cardíaca con mayor eficacia que otros quelantes. El efecto secundario más grave de este compuesto es la agranulocitosis transitoria, que afecta al 1% de los pacientes y que puede provocar la muerte en pocas ocasiones si el paciente no se monitoriza de forma adecuada. El uso de deferiprona obliga a un recuento semanal de leucocitos.

Al aumentar la supervivencia de los pacientes con talasemia, se ha producido un cambio en los objetivos del tratamiento quelante del hierro. El tratamiento agresivo con tratamiento quelante combinado se suele emplear en pacientes con una sobrecarga importante de hierro para prevenir o revertir la disfunción orgánica. La combinación de deferoxamina y deferiprona se emplea de forma habitual en pacientes con un aumento del hierro cardíaco. El tratamiento combinado con deferoxamina y deferasirox puede ser igual de eficaz en este tipo de pacientes.

Hidroxiurea

La hidroxiurea, un antimetabolito del ADN, aumenta la eritropoyesis por estrés, con el consiguiente aumento de la producción de HbF. Se ha empleado con mejores resultados en la anemia falciforme y en algunos casos de talasemia β intermedia. Los estudios en talasemia β mayor son limitados. En muchas regiones del planeta, la hidroxiurea se emplea en los pacientes con talasemia intermedia. Aunque se observa un aumento de las concentraciones de HbF, no se correlaciona de forma predecible con un aumento de la hemoglobina total en estos pacientes. En general parece producirse un incremento medio de la hemoglobina de 1 g (intervalo: 0,1-2,5 g). El tratamiento con hidroxiurea en la talasemia intermedia puede tener otros beneficios, como reducir la enfermedad vascular asociada a la talasemia intermedia. La dosis inicial es 10 mg/kg en esta enfermedad y como los pacientes son más sensibles a la toxicidad que los afectados por anemia falciforme, las dosis más altas deberían usarse con precaución.

Trasplante de células madre hematopoyéticas

El trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas ha curado a más de 3.000 pacientes con β-talasemia mayor. En pacientes de bajo riesgo con donante emparentado HLA idéntico, se consigue una supervivencia de al menos un 90% con una supervivencia libre de episodios del 80%. En general se necesitan regímenes de acondicionamiento mieloablativos para prevenir el rechazo del injerto y la recaída de la talasemia. La mayoría de los casos de éxito se han observado en niños menores de 15 años sin depósitos aumentados de hierro ni hepatomegalia que recibieron trasplantes alogénicos de hermanos HLA compatibles, por lo que está indicado ofrecer esta posibilidad a todos los niños que reúnan tales características. Los regímenes de trasplante alternativos para pacientes sin donante son experimentales y han obtenido grados variables de éxito.

Esplenectomía

Asplenia quirúrgica

Puede ser necesaria la esplenectomía en los pacientes talasémicos que desarrollan hiperesplenismo. Estos pacientes presentan una reducción mantenida de la concentración de hemoglobina, acompañada o no de un incremento de las necesidades transfusionales. En general, la esplenectomía se usa menos como opción terapéutica. Cada vez se reconocen más los efectos adversos graves de la esplenectomía, además del riesgo de infecciones. En la talasemia intermedia, los pacientes sometidos a esplenectomía tienen un aumento muy importante del riesgo de trombosis venosa, hipertensión pulmonar, úlceras en las piernas e infarto cerebral silente en comparación con los no esplenectomizados. Todos los pacientes deberían recibir una vacunación completa contra las bacterias encapsuladas y recibir profilaxis a largo plazo con penicilina con instrucciones adecuadas para manejar la fiebre. Se debería administrar penicilina profiláctica tras la esplenectomía para prevenir la sepsis y es preciso educar a las familias sobre los riesgos de la fiebre y la sepsis.

Monitorización preventiva de los pacientes con talasemia

Cardíaca

La cardiopatía es una causa fundamental de muerte en la talasemia. Se deberían monitorizar con ecocardiografías seriadas para valorar la función cardíaca y la presión arterial pulmonar. Es frecuente que aparezca una hipertensión pulmonar en los pacientes con talasemia no transfundidos y puede ser indicación para iniciar el tratamiento transfusional. Tras 8 años en tratamiento transfusional crónico, puede aparecer una hemosiderosis cardíaca y por eso se recomienda realizar estudios de RM potenciada en T2 cardíaca. Los pacientes con una hemosiderosis cardíaca y disminución de la fracción de eyección cardíaca deben recibir tratamiento quelante combinado intensivo.

Endocrina

La función endocrina se deteriora de forma progresiva con la edad secundariamente a la hemosiderosis y a las deficiencias nutricionales. El depósito de hierro en los órganos endocrinos y la hipófisis produce múltiples endocrinopatías, incluido hipotiroidismo, déficit de hormona de crecimiento, retraso puberal e hipoparatiroidismo, diabetes mellitus, osteoporosis e insuficiencia suprarrenal. La monitorización de la disfunción endocrina comienza de forma temprana, a los 5 años aproximadamente, o después de al menos 3 años de transfusiones crónicas. En todos los niños se debería monitorizar la talla, el peso y la altura sentados dos veces al año. Es precisa una evaluación nutricional. La mayor parte de los pacientes necesitan vitamina D, calcio, vitaminas B y C y zinc. La fertilidad es una preocupación en estos casos y se debería valorar de forma regular.

Apoyo psicosocial

La talasemia supone una alteración importante para la unidad familiar y dificulta mucho el desarrollo normal. Es necesario el asesoramiento anticipativo que tenga en cuenta la cultura y el uso precoz de los servicios de ayuda para la infancia reduce el trauma psicológico del tratamiento. Es obligatorio consultar pronto con los servicios sociales para valorar los aspectos financieros y sociales.

OTROS SÍNDROMES DE TALASEMIA β

Talasemia no dependiente de transfusiones: talasemia β intermedia

Los síndromes de la talasemia β se caracterizan por una menor producción de las cadenas de β-globina de HbA. Actualmente se han caracterizado más de 200-300 alelos de la β-talasemia. Estas mutaciones pueden afectar a cualquier paso en la transcripción de los genes de la β-globina. Como se ha comentado, la β^0-talasemia es la ausencia de producción de cadenas β normales y la producción de β^+ está disminuida. Algunas mutaciones de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la talasemia β presentan mutaciones estructurales, como HbE. Otras, como la talasemia δβ y el síndrome de PHHF, son variantes de la talasemia β, que tienen una menor producción del gen de la β-globina con aumento de la compensación de HbF. Dado que la correlación entre fenotipo y genotipo es variable, los pacientes con talasemia β se clasifican en gran medida por su espectro clínico. La talasemia dependiente de transfusiones o talasemia mayor es la más grave. La talasemia intermedia, no dependiente de transfusiones, incluye un espectro de pacientes que no reciben transfusiones crónicas inicialmente durante la lactancia, pero que pueden recibir algunas esporádicas durante la vida. Las principales características determinantes de estos pacientes es que tienen menos desequilibrio de las cadenas de la globina α-β que el encontrado en la talasemia mayor. En ocasiones, los modificadores genéticos alteran la gravedad de las mutaciones primarias y mejoran el equilibrio de las cadenas de globina. La coherencia del rasgo de la α-talasemia o los polimorfismos de los promotores de la globina, como BCL11, pueden convertir a un paciente con talasemia mayor en un paciente con talasemia intermedia no dependiente de transfusiones. La talasemia HbEβ es una causa frecuente de talasemia dependiente y no dependiente de las transfusiones. Estos modificadores genéticos secundarios intervienen en la regulación de la gravedad del trastorno. En ocasiones los pacientes con una mutación única de la β-talasemia o con el rasgo de la β-talasemia autosómico dominante presentan características clínicas de talasemia intermedia o talasemia no dependiente de transfusiones. Los estudios genéticos de estos pacientes suelen descubrir una coherencia de modificadores genéticos que empeoran el cuadro, como una triplicación del gen de la α-globina o una mutación inestable de la β-globina.

Los pacientes con una talasemia intermedia tienen una notable eritropoyesis ineficaz, que conduce a una anemia microcítica con una hemoglobina aproximada de 7 g/dl (intervalo: 6-10 g/dl). Estos pacientes presentan algunas complicaciones típicas de los pacientes con talasemia mayor no transfundidos, aunque la gravedad depende de la intensidad de la eritropoyesis ineficaz. Puede aparecer cierto grado de hiperplasia medular, hepatoesplenomegalia, seudotumores hematopoyéticos, hipertensión pulmonar, episodios de trombosis y retraso del crecimiento. Muchos pacientes desarrollan una hemosiderosis secundaria a la absorción digestiva de hierro, que necesita tratamiento quelante. En el canal vertebral puede producirse hematopoyesis extramedular comprimiendo la médula espinal y causando síntomas neurológicos que constituyen una urgencia médica y obligan a tratamiento radioterápico local inmediato para detener la eritropoyesis. Las transfusiones están indicadas en los pacientes con talasemia intermedia que tienen una morbilidad clínica significativa.

En los niños, el rasgo talasémico se diagnostica a menudo, erróneamente, como deficiencia de hierro, ya que ambos cuadros producen alteraciones similares desde el punto de vista hematológico, siendo la prevalencia de la ferropenia mucho mayor. Una nueva valoración tras la administración de un ciclo corto de hierro es todo lo que se necesita para identificar a los niños que precisan un estudio más profundo. Los niños con rasgo β-talasémico mostrarán una amplitud de distribución eritrocitaria persistentemente normal y un volumen corpuscular medio (VCM) reducido, mientras que los pacientes con una deficiencia de hierro desarrollan un aumento de la anchura de distribución de los eritrocitos con el tratamiento. En el análisis de la hemoglobina se encuentra una HbF elevada y además también una elevación de la HbA_2. Existen formas «silentes» de rasgo β-talasémico y si los antecedentes familiares son sospechosos, deberá hacerse un estudio más profundo.

SÍNDROMES DE TALASEMIA α

La talasemia α (α-talasemia) se debe a los mismos procesos evolutivos que produjeron la β-talasemia y la drepanocitosis. Los lactantes se identifican en el período neonatal por la mayor producción de hemoglobina de Bart (γ_4) durante la vida fetal y su presencia en el momento del nacimiento. Los síndromes de α-talasemia se presentan con mayor frecuencia en el Sudeste Asiático. En la α-talasemia son frecuentes las mutaciones de deleción. Además de estas mutaciones por deleción existen también mutaciones del gen de la α-globina no delecionales, de las que la más frecuente es la Constant Spring ($\alpha^{CS}\alpha$); estas mutaciones causan una anemia y un cuadro clínico más graves que las mutaciones por deleción. Existen 4 alelos de los genes de la α-globina y cuatro fenotipos de α-talasemia delecional. Los distintos fenotipos de la α-talasemia se producen principalmente porque existe una deleción de uno (α^{+}-talasemia) o ambos (α^{0}-talasemia) genes de la α-globina en cada uno de estos dos loci.

La deleción de un gen de la α-globina (rasgo silente) no puede identificarse hematológicamente. No se observan alteraciones en el VCM ni en la hemoglobina corpuscular media. Los portadores de esta deleción suelen diagnosticarse después de tener un hijo con una deleción de 2 genes o HbH (β_4), pero algunos programas de cribado neonatal han publicado incluso concentraciones bajas de HbBart. En el período neonatal la concentración de hemoglobina de Bart es generalmente <3%. La deleción de un gen de la α-globina es frecuente en los afroamericanos.

La deleción de 2 alelos de los genes de la α-globina produce el rasgo α-talasémico. Los alelos de la α-globina pueden perderse en forma *trans*- ($-\alpha/-\alpha$) o *cis*- ($\alpha,\alpha/^{-SEA}$). Si las mutaciones *cis* o *trans* se combinan con otras, podrán dar lugar a una HbH o α-talasemia mayor. En los pacientes africanos o de ascendencia africana, la deleción del gen de la α-globina más frecuente es la *trans,* mientras que en los pacientes asiáticos o del área mediterránea, la deleción más frecuente es la *cis*.

El rasgo α-talasémico se manifiesta como una anemia microcítica que puede confundirse con una anemia ferropénica (v. fig. 462-5F). El análisis de la hemoglobina es normal, excepto durante el período neonatal, cuando la Hb Bart es con frecuencia <8%, pero >3%. En los niños con deleción de 2 alelos de la α-globina se considera que existe un déficit de hierro, debido a la presencia de una disminución del VCM y de la hemoglobina corpuscular media. La forma más sencilla de distinguir entre el déficit de hierro y el rasgo α-talasémico es la obtención de un estudio exhaustivo de la dieta. Los niños con anemia ferropénica a menudo siguen una dieta baja en hierro y beben una cantidad significativa de leche de vaca. La administración de un ciclo corto de suplementos de hierro junto al control de los parámetros eritrocitarios puede confirmar el diagnóstico de anemia ferropénica. Si los dos progenitores de un niño diagnosticado de rasgo de la α-talasemia son portadores, tendrán riesgo de sufrir una hidropesía fetal en un embarazo futuro. Por eso está indicado el cribado familiar y el asesoramiento genético.

La deleción de 3 alelos del gen de la α-globina establece el diagnóstico de enfermedad por HbH. Una forma más grave de la enfermedad por HbH se puede deber a una mutación sin deleción de la α-globina con dos deleciones alélicas. La HbH Constant Spring ($-\alpha/\alpha,\alpha^{CS}$) es el tipo más frecuente de enfermedad por HbH no delecional.

En California, donde reside una extensa población asiática, aproximadamente 1/10.000 de todos los recién nacidos padece enfermedad por HbH. La forma más sencilla de diagnosticar esta enfermedad es durante el período neonatal, cuando existe exceso de γ-tetrámeros y la concentración de Hb Bart suele ser >25%. También deben realizarse estudios paternos. En etapas más avanzadas de la infancia, existe un exceso de tetrámeros de cadenas de β-globina que resultan en la síntesis de HbH. El diagnóstico definitivo de la enfermedad por HbH precisa el análisis del ADN. El azul de cresilo brillante puede teñir la HbH, pero rara vez se utiliza para el diagnóstico. Los pacientes con enfermedad por HbH presentan una microcitosis importante, anemia, esplenomegalia leve y, en ocasiones, ictericia escleral o colelitiasis. La transfusión crónica no suele emplearse como parte del tratamiento, ya que la concentración de hemoglobina es de 7-11 g/dl, con un VCM de 51-73 fl, pero pueden ser necesarias transfusiones intermitentes por una anemia progresiva.

La deleción de los 4 alelos del gen de la α-globina provoca una intensa anemia durante la vida intrauterina, con hidropesía fetal asociada; para que el feto sobreviva, debe existir un gen de globina ζ. Al nacimiento no existe ninguna hemoglobina normal (predomina la de Bart, con cantidades menores de Gower-1, Gower-2 y Portland). Si el feto sobrevive, estará indicada la exanguinotransfusión inmediata. Estos lactantes con α-talasemia mayor son dependientes de transfusiones, y el trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales es el único tratamiento curativo.

El tratamiento de la enfermedad por HbH necesita una monitorización mantenida del crecimiento y la disfunción orgánica. Están indicados los suplementos dietéticos con folato y multivitamínicos sin hierro. Los pacientes más mayores pueden presentar una reducción de la densidad ósea con deficiencia de vitamina D y calcio. Se deberían evitar los suplementos de hierro. Se pueden producir necesidades intermitentes de transfusiones durante el desarrollo infantil y en las infecciones, sobre todo en la HbH no delecional. En ocasiones está indicada la esplenectomía y, dado el alto riesgo de trombosis tras la esplenectomía, se debería plantear la administración de ácido acetilsalicílico u otro anticoagulante tras la

booksmedicos.org

esplenectomía. La hemosiderosis, secundaria a la absorción digestiva de hierro y/o la exposición a transfusiones, puede aparecer en los pacientes de mayor edad y necesitar tratamiento. Como la HbH es una hemoglobina inestable sensible al daño oxidativo, se deberían evitar los fármacos oxidantes. Hay que reconocer a las parejas con riesgo de hidropesía fetal y ofrecerles el diagnóstico molecular en el tejido fetal obtenido en fases precoces del embarazo. En las fases posteriores del mismo, la transfusión intrauterina puede mejorar la supervivencia fetal, pero los supervivientes necesitarán transfusiones crónicas o un trasplante de médula ósea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 463
Defectos enzimáticos

463.1 Deficiencia de piruvato cinasa

George B. Segel

La anemia hemolítica congénita se produce en personas homocigotas o heterocigotas compuestas para unos genes autosómicos recesivos que causan o bien una marcada reducción en la piruvato cinasa (PK) eritrocitaria o la producción de una enzima anormal con actividad disminuida, que condiciona un trastorno en la conversión del fosfoenolpiruvato en piruvato. En los hematíes se altera la generación de trifosfato de adenosina (ATP) en este paso y se encuentran concentraciones bajas de ATP, piruvato y la forma oxidada del dinucleótido de nicotinamida-adenina (NAD^+) (fig. 463-1). La concentración de 2,3-difosfoglicerato está aumentada; este isómero facilita la liberación de oxígeno a partir de la hemoglobina pero inhibe la hexocinasa y las enzimas del cortocircuito de la hexosa monofosfato. Además, se aprecia una disminución inexplicada de la suma de los nucleótidos de adenina (ATP, difosfato de adenosina y monofosfato de adenosina) y piridina (NAD^+ y la forma reducida del NAD), lo que altera aún más la glucólisis. Como consecuencia de la disminución del ATP, los eritrocitos no pueden mantener su contenido de potasio y agua y se convierten en células rígidas con una esperanza de vida considerablemente menor.

ETIOLOGÍA

En los mamíferos existen 2 genes PK, pero en los eritrocitos sólo se expresa *PKLR*. El gen humano *PKLR* se encuentra en el cromosoma 1q21, y se han descrito más de 180 mutaciones en este gen estructural, que codifica una proteína de 574 aminoácidos que forma un tetrámero funcional. Estas mutaciones pueden ser sin sentido, de unión o alteraciones de inserción-deleción y existe alguna correlación con el tipo, la localización y la sustitución de aminoácidos con la gravedad de la enfermedad. Casi todos los afectados son heterocigotos compuestos en los que existen 2 defectos distintos del gen PK. Es muy probable que la variabilidad de la gravedad clínica se deba a la gran cantidad de combinaciones posibles. Las mutaciones 1456 C a T y 1529 G a A son las mutaciones más frecuentes en la población de raza blanca.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS DE LABORATORIO

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de PK oscilan desde una anemia hemolítica neonatal grave hasta una hemólisis leve y bien compensada que se manifiesta durante la vida adulta. En el período neonatal puede aparecer ictericia y anemia graves y se han descrito casos de kernicterus. En los niños mayores y en los adultos, la gravedad de la hemólisis es variable, con valores de hemoglobina de 8 a 12 g/dl asociados a cierta palidez, ictericia y esplenomegalia. Los pacientes que presentan estos hallazgos no suelen precisar transfusiones. Una forma grave de la enfermedad tiene una incidencia relativamente alta en la población amish del Medio Oeste de Estados Unidos. El déficit de PK puede proporcionar protección contra el paludismo falciparum.

El elevado recuento reticulocitario se refleja como policromatofilia y ligera macrocitosis. Los esferocitos son raros, pero pueden observarse algunos picnocitos espiculados. El diagnóstico se basa en la

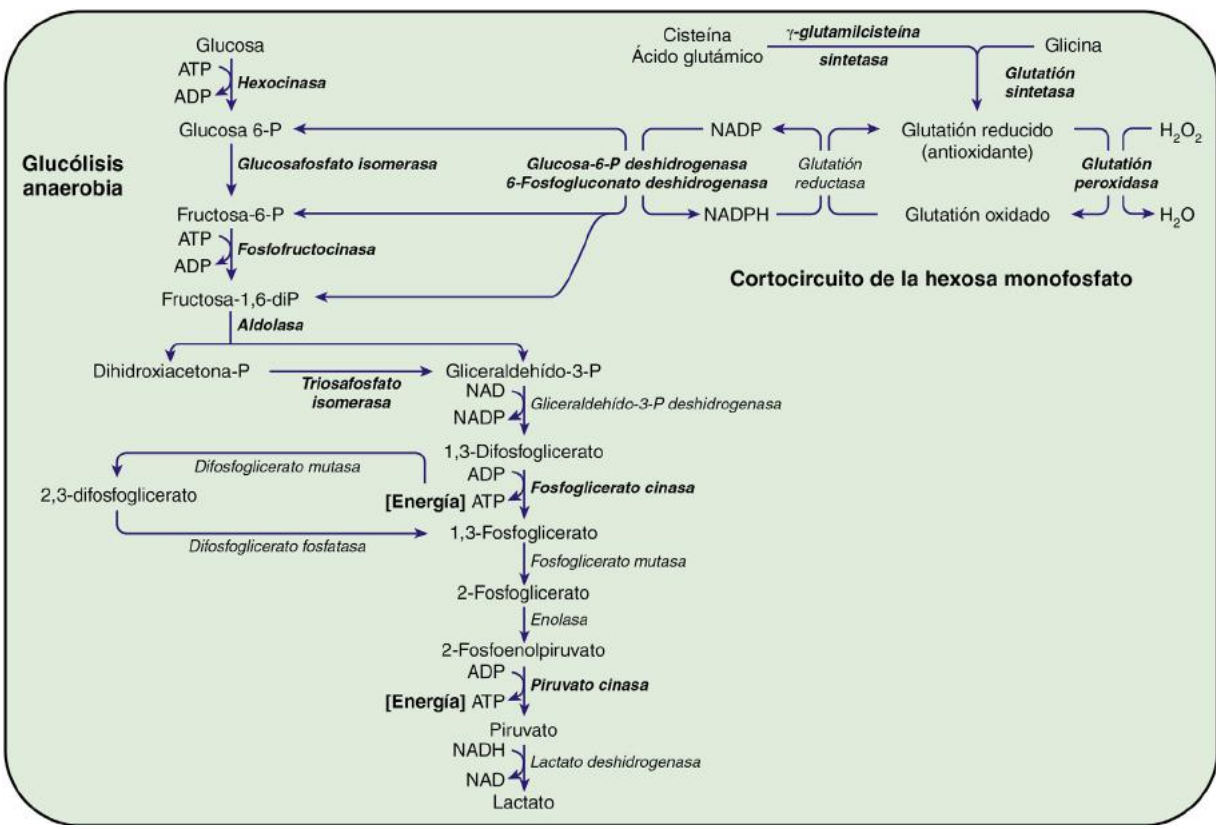

Figura 463-1 **Metabolismo de los hematíes.** Vías de la glucólisis y de la hexosa monofosfato. Las deficiencias enzimáticas con asociación demostrada a hemólisis se muestran en negrita. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; NADP, dinucleótido de nicotinamida-adenina fosfato; NADPH, forma reducida del NADP.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ambati SR, Randolph RE, Mennitt K, et al: Longitudinal monitoring of cardiac siderosis using cardiovascular magnetic resonance (CMR) T2* in patients with thalassemia major on various chelation regimens: a 6 year study, *Am J Hematol* 88:652-656, 2013.

Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM: Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals, *Medicine (Baltimore)* 83:265-273, 2004.

Camaschella C: Treating iron overload, *N Engl J Med* 368:2325-2327, 2013.

Chui DH, Fucharoen S, Chan V: Hemoglobin H: disease: not necessarily a benign disorder, *Blood* 101:791-800, 2003.

Crowley MA, Mollan TL, Abdulmalik OY, et al: A hemoglobin variant associated with neonatal cyanosis and anemia, *N Engl J Med* 364:1837-1842, 2011.

Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G: Thalassemia, *Lancet* 379:373-382, 2012.

Hussein AA, Al-Zaben A, Ghatasheh L, et al: Risk adopted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a reduced intensity regimen for children with thalassemia major, *Pediatr Blood Cancer* 60:1345-1349, 2013.

Key NS, Derebail VK: Sickle-cell trait: novel clinical significance, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:418-422, 2010.

Kwiatkowski JL: Real-world use of iron chelators, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011:451-458, 2011.

Lal A, Goldrich ML, Haines DA, et al: Heterogeneity of hemoglobin H disease in childhood, *N Engl J Med* 364:710-718, 2011.

Maggio A, D'Amico G, Morabito A, et al: Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial, *Blood Cells Mol Dis* 28:196-208, 2002.

The Medical Letter: Deferiprone (Ferriprox) for iron overload, *Med Lett Drugs Ther* 54:15-16, 2012.

Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, et al: Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with beta-thalassemia, *Blood* 121:2199-2212, quiz 372, 2013.

Patel K, Livni N, Macdonald D: Renal medullary carcinoma, a rare cause of haematuria in sickle cell trait, *Br J Haematol* 132:1, 2006.

Percy MJ, Lappin TR: Recessive congenital methaemoglobinaemia: cytochrome b(5) reductase deficiency, *Br J Haematol* 141:298-308, 2008.

Peters M, Heijboer H, Smiers F, et al: Diagnosis and management of thalassaemia, *BMJ* 344:40-44, 2012.

Taher AT, Vichinsky E, Musallam KM, et al: *Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT)*, Nicosia, Cyprus, 2013, Thalassaemia Internation Federation.

Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, et al: Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review, *Am J Med* 122:507-512, 2009.

Vichinsky EP: Clinical manifestations of alpha-thalassemia, *Cold Spring Harb Perspect Med* 3, 2013, a011742.

Vichinsky E, Levine L: *Standard of care guidelines for thalassemia*, Oakland, CA, 2012, Children's Hospital.

Vichinsky EP, MacKlin EA, Waye JS, et al: Changes in the epidemiology of thalassemia in North America: a new minority disease, *Pediatrics* 116:e818-e825, 2005.

Wood JC: Impact of iron assessment by MRI, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011:443-450, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

demostración de una marcada reducción de la actividad PK eritrocitaria o de un aumento de la constante de disociación de Michaelis-Menten (K_m) por su substrato, el fosfoenolpiruvato (variante con K_m elevada). Las demás actividades enzimáticas eritrocitarias son normales o están elevadas, como reflejo de la reticulocitosis. No se observan alteraciones de la hemoglobina. La actividad PK es normal en los leucocitos, por lo que han de ser eliminados cuidadosamente de los hemolisados de eritrocitos para que la medición de la actividad PK sea fiable. Los portadores heterocigotos muestran una reducción moderada de la actividad PK.

TRATAMIENTO

En la hiperbilirrubinemia de los recién nacidos puede estar indicada la fototerapia y la exanguinotransfusión. Las transfusiones de concentrado de hematíes son necesarias cuando la anemia es grave u ocurren crisis aplásicas. Si la gravedad de la anemia es constante y el paciente necesita transfusiones frecuentes, puede ser necesaria la quelación de hierro y deberá realizarse la esplenectomía después de los 5-6 años de edad. La esplenectomía no es curativa, pero tras ella se produce a menudo un llamativo ascenso de la concentración de hemoglobina y de los recuentos eritrocitarios (30-60%). Se han descrito casos de muerte por sepsis neumocócica fulminante tras la extirpación del bazo, lo que indica la necesidad de vacunación contra los microorganismos encapsulados antes de la esplenectomía y la administración de una profilaxis con penicilina después de la misma.

463.2 Otras deficiencias de enzimas glucolíticas

George B. Segel

Se han descrito anemias hemolíticas crónicas no esferocíticas de gravedad variable asociadas a deficiencias de otras enzimas de la vía glucolítica, tales como la hexocinasa, la glucosa fosfato isomerasa y la aldolasa, todas ellas heredadas de forma autosómica recesiva. La **deficiencia de fosfofructocinasa** afecta sobre todo a los judíos asquenazíes en Estados Unidos y conlleva hemólisis asociada a una miopatía clasificada como glucogenosis tipo VII (v. cap. 87.1). Desde el punto de vista clínico, la anemia hemolítica se complica con debilidad muscular, intolerancia al esfuerzo, calambres y, a veces, mioglobinuria. Los análisis enzimáticos de la fosfofructocinasa indican concentraciones bajas tanto en los hematíes como en el músculo.

La **deficiencia de triosa fosfato isomerasa** es una enfermedad autosómica recesiva que afecta a muchos sistemas. Los pacientes desarrollan anemia hemolítica, alteraciones cardíacas y afectación de la motoneurona inferior y del haz piramidal, con o sin signos de afectación cerebral. Suelen morir durante la primera infancia. El gen de la triosa fosfato isomerasa se encuentra en el cromosoma 12 y ha sido clonado y secuenciado.

La **fosfogliceratocinasa (PGK)** es el primer paso generador de ATP en la vía de la glucólisis. Se han descrito al menos 23 familias con deficiencia de esta enzima, que es la única enzima glucolítica que se transmite en el cromosoma X. Los varones afectados pueden mostrar alteraciones extrapiramidales, miopatía, convulsiones y un retraso mental variable junto a la anemia hemolítica. Nueve pacientes japoneses tenían síntomas neurológicos o miopáticos con hemólisis, 6 presentaban sólo hemólisis, 7 tenían síntomas sólo neurológicos o miopáticos y 1 era asintomático. El gen de la PGK es especialmente grande y supone 23 kb; puede tener varias anomalías genéticas, entre ellas sustituciones de nucleótidos, deleciones y mutaciones sin sentido invertidas y por división, que pueden producir deficiencias de la enzima.

DEFICIENCIAS ENZIMÁTICAS DE LA VÍA DE LA HEXOSA MONOFOSFATO

La función más importante de la vía de la hexosa monofosfato consiste en mantener el glutatión reducido (GSH) como protección contra la oxidación de los hematíes (v. fig. 463-1). Alrededor del 10% de la glucosa captada por los eritrocitos pasa por esta vía para producir la forma reducida del dinucleótido de NAD fosfato (NADPH) necesaria para la conversión del glutatión oxidado en GSH reducido. El mantenimiento del GSH reducido es esencial para la inactivación fisiológica de los compuestos oxidantes que, como el peróxido de hidrógeno, son generados en los eritrocitos. Si disminuye el glutatión o cualquier otra sustancia o enzima necesarias para el mantenimiento del estado reducido, los grupos SH de la membrana eritrocitaria se oxidarán y la hemoglobina se desnaturalizará e incluso puede precipitar en los hematíes para formar las inclusiones llamadas **cuerpos de Heinz.** Una vez formados estos cuerpos, se produce una hemólisis aguda secundaria a la lesión causada por la hemoglobina precipitada en la membrana eritrocitaria, el agente oxidante y la acción del bazo. A continuación, los hematíes alterados se retiran rápidamente de la circulación.

463.3 Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y otras deficiencias relacionadas

George B. Segel y Lisa R. Hackney

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es la enfermedad más frecuente de las que afectan a las enzimas de la vía de la hexosa monofosfato, y es responsable de 2 síndromes clínicos, una anemia hemolítica episódica y una anemia hemolítica crónica espontánea no esferocítica. Las manifestaciones más frecuentes de esta enfermedad son la ictericia neonatal y la anemia hemolítica aguda episódica, inducida por infecciones, algunos fármacos y, más rara vez, por ciertas habas. Esta deficiencia ligada al cromosoma X afecta a más de 400 millones de personas en todo el mundo y representa un 4,9% de la prevalencia global. La distribución global de esta enfermedad es similar a la del paludismo, lo que supone un ejemplo de «polimorfismo equilibrado», en el que se produce una ventaja evolutiva de resistencia al paludismo falciparum en las mujeres heterocigotas que contrarresta el pequeño efecto negativo de los varones hemicigotos afectados.

La deficiencia se debe a la transmisión hereditaria de alguno del gran número de alelos anormales del gen responsable de la síntesis de la proteína G6PD. Se han descrito alrededor de 140 mutaciones en el gen responsable de la síntesis de la proteína G6PD. Existe una base de datos accesible a través de una página web (www.bioinf.org.uk/g6pd). La figura 463-2 muestra algunas de las mutaciones que producen hemólisis episódica frente a crónica. Los casos más leves son los debidos a mutaciones cercanas al extremo amino de la molécula de G6PD, mientras que la anemia hemolítica crónica no esferocítica se asocia con mutaciones agrupadas cerca del extremo carboxilo. La enzima normal presente en la mayor parte de la población es la G6PD B+ y en la población afroamericana es frecuente una variante normal designada G6PD A + .

ANEMIA HEMOLÍTICA EPISÓDICA O INDUCIDA

Etiología

La G6PD cataliza la conversión de glucosa-6-fosfato a ácido 6-fosfoglucónico. Esta reacción produce NADPH, que mantiene el GSH en su estado funcional reducido (v. fig. 463-1). El GSH reducido proporciona protección contra amenazas oxidativas por parte de ciertos fármacos e infecciones, que de otro modo producirían la precipitación de la hemoglobina (cuerpos de Heinz) o dañarían la membrana eritrocitaria.

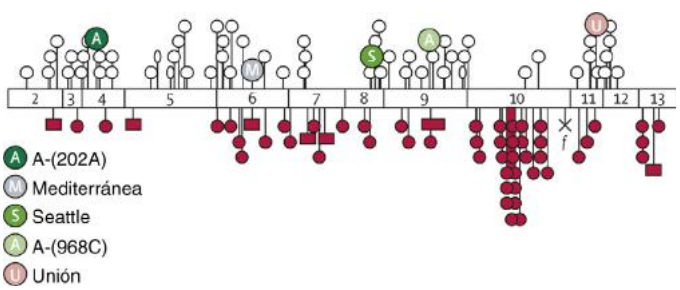

Figura 463-2 Mutaciones más frecuentes en la secuencia de codificación del gen *G6PD*. Los exones se muestran como *cuadrados numerados*. Los *círculos blancos* representan mutaciones que producen variantes de las clases II y III. Los *círculos de color* representan mutaciones esporádicas que producen variantes graves (clase I). Las *elipses blancas* representan mutaciones que producen variantes de clase IV. *Cruz*, mutación sin sentido; *f*, mutación del sitio de unión; *cuadrado de color*, deleción pequeña. 202A y 968C son los dos sitios se sustitución de bases en la G6PD-A. *(De Cappellini MD, Fiorelli G: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency,* Lancet *371:64–74, 2008.)*

booksmedicos.org

La síntesis de la G6PD de los hematíes depende de un gen situado en el cromosoma X. Por tanto, las mujeres heterocigotas tienen una actividad enzimática intermedia y poseen 2 poblaciones de hematíes: una normal y la otra con deficiencia de la actividad de G6PD. Como presentan menos células susceptibles, la mayoría de las mujeres heterocigotas no experimentan hemólisis clínica cuando se exponen a fármacos oxidantes. En raras ocasiones, la mayor parte de los eritrocitos de las mujeres heterocigotas son deficientes en G6PD debido a que la inactivación del cromosoma X normal es aleatoria y en ocasiones se encuentra exagerada (hipótesis de Lyon-Beutler).

Por tanto, las enfermedades que afectan a esta enzima son más frecuentes en los varones que en las mujeres. Alrededor del 13% de los varones afroamericanos tiene una enzima mutante **(G6PD A$^-$),** con deficiencia de actividad G6PD (5-15% en relación con los valores normales). Los italianos, griegos y otros grupos étnicos mediterráneos, de Oriente Medio, África y Asia muestran también una gran incidencia, que oscila entre el 5% y el 40%, de una variante designada **G6PD B$^-$ (G6PD mediterránea).** En estas variantes, la actividad G6PD de las mujeres homocigotas o de los varones hemicigotos es <5% del valor normal. Por tanto, el defecto es menos grave en los americanos descendientes de africanos que en los de ascendencia europea. En alrededor del 5% de la población china se identifica una 3.ª enzima mutante con importante reducción de la actividad **(G6PD cantonesa).**

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con deficiencia de G6PD se encuentran asintomáticos, sin manifestaciones clínicas de la enfermedad a no ser que se desencadenen por infecciones, fármacos o la ingesta de habas. La hemólisis se produce típicamente a las 24-48 horas de la ingesta de sustancias con propiedades oxidantes. En los casos graves, aparecen hemoglobinuria e ictericia y la concentración de hemoglobina cae rápidamente. Los fármacos que producen hemólisis en estos pacientes son la aspirina, las sulfamidas, la rasburicasa y los antipalúdicos tales como la primaquina (tabla 463-1). El grado de hemólisis varía según el agente desencadenante, la cantidad ingerida y la gravedad de la deficiencia enzimática. En algunos pacientes, la ingestión de habas también puede producir un síndrome hemolítico agudo llamado *fabismo.* Las habas contienen divicina, isouramilo y convicina, que, en último término, producen peróxido de hidrógeno y otros productos reactivos del oxígeno. El fabismo se asocia con mayor frecuencia a la variante G6PD B$^-$.

En la variante A$^-$ disminuye la estabilidad del dímero plegado de proteína, defecto que se acentúa con la edad de los hematíes. La hemólisis disminuye a medida que los eritrocitos más antiguos son destruidos, incluso aunque se siga administrando el fármaco. Esta recuperación se debe a que la enzima con labilidad dependiente de la edad es abundante y más estable en los hematíes más jóvenes. La reticulocitosis asociada hace que se compense el proceso hemolítico, por lo que la hemoglobina puede encontrarse levemente reducida a pesar de la exposición continuada al agente desencadenante.

La deficiencia de G6PD puede producir hemólisis en el período neonatal. En la deficiencia de G6PD tipo A$^-$ se ha observado hemólisis espontánea e hiperbilirrubinemia en los prematuros. Los recién nacidos con variedades de G6PD B$^-$ y G6PD cantonesa pueden presentar hiperbilirrubinemia e incluso kernicterus. Los neonatos en los que coexiste la deficiencia de G6PD y una mutación del promotor de la uridina difosfato-glucuronil transferasa (UGT1A1), observada en el síndrome de Gilbert, presentan una ictericia neonatal más grave. Cuando una gestante toma fármacos oxidantes, puede transmitirlos a un feto con deficiencia de G6PD provocando anemia hemolítica e ictericia que se manifiesten al nacimiento.

Pruebas de laboratorio

La aparición de una hemólisis aguda generalmente provoca una caída muy rápida de la hemoglobina y del hematocrito. Si el episodio es grave, las proteínas de unión con la hemoglobina como la haptoglobina se saturarán y aparecerá hemoglobina libre en el plasma y, más tarde, en la orina. Las extensiones no teñidas o con tinción supravital de los hematíes revelan hemoglobina precipitada, conocida como cuerpos de Heinz. Las inclusiones eritrocitarias no son visibles en las extensiones teñidas con Wright. Las células que contienen estas inclusiones dejan de verse después de los primeros 3 o 4 días de evolución de la enfermedad, ya que son eliminadas con rapidez de la circulación. Por otro lado, en las extensiones sanguíneas pueden observarse eritrocitos que parecen tener un mordisco en la periferia y policromasia (hematíes más grandes, azulados), signos que representan reticulocitosis (fig. 463-3).

Diagnóstico

El diagnóstico depende de la demostración directa o indirecta de la disminución de la actividad de G6PD en los eritrocitos. Con la medición directa se identifican actividades enzimáticas ≤10% en comparación con los valores normales; la reducción de la actividad es mayor en los descendientes de europeos y en los asiáticos que en los estadounidenses de ascendencia africana. Las pruebas de detección selectiva satisfactorias dependen de la decoloración del azul de metileno, de la reducción de la metahemoglobina o de la fluorescencia del NADPH. Inmediatamente después del episodio hemolítico, las células predominantes son los reticulocitos y los hematíes jóvenes. En la variante A$^-$ (africana), estas células jóvenes poseen una actividad enzimática significativamente mayor que las células más viejas. Por tanto, puede ser preciso diferir el

Tabla 463-1 Agentes desencadenantes de hemólisis en la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

FÁRMACOS	*Otros*
Antibacterianos	Acetanilida
Sulfamidas	Análogos de la vitamina K
Dapsona	Azul de metileno
Trimetoprima-sulfametoxazol	Azul de toluidina
Ácido nalidíxico	Probenecid
Cloranfenicol	Ácido acetilsalicílico
Nitrofurantoína	Fenazopiridina
Antipalúdicos	Rasburicasa
Primaquina	PRODUCTOS QUÍMICOS
Pamaquina	Fenilhidracina
Cloroquina	Benceno
Quinacrina	Naftaleno (bolas de naftalina)
Antihelmínticos	2,4,6-trinitrotolueno
β-naftol	ENFERMEDADES
Estibofén	Acidosis diabética
Niridazol	Hepatitis
	Sepsis

De Asselin BL, Segel GB: En Rakel R, editor: Conn's current therapy, *Filadelfia, 1994, WB Saunders, pág. 341.*

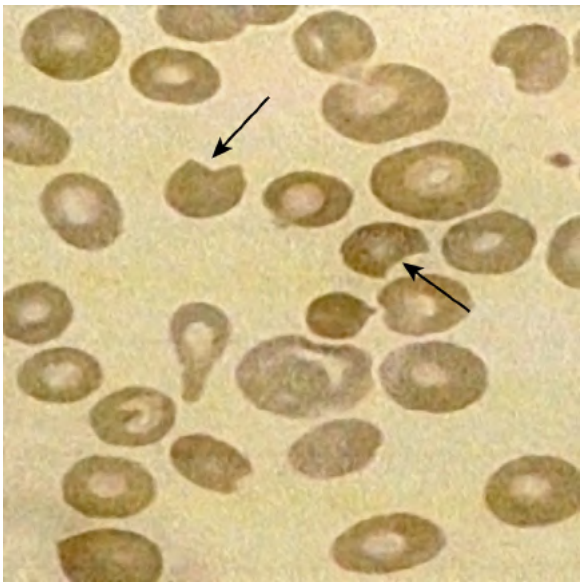

Figura 463-3 Cambios morfológicos en los eritrocitos (anisopoiquilocitosis, células mordidas) durante la hemólisis aguda en un paciente con déficit de G6PD. Las *flechas* señalan las células mordidas. La anisopoiquilocitosis consiste en la presencia de eritrocitos con alteraciones en su forma o tamaño. *(De Cappellini MD, Fiorelli G: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency,* Lancet *371:64–74, 2008.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

estudio algunas semanas para demostrar una reducción diagnóstica de la actividad enzimática. El diagnóstico puede sospecharse cuando la actividad de la G6PD se encuentra en el límite bajo de la normalidad y asociada a un elevado recuento eritrocitario. Las variantes de G6PD pueden detectarse también con electroforesis y análisis molecular. Se debería plantear una deficiencia de G6PD en todos los pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia y actividad de G6PD en el límite inferior.

Prevención y tratamiento

La medida terapéutica más importante es la prevención de la hemólisis. Siempre que sea posible, antes de administrar un fármaco oxidante a los varones pertenecientes a grupos étnicos con incidencia elevada de deficiencia de G6PD (p. ej., griegos, italianos del sur, judíos sefardíes, filipinos, chinos del sur, estadounidenses descendientes de africanos y tailandeses), deberá haberse descartado este defecto. Las dosis habituales de aspirina y trimetoprima-sulfametoxazol no producen hemólisis clínicamente importante en la variante A^-. La aspirina administrada en las dosis utilizadas para tratar la fiebre reumática aguda (60-100 mg/kg/24 h) puede provocar un episodio hemolítico grave. También se deben realizar pruebas para detectar la deficiencia de G6PD en los lactantes con ictericia neonatal grave que pertenecen a estos grupos étnicos, debido al riesgo superior que tienen de presentar esta enfermedad. Ante un cuadro de hemólisis grave pueden ser necesarias las transfusiones, aunque lo habitual es que el paciente se recupere al retirar el agente oxidante.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS CRÓNICAS ASOCIADAS A DEFICIENCIAS DE G6PD O A FACTORES RELACIONADOS

En algunos casos de deficiencias importantes de G6PD causadas por variantes de la enzima, en especial asociadas a defectos de la cantidad, la actividad o la estabilidad, se han descrito anemias hemolíticas crónicas no esferocíticas. Los defectos genéticos que conducen a la hemólisis crónica se encuentran localizados sobre todo en la región del lugar de unión del NAPD, cerca del extremo carboxilo de la proteína (v. fig. 463-2). Estos defectos son las variantes Loma Linda, Tomah, Iowa, Beverly Hills, Nashville, Riverside, Santiago de Cuba y Andalus. Las personas con deficiencia de G6PD B^- tienen a veces hemólisis crónica, y su proceso hemolítico puede agravarse tras la ingestión de fármacos oxidantes. El valor de la esplenectomía en estas formas de hemólisis crónica es muy escaso.

Otros defectos enzimáticos pueden alterar la regeneración del GSH como un «cárter» oxidante (v. fig. 463-1). Se ha descrito una anemia crónica no esferocítica leve asociada a disminución del GSH eritrocitario por deficiencias de γ-glutamilcisteína sintetasa o de GSH sintetasa. La deficiencia de 6-fosfogluconato deshidrogenasa también se asocia sobre todo a hemólisis provocada por fármacos, y en los recién nacidos se ha relacionado la hemólisis con hiperbilirrubinemia con una deficiencia de GSH peroxidasa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **464**

Anemias hemolíticas secundarias a factores extracelulares: anemias hemolíticas inmunes

Charles H. Packman y George B. Segel

ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNES

Varios agentes extrínsecos y enfermedades pueden favorecer la destrucción prematura de los eritrocitos. Entre los mejor definidos se encuentran los anticuerpos asociados a las anemias hemolíticas inmunes. La clave para el diagnóstico de este grupo de enfermedades es una prueba de antiglobulina directa (Coombs) positiva, que detecta el revestimiento de inmunoglobulinas o de componentes del complemento sobre la superficie de los hematíes. La enfermedad hemolítica inmune más importante en pediatría es la enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal), causada por el paso transplacentario de anticuerpos maternos activos contra los hematíes del feto, es decir, una anemia hemolítica isoinmune (v. cap. 103.2). Existen otras diversas anemias hemolíticas que son de origen autoinmune (tabla 464-1) y que pueden ser idiopáticas o relacionadas con diversas infecciones (virus de Epstein-Barr y rara vez VIH, citomegalovirus y micoplasma), con enfermedades de origen inmune (lupus eritematoso diseminado [LED], artritis reumatoide), con inmunodeficiencia (agammaglobulinemia, trastornos linfoproliferativos autoinmunes y disgammaglobulinemias), con neoplasias (linfoma, leucemia y enfermedad de Hodgkin) y con fármacos (metildopa, L-dopa). Otros medicamentos (penicilinas, cefalosporinas) producen una hemólisis debida a «anticuerpos dependientes del fármaco» (es decir, anticuerpos dirigidos contra el fármaco y, en algunos casos, también contra antígenos de la membrana eritrocitaria).

Tabla 464-1 Enfermedades caracterizadas por destrucción eritrocitaria de tipo inmune

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE CAUSADA POR AUTOANTICUERPOS QUE REACCIONAN A ALTAS TEMPERATURAS
Primaria (idiopática)
Secundaria
Trastornos linfoproliferativos
Enfermedades del tejido conjuntivo (sobre todo lupus eritematoso diseminado)
Neoplasias no linfoides (p. ej., tumores ováricos)
Enfermedades inflamatorias crónicas (p. ej., colitis ulcerosa)
Inmunodeficiencias
ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE CAUSADA POR AUTOANTICUERPOS QUE REACCIONAN A BAJAS TEMPERATURAS (SÍNDROME HEMOLÍTICO CRIOPÁTICO)
Enfermedad por aglutininas frías primaria (idiopática)
Enfermedad por aglutininas frías secundaria
Trastornos linfoproliferativos
Infecciones (*Mycoplasma pneumoniae*, virus de Epstein-Barr)
Hemoglobinuria paroxística por frío
Primaria (idiopática)
Síndromes virales (lo más frecuente)
Sífilis congénita o terciaria
ANEMIA HEMOLÍTICA INMUNE INDUCIDA POR FÁRMACOS (v. tabla 464-2)
Absorción de hapteno/fármaco (p. ej., penicilina)
Complejo (inmune) ternario (p. ej., quinina o quinidina)
Verdadera inducción de autoanticuerpos (p. ej., metildopa)

Modificada de Packman CH: Autoimmune hemolytic anemias. En Rakel R, editor: Conn's current therapy, Filadelfia, 1995, WB Saunders, pág. 305.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNES ASOCIADAS A ANTICUERPOS «CALIENTES»

Etiología

En las anemias hemolíticas autoinmunes, los autoanticuerpos se dirigen contra los antígenos de la membrana de los eritrocitos, pero la patogenia de la inducción de dichos anticuerpos es dudosa. El autoanticuerpo podría deberse a una respuesta inmune incorrecta contra un antígeno eritrocitario u otro epítopo antigénico similar a un antígeno eritrocitario, fenómeno conocido como *mimetismo molecular*. También es posible que un agente infeccioso altere la membrana del hematíe y la convierta en antigénica o «extraña» para el huésped. Los anticuerpos suelen reaccionar contra epítopos (antígenos) que son «públicos» o comunes a todos los eritrocitos humanos como, por ejemplo, las proteínas Rh.

En la mayoría de los casos de hemólisis por anticuerpos calientes no puede encontrarse ninguna causa subyacente y se habla de enfermedades primarias o idiopáticas (v. tabla 464-1). Si la hemólisis autoinmune se asocia a una enfermedad subyacente como, por ejemplo, un trastorno linfoproliferativo, un LES, un síndrome de Evans o una inmunodeficiencia,

booksmedicos.org

Bibliografía

Ayi K, Min-Oo G, Serghides L, et al: Pyruvate kinase deficiency and malaria, *N Engl J Med* 358:1805-1810, 2008.

Beutler E: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, *N Engl J Med* 331:169-173, 1994.

Cappellini MD, Fiorelli G: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, *Lancet* 371:64-74, 2008.

Fujii H, Miwa S: Other erythrocyte enzyme deficiencies associated with non-haematological symptoms: phosphoglycerate kinase and phosphofructokinase deficiency, *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 13:141-148, 2000.

Kaplan M, Beutler E, Vreman HJ, et al: Neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient heterozygotes, *Pediatrics* 104:68-74, 1999.

Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, et al: Bilirubin conjugation, reflected by conjugated bilirubin fractions, in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates: a determining factor in the pathogenesis of hyperbilirubinemia, *Pediatrics* 102:E37, 1998.

Martinov MV, Plotnikov AG, Vitvitsky VM, et al: Deficiencies of glycolytic enzymes as a possible cause of hemolytic anemia, *Biochim Biophys Acta* 1474:75-87, 2000.

McMullin MF: The molecular basis of disorders of red cell enzymes, *J Clin Pathol* 52:241-244, 1999.

Min-Oo G, Gros P: Erythrocyte variants and the nature of their malaria protective effect, *Cell Microbiol* 7:753-763, 2005.

Najafi N, Van de Velde A, Poelaert J: Potential risks of hemolysis after short-term administration of analgesics in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, *J Pediatr* 159:1023-1028, 2011.

Riskin A, Gery N, Kugelman A: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and borderline deficiency: association with neonatal hyperbilirubinemia, *J Pediatr* 161:191-196, 2012.

Valentin C, Pissard S, Martin J, et al: Triose phosphate isomerase deficiency in 3 French families: two novel null alleles, a frameshift mutation (TPI Alfortville) and an alteration in the initiation codon (TPI Paris), *Blood* 96:1130-1135, 2000.

Zanella A, Fermo E, Bianchi P, et al: Red cell pyruvate kinase deficiency: molecular and clinical aspects, *Br J Haematol* 130:11-25, 2005.

Zaramella P, De Salvia A, Zaninotto M, et al: Lethal effect of a single dose of rasburicase in a preterm newborn infant, *Pediatrics* 131(1):e309-e312, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 464-2 Selección de fármacos causantes de hemólisis inmune

MECANISMO	ABSORCIÓN DEL FÁRMACO (HAPTENO)	COMPLEJO TERNARIO (INMUNE)	INDUCCIÓN DE AUTOANTICUERPOS
Prueba de antiglobulina directa	Anti-IgG positiva	Anti-C3 positiva	Anti-IgG positiva
Lugar de la hemólisis	Extravascular	Intravascular	Extravascular
Fármacos	Penicilinas Cefalosporinas 6-mercaptopurina Tetraciclina Oxaliplatino Hidrocortisona	Cefalosporinas Quinidina Anfotericina B Hidrocortisona Rifampicina Metformina Quinina Probenecid Clorpromacina Oxaliplatino	α-Metildopa Cefalosporinas Oxaliplatino L-Dopa Procainamida Ibuprofeno Diclofenaco Interferón alfa

Ig, inmunoglobulina.
Adaptada de Packman CH: Hemolytic anemia resulting from immune injury. En Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E y cols., editores: Williams Hematology, *8.ª ed., Nueva York, 2010, McGraw-Hill, págs. 777-798.*

recibirá el calificativo de secundaria. Los fármacos podrían estar implicados hasta en el 20% de los casos de hemólisis inmune (tabla 464-2).

Los medicamentos (penicilinas o a veces cefalosporinas) que causan hemólisis a través de un mecanismo de «hapteno» (inmune pero no autoinmune) se unen con fuerza a la membrana de los hematíes (v. tabla 464-1). Los anticuerpos producidos contra el fármaco, tanto recién formados como preexistentes, se fijan a las moléculas de aquél adosadas a la superficie de los hematíes, provocando su destrucción en el bazo. En otros casos, algunos compuestos como la quinina o la quinidina no se unen a los eritrocitos sino que más bien forman parte de un «complejo ternario» formado por el fármaco, un antígeno de la membrana del hematíe y un anticuerpo que reconoce a ambos (v. tabla 464-1). A través de mecanismos desconocidos, la metildopa y a veces las cefalosporinas pueden incitar la formación de verdaderos anticuerpos contra los antígenos de la membrana de los eritrocitos, por lo que no se necesita la presencia del fármaco para causar hemólisis. Las cefalosporinas son la causa más frecuente de anemia hemolítica autoinmune.

Manifestaciones clínicas

Las anemias hemolíticas autoinmunes pueden adoptar dos patrones clínicos generales. El primero, una forma transitoria aguda que dura de 3 a 6 meses y que afecta sobre todo a niños de 2 a 12 años, constituye el 70-80% de los casos. A menudo va precedido de una infección, en general respiratoria. El comienzo puede ser agudo, con postración, palidez, ictericia, fiebre y hemoglobinuria, o más gradual, con un cuadro en el que predominan la fatiga y la palidez. El bazo suele estar aumentado de tamaño y es el lugar fundamental donde se destruyen los eritrocitos recubiertos por la inmunoglobulina G (IgG). Las enfermedades sistémicas subyacentes son poco frecuentes. Otras características de la forma aguda son la respuesta constante a los glucocorticoides, la reducida tasa de mortalidad y la recuperación total. El otro patrón clínico conlleva un curso crónico y prolongado y es mucho más común en lactantes y niños mayores de 12 años. La hemólisis puede prolongarse durante muchos meses o años. Son frecuentes las alteraciones de los demás elementos formes sanguíneos y la respuesta a los glucocorticoides es variable e inconstante. La mortalidad es aproximadamente del 10% y la muerte a menudo puede atribuirse a la enfermedad sistémica subyacente.

Pruebas de laboratorio

En muchos casos, la anemia es intensa, con concentraciones de hemoglobina <6 g/dl. La esferocitosis y la policromasia son importantes (lo que refleja la respuesta reticulocitaria). Más del 50% de los eritrocitos circulantes son reticulocitos, con presencia en ocasiones de hematíes nucleados. En algunos casos hay recuentos reticulocitarios bajos, sobre todo al principio del episodio. Es habitual encontrar leucocitosis. El recuento plaquetario suele ser normal, pero a veces se observa concomitantemente una púrpura trombocitopénica inmune **(síndrome de Evans).** El pronóstico de los pacientes con síndrome de Evans es reservado, pues muchos padecen o pueden terminar padeciendo una enfermedad crónica que puede ser un LED, un síndrome de inmunodeficiencia o un síndrome linfoproliferativo autoinmune.

Los resultados de la prueba de antiglobulina directa son muy positivos y a veces es posible demostrar la presencia de anticuerpos libres en el suero (prueba de Coombs indirecta). Estos anticuerpos son activos a 35-40 °C (anticuerpos «calientes») y la mayoría son IgG. Para ser activos no necesitan la participación del complemento y suelen ser anticuerpos *incompletos* que no producen aglutinación in vitro. Los anticuerpos del suero y los que se extraen de los eritrocitos reaccionan con los hematíes de muchas personas, además de con los del paciente. Solían considerarse panaglutininas inespecíficas, pero estudios cuidadosos revelaron que en el 70% de los pacientes (≈50% de los adultos) son específicos de los antígenos eritrocitarios del sistema Rh. En los hematíes, y junto a la IgG, es posible detectar complemento, en especial fragmentos de C3b. Raramente la prueba de Coombs es negativa debido a la limitada sensibilidad de esta reacción. Para obtener reacciones positivas hace falta que sobre la membrana del eritrocito existan al menos 260-400 moléculas de IgG por célula. Para detectar los anticuerpos en casos de anemia hemolítica autoinmune «Coombs negativa» hay que recurrir a pruebas especiales. En la anemia hemolítica por anticuerpos calientes la prueba de Coombs directa puede detectar sólo IgG, IgG y fragmentos de complemento o sólo fragmentos de complemento si la concentración de IgG fijada a los eritrocitos se encuentra por debajo del límite de detección del reactivo de Coombs anti-IgG.

Tratamiento

Las transfusiones sólo aportan un beneficio transitorio, pero pueden salvar la vida del paciente en casos de anemia grave al proporcionar aporte de oxígeno en tanto se espera el efecto de otros tratamientos. En general, todas las unidades estudiadas previamente a la transfusión suelen ser serológicamente incompatibles. Es importante identificar el grupo sanguíneo ABO del paciente con el fin de evitar una reacción hemolítica transfusional mediada por anti-A o anti-B. El banco de sangre también debería estudiar la presencia de un aloanticuerpo subyacente, que podría causar la hemólisis rápida de los eritrocitos transfundidos. Cuando no haya habido transfusiones ni gestaciones previas es poco probable que se presenten aloanticuerpos. La comunicación precoz entre el médico y el hematólogo del banco de sangre resulta fundamental. Sin transfusión, la morbilidad del lactante o del niño con anemia intensa puede ser muy grave y el paciente podría incluso morir.

Cuando la enfermedad es leve y la hemólisis está compensada, no se precisa tratamiento alguno. Si la hemólisis es intensa y provoca una anemia grave o sintomática, deberá iniciarse la administración de glucocorticoides. Éstos reducen la velocidad de la hemólisis porque bloquean la función de los macrófagos al disminuir la expresión del receptor Fcγ, reducen la producción de autoanticuerpos y, quizá, potencian la separación entre los anticuerpos y los eritrocitos. La posología es de 2 mg/kg/24 horas de prednisona o equivalente. En algunos pacientes con hemólisis grave pueden ser necesarias dosis de hasta 6 mg/kg/24 horas de prednisona.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El tratamiento debe mantenerse hasta que la velocidad de la hemólisis disminuya, momento en el que se inicia la reducción gradual de la posología. En caso de recaída, puede ser necesario volver a administrar las dosis iniciales. La enfermedad tiende a remitir de manera espontánea en pocas semanas o meses. Los resultados de la prueba de Coombs pueden seguir siendo positivos, incluso aunque se normalice la concentración de hemoglobina. Por lo general, es seguro interrumpir el tratamiento con prednisona cuando se negativicen los resultados de la prueba de Coombs directa. Cuando la anemia hemolítica sigue siendo grave a pesar de los glucocorticoides o si para mantener una concentración razonable de hemoglobina se precisan dosis muy altas, puede intentarse la administración de inmunoglobulina i.v. El rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra los linfocitos B, la fuente de producción de anticuerpos, ha resultado eficaz en los casos crónicos resistentes al tratamiento convencional. La plasmaféresis se ha utilizado en los casos resistentes, pero generalmente no es de ayuda. La esplenectomía resulta parcialmente beneficiosa, pero conlleva un riesgo mayor de infección por microorganismos encapsulados, sobre todo en pacientes <6 años. En estos casos está indicada la profilaxis con las vacunas adecuadas (neumocócica, meningocócica y contra *Haemophilus influenzae* tipo b) antes de la intervención y con penicilina oral tras la misma.

Evolución y pronóstico

La gravedad de la forma aguda de la enfermedad hemolítica autoinmune idiopática de la infancia es variable, pero el trastorno es autolimitado y la mortalidad secundaria a una anemia intratable es rara. Alrededor del 30% de los pacientes presenta hemólisis crónica, asociada a menudo a una enfermedad subyacente como LED, linfoma o leucemia. La presencia de anticuerpos antifosfolípido en los pacientes adultos con hemólisis inmunitaria predispone a la trombosis. En los casos crónicos, la mortalidad depende de la enfermedad primaria.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNES ASOCIADAS A ANTICUERPOS «FRÍOS»

Los anticuerpos «fríos» provocan la aglutinación de los eritrocitos a temperaturas <37 °C. En su mayoría son de clase IgM y necesitan de la participación del complemento para presentar actividad hemolítica. La temperatura más elevada a la que producen aglutinación de los hematíes se denomina *amplitud térmica*. Los anticuerpos con una mayor amplitud térmica, es decir los que pueden fijarse a los eritrocitos a temperatura corporal, resultan en hemólisis ante una exposición a un ambiente frío. Los títulos de anticuerpos más elevados corresponden a los casos de mayor amplitud térmica.

Enfermedad por aglutininas frías

Los anticuerpos fríos suelen ser específicos de oligosacáridos antigénicos del sistema I/i. Puede manifestarse como una enfermedad por aglutininas frías idiopática o primaria, de forma secundaria a infecciones, por ejemplo por *Mycoplasma pneumoniae* o virus de Epstein-Barr, o asociados a trastornos linfoproliferativos. Tras la infección por *M. pneumoniae,* los niveles de anti-I pueden aumentar de manera considerable y a veces se miden incrementos enormes, con títulos ≥1:30.000. El anticuerpo es específico para el antígeno I y, por tanto, reacciona mal con los eritrocitos del cordón umbilical, que poseen sobre todo antígeno i y concentraciones bajas de I. Los pacientes con mononucleosis infecciosa presentan en ocasiones una enfermedad por aglutininas frías y sus anticuerpos suelen tener especificidad i. Este anticuerpo produce menos hemólisis en los adultos que en los niños, debido a que los eritrocitos de los adultos poseen menos moléculas i. Los hematíes se aglutinan espontáneamente con el frío e in vitro, y en las extensiones de sangre se encuentran agregados eritrocitarios. El volumen corpuscular medio puede parecer erróneamente alto debido a la aglutinación celular. La gravedad de la hemólisis depende de la amplitud térmica del anticuerpo, que a su vez depende en parte del título de anticuerpos IgM.

Cuando los títulos de anticuerpos fríos son muy altos y su actividad se desarrolla a temperaturas parecidas a la temperatura corporal normal, puede producirse una hemólisis intravascular con hemoglobinemia y hemoglobinuria, que aumenta cuando el paciente se expone al frío (temperatura exterior o alimentos ingeridos). Cada molécula de IgM puede activar una molécula de C1, por lo que en la enfermedad por aglutininas frías se encuentra gran cantidad de complemento sobre los hematíes. Estos hematíes sensibilizados pueden sufrir lisis intravascular mediada por el complemento o pueden ser destruidos en el hígado y en el bazo. En los hematíes sólo se detecta complemento, no IgM, porque la IgM se elimina durante los pasos de lavado de la prueba de antiglobulina directa.

La enfermedad por aglutininas frías es menos frecuente en los niños que en los adultos y en la mayoría de los casos se manifiesta por un episodio agudo y autolimitado de hemólisis. Los glucocorticoides son mucho menos eficaces en esta enfermedad que en la producida por anticuerpos calientes. Los pacientes deben evitar la exposición al frío y la enfermedad subyacente, si existe, debe tratarse. En los casos poco frecuentes de hemólisis grave, el tratamiento consiste en inmunosupresión y plasmaféresis. Existen varias descripciones de tratamiento satisfactorio de la enfermedad por aglutininas frías con el anticuerpo monoclonal rituximab, que produce un eficaz agotamiento de los linfocitos B. La esplenectomía no es útil en esta enfermedad.

Hemoglobinuria paroxística por frío

La hemoglobinuria paroxística por frío se debe a la hemolisina de Donath-Landsteiner (D-L), un autoanticuerpo IgG que reacciona a bajas temperaturas y posee especificidad anti-P. In vitro el anticuerpo D-L se une a los hematíes en frío y estos se lisan por el complemento cuando la temperatura aumenta a 37 °C. Se cree que in vivo se produce una secuencia similar cuando los hematíes se desplazan desde las extremidades inferiores a las porciones más templadas de la circulación. Casi todos los casos publicados fueron autolimitados; muchos pacientes sólo tienen un paroxismo de hemólisis. La sífilis congénita o adquirida era antes la causa más frecuente de hemoglobinuria paroxística por frío, pero en la actualidad la mayor parte de los casos se asociaron a infecciones virales inespecíficas. Este trastorno podría ser la causa del 30% de los episodios hemolíticos inmunes de los niños. El tratamiento consiste en transfusiones cuando la anemia es grave y en evitar las temperaturas ambientales bajas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **465**

Anemias hemolíticas secundarias a otros factores extracelulares

George B. Segel

HEMÓLISIS POR FRAGMENTACIÓN

Véase la tabla 457-1 en capítulo 457.

En las anemias hemolíticas, la destrucción de los eritrocitos puede deberse a una lesión mecánica producida cuando la célula atraviesa un lecho vascular alterado. El daño puede ser microvascular, cuando la fibrina desgarra a los hematíes en los capilares durante una coagulación intravascular o cuando la enfermedad renovascular acompaña al síndrome hemolítico-urémico (SHU; v. cap. 518) o a la púrpura trombótica trombocitopénica (v. cap. 484.5). En el síndrome de Kasabach-Merritt (hemangioma gigante y trombocitopenia; v. cap. 505) o cuando una prótesis valvular cardíaca se epiteliza mal, los vasos afectados son de mayor calibre. La extensión de sangre revela muchos esquistocitos o células fragmentadas, junto a una policromatofilia debida a la reticulocitosis (v. fig. 458-4*F* en cap. 458). La deficiencia secundaria de hierro puede complicar la hemólisis intravascular por pérdida urinaria del metal con la hemoglobina y la hemosiderina (v. fig. 457-2 en cap. 457). El tratamiento debe ir dirigido a corregir la alteración subyacente y el pronóstico depende de la efectividad de las medidas tomadas. El beneficio de las transfusiones puede ser transitorio porque las células transfundidas se destruyen con igual rapidez que las producidas por el paciente.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aladjidi N, Leverger G, LeBlanc T, et al: New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children, *Haematologica* 96:655-663, 2011.

Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al: Rituximab for primary cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients, *Blood* 103:2925-2928, 2004.

Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, et al: Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients, *Am J Hematol* 44:237-242, 1993.

Gehrs BC, Friedberg RC: Autoimmune hemolytic anemia, *Am J Hematol* 69:258-271, 2002.

King KE, Ness PM: Treatment of hemolytic anemia, *Semin Hematol* 42:131-136, 2005.

Packman CH: Hemolytic anemia resulting from immune injury. In Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al, editors: *Williams hematology,* ed 8, New York, 2010, McGraw-Hill, pp 777-798.

Petz L: Treatment of autoimmune hemolytic anemias, *Curr Opin Hematol* 8:411-416, 2001.

Sève P, Bourdillon L, Sarrot-Reynauld F, et al: Autoimmune hemolytic anemia and common variable immunodeficiency, *Medicine (Baltimore)* 87:177-184, 2008.

Sparling TG, Andricevic M, Wass H: Remission of cold hemagglutinin disease induced by rituximab therapy, *CMAJ* 164:1405, 2001.

Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, et al: Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children, *Blood* 101:3857, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 465-1 Microangiopatías trombóticas

ENFERMEDAD*	FISIOPATOLOGÍA	HALLAZGOS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
PTT	Ac contra AdamTS13	AdamTS13 <10%† Ac contra AdamTS13	PLEX con plasma
SHU	*E. coli* 0157, toxina *Shiga*	*E. coli* 0157, toxina *Shiga*	Soporte Dudosa utilidad de PLEX
SHUa	Vía alterna del complemento	AdamTS13 >10% Reducción de los factores H e I (inhibidores del complemento)‡	Eculizumab (ac contra C5) PLEX no indicada
SHU inducido por neumococo	Lesiones de los eritrocitos, plaquetas y riñón inducidas por neuraminidasa Exposición del antígeno T en eritrocitos y riñón	Infección por neumococos AdamTS13 >10%	PLEX con albúmina para eliminar la neuraminidasa y los ac endógenos
CID	Sepsis, shock, endotoxina	Reducción del fibrinógeno, aumento de los productos de degradación de la fibrina, reducción de los factores de la coagulación y las plaquetas	Tratar el trastorno de base; aportar factores y plaquetas en caso de hemorragia

*Todos muestran una anemia hemolítica por fragmentación, con trombocitopenia y posible daño renal o de otros órganos. Suele encontrarse un aumento de la lactato deshidrogenasa y una reducción de la haptoglobina secundarios a la hemólisis.
†En raras ocasiones un defecto congénito en AdamTS13.
‡Puede guardar relación con un defecto hereditario del factor H o I.
Ac, anticuerpo; CID, coagulación intravascular diseminada; *E. coli, Escherichia coli*; PLEX, plasmaféresis; PTT, púrpura trombocitopénica trombótica; SHU, síndrome hemolítico urémico; SHUa, síndrome hemolítico urémico atípico.

Es fundamental determinar la etiología exacta de la hemólisis por fragmentación porque el tratamiento depende del problema de base (tabla 465-1). La púrpura trombocitopénica trombótica se debe a un anticuerpo contra una enzima (AdamTS13), que regula el tamaño de los multímeros de von Willebrand. La ausencia de esta enzima determina un marcado aumento del tamaño de los multímeros con la consiguiente microangiopatía trombótica. El tratamiento incluye la plasmaféresis (PLEX) para eliminar el anticuerpo y sustituir AdamTS13. Por el contrario, el SHU se debe a la toxina *Shiga* producida por *Escherichia coli* 0157 y puede no conseguir efectos con PLEX. El SHU atípico se produce por activación de la vía alternativa del complemento y en este momento se trata con eculizumab (anti C5), un inhibidor de la vía del complemento. La PLEX puede reducir la fragmentación de los hematíes y mejorar el recuento plaquetario, pero tiene poco efecto sobre la vasculopatía tisular (riñón), motivo por el que no se suele recomendar. El SHU inducido por neumococos se debe a una neuraminidasa producida por las bacterias, que lesiona las membranas de los hematíes y el riñón, exponiendo el antígeno T. El plasma contiene anticuerpos naturales contra el antígeno T responsable de la hemólisis, la lesión renal y la microangiopatía trombótica.

LESIÓN TÉRMICA

Las quemaduras extensas pueden lesionar de forma directa los eritrocitos y provocar una hemólisis que se traduce en la formación de esferocitos. La pérdida de sangre y la supresión medular pueden contribuir a la anemia y obligan a administrar transfusiones de sangre. Se ha utilizado la eritropoyetina (EPO) para corregir el trastorno de la producción de hematíes.

NEFROPATÍAS

La anemia de la uremia es de origen multifactorial. La producción de EPO puede disminuir, mientras que los metabolitos tóxicos inhiben la médula ósea. Además, la esperanza de vida de los hematíes suele ser corta debido a la retención de metabolitos y a la acidemia orgánica. El uso de EPO en las nefropatías crónicas ha reducido de manera notable la necesidad de transfusiones de sangre.

HEPATOPATÍAS

La alteración del cociente entre el colesterol y los fosfolípidos plasmáticos puede modificar la composición de la membrana eritrocitaria y acortar la esperanza de vida de los hematíes. En las extensiones de sangre de algunos pacientes con hepatopatías pueden encontrarse muchos eritrocitos en diana, mientras que en otros predominan las células espiculadas. Estos cambios morfológicos reflejan alteraciones en la composición de los lípidos plasmáticos.

TOXINAS Y VENENOS

La sepsis bacteriana por *Haemophilus influenzae,* estafilococos y estreptococos puede complicarse con una hemólisis acompañante. En las infecciones por clostridios se describe una anemia especialmente grave, debida a la toxina hemolítica de estos microorganismos. En la extensión de sangre puede verse un gran número de esferocitos. Tras picaduras de distintas serpientes, por ejemplo cobras, víboras y serpientes de cascabel, que tienen fosfolipasas en su veneno, puede producirse una hemólisis esferocítica. Las picaduras de un gran número de insectos, como avispas y abejas, también provocan hemólisis esferocítica por un mecanismo similar (v. cap. 725).

ENFERMEDAD DE WILSON

(Véase el capítulo 357.2.)

La primera manifestación de una enfermedad de Wilson puede ser un episodio agudo y autolimitado de anemia hemolítica que preceda en años a la aparición de los síntomas hepáticos o neurológicos. Parece que esta anemia se debe a los efectos tóxicos del cobre libre sobre la membrana eritrocitaria. A menudo (aunque no siempre) se encuentra en la extensión de sangre un gran número de esferocitos y la prueba de Coombs es negativa. Dado que un diagnóstico precoz de la enfermedad de Wilson permite su tratamiento profiláctico con penicilamina, que evita las manifestaciones hepáticas y neurológicas, es importante hacer una valoración correcta de este tipo raro de hemólisis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 4

Policitemia (eritrocitosis)

Capítulo 466

Policitemia

Amanda M. Brandow y Bruce M. Camitta

Se habla de policitemia cuando el recuento eritrocitario, la concentración de hemoglobina y el volumen eritrocitario total sobrepasan los límites superiores de la normalidad. En la edad pospuberal, una masa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Grudeva-Popova JG, Spasova MI, Chepileva KG, et al: Acute hemolytic anemia as an initial clinical manifestation of Wilson's disease, *Folia Med (Plovdiv)* 42:42-46, 2000.

Sakuri J, Nagahama M, Oda M: *Clostridium perfringens* alpha-toxin: characterization and mode of action, *J Biochem (Tokyo)* 136:569-574, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

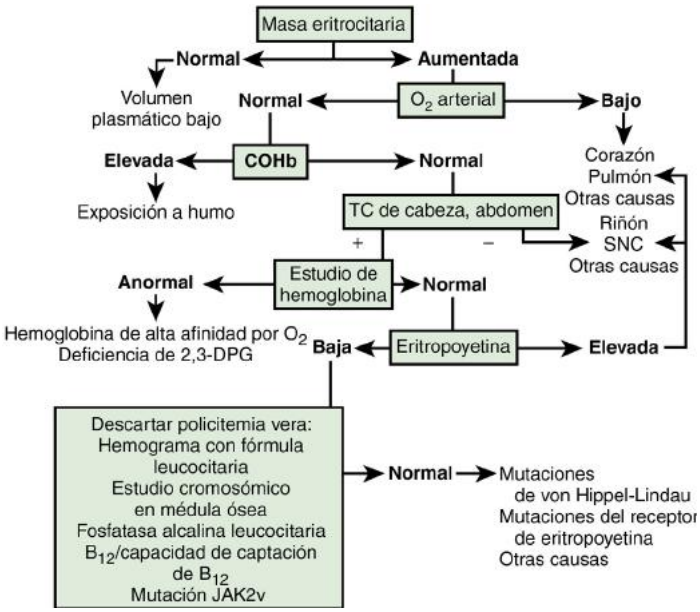

Figura 466-1 Sucesión de estudios para evaluar la policitemia. COHb, carboxihemoglobina; 2,3-DPG, 2,3-difosfoglicerato; SNC, sistema nervioso central.

Tabla 466-1 Criterios de la OMS para el diagnóstico de la policitemia vera

CRITERIOS MAYORES
1. Hb >18,5 g/dl (varones) o Hb >16,5 g/dl (mujeres) *o* Hb o Hto >percentil 99 del rango de referencia para la edad, el sexo o la altitud de residencia *o* Hb >17 g/dl (varones) o Hb >15 g/dl (mujeres) si se asocia con una elevación mantenida ≥2 g/dl sobre los valores basales que no puede atribuirse a la corrección de la ferropenia *o* elevación de la masa eritrocitaria >25% por encima del valor normal promedio
2. Presencia de *JAK2* o de una mutación similar
CRITERIOS MENORES
1. Mieloproliferación de tres líneas celulares de la médula ósea
2. Concentración de eritropoyetina sérica por debajo de lo normal
3. Crecimiento de colonias eritroides endógenas
DIAGNÓSTICO
Ambos criterios mayores y un criterio menor *o* el primer criterio mayor y 2 criterios menores

De Tefferi A, Vardiman JW: Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia *22:14–22, 2008.*

eritrocitaria >25% del valor medio normal (según la superficie corporal) o una hemoglobina >18,5 g/dl (varones) o >16,5 g/dl (mujeres) indica una eritrocitosis absoluta. Una disminución del volumen plasmático como, por ejemplo, la que se produce en la deshidratación aguda y en las quemaduras, puede dar un valor alto de hemoglobina. En estos casos es más exacto hablar de *hemoconcentración* o *policitemia relativa,* ya que la masa eritrocitaria no aumenta y la normalización del volumen plasmático hace que la concentración de hemoglobina vuelva a la normalidad. Tras establecer el diagnóstico de policitemia, se deben realizar estudios secuenciales para determinar la etiología subyacente (fig. 466-1).

POLICITEMIA PRIMARIA (POLICITEMIA RUBRA VERA)

Patogenia

La policitemia vera es un síndrome mieloproliferativo clonal adquirido. Aunque principalmente produce una eritrocitosis, también puede aparecer trombocitosis y leucocitosis. Cuando aparece una trombocitosis grave aislada sin eritrocitosis, el síndrome mieloproliferativo se denomina *trombocitemia esencial.* La policitemia vera es infrecuente en los niños. Se observa una mutación con ganancia de función del gen *JAK2,* una tirosina cinasa citoplasmática en más del 90% de los adultos con policitemia vera, pero en menos del 30% de los niños con este cuadro. El receptor de eritropoyetina es normal y la concentración de eritropoyetina sérica es normal o se encuentra reducida. Los cultivos in vitro de los precursores eritroides no requieren la adición de eritropoyetina para estimular su crecimiento. Los factores de riesgo para el desarrollo de la policitemia vera son los antecedentes familiares de esta enfermedad y la presencia de un trastorno autoinmune, como la enfermedad de Crohn.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con policitemia vera suelen presentar hepatoesplenomegalia. La eritrocitosis puede producir hipertensión, cefalea, dificultad respiratoria o síntomas neurológicos e incrementa el riesgo de trombosis. La granulocitosis puede causar diarrea o prurito debido a la liberación de histamina. La trombocitosis (con o sin disfunción plaquetaria) puede producir trombosis o hemorragia. La tabla 466-1 resume los criterios diagnósticos de policitemia vera.

Tratamiento

La flebotomía es el tratamiento de elección inicialmente para aliviar los síntomas de hiperviscosidad y reducir el riesgo de trombosis. Para evitar los problemas de viscosidad derivados de la microcitosis ferropénica o la trombocitosis deben administrarse suplementos férricos. Los agentes antiplaquetarios (aspirina) pueden reducir el riesgo de trombosis y de hemorragia en los pacientes con trombocitosis importante. Cuando este tratamiento no es satisfactorio o el paciente sufre una hepatoesplenomegalia progresiva, se puede recurrir a fármacos antiproliferativos (hidroxiurea, anagrelide, interferón α). La administración de inhibidores de JAK2 es un área de investigación activa. La transformación de la enfermedad en una mielofibrosis o en una leucemia aguda es poco frecuente en niños. No es raro encontrar casos de supervivencia prolongada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **467**

Policitemia no clonal

Amanda M. Brandow y Bruce M. Camitta

PATOGENIA

La policitemia no clonal se diagnostica cuando la policitemia se debe a procesos fisiológicos que no derivan de una sola célula (tabla 467-1). La policitemia no clonal puede ser congénita o adquirida (secundaria).

Policitemia congénita

Ante una policitemia familiar o persistente a lo largo de la vida se debe iniciar la búsqueda de una etiología congénita. Estos cuadros hereditarios se transmiten de forma dominante o recesiva. Las formas autosómicas dominantes se deben a hemoglobinas que poseen un aumento de afinidad por el oxígeno (P_{50} [presión parcial de oxígeno en sangre a la que la hemoglobina se encuentra saturada al 50%] <20 mmHg); a mutaciones del receptor de eritropoyetina, que resultan en un efecto aumentado de la eritropoyetina o mutaciones en el gen von Hippel-Lindau, que resulta en una alteración de la detección del oxígeno intracelular. Otra causa rara es la deficiencia autosómica recesiva de ácido 2,3-difosfoglicérico, que conduce a una desviación a la izquierda de la curva de disociación de oxígeno, aumento de la afinidad por el oxígeno y policitemia.

Otras formas más sutiles de hipoxia también pueden provocar policitemia. La metahemoglobinemia congénita secundaria a la deficiencia de citocromo b5 reductasa puede producir cianosis y policitemia (v. cap. 462.7). Casi todos los afectados permanecen asintomáticos. En los pacientes en los que la deficiencia enzimática no se limita a las

booksmedicos.org

Bibliografía

Anderson LA, Duncombe AS, Hughes M, et al: Environmental, lifestyle, and familial/ethnic factors associated with myeloproliferative neoplasms, *Am J Hematol* 87(2):175-182, 2012.

Barbui T: How to manage children and young adults with myeloproliferative neoplasms, *Leukemia* 26(7):1452-1457, 2012.

Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al: Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet, *J Clin Oncol* 29(6):761-770, 2011.

Cario H, McMullin MF, Pahl HL: Clinical and hematological presentation of children and adolescents with polycythemia vera, *Ann Hematol* 88(8):713-719, 2009.

Cario H, Schwarz K, Herter JM, et al: Clinical and molecular characterization of a prospectively collected cohort of children and adolescents with polycythemia vera, *Br J Haematol* 142:622-626, 2008.

Passamonti F: How I: treat polycythemia vera, *Blood* 120(2):275-284, 2012.

Patnaik MM, Tefferi A: The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired, *Leukemia* 23:834-844, 2009.

Spivak JL, Silver RT: The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal, *Blood* 112(2):231-239, 2008.

Tefferi A: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management, *Am J Hematol* 87(3):285-293, 2012.

Teofili L, Foa R, Giona F, et al: Childhood polycythemia vera and essential thrombocytopenia: does their pathogenesis overlap with that of adult patients? *Haematologica* 93:169-172, 2008.

Teofili L, Giona F, Martini M, et al: Markers of myeloproliferative diseases in childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia, *J Clin Oncol* 25:1048-1053, 2007.

Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, et al: New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms, *Blood* 118(7):1723-1735, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 467-1 Diagnóstico diferencial de la policitemia

CLONAL (PRIMARIA)
Policitemia vera
NO CLONAL
Congénita
Hemoglobinopatía con alta afinidad por el oxígeno (p. ej., Hb Chesapeake, Malmo, San Diego)
Mutaciones del receptor de la eritropoyetina (policitemia primaria familiar y congénita [PPFC])
Deficiencia de metahemoglobina reductasa
Enfermedad por hemoglobina M
Déficit de 2,3-difosfoglicerato
Adquirida
Hormonal
Enfermedad suprarrenal
Hiperplasia virilizante, síndrome de Cushing
Tratamiento con esteroides anabolizantes
Tumores malignos
Suprarrenal, cerebeloso, hepático, otros
Enfermedad renal
Quistes, hidronefrosis, estenosis de la arteria renal
Hipoxia
Altitud
Enfermedad cardíaca
Enfermedad pulmonar
Hipoventilación central
Exposición crónica a monóxido de carbono
Neonatal
Retraso en el pinzamiento del cordón (transfusión placento-fetal)
Ambiente intrauterino anormal
Insuficiencia placentaria (preeclampsia, hipertensión materna crónica, desprendimiento de placenta)
Hemorragia intergemelar o materno-fetal
Hijos de madres diabéticas
Retraso del crecimiento intrauterino
Trisomías 13, 18 o 21
Hiperplasia suprarrenal
Tirotoxicosis
Falsa
Disminución del volumen plasmático

células hematopoyéticas pueden aparecer alteraciones neurológicas. La enfermedad por hemoglobina M (autosómica dominante) produce metahemoglobinemia y puede dar lugar a policitemia. La cianosis puede aparecer con tan sólo 1,5 g/dl de metahemoglobina, pero es rara con otras variantes de la hemoglobina, salvo que la viscosidad produzca una hipoxemia localizada.

Policitemia adquirida

Puede aparecer una policitemia en situaciones clínicas asociadas a una desaturación crónica de oxígeno arterial. Las alteraciones cardiovasculares que producen una comunicación derecha-izquierda y las enfermedades pulmonares que dificultan la oxigenación correcta son las causas más frecuentes de policitemia hipóxica. Los hallazgos clínicos incluyen cianosis, hiperemia de las escleróticas y las mucosas y presencia de acropaquias. Cuando el hematocrito aumenta por encima del 65%, las manifestaciones clínicas de hiperviscosidad, como cefaleas e hipertensión, pueden obligar a la flebotomía. Vivir a grandes alturas también ocasiona una policitemia hipóxica; la concentración de hemoglobina aumenta aproximadamente un 4% por cada aumento de 1.000 m de altitud. La obstrucción parcial de una arteria renal produce policitemia en pocos casos. La policitemia se ha asociado a tumores malignos y benignos secretores de eritropoyetina. El exceso endógeno o exógeno de esteroides anabolizantes también puede originar una policitemia. Una causa falsa frecuente es la reducción de la volemia, como ocurre en la deshidratación moderada o grave.

DIAGNÓSTICO

La sucesión de estudios necesaria para valorar la policitemia se muestra en la figura 466-1.

TRATAMIENTO

En los casos leves, basta con la observación. Cuando el hematocrito supera el 65-70% (hemoglobina >23 g/dl), se produce un notable aumento de la viscosidad de la sangre. Las flebotomías periódicas pueden evitar o reducir los síntomas, como cefalea, mareo o disnea de esfuerzo. En los pacientes que tienen un volumen sanguíneo total elevado de forma crónica, la sangre extraída debe sustituirse por plasma o suero salino para evitar la hipovolemia. La mayor demanda de producción de eritrocitos puede provocar una deficiencia de hierro. Los hematíes microcíticos ferropénicos son más rígidos, lo que aumenta aún más el riesgo de trombosis intracraneal y de otras localizaciones en estos pacientes. Debe hacerse una valoración periódica del estado del hierro para detectar y tratar la carencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 5
Pancitopenias

Capítulo 468
Pancitopenias hereditarias

Yigal Dror y Melvin H. Freedman

La **pancitopenia** es la reducción por debajo de los valores normales de los tres tipos de células sanguíneas: leucocitos, plaquetas y eritrocitos. En las pancitopenias es necesario el estudio microscópico de la biopsia de médula ósea y del aspirado medular para valorar la densidad y la morfología celular. Las pancitopenias pueden clasificarse en tres categorías generales en función de los hallazgos medulares:

La **hipocelularidad** en la biopsia de **médula ósea** puede presentarse en los síndromes de insuficiencia medular hereditarios («constitucionales»), la anemia aplásica adquirida de etiología diversa (v. cap. 469), la variante hipoplásica del síndrome mielodisplásico (SMD) y algunos casos de hemoglobinuria paroxística nocturna con pancitopenia.

Una **médula ósea** con **celularidad** se observa en las patologías primarias de la médula ósea como la leucemia aguda (v. cap. 494), el SMD y algunas enfermedades sistémicas, como las enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso diseminado; cap. 158), la deficiencia de folato o de vitamina B_{12} (v. caps. 49.6 y 49.7), la tesaurismosis (enfermedad de Gaucher y de Niemann-Pick; v. cap. 86.4), infecciones graves, sarcoidosis e hiperesplenismo.

La **infiltración de la médula ósea** puede causar pancitopenia, como en las metástasis de tumores sólidos, la mielofibrosis, la linfohistiocitosis hemofagocítica (v. cap. 507) y la osteopetrosis (v. cap. 699).

La *pancitopenia hereditaria («constitucional»)* se define como la disminución de la producción medular de las 3 líneas celulares hematopoyéticas principales, de carácter hereditario, que da lugar a un cuadro de anemia, neutropenia y trombocitopenia. Estas enfermedades (tabla 468-1 y 468-2) pueden presentar un patrón de herencia mendeliana simple por mutaciones genéticas con patrones hereditarios autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X. También pueden participar factores adquiridos y genes modificadores. Las pancitopenias hereditarias representan aproximadamente un 30% de los casos de insuficiencia medular pediátrica. La anemia de Fanconi es la enfermedad más frecuente de este tipo.

ANEMIA DE FANCONI

Etiología y epidemiología

La anemia de Fanconi (AF) se hereda principalmente de modo autosómico recesivo (existe una forma rara recesiva ligada al cromosoma X). Afecta a todas las razas y a todos los grupos étnicos. Cuando la enfermedad se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Del Roio R Jr, de Oliveira YC, Dutra Bandos LA, et al: Polycythemia and adrenal cortex tumor in children: a case report and literature review, *J Pediatr Hematol Oncol* 33(6):459-461, 2011.

Giona F, Teofili L, Moleti ML, et al: Thrombocythemia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: clinical and biologic features, treatment, and long-term outcome, *Blood* 119(10):2219-2227, 2012.

Huang LJ, Shen YM, Bulut GB: Advances in understanding the pathogenesis of primary familial and congenital polycythaemia, *Br J Haematol* 148(6):844-852, 2010.

Patnaik MM, Tefferi A: The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired, *Leukemia* 23(5):834-844, 2009.

Remon JI, Raghavan A, Maheshwari A: Polycythemia in the newborn, *Neoreviews* 12:e20, 2011.

Rumi E, Passamonti F, Pagano L, et al: Blood P_{50} evaluation enhances diagnostic definition of isolated erythrocytosis, *J Intern Med* 265(2):266-274, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

manifiesta, los pacientes con AF pueden presentar: 1) alteraciones físicas típicas con pruebas hematológicas anormales (mayoría de los pacientes); 2) características físicas normales con alteraciones en las pruebas hematológicas (aproximadamente un tercio de los pacientes) o 3) alteraciones físicas y rasgos hematológicos normales (porcentaje desconocido). Entre los hermanos pueden existir discordancias en los hallazgos clínicos y hematológicos, incluso entre los gemelos monocigotos afectados. Aproximadamente el 75% de los pacientes tiene 3-14 años en el momento del diagnóstico.

Tabla 468-1 Síndromes de pancitopenia hereditarios

Anemia de Fanconi
Síndrome de Shwachman-Diamond
Disqueratosis congénita
Trombocitopenia amegacariocítica congénita
Disgenesia reticular
Síndromes de insuficiencia medular hereditarios no clasificados
Otros síndromes genéticos
Síndrome de Down
Síndrome de Dubowitz
Síndrome de Seckel
Displasia inmunoósea de Schimke
Hipoplasia cartílago-pelo
Síndrome de Noonan

Anatomía patológica

Los pacientes presentan fragilidad cromosómica anormal en las preparaciones en metafase de linfocitos de sangre periférica cultivados con fitohemaglutinina y enriquecidos con agentes clastogénicos como el diepoxibutano (DEB) y la mitomicina C. La fusión celular de las células AF con células normales o con células de pacientes con AF no relacionados por lazos familiares produce un efecto corrector sobre la fragilidad cromosómica, un proceso denominado *complementación*. Este fenómeno permite subdividir a los pacientes con AF en varios grupos de complementación. Se han descrito quince grupos de complementación con diferentes mutaciones de los genes FA *(FANC)* en cada caso (A, B, C, D1/BRCA2, D2, E, F, G, I, J, L, M, N, O, P). Se han publicado dos genes más, *XRCC2* y *ECCR4*, que necesitan más estudios. Tras su descubrimiento, todos los genes se citan con el prefijo *FANC* (*FANCA, FANCB,* etc.). El gen *FANCD1* es idéntico al gen de susceptibilidad del cáncer de mama *BRCA2.* Las proteínas producto de los genes *FANC* de tipo salvaje están implicadas en las vías bioquímicas del reconocimiento y la reparación del ADN dañado. Por tanto, las proteínas producidas por los genes con mutaciones dan lugar a la inestabilidad genómica y la fragilidad cromosómica.

Tabla 468-2 Rasgos clínicos que caracterizan los síndromes de insuficiencia medular hereditaria que pueden ser diagnosticados inicialmente en la edad adulta

	ENFERMEDADES		
Rasgos distintivos	**Anemia de Fanconi**	**Disqueratosis congénita**	**Síndrome de Shwachman-Diamond**
Anamnesis	Malformaciones esqueléticas y renales, bajo peso al nacer, pancitopenia, familiar con insuficiencia medular, SMD, leucemia aguda mieloide (LAM) o carcinomas de células escamosas en edades tempranas; familiar con anemia de Fanconi	Retraso del crecimiento intrauterino, retraso del desarrollo y talla baja. Antecedentes familiares de SMD, LAM, insuficiencia medular, alteraciones de las uñas de pies o manos, leucoplasia, cáncer de cabeza o cuello o fibrosis pulmonar	Insuficiencia pancreática exocrina, bajo peso al nacer, disostosis metafisaria, neutropenia inicial, retraso del desarrollo
Exploración física	Malformaciones del pulgar y el radio, lesiones cutáneas hiperpigmentadas (manchas café con leche), talla baja, SMD, LAM, carcinoma de células escamosas en edad temprana, malformaciones cardíacas y renales, microcefalia, hipogonadismo	Pigmentación reticular de la piel, distrofia de las uñas de manos y pies, aparición prematura de canas, pérdida del cabello, talla baja, leucoplasia oral, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, fibrosis pulmonar, osteopenia, hipogonadismo	Talla baja, tórax anormal
Genes inactivados	*FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1* (también llamado *BRCA2*), *FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG* (también llamado *XRCC9*), *FANCI, FANCJ* (también llamado *BACH1* y *BRIP1*), *FANCL* (también llamado *PHF9* y *POG*), *FANCM* (también llamado *Hef*) y *FANCN* (también llamado *PALB2*). Estos genes codifican proteínas que se sabe protegen el genoma de las lesiones excesivas inducidas por los agentes químicos inductores de enlaces cruzados. Estos genes explican la mayor parte de los casos de anemia de Fanconi	*DKC1, TERC, TERT, TINF2, NOLA2* y *NOLA3* Estos genes codifican proteínas que se sabe participan en el mantenimiento de los telómeros. Sólo son responsables de la mitad de los casos de disqueratosis, de forma que faltan por descubrir algunos genes adicionales	Expansión clonal de la médula por SDBS autosómico recesivo en aproximadamente 15%
Pruebas de cribado y diagnósticas	1. Prueba de rotura cromosómica (en respuesta a mitomicina C o diepoxibutano) 2. Análisis de complementación (análisis mediante citometría de flujo de la parada en G2 en las células expuestas a melfalán tras la transducción con vectores retrovíricos que expresan los genes de la anemia de Fanconi normales) 3. Secuenciación génica	1. Análisis cuantitativo de la longitud de los telómeros («FISH de flujo») 2. Secuenciación génica	La TC muestra infiltración grasa del páncreas Pruebas genéticas Puede evolucionar a mielodisplasia o leucemia La ausencia de lipomatosis pancreática, grasa fecal o disostosis no descarta el diagnóstico

ADA, adenosina desaminasa; FISH, hibridación fluorescente in situ.

Modificada de Bagby GC: Aplastic anemia and related bone marrow failure states. En Goldman L, Schafer AI, editores, Goldman's Cecil medicine, *24.ª ed., Filadelfia, 2012, WB Saunders, tabla 168-3, pág. 1086.*

booksmedicos.org

Figura 468-1 Niño de 3 años con anemia de Fanconi en el que se observan algunas de las características fenotípicas clásicas. **A,** Aspecto frontal. **B,** Cara. **C,** Manos. **D,** Región escapular derecha. Las características destacadas son la baja estatura, la luxación de cadera, la microcefalia, el puente nasal ancho, los pliegues epicantales, la micrognatia, la inserción filiforme de los pulgares y las manchas café con leche con áreas hipopigmentadas por debajo. *(De Nathan DC, Orkin SH, Ginsburg D y cols., editores:* Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, *6.ª ed., vol. I, Filadelfia, 2003, WB Saunders, pág. 285.)*

El daño oxidativo debido a la incapacidad de las células AF para eliminar radicales libres de oxígeno desempeña un papel patogénico. La longitud del telómero de los leucocitos se encuentra reducida significativamente, pero la actividad de la telomerasa se encuentra aumentada, lo que sugiere una elevada actividad proliferativa en los progenitores medulares, que conduce finalmente a su envejecimiento prematuro. En las células medulares se observa un aumento de la apoptosis, mediada por Fas, un receptor glicoproteico de membrana que contiene un dominio integral de muerte. Un hallazgo coherente es la disminución de la producción de interleucina 6 y la elevada producción de factor de necrosis tumoral α.

Manifestaciones clínicas

La alteración más frecuente en la AF es la hiperpigmentación del tronco, el cuello y las áreas de pliegues, así como manchas café con leche y vitíligo, ya sea de modo aislado o en combinación (fig. 468-1 y tabla 468-3). La mitad de los pacientes presentan una estatura baja. En algunos pacientes, la anomalía del crecimiento puede agravarse por las alteraciones en la secreción de la hormona del crecimiento o con hipotiroidismo. La ausencia del radio y los pulgares ausentes, bífidos, supernumerarios o hipoplásicos son frecuentes. El pulso radial «r» puede ser débil o faltar por completo. También se observan alteraciones en los pies, luxación congénita de la cadera y alteraciones en las piernas. Los varones con AF pueden presentar un pene poco desarrollado, testículos ausentes, atróficos o no descendidos; e hipospadias o fimosis. Las mujeres pueden presentar malformaciones vaginales, uterinas u ováricas. Muchos pacientes con AF poseen la «facies» de Fanconi, caracterizada por microcefalia, ojos pequeños, pliegues epicantales y pabellones auriculares de posición, tamaño o morfología anormal (v. fig. 468-1). Mediante técnicas de imagen pueden detectarse riñones ectópicos, en herradura o pélvicos, así como riñones ausentes u órganos displásicos, hipoplásicos o duplicados. También existen malformaciones cardiovasculares y gastrointestinales. Aproximadamente el 10% de los pacientes con AF sufre retraso mental.

Pruebas de laboratorio

La insuficiencia medular suele manifestarse en la primera década de vida. La trombocitopenia y la macrocitosis de los eritrocitos suele aparecer inicialmente, seguida de granulocitopenia y por último de anemia. En la mayoría de los casos se produce una aplasia grave, pero su expresión completa es variable y evoluciona a lo largo de un período de meses a años. La médula se vuelve progresivamente hipocelular y grasa, parecido a lo observado en la anemia aplásica adquirida grave. La fragilidad cromosómica se identifica por la rotura espontánea de las cromátides, los cambios de posición, la separación, las endorreduplicaciones y los intercambios de cromátides en los linfocitos cultivados con fitohemaglutinina y en los cultivos de fibroblastos cutáneos, lo que subraya la naturaleza constitucional del trastorno. La fragilidad se manifiesta notablemente en los pacientes en comparación con los controles si se añade DEB o mitomicina C a los cultivos de linfocitos. El diagnóstico prenatal se realiza mediante el estudio de la rotura cromosómica anormal y las pruebas genéticas en las células del líquido amniótico o en tejido de biopsias de las vellosidades coriales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 468-3 Alteraciones físicas características en la anemia de Fanconi

ANOMALÍA	FRECUENCIA APROXIMADA (% DE PACIENTES)
Cambios cutáneos pigmentarios ± manchas café con leche	55
Baja estatura	51
Alteraciones en las extremidades superiores (pulgares, manos, radio, cúbito)	43
Alteraciones genitales e hipogonadismo (principalmente en varones)	35
Otros hallazgos esqueléticos (cabeza/cara, cuello, columna vertebral)	30
Alteraciones oculares/palpebrales/ pliegues epicantales	23
Malformaciones renales	21
Malformaciones gastrointestinales/ cardiopulmonares	11
Alteraciones en cadera, pierna, pie, dedos del pie	10
Anomalías auriculares (oído interno y externo), sordera	9

Complicaciones

Además de las citopenias y las alteraciones físicas, una de las características fenotípicas principales de la AF es la propensión al cáncer. Los tumores sólidos más frecuentes son los carcinomas espinocelulares de la cabeza, del cuello y del esófago superior, seguidos por los carcinomas de vulva y/o ano, de cuello uterino y del esófago inferior. En la patogenia se cree que interviene el virus del papiloma humano. Algunos pacientes sufren un cáncer de boca tras el trasplante de médula ósea; no está claro si este tratamiento influye sobre la incidencia. Pueden aparecer tumores hepáticos benignos o malignos (adenomas, hepatomas) que suelen asociarse con el tratamiento androgénico administrado para la anemia aplásica. Los andrógenos también se han relacionado con la etiología de la peliosis hepática (sinusoides hepáticos llenos de sangre). La peliosis hepática es reversible cuando se interrumpe el tratamiento con andrógenos, y los tumores pueden involucionar. Es frecuente encontrar alteraciones medulares clonales citogenéticas en la AF y durante el seguimiento pueden quedar estables, detectarse de forma intermitente o progresar y convertirse en un SMD avanzado o una leucemia aguda mieloide. Aproximadamente el 15% de los pacientes con AF desarrolla una leucemia aguda o un SMD a los 35 años.

Diagnóstico

Se debe considerar la AF en cualquier niño o adulto joven con citopenias inexplicadas. Los hallazgos hematológicos anormales y las alteraciones físicas características sugieren el diagnóstico, que se confirma mediante el estudio en linfocitos de las roturas cromosómicas con DEB. Ninguna otra pancitopenia hereditaria se asocia a una hipersensibilidad in vitro llamativa frente a DEB o mitomicina en el estudio de rotura cromosómica. El 10-15% de los pacientes con sospecha de AF sufre «mosaicismo somático» y sus linfocitos pueden no presentar una fragilidad cromosómica anormal debido a la presencia de poblaciones mixtas de células somáticas, algunas con 2 alelos anormales y otras con 1 (fenómeno causado por la corrección espontánea de los genes somáticos en un porcentaje de las células). El estudio de los cultivos de fibroblastos en vez del de linfocitos confirma el diagnóstico.

La mayoría de los pacientes poseen niveles elevados de forma estable de α-fetoproteína sérica expresada de modo constitucional, independiente de las complicaciones hepáticas o del tratamiento con andrógenos. Dada la baja especificidad en comparación con las pruebas de fragilidad cromosómica o moleculares, la determinación de la α-fetoproteína sérica no se ha empleado de forma generalizada como herramienta de cribado.

Como consecuencia del alto número de genes *FANC*, el diagnóstico genético se ha iniciado tradicionalmente con pruebas de complementación. Esto se realiza determinando si la hipersensibilidad celular frente a los agentes que inducen la formación de enlaces cruzados (mitomicina o radiación) o la inmunotransferencia de *FANCD2* se recupera tras generar un hibridoma de las células del paciente con células cuya complementación genética se conoce o después de transducir las células con un gen *FANC* conocido. El gen mutante o el grupo de complementación se puede deducir cuando un tipo específico de gen *FANC* salvaje corrige la fragilidad anormal del cromosoma.

Tratamiento

Los pacientes con AF deben ser controlados por un hematólogo y un equipo multidisciplinario. Si los hallazgos hematológicos son estables y no es necesario realizar transfusiones, sólo está indicada la observación. Durante este período puede ser preciso realizar interconsultas a otras especialidades para valorar otras patologías y discapacidades. Si existe retraso del crecimiento, se debe derivar al endocrino para descartar una deficiencia de la hormona del crecimiento o hipotiroidismo. La intolerancia a la glucosa o la hiperinsulinemia se descartan mediante análisis anuales o semestrales, en función del grado de hiperglucemia observado en las pruebas iniciales. Los recuentos hemáticos deben realizarse cada 1-3 meses, y cada año deben realizarse aspirados y biopsias de médula ósea para descartar la leucemia y el SMD por medio de pruebas morfológicas y citogenéticas. Se debe realizar un despistaje de tumores sólidos al menos anualmente. A partir de la menarquia se deben realizar pruebas anuales a las pacientes para la detección selectiva de cánceres ginecológicos. La administración de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano para prevenir el carcinoma espinocelular se recomienda actualmente.

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH; v. cap. 135) es el único tratamiento curativo de las alteraciones hematológicas. Los pacientes con AF menores de 10 años sometidos a trasplante a partir de un hermano donante con un antígeno leucocitario humano (HLA) idéntico presentan índices de supervivencia >80%. La supervivencia es menor en los pacientes mayores de 10 años sometidos a la intervención. Los acondicionamientos para el trasplante están siendo continuamente evaluados, refinados y mejorados en todo el mundo. En los pacientes que carecen de hermanos donantes HLA idénticos, se puede plantear la búsqueda de un donante compatible fuera del círculo familiar (incluido en los bancos de sangre de cordón umbilical). Debido a la necesidad de un régimen de preparación más intensivo y una mayor intensidad de la enfermedad de injerto contra huésped observada en los pacientes con AF, la supervivencia y los índices de curación no son tan buenos como los de los casos que cuentan con hermanos donantes compatibles (≈50% de supervivencia). Las técnicas moleculares han permitido el diagnóstico genético antes de la implantación sobre blastómeros obtenidos de los padres con el fin de encontrar un hermano donante sin AF y con HLA compatible.

Los andrógenos producen una respuesta en el 50% de los pacientes, anunciada por la reticulocitosis y la elevación de la hemoglobina en 1-2 meses. A continuación se produce una elevación del recuento leucocitario, seguido del incremento de la población de plaquetas, aunque pueden necesitarse muchos meses hasta alcanzar la respuesta máxima. Cuando la respuesta se estabiliza, la dosis de andrógenos puede reducirse gradualmente, sin interrumpirlos por completo. La pauta más empleada es la administración de oximetolona oral una vez al día. Los efectos beneficiosos de la adición de dosis bajas de prednisona a los andrógenos son discutibles, pero cuando se administran por vía oral cada 2 días pueden contrarrestar la aceleración del crecimiento inducida por los andrógenos y evitar la hemorragia trombocitopénica estimulando la estabilidad vascular. En muchos de los pacientes que siguen tratamiento con andrógenos la enfermedad se vuelve refractaria a medida que avanza la insuficiencia medular. Los efectos adversos potenciales son la masculinización, la elevación de las enzimas hepáticas, la colestasis, la peliosis hepática y los tumores hepáticos. Periódicamente se debe realizar un despistaje para detectar estos cambios.

No se ha definido todavía la posible utilidad del tratamiento con factor de crecimiento recombinante (citocina) de la AF. El factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSG) puede inducir generalmente un aumento del recuento de neutrófilos absoluto y en ocasiones potenciar también el recuento de plaquetas y las concentraciones de hemoglobina. Puede aumentar el riesgo de expansión de las células medulares con alteraciones citogenéticas clonales, como la monosomía 7. El tratamiento combinado que incluye G-CSF

booksmedicos.org

subcutáneo diario o cada 2 días y eritropoyetina subcutánea o i.v. 3 veces a la semana consigue mejorar el recuento de neutrófilos en casi todos los pacientes y logra un aumento mantenido de las plaquetas y la concentración de hemoglobina en aproximadamente un tercio de los pacientes, aunque la mayoría pierden la respuesta en un año por progresión de la insuficiencia medular.

La premisa de la terapia génica en la AF se basa en la asunción de que la normalización de las células hematopoyéticas favorece el crecimiento. Los intentos en la búsqueda de un tratamiento genético han sido decepcionantes, debido posiblemente al tipo de vector empleado, pero también a la fragilidad cromosómica y a la defectuosa función proliferativa de los progenitores hematopoyéticos. Existen datos preclínicos alentadores de estudios que emplean vectores de lentivirus y que ofrecen la esperanza de que la terapia génica será una forma de tratamiento segura y efectiva de la AF.

Pronóstico

En los casos de AF publicados en la década de 1990, la supervivencia media estimada era de más de 30 años de edad, lo que suponía una mejora en comparación con la década anterior. El éxito del TCMH ha mejorado los resultados espectacularmente. La vigilancia estrecha de las complicaciones conocidas, especialmente el cáncer, y la intervención rápida tras su diagnóstico también han contribuido a la mayor supervivencia.

SÍNDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND

Etiología y epidemiología

El síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) se hereda con un patrón autosómico recesivo. Se presenta en todas las razas y todos los grupos étnicos. Igual que sucede en la AF, el SSD es un proceso multisistémico. Las manifestaciones no hematológicas son distintas y suelen incluir la insuficiencia pancreática exocrina y alteraciones esqueléticas, como la displasia metafisaria. No existe un aumento de la rotura cromosómica en las pruebas con DEB en los linfocitos de los pacientes con SSD.

Anatomía patológica

La mutación del gen *SBDS* se localiza en el cromosoma 7q11 y en el 90% de los casos es la responsable del fenotipo pleiotrópico multisistémico. La proteína producto del gen salvaje participa en la biogénesis ribosómica. La insuficiencia pancreática se debe al insuficiente desarrollo acinar pancreático. La sustitución del tejido pancreático por grasa es importante. La insuficiencia de la médula ósea se caracteriza por la disfunción de las células madre hematopoyéticas, por la apoptosis acelerada de los progenitores medulares y por alteraciones del microambiente medular, que no apoyan ni mantienen la hematopoyesis normal.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con SSD presentan síntomas de malabsorción de grasas desde el nacimiento debido a la insuficiencia pancreática, pero la esteatorrea no es siempre evidente. Aproximadamente el 50% de los pacientes muestra una mejoría en la secreción de las enzimas pancreáticas con el paso de los años. El cuadro clínico puede estar dominado por las complicaciones de la anemia, la neutropenia o la trombocitopenia. Pueden presentarse infecciones bacterianas y micóticas secundarias a la neutropenia, la disfunción de los neutrófilos y las deficiencias inmunitarias. La baja estatura es una característica constante en este síndrome. La velocidad de crecimiento es normal en la mayoría de los pacientes, aunque la altura y el peso se encuentran sistemáticamente por debajo del percentil 3. Ocasionalmente la altura de los adultos con SSD se encuentra en el percentil 25. Aunque las alteraciones esqueléticas son variables, entre los hallazgos clásicos se encuentran el retraso en la maduración ósea, la displasia metafisaria, las costillas cortas o acampanadas y la distrofia torácica. Algunos pacientes presentan hepatomegalia y elevaciones de las enzimas hepáticas. La mayor parte de los pacientes presentan alteraciones dentarias y una mala salud bucal. Muchos pacientes sufren problemas neurocognitivos y pocas aptitudes para el trato social.

Pruebas de laboratorio

La sustitución del tejido pancreático por grasa puede visualizarse mediante TC o ecografía. La malabsorción grasa se confirma mediante un estudio del balance de grasa en heces durante 72 horas. Las pruebas de función pancreática muestran una secreción pancreática muy defectuosa, pero la función ductal está conservada. Los niveles de tripsinógeno y de isoamilasa séricos ajustados por edad se encuentran reducidos. En casi el 100% de los pacientes con SSD la neutropenia se encuentra presente en al menos una ocasión. Puede ser crónica persistente o intermitente. Se ha identificado en algunos neonatos durante un episodio de sepsis. Los neutrófilos pueden presentar defectos en la motilidad, migración y quimiotaxis debido a alteraciones en su citoesqueleto o en la función microtubular. La anemia, trombocitopenia y pancitopenia se observan en el 66%, el 60% y hasta en el 44% de los casos, respectivamente. La pancitopenia puede ser grave, como resultado de la anemia aplásica avanzada. La biopsia de médula ósea y el aspirado medular suelen mostrar grados variables de hipoplasia medular e infiltración grasa. Los pacientes también pueden presentar uno o más de los siguientes defectos en los linfocitos B: disminución de los niveles de inmunoglobulina (Ig) G o de sus subtipos, porcentaje reducido de linfocitos B circulantes, disminución de la proliferación in vitro de los linfocitos B y falta de producción de anticuerpos específicos. El porcentaje de linfocitos T circulantes, de sus subtipos o de células «natural killer» puede estar reducido; y la proliferación in vitro de los linfocitos T se encuentra disminuida.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico del SSD depende de demostrar datos de disfunción de la médula ósea y del páncreas exocrino. Sin embargo, hasta un 20% de los pacientes carece de evidencias claras de deficiencias exocrinas pancreáticas en el momento del diagnóstico. El análisis de las mutaciones del gen *SBDS* es definitivo en el 90% de los casos. El síndrome de Pearson (v. cap. 450), que cursa con anemia sideroblástica refractaria, vacuolización del citoplasma de los precursores de las células de la médula ósea, acidosis láctica, insuficiencia pancreática exocrina y una mutación diagnóstica del ADN mitocondrial, es similar al SSD, pero la evolución clínica, las características morfológicas de la médula ósea y las mutaciones genéticas son distintas. La anemia grave con necesidad de transfusiones, en lugar de neutropenia, se encuentra presente desde el nacimiento hasta el primer año de vida. El SSD comparte algunas manifestaciones con la AF, como la disfunción medular y el retraso del crecimiento, pero los pacientes con SSD son fácilmente distinguibles por la insuficiencia pancreática con malabsorción grasa, los cambios grasos del tejido pancreático que pueden identificarse mediante técnicas de imagen, las alteraciones esqueléticas características que no se observan en la AF y los resultados normales de la prueba de rotura cromosómica con DEB.

Complicaciones

Los pacientes con SSD están predispuestos a padecer SMD y transformación leucémica. La frecuencia aproximada del SMD o de la leucemia aguda en los pacientes con SSD es del 8-33%. Las alteraciones citogenéticas clonales en las células de la médula ósea son un hallazgo aislado que se observa hasta en el 41% de los pacientes. El isocromosoma 7 [i(7q)] es especialmente común, lo que sugiere que es un marcador clonal bastante específico del SSD y se relaciona probablemente con la presencia de la mutación del gen *SBDS* en el cromosoma 7q11. Otras alteraciones cromosómicas clonales son la monosomía 7, i(7q) combinado con la monosomía 7, deleciones o translocaciones parciales de 7q y deleciones de 20q [Del(20q)]. Aunque el i(7q) y las Del(20q) se relacionan raramente con la transformación leucémica del SMD, la importancia pronóstica de todos los cambios clonales medulares requiere estudios prospectivos.

Tratamiento

La malabsorción grasa responde a la terapia sustitutiva oral de las enzimas pancreáticas y al complemento con vitaminas liposolubles, siguiendo recomendaciones similares a las de la fibrosis quística (v. cap. 403). Se debe iniciar un plan a largo plazo para controlar los cambios en los recuentos de sangre periférica que requieren acciones correctoras y diagnosticar de modo precoz la transformación mieloide maligna. Para ello, se deben obtener periódicamente biopsias y aspirados medulares para el estudio citogenético y de las extensiones. Como recomendación, el estudio medular puede efectuarse cada 1-2 años y el hemograma completo cada 3 meses.

La administración diaria de G-CSF por vía subcutánea en los casos de neutropenia profunda es efectiva para inducir el incremento mantenido de los neutrófilos. Algunos pacientes requieren soporte con transfusiones para tratar la anemia grave o la trombocitopenia. La experiencia con la eritropoyetina es limitada. Algunos pacientes han recibido andrógenos con corticoides y han experimentado una mejoría en los recuentos hemáticos. El único tratamiento curativo en los pacientes con SSD e insuficiencia medular grave es el TCMH alogénico, aunque la experiencia es limitada. El tradicional TCMH mieloide se ha asociado a una mortalidad secundaria al tratamiento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

del 35-50%. El riesgo de cardiotoxicidad debe tenerse en cuenta. Los protocolos que emplean fludarabina en acondicionamientos de intensidad reducida parecen ser más seguros y efectivos para el TCMH en el SSD.

Pronóstico

Se desconoce la esperanza de vida de los pacientes con SSD de forma exacta. El análisis de los datos publicados indica que la supervivencia mediana es de 35 años. Como se desconoce el número de pacientes no diagnosticados con formas más leves o asintomáticas de la enfermedad, el pronóstico general puede ser mejor de lo que se pensaba antiguamente. La insuficiencia pancreática desaparece espontáneamente en alrededor del 50% de los pacientes debido a la mejoría en la secreción de enzimas pancreáticas, por lo que el tratamiento enzimático sustitutivo será innecesario. Aunque todos los pacientes presentan cierto grado de citopenia hematológica, los cambios en la mayoría de los pacientes son leves o moderados y no precisan ninguna intervención terapéutica. La neutropenia grave responde bien al G-CSF, pero preocupa que el potente estímulo de crecimiento de las células hematopoyéticas promovido por el fármaco pueda aumentar la predisposición a desarrollar un SMD o una leucemia aguda. El tratamiento de la insuficiencia medular grave con TCMH se acompaña de una tasa de supervivencia del 50-70%, pero se están introduciendo protocolos más seguros. Las neoplasias malignas medulares siguen teniendo mal pronóstico.

DISQUERATOSIS CONGÉNITA

Etiología y epidemiología

La disqueratosis congénita (DC) es un trastorno multisistémico hereditario caracterizado por alteraciones mucocutáneas, insuficiencia de la médula ósea y predisposición al cáncer y al SMD. La **tríada mucocutánea (ectodérmica)** diagnóstica se compone de pigmentación cutánea reticular del hemicuerpo superior, leucoplasia mucosa y distrofia ungueal (fig. 468-2). Los hallazgos cutáneos y ungueales suelen manifestarse en los primeros 10 años de vida, mientras que la leucoplasia oral aparece más tarde. Estas manifestaciones suelen progresar a medida que el paciente envejece. Aproximadamente un 90% de los pacientes presenta grados variables de fracaso medular. La anemia aplásica grave se presenta en alrededor del 50% de los casos, generalmente en la segunda década de la vida. Muchos pacientes con DC son varones, un hallazgo compatible con la elevada frecuencia de la forma recesiva ligada al cromosoma X de la enfermedad. La herencia es autosómica dominante o autosómica recesiva en el resto de los pacientes.

Anatomía patológica

La DC es genéticamente heterogénea, y los pacientes presentan mutaciones en genes que codifican componentes del complejo de la telomerasa (*DKC1, TERT, TERC, NOP10* y *NHP2*), la proteína de desensamblaje del asa en T *(RTEL1),* la cubierta de los telómeros *(CTC1),* el complejo de la shelterina del telómero *(TINF2)* y la proteína implicada en la circulación de la telomerasa *(TCAB1),* todos ellos componentes críticos para el mantenimiento del telómero. La DC **recesiva ligada al cromosoma X** se debe a anomalías en el cromosoma Xq28. Se han identificado numerosas mutaciones en el gen *DKC1,* que codifica la proteína nuclear disquerina. La **forma autosómica dominante** se debe a mutaciones en el gen *TINF2,* o en los genes *TERC* o *TERT,* que codifican los componentes enzimáticos y el ARN de la telomerasa, respectivamente. La **forma autosómica recesiva** se relaciona con mutaciones en el gen *NOP10, NHP2, RTEL1, TCAB1* y *CTC1*. Debido a las alteraciones en el mantenimiento del telómero presentes en las 3 formas hereditarias de DC, se observan telómeros cortos en las células de la sangre periférica de todos los pacientes y son un marcador importante de la DC y de una insuficiencia medular. La insuficiencia probablemente se debe a la disminución y al agotamiento de las células madre hematopoyéticas, debido al envejecimiento prematuro, lo cual se manifiesta como pancitopenia.

Manifestaciones clínicas

La pigmentación cutánea y los cambios ungueales suelen aparecer en primer lugar. La leucoplasia de mucosas y la epífora aparecen más tardíamente; y a mitad de la adolescencia, los pacientes con DC presentan insuficiencia de la médula ósea y neoplasias. Muchas pacientes presentan las mismas características que los varones. En los varones, los hallazgos cutáneos son el rasgo más constante. La pigmentación cutánea reticular en encaje que afecta a la cara, el cuello, el tórax y los brazos es un hallazgo frecuente (89%). El grado de pigmentación aumenta con la edad y puede afectar a toda la superficie cutánea. También puede existir un componente eritematoso telangiectásico. El segundo hallazgo más frecuente (88%) es la distrofia de las uñas de los pies y las manos. Suele comenzar con la aparición de crestas longitudinales, hendiduras o formación de pterigium, y puede progresar a la pérdida total de la uña. La leucoplasia suele afectar a la mucosa bucal (78%), principalmente la lingual, pero también puede observarse en la conjuntiva y en la mucosa anal, uretral o genital. La hiperhidrosis palmoplantar es frecuente y en ocasiones puede cursar con alopecia. Las alteraciones oculares ocurren en el 50% de los

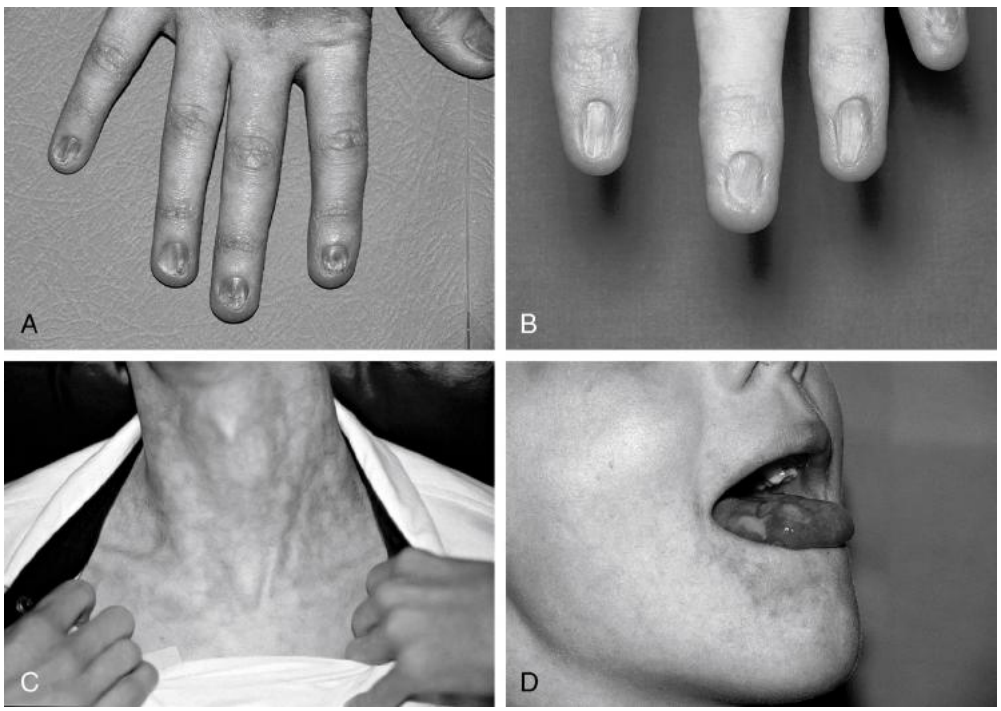

Figura 468-2 Rasgos físicos en los pacientes con disqueratosis congénita. **A** y **B,** Uñas distróficas en 2 pacientes diferentes. **C,** Pigmentación reticular en encaje. **D,** Leucoplasia lingual. *(De Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D y cols., editores:* Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, *6.ª ed., vol. I, Filadelfia, 2003, WB Saunders, pág. 300.)*

booksmedicos.org

casos. El lagrimeo excesivo (epífora) secundario a la obstrucción del conducto nasolagrimal es frecuente. Otras posibles manifestaciones oftalmológicas son conjuntivitis, blefaritis, madarosis, estrabismo, cataratas y atrofia óptica. La mayor incidencia de caries y la pérdida precoz de piezas dentales son frecuentes. Las alteraciones esqueléticas, como osteoporosis, necrosis avascular, alteraciones de la trabeculación ósea, escoliosis e hipoplasia mandibular, se observan aproximadamente en el 20% de los casos. Entre las anomalías genitourinarias se encuentran la hipoplasia testicular, el hipospadias, la fimosis, la estenosis uretral y el riñón en herradura. Las alteraciones gastrointestinales, como la estenosis esofágica, las lesiones vasculares responsables de hemorragias, la hepatomegalia y la fibrosis, se observan en el 10% de los casos. Un subgrupo de pacientes sufre complicaciones pulmonares, con una disminución de la capacidad de difusión y/o un defecto restrictivo. En los casos mortales, el tejido pulmonar presenta fibrosis y anomalías vasculares.

Pruebas de laboratorio

La alteración hematológica inicial en la DC suele ser la trombocitopenia y/o la anemia, seguido de una pancitopenia masiva y anemia aplásica. Los eritrocitos a menudo son macrocíticos y la concentración de hemoglobina fetal puede encontrarse elevada inicialmente. Las muestras obtenidas de la médula ósea pueden ser en inicio hipercelulares, pero con el tiempo esto se sigue de una disminución paralela de todas las líneas celulares hematopoyéticas. Algunos pacientes presentan anomalías inmunológicas, como la reducción o la elevación de los niveles de inmunoglobulinas, la disminución de los niveles de linfocitos T y/o B, y la disminución o la ausencia de respuesta proliferativa linfocítica a la fitohemaglutinina. Esto es especialmente frecuente y grave en la variante de la enfermedad asociada a DKC1. En los cultivos de fibroblastos cutáneos se observan características morfológicas anormales y alteraciones en la tasa de duplicación y presentan numerosos cambios de disposiciones cromosómicas no equilibradas, dicéntricas, tricéntricas o translocaciones en ausencia de DEB. Estos hallazgos apoyan la existencia de un defecto que predispone a las células de los pacientes a sufrir estos cambios cromosómicos y a sufrir daños en el ADN.

Diagnóstico

En los pacientes con DC (no así en los pacientes con AF) pueden observarse las siguientes anomalías: distrofia ungueal, leucoplasia, alteraciones dentales, hiperhidrosis palmoplantar y alopecia (v. tabla 468-2). Existen síndromes que comparten algunas de las características de la DC. El **síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson** es un trastorno multisistémico caracterizado por anemia aplásica, inmunodeficiencia, microcefalia, retraso del crecimiento e hipoplasia cerebelosa. El síndrome es genéticamente heterogéneo; algunos casos son recesivos ligados al cromosoma X y debidos a mutaciones en el gen *DKC1,* y otros son autosómicos recesivos, debidos a mutaciones homocigotas en el gen *TERT*. El **síndrome de Revesz** cursa con distrofia ungueal, leucoplasia, anemia aplásica, hipoplasia cerebelosa, retraso del crecimiento, microcefalia y retinopatía exudativa bilateral. El síndrome de Revesz se debe a mutaciones en el gen *TINF2*, por lo que se considera una variante autosómica dominante de DC. El síndrome de Coats plus se debe a mutaciones del gen *CTC1*. Se caracteriza por telangiectasias y exudados retinianos, calcificación intracraneal, leucodistrofia, quistes cerebrales, osteopenia, hemorragia digestiva e hipertensión portal secundaria al desarrollo de ectasias vasculares en el estómago, el intestino delgado y el hígado. Algunos enfermos tienen manifestaciones adicionales de DC, como un pelo ralo y canoso, uñas distróficas y anemia. Los telómeros son cortos.

Complicaciones

El 10-15% de los pacientes con DC sufre la aparición de un cáncer, por lo general en la 3.ª-4.ª década de la vida. Los pacientes con DC están predispuestos a sufrir SMD o tumores sólidos. El 40% de las neoplasias de estos pacientes son carcinomas espinocelulares de la cabeza y el cuello (lengua, boca, faringe). También es frecuente la presencia de neoplasias cutáneas y del aparato gastrointestinal (esófago, estómago, colon y especialmente la región anorrectal). Otras complicaciones potencialmente mortales son la fibrosis pulmonar y la hemorragia digestiva grave.

Tratamiento

Los andrógenos (asociados o no a prednisona en dosis bajas) pueden inducir una mejoría en la función de la médula ósea en aproximadamente el 50% de los pacientes. Cuando la respuesta es máxima, la dosis de los andrógenos puede reducirse lentamente, pero sin interrumpirla por completo. A medida que la anemia aplásica progresa, la DC puede dejar de responder al tratamiento androgénico. No existen datos publicados acerca del uso de fármacos inmunosupresores en este trastorno, aunque estos autores conocen varios pacientes que habían sido diagnosticados por error de anemia aplásica adquirida y recibieron inmunosupresores sin respuesta. Aunque los trabajos publicados son escasos, el tratamiento con citocinas, con factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos o con G-CSF aislado o asociado a eritropoyetina, parece ofrecer beneficios potenciales, al menos a corto plazo, en especial sobre la mejoría del recuento de neutrófilos.

El TCMH alogénico se ha empleado para corregir la insuficiencia medular en los pacientes con DC, pero la supervivencia a largo plazo es tan sólo del 50%. La afectación de varios órganos con lesiones vasculares y fibrosis no se previene con el TCMH y se presenta tanto en el período precoz como en el tardío tras el trasplante y conlleva una mortalidad elevada. Los pacientes con DC pueden ser más propensos al daño endotelial que acontece tras el TCMH como resultado de varios factores, entre los que se encuentran el propio acondicionamiento, las infecciones y la enfermedad de injerto contra huésped. Tras el trasplante, hasta el 40% de los pacientes con DC sufre complicaciones pulmonares mortales.

Pronóstico

En la DC existe gran heterogeneidad. Los pacientes con algunos grupos genéticos (p. ej., *TERC* y *TERT*) presentan manifestaciones clínicas más leves. Los pacientes de otros grupos genéticos (p. ej., *DKC1, TINF2* y *RTEL1*) presentan más alteraciones físicas y una mayor incidencia de anemia aplásica y cáncer. Los pacientes con DC diagnosticados durante la infancia fallecen aproximadamente a los 30 años por término medio. Las principales causas de muerte son la insuficiencia de la médula ósea, las complicaciones del TCMH, el cáncer, las complicaciones pulmonares mortales y la hemorragia digestiva.

TROMBOCITOPENIA AMEGACARIOCÍTICA CONGÉNITA

Etiología y epidemiología

La trombocitopenia amegacariocítica congénita (TAMC) es la más rara de las 4 pancitopenias hereditarias más importantes. Su herencia es autosómica recesiva. La TAMC se presenta en los lactantes a modo de trombocitopenia aislada debida a la disminución o ausencia de megacariocitos medulares, pero con conservación inicialmente de las líneas celulares eritroides y granulocitopoyéticas. La pancitopenia debida a la anemia aplásica a menudo aparece en los primeros años de vida. El defecto en la TAMC se relaciona directamente con mutaciones en el gen *MPL,* el gen del receptor de la trombopoyetina, factor de crecimiento que fomenta la supervivencia de las células madre hematopoyéticas y estimula la proliferación y la maduración de los megacariocitos. Las características hematológicas de los portadores del gen mutante son normales. Los pacientes afectados sufren mutaciones en ambos alelos. De las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo se puede predecir la evolución y el pronóstico de la enfermedad. Las **mutaciones sin sentido** producen la pérdida completa de la función del receptor de trombopoyetina, lo que produce recuentos plaquetarios persistentemente bajos debido a la ausencia de megacariocitos y una rápida progresión a la pancitopenia y a la anemia aplásica (TAMC de tipo I). Como la trombopoyetina también posee un efecto anti-apoptótico y favorece la supervivencia de las células precursoras, la menor supervivencia de las células precursoras observada en las mutaciones sin sentido *MPL* explica la evolución de la TAMC hacia la anemia aplásica. Las **mutaciones de sentido erróneo** del gen *MPL* se asocian con una enfermedad de evolución más leve, una elevación transitoria de las plaquetas durante los primeros años de vida y un comienzo retardado de pancitopenia, en caso de que se presente (TAMC de tipo II). La concentración de trombopoyetina sérica biológicamente activa se encuentra sistemáticamente elevada en todos los pacientes con TAMC.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con TAMC presentan una erupción petequial, equimosis o hemorragias al nacer o en el primer año de vida. En la mayoría de los pacientes con mutaciones demostradas del gen *MPL,* aunque no en todos, los rasgos físicos y los resultados de las pruebas de imagen son normales. Aproximadamente un 20% de los casos publicados de TAMC fenotípica presentaba anomalías físicas, pero no se disponía de análisis para identificar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la mutación *MPL* en todos los casos, por lo que la TAMC no se confirmó genotípicamente. Las alteraciones más frecuentes en los casos publicados son neurológicas y cardíacas. La atrofia cerebral y cerebelosa son frecuentes, y el retraso del desarrollo es una característica destacada. Las cardiopatías congénitas que pueden presentarse son defectos del tabique interauricular o interventricular, conducto arterial persistente, tetralogía de Fallot y coartación aórtica. Algunas de estas patologías pueden asociarse. Otras posibles anomalías son caderas o pies anormales, malformaciones renales, alteraciones oculares, fisura del paladar o paladar ojival. Algunos pacientes también pueden presentar microcefalia y una facies anormal.

Pruebas de laboratorio

La trombocitopenia es el hallazgo principal en la TAMC. La concentración de hemoglobina y el recuento leucocitario son normales inicialmente. Las plaquetas se encuentran reducidas o ausentes en la sangre periférica. Al igual que en otros síndromes de insuficiencia medular hereditarios, los eritrocitos pueden ser macrocíticos. La concentración de hemoglobina F puede estar elevada y puede existir una mayor expresión del antígeno i. Los aspirados y las biopsias de la médula ósea iniciales muestran una celularidad normal con marcada disminución o ausencia de megacariocitos. En los pacientes que desarrollan anemia aplásica, la celularidad de la médula ósea se encuentra reducida, con sustitución por grasa. Las líneas celulares eritropoyética y granulopoyética también se encuentran reducidas paralelamente

Diagnóstico

Si persiste la trombocitopenia pasado el período neonatal o se asocia a una respuesta adecuada a las transfusiones y no existe una causa precipitante evidente, como infecciones o reacciones inmunológicas, estará indicado realizar un aspirado y una biopsia de médula ósea. La deficiencia de megacariocitos en estos casos sugiere el diagnóstico, que será confirmado mediante el análisis de las mutaciones. Si la TAMC se presenta al nacimiento o poco tiempo después, debe diferenciarse de otras causas de trombocitopenia neonatal adquirida o hereditaria (v. cap. 484.8). El síndrome de trombocitopenia con ausencia del radio (TAR) se diferencia de la TAMC por la ausencia de los radios en el síndrome TAR. La diferencia respecto de la DC puede ser evidente por los hallazgos mucocutáneos, neurológicos e inmunológicos, típicos de la DC de aparición precoz. Los linfocitos de la TAMC no presentan aumento de la rotura cromosómica cuando se exponen a DEB, lo que diferencia esta entidad de la AF.

Complicaciones

En algunos pacientes se observan alteraciones citogenéticas en las células clonales de la médula ósea de tipo monosomía 7 y trisomía 8. La TAMC puede evolucionar a un SMD y también a una leucemia aguda, pero el riesgo verdadero es difícil de determinar debido a la rareza de la enfermedad y a los pocos datos publicados.

Tratamiento y pronóstico

La tasa de mortalidad en los pacientes con mutaciones **sin sentido** *MPL* como consecuencia de la hemorragia trombocitopénica, las complicaciones de la anemia aplásica o la transformación leucémica ha sido casi del 100%. Los pacientes con mutaciones **de sentido erróneo** presentan cuadros de evolución más leve, pero pueden seguir presentando complicaciones graves. El TCMH es el único tratamiento curativo. La mayoría de los pacientes con TAMC que han recibido TCMH se han curado, en especial si el procedimiento se realiza siendo el donante un hermano HLA compatible. Antes del trasplante, las transfusiones de plaquetas deben emplearse con discreción. El recuento plaquetario no debe ser la única indicación; la hemorragia activa debe ser la clave. Para disminuir la sensibilización, se prefiere emplear plaquetas filtradas de un solo donante. Pueden ser adecuadas las unidades de plaquetas con depleción de leucocitos, aunque se necesitan más estudios para confirmar la utilidad de esta alternativa. Si existe la posibilidad de realizar un TCMH, todos los productos deben ser negativos para citomegalovirus. Los corticoides son eficaces para el tratamiento de la trombocitopenia. Para la anemia aplásica, los andrógenos pueden inducir una mejoría parcial temporal. La interleucina 3 puede desempeñar un papel importante en el tratamiento médico de la TAMC, pero su uso no se ha generalizado y ya no está disponible. Todavía se tiene que estudiar la utilidad de los fármacos trombomiméticos; sin embargo, la inducción de fibrosis por los mismos y el riesgo de SMD/leucemia en la TAMC hacen que el TCMH sea el tratamiento preferido de los pacientes con citopenia grave.

OTROS SÍNDROMES HEREDITARIOS

La pancitopenia y la insuficiencia medular pueden presentarse en el contexto de diversos síndromes no hematológicos y en cuadros familiares que no se corresponden exactamente con las entidades ya descritas.

Síndrome de Down

El síndrome de Down (trisomía del par 21; v. cap. 81.2) posee una asociación especial con alteraciones hematológicas. Además de la propensión a sufrir leucemias mieloblásticas y leucemias linfoblásticas agudas, en especial la leucemia megacarioblástica aguda, al menos se han publicado seis casos de pacientes con síndrome de Down con una pancitopenia debida a anemia aplásica.

Síndrome de Dubowitz

El síndrome de Dubowitz es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por facies peculiar, eczema infantil, baja estatura y microcefalia leve. La cara es pequeña, con un reborde supraorbitario poco profundo, un puente nasal al mismo nivel que la frente, hendiduras palpebrales cortas, ptosis variable y micrognatia. Estos pacientes son más propensos a padecer cáncer así como disfunción de la médula ósea. Aproximadamente el 10% de los pacientes tiene trastornos hematopoyéticos, como pancitopenia moderada, anemia hipoplásica, hipoplasia medular o anemia aplásica grave. No se ha identificado ninguna mutación génica.

Síndrome de Seckel

El síndrome de Seckel (SCKL), denominado en ocasiones «enanismo con cabeza de pájaro», es un trastorno del desarrollo de herencia autosómica recesiva caracterizado por un marcado retraso del crecimiento, deficiencia mental, microcefalia y una cara hipoplásica con una nariz prominente y pabellones auriculares de implantación baja y/o malformados. Aproximadamente el 25% de los pacientes presenta anemia aplásica o neoplasias malignas. Existe una amplia heterogeneidad genética que incluye 7 tipos clasificables: SCKL1, mutación de *ATR;* SCKL2, mutación de *RBBP8;* SCKL3, mapeado en 14q21-q22; SCKL4, mutación de *CENPJ;* SCKL5, mutación de *CEP152;* SCKL6, mutación de *CEP63;* y SCKL7, mutación de *NIN.*

Disgenesia reticular

La disgenesia reticular (v. cap. 126) es un síndrome de deficiencia inmunológica asociado con agranulocitosis congénita. El modo de herencia es autosómico recesivo en algunos casos; existe evidencia de disgenesia reticular causada por una mutación homocigota o heterocigota compuesta del gen de la adenilato cinasa mitocondrial 2 *AK2* en el cromosoma 1p35, pero en algunos casos también puede ser ligado al cromosoma X. El trastorno es una variante del síndrome de inmunodeficiencia combinada grave. También puede cursar con anemia y trombocitopenia. Las muestras de médula ósea son hipocelulares, con una disminución importante de los elementos linfoides y mieloides. El único tratamiento curativo es el TCMH.

Displasia inmunoósea de Schimke

La displasia inmunoósea de Schimke es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en la proteína remodeladora de la cromatina *SMARCAL1*. Los pacientes presentan displasia espondiloepifisaria con lordosis lumbar acentuada y un abdomen prominente. Existen cambios cutáneos pigmentarios y los dientes presentan una configuración y coloración anómalas. La disfunción renal puede ser problemática, con proteinuria y síndrome nefrótico. Aproximadamente el 50% de los pacientes presenta hipotiroidismo, el 50% sufre isquemia cerebral y el 10% presenta insuficiencia medular, con neutropenia, trombocitopenia y anemia y aproximadamente un 5% está predispuesto al desarrollo de un linfoma no Hodgkin. La linfopenia y las alteraciones de la inmunidad celular se encuentran presentes en casi todos los casos. Se han publicado dos casos de pacientes sometidos con éxito a un trasplante de médula ósea.

Síndrome de Noonan

El síndrome de Noonan es un trastorno del desarrollo caracterizado por la «facies de Noonan» (hipertelorismo, ptosis, cuello corto, pabellones auditivos de implantación baja), baja estatura, cardiopatías congénitas y múltiples alteraciones esqueléticas y hematológicas. Se trata principalmente de una enfermedad autosómica dominante compuesta por al menos 7 tipos genéticos. Las mutaciones heterocigotas del gen *PTPN11* causan

booksmedicos.org

aproximadamente un 50% de los casos de este síndrome; otros se deben a mutaciones de *NF1*, *KRAS*, *SOS1*, *RAF1*, *NRAS* o *BRAF*. También se han descrito variantes autosómicas recesivas con una mutación de *SHOC2* o *CBL*. Además de la asociación con la leucemia mielomonocítica juvenil, los pacientes con síndrome de Noonan pueden presentar trombocitopenia amegacariocítica, pancitopenia e hipocelularidad en la médula ósea.

Hipoplasia cartílago-pelo

El síndrome de hipoplasia cartílago-pelo (HCP) es un trastorno autosómico recesivo que se observa principalmente en finlandeses o en poblaciones amish y se caracteriza por disostosis metafisaria, enanismo con extremidades cortas y pelo fino, ralo. Otras alteraciones esqueléticas que pueden presentar son escoliosis, lordosis, deformidad torácica y extremidades inferiores en varo. También pueden existir alteraciones gastrointestinales. La hipoplasia cartílago-pelo se debe a mutaciones en el gen *RMRP*. La mayoría de los pacientes presentan anemia macrocítica, que en ocasiones es grave y persistente. También se caracteriza por cursar con neutropenia, linfopenia y propensión a presentar linfomas y otros cánceres.

SÍNDROMES DE INSUFICIENCIA MEDULAR HEREDITARIOS NO CLASIFICADOS

Los síndromes de insuficiencia medular hereditarios no clasificados son enfermedades heterogéneas que pueden representar presentaciones atípicas de enfermedades identificables o tratarse de nuevos síndromes. Se caracterizan por diversas citopenias por una médula ósea poco productiva, con o sin manifestaciones clínicas y no pueden englobarse dentro de las enfermedades genéticas clásicas que cursan con insuficiencia medular, ya que en el momento de presentación pueden faltar algunas de las características. En comparación con los trastornos clásicos (edad de presentación: aproximadamente 1 mes), los trastornos no clasificados se presentan en los lactantes más tardíamente (aproximadamente a los 9 meses) y lo hacen con citopenia de una o múltiples líneas celulares, anemia aplásica, mielodisplasia o neoplasias con expresión variable de malformaciones. Los criterios diagnósticos se exponen en la tabla 468-4. Durante el seguimiento de estas enfermedades, alguna puede presentar características físicas típicas de síndromes conocidos, como el SSD, aunque sin las mutaciones en el gen *SBDS*.

Tabla 468-4 Criterios del registro canadiense de insuficiencia medular hereditaria *(Canadian Inherited Marrow Failure Registry)* para los síndromes de insuficiencia medular hereditarios no clasificados

CUMPLE CRITERIOS 1 Y 2:
1. No cumple criterios de ninguno de los síndromes de insuficiencia medular hereditarios clasificados*
2. Cumple los dos siguientes
CUMPLE AL MENOS 2 DE LOS SIGUIENTES:
a. Citopenia(s) crónica(s) detectadas(s) al menos en 2 ocasiones a lo largo de al menos 3 meses†
b. Disminución de progenitores medulares o disminución del potencial clonogénico de las células madre hematopoyéticas o signos de hematopoyesis ineficaz‡
c. Concentración elevada de hemoglobina fetal para la edad‡
d. Macrocitosis eritrocitaria (no causada por hemólisis o un déficit nutricional)
CUMPLE AL MENOS 1 DE LOS SIGUIENTES:
a. Antecedentes familiares de insuficiencia medular
b. Presentación a una edad <1 año de vida
c. Alteraciones en múltiples sistemas sugestivos de un síndrome hereditario

*Las recomendaciones diagnósticas del registro canadiense de insuficiencia medular hereditaria (Canadian Inherited Marrow Failure Registry) para síndromes seleccionados fueron adaptadas de la literatura y se encuentran disponibles en la página web: www.sickkids.ca/cimfr.

†La citopenia fue definida por los siguientes criterios: neutropenia, recuento de neutrófilos <1,5 × 10^9/l; trombocitopenia, recuento plaquetario <150 × 10^9/l; anemia, concentración de hemoglobina <2 desviaciones estándar por debajo de la media, ajustado por la edad.

‡Las hemoglobinopatías con eritropoyesis ineficaz y con concentración elevada de hemoglobina F deben ser excluidas mediante pruebas clínicas o de laboratorio.

Se han publicado casos familiares de anemia aplásica que no se pueden clasificar con facilidad en ninguna de las entidades diagnósticas definidas, como la AF. Cuando los pacientes consultan tiempo después del nacimiento y no tienen malformaciones físicas, no se podría descartar un origen adquirido. El estudio genético detallado de los genes responsables de los síndromes de insuficiencia medular hereditarios conocidos o la secuenciación pangenómica o panexómica puede identificar una causa hereditaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 469

Pancitopenias adquiridas

Jeffrey D. Hord

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Ciertos fármacos, productos químicos, toxinas, agentes infecciosos, radiaciones o trastornos inmunitarios pueden producir pancitopenia por destrucción directa de los progenitores hematopoyéticos, por alteración del microambiente de la médula ósea o por supresión inmunitaria de los elementos medulares (tabla 469-1). Siempre que se encuentre una pancitopenia en un niño será necesario buscar cuidadosamente los posibles antecedentes de exposición a los factores de riesgo conocidos. La posibilidad de una predisposición genética a la insuficiencia medular ha de tenerse en cuenta, incluso en ausencia de los hallazgos físicos clásicos que se asocian a ellas (v. cap. 468). La mayoría de los casos infantiles de insuficiencia medular son «idiopáticos», es decir, no se puede identificar una causa específica. En muchos de ellos probablemente participe un mecanismo inmunitario mediado por linfocitos T activados y destrucción de citocinas de las células progenitoras medulares. La incidencia global de la anemia aplásica adquirida es relativamente escasa, con una frecuencia aproximada en Estados Unidos y en Europa, tanto en niños como en adultos, de 2-6 casos/millón de habitantes/año. La incidencia es más elevada en Asia, con 14 casos/millón de habitantes/año en Japón.

La exposición a muchos fármacos y sustancias químicas distintas, entre ellos algunos agentes quimioterápicos, insecticidas, antibióticos, anticonvulsivantes, antiinflamatorios no esteroideos y drogas recreativas, puede causar una grave supresión de la médula ósea. Algunos de los productos más importantes son el benceno, el cloranfenicol, el oro y la 3,4-metilenodioximetanfetamina (éxtasis).

Tabla 469-1 Etiología de las anemias aplásicas adquiridas

Radiación, fármacos y sustancias químicas:
Previsibles: quimioterapia, benceno
Idiosincrásicos: cloranfenicol, antiepilépticos, oro, 3,4-metilenodioximetanfetamina
Virus:
Citomegalovirus
Epstein-Barr
Hepatitis B
Hepatitis C
Hepatitis no A, no B, no C (hepatitis seronegativa)
VIH
Enfermedades inmunitarias:
Fascitis eosinofílica
Hipoinmunoglobulinemia
Timoma
Embarazo
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Ocupación de la médula ósea:
Leucemia
Mielodisplasia
Mielofibrosis
Autoinmune
Otras:
Disqueratosis congénita críptica (sin signos físicos)
Haploinsuficiencia de la transcriptasa inversa telomerasa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alter BP, Giri N, Savage SA, et al: Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study, *Br J Haematol* 150:179-188, 2010.

Ballmaier M, Germeshausen M: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical presentation, diagnosis, and treatment, *Semin Thromb Hemost* 37:673-681, 2011.

Bizzetto R, Bonfim C, Rocha V, et al: Eurocord and SAA-WP from EBMT. Outcomes after related and unrelated umbilical cord blood transplantation for hereditary bone marrow failure syndromes other than Fanconi anemia, *Haematologica* 96:134-141, 2011.

Dokal I: Dyskeratosis congenita, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011:480-486, 2011.

Dror Y, Donadieu J, Koglmeier J, et al: Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome, *Ann N Y Acad Sci* 1242:40-55, 2011.

Finch AJ, Hilcenko C, Basse N, et al: Uncoupling of GTP hydrolysis from eIF6 release on the ribosome causes Shwachman-Diamond syndrome, *Genes Dev* 25:917-929, 2011.

Huang JN, Shimamura A: Clinical spectrum and molecular pathophysiology of Shwachman-Diamond syndrome, *Curr Opin Hematol* 1-10, 2010.

Kee Y, D'Andrea AD: Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia, *J Clin Invest* 122:3799-3806, 2012.

Kottemann MC, Smogorzewska A: Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks, *Nature* 493:356-363, 2013.

Mason PJ, Bessler M: The genetics of dyskeratosis congenita, *Cancer Genet* 204:635-645, 2011.

Myers KC, Bolyard AA, Otto B, et al: Variable clinical presentation of Shwachman-Diamond syndrome: update from the North American Schwachman-Diamond syndrome registry, *J Pediatr* 164:866-870, 2014.

Parikh S, Bessler M: Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes, *Curr Opin Pediatr* 24:23-32, 2012.

Shimamura A, Alter BP: Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes, *Blood Rev* 24:101-122, 2010.

Smith AR, Wagner JE: Current clinical management of Fanconi anemia, *Expert Rev Hematol*: 513-522, 2012.

Teo JT, Klaassen R, Fernandez CV, et al: Clinical and genetic analysis of unclassifiable inherited bone marrow failure syndromes, *Pediatrics* 122:139-148, 2008.

Vulliamy TJ, Kirwan MJ, Beswick R, et al: Differences in disease severity but similar telomere lengths in genetic subgroups of patients with telomerase and shelterin mutations, *PLoS ONE* 6:e24383, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

También diversos virus pueden producir, de manera directa o indirecta, insuficiencia medular. Clásicamente, el parvovirus B19 se asocia a aplasia eritrocitaria aislada, pero en los pacientes con drepanocitosis o inmunodeficiencia puede provocar una pancitopenia transitoria (v. cap. 251). Las infecciones por muchos de los virus de la hepatitis, virus herpes, virus de Epstein-Barr (v. cap. 254), citomegalovirus (v. cap. 255) y VIH (v. cap. 276) también pueden producir pancitopenias prolongadas.

En los pacientes con signos de insuficiencia medular se deberían realizar pruebas para descartar formas hereditarias de insuficiencia medular, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN; v. cap. 464) y las enfermedades del colágeno vascular. La pancitopenia sin blastos periféricos puede deberse a la ocupación de la médula ósea por blastos leucémicos o por células de neuroblastoma.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La clave de la anemia aplásica es la pancitopenia periférica asociada a una médula ósea hipoplásica o aplásica. La gravedad de la evolución clínica es proporcional al grado de mielosupresión. La **anemia aplásica grave** se define como un cuadro en el que existe un compromiso grave de 2 o más estirpes celulares (recuento absoluto de neutrófilos $<500/mm^3$, recuento de plaquetas $<20.000/mm^3$, recuento de reticulocitos $<1\%$ tras la corrección del hematocrito) en un paciente en el que la biopsia de la médula ósea revela una hipocelularidad moderada o intensa. Aproximadamente el 65% de los pacientes que se presentan inicialmente con una forma de **anemia aplásica moderada** (recuento absoluto de neutrófilos de 500-1.500/mm^3, recuento de plaquetas de 20.000-100.000/mm^3, recuento de reticulocitos $<1\%$) progresará con el tiempo hasta cumplir criterios de la forma más grave en caso de ser seguidos únicamente mediante observación. La insuficiencia medular puede ser consecuencia del efecto citotóxico directo de un fármaco o una sustancia química sobre las células precursoras hematopoyéticas o puede deberse a una citotoxicidad celular o dependiente de anticuerpos. Existen pruebas sólidas de que la causa de muchos casos de anemia aplásica idiopática es un proceso inmunitario con proliferación de los linfocitos T activados circulantes productores de citocinas (interferón γ) que inhiben la hematopoyesis. Las alteraciones en la longitud telomérica y en la actividad de la telomerasa de los precursores granulocíticos y el aumento de la expresión del ligando Flt3 de la superficie celular (un miembro del receptor de clase III de la familia de la tirosina cinasa) en los linfocitos de los pacientes con anemia aplásica sugieren que la apoptosis precoz de los progenitores hematopoyéticos puede desempeñar un papel en la patogenia de esta enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La pancitopenia supone un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca, infección, hemorragia y fatiga. La pancitopenia adquirida suele caracterizarse por anemia, leucopenia y trombocitopenia, dentro de un cuadro de elevación de las concentraciones séricas de citocinas. En el diagnóstico diferencial deben considerarse otras enfermedades tratables tales como el cáncer, las enfermedades vasculares del colágeno, la HPN y las infecciones, que pueden responder a tratamientos específicos (inmunoglobulina i.v. en el caso del parvovirus). Es importante el estudio detallado en la extensión de sangre periférica de las características morfológicas de los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas. Para valorar la actividad eritropoyética debe hacerse un recuento reticulocitario. En los niños siempre hay que tener presente la posibilidad de una pancitopenia congénita, por lo que debe hacerse un estudio de las roturas cromosómicas para descartar la anemia de Fanconi (v. cap. 468). La presencia de hemoglobina fetal apoya una pancitopenia congénita pero no es diagnóstica. Para valorar la posibilidad de una HPN, la prueba más sensible es la detección por citometría de flujo del CD55 y CD59 en los eritrocitos. El estudio de la médula ósea se hace mediante aspirado y biopsia, examinando cuidadosamente las características morfológicas, la celularidad y los datos citogenéticos anormales.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los niños con pancitopenia adquirida requiere una asistencia general completa que complemente el intento de tratar la insuficiencia medular subyacente. Cuando existe un familiar con un antígeno leucocitario humano idéntico, el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico ofrece un 90% de posibilidades de supervivencia a largo plazo. El régimen de preparación típico incluye en la actualidad ciclofosfamida, fludarabina y globulina antitimocítica de caballo (GAT). Los riesgos de este tratamiento son las complicaciones inmediatas del trasplante, el fracaso del injerto y la enfermedad de injerto contra huésped. Entre los efectos adversos tardíos asociados con el trasplante se encuentran las neoplasias secundarias, las cataratas, la baja estatura, el hipotiroidismo y la disfunción gonadal (v. caps. 136-139). Sólo 1 de cada 5 pacientes tiene un hermano con un antígeno leucocitario humano compatible, por lo que en la mayoría de los casos no es posible el TCMH de donante compatible emparentado.

En los enfermos que no tienen hermanos compatibles, el principal método terapéutico consiste en la inmunosupresión con GAT de caballo y ciclosporina, con un índice de respuesta del 70-80%. El tiempo medio de respuesta es de 6 meses. Cuando se suspende la medicación inmunosupresora, las recidivas se presentan hasta en el 30% de los pacientes que respondieron inicialmente. En algunos pacientes se debe mantener el tratamiento con ciclosporina durante varios años para mantener la respuesta hematológica. De los casos que recidivan tras la inmunosupresión, alrededor del 50% responde a un segundo tratamiento con GAT y ciclosporina. Tras la inmunosupresión existe un mayor riesgo (<10%) de enfermedades clonales de la médula ósea, como leucemia, mielodisplasia (SMD) o HPN con alteraciones del cariotipo, que afectan con mayor frecuencia a los cromosomas 6, 7 y 8. Cuando se trata a pacientes con neutropenia muy grave (recuento absoluto de neutrófilos $<200/mm^3$), para acelerar la recuperación de los neutrófilos puede añadirse un factor estimulador de colonias hematopoyéticas (p. ej., factor estimulador de colonias de granulocitos o factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos) al tratamiento con ciclosporina y GAT, aunque no existen datos claros que apoyen que este tratamiento influya sobre la tasa de respuesta o la supervivencia. En unos pocos casos se ha administrado exitosamente tacrolimús junto a GAT como tratamiento de la anemia aplásica en pacientes que no toleran la ciclosporina. Un recuento basal de reticulocitos más alto se correlaciona con una probabilidad aumentada de respuesta a la inmunosupresión y supervivencia. Existe una correlación inversa entre la longitud de los telómeros y la probabilidad de recaída tras la inmunosupresión.

En los enfermos que no responden a la inmunosupresión o que recidivan al retirarla, queda la opción de un TCMH compatible de donante no emparentado y de un TCMH de un familiar haploidéntico tras deplecionar los linfocitos T, con unas tasas de respuesta próximas al 90%. Se han realizado trasplantes de sangre del cordón umbilical en este grupo de pacientes refractarios, pero existe una incidencia significativa de falta de prendimiento. La ciclofosfamida a dosis elevadas se ha utilizado con éxito en el tratamiento de los pacientes con anemia aplásica recién diagnosticada y en los pacientes que no responden adecuadamente a la inmunosupresión. Este tratamiento produce una pancitopenia grave prolongada, lo que aumenta el riesgo de infecciones potencialmente mortales, en especial infecciones fúngicas. Otros tratamientos que se utilizaron en el pasado con resultados inconsistentes son los andrógenos, los corticoides y la plasmaféresis. Sin embargo, los estudios preliminares con eltrombopag (un agente mimético de trombopoyetina oral) han conseguido una respuesta hematológica con mejora de los recuentos de plaquetas y neutrófilos y de la concentración de hemoglobina en algunos casos. En los pacientes que han respondido, las biopsias de médula ósea han confirmado la normalización de las tres líneas de la hematopoyesis; algunos pacientes dependientes de las transfusiones de plaquetas o eritrocitos dejaron de necesitarlas.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más importantes de la pancitopenia grave son las relacionadas con el riesgo de hemorragias potencialmente mortales debidas a la trombocitopenia prolongada e infecciones secundarias a la neutropenia crónica. Los pacientes con neutropenia prolongada como consecuencia de una insuficiencia medular no sólo corren un riesgo mayor de infecciones bacterianas graves, sino también de micosis invasoras. Los pacientes que han recibido transfusiones regulares de hematíes durante un período de tiempo prolongado tienen un mayor riesgo de desarrollar aloanticuerpos contra los antígenos de los eritrocitos y pueden necesitar

booksmedicos.org

tratamiento quelante del hierro por la sobrecarga de hierro asociada a las transfusiones. Los principios generales del tratamiento de soporte necesario para la mielosupresión relacionada con la quimioterapia en los enfermos con cáncer, medidas que han evolucionado, deben aplicarse en su totalidad también a los enfermos con pancitopenias adquiridas.

PRONÓSTICO

La recuperación espontánea de la pancitopenia es rara. La mortalidad de la pancitopenia grave no tratada es de alrededor del 50% en los 6 meses siguientes al diagnóstico y >75% de forma global, y las infecciones y las hemorragias son las causas más importantes de morbilidad y mortalidad. La mayoría de los niños con anemia aplásica grave adquirida responden al trasplante medular alogénico o a la inmunosupresión, con lo que recuperan unos recuentos sanguíneos normales o casi normales.

PANCITOPENIA SECUNDARIA A OCUPACIÓN MEDULAR

Los procesos que infiltran o sustituyen la médula ósea pueden manifestarse como una pancitopenia adquirida. La infiltración puede ocurrir por una neoplasia maligna (clásicamente neuroblastoma o leucemia) o como consecuencia de mielofibrosis, SMD u osteoporosis. Aunque rara vez, los signos de anemia hipoplásica pueden preceder, en general en pocos meses, a la aparición de la leucemia aguda, fenómeno que conviene tener en cuenta cuando se valora y controla a niños que presentan lo que parece ser una anemia aplásica adquirida. El estudio morfológico de la sangre periférica y de la médula ósea, al igual que los estudios citogenéticos de esta última, son esenciales para establecer el diagnóstico de leucemia, mielofibrosis y SMD.

La mielodisplasia (SMD) es muy rara en los niños, pero cuando se presenta, su curso clínico es más agresivo que el de un SMD de la misma categoría en el adulto. El SMD pediátrico puede subdividirse en citopenia refractaria de la infancia (blastos en sangre periférica <2% y blastos en médula <5%), anemia refractaria con exceso de blastos (blastos en sangre periférica 2-19% o blastos medulares 5-19%) y anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (blastos en sangre periférica y/o medulares 20-29%). Cuando un niño tiene más del 30% de blastos se suele hablar de leucemia aguda mieloide.

Algunas enfermedades hereditarias se asocian con un mayor riesgo de desarrollar SMD, como el síndrome de Down, la neutropenia congénita grave, el síndrome de Noonan, la anemia de Fanconi, el mosaicismo de la trisomía 8, la neurofibromatosis y el síndrome de Shwachman. Alrededor del 50% de los pacientes con SMD presenta anomalías clonales importantes en la médula ósea, la más frecuente de las cuales es la monosomía 7, aunque no influye sobre el pronóstico. Las lesiones de cariotipo estructuralmente complejo tiene un pronóstico muy malo.

El tiempo de transición de los SMD infantiles a una leucemia aguda es relativamente corto, de 14 a 26 meses, por lo que debe considerarse la posibilidad de un tratamiento agresivo, por ejemplo un TCMH, poco después del diagnóstico. La supervivencia tras el TCMH alogénico es de alrededor del 60%. El SMD y la leucemia mieloide aguda en los niños con síndrome de Down podrían ser excepciones al abordaje terapéutico agresivo, pues estas enfermedades en esta población concreta responden muy bien a la quimioterapia convencional, con tasas de supervivencia a largo plazo >80%.

La decisión sobre cómo tratar a un niño con SMD que carezca de un donante de células madre hematopoyéticas adecuado debe tomarse teniendo en consideración la alteración clonal específica encontrada en la médula ósea del paciente. La lenalidomida consigue las mejores respuestas entre los pacientes que presentan la alteración cromosómica 5q − . El tratamiento inmunosupresor con GAT y ciclosporina es más eficaz en los pacientes con trisomía 8, en especial cuando existe un clon de HPN. El mesilato de imatinib actúa sobre las mutaciones en la familia de genes del receptor de tirosina cinasa presentes en los pacientes con t(5;12) y del(4q12). Los fármacos hipometilantes del ADN, como la azacitidina y la decitabina, también se han utilizado para tratar el SMD sin una diana molecular conocida y han logrado cierto efecto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Sección 6

Transfusiones de componentes sanguíneos

Capítulo 470

Transfusiones de hematíes y tratamiento con eritropoyetina

Ronald G. Strauss

Los hematíes se transfunden para aumentar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre y, por tanto, conseguir aumentar o mantener una oxigenación adecuada de los tejidos; puede que no se consiga este objetivo sencillamente aumentando la concentración de hemoglobina de la sangre o el hematocrito mediante una transfusión de eritrocitos, porque la oxigenación tisular depende de varios factores adicionales, incluida la liberación de oxígeno de los hematíes, el flujo de sangre microvascular y la difusión del oxígeno hacia las células de los tejidos. Aunque se han realizado algunos intentos de relacionar de forma precisa la concentración de hemoglobina o los valores del hematocrito tras la transfusión de sangre con los cambios en la oxigenación del tejido tras la misma (p. ej., mejora de los patrones de oxigenación relativos entre el cerebro y el mesenterio valorados mediante técnica espectroscopia próxima al infrarrojo seriada), la decisión de realizar una transfusión de hematíes por indicaciones fisiológicas, en lugar de según el grado de anemia, sigue siendo objeto de investigación.

Dado que los neonatos, sobre todo los prematuros de peso extremadamente bajo, no son niños «pequeños» (es decir, la fisiología de los hematíes y la fisiopatología de la anemia en la prematuridad son únicas), se analizarán por separado las transfusiones de eritrocitos en neonatos y niños mayores. Las normas para las transfusiones de hematíes en niños y adolescentes tratan de mantener una concentración de hemoglobina o hematocrito específica que se considere óptima (según la mejor evidencia disponible) para el cuadro clínico presente en el momento de la transfusión. Las recomendaciones son parecidas a las de los adultos (tabla 470-1). La administración de estas transfusiones podría ser más restrictiva en los niños, puesto que las concentraciones normales de hemoglobina son menores en los niños sanos que en los adultos, y los niños no tienen las enfermedades cardiorrespiratorias, vasculares y multiorgánicas subyacentes que desarrollan los adultos a causa del envejecimiento y que indican la necesidad de realizar la transfusión de hematíes. Por eso, la capacidad de los niños para compensar la pérdida de hematíes es mayor que la observada en ancianos y, al igual que en pacientes de cualquier edad, existe cada vez mayor tendencia a utilizar métodos más conservadores (es decir, valores de hematocrito pretransfusionales más bajos para indicar la transfusión de eritrocitos).

En el período perioperatorio no es necesario para la mayoría de los niños mantener cifras de hemoglobina de 8 g/dl o mayores, concentración que sí es deseable en los adultos. A la hora de calcular la concentración deseable de hemoglobina preoperatoria se debería tener en consideración la pérdida estimada de sangre según la intervención planificada y la velocidad de sangrado. Para administrar una transfusión de hematíes postoperatoria debe existir una razón concluyente, como una hemorragia mantenida con inestabilidad hemodinámica, pues casi todos los niños (excepto en el caso de hemorragias mantenidas) pueden restablecer, en un tiempo relativamente corto, su masa eritrocitaria con la administración de hierro. Las medidas más importantes para el tratamiento de la hemorragia aguda son controlarla y, si la pérdida de sangre es modesta, restablecer el volumen de

booksmedicos.org

Bibliografía

Abdulrahman A, Goldenberg NA, Kaiser N, et al: Tacrolimus as alternative to cyclosporine in the maintenance phase of immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia in children, *Pediatr Blood Cancer* 52:626-630, 2009.

Chung NG, Lee JW, Jang PS, et al: Reduced dose cyclophosphamide, fludarabine, and antithymocyte globulin for sibling and unrelated transplant of children with severe and very severe aplastic anemia, *Pediatr Transplant* 17:387-393, 2013.

de Masson A, Bouaziz JD, de Latour RP, et al: Severe aplastic anemia associated with eosinophilic fasciitis, *Medicine (Baltimore)* 92:69-81, 2013.

Hasle H, Niemeyer CM: Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children, *Br J Haematol* 154:185-195, 2011.

Im HJ, Koh KN, Choi ES, et al: Excellent outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia, *Biol Blood Marrow Transplant* 19:754-759, 2013.

Olnes MJ, Schreinberg P, Calco KR, et al: Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia, *N Engl J Med* 367:11-18, 2012.

Scheinberg P: Prognostic value of telomere attrition in patients with aplastic anemia, *Int J Hematol* 97:553-557, 2013.

Wang H, Yan H, Wang Z, et al: Cotransplantation of allogeneic mesenchymal and hematopoietic stem cells in children with aplastic anemia, *Pediatrics* 129:e1612-e1615, 2012.

Yoshimi A, Niemeyer CM, Fuhrer MM, et al: Comparison of the efficacy of rabbit and horse antithymocyte globulin for the treatment of severe aplastic anemia in children, *Blood* 121:860-861, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 470-1 Recomendaciones para las transfusiones de eritrocitos en pediatría*†

NIÑOS Y ADOLESCENTES
1. Mantenga la estabilidad cuando exista una pérdida aguda >25% del volumen de sangre circulante
2. Mantenga una hemoglobina >7 g/dl† en el período perioperatorio
3. Mantenga una hemoglobina >12 g/dl con una enfermedad cardiovascular *grave*
4. Mantenga una hemoglobina >12 g/dl durante la oxigenación con membrana extracorpórea
5. Mantenga una hemoglobina >7 g/dl y anemia crónica *sintomática*
6. Mantenga una hemoglobina >7 g/dl e *insuficiencia medular*
LACTANTES ≤4 MESES DE VIDA
1. Mantenga una hemoglobina >12 g/dl y enfermedad pulmonar *grave*
2. Mantenga una hemoglobina >12 g/dl durante la oxigenación con membrana extracorpórea
3. Mantenga una hemoglobina >10 g/dl y enfermedad pulmonar *moderada*
4. Mantenga una hemoglobina >12 g/dl y enfermedad cardíaca *grave*
5. Mantenga una hemoglobina >10 g/dl preoperatoria y durante una cirugía *mayor*
6. Mantenga una hemoglobina >7 g/dl en el postoperatorio
7. Mantenga una hemoglobina >7 g/dl y anemia *sintomática*

*Las palabras en *cursiva* deben definirse según las normas locales para realizar transfusiones.

†Nivel de hemoglobina pretransfusional (o hematocrito estimado si se prefiere multiplicando la hemoglobina en g/dl × 3) a partir del cual se precisa una transfusión eritrocitaria. Los valores de hemoglobina varían según los estudios publicados y deben determinarse de modo individualizado para seguir las prácticas consideradas óptimas por los médicos locales.

sangre circulante y la perfusión de los tejidos con soluciones cristaloides o, con menos frecuencia, coloides. Si la pérdida de sangre calculada es >25% del volumen circulante (>15 ml/kg de un volumen estimado total de sangre de 60 ml/kg) *y* el paciente permanece inestable a pesar de los líquidos intravenosos, puede estar indicado administrar concentrados de hematíes junto con transfusiones de plasma, con una relación de eritrocitos:volumen plasmático de 1:1. Se discuten los detalles sobre las transfusiones combinadas de eritrocitos y plasma, la relación con el volumen transfundido y la necesidad de añadir plaquetas para tratar a los pacientes que sangran. Por eso, cada hospital debería desarrollar y seguir un protocolo de «transfusión masiva» para garantizar la constancia de sus prácticas.

En los niños en estado crítico con enfermedad cardíaca o pulmonar grave que requiere respiración asistida, la actitud habitual consiste en mantener la concentración de hemoglobina próxima a los valores normales, aunque la eficacia de esta práctica no se ha demostrado bien. Se emplea un abordaje parecido en los trastornos cardíacos, pulmonares o cardiopulmonares agudos en niños tratados mediante oxigenación con membrana extracorpórea.

La cifra de concentración de hemoglobina o el hematocrito previo a la transfusión que indican la necesidad de realizar una transfusión de eritrocitos es controvertido (una concentración pretransfusional baja o restrictiva frente a una concentración pretransfusional elevada o liberal) a pesar de la gran cantidad de información publicada, que incluye ensayos clínicos aleatorizados. La tendencia actual en el entorno de los cuidados intensivos es administrar concentrados de hematíes de modo conservador (es decir, criterios restrictivos), permitiendo una anemia leve, porque no parecen existir desventajas con estas prácticas transfusionales conservadoras/restrictivas y porque algunos pacientes con concentraciones de hemoglobina que se mantienen cerca de la normalidad mediante transfusiones de eritrocitos (criterio liberal) presentan un pronóstico peor. Los estudios realizados en adultos gravemente enfermos han demostrado un mejor resultado cuando la concentración de hemoglobina se mantenía en 7-9 g/dl en comparación con 10-12 g/dl. Sin embargo, los adultos anémicos con cardiopatías graves evolucionan mejor con concentraciones de hemoglobina de 13 g/dl en vez de 10 g/dl. Estudios similares realizados con niños ingresados en unidades de cuidados intensivos no dieron peores resultados cuando las transfusiones de hematíes se administraban siguiendo criterios restrictivos (umbral de transfusión de 7 g/dl). Se debe recordar que los niños valorados se encontraban en una situación clínica estable y necesitaban pocas transfusiones. Por eso, no se pueden extrapolar de forma automática los resultados de este ensayo a todos los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos. Por el contrario, los niños en estado crítico e inestable, que no se incluyeron en este estudio, pueden precisar transfusiones de eritrocitos siguiendo un criterio más liberal.

En el caso de las anemias crónicas, la decisión de transfundir hematíes no debe hacerse sólo a partir de la concentración de hemoglobina de la sangre, ya que los niños desarrollan una buena compensación y pueden permanecer asintomáticos con concentraciones de hemoglobina bajas. A menudo la administración oral de hierro es suficiente en los pacientes con anemia ferropénica, incluso aunque su concentración de hemoglobina sea <5 g/dl. Además de la concentración de hemoglobina, los factores que se deben considerar al tomar la decisión de transfundir hematíes son: 1) los síntomas, los signos y la capacidad compensadora del paciente; 2) la presencia de enfermedades cardiorrespiratorias, vasculares y del sistema nervioso central de base; 3) la causa y evolución previsible de la anemia, y 4) los tratamientos alternativos tales como la administración de eritropoyetina (EPO) humana recombinante, que se sabe reduce la necesidad de transfundir hematíes y mejora el estado general de los niños con insuficiencia renal crónica (v. cap. 535.2). En las anemias que tienen probabilidades de ser permanentes, resulta importante sopesar los efectos nocivos de la anemia de larga evolución sobre el crecimiento y el desarrollo con la posible toxicidad asociada a las transfusiones repetidas, administradas con intención de mantener la concentración de hemoglobina en un nivel específico. El uso de las transfusiones de hematíes en enfermedades como la drepanocitosis y la talasemia se estudia en los capítulos 462.1 y 462.9.

En lo que se refiere a los recién nacidos, casi todos los aspectos de las transfusiones de hematíes son motivo de controversia (es decir, las indicaciones aceptadas; los niveles de hemoglobina/hematocrito pretransfusionales restrictivos o liberales; el producto eritrocitario óptimo que va a ser transfundido; los hematíes frescos o almacenados y las prácticas clínicas pueden ser muy variables). En general, los hematíes se administran para mantener unos valores de hemoglobina que parecen los más deseables para la situación clínica de cada neonato (v. tabla 470-1). Se han comparado los resultados de estudios que seguían recomendaciones más restrictivas (es decir, niveles de hematocrito/hemoglobina pretransfusionales más bajos) con otros basados en criterios de transfusión más liberales, pero los resultados a corto y largo plazo han sido poco constantes y discutidos, sobre todo en lo que se relaciona con el estado del neurodesarrollo, obteniéndose peores resultados en ambos brazos de estudio, restrictivo y liberal. Por eso, se recomienda seguir las guías convencionales para evitar los problemas secundarios a una sobretransfusión o infratransfusión, hasta que se publiquen datos más definitivos (v. tabla 470-1).

Esta actitud clínica es imprecisa, pero las indicaciones más fisiológicas, tales como la medición de la masa eritrocitaria, los cálculos posibles de la disponibilidad de oxígeno y de la extracción de oxígeno por los tejidos, las técnicas de imagen para el flujo microcirculatorio y las medidas comparativas de la perfusión tisular (p. ej., el cociente entre los patrones de oxigenación cerebral:mesentérico) son demasiado engorrosas en la práctica clínica.

Durante las primeras pocas semanas de vida, la masa eritrocitaria circulante disminuye en todos los recién nacidos debido a los factores fisiológicos, a los que se suman las extracciones de sangre en los prematuros enfermos. En los recién nacidos a término sanos, el valor mínimo de la hemoglobina rara vez cae por debajo de 11 g/dl a las 10-12 semanas de vida. Esta *anemia fisiológica de los lactantes* benigna no requiere transfusiones. Por el contrario, en los prematuros, el descenso es más precoz y pronunciado y la concentración media de hemoglobina se reduce hasta unos 7 g/dl en los menores de 1 kg, con la consiguiente aparición de una *anemia de la prematuridad*, que suele obligar a realizar transfusiones de eritrocitos.

Una razón fundamental por la que los valores mínimos de hemoglobina son inferiores en los prematuros con respecto a los nacidos a término es la disminución relativa de los niveles plasmáticos de EPO en los primeros en respuesta a la anemia (v. caps. 103.1 y 446). Otro factor es la rápida desaparición de la EPO del plasma del lactante (es decir, metabolismo acelerado).

Las bajas concentraciones plasmáticas de EPO justifican el posible uso de EPO recombinante en el tratamiento de la anemia de los prematuros. El tratamiento con EPO y hierro estimula eficazmente la eritropoyesis

booksmedicos.org

neonatal. A pesar de este efecto eritropoyético, no se ha demostrado de manera convincente la eficacia del tratamiento con EPO para reducir de manera sustancial la necesidad de transfusiones de hematíes, sobre todo en los recién nacidos extremadamente prematuros y enfermos, por lo que no existe una amplia aceptación de la EPO recombinante como tratamiento de la anemia de la prematuridad (v. cap. 103.1).

Debido a las controversias que rodean el tratamiento con EPO recombinante, muchos recién nacidos prematuros de bajo peso necesitan transfusiones de hematíes (v. tabla 470-1). Aunque en algunos momentos se recomendaba de forma generalizada mantener una concentración de hemoglobina muy elevada (hemoglobina >13 g/dl o hematocrito >40%), en este momento se han establecido recomendaciones más restrictivas. Ateniéndose a la justificación del aporte de oxígeno en los recién nacidos con enfermedad respiratoria grave, parece apropiado mantener valores de hemoglobina relativamente elevados en los niños con cardiopatías graves asociadas a cianosis o a insuficiencia cardíaca congestiva, aunque no se dispone de datos constantes ni convincentes.

No se ha establecido la concentración óptima de hemoglobina en los recién nacidos que han de ser sometidos a una intervención quirúrgica mayor. Sin embargo, parece razonable iniciar una cirugía en neonatos con una concentración de hemoglobina no inferior a 10 g/dl (hematocrito >30%) y mantenerla durante la cirugía mayor, porque una pérdida de sangre incluso modesta tendrá un efecto relativamente importante sobre el volumen de sangre relativamente pequeño del neonato; los neonatos con problemas pulmonares de base tienen una capacidad limitada de compensar la anemia y la liberación de oxígeno es menor debido a la disminución de la interacción entre la hemoglobina fetal y el 2,3-difosfoglicerato. Durante el postoperatorio, la concentración de hemoglobina pretransfusional que indique una transfusión debería ser menor.

Los recién nacidos estables no requieren transfusiones de hematíes, con independencia del nivel de hemoglobina en sangre, salvo que desarrollen síntomas clínicos atribuibles a la anemia. Los defensores de las transfusiones de hematíes en la anemia asintomática en neonatos prematuros creen que la baja masa eritrocitaria contribuye a la taquipnea, la disnea, la apnea, la taquicardia, la bradicardia, las dificultades para la alimentación y la letargia, y que la transfusión puede aliviar todos estos problemas. Sin embargo, la anemia es sólo una de las múltiples causas de estos problemas, por lo que las transfusiones de hematíes sólo deben administrarse cuando se considere probable obtener beneficios clínicos.

El producto eritrocitario de elección para las transfusiones en neonatos, lactantes, niños y adolescentes es la suspensión de hematíes con reducción de leucocitos previos al almacenaje suspendidos en una solución de conservación anticoagulante/conservante hasta un hematocrito de alrededor del 60%, que pueden conservarse hasta 42 días. La dosis habitual es de 10-15 ml/kg, pero los volúmenes transfundidos varían mucho dependiendo de las circunstancias clínicas (hemorragias continuas o interrumpidas, hemólisis). En el caso de los recién nacidos, algunos centros prefieren un concentrado de eritrocitos centrifugado (hematocrito 70-90%). Salvo que las transfusiones se administren como tratamiento de una hemorragia rápida, la infusión se hace de forma lenta (en 2-4 h) y en dosis de alrededor de 15 ml/kg. En esta situación de bajo volumen por la pequeña cantidad de líquido extracelular transfundido y la lentitud de la administración, el tipo de solución anticoagulante/conservante de los eritrocitos no plantea ningún riesgo para los lactantes prematuros; no existen datos que justifiquen mantener depósitos separados de hemoderivados con eritrocitos para neonatos y lactantes (citrato-fosfato-dextrosa o citrato-fosfato-dextrosa-adenina) en comparación con los niños mayores (AS-1, AS-3 o AS-5).

La práctica histórica de transfundir eritrocitos recientes (<7 días de conservación) en las transfusiones de pequeño volumen (15 ml/kg) empleadas con frecuencia ha sido sustituida hace varios años en la mayor parte de los centros por una reserva de una sola unidad de eritrocitos para un lactante, a partir de la cual se obtienen las alícuotas para realizar las transfusiones necesarias durante los 42 días en que puede estar almacenado. El temor a encontrar concentraciones altas de potasio extracelular, pérdida de 2,3-difosfoglicerato, alteraciones de la forma y deformabilidad de los eritrocitos y el enfriamiento con óxido nítrico no se tradujo en problemas con repercusión clínica relevante. Los neonatos prematuros que fueron asignados al grupo de tratamiento con eritrocitos recientes (almacenados menos de 7 días) en comparación con los eritrocitos de banco (hasta 42 días de conservación) no presentaron ninguna ventaja en cuanto a la variable clínica de resultado compuesta de mortalidad más enterocolitis necrosante, retinopatía de la prematuridad, displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular o estos trastornos de forma individualizada.

En los niños de más de 30 kg de peso que vayan a ser sometidos a cirugía, las transfusiones de hematíes autólogos pueden ser otra alternativa a los hematíes de donante alogénico. La extracción de sangre **autóloga preoperatoria** del paciente tiene lugar hasta 6 semanas antes de la cirugía y se debe considerar cuidadosamente el volumen que debe ser extraído, el acceso vascular, el uso de hierro y EPO para ayudar a restaurar los hematíes donados. En el período preoperatorio se produce una **hemodilución normovolémica aguda,** al extraer sangre del paciente y sustituirla con solución salina, una tarea que a menudo resulta difícil en los centros sin experiencia en el proceso. La **sangre autóloga recuperada** se obtiene de la sangre que se pierde durante la intervención quirúrgica, pero es poco útil a no ser que el volumen de sangre recuperada sea lo suficientemente grande como para permitir el lavado y la transfusión de una cantidad importante de hematíes. Dadas todas estas dificultades unidas a la relativa seguridad de la irrigación con sangre alogénica habitual, no es frecuente usar transfusiones de eritrocitos autólogos en los pacientes pediátricos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **471**

Transfusiones de plaquetas

Ronald G. Strauss

Las normas para el aporte de plaquetas (PQT) a los niños y adolescentes con alteraciones cuantitativas o cualitativas de estos componentes de la sangre son similares a las de los adultos (v. tabla 471-1), en los que el riesgo de hemorragias potencialmente mortales, espontáneas o debidas a un daño puede guardar una relación algo imprecisa con la gravedad de la trombocitopenia.

En los niños y adolescentes con una hemorragia franca, se deberían realizar transfusiones terapéuticas de PQT cuando el recuento plaquetario en sangre sea inferior a 50×10^9/l y repetirlas a demanda para mantener un recuento superior a esa cifra durante el sangrado y durante las 48 horas siguientes a que éste se interrumpa para permitir la «estabilización» del

Tabla 471-1 Normas para las transfusiones de plaquetas (PQT) en pediatría*

NIÑOS Y ADOLESCENTES
1. Mantenga PQT >50×10^9/l y hemorragia
2. Mantenga PQT >50×10^9/l e intervención *cruenta mayor*; >25×10^9/l si es menor
3. Mantenga PQT >20×10^9/l e *insuficiencia medular* CON factores de riesgo de hemorragia
4. Mantenga PQT >10×10^9/l e *insuficiencia medular* SIN factores de riesgo de hemorragia
5. Mantenga cualquier recuento de PQT con disfunción plaquetaria MÁS hemorragia o intervención cruenta
LACTANTES ≤4 MESES DE VIDA
1. Mantenga PQT >100×10^9/l y hemorragia o durante la oxigenación con membrana extracorpórea
2. Mantenga PQT >50×10^9/l e intervención cruenta
3. Mantenga PQT >20×10^9/l y *estabilidad clínica*
4. Mantenga PQT >50×10^9/l e *inestabilidad clínica y/o hemorragia o cuando el paciente no toma indometacina, óxido nítrico, antibióticos que afecten a la función plaquetaria*
5. Mantenga cualquier recuento de PQT, pero con disfunción plaquetaria MÁS hemorragia o intervención cruenta

*Las palabras en *cursiva* deben definirse según las normas locales para las transfusiones.
PQT, plaqueta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bell EF, Strauss RG, Widness JA, et al: Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants, *Pediatrics* 115:1685-1691, 2005.

Carson JL, Carless PA, Hébert PC: Outcomes using lower vs. higher hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion, *JAMA* 309(1):83-84, 2013.

Fergusson DA, Hebert P, Hogan DL, et al: Effect of fresh red blood transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial, *JAMA* 308:1443-1451, 2012.

Goodnough LT, Levy JH, Murohy MF: Concepts of blood transfusions in adults, *Lancet* 381:1845-1852, 2013.

Hebert PC, McDonald BJ, Tinmouth A: Clinical consequences of anemia and red cell transfusion in the critically ill, *Crit Care Clin* 20:225-235, 2004.

Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al: The premature infants in need of transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants, *J Pediatr* 149:301-307, 2006.

Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al: Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units, *N Engl J Med* 356:1609-1619, 2007.

Spahn DR, Goodnough LT: Alternatives to blood transfusion, *Lancet* 381:1855-1862, 2013.

Strauss RG: Controversies in the management of the anemia of prematurity using single-donor red blood cell transfusion and/or recombinant human erythropoietin, *Transfus Med Rev* 20:34-44, 2006.

Strauss RG: Commentary: is it safe to limit allogeneic red blood cell transfusions to neonates? *Neonatology* 93:217-222, 2008.

Strauss RG: How I transfuse red blood cells and platelets to infants, *Transfusion* 48:209-217, 2008.

Strauss RG: Anaemia of prematurity: Pathophysiology and treatment, *Blood Rev* 24:221-225, 2010.

Vamvakas EC, Strauss RG: Meta-analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of recombinant human erythropoietin in reducing blood transfusions in the anemia of prematurity, *Transfusion* 41:406, 2001.

Venkatesh V, Khan R, Curley A, et al: The safety and efficacy of red cell transfusions in neonates: a systematic review of randomized controlled trials, *Br J Haematol* 158:370-385, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

coágulo. De un modo similar, cuando se vaya a realizar una intervención invasiva mayor (p. ej., intervención quirúrgica), el recuento de PQT se debería mantener por encima de 50×10^9/l hasta que se detengan todos los sangrados que se pudieran haber producido y el paciente esté estable. En el caso de las técnicas invasivas menores (punción lumbar o colocación de un catéter intravascular), las prácticas varían, aunque se considera razonable mantener un recuento plaquetario superior a 25×10^9/l.

Los estudios históricos en pacientes con trombocitopenia debida a insuficiencia de la médula ósea sugieren que el riesgo de hemorragias espontáneas aumenta cuando el recuento plaquetario en sangre es $<20 \times 10^9$/l, sobre todo si existen factores de riesgo de sufrir hemorragias (infecciones, insuficiencias orgánicas, anomalías de la coagulación, hemorragias cutáneas/mucosas menores, lesiones en mucosas, enfermedad injerto contra huésped grave o anemia). En estos casos de alto riesgo, se administran transfusiones profilácticas de PQT para mantener recuentos $>20 \times 10^9$/l. En varios estudios de pacientes adultos, que en muchos casos habían sido cuidadosamente seleccionados por estar en una situación clínica relativamente buena *sin* factores de riesgo hemorrágico, se puso en duda este umbral. Por eso, en los pacientes estables (es decir, de bajo riesgo) se recomienda un umbral superior de 50×10^9/l PQT como indicación para la transfusión.

En la práctica, la trombocitopenia grave que se prolonga durante más de 1 semana suele complicarse por factores de riesgo, como la fiebre, el tratamiento antimicrobiano, la enfermedad injerto contra huésped, la hemorragia activa, la necesidad de procedimientos agresivos, la coagulación intravascular diseminada y hepatopatías o nefropatías con alteraciones de la coagulación. En estas situaciones se administran transfusiones profilácticas de PQT para mantener recuentos plaquetarios relativamente altos (al menos $>30 \times 10^9$/l). A pesar del deseo de algunos especialistas de elevar el recuento de PQT a $80\text{-}100 \times 10^9$/l, no existen datos definitivos que justifiquen un beneficio verdadero de las transfusiones de PQT con recuentos plaquetarios $>50 \times 10^9$/l, a no ser que exista una hemorragia activa con un recuento plaquetario de $50\text{-}100 \times 10^9$/l *y* la trombocitopenia parezca ser la única causa de la hemorragia.

Los trastornos cualitativos de las PQT pueden ser hereditarios o adquiridos (en la insuficiencia hepática o renal avanzada, cuando la sangre circula a través de un circuito extracorpóreo, como durante una oxigenación con membrana extracorpórea o tras una derivación cardiopulmonar). En los pacientes con trastornos hereditarios, las transfusiones de PQT sólo estarán justificadas si el riesgo de hemorragias significativas es muy elevado o si ya existen hemorragias francas porque la disfunción plaquetaria hereditaria con frecuencia persiste toda la vida y las transfusiones repetidas pueden inducir aloinmunización y pérdida de la respuesta. En consecuencia, rara vez están justificadas con fines profilácticos, salvo que se planee una intervención cruenta y las transfusiones de PQT terapéuticas se deben administrar con buen criterio.

A la hora de manejar a los pacientes con una disfunción de las PQT es importante recordar que un resultado anormal con el empleo de un instrumento moderno para el estudio de la función de las PQT, o como se medía históricamente, un tiempo de hemorragia mayor del doble del límite superior de la normalidad para el laboratorio, pueden tomarse como prueba diagnóstica de que existe una disfunción plaquetaria. Sin embargo, ni las alteraciones en el tiempo de hemorragia ni ningún otro resultado anormal de las pruebas de laboratorio sirven para predecir con seguridad el riesgo de hemorragia o la necesidad de transfundir plaquetas. En lugar de la transfusión de PQT, debe considerarse la posibilidad de otros tratamientos alternativos, en especial el acetato de desmopresina. En estos pacientes deben evitarse las medicaciones antiagregantes (antiinflamatorios no esteroideos).

En los neonatos, la trombopoyesis y los riesgos de hemorragia son notablemente distintos a los encontrados en niños mayores, y esto condiciona diferencias en la aproximación a la trombocitopenia y las transfusiones de PQT (v. tabla 471-1). Las concentraciones de trombopoyetina (TPO) son más elevadas en los neonatos sanos que en los individuos de mayor edad. Los progenitores de los megacariocitos de los neonatos tienen una mayor sensibilidad a la TPO, presentan un mayor potencial proliferativo y generan colonias de megacariocitos más grandes que los progenitores de las PQT del adulto. Los megacariocitos fetales/neonatales son de menor tamaño y muestran una menor ploidía en comparación con sus equivalentes adultos; éste es un factor importante, porque los megacariocitos pequeños con baja ploidía producen menos PQT que los más grandes con mayor ploidía. Parece que esto posibilita la expansión de la médula en el feto y el neonato en crecimiento con aporte de un número suficiente de megacariocitos, al tiempo que impide un incremento excesivo del recuento de PQT en sangre durante la proliferación, porque cada megacariocito produce menos PQT.

Una diferencia importante es que los niños mayores y los adultos responden a situaciones que cursan con aumento de las necesidades de PQT incrementando primero el tamaño y la ploidía de los megacariocitos, tras lo cual aumenta el número de los mismos a los 3-5 días. En los neonatos con trombocitopenia se produce un aumento del recuento de megacariocitos, pero no de su tamaño. Además, aunque la estimulación por la TPO consigue la maduración del citoplasma, los incrementos de la ploidía están relativamente disminuidos y parece incluso que se inhiben por la TPO, lo que se traduce en un gran número de megacariocitos pequeños con un citoplasma maduro, pero que tienen ploidía baja y, en consecuencia, una menor producción de PQT.

Después de la semana 17 de edad gestacional se observan recuentos de PQT en la sangre $\geq 150 \times 10^9$/l y se acepta que los valores de recuentos plaquetarios de los neonatos son parecidos a los descritos en niños mayores y adultos (150.000-450.000/μl). Sin embargo, los datos recientes sugieren un límite inferior de 120.000/μl para los niños prematuros extremadamente pequeños. Aproximadamente el 1% de los recién nacidos a término presenta recuentos plaquetarios $<150 \times 10^9$/l, pero las hemorragias en estos lactantes son raras. Por el contrario, el 25-35% de los recién nacidos pretérmino tratados en las unidades de cuidados intensivos tiene recuentos de PQT $<150 \times 10^9$/l en algún momento de su ingreso, y aproximadamente un 4% en global recibe transfusiones de plaquetas. Es notable recordar que en un artículo que sólo consideraba los neonatos prematuros de peso extremadamente bajo (<1 kg de peso al nacer), un 73% presentaba recuentos de PQT 150×10^9/l y un 62% de los neonatos con trombocitopenia recibió transfusiones de PQT. En la trombocitopenia de estos lactantes enfermos intervienen múltiples mecanismos patogénicos, entre los que predomina la destrucción acelerada de las PQT combinada con la reducción de su producción, como ponen de manifiesto el número reducido de progenitores megacariocíticos y las concentraciones relativamente bajas de TPO durante la trombocitopenia, en comparación con los niños mayores o los adultos trombocitopénicos.

Los recuentos plaquetarios $<100 \times 10^9$/l suponen un riesgo clínico importante para los recién nacidos prematuros. El tiempo de hemorragia puede ser mayor con recuentos de PQT $<100 \times 10^9$/l en lactantes con un peso al nacer menor de 1,5 kg y el aumento del tiempo de hemorragia (prueba que ya no se realiza), desproporcionadamente largo para el grado de trombocitopenia, apunta hacia una disfunción plaquetaria. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en los lactantes trombocitopénicos. Sin embargo, en un estudio aleatorizado, se observó que la transfusión profiláctica de PQT cuando el recuento descendía a $<150 \times 10^9$/l (es decir, por debajo del límite inferior de lo normal) para mantener un recuento medio $>200 \times 10^9$/l, frente a la transfusión sólo cuando el recuento era $<50 \times 10^9$/l para mantener un recuento plaquetario medio de aproximadamente 100×10^9/l, no lograba reducir la incidencia de hemorragia intracraneal (28% frente a 26%, respectivamente). Por tanto, no se ha demostrado que la transfusión profiláctica de PQT sea beneficiosa para mantener un recuento plaquetario normal o corregir una trombocitopenia moderada (recuentos PQT $>50 \times 10^9$/l). Como excepción, los lactantes con disfunción plaquetaria hereditaria *y* hemorragias, y los que presentan un riesgo elevado de hemorragia debido a una disfunción plaquetaria adquirida, como durante la oxigenación con membrana extracorpórea, con frecuencia reciben transfusiones para mantener los recuentos plaquetarios $>100 \times 10^9$/l.

La tabla 471-1 resume las recomendaciones aceptadas por muchos neonatólogos. Un aspecto especialmente discutido es el tratamiento de los neonatos en situación crítica, que reciben fármacos/agentes que afectan de forma negativa a la función plaquetaria (indometacina, óxido nítrico, antibióticos). Algunos artículos sugieren que estos neonatos tienen un riesgo de hemorragia aumentado, pero no se ha demostrado de forma convincente la eficacia de las transfusiones de PQT administradas de forma profiláctica. Para conseguir que la administración de transfusiones de PQT sea óptima, cada centro hospitalario debería modificar sus recomendaciones para adaptarlas a las prácticas locales y realizar revisiones/auditorías para evitar incumplimientos de las prácticas recomendadas. El objetivo de la mayoría de las transfusiones de PQT consiste en elevar su recuento por encima de 50×10^9/l tras la transfusión e incluso $\geq 100 \times 10^9$/l si fuera posible, lo que

booksmedicos.org

puede lograrse de manera constante en los niños que pesan menos de 30 kg administrando 5-10 ml/kg de concentrados de PQT convencionales (no modificados), obtenidos a partir del procesado de unidades de sangre total o mediante plaquetoféresis. En los niños mayores, la dosis adecuada es de 3-4 unidades de PQT obtenidas a partir de sangre completa o 1 unidad de aféresis. Como la concentración/cantidad de plaquetas varía en los diferentes productos plaquetarios disponibles para ser transfundidos, cada hospital debe monitorizar los recuentos plaquetarios postransfusionales y determinar la dosis que mejor funciona localmente. Los concentrados de PQT deben administrarse de la forma más rápida que permita el estado del paciente y, en todo caso, en menos de 2 horas. En los neonatos/lactantes que requieren transfusiones repetidas, los productos que se van a utilizar, incluidos los concentrados de PQT, deben haber sido sometidos a reducción de leucocitos para combatir la aloinmunización y la resistencia a las PQT, así como el riesgo de infecciones por citomegalovirus transmitidas por las transfusiones.

La reducción sistemática del volumen de los concentrados de PQT en los lactantes y niños pequeños mediante una centrifugación adicional no es ni necesaria ni deseable. La transfusión de 10 ml/kg de un concentrado de PQT no modificado es suficiente, pues aporta aproximadamente 10×10^9 PQT a 70 ml de sangre (el volumen sanguíneo estimado de un recién nacido de 1 kg), es decir, la cifra calculada (teniendo en cuenta el hematocrito habitual y los valores de recuperación del recuento plaquetario postranfusional) para elevar el recuento a 100×10^9/l. Este incremento calculado concuerda con el incremento real después de la transfusión en los pacientes. Además, 10 ml/kg no es un volumen excesivo, siempre que se controle y se ajuste el aporte de otros líquidos i.v., medicaciones y elementos nutritivos.

Es importante seleccionar unidades plaquetarias para transfundir con un grupo ABO idéntico al del neonato/lactante y evitar las transfusiones repetidas de PQT del grupo O a los receptores que pertenecen a los grupos A o B porque el aporte pasivo de anti-A o anti-B en un plasma O puede provocar hemólisis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **472**

Transfusiones de neutrófilos (granulocitos)

Ronald G. Strauss

La tabla 472-1 resume las normas para las transfusiones de granulocitos (TG). La TG se utiliza poco en los lactantes mayores y los niños. La capacidad actual de obtener cantidades considerablemente grandes de neutrófilos a partir de donantes tratados con la combinación de factor estimulador de colonias de granulocitos recombinantes (G-CSF) más dexametasona hizo surgir un nuevo interés para los pacientes con infecciones neutropénicas, sobre todo cuando se produce una neutropenia prolongada (p. ej., en pacientes receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de sangre placentaria/de cordón). Dado el elevado rendimiento de neutrófilos que se consigue con esta técnica de extracción, se debería plantear añadir las TG a los antibióticos en los centros en los que los pacientes neutropénicos mueren a causa de infecciones bacterianas o micóticas progresivas o sufren una morbilidad importante pese al uso óptimo de las medidas contra la infección, incluido el uso de antibióticos y factores de crecimiento mieloides recombinantes.

El uso de la TG asociada a los antibióticos en los niños con neutropenia grave (recuento de neutrófilos en sangre $<0{,}5 \times 10^9$/l) secundaria a insuficiencia medular es similar a los adultos. Por desgracia, dos ensayos clínicos aleatorizados que han comparado los antibióticos con TG de donantes estimulados con G-CSF más dexametasona frente a antibióticos sin TG en el tratamiento de las infecciones neutropénicas en niños no han aportado resultados definitivos. Sin embargo, en la práctica los enfermos neutropénicos infectados por bacterias suelen responder a los antibióticos aislados, siempre que la función medular se recupere en los 7-10 primeros días de la infección de manera que la neutropenia grave tenga una duración relativamente breve. Los niños con una leucemia linfoblástica aguda de reciente diagnóstico responden rápidamente a la quimioterapia de inducción y en raras ocasiones son candidatos a la TG. Por el contrario, en los niños infectados con una insuficiencia medular mantenida y con la consiguiente neutropenia grave (p. ej., leucemia aguda mieloide, neoplasias malignas resistentes al tratamiento, anemia aplásica grave o receptores de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas de sangre de placenta/cordón), la adición de una TG a los antibióticos puede resultar beneficiosa.

Tabla 472-1 Recomendaciones para las transfusiones de granulocitos en pediatría*

NIÑOS Y ADOLESCENTES
1. Neutropenia grave (recuento de neutrófilos en sangre $<0{,}5 \times 10^9$/l) e infección (bacteriana, fúngica o por levaduras) que *no responde o progresa* a pesar del tratamiento antibiótico adecuado
2. Defectos cualitativos de los neutrófilos e infección (bacteriana o micótica) que *no responde* o *progresa* al tratamiento antibiótico adecuado (neutropenia no exigida)
LACTANTES ≤4 MESES DE VIDA†
Recuento de neutrófilos en sangre $<3 \times 10^9$/l en la 1.ª semana de vida o $<1 \times 10^9$/l a partir de la primera semana e infección bacteriana *fulminante*

*Las palabras en *cursiva* deben definirse según las normas locales para las transfusiones.
†Ya no se suele emplear.

En este momento la eficacia de la TG obtenida de donantes estimulados con G-CSF más dexametasona en las sepsis bacterianas que no responden a los antibióticos de los pacientes con neutropenia intensa (recuento de neutrófilos en sangre $<0{,}5 \times 10^9$/l) no está apoyada por ensayos en los niños. Por el contrario, la eficacia de las TG en las infecciones por hongos y levaduras no ha sido demostrada a pesar de que se transfundan cantidades relativamente altas de neutrófilos.

Los niños con alteraciones cualitativas de los neutrófilos **(disfunción de los neutrófilos)** suelen tener un número adecuado o incluso elevado de ellos en la sangre, pero sufren infecciones graves porque sus neutrófilos no eliminan las bacterias de forma eficaz. Los síndromes de disfunción de los neutrófilos son raros y, en consecuencia, no se dispone de estudios definitivos en los que se haya demostrado la eficacia de la TG. No obstante, varios pacientes con infecciones progresivas potencialmente mortales han experimentado mejorías marcadas al añadir TG al tratamiento antibiótico, habitualmente durante períodos de tiempo prolongados. Estas enfermedades son crónicas, y debido al riesgo de inducción de aloinmunización contra los antígenos leucocitarios y en algunos pacientes con enfermedad granulomatosa crónica contra los antígenos del sistema Kell de los eritrocitos, sólo se recomienda la TG cuando la falta de respuesta de las infecciones a los antibióticos es evidente.

Los recién nacidos son especialmente susceptibles a las infecciones bacterianas graves y son varios los déficits en su sistema inmunitario que pueden contribuir a esta mayor propensión, incluida una neutropenia real o «relativa». Los recién nacidos con sepsis fulminante, neutropenia relativa (recuento de neutrófilos en sangre $<3 \times 10^9$/l en la 1.ª semana de vida o $<1 \times 10^9$/l a partir de entonces) y una reserva medular de neutrófilos muy disminuida (<10% de las células medulares nucleadas son neutrófilos posmitóticos) correrán riesgo de morir si el tratamiento se limita al uso de antibióticos. La TG no se suele emplear porque los resultados de los ensayos clínicos son variables y no resultan convincentes de forma uniforme y además porque es difícil obtener concentrados mediante aféresis de neutrófilos de modo oportuno. En su lugar, algunos neonatólogos consideran tratamientos alternativos tales como inmunoglobulina i.v. y factores de crecimiento mieloides recombinantes (G-CSF o factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos [GM-CSF]). Los resultados de los estudios en los que se valoró la inmunoglobulina i.v. han sido desiguales, pero en un metaanálisis se constataron beneficios significativos en los neonatos con sepsis comprobada.

Los datos actuales son insuficientes para determinar si los factores de crecimiento mieloide recombinantes podrían ser útiles en el tratamiento de estos recién nacidos sépticos, aunque se ha confirmado que tanto el G-CSF como el factor estimulante de las colonias de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Andrew M, Vegh P, Caco C, et al: A randomized controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants, *J Pediatr* 123:285-291, 1993.

Baer VL, Lambert DK, Henry E, et al: Severe thrombocytopenia in the NICU, *Pediatrics* 124:1095-1100, 2009.

Christensen RD, Paul DA, Sola-Visner MC, et al: Improving platelet transfusion practices in the neonatal intensive care unit, *Transfusion* 48:2281-2284, 2008.

Ferrer-Marin F, Liu ZJ, Gutti R, et al: Neonatal thrombocytopenia and megakaryocytopoiesis, *Semin Hematol* 47:281-288, 2010.

Josephson CD, Granger S, Assmann SF, et al: Bleeding risks are higher in children versus adults given prophylactic platelet transfusions for treatment-induced hypoproliferative thrombocytopenia, *Blood* 120:748-760, 2012.

Josephson CD, Su LL, Christensen RD, et al: Platelet transfusion practices among neonatologists in the United States and Canada: results of a survey, *Pediatrics* 123:278-285, 2009.

Strauss RG: Platelet transfusion in neonates and children. In Sweeney JD, Lozano M, editors: *Platelet Transfusion Therapy,* Bethesda, MD, 2013, AABB Press, pp 354-369.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

granulocitos-macrófagos potencian la mielopoyesis e incrementan el recuento de neutrófilos en estos niños. Es importante señalar que el G-CSF es eficaz en el tratamiento a largo plazo de varios tipos de neutropenia congénita grave.

Una vez tomada la decisión de realizar una TG, se debe transfundir una dosis adecuada de neutrófilos/granulocitos obtenidos por leucoféresis lo más pronto posible tras la obtención. Para facilitarlo, se eligen donantes expertos con pruebas recientes para descartar enfermedades infecciosas (VIH, hepatitis) (en general en los últimos 30 días) y los neutrófilos obtenidos se transfunden antes de disponer de los resultados de las pruebas para descartar infecciones presentes (es decir, quedan «exentos» de esperar a dichos resultados de las pruebas infecciosas).

Los recién nacidos y lactantes con peso 10 kg deben recibir 1-2 $\times$ 10^9 neutrófilos/kg en cada TG. En los lactantes de peso superior y en los niños pequeños, la dosis total debe ser al menos 1 $\times$ 10^{10} neutrófilos en cada TG; en los adolescentes la dosis preferida es de 5-8 $\times$ 10^{10} neutrófilos por TG, dosis que requiere una estimulación de los donantes con G-CSF. Las TG deben administrarse a diario hasta que la infección ceda o el recuento de neutrófilos de modo sostenido supere el valor de 1,5 $\times$ 10^9/l durante unos pocos días. Dado que los neutrófilos transfundidos en la TG a menudo incrementan de forma pasiva el recuento de neutrófilos en sangre, puede ser necesario omitir la TG durante 1-2 días para asegurarse de que no recidiva la neutropenia grave, como ocurre cuando no se ha recuperado la mielopoyesis endógena.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **473**

Transfusiones de plasma

Ronald G. Strauss

Las normas para las transfusiones de plasma en los niños (tabla 473-1) son similares a las de los adultos, pero asumiendo que las concentraciones plasmáticas de las proteínas coagulantes y anticoagulantes pueden ser bastante bajas por motivos de desarrollo en los lactantes prematuros, de forma que las transfusiones de plasma o concentrados de plasma comerciales deberían venir condicionadas por una hemorragia real o un riesgo significativo de la misma, no sólo por la prolongación del tiempo de coagulación. El plasma se transfunde para corregir deficiencias clínicamente significativas de las proteínas plasmáticas para las que no existen concentrados de proteínas más purificados, tratados para reducir los riesgos de enfermedades infecciosas y casi siempre para aportar proteínas de la coagulación cuando la hemorragia se está produciendo o cuando se considera crítico prevenir su aparición.

Existen dos productos de plasma intercambiables para transfusión, el plasma congelado dentro de las 8 horas siguientes a su obtención **(plasma fresco congelado)** y el plasma congelado dentro de las 24 horas siguientes a su obtención. Aunque la concentración de los factores V y VIII es algo más baja en el segundo producto de plasma (en general no menos del 25% inferior), ambos productos son igual de eficaces para todas las indicaciones de las transfusiones de plasma (v. tabla 473-1). Las recomendaciones de volumen de plasma que se debe transfundir varían dependiendo de la proteína específica que hay que sustituir y la gravedad de la deficiencia, aunque la dosis inicial de 15 ml/kg suele ser suficiente para incrementar las concentraciones plasmáticas de forma satisfactoria.

Tabla 473-1 Recomendaciones para las transfusiones de plasma en pediatría*

1. Deficiencia *grave* de factores de la coagulación Y hemorragia
2. Deficiencia *grave* de factores de la coagulación Y procedimientos cruentos
3. *Inversión de urgencia* de los efectos de la warfarina
4. Coagulopatía por dilución y hemorragia (p. ej., transfusión masiva)
5. Aporte de proteínas anticoagulantes (antitrombina-III, proteínas C y S)
6. Aporte de líquido en el intercambio de plasma en la púrpura trombótica trombocitopénica o en trastornos en los que existe riesgo de hemorragia debido a alteraciones de los factores de coagulación (p. ej., insuficiencia hepática)

*Las palabras en *cursiva* deben definirse según las recomendaciones locales para las transfusiones.

La transfusión de plasma es eficaz en el tratamiento de deficiencias de los factores de la coagulación II, V, X y XI. Las deficiencias de factor XIII y fibrinógeno se tratan con crioprecipitado o con concentrados comerciales específicos; aunque en los pacientes que reciben dosis altas de plasma (en las transfusiones masivas o para tratar una hemorragia en una insuficiencia hepática) pueden no ser necesarias fuentes adicionales de fibrinógeno, dado que el plasma contiene grandes cantidades del mismo. Siempre resulta útil medir el fibrinógeno plasmático al realizar pruebas de coagulación (como el tiempo de protrombina [TP]/cociente normalizado internacional [INR] y el tiempo de tromboplastina parcial activada [TTPa]). *Las transfusiones de plasma no se recomiendan para el tratamiento de los pacientes con hemofilia A o B grave, enfermedad de von Willebrand o déficit de factor VII, pues se dispone de concentrados más seguros de los factores VII, VIII, IX y factor de von Willebrand*. Además, la hemofilia A leve o moderada y determinados tipos de enfermedad de von Willebrand pueden tratarse con desmopresina intranasal o intravenosa (v. cap. 477). Una aplicación importante del plasma es la inversión rápida de los efectos de la warfarina en los pacientes con hemorragia activa o que necesitan una intervención quirúrgica de urgencia (en quienes los déficits funcionales de los factores II, VII, IX y X no pueden neutralizarse rápidamente con vitamina K). Para esta indicación pueden emplearse concentrados de «complejo» de protrombina.

No debe suponerse que los resultados de las pruebas de coagulación sistemáticas (TP/INR, TTPa y tiempo de trombina y concentraciones de fibrinógeno plasmático) reflejan por sí solos la integridad del sistema de la coagulación ni pueden servir para indicar una transfusión de plasma, especialmente en los neonatos. Para justificar una transfusión de plasma, los resultados de las pruebas de coagulación deben valorarse en relación con el cuadro clínico del paciente que condiciona el sangrado y/o riesgo de sangrado. No se recomienda transfundir plasma a enfermos con hepatopatías crónicas y tiempos de coagulación prolongados, a menos que exista hemorragia o se prevea una intervención cruenta, porque la corrección de las deficiencias de los factores de coagulación es breve y de dudoso beneficio.

El plasma también contiene varias proteínas anticoagulantes (antitrombina III, proteína C y proteína S), cuyas deficiencias pueden favorecer la **trombosis**. En determinadas situaciones, el plasma puede ser adecuado como tratamiento de sustitución, junto al tratamiento anticoagulante, de los pacientes con estos trastornos. Sin embargo, cuando se disponga de ellos, se prefieren los concentrados purificados. Otras indicaciones del plasma son el aporte de líquido durante el intercambio de plasma en pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica (es decir, microangiopatías trombóticas) u otros trastornos en los que es probable que el plasma sea beneficioso (intercambio de plasma en un paciente con hemorragia por un trastorno de base, como un síndrome de Goodpasture o una vasculitis, o trastornos con una coagulopatía grave, que se agravaría mucho si se empleara de forma exclusiva soluciones de albúmina para la reposición). El plasma no está indicado en la corrección de la hipovolemia ni en el tratamiento sustitutivo de inmunoglobulinas, para los que existen alternativas más seguras (soluciones cristaloides o de albúmina e inmunoglobulina i.v., respectivamente).

En los recién nacidos, los tiempos de coagulación son «fisiológicamente» más largos debido a la deficiencia determinada por el desarrollo de las proteínas de la coagulación que tienen estos niños; el plasma sólo debe transfundirse teniendo en cuenta los valores normales ajustados según el peso al nacer y la edad del niño (es decir, no considerando los valores normales en niños mayores y adultos). Las indicaciones de la administración de plasma en los recién nacidos son: 1) la reconstrucción de los concentrados de hematíes para simular sangre completa en caso de transfusiones masivas (exanguinotransfusión, circulación extracorpórea y oxigenación con membrana extracorpórea), 2) la hemorragia secundaria a deficiencia de vitamina K, 3) la coagulación intravascular diseminada con hemorragia y 4) la hemorragia en la deficiencia congénita de un factor de la coagulación cuando no se disponga de un tratamiento más específico o éste no sea

booksmedicos.org

Bibliografía

Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, et al: The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children, *Transfusion* 51:62-70, 2011.

Strauss RG: Blood components for infants. In Blajchman M, Cid J, Lonzano M, editors: *Blood component preparation: from benchtop to bedside,* Bethesda, MD, 2011, AABB Press, pp 211-246.

Venkatesh V, Khan R, Curley A, et al: How we decide when a neonate needs a transfusion, *Br J Haematol* 160:421-433, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

adecuado. No se recomienda el uso de transfusiones profilácticas de plasma para evitar la hemorragia intraventricular del prematuro. Tampoco debe administrarse como suspensión para ajustar los valores del hematocrito en los concentrados de hematíes antes de pequeñas transfusiones de eritrocitos a los recién nacidos, pues no aporta beneficios médicos evidentes en comparación con las soluciones estériles utilizadas, como las soluciones de cristaloides o albúmina. Tampoco es necesario utilizar plasma en la exanguinotransfusión parcial para tratar el síndrome de hiperviscosidad neonatal, ya que existen soluciones cristaloides o coloides más seguras.

Cuando hay que tratar a un lactante que sangra, suele considerarse la posibilidad de administrar crioprecipitado debido al pequeño volumen que hay que transfundir. Sin embargo, el crioprecipitado sólo contiene cantidades importantes de fibrinógeno, factor de von Willebrand y factores VIII y XIII. Por tanto, no es eficaz para tratar la situación clínica habitual del lactante con hemorragia en el que existen múltiples déficits de factores de la coagulación.

En estudios preliminares se observó que inyecciones de volúmenes muy pequeños de factor VII activado recombinante salvaron la vida de pacientes con sangrados por varios mecanismos. Como la eficacia y la toxicidad del factor VIIa no han sido definidas por completo para estos usos en indicaciones no contempladas en la ficha técnica *(off-label)* (no aprobados por la Food and Drug Administration norteamericana), en la actualidad su utilización debe considerarse como un tratamiento experimental.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **474**

Riesgos de las transfusiones sanguíneas

Ronald G. Strauss

El mayor riesgo de una transfusión sanguínea es recibir una transfusión destinada a otro paciente; los errores de identificación suelen ser consecuencia de equivocaciones en el etiquetado de la muestra de sangre del paciente que se remite al banco de sangre o de una selección inadecuada de la unidad al realizar una transfusión. Este riesgo es especialmente elevado en los lactantes, ya que las bandas de identificación pueden no estar pegadas directamente a su cuerpo, las dificultades en extraer muestras de sangre para realizar pruebas de compatibilidad pretransfusionales pueden dar lugar a desviaciones de las normas habituales, y los lactantes no pueden hablar y por tanto no pueden identificarse. Por ello, se debe tener un cuidado especial para asegurar la identificación precisa de la muestra de sangre y del paciente.

Aunque los riesgos de enfermedades infecciosas por las transfusiones sanguíneas alogénicas son extremadamente pequeños, su administración debe ser juiciosa, dado que las «infecciones emergentes» son una amenaza constante y no se realizan pruebas para todos los posibles microorganismos transmitidos mediante transfusiones de sangre (tabla 474-1 y fig. 474-1). Si se tienen en cuenta las pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos (PAAN) y todas las demás pruebas de detección selectiva a que se someten los donantes (detección selectiva de anticuerpos y epidemiológica), el cálculo del riesgo de contagio del VIH en una transfusión es de aproximadamente una de cada 2.000.000 de exposiciones al donante. De igual forma, mediante las PAAN, el riesgo de hepatitis C viral es de una de cada 1.500.000-2.000.000 de exposiciones al donante (tabla 474-1). Las PAAN identifican los ácidos nucleicos virales circulantes en el período ventana, antes de que aparezcan los anticuerpos, y se utilizan para la detección del VIH, la hepatitis C y el virus del Nilo Occidental. Las PAAN también se encuentran disponibles para la hepatitis B, pero su uso para este fin es variable y motivo de controversia.

El riesgo de transmisión del citomegalovirus (CMV) en una transfusión se ha eliminado casi por completo administrando hemoderivados con reducción de leucocitos o seleccionando la sangre de donantes seronegativos para los anticuerpos contra el CMV. Aunque resulta lógico pensar que obteniendo primero componentes sanguíneos de donantes seronegativos para anticuerpos anti-CMV y eliminando posteriormente los leucocitos podría mejorar la seguridad, no se dispone de datos que documenten la mayor eficacia de este abordaje combinado. Es importante recordar que se debe tener especial cuidado para no aumentar el riesgo de que un niño reciba una transfusión de forma tardía o no la reciba en absoluto mientras se espera sangre de donantes seronegativos para CMV y luego reducir los leucocitos (no se deben asumir riesgos si la práctica no tiene beneficios establecidos).

Otro aspecto es que los datos que se están generando indican que este abordaje combinado que emplea sangre seronegativa para CMV, sorprendentemente, puede ser incorrecto. En el plasma de donantes aparentemente sanos pueden existir grandes cantidades de material del virus CMV «libre» durante la fase inicial de la infección primaria (período durante el que los anticuerpos anti-CMV se están produciendo o no existen [período ventana] y se detectan concentraciones bajas de forma constante en el plasma) en vez de asociados a leucocitos, como sucede con el CMV, en que existen cantidades importantes de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G. Como consecuencia de la biología de la infección primaria por CMV, el plasma exento de virus no será sometido a una reducción de leucocitos durante la infección precoz y los donantes seronegativos que están asintomáticos o no reconocen los síntomas de la infección durante el cribado de los donantes serán mal clasificados como seguros para el CMV. No son seguros porque los anticuerpos se encuentran por debajo del límite de la detección, mientras que el plasma «libre» de CMV está lleno durante la infección precoz. Como casi todos los CMV plasmáticos «libres» desaparecen y se vuelven casi exclusivamente asociados a las células una vez que los donantes son seropositivos

Tabla 474-1 Riesgos estimados en las transfusiones por unidad transfundida en EE.UU.

EFECTO ADVERSO	RIESGO ESTIMADO
Reacción febril	1/300
Urticaria u otra reacción cutánea	1/50-100
Aloinmunización eritrocitaria	1/100
Transfusión errónea	1/14.000-19.000
Reacción hemolítica	1/6.000
Hemólisis mortal	1/1.000.000
Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión	1/5.000
VIH1 y VIH2	1/2.000.000-3.000.000
Hepatitis B	1/100.000-200.000
Hepatitis C	1/1.000.000-2.000.000
Virus linfotropo humano de células T (HTLV) I y II	1/641.000
Contaminación bacteriana	1/5.000.000
Paludismo	1/4.000.000
Anafilaxia	1/20.000-50.000
Enfermedad injerto contra huésped	Raro
Inmunomodulación	Desconocido
Hepatitis A	Desconocido
Parvovirus	Desconocido
Fiebre del dengue	Desconocido
Babesiosis	Desconocido
Virus del Nilo Occidental	Desconocido
Trypanosoma cruzi	Desconocido
Especies de *Leishmania*	Desconocido
Variante de la enfermedad priónica Creutzfeldt-Jakob	Desconocido

De Klein HG, Spahn DR, Carson JL: Red blood cell transfusion in clinical practice, Lancet *370:415–426, 2007.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, et al: The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children, *Transfusion* 51:62-70, 2011.

Strauss RG: Blood components for infants. In Blajchman M, Cid J, Lonzano M, editors: *Blood component preparation: from benchtop to bedside,* Bethesda, MD, 2011, AABB Press, pp 211-246.

Venkatesh V, Khan R, Curley A, et al: How we decide when a neonate needs a transfusion, *Br J Haematol* 160:421-433, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

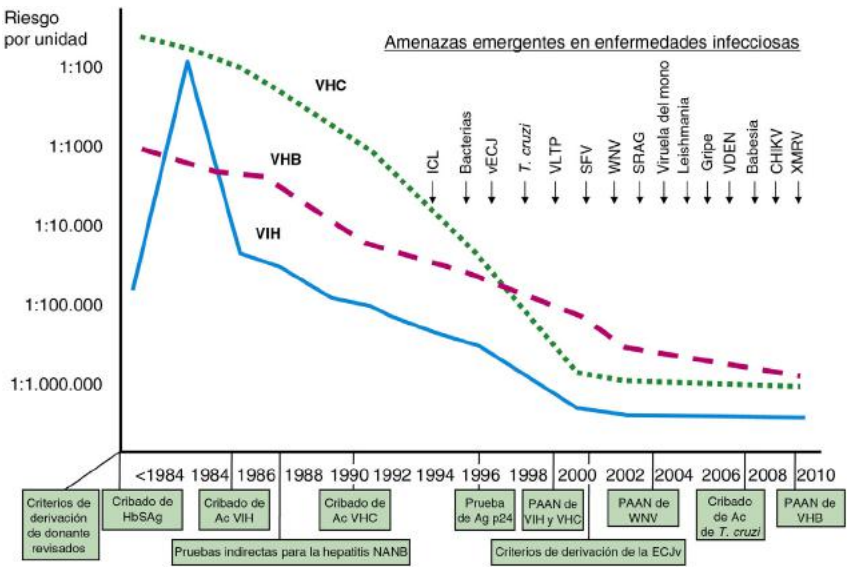

Figura 474-1 **Riesgos de los principales virus transmitidos por transfusiones en relación con intervenciones y tasa de aceleración de enfermedades infecciosas emergentes en relación con la seguridad de la sangre.** Evolución del riesgo de transmisión por la sangre de los virus VIH y de la hepatitis B y C. Las principales intervenciones para reducir riesgos se muestran por debajo de la línea del tiempo en el eje *x*. Las enfermedades infecciosas emergentes consideradas riesgos en los últimos 20 años se muestran en la parte superior derecha de la figura. Ac, anticuerpo; Ag, antígeno HBsAg, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; ICL, linfocitopenia T idiopática CD4; NANB, no A no B; PAAN, pruebas de ácidos nucleicos; SRAG, síndrome respiratorio agudo grave; VCHIK, virus chikungunya; VDEN, virus de dengue; vECJ, variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; VES, virus espumoso del simio; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VLTP, virus linfotropos T de primates: VNO, virus del Nilo Occidental; VRXM, virus relacionado con el virus de la leucemia xenotropa murina. *(De Busch MP. Transfusion-transmitted viral infections: building bridges to transfusion medicine to reduce risks and understand epidemiology and pathogenesis. 2005 Emily Cooley Award Lecture,* Transfusion *46:1624-1640, 2006.)*

para los anticuerpos anti-CMV durante varios meses, se ha propuesto que el mejor método para reducir el riesgo de infección por CMV puede ser la reducción leucocitaria de la sangre de los donantes de los que se conoce la seropositividad durante al menos 1 año. Sin embargo, se carece de datos que confirmen la eficacia de esta propuesta y en la práctica varios estudios han demostrado que el método más eficaz disponible actualmente para prevenir el CMV transmitido mediante transfusión es realizar una reducción de leucocitos en el centro/banco de sangre sin tener en consideración el estado de anticuerpos contra el CMV del donante/unidad (es decir, es suficiente con una reducción simple de leucocitos en el centro/banco de sangre).

Otros riesgos de infección son otras hepatitis (A, B, E) y retrovirus (tipos I y II del virus linfotropo humano de células T, VIH-2), la sífilis, el parvovirus B19, el virus de Epstein-Barr, el virus del herpes humano tipo 8, el virus del Nilo Occidental, el virus de la vacuna de la fiebre amarilla, el paludismo, la babesiosis, *Anaplasma phagocytophilum* y la enfermedad de Chagas. La variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob también ha sido transmitida por transfusiones en humanos. Todos estos procesos se han descrito en muy pocos casos, aunque se emplean como argumento para realizar transfusiones exclusivamente cuando sean probables verdaderos beneficios.

Los riesgos de naturaleza no infecciosa asociados a las transfusiones son las reacciones transfusionales hemolíticas y no hemolíticas, la sobrecarga de líquido, la enfermedad de injerto contra huésped, los desequilibrios electrolíticos y acidobásicos, la sobrecarga de hierro en caso de necesidad de transfusiones repetidas a largo plazo, el aumento de la susceptibilidad a la lesión oxidativa, la exposición a los derivados del plástico, la hemólisis con activación del antígeno T de los eritrocitos, la púrpura postransfusional, la lesión pulmonar aguda secundaria a una transfusión, la inmunosupresión e inmunomodulación postransfusional y la aloinmunización (v. tabla 474-1). Se puede reducir el riesgo de lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión reduciendo el uso de plasma o plaquetas de donantes de sexo femenino, que pudieron sensibilizarse durante el embarazo o que no expresan los anticuerpos contra el antígeno leucocitario humano (HLA).

Los efectos adversos inmunológicos, como la inmunosupresión, la inmunomodulación y la aloinmunización, pueden reducirse mediante una disminución de los leucocitos. Las reacciones transfusionales y la aloinmunización a los antígenos eritrocitarios y leucocitarios es rara en los lactantes, quizá por la inmadurez de desarrollo del sistema inmunitario o la producción deficiente de citocinas. Cuando aparecen, los efectos adversos graves ocurren principalmente con las transfusiones masivas, como en la exanguinotransfusión y los traumatismos o la cirugía, cuando se necesitan cantidades de sangre relativamente grandes, mientras que son raros cuando el volumen de sangre transfundida es pequeño.

Se sabe que los prematuros tienen una disfunción inmunitaria, pero se discute cuál podría ser su riesgo relativo de enfermedad injerto contra huésped después de una transfusión. La edad posnatal del niño, el número de linfocitos inmunocompetentes en el producto transfundido, el grado de compatibilidad del HLA entre el donante y el receptor y otros fenómenos mal conocidos determinan cuáles son los niños que corren realmente riesgo de enfermedad injerto contra huésped. En todo caso, en muchos centros en los que se atiende a lactantes prematuros sólo se transfunden productos celulares radiados con rayos γ. Las donaciones directas procedentes de parientes deben ser irradiadas siempre, debido al riesgo de injerto de los linfocitos haploidénticos homocigotos para el HLA transfundido. Los productos celulares sanguíneos que se utilizan en las transfusiones intrauterinas y/o en las exanguinotranfusiones también se tratan con rayos γ, y lo mismo sucede en las transfusiones destinadas a pacientes con inmunodeficiencias congénitas graves (síndrome de inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de DiGeorge con necesidad de cirugía cardíaca) y en las transfusiones para receptores de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas. Otros grupos con riesgo potencial, pero de los que no se dispone de datos concluyentes, son los pacientes tratados con anticuerpos anti-células T (globulina antitimocito u OKT3), los pacientes con aloinjertos de órgano, los que reciben protocolos con fármacos inmunosupresores y los pacientes infectados por VIH.

En la práctica actual se utiliza la radiación γ procedente de cesio, cobalto o aceleradores lineales en dosis que oscilan entre 2.500 y 5.000 cGy; es necesaria una dosis mínima de 2.500 cGy. Deben radiarse todos los componentes celulares sanguíneos, si bien esta precaución es innecesaria en los derivados «acelulares» congelados como el plasma y el crioprecipitado. La reducción de leucocitos no puede sustituir a la radiación con rayos γ para evitar la enfermedad de injerto contra huésped.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alter HJ, Kein HG: The hazards of blood transfusion in historical perspective, *Blood* 112:2617-2626, 2008.

Azarow KS: Use of fresh frozen plasma in children, *J Pediatr* 160(2):185-186, 2012.

Blood: a precious resource, *Lancet* 381:1789, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Blood donor screening for Chagas disease—United States, 2006-2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 56:141-143, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention: *Anaplasma phagocytophilum* transmitted through blood transfusion—Minnesota, 2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:1145-1148, 2008.

Centers for Disease Control and Prevention: West Nile virus transmission via organ transplantation and blood transfusion—Louisiana, 2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:1263-1266, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention: Transfusion-related transmission of yellow fever vaccine virus—California, 2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:34-36, 2010.

Goodnough LT: Blood management: transfusion medicine comes of age, *Lancet* 381:1791-1792, 2013.

Hendrickson JE, Shaz BH, Pereira G, et al: Coagulopathy is prevalent and associated with adverse outcomes in transfused pediatric trauma patients, *J Pediatr* 160:204-209, 2012.

Hladik W, Dollard SC, Mermin J, et al: Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusion, *N Engl J Med* 355:1331-1338, 2006.

Kekre N, Tokessy M, Mallick R, et al: Is cytomegalovirus testing of blood products still needed for hematopoietic stem cell recipients in the era of universal leukoreduction? *Biol Blood Marrow Trans* 19:1719-1724, 2013.

Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, et al: Health care-associated infection after red blood cell transfusion—a systematic review and meta-analysis, *JAMA* 311:1317-1326, 2014.

Simonsen KA, Harwell JI, Lainwala S: clinical presentation and treatment of transfusion-associated babesiosis in premature infants, *Pediatrics* 128(4): e1019-e1024, 2011.

Strauss RG: Data-driven blood banking practices for neonatal RBC transfusions, *Transfusion* 40:1528-1540, 2000.

Zieman M, Krueger S, Maier AB, et al: High prevalence of cytomegalovirus DNA in plasma samples of blood donors in connection with seroconversion, *Transfusion* 47:1972-1983, 2007, (plus Editorial, pages 1955-1958).

Zieman M, Heuft H-G, Frank K, et al: Window period donations during primary cytomegalovirus infection and risk of transmitted-transmitted infections, *Transfusion* 53:1088-1094, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Sección 7

Enfermedades hemorrágicas y trombóticas

Capítulo 475

Hemostasia

J. Paul Scott y Leslie J. Raffini

La hemostasia es el proceso activo que coagula la sangre en las zonas donde se haya producido una lesión de los vasos sanguíneos, a la vez que limita el tamaño del coágulo únicamente al área lesionada. Con el paso del tiempo, el coágulo es lisado por el sistema fibrinolítico y vuelve a restaurarse el flujo sanguíneo normal. Si la coagulación es defectuosa se producirá una hemorragia. Si por el contrario es excesiva, se producirán complicaciones trombóticas. La respuesta hemostática debe ser rápida y regulada, de modo que el traumatismo no desencadene una reacción sistémica, sino una respuesta localizada y rápida. La clave de la velocidad y la coordinación de la respuesta se deben a que cuando una plaqueta se adhiere a un área de lesión vascular, la superficie plaquetaria proporciona una superficie reactiva donde se unen los factores de coagulación. La enzima activa se une con su sustrato y un cofactor catalítico en una superficie reactiva, lo que acelera la velocidad de la reacción y proporciona productos activados para reaccionar con los factores de coagulación en etapas posteriores de la cascada de la coagulación. La coagulación activa se encuentra controlada por vías de retroalimentación negativas que inhiben el proceso de coagulación cuando el proceso procoagulante contacta con el endotelio sano. Los componentes principales del proceso hemostático son **las paredes vasculares, las plaquetas, las proteínas de coagulación, las proteínas anticoagulantes** y **el sistema fibrinolítico.** La mayoría de los componentes de la hemostasia son multifuncionales; el fibrinógeno sirve de ligando entre las plaquetas durante la agregación plaquetaria y también es el sustrato de la trombina para formar el coágulo de fibrina. Las plaquetas proporcionan la superficie reactiva sobre la que tienen lugar las reacciones de la coagulación, forman el tapón en el punto de lesión vascular y se contraen para controlar y limitar el tamaño del coágulo.

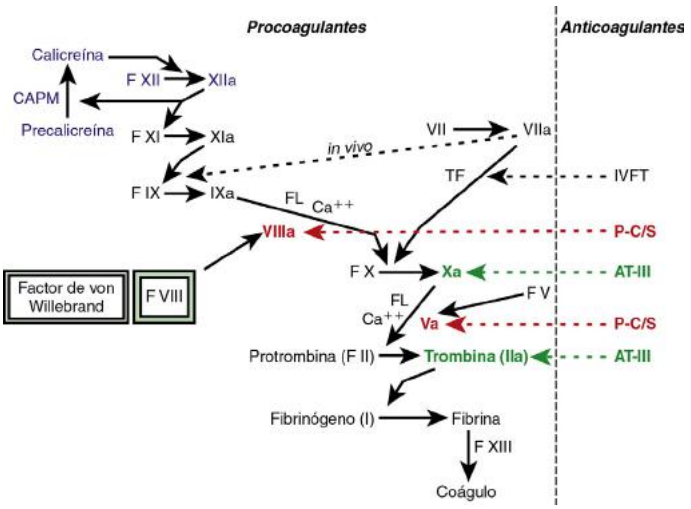

Figura 475-1 **Cascada de la coagulación con activación sucesiva y amplificación de la formación del coágulo.** Muchos de los factores (F) se activan por el factor de coagulación que ocupa un puesto inmediatamente superior en la cascada. Los factores activados se designan con la adición de una *a*. En el lado derecho se exponen los principales anticoagulantes y los pasos que regulan: El inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT) regula el factor tisular (FT); el factor VIIa, la proteína C y la proteína S [P-C/S]) regulan los factores VIII y V; y la antitrombina III (AT-III) regula el Xa y la trombina [IIa]). La *línea de puntos* ilustra que, in vivo, el FT y el factor VIIa activan tanto el IX como el X, aunque in vitro sólo se mide la activación del factor X. El factor VIII inactivado, cuando se une a su proteína portadora, el factor de von Willebrand, queda protegido de la inactivación por la proteína C. Cuando la trombina o factor Xa activan el factor VIII, éste se separa del factor de von Willebrand, y puede participar entonces junto con el factor IXa en la activación de factor X en presencia de fosfolípido (FL) y calcio (Ca^{2+}) (el complejo «tenasa»). El factor XIIIa establece enlaces cruzados en el coágulo de fibrina y aumenta su estabilidad. La precalicreína, el cininógeno de alto peso molecular (CAPM) y el factor XII se muestran en *azul* porque, aunque contribuyen al tiempo de coagulación en el tiempo de tromboplastina parcial (TTP), no poseen un papel fisiológico en la coagulación.

PROCESO

El endotelio vascular intacto es la primera barrera contra la hemorragia. Las células endoteliales que tapizan la pared vascular normalmente inhiben la coagulación y proporcionan una superficie lisa que permite la rápida circulación sanguínea.

Cuando se produce una lesión vascular, se desencadena una vasoconstricción y el flujo de sangre contacta con la matriz subendotelial (fig. 475-1). El factor de von Willebrand (FvW) de la sangre que fluye cuando entra en contacto con las proteínas de la matriz subendotelial cambia su conformación y proporciona el pegamento al que se unen los receptores de FvW de las plaquetas, el complejo glucoproteico Ib, que mantiene unidas a las plaquetas a los sitios en los que se haya producido una lesión. Cuando el receptor de FvW se une a su ligando, se producen señales complejas desde el receptor de la membrana externa hacia las vías intracelulares que activan las plaquetas y desencadenan la secreción de gránulos que contienen difosfato de adenosina (ADP), serotonina, proteínas plasmáticas y proteínas de la membrana plaquetaria. Tras la activación, el receptor de fibrinógeno de las plaquetas, $\alpha IIb\beta_3$, es activado (señal «de fuera a dentro») para unirse al fibrinógeno y desencadena la agregación y la atracción de otras plaquetas para formar el coágulo plaquetario. Múltiples agonistas fisiológicos pueden desencadenar la activación y la agregación plaquetaria, como el ADP, el colágeno, la trombina y el ácido araquidónico. La agregación implica una interacción de receptores específicos de la superficie de las plaquetas con las proteínas hemostáticas del plasma, en especial el fibrinógeno.

Una de las proteínas de la matriz subendotelial que queda expuesta tras la lesión vascular es el factor tisular. Inmediatamente tras la unión entre las proteínas de la matriz subendotelial expuestas y el FvW, el factor tisular expuesto se une al factor VII y activa la cascada de la coagulación, como se expone en la figura 475-2. El factor de coagulación activado inicia la activación del siguiente factor de la coagulación de una manera sucesiva y sistemática. El conocimiento de la secuencia de pasos en la cascada fue asignando numerales a las proteínas (factores) de coagulación participantes, por lo que la secuencia parece no seguir el orden numérico. Durante el proceso de activación plaquetaria, los fosfolípidos internos de las plaquetas (sobre todo la fosfatidilserina) salen al exterior e interaccionan en dos pasos específicos, limitantes de la velocidad del proceso de la coagulación: los relacionados con los cofactores del factor VIII (complejo X-asa) y el factor V (complejo protrombinasa). Ambas reacciones se localizan en la superficie plaquetaria, donde se juntan la enzima activa, el cofactor activado y el cimógeno que formará la próxima enzima activa de la cascada. Esta secuencia resulta en la amplificación del proceso, que produce un despliegue de la coagulación en el lugar donde es fisiológicamente necesaria. In vivo, la autocatálisis del factor VII genera pequeñas cantidades de factor VIIa de manera continua, lo que hace que el sistema siempre esté listo para actuar. Cerca del final de la cascada se sintetiza la trombina, una enzima multipotencial. La trombina transforma el fibrinógeno en fibrina, activa los factores V, VIII y XI, y agrega las plaquetas. La activación del factor XI por la trombina amplifica una mayor generación de trombina y contribuye a la inhibición de la fibrinólisis. La trombina también activa el factor XIII. El tapón fibrino-plaquetario estable se forma en último término por medio de la retracción del coágulo y del entrecruzamiento del coágulo de fibrina por acción del factor XIIIa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

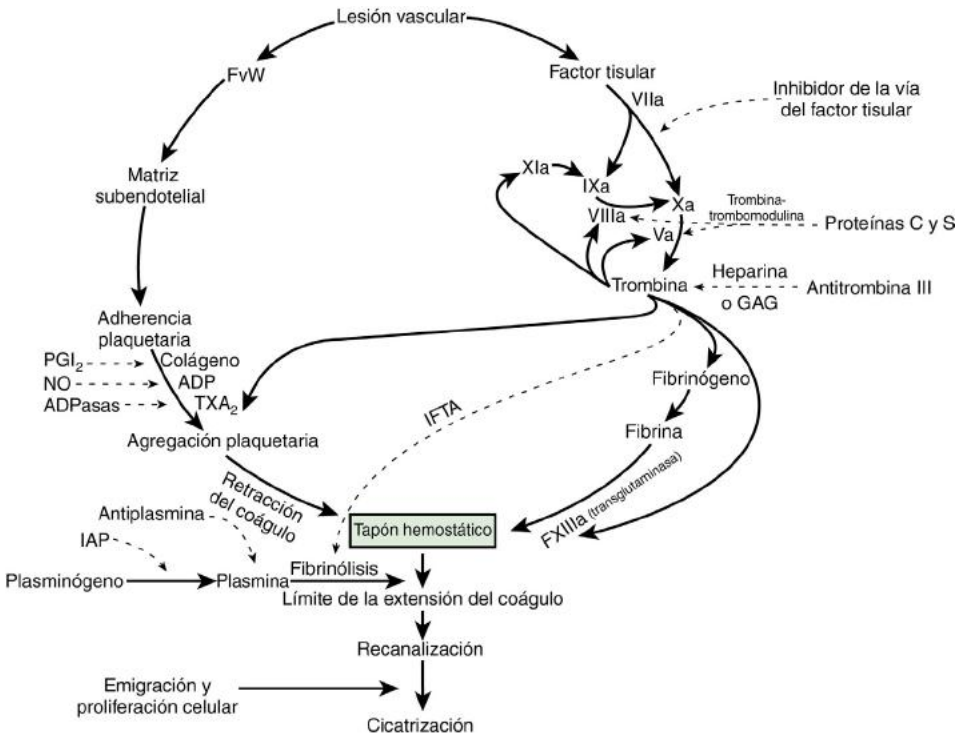

Figura 475-2 Mecanismo de la hemostasia. ADP, difosfato de adenosina; FvW, factor de von Willebrand; GAG, glucosaminoglucanos; IAP, inhibidor del activador del plasminógeno; IFTA, inhibidor fibrinolítico de la trombina activada; NO, óxido nítrico; PGI_2, prostaciclina; TXA_2, tromboxano A_2.

La práctica totalidad de las proteínas procoagulantes están equilibradas por una proteína anticoagulante que regula o inhibe la función procoagulante. Existen 4 anticoagulantes naturales de importancia clínica que regulan la magnitud del proceso de coagulación: la antitrombina III (AT-III), la proteína C, la proteína S y el inhibidor de la vía del factor tisular. La AT-III es un inhibidor de la serina proteasa que regula principalmente el factor Xa y la trombina, y en menor grado los factores IXa, XIa y XIIa. Cuando la trombina circulante en sangre encuentra un endotelio intacto, se une a la trombomodulina, su receptor endotelial. El complejo trombina-trombomodulina activa la proteína C, transformándola en proteína C activada. Junto con su cofactor (la proteína S), la proteína C activada induce la proteólisis e inactiva los factores Va y VIIIa. El factor Va inactivado es, de hecho, un anticoagulante funcional que inhibe la coagulación. La vía del factor tisular limita la activación del factor X por el factor VIIa y el factor tisular y desvía la activación del factor tisular y del factor VIIa hacia la del factor IX (v. figs. 475-1 y 475-2).

Una vez formado el coágulo fibrino-plaquetario estable, el sistema fibrinolítico limita su magnitud y lisa el coágulo (fibrinólisis) para restablecer la integridad vascular. La plasmina, producida a partir del plasminógeno por un activador del plasminógeno tipo urocinasa o tipo tisular, degrada el coágulo de fibrina. En el proceso de disolución del coágulo se generan productos de degradación de la fibrina. La vía fibrinolítica está regulada por los inhibidores del activador del plasminógeno y la α_2-antiplasmina, así como por el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina. Por último, el flujo sanguíneo en el coágulo y alrededor del mismo resulta decisivo porque la sangre retorna al hígado, donde se eliminan los complejos de los factores de coagulación activados y donde se sintetizan nuevas proteínas procoagulantes y anticoagulantes para mantener la homeostasis del sistema hemostático.

PATOLOGÍA

La deficiencia congénita de una proteína procoagulante aislada dará lugar a un trastorno hemorrágico, mientras que la deficiencia de un anticoagulante (inhibidor de factor de coagulación) predispone al paciente a la trombosis. En los trastornos adquiridos de la hemostasia existen a menudo múltiples problemas que la alteran e impiden su regulación. Una enfermedad primaria (sepsis) y sus efectos secundarios (shock y acidosis) activan la coagulación y la fibrinólisis y merman la capacidad del paciente para restablecer una función hemostática normal. Cuando la sepsis desencadena una **coagulación intravascular diseminada,** se consumen plaquetas, factores procoagulantes y proteínas anticoagulantes, causando desequilibrios del sistema hemostático con tendencia tanto a la hemorragia como a la coagulación. De igual forma, en los recién nacidos y en los pacientes con hepatopatías graves la síntesis de proteínas procoagulantes y anticoagulantes es deficiente y este trastorno de la regulación predispone tanto a la hemorragia como a la trombosis ante estímulos leves o moderados, con graves anomalías del proceso hemostático.

En la evaluación de la hemostasis mediante pruebas de laboratorio, los parámetros se manipulan para permitir la valoración de aspectos aislados de la hemostasia y limitar la multifuncionalidad de algunos de sus componentes. El proceso de la coagulación se estudia en plasma anticoagulado con citrato para fijar el calcio y con adición de fosfolípidos para simular la reacción de superficie proporcionada normalmente por la membrana plaquetaria, así como con un estímulo que desencadene la coagulación. El calcio se añade para reanudar el proceso de la coagulación. Ello provoca anomalías tales como el «puenteo» de la vía fisiológica in vivo de la coagulación (en la que el factor VIIa activa al factor IX); en vez de ello, en la prueba de tiempo de protrombina (TP), el factor VIIa activa al factor X. Si esta fuera verdaderamente la situación fisiológica real, existiría un mecanismo de «puenteo» in vivo que mejoraría las deficiencias graves de factor VIII y factor IX, los dos trastornos hemorrágicos graves más comunes.

475.1 Estudio clínico y analítico de la hemostasia

J. Paul Scott, Leslie J. Raffini y Robert R. Montgomery

ANAMNESIS

En la mayoría de las enfermedades de la hemostasia, los antecedentes clínicos proporcionan la información más útil. Para evaluar un trastorno hemorrágico, los antecedentes deben determinar el foco o focos de hemorragia, la gravedad y la duración de los episodios y la edad de aparición. ¿Se trata de hemorragias espontáneas o aparecen después de traumatismos? ¿Existen antecedentes personales o familiares de problemas similares? ¿Existe correlación entre los síntomas y el grado de lesión o traumatismo? ¿Se producen hematomas espontáneos? ¿Se producen abultamientos con hematomas a causa de traumatismos mínimos? ¿Ha

booksmedicos.org

habido una intervención quirúrgica o dental significativa que produjera una hemorragia importante? Si el niño o adolescente ha sido sometido a una cirugía que afecte a las mucosas, por ejemplo una amigdalectomía o extracciones dentales importantes, la ausencia de hemorragia suele descartar los trastornos hemorrágicos hereditarios, en los que debe pensarse, por el contrario, ante una historia de cicatrización lenta o retrasada de las heridas superficiales. Después de la pubertad, es importante registrar con cuidado los antecedentes menstruales de las mujeres. Como la incidencia de algunas de las enfermedades hemorrágicas más frecuentes, por ejemplo la enfermedad de von Willebrand (EvW), es bastante elevada, las madres u otros miembros de la familia pueden haber sufrido los mismos trastornos hemorrágicos y pensar que las pérdidas menstruales de la niña son normales. En las mujeres con una EvW leve y con antecedentes moderados de formación de hematomas, la duración de éstos suele disminuir durante la gestación o cuando toman anticonceptivos orales. Ciertos medicamentos como la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos pueden inhibir la función plaquetaria e incrementar los síntomas hemorrágicos en los pacientes con recuentos plaquetarios bajos o hemostasia anormal. Se han desarrollado índices estandarizados que evalúan las hemorragias y se está investigando su sensibilidad y especificidad en los niños.

Fuera del período neonatal, los trastornos trombóticos son relativamente raros hasta alcanzar la edad adulta. En los recién nacidos, las deficiencias fisiológicas de procoagulantes y anticoagulantes conllevan una alteración de la regulación del mecanismo de la hemostasia, y determinados acontecimientos clínicos pueden dar lugar a trombosis o hemorragias. Si un niño o un adolescente sufre una trombosis venosa profunda o una embolia pulmonar, será necesario recoger cuidadosamente los antecedentes familiares para valorar posibles cuadros de trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en otros miembros de la familia. La presencia de trombosis en un niño o adolescente, sobre todo en ausencia de un agente provocador, debería llevar al clínico a realizar una anamnesis familiar detallada y valorar una posible predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física debe poner de manifiesto si los síntomas hemorrágicos afectan de manera preferente a las mucosas y la piel (hemorragias mucocutáneas) o a los músculos y las articulaciones (hemorragias profundas). También debe establecer la presencia de petequias, equimosis, hematomas, hemartrosis o hemorragias de las membranas mucosas. Los pacientes con defectos de interacción entre las plaquetas y la pared vascular (EvW o defectos de la función plaquetaria) suelen tener hemorragias mucocutáneas, tales como epistaxis, menorragia, petequias, equimosis, hematomas ocasionales y, menos frecuentemente, hematuria y hemorragias gastrointestinales. Los enfermos con deficiencia de factor de la coagulación VIII o IX (hemofilia A o B) tienen síntomas de hemorragias profundas en los músculos y las articulaciones, con equimosis mucho más amplias y formación de hematomas. Los pacientes con EvW u otros trastornos hemorrágicos leves pueden no presentar signos clínicos identificables en la exploración física. Los pacientes con enfermedades del colágeno y de la pared vascular pueden presentar laxitud articular y cutánea, asociada con facilidad para sufrir equimosis **(síndrome de Ehlers-Danlos).**

En los pacientes que están siendo evaluados por trastornos trombóticos debe prestarse atención a la existencia de zonas tumefactas, calientes y sensibles a la palpación en las extremidades o en órganos internos (trombosis venosa), a una disnea inexplicada o a una neumonía persistente, sobre todo cuando no está acompañada de fiebre (embolia pulmonar), y a las varices y alteraciones posflebíticas. Los trombos arteriales suelen producir una alteración aguda y espectacular de la función del órgano, tales como accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio o extremidades frías, dolorosas y blancas.

PRUEBAS DE LABORATORIO

En los enfermos con antecedentes de hemorragia o que sufren una hemorragia activa en el momento de la valoración deben evaluarse el recuento de plaquetas, el TP y el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) como pruebas de cribado. Si los resultados son anormales, será necesario proseguir el estudio basado en estos resultados. En un paciente con una historia de hemorragias anormales y antecedentes familiares positivos, un resultado normal de los análisis sistemáticos no es óbice para continuar el estudio analítico, que puede incluir el tiempo de trombina, la determinación del FvW y los estudios de función plaquetaria.

No existen pruebas sistemáticas útiles para la detección selectiva de los trastornos trombóticos hereditarios. Si hay antecedentes familiares o una trombosis clínica inexplicada, deberán hacerse pruebas de trombofilia específicas. Las trombosis son raras en los niños y, cuando ocurren, ha de considerarse la posibilidad de una predisposición hereditaria (v. cap. 478).

Recuento plaquetario

El recuento de plaquetas es esencial en la valoración de los niños con antecedentes de hemorragias porque la causa adquirida más frecuente de diátesis hemorrágica infantil es la trombocitopenia. Los pacientes con recuentos plaquetarios $>50.000/mm^3$ rara vez tienen hemorragias importantes. En los niños, la trombocitosis suele ser reactiva y no se asocia a complicaciones hemorrágicas ni trombóticas. Una trombocitosis intensa y persistente en ausencia de enfermedad subyacente puede requerir estudios para descartar la muy rara presentación infantil de una trombocitosis esencial o de una policitemia vera.

Tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada

La numeración de los factores de la coagulación se hizo según el orden en que fueron descubiertos, por lo que no refleja necesariamente el orden secuencial de su activación (tabla 475-1). De hecho, más tarde se comprobó que los factores III, IV y VI no son proteínas independientes, por lo que estos números han dejado de usarse. Sólo dos factores reciben nombres que se utilizan con frecuencia: el fibrinógeno (factor I) y la protrombina (factor II). Los mecanismos duales de activación de la coagulación se denominaron

Tabla 475-1 Factores de la coagulación

FACTOR DE COAGULACIÓN	SINÓNIMO	TRASTORNO
I	Fibrinógeno	Deficiencia (afibrinogenemia) o disfunción (disfibrinogenemia) congénitas
II	Protrombina	Deficiencia o disfunción congénitas
V	Factor lábil, proacelerina	Deficiencia congénita (parahemofilia)
VII	Factor estable o proconvertina	Deficiencia congénita
VIII	Factor antihemofílico	La deficiencia congénita es la hemofilia A (hemofilia clásica)
IX	Factor Christmas	La deficiencia congénita es la hemofilia B (denominada a veces enfermedad de Christmas)
X	Factor de Stuart-Prower	Deficiencia congénita
XI	Antecedente de tromboplastina plasmática	Deficiencia congénita (a veces conocida como hemofilia C)
XII	Factor de Hageman	La deficiencia congénita no se asocia a síntomas clínicos
XIII	Factor estabilizador de la fibrina	Deficiencia congénita

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

vía **intrínseca** (activación de superficie) y **extrínseca** (mediada por el factor tisular). El estudio de los mecanismos hemostáticos se complica aún más porque las interacciones in vivo pueden emplear vías diferentes a las estudiadas mediante las pruebas de laboratorio clínicas. El TP mide la activación de la coagulación por el factor tisular (tromboplastina) en presencia de calcio. La adición de factor tisular provoca una producción explosiva de factor VIIa. El complejo factor tisular-factor VIIa activa al factor X. Tanto si el factor X se activa a través de la vía intrínseca como si lo hace por la vía extrínseca, el factor Xa sobre la superficie fosfolipídica de las plaquetas forma un complejo con el factor V y el calcio (complejo «protrombinasa») que activa la transformación de protrombina en trombina (también llamada *factor IIa*). Una vez generada la trombina, el fibrinógeno se convierte en un coágulo de fibrina, el punto final de la reacción (v. fig. 475-2). El TP no se prolonga en las deficiencias de los factores VIII, IX, XI y XII. En la mayoría de los laboratorios, el TP normal es de 10-13 segundos. El TP se ha normalizado usando el **índice normalizado internacional (INR)** para que sus valores puedan compararse entre distintos laboratorios y equipos. El INR se utiliza para determinar grados similares de anticoagulación con medicamentos de tipo warfarina.

Tiempo de tromboplastina parcial

La vía intrínseca implica la activación inicial del factor XII, acelerada por otras 2 proteínas plasmáticas, la precalicreína y el cininógeno de alto peso molecular. En el laboratorio clínico, el factor XII se activa utilizando una superficie (sílice o vidrio) o un activador de contacto como el ácido elágico. A su vez, el factor XIIa activa el paso del factor XI a XIa, que a su vez cataliza el paso del factor IX a IXa. Sobre la superficie plaquetaria, el factor IXa forma un complejo con el factor VIII y el calcio para activar al factor X (el complejo «tenasa»).

El proceso se acelera mediante la interacción con fosfolípidos y calcio en los pasos en que intervienen los factores V y VIII. La deficiencia aislada de un solo factor de la coagulación puede dar lugar a una prolongación aislada del TTP o del TP o a una alteración de ambos, dependiendo de la localización del factor en la cascada de coagulación. Este estudio es útil en el diagnóstico de las deficiencias hereditarias de los factores de la coagulación; sin embargo, en los trastornos adquiridos habituales de la práctica clínica, las deficiencias suelen afectar a más de un factor, lo que hace que sea necesario valorar la prolongación relativa del TTP y del TP.

La medición del TTP, tal como se realiza en los laboratorios clínicos, es en realidad un TTP «activado», aunque casi siempre se conoce como *TTP*. Mide el inicio de la coagulación a nivel del factor XII a través de los pasos sucesivos que terminan en la formación del coágulo. No mide los factores VII, XIII ni los anticoagulantes. El TTP utiliza un activador de contacto (caolín, sílice o ácido elágico) en presencia de calcio y fosfolípido. Debido a diferencias entre los reactivos y los instrumentos de laboratorio, los límites normales del TTP varían entre los diferentes laboratorios hospitalarios. La variabilidad de los límites normales del TTP entre laboratorios es mucho mayor que en el TP.

No obstante, los mecanismos que se estudian mediante el TTP y el TP permiten valorar las deficiencias de los factores de la coagulación, aunque las vías de la coagulación no sean idénticas a las que tienen lugar en condiciones fisiológicas. In vivo, el factor VIIa activa al factor IX y al factor X, pero los estudios habituales de laboratorio clínico no valoran la vía de activación del factor IX a través del factor VIIa. Si el complejo formado por el factor tisular y el factor VIIa activara sólo al factor X, sería difícil explicar por qué los trastornos hemorrágicos más graves son los debidos a la deficiencia de factor VIII (hemofilia A) y factor IX (hemofilia B). La trombina generada in vivo facilita la activación del factor XI y acelera el proceso de coagulación. La coagulación evaluada mediante el TTP puede encontrarse prolongada en las deficiencias de factor XII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular, aunque estas deficiencias suelen ser asintomáticas.

Tiempo de trombina

El tiempo de trombina mide el último paso de la cascada de la coagulación, en el que el fibrinógeno se convierte en fibrina. El tiempo de trombina normal varía según los laboratorios, pero suele oscilar entre 11 y 15 segundos. Se prolonga cuando la concentración de fibrinógeno disminuye (*hipofibrinogenemia* o *afibrinogenemia*), en las alteraciones funcionales del fibrinógeno *(disfibrinogenemia)* o por el uso de sustancias que interfieren con la polimerización de la fibrina, como la heparina o los productos de degradación de la fibrina. Cuando se cree que la causa de la prolongación del tiempo de trombina puede ser una contaminación por heparina, suele solicitarse un tiempo de reptilasa. Otra alternativa es añadir heparanasa a la muestra y repetir el tiempo de trombina.

Tiempo de reptilasa

En esta prueba se utiliza un veneno de serpiente para coagular el fibrinógeno. A diferencia del tiempo de trombina, el de reptilasa no es sensible a la heparina y sólo se prolongará si existe una reducción o alteración funcional del fibrinógeno o en presencia de productos de degradación de la fibrina. Por tanto, si el tiempo de trombina está alargado pero el de reptilasa es normal, la prolongación de aquél se deberá a la heparina y no revelará la presencia de productos de degradación de la fibrina ni una posible reducción de la concentración o de la función del fibrinógeno.

Estudios de mezcla

Cuando se encuentra una prolongación no explicada del TP o del TTP, suele hacerse un estudio de mezcla. Para ello, se añade plasma normal al plasma del enfermo y se repiten el TTP y el TP. La corrección de uno de ellos cuando se hace una mezcla 1:1 con plasma normal indica una deficiencia de un factor de la coagulación, ya que una concentración del 50% de cada proteína de la coagulación basta para que el TP y el TTP sean normales. Si el tiempo de coagulación no se corrige o lo hace sólo de manera parcial, deberá pensarse en la existencia de un inhibidor. Un inhibidor de la coagulación puede ser una sustancia química similar a la heparina que retrasa la coagulación o un anticuerpo dirigido contra un factor de coagulación específico o el fosfolípido empleado en las pruebas de coagulación. En los pacientes hospitalizados, la causa más frecuente de este hallazgo es la contaminación de la muestra con heparina. La presencia de heparina en la muestra puede descartarse o confirmarse añadiendo heparinasa a la muestra y repitiendo el tiempo de trombina. Si el estudio de mezcla no se corrige o se prolonga aún más y el paciente tiene una hemorragia clínica, deberá sospecharse la presencia de un inhibidor de uno de los factores específicos de la coagulación (anticuerpo dirigido contra el factor), en especial de los factores VIII, IX u XI. Cuando el paciente no tiene síntomas de hemorragia y tanto el TTP como el estudio de mezcla están prolongados, la causa más común es un anticoagulante de tipo lúpico (v. cap. 476). Los pacientes con estos hallazgos generalmente tienen un TTP alargado, no sangran y pueden tener una predisposición clínica a una coagulación excesiva.

Tiempo de hemorragia

El tiempo de hemorragia valora la función de las plaquetas y su interacción con la pared vascular. Se han desarrollado aparatos normalizados desechables que controlan la longitud y la profundidad de la incisión cutánea. Se aplica un manguito de presión en la parte superior del brazo y se infla a 40 mmHg tanto en los niños como en los adultos. Para los recién nacidos a término y en los niños pequeños, puede emplearse un aparato modificado que utiliza una presión menor en el manguito. El tiempo de hemorragia es una prueba analítica difícil de normalizar y hay muchas variaciones entre laboratorios e interindividuales. Aunque los recuentos plaquetarios $<100.000/mm^3$ se asocian a prolongación del tiempo de hemorragia, una prolongación exagerada de este parámetro puede indicar un defecto cualitativo de las plaquetas o una EvW. El uso del tiempo de hemorragia está abandonándose en muchos centros.

Analizador de la función plaquetaria

En un intento por evaluar las primeras fases de la hemostasia (la función plaquetaria y la interacción del FvW bajo cizallamiento importante) se han desarrollado varios analizadores de las plaquetas in vitro. El aparato más popular es el analizador de la función plaquetaria (PFA-100, Siemens Healthcare Diagnostics, Inc., Deerfield, IL). El PFA-100 mide la adherencia-agregación plaquetaria en la sangre total bajo cizallamiento elevado, cuando se expone a colágeno-epinefrina o colágeno-ADP. Los resultados se expresan como el tiempo de cierre medido en segundos. El PFA-100 es sensible para la detección de formas graves de EvW y defectos de la función de las plaquetas. El PFA-100 presenta sensibilidad variable, especialmente para la detección de formas leves de EvW y de algunos defectos de la función plaquetaria. Su empleo como prueba de detección selectiva preoperatoria ha sido decepcionante en algunos estudios.

Dímero-D

El dímero-D se forma por la degradación de la malla de fibrina por la plasmina. Se produce cuando el fibrinógeno es coagulado por la trombina y

booksmedicos.org

forma enlaces cruzados por acción del factor XIIIa, y es más específico de la fibrinólisis que los productos de degradación de la fibrina. Los niveles de dímero-D se encuentran aumentados en los pacientes con una coagulación intravascular diseminada o con trombosis venosa profunda aguda, pero es relativamente inespecífico, ya que otros pacientes enfermos hospitalizados a menudo presentan elevación de los niveles de dímero-D. Los estudios realizados en adultos muestran que el dímero-D puede resultar útil para ayudar a excluir la trombosis venosa y los émbolos pulmonares debido a su importante valor predictivo negativo; por ejemplo, es poco probable que un paciente con unos niveles normales de dímero-D presente una trombosis aguda.

Análisis de los factores de la coagulación

Todos los factores de la coagulación pueden medirse en el laboratorio clínico, usando plasmas deficitarios en cada uno de ellos. En la mayoría de los casos, la actividad del factor se mide comparándola con la de un plasma normal o de referencia, en el que una actividad del 100% se expresa como 100 UI/dl. Por definición, una UI de cada factor se define como la cantidad en 1 ml de plasma normal comparada con un estándar establecido por la Organización Mundial de la Salud. Para la mayoría de los factores de coagulación, el límite normal se sitúa entre 50-150 UI/dl (50-150%) (tabla 475-2).

Tabla 475-2 Valores de referencia de las pruebas de coagulación en niños sanos*

ANÁLISIS	28-31 SEMANAS DE GESTACIÓN	30-36 SEMANAS DE GESTACIÓN	A TÉRMINO	1-5 AÑOS	6-10 AÑOS	11-18 AÑOS	ADULTO
PRUEBAS DE DETECCIÓN SELECTIVA							
Tiempo de protrombina (segundos)	15,4 (14,6-16,9)	13,0 (10,6-16,2)	13,0 (10,1-15,9)	11 (10,6-11,4)	11,1 (10,1-12,0)	11,2 (10,2-12,0)	12 (11,0-14,0)
Tiempo de tromboplastina parcial activada (segundos)	108 (80-168)	53,6 (27,5-79,4)†§	42,9 (31,3-54,3)‡	30 (24-36)	31 (26-36)	32 (26-37)	33 (27-40)
Tiempo de hemorragia (minutos)				6 (2,5-10)‡	7 (2,5-13)‡	5 (3-8)‡	4 (1-7)
PROCOAGULANTES							
Fibrinógeno	256 (160-550)	243 (150-373)‡§	283 (167-399)	276 (170-405)	279 (157-400)	300 (154-448)	278 (156-40)
Factor II	31 (19-54)	45 (20-77)‡	48 (26-70)‡	94 (71-116)‡	88 (67-107)‡	83 (61-104)‡	108 (70-146)
Factor V	65 (43-80)	88 (41-144)§	72 (34-108)‡	103 (79-127)	90 (63-116)‡	77 (55-99)‡	106 (62-150)
Factor VII	37 (24-76)	67 (21-113)‡	66 (28-104)‡	82 (55-116)‡	86 (52-120)‡	83 (58-115)‡	105 (67-143)
Factor VIII procoagulante	79 (37-126)	111 (5-213)	100 (50-178)	90 (59-142)	95 (58-132)	92 (53-131)	99 (50-149)
Factor de von Willebrand	141 (83-223)	136 (78-210)	153 (50-287)	82 (60-120)	95 (44-144)	100 (46-153)	92 (50-158)
Factor IX	18 (17-20)	35 (19-65)‡§	53 (15-91)†‡	73 (47-104)‡	75 (63-89)‡	82 (59-122)‡	109 (55-163)
Factor X	36 (25-64)	41 (11-71)‡	40 (12-68)‡	88 (58-116)‡	75 (55-101)‡	79 (50-117)	106 (70-152)
Factor XI	23 (11-33)	30 (8-52)‡§	38 (40-66)‡	30 (8-52)‡	38 (10-66)	74 (50-97)‡	97 (56-150)
Factor XII	25 (5-35)	38 (10-66)‡§	53 (13-93)‡	93 (64-129)	92 (60-140)	81 (34-137)‡	108 (52-164)
Precalicreína	26 (15-32)	33 (9-89)‡	37 (18-69)‡	95 (65-130)	99 (66-131)	99 (53-145)	112 (62-162)
Cininógeno de alto peso molecular	32 (19-52)	49 (9-89)‡	54 (6-102)‡	98 (64-132)	93 (60-130)	91 (63-119)	92 (50-136)
Factor XIIIa‖		70 (32-108)‡	79 (27-131)‡	108 (72-143)	109 (65-151)	99 (57-140)	105 (55-155)
Factor XIIIb‖		81 (35-127)‡	76 (30-122)‡	113 (69-156)‡	116 (77-154)‡	102 (60-143)	98 (57-137)
ANTICOAGULANTES							
Antitrombina-III	28 (20-38)	38 (14-62)‡§	63 (39-87)‡	111 (82-139)	111 (90-131)	106 (77-132)	100 (74-126)
Proteína C		28 (12-44)‡§	35 (17-53)‡	66 (40-92)‡	69 (45-93)‡	83 (55-111)‡	96 (64-128)
Proteína S:							
Total (unidades/ml)		26 (14-38)‡§	36 (12-60)‡	86 (54-118)	78 (41-114)	72 (52-92)	81 (61-113)
Libre (unidades/ml)				45 (21-69)	42 (22-62)	38 (26-55)	45 (27-61)
Plasminógeno (unidades/ml)		170 (112-248)	195 (125-265)	98 (78-118)	92 (75-108)	86 (68-103)	99 (77-122)
Activador del plasminógeno tisular (TPA) (ng/ml)		8,48 (3,00-16,70)	9,6 (5,0-18,9)	2,15 (1,0-4,5)‡	2,42 (1,0-5,0)‡	2,16 (1,0-4,0)‡	1,02 (0,68-1,36)
Antiplasmina (α_2AP) (unidades/ml)		78 (40-116)	85 (55-115)	105 (93-117)	99 (89-110)	98 (78-118)	102 (68-136)
Inhibidor del activador del plasminógeno-1 (IAP-1)		5,4 (0,0-12,2)‡	6,4 (2,0-15,1)	5,42 (1,0-10,0)	6,79 (2,0-12,0)‡	6,07 (2,0-10,0)‡	3,60 (0,0-11,0)

*Todos los factores excepto el fibrinógeno se expresan en unidades/ml (el fibrinógeno, en mg/ml), considerándose que la mezcla de plasmas normales contiene 1 unidad/ml. Todos los datos se expresan como medias seguidas de los límites superior e inferior que abarcan al 95% de una población normal (entre paréntesis). Los intervalos normales propuestos varían en función de los reactivos e instrumentos empleados.

†Las concentraciones correspondientes a edades gestacionales de 19-27 semanas y 28-31 semanas proceden de múltiples fuentes y no permiten su análisis estadístico.

‡Valores significativamente diferentes de los del adulto.

§Valores significativamente diferentes de los del recién nacido a término.

‖Valor indicado como unidades CTA (Committee on Trombolytic Agents)/ml. Los intervalos normales propuestos varían en función de los reactivos e instrumentos empleados.

Datos de Andrew M, Paes B, Johnston M: Development of the hemostatic system in the neonate and young infant, Am J Pediatr Hematol Oncol *12:95, 1990; y Andrew M, Vegh P, Johnston M y cols.: Maturation of the hemostatic system during childhood,* Blood 80:1998, 1992.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En los pacientes con hemofilia A o B pueden desarrollarse inhibidores de los factores VIII o IX tras la exposición al tratamiento sustitutivo. Para cuantificar la cantidad de inhibidor presente, se efectúa un análisis clínico estandarizado de estos inhibidores llamado análisis Bethesda. Una unidad Bethesda se define como la cantidad que inhibe el 50% del factor de coagulación en el plasma normal.

Agregación plaquetaria

Cuando se sospecha un defecto cualitativo de la función plaquetaria suele solicitarse un estudio de la agregación. El plasma enriquecido en plaquetas del paciente se activa con una serie de agonistas (ADP, adrenalina, colágeno, trombina o péptido receptor de la trombina y ristocetina). Algunos agregómetros plaquetarios miden la liberación específica de adenosina trifosfato a partir de las plaquetas, que se refleja en la generación de luminiscencia (lumiagregómetro), y son más sensibles para detectar las anomalías de la liberación del contenido de los gránulos de almacenamiento de las plaquetas. La repetición del análisis o el análisis de otros familiares sintomáticos pueden ayudar a determinar la naturaleza hereditaria del defecto. Muchos fármacos, sobre todo la aspirina, otros antiinflamatorios no esteroideos y el ácido valproico, alteran los resultados del análisis de función plaquetaria. La figura 475-1 resume el abordaje del diagnóstico diferencial de muchos de los trastornos hemorrágicos más frecuentes según las pruebas de cribado.

Estudio de la predisposición a la trombosis

La predisposición hereditaria a la trombosis se asocia a una reducción de la función anticoagulante (proteína C, proteína S, AT-III); a la presencia de una molécula de factor V resistente a la inactivación por la proteína C (factor V de Leiden); a un aumento de los procoagulantes (una mutación del gen de la protrombina) o a una deficiencia de la fibrinólisis (deficiencia de plasminógeno); y la infrecuente enfermedad metabólica llamada homocistinuria. Cuando se estudia la propensión a la trombosis en un paciente, se deberán solicitar estudios específicos de los anticoagulantes naturales y el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa para las mutaciones protrombóticas frecuentes. Aunque existen análisis tanto inmunológicos como funcionales, el estudio funcional de la proteína C, la proteína S y la AT-III es el de mayor utilidad clínica.

El **factor V de Leiden** es una mutación frecuente del factor V que se asocia a un mayor riesgo de trombosis. Una mutación puntual de la molécula del factor V impide la inactivación del factor Va por la proteína C activada y favorece la persistencia del factor Va. Este defecto se conoce también como *resistencia a la proteína C activada* y es fácil de diagnosticar con el estudio del ADN.

La **mutación del gen de la protrombina (G20210A)** es una mutación de la porción no codificadora del gen de la protrombina en la que una alanina (A) sustituye a una glicina (G) en la posición 20210. Esta mutación aumenta la cantidad de ARN mensajero de la protrombina, se asocia a la generación de mayores concentraciones de protrombina y es responsable de la predisposición a la trombosis. Esta alteración es fácil de identificar con estudios moleculares (ADN).

Elevación de la homocisteína

Las concentraciones de homocisteína pueden elevarse por efecto de las mutaciones genéticas que producen homocistinuria. Los pacientes con elevación de la homocisteína tienen predisposición a las trombosis tanto arteriales como venosas y a una arteriosclerosis más intensa.

Análisis del sistema fibrinolítico

Para valorar la fibrinólisis algunos laboratorios utilizan el tiempo de lisis de coágulo de euglobulina como prueba de detección selectiva. La mayoría de los laboratorios disponen de pruebas más específicas para determinar las concentraciones de plasminógeno, activador del plasminógeno e inhibidores de la fibrinólisis. Un aumento de esta última puede asociarse a síntomas hemorrágicos, mientras que su retraso puede ocasionar trombosis.

HEMOSTASIA DEL DESARROLLO

Las concentraciones de la mayoría de los procoagulantes y anticoagulantes son menores en los recién nacidos normales (v. tabla 475-1). En general, las anomalías son más importantes en los prematuros. Aunque existen diferencias importantes entre los límites normales de los recién nacidos y los prematuros, estos límites son muy variables de unos laboratorios a otros en función de los instrumentos y reactivos empleados. Durante la gestación se produce una maduración progresiva con aumento de los factores de la coagulación sintetizados en el hígado. Los recién nacidos extremadamente prematuros tienen un TP y un TTP prolongados y una notable reducción de las proteínas anticoagulantes (proteína C, proteína S y AT-III). El fibrinógeno, los factores V, VIII y FvW, así como las plaquetas, tienen unos valores casi normales en las últimas fases de la gestación (v. cap. 103.4). Debido a la reducción fisiológica de las proteínas C y S, los factores V y VIII, cuyos valores son normales, no están equilibrados con sus proteínas reguladoras. Por el contrario, la deficiencia fisiológica de proteínas procoagulantes dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX y X) se encuentra parcialmente equilibrada por la reducción fisiológica de AT-III. El efecto neto es que los recién nacidos (sobre todo los prematuros) corren mayores riesgos de complicaciones hemorrágicas y/o de coagulación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **476**

Deficiencias hereditarias de los factores de coagulación (enfermedades hemorrágicas)

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La **hemofilia A** (deficiencia de factor VIII) y la **hemofilia B** (deficiencia de factor IX) son las deficiencias congénitas de factores de la coagulación más frecuentes y más graves. Las manifestaciones clínicas de estas dos enfermedades son prácticamente idénticas. La **hemofilia C** es un trastorno hemorrágico que se debe al descenso de la concentración de factor XI (v. cap. 476.2). El descenso de la concentración de los *factores de contacto* (factor XII, cininógeno de alto peso molecular y precalicreína) se asocia a una importante prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa o *TTP*), pero no a hemorragia, y se estudiarán en el capítulo 476.3. Otras deficiencias de los factores de la coagulación menos frecuentes se tratarán con brevedad en los subcapítulos siguientes.

476.1 Deficiencia de factor VIII o de factor IX (hemofilia A o B)

J. Paul Scott

Las deficiencias de los factores VIII o IX son las enfermedades hemorrágicas hereditarias graves más frecuentes. Se dispone de concentrados de factor VIII y de factor IX recombinantes para tratar a los pacientes hemofílicos, evitando así el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas a través del plasma transfundido.

FISIOPATOLOGÍA

Los factores VIII y IX forman parte de un complejo necesario para la activación del factor X. Junto con el fosfolípido y el calcio, forman la «tenasa» o complejo activador del factor X. La figura 475-1 en el capítulo 475 ilustra el proceso de la coagulación tal como ocurre en el tubo de ensayo, en el que el factor X se activa por la acción del complejo de factor VIII y factor IX o por la del complejo formado por el factor tisular y el factor VII. In vivo, el complejo formado por el factor VIIa y el factor tisular activan al factor IX para iniciar la coagulación.

booksmedicos.org

Bibliografía

Cantor AB: Developmental hemostasis: relevance to newborns and infants. In Orkin SH, Nathan DG, Ginsberg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood,* ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders Elsevier, pp 147-191.

Colman RW, Clowes AW, George JN, et al: Overview of hemostasis. In Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, et al, editors: *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice,* ed 5, Philadelphia, Lippincott, 2006, Williams and Wilkins, pp 3-16.

Harrison P: The role of PFA-100 testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults, *Br J Haematol* 130:3-10, 2005.

Lippi G, Franchini M, Montagnana M, et al: Coagulation testing in pediatric patients: the young are not just miniature adults, *Semin Thromb Hemost* 33:816-820, 2007.

Mann KG, Brummel-Ziedens K: Blood coagulation. In Orkin SH, Nathan DG, Ginsberg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood,* ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders Elsevier, pp 1399-1424.

Newman PK, Newman DK: Platelets and the vessel wall. In Orkin SH, Nathan DG, Ginsberg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood,* ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders Elsevier, pp 1379-1399.

Parmar N, Albisetti M, Berry LR, et al: The fibrinolytic system in newborns and children, *Clin Lab* 52:115-124, 2006, erratum in Clin Lab 2006;52:324.

Rajpurkar M, Lusher J: Clinical and laboratory approach to the patient with bleeding. In Orkin SH, Nathan DG, Ginsberg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood,* ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders Elsevier, pp 1449-1462.

Saxonhouse MA, Manco-Johnson MJ: The evaluation and management of neonatal coagulation disorders, *Semin Perinatol* 33:52-65, 2009.

Sugar NF, Taylor JA, Feldman KW: Bruises in infants and toddlers: those who don't cruise rarely bruise, *Arch Pediatr Adolesc Med* 153:399-403, 1999.

Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, et al: New fundamentals in hemostasis, *Physiol Rev* 93:327-358, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En el laboratorio, el tiempo de protrombina (TP) mide la activación del factor X por el factor VII, por lo que sus resultados son normales en los enfermos con deficiencias de factores VIII o IX.

Cuando se produce una lesión, el primer paso de la hemostasia es la formación del tapón de fibrina que, junto con la producción del coágulo de fibrina, evita la continuación de la hemorragia. En las hemofilias A y B, la formación del coágulo se retrasa y es débil. La inadecuada generación de trombina impide que se forme un coágulo de fibrina firmemente entrecruzada que soporte el tapón plaquetario. En los pacientes hemofílicos se forma con lentitud un coágulo friable y blando. Cuando una hemorragia no tratada ocurre en un espacio cerrado como una articulación, su cese puede producirse por taponamiento. En las heridas abiertas, en las que no hay tal taponamiento, una hemorragia profusa puede provocar una pérdida importante de sangre. El coágulo formado tiende a ser friable, por lo que durante la lisis fisiológica de los coágulos o ante nuevos traumatismos mínimos pueden producirse nuevas hemorragias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Ni el factor VIII ni el factor IX atraviesan la placenta; por tanto, los síntomas hemorrágicos pueden manifestarse desde el nacimiento o incluso en el feto. Sólo el 2% de los recién nacidos hemofílicos sufren hemorragias intracraneales y el 30% de los varones hemofílicos sangra con la circuncisión. Por tanto, en ausencia de antecedentes familiares (la hemofilia presenta una elevada proporción de mutaciones espontáneas), la hemofilia podrá pasar inadvertida en el recién nacido. Los síntomas evidentes, como la formación de equimosis, hematomas intramusculares y hemartrosis, aparecen cuando el niño comienza a gatear o andar. Las hemorragias de las pequeñas heridas de la boca (rotura del frenillo) pueden persistir durante horas o días y ser la causa de que los padres busquen atención médica. Incluso en los casos de hemofilia grave, sólo el 90% de los pacientes muestra signos de tendencia hemorrágica durante el primer año de edad. Aunque las hemorragias pueden afectar a cualquier zona del cuerpo, la característica distintiva de la hemorragia hemofílica son las **hemartrosis.** Estas hemorragias intraarticulares se deben a traumatismos menores y muchas de ellas son espontáneas. Las primeras hemorragias articulares suelen afectar a los tobillos. En los niños mayores y en los adolescentes, las hemartrosis de las rodillas y los codos también son comunes. Las primeras hemorragias articulares en los niños sólo se reconocen cuando producen una gran tumefacción con acumulación de líquido en el espacio articular, mientras que los niños mayores con frecuencia pueden reconocer que están sangrando antes de que lo haga el médico. En estos casos, como primer signo de una hemorragia articular precoz, el paciente refiere una sensación de calor y de hormigueo articular. Tras hemorragias repetidas en la misma articulación, los enfermos con hemofilia grave pueden desarrollar una articulación «diana». Las hemorragias de repetición pueden convertirse entonces en espontáneas, debido a las alteraciones subyacentes de la articulación.

Aunque la mayoría de las hemorragias musculares son clínicamente evidentes a causa del dolor o de la tumefacción localizados, las que afectan al **músculo psoas-ilíaco** merecen una mención específica. Los pacientes pueden perder grandes volúmenes de sangre en este músculo y entrar en shock hipovolémico aunque sólo presenten un área imprecisa de dolor referido en la ingle. La cadera presenta una posición flexionada y en rotación interna, debido a la irritación del músculo psoas-ilíaco. Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico se hace por la incapacidad para extender la cadera, pero debe confirmarse con ecografía o TC (fig. 476-1). Las hemorragias potencialmente mortales de los pacientes hemofílicos se deben a sangrado en estructuras vitales (sistema nervioso central, vías respiratorias altas) o a exanguinación (traumatismos externos, hemorragias gastrointestinales o del músculo psoas-ilíaco). En estos casos, es imprescindible un tratamiento rápido con concentrado de factores de la coagulación. Si existe un traumatismo craneal de entidad suficiente para indicar un estudio radiológico, el aporte de factor deberá preceder a éste. Dicho simplemente: «Trate primero y estudie después». El objetivo del tratamiento sustitutivo en las hemorragias potencialmente mortales consiste en alcanzar una concentración igual a la del plasma normal (100 UI/dl o 100%).

Los pacientes con hemofilia leve y concentraciones de factor VIII o IX >5 UI/dl no suelen sufrir hemorragias espontáneas. Sin embargo, sí pueden experimentar hemorragias prolongadas tras intervenciones dentales, cirugía o lesiones secundarias a traumatismos moderados y pueden no ser diagnosticados hasta que tienen más edad.

PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

La prueba analítica de detección selectiva que se altera en caso de reducción de los factores VIII o IX es el TTP. En la hemofilia grave, el TTP suele ser 2-3 veces mayor al límite superior de la normalidad. Los resultados de las demás pruebas del mecanismo de la hemostasia (recuento plaquetario, tiempo de hemorragia, tiempo de protrombina y tiempo de trombina) son normales. Salvo que el paciente tenga un inhibidor de los factores VIII o IX, la mezcla de plasma normal con el plasma del paciente corrige el TTP. El análisis específico de factor VIII o factor IX confirmará el diagnóstico de hemofilia. Si el TTP no se corrige con la mezcla, deberá sospecharse la existencia de un inhibidor. En el 25-35%

Figura 476-1 Hematoma masivo en el músculo psoas-ilíaco de un paciente con hemofilia B. Un varón de 38 años con deficiencia grave de factor IX (hemofilia B) ingresó por un cuadro de dolor en la fosa ilíaca derecha de intensidad creciente tanto espontánea como a la palpación. Refería un cuadro catarral con tos importante y anorexia de aproximadamente 1 semana de evolución. **A,** En la radiografía abdominal se observa un signo del psoas positivo en el lado derecho y desplazamiento izquierdo del gas colónico. **B,** En la TC se observa un hematoma masivo en el músculo psoas-ilíaco derecho, que produce un desplazamiento anterior del riñón derecho. **C,** En la reconstrucción tridimensional de la imagen se observa más claramente el desplazamiento renal y los vasos alargados, pero intactos. Estos hallazgos resultan útiles con fines diagnósticos, ya que un cuadro de dolor abdominal progresivo en la fosa ilíaca derecha puede simular estrechamente una apendicitis aguda. La hemorragia fue tratada eficazmente mediante la administración de factor IX durante 1 semana, sin recurrencias. El paciente carecía de inhibidores del factor IX. *(De Miyazaki K, Higashihara M: Massive hemorrhage into the iliopsoas muscle,* Intern Med *44:158, 2005.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de los pacientes con hemofilia tratados con transfusiones de factor VIII o factor IX aparece un anticuerpo específico contra el factor en cuestión. Estos anticuerpos, llamados *inhibidores,* están dirigidos contra el lugar de coagulación activa. En estos pacientes debería realizarse un análisis cuantitativo Bethesda del inhibidor para medir el título de anticuerpos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los lactantes de corta edad con manifestaciones hemorrágicas graves el diagnóstico diferencial debe realizarse con la trombocitopenia grave; los trastornos graves de la función plaquetaria, como el síndrome de Bernard-Soulier y la tromboastenia de Glanzmann; la enfermedad de von Willebrand tipo 3 (grave) y la deficiencia de vitamina K. Las pruebas de detección de la función hemostática diferencian estas entidades de la hemofilia.

GENÉTICA Y CLASIFICACIÓN

La hemofilia afecta a alrededor de 1:5.000 varones, de los que un 85% tiene déficit de factor VIII y un 10-15% déficit de factor IX. La enfermedad no muestra una predilección racial aparente y afecta a todos los grupos étnicos. Su gravedad se clasifica en función de la concentración basal del paciente de factor VIII o de factor IX ya que, en general, existe una buena correlación entre la concentración del factor y los síntomas hemorrágicos. Por definición, 1 UI de cada factor se define como la cantidad presente en 1 ml de plasma normal frente a un estándar establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), por lo que 100 ml de plasma normal contendrán 100 UI/dl (actividad del 100%) de cada factor. Para facilitar la exposición en este capítulo, en lo sucesivo emplearemos el término *% de actividad* para referirnos al porcentaje encontrado en el plasma normal (actividad del 100%). Para referirse a los concentrados de factores también se emplea un estándar internacional de la OMS, de modo que las dosis terapéuticas suelen medirse en UI. La **hemofilia grave** se caracteriza por una actividad <1% del factor de coagulación implicado y con estas cifras las hemorragias suelen ser espontáneas. Los enfermos con **hemofilia moderada** tienen niveles del factor del 1-5% y las hemorragias se producen generalmente a causa de traumatismos leves. En los casos de **hemofilia leve** las concentraciones son >5%, pueden pasar muchos años antes de que el cuadro se diagnostique y a menudo se necesitan traumatismos importantes para que las hemorragias ocurran. La concentración hemostática del factor VIII es >30-40% y la del factor IX, >25-30%. El límite inferior de las concentraciones de los factores VIII y IX en la población normal es aproximadamente del 50%.

Los genes de los dos factores, VIII y IX, se encuentran cerca del extremo del brazo largo del cromosoma X, por lo que son rasgos ligados al cromosoma X. La mayoría de los pacientes con hemofilia tiene disminuida la proteína factor de coagulación, pero en un 5-10% de los casos de hemofilia A y en el 40-50% de los de hemofilia B lo que sucede es que la proteína no es funcional. Aproximadamente el 45-50% de los pacientes con hemofilia A grave tiene la misma mutación, consistente en una inversión interna en el gen del factor VIII, que se traduce en la falta de producción de proteína. Esta mutación puede detectarse en la sangre de los pacientes o portadores y en el líquido amniótico mediante técnicas moleculares. Los pacientes afroamericanos presentan un haplotipo FVIII diferente, y esta diferencia puede ser el motivo por el que estos pacientes presentan una mayor formación de inhibidores (v. más adelante). Debido a las múltiples causas genéticas de déficit tanto de factor VIII como de factor IX, la mayoría de los casos de hemofilia se clasifican según la magnitud de la actividad del factor implicado. En el recién nacido, las concentraciones de factor VIII pueden elevarse de modo artificial debido a la respuesta de fase aguda secundaria al propio proceso de nacimiento. Esta elevación artificial puede hacer que un paciente con afectación leve tenga concentraciones normales o casi normales de factor VIII. Los enfermos con hemofilia grave no tienen niveles detectables de factor VIII. Por el contrario, la concentración de factor IX es fisiológicamente baja al nacimiento. Si en la familia hay casos de hemofilia grave, una concentración indetectable de factor IX será diagnóstica de hemofilia B grave. En algunos pacientes con deficiencias leves de factor IX, la hemofilia no puede confirmarse hasta después de varias semanas de vida.

A través de la inactivación del cromosoma X, algunas **mujeres portadoras** de hemofilia A o B poseen la suficiente reducción del factor VIII o IX para presentar trastornos hemorrágicos leves. En todas las portadoras conocidas o en las posibles portadoras deben determinarse las concentraciones de estos dos factores para valorar la necesidad de tratamiento ante una intervención quirúrgica o cuando se producen hemorragias clínicas.

Como el factor VIII se encuentra en el plasma unido al factor von Willebrand, a veces se utiliza el cociente entre ellos para diagnosticar a las portadoras de hemofilia. Siempre que sea posible, deberán identificarse las mutaciones genéticas del caso índice y utilizar después los resultados para analizar el riesgo de ser hemofílicos o portadores en los demás miembros de la familia.

TRATAMIENTO

El tratamiento precoz y adecuado es la base del cuidado de los pacientes hemofílicos. Cuando se produce una hemorragia leve o moderada, se debe incrementar la concentración del factor VIII o del factor IX hasta niveles hemostáticos del 35-50%. En las hemorragias graves o potencialmente mortales se debe intentar alcanzar niveles de actividad del 100%.

El cálculo de la dosis de factor VIII (FVIII) o de factor IX (FIX) recombinantes se hace de la forma siguiente:

$$\text{Dosis de FVIII (UI)} = \%\ \text{deseado (incremento de FVIII)} \times \text{peso corporal (kg)} \times 0{,}5$$

$$\text{Dosis de FIX (UI)} = \%\ \text{deseado (incremento de FIX plasmático)} \times \text{peso corporal (kg)} \times 1{,}4$$

Para el factor VIII, el factor de corrección se basa en su volumen de distribución. Para el factor IX, el factor de corrección también se basa en su volumen de distribución y en el incremento de la concentración plasmática observado tras la infusión de factor IX recombinante.

En la tabla 476-1 se resume el tratamiento de algunos tipos de hemorragias frecuentes en los enfermos hemofílicos.

Con la disponibilidad de productos sustitutivos recombinantes, **la profilaxis es el tratamiento estándar** en la mayoría de los niños con hemofilia grave, para evitar las hemorragias espontáneas y las deformidades articulares precoces. Además de los factores recombinantes disponibles en este momento, se están desarrollando productos para incrementar la semivida plasmática y reducir la inmunogenicidad de los factores hemostáticos. Un estudio que ha comparado la profilaxis con el tratamiento episódico agresivo ha demostrado la superioridad de la profilaxis en la prevención de la enfermedad articular debilitante. Cuando se desarrollan articulaciones «diana», suele iniciarse una profilaxis «secundaria».

En la hemofilia leve por factor VIII, el factor que produce el paciente puede liberarse administrando acetato de desmopresina. Cuando la deficiencia de factor VIII es moderada o intensa, las cifras almacenadas de este factor en el organismo son insuficientes y el tratamiento con desmopresina es ineficaz. El riesgo de la exposición del paciente con hemofilia leve a las enfermedades transmitidas por las transfusiones y el coste de los productos recombinantes justifica el uso de la desmopresina cuando se demuestra que ésta es eficaz. La forma concentrada intranasal de **acetato de desmopresina,** diferente a la dosis de sustitución hipofisaria o para la enuresis, puede usarse también para tratar a los pacientes con hemofilia A leve. La posología es de 150 μg (1 inhalación) en los niños con peso <50 kg y de 300 μg (2 inhalaciones) en los niños mayores y adultos jóvenes con peso >50 kg. En la mayoría de los centros se hace una prueba con desmopresina para determinar la concentración de factor VIII conseguida tras la administración. La desmopresina no es eficaz en la hemofilia por déficit de factor IX.

Se están realizando ensayos preliminares sobre un vector asociado a un adenovirus que contiene el gen del factor IX con algunos resultados iniciales alentadores.

PROFILAXIS

En la actualidad, muchos pacientes siguen un programa de profilaxis durante toda su vida, con el fin de evitar las hemorragias articulares espontáneas. La National Hemophilia Foundation recomienda la profilaxis como el tratamiento óptimo para los niños con hemofilia grave. En general, estos programas se inician cuando se produce la primera hemorragia articular. En los niños pequeños suele ser necesario instalar un catéter central para garantizar el acceso venoso. Estos programas son caros pero resultan muy efectivos, pues evitan o limitan en gran medida la magnitud de la patología articular; sin embargo, entre las complicaciones se incluye la infección de la vía central y la trombosis. El tratamiento suele

booksmedicos.org

Tabla 476-1 Tratamiento de la hemofilia

TIPO DE HEMORRAGIA	HEMOFILIA A	HEMOFILIA B
Hemartrosis*	50-60 UI/kg de concentrado de factor VIII† el 1.er día; a continuación 20-30 UI/kg los días 2, 3 y 5 hasta que la función articular sea normal o recupere el estado anterior. Considerar un tratamiento adicional a días alternos durante 7-10 días. Considerar profilaxis.	80-100 UI/kg el 1.er día; seguido de 40 UI/kg los días 2, 4. Considerar un tratamiento adicional a días alternos durante 7-10 días. Considerar profilaxis.
Hematoma muscular o subcutáneo importante	50 UI/kg de concentrado de factor VIII; puede precisar tratamiento con 20 UI/kg a días alternos hasta su resolución.	80 UI/kg de concentrado de factor IX‡; puede precisar tratamiento cada 2-3 días hasta su resolución.
Oral, dientes de leche, extracción dental	20 UI/kg de concentrado de factor VIII; tratamiento antifibrinolítico; extraer los dientes de leche sueltos.	40 UI/kg de concentrado de factor IX‡; tratamiento antifibrinolítico§; extraer los dientes de leche sueltos.
Epistaxis	Aplicar presión durante 15-20 minutos; taponar con gasa con vaselina; tratamiento antifibrinolítico; 20 UI/kg de concentrado de factor VIII si todo lo anterior fracasa‖.	Aplicar presión durante 15-20 minutos; taponar con gasa con vaselina; tratamiento antifibrinolítico; 30 UI/kg de concentrado de factor IX‡ si todo lo anterior fracasa.
Cirugía mayor, hemorragias con riesgo vital	50-75 UI/kg de concentrado de factor VIII; luego, iniciar infusión continua con 25 UI/kg cada 8-12 h para mantener valores valle de factor VIII >50 UI/dl durante 5-7 días, seguido de 50 UI/kg/día para mantener cifras >25 UI/dl durante 7 días.	120 UI/kg de concentrado de factor IX‡; luego 50-60 UI/kg cada 12-24 horas para mantener valores de factor IX >40 UI/dl durante 5-7 días; luego, valores >30 UI/dl durante 7 días.
Hemorragia en el psoas-ilíaco	50 UI/kg de concentrado de factor VIII, seguidos de 25 UI/kg cada 12 horas hasta que esté asintomático, seguidos de 20 UI/kg a días alternos durante un total de 10-14 días**.	120 UI/kg de concentrado de factor IX‡ seguidos de 50-60 UI/kg cada 12-24 horas para mantener valores de factor IX >40 UI/dl hasta que esté asintomático, seguidos de 40-50 UI/kg a días alternos durante un total de 10-14 días**††.
Hematuria	Reposo en cama; 1,5 × líquidos de mantenimiento; si no se controla en 1-2 días, 20 UI/kg de concentrado de factor VIII; si no se controla, prednisona (excepto en infectados por VIH).	Reposo en cama; 1,5 × líquidos de mantenimiento; si no se controla en 1-2 días, 40 UI/kg de concentrado de factor IX‡; si no se controla, prednisona (excepto en infectados por VIH).
Profilaxis	20-40 UI/kg de concentrado de factor VIII a días alternos para conseguir concentraciones mínimas ≥1%.	30-50 UI/kg de concentrado de factor IX‡ cada 2-3 días para conseguir concentraciones mínimas ≥1%.

*En la hemartrosis de cadera, se recomienda una valoración ortopédica para posible aspiración, a fin de prevenir la necrosis avascular de la cabeza del fémur.
†En la hemofilia leve o moderada debe usarse desmopresina en dosis de 0,3 μg/kg en lugar de concentrado de factor VIII, siempre que se sepa que el paciente responderá con concentraciones hemostáticas de factor VIII; si se administran dosis repetidas, se vigilarán las concentraciones de factor VIII para identificar la taquifilaxia.
‡Las dosis expuestas corresponden a concentrado de factor IX recombinante; si se usa concentrado de factor IX derivado del plasma, las dosis equivalen al 70% de las expuestas.
§El tratamiento antifibrinolítico no debe administrarse hasta después de 4-6 horas de una dosis de concentrado de complejo de protrombina.
‖Los productos de venta sin prescripción médica que estimulan la coagulación pueden resultar útiles.
**Repetir la valoración radiográfica antes de interrumpir el tratamiento.
††Si es necesario repetir las dosis de concentrado de factor IX, debe usarse un concentrado de factor IX específico y altamente purificado.
Adaptada de Montgomery RR, Gill JC, Scott JP: Hemophilia and von Willebrand disease. En Nathan DG, Orkin SH, editores: Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, *5.ª ed., Filadelfia, 1998, WB Saunders.*

administrarse cada 2-3 días para mantener una concentración plasmática detectable del factor de coagulación (1-2%) en el análisis inmediatamente anterior a la administración siguiente. El mantenimiento de la profilaxis en la vida adulta todavía no ha sido estudiado adecuadamente. Si el paciente desarrolla una artropatía moderada, la prevención de nuevas hemorragias requerirá mayores niveles plasmáticos de factores de la coagulación. En los niños mayores que no siguen una profilaxis primaria, la profilaxis secundaria se iniciará con frecuencia si desarrollan una articulación diana.

TRATAMIENTO DE APOYO

Aunque resulta fácil decir a los padres que eviten que sus hijos sufran traumatismos, en la práctica este consejo suele ser poco práctico en niños y adolescentes activos. Los niños que empiezan a caminar son activos, curiosos por todo, y se lesionan fácilmente. Las medidas efectivas consisten en los consejos preventivos respecto al uso de asientos para el coche, cinturones de seguridad o cascos de bicicleta; así como sobre la importancia de evitar conductas de alto riesgo. Se debe aconsejar a los niños más mayores que eviten los deportes de contacto violentos, aunque esto suponga un reto. Los niños con hemofilia grave a menudo sufren hemorragias en ausencia de traumatismos conocidos. La intervención psicosocial precoz ayuda a la familia a alcanzar un equilibrio entre la protección y la permisividad excesivas. Los pacientes hemofílicos no deben tomar aspirina ni otros antiinflamatorios no esteroideos que alteren la función de las plaquetas. Aunque los productos recombinantes evitan la exposición a enfermedades transmitidas por las transfusiones, es necesario vacunar a los niños con trastornos hemorrágicos contra el virus de la hepatitis B. De forma periódica hay que hacer pruebas de función hepática y de detección selectiva de hepatitis B, C y VIH a los pacientes que reciben productos derivados del plasma.

COMPLICACIONES CRÓNICAS

Las complicaciones a largo plazo de la hemofilia A y B son la artropatía crónica, el desarrollo de un inhibidor del factor VIII o del factor IX y el riesgo de enfermedades infecciosas transmitidas por las transfusiones. Aunque el tratamiento agresivo o profiláctico reduce el problema de las artropatías crónicas, no lo elimina por completo.

Desde el punto de vista histórico, la artropatía crónica ha sido la discapacidad más importante provocada a largo plazo por la hemofilia. La historia natural de la hemofilia no tratada consiste en hemorragias recidivantes cíclicas en determinadas articulaciones, así como hemorragias en la misma articulación («articulación diana»). En los niños pequeños, la articulación se distiende con facilidad y puede ser ocupada por una gran cantidad de sangre hasta que se produce el taponamiento o se instaura un tratamiento. Tras la hemorragia, los leucocitos liberan enzimas proteolíticas hacia el espacio articular, donde el hierro del hemo induce la proliferación de los macrófagos, lo que conduce a la inflamación de la membrana sinovial. Ésta aumenta de espesor y desarrolla proyecciones en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

forma de helecho hacia la articulación, donde pueden resultar aplastadas y constituir el origen de nuevas hemorragias. La superficie cartilaginosa se erosiona y el hueso subyacente puede quedar expuesto, lo que facilita la anquilosis. En los pacientes de mayor edad con artropatía avanzada, la hemorragia en la articulación diana, con una membrana sinovial engrosada, produce un dolor importante debido a que la articulación posee poco espacio para albergar la sangre. Cuando se observa el desarrollo de una articulación diana suele instaurarse una profilaxis a corto o largo plazo para evitar la progresión de la artropatía y reducir la inflamación.

Formación de inhibidores

La administración del factor de la coagulación deficitario puede iniciar una respuesta inmunitaria en los pacientes con deficiencia tanto de factor VIII como de factor IX. Los inhibidores son anticuerpos dirigidos contra estos factores que bloquean su actividad coagulante. El primer signo de la existencia de un inhibidor suele ser la falta de respuesta de un episodio hemorrágico al tratamiento sustitutivo adecuado. Con menos frecuencia, los inhibidores se detectan durante los estudios analíticos sistemáticos de seguimiento para identificarlos. Estos inhibidores aparecen en alrededor del 25-35% de los pacientes con hemofilia A y algo menos en los enfermos con hemofilia B, muchos de los cuales fabrican una proteína disfuncional inactiva que les hace menos sensibles a la respuesta inmunitaria. El factor IX altamente purificado o el factor IX recombinante parecen incrementar la frecuencia de aparición de inhibidores, y algunos inhibidores anti-factor IX inducen anafilaxia. Muchos pacientes que desarrollan un inhibidor lo pierden tras recibir infusiones regulares continuadas. Sin embargo, otros presentan títulos más altos de anticuerpos con las infusiones repetidas y esto puede obligar a instaurar un programa de **desensibilización** (inducción de tolerancia inmune), en el que se administran dosis elevadas de factor VIII para la hemofilia A o de factor IX para la hemofilia B en un intento de saturar los anticuerpos y permitir que el organismo desarrolle tolerancia. Los programas para inducir la tolerancia inmunitaria al factor IX han provocado un síndrome nefrótico en algunos pacientes. El rituximab ha sido utilizado en indicación no contemplada en la ficha técnica *(off-label,* es decir, en un uso no aprobado por la FDA norteamericana), como tratamiento alternativo en aquellos pacientes con títulos elevados de inhibidores en los que han fracasado los programas de tolerancia inmunitaria. Algunos centros empiezan el tratamiento con prednisona asociada o no a ciclofosfamida, mientras que otros añaden la ciclosporina cuando la respuesta es mala. Cuando la desensibilización fracasa, los episodios de hemorragia se tratan con factor VIIa recombinante, o concentrados de complejo de protrombina activada (evitar la actividad del inhibidor del factor VIII). En muchos casos, estos productos evitan la acción del inhibidor, pero pueden incrementar el riesgo de trombosis. Algunos pacientes con títulos bajos de inhibidor pueden recibir dosis altas de factor VIII como tratamiento de un episodio hemorrágico. Los pacientes con inhibidores han de ser remitidos a un centro con amplia experiencia en el tratamiento de estos enfermos y que disponga de un programa de hemofilia completo.

En el pasado, los tratamientos con productos derivados del plasma transmitieron las hepatitis B y C, así como la infección por VIH a un gran número de pacientes con hemofilia. En la era de los productos recombinantes, el riesgo de adquirir dichas infecciones es mínimo, pero los pacientes deben recibir la inmunización adecuada contra la hepatitis B. En los pacientes que reciben productos sanguíneos se deben realizar pruebas para descartar infecciones relacionadas con la transfusión. Algunos estudios también han identificado la transmisión de una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob a los pacientes receptores de productos derivados del plasma y estos datos pueden suscitar la práctica de estudios en los pacientes con hemofilia para descartar la transmisión de priones a través de los concentrados de factores derivados del plasma.

ASISTENCIA COMPLETA

Lo mejor es tratar a los pacientes hemofílicos en centros asistenciales especializados en la hemofilia. Dichos centros se dedican a la educación de los pacientes y sus familias, a la prevención o el tratamiento de las complicaciones de la enfermedad, incluidas las artropatías crónicas y el desarrollo de inhibidores, y al tratamiento de las infecciones del tipo de la hepatitis B y C o el VIH. En estos centros trabajan equipos integrados, entre otros, por médicos, enfermeras, ortopedas, fisioterapeutas y psicólogos. La educación sigue siendo fundamental en el cuidado de los pacientes hemofílicos, ya que los pacientes que reciben tratamiento profiláctico pueden tener menos «experiencia» a la hora de reconocer episodios hemorrágicos que los pacientes de épocas anteriores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

476.2 Deficiencia de factor XI (hemofilia C)

J. Paul Scott

La deficiencia de factor XI es una enfermedad autosómica en la que se producen síntomas hemorrágicos leves o moderados. Es frecuente en judíos asquenazíes, pero se ha descrito también en muchos otros grupos étnicos. En Israel, de 1 a 3 por cada 1.000 habitantes son homocigotos para esta deficiencia.

La tendencia a la hemorragia no es tan intensa como en las deficiencias de factores VIII o IX. La hemorragia asociada a la deficiencia de factor XI no es proporcional a la cantidad de factor existente en la sangre. Algunos pacientes con deficiencias graves no desarrollan síntomas o éstos son mínimos en caso de intervención quirúrgica mayor. Como el factor XI aumenta la generación de trombina y participa en la activación del inhibidor fibrinolítico (inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina), la hemorragia quirúrgica es más importante en las zonas de mayor actividad fibrinolítica, como la cavidad bucal. Salvo que el paciente haya sido operado antes y no haya sangrado, y dependiendo de la naturaleza de la intervención prevista, debe considerarse la conveniencia de un tratamiento sustitutivo preoperatorio. En Estados Unidos no existe ningún concentrado de factor XI aprobado, por lo que es necesario usar plasma fresco congelado (PFC).

Las hemorragias durante las intervenciones menores pueden controlarse con presión local. Los pacientes sometidos a extracciones dentales han de seguirse de cerca, y pueden beneficiarse del tratamiento con inhibidores fibrinolíticos, como el ácido aminocaproico, tratando con plasma sólo en caso de hemorragia. En los pacientes con déficit homocigoto de factor XI, el TTP suele ser más largo que en los enfermos con déficits homocigotos de factor VIII o IX. La paradoja de un TTP más largo en combinación con menos síntomas resulta sorprendente, pero se debe a que el factor VIIa puede activar al factor IX in vivo. La deficiencia de factor XI se confirma mediante análisis específico. La infusión de plasma con 1 UI/kg suele incrementar la concentración plasmática en un 2%, por lo que la administración de 10-15 ml de plasma/kg hace que el valor plasmático se eleve al 20-30%, cifra que suele bastar para controlar las hemorragias moderadas. Cuando se desea obtener concentraciones más elevadas de factor XI, suelen ser necesarias las infusiones frecuentes. Como la semivida de este factor es ≥48 horas, en general no es difícil mantener concentraciones adecuadas.

Las hemorragias articulares crónicas rara vez constituyen un problema en los pacientes con déficit de factor XI y, en la mayoría de los casos, la deficiencia sólo preocupa cuando se prevé una intervención quirúrgica importante o cuando existe un segundo defecto hemostático subyacente (p. ej., una enfermedad de von Willebrand).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

476.3 Deficiencias de factores de contacto (enfermedades no hemorrágicas)

J. Paul Scott

Las deficiencias de los «factores de contacto» (el factor XII, la precalicreína y el cininógeno de alto peso molecular) prolongan el TTP, pero no producen hemorragias clínicas. Como todos estos factores de contacto actúan en el paso de iniciación de la vía intrínseca de la coagulación por el reactivo empleado para determinar el TTP, este parámetro se prolonga mucho cuando faltan. Se produce la situación paradójica de un TTP extraordinariamente largo pero sin signos de hemorragia clínica. Es importante que las personas que presenten estos hallazgos conozcan bien el significado de su deficiencia, pues no necesitan tratamiento alguno, ni siquiera ante una intervención quirúrgica importante.

booksmedicos.org

Bibliografía

Berntorp E, Halimeh S, Gringeri A, et al: Management of bleeding disorders in children, *Haemophilia* 18(Suppl 2):15-23, 2012.

Berntorp E, Shapiro AD: Modern haemophilia care, *Lancet* 379:1447-1454, 2012.

Branchford BR, Monahan PE, Di Paola J: New developments in the treatment of pediatric hemophilia and bleeding disorders, *Curr Opin Pediatr* 25:23-30, 2013.

Broderick CR, Herbert RD, Latimer J, et al: Association between physical activity and risk of bleeding in children with hemophilia, *JAMA* 308:1452-1458, 2012.

Coppola A, Tagliaferri A, Di Capua M, et al: Prophylaxis in children with hemophilia: evidence-based achievements, old and new challenges, *Semin Thromb Hemost* 38(1):79-94, 2012.

DiMichele DM: Inhibitors in childhood hemophilia A: genetic and treatment-related risk factors for development and eradication, *Pediatr Blood Cancer* 60(Suppl 1):S30-S33, 2013.

Fijnvandraat K, Cnossen MH, Leebeck FWG, et al: Diagnosis and management of haemophilia, *BMJ* 344:36-40, 2012.

Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al: Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A, *N Engl J Med* 368:231-238, 2013.

Hay CRM, Brown S, Collins PW, et al: The diagnosis and management of factor VII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom haemophilia centre doctors organization, *Br J Haematol* 133:591-605, 2006.

Kruse-Jarres R: Current controversies in the formation and treatment of alloantibodies to factor VIII in congenital hemophilia A, *Hematology*:407-412, 2011.

Kulkarni R, Soucie JM, Lusher J, et al: Site of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project, *Haemophilia* 15:1281-1290, 2009.

Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al: Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors, *N Engl J Med* 365:1684-1692, 2011.

Ljung R: Hemophilia and prophylaxis, *Pediatr Blood Cancer* 60(Suppl 1):S23-S26, 2013.

Ljung RC, Knobe K: How to manage invasive procedures in children with haemophilia, *Br J Haematol* 157(5):519-528, 2012.

Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia, *N Engl J Med* 357:535-544, 2007.

Manco-Johnson MJ: Collision sports and risk of bleeding in children with hemophilia, *JAMA* 308:1480-1481, 2012.

Montgomery RR, Cox Gill J, Di Paola J: Hemophilia and von Willebrand disease. In Orkin SH, Nathan DG, Ginsberg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood,* ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders Elsevier, pp 1487-1524.

Nathwani AC, Tuddenham EGD, Rangarajan S, et al: Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B, *N Engl J Med* 365:2357-2365, 2011.

Ross C, Goldenberg NA, Hund D, et al: Athletic participation in severe hemophilia: bleeding and joint outcomes in children on prophylaxis, *Pediatrics* 124:1267-1272, 2009.

Witmer CM, Huang YS, Lynch K, et al: Off-label recombinant factor VIIa use and thrombosis in children: a multi-center cohort study, *J Pediatr* 158:820-825, 2011.

Zimmerman B, Valentino LA: Hemophilia: in review, *Pediatr Rev* 34:289-294, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EGD, et al: Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B, *N Engl J Med* 371:1994-2004, 2014.

Seligsohn U: Factor XI in haemostasis and thrombosis: past, present and future, *Thromb Haemost* 98:84-89, 2007.

booksmedicos.org

476.4 Deficiencia de factor VII

J. Paul Scott

El déficit de factor VII es una rara enfermedad autosómica que cursa con hemorragias que, por lo general, sólo se detecta en homocigotos. La gravedad de las hemorragias puede ser de leve a grave, con hemartrosis, hemorragia intracraneal espontánea y hemorragias mucocutáneas, en especial epistaxis y menorragias. En los pacientes con esta deficiencia, el TP está muy prolongado pero el TTP es normal. Los análisis de factor VII revelan una reducción importante del mismo. Como la semivida plasmática del factor VII es de 2-4 horas, el tratamiento con PFC es difícil y a menudo se complica con una sobrecarga de líquidos. Un concentrado comercial de factor VIIa recombinante es eficaz para tratar a algunos pacientes con déficit de factor VII.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

476.5 Deficiencia de factor X

J. Paul Scott

La deficiencia de factor X es una rara enfermedad autosómica (incidencia estimada 1/1.000.000) cuya gravedad es variable. Las formas leves se manifiestan con hemorragias mucocutáneas y postraumáticas, mientras que las deficiencias graves cursan con hemartrosis espontáneas y hemorragias intracraneales. Se debe a la deficiencia cuantitativa o a la alteración funcional de la molécula del factor X. La disminución de la concentración de este factor provoca prolongación tanto del TP como del TTP. En los pacientes con déficit hereditario del factor X, es posible incrementar la concentración de éste con PFC o concentrado de complejo de protrombina. La semivida del factor X es de alrededor de 30 horas y su volumen de distribución es similar al del factor IX. Por tanto, 1 unidad/kg aumentará la concentración plasmática de factor X en un 1%.

Aunque es un problema raro en pediatría, la **amiloidosis sistémica** puede asociarse a un déficit del factor X debido a la adsorción de éste por la proteína amiloide. En esta circunstancia, las transfusiones no suelen tener éxito porque el factor X se elimina con gran rapidez.

476.6 Deficiencia de protrombina (factor II)

J. Paul Scott

La deficiencia de protrombina se debe a una reducción importante de la concentración de protrombina (hipoprotrombinemia) o a una protrombina funcionalmente anormal (disprotrombinemia). En los pacientes homocigotos, las pruebas analíticas demuestran prolongación del TP y del TTP. El análisis del factor II o protrombina revela un notable descenso de su concentración. Las hemorragias mucocutáneas en los lactantes y las hemorragias postraumáticas en etapas posteriores son hallazgos frecuentes. El tratamiento consiste en la administración de PFC o, más raramente, concentrados de complejo de protrombina. En la deficiencia de protrombina, el PFC es útil ya que la semivida de la protrombina es de 3,5 días. La administración de 1 UI/kg de protrombina produce un aumento del 1% en la actividad plasmática.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

476.7 Deficiencia de factor V

J. Paul Scott

La deficiencia de factor V es una enfermedad hemorrágica autosómica recesiva de carácter leve o moderado a la que se ha llamado **parahemofilia.** Las hemartrosis son raras y los síntomas más frecuentes son las hemorragias mucocutáneas y los hematomas. La menorragia intensa es un síntoma frecuente en la mujer. El estudio analítico muestra una prolongación del TP y del TTP. Los análisis específicos del factor V revelan concentraciones bajas. El único producto terapéutico disponible que contiene factor V es el PFC, pero el factor V desaparece rápidamente. El tratamiento de los déficits graves de factor V se hace mediante la administración intravenosa de 10 ml/kg de PFC cada 12 horas. Rara vez un paciente sin antecedentes familiares de hemorragia puede presentar un anticuerpo adquirido contra el factor V. Generalmente, estos pacientes no sangran, ya que el factor V plaquetario evita las hemorragias excesivas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

476.8 Deficiencia combinada de los factores V y VIII

J. Paul Scott

La deficiencia combinada de factores V y VIII se debe a la ausencia de una proteína intracelular de transporte responsable del transporte de los factores V y VIII desde el retículo endoplasmático hasta el aparato de Golgi, lo que explica la deficiencia paradójica de 2 factores, uno codificado por genes del cromosoma I y el otro, por genes del cromosoma X. Los síntomas hemorrágicos a menudo son más leves que los de la hemofilia A y el tratamiento consiste en la administración de PFC para sustituir los factores V y VIII.

476.9 Deficiencia de fibrinógeno (factor I)

J. Paul Scott

La **afibrinogenemia congénita** es una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la ausencia de fibrinógeno. Estos pacientes no sangran con tanta frecuencia como los hemofílicos y rara vez desarrollan hemartrosis. La enfermedad puede manifestarse en el período neonatal con hemorragias gastrointestinales o hematomas tras el parto vaginal. Además de una importante prolongación del TTP y del TP, también se alarga el tiempo de trombina. En ausencia de coagulopatía de consumo, los niveles de fibrinógeno en sangre casi no valorables confirman el diagnóstico. Junto a la deficiencia cuantitativa de fibrinógeno se han descrito varios tipos de fibrinógenos no funcionales **(disfibrinogenemia).** En raras ocasiones los pacientes con disfibrinogenemia presentan trombosis. Se comercializa un concentrado de fibrinógeno humano para el tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes afibrinogenémicos. Como la semivida del fibrinógeno es de 2-4 días, el tratamiento con PFC o crioprecipitado también resulta eficaz. La concentración hemostática de fibrinógeno es >60 mg/dl. Cada bolsa de crioprecipitado contiene 100-150 mg del compuesto. Algunas de las pruebas clínicas para el fibrinógeno son inhibidas por las altas dosis de heparina, por lo que cuando se encuentra un tiempo de trombina muy prolongado asociado a una concentración baja de fibrinógeno, debe investigarse el tiempo de reptilasa. La prolongación de este último confirma la caída de las concentraciones de fibrinógeno funcional en ausencia de heparina.

476.10 Deficiencia de factor XIII (déficit de factor estabilizador de la fibrina o transglutaminasa)

J. Paul Scott

Como el factor XIII es el responsable de los enlaces cruzados de la fibrina para estabilizar el coágulo de fibrina, los síntomas de hemorragia tardía se deben a la inestabilidad del coágulo. Lo habitual es que estos pacientes sufran un traumatismo un día y desarrollen una equimosis o un hematoma al día siguiente. Los síntomas clínicos consisten en equimosis leves, separación del muñón del cordón umbilical después de 4 semanas en los recién nacidos, mala cicatrización de las heridas y, en la mujer, abortos espontáneos de repetición. Se han descrito casos raros de familias con deficiencia de factor XIII con hemartrosis y hemorragia intracraneal. Los resultados de las pruebas habituales de hemostasia son normales en los pacientes con déficit del factor XIII y las pruebas selectivas para el diagnóstico del déficit de factor XIII se basan en la observación de una mayor solubilidad del coágulo debido a la falta de enlaces cruzados. El coágulo normal es insoluble en presencia de urea 5M, mientras que el de los pacientes con déficit de factor XIII sí se disuelve. Otros análisis más

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Mariani G, Dolce A, Batorova A, et al: Recombinant, activated factor VII for surgery in factor VII deficiency: a prospective evaluation-the surgical STER, *Br J Haematol* 152(3):340-346, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Lancellotti S, De Cristofaro R: Congenital prothrombin deficiency, *Semin Thromb Hemost* 35:367-381, 2009.

booksmedicos.org

Bibliografía

Asselta R, Peyvandi F: Factor V deficiency, *Semin Thromb Hemost* 35:382-389, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

específicos son de tipo inmunológico. La semivida del factor XIII es de 5-7 días y su concentración hemostática es del 2-3% de actividad. Existe un concentrado liofilizado tratado con calor de factor XIII coagulante disponible para tratar los episodios hemorrágicos o para su profilaxis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

476.11 Déficit de antiplasmina o del inhibidor del activador del plasminógeno

J. Paul Scott

La deficiencia de la antiplasmina o del inhibidor del activador del plasminógeno, que son proteínas antifibrinolíticas, se traduce en un aumento de la producción de plasmina y lisis prematura de los coágulos de fibrina. Los pacientes afectados tienen un trastorno hemorrágico leve caracterizado por hemorragias mucocutáneas, pero las hemorragias articulares son raras. Como los resultados de las pruebas habituales de coagulación son normales, el estudio de un paciente con antecedentes hemorrágicos positivos debe incluir el tiempo de lisis del coágulo de euglobulina (cuando sea posible), que mide la actividad fibrinolítica y que se acorta en estas deficiencias. Existen análisis específicos de α_2-antiplasmina e inhibidor del activador del plasminógeno. Los episodios hemorrágicos se tratan con PFC; las hemorragias de la cavidad bucal pueden responder al ácido aminocaproico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **477**

Enfermedad de von Willebrand

Veronica H. Flood y J. Paul Scott

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente, con una prevalencia estimada que oscila entre 1:100 y 1:10.000 según los criterios empleados para el diagnóstico. Los pacientes con EvW debutan típicamente con una hemorragia mucosa. Para poder establecer el diagnóstico de EvW es preciso tener antecedentes familiares de esta enfermedad o de síntomas hemorrágicos y pruebas analíticas de confirmación.

FISIOPATOLOGÍA

La EvW se debe a un defecto en el factor von Willebrand (FvW). Éste realiza varias funciones en la coagulación. En primer lugar sirve para anclar las plaquetas al subendotelio lesionado a través de unos sitios de unión para las plaquetas y el colágeno. En segundo lugar sirve como proteína transportadora del factor VIII (FVIII), al que protege de la degradación en el plasma. El FvW se almacena en las células endoteliales y en los cuerpos de Weibel-Palade de las plaquetas y circula en forma de una glucoproteína multimérica de gran tamaño. El estrés por cizallamiento produce un cambio de forma en el FvW que facilita su capacidad de unirse a las plaquetas a través de un lugar de unión en la glucoproteína Ib plaquetaria (GPIb). Esto permite al FvW reclutar a las plaquetas hacia el foco de formación del coágulo, una función dependiente de las formas multiméricas de alto peso molecular del FvW.

La EvW se presenta típicamente con hemorragias mucosas, igual que otros defectos plaquetarios. Es frecuente encontrar epistaxis, hematomas que aparecen con facilidad y menorragia en las mujeres. Sin embargo, los síntomas son variables y no siempre se correlacionan bien con las concentraciones del FvW. Las hemorragias quirúrgicas, sobre todo durante una extracción dental o una amigdaloadenoidectomía, son otra forma de presentación frecuente. La EvW tipo 3 grave puede debutar con hemorragias articulares. La mayor parte de los pacientes refiere antecedentes familiares de sangrado. Es más probable que se diagnostique la EvW en las mujeres porque presentan síntomas como la menorragia, pero la frecuencia de la enfermedad es igual en ambos sexos. El diagnóstico sintomático puede ser difícil, dado que en la infancia no es raro que se presenten hematomas menores o epistaxis. Los hematomas sin causa conocida suelen ser consecuencia con más frecuencia de traumatismos no accidentales que de un trastorno hemorrágico de base.

CLASIFICACIÓN

La EvW puede deberse a defectos cuantitativos o cualitativos en el FvW. Los defectos cuantitativos leves a moderados se clasifican como EvW de tipo 1, mientras que los graves, en los que no se detecta nada de proteína, se clasifican como EvW tipo 3. Los defectos cualitativos se clasifican de forma conjunta como EvW tipo 2.

La EvW de tipo 1 es con diferencia la variante más frecuente y es responsable del 60-80% de todos los casos de EvW. Los síntomas típicos incluyen hemorragias mucosas, como epistaxis y menorragia, además de aparición fácil de hematomas y posibles hemorragias quirúrgicas. Las recomendaciones del National Heart, Lung and Blood Institute de los National Institutes of Health establecen una concentración de FvW medido con la prueba del antígeno FvW (FvW:Ag) inferior a 30 UI/dl para diagnosticar la EvW. Los pacientes con FvW:Ag <20-30 UI/dl tienen más probabilidades de tener un defecto genético del FvW. Los pacientes con valores entre 30 y 50 UI/dl se describen como « FvW bajo». No se ha definido todavía si este grupo se corresponde con una verdadera EvW. Como algunos pacientes con concentraciones dentro de este rango sufren hemorragias, muchos médicos optan por tratarlos, sobre todo antes de cirugías como la amigdalectomía.

Los pacientes con una concentración baja de FvW pueden tener una EvW como consecuencia del aumento de eliminación del FvW o EvW tipo 1C. Es importante diagnosticar este tipo de la enfermedad porque el tratamiento con desmopresina de estos casos posiblemente será ineficaz y es preciso administrarles productos que contengan FvW.

Las concentraciones del FvW pueden venir condicionadas por factores externos. Desde hace tiempo se sabe que el tipo de sangre influye en el FvW, de forma que los pacientes con grupo sanguíneo O tienen concentraciones menores. El estrés, el ejercicio y el embarazo aumentan las concentraciones del FvW, de forma que identificar una concentración aislada de FvW dentro de la normalidad no descarta la existencia de una EvW. Algunos trastornos, como el *hipotiroidismo,* y fármacos, como el *ácido valproico,* pueden reducir las concentraciones del FvW en los pacientes afectados. Puede ser necesario repetir las pruebas para descartar o confirmar el diagnóstico de EvW.

La EvW de tipo 3 es la más grave y debuta con síntomas parecidos a una hemofilia leve. En este cuadro se produce la ausencia completa del FvW. La frecuencia aproximada de esta variante de la EvW es 1 de cada 1.000.000 de personas. Además de hemorragias mucosas, los pacientes pueden presentar hemorragias articulares o del sistema nervioso central. Algunos médicos eligen tratar a los pacientes con profilaxis o profilaxis modificada tras una lesión, dado que estos pacientes tienen típicamente una concentración de FVIII muy baja (<10 UI/dl). Como la EvW tipo 3 se debe a la ausencia del FvW, es preciso tratarla con concentrados que aporten este factor.

La EvW de tipo 2A se caracteriza por un defecto en la multimerización del FvW y una reducción de la actividad del FvW en la unión plaquetaria. Es la más frecuente de las variantes de tipo 2 de la enfermedad y representa aproximadamente un 10% de todos los casos de EvW. La EvW 2A se produce como consecuencia de mutaciones que afectan al ensamblaje y el procesamiento de los multímeros o que aumentan la proteólisis del FvW secretado. Algunas mutaciones afectan tanto a la secreción como a la eliminación del FvW. Independientemente del mecanismo, todos los pacientes con una EvW de tipo 2A carecen de multímeros de alto peso molecular, por lo que presentan una actividad del FvW reducida con la consiguiente hemorragia. Los síntomas son típicamente más graves que los encontrados en la EvW de tipo 1. La desmopresina puede resultar eficaz para el tratamiento de los sangrados menores, pero cuando se produce una agresión quirúrgica importante o aparece una hemorragia mayor en general es preciso administrar un concentrado que contenga el FvW.

La EvW de tipo 2B se debe a mutaciones con ganancia de función que aumentan la capacidad de unirse a las plaquetas del FvW. Esto condiciona un aumento de la eliminación del FvW y de las plaquetas de la circulación y condiciona la pérdida de los multímeros de alto peso molecular y una

booksmedicos.org

Bibliografía

Dreyfus M, Barrois D, Borg JY, et al: Successful long-term replacement therapy with FXIII concentrate (Fibrogammin(®)P) for severe congenital factor XIII deficiency: a prospective multicentre study, *J Thromb Haemost* 9(6):1264-1266, 2011.

Greenberg CS, Sane DC, Lai TS: Factor XIII and fibrin stabilization. In Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, et al, editors: *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice,* ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins, pp 317-334.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Agren A, Wiman B, Schulman S: Laboratory evidence of hyperfibrinolysis in association with low plasminogen activator inhibitor type 1 activity, *Blood Coagul Fibrinolysis* 18:657-660, 2007.

Bauer KA: Rare coagulation factor abnormalities. In Orkin SH, Nathan DG, Ginsberg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood,* ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders Elsevier, pp 1525-1532.

Carpenter SL, Mathew P: Alpha2-antiplasmin and its deficiency: fibrinolysis out of balance, *Haemophilia* 14:1250-1254, 2008.

booksmedicos.org

reducción de la actividad del FvW, igual que se describe en la EvW tipo 2A. Por tanto, para diagnosticar una EvW tipo 2B es preciso realizar pruebas especiales, bien la medida directa del aumento de la unión plaquetaria o el aumento de la respuesta a una dosis baja de ristocetina en las pruebas de agregación plaquetaria. No siempre aparece trombocitopenia y puede ser más llamativa en situaciones de estrés, como la cirugía o el embarazo. La desmopresina está relativamente contraindicada en la EvW de tipo 2B, dado que puede acelerar la unión entre el FvW y las plaquetas y su eliminación.

Se produce una seudo-EvW de tipo plaquetario cuando una mutación en la GPIb plaquetaria produce la unión espontánea al FvW y también cursa con una reducción de la actividad del FvW, pérdida de los multímeros de alto peso molecular y trombocitopenia, igual que la EvW de tipo 2B. Se necesitan pruebas específicas para diferenciar estos dos trastornos. Dado que el defecto afecta a las plaquetas, en general el tratamiento exige transfusiones de las mismas.

En la EvW de tipo 2M se incluyen pacientes con una menor actividad del FvW, pero que tienen una distribución de los multímeros normal (o casi normal). En general este cuadro se debe a un defecto en la capacidad del FvW de unirse a la GPIb plaquetaria, pero en esta categoría se incluyen también pacientes con defectos en las interacciones entre el FvW y el colágeno. Algunas hemorragias menores de la EvW tipo 2M pueden responder a la desmopresina, pero como el defecto asociado a esta variante de la enfermedad es de tipo funcional, en general se necesita tratamiento con concentrados del FvW.

La EvW de tipo 2N se caracteriza por un defecto en la capacidad del FvW de ligarse al FVIII. Algunos pacientes con este tipo de enfermedad pueden diagnosticarse por error de hemofilia leve, por lo que es preciso un elevado índice de sospecha de este diagnóstico en los pacientes con un FVIII bajo y que no tienen antecedentes familiares de deficiencia de FVIII.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

No existen pruebas de cribado de la EvW fiables. Los pacientes con una hemorragia significativa pueden presentar anemia y algunos pacientes con una EvW de tipo 2B o una seudo-EvW de tipo plaquetario pueden presentar una trombocitopenia. El tiempo de tromboplastina parcial puede estar prolongado cuando el FVIII está bajo, pero puede ser normal, sobre todo en la EvW de tipo 1 leve, lo que impide usar el tiempo de tromboplastina parcial como prueba de cribado. Los análisis de función plaquetaria se han considerado la prueba de cribado de la EvW, pero una sensibilidad y especificidad inferiores a las óptimas dificultan la interpretación de los resultados. Los tiempos de hemorragia son también poco fiables para diagnosticar la EvW.

Por desgracia no existe una prueba aislada que permita diagnosticar con fiabilidad la EvW. Esto obliga, en general, a emplear un panel de pruebas. La tabla 477-1 resume las pruebas de laboratorio que se suelen emplear para este diagnóstico. Incluyen el antígeno del FvW (FvW:Ag), que mide la cantidad total de proteína de FvW presente, y la actividad del FvW, que se realiza típicamente con la prueba de actividad del cofactor de ristocetina (FvW:RCo) y que mide la cantidad de FvW funcionante. La actividad del FVIII también se suele incluir dentro de este estudio. Otra prueba importante es la distribución de multímeros del FvW, aunque no se realiza de forma habitual en todos los laboratorios. La tabla 477-2 resume todos los hallazgos de laboratorio esperados en cada tipo de EvW y la figura 477-1 realiza un análisis más detallado.

Pueden emplearse pruebas especializadas adicionales para ayudar a establecer el diagnóstico correcto. Las pruebas específicas de la EvW de tipos 1C (defectos de eliminación), 2B y 2N permiten confirmar estos diagnósticos. En general no se realiza diagnóstico genético, en parte porque el tamaño del gen del FvW es grande y porque existen múltiples variaciones de la secuencia benigna. Las deleciones amplias del gen son responsables de algunos casos de EvW y no se detectan en la secuenciación habitual del ADN. Sin embargo, cada vez se emplean más los diagnósticos genéticos, sobre todo en la EvW de tipos 2A, 2B, 2M y 2N.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EvW depende del tipo de enfermedad y de la razón para tratarla. La tabla 477-3 enumera las opciones terapéuticas. En general, la EvW de tipo 1 puede tratarse con desmopresina, que aumenta la

	Normal	Tipo 1	Tipo 1C (Vicenza)	Tipo 3	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2N	Tipo 2M	EvW-PT
FvW:Ag	N	↓	↓↓	ausente	↓	↓	N o ↓	↓ o N	↓
FvW:RCo	N	↓	↓↓	ausente	↓↓↓	↓↓	N o ↓	↓↓	↓↓
FVIII:C	N	N o ↓	↓	2-10 UI/dL	N o ↓	N o ↓	↓↓	N	N o ↓
Cociente FvWpp/FvW:Ag	N	N	↑↑	ausente	N o ↑	↑	N	N	↑
RIPA	N	a menudo N	↓	ausente	↓	a menudo N	N	N o ↓	a menudo N
LD-RIPA	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	↑↑↑	ausente	ausente	↑↑↑
PFA	N	N o ↑	↑	↑↑↑	↑	↑	N	↑	↑
TH	N	N o ↑	↑	↑↑↑	↑	↑	N	↑	↑
Recuento plaquetario	N	N	N	N	N	↓ or N	N	N	↓
Multímeros del FvW	N	N pero ↓	N pero ↓	ausente	anormal	anormal	N pero ↓	N pero ↓	anormal

Figura 477-1 Pruebas de laboratorio especializadas en la EvW. ↓, ↓↓, ↓↓↓, reducción relativa; ↑, ↑↑, ↑↑↑, aumento relativo; EvW-TP, enfermedad de von Willebrand de tipo plaquetario; FVIII:C, actividad coagulante del factor VIII; FvW:Ag, antígeno del FvW; FvW:RCo, actividad del FvW por el cofactor de ristocetina; FvWpp, propéptido del FvW; LD-RIPA, agregación plaquetaria inducida con dosis bajas de ristocetina; N, normal; N pero ↓, normal pero de intensidad reducida; RIPA, agregación plaquetaria inducida por ristocetina; TH, tiempo de hemorragia. *(Cortesía del Dr. Robert R. Montgomery.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 477-1 Pruebas de laboratorio en la EvW

PRUEBA	ABREVIATURA	OBJETIVO
Antígeno del FvW	FvW:Ag	Mide la cantidad total de proteína de FvW presente
Actividad del FvW	FvW:RCo	Valora la interacción entre el FvW y las plaquetas mediada por la ristocetina
Cociente actividad/antígeno FvW	FvW:RCo/FvW:Ag	Una reducción del cociente (<0,7) se encuentra en la EvW de tipos 2A, 2B y 2M
Actividad del factor VIII	FVIII	Mide el FVIII circulante, que puede ser muy bajo en la EvW de tipo 2N y 3
Distribución de los multímeros	Multímeros del FvW	Permite visualizar los multímeros de la EvW, empleados para identificar los multímeros de alto peso molecular, que faltarán en la EvW de tipos 2A y 2B

Tabla 477-2 Clasificación de la EvW

	TIPO 1	TIPO 3	TIPO 2A	TIPO 2B*	TIPO 2M	TIPO 2N
FvW:Ag	↓	Ausente	↓	↓	↓	Normal o ↓
FvW:RCo	↓	Ausente	↓↓	↓↓	↓↓	Normal o ↓
FVIII	Normal	↓↓	Normal o ↓	Normal o ↓	Normal o ↓	↓↓
Distribución multímeros	Normal	Ausente	Pérdida de MAPM	Pérdida de MAPM	Normal	Normal

*El recuento plaquetario suele estar reducido también en la EvW de tipo 2B.
FVIII, factor VIII; FvW:Ag, antígeno del FvW; FvW:RCo, actividad del cofactor de ristocetina del FvW; MAPM, multímeros de alto peso molecular.

Tabla 477-3 Tratamiento de la EvW

TRATAMIENTO	TIPOS DE EVW	ADMINISTRACIÓN	DOSIFICACIÓN
Desmopresina*	EvW tipo 1 Algunas EvW tipo 2 (usar con cuidado)	i.v. o i.n.	0,3 μg/kg i.v.† 1 espray i.n. (<50 kg) 2 esprays i.n. (>50 kg)
Concentrados de factor von Willebrand‡	EvW tipo 3 EvW tipo 2 EvW tipo 1 grave (o defectos de eliminación de tipo 1)	i.v.	40-60 unidades de actividad del cofactor de ristocetina/kg (ajustar la dosis en función de la concentración basal del FvW y la concentración máxima deseada del FvW)
Antifibrinolíticos	Hemorragias mucosas, todos los tipos de EvW	v.o. o i.v.	Ácido aminocaproico: 100 mg/kg v.o. dosis de carga seguida de 50 mg/kg cada 6 horas§ Ácido tranexámico: 1.300 mg v.o. cada 8 horas × 5 días

*Tratamiento recomendado con el espray nasal marca Stimate, dado que está concentrado para administrar 150 μg por espray. Otras formas están mucho más diluidas y no consiguen la disminución deseada en el FvW.
†La dosis máxima recomendada es 20-30 μg/día
‡En este momento tanto Humate-P como Wilate están aprobados para el tratamiento de la EvW. El preparado de FvW recombinante está siendo objeto de ensayos clínicos en la actualidad.
§La dosis máxima recomendada es 24 g/día.
i.n., intranasal; i.v., intravenoso; v.o., administración oral.

concentración de FvW circulante por liberación desde los depósitos. Las excepciones son los infrecuentes pacientes de tipo 1 que no responden a la desmopresina y los que tienen una EvW de tipo 1C que muestran un aumento de las concentraciones de FvW, pero cuya rápida eliminación del FvW circulante endógeno condiciona una rápida recuperación de las concentraciones basales. En el tratamiento de la EvW de tipos 2 y 3 se necesitan concentrados que contengan el FvW, igual que en el tratamiento de la hemofilia. Las dosis dependen del tipo de EvW y las razones para tratarla. Se recomienda monitorizar bien las concentraciones de FvW y FVIII para ajustar el tratamiento a las cirugías y los traumatismos graves. En todos los tipos de EvW se debería valorar el tratamiento complementario, como el uso de antifibrinolíticos en cirugía oral o el tratamiento hormonal de la menorragia, si es posible.

Se deberían valorar también estrategias de tratamiento alternativo, sobre todo cuando los síntomas son difíciles o la EvW grave. El tratamiento hormonal de las pacientes con menorragia, aunque no es específico de la EvW, puede ser muy útil para controlar los síntomas y aumentar la calidad de vida. El tratamiento local de la epistaxis, como la cauterización nasal o el uso de taponamiento, también puede ser útil en algunos casos. Algunos pacientes con anemia ferropénica también pueden necesitar hierro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **478**

Predisposición hereditaria a la trombosis

Leslie J. Raffini y J. Paul Scott

Los pediatras con frecuencia son consultados para que evalúen a niños con factores de riesgo hereditario de trombosis que presentan trombosis sintomática o bien se encuentran asintomáticos pero tienen familiares que presentan trombosis o trombofilia. La utilidad clínica de las pruebas de trombofilia es objeto de debate, tanto en los adultos como en los niños.

Las pruebas de trombofilia raramente influyen en el tratamiento agudo de un niño con un episodio trombótico. La asociación entre la trombofilia hereditaria y la trombosis pediátrica varía en función del escenario clínico: los niños con episodios trombóticos no provocados presentan una prevalencia elevada de defectos hereditarios, mientras que el papel de los defectos trombofílicos en los niños con trombosis relacionada

booksmedicos.org

Bibliografía

Eikenboom J, Federici AB, Dirven RJ, et al: VWF propeptide and ratios between VWF, VWF propeptide, and FVIII in the characterization of type 1 von Willebrand disease, *Blood* 121:2336-2339, 2013.

Favaloro EJ: Diagnosis and classification of von Willebrand disease: a review of the differential utility of various von Willebrand factor assays, *Blood Coagul Fibrinolysis* 22:553-564, 2011.

Goodeve AC: The genetic basis of von Willebrand disease, *Blood Rev* 24:123-135, 2010.

Mannucci PM, Federici AB, James AH, et al: von Willebrand disease in the 21st century: current approaches and new challenges, *Haemophilia* 15:1154-1158, 2009.

Montgomery RR, Cox Gill J, Di Paola J: Hemophilia and von Willebrand disease. In Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood,* ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders Elsevier, pp 1487-1524.

Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al: von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA), *Haemophilia* 14:171-232, 2008.

Schneppenheim R: The pathophysiology of von Willebrand disease: therapeutic implications, *Thromb Res* 128:S3-S7, 2011.

Sidonio RF Jr, Gunawardena S, Shaw PH, et al: Predictors of von Willebrand disease in children, *Pediatr Blood Cancer* 58:736-740, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

con el catéter es cuestionable. Aunque algunos defectos trombofílicos se asocian con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso recurrente en los niños, aún no se ha determinado cómo utilizar estos resultados para regular la duración del tratamiento. Claramente se necesita realizar análisis longitudinales prospectivos de estos pacientes con el fin de determinar los resultados y las respuestas al tratamiento, así como el impacto de los estados trombofílicos conocidos sobre dichos resultados.

La decisión de realizar pruebas de trombofilia en un niño sano con antecedentes familiares de trombosis o trombofilia debe plantearse cuidadosamente, sopesando las posibles ventajas y limitaciones de este abordaje. Debido a que el riesgo absoluto de trombosis en los niños es sumamente bajo (0,07/100.000), es poco probable que una trombofilia hereditaria tenga consecuencias potenciales sobre la toma de decisiones clínicas en un niño pequeño. El riesgo de trombosis aumenta con la edad, por lo que la identificación de un defecto trombofílico en un adolescente puede aconsejar la profilaxis de la trombosis en situaciones de alto riesgo (extremidad inferior escayolada o inmovilidad prolongada), dar información a las usuarias de anticonceptivos estrogénicos o aconsejar el cambio del estilo de vida, evitando factores conductuales de riesgo protrombótico (vida sedentaria, deshidratación, obesidad y tabaquismo). Las limitaciones de estas pruebas consisten en el coste, así como en la posibilidad de causar una ansiedad innecesaria o una falsa tranquilidad.

Las trombofilias hereditarias más frecuentes se exponen en la tabla 478-1, junto con su prevalencia en la población general. Entre los defectos hereditarios en los que se conoce mejor la patogenia se encuentran la mutación del factor V de Leiden, la mutación del gen de la protrombina y las deficiencias de la proteína C, la proteína S y la antitrombina (AT). El aumento de la concentración de factor VIII y homocisteína se asocia con trombosis, aunque estos defectos están peor caracterizados y no siempre están determinados genéticamente. Aunque existen otras alteraciones de la coagulación que se asocian con un mayor riesgo trombótico, como la elevación de la concentración de los factores IX y XI, la deficiencia del cofactor II de la heparina, el aumento de la lipoproteína (a) y la disfibrinogenemia, no existe consenso generalizado acerca de que deban estudiarse de modo rutinario en los niños con trombofilia hereditaria.

La **mutación del factor V de Leiden** es el resultado de un único cambio del nucleótido 1765 del gen del factor V. Esta mutación hace que el factor Va sea resistente a la inactivación por la proteína C activada y es el factor de riesgo hereditario de trombosis más frecuente. Este defecto se denomina también *resistencia a la proteína C activada.* Aproximadamente el 5% de la población caucásica de EE.UU. es heterocigota para esta mutación, y es menos prevalente en otros grupos étnicos. Los pacientes heterocigotos poseen un riesgo 5-7 veces superior de sufrir trombosis venosa, mientras que el riesgo relativo de los homocigotos es de 80-100. El riesgo anual basal de trombosis en las mujeres jóvenes en edad reproductiva es de 1/12.500 y el riesgo aumenta a 1/3.500 para las que utilizan anticonceptivos orales. En las mujeres jóvenes heterocigotas para la mutación del factor V de Leiden que toman anticonceptivos orales este riesgo anual basal pasa de ser 20-30 veces superior (riesgo relativo) a aproximadamente 1/500 mujeres.

La **mutación del gen 20210 de la protrombina** consiste en una transición de G a A en la región 3' no traducida del gen, que resulta en el aumento de la concentración del ARN mensajero de la protrombina. Esta variante se encuentra presente en aproximadamente el 2% de la población caucásica de EE.UU. Se trata de un factor de riesgo más débil de sufrir una trombosis venosa que el factor V de Leiden, con un riesgo relativo de 2-3.

Las **deficiencias de proteína C, proteína S y AT,** las proteínas anticoagulantes naturales, son más raras que las mutaciones genéticas comunes descritas previamente, pero se asocian con un mayor riesgo de trombosis. Aunque las deficiencias heterocigotas a menudo no se presentan durante la infancia, los defectos homocigotos pueden dar lugar a síntomas importantes en los lactantes. Los recién nacidos con deficiencias homocigotas de AT, proteína C o proteína S pueden presentar una púrpura fulminante. Este trastorno se caracteriza por lesiones cutáneas purpúricas que se extienden con rapidez, debidas a trombosis de los vasos dérmicos pequeños, seguido de hemorragias cutáneas. Además, estos lactantes también pueden presentar trombosis cerebral, trombosis oftálmica, coagulación intravascular diseminada y trombosis de vasos grandes. En los lactantes con lesiones cutáneas purpúricas de etiología desconocida se debe iniciar una sustitución inicial con plasma fresco congelado. El diagnóstico definitivo puede ser difícil en un recién nacido prematuro enfermo que puede tener concentraciones indetectables de estos factores pero no sufrir una deficiencia genética verdadera. También se dispone de concentrados de proteína C y de AT, que han demostrado ser efectivos.

Las trombosis venosas y arteriales son frecuentes en los pacientes con **homocistinuria,** un defecto congénito del metabolismo debido a la deficiencia de la cistatión β-sintetasa. En esta rara enfermedad, las concentraciones plasmáticas de homocisteína superan los 100 μmol/l. Mucho más frecuentes son las elevaciones leves a moderadas de la homocisteína,

Tabla 478-1 Trombofilias hereditarias frecuentes y pruebas analíticas diagnósticas asociadas

TROMBOFILIA	PREVALENCIA EN LA POBLACIÓN DE RAZA BLANCA (%)	COCIENTE DE POSIBILIDADES PARA EL PRIMER EPISODIO DE TEV EN LA INFANCIA*	PRUEBAS ANALÍTICAS
Mutación del factor V de Leiden			Prueba de PCR basada en ADN (o como cribado con resistencia a la proteína C activada)
Heterocigota	3-7	3,8	
Homocigota	0,06-0,25	80-100	
Mutación de la protrombina 20210			Prueba de PCR basada en ADN
Heterocigota	1-3	2,6	
Homocigota	–	–	
Deficiencia de antitrombina	0,02-0,04	9,4	Actividad de antitrombina mediante ensayos cromógenos o de coagulación
Deficiencia de proteína S	0,03-0,13	5,8	Actividad de proteína S mediante ensayos o determinación inmunológica del antígeno de la proteína S libre y total
Deficiencia de proteína C	0,2	7,7	Actividad de proteína C mediante ensayos cromógenos o de coagulación
Hiperhomocistinemia	–	–	Homocisteína en ayunas
Aumento de F VIII	–	–	Actividad del factor VIII mediante coagulación en un paso o ensayo cromógeno

**Datos de Young G, Albisetti M, Bonduel M y cols.: Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children.* Circulation *118:1373–1382, 2008.*
PCR, reacción en cadena de la polimerasa; TEV, tromboembolia venosa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que pueden ser adquiridas o asociadas con un polimorfismo en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Aunque las elevaciones moderadas de la homocisteína se han asociado con episodios trombóticos arteriales y venosos, no está indicado realizar estudios para detectar los polimorfismos en el gen de la MTHFR, ya que estos polimorfismos no se asocian con tromboembolismos venosos. Los mecanismos patogénicos de la trombosis en la homocistinemia no se conocen bien.

El aumento de la concentración plasmática de **factor VIII** (>150 UI/dl) parece estar regulado por factores genéticos y ambientales y se asocia con un mayor riesgo de trombosis. Aunque existe un fuerte componente hereditario que contribuye a la concentración de factor VIII, los mecanismos moleculares responsables de la elevación de dicho factor no son bien conocidos. El factor VIII también se considera un reactante de fase aguda y puede aumentar transitoriamente durante los períodos de inflamación.

Aunque la interpretación de los estudios genéticos (mutaciones del factor V de Leiden y del gen de la protrombina) es bastante sencilla, existen varias **dificultades a la hora de interpretar los estudios de trombofilia** propios de pacientes pediátricos. Los neonatos tienen concentraciones reducidas de proteínas C, S y AT, que aumentan con rapidez en los primeros seis meses de vida; las concentraciones de proteína C siguen siendo inferiores a las adultas durante gran parte de la infancia. Es importante emplear los valores de referencia normales pediátricos a la hora de interpretar estos valores y reconocer que este rango se solapa bastante con los defectos heterocigotos y que puede ser necesario repetir las pruebas, sobre todo en niños pequeños. Hay varios factores no genéticos que pueden influir también en los resultados de las pruebas de trombofilia hereditaria, incluida la trombosis aguda, la infección, la inflamación, la disfunción hepática, el síndrome nefrótico, los medicamentos y la deficiencia de vitamina K. En algunos casos se puede confirmar la naturaleza hereditaria analizando a los padres.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **479**

Enfermedades trombóticas en los niños

Leslie J. Raffini y J. Paul Scott

En comparación con los adultos, los niños suelen estar protegidos de las trombosis arteriales y venosas. El avance en el tratamiento y en las medidas de soporte de los niños gravemente enfermos, junto con el mayor conocimiento de los factores de riesgo genéticos de trombosis, se traduce en un aumento del diagnóstico de los episodios tromboembólicos (ET) en los niños. Como resultado, los ET no son infrecuentes en los centros pediátricos de atención terciaria y pueden resultar en una morbilidad aguda y crónica importante. A pesar del hecho de que en términos relativos los ET están aumentando en los niños, siguen siendo raros. Esta rareza ha sido el mayor impedimento para realizar ensayos clínicos prospectivos, lo que resulta en un déficit de la medicina basada en la evidencia. El diagnóstico y el tratamiento a menudo se extrapolan de datos en adultos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios han confirmado un aumento significativo en el diagnóstico del tromboembolismo venoso (TEV) en los hospitales pediátricos terciarios en Estados Unidos. Aunque la incidencia global de trombosis en la población pediátrica general es bastante baja (0,07/100.000), la incidencia del TEV en los niños hospitalizados es de 60/10.000 hospitalizaciones. Los lactantes menores de 1 año representan la mayor proporción de TEV pediátrico, y el 2.° pico ocurre en la adolescencia.

La mayoría de los niños que sufren ET presentan múltiples factores de riesgo que pueden ser adquiridos, hereditarios y/o anatómicos (tabla 479-1). La presencia de un catéter venoso central (CVC y de un catéter venoso central insertado por vía periférica) es el factor de riesgo aislado más importante de sufrir TEV en los pacientes pediátricos, ya que se asocia con aproximadamente el 90% de los TEV neonatales y el 60% de los TEV infantiles. Estos

Tabla 479-1 Factores de riesgo de trombosis

Generales	Catéter permanente, incluido CVCIP (catéter venoso central de inserción periférica) Infecciones Traumatismos Cirugías Cáncer Inmovilidad Enfermedad cardíaca/prótesis valvulares Lupus sistémico Artritis reumatoide Enfermedad inflamatoria intestinal Policitemia/deshidratación Síndrome nefrótico Diabetes Embarazo Obesidad Prematuridad Hemoglobinuria paroxística nocturna Síndrome de anticuerpo antifosfolípido Púrpura trombótica trombocitopénica
Trombofilia hereditaria	Mutación del factor V Leiden Mutación de la protrombina Deficiencia de antitrombina Deficiencia de proteína C Deficiencia de proteína S Homocistinuria Aumento del factor VIII Disfibrinogenemia
Anatómicos	Obstrucción de la salida torácica (síndrome de Paget-Schroetter) Síndrome de May-Thurner Ausencia de vena cava inferior
Fármacos	Anticonceptivos que contienen estrógenos Asparaginasa Heparina (trombocitopenia inducida por heparina) Corticosteroides

catéteres a menudo son necesarios para el cuidado de los recién nacidos prematuros y de los niños con enfermedades agudas y crónicas y se utilizan para la nutrición parenteral, la quimioterapia, la diálisis, la antibioticoterapia y el tratamiento de soporte. Los CVC pueden dañar el revestimiento endotelial y/o causar alteraciones del flujo sanguíneo, lo que aumenta el riesgo de trombosis. Existen muchos otros factores de riesgo adquiridos asociados con trombosis, como los traumatismos, las infecciones, las enfermedades crónicas y las medicaciones. El cáncer, las cardiopatías congénitas y la prematuridad son los trastornos médicos que con más frecuencia se asocian a ET.

El síndrome del anticuerpo antifosfolípido (SAA) es un síndrome bien descrito en los adultos, caracterizado por la trombosis y/o la pérdida fetal recurrentes. Los anticuerpos antifosfolípidos se asocian con trombosis arteriales y venosas. El mecanismo por el que estos anticuerpos producen trombosis no se conoce bien. Para diagnosticar el SAA se precisa la presencia de alteraciones clínicas y de laboratorio (v. «Pruebas de laboratorio» más adelante). Las alteraciones de las pruebas de laboratorio deben durar 12 semanas. Debido al gran riesgo de recurrencia, los pacientes con SAA a menudo precisan ser anticoagulados durante períodos prolongados. Es importante destacar que los niños sanos pueden presentar anticoagulante lúpico transitorio, diagnosticado a menudo por la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial en las pruebas preoperatorias rutinarias. Estos anticuerpos pueden asociarse a una infección viral reciente y no son un factor de riesgo de trombosis.

Las alteraciones anatómicas que obstruyen el flujo sanguíneo también predisponen a los pacientes a sufrir trombosis a edades más tempranas. La atresia de la vena cava inferior se ha descrito en asociación con trombosis venosa profunda (TVP) aguda y crónica de la extremidad inferior. El **síndrome de May-Thurner** (compresión de la vena ilíaca izquierda por la arteria ilíaca derecha suprayacente) debe tenerse en consideración en los pacientes que presentan trombosis ileofemoral izquierda espontánea. Los pacientes con **obstrucción de la salida torácica (síndrome de**

booksmedicos.org

Bibliografía

Andrew M, Paes B, Milner R, et al: Development of the human coagulation system in the full-term infant, *Blood* 70:165-172, 1987.

Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C, *Nature* 369:64-67, 1994.

Bezemer ID, Bare LA, Doggen CJM, et al: Gene variants associated with deep vein thrombosis, *JAMA* 299:1306-1314, 2008.

Coppola A, Tufano A, Cerbone AM, et al: Inherited thrombophilia: Implications for prevention and treatment of venous thromboembolism, *Semin Thromb Hemost* 35:683-694, 2009.

Foy P, Moll S: Thrombophilia: 2009 update, *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 11:114-128, 2009.

Holzhauer S, Goldenberg NA, Junker R, et al: Inherited thrombophilia in children with venous thromboembolism and the familial risk of thromboembolism: an observational study, *Blood* 120:1510-1515, 2012.

Kreuz W, Stoll M, Junker R, et al: Familial elevated factor VIII in children with symptomatic venous thrombosis and post-thrombotic syndrome: results of a multicenter study, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:1901-1906, 2006.

The Medical Letter: Recombinant human antithrombin (ATryn), *Med Lett Drugs Ther* 51:83-84, 2009.

Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A: Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 143:321-335, 2008.

Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al: Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories, *Thromb Haemost* 95:362-372, 2006.

Revel-Vilk SG: Thrombophilia in children with venous thromboembolic disease, *Thromb Res* 118:59-65, 2006.

Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, et al: Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation, *JAMA* 301:2472-2484, 2009.

Simioni P, Tormene D, Tognin G, et al: X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua), *N Engl J Med* 361:1671-1675, 2009.

Thornburg CD, Dixon N, Paulyson-Nunez K, et al: Thrombophilia screening in asymptomatic children, *Thromb Res* 121:597-604, 2008.

Van Boven HH, Reitsma PH, Rosendaal FR, et al: Factor V Leiden (FV R506Q) in families with inherited antithrombin deficiency, *Thromb Haemost* 75:417-421, 1996.

Young G, Albisetti M, Bonduel M, et al: Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children, *Circulation* 118:1373-1382, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Paget-Schroetter) con frecuencia presentan trombosis venosa axilar-subclavia relacionadas con el esfuerzo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Trombosis venosa profunda de las extremidades

Los niños con TVP aguda a menudo presentan dolor, tumefacción y cambios de coloración en la extremidad. La presencia actual de un CVC o el antecedente reciente del mismo son datos muy indicativos. En numerosas ocasiones los síntomas de trombosis asociada a un CVC son más sutiles y crónicos, como la sepsis o la oclusión repetida del CVC o la presencia de colaterales venosas importantes en el tórax, la cara y el cuello.

Embolismo pulmonar

Entre los síntomas del embolismo pulmonar se encuentran la disnea, el dolor torácico pleurítico, la tos, la hemoptisis, la fiebre y, en los EP masivos, la hipotensión y la insuficiencia cardíaca derecha. Basado en estudios de autopsias se observa que los EP a menudo no son diagnosticados, debido quizás a que los niños pequeños son incapaces de describir sus síntomas con precisión y a que su deterioro respiratorio puede ser enmascarado por otros trastornos (v. cap. 407.1).

Trombosis de senos venosos cerebrales

Los síntomas pueden ser sutiles y desarrollarse a lo largo de muchas horas o días. Los recién nacidos con frecuencia presentan convulsiones, mientras que los niños mayores a menudo cursan con cefalea, vómitos, convulsiones y signos focales. También pueden presentar edema de papila y parálisis del nervio abducens. En algunos pacientes la trombosis puede atribuirse a una sinusitis o mastoiditis concurrente.

Trombosis de la vena renal

La trombosis de la vena renal es el ET espontáneo más común en los recién nacidos. Los lactantes afectados pueden presentar hematuria, una masa abdominal y/o trombocitopenia. Los lactantes hijos de madres diabéticas poseen un riesgo superior, aunque se desconoce el mecanismo subyacente. Aproximadamente el 25% de los casos son bilaterales.

Trombosis arterial periférica

Con la excepción del accidente cerebrovascular, la mayoría de los ET arteriales en los niños son secundarios a catéteres. En los recién nacidos a menudo se relacionan con vías arteriales umbilicales y también se observan en los pacientes con defectos cardíacos sometidos a cateterización cardíaca. Los pacientes con trombosis arterial que afecta al flujo sanguíneo de una extremidad presentan la extremidad pálida, azul y fría, con pulsos débiles o ausentes.

Accidente cerebrovascular

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos con frecuencia cursan con hemiparesia, pérdida de conciencia o convulsiones. Este trastorno puede ser secundario a patologías que afectan a las arterias intracraneales (es decir, drepanocitosis, vasculopatías o disección arterial traumática) o puede deberse a trombos venosos que embolizan a la circulación arterial (trombos placentarios, niños con cardiopatías congénitas o agujero oval permeable).

Trombosis rápidamente progresiva/ tormenta trombótica

La trombosis de rápida progresión o multifocal es una complicación poco frecuente del SAA, la trombocitopenia inducida por heparina con trombosis o la púrpura trombocitopénica trombótica en pacientes que reciben el tratamiento antiagregante adecuado. Se desarrollan múltiples disfunciones orgánicas en presencia de una oclusión de vasos pequeños con aumento de las concentraciones de dímero D. Pueden producirse recaídas, además de síndrome postrombótico (SPT). El tratamiento incluye anticoagulación agresiva, a menudo con inhibidores directos de la trombina o fondaparinux seguido de un tratamiento prolongado con warfarina.

DIAGNÓSTICO

La ecografía Doppler es el método de imagen empleado con mayor frecuencia para el diagnóstico del TEV de la extremidad superior o, más frecuentemente, de la extremidad inferior. La TC espiral se utiliza con mayor frecuencia para el diagnóstico del EP (fig. 479-1). Otros métodos diagnósticos empleados son la venografía por RM y la TC, que no son invasivos, aunque no se conoce la sensibilidad y la especificidad de estas pruebas. Pueden ser especialmente útiles para estudiar la trombosis proximal. La prueba de imagen más sensible para el diagnóstico de la trombosis de los senos venosos cerebrales y del accidente cerebrovascular isquémico es la resonancia magnética cerebral con venografía o con imágenes potenciadas en difusión.

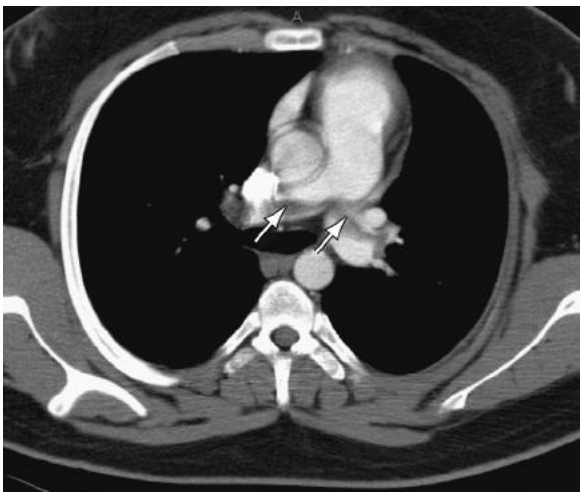

Figura 479-1 TC torácica de un varón de 15 años con un embolismo pulmonar de gran tamaño. Existen defectos de llenado extensos en las arterias pulmonares principales derecha e izquierda.

PRUEBAS DE LABORATORIO

En todos los niños con un ET se debe obtener un hemograma completo y determinar el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) para valorar el estado de la coagulación. En los adultos en los que se sospeche una TVP, la concentración de dímero D posee un valor predictivo negativo elevado. El dímero D es un fragmento producido cuando la fibrina es degradada por la plasmina y mide la fibrinólisis. En función de la situación clínica puede estar indicado realizar otras pruebas de laboratorio, como pruebas de función renal y hepática. En el SAA se deben estudiar el anticoagulante lúpico así como los anticuerpos anticardiolipina y anti-β_2-glucoproteína.

No existe consenso acerca de en qué pacientes se deben realizar pruebas para la identificación de factores de riesgo hereditarios. Las pruebas de trombofilia raramente influyen en el tratamiento agudo de un niño con un episodio trombótico. La identificación de una trombofilia hereditaria puede influir en la duración del tratamiento, especialmente en los casos con defectos combinados, y puede ayudar para informar al paciente acerca del riesgo de recurrencia.

La evaluación de los estudios de coagulación en los pacientes pediátricos a menudo es complicada debido a que el sistema hemostático está en desarrollo y por las diferencias en los valores normales establecidos para lactantes y para niños mayores/adultos. Además, a menudo existe una variación significativa en las pruebas de laboratorio empleadas para estudiar la concentración de anticoagulantes. A la hora de interpretar los estudios de coagulación en la edad pediátrica resulta importante tener en cuenta los valores normales según la edad. Una limitación a estos valores normales es que fueron determinados hace muchos años, empleando pruebas que pueden no ser equivalentes a las empleadas hoy día. Las pruebas moleculares no dependen de la edad.

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas para los niños con trombosis consisten en la anticoagulación, la trombólisis, la cirugía y la observación. El objetivo de la **anticoagulación** es reducir el riesgo de embolismo, interrumpir la extensión del coágulo y evitar las recidivas. En los recién nacidos prematuros y en los niños con enfermedades graves, que pueden presentar un mayor riesgo de sufrir hemorragias, los beneficios potenciales deben sopesarse frente a los riesgos. Los anticoagulantes y la trombólisis se comentan de forma detallada en el capítulo 479.1. La cirugía puede ser necesaria en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los casos de trombosis que ponen en riesgo la vida del paciente o una extremidad cuando la trombólisis esté contraindicada. El tratamiento óptimo de un niño con un accidente cerebrovascular isquémico agudo depende de la etiología probable y del tamaño del infarto. Los niños con drepanocitosis que sufran un accidente cerebrovascular deben tratarse de modo crónico con transfusiones de eritrocitos para reducir las recidivas.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones del TEV se encuentran las trombosis recurrentes (locales o a distancia) y la aparición del SPT. Un vaso sanguíneo trombosado puede recanalizarse parcialmente o por completo o puede permanecer ocluido. Con el paso del tiempo, una vena profunda obstruida puede producir hipertensión venosa, con lo que el flujo sanguíneo es dirigido desde el sistema profundo hasta las venas superficiales, lo que puede dar lugar a un cuadro de dolor, tumefacción, edema, decoloración y ulceración. Este cuadro clínico se conoce como SPT y puede ser discapacitante con carácter crónico. Diversos estudios prospectivos en adultos han demostrado que el SPT se encuentra presente en el 17-50% de los pacientes con antecedentes de trombosis. La probabilidad de que aparezca un SPT es más elevada en los primeros 2 años, pero continúa aumentando con el paso del tiempo.

479.1 Tratamiento anticoagulante y trombolítico

Leslie J. Raffini y J. Paul Scott

Las opciones iniciales para la anticoagulación en niños son la heparina no fraccionada (HNF) o la heparina de bajo peso molecular (HBPM) (tabla 479-2). Aunque existen otros fármacos, incluidos anticoagulantes orales específicos contra una diana, ninguno de ellos se ha investigado bien en niños. Tanto la HNF como la HBPM actúan catalizando la acción de la antitrombina (AT) III. La HNF está constituida por cadenas de polisacáridos de alto peso molecular, que interactúan con la AT y catalizan la inhibición del factor Xa y la trombina, entre otras proteasas de serina. Por el contrario, la HBPM contiene cadenas de polisacáridos de menor peso molecular. La interacción de las cadenas más pequeñas con AT-III determina la inhibición de Xa, con menos efectos sobre la trombina. Existen varias HBPM y realizan efectos inhibidores variables sobre la trombina. Por este motivo, el TTP no es una medida fiable del efecto anticoagulante de la HBPM y se debería utilizar la actividad contra factor Xa.

No está bien establecida la **duración de la anticoagulación** óptima en niños con ET. Las recomendaciones vigentes indican que los neonatos deberían recibir entre 6 semanas y 3 meses de tratamiento de la TEV y los niños mayores, 3-6 meses. Los pacientes con una trombofilia hereditaria importante, trombosis de repetición y SAA pueden necesitar anticoagulación de forma indefinida.

HEPARINA (ESTÁNDAR) NO FRACCIONADA

Dosificación de la heparina

Los datos obtenidos en adultos permiten estimar que una dosis terapéutica de heparina consigue prolongar el TTPa 1,5-2,5 veces por encima del límite de la normal. Una dosis en embolada de 75-100 unidades/kg consigue un TTP terapéutico en la mayor parte de los niños y después de ésta se debería realizar una infusión continua. La dosis inicial depende de la edad y la necesidad es máxima en lactantes. Es importante seguir monitorizando de forma estrecha el TTP. En algunas situaciones, como los pacientes que tienen un anticoagulante lúpico, un factor VIII elevado o en neonatos, el tiempo de tromboplastina parcial puede no reflejar de forma adecuada el grado de anticoagulación y se puede monitorizar la heparina con una concentración de anti-Xa de 0,35-0,7 unidades/ml.

Complicaciones de la heparina

Puede resultar difícil mantener el TTPa dentro de valores terapéuticos en niños pequeños por diversos motivos. Es complicado predecir la biodisponibilidad de la heparina, que puede depender de las proteínas plasmáticas. En muchos casos, esto se traduce en la necesidad de realizar múltiples ajustes de la dosis y en la necesidad de una estrecha monitorización con frecuentes punciones venosas. La HNF también necesita un acceso intravenoso continuo, que puede ser difícil mantener en niños pequeños.

El efecto adverso más frecuente en relación con el tratamiento con heparina es el sangrado. Esta complicación está bien descrita en la bibliografía médica en adultos y se han publicado casos de hemorragia grave con riesgo vital en niños tratados con heparina. La auténtica frecuencia de hemorragia en los pacientes pediátricos tratados con heparina no está bien establecida y oscila entre el 1 y el 24%. Si fuera preciso revertir de forma inmediata el efecto anticoagulante de la heparina, se podría administrar sulfato de protamina para neutralizarla.

Otros efectos adversos son la osteoporosis y la trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Aunque es poco frecuente en pacientes pediátricos, la TIH es una complicación protrombótica de mecanismo inmunitario, en la cual se producen anticuerpos contra un complejo de heparina y factor plaquetario 4. Estos anticuerpos determinan la activación plaquetaria, con estimulación de la coagulación, trombocitopenia y, en algunos casos, trombosis con riesgo vital. Si existe un alto nivel de sospecha de TIH, se debe suspender de forma inmediata la heparina. Existen varios anticoagulantes por vía parenteral alternativos (argatrobán, lepirudina o bivalirudina), que pueden emplearse en estas situaciones.

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

Dada su fácil dosificación y la menor necesidad de monitorización, la **HBPM** se usa cada vez con más frecuencia en los pacientes pediátricos. A diferencia de la HNF, que se monitoriza con el TTPa, la HBPM se monitoriza por la actividad contra Xa. El compuesto de HBPM que más se ha empleado en pacientes pediátricos es la enoxaparina.

Tabla 479-2 Comparación entre los agentes antitrombóticos

	rTPA	HEPARINA NO FRACCIONADA*	WARFARINA	HEPARINA DE BPM (ENOXAPARINA)
Indicación	Aparición reciente de trombos con riesgo para las extremidades o potencialmente mortales	Trombo agudo o crónico, profilaxis	Trombosis subaguda o crónica, profilaxis de trombos en válvulas cardíacas	Trombo agudo o crónico, profilaxis
Administración	i.v. Infusión continua	i.v. Infusión continua	v.o., una vez diaria	Inyección s.c., dos veces diarias
Monitorización	«Estado lítico»: PDF o dímero D	TTP	INR	Actividad anti-Xa
Otros	Alto riesgo de hemorragia	Dificultad para ajustarla, exige frecuentes ajustes de dosis	Muy condicionada por fármacos y dieta	Más estable y fácil de ajustar; preocupa la osteopenia cuando se administra a largo plazo

*En recién nacidos se requieren dosis más elevadas.

BPM, bajo peso molecular; INR, cociente normalizado internacional; PDF, producto de degradación de la fibrina; rTPA, activador del plasminógeno tisular recombinante; TTP, tiempo de tromboplastina parcial; U, unidad.

booksmedicos.org

Dosificación de enoxaparina

La dosis inicial convencional recomendada de enoxaparina en lactantes menores de 2 meses es 1,5 mg/kg/dosis s.c. cada 12 horas; en los pacientes mayores de 2 meses la dosis es 1 mg/kg s.c. cada 12 horas. En general las concentraciones máximas se consiguen a las 2-6 horas de la inyección. La concentración terapéutica de anti-factor Xa, que se debe medir a las 4 horas de la segunda o la tercera dosis, debería oscilar entre 0,5 y 1 UI/ml. La dosis se puede ajustar para conseguir este objetivo. La semivida de eliminación de la enoxaparina es 4-6 horas. La enoxaparina se elimina por vía renal y debería emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Se debe evitar en el fracaso renal.

WARFARINA

La warfarina es un anticoagulante oral, que interfiere de forma competitiva con el metabolismo de la vitamina K, ejerciendo su acción mediante la reducción de las concentraciones de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, es decir, del factor II, VII, IX y X, así como las concentraciones de proteína C y de proteína S. El tratamiento debería empezar mientras el paciente sigue recibiendo anticoagulación con heparina o HBPM por el riesgo de necrosis cutánea inducida por la warfarina. Este proceso de hipercoagulabilidad transitorio puede producirse cuando las concentraciones de proteína C disminuyen de forma más rápida que las de los factores procoagulantes.

Dosificación de warfarina

El tratamiento con warfarina suele iniciarse con una dosis de carga y posteriormente se realizan ajustes de la dosis en función de un nomograma. Al empezar a administrar warfarina a un paciente, se debería mantener el tratamiento con HNF o HBPM hasta conseguir que el cociente normalizado internacional (INR) esté en niveles terapéuticos durante 2 días. En la mayor parte de los casos se tarda 5-7 días en conseguirlo. El TP se emplea para monitorizar el efecto anticoagulante de la warfarina. Dado que los reactivos de tromboplastina empleados en las pruebas del TP muestran sensibilidades muy variables, no resulta posible comparar el TP realizado en un laboratorio con el realizado en otro. En consecuencia, se desarrolló el INR como mecanismo para estandarizar la variabilidad del reactivo tromboplastina. El valor deseado de INR depende de la situación clínica. En general, la diana en el tratamiento de la TEV es 2-3. Los pacientes de alto riesgo, como los portadores de una válvula cardíaca mecánica, SAA y trombosis de repetición, pueden necesitar valores terapéuticos más altos.

Complicaciones de la warfarina

Igual que sucede con otros anticoagulantes, la hemorragia es el efecto adverso más frecuente. El riesgo de hemorragia grave en los niños que reciben warfarina como tratamiento de la TEV se ha estimado en un 1,7%. Los niños que tienen un valor de INR supraterapéutico presentan el máximo riesgo. Existe una notable variabilidad de la dosis entre los pacientes. La dieta, los fármacos y la enfermedad pueden condicionar el metabolismo de la warfarina, obligando a realizar frecuentes ajustes de dosis y pruebas analíticas. Numerosos fármacos pueden afectar la farmacocinética de la warfarina porque influyen en el aclaramiento o la velocidad de absorción. Esto puede tener un efecto profundo en el INR y se debería tener en consideración a la hora de monitorizar al paciente tratado con warfarina.

Las estrategias empleadas para revertir el tratamiento con warfarina dependen de la situación clínica y de la presencia o ausencia de hemorragia. Se puede administrar vitamina K para revertir los efectos de la warfarina, pero se tarda un tiempo en conseguir efecto. Si el paciente sufre una hemorragia significativa, se debería administrar plasma fresco congelado (15 ml/kg) junto con vitamina K.

Las complicaciones no hemorrágicas son infrecuentes en niños. La warfarina es un teratógeno, sobre todo en el primer trimestre. La embriopatía por warfarina se caracteriza por alteraciones del hueso y el cartílago, que se denominan condrodisplasia puntiforme. Los lactantes afectados pueden presentar hipoplasia nasal y excesivas calcificaciones en las epífisis y las vértebras.

INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA O EL FACTOR XA

Los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) o del factor Xa (apixabán, rivaroxabán) se han probado como fármacos para prevenir o tratar la trombosis venosa en poblaciones de adultos con aumento del riesgo de trombosis (cirugía, inmovilización, fibrilación auricular). Las dosis fijas, la administración oral, la ausencia de interferencias dietéticas con la vitamina K y la ausencia de necesidad de monitorizar las pruebas analíticas, junto con algunos resultados iniciales sugestivos de no inferioridad en relación a la warfarina con menos episodios de sangrado, han hecho que se empleen estos compuestos. Actualmente no se dispone de mucha evidencia sobre su utilidad en los niños.

TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO

Aunque la anticoagulación de forma aislada suele ser eficaz para el tratamiento de la trombosis, en ocasiones es preciso o deseable conseguir una resolución más rápida del coágulo. En estos casos se pueden probar fármacos trombolíticos que activan al sistema fibrinolítico. La actividad farmacológica de estos fármacos trombolíticos depende de la conversión del plasminógeno endógeno en plasmina. La plasmina consigue degradar a su vez varias proteínas plasmáticas, incluida la fibrina y el fibrinógeno. Dado el elevado riesgo de hemorragia, en general este tratamiento trombolítico se reserva para pacientes con trombosis que pone en riesgo la vida o la conservación de un miembro.

El **activador del plasminógeno tisular (APT)** se comercializa como un producto recombinante y se ha convertido en el principal fármaco empleado para la trombólisis en niños, aunque no se han realizado estudios para identificar la dosis exacta en esta población.

Dosificación

Las dosis de APT que se han empleado en el tratamiento sistémico son muy variables y no existe acuerdo sobre la dosis óptima. Las dosis que se recomendaban antes son 0,1-0,6 mg/kg/h; sin embargo, existen algunos artículos recientes sobre el buen resultado del tratamiento con infusiones prolongadas de dosis muy bajas (0,01-0,06 mg/kg/h) con menos riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Monitorización

No existen pruebas analíticas específicas para demostrar el «intervalo terapéutico» del tratamiento trombolítico. Es importante mantener el fibrinógeno por encima de 100 mg/dl y un recuento plaquetario superior a 75.000/mm^3 durante el tratamiento. En general se recomienda administrar suplementos de plasminógeno usando plasma fresco congelado en los neonatos antes de iniciar la trombólisis por sus bajas concentraciones basales.

La respuesta clínica y radiológica a la trombólisis debería ser monitorizada de forma estrecha. La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica. Deberían evitarse técnicas invasivas, como el sondaje urinario, la punción arterial o la toma de temperatura rectal. Se discute la utilidad de la HNF adyuvante durante el tratamiento trombolítico. Los modelos animales han demostrado que el tratamiento trombolítico puede inducir un estado procoagulante con activación del sistema de la coagulación, producción de trombina y extensión o reoclusión de la trombosis. En pacientes pediátricos considerados de bajo riesgo de hemorragia, se debería plantear la administración de 10-20 unidades/kg/h de HNF.

Complicaciones

La complicación más grave de la trombólisis es la hemorragia, que está descrita en un 0-40% de los pacientes. Las contraindicaciones absolutas de la trombólisis incluyen los siete días siguientes a una cirugía mayor, los antecedentes de hemorragia significativa (intracraneal, pulmonar o digestiva), la asfixia periparto con lesiones cerebrales, la hipertensión no controlada y la trombocitopenia grave. Si se produjera una hemorragia grave, la trombólisis debería interrumpirse y administrar crioprecipitado para reponer el fibrinógeno.

PROFILAXIS DE LA TROMBOSIS

No se han realizados ensayos clínicos formales sobre la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en la población pediátrica. Los adolescentes ingresados en el hospital con múltiples factores de riesgo de trombosis que vayan a permanecer inmovilizados durante un período de tiempo prolongado pueden beneficiarse del tratamiento profiláctico con enoxaparina 0,5 mg/kg/12 h (máximo, 30 mg).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE

La inhibición de la función plaquetaria con fármacos como la **aspirina** protege más contra la TE arterial que la TEV. La aspirina, o ácido acetilsalicílico, tiene un efecto antiplaquetario causado por la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa, que se traduce en una inhibición de la producción de tromboxano A_2. La aspirina se emplea de forma habitual en niños con enfermedad de Kawasaki y puede ser también útil en pacientes infantiles con accidente cerebral vascular, dispositivos de soporte ventricular y en los que tienen una malformación cardíaca con ventrículo único. La dosis de aspirina recomendada para conseguir un efecto antiagregante en niños es 1-5 mg/kg/día.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **480**

Deficiencia posnatal de vitamina K

J. Paul Scott

Aunque en los niños alimentados con lactancia materna se han descrito casos de enfermedad hemorrágica «tardía», la deficiencia de vitamina K que se produce después del período neonatal suele ser secundaria a la falta de aporte oral de vitamina K, a alteraciones de la flora intestinal debidas a la administración prolongada de antibióticos de amplio espectro, a hepatopatías o a una malabsorción de la vitamina K. En la fibrosis quística y en la atresia biliar puede haber malabsorción de grasas, con deficiencia asociada de vitaminas liposolubles de la dieta y la consiguiente reducción de la síntesis de los factores de la coagulación que dependen de ella (factores II, VII, IX, X y proteínas C y S). La administración profiláctica de vitamina K hidrosoluble por vía oral está indicada en estos casos (2-3 mg/24 horas en niños y 5-10 mg/24 horas en adolescentes y adultos); también puede administrarse vitamina K por vía intravenosa en dosis de 1-2 mg. En los casos de cirrosis avanzada, la síntesis de muchos factores de la coagulación disminuye a causa de la lesión hepatocelular, por lo que la administración de vitamina K es ineficaz. Las propiedades anticoagulantes de la warfarina y otros anticoagulantes similares dependen de la interferencia con la vitamina K y la reducción consiguiente de los factores II, VII, IX y X. El veneno para ratas (superwarfarina) produce una deficiencia similar; la vitamina K es su antídoto específico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **481**

Enfermedad hepática

J. Paul Scott

Como todos los factores de la coagulación, salvo el VIII, se producen de manera exclusiva en el hígado, las alteraciones hemorrágicas son muy frecuentes en los enfermos con hepatopatías graves. Sin embargo, sólo el 15% de esos pacientes sufre hemorragias clínicas significativas. La gravedad de las anomalías de la coagulación parece ser directamente proporcional a la magnitud de la lesión hepatocelular. El mecanismo que con mayor frecuencia causa el defecto es la disminución de la síntesis de los factores de coagulación. Es característico que en los pacientes con hepatopatías graves las concentraciones plasmáticas de factor VIII sean normales o altas (en lugar de bajas). En algunos casos, una coagulación intravascular diseminada (v. cap. 483) o una hiperfibrinólisis pueden complicar la hepatopatía, dificultando el diagnóstico diferencial analítico entre enfermedad hepática y coagulación intravascular diseminada.

El tratamiento de la coagulopatía de la enfermedad hepática se debe reservar a pacientes con sangrado crónico. Como la reducción de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K es habitual en los pacientes con enfermedades hepáticas agudas o crónicas, puede hacerse una prueba de administración de vitamina K. Esta vitamina puede administrarse por vía oral, subcutánea o intravenosa (no intramuscular) en dosis de 1 mg/24 horas a los lactantes, de 2-3 mg/24 horas a los niños y de 5-10 mg/24 horas a los adolescentes y adultos. La falta de corrección de la coagulopatía con vitamina K indica que ésta se debe a la disminución de la concentración de los factores de coagulación no dependientes de la vitamina K o a la producción inadecuada de proteínas precursoras de la vitamina K. El tratamiento del sangrado incluye el aporte de factores con plasma fresco congelado (PFC) o crioprecipitado. El PFC (10-15 ml/kg) contiene todos los factores de la coagulación, pero el aporte de fibrinógeno para la hipofibrinogenemia grave puede obligar a administrar crioprecipitado en una dosis de 1 bolsa/5 kg de peso corporal. En las hepatopatías graves, a menudo resulta difícil conseguir la corrección de las pruebas de coagulación a pesar del tratamiento intenso con PFC y crioprecipitados. Algunos pacientes con hemorragias debidas a la hepatopatía han respondido al tratamiento con desmopresina, y otros han respondido al tratamiento con factor VIIa recombinante.

En las hepatopatías graves suele encontrarse una prolongación moderada del tiempo de hemorragia que no se corrige ni con vitamina K ni con plasma. Se observó que la desmopresina (0,3 μg/kg i.v.) acorta eficazmente el tiempo de hemorragia, por lo que se utiliza para mejorar la hemostasia antes de hacer una biopsia hepática. En ensayos clínicos en adultos no se ha observado que el factor VIIa recombinante sea efectivo para el tratamiento de las hemorragias secundarias a hepatopatías graves.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **482**

Inhibidores de la coagulación adquiridos

J. Paul Scott

Los anticoagulantes (inhibidores) circulantes adquiridos son anticuerpos que reaccionan con los factores de la coagulación o los componentes empleados en las pruebas de estudio de la coagulación (fosfolípidos), por lo que inducen la prolongación de pruebas de detección, como el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial. Algunos de estos anticoagulantes son autoanticuerpos que reaccionan con fosfolípidos e interfieren con la coagulación in vitro pero no in vivo. El anticuerpo antifosfolípido más frecuente se denomina *anticoagulante lúpico* (v. cap. 476.1). Este anticoagulante se encuentra sobre todo en enfermos con lupus eritematoso diseminado (v. cap. 158), con otras enfermedades del colágeno, y asociado a la infección por VIH. Los inhibidores espontáneos seudolúpicos pueden desarrollarse transitoriamente en niños por lo demás sanos, tras infecciones virales incidentales. Estos inhibidores transitorios no suelen asociarse con hemorragias o trombosis.

Aunque el anticoagulante lúpico clásico se asocia más a menudo con la predisposición a la trombosis que con hemorragias, los síntomas hemorrágicos de los pacientes con anticoagulante lúpico pueden deberse a la trombocitopenia, como manifestación del síndrome antifosfolípido del propio lupus o, con menos frecuencia, a la coexistencia de autoanticuerpos específicos contra la protrombina (factor II). Este anticuerpo antiprotrombina no inactiva a la protrombina sino que acelera su eliminación, lo que se traduce en una caída de su concentración.

En raras ocasiones se producen de forma espontánea antígenos dirigidos contra un factor de la coagulación concreto, por ejemplo el factor VIII o el de von Willebrand, de modo similar a como ocurre con mayor frecuencia en pacientes ancianos. Estos enfermos tienden a sufrir hemorragias excesivas y pueden necesitar un tratamiento específico. En los casos de deficiencia hereditaria de un factor de la coagulación (factor VIII

booksmedicos.org

Bibliografía

Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism, *N Engl J Med* 368:699-708, 2013.

Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al: Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism, *N Engl J Med* 369:799-808, 2013.

Alberts MJ: Genetic of warfarin dosing–one polymorphism at a time, *Lancet* 382:749-751, 2013.

Baskin JL, Pui CH, Reiss U, et al: Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters, *Lancet* 374:159-169, 2009.

Brandão LR, Williams S, Kahr WHA, et al: Exercise-induced deep vein thrombosis of the upper extremity, *Acta Haematol* 115:221-229, 2006.

Büller HR, ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, et al: Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care, *Ann Intern Med* 150:229-235, 2009.

Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al: Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism a systematic review and meta-analysis, *JAMA* 312:1122-1134, 2014.

Chang K, Graf E, Davis K, et al: Spectrum of thoracic outlet syndrome presentation in adolescents, *Arch Surg* 146:1383-1387, 2011.

Chopra V, Anand S, Hickner A, et al: Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis, *Lancet* 382:311-324, 2013.

Eikelboom JW, Weitz JI: Selective factor Xa inhibition for thromboprophylaxis, *Lancet* 372:6-8, 2008.

Eikelboom JW, Weitz JI: Idrabiotaparinux treatment for venous thromboembolism, *Lancet* 379:96-98, 2012.

Enden T, Haig Y, Klow NE, et al: Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (theCaVenT study): a randomized controlled trial, *Lancet* 379:31-38, 2012.

Fischer HD, Juurlink DN, Mamdani MM, et al: Hemorrhage during warfarin therapy associated with cotrimoxazole and other urinary tract anti-infective agents, *Arch Intern Med* 170:617-621, 2010.

Giannakopoulos B, Krilis SA: The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome, *N Engl J Med* 368:1033-1042, 2013.

Goldenberg NA: Long-term outcomes of venous thrombosis in children, *Curr Opin Hematol* 12:370-376, 2005.

Goldenberg NA, Durham JD, Knapp-Clevenger R, et al: A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of postthrombotic syndrome in children, *Blood* 110:45-53, 2007.

Goldenberg NA, Pounder E, Knapp-Clevenger R, et al: Validation of upper extremity post-thrombotic syndrome outcome measurement in children, *J Pediatr* 157(5):852-855, 2010.

The Hokusai-VTE, Investigators: Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism, *N Engl J Med* 369:1406-1414, 2013.

Hunt BJ: Pediatric antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome, *Semin Thromb Hemost* 34:274-281, 2008.

Kuhle S, Eulmesekian P, Massicotte P, et al: A clinically significant incidence of bleeding in critically ill children receiving therapeutic doses of unfractionated hepar, a prospective cohort study, *Haematologica* 92:244-247, 2007.

Kyrle PA, Vitamin K: antagonists: self-determination by self-monitoring? *Lancet* 379:292-293, 2012.

Landenfeld CS: Noninvasive diagnosis of deep vein thrombosis, *JAMA* 300:1696-1697, 2008.

Le Gal G, Kercret G, Yahmed KB, et al: Diagnostic value of single compete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: prospective study, *BMJ* 344:16, 2012.

Manco-Johnson MJ: How I treat venous thrombosis in children, *Blood* 107:21-29, 2007.

Manco-Johnson MJ, Wang M, Goldenberg NA, et al: Treatment, survival, and thromboembolic outcomes of thrombotic storm in children, *J Pediatr* 161:682-688, 2012.

The Medical Letter: Antithrombotic Drugs, *Med Lett* 56:103-108, 2014.

The Medical Letter: Dabigatran etexilate (Pradaxa)—a new oral anticoagulant, *Med Lett Drugs Ther* 52(1351):89-90, 2010.

The Medical Letter: Prothrombin complex concentrates to reverse warfarin-related bleeding, *Med Lett Drugs Ther* 53:78-80, 2011.

The Medical Letter: Rethinking warfarin for atrial fibrillation, *Med Lett Drugs Ther* 55:77-78, 2013.

The Medical Letter: Apixaban (Eliquis)—a new oral anticoagulant for atrial fibrillation, *Med Lett Drugs Ther* 55:9-10, 2013.

The Medical Letter: Kcentra: a 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of warfarin anticoagulation, *Med Lett Drugs Ther* 55:53, 2013.

Miyawaki Y, Suzuki A, Fujita J, et al: Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance, *N Engl J Med* 366:2390-2396, 2012.

Monagle P, Chan A, Goldenberg N, et al: Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition), *Chest* 141(2):e737S-801S, 2012.

Raffini L, Huang YS, Witmer C, et al: Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007, *Pediatrics* 124:1001-1008, 2009.

Richard AA, Kim S, Moffett BS, et al: Comparison of anti-Xa levels in obese and non-obese pediatric patients receiving treatment doses of enoxaparin, *J Pediatr* 162:293-296, 2013.

Rondina MT, Pendleton RC, Wheeler M, et al: The treatment of venous thromboembolism in special populations, *Thromb Res* 119:391-402, 2007.

Roy PM: Diagnosis of venous thromboembolism, *BMJ* 339:412-413, 2009.

Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, et al: Antiphospholipid syndrome, *Lancet* 376:1498-1506, 2010.

Schulman S, Kearon C, Kakkar AJ, et al: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism, *N Engl J Med* 361:2342-2352, 2009.

Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al: Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism, *N Engl J Med* 368:709-718, 2013.

Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al: Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis, *BMJ* 347:11, 2013.

Tremor CC III, Chung RJ, Michelson AD, et al: Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach, *Pediatrics* 127:347-357, 2011.

Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, et al: Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study, *J Pediatr* 159:663-669, 2011.

van Stralen KJ, Rosendaal FR: Doggne CJM: Minor injuries as a risk factor for venous thrombosis, *Arch Intern Med* 168:21-26, 2008.

Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, et al: The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting, *Blood* 113:784-792, 2009.

Wells PS, Forgie MA, Rodger MA: Treatment of venous thromboembolism, *JAMA* 311:717-726, 2014.

Young G, Albisetti M, Bonduel M, et al: Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies, *Circulation* 118:1373-1382, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bolton-Maggs P, Brook L: The use of vitamin K for reversal of over-warfarinization in children, *Br J Haematol* 118:839-840, 2002.

Pipe SW, Goldenberg NA: Acquired hemostatic defects. In Orkin SH, Nathan DG, Ginsberg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood,* ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders Elsevier, pp 1591-1622.

booksmedicos.org

Bibliografía

Mannucci PM, Tripodi A: Hemostatic defects in liver and renal dysfunction, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012:168-173, 2012.

Pandit TN, Sarode R: Blood component support in acquired coagulopathic conditions: is there a method to the madness? *Am J Hematol* 87(Suppl 1):S56-S62, 2012.

Pipe SW, Goldenberg NA: Acquired hemostatic defects. In Orkin SH, Nathan DG, Ginsberg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood,* ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders Elsevier, pp 1591-1622.

Tripodi A, Mannucci PM: The coagulopathy of chronic liver disease, *N Engl J Med* 365(2):147-156, 2011.

Wicklund BM: Bleeding and clotting disorders in pediatric liver disease, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011:170-177, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

o factor IX), pueden producirse anticuerpos tras la exposición a concentrados del factor transfundido. Estos anticuerpos inhibidores hemofílicos se estudiaron en el capítulo 479.1.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los inhibidores de factores de la coagulación específicos suelen afectar a los factores VIII, IX, XI y, de forma mucho más rara, a la protrombina. En función de la diana del anticuerpo se puede encontrar una prolongación del tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial o ambos. El mecanismo de funcionamiento del anticuerpo inhibitorio determina si la mezcla del plasma del paciente con plasma normal normalizará (corregirá) el tiempo de coagulación. El plasma del paciente que contiene anticuerpos dirigidos contra el sitio activo del factor de coagulación (factor VIII o factor IX) no se corregirá al mezclarlo en una proporción 1:1 con plasma normal, mientras que los anticuerpos que producen un aumento de la eliminación del factor (protrombina) se corrigen con la mezcla 1:1. Los análisis específicos de cada factor se utilizan para determinar cuál de ellos es el afectado.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes que sangran y tienen un inhibidor de los factores VIII o IX es similar al de los pacientes hemofílicos que desarrollan un aloanticuerpo contra los factores VIII o IX. Para controlar las hemorragias importantes pueden ser necesarios el factor VIIa recombinante o el concentrado de complejo de protrombina activado. Se han empleado los inmunosupresores fuera de indicación para tratar el inhibidor o reducir los títulos del mismo. La hemorragia aguda debida a anticuerpos antiprotrombina puede tratarse a menudo con infusiones de plasma, y el tratamiento con un ciclo corto de corticoides puede resultar beneficioso.

Los inhibidores espontáneos asintomáticos que aparecen tras una infección viral tienden a desaparecer en pocas semanas o meses. Los que se encuentran asociados a una enfermedad subyacente, como el lupus eritematoso diseminado, suelen desaparecer cuando ésta se trata de modo eficaz.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **483**

Coagulación intravascular diseminada

J. Paul Scott y Leslie J. Raffini

La **microangiopatía trombótica** hace referencia a un grupo heterogéneo de condiciones, entre las cuales se encuentra la coagulación intravascular diseminada (CID), en las que se consumen factores de la coagulación, plaquetas y proteínas anticoagulantes. Las consecuencias son un amplio depósito intravascular de fibrina que conduce a la isquemia y necrosis de los tejidos, un estado hemorrágico generalizado y el desarrollo de una anemia hemolítica.

ETIOLOGÍA

Cualquier enfermedad sistémica grave potencialmente mortal (tabla 483-1) asociada con hipoxia, acidosis, necrosis tisular, shock y/o lesión endotelial, puede desencadenar una CID. Un mejor conocimiento sobre la fisiopatología de la hemostasia ha permitido apreciar la interacción crítica entre las vías de la coagulación y el sistema inmunitario innato y la respuesta inflamatoria que posiblemente contribuya a la disregulación generalizada presente en la CID. La activación y liberación de citocinas y quimiocinas altera la función endotelial que entra en una situación más protrombótica, lo que fomenta la aparición de trombosis microvasculares con el consiguiente consumo de proteínas procoagulantes y anticoagulantes. La activación excesiva de la coagulación consume tanto anticoagulantes fisiológicos (proteínas C y S y antitrombina III) como procoagulantes, con las consiguientes deficiencias de los factores V y VIII, protrombina, fibrinógeno y plaquetas. El resultado clínico habitual de esta secuencia es la hemorragia. La disregulación hemostática también puede traducirse en trombosis en la piel, los riñones y otros órganos.

Tabla 483-1 Causas de coagulación intravascular diseminada

INFECCIOSAS
Meningococemia (púrpura fulminante)
Sepsis bacteriana (estafilocócica, estreptocócica, *Escherichia coli, Salmonella*)
Rickettsias (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas)
Virus (citomegalovirus, herpes simple, fiebres hemorrágicas)
Paludismo
Hongos
LESIONES TISULARES
Traumatismos del sistema nervioso central (lesiones encefálicas masivas)
Fracturas múltiples con embolias grasas
Lesiones por aplastamiento
Shock o asfixia profunda
Hipotermia o hipertermia
Quemaduras masivas
NEOPLASIAS MALIGNAS
Leucemia promielocítica aguda
Leucemia promielocítica o monoblástica aguda
Neoplasias diseminadas (neuroblastoma)
VENENOS O TOXINAS
Picaduras de serpientes
Picaduras de insectos
ENFERMEDADES MICROANGIOPÁTICAS
Púrpura trombótica trombocitopénica «grave» o síndrome hemolítico-urémico
Hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt)
ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES
Hepatitis fulminante
Isquemia intestinal
Pancreatitis
ENFERMEDADES TROMBÓTICAS HEREDITARIAS
Deficiencia de antitrombina III
Deficiencia homocigota de proteína C
RECIÉN NACIDOS
Toxemia materna
Sepsis bacteriana o vírica (estreptococos del grupo B, virus herpes simple)
Desprendimiento prematuro de placenta
Síndrome de dificultad respiratoria grave
Enterocolitis necrosante
Eritroblastosis fetal
Fallecimiento fetal de un gemelo
OTRAS
Rechazo del injerto agudo grave
Reacción hemolítica aguda postransfusional
Enfermedad del colágeno vascular grave
Enfermedad de Kawasaki
Trombosis inducida por la heparina
Infusión de concentrados de complejo de protrombina «activado»
Hiperpirexia/encefalopatía, síndrome de shock hemorrágico

Modificada de Montgomery RR, Scott IP: Hemostasis: diseases of the fluid phase. En Nathan DG, Oski FA, editores: Hematology of infancy and childhood, *vol. 2, 4.ª ed., Filadelfia, 1993, WB Saunders.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La CID se asocia a enfermedades sistémicas graves que generalmente cursan con shock. A menudo, las hemorragias aparecen primero en los lugares de las punciones venosas o incisiones quirúrgicas. En la piel pueden observarse petequias y equimosis. Muchos órganos sufren necrosis que pueden llegar a ser espectaculares y afectar a grandes zonas de la piel,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Avcin T, Cimaz R, Silberman ED, et al: Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry, *Pediatrics* 122(5):e1100-e1107, 2008.

Collins WP, Chalmers E, Hart D, et al: Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO, *Br J Haematol* 162:758-773, 2013.

Hunt BJ: Pediatric antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome, *Semin Thromb Hemost* 34:274-281, 2008.

Mazodier K, Arnaud L, Mathian A, et al: Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of 8 cases and review of the literature, *Medicine (Baltimore)* 91(5):251-260, 2012.

Pipe SW, Goldenberg NA: Acquired hemostatic defects. In Orkin SH, Nathan DG, Ginsberg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood,* ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders Elsevier, pp 1591-1622.

Sborov DW, Rodgers GM: How I manage patients with acquired haemophilia A, *Br J Haematol* 161(2):157-165, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el tejido subcutáneo o los riñones. La anemia secundaria a la hemólisis tiende a desarrollarse con gran rapidez a causa de la microangiopatía.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La secuencia de acontecimientos no está bien definida. Algunos factores de la coagulación (factores II, V, VIII y fibrinógeno) y las plaquetas se consumen en el proceso mantenido de coagulación intravascular, lo que se traduce en una prolongación de los tiempos de protrombina, de tromboplastina parcial y de trombina. El recuento plaquetario puede ser muy bajo. La extensión de sangre periférica puede contener eritrocitos fragmentados y en forma de casco (esquistocitos). Además, debido a la activación del mecanismo fibrinolítico, en la sangre aparecen productos de degradación de la fibrina (dímeros D). El dímero D procede de la fibrinólisis de los enlaces cruzados del coágulo de fibrina. El análisis de los dímeros D tiene la misma sensibilidad y es más específico que el de los productos de la degradación del fibrinógeno en relación con la activación de la coagulación y la fibrinólisis.

TRATAMIENTO

Los dos primeros pasos en el tratamiento de la CID son los más esenciales: a) tratar el desencadenante que produjo la CID y b) restablecer la hemostasia normal mediante la corrección del shock, la acidosis y la hipoxia que suelen complicar la CID. Si el problema básico puede controlarse y el paciente puede ser estabilizado, la hemorragia cederá rápidamente y los resultados anormales de las pruebas de laboratorio se corregirán. En los pacientes con hemorragia, se utilizan para el tratamiento sustitutivo componentes de la sangre tales como transfusiones de plaquetas (para la trombocitopenia), crioprecipitado (para la hipofibrinogenemia) y plasma fresco congelado (para aportar los demás factores de la coagulación y los inhibidores naturales).

El papel de la heparina en la CID se limita a los pacientes con trombosis vascular asociada con la CID o a los que precisan profilaxis porque presentan un riesgo elevado de sufrir tromboembolismo venoso. Estos pacientes deben recibir el tratamiento descrito en el capítulo 479, prestando una atención especial al tratamiento sustitutivo para mantener un recuento plaquetario adecuado y así limitar las complicaciones hemorrágicas.

El pronóstico de los pacientes con CID depende principalmente del resultado del tratamiento de la enfermedad primaria y de la prevención de las lesiones orgánicas terminales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **484**

Enfermedades de las plaquetas y de los vasos sanguíneos

J. Paul Scott

MEGACARIOPOYESIS

Las plaquetas son fragmentos celulares carentes de núcleo producidos por los megacariocitos en la médula ósea y otros tejidos. Los megacariocitos son grandes células poliploides. Cuando alcanzan la madurez, su citoplasma forma yemas, a partir de las cuales se libera gran cantidad de plaquetas. Éstas circulan con una esperanza de vida de 10-14 días. La **trombopoyetina** (TPO) es el factor de crecimiento principal que controla la producción de plaquetas (fig. 484-1). Parece existir una relación inversa entre las concentraciones de TPO y la masa de megacariocitos, de forma que las concentraciones de aquélla son mayores en los estados de trombocitopenia relacionados con disminución de megacariopoyesis en la médula ósea y son variables en los procesos que se asocian a un aumento de la producción de plaquetas.

Las plaquetas desempeñan múltiples funciones en la hemostasia. Su superficie posee varios receptores importantes para las proteínas de adherencia, entre ellas el factor de von Willebrand (FvW) y el fibrinógeno, y receptores para los agonistas que desencadenan la agregación plaquetaria como la trombina, el colágeno y el difosfato de adenosina (ADP). Cuando se produce una lesión en la pared de un vaso sanguíneo, se expone la matriz extracelular que contiene proteínas adhesivas y procoagulantes. El colágeno subendotelial se une al FvW induciendo un cambio en su conformación que favorece su unión al complejo glucoproteico Ib (GPIb) de las plaquetas (el receptor del FvW). Este proceso se conoce como *adherencia plaquetaria*. A continuación, las plaquetas se activan y durante el proceso de activación generan tromboxano A_2 a partir del ácido araquidónico por la vía de la enzima ciclooxigenasa. Tras su activación, las plaquetas liberan agonistas como ADP, trifosfato de adenosina (ATP), Ca^{2+}, serotonina y factores de la coagulación hacia el medio que las rodea. La unión del FvW al complejo GPIb

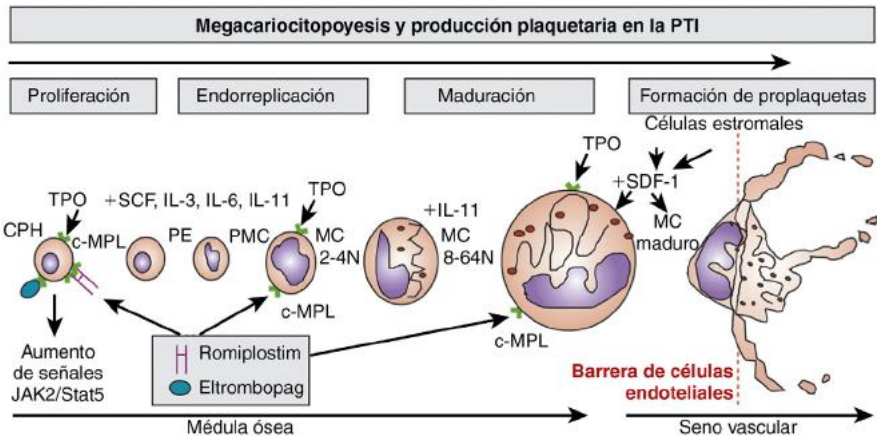

Figura 484-1 Esquema de la megacariocitopoyesis y de la producción de plaquetas en la púrpura trombocitopénica idiopática. Las células precursoras hematopoyéticas (CPH) son movilizadas y los megacariocitos (MC) y los progenitores eritroides (PE) se acumulan junto a los progenitores-precursores de MC (PMC), dando lugar a MC maduros, bajo control de la trombopoyetina (TPO), y la actuación de quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento, como el factor de células precursoras (SCF) y la interleucina (IL) 3, la IL-6 y la IL-11. La endorreplicación resulta en cambios de la ploidía en los MC y en un aumento del número de cromosomas (hasta 64N). Los MC maduros emigran a la barrera de células endoteliales, delimitando el seno vascular, y, bajo la influencia del factor derivado del estroma (SDF-1), dan lugar a proplaquetas que protruyen en la circulación y producen grandes cantidades de plaquetas bajo determinantes hemodinámicos. Tras su administración terapéutica, el romiplostim y el eltrombopag acceden a la médula ósea y se unen a la TPO para estimular la megacariocitopoyesis y la producción de plaquetas. *(De Nurden AT, Viallard JF, Nurden P: New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura,* Lancet *373:1562–1568, 2009, pág. 1563.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Hook KM, Abrams CS: The loss of homeostasis in hemostasis: new approaches in treating and understanding acute disseminated intravascular coagulation in critically ill patients, *Clin Transl Sci* 5(1):85-92, 2012.

Levi M, Toh CH, Thachil J, et al: Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation, *British Committee for Standards in Haematology, Br J Haematol* 145:24-33, 2009.

Pipe SW, Goldenberg NA: Acquired hemostatic defects. In Orkin SH, Nathan DG, Ginsberg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood,* ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders Elsevier, pp 1591-1622.

Thachil J, Toh CH: Current concepts in the management of disseminated intravascular coagulation, *Thromb Res* 129(Suppl 1):S54-S59, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

desencadena una cascada compleja de señales que resulta en la activación del receptor del fibrinógeno, la glucoproteína integrina plaquetaria mayor αIIb-β_3 (GPIIb-IIIa). El fibrinógeno circulante se une a su receptor en las plaquetas activadas, manteniendo a las plaquetas unidas en un proceso llamado *agregación*. Esta serie de acontecimientos se traduce en la formación de un tapón hemostático en el lugar de la lesión vascular.

Tabla 484-1 Diagnóstico diferencial de la trombocitopenia en la infancia y la adolescencia

TROMBOCITOPENIAS DESTRUCTIVAS
Síndromes de consumo plaquetario primario
Trombocitopenias inmunes
PTI aguda y crónica
Enfermedades autoinmunes manifestadas como PTI crónica
Trombocitopenia cíclica
Síndrome linfoproliferativo autoinmune y sus variantes
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Evans
Síndrome del anticuerpo antifosfolípido
Trombocitopenia inmune asociada a neoplasias
Trombocitopenia asociada a la infección por VIH
Trombocitopenia inmune neonatal
Aloinmune
Autoinmune (p. ej., PTI materna)
Trombocitopenia inmune inducida por fármacos (incluye la trombocitopenia inducida por heparina)
Púrpura postransfusional
Alergia y anafilaxia
Trombocitopenia postrasplante
Trombocitopenias no inmunes
Trombocitopenia de las infecciones
Bacteriemia o fungemia
Infección viral
Protozoos
Enfermedades microangiopáticas trombóticas
Síndrome hemolítico urémico
Eclampsia, síndrome HELLP
Púrpura trombótica trombocitopénica
Microangiopatía asociada al trasplante de médula ósea
De origen farmacológico
Contacto entre plaquetas y materiales extraños
Cardiopatía congénita
De origen farmacológico a través de efectos plaquetarios directos (ristocetina, protamina)
EvW tipo 2B o EvW tipo plaquetario
Síndromes de consumo combinado de plaquetas y fibrinógeno
Coagulación intravascular diseminada
Síndrome de Kasabach-Merritt
Síndrome hemofagocítico de origen viral
DEFECTOS EN LA PRODUCCIÓN PLAQUETARIA
Enfermedades hereditarias
Enfermedades adquiridas
Anemia aplásica
Síndrome mielodisplásico
Proceso infiltrativo medular (neoplasias)
Osteopetrosis
Estados de deficiencia nutricional (hierro, folato, vitamina B_{12}, anorexia nerviosa)
Trombocitopenia inducida por fármacos o radiación
Hipoxia neonatal o insuficiencia placentaria
SECUESTRO
Hiperesplenismo
Hipotermia
Quemaduras

EvW, enfermedad de von Willebrand; HELLP, hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y plaquetopenia; PTI, púrpura trombocitopénica inmune; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De Wilson DB: Acquired platelet defects. En Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D y cols., editores: Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, *7.ª ed., Filadelfia, 2009, WB Saunders, pág. 1555, cuadro 33-1.*

La serotonina y la histamina liberadas durante la activación contribuyen a la vasoconstricción local. Además de actuar de forma coordinada con la pared del vaso para formar el tapón plaquetario, las plaquetas proporcionan una superficie catalítica sobre la que se organizan los factores de la coagulación para generar trombina a través de una sucesión de degradaciones enzimáticas. Por último, las proteínas contráctiles de las plaquetas y el citoesqueleto intervienen en la retracción del coágulo.

TROMBOCITOPENIA

El recuento de plaquetas normal es de 150-450 × 10^9/l. La *trombocitopenia* consiste en la reducción de esta cifra a valores <150 × 10^9/l. Las causas de la trombocitopenia son la disminución de la producción, que puede ser de origen congénito o adquirido; el secuestro de las plaquetas en un bazo aumentado de tamaño o en otros órganos, y el aumento de la destrucción de plaquetas normales de causa inmune o no inmune (v. cap. 475, tablas 484-1 y 484-2 y fig. 484-2).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 484-2 Clasificación de las trombocitopenias fetales y neonatales*

	ENFERMEDAD
Fetal	**Trombocitopenia aloinmune** **Infección congénita** (p. ej., CMV, toxoplasma, rubéola, VIH) **Aneuploidía** (p. ej., trisomía 18, 13 o 21, o triploidía) **Enfermedad autoinmune** (p. ej., PTI, LES) Enfermedad hemolítica grave por Rh Congénita/hereditaria (p. ej., síndrome de Wiskott-Aldrich)
Neonatal de aparición precoz (<72 h)	**Insuficiencia placentaria** (p. ej., PE, RCIU, diabetes) **Asfixia perinatal** **Infección perinatal** (p. ej., *Escherichia coli*, EGB, herpes simple) **CID** **Trombocitopenia aloinmune** **Enfermedad autoinmune** (p. ej., PTI, LES) Infección congénita (p. ej., CMV, toxoplasma, rubéola, VIH) Trombosis (p. ej., aórtica, vena renal) Reemplazamiento de médula ósea (p. ej., leucemia congénita) Síndrome de Kasabach-Merritt Enfermedad metabólica (p. ej., acidemia propriónica y metilmalónica) Congénita/hereditaria (p. ej., TAR, TAMC)
Neonatal de aparición tardía (>72 h)	**Sepsis de aparición tardía** ECN Infección congénita (p. ej., CMV, toxoplasma, rubéola, VIH) Autoinmune Síndrome de Kasabach-Merritt Enfermedad metabólica (p. ej., acidemia propriónica y metilmalónica) Congénita/hereditaria (p. ej., TAR, TAMC)

*Las enfermedades más frecuentes aparecen en negrita.
CID, coagulación intravascular diseminada; CMV, citomegalovirus; ECN, enterocolitis necrosante; EGB, estreptococo del grupo B; LES, lupus eritematoso sistémico; PE, preeclampsia; PTI, púrpura trombocitopénica idiopática; RCIU, retraso del crecimiento intrauterino; TAMC, trombocitopenia amegacariocítica congénita; TAR, trombocitopenia con ausencia de radio.

De Roberts I, Murray NA: Neonatal thrombocytopenia: causes and management, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed *88:F359–F364, 2003.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Nachman RL, Rafii S: Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall, *N Engl J Med* 359:1261-1270, 2008.

Newman PK, Newman DK: Platelets and the vessel wall. In Orkin SH, Nathan DG, Ginsberg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood,* ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders Elsevier, pp 1379-1399.

Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, et al: New fundamentals in hemostasis, *Physiol Rev* 93(1):327-358, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

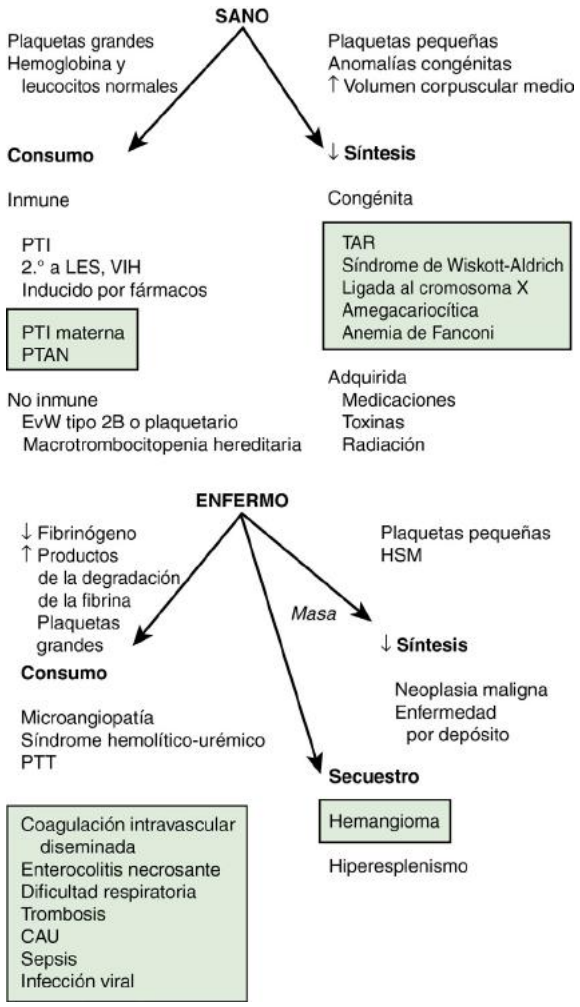

Figura 484-2 Diagnóstico diferencial de los síndromes trombocitopénicos en la infancia. Los síndromes se separan inicialmente por su aparición clínica. Las claves que orientan al diagnóstico se muestran en *cursiva*. Los mecanismos y las enfermedades frecuentes que producen dichos hallazgos se muestran en la *parte inferior* de la figura. Las enfermedades que afectan comúnmente a los neonatos se enumeran en los *cuadros sombreados*. CAU, catéter en arteria umbilical; EvW, enfermedad de von Willebrand; HSM, hepatoesplenomegalia; LES, lupus eritematoso sistémico; PTAN, púrpura trombocitopénica aloinmune neonatal; PTI, púrpura trombocitopénica inmune idiopática; PTT, púrpura trombótica trombocitopénica; TAR, trombocitopenia con ausencia de radio. *(De Scott JP: Bleeding and thrombosis. En Kliegman RM, editor:* Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *Filadelfia, 1996, WB Saunders, pág. 849; Kliegman RM, Marcdante KJ, Jenson HB y cols., editores:* Nelson essentials of pediatrics, *5.ª ed., Filadelfia, 2006, Elsevier/Saunders, pág. 716.)*

484.1 Púrpura trombocitopénica idiopática (autoinmune)

J. Paul Scott

La causa más frecuente de una trombocitopenia de presentación aguda en un niño por lo demás normal es la púrpura trombocitopénica idiopática (autoinmune) (PTI).

EPIDEMIOLOGÍA

Entre 1 y 4 semanas después de la exposición a una infección viral común, un pequeño número de niños (1 de cada 20.000) desarrolla un autoanticuerpo dirigido contra la superficie plaquetaria, que da lugar a la aparición aguda de un cuadro de trombocitopenia. En un 50-65% de los casos de PTI infantil existen antecedentes de enfermedad viral reciente. El pico de edad se produce entre el 1.er y el 4.° año de vida, aunque puede producirse desde los primeros años de la infancia hasta la edad avanzada. En la infancia la afectación es igual en ambos sexos. La PTI es más frecuente al final del invierno y la primavera, tras el pico estacional de enfermedades respiratorias virales.

PATOGENIA

Se desconoce el motivo por el que algunos niños desarrollan la presentación aguda de la enfermedad autoinmune. No se conoce la diana antigénica exacta de la mayoría de estos anticuerpos en la PTI aguda infantil, aunque en la PTI crónica muchos pacientes presentan anticuerpos contra los complejos de glucoproteínas plaquetarias αIIb-β_3 y GPIb. Las plaquetas circulantes recubiertas de este autoanticuerpo son reconocidas por el receptor Fc de los macrófagos esplénicos, que las fagocitan y las destruyen. La mayoría de las enfermedades virales comunes se han asociado a PTI, entre ellas la infección por el virus de Epstein-Barr (v. cap. 254) y el VIH (v. cap. 276). La PTI asociada al virus de Epstein-Barr acostumbra a ser de corta duración y sigue la evolución de una mononucleosis infecciosa. La PTI asociada al VIH suele ser crónica. En algunos casos la PTI se presenta en niños que sufren infección por *Helicobacter pylori* o raramente tras la vacunación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clásica de la PTI es la aparición brusca de petequias generalizadas y púrpura en un niño de 1 a 4 años previamente sano. Los padres suelen afirmar que el niño estaba bien el día anterior y que ahora está cubierto de cardenales y manchas violáceas. A menudo se encuentran hemorragias gingivales y de mucosas, sobre todo cuando la trombocitopenia es intensa (recuento plaquetario $<10 \times 10^9$/l). En general, existen antecedentes de una infección viral ocurrida 1-4 semanas antes del comienzo de la trombocitopenia. La exploración física es normal salvo por las petequias y la púrpura. La esplenomegalia es rara, al igual que las adenopatías, el dolor óseo y la palidez. En Reino Unido han creado un sistema de clasificación fácil de utilizar para caracterizar la gravedad de la hemorragia de la PTI en función de los síntomas y signos, sin tener en cuenta el recuento plaquetario:

1. Asintomática.
2. Síntomas leves: equimosis y petequias, epistaxis leves ocasionales, muy poca interferencia con la vida normal.
3. Síntomas moderados: lesiones mucocutáneas más graves; epistaxis más importante y menorragia.
4. Síntomas graves: episodios hemorrágicos (menorragia, epistaxis, melenas) que requieren transfusiones u hospitalización, los síntomas interfieren seriamente con la calidad de vida.

La presencia de hallazgos anormales, como hepatoesplenomegalia, dolor óseo o articular, o adenopatías importantes, otras citopenias o malformaciones congénitas, sugiere otros diagnósticos (leucemia, síndromes). Cuando el comienzo es insidioso, sobre todo en un adolescente, adquiere mayor verosimilitud la posibilidad de una PTI crónica o de una enfermedad sistémica como, por ejemplo, un lupus eritematoso sistémico (LES).

RESULTADO

Las hemorragias graves son raras (<3% de casos en un estudio internacional extenso). En el 70-80% de los niños con PTI aguda, el trastorno remite de manera espontánea en los 6 meses siguientes. No parece que el tratamiento modifique la historia natural de la enfermedad. Menos del 1% de los pacientes desarrolla hemorragia intracraneal. Los defensores de una actitud intervencionista alegan que el objetivo del tratamiento precoz consiste en elevar el recuento plaquetario a valores $>20 \times 10^9$/l y evitar esta rara complicación. No existen pruebas de que el tratamiento evite las hemorragias graves. Aproximadamente el 20% de los niños que presentan una PTI aguda evoluciona hacia una PTI crónica. El resultado/pronóstico puede relacionarse más con la edad, ya que es más probable que la PTI en los niños pequeños se resuelva mientras que el 50% de los casos de PTI en los adolescentes se cronifica.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Es frecuente una trombocitopenia intensa (recuento plaquetario $<20 \times 10^9$/l) con plaquetas de tamaño normal o aumentado, reflejo del aumento de recambio de plaquetas (fig. 484-3). En la PTI aguda la concentración de hemoglobina y el recuento y la fórmula leucocitaria deben ser normales. En caso de epistaxis o menorragia intensas, la concentración de hemoglobina puede disminuir. El estudio de la médula ósea revela unas series eritrocitaria y granulocítica normales con un número de megacariocitos normal o aumentado. Algunos de éstos

booksmedicos.org

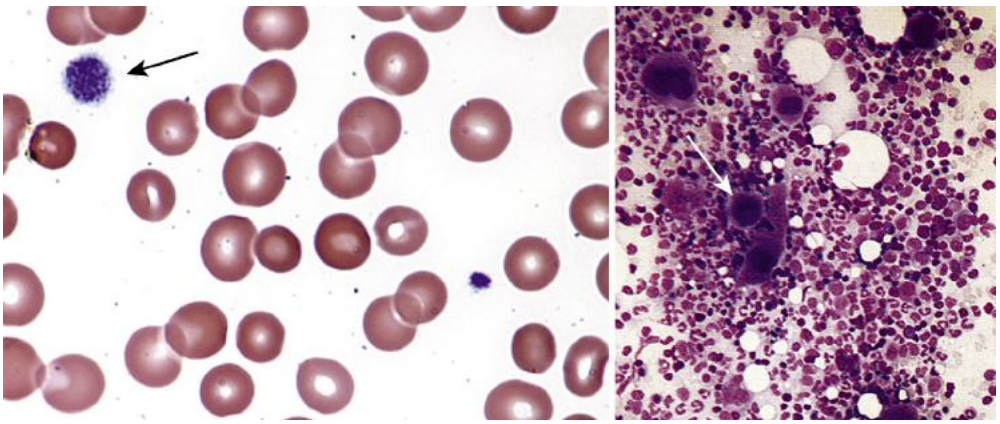

Figura 484-3 Frotis sanguíneo y aspirado de médula ósea de un niño con PTI en el que se observan plaquetas de gran tamaño (frotis sanguíneo *[izquierda]*) y una gran cantidad de megacariocitos, muchos de los cuales son inmaduros (aspirado de médula ósea *[derecha]*). *(De Blanchette V, Bolton-Maggs P: Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management,* Pediatr Clin North Am *55:393–420, 2008, pág. 400, fig. 4.)*

pueden ser inmaduros debido al aumento de recambio de plaquetas. Las **indicaciones** para realizar un aspirado/biopsia de la **médula ósea** son un recuento o una fórmula leucocitaria anormales o una anemia inexplicada, además de los datos sugestivos de insuficiencia medular o neoplasia identificados en los antecedentes clínicos o en la exploración física y que también pueden indicar la necesidad de otros estudios analíticos. En las poblaciones de riesgo debe analizarse el VIH, sobre todo en los adolescentes sexualmente activos. El análisis de anticuerpos antiplaquetarios rara vez resulta útil en la PTI aguda. Si existe una anemia inexplicada, deberá hacerse una prueba de antiglobulina directa (Coombs) para descartar un síndrome de Evans (anemia hemolítica y trombocitopenia autoinmunes) (v. cap. 458) o antes de iniciar el tratamiento con anti-D i.v.

DIAGNÓSTICO/DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los niños con aspecto sano y trombocitopenia moderada o intensa, otros parámetros sanguíneos normales y una exploración física normal, el diagnóstico diferencial es muy limitado y abarca la exposición a medicamentos que inducen la formación de anticuerpos, el secuestro esplénico debido a una hipertensión portal inadvertida hasta ese momento y, en raras ocasiones, un proceso aplásico inicial del tipo de la anemia de Fanconi (v. cap. 468). Además de los síndromes que cursan con trombocitopenia (v. cap. 484.8), como el síndrome de trombocitopenia con ausencia de radio (TAR) y la trombocitopenia relacionada con el MYH9, casi todos los trastornos medulares que interfieren con la producción de plaquetas terminan induciendo anomalías de la síntesis de eritrocitos y leucocitos, por lo que se manifiestan como alteraciones del hemograma. Los procesos asociados a un aumento de la destrucción no inmune de las plaquetas suelen ser enfermedades sistémicas graves con signos clínicos evidentes (p. ej., síndrome hemolítico-urémico [SHU], coagulación intravascular diseminada [CID]) (v. tabla 483-1 en cap. 483 y fig. 484-2). Los pacientes que reciben tratamiento con heparina pueden desarrollar una trombocitopenia inducida por heparina. La esplenomegalia aislada debe hacer pensar en la posibilidad de un hiperesplenismo debido a una hepatopatía o a una trombosis de la vena porta. La trombocitopenia autoinmune puede ser una manifestación inicial de un LES, de una infección por VIH, de la inmunodeficiencia variable común o, más rara vez, de un linfoma o un síndrome linfoproliferativo autoinmune. En los varones jóvenes con trombocitopenia y plaquetas pequeñas debe sospecharse un síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA; cap. 126.2), especialmente en los que tienen antecedentes de eczema e infecciones de repetición.

TRATAMIENTO

No hay pruebas que demuestren que el tratamiento modifique la evolución clínica de la PTI ni a corto ni a largo plazo. Muchos pacientes con PTI de reciente aparición presentan síntomas leves, con hallazgos limitados a petequias y púrpura cutánea, a pesar de presentar trombocitopenia grave. Si se comparan los pacientes tratados con controles no tratados, parece que el tratamiento podría inducir una elevación más rápida del recuento plaquetario hasta una cifra teóricamente segura $>20 \times 10^9$/l, aunque no existen datos que indiquen que el tratamiento precoz evite la hemorragia intracraneal. Los anticuerpos antiplaquetarios se unen a las plaquetas transfundidas igual que a las autólogas. Por tanto, la transfusión de plaquetas suele estar contraindicada en la PTI, salvo en presencia de una hemorragia potencialmente mortal. Las opciones terapéuticas iniciales de la PTI son las siguientes:

1. Para pacientes con síntomas mínimos, leves y moderados no se precisa otro tratamiento más que la educación y el asesoramiento de la familia y el paciente. Este abordaje recalca la naturaleza habitualmente benigna de la PTI y evita los altibajos terapéuticos que resultan una vez iniciado el tratamiento.
2. Según las recomendaciones de la American Society of Hematology: «Se debería emplear una dosis única de IGIV [inmunoglobulinas intravenosas] (0,8-1 g/kg) o un ciclo corto de corticosteroides como tratamiento de primera línea». Las IGIV en dosis de 0,8-1 g/kg/día durante 1 o 2 días inducen una elevación rápida del recuento plaquetario (en general, $>20 \times 10^9$/l) que en el 95% de los pacientes ocurre en 48 horas. Las IGIV parecen inducir su respuesta al disminuir la fagocitosis mediada por Fc de las plaquetas recubiertas por anticuerpos. El tratamiento con IGIV es caro y hay que dedicar mucho tiempo a su administración. Además, con mucha frecuencia, tras las infusiones de IGIV se producen cefaleas y vómitos que pueden indicar una meningitis aséptica inducida por las IGIV.
3. Prednisona. El tratamiento con corticosteroides se lleva empleando muchos años en la PTI aguda y crónica en adultos y niños. Parece que las dosis de prednisona de 1-4 mg/kg/24 h inducen un aumento más rápido de las plaquetas que en los pacientes con PTI no tratados. Se suele mantener este tratamiento con corticosteroides durante un ciclo corto hasta que se consiga un recuento de plaquetas superior a 20 x 10^9/l para evitar los efectos secundarios a largo plazo de estos fármacos, sobre todo retraso del crecimiento, diabetes mellitus y osteoporosis.
4. Tratamiento anti-D intravenoso. La administración i.v. de 50-75 µg/kg de anti-D a pacientes Rh positivos induce elevaciones del recuento plaquetario a cifras $>20 \times 10^9$/l en el 80-90% de los casos en 48-72 horas. Cuando se administra anti-D i.v. a una persona Rh positiva, ésta sufre una anemia hemolítica ligera. Los complejos de anticuerpos y eritrocitos se unen a los receptores Fc de los macrófagos e interfieren con la destrucción de las plaquetas, con lo que el recuento de éstas se eleva. El tratamiento con anti-D es ineficaz en pacientes Rh negativos. Se han descrito episodios raros de hemólisis intravascular con riesgo para la vida en niños y adultos tras recibir infusiones i.v. de anti-D.

Todos estos medicamentos pueden usarse para tratar las exacerbaciones de la PTI, que habitualmente aparecen varias semanas después del ciclo inicial de tratamiento. En el caso especial de la hemorragia intracraneal se han empleado numerosas modalidades terapéuticas, como la transfusión de plaquetas, las IGIV, los corticoides a dosis elevadas y la evaluación precoz por parte de los servicios de cirugía general y neurocirugía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

No existe consenso sobre el tratamiento de la PTI aguda infantil, excepto en el caso de los pacientes con hemorragias importantes (menos del 5% de los niños con PTI), que deben ser tratados. La hemorragia intracraneal es rara y, debido a su propia rareza, no hay pruebas de que el tratamiento reduzca realmente su incidencia.

En la PTI, la esplenectomía debe reservarse para 2 circunstancias: los niños mayores (≥4 años) con PTI grave de más de 1 año de duración (PTI crónica) cuyos síntomas no pueden controlarse fácilmente con el tratamiento y los casos en que una hemorragia potencialmente mortal (hemorragia intracraneal) complica una PTI aguda y no es posible corregir con rapidez el recuento plaquetario con transfusiones de plaquetas, IGIV y corticoides. La esplenectomía conlleva un riesgo de por vida de infecciones fulminantes causadas por microorganismos encapsulados, aumento del riesgo de trombosis y la posibilidad de desarrollar una hipertensión pulmonar en la vida adulta. Como alternativa a la esplenectomía se ha empleado rituximab fuera de indicación como tratamiento de la PTI crónica en niños. En un 30-40% de éstos este fármaco ha inducido una remisión parcial o completa.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA AUTOINMUNE CRÓNICA

Alrededor de un 20% de los pacientes que sufren una PTI aguda presenta una trombocitopenia persistente durante **más de 12 meses;** en estos casos se habla de PTI crónica. Pasado ese tiempo, debe hacerse una reevaluación detallada de las enfermedades asociadas, sobre todo de las de tipo autoinmune como el LES, y de las infecciones crónicas como el VIH así como de otras causas no inmunes de trombocitopenia crónica como la enfermedad de von Willebrand tipo 2B y tipo plaquetario, la trombocitopenia ligada al cromosoma X, el síndrome linfoproliferativo autoinmune, el síndrome de inmunodeficiencia variable común, la macrotrombocitopenia autosómica, y el SWA (también ligado al cromosoma X). Se debe descartar la presencia de una infección coexistente por *H. pylori,* y tratarla en caso de existir. El tratamiento tiene como objetivo controlar los síntomas y evitar las hemorragias graves. En la PTI, el lugar fundamental de síntesis de los anticuerpos antiplaquetarios y de destrucción de las plaquetas es el bazo. Por tanto, la esplenectomía induce una remisión completa de la enfermedad en el 64-88% de los niños con PTI crónica, lo que debe contrapesarse con el riesgo de infecciones fulminantes postesplenectomía que persiste durante toda la vida. En la decisión suelen influir otros aspectos de la forma de vida, así como la facilidad con la que el niño pueda ser controlado mediante el tratamiento médico con IGIV, corticoides, anti-D i.v. o rituximab. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado dos nuevos fármacos eficaces que actúan estimulando la trombopoyesis, romiplostim y eltrombopag (v. fig. 484-1) para el tratamiento de adultos con PTI crónica. Los datos preliminares sobre estos fármacos trombopoyéticos en los niños son prometedores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

484.2 Trombocitopenia inducida por fármacos

J. Paul Scott

Varios fármacos producen trombocitopenia inmune, debida bien a un proceso inmune, bien a una lesión de los megacariocitos. Algunos fármacos habituales usados en pediatría que producen trombocitopenia son el ácido valproico, la fenitoína, la carbamacepina, las sulfamidas, la vancomicina y la trimetoprima-sulfametoxazol. La trombocitopenia inducida por la heparina (y, más rara vez, la trombosis asociada) no es frecuente en este grupo de edad, aunque puede producirse cuando, tras exposición a la heparina, el paciente desarrolla un anticuerpo dirigido contra el complejo heparina/factor plaquetario 4. El tratamiento recomendado de la trombocitopenia inducida por heparina en adultos incluye argatrobán, lepirudina o danaparoide.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

484.3 Destrucción plaquetaria no inmune

J. Paul Scott

Los síndromes de CID (v. cap. 483), el SHU (v. caps. 484.4 y 518) y la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) (v. cap. 484.5) comparten el cuadro hematológico de la microangiopatía trombótica, consistente en destrucción de hematíes y desarrollo de una trombocitopenia de consumo debida al depósito de fibrina y plaquetas en la microvascularización. La anemia hemolítica microangiopática se caracteriza por el hallazgo de fragmentos de hematíes, con células en casco, esquistocitos, esferocitos y células espiculadas.

484.4 Síndrome hemolítico-urémico

Véase el capítulo 518.

484.5 Púrpura trombótica trombocitopénica

J. Paul Scott

La PTT es una rara combinación de **fiebre, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, alteración de la función renal y manifestaciones del SNC,** clínicamente similar al SHU pero que puede ser congénita, generalmente se presenta en adultos y ocasionalmente en adolescentes. La trombosis de la microvascularización del sistema nervioso central produce signos neurológicos sutiles que varían desde cambios del estado de ánimo y la orientación hasta afasia, ceguera y convulsiones. Las manifestaciones iniciales a menudo son inespecíficas (debilidad, dolor, vómitos). El diagnóstico rápido del cuadro es esencial. Los estudios analíticos proporcionan claves diagnósticas importantes y muestran una anemia hemolítica microangiopática caracterizada por la morfología anormal de los hematíes con esquistocitos, esferocitos y células en casco, y elevación del recuento reticulocitario junto a trombocitopenia. Los estudios de coagulación no suelen resultar diagnósticos. Las concentraciones de urea y creatinina séricas se encuentran elevadas en algunas ocasiones. El tratamiento de la PTT consiste en la plasmaféresis (recambio de plasma), que resulta efectiva en el 80-95% de los casos. El tratamiento mediante plasmaféresis se debería iniciar en función de la trombocitopenia y de la anemia hemolítica microangiopática, incluso en ausencia de otros síntomas. El rituximab, la esplenectomía y los corticoides se reservan para los casos refractarios. La mayoría de los casos de PTT se deben a una deficiencia mediada por autoanticuerpos de la metaloproteinasa (ADAMTS-13), responsable de la separación de los multímeros del FvW de alto peso molecular, que parece tener una participación esencial en la evolución de la microangiopatía trombótica. Por el contrario, las concentraciones de metaloproteinasa suelen ser normales en el SHU. Una **deficiencia congénita** de la metaloproteinasa produce casos familiares raros de PTT/SHU, que suelen manifestarse como episodios recurrentes de trombocitopenia y anemia hemolítica, con o sin cambios neurológicos, que a menudo se presentan en la infancia tras una enfermedad concomitante. En casos raros de PTT familiar también se han observado alteraciones del sistema del complemento. La deficiencia de ADAMTS-13 puede tratarse mediante infusiones repetidas de plasma fresco congelado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

484.6 Síndrome de Kasabach-Merritt

J. Paul Scott

Véase también el capítulo 650.

La asociación de un hemangioma gigante con una coagulación intravascular localizada que produce trombocitopenia e hipofibrinogenemia recibe el nombre de *síndrome de Kasabach-Merritt*. La localización del hemangioma es evidente en la mayoría de los pacientes, pero los hemangiomas de situación retroperitoneal o intraabdominal pueden precisar estudios de imagen para identificarlos. En el interior del hemangioma se produce un atrapamiento de plaquetas con activación de la coagulación, consumo de fibrinógeno y generación de productos de degradación de la fibrina (fibrinógeno). Las malformaciones arteriovenosas en el interior de las lesiones pueden provocar una insuficiencia cardíaca. Desde el punto de vista anatomopatológico, el síndrome de Kasabach-Merritt aparece con mayor frecuencia como resultado de un hemangioendotelioma kaposiforme o un hemangioma en penacho y no como un hemangioma simple.

booksmedicos.org

Bibliografía

Blumberg N, Heal JM, Phillips GL, et al: Platelets–to transfuse or not to transfuse, *Lancet* 380:1287-1289, 2012.

Boyle S, White RH, Brunson A, et al: Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia, *Blood* 121(23):4782-4790, 2013.

Breakey VR, Blanchette VS: Childhood immune thrombocytopenia: a changing therapeutic landscape, *Semin Thromb Hemost* 37(7):745-755, 2011.

Christensen RD, Henry E, Del Vecchio A: Thrombocytosis and thrombocytopenia in the NICU: incidence, mechanisms and treatments, *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(Suppl 4):15-17, 2012.

Cooper N, Bussel JB: The long-term impact of rituximab for childhood immune thrombocytopenia, *Curr Rheumatol Rep* 12(2):94-100, 2010.

Imbach P, Crowther M: Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia, *N Engl J Med* 365:734-740, 2011.

Josephson CD, Granger S, Assmann SF, et al: Bleeding risks are higher in children versus adults given prophylactic platelet transfusions for treatment-induced hypoproliferative thrombocytopenia, *Blood* 120:748-760, 2012.

Journeycake JM: Childhood immune thrombocytopenia: role of rituximab, recombinant thrombopoietin, and other new therapeutics, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012:444-449, 2012.

Kühne T, Imbach P: Management of children and adolescents with primary immune thrombocytopenia: controversies and solutions, *Vox Sang* 104(1):55-66, 2013.

Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al: Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia, *N Engl J Med* 363:2010, 1889-1899.

Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al: Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura, *Blood* 112:4003-4008, 2008.

Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al: Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS), *Blood* 121(22):4457-4462, 2013.

Neunert C, Lim W, Crowther M, et al: American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia, *Blood* 117(16):4190-4207, 2011.

Nurden AT: Sustaining platelet counts in chronic ITP, *Lancet* 377:358-360, 2011.

O'Leary ST, Glanz JM, McClure DL, et al: The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents, *Pediatrics* 129(2):248-255, 2012.

Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, et al: Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management, *Br J Haematol* 161(1):3-14, 2013.

Price V: Auto-immune lymphoproliferative disorder and other secondary immune thrombocytopenias in childhood, *Pediatr Blood Cancer* 60(Suppl 1):S12-S14, 2013.

Psaila B, Petrovic A, Page LK, et al: Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenic (ITP): study of 40 cases, *Blood* 114:4777-4783, 2009.

Ramaswamy K, Hsieh L, Leven E, et al: Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children, *J Pediatr* 165:600-605, 2014.

Yacobovich J, Revel-Vilk S, Tamary H: Childhood immune thrombocytopenia—who will spontaneously recover? *Semin Hematol* 50(Suppl 1):S71-S74, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arnold DM, Kukaswadia S, et al: A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia, *J Thromb Haemost* 11(1):169-176, 2013.

Aster RH, Bougie DW: Drug-induced immune thrombocytopenia, *N Engl J Med* 357:580-587, 2007.

Kelton JG, Arnold DM, Bates SM: Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia, *N Engl J Med* 368:737-744, 2013.

The Medical Letter: Choice of drugs for heparin-induced thrombocytopenia, *Med Lett Drugs Ther* 54:43-44, 2012.

booksmedicos.org

Bibliografía

Centers for Disease Control: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)-like illness associated with intravenous Opana ER abuse–Tennessee, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:1-4, 2013.

Loirat C, Coppo P, Veyradier A: Thrombotic thrombocytopenic purpura in children, *Curr Opin Pediatr* 25:216-224, 2013.

Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, et al: Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD003595, 2009.

Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, et al: Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired ADAMTS13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features, *Pediatr Blood Cancer* 60:1676-1682, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las extensiones de sangre periférica revelan alteraciones microangiopáticas. Para tratar este síndrome se han utilizado varios tipos de tratamientos, tales como el propranolol, la extirpación quirúrgica (cuando es posible), la fotocoagulación con láser, los corticoides en dosis altas, la radioterapia local, los fármacos antiangiogénicos como el interferón α_2 y la vincristina. Con el tiempo, la mayoría de los pacientes en los que el síndrome se manifiesta en la lactancia evolucionan hacia la regresión del hemangioma. Un ensayo terapéutico con antifibrinolíticos y ácido ε-aminocaproico puede ser útil en algunos casos para mejorar la coagulopatía.

484.7 Secuestro

J. Paul Scott

Los pacientes con esplenomegalia masiva desarrollan trombocitopenia, pues el bazo actúa como una esponja para las plaquetas y las secuestra en grandes cantidades. La mayoría de los casos desarrolla también una leucopenia y una anemia ligeras. Los pacientes con trombocitopenia causada por secuestro esplénico deben ser estudiados con el fin de establecer la etiología de la esplenomegalia, que puede ser infecciosa, inflamatoria, infiltrativa, neoplásica, obstructiva y hemolítica.

484.8 Síndromes trombocitopénicos congénitos

J. Paul Scott

Véase la tabla 484-2.

La **trombocitopenia amegacariocítica congénita (TAMC)** suele manifestarse en los primeros días o semanas de vida con petequias y púrpura causadas por una intensa trombocitopenia. La TAMC se debe a un raro defecto de la hematopoyesis causado por una mutación en el receptor de TPO de las células pluripotenciales (MPL). Salvo los hallazgos de la piel y las mucosas, la exploración física es normal. El estudio de la médula ósea muestra una ausencia de megacariocitos. Los pacientes suelen progresar con el paso del tiempo hacia una insuficiencia medular (aplasia). El trasplante de células precursoras hematopoyéticas es curativo.

El síndrome de **TAR** consiste en trombocitopenia (ausencia o hipoplasia de megacariocitos) que se manifiesta en las primeras etapas de la lactancia, con anomalías bilaterales del radio de gravedad variable, que oscilan desde leves modificaciones hasta un importante acortamiento del miembro (fig. 484-4). Muchos de estos niños tienen también otras malformaciones esqueléticas del cúbito, el radio y las extremidades inferiores. Los pulgares están presentes. La intolerancia a la lactancia artificial con leche de vaca (presente en el 50% de los casos) puede complicar el tratamiento, debido a que induce hemorragias gastrointestinales, una mayor trombocitopenia, eosinofilia y reacción leucemoide. La trombocitopenia de este síndrome suele remitir a lo largo de los primeros años de vida. Por el momento se desconoce la base molecular del síndrome TAR. Se han descrito algunos pacientes con un síndrome de **trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radiocubital** debido a una mutación del gen *HOXA11*. A diferencia del síndrome TAR, esta mutación produce aplasia medular.

El **SWA** se caracteriza por trombocitopenia con plaquetas diminutas, eczema e infecciones de repetición como consecuencia de una deficiencia inmunitaria (v. cap. 126.2). Se hereda como un trastorno ligado al cromosoma X, y ya se ha secuenciado el gen responsable. Parece que la proteína WAS desempeña una función esencial en la regulación de la arquitectura del citoesqueleto, tanto de las plaquetas como de los linfocitos T en respuesta a las señales celulares mediadas por un receptor. Esta proteína es común a todas las células hematopoyéticas. El estudio molecular de las familias con trombocitopenia ligada al cromosoma X demostró que muchos de sus miembros afectados tienen una mutación puntual en el gen WAS, mientras que los pacientes con la manifestación florida del SWA presentan deleciones de grandes genes. El estudio de la médula ósea demuestra que el número de megacariocitos es normal, aunque su forma es muy abigarrada. La semivida de las plaquetas transfundidas es asimismo normal. La esplenectomía suele corregir la trombocitopenia, lo que indica una destrucción acelerada de las plaquetas formadas por el enfermo. Tras la esplenectomía, estos pacientes corren mayores riesgos

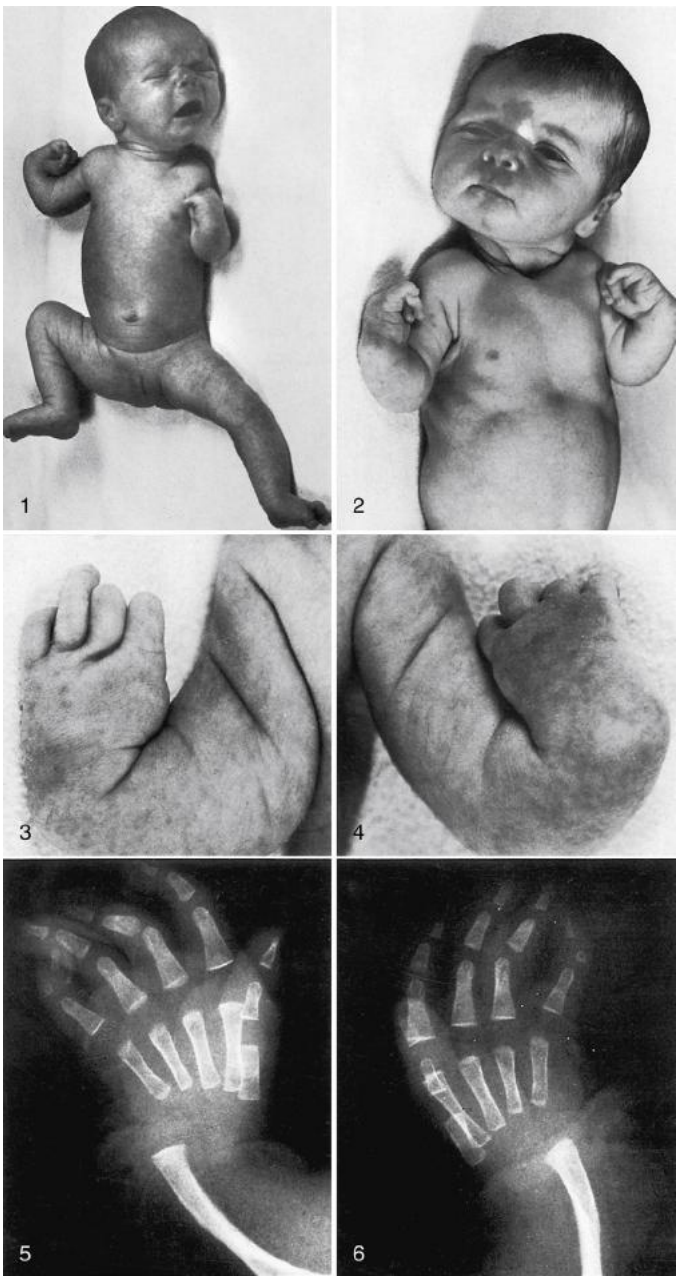

Figura 484-4 Recién nacido primogénito de padres jóvenes y sanos, con síndrome de TAR de expresión completa, con trombocitopenia, hipereosinofilia y anemia. Se observa la hipoplasia del húmero distal y de las cinturas escapulares, la displasia bilateral de cadera, el pie calcáneo leve y la clinodactilia de ambos meñiques. El paciente presentaba alergia importante a la leche de vaca, manifestada por un cuadro de diarrea, vómitos, pérdida de peso y disminución del recuento plaquetario, por lo que fue obligatorio suprimir la leche de vaca de la dieta. Se observa también un puente nasal deprimido persistente y el desarrollo de piernas arqueadas. *(De Wiedemann H-R, Kunze J, Grosse F-R, editores:* Clinical syndromes, *3.ª ed., [traducción inglesa], Londres, 1997, Mosby-Wolfe, pág. 430.)*

de infecciones fulminantes y necesitan profilaxis antibiótica contra los microorganismos encapsulados durante el resto de su vida. Alrededor del 5-15% de los pacientes con SWA desarrolla neoplasias malignas linforreticulares. Un trasplante de células precursoras hematopoyéticas exitoso cura el SWA. La **diseritropoyesis** y la **macrotrombocitopenia ligada al cromosoma X** se han relacionado con mutaciones del gen *GATA-1*, un factor de transcripción eritroide y megacariocítico.

Trombocitopenia relacionada con el gen *MYH9*: Diversos síndromes de trombocitopenia hereditaria, como los síndromes de Sebastian, Epstein, May-Hegglin y Fechtner, se caracterizan por macrotrombocitope-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

nia autosómica dominante, cuerpos de inclusión en los neutrófilos y diferentes alteraciones físicas como sordera neurosensorial, nefropatía y/o patologías oculares. Todos estos síndromes se deben a diferentes mutaciones en el gen *MYH9* (cadena pesada de la miosina-IIa no muscular). La trombocitopenia suele ser leve y no es progresiva. Otros pacientes con macrotrombocitopenia de herencia recesiva presentan alteraciones en el cromosoma 22q11. Las mutaciones en el gen de la glicoproteína Ibβ, un componente esencial del receptor plaquetario del FvW, pueden resultar en un síndrome de Bernard-Soulier (v. cap. 484.13).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

484.9 Trombocitopenia neonatal

J. Paul Scott

Véase también el capítulo 103.4.

En los recién nacidos, la trombocitopenia rara vez se debe a un trastorno primario de la megacariocitopoyesis y es mucho más frecuente que se deba a una enfermedad sistémica o al paso de anticuerpos maternos dirigidos contra las plaquetas fetales (v. tabla 484-2). La trombocitopenia neonatal suele asociarse a infecciones virales congénitas, sobre todo a rubéola, citomegalovirus, infecciones por protozoos como la toxoplasmosis, sífilis y otras infecciones bacterianas perinatales, en especial las causadas por bacilos gram-negativos. La trombocitopenia asociada con la CID puede ser responsable de graves hemorragias espontáneas. La combinación de trombocitopenia intensa y hallazgos abdominales anormales es frecuente en la enterocolitis necrosante y en otras causas de necrosis intestinal. La trombocitopenia en un niño obliga a descartar patógenos virales y bacterianos.

La trombocitopenia mediada por anticuerpos en el recién nacido se debe al paso transplacentario de anticuerpos maternos dirigidos contra las plaquetas fetales. La púrpura trombocitopénica neonatal aloinmune (PTNA) es consecuencia del desarrollo de anticuerpos maternos contra los antígenos de las plaquetas fetales heredados del padre y reconocidos como extraños por el sistema inmunitario de la madre. Es el equivalente plaquetario de la incompatibilidad Rh del recién nacido. La incidencia de PTNA es de 1/4.000-5.000 nacidos vivos. Las manifestaciones clínicas consisten en el desarrollo de petequias y púrpura generalizada pocos días después del nacimiento en un niño aparentemente sano. Los estudios analíticos revelan un recuento plaquetario materno normal, con trombocitopenia moderada o intensa en el recién nacido. La investigación detallada de los antecedentes maternos no logra hallar indicios de trombocitopenias anteriores. Hasta el 30% de los lactantes con PTNA grave sufre hemorragias intracraneales, que pueden ser prenatales o perinatales. A diferencia de lo que sucede en la enfermedad Rh, puede producirse ya una trombocitopenia grave en el primer embarazo y los posteriores a menudo tienen una afectación más grave que el primero.

El **diagnóstico** de PTNA depende de la demostración de los aloanticuerpos maternos dirigidos contra las plaquetas del padre. Los aloantígenos diana pueden identificarse con estudios especiales. La causa más frecuente es la incompatibilidad para el aloantígeno plaquetario HPA-1a. Se han identificado polimorfismos específicos de ADN que permiten un estudio prenatal para identificar embarazos de riesgo. El diagnóstico diferencial de la PTNA debe hacerse con el paso transplacentario de autoanticuerpos antiplaquetarios maternos (PTI materna) y, lo que es más frecuente, con infecciones virales y bacterianas.

El **tratamiento** de la PTNA consiste en la administración de IGIV a la madre antes del parto. El tratamiento suele iniciarse en el 2.° trimestre y se mantiene durante el resto de la gestación. El control del recuento plaquetario fetal puede hacerse en muestras de sangre del cordón umbilical obtenidas por vía percutánea. El parto debe hacerse por cesárea. Tras el nacimiento, si persiste una trombocitopenia grave, la transfusión de una unidad de plaquetas que compartan los aloantígenos maternos (p. ej., plaquetas maternas lavadas) elevará el recuento plaquetario hasta cifras que proporcionen una hemostasia eficaz. Cuando una mujer tiene un hijo afectado, el consejo genético es esencial para informar a los padres del elevado riesgo de trombocitopenia en los embarazos siguientes.

Los niños nacidos de madres con PTI **(PTI materna)** corren menor riesgo de hemorragia grave que los que nacen con PTNA, pero también pueden presentar una trombocitopenia intensa. El recuento plaquetario previo de la madre podría tener cierto valor predictivo, ya que una trombocitopenia materna grave antes del parto parece asociarse a un mayor riesgo de trombocitopenia fetal. En las madres a las que se ha practicado una esplenectomía por PTI, el recuento plaquetario puede ser normal pero ello no permite predecir si el niño desarrollará o no trombocitopenia.

El **tratamiento** consiste en la administración prenatal de corticoides a la madre y de IGIV y a veces corticoides al recién nacido tras el parto. La trombocitopenia en un lactante, tanto si se debe a una PTNA como a una PTI materna, suele ceder en un intervalo de 2-4 meses a partir del nacimiento. El período de mayor riesgo es el perinatal inmediato.

En el período neonatal a veces se presentan dos síndromes congénitos de insuficiencia en la producción plaquetaria. En la **TAMC,** el neonato presenta petequias y púrpura después del nacimiento. El resto de la exploración es normal. Hay ausencia de megacariocitos en la médula ósea. Este síndrome se debe a una mutación del receptor de la TPO de los megacariocitos que es esencial para el desarrollo de todas las líneas celulares hematopoyéticas. A veces se desarrolla pancitopenia y el tratamiento curativo es el trasplante de células madre hematopoyéticas. El **síndrome TAR** consiste en trombocitopenia que aparece en los primeros meses de vida con anomalías bilaterales de los radios de intensidad variable: desde alteraciones leves hasta acortamiento marcado de los miembros. Los pulgares están presentes. En muchos de estos niños existen además otras anomalías esqueléticas de las extremidades inferiores. En el 50% de los pacientes existe intolerancia a la leche de vaca. El síndrome TAR con frecuencia remite a lo largo del primer año de vida (v. cap. 484.8) (v. fig. 484-4).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

484.10 Trombocitopenia secundaria a enfermedades adquiridas que disminuyen la producción

J. Paul Scott y Veronica Flood

Las alteraciones de la médula ósea que inhiben la megacariopoyesis suelen afectar a la producción de eritrocitos y leucocitos. Las enfermedades infiltrativas tales como las neoplasias, por ejemplo la leucemia linfoblástica aguda, la histiocitosis, los linfomas y las enfermedades de depósito, suelen producir signos demostrables en la exploración física (adenopatías, hepatoesplenomegalia, tumores) o en el recuento de leucocitos y hematíes. Los procesos aplásicos pueden presentarse como trombocitopenias aisladas, pero son más comunes las alteraciones diversas del hemograma (leucopenia, neutropenia, anemia o macrocitosis). Los niños con anemia aplásica constitucional (anemia de Fanconi) suelen mostrar alteraciones en la exploración, entre ellas las anomalías del radio, otras malformaciones esqueléticas, talla corta, microcefalia e hiperpigmentación. Cuando la trombocitopenia se asocia a anomalías en la exploración física o en las demás líneas celulares sanguíneas está indicado el estudio de la médula ósea.

484.11 Alteraciones de la función plaquetaria

J. Paul Scott

Las únicas pruebas habitualmente disponibles para detectar el trastorno de la función plaquetaria son el tiempo de hemorragia y el analizador de la función plaquetaria (PFA-100). El tiempo de hemorragia mide la interacción entre las plaquetas y las paredes de los vasos sanguíneos, por lo que se ve afectado tanto por el recuento plaquetario como por la función plaquetaria. El valor predictivo del tiempo de hemorragia es dudoso porque depende de otros factores entre los que se cuentan la habilidad del técnico y la cooperación del paciente, lo que a menudo supone un reto con los lactantes o los niños pequeños. Un tiempo de hemorragia normal no descarta un defecto de la función plaquetaria leve en un paciente que presenta sintomatología clínica. El PFA-100 mide la adherencia-agregación plaquetaria en la sangre total bajo cizallamiento elevado, cuando se expone a colágeno-epinefrina o colágeno-ADP. Los resultados se expresan como tiempo de cierre medido en segundos.

booksmedicos.org

Bibliografía

Balduini CL, Savoia A: Genetics of familial forms of thrombocytopenia, *Hum Genet* 131(12):1821-1832, 2012.

Favier R, Feriel J, Favier M, et al: First successful use of eltrombopag before surgery in a child with MYH9-related thrombocytopenia, *Pediatrics* 132:e793-e795, 2013.

Gunay-Aygun M, Falik-Zaccai TC, Vilboux T, et al: NBEAL2 is mutated in gray platelet syndrome and is required for biogenesis of platelet α-granules, *Nat Genet* 43:732-734, 2011.

Pecci A: Pathogenesis and management of inherited thrombocytopenias: rationale for the use of thrombopoietin-receptor agonists, *Int J Hematol* 98:34-37, 2013.

Seward SL Jr, Gahl WA: Hermansky-Pudlak syndrome: health care throughout life, *Pediatrics* 132:153-160, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Christensen RD, Henry E, Del Vecchio A: Thrombocytosis and thrombocytopenia in the NICU: incidence, mechanisms and treatments, *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(Suppl 4):15-17, 2012.

Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, et al: Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management, *Br J Haematol* 161(1):3-14, 2013.

booksmedicos.org

Muchos laboratorios clínicos emplean el PFA-100 en vez de la determinación del tiempo de hemorragia. Tanto el tiempo de hemorragia como el PFA-100 detectan casos moderados o graves de enfermedad de von Willebrand y defectos de función plaquetaria, pero no son sensibles para la detección de alteraciones leves de la función plaquetaria y de las formas leves de enfermedad de von Willebrand. La utilización del PFA-100 como prueba de detección selectiva sigue siendo un tema controvertido, y, al igual que el tiempo de hemorragia, carece de especificidad. El tiempo de hemorragia es la única prueba habitualmente disponible para evaluar la interacción entre las plaquetas y las paredes de los vasos sanguíneos. En pacientes con antecedentes de hemorragias indicativos de enfermedad de von Willebrand o de una alteración de la función plaquetaria, se deben realizar estudios específicos del FvW y de la función plaquetaria con independencia de los resultados del tiempo de hemorragia o del PFA-100.

En la actualidad, la función plaquetaria se mide en el laboratorio clínico con un medidor de la agregación. Para ello se añade un agonista como el colágeno, el ADP, la ristocetina, la epinefrina, el ácido araquidónico y la trombina (o el péptido receptor de la trombina) a un plasma rico en plaquetas y, con una máquina automática, se mide el agrupamiento de las plaquetas a lo largo del tiempo. Simultáneamente, otros instrumentos miden la liberación del contenido de los gránulos de las plaquetas activadas, por ejemplo el ATP. De esta forma pueden valorarse al mismo tiempo la capacidad de agregación de las plaquetas y su actividad metabólica. Cuando se estudia a un paciente por una posible disfunción de plaquetas, es esencial excluir la contribución de agentes exógenos y hacer el estudio, siempre que sea posible, tras haber retirado toda la medicación durante 2 semanas. A menudo se necesita una evaluación adicional mediante citometría de flujo o pruebas moleculares para establecer un diagnóstico más definitivo.

484.12 Trastornos adquiridos de la función plaquetaria

J. Paul Scott

Varias enfermedades sistémicas se asocian a alteraciones funcionales de las plaquetas y, de ellas, las más frecuentes son las hepatopatías, las enfermedades renales (uremia) y las que producen cantidades aumentadas de productos de degradación de la fibrina. A menudo, estas alteraciones prolongan el tiempo de hemorragia y suelen asociarse a otras anomalías del mecanismo de la coagulación. El aspecto más importante del tratamiento es el dirigido a la enfermedad primaria. Si ello no es posible, las infusiones de desmopresina ayudarán a controlar la hemostasia y a corregir el tiempo de hemorragia. En algunos casos, las transfusiones de plaquetas, la administración de crioprecipitado o ambas también han logrado mejorar la hemostasia.

Son muchos los fármacos que alteran la función de las plaquetas y, de ellos, el más utilizado en los adultos es el ácido acetilsalicílico (aspirina). La aspirina acetila de manera irreversible la enzima ciclooxigenasa, que es esencial para la formación de tromboxano A_2. Este fármaco suele producir una disfunción de plaquetas moderada que se acentúa en presencia de otras alteraciones del mecanismo hemostático. Entre los fármacos utilizados con frecuencia en los niños que alteran la función de las plaquetas se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos, el ácido valproico y la penicilina en dosis altas. Los fármacos que bloquean el receptor de ADP plaquetario (clopidogrel), el antagonista del receptor αIIb-β_3, así como la aspirina, son fármacos específicos que inhiben la función plaquetaria con fines terapéuticos.

484.13 Alteraciones congénitas de la función plaquetaria

J. Paul Scott

Los defectos graves de la función de las plaquetas suelen manifestarse como petequias y púrpura poco después del nacimiento, sobre todo cuando el parto es vaginal. Las deficiencias del complejo GPIb plaquetario (receptor del FvW) o del complejo αIIb-β3 (receptor del fibrinógeno) producen graves alteraciones congénitas de la función plaquetaria.

El **síndrome de Bernard-Soulier,** un trastorno congénito grave de la función plaquetaria, está causado por la ausencia o deficiencia intensa del receptor del FvW (complejo GPIb) en la membrana de las plaquetas. Este síndrome se caracteriza por trombocitopenia con plaquetas gigantes y una notable prolongación del tiempo de hemorragia (>20 minutos) o del tiempo de cierre medido con el PFA-100. Las pruebas de agregación plaquetaria revelan la ausencia de agregación plaquetaria inducida por la ristocetina, pero la agregación es normal con todos los demás agonistas. La ristocetina induce la unión del FvW a las plaquetas y aglutina las plaquetas. Los resultados de los estudios del FvW son normales. El complejo GPIb interactúa con el citoesqueleto de las plaquetas y parece que la falta de tal interacción es la que provoca el gran tamaño de las plaquetas. El síndrome de Bernard-Soulier se hereda de forma autosómica recesiva. Las mutaciones genéticas que producen el síndrome de Bernard-Soulier suelen identificarse en los genes que forman el complejo GPIb de glucoproteínas Ibα, Ibβ, V y IX.

La **tromboastenia de Glanzmann** es un trastorno congénito asociado a una grave disfunción plaquetaria que conlleva la prolongación del tiempo de hemorragia con un recuento plaquetario normal. La morfología y el tamaño de las plaquetas son normales y el tiempo de hemorragia y el tiempo de cierre medido con el PFA-100 se encuentran muy alterados. Los estudios de agregación revelan una agregación anormal o ausente con todos los agonistas salvo con la ristocetina, pues ésta aglutina a las plaquetas sin necesidad de que sean metabólicamente activas. El trastorno se debe a una deficiencia del receptor de fibrinógeno αIIb-β_3 de las plaquetas, el principal complejo de integrina que se encuentra en la superficie celular y que cambia de conformación por medio de señales de dentro a fuera cuando la plaqueta se activa. El fibrinógeno se une a este complejo cuando la plaqueta es activada e induce la agregación plaquetaria. La enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva y se debe a mutaciones identificables en los genes de αIIb o β_3. El diagnóstico del síndrome de Bernard-Soulier y de la tromboastenia de Glanzmann se confirma mediante el estudio por citometría de flujo de las glucoproteínas de las plaquetas del paciente.

La deficiencia hereditaria de los gránulos de almacenamiento de las plaquetas se observa en síndromes raros pero bien definidos asociados a deficiencia de gránulos intracitoplasmáticos. La **deficiencia de cuerpos densos** se caracteriza por la ausencia de los gránulos que contienen ADP, ATP, Ca^{2+} y serotonina. El trastorno se diagnostica por la ausencia de liberación de ATP en los estudios de agregación plaquetaria y puede confirmarse mediante microscopia electrónica. El **síndrome de las plaquetas grises** se debe a la ausencia de gránulos α en las plaquetas, lo que hace que las plaquetas de la sangre periférica sean grandes y adquieran un color gris con la tinción de Wright. En este raro síndrome no ocurre agregación con la mayoría de los agonistas, salvo con la trombina y la ristocetina, y tampoco hay liberación del contenido de los gránulos. El estudio con microscopia electrónica es diagnóstico.

OTRAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

Las anomalías de la vía de activación/transmisión de señales plaquetarias y de la liberación del contenido de los gránulos constituyen un grupo heterogéneo de defectos de la función plaquetaria que suelen manifestarse con equimosis, epistaxis y/o menorragia. Los síntomas pueden ser sutiles y a menudo se hacen más evidentes con ocasión de una intervención quirúrgica de alto riesgo como la amigdalectomía/adenoidectomía o con la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En el laboratorio, el tiempo de hemorragia es variable y el tiempo de cierre medido con el PFA-100 a menudo se prolonga, aunque no siempre sucede. Los estudios de agregación plaquetaria revelan una agregación deficiente con uno o dos agonistas, una liberación anormal del contenido de los gránulos o ambas anomalías.

La formación de tromboxano a partir del ácido araquidónico tras la activación de la fosfolipasa es esencial para la función normal de las plaquetas. La falta o la disfunción de enzimas tales como la ciclooxigenasa y la tromboxano sintetasa, que metabolizan al ácido araquidónico, se traduce en alteraciones de la función plaquetaria. En el medidor de agregación, las plaquetas de estos pacientes no se agregan en respuesta al ácido araquidónico.

Los defectos más frecuentes de la función plaquetaria son los caracterizados por un tiempo de hemorragia y un tiempo de cierre medido con el PFA-100 variables y una agregación anormal con uno o dos agonistas, en general el ADP, el colágeno o ambos. En estos pacientes, la agregación es normal con el péptido receptor de la trombina y en algunos de ellos sólo la liberación de ATP a partir de los gránulos intracitoplasmáticos es deficiente. La importancia de este hallazgo es objeto de debate.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

El tratamiento eficaz depende de la gravedad del trastorno diagnosticado y del episodio hemorrágico. En todos los defectos de la función plaquetaria, salvo en los graves, puede administrarse desmopresina en dosis de 0,3 µg/kg por vía i.v. para tratar las hemorragias leves o moderadas. Además de su efecto sobre la concentración de FvW y de factor VIII, la desmopresina corrige el tiempo de hemorragia y aumenta la hemostasia en muchos pacientes con defectos de la función plaquetaria leves o moderados. En el síndrome de Bernard Soulier y en la tromboastenia de Glanzmann, las transfusiones de 1 unidad de plaquetas/5-10 kg de peso corrigen el defecto hemostático y pueden salvar la vida del enfermo. Raramente pueden desarrollarse anticuerpos contra la proteína plaquetaria deficiente, lo que limita la eficacia de la transfusión de plaquetas. En estos casos, la administración de factor VIIa recombinante utilizado en indicación no contemplada en la ficha técnica parece resultar eficaz y está siendo objeto de estudios clínicos. En los dos cuadros, el trasplante de células precursoras hematopoyéticas ha sido curativo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

484.14 Enfermedades de los vasos sanguíneos

J. Paul Scott

Las enfermedades de los vasos sanguíneos o de las estructuras de soporte presentan hallazgos similares a los observados en los trastornos hemorrágicos, aunque las pruebas de coagulación suelen ser normales. Las petequias y las lesiones purpúricas de estos pacientes a menudo se deben a una vasculitis/vasculopatía subyacente. La biopsia cutánea puede ser especialmente útil para identificar la alteración anatomopatológica vascular.

PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN

Véase el capítulo 167.1.

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

Véase el capítulo 659.

OTRAS ENFERMEDADES ADQUIRIDAS

El escorbuto, el tratamiento crónico con corticoides y la malnutrición grave se asocian a un «debilitamiento» de la matriz de colágeno que sostiene a los vasos sanguíneos. Por tanto, dichos factores se asocian con facilidad para la formación de equimosis y, sobre todo en el caso del escorbuto, hemorragias gingivales y pérdida de los dientes. En ciertos síndromes vasculíticos, como el LES, pueden encontrarse lesiones cutáneas que inicialmente adoptan el aspecto de petequias y púrpura.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 8
El bazo

Capítulo 485
Anatomía y función del bazo

Amanda M. Brandow y Bruce M. Camitta

ANATOMÍA

El esbozo del bazo puede reconocerse en la 5.ª semana de la gestación. En el momento del nacimiento, el órgano pesa unos 11 g y, a partir de ese momento, aumenta de tamaño hasta la pubertad, alcanzando un peso medio de 135 g, y posteriormente disminuye de tamaño durante la vida adulta. Aproximadamente el 15% de los pacientes presenta un bazo accesorio. Los componentes esplénicos principales son el compartimento linfático *(pulpa blanca)* y el sistema de filtración *(pulpa roja)*. La pulpa blanca está formada por vainas linfáticas periarteriales de linfocitos T con centros germinales que contienen linfocitos B. La pulpa roja posee un esqueleto de células reticulares fijas, macrófagos móviles, canales endoteliales parcialmente colapsados (cordones de Billroth) y senos esplénicos. Una *zona marginal* rica en células dendríticas (presentadoras de antígenos) separa la pulpa roja de la blanca. La cápsula esplénica contiene músculo liso y se contrae en respuesta a la adrenalina. Alrededor del 10% de la sangre liberada por el bazo fluye rápidamente a través de una red vascular cerrada. El 90% restante fluye de manera más lenta a través de un sistema abierto (los *cordones esplénicos*), donde se filtra por hendiduras de 1-5 µm antes de penetrar en los senos esplénicos.

FUNCIÓN

Su estructura anatómica y su sistema de flujo sanguíneo peculiares permiten al bazo llevar a cabo sus funciones de reservorio, filtración e inmunitarias. Este órgano recibe entre el 5 y el 6% del gasto cardíaco, pero en condiciones normales sólo contiene 25 ml de sangre. No obstante, puede albergar una cantidad mucho mayor cuando aumenta de tamaño, lo que provoca citopenias. La hematopoyesis es una de sus funciones principales de los 3 a los 6 meses de vida fetal pero después desaparece. No obstante, esta función puede ser reanudada en pacientes con mielofibrosis o anemia hemolítica grave. El factor VIII y un tercio del total de plaquetas circulantes son secuestrados en el bazo, desde donde se liberan en situaciones de estrés o tras la inyección de adrenalina. La pérdida de la función de reservorio esplénico puede provocar trombocitosis y leucocitosis. No parece que la elevación del recuento plaquetario tras la pérdida de la función esplénica o la esplenectomía se asocie a un mayor riesgo de trombosis en los niños.

El lento flujo sanguíneo a través de los macrófagos y las pequeñas aberturas de las paredes de los senos facilitan las funciones de filtración, proceso en el que se elimina el exceso de membrana de los eritrocitos jóvenes. La pérdida de esta función se caracteriza por la aparición de células en diana, poiquilocitosis y disminución de la fragilidad osmótica. El bazo es el lugar principal de destrucción de los eritrocitos viejos, función que asumen otras células reticuloendoteliales tras la esplenectomía. Además, el bazo retira las células alteradas o anormales (como los esferocitos y los eritrocitos cubiertos por anticuerpos) y las plaquetas dañadas/anormales. También puede eliminar las inclusiones intracitoplasmáticas sin necesidad de lisar los eritrocitos. La hipoesplenia funcional o anatómica se caracteriza por una circulación mantenida de células que contienen restos nucleares **(cuerpos de Howell-Jolly),** hemoglobina desnaturalizada **(cuerpos de Heinz)** y otros residuos de los hematíes. Estos residuos pueden aparecer como **«hoyos»** en la microscopia indirecta.

El bazo desempeña un papel importante en la defensa del huésped contra las infecciones. Es el órgano linfoide más grande del organismo y contiene casi la mitad de los linfocitos B productores de inmunoglobulinas de todo el cuerpo. El bazo procesa los materiales extraños y estimula la producción de anticuerpos opsonizantes. En el bazo también se produce properdina y tuftsina. Por tanto, las personas jóvenes (no inmunizadas) o hipoesplénicas corren un mayor riesgo de **sepsis** por neumococos y otras bacterias encapsuladas. El bazo también puede emplear la fagocitosis para atrapar y destruir los parásitos intracelulares. El bazo desempeña un papel menor en la respuesta de anticuerpos a los antígenos inyectados por vía subcutánea o intramuscular, pero es necesario para la producción precoz de anticuerpos tras la exposición a antígenos intravenosos. El bazo puede ser un lugar importante de producción de anticuerpos en la púrpura trombocitopénica inmune.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Balduini CL, Pecci A, Savoia A: Recent advances in the understanding and management of MYH9-related inherited thrombocytopenias, *Br J Haematol* 154(2):161-174, 2011.

Lambert MP, Poncz M: Inherited platelet disorders. In Orkin SH, Nathan DG, Ginsberg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood,* ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders Elsevier, pp 1463.

Podda G, Femia EA, Pugliano M, et al: Congenital defects of platelet function, *Platelets* 23(7):552-563, 2012.

Quiroga T, Mezzano D: Is my patient a bleeder? A diagnostic framework for mild bleeding disorders, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012:466-474, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A: Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type, *Genet Med* 10:597-605, 2010.

booksmedicos.org

Bibliografía

de Porto AP, Lammers AJ, Bennink RJ, et al: Assessment of splenic function, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29(12):1465-1473, 2010.

Hilmes MA, Strouse PJ: The pediatric spleen, *Semin Ultrasound CT MR* 28:3-11, 2007.

Mebius RE, Kraal G: Structure and function of the spleen, *Nat Rev Immunol* 5(8):606-616, 2005.

Rogers ZR, Wang WC, Luo Z, et al: Biomarkers of splenic function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG Trial, *Blood* 117(9):2614-2617, 2011.

Safak AA, Simsek E, Bahcebasi T: Sonographic assessment of the normal limits and percentile curves of liver, spleen, and kidney dimensions in healthy school-aged children, *J Ultrasound Med* 24(10):1359-1364, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 486

Esplenomegalia

Amanda M. Brandow y Bruce M. Camitta

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el 15% de los recién nacidos, el 10% de los niños y el 5% de los adolescentes normales puede palparse un bazo blando y liso. En la mayoría de las personas, el bazo ha de crecer hasta 2-3 veces su tamaño normal para que pueda palparse. Para explorarlo, lo mejor es situarse de pie a la derecha del paciente colocado en decúbito supino y palpar el abdomen mientras el explorado inspira profundamente o colocar al paciente en decúbito lateral derecho. La palpación del borde esplénico más de 2 cm por debajo del margen costal se considera anormal. Un bazo aumentado de tamaño puede llegar a la pelvis, por lo que, cuando se sospecha una esplenomegalia, la exploración debe iniciarse más abajo. Cuando la esplenomegalia se debe a una hipertensión portal, las venas superficiales del abdomen suelen estar distendidas. Los pacientes pueden referir también dolor en el cuadrante superior izquierdo cuando el bazo aumenta de tamaño. La detección y confirmación radiológica de la esplenomegalia puede hacerse con ecografía, TC o gammagrafía con azufre coloidal marcado con tecnecio-99m, que también sirve para valorar la función esplénica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la tabla 486-1 se recogen las causas específicas de esplenomegalia. Para establecer el diagnóstico debe realizarse una historia clínica

Tabla 486-1 Diagnóstico diferencial de la esplenomegalia según fisiopatología

LESIONES ANATÓMICAS
Quistes, seudoquistes
Hamartomas
Síndrome de poliesplenia
Hemangiomas y linfangiomas
Hematoma o rotura (traumática)
Peliosis

HIPERPLASIA CAUSADA POR ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS
Hemólisis aguda y crónica*
Hemoglobinopatías (drepanocitosis en la lactancia con o sin crisis de secuestro y variantes falciformes, talasemia mayor, hemoglobinas inestables)
Enfermedades de la membrana de los eritrocitos (esferocitosis hereditaria, eliptocitosis, piropoiquilocitosis)
Deficiencias de enzimas eritrocitarias (déficit grave de G6PD, déficit de piruvato cinasa)
Hemólisis inmune (hemólisis autoinmune e isoinmune)
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Deficiencia crónica de hierro
Hematopoyesis extramedular
Enfermedades mieloproliferativas: LMC, LMC juvenil, mielofibrosis con metaplasia mieloide, policitemia vera
Osteopetrosis
Pacientes que reciben factores estimuladores de colonias de granulocitos y granulocitos-macrófagos

INFECCIONES†
Bacterianas
Sepsis aguda: *Salmonella typhi, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* tipo b, *Staphylococcus aureus*
Infecciones crónicas: endocarditis infecciosa, meningococemia crónica, brucelosis, tularemia, enfermedad por arañazo de gato
Infecciones locales: absceso esplénico (*S. aureus*, estreptococos, menos frecuente *Salmonella* spp. polimicrobiana), absceso hepático piógeno (bacterias anaerobias, enterobacterias gramnegativas), colangitis
Virales*
Infecciones virales agudas, especialmente en los niños
Citomegalovirus (CMV) congénito, herpes simple, rubéola
Hepatitis, A, B, y C; CMV
Virus de Epstein-Barr (VEB)
Síndromes hemofagocíticos virales: CMV, VEB, VHH-6
VIH
Por espiroquetas
Sífilis, especialmente sífilis congénita
Leptospirosis
Por rickettsias
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas
Fiebre Q
Tifus
Micóticas/micobacterianas
Tuberculosis miliar
Histoplasmosis diseminada
Blastomicosis de Sudamérica
Candidiasis sistémica (en pacientes inmunocomprometidos)
Parasitarias
Paludismo
Toxoplasmosis, especialmente congénita
Toxocara canis, Toxocara cati (larva migratoria visceral)
Leishmaniasis (Kala-azar)
Esquistosomiasis (afectación hepática-portal)
Tripanosomiasis
Fascioliasis
Babesiosis

ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS E INFLAMATORIAS*
Lupus eritematoso sistémico
Artritis reumatoide
Enfermedad mixta del tejido conectivo
Vasculitis sistémica
Enfermedad del suero
Hipersensibilidad a fármacos, especialmente a fenitoína
Enfermedad injerto contra huésped
Síndrome de Sjögren
Crioglobulinemia
Amiloidosis
Sarcoidosis
Síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLPA)
Enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT)
Linfocitosis granular extensa y neutropenia
Síndromes de histiocitosis
Síndromes hemofagocíticos (no virales, familiares)

NEOPLASIAS MALIGNAS
Primaria: leucemia (aguda, crónica), linfoma, angiosarcoma, enfermedad de Hodgkin
Metástasis

ENFERMEDADES POR DEPÓSITO
Lipidosis (enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick, gangliosidosis infantil GM_1)
Mucopolisacaridosis (tipo Hurler, Hunter)
Mucolipidosis (enfermedad de célula-I, sialidosis, deficiencia de sulfatasa múltiple, fucosidosis)
Defectos del metabolismo de los hidratos de carbono: galactosemia, intolerancia a la fructosa, glucogenosis de tipo IV
Síndrome del histiocito azul marino
Enfermedad de Tangier
Enfermedad de Wolman
Hiperquilomicronemia tipos I, IV

CONGESTIVA*
Insuficiencia cardíaca
Cirrosis o fibrosis intrahepática
Obstrucción portal extrahepática (trombosis), de la vena esplénica o de la hepática (trombosis, síndrome de Budd-Chiari)

*Frecuente.
†La infección crónica o recurrente sugiere que existe una inmunodeficiencia subyacente.
CMV, citomegalovirus; G6PD, glucosa-6-fostato deshidrogenasa; LMC, leucemia mieloide crónica; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH-6, virus herpes humano tipo 6; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

detallada que preste atención a los signos sistémicos (fiebre, sudoración nocturna, malestar, pérdida de peso) y a la exploración física completa (con especial atención a las adenopatías), junto a un hemograma completo y un estudio minucioso de los frotis de sangre periférica.

Seudoesplenomegalia

Unas conexiones mesentéricas anormalmente alargadas pueden hacer que el bazo descienda o emigre de su posición normal. El aumento de tamaño del lóbulo izquierdo del hígado, un tumor en el hipocondrio izquierdo o un hematoma esplénico pueden confundirse con una esplenomegalia. Los quistes esplénicos pueden contribuir a una esplenomegalia o simularla; estos quistes pueden ser congénitos (epidermoides) o adquiridos (seudoquistes) tras un traumatismo o un infarto. Los quistes suelen ser asintomáticos y encontrarse en un estudio radiológico hecho por otro motivo. La esplenosis tras la rotura esplénica o un bazo accesorio (presente en el 15% de la población normal) también pueden simular una esplenomegalia; sin embargo, en la mayoría de los casos no son palpables. El síndrome de poliesplenia congénita consiste en cardiopatía congénita, anomalías de los órganos del lado izquierdo, pulmones bilobulados, atresia biliar y seudoesplenomegalia (v. cap. 431.11).

Hiperesplenismo

El aumento de la función esplénica (secuestro o destrucción de las células circulantes) puede producir citopenias periféricas (trombocitopenia, neutropenia, anemia), mayor actividad de la médula ósea y esplenomegalia. Suele ser secundario a otra enfermedad y puede curar cuando se trata la enfermedad subyacente o, si es absolutamente necesario, con la esplenectomía.

Esplenomegalia congestiva (síndrome de Banti)

La esplenomegalia puede deberse a la obstrucción de las venas hepáticas, porta o esplénica, y puede cursar con hiperesplenismo. La enfermedad de Wilson (v. cap. 357.2), la galactosemia (v. cap. 87.2), la atresia biliar (v. cap. 356.1) y la deficiencia de α_1-antitripsina (v. cap. 357) pueden producir inflamación, fibrosis y obstrucción vascular hepáticas. Las malformaciones congénitas (ausencia o hipoplasia) de las venas porta o esplénica pueden provocar una obstrucción vascular. La onfalitis séptica o la tromboflebitis (espontáneas o como resultado del cateterismo de la vena umbilical en los recién nacidos) pueden provocar la obstrucción secundaria de estos vasos. Los conglomerados de hematíes falciformes pueden obstruir el flujo venoso esplénico y causar infartos. Cuando el bazo sufre una obstrucción vascular, la esplenectomía cura el hiperesplenismo. Sin embargo, como la obstrucción suele afectar a los sistemas hepático o porta, la derivación portocava puede resultar más útil, ya que tanto la hipertensión portal como la trombocitopenia contribuyen a las hemorragias por varices.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 487-1 Enfermedades asociadas a hipoesplenismo o atrofia esplénica

FORMAS CONGÉNITAS
- Neonatos normales y prematuros
- Hipoplasia congénita aislada
- Síndrome de Ivemark
- Síndrome poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica autoinmune (APECED)
- Síndrome de hipoparatiroidismo
- Síndrome de Stormorken
- Síndromes de heterotaxia

TRASTORNOS DIGESTIVOS
- Enfermedad celíaca
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Enfermedad de Whipple
- Dermatitis herpetiforme
- Linfangiectasia intestinal
- Enteritis ulcerosa crónica idiopática

TRASTORNOS HEPÁTICOS
- Hepatitis crónica activa
- Cirrosis biliar primaria
- Cirrosis hepática e hipertensión portal
- Alcoholismo y hepatopatía alcohólica

TRASTORNOS ONCOHEMATOLÓGICOS
- Enfermedades por hemoglobina S
- Trasplante de médula ósea
- Enfermedad injerto contra huésped crónica
- Leucemia aguda
- Síndromes mieloproliferativos crónicos
- Síndrome de Fanconi
- Tumores esplénicos
- Mastocitosis

ENFERMEDADES AUTOINMUNES
- Lupus eritematoso sistémico
- Artritis reumatoide
- Glomerulonefritis
- Granulomatosis de Wegener
- Síndrome de Goodpasture
- Síndrome de Sjögren
- Poliarteritis nudosa
- Tiroiditis
- Sarcoidosis

ENFERMEDADES INFECCIOSAS
- VIH/sida
- Meningitis por neumococo
- Paludismo

FORMAS IATRÓGENAS
- Exposición a metildopa
- Esteroides en dosis altas
- Nutrición parenteral total
- Irradiación esplénica

ALTERACIONES DE LA CIRCULACIÓN ESPLÉNICA
- Trombosis de la arteria esplénica
- Trombosis de la vena esplénica
- Trombosis de la arteria celíaca

OTROS
- Amiloidosis

De Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states, Lancet 378(9785):86-97, 2011.

Capítulo **487**

Hipoesplenismo, traumatismo esplénico y esplenectomía

Amanda M. Brandow y Bruce M. Camitta

HIPOESPLENISMO

La ausencia congénita de bazo se asocia a cardiopatías congénitas cianóticas, dextrocardia, pulmones trilobulados bilaterales y heterotopia de órganos abdominales (síndrome de Ivemark; v. cap. 431.11). La función esplénica suele ser normal en los niños con **poliesplenia congénita.** En los recién nacidos normales, sobre todo en los prematuros, puede encontrarse un **hipoesplenismo funcional.** Los niños con hemoglobinopatías falciformes (v. cap. 462.1) pueden desarrollar una hipofunción esplénica incluso a los 6 meses de edad. En un principio, el trastorno se debe a la obstrucción vascular y puede invertirse con transfusiones de hematíes o hidroxiurea. Sin embargo, el bazo acaba por desarrollar autoinfartos que hacen de él un órgano fibroso, con pérdida permanente de la función. También en el paludismo (v. cap. 288), tras la radiación del hipocondrio izquierdo y cuando la función reticuloendotelial del bazo se ve sobrepasada (como sucede en las anemias hemolíticas o en las enfermedades metabólicas de depósito), puede haber un hipoesplenismo funcional. En algunos casos de enfermedad autoinmune (artritis reumatoide, lupus, sarcoidosis), nefritis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, hepatitis crónica, síndrome de Pearson, anemia de Fanconi y enfermedad de injerto contra huésped (tabla 487-1) se han descrito casos de hipofunción esplénica.

La hipofunción del bazo se caracteriza por la aparición de hematíes con inclusiones en las extensiones de sangre periférica (cuerpos de Howell-Jolly o cuerpos de Heinz), «**hoyos**» en la microscopia de interferencia y mala captación de tecnecio en las gammagrafías del bazo, con tecnecio o de otro tipo (tabla 487-2; fig. 487-1). Se puede encontrar también una menor cantidad de linfocitos B memoria con inmunoglobina M y es un factor de riesgo de sepsis fulminante. Los pacientes con hipoesplenismo funcional o con asplenia corren un riesgo mayor de sepsis por bacterias encapsuladas y se pueden beneficiar de la profilaxis con antibióticos.

TRAUMATISMOS ESPLÉNICOS

En los traumatismos abdominales pueden producirse lesiones esplénicas. Los pequeños desgarros de la cápsula esplénica pueden dar lugar a dolor abdominal o a dolor referido en el hombro izquierdo debido

booksmedicos.org

Bibliografía

Dabritz J, Worch J, Materna U, et al: Life-threatening hypersplenism due to idiopathic portal hypertension in early childhood: case report and review of the literature, *BMC Gastroenterol* 10:122, 2010.

Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N: Hereditary spherocytosis, *Lancet* 372(9647):1411-1426, 2008.

Pozo AL, Godfrey EM, Bowles KM: Splenomegaly: investigation, diagnosis and management, *Blood Rev* 23(3):105-111, 2009.

Thomas AS, Mehta AB, Hughes DA: Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst haematologists, *Blood Cells Mol Dis* 50(3):212-217, 2013.

Weinreb NJ, Rosenbloom BE: Splenomegaly, hypersplenism, and hereditary disorders with splenomegaly, *O J Gen* 3:24-43, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 487-2 Técnicas diagnósticas y características de la disfunción esplénica

	DESCRIPCIÓN	COMENTARIOS
Linfocitos B memoria con inmunoglobulina M	Las células dependen del bazo para sobrevivir. Se producen en la zona marginal	Se necesitan pruebas especiales
Gammagrafía con azufre coloidal marcado con tecnecio 99m	Medida cuantitativa de la captación de partículas de azufre coloidal que permite una valoración estática bastante precisa de la función esplénica	La hipertrofia del lóbulo hepático izquierdo puede ser un factor limitante (esta técnica no muestra de forma clara si la masa se origina en el hígado o el bazo cuando existe un solapamiento con el lóbulo izquierdo hipertrófico)
Eliminación de los eritrocitos autólogos dañados por el calor marcados con tecnecio 99m o rubidio 81	La medida del tiempo de eliminación permite evaluar de forma dinámica la función esplénica	Los defectos previos en los eritrocitos, las dificultades en la incorporación por éstos del isótopo radiactivo, los resultados falsos negativos o positivos en relación con una lesión excesiva o insuficiente por calor pueden condicionar que esta prueba no sea adecuada en la práctica clínica
Detección de los cuerpos de Howell-Jolly con tinciones	Eritrocitos con restos nucleares Citometría de flujo	No precisa un equipo especial; impreciso para cuantificar la hipofunción esplénica
Detección de los eritrocitos con hoyos mediante microscopia de interferencia de fase	Eritrocitos con indentaciones de la membrana (4% por encima del límite superior del intervalo normal)	Necesidad de microscopio de interferencia de fases; los recuentos permiten una amplia gama de mediciones y se correlacionan con los métodos gammagráficos

De Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states, Lancet *378(9785):86-97, 2011, tabla 1.*

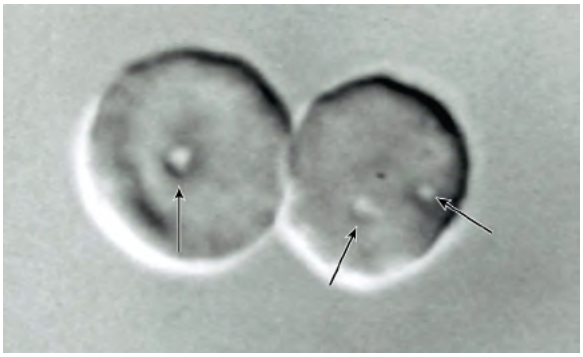

Figura 487-1 Típicos eritrocitos con «hoyos». Se observa un eritrocito con hoyos en esta microscopia de interferencia de fases, reconocible por la típica «fosita» en la membrana celular *(flechas). (De Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states,* Lancet *378[9785]:86-97, 2011, fig. 2.)*

a la irritación diafragmática causada por la sangre. Los desgarros más importantes provocan hemorragias más graves, con dolores similares y signos de shock hipovolémico. Los bazos con esplenomegalia previa (como en los pacientes con mononucleosis infecciosa) son más propensos a la rotura con traumatismos menores. Los pacientes con una esplenomegalia deberían evitar los deportes de contacto y otras actividades que aumenten el riesgo de traumatismos esplénicos. La TC con contraste i.v. es la mejor técnica de imagen para estudiar los traumatismos esplénicos.

El **tratamiento** de las lesiones capsulares pequeñas consiste en una observación estrecha, prestando atención a las modificaciones de las constantes vitales y a los hallazgos abdominales; se harán determinaciones seriadas de la hemoglobina y se estará preparado para una rápida intervención quirúrgica si la situación del paciente empeora (v. cap. 72). La necesidad de transfusiones de hematíes debería ser mínima (<25 ml/kg/48 horas). Estos pacientes suelen permanecer hospitalizados durante 10-14 días y deben limitar su actividad durante meses. En las hemorragias abdominales más importantes, en caso de inestabilidad clínica o deterioro o cuando se sospechan otras lesiones viscerales, está indicada la laparotomía con o sin esplenectomía. Siempre que sea posible, para conservar parte de la función inmunitaria esplénica deberá sustituirse la esplenectomía total por una parcial o por la reparación del bazo.

ESPLENECTOMÍA

La esplenectomía debe limitarse a indicaciones específicas en las que el tratamiento médico es (o ha sido) ineficaz. Entre estas indicaciones se encuentran la rotura esplénica traumática, los defectos anatómicos, las anemias hemolíticas graves dependientes de transfusiones, las citopenias inmunes, las enfermedades metabólicas de depósito y el hiperesplenismo secundario. El principal riesgo a largo plazo de la esplenectomía son las infecciones fulminantes tras la esplenectomía (sepsis o meningitis). Este riesgo es especialmente alto en los niños que tienen menos de 5 años en el momento de la intervención. El riesgo de sepsis es menor en las esplenectomías realizadas por traumatismos, defectos de la membrana eritrocitaria y trombocitopenia inmune (2-4%) que cuando existe una drepanocitosis, una talasemia o una inmunodeficiencia previa (síndrome de Wiskott-Aldrich, enfermedad de Hodgkin) o un bloqueo reticuloendotelial (enfermedades de depósito, anemias hemolíticas graves) (8-30%). El riesgo global es 2-5 por 1.000 pacientes asplénicos y año, con un riesgo a lo largo de la vida de infecciones fulminantes tras la esplenectomía del 5%; más de la mitad de ellas se producen en los 2 años siguientes a la esplenectomía, aunque el riesgo persiste durante toda la vida. La esplenectomía laparoscópica reduce la morbilidad quirúrgica y la estancia hospitalaria.

Las bacterias encapsuladas tales como *Streptococcus pneumoniae* (>60% de los casos), *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* son las responsables de más del 80% de las sepsis postesplenectomía. Como el bazo es el encargado de filtrar la sangre y de las primeras respuestas de anticuerpos, la sepsis (con o sin meningitis) puede progresar rápidamente y provocar la muerte en las 12-24 horas siguientes a su aparición. Los pacientes esplenectomizados febriles deben ser evaluados y recibir un tratamiento antibiótico inmediato eficaz contra los microorganismos mencionados previamente. Este tratamiento se debería iniciar en el domicilio si se demorara el acceso a una asistencia médica definitiva. En tanto no se conozca la sensibilidad específica a los antibióticos y hasta que no se haya descartado la presencia de una meningitis, se recomienda administrar una cefalosporina de amplio espectro (cefotaxima o ceftriaxona). Se debe empezar el tratamiento con vancomicina (para cubrir los neumococos resistentes a la penicilina) en función de la gravedad de la enfermedad y la sensibilidad de los neumococos en el hospital. Los pacientes esplenectomizados también tienen mayor riesgo de contraer infecciones por protozoos como el paludismo o la babesiosis. Pueden desarrollarse infecciones graves tras una mordedura animal (sobre todo por un perro) y se debe a *Capnocytophaga canimorsus* o *C. cynodegmi*. Tras una mordedura se deberían administrar antibióticos profilácticos para prevenir una posible sepsis por estos gérmenes (v. cap. 724).

El tratamiento **preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio** puede reducir el riesgo de infección postesplenectomía. Es importante confirmar la necesidad de la esplenectomía y, si es posible, posponer la intervención hasta que el niño haya cumplido los 5 años. Las vacunas conjugadas contra neumococo, meningococo y *H. influenzae* administradas al menos 14 días antes de la esplenectomía pueden reducir la incidencia de sepsis tras la misma. La vacuna conjugada de polisacáridos-proteínas neumocócicas heptavalente (PCV7) fue sustituida por la vacuna conjugada de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

polisacáridos-proteínas neumocócicas 13-valente (PCV13). Por tanto, según cuál fuese la vacuna neumocócica administrada, puede ser recomendable una dosis única de PCV13. Además, la vacuna polisacárida neumocócica 23-valente debe administrarse en personas de 2 años o más y se administra una segunda dosis a los 5 años de la primera. La vacuna de la gripe se pone de forma anual, dado que la gripe es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones neumocócicas secundarias. Durante al menos 2 años a partir de la esplenectomía o hasta al menos los 5 años de edad debe administrarse una profilaxis con penicilina V oral (125 mg 2 veces al día en los niños menores de 5 años; 250 mg 2 veces al día en los de 5 años o más). Aunque el mayor riesgo ocurre en el postoperatorio inmediato, se han descrito casos de muerte muchos años después de la esplenectomía, lo que indica que el riesgo (y la necesidad de profilaxis) podría mantenerse durante toda la vida. En los pacientes que han sufrido una infección neumocócica invasiva o en aquéllos con deficiencias inmunitarias subyacentes se debe considerar mantener la profilaxis de por vida. En los niños con drepanocitosis, la profilaxis con penicilina se debe comenzar tan pronto como se establezca el diagnóstico. La profilaxis puede mantenerse hasta la vida adulta en los pacientes de máximo riesgo, incluidos aquéllos con antecedentes de sepsis por neumococo, pero la eficacia en este grupo de pacientes de más edad no ha sido bien documentada.

En los pacientes con una lesión traumática se debería plantear la reparación esplénica o la esplenectomía parcial para tratar de conservar la función esplénica. Puede que la esplenectomía parcial o la embolización esplénica parcial sean suficientes para mejorar algunas formas de anemia hemolítica. Hasta un 50% de los niños que se someten a esplenectomía por un traumatismo presenta una **esplenosis** espontánea; la esplenosis quirúrgica (distribución de múltiples fragmentos pequeños de bazo por todo el abdomen) puede reducir el riesgo de sepsis en los pacientes cuya esplenectomía fue necesaria por un traumatismo. Sin embargo, en ambas situaciones el tejido esplénico que recrece suele tener una mala función.

Además de la sepsis postesplenectomía, los pacientes esplenectomizados pueden sufrir complicaciones **tromboembólicas,** como trombosis arterial y venosa e **hipertensión pulmonar.** Estos hallazgos no se relacionan con el motivo por el que hubo que practicar la esplenectomía o con el recuento plaquetario postesplenectomía. Entre los mecanismos propuestos se encuentran la pérdida de la función de filtración del bazo, que permitiría que los hematíes anormales permanezcan en la circulación y activen la cascada de la coagulación. Se ha descrito la trombosis de la vena porta como complicación de la esplenectomía laparoscópica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 9

El sistema linfático

Capítulo 488

Anatomía y función del sistema linfático

Richard L. Tower y Bruce M. Camitta

El sistema linfático participa en muchos procesos biológicos, como la homeostasis de fluidos, la absorción de la grasa de la dieta y el inicio de las respuestas inmunitarias específicas. Este sistema está formado por los linfocitos circulantes, los vasos linfáticos, los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas, las adenoides, las placas de Peyer y el timo. La linfa, un ultrafiltrado de la sangre, pasa a los capilares linfáticos existentes en todos los órganos salvo en el encéfalo, la médula ósea, la retina, el cartílago, la epidermis, el pelo y las uñas. Éstos se unen para formar progresivamente vasos de mayor calibre por los que drenan las distintas regiones del organismo. En su trayecto, los vasos linfáticos llevan la linfa a los ganglios linfáticos, en los que se filtra por los sinusoides donde se fagocitan y procesan las partículas sólidas y los microorganismos infecciosos para ser presentados como antígenos a los linfocitos adyacentes. Estas acciones estimulan la producción de anticuerpos, las respuestas de las células T y la secreción de citocinas (v. cap. 123). La linfa termina por retornar a la circulación intravascular.

La composición de la linfa puede variar según el lugar de donde proceda. En general es clara, pero la que drena del intestino puede tener un aspecto lechoso (quilo) debido a la presencia de grasas. El contenido de proteínas es intermedio entre el del exudado y el del trasudado. La concentración de proteínas puede aumentar en caso de inflamación o en la linfa procedente del hígado o del intestino. La linfa también contiene un número variable de linfocitos y de células presentadoras de antígenos.

El desarrollo linfático embrionario (linfangiogénesis primaria) evoluciona del estado de competencia linfática a la dedicación linfática, la especificación, la coalescencia y la maduración. La linfangiogénesis secundaria tiene lugar en el contexto de la cicatrización de las heridas y la inflamación. Muchos genes resultan cruciales para el desarrollo y el funcionamiento linfático normal, como el *Prox1,* el factor de crecimiento endotelial vascular-C *(VEGF-C)* y el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular-3 *(VEGFR-3).*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 489

Alteraciones de los vasos linfáticos

Richard L. Tower y Bruce M. Camitta

Las alteraciones de los vasos linfáticos pueden ser congénitas o adquiridas. Los signos y síntomas dependen del aumento de la masa de tejido linfático o de la pérdida de linfa. La **linfangiectasia** es la dilatación de los vasos linfáticos. La linfangiectasia pulmonar es una causa de dificultad respiratoria (v. cap. 395.6). La afectación de los linfáticos intestinales produce hipoproteinemia y linfocitopenia secundarias a la pérdida de linfa hacia el intestino (v. cap. 338). El tratamiento trata de minimizar la presión hidrostática en el sistema linfático. Este objetivo se logra reduciendo la ingesta dietética de ácidos grasos de cadena larga y sustituyendo los triglicéridos de cadena media. Cuando no se obtienen resultados de este modo, se puede probar el tratamiento con octreótido o propranolol. El **linfangioma** es una malformación linfática congénita, que generalmente se detecta a la edad de 2 años. El **linfangioma circunscrito** se define como la presencia de muchos linfangiomas superficiales pequeños. Los linfangiomas más profundos se clasifican como **linfangiomas cavernosos** o **higromas quísticos.**

La **linfangiomatosis** consiste en la presencia de malformaciones múltiples o diseminadas. Algunas de estas lesiones tienen también un componente hemangiomatoso (v. cap. 505). La linfangiomatosis torácica cursa con quilotórax, masa o infiltrados pulmonares. Además estos pacientes presentan lesiones óseas, cutáneas y esplénicas. Puede ser un trastorno difuso o multifocal y se distingue de las linfangiectasias por la presencia de complejas anastomosis de vasos con dilatación en lugar de la dilatación simple de los capilares linfáticos preexistentes. El tratamiento quirúrgico para solucionar el efecto masa es pocas veces necesario. La mayoría de las lesiones pueden observarse durante 18-24 meses para valorar su involución. La cirugía es eficaz para las lesiones superficiales, pero se complica por la elevada incidencia de recidivas cuando se emplea para las lesiones más profundas. La esclerosis intralesional con OK-432, un derivado estreptocócico, ha resultado eficaz en pacientes seleccionados. La esclerosis también puede lograrse con etanol puro y bleomicina. Las lesiones macroquísticas responden mejor a la escleroterapia que los linfangiomas microquísticos. La ablación por radioterapia se ha utilizado para las lesiones linfáticas de la lengua. La **displasia linfática** puede producir problemas multiorgánicos, entre los que destacan el linfedema, la ascitis quilosa, el quilotórax y los linfangiomas óseos, pulmonares y de otras localizaciones.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alexakis N, Dardamanis D, Albanopoulos K, et al: Incidence, risk factors, and outcome of portal vein thrombosis after laparoscopic-assisted splenectomy in beta-thalassemia patients: a prospective exploratory study, *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 23(2):123-128, 2013.

Crary SE, Buchanan GR: Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders, *Blood* 114(14):2861-2868, 2009.

de Porto APNA, Lammers AJJ, Bennink RJ: Assessment of splenic function, *Eur J Clin Mircobiol Infect Dis* 29:1465-1473, 2010.

Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR: Post-splenectomy and hyposplenic states, *Lancet* 378(9785):86-97, 2011.

Karimi M, Musallam KM, Cappellini MD, et al: Risk factors for pulmonary hypertension in patients with beta thalassemia intermedia, *Eur J Intern Med* 22(6):607-610, 2011.

Kim NH, Lang IM: Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Eur Respir Rev* 21(123):27-31, 2012.

Mahlaoui N, Minard-Colin V, Picard C, et al: Isolated congenital asplenia: a French nationwide retrospective survey of 20 cases, *J Pediatr* 158:142-148, 2011.

Nuorti JP, Whitney CG: Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of pneumococcal disease among infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 59:1, 2010.

Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry, *Circulation* 124(18):1973-1981, 2011.

Pickering LK: Pneumococcal infections. In *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 29, Elk Grove Village, IL, 2012, American Academy of Pediatrics.

Prendiville TW, Barton LL, Tompson WR, et al: Heterotaxy syndrome: defining contemporary disease trends, *Pediatr Cardiol* 31:1052-1058, 2010.

Rice HE, Crary SE, Langer JC, et al: Comparative effectiveness of different types of splenectomy for children with congenital hemolytic anemias, *J Pediatr* 160:64-689, 2012.

Rubin LG, Schaffner W: Care of the asplenic patient, *N Engl J Med* 371:349-356, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alders M, Hogan BM, Gjini E, et al: Mutations in CCBE1 cause generalized lymph vessel dysplasia in humans, *Nat Genet* 41:1272-1274, 2009.

Alitalo K: The lymphatic vasculature in disease, *Nat Med* 17:1371-1380, 2011.

Kim H, Kataru RP, Koh GY: Regulation and implications of inflammatory lymphangiogenesis, *Trends Immunol* 33(7):350-356, 2012.

booksmedicos.org

La **linfangioleiomiomatosis** se caracteriza por la proliferación de células endoteliales linfáticas y células musculares lisas en los pulmones, con la consiguiente obstrucción de las vías aéreas y los linfáticos, formación de quistes, neumotórax e insuficiencia respiratoria. Inicialmente se puede confundir con asma. La linfangioleiomiomatosis afecta a mujeres jóvenes y se asocia también a mutaciones del gen supresor de tumores de la esclerosis tuberosa *TSC2* en un tercio de los casos. El sirolimús (rapamicina) estabiliza la función pulmonar, reduce los síntomas y mejora la calidad de vida; puede ser necesario el trasplante de pulmón.

El **linfedema** es una tumefacción localizada debida a la alteración del flujo linfático y puede ser congénito o adquirido. En los síndromes de Turner y Noonan y en la enfermedad de Milroy, que se hereda de forma autosómica dominante, así como en otras alteraciones cromosómicas, puede haber linfedemas congénitos. Varias familias con enfermedad de Milroy sufren mutaciones en el gen del receptor-3 del factor de crecimiento endotelial vascular *(VEGFR-3)*. También se han descrito casos con un patrón hereditario autosómico recesivo o ligado al cromosoma X. Las mutaciones de *GJC2* se asocian al linfedema hereditario. El **linfedema precoz** (enfermedad de Meige) produce un edema progresivo de extremidades inferiores, en general en mujeres durante el período peripuberal o durante el embarazo. El **síndrome de hipotricosis-linfedema-telangiectasia** posee un patrón hereditario autosómico dominante o autosómico recesivo y se ha relacionado con mutaciones del gen *SOX18*. También se ha descrito linfedema asociado a linfangiectasia intestinal, malformaciones cerebrovasculares, ptosis, uñas distróficas amarillas, distiquiasis y colestasis. Las mutaciones en *FOXC2* se asocian son un síndrome de linfedema-distiquiasis, en el que el linfedema aparece en la pubertad. Las mutaciones de *CCBE1, PTPN14* y *GATA2* se asocian al síndrome de linfangiectasias-linfedema de Hennekam (linfedema de las extremidades, linfangiectasias intestinales, retraso mental), el síndrome de linfedema-atresia de coanas y el síndrome de Emberger (linfedema de las extremidades inferiores y los genitales, hipoacusia, disfunción inmune y verrugas), respectivamente.

La obstrucción adquirida de los linfáticos puede ser consecuencia de tumores, fibrosis posradiación y cicatrización postinflamatoria. La **filariasis** es una causa importante de linfedema en África, Asia y América Latina. De los 120 millones de personas infectadas, aproximadamente 40 millones (principalmente adolescentes mayores y adultos) sufren linfedema o hidrocele. La alteración de los vasos linfáticos de mayor tamaño va acompañada de acumulación de linfa en el abdomen (ascitis quilosa) o el tórax (quilotórax). El linfedema no tratado puede ser discapacitante y se asocia con disfunción inmunitaria, inflamación, fibrosis, crecimiento excesivo del tejido adiposo y **linfangiosarcoma**. Las modalidades terapéuticas actuales tratan de reducir la tumefacción localizada por medio de masajes, ejercicio y compresión. Ningún fármaco ha demostrado ser eficaz y se debe evitar el uso de diuréticos. El reciente descubrimiento de las mutaciones genéticas proporciona posibles dianas terapéuticas, incluido el tratamiento genético. En el futuro puede que también se plantee como tratamiento del linfedema el trasplante de ganglios linfáticos autólogos y el uso de factores de crecimiento para estimular la linfangiogénesis.

La **linfangitis** es la inflamación de los vasos linfáticos que drenan un foco de infección. Se observan estrías rojas y dolorosas a la palpación que se extienden en sentido proximal desde el lugar infectado. Los ganglios linfáticos regionales también pueden ser dolorosos a la palpación. Los patógenos que con mayor frecuencia causan este tipo de infección son *Staphylococcus aureus* y los estreptococos del grupo A. El tratamiento debe incluir antibióticos eficaces contra dichos microorganismos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **490**

Linfadenopatía

Richard L. Tower y Bruce M. Camitta

Los ganglios linfáticos palpables son frecuentes en los pacientes pediátricos. El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos se debe a la proliferación de los elementos linfáticos normales o a una infiltración por células malignas o fagocitarias. En la mayoría de los casos, una búsqueda cuidadosa de los antecedentes y una exploración física completa indicarán el diagnóstico correcto.

DIAGNÓSTICO

¿Es la masa un ganglio linfático? Los tumores no linfáticos (costilla cervical, quiste tirogloso, quiste de la hendidura branquial o fístula infectada, higroma quístico, bocio, tumor del músculo esternocleidomastoideo, tiroiditis, absceso tiroideo, neurofibroma) son frecuentes en el cuello y menos en otras regiones. **¿El ganglio linfático se encuentra aumentado de tamaño?** En el recién nacido no suelen palparse ganglios linfáticos. Tras su exposición a los antígenos, el tejido linfático aumenta de volumen. No se considera que estén aumentados en tanto su diámetro no supera 1 cm en el caso de los ganglios cervicales y axilares y 1,5 cm en los inguinales. Los demás ganglios linfáticos no suelen ser palpables ni se observan en las radiografías simples. **¿Cuáles son las características de los ganglios?** Los ganglios con infección aguda suelen ser dolorosos a la palpación y también pueden producir eritema y calor en la piel que los cubre. La fluctuación indica la formación de un absceso. Los ganglios tuberculosos pueden asociarse formando conglomerados. En las infecciones crónicas no se encuentran muchos de estos signos. Los ganglios tumorales suelen ser duros y no dolorosos y pueden fusionarse o fijarse a la piel o a las estructuras subyacentes.

¿Las linfadenopatías son localizadas o generalizadas? Las adenopatías generalizadas (aumento de tamaño de más de 2 cadenas no contiguas de ganglios linfáticos) se deben a enfermedades sistémicas (tabla 490-1) y a menudo van acompañadas de hallazgos anormales en otros sistemas o aparatos. Por el contrario, las adenopatías regionales suelen ser consecuencia de una infección del ganglio afectado, de la zona que drena o de ambos (tabla 490-2). Cuando están producidas por agentes infecciosos distintos de las bacterias, las adenopatías

Tabla 490-1 Diagnóstico diferencial de las linfadenopatías generalizadas sistémicas

LACTANTES	NIÑOS	ADOLESCENTES
CAUSAS FRECUENTES		
Sífilis	Infección viral	Infección viral
Toxoplasmosis	VEB	VEB
CMV	CMV	CMV
VIH	VIH	VIH
	Toxoplasmosis	Toxoplasmosis
		Sífilis
CAUSAS RARAS		
Enfermedad de Chagas (congénita)	Enfermedad del suero	Enfermedad del suero
Leucemia	LES, ARJ	LES, ARJ
Tuberculosis	Leucemia/linfoma	Leucemia/linfoma/ enfermedad de Hodgkin
Reticuloendoteliosis	Tuberculosis	Enfermedad linfoproliferativa
Enfermedad linfoproliferativa	Sarampión	Tuberculosis
Enfermedad metabólica por depósito	Sarcoidosis	Histoplasmosis
Enfermedades histiocitarias	Infección fúngica	Sarcoidosis
	Peste	Infección fúngica
	Histiocitosis de células de Langerhans	Peste
	Enfermedad granulomatosa crónica	Reacción a fármacos
	Histiocitosis sinusal	Enfermedad de Castleman
	Reacción a fármacos	

ARJ, artritis reumatoide juvenil (enfermedad de Still); CMV, citomegalovirus; LES, lupus eritematoso sistémico; VEB, virus de Epstein-Barr; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed. Filadelfia, 2004, Elsevier, pág. 863.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alitalo K: The lymphatic vasculature in disease, *Nat Med* 17:1371-1380, 2011.

Alvarez OA, Kjellin I, Zuppan CW: Thoracic lymphangiomatosis in a child, *J Pediatr Hematol Oncol* 26(2):136-141, 2004.

Blei F: Lymphangiomatosis: clinical overview, *Lymphat Res Biol* 9(4):185-190, 2011.

Choi I, Lee S, Hong YK: The new era of the lymphatic system: no longer secondary to the blood vascular system, *Cold Spring Harb Perspect Med 2a:a006445*, 2012.

Cueni LN, Detmar M: The lymphatic system in health and disease, *Lymphat Res Biol* 6:109-122, 2008.

Fischer P, Supali T, Maizels RM: Lymphatic filariasis and Brugia timori: prospects for elimination, *Trends Parasitol* 20:351-355, 2004.

Hohman DW, Noghrehkar D, Ratnayake S: Lymphangioleiomyomatosis: a review, *Eur J Intern Med* 19:319-324, 2008.

McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al: Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis, *N Engl J Med* 364(17):1595-1606, 2011.

Perkins JA, Manning SC, Tempero RM, et al: Lymphatic malformations: review of current treatment, *Otolaryngol Head Neck Surg* 142:795-803, 2010.

Poralla C, Specht S, Born M, et al: Treatment of congenital generalized lymphangiectasia with propranolol in a preterm infant, *Pediatrics* 133:e439-e442, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 490-2 Linfadenopatías locales y enfermedades asociadas

CERVICAL
Infección orofaríngea (viral, estreptococos del grupo A o estafilococos)
Infección/infestación del cuero cabelludo (piojos de la cabeza)
Linfadenitis micobacteriana (micobacterias tuberculosas y no tuberculosas)
Infección viral (VEB, CMV, VHH-6)
Enfermedad por arañazo de gato
Toxoplasmosis
Enfermedad de Kawasaki
Enfermedad tiroidea
Enfermedad de Kikuchi
Histiocitosis sinusal (enfermedad de Rosai-Dorfman).
Enfermedad linfoproliferativa autoinmune
Síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenopatías cervicales (SFPEAFA)
AURICULAR ANTERIOR
Conjuntivitis
Otra infección ocular
Tularemia oculoglandular
Celulitis facial
Otitis media
Infección viral (especialmente rubéola, parvovirus)
SUPRACLAVICULAR
Neoplasia maligna o infección mediastínica (derecha)
Metástasis de neoplasia maligna abdominal (izquierda)
Linfoma
Tuberculosis
EPITROCLEAR
Infección de la mano o del miembro superior*
Linfoma†
Sarcoidosis
Sífilis
INGUINAL
Infección de la vía urinaria
Enfermedad venérea (especialmente sífilis o linfogranuloma venéreo)
Otras infecciones perineales
Infección supurativa de la extremidad inferior
Peste
HILIAR (NO PALPABLE, HALLAZGO EN RADIOGRAFÍA O TC TORÁCICA)
Tuberculosis†
Histoplasmosis†
Blastomicosis†
Coccidioidomicosis†
Leucemia/linfoma†
Enfermedad de Hodgkin†
Neoplasia maligna metastásica*
Sarcoidosis†
Enfermedad de Castleman
AXILAR
Enfermedad por arañazo de gato
Infección del brazo o de la pared torácica
Neoplasia maligna de la pared torácica
Leucemia/linfoma
Brucelosis
ABDOMINAL
Neoplasia maligna
Adenitis mesentérica (sarampión, tuberculosis, *Yersinia*, estreptococos del grupo A)

*Unilateral.
†Bilateral.
CMV, citomegalovirus; TC, tomografía computarizada; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH-6, virus herpes humano 6.
De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Elsevier, pág. 864.*

pueden caracterizarse por áreas anatómicas atípicas, una evolución prolongada, una fístula con drenaje, ausencia de infección piógena previa y antecedentes poco habituales (arañazo de gato, exposición a tuberculosis, enfermedad venérea). Un ganglio linfático duro y fijo siempre debe hacer pensar en una neoplasia maligna, con independencia de que existan o no síntomas sistémicos u otros hallazgos físicos anormales.

TRATAMIENTO

La valoración y el tratamiento de la linfadenopatía dependen del factor etiológico probable, deducido de los antecedentes y la exploración física. Muchos pacientes con adenopatías cervicales tienen antecedentes de infección viral y no necesitan tratamiento alguno. Si se sospecha una infección bacteriana, estará indicado un tratamiento antibiótico que cubra al menos estafilococos y estreptococos. En los pacientes que no responden a los antibióticos orales, demostrado por la tumefacción persistente y la fiebre, se deben administrar antibióticos antiestafilocócicos i.v. Si no se observa respuesta en 1-2 días o si existen signos de obstrucción de las vías aéreas o toxicidad importante, se debe realizar una TC, una RM o una ecografía cervical. Si existe material purulento, puede aspirarse guiándose por ecografía o TC; o si es abundante, puede ser necesaria la incisión y el drenaje. Deben realizarse tinciones de Gram y cultivos a partir del material purulento. Antes del tratamiento, debe documentarse el tamaño de los ganglios afectados y si no disminuyen en un plazo de 10-14 días, procederse a un nuevo estudio con hemograma completo y fórmula, títulos para el VEB, CMV, *Toxoplasma* y enfermedad por arañazo de gato, pruebas serológicas de antiestreptolisina O o anti-ADNasa, prueba cutánea de tuberculina y radiografía de tórax. Si no son diagnósticas, será conveniente consultar con un especialista en enfermedades infecciosas o en oncología. En caso de fiebre persistente o de origen desconocido, adelgazamiento, sudores nocturnos, localización supraclavicular, masa mediastínica, ganglios duros o adheridos a tejidos subyacentes, se considerará la conveniencia de una biopsia, que también puede estar indicada cuando el ganglio aumenta de tamaño a lo largo de 2 semanas en relación con el tamaño inicial, no disminuye en 4-6 semanas, no recupera su tamaño «normal» en 8-12 semanas o aparecen nuevos signos y síntomas.

Inicialmente puede resultar difícil diferenciar los trastornos benignos de los tumores malignos. Los ganglios indoloros duros y no eritematosos que afectan a múltiples lesiones (incluidos mediastino y abdomen), la hepatomegalia o esplenomegalia, la sudoración nocturna y la pérdida de peso sugieren malignidad o un proceso granulomatoso. La persistencia de los síntomas y las adenopatías durante más de 2 semanas y en determinadas localizaciones (supraclavicular, mediastínica, abdominal) también sugieren tumores malignos. Las citopenias y el aumento de la concentración de lactato deshidrogenasa en sangre se asocian a tumores malignos y a determinados trastornos inflamatorios. La TC es útil para identificar la afectación de otros órganos y ganglios; la biopsia guiada por ecografía o TC permite determinar la etiología. En ocasiones se tiene que realizar una punción aspiración con aguja fina o una biopsia escisional de los ganglios superficiales para establecer el diagnóstico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

490.1 Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (linfadenitis necrotizante histiocítica)

Richard L. Tower y Bruce M. Camitta

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es una enfermedad rara, generalmente autolimitada, que fue descrita inicialmente en pacientes de ascendencia asiática. En la actualidad se encuentran casos de la enfermedad en todos los grupos étnicos. También se han descrito casos familiares. La presentación es variada y puede manifestarse con fiebre de origen desconocido, pero más a menudo se presenta en niños de 8-16 años con adenitis cervical posterior firme y unilateral, fiebre, malestar, aumento de la velocidad de sedimentación globular, linfocitosis atípica y leucopenia. El tamaño de las adenopatías oscila de sólo 0,5 a 6 cm, son dolorosas espontáneamente o a la palpación en sólo un 50% de los casos, pueden

booksmedicos.org

Bibliografía

Friedmann AM: Evaluation and management of lymphadenopathy in children, *Pediatr Rev* 29:53-60, 2008.

Goins MR, Beasley MS: Pediatric neck masses, *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 24:457-468, 2012.

Ichikawa K, Sugimoto K, Isobe Y, et al: Usefulness of systemic computed tomography (CT) scanning in the detection of malignant lymphadenopathy, *Medicine (Baltimore)* 90(6):396-403, 2011.

Ludwig BJ, Wang J, Nadgir RN, et al: Imaging of cervical lymphadenopathy in children and young adults, *AJR Am J Roentgenol* 199:1105-1113, 2012.

Moffett KS: Pediatric infectious disease: unusual head and neck infections, *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 24:469-486, 2012.

Restrepo R, Oneto J, Lopez K, et al: Head and neck lymph nodes in children: the spectrum from normal to abnormal, *Pediatr Radiol* 39:836-846, 2009.

Sinha IP, Stickland A, John CM: A child with neck swelling, *BMJ* 344:42-43, 2012.

Tanphaichitr A, Bhushan B, Maddalozzo J, et al: Ultrasonography in the treatment of pediatric midline neck mass, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 138(9):823-827, 2012.

Twist CJ, Link MP: Assessment of lymphadenopathy in children, *Pediatr Clin North Am* 49:1009-1025, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ser múltiples y deben diferenciarse de un linfoma. En ocasiones existe afectación de ganglios bilaterales o de la región axilar o supraclavicular.

La etiología es desconocida, aunque se han sugerido etiologías bacterianas y virales. Cada vez hay más datos que apoyan que la causa es una alteración de la respuesta inmune. El diagnóstico se realiza mediante biopsia del ganglio linfático. Entre las características histológicas se observa necrosis con cariorrexis, infiltrado histiocítico, monocitos plasmocitoides en semiluna y ausencia de neutrófilos. La enfermedad por lo general es autolimitada y se resuelve espontáneamente en 6 meses, aunque se han producido recidivas hasta 16 años después. El tratamiento con corticoides sistémicos se reserva para los casos con síntomas graves. En raras ocasiones la enfermedad puede ser mortal. La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto se asocia con muchas enfermedades autoinmunes, principalmente el lupus eritematoso sistémico. El diagnóstico diferencial incluye linfoma, tuberculosis y lupus eritematoso sistémico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

490.2 Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)

Richard L. Tower y Bruce M. Camitta

Esta rara enfermedad benigna, generalmente autolimitada, posee una distribución mundial, pero es más frecuente en África y el Caribe. La etiología es desconocida, pero se sospecha la existencia de una alteración de la función inmune. Los pacientes presentan adenopatías cervicales indoloras, bilaterales, de gran tamaño, móviles, junto a un cuadro de fiebre, leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular y elevación policlonal de la inmunoglobulina G (hipergammaglobulinemia). Con frecuencia presentan sudores nocturnos y pérdida de peso. La anemia hemolítica autoinmune es un hallazgo poco frecuente. Raramente se presenta al nacimiento o en hermanos, y afecta más a varones que a mujeres.

Puede existir afectación de otras cadenas linfáticas. La afectación de otras estructuras diferentes a los ganglios linfáticos se produce en aproximadamente el 40% de los casos. Se ha descrito afectación de partes blandas en todos los sistemas del organismo, pero los órganos afectados con mayor frecuencia son la piel, seguida de la cavidad nasal, los senos, el paladar, la órbita, el hueso y el sistema nervioso central. En ocasiones existen autoanticuerpos contra los eritrocitos o la membrana sinovial. La biopsia, en la que se observan histiocitos pálidos con linfocitos fagocitados **(emperipolesis)** y la inmunorreactividad para la proteína S100 en los histiocitos grandes, junto con las características clínicas esperadas resultan diagnósticas. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la histiocitosis de células de Langerhans, los síndromes mieloproliferativos y el linfoma.

Esta enfermedad autolimitada no suele precisar tratamiento. Sin embargo, la enfermedad puede recurrir con frecuencia durante muchos años. Las exacerbaciones o la enfermedad con riesgo vital o que ponga en riesgo algún órgano responden al tratamiento con prednisona. Los casos que no responden han sido tratados mediante la extirpación quirúrgica o radioterapia. Un reducido número de pacientes han sido tratados con fármacos inmunomoduladores, como el interferón α, la 2-clorodesoxiadenosina, el imatinib y el rituximab. El tratamiento con antibióticos y quimioterapia ha resultado ineficaz.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

490.3 Enfermedad de Castleman

Richard L. Tower y Bruce M. Camitta

La enfermedad de Castleman es una rara enfermedad linfoproliferativa, también denominada *hiperplasia angiofolicular de los ganglios linfáticos*. La etiología subyacente es desconocida, aunque se ha identificado una asociación con el herpesvirus humano 8. El herpesvirus humano 8 puede estimular la producción excesiva de interleucina 6 (IL-6). La enfermedad suele presentarse en adolescentes o en adultos jóvenes. El aumento de tamaño de un solo ganglio linfático, con mayor frecuencia en el mediastino o el abdomen, es la forma de presentación localizada más frecuente. Algunos pacientes pueden presentar fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso y fatiga. El tratamiento pasa por la cirugía y/o la radioterapia.

La **enfermedad de Castleman multicéntrica** es una enfermedad linfoproliferativa sistémica que se manifiesta con linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, fiebre, anemia, sobreexpresión de IL-6 e hipergammaglobulinemia policlonal. La enfermedad de Castleman multicéntrica puede asociarse con la infección por VIH, enfermedades autoinmunes asociadas con linfadenopatías y el síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteínas M y lesiones cutáneas). El linfoma no Hodgkin puede ser concurrente o puede aparecer como resultado de la progresión de la enfermedad. No existe un tratamiento estándar para la enfermedad de Castleman multicéntrica, pero entre las opciones terapéuticas se encuentran la quimioterapia, los corticoides, los anticuerpos monoclonales contra CD20 (rituximab), los anticuerpos monoclonales contra la IL-6 (siltuximab), los anticuerpos anti-receptor de IL-6 (tocilizumab), los fármacos antivirales o el interferón α. La quimioterapia utilizada para los linfomas difusos de linfocitos B grandes y/o el rituximab son en la actualidad los tratamientos utilizados con mayor frecuencia y han logrado remisiones duraderas. El ganciclovir es el fármaco antiviral más activo. Los corticoides y los tratamientos anti-IL-6 proporcionan alivio sintomático, pero los síntomas reaparecen tras suspender el tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chuang CH, Yan DC, Chiu CH, et al: Clinical and laboratory manifestations of Kikuchi's disease in children and differences between patients with and without prolonged fever, *Pediatr Infect Dis J* 24:551-554, 2005.

Gosche JR, Vick L: Acute, subacute, and chronic cervical lymphadenitis in children, *Semin Pediatr Surg* 15:99-106, 2006.

Hutchinson CB, Wang E: Kikuchi-Fujimoto disease, *Arch Pathol Lab Med* 134:289-293, 2010.

Jun-Fen F, Chun-Lin W, Li L, et al: Kikuchi-Fujimoto disease manifesting as recurrent thrombocytopenia and Mobitz type II atrioventricular block in a 7-year-old girl: a case report and analysis of 138 Chinese childhood Kikuchi-Fujimoto cases with 10 years of follow-up in 97 patients, *Acta Paediatr* 96:1844-1847, 2007.

Lazzareschi I, Barone G, Ruggiero A, et al: Paediatric Kikuchi-Fujimoto disease: a benign cause of fever and lymphadenopathy, *Pediatr Blood Cancer* 50:119-123, 2008.

Lee HY, Huang YC, Lin TY, et al: Primary Epstein-Barr virus infection associated with Kikuchi's disease and hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and review of the literature, *J Microbiol Immunol Infect* 43:253-257, 2010.

Lee BC, Patel R: Kikuchi-Fujimoto disease: a 15-year analysis at a children's hospital in the United States, *Clin Pediatr (Phila)* 52(1):92-95, 2013.

Monaco SE, Khalbuss WE, Pantanowitz L: Benign non-infectious causes of lymphadenopathy: a review of cytomorphology and differential diagnosis, *Diagn Cytopathol* 40:925-938, 2012.

Mrowka-Kata K, Kata D, Kyrcz-Krzemien S, Helbig G: Kikuchi-Fujimoto and Kimura diseases: the selected, rare causes of neck lymphadenopathy, *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267:5-11, 2010.

Wong VK, Campion-Smith J, Khan M, et al: Kikuchi disease in association with *Pasteurella multocida* infection, *Pediatrics* 125:e679-e682, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Adeleye AO, Amir G, Fraifeld S, et al: Diagnosis and management of Rosai-Dorfman disease involving the central nervous system, *Neurol Res* 32:572-578, 2010.

Man XY, Zheng M: Generalized cutaneous papules and nodules in an Asian man, *JAMA* 310(2):199, 2013.

Pulsoni A, Anghel G, Falcucci P, et al: Treatment of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): report of a case and literature review, *Am J Hematol* 69:67-71, 2002.

Utikal J, Ugurel S, Kurzen H, et al: Imatinib as a treatment option for systemic non-Langerhans cell histiocytoses, *Arch Dermatol* 143:736-740, 2007.

Weitzman S, Jaffe R: Uncommon histiocytic disorders: the non-Langerhans cell histiocytoses, *Pediatr Blood Cancer* 45:256-264, 2005.

Zhu F, Zhang J, Xing X, et al: Rosai-Dorfman disease: a retrospective analysis of 13 cases, *Am J Med Sci* 345:200-210, 2013.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, et al: Clinical features and outcome in HIV-associated multicentric Castleman's disease, *J Clin Oncol* 29:2481-2486, 2011.

Cronin DM, Warnke RA: Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions, *Adv Anat Pathol* 16:236-246, 2009.

Dalton J, Shaw R, Democratis J: Kikuchi-Fujimoto disease, *Lancet* 383:1098-1099, 2014.

Dham A, Peterson BA: Castleman disease, *Curr Opin Hematol* 14:354-359, 2007.

Dispenzieri A, Gertz MA: Treatment of Castleman's disease, *Curr Treat Options Oncol* 6:255-266, 2005.

Feder HM Jr, Liu J, Rezuke WN: Kikuchi disease in childhood, *J Pediatr* 164:196-200, 2014.

Leroy S, Moshous D, Cassar O, et al: Multicentric Castleman disease in an HHV-8-infected child born to consanguineous parents, *Pediatrics* 129(1):e199-e203, 2012.

Muskardin TW, Peterson BA, Molitor JA: Castleman disease and associated autoimmune disease, *Curr Opin Rheumatol* 24:76-83, 2012.

Noh OK, Lee SW, Lee JW, et al: Cases report of unicentric Castleman's disease: revisit of radiotherapy role, *Radiat Oncol J* 31:48-54, 2013.

Sivakoti K, Doraisamy D, Niazi M, et al: Sinus histiocytosis and massive lymphadenopathy (Rosal-Dorfman disease) mimicking cervical lymphadenitis, *J Pediatr* 164:943-944, 2014.

Smith C, Lee-Miller C, Dishop MK, et al: Multicentric Castleman disease presenting with fever, *J Pediatr* 165:1261-1265, 2014.

Van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al: Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 15:966-974, 2014.

Van Rhee F, Fayard L, Voorhees P, et al: Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease, *J Clin Oncol* 28:3701-3708, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Cáncer y tumores benignos

PARTE XXII

Capítulo 491

Epidemiología del cáncer infantil y del adolescente

Barbara L. Asselin

El cáncer es poco frecuente en pacientes menores de 20 años, con una incidencia anual ajustada por edad de 18,7 por 100.000 niños de 0-19 años, lo que supone tan sólo alrededor del 1% de todos los casos nuevos de cáncer en un año en Estados Unidos o una estimación de 16.600 casos nuevos/año en 2014. Esto corresponde a una probabilidad de casi 1 de 300 de presentar cáncer a la edad de 20 años. Aunque las tasas de supervivencia relativa a los 5 años han mejorado del 61% en 1977 al 83,6% en 2010 en todos los grupos de edad de 0-19 años (fig. 491-1), las neoplasias malignas siguen siendo la causa principal de mortalidad por enfermedad (no por lesiones) (12%) en las personas de 1-19 años, con 1.800-1.900 muertes por cáncer al año en Estados Unidos en niños y adolescentes de 0-19 años. La contribución relativa del cáncer a la mortalidad global en lactantes de 0-1 año y en adolescentes de 15-19 años es menor que en niños de 1-14 años. La notable mejoría de la supervivencia en los últimos 35 años se atribuye principalmente a avances en el tratamiento y a la incorporación a estudios clínicos de la mayoría de los pacientes. Están en curso diversos estudios clínicos cooperativos multicéntricos para investigar tratamientos novedosos y vías para mejorar todavía más las tasas de supervivencia y disminuir las complicaciones a largo plazo relacionadas con el tratamiento. Dado que el número de pacientes que sobreviven va en aumento, las investigaciones clínicas están centrándose también en la calidad de vida de los supervivientes y en los resultados a largo plazo del tratamiento en pacientes niños y adultos supervivientes a un cáncer en la infancia. El National Cancer Institute calcula que en 2010 había más de 300.000 personas vivas (en todos los grupos de edad) que habían sobrevivido a un cáncer en la infancia, con 1 de cada 810 personas menores de 20 años y 1 de cada 1.000 personas de 20-39 años en Estados Unidos.

Los cánceres infantiles difieren mucho de los del adulto tanto en el pronóstico como en la distribución por histología y localización. Los cánceres linfohematopoyéticos (leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin) suponen alrededor del 40%, los cánceres del sistema nervioso central alrededor del 30% y los tumores embrionarios y los sarcomas alrededor del 10% de las categorías generales de cánceres infantiles (tabla 491-1). Por el contrario, los tumores epiteliales de órganos como el pulmón, el colon, la mama y la próstata, que son muy frecuentes en los adultos, no suelen ser malignos en la infancia. Los patrones de incidencia en la infancia muestran dos picos: el primero en la primera infancia y el segundo en la adolescencia (fig. 491-2). Durante el primer año de vida, los tumores más frecuentes son el neuroblastoma, el nefroblastoma (tumor de Wilms), el retinoblastoma, el rabdomiosarcoma, el hepatoblastoma y el meduloblastoma (figs. 491-3 y 491-4). Estos tumores son mucho menos frecuentes en niños mayores y en adultos después de que los procesos de diferenciación celular se hayan ralentizado considerablemente. Es más alta la incidencia de tumores embrionarios, leucemias agudas, linfomas no Hodgkin, cánceres óseos, enfermedad de Hodgkin, cánceres de células germinales gonadales (carcinoma testicular y ovárico) y otros carcinomas. La adolescencia es un período de transición entre los cánceres frecuentes de la primera infancia y los carcinomas característicos de la edad adulta (fig. 491-4). Las tasas de incidencia también varían por sexo (por lo general más altas en niños que en niñas), raza/etnia (más frecuentes en blancos) y entre países (datos recopilados por la International Agency for Research in Cancer en Lyon, Francia, http://www.iarc.fr/). En los últimos 35 años, 1975-2010, ha aumentado un poco el número de niños y adolescentes diagnosticados de cáncer, en especial de leucemia y entre los adolescentes. Estas variaciones no se comprenden bien pero probablemente reflejan diferencias en la predisposición genética y en las exposiciones ambientales relacionadas con causas y factores de riesgo de cáncer conocidos y desconocidos (tabla 491-2).

El cáncer infantil comprende una variedad amplia de tumores malignos, denominados «cánceres» y no malignos originados por alteraciones de procesos genéticos implicados en la regulación del desarrollo y del crecimiento celular. Aunque muchos trastornos genéticos están asociados a un aumento del riesgo de cáncer infantil, se cree que estos trastornos suponen <5% de todos los casos (v. cap. 492). Los trastornos genéticos más notables que predisponen al cáncer infantil son la neurofibromatosis tipo 1 y 2, el síndrome de Down, el síndrome de Beckwith-Wiedemann, la esclerosis tuberosa, la enfermedad de von Hippel-Lindau, la xerodermia pigmentosa, la ataxia-telangiectasia, el síndrome del carcinoma basocelular nevoide y el síndrome de Li-Fraumeni *(P53)*. Las diferencias en los patrones de incidencia de cánceres infantiles individuales alrededor del mundo implican factores de riesgo genéticos y epidemiológicos adicionales que siguen siendo desconocidos.

En comparación con los tumores epiteliales del adulto, una proporción muy pequeña de los cánceres infantiles puede explicarse por exposiciones ambientales conocidas (v. tabla 491-1). La exposición a radiación ionizante y a varios antineoplásicos explican sólo un número bajo de casos en la infancia (v. cap. 718). No se ha confirmado la asociación entre exposiciones fetales y cáncer infantil, con excepción del tratamiento con dietilestilbestrol durante el embarazo asociado a adenocarcinoma vaginal en las hijas adolescentes. Las exposiciones ambientales estudiadas sin pruebas convincentes de un papel causal son campos electromagnéticos de frecuencia no ionizantes, pesticidas, exposición química laboral parental, factores alimentarios, fecundación in vitro y tabaquismo pasivo. Se ha asociado a los virus con algunos cánceres infantiles, como los poliomavirus (BK, JC, SV40) asociados a cáncer cerebral y el virus de Epstein-Barr al linfoma no Hodgkin, pero no está clara la importancia causal. La etiología del cáncer en la infancia sigue siendo bastante desconocida, y los estudios epidemiológicos demuestran que los mecanismos probables son multifactoriales, posiblemente resultantes de interacciones potenciales entre caracteres de predisposición genética y exposiciones ambientales. Los estudios en curso están investigando el papel de los polimorfismos de genes que codifican enzimas que funcionan en la activación o en el metabolismo de xenobióticos, protección celular contra el estrés oxidativo, reparación de ADN y/o modulación inmunitaria.

El tratamiento curativo mediante quimioterapia, radioterapia y/o cirugía puede afectar de manera adversa en el desarrollo del niño y provocar efectos biológicos y psicosociales graves a largo plazo en la infancia y en la edad adulta. Los posibles efectos adversos tardíos son: segundos tumores secundarios, mortalidad precoz, esterilidad, talla baja, miocardiopatía, fibrosis pulmonar, osteoporosis, disfunción neurocognitiva, trastornos afectivos y alteración de la función social. Se ha aprendido mucho sobre la incidencia de efectos tardíos gracias a los estudios de cohortes multicéntricos de gran tamaño como el Childhood Cancer Survivor Study, un estudio en marcha sobre las consecuencias biológicas y psicosociales en supervivientes, que ha proporcionado datos para elaborar guías de asistencia clínica para los supervivientes (http://www.survivorshipguidelines.org).

Dada la escasa frecuencia relativa de algunos tipos específicos de cáncer infantil, y la tecnología avanzada y la experiencia necesarias para diagnosticar, tratar y vigilar los efectos tardíos, todos los niños con cáncer deben tratarse con protocolos clínicos unificados en centros

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

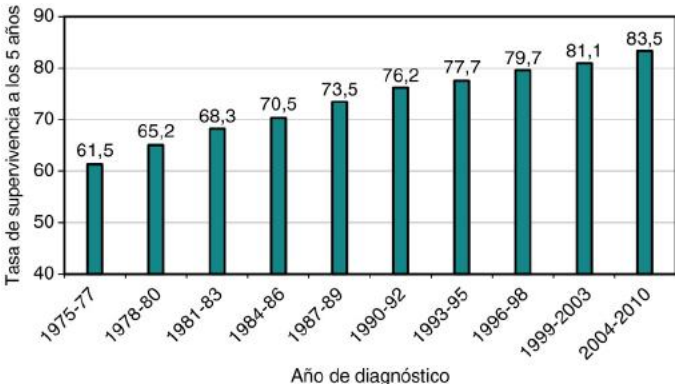

Figura 491-1 Tasas de supervivencia relativa a los 5 años (%) por año de diagnóstico de todos los cánceres en niños de 19 años o menos. La diferencia entre los períodos 1975-1977 y 2004-2010 es estadísticamente significativa (p <0,05). Las tasas basadas en el seguimiento de pacientes en 2011 corresponden a la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results). *(Datos obtenidos de Howlader N, Noone AM, Krapcho M y cols., editores: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, Section 28. Bethesda, MD, National Cancer Institute. Disponible en http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, publicado en la página de Internet de la SEER en abril de 2014.)*

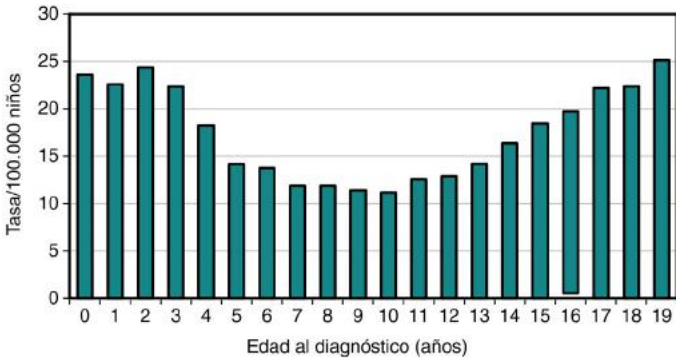

Figura 491-2 Tasas de incidencia de cáncer específicas para cada edad por 100.000 niños en Estados Unidos. Las tasas están basadas en datos de 2007-2011 de la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results). *(Datos obtenidos de Howlader N, Noone AM, Krapcho M y cols., editores: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, Section 28. Bethesda, MD, National Cancer Institute. Disponible en http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, publicado en la página de Internet de la SEER en abril de 2014.)*

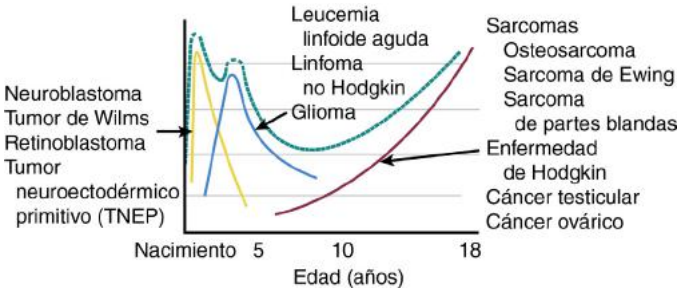

Figura 491-3 Incidencia generalizada de los tipos más frecuentes de cáncer en los niños según la edad. La línea de puntos corresponde a la incidencia acumulada de todos los cánceres. *(Por cortesía de Archie Bleyer, MD.)*

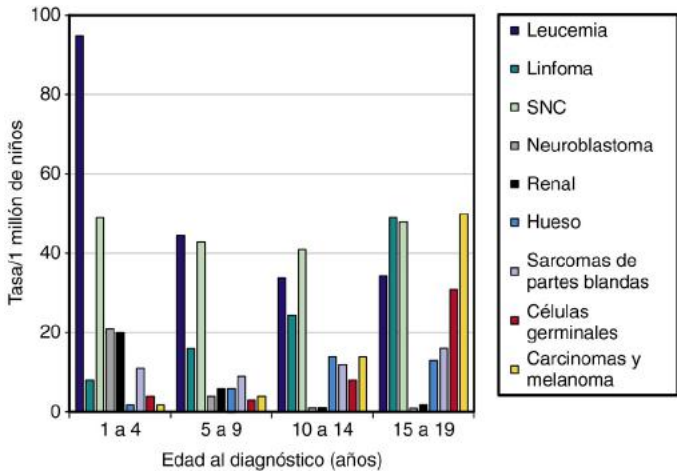

Figura 491-4 Tasas de incidencia SEER (Surveillance, Epidemiology an End Results) según la ICCC (International Classification of Childhood Cancer) y grupo de edad <20 años. SNC, sistema nervioso central. *(Datos obtenidos de Howlader N, Noone AM, Krapcho M y cols., editores: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, Section 29. Bethesda, MD, National Cancer Institute. Disponible en http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, publicado en la página de Internet de la SEER en abril de 2014.)*

Tabla 491-1 Incidencia ajustada por edad y tasa de supervivencia de las neoplasias malignas según el tipo de tumor en niños estadounidenses

	TASAS DE INCIDENCIA ANUAL POR 1 MILLÓN DE NIÑOS, 2007-2011					SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS (%) EDAD AL DIAGNÓSTICO ≤19 AÑOS, 2004-2011
	<1 año	1-4 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años	
Todos los cánceres combinados	242	221	128	136	219	82,5
Leucemia (LLA/LMA)	52 (20/19)	95 (80/11)	44 (37/4,5)	34 (22/7)	34 (18/10)	82 (87/62)
Linfoma (Hodgkin)	5,5 (—)	8 (1)	16 (5,4)	24,5 (12)	49 (32)	92 (96)
Tumores SNC	49	49	43	41	48	73
Neuroblastoma	51	21	4	1	0,9	78
Neuroblastoma/Wilms (carcinoma renal)	15 (—)	20 (—)	5 (—)	0,7 (—)	— (1,5)	90
Hueso	—	2	6	14	13	69,5
Sarcomas de partes blandas	20	11	9	12	16	71
Retinoblastoma	28	9	—	—	—	97
Hepatoblastoma (carcinoma hepático)	10 (—)	6 (—)	— (—)	— (0,8)	— (1,4)	80 (70)
Tumores de células germinales	19	4	3	8	31	92
Cáncer epitelial maligno	—	1,8	4	14	50	92 (99,5*/95†)

Basado en la Internacional Classification of Childhood Cancer (ICCC). Las tasas son por 1.000.000 niños y están ajustadas por edad a la población estándar estadounidense del año 2000.

*Carcinoma tiroideo.

†Melanoma maligno.

—indica que no fue posible calcular la tasa con <16 casos por período de tiempo. LLA, leucemia linfoide aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; SNC, sistema nervioso central.

Datos obtenidos de Howlader N, Noone AM, Krapcho M y cols., editores: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, Section 29. Bethesda, MD, National Cancer Institute. Disponible en http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, publicado en la página de Internet de la SEER en abril de 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 491-2 Factores de riesgo conocidos de algunos cánceres infantiles

TIPO DE CÁNCER	FACTOR DE RIESGO	COMENTARIOS
Leucemia linfoide aguda	Radiación ionizante	Aunque principalmente tiene trascendencia histórica, la exposición prenatal a los rayos X diagnósticos aumenta el riesgo. También aumenta el riesgo la irradiación terapéutica para el cáncer
	Raza	Dos veces más frecuente en los niños blancos que en los negros en EE.UU.
	Factores genéticos*	El síndrome de Down se asocia a un incremento del riesgo por 10 o por 20. La NF1, el síndrome de Bloom, la ataxia-telangiectasia y la histiocitosis de células de Langerhans, entre otros, están asociados a riesgo elevado
Leucemias mieloides agudas	Fármacos antineoplásicos	Los fármacos alquilantes y las epipodofilotoxinas aumentan el riesgo
	Factores genéticos*	Fuerte relación con síndrome de Down y NF1 La monosomía 7 familiar y otros síndromes genéticos también aumentan el riesgo
Cánceres cerebrales	Radioterapia craneal	Con excepción de la radioterapia contra el cáncer, los riesgos mayores relacionados con tratamientos radiactivos son ya únicamente de interés histórico
	Factores genéticos*	La NF1 está fuertemente asociada a gliomas ópticos y menos a otros tumores del sistema nervioso central La esclerosis tuberosa y otros síndromes genéticos aumentan el riesgo
Enfermedad de Hodgkin	Antecedente familiar	Los gemelos monocigotos y hermanos tienen riesgo elevado
	Infecciones	El VEB aumenta el riesgo
Linfoma no Hodgkin	Inmunodeficiencia	Los trastornos de inmunodeficiencia congénita o adquirida y los tratamientos inmunosupresores aumentan el riesgo
	Infecciones	El VEB se relaciona con el linfoma de Burkitt en África
Osteosarcoma	Radiaciones ionizantes	La radioterapia contra el cáncer y la exposición intensa al radio aumentan el riesgo
	Quimioterapia	Los fármacos alquilantes aumentan el riesgo
	Factores genéticos*	Aumento claro del riesgo en el síndrome de Li-Fraumeni y el retinoblastoma hereditario
Sarcoma de Ewing	Raza	Los niños blancos tienen una incidencia 9 veces mayor que los niños negros en EE.UU.
Neuroblastoma		Neurocristopatías
Retinoblastoma	Factores genéticos*	Sin otros factores de riesgo confirmados
Tumor de Wilms	Anomalías congénitas	La aniridia, el síndrome de Beckwith-Wiedemann y otros trastornos genéticos y congénitos aumentan el riesgo
	Raza	La incidencia en niños asiáticos es alrededor de la mitad que en niños blancos y negros
Carcinoma medular renal	Rasgo falciforme	Etiología desconocida
Rabdomiosarcoma	Anomalías congénitas y trastornos genéticos	El síndrome de Li-Fraumeni y la NF1 pueden aumentar el riesgo Existe cierta coincidencia con defectos congénitos graves
Hepatoblastoma	Factores genéticos*	El síndrome de Beckwith-Wiedemann, la hemihipertrofia, el síndrome de Gardner y un antecedente familiar de poliposis adenomatosa aumentan el riesgo
Leiomiosarcoma	Inmunodepresión e infección por VEB	El VEB está asociado a leiomiosarcoma en todos los tipos de inmunodepresión congénita y adquirida pero no en personas inmunocompetentes
Tumores malignos de células germinales	Criptorquidia	La criptorquidia es un factor de riesgo de tumores de células germinales testiculares

*Véase el capítulo 492, tabla 492-2.
NF1, neurofibromatosis tipo 1; VEB, virus de Epstein-Barr.
Scheurer ME, Bondy ML, Gurney JG: Epidemiology of childhood cancer. En Pizzo PA, Poplack DG, editors: Principles and practice of pediatric oncology, *6.ª ed., Filadelfia, 2011, Lippincott Williams & Wilkins, pág. 15.*

sanitarios de investigación clínica infantil siempre que sea posible. Para promover dicho tratamiento, el Children's Oncology Group es un consorcio de investigación multicéntrico que facilita la investigación cooperativa clínica, biológica y epidemiológica en más de 200 centros sanitarios afiliados en Estados Unidos, Canadá y otros países (http://childrensoncologygroup.org/). La participación coordinada en estos estudios de investigación ha sido uno de los factores principales del aumento de la supervivencia en muchos niños con cáncer. Dichas iniciativas en marcha son esenciales para conocer mejor la etiología de los cánceres infantiles, alargar la supervivencia de los que tienen peor pronóstico y mejorar la calidad de vida de los supervivientes.

MODIFICACIÓN DE LA INCIDENCIA DE CÁNCER

Los pediatras tienen la oportunidad excepcional de enseñar a los niños y adolescentes, y a sus progenitores, las medidas para prevenir el cáncer. Son pocas las causas ambientales reconocidas de cáncer infantil que se pueden evitar o contrarrestar. Un ejemplo es la vacuna de la hepatitis B que disminuye el riesgo de carcinoma hepatocelular en la adolescencia y en la edad adulta, otro es la vacuna del papilomavirus humano que previene el cáncer de cuello uterino. La asociación entre exposición acumulativa a la radiación por pruebas diagnósticas radiológicas frecuentes como TC y aumento del riesgo de cáncer años después preocupan mucho a los pediatras. Están evaluándose directrices para asegurar el uso clínico seguro de pruebas de diagnóstico por imagen (http://www.imagegently.org/). Un objetivo de la pediatría es enseñar a los niños a adoptar estilos de vida saludables para reducir su riesgo de cáncer durante la vida adulta, como evitar el tabaco, el alcohol, las dietas ricas en grasas y la obesidad. Cuanto antes adopten estos hábitos mayor será el beneficio a lo largo de la vida y la probabilidad de conseguirlo y mantenerlo durante la vida adulta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Carozza SE, Langlois PH, Miller EA, et al: Are children with birth defects at higher risk of childhood cancers? *Am J Epidemiol* 175(12):1217-1224, 2012.

Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al: Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer, *JAMA* 309(22):2371-2381, 2013.

Linabery AM, Johnson KJ, Ross JA: Childhood cancer incidence trends in association with US folic acid fortification (1986-2008), *Pediatrics* 129(6):1125-1133, 2012.

Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al: Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians, *BMJ* 346, 2013, f2360.

Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, et al: Use of computed tomography I pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk, *JAMA Pediatr* 167(8):700-707, 2013.

Scheurer ME, Bondy ML, Gurney JG: Epidemiology of childhood cancer. In Pizzo PA, Poplack DG, editors: *Principles and practice of pediatric oncology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Lippincott Williams & Wilkins, pp 2-16.

U.S. Cancer Statistics Working Group: United States cancer statistics (USCS): 1999-2011 incidence and mortality web-based report, Atlanta, GA, 2014, U.S. Department of Health and Human Services, and Centers for Disease Control and Prevention and Bethesda, MD, National Cancer Institute. http://www.cdc.gov/uscs.

Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al: Childhood and adolescent cancer statistics, 2014, *CA Cancer J Clin* 64(2):83-103, 2014.

Wasilewski-Masker K, Mertens AC, Patterson B, et al: Severity of health conditions identified in a pediatric cancer survivor program, *Pediatr Blood Cancer* 54:976-982, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 492

Biología celular y molecular del cáncer

Laura L. Worth

El cáncer es un complejo de enfermedades originadas por alteraciones que pueden ocurrir en una amplia variedad de genes. Determinadas alteraciones en los procesos celulares normales, como transducción de señal, regulación del ciclo celular, reparación de ADN, diferenciación y crecimiento celular, regulación de la traducción, senescencia y apoptosis (muerte celular programada), pueden producir un fenotipo maligno.

GENES IMPLICADOS EN LA ONCOGENIA

En el desarrollo del cáncer están implicadas dos clases principales de genes: oncogenes y genes supresores de tumores. Los **protooncogenes** son genes celulares importantes para la función celular normal y codifican distintas proteínas, como factores de transcripción, factores de crecimiento y receptores de factor de crecimiento. Estas proteínas son componentes fundamentales del mecanismo de transducción de la señal que regula el crecimiento, la división y la diferenciación celular. Los protooncogenes pueden alterarse para formar **oncogenes** (genes que, una vez traducidos, pueden ocasionar la transformación maligna de una célula).

Los oncogenes pueden dividirse en 5 clases diferentes según su mecanismo de acción. Los cambios en alguno de estos componentes celulares normales pueden producir un crecimiento celular disregulado. Algunos oncogenes codifican **factores de crecimiento** que se unen a un receptor y estimulan la producción de una proteína. Otros oncogenes codifican receptores de factor de crecimiento. Éstas son proteínas en la superficie celular. Cuando los factores de crecimiento se unen a un receptor de factor de crecimiento, pueden activarlo o desactivarlo. Las modificaciones mutacionales o postraduccionales del receptor pueden provocar que un receptor permanezca continuamente activado con el consiguiente crecimiento disregulado. Los **transductores de señal** o efectores forman otra clase. Los transductores de señal son responsables de llevar la señal desde el receptor en la superficie celular hasta el núcleo celular. *NRAS,* como se describe más adelante, es un ejemplo de esta clase de proteína. Los **factores de transcripción** son moléculas que se unen a zonas específicas del ADN y controlan la transcripción. *MYC,* descrito más adelante, es un ejemplo de un factor de transcripción que produce una sobrestimulación de la división celular. La última clase de oncogenes son los que interfieren con la apoptosis. Las células que ya no responden a la señal de muerte celular pueden continuar proliferando.

Los tres mecanismos principales por los que pueden activarse los protooncogenes son amplificación, mutaciones puntuales y translocación (tabla 492-1). *MYC,* que codifica una proteína que regula la transcripción, es un ejemplo de protooncogén activado mediante amplificación. Los pacientes con neuroblastoma en los que el gen *MYC* está amplificado 10-300 veces tienen peor pronóstico. Las mutaciones puntuales pueden activar también los protooncogenes. El protooncogén *NRAS* codifica una proteína de unión a nucleótido de guanina con actividad trifosfatasa de guanosina que es importante en la transducción de la señal y está mutada en el 25-30% de las leucemias no mieloides agudas, dando lugar a una proteína activa constitutivamente. La proteína RET es un receptor tirosina cinasa transmembrana importante en la transducción de la señal. Una mutación puntal en el gen *RET* provoca la activación constitutiva de una tirosina cinasa, como se observa en los síndromes de neoplasia múltiple y en el carcinoma de tiroides familiar.

El tercer mecanismo por el que se activan los protooncogenes es la translocación cromosómica. En algunas leucemias y linfomas, las secuencias controladoras del factor de transcripción cambian de posición para situarse delante de los genes para los receptores de linfocitos T o las inmunoglobulinas, provocando una transcripción disregulada de los genes y leucemiogénesis. Las translocaciones cromosómicas pueden resultar también en **genes de fusión;** la transcripción del gen de fusión puede resultar en la producción de una proteína híbrida con actividad nueva y potencialmente oncógena. Algunos ejemplos de cánceres asociados a genes de fusión son los tumores sólidos infantiles como el sarcoma de Ewing [t(11;22)] y el rabdomiosarcoma alveolar [t(2;13) o t(1;13)]. Las translocaciones dan lugar a proteínas nuevas que son útiles como marcadores diagnósticos. La translocación mejor conocida en la leucemia es el **cromosoma Filadelfia t(9;22),** que da lugar a la proteína BCR/ABL presente en la leucemia mieloide crónica. Esta translocación da lugar a una proteína tirosina cinasa que está activada constitutivamente. Además, la proteína se localiza en el citoplasma en vez de en el núcleo, exponiendo la cinasa a una variedad nueva de sustratos.

Otro mecanismo implicado en la oncogenia es la alteración de la regulación de los genes supresores tumorales. Los genes supresores tumorales son reguladores importantes del crecimiento celular y de la apoptosis. Se denominan oncogenes recesivos porque para la expresión de un fenotipo maligno es necesaria la inactivación de ambos alelos de un gen supresor tumoral.

El modelo de desarrollo del **cáncer «por dos impactos» de Knudson** estaba basado en la observación de la conducta del gen supresor tumoral *RB*. En los casos esporádicos de retinoblastoma deben estar inactivados ambos alelos del gen *RB*. Sin embargo, en los casos familiares, los niños heredan un alelo inactivado de un progenitor y por consiguiente es necesaria la inactivación del único alelo normal restante. Esto ayuda a explicar por qué los casos familiares de retinoblastoma aparecen a una edad más temprana que los casos esporádicos, porque sólo es necesario «un impacto».

Tabla 492-1 Activadores de oncogén de tumores infantiles

MECANISMO	CROMOSOMA	GENES	FUNCIÓN DE PROTEÍNA	TUMOR
Translocación cromosómica	t(9;22)	*BCR-ABL*	Tirosina cinasa híbrida	LMC, LLA
	t(1;19)	*E2A-PBX1*	Factor de transcripción híbrido	LLA pre-B
	t(14;18)	*CMYC*	Factor de transcripción	Linfoma de Burkitt
	t(15;17)	*APL-RARα*	Factor de transcripción híbrido	LPA
	11;q23 y otros	*MLL*	Actividad metil transferasa	LLA LMA bifenotípica
	t(12;q21)	*TEL-AML1*	Proteína híbrida	LLA
	t(2;13)(q35;q14) o t(1,13)(p36q14)	*FKHF-PAX3*	Factor de transcripción	Rabdomiosarcoma
	t(11;q22) o t(7;q22)	*EWS-FLI1*	Factor de transcripción	Wilms
Amplificación de gen	Amplicón	*NMYC*	Factor de transcripción	Neuroblastoma
	Amplicón	*EGFR*	Cinasa de factor de crecimiento, tirosina cinasa	Glioblastoma
	Amplicón	*Flt3*	Receptor de tirosina cinasa	LMA
Mutación puntual	1p	*NRAS*	Guanosina trifosfatasa	LMA
	10q	*RET*	Tirosina cinasa	NEM2

LLA, leucemia linfocítica aguda; LMA, leucemia mielocítica aguda; LMC, leucemia mieloide crónica; LPA, leucemia promielocítica aguda; NEM2, neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

P53 es otra proteína supresora tumoral importante, denominada «guardián del genoma» porque detecta la presencia de daño cromosómico y evita que la célula se divida hasta que se hayan realizado las reparaciones. En presencia de daño a pesar de la reparación, P53 inicia la apoptosis y la célula muere. Más del 50% de todos los tumores tienen proteínas P53 anómalas. Las mutaciones en el gen *P53* son importantes en muchos cánceres, como el carcinoma de mama, colorrectal, pulmonar, esofágico, gástrico, ovárico y prostático, así como los gliomas, los sarcomas y algunas leucemias.

PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina) es uno de los supresores tumorales perdidos con más frecuencia en el cáncer humano. PTEN es una fosfatasa que regula la progresión del ciclo celular. La desfosforilación de las proteínas interrumpe la vía de señalización Akt/PKB que regula la progresión del ciclo celular. Se observa pérdida de actividad enzimática PTEN en los síndromes de Proteus, Cowden y Bannayan-Riley-Ruvalcaba y en el glioblastoma, el carcinoma endometrial y el cáncer de próstata. La actividad fosfatasa está disminuida en el cáncer de pulmón y de mama. Se identifican más de 170 posibles genes supresores tumorales.

SÍNDROMES CON PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER

Varios síndromes están asociados a un aumento del riesgo de presentar cánceres, que pueden caracterizarse por mecanismos diferentes (tabla 492-2). Uno de estos mecanismos es la inactivación de genes supresores tumorales como *RB* en el **retinoblastoma familiar.** Cabe destacar que los pacientes con retinoblastoma en los que está inactivado uno de los alelos en todas las células tienen también un riesgo muy alto de presentar un osteosarcoma. También se ha descrito un síndrome familiar, el **síndrome de Li-Fraumeni,** en el que se hereda un alelo *P53* mutante, en pacientes con sarcomas, leucemias y cánceres de mama, hueso, pulmón y encéfalo. La **neurofibromatosis** es una enfermedad caracterizada por la proliferación de células originadas en la cresta neural con formación de neurofibromas. Estos pacientes tienen un riesgo más alto de desarrollar schwannomas malignos y feocromocitomas. La neurofibromatosis se hereda a menudo con carácter autosómico dominante, aunque el 50% de los casos carecen de antecedente familiar y pueden ser secundarios a la tasa elevada de mutaciones espontáneas del gen *NF1*.

Tabla 492-2 Predisposición genética o familiar al cáncer

ENFERMEDAD	TUMOR/CÁNCER	COMENTARIO
SÍNDROMES CROMOSÓMICOS		
Síndrome de deleción cromosoma 11p con aniridia esporádica	Tumor de Wilms	Asociado a anomalías genitourinarias, retraso mental, gen *WT1*
Síndrome de deleción cromosoma 13q	Retinoblastoma, sarcoma	Asociado a discapacidad intelectual, malformaciones óseas, autosómico dominante (bilateral) o mutaciones nuevas esporádicas, gen *RB1*
Trisomía 21	Leucemia linfocítica o no linfocítica, especialmente leucemia megacariocítica; reacción leucemoide transitoria	Aumento del 20% del riesgo de LLA; aumento del 400% de LMA; los pacientes son más sensibles a la quimioterapia
Síndrome de Klinefelter (47, XXY)	Cáncer de mama, tumores de células germinales extragonadales	
Trisomía 8	Preleucemia	
Síndrome de Noonan	LMMJ	Autosómico dominante; mutaciones en gen *PTPN11*
Monosomía 5 o 7	Síndrome mielodisplásico	La neoplasia puede estar precedida de infecciones recurrentes
INESTABILIDAD CROMOSÓMICA		
Xerodermia pigmentosa	Carcinoma basocelular o espinocelular; melanoma	Autosómica recesiva; incapacidad para reparar el ADN dañado por radiación UV. Mutaciones en gen *XP* en cromosoma 3p25
Anemia de Fanconi	Leucemia, síndrome mielodisplásico, neoplasias hepáticas, tumores de cabeza y cuello infrecuentes, cánceres digestivos y genitourinarios	Autosómica recesiva; fragilidad cromosómica; prueba de diepoxibutano positiva. Mutaciones en familia del gen *FANCX*
Síndrome de Bloom	Leucemia, linfoma y tumores sólidos	Autosómico recesivo; aumento de intercambio de cromátida hermana; mutaciones en gen *BLM;* miembro del gen helicasa RecQ
Ataxia-telangiectasia	Linfoma, leucemia, con menos frecuencia tumores sólidos del sistema nervioso central y no nerviosos	Autosómica recesiva; sensibilidad a irradiación X, fármacos radiomiméticos; mutación en gen supresor tumoral *ATM*
Síndrome del nevus displásico	Melanoma	Autosómico dominante; algunos casos asociados a mutaciones en gen *CDKN2A*
Síndrome de Rothmund-Thompson	Osteosarcoma; cánceres cutáneos	Autosómico recesivo; mutación en familia del gen helicasa RecQ
Síndrome de Werner (envejecimiento prematuro)	Sarcomas de partes blandas	Autosómico recesivo; mutación en gen *WRN;* miembro de la familia del gen helicasa RecQ
SÍNDROMES DE INMUNODEFICIENCIA		
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Linfoma, leucemia	Recesivo ligado al cromosoma X; mutación del gen *WAS* (Xp11.22-23); la proteína WASP funciona en la transducción de señal asociada a reordenación del filamento de actina citoesquelético
Inmunodeficiencia ligada al cromosoma X (síndrome de Duncan)	Trastorno linfoproliferativo	Ligado al cromosoma X; la infección por virus de Epstein-Barr puede ser mortal; mutación en locus del gen *SH2D1A*
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (enfermedad de Burton)	Linfoma, leucemia	Ligada al cromosoma X; mutación en gen *BKT* que provoca ausencia de linfocitos B maduros
Inmunodeficiencia combinada grave	Leucemia, linfoma	Ligada al cromosoma X; mutaciones en gen *ADA*

booksmedicos.org

Tabla 492-2 Predisposición genética o familiar al cáncer *(cont.)*

ENFERMEDAD	TUMOR/CÁNCER	COMENTARIO
OTROS		
Neurofibromatosis 1	Neurofibroma, glioma óptico, neurinoma del acústico, astrocitoma, meningioma, feocromocitoma, sarcoma	Autosómica dominante; mutación en gen supresor tumoral, *NF1*
Neurofibromatosis 2	Neurinomas acústicos bilaterales, meningiomas	Autosómica dominante; mutación en gen supresor tumoral, *NF2*
Esclerosis tuberosa	Nevus fibroangiomatosos, rabdomioma miocárdico	Autosómica dominante
Síndrome de Gorlin-Goltz (síndrome del carcinoma basocelular nevoide)	Múltiples carcinomas basocelulares; meduloblastoma	Autosómico dominante; mutación en gen *PTCH*
Síndrome de Li-Fraumeni	Hueso, sarcoma de partes blandas, mama	Mutación en gen supresor tumoral *P53*, autosómico dominante
Retinoblastoma	Sarcoma	Autosómico dominante; aumento del riesgo de segundo tumor 10-20 años después; mutación en gen supresor tumoral *RB*
Hemihipertrofia + síndrome de Beckwith	Tumor de Wilms, hepatoblastoma, carcinoma suprarrenal	Gen *WT1;* el 25% desarrolla tumor, la mayoría en los primeros 5 años de vida
Enfermedad de von Hippel-Lindau	Hemangioblastoma de cerebelo y retina, feocromocitoma, cáncer renal	Autosómica dominante, mutación de gen supresor tumoral, gen *VHL*
Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (síndrome de Wermer)	Tumores de paratiroides, islote pancreático e hipófisis	Autosómico dominante; mutación en gen supresor tumoral *PYGM*
Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (síndrome de Sipple)	Carcinoma medular de tiroides, hiperparatiroidismo, feocromocitoma	Autosómico dominante; las mutaciones en regiones ricas en CYS del gen *RET* activan este protooncogén; *RET* codifica una tirosina cinasa; vigilar concentración de calcitonina y calcio
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 B (síndrome de neuroma mucoso múltiple)	Neuroma mucoso, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides, hábito marfanoide; neuropatía	Autosómica dominante; la mutación en la zona catalítica (codón 883 o 914) activa el protooncogén; *RET* codifica una tirosina cinasa
Poliposis adenomatosa familiar	Carcinomas colorrectales, tiroides, duodenales y periampulares; hepatoblastoma infantil	Autosómica dominante; mutación en gen *APC*
Poliposis juvenil familiar	Carcinoma colorrectal	Autosómica dominante; mutación en gen *SMAD4*
Cáncer de colon sin poliposis hereditario (síndrome de Lynch, CCPNH)	Cáncer de colon	Autosómico dominante; mutación en genes de reparación de desequilibrio; *hMSH2, hMLH1, PMS1, PMS2, hMSH6, hMSG3*
Síndrome de Turcot	Tumores cerebrales infantiles y aumento del riesgo de pólipos y de cáncer de colon	Mutación en gen *APC*
Poliposis adenomatosa del cuello familiar	Adenocarcinoma de colon	Autosómica dominante, gen *APC*
Síndrome de Gardner	Adenocarcinoma de colon, tumores de partes blandas y cráneo	Autosómico dominante, gen *APC*
Síndrome de Peutz-Jeghers	Carcinoma digestivo, neoplasia ovárica	Autosómico dominante, el gen *LKB1* codifica una cinasa Ser/Thr que regula el ciclo celular, el metabolismo, la polaridad celular
Hemocromatosis	Carcinoma hepatocelular	Autosómica dominante; cáncer asociado a cirrosis hepática
Glucogenosis tipo 1 (enfermedad de von Gierke)	Carcinoma hepatocelular	Autosómica recesiva; cáncer asociado a cirrosis hepática Mutación en genes glucosa-6-fosfatasa o glucosa-6-fosfatasa translocasa
Tirosinemia, galactosemia	Carcinoma hepatocelular	Autosómica recesiva; tumor asociado a cirrosis hepática
BRCA1 y *BRCA2*	Mama, ovario	Defecto de reparación de ADN
Anemia de Blackfan-Diamond	LMA, síndrome mielodisplásico, osteosarcoma	Autosómica dominante; genes de familia 9 codifican proteínas ribosómicas
Síndrome de Shwachman-Diamond	LMA, mielodisplasia	Autosómico recesivo; gen *SBDS;* cromosoma 7q11.21
Cáncer gástrico difuso hereditario	Cáncer gástrico	Autosómico dominante; gen *CDH1*
Síndrome de displasia y blastoma pleuropulmonar familiar (DICER1)	Blastoma pulmonar	La proteína codificada es una ribonucleasa necesaria para procesar microARN
Neuroblastoma hereditario	Neuroblastoma	Se han identificado dos genes: • Cinasa de linfoma anaplásico *(ALK)* en el cromosoma 2p23 • Homeosecuencia seudopareada 2b *(PHOX2B)* en el cromosoma 4q12
Síndrome de feocromocitoma-paraganglioma hereditario	Paraganglioma Feocromocitomas	Mutación en la enzima mitocondrial proteína succinato deshidrogenasa (SDH)
Neutropenia congénita o cíclica	Síndrome mielodisplásico LMA	Mutación *ELANE* en 19p13.3; elastasa; expresión de neutrófilo

CCPNH, cáncer de colon poliposis no hereditaria; LLA, leucemia linfocítica aguda; LMA, leucemia mielocítica aguda; LMMJ, leucemia mielomonocítica juvenil.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Un segundo mecanismo responsable de una predisposición hereditaria a desarrollar cáncer implica defectos en la reparación del ADN. Los síndromes asociados a un número excesivo de cromosomas rotos por defectos de reparación son el **síndrome de Bloom** (talla baja, eritema telangiectásico fotosensible), la ataxia-telangiectasia (ataxia infantil con degeneración neuromotora progresiva) y la **anemia de Fanconi** (talla baja, anomalías óseas y renales, pancitopenia). Como consecuencia de la alteración de la capacidad para reparar defectos cromosómicos, las células acumulan ADN anómalo que conduce a una tasa significativamente alta de cáncer, especialmente de leucemia. La **xerodermia pigmentosa** aumenta del mismo modo el riesgo de cáncer de piel, debido a los defectos en la reparación del ADN dañado por la luz ultravioleta. Estos trastornos tienen un patrón autosómico recesivo.

El tercer tipo de predisposición hereditaria al cáncer se caracteriza por **defectos en la vigilancia inmunitaria.** Este grupo comprende pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich, inmunodeficiencia combinada grave, inmunodeficiencia variable común y síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Los cánceres más frecuentes en estos pacientes son los linfomas y las leucemias. Las tasas de curación de los niños inmunodeprimidos con cáncer son mucho más bajas que las de los niños sin inmunodeficiencia con cánceres similares, lo que indica la participación del sistema inmunitario en el tratamiento y en la prevención del cáncer.

OTROS FACTORES ASOCIADOS A ONCOGENIA

Virus

Se ha implicado a varios virus en la patogenia del cáncer. La asociación entre el virus de Epstein-Barr (VEB) y el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo se identificó hace más de 30 años, pero la infección por VEB es insuficiente para la transformación maligna. El VEB se asocia también a enfermedad de Hodgkin tipo celularidad mixta y depleción linfocítica, así como a algunos linfomas de linfocitos T, lo que resulta bastante interesante porque normalmente el VEB no infecta los linfocitos T. Las pruebas más concluyentes de la implicación del VEB en la linfogenia es el papel causal directo del VEB en la enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B en pacientes inmunodeprimidos, especialmente los que tienen SIDA.

Los niños con una infección crónica por virus de hepatitis B (positivos para el antígeno de superficie VHB) tienen >200 veces más riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular. En los adultos, el período de latencia entre la infección vírica y el desarrollo de carcinoma hepatocelular se aproxima a 20 años. Sin embargo, en niños infectados mediante transmisión perinatal el período de latencia puede ser tan corto como 6-7 años. No se conocen bien los factores adicionales necesarios para la transformación maligna de los hepatocitos infectados por dicho virus. La infección por virus de hepatitis C es otro factor de riesgo de carcinoma hepatocelular y también se asocia a linfoma esplénico.

Casi todos los carcinomas del cuello uterino contienen papilomavirus humano (VPH). Los VPH de riesgo alto son los tipos 16 y 18, pero también los tipos 31, 33, 35, 45 y 56, presentes también con frecuencia en mujeres sin lesiones. Los VPH de riesgo bajo, como los tipos 6 y 11 presentes con frecuencia en las verrugas genitales, casi nunca se asocian a cáncer. Igual que en otros cánceres asociados a virus, la presencia de VPH no es suficiente para causar una transformación maligna. Se cree que en el mecanismo por el que el VPH 19 provoca la transformación maligna intervienen genes supresores tumorales como *P53* y *RB,* que regulan el ciclo celular al actuar como guardianes de los puntos de comprobación G1/S y G2/M. Al interferir con estas proteínas, el VPH altera la regulación del crecimiento celular.

El herpesvirus humano 8 está asociado al sarcoma de Kaposi, al linfoma de linfocitos B con derrame primario y a la variante de células plasmáticas de la enfermedad de Castleman, todos los cuales afectan principalmente a personas con SIDA. El virus de la leucemia de linfocitos T humana 1 está asociado a linfoma y leucemia de linfocitos T del adulto.

Sellado genómico (impronta genómica)

El desarrollo de cáncer se ha relacionado también con el sellado genómico, que es la inactivación selectiva de 1 de 2 alelos de un gen determinado. El gen inactivado depende de si se hereda de la madre o del padre. Por ejemplo, en condiciones normales el gen materno *IGF2* (receptor del factor de crecimiento seudoinsulínico 2) está inactivado. Se cree que la inactivación es secundaria a la metilación de secuencias CpG específicas hacia 5' del promotor *IGF2,* que interfiere con la transcripción del gen *IGF2.* En algunos tumores de Wilms se observa una pérdida de metilación en la zona hacia 5' del gen materno, que, de hecho, permite la expresión del transcrito del gen *IGF2* materno. Al mismo tiempo el gen *H19* (cuya función no está clara todavía), un gen materno transcrito activamente con anterioridad, se silencia mediante metilación. El síndrome de Beckwith-Wiedemann, un síndrome de crecimiento excesivo caracterizado por macrosomía, macroglosia, hemihipertrofia, onfalocele y anomalías renales, se asocia a aumento del riesgo de tumor de Wilms, hepatoblastoma, rabdomiosarcoma, neuroblastoma y carcinoma corticosuprarrenal. El aumento del riesgo de desarrollar cáncer se asocia a cambios en el patrón de metilación de los genes en el cromosoma 11p15. Los estudios indican que los patrones de metilación en una persona cambian con el tiempo y que algunos grupos específicos de cambios en la metilación tienden a agruparse en las familias, lo que indica que el patrón de cambios es hereditario.

Telomerasa

Los telómeros son una serie de decenas a miles de repeticiones TTAGGG en los extremos de los cromosomas, importantes para estabilizar los extremos cromosómicos y disminuir la degradación, translocación y pérdida de material ADN. Con la replicación del ADN se produce un acortamiento progresivo de la longitud del telómero, que es un distintivo de envejecimiento celular y puede ser una señal de senescencia. En algunos casos se activa la telomerasa, una enzima que añade telómeros a los extremos de los cromosomas. La adición de telómeros está presente en líneas celulares inmortalizadas y en la mayoría de los distintos tipos de tumores, y como consecuencia, estas células pueden tener una ventaja de supervivencia que les permite realizar divisiones celulares adicionales. El tratamiento dirigido a inhibir la actividad telomerasa puede provocar muerte celular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **493**

Principios de diagnóstico

A. Kim Ritchey y Erika Friehling

El cáncer infantil es poco frecuente y puede manifestarse con síntomas de enfermedades benignas. El reto para el pediatra es estar alerta a los indicios que hacen sospechar un cáncer. Además de las manifestaciones típicas, cualquier síntoma o signo incierto persistente debe evaluarse como si estuviera causado por un cáncer o un trastorno precanceroso. Como parte de la evaluación diagnóstica, el pediatra y el oncólogo pediátrico deben comunicar el diagnóstico posible al paciente y a la familia de manera sensible e informativa.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los síntomas y los signos de cáncer son diversos e inespecíficos en los pacientes pediátricos. Los tipos de cáncer que aparecen durante los primeros 20 años de vida varían mucho en función de la edad, más que a cualquier otra edad (v. cap. 491). A diferencia de los cánceres en adultos, los cánceres infantiles se originan por lo general en estructuras viscerales más profundas y en el parénquima de los órganos en vez de en las capas epiteliales que revisten los conductos y las glándulas de los órganos y de la piel. En los niños es frecuente que la enfermedad esté diseminada en el momento del diagnóstico, y los síntomas y signos iniciales suelen estar causados por afectación sistémica. En un estudio, el dolor fue uno de los síntomas iniciales en más de la mitad de los niños con cáncer. Los lactantes y los niños pequeños no pueden expresar ni localizar bien sus síntomas. Otro factor es la variabilidad de la fisiología y la biología del huésped que están relacionadas con el crecimiento y el desarrollo durante la lactancia, la infancia y la adolescencia.

Los signos de cáncer en los niños se atribuyen con frecuencia a otras causas antes de detectar el cáncer. Los retrasos diagnósticos son especialmente problemáticos durante la adolescencia tardía y son consecuencia de diversos factores prominentes en este grupo de edad, como la pérdida de la cobertura sanitaria.

Aunque no hay un conjunto claramente establecido de signos de alarma de cáncer en personas jóvenes, los cánceres más frecuentes en

booksmedicos.org

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Human papillomavirus–associated cancers—United States, 2004-2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61(15):258-261, 2012.

Dawson MA, Kouzarides T, Huntly BJ: Targeting epigenetic readers in cancer, *N Engl J Med* 367(7):647-657, 2012.

D'Orazio JA: Inherited cancer syndromes in children and young adults, *J Pediatr Hematol Oncol* 32:195-228, 2010.

Horwitz MS, Corey SJ, Grimes HL, et al: ELANE mutations in cyclic and severe congenital neutropenia: genetics and pathophysiology, *Hematol Oncol Clin North Am* 27(1):19-41, vii, 2013.

Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, editors: GeneReviews, Seattle, University of Washington. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/.

Slade I, Bacchelli C, Davies H, et al: DICER1 syndrome: clarifying the diagnosis, clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome, *J Med Genet* 48(4):273-278, 2011.

Song MS, Salmena L, Pandolfi PP: The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor, *Nat Rev Mol Cell Biol* 13(5):283-296, 2012.

Swords R, Freeman C, Giles F: Targeting the FMS-like tyrosine kinase 3 in acute myeloid leukemia (review), *Leukemia* 26(10):2176-2185, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 493-1 Manifestaciones frecuentes de los cánceres infantiles

	SIGNOS Y SÍNTOMAS	CAUSA PROBABLE	DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO POSIBLE
Inespecíficos/ sistémicos	Fiebre, infección persistente o recurrente, neutropenia	Infiltración de médula ósea	Leucemia, neuroblastoma
	Fiebre idiopática, pérdida de peso, sudores nocturnos	Linfoma	Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin
	Adenopatía indolora	Linfoma, tumor sólido metastásico	Leucemia, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, carcinoma tiroideo
	Hipertensión	Tumor renal o suprarrenal	Neuroblastoma, feocromocitoma, tumor de Wilms
	Masa de partes blandas	Tumor local o metastásico	Sarcoma de Ewing, osteosarcoma, neuroblastoma, carcinoma tiroideo, rabdomiosarcoma, histiocitosis de células de Langerhans
Neurológicos/ oftalmológicos	Cefalea con vómitos, alteraciones visuales, ataxia, papiledema, parálisis de pares craneales	Hipertensión intracraneal	Tumor cerebral primario, metástasis
	Leucocoria (pupila blanca)	Masa retiniana	Retinoblastoma
	Equimosis periorbitaria	Metástasis	Neuroblastoma
	Miosis, ptosis, heterocromía	Síndrome de Horner, compresión de nervios simpáticos cervicales	Neuroblastoma
	Opsoclono-mioclono, ataxia	¿Neurotransmisores? ¿Autoinmunidad?	Neuroblastoma
	Exoftalmos, proptosis	Tumor orbitario	Rabdomiosarcoma, linfoma, histiocitosis de células de Langerhans
Respiratorios/ torácicos	Tos, estridor, neumonía, compresión traqueal/bronquial, síndrome de vena cava superior	Masa mediastínica anterior	Tumor de células germinales, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin
	Compresión vertebral o de raíz nerviosa, disfagia	Masa mediastínica posterior	Neuroblastoma, quiste neuroentérico
Digestivos	Masa abdominal	Tumor suprarrenal, renal o linfático	Neuroblastoma, tumor de Wilms, linfoma
	Diarrea	Polipéptido intestinal vasoactivo	Neuroblastoma, ganglioneuroma
Hematológicos	Palidez, anemia	Infiltración de médula ósea	Leucemia, neuroblastoma
	Petequias, trombopenia	Infiltración de médula ósea	Leucemia, neuroblastoma
Osteomusculares	Dolor óseo, cojera, artralgia	Tumor óseo primario, metástasis óseas	Osteosarcoma, sarcoma de Ewing, leucemia, neuroblastoma
Endocrinos	Diabetes insípida, galactorrea, defecto de crecimiento	Afectación neuroendocrina del hipotálamo o de la hipófisis	Adenoma, craneofaringioma, prolactinoma, histiocitosis de células de Langerhans

Modificada de Marcdante KJ, Kliegman RM, Jenson HB y cols., editores: Nelson essentials of pediatrics, *6.ª ed., Filadelfia, 2011, WB Saunders, pág. 588.*

los niños permiten establecer algunas recomendaciones que pueden ser útiles para detectar sin retraso los signos y los síntomas de cáncer (tabla 493-1). La mayoría de los signos y síntomas son inespecíficos y pueden corresponder a otras posibilidades en un diagnóstico diferencial. No obstante, estos indicios comprenden los cánceres infantiles más frecuentes y han sido muy útiles para el diagnóstico precoz.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física de un niño con cáncer depende de si el cáncer es sistémico (v. tabla 493-1) o localizado. Los cánceres infantiles más frecuentes afectan al sistema linfohematopoyético. Cuando el cáncer afecta la médula ósea (p. ej., leucemia, neuroblastoma diseminado), los hallazgos característicos son palidez por anemia; hemorragia, petequias o púrpura por trombopenia o coagulopatía; celulitis u otras infecciones localizadas por leucopenia; nódulos cutáneos (sobre todo en lactantes) y hepatoesplenomegalia por leucocitosis maligna. Las anomalías observadas en los cánceres linfáticos son adenopatías periféricas (fig. 493-1) y signos del síndrome de vena cava superior por una masa mediastínica anterior (fig. 493-2), como disnea, y congestión y edema facial y cervical. El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos cervicales es frecuente en los niños, pero si es persistente, progresivo e indoloro indica con frecuencia un linfoma. En concreto, una adenopatía supraclavicular debe hacer sospechar un cáncer subyacente.

Las anomalías del sistema nervioso central que pueden indicar cáncer son: disminución del nivel de conciencia, parálisis de pares craneales, ataxia, convulsiones afebriles, ptosis, disminución de la agudeza visual, déficits neuroendocrinos e hipertensión intracraneal, que puede diagnosticarse por la presencia de papiledema (fig. 493-3). Todo déficit neurológico focal en el sistema sensitivo o motor, especialmente una disminución de la función de un par craneal, obliga a realizar una evaluación adicional para descartar cáncer.

Las masas abdominales pueden ser altas, centrales o bajas. Los cánceres en la región abdominal superior son: tumor de Wilms, neuroblastoma, hepatoblastoma, tumores de células germinales y sarcomas. La hepatomegalia o la esplenomegalia por leucemia pueden confundirse con una masa abdominal alta. Las masas en la región central del abdomen son: linfoma no Hodgkin, neuroblastoma, tumores de células germinales y sarcomas. Las masas abdominales son: tumores ováricos, tumores de células germinales y sarcomas.

El rabdomiosarcoma produce con frecuencia una masa en una extremidad, sobre todo en adolescentes. Estos tumores pueden tener un aspecto benigno, pero igual que en las masas sin causa justificada es necesaria una atención inmediata. Las masas sacrococcígeas en recién nacidos suelen ser teratomas, que por lo general son benignos pero pueden sufrir una transformación maligna si no se extirpan pronto. El neuroblastoma puede producir manchas en «magdalena de arándanos» en la piel de neonatos o equimosis periorbitaria en los niños mayores.

Los signos oftalmológicos de cáncer son reflejo pupilar blanco (fig. 493-4) en vez del reflejo rojo normal de la luz incidente. Un reflejo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

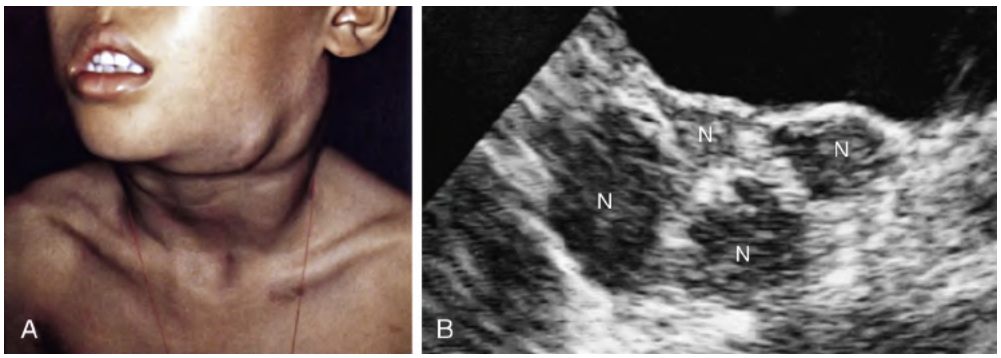

Figura 493-1 Adenopatía cervical. Manifestaciones en la exploración física **(A)** y en la ecografía **(B).** N, adenopatías. *(De Sinniah D, D'Angio GJ, Chatten J y cols.:* Atlas of pediatric oncology, *Londres, 1996, Arnold.)*

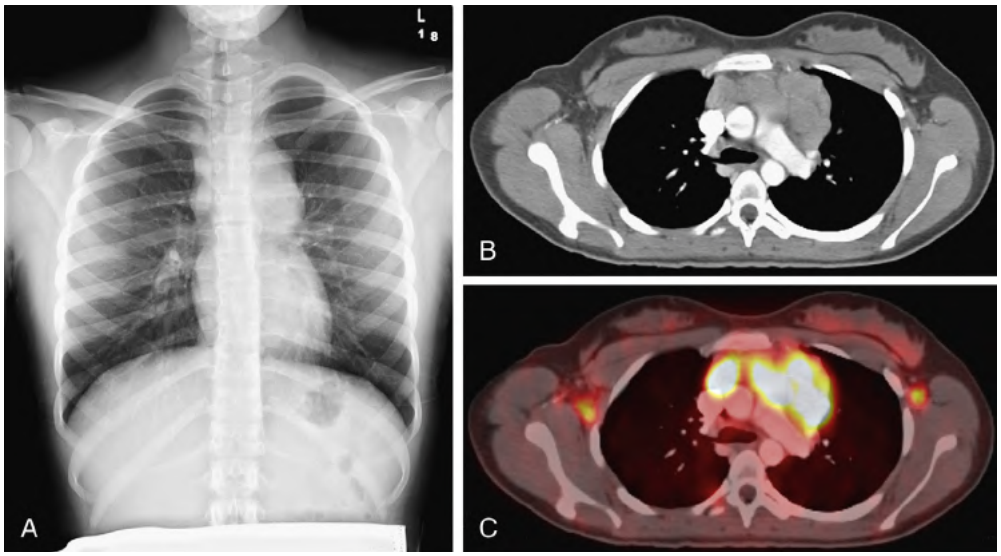

Figura 493-2 Masa mediastínica anterosuperior por linfoma no Hodgkin. **A,**Radiografía de tórax. **B,** TC. **C,** Tomografía por emisión de positrones (PET).

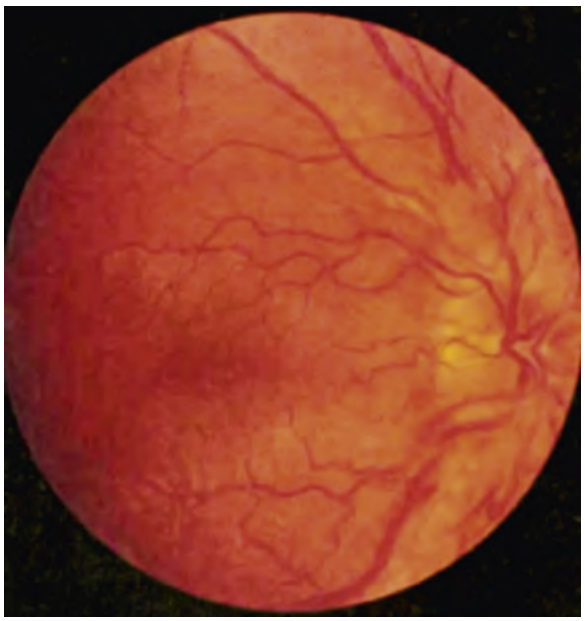

Figura 493-3 Papiledema en la exploración oftalmoscópica. *(De Sinniah D, D'Angio GJ, Chatten J y cols.:* Atlas of pediatric oncology, *Londres, 1996, Arnold.)*

Figura 493-4 Reflejo pupilar blanco en el ojo izquierdo. *(De Sinniah D, D'Angio GJ, Chatten J y cols.:* Atlas of pediatric oncology, *Londres, 1996, Arnold.)*

booksmedicos.org

pupilar blanco es esencialmente patognomónico de retinoblastoma, pero algunos trastornos benignos pueden producir un hallazgo similar. El exoftalmos puede estar causado por rabdomiosarcoma, neuroblastoma, linfoma e histiocitosis de células de Langerhans. El síndrome de Horner, la heterocromía del iris y el opsoclono-mioclono hacen sospechar un diagnóstico de neuroblastoma.

MANIFESTACIONES RELACIONADAS CON LA EDAD

El médico debe adaptar la anamnesis y la exploración física a la edad del niño, porque distintos tipos de cáncer aparecen a edades específicas. Los tumores embrionarios, como el neuroblastoma, el tumor de Wilms, el retinoblastoma y el rabdomiosarcoma, aparecen por lo general en los primeros 2 años de vida (v. fig. 491-4). La leucemia linfoblástica tiene una incidencia máxima a la edad de 1-4 años. Los tumores cerebrales tienen una incidencia máxima en la primera década de la vida. Los linfomas no Hodgkin son infrecuentes antes de los 5 años, pero su incidencia aumenta progresivamente más adelante. En la adolescencia predominan los tumores óseos, la enfermedad de Hodgkin y los sarcomas de partes blandas y gonadales. Por tanto, en los lactantes y en los niños en edad de empezar a caminar es necesaria una atención especial a la posibilidad de tumores embrionarios e intraabdominales. En los niños en edad preescolar y escolar temprana con signos y síntomas compatibles debe realizarse una evaluación específica de leucemia. Los niños en edad escolar pueden presentar un linfoma o tumores cerebrales. En los adolescentes es necesaria una evaluación de tumores óseos, de sarcomas de partes blandas y de cánceres gonadales, así como de linfoma de Hodgkin.

DIAGNÓSTICO PRECOZ

El pronóstico del cáncer en los niños depende principalmente del tipo de tumor, la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la rapidez de la respuesta al tratamiento. El diagnóstico precoz ayuda a administrar el tratamiento apropiado sin retraso y por tanto mejora las probabilidades de curación. Dado que la mayoría de los pediatras de atención primaria encuentran pocas veces niños con cáncer no diagnosticado, deben investigar la posibilidad de cáncer, sobre todo ante una evolución atípica de una enfermedad frecuente en la infancia, ante manifestaciones inusuales que no concuerdan con enfermedades habituales y ante cualquier síntoma persistente que dificulta el diagnóstico.

Los retrasos diagnósticos son más probables en ciertas situaciones clínicas. El síntoma principal del osteosarcoma y del sarcoma de Ewing es el dolor localizado y habitualmente persistente. Los pacientes creen con frecuencia que el dolor está causado por un traumatismo porque estos tumores aparecen en la segunda década de la vida, una etapa de mucha actividad física. Una evaluación radiológica diligente puede ayudar a confirmar el diagnóstico. El linfoma, especialmente en la adolescencia, se manifiesta a menudo como una masa mediastínica anterior. Los síntomas como tos crónica, disnea sin causa justificada o «asma de inicio reciente» son frecuentes y a menudo pasan desapercibidos. Los tumores de la nasofaringe o del oído medio pueden simular una infección. El dolor de oído sin causa justificada y prolongado, la secreción nasal, la tumefacción retrofaríngea y el trismo deben investigarse como posibles signos de cáncer.

Los síntomas iniciales de leucemia pueden ser febrícula injustificada, limitada o prolongada, o dolor óseo y articular. Un hemograma con alteraciones en una o más líneas celulares puede indicar la necesidad de analizar la médula ósea, incluso si no se observan blastos leucémicos en el frotis sanguíneo (v. tabla 493-1).

El cribado global del cáncer en los niños es inviable. Un programa de cribado para detectar el neuroblastoma en estadio inicial logró detectar más casos de dicha enfermedad, pero no modificó el pronóstico global. Sin embargo, algunos niños tienen más riesgo de cáncer y precisan un plan individualizado para el diagnóstico precoz de cáncer. Algunos ejemplos son los niños con determinadas anomalías cromosómicas, como síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitales y retraso mental); los niños con síndromes de crecimiento excesivo, como el síndrome de Beckwith-Wiedermann o hemihipertrofia; y los niños con determinados trastornos monogénicos, como retinoblastoma, mutaciones *P53* (síndrome de Li-Fraumeni), poliposis adenomatosa familiar y neurofibromatosis (v. tabla 492-2).

CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

Cuando se sospecha una neoplasia maligna, el objetivo inmediato es confirmar el diagnóstico. Con frecuencia es posible hacer un diagnóstico de presunción basado en la edad del paciente, los síntomas y la localización de las masas. Las pruebas de diagnóstico por imagen apropiadas y los marcadores tumorales pueden facilitar el diagnóstico (tabla 493-2). Especialmente en presencia de un tumor sólido, el

Tabla 493-2 Pruebas diagnósticas en los cánceres infantiles más frecuentes para evaluar el tumor primario y las posibles metástasis

CÁNCER	PUNCIÓN-ASPIRACIÓN O BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA	RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	TC	RM	PET	GAMMAGRAFÍA ÓSEA	ANÁLISIS LCR	MARCADORES ESPECÍFICOS	OTRAS PRUEBAS
Leucemia	Sí (comprende citometría de flujo, citogenética, estudios moleculares)	Sí	—	—	—	—	Sí	—	—
Linfoma no Hodgkin	Sí (comprende citometría de flujo, citogenética, estudios moleculares)	Sí	Sí	—	Sí	Sí (casos seleccionados)	Sí	—	—
Linfoma de Hodgkin	Sí (en estadio avanzado)	Sí	Sí	—	Sí	Sí (casos seleccionados)	—	—	—
Tumores SNC	—	—	—	Sí	—	—	Sí (tumores seleccionados)	—	—
Neuroblastoma	Sí (comprende citogenética, estudios moleculares)	—	Sí	—	—	Sí	—	AVM, AHV	MIBG, radiografías óseas

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 493-2 Pruebas diagnósticas en los cánceres infantiles más frecuentes para evaluar el tumor primario y las posibles metástasis *(cont.)*

CÁNCER	PUNCIÓN-ASPIRACIÓN O BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA	RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	TC	RM	PET	GAMMAGRAFÍA ÓSEA	ANÁLISIS LCR	MARCADORES ESPECÍFICOS	OTRAS PRUEBAS
Tumor de Wilms	—	Sí	Sí	—	—	—		—	—
Rabdomiosarcoma	Sí	Sí	Sí	Sí (localizaciones seleccionadas)	—	Sí	Sí (sólo tumores parameníngeos)	—	—
Osteosarcoma	—	Sí	Sí (tórax)	Sí (tumores primarios)	—	Sí	—	—	—
Sarcoma de Ewing	Sí	Sí	Sí (tórax)	Sí (tumores primarios)	—	Sí	—	—	—
Tumores de células germinales	—	Sí	Sí	Considerar RM craneal	—	—	—	AFP, HCG	—
Tumores hepáticos	—	Sí	Sí	—	—	—	—	AFP	—
Retinoblastoma	Casos seleccionados	—	Sí	Sí (incluye encéfalo)	—	Casos seleccionados	Casos seleccionados	—	—

AFP, α-fetoproteína; AHV, ácido homovanílico; AVM, ácido vanilmandélico; HCG, gonadotropina coriónica humana; LCR, líquido cefalorraquídeo; MIBG, metayodobenzilguanidina; PET, tomografía por emisión de positrones; SNC, sistema nervioso central.
Modificada de Marcdante KJ, Kliegman RM, Jenson HB y cols., editores: Nelson essentials of pediatrics, *6.ª ed., Filadelfia, 2011, WB Saunders, pág. 589.*

oncólogo pediátrico, el cirujano y el anatomopatólogo deben trabajar en equipo para determinar el lugar de la biopsia, la cantidad de tejido necesaria o si está indicada una aspiración con aguja fina, una biopsia percutánea guiada por imagen, una biopsia incisional o una biopsia escisional y resección del tumor. En determinadas circunstancias, en el momento de la evaluación diagnóstica inicial puede ser apropiado planificar una punción-aspiración y biopsia de médula ósea y la colocación de una vía venosa central.

El análisis anatomopatológico de los cánceres infantiles precisa una manipulación adecuada del tejido porque pueden utilizarse varias técnicas diferentes. Es importante no colocar el tejido fresco en formol. Además del análisis ordinario con microscopia óptica, la evaluación anatomopatológica puede consistir en inmunohistoquímica, citometría de flujo, citogenética y estudios de genética molecular (hibridación fluorescente in situ, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa). Hay tecnologías novedosas, como el análisis de micromatrices de ADN y la secuenciación del genoma del cáncer, que pueden identificar patrones de expresión de genes y secuencias específicas en los tumores. En el futuro estas tecnologías pueden permitir una clasificación y un tratamiento más precisos.

ESTADIFICACIÓN

Una vez confirmado un diagnóstico específico, es necesario llevar a cabo estudios para definir la extensión del cáncer con el fin de determinar el pronóstico y el tratamiento. La tabla 493-2 muestra la evaluación mínima necesaria para los cánceres infantiles más frecuentes. Además, en muchos tumores (p. ej., tumor de Wilms, neuroblastoma, rabdomiosarcoma) se usa un sistema de estadificación quirúrgico. El estadio quirúrgico puede determinarse en el momento del diagnóstico inicial o más adelante. Por ejemplo, en un paciente al que se realiza tratamiento quirúrgico de un posible tumor de Wilms o un neuroblastoma es necesaria una evaluación meticulosa y una biopsia de todos los ganglios linfáticos adyacentes. En el niño con un rabdomiosarcoma puede ser necesaria una biopsia ulterior de los ganglios linfáticos centinela determinados mediante gammagrafía o inyección de contraste adyacente al tumor primario. El anatomopatólogo facilita la estadificación examinando los bordes de la pieza quirúrgica para determinar si existe tumor residual.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **494**

Principios de tratamiento

Archie Bleyer, A. Kim Ritchey y Erika Friehling

El tratamiento de los niños con cáncer empieza por la necesidad absoluta de un diagnóstico correcto (incluyendo el subtipo), sigue con una estadificación precisa y completa de la extensión de la enfermedad y la determinación del subgrupo pronóstico, proporciona una terapia interdisciplinar y habitualmente multimodal, y precisa una evaluación frecuente de las posibilidades de enfermedad recurrente y de efectos adversos tardíos de la enfermedad y de las terapias aplicadas. A lo largo del tratamiento, todo niño con cáncer debe beneficiarse de la experiencia de equipos expertos en asistencia al cáncer infantil formados por oncólogos pediátricos, radiólogos, cirujanos, radioterapeutas, enfermeras y personal de apoyo, como nutricionistas, asistentes sociales, psicólogos, farmacólogos, otros especialistas médicos y profesores con formación para trabajar con niños con una enfermedad grave.

La probabilidad de curar el cáncer es máxima durante la fase inicial del tratamiento; las tasas de curación en pacientes con recidivas son mucho menores que las de los pacientes con cáncer primario. Todos los pacientes con cáncer deben ser enviados a un centro especializado apropiado lo antes posible cuando se sospecha el diagnóstico de cáncer. Todos estos centros en Norteamérica están identificados en la página de internet del Children's Oncology Group ((https://www.childrensoncologygroup.org/) y en las páginas de internet sobre estudios del cáncer del National Cancer Institute (http://www.clinicaltrials.gov). Los aumentos notables de las tasas de curación de los cánceres infantiles logrados desde la década de 1970 son consecuencia de la participación colectiva de los pacientes y de sus médicos en programas de investigación clínica en estos centros. En Estados Unidos, el National Cancer Institute's Clinical Trials Cooperative Groups Programa está asociado a una disminución >80% de la mortalidad por cáncer infantil a pesar del aumento global de la incidencia de cáncer en este período (fig. 494-1). Después de una fase de meseta en la tasa de des-

booksmedicos.org

Bibliografía

Allen NM, McKeon A, O'Rourke DJ, et al: Excessive blinking and ataxia in a child with occult neuroblastoma and voltage-gated potassium channel antibodies, *Pediatrics* 129(5):e1348-e1352, 2012.

Franco A, Mody NS, Meza MP: Imaging evaluation of pediatric mediastinal masses, *Radiol Clin North Am* 43(2):325-353, 2005.

Guillerman RP, McCarville ME, Kaste SC, et al: Imaging studies in the diagnosis and management of pediatric malignancies. In Pizzo PA, Poplack DG, editors: *Principles and practice of pediatric oncology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Lippincott Williams & Wilkins, pp 216-277.

Kilburn LB, Malogolowkin MH, Quinn JJ, et al: Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. In Pizzo PA, Poplack DG, editors: *Principles and practice of pediatric oncology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Lippincott Williams & Wilkins, pp 123-137.

Quraishi NA, Esler C: Metastatic spinal cord compression, *BMJ* 342, 2011, d2402.

Sinniah D, D'Angio GJ, Chatten J, et al: *Atlas of pediatric oncology*, London, 1996, Arnold.

Triche TJ, Hicks J, Sorensen PHB: Diagnostic pathology of pediatric malignancies. In Pizzo PA, Poplack DG, editors: *Principles and practice of pediatric oncology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Lippincott Williams & Wilkins, pp 164-215.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

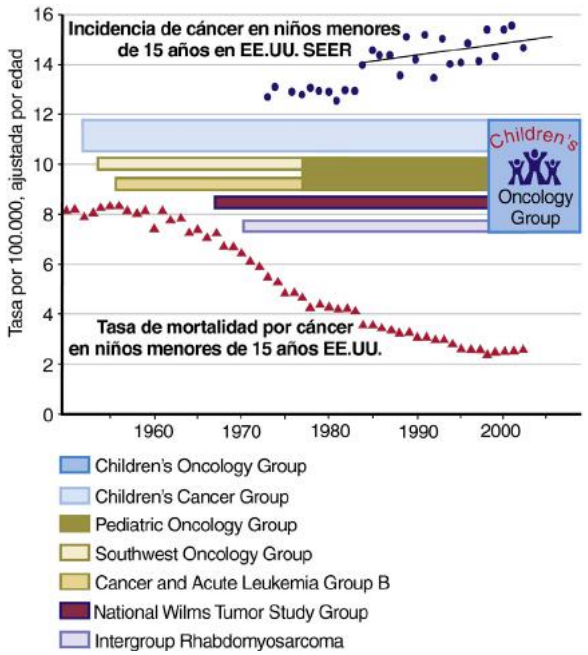

Figura 494-1 Descenso de la tasa nacional de mortalidad por cáncer en niños menores de 15 años *(triángulos)* en Estados Unidos como consecuencia directa del National Cooperative Group Program patrocinado por el National Cancer Institute, y comparación de la incidencia creciente de cáncer antes de los 15 años *(círculos)*. Las *barras horizontales* indican la duración de la existencia de los grupos cooperativos de cáncer infantil nacionales, empezando por el Children's Cancer Group en 1955. Otros grupos son el Pediatric Oncology Group, derivado del Pediatrics Division of the Southwest Oncology Group y del Cancer and Acute Leukemia Group B, el National Wilms Tumor Study Group y el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. En el año 2000, los 4 grupos cooperativos pediátricos se fusionaron en el Children's Oncology Group. *(Los datos de incidencia y de mortalidad son de Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL y cols., editores: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000, Bethesda, MD, National Cancer Institute; http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/, basados en la presentación de datos en noviembre de 2004 de SEER [Surveillance Epidemiology and End Results]. Los datos de tasa de mortalidad son nacionales y los datos de incidencia proceden del programa SEER que representa aproximadamente un 15% de Estados Unidos. La información más reciente sobre el tratamiento de todos los tipos de cáncer infantil está disponible en PDQ [Physician Data Query] en la página de internet del National Cancer Institute [http://www.cancer.gov/publications/pdq/information-summaries/pediatric-treatment].)*

censo de la mortalidad a principios de la década de 2000, en la actualidad hay pruebas de que la tasa de mortalidad sigue bajando. Es destacable el mayor descenso de la mortalidad en los adolescentes y los adultos jóvenes comparado con los niños <15 años, invirtiendo las tendencias previas (fig. 494-2). La información más reciente sobre el tratamiento de todos los tipos de cáncer infantil puede consultarse en la página de internet PDQ (Physician Data Query) del National Cancer Institute (http://www.cancer.gov/publications/pdq/information-summaries/pediatric-treatment).

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Es imprescindible un diagnóstico y una estadificación precisos de la extensión de la enfermedad, sobre todo de los cánceres infantiles con una tasa de curación alta, porque el tipo de tratamiento depende mucho del tipo de cáncer. Además, en la mayoría de los cánceres infantiles se han establecido **subgrupos diagnósticos** basados en el estadio de la enfermedad. Por consiguiente, los niños con mejor pronóstico reciben tratamiento menos intensivo, con dosis más bajas de quimioterapia o radioterapia, una duración más corta del tratamiento o eliminación de al menos una modalidad terapéutica (radioterapia, quimioterapia, cirugía). Por tanto, una estadificación precisa disminuye el riesgo de efectos adversos agudos excesivos y de complicaciones a largo plazo relacionadas con el tratamiento en pacientes cuyo pronóstico indica que es necesario menos tratamiento para la curación. El tratamiento excesivo de pacientes con pronóstico favorable es un riesgo real si no se remite

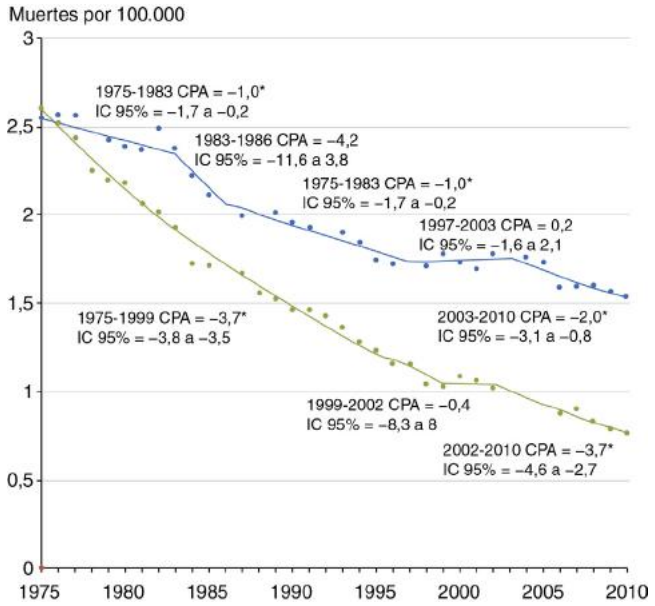

Figura 494-2 Tendencias de mortalidad ajustadas por edad de todos los cánceres malignos en niños <20 años en Estados Unidos desde 1975 hasta 2010 junto a los cambios de porcentaje anuales (CPA) en segmentos puntuales. El asterisco indica que la pendiente del segmento puntual es estadísticamente diferente de cero (P <0,05). La línea verde indica leucemias y linfomas, y la línea azul indica todos los demás tipos de cáncer. IC significa intervalo de confianza. *(De Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC y cols.: Declining childhood and adolescent cancer mortality, Cancer 120:2497-2506, 2014.)*

al paciente a un centro de tratamiento del cáncer para controlar los efectos adversos de dicho tratamiento. Por el contrario, un tratamiento insuficiente es también un riesgo evidente si el diagnóstico y el estadio no son correctos, poniendo en riesgo una tasa de curación posible elevada.

Las **pruebas de diagnóstico por imagen** son un elemento esencial de la evaluación en la mayoría de los niños con tumores sólidos (es decir, cánceres distintos de la leucemia). La RM, la TC, la ecografía, la gammagrafía, la tomografía por emisión de positrones y la espectroscopia, según el caso, son útiles para evaluar a los niños con cáncer, no sólo antes del tratamiento para determinar la extensión de la enfermedad y el tratamiento apropiado, sino también durante el seguimiento para determinar si el tratamiento ha sido efectivo. Además, la respuesta al tratamiento determinada con pruebas de diagnóstico por imagen se utiliza cada día más para guiar los cambios en el tratamiento.

La experiencia en pruebas anatomopatológicas y de laboratorio proporciona un apoyo diagnóstico fundamental y guía el tratamiento en la mayoría de los niños con cáncer. En los hospitales con experiencia apropiada en diagnóstico por imagen, radiología intervencionista, citología y anestesia pueden realizarse técnicas relativamente no invasivas para obtener tejido tumoral (como biopsia con aguja fina y biopsia percutánea guiada por imagen). El mapeo del ganglio centinela es una técnica que se utiliza de forma creciente para estadificar el cáncer infantil. En muchas intervenciones quirúrgicas oncológicas es fundamental determinar la idoneidad de la cirugía mediante evaluación de cortes congelados de los bordes quirúrgicos en busca de células tumorales.

MÉTODO INTERDISCIPLINAR Y MULTIMODAL

Muchas subespecialidades pediátricas están implicadas en la evaluación, el tratamiento y el seguimiento de los niños con cáncer, como la aplicación de tratamiento primario y los servicios de asistencia complementaria (fig. 494-3). En muchos pacientes se combinan más de dos modalidades principales, aunque la más utilizada es la quimioterapia seguida en frecuencia por la cirugía, la radioterapia y el tratamiento con fármacos biológicos (fig. 494-4).

Las leucemias infantiles se tratan por lo general sólo con quimioterapia, pero un pequeño porcentaje de los pacientes recibe también radioterapia craneal o craneoespinal para prevenir o tratar una leucemia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

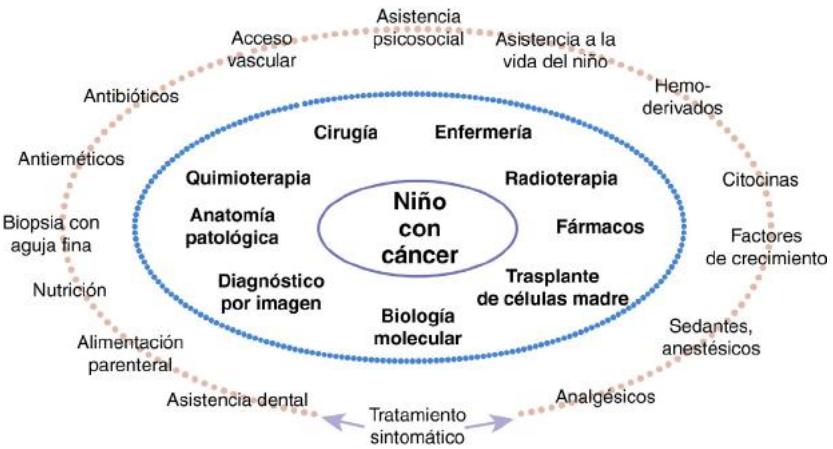

Figura 494-3 Tratamiento interdisciplinar de los niños con cáncer. El círculo *interno* designa las modalidades principales y el anillo *externo* identifica los elementos del tratamiento complementario a los que tienen acceso todos los niños con cáncer.

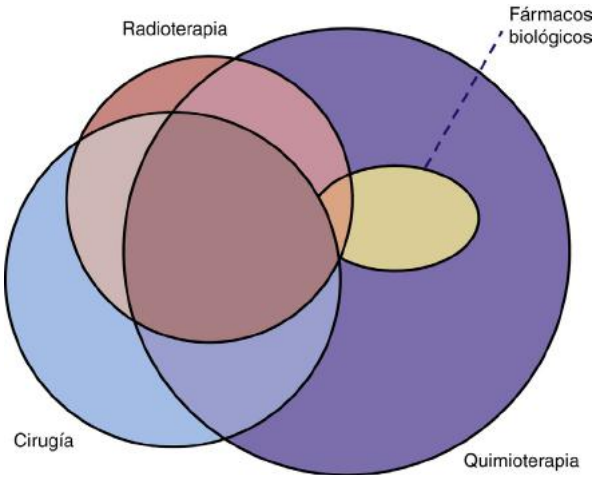

Figura 494-4 Modalidades terapéuticas principales usadas en el tratamiento del niño con cáncer. El tamaño relativo de los círculos representa la proporción aproximada del papel global en el tratamiento de los cánceres infantiles.

evidente en el sistema nervioso central (SNC). Los niños con linfoma no Hodgkin se tratan también sólo con quimioterapia, con excepción de la radioterapia del SNC si está afectado el SNC. La radioterapia o la cirugía localizada, o ambas, son un elemento importante del tratamiento de la mayoría de los tumores sólidos, incluyendo el linfoma de Hodgkin, pero por lo general es necesaria la quimioterapia múltiple sistémica porque el tumor suele estar diseminado aunque no sea detectable. La quimioterapia sola no es adecuada por lo general para erradicar tumores residuales macroscópicos. Por tanto, es relativamente frecuente que los niños con tumores malignos precisen tratamiento con estas tres modalidades (v. fig. 494-3). Por desgracia, la mayoría de los tratamientos efectivos en los niños con cáncer tienen un índice terapéutico reducido (un cociente bajo de eficacia/toxicidad). Los efectos adversos agudos y crónicos de estos tratamientos pueden prevenirse pero no evitarse por completo.

El tratamiento con fármacos biológicos se ha convertido en una modalidad importante en algunos cánceres infantiles (v. fig. 494-4). Este tipo de tratamiento se refiere por lo general a inmunoterapia, modificadores de la respuesta biológica o moléculas endógenas con efectos terapéuticos a dosis suprafisiológicas. Algunos ejemplos son el tratamiento con ácido retinoico de la leucemia promielocítica aguda, el tratamiento con anticuerpos monoclonales del neuroblastoma y de algunos linfomas no Hodgkin, los inhibidores de la tirosina cinasa como el mesilato de imatinib en las leucemias mieloides crónicas y con cromosoma Filadelfia positivo y el tratamiento del neuroblastoma con metayodobenzilguanidina radiactiva.

La quimioterapia se usa con más frecuencia en los niños que en los adultos porque los niños toleran mejor sus efectos adversos y porque los cánceres infantiles son más sensibles a la quimioterapia que los cánceres en adultos. La radioterapia se usa de manera restrictiva en la infancia porque los niños son más vulnerables que los adultos a sus efectos adversos tardíos.

Siempre que sea posible el tratamiento se realiza de manera ambulatoria. Los niños deben seguir viviendo en su casa y deben acudir al colegio tanto como sea posible durante el tratamiento. El tratamiento ambulatorio del cáncer infantil está en expansión gracias a la introducción de innovaciones como las bombas de infusión programables, los protocolos de quimioterapia por vía oral, el alta hospitalaria temprana con asistencia de apoyo ambulatoria intensiva y los servicios de asistencia domiciliaria. Algunos pacientes faltan mucho al colegio durante el primer año después del diagnóstico debido a la intensidad del tratamiento o a sus efectos adversos y a las complicaciones de la enfermedad o del tratamiento. Es conveniente el apoyo pedagógico para que el niño no sufra retraso escolar, y debe proporcionarse psicoterapia según sea conveniente. Deben ofrecerse los servicios de las aulas de escolarización intrahospitalaria a los pacientes que tienen que permanecer ingresados mucho tiempo para recibir el tratamiento de la enfermedad o para neutralizar los efectos adversos.

El desarrollo de un tratamiento selectivo muy eficaz del cáncer tanto en niños como en adultos se ha visto dificultado por el desconocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes a la transformación maligna. La resistencia de novo o adquirida a la quimioterapia o a la radioterapia sigue siendo un obstáculo para la curación. Los descubrimientos recientes sobre los mecanismos moleculares y celulares que explican los procesos del cáncer han permitido aplicar tratamientos antineoplásicos más específicos, denominados por lo general **terapias dirigidas moleculares.** Su característica más destacada es la ausencia relativa de toxicidad en el tejido sano, de manera que mejora el efecto terapéutico con una toxicidad adicional mínima. Muchas de estas nuevas terapias biológicas, como el imatinib y el rituximab, pertenecen a esta categoría (tabla 494-1). Los progenitores de los niños con cáncer les proporcionan cada vez más **tratamientos complementarios** y **alternativos,** con o sin conocimiento de los profesionales médicos implicados en el tratamiento del niño (v. cap. 64). Muchos de estos tratamientos no se han evaluado y la mayoría son inefectivos, e incluso algunos son tóxicos o interfieren con el metabolismo de los otros fármacos.

EXPLICACIÓN DEL PLAN TERAPÉUTICO AL PACIENTE Y A LA FAMILIA

El plan diagnóstico y terapéutico deben explicarse con detalle a los progenitores y, si el niño tiene edad para comprenderlo, al propio paciente. La mejor medida es una explicación honesta de los hechos. Los niños deben recibir toda la información que puedan comprender y resultarles útil o la información que expresan como deseo o que les gustaría conocer. Deben anticiparse y explicarse con detalle los efectos del tratamiento, como la posible necesidad de amputar una extremidad, la caída del cabello durante la quimioterapia o una posible limitación funcional transitoria o permanente. Debe explicarse de manera apropiada para la edad la posibilidad y la probabilidad de muerte por cáncer. Suele ser necesario repetir varias veces estas explicaciones antes de que los familiares afligidos las comprendan bien. A lo largo del tratamiento, los progenitores, los pacientes, los hermanos y el personal sanitario necesitarán ayuda para expresar sentimientos de ansiedad, depresión,

booksmedicos.org

Tabla 494-1 Inhibidores de proteína tirosina cinasa y anticuerpos monoclonales

FÁRMACO	OBJETIVO	CÁNCER
Imatinib	BCR-ABL	LMC LLA cromosoma Filadelfia positivo
	PDGFRα	Síndrome hipereosinofílico Mastocitosis sistémica
	PDGFRβ	LMMC
	cKIT	Mastocitosis sistémica Tumor del estroma digestivo
Dasatinib, nilotinib	BCR-ABL	LMC LLA cromosoma Filadelfia positivo
Gefitinib, erlotinib, cetuximab	EGFR	Cáncer de pulmón no microcítico
Rituximab	CD20	Linfoma no Hodgkin
Trastuzumab	ERBB2/ HER-2	Cáncer de mama
Bevacizumab	VEGFR-1, -2	Cáncer de pulmón no microcítico Cáncer de mama Carcinoma renal Cáncer colorrectal Glioblastoma

LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMC, leucemia mieloide crónica; LMMC, leucemia mielomonocítica crónica.

culpa e ira. El pediatra, el oncólogo pediátrico y las enfermeras deben acudir a profesionales con experiencia, como asistentes sociales pediátricos, psicólogos y psiquiatras infantiles, especialistas en la vida infantil y profesores con formación especial en el trato de estudiantes con cáncer para colaborar cuando sea necesario.

TRATAMIENTOS

Quimioterapia

La modalidad terapéutica más utilizada en el cáncer infantil es la quimioterapia (v. fig. 494-3). La quimioterapia consiste casi siempre en combinaciones de fármacos, como VAC (vincristina, dactinomicina [actinomicina D] y ciclofosfamida) y CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina [hidroxidaunorubicina/adriamicina], vincristina y prednisona). El tratamiento secuencial con un solo fármaco no suele conseguir respuestas completas y las respuestas parciales son infrecuentes, transitorias y cada vez menos duraderas con cada fármaco utilizado. La quimioterapia combinada es el patrón de referencia desde que se observó la eficacia en la leucemia infantil de las combinaciones de fármacos con distintos mecanismos de acción y con efectos secundarios diferentes. La mayoría de los fármacos citotóxicos para el cáncer infantil pertenecen a distintas clases farmacológicas, como alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, hormonas, alcaloides vegetales e inhibidores de topoisomerasa (tabla 494-2). El aumento de la actividad metabólica y del ciclo celular de las células neoplásicas malignas hace que sean más sensibles a los efectos citotóxicos de estos fármacos (fig. 494-5).

Los efectos adversos están relacionados por lo general con la cinética de proliferación de poblaciones celulares individuales porque la mayoría de los antineoplásicos son dependientes del ciclo celular. Los más sensibles son los tejidos o los órganos con tasas altas de recambio celular: médula ósea, mucosa oral o digestiva, epidermis, hígado y

Tabla 494-2 Fármacos antineoplásicos más utilizados en niños

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN O CLASIFICACIÓN	INDICACIÓN(ES)	REACCIONES ADVERSAS (LISTA PARCIAL)	COMENTARIOS
Metotrexato	Antagonista de ácido fólico; inhibe la dihidrofolato reductasa	LLA, linfoma no Hodgkin, osteosarcoma, linfoma de Hodgkin, meduloblastoma	Mielosupresión, mucositis, estomatitis, dermatitis, hepatitis Administración a largo plazo: osteopenia y fracturas A dosis altas: efectos secundarios renales y SNC Vía intratecal: aracnoiditis, leucoencefalopatía, leucomielopatía	La administración sistémica puede ser v.o., i.m. o i.v.; también por vía intratecal Debe vigilarse la concentración plasmática de metotrexato si se usan dosis altas o dosis bajas en pacientes con disfunción renal, y debe aplicarse rescate con leucovorina según sea necesario
6-mercaptopurina	Análogo de purina; inhibe la síntesis de purina	LLA	Mielosupresión, necrosis hepática, mucositis; el alopurinol aumenta efectos secundarios	El alopurinol inhibe el metabolismo
Citarabina (arabinósido de citosina; Ara-C)	Análogo de pirimidina; inhibe la ADN polimerasa	LLA, LMA, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin	Náuseas, vómitos, mielosupresión, conjuntivitis, mucositis, disfunción SNC Administración intratecal: aracnoiditis, leucoencefalopatía, leucomielopatía	La administración sistémica puede ser v.o., i.m. o i.v.; también por vía intratecal
Ciclofosfamida	Alquila la guanina; inhibe la síntesis ADN	LLA, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, sarcoma de partes blandas, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms, neuroblastoma	Náuseas, vómitos, mielosupresión, cistitis hemorrágica, fibrosis pulmonar, secreción inadecuada de ADH, cáncer de vejiga, anafilaxia	Requiere activación hepática y por tanto es menos efectiva en presencia de disfunción hepática Mesna previene la cistitis hemorrágica
Ifosfamida	Alquila la guanina; inhibe la síntesis ADN	Linfoma no Hodgkin, tumor de Wilms, sarcoma de partes blandas	Náuseas, vómitos, mielosupresión, cistitis hemorrágica, fibrosis pulmonar, secreción inadecuada de ADH, disfunción SNC, cardiotoxicidad, anafilaxia	Mesna previene la cistitis hemorrágica

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 494-2 Fármacos antineoplásicos más utilizados en niños *(cont.)*

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN O CLASIFICACIÓN	INDICACIÓN(ES)	REACCIONES ADVERSAS (LISTA PARCIAL)	COMENTARIOS
Doxorubicina, daunorubicina e idarubicina	Se une a ADN, intercalación	LLA, LMA, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, neuroblastoma	Náuseas, vómitos, miocardiopatía, orina roja, necrosis tisular por extravasación, mielosupresión, conjuntivitis, dermatitis por radiación, arritmia	El dexrazoxano disminuye el riesgo de cardiotoxicidad
Dactinomicina	Se una a ADN, inhibe la transcripción	Tumor de Wilms, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing	Náuseas, vómitos, necrosis tisular por extravasación, mielosupresión, radiosensibilizador, ulceración mucosa	
Bleomicina	Se une a ADN, divide cadenas ADN	Enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, tumores de células germinales	Náuseas, vómitos, neumonitis, estomatitis, fenómeno de Raynaud, fibrosis pulmonar, dermatitis	
Vincristina	Inhibe la formación de microtúbulos	LLA, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, rabdomiosarcoma	Celulitis local, neuropatía periférica, estreñimiento, íleo, dolor mandibular, secreción inadecuada de ADH, convulsiones, ptosis, mielosupresión mínima	Sólo vía i.v.; evitar extravasación
Vinblastina	Inhibe la formación de microtúbulos	Linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, histiocitosis de células de Langerhans, tumores del SNC	Celulitis local, leucopenia	Sólo vía i.v.; evitar extravasación
L-asparaginasa	Depleción de L-asparagina	LLA; LMA si se combina con citarabina	Pancreatitis alérgica, hiperglucemia, disfunción plaquetaria y coagulopatía, encefalopatía	Ahora es preferible PEG-asparaginasa a L-asparaginasa
Pegaspargasa	Conjugado polietilenglicol de L-asparaginasa	LLA	Indicada en la depleción prolongada de asparagina y en pacientes con alergia a L-asparaginasa	
Prednisona y dexametasona	Lisis de células linfáticas	LLA; linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin	Síndrome de Cushing, cataratas, diabetes, hipertensión, miopatía, osteoporosis, necrosis avascular, infección, ulceración péptica, psicosis	
Carmustina	Carbamilación de ADN; inhibe la síntesis de ADN	Tumores del SNC, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin	Náuseas, vómitos, mielosupresión tardía (4-6 semanas), fibrosis pulmonar, estomatitis carcinógena	El fenobarbital aumenta el metabolismo y disminuye la actividad
Carboplatino y cisplatino	Inhibe la síntesis de ADN	Osteosarcoma, neuroblastoma, tumores del SNC, tumores de células germinales	Náuseas, vómitos, disfunción renal, mielosupresión, ototoxicidad, tetania, neurotoxicidad, síndrome hemolítico-urémico, anafilaxia	Los aminoglucósidos pueden aumentar la nefrotoxicidad
Etopósido	Inhibidor de la topoisomerasa	LLA, linfoma no Hodgkin, tumor de células germinales, sarcoma de Ewing	Náuseas, vómitos, mielosupresión, leucemia secundaria	
Tretinoína (ácido retinoico todo *trans*) e isotretinoína (ácido retinoico *cis*)	Aumenta la diferenciación normal	Leucemia promielocítica aguda; neuroblastoma	Boca seca, alopecia, seudotumor cerebral, cierre epifisario prematuro, defectos congénitos	

ADH, hormona antidiurética; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; PEG, polietilenglicol; SNC, sistema nervioso central.

espermatogonias. Los efectos adversos agudos más frecuentes son mielodepresión (los más problemáticos son la neutropenia y la trombopenia), inmunodepresión, náuseas y vómitos, disfunción hepática, mucositis del tubo digestivo alto y bajo, dermatitis y alopecia. Por fortuna, los tejidos afectados se recuperan también con rapidez relativa, de manera que los efectos adversos agudos son reversibles casi siempre. Los efectos potencialmente mortales de muchos antineoplásicos son neutropenia grave con infección, fungemia o neumonía fúngica por inmunodepresión y septicemia, relacionadas con cierta frecuencia con dispositivos intravasculares permanentes (tabla 494-3; v. caps. 178 y 179). La miocardiopatía causada por antraciclinas (p. ej., doxorubicina y daunorubicina) y la insuficiencia renal por fármacos que contienen platino pueden ser también potencialmente mortales o invalidantes.

Las células que no se replican o que lo hacen con lentitud, como las neuronas, las células musculares, el tejido conjuntivo y el hueso, son menos sensibles a la radioterapia y a la quimioterapia. Sin embargo, los niños no están exentos de los efectos secundarios en estos tejidos, probablemente porque todavía están en proliferación, aunque a un ritmo más lento que otros tejidos, durante el crecimiento y los brotes de crecimiento.

booksmedicos.org

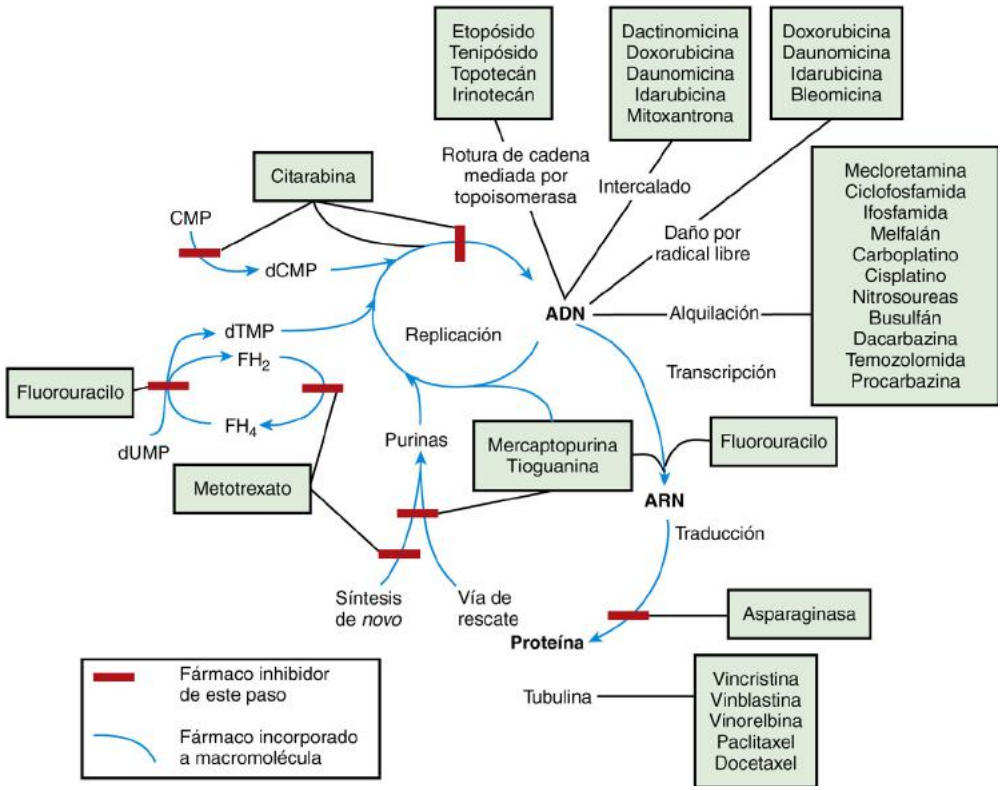

Figura 494-5 **Sitio de acción de los antineoplásicos más utilizados.** CMP, monofosfato de citidina; dCMP, monofosfato de desoxicitidina; dTMP, monofosfato de desoxitimidina; dUMP, monofosfato de desoxiuridina; FH2, dihidrofolato; FH4, tetrahidrofolato. *(Reproducida de Adamson PC, Balis FM, Blaney SM: General principles of chemotherapy. En Pizzo PA, Poplack DG, editores:* Principles and practice of pediatric oncology, *6.ª ed., Filadelfia, 2011, Lippincott Williams & Wilkins, pág. 283.)*

Tabla 494-3 Complicaciones infecciosas del cáncer

FACTOR PREDISPONENTE	ETIOLOGÍA	TIPO DE INFECCIÓN	MICROORGANISMOS
Neutropenia	Quimioterapia, infiltración de la médula ósea	Septicemia, shock, neumonía, partes blandas, proctitis, mucositis	*Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Candida, Aspergillus,* bacterias anaerobias orales y rectales
Inmunosupresión, linfopenia, disfunción linfocito-monocito	Quimioterapia, corticoide	Neumonía, meningitis, infección vírica diseminada	*Penumocystis jirovecii, Cryptococcus neoformans, Mycobacterium, Nocardia, Listeria monocytogenes, Candida, Aspergillus, Strongyloides, Toxoplasma,* virus varicela-zóster, citomegalovirus, herpes simple
Catéter venoso central permanente	Nutrición, administración de quimioterapia	Infección del catéter, trayecto del túnel, zona de salida	*S. epidermidis, S. aureus, Candida albicans, P. aeruginosa, Aspergillus, Corynebacterium, Streptococcus faecalis, Mycobacterium fortuitum, Propionibacterium acnes*

Modificada de Kliegman RM, Marcdante KJ, Jenson HD y cols., editores: Nelson essentials of pediatrics, *6.ª ed., Filadelfia, 2011, WB Saunders, capítulo 121.*

Físicamente, los niños pueden soportar los efectos adversos agudos de la quimioterapia mejor que los adultos. La dosis máxima tolerada en niños, expresada según la superficie corporal o el peso corporal, es por lo general mayor que la de los adultos. Una comparación de antineoplásicos analizados en estudios de fase I tanto en adultos como en niños mostró que la dosis máxima tolerada por los niños era mayor que la de los adultos con el 70% de los antineoplásicos, igual que la de los adultos en el 15% de los antineoplásicos y menor que la de los adultos sólo con el 15% de los antineoplásicos. En todos los antineoplásicos comparados la dosis máxima tolerada infantil media fue mayor que la media del adulto.

Los tratamientos dirigidos al tumor están evolucionando en el campo de la oncología infantil. Se han incorporado anticuerpos monoclonales específicos de antígeno (antiganglósido GD_2) al tratamiento convencional del neuroblastoma. Un fármaco antiangiogénico, el bevacizumab (anticuerpo monoclonal antifactor de crecimiento endotelial vascular), ha obtenido resultados alentadores en el tratamiento de tumores del SNC, sobre todo gliomas de grado bajo.

Cirugía

Los niños con cáncer deben ser atendidos en servicios quirúrgicos y anestésicos pediátricos con mucha experiencia. El papel del cirujano pediátrico varía según el tipo de tumor. En los tumores sólidos a menudo es necesaria una resección completa con confirmación de que los bordes no están afectados para lograr la curación o el control a largo plazo. Una supervivencia prolongada depende casi siempre de si el tumor es resecable y de la extensión real de la resección.

En todos los tumores sólidos infantiles, con excepción de los tumores del tronco del encéfalo y el retinoblastoma, es imprescindible un diagnóstico tisular, para lo que es fundamental una biopsia de la neoplasia sospechosa. La estadificación con biopsias del ganglio centinela se ha convertido en un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

patrón de referencia en varios tumores infantiles. Es fundamental una formación quirúrgica apropiada para implantar dispositivos vasculares y para extraerlos o cambiarlos si se produce infección o trombosis (v. cap. 179).

Está expandiéndose el uso de técnicas quirúrgicas endoscópicas mínimamente invasivas cuando están indicadas y, si el estado del paciente lo permite, para biopsia y resección del tumor, confirmación directa del tumor residual y valoración de la respuesta, lisis de adherencias y esplenectomía.

Radioterapia

La radioterapia se usa de manera restrictiva en los niños porque son más sensibles que los adultos a los efectos adversos tardíos de la radiación ionizante. Un avance notable en la radioterapia infantil es la **irradiación conformada** a los niños con cáncer. Esta técnica, que se aplica con más frecuencia como **radioterapia de intensidad regulada,** evita el tejido sano adaptando el volumen de radiación a la forma del tumor, por lo que se pueden administrar dosis más altas al tumor con menor exposición del tejido sano adyacente o en el trayecto del haz de radiación. Otro ejemplo es la radioterapia con haz de protones cuya disponibilidad va en aumento para los niños con cáncer. Con unos haces más concentrados y mejores técnicas de sedación y de inmovilización, el uso de la radioterapia en los niños está aumentando. Los efectos adversos agudos de la radioterapia son menos graves que los de la quimioterapia y dependen de la región corporal irradiada y de la técnica de administración. La dermatitis es el efecto adverso general más frecuente porque la piel está siempre en el campo de tratamiento. Las náuseas y la diarrea son efectos adversos subagudos frecuentes de la radioterapia abdominal. La mucositis es casi inevitable si la mucosa oral o digestiva está en el campo terapéutico. La somnolencia es frecuente en la irradiación craneal. La alopecia se produce cuando el pelo está en el campo de radiación.

La mayoría de los ciclos de radioterapia consisten en 5 días de tratamiento a la semana durante 7-8 semanas, según la dosis necesaria para controlar el tumor, y el volumen y el tipo de tejido sano en el campo. La mayoría de los efectos adversos no aparecen hasta la segunda mitad del ciclo de radioterapia. Pueden aparecer efectos tardíos meses o años después de la radioterapia y habitualmente son manifestaciones limitantes de la dosis. El tipo de efectos secundarios tardíos depende también de la región corporal irradiada. Algunos ejemplos son alteración del crecimiento por irradiación craneal o vertebral, disfunción endocrina por irradiación del mesencéfalo, insuficiencia cardíaca o pulmonar por irradiación torácica, estenosis y adherencias por irradiación abdominal y esterilidad por irradiación pélvica. También puede aparecer un segundo cáncer en el campo de irradiación, por ejemplo, cáncer de mama por irradiación torácica y tumores cerebrales por irradiación del SNC.

EFECTOS TÓXICOS AGUDOS Y TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Los efectos adversos del tratamiento que aparecen pronto pueden causar urgencias oncológicas, como trastornos metabólicos, depresión de la médula ósea y compresión de estructuras vitales por el tumor (tabla 494-4). En el síndrome de lisis tumoral (SLT), se liberan a la circulación cantidades elevadas de ácido úrico, fósforo y potasio por la muerte de las células tumorales. La hiperuricemia puede deteriorar la función renal, lo que empeora las anomalías metabólicas. El SLT puede aparecer antes del tratamiento en pacientes con un volumen tumoral alto (p. ej., linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico y leucemia con leucocitosis alta), pero por lo general ocurre 12-48 horas después de iniciar la quimioterapia. El SLT es infrecuente en otros tumores (linfoma de Hodgkin, neuroblastoma, hepatoblastoma). Antes de iniciar el tratamiento debe determinarse la concentración sérica de ácido úrico, electrólitos, calcio, fósforo y creatinina y debe lograrse una hidratación adecuada. Debe administrarse alopurinol (inhibidor de la xantina oxidasa) para prevenir una acumulación adicional de ácido úrico. En pacientes con SLT establecido y una concentración elevada de ácido úrico o en los que tienen un riesgo alto de SLT debe utilizarse rasburicasa (una enzima que degrada el ácido úrico) en vez de alopurinol. Si la función renal es inadecuada puede haber hiperpotasemia e hiperfosfatemia sintomáticas con la consiguiente hipocalcemia.

Casi todos los protocolos de quimioterapia pueden producir **mielodepresión,** igual que los cánceres que invaden y remplazan la médula ósea. La anemia puede corregirse con transfusiones de concentrado de hematíes y la trombopenia con infusión de plaquetas. Los pacientes con tratamiento inmunosupresor deben recibir hemoderivados irradiados para evitar una enfermedad de injerto contra huésped y hemoderivados leucorreducidos para prevenir las reacciones transfusionales y las infecciones. La neutropenia ($<500/mm^3$) conlleva riesgo de infección potencialmente mortal. Los pacientes neutropénicos con fiebre deben ingresar para tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro en espera de los resultados de hemocultivos, urocultivos o de un foco de infección evidente (v. cap. 178). El tratamiento se mantiene hasta que desaparece la fiebre y aumenta la cifra de neutrófilos. Si la fiebre persiste más de 3-5 días mientras el paciente recibe tratamiento antibiótico de amplio espectro debe plantearse la posibilidad de infección fúngica. En los pacientes inmunodeprimidos son frecuentes las infecciones fúngicas por *Candida* y *Aspergillus*. Algunos microorganismos oportunistas como *Pneumocystis jirovecii* pueden causar neumonía mortal. Si se prevé una inmunosupresión intensa o prolongada se realiza profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol.

Los **virus** poco agresivos pueden producir una infección grave en presencia de inmunodepresión relacionada con cáncer o con su tratamiento. Los pacientes no deben recibir vacunas de virus vivos. Los niños tratados con quimioterapia expuestos a la varicela deben recibir inmunoglobulina anti-varicela zóster o, si no está disponible, puede utilizarse aciclovir oral. Si se produce una enfermedad clínica, el niño debe ingresar para tratamiento con aciclovir intravenoso.

Es fundamental una **analgesia** adecuada. Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) son muy útiles para tratar el dolor asociado al cáncer o al tratamiento del cáncer (v. cap. 62).

Según el tipo de tratamiento del cáncer, los pacientes pueden perder más del 10% del peso corporal. En ocasiones los pacientes reducen la ingestión de alimentos por náuseas, estomatitis y vómitos asociados al tratamiento. La pérdida de apetito no es una causa de alarma. La malnutrición es un riesgo específico en los pacientes que reciben radioterapia sobre el abdomen o en la cabeza y el cuello, quimioterapia intensiva o irradiación corporal total y dosis altas de quimioterapia antes de un trasplante de médula ósea. Si los suplementos orales son inadecuados, estos pacientes pueden necesitar alimentación por sonda enteral o hiperalimentación parenteral.

EFECTOS ADVERSOS TARDÍOS

Los daños en los tejidos con poca capacidad de reparación producen con frecuencia un déficit prolongado o permanente. Estos efectos pueden estar causados por el tumor o por su tratamiento. Por ejemplo, un tumor cerebral o de médula espinal puede provocar una parálisis permanente o una disfunción neurovegetativa, la miocardiopatía por antraciclinas produce por lo general disfunción cardíaca, y la leucoencefalopatía causada por metotrexato intratecal y por radioterapia del SNC sólo es parcialmente reversible. Los tipos posibles de efectos adversos tardíos dependen de la edad del niño en el momento del tratamiento, la localización o localizaciones del cáncer y el tratamiento aplicado. Puede consultarse material informativo adecuado para el pediatra, el paciente y la familia que deben anticiparse a estas posibilidades en http://www.survivorshipguidelines.org/.

Los efectos adversos tardíos del tratamiento pueden causar morbilidad importante (tabla 494-5). Una resección quirúrgica efectiva puede provocar la pérdida de estructuras funcionales importantes. La radioterapia puede causar daño orgánico irreversible, con síntomas y limitaciones funcionales según el órgano afectado y la gravedad del daño. Muchos problemas relacionados con la radioterapia no se manifiestan hasta que el paciente ha terminado el crecimiento, como la asimetría entre zonas o extremidades irradiadas y no irradiadas. La irradiación de campos que contienen órganos endocrinos puede causar hipotiroidismo, disfunción hipofisaria o esterilidad. En dosis suficientes, la irradiación craneal puede producir disfunción neurológica y la irradiación de la columna vertebral puede producir retraso del crecimiento.

La quimioterapia implica también riesgo de daño orgánico duradero. Algunos problemas específicos son la leucoencefalopatía después de la administración de dosis altas de metotrexato, la esterilidad en pacientes masculinos tratados con alquilantes (p. ej., ciclofosfamida), el daño miocárdico causado por antraciclinas, la fibrosis pulmonar por bleomicina, la disfunción renal por ifosfamida, nitrosourea o platino, y la pérdida auditiva por cisplatino. La aparición de estas secuelas puede

booksmedicos.org

Tabla 494-4 Urgencias oncológicas

TRASTORNO	MANIFESTACIONES	ETIOLOGÍA	CÁNCER	TRATAMIENTO
METABÓLICOS				
Hiperuricemia	Nefropatía por ácido úrico	Síndrome de lisis tumoral	Linfoma, leucemia	Alopurinol, alcalinizar orina; hidratación y diuresis, rasburicasa
Hiperpotasemia	Arritmias, parada cardíaca	Síndrome de lisis tumoral	Linfoma, leucemia	Kayexalato, bicarbonato sódico, glucosa e insulina; comprobar seudohiperpotasemia por lisis de células leucémicas en tubo de ensayo
Hiperfosfatemia	Tetania hipocalcémica; calcificación metastásica, fotofobia, prurito	Síndrome de lisis tumoral	Linfoma, leucemia	Hidratación, diuresis forzada; interrumpir alcalinización; hidróxido de aluminio oral para captar fosfato
Hiponatremia	Convulsión, letargo (también puede ser asintomática)	SIADH; pérdida de líquido y de sodio por vómitos	Leucemia, tumor del SNC	Restringir el agua para SIADH; reponer sodio si pérdida
Hipercalcemia	Anorexia, náuseas, poliuria, pancreatitis, úlceras gástricas; PR largo, intervalo QT corto	Resorción ósea; hormona paratiroidea ectópica, vitamina D o prostaglandinas	Metástasis óseas, rabdomiosarcoma, leucemia	Hidratación y diuresis con furosemida; corticoides; calcitonina, bisfosfonatos
HEMATOLÓGICOS				
Anemia	Palidez, debilidad, insuficiencia cardíaca	Depresión o infiltración de la médula ósea; hemorragia	Cualquiera con quimioterapia	Transfusión de concentrado de eritrocitos
Trombopenia	Petequias, hemorragia	Depresión o infiltración de la médula ósea	Cualquiera con quimioterapia	Transfusión de plaquetas
Coagulopatía intravascular diseminada	Shock, hemorragia	Sepsis, hipotensión, factores tumorales	Leucemia promielocítica, otros	Plasma fresco congelado; plaquetas, crioprecipitado, tratar trastorno subyacente
Neutropenia	Infección	Depresión o infiltración de la médula ósea	Cualquiera con quimioterapia	Si fiebre, antibióticos de amplio espectro, y filgrastim (G-CSF) si apropiado
Hiperleucocitosis (>100.000/mm^3)	Hemorragia, trombosis, infiltrados pulmonares, hipoxia; síndrome de lisis tumoral	Leucostasis; oclusión vascular	Leucemia	Leucoféresis; quimioterapia; hidroxiurea
Enfermedad injerto contra huésped	Dermatitis, diarrea, hepatitis	Inmunodepresión y hemoderivados no irradiados; trasplante de médula ósea	Cualquiera con inmunosupresión	Corticoides; ciclosporina; tacrolimús; globulina antitimocito
LESIONES OCUPANTES DE ESPACIO				
Compresión de la médula ósea	Dolor de espalda ± radicular *Proximal a D10:* debilidad simétrica, aumento de reflejos tendinosos profundos; presencia de nivel sensitivo; dedos del pie hacia arriba *Cono medular (T10-L2):* debilidad simétrica, aumento de reflejos de la rodilla, disminución de reflejos del tobillo; anestesia en silla de montar; dedos del pie hacia arriba o abajo *Cola de caballo (por debajo de L2):* debilidad asimétrica; abolición de reflejos tendinosos profundos y déficit sensitivo; dedos del pie hacia abajo	Metástasis vertebrales y en espacio extramedular	Neuroblastoma, meduloblastoma	RM o mielografía para diagnóstico; corticoides; radioterapia; laminectomía; quimioterapia
Hipertensión intracraneal	Confusión, coma, vómitos, cefalea, hipertensión, bradicardia, convulsiones, papiledema, hidrocefalia; parálisis de III y VI pares craneales	Tumor cerebral primario o metastásico	Neuroblastoma, astrocitoma; glioma	TC o RM para diagnóstico; corticoides; fenitoína; sonda de ventriculostomía; radioterapia; quimioterapia
Síndrome de vena cava superior	Venas del cuello distendidas, edema de cabeza y cuello, cianosis, proptosis, síndrome de Horner	Masa mediastínica superior	Linfoma	Quimioterapia; radioterapia
Compresión traqueal	Disnea	Masa mediastínica que comprime la tráquea	Linfoma	Radioterapia, corticoides

G-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos; SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; SNC, sistema nervioso central.
Modificada de Kliegman RM, Marcdante KJ, Jenson HD y cols., editores: Nelson essentials of pediatrics, *6.ª ed., Filadelfia, 2011, WB Saunders, pág. 590.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 494-5 Efectos tardíos y características de riesgo alto del cáncer infantil y su tratamiento

EFECTOS TARDÍOS	EXPOSICIÓN	FACTORES DE ALTO RIESGO SELECCIONADOS	GRUPOS DIAGNÓSTICOS DE ALTO RIESGO
NEUROCOGNITIVOS			
Déficits neurocognitivos Déficits funcionales en: • Función ejecutiva • Atención mantenida • Memoria • Velocidad de procesamiento • Integración visomotora Trastornos del aprendizaje Coeficiente intelectual disminuido Trastornos de conducta	Quimioterapia: • Metotrexato Irradiación cerebral: • Craneal • Oído/infratemporal • ICT	Edad <3 años en el momento del tratamiento Sexo femenino Tumor supratentorial Premorbilidad o historia familiar previa de problemas de atención o aprendizaje Dosis de irradiación >24 Gy Irradiación cerebral total	Leucemia linfoblástica aguda Tumor cerebral Sarcoma (cabeza y cuello u osteosarcoma)
NEUROSENSITIVOS			
Hipoacusia neurosensorial	Quimioterapia: • Cisplatino • Carboplatino Irradiación que afecta al oído: • Craneal • Infratemporal • Nasofaríngea	Dosis más alta de cisplatino (360 mg/m^2) Dosis de irradiación más alta que afecta al oído (>30 Gy) Irradiación y cisplatino concurrentes	Tumor cerebral Tumor de células germinales Sarcoma (cabeza y cuello) Neuroblastoma Hepatoblastoma
Hipoacusia de conducción Timpanoesclerosis Otosclerosis Disfunción de la trompa de Eustaquio	Irradiación que afecta al oído: • Craneal • Infratemporal • Nasofaríngea	Dosis de irradiación más elevadas que afectan al oído (>30 Gy)	Tumor cerebral Sarcoma (cabeza y cuello)
Trastorno visual Cataratas Atrofia del conducto lacrimal Xeroftalmía Retinopatía Glaucoma	Quimioterapia: • Busulfán • Glucocorticoides Irradiación que afecta al ojo: • Craneal • Órbita/ojo • Lesión cerebral traumática	Dosis de irradiación más alta que afecta al ojo (≥15 Gy para cataratas; >45 Gy para retinopatía y trastorno visual)	Tumor cerebral Leucemia linfoblástica aguda Retinoblastoma Rabdomiosarcoma (orbitario) TCMH alogénico
Neuropatía periférica, sensorial	Quimioterapia: • Vincristina • Vinblastina • Cisplatino • Carboplatino	Dosis de cisplatino más alta (≥300 mg/m^2)	Leucemia linfoblástica aguda Tumor cerebral Linfoma de Hodgkin Tumor de células germinales Linfoma no Hodgkin Sarcoma Neuroblastoma Tumor de Wilms Carcinoma
NEUROMOTORES			
Neuropatía periférica motora	Quimioterapia: • Vincristina • Vinblastina		Leucemia linfoblástica aguda Linfoma de Hodgkin Linfoma no Hodgkin Sarcoma Tumor cerebral Neuroblastoma Tumor de Wilms
ENDOCRINOS			
Déficits de GH Pubertad precoz	Irradiación que afecta al eje HHA: • Craneal • Órbita/ojo	Sexo femenino Dosis de irradiación del eje HHA >18 Gy	Leucemia linfoblástica aguda Sarcoma (facial) Carcinoma (nasofaríngeo)
Obesidad	Oído/infratemporal Nasofaríngeo	Sexo femenino Edad más joven (<4 años)	Leucemia linfoblástica aguda
Hipotiroidismo central Déficit de gonadotropina Insuficiencia suprarrenal central	ICT	Dosis de irradiación que afecta al eje HHA >18 Gy	Tumor cerebral Sarcoma (facial) Carcinoma (nasofaríngeo)
Hipotiroidismo primario	Cuello, irradiación en manto	Dosis de irradiación del tiroides >20 Gy	Linfoma de Hodgkin

booksmedicos.org

Tabla 494-5 Efectos tardíos y características de riesgo alto del cáncer infantil y su tratamiento *(cont.)*

EFECTOS TARDÍOS	EXPOSICIÓN	FACTORES DE ALTO RIESGO SELECCIONADOS	GRUPOS DIAGNÓSTICOS DE ALTO RIESGO
REPRODUCTIVOS			
Disfunción gonadal Pubertad tardía o interrumpida Menopausia prematura Disfunción o insuficiencia de células germinales Infertilidad	Quimioterapia alquilante: • Busulfán • Carmustina • Clorambucilo • Ciclofosfamida • Ifosfamida • Lomustina • Mecloretamina • Melfalán • Procarbazina Irradiación que afecta al sistema reproductor • Abdominal total (chicas) • Pélvica • Lumbar/columna sacra (chicas) • Testicular (chicos) • ICT	Dosis más alta de agente alquilante Preparación con agente alquilante para TCMH Dosis de irradiación ≥15 Gy en chicas prepuberales Dosis de irradiación ≥10 Gy en chicas puberales En chicos con insuficiencia de células germinales, cualquier tipo de irradiación Para insuficiencia androgénica, irradiación gonadal, ≥20-30 Gy en chicos	Alto riesgo de leucemia linfoblástica aguda Tumor cerebral Linfoma de Hodgkin avanzado o desfavorable Linfoma no Hodgkin avanzado o desfavorable Sarcoma Neuroblastoma Tumor de Wilms avanzado TCMH alogénico o autólogo
CARDÍACOS			
Miocardiopatía Arritmias	Quimioterapia: • Daunorubicina • Doxorubicina • Idarubicina	Sexo femenino Edad <5 años en el momento del tratamiento Dosis de quimioterapia más altas (≥300 mg/m^2) Dosis más altas de irradiación cardíaca (≥30 Gy) Tratamiento combinado con quimioterapia cardiotóxica e irradiación	Linfoma de Hodgkin Leucemia Linfoma no Hodgkin Sarcoma Tumor de Wilms Neuroblastoma
Miocardiopatía Arritmias Fibrosis pericárdica Valvulopatía Infarto de miocardio Cardiopatía isquémica	Irradiación que afecta al corazón: • Tórax • En manto • Mediastino • Axila • Columna • Abdomen superior		
PULMONARES			
Fibrosis pulmonar Neumonía intersticial Enfermedad pulmonar restrictiva Enfermedad pulmonar obstructiva	Quimioterapia: • Bleomicina • Busulfán • Carmustina • Lomustina Irradiación que afecta a los pulmones: • En manto • Mediastino • Pulmón completo • Irradiación corporal total	Dosis más elevadas de quimioterapia Terapia combinada con quimioterapia pulmonar tóxica e irradiación	Tumor cerebral Tumor de células germinales Linfoma de Hodgkin Sarcoma (pared torácica o intratorácico) TCMH autólogo o alogénico
GASTROINTESTINALES			
Enterocolitis crónica Estenosis Obstrucción intestinal	Irradiación que afecta al aparato digestivo (≥30 Gy) Cirugía abdominal	Dosis de irradiación del intestino más alta (≥45 Gy) Terapia combinada con irradiación abdominal y quimioterapia radiomimética (dactinomicina o antraciclinas) Terapia combinada con irradiación y cirugía abdominal	Sarcoma (retroperitoneal o pélvico primario)
HEPÁTICOS			
Fibrosis hepática Cirrosis	Irradiación que afecta al hígado	Volumen de tratamiento o dosis de irradiación más alta (20-30 Gy para todo el hígado o ≥40 Gy para al menos un tercio del hígado)	Sarcoma Neuroblastoma
RENALES			
Insuficiencia renal Hipertensión Lesión glomerular Lesión tubular	Quimioterapia: • Ifosfamida • Cisplatino • Carboplatino Irradiación que afecta a los riñones: • Campos abdominales superiores • ICT		

GH, hormona de crecimiento; HHS, eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; ICT, irradiación corporal total; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas.

De Kurt BA, Amstrong GT, Cash DK y cols.: Primary care management of the childhood cancer survivor, J Pediatr *152:458-466, 2008.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

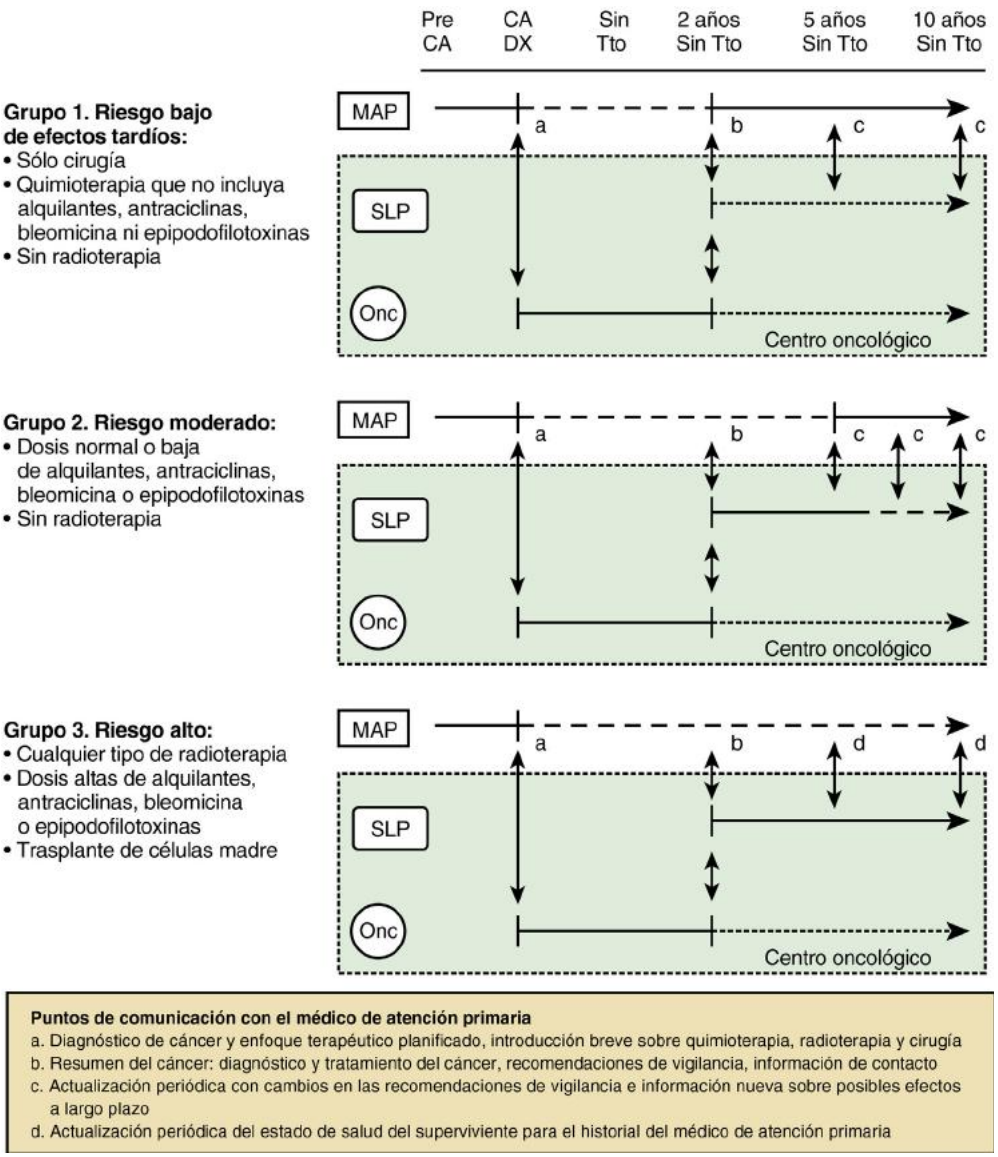

Figura 494-6 Modelo propuesto de asistencia compartida estratificado por riesgo para niños supervivientes de cáncer. La *línea continua* indica responsabilidad primaria de asistencia basada en el riesgo; estratificación del riesgo basada en determinación del personal de seguimiento a largo plazo. *CA*, cáncer; *DX*, diagnóstico; *Onc*, oncólogo; *MAP*, médico de atención primaria; Tto, terapia. *(Adaptada de Oeffinger KC, McCabe MS: Models for delivering survivorship care,* J Clin Oncol *24(32):5119, 2006; con autorización de la American Society of Clinical Oncology. De Oeffinger KC, Nathan PC, Kremer LCM: Challenges after curative treatment for childhood cancer and long term follow up of survivors,* Pediatr Clin North Am *55:251-273, 2008.)*

estar relacionada con la dosis y suele ser irreversible. Deben realizarse pruebas apropiadas antes del tratamiento con estos fármacos y durante el mismo para comprobar que no hay daños previos en los órganos que probablemente se verán afectados y para vigilar los efectos adversos de los cambios provocados por el tratamiento.

Probablemente, el efecto adverso tardío más grave es la aparición de **segundos tumores** en pacientes curados del primer cáncer. El riesgo es acumulativo y aumenta alrededor de un 0,5% al año con una incidencia aproximada del 12% a los 25 años del tratamiento. Los pacientes tratados de un cáncer infantil deben evaluarse cada año, con atención especial a los posibles efectos adversos tardíos del tratamiento, como segundos tumores (fig. 494-6).

TRATAMIENTO PALIATIVO

En todas las fases de la asistencia a los niños con cáncer deben aplicarse principios de cuidados paliativos para aliviar el dolor y el sufrimiento y para proporcionar bienestar (v. cap. 43). El dolor es una causa importante de sufrimiento en los pacientes con cáncer. Puede estar causado por obstrucción o compresión de un órgano o por metástasis, o puede ser neuropático. El dolor debe tratarse de manera escalonada, como recomienda la OMS, en consonancia con los principios de selección de un analgésico apropiado, prescripción de la dosis apropiada, administración del fármaco por la vía apropiada y elección de una pauta posológica apropiada para prevenir el dolor persistente y para aliviar el dolor disruptivo (v. cap. 62). Además, la dosis debe ajustarse de manera intensiva mientras se aplican medidas para prevenir, anticipar y neutralizar los efectos colaterales. Puede ser conveniente administrar fármacos complementarios y realizar pruebas secuenciales con analgésicos.

Los objetivos en la asistencia a los pacientes terminales son evitar el sufrimiento al paciente, la familia y los cuidadores, proporcionar asistencia en consonancia con los deseos del paciente y de la familia, y cumplir y defender los estándares clínicos, culturales y éticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Armenian SH, Robison LL: Childhood cancer survivorship: an update on evolving paradigms for understanding pathogenesis and screening for therapy-related late effects, *Curr Opin Pediatr* 25(1):16-22, 2013.

Barone A, Rubin JB: Opportunities and challenges for successful use of bevacizumab in pediatrics, *Front Oncol* 3:1-12, 2013.

Barrett DM, Teachey DT, Grupp SA: Toxicity management for patients receiving novel T-cell engaging therapies, *Curr Opin Pediatr* 26(1):43-49, 2014.

Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, et al: Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy, *N Engl J Med* 368(12):1131-1139, 2013.

Dupuis LL, Boodhan S, Holdsworth M, et al: Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients, *Pediatr Blood Cancer* 60:1073-1082, 2013.

Fong SL, van den Heuvel-Eibrink MM, Eijkemans MJC, et al: Pregnancy outcome in female childhood cancer survivors, *Hum Reprod* 25:1206-1212, 2010.

Giulino LB, Bussel JB, Neufeld EJ, et al: Treatment with rituximab in benign and malignant hematologic disorders in children, *J Pediatr* 150:338-344, 2007.

Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al: Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study, *J Clin Oncol* 27:2677-2685, 2009.

Grunberg SM, Rolski J, Strausz J, et al: Efficacy and safety of casopitant mesylate, a neurokinin 1 (NK-1)-receptor antagonist, in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet Oncol* 10:549-558, 2009.

Howard SC, Jones DP, Pui CH: The tumor lysis syndrome, *N Engl J Med* 364(19): 1844-1854, 2011.

Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al: Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer, *JAMA* 309(22):2371-2381, 2013.

Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al: Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia, *N Engl J Med* 362:2260-2270, 2010.

Kearns P, Morland B: New drug development in childhood cancer, *Curr Opin Pediatr* 26(1):37-42, 2014.

Koehn BH, Schoenberger SP: Tumor immunotherapy: making an immortal army, *Nat Med* 15:731-732, 2009.

Kun LE: General principles of radiation oncology. In Pizzo PA, Poplack DG, editors: *Principles and practice of pediatric oncology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Lippincott Williams & Wilkins, pp 406-425.

Kurt BA, Armstrong GT, Cash KC, et al: Primary care management of the childhood cancer survivor, *J Pediatr* 152:458-466, 2008.

Kurtz BP, Abrams AN: Psychiatric aspects of pediatric cancer, *Pediatr Clin North Am* 58(4):1003-1023, 2011, xii.

Merchant TE, Farr JB: Proton beam therapy: a fad or a new standard of care, *Curr Opin Pediatr* 26(1):3-8, 2014.

Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al: Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the childhood cancer survivor study cohort, *BMJ* 339, 2009, b4606.

Oeffinger KC, Ford JS, Moskowitz CS, et al: Breast cancer surveillance practices among women previously treated with chest radiation for a childhood cancer, *JAMA* 301:404-414, 2009.

Oeffinger KC, Nathan PC, Kremer LCM: Challenges after curative treatment for childhood cancer and long-term follow up of survivors, *Pediatr Clin North Am* 55:251-273, 2008.

Patiño-García A, Zalacaín M, Marrodàn L, et al: Methotrexate in pediatric osteosarcoma: response and toxicity in relation to genetic polymorphisms and dihydrofolate reductase and reduced folate carrier 1 expression, *J Pediatr* 154:688-693, 2009.

Poirot C, Abiracheed F, Prades M, et al: Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue, *Lancet* 379(9815):588, 2012.

Pollock BH, Tomlinson GE: Preventing cancer in adulthood: advice for the pediatrician. In Pizzo PA, Poplack DG, editors: *Principles and practice of pediatric oncology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Lippincott Williams & Wilkins, pp 1474-1488.

Portenoy RK: Treatment of cancer pain, *Lancet* 377(9784):2236-2247, 2011.

Prasad D, Schiff D: Malignant spinal-cord compression, *Lancet Oncol* 6:15-24, 2005.

Reulen RC, Frobisher C, Winter DL, et al: British Childhood Cancer Survivor Study Steering Group: Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer, *JAMA* 305(22):2311-2319, 2011.

Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, et al: Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer, *JAMA* 304:172-178, 2010.

Ross CJD, Katzov-Eckert H, Dubé MP, et al: Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy, *Nat Genet* 41:1345-1349, 2009.

Simard PF, Bolton RM, Tarbell NJ: Anti-inflammatory cream reduces skin damage induced by ionizing radiation, *Oncologist* 14:197-198, 2009.

Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al: Declining childhood and adolescent cancer mortality, *Cancer* 120(16):2497-2506, 2014.

Soussain C, Ricard D, Fike JR, et al: CNS complications of radiotherapy and chemotherapy, *Lancet* 374:1639-1650, 2009.

Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al: Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers, *N Engl J Med* 351:2590-2598, 2004.

Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al: TOPPS Investigators: A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers, *N Engl J Med* 368(19): 1771-1780, 2013.

Teuffel O, Sung L: Advances in management of low-risk febrile neutropenia, *Curr Opin Pediatr* 24(1):40-45, 2012.

van Casteren NJ, van der Linden GHM, Hakvoort-Cammel GAJ, et al: Effect of childhood cancer treatment on fertility markers in adult male long-term survivors, *Pediatr Blood Cancer* 52:108-112, 2009.

Viswanathan AN: Childhood cancer survivors: stillbirth and neonatal death, *Lancet* 376:570-572, 2010.

Wallace WH, Thompson L, Anderson RA: Guideline Development Group: Long term follow-up of survivors of childhood cancer: summary of updated SIGN guidance, *BMJ* 346, 2013, f1190.

Weiner LM, Dhodapkar MV, Ferrone S: Monoclonal antibodies for cancer immunotherapy, *Lancet* 373:1033-1040, 2009.

Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al: Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma, *N Engl J Med* 363:1324-1334, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 495

Leucemias

David G. Tubergen, Archie Bleyer, A. Kim Ritchey y Erika Friehling

Las leucemias son las neoplasias malignas más frecuentes en la infancia y suponen el 31% de todos los cánceres en niños menores de 15 años. En Estados Unidos cada año se diagnostica leucemia a 3.250 niños menores de 15 años, lo cual supone una incidencia anual de 4,5 casos por 100.000 niños. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa el 77% de los casos de leucemia infantil, la leucemia mieloide aguda (LMA) el 11%, la leucemia mieloide crónica (LMC) el 2-3% y la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) un 1-2%. Los casos restantes son una variedad de leucemias agudas y crónicas que no se ajustan a las definiciones clásicas de LLA, LMA, LMC o LMMJ.

Las leucemias pueden definirse como un grupo de enfermedades neoplásicas malignas en las que anomalías genéticas en una célula hematopoyética originan una proliferación clonal disregulada de células. La progenie de estas células tiene una ventaja de crecimiento sobre los elementos celulares normales debido a su tasa de proliferación elevada y a una tasa baja de apoptosis espontánea. La consecuencia es una alteración de la función normal de la médula ósea y, en última instancia, una insuficiencia medular. Las características clínicas, los hallazgos de laboratorio y las respuestas al tratamiento varían según el tipo de leucemia.

495.1 Leucemia linfoblástica aguda

Erika Friehling, A. Kim Ritchey, David G. Tubergen y Archie Bleyer

La LLA infantil fue el primer cáncer diseminado que pudo curarse. En realidad es un grupo heterogéneo de cánceres con varias anomalías genéticas distintivas que producen comportamientos clínicos y respuestas al tratamiento variables.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos cada año se diagnóstica LLA a aproximadamente 2.400 niños menores de 15 años. La LLA tiene una incidencia máxima a los 2-3 años y afecta con más frecuencia a los niños que a las niñas a cualquier edad. Este pico de incidencia máxima se observó hace varias décadas en personas blancas en países socioeconómicamente avanzados, pero desde entonces se ha confirmado también en la población negra estadounidense. La enfermedad es más frecuente en niños con ciertas anomalías cromosómicas, como síndrome de Down, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia y anemia de Fanconi. En gemelos idénticos, el riesgo de que el otro gemelo tenga leucemia si uno ya la tiene es mayor que en la población general. El riesgo es >70% si se diagnostica LLA al primer gemelo durante el primer año de vida y los gemelos compartieron la misma placenta (monocoriales). Si el primer gemelo presenta LLA a los 5-7 años, el riesgo para el segundo es al menos el doble que el de la población general, con independencia de si es homocigoto o heterocigoto.

ETIOLOGÍA

En casi todos los casos se desconoce la causa de la LLA, aunque varios factores genéticos y ambientales están asociados a leucemia infantil (tabla 495-1). Se cree que la mayoría de los casos de LLA están causados por mutaciones somáticas posconcepcionales en las células linfoides. Sin embargo, la identificación de las secuencias de gen de fusión específicas de leucemia en muestras conservadas de sangre neonatal de algunos niños que presentan leucemia tiempo después indica la importancia de los sucesos intrauterinos en el inicio del cáncer en algunos casos. El largo período de latencia antes del inicio de la enfermedad en algunos niños, que puede llegar a 14 años, apoya el concepto de que para la expresión de la enfermedad son necesarias modificaciones genéticas adicionales. Además, se han observado esas mismas mutaciones en muestras de sangre de niños que nunca llegan a presentar leucemia.

Tabla 495-1 Factores predisponentes a leucemia infantil

ENFERMEDADES GENÉTICAS
Síndrome de Down
Anemia de Fanconi
Síndrome de Bloom
Anemia de Blackfan-Diamond
Síndrome de Schwachman-Diamond
Síndrome de Kostmann
Neurofibromatosis tipo 1
Ataxia-telangiectasia
Inmunodeficiencia combinada grave
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Síndrome de Li-Fraumeni
FACTORES MEDIOAMBIENTALES
Radiación ionizante
Drogas
Agentes alquilantes
Nitrosourea
Epipodofilotoxina
Exposición a benzeno

La exposición a radiación médica con fines diagnósticos, tanto intrauterina como en la infancia, se asocia a un aumento de la incidencia de LLA. Además, varias descripciones e investigaciones publicadas de acumulaciones geográficas de casos hacen sospechar que los factores ambientales pueden incrementar la incidencia de LLA. Sin embargo, en Estados Unidos no se han identificado factores de este tipo aparte de la radiación. En algunos países en desarrollo existe una asociación entre LLA de linfocitos B (LLA-B) e infecciones por virus de Epstein-Barr.

CLASIFICACIÓN CELULAR

La clasificación de la LLA depende de la caracterización de las células malignas en la médula ósea para determinar la morfología, el fenotipo según los marcadores de membrana celular y las características genéticas celulares y moleculares. La **morfología** suele ser adecuada por sí sola para hacer el diagnóstico, pero los otros estudios son esenciales para clasificar la enfermedad, que puede tener una influencia considerable en el pronóstico y en la elección del tratamiento apropiado. El sistema que se utiliza en la actualidad es la clasificación de las leucemias de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En el análisis fenotípico, los marcadores de superficie indican que aproximadamente el 85% de los casos de LLA son leucemias linfoblásticas agudas B (antes denominadas LLA de precursores B o LLA preB), aproximadamente el 15% son leucemias linfoblásticas T y aproximadamente el 1% proceden de linfocitos B maduros. La poco frecuente leucemia de linfocitos B maduros se denomina *leucemia de Burkitt* y es uno de los cánceres con crecimiento más rápido en el ser humano, que precisa un método terapéutico diferente al de otros subtipos de LLA. Un porcentaje pequeño de niños con leucemia tienen una enfermedad caracterizada por marcadores de superficie de origen linfoide y mieloide.

Las anomalías cromosómicas se utilizan para subclasificar la LLA en grupos pronósticos (tabla 495-2). Se han descubierto muchas alteraciones genéticas, como la inactivación de genes supresores tumorales y las mutaciones que activan las vías *NOTCH1* o *RAS* y es posible que algún día puedan incorporarse a la práctica clínica (fig. 495-1).

Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa y de hibridación fluorescente in situ permiten localizar anomalías genéticas moleculares y pueden emplearse para detectar números pequeños de células malignas en el momento del diagnóstico y también durante el seguimiento (**enfermedad residual mínima [ERM],** v. más adelante), y tienen utilidad clínica contrastada. El desarrollo de microanálisis de ADN permite analizar la expresión de miles de genes en la célula leucémica. Esta técnica es prometedora para ampliar todavía más el conocimiento de la biología fundamental y para proporcionar hallazgos útiles para el tratamiento de la LLA.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 495-2 Anomalías cromosómicas frecuentes en la leucemia linfoblástica aguda de la infancia

SUBTIPO	ANOMALÍA CROMOSÓMICA	ALTERACIÓN GENÉTICA	PRONÓSTICO	INCIDENCIA
LLA-B	Trisomías 4, 10 y 17	–	Favorable	25%
LLA-B	t(12;21)	*ETV6-RUNX1*	Favorable	20-25%
LLA-B	t(1;19)	*E2A-PBX*	No	5-6%
LLA-B	t(4;11)	*MLL-AF4*	Desfavorable	2%
LLA-B	t(9;22)	*BCR-ABL*	Desfavorable	3%
Leucemia de linfocitos B maduros (Burkitt)	t(8;14)	*IGH-MYC*	No	1-2%
LLA-B	Hiperdiploidía	–	Favorable	20-25%
LLA-B	Hipodiploidía	–	Desfavorable	1%
LLA-T	t(10;14)	*TLX1-HOX11*	Favorable	5-10%
Lactante	11q23	Reordenaciones *MLL*	Desfavorable	2-10%

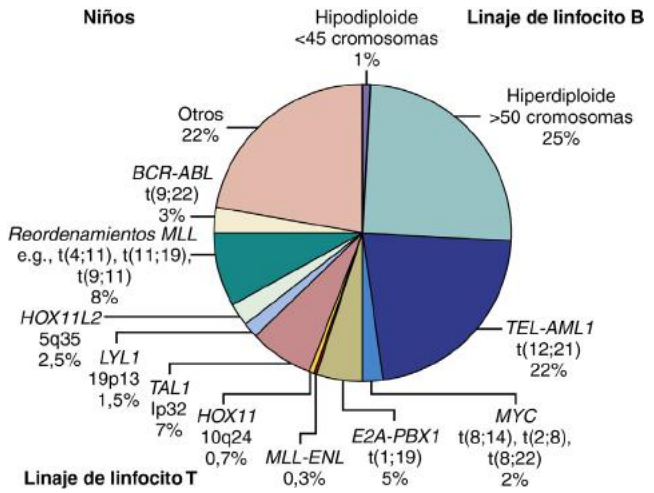

Figura 495-1 Frecuencia estimada de genotipos en la LLA infantil. Las lesiones genéticas exclusivas de la LLA-T están indicadas en *dorado* y las asociadas habitualmente a LLA de linfocito B en *azul*. El color *dorado oscuro* o *azul* indican los subtipos asociados por lo general a peor pronóstico. *(De Pui CH, Mullighan Cg, Evans WE: Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there?* Blood *120:1156-1174, 2012.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación inicial de la LLA suele ser inespecífica y relativamente breve. Es frecuente la presencia de anorexia, cansancio, malestar general e irritabilidad, así como febrícula intermitente. Puede haber dolor óseo o articular, sobre todo en las extremidades inferiores. Con menos frecuencia los síntomas persisten meses, pueden predominar en los huesos o las articulaciones, y puede haber tumefacción articular, el dolor óseo es intenso y puede despertar al paciente por la noche. Al avanzar la enfermedad se hacen más evidentes los signos y síntomas de insuficiencia de la médula ósea, con palidez, cansancio, intolerancia al ejercicio, equimosis o epistaxis, además de fiebre, que puede estar causada por infección o por la enfermedad. La infiltración de los órganos puede causar adenopatías, hepatoesplenomegalia, aumento de volumen testicular o afectación del sistema nervioso central (SNC) (neuropatías craneales, cefalea, convulsiones). La disnea puede estar causada por anemia grave o por compresión de las vías respiratorias por los ganglios linfáticos mediastínicos.

En la **exploración física** se aprecia palidez, apatía, lesiones cutáneas purpúricas y petequiales o hemorragia mucosa que reflejan la insuficiencia de la médula ósea (v. cap. 493). La naturaleza proliferativa de la enfermedad puede manifestarse por adenopatías, esplenomegalia o, con menos frecuencia, hepatomegalia. En pacientes con dolor óseo o articular, puede haber un dolor intenso a la palpación del hueso o signos objetivos de tumefacción y derrame articular. No obstante, si está afectada la médula ósea, el dolor óseo puede ser profundo y no a la palpación. Pocos pacientes tienen signos de hipertensión intracraneal que indican afectación leucémica del SNC, como papiledema (v. fig. 493-3), hemorragias retinianas y parálisis de nervios craneales. La disnea está relacionada habitualmente con anemia pero también puede aparecer en pacientes con un problema obstructivo de la vía respiratoria (sibilancias) causado por una masa mediastínica anterior grande (p. ej., timo o ganglios linfáticos). Este problema es más frecuente en adolescentes masculinos con LLA de linfocitos T (LLA-T). La LLA-T tiene por lo general una cifra más alta de leucocitos.

La leucemia linfoblástica B es el inmunofenotipo más frecuente, con inicio a la edad de 1-10 años. La mediana de leucocitos al inicio es de 33.000/mm^3, aunque el 75% de los pacientes tiene <20.000/mm^3. Se observa trombopenia en el 75% de los pacientes y hepatoesplenomegalia en el 30-40%. En todos los tipos de leucemia se observan síntomas de SNC en la presentación en el 5% de los pacientes (el 5-10% tiene blastos en el líquido cefalorraquídeo [LCR]). La afectación testicular suele ser poco llamativa en el momento del diagnóstico, pero los estudios previos indican afectación oculta en un 25% de los niños. No está indicada la biopsia testicular.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos en sangre periférica indicativos de insuficiencia de la médula ósea hacen sospechar con firmeza un diagnóstico de LLA. La mayoría de los pacientes tienen anemia y trombopenia. Es posible que los análisis de laboratorio ordinarios en sangre periférica no detecten la presencia de células leucémicas. Muchos pacientes con LLA tienen una cifra total de leucocitos <10.000/mm^3. En estos casos las células leucémicas se consideran inicialmente linfocitos atípicos y sólo una evaluación adicional muestra que las células forman parte de un clon maligno. Cuando los resultados de un análisis de sangre periférica indican la posibilidad de leucemia, debe examinarse la médula ósea de inmediato para hacer el diagnóstico, es importante realizar todos los estudios necesarios para confirmar el diagnóstico y para clasificar bien el tipo de leucemia, como punción-aspiración y biopsia de médula ósea, citometría de flujo, citogenética y estudios moleculares.

La LLA se diagnostica mediante una evaluación de la médula ósea en la que >25% de las células son una población homogénea de linfoblastos. La evaluación inicial comprende también un análisis del LCR. Si se detectan linfoblastos y la cifra de leucocitos en el LCR es alta, existe claramente una infiltración meníngea o del SNC. Este hallazgo indica un estadio más avanzado y la necesidad de terapias sistémicas y del SNC adicionales. La punción lumbar para estadificación puede realizarse al mismo tiempo que se administra la primera dosis de quimioterapia intratecal, si el diagnóstico de leucemia se confirmó previamente mediante análisis de la médula ósea. La punción lumbar inicial debe realizarla un médico con experiencia, porque una punción lumbar traumática aumenta el riesgo de recidiva en el SNC.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de leucemia se hace con facilidad en el paciente con signos y síntomas característicos, anemia, trombopenia y leucocitosis con presencia de blastos en el frotis. La elevación de la lactato deshidrogenasa es a menudo un indicio para diagnosticar LLA. Si sólo hay pancitopenia debe pensarse en anemia aplásica (congénita o adquirida) o en mielofibrosis. La insuficiencia de una sola línea celular, como en la eritroblastopenia transitoria de la infancia, la trombopenia autoinmune y la neutropenia congénita o adquirida, es la característica inicial de la LLA en pocos pacientes. Es necesario un grado de sospecha elevado para distinguir la leucemia de la mononucleosis infecciosa en los pacientes con inicio brusco de fiebre y adenopatía, y de artritis idiopática juvenil en pacientes con fiebre y dolor óseo pero con frecuencia sin dolor a la palpación y tumefacción articular. Estas presentaciones hacen necesario también un análisis de la médula ósea.

La LLA debe distinguirse de la LMA y de otras enfermedades malignas que invaden la médula ósea con hallazgos clínicos y de laboratorio parecidos a la LLA, como neuroblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing y retinoblastoma.

TRATAMIENTO

El factor pronóstico individual más importante en la LLA es el tratamiento: sin una terapia efectiva, la enfermedad es mortal. Se ha logrado un avance considerable en la supervivencia sin complicaciones de los niños con LLA desde la década de 1970 gracias a los protocolos de quimioterapia múltiple, la intensificación del tratamiento y la clasificación del tratamiento según el riesgo de recidiva (fig. 495-2). La supervivencia se relaciona también con la edad (fig. 495-3) y con el subtipo (fig. 495-4).

El tratamiento en función del riesgo se ha convertido en el patrón de referencia terapéutico actual de la LLA y tiene en cuenta la edad en el momento del diagnóstico, la cifra inicial de leucocitos, las características inmunofenotípicas y citogenéticas de las poblaciones de blastos, la rapidez de respuesta al tratamiento inicial (es decir, tiempo necesario para eliminar las células leucémicas de la médula ósea o de la sangre

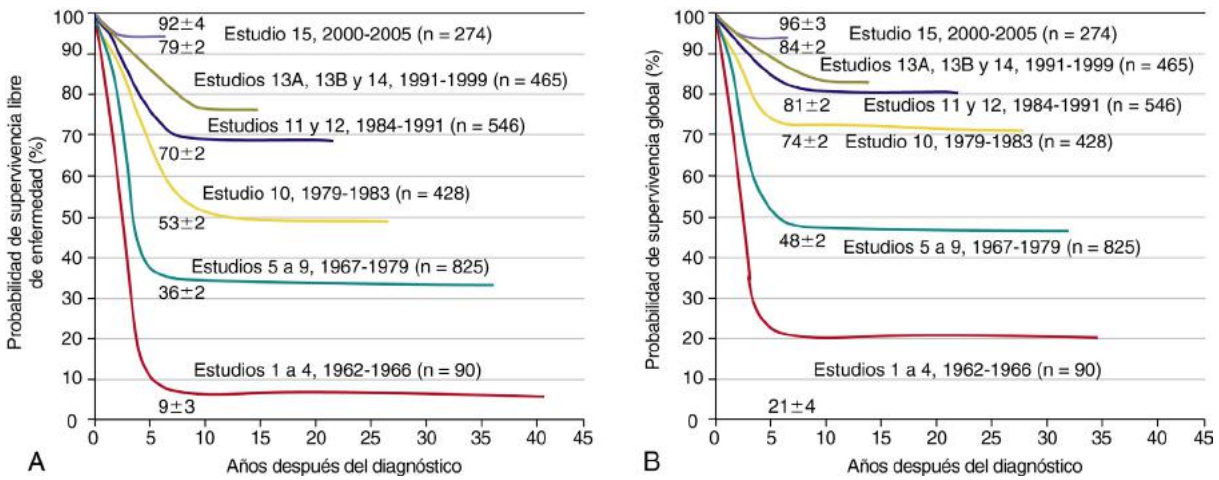

Figura 495-2 Análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de eventos (A) y de la supervivencia global (B) en 2.628 niños con diagnóstico nuevo de LLA. Los pacientes participaron en 15 estudios consecutivos realizados en el St. Jude Children's Research Hospital entre 1962-2005. Se muestran las estimaciones de supervivencia global y sin complicaciones a 5 años (+/− DE), excepto del estudio 15, del que se muestran los resultados preliminares a 4 años. Los resultados demuestran una mejoría progresiva del resultado clínico durante las últimas cuatro décadas. La diferencia en las tasas de supervivencia global y sin episodios ha disminuido en los períodos más recientes, lo que indican que las recidivas o los segundos tumores que ocurren después de la terapia moderna son más resistentes al tratamiento. *(De Pui CH, Evans WE: Treatment of acute lymphoblastic leukemia,* N Engl J Med *354:166-178, 2006.)*

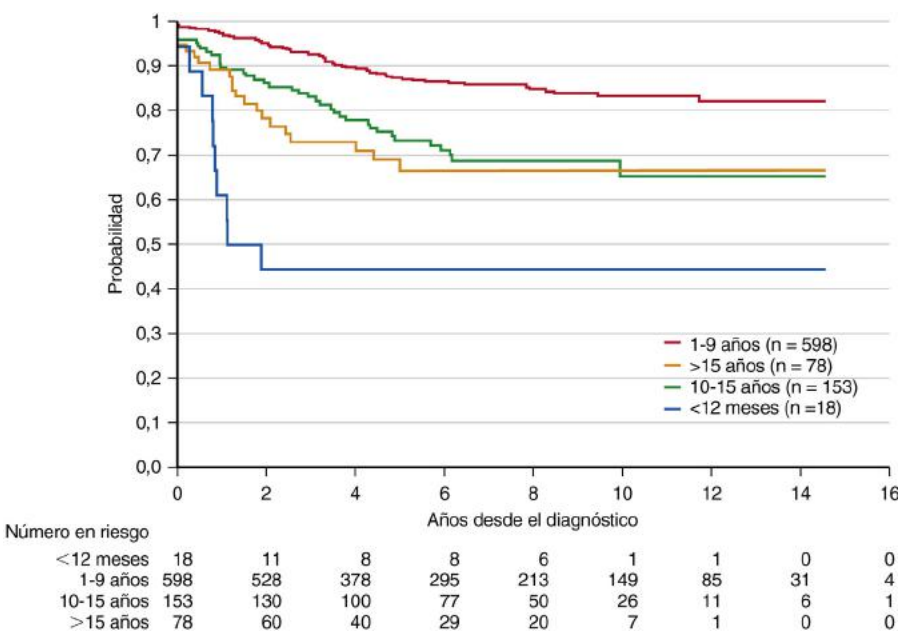

Figura 495-3 Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de eventos en la leucemia linfoblástica aguda según la edad en el momento del diagnóstico. *(De Pui CH, Robinson LL, Look AT: Acute lymphoblastic leukaemia,* Lancet *371:1030-1042, 2008.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

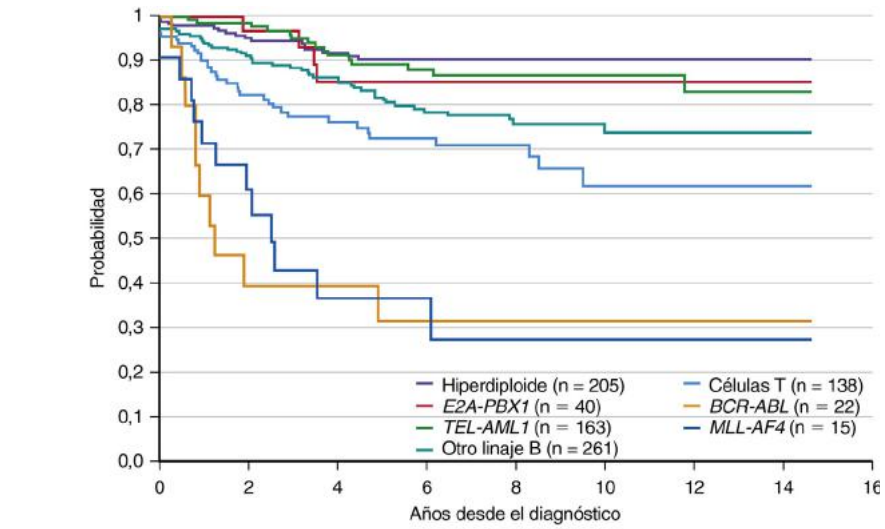

Número en riesgo

Hiperdiploide	205	190	144	108	80	52	25	10	1
E2A-PBX1	40	36	27	19	14	9	6	0	0
TEL-AML1	163	144	105	83	60	46	30	10	0
Otro linaje B	261	221	161	130	92	50	28	13	3
Células T	138	112	75	60	36	22	8	3	1
BCR-ABL	22	15	7	5	3	2	0	0	0
MLL-AF4	15	9	6	4	4	2	1	1	0

Figura 495-4 Análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de eventos según el subtipo biológico de leucemia. *(De Pui CH, Robinson LL, Look AT: Acute lymphoblastic leukaemia,* Lancet *371:1030-1042, 2008.)*

periférica) y la valoración de la ERM al finalizar la terapia de inducción. Diferentes grupos de estudio utilizan distintos factores para definir el riesgo, pero el National Cancer Institute utiliza la edad entre 1 y 10 años y una cifra de leucocitos $<50.000/mm^3$ para definir el riesgo normal. Los niños menores de 1 año o mayores de 10 años o con una cifra inicial de leucocitos $>50.000/mm^3$ se consideran de riesgo alto. Otras características pronósticas adversas son el inmunofenotipo de linfocitos T o una respuesta lenta al tratamiento inicial. Las anomalías cromosómicas, como hipodiploidía, cromosoma Filadelfia y reordenaciones del gen *MLL,* implican peor pronóstico. Otras mutaciones, como en el gen *IKZF1,* están asociadas a mal pronóstico y pueden ser importantes para los algoritmos terapéuticos en el futuro. Las características más favorables son una respuesta rápida al tratamiento, hiperdiploidía, trisomía de cromosomas específicos (4, 10 y 17) y reordenamientos de los genes *ETV6-RUNX1* (antes *TEL-AML1*).

El pronóstico de los pacientes con riesgo alto puede mejorar mediante un tratamiento más intensivo a pesar de que implica más toxicidad. Los lactantes con LLA y los pacientes con anomalías cromosómicas específicas como t(4;11) tienen un riesgo todavía mayor de recidiva a pesar de un tratamiento intensivo. Sin embargo, el mal pronóstico de la LLA con cromosoma Filadelfia positivo con t(9;22) ha cambiado mucho gracias a la adición de imatinib a un protocolo intensivo de quimioterapia. El imatinib es un fármaco diseñado específicamente para inhibir la cinasa BCR-ABL resultante de la translocación. Con este nuevo enfoque, la supervivencia sin complicaciones ha mejorado pasando del 30% al 70%. Los estudios clínicos demuestran que el pronóstico de los pacientes con una respuesta más lenta al tratamiento inicial puede mejorar con un tratamiento más intensivo que el considerado necesario para los pacientes que responden con más rapidez.

La mayoría de los niños con LLA se tratan en estudios clínicos realizados por grupos cooperativos nacionales o internacionales. El tratamiento de referencia consiste en quimioterapia durante 2-3 años y la mayoría consigue la remisión al finalizar la fase de inducción. Los pacientes en remisión clínica pueden tener una **ERM** que sólo puede detectarse con sondas moleculares específicas de translocaciones y otros marcadores de ADN contenidos en las células leucémicas o citometría de flujo especializada. La ERM puede ser cuantitativa y proporcionar una estimación de la cantidad de células leucémicas presentes en la médula ósea. Los niveles más altos de ERM al finalizar la inducción indican peor pronóstico y mayor riesgo de recidiva subsiguiente. Una ERM >0,01% en la médula ósea el día 29 de la inducción es un factor de riesgo importante de una menor supervivencia libre de eventos en todos los grupos de riesgo, en comparación con los pacientes con ERM negativa. La terapia de la LLA intensifica el tratamiento en pacientes con signos de ERM positivos al finalizar la inducción.

La terapia inicial, denominada **inducción a la remisión,** está diseñada para erradicar las células leucémicas de la médula ósea. En esta fase se administra la terapia durante 4 semanas y consiste en vincristina semanal, un corticoide como dexametasona o prednisona y por lo general una sola dosis de un preparado de asparaginasa pegilada de acción prolongada. Los pacientes con riesgo alto reciben también daunomicina a intervalos semanales. Con este protocolo un 98% de los pacientes consigue la **remisión,** definida por <5% de blastos en la médula ósea y recuperación de una cifra casi normal de neutrófilos y plaquetas después de 4-5 semanas de tratamiento. La quimioterapia intratecal se administra siempre al inicio y al menos una vez más durante la inducción.

La segunda fase del tratamiento, o **consolidación,** se centra en el **tratamiento intensivo del SNC** combinado con una terapia sistémica intensiva para prevenir las recidivas tardías en el SNC. Se administran dosis repetidas de quimioterapia intratecal mediante punción lumbar. De este modo baja a <5% la probabilidad de recidiva tardía en el SNC, desde una incidencia histórica tan alta como del 60%. Un porcentaje pequeño de los pacientes con características que predicen un riesgo alto de recidiva en el SNC puede recibir radioterapia craneal en fases ulteriores del tratamiento, como los pacientes con linfoblastos en el LCR y una cifra elevada de leucocitos en el LCR o signos físicos de leucemia del SNC, como parálisis de pares craneales en el momento del diagnóstico.

Más adelante, muchos protocolos comprenden 14-28 semanas de tratamiento, con distintos fármacos y posologías según el grupo de riesgo del paciente. Este período de tratamiento se denomina a menudo **intensificación** y comprende fases de tratamiento agresivo **(intensificación diferida)** y fases de tratamiento relativamente no tóxicas **(mantenimiento intermedio).** Durante estas fases se utiliza quimioterapia con varios fármacos, como citarabina, metotrexato, asparaginasa y vincristina, para erradicar la enfermedad residual.

Por último, los pacientes entran en la fase de **terapia de mantenimiento,** que dura 2-3 años según el protocolo aplicado. Los pacientes reciben mercaptopurina diaria y metotrexato oral semanal, por lo general con dosis intermitentes de vincristina y un corticoide.

Pocos pacientes con pronóstico especialmente malo, como aquéllos con fracaso de la inducción o hipodiploidía extrema, pueden tratarse con trasplante de médula ósea durante la primera remisión.

booksmedicos.org

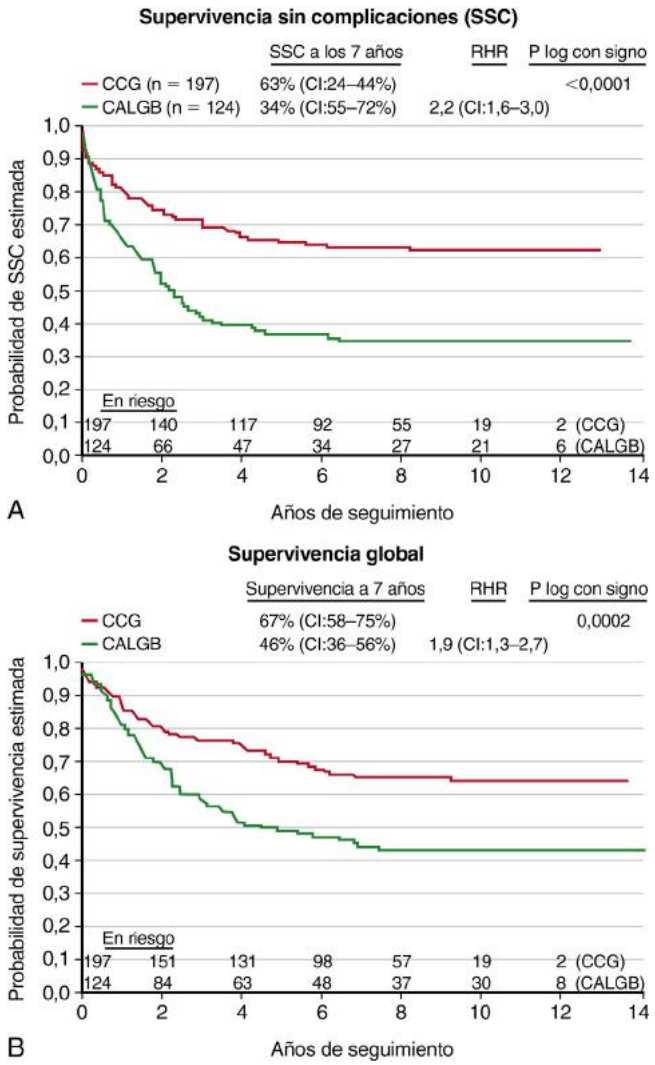

Figura 495-5 Comparación de la supervivencia sin complicaciones entre pacientes del Cancer and Leukemia Group B (CALGB) (protocolo adulto, *línea verde*) y del Children's Cancer Group (CCG) (protocolo infantil, *línea roja*). *(De Stock W, La M, Sanford B y cols.: What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies,* Blood *112:1646-1654, 2008.)*

Los adolescentes y los adultos jóvenes con LLA tienen peor pronóstico que los menores de 15 años. Con frecuencia tienen factores pronósticos adversos y precisan terapia más intensiva. Los pacientes de este grupo de edad tienen mejor pronóstico si se tratan con protocolos infantiles que de adultos (fig. 495-5). Aunque la explicación de estos hallazgos puede ser multifactorial, es importante tratar a estos pacientes con protocolos infantiles, si es posible mejor en un centro oncológico infantil.

Algunos polimorfismos genéticos de enzimas importantes en el metabolismo de los fármacos pueden alterar la eficacia y la toxicidad de la quimioterapia. El **análisis farmacogenético** del gen de tiopurina *S*-metiltransferasa *(TPMT),* que codifica una de las enzimas que metabolizan la mercaptopurina, pueden identificar a los pacientes con tipo natural (actividad TPMT normal), heterocigotos (actividad TPMT ligeramente baja) u homocigotos (actividad TPMT baja o ausente). El descenso de actividad TPMT provoca una acumulación de un metabolito tóxico de la mercaptopurina y una mielosupresión grave que obligan a bajar la dosis de quimioterapia (v. cap. 59). En el futuro será posible ajustar el tratamiento a los perfiles de expresión génica de las células leucémicas. En concreto, las matrices de expresión génica inducidas por la exposición a un fármaco antineoplásico pueden predecir qué pacientes tienen LLA resistente a los fármacos.

Tratamiento de la recidiva

El impedimento principal para un resultado satisfactorio es la recidiva de la enfermedad. El pronóstico sigue siendo malo en los pacientes que recaen, y los indicadores pronósticos más importantes son el tiempo desde el diagnóstico y la localización de la recidiva de la enfermedad. Además, otros factores, como el inmunofenotipo (LLA-T peor que LLA-B) y la edad en el momento del diagnóstico inicial, tienen importancia pronóstica.

La recidiva se localiza en la médula ósea en el 15-20% de los pacientes con LLA y tiene implicaciones graves, sobre todo si se produce durante o poco después de finalizar el tratamiento. La quimioterapia intensiva con antineoplásicos no utilizados con anterioridad en el paciente seguida de trasplante de células madre alogénico puede lograr supervivencias a largo plazo en algunos pacientes con recidiva en la médula ósea (v. cap. 135).

La incidencia de recidiva en el SNC ha bajado a <5% desde que se inició el tratamiento profiláctico del SNC. La recidiva en el SNC puede descubrirse al hacer una punción lumbar rutinaria en un paciente asintomático. El paciente sintomático con recidiva en el SNC presenta por lo general signos y síntomas de hipertensión intracraneal y puede presentar parálisis de pares craneales aisladas. El diagnóstico se confirma por la presencia de células leucémicas en el LCR. El tratamiento comprende medicación intratecal y radioterapia craneal o craneoespinal. También debe utilizarse quimioterapia sistémica, porque estos pacientes tienen un riesgo alto de recidiva ulterior en la médula ósea. La mayoría de los pacientes con recidiva leucémica limitada al SNC evoluciona bien, sobre todo si la recidiva en el SNC aparece más de 18 meses después de iniciar la quimioterapia.

La recidiva testicular afecta a menos del 2% de los niños con LLA, habitualmente después de completar el tratamiento. Dicha recidiva produce una tumefacción indolora de uno o ambos testículos. El diagnóstico se confirma mediante biopsia del testículo afectado. Un porcentaje alto de los niños con recidiva testicular puede volver a tratarse con éxito y su tasa de supervivencia es alta.

La información más reciente sobre el tratamiento de la LLA infantil está disponible en el PDQ (Physician Data Query) en la página de internet del National Cancer Institute (http://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq).

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Para que los protocolos de quimioterapia intensivos sean efectivos es fundamental poner mucha atención a las necesidades de tratamiento médico de soporte de los pacientes. Los pacientes con una leucocitosis muy elevada son más propensos al síndrome de lisis tumoral al iniciar la terapia. La insuficiencia renal asociada a una concentración sérica muy alta de acido úrico puede prevenirse o tratarse con alopurinol o urato oxidasa. La quimioterapia produce a menudo mielosupresión, que puede precisar transfusión de eritrocitos o de plaquetas y que siempre hace necesario un grado elevado de sospecha y de tratamiento antibiótico empírico intensivo para la sepsis en niños febriles con neutropenia. Los pacientes deben recibir profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* durante la quimioterapia y varios meses después de finalizar el tratamiento.

El éxito de la terapia de la LLA es consecuencia directa del tratamiento intensivo y tóxico con frecuencia. Sin embargo, dicha terapia intensiva puede provocar alteraciones educativas, de desarrollo y psicosociales considerables en los niños con LLA, así como costes económicos importantes y preocupación a las familias. Puede haber efectos por toxicidad inmediata y a largo plazo. Para reducir las complicaciones y conseguir un resultado óptimo es fundamental un equipo de profesionales de asistencia al cáncer con formación y experiencia para abordar la multitud de problemas que pueden surgir.

PRONÓSTICO

Los avances en el tratamiento y en la estratificación del riesgo han aumentando bastante las tasas de supervivencia. En la actualidad la supervivencia global a los 5 años es de alrededor del 90% (fig. 495-6). Sin embargo, los supervivientes tienen más probabilidad de sufrir enfermedades crónicas que sus hermanos, como trastornos osteoarticulares, cardíacos y neurológicos. En general, el control a largo plazo después

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

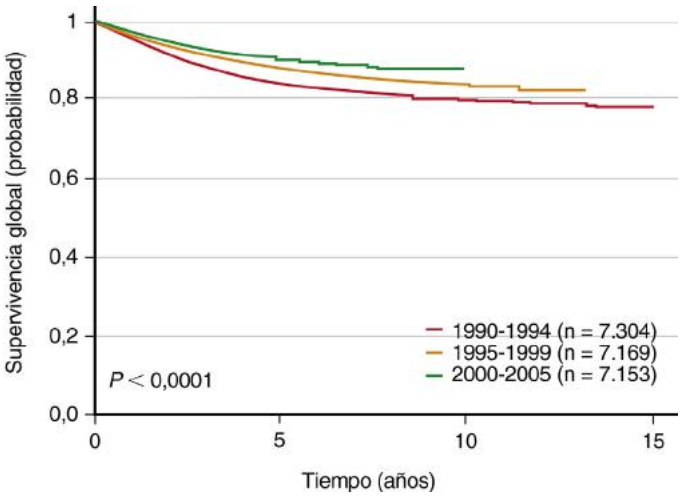

Figura 495-6 Probabilidades de supervivencia global según el momento del tratamiento en pacientes con LLA participantes en los estudios del Children's Oncology Group entre 1990-1994, 1995-1999 y 2000-2005. *(De Hunger SP, Lu X, Devidas M y cols.: Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: A report from the Children's Oncology Group,* J Clin Oncol *30:1663-1669, 2012.)*

de una LLA debe realizarse en un centro sanitario en el que los niños y adolescentes pueden ser evaluados por diversos especialistas para afrontar los retos de estos pacientes especiales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

495.2 Leucemia mieloide aguda

David G. Tubergen, Archie Bleyer, Erika Friehling y A. Kim Ritchey

EPIDEMIOLOGÍA

La LMA supone el 11% de los casos de leucemia infantil en Estados Unidos; se diagnostica a 370 niños cada año aproximadamente. La frecuencia relativa de LMA aumenta en la adolescencia, de modo que supone el 36% de los casos de leucemia en los niños de 15-19 años. Un subtipo, la leucemia promielocítica aguda (LPA), es más frecuente en ciertas regiones del mundo, pero la incidencia de otros subtipos es uniforme, por lo general. Se han identificado varias anomalías cromosómicas asociadas a LMA, pero la mayoría de los pacientes no tienen factores genéticos o ambientales predisponentes (v. tabla 495-1). No obstante, se han identificado algunos factores de riesgo, como radiaciones ionizantes, fármacos antineoplásicos (p. ej.: alquilantes, epipodofilotoxinas), disolventes orgánicos, hemoglobinuria paroxística nocturna y algunos síndromes: síndrome de Down, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, síndrome de Kostmann, síndrome de Shwachman-Diamond, síndrome de Blackfan-Diamond, síndrome de Li-Fraumeni y neurofibromatosis tipo 1.

CLASIFICACIÓN CELULAR

El signo característico de la LMA es que >20% de las células de la médula ósea en muestras de punción-aspiración o de biopsia forman una población bastante homogénea de blastos, con propiedades parecidas a las que caracterizan los estadios iniciales de diferenciación de las series mieloide-monocito-megacariocito de las células sanguíneas. En la actualidad se emplea la citometría de flujo para identificar antígenos de superficie celular, así como técnicas cromosómicas y moleculares para aumentar la precisión diagnóstica y facilitar la elección del tratamiento. La OMS ha propuesto un sistema de clasificación nuevo que incorpora morfología, anomalías cromosómicas y mutaciones genéticas específicas. Este sistema aporta información biológica y pronóstica importante (tabla 495-3).

Tabla 495-3 Clasificación de la OMS de las neoplasias mieloides agudas

Leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas recurrentes
- LMA con t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
- LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
- LPA con t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*
- LMA con t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
- LMA con t(6;9)(p23;q34)); *DEK-NUP214*
- LMA con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26,2); *RPN1-EVI1*
- LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*
- *Entidad provisional: LMA con NPM1 mutado*
- *Entidad provisional: LMA con CEBPA mutado*

Leucemia mieloide aguda con cambios relacionados con mielodisplasia

Neoplasias mieloides relacionadas con tratamiento

Leucemia mieloide aguda, sin otras especificaciones
- LMA con diferenciación mínima
- LMA sin maduración
- LMA con maduración
- Leucemia mielomonocítica aguda
- Leucemia eritroide aguda
  - Leucemia eritroide pura
  - Eritroleucemia, eritroide/mieloide
- Leucemia megacarioblástica aguda
- Leucemia basófila aguda
- Panmielosis aguda con mielofibrosis

Sarcoma mieloide

Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down
- Mielopoyesis anómala transitoria
- Leucemia mieloide asociada a síndrome de Down

Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas

LMA, leucemia mieloide aguda; LPA, leucemia promielocítica aguda.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos de LMA están relacionados con la sustitución de la médula ósea por células malignas y por la insuficiencia secundaria de la médula ósea. Los pacientes con LMA pueden presentar cualquier o todos los hallazgos asociados a **insuficiencia de la médula ósea** en la LLA. Además, los pacientes con LMA presentan signos y síntomas infrecuentes en la LLA, como **nódulos subcutáneos** (sobre todo los lactantes), infiltración de la encía (sobre todo en los subtipos monocíticos), signos y hallazgos de laboratorio de **coagulopatía intravascular diseminada** (especialmente indicativos de LPA) y masas aisladas, denominadas **cloromas** o **sarcomas granulocíticos.** Estas masas pueden aparecer en ausencia de afectación de la médula ósea y normalmente se asocian a la translocación t(8;21). También puede haber cloromas en la órbita y en el espacio epidural.

DIAGNÓSTICO

El análisis de las muestras de punción-aspiración o de biopsia de médula ósea de pacientes con LMA revela habitualmente las características de una médula ósea hipercelular formada por un patrón celular monofásico. La citometría de flujo y las tinciones especiales ayudan a identificar células que contienen mieloperoxidasa, lo que confirma tanto el origen mieloide de la leucemia como el diagnóstico. Algunas anomalías cromosómicas y marcadores genéticos moleculares son característicos de subtipos específicos de leucemia (tabla 495-4).

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La quimioterapia múltiple intensiva consigue la remisión en el 85-90% de los pacientes, aproximadamente. La supervivencia ha aumentado mucho desde la década de 1970, cuando sólo el 15% de los pacientes diagnosticados sobrevivía, frente a una tasa de supervivencia actual del 60-70% con el tratamiento actual (fig. 495-7). La terapia dirigida a marcadores genéticos puede ser efectiva (v. tabla 495-4). Hasta el 5% de los pacientes muere por infección o hemorragia antes de lograr la remisión. El trasplante de médula ósea o de células madre de un hermano idéntico después de alcanzar la remisión consigue una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo en alrededor de dos tercios de los pacientes. La quimioterapia continua en pacientes sin un hermano donante compatible es por lo general menos efectiva que el trasplante de médula ósea, pero no obstante es curativa

booksmedicos.org

Bibliografía

Bhatia S: Long-term complications of therapeutic exposures in childhood: lessons learned from childhood cancer survivors, *Pediatrics* 130:1141-1143, 2012.

Bhatla T, Wang J, Morrison DJ, et al: Epigenetic reprogramming reverses the relapse-specific gene expression signature and restores chemosensitivity in childhood B-lymphoblastic leukemia, *Blood* 119(22):5201-5210, 2012.

Bhojwani D, Pui CH: Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia, *Lancet Oncol* 14:e205-e217, 2013.

Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al: Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study, *Blood* 111:5477-5485, 2008.

Carroll WL, Raetz EA: Clinical and laboratory biology of childhood acute lymphoblastic leukemia, *J Pediatr* 160:10-18, 2012.

Claudio J, Rocha C, Cheng C, et al: Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia, *Blood* 105:4752-4758, 2005.

Diller L: Adult primary care after childhood acute lymphoblastic leukemia, *N Engl J Med* 365:1417-1424, 2011.

Freyer DR, Devidas M, La M, et al: Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: a report from the Children's Oncology Group, *Blood* 117(11):3010-3015, 2011.

Greaves M: In utero origins of childhood leukaemia, *Early Hum Dev* 81:123-129, 2005.

Grigoropoulos NF, Petter R, Van 't Veer MB, et al: Leukaemia update. Part 1: diagnosis and management, *BMJ* 346, 2013, f1660.

Grigoropoulos NF, Petter R, Van 't Veer MB, et al: Leukaemia update. Part 2: managing patients with leukaemia in the community, *BMJ* 346, 2013, f1932.

Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al: Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia, *N Engl J Med* 368(16):1509-1518, 2013.

Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, et al: Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia, *JAMA* 297:1207-1215, 2007.

Hochberg J, Khaled S, Forman SJ, et al: Criteria for and outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplant in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission, *Br J Haematol* 161:27-42, 2013.

Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al: Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the Children's Oncology Group, *J Clin Oncol* 30:1663-1669, 2012.

Inaba H, Greaves M, Mullighan CG: Acute lymphoblastic leukaemia, *Lancet* 381:1943-1955, 2013.

Leung W, Pui CH, Coustan-Smith E, et al: Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia, *Blood* 120(2):468-472, 2012.

Levine RL: Inherited susceptibility to pediatric acute lymphoblastic leukemia, *Nat Genet* 41:957-958, 2009.

Mullighan CG, et al: Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia, *N Engl J Med* 360:470-480, 2009.

Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, et al: Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia, *Clin Infect Dis* 44:635-642, 2007.

Pui CH, Campana D, Pei D, et al: Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation, *N Engl J Med* 360:2730-2740, 2009.

Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, et al: Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update, *J Clin Oncol* 29:551-565, 2011.

Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, et al: Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 120:1165-1174, 2012.

Ram R, Wolach O, Vidal L, et al: Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis, *Am J Hematol* 87:472-478, 2012.

Schafer ES, Hunger SP: Optimal therapy for acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults, *Nat Rev Clin Oncol* 8:417-424, 2011.

Schrappe M: Mitoxantrone in first-relapse paediatric ALL: the ALL R2 trial, *Lancet* 376:1968-1969, 2011.

Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al: Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia, *N Engl J Med* 366:1371-1381, 2012.

Schultz KR, Carroll A, Heerema NA: Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0031, *Leukemia* 28:1467-1471, 2014.

Shaw PJ, Kan F, Ahn KW, et al: Outcomes of pediatric bone marrow transplantation for leukemia and myelodysplasia using matched sibling, mismatched related, or matched unrelated donors, *Blood* 116(19):4007-4015, 2010.

Stanulla M, Schaeffeler E, Flohr T, et al: Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotype and early treatment response to mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia, *JAMA* 293:1485-1489, 2005.

Stock W, La M, Sanford B, et al: What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies, *Blood* 112:1646-1654, 2008.

Temming P, Jenney MEM: The neurodevelopmental sequelae of childhood leukemia and its treatment, *Arch Dis Child* 95:936-940, 2010.

Xu H, Cheng C, Devidas M, et al: ARID5B genetic polymorphisms contribute to racial disparities in the incidence and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia, *J Clin Oncol* 30(7):751-757, 2012.

Yang JJ, Cheng C, Devidas M, et al: Ancestry and pharmacogenomics of relapse in acute lymphoblastic leukemia, *Nat Genet* 43(3):237-241, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 495-4 Implicaciones pronósticas de anomalías cromosómicas frecuentes en la leucemia mieloide aguda pediátrica

ANOMALÍA CROMOSÓMICA	ALTERACIÓN GENÉTICA	MORFOLOGÍA HABITUAL	PRONÓSTICO
t(8;21)	*AML1-ETO*	Mieloblastos con diferenciación	Favorable
inv(16)	*CBFB-MYHII*	Mieloblastos y eosinófilos anómalos con gránulos basófilos displásicos	Favorable
t(15;17)	*PML-RARA*	Promielocítica	Favorable
Anomalías 11q23	Reordenamientos *MLL*	Monocítica	Desfavorable
Mutación *FLT3*	*FLT3-ITD*	Cualquiera	Desfavorable
del(7q), − 7	Desconocida	Mieloblastos sin diferenciación	Desfavorable

Modificada de Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D y cols., editores: Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, *6.ª ed., Filadelfia, 2003, WB Saunders, pág. 1177.*

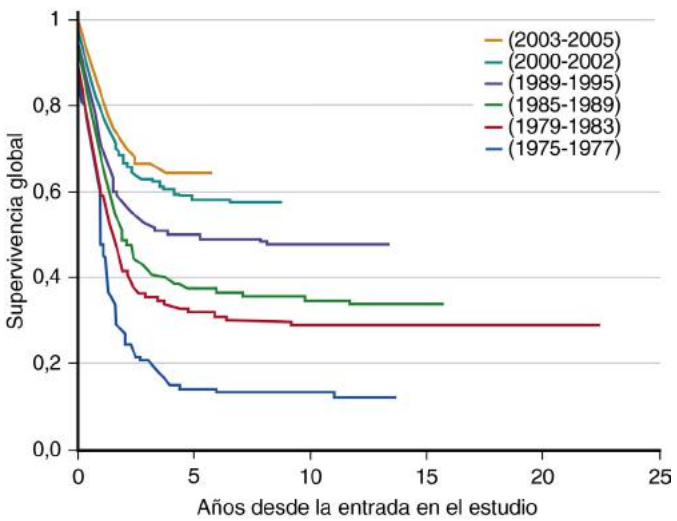

Figura 495-7 Supervivencia global en la que se observan las mejoras crecientes durante los últimos 40 años en los estudios del Children's Oncology Group y ensayos heredados de LMA infantil. *(De Gamis AS, Alonzo TA, Perentesis JP, Meschinchi S, en nombre del COG Acute Myeloid Leukemia Committee: Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute myeloid leukemia,* Pediatr Blood Cancer *60:964-971, 2013.)*

en alrededor de la mitad de los pacientes. Sin embargo, en pacientes seleccionados con características pronósticas favorables [t(8;21); t(15;17); inv(16); LPA] y mejoría del resultado con quimioterapia, se recomienda un trasplante de células madre de un hermano idéntico sólo después de una recidiva. Los trasplantes de células madre de donante idéntico no familiar pueden ser efectivos, pero conllevan un riesgo considerable de enfermedad injerto contra huésped, además de las complicaciones asociadas a la terapia mielosupresora intensiva. Los trasplantes de donante idéntico no familiar se reservan normalmente para pacientes con recidiva. Sin embargo, los pacientes con características pronósticas desfavorables (p. ej., monosomías 7 y 5, anomalías 5q− y 11q23) que tienen peor pronóstico con quimioterapia pueden beneficiarse del trasplante de células madre de donante no relacionado compatible en la primera remisión.

La LPA, caracterizada por una reordenación genética que afecta al receptor del ácido retinoico [t(15;17); PML-RARA] es muy sensible al **ácido retinoico todo *trans* (ATRA, tretinoína)** combinado con antraciclinas y citarabina. La efectividad de este tratamiento hace innecesario el trasplante de médula ósea en la primera remisión en pacientes con esta enfermedad. El trióxido de arsénico es un tratamiento no citotóxico efectivo de la LPA. Los datos de estudios en adultos muestran resultados alentadores con la combinación ATRA/arsénico sin fármacos citotóxicos como terapia inicial de la LPA y justifican la realización de un estudio nuevo con esta combinación.

Los pacientes con LMA necesitan más tratamiento de soporte porque la terapia intensiva que reciben produce depresión prolongada de la médula ósea con una incidencia alta de infecciones graves, en especial sepsis por *Streptococcus viridans* e infección fúngica. Estos pacientes pueden precisar hospitalización prolongada, filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos) y antibióticos profilácticos.

La información más reciente sobre el tratamiento de la LMA está disponible en el PDQ (Physician Data Query) en la página de internet del National Cancer Institute (http://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-aml-treatment-pdq).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

495.3 Síndrome de Down y leucemia aguda y síndrome mieloproliferativo transitorio

David G. Tubergen, Archie Bleyer, Erika Friehling y A. Kim Ritchey

La leucemia aguda es 15-20 veces más frecuente en niños con síndrome de Down que en la población general (v. caps. 81 y 492). La relación LLA/LMA en pacientes con síndrome de Down es la misma que en la población general. La excepción se produce en los primeros 3 años de vida, cuando es más frecuente la LMA. En niños con síndrome de Down que presentan LLA, el resultado previsible del tratamiento es ligeramente peor que en otros niños, lo que puede explicarse en parte por la ausencia de características pronósticas favorables, como *EVT6-RUNX1* y trisomías, así como anomalías genéticas asociadas a peor pronóstico, como *IKZF1*. Los pacientes con síndrome de Down son muy sensibles al metotrexato y a otros antimetabolitos, que pueden causar toxicidad importante si se administran en dosis normales. Sin embargo, los pacientes con síndrome de Down y LMA tienen resultados mucho mejores que los niños sin este síndrome, con una tasa de supervivencia a largo plazo >80%. Después de la terapia de inducción, estos pacientes reciben terapia menos intensiva para conseguir mejores resultados.

Alrededor del 10% de los recién nacidos con síndrome de Down presenta una leucemia transitoria o un **trastorno mieloproliferativo** caracterizado por leucocitosis, blastos en sangre periférica y anemia, trombopenia y hepatoesplenomegalia asociados. Estas alteraciones desparecen habitualmente durante los primeros 3 meses de vida. Aunque estos recién nacidos pueden precisar soporte transfusional transitorio, no necesitan quimioterapia a menos que tengan signos de complicaciones potencialmente mortales. Sin embargo, los pacientes con síndrome de Down y leucemia o trastorno mieloproliferativo transitorios precisan un seguimiento exhaustivo, porque el 20-30% presenta una leucemia clásica (a menudo leucemia megacariocítica aguda) hacia los 3 años de vida (media de inicio, 16 meses). Las mutaciones *GATA1* (un factor de transcripción que regula la megacariopoyesis) están presentes en los blastos de pacientes con síndrome de Down que tienen una enfermedad mieloproliferativa transitoria y también en los que tienen leucemia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Fernandez HF, Sun Z, Yai X, et al: Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia, *N Engl J Med* 361:1249-1259, 2009.

Gamis AS, Alonzo TA, Perentesis JP, et al: on behalf of the COG Acute Myeloid Leukemia Committee (2013): Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute myeloid leukemia, *Pediatr Blood Cancer* 60:964-971, 2013.

Gentles AJ, Plevritis SK, Majeti R, et al: Association of a leukemic stem cell gene expression signature with clinical outcomes in acute myeloid leukemia, *JAMA* 304:2706-2714, 2010.

Kaspers GJ: Pediatric acute myeloid leukemia, *Expert Rev Anticancer Ther* 12:405-413, 2012.

Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M: Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia, *N Engl J Med* 369:111-121, 2013.

Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al: Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome, *N Engl J Med* 361:1058-1066, 2009.

Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al: Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia, *N Engl J Med* 366(12):1079-1089, 2012.

Rizzari C, Cazzaniga G, Coliva T, et al: Predictive factors of relapse and survival in childhood acute myeloid leukemia: role of minimal residual disease, *Expert Rev Anticancer Ther* 11:1391-1401, 2011.

Ross ME, Mahfouz R, Onciu M, et al: Gene expression profiling of pediatric acute myelogenous leukemia, *Blood* 104:3679-3687, 2004.

Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO: Acute myeloid leukemia, *Pediatr Clin North Am* 55:21-51, 2008.

Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, et al: Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia, *N Engl J Med* 358:1909-1918, 2008.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al: *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue*, ed 4, Lyons, 2008, International Agency for Research in Cancer.

Walter MJ, Shen D, Ding L, et al: Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia, *N Engl J Med* 366(12):1090-1098, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

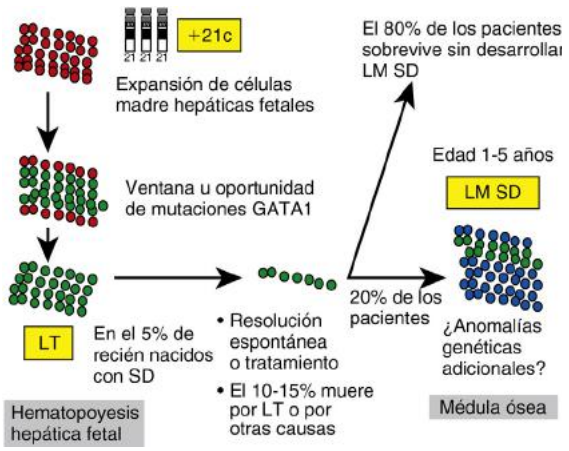

Figura 495-8 Desarrollo escalonado de la leucemia mieloide en el síndrome de Down (LM SD) después de leucemia transitoria (LT). La LT surge de progenitores hepáticos fetales expandidos como consecuencia de la trisomía 21 constitucional, dando oportunidad a la aparición de mutaciones adquiridas en el factor de transcripción hematopoyético GATA1. En la mayoría de los casos la LT desaparece de modo espontáneo, pero algunos niños necesitan tratamiento por síntomas graves relacionados con la LT. Alrededor del 25% de los niños con LT presentan más adelante LM SD, que precisa impactos adicionales. *(De Zwaan MC, Reinhardt D, Hitzler J, Vyas P: Acute leukemias in children with Down syndrome,* Peditr Clin North Am *55:53-70, 2008.)*

(fig. 495-8). La enfermedad mieloproliferativa transitoria puede ocurrir también en pacientes sin características fenotípicas de síndrome de Down. Los blastos de estos pacientes pueden tener una trisomía 21 que indica un mosaicismo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

495.4 Leucemia mieloide crónica

David G. Tubergen, Archie Bleyer, Erika Friehling y A. Kim Ritchey

La LMC es un trastorno clonal del tejido hematopoyético que supone el 2-3% de todos los casos de leucemia infantil. Aproximadamente el 99% de los pacientes presenta una translocación específica, t(9;22)(q34;q11), denominada **cromosoma Filadelfia,** que da lugar a una proteína de fusión *BCR-ABL.*

Los síntomas iniciales de LMC son inespecíficos y pueden consistir en fiebre, cansancio, pérdida de peso y anorexia. También puede haber esplenomegalia con dolor en el hipocondrio izquierdo. El diagnóstico se sospecha ante una leucocitosis con células mieloides en todos los estadios de diferenciación en sangre periférica y médula ósea, y se confirma con análisis citogenéticos y moleculares que demuestran la presencia del cromosoma Filadelfia característico y de la reordenación del gen *BCR-ABL.* Esta translocación, aunque característica de la LMC, está presente también en un porcentaje pequeño de pacientes con LLA.

La enfermedad se caracteriza por una fase crónica inicial en la que el clon maligno genera aumento del número de leucocitos con predominio de formas maduras pero con un número elevado de granulocitos inmaduros. Además de leucocitosis, los hemogramas pueden revelar anemia y trombocitosis. Por lo general, la fase crónica termina 3-4 años después del inicio, cuando la LMC evoluciona a la fase acelerada o de «crisis blástica». En este momento, los recuentos sanguíneos aumentan mucho y el cuadro clínico es indistinguible de una leucemia aguda. Puede haber otras manifestaciones, como síntomas neurológicos por hiperleucocitosis, que aumenta la viscosidad de la sangre y disminuye la perfusión del SNC.

El **imatinib,** un fármaco diseñado específicamente para inhibir la tirosina cinasa *BCR-ABL,* se ha usado en adultos y en niños, y se ha observado que consigue respuestas citogenéticas notables en >70% de los pacientes (v. tabla 494-1). La experiencia en niños indica que puede usarse de manera segura con resultados parecidos a los observados en adultos. Los inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación, como el **dasatinib,** han mejorado las tasas de remisión en adultos y ahora están incluidos en el tratamiento de primera línea en dichos pacientes y están estudiándose en niños. Hasta que se produce la respuesta al inhibidor de tirosina cinasa es posible controlar los signos y síntomas de LMC durante la fase crónica con hidroxiurea, que devuelve gradualmente a la normalidad la cifra de leucocitosis. Es previsible una respuesta morfológica y citogenética prolongada, pero la probabilidad de curación aumenta con el trasplante alogénico de células madre de donante familiar HLA idéntico, curándose hasta el 80% de los niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

495.5 Leucemia mielomonocítica juvenil

David G. Tubergen, Archie Bleyer, Erika Friehling y Kim Ritchey

La LMMJ, antes **LMC juvenil,** es una proliferación clonal de células madre hematopoyéticas que generalmente afecta a menores de 2 años. La LMMJ es infrecuente (<1% de todos los casos de leucemia infantil). Los pacientes con esta enfermedad no tienen el cromosoma Filadelfia característico de la LMC. Los pacientes con LMMJ presentan exantemas, adenopatías, esplenomegalia y manifestaciones hemorrágicas. El análisis de sangre periférica muestra a menudo leucocitosis con aumento del número de monocitos, trombopenia y anemia con presencia de eritroblastos. La médula ósea tiene un patrón mielodisplásico, en el que los blastos suponen <20% de las células. La mayoría de los pacientes con LMMJ tienen mutaciones que activan la vía del oncogén *RAS,* como *NF1* y *PTPN11.* Los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Noonan tienen mayor tendencia a padecer este tipo de leucemia porque presentan mutaciones de línea germinal implicadas en la señalización *RAS.* Los estudios terapéuticos son escasos. El trasplante de médula ósea consigue la máxima probabilidad de curación, pero mucho menos que en la LMC típica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

495.6 Leucemia del lactante

David G. Tubergen, Archie Bleyer, Erika Friehling y Kim Ritchey

Alrededor del 2% de los casos de leucemia durante la infancia ocurren antes de alcanzar un año de edad. A diferencia de los niños de más edad, la proporción LLA/LMA es 2:1. Se han observado clones leucémicos en sangre del cordón al nacer antes de que se produzcan síntomas y en un caso se observó el mismo clon en células maternas (transmisión maternofetal). Las translocaciones cromosómicas pueden ocurrir también en la etapa intrauterina durante la hematopoyesis fetal, dando lugar a la formación de un clon maligno.

La LLA del lactante tiene varias características biológicas específicas y un pronóstico especialmente desfavorable. Más del 80% de los pacientes tiene reordenamientos del gen *MLL,* presentes en el lugar de la translocación de banda 11q23, la mayoría de ellas t(4;11). Este subgrupo de pacientes es responsable en gran medida de la tasa de recidiva muy alta. Estos pacientes presentan con frecuencia hiperleucocitosis e infiltración tisular extensa que produce visceromegalia, con afectación del SNC. Los nódulos subcutáneos, denominados **leucemia cutis,** y la taquipnea causada por infiltración pulmonar de células leucémicas son más frecuentes en los lactantes que en los niños de más edad. La morfología de la célula leucémica es generalmente de linfoblastos irregulares grandes, con un fenotipo negativo para el marcador CD10 (antígeno LLA común) (pro-B) a diferencia de la mayoría de los niños de más edad con LLA-B que son CD10 +.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bercovich D, Ganmore I, Scott LM, et al: Mutations of JAK2 in acute lymphoblastic leukaemias associated with Down's syndrome, *Lancet* 372:1484-1492, 2008.

Cushing T, Clericuzio C, Wilson C, et al: Risk for leukemia in infants without Down syndrome who have transient myeloproliferative disorder, *J Pediatr* 148:687-689, 2006.

Iwashita N, Sadahira C, Yuza Y, et al: Vesiculopustular eruption in neonate with trisomy 21 and transient myeloproliferative disorder, *J Pediatr* 162(3):643-644, 2013.

Linabery AM, Olshan AF, Gamis AS, et al: Exposure to medical test irradiation and acute leukemia among children with Down Syndrome: a report from the Children's Oncology Group, *Pediatrics* 118:e1499-e1508, 2006.

Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LA, et al: Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome–associated acute lymphoblastic leukemia, *Nat Genet* 41:1243-1246, 2009.

Xavier AC, Ge Y, Taub J: Unique clinical and biological features of leukemia in Down syndrome children, *Expert Rev Hematol* 3:175-186, 2010.

Zwaan MC, Reinhardt D, Hitzler J, et al: Acute leukemias in children with Down syndrome, *Pediatr Clin North Am* 5:53-70, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Champagne MA, Fu CH, Chang M, et al: Higher dose imatinib for children with de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia: a report from the Children's Oncology Group, *Pediatr Blood Cancer* 57:56-62, 2011.

Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al: Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome–positive ALL, *N Engl J Med* 354:2542-2550, 2006.

Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al: Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia, *N Engl J Med* 362(24):2260-2270, 2010.

Saglio G, Kim DN, Issaragrisil S, et al: Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia, *N Engl J Med* 362(24):2251-2256, 2010.

Suttorp M, Eckardt L, Tauer JT, et al: Management of chronic myeloid leukemia in childhood, *Curr Hematol Malig Rep* 7:116-124, 2012.

Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al: Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome–positive leukemias, *N Engl J Med* 354:2531-2540, 2006.

booksmedicos.org

Bibliografía

Loh ML: Recent advances in the pathogenesis and treatment of juvenile myelomonocytic leukaemia, *Br J Haematol* 152:677-687, 2011.

Loh ML, Mullighan CG: Advances in the genetics of high-risk childhood B-progenitor acute lymphoblastic leukemia and juvenile myelomonocytic leukemia: implications for therapy, *Clin Cancer Res* 18:2754-2767, 2012.

Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, et al: Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia, *Nat Genet* 42:794-800, 2010.

Woods WG, Barnard DR, Alonzo TA, et al: Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome, *J Clin Oncol* 20:434-440, 2002.

Yoshimi A, Kojima S, Hirano N: Juvenile myelomonocytic leukemia: epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis, and management considerations, *Paediatr Drugs* 12:11-21, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Están investigándose protocolos de quimioterapia muy intensivos con trasplante de células madre en lactantes con reordenamientos del gen *MLL*, pero ninguno ha sido efectivo. Los lactantes con leucemia sin reordenamiento 11q23 tienen un pronóstico parecido al de los niños de más edad con LLA.

Los lactantes con LMA presentan a menudo afectación del SNC o cutánea y tienen un subtipo denominado **leucemia mielomonocítica aguda.** El tratamiento puede ser el mismo que el de los niños de más edad con LMA, con resultado similar. Es necesario un tratamiento complementario exhaustivo debido a la corta edad y al tratamiento agresivo necesario en estos pacientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **496**

Linfoma

Jessica Hochberg, Lisa Giulino-Roth y Mitchell S. Cairo

El linfoma es el tercer cáncer más frecuente en los niños estadounidenses (14 años o menos), con una incidencia anual de 15 casos por millón de niños. Es el cáncer más frecuente en adolescentes y supone >25% de los casos nuevos de cáncer en personas de 15-19 años. Las dos categorías principales de linfoma, linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH) tienen diferentes manifestaciones clínicas y tratamientos*.

496.1 Linfoma de Hodgkin

Jessica Hochberg, Lisa Giulino-Roth y Mitchell S. Cairo

El linfoma de Hodgkin (LH) es un proceso maligno que afecta al sistema linforreticular y representa el 6% de los cánceres en la infancia. En Estados Unidos, el LH supone cerca del 5% de los cánceres en personas ≤14 años y cerca del 15% de los cánceres en adolescentes (15-19 años), lo que hace que sea el cáncer más frecuente en este grupo de edad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial del LH es aproximadamente 2-4 casos nuevos/100.000 habitantes/año; tiene una distribución por edad bimodal, con picos máximos a los 15-35 años y después de los 50 años. Es el cáncer más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, y el tercero en frecuencia en menores de 15 años. En los países en vías de desarrollo el primer pico de incidencia se produce antes de la adolescencia. Se observa predominio masculino en los niños pequeños, pero disminuye con la edad. Pueden estar implicados algunos microorganismos, como el herpesvirus humano 6, el citomegalovirus y el **virus de Epstein-Barr (VEB).** La implicación del VEB está avalada por estudios serológicos prospectivos. La infección por VEB multiplica por 4 el riesgo de sufrir LH y puede preceder en algunos años al diagnóstico. Se han detectado antígenos del VEB en tejidos con LH, sobre todo proteínas latentes de membrana tipo II 1 y 2, aunque se cree que el estado VEB no es indicativo del pronóstico.

PATOGENIA

La **célula de Reed-Stenberg (RS),** característica patognomónica de LH, es una célula grande (15-45 µ de diámetro) con núcleo múltiple o polilobulado. Este tipo de célula se considera la pieza clave del LH, aunque se han observado células parecidas en la mononucleosis infecciosa, el LNH y otras enfermedades. La célula RS es de origen clonal y procede de los linfocitos B del centro germinal, pero generalmente ha perdido la mayor parte de la expresión y de la función del linfocito B. No hay una anomalía genética única que cause la transformación maligna de la célula RS, sino una combinación de mutaciones somáticas, inestabilidad cromosómica y reordenamientos cromosómicos complejos sin un patrón concreto de frecuencia. Esto conduce generalmente a defectos en la regulación celular, como activación constitutiva de la vía del factor nuclear κB o regulación anómala de la familia de proteínas Bcl-2. El LH se caracteriza por un número variable de células RS rodeadas de infiltrado inflamatorio de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos en diferentes proporciones, según el subtipo histológico de LH. La interacción entre la célula RS y estas células del trasfondo inflamatorio con su liberación de citocina asociada es importante para el desarrollo y la progresión del LH. La infiltración reactiva de eosinófilos y macrófagos CD68+, y el aumento de la concentración de citocinas, como interleucina 1 y 6 y factor de necrosis tumoral, están asociados a un pronóstico desfavorable, que incluye un estadio avanzado, presencia de síntomas «B», peor respuesta al tratamiento y menor supervivencia. Además, la presencia de linfocitos T CD8+ alrededor de las células RS hace sospechar un papel importante del linfocito T en potenciar la supervivencia de la célula maligna, quizás mediante ligandos CD30 y CD40 presentes en las células RS. Otras características que distinguen los subtipos histológicos son distintos grados de fibrosis y la presencia de bandas de colágeno, necrosis o células reticulares malignas (fig. 496-1). La distribución de los subtipos varía con la edad.

La **Revised World Health Organization Classification of Lymphoid Neoplasms** (clasificación revisada de las neoplasias linfoides de la Organización Mundial de la Salud) (tabla 496-1) contiene dos modificaciones del sistema previo de Rye. El LH se origina en el tejido linfoide y se propaga a zonas adyacentes del ganglio linfático de manera relativamente ordenada. También existe diseminación hematógena, con afectación del hígado, el bazo, el hueso, la médula ósea o el cerebro, y habitualmente se asocia a síntomas sistémicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes presentan con frecuencia adenopatía cervical o supraclavicular indolora, firme y elástica así como cierto grado de afectación mediastínica. Pocas veces presentan hepatoesplenomegalia detectable clínicamente. Según la extensión y la localización de la enfermedad ganglionar y extraganglionar, los pacientes pueden presentar síntomas y signos de obstrucción de la vía respiratoria (disnea, hipoxia, tos), derrame pleural o pericárdico, disfunción hepatocelular o infiltración de la médula ósea (anemia, neutropenia o trombopenia). Las manifestaciones infradiafragmáticas son infrecuentes (aproximadamente el 3% de todos los pacientes). Los síntomas sistémicos, clasificados como **síntomas B** e importantes para la estadificación, son fiebre de origen indeterminado >38 °C, pérdida de peso >10% del peso corporal total en 6 meses y sudoración nocturna profusa. Otros síntomas menos frecuentes sin implicación pronóstica son prurito, letargia, anorexia o dolor que empeora al beber alcohol. Los pacientes también tienen anomalías del sistema inmunitario persistentes a menudo durante el tratamiento y después del mismo.

DIAGNÓSTICO

En todo paciente con adenopatía persistente de causa desconocida sin relación con un proceso inflamatorio o infeccioso subyacente evidente debe realizarse una radiografía de tórax para identificar la presencia de una masa mediastínica grande antes de la biopsia del ganglio linfático. Es preferible una biopsia escisional formal a una biopsia con aguja, para asegurarse de que se obtiene tejido adecuado, tanto para microscopia óptica como para estudios inmunohistoquímicos y moleculares apropiados. Una vez establecido el diagnóstico de LH debe determinarse la extensión de la enfermedad (estadio) para elegir el tratamiento apropiado (tabla 496-2). La evaluación comprende anamnesis, exploración física y estudios de imagen, como radiografía de tórax, TC cervical, torácica, abdominal y pélvica, y tomografía por emisión de positrones (PET). Los estudios de laboratorio deben incluir un hemograma completo para identificar anomalías que pueden indicar afectación de la médula ósea,

*Las opiniones expresadas proceden de trabajo independiente y no representan necesariamente las opiniones o los hallazgos de la U.S. Food and Drug Administration o de Estados Unidos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Greaves M: In utero origins of childhood leukaemia, *Early Hum Dev* 81:123-129, 2005.

Hunger SP, Loh KM, Baker KS, et al: Controversies of and unique issues in hematopoietic cell transplantation for infant leukemia, *Biol Blood Marrow Transplant* 15:79-83, 2009.

Isoda T, Ford AM, Tomizawa D, et al: Immunologically silent cancer clone transmission from mother to offspring, *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:17882-17885, 2009.

Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al: A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomized trial, *Lancet* 370:240-250, 2007.

Zweidler-McKay PA, Hilden JM: The ABCs of infant leukemia, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 38:73-104, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

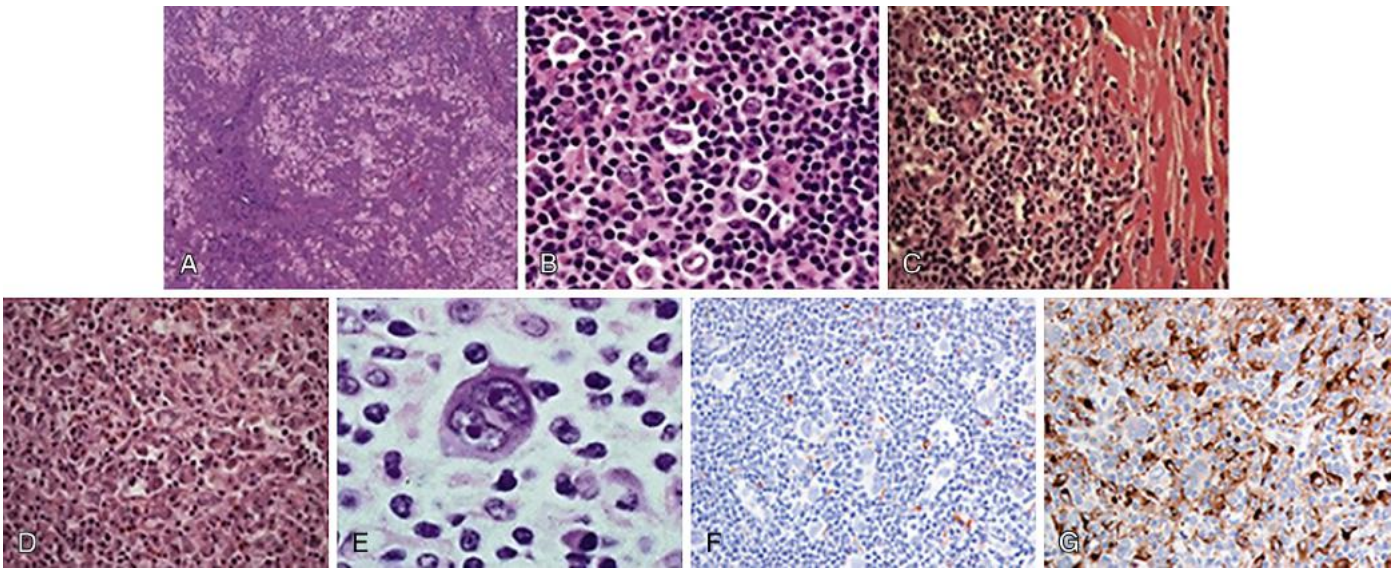

Figura 496-1 **Subtipos histológicos de linfoma de Hodgkin. A,** Tinción con hematoxilina y eosina de linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (LHPLN) en la que se observa una proliferación nodular con aspecto apolillado. **B,** Imagen de gran aumento en la que se observan células neoplásicas L y H presentes en el LHPLN. **C,** Linfoma de Hodgkin típico, subtipo esclerosis nodular. Se ven células de Reed-Stenberg mononucleares y binucleadas grandes mezcladas en el trasfondo celular inflamatorio. **D,** Linfoma de Hodgkin clásico, subtipo celularidad mixta, con un número elevado de células de Reed-Stemberg sobre un trasfondo inflamatorio mixto sin cambios escleróticos. **E,** Imagen con gran aumento de una célula de Reed-Stenberg típica en la que se ven células binucleadas con nucléolos eosinófilos prominentes y citoplasma relativamente abundante. **F,** Pocos macrófagos CD68+ en un paciente con tratamiento efectivo. **G,** Muchos macrófagos CD68+ en un paciente con fracaso del tratamiento.

Tabla 496-1 Sistema de clasificación del linfoma de Hodgkin de la nueva clasificación de la OMS/Europea-Americana revisada de las neoplasias linfoides

Predominio linfocítico nodular
Linfoma de Hodgkin clásico
Rico en linfocitos
Celularidad mixta
Esclerosis nodular
Depleción de linfocitos

De Harris NL, Jaffe ES, Diebold J y cols.: The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, noviembre de 1997, Histopathology *36:69-87, 2000.*

Tabla 496-2 Clasificación de la estadificación de Ann Arbor del linfoma de Hodgkin*

ESTADIO	DEFINICIÓN
I	Afectación de un solo ganglio linfático (I) o de un órgano o sitio extralinfático (IE)
II	Afectación de 2 o más regiones ganglionares linfáticas al mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático y de 1 o más regiones ganglionares linfáticas al mismo lado del diafragma (IIE)
III	Afectación de regiones ganglionares linfáticas a ambos lados del diafragma (III), que puede asociarse a afectación del bazo (IIIS) o a afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático (IIIE) o ambos (IIISE)
IV	Afectación difusa o diseminada de 1 o más órganos o tejidos extralinfáticos asociada o no a afectación ganglionar linfática

*La ausencia o la presencia de fiebre >38 °C durante 3 días consecutivos, sudoración nocturna profusa o pérdida de peso >10% sin causa aparente en los 6 meses previos al ingreso se indica con el sufijo A o B, respectivamente.

De Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB y cols.: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costwolds meeting. J Clin Oncol *7:1630-1636, 1989.*

velocidad de sedimentación globular y ferritina sérica, que tiene cierta implicación pronóstica y, si está alterada en el momento del diagnóstico, sirve como referencia para evaluar los efectos del tratamiento. La radiografía de tórax es muy importante para medir el tamaño de la masa mediastínica en relación con el diámetro torácico máximo (fig. 496-2). Esto determina la enfermedad «aparente» y tiene importancia pronóstica. La TC torácica define con más claridad la extensión de una masa mediastínica si está presente e identifica afectación de ganglios linfáticos hiliares y del parénquima pulmonar, que puede pasar desapercibida en las radiografías de tórax. Debe realizarse punción-aspiración y biopsia de médula ósea para descartar una enfermedad avanzada. En pacientes con dolor óseo y/o fosfatasa alcalina alta se realiza gammagrafía ósea. La gammagrafía con galio puede ser especialmente útil para identificar zonas de aumento de captación, que pueden reevaluarse al finalizar el tratamiento. La PET con fluorodesoxiglucosa tiene ventajas sobre la gammagrafía con galio porque se realiza en un solo día y tiene más resolución, mejor dosimetría, menos actividad intestinal y permite cuantificar la enfermedad. Está evaluándose la PET como prueba de imagen pronóstica en LH, lo que permite disminuir el tratamiento en los que se prevé un pronóstico favorable.

El sistema de estadificación usado en la actualidad para el LH fue adoptado en la **Ann Arbor Conference** en 1971 y fue reevaluado en 1989 (v. tabla 496-2). El LH puede subclasificarse en categorías A o B: *A* se usa para los pacientes asintomáticos y *B* para los pacientes con algún síntoma B. La enfermedad extralinfática por extensión directa de una región ganglionar linfática afectada se denomina categoría E. La respuesta completa en LH se define como la desaparición total de la enfermedad en la exploración clínica y en los estudios de imagen o, al menos, una disminución del 70-80% de la enfermedad y un cambio de positividad inicial a negatividad en la gammagrafía con galio o en la PET porque es frecuente la fibrosis residual.

TRATAMIENTO

El uso de varios fármacos implica diferentes mecanismos de acción sin efectos secundarios superpuestos, de modo que pueden administrarse al paciente a dosis completa. La quimioterapia y la radioterapia son efectivas

booksmedicos.org

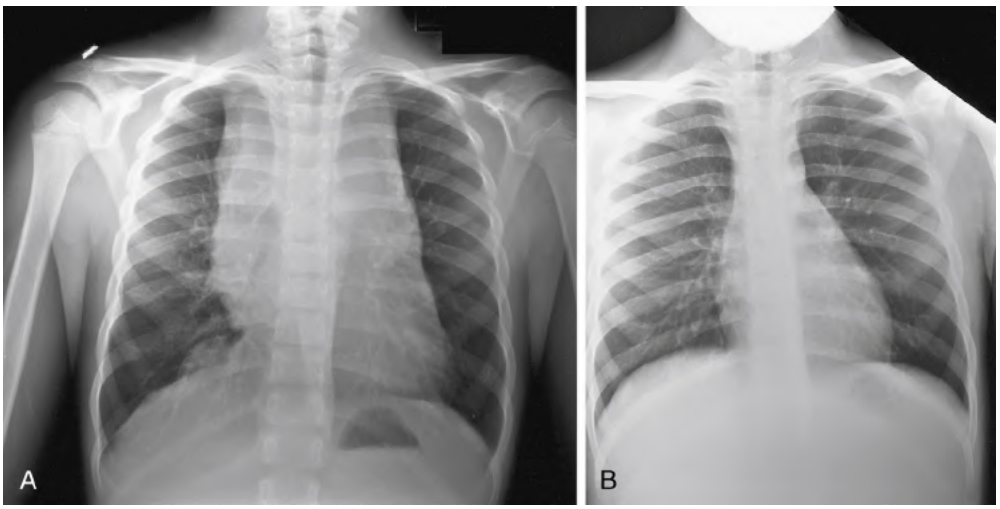

Figura 496-2 **A,** Masa mediastínica anterior en un paciente con enfermedad de Hodgkin antes del tratamiento. **B,** Después de 2 meses de quimioterapia la masa mediastínica ha desaparecido.

en el LH. El tratamiento del LH en los niños está adaptado al riesgo e implica el uso de quimioterapia combinada con o sin radioterapia a dosis baja del campo afectado basada en la respuesta. El tratamiento depende mucho del estadio de la enfermedad, la presencia o ausencia de síntomas B y la presencia de enfermedad ganglionar voluminosa. La radioterapia sola, que antes se administraba a dosis altas, consiguió inicialmente una remisión y tasas de curación prolongadas en pacientes con LH en estadio inicial. Sin embargo, este tratamiento causó también bastante morbilidad a largo plazo en los niños, como retraso del crecimiento, disfunción tiroidea y efectos secundarios cardíacos y pulmonares. La aparición de quimioterapia combinada múltiple efectiva fue un hito importante en el tratamiento del LH que consiguió una tasa de respuesta completa del 70-80% y una tasa de curación del 40-50% en pacientes con enfermedad en estadio avanzado. La intención de disminuir los efectos colaterales y la morbilidad ha promovido medidas para reducir la intensidad de la quimioterapia así como la dosis y el volumen de radioterapia. Las combinaciones nuevas de quimioterapia han disminuido el riesgo de segundos tumores, además, la radioterapia moderna utiliza menos cantidad de radiación global además de un campo más reducido, limitado al campo afectado o incluso al ganglio afectado. Varios estudios en marcha del Children's Oncology Group están investigando si es posible evitar la radioterapia en pacientes con una respuesta inicial rápida muy buena a la quimioterapia de inducción previa a la radioterapia.

Los antineoplásicos usados por lo general en niños y adolescentes con LH son: ciclofosfamida, procarbazina, vincristina o vinblastina, prednisona o dexametasona, doxorubicina, bleomicina, dacarbazina, etopósido, metotrexato y arabinósido de citosina. Los protocolos de quimioterapia combinada en uso están basados en **COPP** (ciclofosfamida, vincristina [Oncovin], procarbazina y prednisona) o **ABVD** (doxorubicina [Adriamicina], bleomicina, vinblastina y dacarbazina), con adición de prednisona, ciclofosfamida y etopósido (**ABVE-PC** y **BEACOPP**) o **BAVD** (brentuxumab vedotina, doxorubicina [Adriamicina], vincristina, dacarbazina) en distintas combinaciones para grupos de riesgo intermedio y alto (tabla 496-3). Los protocolos «adaptados al riesgo» están basados en criterios de estadificación y en la rapidez de respuesta a la quimioterapia inicial. El objetivo es disminuir las dosis totales de fármacos y la duración del tratamiento, y evitar la radioterapia si es posible.

En la actualidad están investigándose fármacos como los que interrumpen la vía del factor nuclear κB o los anticuerpos monoclonales dirigidos contra las células tumorales RS y contra las células reactivas benignas circundantes. Varios estudios clínicos en marcha han obtenido resultados alentadores con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab), sobre todo en el LH con predominio linfocítico en el que los estudios sobre recidiva de la enfermedad han logrado una tasa de respuesta global del 94%. Además, están usándose anticuerpos anti-CD30 dirigidos contra las propias células RS que expresan abundante CD30.

Tabla 496-3 Protocolos de quimioterapia usados con frecuencia en niños, adolescentes y adultos jóvenes con linfoma de Hodgkin

PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA	FÁRMACOS
ABVD	Doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazina
ABVD-Rituxan	Doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazina, rituximab
ABVD	Doxorubicina (Adriamicina), brentuximab, vinblastina, dacarbazina
ABVE (DBVE)	Doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vincristina, etopósido
VAMP	Vincristina, doxorubicina (Adriamicina), metotrexato, prednisona
OPPA ± COPP (mujeres)	Vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina, doxorubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina
OEPA ± COPP (hombres)	Vincristina (Oncovin), etopósido, procarbazina, doxorubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina
COPP/ABV	Ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina, doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina
BEACOPP (estadio avanzado)	Bleomicina, etopósido, doxorubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina
COOP	Ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona. procarbazina
CHOP	Ciclofosfamida, doxorubicina (Adriamicina), vincristina (Oncovin), prednisona
ABVE-PC (DBVE-PC)	Doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida
ICE ± (Brentuximab)	Ifosfamida, carboplatino, etopósido ± brentuximab
Ifos/Vino ± (Brentuximab)	Ifosfamida, vinorelbina ± brentuximab

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El brentuximab vedotina es un conjugado anticuerpo-fármaco aprobado por la FDA para tratar el LH. Combina el anticuerpo anti-CD30 híbrido brentuximab con el antimitótico auristatina E monometilo. Este conjugado tiene una eficacia notable como tratamiento único en el LH resistente al tratamiento primario y está evaluándose en la actualidad como terapia de primera línea combinada con quimioterapia en pacientes con enfermedad primaria. También pueden obtenerse linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos de VEB a partir de donantes homólogos para pacientes con LH avanzado (fig. 496-3). Los resultados en estudios clínicos son alentadores, con más actividad antivírica y estabilización de la enfermedad incluso a pesar de que todos los pacientes tienen enfermedad persistente. Se han obtenido LTC-VEB y están investigándose en la actualidad. Estos LTC-VEB reforzados están diseñados para ser proteína de membrana latente 1/2 específicas y pueden generarse en donantes de segundo (en el caso de receptores de trasplante de médula ósea) o incluso de tercer orden para pacientes con enfermedad resistente al tratamiento. Estos métodos novedosos son una vía nueva interesante de inmunoterapia tumoral celular adoptiva, pero queda por determinar si los LTC son capaces de producir una citotoxicidad que supere las señales inhibidoras.

RECIDIVA

La mayoría de las recidivas ocurren en los 3 años siguientes al diagnóstico, pero pueden aparecer hasta 10 años después. No es posible predecir con precisión la recidiva de esta enfermedad. Las características de mal pronóstico son: tumor voluminoso, estadio en el momento del diagnóstico, enfermedad extralinfática y presencia de síntomas B. Los pacientes que consiguen una respuesta quimiosensible inicial pero tienen una recidiva o progresan menos de 12 meses después del diagnóstico son candidatos a quimioterapia mielosupresora y autotrasplante de células madre con o sin radioterapia. Los estudios retrospectivos muestran un descenso considerable de la recidiva en pacientes con LH después de alotrasplante o autotrasplante de células madre (18% frente a 41%). Aunque en estudios previos no mejoró la supervivencia global debido a una elevada mortalidad relacionada con el trasplante, los protocolos de acondicionamiento de intensidad baja o sin mielosupresión disminuyen la morbilidad relacionada con el protocolo y la mortalidad asociada al alotrasplante de células madre mielosupresor, y mantienen un efecto intenso injerto contra LH. Para los casos más resistentes difíciles de tratar, están evaluándose Zevalin o Bexxar, a menudo combinados con distintos tipos de trasplante de células madre. Ambos son anticuerpos monoclonales anti-CD20 a los que se une directamente un radioisótopo. Los estudios clínicos muestran que los dos son más efectivos que el rituximab en pacientes con LNH y existe cierto interés por estudiar su uso en la subpoblación CD20 de pacientes con LH.

PRONÓSTICO

Gracias a los protocolos terapéuticos actuales, los pacientes con factores pronósticos favorables y enfermedad en estadio inicial tienen una supervivencia libre de eventos (SLE) del 85-90% y una supervivencia global (SG) a los 5 años >95%. Los pacientes con enfermedad en estadio avanzado tienen ligeramente menos SLE (80-85%) y SG (90%), respectivamente, aunque la SG se ha acercado al 100% con quimioterapia a dosis intensa (tabla 496-4). El pronóstico después de la recidiva depende del tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento hasta la recidiva, del lugar de la recidiva (ganglionar o extraganglionar) y de la presencia de

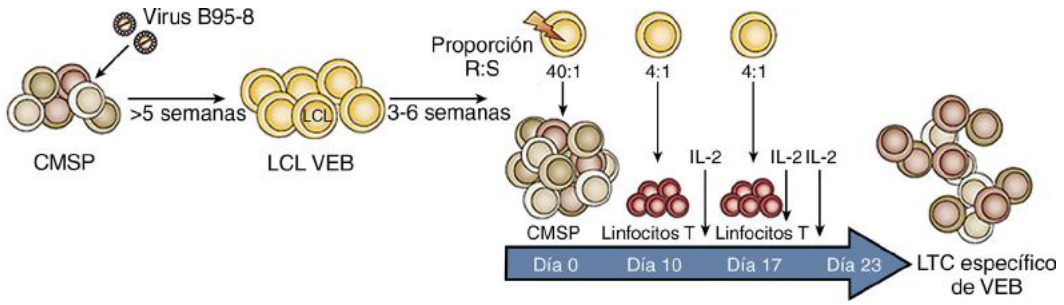

Figura 496-3 Producción de linfocito T citotóxico (LTC) específico del virus Epstein-Barr (VEB). Se prepara una línea celular linfoblastoide (LCL) de linfocito B transformado por VEB a partir del LTC donante mediante infección de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) con una cepa de grado clínico de VEB (B95-8) en presencia de ciclosporina. Una vez conseguida la LCL (alrededor de 6 semanas) se irradia y se usa para estimular CMSP del mismo donante en una proporción 40:1 de CMSP:LCL. Entre 9-12 días después y de manera semanal a partir de entonces, se vuelven a estimular los linfocitos T con la LCL en una proporción 4:1. Se añade interleucina 2 tres días después de la segunda estimulación y dos veces por semana a partir de ese momento. Los LTC deben destruir los LCL autólogos pero no los blastos fitohemaglutinina autólogos. Su especificidad depende del donante y pueden tener especificidad para cada uno de los 10 antígenos asociados a latencia y/o para las proteínas iniciales del ciclo lítico expresadas por una proporción pequeña de los LCL, que crecen en aciclovir para evitar la producción de virus infeccioso mediante bloqueo de la timidina cinasa vírica. *(Adaptada de Bollard CM, Rooney CM, Heslop HE. T-cell therapy in the treatment of post-trasplant lymphoproliferative disease.* Nat Rev Clin Oncol *9:510-519, 2012, fig. 2)*

Tabla 496-4 Protocolos terapéuticos y resultado según el estadio de la enfermedad

		LOCALIZADA/ESTADIO BAJO	INTERMEDIA	AVANZADA
Linfoma de Hodgkin	Tratamiento	*Estudio POG 9426/GPOH-HD 95:* terapia tipo ABVD ± IFRT (riesgo adaptado basado en respuesta temprana a quimioterapia)	*Stanford/DAL-HD-90:* tipo COPP o poliquimioterapia a dosis intensa + RT a dosis baja *POG 9426/CCG 5942:* terapia tipo ABVD ± IFRT (riesgo adaptado)	*POG 8725/DAL-HD-90:* Poliquimioterapia a dosis intensa + RT a dosis baja *HD9/HD12/CCG 59704:* BEACOPP a dosis intensa ± IFRT
	Pronóstico	SLE a 5 años: 85-90% SG a 5 años: 95%	*Stanford/DAL-HD-90:* SLE a 5 años: 89-92% *POG 9426/CCG 5942:* SLE a 5 años: 84% SG a 5 años: 91%	*POG 8725:* SLE a 5 años: 72-89% (basada en la edad) *DAL-HD-90:* SLE a 5 años: 86% SG a 5 años: 85-90% *HD9/HD12/CCG 59704:* SLE a 5 años/SG: 88-93/~100%

booksmedicos.org

Tabla 496-4 Protocolos terapéuticos y resultado según el estadio de la enfermedad *(cont.)*

		LOCALIZADA/ESTADIO BAJO	INTERMEDIA	AVANZADA
Linfoma de Burkitt y linfoma difuso de linfocitos B grandes	Tratamiento	*FAB/LMB 96 grupo A:* Resección quirúrgica completa seguida de 2 ciclos de quimioterapia	*FAB/LMB 96 grupo B:* con ciclofosfamida reducida y sin terapia de mantenimiento *COG ANHL01P1:* FAB/LMB terapia grupo B + rituximab	*FAB/LMB96:* grupo C de intensidad ordinaria: terapia de reducción, inducción, intensificación y mantenimiento *COG ANHL01P1:* FAB/LMB terapia grupo C + rituximab
	Pronóstico	SLE a 4 años: 98% (IC95 94-99,5%) SG a 4 años: 99% (IC95 96-99,9%)	*FAB/LMB96:* SLE a 4 años: 92% (IC95 90-94%) SG a 4 años: 95% (IC95 93-96%) *LDLBGMP tiene peor pronóstico (SLE/SG: 66/73%) *COG ANHL01P1:* SLE a 3 años: 93% (IC95 79-98%) SG a 3 años: 95% (IC95 83-99%)	*FAB/LMB96:* SLE a 4 años: MO+/SNC−: 91% ± 3% MO−/SNC+: 85% ± 6% MO+/SNC+: 66% ± 7% *COG ANHL01P1:* SLE/SG a 3 años: MO+ o SNC+: 90% (IC95 75-96%) SNC+: 93% (IC95 61-99%)
Linfoma linfoblástico	Tratamiento	*NHL-BFM86/90/95: COG A5971:* terapia tipo LLA × 2 años sin RT craneal profiláctica	Sin grupo intermedio; la enfermedad se clasifica como localizada (estadios I/II) o avanzada (estadios III/IV)	*NHL-BFM86/90/95:* terapia tipo LLA × 2 años ± QRT craneal profiláctica *COG A5971:* quimioterapia intensiva × 1 año + RT craneal si SNC+ en el diagnóstico
	Pronóstico	*COG A5971:* SLE a 5 años: 90% (IC 78-96%) SG a 5 años: 96% (IC95 84-99%)	Sin grupo intermedio; v. arriba	*NHL-BMF95:* SLE a 5 años: 90% ± 3% (III), 95 ± 5% (IV) *CCG 5941:* SLE/SG a 5 años: 78% ± 5%/85% ± 4%
Linfoma anaplásico de linfocitos grandes	Tratamiento	*EICHNL ALCL 99:* quimioterapia intensiva corta + metotrexato a dosis alta La enfermedad en estadio I con resección completa puede tratarse con cirugía exclusivamente	Sin grupo intermedio; la enfermedad se clasifica como riesgo normal (sin afectación cutánea, visceral o mediastínica) o alto (afectación cutánea, visceral o mediastínica)	*ALCL 99, CCG 5941:* quimioterapia intensiva corta + metotrexato a dosis alta *COG ANHL0131:* APO (doxorubicina, prednisona, vincristina) ± vinblastina
	Pronóstico	*Base de datos EICHNL:* SLE a 5 años: 89% (IC95 82-96%) SG a 5 años: 94% (IC95 89-99%)	Sin grupo intermedio; v. arriba	*ALCL 99:* SLE a 2 años: 71% (IC95 75-77%) SG a 2 años: 94% (IC95 89-95%) *COG5941:* SLE a 5 años: 68% (IC95 57-78%) SG a 5 años: 80% (IC95 69-87%) *COH ANHL0131:* SLE a 2 años: 79% (IC95 71-88%) SG a 2 años: 89% (IC95 83-95%)

ABVD, doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazina; BEACOPP, bleomicina, etopósido, doxorubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina; CCG, Children's Cancer Group; COG, Children's Oncology Group; COPP, ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina; EICHNL, European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma; FAB, French-American-British; IC95, intervalo de confianza del 95%; IFRT, radioterapia del campo afectado; LALG, linfoma anaplásico linfocitos grandes; LDLBGMP, linfoma difuso de linfocitos B grandes mediastínico primario; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMB, Lymphome Malins de Burkit; MO, médula ósea (afectación); NHL-BFM, non-Hodgkin Lymphoma Berlin-Frankfurt-Munster; POG, Pediatric Oncology Group; QRT, quimiorradioterapia; RT, radioterapia; SG, supervivencia global; SNC, sistema nervioso central (afectación), SLE, supervivencia libre de eventos; SSP, supervivencia sin progresión.

síntomas B en la recidiva. Los pacientes con recidiva >12 meses después de quimioterapia sola o de terapia combinada tienen el mejor pronóstico, y la recidiva responde habitualmente al tratamiento ordinario adicional, con una supervivencia a largo plazo del 60-70%. El autotrasplante de células madre mielosupresor en pacientes con enfermedad resistente al tratamiento o recidiva en los 12 meses siguientes consigue una supervivencia a largo plazo del 40-50%. El alotrasplante de células madre ha conseguido resultados alentadores en pacientes con factores de riesgo en la recidiva/progresión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

496.2 Linfoma no Hodgkin

Jessica Hochberg, Lisa Giulino-Roth y Mitchell S. Cairo

El linfoma no Hodgkin (LNH) supone alrededor del 60% de los linfomas infantiles y es el segundo cáncer más frecuente entre los 15 y los 35 años. La incidencia anual de LNH infantil en Estados Unidos es de 750-800 casos. A diferencia del LNH del adulto, que suele ser poco agresivo, el LNH infantil es habitualmente de alto grado y agresivo. Aunque más del 70% de los pacientes presenta una enfermedad avanzada, el pronóstico ha

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Armitage JO: Early-stage Hodgkin's lymphoma, *N Engl J Med* 363(7):653-662, 2010.

Bollard CM, Rooney CM, Heslop HE: T-cell therapy in the treatment of post transplant lymphoproliferative disease, *Nat Rev Clin Oncol* 9:510-519, 2012.

Cairo MS, Woessmann W, Pagel J: Advances in hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescent lymphomas, *Biol Blood Marrow Transplant* 19(1 Suppl):S38-S43, 2013.

Casasnovas O, Coiffier B: Escalated BEACOPP in advanced Hodgkin's lymphoma, *Lancet* 379(9828):1767-1768, 2012.

Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al: Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma, *N Engl J Med* 363(7):640-652, 2010.

Harris RE, Termuhlen AM, Smith LM, et al: Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with refractory or relapsed lymphoma: Results of Children's Oncology Group Study A5962, *Biol Blood Marrow Transplant* 17(2):249-258, 2011.

Hudson MM, Donaldson SS: Hodgkin disease. In Pizzo PA, Poplack DG, editors: *Principles and practice of pediatric oncology*, ed 4, Philadelphia, 2002, Lippincott Williams & Wilkins, pp 637-660.

Kapatai G, Murray P: Contribution of the Epstein Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma, *J Clin Pathol* 60:1342-1349, 2007.

Kelly KM: Management of children with high-risk Hodgkin lymphoma, *Br J Haematol* 157:3-13, 2012.

Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM, et al: Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma, *JAMA* 307(24):2609-2616, 2012.

Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al: ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma, *N Engl J Med* 366(5):399-408, 2012.

Peggs KS, Hunter A, Chopra R, et al: Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation, *Lancet* 365:1934-1940, 2005.

Steidl C, Lee T, Shah SP, et al: Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma, *N Engl J Med* 362:875-885, 2010.

Whelan KF, Goldman FD: Toward a safer cure for low-risk Hodgkin lymphoma in children, *JAMA* 307(24):2639-2641, 2012.

Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al: Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma, *J Clin Oncol* 30(18):2183-2189, 2012.

Younes A, Oki Y, McLaughlin P, et al: Phase 2 study of rituximab plus ABVD in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma, *Blood* 119(18):4123-4128, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mejorado mucho, con tasas de supervivencia del 90-95% en la enfermedad localizada y del 70-95% en la enfermedad avanzada.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque en la mayoría de los niños y adolescentes el LNH es primario, en unos pocos el LNH es secundario a causas concretas, como inmunodeficiencias hereditarias o adquiridas (p. ej., síndrome de inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de Wiskott-Aldrich), virus (p. ej., VIH, VEB) o forma parte de síndromes genéticos (p. ej., ataxia-telangiectasia, síndrome de Bloom). Sin embargo, en la mayoría de los niños norteamericanos y europeos el LNH no tiene una causa genética o ambiental evidente.

PATOGENIA

Los 4 tipos histopatológicos principales del LNH infantil y adolescente son **linfoma linfoblástico (LLB), linfoma de Burkitt (LB), linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG)** y **linfoma anaplásico de linfocitos grandes (LALG)** (figs. 496-4 y 496-5). El LLB se origina en linfocitos B o T inmaduros mientras que los otros tipos son neoplasias de linfocitos B o T maduros. El LDLBG se divide en varios subtipos: parecido al linfocito B del centro germinal, con pronóstico favorable y que supone casi la totalidad de los casos infantiles de LDLBG, y los subtipos con peor pronóstico: el de células parecidas al linfocito B activado y el linfoma B mediastínico primario. La célula de origen varía entre los subtipos histológicos de LNH. Casi todos los LB y los LDLBG se originan en linfocitos B, el 90% de los LLB se originan en linfocitos T y el 10% en linfocitos B, y el 70% de los LALG se originan en linfocitos T, el 20% en linfocitos nulos y el 10% en linfocitos B. Los marcadores de superficie celular pueden ayudar a distinguir los tipos de LNH y también permiten el uso de tratamientos dirigidos. El LB y el LDLBG expresan con frecuencia antígenos de linfocito B como CD19, CD20 y CD22. Por el contrario, el LALG expresa antígeno CD30. Algunos tipos histopatológicos tienen anomalías citogenéticas específicas. Muchos niños (90%) con LB tienen una translocación t(8;14) y algunos (10%) una translocación t(2;8) o t(8;22). Los niños con LB que presentan una deleción 13q o un cariotipo complejo tienen peor pronóstico. Los niños con LDLBG pueden tener una translocación t(8;14) (30%) y a menudo un cariotipo complejo (80%) y aneuploide (80%). Muchos pacientes (90%) con LALG tienen una translocación t(2;5) que da lugar a un gen de fusión que codifica la tirosina cinasa linfoma anaplásico-nucleofosmina activa constitutivamente. También se han descrito translocaciones cinasa del linfoma anaplásico (ALK), todas con un punto de rotura en 2p23. El LLB de linfocitos T es portador de muchas de las mismas anomalías citogenéticas de la leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T (LLA-T), como reordenamientos con puntos de rotura en 14q11.2 que afectan al receptor de linfocito T y translocación t(5;14) (20%) que no afecta al punto de rotura 14q11.2.

Los estudios genómicos han ampliado el conocimiento de la patogenia del LNH y han descubierto objetivos probables para tratamientos novedosos. El perfilado de expresión génica de LLB-T y LLA-T ha implicado la activación de factores de transcripción oncogénicos como consecuencia del reordenamiento del gen del receptor de linfocito T anómalo. Una de las vías de señalización activadas con más frecuencia es NOTCH1, que puede ser un objetivo terapéutico de los inhibidores de la secretasa gamma. En el LB y el LDLBG, el estudio genómico extenso ha identificado firmas de expresión génica específicas que distinguen estas dos neoplasias de linfocitos B maduros. Además, la secuenciación de nueva generación del

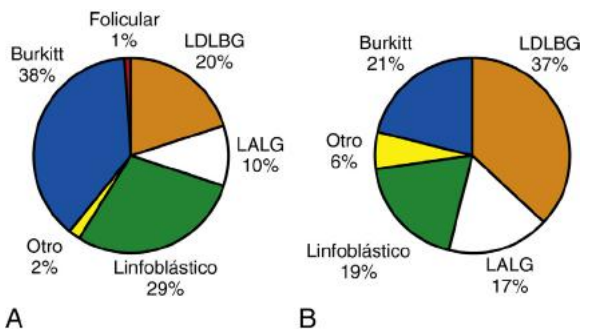

Figura 496-4 Incidencia de subtipos de linfoma no Hodgkin en (A) grupo de 0-14 años y (B) grupo de 15-19 años. LALG, linfoma anaplásico de linfocitos grandes; LDLBG, linfoma difuso de linfocitos B grandes. *(Adaptada de Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM y cols.: Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: state of the science,* Br J Haematol *144:24-40, 2008.)*

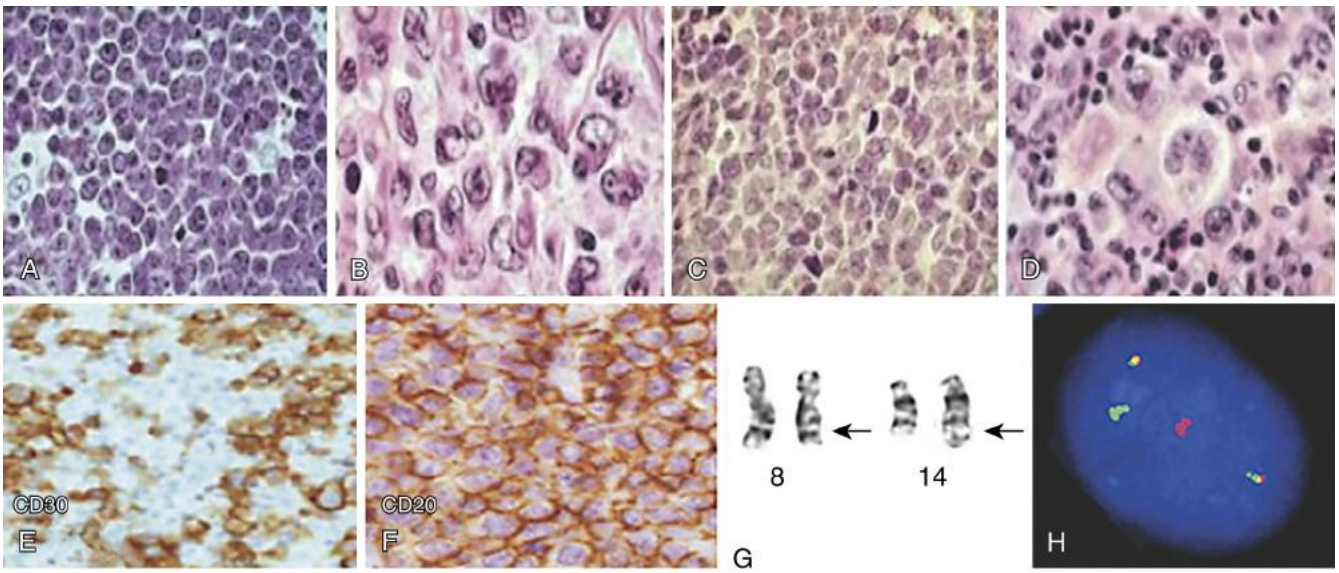

Figura 496-5 Subtipos histológicos de linfoma de Hodgkin de niños y adolescentes. **A-D,** Tinciones de hematoxilina y eosina en las que se observa una morfología de linfoma de Burkitt (**A,** gran aumento), linfoma difuso de linfocitos B grandes (**B,** gran aumento), linfoma linfoblástico de precursores T (**C,** gran aumento) y linfoma anaplásico de linfocitos grandes (**D,** gran aumento). **E-F,** Marcadores de superficie característicos de LALG (CD30; **E**) y LB (CD20; **F**). **G-H,** Análisis citogenético de LB con t(8;14). **G,** cariotipo con t(8;14)(q24;q32) convencional. **H,** Hibridación fluorescente in situ de interfase en la que se observa una translocación equilibrada de los locus MYC e inmunoglobulina (Ig) H. El centrómero del cromosoma 8 está marcado con agua espectro. La sonda MYC está marcada con naranja espectro y la IgH está marcada con verde espectro. Se ven también dos señales de fusión, una roja y una verde, que representan los cromosomas normales. (**A-D** *de Cairo MS, Raetz E, Lim MS y cols.: Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: new insights in biology and critical challenges for the future, Pediatr Blood Cancer 45:753-769, 2005.* **E-H** *de Giulino-Roth, Cesarman E: Molecular biology of Burkitt lymphoma. En Robertson ES, editor,* Burkitt's lymphoma. *Nueva York, 2012, Springer.)*

booksmedicos.org

LB ha detectado lesiones genéticas en *TCF3* e *ID3* que activan la vía cinasa AKT/PI3. Otras lesiones genéticas descritas en el LB son pérdida de función de los genes de remodelación de cromatina ARID1A y SMARCA4. Es importante señalar que muchas de estas alteraciones pueden ser objetivos terapéuticos de fármacos que están en desarrollo en la actualidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del LNH infantil y adolescente dependen sobre todo del subtipo histopatológico y de las regiones afectadas. El sistema de estadificación usado para el LNH es la clasificación de St. Jude/Murphy (tabla 496-5), aunque esta clasificación está sometida en la actualidad a una reevaluación internacional. Los pacientes se subclasifican en categorías de riesgo según los estudios de grupos cooperativos internacionales infantiles (tabla 496-6). Aproximadamente el 70% de los pacientes con LNH presenta una enfermedad avanzada (estadio III o IV), con enfermedad extraganglionar en la médula ósea y en el sistema nervioso central (SNC). Pueden tener síntomas B como fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna, sobre todo en el LALG, pero no son pronósticos. Puede verse un síndrome de fuga capilar en los LALG ALK+.

La localización principal del tumor y la distribución de las metástasis varían según el tipo histopatológico. El LLB produce habitualmente una masa intratorácica o mediastínica supradiafragmática y tiene predilección por la médula ósea y el SNC. El LB se manifiesta habitualmente por un tumor abdominal (tipo esporádico) o en la cabeza y el cuello (tipo endémico), y puede metastatizar en la médula ósea o el SNC. El LDLBG se manifiesta con frecuencia como una masa abdominal o mediastínica y, pocas veces, por diseminación a la médula ósea o al SNC. El LALG se manifiesta por afectación cutánea primaria (10%) o por enfermedad sistémica (90%) con diseminación al hígado, el bazo, el pulmón o el mediastino. La afectación de la médula ósea o del SNC es infrecuente en el LALG. Las manifestaciones específicas de la localización del LNH son: aumento de tamaño rápido e indoloro de un ganglio linfático, tos o disnea con afectación torácica, síndrome mediastínico superior, ascitis, aumento del perímetro abdominal u obstrucción intestinal con masa abdominal, congestión nasal, otalgia, hipoacusia o hipertrofia amigdalina con afectación del anillo de Waldeyer, y dolor óseo localizado.

El LNH puede presentarse como una urgencia oncológica potencialmente mortal. Es importante reconocer estas manifestaciones porque precisan tratamiento complementario intensivo y, en algunos casos, tratamiento alternativo. El síndrome mediastínico superior puede ser consecuencia de una masa mediastínica grande que obstruye el flujo sanguíneo o las vías respiratorias. Los tumores medulares espinales pueden comprimir la médula espinal con paraplejía aguda que precisa radioterapia urgente. Por último, puede producirse un síndrome de lisis tumoral (SLT) por recambio celular rápido, que es especialmente frecuente en el LB. El SLT puede causar anomalías metabólicas graves como hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia e hipocalcemia. Esto puede conducir rápidamente a insuficiencia/disfunción renal así como a anomalías cardíacas si no se aplica tratamiento intensivo.

Tabla 496-5 Sistema de estadificación de St. Jude del linfoma no Hodgkin infantil

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
I	Un solo tumor (extraganglionar) o una sola región anatómica (ganglionar), con exclusión del mediastino o del abdomen
II	Un solo tumor (extraganglionar) con afectación ganglionar regional Dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma Dos tumores (extraganglionares) con o sin afectación ganglionar regional al mismo lado del diafragma Un tumor primario del tubo digestivo, por lo general en la región ileocecal, con o sin afectación de ganglios mesentéricos asociados sólo, que debe resecarse ampliamente (>90%)
III	Dos tumores (extraganglionares) en lados opuestos del diafragma Dos o más regiones ganglionares por encima y debajo del diafragma Cualquier tumor intratorácico primario (mediastínico, pleural o tímico) Cualquier enfermedad intraabdominal primaria extensa
IV	Cualquiera de los anteriores con afectación inicial del sistema nervioso central o de la médula ósea en el momento del diagnóstico

De Murphy SB: Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults, Semin Oncol *7:332-339, 1980.*

Tabla 496-6 Grupos de estratificación del riesgo de LNH de linfocitos B infantil

	Berlin-Frankfurt-Munster (BFM)	French-American-British (FAB)
Riesgo bajo ↓	R1 Estadio I o II, completamente resecado	Grupo A Estadio I resecado y estadio II resecado completamente abdominal
	R2 Estadio I o II, no resecado Estadio III con LDH <500 U/L	Grupo B Todos los pacientes fuera del grupo A o C
	R3 Estadio III con LDH ≥500 a <1.000 U/l Estadio IV con LDH <1.000 U/l y SNC negativo	
	R4 Estadio III o IV con LDH ≥1.000 U/l y/o SNC positivo	Grupo C Enfermedad de médula ósea (≥25% blastos L3) y/o SNC positivo
Riesgo alto		

LDH, lactato deshidrogenasa; SNC, sistema nervioso central.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio y radiológicas recomendadas son: hemograma completo, determinaciones de electrólitos, lactato deshidrogenasa, ácido úrico, calcio, fósforo, urea, creatinina, bilirrubina, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, punción-aspiración y biopsia de médula ósea, punción lumbar con citología del líquido cefalorraquídeo, recuento celular y proteínas, radiografías de tórax y TC cervical, torácica, abdominal y pélvica (craneal ante sospecha de afectación del SNC), y PET. El tejido tumoral (biopsia, médula ósea, líquido cefalorraquídeo o líquido de pleurocentesis/paracentesis) debe analizarse mediante citometría de flujo para determinar el origen inmunofenotípico (T, B o nulo) y la citogenética (cariotipo). Otras pruebas pueden ser la hibridación fluorescente in situ o la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa para detectar translocaciones genéticas específicas, estudios de reordenamiento genético de linfocitos B y T, y perfilado molecular con micromatrices de oligonucleótido.

TRATAMIENTO

La modalidad terapéutica principal del LHN infantil y del adolescente es la **quimioterapia sistémica múltiple con quimioterapia intratecal** (v. tabla 496-4). La cirugía se utiliza para el diagnóstico principalmente. La radioterapia se usa sólo en circunstancias especiales, como afectación del SNC en el LLB o, en presencia de síndrome mediastínico superior agudo o paraplejías. Los pacientes recién diagnosticados, sobre todo de LB y LLB, tienen riesgo alto de SLT. Estos pacientes precisan hidratación intensa, determinación frecuente de electrólitos y un inhibidor de xantina oxidasa (alopurinol, 10 mg/kg/día v.o. repartidos en 3 dosis) o urato oxidasa recombinante (rasburicasa, 0,2 mg/kg/día i.v. una vez al día durante un máximo de 5 días). En pacientes con alto riesgo de síndrome de lisis tumoral es más apropiada la urato oxidasa recombinante. En muchos pacientes sólo es necesaria una dosis, pero pueden administrarse más dosis si vuelve a subir el ácido úrico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Linfoma de Burkitt y linfoma difuso de linfocitos B grandes

El LB y el LDLBG infantiles se tratan con protocolos de quimioterapia parecidos, diseñados para el LNH-B maduro. Estos protocolos varían según el estadio y la estratificación del riesgo. A los pacientes con enfermedad localizada se les administra poliquimioterapia durante un período de entre 6 semanas y 6 meses con un pronóstico excelente. En el estudio internacional FAB/LMB 96 (French-American-British Lymphoma, linfocito B maduro), los pacientes con enfermedad localizada y resección completa recibieron 2 ciclos de COPAD (ciclofosfamida, vincristina, prednisona y doxorubicina) con una SG a 4 años del 99%. La enfermedad avanzada se trata por lo general con un protocolo de 4-6 meses de poliquimioterapia, como FAB/LMB 96 o NHL-BFM (Berlín-Frankfurt-Munich) 95 con una SG del 79-90%. Un subgrupo de pacientes que probablemente precisan un tratamiento diferente son los que tienen un linfoma de linfocitos B mediastínico primario (LLBMP). El LLBMP es un subtipo histopatológico que representa el 2% de los LNH de linfocitos B maduros. Los niños con LLBMP tienen peor pronóstico si se tratan con protocolos ordinarios para el LNH-B (SLE sólo del 66%). En este grupo pueden ser más efectivos otros tratamientos, como rituximab y otros fármacos nuevos.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que mejora el resultado en adultos con LNH-B. Se ha probado el rituximab en el LNH infantil porque casi todos los LB y LDLBG infantiles expresan CD20, pero aún no se conoce su eficacia. Un estudio de oportunidad terapéutica con rituximab en niños con LB y LDLBG primario demostró su actividad como tratamiento único con una tasa de respuesta del 41%. Además, un estudio del Children's Oncology Group examinó la seguridad y la farmacocinética del rituximab añadido a la quimioterapia convencional en pacientes de riesgo intermedio. Se observó que era seguro y la supervivencia de esta cohorte fue la mejor conseguida hasta ahora (SG a 3 años del 95%). En una cohorte parecida de pacientes SNC positivos la adición de rituximab a la quimioterapia convencional logró una SLE del 93%.

Linfoma linfoblástico

El LLB localizado o avanzado precisa 12-24 meses de tratamiento con quimioterapia sistémica, quimioterapia intratecal y radioterapia craneal en algunos casos. Los mejores resultados en el LLB avanzado se han logrado con el protocolo NHL-BFM 90, que emplea medidas parecidas a las utilizadas para la leucemia aguda infantil, con fases de inducción, consolidación, mantenimiento provisional y reinducción (sólo en caso de enfermedad avanzada) además de una fase de mantenimiento de un año de duración con 6-mercaptopurina y metotrexato. Los estudios han intentado determinar si es posible evitar la radioterapia, con resultados prometedores; sin embargo, el tamaño de la muestra en estos estudios es pequeño. En los pacientes con recidiva el resultado es malo (SG del 10%) y son necesarios tratamientos nuevos. La nelarabina es un análogo de las purinas con toxicidad considerable contra los linfocitos T que se ha investigado en el LLB-T. En la actualidad está investigándose en pacientes de riesgo alto con LLA-T y LLB-T.

Linfoma anaplásico de linfocitos grandes

En los pacientes con enfermedad localizada es suficiente la resección quirúrgica. Sin embargo, la mayoría de los pacientes precisan poliquimioterapia. Se han estudiado distintos protocolos de quimioterapia con resultados parecidos y supervivencia del 70-79%. La profilaxis del SNC consiste en quimioterapia intratecal. Sin embargo, puede omitirse con sustitución de metotrexato a dosis alta. La afectación del SNC, aunque infrecuente, es posible y se trata con quimioterapia intratecal y radioterapia craneal.

Dos fármacos dirigidos nuevos son prometedores en los estudios de fase inicial en el LALG. El brentuximab, un conjugado anticuerpo anti-CD30-fármaco, y el crixotinib, un inhibidor ALK, tienen gran actividad y toxicidad mínima en pacientes con recidiva de LALG. Dada la alta eficacia y la baja toxicidad, puede ser posible usarlos en pacientes recién diagnosticados para eliminar la dependencia y la toxicidad de la quimioterapia convencional.

Recidiva de linfoma no Hodgkin

Los pacientes con LNH que presentan enfermedad progresiva o recidiva precisan quimioterapia de reinducción y autotrasplante o alotrasplante de células madre. El protocolo de reinducción específico o el tipo de trasplante dependen del tipo histopatológico, el tratamiento previo, la localización de la recidiva y la disponibilidad de la donante de células madre. Aunque no hay estudios aleatorizados sobre el autotrasplante o alotrasplante para la recidiva del LNH, los datos de estudios retrospectivos indican que los resultados son parecidos con excepción del LLB y el LACL en los que es mejor el alotrasplante de células madre, quizá por el efecto injerto contra linfoma.

Dado que es difícil tratar la recidiva del LNH, se han hecho intentos para identificar a los pacientes con riesgo alto de recidiva con el fin de adaptar el tratamiento inicial. La cuantificación de la enfermedad residual mínima puede servir como marcador pronóstico y ayuda a estratificar el riesgo. La enfermedad residual mínima es pronóstica en el LALG y en el LLB. En el LALG, hay indicios también de que la respuesta humoral a la ALK cinasa puede usarse para predecir el resultado con mejor resultado en pacientes que presentan títulos de anticuerpos contra ALK. Es factible la cuantificación de la enfermedad mínima residual en el LNH-B de riesgo intermedio y en la actualidad está evaluándose en un estudio internacional.

COMPLICACIONES

Los pacientes con poliquimioterapia por enfermedad avanzada tienen riesgo inmediato de mucositis, infecciones y citopenias graves que precisan transfusiones de eritrocitos y de plaquetas, desequilibrios hidroelectrolíticos y malnutrición. Las complicaciones a largo plazo son riesgo de retraso del crecimiento, cardiotoxicidad, toxicidad gonadal con esterilidad y segundos tumores.

PRONÓSTICO

El pronóstico es excelente en la mayoría de los LNH infantiles y adolescentes (v. tabla 496-4). Los pacientes con enfermedad localizada tienen una probabilidad de supervivencia del 90-100% que baja al 70-95% en los que tienen enfermedad avanzada. En la actualidad se ha centrado la atención en disminuir la toxicidad a largo plazo del tratamiento porque el pronóstico de los niños con LNH ha mejorado mucho. Sería conveniente descubrir fármacos dirigidos nuevos porque pueden mejorar el resultado y disminuir la dependencia de la quimioterapia convencional tóxica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

496.3 Efectos tardíos en niños y adolescentes con linfoma

Jessica Hochberg, Lisa Giulino-Roth y Mitchell S. Cairo

La mayoría de los pacientes con LH y LNH primario tienen tasas de SG por encima del 90%. Hay aproximadamente 270.000 supervivientes de cáncer infantil en Estados Unidos, lo que supone alrededor de 1 de cada 640 adultos de entre 20 y 40 años. Sin embargo, esta supervivencia se ha logrado en bastantes casos a expensas de un aumento del riesgo relativo de complicaciones a largo plazo, como tumores sólidos, leucemia, cardiopatía, complicaciones pulmonares, enfermedad tiroidea y esterilidad. Un análisis de más de 1.000 supervivientes a largo plazo de LNH infantil halló tasas elevadas de mortalidad más de 20 años después del tratamiento. Un análisis de los datos Surveillance, Epidemiology and End Results durante un período de seguimiento de 25 años demostró que las curvas de supervivencia relativa no se estabilizan después de 10 años del diagnóstico de LH, sino que aumentan. Este hallazgo subraya la importancia de la morbimortalidad tardía en los supervivientes de linfoma. El primer Childhood Cancer Survivor Study, un estudio de cohortes retrospectivo de 10.397 supervivientes de cáncer muestra que el 62,3% de los supervivientes tiene al menos una enfermedad crónica y el 27,5% enfermedades graves o potencialmente mortales. El riesgo relativo ajustado de los supervivientes de sufrir una enfermedad crónica potencialmente mortal, comparado con un hermano, fue 8,2 (intervalo de confianza del 95%: 6,9-9,7). Al analizar los criterios de valoración de salud específicos de enfermedad, se observó que tanto el LH como el LNH estaban asociados a una incidencia acumulativa de enfermedades crónicas cercana al 70-80%, con enfermedades graves casi en el 50% de los supervivientes de LH (fig. 496-6).

booksmedicos.org

Bibliografía

Abromowitch M, Sposto R, Perkins S, et al: Shortened intensified multi-agent chemotherapy and non-cross resistant maintenance therapy for advanced lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: report from the Children's Oncology Group, *Br J Haematol* 143:261-267, 2008.

Brugieres L, Le Deley M-C, Rosolen A, et al: Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICHNL group, *J Clin Oncol* 27:897-903, 2009.

Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, et al: Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system–negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma, *J Clin Oncol* 24:491-499, 2006.

Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al: Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus, *Br J Haematol* 149(4):578-586, 2010.

Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, et al: Results of a randomized study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents, *Blood* 109:2736-2743, 2007.

Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, et al: Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study, *J Clin Oncol* 30(4):387-393, 2012.

Cairo MS, Woessmann W, Pagel J: Advances in hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescent lymphomas, *Biol Blood Marrow Transplant* 19(1 Suppl):S38-S43, 2013.

Cheson BD: Therapy for diffuse large B-cell lymphoma: getting personal, *Lancet* 381(9880):1793-1794, 2013.

Gerrard M, Cairo MS, Weston C, et al: Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study, *Br J Haematol* 141:840-847, 2008.

Gerrard M, Waxman IM, Sposto R, et al: French-American-British/Lymphome Malins de Burkitt 96 (FAB/LMB 96) International Study Committee. Outcome and pathologic classification of children and adolescents with mediastinal large B-cell lymphoma treated with FAB/LMB96 mature B-NHL therapy, *Blood* 121(2):278-285, 2013.

Giulino-Roth L, Wang K, MacDonald TY, et al: Targeted genomic sequencing of pediatric Burkitt lymphoma identifies recurrent alterations in antiapoptotic and chromatin-remodeling genes, *Blood* 120(26):5181-5184, 2012.

Goldman S, Smith L, Anderson JR, et al: Rituximab and FAB/LMB 96 chemotherapy in children with Stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report, *Leukemia* 27:1174-1177, 2013.

Le Deley MC, Rosolen A, Williams DM, et al: Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial, *J Clin Oncol* 28(25):3987-3993, 2010.

Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al: Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia, *J Clin Oncol* 28(19):3115-3121, 2010.

Miles RR, Arnold S, Cairo MS: Risk factors and treatment of childhood and adolescent Burkitt lymphoma/leukaemia, *Br J Haematol* 156(6):730-743, 2012.

Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, et al: Burkitt's lymphoma, *Lancet* 379(9822): 1234-1244, 2012.

Mussolin L, Damm-Welk C, Pillon M, et al: Use of minimal disseminated disease and immunity to NPM-ALK antigen to stratify ALK-positive ALCL patients with different prognosis, *Leukemia* 27(2):416-422, 2013.

Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al: Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients, *Blood* 109:2773-2780, 2007.

Pro B, Advani R, Brice P, et al: Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study, *J Clin Oncol* 30(18):2190-2196, 2012.

Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW: Non-Hodgkin lymphoma, *Lancet* 380(9844):848-857, 2012.

Shiramizu B, Goldman S, Kusao I, et al: Minimal disease assessment in the treatment of children and adolescents with intermediate-risk (Stage III/IV) B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report, *Br J Haematol* 153(6):758-763, 2011.

Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al: Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma, *N Engl J Med* 369(18):1681-1690, 2013.

Umemoto T, Watanabe T, Ogose T, et al: Capillary leak syndrome: initial presentation in a patient with ALK+ anaplastic large cell lymphoma associated with increased levels of serum cytokines, *Leuk Lymphoma* 52(6):1139-1142, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

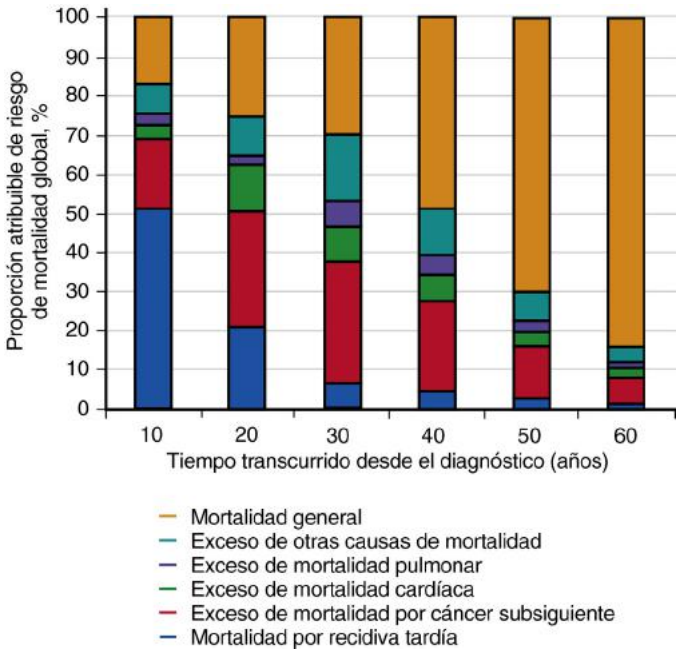

Figura 496-6 Porcentaje de proporciones atribuibles de riesgo de mortalidad global en supervivientes de cáncer en la infancia. *(Modificada de Yeh JM, Nekhlyudov L, Goldie SJ y cols.: A model-based estimate of cumulative excess mortality in survivors of childhood cancer,* Ann Intern Med *125[7]:409-417, 2010.)*

Capítulo **497**

Tumores cerebrales en la infancia

Joann L. Alter y John F. Kuttesch, Jr.

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) son un grupo heterogéneo de enfermedades que, en conjunto, representan el segundo tipo de cáncer más frecuente en la infancia y adolescencia. La mortalidad global en este grupo se aproxima al 30%. Los pacientes con tumores del SNC tienen la morbilidad más alta (neurológica principalmente) de todos los niños con cáncer. El pronóstico ha mejorado con el tiempo gracias a las innovaciones en neurocirugía y en radioterapia así como a la introducción de la quimioterapia como modalidad terapéutica. El abordaje terapéutico de estos tumores es multimodal. La cirugía con resección completa, si es factible, es el elemento principal, y la radioterapia y la quimioterapia se utilizan según el diagnóstico, la edad del paciente y otros factores.

ETIOLOGÍA

No se conoce bien la etiología de los tumores cerebrales infantiles. Se observa un predominio masculino en la incidencia de meduloblastoma y ependimoma. Los síndromes familiares y hereditarios asociados a una incidencia elevada de tumores cerebrales suponen alrededor del 5% de los casos (tabla 497-1). La exposición craneal a radiación ionizante se asocia también a una incidencia más alta de tumores cerebrales. Hay comunicaciones esporádicas de tumores cerebrales en familias sin signos de un síndrome hereditario. Se desconocen los mecanismos moleculares asociados a la oncogenia de los tumores cerebrales infantiles.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos se diagnostican aproximadamente 4.600 tumores cerebrales primarios cada año en niños y adolescentes, con una incidencia anual global de 47 casos/millón de menores de 20 años. La incidencia de tumores del SNC es máxima en lactantes y menores de 6 años (aproximadamente 52 casos/millón de niños).

PATOGENIA

La clasificación de tumores del SNC de la OMS comprende más de 100 tipos y subtipos histológicos de tumores cerebrales primarios. En niños de 0-14 años, los tumores más frecuentes son el astrocitoma pilocítico (AP) y el meduloblastoma/tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP). En los adolescentes (15-19 años), los tumores más frecuentes son los tumores hipofisarios y los AP (fig. 497-1).

El programa Surveillance, Epidemiology and End Results halló un ligero predominio de la localización infratentorial (43,2%), seguida por la región supratentorial (40,9%), médula espinal (4,9%) y multifocal (11%) (fig. 497-2, tabla 497-2). Hay diferencias relacionadas con la edad en la localización primaria del tumor. Durante el primer año de vida predominan los tumores supratentoriales, con más frecuencia tumores complejos del plexo coroideo y teratomas. En niños de 1-10 años predominan los tumores infratentoriales, debido a la incidencia elevada del AP juvenil y meduloblastoma. Después de los 10 años predominan de nuevo los tumores supratentoriales, con más frecuencia astrocitoma difuso. Los tumores de la vía óptica y de la región hipotalámica, del tronco encefálico y la región pineal-mesencéfalo son más frecuentes en niños y adolescentes que en adultos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico del paciente con un tumor cerebral depende de su localización, tipo de tumor y edad del niño. Los signos y los síntomas están relacionados con la obstrucción de las vías de drenaje de líquido cefalorraquídeo (LCR) por el tumor, que produce **hipertensión intracraneal (HIC)** o disfunción cerebral focal. Antes de que aparezcan estos signos y síntomas típicos puede haber ligeros cambios de personalidad, estado mental y lenguaje; dichos cambios son más frecuentes en las lesiones supratentoriales (corticales). En los niños pequeños puede retrasarse el diagnóstico de un tumor cerebral porque los síntomas son parecidos a los de enfermedades más frecuentes, como trastornos digestivos, con vómitos asociados. Los lactantes con las suturas craneales abiertas pueden presentar signos de HIC, como vómitos, letargia, irritabilidad, así como el hallazgo tardío de macrocefalia. La **tríada típica** de cefalea, náuseas y vómitos así como papiledema se asocia a tumores en la línea media o infratentoriales. Los tumores infratentoriales producen trastornos del equilibrio, la marcha y la coordinación. La **tortícolis** puede estar presente en casos de herniación de la amígdala cerebelosa. La visión borrosa, la diplopía y el nistagmo están asociados también a tumores infratentoriales. Los tumores del tronco encefálico pueden estar asociados a parálisis de la mirada, parálisis de pares craneales múltiples y déficits de primera motoneurona (p. ej., hemiparesia, hiperreflexia, clonus). Los **tumores supratentoriales** se asocian con más frecuencia a déficits lateralizados, como debilidad motora focal, cambios sensitivos focales, trastornos del lenguaje, convulsiones focales y asimetría de los reflejos. Los lactantes con tumores supratentoriales pueden presentar una preferencia manual prematura. Los tumores de la vía óptica se manifiestan por alteraciones visuales y/o oculomotoras aferentes, como disminución de la agudeza visual, pupila de Marcus Gunn (defecto pupilar aferente), nistagmo y/o defectos del campo visual. Los tumores de la región supraselar y de la región del tercer ventrículo pueden manifestarse inicialmente por **déficits neuroendocrinos,** como obesidad subaguda, velocidad de crecimiento lineal anómala, diabetes insípida, galactorrea, pubertad precoz, retraso puberal e hipotiroidismo. De hecho, los signos de disfunción endocrina preceden a los síntomas de disfunción neuroftalmológica en una media de 1,9 años y su identificación como signo posible de neoplasia hipotalámica o hipofisaria puede acelerar el diagnóstico y mejorar el pronóstico. El **síndrome diencefálico,** que se manifiesta por retraso del crecimiento, emaciación a pesar de un consumo calórico normal y afecto inapropiadamente eufórico, ocurre en lactantes y niños pequeños con tumores en estas regiones. El **síndrome de Parinaud** se ve en tumores de la región pineal y se manifiesta por paresia de la mirada hacia arriba, tamaño pupilar reactivo a la acomodación pero no a la luz (seudopupila de Argyll Robertson), nistagmo de convergencia o retracción y retracción del párpado. Los tumores de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

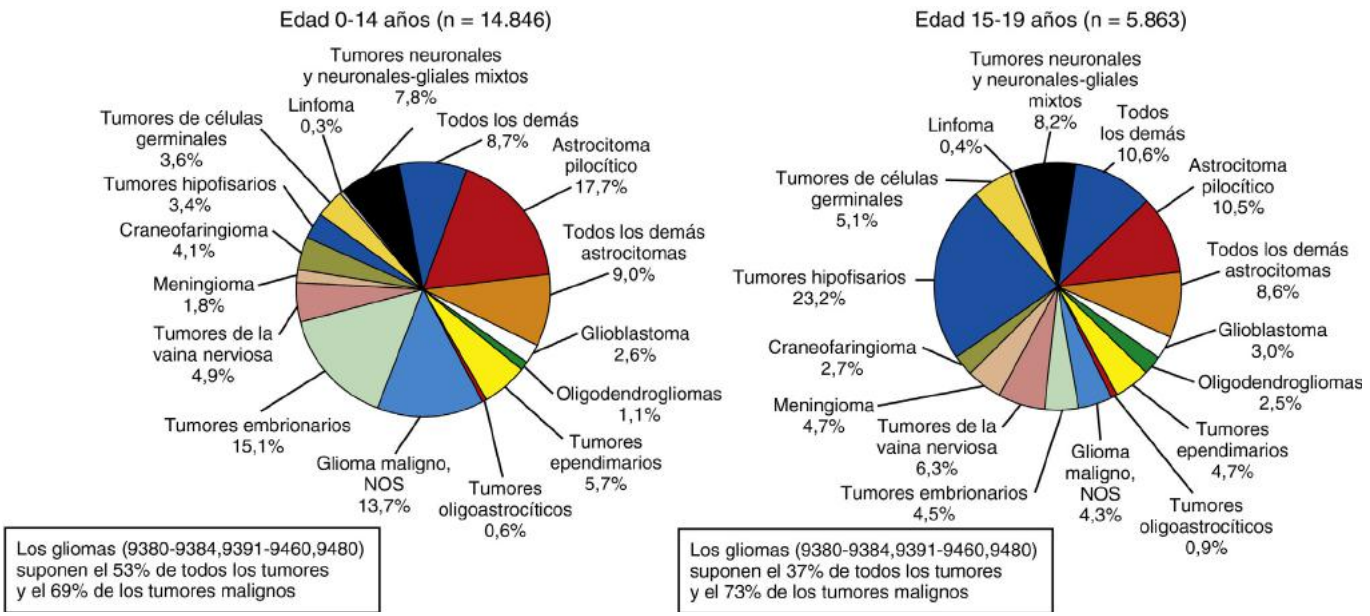

Figura 497-1 Distribución de los tumores cerebrales y del SNC primarios en la infancia según la histología. *(De Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C: CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009,* Neuro Oncol *14:v1-v49, 2012.)*

Tabla 497-1 Síndromes familiares asociados a tumores cerebrales pediátricos

SÍNDROME	MANIFESTACIONES DEL SNC	CROMOSOMA	GEN
Neurofibromatosis tipo 1 (autosómico dominante)	Gliomas en la vía óptica, astrocitoma, tumores malignos de la vaina nerviosa periférica, neurofibromas	17q11	*NF1*
Neurofibromatosis tipo 2 (autosómico dominante)	Schwannomas vestibulares, meningiomas, ependimoma medular espinal, astrocitoma medular espinal, hamartomas	22q12	*NF2*
von Hippel-Lindau (autosómico dominante)	Hemangioblastoma	3p25-26	*VHL*
Esclerosis tuberosa (autosómico dominante)	Astrocitoma de células gigantes subependimario, tubérculos corticales	9q34 16q13	*TSC1* *TSC2*
Li-Fraumeni (autosómico dominante)	Astrocitoma, tumor neuroectodérmico primitivo	17q13	*TP53*
Cowden (autosómico dominante)	Gangliocitoma displásico del cerebelo (enfermedad de Lhermitte-Duclos)	10q23	*PTEN*
Turcot (autosómico dominante)	Meduloblastoma Glioblastoma	5q21 3p21 7p22	*APC* *hMLH1* *hPSM2*
Carcinoma basocelular nevoide de Gorlin (autosómico dominante)	Meduloblastoma	9q31	*PTCH1*

Modificada de Kleihues P, Cavenee WK: World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of the nervous system, *Lyon, 2000, IARC Press.*

la médula espinal y la diseminación a la médula espinal de los tumores cerebrales pueden producir déficits de vías nerviosas largas motoras y/o sensitivas localizados a menudo por debajo de un nivel medular espinal específico, déficits intestinales y vesicales, y dolor de espalda o radicular. Los signos y síntomas de metástasis meníngeas de tumores cerebrales o leucemia son cefalea o dolor de espalda y síntomas por compresión de pares craneales o de raíces nerviosas raquídeas.

DIAGNÓSTICO

La evaluación de un paciente con sospecha de tumor cerebral es una emergencia. La evaluación inicial debe consistir en anamnesis completa, exploración física (incluida oftalmológica) y valoración neurológica con pruebas de imagen. Para los tumores cerebrales primarios, la **RM** con y sin gadolinio es la prueba de neuroimagen más apropiada. Los tumores de la región hipofisaria/supraselar, vía óptica o infratentorial se definen mejor con RM que con TC. Los pacientes con tumores en la línea media y en la región hipofisaria/supraselar/quiasma óptico precisan una evaluación de una **disfunción neuroendocrina.** La exploración oftalmológica formal es útil en pacientes con tumores en la región de la vía óptica para comprobar la repercusión de la enfermedad en la función oculomotora, la agudeza visual y los campos de visión. Las regiones supraselar y pineal son zonas preferentes de tumores de células germinales (fig. 497-3). La medición de la **gonadotropina coriónica humana-β** y de la **α-fetoproteína** tanto en suero como en orina puede ayudar a diagnosticar tumores de células germinales. En los tumores con propensión a diseminarse a las leptomeninges, como el meduloblastoma/TNEP, el ependimoma y los tumores de células germinales, está indicada la punción lumbar con análisis citológico del LCR. La punción lumbar está contraindicada en pacientes con hidrocefalia de diagnóstico reciente secundaria a obstrucción del flujo del LCR, en tumores que pueden producir desplazamiento de la línea media supratentorial y en todos los pacientes con tumores infratentoriales. La punción lumbar en estos pacientes puede causar herniación cerebral, con deterioro neurológico y muerte. Por tanto, en los niños con tumores intracraneales

booksmedicos.org

diagnosticados recientemente y signos de HIC, la punción lumbar se retrasa por lo general hasta la cirugía o la colocación de una derivación.

TUMORES ESPECÍFICOS

Astrocitomas

Los astrocitomas son un grupo heterogéneo de tumores que representan aproximadamente el 40% de los cánceres pediátricos del SNC. Estos tumores se localizan en distintas regiones del SNC.

Los astrocitomas de grado bajo (AGB) son el grupo predominante de astrocitomas en la infancia, y se caracterizan por una evolución clínica lenta. El **AP** es el astrocitoma más frecuente en los niños y supone aproximadamente el 20% de todos los tumores cerebrales. Si se aplican las características anatomoclínicas del sistema de clasificación de la OMS, el AP se clasifica como un tumor grado I de la OMS. Aunque el AP puede localizarse en cualquier región del SNC, la localización típica es el **cerebelo** (fig. 497-4*A*). Otras localizaciones frecuentes son la región hipotalámica/tercer ventrículo y la región del nervio y del quiasma óptico (fig. 497-4*B*). El hallazgo neurorradiológico típico pero no exclusivo del AP es la presencia de un nódulo que realza con contraste en el interior de la pared de una masa quística (fig. 497-4*A*). Los hallazgos microscópicos son un aspecto bifásico de haces de tejido fibrilar compacto entremezclados con zonas esponjosas microquísticas. La presencia de **fibras de Rosenthal,** que son masas condensadas de filamentos gliales en las zonas compactas, ayuda a hacer el diagnóstico. El AP tiene escaso potencial metastásico y no suele ser invasivo. Un porcentaje pequeño de estos tumores pueden progresar con diseminación leptomeníngea, sobre todo los localizados en la región de la vía óptica. Es muy infrecuente

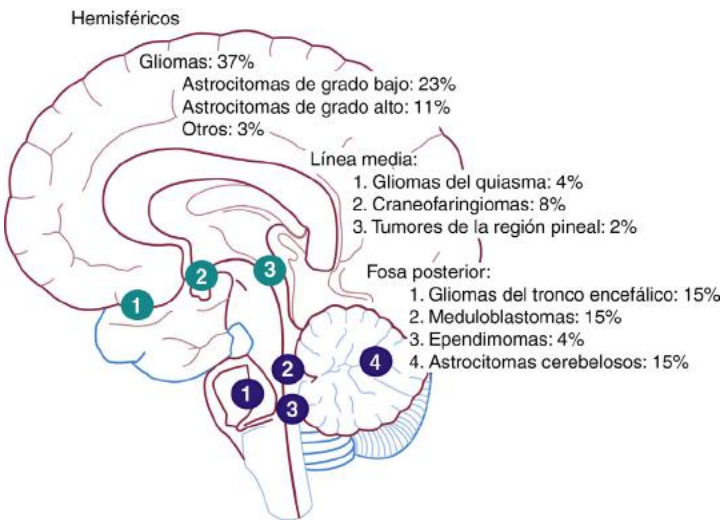

Figura 497-2 **Los tumores cerebrales en la infancia se localizan en cualquier región del sistema nervioso central.** Se muestra la frecuencia relativa de tipos histológicos de tumores cerebrales y su distribución anatómica. *(Reproducido de Albright AL: Pediatric brain tumors,* CA Cancer J Clin *43:272-288, 1993.)*

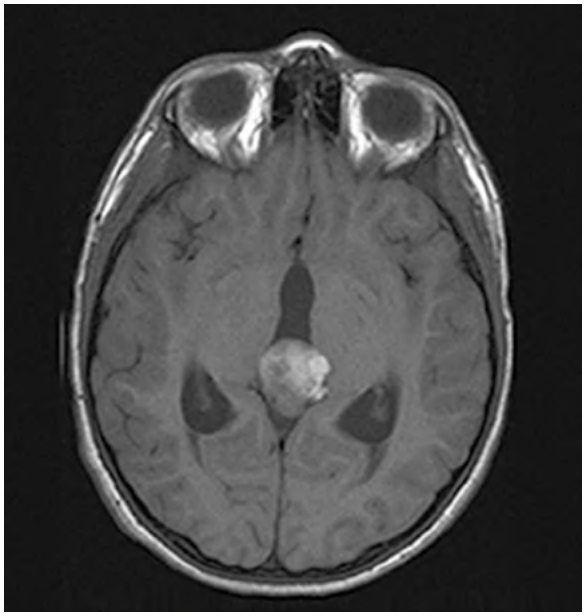

Figura 497-3 Imagen axial de RM en T1 con gadolinio de un niño de 10 años con un tumor mixto de células germinales en la región pineal, con pubertad precoz, cefaleas y elevación de α-fetoproteína y de gonadotropina coriónica humana-β en suero y en líquido cefalorraquídeo.

Tabla 497-2 Tumores de la fosa posterior en la infancia

TUMOR	INCIDENCIA RELATIVA (%)	PRESENTACIÓN	DIAGNÓSTICO	PRONÓSTICO
Meduloblastoma	35-40	2-3 meses de cefaleas, vómitos, ataxia troncal	Masa en cuarto ventrículo con realce homogéneo o heterogéneo; puede estar diseminada	Supervivencia del 65-85%; depende del estadio/tipo; peor en lactantes (20-70%)
Astrocitoma cerebeloso	35-40	3-6 meses de ataxia de extremidades; cefaleas y vómitos secundarios	Masa en hemisferio cerebeloso, por lo general con componentes sólido (nódulo parietal) y quístico	Supervivencia del 90-100% en tipo pilocítico con resección completa
Glioma del tronco encefálico	10-15	1-4 meses de visión doble, inestabilidad, debilidad y disfunción de par craneal, como debilidad facial, deglución alterada y anomalías oculomotoras	Masa con expansión difusa y realce parcial o mínimo en el 80%; en el 20% lesión tectal o cervicobulbar más focal	Mortalidad >90% en tumores difusos; mejor en localizados
Ependimoma	10-15	2-5 meses de inestabilidad, cefaleas, visión doble y asimetría facial	Por lo general masa en el cuarto ventrículo con realce y predilección cerebelopontina	Supervivencia >75% si resección completa
Teratoide/ rabdoide atípico	>5 (10-15% de tumores malignos del lactante)	Igual que en el meduloblastoma, pero principalmente en lactantes; a menudo se asocia a debilidad facial y estrabismo	Igual que en el meduloblastoma pero a menudo con extensión más lateral	Supervivencia ≤20% en lactantes

Modificada de Packer RJ, MacDonald T, Vezina G: Central nervous system tumors, Pediatr Clin North Am *55:121-145, 2008.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

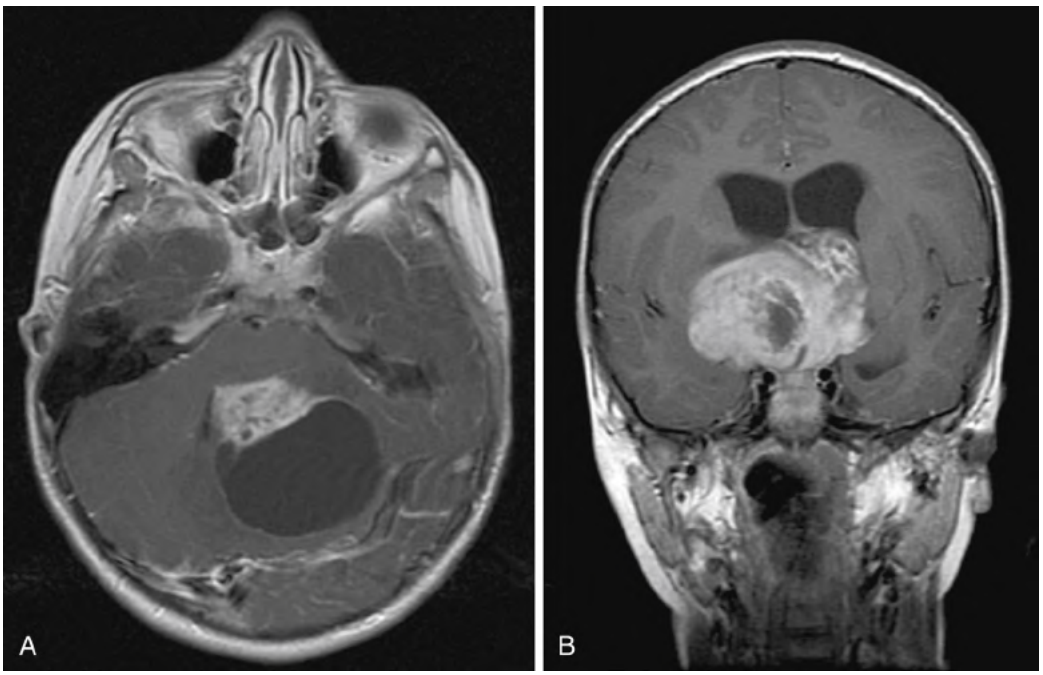

Figura 497-4 **A,** Imagen axial de RM en T1 con gadolinio de un niño de 4 años con un astrocitoma pilocítico cerebeloso y cefaleas, vómitos y ataxia en la que se observa una masa de predominio quístico con realce del componente sólido y de la cápsula. **B,** Imagen frontal con contraste de un astrocitoma pilocítico juvenil quístico en la región supraselar de un niño de 4 años con pérdida de visión y cefaleas.

que el AP presente transformación maligna en un tumor más agresivo. Un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con neurofibromatosis tipo I (incidencia del 15%) es la presencia de un AP del nervio óptico y de la región del quiasma óptico. A diferencia de los astrocitomas fibrosos difusos, el AP no presenta anomalías citogenéticas características. Otros tumores infantiles con características clinicopatológicas parecidas a las del AP son el xantoastrocitoma polimorfo, el astrocitoma cerebral desmoplásico del lactante y el astrocitoma de células gigantes subependimario.

El segundo astrocitoma más frecuente es el **astrocitoma infiltrante fibroso,** que consiste en un grupo de tumores caracterizado por infiltración difusa de células tumorales entremezclada con tejido nervioso normal y potencial de progresión anaplásico. Por sus características anatomoclínicas se agrupan como AGB (grado II de la OMS), astrocitomas malignos (astrocitoma anaplásico, grado III de la OMS) y glioblastoma multiforme (grado IV de la OMS). El AGB fibroso representa el 15% de los tumores cerebrales. En el análisis histológico se observa que estos tumores de grado bajo tienen más celularidad que el parénquima cerebral normal, con pocas formas mitóticas, polimorfismo nuclear y microquistes. El hallazgo de RM característico es la ausencia de realce con contraste. Las anomalías genéticas moleculares observadas en los astrocitomas infiltrantes difusos de grado bajo son mutaciones de *P53* y sobreexpresión del factor de crecimiento derivado de las plaquetas cadena-α y factor de crecimiento de las plaquetas receptor-α. La **evolución de un astrocitoma infiltrante fibroso** a astrocitoma maligno se asocia a adquisición acumulativa de múltiples anomalías moleculares.

El **astrocitoma pilomixoide** se localiza con más frecuencia en la región hipotalámica/quiasma óptico y tiene un riesgo alto de diseminación local y al LCR. Este astrocitoma afecta a niños y a lactantes. Se clasifica como tumor grado II de la OMS.

El **enfoque clínico** de los AGB se centra en un método multifactorial que comprende cirugía como tratamiento principal además de radioterapia y quimioterapia. La resección quirúrgica completa consigue una supervivencia global del 80-100%. En pacientes con resección parcial (resección <80%), la supervivencia global es del 50-95%, según la localización anatómica del tumor. En el paciente con resección parcial del tumor y estado neurológico estable, el método actual es hacer un seguimiento intensivo del paciente mediante exploración y pruebas de imagen. Si hay signos de progresión puede estar indicada una segunda resección quirúrgica. En los pacientes en los que la segunda resección no ha sido factible o completa, es útil la radioterapia. La radioterapia se aplica al lecho tumoral con una dosis acumulativa total de 50-55 Gy a diario durante 6 semanas. Clásicamente, los pacientes con tumores en la línea media profundos se han tratado empíricamente con radioterapia sin cirugía ni biopsia, con tasas de supervivencia del 33-75%. Las técnicas quirúrgicas modernas y las nuevas técnicas de radioterapia, como la radiación con haz de protones, pueden tener un efecto favorable en la supervivencia y en el resultado clínico de estos pacientes. El papel de la quimioterapia en el tratamiento de los AGB está evolucionando. Debido a los problemas de morbilidad por radioterapia en niños pequeños, se han evaluado varios protocolos de quimioterapia, especialmente en menores de 10 años. Es infrecuente una respuesta completa a la quimioterapia. Sin embargo, estos protocolos han logrado un control prolongado de la enfermedad en el 70-100% de los pacientes. Los pacientes con tumores en la línea media en la región hipotalámica/quiasma óptico (v. fig. 497-4*B*) evolucionan peor. En conjunto, los distintos protocolos de quimioterapia han permitido retrasar, o incluso evitar, la radioterapia. Los fármacos utilizados en quimioterapia solos o combinados son: carboplatino, vincristina, lomustina, procarbazina, temozolamida y vinblastina. La observación es el método apropiado de enfoque clínico en pacientes seleccionados con AGB biológicamente inactivos. En este grupo están los pacientes con neurofibromatosis tipo I, en los que puede detectarse casualmente un AGB del quiasma óptico/vía óptica o del tronco encefálico. Otro grupo son los pacientes con astrocitoma mesencefálico en los que los síntomas clínicos desaparecen tras la derivación ventricular y no precisan ninguna otra intervención. Los astrocitomas asociados a esclerosis tuberosa responden al everolimús, un inhibidor de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR).

Los **astrocitomas malignos** son mucho menos frecuentes en los niños y en los adolescentes que en los adultos, y representan el 7-10% de todos los tumores en la infancia. Dentro de este grupo, el **astrocitoma anaplásico** (grado III de la OMS, fig. 497-5) es más frecuente que el **glioblastoma multiforme** (grado IV de la OMS). La histopatología del astrocitoma anaplásico muestra más celularidad que los astrocitomas difusos de grado bajo, con atipia celular y nuclear, presencia de mitosis y, de manera variable, proliferación vascular. Los hallazgos histopatológicos característicos en el glioblastoma multiforme son: celularidad densa, índice mitótico alto, proliferación microvascular y focos de necrosis

booksmedicos.org

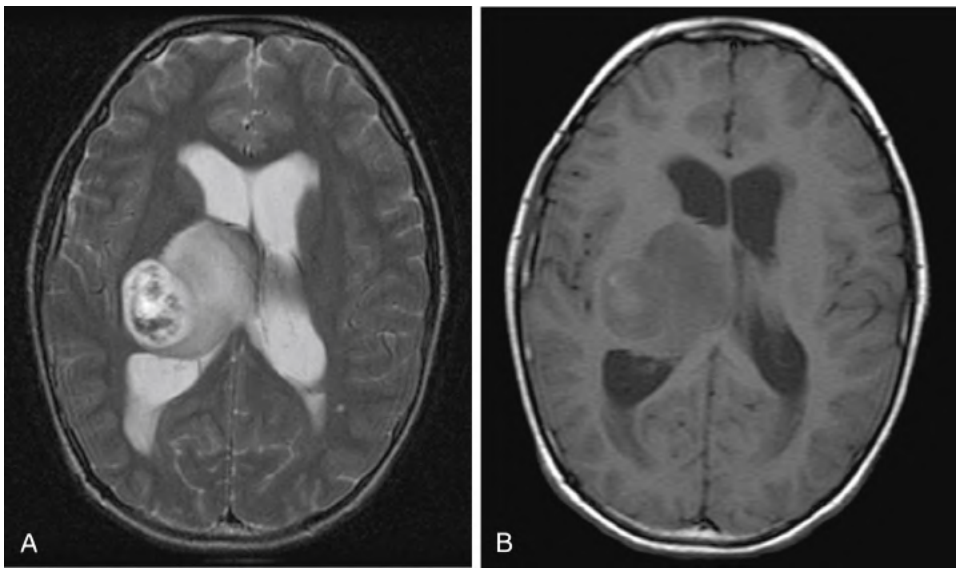

Figura 497-5 **A,** Imagen axial de RM en T2 sin contraste de un astrocitoma grado III en el tálamo derecho en la que se observa hiperintensidad difusa y una zona de formación de un quiste necrótico. **B,** Imagen axial de RM en T1 con gadolinio en la que se observa ligero realce e hipodensidad del astrocitoma grado III en el tálamo. Este niño de 14 años presentaba parestesias y debilidad en el brazo y en la pierna derechos y cefaleas en el lado derecho.

tumoral. Hay poca información sobre las anomalías moleculares en los astrocitomas malignos en los niños. La sobreexpresión de *P53* en el astrocitoma maligno en un niño es un factor pronóstico adverso. La frecuencia de mutaciones en *P53* y la pérdida de heterocigosidad en 19q y 22q en los astrocitomas malignos de la infancia son parecidas a las observadas en adultos, pero la frecuencia de estas mutaciones en los astrocitomas malignos en niños menores de 3 años es más baja. Este hallazgo indica diferentes mecanismos de oncogénesis en niños pequeños y mayores, respectivamente. Todavía no se han definido los métodos terapéuticos óptimos para los astrocitomas malignos. El tratamiento de referencia sigue siendo la resección quirúrgica seguida de radioterapia del campo afectado. Un estudio sobre el glioblastoma en adultos mostró mayor supervivencia con la temozolomida durante la radioterapia y después de ésta que sólo con radioterapia. Los métodos terapéuticos actuales incorporan fármacos antineoplásicos nuevos con radioterapia. La participación en un estudio clínico puede ser la mejor opción terapéutica en estos tumores en los que la terapia de referencia es poco efectiva.

Los **oligodendrogliomas** son tumores infrecuentes en la infancia. Estos tumores infiltrantes se localizan de manera predominante en la corteza cerebral y se originan en la sustancia blanca. A nivel histológico, los oligodendrogliomas consisten en células redondas con citoplasma escaso y microcalcificaciones. La observación de una **masa cortical calcificada** en la TC de un paciente con convulsiones es indicativa de oligodendroglioma. Los métodos terapéuticos son parecidos a los empleados en los astrocitomas infiltrantes.

Tumores ependimarios

Los tumores ependimarios se originan en el revestimiento ependimario del sistema ventricular. El ependimoma (grado II de la OMS) es el más frecuente, predomina en la infancia y supone el 10% de los tumores en la infancia. Alrededor del 70% de los ependimomas en la infancia se localizan en la fosa posterior. La media de edad de los pacientes es de 6 años, con un 40% de los casos aproximadamente en menores de 4 años. La incidencia de diseminación leptomeníngea se aproxima al 10%. La presentación clínica puede ser gradual y depende a menudo de la localización del tumor. La RM muestra un tumor circunscrito con patrones variables y complejos de realce con gadolinio, con o sin estructuras quísticas (fig. 497-6). Por lo general estos tumores no son invasivos, se extienden a la luz ventricular y/o desplazan estructuras normales, en ocasiones con una hidrocefalia obstructiva considerable. Las características histológicas son seudorrosetas perivasculares, rosetas ependimarias, morfología nuclear monomorfa y algunos focos de necrosis sin empalizada. Otros subtipos histológicos son el ependimoma anaplásico (grado III de la OMS), mucho menos frecuente en la infancia y caracterizado por un índice mitótico alto y signos histológicos de proliferación microvascular y necrosis en seudoempalizada. El ependimoma mixopapilar (grado I de la OMS) es un tumor de crecimiento lento originado en el filum terminal y en el cono medular, y puede ser un subtipo biológicamente diferente. El ependimoma no tiene alteraciones genéticas moleculares o celulares bien definidas, en gran parte por su naturaleza heterogénea, aunque se ha implicado una asociación de distintos genotipos con predisposición al ependimoma. Los estudios preliminares indican que existen subtipos de ependimoma genéticamente distintos, como refleja la asociación entre alteraciones en el gen *NF2* y el ependimoma medular espinal. La cirugía es la modalidad terapéutica principal y la extensión de la resección quirúrgica es un factor pronóstico principal. Los otros dos factores pronósticos principales son: la edad, de manera que los niños más pequeños tienen peor pronóstico, y la localización del tumor, de modo que la localización en la fosa posterior, frecuente en los niños pequeños, se asocia a peor pronóstico. La cirugía como único tratamiento no suele ser curativa. La terapia multimodal con radioterapia y cirugía logra una supervivencia a largo plazo del 40% aproximadamente si se consigue una resección macroscópica total del ependimoma. La recidiva es predominantemente local. El ependimoma es sensible a varios fármacos antineoplásicos, pero la utilidad de la quimioterapia en una terapia multimodal no está clara todavía. En la actualidad la investigación se dedica a identificar la dosis de radiación óptima, aspectos quirúrgicos como las reintervenciones de inspección después de la quimioterapia y una evaluación adicional de los fármacos antineoplásicos antiguos y nuevos.

Tumores del plexo coroideo

Los tumores del plexo coroideo suponen el 2-4% de los tumores del SNC en la infancia. Son los tumores más frecuentes del SNC en menores de 1 año y suponen el 10-20% de los tumores del SNC en lactantes. Estos tumores son neoplasias epiteliales intraventriculares originadas en el plexo coroideo. Los niños presentan signos y síntomas de HIC. Los lactantes pueden presentar macrocefalia y déficits neurológicos focales. En los niños, la mayoría de estos tumores son supratentoriales en los ventrículos laterales. El **papiloma del plexo coroideo** (grado I de la OMS), el más frecuente de este grupo, es una lesión circunscrita en las pruebas de neuroimagen y el análisis histológico es muy parecido al plexo coroideo normal. El **carcinoma del plexo coroideo** (grado III

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

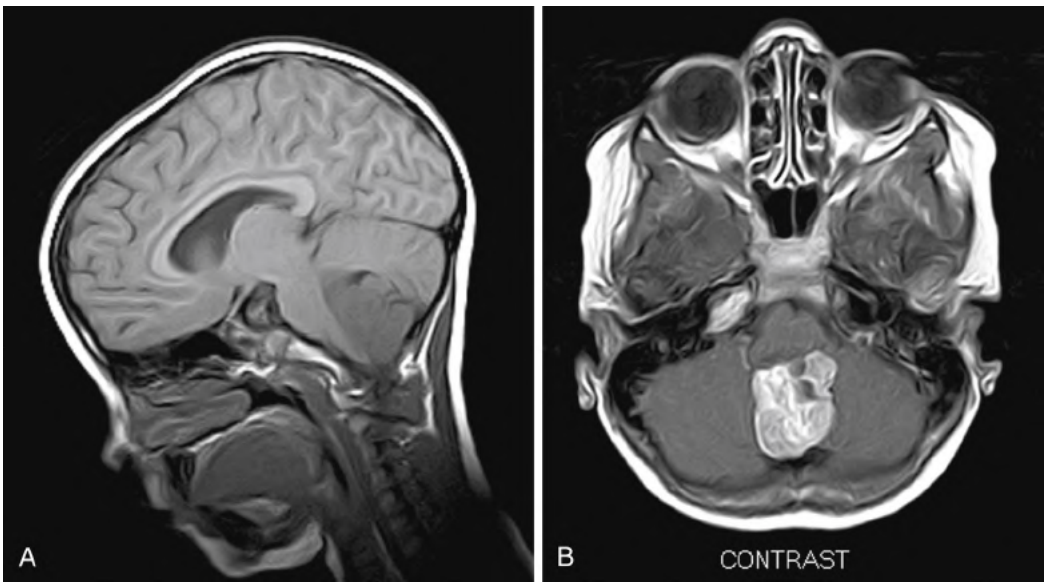

Figura 497-6 **A,** Imagen sagital de RM en T1 de un paciente de 6 años con un ependimoma en la que se observa una masa hipointensa en el cuarto ventrículo que comprime el tronco encefálico. **B,** Imagen axial de RM en T1 con gadolinio de un ependimoma en la que se aprecia una masa con realce en el interior del cuarto ventrículo.

de la OMS) es un tumor maligno con potencial metastásico en vías del LCR. Este cáncer tiene las características histológicas siguientes: polimorfismo nuclear, índice mitótico alto y densidad celular alta. La inmunopositividad para transtiretina (prealbúmina) es útil para confirmar el diagnóstico de tumor del plexo coroideo. Estos tumores se asocian a **síndrome de Li-Fraumeni.** El **virus simio 40** puede estar implicado también en la etiología de los tumores del plexo coroideo. Después de una resección quirúrgica completa, la frecuencia de curación del papiloma del plexo coroideo se acerca al 100%, mientras que el porcentaje de curación del carcinoma del plexo coroideo es del 20-40%. Los estudios publicados indican que la radioterapia y/o la quimioterapia pueden llegar a controlar mejor la enfermedad en el carcinoma del plexo coroideo.

Tumores embrionarios

Los tumores embrionarios o **TNEP** son el grupo más frecuente de tumores *malignos* del SNC en la infancia y representan el 20% aproximadamente de los tumores del SNC pediátricos. Tienen potencial metastásico en el SNC y fuera de éste. Este grupo comprende meduloblastoma, TNE supratentorial, ependimoblastoma, meduloepitelioma y tumor rabdoide/teratoide atípico, todos con una clasificación histológica de grado IV de la OMS.

El **meduloblastoma,** que supone el 90% de los tumores embrionarios del SNC, es un tumor cerebeloso que predomina en el sexo masculino con una media de edad de 5-7 años. La mayoría de estos tumores se localizan en el vermis cerebeloso en la línea media. Sin embargo, en los pacientes mayores puede localizarse en un hemisferio cerebeloso. La TC y la RM ponen de manifiesto una masa que realza con contraste, sólida, homogénea en la fosa posterior que obstruye el cuarto ventrículo y produce hidrocefalia (fig. 497-7). Hasta el 30% de los pacientes con meduloblastoma presentan signos de diseminación leptomeníngea en las pruebas de neuroimagen. Entre los diversos tipos histológicos de este tumor, el más frecuente es una lámina monomorfa de células indiferenciadas clásicamente definidas como redondas, azules y pequeñas. La diferenciación neuronal es más frecuente en estos tumores y se caracteriza histológicamente por la presencia de rosetas de Homer Wright y por inmunopositividad para sinaptofisina. La variante anaplásica suele ser más agresiva y puede estar asociada a peor pronóstico. Los pacientes presentan signos y síntomas de HIC (cefalea, náuseas, vómitos, cambios del estado mental e hipertensión) y de disfunción cerebelosa (ataxia, desequilibrio, dismetría). La evaluación clínica de estadificación comprende RM del encéfalo y la médula espinal, tanto preoperatoria como postoperatoria, y punción lumbar después de corregir la HIC. El sistema de estadificación de Chang, basado originalmente en información quirúrgica, se ha modificado para incorporar información de neuroimagen para identificar las categorías de riesgo. Las características clínicas con relevancia pronóstica uniforme son: edad en el momento del diagnóstico, extensión de la enfermedad y extensión de la resección quirúrgica. Los pacientes menores de 4 años tienen peor pronóstico, en parte por una incidencia más alta de enfermedad diseminada en el momento de la presentación y por los métodos terapéuticos menos intensivos utilizados en el pasado. Los pacientes con enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico (M >0), incluidos los que tengan sólo resultado citológico positivo en LCR (M1), tienen un pronóstico bastante peor que los pacientes sin diseminación (M0). Del mismo modo, los pacientes con enfermedad residual macroscópica después de la cirugía tienen peor pronóstico que aquéllos en los que la cirugía logra una resección macroscópica total de la enfermedad.

Los estudios citogenéticos y genéticos moleculares han detectado varias anomalías en el meduloblastoma. La más frecuente son las deleciones del cromosoma 17p, presentes en el 30-40% de los pacientes. Estas deleciones no se asocian a mutaciones *P53*. Se ha observado que varias vías de señalización están activas en los meduloblastomas, como la vía sonic hedgehog (SHH), asociada predominantemente a las variantes desmoplásicas, y la vía WNT, que puede estar presente hasta en el 15% de los pacientes y se asocia a más supervivencia. Los estudios genómicos de integración han identificado recientemente al menos 4 subgrupos moleculares diferentes de meduloblastoma (WNT, SHH, grupo 3 y grupo 4) con espectros transcripcionales, citogenéticos y mutacionales muy discriminados, además de características personales de los pacientes y evoluciones clínicas divergentes. Estos grupos pronósticos deben confirmarse en estudios prospectivos más amplios. Gracias a los avances en la tecnología de matrices de genes, los estudios preliminares han identificado agrupamientos de genes/expresión génica que pueden estar asociados a meduloblastoma metastásico y al pronóstico.

El tratamiento del meduloblastoma es multimodal, con la cirugía como punto de partida. El meduloblastoma es sensible tanto a la quimioterapia como a la radioterapia. Los avances tecnológicos en neurocirugía, neurorradiología y radioterapia, y la confirmación de la quimioterapia como modalidad efectiva, han logrado una respuesta global favorable en el 60-70% de los pacientes. La radioterapia convencional en un meduloblastoma de riesgo normal incluye irradiación cerebroespinal con una dosis acumulada total de 24 Gy y una dosis acumulada de 50-55 Gy en el lecho tumoral. La irradiación cerebroespinal a estas dosis en menores

booksmedicos.org

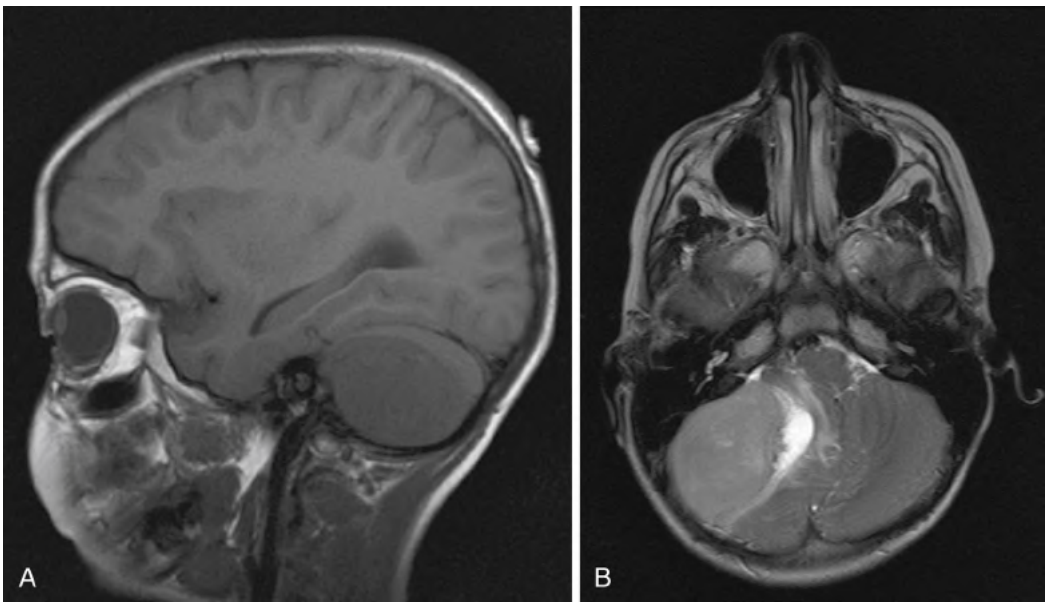

Figura 497-7 **A,** Imagen sagital de RM en T1 con una masa hipointensa en el hemisferio cerebeloso de un niño de 6 años con una variante desmoplásica de meduloblastoma. **B,** La imagen axial en T2 del mismo niño muestra una masa hiperintensa en el hemisferio cerebeloso.

de 3 años provoca secuelas neurológicas diferidas graves, como microcefalia, incapacidad de aprendizaje, deterioro cognitivo, disfunción neuroendocrina (fallo de crecimiento, hipotiroidismo, hipogonadismo y ausencia/retraso de la pubertad) y/o segundos tumores. Del mismo modo, en los niños mayores puede provocar secuelas diferidas, como incapacidad de aprendizaje, disfunción neuroendocrina y/o segundos tumores. Estas observaciones han permitido determinar tres grupos de riesgo: 1) pacientes menores de 3 años, 2) pacientes con riesgo normal mayores de 3 años con resección quirúrgica total sin diseminación de la enfermedad (M0) y 3) pacientes de riesgo alto mayores de 3 años con diseminación de la enfermedad (M >0) y/o enfermedad residual macroscópica después de la cirugía. Con este enfoque terapéutico basado en el riesgo, los niños con meduloblastoma de riesgo alto reciben radioterapia cerebroespinal a dosis altas (36 Gy) combinada con quimioterapia durante la radioterapia y después de ésta, y los pacientes con riesgo ordinario (sin metástasis) reciben radioterapia cerebroespinal a dosis más baja (24 Gy) con quimioterapia durante la radioterapia y después de ésta. Dado que la dosis de radioterapia depende de la estratificación del riesgo, es fundamental una estadificación completa con RM de la columna vertebral antes de iniciar el tratamiento para aumentar las probabilidades de supervivencia. El tratamiento de los niños pequeños (menores de 4 años) consiste en quimioterapia a dosis altas con reinfusión de células madre periféricas sin radioterapia. La supervivencia global en los niños con meduloblastoma sin metástasis y resección tumoral macroscópica total se aproxima al 85%. La presencia de un tumor residual macroscópico (supervivencia del 56%) o metástasis (supervivencia del 38%) implica mal pronóstico.

Los **tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales (TNEPS)** suponen el 2-3% de los tumores cerebrales de la infancia, principalmente en niños durante la primera década de la vida. Estos tumores tienen características histológicas parecidas al meduloblastoma y están formados por células neuroepiteliales poco diferenciadas o indiferenciadas. En el pasado, los pacientes con TNEPS tenían peor pronóstico que los pacientes con meduloblastoma después de una terapia multimodal. En los estudios clínicos recientes, los niños con TNEPS se consideran un grupo de riesgo alto y se tratan con quimioterapia a dosis altas y radioterapia cerebroespinal.

El **tumor rabdoide/teratoide atípico** es un cáncer embrionario muy agresivo que predomina en menores de 5 años y puede localizarse en cualquier región del neuroeje. La histología muestra un patrón heterogéneo de células, con células rabdoides que expresan antígeno de membrana epitelial y antígeno de neurofilamento. El patrón citogenético característico es una deleción parcial o completa del cromosoma 22q11.2 asociada a una mutación en el gen *INI1*. La relación entre esta mutación y la oncogénesis es dudosa. El pronóstico después de terapia multimodal con quimioterapia intensiva es muy malo y no hay una quimioterapia de referencia. Sin embargo, algunos niños consiguen una supervivencia prolongada, principalmente mediante resección completa y radioterapia local.

Tumores del parénquima pineal

Los tumores del parénquima pineal son los cánceres más frecuentes en la región pineal después de los tumores de células germinales. Pertenecen a este grupo el pinealoblastoma, que predomina en la infancia, el pineocitoma y los tumores parenquimatosos pineales mixtos. El tratamiento de este grupo de enfermedades es multimodal. Un problema considerable es la localización de estas masas y las posibles complicaciones de la intervención quirúrgica. Gracias a los avances en la técnica neuroquirúrgica y en la tecnología quirúrgica, la morbimortalidad asociada al tratamiento ha disminuido mucho. La biopsia estereotáctica de estos tumores puede ser adecuada para hacer el diagnóstico. Sin embargo, hay que valorar una resección completa de la lesión antes de aplicar un tratamiento adicional. El pinealoblastoma, la variante más maligna, se considera un subgrupo de TNEPS en la infancia. Los protocolos de quimioterapia contienen cisplatino, ciclofosfamida, etopósido (VP-16), vincristina y/o lomustina. Los datos indican que la supervivencia lograda mediante quimioterapia y radioterapia combinada en los TNEPS de la región pineal se aproxima al 70% a los 5 años, parecida a la del meduloblastoma. El pineocitoma se trata por lo general mediante resección quirúrgica.

Craneofaringioma

El craneofaringioma (grado I de la OMS) es un tumor frecuente en la infancia que representa el 7-10% de todos los tumores en la infancia. En la infancia predomina la variante adamantinomatosa. Los niños con craneofaringioma presentan con frecuencia anomalías endocrinas como fallo de crecimiento y retraso de la maduración sexual. Pueden experimentar cambios visuales como disminución de la agudeza o anomalías del campo visual. Estos tumores suelen ser grandes y heterogéneos, con componentes sólido y quístico, localizados en la región supraselar. Son poco invasivos, se adhieren al parénquima cerebral adyacente y engloban estructuras cerebrales normales. La RM demuestra el tumor sólido con estructura quística que contiene líquido de densidad intermedia. La TC puede mostrar calcificaciones asociadas a los componentes sólido y quístico de la pared. La cirugía es el tratamiento principal y la resección macroscópica total es curativa en lesiones pequeñas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Existe controversia respecto a la utilidad relativa de la cirugía y de la radioterapia en tumores grandes y complejos. Debido a su localización anatómica, estos tumores y su tratamiento producen una morbilidad considerable (panhipopituitarismo, fallo de crecimiento, pérdida visual). La quimioterapia no es efectiva en el craneofaringioma.

Tumores de células germinales

Los tumores de células germinales del SNC forman un grupo heterogéneo de tumores que aparecen principalmente en la infancia con predominio en las estructuras de la línea media de las regiones pineal y supraselar (v. fig. 497-3). Representan el 3-5% de los tumores cerebrales pediátricos. La incidencia máxima de estos tumores se produce en niños de 10-12 años. En conjunto, existe predominio masculino, aunque los tumores supraselares predominan en el sexo femenino. Los tumores de células germinales son multifocales en el 5-10% de los pacientes. Este grupo de tumores es mucho más prevalente en asiáticos que en europeos. Puede haber retrasos diagnósticos porque estos tumores tienen una evolución especialmente lenta. El síntoma inicial puede ser poco llamativo, como rendimiento escolar bajo y problemas de conducta. Igual que los tumores de células germinales periféricos, el análisis de los marcadores proteínicos, **α-fetoproteína** y **gonadotropina coriónica humana-β** puede ser útil para hacer el diagnóstico y monitorizar la respuesta terapéutica. Se recomienda una biopsia quirúrgica para hacer el diagnóstico. Sin embargo, en los tumores de células germinales no germinomatosos el diagnóstico puede hacerse ante una elevación de los marcadores proteínicos. Las medidas terapéuticas de los tumores de células germinales mixtos y de los germinomas son diferentes. El porcentaje de supervivencia en los pacientes con germinoma puro supera un 90%. El tratamiento posquirúrgico de los germinomas puros es controvertido respecto a la utilidad de la quimioterapia y la radioterapia. Los estudios clínicos han investigado el uso de quimioterapia y de radioterapia a dosis baja después de la cirugía en germinomas puros. El tratamiento de los tumores de células germinales no germinomatosos es más agresivo, mediante combinación de protocolos de quimioterapia intensivos con radioterapia cerebroespinal. Las tasas de supervivencia de los pacientes con estos tumores son bastante más bajas que las de los pacientes con germinomas, del 40-75% a 5 años. Los estudios han mostrado el efecto favorable de dosis altas de quimioterapia con rescate de células madre de sangre periférica.

Tumores del tronco encefálico

Los tumores del tronco encefálico forman un grupo heterogéneo de tumores que suponen el 10-15% de los tumores primarios del SNC en la infancia. El pronóstico depende de la localización del tumor, de las características de imagen y del estado clínico del paciente. Los pacientes con estos tumores pueden presentar debilidad motora, disfunción de pares craneales, disfunción cerebelosa y/o signos de HIC. Basándose en la evaluación RM y en los hallazgos clínicos, estos tumores pueden clasificarse en 4 tipos: focal (5-10% de los pacientes), exofítico dorsal (5-10%), cervicomedular (5-10%) e intrínseco difuso (70-85%) (fig. 497-8). El tratamiento principal de los tumores focales y exofíticos dorsales es la resección quirúrgica, que consigue un pronóstico favorable. En el análisis histológico, estos 2 grupos son por lo general gliomas de grado bajo. Los tumores cervicomedulares, debido a su localización, pueden ser inoperables pero sensibles a la radioterapia. Los tumores intrínsecos difusos, caracterizados por el glioma pontino infiltrante difuso, se asocian a un pronóstico muy malo con independencia del diagnóstico histológico. Estos tumores son inoperables. La biopsia en niños en los que la RM muestra un tumor intrínseco difuso es controvertida y no se recomienda a menos que se sospeche otro diagnóstico, como infección, malformación vascular, esclerosis múltiple u otro trastorno de la mielinización, o tumor metastásico. Estos diagnósticos son mucho más frecuentes en los adultos. El tratamiento habitual de los gliomas pontinos infiltrantes difusos ha sido la radioterapia y la mediana de supervivencia con este tratamiento es de 12 meses como máximo. El tratamiento con quimioterapia, como quimioterapia a dosis alta con rescate de células madre de sangre periférica, no ha mejorado la supervivencia en este grupo de pacientes. El tratamiento actual comprende una evaluación de fármacos en fase de investigación solos o combinados con radioterapia, parecido al utilizado en los gliomas malignos.

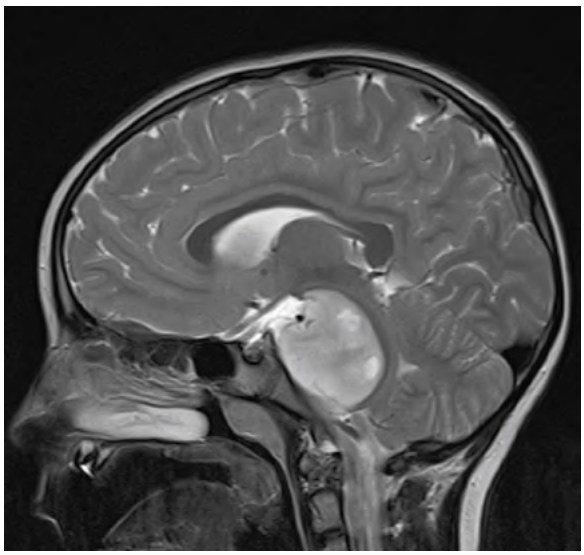

Figura 497-8 Imagen sagital de RM en T2 de un glioma pontino infiltrante difuso en una niña de 5 años con cefaleas, parálisis facial izquierda y letargo.

Tumores metastásicos

La diseminación de otros cánceres de la infancia al cerebro es infrecuente. La leucemia linfoblástica aguda y el linfoma no Hodgkin de la infancia pueden diseminarse a las leptomeninges, causando síntomas de hidrocefalia comunicante. Pueden formarse **cloromas,** acumulaciones de células de leucemia mieloide, a lo largo del neuroeje. Son infrecuentes las metástasis parenquimatosas cerebrales de linfoma, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y sarcoma renal de células claras. El tratamiento se basa en el diagnóstico histológico específico y puede incluir radioterapia, quimioterapia intratecal y/o quimioterapia sistémica. El meduloblastoma es el tumor cerebral de la infancia que con más frecuencia produce metástasis fuera del sistema nervioso. Son menos frecuentes las metástasis extraneurales de glioma maligno, TNEP y ependimoma. Las derivaciones ventriculoperitoneales permiten las metástasis extraneurales, principalmente dentro de la cavidad peritoneal, pero también sistémicas.

COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

Los datos del National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program indican que más del 70% de los pacientes con tumores cerebrales en la infancia consigue una supervivencia prolongada. Al menos el 50% de estos supervivientes presenta problemas crónicos como consecuencia directa de sus tumores y del tratamiento. Estos problemas son déficits neurológicos crónicos como anomalías motoras y sensitivas focales, trastornos convulsivos, déficits neurocognitivos (p. ej., retrasos del desarrollo, incapacidad de aprendizaje) y deficiencias neuroendocrinas (p. ej., hipotiroidismo, fallo de crecimiento, retraso o ausencia de la pubertad). Estos pacientes tienen también un riesgo considerable de segundos tumores. Las medidas de soporte interdisciplinarias en niños con tumores cerebrales durante el tratamiento y después del mismo pueden ayudar a mejorar el pronóstico definitivo. Un tratamiento adecuado de las convulsiones, la fisioterapia, el tratamiento endocrino con hormona de crecimiento y terapia sustitutiva tiroidea, los programas educativos individualizados y las intervenciones de orientación profesional pueden mejorar la calidad de vida de los supervivientes de un tumor cerebral en la infancia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ater JL, Zhou T, Holmes E, et al: Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group, *J Clin Oncol* 30:2641-2647, 2012.

Brinkman TM, Li Z, Neglia JP, et al: Restricted access to the environment and quality of life in adult survivors of childhood brain tumors, *J Neurooncol* 111:195-203, 2013.

Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, et al: Dental x-rays and risk of meningioma, *Cancer* 118(18):4530-4537, 2012.

Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, et al: CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009, *Neuro-Oncol* 14:v1-v49, 2012.

Garvin JH Jr, Selch MT, Holmes E, et al: Phase II study of pre-irradiation chemotherapy for childhood intracranial ependymoma. Children's Cancer Group protocol 9942: a report from the Children's Oncology Group, *Pediatr Blood Cancer* 59:1183-1189, 2012.

Gautier A, Godbout A, Grosheny C, et al: Markers of recurrence and long-term morbidity in craniopharyngioma: a systematic analysis of 171 patients, *J Clin Endocrinol Metab* 97(4):1258-1267, 2012.

Geoerger B, Blockus H: Everolimus for astrocytomas in tuberous sclerosis complex, *Lancet* 381(9861):95-96, 2013.

Ginn KF: Gajjar: Atypical teratoid rhabdoid tumor: current therapy and future directions, *Front Oncol* 2:114, 2012.

Gozali AE, Britt B, Shane L, et al: Choroid plexus tumors; management, outcome, and association with the Li-Fraumeni syndrome: the Children's Hospital Los Angeles (CHLA) experience, 1991-2010, *Pediatr Blood Cancer* 58(6):905-909, 2012.

Kuhithau KA, Pulsifer MB, Yeap BY, et al: Prospective study of health-related quality of life for children with brain tumors treated with proton radiotherapy, *J Clin Oncol* 30:2079-2086, 2012.

Leary SE, Olson JM: The molecular classification of medulloblastoma: driving the next generation clinical trials, *Curr Opin Pediatr* 24(1):33-39, 2012.

MacDonald TJ, Aguilera D, Kramm M: Treatment of high-grade glioma in children and adolescents, *Neuro-Oncol* 13:1049-1058, 2011.

Northcott PA, Jones DT, Kool M, et al: Medulloblastomics: the end of the beginning, *Nat Rev Cancer* 12:818-834, 2012.

Omuro A, DeAngelis LM: Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review, *JAMA* 310(17):1842-1850, 2013.

Packer RJ, Zhou T, Holmes E, et al: Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A 9961, *Neuro-Oncol* 15:97-103, 2013.

Pollack IF, Jakacki RI: Childhood brain tumors: epidemiology, current management and future directions, *Nat Rev Neurol* 7:495-506, 2011.

Qaddoumi I, Sane M, Li S, et al: Diagnostic utility and correlation of tumor markers in the serum and cerebrospinal fluid of children with intracranial germ sell tumors, *Childs Nerv Syst* 28:1017-1024, 2012.

Rogol AD: Pediatricians and hypothalamic/pituitary tumors: what is it about them in children and adolescents that alert us to their presence? *J Pediatr* 161:778-780, 2012.

Weller M, Cloughesy T, Perry JR, et al: Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma—are we there yet? *Neuro-Oncol* 15:4-27, 2013.

Wilne SH, Dineen RA, Dommett RM, et al: Identifying brain tumours in children and young adults, *BMJ* 347, 2013, f5844.

Wilne S, Koller K, Collier J, et al: The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour, *Arch Dis Child* 95:534-539, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 498

Neuroblastoma

Peter E. Zage y Joann L. Ater

Los neuroblastomas son cánceres embrionarios del sistema nervioso simpático periférico con una presentación y una evolución clínica heterogéneas, desde tumores que presentan una remisión espontánea hasta tumores muy agresivos que no responden a tratamiento multimodal intensivo. Las causas son desconocidas en la mayoría de los pacientes y, aunque se han logrado avances considerables en el tratamiento de los niños con estos tumores, el pronóstico de las formas agresivas de neuroblastoma sigue siendo desfavorable.

EPIDEMIOLOGÍA

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más frecuente en los niños y el cáncer diagnosticado con más frecuencia en lactantes. En Estados Unidos se diagnostican 600 casos aproximadamente cada año, lo que supone el 8-10% de los cánceres de la infancia y un tercio de los cánceres en lactantes. El neuroblastoma es responsables de >15% de la mortalidad por cáncer en los niños. La mediana de edad de los niños en el momento del diagnóstico de neuroblastoma es de 22 meses y el 90% de estos cánceres se diagnostican en menores de 6 años. La incidencia es ligeramente más alta en el sexo masculino y en blancos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los neuroblastomas, originados en células de la cresta neural primordial, forman un espectro con grados variables de diferenciación neural, desde tumores con células redondas pequeñas indiferenciadas principalmente (neuroblastoma) hasta tumores formados por estroma schwanniano maduro y en maduración con células ganglionares (ganglioneuroblastoma o ganglioneuroma). Estos tumores pueden parecerse a otros **tumores de células azules redondas pequeñas,** como el rabdomiosarcoma, el sarcoma de Ewing y el linfoma no Hodgkin. El pronóstico de los niños con neuroblastoma varía según las características histológicas del tumor y los factores pronósticos son la presencia y cantidad de estroma schwanniano, el grado de diferenciación celular tumoral y el índice mitosis-cariorrexis.

PATOGENIA

La etiología del neuroblastoma se desconoce en la mayoría de los casos. El neuroblastoma familiar representa el 1-2% de todos los casos, se asocia a menor edad en el momento del diagnóstico y está ligado a mutaciones en los genes *PHOX2B* y *ALK*. También se ha identificado el gen *BARD1* como factor genético principal contribuyente al riesgo de neuroblastoma. El neuroblastoma se asocia a otros trastornos de la cresta neural, como enfermedad de Hirschsprung, síndrome de hipoventilación central y neurofibromatosis tipo I, y posiblemente a malformaciones cardiovasculares congénitas (tabla 498-1). Los niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann y hemihipertrofia tienen también una incidencia más alta de neuroblastoma. El aumento de la incidencia de neuroblastoma se asocia a ciertas exposiciones químicas laborales maternas y paternas, agricultura y profesiones relacionadas con la electrónica, aunque no se ha comprobado que una exposición ambiental determinada cause directamente neuroblastoma.

Las características genéticas de los neuroblastomas con importancia pronóstica son la amplificación del protooncogén *MYCN (N-myc)* y el contenido de ADN celular tumoral o ploidía (tablas 498-2 a 498-4). La amplificación de *MYCN* tiene una asociación firme a estadio tumoral avanzado y a pronóstico desfavorable. La hiperdiploidía implica mejor pronóstico si el niño es menor de 1 año en el momento del diagnóstico. Otras anomalías cromosómicas, como la pérdida de heterocigosidad de 1p, 11q y 14q y la ganancia de 17q, son frecuentes en los neuroblastomas y también se asocian a peor pronóstico. Además, se han asociado al pronóstico del neuroblastoma muchos otros factores biológicos, como vascularización del tumor y grado de expresión de receptores del factor de crecimiento nervioso (TrkA, TrkB), ferritina, lactato deshidrogenasa, ganglíosido GD2, neuropéptido Y, cromogranina A, CD44, proteína asociada a resistencia múltiple a fármacos y telomerasa. Éstos y otros muchos factores están investigándose en estudios clínicos para determinar si pueden utilizarse para disminuir el tratamiento en los niños en los que es previsible una evolución favorable con tratamiento mínimo y para intensificarlo en los que es previsible un riesgo alto de recidiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El neuroblastoma puede aparecer en cualquier región con tejido del sistema nervioso simpático. Aproximadamente la mitad de los neuroblastomas se localizan en las glándulas suprarrenales y la mayoría de los restantes en los ganglios simpáticos paravertebrales. Las metástasis, más frecuentes en niños mayores de 1 año en el momento del diagnóstico, se producen mediante invasión local o a distancia por vía hematógena o linfática. Las localizaciones más frecuentes de las metástasis son: ganglios linfáticos regionales o a distancia, huesos largos y cráneo, médula ósea, hígado y piel. Son poco frecuentes las metástasis pulmonares y cerebrales, en <3% de los pacientes.

Los signos y síntomas del neuroblastoma reflejan la localización del tumor y la extensión de la enfermedad, y los síntomas del neuroblastoma pueden simular otros muchos trastornos, lo que puede retrasar el diagnóstico. Las metástasis pueden causar diversos signos y síntomas, como fiebre, irritabilidad, retraso de crecimiento, dolor óseo, citopenias, nódulos subcutáneos azulados, exoftalmos y equimosis periorbitaria (fig. 498-1). La enfermedad localizada puede ser una masa asintomática

Tabla 498-1 Síndromes asociados a neuroblastoma

EPÓNIMO	CARACTERÍSTICAS
Síndrome de Pepper	Afectación hepática masiva y metástasis con/sin dificultad respiratoria.
Síndrome de Horner	Ptosis, miosis y anhidrosis unilateral asociadas a tumor primario torácico o cervical. Los síntomas no desparecen al resecar el tumor.
Síndrome de Hutchinson	Cojera e irritabilidad en niño pequeño asociadas a metástasis en médula ósea y en hueso cortical
Síndrome opsoclono-mioclono-ataxia	Sacudida mioclónica y movimientos oculares anárquicos con o sin ataxia cerebelosa. Asociado a menudo a tumor diferenciado y biológicamente favorable. Probable etiología inmunitaria, puede persistir al resecar el tumor y con frecuencia produce secuelas neuropsicológicas progresivas.
Síndrome de Kerner-Morrison	Diarrea secretora resistente al tratamiento por secreción tumoral de péptidos vasointestinales. Por lo general los tumores son favorables biológicamente.
Síndrome de neurocristopatía	Neuroblastomas asociados a otros trastornos de la cresta neural, como síndrome de hipoventilación congénita o enfermedad de Hirschsprung. Un subgrupo de estos pacientes presenta mutaciones de línea germinal en el gen homeosecuencia pareado *PHOX2B*.
ROHHAD	Aproximadamente el 40% tiene tumores derivados de la cresta neural. La obesidad y las alteraciones neurológicas pueden formar parte de un síndrome paraneoplásico.

ROHHAD, obesidad de inicio rápido, disfunción hipotalámica, hipoventilación, disregulación autónoma.

De Park JR, Eggert A, Caron H: Neuroblastoma: biology, prognosis and treatment, Pediatr Clin North Am *55:97-120, 2008.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 498-2 Estratificación del riesgo del neuroblastoma del Children's Oncology Group

GRUPO DE RIESGO	ESTADIO	EDAD	ESTADO DE AMPLIFICACIÓN *MYCN*	PLOIDÍA	SHIMADA
Riesgo bajo	1	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
Riesgo bajo	2A/2B	Cualquiera	No amplificado	Cualquiera	Cualquiera
Riesgo alto	2A/2B	Cualquiera	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera
Riesgo intermedio	3	<547 días	No amplificado	Cualquiera	Cualquiera
Riesgo intermedio	3	≥547 días	No amplificado	Cualquiera	HF
Riesgo alto	3	Cualquiera	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera
Riesgo alto	3	≥547 días	No amplificado	Cualquiera	HD
Riesgo alto	4	<365 días	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera
Riesgo intermedio	4	<365 días	No amplificado	Cualquiera	Cualquiera
Riesgo alto	4	365 a <547 días	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera
Riesgo alto	4	365 a <547 días	Cualquiera	Índice ADN =1	Cualquiera
Riesgo alto	4	365 a <547 días	Cualquiera	Cualquiera	HD
Riesgo intermedio	4	365 a <547 días	No amplificado	Índice ADN >1	HF
Riesgo alto	4	≥547 días	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
Riesgo bajo	4S	<365 días	No amplificado	Índice ADN >1	HF
Riesgo intermedio	4S	<365 días	No amplificado	Índice ADN =1	Cualquiera
Riesgo intermedio	4S	<365 días	No amplificado	Cualquiera	HD
Riesgo alto	4S	<365 días	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera

HD, histología desfavorable; HF, histología favorable.
Por cortesía de Children's Oncology Group; de Park JR, Eggert A, Caron H: Neuroblastoma: biology, prognosis and treatment. Pediatr Clin North Am *55:97-120, 2008.*

Tabla 498-3 Sistema de clasificación internacional del neuroblastoma

ESTADIO	DEFINICIÓN	INCIDENCIA (%)	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS* (%)
1	Tumor localizado con resección macroscópica completa, con o sin enfermedad residual microscópica; ganglios linfáticos ipsilaterales representativos negativos para tumor microscópicamente (los ganglios unidos al tumor primario y extirpados con éste pueden ser positivos)	5	≥90
2A	Tumor localizado con escisión macroscópica incompleta; ganglios linfáticos ipsilaterales representativos negativos para tumor microscópicamente	10	70-80
2B	Tumor localizado con o sin escisión macroscópica completa, con ganglios linfáticos no adheridos ipsilaterales positivos para tumor; las adenopatías contralaterales deben ser negativas microscópicamente	10	70-80
3	Tumor unilateral irresecable que infiltra cruzando la línea media†, con o sin afectación de ganglios linfáticos regionales; o tumor unilateral localizado con afectación de ganglios linfáticos regionales contralaterales, o tumor en línea media con extensión bilateral extensa por infiltración (resecable) o mediante afectación ganglionar linfática	25	40-70
4	Cualquier tumor primario con diseminación a ganglios linfáticos distantes, hueso cortical, médula ósea, hígado, piel y otros órganos (excepto lo definido en el estadio 4S)	60	85-90 si la edad en el momento del diagnóstico es <18 meses 30-40 si la edad en el momento del diagnóstico es >18 meses
4S	Tumor primario localizado (estadio 1, 2A o 2B) con diseminación limitada a la piel, el hígado y la médula ósea‡ (limitado a lactantes <1 año)	5	>80

*La supervivencia depende de otras características, como la amplificación *MYCN*. Los porcentajes son aproximados.
†La *línea media* se define como la columna vertebral. Los tumores originados en un lado que cruzan la línea media deben infiltrar al otro lado de la columna vertebral o más allá.
‡La afectación de la médula ósea en el estadio 4S debe ser mínima (<10% de las células nucleadas totales identificadas como malignas en la biopsia de médula ósea o en la punción-aspiración de médula ósea. Una afectación más extensa de la médula ósea debe considerarse estadio 4. Los resultados de la gammagrafía con metayodobencilguanidina (si se realiza) deben ser negativos en la médula ósea.
Modificada de Kliegman RM, Marcdante KJ, Jenson HB y cols., editores: Nelson essentials of pediatrics, *5.ª ed., Filadelfia, 2006, WB Saunders, pág. 746; y Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F y cols.: Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment,* J Clin Oncol *11:1466-1477, 1993.*

booksmedicos.org

Tabla 498-4 Características fenotípicas y genéticas del neuroblastoma, tratamiento y supervivencia según la categoría pronóstica

	CATEGORÍA PRONÓSTICA*			
VARIABLE	**Riesgo bajo**	**Riesgo intermedio**	**Riesgo alto**	**Estadio tumoral 4S**
Patrón de enfermedad	Tumor localizado	Tumor localizado con extensión a ganglios linfáticos locorregionales; metástasis en médula ósea y hueso cortical en lactantes	Metástasis en médula ósea y hueso cortical (excepto lactantes)	Metástasis en hígado y piel (con afectación mínima de médula ósea) en lactantes
Genómica del tumor	Ganancias de cromosoma completo	Ganancias de cromosoma completo	Anomalías cromosómicas segmentarias	Ganancias de cromosoma completo
Tratamiento	Cirugía†	Quimioterapia de intensidad moderada, cirugía†	Quimioterapia a dosis intensiva, cirugía y radioterapia con haz externo para el tumor primario y las metástasis resistentes al tratamiento; quimioterapia mielosupresora con rescate de células madre hematopoyéticas autólogas; isotretinoína con inmunoterapia con antiganglósido GD2	Tratamiento complementario‡
Tasa de supervivencia	>98%	90-95%	40-50%	>90%

*Los pacientes se asignan a grupos pronósticos según el riesgo, como describe el Children's Oncology Group, y el grado de riesgo define la probabilidad de muerte por la enfermedad. El estadio 4S se considera por separado por su fenotipo específico con características biológicas favorables y progresión temprana continua pero con remisión completa y total con el paso del tiempo.

†El objetivo de la cirugía es reducir de manera segura el tamaño del tumor y evitar daños en estructuras sanas vecinas al tiempo que se obtiene material suficiente para estudios diagnósticos moleculares. Algunos tumores localizados pueden remitir espontáneamente sin cirugía.

‡Se usa quimioterapia o radioterapia a dosis bajas, o ambas, en pacientes con afectación hepática potencialmente mortal, sobre todo en lactantes <2 meses que tienen un riesgo mucho más alto de complicaciones potencialmente mortales por hepatomegalia masiva.

De Maris JM: Recent advances in neuroblastoma, N Engl J Med *362:2202-2210, 2010.*

Figura 498-1 Metástasis periorbitarias de neuroblastoma con equimosis y exoftalmos.

o puede causar síntomas por la propia masa, como compresión medular espinal, obstrucción intestinal y síndrome de la vena cava superior.

Los niños con neuroblastoma pueden presentar también signos y síntomas neurológicos. El neuroblastoma originado en el ganglio cervical superior puede producir un **síndrome de Horner.** Los neuroblastomas paravertebrales pueden invadir los agujeros intervertebrales, con compresión medular espinal y de raíces nerviosas. El neuroblastoma puede estar asociado también a un síndrome paraneoplásico de origen autoinmune denominado *síndrome opsoclono-mioclono-ataxia,* en el que los pacientes presentan movimientos de sacudida incontrolables y rápidos, corporales y oculares, alteración de la coordinación y disfunción cognitiva. Algunos tumores producen catecolaminas que pueden aumentar la sudoración y causar hipertensión, y algunos liberan péptido intestinal vasoactivo que produce una diarrea secretora profusa. Los niños con tumores extensos pueden presentar también un síndrome de lisis tumoral y una coagulopatía intravascular diseminada. Los lactantes menores de 1 año pueden presentar también un cuadro específico, denominado *estadio 4S,* con nódulos tumorales subcutáneos diseminados, afectación hepática masiva, enfermedad limitada a la médula ósea y un tumor primario pequeño sin afectación ósea ni otras metástasis.

DIAGNÓSTICO

El neuroblastoma se descubre habitualmente como una o varias masas en radiografías simples, TC o RM (fig. 498-2*A*). La masa suele contener calcificación y hemorragia que pueden apreciarse en las radiografías simples o en la TC. En ocasiones es posible hacer el diagnóstico prenatal de neuroblastoma mediante ecografía materna. Los marcadores tumorales, como los metabolitos de catecolaminas (ácido homovanílico y ácido vanilmandélico), están elevados en la orina en el 95% de los casos y ayudan a confirmar el diagnóstico. El diagnóstico histopatológico se realiza con tejido tumoral obtenido mediante biopsia. Puede diagnosticarse un neuroblastoma sin una biopsia del tumor primario en presencia de células tumorales azules redondas pequeñas en muestra de médula ósea (fig. 498-3) y concentraciones altas de ácido vanilmandélico o ácido homovanílico en orina.

Para detectar metástasis se emplea TC y RM torácica y abdominal, gammagrafías óseas para detectar afectación ósea cortical y al menos dos punciones-aspiraciones y biopsias independientes de médula ósea. La gammagrafía con **yodo-123 metayodobencilguanidina (I^{123}-MIBG)** debe utilizarse si está disponible para definir mejor la extensión de la enfermedad (v. fig. 498-2*B* y *C*). Debe realizarse una RM de la columna vertebral ante la sospecha o la posibilidad de compresión medular espinal, pero no se realiza TC o RM craneal de manera habitual a menos que el cuadro clínico lo aconseje.

En la actualidad se utiliza el **International Neuroblastoma Staging System (INSS)** para estadificar a los pacientes con neuroblastoma después de la resección quirúrgica inicial (v. tabla 498-3). Los tumores en estadio 1 INSS están confinados al órgano o la estructura de origen y se resecan por completo. Los tumores en estadio 2 INSS se extienden fuera del origen pero no cruzan la línea media, con (estadio 2B) o sin (estadio 2A) afectación ganglionar linfática ipsilateral. Los tumores en estadio 3 INSS cruzan la línea media, con o sin afectación ganglionar linfática bilateral, mientras que los tumores en estadio 4 INSS están diseminados con metástasis en el hueso cortical, la médula ósea, el hígado, los ganglios linfáticos a distancia y otros órganos. El estadio 4S INSS se refiere al neuroblastoma en menores de 1 año con diseminación al hígado, la piel y/o la médula ósea sin afectación del hueso cortical y con un tumor primario que correspondería a un estadio 1 o 2. Recientemente se ha elaborado un sistema nuevo, el International Neuroblastoma Risk Group Staging System, para permitir una comparación más efectiva de los tratamientos y de los resultados a nivel mundial.

TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas para el neuroblastoma han cambiado mucho en los últimos 20 años, con una disminución considerable de la intensidad del tratamiento en niños con tumores localizados de riesgo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

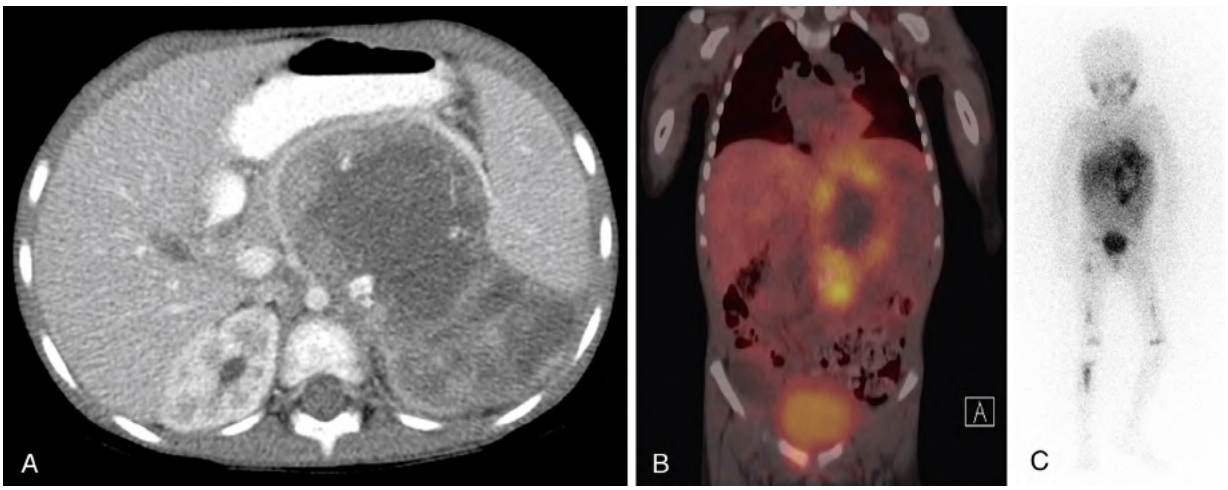

Figura 498-2 **A,** TC de un neuroblastoma abdominal con necrosis central en el momento del diagnóstico. **B,** Imagen frontal fusionada de TC y gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG) del mismo niño en la que se observa una masa retroperitoneal y necrosis central, probablemente un tumor suprarrenal primario con afectación extensa de los ganglios linfáticos. **C,** Se observa un neuroblastoma con aumento de captación de MIBG en varias localizaciones, como las partes blandas y el hueso.

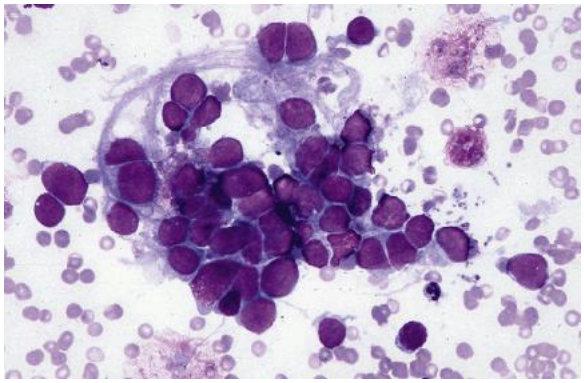

Figura 498-3 **Células de neuroblastoma en una muestra de punción-aspiración de médula ósea.** Los conglomerados celulares contienen a menudo ≥3 células con o sin signos de formación de rosetas. Las rosetas de células alrededor de una masa interna de material fibrilar son características del neuroblastoma.

bajo y con un aumento continuo de la intensidad del tratamiento y la adición de fármacos nuevos en niños con neuroblastoma de riesgo alto. La edad del paciente y el estadio tumoral se combinan con las características citogenéticas y moleculares del tumor para determinar el grupo de riesgo para el tratamiento y el pronóstico previsto para cada paciente (v. tablas 498-2 a 498-4). El tratamiento habitual de los niños con neuroblastoma de riesgo bajo es la cirugía en los estadios 1 y 2 y la observación en el estadio 4S con tasas de curación >90% por lo general sin tratamiento adicional. El tratamiento con quimioterapia o radioterapia en los pocos niños con recidiva local puede seguir siendo curativo. Los niños con compresión medular espinal en el momento del diagnóstico pueden precisar también un tratamiento urgente con quimioterapia, cirugía o radioterapia para evitar daños neurológicos. Los neuroblastomas en estadio 4S tienen un pronóstico muy favorable y muchos remiten de manera espontánea sin tratamiento. La quimioterapia o la resección del tumor primario no mejoran las tasas de supervivencia, pero en lactantes con afectación hepática masiva y disfunción respiratoria, la ciclofosfamida a dosis bajas o la irradiación hepática en dosis bajas pueden mejorar los síntomas. En niños con neuroblastoma en estadio 4S que precisan tratamiento sintomático, la tasa de supervivencia es del 81%.

El tratamiento del neuroblastoma de riesgo intermedio consiste en cirugía, quimioterapia y, en algunos casos, radioterapia. La quimioterapia consiste por lo general en dosis moderadas de cisplatino o carboplatino, ciclofosfamida, etopósido y doxorubicina durante varios meses. En los tumores con respuesta incompleta a la quimioterapia se emplea radioterapia. Los niños con neuroblastoma de riesgo intermedio, incluidos los que tienen un estadio 3 y los lactantes con estadio 4 y características favorables, tienen un pronóstico excelente y una supervivencia >90% con este tratamiento moderado. En este grupo de riesgo intermedio es fundamental obtener material diagnóstico adecuado para determinar las características biológicas subyacentes del tumor, como la clasificación histopatológica de Shimada y la amplificación del gen *MYCN,* de manera que los niños con características desfavorables puedan recibir tratamiento más agresivo y los niños con características favorables puedan evitarse un tratamiento excesivamente tóxico.

Los niños con neuroblastoma de alto riesgo tienen una tasa de supervivencia a largo plazo del 25-35% con el tratamiento actual mediante quimioterapia intensiva, quimioterapia a dosis altas con rescate de células madre autólogas, cirugía, radioterapia y ácido 13-*cis*-retinoico (isotretinoína). La quimioterapia de inducción en niños con neuroblastoma de alto riesgo consiste en combinaciones de ciclofosfamida, topotecán, doxorubicina, vincristina, cisplatino y etopósido. Al finalizar la quimioterapia de inducción se realiza la resección del tumor primario residual seguida de quimioterapia a dosis altas con rescate de células madre autólogas y radioterapia local en las regiones tumorales. Un estudio cooperativo nacional demostró un aumento significativo de la supervivencia con quimioterapia más rescate de células madre autólogas comparado con quimioterapia sola. La adición de ácido 13-*cis*-retinoico después del trasplante de células madre aumentó todavía más la supervivencia. Además, un estudio clínico nacional ha demostrado un aumento de la tasa de supervivencia a corto plazo con la adición de anticuerpo monoclonal ch14.18, interleucina 2 y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos al tratamiento con ácido 13-*cis*-retinoico.

El neuroblastoma de alto riesgo recidiva con frecuencia y los niños con recidiva del neuroblastoma tienen una tasa de respuesta <50% con los protocolos de quimioterapia alternativos. Se necesitan nuevas medidas terapéuticas y nuevos fármacos para los niños con neuroblastoma de alto riesgo o recidiva de neuroblastoma. En la actualidad están investigándose nuevos fármacos antineoplásicos y otras terapias novedosas contra vías de señalización intracelulares fundamentales, fármacos dirigidos radiomarcados (como I^{131}-MIBG), inmunoterapia y vacunas antitumorales. Se tiene la esperanza de que los estudios biológicos en marcha sobre el neuroblastoma permitan identificar nuevas dianas moleculares y genéticas para el tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bougneres P, Pantalone L, Linglart A, et al: Endocrine manifestations of the rapid-onset obesity with hypoventilation, hypothalamic, autonomic dysregulation, and neural tumor syndrome in childhood, *J Clin Endocrinol Metab* 93:3971-3980, 2008.

Capasso M, Diskin SJ, Totaro F, et al: Replication of GWAS-identified neuroblastoma risk loci strengthens the role of BARD1 and affirms the cumulative effect of genetic variations on disease susceptibility, *Carcinogenesis* 34:605-611, 2013.

Carpenter EL, Mosse YP: Targeting ALK in neuroblastoma—preclinical and clinical advancements, *Nat Rev Clin Oncol* 9:391-399, 2012.

Cheung NK, Zhang J, Lu C, et al: St Jude Children's Research Hospital—Washington University Pediatric Cancer Genome Project: association of age at diagnosis and genetic mutations in patients with neuroblastoma, *JAMA* 307(10):1062-1071, 2012.

Decarolis B, Scheider C, Hero B, et al: Iodine-123 metaiodobenzylguanine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: results of the Cologne interscore comparative study, *J Clin Oncol* 31:944-951, 2013.

Ganeshan VR, Schor NF: Pharmacologic management of high-risk neuroblastoma in children, *Paediatr Drugs* 14:245-255, 2011.

Matthay KK, George RE, Yu AL: Promising therapeutic targets in neuroblastoma, *Clin Cancer Res* 18:2740-2753, 2012.

Moroz V, Machin D, Faldum A, et al: Changes over three decades in outcome and the prognostic influence of age-at-diagnosis in young patients with neuroblastoma: a report from the international Neuroblastoma Risk Group Project, *Eur J Cancer* 47:561-571, 2011.

Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, et al: A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study, *Ann Surg* 256:573-580, 2012.

Pugh TJ, Morozova O, Attiyeh EF, et al: The genetic landscape of high-risk neuroblastoma, *Nat Genet* 45:279-284, 2013.

Sahu JK, Prasad K: The opsoclonus–myoclonus syndrome, *Pract Neurol* 11(3):160-166, 2011.

Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al: Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641, *J Clin Oncol* 30:1842-1848, 2012.

Taggart D, Dubois S, Matthay KK: Radiolabeled metaiodobenzylguanidine for imaging and therapy of neuroblastoma, *Q J Nucl Med Mol Imaging* 52(4):403-418, 2008.

Taggart DR, London WB, Schmidt ML, et al: Prognostic value of the stage 4S metastatic pattern and tumor biology in patients with metastatic neuroblastoma diagnosed between birth and 18 mo of age, *J Clin Oncol* 29:4358-4364, 2011.

Williams P, Wegner E, Ziegler DS: Outcomes in multifocal neuroblastoma as part of the neurocristopathy syndrome, *Pediatrics* 134:e611-e616, 2014.

Zage PE, Louis CU, Cohn SL: New aspects of neuroblastoma treatment: ASPHO 2011 symposium review, *Pediatr Blood Cancer* 58:1099-1105, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 499

Neoplasias renales

499.1 Tumor de Wilms

Najat C. Daw, Vicki Huff y Peter M. Anderson

El tumor de Wilms (TW), también denominado nefroblastoma, es el tumor renal maligno primario más frecuente en la infancia; los demás tumores renales son muy poco frecuentes. Es el segundo tumor abdominal maligno más frecuente en la infancia. Las metástasis se localizan con más frecuencia en el pulmón, los ganglios linfáticos regionales y el hígado. En el análisis histológico, el TW típico está formado por proporciones diversas de células del blastema, estromales y epiteliales, que reproducen estadios del desarrollo renal normal. El tratamiento consiste en cirugía y quimioterapia, con o sin radioterapia. El tratamiento multimodal y los estudios de grupos multicéntricos han mejorado notablemente la tasa de curación del TW de <30% hasta 90% aproximadamente (tabla 499-1).

EPIDEMIOLOGÍA

El TW supone el 6% de los cánceres pediátricos y más del 95% de los tumores renales en los niños. En Estados Unidos, la incidencia anual de TW es de aproximadamente 8 casos por millón de niños menores de 15 años, y cada año se diagnostican alrededor de 650 casos nuevos. Aproximadamente el 75% son niños menores de 5 años con una incidencia máxima a la edad de 2-3 años. Puede afectar a uno o los dos riñones; la incidencia de TW bilateral es del 7%. La mayoría de los casos son esporádicos, pero aproximadamente el 2% de los pacientes tiene un antecedente familiar. En el 8-10% de los pacientes el TW está presente en el contexto de hemihipertrofia, aniridia, anomalías genitourinarias y una variedad de síndromes infrecuentes, como el **síndrome de Beckwith-Wiedemann** y el **síndrome de Denys-Drash** (tabla 499-2). En los casos sindrómicos y familiares se observa por lo general una edad más temprana en el momento del diagnóstico y una incidencia más alta de enfermedad bilateral.

ETIOLOGÍA: GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Se cree que el TW deriva de mesénquima renal incompletamente diferenciado y los tumores están formados habitualmente por células parecidas a las células indiferenciadas y parcialmente diferenciadas del mesénquima renal. Se observan focos de mesénquima indiferenciado benigno (restos nefrógenos) en el 1% de los niños en la población general y en el 90% de los niños con antecedente familiar de TW, con tumores bilaterales o con signos de síndromes relacionados con TW. Los restos nefrógenos desaparecen o se diferencian habitualmente, pero los que persisten pueden malignizarse.

Hasta ahora se han detectado mutaciones genéticas, bien individuales o combinadas, en un tercio de los TW. En el 15-20% de los tumores se observan mutaciones en *WT1,* un gen localizado en 11p13 que codifica un factor de transcripción con dedo de zinc. Estas mutaciones son homocigotas y producen una pérdida de función *WT1*. La mayoría de las mutaciones *WT1* son somáticas, producen pérdida de función *WT1* y están presentes en homocigosis. Sin embargo, también se observan mutaciones *WT1* de línea germinal, principalmente en pacientes con síndromes asociados a TW o, en ocasiones, en pacientes con enfermedad bilateral. En estos pacientes, el alelo natural presente en la línea germinal está mutado o ausente en el tumor, lo que provoca pérdida de función *WT1*. De manera interesante, los restos nefrogénicos de los pacientes heterocigotos analizados en busca de una mutación *WT1* de línea germinal son homocigotos para la mutación *WT1,* con mutaciones somáticas adicionales en los tumores autólogos. Una amplia mayoría de las mutaciones *WT1* son mutaciones por deleción/truncamiento o mutaciones de aminoácido que afectan a residuos aminoácidos fundamentales para la función *WT1*. Las mutaciones de truncamiento de línea germinal se asocian con frecuencia a TW en el contexto de anomalías genitourinarias o de síndrome WAGR (Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias, retraso mental). Las mutaciones de aminoácido de línea germinal se observan habitualmente en niños con síndrome de Denys-Drash que presentan una insuficiencia renal de inicio temprano.

Aproximadamente en el 15% de los TW, con mucha frecuencia en los que tienen mutaciones *WT1* persistentes, se observan mutaciones en *CTNNB1,* que codifica β-catenina, que actúa como punto regulador principal en la vía de señalización wnt y también actúa en la membrana citoplásmica. El *WTX,* un gen localizado en el cromosoma X que codifica una proteína que también interviene en la regulación de la vía wnt, está mutado en el 20% de los tumores. Las mutaciones *CTNNB1* y *WTX* son somáticas. La mutación somática del gen p53, *TP53,* está presente en el 5% de los tumores y se asocia a tumor anaplásico en la histología, un factor de pronóstico desfavorable en el TW.

Aproximadamente en el 70% de los tumores se observa pérdida de heterocigosidad (habitualmente con número de copia neutro) o pérdida de sellado genómico en los locus sellados en 11p15. Esta alteración epigenética (la observación que condujo a la designación de un gen «*WT2*») puede estar presente en tumores con y sin mutaciones *WT1, CTNNB1* o *WTX* y con frecuencia da lugar a una expresión bialélica de *IGF2,* un gen sellado normalmente que codifica el factor de crecimiento seudoinsulínico 2, además de la pérdida de sellado de otros genes 11p15. Las familias con síndrome de Beckwith-Wiedemann, un síndrome de sobrecrecimiento somático en el que se observa predisposición a tumores embrionarios (incluyendo TW), se ha vinculado genéticamente a 11p15 y en las familias con síndrome de Beckwith-Wiedemann en las

Tabla 499-1 Resultados a 10 años en pacientes con tumor de Wilms tratado en el National Wilms Tumor Study IV

HISTOLOGÍA	ESTADIO	SUPERVIVENCIA SIN RECIDIVA (%)	SUPERVIVENCIA GLOBAL (%)
Favorable	I	91	96
Favorable	II	85	93
Favorable	III	84	89
Favorable	IV	75	81
Favorable	V	65	78
Anaplásico	I	69	82
Anaplásico	II-III	43	49
Anaplásico	IV	18	18

Tabla 499-2 Síndromes asociados a tumor de Wilms

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ANOMALÍAS GENÉTICAS
Tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental (WAGR)	Aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental	Del 11p13 (*WT1* y *PAX6*)
Denys-Drash	Insuficiencia renal temprana con esclerosis mesangial renal, seudohermafroditismo masculino	Mutación de aminoácido *WT1*
Beckwith-Wiedemann	Organomegalia (hígado, riñón, suprarrenal, páncreas), macroglosia, onfalocele, hemihipertrofia	Disomía paterna unilateral, duplicación de 11p15.5, pérdida de sellado, y mutación de *p57KIP57* Del 11p15.5 *IGF2* y región de control de sellado *H19*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 499-3 Diagnóstico diferencial de tumores abdominales y pélvicos en los niños

TUMOR	EDAD DEL PACIENTE	SIGNOS CLÍNICOS	HALLAZGOS DE LABORATORIO
Wilms	Preescolar	Masa en flanco unilateral, aniridia, hemihipertrofia	Hematuria, policitemia, trombocitosis, aumento del tiempo de tromboplastina parcial
Neuroblastoma	Preescolar	Obstrucción digestiva/genitourinaria, ojos de mapache, opsoclono-mioclono, diarrea, nódulos cutáneos	Aumento de ácido vanilmandélico o de ácido homovanílico o ferritina en orina, calcificación punteada en la masa
Linfoma no Hodgkin	>1 año	Invaginación intestinal en pacientes >2 años	Lactato deshidrogenasa alta, citopenia sanguínea por afectación de médula ósea
Rabdomiosarcoma	Cualquiera	Obstrucción digestiva/genitourinaria, dolor abdominal, hemorragia vaginal, masa paratesticular	Hipercalcemia, citopenia sanguínea por afectación de médula ósea
Tumor de células germinales/ teratoma	Preescolar, adolescente	Niñas: dolor abdominal, hemorragia vaginal Niños: masa testicular, hidrocele de inicio reciente, masa/hoyuelo sacrococcígeo	Gonadotropina coriónica humana alta, α-fetoproteína alta
Hepatoblastoma	Nacimiento-3 años	Hígado firme grande	α-fetoproteína alta
Hepatoma	Edad escolar, adolescente	Nódulo firme grande, hepatitis B, cirrosis	α-fetoproteína alta

que se observa TW están presentes microdeleciones en el interior de la región de control del sellado *IGF2*.

De manera ocasional se observa TW en familias con predisposición al **blastoma pleuropulmonar** y en estas familias se observan mutaciones en el gen *DICER1*, localizado en 14q31, que codifica una proteína clave en la generación de microARN. Sin embargo, fuera del contexto de estas familias, las mutaciones *DICER1* son infrecuentes en TW.

Aproximadamente un 2% de los pacientes TW tienen antecedente familiar de TW y la predisposición se hereda como carácter autosómico dominante con penetrancia incompleta. En la inmensa mayoría de estas familias no se observa predisposición a otros tipos de tumores ni a otros fenotipos. Se han detectado mutaciones *WT1* en <5% de las familias, y estas familias relacionadas con *WT1* son pequeñas, con sólo 2 personas afectadas. Los análisis de ligamiento genético de familias TW amplias han localizado genes de predisposición en 19q y 17q, pero todavía no se ha identificado ningún gen. Sin embargo, algunas familias no son portadoras de ninguna de estas mutaciones, lo que hace pensar que existen otros locus TW. Algunas familias no están ligadas a ninguna de estas regiones genómicas, lo que indica la existencia de otros genes de predisposición TW. Del mismo modo, en algunos TW se observan alteraciones somáticas en 1q, 7p, 16q, cromosoma 12 y en otras regiones genómicas, y se cree que contienen genes importantes en el desarrollo del TW.

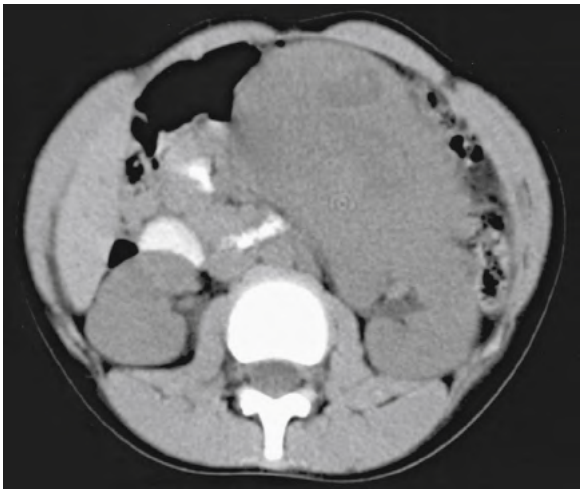

Figura 499-1 TC abdominal en la que se observa un tumor de Wilms originado en el riñón izquierdo. Debido a su localización retroperitoneal, estos tumores pueden ser muy grandes (>10 cm) antes de producir síntomas clínicos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica inicial más frecuente del TW es el descubrimiento casual por los padres de una **masa abdominal** asintomática mientras bañan o visten al niño afectado, o por un médico durante una exploración física ordinaria (tabla 499-3). En el momento de la detección la masa puede ser bastante grande porque las masas retroperitoneales pueden crecer sin verse restringidas por límites anatómicos estrictos. Tampoco es frecuente que se detecte un defecto funcional de órganos pares como los riñones porque tienen una reserva funcional amplia. Se observa **hipertensión** en el 25% de los tumores en el momento de la presentación y se ha atribuido a un aumento de la actividad de la renina. Otros hallazgos frecuentes en el momento del diagnóstico son **dolor abdominal, hematuria macroscópica indolora y fiebre.** A veces, se produce un rápido **aumento de volumen abdominal y anemia** como consecuencia de una hemorragia en el parénquima renal o en la pelvis. Un trombo en el TW se extiende a la vena cava inferior en el 4-10% de los pacientes y con poca frecuencia a la aurícula derecha. Los pacientes pueden tener también anemia microcítica por deficiencia de hierro o anemia de enfermedad crónica, policitemia, trombocitosis y deficiencia adquirida de factor von Willebrand o de factor VII.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una masa abdominal en un niño debe considerarse maligna hasta que las pruebas diagnósticas de imagen, los hallazgos de laboratorio y el análisis histopatológico determinen su naturaleza verdadera (v. tabla 499-3). Las pruebas de imagen son la radiografía simple de abdomen, la ecografía abdominal y la TC abdominal para definir el origen intrarrenal de la masa y distinguirla de las masas suprarrenales (p. ej., neuroblastoma) y de otras masas abdominales. La ecografía abdominal ayuda a distinguir entre masa sólida y quística. El TW puede tener zonas de necrosis o hemorragia e hidronefrosis causada por obstrucción de la pelvis renal por el tumor. La ecografía Doppler de las venas renales y de la vena cava inferior es una prueba de imagen inicial útil que no sólo puede detectar un TW, sino que además permite evaluar el sistema colector y detectar trombos de tumor en las venas renales y en la vena cava inferior.

La TC (fig. 499-1) es útil para determinar la extensión de la enfermedad, la integridad del riñón contrario y las metástasis. La RM precisa sedación en niños pequeños y no se usa de manera habitual; puede ser útil para definir un trombo de tumor extenso que se extiende hasta las venas hepáticas o incluso a la aurícula derecha y para distinguir el TW de los restos nefrogénicos. La TC torácica es más sensible que la radiografía de tórax para hacer el cribado de metástasis pulmonares y es mejor hacerla antes de la cirugía porque los derrames y las atelectasias pueden dificultar la interpretación de las imágenes postoperatorias. Si el diagnóstico histológico confirma un sarcoma renal de células claras se realiza una gammagrafía ósea para detectar metástasis óseas. En pacientes con

booksmedicos.org

sarcoma renal de células claras o con tumor rabdoide renal se realiza TC o RM cerebral porque estos tumores pueden diseminarse al SNC.

Las lesiones del TW son metabólicamente activas y concentran la fluorodesoxiglucosa. La diseminación regional y las metástasis pueden verse mediante tomografía por emisión de positrones/TC (PET-TC). El diagnóstico se hace por lo general con pruebas de imagen y se confirma mediante análisis histológico en el momento de la nefrectomía. Aunque la biopsia es una prueba diagnóstica fiable, no se recomienda porque puede provocar un error por exceso en la estadificación tumoral. Si el cuadro clínico es atípico (edad mayor, signos de infección, inflamación) o ante hallazgos de imagen inusuales (adenopatía considerable, ausencia de parénquima renal, calcificación intratumoral) debe realizarse una biopsia con aguja gruesa.

TRATAMIENTO

Existen dos corrientes de pensamiento principales en el tratamiento del TW. El Children's Oncology Group, antes National Wilms Tumor Study Group, recomienda la cirugía antes de iniciar el tratamiento. Por el contrario, la International Society of Pediatric Oncology recomienda la quimioterapia preoperatoria. Ambos métodos tienen ventajas y limitaciones pero los resultados son muy parecidos. La cirugía temprana permite un diagnóstico y una estadificación precisos, y puede facilitar una terapia adaptada al riesgo. La quimioterapia preoperatoria puede facilitar la extirpación quirúrgica y disminuye el riesgo de rotura o hemorragia intraoperatoria del tumor. La cirugía consiste en nefrectomía radical con disección meticulosa para evitar la rotura de la cápsula del tumor y obtención de muestras de ganglios linfáticos a pesar de la ausencia de adenopatías en las pruebas de imagen preoperatorias o en la evaluación intraoperatoria. En pacientes con tumor bilateral o con TW unilateral y un síndrome predisponente como Denys-Drash o WAGR se realiza nefrectomía parcial para disminuir el riesgo de insuficiencia renal en el futuro.

Los factores pronósticos para la terapia adaptada al riesgo son: edad, estadio, peso del tumor y pérdida de heterocigosidad en los cromosomas 1p y 16q (tabla 499-4). La histología tiene un papel importante en la estratificación del riesgo de TW. La ausencia de anaplasia se considera un hallazgo histológico favorable. La presencia de anaplasia se subclasifica como focal o difusa, pero ambas son hallazgos histológicos desfavorables.

El Children's Oncology Group ha elaborado recomendaciones de protocolo y de dosis de fármacos específicas para el tratamiento adaptado al riesgo del TW. Los pacientes con hallazgos histológicos favorables tienen buen pronóstico y por lo general se tratan en régimen ambulatorio. La nefrectomía puede ser suficiente en pacientes menores de 2 años con estadio I y un peso del tumor <550 g. Los pacientes con estadio I o II se tratan con quimioterapia con 2 fármacos, vincristina y actinomicina D (también denominada dactinomicina), cada 1-3 semanas durante 18 semanas (protocolo EE4A). Los pacientes con estadio III o IV reciben quimioterapia con 3 fármacos (vincristina, doxorubicina y actinomicina D) cada 1-3 semanas durante 24 semanas (protocolo DD4A) y radioterapia. Los pacientes con metástasis en ganglios linfáticos regionales, tumor residual tras la cirugía o rotura del tumor reciben radioterapia en el flanco o en el abdomen, y los que tienen metástasis pulmonares reciben radioterapia pulmonar. La presencia de pérdida de heterocigosidad en 1p y en 16q implica un pronóstico adverso y precisa una intensificación del tratamiento.

Tabla 499-4 Estadificación del tumor de Wilms

Estadio I	Tumor *confinado al riñón* y completamente resecado. Cápsula renal o vasos del seno sin afectación. Sin rotura ni biopsia del tumor. Análisis de ganglios linfáticos regionales negativo.
Estadio II	El tumor se extiende *fuera del riñón* pero se ha resecado por completo con bordes y ganglios linfáticos negativos. Se ha producido al menos 1 de los siguientes: a) penetración de cápsula renal, b) invasión de vasos del seno renal.
Estadio III	*Tumor residual* presente después de la cirugía confinado al abdomen, incluyendo tumor macroscópico o microscópico; diseminación tumoral preoperatoria o intraoperatoria; biopsia previa a la nefrectomía, metástasis en ganglios linfáticos regionales; implantes tumorales en superficie peritoneal; extensión de trombo tumoral a la vena cava inferior incluyendo la vena cava torácica y el corazón.
Estadio IV	*Metástasis hematógenas* (pulmón, hígado, hueso, encéfalo, etc.) o metástasis ganglionares linfáticas fuera de la región abdominopélvica.
Estadio V	Afectación renal *bilateral* por el tumor.

La histología anaplásica (focal o difusa) supone el 11% de los TW. Los pacientes con anaplasia difusa, en concreto, tienen peor pronóstico y se tratan con protocolos de quimioterapia intensiva con vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido, carboplatino e ifosfamida, además de radioterapia.

RECIDIVA

Aproximadamente el 15% de los pacientes con TW con histología favorable y el 50% con histología anaplásica sufren una recidiva; la mayoría de las recidivas son tempranas (en los 2 años siguientes al diagnóstico). Los factores asociados a pronóstico favorable después de la recidiva son: estadio bajo (I/II) en el momento del diagnóstico, tratamiento sólo con vincristina y actinomicina D, sin radioterapia previa, histología favorable, recidiva exclusivamente pulmonar e intervalo entre la nefrectomía y la recidiva de 12 meses o más. Los pacientes con recidiva de TW que previamente recibieron sólo vincristina y actinomicina D tenían una supervivencia a los 4 años del 80% frente al 50% de los pacientes que recibieron previamente un protocolo con 3 fármacos (vincristina, actinomicina D y doxorubicina). Otros fármacos utilizados para tratar la recidiva de TW son doxorubicina, carboplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, etopósido y topotecán. Es posible que el TW metacrónico no corresponda a una recidiva del tumor sino al desarrollo de un tumor nuevo en el otro riñón.

PRONÓSTICO

A pesar de algunos factores de riesgo adversos que empeoran el pronóstico (metástasis, histología desfavorable, recidiva y pérdida de heterocigosidad de 1p y 16q), la mayoría de los niños con TW tienen un pronóstico muy favorable. En general, la supervivencia de los niños con TW se acerca al 90% y algunos factores pronósticos (estadio bajo, histología favorable, corta edad, poco peso tumoral) predicen un resultado todavía mejor.

EFECTOS TARDÍOS

Los protocolos terapéuticos vigentes son efectivos con relativamente pocos efectos a largo plazo. Las complicaciones tardías son consecuencia del tipo y de la intensidad del tratamiento; la radioterapia y las antraciclinas aumentan el riesgo de estas complicaciones. Las secuelas con relevancia clínica son efectos osteomusculares, cardiotoxicidad, neumopatía, problemas de reproducción, disfunción renal y aparición de segundos tumores.

499.2 Otros tumores renales pediátricos

Najat C. Daw, Vicki Huff y Peter M. Anderson

NEFROMA MESOBLÁSTICO

El nefroma mesoblástico es el tumor renal sólido más frecuente en el **período neonatal** y el tumor renal benigno más frecuente en la infancia. Representa el 3-10% de todos los tumores renales pediátricos. Muchos casos se diagnostican con ecografía prenatal y pueden manifestarse por polihidramnios, edema y parto prematuro. La mayoría de los pacientes se diagnostican antes de los 3 meses de edad, mientras que el TW se diagnostica pocas veces antes de los 6 meses de edad. El tratamiento de elección es la nefrectomía radical, que puede ser suficiente por sí misma. Es infrecuente la recidiva local. Aunque poco frecuentes, puede haber variantes malignas, marcadas por metástasis pulmonares, hepáticas, cardíacas y cerebrales.

SARCOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS

El sarcoma renal de células claras es una neoplasia renal de la infancia poco frecuente con 20 casos aproximadamente diagnosticados cada año en Norteamérica. La incidencia es máxima entre 1 y 4 años, y por lo general se presenta como una masa abdominal. Los perfiles de expresión génica del sarcoma renal de células claras indican que la célula de origen es una célula

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mesenquimal renal con marcadores nerviosos. El hueso es la localización más frecuente de las metástasis a distancia, seguido por el pulmón, el abdomen, el retroperitoneo, el cerebro y el hígado. Por esta razón, la estadificación debe incluir una gammagrafía ósea. El tumor en estadio inicial tiene un pronóstico excelente, sobre todo si se añade doxorubicina.

TUMOR RABDOIDE RENAL

El tumor rabdoide maligno renal tiene una morfología parecida al rabdomioblasto. Es un cáncer infrecuente pero agresivo. La hematuria es un signo inicial frecuente. Tanto el tumor rabdoide renal como los tumores rabdoides teratoides atípicos del sistema nervioso central tienen deleciones y mutaciones del gen *hSNF5/INI1* y se considera que están relacionadas. El pronóstico es desfavorable con los protocolos terapéuticos actuales. La tasa de supervivencia global a los 5 años es <30%.

CARCINOMA RENAL

El carcinoma renal (CR) es infrecuente en los niños y supone <5% de todos los tumores renales en los niños. Los pacientes pueden presentar hematuria macroscópica, dolor lumbar y/o una masa palpable, aunque el CR puede ser asintomático y detectarse de manera casual. Es propenso a metastatizar en el pulmón, el hueso, el hígado y el encéfalo. El CR puede estar asociado a enfermedad de von Hippel-Lindau. A diferencia del CR del adulto, la afectación ganglionar linfática no es un indicador de pronóstico desfavorable en el CR pediátrico. La nefrectomía como tratamiento único puede ser apropiada en el CR en estadio inicial.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **500**

Sarcomas de partes blandas

Carola A.S. Arndt

La incidencia anual de sarcomas de partes blandas es de 8,4 casos por millón de niños menores de 14 años. El rabdomiosarcoma supone más del 50% de los sarcomas de partes blandas. El pronóstico se correlaciona principalmente con la edad y la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, la localización e histología del tumor primario y la expresión de la proteína de fusión PAX-FOXO1.

RABDOMIOSARCOMA

Epidemiología

El sarcoma de partes blandas pediátrico más frecuente, el rabdomiosarcoma, supone el 3,5% de los cánceres en la infancia. Estos tumores pueden aparecer casi en cualquier localización anatómica pero habitualmente lo hacen en la cabeza y el cuello (25%), la órbita (9%), el aparato genitourinario (24%) y las extremidades (19%); el resto se localiza en el retroperitoneo y en otras regiones. La incidencia en cada región anatómica está relacionada con la edad del paciente y con el tipo de tumor. Las lesiones en las extremidades son más probables en niños mayores y tienen una histología alveolar. La frecuencia de rabdomiosarcoma es más alta en pacientes con neurofibromatosis y con otros síndromes de predisposición al cáncer familiar como el síndrome de Li-Fraumeni.

Patogenia

Se cree que el rabdomiosarcoma se origina en el mismo mesénquima embrionario que el del músculo esquelético estriado aunque un porcentaje amplio de estos tumores se origina en regiones sin músculo esquelético (p. ej., vejiga urinaria, próstata, vagina). Por su aspecto en microscopia óptica, pertenece a la categoría general de tumores de células redondas pequeñas que comprende el sarcoma de Ewing, el neuroblastoma y el linfoma no Hodgkin. El diagnóstico definitivo de una muestra histológica precisa análisis inmunohistoquímicos con anticuerpos antimúsculo esquelético (desmina, actina específica del músculo, miogenina) y reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa o, en el caso de los tumores alveolares, hibridación in situ fluorescente para el transcrito PAX-FOXO1.

Es importante determinar el subtipo histológico preciso para planificar el tratamiento y evaluar el pronóstico. Hay 3 subtipos histológicos reconocidos. El **tipo embrionario** supone el 60% de todos los casos y tiene un pronóstico intermedio. El **tipo botrioide,** una variante de la forma embrionaria en la que las células tumorales y el estroma edematoso se proyectan a una cavidad corporal como un racimo de uvas, se localiza con más frecuencia en la vagina, el útero, la vejiga urinaria, la nasofaringe y el oído medio. El **tipo alveolar** supone el 25-40% de los casos y a menudo se caracteriza por la presencia de transcrito de fusión PAX-FOXO1. Las células tumorales tienden a crecer en nidos que con frecuencia tienen espacios tipo hendidura que se asemejan a los alvéolos. Los tumores alveolares se localizan con más frecuencia en el tronco y en las extremidades, y son los de peor pronóstico. El **tipo pleomórfico** (forma adulta) es infrecuente en la infancia y supone <1% de los casos.

Manifestaciones clínicas

El signo inicial más frecuente de rabdomiosarcoma es una masa que puede ser dolorosa o no. Los síntomas están causados por desplazamiento u obstrucción de estructuras normales (tabla 500-1). El origen en la nasofaringe puede estar asociado a congestión nasal, respiración oral, epistaxis y dificultad para tragar y masticar. La extensión regional al interior del cráneo puede causar parálisis de par craneal, ceguera y signos de hipertensión intracraneal con cefalea y vómitos. Cuando el tumor se localiza en la cara o en la mejilla puede producir tumefacción, dolor, trismo y, si se extiende, parálisis de pares craneales. Los tumores en el cuello pueden producir tumefacción progresiva con síntomas neurológicos después de la extensión regional. Los tumores primarios de la órbita se diagnostican habitualmente pronto en su evolución porque producen exoftalmos, edema periorbitario, ptosis, cambio de agudeza visual y dolor local. Cuando el tumor se localiza en el oído medio los signos iniciales más frecuentes son dolor, hipoacusia, otorrea crónica o una masa en el conducto auditivo; la diseminación del tumor produce parálisis de par craneal y signos de masa intracraneal en el lado afectado. El rabdomiosarcoma laríngeo puede producir tos perruna persistente y estridor progresivo. Los pediatras deben estar alertas ante la posibilidad de tumor porque la mayoría de estos signos y síntomas están asociados también a enfermedades frecuentes en la infancia.

Tabla 500-1 Sistema de estadificación del rabdomiosarcoma

ESTADIO	LOCALIZACIÓN	ESTADIO T	TAMAÑO	ESTADO DE LOS GANGLIOS	METÁSTASIS
1	Favorable	T1 o T2	a o b	N0 o N1 o Nx	M0
2	Desfavorable	T1 o T2	a	N0 o Nx	M0
3	Desfavorable	T1 o T2	a b	N1 N0 o N1 o Nx	M0
4	Cualquiera	T1 o T2	a o b	N0 o N1 o Nx	M1

T1, confinado en región anatómica de origen; T2, extensión y/o fijado a tejido circundante.
Tamaño: a, <5 cm de diámetro; b, ≥ 5 cm de diámetro.
Ganglios: N0, ganglios linfáticos regionales no afectados; N1, ganglios linfáticos regionales afectados; Nx, estado de ganglios linfáticos regionales desconocido.
Metástasis: M0, sin metástasis a distancia; M1, metástasis presentes (incluye citología positiva en LCR, líquido pleural o peritoneal).

booksmedicos.org

Bibliografía

Ahmed HU, Arya M, Levitt G, et al: Part I: Primary malignant non-Wilms' renal tumours in children, *Lancet Oncol* 8:730-737, 2007.

Ahmed HU, Arya M, Levitt G, et al: Part II: Treatment of primary malignant non-Wilms' renal tumours in children, *Lancet Oncol* 8:842-848, 2007.

Beckwith JB: Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations, *Am J Med Genet* 79:268-273, 1998.

Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, et al: Epidemiology of Wilms tumor, *Med Pediatr Oncol* 21:172-181, 1993.

D'Angio GJ: The National Wilms Tumor Study: a 40 year perspective, *Lifetime Data Anal* 13:463-470, 2007.

Davidoff AM: Wilms tumor, *Adv Pediatr* 59:247-267, 2012.

Foulkes WD, Bahubeshi A, Hamel N, et al: Extending the phenotypes associated with DICER1 mutations, *Hum Mutat* 32:1381-1384, 2011.

Fukuzawa R, Heathcott RW, More HE, et al: Sequential WT1 and CTNNB1 mutations and alterations of beta-catenin localisation in intralobar nephrogenic rests and associated Wilms tumours: two case studies, *J Clin Pathol* 60:1013-1016, 2007.

Green DM: The evolution of treatment for Wilms tumor, *J Pediatr Surg* 48:14-19, 2013.

Hu M, Fletcher J, McCahon E, et al: Bilateral Wilms tumor and early presentation in pediatric patients is associated with the truncation of the Wilms tumor 1 protein, *J Pediatr* 163(1):224-229, 2013.

Huff V: Wilms tumor genetics, *Am J Med Genet* 79:260-267, 1998.

Kaste SC, Dome JS, Babyn PS, et al: Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects, *Pediatr Radiol* 38:2-17, 2008.

Pritchard-Jones K, Pritchard J: Success of clinical trials in childhood Wilms' tumour around the world, *Lancet* 364:1468-1470, 2004.

Ruteshouser EC, Robinson SM, Huff V: Wilms tumor genetics: mutations in *WT1, WTX,* and *CTNNB1* account for only about one-third of tumors, *Genes Chromosomes Cancer* 47(6):461-470, 2008.

Scott RH, Douglas J, Baskcomb L, et al: Constitutional 11p15 abnormalities, including heritable imprinting center mutations, cause nonsyndromic Wilms tumor, *Nat Genet* 40:1329-1334, 2008.

Sonn G, Shortliffe LM: Management of Wilms tumor: current standard of care, *Nat Clin Pract Urol* 5:551-560, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

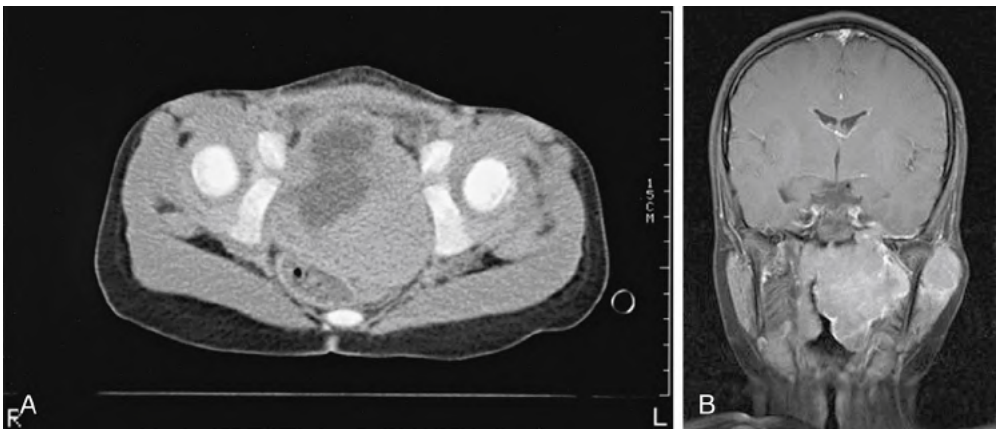

Figura 500-1 **A,** TC pélvica de un niño con un rabdomiosarcoma vesical. **B,** RM de un niño con un rabdomiosarcoma parameníngeo.

El rabdomiosarcoma del tronco o de las extremidades se detecta a menudo después de un traumatismo, y al principio puede considerarse un hematoma. Si la tumefacción no remite o aumenta, debe sospecharse malignidad. La afectación del aparato genitourinario puede producir hematuria, obstrucción de la vía urinaria baja, infección urinaria recurrente, incontinencia o una masa detectable en la exploración abdominal o rectal. El tumor paratesticular se manifiesta habitualmente como una masa indolora de crecimiento rápido en el escroto. El rabdomiosarcoma vaginal puede manifestarse como una masa en forma de uva de tejido tumoral que protruye por el orificio vaginal, denominada **sarcoma botrioides,** y puede causar síntomas urinarios o del intestino grueso. Puede causar hemorragia vaginal u obstrucción uretral o rectal. El tumor uterino primario puede producir hallazgos parecidos.

Los tumores en cualquier localización pueden diseminarse pronto y causar síntomas de dolor o disnea asociados a metástasis pulmonares. La afectación ósea extensa puede producir hipercalcemia sintomática. En estos casos puede ser difícil identificar el tumor primario.

Diagnóstico

El diagnóstico precoz de rabdomiosarcoma requiere un grado de sospecha elevado. El aspecto microscópico es el de un tumor de células pequeñas, redondas y azules. El neuroblastoma, el linfoma y el sarcoma de Ewing son también **tumores de células pequeñas, redondas y azules** que deben distinguirse del rabdomiosarcoma. El diagnóstico diferencial depende de la localización. El diagnóstico definitivo se hace con biopsia, análisis microscópico y resultados de las tinciones inmunohistoquímicas y análisis de la expresión PAX/FOXO1. Una lesión en una extremidad puede confundirse con hematoma o hemangioma, una lesión orbitaria que produce exoftalmos puede tratarse como celulitis orbitaria o pueden pasar desapercibidos síntomas de obstrucción de la vejiga urinaria. Los adolescentes pueden ignorar o sentir vergüenza de mencionar una lesión paratesticular durante mucho tiempo. Por desgracia, suelen pasar varios meses entre los síntomas iniciales y la biopsia. Las pruebas diagnósticas dependen principalmente de la región afectada. Es necesario hacer una TC o una RM para evaluar el tumor primario. Si hay signos y síntomas en la región de cabeza y cuello deben analizarse las radiografías en busca de una masa tumoral y de signos de erosión ósea. Debe hacerse una RM para identificar extensión intracraneal o afectación meníngea y también para detectar afectación ósea o erosiones en la base del cráneo. En los tumores abdominales o pélvicos la TC con contraste o la RM pueden ayudar a delinear el tumor (fig. 500-1). Debe realizarse gammagrafía ósea, TC torácica y punción-aspiración y biopsia de médula ósea bilateral para evaluar la presencia de metástasis y planificar el tratamiento. Está aumentando el uso de tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa para mejorar la estadificación. El elemento más importante de la evaluación diagnóstica es el análisis del tejido tumoral, que comprende tinciones inmunohistoquímicas especiales e inmunotinciones. La genética molecular es importante para detectar transcritos de fusión en el rabdomiosarcoma alveolar (PAX-FOXO1). También hay que obtener muestras de ganglios linfáticos para detectar la presencia de diseminación, sobre todo en los tumores en las extremidades y en niños mayores de 10 años con tumores paratesticulares.

Tratamiento

El tratamiento es interdisciplinar e implica al oncólogo pediátrico, cirujano pediátrico u otro subespecialista quirúrgico, y con mucha frecuencia al especialista en radioterapia oncológica. Sólo debe intentarse la cirugía inicialmente si es posible extirpar el tumor por completo, con bordes negativos, sin pérdida de función y sin deformidad estética importante. Por desgracia, la mayoría de los rabdomiosarcomas no son extirpables por completo en el momento del diagnóstico. El tratamiento se basa en la clasificación del riesgo del tumor, determinada por el estadio tumoral, la histología tumoral y la proporción de tumor resecado quirúrgicamente antes de la quimioterapia («grupo quirúrgico»). El estadio depende de la localización primaria (favorable o desfavorable), la invasividad del tumor (T1 o T2), el estado de los ganglios linfáticos, el tamaño del tumor y la presencia de metástasis. Las localizaciones favorables son las regiones genital femenina, paratesticular, y cabeza y cuello (no parameníngea). Todas las demás se consideran desfavorables. La tabla 500-1 muestra el sistema de estadificación del Children's Oncology Group.

Debe ofrecerse a los pacientes su incorporación a estudios clínicos. La tabla 500-2 muestra la estratificación del riesgo y el pronóstico basados en los resultados de estudios recientes. Los pacientes de riesgo bajo pueden curarse con tratamiento mínimo (vincristina y actinomicina con o sin dosis bajas de ciclofosfamida). La radioterapia puede ser útil en caso de tumor residual después de la cirugía inicial. El tratamiento de los pacientes de riesgo intermedio consiste en vincristina, actinomicina y ciclofosfamida además de radioterapia. Los estudios clínicos en Norteamérica están investigando la eficacia de los inhibidores de la topoisomerasa en este grupo de pacientes. En los pacientes de riesgo alto están investigándose protocolos nuevos con quimioterapia múltiple intensiva combinada con fármacos biológicos.

Pronóstico

Los factores pronósticos son la edad, el estadio, la histología y la localización primaria. Un 80-90% de los pacientes con tumor extirpable e histología favorable tiene una supervivencia prolongada sin enfermedad. El tumor inextirpable localizado en algunas regiones favorables, como la órbita, tiene también una probabilidad alta de curación. Aproximadamente el 65-70% de los pacientes con tumor que no se ha extirpado por completo consigue también una supervivencia sin enfermedad a largo plazo. Los pacientes con enfermedad diseminada tienen un pronóstico desfavorable; sólo el 50% consiguen la remisión y menos del 50% de estos se cura. Los niños mayores tienen peor pronóstico que los más pequeños. En todos los pacientes es muy importante vigilar los efectos tardíos del tratamiento del cáncer. Algunos ejemplos de efectos tardíos son esterilidad por ciclofosfamida, efectos tardíos en el campo de radiación como disfunción vesical, esterilidad, cataratas, alteración del crecimiento óseo y segundos tumores.

OTROS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

Los sarcomas de partes blandas distintos del rabdomiosarcoma son un grupo heterogéneo de tumores que suponen el 3% de todos los cánceres en la infancia (tabla 500-3). Gran parte de la información sobre su evolución natural y tratamiento procede de estudios en pacientes adultos porque son relativamente poco frecuentes en los niños. En los niños, la mediana de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 500-2 Grupos de riesgo y pronóstico del rabdomiosarcoma, Children's Oncology Group

GRUPO DE RIESGO	ESTADIO/GRUPO	HISTOLOGÍA	SSC A LARGO PLAZO
Bajo, subgrupo 1	Estadio 1, grupos I-II Estadio 1, grupo III (órbita) Estadio 2, grupos I-II	Embrionaria	85-95%
Bajo, subgrupo 2	Estadio 1, grupo III (no órbita) Estadio 3, grupos I-II	Embrionaria	70-85%
Intermedio	Estadio 2-3, grupo III Estadio 1-3, grupo I-III	Embrionaria Alveolar	73% 65%
Alto	Estadio 4, grupo IV Estadio 4, grupo IV	Embrionaria Alveolar	35% 15%

De Hawkins DS, Spunt SL, Skapek SX: Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: soft tissue sarcomas. Pediatr Blood Cancer *60:1001-1008, 2013, tabla I, pág. 1002.*

Tabla 500-3 Características de los tipos más frecuentes de sarcomas de partes blandas distintos del rabdomiosarcoma

TIPO DE TEJIDO	TUMOR	EVOLUCIÓN NATURAL Y BIOLOGÍA
Adiposo	Liposarcoma	Tumor muy infrecuente. Por lo general se origina en las extremidades o el retroperitoneo; asociado a translocación no aleatoria, t(12;16) (q13;p11). Tiende a ser localmente invasivo y no suele metastatizar; el tratamiento de elección es la extirpación local amplia. No se ha confirmado la utilidad de la radioterapia y la quimioterapia en el tumor residual macroscópico o la metástasis.
Fibroso	Fibrosarcoma	Sarcoma de partes blandas más frecuente en menores de 1 año. El fibrosarcoma congénito es un cáncer de grado bajo que habitualmente se origina en las extremidades o el tronco y no suele metastatizar. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica; puede haber respuesta notable a la quimioterapia preoperatoria. En los niños mayores de 4 años la evolución natural es parecida a la de los adultos (tasa de supervivencia a 5 años del 60%); se emplea con frecuencia extirpación quirúrgica amplia y quimioterapia preoperatoria. Asociado a t(12;15)(p13;q25) o trisomía 11, también +8, +17, +20.
	Histiocitoma fibroso maligno	Con más frecuencia se origina en el tronco y las extremidades, profundo en la capa subcutánea. Histológicamente se subdivide en variantes estoriforme, células gigantes, mixoide y angiomatoide. El tipo angiomatoide tiende a afectar a pacientes más jóvenes y es curable con resección quirúrgica. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica amplia. La quimioterapia ha logrado remisiones objetivas del tumor.
Vascular	Hemangiopericitoma	A menudo se origina en las extremidades inferiores o el retroperitoneo, puede producir hipoglucemia y raquitismo hipofosforémico. Histología benigna y maligna. Se han descrito translocaciones no aleatorias t(12;19)(q13;q13) y t(13;22)(q22;q13.3). El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica completa. La quimioterapia y la radioterapia pueden lograr respuestas.
	Angiosarcoma	Infrecuente en niños; el 33% es de origen cutáneo, el 25% se origina en partes blandas y el 25% en hígado, mama o hueso. Asociado a linfedema crónico y exposición a cloruro de vinilo en adultos. Tasa de supervivencia baja (12% a 5 años) a pesar de algunas respuestas a quimioterapia/radioterapia.
	Hemangioendotelioma	Puede originarse en partes blandas, hígado y pulmón. Las lesiones localizadas tienen un pronóstico favorable; las lesiones en el hígado y el pulmón son multifocales y tienen mal pronóstico.
Nervios periféricos	Neurofibrosarcoma	También denominado tumor maligno de la vaina nerviosa periférica. Se desarrolla hasta en el 16% de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF1); casi el 50% se produce en pacientes con NF1. Se han detectado deleciones del cromosoma 22q11-q13 o 17q11 y mutaciones p53. Suele originarse en el tronco o las extremidades y por lo general es localmente invasivo. Es necesaria una extirpación quirúrgica completa para la supervivencia; respuesta inadecuada a la quimioterapia.
Sinovial	Sarcoma sinovial	En algunas series es el sarcoma de partes blandas distinto del rabdomiosarcoma más frecuente. A menudo se manifiesta en la tercera década, pero el 33% de los pacientes son menores de 20 años. Por lo general se origina alrededor de la rodilla o en el muslo y se caracteriza por translocación no aleatoria t(X;18)(p11;q11). Es necesaria una extirpación quirúrgica amplia. La radioterapia es efectiva en el tumor residual microscópico y la ifosfamida es activa en el tumor avanzado.
Desconocido	Sarcoma alveolar de partes blandas	Tumor de crecimiento lento; tiende a recidivar o a metastatizar en el pulmón y el encéfalo años después del diagnóstico. Es más frecuente en las extremidades y en la cabeza y el cuello.
Músculo liso	Leiomiosarcoma	Se origina con frecuencia en el tubo digestivo y puede estar asociado a translocación t(12;14)(q14;q23). Asociado al virus de Epstein-Barr en síndromes de inmunodeficiencia (incluyendo SIDA). El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica completa.

booksmedicos.org

edad en el momento del diagnóstico es de 12 años, con una proporción masculina:femenina de 2,3:1. Estos tumores se localizan con frecuencia en el tronco o en las extremidades inferiores. Los tipos histológicos más frecuentes son: sarcoma sinovial (42%), fibrosarcoma (13%), histiocitoma fibroso maligno (12%) y tumores neurogénicos (10%). Los análisis de genética molecular son útiles con frecuencia para el diagnóstico, porque algunos de estos tumores tienen translocaciones cromosómicas características. El tamaño del tumor, el estadio (grupo clínico), la invasividad y el grado histológico están correlacionados con la supervivencia.

La cirugía sigue siendo la pieza clave del tratamiento, pero antes de la resección quirúrgica debe realizarse una evaluación minuciosa en busca de metástasis pulmonares y óseas. La quimioterapia y la radioterapia pueden estar indicadas en tumores grandes, de grado alto e irresecables. La utilidad de la quimioterapia en los sarcomas de partes blandas distintos del rabdomiosarcoma no está tan bien definida como en el rabdomiosarcoma. Los pacientes con tumor inextirpable o metástasis se tratan con quimioterapia múltiple además de radioterapia y/o cirugía. Los pacientes con tumores pequeños (<5 cm) extirpados por completo se tratan por lo general sólo con cirugía y es previsible un pronóstico excelente con independencia de si el tumor es de grado alto o bajo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 501

Neoplasias óseas

501.1 Tumores óseos malignos

Carola A.S. Arndt

La incidencia anual de tumores óseos malignos en Estados Unidos es de aproximadamente 7 casos por millón de niños blancos menores de 14 años, con una incidencia ligeramente más baja en niños afroamericanos. El osteosarcoma es el tumor óseo maligno primario más frecuente en niños y adolescentes, seguido por el sarcoma de Ewing (tabla 501-1; fig. 501-1). En niños menores de 10 años es más frecuente el sarcoma de Ewing que el osteosarcoma. Ambos tipos de tumores son más probables en la segunda década de la vida.

OSTEOSARCOMA

Epidemiología

La incidencia anual de osteosarcoma en Estados Unidos es de 5,6 casos por millón de niños menores de 15 años. El período de riesgo máximo de presentar un osteosarcoma es durante el estirón de crecimiento en la adolescencia, lo que hace sospechar una asociación entre crecimiento óseo rápido y transformación maligna. Los pacientes con osteosarcoma son más altos que los niños de su misma edad.

Patogenia

Aunque se desconoce la causa del osteosarcoma, ciertas condiciones genéticas o adquiridas predisponen a los pacientes a presentar un osteosarcoma. Los pacientes con **retinoblastoma hereditario** tienen un riesgo significativamente más alto de osteosarcoma. Al principio se pensó que en estos pacientes el osteosarcoma se localizaba sólo en zonas irradiadas previamente, pero los estudios posteriores mostraron que también aparecen en localizaciones alejadas del campo de irradiación original del retinoblastoma. En estos pacientes, la predisposición a presentar un osteosarcoma puede estar relacionada con la pérdida de heterocigosidad del gen *RB*. El osteosarcoma aparece también en el **síndrome de Li-Fraumeni,** un síndrome de cáncer familiar asociado a mutaciones de línea germinal del gen *P53*. Los familiares de primer grado de los niños con **síndrome de Li-Fraumeni** tienen diversos cánceres, como carcinoma de mama, sarcomas de partes blandas, tumores del sistema nervioso central, leucemia y carcinomas corticales suprarrenales, y otros cánceres. El **síndrome de Rothmund-Thompson** es un síndrome poco frecuente asociado a talla baja, telangiectasias cutáneas, manos y pies pequeños, hipoplasia o ausencia de los pulgares y riesgo alto de osteosarcoma. El osteosarcoma puede estar causado también por irradiación de un sarcoma de Ewing, irradiación craneoespinal por tumores del sistema nervioso central o irradiación a dosis altas de otros cánceres. Otros trastornos benignos que pueden estar asociados a transformación maligna en el osteosarcoma son: enfermedad de Paget, encondromatosis, exostosis hereditaria múltiple y displasia fibrosa.

El diagnóstico histopatológico de osteosarcoma se hace mediante demostración de una neoplasia de células fusiformes, polimorfas, de alta malignidad asociadas a formación de hueso y osteoide maligno. Hay 4 tipos histopatológicos de osteosarcoma de grado alto convencional: osteoblástico, fibroblástico, condroblástico y telangiectásico. No hay diferencias significativas en el pronóstico asociadas a los distintos tipos histopatológicos, aunque es posible que el componente condroblástico responda peor a la quimioterapia. Está evaluándose la implicación pronóstica

Tabla 501-1 Comparación de las características del osteosarcoma y de los tumores de la familia del sarcoma de Ewing

CARACTERÍSTICA	OSTEOSARCOMA	FAMILIA DE TUMORES DEL SARCOMA DE EWING
Edad	Segunda década	Segunda década
Raza	Todas	Principalmente blancos
Sexo (M:F)	1,5:1	1,5:1
Célula	Célula fusiforme productora de osteoide	Célula redonda pequeña indiferenciada, probable origen nervioso
Predisposición	Retinoblastoma, síndrome de Li-Fraumeni, enfermedad de Paget, radioterapia	Ninguna conocida
Localización	Metáfisis de huesos largos	Diáfisis de huesos largos, huesos planos
Presentación	Dolor y tumefacción local; antecedente de lesión frecuente	Dolor y tumefacción local; fiebre
Signos radiográficos	Destrucción esclerótica (lítica con menos frecuencia); patrón en sol naciente	Principalmente lítica, reacción perióstica multilaminar («capas de cebolla»)
Diagnóstico diferencial	Sarcoma de Ewing, osteomielitis	Osteomielitis, granuloma eosinófilo, linfoma, neuroblastoma, rabdomiosarcoma
Metástasis	Pulmones, huesos	Pulmones, huesos
Tratamiento	Quimioterapia Extirpación quirúrgica del tumor primario	Quimioterapia Radioterapia y/o cirugía del tumor primario
Pronóstico	Curación del 70% sin metástasis; supervivencia ≤20% con metástasis al hacer el diagnóstico	Curación del 60% sin metástasis; supervivencia del 20-30% con metástasis al hacer el diagnóstico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Anderson JL, Denny CT, Tap WD, et al: Pediatric sarcomas: translating molecular pathogenesis of disease to novel therapeutic possibilities, *Pediatr Res* 72(2):112-121, 2012.

Arndt CAS, Rose PS, Folpe A, et al: Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence, *Mayo Clin Proc* 87:475-487, 2012.

Arndt CAS, Stoner JA, Hawkins DS, et al: Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: Children's Oncology Group study D9803, *J Clin Oncol* 27:5182-5188, 2009.

Hawkins DS, Gupta AA, Rudzinski ER: What is new in the biology and treatment of pediatric rhabdomyosarcoma? *Curr Opin Pediatr* 26(1):50-56, 2014.

Hawkins DS, Spunt SL, Skapek SX: Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: soft tissue sarcomas, *Pediatr Blood Cancer* 60:1001-1008, 2013.

Malempati S, Hawkins DS: Rhabdomyosarcoma: review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee experience and rationale for current COG studies, *Pediatr Blood Cancer* 59:5-10, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

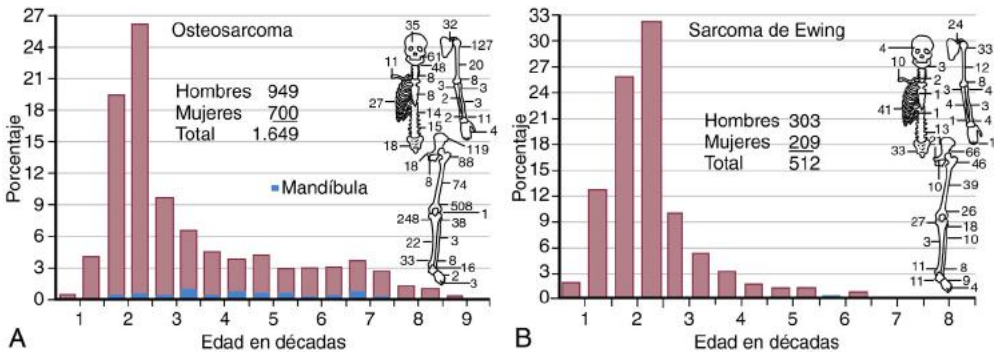

Figura 501-1 **A,** Edad y distribución esquelética de 1.649 casos de osteosarcoma en los archivos de la Clínica Mayo. **B,** Edad y distribución esquelética de 512 casos de sarcoma de Ewing en los archivos de la Clínica Mayo. *(De Unni KK, editor:* Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11,087 cases, *5.ª ed., Filadelfia, 1996, Lippincott-Raven. Reproducido con autorización de la Mayo Foundation.)*

de distintos genes como genes relacionados con la resistencia a fármacos, genes supresores tumorales y genes relacionados con la apoptosis.

El **osteosarcoma telangiectásico** puede confundirse con un quiste óseo aneurismático debido a su aspecto lítico en las radiografías. El osteosarcoma de grado alto se localiza por lo general en la región diafisaria de huesos largos e invade la cavidad medular. También puede asociarse a masa de partes blandas. Hay que distinguir dos variantes de osteosarcoma, paraóstico y perióstico, del osteosarcoma convencional mediante sus signos clínicos característicos. El **osteosarcoma paraóstico** es un tumor bien diferenciado de grado bajo que no invade la cavidad medular y se localiza con más frecuencia en la cara posterior del fémur distal. La resección quirúrgica como tratamiento único es curativa en muchos pacientes y la propensión a las metástasis es baja. El **osteosarcoma perióstico** es una variante infrecuente que se localiza en la superficie del hueso, pero con una tasa más alta de metástasis que el tipo paraóstico, y tiene un pronóstico intermedio.

Manifestaciones clínicas

El dolor, la cojera y la tumefacción son los síntomas iniciales más frecuentes del osteosarcoma. Los síntomas iniciales pueden atribuirse a una lesión deportiva o a un esguince porque estos tumores afectan con más frecuencia a adolescentes activos; todo dolor óseo o articular que no responde al tratamiento conservador en un plazo de tiempo razonable debe evaluarse de manera exhaustiva. Los hallazgos clínicos adicionales pueden ser limitación de la movilidad, derrame articular, dolor a la palpación y aumento de temperatura. Los resultados de los análisis de laboratorio ordinarios, como hemograma completo y pruebas bioquímicas, suelen ser normales, aunque puede estar elevada la fosfatasa alcalina o la lactato deshidrogenasa.

Diagnóstico

Debe sospecharse un tumor óseo en un paciente que tiene dolor óseo profundo, que a menudo le despierta por la noche, con una masa palpable y signos radiográficos de una lesión. Esta lesión puede ser mixta, lítica y blástica, pero es habitual la formación de hueso nuevo. La imagen radiográfica típica del osteosarcoma es un **patrón en sol naciente** (fig. 501-2). Si se sospecha un osteosarcoma debe enviarse al paciente a un hospital con experiencia en el tratamiento de estos tumores. La biopsia y la resección quirúrgica debe realizarlas el mismo cirujano de modo que la incisión para la biopsia no comprometa la técnica de conservación de la extremidad definitiva. Por lo general, en el momento de la biopsia inicial se obtiene tejido para pruebas moleculares y biológicas. Antes de la biopsia debe hacerse una RM de la lesión primaria y de todo el hueso para evaluar la proximidad del tumor a vasos sanguíneos y nervios, extensión a partes blandas y articulaciones, y lesiones no contiguas. La evaluación de la metástasis, que debe realizarse antes de la biopsia, comprende TC torácica y gammagrafía ósea para detectar metástasis pulmonares y óseas, respectivamente. El **diagnóstico diferencial** de una lesión ósea lítica comprende histiocitosis, sarcoma de Ewing, linfoma y quiste óseo.

Tratamiento

Con quimioterapia y cirugía, la tasa de supervivencia sin enfermedad a los 5 años de los pacientes con osteosarcoma en una extremidad sin metástasis es del 65-75%. Para lograr la curación es importante una resección

Figura 501-2 Radiografía de un osteosarcoma femoral con formación ósea en «sol naciente» característica.

quirúrgica completa del tumor. El protocolo actual consiste en tratar a los pacientes con quimioterapia preoperatoria para facilitar las técnicas quirúrgicas de conservación de la extremidad y tratar las micrometástasis de inmediato. Hasta el 80% de los pacientes puede tratarse con técnicas de conservación de la extremidad después de la quimioterapia inicial. Es importante reanudar la quimioterapia lo antes posible después de la cirugía. Las metástasis pulmonares presentes en el momento del diagnóstico deben extirparse mediante toracotomía en algún momento de la evolución del tratamiento. Los fármacos activos utilizados en la actualidad en los protocolos de poliquimioterapia para el osteosarcoma convencional son la doxorubicina, el cisplatino, el metotrexato y la ifosfamida.

Uno de los factores pronósticos más importantes en el osteosarcoma es la respuesta histopatológica a la quimioterapia. Un grupo cooperativo internacional está realizando un estudio aleatorizado de la adición postoperatoria de ifosfamida a dosis altas con etopósido a la quimioterapia habitual con doxorubicina, cisplatino y metotrexato para mejorar el pronóstico en pacientes con mala respuesta histopatológica. Los pacientes con buena respuesta histopatológica se asignaron al azar a la adición de interferón α2b pegilado. Los resultados estarán disponibles en poco

booksmedicos.org

tiempo. En pacientes con metástasis, un protocolo nuevo es la adición de ácido zoledrónico, un bisfosfonato, a la quimioterapia intensiva, a la espera de los resultados. Después de una técnica quirúrgica con conservación de la extremidad, es necesaria rehabilitación y fisioterapia intensiva para conseguir la máxima recuperación funcional.

En los pacientes en los que es necesaria una amputación, es fundamental colocar una prótesis y reeducar la marcha pronto para permitirles reanudar las actividades cotidianas lo antes posible. Antes del tratamiento quirúrgico definitivo, los pacientes con tumores en huesos de carga deben aprender a usar muletas para no sobrecargar los huesos debilitados y sufrir una fractura patológica. No se conoce bien la utilidad de la quimioterapia en el osteosarcoma paraóstico o perióstico y por lo general se reserva para pacientes con tumores que tienen un aspecto microscópico de grado alto.

Pronóstico

La resección quirúrgica como tratamiento único es curativa sólo en pacientes con osteosarcoma paraóstico. El osteosarcoma convencional precisa poliquimioterapia. Hasta el 75% de los pacientes con osteosarcoma en una extremidad sin metástasis se curan con los protocolos de poliquimioterapia actuales. El pronóstico no es tan favorable en los pacientes con tumores pélvicos como en los pacientes con tumores primarios de las extremidades. También puede curarse el 20-30% de los pacientes con pocas metástasis pulmonares mediante quimioterapia intensiva y resección de nódulos pulmonares. Los pacientes con metástasis óseas y los que tienen numerosas metástasis pulmonares tienen un pronóstico muy desfavorable. El seguimiento a largo plazo de los pacientes con osteosarcoma es importante para vigilar los efectos tardíos de la quimioterapia, como cardiotoxicidad por antraciclina y pérdida de audición por cisplatino. Los pacientes con metástasis pulmonares aisladas tardías pueden curarse con resección quirúrgica de las metástasis como tratamiento único.

SARCOMA DE EWING

Epidemiología

La incidencia de sarcoma de Ewing en Estados Unidos es de 2,1 casos por millón de niños. Es poco frecuente en niños afroamericanos. El sarcoma de Ewing, un sarcoma óseo indiferenciado, puede originarse también en las partes blandas. El término **familia de tumores del sarcoma de Ewing** se refiere a un grupo de tumores indiferenciados, de células redondas pequeñas que se cree que tienen su origen en la cresta neural y que por lo general tienen la misma translocación cromosómica. Esta familia de tumores comprende el sarcoma de Ewing óseo y de partes blandas y el **tumor neuroectodérmico primitivo** periférico. Los protocolos terapéuticos de estos tumores son los mismos para los de origen óseo o de partes blandas. Las localizaciones anatómicas de los tumores óseos primarios son bastante uniformes entre las extremidades y el eje central (pelvis, columna vertebral y pared torácica). Los tumores primarios originados en la pared torácica se denominan con frecuencia **tumores de Askin.**

Patogenia

La tinción inmunohistoquímica facilita el diagnóstico de sarcoma de Ewing para distinguirlo de los **tumores de células azules, redondas y pequeñas** como el linfoma, el rabdomiosarcoma y el neuroblastoma. Las tinciones inmunohistoquímicas pueden ser positivas para ciertos marcadores nerviosos en las células tumorales (enolasa neuronal específica y S-100), sobre todo en los tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos. No presentan reactividad con marcadores musculares (p. ej., desmina, actina). Además, la tinción MIC-2 (CD99) es positiva habitualmente. En la mayoría de los tumores de la familia del sarcoma de Ewing se observa una translocación cromosómica específica, t(11;22) o una variante de ésta. El análisis de la translocación mediante FISH (hibridación fluorescente in situ) o la reacción en cadena de la polimerasa para los productos génicos de fusión EWS/FLI1 o EWS/ERG se utilizan de manera habitual para el diagnóstico.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas del sarcoma de Ewing son parecidos a los del osteosarcoma. Los síntomas de presentación habituales son: dolor, tumefacción, limitación de la movilidad y dolor a la palpación sobre el hueso o las partes blandas afectadas. Los pacientes con tumores primarios gigantes en la pared torácica pueden tener disnea. Los pacientes con tumores primarios paravertebrales o vertebrales pueden tener síntomas de compresión de la médula espinal. El sarcoma de Ewing se asocia con frecuencia a **manifestaciones sistémicas** como fiebre y pérdida de peso; es posible que los pacientes reciban tratamiento por sospecha de osteomielitis o fiebre idiopática. También es posible un retraso diagnóstico al atribuir el dolor o la tumefacción a una lesión deportiva.

Diagnóstico

Debe sospecharse un diagnóstico de sarcoma de Ewing en un paciente con dolor y tumefacción, con o sin síntomas sistémicos, y con una imagen radiográfica de lesión ósea principalmente lítica con reacción perióstica, la imagen característica en **capas de cebolla** (fig. 501-3). A menudo se observa una masa de partes blandas grandes asociada en la RM o en la TC (fig. 501-4). El **diagnóstico diferencial** comprende osteosarcoma, osteomielitis, histiocitosis de células de Langerhans, linfoma óseo primario, metástasis de neuroblastoma o rabdomiosarcoma en el caso de una lesión exclusivamente de partes blandas. Debe enviarse a los pacientes a un hospital con experiencia en el tratamiento de tumores óseos malignos para evaluación y biopsia. Una evaluación exhaustiva de metástasis comprende TC torácica, gammagrafía ósea y punción-aspiración de médula ósea y biopsia de al menos dos localizaciones. Debe realizarse una RM del tumor y de todo el hueso afectado para determinar la extensión exacta de la masa ósea y de partes blandas y la proximidad del tumor a estructuras vasculonerviosas. Está utilizándose la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa para mejorar la estadificación. Algunos estudios están analizando la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa para evaluar la respuesta al tratamiento.

El mismo cirujano debe hacer la biopsia y la resección quirúrgica para no comprometer la posibilidad de conservar la extremidad por una incisión de biopsia inadecuada. La biopsia de la lesión guiada por TC permite obtener con frecuencia tejido apropiado para el diagnóstico. Es importante obtener tejido adecuado para tinciones especiales y análisis moleculares.

Tratamiento

El mejor tratamiento de los tumores de la familia del sarcoma de Ewing es un método interdisciplinar integral en el que el cirujano, el oncólogo y el radioterapeuta planifican conjuntamente el tratamiento.

Figura 501-3 Radiografía de un sarcoma de Ewing tibial en la que se observa elevación perióstica o «capas de cebolla».

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 501-4 Imagen RM de un sarcoma de Ewing tibial con una masa de partes blandas grande asociada.

La poliquimioterapia es importante porque puede reducir el volumen del tumor rápidamente y por lo general se administra antes de intentar el control local. En Norteamérica, el protocolo de quimioterapia para el sarcoma de Ewing sin metástasis comprende vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido e ifosfamida. La quimioterapia produce habitualmente una disminución de volumen notable de la masa de partes blandas y un alivio del dolor considerable y rápido. El último estudio aleatorizado publicado de pacientes con sarcoma de Ewing sin metástasis mostró un pronóstico significativamente mejor desde el punto de vista estadístico en los pacientes tratados con un ciclo de 14 días que con un ciclo de 21 días. Los estudios en curso están evaluando la adición de inhibidores de topoisomerasa a la quimioterapia convencional y está planeándose investigar la utilidad de los inhibidores del factor de crecimiento seudoinsulínico en ciertos grupos de pacientes. Un estudio de un grupo cooperativo internacional está evaluando si la quimioterapia mielosupresora asociada de rescate con células madre es mejor que la quimioterapia con radioterapia pulmonar en los pacientes con metástasis pulmonares. El sarcoma de Ewing se considera un tumor radiosensible y es posible lograr el control local con radioterapia o cirugía. La radioterapia se asocia a riesgo de segundos cánceres provocados por la radiación, sobre todo osteosarcoma, así como defecto de crecimiento óseo en los pacientes que no han alcanzado la madurez esquelética. Muchos hospitales prefieren la resección quirúrgica, si es posible, para conseguir el control local. Es importante que el paciente use muletas si el tumor se localiza en un hueso de carga para evitar una fractura patológica antes de lograr el control local. La quimioterapia debe reanudarse lo antes posible después de la cirugía.

Pronóstico

Los pacientes con tumores en la región distal de una extremidad, pequeños y sin metástasis tienen el mejor pronóstico, con una tasa de curación de hasta el 75%. Los pacientes con tumores pélvicos tenían, hasta hace poco tiempo, un pronóstico mucho peor. Los pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico, sobre todo óseas o en la médula ósea, tienen un pronóstico malo y menos del 30% sobrevive a largo plazo. En estos pacientes están investigándose métodos nuevos, como la quimioterapia muy intensiva con rescate de células madre de sangre periférica.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes con sarcoma de Ewing es importante por la posibilidad de efectos tardíos del tratamiento, como cardiotoxicidad por antraciclina, segundos tumores, sobre todo en el campo de radiación, y recidivas tardías, incluso 10 años después del diagnóstico inicial.

501.2 Tumores benignos y procesos seudotumorales del hueso

Carola A.S. Arndt

Las lesiones óseas benignas son frecuentes en los niños en comparación con las neoplasias malignas óseas relativamente infrecuentes. Plantean dificultades diagnósticas. Algunas, aunque histológicamente benignas, son potencialmente mortales. Ningún elemento individual de la anamnesis y ninguna prueba diagnóstica es suficiente para descartar un cáncer o indicar la existencia de trastornos no neoplásicos. Cuando el médico se enfrenta a una lesión ósea sin diagnosticar debe considerar una gama amplia de posibilidades diagnósticas. Las lesiones óseas pueden ser indoloras o dolorosas, sobre todo ante una fractura patológica inminente. El dolor nocturno que despierta al niño indica cáncer, pero el alivio de este tipo de dolor con ácido acetilsalicílico es frecuente en lesiones benignas como el osteoma osteoide. Las lesiones de crecimiento rápido se asocian por lo general a cáncer, pero algunas lesiones benignas, como el quiste óseo aneurismático, pueden aumentar de tamaño con más rapidez que la mayoría de los cánceres. Varias enfermedades, como la osteomielitis, pueden simular el aspecto de tumores óseos benignos.

Muchos tumores óseos benignos se diagnostican de manera casual o después de una fractura patológica. El tratamiento de estas fracturas es parecido al de las fracturas no patológicas en la misma localización. Es infrecuente que los tumores óseos benignos interfieran con la consolidación de una fractura. Del mismo modo, las fracturas pocas veces producen cambios o curan estos tumores, que por lo general se tratan después de que la fractura haya consolidado.

Ante la sospecha de lesión ósea siempre hay que hacer radiografías en dos proyecciones. Pueden ser necesarias otras pruebas diagnósticas para hacer el diagnóstico correcto y guiar el tratamiento. Aunque estas lesiones son benignas, muchas pueden precisar intervención.

El **osteocondroma (exostosis)** es uno de los tumores óseos benignos más frecuentes en los niños. Se desconoce su incidencia real porque muchos son completamente asintomáticos y pasan desapercibidos. La mayoría de los osteocondromas se producen en la infancia, en la metáfisis de un hueso largo, sobre todo el fémur distal, el húmero proximal y la tibia proximal. La lesión crece con el niño hasta la madurez esquelética. La mayoría se descubre entre los 5 y los 15 años de edad, cuando el niño o el padre o la madre descubren una masa ósea no dolorosa. Algunos se descubren por irritación por presión durante actividades deportivas o de otro tipo. En las radiografías los osteocondromas son proyecciones pediculadas o con una base ancha en la superficie del hueso, por lo general en una dirección que se aleja de la articulación adyacente. La lesión radiográfica siempre es más pequeña que lo que indica la palpación porque no se ve la cubierta de cartílago sobre la lesión. Esta cubierta de cartílago puede tener un grosor de 1 cm. Tanto la cortical del hueso como la cavidad medular del hueso afectado están en continuidad con la lesión. La degeneración maligna del condrosarcoma es infrecuente en los niños, pero se produce hasta en el 1% de los adultos. No es necesaria la extirpación a menos que la lesión sea lo suficientemente grande para causar síntomas o aumente de tamaño rápidamente.

La **exostosis múltiple hereditaria** es una enfermedad poco frecuente relacionada caracterizada por la presencia de numerosos osteocondromas. Los niños con afectación grave pueden tener talla baja, diferencia de longitud de las extremidades, detención fisaria parcial prematura y deformidad en las cuatro extremidades. Es necesario un seguimiento intensivo de estos pacientes durante el crecimiento.

El **encondroma** es una lesión benigna de cartílago hialino de localización central en el hueso. La mayoría son asintomáticos y se localizan en las manos. Muchos se descubren de modo casual, aunque las fracturas patológicas conducen a menudo al diagnóstico. En las radiografías ocupan el canal medular, son radiotransparentes y bien delimitados. Pueden

booksmedicos.org

presentar calcificaciones punteadas o moteadas en su interior, pero esto es mucho más frecuente en adultos que en niños. Casi todos los encondromas son solitarios. En la mayoría es suficiente la observación, y el legrado y el injerto óseo se reservan para los encondromas sintomáticos o suficientemente grandes para debilitar la estructura ósea. La afectación multifocal se denomina **enfermedad de Ollier** y puede causar displasia ósea, talla baja, diferencia de longitud de las extremidades y deformidad articular. Puede ser necesaria la cirugía para corregir o prevenir dichas deformidades. Si los encondromas múltiples se asocian a angiomas de partes blandas se denominan **síndrome de Maffucci.** En estas dos enfermedades multifocales se observado una tasa alta de transformación maligna.

El **condroblastoma** es un tumor poco frecuente localizado por lo general en la epífisis de los huesos largos. La mayoría de los pacientes están en la segunda década de su vida y tienen dolor ligero o moderado en la articulación adyacente. La atrofia muscular y el dolor a la palpación pueden ser los únicos hallazgos clínicos. La imagen radiográfica es una lesión radiotransparente bien delimitada en la epífisis o en la apófisis, a veces con extensión metafisaria a través de la fisis. La proximidad a la articulación puede producir deformación del hueso subcondral, derrame o erosión intraarticular. Es importante detectarlo porque la mayoría puede curarse con legrado e injerto óseo antes de que destruya la articulación.

El **fibroma condromixoide** es un tumor óseo benigno poco frecuente en los niños. Esta lesión metafisaria produce habitualmente dolor espontáneo y a la palpación. A veces es asintomático. La imagen radiográfica es una lesión radiotransparente metafisaria, lobulada y excéntrica con bordes escleróticos, festoneados y nítidos. Su localización más frecuente es la extremidad inferior. El tratamiento habitual consiste en legrado e injerto óseo o resección en bloque.

El **osteoma osteoide** es un tumor óseo benigno pequeño. La mayoría de estos tumores se diagnostican entre los 5 y los 20 años de edad. El cuadro clínico es característico, con dolor persistente de intensidad creciente que a menudo empeora por la noche y mejora con ácido acetilsalicílico. Es más frecuente en los niños que en las niñas. Puede afectar a cualquier hueso, pero las localizaciones más frecuentes son el fémur y la tibia proximal. Si se localiza en una vértebra puede causar escoliosis o síntomas que imitan un trastorno neurológico. La exploración puede revelar cojera, atrofia y debilidad si afecta a la extremidad inferior. La palpación y el arco de movilidad no alteran el malestar. Las radiografías son características, con una radiotransparencia redonda u oval metafisaria o diafisaria (0,5-1 cm de diámetro) rodeada de hueso esclerótico. La radiotransparencia central, o nido, capta intensamente en la gammagrafía ósea. Alrededor del 25% de los osteomas osteoides no son visibles en las radiografías simples, pero pueden detectarse mediante TC. La RM no es muy sensible para detectar los osteomas osteoides debido a su tamaño pequeño y a su localización adyacente a hueso cortical grueso. El tratamiento consiste en la extirpación de la lesión mediante resección en bloque, legrado o ablación percutánea del nido guiada por TC. Los pacientes con poco dolor pueden tratarse con salicilatos. Algunos osteomas osteoides desaparecen de manera espontánea después de la madurez esquelética.

El **osteoblastoma** es un tumor de crecimiento progresivo, destructivo localmente con predilección por las vértebras, aunque puede localizarse en cualquier hueso. La mayoría de los pacientes notan un inicio gradual de dolor sordo, que puede estar presente durante meses antes de que el paciente solicite asistencia médica. Las lesiones vertebrales pueden producir síntomas o déficits neurológicos. La imagen radiográfica es variable y menos característica que la de otros tumores benignos. Alrededor del 25% produce cambios que hacen sospechar un tumor maligno, lo que hace necesaria la biopsia en muchos pacientes. Las lesiones vertebrales expansivas afectan con frecuencia a los elementos posteriores. El tratamiento consiste en legrado e injerto óseo o extirpación en bloque. Al tratar lesiones vertebrales hay que tener precaución para conservar las raíces nerviosas. Puede ser necesaria una estabilización quirúrgica de la columna vertebral.

Los **fibromas (fibroma no osificante, defecto fibroso cortical, defecto fibroso metafisario)** son lesiones fibrosas del hueso presentes en el 40% de los niños mayores de 2 años. Lo más probable es que sean un defecto de osificación más que una neoplasia y suelen ser asintomáticos. La mayoría se descubre de manera accidental al realizar radiografías por otros motivos, generalmente para descartar una fractura después de un traumatismo. A veces se producen fracturas patológicas a través de lesiones grandes poco frecuentes. La exploración física suele ser anodina. Las radiografías muestran una transparencia excéntrica bien delimitada en la cortical metafisaria. Las lesiones pueden ser multicamerales y expansivas, con extensión desde la cortical hasta el hueso medular. El eje mayor de la lesión es paralelo al del hueso. Alrededor del 50% son bilaterales o múltiples. La mayoría de las lesiones no precisa biopsia ni tratamiento debido a su aspecto radiográfico característico. Puede producirse una remisión espontánea después de la madurez esquelética. Puede ser recomendable el legrado e injerto óseo en lesiones que ocupan >50% del diámetro óseo por el riesgo de fractura patológica.

Los **quistes óseos unicamerales** pueden estar presentes a cualquier edad en la infancia pero son infrecuentes en menores de 3 años y después de la madurez esquelética. Se desconoce la causa de estas lesiones con contenido líquido. Algunos desaparecen de manera espontánea después de alcanzar la madurez esquelética. La mayoría son asintomáticos hasta el diagnóstico, que habitualmente se hace después de una fractura patológica. Estas fracturas pueden producirse por un traumatismo relativamente banal, como al lanzar o recibir una pelota. Los quistes óseos unicamerales se ven en las radiografías como lesiones solitarias de localización central en la porción medular del hueso. Estos quistes son más frecuentes en la región proximal del húmero y del fémur. Muchas veces se extienden hasta la fisis (pero sin atravesar) y están bien delimitados. La cortical se expande pero sin exceder la anchura de la fisis adyacente. El tratamiento consiste en permitir que consolide la fractura patológica, seguido de punción-aspiración e inyección de metilprednisolona o médula ósea. En algunos pacientes es necesario repetir las inyecciones, el legrado y el injerto óseo para tratar lesiones recidivantes.

El **quiste óseo aneurismático** es una lesión reactiva del hueso observada en personas menores de 20 años. La lesión se caracteriza por espacios cavernosos que contienen sangre y agregados sólidos de tejido. Aunque su localización más frecuente es el fémur, la tibia y la columna vertebral, esta lesión expansiva y progresivamente creciente puede afectar a cualquier hueso. Son frecuentes el dolor y la tumefacción. La afectación vertebral puede producir compresión de la médula espinal o de una raíz nerviosa y puede estar asociada a síntomas neurológicos, incluso parálisis. Las radiografías muestran destrucción lítica excéntrica y expansión de la metáfisis rodeada por un halo óseo esclerótico delgado. Afecta con más frecuencia a los elementos posteriores vertebrales que al cuerpo vertebral. A diferencia de la mayoría de los otros tumores óseos benignos, que por lo general están confinados en un solo hueso, los quistes óseos aneurismáticos pueden afectar a las vértebras adyacentes. Es característico un crecimiento rápido que puede generar confusión con una neoplasia maligna. El tratamiento consiste en legrado e injerto óseo o extirpación. Las lesiones vertebrales pueden precisar estabilización quirúrgica después de la extirpación. Igual que en otros tumores benignos, hay que tener cuidado para no lesionar las raíces nerviosas y otras estructuras vitales. En el 20-30% de los pacientes se produce una recidiva después del tratamiento quirúrgico, con más frecuencia en los niños pequeños que en los mayores y habitualmente en los dos años siguientes al tratamiento inicial.

La **displasia fibrosa** es una anomalía del desarrollo caracterizada por sustitución fibrosa del hueso esponjoso. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples (poliostóticas), relativamente estables o progresivamente más graves. La mayoría de los niños son asintomáticos, aunque los que tienen afectación craneal pueden tener tumefacción o exoftalmos. El dolor y la cojera son característicos de afectación femoral proximal. La diferencia de longitud de las extremidades inferiores, el arqueamiento de la tibia o el fémur y las fracturas patológicas pueden ser los síntomas de presentación. La tríada de enfermedad poliostótica, pubertad precoz y pigmentación cutánea se denomina síndrome de Albright. Los signos radiográficos de la displasia fibrosa son una lesión expansiva lítica o en vidrio deslustrado en la metáfisis o en la diáfisis. La lesión está bien delimitada y suele estar rodeada por un halo de hueso esclerótico. Puede haber arqueamiento, sobre todo del fémur proximal. Por lo general el tratamiento consiste en observación. El tratamiento quirúrgico está indicado en pacientes con deformidad progresiva o fracturas patológicas inminentes. El injerto óseo no consigue tan buen resultado en el tratamiento de la displasia fibrosa como en otros tumores benignos porque la lesión recidiva a menudo en el hueso injertado. A menudo son necesarias técnicas quirúrgicas de reconstrucción para proporcionar estabilidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La **displasia osteofibrosa** afecta a los niños de 1-10 años. Esta lesión afecta generalmente a la tibia. Sus características clínicas, radiográficas e histológicas son diferentes de la displasia fibrosa. La mayoría de los niños presenta tumefacción anterior o aumento de tamaño de la pierna. La progresión es improbable después de los 10 años de edad. Las radiografías muestran una o varias lesiones diafisarias corticales transparentes rodeadas de esclerosis. La imagen radiográfica recuerda mucho a la del adamantinoma, una neoplasia maligna, por lo que se realiza biopsia con más frecuencia que en otros tumores óseos benignos. El tratamiento es la observación. Algunas lesiones curan de manera espontánea. La extirpación y el injerto óseo deben retrasarse hasta que el niño haya cumplido 10 años porque la tasa de recidiva es muy alta antes de esta edad. Las fracturas patológicas consolidan con inmovilización.

La **histiocitosis de células de Langerhans** es una enfermedad monostótica o poliostótica que puede afectar también a la piel, el hígado y otros órganos. La enfermedad monostótica debe distinguirse de otras formas de histiocitosis de células de Langerhans (variantes de Hand-Schüller-Christian o Letterer-Siwe), que pueden tener un pronóstico menos favorable (v. cap. 507). La histiocitosis de células de Langerhans aparece habitualmente durante las tres primeras décadas de vida y es más frecuente en niños de 5-10 años. Afecta con más frecuencia al cráneo, pero puede afectar a cualquier hueso. Los pacientes presentan habitualmente dolor local y tumefacción. Es frecuente la presencia de dolor a la palpación y aumento de temperatura notables en la región del hueso afectado. Las lesiones vertebrales pueden causar dolor, rigidez y síntomas neurológicos ocasionales. La imagen radiográfica de las lesiones óseas es parecida en todas las formas de histiocitosis de células de Langerhans, pero es suficientemente variable para parecerse a otras muchas lesiones óseas benignas y malignas. Las lesiones radiotransparentes tienen bordes nítidos o irregulares con expansión del hueso afectado y formación de hueso nuevo perióstico. La afectación vertebral puede causar compresión uniforme o aplanamiento del cuerpo vertebral. Debe realizarse una serie ósea radiográfica porque la afectación poliostótica y las lesiones craneales características son muy indicativas de granuloma eosinófilo. A menudo es necesaria una biopsia para confirmar el diagnóstico porque el diagnóstico diferencial radiográfico es muy amplio. El tratamiento consiste en legrado e injerto óseo, radioterapia a dosis baja o inyección de corticoide. En las lesiones asintomáticas puede ser razonable la observación, porque la mayoría de las lesiones óseas desaparecen de manera espontánea y no reaparecen. Los niños con lesiones óseas precisan una evaluación de la afectación visceral porque el tratamiento de la enfermedad de Hand-Schüller-Christian y de la enfermedad de Letterer-Siwe es más complejo y a menudo sistémico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **502**

Retinoblastoma

Nidale Tarek y Cynthia E. Herzog

El retinoblastoma es un cáncer embrionario de la retina y el tumor intraocular más frecuente en los niños. Aunque en Estados Unidos y en los países desarrollados la tasa de supervivencia de los niños con retinoblastoma es muy alta, el retinoblastoma produce metástasis y la muerte en más del 50% de los niños en todo el mundo. Además, la pérdida visual asociada y los efectos secundarios del tratamiento son problemas importantes que están pendientes de una solución.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos se diagnostican cada año alrededor de 250-350 casos nuevos de retinoblastoma, sin predilección racial ni sexual. La incidencia de retinoblastoma acumulada a lo largo de la vida es de 1:20.000 nacidos vivos y el retinoblastoma supone el 4% de todos los cánceres pediátricos. La mediana de edad al hacer el diagnóstico es de 2 años y más del 90% de los casos se diagnostica en menores de 5 años. En conjunto, alrededor del 66-75% de los niños con retinoblastoma tiene un tumor unilateral y el resto un retinoblastoma bilateral. La afectación bilateral es más frecuente en niños pequeños, sobre todo en los diagnosticados antes de 1 año de edad y siempre es hereditaria. Es probable un aumento del riesgo de retinoblastoma en los niños concebidos mediante fecundación in vitro.

El retinoblastoma puede ser hereditario o esporádico. Los casos hereditarios se diagnostican habitualmente a una edad más temprana, y son multifocales y bilaterales, mientras que los casos esporádicos se diagnostican habitualmente en niños mayores con afectación unifocal y unilateral. La forma hereditaria se asocia a pérdida de función del **gen del retinoblastoma *(RB1)*** mediante mutación o deleción. El gen *RB1* se localiza en el cromosoma 13q14 y codifica la **proteína del retinoblastoma,** una proteína supresora tumoral que controla la transición de fase del ciclo celular y participa en la apoptosis y en la diferenciación celular. Se han identificado muchas mutaciones causales diferentes, como translocaciones, deleciones, inserciones, mutaciones puntuales y modificaciones epigenéticas como metilación génica. El tipo de mutación predisponente puede afectar la penetrancia y la expresividad de desarrollo de retinoblastoma.

Según el modelo de oncogénesis de «dos impactos» de Knudson, son necesarias 2 mutaciones para el desarrollo del retinoblastoma (v. cap. 492). En el retinoblastoma hereditario, la primera mutación del gen *RB1* se hereda a través de células germinales y después se produce la segunda mutación en células retinianas somáticas. Las segundas mutaciones que producen retinoblastoma causan a menudo una pérdida del alelo normal y una pérdida concomitante de heterocigosidad. Los progenitores y los hermanos de un niño con una mutación de línea germinal deben acudir a un especialista en genética para realizar análisis. La mayoría de los niños con retinoblastoma hereditario tienen mutaciones germinales nuevas espontáneas y ambos progenitores tienen genes de retinoblastoma de tipo natural. Debe realizarse una exploración retiniana a todos los familiares de primer grado de un niño con sospecha o confirmación de retinoblastoma hereditario para identificar retinomas o cicatrices retinianas que pueden indicar retinoblastoma hereditario incluso sin que llegue a aparecer un retinoblastoma maligno. En el retinoblastoma esporádico las dos mutaciones se producen en células retinianas somáticas. Los portadores heterocigotos de mutaciones *RB1* oncógenas tienen expresión fenotípica variable.

PATOGENIA

En el análisis histopatológico el retinoblastoma es un tumor de células azules redondas pequeñas con formación de rosetas (rosetas de Flexner-Wintersteiner). Puede originarse en cualquiera de las capas nucleadas de la retina y tener diversos grados de diferenciación. El retinoblastoma suele crecer más rápido que su vascularización, lo que produce necrosis y calcificación.

Los tumores endofíticos se originan en la superficie interna de la retina y crecen al interior del vítreo, aunque también pueden crecer como tumores suspendidos en el propio vítreo, lo que se denomina **siembra vítrea.** Los tumores exofíticos crecen desde la capa retiniana externa y pueden causar desprendimiento retiniano. Los tumores infiltrantes difusos crecen dentro de la retina y permanecen planos, pero son menos frecuentes y pueden causar neovascularización del iris. Los tumores pueden ser también tanto endofíticos como exofíticos. Estos tumores pueden propagarse mediante extensión directa a la coroides o a lo largo del nervio óptico más allá de la lámina cribosa hasta el sistema nervioso central o mediante diseminación hematógena o linfática a distancia, como a los huesos, la médula ósea y los pulmones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El retinoblastoma se presenta de manera característica con **leucocoria,** un reflejo pupilar blanco (fig. 502-1), que a menudo se observa por primera vez ante la ausencia de un reflejo rojo durante una exploración ordinaria de un recién nacido o de un niño sano, o en una fotografía con flash del niño. El estrabismo es a menudo un síntoma inicial de presentación. Al avanzar la enfermedad puede producir disminución de la visión, inflamación orbitaria, hifema e irregularidad pupilar. Sólo el 10% de los retinoblastomas se detecta mediante cribado oftalmológico ordinario en el contexto de un antecedente familiar.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los hallazgos oftalmológicos característicos de masa retiniana blanca-gris calcárea de consistencia friable y blanda.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arndt CAS, Rose PS, Folpe A, et al: Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence, *Mayo Clin Proc* 87:475-487, 2012.

Balamuth N, Womer R: Ewing's sarcoma, *Lancet Oncol* 11(2):184-192, 2010.

Campanacci M, Capanna R, Picci P: Unicameral and aneurysmal bone cysts, *Clin Orthop Relat Res* 204:25-36, 1986.

Campanacci M, Laus M: Osteofibrous dysplasia of the tibia and fibula, *J Bone Joint Surg Am* 63:367-375, 1981.

Dahlin DC, Ivins JC: Benign chondroblastoma: a study of 125 cases, *Cancer* 30:401-413, 1972.

De Alava E, Gerald WL: Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family, *J Clin Oncol* 18:204-213, 2000.

Freiberg AA, Loder RT, Heidelberger KT: Aneurysmal bone cysts in young children, *J Pediatr Orthop* 14:86-91, 1994.

Gorlick R, Janeway K, Lessnick S, et al: Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: bone tumors, *Pediatr Blood Cancer* 60:1009-1015, 2013.

Grier RJ: Surgical options for children with osteosarcoma, *Lancet Oncol* 6:85-92, 2005.

Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al: Langerhans cell histiocytosis: guidelines for diagnosis, clinical workup and treatment for patients till the age of 18 years, *Pediatr Blood Cancer* 60:175-184, 2013.

Hwang N, Grimer RJ, Carter SR, et al: Early results of a non-invasive extendible prosthesis for limb-salvage surgery in children with bone tumours, *J Bone Joint Surg Br* 94(2):265-269, 2012.

Kneisl JS, Simon MA: Medical management compared with operative treatment for osteoid osteoma, *J Bone Joint Surg Am* 74:179-185, 1992.

Mavrogenis AF, Papagelopoulos PJ, Soucacos PN: Skeletal osteochondromas revisited, *Orthopedics* 31, 2008, ii.

Meyers P, Schwartz C, Krailo M, et al: Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival—a report from the Children's Oncology Group, *J Clin Oncol* 26:633-638, 2008.

Pavone V, Caff G, Di Silvestri C, et al: Steroid injections in the treatment of humeral unicameral bone cysts: long-term follow-up and review of the literature, *Eur J Orthop Surg Traumatol* 24(4):497-503, 2014.

Schmale GA, Conrad EU III, Raskind WH: The natural history of hereditary multiple exostoses, *J Bone Joint Surg Am* 76:986-992, 1994.

Womer RB, West DC, Krailo M, et al: Randomized controlled trial of interval compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group, *J Clin Oncol* 30:4148-4154, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

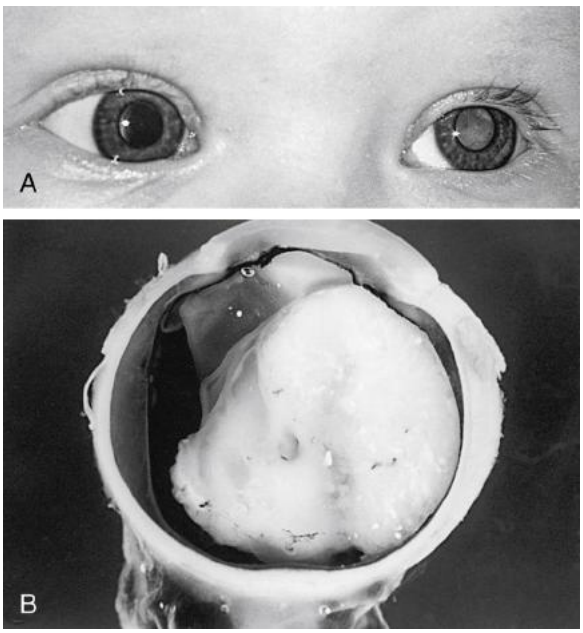

Figura 502-1 **A,** Se observa leucocoria en el ojo izquierdo de este niño con retinoblastoma. **B,** Se aprecia una masa tumoral blanca grande en la cámara posterior del ojo enucleado. *(De Shields JA, Shields CL: Current management of retinoblastoma,* Mayo Clin Proc *69:50-56, 1994.)*

Las pruebas de imagen no son diagnósticas y las biopsias están contraindicadas. La oftalmoscopia indirecta con lámpara de hendidura puede detectar el retinoblastoma pero una evaluación completa precisa una exploración con anestesia general por un oftalmólogo experto para conseguir una visualización completa de ambos ojos, que además permite fotografiar y mapear los tumores. El desprendimiento retiniano o la hemorragia vítrea pueden dificultar la evaluación.

Para evaluar la extensión de la enfermedad intraocular y la diseminación extraocular se emplea ecografía, TC o RM de la órbita. A veces (~60%) se detecta un tumor en la región pineal (neuroectodermo primitivo) en un niño con retinoblastoma hereditario y bilateral, y se denomina **retinoblastoma trilateral.** La RM permite evaluar mejor la afectación del nervio óptico. Son infrecuentes las metástasis al hacer el diagnóstico. Sólo es necesario analizar el líquido cefalorraquídeo y de la médula ósea para detectar metástasis si lo indican otros signos clínicos, de laboratorio o de imagen.

El **diagnóstico diferencial** del retinoblastoma comprende otras causas de leucocoria, como vítreo primario hiperplásico persistente, enfermedad de Coats, hemorragia vítrea, catarata, endoftalmitis por *Toxocara canis,* coloboma coroideo, retinopatía de prematuridad y vitreorretinopatía exudativa familiar.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende del tamaño y la localización del retinoblastoma, si se localiza en el ojo o se ha propagado al encéfalo o al resto del cuerpo y si es hereditario o esporádico. El objetivo principal del tratamiento siempre es la curación y los secundarios son conservar la visión y el propio ojo, y disminuir el riesgo de efectos secundarios tardíos, sobre todo cánceres secundarios. La enucleación primaria se realiza con menos frecuencia gracias a las nuevas modalidades de control local de los tumores intraoculares y a la quimioterapia sistémica.

La mayoría de los casos unilaterales son un tumor grande y solitario. Se realiza una enucleación si no es posible conservar una visión útil. En los casos bilaterales la quimiorreducción combinada con **terapia focal** (fotocoagulación láser o crioterapia) ha sustituido al método clásico de enucleación del ojo más afectado e irradiación del otro ojo. Si es factible, los tumores pequeños pueden tratarse con terapia focal y seguimiento exhaustivo para detectar recidiva o crecimiento de un tumor nuevo. Los tumores más grandes suelen responder a la poliquimioterapia con carboplatino, vincristina y etopósido. Si fracasa este tratamiento puede aplicarse radioterapia con haz externo, aunque puede causar una deformidad orbitaria considerable y aumentar la incidencia de segundos cánceres en pacientes con mutaciones *RB1* de línea germinal. La braquiterapia, o radioterapia en placa epiescleral, es una opción con menos morbilidad. Puede ser necesaria la enucleación en los tumores que no responden al tratamiento o que recidivan. Otras opciones terapéuticas en fase de investigación en la actualidad son otros fármacos antineoplásicos como el topotecán, otros métodos de administración de quimioterapia como periocular, intravítrea o infusión en la arteria oftálmica y poliquimioterapia intensa con rescate de células madre autólogas en pacientes con metástasis.

PRONÓSTICO

En Estados Unidos el tratamiento moderno cura alrededor del 95% de los niños con retinoblastoma. Los métodos actuales de quimioterapia combinada con terapia focal intentan conservar una visión útil y evitar la radiación con haz externo o la enucleación. Las exploraciones oftalmológicas seriadas deben continuar hasta que el niño cumple 7 años. Por desgracia, el diagnóstico de retinoblastoma se retrasa en muchos niños de países subdesarrollados, lo que permite la propagación del tumor fuera de la órbita. El pronóstico de los niños con retinoblastoma con expansión fuera del ojo es malo. El retinoblastoma trilateral, que afecta a ambos ojos y a la región pineal, es mortal casi siempre.

Los niños con mutaciones *RB1* de línea germinal tienen un riesgo considerable de presentar un segundo tumor, sobre todo osteosarcoma y también sarcomas de partes blandas y melanoma maligno. El riesgo de segundo tumor aumenta todavía más con la radioterapia. Otros efectos adversos tardíos relacionados con la radiación son las cataratas, las deformidades de crecimiento orbitario, la disfunción lagrimal y la lesión vascular retiniana tardía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **503**

Neoplasias gonadales y de células germinales

Cynthia E. Herzog y Winston W. Huh

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores malignos gonadales y de células germinales (TCG) son poco frecuentes, con una incidencia de 12 casos por millón de personas menores de 20 años. La mayoría de los tumores malignos de las gónadas en los niños son TCG. La incidencia varía según la edad y el sexo, pero la incidencia de TCG en adolescentes masculinos ha aumentado con el tiempo. Los tumores sacrococcígeos predominan en lactantes femeninas. Los TCG testiculares predominan antes de los 4 años y después de la pubertad. El síndrome de Klinefelter se asocia a aumento del riesgo de TCG mediastínico. El síndrome de Down, la criptorquidia, la esterilidad, la atrofia testicular, la microlitiasis testicular, el síndrome de disgenesia testicular y las hernias inguinales se asocian a aumento del riesgo de cáncer testicular. El riesgo de cáncer testicular en pacientes con criptorquidia disminuye pero no desaparece si se realiza una orquidopexia antes de los 13 años. El riesgo de TCG testicular es más alto en familiares de primer grado y máximo en gemelos monocigotos.

PATOGENIA

Los TCG y el resto de tumores gonadales se originan en células germinales primordiales y en el epitelio celómico, respectivamente. Los TCG testiculares y sacrococcígeos que aparecen en la primera infancia tienen de manera característica deleciones en los brazos del cromosoma 1p y 6q y ganancias en 1q, y ausencia del isocromosoma 12p que es muy característica de TCG malignos del adulto. Los TCG testiculares pueden

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dimaras H, Kimani K, Dimba EAO, et al: Retinoblastoma, *Lancet* 379:1436-1446, 2012.

Dunkel IJ, Jubran RF, Gururangan S, et al: Trilateral retinoblastoma: potentially curable with intensive chemotherapy, *Pediatr Blood Cancer* 54(3):384-387, 2010.

Kaliki S, Shields CL, Shah SU, et al: Postenucleation adjuvant chemotherapy with vincristine, etoposide, and carboplatin for the treatment of high-risk retinoblastoma, *Arch Ophthalmol* 129(11):1422-1427, 2011.

Kleinerman RA, Yu CL, Little MP, et al: Variation of second cancers risk by family history of retinoblastoma among long-term survivors, *J Clin Oncol* 30:950-957, 2012.

MacCarthy A, Bayne AM, Draper GJ, et al: Non-ocular tumours following retinoblastoma in Great Britain 1951 to 2004, *Br J Ophthalmol* 93:1159-1162, 2009.

Nichols KE, Walther S, Chao E, et al: Recent advances in retinoblastoma genetic research, *Curr Opin Ophthalmol* 20:351-355, 2009.

Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, et al: Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report No. 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds, *Arch Ophthalmol* 129(11):1399-1406, 2011.

Shields CL, Shields JA: Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy, *Curr Opin Ophthalmol* 21:203-221, 2010.

Woo KI, Harbour W: Review of 676 second primary tumors in patients with retinoblastoma, *Arch Ophthalmol* 128(7):865-870, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

presentar también pérdida de sellado genómico. Los TCG ováricos de niñas mayores tienen de manera característica deleciones en 1p y ganancias en 1q y 21. Es fundamental analizar muchos cortes para confirmar el diagnóstico correcto porque los TCG pueden contener elementos malignos y benignos mixtos en distintas zonas del tumor. Los numerosos tipos histopatológicos de TCG son teratoma (maduro e inmaduro), tumor del seno endodérmico y carcinoma embrionario (fig. 503-1). Los tumores gonadales no de células germinales del ovario son tumores epiteliales (seroso y mucinoso) y del estroma del cordón sexual, y los del testículo son tumores del cordón/estroma sexual (p. ej., células de Leydig, células de Sertoli). Se han observado mutaciones *DICER1* en cánceres ováricos no epiteliales, sobre todo en tumores de Sertoli-Leydig.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de las neoplasias de células germinales depende de la localización. Los tumores ováricos suelen ser bastante grandes en el momento del diagnóstico (fig. 503-2). Los TCG extragonadales pueden localizarse en la línea media, como la región supraselar, la región pineal, el cuello, el mediastino y las regiones retroperitoneal y sacrococcígea (fig. 503-3). Los síntomas están relacionados con el efecto masa, pero los TCG intracraneales se presentan a menudo con déficits de la hipófisis anterior y posterior (v. cap. 497).

La concentración **sérica de α-fetoproteína (AFP)** es alta en los tumores del seno endodérmico y puede estar mínimamente elevada en los teratomas. Los lactantes sanos tienen una concentración alta de AFP que se normaliza a la edad de 8 meses. Por tanto, en este grupo debe interpretarse con cautela una AFP alta. El coriocarcinoma y los germinomas producen un aumento de la subunidad β de la **gonadotropina coriónica humana,** segregada por los sincitiotrofoblastos. La lactato deshidrogenasa, aunque inespecífica, puede ser un marcador útil. Si están elevados, estos marcadores permiten confirmar el diagnóstico y hacer un seguimiento de la respuesta del tumor y de la recidiva. En pacientes con tumores intracraneales deben analizarse estos marcadores en suero y en líquido cefalorraquídeo.

El diagnóstico empieza por la exploración física y las pruebas de imagen, con radiografías simples del tórax y ecografía abdominal. La TC o la RM definen mejor el tumor primario. Si hay una sospecha firme

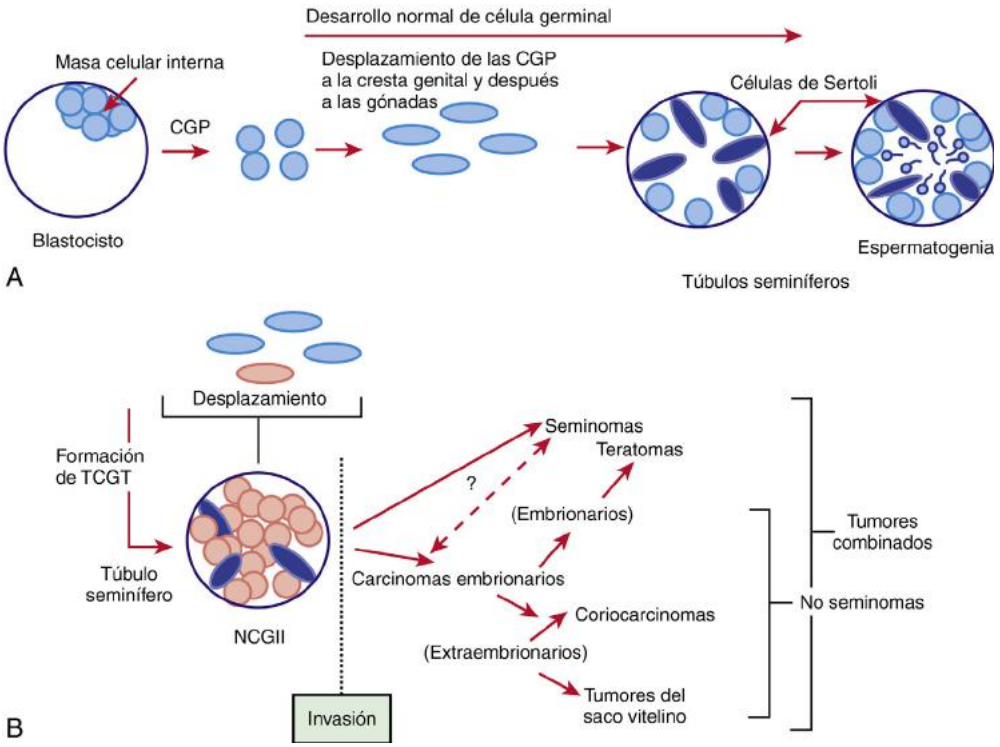

Figura 503-1 **A,** Desarrollo normal de la célula germinal. **B,** Modelo del origen y la histogénesis de los diferentes tipos de tumores de células germinales testiculares. *CGP,* célula germinal primaria; *NCGII,* neoplasia de células germinales intratubular inclasificable; *TCGT*, tumor(es) de células germinales testicular.

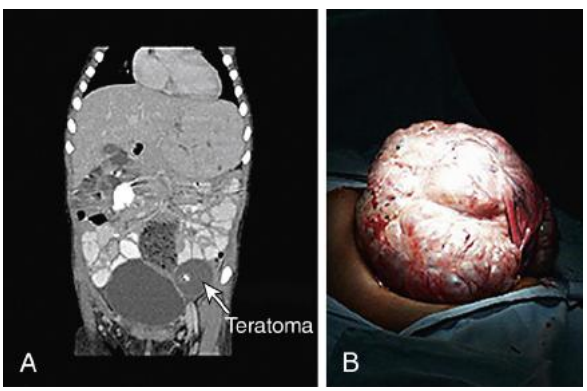

Figura 503-2 **A,** RM después de nacer en la que se observa un teratoma ovárico izquierdo con calcificación ósea. **B,** Teratoma ovárico gigante. *(De Lakhoo K. Neonatal teratomas.* Early Hum Dev *86(10):643-647, 2010.)*

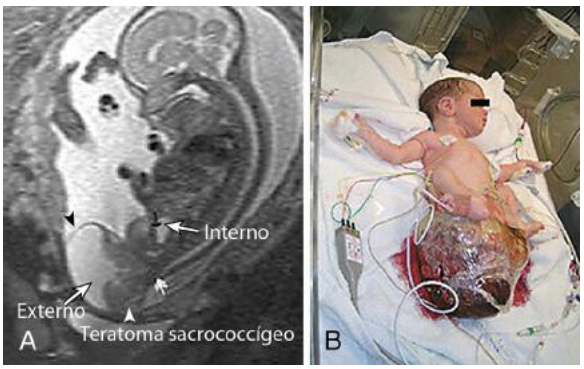

Figura 503-3 **A,** RM antes de nacer en la que se observa un teratoma sacrococcígeo con un componente interno pequeño y externo grande. **B,** Teratoma sacrococcígeo sangrante grande después de nacer. *(De Lakhoo K. Neonatal teratomas.* Early Hum Dev *86(10):643-647, 2010.)*

booksmedicos.org

de cáncer de células germinales es apropiada una estadificación preoperatoria con TC torácica y gammagrafía ósea. La resección quirúrgica primaria está indicada en los tumores extirpables. En pacientes mayores con tumores testiculares puede ser necesario obtener una muestra de los ganglios linfáticos retroperitoneales para determinar la extensión de la enfermedad y facilitar la planificación terapéutica. Los tumores ováricos precisan también una evaluación quirúrgica detallada con extirpación de ganglios linfáticos y lavados pélvicos para análisis citológico de diseminación peritoneal. El diagnóstico de tumores intracraneales puede hacerse con pruebas de imagen y determinaciones de AFP o gonadotropina coriónica humana β en suero y en líquido cefalorraquídeo.

Los **gonadoblastomas** son frecuentes en pacientes con disgenesia gonadal y partes o todo un cromosoma Y. La disgenesia gonadal se caracteriza por un fallo de la masculinización completa de los genitales externos. Si se diagnostica este síndrome, se realizan pruebas de imagen de las gónadas con ecografía o TC y la resección quirúrgica del tumor es curativa habitualmente. Se recomienda la resección profiláctica de las gónadas disgenésicas en el momento del diagnóstico porque es frecuente la formación de gonadoblastomas, algunos de los cuales pueden contener elementos de TCG malignos. Los gonadoblastomas pueden producir una cantidad anómala de estrógeno.

Los **teratomas** forman masas en distintas localizaciones. No se asocian a aumento de los marcadores a menos que exista malignidad. Se localizan con más frecuencia en la región sacrococcígea. Los teratomas sacrococcígeos son más frecuentes en lactantes y pueden diagnosticarse en la etapa intrauterina o al nacer, con más frecuencia en niñas. La tasa de cáncer en esta localización varía, desde <10% en menores de 2 meses hasta >50% en mayores de 4 meses.

Los **germinomas** pueden ser intracraneales, mediastínicos o gonadales. En el ovario se denominan **disgerminomas** y en el testículo **seminomas.** Habitualmente son masas con marcadores tumorales negativos a pesar de su malignidad. El tumor del seno endodérmico o del saco vitelino y el coriocarcinoma son muy malignos según los criterios histopatológicos. Ambos pueden ser gonadales o extragonadales. El carcinoma embrionario es más frecuente en los testículos. El coriocarcinoma y el carcinoma embrionario no suelen ser puros y por lo general forman parte de un TCG maligno mixto.

Los **tumores gonadales no de células germinales** son excepcionales en pediatría y predominan en el ovario. Los niños pueden presentar carcinomas epiteliales (habitualmente un tumor adulto), tumores de células de Sertoli-Leydig y tumores de células de la granulosa. Los carcinomas son un tercio de los tumores ováricos en menores de 20 años y la mayoría afecta a adolescentes mayores y son de tipo seroso o mucinoso. Los tumores de células de Sertoli-Leydig y los tumores de células de la granulosa producen hormonas que pueden causar virilización, feminización o pubertad precoz según el estadio puberal y el equilibrio entre células de Sertoli (producción de estrógeno) y células de Leydig (producción de andrógeno). La evaluación diagnóstica se centra habitualmente en el problema principal del efecto del esteroide sexual inapropiado y comprende una determinación hormonal, que refleja la producción de esteroides sexuales independiente de gonadotropinas. También se realizan pruebas de imagen apropiadas para descartar un tumor gonadal funcional. El tratamiento quirúrgico suele ser curativo. No existe tratamiento efectivo si el tumor es inextirpable.

TRATAMIENTO

Habitualmente está indicada una extirpación quirúrgica completa del tumor, excepto en pacientes con tumores intracraneales en los que el tratamiento primario es la radioterapia y la quimioterapia. En los tumores testiculares está indicado un abordaje inguinal y la resección completa debe incluir todo el cordón espermático. Si no es posible una extirpación completa está indicada la quimioterapia preoperatoria, con cirugía de revisión. En los tumores testiculares distintos del seminoma extirpados por completo existen dudas sobre si es necesaria la observación clínica después de la cirugía. En los teratomas, tanto maduros como inmaduros, y en los tumores testiculares malignos extirpados por completo, la cirugía es el único tratamiento necesario. En los tumores ováricos, a menos que el otro ovario esté afectado visiblemente por el tumor, debe realizarse una técnica quirúrgica con conservación de la fertilidad. Los protocolos de quimioterapia con cisplatino suelen ser curativos en los TCG que no pueden extirparse por completo, incluso en presencia de metástasis. Sin embargo, los tumores del estroma-cordón sexual suelen ser resistentes a la quimioterapia. La radioterapia se emplea sólo en los tumores en los que no es posible una extirpación completa y que son resistentes a la quimioterapia, excepto los TCG del sistema nervioso central.

PRONÓSTICO

La tasa de curación global de los niños con TCG es >80%. La edad es el principal factor pronóstico de la supervivencia en TCG extragonadales. Los mayores de 12 años tienen 4 veces más riesgo de muerte y 6 veces más riesgo si el tumor está en el tórax. La histopatología tiene poca significación pronóstica. Los TCG extragonadales inextirpables tienen ligeramente peor pronóstico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **504**

Neoplasias hepáticas

Nidale Tarek y Cynthia E. Herzog

Los tumores hepáticos son poco frecuentes en los niños. Los tumores hepáticos primarios suponen alrededor del 1% de todos los cánceres en menores de 15 años, con una incidencia anual de 1,6 casos por millón de niños en Estados Unidos. Un 50-60% de los tumores hepáticos en los niños son malignos, >65% son hepatoblastomas y la mayoría del resto son carcinomas hepatocelulares. Otros cánceres hepáticos poco frecuentes son el sarcoma embrionario, el angiosarcoma, el tumor maligno de células germinales, el rabdomiosarcoma hepático y el sarcoma indiferenciado. Los cánceres infantiles más frecuentes, como el neuroblastoma, el tumor de Wilms y el linfoma, pueden metastatizar en el hígado. Los tumores hepáticos benignos, que por lo general aparecen en los primeros 6 meses de vida, son hemangiomas, hamartomas y hemangioendoteliomas.

HEPATOBLASTOMA

Epidemiología

En Estados Unidos se diagnostican alrededor de 100 casos nuevos de hepatoblastoma cada año. El hepatoblastoma predomina en menores de 3 años y la mediana de edad al hacer el diagnóstico es de 1 año. Se desconoce la etiología. Los hepatoblastomas están asociados a poliposis adenomatosa familiar. En la mayoría de los tumores analizados se han observado alteraciones en la célula presentadora de antígeno/vía catenina β. Los hepatoblastomas se asocian también a síndrome de Beckwith-Wiedemann, a hemihipertrofia y a otros síndromes de sobrecrecimiento somático. El aumento de expresión de factor de crecimiento seudoinsulínico 2 secundario a mutaciones genéticas o a cambios epigenéticos está implicado en la aparición de un hepatoblastoma en pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann. Debe realizarse un cribado de concentración de α-fetoproteína (AFP) y una ecografía abdominal a todos los niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann o hemihipertrofia. La prematuridad y el bajo peso al nacer se asocian a una incidencia más alta de hepatoblastoma, con mayor riesgo a menor peso al nacer.

Patogenia

El hepatoblastoma se origina en precursores de hepatocitos y se clasifica histopatológicamente como tipo epitelial completo, con contenido de células malignas fetales o embrionarias (mezcladas o como elementos puros) o tipo mixto, con elementos epiteliales y mesenquimales. La clasificación histopatológica tiene una correlación directa con el pronóstico clínico. El tipo histopatológico fetal puro tiene mejor pronóstico y el tipo indiferenciado de células pequeñas se asocia a una concentración normal de AFP y a peor pronóstico.

Manifestaciones clínicas

El hepatoblastoma se presenta habitualmente como una masa abdominal grande asintomática. Se localiza en el lóbulo derecho con una frecuencia 3 veces más alta que en el izquierdo y suele ser unifocal. Al avanzar la enfermedad puede producir cansancio, fiebre, pérdida de peso, anorexia,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Cozzi F, Schiavetti A, Zani A, et al: The functional sequelae of sacrococcygeal teratoma: a longitudinal and cross-sectional follow-up study, *J Pediatr Surg* 43(4):658-661, 2008.

Cushing B, Giller R, Cullen JW, et al: Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study—Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882, *J Clin Oncol* 22:2691-2700, 2004.

De Corti F, Sarnacki S, Patte C, et al: Prognosis of malignant sacrococcygeal germ cell tumours according to their natural history and surgical management, *Surg Oncol* 21:e31-e37, 2012.

Hanna NH, Einhorn LH: Testicular cancer—discoveries and updates, *N Engl J Med* 371:2005-2014, 2014.

Heravi-Moussavi A, Anglesio MS, Cheng SWG, et al: Recurrent somatic DICER1 mutations in nonepithelial ovarian cancers, *N Engl J Med* 366:234-242, 2012.

Horwich A, Nicol D, Huddart R: Testicular germ cell tumours, *BMJ* 347, 2013, f5526.

Howard GC, Nairn M: Guideline Development Group: Management of adult testicular germ cell tumours: summary of updated SIGN guideline, *BMJ* 342, 2011, d2005.

Kanetsky PA, Mitra N, Vardhanabhuti S, et al: Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer, *Nat Genet* 41:811-815, 2010.

Lakhoo K: Neonatal teratomas, *Early Hum Dev* 86(10):643-647, 2010.

Lorch A, Kleinhans A, Kramar A, et al: Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial, *J Clin Oncol* 30:800-805, 2012.

Poynter JN, Amatruda JF, Ross JA: Trends in incidence and survival of pediatric and adolescent patients with germ cell tumors in the United States, 1975-2006, *Cancer* 116:4882-4891, 2010.

Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, et al: Treatment of children and adolescents with stage I testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: a Pediatric Intergroup Study—Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891, *J Clin Oncol* 22:563-569, 2004.

U.S. Preventive Services Task Force: Recommendation statement—screening for testicular cancer. Available at: http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf10/testicular/testicuprs.pdf.

Winter C, Albers P: Testicular germ cell tumors: pathogenesis, diagnosis and treatment, *Nat Rev Endocrinol* 7:43-53, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

vómitos y dolor abdominal. Pocas veces el hepatoblastoma se presenta con una hemorragia secundaria a un traumatismo o con una rotura espontánea. Las metástasis del hepatoblastoma son más frecuentes en los ganglios linfáticos regionales y en los pulmones.

Diagnóstico

Para diagnosticar los tumores hepáticos es necesaria una biopsia. Un marcador tumoral sérico útil, la **AFP,** se utiliza para diagnosticar y hacer el seguimiento de los tumores hepáticos. La concentración de AFP es alta en casi todos los hepatoblastomas. La bilirrubina y las enzimas hepáticas suelen ser normales. Es frecuente la anemia y el 30% de los pacientes tiene trombocitosis. Deben hacerse análisis serológicos para hepatitis B y C, pero los resultados suelen ser negativos en el hepatoblastoma.

Las pruebas de imagen deben comprender radiografías y ecografía abdominal para definir la masa hepática. La ecografía puede distinguir las masas hepáticas malignas de las lesiones vasculares benignas. La TC o la RM son pruebas precisas para definir la extensión de afectación tumoral intrahepática y la posibilidad de extirpación quirúrgica. La evaluación de las metástasis debe incluir una TC torácica.

Tratamiento

En general, la curación de los tumores hepáticos malignos en los niños depende de la extirpación completa del tumor primario (fig. 504-1). Puede extirparse hasta el 85% del hígado porque puede regenerarse en 3-4 meses después de la cirugía. El tratamiento del hepatoblastoma está basado en cirugía y quimioterapia sistémica con cisplatino combinado con vincristina y 5-fluorouracilo o doxorubicina. En el 30% de los pacientes los tumores son extirpables al hacer el diagnóstico. Debe hacerse un intento seguro de extirpación total macroscópica inicial después de quimioterapia preoperatoria. Los tumores inextirpables con o sin metástasis en la presentación responden habitualmente a la quimioterapia. Está indicada la quimioterapia previa a la extirpación y debe intentarse la extirpación del tumor primario y de las metástasis extrahepáticas tan pronto como sea factible, seguida de quimioterapia adicional. El trasplante hepático es una opción viable en los tumores hepáticos primarios inextirpables y consigue una supervivencia a largo plazo favorable. El estado de salud previo al trasplante es un factor pronóstico importante y el trasplante es mucho más efectivo como cirugía primaria que como tratamiento de rescate. Otras opciones terapéuticas que están investigándose son distintos fármacos antineoplásicos como carboplatino, ifosfamida, etopósido e irinotecán. Otras medidas terapéuticas son quimioembolización transarterial, crioablación y ablación por radiofrecuencia.

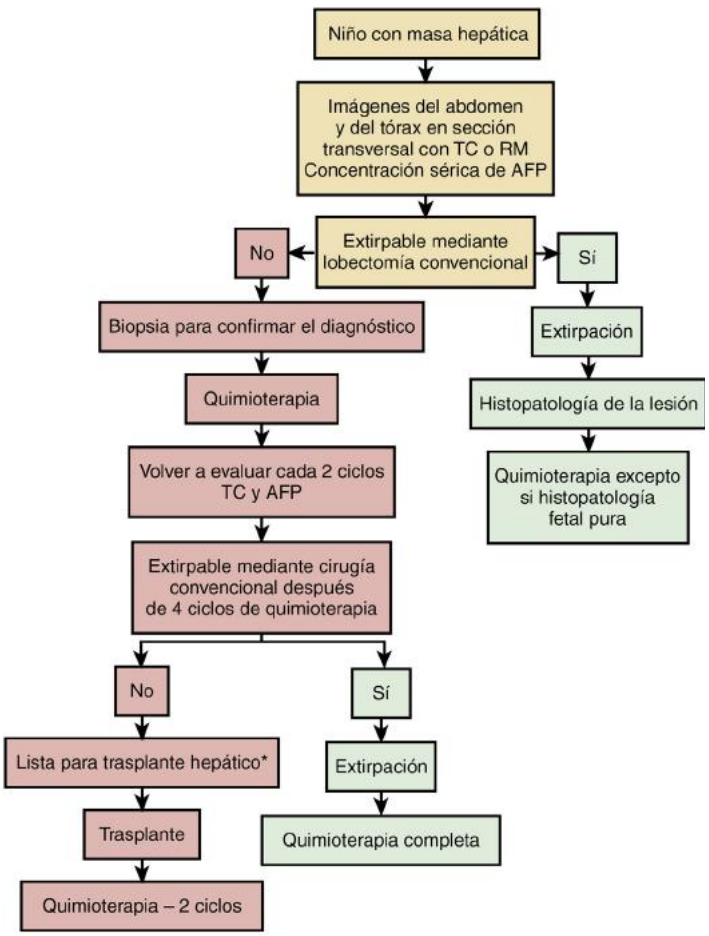

Figura 504-1 Algoritmo terapéutico para un niño con hepatoblastoma. *AFP,* α-fetoproteína. *(De Tiao GM, Bobey N, Allen S y cols.: The current management of hepatoblastoma: a combination of chemotherapy, conventional resection, and liver transplantation,* J Pediatr *146:204-211, 2005.)*

Pronóstico

En los tumores en estadio inicial puede lograrse una tasa de supervivencia >90% con tratamiento multimodal, incluyendo cirugía y quimioterapia posquirúrgica. En los tumores inextirpables en el momento del diagnóstico, pueden lograrse tasas de supervivencia del 60% aproximadamente. Las metástasis disminuyen todavía más la supervivencia, pero a menudo puede lograrse la remisión completa de la enfermedad con quimioterapia y extirpación quirúrgica del tumor primario y de las metástasis pulmonares aisladas, con una tasa de supervivencia del 25% aproximadamente. Los efectos adversos tardíos relacionados con el tratamiento son cardiotoxicidad por doxorubicina y nefrotoxicidad y ototoxicidad con cisplatino.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

Epidemiología

El carcinoma hepatocelular afecta principalmente a adolescentes y a menudo se asocia a hepatitis B o C. Es más frecuente en Asia del Este y en otras regiones en las que la hepatitis B es endémica. La incidencia ha bajado desde la introducción de la vacuna de la hepatitis B. En estas regiones suele tener un patrón bimodal, con el pico máximo más temprano solapado con la edad de presentación del hepatoblastoma. También aparece en la forma crónica de tirosinemia hereditaria, galactosemia, glucogenosis, deficiencia de α_1-antitripsina y cirrosis biliar. Otro factor de riesgo es la contaminación de los alimentos por aflatoxina B.

Patogenia

El carcinoma hepatocelular se origina por lo general en un hígado anómalo o cirrótico y se presenta como tumor invasivo multicéntrico formado por células polimorfas grandes de origen epitelial. En comparación con los adultos, en los niños es menos frecuente la cirrosis y son más frecuentes las hepatopatías congénitas. Los carcinomas hepatocelulares se clasifican como típicos o fibrolaminares. La variante fibrolaminar es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, y no se asocia a cirrosis. Aunque los estudios previos señalaron que el tipo fibrolaminar tiene mejor pronóstico, los hallazgos recientes indican que no es así.

Manifestaciones clínicas

El carcinoma hepatocelular se presenta por lo general como una masa hepática con distensión abdominal y síntomas como anorexia, pérdida de peso y dolor abdominal. El carcinoma hepatocelular puede presentarse como una crisis abdominal aguda con rotura del tumor y hemoperitoneo. Las metástasis se localizan habitualmente en los ganglios linfáticos regionales y en los pulmones. La concentración de AFP es alta en el 60% de los niños. Por lo general existen datos de hepatitis B o C en las regiones endémicas, pero no en los países occidentales ni en el tipo fibrolaminar. La bilirrubina suele ser normal, pero las enzimas hepáticas pueden estar alteradas.

Las pruebas de imagen deben incluir radiografías simples y ecografía abdominal para definir la masa hepática. La ecografía puede distinguir entre masas hepáticas malignas y lesiones vasculares benignas. La TC o la RM son pruebas precisas para definir la extensión de afectación tumoral

booksmedicos.org

intrahepática y la posibilidad de extirpación quirúrgica. La evaluación de las metástasis debe incluir una TC torácica.

Tratamiento

La extirpación completa del tumor es esencial para la curación. Sólo es posible lograr una extirpación completa en el 30-40% de los casos debido al origen multicéntrico del carcinoma hepatocelular y a la hepatopatía subyacente. Si es posible, debe intentarse una extirpación total macroscópica al hacer el diagnóstico y es necesaria la poliquimioterapia después de la cirugía. En los tumores inextirpables es fundamental la quimioterapia seguida de evaluación quirúrgica. El trasplante hepático es una opción en los tumores inextirpables. Incluso con una extirpación quirúrgica completa, sólo el 30% de los niños logra sobrevivir a largo plazo. La quimioterapia con cisplatino, doxorubicina, etopósido y 5-fluorouracilo ha logrado cierta actividad contra este tumor, pero ha sido difícil mejorar el resultado a largo plazo. Están evaluándose otras técnicas para tratar el carcinoma hepatocelular como criocirugía, ablación por radiofrecuencia, quimioembolización transarterial e inyección de alcohol.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 505
Tumores vasculares benignos

505.1 Hemangiomas

Cynthia E. Herzog

Los hemangiomas, los tumores benignos más frecuentes en la lactancia, afectan aproximadamente al 5-10% de los recién nacidos a término (v. cap. 650). El riesgo de hemangioma es 3-5 veces mayor en el sexo femenino que en el masculino. El riesgo se duplica en lactantes prematuros y es 10 veces mayor en los hijos de mujeres a las que se ha realizado una biopsia corial. Los hemangiomas pueden estar presentes al nacer, pero habitualmente aparecen poco después y crecen con rapidez durante el primer año de vida, con ralentización del crecimiento en los 5 años siguientes e involución hacia los 10-15 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Más del 50% de los hemangiomas se localiza en la región de la cabeza y el cuello. La mayoría son únicos, pero la presencia de más de una lesión cutánea aumenta la probabilidad de hemangiomas viscerales. El hígado es la localización visceral más frecuente, pero también pueden localizarse en el cerebro, los intestinos y el pulmón. Los hemangiomas del lactante pueden distinguirse de otras lesiones con las que puede confundirse mediante la expresión de GLUT1. La mayoría de los hemangiomas no precisa tratamiento, pero alrededor del 10% produce disfunción considerable y el 1% es potencialmente mortal debido a su localización. Los hemangiomas próximos a la vía respiratoria pueden obstruirla y los próximos a los ojos pueden causar pérdida de visión. La ulceración es una complicación frecuente y puede causar infección secundaria. Con o sin tratamiento, después de la involución de un hemangioma quedan anomalías cutáneas residuales. Los hemangiomas hepáticos grandes o hemangioendoteliomas pueden causar hepatomegalia, anemia, trombocitopenia e insuficiencia cardíaca con gasto elevado.

El **síndrome de Kasabach-Merritt** (v. cap. 650) se caracteriza por una lesión de crecimiento rápido, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y coagulopatía como consecuencia de la retención de plaquetas y eritrocitos y de la activación del sistema de la coagulación en el interior de la vasculatura del hemangioma. Este síndrome está asociado a hemangioendoteliomas kaposiformes o angiomas en penacho, pero no a hemangiomas del lactante.

Las lesiones cutáneas pueden diagnosticarse habitualmente por su aspecto característico y por una proliferación rápida. Recientemente se ha observado que los hemangiomas segmentarios o los que tienen una localización geográfica y algunas características tipo placa tienen más riesgo de complicaciones y de asociarse a anomalías del desarrollo. Una lesión profunda puede precisar pruebas de imagen para distinguirla de un linfangioma. La presencia de un hemangioma en la línea media lumbosacra hace necesaria una RM para detectar anomalías neurológicas asintomáticas subyacentes. Si hay varios hemangiomas cutáneos debe realizarse una ecografía o una RM del hígado.

TRATAMIENTO

Véase el capítulo 650.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

505.2 Linfangiomas e higromas quísticos

Cynthia E. Herzog

Las malformaciones linfáticas, como los linfangiomas y los higromas quísticos, que se originan en el saco linfático embrionario, son los segundos tumores vasculares benignos más frecuentes en niños y adolescentes. Alrededor de la mitad se localizan en la región de la cabeza y el cuello. Aproximadamente el 50% están presentes al nacer y la mayoría aparece hacia los 2 años de edad. No hay predisposición por sexo. Se ha observado remisión espontánea, pero no es habitual.

Las malformaciones linfáticas son masas blandas indoloras que se transiluminan si son superficiales. Una malformación linfática intratorácica puede producir síntomas relacionados con una masa mediastínica o con un derrame pleural o pericárdico. El aumento de volumen rápido puede estar causado por infección o hemorragia. Las lesiones localizadas pueden extirparse quirúrgicamente, pero puede ser difícil debido a su naturaleza infiltrante. Es frecuente la recidiva si no se consigue una extirpación completa. La punción-aspiración puede lograr cierto alivio transitorio en una urgencia, como la presencia de disnea, pero se produce una reacumulación. También se ha utilizado inyección de sustancias esclerosantes, terapia láser e interferón sistémico. La sustancia esclerosante más apropiada es el inmunoterapéutico estreptocócico OK-432 (Picibanil) y su uso puede evitar la necesidad de cirugía en la mayoría de los pacientes. La bleomicina es también un esclerosante efectivo pero tiene riesgo de toxicidad pulmonar. Puede ser especialmente efectiva para tratar los linfangiomas macroquísticos de la cabeza y el cuello.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 506
Tumores poco frecuentes

506.1 Tumores tiroideos

Steven G. Waguespack

Véase el capítulo 569.

TUMORES TIROIDEOS BENIGNOS

Los tumores tiroideos benignos representan aproximadamente el 75% de todos los nódulos tiroideos en la población pediátrica. La evaluación de un nódulo tiroideo comprende pruebas de laboratorio de función tiroidea, ecografía para evaluar las características del nódulo y de los ganglios linfáticos regionales, y biopsia con aguja fina guiada por ecografía para el diagnóstico histopatológico definitivo. La gammagrafía con yodo radiactivo (I^{123}) o pernectato-Tc^{99m} no se recomienda en la evaluación diagnóstica inicial excepto en presencia de una concentración suprimida de hormona estimulante del tiroides (TSH).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Cruz RJ, Ranganathan S, Mazariegos G, et al: Analysis of national and single-center incidence and survival after liver transplantation for hepatoblastoma: New trends and future opportunities, *Surgery* 153:150-159, 2013.

Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E, et al: Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy, *Curr Opin Pediatr* 26(1):19-28, 2014.

Forner A, Llovet JM, Bruix J: Hepatocellular carcinoma, *Lancet* 379(9822): 1245-1255, 2012.

Honeyman JN, La Quaglia MP: Malignant liver tumors, *Semin Pediatr Surg* 21:245-254, 2012.

Meyers RL, Tiao G, de Ville de Goyet J, et al: Hepatoblastoma state of the art: pre-treatment extent of disease, surgical resection guidelines and the role of liver transplantation, *Curr Opin Pediatr* 26(1):29-36, 2014.

Perilongo G, Maibach R, Shafford E, et al: Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma, *N Engl J Med* 361:1662-1670, 2009.

Yong KJ, Chai L, Tenen DG: Oncofetal gene SALL4 in aggressive hepatocellular carcinoma, *N Engl J Med* 369(12):1171-1172, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Boye E, Jinnin M, Olsen BR: Infantile hemangioma: Challenges, new insights, and therapeutic promise, *J Craniofac Surg* 20:678-684, 2009.

Croteau SE, Liang MG, Kozakewich HP, et al: Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals, *J Pediatr* 1262:142-147, 2013.

Itinteang T, Withers AHJ, Leadbitter P, et al: Pharmacologic therapies for infantile hemangioma: is there a rational basis? *Plast Reconstr Surg* 128:505-507, 2011.

booksmedicos.org

Bibliografía

Zhou Q, Zheng JW, Mai HM, et al: Treatment guidelines of lymphatic malformations of the head and neck, *Oral Oncol* 47:1105-1109, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TUMORES TIROIDEOS MALIGNOS

Los cánceres tiroideos pediátricos son tumores infrecuentes como el carcinoma medular de tiroides (CMT) y los carcinomas tiroideos diferenciados (CTD): carcinoma papilar de tiroides (CPT) y carcinoma folicular de tiroides (CFT). El CPT representa la inmensa mayoría de los cánceres tiroideos en niños y adolescentes, y tiene un pronóstico global excelente con una supervivencia de décadas incluso en presencia de metástasis en el momento del diagnóstico. El principal factor de riesgo ambiental conocido para sufrir un CPT es la exposición a radiación ionizante.

El CMT es excepcional en la infancia y casi siempre aparece en el contexto de un síndrome de tumor endocrino hereditario autosómico dominante secundario a mutaciones activadoras en el protooncogén *RET* (*RE*ordenado durante la *T*ransfección): neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN2A) o tipo 2b (MEN2B). Además de la penetrancia casi completa de CMT en las mutaciones *RET* más frecuentes, los pacientes con MEN2A y MEN2B tienen hasta un 50% de riesgo vitalicio de presentar feocromocitomas. Hasta el 20% de los pacientes con MEN2A presentará un hiperparatiroidismo primario. Los pacientes con MEN2B no presentan hiperparatiroidismo pero tienen un fenotipo diferente con un aspecto facial característico, habito corporal marfanoide y ganglioneuromatosis generalizada, cuya manifestación más visible es la presencia de neuromas en la mucosa oral (fig. 506-1). El fenotipo patognomónico de MEN2B no es aparente en la primera infancia, pero la incapacidad para llorar con lágrimas y el estreñimiento son pistas diagnósticas iniciales en estos pacientes.

Los niños con cáncer tiroideo presentan habitualmente una masa tiroidea asintomática y/o adenopatía cervical, aunque los niños con MEN2 se diagnostican a menudo sólo después de un análisis genético positivo o, en MEN2B, después de identificar el fenotipo clínico. La mayoría de los niños con CPT tienen metástasis ganglionares linfáticas y el 20% tiene metástasis pulmonares, principalmente en los niños con un tumor cervical voluminoso.

El tratamiento principal del cáncer tiroideo es la tiroidectomía total y una disección ganglionar linfática compartimental, según esté indicado, realizada por un cirujano experto en cáncer tiroideo. En los CTD se usa I^{131} en el postoperatorio para tratar las metástasis a distancia y el tumor residual cervical inextirpable. En el CPT el uso habitual de I^{131} se reserva para los niños con más probabilidad de beneficiarse del tratamiento. Los niños con CMT no precisan tratamiento con I^{131}. La concentración de TSH se suprime inicialmente con dosis suprafisiológicas de levotiroxina en el caso de los CTD, porque la TSH estimula el crecimiento del tumor CTD. En el CMT se mantiene normal la TSH. El seguimiento a largo plazo consiste en determinaciones repetidas de los marcadores tumorales (tiroglobulina en CTD y calcitonina/antígeno carcinoembrionario en CMT) y pruebas de imagen, principalmente ecografía cervical.

En MEN2 hay correlaciones indudables genotipo-fenotipo y la agresividad biológica del CMT depende del contexto hereditario en el que aparece. La disponibilidad de análisis genéticos para las mutaciones *RET* ha permitido que el CMT sea uno de los pocos cánceres que puede curarse mediante tiroidectomía temprana antes de que haya metástasis. Las recomendaciones respecto a la edad apropiada de tratamiento quirúrgico en niños portadores de una mutación *RET* están cambiando e incorporan pruebas clínicas (ecografía y concentración de calcitonina) y conocimiento del genotipo. La FDA ha aprobado nuevos inhibidores de tirosina cinasa orales para tratar el CMT y los CTD avanzados en adultos.

Figura 506-1 Imagen característica de los neuromas de mucosa oral en la lengua de un niño con MEN2B secundaria a mutación M918T en el protooncogén *RET*.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

506.2 Melanoma

Dennis P.M. Hughes y Cynthia E. Herzog

Véase el capítulo 651.

En Estados Unidos la incidencia de melanoma en menores de 20 años es de 4,2 casos por millón, con un 73% a los 15-19 años, un 17% a los 10-14 años y un 10% en menores de 10 años (v. cap. 651). El melanoma es más frecuente en adolescentes femeninas que masculinos. En Estados Unidos está aumentando la tasa de incidencia de melanoma en grupos de menor edad, aunque a un ritmo más lento que en adultos. La luz UV, sobre todo la exposición solar, es un factor de riesgo conocido de melanoma en adultos y también contribuye al melanoma en adolescentes, como muestra la tendencia de aparición de lesiones en zonas expuestas al sol en este grupo de edad. En pacientes más jóvenes el melanoma no está asociado a exposición solar y a menudo se localiza en zonas de la piel que no se exponen con frecuencia al sol. Los pediatras deben aconsejar a los pacientes que eviten la exposición solar y que usen cremas protectoras para disminuir el riesgo de melanoma futuro. Los pacientes con piel clara y antecedente familiar de melanoma tienen un riesgo especialmente elevado. Los factores de riesgo conocidos en los niños son nevus piloso gigante (>10 cm), síndrome de nevus displásico y xerodermia pigmentosa. Estos trastornos justifican una exploración cutánea completa al menos una vez al año.

El hallazgo de un nevus que aumenta de tamaño con rapidez, cambia de color, tiene bordes irregulares o sangra fácilmente debe hacer sospechar un melanoma. Sin embargo, más de la mitad de los melanomas pediátricos no son pigmentados y pueden confundirse fácilmente con una verruga o con otro hallazgo benigno. El diagnóstico se basa en la histopatología y es más apropiada una biopsia en sacabocado. Sin embargo, hay que poner mucha atención en el diagnóstico de melanoma en los niños porque puede ser difícil distinguirlo de otras lesiones, sobre todo del nevus de Spitz. Es aconsejable que el tratamiento se realice en un centro sanitario con experiencia en melanoma pediátrico, sobre todo en melanomas gruesos (grosor de Breslow ≥1 mm).

El pronóstico y las recomendaciones terapéuticas se han extrapolado de los datos en adultos. Sin embargo, están empezando a identificarse factores pronósticos específicos del melanoma pediátrico. La prueba más apropiada para el diagnóstico inicial es la biopsia en sacabocado. La biopsia por afeitado es poco recomendable porque suele dejar la base de la lesión detrás y se pierde información específica sobre la profundidad de invasión. Los puntos de biopsia positivos para melanoma deben volver a extirparse con márgenes apropiados basándose en el grosor. También hay que hacer mapa de los ganglios linfáticos y biopsia del ganglio centinela en todos los melanomas con un grosor de Breslow >0,5-1 mm o en cualquier lesión en la que no se haya extirpado la base del tumor. Si el ganglio centinela es positivo es fundamental una disección ganglionar linfática formal para aumentar la probabilidad de supervivencia. Hasta ahora, el tratamiento del melanoma en la infancia es parecido al del melanoma del adulto. El interferón a dosis altas ha logrado cierta eficacia en el tratamiento del melanoma del adulto y para las metástasis a distancia se ha utilizado quimioterapia combinada con fármacos biológicos e inmunoterapia. Aunque los organismos reguladores han aprobado tratamientos novedosos como los inhibidores B-Raf y los fármacos inmunomoduladores, su uso en los niños sigue estando en fase de investigación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Borrello MG, Ardini E, Locati LD, et al: RET inhibition: implications in cancer therapy, *Expert Opin Ther Targets* 17:403-419, 2013.

Brauckhoff M, Machens A, Hess S, et al: Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in MEN 2B: An exploratory analysis, *Surgery* 144:1044-1050, 2008, discussion 1050-1043.

Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer, *Thyroid* 19:1167-1214, 2009.

Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, et al: Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients, *J Surg Res* 156:167-172, 2009.

Niedziela M: Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children, *Endocr Relat Cancer* 13:427-453, 2006.

Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, et al: The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy, *Endocr Rev* 32(6):798-826, 2011.

Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, et al: Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood, *Nat Rev Endocrinol* 7:596-607, 2011.

Waguespack SG, Francis G: Initial management and follow-up of differentiated thyroid cancer in children, *J Natl Compr Canc Netw* 8:1289-1300, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Kirkwood JM, Jukic DM, Averbook BJ, et al: Melanoma in pediatric, adolescent, and young adult patients, *Semin Oncol* 36:419-431, 2009.

Neier M, Pappo A, Navid F: Management of melanomas in children and young adults, *J Pediatr Hematol Oncol* 34:S51-S54, 2012.

booksmedicos.org

506.3 Carcinoma nasofaríngeo

Cynthia E. Herzog

El carcinoma nasofaríngeo es poco frecuente en niños y adolescentes pero es uno de los tumores nasofaríngeos más frecuentes en pacientes pediátricos. En los adultos la incidencia es más alta en el sur de China, pero también es alta en la población inuit, en África del Norte y en el noreste de India. En China es infrecuente en los niños, pero en otras poblaciones una proporción considerable de casos se producen en el grupo de edad pediátrica, principalmente en adolescentes. Es el doble de frecuente en el sexo masculino y más frecuente en los negros. En la población pediátrica los tumores suelen tener una histopatología indiferenciada y se asocian al virus de Epstein-Barr. El carcinoma nasofaríngeo se asocia a tipos específicos de antígeno leucocitario humano y pueden intervenir otros factores genéticos, sobre todo en poblaciones con incidencia baja.

La mayoría de los pacientes pediátricos presentan una enfermedad locorregional avanzada manifestada por adenopatía cervical. También puede haber epistaxis, trismo y déficits de pares craneales. El diagnóstico se hace con biopsia de la nasofaringe o de ganglios linfáticos cervicales. En la mayoría de los casos está elevada la concentración de lactato deshidrogenasa, pero éste es un hallazgo inespecífico. Se realiza TC o RM craneocervical para determinar la extensión de la enfermedad locorregional. Para detectar metástasis se emplea radiografía de tórax, TC, gammagrafía ósea y gammagrafía hepática. La tomografía por emisión de positrones puede ser útil para hacer un seguimiento del tumor primario y detectar metástasis. La concentración de ADN del virus de Epstein-Barr se correlaciona con el estadio tumoral, tiene valor pronóstico y puede utilizarse para detectar la recidiva.

El tratamiento es una combinación de quimioterapia y radioterapia. El tratamiento habitual es cisplatino concomitante con la radioterapia, con o sin quimioterapia con cisplatino antes de la radioterapia. El resultado depende de la extensión del tumor, de manera que los pacientes con metástasis a distancia tienen un pronóstico muy desfavorable. La radioterapia de intensidad modulada mejora el control local y disminuye los efectos adversos tardíos asociados a la radioterapia, como disfunción hormonal, caries dental, fibrosis y segundos cánceres. La terapia con protones puede disminuir todavía más los efectos adversos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

506.4 Adenocarcinoma de colon y recto

Cynthia E. Herzog y Winston W. Huh

El carcinoma colorrectal (CCR) es poco frecuente en la población pediátrica con una incidencia estimada de aproximadamente 1 caso por millón. Incluso en pacientes con factores predisponentes, el CCR no aparece habitualmente hasta el final de la adolescencia o la etapa adulta. El cáncer de colon sin poliposis hereditaria (CCSPH) es un trastorno autosómico dominante con mutaciones de línea germinal en los genes de reparación de desequilibrio del ADN *(MMR)* que causan errores de reparación del ADN e inestabilidad microsatélite. La poliposis adenomatosa familiar (PAF) y la PAF atenuada son trastornos autosómicos con mutaciones de línea germinal en el gen *APC*. Además de CCR, los pacientes con CCSPH, PAF y PAF atenuada están predispuestos a varios cánceres extracolónicos. Los pacientes con PAF pueden presentar tumores desmoides y los pacientes con CCSPH tienen un riesgo elevado de tumores en el aparato genitourinario, el estómago y el intestino delgado. La poliposis asociada a *MYH,* el síndrome de Peutz-Jeghers y la poliposis juvenil predisponen también a CCR.

Existen análisis genéticos y el cribado de cáncer en CCSPH y PAF debe empezar en la infancia o en la adolescencia. Del mismo modo, debe realizarse una evaluación genética de estos trastornos en pacientes jóvenes con cáncer de colon, incluso sin antecedente de trastorno genético predisponente.

Los síntomas iniciales son sangre en heces o melena, dolor abdominal, pérdida de peso y cambios del hábito intestinal. En muchos casos los signos son anodinos y esto retrasa el diagnóstico a menudo, a veces hasta que la enfermedad ha alcanzado un estadio avanzado. El tipo histopatológico difiere del observado en adultos, y la mayoría de los tumores pediátricos son adenocarcinoma mucinoso o carcinoma de células en anillo de sello. El tratamiento es la extirpación quirúrgica si es posible, con quimioterapia para los tumores inextirpables. Durante la extirpación del tumor primario debe realizarse una extirpación adecuada de los ganglios linfáticos. La radioterapia es útil en el tratamiento de los carcinomas rectales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

506.5 Tumores suprarrenales

Steven G. Waguespack

Véanse los capítulos 579 a 581.

Los tumores corticales suprarrenales (TCS) se originan en la región externa de la corteza suprarrenal, mientras que los feocromocitomas (FCC) se originan en las células cromafines de la médula suprarrenal productoras de catecolaminas. Cuando los tumores productores de catecolaminas se originan fuera de la médula suprarrenal se denominan paragangliomas (PGL). La clasificación histopatológica de estos tumores como benignos o malignos no se corresponde siempre con su conducta clínica, lo que hace difícil distinguir entre tumor benigno y maligno basándose sólo en la histopatología. En todos los niños diagnosticados de TCS o FCC/PGL se recomienda consejo genético debido a la elevada asociación a enfermedad genética.

Los TCS son excepcionales y suelen presentarse antes de los 5 años. Tienen predominio femenino y son tumores funcionales en >90% de los casos, principalmente productores de andrógenos y causantes de virilización clínicamente aparente. El TCS puede presentarse también con una masa abdominal o dolor. En los niños los TCS están asociados a síndrome de Li-Fraumeni (mutaciones de línea germinal inactivadoras en el gen supresor tumoral *TP53*), síndrome de Beckwith-Wiedemann, hemihiperplasia distinta del síndrome de Beckwith-Wiedemann y, de modo excepcional, hiperplasia suprarrenal congénita. Otras causas inusuales de enfermedad cortical suprarrenal nodular, que habitualmente se presentan con síndrome de Cushing, son el complejo Carney y la hiperplasia suprarrenal macronodular.

Los FCC/PGL son tumores poco frecuentes con alta probabilidad de bilateralidad, malignidad y secundarios a un síndrome tumoral hereditario en los niños. La enfermedad de von Hippel-Lindau es la causa genética más frecuente de FCC/PGL en la población pediátrica, seguida por los síndromes PGL familiares causados por mutaciones en el gen succinato deshidrogenasa. También está en el diagnóstico diferencial la MEN2 (tipos 2A y 2B) y la neurofibromatosis tipo 1, pero suelen producir FCC en la vida adulta. Aunque la hipertensión es por lo general paroxística en adultos con FCC, en los niños suele ser prolongada y puede estar ausente la tríada clásica de cefalea, palpitaciones y sudoración observada con frecuencia en los adultos. La mejor prueba de cribado para FCC/PGL es medir la concentración de metanefrina en plasma y/o en orina.

El tratamiento inicial de TCS y de FCC/PGL es la cirugía. Los niños con FCC/PGL precisan **tratamiento farmacológico preoperatorio,** habitualmente con bloqueante α y β. El tratamiento de primera línea del TCS metastásico es mitotano y quimioterapia con cisplatino, etopósido y doxorubicina. El FCC/PGL metastásico se ha tratado habitualmente con ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina. Están investigándose nuevos fármacos dirigidos para tratar las metástasis avanzadas en TCS y FCC/PGL que habitualmente no responden a los protocolos convencionales de quimioterapia. También puede ser necesaria terapia endocrina de la producción hormonal excesiva para calmar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Lee AWM, Lin JC, Ng WT: Current management of nasopharyngeal cancer, *Semin Radiat Oncol* 22:233-244, 2012.

Yoshizaki T, Ito M, Murono S, et al: Current understanding and management of nasopharyngeal carcinoma, *Auris Nasus Larynx* 39:137-144, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Goldberg J, Furman WL: Management of colorectal carcinoma in children and young adults, *J Pediatr Hematol Oncol* 34:S76-S79, 2012.

Jo WS, Chung DC: Genetics of hereditary colorectal cancer, *Semin Oncol* 32:11-23, 2012.

Kaplan MA, Isikdogan A, Gumus M, et al: Childhood, adolescents, and young adults (≤25 y) colorectal cancer: study of the Anatolian Society of Medical Oncology, *J Pediatr Hematol Oncol* 35:83-89, 2013.

Sultan I, Rodriguez-Galindo C, El-Taani H, et al: Distinct features of colorectal cancer in children and adolescents. A population-based study of 159 cases, *Cancer* 116:758-765, 2010.

booksmedicos.org

Bibliografía

Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, et al: Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol* 23(Suppl 7):vii131-vii138, 2012.

Else T: Association of adrenocortical carcinoma with familial cancer susceptibility syndromes, *Mol Cell Endocrinol* 351:66-70, 2012.

Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M: An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes, *Horm Metab Res* 44:328-333, 2012.

Havekes B, Romijn JA, Eisenhofer G, et al: Update on pediatric pheochromocytoma, *Pediatr Nephrol* 24(5):943-950, 2009.

Jones AG, Evans PH, Vaidya B: P: haeochromocytoma, *BMJ* 344, 2012, e1042.

Pham TH, Moir C, Thompson GB, et al: Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a review of medical and surgical management at a tertiary care center, *Pediatrics* 118:1109-1117, 2006.

Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP: Familial predisposition to adrenocortical tumors: clinical and biological features and management strategies, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:477-490, 2010.

Rodriguez-Galindo C, Figueiredo BC, Zambetti GP, et al: Biology, clinical characteristics, and management of adrenocortical tumors in children, *Pediatr Blood Cancer* 45:265-273, 2005.

Waguespack SG, Rich T, Grubbs E, et al: A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma, *J Clin Endocrinol Metab* 95:2023-2037, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

506.6 Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas

Nidale Tarek y Cynthia E. Herzog

El tumor desmoplásico de células redondas pequeñas es un tumor mesenquimal excepcional y agresivo que afecta sobre todo a adolescentes y adultos jóvenes del sexo masculino. Se asocia a una translocación cromosómica diagnóstica entre el gen del tumor de Ewing y el gen del tumor de Wilms, t(11;22)(p13;q12). Los pacientes presentan habitualmente una masa abdominal voluminosa, varios implantes peritoneales y epiploicos, y síntomas de sarcomatosis abdominal, como dolor, ascitis, obstrucción intestinal, hidronefrosis y pérdida de peso. El tumor desmoplásico de células redondas pequeñas afecta principalmente la cavidad abdominal, pero puede propagarse a los ganglios linfáticos, el hígado, los pulmones y los huesos. Un tratamiento agresivo con combinación de quimioterapia, cirugía citorreductora y radioterapia abdominopélvica completa consigue casi siempre un resultado desfavorable. La mediana de supervivencia oscila entre 17 y 25 meses, y la supervivencia a los 5 años es inferior al 20%. Otras opciones terapéuticas en fase de investigación son quimioterapia intraperitoneal hipertérmica y radioinmunoterapia con anticuerpos monoclonales contra diferentes antígenos de superficie de las células tumorales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 507

Síndromes de histiocitosis infantiles

Stephan Ladisch

Las histiocitosis de la infancia son un grupo diverso de enfermedades individualmente infrecuentes pero con frecuencia graves en su expresión clínica. Estas enfermedades se agrupan porque tienen en común una proliferación o una acumulación prominente de células del sistema monocito-macrófago originado en la médula ósea. Aunque a veces es difícil distinguir estos trastornos clínicamente, el diagnóstico correcto es fundamental para facilitar los avances terapéuticos. La clasificación sistemática de las histiocitosis infantiles está basada en hallazgos histopatológicos (tabla 507-1). Es fundamental una evaluación integral y exhaustiva de una muestra de biopsia obtenida en el momento del diagnóstico. Esta evaluación comprende pruebas como la microscopia electrónica y la inmunotinción que pueden precisar un procesamiento especial de la muestra.

CLASIFICACIÓN E HISTOPATOLOGÍA

Existen tres tipos de histiocitosis infantiles según los hallazgos histopatológicos. La histiocitosis infantil mejor conocida es la **histiocitosis de células de Langerhans (HCL),** antes denominada **histiocitosis X,** y comprende entidades clínicas como granuloma eosinófilo, **enfermedad de Hand-Schüller-Christian** y **enfermedad de Letterer-Siwe.** La célula de Langerhans normal es una célula presentadora de antígeno de la piel. El rasgo distintivo de todas las formas de HCL es la presencia de una proliferación clonal de células de linaje monocítico que contienen los hallazgos de microscopia electrónica característicos de una célula de Langerhans. Este hallazgo es el **gránulo de Birbeck,** un gránulo bilaminar con forma de raqueta de tenis que cuando está presente en el citoplasma de las células anómalas en la HCL es diagnóstico de la enfermedad. El gránulo de Birbeck expresa un antígeno identificado hace poco tiempo, la langerina (CD207), que interviene en la presentación de antígeno a los linfocitos T. La expresión de CD207 está presente de manera uniforme en las lesiones HCL y, por tanto, se ha convertido en un marcador diagnóstico fiable adicional. Es más probable que la célula HCL no sea realmente una célula de Langerhans (diferenciada) sino una célula inmadura de origen mieloide, probablemente en estado de detención del desarrollo. No obstante, el diagnóstico definitivo de HCL se hace demostrando positividad CD1a de las células anómalas en el tejido fijado (fig. 507-1). Las células anómalas deben distinguirse de las células de Langerhans normales de la piel, que también son CD1a positivas pero no son diagnósticas de HCL. Las lesiones pueden contener distintas proporciones de células CD1a positivas, linfocitos, granulocitos, monocitos y eosinófilos.

A diferencia de la prominencia de una célula presentadora de antígeno en HCL, el otro grupo frecuente de histiocitosis son trastornos proliferativos benignos caracterizados por la acumulación de células

Tabla 507-1 Clasificación de las histiocitosis infantiles

	ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS CELULARES DE LAS LESIONES	TRATAMIENTO
HCL	Histiocitosis de células de Langerhans	Células parecidas a las de Langerhans (CD1a+, CD207+) con gránulos de Birbeck (células HCL)	Tratamiento local de las lesiones aisladas; quimioterapia para la enfermedad diseminada
LHH	Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar Síndrome hemofagocítico asociado a infección† Asociada a síndromes con albinismo* Asociada a inmunodepresión Asociada a trastornos autoinmunes/ autoinflamatorios	Macrófagos reactivos morfológicamente normales con eritrofagocitosis prominente y linfocitos T CD8+	Quimioterapia; alotrasplante de médula ósea
Otras	Xantogranuloma juvenil	Histiocitos anómalos vacuolados característicos con citoplasma espumoso	Ninguno o biopsia escisional de la enfermedad localizada; quimioterapia o radioterapia en la enfermedad diseminada
	Enfermedad de Rosai-Dorfman	Histiocitos hemofagocíticos	Ninguno si es localizada; cirugía para reducción de volumen; quimioterapia si hay afectación de órganos
	Histiocitosis maligna	Proliferación neoplásica de células con características de monocitos/ macrófagos o sus precursores	Quimioterapia antineoplásica, con antraciclinas
Otras	Leucemia monocítica aguda‡	M5 en clasificación FAB	Quimioterapia antineoplásica

*Síndromes de Chediak-Higashi y Hermansky-Pudlak.
†Denominada también linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria.
‡Véase el capítulo 495.2.
FAB, franco-americana-británica; HCL; histiocitosis de células de Langerhans; LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dufresne A, Cassier P, Couraud L, et al: Desmoplastic small round cell tumour: Current management and recent findings, *Sarcoma* 2012:714986, 2012.

Hayes-Jordan A, Anderson P: The diagnosis and management of desmoplastic small round cell tumor: a review, *Curr Opin Oncol* 23:385-389, 2011.

Stuart-Buttle CE, Smart CJ, Pritchard S, et al: Desmoplastic small round cell tumour: a review of literature and treatment options, *Surg Oncol* 17:107-112, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

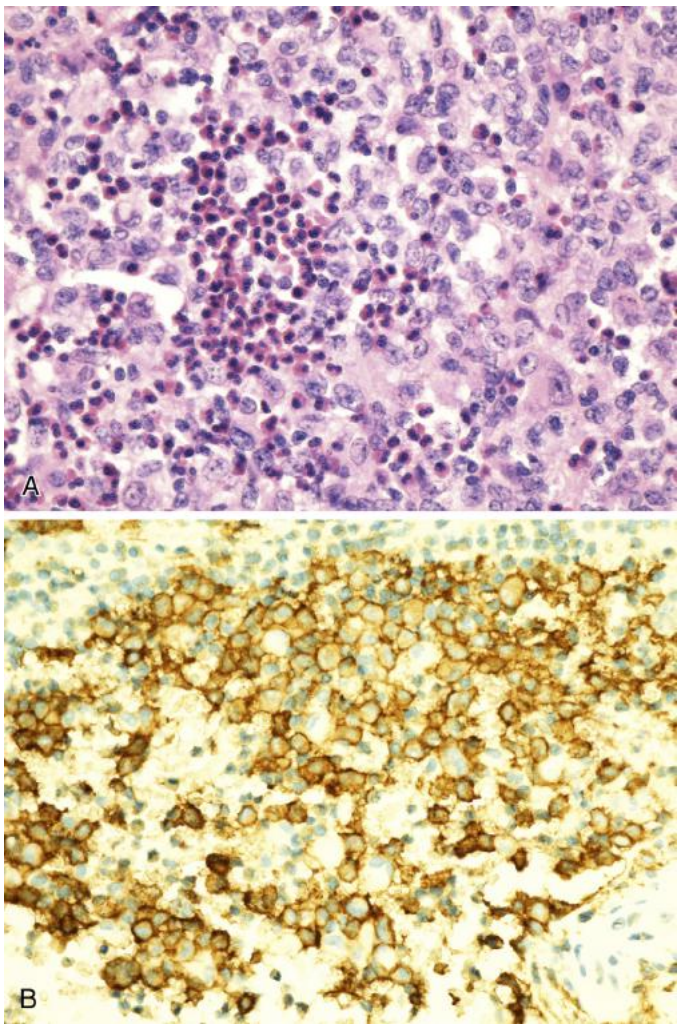

Figura 507-1 **A,** Histopatología de la histiocitosis de células de Langerhans (HCL). Se muestra un granuloma eosinófilo de una lesión ósea lítica de la cabeza femoral. Numerosas células de HCL con núcleos surcados característicos y numerosos eosinófilos son visibles en este infiltrado mixto. **B,** Tinción CD1a característica y diagnóstica de lesiones con células de HCL.

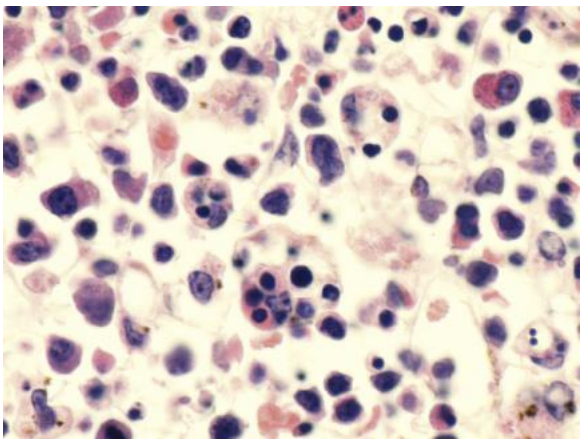

Figura 507-2 **Material de punción-aspiración de médula ósea de un niño con linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (confirmada genéticamente).** Se ven muchas células hemofagocíticas características (macrófagos CD163) que han ingerido distintas células sanguíneas.

procesadoras de antígeno activadas (macrófagos y linfocitos). Este grupo se denomina **linfohistiocitosis hemofagocíticas (LHH).** Están causadas por hemofagocitosis anómala y activación anómala (excesiva) de citocinas inflamatorias con algunas similitudes con el síndrome de activación de macrófagos (v. tabla 155-5). Las alteraciones características son infiltración tisular por linfocitos T CD8, macrófagos activados e hipercitocinemia (fig. 507-2). Con una morfología característica de macrófagos normales en la microscopia óptica, estas células fagocíticas (fig. 507-1) son negativas para los marcadores característicos de células HCL (gránulos de Birbeck, positividad CD1a, positividad CD207) pero son positivas para CD163.

Las dos formas principales de linfohistiocitosis hemofagocítica producen cambios histopatológicos indistinguibles, pero es muy importante distinguir entre ambos tipos debido a las implicaciones terapéuticas y pronósticas. Una es la **linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (LHHF)**, originalmente denominada **linfohistiocitosis eritrofagocítica familiar,** que es un trastorno autosómico recesivo y representa alrededor del 25% de los pacientes con LHH. Se conocen los genes de 4 de 5 síndromes LHHF. Estas mutaciones afectan a la capacidad de los linfocitos T y de los linfocitos T citolíticos naturales para sintetizar y liberan perforina y granzimas, disminuyendo así la formación de gránulos citotóxicos. La otra es el **síndrome hemofagocítico asociado a infección,** denominado también linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (tabla 507-2). Ambas enfermedades se caracterizan por lesiones diseminadas que

Tabla 507-2 Infecciones asociadas a síndrome hemofagocítico

VÍRICAS
Adenovirus
Citomegalovirus
Virus del dengue
Virus de Epstein-Barr
Enterovirus
Virus herpes simple (VHS1, VHS2)
Virus herpes humanos (VHH6, VHH8)
Virus de inmunodeficiencia humana
Virus influenza
Parvovirus B19
Virus varicela-zóster
Virus de hepatitis
Sarampión
Parecovirus
BACTERIAS
Babesia microti
Brucella abortus
Bacilos gramnegativos entéricos
Haemophilus influenzae
Mycoplasma pneumoniae
Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
HONGOS
Candida albicans
Cryptococcus neoformans
Histoplasma capsulatum
Fusarium
MICOBACTERIAS
Mycobacterium tuberculosis
RICKETTSIAS
Coxiella burnetii
Otras rickettsias
PARÁSITOS
Leishmania donovani
Plasmodium

De Nathan DG, Orikin SH, Ginsburg D y cols., editores: Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, *6.ª ed., Filadelfia, 2003, WB Saunders, pág. 1381.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 507-3 Clasificación de LHH primaria, hallazgos clínicos destacables y resultados diagnósticos rápidos

	GEN DEFECTUOSO	FUNCIÓN	HALLAZGOS CLÍNICOS DESTACABLES	DIAGNÓSTICO RÁPIDO CON CITOMETRÍA DE FLUJO
TIPO LHH				
LHHF-1	*Desconocido*	Desconocida		
LHHF-2	*PRF1*	Formación de poro		Expresión de perforina baja/nula
LHHF-3	*Munc 13.4*	Cebado de vesícula	Aumento de incidencia de LHH SNC	Expresión baja de CD107a
LHHF-4	*STX11*	Fusión de vesícula	LHH recurrente leve, colitis	Expresión baja de CD107a
LHHF-5	*STXBP2*	Fusión de vesícula	Colitis, hemorragia, hipogammaglobulinemia	Expresión baja de CD107a
SÍNDROMES				
Síndrome de Griscelli tipo II	*RAB27A*	Carga de vesícula	Albinismo parcial y pelo gris-plateado	Expresión baja de CD107a, exploración anómala del eje del pelo*
Síndrome de Chediak-Higashi	*LYST*	Desplazamiento de vesícula	Albinismo parcial, tendencia a hemorragia e infección bacteriana recurrente	Expresión baja de CD107a, gránulos de neutrófilos anómalos†
Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo II	*AP3B1*	Desplazamiento de vesícula	Albinismo parcial, tendencia a hemorragia e inmunodeficiencia	Expresión baja de CD107a
POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR				
XLP-1	*SAP/SH2D1A*	Señalización en linfocitos T, y CN	Hipogammaglobulinemia y linfoma	Expresión de SAP baja/nula
XLP-2/XIAP‡	*BIRC4*	Vías de señalización de NF-κB	LHH recurrente leve y colitis	Expresión de XIAP baja/nula
Deficiencia de cinasa de linfocito T inducible por IL-2	*ITK*	Señalización de linfocitos B	Autosómica recesiva, linfoma de Hodgkin	No disponible (se necesita secuenciación genética)
Deficiencia CD27	*CD27*	Molécula coestimuladora de linfocito	Autosómica recesiva, inmunodeficiencia combinada	Expresión de CD27 ausente en linfocitos B
XMEN	*MAGT1*	Activación de linfocitos T mediante receptor de linfocito T	Inmunodeficiencia combinada, infecciones víricas crónicas y linfoma	Disminución de linfocitos CD4 y defectos en la señalización del receptor de linfocitos T

*El examen con microscopio óptico del tallo del pelo muestra una acumulación anómala de pigmento.
†El examen con microscopio óptico de un frotis de sangre periférica muestra gránulos gigantes en neutrófilos y en otros leucocitos.
‡Defecto presente en todos los tejidos.
CN, citolítico natural; IL, interleucina; LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica; LHHF, linfohistiocitosis hemofagocítica familiar; NF-κB, factor nuclear de cadena ligera kappa amplificador de linfocitos B activados; SAP, señalización de proteína asociada a molécula activadora de linfocito; SNC, sistema nervioso central; XIAP, inhibidor de apoptosis de proteína ligado al cromosoma X; XLP, linfoproliferativo ligado al cromosoma X; XMEN, inmunodeficiencia ligada al cromosoma X con defecto de Mg^{2+}, infección por virus de Epstein-Barr y neoplasia.
(De Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. J Pediatr *163(5):1253-1259, 2013.)*

afectan a diversos sistemas de órganos. Las lesiones se caracterizan por infiltración del órgano afectado por linfocitos y macrófagos fagocíticos, en las que los defectos de los linfocitos (vía citolítica) se consideran la anomalía principal.

Las causas no infecciosas que pueden desencadenar una LHH secundaria son medicamentos (fenitoína, tratamiento antirretroviral de actividad alta), trasplante de médula ósea, quimioterapia, enfermedades autoinmunes, enfermedad intestinal inflamatoria y estado de inmunodeficiencia (síndrome de DiGeorge, agammaglobulinemia de Bruton, síndrome de inmunodeficiencia combinada grave, enfermedad granulomatosa crónica, cáncer).

Estas enfermedades en conjunto forman la **LHH** (tabla 507-3 y fig. 507-3). Varios pasos diferentes en la formación y liberación de los gránulos por los linfocitos T citotóxicos, inhibidos por una mutación genética, pueden causar LHH primaria (fig. 507-3, abajo). De modo parecido, un factor desencadenante (p. ej., infección) puede causar LHH secundaria (fig. 507-3, arriba).

Crece con fuerza la idea de que las lesiones celulares mixtas de HCL y LHH son trastornos de la regulación inmunitaria causados por una estimulación antigénica inusual o desconocida y/o una respuesta inmunitaria celular anómala y defectuosa. Las mutaciones en el gen perforina *(PRF1)* o en el gen *MUNC13-4* son las causas más frecuentes de función defectuosa de los linfocitos citotóxicos cuya actividad está inhibida en la LHHF. Algunos casos de HCL presentan clonalidad de lesiones individuales. En muchos pacientes con HCL se ha identificado una forma mutada del gen *BRAF* y está analizándose su importancia fisiopatológica. La mutación *BRAF* indica la existencia de un elemento proliferativo autónomo en la enfermedad y que puede haber nuevos objetivos terapéuticos.

Además de estas dos formas más frecuentes de histiocitosis infantiles, HCL y LHH, existen otras menos frecuentes que tienen en común distintas anomalías de estas poblaciones celulares de origen mieloide, como el **xantogranuloma juvenil,** en el que los histiocitos anómalos están vacuolados, con citoplasma espumoso y las lesiones evolucionan a granulomas mixtos que además contienen eosinófilos, linfocitos y otras células. Otra histiocitosis poco frecuente es la **enfermedad de Rosai-Dorfman,** denominada también **histiocitosis sinusoidal** con adenopatía masiva. La acumulación de histiocitos hemofagocíticos en los sinusoides de los ganglios linfáticos caracteriza la enfermedad de Rosai-Dorfman, aunque es relativamente frecuente la afectación extraganglionar. Se desconoce la causa de estas dos enfermedades. Por último, hay un grupo de cánceres específicos de células del linaje monocito-macrófago. Según esta definición, la leucemia monocítica aguda y la histiocitosis maligna verdadera se incluyen en las histiocitosis de clase III (v. cap. 495). Se han identificado verdaderas neoplasias de células de Langerhans, aunque son excepcionales.

booksmedicos.org

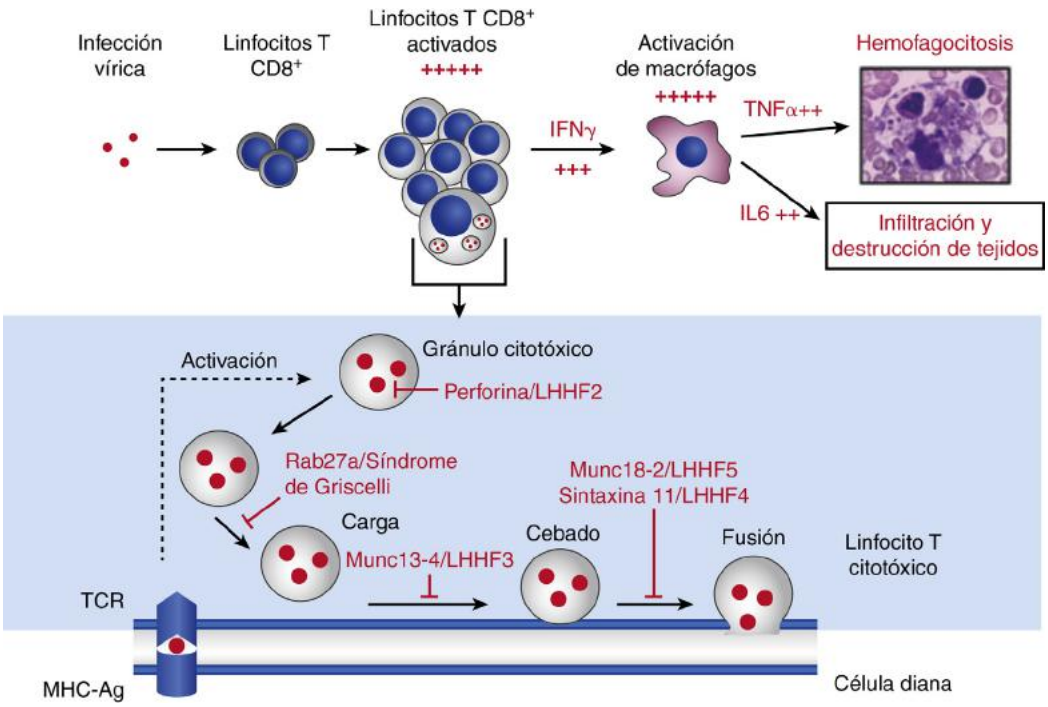

Figura 507-3 Errores congénitos de la actividad citotóxica de los linfocitos. *Arriba:* diagrama de los mecanismos inmunitarios que provocan un síndrome hemofagocítico. Después de una infección vírica se produce expansión y activación masivas de linfocitos $CD8^+$ específicos de antígeno que segregan gran cantidad de interferón gamma (IFN-γ). Las células efectoras activadas extensamente provocan una activación excesiva de los macrófagos y producción de citocinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interleucina 6 (IL-6). Los macrófagos fagocitan espontáneamente células sanguíneas (aquí se muestran: plaquetas, leucocitos y un polimorfonuclear). Los linfocitos y los macrófagos activados infiltran distintos órganos, provocando necrosis tisular masiva e insuficiencia del órgano. *Abajo:* los defectos genéticos que causan un síndrome linfohistiocítico hemofagocítico (LHH) afectan a un paso preciso de la maquinaria citotóxica, p. ej., contenido, carga, cebado o fusión del gránulo. Sólo se muestran los defectos que causan el síndrome de Griscelli (SG) y la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (LHHF). *(De Pachlopnik Schmid J, Cote M, Menager MM y cols.: Inherited defects in cytotoxic lymphocite activity.* Immunol Rev *235:10-23, 2010.)*

507.1 Histiocitosis de células de Langerhans

Stephan Ladisch

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HCL tiene una presentación muy variable. Afecta a los huesos en el 80% de los pacientes y puede ser la única localización, sobre todo en niños mayores de 5 años. Las lesiones óseas pueden ser únicas o múltiples y son más frecuentes en el cráneo (fig. 507-4). Otras localizaciones son la pelvis, el fémur, la vértebra, el maxilar y la mandíbula. Pueden ser asintomáticas o producir dolor y tumefacción local. La afectación vertebral puede producir un colapso del cuerpo vertebral, visible radiográficamente, y compresión secundaria de la médula espinal. En los huesos planos y en los huesos largos produce lesiones osteolíticas con bordes nítidos sin signos de formación de hueso nuevo reactivo hasta que las lesiones comienzan a curar. Las lesiones en huesos largos de carga pueden causar fracturas patológicas. La infección de oído con secreción crónica se asocia con frecuencia a destrucción de la región mastoidea. La destrucción ósea en la mandíbula y el maxilar superior puede provocar una imagen radiográfica de dientes flotantes. Si responde al tratamiento, la curación puede ser completa.

Alrededor del 50% de los pacientes tiene afectada la piel en algún momento durante el transcurso de la enfermedad, habitualmente dermatitis seborreica, papulosa, escamosa resistente al tratamiento en el cuero cabelludo, la región del pañal, axilar o auricular posterior. Las lesiones pueden expandirse para afectar a la espalda, las palmas y las plantas. El exantema puede ser petequial o hemorrágico, incluso en ausencia de trombocitopenia. Alrededor de un tercio de los pacientes tiene adenopatía localizada o diseminada y un 20% hepatoesplenomegalia. Puede haber distintos grados de disfunción hepática, con ictericia y ascitis.

El exoftalmos, cuando está presente, suele ser bilateral y está causado por acumulación de tejido granulomatoso detrás de la órbita. La

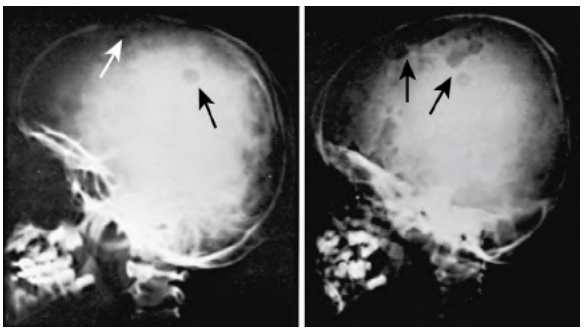

Figura 507-4 Dos radiografías de cráneo de pacientes con histiocitosis de células de Langerhans (HCL). *Izquierda,* paciente mayor de 2 años con lesiones óseas aisladas *(flechas)* y recuperación satisfactoria. *Derecha,* paciente menor de 2 años con afectación ósea extensa *(flechas),* fiebre, anemia, erupción cutánea grave, adenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia, infiltrados pulmonares y muerte a pesar de quimioterapia antitumoral. Estos pacientes representan extremos opuestos del espectro clínico de la HCL.

mucosa gingival puede presentar lesiones infiltrantes con un aspecto superficial de candidiasis. Un 30-40% de los pacientes tiene otitis media y puede producirse sordera por lesiones destructivas del oído medio. En el 10-15% de los pacientes se observan infiltrados pulmonares en la radiografía. Las lesiones pueden ser desde fibrosis difusa e infiltrados nodulares diseminados hasta cambios quísticos difusos. Es infrecuente el neumotórax como complicación. Si la afectación pulmonar es grave puede producir taquipnea e insuficiencia respiratoria progresiva.

La disfunción hipofisaria o la afectación hipotalámica pueden producir retraso del crecimiento. Además, los pacientes pueden tener diabetes insípida. En los pacientes con sospecha de HCL debe comprobarse la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

capacidad para concentrar la orina antes de realizar una biopsia. Es excepcional el panhipopituitarismo. También puede producirse hipotiroidismo primario por infiltración de la glándula tiroidea.

Los pacientes con enfermedad multisistémica grave tienen síntomas generales como fiebre, pérdida de peso, malestar, irritabilidad y retraso del crecimiento. Estos síntomas generales distinguen entre pacientes con riesgo alto de mortalidad (es decir, pacientes con «órgano en riesgo») y los que no, que tienen un riesgo bajo (es decir, pacientes sin «órgano en riesgo»). Los órganos en riesgo son el hígado, el bazo, el sistema hematopoyético y el pulmón. Esta distinción es importante para decidir la intensidad del tratamiento y se ha incorporado a los enfoques terapéuticos convencionales de la HCL señalados en los protocolos de la Histiocyte Society. La afectación de la médula ósea puede causar anemia y trombocitopenia. Dos manifestaciones infrecuentes pero graves de la HCL son la afectación hepática (que produce fibrosis y cirrosis) y una afectación peculiar del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por ataxia, disartria y otros síntomas neurológicos. La afectación hepática se asocia a enfermedad multisistémica presente en el momento del diagnóstico. Por el contrario, la afectación del SNC, que es progresiva y con una histopatología caracterizada por gliosis, y sin tratamiento conocido, sólo se observa muchos años después del diagnóstico inicial de HCL, que puede haber causado tan sólo una afectación ósea leve. Ninguna de estas manifestaciones presenta células de Langerhans ni gránulos de Birbeck, y se cree que ambas pueden estar impulsadas inicialmente por anomalías en las citocinas.

Después de la biopsia de tejido, que es diagnóstica y más fácil en las lesiones óseas o cutáneas, debe realizarse una evaluación exhaustiva clínica y de laboratorio (hemograma completo, pruebas funcionales hepáticas, pruebas de coagulación, serie ósea, radiografía de tórax y osmolaridad urinaria). Además, debe realizarse una evaluación detallada de todos los sistemas de órganos afectados en la exploración física o en las pruebas de laboratorio para conocer la extensión de la enfermedad antes de empezar el tratamiento.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La evolución clínica de la enfermedad en un solo sistema (habitualmente óseo, linfático o cutáneo) es benigna por lo general, con una probabilidad alta de remisión espontánea. Por tanto, el tratamiento debe ser mínimo y debe encaminarse a detener el avance de la lesión ósea que puede causar daño permanente antes de desaparecer de manera espontánea. El legrado o, con menos frecuencia, la inyección de corticoide o la radioterapia local a dosis baja (5-6 Gy) pueden lograr este objetivo. Por el contrario, la enfermedad multisistémica, debe tratarse con poliquimioterapia sistémica. Se han propuesto diversos protocolos, pero los elementos centrales son la inclusión de vinblastina y corticoides porque son muy efectivos en la HCL. Hace poco tiempo se ha excluido el etopósido y el tratamiento de la HCL multiorgánica consiste en varios antineoplásicos para disminuir la mortalidad, la reactivación de la enfermedad y las secuelas a largo plazo. En la actualidad la tasa de respuesta al tratamiento es bastante alta y la mortalidad en la HCL grave ha bajado mucho gracias a la poliquimioterapia, sobre todo si el diagnóstico es preciso y rápido. Los tratamientos más recientes consiguen, con terapia de continuación prolongada, una supervivencia >85% en la enfermedad multiorgánica grave y una tasa de reactivación más baja. Las terapias experimentales, utilizadas sólo si no hay respuesta al tratamiento inicial (con frecuencia en niños muy pequeños con enfermedad multiorgánica y disfunción orgánica sin respuesta a la poliquimioterapia inicial), consisten en tratamiento inmunodepresor con ciclosporina/globulina antitimocito y posiblemente imatinib, 2-clorodesoxiadenosina y trasplante de células madre. Las complicaciones tardías (fibrosis), hepáticas o pulmonares, son irreversibles y requieren trasplante de órganos como tratamiento definitivo. Pueden consultarse los métodos terapéuticos actuales y los protocolos experimentales de la HCL y la LHH en la página de internet de la Histiocyte Society (http://www.histiocytesociety.org). Un problema sin resolver es el síndrome neurodegenerativo asociado a HCL grave, progresivo y resistente al tratamiento (habitualmente de inicio tardío).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

507.2 Linfohistiocitosis hemofagocítica

Stephan Ladisch

Véase «Clasificación e histopatología» más atrás.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las formas principales de LHH, LHHF y LHH secundaria producen un cuadro clínico muy parecido de enfermedad generalizada, a menudo con fiebre (90-100%), exantema maculopapuloso y/o petequial (10-60%), pérdida de peso e irritabilidad (v. tablas 507-4 y 507-5). La LHHF se caracteriza también por inmunodeficiencia grave. Los niños con LHHF son por lo general menores de 4 años y los niños con LHH pueden ser mayores, pero ambas formas pueden aparecer a cualquier edad. La **exploración física** muestra a menudo hepatoesplenomegalia (70-100%), adenopatía (20-50%), disnea (40-90%), ictericia y síntomas de afectación del SNC (~50%) parecidos a la meningitis aséptica o a la encefalomielitis desmielinizante aguda (v. cap. 600.3). La RM puede mostrar hiperintensidades en T2/FLAIR sistémica en la sustancia blanca y en la gris y en las regiones supratentorial e infratentorial. La pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (50-90%) en la afectación del SNC por LHHF se caracteriza por células que son los mismos macrófagos fagocíticos observados en sangre periférica o en médula ósea. El **diagnóstico** puede basarse en un defecto molecular (genético) (v. «Tratamiento y pronóstico» más adelante) o en los hallazgos histopatológicos de hemofagocitosis en la biopsia

Tabla 507-4 Recomendaciones diagnósticas en la linfohistiocitosis hemofagocítica

Se hace un diagnóstico de LHH si cumple uno de los dos criterios siguientes:

1. Diagnóstico molecular compatible con LHH (p. ej., mutaciones PFR, mutaciones SAP)

o

2. Tener 5 de los 8 signos o síntomas siguientes:
   a. Fiebre
   b. Esplenomegalia
   c. Citopenia (en más de 2 linajes celulares; hemoglobina ≤9 g/dl [o ≤10 g/dl en lactantes <4 semanas], plaquetas <100.000/mm^3, neutrófilo <1.000/mm^3)
   d. Hipertrigliceridemia (≥265 mg/dl) y/o hipofibrinogenemia (≤150 mg/dl)
   e. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos sin signos de malignidad
   f. Citotoxicidad por linfocitos citolíticos naturales baja o ausente
   g. Hiperferritinemia (≥500 ng/ml)
   h. CD25 soluble elevado (interleucina-2R cadena α; ≥2.400 U/ml)

Adaptada de Verbsky JW, Grossman WJ: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment and future perspectives, Ann Med *38:20-31, 2006, pág. 21, tabla 1.*

Tabla 507-5 Conjunto de enfermedades caracterizadas por hemofagocitosis

LHH PRIMARIA (v. tabla 507-3)
LHH CON INMUNODEFICIENCIA, ESTADOS AUTOINFLAMATORIOS (v. tabla 507-3)
LHH ASOCIADA A INFECCIÓN (v. tabla 507-2)
LHH ASOCIADA A CÁNCER Linfoma Leucemia
SÍNDROME DE ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGOS (SAM) ASOCIADO A ENFERMEDAD AUTOINMUNE
Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico Lupus eritematoso sistémico Artritis relacionada con entesitis Enfermedad intestinal inflamatoria

booksmedicos.org

Bibliografía

Allen CE, Li L, Peters TL, et al: Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells, *J Immunol* 184(8):4557-4567, 2010.

Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al: Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis, *Blood* 116(11):1919-1923, 2010.

Battistella M, Fraitag S, Teillac DH, et al: Neonatal and early infantile cutaneous Langerhans cell histiocytosis, *Arch Dermatol* 146:149-156, 2010.

Broadbent V, Gadner H, Komp DM, et al: Histiocytosis syndromes in children: II. Approach to the clinical and laboratory evaluation of children with Langerhans cell histiocytosis. Clinical Writing Group of the Histiocyte Society, *Med Pediatr Oncol* 17(6):492-495, 1989.

Coury F, Annels N, Rivollier A, et al: Langerhans cell histiocytosis reveals a new IL-17A-dependent pathway of dendritic cell fusion, *Nat Med* 14:81-87, 2008.

Gadner H, Minkov M, Grois N, et al: Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis, *Blood* 121:5006-5014, 2013.

Grois N, Fahrner B, Arceci RJ, et al: Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis, *J Pediatr* 156(6):873-881, 2010.

Lau S, Chu P, Weiss M: Immunohistochemical expression of langerin in Langerhans cell histiocytic disorders, *Am J Surg Pathol* 32:615-619, 2008.

Minkov M, Steiner M, Potschger U, et al: Reactivations in multisystem Langerhans cell histiocytosis: data of the international LCH registry, *J Pediatr* 153:700-705, 2008.

Mohr MR, Sholtzow M, Bevan HE, et al: Exploring the differential diagnosis of hemorrhagic vesicopustules in a newborn, *Pediatrics* 127:e226-e230, 2011.

Ronceray L, Pötschger U, Janka G, et al: Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem Langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome, *J Pediatr* 161(1):129-133, 2012, e1-3.

Weitzman S, Egeler M: Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician, *Curr Opin Pediatr* 20:23-28, 2008.

Wnorowski M, Prosch H, Prayer D, et al: Pattern and course of neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis, *J Pediatr* 153:127-132, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de médula ósea y debe sospecharse por signos clínicos como fiebre, esplenomegalia y por los hallazgos de laboratorio asociados (en ambas formas de LHH), como hipertrigliceridemia (80-100%), hipofibrinogenemia (65-85%), concentración alta de enzimas hepáticas (30-90%), concentración muy alta de receptores de interleucina 2 circulante soluble liberados por los linfocitos activados, concentración muy alta de ferritina sérica (a menudo >10.000) y citopenias (en ~90-100%, sobre todo pancitopenia por hemofagocitosis en la médula ósea). La hemofagocitosis no es específica de LHH sin otras características. Además, en algunos subgrupos de LHH la perforina puede ser normal. En ausencia de mutaciones genéticas el diagnóstico de LHH se basa en un conjunto de criterios específicos elaborados por la Histiocyte Society y la presencia de 5 de los 8 se considera diagnóstica de LHH (v. tabla 507-4): fiebre, esplenomegalia, citopenia de 2 líneas celulares, hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia, hiperferritinemia, CD25 soluble alto (receptor de interleucina 2), disminución o ausencia de linfocitos citolíticos naturales y signos de hemofagocitosis en el líquido cefalorraquídeo, la médula ósea o los ganglios linfáticos. Hay pacientes con LHHF que tienen una mutación génica identificable desconocida. No es posible hacer una distinción clínica o de laboratorio absoluta entre LHHF y LHH secundaria, aunque los marcadores genéticos de LHHF pueden complementar un antecedente familiar positivo de otros niños afectados.

En ausencia de 1) defecto genético confirmado combinado con citotoxicidad por linfocitos citolíticos naturales defectuosos o 2) hemofagocitosis evidente, hay que ser cauteloso al hacer el diagnóstico de LHH (secundaria) porque implica el uso de quimioterapia citotóxica. Éste se debe a que los criterios inespecíficos (indicativos de inflamación) usados para diagnosticar LHH pueden estar presentes también en enfermedades que no se asocian siempre a hemofagocitosis (como infección vírica aguda diseminada sin activación excesiva de linfocitos T) en las que el tratamiento citotóxico e inmunodepresor usado para tratar la LHH puede estar contraindicado.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La distinción diagnóstica entre LHHF y LHH secundaria puede basarse en ocasiones en el inicio agudo de la LHH secundaria en presencia de una infección confirmada. En este caso es fundamental el tratamiento de la infección subyacente combinado con tratamiento sintomático. Si el diagnóstico se hace en el contexto de una inmunodeficiencia iatrógena, debe suspenderse el tratamiento inmunodepresor y debe aplicarse tratamiento sintomático combinado con tratamiento específico de la infección subyacente. Cuando se diagnostica o se sospecha LHHF (mutaciones génicas en las proteínas perforina o Munc13-4) sin infección, el tratamiento actual consiste en etopósido, corticoides y metotrexato intratecal. Conviene destacar que la pancitopenia no es una contraindicación para terapia citotóxica en la LHHF. Algunos expertos recomiendan globulina antitimocito y ciclosporina para terapia de mantenimiento. No obstante, la LHHF acaba siendo mortal incluso con quimioterapia, a menudo después de una recidiva de la enfermedad. El **alotrasplante de células madre** consigue la curación en el 60% de los pacientes con LHHF.

Por el contrario, en la LHH secundaria es fundamental identificar y tratar correctamente la enfermedad subyacente (p. ej., infección, cáncer u otra). En muchos casos, como cuando puede diagnosticarse y tratarse de manera efectiva una infección, el pronóstico puede ser excelente sin otro tratamiento específico. Sin embargo, cuando no se detecta una infección curable ni otra causa, como sucede en muchos niños en los que se sospecha una LHH secundaria, el pronóstico puede ser tan malo como el de la LHHF y se recomienda quimioterapia idéntica, con etopósido, incluso en presencia de citopenias. Se cree que en ambos casos, mediante su efecto citotóxico en los macrófagos, el etopósido interrumpe la producción de citocinas, el proceso hemofagocítico y la acumulación de macrófagos, todos los cuales contribuyen a la patogenia del síndrome hemofagocítico asociado a infección. Diversos microorganismos infecciosos, como virus (p. ej., citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpesvirus humano 6), hongos, protozoos y bacterias, pueden desencadenar una LHH secundaria, a menudo en el contexto de una inmunodeficiencia (v. tabla 507-2). En los pacientes inmunodeprimidos con hemofagocitosis debe efectuarse una evaluación meticulosa en busca de infección. Este mismo síndrome puede identificarse asociado a un trastorno reumatológico (p. ej., lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Kawasaki) o a una neoplasia (leucemia). En estas circunstancias el tratamiento efectivo de la enfermedad subyacente puede corregir la hemofagocitosis. En algunos pacientes han sido efectivos el interferón y las inmunoglobulinas intravenosas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

507.3 Otras histiocitosis

Stephan Ladisch

Otras histiocitosis poco frecuentes se denominan según el cuadro clínico. Algunos ejemplos son el xantogranuloma en el xantogranuloma juvenil y la adenopatía patente en la enfermedad de Rosai-Dorfman (histiocitosis sinusoidal con adenopatía masiva). El xantogranuloma juvenil puede precisar tratamiento sistémico con quimioterapia citotóxica si la enfermedad está diseminada. La enfermedad de Rosai-Dorfman no se trata habitualmente, aunque la adenopatía masiva puede precisar tratamiento por su tendencia a causar obstrucción física. La leucemia monocítica aguda y la histiocitosis maligna verdadera se incluyen porque son cánceres específicos del linaje monocito-macrófago que se exponen en el capítulo 490.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bode SFN, Bogdan C, Beutel K, et al: Hemophagocytic lymphohistiocytosis in imported pediatric visceral leishmaniasis in a nonendemic area, *J Pediatr* 165:147-153, 2014.

Canna SW, Behrens EM: Making sense of the cytokine storm: a conceptual framework for understanding, diagnosing, and treating hemophagocytic syndromes, *Pediatr Clin North Am* 59:329-344, 2012.

Chandrakasan S, Filipovich AH: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment, *J Pediatr* 163(5):1253-1259, 2013.

Cooper N, Rao K, Webb G, et al: The use of reduced-intensity stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis, *Bone Marrow Transplant* 42:S47-S50, 2008.

Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al: CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Neurology* 78:1150-1156, 2012.

Gadner H, Minkov M, Grois N, et al: Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis, *Histiocyte Society, Blood* 121:5006-5014, 2013.

Guandalini M, Butler A, Mandelstam S: Spectrum of imaging appearances in Australian children with central nervous system hemophagocytic lymphohistiocytosis, *J Clin Neurosci* 21:305-310, 2014.

Hara S, Kawada J, Kawano Y, et al: Hyperferritinemia in neonatal and infantile human parechovirus-3 infection in comparison with other infectious diseases, *J Infect Chemother* 20:15-19, 2014.

Horne AC, Trottestam H, Arico M, et al: Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis, *Br J Haematol* 140:327-335, 2007.

Janka GE: Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Annu Rev Med* 63:233-246, 2012.

Jovanovic A, Kuzmanovic M, Kravljanac R, et al: Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience, *Pediatr Neurol* 50:233-237, 2014.

Koh MJ, Sadarangani SP, Chan YC, et al: Aggressive subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with hemophagocytosis in two children (subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma), *J Am Acad Dermatol* 61(5):875-881, 2009.

Lee WI, Chen SH, Hung IJ, et al: Clinical aspects, immunologic assessment, and genetic analysis in Taiwanese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Pediatr Infect Dis J* 28:30-34, 2009.

Lehmberg K, Ehl S: Diagnostic evaluation of patients with suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis, *Br J Haematol* 160:275-287, 2013.

Lehmberg K, Pink I, Eulenburg C, et al: Differentiating macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of hemophagocytic lymphohistiocytosis, *J Pediatr* 162(6):1245-1251, 2013.

Mahlaoui N, Iuachee-Chardin M, de Saint Basile G, et al: Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients, *Pediatrics* 120:e622-e628, 2007.

Mejstríková E, Janda A, Hrusák O, et al: Skin lesions in a boy with X-linked lymphoproliferative disorder: comparison of 5 SH2D1A deletion cases, *Pediatrics* 129(2):e523-e528, 2012.

Mischler M, Fleming GM, Shanley TP, et al: Epstein-Barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis and X-linked lymphoproliferative disease: a mimicker of sepsis in the pediatric intensive care unit, *Pediatrics* 119:e1212-e1218, 2007.

Ouachee-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G, et al: Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients, *Pediatrics* 117:e743-e750, 2006.

Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, et al: Adult haemophagocytic syndrome, *Lancet* 383:1503-1514, 2014.

Risma K, Jordan MB: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: updates and evolving concepts, *Curr Opin Pediatr* 24(1):9-15, 2012.

Rudman Spergel A, Walkovich K, Price S, et al: Autoimmune lymphoproliferative syndrome misdiagnosed as hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Pediatrics* 132(5):e1440-e1444, 2013.

Sharp TM, Gaul L, Muehlenbachs A, et al: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with locally acquired dengue virus infection—New Mexico and Texas, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63(3):49-54, 2014.

Trottestam H, Horne A, Aricò M, et al: Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol, *Blood* 118(17):4577-4584, 2011.

Valentine G, Thomas TA, Nguyen T, et al: Chronic granulomatous disease presenting as hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report, *Pediatrics* 134:e1727-e1730, 2014.

Weitzman S: Approach to hemophagocytic syndromes, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011:178-183, 2011, doi:10.1182/asheducation-2011.1.178.

Xu XJ, Tang YM, Song H, et al: Diagnostic accuracy of a specific cytokine pattern in hemophagocytic lymphohistiocytosis in children, *J Pediatr* 160(6):984-990, 2012, e1.

Yuzurihara SS, Ao K, Hara T, et al: Human parechovirus-3 infection in nine neonates and infants presenting with symptoms of hemophagocytic lymphohistiocytosis, *J Infect Chemother* 19:144-148, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dehner LP: Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: a clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations, *Am J Surg Pathol* 29(1):579-593, 2005.

Pulsoni A, Anghel G, Falcucci P, et al: Treatment of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): report of a case and literature review, *Am J Hematol* 69(1):67-71, 2002.

Weitzman S, Weitzman S, Jaffe R: Uncommon histiocytic disorders: the non-Langerhans cell histiocytoses, *Pediatr Blood Cancer* 45(3):256-264, 2005.

booksmedicos.org

Nefrología

PARTE XXIII

Sección 1

Enfermedades glomerulares

Capítulo 508

Introducción a las enfermedades glomerulares

508.1 Anatomía del glomérulo

Cynthia G. Pan y Ellis D. Avner

Los riñones se sitúan en el espacio retroperitoneal, en una disposición ligeramente superior a la altura del ombligo. Su longitud y peso varían, respectivamente, desde los 6 cm y 24 g en el recién nacido a término hasta ≥12 cm y 150 g en el adulto. El riñón (fig. 508-1) se compone de una capa externa, **la corteza,** que contiene los glomérulos, los túbulos contorneados proximales y distales y los tubos colectores; y de una capa interna, **la médula,** que contiene los segmentos rectos de los túbulos, las asas de Henle, los vasos rectos y los tubos colectores terminales (fig. 508-2).

La irrigación de cada riñón proviene de una arteria renal principal que se origina en la aorta; en ocasiones, pueden observarse múltiples arterias renales. La arteria principal se divide en la región medular en ramas segmentarias, que a su vez se dividen en arterias interlobulares que atraviesan la región medular hasta llegar a la unión corticomedular. En este punto, las arterias interlobulares se ramifican y dan lugar a las arterias arciformes, que discurren paralelas a la superficie renal. Las arterias interlobulillares se originan de las arterias arciformes y dan lugar a las arteriolas aferentes del glomérulo. El aparato yuxtaglomerular, que controla la secreción de renina, está compuesto por células musculares especializadas situadas en la pared de la arteriola aferente y por células del túbulo distal especializadas adyacentes al glomérulo (mácula densa). La arteriola aferente se ramifica y da lugar a la red capilar glomerular, para a continuación reunirse en la arteriola eferente (v. fig. 508-2). Las arteriolas eferentes yuxtamedulares poseen un tamaño mayor que las arteriolas de la región cortical e irrigan, como vasos rectos, a los túbulos y a la médula.

Cada riñón contiene alrededor de 1 millón de nefronas (glomérulos y túbulos asociados). En el ser humano la distribución del «número normal de nefronas» es amplia, con una media ±2 desviaciones estándar (DE) entre 200.000 y 2 millones de nefronas por riñón. Esta variación puede tener una repercusión fisiopatológica importante como factor de riesgo para la aparición posterior de hipertensión y disfunción renal progresiva. En el ser humano, la formación de las nefronas es completa a las 36-40 semanas de gestación, pero durante la primera década de la vida continúa la maduración funcional con el crecimiento y la elongación tubular. Al no poder formarse nuevas nefronas después del nacimiento, cualquier enfermedad que origine pérdida progresiva de las mismas puede desembocar en insuficiencia renal. Un posible factor de riesgo de desarrollar hipertensión primaria y disfunción renal progresiva en la edad adulta podría ser una menor cantidad de nefronas secundaria a bajo peso al nacer, prematuridad y/o factores genéticos o medioambientales desconocidos. Es probable que el número bajo de nefronas provoque una hiperfiltración y esclerosis de las nefronas «sobrecargadas de trabajo».

La red glomerular de capilares especializados constituye la base del mecanismo de filtración de los riñones. Los capilares glomerulares están revestidos por células endoteliales (fig. 508-3) que poseen un citoplasma muy delgado y múltiples soluciones de continuidad (fenestraciones). La membrana basal glomerular (MBG) forma una capa continua entre las células endoteliales y mesangiales por un lado, y las células epiteliales por el otro. Esta membrana presenta 3 capas: la lámina densa central, electrodensa; la lámina rara interna, situada entre la lámina densa y las células endoteliales, y la lámina rara externa, que se localiza entre la lámina densa y

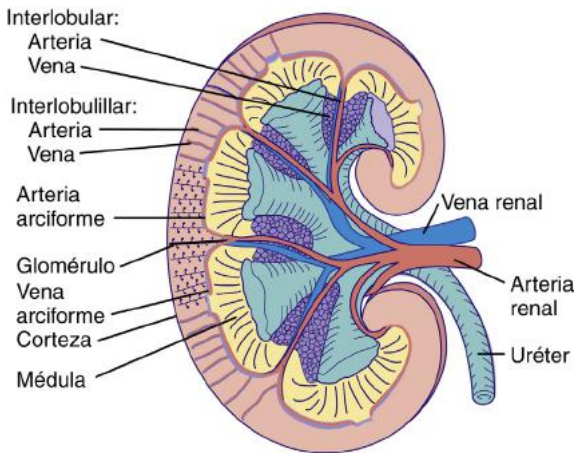

Figura 508-1 Morfología macroscópica de la circulación renal. *(De Pitts RF:* Physiology of the kidney and body fluids, *3.ª ed., Chicago, 1974, Year Book Medical Publishers.)*

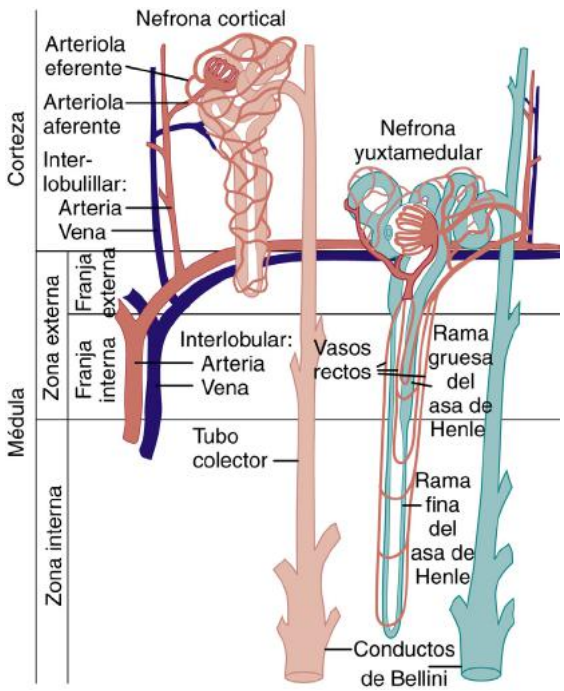

Figura 508-2 Comparación de la irrigación de las nefronas corticales y yuxtamedulares. *(De Pitts RF:* Physiology of the kidney and body fluids, *3.ª ed., Chicago, 1974, Year Book Medical Publishers.)*

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

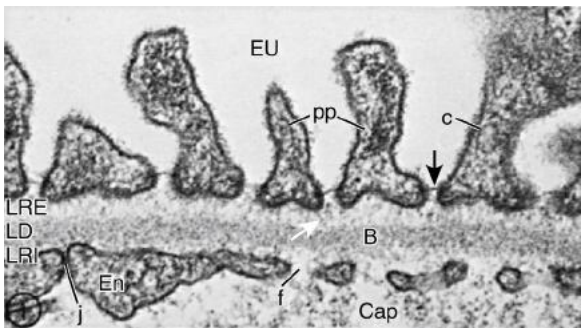

Figura 508-3 Imagen de microscopia electrónica de la pared capilar glomerular normal (Cap), donde se observa el endotelio (En) con sus fenestraciones (f), la membrana basal glomerular (B) con su capa central densa, la lámina densa (LD) y las contiguas láminas rara interna (LRI) y externa (LRE) *(flecha blanca)*, así como los procesos podocitarios de las células epiteliales (pp) con su gruesa cubierta celular (c). El filtrado glomerular atraviesa las fenestraciones endoteliales, cruza la membrana basal y pasa a través de las hendiduras de filtración *(flecha negra)* existentes entre los procesos podocitarios de las células epiteliales, hasta alcanzar el espacio urinario (EU) (×60.000). J representa la unión entre dos células endoteliales. *(De Farquhar MG, Kanwar YS: Functional organization of the glomerulus: state of the science in 1979. En Cummings NB, Michael AF, Wilson CB editores:* Immune mechanisms in renal disease, *Nueva York, 1982, Plenum.)*

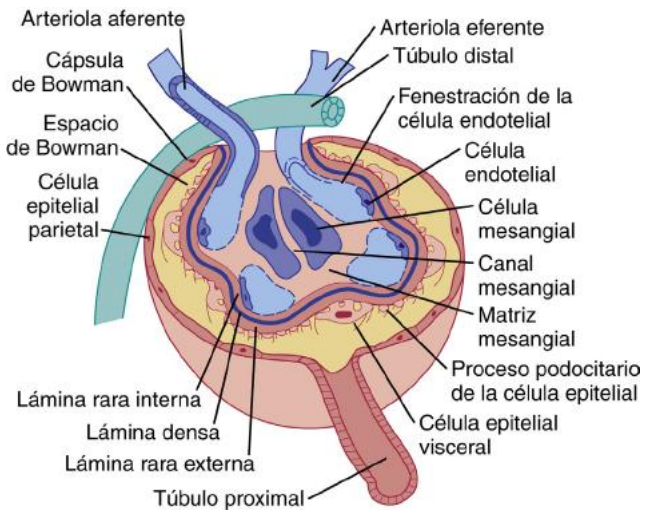

Figura 508-4 Esquema del glomérulo y de las estructuras adyacentes.

las células epiteliales. Las células epiteliales viscerales cubren los capilares y emiten procesos podocitarios citoplasmáticos que contactan con la lámina rara externa. Entre las prolongaciones de los podocitos existen espacios o hendiduras de filtración. El mesangio (matriz y células mesangiales) se encuentra entre los capilares glomerulares en la parte endotelial de la MBG y constituye la capa medial de la pared capilar. El mesangio actúa como una estructura de soporte de los capilares glomerulares y probablemente desempeñe algún papel en la regulación del flujo sanguíneo glomerular, así como en la filtración y eliminación de macromoléculas (como inmunocomplejos) del glomérulo. La cápsula de Bowman, que rodea al glomérulo, está formada por una membrana basal, que se continúa con las membranas basales de los capilares glomerulares y de los túbulos proximales, y por las células epiteliales parietales, contiguas al epitelio visceral (fig. 508-4).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

508.2 Filtración glomerular

Cynthia G. Pan y Ellis D. Avner

La mejor forma de medir la función renal es a través de la determinación de la filtración glomerular (FG). A medida que la sangre atraviesa los

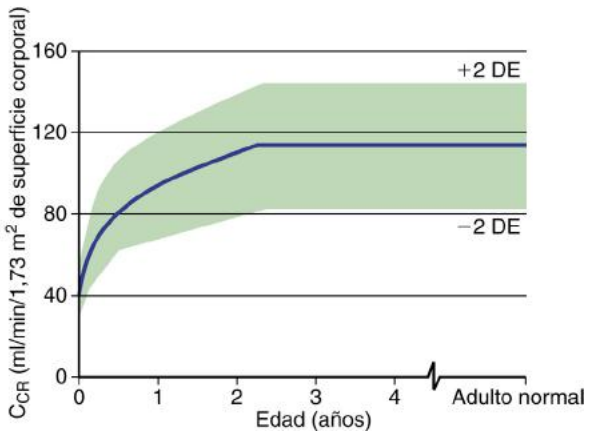

Figura 508-5 Modificaciones del valor de la tasa de filtración glomerular, medida a partir del aclaramiento de creatinina (C_{CR}) y estandarizado en ml/min/1,73 m² de superficie corporal. La *línea continua* indica el valor medio y el *área sombreada* representa dos desviaciones estándar (DE). *(De McCrory W:* Developmental nephrology. *Cambridge, MA, 1972, Harvard University Press.)*

capilares glomerulares, el plasma se filtra a través de las paredes de dichos capilares. El ultrafiltrado, que es acelular, presenta una composición similar a la del plasma (electrólitos, glucosa, fosfato, urea, creatinina, péptidos, proteínas de bajo peso molecular), excepto proteínas que posean un peso molecular ≥68 kDa (como la albúmina o las globulinas). Este ultrafiltrado se acumula en el espacio de Bowman y se introduce en los túbulos, donde verá modificada su composición por medio de una secreción y absorción estrictamente regulada de líquidos y solutos por múltiples segmentos tubulares de la nefrona y del sistema ductal, hasta que abandona el riñón, a través del uréter, en forma de orina.

La filtración glomerular es el resultado neto de una serie de fuerzas de signo contrario aplicadas a lo largo de la pared capilar. La fuerza que favorece la ultrafiltración (la presión hidrostática del capilar glomerular) depende de la presión arterial sistémica, y puede ser modificada por el tono de las arteriolas aferente y eferente. La principal fuerza que se opone a la ultrafiltración es la presión oncótica del capilar glomerular, producida por el gradiente entre la elevada concentración de proteínas plasmáticas en el capilar y la casi ausencia de proteínas del ultrafiltrado presente en el espacio de Bowman. La filtración puede modificarse por la velocidad del flujo plasmático glomerular, por la presión hidrostática en el interior del espacio de Bowman y/o por la permeabilidad de la pared del capilar glomerular.

Aunque la filtración glomerular comienza aproximadamente en la sexta semana de vida fetal, la función renal no es necesaria para la homeostasis intrauterina normal, ya que la placenta actúa como el principal órgano excretor fetal. Tras el nacimiento, la filtración glomerular (FG) aumenta hasta que el crecimiento renal se detiene (hacia los 18-20 años en la mayoría de las personas). Para comparar las FG en los niños y los adultos, la FG se ha estandarizado respecto a la superficie corporal (1,73 m²) de un adulto «ideal» de 70 kg. Incluso tras la corrección respecto a la superficie corporal, la FG de un niño no se aproxima a los valores del adulto hasta el tercer año de vida (fig. 508-5). La FG puede calcularse de manera aproximada mediante la medición de los niveles séricos de creatinina (fig. 502-6). La creatinina procede del metabolismo muscular. Su producción es relativamente constante y su excreción se realiza sobre todo a través de la filtración glomerular, aunque la secreción tubular puede cobrar importancia como vía de eliminación en caso de insuficiencia renal. Al contrario de lo que ocurre con la concentración de nitrógeno ureico sanguíneo, que se ve influida por el estado de hidratación y por el balance del nitrógeno, el nivel de creatinina sérica depende principalmente de la masa muscular y de la función glomerular. El nivel sérico de creatinina sólo es útil para calcular la FG en condiciones de equilibrio. Un paciente sin función renal eficaz puede presentar un nivel de creatinina normal al poco tiempo de instaurarse un cuadro de insuficiencia renal aguda con anuria. En este contexto clínico, el nivel sérico de creatinina es una medida del déficit de la función renal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Fogo AB: Renal pathology. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelberg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 565-598.

Hunley TE, Kon V, Ichikawa I: Glomerular circulation and function. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelberg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 31-64.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

carente de sensibilidad, ya que sus niveles no aumentan por encima de lo normal hasta que la FG no ha disminuido en un 30-40%.

La medición exacta de la FG se puede realizar cuantificando el aclaramiento de una sustancia que se filtre libremente a través de la pared capilar y que no sea reabsorbida ni segregada por los túbulos. El aclaramiento (C_s) de dicha sustancia corresponde al volumen de plasma que, una vez completamente «aclarado» de la sustancia que contenía, contendría una cantidad de dicha sustancia igual a la excretada en la orina durante un período concreto de tiempo. El aclaramiento se representa por la fórmula siguiente:

$$C_s\,(\text{ml/min}) = U_s\,(\text{mg/ml}) \times V\,(\text{ml/min})/P_s\,(\text{mg/ml})$$

donde C_s es el aclaramiento de la sustancia s, U_s refleja la concentración de la sustancia s en la orina, V representa la velocidad de flujo urinario y P_s indica la concentración plasmática de la sustancia s. Para corregir el aclaramiento en relación con la superficie corporal, se emplea la fórmula siguiente:

$$\text{Aclaramiento corregido}\left(\text{ml/min/1,73 m}^2\right) = C_s\,(\text{ml/min}) \times \frac{1{,}73}{\text{Superficie corporal}\left(\text{m}^2\right)}$$

La FG se puede cuantificar de forma óptima mediante el aclaramiento de inulina, un polímero de fructosa que posee un peso molecular aproximado de 5 kDa. Debido a que el procedimiento de medida del aclaramiento de inulina es engorroso para aplicarlo en la clínica, la FG se suele calcular a partir del aclaramiento de creatinina endógena. Las fórmulas que calculan de forma precisa el aclaramiento de creatinina en el ámbito clínico han sido herramientas muy útiles en el cuidado del paciente. La fórmula de Schwartz es la fórmula pediátrica más utilizada y está basada en la creatinina sérica, la talla del paciente y una constante empírica. La precisión de dicha ecuación se mejoró usando un marcador endógeno, la cistatina C, además de la creatinina sérica. La cistatina C es un inhibidor de las proteasas de 13,6 kDa producido por las células nucleadas. Sigue probándose como instrumento clínico para sustituir por completo a las fórmulas basadas en la creatinina, ya que posee diversas ventajas para el cálculo de la FG. A diferencia de la creatinina, la cistatina C no se ve afectada por el sexo, la altura, la masa muscular, la bilirrubina o la hemólisis eritrocitaria, y no es secretada por los túbulos renales en ninguna situación.

La ausencia de proteínas plasmáticas de peso molecular superior a la albúmina en el filtrado glomerular confirma la eficacia de la pared capilar glomerular como barrera de filtración. El tamaño y la carga iónica de estas macromoléculas son dos de los factores principales que limitan su filtración. Los estudios morfológicos indican que el mecanismo de barrera de filtración relacionado con el tamaño reside en el interior de la MBG. La célula endotelial, la membrana basal y la célula epitelial de la pared capilar glomerular presentan una fuerte carga iónica negativa (heparán sulfato y las glucoproteínas que contienen ácido siálico). Las proteínas sanguíneas presentan un punto isoeléctrico relativamente bajo y su carga neta es negativa, y son repelidas por las zonas de carga negativa de la pared capilar glomerular, lo que restringe su filtración.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

508.3 Enfermedades glomerulares

Cynthia G. Pan y Ellis D. Avner

PATOGENIA

La lesión glomerular puede deberse a alteraciones genéticas, inmunológicas, de la perfusión, o a trastornos de la coagulación. Las enfermedades genéticas del glomérulo se deben a mutaciones en los exones de ADN que codifican proteínas que se localizan en el interior del glomérulo, en el intersticio o en el epitelio tubular; a mutaciones en los genes reguladores que controlan la transcripción del ADN; a anomalías en las modificaciones postranscripción de las copias de ARN, o a anomalías en las modificaciones postraducción de las proteínas. La lesión inmunológica del glomérulo da lugar a las **glomerulonefritis,** un término genérico que engloba distintas enfermedades, y, a su vez, un término histopatológico que hace referencia a la inflamación de los capilares glomerulares. Entre

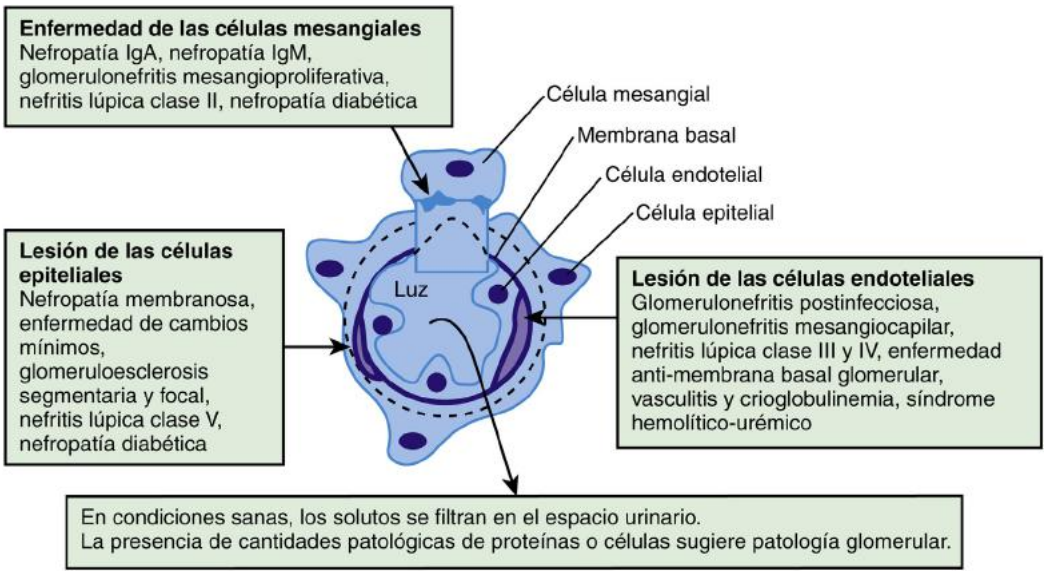

Figura 508-6 Localización celular de la lesión durante la glomerulonefritis. Las células mesangiales quedan directamente expuestas a la circulación. Los depósitos de inmunocomplejos en estas células se observan con frecuencia en trastornos como la nefropatía por inmunoglobulina A (IgA); se produce proliferación y expansión de las células, lo que provoca hematuria, proteinuria e insuficiencia renal. Las células epiteliales, junto con la membrana basal, permiten la filtración de los solutos del plasma, pero retrasan el paso de las células y de las proteínas plasmáticas. La enfermedad relacionada con estas células suele caracterizarse por la presencia de depósitos subepiteliales y aplanamiento de los procesos podocitarios, lo que compromete la membrana basal y provoca alteración de la barrera de filtración y proteinuria. La enfermedad de las células endoteliales puede deberse a depósito de inmunocomplejos (tal como se produce en la glomerulonefritis mesangiocapilar), unión de anticuerpos a la membrana basal (enfermedad de Goodpasture) o traumatismo y activación de la coagulación (síndrome hemolítico-urémico). La proliferación y la necrosis de células endoteliales se acompaña de acumulación de leucocitos y puede producirse rotura de la membrana basal, formación de semilunas y alteración de la arquitectura glomerular. Acaba en enfermedad nefrítica o rápidamente progresiva. *(De Chadban SJ, Atkins RC: Glomerulonephritis,* Lancet *365:1797-1806, 2005.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Arant BS Jr: Postnatal development of renal function during the first year of life, *Pediatr Nephrol* 1:308-313, 1987.

Filler G, Yasin A, Medeiros M: Methods of assessing renal function, *Pediatr Nephrol* 29:183-192, 2014.

Finney H, Newman DJ, Thakkar H, et al: Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children, *Arch Dis Child* 82:71-75, 2000.

Gao A, Cachat F, Faouzi M, et al: Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula, *Kidney Int* 83:524-530, 2013.

Hunley TE, Kon V, Ichikawa I: Glomerular circulation and function. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelberg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 31-64.

Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al: New equations to estimate GFR in children with CKD, *J Am Soc Nephrol* 20:629-637, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

las pruebas de que las glomerulonefritis son secundarias a lesiones inmunológicas están las similitudes morfológicas e inmunopatológicas con modelos de glomerulonefritis experimentales de origen inmunológico; la demostración de reactantes inmunitarios (inmunoglobulinas y sistema de complemento) en los glomérulos; y las alteraciones en el complemento sérico y el hallazgo de autoanticuerpos (anti-MBG) en algunas de estas enfermedades (fig. 508-6). Parecen existir 2 mecanismos principales de lesión inmunológica: depósito glomerular de inmunocomplejos circulantes antígeno-anticuerpo e interacción de anticuerpos con antígenos locales in situ. En el último caso, el antígeno puede ser un componente normal del glomérulo (la región no colágena [NC-1] del colágeno tipo IV, un supuesto antígeno involucrado en la nefritis anti-MBG del ser humano) o un antígeno que se haya depositado en el glomérulo.

En las **enfermedades mediadas por inmunocomplejos,** se produce un anticuerpo contra un antígeno circulante con el cual se combina y que, por lo general, no está relacionado con el riñón (v. fig. 508-6). Los inmunocomplejos se acumulan en las MBG, activan el sistema del complemento, y provocan la lesión de tipo inmunológico. La enfermedad del suero aguda de los conejos se produce tras una única inyección intravenosa de albúmina de origen bovino. Al cabo de una semana de la inyección, el conejo produce anticuerpos contra la albúmina bovina y el antígeno permanece en la sangre en una concentración elevada. A medida que el anticuerpo llega a la circulación, forma inmunocomplejos con el antígeno. Aunque la cantidad de antígeno en la circulación supere a la de anticuerpo (exceso de antígeno), los complejos formados son de tamaño pequeño, permanecen solubles en la circulación y se depositan en los glomérulos. Los mecanismos involucrados en el depósito glomerular de los complejos no se conocen con exactitud, pero se relacionan con ciertas características de los complejos (concentración, carga iónica, tamaño) y/o del glomérulo (atrapamiento mesangial, pared capilar con carga negativa), con fuerzas hidrodinámicas y con la influencia de diversos mediadores (angiotensina II, prostaglandinas).

El depósito de inmunocomplejos en los glomérulos de conejos produce una glomerulonefritis aguda proliferativa. Mediante microscopia de inmunofluorescencia, se demuestran depósitos granulares **(«en giba»)** que contienen inmunoglobulina y complemento en la pared capilar glomerular. Los estudios con microscopia electrónica muestran que estos depósitos se sitúan en el lado epitelial de la MBG y en el mesangio. Durante los días siguientes, a medida que aumenta la cantidad de anticuerpo que alcanza la circulación, el antígeno llega a eliminarse de ésta y la glomerulonefritis remite.

Un ejemplo de interacción antígeno-anticuerpo in situ es la **enfermedad por anticuerpos anti-MBG,** en la que el anticuerpo reacciona con un(os) antígeno(s) de la MBG. Los estudios inmunopatológicos muestran un depósito lineal de inmunoglobulina y complemento a lo largo de la MBG, como en el síndrome de Goodpasture (v. cap. 517) y en ciertos tipos de glomerulonefritis rápidamente progresiva (v. cap. 516).

La reacción inflamatoria secundaria a la lesión inmunológica se debe a la activación de uno o más sistemas de mediadores. El más importante de estos sistemas es el del complemento, que posee dos vías de activación: la vía clásica, que es activada por inmunocomplejos antígeno-anticuerpo, y la vía alternativa o de la properdina, que es activada por polisacáridos y endotoxinas. Ambas vías confluyen a nivel de C3, y a partir de ahí, siguen la misma secuencia, cuyo resultado final es la lisis de las membranas celulares (v. cap. 133). Los principales productos perjudiciales resultantes de la activación del sistema de complemento se generan tras la activación de C3 y son la anafilotoxina (que estimula proteínas contráctiles de las paredes vasculares e incrementa la permeabilidad vascular) y factores quimiotácticos (C5a), que reclutan neutrófilos y quizá también macrófagos hasta el lugar de activación del complemento, provocando la consiguiente lesión de las células y de las membranas basales vasculares. Existen fármacos que bloquean la producción de anticuerpos y componentes de la cascada del complemento y constituyen instrumentos adicionales para tratar las nefropatías de mediación inmunitaria (v. caps. 514 y 518).

El sistema de la coagulación se puede activar de forma **directa,** tras una lesión de la célula endotelial que deje expuesta la capa subendotelial trombogénica (iniciándose de este modo la cascada de la coagulación), o de forma **indirecta,** tras la activación del complemento. Por consiguiente, la fibrina se deposita en forma de semilunas en el interior de los capilares glomerulares o en el interior del espacio de Bowman. La activación de la cascada de la coagulación puede activar a su vez el sistema de la cinina, lo que también origina factores quimiotácticos y de tipo anafilotoxina adicionales.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El glomérulo se puede lesionar a través de diversos mecanismos, pero las respuestas histopatológicas son limitadas; diferentes enfermedades pueden producir cambios microscópicos similares.

La proliferación de células glomerulares se encuentra en casi todos los tipos de glomerulonefritis, y puede ser generalizada, con afectación de todos los glomérulos, o focal, que afecta sólo a algunos glomérulos y respeta al resto. A su vez, en un único glomérulo, la proliferación puede ser difusa, con afectación de todas las partes del glomérulo, o segmentaria, que afecta sólo a una o más áreas y respeta a las otras. La proliferación afecta por lo general a las células endoteliales y a las mesangiales y con frecuencia se asocia a un aumento de la matriz mesangial (v. fig. 508-6). La proliferación mesangial puede deberse al depósito de inmunocomplejos en el mesangio. El incremento resultante del número y del tamaño de las células, y de la producción de matriz mesangial, puede aumentar el tamaño glomerular, lo que provoca una estenosis de la luz de los capilares glomerulares que conduce a la insuficiencia renal.

La **formación de semilunas** en el espacio (cápsula) de Bowman se debe a la proliferación de las células epiteliales parietales y a menudo se asocia a signos clínicos de disfunción renal. Las semilunas se observan en varios tipos de glomerulonefritis (denominadas **rápidamente progresivas** o **semilunar;** v. cap. 516) y son una respuesta característica al depósito de fibrina en el espacio de Bowman. Las semilunas recién formadas contienen fibrina, células epiteliales proliferantes del espacio de Bowman, material similar a la membrana basal producido por estas células, y macrófagos, que pueden desempeñar un papel en la génesis de la lesión glomerular. Durante los días o las semanas posteriores, el tejido conectivo invade la semiluna y se convierte en una semiluna fibroepitelial. Este proceso conduce, por lo general, a la anulación funcional del glomérulo y al desarrollo clínico de insuficiencia renal crónica. La formación de semilunas suele asociarse a la muerte de las células glomerulares. El glomérulo necrótico presenta una tinción eosinofílica característica y suele contener restos nucleares. La formación de semilunas suele asociarse a la proliferación generalizada de las células mesangiales y al depósito de inmunocomplejos o de anticuerpos anti-MBG en la pared capilar glomerular.

Ciertos tipos de glomerulonefritis aguda presentan exudación glomerular de células sanguíneas, como neutrófilos, eosinófilos, basófilos y células mononucleares. El aspecto engrosado de la MBG puede deberse a un incremento verdadero del grosor de la membrana (como ocurre en la glomerulopatía membranosa; v. cap. 512), al depósito masivo de inmunocomplejos con propiedades tinciones parecidas a las de la propia membrana (como se observa en el lupus eritematoso sistémico; v. cap. 514) o a la interposición de células y matriz mesangiales en el espacio subendotelial existente entre las células endoteliales y la MBG. En este último caso, la membrana basal presenta un aspecto hendido, como el que se observa en la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I (v. cap. 513) y en otras enfermedades.

El término **esclerosis** indica la presencia de tejido cicatricial en el interior del glomérulo. Ocasionalmente los anatomopatólogos emplean dicho término para referirse al incremento de la matriz mesangial.

La **fibrosis tubulointersticial** se encuentra presente en todos los pacientes afectos de glomerulonefritis que desarrollan una insuficiencia renal progresiva. Dicha fibrosis se inicia tras lesiones de los glomérulos, que, si son graves, pueden afectar de forma secundaria a los túbulos o bien lesionarlos directamente. Las lesiones de los túbulos renales originan infiltrados de células mononucleares, que a su vez liberan factores solubles con propiedades promotoras de la fibrosis. Las proteínas de la matriz del intersticio empiezan a acumularse, lo que conduce a la destrucción de los túbulos renales y de los capilares peritubulares. La transformación real del epitelio tubular en tejido mesenquimatoso puede contribuir al desarrollo de una fibrosis tubulointersticial progresiva, un proceso que se denomina *transformación epitelial-mesenquimal*.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chadban SJ, Atkins RC: Glomerulonephritis, *Lancet* 365:1797-1806, 2005.
Fogo AB: Renal pathology. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelberg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 565-598.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Sección 2

Enfermedades que cursan con hematuria

Capítulo 509

Evaluación clínica del niño con hematuria

Cynthia G. Pan y Ellis D. Avner

La hematuria se define como la presencia de al menos 5 hematíes por microlitro de orina, y su prevalencia en niños en edad escolar es del 0,5-2%. Los estudios cuantitativos han demostrado que los niños sanos pueden excretar más de 500.000 hematíes cada 12 horas y que esta cifra aumenta en caso de fiebre, ejercicio, o ambos. En la práctica clínica, esta estimación puede realizarse de forma cualitativa utilizando tiras reactivas de orina que emplean una reacción química de peroxidasa muy sensible entre la hemoglobina (o mioglobina) y un indicador químico colorimétrico que impregna la tira. Existen tiras indicadoras (Chemstrip; Boehringer Mannheim) capaces de detectar 3-5 hematíes/μl de orina no centrifugada. La presencia de 10-50 hematíes/μl puede sugerir una patología subyacente, pero una hematuria se considera significativa si hay >50 hematíes/μl. Se pueden obtener resultados falsos negativos en caso de contaminación con formalina (sustancia empleada como conservante de la orina) o ante concentraciones elevadas de ácido ascórbico (p. ej., en pacientes con una ingesta de vitamina C >2.000 mg/día). Por el contrario, se pueden obtener resultados falsos positivos en niños con una orina alcalina (pH >8) o, más frecuentemente, tras la contaminación con compuestos oxidantes, como peróxido de hidrógeno, empleados para la desinfección del periné antes de obtener la muestra de orina. El estudio microscópico de 10-15 ml de orina reciente y centrifugada es imprescindible para confirmar la presencia de hematíes sugerida por una cifra >10 hematíes/μl por microlitro, o una lectura 1+ en la tira reactiva positiva.

Una orina de color rojizo pero **sin presencia** de hematíes puede observarse en diversas situaciones (tabla 509-1). La orina hemo-positiva clínicamente significativa sin hematíes se debe a la presencia de hemoglobina o de mioglobina. La hemoglobinuria sin hematuria se puede observar en casos de hemólisis aguda o crónica. La mioglobinuria sin hematuria se produce como consecuencia de rabdomiólisis secundaria a lesión del músculo esquelético, y suele asociarse a un incremento de la creatincinasa plasmática cinco veces superior a su valor normal. La **rabdomiólisis** casi siempre es clínicamente relevante y puede deberse a una miositis vírica, a una lesión por aplastamiento, a alteraciones electrolíticas graves (hipernatremia, hipofosfatemia), a hipotensión, al síndrome de coagulación intravascular diseminada, a toxinas (drogas, veneno), a trastornos metabólicos musculares y a convulsiones prolongadas. La orina hemo-negativa clínicamente inocua puede presentar un color rojizo, de color cola o burdeos, y se debe a la toma de diversos fármacos, alimentos (zarzamora, remolacha) o de colorantes alimentarios y caramelos; mientras que una orina de color marrón oscuro (o negra) puede ser producida por varios metabolitos urinarios.

Tabla 509-1 Otras causas de orina de color rojo

HEMO-POSITIVA	Colorantes (vegetales/frutas)
Hemoglobina	Colorante alimentario
Mioglobina	Moras
	Remolacha
HEMO-NEGATIVA	Ruibarbo
Fármacos	Metabolitos
Cloroquina	Ácido homogentísico
Deferoxamina	Melanina
Fenazopiridina	Metahemoglobina
Fenolftaleína	Porfirinas
Fenotiazinas	Tirosinosis
Ibuprofeno	Uratos
Metronidazol	
Nitrofurantoína	
Rifampicina	
Salicilatos	
Sorbitol férrico	
Sulfasalazina	

Ante un niño con hematuria, la evaluación deberá incluir una anamnesis meticulosa, una exploración física completa y un análisis de orina. La información obtenida será de ayuda para localizar el nivel de la hematuria (vías urinarias altas o bajas), así como para establecer la urgencia del caso basándose en los síntomas acompañantes. Se debe prestar una atención especial a los antecedentes familiares, a la identificación de anomalías anatómicas y síndromes malformativos, a la presencia de hematuria macroscópica y a las manifestaciones de hipertensión, edema o insuficiencia cardíaca.

Las causas de hematuria se encuentran enumeradas en la tabla 509-2. La hematuria que depende de las vías urinarias superiores se origina en el interior de la nefrona (glomérulo, túbulos contorneados o colectores e intersticio) y la que depende de las vías urinarias inferiores tiene su origen en el sistema pielocalicial, en el uréter, en la vejiga o en la uretra. La hematuria originada en el interior del glomérulo se asocia con frecuencia a una orina de color marrón, cola o té, o burdeos, a una proteinuria medida mediante tiras reactivas >100 mg/dl, a cilindros de hematíes en el análisis microscópico de la orina y a hematíes deformados en orina (sobre todo acantocitos). La hematuria originada en el interior de los túbulos contorneados o de los túbulos colectores puede asociarse a la presencia de leucocitos o de cilindros de células del epitelio tubular renal. Por el contrario, la hematuria cuyo origen se encuentra en las vías urinarias inferiores puede asociarse a hematuria macroscópica de color rojo brillante o rosada, a hematuria terminal (hematuria macroscópica que ocurre en el tramo final de la micción), a coágulos sanguíneos, a una morfología normal de los hematíes en orina observados mediante microscopia y a una leve proteinuria medida mediante tiras reactivas (<100 mg/dl).

Los pacientes que presentan hematuria pueden mostrar síntomas indicativos de ciertas enfermedades. El hallazgo de una orina del color del té o de la cola, de edema facial o corporal, de hipertensión y de oliguria son síntomas clásicos de una **glomerulonefritis.** Entre las enfermedades que suelen manifestarse como glomerulonefritis se incluyen la glomerulonefritis postinfecciosa, la nefropatía por inmunoglobulina A (IgA), la glomerulonefritis membranoproliferativa, la nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), la nefritis del lupus eritematoso sistémico (LES), la granulomatosis con poliangeitis (anteriormente denominada granulomatosis de Wegener), la poliarteritis nodosa microscópica, el síndrome de Goodpasture y el síndrome hemolítico-urémico. El antecedente de una infección reciente de la piel, del aparato gastrointestinal o de las vías respiratorias superiores apunta hacia una glomerulonefritis postinfecciosa, un síndrome hemolítico-urémico o una nefritis de la PHS. La aparición de una erupción cutánea junto a molestias articulares debe hacernos sospechar una nefritis de la PHS o una nefritis del LES.

La hematuria asociada a glomerulonefritis es típicamente indolora aunque puede asociarse a dolor en el flanco cuando es aguda o inusualmente grave. La presencia de polaquiuria, disuria y fiebre inexplicada sugiere una infección de vías urinarias, mientras que un cólico renal es indicativo de nefrolitiasis. Una masa en la fosa renal puede apuntar hacia la presencia de hidronefrosis, de quistes renales, de trombosis de la vena renal o de un tumor. La hematuria que se asocia a cefalea, cambios en el estado mental, alteraciones visuales (diplopía), epistaxis o insuficiencia cardíaca es indicativa de hipertensión arterial grave. Los pacientes que se presentan con hematuria y antecedentes de traumatismo requieren una exploración inmediata (v. cap. 72). Siempre se debe descartar un síndrome de malos tratos infantiles en caso de presentarse con hematuria y equimosis perineales sin causa clara.

En la evaluación inicial del niño con hematuria es esencial realizar una historia familiar meticulosa debido a las múltiples causas genéticas de enfermedades renales. Entre las enfermedades glomerulares hereditarias

booksmedicos.org

se incluyen la nefritis hereditaria (síndrome de Alport), la enfermedad de la membrana basal glomerular adelgazada, la nefritis del LES y la nefropatía por IgA (enfermedad de Berger). Otras enfermedades renales que cursan con hematuria y que también poseen un componente hereditario son la enfermedad poliquística renal (EPR) (autosómica recesiva [EPRAR] y autosómica dominante [EPRAD]), la urolitiasis, el síndrome hemolítico-urémico atípico y la enfermedad/rasgo de células falciformes.

La exploración física completa es fundamental para determinar la causa de la hematuria. La presencia de hipertensión arterial, de edema corporal o de signos de insuficiencia cardíaca apunta hacia una glomerulonefritis aguda. Existen diversos síndromes malformativos que presentan enfermedad renal como el síndrome VATER (anomalías de los cuerpos *v*ertebrales, atresia *a*nal, fístula *t*raqueo-*e*sofágica y displasia *r*enal). Las masas abdominales pueden deberse a distensión de la vejiga urinaria en las válvulas uretrales posteriores, a hidronefrosis en la obstrucción de la unión ureteropélvica, a EPR o a la existencia de un tumor de Wilms. La hematuria que se observa en pacientes con alteraciones neurológicas o cutáneas puede deberse a una serie de trastornos renales sindrómicos como la esclerosis tuberosa, el síndrome de von Hippel-Lindau o el síndrome de Zellweger (síndrome cerebrohepatorrenal). Las alteraciones anatómicas de los genitales externos pueden asociarse a hematuria y/o enfermedad renal.

Los niños con hematuria macroscópica presentan el reto adicional que supone la ansiedad de los padres. La causa más frecuente de hematuria macroscópica es la infección bacteriana del tracto urinario. La **uretrorragia,** que hace referencia a la hemorragia uretral en ausencia de orina, está asociada a disuria y manchas hemáticas en la ropa interior después de la micción. La uretrorragia, que es frecuente en varones antes de la

Tabla 509-2 Causas de hematuria en niños

ENFERMEDAD DE VÍAS URINARIAS ALTAS
Enfermedad renal aislada
Nefropatía por IgA (enfermedad de Berger)
Síndrome de Alport (nefritis hereditaria)
Nefropatía de la membrana basal glomerular adelgazada
GN postinfecciosa (GN postestreptocócica)*
Nefropatía membranosa
GN* membranoproliferativa
GN rápidamente progresiva
Glomeruloesclerosis segmentaria y focal
Enfermedad anti-membrana basal glomerular
Enfermedades sistémicas
Nefritis del lupus eritematoso sistémico*
Nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein
Granulomatosis con poliangeitis (antiguamente granulomatosis de Wegener)
Poliarteritis nodosa
Síndrome de Goodpasture
Síndrome hemolítico-urémico
Glomerulopatía de células falciformes
Nefropatía del VIH
Enfermedad tubulointersticial
Pielonefritis
Nefritis intersticial
Necrosis papilar
Necrosis tubular aguda
Vascular
Trombosis arterial/venosa
Malformaciones (aneurismas, hemangiomas)
Síndrome del cascanueces
Hemoglobinopatía (enfermedad/rasgo de células falciformes)
Cristaluria
Alteración anatómica
Hidronefrosis
Enfermedad renal quística
Enfermedad renal poliquística
Displasia multiquística
Tumor (tumor de Wilms, rabdomiosarcoma, angiomiolipoma, carcinoma medular)
Traumatismo
ENFERMEDAD DE VÍAS URINARIAS BAJAS
Inflamación (infecciosa y no infecciosa)
Cistitis
Uretritis
Urolitiasis
Traumatismo
Coagulopatía
Ejercicio intenso
Tumor de la vejiga
Simulación y simulación por poderes†

*Indica glomerulonefritis que cursan con hipocomplementemia.
†Antes llamado síndrome de Munchausen y síndrome de Munchausen por poderes.
GN, glomerulonefritis.

Tabla 509-3 Causas frecuentes de hematuria macroscópica

Infección del tracto urinario
Estenosis del meato urinario
Irritación perineal
Traumatismo
Urolitiasis
Hipercalciuria
Coagulopatía
Tumor
Glomerular
Glomerulonefritis postinfecciosa
Nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein
Nefropatía por IgA
Síndrome de Alport (nefritis hereditaria)
Enfermedad de la membrana basal glomerular adelgazada
Nefritis del lupus eritematoso sistémico

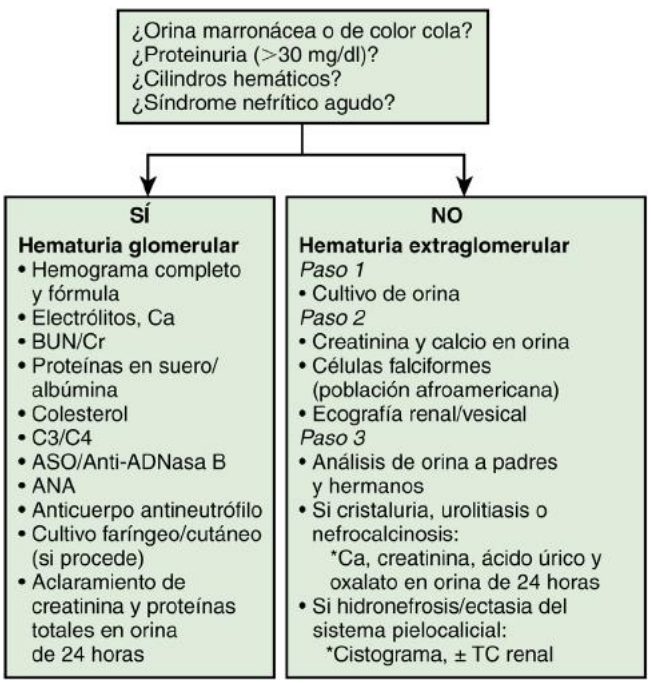

Figura 509-1 Algoritmo de actuación general para la evaluación analítica y radiológica del paciente con hematuria glomerular o extraglomerular. ANA, anticuerpos antinucleares; ASO, antiestreptolisina O; BUN, nitrógeno ureico en sangre; C3/C4, complemento; Cr, creatinina; HC, hemograma completo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pubertad en episodios separados por varios meses entre sí, tiene un curso benigno y autolimitado. Menos del 10% de los pacientes presenta signos de glomerulonefritis. Los episodios recurrentes de hematuria macroscópica deben hacernos sospechar la existencia de nefropatía por IgA, síndrome de Alport o enfermedad de la membrana basal glomerular adelgazada. La disuria y el dolor abdominal o lumbar son síntomas de hipercalciuria idiopática o de urolitiasis. En la tabla 509-3 se recogen las causas habituales de hematuria macroscópica. En la figura 509-1, se expone de manera esquemática el algoritmo de pruebas complementarias y exploraciones radiológicas que se debe seguir ante un paciente con hematuria glomerular o extraglomerular. Los pacientes asintomáticos en los que el único hallazgo sea microhematuria no necesitan someterse a pruebas diagnósticas exhaustivas, ya que la hematuria con frecuencia es transitoria y benigna.

Ante un niño con microhematuria aislada asintomática persistente observada en al menos tres análisis de orina durante un período mínimo de 2 semanas se plantea la disyuntiva de hasta qué punto se deberían realizar más pruebas diagnósticas. Este cuadro no suele deberse a una enfermedad grave del tracto urinario. Es recomendable que en la exploración inicial de estos niños se practique un urocultivo seguido, en caso de ser negativo, de una determinación para hipercalciuria con un índice calcio/creatinina en orina. En los pacientes afroamericanos, se debería descartar la anemia falciforme. En el caso de que estos estudios fueran normales, está indicado realizar un análisis de orina a todos los parientes de primer grado. Para descartar lesiones estructurales como tumores, enfermedad quística, hidronefrosis o urolitiasis, se debería realizar un estudio ecográfico renal y vesical. El estudio ecográfico del tracto urinario es sumamente revelador en pacientes que presenten hematuria macroscópica, dolor abdominal, dolor en fosa lumbar, o que hayan sufrido un traumatismo. Si estos estudios iniciales son negativos, se recomienda la medición de la concentración de creatinina y de electrólitos en suero.

El hallazgo de ciertas alteraciones hematológicas acota el diagnóstico diferencial. La presencia de anemia puede deberse a dilución intravascular secundaria a la hipervolemia asociada a la insuficiencia renal aguda; disminución de la producción de hematíes en caso de insuficiencia renal crónica; hemólisis en el contexto de un síndrome hemolítico-urémico o de un LES, y pérdida sanguínea secundaria a hemorragia pulmonar, como en el síndrome de Goodpasture, o a melenas, como en la púrpura de Henoch-Schönlein o en el síndrome hemolítico-urémico. El estudio de un frotis de sangre periférica puede poner en evidencia un proceso microangiopático como el observado en el síndrome hemolítico-urémico. La presencia de autoanticuerpos en el LES puede dar origen a una prueba de Coombs positiva, anticuerpos antinucleares, leucopenia y patología multisistémica. También se puede encontrar trombocitopenia, que puede deberse a una disminución de la producción de plaquetas (neoplasias malignas) o a un aumento de su consumo (LES, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome hemolítico-urémico, trombosis de vena renal o fibrosis hepática congénita con hipertensión portal secundaria a enfermedad renal poliquística autosómica recesiva). Aunque la morfología de los hematíes en orina suele ser normal en caso de que el sangrado se origine en el tracto urinario inferior y dismórfica en caso de sangrado de origen glomerular, no es del todo fiable establecer una correlación entre la morfología celular y el lugar de origen de la hematuria. La diátesis hemorrágica es una causa infrecuente de hematuria. Las pruebas de coagulación no suelen solicitarse a menos que los antecedentes personales o familiares indiquen una propensión a sufrir hemorragias.

Un cistouretrograma sólo es necesario en pacientes que presenten una infección del tracto urinario, fibrosis renal, un hidrouréter o ectasia pielocalicial. La cistoscopia es una exploración costosa e innecesaria en la mayoría de los pacientes pediátricos con hematuria y conlleva los riesgos asociados de la anestesia. El diagnóstico de «posible estenosis uretral» como indicación de cistoscopia debe considerarse si existe un grado alto de sospecha, porque la estenosis uretral verdadera es muy infrecuente. Este procedimiento debería reservarse para evaluar la situación excepcional de un niño con masa vesical detectada en la ecografía, con alteraciones uretrales debidas a un traumatismo, con válvulas uretrales posteriores o con un tumor. El hallazgo cistoscópico de una hematuria macroscópica unilateral es infrecuente pero puede indicar una malformación vascular u otra malformación anatómica.

En los niños con hematuria aislada asintomática persistente y una evaluación normal debe determinarse la presión arterial y analizarse la orina cada tres meses hasta que la hematuria se resuelva. Se recomienda derivar a un nefrólogo pediátrico a los pacientes con hematuria microscópica persistente de más de un año de duración y a los pacientes con nefritis (glomerulonefritis y nefritis tubulointersticial), hipertensión, insuficiencia renal, urolitiasis o nefrocalcinosis, o antecedentes familiares de enfermedad renal como EPR o nefritis hereditaria. La biopsia renal está indicada en algunos niños con hematuria microscópica persistente y en la mayoría de los niños con hematuria macroscópica recidivante asociada a disminución de la función renal, proteinuria o hipertensión arterial.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **510**

Enfermedades glomerulares aisladas que cursan con hematuria macroscópica recidivante

Cynthia G. Pan y Ellis D. Avner

Alrededor de un 10% de los niños que padecen hematuria macroscópica posee una forma aguda o crónica de glomerulonefritis, que puede asociarse a una enfermedad sistémica. La hematuria macroscópica, caracterizada por una orina de color marrón o cola, puede ser indolora o bien asociarse a un dolor inespecífico en el abdomen o en la fosa lumbar. En la nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) es frecuente que la presencia de hematuria macroscópica ocurra 1-2 días después del inicio de una infección vírica de las vías respiratorias superiores y, por lo general, la resolución ocurre en 5 días. Este período de tiempo relativamente corto contrasta con el período de latencia de 7-21 días que existe entre el inicio de una faringitis estreptocócica o impétigo cutáneo y el desarrollo de la glomerulonefritis aguda postestreptocócica. En estos casos la hematuria macroscópica puede prolongarse durante 4-6 semanas. También se puede encontrar hematuria macroscópica en niños que padecen alteraciones de la membrana basal glomerular (MBG), como la nefritis hereditaria (síndrome de Alport [SA]) o la enfermedad de la MBG adelgazada. Estas enfermedades glomerulares también pueden manifestarse con hematuria microscópica y/o proteinuria sin hematuria macroscópica.

510.1 Nefropatía por inmunoglobulina A (nefropatía de Berger)

Cynthia G. Pan y Ellis D. Avner

La nefropatía por IgA es la enfermedad glomerular crónica más frecuente en los niños. Se caracteriza por el predominio de inmunoglobulina A en los depósitos mesangiales del glomérulo en ausencia de enfermedades sistémicas. El diagnóstico requiere una biopsia renal que se lleva a cabo cuando las características clínicas justifican la confirmación o la caracterización de la gravedad histológica, lo que puede influir en las decisiones terapéuticas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

Se observa una proliferación mesangial focal y segmentaria junto a un incremento de la matriz mesangial en el glomérulo (fig. 510-1). La histología renal muestra proliferación mesangial que puede asociarse con formación de semilunas de células epiteliales y esclerosis. Por lo general,

booksmedicos.org

Bibliografía

Bergstein J, Leiser J, Andreoli S: The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children, *Arch Pediatr Adolesc Med* 159:353-355, 2005.

Gale DP: How benign is hematuria? Using genetics to predict prognosis, *Pediatr Nephrol* 28:1183-1193, 2013.

Higashihara E, Nishiyama T, Horie S, et al: Hematuria: definition and screening test methods, *Int J Urol* 15:281-284, 2008.

Meyers KE: Evaluation of hematuria in children, *Urol Clin North Am* 3:559-573, 2004.

Omoloja AA, Patel H, Ey E, et al: Common renal problems in pediatric medicine, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 37:145-200, 2007.

Pan CG: Evaluation of gross hematuria, *Pediatr Clin North Am* 53:401-412, 2007.

Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, et al: Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease, *JAMA* 306(7):729-736, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

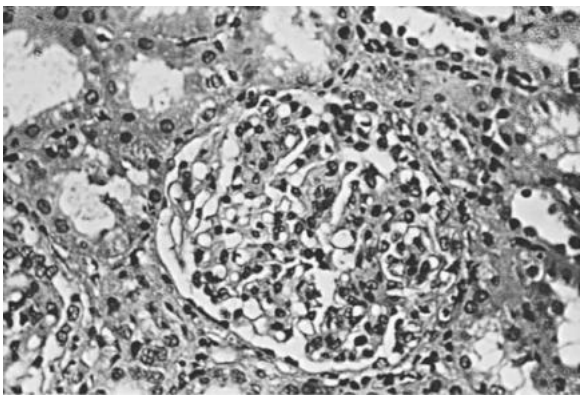

Figura 510-1 Microscopia óptica de una nefropatía por inmunoglobulina A en la que se observa proliferación mesangial segmentaria con aumento de la matriz mesangial (×180).

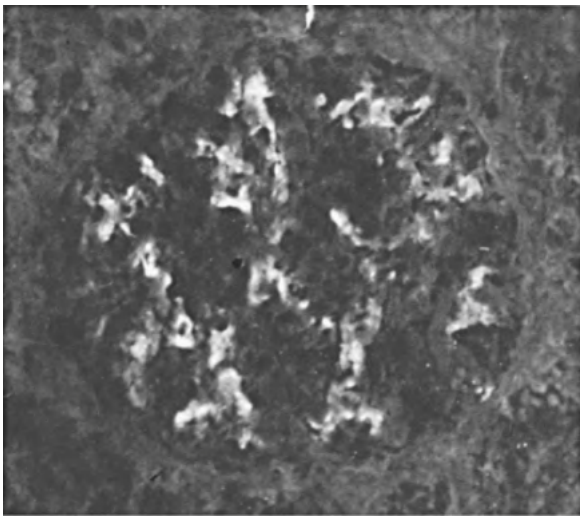

Figura 510-2 Microscopia de inmunofluorescencia de la biopsia de una muestra de un niño que padecía episodios de hematuria macroscópica, y en la que se puede observar depósito mesangial de IgA (×150).

los depósitos de IgA en el mesangio se acompañan de complemento C3 (fig. 510-2).

La nefropatía por IgA es una enfermedad por depósito de inmunocomplejos que parece deberse a cantidades excesivas de IgA_1 escasamente galactosilada en el suero que desencadena la producción de IgG e IgA. Las anomalías identificadas en el sistema de la inmunoglobulina A también se han observado en los pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein y apoyan la hipótesis de que las dos enfermedades son parte del mismo espectro de enfermedad. El agrupamiento de casos de nefropatía por IgA en la misma familia indica la importancia que pudieran desempeñar los factores genéticos. El análisis de ligamiento genómico parece indicar que la nefropatía por IgA se relaciona con el gen 6q22-23 en numerosos familiares de pacientes con nefropatía por IgA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS

La nefropatía por IgA es más frecuente en los varones que en las mujeres. En la infancia la presentación clínica de la nefropatía por IgA con frecuencia es benigna en comparación con la de los adultos, aunque existen casos excepcionales de formas rápidamente progresivas de la enfermedad. La nefropatía por IgA es una causa infrecuente de insuficiencia renal terminal en la infancia. En Europa y en Estados Unidos, la mayor parte de los niños con nefropatía por IgA se presenta con hematuria macroscópica, mientras que en Japón es más frecuente la presentación en forma de hematuria microscópica y/o proteinuria. Otras formas de presentación incluyen un síndrome nefrítico agudo, un síndrome nefrótico o una combinación de ambos cuadros. La hematuria macroscópica se suele observar 1-2 días después del inicio de una infección de las vías respiratorias superiores o de una infección gastrointestinal, frente al período de latencia prolongado observado en las glomerulonefritis agudas postinfecciosas, y se puede asociar a dolor en la fosa lumbar. En pacientes con hematuria microscópica asintomática, la proteinuria suele ser <1.000 mg/24 h. En pacientes con síndrome nefrítico o nefrótico es posible encontrar una hipertensión leve o moderada, pero no suele ser lo suficientemente grave como para originar una urgencia hipertensiva. Los niveles séricos de C3 en la nefropatía por IgA son normales, lo que resulta útil para diferenciar esta entidad de la glomerulonefritis postestreptocócica. Los niveles séricos de IgA carecen de valor diagnóstico, ya que se encuentran elevados sólo en un 15% de los pacientes pediátricos.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Aunque la nefropatía por IgA no produce una lesión renal significativa en la mayoría de los niños, en un 20-30% de los pacientes se puede observar una forma progresiva de la enfermedad a los 15-20 años del inicio de la nefropatía. Por tanto, como la mayoría de los niños con nefropatía por IgA no sufrirá un deterioro progresivo de la función renal hasta alcanzar la vida adulta, es necesario mantener un cuidadoso seguimiento a largo plazo en estos pacientes. Los factores que al inicio o durante el seguimiento de la enfermedad indican un mal pronóstico son la presencia de hipertensión arterial persistente, disminución de la función renal y proteinuria intensa, creciente o prolongada. El pronóstico es aún peor si en el estudio anatomopatológico se encuentra proliferación mesangial difusa, semilunas glomerulares considerables, glomeruloesclerosis y cambios tubulointersticiales difusos como inflamación y fibrosis.

El tratamiento principal de la nefropatía por IgA consiste en un control adecuado de la presión arterial y de una proteinuria significativa. Los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de antagonistas de los receptores de angiotensina II disminuyen la proteinuria y enlentecen la tasa de progresión de la enfermedad cuando se usan solos o de forma combinada. El aceite de pescado, rico en ácidos grasos omega-3 poliinsaturados que tienen propiedades antiinflamatorias, disminuye la tasa de progresión de la enfermedad en los adultos. Cuando el antagonismo de la renina-angiotensina no es eficaz y persiste una proteinuria significativa, se recomienda añadir tratamiento inmunosupresor con corticoides. Los corticoides disminuyen la proteinuria y mejoran la función renal en los pacientes con una filtración glomerular >60 ml/min/m^2. Aún no está claro si los efectos de los glucocorticoides reducen la progresión de la insuficiencia renal terminal hasta el grado de contrarrestar sus efectos adversos significativos. Hasta la fecha, no parece que la inmunosupresión adicional con ciclofosfamida o azatioprina haya sido eficaz, pero están en marcha varios ensayos clínicos aleatorizados. La amigdalectomía ha sido utilizada en el tratamiento para la nefropatía por IgA en muchos países como Japón. La realización de una amigdalectomía en ausencia de una amigdalitis significativa asociada a nefropatía por IgA no se recomienda en la actualidad hasta que se hayan realizado los estudios prospectivos controlados adecuados y se haya demostrado su eficacia. El trasplante renal puede realizarse con éxito en los pacientes con nefropatía por IgA. Aunque es frecuente que la enfermedad recidive, la pérdida del injerto sólo se observa en un 15-30% de los pacientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

510.2 Síndrome de Alport

Cynthia G. Pan y Ellis D. Avner

El SA, o nefritis hereditaria, engloba a un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas, producidas por mutaciones en los genes que codifican la síntesis del colágeno tipo IV, un componente fundamental de las membranas basales. Estas alteraciones genéticas se asocian con una gran variabilidad en la presentación clínica, en la historia natural de la enfermedad y en las alteraciones histológicas encontradas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, et al: An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy, *Kidney Int* 81:833-843, 2012.

Delos Santos NM, Wyatt RJ: Pediatric IgA nephropathies: clinical aspects and therapeutic approaches, *Semin Nephrol* 24:269-286, 2004.

Dillon JJ: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for IgA nephropathy, *Semin Nephrol* 24:218-224, 2004.

Donadio JV, Grande JP: The role of fish oil/omega-3 fatty acids in the treatment of IgA nephropathy, *Semin Nephrol* 3:225-243, 2004.

Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, et al: IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis is linked to 6q22-23, *Nat Genet* 26:354-357, 2000.

Naganishi K, Yoshikawa N: Immunoglobulin A nephropathy. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelberg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 757-782.

Sanders JT, Wyatt RJ: IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis, *Curr Opin Pediatr* 20:163-170, 2008.

Wyatt RJ, Julian BA: IgA nephropathy, *N Engl J Med* 368:2402-2414, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

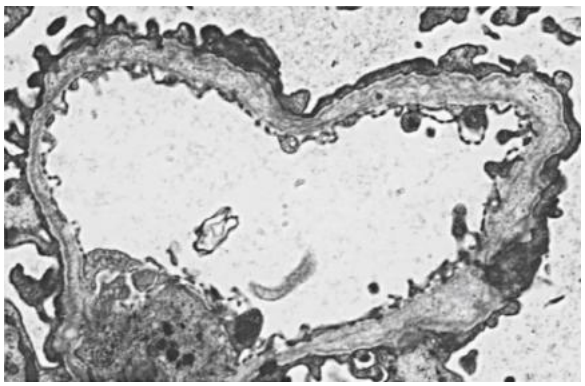

Figura 510-3 Microscopia electrónica de la biopsia renal de un niño con síndrome de Alport, donde se observa engrosamiento, adelgazamiento, desdoblamiento y formación de capas de la membrana basal glomerular (×1.650). *(De Yum M, Bergstein JM: Basement membrane nephropathy,* Hum pathol *14:996-1003, 1983.)*

GENÉTICA

En alrededor del 85% de los pacientes se observa un patrón ligado al cromosoma X, debido a una mutación del gen *COL4A5,* que codifica la cadena α5 del colágeno tipo IV. Los pacientes con un subtipo de SA ligado al cromosoma X y leiomiomatosis difusa presentan una mutación de los genes contiguos *COL4A5* y *COL4A6,* que codifican, respectivamente, las cadenas α5 y α6 del colágeno tipo IV. Las formas autosómicas recesivas de SA son causadas por mutaciones de los genes *COL4A3* y *COL4A4* que se localizan en el cromosoma 2 y se encargan, respectivamente, de codificar la síntesis de las cadenas α3 y α4 del colágeno tipo IV. En un 5% de los casos se observa una forma de SA con un patrón de herencia autosómico dominante ligado a los genes *COL4A3-COL4A4.*

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La biopsia renal realizada durante la primera década de la vida suele mostrar pocas alteraciones con microscopia óptica. Después, los glomérulos pueden sufrir proliferación mesangial y engrosamiento de las paredes capilares, y evolucionar a esclerosis glomerular progresiva. A medida que avanza la enfermedad, se observa atrofia del sistema tubular, inflamación y fibrosis intersticial, y presencia de células tubulares o intersticiales cargadas de lípidos, llamadas *células espumosas*. Los estudios inmunopatológicos no suelen ser diagnósticos.

En la mayor parte de los pacientes, la microscopia electrónica revela engrosamiento difuso, adelgazamiento, desdoblamiento y separación en capas de las membranas basales glomerular y tubular (fig. 510-3). Para complicar aún más el diagnóstico, el análisis ultraestructural de la MBG en todas las formas genéticas de SA puede ser completamente normal, mostrar alteraciones inespecíficas o sólo un adelgazamiento uniforme.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todos los pacientes con SA presentan hematuria microscópica asintomática, que puede ser intermitente en las niñas y en los niños de menor edad. En el 50% de los pacientes, se pueden observar episodios únicos o recidivantes de hematuria macroscópica 1-2 días después de una infección de las vías respiratorias superiores. En los niños el hallazgo de proteinuria es frecuente, mientras que en las niñas puede no existir, ser moderada o bien intermitente. Durante la segunda década de la vida, se suele observar proteinuria progresiva, a menudo superior a 1 g/24 h, que en ocasiones es grave y puede producir un síndrome nefrótico.

Se observa hipoacusia neurosensitiva bilateral, cuya instauración nunca es congénita, en el 90% de los varones hemicigotos con SA ligado al cromosoma X, en el 10% de las mujeres heterocigotas con SA ligado al cromosoma X y en el 67% de los pacientes con SA autosómico recesivo. La hipoacusia afecta inicialmente a las frecuencias altas, pero con el tiempo progresa hasta afectar a las frecuencias de conversación, lo que obliga a utilizar audífonos. Las alteraciones oculares, que se presentan en un 30-40% de los pacientes con SA ligado al cromosoma X, consisten en lenticono anterior (la porción central del cristalino sobresale hacia la cámara anterior), moteado macular y erosiones corneales. Es menos frecuente encontrar leiomiomatosis del esófago, del árbol traqueobronquial o del aparato genital femenino asociada a trastornos plaquetarios.

DIAGNÓSTICO

Para llegar al diagnóstico de SA es fundamental realizar una meticulosa historia familiar, un análisis de orina a los familiares de primer grado, así como una audiometría y una exploración oftalmológica. La presencia de lenticono anterior es un signo patognomónico de esta enfermedad. El diagnóstico de SA es muy probable en el paciente que además de hematuria presente por lo menos dos de los siguientes signos clínicos: moteado macular, erosiones corneales recidivantes, áreas de engrosamiento y de adelgazamiento de la MBG o hipoacusia neurosensitiva. Un signo patognomónico de SA ligado al cromosoma X es la ausencia de tinción para la cadena α5 del colágeno tipo IV en la membrana basal de la epidermis de los varones hemicigotos o un patrón de tinción discontinuo en las mujeres heterocigotas y permite descartar la biopsia renal diagnóstica. Existe una prueba genética para el SA ligado al cromosoma X y mutaciones *COL4A5*. Es posible realizar un diagnóstico prenatal en familias con casos de SA ligado al cromosoma X portadores de una mutación conocida.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El riesgo de padecer una disminución progresiva de la función renal que conduzca a insuficiencia renal terminal (IRT) es más elevado en los casos hemicigotos y en los autosómicos recesivos homocigotos. La IRT acontece antes de los 30 años en alrededor de un 75% de los pacientes con SA hemicigoto ligado al cromosoma X. El riesgo de evolución a IRT en los casos heterocigotos ligados al cromosoma X es de un 12% a los 40 años y de un 30% a los 60. Entre los factores de riesgo de progresión a IRT se encuentran el haber padecido hematuria macroscópica durante la infancia, la presencia de síndrome nefrótico y de un engrosamiento marcado de la MBG. La variación intrafamiliar en la expresión fenotípica de la enfermedad da lugar a diferencias significativas en la edad de presentación de la IRT entre los distintos miembros de la familia. No existe ningún tratamiento específico para el SA, aunque los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (y posiblemente de los antagonistas del receptor 2 de la angiotensina [ARA-2]) pueden enlentecer la progresión del deterioro de la función renal. Es fundamental un correcto tratamiento de las complicaciones derivadas de la insuficiencia renal como son la hipertensión, la anemia y el desequilibrio electrolítico. Los pacientes con IRT pueden ser tratados mediante diálisis y trasplante renal (v. cap. 535). Alrededor de un 5% de los receptores de un trasplante renal sufre una nefritis anti-MBG, lo que es más frecuente en varones con SA ligado al cromosoma X que desarrollan la IRT antes de los 30 años.

Se ha demostrado la eficacia del tratamiento farmacológico de la proteinuria con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con ARA-II en otras enfermedades glomerulares, y parece una alternativa prometedora en el SA. También se recomienda el cribado de los portadores heterocigotos para descartar una nefropatía significativa en las fases finales de la edad adulta y posiblemente el tratamiento de una proteinuria significativa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

510.3 Enfermedad de la membrana basal glomerular adelgazada

Cynthia G. Pan y Ellis D. Avner

La enfermedad de la MBG adelgazada se define por la presencia de hematuria microscópica persistente y un adelgazamiento aislado de la MBG (y ocasionalmente de la membrana basal tubular) observado con microscopia electrónica. La hematuria microscópica se observa inicialmente con frecuencia durante la infancia y puede ser intermitente. También puede existir hematuria macroscópica episódica, en particular, después de una infección de vías respiratorias. La **hematuria familiar**

booksmedicos.org

Bibliografía

Heidet L, Gubler MC: The renal lesions of Alport syndrome, *J Am Soc Nephrol* 20:1210-1215, 2009.

Kashtan CE: Familial hematuria due to type IV collagen mutations: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy, *Curr Opin Pediatr* 16:177-181, 2004.

Kashtan CE, Gubler MC: Inherited glomerular diseases. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelberg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 621-642.

Savige J, Gregory M, Gross O, et al: Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy, *J Am Soc Nephrol* 24:364-375, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

benigna hace referencia a la existencia de hematuria aislada en múltiples miembros de una misma familia sin disfunción renal. Aunque en la mayoría de estos pacientes no se efectúa una biopsia renal, con frecuencia se sospecha que la patología subyacente es una enfermedad de la MBG adelgazada. La enfermedad de la MBG adelgazada puede ser esporádica o con herencia autosómica dominante. Las mutaciones heterocigóticas en los genes *COL4A3* y *COL4A4,* que codifican las cadenas α3 y α4 del colágeno tipo IV presente en la MBG, dan lugar a una enfermedad de la MBG adelgazada. Los pocos pacientes en los que esta enfermedad progresa presentan proteinuria significativa, hipertensión o insuficiencia renal. Las mutaciones homocigóticas en estos mismos genes dan lugar a un síndrome de Alport autosómico recesivo. No obstante, en estos casos poco frecuentes, la ausencia de antecedentes familiares de insuficiencia renal o de sordera no es necesariamente un factor pronóstico de buena evolución. Por esta razón, es importante vigilar la progresión de la proteinuria, la hipertensión o la insuficiencia renal en los pacientes con hematuria familiar benigna durante la infancia y en la etapa de adulto joven.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

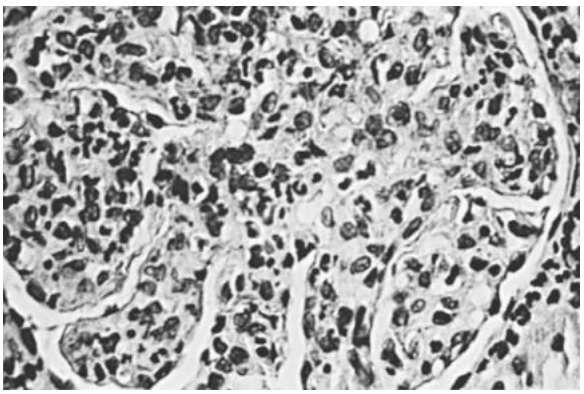

Figura 511-1 Imagen del glomérulo de un paciente con glomerulonefritis postestreptocócica en la que se observa un aumento de tamaño del glomérulo y la ausencia relativa de hematíes junto a proliferación mesangial y exudación de neutrófilos (×400).

Capítulo **511**

Glomerulonefritis postinfecciosas

511.1 Glomerulonefritis postestreptocócica aguda

Cynthia G. Pan y Ellis D. Avner

Las infecciones por estreptococo β-hemolítico del grupo A son frecuentes en la infancia y pueden dar lugar a una complicación denominada glomerulonefritis aguda postinfecciosa. La glomerulonefritis aguda postestreptocócica (GNAPE) constituye un ejemplo clásico de **síndrome nefrítico agudo,** caracterizado por la instauración repentina de hematuria macroscópica, edema, hipertensión e insuficiencia renal. La glomerulonefritis postestreptocócica aguda es una de las causas glomerulares más frecuentes de hematuria macroscópica en niños y la principal causa de morbilidad en las infecciones por estreptococo β-hemolítico del grupo A.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La GNAPE aparece tras una infección faríngea o cutánea causada por ciertas cepas «nefritogénicas» de estreptococo β-hemolítico del grupo A. En todo el mundo se registran brotes epidémicos y acumulaciones de casos domésticos (campamentos, instalaciones militares) y el 97% de éstos se produce en los países menos desarrollados. En los países industrializados la incidencia global ha descendido debido a la mejora de las condiciones higiénicas y a la erradicación casi total del pioderma estreptocócico. Durante las estaciones frías, la glomerulonefritis postestreptocócica suele deberse a una faringitis estreptocócica, mientras que en los meses más cálidos, suele ser secundaria a pioderma o infecciones cutáneas por estreptococos. Aunque se han descrito brotes epidémicos de nefritis relacionados tanto con infecciones faríngeas (serotipos M1, M4, M25 y algunas cepas de M12) como cutáneas (serotipo M49), por lo general se trata de una enfermedad con carácter esporádico.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los glomérulos se encuentran aumentados de tamaño y relativamente exangües, y muestran una proliferación difusa de células mesangiales con aumento de la matriz mesangial (fig. 511-1). Durante la fase inicial de la enfermedad, es frecuente el hallazgo de un infiltrado de leucocitos polimorfonucleares en los glomérulos. En los casos más graves se pueden encontrar semilunas e inflamación intersticial, aunque estos cambios

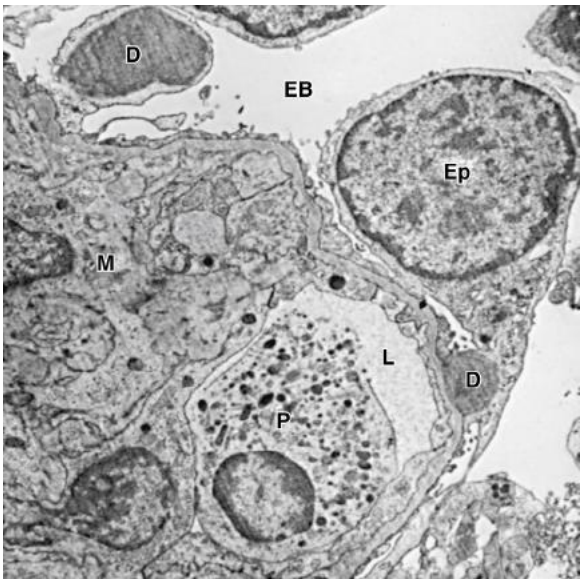

Figura 511-2 Imagen de microscopia electrónica de una glomerulonefritis postestreptocócica en la que se demuestra la presencia de depósitos electrodensos (D) en la parte epitelial (Ep) de la membrana basal glomerular. En el interior de la luz (L) capilar se observa un leucocito polimorfonuclear (P). EB, espacio de Bowman; M, mesangio.

descritos no son específicos de la GN postestreptocócica. La microscopia con inmunofluorescencia revela un patrón de depósitos abultados e irregulares compuestos de inmunoglobulinas y complemento sobre la membrana basal glomerular (MBG) y en el mesangio. Con microscopia electrónica, se observan depósitos electrodensos, o «gibas», en la parte epitelial de la MBG (fig. 511-2).

PATOGENIA

Los estudios morfológicos y la disminución del nivel sérico de complemento (C3) proporcionan una evidencia sólida de que la GNAPE está mediada por inmunocomplejos. Un mecanismo patogénico menos probable podría ser la formación de inmunocomplejos circulantes con antígenos estreptocócicos y el depósito glomerular subsiguiente. El mimetismo molecular a través del cual los anticuerpos circulantes inducidos por los antígenos estreptocócicos reaccionan con antígenos glomerulares normales, la formación in situ de inmunocomplejos de anticuerpos antiestreptocócicos con antígeno depositados en el glomérulo y la activación del complemento por antígenos estreptocócicos depositados directamente siguen considerándose mecanismos probables de la lesión inmunológica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Kashtan CE: Familial hematuria due to type IV collagen mutations: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy, *Curr Opin Pediatr*:177-181, 2004.

Tonna S, Wang YY, MacGregor D, et al: The risks of thin basement membrane nephropathy, *Semin Nephrol* 25:171-175, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 511-1 Resumen de las principales enfermedades renales que cursan como glomerulonefritis aguda

ENFERMEDADES	GLOMERULONEFRITIS POSTESTREPTOCÓCICA	NEFROPATÍA IgA	SÍNDROME DE GOODPASTURE	GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA IDIOPÁTICA (GNRP)
MANIFESTACIONES CLÍNICAS				
Edad y sexo	Todas las edades, media 7 años, varones 2:1	10-35 años, varones 2:1	15-30 años, varones 6:1	Adultos, varones 2:1
Síndrome nefrítico agudo	90%	50%	90%	90%
Hematuria asintomática	Ocasionalmente	50%	Infrecuente	Infrecuente
Síndrome nefrótico	10-20%	Infrecuente	Infrecuente	10-20%
Hipertensión	70%	30-50%	Infrecuente	25%
Insuficiencia renal aguda	50% (transitoria)	Muy infrecuente	50%	60%
Otras	Período de latencia de 1-3 semanas	Tras síndrome vírico	Hemorragia pulmonar, anemia ferropénica	Ninguna
Pruebas complementarias	↑ ASO (70%) Estreptozima positiva (95%) ↓C3-C9; C1, C4 normales	↑IgA sérica (50%) IgA en capilares cutáneos	Anticuerpo anti-MBG positivo	ANCA positivo en algunas
Inmunogenéticas	HLA-B12, D «EN» (9)*	HLA-Bw 35, DR4 (4)*	HLA-DR2 (16)*	Indeterminada
ANATOMÍA PATOLÓGICA RENAL				
Microscopia óptica	Proliferación difusa	Proliferación focal	Proliferación focal → difusa con semilunas	GN con semilunas
Inmunofluorescencia	IgG granular, C3	IgA mesangial difusa	IgG lineal, C3	Sin depósito de inmunoglobulina
Microscopia electrónica	Gibas subepiteliales	Depósitos mesangiales	Ningún depósito	Ningún depósito
Pronóstico	El 95% se cura espontáneamente 5% GNRP o de progresión lenta	Progresión lenta en el 25-50%	El 75% se estabiliza o mejora si se trata con rapidez	El 75% se estabiliza o mejora si se trata con rapidez
Tratamiento	De mantenimiento	Incierto (opciones incluyen esteroides, aceite de pescado e inhibidores ECA)	Plasmaféresis, esteroides, ciclofosfamida	Tratamiento esteroideo en bolo

*Riesgo relativo.
ANCA, anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo; ASO, antiestreptolisina O; ECA, enzima convertidora de angiotensina; GN, glomerulonefritis; GNRP, glomerulonefritis rápidamente progresiva; HLA, antígeno leucocitario humano; Ig, inmunoglobulina; MBG, membrana basal glomerular.
De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lyle PS: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Elsevier, pág.427.*

Los estreptococos del grupo A tienen proteínas M y las cepas nefritogénicas están relacionadas con el serotipo proteína M. La búsqueda del antígeno nefritogénico exacto apunta a la exotoxina piógena estreptocócica (SPE B) y al receptor de plasmina estreptocócico asociado a nefritis como probables candidatos. Ambos se han identificado en el glomérulo de los pacientes afectados y un estudio detectó anticuerpos circulantes contra la SPE B en todos los pacientes. La reactividad cruzada de la SPE B y otras proteínas M con distintos componentes de la membrana basal glomerular proporciona también evidencia de mimetismo molecular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La glomerulonefritis postestreptocócica es más frecuente en niños de 5-12 años, y rara antes de los 3 años. El paciente típico desarrolla un síndrome nefrítico agudo 1-2 semanas después de presentar una faringitis estreptocócica o 3-6 semanas después de un pioderma estreptocócico. El antecedente de una infección específica puede estar ausente porque los síntomas fueron leves o se resolvieron sin que los pacientes recibieran tratamiento específico o buscaran atención médica.

La intensidad de la afectación renal varía desde cuadros de hematuria microscópica asintomática con función renal normal hasta cuadros de hematuria macroscópica con insuficiencia renal aguda. Según la gravedad de la afectación renal, los pacientes pueden desarrollar grados variables de edema, hipertensión y oliguria. Los pacientes presentan riesgo de padecer un cuadro de encefalopatía o de insuficiencia cardíaca secundario a la hipertensión o a la hipervolemia. La encefalopatía hipertensiva debe sospecharse en los pacientes con visión borrosa, cefaleas intensas, alteración del estado mental o crisis comiciales de nueva aparición. Los efectos de la hipertensión aguda no dependen sólo de la gravedad de la hipertensión, sino también de la variación absoluta en comparación con la presión arterial basal del paciente y la velocidad del ascenso. La dificultad respiratoria, la ortopnea y la tos pueden ser síntomas de edema pulmonar e insuficiencia cardíaca. El edema periférico es frecuente y se debe típicamente a retención hidrosalina; en una minoría (<5%) de los casos pediátricos se puede desarrollar un síndrome nefrótico. Es frecuente la aparición de síntomas inespecíficos como malestar general, aletargamiento, dolor abdominal o en la fosa lumbar. Otras presentaciones atípicas de GNAPE son pacientes con enfermedad subclínica y aquéllos con síntomas graves pero con ausencia inicial de anomalías urinarias; en los individuos que se presentan con un exantema purpúrico resulta difícil distinguir la GNAPE de la púrpura de Henoch-Schönlein sin una biopsia renal.

Por lo general, la fase aguda se resuelve en 6-8 semanas. Aunque la excreción de proteínas en orina y la hipertensión se suelen normalizar en 4-6 semanas tras el inicio del cuadro, es posible que la hematuria microscópica persista 1-2 años.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

El análisis de orina demuestra la presencia de hematíes, asociados con frecuencia a cilindros de hematíes, proteinuria y leucocitos polimorfonucleares. Es posible encontrar una leve anemia normocrómica como consecuencia de la hemodilución y de la hemólisis de bajo grado existente. El nivel sérico de C3 se reduce significativamente en >90% de los pacientes en la fase aguda de la enfermedad y recobra valores normales a las 6-8 semanas del inicio del cuadro. Aunque la CH_{50} sérica está por lo general disminuida, en la GNAPE el componente C4 suele ser normal o sólo desciende ligeramente.

La confirmación del diagnóstico requiere la existencia de pruebas claras de una infección estreptocócica previa. La positividad de un cultivo faríngeo puede apoyar el diagnóstico, pero también puede indicar únicamente el estado de portador. La elevación del título de anticuerpos contra antígenos estreptocócicos confirma una infección estreptocócica reciente. Los títulos de antiestreptolisina O suelen incrementarse tras una infección faríngea, pero es raro que esto ocurra tras una infección cutánea de origen estreptocócico. La mejor determinación analítica aislada de anticuerpos para documentar la existencia de una infección cutánea estreptocócica es la medición de la antidesoxirribonucleasa (ADNasa) B. Si está disponible, el cribado positivo con estreptozima (que mide múltiples anticuerpos contra antígenos estreptocócicos) constituye una herramienta diagnóstica útil. Las pruebas serológicas de infecciones estreptocócicas son más sensibles que los antecedentes de infecciones recientes y mucho más que los cultivos bacterianos positivos obtenidos al inicio de la nefritis aguda.

Los estudios de resonancia magnética están indicados en pacientes con síntomas neurológicos graves y pueden evidenciar un **síndrome de encefalopatía posterior reversible** en las áreas parietooccipitales en la RM potenciada en T2. La radiografía de tórax está indicada en los pacientes con signos de insuficiencia cardíaca o dificultad respiratoria, o hallazgos en la exploración física de un galope cardíaco, disminución de ruidos respiratorios, estertores o hipoxemia.

El diagnóstico clínico de glomerulonefritis postestreptocócica es bastante probable en un niño que se presente con un síndrome nefrítico agudo, indicios de una infección estreptocócica reciente y un nivel bajo de C3. Sin embargo, es importante descartar otros diagnósticos como lupus eritematoso sistémico, endocarditis, glomerulonefritis membranoproliferativa y la exacerbación aguda de una glomerulonefritis crónica. La biopsia renal sólo estaría indicada ante la presencia de insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico, ausencia de antecedente de infección estreptocócica o niveles normales de complemento. También debe plantearse realizar una biopsia renal ante la existencia de hematuria y proteinuria, disminución de la función renal y/o un nivel bajo de C3 de más de 2 meses de duración desde el inicio del cuadro. Una hipocomplementemia persistente puede indicar una forma crónica de GN postinfecciosa u otra enfermedad como la GN membranoproliferativa.

El diagnóstico diferencial de glomerulonefritis postestreptocócica incluye muchas de las causas de hematuria que se enumeran en las tablas 509-2 y 511-1, y en la figura 511-3 se presenta un algoritmo diagnóstico. La glomerulonefritis aguda postinfecciosa también puede aparecer después de otras infecciones por estafilococos coagulasa-positivos y coagulasa-negativos, *Streptococcus pneumoniae* y bacterias gramnegativas. La evolución clínica, la histopatología y los datos analíticos son similares a los descritos para la GNAPE. Para algunos, los términos GNAPE y GN aguda postinfecciosa son sinónimos. La endocarditis bacteriana puede producir una glomerulonefritis hipocomplementémica e insuficiencia renal. Es posible observar una glomerulonefritis aguda tras ciertas infecciones causadas por hongos, rickettsias o virus, especialmente el de la gripe y el parvovirus.

COMPLICACIONES

Las complicaciones agudas de esta enfermedad se deben a la hipertensión y a la insuficiencia renal aguda. El 60% de los pacientes presenta hipertensión, que se acompaña de encefalopatía hipertensiva en el 10% de los pacientes. Por lo general, las secuelas neurológicas son reversibles con un tratamiento adecuado aunque una hipertensión grave prolongada puede conducir a hemorragia intracraneal. Otras posibles complicaciones son insuficiencia cardíaca, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidosis, crisis comiciales y uremia. La insuficiencia renal aguda puede requerir tratamiento con diálisis.

PREVENCIÓN

El tratamiento precoz con antibioticoterapia sistémica de la faringitis o de la infección cutánea por estreptococos no elimina el riesgo de glomerulonefritis. Se deberían realizar cultivos para la detección del estreptococo β-hemolítico del grupo A en los familiares cercanos a los pacientes que padecen glomerulonefritis aguda, en especial a los niños pequeños, e instaurar el tratamiento adecuado si procede. También se han señalado como portadores a las mascotas domésticas, en particular a los perros.

TRATAMIENTO

Se basa en controlar los efectos agudos de la insuficiencia renal y la hipertensión (v. cap. 535.1). Aunque se recomienda una pauta sistémica de penicilina durante 10 días con el fin de limitar la diseminación de los microorganismos nefritógenos, la antibioterapia no influye en la evolución natural de la GNAPE, al contrario de la GN observada en el contexto de infecciones persistentes o crónicas, como se señala en el capítulo 511.2. Para la hipertensión se emplean tratamientos convencionales como dieta hiposódica, diuresis (por lo general con furosemida

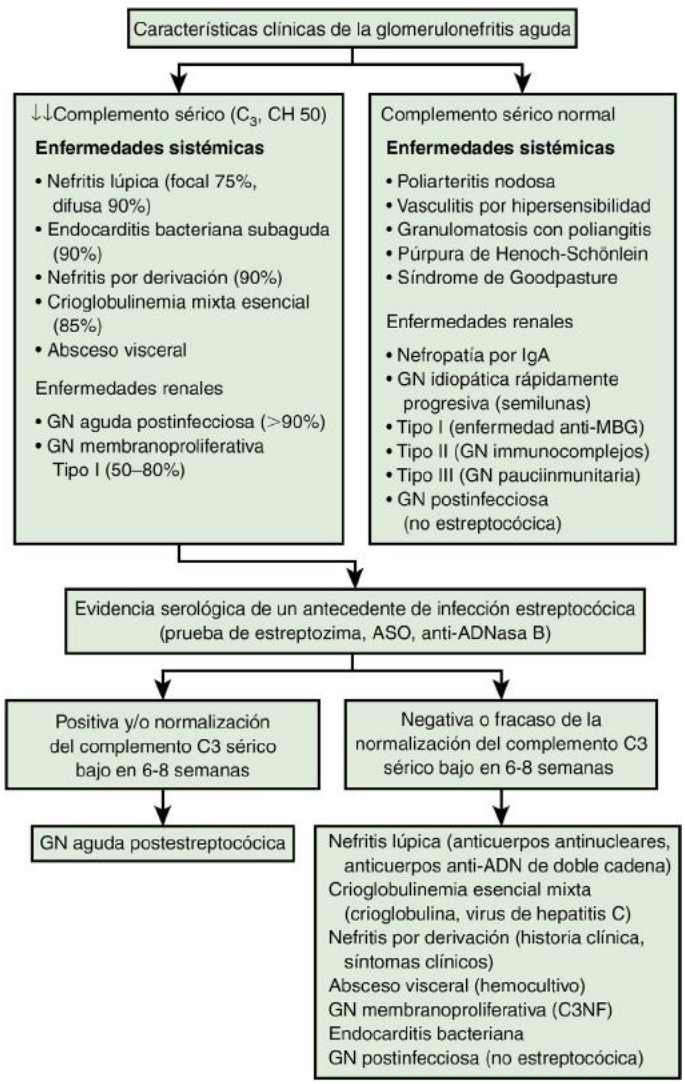

Figura 511-3 Diagnóstico diferencial de la glomerulonefritis (GN) aguda. ASO, antiestreptolisina O; FN, factor nuclear; MBG, membrana basal glomerular. *(De Sulyok E: Acute proliferative glomerulonephritis. En Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editores:* Pediatric nephrology, *5.ª ed., Filadelfia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins, fig. 30-4.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

intravenosa) y tratamiento farmacológico con antagonistas de los canales del calcio, vasodilatadores o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

PRONÓSTICO

Se produce una recuperación completa en más del 95% de los niños con GNAPE. Las recidivas son muy poco frecuentes. La mortalidad en la fase aguda de la enfermedad se puede evitar mediante el correcto tratamiento de la insuficiencia renal aguda, de la insuficiencia cardíaca y de la hipertensión. Es poco frecuente que la fase aguda sea grave y produzca glomeruloesclerosis y enfermedad renal crónica en <2% de los niños afectados. La incidencia real de enfermedad renal crónica que hace su aparición en la edad adulta como consecuencia de una GNAPE en la infancia y de la reducción del número de nefronas funcionantes sigue siendo desconocida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

511.2 Otras infecciones crónicas

Cynthia G. Pan y Ellis D. Avner

La GN es una complicación conocida de distintas infecciones crónicas. La endocarditis bacteriana producida por *Streptococcus viridans* y otros microorganismos y las infecciones de derivaciones ventriculoauriculares por *Staphylococcus epidermidis* son ejemplos típicos. Otras infecciones menos frecuentes en los niños que en los adultos son las producidas por el virus de la hepatitis B y C, la sífilis y las candidiasis. También es posible observar daño glomerular en infecciones parasitarias como el paludismo, la esquistosomiasis, la leishmaniasis, la filariasis, la hidatidosis, la tripanosomiasis y la toxoplasmosis. En estas enfermedades, el microorganismo causante posee escasa virulencia, de modo que el huésped se encuentra infectado con carácter crónico por antígenos extraños. En presencia de niveles elevados de antígeno circulante, la respuesta inmune del huésped conduce a la formación de inmunocomplejos que se depositan en los riñones e inician un proceso de inflamación glomerular. La presencia de antígenos extraños también puede estimular una respuesta autoinmune mediante la producción de anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con dichos antígenos «reconocidos» de manera incorrecta como componentes estructurales del glomérulo.

Los hallazgos anatomopatológicos son similares a los observados en la GN membranoproliferativa, la GN membranosa o la GN postestreptocócica. Las manifestaciones clínicas son las propias del síndrome nefrótico o nefrítico agudo. Los niveles séricos de complemento C3 y CH_{50} suelen estar disminuidos.

En la nefropatía asociada al VIH, se ha demostrado que la infección viral directa de las nefronas puede deberse a que las células renales expresan diferentes receptores de quimiocinas linfocíticos que son esenciales y facilitan la invasión viral. La expresión renal de infección por VIH es muy variable y comprende lesión por inmunocomplejo y efecto citopático directo. La lesión histopatológica típica es una glomeruloesclerosis segmentaria y focal, pero también se han mencionado una GN similar al lupus eritematoso sistémico, una nefropatía por IgA y una nefropatía membranosa. En la era de la terapia antirretroviral, el descenso de la mortalidad ha condicionado un mayor diagnóstico de trastornos renales como complicaciones importantes de los niños con infección perinatal por VIH.

La erradicación rápida de cualquier infección antes de que produzca una lesión glomerular grave suele dar lugar a la resolución de la glomerulonefritis. Se han descrito casos de evolución hacia la insuficiencia renal terminal, pero son infrecuentes. La resolución espontánea de la infección por hepatitis B es frecuente en los niños (30-50%) y da lugar a la remisión de la glomerulonefritis. Los antivirales específicos, la terapia con interferón, la plasmaféresis y el tratamiento inmunosupresor han sido utilizados con éxito en adultos con hepatitis C, pero aún no existen estudios comparativos con ninguno de estos agentes en pacientes pediátricos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **512**

Nefropatía membranosa

Scott K. Van Why y Ellis D. Avner

La nefropatía membranosa (NM) es una causa poco frecuente de síndrome nefrótico en los niños, aunque es una de las más habituales en los adultos. La NM se clasifica como idiopática primaria cuando se presenta como enfermedad renal aislada, y secundaria cuando se asocia a otras enfermedades sistémicas o medicamentos identificables. En los niños, la NM secundaria es más frecuente que la NM primaria, idiopática. Las causas más frecuentes de NM secundaria son el lupus eritematoso sistémico (LES) o las infecciones crónicas. Entre estas últimas, la infección crónica por el virus de la hepatitis B y la sífilis congénita son las etiologías de NM mejor caracterizadas y más ampliamente contrastadas. Sin embargo, la NM también se ha asociado a otras infecciones crónicas, como el paludismo, que es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en todo el mundo. Ciertos medicamentos, como la penicilamina y las sales de oro, o la reposición crónica de factores en pacientes con hemofilia, también pueden producir NM. Con menos frecuencia, la NM se asocia a tumores, como el neuroblastoma, o a otras enfermedades sistémicas idiopáticas. La identificación de las causas secundarias de NM es esencial, ya que la eliminación del agente etiológico o el tratamiento de la enfermedad que provoca la NM con frecuencia conduce a la resolución de la nefropatía asociada y mejora el pronóstico del paciente.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los glomérulos presentan un engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular (MBG) sin otros cambios proliferativos celulares importantes. La microscopia electrónica y de inmunofluorescencia demuestran la presencia de depósitos granulares típicos de IgG y C3 localizados en el lado epitelial de la MBG con un patrón espiculado. El engrosamiento de la MBG parece deberse a la producción de un material similar a la membrana basal en respuesta al depósito de inmunocomplejos.

PATOGENIA

Se considera que la NM está causada por la formación de inmunocomplejos in situ. Por tanto, antígenos de patógenos infecciosos o los medicamentos asociados a la NM secundaria contribuyen de forma directa a la patogenia de la enfermedad renal. Los antígenos responsables de la NM idiopática se desconocen, aunque el receptor de la fosfolipasa A2 tipo M, presente en los podocitos normales, puede ser un antígeno diana en la NM idiopática. Se ha encontrado que este receptor existe en los depósitos inmunológicos de los glomérulos de los pacientes con NM idiopática. En la mayoría de los pacientes con NM idiopática también se detectan anticuerpos circulantes contra este antígeno de membrana de los podocitos, así como varios antígenos citoplásmicos de los podocitos. La NM en la infancia puede asociarse a anticuerpos anticatiónicos bovinos de la albúmina sérica. Asimismo, el antígeno de la endopeptidasa neutra puede ser el antígeno en la NM de inicio neonatal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los niños, la glomerulopatía membranosa es más frecuente en la segunda década de la vida, aunque pueden padecerla a cualquier edad, incluso durante la lactancia. La enfermedad suele manifestarse como un síndrome nefrótico y es responsable del 2-6% de todos los síndromes nefróticos de la infancia. La mayoría de los pacientes también presenta hematuria microscópica y, sólo en raras ocasiones, hematuria macroscópica. Alrededor de un 20% de los niños presenta hipertensión al inicio de la enfermedad. En un subgrupo de pacientes la NM se manifiesta con una trombosis venosa grave, habitualmente una trombosis de la vena renal. Esta complicación bien conocida del síndrome nefrótico (v. cap. 527) es especialmente frecuente en los pacientes con NM. Los niveles de C3 y de CH_{50} son normales, excepto en el contexto del LES, en cuyo caso los niveles pueden encontrarse disminuidos (v. fig. 511-3 en el cap. 511).

booksmedicos.org

Bibliografía

Ahn SY, Ingulli E: Acute poststreptococcal glomerulonephritis: an update, *Curr Opin Pediatr* 20:157-162, 2008.

Eison TM, Ault BH, Jones DP, et al: Post-streptoccocal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis, *Pediatr Nephrol* 26:165-180, 2011.

Hoy WE, White AV, Dowling A, et al: Post-streptococcal glomerulonephritis is a strong risk factor for chronic kidney disease in later life, *Kidney Int* 81:1026-1032, 2012.

Martin J, Kaul A, Schacht R: Acute poststreptococcal glomerulonephritis: a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome, *Pediatrics* 130:e710-e713, 2012.

Nast CC: Infection-related glomerulonephritis: Changing demographics and outcomes, *Adv Chronic Kidney Dis* 19:68-75, 2012.

Pais PJ, Kump T, Greenbaum LA: Delay in diagnosis in poststreptococcal glomerulonephritis, *J Pediatr* 153:560-564, 2008.

Rodriquez-Iturbe B, Mezzano S: Acute postinfectious glomerulonephritis. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelburg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 743-756.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Elewa U, Sandri AM, Kim WR, et al: Treatment of hepatitis B virus-associated nephropathy, *Nephron Clin Pract* 119:c41-c49, 2011.

Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al: Hepatitis C virus infection and kidney disease: a meta-analysis, *Clin J Am Soc Nephrol* 7:549-557, 2012.

Nadasdy T, Hebert LA: Infection-related glomerulonephritis: understanding mechanisms, *Semin Nephrol* 31:369-375, 2011.

Naicker S, Fabian J, Naidoo S, et al: Infection and glomerulonephritis, *Semin Immunopathol* 29:397-414, 2007.

Purswani MU, Chernoff MC, Mitchell CD, et al: Chronic kidney disease associated with perinatal HIV infection in children and adolescents, *Pediatr Nephrol* 27:981-989, 2012.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la nefropatía membranosa puede sospecharse en el ámbito clínico, específicamente en presencia de factores de riesgo de las formas secundarias de la enfermedad. El diagnóstico se confirma únicamente mediante biopsia renal. No existe ninguna prueba serológica específica para la NM, aunque el hallazgo de un estado de portador activo de hepatitis B o sífilis congénita convierte el diagnóstico en probable en un contexto clínico adecuado. El empleo de la biopsia renal para establecer el diagnóstico de NM suele indicarse si está presente un síndrome nefrótico en un niño >10 años o existe hematuria persistente inexplicable con proteinuria importante.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La evolución clínica de la glomerulopatía membranosa idiopática es variable. En los niños con una proteinuria moderada asintomática puede producirse una remisión espontánea. Los estudios retrospectivos en niños 1-15 años después del diagnóstico, tratados con diferentes pautas, indican que el 20% progresa hacia la insuficiencia renal crónica, en un 40% la enfermedad permanece activa y en el 40% la remisión es completa. Aunque no existen estudios comparativos en niños, el tratamiento inmunosupresor con un ciclo prolongado de prednisona puede ser eficaz para lograr la remisión completa de los síntomas. La adición de clorambucilo o ciclofosfamida parece beneficiosa en los pacientes que no responden a los corticoides. El rituximab puede ser un fármaco prometedor en los adultos y algunos lo han propuesto como tratamiento de primera línea, si bien aún no se ha estudiado en ensayos aleatorizados controlados en ningún grupo de edad. Cuando no hay respuesta a la inmunosupresión, o cuando los síntomas clínicos son leves, la proteinuria puede reducirse mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y por analogía con antagonistas del receptor II de la angiotensina (ARA-II).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **513**

Glomerulonefritis membranoproliferativa

Scott K. Van Why y Ellis D. Avner

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), también conocida como glomerulonefritis mesangiocapilar, se presenta con más frecuencia en la infancia o en los adultos jóvenes, y se clasifica en tipos de enfermedad glomerular primaria (idiopática) y secundaria. La forma secundaria de GNMP se asocia por lo general a infecciones subagudas y crónicas, como la hepatitis B y C, la sífilis, la endocarditis bacteriana subaguda y la infección de derivaciones, en especial derivaciones auriculoventriculares (nefritis por derivación). La GNMP es también una de las lesiones glomerulares que se observa en la nefritis lúpica (v. cap. 514).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La GNMP se define por un patrón histológico glomerular observado mediante microscopia óptica, electrónica y de inmunofluorescencia. Se han determinado dos subtipos basados en criterios histológicos que se han asociado a diferentes fenotipos clínicos. La **GNMP tipo I** es la más frecuente. Los glomérulos presentan un marcado patrón lobulillar de expansión mesangial difusa, proliferación endocapilar y aumento de la matriz y de las células mesangiales. Las paredes del capilar glomerular se encuentran engrosadas, con desdoblamientos frecuentes debidos a la interposición de mesangio. La presencia de semilunas es un signo de mal pronóstico. La microscopia con inmunofluorescencia revela la presencia de C3 y de cantidades menores de inmunoglobulinas en el mesangio y a lo largo de las paredes capilares periféricas con un patrón lobulillar. La microscopia electrónica confirma la presencia de numerosos depósitos en el mesangio y en la región subendotelial.

La **GNMP tipo II,** que también recibe el nombre de enfermedad por depósitos densos, es mucho menos frecuente y los hallazgos con microscopia óptica son similares a los encontrados en la GNMP tipo I. La distinción con el tipo I se efectúa mediante la microscopia electrónica y de inmunofluorescencia. En la enfermedad tipo II destaca habitualmente la inmunofluorescencia C3 sin inmunoglobulina concomitante. En la microscopia electrónica se observa una transformación densa de la lámina densa de la MBG sin depósitos de tipo inmunocomplejos.

La **glomerulonefritis C3 (GNC3)** es una categoría diagnóstica independiente, pero relacionada. En la microscopia óptica y electrónica, las características de la GNC3 suelen ser indistinguibles de la GNMP clásica. Los estudios de inmunofluorescencia logran dicha distinción, ya que en la GNC3 sólo hay depósitos de C3 y en la GNMP hay fluorescencia de C3 y de inmunoglobulinas.

PATOGENIA

Histológicamente, las formas primarias y secundarias de la **GNMP tipo I** son indistinguibles. Parece que esta forma de glomerulonefritis se debe al atrapamiento en el espacio subendotelial glomerular de inmunocomplejos circulantes que producen lesiones que desencadenan la respuesta proliferativa característica y la expansión mesangial. Otra evidencia que confirma este mecanismo de lesión glomerular es el hallazgo de la activación de la vía clásica del complemento hasta en un 50% de los pacientes afectados.

La GNMP tipo II **no** parece estar mediada por inmunocomplejos. La patogenia de esta enfermedad es desconocida, pero el hallazgo característico de un descenso importante de los niveles séricos de complemento señala que la alteración de la regulación del complemento puede desempeñar un papel esencial en esta enfermedad. El hallazgo típico es un descenso importante de los niveles séricos del componente C3 del complemento y niveles normales de los otros componentes. El **factor nefrítico C3** (anticuerpo de convertasa anti-C3) está presente en muchos pacientes con GNMP tipo II. Este factor activa la vía alternativa del complemento. Aunque es poco frecuente, algunos pacientes con GNMP tipo II presentan una enfermedad sistémica asociada, la **lipodistrofia parcial,** en la que hay una pérdida difusa de tejido adiposo y una disminución del complemento en presencia de factor nefrítico C3. La correlación entre la presencia de factor nefrítico C3, niveles de complemento y presencia de la enfermedad o gravedad no es uniforme ni está estrechamente relacionada, lo que indica que sólo las anomalías del complemento no son suficientes para causar la enfermedad.

La GNMP de tipo II (enfermedad de depósitos densos) se considera parte de un espectro más amplio de la GNC3. Esta última, como ya hemos mencionado en su anatomía patológica, parece deberse a una disregulación primaria de las vías alternativa o terminal de la cascada del complemento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La GNMP es más frecuente en la segunda década de la vida. Las características sistémicas proporcionan datos sobre el tipo de GNMP, pero los dos tipos histológicos de GNMP idiopática son indistinguibles en cuanto a sus manifestaciones renales. Los pacientes presentan en igual proporción síndrome nefrótico, síndrome nefrítico agudo (hematuria, hipertensión y algún grado de insuficiencia renal) o hematuria microscópica persistente asintomática y proteinuria. En la mayoría de los casos, los niveles séricos de complemento C3 son bajos (v. fig. 511-3 en el cap. 511).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial abarca todas las formas de glomerulonefritis aguda y crónica, incluidas las formas idiopática y secundaria, además de las glomerulonefritis postinfecciosas. Las glomerulonefritis postinfecciosas, mucho más frecuentes que la GNMP, no presentan habitualmente características de síndrome nefrótico, pero sí de forma típica hematuria, hipertensión, insuficiencia renal y niveles bajos transitorios de complemento C3, todas las características que pueden observarse en la GNMP o la GNC3. A diferencia de la GNMP y de la GNC3, en la que los niveles de C3 permanecen bajos de forma persistente, en la glomerulonefritis postinfecciosa los niveles de C3 recuperan su valor normal en un período de 2 meses tras el inicio de la glomerulonefritis (v. cap. 511.3). El diagnóstico de GNMP se realiza mediante biopsia renal. Las indicaciones de la biopsia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ, et al: Early childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin, *N Engl J Med* 364(22):2101-2110, 2011.

Jefferson JA, Couser WG: Membranous nephropathy in the pediatric population. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelburg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 799-814.

Murtas C, Bruschi M, Candiano G, et al: Coexistence of different circulating anti-podocyte antibodies in membranous nephropathy, *Clin J Am Soc Nephrol* 7:1394-1400, 2012.

Ruggebebti P, Remuzzi G: Idiopathic membranous nephropathy: back to the future? *Lancet* 381:706-708, 2013.

Waldman M, Austin HA 3rd: Treatment of idiopathic membranous nephropathy, *J Am Soc Nephrol* 23:1617-1630, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

son el síndrome nefrótico en niños mayores, la presencia de proteinuria importante con hematuria microscópica y la hipocomplementemia durante >2 meses en un niño con nefritis aguda. Si se observan depósitos de C3 pero no de inmunoglobulinas en los glomérulos con GNMP, deben realizarse pruebas genéticas y análisis funcionales para definir los defectos de regulación de la cascada del complemento.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Determinar si la GNMP es idiopática o secundaria a una enfermedad sistémica, en especial el lupus o una infección crónica, es importante ya que el tratamiento de la enfermedad causante puede resolver la GNMP. La GNMP idiopática sin tratamiento, independientemente del tipo, tiene un pronóstico malo. El 50% de los casos de GNMP progresa hacia la insuficiencia renal terminal a los 10 años del inicio de los síntomas y a los 20 años el 90% tiene pérdida de la función renal. Los pacientes que al inicio presentan un síndrome nefrótico progresan a insuficiencia renal con más rapidez. No existe un tratamiento definitivo, pero varios artículos, incluido un estudio comparativo aleatorizado, señalan que el tratamiento con una pauta prolongada durante años de prednisona en días alternos es beneficiosa. Algunos pacientes tratados con corticoides logran la remisión completa de la enfermedad, aunque en muchos la enfermedad permanece activa. No obstante, en comparación con los pacientes que no reciben dicho tratamiento, la pauta prolongada de prednisona está asociada a una preservación significativa de la función renal.

El pronóstico de la GNC3, independiente de la enfermedad de depósitos densos (considerada por algunos como parte de la GNC3) y de otras formas de GNMP definidas como clásicas, aún es difícil de definir, ya que los artículos sobre los resultados de dichos pacientes se habían agrupado previamente en estudios de todas las formas de GNMP (tipo I y II, e incluso el tipo III escasamente caracterizado no considerado anteriormente). La fisiopatología aparente de la GNC3 augura que los tratamientos dirigidos hacia la interrupción de las vías de activación del complemento, como la sustitución del factor H del complemento o la detención de la cascada del complemento terminal mediante el bloqueo de la activación de C5 con eculizumab (anticuerpo anti-C5), podrían ser beneficiosos para prevenir la progresión de la nefropatía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **514**

Glomerulonefritis asociada al lupus eritematoso sistémico

Cynthia G. Pan y Ellis D. Avner

El lupus eritematoso sistémico (LES) se caracteriza por fiebre, pérdida de peso, dermatitis, alteraciones hematológicas, artritis y afectación de corazón, pulmones, sistema nervioso central y riñones (v. cap. 158). La glomerulonefritis es la causa más importante de morbilidad y mortalidad del LES. La enfermedad renal está presente hasta en el 80% de los pacientes con LES en la infancia y es más activa que la observada en los adultos. En ocasiones, la enfermedad renal es la única manifestación clínica.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las manifestaciones clínicas del LES se encuentran mediadas por inmunocomplejos. Los autoanticuerpos se dirigen sobre todo a los antígenos nucleares, que actúan como inmunógenos. La base del desarrollo de la glomerulonefritis es la unión de los autoanticuerpos a los componentes glomerulares, más que el «atrapamiento» de los inmunocomplejos circulantes. Otros mecanismos patógenos son las alteraciones de la inmunidad innata, que condicionan la amplificación de la inflamación. El déficit de C1q es poco frecuente, pero es el riesgo genético aislado más sólido para el LES.

La biopsia renal y la evaluación de la histopatología renal siguen siendo las pruebas de referencia para establecer el diagnóstico de nefritis por LES y determinar los regímenes terapéuticos. La clasificación de la nefritis lúpica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se basa en una combinación de las alteraciones encontradas con microscopia óptica, de inmunofluorescencia y electrónica. En la **nefritis lúpica clase I de la clasificación de la OMS** (nefritis lúpica mesangial mínima) no se observan alteraciones histológicas mediante microscopia óptica pero sí depósitos mesangiales de inmunoglobulina mediante microscopia electrónica y de inmunofluorescencia. En la **nefritis lúpica clase II de la OMS** (nefritis mesangial proliferativa) se observa hipercelularidad mesangial e incremento de la matriz mesangial junto a depósitos mesangiales de inmunoglobulina y complemento mediante microscopia óptica.

Las **nefritis lúpicas clase III** y **clase IV de la OMS** son lesiones interrelacionadas que se caracterizan por lesiones mesangiales y endocapilares. La nefritis clase III se define por una afectación glomerular <50% mientras que en la clase IV la afectación glomerular es ≥50%. Los depósitos de inmunoglobulinas están presentes en las zonas mesangiales y subendoteliales. Un sistema de subclasificación basado en si las lesiones glomerulares son segmentarias (afectación <50% del penacho glomerular) o globales (afectación ≥50% del penacho glomerular) ayuda a determinar el grado de gravedad de la lesión proliferativa. El sistema de clasificación de la OMS también define si existe un predominio de la enfermedad crónica frente a la enfermedad activa. La lesión crónica provoca esclerosis glomerular y se cree que es consecuencia de una enfermedad proliferativa relevante en la clase III y IV. Otros signos de enfermedad activa son el engrosamiento de las paredes capilares secundario a depósitos subendoteliales (que provocan las lesiones en asas de alambre), la necrosis y la formación de semilunas. La nefritis tipo IV de la OMS está asociada a un pronóstico peor aunque puede ser tratada con éxito con tratamiento inmunosupresor intensivo.

La **nefritis clase V de la OMS** (nefritis lúpica membranosa) pocas veces es una lesión aislada y es semejante a la nefropatía membranosa idiopática con depósitos inmunes subepiteliales. Con frecuencia esta lesión se combina con una nefritis proliferativa clase III o clase IV, y si la lesión membranosa está presente en >50% del glomérulo, se adjudican ambas clases. Este sistema de clasificación también identifica casos con combinaciones de lesiones mixtas de la clase III, IV y V, lo que permite tratar a los pacientes de forma más apropiada. Otro esquema de clasificación de la International Society of Nephrology y la Renal Pathology Society difiere sobre todo en su subclasificación de la clase IV en lesiones difusas segmentarias y globales (tabla 514-1). Aún se desconoce el valor de este sistema de clasificación y, lo que es más importante, su influencia sobre el tratamiento y los resultados de los ensayos clínicos.

La transformación de la lesión histológica de una clase a otra es frecuente, y es más probable en los pacientes sin tratamiento adecuado que por lo general progresan a una lesión histológica más grave.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes infantiles con LES son adolescentes de sexo femenino. La nefritis lúpica afecta sobre todo a pacientes pediátricos, y aunque normalmente se manifiesta durante el primer año de vida después del diagnóstico, puede hacerlo a lo largo de toda la evolución de la enfermedad. Los factores étnicos y socioeconómicos predicen con fuerza el desarrollo de nefritis lúpica en adultos con LES, pero no en los niños. Los hallazgos clínicos observados en los pacientes con las formas más leves de nefritis lúpica (todos los de clase I-II y algunos casos de clase III) son hematuria, una función renal normal y proteinuria <1 g/24 h. Algunos pacientes con nefritis lúpica clase III y todos los de clase IV presentan hematuria y proteinuria, disminución de la función renal, síndrome nefrótico o insuficiencia renal aguda. El análisis de orina no suele ser normal en los pacientes con nefritis lúpica proliferativa. Los pacientes con nefritis clase V suelen presentar un síndrome nefrótico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LES se confirma mediante la detección de anticuerpos antinucleares circulantes y la demostración de anticuerpos que reaccionen con el ADN bicatenario nativo. Los niveles de C3 y de C4 se encuentran disminuidos en la mayor parte de los pacientes

booksmedicos.org

Bibliografía

Braun MC, Licht C, Strife CF: Membranoproliferative glomerulonephritis. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelburg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 783-798.

Fogo AB, Kashgarian M: *Diagnostic atlas of renal pathology*, Philadelphia, 2005, Saunders, pp 64-84.

Sethi S, Fervenza FC: Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity, *N Engl J Med* 366(12):1119-1131, 2012.

Sethi S, Nester CM, Smith RJ: Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion, *Kidney Int* 81(5):434-441, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 514-1 Clasificación de la nefritis lúpica

CLASE	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
I. NL mesangial mínima	Ausencia de hallazgos renales
II. NL mesangial proliferativa	Nefropatía clínica leve; sedimento urinario mínimamente activo; proteinuria leve o moderada (nunca nefrótica) pero puede presentar serología activa
III. NL proliferativa focal con <50% de los glomérulos afectados A. Activa A/C. Activa y crónica C. Crónica	Cambios del sedimento más activos; a menudo serología activa; aumento de proteinuria (aproximadamente el 25% nefrótica); puede haber hipertensión; algunos evolucionan al patrón de clase IV; las lesiones activas precisan tratamiento, las crónicas no
IV. NL proliferativa difusa (>50% de los glomérulos afectados); todos los casos pueden estar con afectación segmentaria o global (S o G) A. Activa A/C. Activa y crónica C. Crónica	En la mayoría hay afectación renal grave con sedimento activo, hipertensión, proteinuria intensa (síndrome nefrótico frecuente), a menudo con disminución de la filtración glomerular; serología sumamente activa. Las lesiones activas precisan tratamiento
V. Glomerulonefritis lúpica membranosa	Proteinuria significativa (a menudo nefrótica) con serología lúpica menos activa
VI. NL esclerosante avanzada	Glomeruloesclerosis mayor del 90%; ningún tratamiento previene la insuficiencia renal

NL, nefritis lúpica.
De Appel GB, Radhakrishnan J: Glomerular disorders and nephrotic syndromes. En Goldman L, Schafer AI, editores, Goldman's Cecil medicine, *24.ª ed., St. Louis, 2012, Elsevier Saunders, tabla 123-7, pág. 769.*

con enfermedad activa. A la vista de la ausencia de una correlación clara entre las manifestaciones clínicas y la gravedad de la afectación renal, estaría indicado practicar una biopsia renal en todos los pacientes con LES. El resultado de la biopsia ayuda a seleccionar el tratamiento inmunosupresor adecuado.

TRATAMIENTO

Los niños con LES deberían ser tratados por pediatras especializados en centros con asistencia médica y apoyo psicológico, tanto al paciente como a su familia. El objetivo del tratamiento inmunosupresor en la nefritis lúpica es conseguir la remisión clínica, definida por la normalización de la función renal y la proteinuria, y la remisión serológica, definida como la normalización de los anticuerpos anti-ADN, y de los niveles de C3 y C4. El tratamiento se inicia en todos los pacientes con 1-2 mg/kg/día de prednisona, repartida en dosis seguida de una pauta lenta descendente de los esteroides durante 4-6 meses que se inicia 4-6 semanas después de alcanzar la remisión serológica. Para disminuir el riesgo de enfermedad renal progresiva en pacientes con formas más graves de nefritis (clases III y IV de la OMS), el tratamiento de inducción consiste en la infusión de 500-1.000 mg/m^2 de ciclofosfamida i.v. durante 6 meses consecutivos. Un pulso intravenoso de metilprednisolona (1.000 mg/m^2) también se usa conjuntamente con los corticoides orales. Los estudios clínicos llevados a cabo en adultos han demostrado que el micofenolato de mofetilo lograba la misma eficacia para el tratamiento de inducción y podría considerarse en los niños a una dosis de 600 mg/m^2 por dosis, dos veces al día. El tratamiento de mantenimiento consistía antiguamente en infusiones de Cytoxan cada 3 meses durante 18 meses, y disminuía el riesgo de disfunción renal progresiva. El tratamiento de mantenimiento con micofenolato de mofetilo o azatioprina puede ser tan eficaz como la ciclofosfamida intravenosa, pero con efectos adversos menos graves, como infecciones, caída del pelo, cistitis hemorrágica e insuficiencia gonadal. El micofenolato de mofetilo parece ser particularmente más eficaz que la ciclofosfamida en afroamericanos. La azatioprina, a una dosis única diaria de 1,5-2 mg/kg, puede usarse como fármaco ahorrador de corticoides en los pacientes con nefritis lúpica de clase I o II de la OMS. El rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico específico del antígeno CD20 humano, es ineficaz para el tratamiento de inducción en la enfermedad proliferativa difusa, pero puede ser una opción cuando se demuestra resistencia al tratamiento convencional. La plasmaféresis no es eficaz en la nefritis lúpica, a menos que ésta se acompañe de púrpura trombocitopénica trombótica o enfermedad asociada a anticuerpos antineutrófilos citoplásmicos. Los tratamientos nuevos, como el belimumab, un anticuerpo monoclonal completamente humanizado contra la proteína transmembrana de tipo II que actúa sobre la supervivencia normal y la diferenciación de los linfocitos B, está aprobado para su uso en el LES. Su cometido en la nefritis lúpica, combinado con otros tratamientos o reemplazándolos, exige la realización de estudios adicionales.

La hidrocloroquina se prescribe en la mayoría de los pacientes con LES para las manifestaciones extrarrenales, pero parece tener un efecto beneficioso en el mantenimiento de la remisión en la nefritis lúpica. Constituye una elección razonable, dado su bajo perfil de efectos adversos. Otros tratamientos importantes para disminuir la progresión de la enfermedad renal a largo plazo son la utilización de antihipertensivos para tratar intensivamente la hipertensión, así como la administración de fármacos que bloquean el sistema de renina-angiotensina (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina).

PRONÓSTICO

En conjunto, la supervivencia renal (definida como nefropatía crónica sin necesidad de tratamiento para una nefropatía terminal) se consigue en el 80% de los pacientes una vez transcurridos 10 años desde el diagnóstico de nefritis lúpica. Los pacientes que poseen un riesgo más elevado de progresar hacia la insuficiencia renal terminal son los que padecen nefritis lúpica proliferativa difusa o clase IV de la OMS. Los efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor crónico así como la posibilidad de recidiva de la enfermedad son riesgos que se deben tener presentes de por vida. Es importante la vigilancia estrecha para detectar la recidiva de la enfermedad y garantizar así un pronóstico renal favorable. Hay que prestar una atención especial para intentar disminuir los efectos secundarios del tratamiento esteroideo crónico, como la infección, la osteoporosis, la obesidad, el retraso del crecimiento, la hipertensión y la diabetes mellitus. Los pacientes precisan asesoramiento sobre el riesgo de padecer neoplasias malignas o infertilidad, que puede estar aumentado en los que reciben una dosis acumulada >20 g de ciclofosfamida u otro tratamiento inmunosupresor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **515**

Nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein

Scott K. Van Why y Ellis D. Avner

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es la vasculitis de vasos sanguíneos de pequeño calibre más frecuente en la infancia. Se caracteriza por la aparición de una erupción purpúrica que con frecuencia se acompaña de artritis y dolor abdominal (v. cap. 167.1). Alrededor del 50% de los pacientes con PHS desarrolla manifestaciones renales, que pueden variar desde una glomerulonefritis progresiva con hematuria microscópica asintomática hasta una glomerulonefritis progresiva grave.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La patogenia de la nefritis de la PHS puede estar mediada por depósitos de inmunoglobulina A (IgA) polimérica en los glomérulos. Esto es similar al mismo tipo de depósitos de IgA observados en los vasos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, et al: Lupus nephritis: a critical review, *Autoimmun Rev* 12:174-194, 2012.

Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, et al: Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 58:556-562, 2008.

Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, et al: Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:375-383, 2012.

Niaudet P, Salomon R: Systemic lupus erythematosus. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelburg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 1127-1154.

Punaro MG: The treatment of systemic lupus proliferative nephritis, *Pediatr Nephrol* 28:2069-2078, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sistémicos de pequeño calibre, principalmente los de la piel y el intestino. Los hallazgos glomerulares pueden ser indistinguibles de los de la nefropatía por IgA (v. cap. 510.1). Los depósitos de IgA se detectan mediante inmunofluorescencia y es posible observar una extensa variedad de lesiones glomerulares que van desde una proliferación leve hasta cambios necróticos y semilunares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS

Por lo general, la nefritis que acompaña a la PHS aparece tras la erupción cutánea semanas o incluso meses después del inicio de la enfermedad. La nefritis puede manifestarse al inicio de la enfermedad pero muy pocas veces se manifiesta antes de la erupción cutánea. Es infrecuente que al principio los pacientes presenten un cuadro agudo grave combinado nefrítico y nefrótico (hematuria, hipertensión, insuficiencia renal, proteinuria significativa y síndrome nefrótico). La mayoría de los pacientes sólo presenta manifestaciones renales leves, principalmente hematuria microscópica aislada sin proteinuria significativa. La afectación renal leve inicial puede progresar a una nefritis más grave a pesar de que el resto de las manifestaciones de la PHS desaparezcan. La gravedad de las manifestaciones sistémicas no se correlaciona con la de la nefritis. La mayor parte de los pacientes que desarrollan nefritis presenta anomalías urinarias al mes y casi todos tienen anomalías a los 3 meses del inicio de la PHS. Por consiguiente, debe efectuarse un análisis de orina semanal durante este período de enfermedad clínica activa y a continuación mensualmente durante 6 meses más. Si todos son normales es improbable que aparezca una nefritis. Si junto con la hematuria se detecta proteinuria, insuficiencia renal o hipertensión, está indicado remitir al paciente a un pediatra especialista en nefrología.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El pronóstico de la nefritis de la PHS es excelente en la mayoría de los pacientes. La resolución espontánea y total de la nefritis acontece de forma característica en los pacientes con manifestaciones leves al inicio (hematuria aislada con proteinuria no significativa). Sin embargo, estos pacientes pueden progresar a una afectación renal grave, incluido el desarrollo de insuficiencia renal crónica. Los pacientes con síndrome nefrótico o nefrítico agudo al inicio tienen un pronóstico reservado, en especial si en la biopsia renal se observa que presentan simultáneamente necrosis o cambios semilunares considerables. Sin tratamiento, el riesgo de enfermedad renal crónica, incluido el fracaso renal, es del 2-5% en todos los pacientes con PHS y casi del 50% en aquéllos con las características clínicas e histológicas más graves.

Ningún estudio ha demostrado que el uso inmediato de una pauta breve (semanas) de corticoides orales tras el inicio tenga un efecto favorable sobre el desarrollo posterior o la gravedad de la subsiguiente nefritis de la PHS. Se ha propuesto la amigdalectomía como una intervención adecuada para la nefritis de la PHS, pero parece que no tiene ningún efecto apreciable sobre las consecuencias renales. La nefritis de la PHS leve no requiere tratamiento ya que, por lo general, se resuelve de forma espontánea.

La eficacia para el tratamiento de la PHS moderada o grave, que tiene bastantes más probabilidades de progresar hacia insuficiencia renal crónica, es más difícil de valorar. Existen estudios comparativos prospectivos limitados de la nefritis grave de la PHS y en ninguno de ellos se ha constatado mejoría con ninguno de los tratamientos estudiados. Algunos estudios no comparativos señalan un efecto beneficioso del tratamiento inmunosupresor intensivo (pautas prolongadas a dosis elevadas de corticoides con ciclofosfamida y azatioprina) en los pacientes con factores pronósticos desfavorables en la biopsia renal; según los controles históricos, dichos pacientes tienen un riesgo alto de progresión a insuficiencia renal crónica. En casos anecdóticos de tratamiento de pacientes de alto riesgo con plasmaféresis o rituximab se han logrado efectos beneficiosos. Es difícil equilibrar la ausencia de datos controlados con los efectos adversos notorios de los tratamientos intensivos en los pacientes con factores pronósticos renales desfavorables. El tratamiento intensivo con monitorización cuidadosa es razonable en los pacientes con la nefritis de la PHS más grave (>50% con presencia de semilunas en la biopsia).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **516**

Glomerulonefritis rápidamente progresiva (con semilunas)

Scott K. Van Why y Ellis D. Avner

El término «rápidamente progresiva» se emplea para describir la evolución clínica de varias formas de glomerulonefritis (GN) que comparten como alteración común la presencia anatomopatológica de semilunas en la mayoría de los glomérulos (fig. 516-1). Por tanto, los términos *glomerulonefritis rápidamente progresiva* (GNRP) y *glomerulonefritis con semilunas* son sinónimos. La evolución natural en casi todas estas formas de GN es la progresión rápida e implacable hacia la insuficiencia renal terminal.

CLASIFICACIÓN

La GNRP puede ser una manifestación grave de casi cualquier GN primaria o secundaria aunque es más probable que determinadas formas de GN se manifiesten o evolucionen a GNRP (tabla 516-1). La enfermedad se clasifica como GNRP idiopática si la causa subyacente no se puede identificar mediante las características sistémicas, las pruebas serológicas o los estudios anatomopatológicos. La incidencia de etiologías específicas de GNRP en niños varía mucho, aunque todos estos estudios tienen algunos aspectos en común. Los pacientes con vasculitis sistémicas parecen ser

Tabla 516-1 Clasificación de la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) (con semilunas)

PRIMARIA
Tipo I: enfermedad de anticuerpos contra la membrana basal glomerular, síndrome de Goodpasture (con enfermedad pulmonar)
Tipo II: mediada por inmunocomplejos
Tipo III: pauciinmunitaria (habitualmente con anticuerpos antineutrófilos citoplásmicos positivos)
SECUNDARIA
Glomerulonefritis membranoproliferativa
Nefropatía IgA, púrpura de Henoch-Schönlein
Glomerulonefritis postestreptocócica
Lupus eritematoso sistémico
Poliarteritis nodosa, angitis por hipersensibilidad

Adaptada de Appel GB, Radhakrishnan J: Glomerular disorders and nephrotic syndromes. En Goldman L, Schafer AI, editores: Goldman's Cecil medicine, *24.ª ed, St. Louis, 2012, Elsevier Saunders, tabla 122-3, pág. 758.*

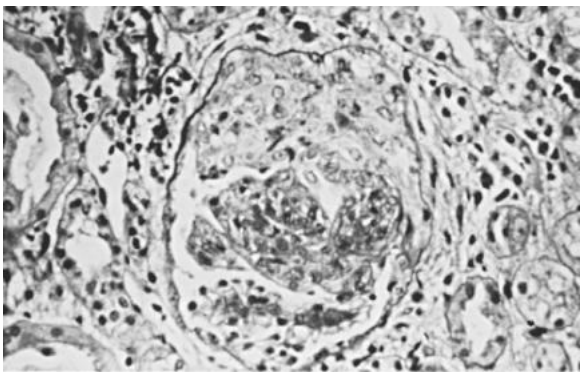

Figura 516-1 Microscopia óptica de una biopsia renal obtenida en un niño con glomerulonefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein, donde se observa una semiluna en el glomérulo (×180).

booksmedicos.org

Bibliografía

Bogdanovic R: Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: risk factors, prevention and treatment, *Acta Paediatr* 98:1882-1889, 2009.

Butani L, Morgenstern BZ: Long-term outcome in children after Henoch-Schönlein purpura nephritis, *Clin Pediatr (Phila)* 46:505-511, 2007.

Coppo R, Amore A: Henoch-Schönlein purpura. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelburg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 1111-1126.

Davin JC: Henoch-Schönlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy, *Clin J Am Soc Nephrol* 6:679-689, 2011.

Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al: Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Pediatr* 149:241-247, 2006.

Saulsbury FT: Henoch-Schönlein purpura, *Curr Opin Rheumatol* 22:598-602, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

especialmente propensos a desarrollar una GNRP. Los pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), GN mediada por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) (poliangitis microscópica y granulomatosis con poliangitis) y lupus eritematoso sistémico (LES) representan la mayoría de los pacientes con GN. La GN postinfecciosa o la endocarditis casi nunca progresa a GNRP, pero, al ser la forma más frecuente de GN en la infancia, representa en la mayoría de los estudios un porcentaje significativo de los pacientes con GNRP. Los casos de GN membranoproliferativa y de GN idiopática constituyen la mayor parte de los casos restantes de GNRP. La nefropatía por inmunoglobulina A, una GN frecuente, sólo excepcionalmente es rápidamente progresiva. La GNRP es habitualmente un componente de la enfermedad de Goodpasture, pero su poca frecuencia en la infancia hace que sólo suponga un pequeño porcentaje de los niños con GNRP.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

El sello distintivo de la GNRP es el hallazgo histopatológico de semilunas en los glomérulos (fig. 516-1). La formación de semilunas, mediante la proliferación de células epiteliales parietales en el espacio de Bowman, puede ser la vía final de cualquier lesión inflamatoria grave del glomérulo. Los podocitos y las células progenitoras renales están implicadas en la patogenia de la GNRP. Las semilunas fibrosas, en las cuales las semilunas celulares proliferativas son reemplazadas por colágeno, son un hallazgo tardío. Los hallazgos de la inmunofluorescencia, así como el tipo de depósito en la microscopia electrónica, pueden definir la glomerulopatía subyacente en la GNRP secundaria al lupus, la nefritis de la PHS, la GNMP, la GN postinfecciosa y la nefropatía por IgA o enfermedad de Goodpasture. La ausencia o escasa frecuencia de hallazgos mediante microscopia de inmunofluorescencia o electrónica tipifican la GN pauciinmunitaria (enfermedad de Wegener y poliangitis microscópica) y la GN con semilunas idiopática.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los niños presenta nefritis aguda (hematuria, algún grado de insuficiencia renal e hipertensión) y, habitualmente, proteinuria simultánea que a menudo se acompaña de síndrome nefrótico. Algunos pacientes padecen insuficiencia renal con oliguria que aparece de forma tardía en el curso de la enfermedad. Las manifestaciones extrarrenales, como afectación pulmonar, síntomas articulares o lesiones cutáneas, pueden ayudar a diagnosticar la enfermedad sistémica subyacente que origina la GNRP.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de GNRP se confirma mediante biopsia. El diagnóstico de la etiología subyacente puede alcanzarse a partir de la combinación de los hallazgos observados en la biopsia (descritos anteriormente), los signos y síntomas extrarrenales, y las pruebas serológicas que incluyen la determinación de anticuerpos antinucleares y anti-ADN, niveles de complemento sérico y ANCA. El diagnóstico de GNRP idiopática se realiza cuando el paciente no presenta manifestaciones extrarrenales y la serología es negativa, y si la biopsia no presenta depósitos inmunes ni hay depósitos en la microscopia electrónica.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Los niños con una GN postestreptocócica rápidamente progresiva o una GNRP pueden recuperarse de forma espontánea aunque la evolución no siempre es favorable. La evolución natural de la enfermedad es bastante más grave en el contexto de otras etiologías, incluido el tipo idiopático, y es frecuente la progresión a insuficiencia renal terminal en semanas o meses desde el inicio de la enfermedad. El predominio de semilunas fibrosas en la biopsia renal conlleva un pronóstico desfavorable ya que, por lo general, la enfermedad ha progresado a una lesión irreversible. Aunque existen pocos datos de estudios comparativos, la mayoría de los nefrólogos coinciden en que la combinación de dosis altas de corticoides y ciclofosfamida pueden ser eficaces para evitar la insuficiencia renal progresiva en los pacientes con LES, nefritis de la PHS, granulomatosis de Wegener y nefropatía por IgA, si se administran de forma temprana cuando predominan las semilunas celulares. Aunque este tratamiento también puede ser eficaz en otras enfermedades que causan GNRP, el pronóstico en estos casos es menos favorable. La progresión a enfermedad renal terminal suele ocurrir a pesar del tratamiento inmunosupresor agresivo. Se ha señalado que el uso de plasmaféresis combinado con el tratamiento inmunosupresor tiene un efecto beneficioso en los pacientes con enfermedad de Goodpasture. La plasmaféresis también puede ser beneficiosa en los pacientes con GNRP asociada a AMCA, sobre todo en aquéllos con una disfunción renal más grave en el momento de la presentación. No obstante, los efectos beneficiosos de la plasmaféresis no están claros en otras formas de GNRP.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **517**

Enfermedad de Goodpasture

Scott K. Van Why y Ellis D. Avner

La enfermedad de Goodpasture se caracteriza por la presencia de hemorragia pulmonar y de glomerulonefritis. La enfermedad se debe a la agresión de estos órganos por anticuerpos dirigidos contra epítopos específicos del colágeno tipo IV de la membrana basal alveolar en el pulmón y de la membrana basal glomerular (MBG) en el riñón. La producción de autoanticuerpos patológicos contra dominios específicos en el colágeno de tipo IV está desencadenada por un cambio de configuración adquirido en los hexámeros α345NC1, que son elementos estructurales fundamentales del colágeno tipo IV. La alteración estructural resultante revela neoepítopos que se convierten en la diana de los autoanticuerpos de Goodpasture patogénicos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la biopsia renal de la mayoría de los pacientes se observa glomerulonefritis con semilunas. La microscopia de inmunofluorescencia revela un depósito lineal continuo de inmunoglobulina G a lo largo de la MBG (fig. 517-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Goodpasture es infrecuente en la infancia. Los pacientes suelen presentarse con hemoptisis secundaria a hemorragia pulmonar que puede ser mortal. Las manifestaciones renales simultáneas incluyen una glomerulonefritis aguda con hematuria, proteinuria e hipertensión que habitualmente progresa con rapidez. La insuficiencia renal suele desarrollarse al cabo de varios días o semanas de la manifestación clínica de la enfermedad. De forma excepcional, los pacientes presentan una nefritis anti-MBG que se manifiesta como una glomerulonefritis

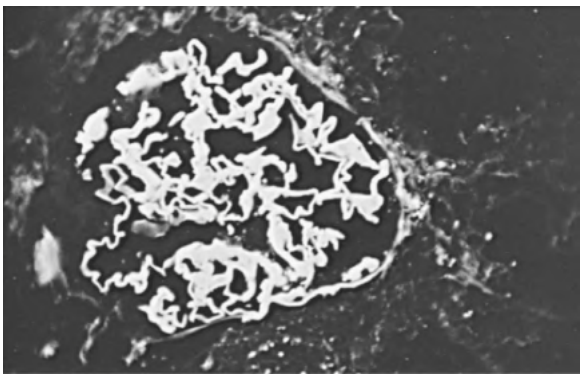

Figura 517-1 Imagen con microscopia de inmunofluorescencia que demuestra el patrón de tinción lineal continua de inmunoglobulina G en la membrana basal glomerular en la enfermedad de Goodpasture (×250).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bagga A: Crescentic glomerulonephritis. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelburg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 815-828.

Jindal KK: Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence based recommendations, *Kidney Int* 70:S33-S40, 1999.

Singh SK, Jeansson M, Quaggin SE: New insights into the pathogenesis of cellular crescents, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 20:258-262, 2011.

Walsh M, Catapano F, Szpirt W, et al: Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis, *Am J Kidney Dis* 57:566-574, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

rápidamente progresiva aislada sin hemorragia pulmonar. Prácticamente en todos los casos existen anticuerpos séricos anti-MBG y niveles de C3 normales. Los valores de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos pueden estar elevados junto con el de anticuerpos anti-MBG; estos pacientes doblemente positivos para estos autoanticuerpos, con manifestaciones graves iniciales, parecen tener un pronóstico más desfavorable.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se establece ante la presencia de un cuadro clínico de hemorragia pulmonar y glomerulonefritis aguda, presencia de anticuerpos séricos contra la MBG (anti-colágeno tipo IV en MBG) y hallazgos característicos en la biopsia renal. Es importante descartar otras enfermedades que pueden originar un síndrome pulmonar-renal como el lupus eritematoso sistémico, la púrpura de Henoch-Schönlein, la granulomatosis con poliangitis, la embolia pulmonar asociada a síndrome nefrótico y la poliangitis microscópica. Estas enfermedades se excluyen ante la ausencia de otros síntomas característicos, la biopsia renal y los estudios serológicos para anticuerpos antinucleares (ANA), anti-ADN y anticitoplasma de neutrófilo (ANCA).

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El pronóstico de la enfermedad de Goodpasture sin tratamiento es desfavorable. Parece que la combinación de dosis altas intravenosas de metilprednisolona, ciclofosfamida y plasmaféresis mejora la posibilidad de supervivencia. No obstante, los pacientes que sobreviven a la hemorragia pulmonar progresan con frecuencia a insuficiencia renal terminal a pesar del tratamiento inmunosupresor en curso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **518**

Síndrome hemolítico-urémico

Scott K. Van Why y Ellis D. Avner

El síndrome hemolítico-urémico (SHU) es una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal aguda extrahospitalaria en los niños pequeños. Se caracteriza por la tríada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal. El SHU tiene síntomas en común con la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) (v. cap. 484.5). La etiología y la fisiopatología de las formas de SHU más frecuentes definen con claridad el SHU de la infancia como una entidad independiente de la PTT idiopática.

ETIOLOGÍA

Las distintas etiologías del SHU y otras microangiopatías trombóticas relacionadas permiten clasificarlo en inducido por infecciones, genético, inducido por medicamentos y SHU asociado a enfermedades sistémicas caracterizado por lesión microvascular (tablas 518-1 y 518-2). La forma más frecuente de SHU se debe a *Escherichia coli* productor de toxina causante de una enteritis aguda prodrómica habitualmente denominada *SHU asociado a diarrea.* En el subcontinente asiático y el sur de África, la causa es la toxina de la *Shigella dysenteriae* tipo I, mientras que en los países occidentales es con frecuencia *E. coli* productor de verotoxina o de una toxina parecida a shiga (STEC).

Existen varios serotipos de *E. coli* productores de verotoxina; el más frecuente en Europa y América es el serotipo O157:H7. Una epidemia a gran escala de SHU en Europa fue causada por el serotipo O104:H4. El reservorio de *E. coli* productor de verotoxina es el aparato intestinal de los animales domésticos, por lo general, las vacas. La enfermedad se transmite habitualmente por consumo de carne medio cruda, leche no pasteurizada (cruda) o sidra. Los brotes epidémicos suelen producirse tras la ingesta de hamburguesas contaminadas medio crudas o de otros alimentos con contaminación cruzada preparados sobre tablas de cortar sin lavar en los restaurantes de comida rápida. También se han descrito brotes asociados al suministro de agua municipal, granjas escuela, el baño en piscinas, estanques o lagos contaminados, así como tras el consumo de queso, lechuga o espinacas crudas contaminadas con toxina (STEC). Con menos frecuencia, el SHU se transmite por contacto de persona a persona en las familias o guarderías. Una infección distinta, aunque infrecuente, que desencadena un SHU es la relacionada con *Streptococcus pneumoniae* **productor de neuraminidasa.** El SHU aparece durante la infección aguda por este microorganismo y se manifiesta de forma típica como neumonía con enfisema. Los pacientes con infección por VIH sin tratamiento también presentan una microangiopatía trombótica similar al SHU o la PTT.

Las formas genéticas del SHU (atípica, no diarreica) son la segunda categoría principal de esta enfermedad (v. tablas 518-1 y 518-2). Las deficiencias hereditarias de la proteasa de escisión del factor de von Willebrand (ADAMTS 13) o de los factores H, I o B del complemento y los defectos en el metabolismo de la vitamina B_{12} pueden producir un SHU. En aproximadamente el 50% de los casos familiares trasmitidos con un patrón autosómico dominante o recesivo clásico no se ha identificado un defecto genético específico. La mayoría de las formas genéticas carece de un cuadro de diarrea previo. Las formas genéticas del SHU pueden ser indolentes o no remitir una vez que se han manifestado, o pueden presentar un patrón de recaída precipitado

Tabla 518-1 Clasificación y generalidades de las microangiopatías trombóticas

Microangiopatías trombóticas asociadas a anomalías genéticas o inmunitarias del sistema del complemento
Déficit de factor H determinado genéticamente
Anomalías genéticas de la proteína del cofactor de membrana (CD46)
Déficit del factor 1 del complemento
Mutaciones de ganancia de función del factor B del complemento
Mutaciones del C3 del complemento
Autoanticuerpos anti-C3 adquiridos
Déficit de factor H de mediación inmunitaria
PTT asociada a anomalías genéticas o del ADAMTS13
Microangiopatías trombóticas asociadas a enfermedades infecciosas
SHU-STEC
MAT asociada a neuraminidasa (neumocócica)
Infección por VIH
Microangiopatía trombótica asociada a enfermedad sistémica
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
Escleroderma
Hipertensión maligna
Neoplasias malignas
Microangiopatía trombótica asociada al embarazo
PTT
Hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y síndrome de plaquetopenia
Microangiopatía trombótica asociada a fármacos (más de 50 productos publicados)
Mitomicina
Quinidina
Ticlopidina
Clopidogrel
Inhibidores de la calcineurina
Anticonceptivos orales
Gemcitabina
Anti-VEGF
Microangiopatía trombótica asociada a enfermedad metabólica
Déficit en el metabolismo de la cobalamina
Microangiopatía trombótica asociada a trasplante
SHU de novo
SHU recurrente postrasplante

ADAMTS13, una molécula de desintegrina y de metaloproteinasa con una trombospondina tipo 1, miembro 13; MAT, microangiopatía trombótica; PTT, púrpura trombocitopénica trombótica; SHU, síndrome hemolítico-urémico; STEC-SHU, síndrome hemolítico-urémico por *E. coli* productor de toxina Shiga; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G: Thrombotic microangiopathies including hemolytic uremic syndrome. En Floege J, Johnson R, Feehally J, editores: Comprehensive Clinical Nephrology, vol 1, St. Louis, 2010, Elsevier Saunders, pp. 344-355.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chan AL, Louie S, Leslie KO, et al: Cutting edge issues in Goodpasture's disease, *Clin Rev Allergy Immunol* 41:151-162, 2011.

Levy JB, Turner N, Rees AJ, et al: Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression, *Ann Intern Med* 134:1033-1042, 2001.

Nagata M: Immune-mediated glomerular injury. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelburg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 703-742.

Pedchenko V, Vanacore R, Hudson B: Goodpasture's disease: molecular architecture of the autoantigen provides clues to etiology and pathogenesis, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 20:290-296, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 518-2 Anomalías genéticas y evolución clínica en pacientes con síndrome hemolítico-urémico atípico

GEN	PROTEÍNA AFECTADA	EFECTO PRINCIPAL	FRECUENCIA (%)	RESPUESTA A LA TERAPIA CON PLASMA A CORTO PLAZO*	PRONÓSTICO A LARGO PLAZO†	EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE RENAL
CFH	Factor H	No se fija al endotelio	20-30	Tasa de remisión : 60% (dependiente de la dosis y posología)	Tasa de mortalidad o IRT: 70-80%	Tasa de recidiva: 80-90%‡
CFHR1/3	Factor HR1, R3	Anticuerpos anti-factor H	6	Tasa de remisión: 70-80% (intercambio de plasma combinado con inmunosupresión)	Tasa de IRT: 30-40%	Tasa de recidiva: 20%§
MCP	Proteína cofactor de membrana	Sin expresión de superficie	10-15	Sin indicación definitiva de tratamiento	Tasa de mortalidad o IRT: <20%	Tasa de recidiva: 15-20%§
CF1	Factor 1	Nivel bajo o actividad cofactor bajo	4-10	Tasa de remisión: 30-40%	Tasa de mortalidad o IRT: 60-70%	Tasa de recidiva: 70-80%‡
CFB	Factor B	Estabilización C3 convertasa	1-2	Tasa de remisión: 30%	Tasa de mortalidad o IRT: 70%	Recidiva en un caso
C3	Complemento C3	Resistencia a inactivación C3b	5-10	Tasa de remisión: 40-50%	Tasa de mortalidad o IRT: 60%	Tasa de recidiva: 40-50%
THBD	Trombomodulina	Inactivación de C3b reducida	5	Tasa de remisión: 60%	Tasa de mortalidad o IRT: 60%	Recidiva en 1 paciente

*La remisión se define como remisión completa o parcial (p. ej., remisión hematológica con secuela renal).
†El pronóstico a largo plazo se define como la evolución a los 5-10 años del inicio.
‡En esta categoría los pacientes cumplen los requisitos para tratamiento combinado de trasplante de hígado y riñón.
§En esta categoría los pacientes cumplen los requisitos para tratamiento de trasplante de riñón.
IRT, insuficiencia renal terminal
De Norris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic-uremic syndrome, N Engl J Med *361:1676-1687, 2009.*

por una enfermedad infecciosa. Esta última característica explica probablemente la asociación de muchos patógenos infecciosos con el SHU, especialmente en artículos publicados antes de conocer la fisiopatología específica de *E. coli* productor de verotoxina y del neumococo productor de neuraminidasa en la producción del SHU.

El SHU puede superponerse a cualquier enfermedad asociada a lesión microvascular, como hipertensión maligna, lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido (v. cap. 484.4). También puede ocurrir tras el trasplante de órgano sólido o de médula ósea y desencadenarse por el uso de inhibidores de calcineurina, ciclosporina y tacrolimús en este contexto. Otros medicamentos pueden inducir también el SHU (v. tabla 518-1).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La biopsia renal se realiza sólo de forma excepcional porque el diagnóstico de SHU se basa en criterios clínicos. Los riesgos de la biopsia son importantes durante la fase activa de la enfermedad. Los cambios glomerulares tempranos comprenden el engrosamiento de las paredes de los capilares debido a tumefacción de las células endoteliales o a la acumulación de material fibrilar entre las células endoteliales y la membrana basal subyacente, lo que causa estrechamiento de la luz de los capilares. En los capilares glomerulares se observan habitualmente trombos de fibrina-plaquetas. Los trombos también se observan en las arteriolas aferentes y las arterias pequeñas con necrosis fibrinoide de la pared arterial que conduce a necrosis de la cortical renal debida a oclusión vascular. Los hallazgos tardíos son esclerosis y obsolescencia glomerulares, secundarias a afectación glomerular directa grave o a isquemia glomerular por afectación arteriolar.

PATOGENIA

La lesión microvascular con daño de las células endoteliales es típica de todas las formas de SHU. En la forma frecuente de SHU asociado a diarrea, los microorganismos enteropáticos producen toxina shiga o verotoxina tipo shiga, muy similar, que lesionan de forma directa la célula endotelial. La toxina activa directamente la agregación plaquetaria. En el SHU asociado a neumococo, la neuraminidasa escinde el ácido siálico en las membranas de las células endoteliales, los hematíes y las plaquetas para poner al descubierto el antígeno críptico Thomsen-Friedenreich (T) subyacente. La inmunoglobulina M (IgM) endógena reconoce el antígeno T y desencadena la microangiopatía.

Las formas familiares recesiva y dominante del SHU, y los déficits hereditarios de ADAMTS 13 y reguladores de la cascada del complemento, predisponen probablemente a los pacientes a desarrollar un SHU pero en sí mismas no causan la enfermedad, ya que en estos pacientes es posible que el SHU no aparezca hasta el final de la infancia o incluso en la edad adulta. En estos casos, el SHU suele activarse por un episodio desencadenante como una enfermedad infecciosa. La ausencia de ADAMTS 13 reduce la escisión del factor de von Willebrand multimérico, lo que incrementa la agregación plaquetaria. El factor H desempeña una función relevante en la regulación del complemento, sobre todo frenando la amplificación y propagación de la activación del complemento. La lesión endotelial leve en lugar de resolverse, como sucede habitualmente, puede evolucionar a una microangiopatía agresiva debido a las deficiencias hereditarias de estos factores.

En las formas de SHU, la lesión endotelial arteriolar y capilar en el riñón conduce a una trombosis localizada, en especial en el glomérulo, que origina un descenso directo de la filtración glomerular. La agregación plaquetaria progresiva en las zonas de lesión microvascular da lugar a una trombocitopenia de consumo. La anemia hemolítica microangiopática es consecuencia de la lesión mecánica de los hematíes a su paso por la microvasculatura dañada y trombótica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SHU es más frecuente en niños preescolares y en edad escolar aunque puede aparecer en la adolescencia y en los adultos. El SHU producido por *E. coli* productor de exotoxina, se presenta pocos días después del inicio de una gastroenteritis con fiebre, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Los pródromos intestinales pueden ser graves y precisar ingreso hospitalario o ser relativamente leves y considerarse triviales. La diarrea con frecuencia es sanguinolenta, aunque no siempre. Tras la enfermedad prodrómica, la instauración brusca de palidez, irritabilidad, debilidad y letargo anuncia el inicio del SHU. La oliguria puede comenzar en las primeras fases de la enfermedad, pero puede quedar enmascarada por una diarrea mantenida, ya que la enteritis prodrómica se suele solapar al inicio del SHU, sobre todo después de la ingestión de grandes cantidades de toxinas. Por tanto, los pacientes pueden presentar un SHU con deshidratación o con sobrecarga de volumen considerables, dependiendo de si predomina la enteritis o la insuficiencia renal por SHU y del volumen de líquidos administrados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los pacientes con SHU asociado a neumococo suelen padecer neumonía, empiema y bacteriemia cuando desarrollan el SHU. El inicio puede ser insidioso en pacientes con formas genéticas de SHU, con SHU desencadenado por diferentes enfermedades como gastroenteritis o infecciones de las vías respiratorias leves inespecíficas.

El SHU puede ser relativamente leve o progresar a enfermedad multisistémica grave e incluso mortal. La leucocitosis, la enteritis prodrómica grave, la hiponatremia y el uso de antibióticos indica una evolución grave, si bien no existen síntomas de presentación fiables capaces de predecir la gravedad del SHU en todos los pacientes. Los pacientes con SHU con afección leve al inicio pueden manifestar con rapidez complicaciones multisistémicas graves que amenazan la vida. La insuficiencia renal puede ser leve, pero también puede evolucionar con rapidez a insuficiencia renal anúrica u oligúrica grave. La insuficiencia renal que progresa con rapidez combinada con hemolisis grave puede provocar hiperpotasemia potencialmente mortal. La sobrecarga de volumen, la hipertensión y la anemia grave pueden aparecer de forma temprana antes del inicio y juntas precipitar la insuficiencia cardíaca. La afectación cardíaca directa es infrecuente, pero la pericarditis, la disfunción miocárdica o la arritmia pueden ocurrir sin síntomas predisponentes de hipertensión, sobrecarga de volumen o anomalías electrolíticas.

La mayoría de los pacientes con SHU tiene algún tipo de afectación del sistema nervioso central (SNC). La mayoría presenta manifestaciones leves con irritabilidad, letargo y síntomas inespecíficos de encefalopatía relevantes. La afectación grave del SNC se produce en ≤20% de los casos. Las convulsiones y la encefalopatía significativa son las manifestaciones más frecuentes en los pacientes con afectación grave del SNC y se deben a la isquemia focal secundaria a la trombosis microvascular en el SNC. También se han observado pequeños infartos en el ganglio basal y en la corteza cerebral, pero los accidentes cerebrovasculares extensos y las hemorragias intracraneales son infrecuentes. La hipertensión puede producir encefalopatía y crisis comiciales. Las complicaciones intestinales pueden ser diversas: colitis inflamatoria grave, enteritis isquémica, perforación intestinal, invaginación y pancreatitis. Los pacientes pueden presentar petequias, pero la hemorragia relevante o grave es infrecuente a pesar de la cifra de plaquetas baja.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se basa en la presencia de anemia hemolítica microangiopática con esquistocitos, trombocitopenia y algún grado de afectación renal. La anemia, que al inicio es leve, progresa rápidamente. La trombocitopenia es un hallazgo constante en la fase aguda, con una cifra de plaquetas de 20.000-100.000/mm^3 habitualmente. El tiempo de tromboplastina y protrombina parcial suelen ser normales. La prueba de Coombs es negativa, excepto en el SHU inducido por neumococo en el que suele ser positiva. La leucocitosis está presente y es notable. El análisis de orina muestra típicamente hematuria microscópica y escasa proteinuria. La insuficiencia renal puede variar de una elevación moderada de la urea y la creatinina séricas a una insuficiencia renal aguda anúrica.

La etiología del SHU es a menudo clara ante la presencia de una diarrea o de una infección neumocócica previa. La presencia o ausencia de microorganismos enteropáticos productores de toxinas en el coprocultivo sólo desempeña un pequeño papel en el diagnóstico del SHU enteropático asociado a diarrea. Sólo una pequeña proporción de pacientes infectados por estos microorganismos desarrolla un SHU y el microorganismo que origina el SHU puede eliminarse con rapidez. Por tanto, el coprocultivo con frecuencia es negativo en los pacientes con SHU asociado a diarrea. Si no existen antecedentes de síntomas previos de diarrea o de infección neumocócica, entonces se deben considerar las formas genéticas ya que estos pacientes están en riesgo de sufrir una recidiva con pronóstico grave y pueden precisar tratamientos diferentes. Es importante tener en cuenta y descartar otras causas de insuficiencia renal aguda asociada a anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia como el lupus eritematoso sistémico, la hipertensión maligna y la trombosis de la vena renal bilateral (v. tabla 518-1). La biopsia renal sólo está indicada en muy pocos casos.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

En la mayoría de los centros hospitalarios de referencia el pronóstico agudo, con tratamiento sintomático, del SHU asociado a diarrea tiene una mortalidad <5%. La mitad de los pacientes precisa diálisis durante la fase aguda de la enfermedad. La mayor parte recupera completamente la función renal aunque un 5% de los pacientes que sobreviven dependerá de diálisis, y hasta un 30% sufrirá algún grado de insuficiencia renal crónica. El pronóstico del SHU que no está asociado a diarrea es más grave. El SHU asociado a neumococo aumenta la morbilidad del paciente, con una mortalidad del 20%. Las formas genéticas familiares de SHU pueden ser enfermedades con un curso progresivo insidioso o recidivante y tener un pronóstico desfavorable (v. tabla 518-2). En algunas de estas formas genéticas, identificar déficits de factores específicos permite instaurar tratamientos restitutivos concretos que mejoran el pronóstico.

Las medidas primarias que han mejorado considerablemente el pronóstico agudo en el SHU son el reconocimiento temprano de la enfermedad, la vigilancia de las complicaciones potenciales y el tratamiento de soporte meticuloso. Las medidas de soporte comprenden el tratamiento apropiado de los líquidos y electrólitos como la corrección del déficit de volumen, el control de la hipertensión y la instauración temprana de la diálisis si el paciente presenta anuria u oliguria considerables, sobre todo con hiperpotasemia. La expansión del volumen intravenoso en las fases iniciales antes de que aparezca la oligoanuria puede tener efectos renales protectores en el SHU asociado a diarrea. Por lo general, es necesaria la transfusión de hematíes hasta que la fase activa de la enfermedad se resuelve porque la hemolisis puede ser rápida y recurrente. En el SHU asociado a neumococo se recomienda **lavar todos los hematíes administrados** antes de la transfusión para eliminar el plasma residual antes de ser transfundidos porque la IgM endógena dirigida contra el antígeno T descubierto puede estar implicada en la patogenia. Por lo general, no se administran plaquetas, independientemente de la cifra de plaquetas, a los pacientes con SHU porque se consumen casi de forma inmediata debido a la activa coagulación y teóricamente pueden empeorar la evolución clínica. A pesar del bajo recuento plaquetario, es muy infrecuente que estos pacientes con SHU sufran hemorragias graves.

No existen pruebas de que los tratamientos dirigidos a detener el proceso de la enfermedad de la forma más frecuente de SHU asociado a diarrea proporcionen un efecto beneficioso y algunos pueden ser dañinos. Se ha intentado el uso de anticoagulantes, antiagregantes antiplaquetarios, terapia fibrinolítica, tratamiento con plasma, inmunoglobulinas y antibióticos. El tratamiento anticoagulante, antiplaquetario y la terapia fibrinolítica están específicamente contraindicados porque aumentan el riesgo de hemorragia grave. La antibioterapia para eliminar el microorganismo productor de toxina no se recomienda porque puede provocar un aumento de la liberación de toxina que exacerba potencialmente la enfermedad. El tratamiento temprano de todas las infecciones neumocócicas subyacentes es importante. La experiencia europea con *E. coli* O104:H4 en adultos que fueron tratados con azitromicina demostró una eliminación más rápida del microorganismo. Además, las pruebas in vitro sugieren que el meropenem, la rifaximina y la azitromicina disminuyen la liberación y la expresión de la toxina Shiga. No obstante, en niños con SHU asociado a *E. coli* O157:H7, los antibióticos están contraindicados.

Se ha propuesto la infusión de plasma o la plasmaféresis en los pacientes que sufren manifestaciones graves de SHU, principalmente afectación grave del SNC. No existen datos controlados que demuestren la eficacia de esta medida y está específicamente contraindicada en aquéllos con SHU asociado a neumococos, ya que podría exacerbar la enfermedad. El uso de plasma en el SHU-STEC fue una de las estrategias más importantes durante uno de los brotes de mayor tamaño publicados de SHU-STEC que ocurrió en Europa en 2011. Este brote se debió a un serotipo infrecuente (O104:H4) que presentaba unos factores de virulencia singulares. Aunque inicialmente se creía que causaba una enfermedad más grave, difería epidemiológicamente de otros serotipos de SHU-STEC al afectar fundamentalmente a adultos sanos, en lugar del patrón habitual de afectación a niños y ancianos. El tratamiento en este brote epidémico consistió en plasmaféresis en la mayoría de los adultos, así como en el uso de eculizumab.

El eculizumab es un anticuerpo anti-C5 que inhibe la activación del complemento, una vía que contribuye a la enfermedad activa en algunas formas de SHU familiar atípico; esta vía puede contribuir al proceso del SHU-STEC. El eculizumab está aprobado por la FDA para el tratamiento del SHU atípico. Dado el riesgo de enfermedad meningocócica en pacientes con defectos

booksmedicos.org

congénitos en componentes del complemento terminales, está recomendado administrar previamente la vacuna meningocócica antes de administrar eculizumab (si el paciente no ha sido inmunizado previamente). Aunque en los primeros artículos se sugería que el eculizumab aportaba beneficios a los pacientes con SHU asociado a diarrea, un análisis sistemático posterior no demostró ningún beneficio con la plasmaféresis o con el eculizumab.

La terapia con plasma puede tener un efecto beneficioso considerable en los pacientes con déficit de ADAMTS 13 o del factor H. También debe considerarse en los pacientes con otras formas genéticas de SHU, como los SHU familiares no definidos (recesivos o dominantes) o los SHU esporádicos pero recurrentes. A diferencia de su uso en el SHU-STEC, el eculizumab puede ser un fármaco prometedor para el tratamiento del SHU atípico, incluido el SHU que aparece después del trasplante renal. Aún está por determinar si debe combinarse con plasma o si debe usarse como tratamiento fundamental del SHU atípico.

La mayoría de los pacientes con formas de SHU asociado a diarrea se recuperan por completo con un riesgo de secuelas pequeño a largo plazo. Sin embargo, es necesario efectuar un seguimiento intensivo de los pacientes con hipertensión, cualquier grado de insuficiencia renal o anomalías residuales persistentes en orina un año después de un episodio de SHU con diarrea (sobre todo proteinuria). Es improbable que los pacientes que se recuperan completamente, sin anomalías residuales persistentes un año después en la orina, manifiesten secuelas a largo plazo. Deben garantizarse exámenes anuales en atención primaria en estos pacientes porque algunos estudios señalan la presencia de secuelas tardías.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **519**

Causas de hematuria originada en las vías urinarias altas

519.1 Nefritis intersticial

Véase el capítulo 523.

519.2 Nefropatía tóxica

Véase el capítulo 533.

519.3 Necrosis cortical

Véase el capítulo 534.

519.4 Pielonefritis

Véase el capítulo 538.

519.5 Nefrocalcinosis

Véase el capítulo 547.

519.6 Alteraciones vasculares

Craig C. Porter y Ellis D. Avner

Los hemangiomas, los hemangiolinfangiomas, los angiomiomas y las malformaciones arteriovenosas de los riñones y de las vías urinarias inferiores son causas poco frecuentes de hematuria. Se pueden manifestar clínicamente como hematuria microscópica o macroscópica con coágulos sanguíneos. La presencia de malformaciones vasculares cutáneas puede aportar indicios sobre las causas subyacentes de la hematuria. Puede existir clínica de cólico renal cuando existe cualquier anomalía vascular de vías urinarias altas que obstruya el drenaje, induce respuesta inflamatoria o distiende la cápsula renal. El diagnóstico se confirma mediante estudio angiográfico o endoscópico.

El **síndrome del cascanueces** consiste en la hemorragia unilateral procedente de venas varicosas del uréter izquierdo como consecuencia de la compresión de la vena renal izquierda entre la aorta y la arteria mesentérica superior (compresión mesoaórtica). Los pacientes manifiestan hematuria microscópica persistente (en ocasiones hematuria macroscópica recidivante) que puede acompañarse de proteinuria, dolor abdominal bajo, dolor en la fosa lumbar o hipotensión ortostática. Para el diagnóstico se necesita un índice de sospecha alto y se confirma mediante ecografía Doppler, tomografía computarizada, flebografía de la vena renal izquierda o angiorresonancia magnética.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

519.7 Trombosis de la vena renal

Craig C. Porter y Ellis D. Avner

EPIDEMIOLOGÍA

La trombosis de la vena renal (TVR) se produce en dos situaciones clínicas distintas: 1) en los recién nacidos y lactantes la TVR se suele asociar a asfixia, deshidratación, shock, sepsis, estados de hipercoagulabilidad congénita y diabetes materna; y 2) en niños mayores, la TVR se observa en pacientes con síndrome nefrótico, cardiopatía cianótica, estados de hipercoagulabilidad hereditarios y sepsis, y tras el trasplante renal y la utilización de medios de contraste angiográficos.

PATOGENIA

La TVR se inicia en la circulación venosa intrarrenal y puede extenderse a la vena renal principal y a la vena cava inferior. La formación de los trombos se debe a la lesión de las células endoteliales por hipoxia, endotoxinas o medios de contraste. Otros factores etiológicos son los estados de hipercoagulabilidad secundarios a un síndrome nefrótico o a mutaciones en genes que codifican los factores de la coagulación (como el déficit del factor V de Leiden), hipovolemia y disminución del flujo sanguíneo vascular asociado a shock séptico, deshidratación o síndrome nefrótico, y sedimentación intravascular debida a policitemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La aparición de la TVR suele estar precedida por el inicio súbito de un cuadro de hematuria macroscópica junto a la aparición de masas lumbares unilaterales o bilaterales. Los pacientes también pueden debutar con hematuria microscópica, dolor lumbar, hipertensión o anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia u oliguria. La TVR suele ser unilateral. Los casos bilaterales conducen a la insuficiencia renal aguda.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de TVR se debe sospechar ante un cuadro de hematuria y masas lumbares en un paciente en situaciones de alto riesgo o con factores clínicos predisponentes. El estudio ecográfico revela un aumento importante del tamaño de los riñones, mientras que el estudio con radioisótopos demuestra la disminución o ausencia de función renal en el riñón o riñones afectados. Los estudios de flujo de la vena cava inferior y de la vena renal mediante ecografía Doppler confirman el diagnóstico. Se deberían evitar los estudios con contraste para reducir al mínimo el riesgo de lesión vascular adicional.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de TVR se deben incluir otras causas de hematuria asociadas a anemia hemolítica microangiopática o aumento del tamaño de los riñones, como el síndrome hemolítico-urémico, la hidronefrosis, la poliquistosis renal, el tumor de Wilms y los abscesos o hematomas intrarrenales. Se debe evaluar a todos los pacientes para descartar estados de hipercoagulabilidad congénita y adquirida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ake J, Jelacic S, Ciol MA, et al: Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion, *Pediatrics* 115(6):e673-e680, 2005.

Artunc F: Treating Shiga toxin induced haemolytic uraemic syndrome, *BMJ* 345:e4598, 2012.

Banerjee R, Hersh AL, Newland J, et al: *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome among children in North America, *Pediatr Infect Dis J* 30(9):736-739, 2011.

Belingheri M, Possenti I, Tel F, et al: Cryptic activity of atypical hemolytic uremic syndrome and eculizumab treatment, *Pediatrics* 133:e1769-e1771, 2014.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Notes from the field: Escherichia coli O157:H7 outbreak associated with seasonal consumption of raw ground beef—Wisconsin, December 2012-January 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(48):987, 2014.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Notes from the field: *Escherichia coli* O157:H7 gastroenteritis associated with a state fair-North Carolina, 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60(51-52):1745-1746, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O111 infections associated with a correctional facility dairy-Colorado, 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61(9):149-152, 2012.

Christmann M, Hansen M, Bergmann C, et al: Eculizumab as first-line therapy for atypical hemolytic uremic syndrome, *Pediatrics* 133:e1759-e1763, 2014.

Chiodini BD, Davin JC, Corazza F, et al: Eculizumab in anti-factor H antibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome, *Pediatrics* 133:e1764-e1768, 2014.

Clark WF, Sontrop JM, Macnab JJ, et al: Long term risk for hypertension, renal impairment, and cardiovascular disease after gastroenteritis from drinking water contaminated with *Escherichia coli* O157:H7: a prospective cohort study, *BMJ* 341:c6020, 2010.

Greinacher A, Friesecke S, Abel P, et al: Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with *Escherichia coli* O104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial, *Lancet* 378:1166-1172, 2011.

Hickey CA, Beattie J, Cowieson J, et al: Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome, *Arch Pediatr Adolesc Med* 165(10):884-889, 2011.

Honda T, Ogata S, Nagamori Y, et al: A novel strategy for hemolytic uremic syndrome: successful treatment with thrombomodulin α, *Pediatrics* 131:e928-e933, 2013.

Jospeh C, Gattineni J: Complement disorders and hemolytic uremic syndrome, *Curr Opin Pediatr* 25:209-215, 2013.

Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, et al: Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS, *N Engl J Med* 364(26):2561-2563, 2011.

Legendre CM, Licht C, Muus P, et al: Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome, *N Engl J Med* 368(23):2169-2181, 2013.

Loman NJ, Constantinidou C, Christner M, et al: A culture-independent sequence-based metagenomics approach to the investigation of an outbreak of Shiga-toxigenic *Escherichia coli* O104:H4, *N Engl J Med* 309(14):1502-1510, 2013.

Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, et al: An outbreak of shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 hemolytic uremic syndrome in Germany: Presentation and short-term outcome in children, *Clin Infect Dis* 55:753-759, 2012.

Malina M, Gulati A, Bagga A, et al: Peripheral gangrene in children with atypical hemolytic uremic syndrome, *Pediatrics* 131(1):e331-e335, 2013.

Menne J, Nitschke M, Stingele R, et al: Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study, *BMJ* 345:e4565, 2012.

Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, et al: Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD003595, 2009.

Nester CM, Brophy PD: Eculizumab in the treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome and other complement-mediated renal diseases, *Curr Opin Pediatr* 25:225-231, 2013.

Nitschke M, Sayk F, Hartel C, et al: Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4, *JAMA* 307(10):1046-1052, 2012.

Noris M, Mescia F, Remuzzi G: STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation, *Nature* 8:62-633, 2012.

Rees L: Atypical HUS: time to take stock of current guidelines and outcome measures? *Pediatr Nephrol* 28:675-677, 2013.

Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl LB, et al: Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae, *Clin Infect Dis* 54:1413-1421, 2012.

Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G: Thrombotic microangiopathies including hemolytic uremic syndrome. In Floege J, Johnson R, Feehally J, editors: *Comprehensive Clinical Nephrology, vol 1*, St. Louis, MO, 2010, Elsevier Saunders, pp 344-355.

Schmidtko J, Peine S, El-Housseini Y, et al: Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic microangiopathies: a focus on eculizumab, *Am J Kidney Dis* 61(2):289-299, 2013.

Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, et al: Update in streptococcus pneumonia associated hemolytic uremic syndrome, *Curr Opin Pediatr* 25:203-208, 2013.

Trachtman H, Austin C, Lewinski M, et al: Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS, *Nat Rev Nephrol* 8:658-669, 2012.

Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al: The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections, *N Engl J Med* 342:1930-1936, 2000.

Wong CS, Moooney JC, Brandt JR, et al: Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with *Escherichia coli* O157:H7: a multivariable analysis, *Clin Infect Dis* 55:33-41, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

congénitos en componentes del complemento terminales, está recomendado administrar previamente la vacuna meningocócica antes de administrar eculizumab (si el paciente no ha sido inmunizado previamente). Aunque en los primeros artículos se sugería que el eculizumab aportaba beneficios a los pacientes con SHU asociado a diarrea, un análisis sistemático posterior no demostró ningún beneficio con la plasmaféresis o con el eculizumab.

La terapia con plasma puede tener un efecto beneficioso considerable en los pacientes con déficit de ADAMTS 13 o del factor H. También debe considerarse en los pacientes con otras formas genéticas de SHU, como los SHU familiares no definidos (recesivos o dominantes) o los SHU esporádicos pero recurrentes. A diferencia de su uso en el SHU-STEC, el eculizumab puede ser un fármaco prometedor para el tratamiento del SHU atípico, incluido el SHU que aparece después del trasplante renal. Aún está por determinar si debe combinarse con plasma o si debe usarse como tratamiento fundamental del SHU atípico.

La mayoría de los pacientes con formas de SHU asociado a diarrea se recuperan por completo con un riesgo de secuelas pequeño a largo plazo. Sin embargo, es necesario efectuar un seguimiento intensivo de los pacientes con hipertensión, cualquier grado de insuficiencia renal o anomalías residuales persistentes en orina un año después de un episodio de SHU con diarrea (sobre todo proteinuria). Es improbable que los pacientes que se recuperan completamente, sin anomalías residuales persistentes un año después en la orina, manifiesten secuelas a largo plazo. Deben garantizarse exámenes anuales en atención primaria en estos pacientes porque algunos estudios señalan la presencia de secuelas tardías.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **519**

Causas de hematuria originada en las vías urinarias altas

519.1 Nefritis intersticial

Véase el capítulo 523.

519.2 Nefropatía tóxica

Véase el capítulo 533.

519.3 Necrosis cortical

Véase el capítulo 534.

519.4 Pielonefritis

Véase el capítulo 538.

519.5 Nefrocalcinosis

Véase el capítulo 547.

519.6 Alteraciones vasculares

Craig C. Porter y Ellis D. Avner

Los hemangiomas, los hemangiolinfangiomas, los angiomiomas y las malformaciones arteriovenosas de los riñones y de las vías urinarias inferiores son causas poco frecuentes de hematuria. Se pueden manifestar clínicamente como hematuria microscópica o macroscópica con coágulos sanguíneos. La presencia de malformaciones vasculares cutáneas puede aportar indicios sobre las causas subyacentes de la hematuria. Puede existir clínica de cólico renal cuando existe cualquier anomalía vascular de vías urinarias altas que obstruya el drenaje, induce respuesta inflamatoria o distiende la cápsula renal. El diagnóstico se confirma mediante estudio angiográfico o endoscópico.

El **síndrome del cascanueces** consiste en la hemorragia unilateral procedente de venas varicosas del uréter izquierdo como consecuencia de la compresión de la vena renal izquierda entre la aorta y la arteria mesentérica superior (compresión mesoaórtica). Los pacientes manifiestan hematuria microscópica persistente (en ocasiones hematuria macroscópica recidivante) que puede acompañarse de proteinuria, dolor abdominal bajo, dolor en la fosa lumbar o hipotensión ortostática. Para el diagnóstico se necesita un índice de sospecha alto y se confirma mediante ecografía Doppler, tomografía computarizada, flebografía de la vena renal izquierda o angiorresonancia magnética.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

519.7 Trombosis de la vena renal

Craig C. Porter y Ellis D. Avner

EPIDEMIOLOGÍA

La trombosis de la vena renal (TVR) se produce en dos situaciones clínicas distintas: 1) en los recién nacidos y lactantes la TVR se suele asociar a asfixia, deshidratación, shock, sepsis, estados de hipercoagulabilidad congénita y diabetes materna; y 2) en niños mayores, la TVR se observa en pacientes con síndrome nefrótico, cardiopatía cianótica, estados de hipercoagulabilidad hereditarios y sepsis, y tras el trasplante renal y la utilización de medios de contraste angiográficos.

PATOGENIA

La TVR se inicia en la circulación venosa intrarrenal y puede extenderse a la vena renal principal y a la vena cava inferior. La formación de los trombos se debe a la lesión de las células endoteliales por hipoxia, endotoxinas o medios de contraste. Otros factores etiológicos son los estados de hipercoagulabilidad secundarios a un síndrome nefrótico o a mutaciones en genes que codifican los factores de la coagulación (como el déficit del factor V de Leiden), hipovolemia y disminución del flujo sanguíneo vascular asociado a shock séptico, deshidratación o síndrome nefrótico, y sedimentación intravascular debida a policitemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La aparición de la TVR suele estar precedida por el inicio súbito de un cuadro de hematuria macroscópica junto a la aparición de masas lumbares unilaterales o bilaterales. Los pacientes también pueden debutar con hematuria microscópica, dolor lumbar, hipertensión o anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia u oliguria. La TVR suele ser unilateral. Los casos bilaterales conducen a la insuficiencia renal aguda.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de TVR se debe sospechar ante un cuadro de hematuria y masas lumbares en un paciente en situaciones de alto riesgo o con factores clínicos predisponentes. El estudio ecográfico revela un aumento importante del tamaño de los riñones, mientras que el estudio con radioisótopos demuestra la disminución o ausencia de función renal en el riñón o riñones afectados. Los estudios de flujo de la vena cava inferior y de la vena renal mediante ecografía Doppler confirman el diagnóstico. Se deberían evitar los estudios con contraste para reducir al mínimo el riesgo de lesión vascular adicional.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de TVR se deben incluir otras causas de hematuria asociadas a anemia hemolítica microangiopática o aumento del tamaño de los riñones, como el síndrome hemolítico-urémico, la hidronefrosis, la poliquistosis renal, el tumor de Wilms y los abscesos o hematomas intrarrenales. Se debe evaluar a todos los pacientes para descartar estados de hipercoagulabilidad congénita y adquirida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Muraoka N, Sakai T, Kimura H, et al: Rare cause of hematuria associated with various vascular diseases involving the upper urinary tract, *Radiographics* 28:855-867, 2008.

Pratap A, Tiwari A, Pandey SR, et al: Giant cavernous hemangiolymphangioma of the bladder without cutaneous hemangiomatosis causing massive hematuria in a child, *J Pediatr Urol* 3:326-329, 2007.

Wang L, Yi L, Liu Z, et al: Diagnosis and surgical treatment of nutcracker syndrome: a single-center experience, *Urology* 73:871-876, 2009.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

El tratamiento principal de la TVR comienza con medidas sintomáticas intensivas, como la corrección de los desequilibrios hidroelectrolíticos y el tratamiento de la insuficiencia renal. El American College of Chest Physicians recomienda que el tratamiento inicial adicional de la TVR bilateral deberá incluir la administración de activador del plasminógeno tisular y de heparina no fraccionada, seguido de anticoagulación con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular. Las recomendaciones terapéuticas para la TVR unilateral con extensión a la vena cava inferior deberían constar de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. No se ha alcanzado un acuerdo sobre si la TVR unilateral sin extensión debería tratarse con heparina o meramente con medidas de apoyo. El tratamiento intensivo con trombolíticos en todos estos contextos clínicos, así como la prevención antitrombótica de los pacientes con riesgo trombótico documentado, sigue siendo tema de controversia, a pesar de estas recomendaciones, dado el riesgo significativo de sangrado. No existen datos basados en pruebas, sobre todo en niños, a pesar de las recomendaciones de una «buena práctica». Los niños con hipertensión grave secundaria a TVR y refractarios a medicación antihipertensiva pueden precisar someterse a nefrectomía.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad perinatal debida a la TVR ha disminuido de manera significativa en los últimos 20 años. Sin embargo, la atrofia renal parcial o total es una secuela frecuente de la TVR en lactantes, lo que conduce a insuficiencia renal, disfunción tubular renal e hipertensión sistémica. Estas complicaciones también se pueden observar en niños de mayor edad, aunque en ellos es frecuente la recuperación funcional renal cuando la TVR se debe a un síndrome nefrótico o a una cardiopatía cianótica y si la etiología subyacente se corrige.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

519.8 Hipercalciuria idiopática

Craig C. Porter y Ellis D. Avner

La hipercalciuria idiopática, que puede heredarse de modo autosómico dominante, puede manifestarse como hematuria macroscópica recidivante, hematuria microscópica persistente, disuria o dolor abdominal en ausencia de litiasis renal. La hipercalciuria puede ser secundaria a enfermedades que produzcan hipercalcemia, tales como el hiperparatiroidismo, la intoxicación por vitamina D, la sarcoidosis o en pacientes inmovilizados. La hipercalciuria puede encontrarse asociada al síndrome de Cushing, al tratamiento con corticoides, a la disfunción tubular secundaria al síndrome de Fanconi (enfermedad de Wilson, síndrome oculocerebrorrenal), al síndrome de Williams, a la acidosis tubular renal distal o al síndrome de Bartter (v. cap. 531). La hipercalciuria también se puede observar en la **enfermedad de Dent,** que es una forma de nefrolitiasis ligada al cromosoma X y asociada a raquitismo hipofosfatémico. Se cree que los síntomas de la enfermedad se deben a la irritación tisular por la formación de microcristales, aunque se desconoce el mecanismo exacto por el que la hipercalciuria da lugar a hematuria o disuria.

DIAGNÓSTICO

La hipercalciuria se confirma cuando la excreción de calcio en orina de 24 horas es >4 mg/kg. Si es imposible recoger la orina de 24 horas, se puede realizar una prueba de detección de hipercalciuria en una muestra aleatoria de orina midiendo las concentraciones de calcio y de creatinina. Una proporción calcio:creatinina en orina (mg/dl:mg/dl) >0,2 en niños mayores sugiere hipercalciuria. En los lactantes menores de 7 meses la proporción normal puede llegar a ser tan alta como 0,8.

TRATAMIENTO

Si no se trata, la hipercalciuria conduce a la nefrolitiasis aproximadamente en un 15% de los casos. La hipercalciuria también se ha asociado a un aumento del riesgo de hipodensidad mineral ósea con un incremento en la incidencia de infecciones urinarias. La hipercalciuria idiopática se ha identificado como un factor de riesgo en el 40% de los niños con cálculos renales, y los niveles bajos de citrato en orina como un factor de riesgo en alrededor del 38% de estos pacientes. La administración de diuréticos tiazídicos por vía oral puede normalizar la excreción urinaria de calcio mediante la estimulación de la reabsorción de calcio en el túbulo contorneado proximal y distal. Dicha terapia puede conducir a la desaparición de la hematuria macroscópica y la disuria y evita el desarrollo de nefrolitiasis. Sin embargo, aún no se han establecido de manera precisa las indicaciones del tratamiento (incluida su duración) con diuréticos tiazídicos en esta enfermedad.

En pacientes con hematuria macroscópica persistente o disuria, el tratamiento inicial consiste en la administración de 1-2 mg/kg/24 h de hidroclorotiazida en una única dosis matinal. La dosis se va incrementando hasta conseguir una excreción de calcio en orina de 24 horas <4 mg/kg y la desaparición de las manifestaciones clínicas. El tratamiento se mantiene durante un año, tras el cual se puede suspender, pero deberá reiniciarse en caso de recidiva de la hematuria macroscópica, de la nefrolitiasis o de la disuria. Mientras el paciente esté en tratamiento con hidroclorotiazida, se debe controlar periódicamente el nivel sérico de potasio para evitar la hipopotasemia. En pacientes con una baja excreción urinaria de citrato y disuria sintomática es beneficioso el empleo de **citrato potásico** a una dosis de 1 mEq/kg/24 h.

La restricción de sodio en la dieta también es importante ya que existe un paralelismo entre la excreción de calcio y la de sodio. Es importante tener en cuenta que *no es recomendable la restricción de calcio en la dieta* (excepto en niños con ingesta masiva de calcio >250% del consumo diario recomendado por motivos dietéticos), ya que el calcio es indispensable para un normal crecimiento y no se ha demostrado una relación entre la disminución de la ingesta de calcio y la disminución del nivel de calcio en orina. Esto es particularmente importante, dada la asociación en algunos pacientes de la hipercalciuria con disminución de la densidad mineral ósea. Una serie de estudios no controlados a pequeña escala respaldan el papel del tratamiento con bifosfonatos, que reduce la excreción de calcio en orina y mejora la densidad mineral ósea. Por tanto, es necesario llevar a cabo estudios comparativos que esclarezcan el papel de este tratamiento en los niños con hipercalciuria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **520**

Enfermedades hematológicas productoras de hematuria

520.1 Nefropatía de células falciformes

Craig C. Porter y Ellis D. Avner

Los niños que padecen anemia de células falciformes o rasgo drepanocítico pueden presentar hematuria macroscópica o microscópica que en la mayoría de los casos evoluciona hacia la resolución espontánea (v. caps. 462.1 y 462.2). Excepto en los casos asociados a carcinoma de células renales, la manifestación clínica de la afectación renal es más frecuente en los pacientes con anemia de células falciformes que en los que presentan rasgo drepanocítico.

ETIOLOGÍA

Por lo general, la manifestación renal de la nefropatía de células falciformes (NCF) está relacionada con un proceso de microtrombosis secundario a la deformación falciforme de los hematíes en la médula renal hipóxica, ácida, hipertónica y con estasis vascular. El uso de analgésicos, la hipovolemia con la consiguiente insuficiencia prerrenal, las complicaciones infecciosas y la hepatopatía relacionada con el hierro son factores contribuyentes independientes. La hiperfiltración glomerular, determinada por la producción de prostaglandinas y la síntesis de óxido nítrico, está implicada en la patogenia de la proteinuria y la insuficiencia renal en la NCF.

booksmedicos.org

Bibliografía

Asghar M, Shah SS, Siddique MK, et al: Renal vein thrombosis, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 34:217-223, 2007.

Brandao LR, Simpson EA, Lau KK: Thrombotic and bleeding disorder in perinatal medicine: Neonatal renal vein thrombosis practice points, *Semin Fetal Neonatal Med* 16:323-328, 2011.

Goldenberg NA: Long-term outcomes of venous thrombosis in children, *Curr Opin Hematol* 12:370-376, 2005.

Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al: Antithrombotic therapy in neonates and children, *Chest* 133:887S-968S, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Copelovitch L: Urology for the pediatrician: urolithiasis in children, *Pediatr Clin North Am* 59(4):881-896, 2012.

Freundlich M, Alon US: Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density, *Pediatr Nephrol* 23:2215-2220, 2008.

So NP, Osorio AV, Simon SD, et al: Normal urinary calcium/creatinine ratios in African-American and Caucasian children, *Pediatr Nephrol* 16:133-139, 2001.

Srivastava T, Schwaderer A: Diagnosis and management of hypercalciuria in children, *Curr Opin Pediatr* 21:214-219, 2009.

booksmedicos.org

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En el riñón de estos pacientes se observa isquemia, necrosis papilar y fibrosis intersticial. La lesión glomerular drepanocítica específica consiste en hipertrofia glomerular, con glomerulomegalia y distensión capilar. Además, también pueden observarse otras lesiones, sobre todo glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulonefritis membranoproliferativa y microangiopatía trombótica. No se sabe mucho de la fisiopatología de estas lesiones glomerulonefríticas específicas en la NCF, pero probablemente se asocien a los mismos factores que producen la enfermedad secundaria o idiopática, como ya se ha descrito (v. caps. 511-513).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la nefropatía de células falciformes son poliuria, debida a una deficiencia en la capacidad de concentrar la orina, acidosis tubular renal y proteinuria, asociada a lesiones glomerulares ya señaladas.

Alrededor de un 20-30% de los pacientes con anemia de células falciformes manifiesta proteinuria. La proteinuria en rango nefrótico, con o sin manifestación clínica evidente de síndrome nefrótico, aparece hasta en el 30% de los pacientes con NCF y suele presagiar una insuficiencia renal progresiva.

TRATAMIENTO

Las manifestaciones tubulares no tienen ningún tratamiento específico, aparte de las recomendaciones generales para los pacientes con drepanocitosis. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los inhibidores del receptor II de la angiotensina (ARA-II) pueden lograr una disminución considerable de la excreción urinaria de proteínas en pacientes con excreciones urinarias diarias que superan los 500 mg y ralentizar la progresión a insuficiencia renal. La hematuria macroscópica secundaria a necrosis papilar puede responder al tratamiento con ácido ε-aminocaproico o acetato de desmopresina. La hidroxiurea y los tratamientos más novedosos para la drepanocitosis (v. cap. 462.1) han disminuido las manifestaciones de la NCF en proporción al resto de complicaciones de la hemoglobinopatía primaria.

PRONÓSTICO

En ocasiones, la nefropatía de células falciformes puede evolucionar hacia hipertensión e insuficiencia renal progresiva. La diálisis y el trasplante renal son medidas de tratamiento con buenos resultados cuando el fracaso renal es irreversible.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

520.2 Coagulopatías y trombocitopenia

Craig C. Porter y Ellis D. Avner

Los trastornos hereditarios o adquiridos de la coagulación (hemofilia, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia) pueden dar lugar a hematuria macroscópica o microscópica. Sin embargo, en estos casos, la hematuria no suele ser el signo de presentación, sino que es posterior a otras manifestaciones clínicas de la enfermedad (v. caps. 475-484).

Capítulo 521
Alteraciones anatómicas asociadas a hematuria

521.1 Anomalías congénitas

Craig C. Porter y Ellis D. Avner

Diferentes tipos de malformaciones del aparato urinario pueden cursar con hematuria macroscópica o microscópica. El inicio súbito de hematuria macroscópica tras un traumatismo leve de la zona lumbar suele estar asociado a una obstrucción de la unión ureteropélvica, a riñones quísticos o a aumento del tamaño de los riñones de cualquier causa (v. cap. 537).

521.2 Poliquistosis renal autosómica recesiva

Craig C. Porter y Ellis D. Avner

La poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR), también conocida como **enfermedad poliquística infantil,** presenta una incidencia de 1:10.000 a 1:40.000 y una tasa de portador génica en la población general de 1/70. El gen causante de la PQRAR *(PKHD1)* codifica la fibrocistina, una proteína grande (>4.000 aminoácidos) con múltiples isoformas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Ambos riñones presentan un importante aumento de tamaño y se observan innumerables quistes macroscópicos en la corteza y la médula. Los estudios con microscopia demuestran tubos colectores ectásicos, dilatados, en disposición radial desde la médula hacia la corteza, aunque durante la etapa fetal se han observado quistes de manera transitoria en los túbulos contorneados proximales. En los estados avanzados de la enfermedad, el desarrollo de fibrosis intersticial progresiva y de atrofia tubular conduce a la insuficiencia renal. La PQRAR ocasiona con frecuencia una enfermedad doble, y debería considerarse como *PQRAR/fibrosis hepática congénita*. La afectación hepática se caracteriza por una anomalía básica de la lámina ductal que conduce a la proliferación y ectasia de los conductos biliares, así como a fibrosis hepática.

PATOGENIA

La fibrocistina puede formar un complejo multimérico con proteínas procedentes de otras enfermedades quísticas genéticas primarias. La alteración de la señalización intracelular de estos complejos, localizados en la superficie apical celular, la unión intercelular y la superficie celular basolateral asociados al complejo de adhesión focal es una característica esencial de la fisiopatología de esta enfermedad.

Varias mutaciones del gen *PKHD1* (sin «puntos calientes» identificados) producen enfermedad, y la misma mutación puede causar una gravedad variable del cuadro en la misma familia. La observación clínica es compatible con los datos preclínicos, que demuestran que numerosos factores ambientales y genéticos desconocidos influyen en la expresión de la enfermedad. La tasa de falsos negativos para el diagnóstico genético es de aproximadamente el 10%. La limitada información disponible señala que existe alguna correlación genotipo-fenotipo: las mutaciones que modifican la fibrocistina pueden causar una enfermedad más leve que las que truncan la fibrocistina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paciente típico presenta masas en las fosas lumbares durante el período neonatal o de lactancia. Durante el período neonatal, la PQRAR se puede presentar asociada a oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, dificultad respiratoria y neumotórax espontáneo. La muerte perinatal (aproximadamente del 25-30%) parece asociada a mutaciones truncantes. Los componentes que forman parte del complejo del oligohidramnios (síndrome de Potter), como la implantación baja de los pabellones auriculares, la micrognatia y la nariz aplastada, la malposición de las extremidades y el retraso del crecimiento pueden estar presentes al fallecer por hipoplasia pulmonar. La hipertensión arterial, que suele ser grave y difícil de controlar con tratamiento polifarmacológico, se observa en las primeras semanas de vida. La oliguria y la insuficiencia renal aguda son infrecuentes, pero la hiponatremia transitoria, habitual en el contexto de una insuficiencia renal aguda, suele responder a los diuréticos. La función renal suele estar comprometida, pero puede ser inicialmente normal en un 20-30% de los casos. Aproximadamente el 50% de los pacientes con presentación neonatal-perinatal desarrolla nefropatía terminal a la edad de 10 años.

La PQRAR se detecta cada vez más en lactantes (y rara vez en adolescentes y adultos jóvenes) con un cuadro clínico mixto de hallazgos renales y hepáticos. Estos niños y adultos jóvenes manifiestan a menudo alteraciones hepáticas combinadas con cierto grado de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

da Silva GB Jr, Libório AB, Daher Ede F: New insights on pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sickle cell nephropathy, *Ann Hematol* 90(12):1371-1379, 2011.

McKie KT, Hanevold CD, Hernandez C, et al: Prevalence, presentation, and treatment of microalbuminuria and proteinuria in children with sickle cell disease, *Pediatr Hematol Oncol* 29:140-144, 2007.

Scheinman JI: Sickle cell nephropathy. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelburg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 1181-1198.

Sharpe CC, Thein SL: Sickle cell nephropathy: a practical approach, *Br J Haematol* 155(3):287-297, 2011.

Stallworth JR, Tripathi A, Jerrell JM: Prevalence, treatment, and outcomes of renal conditions in pediatric sickle cell disease, *South Med J* 104:752-756, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

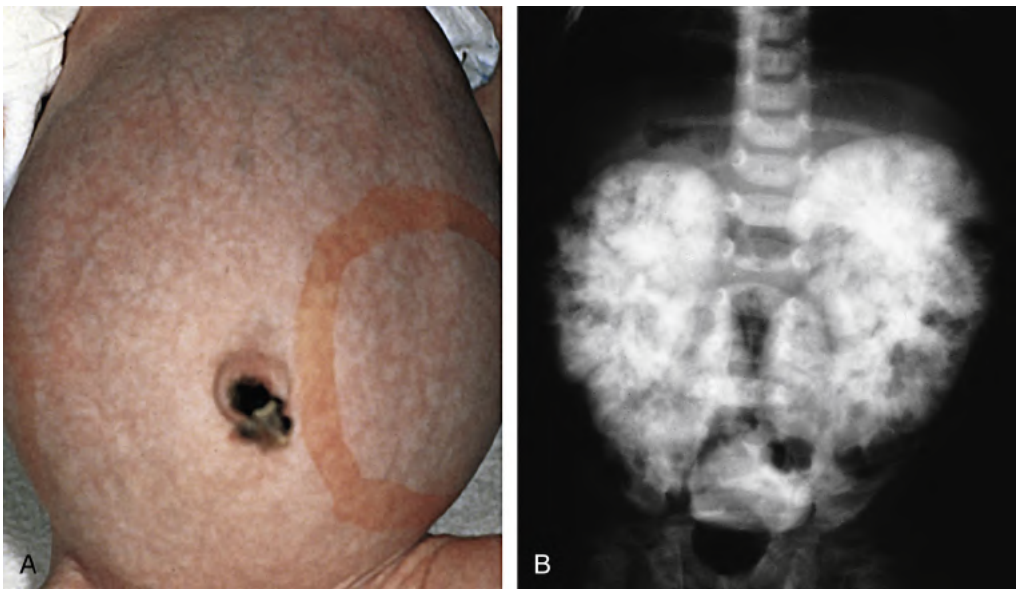

Figura 521-1 Lactante con enfermedad renal poliquística. **A,** Este lactante muestra distensión abdominal marcada y aumento bilateral del tamaño de los riñones, como indica el *área delimitada*. **B,** Pielografía intravenosa del mismo paciente que muestra nefrograma moteado característico con patrón medular de opacificación secundario a la retención de material de contraste en los túbulos colectores dilatados corticales y medulares. *(De Zitelli BJ, Davis HW, editores: Atlas of pediatric physical diagnosis, 4.ª ed., St. Louis, 2002, Mosby, pág. 470.)*

nefropatía. Las manifestaciones hepáticas son hipertensión portal, hepatoesplenomegalia, varices gastroesofágicas, episodios de colangitis ascendente, venas periumbilicales cutáneas sobresalientes, inversión del flujo de la vena porta y trombocitopenia. Los hallazgos renales en los pacientes con presentación hepática van desde ecografía renal anormal asintomática hasta hipertensión sistémica e insuficiencia renal. En un 45% de los recién nacidos es posible confirmar la existencia de alteración hepática por medio de un estudio analítico o radiológico, que parece ser universal mediante evaluación microscópica. La evolución natural de los estudios de pacientes con PQRAR que se presentan como lactantes o niños pequeños ha clasificado a este grupo en términos de gravedad de su fenotipo de doble órgano: 40% de afectación hepática/renal grave y 20% de cada una de las restantes: afectación renal grave/hepática leve, afectación hepática grave/renal leve, y afectación hepática/renal leves.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar la presencia de PQRAR ante el hallazgo de masas palpables bilaterales en ambas fosas lumbares en un lactante que además presente hipoplasia pulmonar, oligohidramnios e hipertensión, en ausencia de quistes renales en las ecografías de los padres (fig. 521-1). El estudio ecográfico revela unos riñones con un importante aumento de tamaño y de una hiperecogenicidad uniforme, en los que es difícil distinguir la unión corticomedular (fig. 521-2). Son de ayuda diagnóstica la presencia de signos clínicos y analíticos de fibrosis hepática, alteraciones anatomopatológicas de los conductos biliares en la biopsia hepática, pruebas anatómicas o anatomopatológicas de PQRAR en algún hermano o la existencia de consanguinidad en los padres. El diagnóstico puede confirmarse mediante pruebas genéticas. El diagnóstico diferencial incluye otras causas de nefromegalia bilateral y/o quistes como la displasia multiquística, la hidronefrosis, el tumor de Wilms y la trombosis bilateral de las venas renales (tablas 521-1 y 521-2).

La nefronoptisis, un trastorno autosómico recesivo con fibrosis renal, atrofia tubular y formación de quistes, es una causa frecuente de nefropatía terminal en niños y adolescentes (tablas 521-1 y 521-2). Entre los hallazgos externos asociados están la degeneración retiniana (síndrome de Senior-Loken), la ataxia cerebelosa (síndrome de Joubert) y la fibrosis hepática (enfermedad de Boichis). Los síntomas consisten en poliuria (pérdida de sal, escasa capacidad de concentración), fallo de medro y anemia. La hipertensión y el edema son síntomas que aparecen más tarde, cuando se desarrolla la nefropatía terminal. Las pruebas de

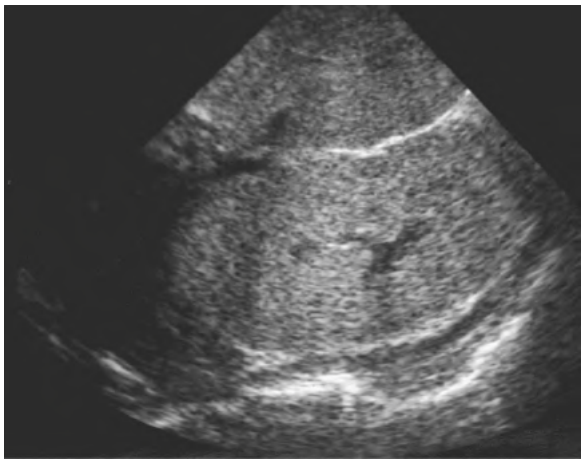

Figura 521-2 Ecografía de un neonato con poliquistosis renal autosómica recesiva donde se observa el riñón aumentado de tamaño (9 cm) así como un incremento difuso de la ecogeneidad junto con ausencia total de diferenciación de la unión corticomedular debido a la presencia de múltiples interfases creadas por los microquistes.

diagnóstico prenatal con análisis de ligamiento genético o de mutación directa pueden realizarse en familias con un niño previamente afectado.

El diagnóstico genético previo a la implantación con fecundación in vitro puede evitar el nacimiento de otro hijo afectado de PQRAR.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la PQRAR es de mantenimiento. En el período neonatal se requieren medidas de ventilación asistida, debido a la hipoplasia pulmonar, a la hipoventilación y a las múltiples enfermedades respiratorias relacionadas con la prematuridad. De igual manera es esencial un adecuado tratamiento de la hipertensión (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina), de las alteraciones hidroelectrolíticas, de la osteopenia y de las manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal. La nefrectomía unilateral, o más frecuentemente bilateral, puede estar indicada en aquellos niños con riñones tan aumentados de tamaño que interfieran de modo importante con la ventilación pulmonar o que impidan una correcta alimentación, adelantando de este modo la necesidad de un tratamiento sustitutivo de la función renal. Muchos

booksmedicos.org

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 521-1 Comparación de características clínicas de enfermedades renales quísticas

ENFERMEDAD	HERENCIA	FRECUENCIA	PRODUCTO GÉNICO	EDAD DE INICIO	ORIGEN DEL QUISTE	RENOMEGALIA	CAUSA DE NEFROPATÍA TERMINAL	OTRAS MANIFESTACIONES
PQRAD	AD	400-1.000	Policistina 1 Policistina 2	Segunda o tercera décadas; <2% antes de los 15 años En ocasiones inicio perinatal	Cualquier sitio (incluida cápsula de Bowman)	Sí	Sí	Quistes hepáticos Aneurismas cerebrales Hipertensión Prolapso de la válvula mitral Litiasis renal ITU
PQRAR	AR	6.000-10.000	Fibrocistina/ poliductina	Primera década de la vida; inicio perinatal	Nefrona distal, TC	Sí	Sí	Fibrosis hepática Hipoplasia pulmonar Hipertensión
ERQA	No	90% de nefropatía terminal a los 8 años	Ninguno	Años después del inicio de la nefropatía terminal	Túbulos proximales y distales	Infrecuente	No	Ninguna
Quistes simples	No	50% en los mayores de 40 años	Ninguno	Edad adulta	Cualquier sitio (normalmente cortical)	No	No	Ninguna
Nefronoptisis	AR	80.000	Nefrocistinas (NPHP1-9)	Infancia o adolescencia	TCD medular	No	Sí	Degeneración retiniana; malformaciones neurológicas, esqueléticas, hepáticas, cardíacas
ERQM	AD	Infrecuente	Uromodulina, otros	Edad adulta	TCD medular	No	Sí	Hiperuricemia, gota
REM	No	5.000-20.000	Ninguno	Tercera década	TC medular	No	No	Litiasis renal Hipercalciuria
Esclerosis tuberosa	AD	10.000	Hamartina (TSC1) Tuberina (TSC2)	Infancia	Asa de Henle, TCD	Infrecuente	Infrecuente	Carcinoma de células renales Tuberosidad, convulsiones Angiomiolipoma Hipertensión
Síndrome VHL	AD	40.000	Proteína VHL	Segunda década	Nefronas corticales	Infrecuente	Infrecuente	Angioma retiniano, hemangioblastoma del SNC, carcinoma de células renales, feocromocitoma
Síndrome oral-facial-digital	XD	250.000	Proteína OFD1	Infancia y edad adulta	Glomérulos renales	Infrecuente	Sí	Malformaciones de la cara, la cavidad oral y los dedos; quistes hepáticos; retraso mental
Síndrome de Bardet-Biedl	AR	65.000-160.000	BBS 14	Edad adulta	Cálices renales	Infrecuente	Sí	Sindactilia y polidactilia, obesidad, distrofia renal, hipogenitalismo femenino, hipertensión, retraso mental

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; ERQA, enfermedad renal quística adquirida; ERQM, enfermedad renal quística medular; ITU, infección del tracto urinario; PQRAD, poliquistosis renal autosómica dominante; PQRAR, poliquistosis renal autosómica recesiva; REM, riñón esponjoso medular; SNC, sistema nervioso central; TC, túbulos colectores; TCD, túbulo contorneado distal; VHL, von Hippel-Lindau; XD, dominante ligado al cromosoma X.

De Arnaout MA: Cystic kidney disease. En Goldman L, Schafer AI, editores: Goldman's Cecil medicine, *24.ª ed., Filadelfia, 2012, Elsevier Saunders, tabla 129-1, pág. 796.*

Tabla 521-2 Poliquistosis renal autosómica recesiva y fenocopias de enfermedad fibroquística hepatorrenal

ENFERMEDAD	GEN(ES)	ENFERMEDAD RENAL	ENFERMEDAD HEPÁTICA	CARACTERÍSTICAS SISTÉMICAS
PQRAR	*PKHD1*	Dilatación de los túbulos colectores	FHC; enfermedad de Caroli	No
PQRAD	*PKD1; PKD2*	Quistes por toda la nefrona	Quistes biliares; FHC (infrecuente)	Sí: adultos
NPHP	*NPHP1-NPHP16*	Quistes en la unión corticomedular	FHC	+/−
Síndrome de Joubert y trastornos relacionados	*JBTS1-JBTS20*	Displasia quística; NPHP	FHC; enfermedad de Caroli	Sí
Síndrome de Bardet-Biedel	*BBS1-BBS18*	Displasia quística; NPHP	FHC	Sí
Síndrome de Meckel-Gruber	*MKS1-MKS10*	Displasia quística	FHC	Sí
Síndrome oral-facial-digital, tipo I	*OFD1*	Quistes glomerulares	FHC (infrecuente)	Sí
Enfermedad glomeruloquística	*PKD1; HNF1B; UMOD*	Riñones aumentados de tamaño; normales o hipoplásicos	FHC (con mutaciones PKD1)	+/−
Síndrome de Jeune (distrofia torácica asfixiante)	*IFT80 (ATD2) DYNC2H1 (ADT3) ADT1, ADT4, ADT5*	Displasia quística	FHC; enfermedad de Caroli	Sí
Displasia renal-hepática-pancreática (Ivemark II)	*NPHP3, NEK8*	Displasia quística	Disgenesia intrahepática biliar	Sí
Síndrome de Zellweger	*PEX1-3;5-6;10-11; 13;14;16;19;26*	Microquistes corticales renales	Disgenesia intrahepática biliar	Sí

FHC, fibrosis hepática congénita; NPHP, nefronoptisis.
Modificada de Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC y cols.: Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: Report of an international conference. J Pediatr *165:611-617, 2014.*

de los niños que llegan a la etapa de nefropatía terminal presentan una hipertensión portal significativa. Todo esto, junto con la mejoría espectacular de la supervivencia tras el trasplante hepático, ha condicionado la consideración del trasplante doble renal y hepático en un grupo de pacientes sumamente seleccionado. Los trasplantes dobles evitan de este modo el desarrollo posterior de hepatopatía terminal a pesar de un trasplante renal satisfactorio.

PRONÓSTICO

Se ha reducido notablemente la mortalidad, aunque alrededor de un 30% de los pacientes fallece en el período neonatal debido a complicaciones derivadas de la hipoplasia pulmonar. Las técnicas neonatales de ventilación y de sustitución renal han incrementado la supervivencia a los 10 años en >80% en aquellos niños que logran sobrevivir el primer año de vida. Un 70-80% de los pacientes sobrevive hasta los 15 años. La consideración del trasplante doble renal y hepático y el desarrollo de tratamientos específicos de la enfermedad para los estudios clínicos pediátricos influirán positivamente en la evolución natural de la PQRAR. Un recurso importante para las familias de pacientes es la ARPKD/CHF Alliance (www.arpkdchf.org).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

521.3 Poliquistosis renal autosómica dominante

Craig C. Porter y Ellis D. Avner

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente en el ser humano con una incidencia de 1/400 a 1/1.000. Es un trastorno sistémico con la posibilidad de que se formen quistes en varios órganos (hígado, páncreas, bazo, cerebro) y el desarrollo de aneurismas cerebrales saculares.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Ambos riñones presentan un aumento de tamaño y quistes medulares y corticales que se originan en todas las regiones de la nefrona.

PATOGENIA

Alrededor del 85% de los pacientes con PQRAD presenta mutaciones que afectan al gen *PKD1* del brazo corto del cromosoma 16, que codifica la síntesis de policistina, una glucoproteína de las membranas celulares. Otro 10-15% de los casos de PQRAD se debe a una mutación del gen *PKD2* localizado en el brazo largo del cromosoma 4, que codifica la síntesis de policistina 2, un canal catiónico no selectivo. Parece que la mayoría de las mutaciones son exclusivas de una familia determinada. En la actualidad, en el 85% de los pacientes con una enfermedad bien caracterizada puede encontrarse una mutación. Aproximadamente el 8-10% de los pacientes desarrollará mutaciones de novo causantes de la enfermedad. Las mutaciones del gen *PKD1* están asociadas con una enfermedad renal más grave que las mutaciones del gen *PKD2*. La fisiopatología de la enfermedad parece relacionada con una alteración de los complejos cistoproteicos multiméricos normales, con la consiguiente señalización intracelular anormal que produce proliferación anómala, secreción tubular y formación de quistes. Parece que la expresión anómala del factor de crecimiento, asociada a calcio intracelular bajo y monofosfato de adenosina cíclico elevado, son características importantes que conducen a la formación de quistes y al aumento progresivo de tamaño.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gravedad de la enfermedad renal y las manifestaciones clínicas de la PQRAD son muy variables. Aunque esta enfermedad debuta con frecuencia en la cuarta o quinta década de la vida, sus síntomas, entre los que se incluyen la hematuria macroscópica o microscópica, el dolor en ambas fosas lumbares, las masas abdominales, la hipertensión y las infecciones del aparato urinario, pueden observarse en los neonatos, niños y adolescentes. Gracias a la creciente utilización de la ecografía renal en la población pediátrica, así como el mayor número de familias con PQRAD que solicitan la posibilidad de cribado en sus descendientes de riesgo asintomáticos (gracias a la aprobación de la Genetic Information Nondiscrimination Act en Estados Unidos), la mayoría de los niños con PQRAD son diagnosticados de macroquistes múltiples bilaterales en los riñones aumentados de tamaño (fig. 521-3), aunque en las fases iniciales de la enfermedad se pueden observar un riñón de tamaño normal y enfermedad unilateral.

booksmedicos.org

Bibliografía

Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, et al: Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD), *Medicine (Baltimore)* 85:1-21, 2006.

Bergman C: ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies, *Pediatr Nephrol* 30:15-30, 2015.

Dell KM, Avner ED: Autosomal recessive polycystic kidney disease. *In* Gene Clinics: Clinical Genetic Information Resource *(database online)*, http://www.geneclinics.org/. last revised 2011.

Dell KM, Sweeney WE, Avner ED: Polycystic kidney disease. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelburg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 849-888.

Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, et al: Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: Report of an international conference, *J Pediatr* 165:611-617, 2014.

Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, et al: Characteristics of congenital hepatic fibrosis in a large cohort of patients with autosomal recessive polycystic kidney disease, *Gastroenterology* 144:112-121, 2011.

Hartung EA, Guay-Woodford LM: Autosomal recessive polycystic kidney disease: a hepatorenal fibrocystic disorder with pleiotropic effects, *Pediatrics* 134:e833-e845, 2014.

Lau E, Janson M, Roesler M, et al: Birth of a healthy infant following preimplantation PKHD1 haplotyping for autosomal recessive polycystic kidney disease using multiple displacement amplification, *J Assist Reprod Genet* 27:397-407, 2010.

Pirson Y: Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease, *Adv Chronic Kid Dis* 17:173-180, 2010.

Qian Q, Wang HY: ALADIN: Wish granted in inherited polycystic kidney disease? *Lancet* 382:1469-1470, 2013.

Srinath A, Shneider BL: Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54:580-587, 2012.

Sweeney WE Jr, Avner ED: Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease, *Pediatr Nephrol* 26:675-692, 2011.

Sweeney WE Jr, Avner ED: Molecular and cellular pathophysiology of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD), *Cell Tissue Res* 326:671-685, 2006.

Telega G, Cronin D, Avner ED: New approaches to the ARPKD patient with dual kidney-liver complications, *Pediatr Transplant* 17:328-335, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

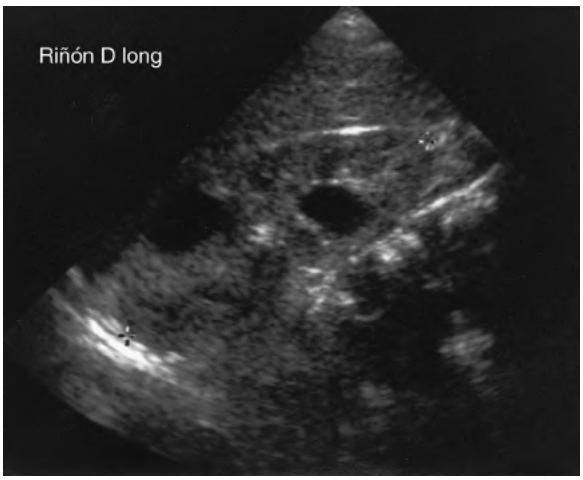

Figura 521-3 Ecografía perteneciente a un varón de 18 meses con poliquistosis renal autosómica dominante donde se observa el aumento de tamaño renal (10 cm) así como dos grandes quistes.

La PQRAD es un trastorno multiorgánico que afecta a varios tejidos. Se pueden encontrar quistes asintomáticos en diversos órganos, como el hígado, el páncreas, el bazo y los ovarios, y su presencia ayuda a confirmar el diagnóstico en la infancia. La aparición de **aneurismas intracraneales,** que tiene carácter familiar, tiene una prevalencia global del 15% y son una causa importante de mortalidad en adultos, si bien no se suele observar en los niños. En un 12% de los niños, se puede hallar prolapso de la válvula mitral; en los adultos afectados se observan aneurismas aórticos y de coronarias e insuficiencia de la válvula aórtica. En los niños también es posible la aparición de hernias, bronquiectasias y divertículos intestinales.

DIAGNÓSTICO

La presencia de riñones aumentados de tamaño, con macroquistes bilaterales, en un paciente con un pariente de primer grado enfermo confirma el diagnóstico de PQRAD. En el 8-10% de los pacientes con nuevo diagnóstico de PQRAD existen mutaciones de novo. El diagnóstico puede efectuarse en los niños antes que en sus padres afectados, lo que convierte a la ecografía renal en una prueba diagnóstica esencial en las familias que aparentemente no tienen antecedentes familiares. Entre los pacientes afectos de PQRAD con un patrón genético determinado, la ecografía renal puede ser normal hasta en el 20% de los pacientes en la segunda década de la vida y <5% en la tercera década.

El hallazgo de nefromegalia con o sin quistes en el estudio ecográfico de familiares diagnosticados de PQRAD ayuda al diagnóstico prenatal. Se puede realizar un análisis prenatal del ADN en familias que cuenten con miembros ya diagnosticados de la enfermedad cuando ésta se debe a mutaciones identificadas en los genes *PKD1* o *PKD2*.

El diagnóstico diferencial incluye los quistes renales asociados a la enfermedad renal glomeruloquística, a la esclerosis tuberosa y a la enfermedad de von Hippel-Lindau, que también se puede heredar con un patrón autosómico dominante (v. tabla 521-1). Las manifestaciones neonatales de la PQRAD y de la PQRAR pueden ser indistinguibles.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la PQRAD es principalmente de mantenimiento. El control de la presión arterial es fundamental, ya que la velocidad de progresión de la enfermedad está en correlación con la presencia de hipertensión. El tratamiento de elección se realiza con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. La obesidad, el consumo de cafeína, el tabaco, la multiparidad, el sexo masculino y posiblemente el uso de antagonistas de los canales de calcio parecen acelerar la progresión de la enfermedad. En los pacientes más mayores con un *antecedente familiar* de rotura de aneurisma intracraneal debe considerarse la identificación sistemática de aneurismas cerebrales.

Aunque la PQRAD puede ser mortal, la supervivencia a largo plazo del paciente y de los riñones es posible una vez superada la etapa neonatal. La presentación de la enfermedad en niños de mayor edad tiene un pronóstico más favorable, de manera que más de un 80% de los niños mantiene una función renal normal durante la infancia.

Aunque aún no se dispone de un tratamiento específico para la enfermedad, están en marcha una serie de ensayos clínicos basados en experimentos de laboratorio preclínicos prometedores (www.clinicaltrials.org). La Polycystic Kidney Disease Foundation (www.pkdcure.org) es un apoyo importante para los pacientes y sus familiares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

521.4 Traumatismo

Craig C. Porter y Ellis D. Avner

Los lactantes y los niños son más susceptibles de sufrir lesión renal tras un traumatismo contuso o penetrante en la espalda o el abdomen debido a una menor presencia de masa muscular para «proteger» el riñón. En estas circunstancias es posible observar hematuria macroscópica o microscópica, dolor en la fosa lumbar, rigidez abdominal y la presencia de otras lesiones asociadas (v. cap. 72). En ausencia de inestabilidad hemodinámica, la mayoría de los traumatismos renales puede tratarse sin necesidad de intervención quirúrgica. Los traumatismos uretrales pueden deberse a lesiones por aplastamiento, asociadas a menudo con fractura pélvica o secundarios a una lesión directa. Se debe sospechar este mecanismo cuando se detecta la presencia de sangre a nivel macroscópico en el meato uretral externo. La rabdomiólisis y la insuficiencia renal consiguiente es otra complicación de la lesión por aplastamiento que puede mejorar mediante una reposición de líquidos intensa. Puede haber alguna relación entre la hematuria microscópica y los accidentes de ocio en individuos mayores de 16 años, ninguno de los cuales mostraba hipotensión ni necesidad de intervención quirúrgica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

521.5 Tumores renales

Véanse los capítulos 498 y 499.

Capítulo **522**

Causas de hematuria en las vías urinarias inferiores

522.1 Cistitis y uretritis infecciosas

Priya Pais y Ellis D. Avner

Las infecciones vesicales bacterianas, micobacterianas o víricas pueden originar hematuria macroscópica o microscópica (v. cap. 538).

522.2 Cistitis hemorrágica

Priya Pais y Ellis D. Avner

La cistitis hemorrágica se define como una hematuria mantenida y síntomas de vías urinarias bajas (p. ej., disuria, polaquiuria y urgencia miccional) en ausencia de otras situaciones hemorrágicas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Beck L, Bombeck AS, Choi MJ, et al: KDOQI vs commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guidelines for glomerulonephritis, *Am J Kidney Dis* 63:403-441, 2013.

Dell KM, Sweeney WE, Avner ED: Polycystic kidney disease. In Avner ED, Harmon W, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelburg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 849-888.

Harris PC, Torres VE: Polycystic kidney disease, *Ann Rev Med* 60:321-337, 2009.

Mekahli D, Woolf AS, Bockenhauer D: Similar renal outcomes in children with ADPKD diagnosed by screening or presenting with symptoms, *Pediatr Nephrol* 25:2275-2282, 2010.

Selistre L, de Souza V, Ranchin B, et al: Early renal abnormalities in children with postnatally diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease, *Pediatr Nephrol* 27:1589-1593, 2012.

Sweeney WE Jr, Avner ED: Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease, *Pediatr Nephrol* 26:675-692, 2011.

Takiar V, Caplan MJ: Telling kidneys to cease and decyst, *Nat Med* 16(7):751-752, 2010.

Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al: Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease, *N Engl J Med* 267(25):2407-2418, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dreitlein DA, Suner S, Basler J: Genitourinary trauma, *Emerg Med Clin North Am* 19:569-590, 2001.

Gunal AI, Celiker H, Dogukan A, et al: Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes, *J Am Soc Nephrol* 15:1862-1867, 2004.

Lloyd GL, Slade S, McWilliams KL, et al: Renal trauma from recreational accidents manifests different injury patterns than urban renal trauma, *J Urol* 188:163-168, 2012.

booksmedicos.org

como sangrado vaginal, un proceso hemorrágico generalizado o una infección bacteriana de vías urinarias bajas. En función de la gravedad, los pacientes pueden acudir con hematuria macroscópica o microscópica, a menudo con coágulos. En los casos más graves, la hemorragia puede producir la disminución de los niveles sanguíneos de hemoglobina.

La etiología de la cistitis hemorrágica puede ser por toxinas químicas (ciclofosfamida, penicilinas, busulfán, tiotepa, colorantes o insecticidas), vírica (adenovirus tipo 11 y 21 [v. cap. 262] y gripe A) o secundaria a radiación o amiloidosis. Se ha señalado que el virus polioma BK, presente de forma latente en huéspedes inmunocompetentes, desempeña un papel importante en la aparición de cistitis inducida por fármacos en los pacientes inmunodeprimidos. La población pediátrica sometida a trasplante de médula ósea es particularmente propensa a desarrollar cistitis hemorrágica.

Para la irritación química relacionada con el uso de ciclofosfamida, la hidratación y el empleo de disulfuro MESNA, un compuesto que inactiva los metabolitos de la ciclofosfamida, ayudan a proteger las paredes de la vejiga. La administración de una dosis matinal de ciclofosfamida por vía oral acompañada de una intensa pauta de hidratación también por vía oral a lo largo del día reduce el riesgo de cistitis hemorrágica de forma eficaz. El tratamiento de la cistitis hemorrágica consiste en una combinación de hidratación intravenosa intensiva, diuresis forzada, analgesia y fármacos espasmolíticos. Se recomienda consultar con un urólogo para la puesta en marcha de medidas más cruentas si la cistitis no responde al tratamiento conservador. La hematuria macroscópica secundaria a una cistitis hemorrágica de origen vírico se resuelve por lo general en una semana.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

522.3 Ejercicio intenso

Priya Pais y Ellis D. Avner

El ejercicio físico intenso puede originar hematuria macroscópica o microscópica. La hematuria por ejercicio es infrecuente en niñas y puede acompañarse de disuria. Alrededor del 30-60% de los corredores de maratón dan positivo para sangre en las tiras reactivas de orina. En un seguimiento limitado, ninguno parecía tener anomalías significativas del aparato urinario. La coloración de la orina tras el ejercicio intenso oscila entre rojo y negro. En ocasiones se detectan coágulos hemáticos en la orina. Los resultados de los urocultivos, de la pielografía intravenosa, de la cistouretrografía miccional y de la cistoscopia son normales en la mayor parte de los pacientes. Parece tratarse de un trastorno benigno y la hematuria suele desaparecer 48 horas después de la interrupción del ejercicio físico. La ausencia de cilindros hemáticos y de signos de enfermedad renal, así como la presencia de disuria y de coágulos sanguíneos en algunos pacientes, sugiere que el origen de la hemorragia se sitúa en las vías urinarias inferiores. Cuando se asocia con síntomas en una situación clínica apropiada, se debe incluir en el diagnóstico diferencial la **rabdomiólisis** con mioglobinuria o hemoglobinuria. La hidronefrosis y las anomalías anatómicas deben tenerse en cuenta en cualquier niño que presenta hematuria (especialmente macroscópica) tras ejercicio moderado o después de un traumatismo leve. En estas situaciones está indicado realizar estudios de imagen apropiados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 3

Enfermedades que suelen cursar con proteinuria

Capítulo 523

Introducción al niño con proteinuria

Priya Pais y Ellis D. Avner

FISIOLOGÍA NORMAL

Las propiedades selectivas de carga y tamaño de la pared capilar glomerular impiden que entren al espacio urinario cantidades importantes de albúmina, globulinas y otras proteínas plasmáticas grandes (v. cap. 508). Las proteínas de menor tamaño (proteínas de bajo peso molecular) atraviesan la pared capilar, pero son reabsorbidas en el túbulo proximal. Una cantidad muy pequeña de proteínas que aparece normalmente en la orina es el resultado de la secreción tubular normal. La proteína que se excreta normalmente es la proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina), una proteína secretada por los túbulos que inactiva a las citocinas.

FISIOPATOLOGÍA DE LA PROTEINURIA

Pueden aparecer cantidades anormales de proteínas por 3 mecanismos posibles: **proteinuria glomerular,** como resultado de una alteración en la pared capilar glomerular; **proteinuria tubular,** una lesión o disfunción tubular que da lugar a una reabsorción ineficaz, sobre todo de las proteínas de bajo peso molecular; y un **aumento de la producción de proteínas plasmáticas** (en el mieloma múltiple, la rabdomiólisis o la hemólisis), que puede condicionar la producción o la liberación de cantidades sumamente grandes de proteínas que se filtran en el glomérulo y que sobrepasan la capacidad de absorción del túbulo proximal.

MEDICIÓN DE LAS PROTEÍNAS EN ORINA

La cantidad de proteínas en orina puede medirse en muestras recogidas al azar o en un tiempo determinado (p. ej., orina de 24 horas o durante la noche). Las pruebas para cuantificar con exactitud la concentración de proteínas en orina se basan en la precipitación con ácido sulfosalicílico y en la determinación de la turbidez (tabla 523-1).

Medición de proteínas mediante tiras reactivas de orina

La concentración de proteínas total en orina puede calcularse mediante tiras de plástico impregnadas de sustancias químicas que contienen un indicador colorimétrico sensible al pH que varía de color cuando las proteínas con carga negativa, como la albúmina, se unen a ella. Las tiras detectan principalmente albuminuria, y son menos sensibles a otros tipos de proteinuria (proteínas de bajo peso molecular, proteína de Bence Jones, gammaglobulinas). Los cambios visuales en el color de la tira reactiva en orina representan una medida semicuantitativa del aumento de la concentración de proteínas en orina. Las tiras proporcionan cinco lecturas diferentes: negativo, trazas (10-29 mg/dl), 1+ (30-100 mg/dl), 2+ (100-300 mg/dl), 3+ (300-1.000 mg/dl) y 4+ (>1.000 mg/dl). Se observan resultados **falsos positivos** en pacientes con un pH urinario muy alto (>7), cuando la muestra de orina está muy concentrada o cuando la orina se contamina con sangre. Se pueden obtener resultados **falsos negativos** en pacientes cuya orina se encuentre demasiado diluida o con grandes volúmenes de orina o con enfermedades en las que la proteinuria no se deba principalmente a la albúmina.

booksmedicos.org

Bibliografía

Decker DB, Karam JA, Wilcox DT: Pediatric hemorrhagic cystitis, *J Pediatr Urol* 5:254-264, 2009.

Hassan Z: Management of refractory hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation in children, *Pediatr Transplant* 15:348-361, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bellinghieri G, Savica V, Santoro D: Renal alterations during exercise, *J Ren Nutr* 18:158-164, 2008.
Eichner ER, Scott WA: Exercise as disease detector, *Phys Sportsmed* 26:41-52, 2008.
Gambrell RC, Blount BW: Exercised-induced hematuria, *Am Fam Physician* 53:905-911, 1996.

booksmedicos.org

Tabla 523-1 Métodos disponibles para comprobar la presencia de proteinuria

MÉTODO	INDICACIONES	INTERVALO NORMAL	COMENTARIOS
Tiras reactivas	Cribado sistemático de proteinuria en la consulta	Negativa o trazas en una muestra de orina concentrada (densidad específica: ≥1,020)	Falsos positivos si la orina es muy alcalina (pH >8,0) o está muy concentrada (densidad específica: >1,025)
Orina de 24 horas para medición de la excreción de proteínas y creatinina*	Cuantificación de proteinuria (así como aclaramientos de creatinina)	<100 mg/m²/24 h o <150 mg/24 h en una muestra de orina de 24 h documentada	Mayor precisión que los análisis de orina al azar; molesto para el paciente; uso limitado en la práctica pediátrica
Muestra de orina al azar para la detección del cociente proteína/creatinina (preferiblemente en una muestra de la primera orina de la mañana)	Valoración semicuantitativa de proteinuria	<0,2 mg proteína/mg creatinina en niños >2 años <0,5 mg proteína/mg creatinina en niños de 6-24 meses	El método más simple de cuantificación de proteinuria; menos preciso que la medición de proteinuria en orina de 24 horas
Microalbuminuria	Valora el riesgo de glomerulopatía progresiva en pacientes con diabetes mellitus	<30 mg de albumina en orina por gramo de creatinina en la muestra de orina de primera hora de la mañana	El tratamiento debe intensificarse en los diabéticos con microalbuminuria

*Obsérvese que en la muestra de orina de 24 horas, debe medirse el contenido de creatinina para establecer si la muestra es realmente una recogida de orina durante 24 horas. La cantidad de creatinina en la muestra de 24 horas puede calcularse del modo siguiente: mujeres, 15-20 mg/kg; varones, 20-25 mg/kg.

Adaptada de Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D y cols., Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a Pediatric Nephrology Panel Established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk Assessment, Detection, and Elimination (PARADE), Pediatrics *105(6):1242-1249, 2000.*

Las **tiras reactivas en orina se consideran positivas para proteínas** si hay más de trazas (10-29 mg/dl) en una muestra de orina con una densidad <1,010. Si la densidad de la orina es >1,015, la lectura debe ser ≥1+ (>30 mg/dl) para considerarse clínicamente significativa.

Las tiras reactivas únicamente proporcionan una medida cualitativa de la excreción urinaria de proteínas, por lo que en el caso de niños con proteinuria persistente, se deben emplear métodos más exactos. Las **muestras de orina de 24 horas** aportan una información más precisa acerca de la excreción de proteínas que una tira reactiva de orina realizada al azar. La excreción de proteínas en orina en un niño normal es menor de 100 mg/m²/día o un total de 150 mg/día. En los recién nacidos, la excreción de proteínas es mayor, de hasta 300 mg/m²/día, dado que la reabsorción de las proteínas filtradas es menor. Un límite superior razonable de excreción normal de proteínas en niños sanos es 150 mg/24 h. De manera más específica, la excreción normal de proteínas en niños está definida como un valor ≤4 mg/m²/h; la proteinuria anormal se define por una excreción de 4-40 mg/m²/h; y se considera una proteinuria en rango nefrótico con valores >40 mg/m²/h.

La recogida de orina programada es complicada y la sensibilidad y especificidad pueden depender de la ingesta de líquidos, del volumen de orina y de la importancia de incluir una recogida completa, sin pérdidas de orina.

Determinación del cociente proteína/creatinina en orina

La **medición del cociente proteína/creatinina (Pr:Cr)** en una muestra de orina seleccionada al azar ha sido sustituida en la mayoría de los casos por las muestras de orina programadas (p. ej., en 24 horas). En los niños, se ha demostrado que estos cocientes guardan una relación significativa con las determinaciones de proteínas en orina de 24 horas y son de gran ayuda para el cribado de proteinuria y para la monitorización longitudinal de las cifras de proteínas en orina.

Este cociente se obtiene dividiendo la concentración en orina de proteínas (mg/dl) entre la concentración en orina de creatinina (mg/dl) para dar un valor único. Lo ideal es realizarlo en una muestra de la primera orina de la mañana para eliminar la posibilidad de proteinuria ortostática (postural) (v. cap. 525). Cuando la excreción de proteínas es normal, dicha proporción es <0,5 en los niños menores de 2 años y <0,2 en niños ≥2 años. Un valor >2 es indicativo de proteinuria en rango nefrótico.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El hallazgo de proteinuria en los niños y adolescentes en una sola muestra de orina que no sea la de primera hora de la mañana es frecuente y oscila entre el 5 y el 15%. La prevalencia de proteinuria persistente en muestras repetidas es mucho menos frecuente. El reto consiste en distinguir al niño con una proteinuria relacionada con una enfermedad renal de un niño sano con formas transitorias o benignas de proteinuria. Cuando la proteinuria se detecta es importante determinar si es transitoria, ortostática o fija.

La **microalbuminuria** se define como la presencia de albúmina en orina por encima del nivel normal pero por debajo del rango detectable por las tiras reactivas convencionales. En los adultos, la microalbuminuria (definida como una eliminación de albúmina en orina de 30-300 mg/g de creatinina en al menos 2-3 muestras) se acepta como prueba de nefropatía diabética y también es un factor pronóstico de enfermedad renal y cardiovascular. En los niños >6 años, el grado medio de excreción de albúmina se sitúa entre 8 y 10 mg/g de creatinina. Del mismo modo que en los adultos, la microalbuminuria en niños se ha asociado a obesidad y predice, con especificidad razonable, la aparición de nefropatía diabética en la diabetes mellitus tipo I.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **524**

Proteinuria transitoria

Craig C. Porter y Ellis D. Avner

En la mayoría de los niños con resultados positivos para proteínas en orina en las tiras reactivas, las evaluaciones posteriores se negativizarán en las determinaciones siguientes con las tiras y la concentración en orina será normal si se cuantifica formalmente. Aproximadamente el 10% de los niños en los que se efectuó un análisis de orina aleatorio presentó proteinuria en una sola tira reactiva. En la edad escolar este hallazgo es más frecuente en los adolescentes que en los niños más pequeños. En la mayor parte de los casos, los análisis seriados de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abitbol C, Zilleruelo G, Freundlich M, et al: Quantitation of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic syndrome, *J Pediatr* 116:243-247, 1990.

Browne OT, Bhandari S: Interpreting and investigating proteinuria, *BMJ* 343:d5146, 2011.

Hogg R, Portman RJ, Milliner D, et al: Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation Conference of Proteinuria, Albuminuria, *Risk, Assessment, Detection, and Elimination, Pediatrics* 105:1242-1249, 2000.

Rademacher E, Sinaiko A: Albuminuria in children, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 18:246-251, 2009.

Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J: Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria, *N Engl J Med* 354:1387-1401, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

orina revelan la resolución de la anomalía. Este fenómeno define la **proteinuria transitoria** cuya causa sigue siendo desconocida. Entre los factores contribuyentes definidos se incluyen una temperatura >38,3 °C, el ejercicio físico, la deshidratación, la exposición a temperaturas bajas, la insuficiencia cardíaca, las convulsiones y el estrés. La proteinuria no suele superar el nivel 1-2+ de la tira reactiva. Los niños con esta alteración benigna no precisan exploraciones complementarias ni requieren tratamiento. La persistencia de proteinuria, incluso de grado bajo, indica la necesidad de efectuar otras evaluaciones complementarias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **525**

Proteinuria ortostática (postural)

Craig C. Porter y Ellis D. Avner

La causa más frecuente de proteinuria persistente en los niños en edad escolar y en los adolescentes, que se observa hasta en un 60% de los niños con proteinuria persistente, es la proteinuria ortostática. Suele cursar de modo asintomático y su diagnóstico se realiza de modo casual al realizar un análisis de orina rutinario. Los pacientes con proteinuria ortostática eliminan una cantidad normal o mínimamente elevada de proteínas mientras permanecen en posición de decúbito supino. En bipedestación, la eliminación urinaria de proteínas puede ser 10 veces mayor, hasta alcanzar valores de 1.000 mg/24 h (1 g/24 h). *No existe hematuria, ni hipertensión, ni hipoalbuminemia, ni edema, ni alteración de la función renal.*

En un niño con proteinuria asintomática persistente, la evaluación inicial debe incluir la valoración de la proteinuria ortostática. La evaluación inicial debe realizarse mediante la recogida de una muestra de orina de primera hora de la mañana, para efectuar un análisis de orina completo y una determinación de proteínas en orina mediante la proporción de proteína:creatinina (Pr:Cr). La recogida correcta de la muestra de orina de primera hora es muy importante. El niño debe vaciar completamente la vejiga antes de irse a la cama y la orina de la primera micción debe recogerse nada más levantarse el niño. La ausencia de proteinuria (tiras reactivas negativas o trazas de proteínas y una proporción urinaria Pr:Cr <0,2) en la muestra de orina de primera hora de la mañana durante 3 días consecutivos confirma el diagnóstico de proteinuria ortostática. No es necesario realizar ninguna prueba complementaria y se debe tranquilizar al paciente y a su familia dada la naturaleza benigna de esta alteración. Por otro lado, si se detectan otras anomalías en el análisis de orina (hematuria) o si la proporción urinaria Pr:Cr es >0,2, debe remitirse al paciente a un nefrólogo pediátrico para que lo evalúe.

La etiología de la proteinuria ortostática es desconocida, aunque entre las posibles causas se barajan la alteración de la hemodinámica renal y la obstrucción parcial de la vena renal en la posición lordótica de bipedestación. Un aumento del índice de masa corporal (IMC) guarda una relación estrecha con la proteinuria ortostática. Los estudios de seguimiento a largo plazo realizados en adultos sugieren que la proteinuria ortostática es un proceso benigno, aunque no se han efectuado estudios similares en los niños. Por ello es necesario mantener un seguimiento a largo plazo en los niños con el fin de descartar una proteinuria no ortostática en presencia de hematuria, hipertensión o edema, ya que dichos hallazgos pueden presagiar una nefropatía subyacente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **526**

Proteinuria permanente

Priya Pais y Ellis D. Avner

Los niños con una proteinuria permanente (fija) en la muestra de la primera orina de la mañana en 3 ocasiones separadas deben someterse a estudio. La proteinuria permanente se define en la muestra de orina de la primera hora de la mañana durante 3 días consecutivos (>nivel 1+ de la tira reactiva con densidad en orina >1,015 o proporción proteína:creatinina ≥0,2). Dicha proteinuria indica una enfermedad renal potencial y puede ser de origen glomerular o tubular.

526.1 Proteinuria glomerular

Priya Pais y Ellis D. Avner

La pared de los capilares glomerulares está formada por tres capas: el endotelio capilar fenestrado, la membrana basal glomerular y los podocitos (con procesos podocitarios y hendiduras de filtración) (fig. 526-1). La proteinuria glomerular se debe a alteraciones en la permeabilidad a las proteínas filtradas habitualmente de cualquiera de las capas de la pared de los capilares glomerulares y está presente en diversas enfermedades renales (tabla 526-1). La proteinuria de origen glomerular puede oscilar desde <1 g hasta >30 g/24 horas. El podocito es la célula que suele lesionarse con más frecuencia en la mayoría de las enfermedades glomerulares caracterizadas por una proteinuria intensa.

Se debe sospechar la existencia de proteinuria glomerular en cualquier paciente que presente una proporción proteína:creatinina >1 o cualquier grado de proteinuria en la orina de primera hora de la mañana, acompañado de hipertensión, hematuria, edema o disfunción renal (elevación de nitrógeno ureico, creatinina). Los trastornos caracterizados principalmente por proteinuria son el síndrome nefrótico idiopático (cambios mínimos), la glomeruloesclerosis segmentaria y focal, la glomerulonefritis proliferativa mesangial, la nefropatía membranosa, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la nefropatía diabética y la glomerulopatía asociada a la obesidad. Otros trastornos renales que pueden incluir proteinuria como una característica importante son la glomerulonefritis aguda postinfecciosa, la nefropatía por inmunoglobulina A, la nefritis lúpica, la nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein y el síndrome de Alport.

En la valoración inicial de un niño con proteinuria permanente se debe incluir la medición del nivel de creatinina y de electrólitos séricos, la proporción de proteína:creatinina en la orina de primera hora de la mañana, el nivel de albúmina sérica y los niveles de complemento. Se debe remitir al niño a un nefrólogo pediátrico para su estudio y tratamiento. A menudo resulta necesario realizar la biopsia renal para establecer un diagnóstico y orientar el tratamiento.

En pacientes asintomáticos con proteinuria leve (proporción proteína:creatinina de 0,2-1) en los que el resto de las exploraciones son normales, la biopsia renal no estaría indicada ya que el proceso subyacente puede ser transitorio o resolverse, o porque en estas etapas de la enfermedad puede que las alteraciones anatomopatológicas propias de una enfermedad crónica aún no sean evidentes. Por tanto, estos pacientes deben ser evaluados de forma periódica (cada 4-6 meses a menos que el paciente presente síntomas) por medio de una exploración física completa, de la medición de la presión arterial, de un análisis de orina, de la determinación de creatinina sérica y de la proporción proteína:creatinina en la orina de primera hora de la mañana. Las únicas indicaciones para realizar una biopsia renal son la presencia de proteinuria creciente (proporción proteína:creatinina >1) y/o el desarrollo de hematuria, hipertensión o alteración de la función renal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ariceta G: Clinical practice: proteinuria, *Eur J Pediatr* 17:15-20, 2011.
Hogg RJ: Adolescents with proteinuria and/or the nephritic syndrome, *Adolesc Med* 16:163-172, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ariceta G: Clinical practice: proteinuria, *Eur J Pediatr* 17:15-20, 2011.

Brandt J, Jacobs A, Hengameh H, et al: Orthostatic proteinuria and the spectrum of diurnal variability of urinary protein excretion in healthy children, *Pediatr Nephrol* 25:1131-1137, 2010.

Milani G, Mazzoni M, Burdick L, et al: Postural proteinuria associated with left renal vein entrapment: a follow-up evaluation, *Am J Kidney Dis* 55:e29-e31, 2010.

Sebestyen J, Alon U: The teenager with asymptomatic proteinuria—think orthostatic first, *Clin Pediatr (Phila)* 50:179-182, 2011.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bergstein JM: A practical approach to proteinuria, *Pediatr Nephrol* 13:697-700, 1999.
Jefferson JA, Nelson PJ, Najafian B, et al: Podocyte disorders: core curriculum 2011, *Am J Kidney Dis* 58(4):666-677, 2011.
Mahan JD, Turman MA, Mentser MI: Evaluation of hematuria, proteinuria, and hypertension in adolescents, *Pediatr Clin North Am* 44:1573-1589, 1997.
Quigley R: Evaluation of hematuria and proteinuria: how should a pediatrician proceed? *Curr Opin Pediatr* 20:140-144, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

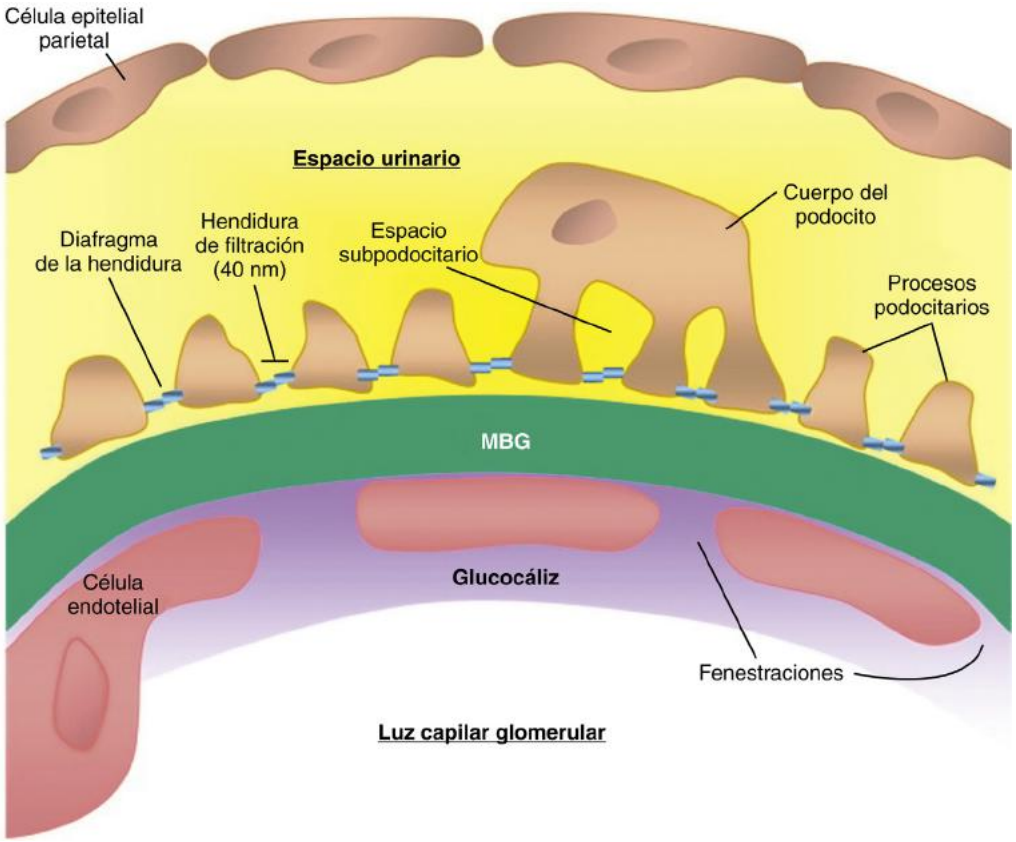

Figura 526-1 **Pared del capilar glomerular.** Las tres capas de la pared capilar (células endoteliales glomerulares, membrana basal glomerular [MBG] y podocitos) actúan a modo de barrera frente a la filtración glomerular (BFG) impidiendo que las proteínas y las moléculas grandes pasen desde los capilares al espacio urinario. El cuerpo del podocito descansa en el espacio urinario y la célula se une a la MBG a través de los procesos podocitarios. Los procesos podocitarios adyacentes están separados por la hendidura de filtración, conectada por un diafragma. La alteración de la BFG da lugar al paso de proteínas a través de la pared capilar, con la consiguiente proteinuria. *(Adaptada de Jefferson JA, Nelson PJ, Najafian B, Shankland SJ. Podocyte disorders: core curriculum 2011.* Am J Kidney Dis *58:666-677, 2011, fig. 1.)*

Tabla 526-1 Causas de proteinuria

PROTEINURIA TRANSITORIA	**ENFERMEDADES GLOMERULARES CON PROTEINURIA COMO CARACTERÍSTICA PRINCIPAL**
Fiebre	Glomerulonefritis aguda postinfecciosa (estreptocócica, endocarditis, virus de hepatitis B y C, VIH)
Ejercicio físico	Nefropatía por inmunoglobulina A
Deshidratación	Nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein
Exposición al frío	Nefritis lúpica
Insuficiencia cardíaca congestiva	Enfermedad del suero
Convulsión	Síndrome de Alport
Estrés	Trastornos vasculíticos
PROTEINURIA ORTOSTÁTICA (POSTURAL)	Nefropatía por reflujo
ENFERMEDADES GLOMERULARES CARACTERIZADAS POR PROTEINURIA AISLADA	**ENFERMEDADES TUBULARES**
Síndrome nefrótico idiopático (cambios mínimos)	Cistinosis
Glomeruloesclerosis segmentaria y focal	Enfermedad de Wilson
Glomerulonefritis proliferativa mesangial	Síndrome de Lowe
Nefropatía membranosa	Enfermedad de Dent (nefrolitiasis recesiva ligada al cromosoma X)
Glomerulonefritis membranoproliferativa	Galactosemia
Amiloidosis	Nefritis tubulointersticial
Nefropatía diabética	Intoxicación por metales pesados
Nefropatía de células falciformes	Necrosis tubular aguda
	Displasia renal
	Poliquistosis renal
	Nefropatía de reflujo
	Fármacos (penicilamina, litio, AINE)
	Metales pesados (plomo, oro, mercurio)

AINE, antiinflamatorios no esteroideos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

526.2 Proteinuria tubular

Priya Pais y Ellis D. Avner

Diversas enfermedades renales en las que participa principalmente el compartimento tubulointersticial del riñón pueden causar proteinuria permanente de bajo grado (proporción proteína:creatinina <1). Los riñones de las personas sanas filtran cantidades elevadas de proteínas de peso molecular inferior al de la albúmina a través del glomérulo. Posteriormente, éstas son reabsorbidas en el túbulo proximal. La lesión de los túbulos proximales puede producir una disminución en la capacidad de reabsorción, con la consiguiente eliminación urinaria de proteínas de bajo peso molecular.

La proteinuria de origen tubular (tabla 526-1) se puede observar en enfermedades hereditarias o adquiridas y puede asociarse a otros signos de lesión tubular proximal como el síndrome de Fanconi (glucosuria, fosfaturia, pérdida de bicarbonato y aminoaciduria). La proteinuria de origen tubular es un hallazgo constante en los pacientes con síndrome tubular ligado al cromosoma X. La enfermedad de Dent es producida por mutaciones de los canales de cloruro renales.

En los pacientes asintomáticos, la proteinuria persistente es con mayor frecuencia de origen glomerular que tubular. En los casos ocultos, se puede diferenciar el origen glomerular o tubular de la proteinuria mediante electroforesis de la orina. En la proteinuria de origen tubular no se detecta albúmina, o sólo trazas, mientras que en la proteinuria glomerular la albúmina es la proteína más abundante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **527**

Síndrome nefrótico

Priya Pais y Ellis D. Avner

El síndrome nefrótico es una manifestación clínica de enfermedades glomerulares caracterizada por una proteinuria intensa (en rango nefrótico), definida como una proteinuria >3,5 g/24 h o un cociente proteínas/creatinina >2. La **tríada de hallazgos clínicos asociados al síndrome nefrótico** derivada de la pérdida importante de proteínas consiste en hipoalbuminemia (≤2,5 g/dl), edema e hiperlipidemia (colesterol >200 mg/dl).

La incidencia del síndrome nefrótico es de 1-3 casos/100.000 niños <16 años. Sin tratamiento, el síndrome nefrótico en los niños se asocia a un riesgo de mortalidad alto, sobre todo por infecciones. Afortunadamente, el 80% de los niños con este síndrome responde a tratamiento con corticoides. Aunque la administración de glucocorticoides constituye el tratamiento estándar para el síndrome nefrótico, aún no se han establecido ni la célula diana ni el mecanismo de acción de los corticoides. Para el tratamiento inicial del síndrome nefrótico se aconseja remitir al niño a un nefrólogo pediátrico. Sin embargo, el tratamiento continuo de estos niños exige siempre una estrecha colaboración entre el nefrólogo y el médico de atención primaria.

ETIOLOGÍA

La mayoría de los niños con síndrome nefrótico presenta un síndrome nefrótico **primario** o idiopático (tabla 527-1). Las lesiones glomerulares asociadas a síndrome nefrótico idiopático son la enfermedad de cambios mínimos (la más frecuente), la glomeruloesclerosis segmentaria y focal, la glomerulone-

Tabla 527-1 Causas de síndrome nefrótico en la infancia

SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO
Enfermedad de cambios mínimos
Glomeruloesclerosis segmentaria y focal
Nefropatía membranosa
Glomerulonefritis asociada a síndrome nefrótico por glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulonefritis en semilunas, nefropatía por IgA
TRASTORNOS GENÉTICOS ASOCIADOS A PROTEINURIA O SÍNDROME NEFRÓTICO
Síndrome nefrótico (típico)
Síndrome nefrótico congénito tipo finlandés (ausencia de nefrina)
Glomeruloesclerosis segmentaria y focal (mutaciones en nefrina, podocina, *MYO1E*, α-actina 4, TRPC6)
Esclerosis mesangial difusa (mutaciones en la cadena β2 de la laminina)
Síndrome de Denys-Drash (mutaciones en el factor de transcripción WT1)
Síndrome nefrótico congénito con afectación pulmonar y cutánea (mutación en la integrina α-3)
Trastornos mitocondriales
Proteinuria con o sin síndrome nefrótico
Síndrome uña-rótula (mutación en el factor de transcripción LMX1B)
Síndrome de Alport (mutación en los genes encargados de la biosíntesis de colágeno)
Síndromes multisistémicos con o sin síndrome nefrótico
Síndrome de Galloway-Mowat
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
Síndrome de Jeune
Síndrome de Cockayne
Síndrome de Laurence-Moon-Biedl-Bardet
Trastornos metabólicos con o sin síndrome nefrótico
Síndrome de Alagille
Déficit de α_1-antitripsina
Enfermedad de Fabry
Acidemia glutárica
Enfermedad del almacenamiento de glucógeno (glucogenosis)
Síndrome de Hurler
Lipodistrofia parcial
Citopatías mitocondriales
Enfermedad de las células falciformes

CAUSAS SECUNDARIAS DE SÍNDROME NEFRÓTICO
Infecciones
Endocarditis
Hepatitis B, C
VIH-1
Mononucleosis infecciosa
Paludismo
Sífilis (congénita y secundaria)
Toxoplasmosis
Esquistosomiasis
Filariasis
Fármacos
Captopril
Penicilamina
Oro
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
Pamidronato
Interferón
Mercurio
Heroína
Litio
Trastornos inmunológicos o alérgicos
Síndromes vasculíticos
Enfermedad de Castleman
Enfermedad de Kimura
Picadura de abeja
Alérgenos alimenticios
Enfermedad del suero
Asociado a cáncer
Linfoma
Leucemia
Tumores sólidos
Hiperfiltración glomerular
Oligomeganefronia
Obesidad mórbida
Adaptación a la disminución de nefronas

De Eddy AA, Symons JM: Nephrotic syndrome in childhood, Lancet *362:629-638, 2003.*

booksmedicos.org

Bibliografía

Gekle M: Renal tubule albumin transport, *Ann Rev Physiol* 267:573-594, 2005.

Gorriz JL, Martinez-Castelao A: Proteinuria: detection and role in native renal disease progression, *Transplant Rev* 26:3-13, 2012.

Nielsen R, Christensen EI: Proteinuria and events beyond the slit, *Pediatr Nephrol* 25:813-822, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 527-2 Resumen de las principales enfermedades renales que se manifiestan como síndrome nefrótico idiopático

CARACTERÍSTICAS	SÍNDROME NEFRÓTICO DE CAMBIOS MÍNIMOS	GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL	NEFROPATÍA MEMBRANOSA	GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA	
				Tipo I	Tipo II
DEMOGRÁFICAS					
Edad (años)	2-6, adultos a veces	2-10, adultos a veces	40-50	5-15	5-15
Sexo	Varones 2:1	Varones 1,3:1	Varones 2:1	Varones-mujeres	Varones-mujeres
MANIFESTACIONES CLÍNICAS					
Síndrome nefrótico	100%	90%	80%	60%*	60%*
Proteinuria asintomática	0	10%	20%	40%	40%
Hematuria (microscópica o macroscópica)	10-20%	60-80%	60%	80%	80%
Hipertensión	10%	20% temprana	Infrecuente	35%	35%
Progresión a la insuficiencia renal	No evolución	10 años	50% en 10-20 años	10-20 años	5-15 años
Enfermedades asociadas	Generalmente ninguna	VIH, consumo de heroína, drepanocitosis, nefropatía por reflujo	Trombosis de vena renal, fármacos, LES, hepatitis B y C, tumores	Ninguna	Lipodistrofia parcial
GENÉTICA					
	Ninguna, salvo en el síndrome nefrótico congénito (v. tabla 527-3)	Mutaciones en genes de podocina, α-actinina-4, canal TRPC6, INF-2, MYH-9	Ninguna	Ninguna	Ninguna
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS					
	Signos de síndrome nefrótico ↑BUN en un 15-30% Valores de complemento normales	Signos de síndrome nefrótico ↑BUN en un 20-40% Valores de complemento normales	Signos de síndrome nefrótico Valores de complemento normales	C1, C4, C3-C9 disminuidos	C1, C4 normales, C3-C9 disminuidos
ANATOMÍA PATOLÓGICA RENAL					
Microscopia óptica	Normal	Lesiones escleróticas focales	MBG engrosada, espículas	MBG engrosada, proliferación	Lobulación
Inmunofluorescencia	Negativa	IgM, C3 en las lesiones	Depósitos granulares finos de IgG, C3	Depósitos granulares de IgG, C3	Sólo C3
Microscopia electrónica	Fusión podocitaria	Fusión podocitaria	Depósitos subepiteliales	Depósitos mesangiales y subendoteliales	Depósitos densos
REMISIÓN ALCANZADA DESPUÉS DE 8 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON CORTICOIDES					
	90%	15-20%	Resistente	Indeterminada/ resistente	Indeterminada/ resistente

*Frecuencia aproximada como causa de síndrome nefrótico idiopático. Alrededor de un 10% de los casos de síndrome nefrótico en los adultos se debe a diversas enfermedades que por lo general se presentan como una glomerulonefritis aguda.

†Riesgo relativo.

↑, elevado; BUN, nitrógeno ureico en sangre; C, complemento; Ig, inmunoglobulina; LES, lupus eritematoso sistémico; MBG, membrana basal glomerular.

Modificada de Couser WG: Glomerular disorders. En Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, editores: Cecil textbook of medicine, *19.ª ed. Filadelfia, 1992, WB Saunders, pág. 560.*

fritis membranoproliferativa, la nefropatía membranosa y la glomerulopatía (tabla 527-2). Estas etiologías se distribuyen de forma diferente según la edad (fig. 527-1). El síndrome nefrótico también puede ser **secundario** a enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, la púrpura de Henoch-Schönlein, el cáncer (linfoma y leucemia) y las infecciones (hepatitis, VIH y paludismo) (v. tabla 527-1). Algunos síndromes de proteinuria **hereditarios** se deben a mutaciones en genes que codifican componentes proteicos esenciales del aparato de filtración glomerular (tabla 527-3).

PATOGENIA

Papel del podocito

El trastorno subyacente en el síndrome nefrótico es el aumento de la permeabilidad de la pared capilar glomerular, lo que da lugar a proteinuria masiva e hipoalbuminemia. El podocito desempeña un cometido crucial en el desarrollo de la proteinuria y en la progresión de la glomeruloesclerosis. El podocito es una célula epitelial sumamente diferenciada localizada en el exterior del asa capilar glomerular (v. cap. 508.1). Los procesos podocitarios son extensiones de los podocitos que finalizan sobre la membrana basal glomerular. Estos procesos se entrelazan con los de los podocitos adyacentes y están conectados por una hendidura denominada hendidura diafragmática. Los podocitos funcionan como sostén estructural del asa capilar, son un componente importante de la barrera de filtración glomerular a las proteínas y están implicados en la síntesis y reparación de la membrana basal glomerular. La hendidura diafragmática no es un simple filtro pasivo, sino que consta de numerosas proteínas que contribuyen a vías de señalización complejas y que desempeñan un papel

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

importante en la función de los podocitos. Algunos de los componentes proteicos de relevancia de la hendidura diafragmática son la nefrina, la podocina, el CD2AP y la α-actinina 4. La lesión de los podocitos o las mutaciones de los genes que producen proteínas de los podocitos pueden ocasionar una proteinuria en rango nefrótico (v. tabla 527-3).

En las variantes idiopática, hereditaria o secundaria del síndrome nefrótico, el podocito sufre agresiones inmunitarias y no inmunitarias que provocan el borramiento de los procesos podocitarios, una disminución en el número de podocitos funcionales y una alteración de la integridad de la hendidura diafragmática. El resultado final es una «pérdida» de proteínas a través de la pared capilar glomerular hacia el espacio urinario.

Papel del sistema inmunitario

El síndrome nefrótico de cambios mínimos (SNCM) puede aparecer secundario a infecciones virales y a sobrecargas de alérgenos. También se ha observado en niños con linfoma de Hodgkin y linfomas de linfocitos T. La inmunosupresión que aparece tras la administración de fármacos como corticoides y ciclosporina proporciona pruebas indirectas adicionales de que el sistema inmunitario contribuye a la patogenia global del síndrome nefrótico.

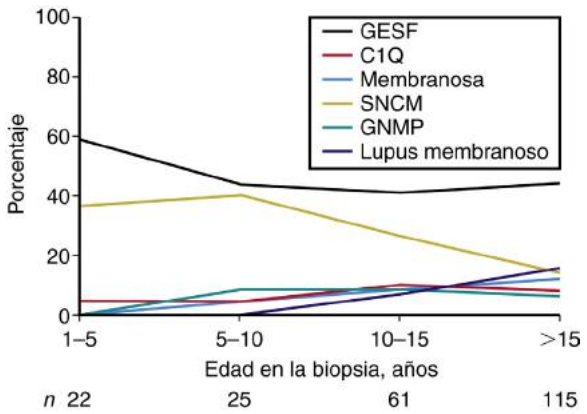

Figura 527-1 Resultados de la biopsia renal en 223 niños con proteinuria realizada para confirmar el diagnóstico (Glomerular Disease Collaborative Network, J. Charles Jennette, MD, Hyunsook Chin, MS, y D.S. Gipson, 2007). C1Q, nefropatía; GESF, glomeruloesclerosis segmentaria y focal; GNMP, glomerulonefritis membranoproliferativa; *n*, número de pacientes; SNCM, síndrome nefrótico de cambios mínimos. *(De Gipson DS, Massengill SF, Yao L y cols.: Management of childhood onset nephrotic syndrome,* Pediatrics *124:747-757, 2009.)*

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME NEFRÓTICO

Edema

El edema es el síntoma de presentación más frecuente en los niños con síndrome nefrótico. A pesar de su prevalencia prácticamente universal, su mecanismo de producción no se conoce con exactitud. Hay dos teorías contrapuestas, la *hipótesis de hipervolemia* y la *hipótesis de hipovolemia* que se han propugnado como mecanismos responsables del edema nefrótico.

La *hipótesis de hipovolemia* se basa en el hecho de que la proteinuria en rango nefrótico condiciona una disminución de la concentración de proteínas plasmáticas, con la consiguiente reducción de la presión oncótica intravascular. Esto conduce a una fuga de agua plasmática hasta el espacio intersticial, generando el edema. La reducción de volumen en el compartimento intravascular estimula la liberación de hormona antidiurética y de factor natriurético auricular, lo cual, junto con la aldosterona, condiciona un aumento de la retención de sodio y agua en los túbulos. Por tanto, la retención de sodio y agua es una consecuencia de la hipovolemia intravascular.

Esta hipótesis no explica el cuadro clínico de algunos pacientes con edema causado por síndrome nefrótico y con signos clínicos de sobrecarga de volumen intravascular, no con hipovolemia. El tratamiento de estos pacientes únicamente con albúmina puede no ser suficiente para inducir la diuresis sin la administración simultánea de diuréticos. Además, la reducción del eje renina-aldosterona con antagonistas del receptor mineralcorticoide no consigue un aumento notorio en la excreción de sodio. Durante el inicio del SNCM, muchos niños manifestarán un aumento de la diuresis antes de que su excreción de proteínas en orina se reduzca.

La *hipótesis de la hipervolemia* postula que el síndrome nefrótico se asocia a una retención de sodio primaria, con la consiguiente expansión de la volemia y la fuga del exceso de líquido hacia el intersticio. Cada vez hay más pruebas de que el canal del sodio epitelial en el túbulo distal puede desempeñar un papel clave en la reabsorción del sodio en el síndrome nefrótico. La fragilidad clínica de esta hipótesis se pone de manifiesto por la gran cantidad de pacientes con síndrome nefrótico que presentan un cuadro clínico obvio de hipovolemia intravascular: presión arterial baja, taquicardia y hemoconcentración elevada. Además, no basta con la administración aislada de amilorida, un antagonista del canal del sodio epitelial, para inducir una diuresis adecuada.

La finalidad del tratamiento debe ser una reducción gradual del edema mediante la administración prudente de diuréticos, restricción de sodio y, en caso de necesidad, en la administración prudente de infusiones intravenosas de albúmina.

Hiperlipidemia

Existen varias alteraciones en el perfil lipídico en los niños con síndrome nefrótico, como un aumento del colesterol, de los triglicéridos, de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de las lipoproteínas de muy baja densidad

Tabla 527-3 Síndrome nefrótico en niños debido a trastornos genéticos de los podocitos

GEN	NOMBRE	LOCALIZACIÓN	HERENCIA	ENFERMEDAD RENAL
SÍNDROME NEFRÓTICO RESISTENTE A CORTICOIDES				
NPHS1	Nefrina	19q13.1	Recesiva	Síndrome nefrótico congénito tipo finlandés
NPHS2	Podocina	1q25	Recesiva	GESF
WT1	Gen supresor del tumor de Wilms	11p13	Dominante	Síndrome Denys-Drash con esclerosis mesangial difusa Síndrome de Frasier con GESF
LMX1B	Proteína del homeodominio LIM	9q34	Dominante	Síndrome uña-rótula
SMARCAL1	Asociado a la matriz, relacionado con SW1/SNF2, regulador de la cromatina dependiente de la actina, subfamilia tipo a 1	2q35	Recesiva	Displasia inmunoósea de Schimke con GESF*

*Presunta expresión podocitaria de *SMARCAL1* pero todavía indeterminada. Las mutaciones en otra proteína, CD2-AP o NEPH1 (proteína nueva estructuralmente relacionada con la nefrina) provocan síndrome nefrótico congénito en ratones. Se ha identificado una variante mutacional en el *gen CD2AP* en unos pocos pacientes con síndrome nefrótico resistente a los corticoides.

GESF, glomeruloesclerosis segmentaria y focal.

Modificada de Eddy AA, Symons JM: Nephrotic syndrome in childhood, Lancet *362:629-638, 2003.*

booksmedicos.org

(VLDL). El valor de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se mantiene invariable o bajo. En los adultos, esto provoca un incremento del riesgo cardiovascular, aunque las implicaciones en los niños no son tan graves, sobre todo en aquéllos con un síndrome nefrótico que responde a corticoides. Parece que la hiperlipidemia es el resultado de un aumento de la síntesis de los lípidos y de una disminución de su catabolismo. Aunque la administración de hipolipemiantes en los adultos es algo habitual, en los niños es inusual.

Aumento de la susceptibilidad a infecciones

Los niños con síndrome nefrótico tienen un riesgo elevado de padecer infecciones, como celulitis, peritonitis bacteriana espontánea y bacteriemia. Esto se debe a muchos factores, pero sobre todo a la hipoglobulinemia secundaria a las pérdidas urinarias de inmunoglobulina G (IgG). Además, los defectos en la cascada del complemento por la pérdida urinaria de algunos factores (sobre todo C3 y C5), y de factores de la vía alternativa, como B y D, condicionan un deterioro de la opsonización de microorganismos. Los niños con síndrome nefrótico corren un riesgo significativamente mayor de infección por bacterias encapsuladas y, en concreto, de enfermedad neumocócica. La **peritonitis bacteriana espontánea** se manifiesta con fiebre, dolor abdominal y signos peritoneales. Aunque *Pneumococcus* es la causa más frecuente de peritonitis, las bacterias gramnegativas también se asocian a un número significativo de casos. Los niños con síndrome nefrótico y fiebre, u otros signos de infección, deben ser evaluados minuciosamente, realizando los cultivos convenientes, y recibir el tratamiento antibiótico adecuado a tiempo y de forma empírica. Los recuentos de leucocitos peritoneales >250 son sumamente sugestivos de peritonitis bacteriana espontánea.

Hipercoagulabilidad

El síndrome nefrótico produce un estado de hipercoagulabilidad consecuencia de múltiples factores: estasis vascular secundaria a hemoconcentración e hipovolemia, aumento del número de plaquetas y de su capacidad de agregación y cambios en las concentraciones de factores de la coagulación. Hay un aumento de la producción hepática de fibrinógeno junto con pérdida urinaria de factores antitrombóticos, como antitrombina III y proteína S. Cualquier lecho venoso puede ser la localización de una trombosis venosa profunda, como los senos venosos cerebrales y las venas pulmonares. El riesgo clínico es bajo en los niños (2-5%) comparado con los adultos, aunque pueden producirse consecuencias graves.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

527.1 Síndrome nefrótico idiopático

Priya Pais y Ellis D. Avner

El síndrome nefrótico idiopático constituye alrededor del 90% de los casos de síndrome nefrótico en la infancia. El síndrome nefrótico está asociado a enfermedad glomerular primaria sin evidencia de una enfermedad o fármaco etiológico identificable. Se pueden encontrar muchos tipos histológicos: enfermedad de cambios mínimos, proliferación mesangial, glomeruloesclerosis segmentaria y focal, nefropatía membranosa y glomerulonefritis membranoproliferativa.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En el **síndrome nefrótico de cambios mínimos (SNCM)** (alrededor del 85% de todos los casos de síndrome nefrótico en niños), los glomérulos pueden presentar una morfología normal o un aumento mínimo de la matriz y las células mesangiales. Los estudios con inmunofluorescencia suelen ser negativos, y el único hallazgo que se observa mediante microscopia electrónica es el borramiento de los procesos podocitarios en las células epiteliales. Más del 95% de los niños con enfermedad de cambios mínimos responde al tratamiento con corticoides.

El grupo con **proliferación mesangial** se caracteriza por un incremento difuso de células y matriz mesangial observado mediante microscopia óptica. La microscopia de inmunofluorescencia revela trazas o 1+ de tinción de IgM y/o IgA en el mesangio. Con microscopia electrónica se pone de manifiesto un aumento de la matriz y del número de células mesangiales, así como el borramiento de los procesos podocitarios de las células epiteliales. Alrededor del 50% de los pacientes pertenecientes a esta variedad histológica responde al tratamiento con corticoides.

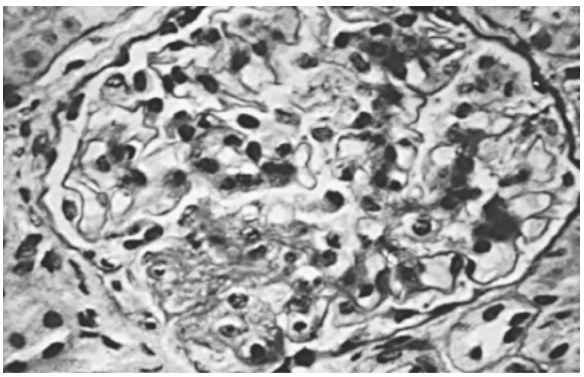

Figura 527-2 Glomérulo de un paciente con síndrome nefrótico resistente a corticoides, en el que se observa hipercelularidad mesangial y una zona de esclerosis en la región inferior (×250).

La microscopia óptica en el grupo con **glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF)** muestra lesiones que son focales (presentes sólo en algunos glomérulos) y segmentarias (localizadas en ≥1 penachos intraglomerulares). Las lesiones en la microscopia óptica consisten en esclerosis segmentaria con proliferación celular mesangial (fig. 527-2 y v. tabla 527-2). La microscopia de inmunofluorescencia es positiva para tinción de IgM y de C3 en las áreas de esclerosis segmentaria. La microscopia electrónica revela cicatrización segmentaria del penacho glomerular con obstrucción de la luz capilar glomerular. Se puede observar una lesión similar en la infección por el VIH, en pacientes con reflujo vesicoureteral y en heroinómanos o adictos a otras drogas por vía intravenosa. Sólo el 20% de los pacientes con GESF responde al tratamiento con prednisona. La enfermedad suele ser progresiva, tiende a afectar a todos los glomérulos y conduce finalmente a enfermedad renal terminal en la mayor parte de los pacientes.

SÍNDROME NEFRÓTICO DE CAMBIOS MÍNIMOS

Manifestaciones clínicas

La incidencia del síndrome nefrótico idiopático es superior en niños que en niñas (2:1) y aparece con mayor frecuencia entre los 2 y los 6 años (v. fig. 527-1). Sin embargo, existen casos descritos en edades tan tempranas como los 6 meses de vida y también en adultos. El SNCM está presente en el 85-90% de los pacientes <6 años. Por el contrario, sólo el 20-30% de los adolescentes que presentan por primera vez un síndrome nefrótico tiene un SNCM. La causa más frecuente de síndrome nefrótico idiopático en el grupo de más edad es la GESF. Parece que la incidencia de GESF está aumentando y que es más frecuente en los pacientes afroamericanos, hispanos y asiáticos.

El episodio inicial de síndrome nefrótico idiopático, así como sus posteriores recidivas, puede originarse a partir de infecciones leves o, con menos frecuencia, como consecuencia de picaduras de insectos, de abejas o como reacción a la hiedra venenosa.

La enfermedad suele debutar en los niños con la aparición de un edema moderado en la región periocular y en las extremidades inferiores. Debido a la presencia de este edema periorbitario que disminuye a lo largo del día, en ocasiones el síndrome nefrótico puede confundirse inicialmente con un proceso alérgico. Pero con el paso del tiempo, el edema se generaliza y se desarrolla ascitis, derrame pleural y edema en los órganos genitales. Es frecuente observar anorexia, irritabilidad, dolor abdominal y diarrea. Las características relevantes del síndrome nefrótico idiopático de cambios mínimos son la ausencia de hipertensión y hematuria macroscópica (anteriormente denominadas características nefríticas).

Ante un niño con un edema importante se debe plantear el diagnóstico diferencial con la enteropatía perdedora de proteínas, la insuficiencia hepática, la insuficiencia cardíaca, la glomerulonefritis aguda o crónica y la malnutrición proteica. Debería considerarse un diagnóstico distinto a SNCM en caso de edad <1 año, antecedentes familiares de síndrome nefrótico, presencia de hallazgos extrarrenales (p. ej., artritis, exantema, anemia), hipertensión o edema pulmonar, insuficiencia renal aguda o crónica y hematuria macroscópica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Greenbaum LA, Benndorf R, Smoyer WE: Childhood nephrotic syndrome—current and future therapies, *Nat Rev Nephrol* 8:445-458, 2012.

Jefferson JA, Nelson PJ, Najafian B, et al: Podocyte disorders: core curriculum 2011, *Am J Kidney Dis* 58(4):666-677, 2011.

Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE: Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease, *Clin J Am Soc Nephrol* 7:513-520, 2012.

Siddall EC, Radhakrishnan J: The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome, *Kidney Int* 82:635-642, 2012.

Wu HM, Tang JL, Cao L, et al: Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome, *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD003964, 2012.

Zhang SY, Audard V, Fan Q, et al: Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome, *Contrib Nephrol* 169:94-106, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Diagnóstico

Recomendaciones para el estudio inicial de los niños con síndrome nefrótico

Confirmación del diagnóstico de síndrome nefrótico. El diagnóstico de síndrome nefrótico se confirma mediante el análisis en la primera orina de la mañana del cociente en orina proteínas: creatinina y la determinación en suero de electrólitos, nitrógeno ureico, creatinina, albúmina y colesterol; pruebas para descartar variantes secundarias de síndrome nefrótico (niños de 10 años o más); determinaciones del factor de complemento C3, de anticuerpos antinucleares de ADN bicatenario y de hepatitis B y C y de VIH en poblaciones de alto riesgo; así como la biopsia renal (en niños de 12 años o más con menos probabilidad de padecer un SNCM).

El análisis de orina revela la presencia de una proteinuria 3+ o 4+ y en un 20% de los niños se observa hematuria microscópica. La proporción proteína:creatinina en orina suele ser mayor de 2. El nivel de creatinina sérica suele ser normal, pero también puede estar anormalmente elevado debido a la disminución en la perfusión renal que resulta de la reducción de volumen intravascular. El nivel de albúmina sérica suele ser <2,5 g/dl y los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos suelen encontrarse elevados. Los niveles de complemento sérico son normales. Si el paciente se ajusta al cuadro clínico convencional del SNCM no se realiza de forma rutinaria una biopsia renal.

Tratamiento

El primer episodio de síndrome nefrótico en un niño con edema leve o moderado puede tratarse de forma ambulatoria. Este tratamiento ambulatorio no se realiza en todos los hospitales principales porque el período necesario para formar a la familia respecto a todos los aspectos de la enfermedad puede requerir un ingreso hospitalario breve. Los padres de los niños deben ser capaces de reconocer los signos y los síntomas de las complicaciones de la enfermedad y sus tratamientos y deben aprender a utilizar e interpretar los resultados de las tiras reactivas en orina para proteínas. Antes de empezar un tratamiento inmunosupresor con corticoides debe descartarse una tuberculosis, mediante la inyección de derivado proteico purificado o mediante un análisis de liberación de interferón y confirmando la negatividad de los resultados.

Los niños entre 1 y 8 años que debutan con un síndrome nefrótico no complicado probablemente tienen un SNCM que responde a corticoides y el tratamiento con corticoides puede instaurarse sin necesidad de realizar una biopsia renal diagnóstica. En los niños con características menos probables de SNCM (hematuria macroscópica, hipertensión, insuficiencia renal, hipocomplementemia o edad <1 año o >12 años) debe considerarse la biopsia renal antes del tratamiento.

Administración de corticoides para el tratamiento del síndrome nefrótico de cambios mínimos

Los corticoides constituyen el pilar básico del tratamiento del SNCM. Las directrices para el uso de corticoides se describen más adelante y están basadas y adaptadas de las directrices prácticas clínicas del Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) del año 2012 para la glomerulonefritis.

Tratamiento del episodio inicial de síndrome nefrótico

En los niños con sospecha de SNCM debe administrarse prednisona o prednisolona en una dosis diaria única de 60 mg/m^2/día o 2 mg/kg/día hasta una dosis máxima diaria de 60 mg/día durante 4-6 semanas, seguido de prednisona a días alternos (comenzando a una dosis de 40 mg/m^2 a días alternos o 1,5 mg/kg a días alternos) durante un tiempo variable, de 8 semanas a 5 meses, ajustando la dosis. Al planificar la duración del tratamiento con corticoides deben tenerse en cuenta los efectos adversos que conllevan los tratamientos largos con estos fármacos.

Alrededor del 80-90% de los niños responden al tratamiento con corticoides. La **respuesta** se define como la consecución de remisión en las 4 primeras semanas de tratamiento. La **remisión** consiste en un cociente de proteínas: creatinina <0,2 o <1+ de proteínas en la tira reactiva de orina durante 3 días consecutivos. La inmensa mayoría de los niños que responden al tratamiento con prednisona lo hace en las 5 primeras semanas de tratamiento.

Tratamiento de las secuelas clínicas del síndrome nefrótico

Edema. Los niños con edema grave sintomático, como derrame pleural, ascitis o edema genital importante, deben ser hospitalizados. Además de la restricción de sodio (<1.500 mg/día) también debería restringirse el aporte de líquidos y agua si el niño presenta hiponatremia. El escroto edematoso debe elevarse con almohadas para favorecer la eliminación de líquido por gravedad. La diuresis puede favorecerse administrando diuréticos de asa (furosemida) por vía oral o intravenosa, **aunque esto debe realizarse con gran precaución.** La diuresis intensiva puede producir una disminución del volumen intravascular y un riesgo significativamente elevado de trombosis intravascular.

Cuando un paciente presenta un edema generalizado importante con indicios de disminución del volumen intravascular (p. ej., hemoconcentración, hipotensión, taquicardia), a menudo es necesario administrar albúmina al 25% (0,5-1 g albúmina/kg) por vía intravenosa en infusión continua seguida de la administración de furosemida (1-2 mg/kg/dosis por vía i.v.). Esta pauta terapéutica exige la colaboración con un pediatra especializado en nefrología y una estricta vigilancia del volumen intravascular, la presión arterial, el equilibrio hidroelectrolítico sérico y la función renal. La sobrecarga de volumen sintomática con hipertensión, insuficiencia cardíaca y edema pulmonar es una posible complicación del tratamiento con albúmina parenteral, en especial si se administra como infusiones rápidas.

Dislipidemia. La dislipidemia debería tratarse con una dieta pobre en grasas. La ingesta de grasas en la dieta debería limitarse a <30% de calorías con una ingesta de grasas saturadas <10%. La cantidad de colesterol en la dieta debería limitarse a <300 mg/día. No hay suficientes datos como para recomendar el uso de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa de forma rutinaria en niños con dislipidemia.

Infecciones. Las familias de los niños con síndrome nefrótico deben ser asesoradas acerca de los signos y síntomas de infecciones, como celulitis, peritonitis y bacteriemia. En caso de sospecha de infección, debe extraerse una muestra de sangre para hemocultivo antes de instaurar el tratamiento antibiótico empírico. En caso de peritonitis bacteriana espontánea debe recogerse líquido peritoneal si la cantidad es suficiente para realizar una paracentesis y determinarse el recuento celular, una tinción de Gram y cultivo. El antibiótico administrado debe aportar la suficiente cobertura como para abarcar *Pneumococcus* y bacterias gramnegativas. Uno de los antibióticos intravenosos de elección suele ser una cefalosporina de tercera generación.

Tromboembolia. Los niños que acuden con signos clínicos de tromboembolia deben ser valorados con las modalidades de imagen adecuadas para confirmar la presencia de un coágulo. Se recomienda realizar estudios para delimitar la posibilidad de un estado de hipercoagulabilidad subyacente. El tratamiento anticoagulante parece ser eficaz en los niños con complicaciones trombóticas y las opciones terapéuticas son warfarina y heparina de bajo peso molecular.

Obesidad y crecimiento. Los glucocorticoides pueden aumentar el índice de masa corporal en los niños con sobrepeso cuando se inicia el tratamiento corticoideo, y estos niños tienen más probabilidades de mantener dicho sobrepeso. Se recomienda por tanto una dieta anticipatoria. El crecimiento puede verse afectado en los niños que necesitan un tratamiento de larga duración con corticoides. Las estrategias para reducir la dosis o la duración de estos fármacos pueden mejorar el crecimiento lineal en los niños que requieren ciclos prolongados de corticoides.

Recaída del síndrome nefrótico. La recaída del síndrome nefrótico se define como un cociente proteínas: creatinina >2 o ≥3+ proteínas en las tiras reactivas de orina durante 3 días consecutivos. Las recaídas son frecuentes, sobre todo en los niños más pequeños, y suelen desencadenarse por infecciones de vías respiratorias altas o gastrointestinales. Suelen tratarse del mismo modo que el episodio inicial, salvo que los ciclos diarios de prednisona se acortan. Las dosis altas diarias de prednisona se administran hasta que el niño consigue entrar en remisión y a continuación se modifica la posología a días alternos. La duración del tratamiento a días alternos varía en función de la frecuencia de las recaídas de cada niño. Los niños pueden encuadrarse en recaídas frecuentes o infrecuentes, y en dependientes de corticoides en función del número de recaídas en un período de 1 año o por su capacidad para permanecer en remisión tras la suspensión del tratamiento con corticoides.

Resistencia a corticoides. La resistencia a corticoides se define como la incapacidad para conseguir la remisión después de 8 semanas de tratamiento corticoideo. Los niños con síndrome nefrótico

booksmedicos.org

resistente a corticoides necesitan una evaluación adicional, con una biopsia renal diagnóstica, un estudio de la función renal y la cuantificación de la excreción urinaria de proteínas (además de las pruebas con tiras reactivas). El síndrome nefrótico resistente a corticoides suele deberse a GESF (80%), a SNCM o a glomerulonefritis membranoproliferativa.

Implicaciones del síndrome nefrótico resistente a corticoides. El síndrome nefrótico resistente a corticoides, y más específicamente la GESF, se asocia a un riesgo del 50% para nefropatía terminal en los 5 años posteriores al diagnóstico si el paciente no logra una remisión parcial o completa. El síndrome nefrótico persistente se asocia a un deterioro de la calidad de vida subjetiva del paciente, hipertensión, infecciones graves y complicaciones tromboembólicas. Los niños que desarrollan nefropatía terminal tienen una expectativa de vida mucho menor que sus homólogos.

Alternativas a los corticoides para el tratamiento del síndrome nefrótico. Los pacientes corticodependientes y los corticorresistentes o con recidivas frecuentes son candidatos a otras alternativas terapéuticas, en especial si el niño presenta signos de toxicidad grave por corticoides (aspecto cushingoide, hipertensión, cataratas y/o retraso del crecimiento). La **ciclofosfamida** prolonga la duración de la fase de remisión y disminuye el número de recidivas en los niños con síndrome nefrótico **corticodependiente** o con **recidivas frecuentes.** Los posibles efectos adversos de este fármaco (neutropenia, varicela diseminada, cistitis hemorrágica, alopecia, esterilidad y aumento del riesgo de cáncer) deben informarse a la familia antes de iniciar el tratamiento. La pauta de ciclofosfamida es de 2 mg/kg/día en una dosis oral única durante un total de 8-12 semanas. Durante el tratamiento con ciclofosfamida se suele mantener la prednisona a días alternos y debe monitorizarse semanalmente el recuento leucocitario y suspender el tratamiento si éste baja de 5.000/mm^3. En los niños, la oligospermia o la azoospermia aparece con una dosis umbral acumulada >250 mg/kg.

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimús) se recomiendan como tratamiento inicial en los niños con síndrome nefrótico resistente a corticoides. En los niños en tratamiento con ciclosporina se debe vigilar la aparición de efectos secundarios como hipertensión, nefrotoxicidad, hirsutismo o hiperplasia gingival. El **micofenolato** puede mantener la fase de remisión en los niños con síndrome nefrótico corticodependiente o con frecuentes recidivas. El **levamisol,** un antihelmíntico con efecto inmunomodulador que ha demostrado reducir el riesgo de recidiva comparado con la prednisona, no está disponible en Estados Unidos. También hay resultados preliminares sin controlar respecto a remisiones prolongadas logradas con la administración de **rituximab,** el anticuerpo monoclonal quimérico contra CD20, en niños con síndrome nefrótico corticodependiente y/o corticorresistente. No hay datos de ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparen directamente los diferentes fármacos ahorradores de corticoides. La mayoría de los niños que responden al tratamiento con ciclosporina, tacrolimús o micofenolato tiende a sufrir una recidiva cuando la medicación se suspende. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) pueden ser útiles como terapia adyuvante para reducir la proteinuria en los pacientes corticorresistentes.

Inmunizaciones en niños con síndrome nefrótico. Para reducir el riesgo de infecciones graves en niños con síndrome nefrótico, debe administrarse la vacuna neumocócica completa (con vacuna conjugada 13 valente y vacuna de polisacáridos 23 valente) junto con la vacunación antigripal anual, tanto al niño como a sus contactos familiares; hay que retrasar la vacunación con vacunas de virus vivos hasta que la dosis de prednisona sea inferior a 1 mg/kg/día o 2 mg/kg a días alternos. Las vacunas con virus vivos están contraindicadas en niños que reciben fármacos ahorradores de corticoides, como ciclofosfamida o ciclosporina. Tras un contacto estrecho con el virus de la varicela, los niños inmunodeprimidos deberían recibir la inmunoglobulina de varicela zóster, en caso de estar disponible; los contactos familiares sanos deben vacunarse con vacunas de virus vivos para reducir al mínimo el riesgo de transferencia de la infección al niño inmunodeprimido, pero evitar la exposición directa del niño con secreciones gastrointestinales o respiratorias de contactos vacunados en las 3-6 semanas siguientes a la vacunación.

En la tabla 527-4 se resumen las recomendaciones de monitorización de los niños con síndrome nefrótico.

Pronóstico

La mayor parte de los niños con síndrome nefrótico sensible al tratamiento corticoideo sufre múltiples recidivas, que disminuyen su frecuencia a medida que el niño va creciendo. Aunque no hay ningún medio de predecir la evolución que seguirá la enfermedad en cada caso concreto, es infrecuente observar una evolución con recidivas en

Tabla 527-4 Recomendaciones de monitorización de los niños con síndrome nefrótico

ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO	PROTEÍNAS EN ORINA EN EL DOMICILIO	PESO, ESTATURA, IMC	PRESIÓN ARTERIAL	CREATININA	ELECTRÓLITOS	GLUCOSA SÉRICA	HEMOGRAMA	PERFIL DE LÍPIDOS	NIVEL DE FÁRMACOS	FUNCIÓN HEPÁTICA	ANÁLISIS DE ORINA	CPK
TIPO DE ENFERMEDAD												
Leve (respuesta a corticoides)	•	•	•								•	
Moderada (recidiva frecuente, corticodependiente)	•	•	•	•				•			•	
Grave (resistente a corticoides)	•	•	•	•				•			•	
TERAPIA												
Corticoides		•	•			•		•				
Ciclofosfamida				•			•				•	
Micofenolato mofetilo							•			•		
Inhibidores de la calcineurina			•	•	•	•		•	•			
IECA/ARA			•	•	•		•					
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa								•		•		•

ARA, antagonista de los receptores de angiotensina II; CPK, creatina cinasa; HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
De Gipson DS, Massengill SF, Yao L, y cols.: Management of childhood onset nephrotic syndrome, Pediatrics *124:747-757, 2009.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los niños que responden con rapidez al tratamiento con corticoides y en los que cursan sin recidivas los 6 meses posteriores al diagnóstico. Es importante explicar a la familia que es improbable que el niño con síndrome nefrótico que ha respondido al tratamiento corticoideo desarrolle enfermedad renal crónica, que la enfermedad generalmente no es hereditaria y que el niño (siempre que no sea necesario un tratamiento prolongado con ciclofosfamida) no sufrirá infertilidad. Para disminuir los efectos psicológicos de la enfermedad y su tratamiento, los niños con síndrome nefrótico idiopático no deben considerarse enfermos crónicos y, durante la fase de remisión, pueden seguir una dieta sin restricciones y una actividad física propia de su edad.

Los niños con síndrome nefrótico resistente a los corticoides, que por lo general suele ser secundario a una GESF, suelen presentar un pronóstico más sombrío. Estos niños desarrollan insuficiencia renal progresiva, que en última instancia conduce a la enfermedad renal terminal y a la necesidad de diálisis o de trasplante renal. El 30-50% de los receptores de trasplante con GESF desarrollará síndrome nefrótico recurrente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

527.2 Síndrome nefrótico secundario

Priya Pais y Ellis D. Avner

El síndrome nefrótico también puede presentarse en el curso de diversas enfermedades glomerulares como en la nefropatía membranosa, en la glomerulonefritis membranoproliferativa, en la glomerulonefritis postinfecciosa, en la nefritis lúpica y en la nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein (v. tablas 527-1 y 527-2). Se debe sospechar la existencia de un síndrome nefrótico secundario en niños >8 años o en niños con hipertensión, hematuria, disfunción renal, síntomas extrarrenales (exantema, artralgias, fiebre, etc.) o disminución de los niveles séricos de complemento. En ciertas áreas del mundo las principales causas de síndrome nefrótico son el paludismo y la esquistosomiasis. Otras infecciones involucradas en la producción de síndrome nefrótico son las hepatitis B y C, la filariasis, la lepra y la infección por el VIH.

El síndrome nefrótico se puede asociar a neoplasias malignas, especialmente en la población adulta. En los pacientes con tumores sólidos como el carcinoma pulmonar o con tumores del aparato gastrointestinal, la anatomía patológica renal suele ser similar a la observada en la glomerulopatía membranosa. Es posible que la afectación renal se deba al depósito de inmunocomplejos compuestos por antígenos tumorales y anticuerpos específicos contra dichos antígenos. En pacientes con linfomas, en particular con el linfoma de Hodgkin, la anatomía patológica renal observada es similar al SNCM. El mecanismo de producción del síndrome nefrótico en este caso consiste en el aumento de la permeabilidad de la pared capilar glomerular como consecuencia de la producción de una linfocina por parte del linfoma. El síndrome nefrótico puede debutar antes del diagnóstico de la neoplasia maligna o después del mismo, puede desaparecer a medida que el tumor experimenta regresión y puede recidivar en caso de recurrencia tumoral.

También puede observarse un síndrome nefrótico en el curso de tratamientos con numerosos fármacos y compuestos químicos. La lesión histológica puede recordar a la glomerulopatía membranosa (penicilamina, captopril, oro, antiinflamatorios no esteroideos y compuestos mercuriales), al SNCM (probenecid, etosuximida, metimazol o litio) o a la glomerulonefritis proliferativa (procainamida, clorpropamida, fenitoína, trimetadiona y parametadiona).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

527.3 Síndrome nefrótico congénito

Priya Pais y Ellis D. Avner

El síndrome nefrótico (proteinuria masiva, hipoalbuminemia, edema e hipercolesterolemia) tiene un pronóstico más desfavorable cuando aparece en el primer año de vida que cuando lo hace en la infancia. El síndrome nefrótico congénito se define como aquel que se manifiesta al nacer o en los *tres primeros meses de vida* y se clasifica como primario o secundario a otras etiologías como infecciones uterinas (citomegalovirus, toxoplasmosis, sífilis, hepatitis B y C, VIH), lupus eritematoso sistémico infantil o exposición a mercurio.

El síndrome nefrótico congénito primario se debe a varios síndromes heredados como trastornos autosómicos recesivos (v. tabla 527-3). Se han identificado varias anomalías estructurales y funcionales de la barrera de filtración glomerular que producen síndrome nefrótico congénito. En una cohorte europea a gran escala de niños con síndrome nefrótico congénito, el 85% era portador de mutaciones causantes de enfermedad en 4 genes (*NPHS1, NPHS2, WT1* y *LAMB2*), de los que los tres primeros codifican componentes de la barrera de filtración glomerular. El síndrome nefrótico congénito tipo finlandés se debe a mutaciones en los genes *NPHS1* o *NPHS2* encargados de codificar la síntesis de nefrina y podocina, componentes clave del sistema de diafragmas de hendidura. Los niños presentan al nacer edema por proteinuria masiva y una placenta de gran tamaño (>25% del peso del lactante). La pérdida de selectividad de filtración en la barrera de filtración molecular produce hipoalbuminemia, hiperlipidemia e hipogammaglobulinemia graves. El diagnóstico prenatal puede realizarse si los niveles de α-fetoproteínas en el líquido amniótico están elevados.

El **síndrome de Denys-Drash** está producido por mutaciones en el gen *WT1* que alteran la función de los podocitos. Los pacientes presentan un síndrome nefrótico de inicio temprano, insuficiencia renal progresiva, seudohermafroditismo y tumor de Wilms.

Las mutaciones del gen *LAMB2,* presentes en el **síndrome de Pierson,** producen anomalías de la laminina β2, un componente esencial de la membrana basal ocular y glomerular. Además de síndrome nefrótico, los lactantes afectados sufren microcoria bilateral (miosis permanente).

Con independencia de la etiológica del síndrome nefrótico congénito, el diagnóstico es clínico en los recién nacidos y lactantes con edema grave generalizado, trastornos del crecimiento y nutricionales con hipoalbuminemia, aumento de la propensión a infecciones, hipotiroidismo (por pérdida en la orina de globulina fijadora de tiroxina) y riesgo más elevado de episodios trombóticos. La mayoría de los lactantes sufren insuficiencia renal progresiva.

El **síndrome nefrótico congénito secundario** puede resolverse con el tratamiento de la causa subyacente, como la sífilis (tabla 527-5). El tratamiento del síndrome nefrótico congénito primario incluye medidas

Tabla 527-5 Causas de síndrome nefrótico en lactantes menores de 1 año

CAUSAS SECUNDARIAS
Infecciones
Sífilis
Citomegalovirus
Toxoplasmosis
Rubéola
Hepatitis B
VIH
Paludismo
Reacciones a fármacos
Toxinas
Mercurio
Lupus eritematoso sistémico
Síndromes con enfermedad renal asociada
Síndrome uña-rótula
Síndrome de Lowe
Nefropatía asociada a malformación cerebral congénita
Síndrome de Denys-Drash: tumor de Wilms
Síndrome hemolítico-urémico
CAUSAS PRIMARIAS
Síndrome nefrótico congénito
Esclerosis mesangial difusa
Enfermedad con cambios mínimos
Esclerosis focal y segmentaria
Nefropatía membranosa

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Saunders, pág. 418.*

booksmedicos.org

Bibliografía

D'Agato VD, Kaskel FJ, Falk RJ: Focal segmental glomerulosclerosis, *N Engl J Med* 365(25):2398-2410, 2011.

Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al: Management of childhood onset nephrotic syndrome, *Pediatrics* 124:747-757, 2009.

Has C, Sparta G, Kirtsi D, et al: Integrin α3 mutations with kidney, lung, and skin disease, *N Engl J Med* 366(16):1508-1514, 2012.

Hodson EM, Willis NS, Craig JC: Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children, *Cochrane Database Syst Rev*(11):CD003594, 2010.

Kapur G, Valentini RP, Imam AA, et al: Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone—a prospective study, *Clin J Am Soc Nephrol* 4:907-913, 2009.

Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, et al: Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study, *J Pediatr* 155:105-110, 2009.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: (2012) KDIGO clinical practice guidelines for glomerulonephritis, *Kidney Int Suppl* 2:139-274, 2012.

Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM: Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guideline from KDIGO, *Pediatr Nephrol* 28:415-426, 2013.

Machuca E, Esquivel EL, Antignac C: Idiopathic nephrotic syndrome: genetic aspects. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelberg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 643-666.

Mele C, Iatropoulos P, Donadellli R, et al: MYO1E mutations and childhood familial focal segmental glomerulosclerosis, *N Engl J Med* 365(4):295-306, 2011.

Niaudet P, Boyer O: Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspects. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelberg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 667-702.

Okamoto K, Tokunaga K, Doi K, et al: Common variation in GPC5 is associated with acquired nephrotic syndrome, *Nat Genet* 43(5):459-463, 2011.

van Husen M, Kemper MJ: New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol* 26:881-892, 2011.

Wei C, El Hindi S, Li J, et al: Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis, *Nat Med* 17(8):952-960, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Barsoum RS: Schistosomal glomerulopathies, *Kidney Int* 44:1-12, 1993.
Herman ES, Klotman PE: HIV-associated nephropathy: epidemiology, pathogenesis, and treatment, *Semin Nephrol* 23:200-208, 2003.
Lien YH, Lai LW: Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis, *Nat Rev Nephrol* 7:85-95, 2011.
Sitprija V: Nephropathy in falciparum malaria, *Kidney Int* 34:867, 1998.

booksmedicos.org

de mantenimiento intensivas con albúmina intravenosa y diuréticos, administración regular de gammaglobulina intravenosa y aporte nutricional intensivo (habitualmente parenteral) al tiempo que tratamiento farmacológico dirigido a evitar la pérdida de proteínas en orina mediante inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, inhibidores de los receptores de angiotensina II e inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, o incluso nefrectomía unilateral. Si el paciente no responde al tratamiento conservador y sufre anasarca persistente o infecciones repetidas graves, se realiza una nefrectomía bilateral y se instaura la diálisis crónica. El trasplante renal es el tratamiento definitivo del síndrome nefrótico congénito aunque se ha señalado recidiva del síndrome nefrótico tras el trasplante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 4

Trastornos tubulares

Capítulo 528

Función tubular

Rajasree Sreedharan y Ellis D. Avner

El agua y los electrólitos se filtran con total libertad en el glomérulo, por lo que la composición electrolítica del ultrafiltrado al comienzo del túbulo contorneado proximal es similar a la plasmática. El contenido final de agua en la orina, así como su composición electrolítica, se encuentra determinado por una serie de procesos de reabsorción y/o secreción tubular perfectamente regulados. La mayor parte del intercambio de solutos tiende a producirse en los segmentos proximales de la nefrona, y en las zonas distales se realizan los ajustes finos (v. cap. 55).

SODIO

El sodio es imprescindible para el correcto control del equilibrio del líquido extracelular y, por tanto, para el control del volumen de líquidos. El riñón es capaz de modificar de manera considerable la excreción de sodio tanto en condiciones normales como en diversas situaciones patológicas.

El transporte de sodio tiene lugar en 4 zonas principales. Alrededor del 60% del sodio es reabsorbido en el túbulo proximal, acoplado al transporte de glucosa o de aminoácidos; un 25% se reabsorbe en la porción ascendente del asa de Henle (mediado por NKCC2, transportador de cloruro sódico-potásico 2 sensible a bumetanida), y el 15% restante se reabsorbe en el túbulo distal (mediado por NCCT, cotransportador de cloruro sódico sensible a compuestos tiazídicos) y en el túbulo colector (mediado por ENaC, canal epitelial de sodio).

En la orina se elimina una cantidad de sodio similar a la cantidad de sodio ingerido, 2-6 mEq/kg/24 h, en el caso de un niño que sigue una dieta típica americana, menos 1-2 mEq/kg/24 h que son necesarios para un metabolismo normal. Sin embargo, en situaciones de hipovolemia (deshidratación o pérdida de sangre) o cuando el volumen circulante de sangre no es efectivo (shock séptico, hipoalbuminemia o insuficiencia cardíaca) se puede observar una reducción drástica en la eliminación de sodio urinario hasta valores tan bajos como 1 mEq/l. Los cambios de volumen son detectados por 1) los barorreceptores de la aurícula, de la arteriola aferente y del seno carotídeo y 2) por la mácula densa, capaz de detectar modificaciones en el transporte de cloruro.

Los sistemas hormonales que más influyen en la homeostasis del sodio son el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el factor natriurético auricular y la noradrenalina. La angiotensina II y la aldosterona aumentan la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y distal, respectivamente. La noradrenalina, liberada como respuesta a la disminución de volumen, no actúa directamente sobre los mecanismos de transporte tubular, sino que modifica los niveles de sodio por medio de la disminución del flujo sanguíneo renal, al reducir la carga de sodio filtrada y estimular la liberación de renina. Cuando la disminución de volumen es más acusada, también se libera hormona antidiurética (v. cap. 530). La excreción de sodio se ve favorecida por el factor natriurético auricular y por la supresión de la liberación de renina.

POTASIO

La homeostasis del potasio extracelular está sometida a un control, ya que pequeños cambios en la concentración plasmática de potasio pueden producir efectos deletéreos sobre la función cardíaca, neural o neuromuscular (v. cap. 55.4). Básicamente, todo el potasio filtrado es reabsorbido en su totalidad en el túbulo contorneado proximal. Por tanto, la eliminación urinaria de potasio depende por completo de la secreción tubular a través de canales de potasio presentes en las células principales del túbulo colector. La secreción de potasio se ve favorecida por la aldosterona, por el incremento en el transporte de sodio a la nefrona distal y por el aumento de flujo urinario.

CALCIO

Gran parte del calcio filtrado (70%) es reabsorbido en el túbulo contorneado proximal. En la porción ascendente del asa de Henle (20%) y en el túbulo distal y conducto colector (5-10%) se reabsorbe una cantidad adicional por medio de un mecanismo de difusión pasiva intercelular (absorción paracelular). Dicho mecanismo depende de la reabsorción de cloruro sódico y del reciclado de potasio hacia la luz. Además, la captación de calcio se encuentra regulada de forma activa por receptores de calcio, transportadores específicos y canales de calcio. Los factores que favorecen la reabsorción de calcio son la hormona paratiroidea (liberada en respuesta a la hipocalcemia), la calcitonina, la vitamina D, los diuréticos tiazídicos y la hipovolemia (v. cap. 570). La eliminación de calcio se ve favorecida por la expansión del volumen, el aumento de la ingesta de sodio y por la acción de diuréticos como el manitol y la furosemida.

FOSFATO

La mayor parte del fosfato filtrado es reabsorbido en el túbulo contorneado proximal mediante transporte activo. La reabsorción se incrementa por restricciones del fósforo de la dieta, contracciones del volumen y la hormona del crecimiento. La hormona paratiroidea y la expansión de volumen aumentan la excreción de fosfato.

MAGNESIO

Alrededor de un 25% del magnesio filtrado es reabsorbido en el túbulo contorneado proximal. Los mecanismos de regulación de la eliminación renal de magnesio tienen lugar sobre todo en la rama ascendente del asa de Henle y en menor cantidad en el túbulo contorneado distal. Aunque se han descubierto transportadores específicos de magnesio, su regulación es desconocida.

MECANISMOS DE ACIDIFICACIÓN Y CONCENTRACIÓN

La acidificación y la concentración se exponen con mayor detalle en las secciones que tratan la acidosis tubular renal y la diabetes insípida nefrogénica, respectivamente (v. caps. 529 y 530).

DESARROLLO DE LA FUNCIÓN TUBULAR

La capacidad de transporte tubular en los neonatos (en especial en los prematuros) y en los lactantes de menor edad es inferior a la de los adultos. Aunque la nefrogénesis (la formación de nuevas unidades glomerulares/tubulares) se completa alrededor de la semana 36 de gestación, la función tubular continúa madurando de forma significativa durante la lactancia. En los lactantes es normal encontrar inmadurez tubular renal, una filtración glomerular baja, un gradiente de concentración reducido y una escasa respuesta a la hormona antidiurética. Todos estos factores pueden afectar a los mecanismos de regulación del agua, de los solutos y electrólitos y a la homeostasis del equilibrio acidobásico, en especial durante la fase aguda de la enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Avni EF, Vandenhoute K, Devriendt A, et al: Update on congenital nephrotic syndromes and the contribution of US, *Pediatr Radiol* 41:76-81, 2011.

Benoit G, Machuca E, Antignac C: Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations, *Pediatr Nephrol* 25(9):1621-1632, 2010.

Büscher AK, Weber S: Educational paper: the podocytopathies, *Eur J Pediatr* 171:1151-1160, 2012.

Jalanko H, Holmberg C: Congenital nephrotic syndrome. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelberg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 601-620.

Jefferson JA, Nelson PJ, Najafian B, et al: Podocyte disorders: core curriculum 2011, *Am J Kidney Dis* 58:666-677, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Baum M: Renal tubular development. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelberg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 65-94.

Baum M: Developmental changes in proximal tubule NaCl transport, *Pediatr Nephrol* 23:185-194, 2008.

booksmedicos.org

Capítulo 529

Acidosis tubular renal

Rajasree Sreedharan y Ellis D. Avner

La acidosis tubular renal (ATR) es un trastorno caracterizado por acidosis metabólica con desequilibrio aniónico (hiperclorémico) en presencia de una tasa de filtración glomerular normal o casi normal. Existen 4 tipos principales: ATR distal clásica (tipo I), ATR proximal (tipo II), ATR distal y proximal combinadas (tipo III) y ATR hiperpotasémica (tipo IV). La ATR proximal se debe a una reabsorción defectuosa de bicarbonato y la ATR distal a un deterioro de la secreción ácida. Cualquiera de estos trastornos puede ser hereditario y persistir desde el nacimiento, o ser un trastorno adquirido, que es la forma más frecuente en la práctica clínica.

ACIDIFICACIÓN NORMAL DE LA ORINA

Los riñones contribuyen al equilibrio acidobásico mediante la reabsorción del bicarbonato (HCO_3^-) filtrado y la excreción de iones hidrógeno (H^+) producidos a diario. La secreción de iones hidrógeno desde las células tubulares a la luz tubular es esencial para la reabsorción de HCO_3^-, la formación de acidez titulable (H^+ unido a tampones como HPO_4^{2-}) y la formación de iones amonio (NH_4^+). Todo el bicarbonato filtrado debe ser absorbido antes de que los iones H^+ de la dieta se excreten porque la pérdida de HCO_3^- filtrado es equivalente a la adición de H^+ al organismo. Alrededor del 90% del bicarbonato filtrado se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal y el 10% restante en los segmentos distales, principalmente en la rama gruesa ascendente y en el túbulo colector extramedular (fig. 529-1). En el túbulo contorneado proximal y en la rama gruesa ascendente del asa de Henle, el H^+ del agua es secretado por el intercambiador Na^+-H^+ en la membrana luminal. Los H^+ se combinan con el bicarbonato filtrado formando H_2CO_3 que se descompone en agua y CO_2 en presencia de la anhidrasa carbónica (AC) IV. El CO_2 difunde libremente de vuelta al interior de las células, donde se combina con OH^- (del H_2O) para formar HCO_3^- en presencia de AC II y retorna a la circulación sistémica a través del cotransportador Na^+-HCO_3^- situado en la membrana basolateral de las células. En el túbulo colector, los H^+ se secretan a la luz mediante H^+ATPasa (adenosina trifosfatasa) y el HCO_3^- vuelve a la circulación sistémica mediante el intercambiador HCO_3^--Cl^- localizado en la membrana basolateral. El exceso de H^+ secretado proximal y distalmente del HCO_3^- filtrado se excreta en la orina como ácido titulable o como NH_4^+.

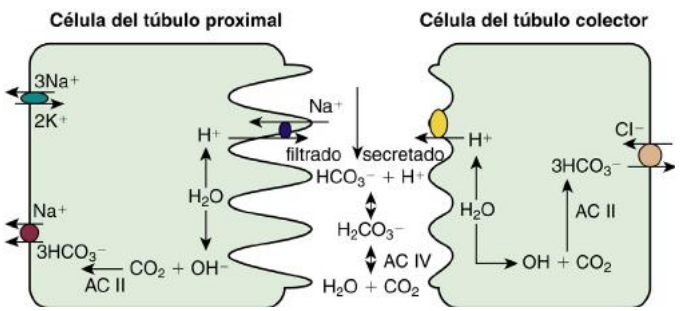

Figura 529-1 Principales procesos luminales celulares en la regulación ácido-base en las células del túbulo proximal y del túbulo colector. En el túbulo proximal los iones H^+ procedentes de la descomposición del H_2O son secretados hacia la luz a través de un intercambiador Na^+/H^+, y el HCO_3^- formado por la combinación de OH^- (de la descomposición del H_2O) con CO_2 en presencia de anhidrasa carbónica (AC) II retorna a la circulación sistémica mediante un cotransportador Na^+-$3HCO_3^-$. Del mismo modo, en el túbulo colector, los iones H^+ son secretados a la luz por una H^+-ATPasa (adenosina trifosfato) activa y el HCO3$^-$ retorna a la circulación sistémica mediante un transportador HCO3$^-$-Cl$^-$. Los iones H^+ secretados en la luz se combinan con el HCO_3^- filtrado para formar ácido carbónico (H_2CO_3) y después CO_2 y H_2O en presencia de AC IV, que se reabsorbe de forma pasiva. *(Adaptada de Rose BD, Post TW:* Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, *5.ª ed., Nueva York, 2001, McGraw-Hill.)*

529.1 Acidosis tubular renal proximal (tipo II)

Rajasree Sreedharan y Ellis D. Avner

PATOGENIA

La ATR proximal puede ser hereditaria y persistir desde el nacimiento o constituir un fenómeno transitorio durante la lactancia. Aunque es infrecuente, puede ser primaria y aislada. La ATR proximal forma parte de un trastorno generalizado del transporte en el túbulo proximal, denominado **síndrome de Fanconi,** que se caracteriza por la presencia de proteinuria de bajo peso molecular, glucosuria, fosfaturia, aminoaciduria y ATR proximal. Las causas de ATR proximal (ATRp) y de síndrome de Fanconi se exponen en la tabla 529-1. Muchas de estas entidades etiológicas son enfermedades hereditarias. Además de la **cistinosis** y el **síndrome de Lowe,** a continuación se exponen la ATRp autosómica y recesiva. Otras formas hereditarias del síndrome de Fanconi son la **galactosemia** (v. cap. 87.2), la **intolerancia hereditaria a la fructosa** (v. cap. 87.3), la **tirosinemia** (v. cap. 85.2) y la **enfermedad de Wilson** (v. cap. 357.2). La **enfermedad de Dent,** o nefrolitiasis ligada al cromosoma X, se expone en el capítulo 531.3. En los niños, una causa importante de síndrome de Fanconi secundario es la exposición a ifosfamida, un compuesto que forma parte de distintas pautas de tratamiento del tumor de Wilms y de otros tumores sólidos.

Enfermedad autosómica recesiva

La **ATRp autosómica recesiva aislada** se debe a mutaciones en el gen que codifica el cotransportador de bicarbonato sódico NBC1. Se manifiesta por anomalías oculares (queratopatía en banda, cataratas y glaucoma, que con frecuencia conducen a ceguera), talla baja, defectos del esmalte dental, deterioro cognitivo y a veces calcificación de los ganglios basales junto con ATRp. El patrón hereditario autosómico dominante se ha identificado en un solo linaje con nueve miembros que presentaban acidosis metabólica hiperclorémica, capacidad normal para acidificar la orina, función renal normal y retraso del crecimiento.

Cistinosis

La **cistinosis** es una enfermedad sistémica producida por un defecto en el metabolismo de la cistina, que conlleva la acumulación de cristales de cistina en la mayor parte de los órganos principales del cuerpo, entre los que se incluyen el riñón, el hígado, el ojo y el cerebro. Su incidencia es de 1:100.000-1:200.000. En ciertas poblaciones, como en los canadienses de origen francés, la incidencia es mucho mayor. Se han descrito al menos 3 formas clínicas distintas. Los niños con la forma más grave de la enfermedad (*cistinosis nefropática* o *infantil*) se presentan en los primeros 2 años de vida con una grave disfunción tubular y con retraso del crecimiento. Sin tratamiento, la evolución es hacia la insuficiencia renal terminal al final de la primera década de vida. En los adolescentes se manifiesta una forma más leve de la enfermedad, caracterizada por alteraciones tubulares menos graves y una progresión más lenta a la insuficiencia renal. En los adultos es posible observar una forma benigna de la enfermedad sin daño renal.

La cistinosis se debe a mutaciones del gen *CTNS,* que codifica la síntesis de una proteína recientemente descubierta, la cistinosina. Se cree que la cistinosina es un transportador de cistina lisosómico dependiente de H^+. Los estudios fenotípicos y genotípicos demuestran que los pacientes con cistinosis nefropática grave presentan mutaciones que conducen a la pérdida funcional total de la cistinosina. Los pacientes con las formas más leves de la enfermedad presentan mutaciones que conducen a la expresión de una proteína con función parcial. Los pacientes con cistinosis nefropática se presentan con **manifestaciones clínicas** que reflejan la marcada disfunción tubular y el síndrome de Fanconi acompañante, entre las que se incluyen poliuria, polidipsia, retraso del crecimiento y raquitismo. Es frecuente encontrar un síndrome febril que puede deberse a deshidratación o a la disminución de la sudoración. Los pacientes por lo general son rubios y poseen una piel clara, debido a la disminución de la pigmentación. Las presentaciones oculares incluyen fotofobia, retinopatía y disminución de la agudeza visual. Los pacientes también pueden desarrollar hipotiroidismo, hepatoesplenomegalia y retraso de la maduración sexual. La fibrosis tubulointersticial progresiva conduce invariablemente a insuficiencia renal.

booksmedicos.org

Tabla 529-1 Causas frecuentes de acidosis tubular renal

ACIDOSIS TUBULAR RENAL PROXIMAL

Primaria

Esporádica

Hereditaria

- Enfermedad renal hereditaria (Fanconi idiopático)
  - Esporádica (más frecuente)
  - Autosómica dominante
  - Autosómica recesiva
  - Ligada al cromosoma X (enfermedad de Dent)
- Síndromes hereditarios
  - Cistinosis
  - Tirosinemia tipo I
  - Galactosemia
  - Distrofia oculocerebral (síndrome de Lowe)
  - Enfermedad de Wilson
- Intolerancia hereditaria a la fructuosa

Secundaria

Enfermedad renal intrínseca

- Enfermedades autoinmunes (síndrome de Sjögren)
- Nefropatía hipopotasémica
- Rechazo de trasplante renal

Enfermedad hematológica

- Mieloma

Fármacos

- Gentamicina
- Cisplatino
- Ifosfamida
- Valproato sódico

Metales pesados

- Plomo
- Cadmio
- Mercurio

Compuestos orgánicos

- Tolueno

Nutricional

- Kwashiorkor

Hormonal

- Hiperparatiroidismo primario

ACIDOSIS RENAL TUBULAR DISTAL

Primaria

Esporádica

Hereditaria

- Enfermedades renales hereditarias
  - Autosómica dominante
  - Autosómica recesiva
  - Autosómica recesiva con hipoacusia temprana
  - Autosómica recesiva con hipoacusia tardía
- Síndrome hereditario asociado a acidosis tubular renal tipo I
  - Síndrome de Marfan
  - Síndrome de Wilson
  - Síndrome de Ehlers-Danlos
- Hipercalciuria familiar

Secundaria

Renal intrínseca

- Nefritis intersticial
- Pielonefritis
- Rechazo de trasplante
- Nefropatía de células falciformes
- Nefritis lúpica
- Nefrocalcinosis
- Riñón en esponja medular

Urológico

- Uropatía obstructiva
- Reflujo vesicoureteral
- Hepático
- Cirrosis

Toxinas o medicamentos

- Anfotericina B
- Litio
- Tolueno
- Cisplatino

ACIDOSIS TUBULAR RENAL HIPERPOTASÉMICA

Primaria

Esporádica

Genética

- Hipoaldosteronismo
- Enfermedad de Addison
- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Seudohipoaldosteronismo (tipo I o II)

Secundaria

Urológica

- Uropatía obstructiva

Intrínseca renal

- Pielonefritis
- Nefritis intersticial

Sistémica

- Diabetes mellitus
- Nefropatía de células falciformes

Fármacos

- Trimetoprima/sulfametoxazol
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
- Ciclosporina
- Heparinización prolongada

Enfermedad de Addison

Se debe sospechar el **diagnóstico** de cistinosis ante un paciente con cristales de cistina en la córnea y se confirma midiendo el nivel elevado de cistina intraleucocitaria. En familias con riesgo de padecer la enfermedad es posible efectuar un diagnóstico prenatal.

El **tratamiento** de la cistinosis está dirigido a la corrección de las alteraciones metabólicas derivadas del síndrome de Fanconi o de la insuficiencia renal crónica. El tratamiento específico consiste en la administración de **cisteamina,** un compuesto que se une a la cistina, la transforma en cisteína y facilita su salida del interior de los lisosomas, lo que reduce de este modo los niveles tisulares de cistina. La cisteamina v.o. no alcanza concentraciones terapéuticas oculares, por lo que es necesaria asociarla en colirio. La instauración temprana del tratamiento puede impedir o retrasar el deterioro de la función renal. Los pacientes que presentan retraso del crecimiento que no mejora con cisteamina se pueden beneficiar del tratamiento con hormona de crecimiento. El trasplante renal es una opción terapéutica en aquellos pacientes que desarrollan insuficiencia renal. Si la supervivencia es larga se ponen de manifiesto nuevas complicaciones, como alteraciones del sistema nervioso central, debilidad muscular, disfagia e insuficiencia pancreática. No queda claro si el tratamiento a largo plazo con cisteamina reduce estas complicaciones.

Síndrome de Lowe

El **síndrome de Lowe** *(síndrome oculocerebrorrenal de Lowe)* es una rara enfermedad ligada al cromosoma X que se caracteriza por la presencia de cataratas congénitas, retraso mental y síndrome de Fanconi. La enfermedad está causada por mutaciones del gen *OCRL1,* que codifica la síntesis de la proteína 5-fosfatasa fosfatidilinositol polifosfato. Se cree que las alteraciones observadas en el síndrome de Lowe son secundarias a un defecto en el transporte de vesículas en el interior del aparato de Golgi. Los riñones presentan cambios tubulointersticiales inespecíficos, engrosamiento de la membrana basal glomerular y alteraciones mitocondriales en el túbulo proximal.

Los pacientes con síndrome de Lowe se presentan por lo general durante el período de lactancia con cataratas, retraso del crecimiento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

progresivo, hipotonía y síndrome de Fanconi. Es frecuente detectar proteinuria importante. Durante el curso de la enfermedad es frecuente que desarrollen ceguera e insuficiencia renal. También se observan trastornos de la conducta característicos, entre los que se incluyen ataques de histeria, comportamiento obstinado, conducta estereotípica (conductas reiterativas) y obsesiones. No existe ningún tratamiento específico para las alteraciones renales o neurológicas. Por lo general, es necesario el tratamiento quirúrgico de las cataratas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ATR PROXIMAL Y DEL SÍNDROME DE FANCONI

Los pacientes con ATR proximal aislada, ya sea hereditaria o esporádica, se presentan con retraso del crecimiento en el primer año de vida junto con poliuria, deshidratación (secundaria a la eliminación excesiva de sodio), anorexia, vómitos, estreñimiento e hipotonía. Los pacientes con síndrome de Fanconi primario presentan además síntomas derivados de la eliminación de fosfato, como raquitismo. Cuando estos trastornos aparecen en el contexto de una enfermedad sistémica, se observan los síntomas y signos propios de la enfermedad subyacente. *También es posible encontrar acidosis metabólica sin intervalo aniónico*. El análisis de orina de los pacientes con ATR proximal aislada no suele presentar alteraciones. El pH urinario es ácido (<5,5) ya que los mecanismos de acidificación distales no se encuentran alterados en estos pacientes. En los pacientes con síndrome de Fanconi se observan grados variables de fosfaturia, aminoaciduria, glucosuria, uricosuria, así como un aumento de los niveles urinarios de sodio o potasio. Según la enfermedad subyacente, en ocasiones se pueden encontrar signos de insuficiencia renal crónica, como la elevación de los niveles de creatinina sérica.

529.2 Acidosis tubular renal distal (tipo I)

Rajasree Sreedharan y Ellis D. Avner

PATOGENIA

La ATR distal puede ser esporádica o hereditaria. También puede presentarse como una complicación de las enfermedades hereditarias o adquiridas de los túbulos distales. Los factores etiológicos, primarios o secundarios de la ATR distal, pueden dañar o alterar el funcionamiento de uno o más de los transportadores o de las proteínas encargadas del proceso de acidificación, entre las que se incluyen la H^+/ATPasa, los intercambiadores aniónicos de HCO_3^-/Cl^- o los componentes del sistema de la aldosterona. Debido a la alteración en la eliminación del ion hidrógeno, el pH urinario no puede reducirse por debajo de 5,5, a pesar de existir una acidosis metabólica importante. La pérdida de bicarbonato sódico distalmente, debida a la falta de iones H^+ para unirse en la luz tubular (v. fig. 529-1), provoca un aumento de la absorción de cloruro e hipercloremia. La incapacidad para secretar H^+ se compensa mediante un aumento de la secreción distal de K^+, lo que conduce a hipopotasemia. Por lo general suele existir **hipercalciuria,** que puede dar lugar a nefrocalcinosis y nefrolitiasis. La acidosis metabólica crónica también altera la eliminación urinaria de citrato. La **hipocitraturia** a su vez aumenta el riesgo de formación de depósitos cálcicos tubulares. Debido a la movilización de algunos componentes orgánicos del hueso para servir como tamponadores frente a la acidosis crónica, es frecuente encontrar algún tipo de patología ósea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ATR distal comparte características con la ATR proximal, como acidosis metabólica sin intervalo aniónico y retraso del crecimiento. Sin embargo, los signos distintivos de la ATR distal son la presencia de nefrocalcinosis e hipercalciuria. No se suelen observar las pérdidas elevadas de bicarbonato y de fosfato características de la ATR proximal en la ATR distal. Las causas de ATR distal primaria y secundaria se enumeran en la tabla 529-1. Aunque las formas hereditarias son poco frecuentes, es posible encontrar 3 formas específicas de ATR distal hereditaria, entre las que se incluye una forma autosómica recesiva asociada a hipoacusia neurosensorial.

El **riñón en esponja medular,** poco frecuente en niños, es un trastorno esporádico más común en adultos. Se caracteriza por la dilatación quística de las porciones terminales de los túbulos colectores cuando penetran en las pirámides renales. Los estudios ecográficos suelen revelar nefrocalcinosis medular. Aunque en estos pacientes la función renal no se deteriora durante la vida adulta, es posible que desarrollen complicaciones como nefrolitiasis, pielonefritis, hipostenuria (incapacidad de concentrar la orina) y ATR distal. Este trastorno se ha descrito en asociación con el síndrome de Beckwith-Wiedemann y con la hemihipertrofia.

529.3 Acidosis tubular renal hiperpotasémica (tipo IV)

Rajasree Sreedharan y Ellis D. Avner

PATOGENIA

La ATR tipo IV se debe a la producción defectuosa de aldosterona *(hipoaldosteronismo)* o a una respuesta renal defectuosa a la misma *(seudohipoaldosteronismo)*. La acidosis se debe a que la aldosterona ejerce un efecto directo sobre la H^+/ATPasa responsable de la secreción de hidrógeno. La aldosterona también ejerce una potente acción estimuladora sobre la secreción de potasio en el túbulo colector, por lo que la ausencia de aldosterona provoca hiperpotasemia. El equilibrio acidobásico se ve aún más comprometido por la inhibición de la producción renal de amoníaco y, por tanto, de la eliminación de H^+. El hipoaldosteronismo es por lo general secundario a enfermedades de la glándula suprarrenal, como la enfermedad de Addison o algunas formas de hiperplasia suprarrenal congénita. En los niños, la causa más frecuente de ATR tipo IV es la falta de respuesta a la aldosterona, que puede ser transitoria durante un episodio de pielonefritis aguda o de obstrucción urinaria aguda, o bien crónica como en los lactantes y en los niños con antecedentes de uropatía obstructiva. En esta última situación, los pacientes pueden presentar una hiperpotasemia significativa, con una función renal normal o mínimamente alterada. Se han descrito formas hereditarias poco frecuentes de ATR tipo IV.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con ATR tipo IV pueden presentan retraso del crecimiento en los primeros años de vida. Es frecuente encontrar poliuria y deshidratación (como consecuencia de la pérdida de sal) y es excepcional que la hiperpotasemia alcance niveles incompatibles con la vida, excepto en algunos casos de seudohipoaldosteronismo tipo I. Los pacientes con uropatía obstructiva pueden debutar de forma aguda con signos y síntomas de pielonefritis como fiebre, vómitos y orina maloliente. Las pruebas complementarias revelan la existencia de una acidosis metabólica hiperpotasémica sin intervalo aniónico y de una orina que puede ser ácida o básica. El aumento de la cantidad de sodio en orina junto al nivel de potasio anormalmente bajo en la misma reflejan la ausencia de acción de la aldosterona.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA ACIDOSIS TUBULAR RENAL

Ante un paciente con sospecha de ATR, en primer lugar se debe confirmar la presencia de acidosis metabólica con intervalo aniónico normal, se deben identificar las alteraciones electrolíticas, evaluar la función renal y descartar otras causas de pérdida de bicarbonato como el síndrome diarreico (v. cap. 55). La acidosis metabólica asociada a la deshidratación secundaria producida por un síndrome diarreico es muy frecuente y por lo general mejora una vez corregida la pérdida de volumen. En pacientes con diarrea prolongada se pueden agotar las reservas de bicarbonato y la acidosis metabólica puede persistir a pesar de una adecuada reposición del volumen. En pacientes con antecedentes de diarrea grave y sospecha de ATR, la evaluación diagnóstica debería posponerse varios días para permitir la recuperación de las reservas de bicarbonato. Si la acidosis persistiera unos días a pesar de haber adoptado estas medidas, estaría indicado realizar pruebas complementarias adicionales.

Se debe monitorizar el nivel de electrólitos séricos, de nitrógeno ureico en sangre, de calcio, de fósforo, de creatinina, así como el pH en sangre

booksmedicos.org

obtenida mediante venopunción. Una técnica de extracción demasiado traumática (como en las muestras obtenidas mediante punciones en el talón), la extracción de pequeños volúmenes de sangre en tubos de muestra «para adultos» o bien el retraso en el transporte de la muestra a temperatura ambiente puede dar lugar a unos valores de bicarbonato equivocadamente bajos, a menudo asociados a unos niveles elevados de potasio sérico. La acidosis hiperpotasémica verdadera es compatible con el diagnóstico de ATR tipo IV, mientras que el hallazgo de un nivel de potasio normal o disminuido es más sugerente de ATR tipo I o II. El **intervalo aniónico en sangre** se calcula mediante la siguiente fórmula: $[Na^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$. Un valor <12 indica la ausencia de un intervalo aniónico. Un valor >20 es muy sugestivo de la presencia de intervalo aniónico, en cuyo caso se deben descartar otros diagnósticos (acidosis láctica, errores innatos del metabolismo, ingesta de toxinas). Si se observa taquipnea, una gasometría ayuda a descartar la presencia de un trastorno acidobásico mixto que afecte principalmente tanto a los componentes respiratorios como metabólicos. En la historia clínica es esencial recoger una anamnesis detallada, prestando una atención especial a los detalles del crecimiento y del desarrollo e interrogando sobre el padecimiento de un síndrome diarreico reciente o recidivante. También se debe investigar la existencia de antecedentes familiares de retraso mental, de fallo de medro, de insuficiencia renal terminal, de fallecimiento de lactantes o de abortos espontáneos. La exploración física debe centrarse en determinar los parámetros de crecimiento, en valorar el volumen hídrico y en detectar la presencia de cualquier característica dismórfica que pudiera indicar la presencia de un síndrome subyacente.

Tras confirmar la presencia de acidosis metabólica sin intervalo aniónico, el pH urinario puede ayudar a diferenciar las causas distales de las proximales. Un pH urinario <5,5 en presencia de acidosis sugiere la existencia de ATR proximal, mientras que los pacientes con ATR distal típicamente poseen un pH urinario >6. El **intervalo aniónico en orina** ($[Na^+$ urinario + K^+ urinario] - Cl^- urinario) se calcula en ocasiones para confirmar el diagnóstico de ATR distal. Un intervalo positivo indica un déficit en la formación de amoníaco, lo que apunta la posibilidad de una ATR distal. Un intervalo negativo es consistente con la pérdida de bicarbonato en el túbulo proximal (con la pérdida de bicarbonato de origen gastrointestinal). También se debe realizar un análisis de orina para evaluar la existencia de glucosuria, proteinuria o hematuria, lo que indicaría la presencia de disfunción o de una alteración tubular más generalizada. La hipercalciuria se identifica midiendo los niveles de calcio y de creatinina en una muestra de orina obtenida de forma aleatoria o bien en una recogida de 24 horas. Se debe realizar una ecografía renal para identificar alteraciones estructurales subyacentes como la uropatía obstructiva y para determinar la presencia de nefrocalcinosis (fig. 529-2).

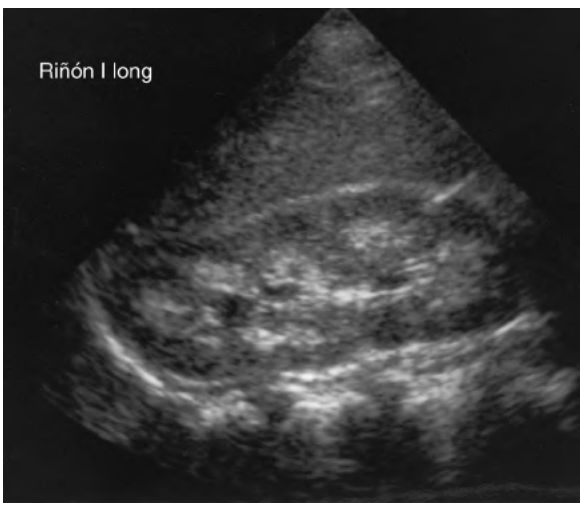

Figura 529-2 Ecografía renal de un niño con acidosis tubular renal distal que muestra la presencia de nefrocalcinosis medular.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El pilar del tratamiento de todos los tipos de ATR consiste en la reposición de bicarbonato. Los pacientes con ATR proximal requieren a menudo cantidades elevadas de bicarbonato, hasta de 20 mEq/kg/24 h en forma de solución de bicarbonato sódico o de citrato sódico (soluciones Bicitra o Shohl). El requerimiento básico de bicarbonato en los distintos tipos de ATR distal consiste en 2-4 mEq/kg/24 h, aunque se debe individualizar cada caso. Los pacientes con síndrome de Fanconi requieren por lo general suplementos de fosfato. Los pacientes con ATR distal deben ser monitorizados para evaluar el posible desarrollo de hipercalciuria. En aquellos casos con hipercalciuria sintomática (acompañada de episodios recidivantes de hematuria macroscópica), o en los que desarrollan nefrocalcinosis o nefrolitiasis, está indicado el tratamiento con diuréticos tiazídicos para disminuir la eliminación de calcio urinario. Los pacientes con ATR hiperpotasémica (tipo IV) pueden requerir tratamiento crónico con resinas de intercambio sodio-potasio (kayexalato).

El pronóstico depende en gran medida de la naturaleza de la enfermedad subyacente. El ritmo de crecimiento mejorará una vez instaurado el tratamiento de la ATR proximal o distal aislada, no asociada a enfermedad sistémica alguna, siempre y cuando los niveles de bicarbonato sistémico se mantengan dentro de un rango normal. Los pacientes que padecen una enfermedad sistémica y síndrome de Fanconi, pueden presentar retraso del crecimiento, raquitismo y los signos y síntomas propios de la enfermedad de base.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

529.4 Raquitismo asociado a acidosis tubular renal

Russell W. Chesney

Se puede observar raquitismo en la ATR primaria, particularmente en la ATR proximal o tipo II. La hipofosfatemia y la fosfaturia son frecuentes en la acidosis tubular renal, que también se caracteriza por presentar acidosis metabólica hiperclorémica, bicarbonaturia de grado variable y con frecuencia también hipercalciuria e hiperpotasuria. En la ATR distal tipo I se observa por lo general desmineralización ósea sin raquitismo manifiesto. Este trastorno del metabolismo óseo se acompaña de dolor óseo, de retraso del crecimiento, de osteopenia y de la producción ocasional de fracturas patológicas. La acidosis metabólica aguda en los animales con déficit de vitamina D dificulta la conversión de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) a 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25[OH]_2D$), lo que se traduce en la disminución del nivel de este metabolito activo; mientras que en los pacientes con cualquier forma de ATR, los niveles circulantes de $1,25(OH)_2D$ no se encuentran alterados. En los pacientes con ATR que presentan insuficiencia renal crónica, dichos niveles se encuentran a menudo disminuidos en relación con el grado de deterioro renal.

La desmineralización ósea observada en la ATR distal probablemente se relacione con la disolución de la masa ósea, ya que el carbonato cálcico presente en el hueso actúa como tampón frente a la acidosis metabólica, que en los pacientes con ATR es secundaria a la acumulación de iones hidrógeno.

La administración de bicarbonato en cantidad suficiente para compensar la acidosis detiene la pérdida de masa ósea y la hipercalciuria que se observan con frecuencia en la ATR distal. El tratamiento del raquitismo en la ATR proximal consiste en la administración conjunta de bicarbonato y de suplementos de fosfato vía oral. Pueden estar indicadas dosis de fosfato similares a las que se utilizan en la hipofosfatemia familiar o en el síndrome de Fanconi. La administración de vitamina D es necesaria para contrarrestar el hiperparatiroidismo secundario derivado del tratamiento oral con fosfato. Después del tratamiento, el crecimiento en los pacientes con ATR tipo II (proximal) es mayor que en los pacientes con síndrome de Fanconi primario. Asimismo, puede evidenciarse una «osteomalacia doble» cuando los pacientes con cualquier tipo de ATR tienen también déficit de vitamina D.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alper SL: Familial renal tubular acidosis, *J Nephrol* 23(Suppl 16):S57-S76, 2012.

Batlle D, Haque SK: Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis, *Nephrol Dial Transplant* 27:3691-3704, 2012.

Fry AC, Karet FE: Inherited renal acidoses, *Physiology (Bethesda)* 22:202-211, 2007.

Gahl WA: Cystinosis. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelberg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 1019-1038.

Hoorn EJ: Renal tubular disorders: from proteins to patients, *Clin Biochem* 44:503-504, 2011.

Igarashi T: Fanconi syndrome. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelberg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 1039-1068.

Magen D, Berger L, Coady MJ, et al: A loss-of-function mutation in NaPi-IIa and renal Fanconi's syndrome, *N Engl J Med* 362(12):1102-1108, 2010.

Nesterova G, Gahl WA: Cystinosis: the evolution of a treatable disease, *Pediatr Nephrol* 28:51-59, 2013.

Prie D, Friedlander G: Genetic disorders of renal phosphate transport, *N Engl J Med* 362:2399-2409, 2010.

Quigley R: Renal tubular acidosis. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelberg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 979-1004.

Walsh SB, Unwin RJ: Renal tubular disorders, *Clin Med* 12:476-479, 2012.

Wappner RS: Lowe syndrome. In GeneClinics: Clinical Genetic Information Resource (database online), http://www.geneclinics.org/.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 530

Diabetes insípida nefrogénica

Rajasree Sreedharan y Ellis D. Avner

La diabetes insípida nefrogénica (DIN) es un trastorno adquirido, y rara vez congénito, del metabolismo del agua, que se caracteriza por la incapacidad para concentrar la orina incluso en presencia de hormona antidiurética (ADH). El patrón de herencia más frecuente en la DIN congénita es recesivo ligado al cromosoma X. Es poco frecuente encontrar mujeres con la enfermedad, supuestamente debido a una inactivación parcial del cromosoma X. Alrededor del 10% de los casos de DIN se heredan como trastornos autosómicos recesivos o dominantes, que afectan por igual a varones y a mujeres. El fenotipo clínico de las formas autosómicas recesivas es parecido al observado en las formas ligadas al cromosoma X. No son infrecuentes las formas secundarias (adquiridas) de DIN, ya sean parciales o completas, y se observan en cualquier trastorno que afecte a la función tubular renal, entre los que se incluyen las distintas formas de uropatía obstructiva, la insuficiencia renal aguda o crónica, las enfermedades renales quísticas, las nefritis intersticiales, la nefrocalcinosis o las nefropatías tóxicas secundarias a hipopotasemia, hipercalcemia, litio o anfotericina B.

PATOGENIA

La capacidad para concentrar la orina (y por tanto para reabsorber agua) requiere la presencia de un gradiente de concentración adecuado en la médula renal y la capacidad para modular la permeabilidad al agua en el túbulo colector. Esta última acción se encuentra mediada por la ADH (también denominada arginina vasopresina [AVP]), una hormona sintetizada en el hipotálamo y almacenada en la hipófisis posterior. En condiciones basales, el túbulo colector es impermeable al agua. Sin embargo, ante un aumento de la osmolaridad sérica (detectada por los osmorreceptores hipotalámicos) y/o una hipovolemia importante, se produce la liberación de ADH a la circulación sistémica. La ADH liberada se une a su receptor, vasopresina V_2 (AVPR2), localizado en la membrana basal lateral de la célula del túbulo colector. Tras la unión entre la hormona y su receptor, se activa una cascada dependiente de la adenosina monofosfato cíclica (AMPc), que induce el traslado de los canales de agua existentes (acuaporina 2 [AQP2]) hasta la membrana luminal del túbulo colector, y lo hacen permeable al agua.

Los defectos del gen *AVPR2* son los causantes de la forma de DIN más frecuente, la ligada al cromosoma X. En los pacientes afectos con las formas autosómicas dominante y recesiva menos frecuentes, se han identificado mutaciones en el gen *AQP2*. Se puede realizar un diagnóstico prenatal en aquellas familias en las que exista riesgo de padecer DIN ligada al cromosoma X. Los pacientes con DIN secundaria pueden presentar resistencia a la ADH debido a la expresión defectuosa de los canales de agua (acuaporina), como ocurre en la intoxicación por litio. La resistencia secundaria a la ADH suele ocurrir como resultado de la pérdida del gradiente medular hipertónico, debido a la eliminación de solutos en la orina o a daño tubular, lo que acaba en incapacidad para reabsorber sodio o urea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con DIN congénita presentan de manera típica tras el nacimiento poliuria masiva, hipovolemia, hipernatremia e hipertermia. Es frecuente que se acompañe de irritabilidad y llanto, y también se puede observar estreñimiento y un aumento de peso inadecuado. Los pacientes pueden padecer retraso del desarrollo o retraso mental como consecuencia de los múltiples episodios de deshidratación hipernatrémica. La enuresis, un signo frecuente, se debe al gran volumen de orina existente. Los pacientes presentan a menudo disminución del apetito y escasa ingesta de alimentos debido a la necesidad de una elevada ingesta de agua. Sin embargo, las alteraciones del crecimiento no se corrigen a pesar de un aporte adecuado de suplementos calóricos. Los pacientes con DIN congénita también desarrollan alteraciones de conducta como hiperactividad y déficit de la memoria reciente. Los pacientes con la forma secundaria de la enfermedad cursan sobre todo con hipernatremia y poliuria, debutan más tarde que los que padecen la forma congénita y presentan con menor frecuencia retrasos del desarrollo o alteraciones de conducta.

DIAGNÓSTICO

En un lactante varón, el diagnóstico se sospecha por la presencia de poliuria, hipernatremia y orina diluida. A continuación se debe determinar la osmolaridad sérica y la urinaria. **Si la osmolaridad sérica es igual o superior a 290 mOsm/kg con una osmolaridad urinaria <290 mOsm/kg, no es necesario realizar una prueba de privación de agua.** El diagnóstico diferencial con la **diabetes insípida central** se realiza confirmando la falta de respuesta a la ADH (típico de la DIN) mediante la administración de vasopresina (10-20 μg por vía intranasal) seguida de determinaciones horarias de la osmolaridad sérica y urinaria durante 4 horas. En los pacientes con diabetes insípida «parcial» o secundaria, en los que la osmolaridad sérica inicial puede ser <290 mOsm/kg, sí está indicado practicar una prueba de privación de agua. Tras la restricción del aporte de líquidos se practican determinaciones de la osmolaridad sérica y urinaria hasta que ésta alcanza valores >290 mOsm/kg; después se administra vasopresina con la pauta vista anteriormente. La prueba de privación de agua se debe interrumpir antes de tiempo en caso de que el descenso de peso corporal sea >3%. Ante la sospecha o la confirmación de DIN se debe recoger una detallada historia clínica que valore la posible exposición a sustancias tóxicas, se debe estudiar la función renal mediante la determinación de la concentración sérica de creatinina y de nitrógeno ureico en sangre y se debe realizar un estudio ecográfico renal que descarte la presencia de uropatía obstructiva o de enfermedad quística. Debido al elevado volumen de orina, los pacientes con DIN congénita pueden presentar *hidronefrosis no obstructiva* de grado variable.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la DIN incluye el mantenimiento de un adecuado aporte de líquidos así como un libre acceso al agua, la disminución de la producción de orina a través de la limitación de la carga de solutos con una dieta hiposódica e hipoosmolar, y la administración de fármacos que disminuyan la producción de orina. En los lactantes, se recomienda el empleo de leche materna o de fórmulas bajas en solutos como Similac PM 60/40. En la mayoría de los lactantes es necesario practicar una gastrostomía o proceder a la alimentación por sonda nasogástrica para garantizar una administración adecuada de líquidos durante el día y la noche. La ingesta de sodio en los pacientes mayores debe ser <0,7 mEq/kg/24 h. Los diuréticos tiazídicos (2-3 mg/kg/24 h de hidroclorotiazida) resultan útiles para estimular la eliminación de sodio y la reabsorción de agua en el túbulo proximal. El empleo de diuréticos ahorradores de potasio, en especial amilorida (0,3 mg/kg/24 h repartido en 3 dosis), suele estar indicado. Los pacientes que no responden al tratamiento diurético aislado se pueden beneficiar de la asociación de indometacina (2 mg/kg/24 h), que ejerce un efecto aditivo sobre la disminución de eliminación de agua en algunos pacientes. En estos casos se debe monitorizar atentamente la función renal, ya que el tratamiento prolongado con indometacina puede deteriorarla. Los pacientes con DIN secundaria no siempre necesitan tratamiento médico pero deberían tener un acceso libre al agua. En estos casos de DIN secundaria, es necesaria la monitorización de los electrólitos séricos y del estado volumétrico, en especial en aquellos períodos en los que se superpongan enfermedades agudas.

La prevención de los episodios recidivantes de deshidratación y de hipernatremia en los pacientes con DIN congénita ha mejorado significativamente el pronóstico de su desarrollo neurológico. Sin embargo, las alteraciones de conducta siguen constituyendo un problema en estos pacientes. El uso crónico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos puede conducir a estos pacientes a la insuficiencia renal. El pronóstico de los pacientes con DIN secundaria depende de la enfermedad subyacente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Babey M, Kopp P, Robertson GL: Familial forms of diabetes insipidus: clinical and molecular characteristics, *Nat Rev Endocrinol* 7:701-714, 2011.

Bichet DG: V2R mutations and nephrogenic diabetes insipidus, *Prog Mol Biol Transl Sci* 89:15-29, 2009.

Bockenhauer D, Bichet DG: Inherited secondary nephrogenic diabetes insipidus: concentrating on humans, *Am J Physiol Renal Physiol* 304:F1037-F1042, 2013.

Knoers NVAM, Levtchenko EN: Nephrogenic diabetes insipidus. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al., editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelberg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 1005-1018.

Moeller HB, Rittig S, Fenton RA: Nephrogenic diabetes insipidus: essential insights into the molecular background and potential therapies for treatment, *Endocr Rev* 34:278-301, 2013.

Verkman AS: Aquaporins in clinical medicine, *Ann Rev Med* 63:303-316, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 531

Síndromes de Bartter/ Gitelman y otros trastornos hereditarios del transporte tubular

531.1 Síndrome de Bartter

Rajasree Sreedharan y Ellis D. Avner

El síndrome de Bartter es un grupo de trastornos caracterizados por alcalosis metabólica hipopotasémica con hipercalciuria y pérdida salina (v. cap. 55) (tabla 531-1). El síndrome de Bartter **prenatal** (tipos I, II y IV; también denominado **síndrome de la hiperprostaglandina E**) se manifiesta típicamente en lactantes y su fenotipo se caracteriza por alteraciones más graves que las observadas en el síndrome de Bartter **clásico** (tipo III); el de comienzo perinatal se caracteriza por polihidramnios materno, pérdida salina neonatal y episodios recidivantes de deshidratación grave. El síndrome de Bartter **clásico,** menos grave, se manifiesta en la infancia con fallo de medro y episodios recidivantes de deshidratación. El síndrome de Gitelman, descrito en el capítulo 531.2 (v. tabla 531-1), es una enfermedad relacionada fenotípicamente, pero el defecto genético que la origina es diferente. También se ha descrito una variante genética de síndrome de Bartter prenatal acompañado de hipoacusia neurosensorial (tipo IV).

PATOGENIA

Las alteraciones bioquímicas observadas en el síndrome de Bartter, entre las que se incluye la alcalosis metabólica hipopotasémica con hipercalciuria, son muy similares a las que se producen tras el empleo crónico de diuréticos de asa y reflejan un defecto en el transporte de cloruro sódico y potasio en la rama ascendente del asa de Henle. La eliminación de sodio y cloro, con la consiguiente reducción de la volemia, estimula al sistema renina-angiotensina II-aldosterona (RAA). La aldosterona estimula la captación de sodio y la eliminación de potasio, lo que exacerba la hipopotasemia. También estimula la eliminación de ion hidrógeno en los segmentos distales de la nefrona, lo que agrava la alcalosis metabólica. La hipopotasemia a su vez estimula la síntesis de prostaglandinas, que provocan una mayor activación del sistema RAA. El síndrome de Bartter se asocia con 5 defectos genéticos diferentes involucrados en el sistema de transportadores del asa de Henle (v. tabla 531-1), cada uno de los cuales contribuye en alguna medida al transporte de sodio y cloro. El síndrome de Bartter neonatal se debe a mutaciones en los genes que codifican el transportador $Na^+/K^+/2Cl^-$, (NKCC2, el lugar de acción de la furosemida), el canal de potasio luminal (ROMK), el canal de cloruro combinado (CLC-Ka, CLC-Kb) o la subunidad de canales de cloruro (barttina). El síndrome de Bartter clásico se debe a defectos aislados en los genes que producen el canal de cloruro basolateral, ClC-Kb.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Habitualmente existen antecedentes de polihidramnios materno con o sin prematuridad. En la exploración física se observan rasgos dismórficos entre los que se incluyen una cara triangular, orejas de soplillo, ojos grandes, estrabismo y mandíbula caída. Los antecedentes de consanguinidad sugieren la existencia de un patrón hereditario autosómico recesivo. En los niños mayores existe una historia de episodios recidivantes de poliuria con deshidratación, fallo de medro, fatiga inespecífica, mareos y estreñimiento crónico. También pueden manifestar calambres musculares y debilidad secundaria a la hipopotasemia crónica. La presión arterial suele ser normal, aunque los pacientes con la forma prenatal pueden sufrir pérdidas importantes de sal que provocan deshidratación e hipotensión. La bioquímica sérica muestra las clásicas anomalías de alcalosis metabólica hipopotasémica. La función renal generalmente no se ve comprometida. El nivel de calcio en orina se encuentra típicamente

Tabla 531-1 Síndromes de Bartter y Gitelman

	SÍNDROME DE BARTTER TIPO I	SÍNDROME DE BARTTER TIPO II	SÍNDROME DE BARTTER TIPO III	SÍNDROME DE BARTTER TIPO IV	SÍNDROME DE BARTTER TIPO V	SÍNDROME DE GITELMAN
Hereditario	AR	AR	AR	AR	AD	AR
Región tubular afectada	RGAAH	RGAAH + CCD	RGAAH + TCD	RGAAH + TCD	RGAAH	TCD
Gen	*SLC12A1*	*KCNJ1*	*CLCBRK*	*BSND*	*CASR*	*SLC12A3* Pocos tienen *CLCNKB*
Inicio	Prenatal, posnatal	Prenatal, posnatal	Variable	Prenatal, posnatal	Variable	Adolescente, adulto
PGE2 en orina	Muy elevada	Muy elevada	Ligeramente elevada	Elevada	Elevada	Normal
Alcalosis metabólica hipopotasémica	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Características	Polihidramnios, prematuridad, nefrocalcinosis, deshidratación, hipostenuria, poliuria, fallo de medro	Igual que el tipo I	Fallo de medro, deshidratación, ansia de sal, magnesio sérico bajo en el 20%, forma más leve	Igual que el tipo I, con hipoacusia neurosensorial y sin nefrocalcinosis	Hipocalcemia, niveles bajos de hormona paratiroidea, hipercalciuria, causa infrecuente de síndrome de Bartter	Hipomagnesemia en el 100%, deshidratación leve, retraso del crecimiento ocasional, tetania

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; CCD, túbulo colector cortisol; PGE2, prostaglandina E2; RGAAH, rama gruesa ascendente del asa de Henle; TCD, túbulo contorneado descendente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

elevado al igual que también lo están los niveles de sodio y potasio urinarios. Los niveles séricos de renina, aldosterona y prostaglandina E suelen hallarse notablemente elevados, en especial en la variante prenatal más grave. El estudio ecográfico renal puede revelar la presencia de nefrocalcinosis, que es secundaria a la hipercalciuria (tipos I y II).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y en las pruebas complementarias. En los recién nacidos o lactantes el hallazgo de hipopotasemia importante, con niveles de potasio generalmente <2,5 mmol/l, y de alcalosis metabólica son indicativos de la enfermedad. Otra característica es la hipercalciuria. La hipomagnesemia se observa en una minoría de los pacientes, y es más frecuente en el síndrome de Gitelman. Se debe incluir en el diagnóstico diferencial el abuso de diuréticos, incluso en niños pequeños, ya que las alteraciones bioquímicas del síndrome de Bartter son similares a las observadas durante el uso crónico de diuréticos del asa. Una historia de vómitos crónicos se asocia a un cuadro clínico similar, pero el diagnóstico diferencial en este caso es sencillo si **se mide el nivel urinario de cloruro,** que se encuentra elevado en pacientes con síndrome de Bartter y disminuido en pacientes con vómitos crónicos. El estudio anatomopatológico revela la hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, aunque no suele ser necesaria la práctica de una biopsia renal para llegar al diagnóstico de esta enfermedad.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los pilares del tratamiento del síndrome de Bartter son la prevención de la deshidratación, el mantenimiento de una nutrición adecuada y la corrección de la hipopotasemia. A menudo son necesarios suplementos de potasio a dosis elevadas; los diuréticos ahorradores de potasio (antagonistas de la aldosterona) son útiles. La instauración del tratamiento adecuado no siempre consigue la normalización de los niveles séricos de potasio, sobre todo en los pacientes con la forma prenatal de la enfermedad. Los lactantes y los niños más pequeños requieren una dieta rica en sodio y a veces el aporte de suplementos de sodio. La indometacina, un inhibidor de las prostaglandinas, también puede resultar útil. Si existe hipomagnesemia, es necesario administrar suplementos de magnesio. El mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico, junto con las medidas encaminadas a lograr un crecimiento normal, han conseguido que el pronóstico a largo plazo de la enfermedad sea favorable. En una minoría de pacientes la hipopotasemia crónica, la nefrocalcinosis y el tratamiento crónico con indometacina pueden desembocar en una nefritis intersticial crónica que lleve a insuficiencia renal crónica.

531.2 Síndrome de Gitelman

Rajasree Sreedharan y Ellis D. Avner

El síndrome de Gitelman (considerado a veces como una variante del síndrome de Bartter) es un síndrome autosómico recesivo poco frecuente, que cursa con alcalosis metabólica hipopotasémica y que característicamente se acompaña de **hipocalciuria** e **hipomagnesemia.** El síndrome de Gitelman se presenta por lo general en niños mayores o en adultos jóvenes (v. tabla 531-1).

PATOGENIA

Las alteraciones bioquímicas encontradas en el síndrome de Gitelman son similares a las observadas durante el uso crónico de diuréticos tiazídicos. Los diuréticos tiazídicos actúan sobre el cotransportador de cloruro sódico, NCCT, presente en el túbulo contorneado distal. Las técnicas de análisis de ligamiento y los estudios de las mutaciones han demostrado que los pacientes con síndrome de Gitelman sufren defectos en los genes que codifican el transportador NCCT.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con síndrome de Gitelman acuden a edades más tardías que los afectados con síndrome de Bartter y pueden tener síntomas parecidos a los de los niños mayores con síndrome de Bartter (v. cap. 531.1). A menudo existen antecedentes de espasmos y calambres musculares que suelen ser secundarios a la hipomagnesemia existente, nicturia, poliuria y en ocasiones hipotensión. Estos pacientes no suelen sufrir episodios recidivantes de deshidratación. Las alteraciones bioquímicas incluyen hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipomagnesemia. El nivel de calcio urinario suele ser muy bajo (a diferencia de la elevada concentración de calcio que se observa en la orina de los pacientes con síndrome de Bartter) y el nivel de magnesio en orina suele encontrarse incrementado. Los niveles de renina y aldosterona son generalmente normales y la secreción de prostaglandina E no se encuentra elevada. El retraso del crecimiento, en caso de estar presente, es menos importante que en el síndrome de Bartter.

DIAGNÓSTICO

Hay que sospechar el diagnóstico de síndrome de Gitelman ante un adolescente o adulto que presente alcalosis metabólica hipopotasémica, hipomagnesemia e hipocalciuria.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en la corrección de la hipopotasemia e hipomagnesemia mediante la administración de suplementos de potasio y magnesio. Los suplementos de sodio o el tratamiento con inhibidores de las prostaglandinas no suelen ser necesarios debido a que los pacientes por lo general no sufren episodios de hipovolemia ni una eliminación elevada de prostaglandina E.

531.3 Otros trastornos hereditarios del transporte tubular

Rajasree Sreedharan y Ellis D. Avner

Se han identificado trastornos hereditarios en los diferentes transportadores de los distintos segmentos de la nefrona, así como los defectos moleculares que los originan. La acidosis tubular renal y la diabetes insípida nefrogénica se han expuesto con detalle en los capítulos 529 y 530, respectivamente. La **cistinuria** es un trastorno que se hereda de modo autosómico recesivo, es frecuente en pacientes originarios de Oriente Medio y se caracteriza por episodios de litiasis renal recidivante. La enfermedad está causada por defectos en los transportadores de alta afinidad por L-cistina y aminoácidos dibásicos presentes en el túbulo proximal.

La **enfermedad de Dent** es una tubulopatía proximal ligada al cromosoma X caracterizada por proteinuria de bajo peso molecular, hipercalciuria y otras características del síndrome de Fanconi como glucosuria, aminoaciduria y fosfaturia. A pesar de que algunos pacientes presentan nefrocalcinosis, nefrolitiasis, insuficiencia renal progresiva y raquitismo hipofosfatémico, los pacientes con enfermedad de Dent no presentan acidosis tubular renal ni manifestaciones extrarrenales. Desde principios de siglo, se han identificado, en los pacientes con enfermedad de Dent, mutaciones con pérdida de función que afectan al gen *CLCN5* que se localiza en Xp11.22 y que codifica un cotransportador renal Cl^-/H^+ (ClC-5). La heterogeneidad genética de la enfermedad de Dent en algunos pacientes con mutaciones en el gen OCRL1 (responsable del síndrome de Lowe) también cumplen los criterios de enfermedad de Dent: enfermedad Dent-2.

booksmedicos.org

La enfermedad de Dent incluye nefrolitiasis recesiva ligada al sexo con insuficiencia renal, raquitismo hipofosfatémico recesivo ligado al cromosoma X y proteinuria de bajo peso molecular idiopática en niños japoneses.

Las mutaciones del receptor basolateral extracelular sensible al calcio (CASR), habitualmente presente en el asa de Henle, producen un **cuadro similar al síndrome de Bartter dominante.** Los síntomas que predominan en estos pacientes son hipocalcemia y disminución de la función de la hormona paratiroidea, lo que les diferencia de los pacientes con síndrome de Bartter.

En el túbulo contorneado distal, las mutaciones con ganancia de función en el gen *WNK1* y las mutaciones con pérdida de función en *WNK4,* ambos cinasas de treonina serina, producen una absorción excesiva de sal mediada por NCCT con el cuadro clínico de seudohipoaldosteronismo tipo 2 (hipertensión familiar hiperpotasémica [HFH] o **síndrome de Gordon**).

En el túbulo colector, las mutaciones del gen que codifica el canal de sodio de las células epiteliales dan lugar a una forma de hipertensión hereditaria denominada **síndrome de Liddle.** Este síndrome se caracteriza por la recaptación constitutiva de sodio en el túbulo colector, con hipopotasemia y supresión de la aldosterona. Por el contrario, las mutaciones que originan la hipofunción de dicho canal dan lugar a seudohipoaldosteronismo, caracterizado por pérdidas importantes de sodio junto a hiperpotasemia. Existe una variante de este último trastorno que se asocia a alteraciones sistémicas, como anomalías en el cloruro presente en el sudor, y puede asemejarse a la fibrosis quística.

La **hipouricemia renal,** un defecto en el gen *SLC22A12,* se presenta con valores séricos bajos de ácido úrico y se complica con insuficiencia renal aguda inducida por ejercicio. Los pacientes presentan valores elevados de ácido úrico en orina y manifiestan dolor en el flanco, náuseas y vómitos tras el ejercicio. El tratamiento es el de la insuficiencia renal aguda y disminuir la intensidad del ejercicio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **532**

Nefritis tubulointersticial

Craig C. Porter y Ellis D. Avner

Nefritis tubulointersticial (NTI o nefritis intersticial) es el término que se aplica a un conjunto de trastornos caracterizados por la inflamación y el daño al tejido tubulointersticial, que respetan de forma relativa los glomérulos y los vasos sanguíneos. Existen formas primarias que pueden ser agudas o crónicas. Se puede observar nefritis intersticial en el contexto de enfermedades glomerulares primarias o en enfermedades sistémicas con participación renal.

NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL AGUDA

Patogenia y anatomía patológica

Las alteraciones anatomopatológicas características de la NTI aguda son la infiltración linfocitaria del tubulointersticio, el edema tubular y diferentes grados de daño tubular. En las NTI secundarias a ciertos fármacos es posible observar una infiltración por eosinófilos, y en ocasiones se encuentran granulomas. La etiopatogenia de la enfermedad no se conoce con exactitud pero se postula la participación de un mecanismo inmune mediado por linfocitos T. Un número elevado de fármacos, especialmente algunos antimicrobianos, antiepilépticos y analgésicos, han sido implicados como agentes etiológicos (tabla 532-1). Otras posibles causas son infecciones, enfermedades glomerulares primarias y enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico (LES).

Manifestaciones clínicas

La presentación clásica de la NTI aguda incluye la aparición de fiebre, exantema y artralgia junto a la elevación de la creatinina sérica. La tríada completa, que no se observa en todos los tipos de NTI aguda, es típica de la NTI de origen medicamentoso. El tipo de exantema, cuando está presente, puede variar de maculopapular a urticarial, y a menudo es pasajero. Los pacientes suelen presentar un síndrome constitucional inespecífico compuesto por náuseas, vómitos, fatiga y pérdida de peso. Puede existir lumbalgia como consecuencia del estiramiento de la cápsula renal secundario a nefromegalia inflamatoria aguda. Cuando la NTI aguda se debe a una enfermedad sistémica como el LES, el cuadro consiste en los síntomas y signos específicos de la enfermedad subyacente. A diferencia de la presentación típica de insuficiencia renal aguda oligúrica que se observa en las enfermedades glomerulares, el 30-40% de los casos de NTI aguda cursa sin oliguria y la hipertensión es menos frecuente. La eosinofilia periférica es un rasgo característico de las NTI de origen medicamentoso. Es típica la presencia de grados variables de hematuria microscópica, pero no es frecuente la presencia de hematuria significativa o de proteinuria >1,5 g/día. Una excepción la constituyen los pacientes con NTI causada por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que pueden cursar con síndrome nefrótico. En el análisis de orina se pueden encontrar leucocitos y cilindros granulares o hialinos, pero son poco frecuentes los cilindros hemáticos característicos de las enfermedades glomerulares. La presencia de eosinófilos en orina no constituye un signo sensible ni específico. *Debido a la presencia de piuria, el diagnóstico inicial puede ser el de una infección del aparato urinario.*

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza en base a los datos clínicos y a las pruebas complementarias. La biopsia renal confirma el diagnóstico cuando la etiología o la evolución clínica lo dificultan. Cuando se sospecha una NTI medicamentosa es esencial realizar una cuidadosa anamnesis que relacione el inicio de la enfermedad con la exposición al fármaco. Debido a la naturaleza inmune de la NTI, los signos o síntomas suelen aparecer 1-2 semanas después de la exposición a dicho fármaco. El uso de antimicrobianos es una causa frecuente de NTI de origen medicamentoso en niños. Los AINE son una causa importante de NTI aguda en los niños y la hipovolemia o la enfermedad renal crónica subyacente aumentan el riesgo. Se deben practicar análisis de orina y monitorizar de manera seriada la creatinina y los electrólitos séricos. La ecografía renal no aporta información diagnóstica pero puede demostrar la presencia de unos riñones ecogénicos y aumentados de tamaño. La retirada de un factor supuestamente lesivo, seguida de la mejoría espontánea de la función renal, es muy sugerente del diagnóstico, lo que evita realizar más pruebas diagnósticas. La práctica de una biopsia renal puede estar indicada en los casos más graves, en los que la causa no se conoce con exactitud o en los que la función renal se deteriora con rapidez.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento es principalmente de mantenimiento y va dirigido al control de las complicaciones de la insuficiencia renal aguda como la hiperpotasemia o la sobrecarga de volumen (v. cap. 535.1). La administración de corticoides en las 2 semanas siguientes a la suspensión de la exposición a determinados fármacos lesivos (p. ej., AINE o antibióticos) puede acelerar la recuperación y mejorar el pronóstico a largo plazo en la NTI inducida por fármacos. No está claro si es posible extrapolar este tratamiento a otras causas desencadenantes de este trastorno. El pronóstico es reservado en los pacientes con insuficiencia renal prolongada. Los casos graves de NTI aguda de cualquier etiología pueden progresar hacia formas crónicas de NTI.

NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL CRÓNICA

La causa más frecuente de NTI crónica en los niños es 1) la existencia de una enfermedad urológica congénita subyacente, como uropatía obstructiva o reflujo vesicoureteral, o 2) un trastorno metabólico subyacente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bökenkamp A, Böckenhauer D, Cheonh HI, et al: Dent-2 disease: a mild variant of Lowe syndrome, *J Pediatr* 155:94-99, 2009.

Chadha V, Alon US: Hereditary renal tubular disorders, *Semin Nephrol* 29:399-411, 2009.

Cho HY, Lee BH, Choi HJ, et al: Renal manifestations of Dent disease and Lowe syndrome, *Pediatr Nephrol* 23:243-249, 2008.

Devuyst O, Konrad M, Jeunemaitre X, et al: Tubular disorders of electrolyte regulation. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelberg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 929-978.

Fremont OT, Chan JC: Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome, *World J Pediatr* 8:25-30, 2012.

Garnier A, Dreux S, Vargas-Poussou R, et al: Bartter syndrome prenatal diagnosis based on amniotic fluid biochemical analysis, *Pediatr Res* 67(3):300-303, 2010.

Seyberth HW: An improved terminology and classification of Bartter-like syndromes, *Nat Clin Pract Nephrol* 4:560-570, 2008.

Seyberth HW, Schlingmann KP: Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects, *Pediatr Nephrol* 26:1789-1802, 2011.

Shima Y, Nozu K, Nozu Y, et al: Recurrent EIARF and PRES with severe renal hypouricemia by compound heterozygous SLC2A9 mutation, *Pediatrics* 127(6):e1621-e1625, 2011.

Sung CC, Chen YS, Lin SH: Family paralysis, *Lancet* 377:352, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 532-1 Etiología de la nefritis intersticial

AGUDA
Fármacos
- Antimicrobianos
  - Derivados penicilínicos
  - Cefalosporinas
  - Sulfonamidas
  - Trimetoprima-sulfametoxazol
  - Ciprofloxacino
  - Tetraciclinas
  - Vancomicina
  - Derivados de la eritromicina
  - Rifampicina
  - Anfotericina B
  - Aciclovir
- Anticonvulsivantes
  - Carbamazepina
  - Fenobarbital
  - Fenitoína
  - Valproato sódico
- Otros fármacos
  - Alopurinol
  - Ácido retinoico todo *trans*
  - Ácido 5-aminosalicílico
  - Cimetidina
  - Ciclosporina
  - Diuréticos
  - Escitalopram
  - Interferón
  - Mesalacina
  - Quetiapina
  - Olanzapina
  - Antiinflamatorios no esteroideos
  - Inhibidores de la proteasa
  - Inhibidores de la bomba de protones
  - Ácido aristolóquico (hierba tradicional china)

Infecciones
- Adenovirus
- Bacterias relacionadas con la pielonefritis aguda
- Virus BK
- *Brucella*
- Especies de estreptococos
- Citomegalovirus
- Virus de Epstein-Barr
- Virus de la hepatitis B
- Histoplasmosis
- Virus de la inmunodeficiencia humana
- Hantavirus
- Leptospirosis
- *Toxoplasma gondii*

Asociada a otras enfermedades
- Glomerulonefritis (p. ej., lupus eritematoso sistémico)
- Rechazo agudo de trasplante
- Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis

Idiopática

CRÓNICA
Fármacos y toxinas
- Analgésicos
- Ciclosporina
- Litio
- Metales pesados

Infecciones (v. causas agudas)
Asociada a otras enfermedades
- Metabólicas/hereditarias
- Cistinosis
- Oxalosis
- Enfermedad de Fabry
- Enfermedad de Wilson
- Nefropatía de células falciformes
- Síndrome de Alport
- Nefronoptisis juvenil/enfermedad quística medular

Inmunológicas
- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad de Crohn
- Rechazo crónico de trasplante alogénico
- Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis
- Enfermedad antitubular basal

Urológicas
- Válvulas uretrales posteriores
- Síndrome de Eagle-Barrett
- Obstrucción de la unión ureteropélvica
- Reflujo vesicoureteral

Otras causas
- Nefropatía de los Balcanes
- Radiación
- Sarcoidosis
- Neoplasias

Idiopática

que afecta a los riñones (v. tabla 532-1). La NTI crónica también puede presentarse como enfermedad idiopática, aunque esto es más frecuente en adultos.

La **nefronoptisis juvenil (NJ)-complejo de enfermedades renales quísticas medulares (CEQM)** constituye un grupo de enfermedades quísticas hereditarias que comparten el mismo fenotipo histológico de NTI crónica. Al menos 25 genes diferentes se han asociado a NJ, y suele heredarse con un patrón autosómico recesivo. Estos genes sólo definen el 30% de los casos y están descubriéndose nuevos genes a un ritmo vertiginoso. Es una enfermedad infrecuente en Estados Unidos, pero en Europa la NJ es la causante de un 10-20% de los casos de insuficiencia renal terminal en niños. Los pacientes con NJ presentan típicamente poliuria, retraso del crecimiento, anemia inexplicable e insuficiencia renal crónica en la infancia tardía o en la adolescencia. Como una ciliopatía, la NJ se asocia a menudo a características, como degeneración retiniana, enfermedad hepatobiliar, hipoplasia del vérmix cerebeloso, defectos de lateralidad, trastornos intelectuales y acortamiento de los huesos. Estas características están representadas en una serie de síndromes, entre los que se incluyen el **síndrome de Senior-Løken (retinosis pigmentaria),** el **síndrome de Joubert (hipoplasia del vérmix cerebeloso),** el **síndrome de Bardet-Biedel (trastornos intelectuales, obesidad)** y la **distrofia torácica asfixiante de Jeune (acortamiento de huesos largos, estrechamiento de la parrilla costal)** y muchas otras. El **CEQM** es una enfermedad que se hereda con un patrón autosómico dominante y que generalmente se manifiesta en la edad adulta. El **síndrome de nefritis tubulointersticial con uveítis** es un síndrome autoinmunitario poco frecuente, que cursa con NTI crónica, uveítis anterior y granulomas en la médula ósea y se observa principalmente en chicas adolescentes. También es posible observar NTI crónica en

booksmedicos.org

todas las formas de enfermedad renal progresiva, con independencia de la enfermedad renal subyacente. El factor aislado más importante del riesgo de progresión a la insuficiencia renal terminal es la gravedad de la enfermedad intersticial.

Patogenia y anatomía patológica

La fisiopatología de la NTI crónica no se conoce con exactitud, pero existen datos que sugieren que, aparte de las anomalías en la estructura y función de los cilios en la NJ y el CEQM, el sistema inmune podría estar implicado. El infiltrado intersticial está formado por la combinación de células intersticiales naturales, células inflamatorias procedentes de la circulación y células tubulares que sufren una transformación epitelio-mesenquimal. El estudio histológico macroscópico muestra riñones de color pálido y de un tamaño inferior al que corresponde por la edad. La microscopia óptica revela la presencia de atrofia tubular con fibrosis intersticial, así como un infiltrado intersticial linfocitario disperso. Los pacientes con NJ presentan a menudo unos quistes característicos de tamaño pequeño en la región corticomedular. En la NTI crónica primaria, los glomérulos están relativamente conservados hasta las etapas tardías de la enfermedad. En los pacientes con NTI crónica secundaria a una enfermedad glomerular primaria, se observan las alteraciones anatomopatológicas propias de la enfermedad original.

Manifestaciones clínicas

Las características clínicas de la NTI crónica suelen ser inespecíficas y pueden reflejar los signos y síntomas de la insuficiencia renal crónica (v. cap. 535). Es frecuente que cursen con fatiga, retraso del crecimiento, poliuria, polidipsia y enuresis. La anemia, aparentemente desproporcionada respecto al grado de insuficiencia renal, es otro signo frecuente y es una característica importante de la nefronoptisis juvenil en particular. La lesión tubular a menudo origina la pérdida renal de sal, por lo que es poco frecuente la presencia de hipertensión arterial importante. El síndrome de Fanconi, la acidosis tubular renal proximal, la acidosis tubular renal distal y la acidosis tubular renal hiperpotasémica pueden estar presentes.

Diagnóstico

El diagnóstico se sospecha por la presencia de signos y síntomas de lesión tubular renal, como son la poliuria y la elevación del nivel de creatinina sérica, junto con una anamnesis que sugiera la presencia de una enfermedad crónica, como enuresis de larga duración o una anemia resistente al tratamiento con hierro. Los estudios radiológicos, en especial los ecográficos, aportan pruebas adicionales que demuestran la cronicidad de la enfermedad, como la presencia de riñones ecogénicos y de pequeño tamaño, de microquistes corticomedulares sugerentes de NJ, o signos de uropatía obstructiva. Un vesicocistouretrograma puede demostrar la presencia de reflujo vesicoureteral o anomalías vesicales. Si se sospecha NJ, debe realizarse un diagnóstico molecular. En aquellos casos en los que la causa no esté clara, está indicado practicar una biopsia renal. En caso de enfermedad avanzada, puede que la biopsia renal no sea diagnóstica. Muchas enfermedades renales terminales comparten un patrón histológico similar de fibrosis tubular e inflamación.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento va dirigido al mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico y a evitar una nueva exposición a los agentes nefrotóxicos. Los pacientes con uropatía obstructiva pueden requerir suplementos de sal y tratamiento con resinas fijadoras de potasio (kayexalato). El tratamiento antibiótico profiláctico para la prevención de enfermedades infecciosas retrasa la progresión del daño renal en los pacientes apropiados. El pronóstico de los pacientes con NTI crónica depende en gran medida de la naturaleza de la enfermedad subyacente. Los pacientes con uropatía obstructiva o con reflujo vesicoureteral pueden presentar grados variables de lesión renal, de lo que dependerá el curso de la enfermedad. La insuficiencia renal terminal, si ocurre, tarda meses o años en desarrollarse. Los pacientes con NJ progresan de manera invariable hacia la insuficiencia renal terminal al llegar a la adolescencia. Los pacientes con trastornos metabólicos pueden beneficiarse del tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 5

Lesión renal aguda y nefropatía crónica

Capítulo 533

Nefropatía tóxica

Craig C. Porter y Ellis D. Avner

La disfunción renal se debe a menudo a la exposición accidental o intencionada a cierto número de agentes que son nefrotoxinas potenciales o reales. Los agentes de contraste radiológicos yodados son, por lo general, bien tolerados por la mayoría de los pacientes sin consecuencias adversas significativas. Su uso en los pacientes con hipovolemia o con una enfermedad renal crónica subyacente conlleva un riesgo importante de lesión renal aguda con morbilidad y mortalidad importante. Las nefrotoxinas biológicas abarcan la exposición a venenos de insectos, reptiles, anfibios y una gran variedad de animales marinos. Desafortunadamente, las formas más frecuentes de nefropatía tóxica en niños debidas a la exposición intencionada a fármacos representan cerca del 20% de los episodios de lesión renal aguda en niños y adolescentes. La edad, las patologías subyacentes, incluidas las intervenciones quirúrgicas, los factores genéticos, las dosis de exposición y el uso simultáneo de otros fármacos influyen en la probabilidad de presentar una lesión renal aguda.

En la tabla 533-1 se enumeran los agentes que habitualmente producen lesión renal aguda y algunas de sus manifestaciones clínicas. Los mecanismos de lesión suelen ayudar a explicar la presentación clínica. La exposición a tóxicos múltiples en pacientes con una historia clínica compleja suele limitar la posibilidad de establecer una causa y efecto claros. Por ejemplo, la disminución de la diuresis puede ser el síntoma característico de la obstrucción tubular provocada por fármacos como el metotrexato o por otros que producen necrosis tubular aguda, como la anfotericina B o la pentamidina. Por otra parte, la diabetes insípida nefrogénica puede ser la manifestación clínica principal en el caso de fármacos que producen nefritis intersticial, como el litio o el cisplatino. La nefrotoxicidad suele ser reversible si el agente nocivo se elimina con rapidez.

Los fármacos potencialmente nefrotóxicos pero clínicamente necesarios deben utilizarse con precaución. Siempre hay que tener presente la necesidad de prescripción, la posología y determinar las concentraciones del fármaco o la información farmacogenómica. La precaución es especialmente importante en los pacientes con trastornos complejos, como enfermedad renal previa, cardiopatía, diabetes o cirugías complicadas. Cuando sea posible deben considerarse otras modalidades de tratamiento farmacológico. En algunos pacientes, los estudios de imagen, como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alon U: Tubulointerstitial nephritis. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric Nephrology*, ed 6, Heidelberg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 1081-1099.

Braden GL, O'She M, Mulher JG: Tubulointerstitial diseases, *Am J Kidney Dis* 3:560-572, 2005.

Gökmen MR, Lord GM: Aristolochic acid nephropathy, *BMJ* 345:9, 2012.

Gonzalez E, Gutierrez E, Galeano C, et al: Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis, *Kidney Int* 73:940-946, 2008.

Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N: Ciliopathies, *N Engl J Med* 364:1533-1543, 2011.

Mackensen F, Billings H: Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome, *Curr Opin Ophthalmol* 20(6):525-531, 2009.

Shimizu M, Ishikawa S, Ueno K, et al: Moth-eaten appearance of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome on 99m technetium dimercaptosuccinic acid scintigraphy, *J Pediatr* 162:647, 2013.

Ulinski T, Seller-Leclerc AL, Tudorache E, et al: Acute tubulointerstitial nephritis, *Pediatr Nephrol* 27(7):1051-1057, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 533-1 Síndromes renales producidos por nefrotoxinas

SÍNDROME NEFRÓTICO
Antiinflamatorios no esteroideos
Compuestos mercuriales
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
Interferón
Penicilamina
Sales de oro

DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA
Anfotericina B
Cisplatino
Colchicina
Demeclociclina
Litio
Metoxiflurano
Propoxifeno
Vinblastina

VASCULITIS RENAL
Hidralazina
Isoniazida
Otros fármacos causantes de reacciones de hipersensibilidad
Penicilinas
Propiltiouracilo
Sulfonamidas

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA
Anticonceptivos orales
Ciclosporina A
Mitomicina C

NEFROLITIASIS O NEFROCALCINOSIS
Alopurinol
Bumetanida
Etilenglicol
Furosemida
Melamina
Metoxiflurano
Topiramato
Vitamina D

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA
Aciclovir
Agentes de contraste radiológico
Aminoglucósidos
Anfotericina B
Antiinflamatorios no esteroideos
Ciclosporina
Cisplatino
Etilenglicol
Halotano
Ifosfamida
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
Litio
Metales pesados
Metoxiflurano
Paracetamol
Tacrolimús
Toxinas biológicas (serpiente, araña, abeja, avispa)
Vancomicina

UROPATÍA OBSTRUCTIVA
Aciclovir
Etilenglicol
Inhibidores de proteasa
Metotrexato
Metoxiflurano
Sulfonamidas

SÍNDROME DE FANCONI
Aminoglucósidos
Cisplatino
Hierbas chinas (aristolochic)
Ifosfamida
Lysol
Metales pesados (cadmio, plomo, mercurio y uranio)
Tetraciclina caducada

ACIDOSIS TUBULAR RENAL
Anfotericina B
Litio
Plomo
Tolueno

NEFRITIS INTERSTICIAL
Agentes de contraste radiológico
Amidopirina
Antiinflamatorios no esteroideos
Cefalosporinas
Ciclosporina
Cimetidina
Cisplatino
Cobre
Colistina
Estreptomicina
Etilenglicol
Fenacetina
Fenilbutazona
Foscarnet
Gentamicina
Hierro
Indometacina
Interferón α
Kanamicina
Litio
Manitol
Mitomicina C
Neomicina
p-Aminosalicilato
Penicilinas (en especial la meticilina)
Pentamidina
Polimixina B
Rifampicina
Sales de mercurio
Sales de oro
Salicilatos
Setas venenosas
Sulfonamidas
Tacrolimús
Tetracloroetileno
Tetracloruro de carbono
Trimetoprima-sulfametoxazol

la ecografía, la gammagrafía o la resonancia magnética son preferibles a los estudios con contraste. Por otra parte, la expansión adecuada de volumen con o sin la administración de *N*-acetilcisteína puede ofrecer renoprotección cuando los estudios radiológicos con contrastes yodados son imprescindibles. Los fármacos sin efectos conocidos sobre el riñón generalmente pueden sustituir a otros con efectos nefrotóxicos conocidos con igual eficacia clínica. En todos los casos, el uso simultáneo de fármacos con efectos nefrotóxicos debe evitarse siempre que sea posible.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Goldfarb S, McCullough PA, McDermott J, et al: Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology and interventional cardiology, *Mayo Clin Proc* 84:170-179, 2009.

Markowitz GS, Perazella MA: Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease, *Clin Chim Acta* 35:31-47, 2005.

Pannu N, Nadim MK: An overview of drug-induced acute kidney injury, *Crit Care Med* 36:S216-S223, 2008.

Patzer L: Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children, *Pediatr Nephrol* 23:2159-2173, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 534

Necrosis cortical

Priya Pais y Ellis D. Avner

La necrosis cortical es una causa infrecuente de insuficiencia renal. Esta enfermedad se debe a una lesión isquémica extensa de la corteza renal y se presenta con más frecuencia en neonatos y en adolescentes en edad fértil (v. cap. 535).

ETIOLOGÍA

En los recién nacidos, la necrosis cortical se debe generalmente al daño hipóxico o isquémico producido por asfixia perinatal, desprendimiento de placenta o transfusión intergemelar o materno-fetal. También se puede producir tras una trombosis vascular renal o en el contexto de una enfermedad cardíaca congénita grave. Tras el período neonatal, las causas más frecuentes de necrosis cortical en los niños son el shock séptico o un síndrome hemolítico-urémico grave. En adolescentes y mujeres, la necrosis cortical se asocia a complicaciones obstétricas como muerte fetal intrauterina, desprendimiento de placenta o embolia de líquido amniótico.

Otras causas menos frecuentes de necrosis cortical son las quemaduras extensas, las mordeduras de serpiente, la endocarditis infecciosa y los fármacos (antiinflamatorios no esteroideos). También se han publicado casos de necrosis cortical renal aguda en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos asociado al lupus eritematoso diseminado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La necrosis cortical se manifiesta como insuficiencia renal aguda en pacientes con cualquiera de los factores predisponentes expuestos con anterioridad. La diuresis se encuentra disminuida y se puede observar hematuria macroscópica y/o microscópica. Con frecuencia, los pacientes desarrollan hipertensión arterial y pueden presentar trombocitopenia como consecuencia del daño microvascular renal.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS Y DE LABORATORIO

Los resultados analíticos son compatibles con la insuficiencia renal aguda: nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina elevados, hiperpotasemia y acidosis metabólica. La anemia y la trombocitopenia son frecuentes. La analítica de orina revela hematuria y proteinuria.

La ecografía mediante estudio de Doppler de flujo y con TC demuestra disminución de la perfusión de ambos riñones. En la gammagrafía renal con radioisótopos se observa descenso de la captación con función renal retrasada o ausente.

TRATAMIENTO

Siempre que sea posible es importante tratar la causa subyacente de la necrosis cortical aguda. El tratamiento implica el tratamiento médico de la insuficiencia renal aguda así como la instauración de diálisis cuando sea necesario. El tratamiento sintomático consiste en la reposición de volumen, la corrección de la asfixia y el tratamiento de la sepsis.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad de la necrosis cortical renal sin tratamiento es alta. El 20-40% de los pacientes logra una recuperación parcial a largo plazo de la función renal, según el volumen de corteza preservado. Todos los pacientes necesitan un seguimiento continuado de insuficiencia renal crónica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 535

Insuficiencia renal

535.1 Lesión renal aguda

Rajasree Sreedharan y Ellis D. Avner

La lesión renal aguda (LRA), llamada antiguamente insuficiencia renal aguda (IRA), es un síndrome clínico que se produce cuando un rápido deterioro de la función renal se acompaña de la incapacidad renal para mantener una correcta homeostasis hidroelectrolítica. El 2-3% de los niños que acuden a las consultas de pediatría y el 8% de los lactantes de las unidades de cuidados intensivos neonatales sufren LRA. En los adultos se ha propuesto un sistema de clasificación para uniformar la definición de lesión renal aguda. Estos criterios de **riesgo, lesión, fallo, pérdida** e **insuficiencia renal terminal** corresponden al acrónimo RIFLE (del inglés, *risk, injury, failure, loss* y *end-stage renal disease*). Además, en pediatría se emplean los criterios de RIFLEp modificados, para caracterizar el patrón de lesión renal aguda en niños con enfermedad grave (tabla 535-1). El sistema RIFLE está centrado en la tasa de filtración glomerular (TFG), por lo que se ha propuesto otro sistema de clasificación de la gravedad (AKIN, *Acute Kidney Injury Network*) basado en la elevación de la creatinina sérica: estadio I >150%, estadio II >200%, estadio III >300%.

PATOGENIA

La LRA se ha clasificado de manera convencional en 3 categorías: prerrenal, renal intrínseca y posrenal (tabla 535-2 y fig. 535-1).

La **LRA prerrenal,** también denominada *uremia prerrenal,* se caracteriza por una disminución del volumen de sangre arterial circulante que conduce a una perfusión renal inadecuada y a la disminución de la filtración glomerular (TFG). No existe evidencia de lesión renal. Las causas más frecuentes de LRA prerrenal son la deshidratación, la sepsis, las hemorragias, la hipoalbuminemia grave y la insuficiencia cardíaca. El tratamiento precoz del trastorno causante de la hipoperfusión consigue el restablecimiento de la función renal. Si la hipoperfusión se mantiene un período de tiempo prolongado, se puede producir una lesión parenquimatosa renal.

En el grupo de la **LRA renal intrínseca** se engloba una serie de trastornos caracterizados por presentar daño en el parénquima renal que incluye hipoperfusión mantenida e isquemia. Muchos tipos de **glomerulonefritis** pueden originar LRA, como la glomerulonefritis postinfecciosa, la nefritis lúpica, la nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein, la glomerulonefritis membranoproliferativa y la nefritis

Tabla 535-1 Criterios del sistema de clasificación de RIFLE adaptados para pediatría (RIFLEp)

CRITERIO	ACe	DIURESIS
Riesgo	ACe disminuido un 25%	<0,5 ml/kg/h durante 8 h
Lesión	ACe disminuido un 50%	<0,5 ml/kg/h durante 16 h
Fallo	ACe disminuido un 75% o ACe <35 ml/min/1,73 m^2	<0,3 ml/kg/h durante 24 h o anúrico durante 12 h
Pérdida	Insuficiencia persistente >4 semanas	
Estadio terminal	Insuficiencia renal terminal (insuficiencia persistente >3 meses)	

ACe, aclaramiento de creatinina estimado; RIFLEp, riesgo, lesión, fallo, pérdida e insuficiencia renal terminal pediátricos.

booksmedicos.org

Bibliografía

Fortenberry JD, Paden ML, Goldstein SL: Acute kidney injury in children: an update on diagnosis and treatment, *Pediatr Clin North Am* 60:669-688, 2013.

Kim JO, Kim GH, Kang CM, et al: Bilateral acute renal cortical necrosis in SLE-associated antiphospholipid syndrome, *Am J Kidney Dis* 57(6):945-947, 2011.

Nwoko R, Plecas D, Garovic VD: Acute kidney injury in the pregnant patient, *Clin Nephrol* 78(6):478-486, 2012.

Palevsky PM: Renal support in acute kidney injury—how much is enough? *N Engl J Med* 361:1699-1700, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

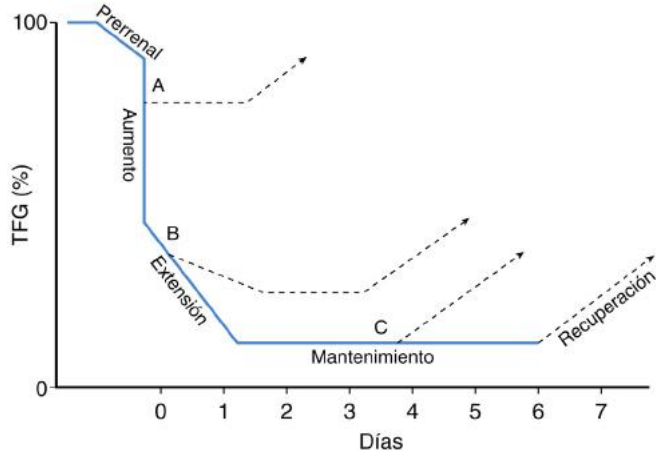

Figura 535-1 **Fases de la lesión renal aguda.** TFG, tasa de filtración glomerular. (*De Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure.* Kidney Int *62:1539-1549, 2002.*)

Tabla 535-2 Causas frecuentes de lesión renal aguda

PRERRENAL
Deshidratación
Hemorragia
Sepsis
Hipoalbuminemia
Insuficiencia cardíaca
RENAL INTRÍNSECA
Glomerulonefritis
• Postinfecciosa/postestreptocócica
• Lupus eritematoso
• Púrpura de Henoch-Schönlein
• Membranoproliferativa
• Anti-membrana basal glomerular
Síndrome hemolítico-urémico
Necrosis tubular aguda
Necrosis cortical
Trombosis de vena renal
Rabdomiólisis
Nefritis intersticial aguda
Infiltración tumoral
Síndrome de lisis tumoral
POSRENAL
Válvulas uretrales posteriores
Obstrucción de la unión ureteropélvica
Obstrucción de la unión ureterovesical
Ureterocele
Tumor
Urolitiasis
Cistitis hemorrágica
Vejiga neurógena

anti-membrana basal glomerular. La causa más frecuente de LRA intrínseca en Estados Unidos es la lesión isquémica/hipóxica y las agresiones nefrotóxicas, y son más frecuentes cuando existe una enfermedad de base; la mayoría se asocia a trastornos cardíacos, oncológicos, urológicos, renales y genéticos, y a prematuridad. La lesión isquémica/hipóxica grave y la agresión nefrotóxica prolongadas conducen a **necrosis tubular aguda (NTA),** que se diagnostica sobre todo en lactantes y niños en estado crítico. Los mecanismos que conducen a LRA isquémica son hipotensión/hipovolemia intravascular (hemorragia, pérdidas hacia el tercer espacio, diarrea), disminución del volumen intravascular eficaz (insuficiencia cardíaca, cirrosis, síndrome hepatorrenal, peritonitis, síndrome compartimental abdominal), vasodilatación/vasoconstricción (sepsis, síndrome hepatorrenal), obstrucción de la arteria renal (trombosis, embolias, estenosis), arteriopatía intrarrenal (vasculitis, síndrome hemolítico-urémico, anemia drepanocítica, rechazo de trasplante) y trastornos del flujo sanguíneo renal (ciclosporina, tracolimús, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], antagonistas del receptor II de la angiotensina, medios de contraste radiológico).

La lesión anatomopatológica típica de la NTA es la necrosis de las células tubulares, aunque en los pacientes con NTA clínica no siempre se observan alteraciones histológicas importantes. Los mecanismos lesivos productores de la NTA son las alteraciones de la hemodinámica intrarrenal, la obstrucción tubular y el flujo retrógrado pasivo del filtrado glomerular a través de las células tubulares lesionadas hasta alcanzar los capilares peritubulares.

El **síndrome de lisis tumoral** es una forma específica de LRA debida a la lisis celular que se produce de manera espontánea o secundaria al tratamiento con quimioterapia en pacientes con tumores malignos linfoproliferativos. Este síndrome se produce sobre todo por la obstrucción de los túbulos con cristales de ácido úrico (v. caps. 495 y 496). La **nefritis intersticial aguda** se está convirtiendo en una causa cada vez más frecuente de LRA y suele estar causada por una reacción de hipersensibilidad dirigida a agentes terapéuticos o a diversos patógenos infecciosos (v. cap. 532).

Las causas de la **LRA posrenal** incluyen una serie de trastornos caracterizados por la obstrucción del aparato urinario. En los recién nacidos y los lactantes, la mayor parte de los casos de LRA se debe a alteraciones congénitas como las válvulas uretrales posteriores o a la obstrucción bilateral de la unión ureteropélvica. En los niños mayores y en los adolescentes, otras causas de LRA son la urolitiasis, los tumores (intraabdominales o del propio aparato urinario), la cistitis hemorrágica y la vejiga neurógena. Cuando ambos riñones son funcionantes, la obstrucción debe ser bilateral para llegar a causar LRA. Tras la eliminación de la obstrucción, la función renal suele normalizarse, excepto en aquellos pacientes que presenten asociada una enfermedad displásica renal o cuando la obstrucción del tracto urinario ha sido mantenida durante un período prolongado de tiempo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Una historia clínica cuidadosa es fundamental para determinar la causa de la LRA. Lo más probable es que un lactante con antecedentes de vómitos y diarrea de 3 días de evolución sufra una LRA prerrenal debida a la disminución de la volemia, aunque también debe descartarse un SHU. Ante un niño de 6 años con una historia de faringitis reciente que se presente con edema periorbitario, hipertensión y hematuria macroscópica, hay que sospechar una LRA intrínseca secundaria a una glomerulonefritis postinfecciosa aguda. Lo más probable es que un niño gravemente enfermo con una historia de hipotensión prolongada o con antecedentes de ingesta de fármacos nefrotóxicos sufra una NTA. Lo más común es que un neonato con antecedentes de hidronefrosis detectada mediante ecografía prenatal y una vejiga y próstata palpables padezca una obstrucción del tracto urinario que puede deberse a válvulas uretrales posteriores.

La exploración física debe ser minuciosa, prestando especial atención al estado de la volemia. El hallazgo de taquicardia, sequedad de mucosas y signos de hipoperfusión periférica son indicativos de un volumen circulante insuficiente y, por tanto, de la posibilidad de una LRA prerrenal (v. cap. 57). La presencia de hipertensión, edema periférico, estertores y galope cardíaco son indicativos de sobrecarga de volumen y apuntan hacia una LRA intrínseca secundaria a glomerulonefritis o NTA. Un exantema acompañado de artritis es sugestivo de lupus eritematoso sistémico (LES) o de nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein. La presencia de masas palpables en la fosa lumbar puede ser indicativa de trombosis de vena renal, tumores, enfermedades quísticas u obstrucción del tracto urinario.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las alteraciones analíticas observadas incluyen anemia (la anemia suele deberse a hemodilución o a hemólisis, como en el LES, en la trombosis de la vena renal y en el SHU), leucopenia (LES, sepsis), trombocitopenia (LES, trombosis de vena renal, sepsis, SHU), hiponatremia (dilucional), acidosis metabólica, elevación de las concentraciones séricas de nitrógeno ureico, creatinina, ácido úrico, potasio y fosfato (disminución de la función renal) e hipocalcemia (hiperfosfatemia).

booksmedicos.org

Tabla 535-3 Análisis de orina, bioquímica urinaria y osmolalidad en la insuficiencia renal aguda

	HIPOVOLEMIA	NECROSIS TUBULAR AGUDA	NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA	GLOMERULONEFRITIS	OBSTRUCCIÓN
Sedimento	Anodino	Cilindros granulares grandes y marronáceos	Leucocitos, eosinófilos, cilindros celulares	Eritrocitos, cilindros eritrocitarios	Anodino o sanguinolento
Proteína	Ninguna o pocas	Ninguna o pocas	Mínimas pero pueden aumentar con los AINE	Aumentadas, >100 mg/dl	Pocas
Sodio urinario, mEq/l*	<20	>30	>30	<20	<20 (aguda) >40 (pocos días)
Osmolalidad de la orina, mOsm/kg	>400	<350	<350	>400	<350
Excreción fraccional de sodio %†	<1	>1	Variable	<1	<1 (aguda) >1 (pocos días)

*La sensibilidad y especificidad de una cantidad de sodio en la orina <20 mEq/l para diferenciar la azoemia prerrenal de la necrosis tubular aguda son del 90% y del 82%, respectivamente.

†La excreción fraccional de sodio es la proporción de sodio en la orina y el plasma (U/P) dividida entre la proporción de creatinina U/P × 100. La sensibilidad y especificidad de un valor de la excreción fraccional de sodio <1% para diferenciar la azoemia prerrenal de la necrosis tubular aguda es del 96% y del 95%, respectivamente.

AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

De Singri N, Ahya SN, Levin ML: Acute renal failure, JAMA *289:747-751, 2003.*

El nivel sérico de C3 puede encontrarse reducido (glomerulonefritis postinfecciosa, LES o glomerulonefritis membranoproliferativa), y se pueden detectar niveles séricos de anticuerpos antiestreptocócicos (glomerulonefritis postestreptocócica), antinucleares (LES), citoplasmáticos antineutrófilos (granulomatosis con poliangitis, poliarteritis microscópica) o dirigidos contra antígenos de la membrana basal glomerular (enfermedad de Goodpasture).

La presencia de hematuria, de proteinuria y de cilindros hemáticos o granulares en orina es indicativa de LRA intrínseca, en particular enfermedad glomerular y NTA. La detección de leucocituria, cilindros leucocitarios junto a hematuria leve y a proteinuria es sugestiva de enfermedad tubulointersticial. Ante la presencia de eosinófilos en orina, hay que sospechar una nefritis tubulointersticial de origen medicamentoso.

El estudio de los índices urinarios puede resultar útil para diferenciar la LRA prerrenal de la LRA intrínseca (tabla 535-3). El análisis de orina característico de la LRA prerrenal muestra una elevada densidad (>1,020), una elevada osmolaridad (UOsm >500 mOsm/kg), un nivel bajo de sodio urinario (UNa <20 mEq/l) y una excreción fraccional de sodio (EFNa) <1% (<2,5% en neonatos). La analítica de orina en la LRA intrínseca muestra una densidad <1,010, una osmolaridad urinaria baja (UOsm <350 mOsm/kg), una elevación del nivel de sodio (UNa >40 mEq/l) y una EFNa superior al 2% (>10% en neonatos).

En las placas de tórax se pueden observar cardiomegalia y congestión pulmonar (por sobrecarga de fluidos) o derrame pleural. La ecografía renal puede poner de manifiesto la presencia de hidronefrosis y/o hidrouréter, indicativos de obstrucción del tracto urinario, o nefromegalia, lo que señala enfermedad renal intrínseca. En última instancia, en algunos casos de LRA donde la clínica no es claramente indicativa del origen prerrenal o posrenal, una biopsia renal puede confirmar el diagnóstico.

Aunque se utiliza la creatinina sérica para determinar la función renal, ésta es una medida insensible y tardía de disminución de la función renal tras una lesión renal aguda. Otros biomarcadores en fase de investigación son las variaciones de la lipocaína asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y de los niveles de cistatina C en plasma, y las variaciones en orina en la NGAL, la interleucina 18 (IL-18) y de la molécula 1 de lesión renal (KIM-1).

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

En los lactantes y en los niños con obstrucción del tracto urinario, como en el caso de los recién nacidos en los que se sospecha la presencia de válvulas ureterales posteriores, se debe practicar inmediatamente un sondaje vesical para garantizar un drenaje adecuado del tracto urinario. La colocación de un sondaje vesical también puede considerarse en niños mayores y en adolescentes ingresados para controlar de manera precisa la producción de orina durante la LRA; no obstante, deben adoptarse las medidas necesarias para prevenir la infección iatrogénica.

La determinación del estado de la volemia es de vital importancia en la evaluación inicial del paciente con LRA. Si no existen signos de sobrecarga hídrica o de insuficiencia cardíaca, se debe aumentar el volumen intravascular mediante la administración por vía i.v. de suero salino isotónico a una dosis de 20 ml/kg durante 30 minutos. En ausencia de hemorragia o de hipoproteinemia, no es necesario emplear soluciones que contengan coloide para expandir el volumen. Si la hipovolemia es grave, se puede necesitar la administración adicional de más fluido (v. caps. 56, 57 y 70). La monitorización de la presión venosa central sólo es necesaria si es difícil determinar de manera más exacta el volumen sanguíneo. Los pacientes hipovolémicos generalmente eliminan orina 2 horas después de la reposición de la volemia; de no ser así, se debe sospechar la presencia de LRA intrínseca o posrenal. La hipotensión debida a sepsis precisa una reposición de líquidos intensa seguida de infusión continua de noradrenalina.

El tratamiento con diuréticos sólo debería ser considerado una vez se haya conseguido un volumen adecuado de sangre circulante. Se puede administrar una dosis única de manitol (0,5 g/kg) y furosemida (2-4 mg/kg) por vía i.v. Una alternativa a la furosemida consiste en la administración de bumetanida (0,1 mg/kg). Si no se logra mejorar la diuresis, se puede considerar la infusión continua de diuréticos. Para aumentar el flujo sanguíneo cortical renal, muchos nefrólogos administran dopamina (2-3 μg/kg/min) en combinación con el tratamiento diurético, aunque no existen estudios comparativos que confirmen la eficacia de dicha práctica. Son pocas las pruebas de que los diuréticos o la dopamina prevengan la LRA o favorezcan la recuperación. El manitol puede ser eficaz en caso de insuficiencia renal inducida por pigmentos (mioglobina, hemoglobina). El péptido natriurético auricular puede ser útil en la prevención o el tratamiento de la lesión renal aguda aunque existen pocos datos sobre su empleo en la infancia.

Si no existe respuesta a los diuréticos, éstos deben ser suspendidos y se debe restringir el aporte de fluidos. Dicho aporte, en pacientes con un volumen intravascular relativamente normal, debería limitarse al principio a 400 ml/m^2/24 h (pérdidas insensibles) más una cantidad equivalente al volumen de orina eliminado durante el día. Las pérdidas de líquido de origen extrarrenal (sangre, aparato gastrointestinal [GI]) deben ser reemplazadas en la misma cantidad con los líquidos adecuados. En los pacientes con una hipervolemia importante, la restricción de fluidos debe ser más estricta y no se debe reemplazar la pérdida de líquidos insensibles, el volumen de orina eliminada ni las pérdidas de origen extrarrenal para conseguir reducir el volumen intravascular. Se debe proceder a la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

monitorización diaria del aporte de líquidos, de la producción de orina y de heces, del peso corporal y de la bioquímica sérica.

En la LRA, la instauración rápida de **hiperpotasemia** (potasio sérico >6 mEq/l) puede dar lugar a arritmias cardíacas, parada cardíaca y muerte. La alteración electrocardiográfica inicial que se observa en los pacientes con hiperpotasemia en desarrollo es la aparición de ondas T picudas. Posteriormente, se puede detectar ensanchamiento del complejo QRS, depresión del segmento ST y arritmias ventriculares, que pueden evolucionar a parada cardíaca (v. cap. 55.4). Se deben instaurar medidas para disminuir el nivel de potasio corporal cuando éste alcanza valores >6 mEq/l. Del mismo modo, se deben restringir las fuentes exógenas de potasio (ingesta, líquidos intravenosos, nutrición parenteral). Se debe administrar 1 g/kg de resina de poliestireno sulfonato sódico por v.o. o por medio de un enema de retención. Esta resina intercambia sodio por potasio y pueden transcurrir varias horas hasta que se comienza a observar su efecto. Una única dosis de 1 g/kg puede hacer descender el nivel de potasio sérico alrededor de 1 mEq/l. El tratamiento con esta resina se puede repetir cada 2 horas, pero sin exceder esta frecuencia porque se puede provocar una sobrecarga de sodio.

Ante una elevación más importante del potasio sérico (>7 mEq/l), en especial si se acompaña de alteraciones electrocardiográficas, aparte de la resina, se debe administrar con carácter urgente:

- Solución de gluconato cálcico al 10%, 1 ml/kg por vía i.v., durante 3-5 minutos.
- Solución de bicarbonato sódico, 1-2 mEq/kg por vía i.v. durante 5-10 minutos.
- 0,1 U/kg de insulina regular junto con una solución de glucosa al 50%, 1 ml/ kg durante 1 hora.

La solución de gluconato cálcico contrarresta la irritabilidad miocárdica inducida por el potasio, pero no reduce su concentración sérica. La administración de bicarbonato sódico, de insulina y de glucosa consigue la reducción de los niveles de potasio mediante el desplazamiento del mismo desde el compartimento extracelular hasta el intracelular. Se ha descrito un efecto similar con la administración aguda de agonistas β-adrenérgicos en adultos, pero no existen datos para los pacientes pediátricos. Como el efecto de estas medidas de urgencia se prolonga tan sólo durante unas pocas horas, la hiperpotasemia persistente debe ser tratada mediante diálisis.

El hallazgo de **acidosis metabólica** moderada es frecuente en la LRA, y se debe a la retención de iones hidrógeno, fosfato y sulfato; rara vez requiere tratamiento. Pero si la acidosis es más importante (pH en sangre arterial <7,15; nivel de bicarbonato sérico <8 mEq/l) o si contribuye al mantenimiento de la hiperpotasemia, se aconseja tratarla. La acidosis se debe corregir de forma parcial mediante la administración intravenosa de bicarbonato hasta elevar el pH arterial a 7,20 (que corresponde a un nivel sérico de bicarbonato de 12 mEq/l). El resto de corrección se realiza mediante la administración de bicarbonato sódico por vía oral, tras la normalización de los niveles séricos de calcio y fósforo. En los pacientes con insuficiencia renal, la corrección de la acidosis metabólica con bicarbonato intravenoso, si se realiza de manera rápida, puede precipitar un cuadro de tetania, ya que disminuye la concentración de la fracción de calcio ionizado (v. cap. 55).

El tratamiento principal de la **hipocalcemia** consiste en la reducción del nivel sérico de fósforo. Para evitar la acumulación tisular de sales de calcio, la administración de calcio intravenoso debe reservarse para los casos de tetania. Los pacientes deben seguir una dieta baja en fósforo y se deben administrar sustancias fijadoras de fosfato por vía oral y aumentar la excreción de fosfato por vía digestiva. Algunas de las sustancias más frecuentes son sevelamer, carbonato cálcico y acetato cálcico. En el pasado se empleaban sustancias fijadoras con aluminio en su composición, pero se deben evitar debido al riesgo de toxicidad por el aluminio.

La **hiponatremia** suele ser secundaria a hemodilución, y debe corregirse mediante la restricción de fluidos más que mediante la reposición de cloruro sódico. Sólo se recomienda la administración de suero salino hipertónico (3%) en pacientes con hiponatremia sintomática (convulsiones, aletargamiento) o cuando el nivel sérico de sodio es <120 mEq/l. Para incrementar con rapidez el nivel sérico de sodio hasta alcanzar 125 mEq/l (mmol/l) se emplea la siguiente fórmula:

$$\text{mEq NaCl necesarios} = 0{,}6 \times \text{peso corporal}(\text{kg}) \times \left[125 - \text{nivel sérico de sodio}(\text{mEq/l})\right]$$

Los pacientes con LRA están más predispuestos a sufrir **hemorragias gastrointestinales** debido a la disfunción plaquetaria secundaria a la uremia, al estrés y al uso de heparina en caso de estar sometidos a diálisis o a tratamientos de sustitución renal continuos. Para prevenir esta complicación se emplea la administración oral o intravenosa de antagonistas de los receptores H_2, como la ranitidina.

La **hipertensión** puede deberse a la hiperreninemia asociada a la enfermedad primaria y/o a la expansión del volumen del líquido extracelular, y se observa con mayor frecuencia en pacientes con LRA secundaria a glomerulonefritis aguda o al SHU. En el tratamiento de la hipertensión, la restricción hidrosalina es fundamental y el empleo de fármacos diuréticos puede ser de utilidad (v. cap. 445). Se puede conseguir una disminución relativamente rápida de la presión arterial mediante la administración de isradipino (0,05-0,15 mg/kg/dosis, dosis máxima 5 mg 4 veces al día). El tratamiento de mantenimiento de la presión arterial consiste en la administración de fármacos de acción más duradera como los antagonistas de los canales de calcio (amlodipino, 0,1-0,6 mg/kg/24 h, 1 o 2 veces al día) o β-bloqueantes (propranolol, 0,5-8 mg/kg/24 h, repartido en 2 o 3 veces al día; labetalol 4-40 mg/kg/24 h, repartido en 2 o 3 veces al día). El tratamiento de un niño con un episodio de hipertensión sintomática importante (urgencia o emergencia hipertensiva) consiste en la administración en infusión continua de nicardipino (0,5-5 μg/kg/min), nitroprusiato sódico (0,5-10 μg/kg/min), labetalol (0,25-3 mg/kg/h) o esmolol (150-300 μg/kg/min), con una pauta intermitente de antihipertensivos una vez controlado el episodio.

En la LRA es posible encontrar **síntomas neurológicos** como cefalea, convulsiones, aletargamiento y confusión (encefalopatía). Entre los posibles factores etiológicos se incluyen la encefalopatía hipertensiva, la hiponatremia, la hipocalcemia, la hemorragia cerebral, la vasculitis cerebral y el estado urémico. La medida más eficaz para controlar las convulsiones consiste en la administración de benzodiacepinas, y el tratamiento debe estar dirigido hacia la causa precipitante.

La **anemia** presente en la LRA es habitualmente moderada (hemoglobina 9-10 g/dl) y suele ser secundaria a la expansión de la volemia (hemodilución). Los niños que padecen SHU, LES, hemorragia activa o una LRA prolongada pueden requerir transfusiones de concentrados de hematíes en caso de que el valor de hemoglobina caiga por debajo de 7 g/dl. En pacientes con hipervolemia, las transfusiones incrementan el riesgo de una mayor expansión de volumen, lo que puede precipitar la aparición de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y edema pulmonar. Para disminuir el riesgo de hipervolemia se debe proceder a la transfusión lenta (durante 4-6 horas) de concentrados de hematíes (10 ml/kg). El empleo de concentrados de hematíes frescos reduce el riesgo de hiperpotasemia y el riesgo crónico de sensibilización si el paciente se convierte en un posible candidato para tratamiento sustitutivo renal. Ante la presencia de hipervolemia importante o de hiperpotasemia, la transfusión debe realizarse durante el proceso de diálisis o ultrafiltración.

Se debe prestar especial atención a la **nutrición** en los niños que desarrollan LRA. En la mayor parte de los casos se debe restringir el aporte de sodio, de potasio y de fósforo. La ingesta proteica debería disminuirse de forma moderada, a la vez que se incrementa el aporte calórico para reducir al máximo la producción de desechos nitrogenados. En pacientes con LRA grave se debe valorar la posibilidad de administrar alimentación parenteral con aminoácidos esenciales.

Diálisis

Las indicaciones de diálisis en la LRA son las siguientes:

- Anuria/oliguria.
- Sobrecarga de volumen con signos de hipertensión y/o edema pulmonar refractario a tratamiento con diuréticos.
- Hiperpotasemia persistente.
- Acidosis metabólica grave que no responde a tratamiento médico.
- Uremia (encefalopatía, pericarditis, neuropatía).

booksmedicos.org

- Nivel de nitrógeno ureico en sangre >100-150 mg/dl (o un nivel inferior pero en rápido ascenso).
- Desequilibrio calcio:fósforo con tetania hipocalcémica que no puede controlarse con otras medidas.

Una indicación adicional para realizar diálisis es la imposibilidad de proporcionar una adecuada ingesta de nutrientes debido a la necesidad de una restricción importante del aporte de fluidos. Los pacientes con LRA pueden requerir tratamiento de sostén con diálisis durante un tiempo que puede variar de días hasta 12 semanas; lo común son 1-3 semanas. Las ventajas y los inconvenientes de los 3 sistemas de diálisis disponibles en la actualidad se muestran en la tabla 535-4.

La **hemodiálisis intermitente** es útil en los pacientes que presentan una situación hemodinámica relativamente estable. Este sistema altamente eficaz efectúa el intercambio hidroelectrolítico en sesiones de 3-4 horas de duración empleando para ello un sistema de bombeo en un circuito extracorpóreo a través de un catéter grande implantado en una vía venosa central. La hemodiálisis intermitente puede realizarse de 3 a 7 veces por semana, según evolucione la situación hidroelectrolítica del paciente.

La **diálisis peritoneal** se reserva principalmente a los casos de LRA que se presentan en los neonatos y los lactantes, aunque también puede emplearse en niños y adolescentes de todas las edades. La solución hiperosmolar utilizada se infunde en la cavidad peritoneal a través de un catéter de diálisis peritoneal percutáneo o colocado quirúrgicamente. El líquido introducido se mantiene en la cavidad peritoneal durante 45-60 minutos y a continuación es drenado del paciente por gravedad (manualmente o ayudándose de una bomba), una vez llevado a cabo el recambio hidroelectrolítico. Los ciclos se repiten durante 8-24 horas/día según la situación hidroelectrolítica del paciente. No es necesario anticoagular al paciente y esta forma de diálisis está contraindicada en caso de existir trastornos abdominales importantes.

El **tratamiento de sustitución renal continuo** (TSRC) es útil en pacientes que presentan una situación hemodinámica inestable, sepsis concomitante o fallo multiorgánico estando ingresados en una unidad de cuidados intensivos. El TSRC es un procedimiento extracorpóreo que emplea una máquina de bombeo con un sistema especial que logra la extracción continua de la sangre (24 h/día), de líquidos, electrólitos y solutos de pequeño y mediano tamaño. Por lo general, el catéter de doble vía se introduce por la vena subclavia, yugular interna o femoral. A continuación se conecta al paciente al circuito de bombeo del TSRC, que recircula de manera continua la sangre del paciente a través de un filtro de permeabilidad elevada.

El TSRC se puede efectuar de 3 maneras diferentes. Mediante un sistema de hemofiltración venovenosa continua, una gran cantidad de líquido circula a presión a través del filtro y arrastra con él mediante convección a otras moléculas como urea, creatinina, fósforo y ácido úrico. El volumen hemático es reconstituido mediante la infusión intravenosa de un líquido de sustitución de composición electrolítica similar a la de la sangre. La diálisis por hemofiltración venovenosa continua emplea el principio de la difusión, haciendo circular el líquido de dializado en una dirección a contracorriente sobre el lado del ultrafiltrado de la membrana. No emplea líquido de sustitución. La hemodiafiltración continua emplea líquido de sustitución y de dializado, y es el sistema de TSRC que extrae solutos de manera más eficaz.

En la tabla 535-4 se comparan los riesgos relativos y los efectos beneficiosos de varias terapias de sustitución.

Tabla 535-4 Comparación de la diálisis peritoneal, la hemodiálisis intermitente y el tratamiento de sustitución renal continuo

	DP	HDI	TSRC
BENEFICIOS			
Eliminación de líquidos	+	++	++
Aclaramiento de urea y creatinina	+	++	+
Aclaramiento de potasio	++	++	+
Aclaramiento de toxinas	+	++	+
COMPLICACIONES			
Dolor abdominal	+	–	–
Hemorragia	–	+	+
Desequilibrio	–	+	–
Desequilibrio electrolítico	+	+	+
Necesidad de heparinización	–	+	+/–
Hiperglucemia	+	–	–
Hipotensión	+	++	+
Hipotermia	–	–	+
Infección de la vía central	–	+	+
Hernia inguinal o abdominal	+	–	–
Peritonitis	+	–	–
Pérdida de proteínas	+	–	–
Compromiso respiratorio	+	–	–
Trombosis vascular	–	+	+

DP, diálisis peritoneal; HI, hemodiálisis intermitente; TSRC, tratamiento de sustitución renal continuo.

Adaptada de Rogers MC: Textbook of pediatric intensive care, *Baltimore, 1992, Williams & Wilkins.*

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad en los niños con LRA es variable y depende más del proceso subyacente que de la insuficiencia renal. Cuando la LRA se debe a una enfermedad estrictamente limitada al riñón como el caso de la glomerulonefritis postinfecciosa, la tasa de mortalidad es muy baja (<1%); mientras que cuando la LRA se presenta en el contexto de un fallo multiorgánico, la tasa de mortalidad es muy elevada (>90%).

El pronóstico sobre la recuperación de la función renal depende del trastorno que provocó la LRA. La recuperación de la función renal es probable cuando la LRA se debe a causas prerrenales, a NTA, a nefritis intersticial aguda o al síndrome de lisis tumoral. La recuperación funcional es excepcional en aquellos casos en los que la LRA fue originada por cualquiera de la formas de glomerulonefritis rápidamente progresiva, por trombosis de vena renal bilateral o por necrosis cortical bilateral. El tratamiento médico en ocasiones debe mantenerse durante períodos de tiempo prolongados para manejar las secuelas de la LRA como la insuficiencia renal crónica, la hipertensión, la acidosis tubular renal y los defectos de concentración de la orina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

535.2 Enfermedad renal crónica

Rajasree Sreedharan y Ellis D. Avner

La enfermedad renal crónica (ERC) está determinada por la presencia de afectación renal y por el grado de función renal (GFR), independientemente del diagnóstico. El estadio de la ERC se asigna basándose en el grado de función renal (tablas 535-5, 535-6). La prevalencia de la ERC en la población pediátrica es de alrededor de 18 casos por millón. El pronóstico de un lactante, de un niño o de un adolescente con ERC ha mejorado espectacularmente desde la década de 1970 gracias a las

Tabla 535-5 Criterios para la definición de enfermedad renal crónica (directrices de la NKF KDOQI)

El paciente padece ERC si se cumple cualquiera de los criterios siguientes:

1. Afectación renal de 3 meses o más, definida por anomalías estructurales o funcionales del riñón, con o sin disminución de la TFG, manifestada por una o más de las características siguientes:
   - Anomalías en la composición de la sangre o la orina
   - Anomalías en las pruebas de imagen
   - Anomalías en la biopsia renal
2. TFG <60 ml/min/1,73 m^2 durante 3 meses o más, con o sin otros signos de afectación renal como los descritos antes

NKF KDOQI, National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Al-Ismali Z, Piccioni M, Zappitelli M: Rhabdomyolysis: pathogenesis of renal injury and management, *Pediatr Nephrol* 26:1781-1788, 2011.

Bellomo R, Kellum JA, Ronco C: Acute kidney injury, *Lancet* 380:756-764, 2012.

Borthwick E, Ferguson A: Perioperative acute kidney injury: risk factors, recognition, management, and outcomes, *BMJ* 341:85-90, 2010.

Brophy PD: Changing the paradigm in pediatric acute kidney injury, *J Pediatr* 162(6):1094-1096, 2013.

Burdmann EA, Chakravarthi R: Peritoneal dialysis in acute renal injury, *Semin Dial* 24:149-156, 2011.

Fortenberry JD, Padden ML, Goldstein SL: Acute kidney injury in children: an update on diagnosis and treatment, *Pediatr Clin North Am* 60:669-688, 2013.

Jetton JG, Askenazi DJ: Update on acute kidney injury in the neonate, *Curr Opin Pediatr* 24:191-196, 2012.

Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR, et al: Atrial natriuretic peptide for preventing and treating acute kidney injury, *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD006028, 2009.

Pickering JW, Endre ZH: GFR shot by RIFLE: errors in staging acute kidney injury, *Lancet* 373:1318-1320, 2009.

Slater MB, Anand V, Uleryk EM, et al: A systematic review of RIFLE criteria in children, and its application and association with measures of mortality and morbidity, *Kidney Int* 81:791-798, 2012.

Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, et al: Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol* 21:733-735, 2010.

Sutherland SM, Alexander SR: Continuous renal replacement therapy in children, *Pediatr Nephrol* 27:2007-2016, 2012.

Tolwani A: Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury, *N Engl J Med* 367(26):2505-2512, 2012.

Walters S, Porter C, Brophy PD: Dialysis and pediatric acute kidney injury: choice of renal support modality, *Pediatr Nephrol* 24:37-48, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 535-6 Terminología normalizada para los estadios de la enfermedad renal crónica (directrices de la NKF KDOQI)

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	TFG (ml/min/1,73 m²)
1	Lesión renal con TFG normal o aumentada	>90
2	Lesión renal con leve disminución de la TFG	60-89
3	Disminución moderada de la TFG	30-59
4	Disminución importante de la TFG	5-29
5	Insuficiencia renal	<15 o con diálisis

NKF KDOQI, National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; TFG, tasa de filtración glomerular.

mejoras en el tratamiento médico (aporte nutricional enérgico, eritropoyetina recombinante, hormona de crecimiento recombinante [rGH]), en las técnicas de diálisis y de trasplante renal.

ETIOLOGÍA

En los niños, la ERC puede deberse a enfermedades renales congénitas, adquiridas, hereditarias o metabólicas. La causa subyacente se correlaciona con la edad a la que se detecta la ERC. Las causas más frecuentes de ERC en niños menores de 5 años son las alteraciones congénitas como la hipoplasia renal, la displasia renal y/o la uropatía obstructiva. Otras causas son síndrome nefrótico congénito, síndrome del «vientre en ciruela», necrosis cortical, glomeruloesclerosis segmentaria y focal, enfermedad renal poliquística autosómica recesiva, trombosis de la vena renal y síndrome hemolítico-urémico.

En niños mayores de 5 años, las causas más frecuentes de ERC son las enfermedades adquiridas (diversos tipos de glomerulonefritis, incluida la nefritis lúpica) o hereditarias (nefronoptisis juvenil familiar, síndrome de Alport). La ERC se puede asociar a enfermedades metabólicas (cistinosis, hiperoxaluria) y a algunas enfermedades hereditarias (poliquistosis renal autosómica dominante y recesiva) a lo largo de toda la infancia.

PATOGENIA

Además del daño progresivo de origen genético, estructural o metabólico, la lesión renal puede seguir su curso a pesar de eliminar la causa primaria.

La **lesión por hiperfiltración** es una causa importante de destrucción glomerular, con independencia de la causa subyacente de lesión renal. A medida que se van perdiendo nefronas, las supervivientes sufren procesos de hipertrofia funcional y estructural que se caracterizan por el aumento del flujo sanguíneo glomerular. De este modo, la fuerza impulsora de la filtración glomerular se ve incrementada en las nefronas supervivientes. Aunque la hiperfiltración compensadora mantiene la función renal de manera temporal, puede causar daño progresivo de los glomérulos supervivientes, posiblemente a través del efecto directo de la elevación de la presión hidrostática sobre la integridad de la pared capilar y/o el efecto tóxico derivado del incremento del paso de proteínas a través de dicha pared capilar. A medida que pasa el tiempo y aumenta el número de nefronas con cambios escleróticos, las nefronas supervivientes deben incrementar el ritmo de excreción, lo que acaba en un círculo vicioso que conlleva el incremento del flujo sanguíneo glomerular y más lesión por hiperfiltración.

La **proteinuria** puede contribuir al deterioro de la función renal. Las proteínas que atraviesan la pared capilar glomerular pueden ejercer un efecto tóxico directo sobre las células tubulares y estimular la quimiotaxis de monocitos/macrófagos, lo que contribuye al proceso de esclerosis glomerular y de fibrosis tubulointersticial. La **hipertensión** no controlada puede exacerbar la progresión de la enfermedad debido a la nefroesclerosis arteriolar y a la lesión por hiperfiltración.

La **hiperfosfatemia** puede contribuir a la progresión de la enfermedad como consecuencia del depósito de calcio-fosfato en el intersticio renal y en los vasos sanguíneos. La **hiperlipidemia,** una alteración analítica frecuente entre los pacientes con ERC, daña la función glomerular a través de un mecanismo de lesión oxidativo.

La ERC puede ser considerada como una enfermedad continua en la que las alteraciones bioquímicas y clínicas se incrementan a medida que se deteriora la función renal. Independientemente de la etiología, la progresión de la fibrosis tubulointersticial es el determinante principal de la progresión de la ERC. Las manifestaciones fisiopatológicas de la ERC se exponen en la tabla 535-7. La enfermedad renal terminal (ERT) es un término burocrático en Estados Unidos que se refiere a todos los pacientes tratados con diálisis o trasplante renal. Los pacientes con ERT entran dentro del grupo de los pacientes en el estadio 5 de ERC.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la ERC puede ser muy variada y depende de la enfermedad renal subyacente. Los niños y los adolescentes con ERC secundaria a glomerulonefritis crónica pueden presentar edema, hipertensión, hematuria y proteinuria. Los lactantes y los niños con enfermedades congénitas como la displasia renal y la uropatía obstructiva se pueden presentar en el período neonatal con fallo de medro, poliuria, deshidratación, infección del tracto urinario o insuficiencia renal manifiesta. En muchos lactantes la enfermedad renal congénita se diagnostica mediante ecografía prenatal, lo que facilita un diagnóstico y una intervención terapéutica precoz. En los niños con nefronoptisis juvenil familiar el modo de presentación puede ser muy sutil y cursar con cefalea, fatiga, aletargamiento, anorexia, vómitos, polidipsia, poliuria y retraso del crecimiento durante varios años.

En la exploración física de los niños con ERC se puede observar palidez y una coloración amarillenta. Los pacientes con ERC de larga evolución que no reciben tratamiento pueden presentar una baja estatura y las alteraciones óseas típicas de la osteodistrofia renal (v. cap. 529.4). Los niños con ERC secundaria a glomerulonefritis crónica (o los niños con insuficiencia renal avanzada de cualquier etiología) pueden presentar edema, hipertensión y otros signos de sobrecarga de volumen de líquido extracelular.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las pruebas complementarias muestran elevaciones de los niveles de nitrógeno ureico en sangre y de creatinina sérica, así como también hiperpotasemia, hiponatremia (en caso de existir sobrecarga de volumen), hipernatremia (pérdida de agua libre), acidosis, hipocalcemia, hiperfosfatemia y elevación del ácido úrico. Los pacientes que presentan una proteinuria importante también pueden sufrir hipoalbuminemia. En el hemograma completo se puede observar por lo general anemia normocítica normocrómica. Los niveles de triglicéridos y de colesterol séricos suelen estar elevados. En el análisis de orina de los niños con ERC debida a glomerulonefritis se encuentra hematuria y proteinuria. En los niños con ERC secundaria a alteraciones congénitas como la displasia renal, el análisis de orina mediante tiras reactivas o microscopia suele mostrar densidad baja y mínimas anomalías.

El aclaramiento de inulina es el método de referencia para determinar la TFG, pero no es fácil de medir. El aclaramiento de creatinina endógena es el marcador que generalmente se utiliza para determinar la TFG aunque la secreción de creatinina eleva de forma falsa la TFG calculada. Existen otros marcadores, que se encuentran en fase de investigación, para determinar de forma precisa la TFG en niños, como la cistatina C y el iohexol. En niños de 1-16 años, el grado de disfunción renal puede determinarse aplicando la fórmula que proporciona un cálculo de la TFG del paciente:

$$\text{TFG}\left(\text{ml/min/1,73 m}^2\right) = 0{,}43 \times \text{altura}\left(\text{cm}\right)/\text{creatinina sérica}\left(\text{mg/dl}\right)$$

TRATAMIENTO

El tratamiento de la ERC va dirigido a reemplazar las funciones renales ausentes o disminuidas que empeoran de forma paralela a la pérdida progresiva de TFG y a disminuir el ritmo de progresión de la disfunción

booksmedicos.org

Tabla 535-7 Fisiopatología de la enfermedad renal crónica

MANIFESTACIÓN	MECANISMOS
Acumulación de productos de desechos nitrogenados	Disminución de la filtración glomerular
Acidosis	Disminución de la síntesis de amoníaco Disminución de la reabsorción de bicarbonato Disminución en la excreción de ácidos
Retención de sodio	Producción excesiva de renina Oliguria
Pérdida de sodio	Diuresis de solutos Lesión tubular
Alteración en el mecanismo de concentración de la orina	Diuresis de solutos Lesión tubular
Hiperpotasemia	Disminución de la filtración glomerular Acidosis metabólica Ingesta excesiva de potasio Hipoaldosteronismo hiporreninémico
Osteodistrofia renal	Disminución de la producción renal de 1,25-dihidroxicolecalciferol Hiperfosfatemia Hipocalcemia Hiperparatiroidismo secundario
Retraso del crecimiento	Ingesta calórica inadecuada Osteodistrofia renal Acidosis metabólica Anemia Resistencia a la hormona del crecimiento
Anemia	Disminución de la producción de eritropoyetina Déficit de hierro Déficit de folato Déficit de vitamina B_{12} Disminución de la vida media eritrocitaria
Tendencia hemorrágica	Función plaquetaria defectuosa
Infección	Función granulocitaria defectuosa Alteración de las funciones inmunológicas celulares Catéteres de diálisis permanentes
Síntomas neurológicos (fatiga, dificultad de concentración, cefalea, somnolencia, pérdida de memoria, convulsiones, neuropatía periférica)	Factor(es) urémico(s) Intoxicación por aluminio Hipertensión
Síntomas gastrointestinales (intolerancia a los alimentos, dolor abdominal)	Reflujo gastroesofágico Disminución de la motilidad gastrointestinal
Hipertensión	Sobrecarga de volumen Producción excesiva de renina
Hiperlipidemia	Disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa plasmática
Pericarditis/ miocardiopatía	Factor(es) urémico(s) Hipertensión Sobrecarga de fluidos
Intolerancia a la glucosa	Resistencia tisular a la insulina

renal. Los niños con ERC deberían ser tratados en hospitales pediátricos capaces de proporcionar una atención multidisciplinar que incluya servicios médicos, de enfermería, sociales, dietéticos y psicológicos.

El tratamiento de la ERC requiere una monitorización cuidadosa de la situación clínica del paciente y de sus alteraciones analíticas. La analítica sanguínea debe incluir la determinación del nivel de los electrólitos séricos, del nitrógeno ureico en sangre, de la creatinina, del calcio, del fósforo, de la albúmina, de la fosfatasa alcalina y de la hemoglobina. Para la detección precoz de la osteodistrofia renal resulta útil la medición periódica de los niveles de hormona paratiroidea (PTH) y el estudio radiológico óseo. De igual modo, se recomienda realizar de forma periódica un estudio ecocardiográfico para identificar la existencia de hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca, que pueden ocurrir como consecuencia de las complicaciones de la ERC.

Nutrición

La National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) recomienda un tratamiento nutricional por parte de un dietista experimentado en pacientes renales pediátricos. Todos los niños y sus familias con ERC en estadio 2-5 y 5D deben recibir consejos basados en las valoraciones individuales. Los pacientes deben recibir el 100% de las necesidades energéticas calculadas para la edad, con ajustes en función de la actividad física, el índice de masa corporal y la respuesta en el ritmo de ganancia o pérdida de peso. Cuando la nutrición oral suplementaria con aumento en la cantidad de calorías o del volumen de líquido es insuficiente deberá considerarse la posibilidad de nutrición enteral por sonda. Las calorías deben equilibrarse entre hidratos de carbono, grasa insaturadas en los rangos fisiológicos (ingesta dietética de referencia [IDR]) y proteínas. La recomendación para la ingesta de proteínas es del 100-140% de IDR para el peso ideal en niños con ERC en estadio 3, del 100-120% de IDR en los estadios 4 y 5 de la ERC, y del 100% con permiso para pérdidas por diálisis en el estadio 5D de la ERC, administrando suplementos comerciales en función de las necesidades. Los niños con ERC en estadio 2-5 deben recibir el 100% de la IDR de vitaminas y oligoelementos; en el estadio 5D a veces se necesitan suplementos de vitaminas hidrosolubles.

Osteodistrofia renal

El término *osteodistrofia renal* hace referencia al conjunto de trastornos óseos que se observan en los pacientes con ERC. La enfermedad ósea que se observa con mayor frecuencia en los niños es una osteopatía de recambio elevado por hiperparatiroidismo secundario, y su manifestación esquelética es la osteítis fibrosa quística.

La **fisiopatología** de la osteodistrofia renal es compleja. En las etapas iniciales de la ERC, cuando la TFG disminuye aproximadamente al 50% de lo normal, la disminución de parénquima renal funcionante conlleva la disminución de la actividad de la 1α-hidroxilasa y la disminución en la producción de vitamina D activada (1,25-dihidroxicolecalciferol). El déficit de vitamina D activada provoca una disminución de la absorción intestinal de calcio, hipocalcemia y un incremento de la actividad de la glándula paratiroides. La hipersecreción de hormona paratiroidea (PTH) intenta corregir la hipocalcemia por medio de un aumento de la resorción ósea. En etapas más tardías de la ERC, cuando la TFG disminuye a un 20-25% de lo normal, los mecanismos compensatorios que tratan de aumentar la excreción de fosfato claudican, lo que se traduce en el desarrollo de hiperfosfatemia que a su vez promueve una mayor hipocalcemia y una mayor secreción de PTH.

Las **manifestaciones clínicas** de la osteodistrofia renal son debilidad muscular, dolor óseo y una mayor facilidad de sufrir fracturas ante traumatismos leves. En los niños en crecimiento se pueden observar signos de raquitismo, deformidades de los huesos largos en varo y en valgo y luxaciones de la epífisis de la cabeza femoral. En la analítica sanguínea se observa hipocalcemia, un incremento del nivel de fósforo sérico, un aumento de la fosfatasa alcalina y unos niveles normales de PTH. El estudio radiológico de las manos, de las muñecas y de las rodillas revela la resorción subperióstica del hueso con un ensanchamiento de las metáfisis.

Las metas del **tratamiento** son la prevención de las deformidades óseas y la normalización del ritmo de crecimiento por medio de medidas dietéticas y farmacológicas. El objetivo es alcanzar unos valores de fósforo para adolescentes entre 3,5-5,5 mg/dl y en niños de 1-12 años de 4-6 mg/dl. Los niños y los adolescentes deberían seguir una dieta baja en fósforo, y del mismo modo en los lactantes se deberían emplear fórmulas bajas en fósforo como Similac PM 60/40. Como es imposible eliminar por completo el fósforo de la dieta, se emplean fijadores de fósforo para incrementar su excreción fecal. El carbonato cálcico y el acetato cálcico han sido los fijadores de fosfato más empleados, aunque últimamente, sobre todo en niños y adolescentes propensos a la hipercalcemia, está

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

aumentando el uso de fijadores de fosfato más modernos en cuya composición no interviene el calcio, como el sevelamer. Los fijadores de fosfato en cuya composición participe el aluminio deberían evitarse ya que el aluminio puede presentar absorción gastrointestinal y dar lugar a intoxicación por aluminio.

La piedra angular del tratamiento de la osteodistrofia renal consiste en la administración de vitamina D. El **tratamiento con vitamina D** está indicado en pacientes con niveles de 125-dihidroxi-vitamina D por debajo del intervalo establecido para su particular estadio de ERC o en pacientes con niveles de PTH por encima del intervalo establecido para su estadio de ERC. El tratamiento de los pacientes con niveles bajos de 1,25-dihidroxi-vitamina D y niveles elevados de PTH se puede iniciar con dosis de 0,01-0,05 μg/kg/24 h de calcitriol (Rocaltrol, 0,25 μg/comprimido o 1 μg/ml de solución). En pacientes predispuestos a sufrir hipercalcemia cada vez se usan con mayor frecuencia los nuevos análogos activados de la vitamina D, como el paracalcitol y el doxercalciferol. La dosis de vitamina D y de los fijadores de fosfato se ajusta hasta mantener un nivel de PTH dentro del intervalo normal correspondiente y un nivel de calcio y de fósforo sérico dentro de los valores normales correspondientes a la edad. Gran parte de los nefrólogos intentan mantener el producto calcio/fósforo ($Ca \times PO_4$) <55 mg^2/dl^2 en los adolescentes y <65 mg^2/dl^2 en los niños pequeños para disminuir el riesgo de depósito tisular de sales de fosfato cálcico con los daños consiguientes.

Enfermedad ósea adinámica

La enfermedad ósea adinámica (enfermedad ósea de bajo recambio) se diagnostica tanto en los niños como en los adultos con ERC. El hallazgo patológico es la osteomalacia y se encuentra asociado al exceso de inhibición de la PTH, que puede deberse al uso generalizado de fijadores de fósforo en cuya composición participa el calcio y de análogos de la vitamina D.

Tratamiento hidroelectrolítico

La mayoría de los niños con enfermedad renal crónica es capaz de mantener un equilibrio de fluidos y de sodio normales a partir del sodio presente en una dieta adecuada. Los lactantes y los niños cuya ERC se deba a una displasia renal pueden presentar poliuria junto con una pérdida importante de sodio en la orina o pérdidas de agua libre. En estos niños resulta de utilidad el aporte de dietas hipocalóricas en cantidades grandes junto con suplementos de sodio. En los niños que presentan una presión arterial elevada, edema o insuficiencia cardíaca, se debe restringir el aporte de sodio y se debe instaurar un tratamiento diurético. La restricción de fluidos no suele ser necesaria en los niños con ERC hasta que desarrollan enfermedad renal terminal (ERT) y requieren diálisis.

En la mayor parte de los niños con ERC se mantiene el equilibrio del potasio hasta que la función renal se deteriora hasta el punto de precisar diálisis. Sin embargo, se puede observar hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia renal moderada debido a un aporte excesivo de potasio en la dieta, a la presencia de acidosis grave o de hipoaldosteronismo hiporreninémico (relacionado con la destrucción del aparato yuxtaglomerular secretor de renina). El tratamiento de la hiperpotasemia consiste en la restricción de la ingesta de potasio, en la administración de agentes alcalinizantes por vía oral y/o tratamiento con resinas de intercambio sodio-potasio.

Acidosis

Casi todos los niños con ERC desarrollan acidosis metabólica debido a la disminución en la excreción neta de ácido por parte de los riñones malfuncionantes. Para mantener el nivel de bicarbonato sérico superior a 22 mEq/l se puede emplear Bicitra (1 mEq de citrato sódico/ml) o comprimidos de bicarbonato sódico (650 mg = 8 mEq de base).

Crecimiento

La baja estatura es una de las secuelas duraderas de la ERC en la infancia. Los niños con ERC presentan un estado de resistencia aparente a la hormona de crecimiento (GH), con una elevación de los niveles de GH, una disminución del factor de crecimiento similar a la insulina I y alteraciones importantes en las proteínas fijadoras del factor de crecimiento similar a la insulina.

Los niños con ERC que se sitúan -2 DE por debajo de su altura ideal a pesar de un correcto tratamiento (una adecuada ingesta calórica, un tratamiento efectivo contra la osteodistrofia renal, la anemia y la acidosis metabólica) se pueden beneficiar de un tratamiento con dosis farmacológicas de hormona de crecimiento humana recombinante (rHuGH). El tratamiento se puede comenzar con rHuGH subcutánea (0,05 mg/kg/24 h), ajustándose la dosis según la respuesta clínica hasta alcanzar un ritmo de crecimiento normal para la edad.

El tratamiento con rHuGH se mantiene hasta que el paciente alcance el percentil 50 de altura, o logre una altura normal para adultos o reciba el trasplante renal. El tratamiento prolongado con rHuGH mejora de manera significativa la altura final en la edad adulta e induce un ritmo de crecimiento mantenido; en algunos pacientes se logra una altura normal en la edad adulta.

Anemia

La anemia presente en los pacientes con ERC se debe sobre todo a una inadecuada producción de eritropoyetina por parte de los riñones dañados y por lo general se observa en los pacientes con estadios 3-4 de ERC.

Otros posibles factores etiológicos son el déficit de hierro, de ácido fólico o de vitamina B_{12}, y la disminución de la vida media eritrocitaria. El tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) ha disminuido la necesidad de transfundir a los pacientes con ERC. El tratamiento con eritropoyetina suele iniciarse cuando la concentración de hemoglobina es inferior a 10 g/dl, con una pauta de 50-150 mg/kg/dosis por vía subcutánea, 1-3 veces por semana. La dosis se ajusta hasta que se mantiene la concentración de hemoglobina en 11-12 g/dl. Todos los pacientes que siguen tratamiento con rHuEPO deberían recibir suplementos de hierro por vía oral o intravenosa. En los pacientes con resistencia a la rHuEPO se deben descartar un déficit de hierro, la pérdida oculta de sangre, la infección o inflamación crónica, el déficit de folato o de vitamina B_{12} o la fibrosis de la médula ósea debida a hiperparatiroidismo secundario. Una opción alternativa es la darbepoetina alfa, un fármaco de acción larga que se administra a una dosis de 0,45 μg/kg/semana. Su principal ventaja es que puede administrarse una vez por semana e incluso una vez al mes gracias a su acción de larga duración.

Hipertensión

Los niños con ERC pueden sufrir una hipertensión mantenida debido a la sobrecarga de volumen y/o a la producción excesiva de renina relacionada con la enfermedad glomerular. En los niños hipertensos en los que se sospecha que existe una sobrecarga de volumen, es beneficioso el aporte de una dieta pobre en sodio (<2 g/24 h) y de diuréticos. En los niños con disfunción renal leve (estadios 1-3 de la ERC), se debe comenzar con los diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida 2 mg/kg/24 h repartidos cada 12 h). Sin embargo, cuando la TFG de un paciente cae al estadio 4 de la ERC, los diuréticos tiazídicos resultan menos eficaces y se deben administrar diuréticos de asa (furosemida 1-2 mg/kg/dosis 2 o 3 veces al día). Los **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)** (enalapril, lisinopril) y los **antagonistas de la angiotensina II** (losartán) son los fármacos antihipertensivos de elección en los niños con enfermedad renal que curse con proteinuria debido a su capacidad potencial para enlentecer el ritmo de progresión a la ERT (a través de mecanismos no delimitados por completo). En los niños con ERC avanzada se debe monitorizar estrechamente la función renal y el balance electrolítico mientras dure el tratamiento con estos fármacos. En los niños con ERC e hipertensión que no se controla con la restricción de sodio en la dieta, diuréticos o inhibidores de la ECA, pueden resultar de utilidad los antagonistas de los canales de calcio (amlodipino), los β-bloqueantes (propranolol, atenolol) y los fármacos con acción central (clonidina).

Inmunizaciones

Los niños con ERC deben recibir todas las vacunas recogidas en el calendario de vacunaciones que se emplea en el niño sano. Sin embargo, se debe evitar la administración de vacunas de virus vivos en los niños con ERC secundaria a glomerulonefritis que se encuentren en tratamiento

booksmedicos.org

con fármacos inmunosupresores. Es esencial la administración de las vacunas de virus vivos para el sarampión, la rubéola y la parotiditis (triple vírica [SRP]) y la varicela antes del trasplante renal, ya que su empleo no es recomendable en los pacientes inmunosuprimidos. Todos los pacientes con ERC deberían vacunarse contra el virus de la gripe una vez al año. Los datos clínicos indican que en los niños con ERC, la respuesta a las inmunizaciones puede no ser la adecuada.

Modificaciones de las dosis terapéuticas

En los pacientes con ERC se debe ajustar la dosis de los fármacos que se excreten por vía renal, con el fin de incrementar su eficacia y de disminuir el riesgo de toxicidad. Las diferentes posibilidades para modificar la dosificación incluyen el alargamiento del intervalo entre las dosis y/o la disminución de la cantidad absoluta de fármaco empleado. Estos ajustes adquieren incluso más importancia a medida que el perfil farmacogenómico del metabolismo farmacológico se realiza de forma rutinaria.

Progresión de la enfermedad

Aunque no se conoce ningún tratamiento definitivo, aparte del tratamiento del trastorno específico subyacente, que mejore la función renal en los niños o adultos con ERC, existen varias medidas que pueden contribuir al enlentecimiento del ritmo de progresión de la disfunción renal. El control estricto de la hipertensión (manteniendo el valor de la presión arterial por debajo del percentil 75 e incluso muy por debajo de éste) es fundamental en todos los pacientes con ERC. Los inhibidores de la ECA o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II son los fármacos antihipertensivos de elección en los niños hipertensos con enfermedad renal crónica proteinúrica. Dichos fármacos también deberían ser empleados en los niños con ERC y proteinuria importante aun en ausencia de hipertensión, aunque no se han realizado estudios controlados que respalden esta hipótesis. Se debe mantener el nivel de fósforo sérico dentro de los valores normales para la edad, y el producto calcio-fósforo <55 para disminuir el depósito renal de estos elementos. El tratamiento precoz de las complicaciones infecciosas y de los episodios de deshidratación puede reducir la pérdida adicional de parénquima renal.

Otras recomendaciones potencialmente beneficiosas son la corrección de la anemia mediante el uso de eritropoyetina o darbepoetina alfa, el control de la hiperlipidemia, la erradicación del tabaquismo, la prevención de la obesidad y la reducción del empleo habitual de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Aunque la restricción proteica en la dieta ha demostrado su utilidad en los adultos, esta medida no suele seguirse en los niños con ERC debido a los efectos adversos que representa sobre el crecimiento y el desarrollo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

535.3 Insuficiencia renal terminal

Rajasree Sreedharan y Ellis D. Anver

La insuficiencia renal terminal (ERT) representa el estado final en la progresión de la disfunción renal, hasta el punto en que la homeostasis y la supervivencia no se pueden mantener con la función de los riñones originales, aun a pesar de la ayuda del tratamiento médico máximo. En este punto, se hace necesario el tratamiento de sustitución renal (diálisis o trasplante renal). La meta final del tratamiento de los niños con ERT es el trasplante renal (v. cap. 536), ya que proporciona un estilo de vida lo más normal posible y la posibilidad de rehabilitación del niño y de la familia.

Un 75% de los niños con ERT en Estados Unidos requiere un período de diálisis antes de que sea posible el trasplante renal. Se recomienda empezar con los planes para el tratamiento de sustitución renal cuando el niño alcanza el estadio 4 de la ERC. No obstante, el período óptimo para iniciar la diálisis se basa tanto en el estado clínico del paciente como en las alteraciones analíticas que presente, incluidos la sobrecarga de volumen refractaria al tratamiento médico, el desequilibrio electrolítico, la acidosis, el retraso de crecimiento o los síntomas de uremia como fatiga, náuseas o un bajo rendimiento escolar. Por lo general, la mayor parte de los nefrólogos procura instaurar la diálisis en etapas suficientemente tempranas para prevenir el desarrollo de alteraciones hidroelectrolíticas importantes, de malnutrición y de síntomas urémicos. Cada vez se recurre más al trasplante preventivo, antes de tener que empezar con la diálisis.

La selección del tipo de diálisis debe ser individualizada y adecuarse a las necesidades de cada niño. En Estados Unidos, dos tercios de los niños con ERT se tratan con diálisis peritoneal y el tercio restante con hemodiálisis. La edad es un factor determinante a la hora de elegir el tipo de diálisis: el 88% de los lactantes y niños de hasta 5 años se trata mediante diálisis peritoneal y el 54% de los niños >12 años recibe hemodiálisis.

La **diálisis peritoneal** es una técnica que emplea el peritoneo del paciente como dializador. El exceso de agua corporal se elimina mediante un gradiente osmótico creado por la elevada concentración de dextrosa en el dializado. Los productos de desecho se eliminan mediante difusión desde los capilares peritoneales hacia el dializado. El acceso a la cavidad peritoneal se logra a través de la inserción quirúrgica de un catéter tunelizado.

Se puede elegir entre la diálisis peritoneal ambulatoria continua o, al igual que ocurre con distintas formas de tratamiento automatizado, se pueden emplear máquinas de reciclaje (diálisis peritoneal cíclica continua, diálisis peritoneal intermitente o diálisis peritoneal intermitente nocturna). En la mayor parte de los niños estadounidenses que reciben diálisis peritoneal se emplean tratamientos con máquinas de reciclaje, lo que permite que tanto el niño como la familia se despreocupen de la diálisis durante las horas de vigilia. Los intercambios se efectúan de manera automática durante la noche con ayuda de la máquina. De esta forma las actividades cotidianas no se ven interrumpidas por la diálisis, se disminuye el número de conexiones y desconexiones de los catéteres de diálisis (lo que reduce el riesgo de peritonitis) y se reduce el tiempo empleado por los pacientes y sus padres para efectuar la diálisis, lo que disminuye la fatiga y el agotamiento. La diálisis peritoneal no es tan efectiva como la hemodiálisis, por lo que se realiza a diario, a diferencia de la hemodiálisis que se realiza sólo 3 veces por semana. Las características de la diálisis peritoneal se exponen en la tabla 535-8.

La **hemodiálisis,** a diferencia de la diálisis peritoneal, se suele efectuar en un centro hospitalario. Los niños y adolescentes reciben por lo general sesiones de 3 a 4 horas de duración, tres veces por semana, durante las que se eliminan líquido y productos de desecho. El acceso a la circulación del niño se logra a través de una fístula arteriovenosa creada quirúrgicamente, a través de un injerto o de un catéter en la vena subclavia o en la yugular interna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 535-8 Evaluación de la diálisis peritoneal en pacientes pediátricos con enfermedad renal terminal

VENTAJAS
Posibilidad de realizar la diálisis en el domicilio
Técnicamente es más sencilla de realizar que la hemodiálisis, especialmente en lactantes
Posibilidad de residir más alejados del centro hospitalario
Mayor libertad para asistir al colegio y para realizar actividades extraescolares
Dieta con menos restricciones
Menor coste que la hemodiálisis
Independencia (adolescentes)
INCONVENIENTES
Mal funcionamiento del catéter
Infecciones relacionadas con el catéter (peritonitis, infecciones de la zona de inserción)
Disminución del apetito (debido a la ocupación de la cavidad peritoneal)
Imagen corporal negativa
Cansancio del cuidador

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Copelovitch L, Warady BA, Furth SL: Insights from the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) study, *Clin J Am Soc Nephrol* 6:2047-2053, 2011.

Drüeke TB: Anemia treatment in patients with chronic kidney disease, *N Engl J Med* 368(4):387-388, 2013.

ESCAPE Trial Group: Strict blood pressure control and progression of renal failure in children, *N Engl J Med* 361:1639-1650, 2009.

Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, et al: Epidemiology of chronic kidney disease in children, *Pediatr Nephrol* 27:363-373, 2012.

Levey AS, Coresh J: Chronic kidney disease, *Lancet* 379:165-178, 2012.

Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A, et al: Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis, *N Engl J Med* 368(4):320-332, 2013.

Mitsnefes MM, Laskin BL, Dahhou M, et al: Mortality risk among children initially treated with dialysis for end-stage kidney disease, 1990-2010, *JAMA* 309(18):1921-1928, 2013.

Mitsnefes MM: Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease, *J Am Soc Nephrol* 23:578-585, 2012.

Narsipur SS: Hypertension and end-stage renal disease: vital understanding needed, *J Pediatr* 160(4):542-543, 2012.

National Kidney Foundation: KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target, *Am J Kidney Dis* 50(3):471-530, 2007.

National Kidney Foundation: KDOQI clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008 update, *Am J Kidney Dis* 53(3 Suppl 2):S1-S124, 2009.

National Kidney Foundation KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification, *Am J Kidney Dis* 39(2 Suppl 1): s1-s266, 2002.

Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al: Systematic review: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease, *Ann Intern Med* 153:23-33, 2010.

Schwartz GJ, Furth SL: Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease, *Pediatr Nephrol* 22:1839-1848, 2007.

VanDeVoorde RG, Mitsnefes MM: Hypertension and CKD, *Adv Chronic Kidney Dis* 18:355-361, 2011.

VanDeVoorde RG, Warady BA: Management of chronic kidney disease. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al, editors: *Pediatric nephrology*, ed 6, Heidelberg, Germany, 2009, Springer-Verlag, pp 1693-1712.

Waller S: Parathyroid hormone and growth in chronic kidney disease, *Pediatr Nephrol* 26:195-204, 2011.

Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, et al: CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings, *Am J Kidney Dis* 60:1002-1011, 2012.

Wühl E, Schaefer F: Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression, *Pediatr Nephrol* 23:705-716, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Muller D, Goldstein SL: Hemodialysis in children with end-stage renal disease, *Nat Rev Nephrol* 7:650-658, 2011.

Schaefer F, Warady BA: Peritoneal dialysis in children with end-stage renal disease, *Nat Rev Nephrol* 7:659-668, 2011.

booksmedicos.org

Capítulo 536

Trasplante renal

Minnie M. Sarwal

La mejor opción terapéutica en un niño con enfermedad renal terminal (ERT) es el trasplante renal (TR). Las tasas de supervivencia a los cinco años en niños que recibieron un trasplante renal son más elevadas que las tasas de supervivencia en niños con hemodiálisis o diálisis peritoneal. Los niños y adolescentes con ERT tienen necesidades especiales que difieren de las de los adultos, como alcanzar un crecimiento y un desarrollo cognitivo normales. El trasplante con éxito mejora el crecimiento, permite la asistencia de los niños al colegio y evita las restricciones dietéticas. Los protocolos de inmunosupresión que reducen o evitan la administración de corticoides tras el trasplante mejoran notablemente los patrones de crecimiento postrasplante en los niños pequeños. Los avances en las técnicas quirúrgicas y la disminución de las complicaciones tempranas de trombosis han logrado mejorar el pronóstico a largo plazo en los niños pequeños que reciben un trasplante respecto al resto de los grupos de edad.

INCIDENCIA Y ETIOLOGÍA

La incidencia anual de la ERT en niños en Estados Unidos varía según el grupo de edad (tabla 536-1), con una tasa de incidencia ajustada de 14,4 por millón de habitantes para edades entre 0 y 19 años.

La etiología de la ERT en niños varía significativamente según la edad (tabla 536-2). Las enfermedades congénitas, hereditarias y quísticas son responsables de más del 52% de las ERT en niños de 0 a 4 años, mientras que la glomerulonefritis y la glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF) representan un 38% de los casos de ERT en pacientes de 10 a 19 años. El diagnóstico más frecuente en niños con *trasplante renal* es el de enfermedad estructural (49%), seguido de diferentes formas de glomerulonefritis (14%) y de la GESF (12%).

INDICACIONES

Casi todos los niños con ERT se consideran candidatos a trasplante renal. Las contraindicaciones absolutas de trasplante renal en la infancia son mínimas. Las contraindicaciones relativas corresponden a los niños con VIH o cáncer metastásico previo. El trasplante debe reconsiderarse de forma individualizada en los pacientes con un cáncer en remisión que no han recibido tratamiento durante un mínimo de dos años, con una vigilancia estrecha tras el procedimiento. También son candidatos los pacientes que padecen enfermedades autoinmunes con ERT después de un período de reposo inmunológico de la enfermedad primaria de al menos un año antes del trasplante. Otra contraindicación relativa es la disfunción neurológica grave, aunque deben tenerse en cuenta los deseos de los padres y la posibilidad de rehabilitación.

El trasplante renal debe considerarse en todos los niños en los que está indicado el tratamiento de sustitución renal. En los niños es necesario un período de diálisis previo al trasplante que permita mejorar las condiciones metabólicas y nutricionales, alcanzar una talla adecuada en los niños pequeños, o mantener al paciente estable en espera de un donante apropiado. En niños pequeños, el receptor debe pesar al menos 8-10 kg para reducir el riesgo de trombosis vascular y adaptar un riñón con un tamaño adulto. En estas circunstancias puede ser necesario un período de mantenimiento con diálisis hasta que el niño alcance los 12-18 meses. Se han efectuado trasplantes con riñón adulto que han logrado buenos resultados en niños con peso <10 kg o edad <6 meses.

El **trasplante renal anticipado** (trasplante sin diálisis previa) representa el 25% de todos los trasplantes renales en la infancia y la mayoría se deben al deseo del niño y de su familia de evitar la diálisis. El beneficio en la evolución del alotrasplante renal sin diálisis previa es reducido, lo que puede estar relacionado con una incidencia más baja de infecciones y de factores de riesgo cardiovascular. El trasplante renal anticipado debe considerarse cuando la TFG es <10-15 ml/min/1,73 m^2 y existen síntomas de ERT o cuando la TFG desciende con rapidez y es necesaria la diálisis en 6-12 meses. Las tasas de trasplante anticipado difieren ligeramente entre los diferentes grupos de edad; así, un 20% corresponde a receptores ≤2 años, un 24% al grupo de 2-5 años, un 28% al de 6-12 años y el 22% al grupo de 13-17 años.

CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES Y LOS RECEPTORES

Casi la mitad de todos los trasplantes renales en la infancia son de donantes vivos. Las cifras más altas de trasplante corresponden al grupo de 5-9 años, con 40 trasplantes de donante vivo y 46 trasplantes de donante cadáver por 100 pacientes-años en diálisis. La Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) da preferencia a los niños que esperan un trasplante renal de donante cadáver. En 2005, la OPTN implantó una política de asignación de riñones para pacientes pediátricos que daba preferencia a los riñones de donantes cadáver <35 años porque el pronóstico de estos trasplantes había mejorado con donantes de 5 a 35 años. Estos riñones fueron asignados a receptores <18 años, sin incompatibilidad para el trasplante, con un panel de anticuerpos

Tabla 536-1 Tasas de incidencia de ERT en Estados Unidos

INTERVALO DE EDAD (AÑOS)	TASAS* DE INCIDENCIA POR MILLÓN DE HABITANTES
0-4	9,5
5-9	6,1
10-14	13
15-19	29

*Tasas ajustadas por sexo y edad.
ERT, enfermedad renal terminal.
De U.S. Renal Data System, USRDS 2009 Annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States, *National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2009, www.usrds.org.*

Tabla 536-2 Causas frecuentes de ERT en pacientes pediátricos receptores de trasplantes (n = 9.854)

CAUSAS	% DE RECEPTORES
Aplasia, hipoplasia, displasia	15,9
Uropatía obstructiva	15,6
Glomeruloesclerosis segmentaria y focal	11,7
Nefropatía por reflujo	5,2
Glomerulonefritis crónica	3,3
Enfermedad poliquística	2,9
Nefropatía quística medular	2,8
Síndrome urémico hemolítico	2,6
Síndrome de vientre en ciruela	2,6
Síndrome nefrótico congénito	2,6
Nefritis familiar	2,3
Cistinosis	2,0
Glomerulonefritis idiopática en semilunas	1,7
GNMP tipo I	1,7
Nefritis de Berger (IgA)	1,3
Nefritis de Henoch-Schönlein	1,1
GNMP tipo II	0,8

ERT, enfermedad renal terminal; GNMP, glomerulonefritis membranoproliferativa.
Datos de los North American Pediatric Rena, Trials and Collaborative Studies, https://web.emmes.com/study/ped.

booksmedicos.org

reactivos (PAR) >80, o candidatos a recibir un riñón sin origen renal. Esta política reduce el tiempo de espera en los niños frente a los adultos y está asociada a un pronóstico más favorable.

La supervivencia del órgano trasplantado de donante vivo ha mejorado a lo largo de los años. En el período 2003-2007 la tasa de supervivencia del órgano trasplantado en los trasplantes renales de donante vivo fue del 96,1%, una cifra muy similar a la tasa de supervivencia de 95,9% correspondiente al período 1999-2002. En el período 2003-2007 las tasas de supervivencia para órganos trasplantados de donante cadáver fueron del 94,4%, una cifra mejor que la de 92,7% correspondiente al período 1999-2002. En los niños que esperan un trasplante renal de donante cadáver, el objetivo es reducir el tiempo de espera y conseguir el trasplante renal en 6 meses para los niños de 0 a 6 años, en 12 meses para los niños de 7 a 12 años y en 18 meses para los niños de 12 a 18 años.

EVALUACIÓN Y PREPARACIÓN PARA EL TRASPLANTE

La evaluación incluye la valoración del paciente por un equipo multidisciplinar formado por un cirujano de trasplantes, un nefrólogo, un nutricionista, un asistente social, un psicólogo, un asesor financiero y el personal de enfermería pretrasplante y de diálisis (si el paciente está en diálisis).

La recidiva de la **enfermedad renal primaria** que sucede en algunas enfermedades renales no contraindica el trasplante. La recidiva en el órgano trasplantado es responsable casi del 7% de la pérdida del órgano en los trasplantes primarios y del 10% en los retrasplantes.

En la glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF) y la oxalosis primaria, los pacientes tienen riesgo de deterioro grave de la función renal con la recidiva de la enfermedad. En un 20-30% de los pacientes con diagnóstico de GESF el trasplante fracasa por recidiva de la enfermedad. En los pacientes con GESF en los que fracasa el trasplante, el tiempo medio hasta ese fracaso es de 17 meses. El síndrome de Alport puede recidivar como una glomerulonefritis antimembrana basal glomerular (anti-MBG) en el 3-4% de los pacientes tras el trasplante y es responsable de la pérdida del órgano trasplantado. La evidencia histológica de recidiva de la glomerulonefritis mebranoproliferativa (GNMP) tipo I varía mucho, desde un 20% hasta un 70%, y en ≤30% de los casos hay pérdida del órgano trasplantado. La recidiva histológica de la GNMP tipo II sucede en casi todos los casos, con una pérdida del trasplante en ≤50% de los casos. La recidiva histológica con depósitos mesangiales de IgA es frecuente y se produce en casi la mitad de los pacientes con nefropatía por IgA y en alrededor del 30% de los pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein. La recidiva del síndrome nefrótico congénito tras el trasplante es infrecuente, pero los pacientes pueden desarrollar anticuerpos antinefrina y presentar un síndrome nefrótico. Algunos casos de síndrome nefrótico (~25%) tras el trasplante son probablemente de nuevo diagnóstico. La nefropatía membranosa es excepcional en niños. La tasa de recidiva tras trasplante renal en los pacientes con un tumor de Wilms es alrededor del 13%.

En los pacientes con síndrome de Denys-Drash se debe realizar una nefrectomía bilateral previa al trasplante porque el riesgo de tumor de Wilms es alto. Otras *indicaciones de nefrectomía bilateral* son: hiposthenuria con poliuria, proteinuria significativa e hipertensión grave resistente a tratamiento médico. La nefrectomía también está indicada en la enfermedad renal poliquística cuando es necesario más espacio para adaptar el riñón que se trasplanta y conseguir más espacio en la cavidad abdominal que mejore la tolerancia a la alimentación y el crecimiento del lactante.

La incapacidad para mantener una perfusión adecuada del riñón de tamaño adulto, secundaria al «robo de perfusión» por los riñones originales, produce un cuadro histológico de necrosis tubular aguda «crónica» y un efecto negativo sobre la función del órgano trasplantado.

Los **problemas urológicos,** como el reflujo vesicoureteral, las válvulas uretrales posteriores, las vejigas urinarias anómalas y/o las vejigas neurógenas, deben corregirse antes de la cirugía. Las malformaciones y las anomalías en el vaciamiento (vejiga neurógena, disinergia vesical, válvulas uretrales posteriores remanentes y estenosis uretrales) deben identificarse y corregirse si es posible. Los niños con enfermedad urológica y displasia renal suelen precisar múltiples intervenciones para mejorar la anatomía y la función de la vía urinaria. Estas técnicas incluyen la reimplantación uretérica para corregir el reflujo vesicoureteral, el refuerzo o la reconstrucción de la vejiga, la creación de una fístula vesicocutánea mediante el uso del apéndice del paciente para proporcionar un modo simple, continente y estéticamente aceptable de cateterización intermitente (técnica de Mitrofanoff), y la escisión de sistemas duplicados o ureteroceles ectópicos que pudieran causar infecciones recidivantes. Existen estudios que señalan resultados excelentes, por lo general en vejigas con válvula uretral posterior, mediante una intervención en distintas etapas de resección inicial de la válvula para limitar la lesión de la uretra posterior y rehabilitación vesical, sin que sea necesario el refuerzo, mediante una técnica reglamentada de doble vaciamiento.

Debe realizarse una **evaluación nutricional** global para asegurar que se alcanza el estado nutricional óptimo antes del trasplante. En muchos niños con ERT y en especial en aquéllos con diálisis, puede ser necesario dar suplementos nutricionales que aporten las proteínas y las calorías suficientes. Los lactantes y los niños pequeños en diálisis suelen requerir alimentación con sonda nasogástrica o gástrica para contrarrestar la disminución de la ingesta oral consecuencia de las náuseas provocadas por la uremia. Los resultados de los trasplantes de un riñón de tamaño adulto de donante vivo son buenos cuando el peso del niño es ≥10 kg.

Se debe evaluar la presencia de enfermedad ósea y realizar un tratamiento previo al trasplante. El hiperparatiroidismo secundario debe tratarse antes del trasplante para evitar la hipercalcemia y la pérdida de fosfato en orina postrasplante. Un producto (calcio × fósforo) elevado antes del trasplante produce endurecimiento y calcificaciones vasculares, lo que aumenta el riesgo de cardiopatía del paciente.

En Estados Unidos, >25% de la mortalidad de los niños en diálisis se debe a **enfermedad cardiovascular.** La muerte de origen cardíaco es la causa principal de fallecimiento en los pacientes jóvenes tras el trasplante en la infancia. Por tanto, es importante evaluar la función cardíaca antes de llevar a cabo un trasplante de riñón en pacientes pediátricos para garantizar que la función cardíaca del paciente es capaz de tolerar la sobrecarga de volumen que acompaña al trasplante. En todos los pacientes evaluados para trasplante renal se realiza al menos un electrocardiograma y un ecocardiograma. La presencia de hipertensión es frecuente y se debe a la sobrecarga de líquidos y/o a la propia enfermedad renal. La presión arterial debe controlarse bien antes del trasplante. Si no responde al tratamiento médico es necesario realizar una nefrectomía bilateral previa al trasplante para controlar la respuesta hiperreninémica de los riñones insuficientes.

Antes del trasplante hay que tratar también la **anemia.** La mayoría de los pacientes recibe eritropoyetina, folatos y hierro para mantener los niveles de hemoglobina entre 11 y 12 g/dl. Las transfusiones de sangre deben evitarse debido a los problemas de sensibilización del paciente a antígenos HLA antes del trasplante. Si se necesita una transfusión de sangre, los pacientes deben recibir concentrado de hematíes leucorreducido con citomegalovirus negativos. La sangre no debe irradiarse debido al daño celular y al posible aumento de la exposición a antígenos.

Antes del trasplante es importante evaluar la **trombosis venosa** y los **estados de hipercoagulabilidad.** La tercera causa principal de fracaso del trasplante es la trombosis vascular; las causas principales son el rechazo crónico (34,9%) y agudo (13,1%). Los factores de riesgo de trombosis del órgano trasplantado son la técnica quirúrgica, la lesión por perfusión y reperfusión del órgano, edad joven del donante (<2 años), receptor joven (<5 años), tiempo de isquemia fría >24 horas, hipotensión arterial, antecedentes previos de diálisis peritoneal y/o hipoperfusión del riñón adulto trasplantado en un niño pequeño. Antes del trasplante, especialmente en los receptores pequeños, es necesario evaluar la trombosis de los vasos ilíacos o de la vena cava inferior si el paciente ha sufrido una cirugía previa o se ha colocado una vía central. Los catéteres femorales aumentan mucho el riesgo de trombosis de la vena cava inferior. Los niños con grandes pérdidas de proteínas como las debidas a un síndrome nefrótico y/o diálisis peritoneal presentan un riesgo más elevado de trombosis por pérdida de proteínas como la proteína S, C y la antitrombina III. La ecografía Doppler, la angiotomografía computarizada (ATC) y la angiorresonancia magnética (ARM) han sido utilizadas para evaluar los vasos sanguíneos. La ARM se utiliza menos debido a los problemas que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

conllevan la exposición a gadolinio y la fibrosis sistémica nefrogénica. Para reducir el riesgo de nefropatía de contraste en los pacientes con compromiso renal que reciben medios de contraste es necesario realizar hidratación intravenosa antes y después del estudio para pacientes con función renal residual, corregir la acidosis antes de administrar el contraste y administrar *N*-acetil cisteína antes y después de la ATC. Si el paciente está en diálisis, puede efectuarse un aclaramiento mediante diálisis tras la administración del contraste; la hemodiálisis es el mejor método de eliminación del contraste.

Antes del trasplante hay que identificar y tratar las **infecciones.** La identificación sistemática de infecciones comprende una anamnesis completa de los contactos familiares con tratamiento activo o latente de tuberculosis, vacunas contra la varicela y la tos ferina, antecedentes de viajes en los dos últimos años y/o si ha pasado un tiempo considerable en otro país, antecedente de vacuna bacilo Calmette-Guérin (BCG), exposición a animales y/o insectos, actividad sexual y consumo de alimentos de riesgo elevado como productos no pasteurizados. La identificación sistemática incluye las pruebas cutáneas de tuberculosis (PPD), CMV IgG, panel de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr (VEB), títulos frente a varicela, anticuerpos contra el sarampión, serologías de hepatitis B, anticuerpos para hepatitis C, VIH y toxoplasmosis. En los pacientes que viven o han visitado el valle central de California, Utah, Nevada, Arizona y/o Nuevo México deben incluirse pruebas de inmunodifusión para *Coccidioides*. En los pacientes que proceden del valle del río Ohio hay que determinar anticuerpos para histoplasma. En los pacientes de México se realizan pruebas de inmunodifusión para *Coccidioides,* anticuerpos contra histoplasma, y de huevos y parásitos para evaluar *Strongyloides*. En los pacientes de América del Sur deben hacerse pruebas de inmunodifusión para *Coccidioides,* anticuerpos contra histoplasma y toxoplasma. En los pacientes sexualmente activos deben realizarse pruebas de sífilis, gonorrea, VIH y clamidia.

Las **vacunas** deben estar actualizadas antes de que el niño reciba el trasplante. Todas las vacunas vivas deben administrarse antes del trasplante porque este tipo de vacunas deben evitarse en los pacientes inmunodeprimidos. Por tanto, la vacuna triple vírica (SRP) y la vacuna contra la varicela deben administrarse antes del trasplante y deben comprobarse los títulos de anticuerpos para controlar la respuesta. La triple vírica debe administrarse tan pronto como a los 6 meses de edad. La vacuna inhalada contra la gripe no debe darse a los pacientes trasplantados, ni a sus familiares o a las personas que los cuidan.

Antes del trasplante debe realizarse una **evaluación psiquiátrica** de la capacidad del paciente y de sus familiares para sobrellevar el estrés que acompaña el cuidado de un niño con trasplante renal. También se debe evaluar al paciente y sus cuidadores para depresión, consumo de drogas y/o incumplimiento terapéutico, de manera que los problemas puedan identificarse y tratarse antes del trasplante. Si se identifica o se sospecha incumplimiento terapéutico, las intervenciones deben implementarse antes del trasplante e incluir intervenciones sociales y psiquiátricas siempre que sea posible.

Es necesario efectuar dos tipificaciones ABO antes de incluir al paciente en la lista de trasplantes y debe buscarse un donante que comparta los antígenos HLA-A, HLA-B y/o HLA-DR. Los datos de los North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) de 2008 mostraron un riesgo elevado de rechazo y fracaso del trasplante si había 2-DR incompatibilidades frente a 0-DR incompatibilidades. También se estudia la sangre del receptor para comprobar si el paciente está sensibilizado. Los pacientes pueden sensibilizarse por un trasplante previo, transfusiones de sangre, sepsis y/o embarazo.

INMUNOSUPRESIÓN

Muchos centros de trasplantes de riñón en niños utilizan un tratamiento farmacológico combinado formado por un inhibidor de la calcineurina y corticoides, con o sin un fármaco antiproliferativo. Aproximadamente el 80% de los pacientes trasplantados recibe un régimen combinado de tres fármacos a los 6 meses del trasplante. El fundamento de esta terapia combinada en niños es proporcionar una inmunosupresión eficaz y al mismo tiempo reducir la toxicidad que se deriva de administrar sólo un fármaco.

Terapia de inducción

La **terapia de inducción** se utiliza habitualmente en el trasplante renal en la infancia para evitar el rechazo agudo. Las tasas de supervivencia del riñón trasplantado son mejores en los pacientes tratados con terapia de inducción antilinfocito. Los episodios de rechazo agudo son un 30% menos frecuentes y tienden a aparecer más tarde. La terapia de inducción puede consistir en anticuerpos contra las células T, anticuerpos contra el receptor de la interleucina 2 (IL-2) y/o terapias dirigidas a las células B.

Anticuerpos contra células T

La globulina antitimocito (ATGAM) y la timoglobulina son anticuerpos policlonales que deben administrarse por vía i.v. a través de una vía central para evitar la esclerosis y la lesión de los vasos sanguíneos más pequeños. Estos fármacos se utilizan para prevenir la aparición del primer rechazo. La timoglobulina es un anticuerpo policlonal contra los antígenos de los linfocitos T humanos que produce un descenso rápido de las cifras de linfocitos T. Algunos limitan el uso de la inducción con timoglobulina a los pacientes de alto riesgo sensibilizados o aquéllos con problemas para el retraso de la función del órgano trasplantado y quieren evitar niveles altos de inhibidor de la calcineurina en el período postoperatorio temprano. La dosis es de 1,5 a 2 mg/kg/dosis, con monitorización diaria de subtipos de $CD3^+$; la dosis no debe administrarse si la cifra de $CD3^+$ supera 20 células/mm^3.

OKT3 es un anticuerpo monoclonal que se administra también durante 10-14 días. Los estudios no demuestran claras ventajas de su uso.

Anticuerpos contra los receptores de la interleucina 2

Los anticuerpos monoclonales, como basiliximab y daclizumab, anticuerpos monoclonales anti-CD25 quiméricos o humanizados, evitan la proliferación de células T sin originar depleción de células T. El basiliximab se administra el día 0 y el día 4 del trasplante con una dosis en niños de 12 mg/m^2/dosis. El daclizumab se administra el día 0 y después cada dos semanas en un total de 5 dosis de 1 mg/kg/dosis en pacientes con inmunosupresión basada en corticoides. Los pacientes sin corticoides reciben 2 mg/kg/dosis el día 0 y las dosis restantes de 1 mg/kg en las semanas 2, 4, 6, 8, 11, 15, 19 y 23. Esto proporciona al paciente inmunosupresión adicional durante 3 meses en los pacientes con esteroides y 6 meses en los pacientes sin ellos. Los pacientes tienden a tolerar bien los antagonistas del receptor IL-2. Al retirarse del mercado daclizumab por problemas de fabricación, muchos programas de trasplante pediátrico usan basiliximab o un ciclo corto (3 días) de timoglobulina a 1,5 mg/kg/día en niños con riesgo de sensibilización bajo y la dosis recomendada de timoglobulina (5-7 días) o de alemtuzumab en los niños con riesgo de sensibilización alto (v. más adelante).

El **alemtuzumab** (Campath-1H) es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD52 presente en las células T y B, los monocitos y las células citolíticas (NK). Los datos en pediatría sobre el uso de alemtuzumab señalan resultados prometedores.

Otras terapias de inducción

Otras terapias de inducción para los pacientes muy sensibilizados son las dirigidas contra los linfocitos B y/o la eliminación de anticuerpos neutralizantes mediante el uso de rituximab contra el epítopo CD20 en el linaje temprano e intermedio de células B, el inhibidor del proteosoma bortezomib y la plasmaféresis y/o dosis altas intravenosas de inmunoglobulina para eliminar los anticuerpos específicos del donante.

El belatacept es un compuesto proteico fusionado constituido por el fragmento Fc de la IgG_1 humana unida al dominio extracelular del CTLA-4, que es una molécula crucial para la coestimulación de los linfocitos T, y bloquea de forma selectiva el proceso de activación de los linfocitos T. El uso de belatacept se amplía desde la inducción hasta un tratamiento de mantenimiento limitado, y su finalidad es proporcionar una inmunosupresión óptima y limitar la toxicidad generada por los regímenes inmunosupresores convencionales, como los inhibidores de la calcineurina, limitando de este modo la lesión fibrosante del injerto y mejorando la función renal. Entre sus complicaciones está una mayor incidencia de episodios de rechazo agudo y una mayor incidencia de trastornos linfoproliferativos tras el trasplante, con más riesgo en los receptores con seronegatividad para el VEB.

booksmedicos.org

Mantenimiento de la inmunosupresión

Para mantener la inmunosupresión pueden utilizarse inhibidores de la calcineurina, micofenolato mofetilo (MMF), corticoides, azatioprina y/o rapamicina. La mayoría de los niños receptores de un trasplante renal se mantiene con un régimen inmunosupresor triple. Un elemento fundamental en los regímenes actuales de inmunosupresión en la infancia es un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimús) combinado con corticoides y un fármaco antiproliferativo complementario (azatioprina, sirolimús o MMF). El MMF se utiliza como fármaco adyuvante en más de dos tercios de los trasplantes de riñón en niños. El sirolimús se utiliza en el 10-15% y la azatioprina sólo en alrededor del 2%. Los corticoides siguen utilizándose en aproximadamente el 80-85% de los receptores de trasplantes.

Inhibidores de la calcineurina

El perfil de efectos secundarios de la **ciclosporina** en niños es similar al de los adultos, aunque el efecto en los niños es más notable. La hipertricosis, la hiperplasia gingival y los cambios faciales toscos pueden ser especialmente problemáticos en los niños. Los niños hispanos y afroamericanos parecen tener un riesgo más elevado de hipertricosis. En los adolescentes, especialmente en las chicas, estos efectos secundarios pueden provocar problemas emocionales considerables que posiblemente conducen al incumplimiento terapéutico. Aunque las convulsiones no son frecuentes, se observan más habitualmente en los niños tratados con ciclosporina que en los adultos. Es probable que los niños presenten hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia y pueden ser candidatos a recibir fármacos hipolipemiantes. La hiperglucemia está presente en <5% de los niños tratados con ciclosporina.

La hiperlipidemia asociada a ciclosporina y otros fármacos inmunosupresores no se produce con **tacrolimús.** Por el contrario, son frecuentes con este fármaco la intolerancia postrasplante a la glucosa, los temblores, la alopecia y los trastornos leves del sueño. Históricamente, la **enfermedad linfoproliferativa postrasplante** ha sido significativamente más frecuente en niños que recibían tacrolimús. La ausencia de efectos secundarios estéticos convierte al tacrolimús en una alternativa muy atractiva en niños. Esto es especialmente cierto en los adolescentes y pacientes de sexo femenino en los que los efectos secundarios pueden llevar al incumplimiento terapéutico.

Los datos comparativos directos en niños entre la ciclosporina y el tacrolimús son limitados. Los resultados publicados por el único estudio clínico multicéntrico comparativo aleatorizado en trasplante renal en niños que comparaba estos dos fármacos, señalan que las tasas de rechazo agudo global a los 6 meses fueron del 59,1% frente al 36,9% para ciclosporina y tacrolimús, respectivamente. En el grupo de tacrolimús, la función del riñón fue mejor al año del trasplante. La dosis media total de corticoide desde el trasplante hasta los 6 meses postrasplante fue significativamente más baja en el grupo de tacrolimús. El perfil de seguridad global de los inhibidores de la calcineurina fue equivalente, sin que hubiera diferencia en el trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPT) ni en la diabetes que precisaba tratamiento con insulina. La combinación de fármacos (tacrolimús y sirolimús) puede ser el factor de riesgo más importante para TLPT.

Micofenolato mofetilo

El micofenolato mofetilo (MMF) es el profármaco morfolinoetiléster del ácido micofenólico (AMF), un inhibidor de la síntesis de purina de novo. El MMF está incluido en el régimen de mantenimiento inmunosupresor inicial en casi 2/3 de los niños receptores de un trasplante renal infantil en Estados Unidos y ha sustituido en gran medida a la azatioprina. Las tasas de rechazo agudo con MMF combinado con ciclosporina y corticoide son aproximadamente del 20-30%. Cuando el MMF se combina con tacrolimús y/o anticuerpos monoclonales humanizados para el receptor IL-2, las tasas de rechazo suelen ser más bajas.

El uso de MMF ha ayudado a disminuir las dosis de corticoides después del trasplante. También ha demostrado su utilidad en los protocolos de reducción de inhibidores de la calcineurina, en los que el MMF se combina con sirolimús y corticoides. En los regímenes de evitación de corticoides para trasplante renal, la biodisponibilidad del AMF es más elevada que cuando se utiliza con corticoides. Esto ha permitido en los niños reducir la dosis de MMF cuando se combina con regímenes de evitación de corticoides. La ausencia de nefrotoxicidad, hiperlipidemia y hepatotoxicidad ha contribuido también a la utilidad del MMF.

Los efectos secundarios GI y hematológicos pueden ser problemáticos. La mayoría se trata con reducción de la dosis y/o suspensión breve del fármaco que se reanuda a una dosis más baja después de 7-14 días. Se ha introducido una nueva formulación de MMF que se presenta como MPA con cubierta entérica. Esta nueva presentación ha demostrado que disminuye los efectos secundarios GI del MMF en los adultos receptores de trasplantes.

Sirolimús

El sirolimús es un inhibidor de la diana mamífera de rapamicina que se utiliza principalmente como agente inmunosupresor adyuvante en combinación con un inhibidor de la calcineurina. Se emplea en aproximadamente el 10-15% de los niños receptores de trasplante renal. La experiencia limitada con sirolimús como agente de rescate en casos de rechazo agudo resistente, nefropatía crónica del aloinjerto, nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina y TLPT ha sido prometedora.

Los estudios más recientes de trasplante renal en niños describen combinaciones de sirolimús con tacrolimús o MMF; por lo general combinados con prednisona, pero también se ha demostrado la eficacia de la terapia doble (MMF y sirolimús) con evitación total de corticoides.

Corticoides

Los corticoides continúan siendo parte integral de muchos protocolos inmunosupresores a pesar de sus múltiples efectos tóxicos. En los niños, el retraso del crecimiento es el efecto secundario más destacado de los corticoides. También son preocupantes los efectos secundarios más conocidos como hipertensión, obesidad, diabetes mellitus, hiperlipidemia, osteopenia y necrosis ósea aséptica (en especial de la cabeza femoral). Los efectos estéticos como la facies cushingoide y el acné son problemas importantes adicionales al uso crónico de corticoides. Dichos efectos secundarios provocan a menudo que los niños y adolescentes suspendan los fármacos inmunosupresores.

Los intentos de retirar los corticoides han mejorado la presión arterial, el lipidograma y el crecimiento. En los estudios con la ciclosporina como base de la inmunosupresión, los beneficios de la retirada de los corticoides han sido eclipsados por las altas tasas de rechazo agudo en el 25-70% de los niños. Los estudios con tacrolimús como terapia de mantenimiento han demostrado seguridad en la retirada tardía de corticoides, con tasas de rechazo agudo bajas y sin rechazos tempranos de rebote. En un estudio de retirada de corticoides con sirolimús hubo tasas bajas de rechazo agudo pero una alta incidencia de TLPT, lo que produjo la interrupción anticipada del estudio.

Evitar por completo los corticoides es una alternativa terapéutica para prevenir la morbilidad asociada en los niños. Los pronósticos inmunológicos de estos estudios tienen las tasas más bajas de rechazo agudo observado si se comparan con los protocolos convencionales que utilizan corticoides, lo que sugiere que evitar los corticoides puede tener también efectos inmunológicos beneficiosos. Basados en esta observación, los investigadores de la Stanford University han demostrado que evitar por completo los corticoides puede lograrse con pronósticos a largo plazo excelentes a los 8 años, utilizando tacrolimús combinado con MMF y un ciclo de daclizumab prolongado de 6 meses. La experiencia con la evitación total de corticoides ha sido similar en otros hospitales con el uso de un protocolo similar con tacrolimús y MMF e inducción con un ciclo prolongado de daclizumab o timoglobulina. El protocolo de la Stanford University de evitación de corticoides ha sido estudiado en un estudio multicéntrico aleatorizado estadounidense (NIH/NIAID/CCTPT UO1 AI-55795) a lo largo de 12 programas de trasplante renal pediátrico diferentes en Estados Unidos, y este estudio confirma la seguridad de la retirada de corticoides, las tasas de rechazo agudo más bajas y los efectos beneficiosos para el crecimiento, la hipertensión y la hiperlipidemia. Otro punto importante del estudio es que también se confirmaba la seguridad global de la evitación de corticoides, sin consecuencias adversas sobre la génesis de anticuerpos específicos del donante tras el trasplante ni lesión histológica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

FLUIDOTERAPIA EN LACTANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS

Mantener el flujo sanguíneo adecuado para un riñón de tamaño adulto en el lactante o en el niño pequeño es muy importante para evitar la necrosis tubular aguda (NTA) y la pérdida del trasplante por trombosis vascular y disfunción primaria. El flujo sanguíneo aórtico en el receptor al principio de trasplantar un riñón de tamaño adulto es más del doble que el flujo aórtico pretrasplante. El máximo flujo sanguíneo que puede lograrse para un riñón de tamaño adulto trasplantado en un niño pequeño es aproximadamente 2/3 del que tenía en el donante. Por consiguiente, un flujo sanguíneo bajo como sucede en la hipovolemia o en la hipotensión aumenta el riesgo de NTA, de trombosis del órgano trasplantado y de pérdida del funcionamiento del trasplante. En el período postoperatorio los pacientes se mantienen con volúmenes de flujo muy altos.

En el quirófano debe prestarse especial atención a la presión arterial y al estado de hidratación para reducir la incidencia de función retardada del órgano trasplantado y es habitual colocar un catéter venoso central para monitorizar la presión venosa central (PVC) durante toda la intervención. Para lograr la perfusión renal adecuada, debe alcanzarse una PVC de 12-15 cmH_2O antes de retirar las pinzas hemostáticas; en el caso de lactantes de corta edad que reciben un riñón de tamaño adulto es necesario lograr una PVC más elevada. La administración de dopamina suele iniciarse en el quirófano a dosis de 2 a 3 μg/kg/min, que se aumenta si es necesario, y se mantiene 24-48 horas durante el postoperatorio, para facilitar la diuresis y la vasodilatación renal. La presión arterial media se mantiene >65-70 mmHg mediante hidratación adecuada con una solución cristaloide y albúmina al 5% y, si es necesario, dopamina a dosis más altas. Puede ser necesaria una transfusión de sangre con concentrados de hematíes en los receptores muy pequeños porque la hemoglobina puede descender como resultado del secuestro de ~150-250 ml de sangre en el riñón trasplantado. Debe administrarse manitol y/o furosemida antes de retirar las pinzas hemostáticas para aumentar el volumen circulatorio efectivo y facilitar la diuresis. El manitol también puede actuar como un antioxidante y junto a la dosis renal de dopamina es un factor esencial para reducir la lesión isquemia-reperfusión en los regímenes de evitación de corticoides. Una vez que el riñón trasplantado comienza a producir orina, debe iniciarse de forma inmediata la reposición de volumen con solución salina fisiológica.

En los lactantes se mantiene el tratamiento líquido intensivo mediante sonda de alimentación nasogástrica o de gastrostomía de 2.500 ml/m^2/día durante ≥6 meses tras el trasplante o durante un período más prolongado si el niño es incapaz de ingerir un volumen suficiente. Esta fluidoterapia intensiva tiene una TFG 30 ml/min más alta en los lactantes que reciben un riñón de un tamaño adulto y en los que se mantiene este aporte de líquidos más alto que en los que no lo reciben.

BIOPSIA RENAL

La biopsia renal es la prueba diagnóstica de referencia de disfunción aguda del alotrasplante. El papel de las biopsias incluidas en el protocolo todavía no está bien definido, pero los datos preliminares de estudios en adultos indican que el pronóstico del trasplante mejora si hay una detección precoz de una patología. Además, ofrece una información valiosa para controlar la nefrotoxicidad de los fármacos. El análisis seriado a mayor escala de protocolos de biopsias en el momento de la implantación y a los 3, 6, 12 y 24 meses tras el trasplante (estudio NIH SNSO1, 2004-9) estableció que el factor de riesgo para la lesión histológica crónica era la discrepancia entre el tamaño del receptor y la masa del donante y el tiempo transcurrido tras el trasplante.

RECHAZO

El **rechazo hiperagudo** se produce de forma inmediata tras el trasplante renal y se debe a anticuerpos preformados contra el HLA, ABO u otros antígenos del donante. El rechazo hiperagudo es infrecuente y su único tratamiento es la extirpación del órgano trasplantado.

El **rechazo celular agudo** debe identificarse y tratarse de forma precoz. El diagnóstico de rechazo agudo en un receptor muy joven no suele ser sencillo. En la mayoría de los niños pequeños que reciben un riñón de tamaño adulto, la elevación de la creatinina sérica puede ser un signo tardío de rechazo debido a la gran reserva renal comparada con la masa corporal. Por tanto, puede existir una disfunción importante del alotrasplante con una ligera elevación de los niveles de creatinina o sin que éstos estén elevados. Uno de los signos más tempranos y sensibles de rechazo renal es la aparición de hipertensión junto con febrícula. En los niños, cualquier incremento de la creatinina sérica, en especial si se acompaña de hipertensión, debe considerarse un síntoma de rechazo agudo hasta que se demuestre lo contrario. El diagnóstico y el tratamiento tardío están asociados a una incidencia más alta de pérdida del trasplante y rechazos resistentes. Los estudios genómicos en los trasplantes de riñón en la infancia han demostrado una heterogeneidad molecular para diferentes episodios de rechazo agudo, indistinguibles mediante clasificación anatomopatológica, pero con un papel esencial de las células B como células presentadoras de antígeno en rechazos recalcitrantes agresivos mediados por células T.

El **rechazo crónico** es la causa principal de pérdida del trasplante y se debe fundamentalmente a las lesiones inmunitarias y no inmunitarias como hipertensión, diabetes e hiperlipidemia. Los niños suelen presentar una disminución gradual de la función renal y con frecuencia proteinuria mantenida e hipertensión. A pesar de las esperanzas iniciales puestas en el potencial del MMF y del sirolimús para disminuir la lesión crónica del órgano trasplantado, esto no se ha traducido en efectos clínicos beneficiosos. La inmunidad humoral, que relaciona la generación de anticuerpos anti-HLA específicos del donante tras el trasplante, se ha implicado en esta lesión; la atención debe encaminarse entonces hacia la evaluación del impacto de anticuerpos no HLA tras el trasplante del órgano, como mediadores directos de la lesión del órgano.

SUPERVIVENCIA DEL TRASPLANTE

La supervivencia del órgano trasplantado a los cinco años es más alta en los receptores de un trasplante de donante vivo que de donante cadáver. El informe anual de OPTN/SRTR de 2007 señala una supervivencia a los 5 años (2000-2005) para el trasplante de riñón de donante vivo del 88% en niños receptores de 1-5 años, del 84,6% para receptores de 6-10 años y del 74,4% para receptores de 11-17 años. La supervivencia en los receptores de un trasplante de donante cadáver fue del 74,4% para el grupo de 1-5 años, del 72,1% para los de 6-10 años y del 63% para los de 11-17 años.

Las tasas de supervivencia del riñón trasplantado recogidas en los datos de los NAPRTCS han mejorado desde 1987 con tasas de supervivencia al año en el período 2003-2006 del 95,7% para trasplantes de donante vivo y del 95% para trasplantes de donante cadáver. Los niños <10 años presentan las mejores tasas de supervivencia a largo plazo del paciente y del órgano trasplantado de todos los receptores de trasplantes. La supervivencia del órgano trasplantado en los pacientes adolescentes es la más baja de todos los grupos de edad. Sabemos que el incumplimiento terapéutico es un problema difícil en este grupo de edad. Otros factores de riesgo de fracaso del trasplante son la raza, el antecedente de un trasplante previo, antecedentes de múltiples transfusiones de sangre, compatibilidad HLA-B, sexo y año de trasplante. Alrededor del 25% de los trasplantes de riñón en niños son preventivos. La supervivencia del riñón trasplantado de donante vivo o cadáver es significativamente mejor en el grupo de trasplante anticipado que en los que están en un programa de diálisis. Las tres causas más frecuentes de fracaso del trasplante son el rechazo crónico (34,9%), el rechazo agudo (13%) y la trombosis vascular (10,1%). Alrededor del 6,4% presentaba un fracaso agudo debido a recidiva de la enfermedad primaria (NAPRTCS 2007). Los datos del informe de los NAPRTCS de 2003-2007 mostraron que la probabilidad de primer rechazo a los 12 meses era del 8,7% para un trasplante de donante vivo y del 17,7% para el trasplante de donante cadáver.

La supervivencia del órgano trasplantado es significativamente peor en presencia de NTA en ambos grupos de donantes. La NTA ha sido definida por los NAPRTCS como la necesidad de diálisis en la primera semana del trasplante. Los datos de los NAPRTCS de 2008 señalan un 5,1% de retardo de la función del órgano en los trasplantes renales de donante vivo en comparación con la tasa de NTA del 16,4% en niños que recibieron un trasplante de donante cadáver.

booksmedicos.org

COMPLICACIONES INFECCIOSAS POR LA INMUNOSUPRESIÓN

Desde mediados de la década de 1990, la incidencia de rechazo agudo ha descendido, pero la incidencia de infecciones después del trasplante ha aumentado.

Las infecciones bacterianas postrasplante más frecuentes son la neumonía y las infecciones del tracto urinario (ITU). Las ITU pueden progresar con rapidez a sepsis urinaria y pueden confundirse con episodios de rechazo agudo. La trimetoprima-sulfametoxazol se utiliza como profilaxis antibiótica de ITU así como profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* durante al menos 6 meses después del trasplante. Las infecciones oportunistas asociadas a microorganismos inusuales no se producen hasta después del primer mes del trasplante.

Los **virus herpes** (CMV, herpes virus, varicela zóster y VEB) constituyen un problema importante debido a la frecuencia de su incidencia en niños. Muchos niños pequeños no han sufrido todavía la exposición a estos virus y debido a la ausencia de inmunidad protectora su predisposición a sufrir una infección primaria grave es alta. La incidencia de seropositividad a CMV es del 30% en los niños <5 años y se eleva al 60% en los adolescentes. Por tanto, los niños más pequeños tienen un riesgo mayor de infección grave cuando el riñón donado que se trasplanta es positivo a CMV. Alrededor de la mitad de los niños son seronegativos a VEB, y la infección se produce en el 75% de estos pacientes. La mayoría de las infecciones por VEB son clínicamente silentes. El TLPT en los niños, igual que en los adultos, puede estar relacionado con infección por VEB en presencia de una inmunosupresión importante. La incidencia de estas infecciones es más elevada en los niños que reciben terapia de inducción con anticuerpos y después del tratamiento del rechazo agudo. También se ha observado en niños que la replicación subclínica de estos virus es mucho más elevada en los regímenes de mantenimiento con corticoides, frente a los protocolos que evitan los corticoides, y que incluso la replicación subclínica puede tener un efecto desfavorable sobre la incidencia de rechazo agudo y función del órgano trasplantado. La profilaxis antiviral con ganciclovir y valganciclovir durante 3-12 meses después del trasplante, en especial en los grupos de riesgo más elevado (receptor negativo, donante positivo), ha sido eficaz para reducir la incidencia de enfermedad por CMV clínica. El seguimiento estricto de estos virus mediante PCR cuantitativa para carga viral en sangre periférica ha permitido también una reducción informada de la inmunosupresión con la consiguiente reducción de la carga viral.

La **nefropatía por poliomavirus (NPV)** está emergiendo como una causa importante de disfunción del halotrasplante; casi un tercio de los niños tienen virus BK en orina, aunque las cifras de disfunción del aloinjerto son inferiores (~5%). El aumento de la incidencia de NPV parece el resultado de los regímenes de inmunosupresión más intensivos. Para confirmar el diagnóstico es necesario realizar una biopsia renal que identifique el polioma mediante tinción inmunoperoxidasa. El tratamiento principal consiste en reducir la inmunosupresión, y se utiliza cidofovir y leflunomida como tratamientos adyuvantes.

Es importante realizar el control de la **enfermedad linfoproliferativa postrasplante** con exploraciones físicas convencionales para linfadenopatías, hepatoesplenomegalia e identificación del VEB. En la figura 536-1 se expone un plan esquemático para el control del VEB, CMV y TLPT.

La hipertensión, la hiperlipidemia y la diabetes mellitus postrasplante son otras complicaciones potenciales de los fármacos inmunosupresores que hay que vigilar y tratar cuando sea necesario.

El **incumplimiento terapéutico** del tratamiento inmunosupresor es uno de los problemas más importantes y más complicados de resolver a los que se enfrenta el equipo médico. Al menos en la mitad de los niños receptores de un trasplante de donante cadáver hay incumplimiento terapéutico significativo en el período postrasplante evaluado mediante comunicación directa al equipo médico. En los adolescentes estas cifras

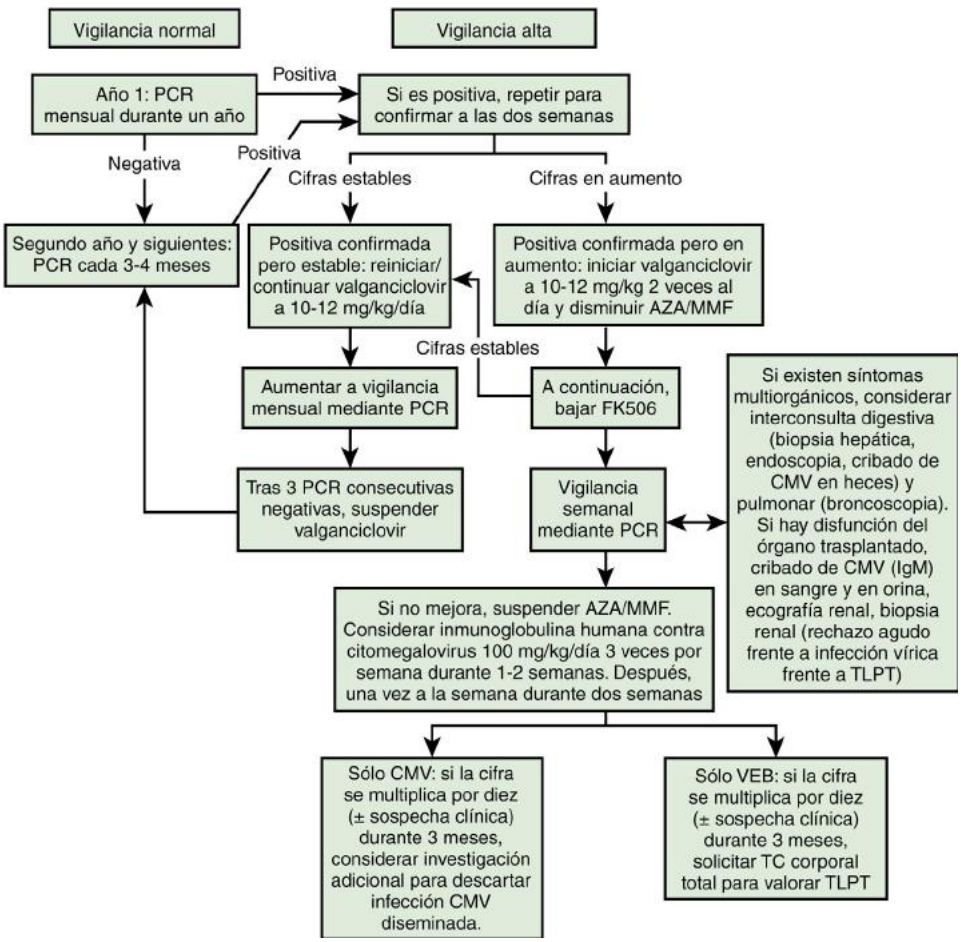

Figura 536-1 Vigilancia de las infecciones por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr después de un trasplante de riñón.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

superan el 60%. La comunicación directa del incumplimiento puede ser muy inferior a la incidencia real, lo que indica la magnitud potencial del problema. El incumplimiento terapéutico parece ser la causa principal de pérdida del órgano trasplantado en el 10-15% de todos los niños receptores de trasplante renal; en pacientes con retrasplante estas cifras pueden ser superiores al 25%. Los factores de riesgo que indican una tendencia creciente al incumplimiento terapéutico son sexo femenino, edad adolescente, inestabilidad familiar, apoyo emocional insuficiente, nivel socioeconómico bajo y conducta de inadaptación.

El **crecimiento** mejora tras el trasplante, pero el uso crónico de corticoides impide que el niño alcance su estatura potencial. El mecanismo exacto por el que los corticoides alteran el crecimiento óseo es desconocido. Los corticoides podrían disminuir la liberación de hormona del crecimiento, reducir la actividad del factor de crecimiento tipo insulina (IGF), deteriorar de forma directa el crecimiento del cartílago, disminuir la absorción de calcio o elevar la pérdida renal de fosfato. El uso de hormona del crecimiento recombinante humana en los niños que han recibido un trasplante de riñón mejora significativamente la velocidad de crecimiento y la puntuación de la desviación estándar (SDS). Una TFG del alotrasplante <60 ml/min/1,73 m^2 está asociada a un pronóstico más desfavorable y niveles bajos de IGF; el crecimiento adecuado se produce con una TFG >90 ml/min/1,73 m^2. En la génesis de un retraso del crecimiento postrasplante la función del órgano trasplantado es el factor más importante, por detrás del uso de dosis elevadas de corticoides. Los protocolos con reducción y retirada del uso de corticoides han demostrado efectos beneficiosos sobre el crecimiento y los datos sobre protocolos que evitan los corticoides en niños demuestran una recuperación importante de la estatura a los 5 años del trasplante. Estos factores tienen incluso más peso que la equiparación por edad y sexo. Por tanto, es probable que con un funcionamiento correcto del riñón y una terapia de mantenimiento sin corticoides los niños sean capaces de alcanzar su estatura potencial.

PRONÓSTICO A LARGO PLAZO

El aspecto emocional y social del niño y de su familia recupera los niveles previos al trasplante un año después de su éxito gracias a los avances logrados en las modalidades de tratamiento y cuidados en los trasplantes, y en la atención específica psicosocial, formativa, vocacional y de rehabilitación. El trasplante renal mejora el crecimiento lineal del niño. La escolarización también mejora. La mayoría de los pacientes recupera sus actividades escolares y sociales después de un breve período de recuperación de 4 a 6 semanas después de la cirugía. El seguimiento a tres años muestra que casi el 90% de los niños ha regresado a la escuela o a su actividad laboral. Los estudios de seguimiento a los 10 años en niños que sobreviven a un trasplante de riñón señalan que la mayoría considera que tienen una buena salud y que están integrados y desempeñan actividades sociales, formativas y sexuales apropiadas con una calidad de vida de muy buena a excelente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bartsch L, Sarwal M, Orlandi P, et al: Limited surgical interventions in children with posterior urethral valves can lead to better outcomes following renal transplantation, *Pediatr Transplant* 6:400-405, 2002.

Beaunoyer M, Snehal M, Li L, et al: Optimizing outcomes for neonatal ARPKD, *Pediatr Transplant* 11:267-271, 2007.

Benfield MR, Tejani A, Harmon WE, et al: A randomized multicenter trial of OKT3 mAbs induction compared with intravenous cyclosporine in pediatric renal transplantation, *Pediatr Transplant* 9:282-292, 2005.

Chaudhuri A, Ozawa M, Everly MJ, et al: The clinical impact of humoral immunity in pediatric renal transplantation, *J Am Soc Nephrol* 24(4):655-664, 2013.

Chrysochou C, Buckley DL, Dark P, et al: Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for renovascular disease and nephrogenic systemic fibrosis: critical review of the literature and UK experience, *J Magn Reson Imaging* 29:887-894, 2009.

Dharnidharka VR, Stablein DM, Harmon WE: Post-transplant infections now exceed acute rejection as cause for hospitalization: a report of the NAPRTCS, *Am J Transplant* 4:384-389, 2004.

Ettenger R, Sarwal MM: Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation, *Transplantation* 80:S201-S210, 2005.

Filler G, Webb NJ, Milford DV, et al: Four-year data after pediatric renal transplantation: a randomized trial of tacrolimus vs. cyclosporin microemulsion, *Pediatr Transplant* 9:498-503, 2005.

Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients, Am J Transplant 4(Suppl 10):160-163, 2004.

Hocker B, Weber LT, Feneberg R, et al: Prospective, randomized trial on late steroid withdrawal in pediatric renal transplant recipients under cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil, *Transplantation* 87:934-941, 2009.

Kambham N, Nagarajan S, Shah S, et al: A novel, semiquantitative, clinically correlated calcineurin inhibitor toxicity score for renal allograft biopsies, *Clin J Am Soc Nephrol* 2:135-142, 2007.

Li L, Chang A, Naesens M, et al: Steroid-free immunosuppression since 1999: 120 pediatric renal transplants with sustained graft and patient benefits, *Am J Transplant* 9:1362-1372, 2009.

Li L, Chaudhuri A, Chen A, et al: Efficacy and safety of thymoglobulin induction as an alternative approach for steroid-free maintenance immunosuppression in pediatric renal transplantation, *Transplantation* 90(12):1516-1520, 2010.

Li L, Chaudhuri A, Weintraub LA, et al: Subclinical cytomegalovirus and Epstein-Barr virus viremia are associated with adverse outcomes in pediatric renal transplantation, *Pediatr Transplant* 11:187-195, 2007.

McDonald RA, Smith JM, Ho M, et al: Incidence of PTLD in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurin inhibitor, sirolimus and steroids, *Am J Transplant* 8:984-989, 2008.

Moudgil A, Puliyanda D: Induction therapy in pediatric renal transplant recipients: an overview, *Paediatr Drugs* 9:323-341, 2007.

Naesens M, Salvatierra O, Benfield M, et al: SNS01-NIH-CCTPT Multicenter Trial: Subclinical inflammation and chronic renal allograft injury in a randomized trial on steroid avoidance in pediatric kidney transplantation, *Am J Transplant* 12(10):2730-2743, 2012.

Renal Business Today: USRDS releases 2007 report. http://www.renalbusiness.com/articles/07novfeat1.html.

Sarwal MM, Ettenger RB, Dharnidharka V, et al: Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a multicenter randomized trial with three-year follow-up, *Am J Transplant* 12(10):2719-2729, 2012.

Sarwal M, Chua MS, Kambham N, et al: Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling, *N Engl J Med* 349:125-138, 2003.

Sarwal MM, Vidhun JR, Alexander SR, et al: Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended daclizumab induction in pediatric renal transplantation, *Transplantation* 76:1331-1339, 2003.

Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S, et al: Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation, *JAMA* 302:1067-1074, 2009.

Silverstein DM, Aviles DH, LeBlanc PM, et al: Results of one-year follow-up of steroid-free immunosuppression in pediatric renal transplant patients, *Pediatr Transplant* 9:589-597, 2005.

Starzi TE: Immunosuppressive therapy and tolerance of organ allografts, *N Engl J Med* 358:407-410, 2008.

Sutherland S, Li L, Concepcion W, et al: Steroid-free immunosuppression in pediatric renal transplantation: rationale outcomes following conversion to steroid based therapy, *Transplantation* 87:1744-1748, 2009.

U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Annual report: transplant data 1998-2007. http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/default.htm.

Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, et al: Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients, *Am J Transplant* 12(1):210-217, 2012.

Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al: Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation, *N Engl J Med* 359:242-251, 2008.

Zarkhin V, Lovelace PA, Li L, et al: Phenotypic evaluation of B-cell subsets after rituximab for treatment of acute renal allograft rejection in pediatric recipients, *Transplantation* 91(9):1010-1018, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Trastornos urológicos en lactantes y niños

PARTE XXIV

Capítulo 537

Anomalías congénitas y disgenesias renales

Jack S. Elder

DESARROLLO EMBRIONARIO

El riñón se forma a partir de la interacción entre el brote ureteral y el blastema metanéfrico. Durante la 5.ª semana de gestación, el brote ureteral surge del conducto mesonéfrico (de Wolff) y penetra en el blastema metanéfrico, un área de mesénquima indiferenciado en el cordón nefrogénico. El brote ureteral experimenta, aproximadamente, unas 15 divisiones sucesivas y, hacia la 20.ª semana de gestación, conforma todo el sistema colector: el uréter, la pelvis renal, los cálices, los conductos papilares y los túbulos colectores. Las señales de las células mesenquimales inducen la formación del brote ureteral a partir del conducto de Wolff y de las ramificaciones del brote ureteral. Las señales recíprocas del brote ureteral primero, y de los extremos de sus ramificaciones después, inducen la condensación, la proliferación y la transformación de las células mesenquimales en células epiteliales. Bajo la inducción del brote ureteral, la diferenciación de la nefrona empieza en la 7.ª semana de gestación. Hacia la 20.ª semana de gestación, con el sistema colector ya desarrollado, se halla presente aproximadamente el 30% de las nefronas. La nefrogénesis continúa a un ritmo casi exponencial y se completa hacia la 36.ª semana de gestación. Durante la nefrogénesis, los riñones ascienden hacia su posición lumbar, exactamente debajo de las glándulas suprarrenales. Se han identificado al menos 16 tipos de señales que regulan el desarrollo renal. Los defectos en cualquiera de estos sistemas de señales podrían dar lugar a que no se formase el riñón **(agenesia renal)** o a que se diferencie anómalamente **(disgenesia renal).** Entre las disgenesias renales se incluyen la **aplasia,** la **displasia,** la **hipoplasia** y algunas formas de **enfermedad renal quística.**

Los riñones fetales desempeñan un papel secundario en el mantenimiento de la homeostasis hidrosalina fetal. La tasa de producción de orina aumenta a lo largo de la gestación y, a su término, se han descrito unos volúmenes de 50 ml/h. La tasa de filtración glomerular al término del embarazo es de 25 ml/min/1,73 m^2 y posteriormente, hacia los 3 meses postérmino, se triplica. El aumento de la tasa de filtración glomerular se debe a una disminución de la resistencia vascular intrarrenal y a la redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal hacia la corteza, donde hay un mayor número de nefronas.

AGENESIA RENAL

La *agenesia renal,* o ausencia del desarrollo renal, puede ser secundaria a un defecto del conducto de Wolff, del brote ureteral o de los blastemas metanéfricos. La incidencia de agenesia renal unilateral es de 1 por cada 450-1.000 nacimientos. La agenesia renal unilateral suele descubrirse durante la valoración para detectar otras alteraciones congénitas (p. ej., síndrome VACTERL [defectos vertebrales, ano imperforado, cardiopatía congénita, fístula traqueoesofágica, defectos renales y de extremidades]; v. cap. 344). Su incidencia es más elevada en los recién nacidos con una arteria umbilical única. En la auténtica agenesia, están ausentes el uréter y el hemitrígono vesical ipsilateral. El riñón contralateral sufre una hipertrofia compensadora, hasta cierto punto prenatal, pero sobre todo posnatal. Aproximadamente el 15% de los casos presenta un reflujo vesicoureteral contralateral, y la mayoría de los varones carecen de conducto deferente ipsilateral debido a la inexistencia del conducto de Wolff. Dado que los conductos de Wolff y Müller son contiguos, también son frecuentes las anomalías en las niñas. En el síndrome de **Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser** (1/4.000-10.000 niñas recién nacidas) se asocia una serie de hallazgos tales como aplasia vaginal, alteraciones del desarrollo uterino y ovarios normales. Existen dos tipos: tipos I y II. En el tipo II, las alteraciones renales, como, por ejemplo, la agenesia renal unilateral o el riñón en herradura, son frecuentes, y las alteraciones esqueléticas se encuentran presentes en el 10% de los casos (v. cap. 554).

La agenesia renal se distingue de la aplasia por la presencia de una yema de tejido no funcionante coronando un uréter normal o anormal. Esta distinción puede resultar difícil, pero habitualmente carece de significación desde el punto de vista clínico. Algunos individuos son diagnosticados de agenesia renal unilateral ante el hallazgo de la ausencia de un riñón en la ecografía o en la gammagrafía renal. Alguno de estos pacientes nació en realidad con un riñón hipoplásico o un riñón displásico multiquístico que sufrió una involución quística completa. Aunque el diagnóstico específico no es imprescindible, si la ausencia de un riñón se descubre mediante ecografía, debe practicarse un estudio de imagen funcional, como una urografía intravenosa mediante RM o una gammagrafía renal, puesto que algunos pacientes tienen un riñón ectópico en la pelvis. Si existe un riñón contralateral normal, la función renal generalmente se mantendrá dentro de la normalidad a largo plazo.

La **agenesia renal bilateral** es incompatible con la vida extrauterina y provoca el **síndrome de Potter.** La muerte se produce al poco tiempo de nacer debido a la hipoplasia pulmonar acompañante. El recién nacido posee un aspecto facial característico denominado *facies de Potter* (fig. 537-1). Los ojos se encuentran separados y presentan pliegues epicantales, los pabellones auriculares presentan una implantación baja, la nariz es ancha y plana, el mentón es pequeño y existen alteraciones en las extremidades. Se debe sospechar la agenesia renal bilateral cuando en la ecografía materna se observa un **oligohidramnios,** no se visualiza la vejiga y los riñones se encuentran ausentes. La incidencia de este trastorno es de 1/3.000 nacimientos, con predilección por el sexo masculino, y representa el 20% de los recién nacidos con el fenotipo de Potter. La displasia renal quística y la uropatía obstructiva son otras etiologías frecuentes de la insuficiencia renal neonatal asociadas con el fenotipo de Potter. La enfermedad poliquística renal autosómica recesiva (infantil), la hipoplasia renal y la displasia medular son otras etiologías menos frecuentes. La causa del fallecimiento de los neonatos con agenesia renal bilateral, más que la insuficiencia renal, es la insuficiencia pulmonar debida a la hipoplasia pulmonar (v. cap. 101).

El término **adisplasia renal familiar** describe a aquellas familias en las que se presentan agenesia renal, displasia renal, riñón multiquístico, o una combinación de los mismos, en una misma familia. Este trastorno posee una herencia autosómica dominante con una penetrancia del 50-90% y una expresión variable. Debido a estas asociaciones, algunos expertos aconsejan la práctica de pruebas de detección selectiva en los parientes de primer grado de las personas que padecen agenesia o displasia renal, aunque este proceder no se ha convertido en una práctica estándar.

Es objeto de discusión si las personas con un solo riñón deben evitar los deportes de contacto, como el fútbol americano o el kárate. Los argumentos a favor de su práctica sugieren que existen otros órganos solitarios (el bazo, el hígado y el cerebro) y no por ello se dejan de practicar deportes de contacto, y que solamente se han descrito algunos casos de personas que han perdido un riñón como consecuencia de lesiones deportivas. Los argumentos en contra aducen que el riñón contralateral normal es hipertrófico y está menos protegido por las costillas, y que una lesión renal grave podría tener consecuencias serias para toda la vida. La Academia Americana de Pediatría recomienda una «valoración individual ante los deportes de colisión y con mayor o menor contacto».

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Figura 537-1 Mortinato con agenesia renal que presenta la característica facies de Potter.

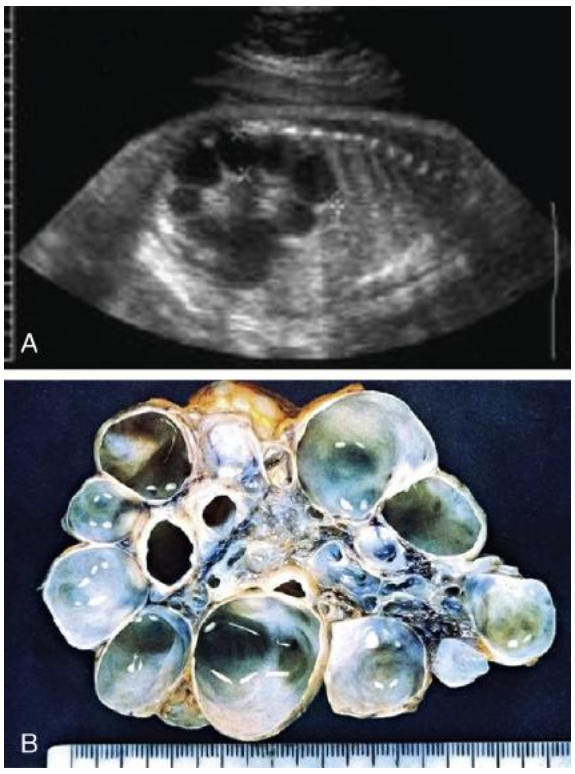

Figura 537-2 **A,** La ecografía prenatal muestra la existencia de un riñón displásico multiquístico. **B,** Pieza quirúrgica.

DISGENESIA RENAL: DISPLASIA, HIPOPLASIA Y ALTERACIONES QUÍSTICAS

La *disgenesia renal* es un término que hace referencia al desarrollo renal anormal, con riñones que presentan alteraciones en su tamaño, forma y estructura. Los tres tipos principales de disgenesia son la displásica, la hipoplásica y la quística. Aunque la displasia siempre se acompaña de un menor número de nefronas (hipoplasia), lo opuesto no es cierto, ya que la hipoplasia puede presentarse aislada. Cuando las dos alteraciones se encuentran presentes, se prefiere utilizar el término **hipodisplasia.** Técnicamente, el término **displasia** es un diagnóstico histológico que hace referencia a estructuras primitivas dispuestas de forma focal, difusa o segmentada, y específicamente a conductos primitivos, resultantes de una diferenciación metanéfrica anómala. También pueden observarse estructuras no renales, como cartílago. El trastorno puede afectar a todo el riñón o sólo a una parte del mismo. Si existen quistes, la alteración se denomina **displasia quística.** Si todo el riñón es displásico y predominan los quistes, se habla entonces de **riñón displásico multiquístico (RDMQ)** (fig. 537-2).

La patogenia de la displasia es multifactorial. La teoría del «brote» sugiere que si el brote ureteral surge en un lugar anómalo, como un uréter ectópico, hay una penetración e inducción inadecuadas del blastema metanéfrico y esto provoca una diferenciación renal anómala que da lugar a un cuadro de displasia. La displasia renal también puede presentarse como una uropatía obstructiva grave en una fase precoz de la gestación, como ocurre en los casos más graves de válvulas uretrales posteriores o en un RDMQ, en el que una porción del uréter es atrésica o falta.

Un RDMQ es un trastorno congénito en el que el riñón es reemplazado por quistes y no es funcionante. Puede deberse a una atresia ureteral. El tamaño del riñón es muy variable. La incidencia aproximada es de 1/2.000. Algunos clínicos utilizan erróneamente los términos *riñón multiquístico* y *riñón poliquístico* de manera intercambiable. Sin embargo, la enfermedad poliquística renal es un trastorno hereditario, autosómico recesivo o autosómico dominante, que afecta a ambos riñones (v. cap. 521). Un RDMQ suele ser unilateral y no hereditario. Los riñones displásicos multiquísticos bilaterales son incompatibles con la vida.

La causa más frecuente de una masa abdominal en el recién nacido es el RDMQ, si bien la gran mayoría no son palpables al nacimiento. En la mayoría de los casos se descubre casualmente en una ecografía prenatal. En algunos pacientes, los quistes se identifican antes del nacimiento, pero involucionan intraútero y no se detectan los riñones en las pruebas de imagen al nacimiento. En el 5-10% de los casos existe una hidronefrosis contralateral. La ecografía muestra el aspecto característico de un riñón reemplazado por múltiples quistes de diferentes tamaños que no se comunican, y no se observa parénquima identificable. En el pasado, la mayoría de los casos se confirmaban mediante una gammagrafía renal, que debía demostrar la ausencia de función. Sin embargo, en la actualidad el diagnóstico suele establecerse con facilidad mediante estudio ecográfico, y la gammagrafía suele ser innecesaria. En algunos pacientes, generalmente varones, se encuentra presente en la vejiga un pequeño ureterocele obstructivo (v. cap. 540). Aunque el 15% tiene reflujo vesicoureteral contralateral, suele ser leve y la obtención de una cistouretrografía miccional también es innecesaria, a menos que exista hidronefrosis contralateral significativa o el niño sufra una infección de vías urinarias superiores. El tratamiento es objeto de discusión. La regresión completa de los quistes ocurre en casi la mitad de los RDMQ antes de los 7 años de edad. El riesgo de hipertensión asociada es del 0,2-1,2%, y el riesgo de desarrollar un tumor de Wilms a partir de un RDMQ es de aproximadamente 1/1.200. Como las neoplasias son de origen estromal, no quístico, aunque los quistes involucionen totalmente, la probabilidad de que el riñón pueda desarrollar una neoplasia no se ve alterada.

Debido a la naturaleza oculta de los potenciales problemas asociados, numerosos profesionales recomiendan una revisión anual con ecografía y medición de la presión arterial. El aspecto más importante dentro del seguimiento es conseguir la certeza de que el riñón único funciona con normalidad. Si existe una masa abdominal, aumenta el tamaño de los quistes o del núcleo estromal, o aparece hipertensión, se recomienda la nefrectomía. De forma alternativa, en lugar de un seguimiento selectivo, puede practicarse una nefrectomía laparoscópica.

La **hipoplasia renal** define un riñón pequeño, no displásico, con un número de cálices y nefronas inferior al normal. El término hace

booksmedicos.org

Figura 537-3 Ectopia renal cruzada. La urografía intravenosa muestra ambos sistemas colectores renales a la izquierda de la columna vertebral. Las anomalías de la segmentación del sacro, que son sutiles en este niño, son una de las anomalías esqueléticas asociadas con la ectopia renal. *(De Slovis T, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *11.ª ed., vol. 2, Filadelfia, 2008, Mosby, fig. 145-23A, pág. 2244.)*

referencia a un grupo de trastornos con un riñón anormalmente pequeño y debe distinguirse de la aplasia, en la que el riñón es rudimentario. Si el trastorno es unilateral, el diagnóstico suele hacerse casualmente durante el estudio de otro problema de vías urinarias o de una hipertensión. La hipoplasia bilateral suele manifestarse como una insuficiencia renal crónica, y es una causa primordial de enfermedad renal terminal durante la primera década de vida. Son frecuentes los antecedentes de poliuria y polidipsia. Los resultados del análisis de orina pueden ser normales. Existe una forma rara de hipoplasia bilateral, llamada **oligomeganefronia,** en la que el número de nefronas está muy reducido y las existentes son muy hipertróficas.

El **riñón de Ask-Upmark** o **hipoplasia segmentaria** corresponde a unos riñones pequeños que suelen pesar menos de 35 g y que presentan una o más hendiduras en su convexidad lateral, por debajo de las cuales el parénquima está formado por túbulos similares a los de la glándula tiroides. No se sabe con certeza si la lesión es congénita o adquirida. La mayoría de los pacientes se diagnostican a partir de los 10 años y presentan hipertensión grave. La nefrectomía suele controlar la hipertensión.

ANOMALÍAS DE FORMA Y POSICIÓN

Durante su desarrollo, los riñones normalmente ascienden desde la pelvis hasta su posición normal por debajo de las costillas. El proceso normal de ascenso y rotación del riñón puede ser incompleto y dar lugar a ectopia renal o falta de rotación. El riñón ectópico puede estar en una posición pélvica, ilíaca, torácica o contralateral. Cuando la ectopia es bilateral, en el 90% de los casos existe fusión de ambos riñones. La incidencia aproximada de ectopia renal es de 1 por 900 (fig. 537-3).

Las anomalías de fusión son más frecuentes. Los polos inferiores de los riñones pueden fusionarse en la línea media y dar lugar a un riñón en herradura (fig. 537-4). La porción fusionada se denomina *istmo* y puede tratarse de una zona de parénquima funcionante engrosado o bien de una banda fibrosa delgada. Los riñones en herradura se producen en 1/400-500 nacimientos y se observan en el 7% de los pacientes con síndrome de Turner. El riñón en herradura es una de las muchas alteraciones renales que se producen en el 30% de los pacientes con síndrome de Turner (v. cap. 586). El tumor de Wilms es 4 veces más frecuente en los niños con riñones en herradura que en la población general. La litiasis y la hidronefrosis, ocasionadas por la obstrucción de la unión pieloureteral, son otras posibles complicaciones tardías. También parece existir un ligero aumento de la incidencia de RDMQ que afecta a una o a ambas caras de un riñón en herradura. En la ectopia cruzada con fusión, un riñón cruza hacia el otro lado y ambos parénquimas se fusionan. La función renal suele ser normal. Lo más frecuente es que el riñón izquierdo cruce hacia el otro lado y se fusione con el polo inferior del riñón derecho. No hay cambios en la inserción del uréter en la vejiga y las glándulas suprarrenales permanecen en posición normal. Desde el punto de vista clínico, cuando esta anomalía requiere cirugía renal, la irrigación es variable y puede añadir dificultad a la nefrectomía parcial.

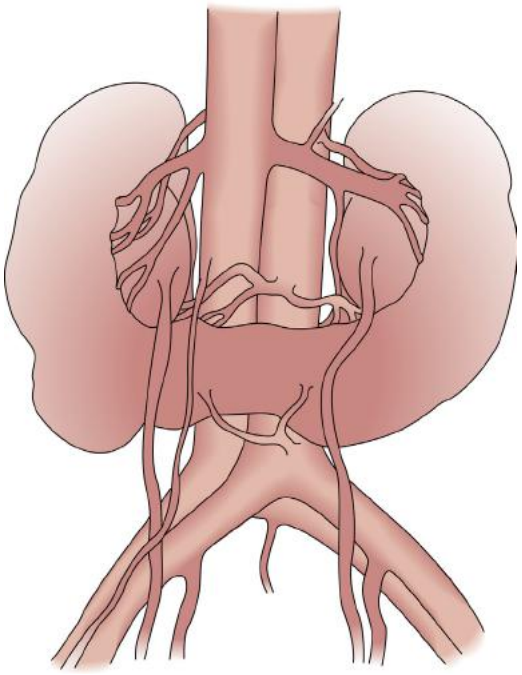

Figura 537-4 Riñón en herradura.

HALLAZGOS FÍSICOS ASOCIADOS

Las alteraciones de las vías urinarias altas son más frecuentes en los niños con determinados hallazgos físicos. La incidencia de anomalías renales aumenta si existe una arteria umbilical única o una anomalía de otro órgano (p. ej., cardiopatía congénita). Las alteraciones del pabellón auricular (especialmente si el niño presenta múltiples alteraciones congénitas), el ano imperforado y la escoliosis también se asocian a trastornos renales. A los lactantes con tales hallazgos físicos se les debe practicar una ecografía renal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **538**

Infecciones del tracto urinario

Jack S. Elder

PREVALENCIA Y ETIOLOGÍA

Las infecciones del tracto urinario (ITU) se producen en el 1% de los niños y en el 1-3% de las niñas. La prevalencia de ITU varía con la edad. Durante el primer año de vida, la relación niño:niña es de 2,8-5,4:1. Por encima de 1-2 años hay una preponderancia femenina, con una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alaygut D, Soylu A, Kasap B, et al: The relationships between renal compensatory hypertrophy etiologic factors and anthropometric development in the pediatric age group, *Urology* 82:442-447, 2013.

Cain JE, Di Giovanni V, Smeeton J, et al: Genetics of renal hypoplasia: insights into the mechanisms controlling nephron endowment, *Pediatr Res* 68:91-98, 2010.

Hayes WN, Watson AR, Trent Anglia MCDK Study Group: Unilateral multicystic dysplastic kidney: does initial size matter? *Pediatr Nephrol* 27:1335-1340, 2012.

Krill A, Salami S, Rosen L, et al: Evaluating compensatory hypertrophy: a growth curve specific for solitary functioning kidneys, *J Urol* 188:1613-1617, 2012.

Mansoor O, Chandar J, Rodriguez MM, et al: Long-term risk of chronic kidney disease in unilateral multicystic dysplastic kidney, *Pediatr Nephrol* 26:597-603, 2011.

Park JM: Normal development of the genitourinary tract. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al, editors: *Campbell-Walsh urology*, ed 10, Philadelphia, 2011, Elsevier.

Pizzo A, Laganà AS, Sturlese E, et al: Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: embryology, genetics and clinical and surgical treatment, *ISRN Obstet Gynecol* 2013:628717, 2013.

Reutter H, Boyadjiev SA, Gambhir L, et al: Phenotype severity in the bladder exstrophy-epispadias complex: analysis of genetic and nongenetic contributing factors in 441 families from North America and Europe, *J Pediatr* 159:825-831, 2011.

Sanna-Cherchi S, Sampogna RV, Papeta N, et al: Mutations in DSTYK and dominant urinary tract malformations, *N Engl J Med* 369:621-628, 2013.

Shapiro E, Bauer SB, Chow JS: Anomalies of the upper urinary tract. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al, editors: *Campbell-Walsh urology*, ed 10, Philadelphia, 2011, Elsevier.

Tiryaki S, Alkac AY, Serdaroglu E, et al: Involution of multicystic dysplastic kidney: is it predictable? *J Pediatr Urol* 9:344-347, 2013.

Weber S: Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract, *Curr Opin Pediatr* 24:212-218, 2012.

Yoo RE, Cho JY, Kim SY, et al: Magnetic resonance evaluation of müllerian remnants in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome, *Korean J Radiol* 14:233-239, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

relación niño:niña de 1:10. En los niños varones, la mayoría de las ITU se producen durante el primer año de vida, y son mucho más frecuentes en niños no circuncidados, especialmente durante el primer año de vida. En las niñas, la primera infección suele producirse hacia los 5 años de edad, con una mayor frecuencia durante la lactancia y el aprendizaje del control de esfínteres.

Las ITU están causadas principalmente por bacterias colónicas. En las niñas, el 75-90% de todas las infecciones está causado por *Escherichia coli* (v. cap. 200), seguido por *Klebsiella* spp. y *Proteus* spp. (v. cap. 109). Aunque *E. Coli* también es el microorganismo más frecuente en los niños, algunas series señalan que en los niños >1 año, *Proteus* es tan frecuente como *E. coli;* otras indican un predominio de microorganismos grampositivos. *Staphylococcus saprophyticus* y los enterococos actúan como patógenos en ambos sexos. Los adenovirus y otras infecciones virales también pueden ocurrir, especialmente como causa de cistitis con hematuria macroscópica.

Las ITU se han considerado como un factor de riesgo en la aparición de una insuficiencia renal o una enfermedad renal terminal, aunque hay quien cuestiona la importancia de las ITU como factor de riesgo aislado, puesto que sólo el 2% de los niños con insuficiencia renal tiene antecedentes de ITU. Esta paradoja probablemente se deba a una mayor atención a los riesgos de las ITU y a su diagnóstico y tratamiento precoces. Además, muchos niños reciben antibióticos para cuadros de fiebre sin un diagnóstico específico (p. ej., en el tratamiento de una otitis media dudosa) que dan lugar a infecciones urinarias parcialmente tratadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y CLASIFICACIÓN

Existen tres formas básicas de ITU: **pielonefritis, cistitis** y **bacteriuria asintomática.** La pielonefritis focal («nefronía») y el absceso renal son menos frecuentes.

Pielonefritis clínica

La **pielonefritis clínica** se caracteriza por alguno de los siguientes síntomas o por todos ellos: dolor abdominal, lumbar o costal, fiebre, malestar, náuseas, vómitos y, en ocasiones, diarrea. *La fiebre puede ser la única manifestación*. Los recién nacidos pueden mostrar síntomas inespecíficos, como rechazo parcial del alimento, irritabilidad, ictericia y pérdida de peso. La pielonefritis es la infección bacteriana grave más frecuente en los lactantes menores de 24 meses que presentan fiebre sin un foco claro (v. cap. 177). Estos síntomas son indicativos de infección bacteriana de las vías urinarias altas. Este trastorno se denomina *pielonefritis aguda* cuando hay afectación del parénquima renal, y puede hablarse de *pielitis* en caso contrario. La pielonefritis aguda puede dar lugar a lesiones renales, denominadas *cicatrices pielonefríticas*.

La *nefronía lobar aguda* (nefritis lobar aguda) es una masa renal causada por una infección aguda focal sin licuefacción. Puede tratarse de un estadio precoz del desarrollo de un absceso renal. Las manifestaciones son las mismas que las de la pielonefritis. Este proceso puede demostrarse mediante pruebas de imagen renal (fig. 538-1). El *absceso renal* puede ser secundario a una infección pielonefrítica debida a uropatógenos habituales o ser secundario a una infección hematógena *(Staphylococcus aureus)*. El *absceso perirrenal* (fig. 538-2) puede ser secundario a una infección contigua al área perirrenal (p. ej., una osteomielitis vertebral o un absceso del psoas) o a una pielonefritis que se extienda a la cápsula renal.

La *pielonefritis xantogranulomatosa* es un tipo poco habitual de infección renal caracterizada por la presencia de inflamación granulomatosa con células gigantes e histiocitos espumosos. Puede manifestarse clínicamente como una masa renal o una infección aguda o crónica.

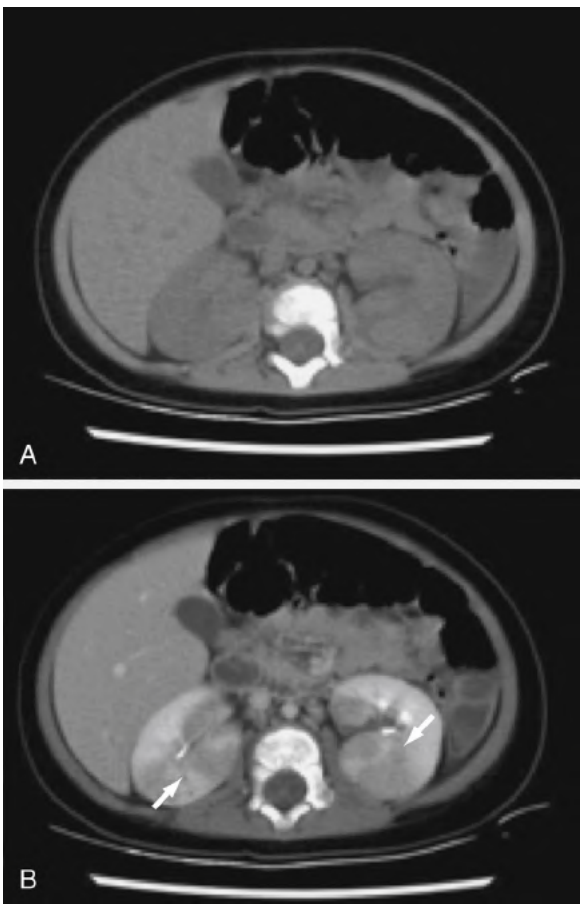

Figura 538-1 TC característica antes **(A)** y después **(B)** de la administración de contraste en un paciente de 8 meses que sufría una nefronía lobar aguda y presentaba una nefromegalia bilateral grave pero sin masa focal en el estudio ecográfico. Antes de la administración del contraste no se observaron áreas de atenuación. *(De Cheng CH, Tsau YK, Lin TY: Effective duration of antimicrobial therapy for the treatment of acute lobar nephronia,* Pediatrics *117:e84-e89, 2006.)*

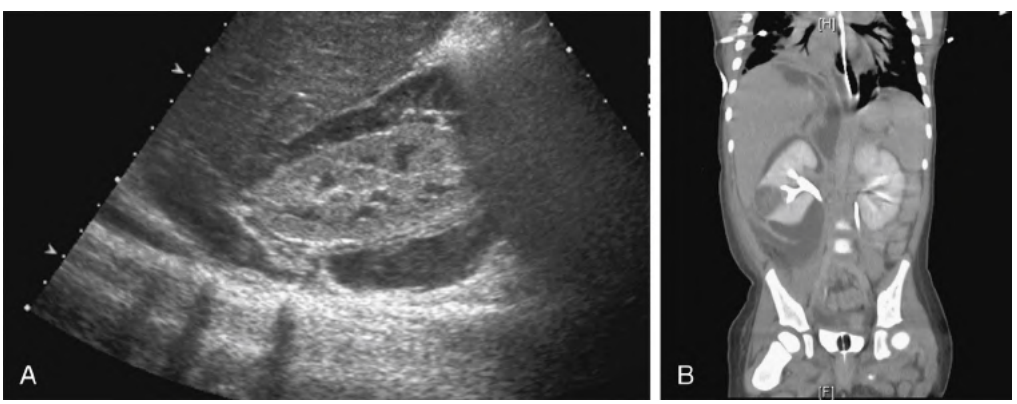

Figura 538-2 **A,** Ecografía renal de una niña de 19 meses con un absceso perirrenal secundario a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. **B,** La TC muestra un absceso perirrenal extenso e intrarrenal focal. La paciente fue sometida a incisión y drenaje.

booksmedicos.org

Los cálculos renales, las obstrucciones y la infección por *Proteus* spp. o *E. coli* contribuyen al desarrollo de esta lesión, que normalmente requiere una nefrectomía total o parcial.

Cistitis

En la **cistitis** existe una afectación de la vejiga urinaria, y se caracteriza por los siguientes síntomas: disuria, urgencia miccional, polaquiuria, dolor suprapúbico, incontinencia y mal olor de la orina. La cistitis no causa fiebre ni da lugar a lesión renal. El mal olor de la orina no es un signo específico de una ITU.

La *cistitis hemorrágica aguda* con frecuencia está causada por *E. coli;* también por adenovirus de los tipos 11 y 21. La cistitis por adenovirus es más frecuente en varones, se resuelve espontáneamente y la hematuria cede al cabo de unos 4 días.

La *cistitis eosinofílica* es una forma rara de cistitis de etiología desconocida que en ocasiones se observa en niños. Los síntomas habituales son los de una cistitis, con hematuria. En las pruebas de diagnóstico por imagen se observan típicamente múltiples masas vesicales sólidas que histológicamente corresponden a infiltrados inflamatorios con eosinófilos. La dilatación ureteral con hidronefrosis también es frecuente. Los niños con cistitis eosinofílica a veces han estado expuestos a un alérgeno. A menudo es precisa una biopsia vesical para descartar un proceso neoplásico. El tratamiento más frecuente consiste en antihistamínicos y antiinflamatorios no esteroideos.

La *cistitis intersticial* se caracteriza por síntomas miccionales irritativos, como urgencia miccional, polaquiuria, disuria y dolor vesical y pélvico que se alivia con la micción. El urocultivo es negativo. El trastorno afecta con mayor frecuencia a las adolescentes y es idiopático. El diagnóstico se realiza mediante la observación por cistoscopia de úlceras en la mucosa y distensión vesical. Entre los diferentes tratamientos se han empleado la hidrodistensión vesical y la ablación por láser de las áreas ulceradas, pero no existe ningún tratamiento que proporcione un alivio definitivo.

Bacteriuria asintomática

El término **bacteriuria asintomática** hace referencia a aquellas situaciones en las que existe un urocultivo positivo sin manifestaciones de infección. El proceso es más frecuente en las niñas. La incidencia es de <1% en las niñas en edad preescolar y escolar y apenas se ve en los niños. Es un trastorno benigno que no causa lesión renal, excepto en las embarazadas, en las que, si no se trata, puede dar lugar a una ITU sintomática. Algunas niñas son diagnosticadas erróneamente de bacteriuria asintomática, cuando en realidad presentan síntomas como incontinencia diurna o nocturna o molestias perineales secundarias a una ITU; estas pacientes deben recibir tratamiento antibiótico.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Casi todas las ITU son infecciones ascendentes. Las bacterias proceden de la flora fecal, colonizan el perineo y penetran en la vejiga a través de la uretra. En los niños no circuncidados, las bacterias proceden de la flora existente por debajo del prepucio. En algunos casos, las bacterias causantes de la cistitis ascienden hasta el riñón y causan una pielonefritis. En raras ocasiones, la infección renal puede producirse por diseminación hematógena, como en la endocarditis o en algunos recién nacidos.

Si las bacterias ascienden de la vejiga hacia el riñón, puede producirse una pielonefritis. Normalmente, las papilas renales simples y compuestas presentan un mecanismo antirreflujo que evita que el flujo de la orina vaya desde la pelvis renal hacia los túbulos colectores. Sin embargo, algunas papilas compuestas, que suelen ubicarse en los polos superior e inferior del riñón, permiten el reflujo intrarrenal. Entonces, la orina infectada estimula una respuesta inmunológica e inflamatoria que puede dar lugar a lesión renal y cicatrices (figs. 538-3 y 538-4). Los niños de cualquier edad con una ITU febril pueden presentar una pielonefritis que posteriormente puede dar lugar a la formación de cicatrices renales, pero el riesgo es mayor en los menores de 2 años.

Los factores del huésped que incrementan el riesgo de ITU se relacionan en la tabla 538-1. El reflujo vesicoureteral se discute en el capítulo 539. Cuando existe reflujo vesicoureteral de grado III, IV o V y se produce una ITU febril, en el 90% de los casos existe evidencia

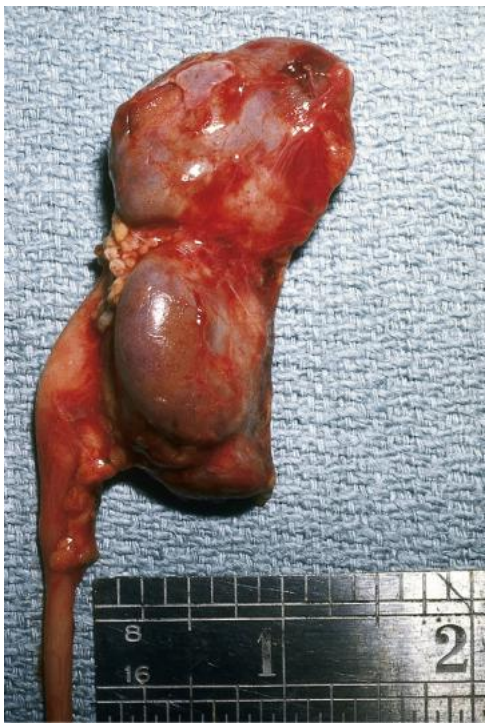

Figura 538-3 Riñón con cicatrices ocasionadas por pielonefritis recurrente.

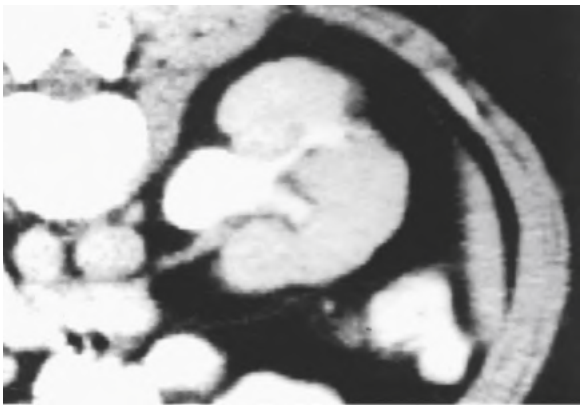

Figura 538-4 TC que muestra un área de adelgazamiento del parénquima que corresponde a un cáliz subyacente, lo cual es característico de la formación de cicatrices pielonefríticas o de la nefropatía por reflujo.

Tabla 538-1 Factores de riesgo de infección del tracto urinario

Sexo femenino	Ropa apretada (ropa interior)
Varón no circuncidado	Infestación por oxiuros
Reflujo vesicoureteral*	Estreñimiento
Aprendizaje del control de esfínteres	Bacterias con fimbrias P
Disfunción miccional	Anomalías anatómicas (adherencia de labios menores)
Uropatía obstructiva	Vejiga neurógena
Instrumentación uretral	Actividad sexual
Limpieza de atrás hacia delante en las niñas	Embarazo
¿Baño de burbujas?	

*Aumento del riesgo de pielonefritis clínica, no de cistitis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de pielonefritis aguda en la gammagrafía renal o en otros estudios de imagen. En las niñas, las ITU suelen aparecer al iniciarse el aprendizaje del control de esfínteres como consecuencia de la disfunción vesical/intestinal que se produce a esa edad. El niño trata de retener la orina para mantenerse seco, pero pueden presentarse contracciones vesicales no inhibidas que impulsan la salida de orina. Las consecuencias pueden ser presión alta, flujo de orina turbulento o vaciado vesical incompleto, con lo que aumenta la probabilidad de bacteriuria. La disfunción vesical/intestinal puede aparecer en el niño que controla los esfínteres pero orina con poca frecuencia. Pueden observarse alteraciones parecidas en los niños en edad escolar que se niegan a utilizar los cuartos de baño del colegio. La uropatía obstructiva que da lugar a una hidronefrosis aumenta el riesgo de ITU como consecuencia de la estasis urinaria. La instrumentación uretral durante una cistouretrografía miccional o un sondaje no estéril pueden infectar la vejiga con un germen patógeno. El estreñimiento con impactación fecal puede aumentar el riesgo de ITU, dado que puede provocar disfunción vesical.

La patogenia de las ITU se basa, en parte, en la presencia de pili o fimbrias en la superficie de la bacteria. Existen dos tipos de fimbrias: I y II. Las fimbrias de tipo I se observan en la mayoría de las cepas de *E. coli*. Dado que la D-manosa puede bloquear su adherencia a las células diana, estas fimbrias se califican como *sensibles a la manosa*. No intervienen en la pielonefritis. La manosa no inhibe la adherencia de las fimbrias de tipo II, que son, por tanto, *resistentes a la manosa*. Sólo algunas cepas de *E. coli* expresan este tipo de fimbrias. El receptor de las fimbrias de tipo II es un glucoesfingolípido presente en las células uroepiteliales y en los hematíes. La fracción oligosacárida Gal 1-4 Gal constituye el receptor específico. Dado que estas fimbrias pueden ser aglutinadas por eritrocitos del grupo sanguíneo P, se denominan fimbrias P. Las bacterias con fimbrias P pueden causar pielonefritis con mayor frecuencia. El 76-94% de las cepas pielonefritogénicas de *E. coli* poseen fimbrias P, en comparación con el 19-23% de las cepas que causan cistitis.

Otros factores del huésped que aumentan el riesgo de ITU son las anomalías anatómicas que impiden una micción normal, como una adherencia de los labios menores. Esta lesión actúa como barrera y provoca micción vaginal. Una vejiga neurógena puede ocasionar ITU si existe un vaciado vesical incompleto y/o una disinergia detrusor-esfínter. En las chicas, la actividad sexual se asocia a ITU, en parte debido a un vaciado vesical incompleto. Un 4-7% de las embarazadas presentan bacteriuria asintomática, que puede dar lugar a una ITU sintomática. La incidencia de ITU en lactantes amamantados es menor que en los alimentados artificialmente.

DIAGNÓSTICO

Puede sospecharse una ITU a partir de los síntomas o de los resultados de un análisis de orina, pero *debe realizarse un urocultivo para su confirmación y tratamiento adecuado*. Existen varias formas de obtener una muestra de orina, unas más fiables que otras. En los niños que controlan los esfínteres, una muestra obtenida a mitad de la micción suele ser adecuada; antes de obtener la muestra debe limpiarse el introito. En los varones no circuncidados, el prepucio debe retraerse; si el prepucio no es retráctil, la muestra puede ser poco fiable por estar contaminada con flora de la piel. Según las directrices clínicas de la Academia Americana de Pediatría (AAP) para los niños de 2-24 meses, en los niños que no posean un adecuado control de los esfínteres, debe obtenerse mediante sondaje o punción suprapúbica. Como alternativa, puede ser útil la colocación, después de desinfectar la piel de los genitales, de una bolsa de recogida estéril, precintada y adhesiva, especialmente cuando se obtiene un cultivo negativo o se ha identificado un único uropatógeno. Sin embargo, un cultivo positivo puede deberse a contaminación, sobre todo en niñas y en niños no circuncidados. Si está previsto iniciar el tratamiento inmediatamente después de obtener el cultivo, la muestra no debe obtenerse mediante bolsa de orina debido a la alta tasa de contaminación, a menudo por microorganismos mixtos. Por lo general, en estos casos no suele ser necesaria la realización de una punción suprapúbica.

Los nitritos y la esterasa leucocitaria por lo general son positivos en las orinas infectadas. La hematuria microscópica es común en la cistitis aguda, pero la microhematuria por sí sola no debe sugerir infección del tracto urinario. Los cilindros de leucocitos en el sedimento urinario apuntan a una infección con afectación renal, pero en la práctica raramente están presentes. Si el niño se encuentra asintomático y el resultado del análisis de orina es normal, es poco probable que exista una infección urinaria. Sin embargo, si el niño presenta algún síntoma, una ITU es posible, incluso cuando el resultado de un análisis de orina sea negativo (tabla 538-2).

La **piuria** (leucocitos en la orina) es indicativa de infección, pero puede haber infección sin piuria; por tanto, este hallazgo sirve más como confirmación que como diagnóstico. Por el contrario, puede existir piuria sin ITU. En la figura 538-3 se muestra el valor predictivo de los leucocitos, los nitritos y la esterasa leucocitaria.

La **piuria estéril** (leucocitos positivos, cultivo negativo) aparece en ITU bacterianas parcialmente tratadas, infecciones virales, tuberculosis renal, abscesos renales, ITU en presencia de obstrucción urinaria, uretritis por enfermedades de transmisión sexual (v. cap. 120), inflamación cercana al uréter o la vejiga (apendicitis, enfermedad de Crohn) y nefritis intersticial (eosinófilos). Es importante el sembrado rápido de la muestra de orina, puesto que, si se mantiene a temperatura ambiente durante más de 60 minutos, el sobrecrecimiento de unos pocos gérmenes contaminantes puede indicar una ITU sin que la orina esté infectada. Un método fiable de conservación de la muestra de orina hasta su cultivo es mantenerla refrigerada.

Se considera que existe una ITU si el cultivo muestra más de 50.000 colonias de un mismo germen (muestra de punción suprapúbica o sondaje) o si hay 10.000 colonias y el niño tiene síntomas. En una muestra tomada con bolsa de orina, si el análisis de orina es patológico, el paciente tiene síntomas y crece un único germen con un recuento de colonias superior a 100.000, se supone que hay una ITU. Sin embargo, si no se cumple alguno de estos criterios, se recomienda confirmar la infección mediante una segunda muestra obtenida por sonda.

En las infecciones renales agudas son frecuentes la leucocitosis, la neutrofilia y una velocidad de sedimentación globular, procalcitonina y proteína C reactiva elevadas. Sin embargo, todos estos hallazgos son marcadores inespecíficos de inflamación y su elevación no significa que el niño tenga una pielonefritis aguda. Cuando hay un absceso renal, el recuento de leucocitos está muy elevado, por encima de los 20.000-25.000/mm^3. La elevación de la concentración sérica de procalcitonina se asocia con

Tabla 538-2 Sensibilidad y especificidad de los componentes del análisis de orina, de modo aislado y en combinación

PRUEBA	SENSIBILIDAD (RANGO) %	ESPECIFICIDAD (RANGO) %
Prueba de la esterasa leucocitaria	83 (67-94)	78 (64-92)
Prueba de nitrito	53 (15-82)	98 (90-100)
Prueba de la esterasa leucocitaria o prueba de nitrito positivas	93 (90-100)	72 (58-91)
Microscopia (leucocitos)	73 (32-100)	81 (45-98)
Microscopia (bacterias)	81 (16-99)	83 (11-100)
Prueba de la esterasa leucocitaria, prueba de nitrito o microscopia positiva	99,8 (99-100)	70 (60-92)

Del Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management: Clinical practice guideline. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in Febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics *2011;128:595–610.*

booksmedicos.org

pielonefritis y riesgo aumentado de cicatrización renal. Dado que la sepsis es frecuente durante una pielonefritis, especialmente en lactantes y niños con uropatía obstructiva, deben realizarse hemocultivos antes de iniciar la antibioterapia, si es posible.

Según las directrices de 2011 de la AAP para la población pediátrica de 2-24 meses, los factores de riesgo en las niñas son raza blanca, edad inferior a 12 meses, fiebre >39°C, fiebre de duración superior a 2 días, y ausencia de otra fuente de infección. Entre los factores de riesgo en los niños se encuentran no ser de raza negra, fiebre >39°C, fiebre de duración superior a 24 horas, y ausencia de otra fuente de infección. La ausencia de respuesta tras 48 horas de tratamiento antibiótico apropiado, el flujo urinario escaso, la presencia de una masa suprapúbica o en el costado, la presencia de patógenos distintos a *E. coli,* la urosepsis y la elevación de la concentración de creatinina son características atípicas.

TRATAMIENTO

La **cistitis aguda** debe ser tratada con prontitud para evitar una posible progresión a pielonefritis. Si los síntomas son graves, debe obtenerse una muestra de orina para su cultivo e iniciarse el tratamiento de inmediato. Si los síntomas son leves o el diagnóstico incierto, el tratamiento puede posponerse hasta conocer los resultados del cultivo, que debe repetirse si éstos son dudosos. Cuando se inicia el tratamiento antes de tener los resultados del cultivo y el antibiograma, un ciclo de 3 a 5 días de tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) resulta eficaz contra numerosas cepas de *E. coli*. La nitrofurantoína (5-7 mg/kg/24 h repartida en 3-4 dosis) es también eficaz y tiene la ventaja de ser activa contra gérmenes de los géneros *Klebsiella* y *Enterobacter*. La amoxicilina (50 mg/kg/24 h) también es eficaz como tratamiento inicial, pero las tasas de resistencia bacteriana son elevadas.

En las infecciones febriles agudas, sugestivas de **pielonefritis clínica,** es preferible un ciclo de 7-14 días de antibióticos de amplio espectro que puedan alcanzar unas concentraciones tisulares adecuadas. Los niños deshidratados, que presenten vómitos, que no puedan tomar líquidos, que sean menores de 1 mes, que sufran infecciones complicadas o en los que exista la posibilidad de una urosepsis, deben ser ingresados en un hospital para su rehidratación y tratamiento antibiótico intravenosos. Es preferible el tratamiento parenteral con ceftriaxona (50-75 mg/kg/24 h, sin superar los 2 g), cefotaxima (100 mg/kg/24 h) o ampicilina (100 mg/kg/24 h) más un aminoglucósido como gentamicina (3-5 mg/kg/24 h en 1-3 dosis). Debe tenerse en cuenta la posible ototoxicidad y nefrotoxicidad de los aminoglucósidos, y se deben controlar las concentraciones séricas de creatinina y gentamicina antes del tratamiento y diariamente a lo largo de éste. El tratamiento con aminoglucósidos es especialmente eficaz contra *Pseudomonas* y la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico aumenta su eficacia en las vías urinarias.

Las cefalosporinas de tercera generación, como la cefixima, son tan eficaces como la ceftriaxona parenteral contra diferentes gérmenes gramnegativos distintos de *Pseudomonas*. Algunos autores las consideran como tratamiento oral de elección. La nitrofurantoína no debe emplearse de forma rutinaria en niños con una ITU febril puesto que no alcanza unas concentraciones tisulares renales suficientes. El ciprofloxacino, una fluoroquinolona oral, es un fármaco alternativo contra gérmenes resistentes, especialmente *Pseudomonas,* en pacientes mayores de 17 años. También se ha utilizado en niños más pequeños con fibrosis quística e infección pulmonar causada por *Pseudomonas,* y a veces se emplea, en ciclos de tratamiento cortos, en niños con ITU por *Pseudomonas*. El levofloxacino es una quinolona alternativa con un perfil de seguridad positivo en los niños. Sin embargo, se debe tener cuidado con el empleo clínico de las fluoroquinolonas en niños, dada la posibilidad de que puedan lesionar el cartílago. En algunos niños con una ITU febril, la inyección intramuscular de una dosis inicial de ceftriaxona, seguida de un tratamiento oral con una cefalosporina de tercera generación, es eficaz. La práctica de un urocultivo una semana después de finalizar el tratamiento de la ITU asegura la esterilidad de la orina, aunque en la mayoría de los niños no sea necesario, ya que los cultivos suelen ser negativos.

Los niños con un absceso renal o perirrenal, o con infección de unas vías urinarias obstruidas, a menudo requieren un drenaje quirúrgico o percutáneo, además de un tratamiento antibiótico y otras medidas de sostén (v. fig. 538-2). Los abscesos pequeños pueden tratarse inicialmente mediante drenaje.

En un niño con ITU recurrentes resulta de utilidad la identificación de factores predisponentes. Muchas niñas en edad escolar padecen una **disfunción vesical-intestinal** (v. cap. 543), cuyo tratamiento suele reducir la probabilidad de ITU recurrentes. Algunos niños con ITU orinan con poca frecuencia, y muchos también padecen un estreñimiento grave (v. caps. 306 y 332). La modificación conductual, con tratamiento del estreñimiento, como se describe en el capítulo 543, a menudo es efectiva. La profilaxis antimicrobiana con trimetoprima o nitrofurantoína en un 30% de la dosis terapéutica normal, una vez al día, es otra solución para este problema, pero es innecesaria en la mayoría de los niños con ITU recurrente en ausencia de reflujo grave. La profilaxis con TMP-SMX, amoxicilina o cefalexina también puede ser eficaz, pero el riesgo de ITU intercurrente puede ser más alto, puesto que pueden inducirse resistencias bacterianas. Los trastornos urológicos relacionados con las ITU que pueden beneficiarse de profilaxis a largo plazo son la vejiga neurógena, la estasis y la obstrucción de vías urinarias, el reflujo vesicoureteral grave (v. cap. 539) y la litiasis. Existe interés en los tratamientos probióticos, que reponen la flora vaginal normal, y en el zumo de arándanos, que impide la adhesión bacteriana y la formación de biopelículas, aunque no se ha demostrado la utilidad de estos agentes en la prevención de las ITU.

Las principales consecuencias de la lesión renal crónica causada por la pielonefritis son la hipertensión arterial y la insuficiencia renal; cuando se detectan deben ser tratadas adecuadamente (v. caps. 445 y 535).

ESTUDIOS DE IMAGEN EN NIÑOS CON ITU FEBRIL

El objetivo de los estudios de imagen en niños con una ITU es identificar las anomalías anatómicas que predisponen a la infección, determinar si existe afectación renal activa y evaluar si la función renal es normal o se encuentra alterada.

Existen dos abordajes *históricos* para los estudios de imagen, el tradicional «de abajo hacia arriba» y el «de arriba hacia abajo».

1. El método «de abajo hacia arriba» consistía en una ecografía renal más una cistouretrografía miccional; este abordaje identifica alteraciones del tracto urinario superior e inferior, como reflujo vesicoureteral, disfunción vesical-intestinal y alteraciones vesicales, como el divertículo paraureteral. Es poco probable que detecte cicatrices renales a menos que sean importantes (irregularidad cortical renal, riñón hipoplásico en la ecografía renal). La gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) es el mejor método para valorar las cicatrices renales.
   En algunos centros la cistouretrografía miccional se pospone 2-6 semanas con el fin de permitir la desaparición de la inflamación vesical; sin embargo, la incidencia de reflujo es idéntica, con independencia de que la CUMS se realice de modo agudo durante el tratamiento de la ITU o 6 semanas después. Realizar la CUMS antes de que el niño sea dado de alta en el hospital es una forma de proceder adecuada que asegura que la evaluación sea completa. Si está disponible, en las niñas se puede realizar una cistografía isotópica en lugar de una CUMS con contraste, ya que la primera técnica expone las gónadas a una menor radiación. Sin embargo, la cistografía isotópica no proporciona una buena definición anatómica de la vejiga ni permite una valoración precisa del grado de reflujo, no puede detectar un divertículo paraureteral ni mostrar si el reflujo se produce en un doble sistema colector o en un uréter ectópico. En los niños varones, la definición de la uretra mediante CUMS es importante para detectar válvulas uretrales posteriores (v. cap. 504).
2. El abordaje «de arriba abajo» intentó reducir el número de exploraciones mediante CUMS. Comienza con una gammagrafía renal con DMSA para identificar áreas de afectación pielonefrítica aguda, denominada **pielonefritis aguda** (fig. 538-5).
   La gammagrafía con DMSA en los niños más pequeños por lo general requiere sedación. Este trastorno se caracteriza por fiebre, malestar general, dolor abdominal o en la fosa lumbar y, ocasionalmente, náuseas y vómitos, y es un factor de riesgo de daño renal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y formación de cicatrices renales. En la exploración con DMSA, las áreas involucradas del riñón son hipocaptantes y el riñón se encuentra agrandado. Aproximadamente en el 50% de los niños con una ITU febril, la gammagrafía con DMSA muestra afectación del parénquima. Aproximadamente en el 50% de los niños con una gammagrafía positiva se forman cicatrices renales en las áreas de pielonefritis aguda, y el aspecto renal se normalizará en el resto de casos con gammagrafías positivas agudas. Entre los niños con reflujo de grado III, IV o V y ITU febril, un 80-90% presenta una gammagrafía con DMSA consistente con una pielonefritis aguda. Los niños con reflujo de grado I y II y los que no tienen reflujo también pueden desarrollar una pielonefritis aguda. En los estudios longitudinales de niños con reflujo de grado I y II y pielonefritis aguda, el reflujo habitualmente se resuelve. Si la exploración con DMSA es normal durante una ITU febril, la infección no tendrá como consecuencia el desarrollo de cicatrices. La TC constituye otra herramienta diagnóstica que permite el diagnóstico de la pielonefritis aguda, pero la experiencia clínica con DMSA es mucho mayor y la TC implica una radiación importante. Si la exploración con DMSA es positiva, se ha de llevar a cabo una CUMS (fig. 538-6) porque el 90% de los niños con reflujo presenta una gammagrafía positiva con DMSA. Si se detecta reflujo, el tratamiento se basará en la percepción del riesgo a largo plazo de dicho reflujo para el niño (v. cap. 539). Una limitación de este enfoque es la falta de disponibilidad de la gammagrafía con DMSA en muchos hospitales. En estos casos, tras la ecografía renal, el médico debe decidir sobre la conveniencia de enviar al niño a un centro donde pueda realizarse dicha prueba o, en su lugar, solicitar una CUMS. Además, si la gammagrafía con DMSA es positiva, está indicado realizar una gammagrafía de seguimiento 4-6 meses después para determinar si se han producido cicatrices renales.

La AAP recomienda que en un primer episodio típico de ITU, el primer estudio de diagnóstico por imagen debe ser la ecografía renal, ureteral y vesical. La CUMS está indicada si el estudio ecográfico es anormal, el paciente presenta signos atípicos o tras una ITU febril recurrente (tabla 538-3).

En los niños con antecedentes de cistitis (disuria, tenesmo, polaquiuria, dolor suprapúbico), las pruebas de diagnóstico por imagen suelen ser innecesarias, pero es importante valorar y tratar la disfunción vesical e intestinal. Si el paciente sufre numerosas ITU inferiores, está indicado realizar una ecografía renal, pero una CUMS raramente aporta información útil.

La recomendación de la AAP ha resultado en una disminución importante en el número de solicitudes de CUMS. Sin embargo, la comunidad urológica pediátrica ha criticado ampliamente esta recomendación, y se necesitan estudios prospectivos antes de determinar si debe adoptarse. Una consecuencia es que muchos médicos de atención primaria han adoptado de modo general estas recomendaciones para *todos* los niños, cuando fueron dirigidas a niños de *2 a 24 meses*.

De modo similar, en 2007 se publicaron las directrices del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, Reino Unido) sobre el diagnóstico y manejo de las ITU (tabla 538-4). Estas recomendaciones agrupan a los niños en 3 conjuntos: <6 meses, entre 6 meses y 3 años y >3 años. Una CUMS inicial sólo se recomienda en niños <6 meses. Estas recomendaciones son muy controvertidas debido a que

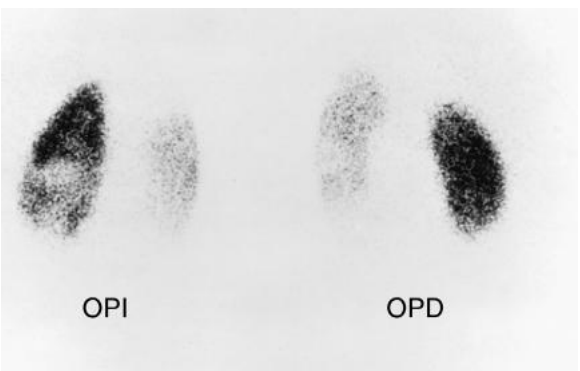

Figura 538-5 Gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico en la que se observan áreas bilaterales de hipocaptación indicativas de pielonefritis aguda y cicatrices renales. *OPI*, proyección oblicua posterior izquierda; *OPD*, oblicua posterior derecha.

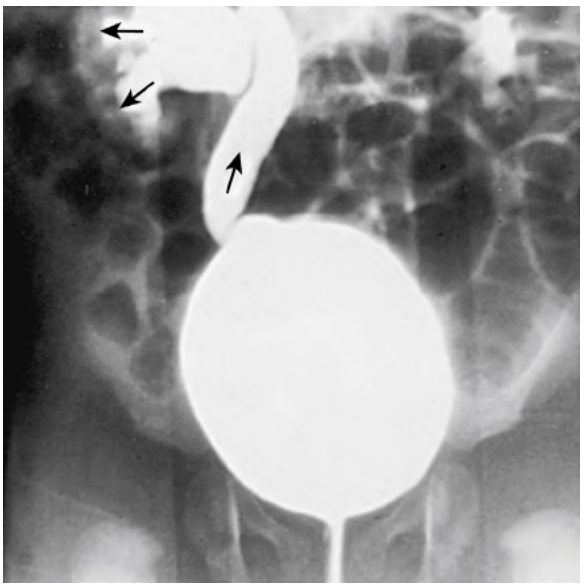

Figura 538-6 **Reflujo intrarrenal.** Cistouretrografía miccional en un lactante varón con antecedentes de infección del tracto urinario. Obsérvese el reflujo vesicoureteral derecho con dilatación ureteral, con opacificación del parénquima renal indicativa de reflujo intrarrenal.

Tabla 538-3 Recomendaciones sobre directrices para la evaluación diagnóstica de lactantes con infección febril del tracto urinario

DIRECTRIZ	ECOGRAFÍA	CUMS	GAMMAGRAFÍA TARDÍA CON DMSA
National Institute for Health And Care Excellence (NICE)*	(V. tabla 538-4)		
American Academy of Pediatrics	Sí	Si ecografía anormal	No
Italian Society for Paediatric Nephrology (ISPN)	Sí	Si ecografía anormal o si existen factores de riesgo†	Si RVU o ecografía anormal

*Dilatación del tracto urinario superior en la ecografía, flujo urinario escaso, infección por microorganismos distintos a *E. coli* o antecedentes familiares de reflujo vesicoureteral.

†Alteraciones ecográficas prenatales del tracto urinario fetal, antecedentes familiares de reflujo, septicemia, insuficiencia renal, varones menores de 6 meses, probabilidad de que la familia sea incumplidora, vaciado vesical incompleto, ausencia de respuesta clínica al tratamiento antibiótico apropiado en 72 horas o infección por microorganismos distintos a *E. coli*.

CUMS, cistouretrografía miccional; DMSA, ácido dimercaptosuccínico; RVU, reflujo vesicoureteral.

booksmedicos.org

Tabla 538-4 Programa de estudios de imagen recomendados en niños con infección del tracto urinario

EDAD DEL NIÑO Y PRUEBAS	Tipo de infección		
	RESPONDE BIEN AL TRATAMIENTO EN 48 HORAS	INFECCIÓN ATÍPICA	INFECCIÓN RECURRENTE
NIÑOS MENORES DE 6 MESES			
Ecografía durante la infección aguda	No	Sí	Sí
Ecografía a las 6 semanas de la infección	Sí	No	No
Gammagrafía con DMSA 4-6 meses después de la infección aguda	No	Sí	Sí
Cistogramas miccionales	Considérela si la ecografía es anormal	Sí	Sí
NIÑOS DE 6 MESES A 3 AÑOS			
Ecografía durante la infección aguda	No	Sí	No
Ecografía a las 6 semanas de la infección	No	No	Sí
Gammagrafía con DMSA 4-6 meses después de la infección aguda	No	Sí	Sí
Cistogramas miccionales	No	No de rutina, considérelos si existe dilatación en la ecografía, flujo urinario escaso, infección por microorganismos distintos a *E. coli* o antecedentes familiares de reflujo vesicoureteral	
NIÑOS MAYORES DE 3 AÑOS			
Ecografía durante la infección aguda	No	Sí	No
Ecografía a las 6 semanas de la infección	No	No	Sí
Gammagrafía con DMSA 4-6 meses después de la infección aguda	No	Sí	Sí
Cistogramas miccionales	No	No	No

DMSA, ácido dimercaptosuccínico.
Adaptada de National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment, and long-term management. *NICE clinical guidelines, n.° 54. Londres, 2007, RCOG Press, tablas 6-13, 6-14, y 6-15.*

la metodología no se basa en pruebas sino en la opinión de expertos. Además, no se ha evaluado retrospectiva o prospectivamente el potencial de este enfoque para identificar uropatologías significativas. Existen datos de que un número significativo de niños con uropatología no se habrían diagnosticado con estas directrices.

PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES RECURRENTES DEL TRACTO URINARIO

Véase el capítulo 539.

En los niños con un primer episodio de pielonefritis, con un tracto urinario anatómicamente normal y sin signos de reflujo, no es necesario administrar profilaxis antimicrobiana en un intento de evitar recurrencias o formación de cicatrices renales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

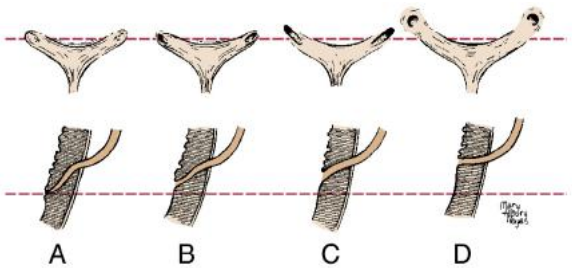

Figura 539-1 Configuración normal y anómala de los orificios ureterales. De *izquierda* a *derecha* se observa un desplazamiento lateral progresivo de los orificios ureterales y un acortamiento de los túneles intramurales. *Arriba,* Aspecto endoscópico. *Abajo,* Visión sagital del uréter intramural.

Capítulo **539**

Reflujo vesicoureteral

Jack S. Elder

El **reflujo vesicoureteral (RVU)** se define como el flujo retrógrado de orina desde la vejiga hasta el uréter y el riñón. El uréter se une normalmente a la vejiga en dirección oblicua entre la mucosa vesical y el músculo detrusor, creando un mecanismo valvular que evita el RVU (fig. 539-1). El RVU se produce cuando el túnel submucoso entre la mucosa y el músculo detrusor es corto o no existe. El RVU suele ser congénito, aparece a menudo con carácter familiar y afecta al 1-2% de los niños. El RVU se encuentra presente en alrededor del 30% de las mujeres que han sufrido una infección del tracto urinario y en el 5-15% de los lactantes con hidronefrosis prenatal.

El RVU predispone a la infección del riñón (pielonefritis) al facilitar el transporte de bacterias desde la vejiga hasta las vías urinarias altas (v. cap. 538). La reacción inflamatoria provocada por una pielonefritis puede dar lugar a lesiones renales o a la formación de cicatrices, lo que también se denomina **lesión renal relacionada con reflujo** o **nefropatía por reflujo.** Entre los niños con ***infección del tracto urinario*** **(ITU)** febril, aquéllos con RVU son 3 veces más propensos a desarrollar daño renal que los niños sin RVU. La extensa formación de cicatrices altera la función renal y puede dar lugar a hipertensión mediada por renina (v. cap. 445), insuficiencia renal o nefropatía terminal (v. cap. 535), alteración del crecimiento y morbilidad durante el embarazo. Las cicatrices relacionadas con el reflujo pueden encontrarse presentes al nacimiento o producirse en ausencia de infección.

En el pasado se estimó que la nefropatía por reflujo causaba el 15-20% de los casos de nefropatía terminal en niños y adultos jóvenes. Gracias a la mayor atención prestada al tratamiento de las ITU y a una mejor comprensión del RVU, la enfermedad renal terminal secundaria a nefropatía por reflujo es poco frecuente. La nefropatía por reflujo sigue siendo una causa frecuente de hipertensión en niños. El RVU en ausencia de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Afshar K, Stothers L, Scott H, et al: Cranberry juice for the prevention of pediatric urinary tract infection: a randomized controlled trial, *J Urol* 188:1584-1587, 2012.

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Urinary Tract infection Steering Committee on quality Improvement Management: Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months, *Pediatrics* 128:595-610, 2011.

Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, et al: Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial, *Clin Infect Dis* 52:23-30, 2011.

Bayram MT, Kavukcu S, Alaygut D, et al: Place of ultrasonography in predicting vesicoureteral reflux in patients with mild renal scarring, *Urology* 83:904-908, 2014.

Beetz R: Evaluation and management of urinary tract infections in the neonate, *Curr Opin Pediatr* 24:205-211, 2012.

Beetz R, Westenfelder M: Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children, *Int J Antimicrob Agents* 385:42-50, 2011.

Bocquet N, Alaoui AS, Jais JP, et al: Randomized trial of oral versus sequential IV/oral antibiotic for acute pyelonephritis in children, *Pediatrics* 129:e269-e275, 2012.

Braga LH, Mijovic H, Farrokhyar F, et al: Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in antenatal hydronephrosis, *Pediatrics* 131:e251-e261, 2013.

Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, et al: The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis* 55:771-780, 2012.

Chen PC, Chang LY, Lu CY, et al: Drug susceptibility and treatment response of common urinary tract infection pathogens in children, *J Microbiol Immunol Infect* 47:478-483, 2014.

Coulthard MG, Lambert HJ, Vernon SJ, et al: Does prompt treatment of urinary tract infection in preschool children prevent renal scarring: mixed retrospective and prospective audits, *Arch Dis Child* 99(4):342-347, 2014.

Davis A, Obi B, Ingram M: Investing urinary tract infections in children, *BMJ* 346:35-37, 2013.

Downs SM: UTI and watchful waiting: The courage to do nothing, *Pediatrics* 133:535-536, 2014.

Elder JS, Diaz M: Vesicoureteral reflux: the role of bladder-bowel dysfunction, *Nat Rev Urol* 10:640-648, 2013.

Fernández MLH, Merino NG, Garcia AT, et al: A new technique for fast and safe collection of urine in newborns, *Arch Dis Child* 98:27-29, 2013.

Finnell SM, Carroll AE, Downs SM, Subcommittee on Urinary Tract Infection: Technical report—Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children, *Pediatrics* 128:e749-e770, 2011.

Gupta K, Trautner BW: Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women, *BMJ* 346:30-33, 2013.

Hewitt IK, Montini G: Paediatric urology: Rapid uptake of guidelines for imaging after first febrile UTI, *Nat Rev Urol* 10:622-624, 2013.

Hooten TM, Roberts PL, Cox ME, et al: Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women, *N Engl J Med* 369:1883-1891, 2013.

Ismaili K, Lolin K, Damry N, et al: Febrile urinary tract infections in 0- to 3-month-old infants: a prospective follow-up study, *J Pediatr* 158:69-72, 2011.

Jepson RG, Williams G, Craig JC: Cranberries for preventing urinary tract infections, *Sao Paulo Med J* 131:363, 2013.

Jerardi KE, Elkeeb D, Weiser J, et al: Rapid implementation of evidence-based guidelines for imaging after first urinary tract infection, *Pediatrics* 132:e749-e755, 2013.

Judkins A, Pascoe E, Payne D: Management of urinary tract infection in a tertiary children's hospital before and after publication of the NICE guidelines, *Arch Dis Child* 98:521-525, 2013.

Juliano TM, Stephany HA, Clayton DB, et al: Incidence of abnormal imaging and recurrent pyelonephritis after first febrile urinary tract infection in children 2 to 24 months old, *J Urol* 190:1505-1510, 2013.

Kowalsky RH, Shah NB: Update on urinary tract infections in the emergency department, *Curr Opin Pediatr* 25:317-322, 2013.

Kupelian AS, Horsley H, Khasriya R, et al: Discrediting microscopic pyuria and leucocyte esterase as diagnostic surrogates for infection in patients with lower urinary tract symptoms: results from a clinical and laboratory evaluation, *BJU Int* 112:231-238, 2013.

La Scola C, De Mutiis C, Hewitt IK, et al: Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation, *Pediatrics* 131:e665-e671, 2013.

Lee JH, Kim MK, Park SE: Is a routine voiding cystourethrogram necessary in children after the first febrile urinary tract infection? *Acta Paediatr* 101:e105-e109, 2012.

Leone M: Prevention of CAUTI: simple is beautiful, *Lancet* 380:1891-1892, 2012.

Leroy S, Fernandez-Lopez A, Nikfar R, et al: Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI, *Pediatrics* 131:870-879, 2013.

Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, et al: Procalcitonin is a predictor for high-grade vesicoureteral reflux in children: meta-analysis of individual patient data, *J Pediatr* 159:644-651, 2011.

Montini G, Tullus K, Hewitt I: Febrile urinary tract infections in children, *N Engl J Med* 365:239-248, 2011.

Nelson CP, Johnson EK, Logvinenko T, et al: Ultrasound as a screening test for genitourinary anomalies in children with UTI, *Pediatrics* 133:394-403, 2014.

Nicolle LE: Minimum antimicrobial treatment for acute pyelonephritis, *Lancet* 380:452-453, 2012.

Paintsil E: Update on recent guidelines for the management of urinary tract infections in children: the shifting paradigm, *Curr Opin Pediatr* 25:88-94, 2013.

Paquette K, Cheng MP, McGillivray D, et al: Is a lumbar puncture necessary when evaluating febrile infants (30 to 90 days of age) with an abnormal urinalysis? *Pediatr Emerg Care* 27:1057-1061, 2011.

Ristola MT, Hurme T: NICE guidelines for imaging studies in children with UTI adequate only in boys under the age of 6 months, *Pediatr Surg Int* 29:215-222, 2013.

Rudzinski JK, Weber B, Wildgoose P, et al: Does routine ultrasound change management in the follow-up of patients with vesicoureteral reflux? *Can Urol Assoc J* 7:E467-E469, 2013.

Salo J, Ikäheimo R, Tapiainen T, et al: Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease, *Pediatrics* 128:840-847, 2011.

Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, et al: Sterile cerebrospinal fluid pleocytosis in young febrile infants with urinary tract infections, *Arch Pediatr Adolesc Med* 165:635-640, 2011.

Shah AP, Cobb BT, Lower DR, et al: Enhanced vs. automated urinalysis for screening of urinary tract infections in children in the Emergency Department, *Pediatr Infect Dis J* 33(3):272-275, 2014.

Suson KD, Mathews R: Evaluation of children with urinary tract infection—impact of the 2011 AAP guidelines on the diagnosis of vesicoureteral reflux using a historical series, *J Pediatr Urol* 10(1):182-185, 2014.

The Medical, Letter: Drugs for urinary tract infection, *Med Lett Drugs Ther* 54: 57-58, 2012.

Tsai JD, Huang CT, Lin PY, et al: Screening high-grade vesicoureteral reflux in young infants with a febrile urinary tract infection, *Pediatr Nephrol* 27:955-963, 2012.

Tse NK, Yuen SL, Chiu MC, et al: Imaging studies for first urinary tract infection in infants less than 6 months old: can they be more selective? *Pediatr Nephrol* 24:1699-1703, 2009.

Wan J, Skoog SJ, Hulbert WC, et al: Section on Urology response to new guidelines for the diagnosis and management of UTI, *Pediatrics* 129:e1051-e1053, 2012.

Wang CH, Fang CC, Chen NC, et al: Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations, *Arch Intern Med* 172: 988-996, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

infección o de elevación de la presión vesical (p. ej., vejiga neurógena o válvulas uretrales posteriores) raramente produce lesión renal.

CLASIFICACIÓN

La gravedad del RVU se valora en un grado de I a V según la International Reflux Study Classification, que se basa en el aspecto de las vías urinarias en la ***cistouretrografía miccional*** **(CUMS)** (figs. 539-2 y 539-3). Cuanto mayor es el grado de RVU, mayor es la probabilidad de lesión renal. La gravedad del RVU es una indicación indirecta del grado de alteración de la unión vesicoureteral.

El RVU puede ser primario o secundario (tabla 539-1). La disfunción vesical-intestinal puede empeorar el RVU preexistente si existe una unión vesicoureteral con insuficiencia parcial. En los casos más graves, el RVU hacia las vías urinarias altas es tan intenso que se produce una hiperdistensión vesical. Esta alteración, denominada **síndrome megauréter-megavejiga,** se produce principalmente en varones y puede ser unilateral o bilateral (fig. 539-4). En estos casos, la reimplantación de los uréteres en la vejiga para corregir el RVU resuelve el problema.

Aproximadamente, 1 de cada 125 niños presenta una **duplicación** de las vías urinarias altas, con la presencia de 2 uréteres en lugar de 1. La duplicación puede ser parcial o completa. En la duplicación parcial, los uréteres se unen por encima de la vejiga y existe un orificio ureteral único. En la duplicación completa, la unión del uréter del polo inferior a la vejiga es superior y lateral a la del uréter del polo superior. El mecanismo valvular del uréter del polo inferior con frecuencia es marginal y se produce RVU en el uréter inferior hasta en el 50% de los casos. En algunas personas se produce RVU tanto en el sistema inferior como en el superior (fig. 539-5). Junto a la duplicación, algunos pacientes presentan un uréter ectópico; en tales casos, el uréter del polo superior drena fuera de la vejiga (v. caps. 540 y 543; y figs. 543-6 y 543-7). Si el uréter ectópico drena en el cuello vesical, suele presentar obstrucción y reflujo. Las duplicaciones también son frecuentes en niños con un ureterocele, que es la dilatación quística de la porción intramural del

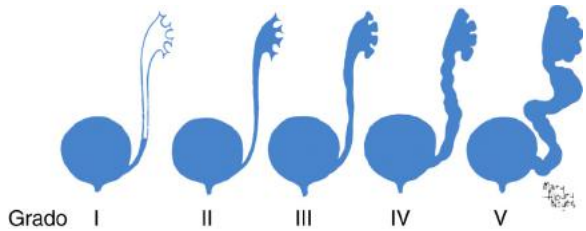

Figura 539-2 Valoración del grado de reflujo vesicoureteral. Grado I: RVU en un uréter no dilatado. Grado II: RVU en el sistema colector superior, sin dilatación. Grado III: RVU en un uréter dilatado y/o embotamiento de los fórnices caliciales. Grado IV: reflujo en un uréter muy dilatado. Grado V: RVU intenso, con gran dilatación y tortuosidad ureterales y pérdida del perfil papilar.

Tabla 539-1 Clasificación del reflujo vesicoureteral

TIPO	CAUSA
Primario	Insuficiencia congénita del mecanismo valvular de la unión vesicoureteral
Primario asociado a otras malformaciones de la unión vesicoureteral	Duplicación ureteral Ureterocele con duplicación Ectopia ureteral Divertículos paraureterales
Secundario al aumento de la presión intravesical	Vejiga neurógena Disfunción vesical no neurógena Obstrucción de la salida de la vejiga
Secundario a procesos inflamatorios	Cistitis bacteriana grave Cuerpos extraños Cálculos vesicales Cistitis clínica
Secundario a procedimientos quirúrgicos que afectan a la unión vesicoureteral	Cirugía

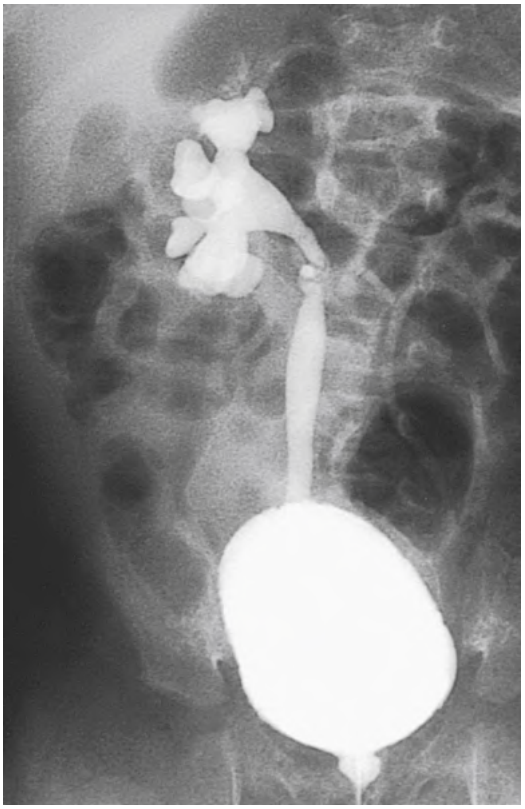

Figura 539-3 Cistouretrografía miccional que muestra un reflujo vesicoureteral derecho de grado IV.

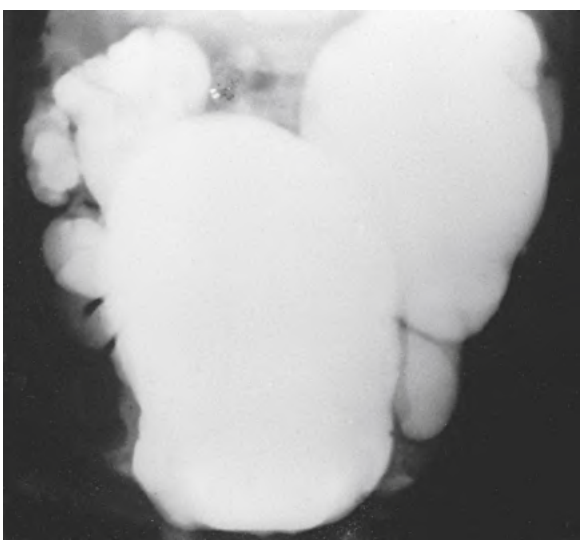

Figura 539-4 Cistouretrografía miccional en un recién nacido varón con síndrome megauréter-megavejiga. Obsérvese la intensa dilatación ureteral debida al reflujo vesicoureteral de alto grado. Hay una importante distensión vesical. No existía obstrucción uretral ni disfunción neurógena.

booksmedicos.org

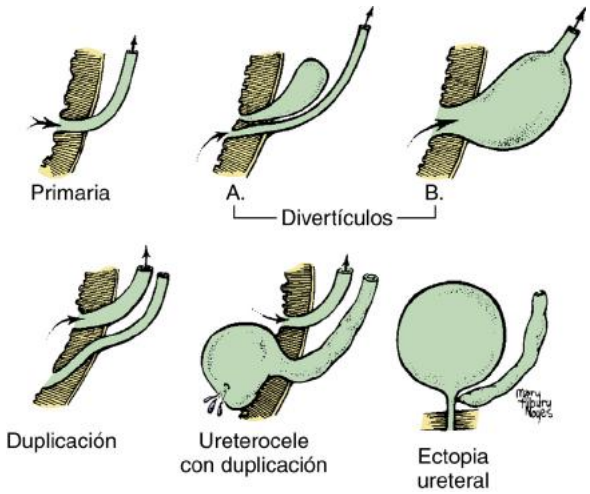

Figura 539-5 Diferentes alteraciones anatómicas de la unión vesicoureteral que se acompañan de reflujo vesicoureteral.

Figura 539-6 RVU y divertículo vesical . La cistouretrografía miccional muestra un reflujo vesicoureteral izquierdo y un divertículo paraureteral.

uréter distal. Estos pacientes a menudo presentan RVU en el uréter asociado del polo inferior o en el uréter contralateral. Además, el RVU también aparece generalmente cuando el uréter penetra a través de un divertículo vesical (fig. 539-6).

En niños con **vejiga neurógena,** como ocurre en el mielomeningocele (v. cap. 591.4), la agenesia sacra y en muchos casos de imperforación anal alta, existe RVU al nacer en el 25% de los casos. El RVU se observa en el 50% de los niños con válvulas uretrales posteriores. El RVU acompañado de presión intravesical alta (como en la disinergia detrusor-esfínter o en la obstrucción de la salida de la vejiga) puede ocasionar lesiones renales, debido a la transmisión de la elevación de la presión intravesical a las vías urinarias superiores, incluso en ausencia de infección.

El RVU primario se observa asociado a diversas anomalías congénitas graves de las vías urinarias. De los niños con un riñón multiquístico displásico o agenesia renal (v. cap. 537), el 15% presenta RVU en el riñón contralateral, y el 10-15% de los niños con una obstrucción de la unión pieloureteral presenta RVU en el riñón hidronefrótico o en el contralateral.

Se cree que el RVU (idiopático) es un rasgo hereditario con un patrón autosómico dominante con penetrancia variable. Aproximadamente, el 35% de los hermanos de niños con RVU también lo tiene, y se observa en casi la mitad de los hermanos recién nacidos. La probabilidad de que uno de los hermanos presente RVU es independiente del grado de RVU o del sexo del niño índice. Aproximadamente, el 12% de los hermanos asintomáticos con RVU presenta indicios de cicatrices renales. Por otra parte, en las mujeres con antecedentes de RVU, el 50% de su descendencia también lo presenta. En 2010, el Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel de la American Urological Association estableció la recomendación de realizar una CUMS o una cistografía isotópica a los hermanos de pacientes con RVU si existe evidencia de alteraciones renales corticales o asimetría renal en la ecografía, o si el hermano tiene antecedentes de ITU. De lo contrario, el cribado es opcional. El RVU puede manifestarse en una ecografía prenatal mediante la dilatación de los cálices renales. El RVU primario es poco frecuente en los afroamericanos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El RVU suele descubrirse durante el estudio de una ITU (v. cap. 538). En tales casos, el 80% de los que presentan reflujo son niñas, y la media de edad en el momento del diagnóstico es de 2-3 años. En otros niños, la CUMS se realiza durante el estudio de una disfunción vesical-intestinal, insuficiencia renal, hipertensión u otro proceso en el que se sospechen alteraciones de las vías urinarias. El RVU primario también puede descubrirse durante el estudio de una hidronefrosis prenatal. En esta población, el 80% de los niños afectados son varones, y el grado de RVU suele ser mayor que en las niñas en las que el RVU se diagnostica a partir de una infección urinaria. La ITU puede ser sintomática, un cuadro febril aislado o, con mayor frecuencia, un cuadro febril sintomático (dolor abdominal, disuria, etc.). En el 50% de los niños con reflujo e ITU puede existir un cuadro de disfunción vesical e intestinal (estreñimiento).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del RVU requiere el sondaje de la vejiga, la instilación de una solución que contenga contraste yodado o un fármaco radiactivo y el estudio radiológico de las vías urinarias bajas y altas: una CUMS o una ***cistografía isotópica,*** respectivamente. Se obtienen imágenes de la vejiga y las vías urinarias altas durante el llenado vesical y la micción. El RVU que aparece durante el llenado de la vejiga se denomina de *baja presión;* el que se produce durante la micción se denomina de *alta presión.* El RVU en niños con RVU de baja presión es menos probable que se resuelva espontáneamente que el reflujo de los niños que sólo presentan RVU de alta presión. La radiación durante la cistografía isotópica es significativamente menor comparada con la CUMS con contraste. Sin embargo, la CUMS con contraste proporciona mayor información anatómica, como la demostración de un doble sistema colector, un uréter ectópico, un divertículo paraureteral (vesical), la obstrucción de la salida de la vejiga en niños varones, una estasis de vías urinarias altas y signos de disfunción miccional como una uretra «en peonza» en las niñas. La valoración del grado de RVU se basa en el aspecto de las vías urinarias en la CUMS con contraste y el grado elegido es el grado máximo observado durante el estudio. Para el estudio de seguimiento hay quien prefiere la cistografía isotópica, ya que provoca una menor radiación (fig. 539-7), aunque puede resultar complicado determinar si se ha modificado la gravedad del RVU.

Como consecuencia del sondaje, la cistografía puede resultar psíquica o emocionalmente traumática para los niños. La preparación adecuada por parte de sus cuidadores, terapeutas especialistas en «Child Life» o la administración de midazolam oral o nasal (para conseguir su sedación y amnesia) o de propofol antes del estudio pueden hacer que se tolere mejor la experiencia.

Existe una técnica de detección del reflujo sin sondaje, llamada **cistografía indirecta,** que requiere la administración intravenosa de un fármaco radiactivo que se excreta por los riñones. Se debe esperar a su excreción en la vejiga para tomar imágenes de las vías urinarias bajas mientras el paciente orina. Esta técnica sólo detecta el 75% de los casos de RVU. En la ecocistouretrografía miccional, una técnica que evita la radiación del paciente, se instila un medio de contraste ecopotenciador que se administra mediante un sondaje uretral. Los riñones se visualizan mediante ecografía para determinar si alguno de los materiales refluye. Esta técnica se utiliza en investigación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 539-7 Cistografía isotópica que muestra un RVU bilateral.

Una vez que el RVU se ha diagnosticado es importante evaluar las vías urinarias altas. El objetivo del estudio de imagen de las vías urinarias altas es valorar la presencia de cicatrices renales y de anomalías asociadas de las vías urinarias. El estudio de imagen renal habitualmente se realiza mediante ecografía renal o gammagrafía renal (fig. 539-8; v. cap. 538).

Deben evaluarse las posibles disfunciones vesicales e intestinales, como la urgencia, la frecuencia, la incontinencia diurna, la micción frecuente o una combinación de ellas (v. cap. 543). Los niños con vejiga hiperactiva suelen someterse a un régimen de modificación de la conducta mediante micciones programadas y, en ocasiones, tratamiento con anticolinérgicos.

Después del diagnóstico, debe realizarse un seguimiento del peso, la talla y la presión arterial del niño. Si el estudio de imágenes de las vías urinarias altas muestra la presencia de cicatrices renales, debe determinarse el nivel de creatinina sérica. Debe evaluarse la presencia de infección urinaria o proteinuria.

EVOLUCIÓN NATURAL

La incidencia de cicatrices renales relacionadas con el reflujo aumenta con el grado de RVU. A medida que la vejiga crece y madura, el RVU con frecuencia mejora o desaparece. Es más probable que se resuelvan los RVU de menor grado que los de mayor grado. En los RVU de grado I y II, la probabilidad de resolución es similar, independientemente de la edad en el momento del diagnóstico o de si es unilateral o bilateral. En los de grado III, una menor edad en el momento del diagnóstico y la presencia de RVU unilateral suelen asociarse con una mayor frecuencia de resolución espontánea (fig. 539-9). El RVU de grado IV bilateral es mucho menos probable que se resuelva que cuando es unilateral. El RVU de grado V no suele resolverse espontáneamente. La edad promedio de resolución del RVU es de 6 años.

No es habitual que el RVU cause lesión renal en ausencia de infección, pero, en casos de RVU de alta presión, como en niños con válvulas uretrales posteriores, vejiga neurógena y vejiga neurógena no neurógena (es decir, síndrome de Hinman), un RVU de orina estéril puede provocar

Figura 539-8 **A,** Cistouretrografía miccional (CUMS) en una niña de 3 años con 2 infecciones febriles del tracto urinario que muestra RVU bilateral de grado III. **B,** A los 5 años, se repite la CUMS, que muestra un empeoramiento del RVU y dilatación calicial, lo que indica la presencia de cicatrices renales. **C,** A los 11 años, la paciente ha desarrollado hipertensión mediada por renina. La gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) muestra un RVU significativo con cicatrices renales.

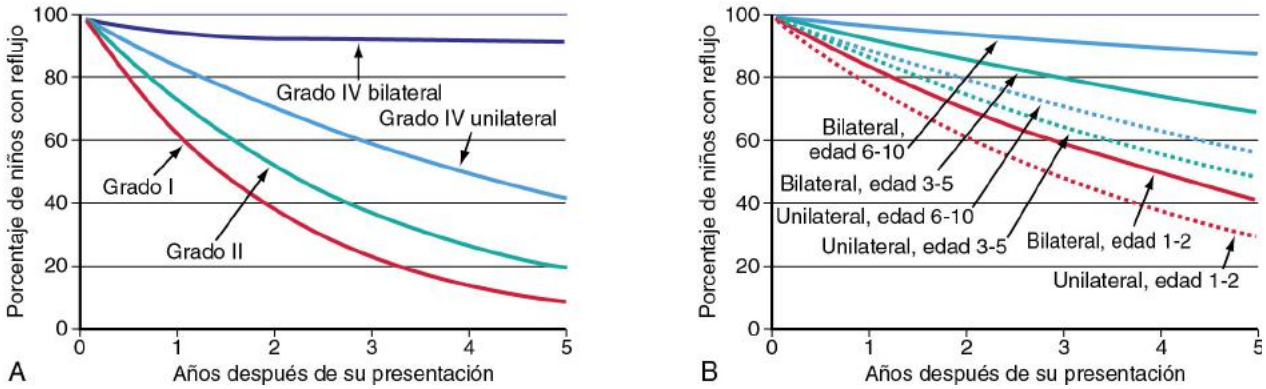

Figura 539-9 **A,** Probabilidad porcentual de persistencia del RVU, de grados I, II y IV, 1-5 años después de su presentación. **B,** Probabilidad porcentual de persistencia del RVU de grado III según la edad en el momento de su presentación, 1-5 años después de ésta. *(De Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr y cols.: Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children,* J Urol *157:1846-1851;1997.)*

booksmedicos.org

lesiones renales importantes. Los niños con RVU de grado alto que adquieren una ITU corren un riesgo importante de pielonefritis aguda y recurrente y formación de nuevas cicatrices renales (v. fig. 539-8).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son prevenir la pielonefritis, las lesiones renales por RVU y otras complicaciones del mismo. El tratamiento médico se basa en que el RVU suele resolverse con el tiempo y en que, si se pueden prevenir las ITU, la morbilidad o las complicaciones del RVU pueden evitarse sin necesidad de cirugía. El tratamiento médico consiste en la observación con modificaciones conductuales o las modificaciones conductuales con profilaxis antimicrobiana en algunos pacientes. El tratamiento quirúrgico se basa en que, en ciertos niños, el RVU prolongado ha causado o representa un riesgo importante de causar lesiones renales u otras complicaciones relacionadas con el RVU, y en que la eliminación del RVU reduce al mínimo la probabilidad de tales problemas. El tratamiento del RVU debe individualizarse en función de los factores de riesgo particulares de cada paciente.

Observación

En los niños sometidos a observación, el énfasis terapéutico se dirige a minimizar el riesgo de ITU mediante la modificación conductual. Estos métodos incluyen la micción programada durante el día, asegurar que las defecaciones sean regulares, aumentar la ingesta de líquidos, evaluar periódicamente que el vaciado vesical es satisfactorio y la valoración y el tratamiento sin retraso de las ITU, especialmente de las febriles. Este abordaje es más apropiado en niños con RVU de grado I y II, y quizá para niños mayores con RVU persistente y riñones normales que no hayan sufrido pielonefritis clínica.

Profilaxis antimicrobiana

En el pasado, sobre la base de series clínicas que demostraron la eficacia de la profilaxis con antibióticos y las directrices sobre reflujo de 1997 de la ***American Urological Association*** **(AUA),** se recomendó la profilaxis diaria como la terapia inicial en la mayoría de los niños con RVU. En la actualidad, muchas familias expresan preocupación sobre la seguridad y el beneficio de la profilaxis. Además, como resultado de varios ensayos clínicos prospectivos, el beneficio de la profilaxis ha sido cuestionado en los niños con RVU. El riesgo de ITU recurrente es más elevado en los pacientes con reflujo de grado III o IV, en aquéllos con disfunción vesical e intestinal y en aquéllos cuya primera ITU asociada a reflujo fue febril en vez de un cuadro sintomático sin fiebre. La profilaxis antibiótica tras una ITU asociada a reflujo disminuye el riesgo de ITU recurrente, pero aumenta el riesgo de aparición de bacterias resistentes. En un estudio, la profilaxis antibiótica redujo el riesgo de nuevas cicatrices renales en los niños con reflujo de grado III o IV, mientras que en otro estudio más extenso, la profilaxis antibiótica no influyó sobre la incidencia de cicatrices renales nuevas en aquellos pacientes con reflujo grave (aproximadamente en el 10% de los casos aparecieron nuevas cicatrices a pesar de la profilaxis).

Cirugía

La finalidad del tratamiento quirúrgico es la reducción de los riesgos del RVU prolongado y de los tratamientos no quirúrgicos (la profilaxis y los estudios de seguimiento). El RVU puede corregirse a través de una incisión inguinal o abdominal baja (abierta), mediante laparoscopia (con o sin ayuda robótica) o endoscópicamente con inyección subureteral.

El tratamiento con cirugía abierta consiste en modificar la unión vesicoureteral anómala para crear una relación de 4:1 a 5:1 entre la longitud del uréter intramural y el diámetro del uréter. La intervención puede realizarse tanto desde fuera como desde dentro de la vejiga. Cuando el RVU se asocia a una dilatación ureteral grave (es decir, megauréter), el uréter debe ser estrechado o reducido a un tamaño más normal para lograr que el túnel intramural presente una relación longitud:anchura menor y un extremo de la vejiga debe sujetarse al tendón del psoas, lo que se denomina *fijación al psoas*. La mayoría de los niños pueden ser dados de alta 1-2 días después de la cirugía. Si hay una reducción importante de la función del riñón afectado por el reflujo, está indicada la nefrectomía o la nefroureterectomía. La corrección laparoscópica del RVU y la reimplantación ureteral laparoscópica con ayuda robótica están siendo estudiados y se han observado resultados similares a los logrados con la cirugía abierta convencional en los niños mayores.

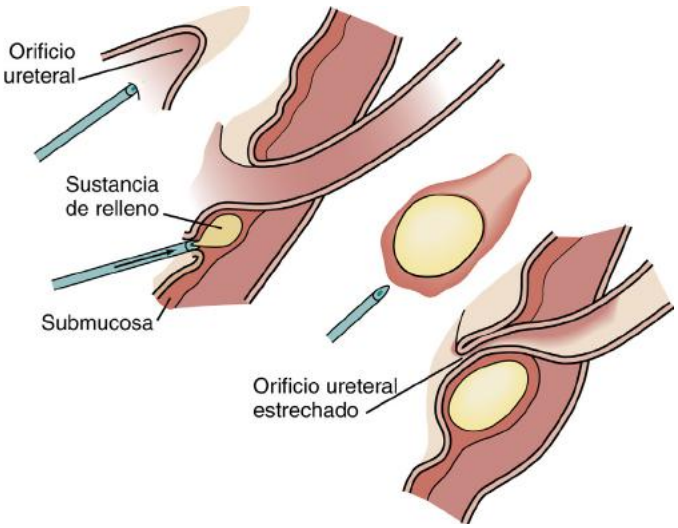

Figura 539-10 Corrección endoscópica del RVU . Se inserta una aguja a través del cistoscopio en el plano submucoso profundo por debajo del orificio ureteral y se inyecta una sustancia de relleno que crea una válvula que evita el RVU. *(Adaptada de Ortenberg J: Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children.* Urol Clin North Am *25:151-156;1998).*

La tasa de éxito de la reimplantación ureteral abierta convencional en niños con RVU primario de grados I-IV es >95-98%. En un 2% el RVU persiste, y el 1% presenta una obstrucción ureteral que requiere corrección. La tasa de éxito es tan alta que muchos urólogos pediátricos no realizan una CUMS postoperatoria a no ser que el niño desarrolle una pielonefritis clínica. En el RVU de grado V, la tasa aproximada de éxito es del 80%. En reflujos de grados más bajos, el fracaso de la reimplantación es más probable en niños que presentan una disfunción vesical-intestinal no diagnosticada. En los niños con RVU secundario (válvulas uretrales posteriores, vejiga neurógena), la tasa de éxito es algo menor que en los niños con RVU primario. El riesgo de pielonefritis en niños con RVU de grado III o IV es significativamente menor después de la corrección quirúrgica abierta en comparación con el tratamiento médico. La reparación quirúrgica no revierte la cicatrización renal ni conlleva una mejoría de la función renal.

La técnica de reparación endoscópica del RVU requiere la inyección mediante cistoscopia de una sustancia de relleno inmediatamente por debajo del orificio ureteral, que crea una válvula artificial (figs. 539-10 y 539-11). En 2001, la FDA aprobó el uso de un material biodegradable, microesferas de dextrano en una suspensión de ácido hialurónico, para la inyección subureteral. La ventaja de la inyección subureteral reside en que es un procedimiento ambulatorio no agresivo (realizado con anestesia general) y que no requiere un tiempo de recuperación. La tasa de éxito es del 70-80%, y es superior en los RVU de bajo grado. Si la primera inyección resulta ineficaz, puede repetirse una o dos veces. La tasa de recurrencia del RVU es de aproximadamente un 10%.

Directrices actuales para el reflujo vesicoureteral

En 2010 la AUA publicó directrices actualizadas basadas en la evidencia sobre el tratamiento del RVU y en 2012 la Sociedad Europea de Urología publicó directrices basadas en las opiniones de expertos. Las recomendaciones de ambas sociedades se basaban en la valoración del riesgo de los niños con RVU.

El dogma antiguo sobre el beneficio de la profilaxis antibiótica en los niños con RVU se ha cuestionado. Numerosos ensayos clínicos aleatorizados controlados prospectivos han sugerido que el riesgo de infección urinaria en niños con RVU no se reduce con la profilaxis. La mayoría de los niños en estos ensayos tenían RVU de grados I-III, y pocos eran menores de 1 año. En cambio, el estudio PRIVENT (Prevention of Recurrent

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

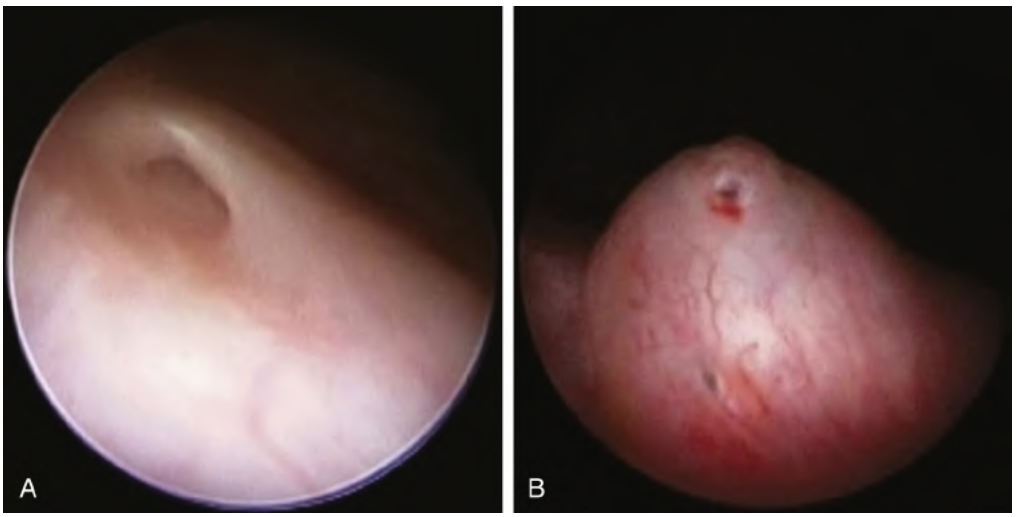

Figura 539-11 **A,** Aspecto endoscópico de un caso de reflujo vesicoureteral derecho. **B,** Aspecto del mismo uréter tras la inyección subureteral de microesferas de dextrano.

Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts) de Australia sí mostró beneficio significativo de la profilaxis en niños con RVU. En el Swedish RVU Trial in Children, se estudiaron niños menores de 2 años, con RVU de grados III y IV, comparando la profilaxis antibiótica con la observación clínica y el tratamiento mediante inyecciones endoscópicas. En las niñas del grupo de vigilancia, hubo una incidencia significativamente mayor de ITU febril y nuevas cicatrices renales en comparación con los otros grupos de tratamiento. El ensayo aleatorizado más extenso (RIVUR [Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux]) estudió a más de 600 niños y demostró una reducción de la tasa de recurrencias de ITU, pero no una disminución de la aparición de cicatrices renales con la profilaxis antibiótica.

La AUA recomienda la profilaxis en los niños que corren el mayor riesgo de lesión renal por el RVU (es decir, los menores de 1 año). Además, la evaluación de la ***disfunción vesical e intestinal*** se considera un patrón de referencia dentro de las evaluaciones inicial y sucesivas en los niños con RVU. Debido a que los niños con disfunción vesical e intestinal y reflujo son mucho más propensos a padecer infecciones urinarias recurrentes y daño renal, en estos niños se recomienda la profilaxis. En los niños con RVU en los que se ha optado por la vigilancia, en caso de ITU febril, se aconseja iniciar la profilaxis. La decisión de recomendar la vigilancia, el tratamiento médico o la cirugía se basa en el riesgo que supone el RVU para el paciente, la probabilidad de resolución espontánea y las preferencias de los padres y el paciente, de modo que la familia debe entender los riesgos y beneficios de cada opción terapéutica.

El cribado es otro aspecto del tratamiento del RVU. El RVU es un trastorno familiar que se hereda con carácter autosómico dominante con penetrancia variable. La ventaja de la detección precoz del RVU es el comienzo del tratamiento antes de que tenga lugar un episodio potencialmente dañino de pielonefritis clínica. En los hermanos de un caso índice de RVU, el tratamiento opcional consiste en el cribado de hermanos o descendencia asintomáticos mediante una ecografía renal o una CUMS. La AUA recomienda realizar una CUMS si en la ecografía de cribado se observa alguna alteración renal o si un hermano sufre una ITU.

La AUA también determinó que las niñas recién nacidas con dilatación de la pelvis renal poseían una probabilidad significativamente superior de sufrir RVU que los niños recién nacidos. La AUA recomendó realizar una CUMS en los recién nacidos con hidronefrosis prenatal de grado 3-4 (dilatación pielocalicial moderada o grave), hidrouréter o alteraciones vesicales. En los niños con dilatación menos grave de la pelvis renal resulta apropiada la observación sin cribado del RVU, tratando precozmente las ITU. Sin embargo, también indicaron que la obtención de una CUMS es una opción apropiada en los recién nacidos con grados más leves de hidronefrosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **540**

Obstrucción de las vías urinarias

Jack S. Elder

La mayor parte de las lesiones obstructivas en la infancia son de origen congénito, aunque la obstrucción de las vías urinarias puede ser debida a traumatismos, neoplasias, cálculos, procesos inflamatorios o procedimientos quirúrgicos. Las lesiones obstructivas de las vías urinarias se producen en cualquier nivel, desde el meato uretral hasta los infundíbulos caliciales (tabla 540-1). Los efectos fisiopatológicos de la obstrucción dependen de su localización, del grado de afectación, de la edad de presentación y de su carácter agudo o crónico.

ETIOLOGÍA

La obstrucción ureteral de aparición temprana, durante la vida fetal, da lugar a displasia renal con cuadros que van desde el riñón multiquístico, asociado habitualmente a atresia ureteral o pélvica (v. fig. 537-2 en el cap. 537), hasta los diferentes grados de displasia histológica renal cortical que se observan en las obstrucciones menos graves. La obstrucción ureteral crónica, al final de la vida fetal o después del nacimiento, da lugar a dilatación del uréter, pelvis renal y cálices. Se producen alteraciones del parénquima renal que van desde mínimos cambios tubulares hasta la dilatación del espacio de Bowman y la fibrosis glomerular e intersticial. Después del nacimiento, las infecciones suelen complicar la obstrucción y aumentar el daño renal.

El cribado prenatal mediante ecografía puede detectar la hidronefrosis prenatal, que se clasifica según el trimestre y el diámetro anteroposterior de la pelvis renal (tabla 540-2); la mayoría son leves. Las etiologías se exponen en la tabla 540-3.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La obstrucción de las vías urinarias provoca generalmente una **hidronefrosis,** que suele ser asintomática en las primeras fases. Un riñón obstruido, secundario a una obstrucción de la **unión pieloureteral (UPU)** o **vesicoureteral,** puede manifestarse como una masa unilateral o causar dolor abdominal alto o en la fosa lumbar del lado afectado. Como consecuencia de la estasis urinaria, puede producirse una pielonefritis. En ocasiones aparece un cálculo en las vías urinarias altas que puede provocar dolor abdominal y en la fosa lumbar y hematuria. Cuando

booksmedicos.org

Bibliografía

Braga LH, Mijovic H, Farrokhyar F, et al: Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in antenatal hydroenphrosis, *Pediatrics* 131:e251-e261, 2013.

Carpenter MA, Hoberman A, Mattoo TK, et al: The RIVUR trial: profile and baseline clinical associations of children with vesicoureteral reflux, *Pediatrics* 132:e34-e45, 2013.

Cerwinka WH, Grattan-Smith JD, Jones RA, et al: Comparison of magnetic resonance urography to dimercaptosuccinic acid scan for the identification of renal parenchyma defects in children with vesicoureteral reflux, *J Pediatr Urol* 10(2):344-351, 2014.

Diamond DA, Mattoo TK: Endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux, *N Engl J Med* 366:1218-1226, 2012.

Drube J, Schiffer E, Lau E, et al: Urinary proteome analysis to exclude severe vesicoureteral reflux, *Pediatrics* 129:e356-e363, 2012.

Drzewiecki BA, Thomas JC, Pope JC, 4th, et al: Observation of patients with vesicoureteral reflux off antibiotic prophylaxis: physician bias on patient selection and risk factors for recurrent febrile urinary tract infection, *J Urol* 188:1480-1484, 2012.

Dwyer ME, Husmann DA, Rathbun SR, et al: Febrile urinary tract infections after ureteroneocystostomy and subureteral injection of dextranomer/hyaluronic acid for vesicoureteral reflux—do choice of procedure and success matter? *J Urol* 189:275-282, 2013.

Elder JS, Diaz M: Vesicoureteral reflux: the role of bladder-bowel dysfunction, *Nat Rev Urol* 10:640-648, 2013.

Elder JS, Toffoli A: Editorial comment re sedation for VCUG, *J Urol* 185:662, 2011.

Fidan K, Kandur Y, Buyukkaragoz B, et al: Hypertension in pediatric patients with renal scarring in association with vesicoureteral reflux, *Urology* 81:173-177, 2013.

Friedman AA, Wolfe-Christensen C, Toffoli A, et al: History of recurrent urinary tract infection is not predictive of abnormality on voiding cystourethrogram, *Pediatr Surg Int* 29:639-643, 2013.

Greenfield SP, Carpenter MA, Chesney RW, et al: The RIVUR voiding cystourethrogram pilot study: experience with radiologic reading concordance, *J Urol* 188:1608-1612, 2012.

Hunziker M, Mohanan N, D'Asta F, et al: Incidence of febrile urinary tract infections in children after successful endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: a long-term follow up, *J Pediatr* 160:1015-1020, 2012.

Hunziker M, Puri P: Familial vesicoureteral reflux and reflux related morbidity in relatives of index patients with high grade vesicoureteral reflux, *J Urol* 188: 1463-1466, 2012.

Ingelfinger JR, Stapleton B: Antibiotic prophylaxis for vesicoureteral reflux–answers, yet questions, *N Engl J Med* 370:2440-2441, 2014.

Ngo AV, Friedman SD, Darling S, et al: Voiding cystourethrography revisited: descriptive statistics for the detection of vesicoureteral reflux, *AJR Am J Roentgenol* 200:963-968, 2013.

Peters CA, Skoog S, Elder JS, et al. Management and screening of primary vesicoureteral reflux in children: AUA guideline, 2010. Available at: http://www.auanet.org/education/guidelines/vesicoureteral-reflux-a.cfm.

Raju GA, Marks AJ, Benoit RM, et al: Models of care for vesicoureteral reflux with and without an end point of reflux resolution: a computer cost analysis, *J Urol* 189:2287-2292, 2013.

Shaikh N, Hoberman A, Rockette HE, et al: Identifying children with vesicoureteral reflux: a comparison of 2 approaches, *J Urol* 188:1895-1899, 2012.

Sunaryo PL, Cambareri GM, Winston DG, et al: Vesicoureteral reflux management and screening patterns: are pediatric urologists following the 2010 AUA guidelines? *BJU Int*, 2013 [Epub ahead of print].

Suson KD, Mathews R: Evaluation of children with urinary tract infection—impact of the 2011 AAP guidelines on the diagnosis of vesicoureteral reflux using a historical series, *J Pediatr Urol* 10(1):182-185, 2014.

Tekgul S, Riedmiller H, Hoebeke P, et al: EAU Guidelines on vesicoureteral reflux in children, *Eur Urol* 62:534-542, 2012.

The RIVUR Trial Investigators: Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux, *N Engl J Med* 370:2367-2376, 2014.

Yavuz S, Anarat A, Bayazıt AK: Assessment of cystatin C and cystatin C-based GFR formulas in reflux nephropathy, *J Pediatr Urol* 10(2):262-267, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 540-1 Tipos y causas de la obstrucción de las vías urinarias

LOCALIZACIÓN	CAUSA
Infundíbulos	Congénita Cálculos Inflamatoria (tuberculosis) Traumática Posquirúrgica Neoplásica
Pelvis renal	Congénita (estenosis infundibulopélvica) Inflamatoria (tuberculosis) Cálculos Neoplasias (tumor de Wilms, neuroblastoma)
Unión pieloureteral	Estenosis congénita Cálculos Neoplásica Inflamatoria Posquirúrgica Traumática
Uréter	Megauréter obstructivo congénito Estenosis de la parte media del uréter Ectopia ureteral Ureterocele Uréter retrocavo Pólipos ureterales fibroepiteliales Válvulas ureterales Cálculos Posquirúrgica Compresión extrínseca Neoplasias (neuroblastoma, linfoma y otros tumores retroperitoneales o pélvicos) Inflamatoria (enfermedad de Crohn, enfermedad granulomatosa crónica) Hematoma, urinoma Linfocele Fibrosis retroperitoneal
Salida de la vejiga y uretra	Disfunción vesical neurógena (obstrucción funcional) Válvulas uretrales posteriores Válvulas uretrales anteriores Divertículos Estenosis uretrales (congénitas, traumáticas o iatrogénicas) Atresia uretral Ureterocele ectópico Estenosis del meato (varones) Cálculos Cuerpos extraños Fimosis Compresión extrínseca por tumores Anomalías del seno urogenital

Tabla 540-2 Definición de la hidronefrosis prenatal en función del diámetro anteroposterior

GRADO DE HIDRONEFROSIS PRENATAL	SEGUNDO TRIMESTRE	TERCER TRIMESTRE
Leve	4 a <7 mm	7 a <9 mm
Moderada	7 a ≤10 mm	9 a ≤15 mm
Grave	>10 mm	>15 mm

De Nguyen HT, Herndon CDA, Cooper C y cols.: The society for fetal urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. J Pediatr Urol *6:212–231, 2010, tabla 2, pág. 215.*

Tabla 540-3 Etiología de la hidronefrosis prenatal

ETIOLOGÍA	INCIDENCIA
Hidronefrosis transitoria	41-88%
Obstrucción de la unión pieloureteral	10-30%
Reflujo vesicoureteral	10-20%
Obstrucción de la unión ureterovesical/megauréteres	5-10%
Riñón displásico multiquístico	4-6%
Válvula uretral posterior/atresia uretral	1-2%
Ureterocele/uréter ectópico/sistema dúplex	5-7%
Otros: síndrome del abdomen en ciruela pasa, enfermedad quística renal, estenosis ureterales congénitas y megalouretra	Poco frecuente

De Nguyen HT, Herndon CDA, Cooper C y cols.: The society for fetal urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. J Pediatr Urol *6:212–231, 2010, tabla 5, pág. 217.*

existe una obstrucción de la salida de la vejiga, el chorro miccional puede ser débil, y las infecciones del tracto urinario (ITU; v. cap. 538) son frecuentes. Muchas de estas lesiones se identifican en la ecografía prenatal; se sospecha una anomalía que afecta al aparato genitourinario en 1/100 fetos.

La insuficiencia renal obstructiva puede manifestarse como falta de medro, vómitos, diarrea u otros signos y síntomas inespecíficos. En niños mayores, la *obstrucción infravesical* puede asociarse a incontinencia urinaria por rebosamiento o chorro de orina débil. La *obstrucción ureteral aguda* provoca dolor abdominal o en la fosa lumbar y a veces náuseas y vómitos. La *obstrucción ureteral crónica* puede ser asintomática o provocar un dolor abdominal vago o un dolor típico en la fosa lumbar cuando hay un aumento de la ingesta de líquidos.

DIAGNÓSTICO

La obstrucción de las vías urinarias puede diagnosticarse de modo prenatal mediante ecografía, en la que suele observarse hidronefrosis y en ocasiones una vejiga distendida. En estos casos debe realizarse una evaluación más completa mediante estudios de imagen en el período prenatal.

La obstrucción de las vías urinarias es a menudo asintomática. En el recién nacido, la palpación de una masa abdominal corresponde frecuentemente a un riñón hidronefrótico o displásico multiquístico. En los niños varones con obstrucción infravesical por válvulas uretrales posteriores se puede palpar una masa del tamaño de una nuez, que corresponde a la vejiga, justo por encima de la sínfisis púbica. La presencia de un **uraco patente que drena** también puede sugerir una obstrucción uretral. La **ascitis urinaria** en el recién nacido suele ser consecuencia de una extravasación de orina vesical o renal secundaria a válvulas uretrales posteriores. La infección y la sepsis pueden ser las primeras manifestaciones de una obstrucción de las vías urinarias. La combinación de infección y obstrucción supone una grave amenaza para los lactantes y niños, y suele requerir la administración parenteral de antibióticos y el drenaje del riñón obstruido. Debe practicarse una ecografía renal en todos los niños durante la fase aguda de una primera infección urinaria febril.

Estudios de imagen

Ecografía renal

La hidronefrosis es la característica más frecuente de las obstrucciones (fig. 540-1). La presencia de dilatación de las vías urinarias superiores no es diagnóstica de obstrucción, y con frecuencia persiste tras la corrección quirúrgica de una lesión obstructiva importante. La dilatación puede ser consecuencia de un reflujo vesicoureteral o ser una manifestación del desarrollo anómalo de las vías urinarias, incluso en ausencia de obstrucción. Debe valorarse el tamaño renal, el grado de estasis calicial, el grosor del parénquima y la presencia o ausencia de dilatación ureteral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

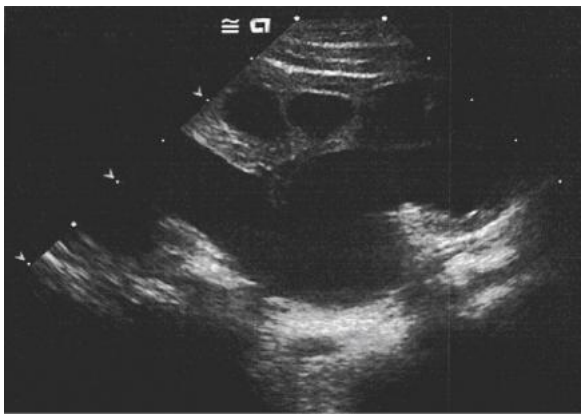

Figura 540-1 Ecografía del riñón izquierdo con una marcada dilatación calicial y pélvica (hidronefrosis de grado 4) en un recién nacido con una obstrucción de la unión pieloureteral.

La mayoría de los urólogos pediátricos clasifican la gravedad de la hidronefrosis entre 1 y 4, según la escala de gradación de la Society for Fetal Urology (tabla 540-4), mientras que los radiólogos pediátricos emplean por lo general los adjetivos leve, moderada y grave. El especialista debe cerciorarse de la normalidad del riñón contralateral y deben obtenerse imágenes de la vejiga para descubrir si hay un aumento del grosor de la pared vesical o una dilatación de la parte inferior del uréter, y comprobar si el vaciado vesical es completo. En casos de obstrucción aguda o intermitente, la dilatación del sistema colector puede ser mínima y la ecografía engañosa.

Cistouretrografía miccional seriada

En los recién nacidos y los lactantes con hidronefrosis congénita de grado 3 o 4 y en todos los niños que presentan una dilatación ureteral, debe practicarse una **cistouretrografía miccional seriada (CUMS),** puesto que, en el 15% de los casos, la dilatación es secundaria a un reflujo vesicoureteral. En los varones, la CUMS también se lleva a cabo para descartar una obstrucción uretral, especialmente si existe la sospecha de unas válvulas uretrales posteriores. En niños mayores puede determinarse la tasa de flujo urinario de una forma no agresiva mediante un flujómetro urinario. Un flujo disminuido con una contracción vesical normal sugiere una obstrucción infravesical (p. ej., válvulas uretrales posteriores, estenosis uretral). Cuando no puede sondarse la uretra para practicar una CUMS, el especialista debe sospechar una estenosis uretral o una lesión uretral obstructiva. La uretrografía retrógrada, con un medio de contraste inyectado en el meato uretral, sirve para delinear la anatomía de la obstrucción uretral.

Tabla 540-4 Escala de gradación de la hidronefrosis según la Society for Fetal Urology

	Imagen renal	
GRADO DE HIDRONEFROSIS	**COMPLEJO RENAL CENTRAL**	**GROSOR DEL PARÉNQUIMA RENAL**
0	Intacto	Normal
1	Con algunas divisiones	Normal
2	Divisiones evidentes, complejo confinado dentro del límite renal	Normal
3	Amplias divisiones, pelvis dilatada por fuera del límite renal, cálices dilatados uniformemente	Normal
4	Mayor dilatación de la pelvis y los cálices (éstos pueden tener un aspecto convexo)	Delgado

De Maizels M, Mitchell B, Kass E y cols.: Outcome of nonspecific hydronephrosis in the infant: a report from the registry of the Society for Fetal Urology, J Urol;152:2324-2327, 1994.

Estudios isotópicos

La **gammagrafía renal** se emplea para valorar la anatomía y la función renal. Los 2 fármacos radiactivos más empleados son la mercaptoacetiltriglicina (MAG-3) y el ácido dimercaptosuccínico marcado con tecnecio 99m. La MAG-3, que se excreta mediante secreción tubular renal, se emplea para evaluar la función renal diferencial y, si se administra furosemida, también permite medir el drenaje de orina. El ácido dietilentriaminopentaacético, cuyo aclaramiento se realiza mediante filtración glomerular, constituye una alternativa a la MAG-3. La actividad de fondo del ácido dietilentriaminopentaacético es muy superior a la de la MAG-3. El ácido dimercaptosuccínico proporciona imágenes de la corteza renal, y se emplea para evaluar la función renal diferencial y para demostrar la presencia de cicatrices renales. Se usa poco en niños con uropatía obstructiva.

En el renograma diurético con MAG-3 se inyecta por vía intravenosa una pequeña dosis de MAG-3 marcada con tecnecio (figs. 540-2 y 540-3). Durante los primeros 2-3 minutos se analiza y se compara la absorción del parénquima renal, lo que permite evaluar la función diferencial renal. A continuación se estima la excreción. Después de 20 minutos, se inyecta furosemida (1 mg/kg) por vía intravenosa y se analiza la velocidad y las características del drenaje de los riñones a la vejiga. Si no existe

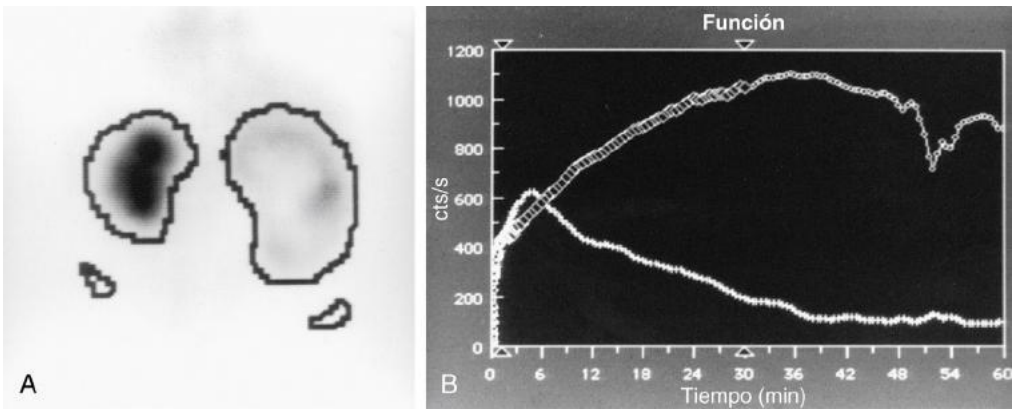

Figura 540-2 Mismo paciente de la figura 540-1. **Renograma diurético con MAG-3 en un lactante de 6 semanas.** El riñón derecho aparece en el lado *derecho* de la imagen. **A,** Función renal diferencial: riñón izquierdo, 70%; riñón derecho, 30%. **B,** Tras la administración de furosemida, el drenaje del riñón izquierdo era normal y el drenaje del riñón derecho estaba lentificado, lo que era compatible con una obstrucción de la unión pieloureteral derecha. Se practicó una pieloplastia del riñón derecho.

booksmedicos.org

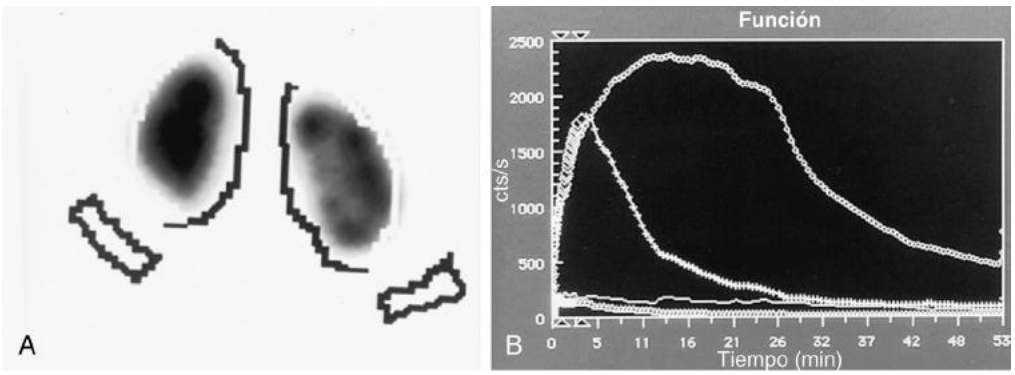

Figura 540-3 Mismo paciente de la figura 540-1. **A,** El renograma diurético con MAG-3 a los 14 meses muestra una función equivalente en ambos riñones. **B,** Se observa un drenaje rápido tras la administración de furosemida.

obstrucción, la mitad del fármaco radiactivo debe eliminarse de la pelvis renal en 10-15 minutos; es lo que se llama *semivida* ($t_{1/2}$). Si existe una obstrucción importante de las vías urinarias altas, generalmente la $t_{1/2}$ es mayor de 20 minutos. Una $t_{1/2}$ de 15-20 minutos es de interpretación dudosa. Una $t_{1/2}$ elevada es sugestiva de obstrucción, pero no diagnóstica. Las imágenes obtenidas suelen proporcionar una valoración precisa del nivel de la obstrucción. Existen numerosas variables que afectan al resultado del renograma diurético. Por ejemplo, los riñones del recién nacido son inmaduros funcionalmente y, durante el primer mes de vida, unos riñones normales pueden no mostrar un drenaje normal tras la administración del diurético. La deshidratación del paciente prolonga el tránsito a través del parénquima y puede alterar la respuesta al diurético. Una dosis insuficiente de furosemida puede provocar un drenaje lento. Si existe reflujo vesicoureteral, se requiere un sondaje vesical permanente para evitar el reflujo del fármaco radiactivo desde la vesícula hasta las vías urinarias altas dilatadas, lo que prolongaría la fase de depuración.

El renograma diurético con MAG-3 se considera superior a la urografía intravenosa en lactantes y niños con hidronefrosis, puesto que el gas intestinal y la inmadurez de la función renal a menudo hacen que las imágenes de la urografía intravenosa (UIV) sean inadecuadas. El renograma diurético proporciona una valoración objetiva de la función relativa de cada riñón.

Urografía intravenosa

La urografía intravenosa se utiliza poco en la evaluación del tracto urinario pediátrico, aunque puede ser útil en casos seleccionados de obstrucción indeterminada del tracto urinario superior o sospecha de anomalías por duplicación.

Urografía por resonancia magnética

La urografía por RM también se utiliza para evaluar los casos en los que se sospecha una patología de las vías urinarias altas. Tras la administración de líquidos, se administra furosemida intravenosa. Se inyecta ácido dietilentriaminopentaacético marcado con gadolinio y se realiza una RM en T1 y en T2 con eco de espín rápido y supresión de grasa para valorar los riñones, los uréteres y la vejiga. Esta técnica proporciona imágenes excelentes de la patología y permite la valoración de la función renal diferencial y el drenaje (fig. 540-4). No se produce exposición a radiación; sin embargo, los niños pequeños necesitan sedación o anestesia. Se usa sobre todo cuando la ecografía o la gammagrafía no logran caracterizar un cuadro patológico complejo.

Tomografía computarizada

En los niños en los que se sospecha un cálculo ureteral, la tomografía computarizada helicoidal sin contraste del abdomen y la pelvis constituye un método excelente para demostrar la presencia de un cálculo y su ubicación y para determinar si existe una hidronefrosis proximal importante. Es el estudio inicial de elección en muchos de estos pacientes. La desventaja de la TC es la exposición a radiación, por lo que solamente debe utilizarse cuando el resultado vaya a influir directamente en el manejo de la patología (v. cap. 718).

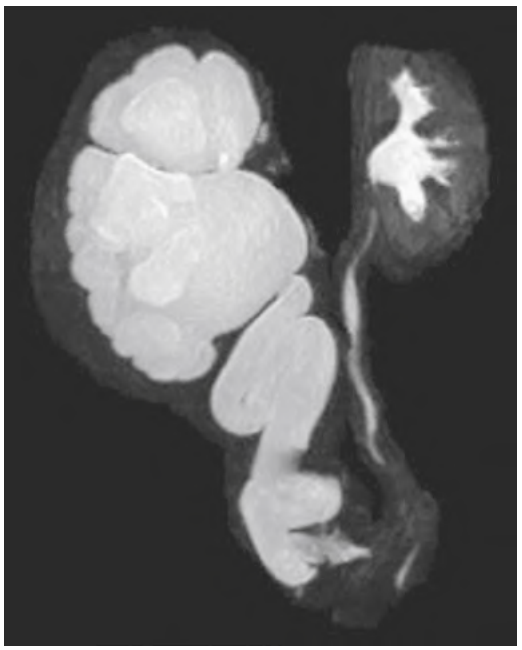

Figura 540-4 Urografía por RM en un niño con obstrucción vesicoureteral.

Estudios auxiliares

En casos poco habituales puede realizarse una **pielografía anterógrada** (la inserción de una sonda de nefrostomía percutánea seguida de la inyección de contraste) para valorar la anatomía de las vías urinarias altas. Este procedimiento suele requerir anestesia general. Por otra parte, puede realizarse un **estudio del flujo anterógrado de presión-perfusión** (prueba de Whitaker), en el que se procede a la infusión de líquido a un ritmo determinado, habitualmente 10 ml/min. Se hacen mediciones de las presiones en la pelvis renal y la vejiga durante la infusión; las diferencias de presión superiores a 20 cmH_2O sugieren una obstrucción. En otros casos, la cistoscopia con pielografía retrógrada proporciona unas imágenes excelentes de las vías urinarias altas (fig. 540-5).

FORMAS ESPECÍFICAS DE OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS URINARIAS Y SU TRATAMIENTO

Hidrocalicosis

Este término hace referencia a una dilatación localizada del cáliz causada por la obstrucción de su infundíbulo, denominada *estenosis infundibular*. Este trastorno puede ser de origen congénito o secundario a procesos inflamatorios, como las ITU. Suele descubrirse durante el estudio del dolor o de una ITU. El diagnóstico de la estenosis infundibular suele establecerse mediante ecografía o urografía por RM.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 540-5 Pielografía retrógrada que muestra la desviación medial de un uréter dilatado en su porción alta, a la altura de la 3.ª vértebra lumbar, característica de un uréter retrocavo.

Obstrucción de la unión pieloureteral

La obstrucción de la ***UPU*** es la lesión obstructiva más frecuente en la infancia, y habitualmente está causada por una estenosis intrínseca (v. figs. 540-1 a 540-3). En ocasiones, una arteria accesoria en el polo inferior del riñón también puede causar una obstrucción extrínseca. El aspecto típico en la ecografía es el de una hidronefrosis de grado 3 o 4 sin dilatación ureteral. La obstrucción de la UPU se manifiesta con mayor frecuencia en la ecografía materna que muestra una hidronefrosis fetal; como una masa renal palpable en un recién nacido o lactante; como dolor abdominal, en la fosa lumbar o en la espalda; como una ITU febril, o como una hematuria tras un traumatismo mínimo. Aproximadamente, el 60% de los casos se produce en el lado izquierdo y la relación varón:mujer es de 2:1. *Sólo el 10% de las obstrucciones de la UPU son bilaterales*. En los riñones con una obstrucción de la UPU, la función renal puede estar bastante disminuida como consecuencia de la atrofia por presión, pero aproximadamente la mitad de los riñones afectados presentan una función glomerular relativamente normal. La anomalía se corrige mediante pieloplastia, con escisión del segmento estenótico y nueva conexión del uréter normal con la pelvis renal. Los resultados son satisfactorios en el 91-98% de los casos. La pieloplastia puede realizarse mediante técnicas laparoscópicas, a menudo robotizadas, utilizando el robot da Vinci.

Los grados menores de estrechamiento de la UPU pueden ocasionar una hidronefrosis leve, que no suele ser obstructiva. La función de estos riñones es habitualmente normal. Las diferentes alteraciones de la UPU se engloban en lo que se denomina *UPU anómala*. Otra causa de hidronefrosis leve son las acodaduras fetales en la parte alta del uréter, que tampoco son obstructivas.

Puede ser difícil el diagnóstico en un lactante asintomático en el que la dilatación de la pelvis renal se descubre fortuitamente en una ecografía prenatal. Después del nacimiento se repite la ecografía para confirmar el hallazgo prenatal. Es preciso realizar una CUMS, puesto que el 10-15% de los pacientes presenta un reflujo vesicoureteral ipsilateral. Como la oliguria neonatal puede producir la descompresión temporal de la pelvis renal dilatada, lo ideal es realizar la primera ecografía posnatal tras el tercer día de vida. No resulta práctico retrasar el momento de realizar la ecografía. Si en la primera ecografía renal no se observa ninguna dilatación, se debe repetir al mes de vida. Si el riñón presenta una hidronefrosis de grado 1 o 2 y el parénquima renal tiene un aspecto normal, suele recomendarse un período de observación con ecografías renales seriadas para controlar la gravedad de la hidronefrosis. Habitualmente, la hidronefrosis desaparece. La **profilaxis antibiótica** no está indicada en niños con hidronefrosis leve. Si la hidronefrosis es de grado 3 o 4, la resolución espontánea es menos probable, y suele haber obstrucción, en especial si el diámetro de la pelvis renal es de 3 cm. Se practica un renograma diurético con MAG-3 a las 4-6 semanas de vida. Si el drenaje de las vías urinarias altas o la función renal diferencial están reducidos, se recomienda la pieloplastia. Después de la pieloplastia, la función renal diferencial suele mejorar, y también mejora el drenaje tras la estimulación con furosemida.

Si la función diferencial en el renograma es normal y el drenaje es adecuado, el lactante puede ser controlado mediante ecografías seriadas, incluso en los casos de hidronefrosis de grado 4. Si la hidronefrosis sigue siendo grave, sin mejoría, un nuevo renograma diurético al cabo de 6-12 meses puede ayudar a decidir entre mantener la observación o reparar quirúrgicamente. Está indicada la reparación quirúrgica precoz en los lactantes con una masa abdominal, una hidronefrosis bilateral grave, un único riñón o una disminución de la función en el riñón afectado. En los casos poco frecuentes en los que la función renal diferencial es <10% pero el riñón mantiene, sin duda, alguna función, la inserción de una sonda de nefrostomía percutánea permite el drenaje del riñón hidronefrótico durante unas semanas, para efectuar una nueva evaluación de la función renal. En niños mayores sintomáticos, el diagnóstico de obstrucción de la UPU suele establecerse mediante ecografía y renograma diurético.

En el **diagnóstico diferencial** se deben considerar las siguientes entidades: megacalicosis, una dilatación congénita no obstructiva de los cálices sin dilatación pélvica ni ureteral; reflujo vesicoureteral con dilatación marcada y acodadura del uréter; obstrucción de la parte media o distal del uréter cuando éste no se visualiza adecuadamente en la urografía, y uréter retrocavo.

Obstrucción de la parte media del uréter

La estenosis congénita del uréter o una válvula ureteral en su parte media son poco frecuentes, y se corrigen mediante la escisión del segmento estenosado y la reanastomosis de los segmentos ureterales normales superior e inferior. El **uréter retrocavo** es una anomalía en la que la parte alta del uréter derecho discurre por detrás de la vena cava inferior. En esta alteración, la vena cava puede provocar compresión extrínseca y obstrucción. La UIV o la urografía por RM muestran cómo el uréter derecho está desviado medialmente a la altura de la 3.ª vértebra lumbar. El diagnóstico puede confirmarse mediante una pielografía retrógrada (v. fig. 540-5). El tratamiento quirúrgico consiste en la transección de la parte alta del uréter, su desplazamiento por delante de la vena cava y la reanastomosis de los segmentos superior e inferior. La reparación sólo es necesaria cuando existe obstrucción. Los tumores retroperitoneales, la fibrosis causada por procedimientos quirúrgicos, los procesos inflamatorios (como ocurre en la enfermedad granulomatosa crónica) y la radioterapia pueden causar obstrucción adquirida de la parte media del uréter.

Uréter ectópico

Un **uréter ectópico** es aquel que drena fuera de la vejiga. Esta anomalía es 3 veces más frecuente en las niñas, y suele diagnosticarse de modo prenatal. El uréter ectópico suele drenar el polo superior de un sistema colector duplicado (es decir, con 2 uréteres).

En las niñas, aproximadamente un 35% de estos uréteres se introducen en la uretra a la altura del cuello vesical, en un 35% en el tabique uretrovaginal y en un 25% en la vagina, y en algunos casos drenan en el cérvix, el útero, el conducto de Gartner o el divertículo uretral. El aspecto terminal del uréter a menudo se encuentra estrechado, lo que produce un cuadro de hidroureteronefrosis. A excepción de cuando el uréter ectópico se introduce en el cuello vesical, en las niñas el uréter

booksmedicos.org

ectópico siempre provoca incontinencia urinaria continua procedente de la mitad renal afectada. Además, son frecuentes las ITU debidas a la estasis urinaria.

En los niños, los uréteres ectópicos se introducen en un 47% de los casos en la uretra posterior (por encima del esfínter externo), en un 10% en el utrículo prostático, en un 33% en la vesícula seminal, en un 5% en el conducto eyaculador y en un 5% en el conducto deferente. Por tanto, en los niños un uréter ectópico no provoca incontinencia, y en la mayoría de los pacientes se manifiesta inicialmente como una ITU o una epididimitis.

El estudio debe incluir una ecografía renal, una CUMS y una gammagrafía renal para mostrar si el segmento afectado funciona mínimamente. La ecografía muestra el riñón afectado con hidronefrosis o una dilatación del polo superior y del uréter correspondiente en su descenso hasta la vejiga (fig. 540-6). Si el uréter ectópico drena en el cuello vesical (niñas), la CUMS suele mostrar un reflujo hacia el uréter. En otros casos, no existe reflujo en el uréter ectópico, pero puede aparecer en el uréter del polo inferior ipsilateral o en el sistema colector contralateral.

El **tratamiento** depende del estado del riñón drenado por el uréter ectópico. Si la función renal es adecuada, está indicada la reimplantación ureteral en la vejiga o la ureteroureterostomía (anastomosis del uréter ectópico del polo superior y el uréter del polo inferior de inserción normal). Si la función es escasa, está indicada la nefrectomía parcial o total. En muchos centros este procedimiento se realiza mediante laparoscopia y a menudo con asistencia robótica mediante el robot da Vinci.

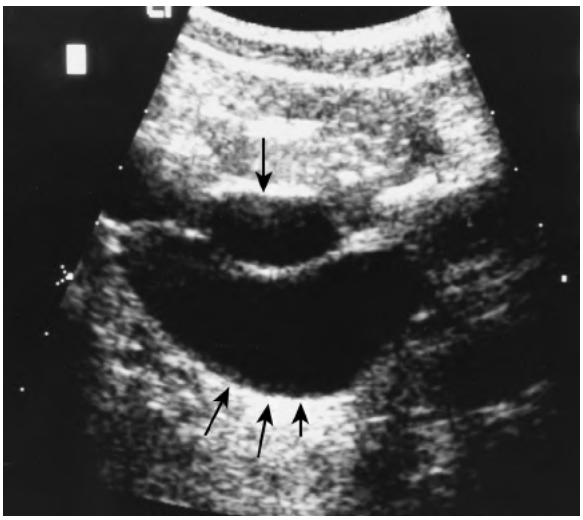

Figura 540-6 Ecografía del uréter derecho dilatado *(flechas inferiores)* que se extiende por detrás y por debajo de una vejiga casi vacía *(flecha superior)* en una niña con incontinencia urinaria y un uréter ectópico que drena en la vagina.

Ureterocele

El ureterocele es una dilatación quística del uréter terminal que tiene un carácter obstructivo como consecuencia de un orificio ureteral puntiforme. Los ureteroceles son mucho más frecuentes en el sexo femenino. En los niños afectados suelen descubrirse en una ecografía prenatal, pero algunos pueden manifestarse inicialmente como una ITU febril. Los ureteroceles pueden ser ectópicos, cuando la dilatación quística se extiende a través del cuello vesical hasta la uretra, u ortotópicos, cuando el ureterocele está por completo dentro de la vejiga. Tanto los ureteroceles ortotópicos como los ectópicos pueden ser bilaterales.

En las niñas, los ureteroceles están casi siempre asociados a una duplicación ureteral (fig. 540-7), mientras que en el 50% de los niños afectados sólo suele haber 1 uréter. Cuando se asocian con una duplicación anómala, el ureterocele drena la mitad superior del riñón, que a menudo tiene una función escasa o presenta displasia como consecuencia de la obstrucción congénita. El uréter del polo inferior drena en la vejiga lateralmente y por encima del uréter del polo superior y puede existir reflujo.

Los **ureteroceles ectópicos** se extienden hacia la uretra por debajo de su mucosa. Raramente, los ureteroceles ectópicos voluminosos pueden causar obstrucción de la salida de la vejiga y retención de orina con hidronefrosis bilateral. En las niñas, el ureterocele puede prolapsar a través del meato uretral. La ecografía permite demostrar el ureterocele y distinguir si el sistema asociado obstruido está duplicado o no. La CUMS suele mostrar un defecto de repleción vesical, a veces voluminoso, que corresponde al ureterocele. A menudo, muestra la existencia de reflujo en el sistema colector adyacente del polo inferior, con hallazgos típicos de un riñón con aspecto de «lirio caído». La gammagrafía renal permite demostrar con la mayor precisión si la mitad renal afectada conserva una función suficiente.

El **tratamiento** de los ureteroceles ectópicos varía en los diferentes centros médicos, y depende de si el polo superior se muestra funcional en la gammagrafía renal y de la existencia o no de reflujo en el uréter del polo inferior. Si el polo superior del riñón no conserva su función y no existe reflujo, el tratamiento suele consistir en la escisión laparoscópica, robótica o mediante cirugía abierta, del polo superior obstruido y de gran parte del uréter asociado. Si el polo superior funciona, si existe un reflujo importante en el uréter del polo inferior o si el paciente está séptico como consecuencia de una infección del riñón hidronefrótico, el tratamiento inicial más adecuado es la incisión transuretral con bisturí eléctrico para descomprimir el ureterocele. Sin embargo, es frecuente

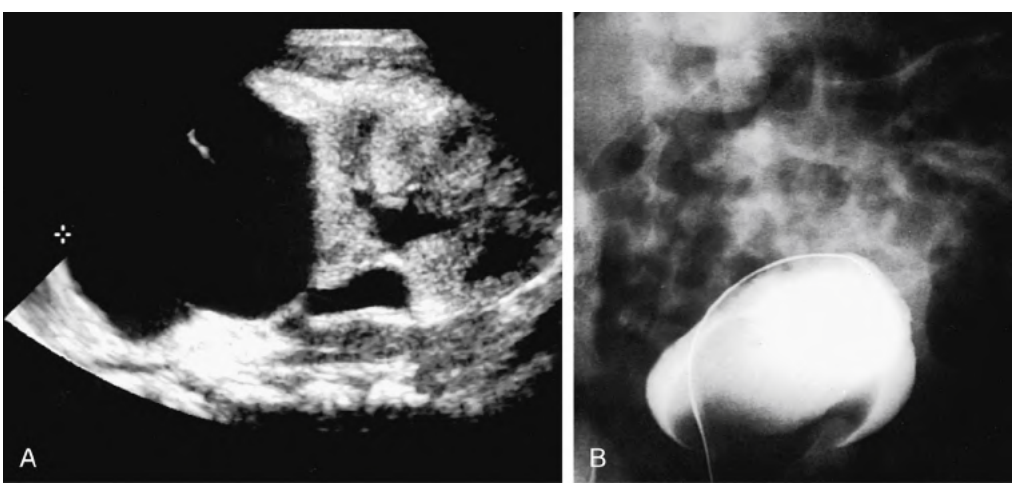

Figura 540-7 **A,** Lactante con ureterocele ectópico. La ecografía del riñón izquierdo muestra una intensa dilatación del polo superior y un polo inferior normal. **B,** La CUMS muestra un amplio ureterocele que drena el polo superior izquierdo en la vejiga. No se observa reflujo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la aparición de reflujo en el ureterocele en el que se ha practicado la incisión, y suelen ser necesarias la escisión del ureterocele y la reimplantación del uréter. Un método alternativo es realizar una ureteroureterostomía superoinferior, que permite que el uréter obstruido del polo superior drene a través del uréter inferior normal; este procedimiento se realiza a menudo con cirugía laparoscópica (robótica) mínimamente invasiva o a través de una pequeña incisión.

Los **ureteroceles ortotópicos** se asocian a sistemas colectores con duplicación o sin ella; la ubicación de su orificio en la vejiga es la adecuada (fig. 540-8). Habitualmente, se descubren durante el estudio de una hidronefrosis prenatal o de una ITU. La ecografía permite detectar el ureterocele en la vejiga y la hidroureteronefrosis. La UIV muestra diferentes grados de dilatación ureteral y calicial, y un defecto de repleción vesical de forma redonda. En las placas diferidas, la dilatación quística del uréter puede observarse con claridad, rellena de material de contraste. La incisión transuretral del ureterocele se muestra eficaz para reducir la obstrucción, pero puede dar lugar a reflujo vesicoureteral y, más adelante, puede ser necesaria una reimplantación ureteral. Algunos autores, como tratamiento inicial, prefieren la escisión del ureterocele y la reimplantación mediante cirugía abierta. Los ureteroceles pequeños y simples, que se descubren fortuitamente sin que exista dilatación de las vías urinarias altas, generalmente no requieren tratamiento.

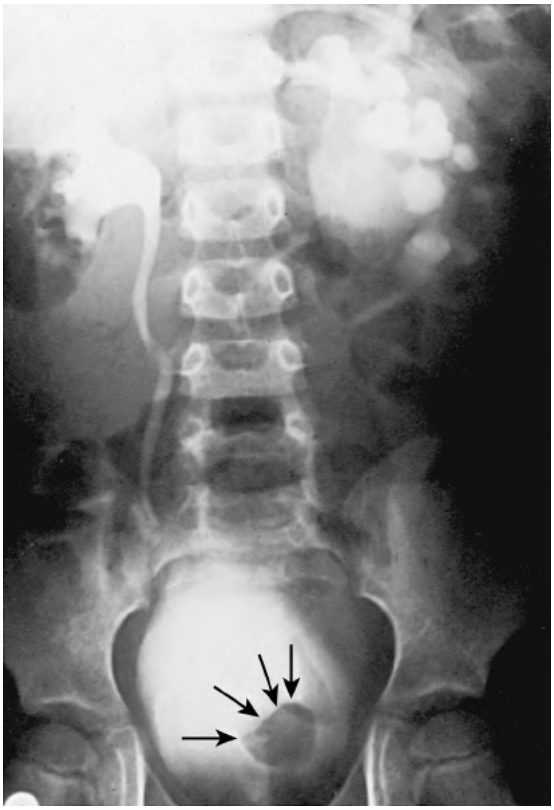

Figura 540-8 Ureterocele intravesical simple. La urografía intravenosa muestra una hidronefrosis izquierda y un defecto de repleción redondo en el lado izquierdo de la vejiga que corresponde a un ureterocele simple y que provoca una obstrucción ureteral izquierda. Esta lesión se trató mediante una incisión transuretral y el drenaje del ureterocele.

Megauréter

En la tabla 540-5 se muestra una clasificación de los megauréteres (uréteres dilatados). Existen numerosos trastornos que pueden causar dilatación ureteral, muchos de ellos no obstructivos.

Los megauréteres suelen descubrirse durante una ecografía materna, una ITU posnatal o un episodio de hematuria o dolor abdominal. Una anamnesis minuciosa, la exploración física y la CUMS permiten identificar las causas de los megauréteres secundarios y de aquellos que se acompañan de reflujo, así como los casos de síndrome del «abdomen en ciruela pasa». Los megauréteres con obstrucción primaria y los que no están obstruidos probablemente representan diferentes grados de la misma anomalía.

El megauréter con obstrucción primaria y sin reflujo surge como consecuencia de un desarrollo anómalo del uréter distal, en el que la capa muscular es reemplazada por tejido colágeno. Hay una alteración del peristaltismo ureteral normal y dilatación proximal del uréter. En la mayoría de los casos no existe una auténtica estenosis. En la UIV o en la urografía por RM, el uréter distal está más dilatado en su segmento distal y se estrecha bruscamente en su unión con la vejiga o por encima de ésta (fig. 540-9). La lesión puede ser unilateral o bilateral. Una hidroureteronefrosis significativa sugiere la presencia de obstrucción. El megauréter predispone a las ITU, a la litiasis, a la hematuria y al dolor en la fosa lumbar, como consecuencia de la estasis urinaria. En la mayoría de los casos, el renograma diurético y los estudios ecográficos seriados permiten diferenciar de forma fiable entre los megauréteres obstruidos y los no obstruidos. En la mayoría de los megauréteres no obstruidos, la hidroureteronefrosis disminuye gradualmente (fig. 540-10). Los megauréteres realmente obstruidos requieren tratamiento quirúrgico, con escisión del segmento estenosado y estrechamiento y reimplantación del uréter. Los resultados de la reparación quirúrgica suelen ser favorables, pero el pronóstico depende de la función renal preexistente y de la posible aparición de complicaciones.

Si la función diferencial renal es normal (>45%) y el niño está asintomático, resulta seguro continuar el seguimiento del paciente con ecografías y renogramas diuréticos seriados periódicos para controlar la función y el drenaje renales. Los niños con hidroureteronefrosis de grado 4 deben recibir un tratamiento profiláctico con antibióticos, ya que son más propensos a sufrir ITU superiores. Si se deteriora la función renal, se lentifica el drenaje de las vías urinarias altas o aparecen ITU, se recomienda la reimplantación ureteral. Aproximadamente el 15% de los niños con un megauréter sin reflujo se somete a una reimplantación ureteral.

Tabla 540-5 Clasificación de los megauréteres

Con reflujo		Con obstrucción		Sin reflujo y sin obstrucción	
PRIMARIOS	**SECUNDARIOS**	**PRIMARIOS**	**SECUNDARIOS**	**PRIMARIOS**	**SECUNDARIOS**
Reflujo primario	Vejiga neurógena	Intrínsecos (megauréter con obstrucción primaria)	Vejiga neurógena	Sin reflujo, sin obstrucción	Diabetes insípida
Síndrome megauréter-megavejiga	Síndrome de Hinman	Válvula ureteral	Síndrome de Hinman		Infección
Uréter ectópico	Válvulas uretrales posteriores	Uréter ectópico	Válvulas uretrales posteriores		Persistentes tras la corrección de la obstrucción
Síndrome del abdomen en ciruela pasa	Divertículos vesicales Posquirúrgicos	Ureterocele ectópico	Cálculo ureteral Extrínsecos Posquirúrgicos		

booksmedicos.org

Síndrome del abdomen en ciruela pasa

Este síndrome, también denominado **síndrome de la tríada** o **síndrome de Eagle-Barrett,** aparece aproximadamente en 1 de cada 40.000 nacimientos; el 95% de los niños afectados son varones. La asociación característica de hipotonía muscular abdominal, criptorquidia y anomalías de las vías urinarias se debe probablemente a una obstrucción uretral grave durante la vida fetal (fig. 540-11). En el período perinatal son frecuentes el oligohidramnios y la hipoplasia pulmonar. Muchos de los casos son mortinatos. Las anomalías de las vías urinarias comprenden la dilatación intensa de los uréteres y de las vías urinarias altas y una vejiga muy voluminosa, con un uraco evidente o un divertículo uracal. La mayoría de los pacientes presenta reflujo vesicoureteral. La uretra prostática suele estar dilatada y la próstata es hipoplásica. La uretra anterior puede estar dilatada y dar lugar a una megalouretra. En raras ocasiones existe estenosis o atresia uretral. Los riñones suelen mostrar diferentes grados de displasia y los testículos suelen ser intraabdominales. A menudo existe una malrotación intestinal. En el 10% de los casos se observan anomalías cardíacas, y más del 50% presenta trastornos musculoesqueléticos, como alteraciones de los miembros y escoliosis. En las niñas suelen observarse anomalías de la uretra, el útero y la vagina.

Muchos recién nacidos con síndrome del abdomen en ciruela pasa presentan dificultades para una micción eficaz debido a que la musculatura vesical está poco desarrollada y la uretra puede estar estrechada. Cuando no existe obstrucción, el objetivo del tratamiento es la prevención de las ITU mediante profilaxis con antibióticos. Cuando se demuestra una obstrucción de los uréteres o de la uretra, los procedimientos de drenaje temporal, como la vesicostomía, pueden ayudar a preservar la función renal hasta que el niño tenga una edad suficiente para la cirugía. Algunos niños con síndrome del abdomen en ciruela pasa presentan válvulas uretrales posteriores típicas o atípicas. Las ITU son frecuentes y deben tratarse de inmediato. La corrección de la criptorquidia mediante orquidopexia puede resultar difícil en estos niños debido a la localización abdominal alta de los testículos. La cirugía obtiene mejores resultados en los 6 primeros meses de vida. La reconstrucción de la pared abdominal proporciona beneficios estéticos y funcionales.

El pronóstico final depende del grado de hipoplasia pulmonar y displasia renal. Una tercera parte de los niños con síndrome del abdomen en ciruela pasa son mortinatos o fallecen en los primeros meses de vida como consecuencia de la hipoplasia pulmonar. De entre los que sobreviven a largo plazo, el 30% desarrolla una nefropatía terminal debido a la displasia o a las complicaciones de la infección o el reflujo y, finalmente, requiere un trasplante renal. Los resultados del trasplante renal en estos pacientes son favorables.

Figura 540-9 Megauréter con obstrucción y sin reflujo. Urografía intravenosa en una niña con antecedentes de infección urinaria febril. El lado derecho es normal. El izquierdo muestra una hidroureteronefrosis con dilatación predominante en el uréter distal. Obsérvese el aspecto característico del uréter distal. No existía reflujo vesicoureteral. El diagnóstico de obstrucción se confirmó mediante renograma diurético.

Figura 540-11 Fotografía de un recién nacido de 1.600 g con síndrome del abdomen en ciruela pasa. Obsérvense la hipotonía de la pared abdominal y el aspecto arrugado de la piel.

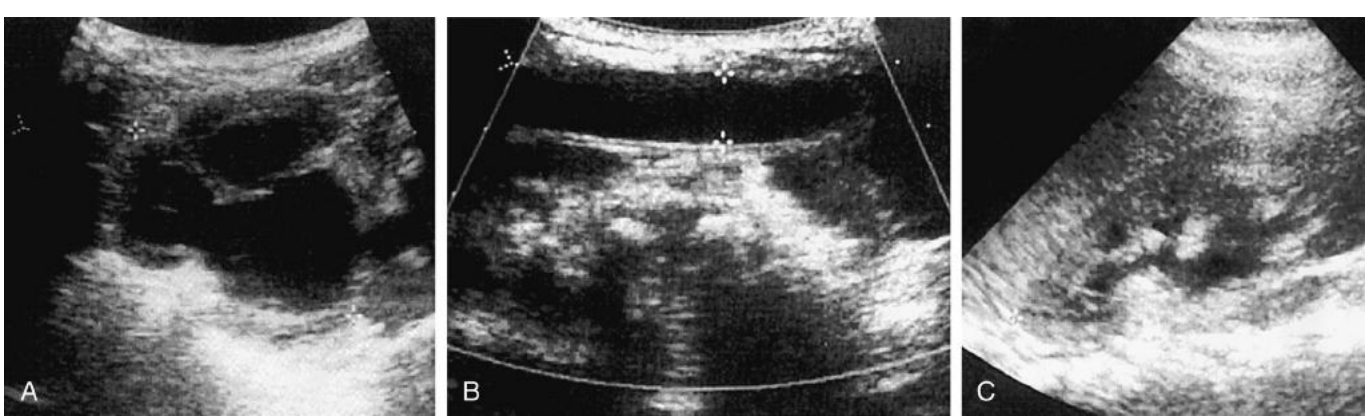

Figura 540-10 Recién nacido con megauréter primario sin reflujo. **A,** La ecografía renal muestra una hidronefrosis de grado 4. **B,** Uréter dilatado. La gammagrafía renal mostró una función equivalente a la del riñón contralateral y un drenaje adecuado tras la estimulación de la diuresis. **C,** La ecografía de control a los 10 meses muestra la resolución total de la hidronefrosis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Obstrucción del cuello vesical

La obstrucción del cuello vesical suele ser secundaria a un ureterocele ectópico, cálculos vesicales o un tumor de la próstata (rabdomiosarcoma). Las manifestaciones comprenden dificultad miccional, retención urinaria, ITU y distensión vesical con incontinencia por rebosamiento. La obstrucción manifiesta del cuello vesical es frecuente en los casos de válvulas uretrales posteriores, pero no suele tener importancia funcional. La obstrucción primaria del cuello vesical es muy rara.

Válvulas uretrales posteriores

La causa más frecuente de uropatía obstructiva grave en niños son las válvulas uretrales posteriores, que afectan a 1 de cada 8.000 varones. Las válvulas uretrales son unas pequeñas láminas tisulares que se extienden distalmente desde la uretra prostática hasta el esfínter urinario externo. Habitualmente estas láminas están separadas por una especie de hendidura. Las válvulas tienen un origen embriológico incierto y provocan diferentes grados de obstrucción. Aproximadamente el 30% de los pacientes presenta una nefropatía terminal o una insuficiencia renal crónica. La uretra prostática se dilata y la musculatura vesical se hipertrofia. El reflujo vesicoureteral aparece en el 50% de los pacientes y puede producirse una obstrucción ureteral distal como consecuencia de la distensión vesical crónica o la hipertrofia muscular de la vejiga. Los cambios renales van desde una hidronefrosis leve hasta una displasia renal grave; su gravedad probablemente depende del grado de obstrucción y del momento de aparición durante la vida fetal. Como en otros casos de obstrucción o displasia renal, puede producirse oligohidramnios e hipoplasia pulmonar.

Los varones con válvulas uretrales posteriores se descubren a menudo antes de nacer, cuando la ecografía materna muestra una hidronefrosis bilateral, una distensión vesical y, si la obstrucción es grave, un oligohidramnios. Se han descrito casos de descompresión vesical prenatal mediante una derivación vesicoamniótica percutánea o cirugía fetal abierta. Faltan experiencia y datos clínicos sobre los posibles beneficios de la intervención fetal y son pocos los fetos afectados candidatos a ésta. Las válvulas uretrales posteriores diagnosticadas antes del nacimiento, particularmente si se descubren en el 2.° trimestre, conllevan un peor pronóstico que las que se detectan en el tercer trimestre tras una segunda ecografía fetal normal. En el recién nacido varón se sospecha la presencia de válvulas uretrales posteriores cuando se palpa una **vejiga distendida** y el **chorro de orina es débil.** Cuando la obstrucción es grave y pasa desapercibida durante el período neonatal, en los lactantes puede manifestarse más tarde como falta de medro secundaria a la uremia o sepsis causada por la infección de las vías urinarias obstruidas. Cuando hay grados menores de obstrucción, se manifiesta más tarde en los niños en forma de ITU o de dificultades para adquirir el control diurno de los esfínteres urinarios. Se llega al diagnóstico mediante una CUMS (fig. 540-12) o una ecografía perineal.

Tras establecer el diagnóstico debe evaluarse minuciosamente la función renal y la anatomía de las vías urinarias altas. En el recién nacido sano se inserta en la vejiga una pequeña sonda de alimentación de polietileno (French n.° 5 o n.° 8) y se mantiene durante varios días. El paso de la sonda de alimentación resulta a veces difícil debido a que la punta de la sonda puede enroscarse en la uretra prostática. Un indicio de ello es que la orina drena alrededor de la sonda en lugar de a su través. **No debe emplearse** una sonda tipo Foley (con globo) debido a que el globo puede provocar espasmos intensos de la vejiga y producir una obstrucción ureteral grave.

Si la creatinina sérica se mantiene normal o vuelve a la normalidad, el tratamiento consiste en la ablación transuretral de las láminas valvulares, endoscópicamente y con anestesia general. Si la uretra es demasiado pequeña para una ablación transuretral, es preferible una vesicostomía provisional en la que la cúpula de la vejiga se exterioriza sobre la parte inferior de la pared abdominal. Cuando el niño crece pueden extirparse las válvulas y cerrarse la vesicostomía.

Si la creatinina sérica se mantiene alta o aumenta a pesar del drenaje vesical mediante una pequeña sonda, debe sospecharse una obstrucción ureteral secundaria, una lesión renal irreversible o una displasia renal. En tales casos debe practicarse una vesicostomía. La pielostomía cutánea no suele proporcionar un drenaje mejor que el que aporta la vesicostomía, y esta última permite un crecimiento mantenido de la vejiga y un aumento progresivo de la elasticidad de la pared vesical.

Figura 540-12 Cistouretrografía miccional en un lactante con válvulas uretrales posteriores. Obsérvense la dilatación de la uretra prostática y el defecto lineal transverso de repleción que corresponde a las válvulas.

En el lactante con sepsis y uremia, las medidas de soporte vital deben incluir la inmediata corrección de los desequilibrios electrolíticos y el control de la infección mediante los antibióticos adecuados. Pueden ser necesarios la hemodiálisis y el drenaje de las vías urinarias altas mediante nefrostomía percutánea. Una vez que se estabiliza el estado del paciente, deben emprenderse la evaluación y el tratamiento. Las válvulas posteriores son diagnosticadas en algunos niños mayores debido a la presencia de un chorro miccional débil, incontinencia diurna o una ITU. Estos niños suelen tratarse mediante la ablación valvular primaria.

Los factores de buen pronóstico son una ecografía prenatal normal entre las semanas 18 y 24 de gestación, una creatinina sérica <0,8-1,0 mg/dl tras la descompresión vesical y la visualización de la unión corticomedular en la ecografía renal. Existen diferentes situaciones en las que puede establecerse una especie de «válvula reguladora de presión» durante el desarrollo de las vías urinarias, lo que preserva la integridad de uno o ambos riñones. Por ejemplo, el 15% de los varones con válvulas uretrales posteriores presenta reflujo unilateral en un riñón displásico y sin función, lo que se denomina **síndrome VURD** (válvulas, reflujo unilateral, displasia). En estos niños, la alta presión vesical se dispersa en el riñón no funcionante, lo que permite el desarrollo normal del riñón contralateral. En los recién nacidos varones con ascitis urinaria, la orina se filtra generalmente desde el sistema colector obstruido a través de los fórnices renales, lo que permite el desarrollo normal del riñón. Los factores de mal pronóstico son la presencia de oligohidramnios intraútero, la detección de una hidronefrosis antes de las 24 semanas de gestación, una creatinina sérica >1,0 mg/dl tras la descompresión vesical, la observación de quistes corticales en ambos riñones y la persistencia de incontinencia diurna por encima de los 5 años.

El pronóstico en el recién nacido está relacionado con el grado de hipoplasia pulmonar y la capacidad de recuperación de la función renal. Los casos con afectación grave suelen ser mortinatos. De los que sobreviven al período neonatal, aproximadamente el 30% requiere un trasplante renal y el 15% padece insuficiencia renal. En algunas series, el trasplante renal en niños con válvulas uretrales posteriores presenta una tasa de éxito inferior a la de los niños trasplantados que tienen una vejiga normal, probablemente debido a la influencia adversa de la vejiga con función anómala sobre la función y supervivencia del riñón trasplantado.

Tras la ablación de las válvulas es conveniente la profilaxis antibiótica para prevenir las ITU, puesto que a menudo persiste cierto grado de

booksmedicos.org

hidronefrosis durante muchos años. Estos niños deben controlarse anualmente con ecografía renal, exploración física, evaluación del crecimiento corporal y la presión arterial, análisis de orina y determinación de los niveles séricos de electrólitos. Muchos varones presentan una poliuria importante debida a la deficiente función de concentración secundaria a la uropatía obstructiva prolongada. Cuando estos niños adquieren una enfermedad sistémica con vómitos y/o diarrea, la producción de orina no puede emplearse para evaluar el grado de hidratación. Pueden deshidratarse rápidamente y, por tanto, los criterios de ingreso hospitalario para su rehidratación intravenosa deben ser poco estrictos. Algunos de estos pacientes presentan una acidosis tubular renal y requieren tratamiento con bicarbonato oral. Si existe un grado importante de disfunción renal, alteración del crecimiento o hipertensión, deben ser controlados estrechamente por un nefrólogo pediátrico. Cuando existe un reflujo vesicoureteral se recomienda una actitud expectante y antibióticos a dosis profilácticas. Si aparecen ITU intercurrentes, debe procederse a la reparación quirúrgica.

Tras el tratamiento, los varones con válvulas uretrales no suelen adquirir el control diurno de los esfínteres urinarios tan pronto como los otros niños. La incontinencia puede deberse a varios factores, como las contracciones vesicales no inhibidas, la elasticidad vesical reducida, la atonía de la vejiga, la disinergia del cuello vesical o la poliuria. A menudo, estos niños requieren un estudio urodinámico o videourodinámico para planificar el tratamiento. Los varones con falta de elasticidad vesical corren un riesgo importante de lesión renal, incluso en ausencia de infección. El empleo de una sonda permanente nocturna parece aportar beneficios en los varones con poliuria, y puede ayudar a proteger la función renal. La incontinencia urinaria suele mejorar con la edad, especialmente después de la pubertad. El cuidado minucioso de la elasticidad y el vaciamiento vesical y de las infecciones pueden mejorar los resultados en el futuro.

Atresia uretral

La forma más grave de uropatía obstructiva en varones es la atresia uretral, una rara afección. Intraútero se produce distensión vesical, hidroureteronefrosis bilateral y oligohidramnios. En la mayoría de los casos, estos niños son mortinatos o fallecen por hipoplasia pulmonar. Algunos varones con síndrome del abdomen en ciruela pasa también presentan una atresia uretral. Si hay un uraco evidente, el oligohidramnios es poco probable y el lactante suele sobrevivir. La reconstrucción uretral es dificultosa, y la mayoría de los pacientes se tratan mediante una derivación urinaria continente.

Hipoplasia uretral

En los varones, la hipoplasia uretral es una forma poco frecuente de uropatía obstructiva, menos grave que la atresia uretral. En la hipoplasia uretral, la luz uretral está muy reducida. Los recién nacidos con hipoplasia uretral presentan típicamente una hidronefrosis bilateral y una distensión vesical. El paso de una pequeña sonda pediátrica de alimentación a través de la uretra es difícil o imposible. Habitualmente se debe practicar una vesicostomía cutánea para reducir la obstrucción de las vías urinarias altas. El grado de insuficiencia renal es variable. Los varones afectados por formas más graves presentan una nefropatía terminal. El tratamiento consiste en la reconstrucción uretral, las dilataciones uretrales progresivas o la derivación urinaria continente.

Estenosis uretrales

Las estenosis uretrales en varones suelen deberse a traumatismos uretrales, ya sea iatrogénicos (sondaje, procedimientos endoscópicos o una reconstrucción uretral anterior) o por accidentes (lesiones en silla de montar o fracturas pélvicas). Puesto que estas lesiones pueden desarrollarse gradualmente, la reducción de la fuerza del chorro miccional no suele ser advertida por el niño o los padres. Más frecuentemente, la obstrucción provoca síntomas de inestabilidad vesical, hematuria o disuria. El sondaje vesical suele ser imposible. El diagnóstico se obtiene mediante uretrografía retrógrada, para la que se inyecta contraste hacia la vejiga a través de una sonda introducida en la uretra distal. También se ha empleado la ecografía en el diagnóstico de las estenosis uretrales. La endoscopia sirve para confirmar el diagnóstico. El tratamiento endoscópico de las estenosis cortas mediante uretrotomía bajo visualización directa suele ser eficaz inicialmente y se traduce en una gran mejoría del chorro miccional, pero con frecuencia la estenosis recurre y se encuentra de nuevo durante el seguimiento a largo plazo. Las estenosis largas rodeadas de fibrosis periuretral suelen requerir una uretroplastia. Deben evitarse los procedimientos endoscópicos repetidos, puesto que pueden provocar lesiones uretrales añadidas. La determinación no invasiva de la tasa y las características del flujo urinario es útil para el diagnóstico y el seguimiento.

En las niñas, las auténticas estenosis uretrales son infrecuentes, puesto que la uretra femenina está protegida de los traumatismos, especialmente en la infancia. Antes se pensaba que la existencia de un anillo uretral distal era causa frecuente de obstrucción de la uretra femenina y de ITU, y que las niñas afectadas mejoraban con la dilatación uretral. Se sospechaba este diagnóstico cuando en la CUMS se observaba una deformidad de la uretra «en peonza» (v. fig. 543-3 en el cap. 543) y se confirmaba mediante calibración uretral. No existe ninguna correlación entre el aspecto radiológico de la uretra en la CUMS y el calibre uretral, y no hay diferencias significativas en el calibre uretral entre las niñas con cistitis recurrente y los casos controles normales para las mismas edades. Este hallazgo suele ser secundario a una disinergia detrusor-esfínter. Por tanto, la dilatación uretral en las niñas pocas veces está indicada.

Válvulas uretrales anteriores y divertículos uretrales en varones

Las válvulas uretrales anteriores son poco frecuentes. La obstrucción no se debe a pequeñas láminas obstructivas, como ocurre en la uretra posterior. Más bien se debe a un divertículo uretral en la uretra peneana que se expande durante la micción. La expansión distal del divertículo provoca una compresión extrínseca de la uretra peneana distal, que causa la obstrucción uretral. Típicamente, se aprecia una masa blanda en la superficie ventral del pene, en la unión penoescrotal. Por otra parte, el chorro miccional suele ser débil, y a menudo se observan los mismos hallazgos físicos que aparecen asociados a los casos de válvulas uretrales posteriores. El divertículo puede ser pequeño y escasamente obstructivo o, en otros casos, ser gravemente obstructivo y causar insuficiencia renal. Se sospecha el diagnóstico a partir de la exploración física, y se confirma mediante CUMS. El tratamiento consiste en la escisión del divertículo mediante cirugía abierta o la escisión transuretral de la cúspide uretral distal. Los divertículos uretrales en ocasiones se producen tras la reparación amplia de un hipospadias.

La dilatación fusiforme de la uretra o **megalouretra** puede deberse a un desarrollo insuficiente del cuerpo esponjoso y de las estructuras de apoyo de la uretra. Es frecuente verla asociada al síndrome del abdomen en ciruela pasa.

Estenosis del meato uretral masculino

Véase el capítulo 544 para obtener información acerca de la estenosis del meato uretral masculino.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **541**

Anomalías de la vejiga

Jack S. Elder

EXTROFIA VESICAL

La extrofia vesical se produce en aproximadamente 1/35.000-40.000 nacimientos. La relación varón:mujer es de 2:1. Su gravedad puede ir desde un simple **epispadias** (varones) hasta la extrofia completa con exposición de la vejiga y de todas las estructuras derivadas del intestino posterior embrionario (denominada **extrofia cloacal**).

Manifestaciones clínicas

Se cree que estas anomalías de la vejiga se producen cuando el mesodermo fracasa en su invasión de la extensión cefálica de la membrana cloacal; la importancia de ese fracaso determina el grado de la anomalía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arena S, Magno C, Montalto AS, et al: Long-term follow-up of neonatally diagnosed primary megaureter: rate and predictors of spontaneous resolution, *Scand J Urol Nephrol* 46:201-207, 2012.

Barker L, Grant J, Wardle SP, et al: Newborn radiographic clues for undiagnosed posterior urethral valves, *J Pediatr* 162:213, 2013.

Chipde SS, Lal H, Gambhir S, et al: Factors predicting improvement of renal function after pyeloplasty in pediatric patients: a prospective study, *J Urol* 188:262-265, 2012.

Dias CS, Silva JM, Pereira AK, et al: Diagnostic accuracy of renal pelvic dilatation for detecting surgically managed ureteropelvic junction obstruction, *J Urol* 190:661-666, 2013.

Elder JS, Shapiro E: Posterior urethral valves. In Holcomb GW III, Murphy JP, editors: *Pediatric surgery*, ed 6, Philadelphia, 2013, Elsevier.

Elder JS: Management of antenatal hydronephrosis. In Puri P, editor: *Newborn Surgery*, ed 3, London, 2011, Hodder-Arnold, pp 856-871.

Epelman M, Victoria T, Meyers KE, et al: Postnatal imaging of neonates with prenatally diagnosed genitourinary abnormalities: a practical approach, *Pediatr Radiol* 42(Suppl 1):S124-S141, 2012.

Gordon I, Piepsz A, Sixt R: Auspices of Paediatric Committee of European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for standard and diuretic renogram in children, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38:1175-1188, 2011.

Longpre M, Nguan A, Macneily AE, et al: Prediction of the outcome of antenatally diagnosed hydronephrosis: a multivariable analysis, *J Pediatr Urol* 8:135-139, 2012.

Lopez Pereira P, Martinez Urrutia MJ, Espinosa L, et al: Long-term consequences of posterior urethral valves, *J Pediatr Urol* 9:590-596, 2013.

Meneghesso D, Castagnetti M, Della Vella M, et al: Clinico-pathological correlation in duplex system ectopic ureters and ureteroceles: can preoperative work-up predict renal histology? *Pediatr Surg Int* 28:309-314, 2012.

Nguyen HT, Herndon CDA, Cooper C, et al: The society for fetal urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis, *J Pediatr Urol* 6:212-231, 2010.

Penna FJ, Elder JS: Chronic kidney disease and bladder problems in children, *Adv Chronic Kidney Dis* 18:362-369, 2011.

Raya-Rivera A, Esquiliano DR, Yoo JJ, et al: Tissue-engineered autologous urethras for patients who need reconstruction: an observational study, *Lancet* 377: 1175-1182, 2011.

Sarhan OM, Helmy TE, Alotay AA, et al: Did antenatal diagnosis protect against chronic Kidney disease in patients with posterior urethral valves? *A multicenter study, Urology* 82(6):1405-1409, 2013.

Zanetta VC, Rosman BM, Bromley B, et al: Variations in management of mild prenatal hydronephrosis among maternal-fetal medicine obstetricians, and pediatric urologists and radiologists, *J Urol* 188:1935-1939, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 541-1 Extrofia vesical clásica en un recién nacido varón. La vejiga aparece expuesta en la línea media, el cordón umbilical está desplazado hacia abajo, el pene es epispádico y el escroto, ancho.

En la extrofia vesical clásica (fig. 541-1), la vejiga sobresale de la pared abdominal y su mucosa aparece expuesta. Se produce un desplazamiento del ombligo hacia abajo y una separación amplia de las ramas púbicas en la línea media y de los músculos rectos. En los niños se observa un epispadias completo con encordamiento dorsal y la longitud del pene es aproximadamente la mitad que en los niños sanos. El escroto suele encontrarse ligeramente separado del pene, y es ancho y superficial. Son frecuentes la criptorquidia y las hernias inguinales. Las niñas también presentan epispadias con separación de ambos lados del clítoris y amplia separación de los labios. El ano aparece desplazado hacia delante en ambos sexos y puede producirse un prolapso rectal. Las ramas púbicas se encuentran muy separadas. Los individuos que padecen extrofia suelen ser de talla más baja que la normal.

Las consecuencias de una extrofia vesical no tratada son la incontinencia urinaria total y una mayor incidencia de cáncer vesical, habitualmente adenocarcinoma. Las deformidades genitales pueden provocar discapacidad sexual en ambos sexos, pero especialmente en el varón. La amplia separación de las ramas púbicas provoca una marcha característica de base amplia pero sin discapacidad importante. En la extrofia vesical clásica, las vías urinarias altas suelen ser normales.

Tratamiento

El tratamiento de la extrofia vesical debe iniciarse al nacimiento. Debe cubrirse la vejiga con una envoltura plástica para mantener húmeda su mucosa. **Debe evitarse la aplicación de gasas con o sin vaselina sobre la mucosa vesical, dado que inducirían una reacción inflamatoria importante.** El lactante debe ser derivado inmediatamente a un centro que disponga del soporte urológico pediátrico y anestésico necesario para el tratamiento de estas anomalías. Estos niños son propensos a presentar **alergia al látex,** por lo que debe evitarse el látex en su cuidado.

Existen 2 abordajes quirúrgicos: reconstrucción por etapas y reconstrucción completa en una sola etapa. La mayoría de los niños también son sometidos a una osteotomía ilíaca bilateral, que permite aproximar la sínfisis púbica, que soporta el cierre vesical. En una reconstrucción por etapas, la primera etapa es el cierre de la vejiga, la segunda (en varones) es la reparación del epispadias, y la etapa final es la reconstrucción del cuello vesical. La reconstrucción en una sola etapa intenta reconstruir toda la malformación en un solo procedimiento. Cuando esta intervención se realiza en el recién nacido, existe un mayor riesgo de lesión intraoperatoria del pene y de hidronefrosis postoperatoria en comparación con la reconstrucción por etapas. La tasa de complicaciones es alta con ambos métodos y no hay consenso sobre cuál es mejor.

Aunque el cierre de la vejiga en las primeras 48 horas ha sido el tratamiento estándar en el pasado, más recientemente muchos centros de excelencia retrasan la intervención durante 1-2 semanas para asegurar que se dispone del equipo de cirujanos y anestesistas con experiencia apropiados. Durante el cierre de la extrofia vesical, se desplaza la pared abdominal y se aproximan las ramas púbicas en la línea media tras realizar una osteotomía pélvica. Se puede realizar un cierre vesical precoz en casi todos los recién nacidos con extrofia vesical clásica. El tratamiento debe diferirse en determinadas situaciones en las que la cirugía comportaría un riesgo o una complejidad excesivos, como en el caso de los niños prematuros o cuando no se encuentren disponibles cirujanos con experiencia. En el enfoque por etapas, en los varones, la reparación del epispadias generalmente se realiza a la edad de 1-2 años. En este momento, el niño tiene incontinencia urinaria total porque no hay un esfínter urinario externo funcional. A los 3-6 años, si la vejiga es lo suficientemente grande, se realiza la reconstrucción del cuello vesical para tratar de crear un esfínter funcional.

La reconstrucción completa en una sola etapa comprende el cierre de la vejiga, el cierre de la pared abdominal y, en los varones, la corrección del epispadias mediante una técnica de desmontaje del pene en la que los 2 cuerpos cavernosos y la uretra medial se desplazan separadamente en 3 partes. Después de la intervención, deben controlarse estrechamente las vías urinarias altas del lactante ante la posible aparición de hidronefrosis e infección. La mayoría de los niños con vejiga extrófica presentan un reflujo vesicoureteral y deben recibir profilaxis con antibióticos. La última fase de la reconstrucción comprende la creación de un esfínter muscular para el control de la micción y la corrección del reflujo vesicoureteral. En este momento, el niño debe tener al menos 3-6 años, su capacidad vesical debe ser, como mínimo, de 80-90 ml y debe haber adquirido el control del esfínter anal. Por regla general, la capacidad vesical se controla cada 12-24 meses mediante cistoscopia bajo anestesia.

En la pubertad, a menudo se distribuye el vello púbico a los lados de los genitales externos. Se puede practicar una plastia del monte de Venus para proporcionar un aspecto normal al vello púbico.

Pronóstico a largo plazo

En algunos centros, este método de tratamiento ha logrado la continencia urinaria en el 60-70% de los casos, con un deterioro de las vías urinarias altas en <15% de los casos. Esta tasa de continencia refleja no sólo una reconstrucción exitosa, sino también una vejiga de tamaño y características adecuados. El cuello vesical reconstruido no se relaja durante la micción como ocurre en los niños sanos, por lo que para orinar los pacientes deben utilizar maniobras de Valsalva. Los niños que son sometidos a cirugía reparadora cuando nacen tienen una mayor probabilidad de tener una vejiga con función normal.

Los niños que se mantienen con incontinencia durante más de 1 año después de la reconstrucción del cuello vesical o aquellos que no se someten a tal reparación debido a que su vejiga tiene poca capacidad son candidatos a un procedimiento de reconstrucción alternativo para lograr la continencia. En casos seleccionados, la inyección cistoscópica de microesferas de dextrano o de polidimetilsiloxano en el cuello vesical puede proporcionar el suficiente cierre del cuello vesical como para lograr la continencia. Si el niño no es candidato al tratamiento endoscópico, las opciones disponibles comprenden:

- Cistoplastia de ampliación, en la que la vejiga se amplía con un trozo de intestino delgado o grueso para aumentar su capacidad.
- Creación de una nueva vejiga con intestino delgado o grueso y disposición de un estoma abdominal continente que permita el sondaje estéril intermitente.
- Colocación de un esfínter urinario artificial, con una posible cistoplastia de ampliación.
- Ureterosigmoidostomía, en la que los uréteres se separan de la vejiga y se suturan al colon sigmoideo. Los niños a los que se les practica este último procedimiento eliminan las heces y la orina por el recto y la continencia depende del esfínter anal.
- Procedimiento de Mainz II, en el que se crea una «vejiga» a partir del colon sigmoideo a la que se conectan los uréteres. En este caso, los pacientes orinan de 3 a 6 veces al día a través del recto y las heces suelen ser más sólidas.

La ureterosigmoidostomía conlleva un riesgo importante de pielonefritis crónica (v. cap. 538), de lesión de las vías urinarias altas y de acidosis metabólicas debidas a la absorción de hidrogeniones y cloruros en el intestino, y un riesgo a largo plazo de carcinoma de colon al menos en el 15% de los casos. El procedimiento de Mainz II se utiliza a menudo en los pacientes de países menos desarrollados, porque la tasa de continencia es elevada y la pielonefritis y los cambios de las vías urinarias altas son poco frecuentes.

booksmedicos.org

El seguimiento a largo plazo ha mostrado que, aunque los varones con extrofia presentan un pene con la mitad del tamaño normal, suelen disfrutar de una función sexual satisfactoria. La fertilidad es baja, posiblemente por lesión iatrogénica de los órganos sexuales secundarios durante la reparación. Mediante las técnicas de reproducción asistida, casi todos los varones pueden ser fértiles. En las mujeres la fertilidad es normal, pero el prolapso uterino constituye un problema durante el embarazo. En las mujeres que han sido sometidas a una derivación urinaria continente puede ser necesario practicar una cesárea.

OTRAS ALTERACIONES EXTRÓFICAS

Los casos más complejos de niños con **extrofia cloacal,** cuya incidencia es de 1/400.000, presentan un onfalocele y graves alteraciones del colon y el recto, y a menudo un síndrome del intestino corto (v. cap. 338.7), la anomalía más devastadora de las tratadas por los urólogos pediátricos. Aproximadamente, el 50% de los pacientes presenta una anomalía de las vías urinarias altas, y también un 50% presenta espina bífida (v. cap. 591). Los niños con extrofia cloacal no logran una continencia urinaria o fecal normal. Las técnicas de reconstrucción actuales proporcionan resultados satisfactorios en la mayoría de los pacientes mediante una derivación urinaria permanente (ya sea un conducto ileal o una derivación urinaria continente) y una colostomía. Debido a que en los niños varones que presentan una extrofia cloacal el pene suele ser diminuto, la reconstrucción de los genitales en estos niños es generalmente poco satisfactoria. Hasta hace poco, la mayoría de los especialistas recomendaba asignar el sexo femenino a estos lactantes, pero actualmente es objeto de discusión si estos niños, con un cariotipo 46,XY y un sellado andrógeno intraútero, pueden tener una identidad de sexo femenino satisfactoria (v. cap. 110.2). Muchos de ellos asumen las características del sexo masculino en la adolescencia. Las decisiones respecto al sexo asignado deben tomarse conjuntamente por parte de todo el personal médico que atiende al lactante (equipo quirúrgico, endocrinólogo pediátrico, psiquiatra infantil y eticista clínico) y su familia.

El **epispadias** forma parte de las anomalías extróficas y afecta aproximadamente a 1/117.000 niños y a 1/480.000 niñas. En los niños, el diagnóstico es obvio, pues el prepucio se extiende principalmente en la superficie ventral del pene y el meato uretral se ubica en su dorso. En los niños, el epispadias distal suele acompañarse de un control miccional y unas vías urinarias altas normales, y debe corregirse a los 6-12 meses de edad. En las niñas, el clítoris es bífido y la uretra presenta una abertura dorsal (fig. 541-2). En los casos más graves de epispadias en los varones y en todas las niñas con epispadias, el esfínter no está totalmente formado y estos niños y niñas padecen una incontinencia urinaria completa; además, existe una amplia separación de las ramas púbicas. Estos niños requieren unos procedimientos de reparación quirúrgica del cuello vesical similares a los realizados en la etapa final del manejo de los niños con extrofia vesical clásica.

DIVERTÍCULOS VESICALES

Los divertículos vesicales se desarrollan como herniaciones de la mucosa vesical a través de defectos en las fibras musculares lisas de la vejiga. Los divertículos vesicales primarios suelen aparecer en la unión vesicoureteral y se pueden acompañar de reflujo vesicoureteral, debido a que el divertículo interfiere en la conexión normal tipo válvula de charnela entre el uréter y la vejiga. En raras ocasiones el divertículo es tan grande que interfiere con la micción normal al obstruir el cuello vesical. Los divertículos vesicales también se asocian frecuentemente a una obstrucción uretral distal, como las válvulas uretrales posteriores, o a una disfunción vesical neurógena. Se ven comúnmente en niños con alteraciones del tejido conjuntivo como el síndrome de Williams, el síndrome de Ehlers-Danlos y el síndrome de Menkes (fig. 541-3). Los divertículos pequeños no requieren otro tratamiento que el de la enfermedad primaria, pero los grandes divertículos pueden provocar micción ineficaz, orina residual, estasis e infecciones urinarias, y deben extirparse.

ANOMALÍAS DEL URACO

El uraco es un conducto embriológico que conecta la cúpula de la vejiga fetal con el alantoides, una estructura que contribuye a la formación del cordón umbilical. La luz del uraco normalmente se oblitera durante el desarrollo embrionario, dando lugar a la transformación del uraco en un cordón sólido. Las anomalías uracales son más frecuentes en niños que en niñas. Un **uraco patente** puede producirse como una anomalía aislada o puede asociarse al síndrome del abdomen en ciruela pasa o a válvulas uretrales posteriores (v. cap. 540). En estos casos existe un drenaje continuo de orina procedente del ombligo. Debe extirparse el conducto. El **quiste de uraco** es otra anomalía uracal que puede infectarse. Los síntomas y signos típicos comprenden dolor hipogástrico, fiebre, síndrome miccional y una masa infraumbilical, en ocasiones eritematosa. El diagnóstico se establece mediante una ecografía o una TC (fig. 541-4). El tratamiento consiste en antibioterapia intravenosa,

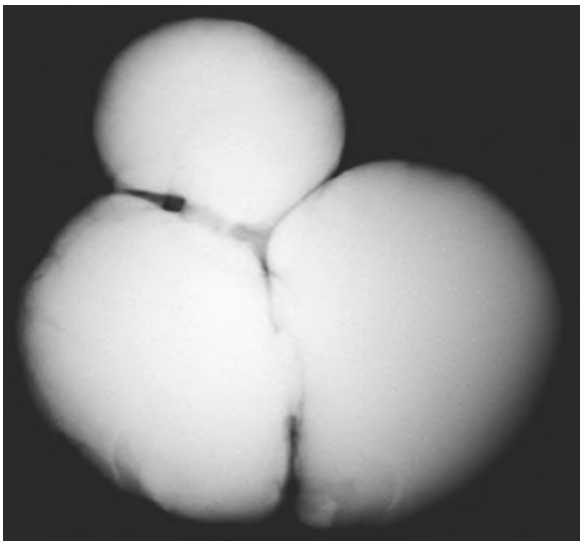

Figura 541-3 Niña con síndrome de Menkes y múltiples divertículos vesicales de gran tamaño que provocan dificultad para la micción e infecciones urinarias de repetición. Fue tratada mediante diverticulectomía vesical.

Figura 541-2 Niña con epispadias completo. *(De Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE, editores:* Pediatric urology, *2.ª ed., Filadelfia, 2010, WB Saunders.)*

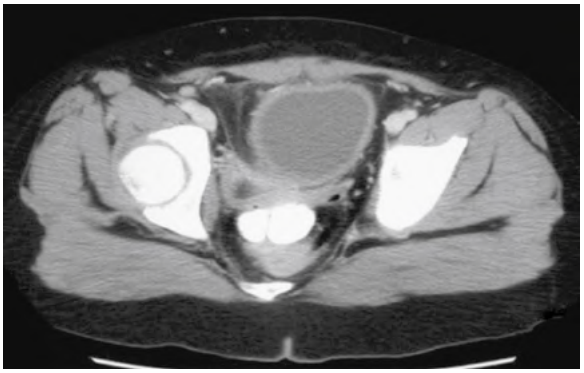

Figura 541-4 TC en la que se observa un absceso del uraco infectado en una niña de 8 años. El absceso fue tratado mediante drenaje y escisión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

drenaje y escisión. Otras anomalías uracales son el **divertículo vesicouracal,** que es un divertículo de la cúpula vesical, y el **seno umbilical uracal,** que es un seno externo ciego que se abre a la altura del ombligo. Estas lesiones deben extirparse.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **542**

Vejiga neurógena

Jack S. Elder

La disfunción vesical neurógena infantil suele ser congénita y generalmente es consecuencia de defectos del tubo neural u otras anomalías de la columna. Las enfermedades adquiridas y las lesiones traumáticas de la médula espinal son causas menos frecuentes. Los tumores del sistema nervioso central, el teratoma sacrococcígeo, las anomalías de la columna que se acompañan de un ano imperforado (v. cap. 344) y los traumatismos vertebrales también pueden dar lugar a una inervación anómala de la vejiga y/o del esfínter.

DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

Los defectos del tubo neural, debidos a un error del tubo neural a la hora de cerrarse de forma espontánea entre las semanas 3.ª y 4.ª intraútero, dan lugar a anomalías de la columna vertebral que afectan a la función de la médula espinal, como el mielomeningocele y el meningocele (v. cap. 591). Algunos centros médicos de Estados Unidos han estado llevando a cabo el cierre de mielomeningoceles prenatales. Los resultados a largo plazo de un ensayo extenso (el ensayo «MOMS») no han mostrado una clara mejoría en la función del tracto urinario inferior, aunque en algunos niños se ha observado una función vesical casi normal, y en conjunto se ha observado una reducción importante de la necesidad de practicar una derivación ventriculoperitoneal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las consecuencias urológicas más importantes de la disfunción vesical neurógena asociada a los defectos del tubo neural son la incontinencia urinaria (v. cap. 543), las infecciones del tracto urinario (ITU; v. cap. 538) y la hidronefrosis secundaria a reflujo vesicoureteral (v. cap. 539) o a disinergia detrusor-esfínter (v. cap. 540). La pielonefritis y el deterioro de la función renal (v. cap. 535) son causas frecuentes de muerte prematura en los pacientes afectados.

En el neonato, tras el cierre del mielomeningocele, se realiza una ecografía renal, una comprobación de los volúmenes de orina residual posmiccional y una cistouretrografía miccional. Aproximadamente, el 10-15% de los recién nacidos con mielomeningocele presenta hidronefrosis, y las malformaciones renales son frecuentes; el 25% presenta reflujo vesicoureteral. También debe realizarse un estudio urodinámico. Este estudio requiere el llenado de la vejiga con una solución salina y la medición del volumen y la presión vesical, así como la valoración del tono del esfínter. Durante el llenado vesical, la vejiga puede presentar 1) contracciones no inhibidas (prematuras), o hiperreflexia, para volúmenes bajos, 2) un volumen vesical normal con contracción a partir de un volumen apropiado o 3) una atonía (ausencia de contracción vesical). La distensibilidad o elasticidad de la vejiga también puede estar reducida. El esfínter puede presentar 1) un tono normal con relajación durante la contracción vesical, 2) un tono disminuido o ausente o 3) un tono normal o aumentado que se incrementa durante la contracción de la vejiga (disinergia detrusor-esfínter) (fig. 542-1).

LESIÓN RENAL

La lesión renal suele ser consecuencia de la disinergia detrusor-esfínter. Esta disinergia da lugar a una obstrucción funcional de la salida de la vejiga y conduce a una presión intravesical elevada, a la trabeculación e hipertrofia muscular vesical, y a la transmisión de la presión elevada hacia las vías urinarias altas, lo que provoca hidronefrosis (fig. 542-2). El reflujo vesicoureteral y la ITU agravan el problema. El tratamiento comprende la reducción de la presión vesical con anticolinérgicos (p. ej., oxibutinina, 0,2 mg/kg/24 h en 2 o 3 dosis) y el sondaje estéril intermitente cada 3-4 horas. Si el niño presenta reflujo vesicoureteral o ITU, también se prescribe profilaxis con antibióticos.

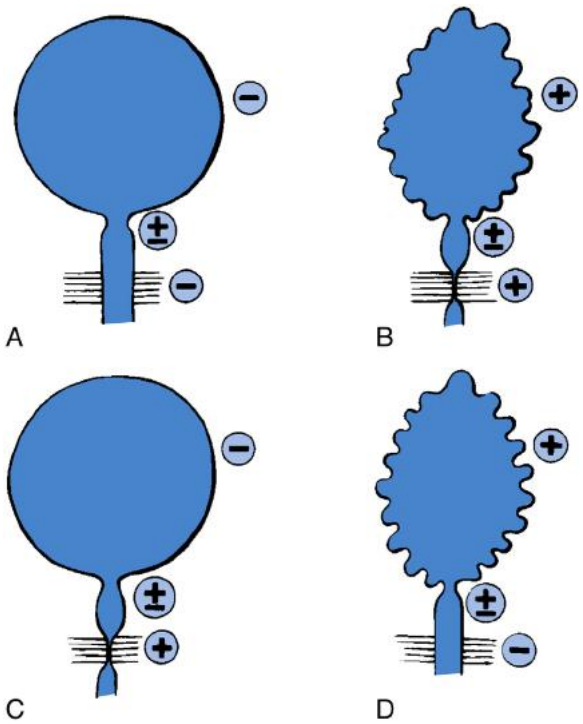

Figura 542-1 Clasificación descrita por Guzman de la disfunción vesical neurógena según la inervación, el tono y la coordinación del detrusor y los esfínteres. Esta clasificación se basa en los datos obtenidos de estudios de imagen, cistometrografía y electromiografía de los esfínteres. Los pacientes del grupo B corren el riesgo de desarrollar reflujo e hidronefrosis. Como orientación en el tratamiento de la incontinencia, los pacientes del grupo A mejoran con los procedimientos que aumentan la resistencia de la salida vesical, los del grupo B con los anticolinérgicos o la cirugía de ampliación vesical, los del grupo C con sondaje intermitente, y los del grupo D requieren un incremento de la resistencia de la salida vesical y el aumento farmacológico o quirúrgico de la capacidad vesical. La mayoría de los pacientes requiere el sondaje intermitente para vaciar la vejiga. *(Modificada de Gonzalez R: Urinary incontinence. En Kelalis PK, King LR, Belman AB, editores:* Clinical pediatric urology*, Filadelfia, 1992, WB Saunders, pág. 387.)*

En el recién nacido o en el lactante, si el sondaje intermitente resulta difícil o si no se tolera bien la medicación anticolinérgica, la derivación urinaria temporal mediante una vesicostomía cutánea constituye una alternativa adecuada ante un reflujo grave. Otra opción para el tratamiento de la vejiga gravemente trabeculada es la inyección transuretral de toxina botulínica en el músculo detrusor, lo que reduce la hipertonía de la vejiga durante aproximadamente 6 meses. Un enfoque diferente en estos niños es desactivar temporalmente el esfínter estrechado mediante dilatación uretral o inyección transuretral de toxina botulínica en el esfínter. En los niños con cambios en las vías urinarias altas, el sondaje nocturno continuo permite relajar la vejiga de modo significativo, y puede reducir el engrosamiento de la pared vesical y el riesgo de hidronefrosis.

El sondaje estéril intermitente y el tratamiento anticolinérgico curan el reflujo hasta en el 80% de los pacientes con reflujo de grado I o II. Los niños con un reflujo más grave requieren a menudo tratamiento con inyecciones endoscópicas subureterales (v. cap. 539) o cirugía antirreflujo abierta, seguida de sondaje intermitente y tratamiento anticolinérgico. En niños mayores con mielomeningocele y reflujo de alto grado, ITU e

booksmedicos.org

Bibliografía

Alexander RE, Kum JB, Idrees M: Bladder diverticulum: clinicopathologic spectrum in pediatric patients, *Pediatr Dev Pathol* 15:281-285, 2012.

Gupta AD, Goel SK, Woodhouse CR, et al: Examining long term outcomes of bladder exstrophy: a 20 year follow up, *BJU Int* 113(1):137-141, 2014.

Hankinson JC, Eldridge MA, Ostrander R, et al: Emotional and behavioral functioning in children with bladder exstrophy-epispadias complex: a developmental perspective, *J Pediatr Urol* 10(1):136-141, 2014.

Inouye BM, Massanyi EZ, Di Carlo H, et al: Modern management of bladder exstrophy repair, *Curr Urol Rep* 14:359-365, 2013.

Lloyd JC, Wiener JS, Gargollo PC, et al: Contemporary epidemiological trends in complex congenital genitourinary anomalies, *J Urol* 190:1590-1595, 2013.

Massanyi EZ, Shah BB, Baradaran N, et al: Bladder capacity as a predictor of voided continence after failed exstrophy closure, *J Pediatr Urol* 10(1):171-175, 2014.

Mushtaq I, Garriboli M, Smeulders N, et al: Primary bladder exstrophy closure in neonates: challenging the traditions, *J Urol* 191(1):193-197, 2014.

Naiditch JA, Radhakrishnan J, Chin AC: Current diagnosis and management of urachal remnants, *J Pediatr Surg* 48:2148-2152, 2013.

Pennison MC, Mednick L, Grant R, et al: A survey to assess body and self-image in individuals with bladder exstrophy: a call for psychosocial support, *J Urol* 190:1572-1576, 2013.

Reutter H, Boyadijiev SA, Gambhir L, et al: Phenotype severity in the bladder exstrophy-epispadias complex: analysis of genetic and nongenetic contributing factors in 441 families from North America to Europe, *J Pediatr* 159:825-831, 2011.

Suson KD, Preece J, Baradaran N, et al: The fate of the complete female epispadias and exstrophy bladder—is there a difference? *J Urol* 190:1583-1588, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 542-2 La cistouretrografía miccional en un lactante con mielodisplasia muestra una vejiga intensamente trabeculada, con múltiples divertículos y un reflujo vesicoureteral derecho de grado V (de V). El estudio mostró una disinergia detrusor-esfínter grave.

hidronefrosis, puede ser necesario practicar una enterocistoplastia de ampliación (agrandando la vejiga con un parche de intestino) y el sondaje intermitente. Esta intervención permite una vejiga con una capacidad normal con una presión vesical baja y un drenaje vesical efectivo.

INCONTINENCIA URINARIA

La incontinencia urinaria en el niño con vejiga neurógena puede ser consecuencia de la denervación total o parcial del esfínter, de la hiperreflexia vesical, de la escasa elasticidad de la vejiga, de la retención urinaria crónica o de una combinación de estos factores.

La incontinencia suele tratarse hacia los 4 años de edad, adaptando el tratamiento a cada caso particular. Casi todos los niños requieren el sondaje estéril intermitente para mantenerse secos. Esta técnica permite un vaciado vesical eficaz con un riesgo mínimo de ITU sintomática. Deben evaluarse las vías urinarias mediante una ecografía renal, una cistouretrografía miccional y un estudio urodinámico que incluya la valoración de la capacidad vesical. Si el esfínter externo tiene suficiente tonicidad y la vejiga presenta una elasticidad adecuada, el sondaje intermitente cada 3-4 horas habitualmente consigue mantener seco al niño. Si existe una inestabilidad vesical con contracciones, se prescribe un fármaco anticolinérgico como cloruro de oxibutinina, hiosciamina o tolterodina para aumentar la capacidad vesical. Si hay una insuficiencia del esfínter, se prescriben fármacos α-adrenérgicos para aumentar la resistencia de la salida de la vejiga. Se detecta bacteriuria hasta en un 50% de los niños que emplean el autosondaje intermitente, pero raramente causa síntomas. En ausencia de reflujo parece que hay pocos motivos de preocupación. El uso de una sonda nueva (hidrofílica o de silicona estándar) cada vez que se realice el sondaje intermitente también resulta bastante efectivo en la prevención de la bacteriuria y evita la necesidad de tener que utilizar profilaxis antibiótica. Con este esquema de tratamiento, el 40-85% de los pacientes se mantiene seco, dependiendo de la propia definición de continencia; algunos niños llevan una compresa o un pañal, pero aseguran que se sienten secos.

Si hay una incontinencia persistente a pesar del tratamiento médico, la cirugía reparadora de las vías urinarias casi siempre suele proporcionar una continencia total o satisfactoria. Si la resistencia uretral es débil, la reconstrucción del cuello vesical a modo de cabestrillo periuretral suele ser exitosa. De modo alternativo, la implantación de un esfínter artificial resulta habitualmente exitosa. Este esfínter consiste en un manguito hinchable que se coloca alrededor del cuello vesical, un globo regulador de presión implantado en el espacio extraperitoneal y un mecanismo de bombeo que se implanta en el escroto masculino o en los labios mayores de las niñas. Si la capacidad o la elasticidad de la vejiga son escasas, o si existen contracciones no inhibidas persistentes a pesar del tratamiento anticolinérgico, resulta eficaz la ampliación de la vejiga con un trozo de intestino delgado o grueso, denominada **cistoplastia de ampliación** o **enterocistoplastia.**

Estos pacientes siguen necesitando sondajes estériles intermitentes. Si el sondaje uretral resulta dificultoso, puede incorporarse un estoma urinario continente a la reparación de las vías urinarias. Es frecuente el **procedimiento de Mitrofanoff,** en el que se separa el apéndice del ciego sobre su pedículo vascular y se interpone entre la vejiga y la pared abdominal para permitir el sondaje intermitente a través de un estoma seco. En raras ocasiones, se utiliza un conducto ileal con una bolsa en la pared abdominal.

Complicaciones de la cistoplastia de ampliación

Infección del tracto urinario

La orina puede ser colonizada por bacterias gramnegativas, y los intentos de mantener la orina estéril durante largos períodos suelen fracasar. No existen datos que demuestren que la bacteriuria crónica de los pacientes sometidos a una enterocistoplastia se acompañe de lesión renal. Por tanto, sólo deben tratarse las ITU sintomáticas.

Acidosis metabólica

La superficie de la mucosa intestinal en contacto con la orina absorbe amonio, cloruros e hidrogeniones, y pierde potasio. Esto puede provocar una acidosis metabólica hiperclorémica que probablemente requiera tratamiento médico (v. cap. 55). La acidosis crónica puede afectar al crecimiento esquelético. Esta situación es frecuente tras la colocistoplastia, pero raramente ocurre con la ileocistoplastia. La acidosis metabólica también es frecuente en los pacientes con una función renal alterada. Para vencer esta limitación de la enterocistoplastia en los pacientes con una insuficiencia renal crónica, se puede utilizar una composición con segmentos de estómago y de intestino delgado o grueso. El estómago segrega cloruros e hidrogeniones; de este modo, la acidosis metabólica preexistente se estabiliza o mejora.

Perforación espontánea

La perforación de la vejiga ampliada es una complicación grave, potencialmente mortal, que suele deberse a la distensión excesiva, aguda o crónica, de la vejiga ampliada. El dolor abdominal intenso con signos de peritonitis es la forma típica de presentación en estos pacientes. Es preciso el diagnóstico y tratamiento inmediatos mediante laparotomía exploradora y cierre de la vejiga. Es importante el cumplimiento estricto del programa de sondajes intermitentes prescrito para evitar la excesiva distensión vesical.

Cálculos vesicales

Se han desarrollado cálculos vesicales hasta en el 70% de los niños controlados durante 10 años después de la enterocistoplastia. Los cálculos aparecen como consecuencia del moco que se acumula en la vejiga y actúan como nido para la formación de cálculos. Esta complicación puede evitarse mediante la irrigación vesical diaria con solución salina estéril.

Neoplasia maligna

Casi en el 2% de los pacientes sometidos a una enterocistoplastia se ha descrito la aparición de un carcinoma invasivo de células transicionales (en comparación con el riesgo del 1% en los pacientes con espina bífida sin enterocistoplastia). La patogenia del mismo es desconocida, pero se cree que está relacionada con la bacteriuria y el contacto entre la vejiga y el intestino. El riesgo parece ser mayor después de una gastrocistoplastia. El riesgo aumenta 10 años después de la enterocistoplastia. Aunque estos pacientes probablemente deberían seguir programas de cribado, no existen directrices ni recomendaciones sobre esta materia. Parece

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

apropiado practicar una endoscopia o estudios citológicos urinarios, con una periodicidad anual, a partir del 10.º año después de la intervención.

Perspectivas terapéuticas

El desarrollo de una vejiga mediante ingeniería de tejidos utilizando una estructura que se podría unir a la cúpula vesical para aumentar la capacidad y la distensibilidad podría ayudar a los pacientes a lograr la continencia (fig. 542-3). Además, un procedimiento de redirección nerviosa de la raíz del nervio dorsal desde el nervio lumbar suturado hasta la raíz del nervio sacro ventral permite que el niño estimule la contracción de la vejiga mediante el rascado del muslo. Este procedimiento es controvertido.

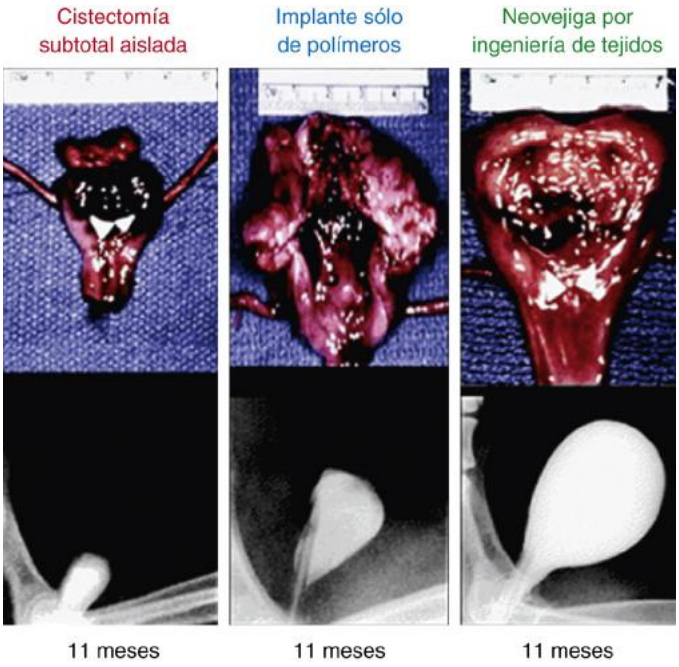

Figura 542-3 Especímenes y cistogramas a los 11 meses de la cistectomía aislada en controles con células no cultivadas y tejido celular cultivado diseñado para sustitución de la vejiga en perros. La vejiga tras cistectomía aislada tenía una capacidad del 22% del valor preoperatorio y una disminución en la distensibilidad del 10% del valor preoperatorio. Los controles no cultivados mostraban cicatrices importantes y tenían una capacidad del 46% del valor preoperatorio y una disminución en la distensibilidad de la vejiga del 42% del valor preoperatorio. En los reemplazos con tejido celular cultivado diseñado para sustitución de la vejiga, se obtuvo una capacidad de la vejiga media del 95% del volumen original de precistectomía y la distensibilidad apenas mostró diferencias respecto a los valores preoperatorios que se midieron con la vejiga nativa (106%). *(De Atala A: Bioengineered tissues for urogenital repair in children,* Pediatr Res *63:569-575, 2008).*

ALTERACIONES ASOCIADAS

Estreñimiento

Muchos de los pacientes con espina bífida también tienen problemas intestinales que cursan con estreñimiento. Algunos pueden beneficiarse del método denominado **procedimiento para enema de continencia anterógrado de Malone,** en el que el apéndice se exterioriza en la piel para permitir la inserción de una sonda hasta el ciego y poder realizar enemas anterógrados. El estoma es continente y el enema anterógrado puede realizarse a diario con agua corriente. Esta forma de tratamiento permite al paciente la continencia fecal y una mayor independencia.

Alergia al látex

La alergia al látex es uno de los problemas más importantes que tienen que afrontar aproximadamente la mitad de los pacientes con espina bífida u otras alteraciones urológicas que requieren el sondaje estéril intermitente y la reparación quirúrgica de las vías urinarias. Esta alergia mediada por inmunoglobulina E es adquirida y secundaria a la exposición repetida al alérgeno del látex en ambientes médicos. La alergia al látex puede manifestarse como lagrimeo, estornudos, prurito, urticaria o anafilaxis al hinchar un globo o cuando un examinador emplea guantes de látex. Durante una operación, un paciente sensibilizado puede presentar un shock anafiláctico. Debe proporcionarse a todos los niños con espina bífida un entorno libre de látex en la consulta y durante la hospitalización y los procedimientos quirúrgicos. Los niños alérgicos al látex también deberían llevar puesta una pulsera que alerte de dicha alergia al personal médico.

Mielodisrafia oculta

Aproximadamente 1/4.000 pacientes presenta una mielodisrafia oculta, ya sea un lipomeningocele, un lipoma intradural, una diastematomielia, un filum terminal grueso, un quiste o fístula dermoide, unas raíces nerviosas aberrantes, un meningocele sacro anterior o un tumor de la cola de caballo. Más del 90% de los pacientes presenta una anomalía cutánea que recubre la parte baja de la columna, como una fosita sacra, una placa de pelo, una malformación vascular dérmica o un lipoma subcutáneo (fig. 542-4). A menudo, estos niños presentan pies cavos, discrepancias en el tamaño y la fuerza muscular entre ambas piernas y alteraciones de la marcha. Los recién nacidos y lactantes pequeños presentan habitualmente una exploración neurológica normal. Los niños mayores presentan a menudo una falta de sensibilidad perineal y dolor lumbar. La función de las vías urinarias bajas está alterada en el 40% de los pacientes, que pueden presentar incontinencia, ITU recurrentes o pérdidas fecales. La probabilidad de una exploración normal

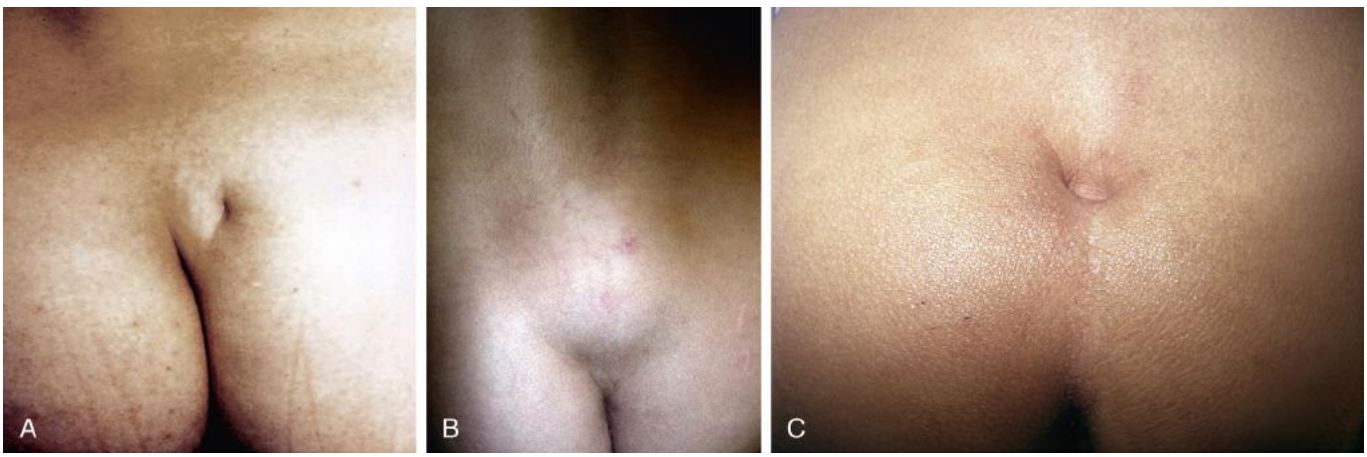

Figura 542-4 **A,** Nalgas de un adolescente con una médula anclada secundaria a un lipomeningocele. Obsérvense la fosita sacra y la desviación del pliegue interglúteo hacia la izquierda. **B,** Acúmulo de grasa sobre el sacro de una niña con una médula anclada secundaria a un lipomeningocele. **C,** Fosita sacra profunda en un niño con vejiga neurógena.

booksmedicos.org

está relacionada inversamente con la edad del niño en el momento de la corrección quirúrgica de la lesión de la columna. En los lactantes con un estudio urodinámico anómalo, éste se normaliza en el 60% de los casos; en los niños mayores sólo se normaliza en el 27%. En los otros niños, el manejo terapéutico de las vías urinarias es similar al descrito anteriormente en los defectos del tubo neural.

Agenesia sacra

La agenesia sacra se define como la ausencia total o parcial de ≥2 cuerpos vertebrales en la parte baja de la columna. Esta alteración es más frecuente en los hijos de mujeres diabéticas. Estos niños presentan unas nalgas aplanadas y un pliegue interglúteo bajo y corto, pero habitualmente no presentan deformidades esqueléticas, a excepción de algunos casos de pies cavos. La palpación de la zona coccígea muestra la ausencia de vértebras. Aproximadamente el 20% de los casos no se detecta hasta la edad de 3-4 años; muchos se diagnostican cuando fracasa el aprendizaje del control de esfínteres. Los estudios urodinámicos en estos niños muestran diferentes situaciones; muchos de ellos requieren el sondaje estéril intermitente y un tratamiento farmacológico para mantenerse secos.

Ano imperforado

Aproximadamente el 30-45% de los niños con un ano imperforado alto presenta una vejiga neurógena, a menudo debido a una agenesia sacra. Los recién nacidos con un ano imperforado se han de someter a una ecografía de la columna en el estudio inicial, y, si estos niños presentan dificultades en el aprendizaje del control de esfínteres, debe practicarse una valoración urológica completa con estudio de imagen de las vías urinarias altas y bajas y una evaluación urodinámica. Para más detalles, véase el capítulo 344.

Parálisis cerebral infantil

Los niños con una parálisis cerebral (v. cap. 598.1) con frecuencia presentan un control vesical aceptable. Sin embargo, adquieren la continencia a una edad más avanzada que los niños sanos. En conjunto, el 25-50% presenta incontinencia, y el riesgo se relaciona directamente con la gravedad del defecto físico. Las vías urinarias altas de estos niños suelen ser normales. Los estudios urodinámicos muestran que la mayoría presenta contracciones vesicales no inhibidas. La micción a intervalos regulares y el tratamiento anticolinérgico suelen ser eficaces. El sondaje estéril intermitente no suele ser necesario.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **543**

Enuresis y disfunción miccional

Jack S. Elder

MICCIÓN NORMAL Y APRENDIZAJE DEL CONTROL DE ESFÍNTERES

En el feto, la micción se produce por la contracción vesical refleja y por la contracción de la vejiga y la relajación simultánea del esfínter. Para el almacenamiento de orina se necesita la inhibición de la actividad contráctil del detrusor acompañada del cierre del cuello vesical y de la uretra proximal con aumento de la actividad del esfínter externo, todo ello bajo la regulación nerviosa simpática y pudenda. El lactante presenta un reflejo miccional coordinado unas 15-20 veces al día. Con el tiempo, la capacidad de la vejiga aumenta. En los niños de hasta 14 años, la capacidad vesical media en mililitros es igual a 60 más 30 mililitros por cada año de edad.

A los 2-4 años, el niño está listo desde el punto de vista del desarrollo para comenzar el aprendizaje del control de esfínteres. Para poder adquirir un control vesical consciente, deben darse varias condiciones: percepción del llenado vesical, inhibición cortical (modulación suprapontina) de las contracciones vesicales reflejas (inestables), capacidad para contraer conscientemente el esfínter externo y evitar la incontinencia, crecimiento vesical normal y motivación por parte del niño para mantenerse seco. La fase miccional de transición hace referencia al período durante el cual el niño adquiere el control vesical. Las niñas suelen adquirir el control vesical antes que los niños y el control del esfínter anal suele adquirirse antes que el miccional.

La **disfunción vesical-intestinal** es un trastorno frecuente en los niños. Este término fue acuñado por el American Urological Association Vesico-ureteral Reflux Guidelines Committee y hace referencia a trastornos de la función vesical y/o intestinal. El término previo de esta enfermedad era síndrome de eliminación disfuncional.

INCONTINENCIA DIURNA

La incontinencia diurna no secundaria a anomalías neurológicas es frecuente en los niños. La causa más frecuente de incontinencia diurna es una **vejiga hiperactiva (incontinencia con tenesmo).** A los 5 años, el 95% se ha mantenido seco durante el día en alguna ocasión y el 92% permanece seco. A los 7 años, el 96% se mantiene seco, aunque un 15% presenta a veces un tenesmo miccional importante. A los 12 años, el 99% se mantiene seco durante el día. En la tabla 543-1 se enumeran las causas de incontinencia diurna en niños.

En la anamnesis del patrón de la incontinencia se debe valorar la frecuencia, el volumen de las pérdidas de orina en los episodios incontinentes, si la incontinencia se asocia con tenesmo miccional o con la risa, si se produce después de la micción y si la incontinencia es continua. Deben valorarse la frecuencia miccional y la existencia de enuresis nocturna, de un chorro de orina potente y continuo, o la sensación de vaciado vesical incompleto. Resulta útil mantener un diario en el que se registren las micciones del niño y si se había orinado o se encontraba seco. Se debe investigar la presencia de otros problemas urológicos como ITU, reflujo vesicoureteral, trastornos neurológicos o antecedentes familiares de duplicaciones. También deben valorarse los hábitos intestinales, puesto que la incontinencia es frecuente en los niños con estreñimiento y/o encopresis. La incontinencia diurna puede producirse en niñas con antecedentes de abusos sexuales. La exploración física debe orientarse a la identificación de signos de causas orgánicas de incontinencia: talla baja, hipertensión, aumento del tamaño renal y/o vesical, estreñimiento, adherencias labiales, ectopia ureteral, anomalías en la espalda o en la región sacra (v. fig. 542-4 en cap. 542) y alteraciones neurológicas.

Entre los instrumentos de valoración están el análisis de orina, con cultivos en los casos indicados; un diario vesical (en el que se registre el número de veces y los volúmenes orinados, si estaba seco o mojado); el volumen de orina residual posmiccional (que se obtiene normalmente

Tabla 543-1 Causas de incontinencia urinaria en la infancia

Vejiga hiperactiva (incontinencia por tenesmo o síndrome de tenesmo diurno)
Micción infrecuente (vejiga hipoactiva)
Aplazamiento de la micción
Disinergia detrusor-esfínter
Vejiga neurógena no neurógena (síndrome de Hinman)
Micción vaginal
Incontinencia por risa
Cistitis
Obstrucción del infundíbulo de salida vesical (válvulas uretrales posteriores)
Uréter ectópico y fístula
Anomalías del esfínter (epispadias, extrofia, anomalías del seno urogenital)
Neuropática
Incontinencia por rebosamiento
Traumática
Iatrogénica
Conductual
Asociaciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Borg H, Holmdahl G, Doroszkievicz M, et al: Longitudinal study of lower urinary tract function in children with anorectal malformation, *Eur J Pediatr Surg*, 2013 [Epub ahead of print].

Clayton DB, Tanaka ST, Trusler L, et al: Long-term urological impact of fetal myelomeningocele closure, *J Urol* 186:1581-1585, 2011.

Frimberger D, Cheng E, Kropp BP: The current management of the neurogenic bladder in children with spina bifida, *Pediatr Clin North Am* 59:757-767, 2012.

Hsi RS, Dearn J, Dean M, et al: Effective and organ specific radiation doses from videourodynamics in children, *J Urol* 190:1364-1369, 2013.

Kask M, Rintala R, Taskinen S: Effect of onabotulinumtoxinA treatment on symptoms and urodynamic findings in pediatric neurogenic bladder, *J Pediatr Urol* 10(2):280-283, 2014.

Kavanagh A, Afshar K, Scott H, et al: Bladder neck closure in conjunction with enterocystoplasty and Mitrofanoff diversion for complex incontinence: closing the door for good, *J Urol* 188:1561-1565, 2012.

Rawashdeh YF, Austin P, Siggaard C, et al: International Children's Continence Society: International Children's Continence Society's recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children, *Neurourol Urodyn* 31:615-620, 2012.

Reutter H, Boyadjiev SA, Gambhir L, et al: Phenotype severity in the bladder exstrophy-epispadias complex: analysis of genetic and nongenetic contributing factors in 441 families from North America and Europe, *J Pediatr* 159:825-831, 2011.

Schlomer BJ, Saperston K, Baskin L: National trends in augmentation cystoplasty in the 2000s and factors associated with patient outcomes, *J Urol* 190:1352-1357, 2013.

Stephany HA, Clayton DB, Tanaka ST, et al: Development of upper tract stones in patients with congenital neurogenic bladder, *J Pediatr Urol* 10:112-117, 2014.

Veenboer PW, Huisman J, Chrzan RJ, et al: Behavioral effects of long-term antimuscarinic use in patients with spinal dysraphism: a case control study, *J Urol* 190:2228-2232, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Nombre del paciente:
N.º de historia hospitalaria:
Motivo de la remisión:
Fecha:

Durante el último mes	Casi nunca	Menos de la mitad de las veces	La mitad de las veces	Casi todas las veces	No disponible
1. He tenido la ropa o la ropa interior húmeda durante el día	0	1	2	3	ND
2. Cuando me orino mi ropa interior está empapada	0	1	2	3	ND
3. Me olvido de ir al baño todos los días a hacer de vientre	0	1	2	3	ND
4. Tengo que hacer mucha fuerza para que salga la deposición	0	1	2	3	ND
5. Sólo voy al baño una o dos veces al día	0	1	2	3	ND
6. Puedo aguantarme la orina cruzando las piernas, poniéndome en cuclillas o moviéndome constantemente	0	1	2	3	ND
7. Cuando tengo que ir a orinar no puedo esperar	0	1	2	3	ND
8. Tengo que hacer fuerza para hacer pis	0	1	2	3	ND
9. Me duele al hacer pis	0	1	2	3	ND
10. Para los padres. ¿Ha experimentado su hijo algún acontecimiento estresante como los enumerados a continuación?	No (0)			Sí (3)	
Total*					

- Nuevo hermano
- Nueva casa
- Nuevo colegio
- Problemas escolares
- Malos tratos (sexuales/físicos)
- Problemas en casa (divorcio/muerte)
- Acontecimientos especiales (cumpleaños)
- Accidentes/lesiones
- Otros

*Las niñas con una puntuación ≥6 y los varones con una puntuación ≥9 probablemente padecen una micción disfuncional.

Figura 543-1 Cuestionario para la puntuación de síntomas de micción disfuncional. *(De Farhat W, Bagli DJ, Capolicchio G y cols.: The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children, J Urol 164:1011-1015, 2000).*

mediante gammagrafía vesical); y la **escala de síntomas de micción disfuncional** (fig. 543-1). El cuestionario sobre el **síndrome de eliminación disfuncional/disfunción del tracto urinario inferior no neurógena de Vancouver** es otra alternativa a la escala de síntomas de micción disfuncional. Este cuestionario es una herramienta validada que consta de 14 preguntas que hay que responder con una escala Likert de 5 puntos para valorar la disfunción intestinal y del tracto urinario inferior. En la mayoría de los casos está indicado medir el flujo urinario, con o sin electromiografía (valoración no invasiva del patrón del flujo urinario y medición de la actividad del esfínter externo). Otro elemento que puede resultar útil en niños mayores de 5 años es la **lista de control de síntomas pediátricos** (**PSC,** por sus siglas en inglés). La lista de control de síntomas pediátricos es un breve cuestionario de cribado que consta de 35 preguntas y es empleado por pediatras y otros profesionales sanitarios para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los problemas psicosociales infantiles.

La función intestinal también se debe estudiar, así como registrar la escala de heces de Bristol (fig. 543-2). Además, el médico debe emplear los criterios diagnósticos de Roma III, que clasifican los trastornos gastrointestinales funcionales que carecen de causas estructurales o tisulares. El estreñimiento se diagnostica en los niños de 4 años o mayores si cumplen 2 o más de los siguientes criterios durante un período de 2 meses: 2 o menos defecaciones en el servicio por semana, al menos 1 episodio de incontinencia fecal a la semana, antecedentes de postura retentivas o retención fecal voluntaria excesiva, antecedentes de movimientos intestinales dolorosos o difíciles, presencia de una masa fecal de gran tamaño en el recto y antecedentes de heces de gran diámetro que obstruyen el servicio.

Los estudios de imagen se reservan para aquellos niños que presentan signos físicos importantes, antecedentes familiares de alteraciones de las vías urinarias o de ITU, o que no responden adecuadamente al tratamiento. En tales casos está indicada la realización de una ecografía renal,

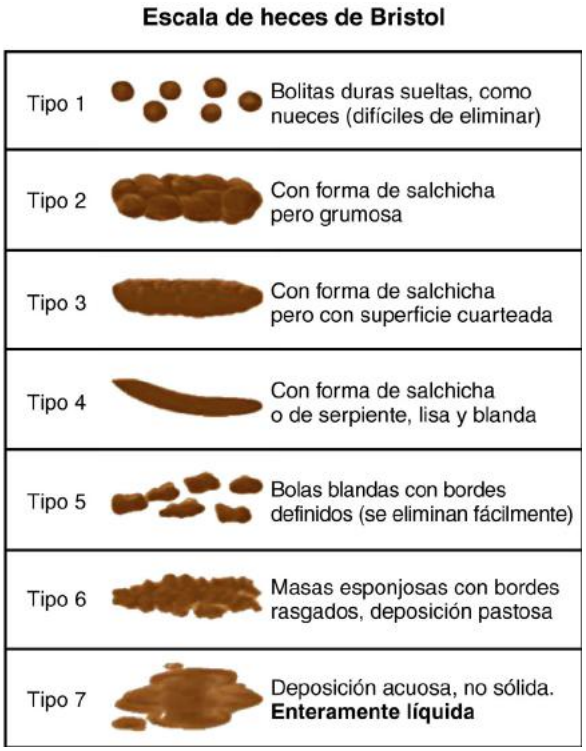

Figura 543-2 Escala de heces de Bristol para evaluar la función intestinal.

booksmedicos.org

con o sin una **cistouretrografía miccional.** El estudio urodinámico debe realizarse si hay indicios de un trastorno neurológico y puede ser de utilidad si el tratamiento empírico no es eficaz. Si existe algún dato indicativo de un trastorno neurológico, se debe obtener una RM de la columna vertebral inferior.

VEJIGA HIPERACTIVA (SÍNDROME DE TENESMO DIURNO)

Los niños con vejiga hiperactiva suelen presentar polaquiuria, tenesmo miccional e incontinencia de urgencia. Las niñas se sientan a menudo en cuclillas sobre un pie para intentar evitar la incontinencia *(reverencia de Vincent)*. La vejiga de estos niños es más pequeña de lo normal, desde un punto de vista funcional pero no anatómico, y presenta intensas contracciones no inhibidas. Estos síntomas también se observan en el 25% de los niños con enuresis nocturna. Muchos niños expresan que no tienen necesidad de orinar, incluso justo antes de un episodio de incontinencia. En las niñas son frecuentes los antecedentes de ITU recurrentes, pero la incontinencia puede persistir mucho después de que las infecciones se hayan resuelto. No está claro si la disfunción miccional es una secuela de las ITU o un factor predisponente de las ITU recurrentes. En las niñas, la cistouretrografía miccional a menudo muestra una uretra dilatada («deformidad en peonza»; fig. 543-3) y un cuello vesical estrechado con hipertrofia de la pared de la vejiga. La imagen uretral se debe a una relajación inadecuada del esfínter urinario externo. El estreñimiento es frecuente y debe tratarse, sobre todo en cualquier niño con una puntuación de 1 o 2 en la escala de heces de Bristol.

La vejiga hiperactiva casi siempre se resuelve, pero el tiempo hasta la resolución del cuadro es muy variable, y en ocasiones no lo hace hasta la adolescencia. El tratamiento inicial consiste en la micción a intervalos regulares, cada 1,5-2 horas. También es importante tratar el estreñimiento y las ITU. Otro método terapéutico es la biorregulación; en ella se enseña al niño una serie de ejercicios del suelo pélvico **(ejercicios de Kegel),** puesto que existen pruebas de que la práctica diaria de estos ejercicios puede reducir o eliminar las contracciones vesicales inestables. La biorregulación a menudo incluye el uso de juegos de ordenador animados. La biorregulación también puede incluir la práctica de estudios periódicos del flujo urinario mediante electromiografía del esfínter para garantizar que el suelo pélvico se relaja durante la micción y la valoración del volumen de orina residual posmiccional mediante ecografía. El tratamiento con fármacos anticolinérgicos como cloruro de oxibutinina, hiosciamina o tolterodina reduce la hiperactividad vesical y puede ayudar al niño a mantenerse seco. El tratamiento con un antagonista α-adrenérgico, como terazosina o doxazosina, puede facilitar el vaciado vesical al favorecer la relajación del cuello vesical. Los antagonistas α-adrenérgicos también poseen propiedades anticolinérgicas leves. Si el tratamiento farmacológico resulta eficaz, debe reducirse periódicamente la dosis para determinar si es necesario mantenerlo. Los niños que no responden al tratamiento deben someterse a un estudio urodinámico para descartar otras posibles formas de disfunción vesical o esfinteriana. En los casos que no responden al tratamiento puede emplearse la neuromodulación nerviosa sacra (InterStim™), una técnica quirúrgica que ha conseguido resultados prometedores.

Si el niño presenta un cuadro de estreñimiento que cumpla los criterios expuestos anteriormente, el tratamiento por lo general se inicia con polvos de polietilenglicol, que es seguro en los niños y por lo general es más eficaz que otros laxantes.

VEJIGA NEURÓGENA NO NEURÓGENA (SÍNDROME DE HINMAN)

El síndrome de Hinman es un trastorno muy grave, aunque poco frecuente, que se caracteriza por la incapacidad del esfínter externo para relajarse durante la micción en niños sin trastornos neurológicos. Los niños con este síndrome, también denominado **vejiga neurógena no neurógena,** presentan típicamente un chorro entrecortado, incontinencia diurna y nocturna, ITU recurrentes, estreñimiento y encopresis. El estudio de los niños afectados muestra a menudo reflujo vesicoureteral, una vejiga trabeculada y disminución del ritmo del flujo urinario con un patrón intermitente (fig. 543-4). En los casos graves puede producirse hidronefrosis, insuficiencia renal y una nefropatía terminal. Parece que la patogenia de este síndrome depende del aprendizaje de unos hábitos miccionales anómalos durante la adquisición del control de esfínteres; este síndrome apenas se observa en lactantes. Para descartar una causa neurológica de la disfunción vesical están indicados los estudios urodinámicos y la resonancia magnética de la columna vertebral.

El tratamiento suele ser complejo y abarca la farmacoterapia con anticolinérgicos y antagonistas α-adrenérgicos, la micción a intervalos regulares, el tratamiento del estreñimiento, la modificación de la conducta y alentar la relajación durante la micción. La biorregulación se ha empleado con éxito en niños mayores para enseñarles a relajar el esfínter externo. En algunos casos, la inyección de toxina botulínica en el esfínter externo puede provocar una parálisis transitoria del mismo y, de este modo, disminuir la resistencia del infundíbulo de salida de la vejiga. En los casos graves es necesario el sondaje intermitente para garantizar el vaciado vesical. En determinados pacientes se requiere la

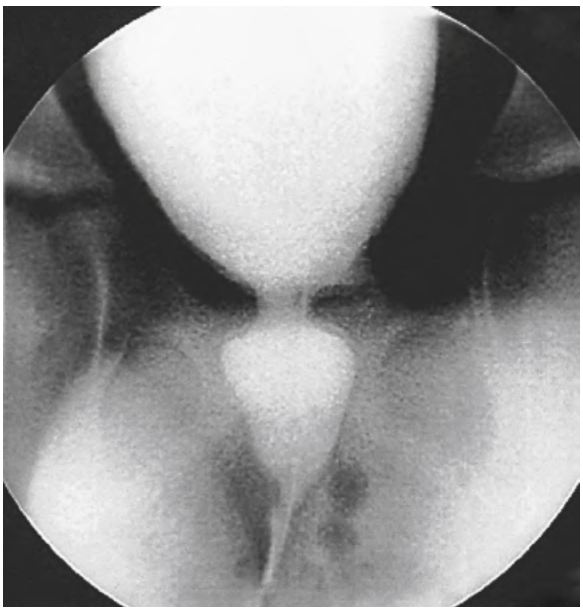

Figura 543-3 **Deformidad en peonza.** Cistouretrografía miccional que muestra una dilatación de la uretra con estrechamiento de la uretra distal y contracción del cuello vesical.

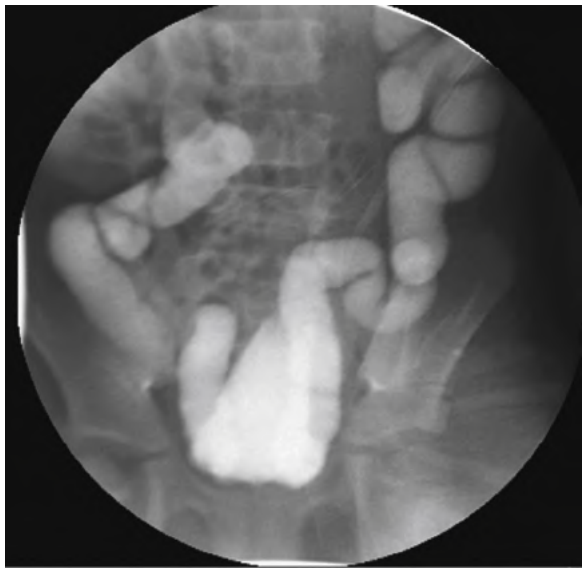

Figura 543-4 Cistouretrografía miccional que muestra una trabeculación vesical intensa con reflujo vesicoureteral en un niño de 12 años con síndrome de Hinman. El paciente presentaba incontinencia diurna y nocturna e insuficiencia renal crónica y se sometió a un trasplante renal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

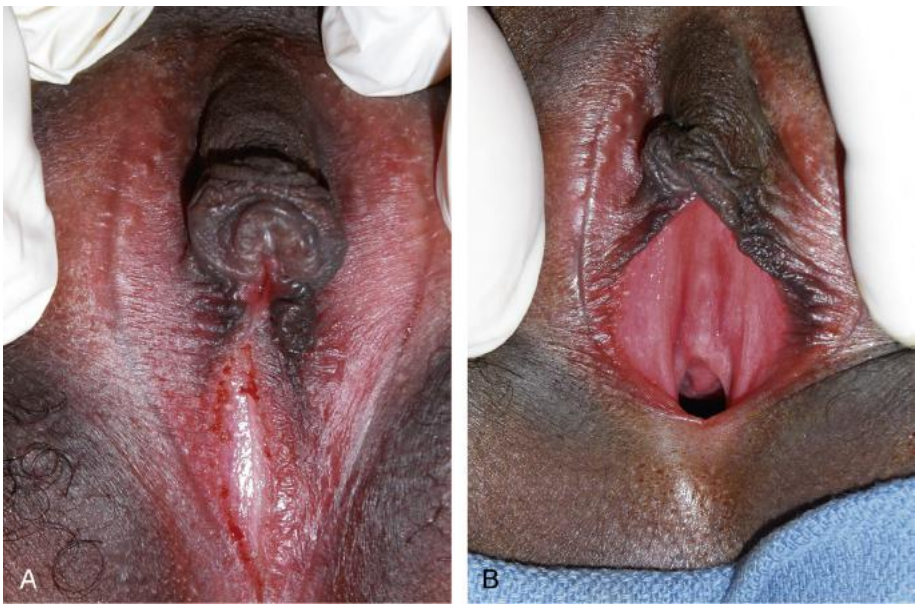

Figura 543-5 **A,** Adherencia de los labios. Obsérvese que no es posible visualizar el meato uretral y la vagina. **B,** Genitales externos femeninos tras la lisis de las adherencias labiales.

derivación urinaria externa para proteger las vías urinarias altas. Estos niños precisan un tratamiento a largo plazo y un seguimiento minucioso.

MICCIÓN INFRECUENTE (VEJIGA HIPOACTIVA)

La micción infrecuente es un trastorno habitual de la micción que suele asociarse a infecciones urinarias. Los niños afectados, habitualmente niñas, sólo orinan dos veces al día en lugar de las 4-7 normales. Debido al exceso de distensión vesical y a la retención prolongada de orina, el crecimiento bacteriano puede dar lugar a ITU recurrentes. Algunos de estos niños padecen estreñimiento. Algunos presentan también episodios ocasionales de incontinencia debida a rebosamiento o a urgencia miccional. Se trata de un trastorno conductual. Cuando el niño presenta ITU, el tratamiento consiste en profilaxis antibacteriana y en alentar la micción frecuente y el vaciado vesical completo mediante una doble micción hasta que se vuelve a establecer un patrón de micción normal.

MICCIÓN VAGINAL

En las niñas que presentan micción vaginal, la incontinencia suele ser posmiccional, cuando la niña se pone en pie. Habitualmente, el volumen de orina es de 5-10 ml. Una de las causas más frecuentes son las adherencias labiales (fig. 543-5). Esta lesión se observa típicamente en niñas pequeñas y puede tratarse mediante la aplicación tópica de una crema de estrógenos en la zona de la adherencia o mediante su resección en la consulta. Algunas niñas presentan micción vaginal porque no separan suficientemente las piernas durante la micción. Suele tratarse de niñas con sobrepeso o que no bajan su ropa interior hasta los tobillos cuando orinan. El tratamiento consiste en alentar a la niña a separar las piernas tanto como pueda durante la micción. La forma más efectiva de conseguirlo es hacer que la niña se siente de espaldas en el váter mientras orina.

OTRAS CAUSAS DE INCONTINENCIA EN LAS NIÑAS

La **ectopia ureteral,** asociada habitualmente en las niñas a un sistema colector duplicado, consiste en el drenaje de la orina fuera de la vejiga, a menudo en la vagina o en la uretra distal. Puede ocasionar una incontinencia urinaria que se caracteriza por el goteo constante de orina de día y de noche, aunque orinen de forma regular. A veces, la producción de orina del segmento renal que drena en el uréter ectópico es escasa, y el drenaje de orina se confunde con un flujo vaginal acuoso. Las niñas

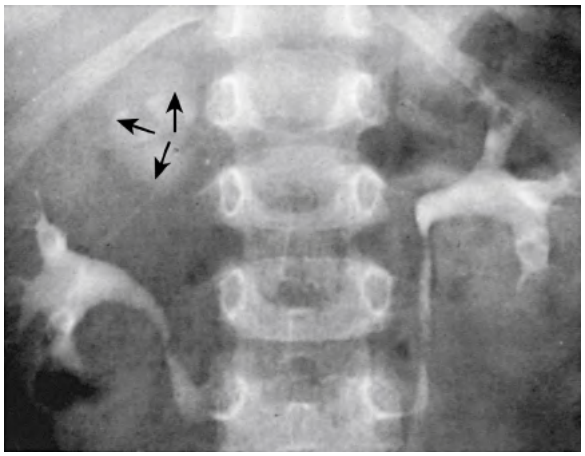

Figura 543-6 **Duplicación del sistema colector derecho asociada a un uréter ectópico.** Urografía intravenosa en una niña que presentaba un goteo urinario constante con un patrón miccional normal. El riñón izquierdo es normal y en el lado derecho aparece una buena visualización del sistema colector inferior de un riñón con duplicación. En el polo superior, a la altura del primer y el segundo cuerpo vertebral, se observa la acumulación de material de contraste que corresponde a un polo superior de funcionamiento escaso drenado por un uréter que terminaba en el vestíbulo.

con antecedentes de flujo vaginal o incontinencia y un patrón miccional anormal requieren un estudio minucioso. Suele ser difícil localizar el orificio ectópico. Mediante una ecografía o una urografía intravenosa puede sospecharse una duplicación del sistema colector (fig. 543-6), aunque el sistema colector superior drenado por el uréter ectópico suele tener una función escasa o retrasada. La tomografía computarizada (TC) o la urorresonancia renal ayudan a descartar una duplicación sutil. Puede ser necesaria la exploración bajo anestesia en busca de un orificio ureteral ectópico en el vestíbulo o en la vagina (fig. 543-7). El tratamiento en estos casos es la nefrectomía parcial, con extirpación del segmento del polo superior del riñón con duplicación y de su uréter hasta el reborde pélvico, o la ureteroureterostomía homolateral, en la que el uréter ectópico del polo superior se anastomosa con el uréter del polo

booksmedicos.org

Figura 543-7 La fotografía muestra un uréter ectópico que termina en el vestíbulo junto al meato uretral. En el uréter ectópico se ha introducido una sonda ureteral delgada con marcas transversales. Esta niña presentaba un goteo urinario constante con un patrón miccional normal.

inferior de posición normal. Estos procedimientos suelen llevarse a cabo mediante laparoscopia mínimamente invasiva, con o sin ayuda robótica.

La **incontinencia por risa** suele afectar a niñas de entre 7 y 15 años. La incontinencia se produce repentinamente durante la risa, y se escapa todo el contenido vesical. Se cree que su patogenia está relacionada con la súbita relajación del esfínter urinario. La medicación anticolinérgica y la micción a intervalos regulares en ocasiones son eficaces. El tratamiento más eficaz es la administración de metilfenidato a dosis bajas.

La incontinencia total en las niñas puede ser secundaria a **epispadias** (v. fig. 541-2 en cap. 541). Este trastorno, que sólo afecta a 1 de cada 480.000 mujeres, se caracteriza por la separación de la sínfisis púbica y de ambos lados del clítoris y por una uretra incompetente. El tratamiento consiste en la reconstrucción del cuello vesical o en la colocación de un esfínter urinario artificial para reparar la uretra incompetente.

Una uretra corta e incompetente puede asociarse a ciertas malformaciones del seno urogenital. El diagnóstico de estas malformaciones requiere un alto índice de sospecha y una exploración física minuciosa en todas las niñas incontinentes. En estos casos, la reconstrucción uretral y vaginal puede restablecer a menudo la continencia.

TRASTORNOS MICCIONALES SIN INCONTINENCIA

Algunos niños presentan la brusca aparición de un aumento marcado de la frecuencia miccional, con micciones cada 10-15 minutos durante el día, sin disuria, ITU, incontinencia diurna ni nocturna. La edad en la que suelen aparecer estos síntomas es a los 4-6 años, cuando el niño ya ha adquirido el control de esfínteres; la gran mayoría son varones. Este trastorno se denomina **síndrome de aumento de la frecuencia miccional diurna** o **polaquiuria de la infancia.** Se trata de un trastorno funcional en el que no se detecta ningún problema anatómico. A menudo, los síntomas se producen justo antes de que el niño empiece a ir a la guardería o si sufre problemas emocionales familiares relacionados con el estrés. Estos niños deben ser estudiados en busca de una ITU. El médico debe asegurarse de que el niño vacía convenientemente su vejiga. En ocasiones, los oxiuros pueden causar estos síntomas. Se trata de un trastorno autolimitado cuyos síntomas generalmente se resuelven en 2-3 meses. Los anticolinérgicos raramente resultan eficaces.

Algunos niños presentan un **síndrome de hematuria-disuria** en el que existe disuria con hematuria microscópica o macroscópica pero sin ITU. Este trastorno afecta a niños que han adquirido el control de esfínteres, y a menudo es secundario a hipercalciuria. Debe obtenerse una muestra de orina de 24 horas y evaluar la excreción de calcio y creatinina. Una excreción de calcio en 24 horas superior a 4 mg/kg es patológica y requiere tratamiento con tiazidas, puesto que algunos de estos niños pueden presentar riesgo de urolitiasis.

ENURESIS NOCTURNA

A la edad de 5 años, el 95% de los niños ha adquirido casi por completo el control de esfínteres durante el día y el 80-85% también de noche. La enuresis nocturna es la micción involuntaria durante la noche a partir de los 5 años, cuando normalmente ya se ha adquirido el control voluntario de la micción. La enuresis puede ser primaria (75-90% de los casos de enuresis, cuando nunca se ha adquirido el control urinario nocturno) o secundaria (10-25%, cuando el niño presenta enuresis después de haber permanecido seco por las noches durante unos meses). Por otra parte, el 75% de los niños enuréticos sólo se orina por la noche, mientras que el 25% lo hace de día y de noche. Esta distinción es importante, porque es más probable que los niños que presentan ambas formas sufran anomalías de las vías urinarias. La **enuresis monosintomática** es más frecuente que la enuresis no monosintomática (que cursa con tenesmo, dificultad para iniciar la micción, polaquiuria, incontinencia diurna).

Epidemiología

Aproximadamente, el 60% de los niños con enuresis nocturna son varones. Los antecedentes familiares están presentes en el 50% de los casos. Aunque la enuresis nocturna primaria puede ser poligénica, se han identificado genes candidatos en los cromosomas 12 y 13. Si uno de los progenitores era enurético, cada hijo tiene un riesgo de enuresis del 44%; si los dos eran enuréticos, la probabilidad de enuresis es del 77%. La enuresis nocturna sin síntomas miccionales diurnos evidentes afecta hasta a un 20% de los niños a los 5 años y luego, cada año, cede espontáneamente en aproximadamente un 15% de los niños afectados. Su frecuencia en los adultos es inferior al 1%.

Patogenia

La patogenia de la enuresis nocturna (con hábitos miccionales diurnos normales) es multifactorial (tabla 543-2).

Tabla 543-2 Enuresis nocturna

CAUSAS
Retraso en la maduración de los mecanismos corticales que permiten el control voluntario del reflejo miccional
Despertar del sueño defectuoso
Disminución en la producción de hormona antidiurética por la noche, que da lugar a un aumento en la producción de orina (poliuria nocturna)
Factores genéticos; los cromosomas 12 y 13q son los sitios probables de los genes de la enuresis
Factores vesicales (falta de inhibición, capacidad disminuida, vejiga hiperactiva)
Estreñimiento
Factores orgánicos, como una infección del tracto urinario o una uropatía obstructiva
Alteraciones del sueño
Alteración de la respiración durante el sueño secundaria a hipertrofia adenoidea
Factores psicológicos, asociados más a menudo con la enuresis secundaria
CARACTERÍSTICAS
La enuresis puede producirse en cualquier fase del sueño (pero suelen producirse en fases del sueño distintas a la fase de movimientos oculares rápidos)
Todos los niños tienen más dificultades para despertarse en el primer tercio de la noche y más facilidad para despertarse en el último tercio, pero los niños enuréticos tienen más dificultades para despertarse que aquéllos con un control vesical normal
Suele decirse que los niños enuréticos «empapan la cama»
Los antecedentes familiares en niños enuréticos a menudo son positivos para enuresis
El riesgo aumenta si existe retraso del desarrollo, trastorno de hiperactividad/déficit de atención o trastornos del espectro del autismo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Debe realizarse una anamnesis minuciosa, especialmente en lo que respecta a la ingesta de líquidos por la noche y a las características de la enuresis nocturna. Los niños con diabetes insípida (v. cap. 558), diabetes mellitus (v. cap. 589) o nefropatía crónica (v. cap. 535) pueden presentar una diuresis necesariamente alta y polidipsia compensadora. Debe preguntarse a la familia si el niño ronca ruidosamente por la noche. La exploración física completa debe incluir la palpación abdominal y el tacto rectal posmiccional para valorar la posibilidad de una distensión vesical crónica. El niño con enuresis nocturna debe ser explorado minuciosamente en busca de alteraciones neurológicas o de la columna. En las niñas enuréticas hay una mayor incidencia de bacteriuria y, en su caso, debe estudiarse y tratarse (v. cap. 538), aunque ello no siempre consigue resolver la enuresis. Debe realizarse un análisis de orina de una muestra obtenida tras el ayuno nocturno y valorar la densidad y/o la osmolalidad para descartar una poliuria como causa de la polaquiuria o la incontinencia y para comprobar que la capacidad de concentración es normal. Debe confirmarse la ausencia de glucosuria. Si no existen síntomas diurnos, la exploración física y el análisis de orina son normales y el cultivo es negativo, generalmente no están justificados otros estudios en busca de alteraciones de las vías urinarias. Es recomendable realizar una ecografía renal en un niño mayor con enuresis o en aquellos que no responden adecuadamente al tratamiento.

Tratamiento

La mejor forma de enfocar el tratamiento es tranquilizar a los padres, asegurándoles que se trata de un cuadro pasajero, y evitar medidas excesivas que puedan afectar negativamente al desarrollo psicológico del niño. Debe limitarse la ingesta de líquidos a unos 60 ml después de las 6 o las 7 de la tarde. Los padres deben asegurarse de que el niño orina antes de acostarse. También resulta beneficioso limitar el consumo de azúcares y de cafeína después de las 4 de la tarde. Si el niño ronca y tiene hipertrofia adenoidea, debe valorarse una consulta con un otorrinolaringólogo, puesto que la adenoidectomía puede solucionar la enuresis.

Debe evitarse el tratamiento activo en los niños menores de 6 años, puesto que la enuresis es muy frecuente por debajo de esta edad. El tratamiento tiene más probabilidades de ser eficaz en los niños próximos a la pubertad que en los niños más pequeños. Además, es más probable que el tratamiento sea efectivo en los niños motivados a mantenerse secos. El tratamiento debe considerarse un facilitador que requiere la participación activa del niño (p. ej., un entrenador y un atleta).

La medida inicial más sencilla es un **tratamiento motivacional,** y consiste en una gráfica con estrellas para las noches secas. Si se despierta al niño para orinar al cabo de unas horas después de acostarse a menudo se consigue que se despierte seco, aunque esta medida no es curativa. Algunos autores han recomendado que, durante el día, el niño trate de retener la orina durante períodos más prolongados, pero no hay pruebas de que este método aporte beneficios. La **terapia conductual** exige el empleo de una alarma acústica o vibratoria unida a sensores de humedad colocados en la ropa interior. La alarma suena cuando se produce una micción con objeto de despertar al niño y alertarlo para que se levante a orinar. Esta forma de terapia se acompaña de una tasa de éxito del 30-60%, aunque la tasa de recidivas es notable. A menudo la alarma despierta a otros miembros de la familia pero no al niño enurético; con frecuencia es necesario mantener la alarma durante varios meses para determinar la eficacia del tratamiento. La terapia conductual suele ser más eficaz en niños mayores. La autohipnosis es otra forma de tratamiento a la que responden algunos niños. El objetivo principal del tratamiento psicológico es ayudar al niño a manejar psicológicamente su enuresis y motivarlo para que se levante a orinar por la noche cuando se despierte con la vejiga llena.

El **tratamiento farmacológico** tiene por objeto tratar sintomáticamente la enuresis, por lo que al no ser curativo es considerado un tratamiento de segunda línea. Las comparaciones directas entre la terapia conductual y el tratamiento farmacológico favorecen al primer método, debido al menor índice de recaídas, aunque los índices de respuesta inicial son equivalentes.

Uno de los fármacos empleados es el **acetato de desmopresina,** un análogo sintético de la hormona antidiurética que reduce la producción de orina durante la noche. Este fármaco aprobado por la FDA está disponible en comprimidos y se administra a una dosis de 0,2-0,6 mg al acostarse. Antes se administraba mediante un pulverizador nasal, pero algunos niños han padecido casos de hiponatremia y convulsiones con este tipo de formulación, por lo que ha dejado de emplearse para la enuresis nocturna. No se han descrito casos en niños que tomaban comprimidos por vía oral. La restricción de agua por la noche es importante, y el fármaco no debería utilizarse si el niño padece una enfermedad sistémica con vómitos o diarrea, o si presenta polidipsia. El acetato de desmopresina es eficaz en el 40% de los niños. Cuando es así, debe emplearse durante 3-6 meses, y después se debe intentar reducir la dosis. Si al reducir la dosis reaparece la enuresis, debe reiniciarse el tratamiento a una dosis máxima. No se han descrito episodios adversos por el tratamiento a largo plazo con acetato de desmopresina.

El **tratamiento anticolinérgico** está indicado en los casos de enuresis resistente al tratamiento o en los niños con síntomas de vejiga hiperactiva. A menudo se prescribe oxibutinina, a una dosis de 5 mg, o tolterodina, a una dosis de 2 mg, a la hora de acostarse. Si la medicación es ineficaz, la dosis debería duplicarse. El médico debe monitorizar la aparición de estreñimiento como efecto adverso.

La **imipramina,** un antidepresivo tricíclico, es un fármaco de tercera línea. Este fármaco presenta leves efectos anticolinérgicos y α-adrenérgicos, reduce levemente la producción de orina y también puede alterar el patrón del sueño. La posología de la imipramina es de 25 mg en niños de 6-8 años, 50 mg en niños de 9-12 años y 75 mg en adolescentes. Los resultados son satisfactorios en el 30-60% de los casos. Los efectos secundarios consisten en ansiedad, insomnio, sequedad bucal y alteraciones del ritmo cardíaco. Debe descartarse la posibilidad de un síndrome de QT largo en caso de antecedentes de palpitaciones o de síncope en el niño o de muerte cardíaca súbita o de arritmia inestable en un familiar. Por otra parte, el fármaco es una de las causas más frecuentes de intoxicación por medicamentos de venta con receta en los hermanos más pequeños.

En los casos en los que el tratamiento no sea eficaz, la terapia combinada a menudo resulta efectiva. Por ejemplo, el tratamiento mediante alarmas y acetato de desmopresina es más eficaz que cada uno por separado. Del mismo modo, la combinación de cloruro de oxibutinina y acetato de desmopresina resulta más efectiva que cada fármaco administrado separadamente. También puede combinarse el acetato de desmopresina con la imipramina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **544**

Anomalías del pene y la uretra

Jack S. Elder

HIPOSPADIAS

El **hipospadias** consiste en la desembocadura del meato uretral en la superficie ventral del pene. Afecta a 1 de cada 250 recién nacidos varones. Suele ser un defecto aislado, pero su incidencia está aumentada en los trastornos de la diferenciación sexual, las malformaciones anorrectales y las cardiopatías congénitas. Por lo general existe un desarrollo incompleto del prepucio, que aparece en las caras laterales y dorsal del pene, pero no en su superficie ventral, y constituye lo que se denomina un **capuchón dorsal.** Algunos niños, particularmente aquéllos con hipospadias proximal, presentan un **encordamiento** o incurvación ventral del pene durante la erección. La incidencia de hipospadias está aumentando, debido posiblemente a la exposición intrauterina a compuestos químicos estrogénicos o antiandrogénicos que causan perturbaciones endocrinas (p. ej., policlorobifenilos, fitoestrógenos).

booksmedicos.org

Bibliografía

Caldwell PH, Nankivell G, Sureshkumar P: Simple behavioural interventions for nocturnal enuresis in children, *Cochrane Database Syst Rev*(7):CD003637, 2013.

Caldwell PHY, Deshpande AV, Von Gontard A: Management of nocturnal enuresis, *BMJ* 347:f6259, 2013.

Chase J, Austin P, Hoebeke P, et al: The management of dysfunctional voiding in children: a report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society, *J Urol* 183:1296-1302, 2010.

Deshpande AV, Caldwell PH, Sureshkumar P: Drugs for nocturnal enuresis in children (other than desmopressin and tricyclics), *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD002238, 2012.

Franco I, von Gontard A, De Gennaro M, et al: Evaluation and treatment of nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society, *J Pediatr Urol* 9:234-243, 2013.

Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, et al: Cochrane Review: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation, *Evid Based Child Health* 8:57-109, 2013.

Groen LA, Hoebeke P, Loret N, et al: Sacral neuromodulation with an implantable pulse generator in children with lower urinary tract symptoms: 15-year experience, *J Urol* 188:1313-1317, 2012.

Koenig JF, McKenna PH: Biofeedback therapy for dysfunctional voiding in children, *Curr Urol Rep* 12:144-152, 2011.

Kovacevic L, Wolfe-Christensen C, Mirkovic J, et al: Renal bladder ultrasound evaluation in monoasymptomatic primary nocturnal enuresis: is it really necessary? *Pediatr Nephrol* 29:1189-1194, 2014.

Nevéus T, Eggert P, Evans J, et al: Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society, *J Urol* 183:441-447, 2010.

Park SJ, Park JM, Pai KS, et al: Desmopressin alone versus desmopressin and an anticholinergic in the first-line treatment of primary monosymptomatic nocturnal enuresis: a multicenter study, *Pediatr Nephrol* 29:1195-1200, 2014.

Penna FJ, Elder JS: Chronic kidney disease and bladder problems in children, *Adv Chronic Kidney Dis* 18:362-369, 2011.

Rittig N, Hagstroem S, Mahler B, et al: Outcome of a standardized approach to childhood urinary symptoms—long-term follow-up of 720 patients, *Neurourol Urodyn* 33(5):475-481, 2014.

Rome Foundation. Rome III Disorders and Criteria. (2013). Available at: http://www.romecriteria.org/criteria/.

Stephany HA, Juliano TM, Clayton DB, et al: Prospective evaluation of sacral nerve stimulation in children with validated questionnaires, *J Urol* 190:1516-1522, 2013.

Su MS, Li AM, So HK, et al: Nocturnal enuresis in children: prevalence, correlates, and relationship with obstructive sleep apnea, *J Pediatr* 159:238-242, 2011.

Vande Walle J, Rittig S, Bauer S, et al: Practical consensus guidelines for the management of enuresis, *Eur J Pediatr* 171:971-983, 2012.

Wolfe-Christensen C, Manolis A, Guy WC, et al: Bladder and bowel dysfunction: evidence for multidisciplinary care, *J Urol* 190:1864-1868, 2013.

Wolfe-Christensen C, Veenstra AL, Kovacevic L, et al: Psychosocial difficulties in children referred to pediatric urology: a closer look, *Urology* 80:907-913, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 544-1 Distintas formas de hipospadias. **A,** Hipospadias glandeano. **B,** Hipospadias subcoronal. Obsérvese el capuchón dorsal del prepucio. **C,** Hipospadias penoescrotal con encordamiento. **D,** Hipospadias perineal con encordamiento y transposición penoescrotal parcial. **E,** Variante megameatal de hipospadias diagnosticada después de una circuncisión; obsérvese la ausencia de capuchón dorsal. **F,** Transposición penoescrotal completa con hipospadias escrotal.

Manifestaciones clínicas

Los hipospadias se clasifican según la posición del meato uretral teniendo en cuenta la presencia o ausencia de encordamiento (fig. 544-1). La deformidad se describe como glandeana (en el glande), coronal, subcoronal, en la parte media del pene, penoescrotal, escrotal o perineal. Aproximadamente el 65% de los casos son distales, el 25% subcoronales o en la parte media del pene, y el 10% proximales. En los casos más graves, el escroto es bífido, y en ocasiones hay una transposición penoescrotal moderada. Hasta un 10% de los niños afectados tiene una **variante con megameato** en la que el prepucio se ha desarrollado normalmente (variante con megameato y prepucio intacto), pero aparece un hipospadias distal o subcoronal con un meato en «boca de pez». Puede que estos casos no sean diagnosticados hasta que se realiza una circuncisión.

Aproximadamente el 10% de los niños con hipospadias presenta criptorquidia; también son frecuentes las hernias inguinales. En el recién nacido, el diagnóstico diferencial de un hipospadias proximal o en la parte media del pene asociado a criptorquidia debe incluir las diferentes formas de trastornos del desarrollo sexual, particularmente la disgenesia gonadal mixta, la insensibilidad androgénica parcial, el hermafroditismo verdadero y la hiperplasia suprarrenal congénita en las niñas (v. cap. 576). En el último trastorno, no se palpa ninguna gónada. En los pacientes con criptorquidia e hipospadias proximal o en la parte media del pene debe obtenerse un cariotipo (v. cap. 588). Los niños con hipospadias penoescrotal se deben someter a una cistouretrografía miccional, puesto que el 5-10% de los mismos presenta un utrículo prostático dilatado, remanente del sistema mülleriano (v. cap. 554). La incidencia de anomalías de las vías urinarias altas es baja, a menos que haya trastornos en otros sistemas.

Las complicaciones de un hipospadias no tratado consisten en deformidad del chorro de orina con desviación ventral o dispersión marcada, disfunción sexual secundaria a la incurvación del pene, infertilidad cuando el meato uretral está en posición proximal, estenosis meatal (congénita), extremadamente rara, y el aspecto estético. El objetivo de la cirugía del hipospadias es la corrección de las alteraciones funcionales y estéticas. Se recomienda la reparación quirúrgica en los niños con hipospadias proximal o en la parte media del pene, pero no es necesaria en algunos niños con hipospadias distal y que no presentan anomalías funcionales.

Tratamiento

El tratamiento se inicia en el período neonatal. Debe evitarse la circuncisión, puesto que el prepucio se emplea a menudo en la reparación. En un lactante sano, la reparación debe efectuarse idealmente a los 6-12 meses, ya que a esta edad el riesgo debido a la anestesia general no es mayor que el que existe a los 2-3 años, el crecimiento del pene durante los años siguientes es lento, el niño no recuerda el procedimiento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

quirúrgico y las necesidades de analgesia postoperatoria son menores que en el niño mayor. Con la excepción del hipospadias proximal, prácticamente todos los casos se corrigen en una sola intervención y en régimen ambulatorio. La técnica correctora empleada con mayor frecuencia es la técnica de *incisión y tubularización de la placa,* que consiste en la tubularización de la placa uretral distal al meato uretral y el recubrimiento con un colgajo vascularizado desde el prepucio. Los casos proximales a menudo requieren ser intervenidos en dos tiempos. La tasa de complicaciones es baja: el 5% en los hipospadias distales, el 10% en los de la parte media del pene y el 20% en los proximales. Las complicaciones más frecuentes son las fístulas uretrocutáneas y la estenosis meatal. Otras posibles complicaciones son las deformidades del chorro miccional, una incurvación persistente del pene y la dehiscencia de la reparación quirúrgica. El tratamiento de estas complicaciones suele ser sencillo. En los casos complejos se emplea un injerto de mucosa oral para crear la mucosa uretral. La reparación del hipospadias es una intervención técnicamente compleja que debe ser realizada por cirujanos con formación específica en urología pediátrica y con gran experiencia.

ENCORDAMIENTO SIN HIPOSPADIAS

En algunos niños existe una incurvación ventral del pene **(encordamiento)** leve o moderada y un desarrollo incompleto del prepucio **(capuchón dorsal),** pero el meato uretral aparece en la punta del glande (fig. 544-2). En la mayoría de estos niños la uretra es normal, pero la piel de la cara ventral del pene es insuficiente o existen bandas inelásticas prominentes y fibrosas de la aponeurosis ventral que impiden una erección recta normal. En algunos casos, sin embargo, la uretra es hipoplásica y se requiere la reparación mediante uretroplastia reglada. En el recién nacido, el único indicio de esta anomalía puede ser la presencia de un capuchón dorsal; se recomienda entonces la reparación diferida a los 6 meses con anestesia general.

FIMOSIS Y PARAFIMOSIS

La **fimosis** consiste en la incapacidad para retraer el prepucio. Al nacer, la fimosis es fisiológica. Con el tiempo, las adherencias entre el prepucio y el glande desaparecen y el anillo distal fimótico se afloja. En el 80% de los niños no circuncidados el prepucio puede ya retraerse a los tres años de edad. La acumulación de residuos epiteliales bajo el prepucio del lactante es fisiológica y no requiere ser tratada mediante circuncisión. En los niños mayores, la fimosis puede ser fisiológica o patológica como consecuencia de la inflamación y la formación de cicatrices en la punta del prepucio (fig. 544-3), o puede producirse después de la circuncisión. Puede ser que se haya forzado la retracción del prepucio en una o dos ocasiones en el pasado y que esto haya provocado una lesión cicatricial que impida nuevas retracciones. En los niños con una fimosis fisiológica persistente o patológica, la aplicación en el prepucio de una crema de corticoides, tres veces al día durante un mes, afloja el anillo fimótico en dos tercios de los casos. Se recomienda la circuncisión cuando el prepucio se hincha durante la micción o si persiste la fimosis después de los 10 años de edad y el tratamiento con corticoides tópicos ha sido ineficaz.

La **parafimosis** se produce cuando se retrae el prepucio por detrás del surco coronal y no puede ser arrastrado de nuevo por encima del glande (fig. 544-4). Se produce una estasis venosa dolorosa en el prepucio

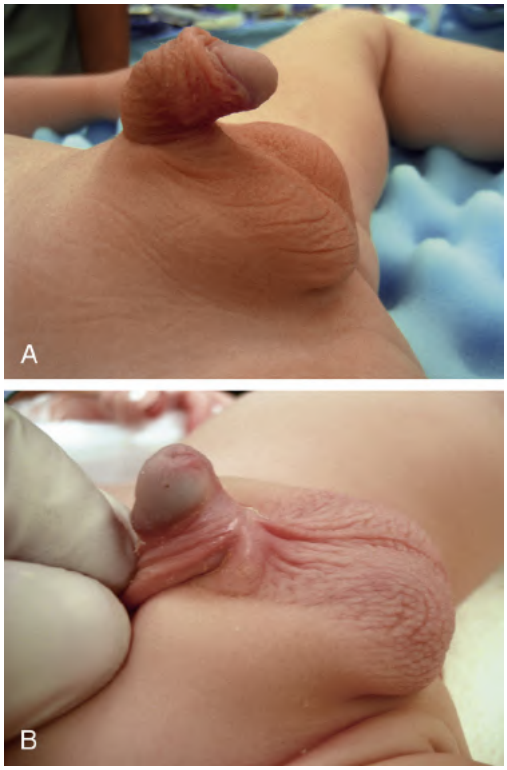

Figura 544-2 **A** y **B,** Dos ejemplos de encordamiento sin hipospadias. Obsérvese el capuchón dorsal y la localización normal del meato uretral.

Figura 544-3 **Balanitis xerótica obliterante.** Obsérvese la placa cicatricial blanquecina.

Figura 544-4 **Parafimosis.** El prepucio ha sido retraído por detrás del glande y se ha inflamado intensamente como consecuencia de la congestión venosa.

booksmedicos.org

Figura 544-5 Complicaciones de la circuncisión. **A,** Denudamiento del cuerpo del pene. Con cuidados locales, el pene cicatrizó y consiguió un aspecto normal. **B,** Quiste de inclusión epitelial en la línea media. **C,** Puentes cutáneos fibrosos del pene.

retraído con el consiguiente edema, que provoca un dolor intenso y la imposibilidad de reducir el prepucio (arrastrarlo de nuevo por encima del glande). El tratamiento consiste en lubricar el prepucio y el glande y a continuación comprimir a la vez el glande, al tiempo que se aplica una tracción distal sobre el prepucio tratando de llevar el anillo fimótico por delante del surco coronal. Se ha descrito que la aplicación tópica de azúcar granulado ayuda a disminuir el edema al crear un gradiente osmótico, lo que facilita la reducción de la parafimosis. También se ha descrito que la inyección de hialuronidasa en la piel edematosa resulta en la reducción inmediata de la tumefacción. En casos raros es necesaria una circuncisión de urgencia con anestesia general.

CIRCUNCISIÓN

En Estados Unidos, la circuncisión suele practicarse por motivos culturales. En 2012, un grupo de trabajo multidisciplinar de la American Academy of Pediatrics estableció que las pruebas indican que los beneficios para la salud de la circuncisión del varón recién nacido superan los riesgos y que los beneficios de la intervención justifican el acceso a esta cirugía a las familias que lo deseen. Los beneficios específicos identificados incluyeron la prevención de las infecciones del tracto urinario (ITU) y el cáncer de pene, la reducción del riesgo y la transmisión de algunas infecciones de transmisión sexual, incluyendo el VIH. El American College of Obstetricians and Gynecologists refrendó dicha declaración. Por el contrario, los grupos de profesionales médicos europeos no la aprueban.

Cuando se realice una circuncisión en un recién nacido, se recomienda el empleo de analgesia local mediante el bloqueo del nervio dorsal o la aplicación de una crema anestésica EMLA (mezcla eutéctica de anestésicos locales) de lidocaína al 2,5% y prilocaína al 2,5%.

Las ITU son entre 10 y 15 veces más frecuentes en los lactantes no circuncidados, dado que los patógenos urinarios surgen de la colonización bacteriana del espacio comprendido entre el prepucio y el glande. El riesgo de una ITU febril (v. cap. 538) es más elevado entre el nacimiento y los 6 meses, pero hay un mayor riesgo de ITU al menos hasta los 5 años de edad. Muchos autores recomiendan la circuncisión en los lactantes propensos a tener ITU, como los afectados por hidronefrosis congénita o reflujo vesicoureteral. La circuncisión reduce el riesgo de enfermedades de transmisión sexual en los adultos (v. cap. 120), particularmente el VIH (v. cap. 276). Sólo se han descrito unos cuantos casos de adultos que fueron circuncidados al nacer y posteriormente desarrollaron un cáncer de pene, pero en los países escandinavos, donde se realizan pocas circuncisiones y existen buenas prácticas higiénicas, la incidencia de cáncer de pene es baja.

Las complicaciones posteriores a una circuncisión neonatal consisten en hemorragias, infección de la herida, estenosis del meato, fimosis secundaria, extirpación insuficiente del prepucio y aparición de adherencias peneanas fibrosas (puentes de piel; fig. 544-5); el 0,2-3,0% de los pacientes requiere una intervención posterior. Los niños que presentan un hidrocele grande o una hernia tienen un riesgo especial de fimosis secundaria, ya que la tumefacción escrotal tiende a desplazar la piel del tallo del pene sobre el glande. Entre las complicaciones potencialmente graves se incluyen la sepsis, la amputación distal del glande, la extirpación de una excesiva cantidad de prepucio y las fístulas uretrocutáneas. No debe realizarse la circuncisión en los recién nacidos con hipospadias, encordamiento sin hipospadias o deformidad en capuchón dorsal (contraindicación relativa) o en aquéllos con un pene pequeño (fig. 544-6). En los niños con **rafe migratorio** (fig. 544-6), en los que el rafe mediano se desvía hacia un lado, puede haber una torsión del pene o un hipospadias subyacente, y se sugiere la evaluación por parte de un urólogo pediátrico antes de practicar la circuncisión.

TORSIÓN DEL PENE

La torsión del pene es un defecto rotacional del cuerpo peneano. Se produce habitualmente en sentido contrario al de las agujas del reloj, es decir, hacia la izquierda (v. fig. 544-6). En la mayoría de los casos el desarrollo del pene es normal y no se identifica la alteración hasta que se practica una circuncisión o se puede retraer el prepucio. En muchos casos está desviado el rafe de la línea media del cuerpo del pene. La torsión del pene también se produce en algunos niños con hipospadias. Este defecto tiene una importancia sobre todo estética, y no requiere corrección si la rotación es inferior a 60 grados con respecto a la línea media.

PENE INAPARENTE

El término *pene inaparente* hace referencia a un pene de aspecto pequeño. Un **pene palmeado** es un trastorno en el que la piel del escroto se extiende hasta la superficie ventral del pene. Esta deformidad constituye una anomalía de la unión entre el pene y el escroto. Aunque la deformidad pueda parecer leve, si se realiza una circuncisión rutinaria, el pene puede retraerse en el escroto y puede dar lugar a una fimosis secundaria **(pene atrapado).** El pene oculto **(escondido o enterrado)** es un pene de desarrollo normal camuflado en la acumulación de grasa suprapúbica (fig. 544-7). Puede tratarse de una alteración congénita, iatrogénica como consecuencia de una circuncisión, o ser el resultado de un cuadro de obesidad. La corrección quirúrgica está indicada por motivos estéticos o bien por existir anomalías funcionales con deformidad del chorro miccional.

El **pene atrapado** es una forma adquirida de pene inaparente que aparece cuando éste queda incrustado en la grasa suprapúbica después de la circuncisión (fig. 544-8). Esta deformidad puede producirse después de una circuncisión neonatal en un lactante que presenta una importante tumefacción escrotal debida a un hidrocele voluminoso o a una hernia inguinal, o tras una circuncisión de rutina en un lactante con un pene palmeado. Esta complicación puede predisponer a ITU y puede causar retención urinaria. El tratamiento inicial de un pene atrapado debe incluir la aplicación de una crema de corticoides, que a menudo afloja el anillo fimótico. En algunos casos debe realizarse una reparación secundaria a los 6-9 meses.

MICROPENE

El micropene se define como un pene de forma normal que está, como mínimo, 2,5 desviaciones estándar por debajo del tamaño medio (fig. 544-9). Habitualmente, la relación entre la longitud del pene y su perímetro es normal. La medición de la **longitud del pene estirado** es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

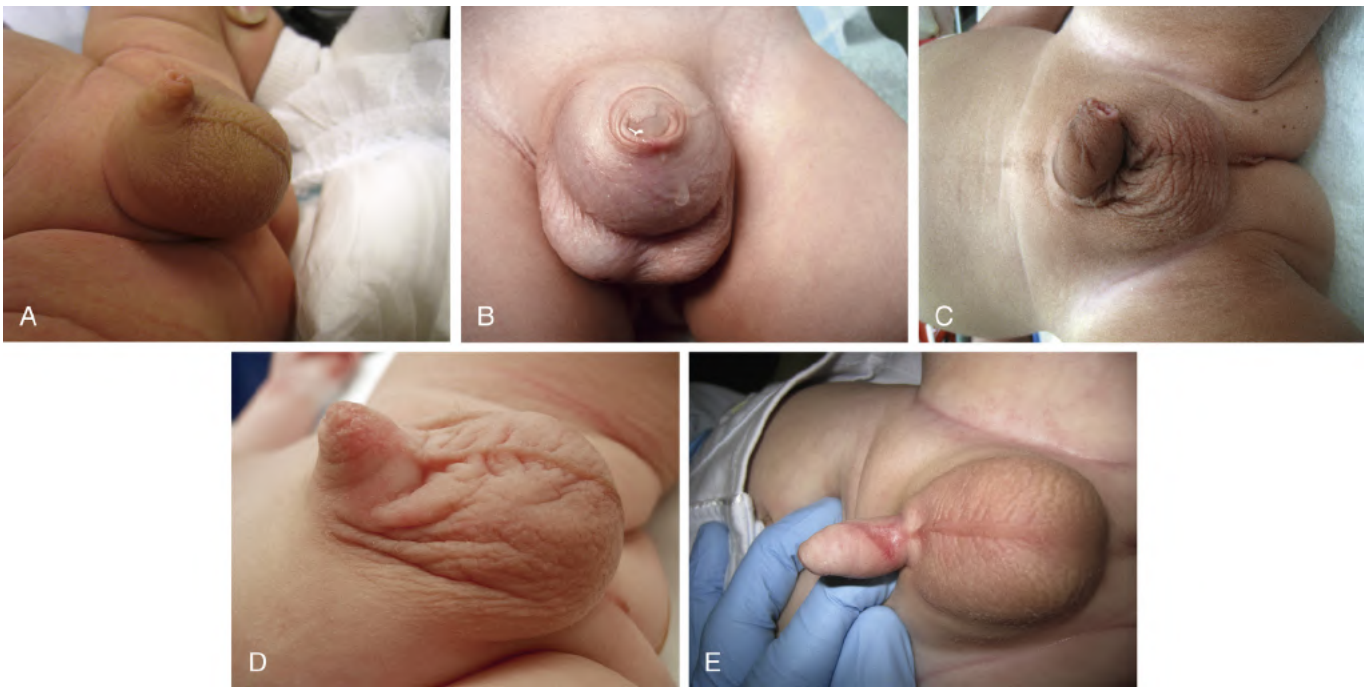

Figura 544-6 Ejemplos de deformidades congénitas en las que puede estar contraindicada la circuncisión neonatal. **A,** Pene escondido. **B,** Megaprepucio. **C,** Torsión peneana hacia la izquierda. **D,** Pene palmeado; obsérvese la unión del escroto al cuerpo del pene. **E,** Ejemplo de rafe migratorio, con desviación del rafe mediano hacia la izquierda. Este hallazgo es un signo de torsión del pene o de hipospadias.

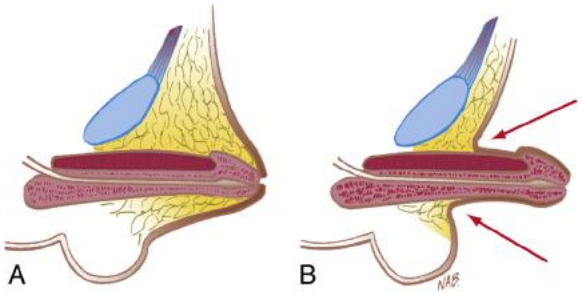

Figura 544-7 Pene oculto **(A),** que puede visualizarse cuando se retrae la piel lateral que rodea el cuerpo del pene **(B).** *(De Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC y cols., editores:* Campbell-Walsh urology, *9.ª ed., Filadelfia, 2007, WB Saunders, fig. 126-4, pág. 2339.)*

Figura 544-8 **A,** Pene atrapado (oculto) secundario a una circuncisión. **B,** Mismo paciente tras revisión de la circuncisión. *(De Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC y cols., editores:* Campbell-Walsh urology, *9.ª ed., Filadelfia, 2007, WB Saunders, fig. 126-2, pág. 2340.)*

booksmedicos.org

Figura 544-9 Varón de 8 años con micropene secundario a hipopituitarismo. *(De Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC y cols., editores:* Campbell-Walsh urology, *9.ª ed., Filadelfia, 2007, WB Saunders, fig. 126-5a, pág. 2341.)*

la más adecuada; se realiza estirando suavemente el pene y midiendo la distancia desde su base, bajo la sínfisis púbica, hasta la punta del glande. La longitud media del pene de un recién nacido a término es de 3,5 ± 0,7 cm, y su diámetro, de 1,1 ± 0,2 cm. El diagnóstico de micropene se establece si la longitud del pene estirado es menor de 1,9 cm.

El micropene se debe por lo general a alguna alteración hormonal producida después de la 14.ª semana de gestación. Son causas frecuentes el hipogonadismo hipogonadotropo, el hipogonadismo hipergonadotropo (insuficiencia testicular primaria) y el micropene idiopático. Si también existe una deficiencia de la hormona de crecimiento, puede presentarse hipoglucemia neonatal. La causa más frecuente de micropene es la falta de producción por parte del hipotálamo de una cantidad apropiada de hormona liberadora de gonadotropina, como suele ocurrir en el síndrome de Kallmann (v. cap. 583), el síndrome de Prader-Willi (v. cap. 108) y el síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl. En algunos casos existe un déficit de hormona del crecimiento. La insuficiencia testicular primaria puede deberse a disgenesia gonadal o a un síndrome de testículos rudimentarios, y también se produce en el **síndrome de Robinow** (caracterizado por hipoplasia genital, acortamiento de los antebrazos, frontal sobresaliente, hipertelorismo, fisuras palpebrales amplias, puente nasal pequeño, filtrum largo, barbilla pequeña, braquidactilia y un cariotipo normal).

Todos los niños con estos síndromes deben ser examinados por un endocrinólogo, un genetista y un urólogo pediátrico. El **estudio** comprende un cariotipo, la valoración de la función adenohipofisaria y testicular y una RM para comprobar la integridad anatómica del hipotálamo y la adenohipófisis, así como de la estructura de la línea media encefálica. Una de las cuestiones difíciles de resolver es si hay o no necesidad de un tratamiento androgénico durante la infancia, puesto que la estimulación androgénica del crecimiento peneano en un niño prepuberal puede limitar el crecimiento potencial del pene en la pubertad. Los estudios realizados con grupos reducidos de varones con micropene sugieren que muchos de ellos tienen una función sexual satisfactoria. Por tanto, raramente se decide una reasignación de género.

PRIAPISMO

El priapismo es una erección persistente del pene de al menos 4 horas de duración que se mantiene más allá de la estimulación sexual o sin guardar relación con ella. Normalmente, sólo se ven afectados los cuerpos cavernosos. Hay tres subtipos:

- El priapismo isquémico (venooclusivo, flujo bajo) se caracteriza por un flujo sanguíneo cavernoso escaso o nulo, y la gasometría cavernosa muestra hipoxia, hipercapnia y acidosis. Los cuerpos están rígidos y dolorosos a la palpación.
- El priapismo no isquémico (arterial, flujo alto) se debe a un flujo de entrada arterial cavernoso no regulado. Habitualmente, el pene no está completamente rígido ni doloroso. Suele haber un antecedente de traumatismo que provoca la creación de una fístula entre los cuerpos cavernosos y la arteria cavernosa.
- El priapismo intermitente es una forma recurrente de priapismo isquémico con erecciones dolorosas y períodos intermedios de disminución de la tumefacción.

La causa más frecuente de priapismo en los niños es la drepanocitosis, que se caracteriza por la predominancia de hemoglobina drepanocítica (v. cap. 462.1). Hasta un 27,5% de los niños con drepanocitosis desarrolla priapismo. Suele guardar relación con un estado de bajo flujo, secundario a la transformación drepanocítica de los eritrocitos en el interior de los sinusoides de los cuerpos cavernosos durante la erección normal, que da lugar a estasis venosa. Esta situación provoca una disminución de la tensión local de oxígeno y del pH, lo que potencia aún más la estasis y la transformación drepanocítica. El priapismo ocurre normalmente durante el sueño, cuando la acidosis hipoventilatoria leve disminuye la tensión de oxígeno y el pH en los cuerpos. Suele haber una congestión de los cuerpos que respeta el glande. La micción puede estar alterada si se ven afectados los cuerpos esponjosos. El estudio debe incluir un hemograma completo y una bioquímica sérica. Si se desconoce el estado de drepanocitosis, debe realizarse la electroforesis de la hemoglobina. En algunos casos se practica la aspiración de los cuerpos para distinguir entre un estado de flujo alto y bajo. Otras causas de priapismo de flujo bajo son la ingesta de sildenafilo y la leucemia.

En el priapismo secundario a drepanocitosis, el tratamiento médico consiste en exanguinotransfusión, hidratación intravenosa, alcalinización, medicación analgésica con morfina y oxígeno. La norma de la American Urological Association sobre el priapismo recomienda también un tratamiento intracavernoso simultáneo con aspiración e irrigación de los cuerpos cavernosos con un simpaticomimético, como la fenilefrina. Si el priapismo dura más de 48 horas, la isquemia y la acidosis deterioran la respuesta del músculo liso intracavernoso a los simpaticomiméticos. Cuando la irrigación y la terapia médica no son satisfactorias debería considerarse una derivación corporoglandeana. En el priapismo intermitente, el tratamiento de primera línea consiste en la administración de un α-adrenérgico (seudoefedrina) una o dos veces al día. Si este tratamiento no consigue resultados satisfactorios se recomienda administrar un β-agonista (terbutalina); la terapia de tercera línea estaría constituida por un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina más flutamida. El seguimiento a largo plazo de los adultos tratados de drepanocitosis durante la infancia muestra que la función eréctil satisfactoria guarda una relación inversa con la edad del paciente al comenzar con el priapismo y con su duración.

El priapismo no isquémico (flujo alto) suele aparecer después de un traumatismo perineal, como una lesión en silla de montar, que provoca laceración de la arteria cavernosa. Habitualmente, la sangre aspirada tiene un color rojo brillante y el aspirado es similar a la sangre arterial. La ecografía con Doppler color suele demostrar la presencia de una fístula. El priapismo puede resolverse espontáneamente. En caso contrario, estaría indicada la embolización angiográfica.

OTRAS MALFORMACIONES DEL PENE

La **agenesia del pene** afecta aproximadamente a 1 de cada 10 millones de niños. El cariotipo es casi siempre 46,XY y el aspecto habitual es el de un escroto bien desarrollado con testículos descendidos y ausencia del cuerpo del pene. Las anomalías de las vías urinarias altas son frecuentes. En la mayoría de los casos se recomienda una reasignación de género durante el período neonatal. La **difalia** abarca desde un pequeño pene accesorio hasta una duplicación completa. La **incurvación lateral del pene** suele estar causada por el crecimiento excesivo o la hipoplasia de uno de los cuerpos (eréctiles) del pene y habitualmente es congénita. Se recomienda la reparación quirúrgica a los 6-12 meses.

ESTENOSIS DEL MEATO

La estenosis del meato es un trastorno casi siempre adquirido que se produce posteriormente a la circuncisión neonatal. Probablemente se deba a la inflamación intensa del glande denudado y es difícil de prevenir. Si el meato es puntiforme, los niños orinan con un chorro fuerte y delgado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que alcanza una gran distancia. Estos niños pueden experimentar disuria, polaquiuria, hematuria o una combinación de las mismas entre los 3 y los 8 años de edad. Las ITU son infrecuentes. Otros niños presentan una desviación dorsal del chorro urinario. Aunque el meato sea estrecho, la hidronefrosis o la dificultad miccional son muy raras, a no ser que se asocien a una **balanitis xerótica obliterante** (v. fig. 544-3; una dermatitis crónica de etiología desconocida que suele afectar al glande y el prepucio, extendiéndose ocasionalmente hasta la uretra). El **tratamiento** consiste en meatoplastia, en la que el meato uretral se abre quirúrgicamente; esta intervención puede realizarse bajo anestesia en régimen ambulatorio o en la consulta mediante anestesia local (crema EMLA) con sedación o sin ella. No es necesaria una cistoscopia rutinaria.

OTRAS ANOMALÍAS URETRALES EN EL VARÓN

El **quiste uretral parameatal** se manifiesta como un quiste pequeño y asintomático en uno de los lados del meato uretral. El tratamiento consiste en su resección bajo anestesia. La **fístula uretral congénita** es una deformidad rara en la que existe una fístula que se origina en la uretra peneana. Suele tratarse de una anomalía aislada. El tratamiento consiste en el cierre de la fístula. La **megalouretra** es una uretra ancha que suele asociarse a un desarrollo anómalo del cuerpo esponjoso. Lo más frecuente es verla asociada a un síndrome del abdomen en ciruela pasa (v. cap. 540). La **duplicación uretral** es un cuadro raro en el que los dos conductos uretrales se disponen en el mismo plano sagital. Hay numerosas variantes, con duplicaciones completas o incompletas. Los niños suelen tener un chorro doble. Lo más normal es que la uretra dorsal sea pequeña y la ventral de calibre normal. El tratamiento consiste en la resección de la uretra pequeña. La **hipoplasia uretral** es un trastorno raro en el que la uretra es sumamente pequeña pero permeable. En algunos casos es preciso practicar una vesicostomía cutánea temporal para permitir un drenaje urinario adecuado. Se requiere una dilatación progresiva de la uretra o una uretroplastia mayor. La **atresia uretral** hace referencia a la falta de desarrollo de la uretra, y casi siempre es mortal, a no ser que el uraco siga presente a lo largo de toda la gestación.

PROLAPSO URETRAL (NIÑAS)

El prolapso uretral se observa predominantemente en niñas negras de entre 1 y 9 años. El signo más frecuente es el manchado sanguinolento de la ropa interior o el pañal, aunque también pueden aparecer disuria o molestias perineales (fig. 544-10). Un examinador inexperto puede confundir este hallazgo con un caso de abusos sexuales. El tratamiento habitual consiste en la aplicación de una crema de estrógenos dos o tres veces al día durante 3-4 semanas y en baños de asiento. El tratamiento curativo consiste en la resección quirúrgica y la reaproximación de los bordes mucosos y está indicado en las niñas que no responden al tratamiento médico.

Figura 544-10 Prolapso uretral en una niña afroamericana de 4 años que presentaba manchas sanguinolentas en la ropa interior.

Figura 544-11 Quiste parauretral en una recién nacida.

Figura 544-12 Ureterocele ectópico prolapsado en una lactante. Presentaba un sistema colector del polo superior no funcionante en conexión con el ureterocele.

OTRAS LESIONES URETRALES FEMENINAS

Los **quistes parauretrales** se deben a la retención de secreciones en las glándulas de Skene secundaria a la obstrucción del conducto (fig. 544-11). Estas lesiones están presentes al nacer y en la mayoría de ellas su tamaño se reduce durante las primeras 4-8 semanas, aunque en ocasiones es preciso practicar una incisión con drenaje. Un **ureterocele ectópico prolapsado** puede adquirir el aspecto de una masa quística que sobresale por la uretra y constituye el síntoma inicial en el 10% de las niñas con ureterocele o dilatación quística del uréter terminal (fig. 544-12). Debe realizarse una ecografía para visualizar las vías urinarias altas y confirmar el diagnóstico. Habitualmente se practica la incisión del ureterocele o un procedimiento de reconstrucción de las vías urinarias altas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision: Circumcision policy statement, *Pediatrics* 130:585-586, 2012.

Barroso U Jr, Marques TC, Novaes HF: Finasteride for recurrent priapism in children and adolescents: a report on 5 cases, *Int Braz J Urol* 38:682-686, 2012.

Blanc T, Ayedi A, El-Ghoneimi A, et al: Testicular function and physical outcome in young adult males diagnosed with idiopathic 46 XY disorders of sex development during childhood, *Eur J Endocrinol* 165:907-915, 2011.

Callens N, De Cuypere G, Van Hoecke E, et al: Sexual quality of life after hormonal and surgical treatment, including phalloplasty men with micropenis: a review, *J. Sex Med* 12:2890-2903, 2013.

Donaldson JF, Rees RW, Steinbrecher HA: Priapism in children: a comprehensive review and clinical guideline, *J Pediatr Urol* 10(1):11-24, 2014.

Drake T, Rustom J, Davies M: Phimosis in childhood, *BMJ* 347:36-37, 2013.

El Bcheraoui C, Zhang X, Cooper CS, et al: Rates of adverse events associated with male circumcision in US medical settings, 2001 to 2010, *JAMA Pediatr* 168(7):625-634, 2014.

Elder JS: Abnormalities of the genitalia in boys and their surgical management. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al, editors: *Campbell-Walsh urology*, ed 9, Philadelphia, 2007, WB Saunders, pp 3745-3760.

Frisch M, Aigrain Y, Barauskas V, et al: Cultural bias in the AAP's 2012 Technical Report and Policy Statement on male circumcision, *Pediatrics* 131:796-800, 2013.

Montag S, Palmer LS: Abnormalities of penile curvature: chordee and penile torsion, *Scientificworldjournal* 11:1470-1478, 2011.

Montague DK, Jarow J, Broderick GJ, et al: American Urological Association Guideline on the management of priapism, *J Urol* 170:1318-1324, 2003 (Reviewed and validity confirmed 2010 by AUA).

Netto JM, Ferrarez PF, Schindler CE, et al: Hormone therapy in hypospadias surgery: A systematic review, *J Pediatr Urol* 9(6 Pt B):971-979, 2013.

Ruppen-Greeff NK, Weber DM, Gobet R, et al: Health-related quality of life in men with corrected hypospadias: an explorative study, *J Pediatr Urol* 9:551-558, 2013.

Sekaran P, O'Toole S, Flett M, et al: Increased occurrence of disorders of sex development, prematurity and intrauterine growth restriction in children with proximal hypospadias associated with undescended testes, *J Urol* 189:1892-1896, 2013.

Storm DW, Baxter C, Koff SA, et al: The relationship between obesity and complications after neonatal circumcision, *J Urol* 186:1638-1641, 2011.

Tourchi A, Hoebeke P: Long-term outcome of male genital reconstruction in childhood, *J Pediatr Urol* 9(6 Pt B):980-989, 2013.

Wang F, Xu Y, Zhong H: Systematic review and meta-analysis of studies comparing the perimeatal-based flap and tubularized incised-plate techniques for primary hypospadias repair, *Pediatr Surg Int* 8:811-821, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo **545**

Trastornos y anomalías del contenido escrotal

Jack S. Elder

TESTÍCULO NO DESCENDIDO (CRIPTORQUIDIA)

La ausencia de un testículo palpable en el escroto indica que se trata de un testículo que no ha descendido (criptorquídico), ausente o retráctil.

Epidemiología

La falta de descenso de un testículo **(criptorquidia)** es el trastorno de la diferenciación sexual más frecuente en los niños. Al nacer, aproximadamente el 4,5% de los niños presenta una criptorquidia unilateral. Como el descenso testicular se produce hacia el 7.°-8.° mes de gestación, el 30% de los lactantes varones prematuros presenta una criptorquidia unilateral; la incidencia en los recién nacidos a término es del 3,4%. La mayoría de los testículos criptorquídicos desciende espontáneamente durante los primeros 3 meses de vida y, a los 6 meses, la incidencia de criptorquidia se reduce a un 0,8%. El descenso espontáneo es secundario a la elevación temporal de la testosterona durante los primeros dos meses, lo que también resulta en un crecimiento significativo del pene. Si el testículo no ha descendido a los 4 meses, ya no lo hará. La criptorquidia es bilateral en el 10% de los casos. Existen algunos indicios de que la incidencia de la criptorquidia está aumentando. Aunque suele considerarse un trastorno congénito, algunos niños poseen un testículo escrotal que «asciende» hacia una posición inguinal baja, por lo que se hace necesaria la orquidopexia. El 1-2% de los recién nacidos y los niños pequeños que se someten a una reparación de hernia presentan una criptorquidia secundaria.

Patogenia

El descenso testicular está regulado por la interacción de una serie de factores hormonales y mecánicos como la testosterona, la dihidrotestosterona, el factor de inhibición mülleriano, el gubernaculum, la presión intraabdominal y el nervio genitofemoral. El testículo inicia su desarrollo a las 7-8 semanas de gestación. A las 10-11 semanas, las células de Leydig ya producen testosterona, que estimula la diferenciación del conducto wolffiano (mesonéfrico) que da lugar al epidídimo, el conducto deferente, la vesícula seminal y el conducto eyaculador. A las 32-36 semanas, el testículo, que está anclado por el gubernaculum en el anillo inguinal interno, inicia el descenso. El gubernaculum distiende el conducto inguinal y orienta el testículo hacia el interior del escroto. Tras el descenso testicular, el proceso vaginal permeable (saco herniario) normalmente involuciona. Un porcentaje pequeño presenta un síndrome de Klinefelter o mutaciones en el receptor del factor 3 seudoinsulínico.

Manifestaciones clínicas

Los testículos criptorquídicos pueden clasificarse en **abdominales** (no palpables), **escondidos** (abdominales, pero pueden descenderse hasta la porción superior del conducto inguinal), **inguinales, deslizantes** (pueden descenderse hasta el escroto, pero se retraen inmediatamente hasta el tubérculo púbico) y **ectópicos** (en el saco inguinal superficial o, más raramente, perineales). La mayoría de los testículos criptorquídicos se palpa inmediatamente distal al conducto inguinal sobre el tubérculo púbico.

Debería sospecharse un **trastorno del desarrollo sexual** en un recién nacido fenotípicamente masculino en el que no se palpa ninguno de los dos testículos, ya que el niño puede ser una niña con virilización secundaria a una hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 576). En un niño con hipospadias proximal o en la parte media del pene y criptorquidia palpable, los trastornos del desarrollo sexual están presentes en el 15%, y el riesgo se eleva al 50% si no se palpan los testículos.

Las **consecuencias de la criptorquidia** son crecimiento testicular escaso, infertilidad, tumores testiculares malignos, hernias asociadas, torsión del testículo criptorquídico y los posibles efectos psicológicos de un escroto vacío.

El testículo criptorquídico es histológicamente normal al nacer, pero pueden producirse cambios patológicos a los 6-12 meses. Suele observarse un retraso en la maduración de las células reproductoras y un menor número de éstas, hialinización de los túbulos seminíferos y reducción del número de células de Leydig; estos cambios progresan con el tiempo si el testículo sigue sin descender. Al cabo de 4-7 años se observan cambios similares, aunque menos graves, en el testículo contralateral no criptorquídico. Después del tratamiento de la criptorquidia unilateral, el 85% de los pacientes son fértiles, un porcentaje ligeramente inferior a la tasa de fertilidad del 90% que se observa en una población no seleccionada de varones adultos. Por el contrario, tras la orquidopexia bilateral, sólo el 50-65% de los pacientes son fértiles.

El riesgo de **tumor maligno de células germinales** (v. cap. 503) en un testículo criptorquídico es 4 veces superior al existente en la población general, y aproximadamente, es de 1 por cada 80 casos de criptorquidia unilateral y de 1 por cada 40-50 casos de criptorquidia bilateral. Los tumores testiculares son menos frecuentes si la orquidopexia se practica antes de los 10 años, pero, como se pueden producir casos en adolescentes, hay que enseñarles a autoexplorarse. La edad de mayor incidencia de estas neoplasias es entre los 15 y los 45 años. El tumor que se desarrolla con mayor frecuencia en un testículo criptorquídico en un adolescente o un adulto es el **seminoma** (65%); mientras que después de la orquidopexia, los tumores distintos al seminoma representan el 65% de los tumores testiculares. Parece que la orquidopexia disminuye el riesgo de seminoma. El hecho de que la orquidopexia reduzca el riesgo de desarrollar un tumor testicular es objeto de discusión, pero es poco frecuente que aparezca un tumor testicular si la orquidopexia se realiza antes de los 2 años de edad. El testículo escrotal contralateral no tiene mayor riesgo de desarrollar neoplasia.

Las hernias inguinales indirectas suelen acompañar a los testículos criptorquídicos congénitos, pero raramente provocan síntomas. La torsión y el infarto de los testículos criptorquídicos también son infrecuentes, pero pueden producirse como consecuencia de su excesiva movilidad. Así pues, la aparición de un cuadro de inflamación y/o dolor inguinal en un niño con criptorquidia debe alertar acerca de la posibilidad de una hernia incarcerada o de una torsión testicular del testículo criptorquídico.

En la **criptorquidia** «adquirida» o **criptorquidia en ascensor** se observa el testículo al nacer en el escroto, pero durante la infancia, normalmente entre los 4 y los 10 años, el testículo desaparece del escroto. Estos niños poseen a menudo antecedentes de testículos retráctiles. En la exploración física de los niños con ascenso testicular, el testículo puede llevarse a veces hasta el escroto, pero existe una tensión manifiesta del cordón espermático. Se cree que este trastorno se debe a una desaparición incompleta del proceso vaginal, que limita el crecimiento del cordón espermático, lo que hace que el testículo se desplace progresivamente fuera de su posición escrotal durante el crecimiento somático del niño.

Los **testículos retráctiles** en ocasiones se diagnostican erróneamente como criptorquídicos. Los niños mayores de 1 año presentan con frecuencia un reflejo cremastérico muy vivo y, si el niño está nervioso o tiene cosquillas durante la exploración escrotal, puede resultar difícil manipular el testículo y llevarlo hasta el escroto. Debe explorarse al niño con las piernas relajadas en postura de rana; si el testículo puede ser llevado con facilidad hasta el escroto, se trata probablemente de un testículo retráctil. Debe efectuarse una exploración física de control cada 6-12 meses, puesto que podría tratarse de una criptorquidia adquirida. En conjunto, al menos un tercio de los niños con un testículo retráctil desarrollará una criptorquidia adquirida. Este riesgo es superior cuando el testículo retráctil se diagnostica en niños menores de 7 años. Aunque no existen datos definitivos, por lo general se acepta que los niños que presentan un testículo retráctil no tienen un mayor riesgo de infertilidad o de neoplasias malignas.

Aproximadamente el 10% de los testículos no descendidos son **testículos no palpables.** De ellos, un 50% son testículos viables en el abdomen o en la parte alta del conducto inguinal, y el otro 50% son testículos atróficos o ausentes, casi siempre en el escroto, secundarios a una torsión del cordón espermático intrauterina **(testículo fugaz).** Si el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

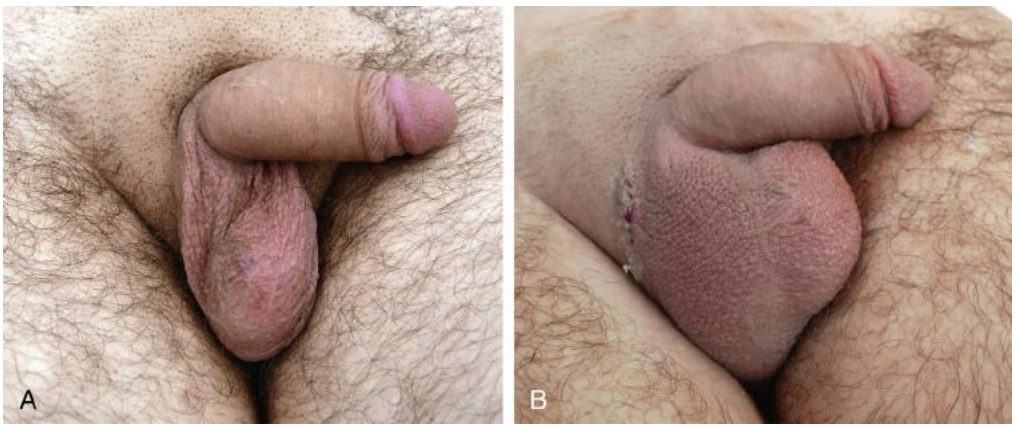

Figura 545-1 **A,** Adolescente con un testículo izquierdo solitario. **B,** Aspecto tras la implantación de una prótesis en el testículo derecho.

testículo no palpable está en el abdomen, no descenderá después de los 3 meses de edad. Se puede utilizar la ecografía para intentar identificar la presencia de un testículo, pero rara vez modifica el tratamiento, ya que los testículos abdominales y los atróficos no se identifican en la ecografía. La American Urological Association recomendó en 2012, como parte de la campaña ABIM Choosing Wisely, no realizar de modo rutinario una ecografía inguinal/escrotal en los niños con un testículo no palpable, porque raramente modifica el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, la ecografía inguinal/escrotal puede ser beneficiosa en los niños obesos con un testículo no palpable; en este contexto clínico, el testículo no descendido a menudo no es palpable, y la ecografía inguinal/escrotal puede ser beneficiosa para establecer el plan quirúrgico. La TC es una modalidad relativamente sensible para demostrar la presencia de los testículos, pero la exposición a radiación es importante. La RM tiene incluso una mayor exactitud diagnóstica, pero la desventaja es que requiere anestesia general en la mayoría de los niños pequeños. Ninguna de estas modalidades de imagen ha demostrado una fiabilidad del 100% y por lo general no aportan información importante para la toma de decisiones clínicas al urólogo pediátrico o al cirujano pediátrico. Por tanto, se desaconseja su realización rutinaria.

Durante la **exploración física** del escroto es importante que el niño se encuentre totalmente desnudo para ayudar a que se relaje. El explorador debe explorar el escroto del paciente y el conducto inguinal con su mano dominante. La mano no dominante se coloca sobre el tubérculo púbico y presiona en dirección inferior hacia el escroto. La mano dominante del explorador se utiliza para palpar el testículo. Si es difícil palpar el testículo, a menudo resulta útil la «prueba del jabón», en la que se aplica jabón en el conducto inguinal y en la mano del explorador, lo que reduce significativamente la fricción y facilita la identificación del testículo inguinal. Además, la tracción del escroto podría traccionar un testículo inguinal alto hacia una posición palpable. Un signo «indirecto» de la ausencia de un testículo es la hipertrofia testicular contralateral, aunque este hallazgo no es diagnóstico al 100%.

Tratamiento

La criptorquidia congénita debe tratarse quirúrgicamente a los 9-15 meses de edad. La corrección quirúrgica, con la asistencia de un anestesista pediátrico, está indicada a los 6 meses, ya que el descenso espontáneo del testículo no se produce pasados los 4 meses de edad. La mayoría de los testículos pueden llevarse hasta el escroto mediante una orquidopexia. Esta operación requiere una incisión inguinal, la movilización del testículo y del cordón espermático y la corrección de la hernia inguinal indirecta. El procedimiento suele realizarse en régimen ambulatorio y tiene una tasa de éxitos del 98%. En algunos niños con un testículo próximo al escroto puede realizarse una intervención de Bianchi u orquidopexia preescrotal. En esta intervención, toda la cirugía se realiza a través de una incisión practicada a lo largo del borde del escroto. A menudo, la hernia inguinal asociada también puede corregirse a través de esta incisión. Las ventajas de esta técnica sobre la técnica inguinal son: menor tiempo quirúrgico y menores molestias postoperatorias.

En los niños con testículos no palpables suele realizarse en la mayoría de los centros una laparoscopia diagnóstica. Este procedimiento permite realizar una valoración rápida y segura de la existencia de un testículo intraabdominal. En la mayoría de los casos, la orquidopexia del testículo intraabdominal, ubicado inmediatamente por dentro del anillo inguinal interno, resulta exitosa, pero debe plantearse una orquiectomía en los casos más difíciles o cuando el testículo tiene un aspecto atrófico. En los casos de testículos de ubicación abdominal alta, se requiere a veces una orquidopexia en dos etapas. El tratamiento de los niños con testículos intraabdominales se realiza en muchos centros mediante técnicas laparoscópicas. Existen prótesis testiculares para niños mayores y adolescentes, para cuando la ausencia de la gónada en el escroto pueda ocasionar efectos psicológicos indeseables. La FDA ha aprobado un implante testicular de solución salina. También se utilizan implantes sólidos de silicona («en bloque tallado») (fig. 545-1). En los niños con anorquia (ausencia de ambos testículos) se recomienda el implante de prótesis testiculares en los primeros años de la infancia.

La American Urological Association hizo públicas en 2014 una serie de directrices para el estudio y el tratamiento de los niños con un testículo no descendido. En la tabla 545-1 se resumen las principales recomendaciones.

TUMEFACCIÓN ESCROTAL

La tumefacción escrotal puede ser aguda o crónica y dolorosa o indolora. La aparición brusca de una tumefacción escrotal dolorosa requiere una valoración inmediata, ya que algunos trastornos, como la torsión testicular y la hernia inguinal incarcerada, requieren tratamiento quirúrgico urgente. El diagnóstico diferencial se muestra en las tablas 545-2 y 545-3.

Manifestaciones clínicas

Una anamnesis minuciosa puede ayudar a determinar la causa de la tumefacción y debe abarcar: el comienzo del dolor, ya que en la torsión testicular el dolor suele ser repentino y se asocia al ejercicio o a un traumatismo genital menor; la duración del dolor; la irradiación del dolor, ya que las molestias inguinales son frecuentes en una torsión testicular, una hernia inguinal o una epididimitis, y puede producirse un dolor asociado en la fosa lumbar por el paso de un cálculo ureteral; la existencia de episodios anteriores de un dolor similar, lo que es frecuente en niños con una torsión testicular o una hernia inguinal intermitentes; la presencia de náuseas o vómitos, que acompañan a la torsión testicular y a la hernia inguinal, y la aparición de síntomas miccionales irritativos, como disuria, tenesmo miccional o polaquiuria, que son indicativos de una infección urinaria, posible causa de epididimitis. Algunos niños refieren antecedentes recientes de un traumatismo escrotal. Existen numerosas publicaciones de casos familiares de torsión testicular. Los niños con trastornos de las vías urinarias bajas, como la vejiga neurógena o la estenosis uretral, pueden ser propensos a la epididimitis.

La **exploración física** en los niños con un escroto doloroso puede resultar dificultosa. Para facilitar la exploración, algunos autores defienden la aplicación de un bloqueo anestésico del cordón espermático o la administración de analgésicos intravenosos, pero estas medidas no

booksmedicos.org

Tabla 545-1 Directrices de la American Urological Association para la evaluación y el tratamiento de niños con un testículo no descendido

DIAGNÓSTICO

Los médicos de atención primaria deben palpar los testículos y valorar su calidad y posición en cada visita programada del niño sano. (Estándar)

Los médicos deben remitir a los lactantes con antecedentes de criptorquidia (detectada en el nacimiento) en los que no se haya producido el descenso testicular espontáneo a los 6 meses (corregidos para la edad gestacional) a un especialista quirúrgico apropiado para una valoración oportuna. (Estándar)

Los médicos deben remitir a los niños con criptorquidia de reciente diagnóstico pasados los 6 meses de vida. (Estándar)

Los médicos deben remitir de inmediato al especialista apropiado todos los casos de recién nacidos con fenotipo masculino con testículos no palpables bilateralmente, para descartar un posible trastorno del desarrollo sexual. (Estándar)

Los médicos no deben realizar un estudio ecográfico u otros estudios de imagen durante la evaluación de niños con criptorquidia antes de remitirlos al especialista porque estos estudios raramente ayudan a la toma de decisiones. (Estándar)

Los médicos deben valorar la posibilidad de un trastorno del desarrollo sexual cuando existe criptorquidia y un hipospadias grave. (Recomendación)

En los niños con testículos retráctiles, los médicos deben evaluar la posición de los testículos al menos anualmente para descartar un ascenso secundario. (Estándar)

TRATAMIENTO

Los médicos no deben emplear tratamientos hormonales para inducir el descenso testicular, ya que la tasa de respuesta es baja y no existen datos acerca de la eficacia a largo plazo. (Estándar)

Si no se ha producido el descenso testicular espontáneo a los 6 meses (corregidos para la edad gestacional), los especialistas deben proceder a la corrección quirúrgica antes de un año. (Estándar)

En niños prepuberales con testículos no palpables, los cirujanos especialistas deben realizar una exploración bajo anestesia para reevaluar la palpabilidad de los testículos. Si no son palpables, se debe proceder a una exploración quirúrgica y, si está indicado, se debe realizar una orquidopexia abdominal. (Estándar)

En niños con un testículo contralateral normal, los cirujanos especialistas pueden realizar una orquiectomía (extracción del testículo no descendido) en caso de que el testículo contralateral sea normal y existan vasos testiculares y conducto deferente muy pequeños, testículo dismórfico o muy hipoplásico o edad pospuberal. (Principio clínico)

Los médicos deben informar a los niños con antecedentes de criptorquidia y/o monorquidia y a sus familias acerca de los riesgos potenciales a largo plazo, así como informar acerca del riesgo de infertilidad o de padecer un cáncer. (Principio clínico)

Adaptada de Kolon TF, Herndon CDA, Baker LA y cols.: Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA Guideline. *http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Cryptorchidism.pdf.*

Tabla 545-2 Diagnóstico diferencial de las masas escrotales en niños y adolescentes

DOLOROSAS	INDOLORAS
Torsión testicular	Hidrocele
Torsión del apéndice testicular	Hernia inguinal*
Epididimitis	Varicocele*
Traumatismos: rotura testicular, hematocele	Espermatocele*
Hernia inguinal (incarcerada)	Tumor testicular*
Orquitis secundaria a parotiditis	Púrpura de Henoch-Schönlein*
Vasculitis testicular	Edema escrotal idiopático

*Puede asociarse a molestias.

Tabla 545-3 Diagnóstico diferencial del edema escrotal en recién nacidos varones

Hidrocele
Hernia inguinal (reducible)
Hernia inguinal (incarcerada)*
Torsión testicular*
Hematoma escrotal
Tumor testicular
Peritonitis meconial
Epididimitis*

*Puede asociarse a molestias.

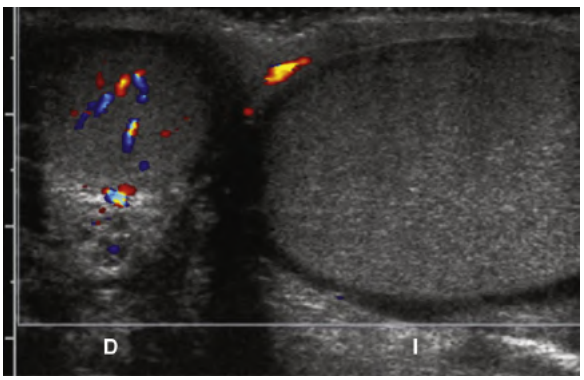

Figura 545-2 Torsión testicular y cambio de eje. En la ecografía Doppler color en el plano transversal se observa el color del flujo del testículo derecho. El testículo derecho presenta una morfología oval o circular porque está siendo explorado en el plano transversal. El testículo izquierdo está alargado como si se tratase del eje longitudinal. Este cambio de eje es el equivalente ecográfico del inquietante hallazgo clínico indicativo de torsión cuando se acompaña del antecedente de dolor agudo. La ausencia de flujo Doppler color en el testículo izquierdo confirma la torsión testicular izquierda. *(De Coley BD, editor:* Caffey's pediatric imaging, *12.ª ed., Filadelfia, Elsevier, 2013, fig. 126-13, pág. 1300.)*

suelen ser necesarias. El eritema de la pared escrotal es frecuente en la torsión testicular, la epididimitis, la torsión del apéndice testicular y la hernia incarcerada. En los niños que presentan un reflejo cremastérico normal, la torsión testicular es poco probable. Sin embargo, la ausencia del reflejo cremastérico no es diagnóstica.

Pruebas complementarias y diagnóstico

Los estudios de laboratorio deben incluir el análisis y el cultivo de orina. Un análisis de orina patológico es indicativo de epididimitis bacteriana. Las determinaciones séricas no sirven generalmente para establecer el diagnóstico, excepto cuando se sospecha un tumor testicular. Después de la valoración inicial, en los niños con dolor testicular, la ecografía Doppler color a menudo ayuda a establecer el diagnóstico, ya que puede valorar si el flujo testicular es normal, reducido o aumentado (fig. 545-2). Por otra parte, la ecografía también está indicada cuando existe un hidrocele y el testículo no se puede palpar, o si se detecta una anomalía testicular. Los estudios de imagen no tienen una precisión del 100% y no deben utilizarse para decidir si un niño con dolor testicular requiere asistencia urológica.

La ecografía Doppler color permite valorar el flujo sanguíneo y las características morfológicas testiculares. Su precisión es superior al 95% con un ecografista experto y en niños mayores de 2 años. Pueden darse resultados falsos negativos (es decir, que muestren un flujo sanguíneo testicular normal) en un niño con una torsión testicular si ésta es inferior a 360 grados y su duración es breve, puesto que la perfusión testicular puede estar conservada. Por otra parte, en los niños pequeños (incluidos los recién nacidos) puede resultar difícil la constatación del flujo sanguíneo hasta en un 15% de los testículos normales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TORSIÓN TESTICULAR (DEL CORDÓN ESPERMÁTICO)

Etiología

La torsión testicular requiere un diagnóstico y tratamiento inmediatos para conservar el testículo. La torsión es la causa más frecuente de dolor testicular en niños de 12 años o más, pero es poco frecuente por debajo de los 10 años. Se debe a la fijación inadecuada del testículo en el escroto como consecuencia de una túnica vaginal redundante que proporciona al testículo una excesiva movilidad. Esta fijación anómala se denomina *deformidad en badajo de campana* y suele ser bilateral. Poco después de producirse la torsión, se inicia la congestión venosa y, posteriormente, se interrumpe el flujo arterial. La probabilidad de que el testículo sea viable depende de la duración e intensidad de la torsión. Al cabo de 4 o 6 horas de ausencia de flujo sanguíneo en el testículo puede producirse una pérdida irreversible de la espermatogénesis. La torsión tiene carácter familiar en aproximadamente el 10% de los varones.

Diagnóstico

La torsión testicular provoca dolor agudo y tumefacción del escroto. En la exploración, el escroto aparece inflamado y los testículos son sumamente dolorosos a la palpación, y a menudo resulta difícil explorarlos. El reflejo cremastérico está casi siempre ausente. La posición del testículo es anormal y con frecuencia existen náuseas y vómitos acompañantes. El trastorno puede diferenciarse de una hernia incarcerada porque en la torsión típicamente no existe tumefacción en el área inguinal. Si el dolor lleva menos de 4-6 horas de evolución, puede intentarse la detorsión manual. En el 65% de los casos el testículo torsionado rota hacia dentro, por lo que la detorsión debe realizarse en la dirección opuesta (p. ej., el testículo izquierdo debe rotarse en el sentido de las agujas del reloj). La detorsión manual, cuando es exitosa, proporciona un espectacular alivio del dolor.

Algunos adolescentes experimentan una *torsión testicular intermitente*. Estos chicos refieren episodios de dolor testicular unilateral intenso que se resuelve espontáneamente al cabo de 30-60 minutos. El tratamiento es la orquidopexia escrotal bilateral programada (v. «Tratamiento»).

Tratamiento

El tratamiento consiste en la exploración y detorsión quirúrgicas inmediatas. Hasta el 90% de las gónadas son viables si el testículo se explora durante las 6 horas posteriores a la torsión. La viabilidad disminuye rápidamente cuando hay una demora superior a 6 horas. Si el grado de torsión es igual o inferior a 360 grados, el testículo puede tener suficiente flujo arterial como para ser viable, incluso durante más de 24-48 horas. El testículo se fija al escroto *(orquidopexia escrotal)* después de detorsionarlo, con una sutura no absorbible para impedir la torsión en el futuro. El testículo contralateral también debe ser fijado al escroto, puesto que la alteración anatómica predisponente con frecuencia es bilateral. Si el testículo presenta un aspecto inviable se practica una orquiectomía (fig. 545-3*A*). Algunos adolescentes no se someten a una evaluación y un tratamiento a tiempo y acuden con una «torsión testicular en fase tardía», en la que el cordón espermático se contrae y el testículo se sitúa en una posición alta en el escroto y no duele a la palpación (fig. 545-3*B*). La fertilidad está disminuida en los varones con antecedentes de torsión del cordón espermático en la adolescencia, con independencia de si se sometieron a una detorsión o a una orquiectomía.

La torsión testicular puede producirse también en el feto o en el recién nacido como consecuencia de una fijación incompleta de la túnica vaginal a la pared escrotal; se trata de una torsión «extravaginal». Cuando la torsión se produce intraútero, el niño nace habitualmente con un testículo voluminoso, duro y no doloroso a la palpación. El hemiescroto homolateral suele estar equimótico (fig. 545-4). En tales casos, el testículo rara vez es viable, puesto que la torsión constituye un hecho remoto. Sin embargo, el testículo contralateral presenta un mayor riesgo de torsión hasta pasado 1-2 meses del término del embarazo. La comunidad de urólogos pediátricos está dividida acerca de la necesidad de la exploración inmediata en un recién nacido varón en el que se sospecha una torsión testicular al nacer; pero en caso de recomendar la observación, se debe informar a la familia acerca del riesgo de torsión del cordón espermático contralateral. Por otro lado, si la exploración inicial es normal y el recién nacido desarrolla posteriormente tumefacción y eritema escrotal y los estudios de imagen son consistentes con una torsión del cordón espermático, está indicado realizar una exploración escrotal de urgencia.

TORSIÓN DEL APÉNDICE TESTICULAR

La torsión del apéndice testicular es la causa más frecuente de dolor testicular en niños entre los 2 y los 10 años, pero es rara en adolescentes. El apéndice testicular es una estructura en forma de tallo, que es un vestigio embrionario remanente del sistema de conductos mülleriano (paramesonéfrico), y que está fijada al polo superior del testículo. Cuando está sometido a torsión, se produce inflamación y edema progresivos del testículo y el epidídimo, y esto da lugar a dolor testicular y eritema escrotal. La aparición del dolor suele ser gradual. La palpación del testículo permite descubrir habitualmente una masa indurada y dolorosa a la palpación, de 3-5 mm, en el polo superior (fig. 545-5*A*). En algunos casos, el apéndice que ha estado sometido a torsión puede verse a través de la piel del escroto; es lo que se denomina el signo del «punto azul». En algunos niños resulta difícil diferenciar entre una torsión del apéndice y una torsión testicular. En tales casos puede ser útil la realización de una gammagrafía testicular con medición de flujo o de una ecografía Doppler color, ya que el flujo sanguíneo testicular se encontrará normal o aumentado. En dichos casos, el radiólogo a menudo es capaz de distinguir el aumento de tamaño del epidídimo y establecer el diagnóstico de epididimitis, que refleja la reacción inflamatoria (v. fig. 545-5*B*).

La evolución espontánea de la torsión del apéndice testicular es la de la resolución de la inflamación en 3-10 días. Se recomienda el tratamiento

Figura 545-3 **A,** Torsión del testículo izquierdo en un adolescente con escroto agudo; el testículo está necrótico. **B,** «Torsión en fase tardía» en un adolescente con dolor testicular intenso después de 1 mes. Obsérvese la ausencia de inflamación y la posición alta del testículo en el escroto.

booksmedicos.org

Figura 545-4 **A** y **B,** Torsión testicular derecha en un recién nacido. El hemiescroto derecho está más oscuro, y el testículo estaba indurado y aumentado de tamaño.

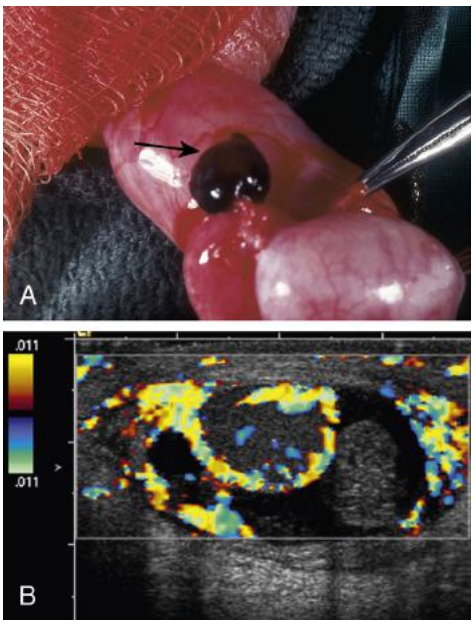

Figura 545-5 **A,** Torsión del apéndice testicular; el apéndice testicular está necrosado *(flecha)*. **B,** Ecografía Doppler color del apéndice testicular *(lado derecho)*. Los síntomas se resolvieron con tratamiento médico.

conservador con reposo en cama durante 24 horas, analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos durante 5 días. Si el diagnóstico es dudoso se recomienda la exploración escrotal.

EPIDIDIMITIS

La inflamación aguda del epidídimo es una infección ascendente retrógrada desde la uretra hasta el epidídimo a través del conducto deferente. Este trastorno provoca dolor, eritema y edema escrotal agudo. Es raro antes de la pubertad, y debe tenerse en cuenta la posibilidad de una anomalía congénita del conducto de Wolff, como un uréter ectópico que se introduce en el conducto deferente. En los niños más pequeños, el microorganismo responsable a menudo es *Escherichia coli* (v. cap. 200). Después de la pubertad, la epididimitis bacteriana se vuelve cada vez más frecuente, y es la causa principal de tumefacción escrotal aguda y dolorosa en varones jóvenes sexualmente activos. El análisis de orina suele mostrar la presencia de piuria. La epididimitis puede ser de causa infecciosa (habitualmente gonococos o *Chlamydia*; v. caps. 192 y 226), pero a menudo no se logra identificar el germen responsable. Entre otras etiologías se incluyen la fiebre mediterránea familiar, los enterovirus y los adenovirus. El tratamiento consiste en reposo en cama y antibióticos. A veces resulta difícil diferenciarla de una torsión, por lo que suele ser necesaria una exploración quirúrgica.

La **púrpura de Henoch-Schönlein** (v. cap. 484) es una vasculitis sistémica que afecta a numerosos sistemas orgánicos y que puede afectar al riñón y al cordón espermático. Cuando se ve afectado el cordón espermático, suele haber una tumefacción escrotal dolorosa con lesiones purpúricas que afectan al escroto. La ecografía escrotal debería mostrar un flujo sanguíneo testicular normal. El tratamiento está enfocado hacia el tratamiento sistémico de la púrpura de Henoch-Schönlein. La vasculitis testicular aislada es menos frecuente que en la púrpura de Henoch-Schönlein; debe sospecharse una poliarteritis nodosa.

VARICOCELE

El varicocele es un cuadro congénito caracterizado por la dilatación anómala del plexo pampiniforme del escroto, que a menudo se describe como «un saco de gusanos» (fig. 545-6). La dilatación del plexo venoso pampiniforme se debe a la insuficiencia valvular de la vena espermática interna. Aproximadamente el 15% de los varones adultos tiene un varicocele; de ellos, aproximadamente el 10-15% presenta una fertilidad inferior a la normal. El varicocele es la causa más frecuente (y prácticamente la única) de este déficit de fertilidad corregible quirúrgicamente en varones. Se observa varicocele en el 5-15% de los adolescentes, pero es poco frecuente por debajo de los 10 años, ya que los varicoceles no aumentan de tamaño hasta que tiene lugar el aumento del flujo sanguíneo asociado a la pubertad. Los varicoceles se producen principalmente en el lado izquierdo, son bilaterales en el 2% de los casos y raramente afectan sólo al lado derecho. Un varicocele en un niño menor de 10 años o en el lado derecho puede ser indicativo de una masa abdominal o retroperitoneal y requiere un estudio mediante ecografía o TC abdominal.

Habitualmente, el varicocele se manifiesta como una masa paratesticular indolora. En ocasiones, los pacientes refieren un dolor sordo en el testículo afectado. Habitualmente, el varicocele no es aparente en posición supina por encontrarse descomprimido, pero se hace prominente en bipedestación y aumenta de tamaño con las maniobras de Valsalva. Muchos pediatras no realizan de rutina un cribado de varicocele en los adolescentes. Los varicoceles se clasifican típicamente en 3 grados: el **grado 1** sólo es palpable con la maniobra de Valsalva; el **grado 2** es palpable sin maniobra de Valsalva, pero no es visible a la inspección, y el **grado 3** es aquel que es visible a la simple inspección. Los niños con un varicocele de grado 3 poseen un riesgo superior de sufrir una detención

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 545-6 Varicocele izquierdo en un adolescente.

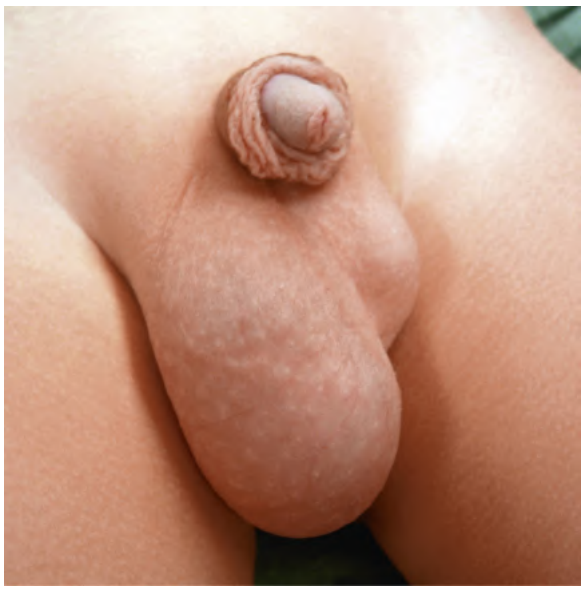

Figura 545-7 Recién nacido con hidrocele derecho de gran tamaño.

del crecimiento testicular. Debe comprobarse el tamaño testicular con un compás, un orquidómetro o mediante ecografía escrotal, puesto que, si el testículo izquierdo afectado es significativamente más pequeño que el testículo derecho, es probable que la espermatogénesis esté afectada negativamente. Se debe considerar un seminograma en los adolescentes sexualmente maduros en estadio V de Tanner.

El objetivo de la varicocelectomía es aumentar al máximo las posibilidades de fertilidad. El tratamiento quirúrgico de los varicoceles en niños y adolescentes está indicado cuando existe una disparidad importante en el tamaño testicular o dolor en el testículo afectado, o si el testículo contralateral está alterado o ausente. Habitualmente, el testículo afectado aumenta de tamaño y alcanza el del testículo normal en 1-2 años. También debe plantearse una varicocelectomía en los niños con un varicocele de grado 3 grande, aunque no haya disparidad de tamaño de los testículos. La reparación quirúrgica se realiza mediante diferentes técnicas, como la ligadura de las venas del plexo pampiniforme mediante laparoscopia o a través de una incisión inguinal o subinguinal (con o sin microscopio quirúrgico), o mediante la ligadura de la vena espermática interna en el retroperitoneo. La intervención se realiza en régimen ambulatorio.

ESPERMATOCELE

El espermatocele es una lesión quística que contiene esperma y que está fijada al polo superior de un testículo sexualmente maduro. Suelen ser indoloros y constituyen hallazgos fortuitos de la exploración física. El crecimiento del espermatocele o el dolor importante son indicaciones para su extirpación.

HIDROCELE

Etiología

El hidrocele es una acumulación de líquido en la túnica vaginal (fig. 545-7). El 1-2% de los recién nacidos presenta un hidrocele. En la mayoría de los casos se trata de un hidrocele no comunicante (el proceso vaginal se obliteró durante el desarrollo). En tales casos, el líquido desaparece del hidrocele hacia el año de edad. Si el proceso vaginal permanece abierto, el hidrocele persiste, aumenta gradualmente de tamaño durante el día y vuelve a ser pequeño por la mañana. Una variante rara del hidrocele es el hidrocele abdominoescrotal, voluminoso y a tensión, que se extiende hasta la parte baja de la cavidad abdominal. En algunos niños mayores puede producirse un hidrocele no comunicante como consecuencia de un proceso inflamatorio en el interior del escroto, como una torsión testicular, una torsión del apéndice del testículo, una epididimitis o un tumor testicular. El riesgo a largo plazo de un hidrocele comunicante es la posible aparición de una hernia inguinal. El hidrocele también puede presentarse en algunos niños mayores y algunos adolescentes. En algunos casos se manifiesta de forma aguda tras un traumatismo escrotal o un episodio de orquitis-epididimitis, mientras que en otras ocasiones se desarrolla más lentamente.

Diagnóstico

En la exploración, los hidroceles son uniformes y no dolorosos a la palpación. La transiluminación del escroto confirma las características de la masa llena de líquido. Es importante palpar el testículo, ya que en algunos varones jóvenes el hidrocele se presenta asociado a un tumor testicular. Si la compresión de la masa llena de líquido reduce por completo el hidrocele, el diagnóstico probable es el de hidrocele/hernia inguinal.

Tratamiento

La mayoría de los hidroceles congénitos se resuelve hacia los 12 meses de edad tras la reabsorción del líquido. Sin embargo, cuando se trata de un hidrocele voluminoso y a tensión, se debe considerar su reparación quirúrgica temprana, puesto que es difícil determinar si el niño tiene también una hernia y porque los hidroceles de gran tamaño no suelen desaparecer espontáneamente. Los hidroceles que persisten más allá de los 12-18 meses son habitualmente comunicantes y deben repararse. La corrección quirúrgica es similar a una herniorrafia (v. cap. 346). A través de una incisión inguinal se identifica el cordón espermático, se drena el líquido del hidrocele y se efectúa una ligadura alta del proceso vaginal. En los niños mayores con un hidrocele voluminoso, a menudo se realiza una laparoscopia diagnóstica para determinar si el proceso vaginal permanece abierto y si el anillo interno se encuentra cerrado. A continuación, el hidrocele puede repararse a través de una incisión escrotal.

HERNIA INGUINAL

La hernia inguinal se describe en el capítulo 346.

TUMOR TESTICULAR

Los tumores testiculares y paratesticulares pueden aparecer a cualquier edad, incluso en el recién nacido. Aproximadamente el 35% de los tumores testiculares prepuberales son malignos; lo más frecuente es que se trate de tumores del saco vitelino, aunque en este grupo de edad también pueden encontrarse rabdomiosarcomas y leucemias. En los adolescentes, el 98% de las masas sólidas testiculares indoloras son malignas (v. cap. 503). Suelen debutar como una masa testicular dura y no dolorosa que no transilumina. Debe realizarse una ecografía escrotal para confirmar el hallazgo de una masa testicular y para ayudar a delimitar el tipo de tumor. Deben determinarse los marcadores tumorales sé-

booksmedicos.org

ricos como la **α-fetoproteína** y la **β-gonadotropina coriónica humana.** El tratamiento definitivo consiste en la exploración quirúrgica a través de una incisión inguinal. En la mayoría de los casos se practica una orquiectomía radical, que consiste en la extirpación completa del testículo y el cordón espermático, pero, si el estudio ecográfico en un varón prepuberal o la exploración quirúrgica sugieren que el tumor es localizado y benigno, como un teratoma o un quiste epidermoide, puede ser apropiado extirpar solamente la masa y no todo el testículo.

La microlitiasis testicular, identificada casualmente durante un estudio ecográfico, puede ser un factor de riesgo de una futura neoplasia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **546**

Traumatismos del aparato genitourinario

Jack S. Elder

ETIOLOGÍA

La mayor parte de las lesiones del aparato genitourinario en niños se deben a traumatismos cerrados provocados por caídas, durante actividades deportivas o accidentes de automóvil (v. cap. 72). Los niños tienen un mayor riesgo de lesiones renales por traumatismos cerrados que los adultos, puesto que tienen menos grasa corporal y los riñones no están directamente ubicados por detrás de las costillas. El riesgo de una lesión renal también es mayor en los niños que presentan una anomalía renal preexistente, como una hidronefrosis secundaria a obstrucción de la unión pieloureteral, un riñón en herradura o una ectopia renal. Los traumatismos cerrados abdominales o en la fosa lumbar a menudo provocan lesiones renales. Las caídas pueden causar lesiones por desaceleración que dañan el pedículo renal e interrumpen el flujo sanguíneo renal. Si la vejiga está llena, un traumatismo cerrado en la parte baja del abdomen puede causar una rotura vesical. En el 5% de los casos de fracturas de pelvis se produce una rotura de la uretra membranosa. Las lesiones en silla de montar suelen asociarse a traumatismos de la uretra bulbar.

Entre los síntomas y signos de una lesión de las vías urinarias se incluyen hematuria macroscópica o microscópica, hemorragia a través del meato uretral, dolor abdominal o en la fosa lumbar, una masa en la fosa lumbar, fractura de las últimas costillas o de las apófisis transversas lumbares y hematoma perineal o escrotal.

En más del 50% de los casos también existen lesiones importantes del cerebro, la médula espinal, el esqueleto, los pulmones u otros órganos abdominales.

DIAGNÓSTICO

Una vez que se ha establecido una vía respiratoria apropiada y se ha conseguido la estabilidad hemodinámica (v. cap. 67), se inicia la valoración del paciente. Cuando hay un traumatismo abdominal importante, macrohematuria o más de 50 hematíes por campo de gran aumento, o sospecha de lesión renal (lesión por desaceleración, dolor o hematoma en la fosa lumbar), está indicado el estudio de imagen renal. Debe sondarse la vejiga, a no ser que haya un goteo de sangre a través del meato uretral, lo que es indicativo de una posible lesión uretral. Un sondaje en presencia de una lesión uretral podría aumentar la extensión de la lesión y convertir un desgarro parcial de la uretra membranosa en una rotura total. En estos pacientes debe realizarse una uretrografía retrógrada mediante la inyección de un medio de contraste radiopaco en el meato uretral bajo radioscopia. Las radiografías oblicuas permiten observar la extensión de la lesión y si la continuidad uretral está preservada o existe una rotura.

Se debe practicar una **tomografía computarizada helicoidal trifásica** para valorar los riñones, los uréteres y la vejiga. Las imágenes diferidas son importantes para detectar la extravasación renal de sangre u orina. Una función adecuada en ambos riñones y la ausencia de extravasación habitualmente permiten descartar una lesión renal importante. Las lesiones renales se clasifican en función de la escala de gradación expuesta en la tabla 546-1. Las lesiones renales menores son las más frecuentes y comprenden la contusión del parénquima renal y las laceraciones corticales superficiales que no afectan al sistema colector. Las lesiones renales mayores comprenden las laceraciones profundas que afectan al sistema colector, la rotura renal y las lesiones del pedículo renal (fig. 546-1). La ausencia total de función en un riñón sin que exista una hipertrofia compensadora contralateral (ausencia congénita) debe considerarse como un indicio de lesión mayor del pedículo renal. La angiografía renal, que antes se utilizaba para ampliar el estudio de las lesiones renales, particularmente cuando se sospechaba una lesión del pedículo renal, apenas se emplea en la actualidad, puesto que los pacientes suelen presentar inestabilidad hemodinámica y los resultados no afectan significativamente al tratamiento. En algunos casos, el estudio muestra una anomalía renal preexistente. Una obstrucción por rotura de la unión pieloureteral puede hacerse evidente cuando el riñón está intacto, pero no se visualiza el uréter distal.

Si existe una fractura pélvica, se debe sospechar una lesión por sección uretral. El riesgo de ésta se encuentra directamente relacionado con el número de ramas del pubis rotas y con la separación de la sínfisis púbica o el desplazamiento del arco posterior del pubis. La evaluación radiográfica con uretrografía retrógrada se debe realizar si hay sangre en el meato uretral o vaginal, dificultad para orinar o hematoma perineal o del pene.

Tabla 546-1 Clasificación de las lesiones renales

GRADO	DESCRIPCIÓN
1	Contusión renal o hematoma subcapsular
2	Hematoma perirrenal no expandido, con laceración parenquimatosa <1 cm, sin extravasación de orina; todos los fragmentos renales son viables; confinado al retroperitoneo renal
3	Hematoma perirrenal no expandido, con laceración parenquimatosa >1 cm, sin extravasación de orina; los fragmentos renales pueden ser viables o estar desvitalizados
4	Laceración extendida al sistema colector con extravasación de orina; los fragmentos renales pueden ser viables o estar desvitalizados *o* Lesión mayor de la arteria o la vena renal con hemorragia contenida
5	Rotura renal completa; por definición, múltiples laceraciones >1 cm con múltiples fragmentos desvitalizados *o* Lesión de la arteria o la vena renal con hemorragia no controlada; avulsión del hilio renal

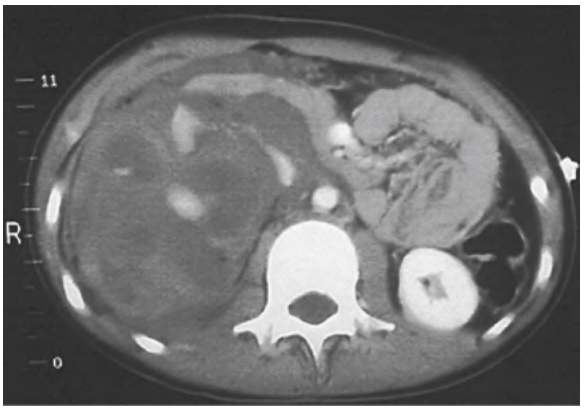

Figura 546-1 TC de una niña que sufrió una lesión renal mayor al caer de una bicicleta. En la tomografía se observa una rotura renal derecha con extravasación de orina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Boettcher M, Krebs T, Bergholz R, et al: Clinical and sonographic features predict testicular torsion in children: a prospective study, *BJU Int* 112(8):1201-1206, 2013.

Bogaert G, Orye C, De Win G: Pubertal screening and treatment for varicocele do not improve chance of paternity as adult, *J Urol* 189:2298-2303, 2013.

Broderick KM, Martin BG, Herndon CD, et al: The current state of surgical practice for neonatal torsion: a survey of pediatric urologists, *J Pediatr Urol* 9:542-545, 2013.

Cubillos J, Palmer JS, Friedman SC, et al: Familial testicular torsion, *J Urol* 185: 2469-2473, 2011.

Drake D, De Coppi P, Cross K, et al: Testicular outcome following laparoscopic second stage Fowler-Stephens orchidopexy, *J Pediatr Urol* 10(1):186-192, 2014.

Elder JS: Why do our colleagues still image for cryptorchidism? Ignoring the evidence, *J Urol* 185:1566-1567, 2011.

Friedman AA, Elder JS: Words of wisdom: the current state of practice for neonatal torsion: a survey of pediatric urologists, *Eur Urol* 64:513-515, 2013.

Goede J, Hack WWM: Clinical aspects of testicular microlithiasis in boys: a review, *J Pediatr Urol* 5:459-469, 2012.

Gourgari E, Saloustros E, Stratakis A: Large-cell calcifying Sertoli cell tumors of testes in pediatrics, *Curr Opin Pediatr* 24:518-522, 2012.

Hernandez-Rodrigues J, Tan CD, Koening CL, et al: Testicular vasculitis–findings differentiating isolated disease from systemic disease in 72 patients, *Medicine (Baltimore)* 91:75-85, 2012.

Hutson JM: Undescended testis: the underlying mechanisms and the effects on germ cells that cause infertility and cancer, *J Pediatr Surg* 48:903-908, 2013.

John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science. Evaluation and Treatment of Cryptorchidism. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews, August 30, 2013. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164543/.

Kollin C, Granholm T, Nordenskjöld A, et al: Growth of spontaneously descended and surgically treated testes during early childhood, *Pediatrics* 131:e1174-e1180, 2013.

Krishnaswami S, Fonnesbeck C, Penson D, et al: Magnetic resonance imaging for locating nonpalpable undescended testicles: a meta-analysis, *Pediatrics* 131:e1908-e1916, 2013.

Liang T, Metcalfe P, Sevcik W, et al: Retrospective review of diagnosis and treatment in children presenting to the pediatric department with acute scrotum, *AJR Am J Roentgenol* 200:W444-W449, 2013.

Lin K, Sharangpani R: Screening for testicular cancer: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force, *Ann Intern Med* 153:396-399, 2010.

Mano R, Livne PM, Nevo A, et al: Testicular torsion in the first year of life-characteristics and treatment outcome, *Urology* 82(5):1132-1137, 2013.

Munden MM, Williams JL, Zhang W, et al: Intermittent testicular torsion in the pediatric patient: sonographic indicators of a difficult diagnosis, *AJR Am J Roentgenol* 201:912-918, 2013.

Pajovic B, Radojevic N: Prospective follow up of fertility after adolescent laparoscopic varicocelectomy, *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17:1060-1063, 2013.

Penson D, Krishnaswami S, Jules A, et al: Effectiveness of hormonal and surgical therapies for cryptorchidism: a systematic review, *Pediatrics* 131:e1897-e1907, 2013.

Rhodes HL, Corbett HJ, Horwood JF, et al: Neonatal testicular torsion: a survey of current practice amongst paediatric surgeons and urologists in the United Kingdom and Ireland, *J Pediatr Surg* 46:2157-2160, 2011.

Santillanes G, Gausche-Hill M, Lewis RJ: Are antibiotics necessary for pediatric epididymitis? *Pediatr Emerg Care* 27:174-178, 2011.

Serefoglu EC, Saitz TR, La Nasa JA Jr, et al: Adolescent varicocele management controversies, *Andrology* 1:109-115, 2013.

Shah MI, Chantal Caviness A, Mendez DR, et al: Prospective pilot derivation of a decision tool for children at low risk for testicular torsion, *Acad Emerg Med* 20:271-278, 2013.

Shteynshlyuger A, Yu J: Familial testicular torsion: a meta analysis suggests inheritance, *J Pediatr Urol* 9:683-690, 2013.

Sotos JF, Tokar NJ: Testicular volumes revisited: A proposal for a simple clinical method that can closely match the volumes obtained by ultrasound and its clinical application, *Int J Pediatr Endocrinol* 2012:17, 2012.

Stewart A, Ubee SS, Davies H: Epididymo-orchitis, *BMJ* 342:923, 2011.

Van Batavia JP, Fast AM, Nees SN, et al: Incidence, significance and natural history of persistent retrograde venous flow after varicocelectomy in children and adolescents: correlation with catch-up growth, *J Urol* 190:689-695, 2013.

Yiee JH, Chang L, Kaplan A, et al: Patterns of care in testicular torsion: Influence of hospital transfer on testicular outcomes, *J Pediatr Urol* 9(6 Pt A):713-720, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

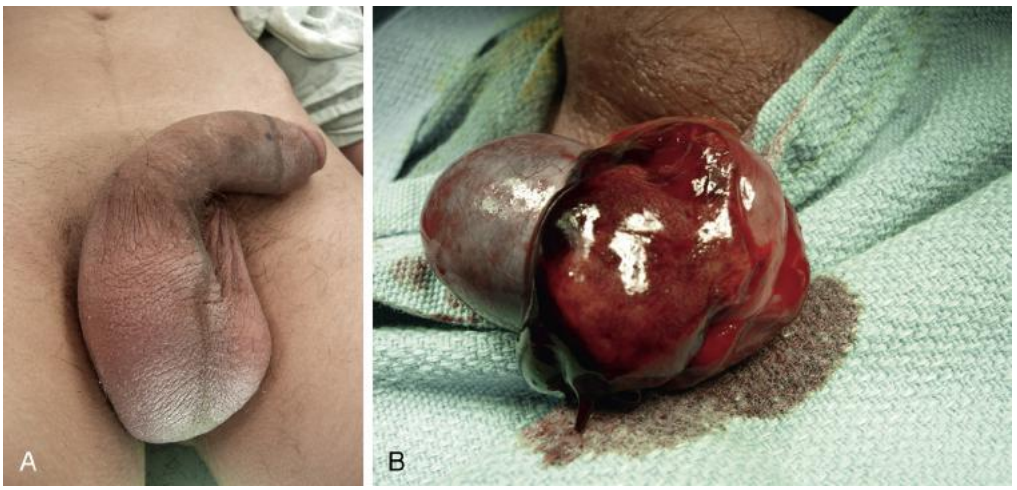

Figura 546-2 **A,** Varón adolescente con una lesión contusa del testículo derecho. **B,** La túnica albugínea del testículo se rompe; el paciente fue sometido a desbridamiento y cierre de la cápsula testicular.

TRATAMIENTO

Las lesiones renales menores, como las contusiones, se tratan mediante reposo en cama y control de las constantes vitales hasta que las molestias abdominales o en la fosa lumbar y la macrohematuria se resuelven. Los niños que presentan una lesión renal mayor suelen ingresar en una unidad de cuidados intensivos para un control permanente de sus constantes vitales y de la producción de orina. También se administran antibióticos intravenosos. Estas lesiones tampoco se tratan quirúrgicamente, puesto que la fascia de Gerota a menudo actúa taponando la hemorragia renal y puede producirse una resolución espectacular del parénquima lesionado, incluso cuando existe una extravasación importante de orina.

Aproximadamente el 10% de los niños con una lesión renal mayor debe someterse a una exploración quirúrgica como consecuencia de la inestabilidad hemodinámica, la extravasación o hematuria persistentes, o para reparar una malformación renal congénita. A veces resulta difícil identificar si un parénquima es normal o está desvitalizado, y es bastante probable que sea preciso resecar el riñón. Si se somete al niño a una exploración por otras lesiones abdominales, también se examina el riñón lesionado. Si hay una extravasación persistente como consecuencia de una obstrucción ureteral intermitente por un coágulo de sangre, la colocación endoscópica de un catéter temporal en doble J, entre la vejiga y el riñón, puede permitir la resolución. Cuando el pedículo renal se encuentra lesionado, está indicada la nefrectomía. El riñón puede conservarse mediante una revascularización renal urgente, sólo si ésta se efectúa en las 2-3 primeras horas posteriores a la lesión. Deben explorarse prácticamente todas las lesiones renales penetrantes.

Además de la pérdida de la función renal, la principal complicación a largo plazo de una lesión renal es la hipertensión dependiente de la renina. En los niños que han sufrido lesiones renales de consideración, la presión arterial debe medirse periódicamente en caso de persistir trastornos renales residuales.

Las lesiones ureterales suelen ser iatrogénicas. Las lesiones ureterales por traumatismo cerrado o penetrante requieren una asistencia quirúrgica inmediata.

Si se puede sondar la vejiga, se debe obtener una cistografía estática con infusión de una solución de contraste por gravedad a través de la sonda, idealmente mediante radioscopia. Se obtienen proyecciones simples y oblicuas; también debe obtenerse una placa posmiccional, puesto que, en algunos casos, la extravasación puede quedar oculta por la vejiga llena.

Las roturas vesicales pueden ser intraperitoneales o extraperitoneales. Todas las roturas intraperitoneales requieren una reparación quirúrgica. Las roturas parciales extraperitoneales menores pueden tratarse mediante drenaje por sonda, pero generalmente requieren tratamiento quirúrgico.

El tratamiento de una lesión de la uretra membranosa es objeto de discusión. Las principales complicaciones tardías de una rotura de la uretra membranosa son la disfunción eréctil, la estenosis uretral y la incontinencia urinaria; el objetivo del tratamiento es reducir al mínimo el riesgo de tales problemas. A menudo existe un gran hematoma pélvico con taponamiento. Si se intenta reparar la lesión de forma inmediata puede resultar técnicamente difícil y puede producirse una hemorragia importante. Muchas de estas lesiones se tratan inicialmente mediante una cistostomía suprapúbica temporal, con drenaje vesical continuo durante 3-6 meses. Posteriormente, puede practicarse una uretroplastia abierta o con endoscopia. De forma alternativa, algunos autores tratan de conseguir la continuidad uretral bajo anestesia y dejan una sonda uretral durante varios meses. Estos pacientes suelen requerir posteriormente una uretroplastia.

Las lesiones del pene son poco frecuentes. Un riesgo de la circuncisión con una pinza de Mogen es la amputación parcial o completa del glande. Si se procede a la reparación quirúrgica inmediata, a menudo puede utilizarse el tejido seccionado del glande como si de un injerto libre se tratara. Algunos niños que inician el aprendizaje del control de esfínteres sufren una lesión del glande cuando la tapa del váter cae mientras están orinando. Estos niños presentan a menudo un hematoma que cubre la mitad distal del glande. Generalmente, no tienen dificultad para orinar y no requieren una mayor evaluación. Algunos lactantes sufren lesiones por estrangulamiento provocadas por un pelo que actúa como torniquete. Suele observarse un estrangulamiento muy estrecho con una tumefacción distal importante del pene y dolor. La identificación y la sección del pelo consiguen la rápida resolución del edema. Tras liberar el estrangulamiento provocado por el pelo se debe valorar la vascularización del pene y de la uretra. Los adolescentes que mantienen prácticas sexuales muy vigorosas pueden sufrir la rotura de uno de los cuerpos cavernosos. Estos chicos presentan una intensa tumefacción del cuerpo del pene y requieren una exploración y reparación urgentes. Los niños con lesiones penetrantes del pene también requieren un desbridamiento y reparación urgentes.

Las lesiones testiculares son relativamente poco frecuentes en niños debido al pequeño tamaño de los testículos y a su movilidad dentro del escroto. Estas lesiones suelen estar provocadas por traumatismos cerrados durante actividades deportivas. Habitualmente, estos niños presentan una tumefacción escrotal importante y dolor testicular espontáneo y a la palpación (fig. 546-2*A*). La ecografía muestra rotura de la túnica albugínea, que es la cápsula que envuelve al testículo, y hemorragia circundante. El tratamiento quirúrgico inmediato de las lesiones testiculares aumenta la tasa de viabilidad (fig. 546-2*B*). Una lesión poco frecuente es la producida por las cremalleras, que puede afectar al escroto o al prepucio. Este problema suele presentarse en los niños que no utilizan ropa interior. La cremallera puede cortarse con tijeras para hueso o metal. No suele ser necesario sedar al niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bagga HS, Tasian GE, McGeady J, et al: Zip-related genital injury, *BJU Int* 112:E191-E194, 2013.

Bartley JM, Santucci RA: Computed tomography findings in patients with pediatric blunt renal trauma in whom expectant (nonoperative) management failed, *Urology* 80:1338-1343, 2012.

Eassa W, El-Ghar MA, Jednak R, et al: Nonoperative management of grade 5 renal injury in children: does it have a place? *Eur Urol* 57:154-161, 2010.

Glass AS, Bagga HS, Tasian GE, et al: No small slam: increasing incidents of genitourinary injury from toilets and toilet seats, *BJU Int* 112:398-403, 2013.

Jacobs MA, Hotaling JM, Mueller BA, et al: Conservative management vs early surgery for high grade pediatric renal trauma—do nephrectomy rates differ? *J Urol* 187:1817-1822, 2012.

Nerli RB, Metgud T, Patil S, et al: Severe renal injuries in children following blunt abdominal trauma: selective management and outcome, *Pediatr Surg Int* 27: 1213-1216, 2011.

Pichler R, Fritsch H, Skradski V, et al: Diagnosis and management of pediatric urethral injuries, *Urol Int* 89:136-142, 2012.

Pippi Salle JL, Jesus LE, Lorenzo AJ, et al: Glans amputation during routine neonatal circumcision: mechanism of injury and strategy for prevention, *J Pediatr Urol* 9(6 Pt A):763-768, 2013.

Ranjan P, Ansari MS, Singh M, et al: Post-traumatic urethral strictures in children: what have we learned over the years? *J Pediatr Urol* 8:234-239, 2012.

Suson KD, Gupta AD, Wang MH: Bloody urine after minor trauma in a child: isolated renal injury versus congenital anomaly? *J Pediatr* 159:870, 2011.

Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A, et al: Renal injury in children with a solitary functioning kidney—the KIMONO study, *Nephrol Dial Transplant* 26:1533-1541, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 547

Litiasis urinaria

Jack S. Elder

La litiasis urinaria en los niños está relacionada con factores genéticos, climáticos, dietéticos y socioeconómicos. La incidencia está aumentando: en 1996 la tasa de nefrolitiasis sintomática era de 7,9/10.000, mientras que en 2007 fue de 18,5/10.000. La probabilidad de sufrir cálculos sintomáticos es 10 veces superior en los adolescentes en comparación con los niños de 0-3 años. El aumento de la litiasis urinaria en Estados Unidos se atribuye a la obesidad y a cambios en los hábitos dietéticos, como el aumento de la ingesta de sodio y fructosa y la disminución de la ingesta de agua y calcio.

La litiasis urinaria es menos frecuente en Estados Unidos que en otras partes del mundo. Aproximadamente el 7% de los cálculos urinarios se produce en niños menores de 16 años. En Estados Unidos muchos de los niños con litiasis padecen una alteración metabólica. La excepción la constituyen los pacientes con una vejiga neurógena (v. cap. 542), que son propensos a la formación de cálculos renales de origen infeccioso, y aquéllos en los que se ha efectuado una reparación de las vías urinarias utilizando intestino delgado o grueso, lo que predispone a la formación de cálculos vesicales. La incidencia de cálculos de origen metabólico es similar en niños y niñas; son más frecuentes en el sudeste de Estados Unidos y son raros en los afroamericanos. En el Sudeste Asiático los cálculos urinarios son endémicos y están relacionados con factores dietéticos. En China se denunció en 2008 la contaminación de la fórmula para lactantes con melamina, un aditivo alimenticio ilegal con nitrógeno de base orgánica, que originó numerosos estudios en dicho país.

FORMACIÓN DE CÁLCULOS

Aproximadamente el 90% de todos los cálculos contiene calcio como componente principal y el 60% está compuesto por oxalato cálcico. La mayoría de los cálculos «espontáneos» están compuestos por calcio, oxalato o cristales de fosfato; otros están compuestos por ácido úrico, cistina, cristales de amonio o de fosfato o por una combinación de estas sustancias (tabla 547-1). El riesgo de formación de cálculos aumenta cuando lo hacen las concentraciones de estos cristales, y se reduce cuando aumentan las concentraciones de sustancias inhibidoras urinarias. Los cálculos renales se desarrollan a partir de cristales que se forman en los cálices y se agrupan para formar un cálculo. Los cálculos vesicales pueden formarse en el riñón y descender por el uréter o pueden originarse en la misma vejiga.

Los factores que favorecen la formación de cálculos urinarios son el volumen urinario bajo, el pH urinario bajo, el calcio, el sodio, el oxalato y el urato. Muchas sustancias inorgánicas (p. ej., citrato, magnesio) y orgánicas (p. ej., glucosaminoglucanos, osteopontina) inhiben la formación de cálculos. Los compuestos inhibitorios orgánicos se unen a la superficie del cristal, inhibiendo su crecimiento y su nucleación.

La formación de cálculos depende de cuatro factores: matriz, precipitación-cristalización, epitaxia y ausencia en la orina de sustancias inhibidoras de la formación de cálculos. La **matriz** es una mezcla de proteínas, azúcares no aminados, glucosamina, agua y ceniza orgánica. La matriz constituye el 2-9% del peso en seco de los cálculos urinarios y se dispone en su interior formando estructuras laminares concéntricas. La **precipitación-cristalización** hace referencia a la sobresaturación de la orina para los iones específicos que componen el cristal. En la agregación de los cristales intervienen fuerzas químicas y eléctricas. El aumento de la saturación urinaria para los iones incrementa el ritmo de nucleación, el crecimiento de los cristales y su agregación, y aumenta la probabilidad de formación y crecimiento de cálculos. La **epitaxia** consiste en la agregación de cristales de composiciones diferentes, pero con una estructura reticular similar; se forman así cálculos de naturaleza heterogénea. Las estructuras reticulares del oxalato cálcico y del urato monosódico son similares; por este motivo, los cristales de oxalato cálcico pueden agregarse sobre un núcleo de cristales de urato monosódico. La orina también contiene **inhibidores de la formación de cálculos,** como citrato, difosfonato e iones magnesio.

Tabla 547-1 Clasificación de la urolitiasis

CÁLCULOS DE CALCIO (OXALATO CÁLCICO Y FOSFATO CÁLCICO)*
Hipercalciuria
Absortiva: aumento de la absorción de calcio desde el intestino; tipos I y II
Pérdidas renales: disminución de la reabsorción tubular de calcio
Resortiva
Hiperparatiroidismo primario (infrecuente en los niños)
Iatrogénica
Diuréticos de asa
Dieta cetogénica
Corticoides
Administración de hormona adrenocorticotropa
Metilxantinas (teofilina, aminofilina)
Acidosis tubular renal distal, tipo 1 (fosfato cálcico)
Hipocitraturia: el citrato es el inhibidor más importante de la cristalización del calcio
Exceso de vitamina D
Inmovilización
Sarcoidosis
Enfermedad de Cushing
Hiperuricosuria
Cistinuria heterocigótica
Hiperoxaluria (oxalato cálcico)
Hiperoxaluria primaria, tipos 1 y 2
Hiperoxaluria secundaria
Hiperoxaluria entérica
CÁLCULOS DE CISTINA
Cistinuria
CÁLCULOS DE ESTRUVITA (FOSFATO AMÓNICO MAGNÉSICO)
Infección del tracto urinario (organismos productores de ureasa)
Cuerpos extraños
Estasis urinaria
CÁLCULOS DE ÁCIDO ÚRICO
Hiperuricosuria
Síndrome de Lesch-Nyhan
Trastornos mieloproliferativos
Tras quimioterapia
Enfermedad intestinal inflamatoria
CÁLCULOS DE INDINAVIR
MELAMINA
NEFROCALCINOSIS

*Los más frecuentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con urolitiasis presentan habitualmente hematuria macroscópica o microscópica. Si el cálculo provoca obstrucción, se produce dolor importante en la fosa lumbar (cólico renal) o en el abdomen. El cálculo típicamente causa obstrucción en zonas de estrechamiento de las vías urinarias: la unión pieloureteral, en la zona en la que el uréter cruza los vasos ilíacos, y la unión ureterovesical. El uréter se estrecha progresivamente en dirección distal, y su segmento más estrecho es la unión ureterovesical. Habitualmente, el dolor se irradia en dirección anterior hacia el escroto o los labios. A menudo el dolor es intermitente, en correspondencia con períodos de obstrucción del flujo urinario, que aumentan la presión en el sistema colector. Si el cálculo está en el uréter distal, el niño puede presentar síntomas irritativos como disuria, tenesmo y polaquiuria. Cuando el cálculo pasa a la vejiga, el niño suele permanecer asintomático. Si el cálculo está en la uretra puede producirse disuria y dificultad miccional, sobre todo en los varones. Algunos niños eliminan pequeñas cantidades de material tipo arenilla. Los cálculos también pueden ser asintomáticos, aunque es poco frecuente eliminar un cálculo ureteral sin síntomas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

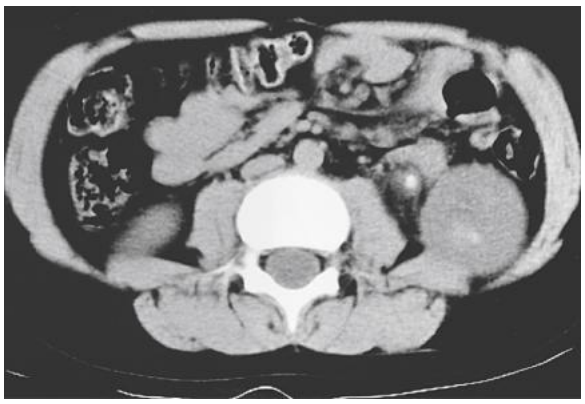

Figura 547-1 TC sin contraste de la zona media del abdomen en un lactante varón con cistinuria en la que se aprecia un cálculo en el lado izquierdo a la altura de la unión pieloureteral con hidronefrosis proximal.

DIAGNÓSTICO

Aproximadamente el 90% de los cálculos urinarios están más o menos calcificados, por lo que son radiopacos en la radiografía simple de abdomen. No obstante, muchos sólo tienen unos pocos milímetros de diámetro y pueden pasar inadvertidos, especialmente si están en el uréter. Los cálculos de estruvita (fosfato amónico magnésico) son radiopacos. Los cálculos de cistina, xantina y ácido úrico pueden ser radiotransparentes, pero a menudo están ligeramente opacificados. Algunos niños presentan **nefrocalcinosis** o calcificación del tejido renal. La nefrocalcinosis se observa más frecuentemente en recién nacidos prematuros tratados con furosemida, que causa hipercalciuria, y en niños con espongiosis medular renal.

Hay numerosas opciones de imagen en los niños en los que se sospecha un cólico renal. El estudio de mayor precisión diagnóstica es la **TC helicoidal sin contraste** del abdomen y la pelvis (fig. 547-1). Esta prueba requiere sólo unos minutos, delimita el número y la localización de los cálculos con una sensibilidad y una especificidad del 96% y demuestra si el riñón afectado es hidronefrótico. Sin embargo, la exposición radiactiva es alta. Otra alternativa es obtener una radiografía simple del abdomen y la pelvis y una ecografía renal. Estos estudios pueden demostrar la existencia de hidronefrosis y posiblemente del cálculo en la radiografía; sin embargo, el cálculo no se visualiza en la ecografía a menos que esté situado junto a la vejiga. Además, los cálculos renales <3 mm típicamente no son visibles. Así pues, los médicos necesitan sopesar cuidadosamente los riesgos de la TC frente a la menor sensibilidad de la radiografía abdominal simple más ecografía.

En el año 2008, la Society for Pediatric Radiology elaboró la iniciativa Imaging Gently para educar a los profesionales sobre los riesgos de las modalidades radiológicas en los niños y para fomentar la limitación de estos estudios en este grupo de población, sobre todo en aquéllos con sospecha de urolitiasis (http://www.pedrad.org/). En un niño con un cálculo ya diagnosticado, las radiografías simples seriadas o la ecografía renal pueden emplearse para controlar el estado del cálculo, si ha aumentado o disminuido de tamaño o si se ha desplazado. Cuando un niño presenta un cálculo en la pelvis renal, debe sospecharse una obstrucción de la unión pieloureteral. En ocasiones puede resultar difícil determinar si la hidronefrosis, en tales casos, es secundaria a un cálculo obstructivo, a una obstrucción de la unión pieloureteral o a ambos mecanismos.

Cualquier material con aspecto de cálculo debe ser enviado para su análisis a un laboratorio especializado en la identificación de los componentes de los cálculos urinarios.

ESTUDIO METABÓLICO

En todos los niños con urolitiasis debe efectuarse una valoración metabólica de los factores predisponentes más frecuentes, teniendo en cuenta que a menudo coexisten factores estructurales, infecciosos y metabólicos. Esta valoración no debe iniciarse en un niño en pleno proceso de eliminación de un cálculo, puesto que el cambio de dieta y el estado de hidratación, así como el efecto de la obstrucción sobre el riñón, pueden alterar los resultados del estudio. En la tabla 547-2 se enumeran los estudios básicos de laboratorio recomendados, y en la tabla 547-3 se muestran los valores normales en orina de 24 horas. En los niños con hipercalciuria, es preciso, además, estudiar la excreción de calcio con restricción de calcio y con sobrecarga de calcio en la dieta.

Tabla 547-2 Pruebas de laboratorio sugeridas para el estudio de la urolitiasis

SUERO	ORINA
Calcio	Análisis de orina
Fósforo	Cultivo de orina
Ácido úrico	Relación calcio:creatinina
Electrólitos e hiato aniónico	Tira reactiva para cistinuria
Creatinina	Orina de 24 horas para:
Fosfatasa alcalina	Aclaramiento de creatinina
	Calcio
	Fosfato
	Oxalato
	Ácido úrico
	Aminoácidos dibásicos (si el resultado de la tira reactiva de cistina es positivo)

PATOGENIA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE CÁLCULOS RENALES

Cálculos de oxalato cálcico y de fosfato cálcico

En Estados Unidos, la mayoría de los cálculos urinarios en niños están compuestos por oxalato y/o fosfato cálcicos. La anomalía metabólica más frecuente en estos niños es la **hipercalciuria** normocalcémica. Entre el 30% y el 60% de los niños con cálculos de calcio presentan hipercalciuria sin hipercalcemia. Otras alteraciones metabólicas que predisponen a la formación de cálculos son la hiperoxaluria, la hiperuricosuria, la hipocitraturia, la cistinuria heterocigótica, la hipomagnesuria, el hiperparatiroidismo y la acidosis tubular renal (v. cap. 529).

La **hipercalciuria** puede ser absortiva, renal o resortiva. El trastorno primario en la hipercalciuria absortiva es la hiperabsorción intestinal de calcio. En algunos niños, un aumento de la 1,25-dihidroxivitamina D se asocia a un aumento de la absorción de calcio; mientras que en otros el proceso es independiente de la vitamina D. La **hipercalciuria renal** consiste en la alteración de la reabsorción tubular renal de calcio (v. cap. 519.8). Las pérdidas renales de calcio provocan una hipocalcemia moderada, que induce un aumento de la producción de hormona paratiroidea, con incremento de la absorción intestinal de calcio y de la movilización de los depósitos cálcicos. La hipercalciuria resortiva es poco frecuente y se observa en pacientes con un hiperparatiroidismo primario. El exceso de secreción de hormona paratiroidea estimula la absorción intestinal de calcio y la movilización de los depósitos cálcicos. En la tabla 547-4 se muestra un breve resumen de la valoración metabólica de los niños con hipercalciuria.

La **hiperoxaluria** es otra causa potencialmente importante de cálculos de calcio. El oxalato aumenta de 7 a 10 veces más que el calcio el producto de solubilidad en la cristalización del oxalato cálcico. Por tanto, la hiperoxaluria aumenta significativamente la probabilidad de precipitación del oxalato cálcico. El oxalato aparece en altas concentraciones en el té, el café, las espinacas y el ruibarbo. La hiperoxaluria primaria es un trastorno autosómico recesivo infrecuente que puede subdividirse en aciduria glucólica y aciduria L-glicérica. La mayoría de los pacientes con hiperoxaluria primaria tienen aciduria glucólica; en los individuos afectados hay un aumento de los ácidos oxálico y glucólico en la orina. Ambos defectos provocan un aumento de la producción endógena de oxalato, con hiperoxaluria, urolitiasis, nefrocalcinosis y lesión renal. En los pacientes no tratados, la muerte sobreviene hacia los 20 años por insuficiencia renal. La **oxalosis,** que se define como el depósito extrarrenal de oxalato cálcico, se produce cuando existe insuficiencia renal con un aumento del oxalato plasmático. Los depósitos de oxalato cálcico aparecen en primer lugar en los vasos sanguíneos y la médula ósea, y con el tiempo se observan en todo el cuerpo. La hiperoxaluria secundaria es

booksmedicos.org

Tabla 547-3 Bioquímica en orina: valores normales

CONSTITUYENTE DE LA ORINA	EDAD	MUESTRA ALEATORIA	PROGRAMADA	COMENTARIOS
Calcio	0-6 meses 7-12 meses ≥2 años	<0,8 mg/mg creat <0,6 mg/mg creat <0,21 mg/mg creat	<4 mg/kg/24 h	Variación prandial Dependiente del sodio
Oxalato*	<1 año 1-<5 años 5-12 años >12 años	0,15-0,26 mmol/mmol creat 0,11-0,12 mmol/mmol creat 0,006-0,15 mmol/mmol creat 0,002-0,083 mmol/mmol creat	≥2 años: <0,5 mmol/1,73 m^2/24 h	La muestra de orina aleatoria mmol/mmol sumamente dependiente de la edad Ritmo de excreción/1,73 m^2 constante durante la infancia y la edad adulta
Ácido úrico	Lactante a término >3 años	3,3 mg/dl FG† <0,53 mg/dl FG	<815 mg/1,73 m^2/24 h	Ritmo de excreción/1,73 m^2 a partir de >1 año; constante durante la infancia
Magnesio	>2 años	<0,12 mg/mg creat	<88 mg/1,73 m^2/24 h	Ritmo de excreción/1,73 m^2 constante durante la infancia
Citrato		>400 mg/g creat		Datos disponibles limitados para los niños
Cistina		<75 mg/g creat	<60 mg/1,73 m^2/24 h	Una cistina >250 mg/g creat sugiere cistinuria homocigótica

*Estudio de oxalato oxidasa.
†(mg/dl ácido úrico) (concentración de creatinina sérica/concentración de creatinina en orina).
creat, creatinina; FG, filtración glomerular.
De Milliner DS: Urolithiasis. En Avner ED, Harmon WE, Naiudet P, editores: Pediatric *nephrology, 5.ª ed., Filadelfia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins, pág. 1103, con autorización.*

Tabla 547-4 Evaluación metabólica de los niños con hipercalciuria

TIPO	CALCIO SÉRICO	CALCIO LIMITADO (ORINA)	CALCIO EN AYUNAS (ORINA)	SOBRECARGA DE CALCIO (ORINA)	HORMONA PARATIROIDEA (SUERO)
Absortiva	N	N o A	N	A	A
Renal	N	A	A	A	N
Resortiva	A	A	A	A	A

A, aumentado; N, normal.

más frecuente y puede producirse en pacientes con un aumento de la ingesta de oxalatos y de sus precursores, como la vitamina C, en aquellos que padecen déficit de piridoxina y en niños con malabsorción intestinal.

La **hiperoxaluria entérica** abarca trastornos como la enfermedad inflamatoria intestinal (v. cap. 336), la insuficiencia pancreática (v. cap. 350) y las enfermedades biliares (v. cap. 356), en los que existe una malabsorción gastrointestinal de ácidos grasos, que se unen al calcio intraluminal y forman sales que se excretan en las heces. Normalmente, el calcio forma un complejo con el oxalato y reduce la absorción de éste, pero, si no hay calcio disponible, se produce un aumento de la absorción de oxalato libre.

La **hipocitraturia** consiste en una excreción baja de citrato, que es un inhibidor de la formación de cálculos de calcio. El citrato actúa como un inhibidor de la urolitiasis cálcica al formar complejos con el calcio, aumentar la solubilidad del calcio en la orina e inhibir la agregación de los cristales de fosfato cálcico y oxalato cálcico. Algunos trastornos como la diarrea crónica, la malabsorción intestinal y la acidosis tubular renal (v. más adelante) pueden provocar hipocitraturia. También puede ser idiopática.

La **acidosis tubular renal (ATR)** es un síndrome en el que existe un trastorno del equilibrio acidobásico renal. Puede clasificarse en 3 tipos, uno de los cuales predispone a los cálculos renales, típicamente de fosfato cálcico (v. cap. 529). En la ATR de tipo 1, la nefrona distal no segrega iones hidrógeno en el túbulo distal. El pH urinario nunca es inferior a 5,8 y se produce acidosis hiperclorémica hipopotasémica. Los pacientes presentan nefrolitiasis, nefrocalcinosis, debilidad muscular y osteomalacia. La ATR de tipo 1 puede ser un trastorno autosómico dominante, pero con mayor frecuencia es adquirido y se asocia a enfermedades sistémicas como el síndrome de Sjögren, la enfermedad de Wilson, la cirrosis biliar primaria y la tiroiditis linfocítica, o se debe a anfotericina B, litio o tolueno (un disolvente orgánico asociado a la inhalación de pegamentos).

El 5-8% de los pacientes con **fibrosis quística** (v. cap. 403) presenta urolitiasis. Típicamente, los cálculos son de calcio y a menudo aparecen en adolescentes y adultos jóvenes. En los niños pequeños que padecen esta enfermedad también se produce una nefrocalcinosis microscópica. Estos pacientes no presentan hipercalciuria, y se cree que la propensión a la urolitiasis se debe a la incapacidad para excretar un exceso de cloruro sódico o a la malabsorción intestinal.

Existen otros trastornos que pueden desempeñar un cierto papel en la formación de cálculos de calcio. La **hiperuricosuria** puede estar relacionada con el crecimiento epitáxico de cristales de oxalato cálcico alrededor de un núcleo de cristales de ácido úrico o con la acción del ácido úrico como antagonista de los mucopolisacáridos urinarios, que inhibe la cristalización del oxalato cálcico. La **cistinuria heterocigótica** se observa en algunos pacientes con cálculos de calcio. El mecanismo de acción es desconocido, pero puede ser similar al del ácido úrico. La sarcoidosis (v. cap. 165) provoca un aumento de la sensibilidad a la vitamina D_3, por lo que aumenta la absorción de calcio en el sistema digestivo. En el síndrome de Lesch-Nyhan (v. cap. 89) existe una síntesis excesiva de ácido úrico. Estos pacientes son más propensos a la formación de cálculos de ácido úrico, aunque alguno de estos cálculos puede estar calcificado. La **inmovilidad** puede causar hipercalciuria por la movilización de los depósitos cálcicos. Los corticoides a dosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

altas pueden provocar hipercalciuria y precipitación de oxalato cálcico. La furosemida, administrada en la unidad de cuidados intensivos neonatales, también puede causar una intensa hipercalciuria, urolitiasis y nefrocalcinosis.

En algunos niños, los cálculos de calcio son idiopáticos. Este diagnóstico sólo debe establecerse tras una valoración metabólica completa.

Cálculos de cistina

La cistinuria es la causa del 1% de los cálculos renales en niños. Se trata de un raro trastorno autosómico recesivo de las células epiteliales del túbulo renal que impide la absorción de los cuatro aminoácidos dibásicos (cistina, ornitina, arginina y lisina) y provoca una excesiva excreción urinaria de estos productos. La única complicación conocida de esta enfermedad familiar es la formación de cálculos, debido a la baja solubilidad de la cistina. Los pacientes tienen habitualmente una orina ácida, lo que aumenta la tasa de precipitación. En el paciente homocigótico, la excreción diaria de cistina suele exceder los 500 mg y la formación de cálculos se produce a una edad precoz. Los heterocigóticos excretan 100-300 mg/día y no suelen presentar urolitiasis clínica. El contenido de azufre presente en la cistina hace que estos cálculos sean débilmente radiopacos.

Cálculos de estruvita

Las infecciones urinarias (v. cap. 538) causadas por gérmenes productores de ureasa (más frecuentemente *Proteus* spp. y, en ocasiones, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli, Pseudomonas* spp. y otros) provocan una alcalinización de la orina y un exceso de producción de amoníaco, lo que puede llevar a la precipitación de fosfato amónico magnésico (estruvita) y fosfato cálcico. En el riñón, los cálculos presentan a menudo un aspecto coraliforme y ocupan los cálices. Estos cálculos actúan como cuerpos extraños, provocan obstrucción, perpetúan la infección y causan lesión renal progresiva. Los pacientes con cálculos de estruvita presentan también anomalías metabólicas que predisponen a la formación de cálculos. Estos cálculos se observan a menudo en niños con vejiga neurógena, particularmente en aquellos a los que se les ha practicado una intervención reparadora de las vías urinarias (v. cap. 542). También se pueden formar cálculos de estruvita en la vejiga reparada de los niños a los que se les ha realizado una cistoplastia de ampliación o una derivación del continente urinario.

Cálculos de ácido úrico

En Estados Unidos, los cálculos que contienen ácido úrico representan menos del 5% de todos los casos de litiasis en niños, pero en otras zonas del mundo menos desarrolladas son más frecuentes. La hiperuricosuria, con hiperuricemia o sin ella, es el factor subyacente más común en la mayoría de los casos. Los cálculos son radiotransparentes en la radiografía. El diagnóstico debe sospecharse cuando la orina es persistentemente ácida y contiene cristales de urato.

La hiperuricosuria puede ser la consecuencia de diferentes trastornos congénitos del metabolismo de las purinas que dan lugar a un exceso de producción de ácido úrico, el producto final del metabolismo de las purinas en los seres humanos. Los niños con el síndrome de Lesch-Nyhan y los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfatasa (v. cap. 87) también forman cálculos de urato. En los niños con síndrome del intestino corto (v. cap. 338.7), y especialmente en aquellos a los que se les ha practicado una ileostomía, la deshidratación crónica y la acidosis se complican a veces con litiasis de ácido úrico.

Una de las causas más frecuentes de litiasis de ácido úrico es el rápido recambio de purinas en algunos tumores y enfermedades mieloproliferativas. El riesgo de litiasis de ácido úrico es especialmente importante cuando el tratamiento de estas enfermedades provoca una rápida destrucción de nucleoproteínas. Los cálculos o el «barro» de ácido úrico pueden ocupar toda la parte alta del sistema colector y provocar insuficiencia renal o incluso anuria. Los uratos también pueden aparecer en el interior de cálculos que contienen calcio. En tales casos, puede que exista más de un factor predisponente para la formación de cálculos.

Cálculos de indinavir

El sulfato de indinavir es un inhibidor de la proteasa aprobado para el tratamiento de la infección por VIH (v. cap. 276). Hasta un 4% de los pacientes tratados con indinavir desarrollan nefrolitiasis sintomática. La mayoría de los cálculos son radiotransparentes y están compuestos por monohidrato de indinavir, aunque en algunos se observa la presencia de oxalato o fosfato cálcico. Después de cada dosis, el 12% del fármaco se excreta por la orina sin ser modificado. La orina de estos pacientes contiene a menudo cristales con una forma característica rectangular, en abanico o en explosión estelar. El indinavir es soluble a un pH inferior a 5,5. Por tanto, debe considerarse la posibilidad de un tratamiento basado en su disolución mediante la acidificación de la orina con cloruro amónico o ácido ascórbico.

Nefrocalcinosis

La nefrocalcinosis consiste en el depósito de calcio en el tejido renal. A menudo la nefrocalcinosis se acompaña de urolitiasis. Sus causas más frecuentes son la furosemida (administrada a recién nacidos prematuros), la ATR distal, el hiperparatiroidismo, la espongiosis medular renal, el raquitismo hipofosfatémico, la sarcoidosis, la necrosis cortical, la hiperoxaluria, la inmovilización prolongada, el síndrome de Cushing, la hiperuricosuria, las causas monogenéticas de hipertensión y la candidiasis renal.

TRATAMIENTO

En un niño con un cálculo renal o ureteral, la decisión de extirpar el cálculo depende de su localización, tamaño y composición (si se conoce) y de la existencia o no de obstrucción o infección. El dolor se trata con fármacos antiinflamatorios no esteroideos u opioides. Los cálculos ureterales pequeños suelen eliminarse espontáneamente, aunque el niño puede presentar un cólico nefrítico intenso. El segmento más estrecho del uréter es la unión vesicoureteral. En los niños y en los adultos se ha demostrado que el tratamiento con **antagonistas α-adrenérgicos,** como la tamsulosina, la terazosina o la doxazosina, facilita la eliminación de los cálculos al reducir tanto la presión ureteral por debajo del cálculo como la frecuencia de las contracciones peristálticas del uréter obstruido. En muchos casos, la introducción endoscópica de una **endoprótesis ureteral,** hasta sobrepasar el cálculo, alivia el dolor y dilata suficientemente el uréter como para permitir la eliminación del cálculo. En los niños con un cálculo de ácido úrico o en lactantes con un cálculo debido a la administración de furosemida, el tratamiento basado en la disolución del cálculo puede ser eficaz.

Si el cálculo no se elimina o es poco probable que lo haga, o si hay una infección urinaria asociada, es necesaria su extirpación (tabla 547-5). En los cálculos vesicales, ureterales y en cálculos pequeños de la pelvis renal, la **litotricia** con láser de holmio a través de un ureteroscopio flexible o rígido es bastante efectiva. La litotricia extracorpórea con ondas de choque se ha aplicado con éxito a los niños con cálculos renales y ureterales, con una tasa de resultados favorables superior al 75%. Otra alternativa es la nefrostolitotomía percutánea, en la cual se accede al sistema colector percutáneamente, y los cálculos se rompen mediante litotricia ultrasónica. Cuando estas modalidades no consiguen el efecto deseado, una alternativa es la extirpación laparoscópica; este procedimiento puede llevarse a cabo con el robot da Vinci.

En niños con urolitiasis deben tratarse los trastornos metabólicos subyacentes (tabla 547-6). Dado que la litiasis se debe a una excesiva concentración de determinadas sustancias en la orina, un método que suele ser efectivo para evitar la formación de nuevos cálculos es mantener constantemente una diuresis alta mediante una abundante ingesta de líquidos. La ingesta de líquidos abundante debe mantenerse durante la noche, y habitualmente es necesario que el niño se levante al menos una vez para orinar y beber más agua. Se recomienda una ingesta de líquidos diaria de 2-2,5 l en los adolescentes formadores de cálculos, aumentando dicha ingesta durante los meses de verano.

La ingesta de sodio en la dieta de los niños ha aumentado de modo importante, hasta 6,8 g/día como consecuencia del mayor consumo de alimentos salados procesados. El aumento en la ingesta de sodio aumenta la excreción urinaria de calcio y puede dar lugar a hipocitraturia. Además, el mayor consumo de sal induce acidosis metabólica. Para compensar la sobrecarga ácida, los riñones conservan aniones, incluido citrato urinario, lo que contribuye a la hipocitraturia. Está indicado reducir la ingesta diaria de sodio y aumentar la ingesta de potasio.

booksmedicos.org

Tabla 547-5 Opciones de tratamiento quirúrgico primario según el tamaño del cálculo y la localización

CÁLCULOS	LITOTRICIA CON ONDAS DE CHOQUE	URETEROSCOPIA	NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA
RENALES			
<1 cm	Más frecuente	Opcional	Opcional
1-2 cm	Más frecuente	Opcional	Opcional
>2 cm	Opcional	Infrecuente	Más frecuente
POLO INFERIOR			
<1 cm	Más frecuente	Opcional	Opcional
>1 cm	Opcional	Opcional	Más frecuente
URETERALES			
Proximales	Más frecuente	Opcional	Ocasional
Distales	Opcional	Más frecuente	Infrecuente

En Durkee CT, Balcom A: Surgical management of urolithiasis, Pediatr Clin North Am; *53:465-477, 2006, con autorización.*

Tabla 547-6 Terapia sugerida para la urolitiasis secundaria a anomalías metabólicas

ANOMALÍA METABÓLICA	TRATAMIENTO INICIAL	TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA
Hipercalciuria	Reducción de sodio en la dieta	Citrato potásico
	Calcio en la dieta a la DDR	Fosfato neutro
	Tiazidas	
Hiperoxaluria	Ajuste del oxalato en la dieta	Fosfato neutro*
	Citrato potásico	Magnesio
		Piridoxina*
Aciduria hipocítrica	Citrato potásico	
	Bicarbonato	
Hiperuricosuria	Alcalinización	Alopurinol
Cistinuria	Alcalinización	Tiopronina (Thiola)
	Reducción de sodio en la dieta	D-penicilamina
		Captopril

*Terapia inicial en la hiperoxaluria primaria.
DDR, dosis diaria recomendada.
De Milliner DS: Urolithiasis. En Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editores: Pediatric nephrology, *5.ª ed., Filadelfia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins, pág. 1104, con autorización.*

Aunque es contraintuitivo, las dietas bajas en calcio son menos eficaces para el tratamiento de los cálculos de calcio que las dietas que contienen cantidades normales de calcio y cantidades reducidas de sodio y proteínas animales. Las dietas bajas en sodio y proteínas reducen la excreción urinaria de calcio y oxalato. Los niños con enfermedad litiásica deben evitar una ingesta excesiva de calcio. Sin embargo, los niños necesitan calcio para el desarrollo óseo y las recomendaciones sobre la ingesta diaria de calcio varían en función de la edad. Por tanto, en los niños se debe evitar la restricción de calcio. Los diuréticos tiazídicos también reducen la excreción renal de calcio. La administración de citrato potásico, un inhibidor de los cálculos de calcio, a dosis de 1-2 mEq/kg/24 h, resulta beneficiosa. La limonada es una excelente fuente de citratos, puesto que unos 120 ml de zumo de limón contienen 84 mEq de ácido cítrico. La toma diaria de unos 120 ml de zumo de limón disuelto en 2 litros de agua, edulcorado para mejorar su sabor, aumenta significativamente la concentración urinaria de citratos. En casos difíciles también debe administrarse ortofosfato neutro, aunque la tolerancia es mala.

El alopurinol es eficaz en pacientes con cálculos de ácido úrico; es un inhibidor de la xantina oxidasa que reduce eficazmente la producción de ácido úrico y de 2,8-dihidroxiadenina y puede ayudar a controlar la recurrencia de ambos tipos de cálculos. También resulta eficaz la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico o citrato sódico. El pH urinario ha de ser, como mínimo, de 6,5 y puede ser controlado en casa por los familiares.

Si se mantiene un pH urinario alto también puede prevenirse la recurrencia de los cálculos de cistina. La cistina es mucho más soluble cuando el pH urinario es superior a 7,5. Por tanto, la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico o citrato sódico resulta eficaz. Otra medicación importante es la D-penicilamina, un quelante que se une a la cisteína o a la homocisteína y aumenta la solubilidad del producto. Aunque mal tolerada por muchos pacientes, se ha descrito su eficacia en la disolución de los cálculos de cistina y en la prevención de las recurrencias cuando fracasan la hidratación y la alcalinización urinaria. La *N*-acetilcisteína presenta poca toxicidad y puede ser eficaz para controlar la cistinuria, pero se carece de experiencia a largo plazo con este fármaco.

El tratamiento de la ATR de tipo 1 exige la corrección de la acidosis metabólica y la reposición de las pérdidas de potasio y sodio. Es necesario el tratamiento con citrato sódico y/o citrato potásico. Cuando se corrige la acidosis metabólica, la excreción urinaria de citrato vuelve a ser normal.

El tratamiento de la hiperoxaluria primaria requiere el trasplante hepático, puesto que las enzimas deficitarias son hepáticas. Idealmente, debe llevarse a cabo antes de que se produzca insuficiencia renal. En los casos más graves también es necesario el trasplante renal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Badawy AA, Saleem MD, Abolyosr A, et al: Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line treatment for urinary tract stones in children: outcome of 500 cases, *Int Urol Nephrol* 44:661-666, 2012.

Bultitude M, Rees J: Management of renal colic, *BMJ* 345:e5499, 2012.

Christman MS, Kalmus A, Casale P: Morbidity and efficacy of ureteroscopic stone treatment in patients with neurogenic bladder, *J Urol* 190:1479-1483, 2013.

Dwyer ME, Krambeck AE, Bergstralh EJ, et al: Temporal trends in incidence of kidney stones among children: a 25-year population based study, *J Urol* 188: 247-252, 2012.

El-Assmy A, El-Nahas AR, Abou-El-Ghar ME, et al: Kidney stone size and Hounsfield units predict successful shockwave lithotripsy in children, *Urology* 81:880-884, 2013.

El-Nahas AR, Awad BA, El-Assmy AM, et al: Are there long-term effects of extracorporeal shockwave lithotripsy in paediatric patients? *BJU Int* 111:666-671, 2013.

Erturhan S, Bayrak O, Sarica K, et al: Efficacy of medical expulsive treatment with doxazosin in pediatric patients, *Urology* 81:640-643, 2013.

Gabrielsen JS, Laciak RJ, Frank EL, et al: Pediatric urinary stone composition in the United States, *J Urol* 187:2182-2187, 2012.

Gnessin E, Chertin L, Chertin B: Current management of paediatric urolithiasis, *Pediatr Surg Int* 28:659-665, 2012.

Granberg CF, Baker LA: Urolithiasis in children: surgical approach, *Pediatr Clin North Am* 59:897-908, 2012.

Johnson EK, Lightdale JR, Nelson CP: Risk factors for urolithiasis in gastrostomy tube fed children: a case-control study, *Pediatrics* 132:e167-e174, 2013.

Kairam N, Allegra JR, Eskin B: Rise in emergency department visits of pediatric patients for renal colic from 1999 to 2008, *Pediatr Emerg Care* 29:462-464, 2013.

Kovacevic L, Wolfe-Christensen C, Edwards L, et al: From hypercalciuria to hypocitraturia—a shifting trend in pediatric urolithiasis? *J Urol* 188:1623-1627, 2012.

Pearle MS: Shock-wave lithotripsy for renal calculi, *N Engl J Med* 367:50-56, 2012.

Salerno A, Nappo SG, Matarazzo E, et al: Treatment of pediatric renal stones in a Western country: a changing pattern, *J Pediatr Surg* 48:835-839, 2013.

Tiryaki T, Azili MN, Özmert S: Ureteroscopy for treatment of ureteral stones in children: factors influencing the outcome, *Urology* 81:1047-1051, 2013.

Veeratterapillay R, Shaw MB, Williams R, et al: Safety and efficacy of percutaneous nephrolithotomy for the treatment of paediatric urolithiasis, *Ann R Coll Surg Engl* 94:588-592, 2012.

Wood KD, Stanasel IS, Koslov DS, et al: Changing stone composition profile of children with nephrolithiasis, *Urology* 82:210-213, 2013.

Zeng G, Zhao Z, Wan S, et al: Comparison of children versus adults undergoing mini-percutaneous nephrolithotomy: large-scale analysis of a single institution, *PLoS ONE* 8:e66850, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Problemas ginecológicos de la infancia

PARTE XXV

Capítulo 548

Historia clínica y exploración física

Kathryn C. Stambough y Diane F. Merritt

HISTORIA CLÍNICA

El enfoque de la anamnesis y de la exploración física de una niña supone en ocasiones un esfuerzo colaborativo que implica a la niña, a su cuidador y al médico. Con una paciente que todavía no habla o que es muy pequeña, los médicos obtienen la mayoría de la historia de los padres o cuidadores. Incluso en el caso de una paciente muy pequeña, las preguntas sociales acordes con el desarrollo dirigidas a la paciente pueden tranquilizar y ayudar a fomentar la cooperación y una buena relación que facilitarán la posterior exploración. La anamnesis debe ir dirigida hacia las cuestiones específicas de la paciente, el cuidador o el médico relacionadas con el flujo vaginal o sangrado, prurito, lesiones genitales externas o anomalías. En una paciente que presenta sangrado vaginal, se debe preguntar sobre el reciente crecimiento y desarrollo, signos de progresión puberal, traumatismo, flujo vaginal, toma de medicación y cualquier antecedente de cuerpos extraños en la vagina. Si la paciente se queja de irritación vulvovaginal, prurito o flujo, se debe preguntar sobre la higiene perineal, el inicio y la duración de los síntomas, la cantidad y características del flujo, la exposición a irritantes dérmicos, la toma reciente de antibióticos, viajes recientes, la existencia de comorbilidades médicas o infecciones en la paciente o en los miembros de la familia, y otros síntomas sistémicos o enfermedades de la piel. Durante la anamnesis, se debe animar a la paciente para que realice sus propias preguntas. En ocasiones, la niña es llevada al médico porque ella misma o sus padres tienen dudas relacionadas con hallazgos anatómicos, cambios en el desarrollo o anomalías congénitas. Todo ello ayuda a comprender las preocupaciones de la familia y si una razón específica, suceso o antecedente familiar plantean la necesidad de realizar una consulta ginecológica.

EXPLORACIÓN GINECOLÓGICA

La exploración física de la paciente debe ajustarse a la edad de la niña, al motivo de consulta y a cualquier otro problema detectado en la anamnesis. Se deben incluir las características del período menstrual junto a la valoración de otros elementos vitales como la edad ajustada.

Neonatos

El obstetra debe examinar brevemente los genitales externos de las recién nacidas para confirmar la permeabilidad de la vagina y valorar la presencia de cualquier anomalía genital. La exploración pediátrica de la recién nacida debe incluir cualquier hallazgo anormal como genitales ambiguos, himen imperforado, anomalías urogenitales, masa abdominal o hernia inguinal que podrían revelar un problema ginecológico.

Colocar a la niña en posición supina con los muslos flexionados contra el abdomen permite visualizar los genitales externos de la recién nacida. Los efectos estrogénicos generalmente aparentes en las neonatas incluyen la prominencia de los labios mayores y un flujo vaginal blanco. Los labios menores y el himen pueden sobresalir ligeramente del vestíbulo. Se puede observar un pequeño sangrado vaginal neonatal debido al desprendimiento endometrial, tras la deprivación hormonal materna. Un sangrado excesivo o persistente más allá del mes de vida requiere una nueva valoración. Las glándulas mamarias pueden ser palpables en la exploración neonatal, pero deberían experimentar regresión en el primer mes de vida; ocasionalmente se puede observar secreción por el pezón.

Puede resultar difícil observar el orificio vaginal. Una suave tracción lateral de los labios mayores suele permitir visualizar completamente el himen y el orificio vaginal. Se debe evaluar la permeabilidad del himen. La mayoría de las variaciones del himen (imperforado, microperforado, tabicado) no requiere tratamiento en el período neonatal. Las variaciones deben ser controladas y tratadas en posteriores consultas. El himen tiene su origen en el seno urogenital. El útero y la vagina se originan a partir de los conductos de Müller. Las malformaciones renales concomitantes observadas junto a anomalías müllerianas no están asociadas a las anomalías del himen. Los pólipos del himen que se observan en las recién nacidas suelen disminuir de tamaño a medida que disminuyen los efectos estrogénicos maternos. Las secreciones de moco cervicovaginal pueden acumularse detrás del tracto de salida bloqueado de un himen imperforado y manifestarse como un mucocolpos. *En este caso, está indicada la corrección del himen imperforado en el período neonatal si existe obstrucción urinaria.*

El clítoris puede aparecer grande en comparación con otros órganos genitales, sobre todo en las niñas prematuras. Si el clítoris presenta un tamaño demasiado grande, se debe medir su anchura; los valores >6 mm en una recién nacida indican la necesidad de realizar exámenes complementarios. Si se observa clitoromegalia y genitales ambiguos, el obstetra y el pediatra deben solicitar inmediatamente la opinión de un experto para valorar a la niña y tranquilizar a los padres. La hiperplasia adrenal congénita es la causa más frecuente de genitales ambiguos (>90% de los casos), y las formas con pérdida de sodio pueden conducir a una rápida deshidratación y a un desequilibrio entre fluidos y electrólitos (v. cap. 576). El retraso en el diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia adrenal congénita puede ser mortal.

En la recién nacida, los ovarios miden <1 cm de diámetro y presentan un volumen medio de 1 cm^3. La ecografía abdominopélvica prenatal o posnatal puede detectar pequeños quistes ováricos simples que representan folículos normales. Debido a la localización abdominal de los ovarios en la recién nacida, un aumento del tamaño ovárico puede manifestarse como una masa abdominal palpable. Los quistes grandes (>4-5 cm) o los de naturaleza compleja podrían producir una torsión ovárica, una hemorragia dentro del quiste o, más raramente, un tumor ovárico. Un quiste ovárico neonatal no resuelto o que ha aumentado de tamaño requiere una consulta especializada. Si la masa origina un compromiso respiratorio o una obstrucción gastrointestinal, la descompresión suele ser muy eficaz. La aspiración del quiste puede mejorar el cuadro temporalmente, pero no se recomienda ya que el fluido aspirado no es fiable para el diagnóstico y puede reacumularse. Si la extirpación del quiste está clínicamente indicada, la pared debe ser extirpada quirúrgicamente para prevenir la reacumulación de líquido y proporcionar un diagnóstico anatomopatológico, el tejido ovárico restante debe respetarse y se debe examinar el ovario contralateral. Se recomienda conservar el tejido ovárico normal en todas las lesiones benignas, y no debe realizarse la salpingo-ooforectomía salvo indicación clínica.

Niñas y jóvenes prepúberes

A medida que disminuye el efecto estrogénico materno, la apariencia de los órganos genitales de la niña cambia. Los labios empiezan a aplanarse. La membrana del himen se cierra y se vuelve translúcida. El epitelio vaginal prepúber hipoestrogénico es fino, rojo y sensible al tacto. La mucosa vaginal de la niña puede presentar crestas longitudinales a lo largo del eje de la vagina a las 3, 6 y 9 horas, lo que puede producir pequeñas protrusiones en el himen en esas localizaciones. Normalmente el cuello del útero aparece plano y rosado junto a la cúpula vaginal. Durante la infancia, el útero disminuye de tamaño, y no vuelve a su tamaño de nacimiento hasta el 5.° o 6.° año de vida. La ratio cuello del útero prepúber:fundus es de 2:1.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

A medida que se acerca la pubertad, la niña experimenta un aumento de la actividad endocrina del hipotálamo, la glándula pituitaria, la glándula adrenal y los ovarios (v. cap. 561). Los labios mayores empiezan a engrosarse y los labios menores se vuelven más finos y alargados como resultado del incremento de los niveles estrogénicos. El himen se engrosa y se vuelve más redundante. Se pueden observar secreciones fisiológicas blancas o claras. Comienzan a aparecer los botones mamarios, de forma bilateral o inicialmente unilateral, con el desarrollo posterior de la mama contralateral.

Indicaciones de la exploración genital

Las molestias genitourinarias o la sospecha de una enfermedad genitourinaria justifican la realización de una exploración de los genitales externos e internos de las pacientes pediátricas, sobre todo en caso de sangrado vaginal, flujo vaginal, traumatismo vulvar, presencia de un cuerpo extraño, masas perineales o pélvicas, lesiones vulvovaginales ulcerativas o inflamatorias, anomalías congénitas o sospecha de abuso sexual.

Preparación

La exploración genital en las niñas prepúberes requiere suavidad, empatía con la paciente para maximizar su colaboración y minimizar el miedo y la vergüenza. Una explicación clara y sencilla de en qué consiste la exploración puede facilitar la tranquilidad y la cooperación de la niña. La presencia de un pariente o cuidador durante toda la exploración tranquiliza a la mayoría de las niñas. Para la paciente prepúber más mayor, el médico puede preguntarle si desea la presencia de un miembro de la familia durante la exploración. Incluso en presencia de un cuidador, el médico debe hablar directamente a la niña. Antes de iniciar cualquier parte de la exploración, el médico debe comprobar de forma explícita con la paciente y el cuidador que este último ha dado su permiso para realizar la exploración. Este hecho ofrece la oportunidad de explicar a la niña el carácter privado de algunas partes del cuerpo y quién puede explorar o tocar estas zonas. Resulta útil educar a la paciente y al cuidador acerca de nociones básicas de anatomía y de higiene de la zona genital externa. Antes de proceder a cada etapa de la exploración, el médico debe explicar lo que va a hacer. Ofrecer a la niña mayor la opción de ver su exploración con un espejo de mano puede ayudarla a tranquilizarse y a entender la situación. Nunca está indicado hacer un acto forzado; si no es posible realizar una exploración óptima, el médico debe evaluar el carácter agudo de la queja y enfermedad, y determinar la necesidad potencial de realizar la exploración a lo largo de varias visitas o bajo anestesia.

Colocación

Existen varias técnicas y posiciones que pueden facilitar la exploración genital en las pacientes prepúberes. Las niñas menores de 4 años pueden colocarse sobre las rodillas del familiar o cuidador, colocando las piernas de la niña a horcajadas sobre los muslos del adulto. Si la niña lo permite, puede ser colocada sobre una mesa en posición supina con abducción de las caderas y con los pies juntos como las patas de una rana (diamante o mariposa). Las pacientes mayores pueden preferir utilizar los estribos. La cabeza de la mesa de exploración debe permanecer elevada con el fin de mantener el contacto visual con la paciente durante la exploración. Cuando la niña está en posición supina, sujetar los labios mayores a lo largo de la porción inferior entre los dedos pulgar e índice tirando suavemente hacia fuera y hacia atrás (tracción labial) permite visualizar el introito vaginal. Otra alternativa consiste en colocar a la paciente con los muslos pegados al pecho elevando los glúteos y las caderas. Esta posición permite visualizar la parte inferior del himen, la parte baja de la vagina y en ocasiones la parte alta de la vagina y el cuello del útero, pero presenta el inconveniente de no ver la cara de la paciente.

Algunas niñas muy colaboradoras permiten realizar una exploración vaginoscópica de forma ambulatoria para una mejor valoración intravaginal. El endoscopio (citoscopio o histeroscopio) se coloca en la vagina separando suavemente los labios, permitiendo distenderse a la vagina con agua. Esta técnica permite visualizar la vagina y el cuello del útero para valorar una herida, una lesión, una variante anatómica o la presencia de un cuerpo extraño. La aplicación de un gel de lidocaína al 2% en el introito facilita la introducción del endoscopio y resulta menos irritante para la paciente. Si es necesario efectuar una exploración más completa o si la niña es demasiado pequeña, tiene miedo o es incapaz de colaborar, se recomienda realizar la exploración bajo anestesia.

Datos

Los médicos deben registrar de forma minuciosa y precisa los resultados de la exploración genital en la historia médica, reservando para después las conclusiones y los diagnósticos, y planificar parte de los datos en vez de incluirlos en los hallazgos de la exploración. Debe anotarse cada estructura visualizada (p. ej., clítoris, labios mayores, labios menores, uretra, vestíbulo y recto) describiendo cuidadosamente su aspecto normal y cualquier variación anatómica (p. ej., configuración del himen anular, semicircular, etc.). Describir cualquier hallazgo o lesión empleando la imagen de un reloj permite establecer un punto de referencia; un dibujo o una fotografía ampliada también pueden resultar útiles. Otros médicos dependerán de estos datos como si fuese un registro, gracias al cual podrán comparar sus hallazgos e incluir cualquier cambio. Se deben anotar todos los cambios en las exploraciones de control.

Adolescentes

Algunas adolescentes prefieren inicialmente conocer y hablar de la razón de su consulta con el médico sin la presencia de sus padres o tutor, deseo que hay que respetar (v. cap. 112). Generalmente, la consulta con la paciente suele comenzar conociendo a la paciente junto a sus padres o cuidador, para repasar con ellos sus antecedentes y el motivo de la consulta, y para explicar los conceptos de confidencialidad y privacidad. Se deben conocer las leyes locales que imponen limitaciones a los servicios confidenciales para proteger los derechos de la adolescente y de sus padres en relación con el acceso a la información y privacidad. El Instituto Guttmacher proporciona una lista actualizada de las leyes estatales y federales en Estados Unidos en relación con el acceso a la atención médica (http://www.guttmacher.org/statecenter/spibs/index.html). Una breve charla sobre el desarrollo normal puberal y la menstruación puede servir para tranquilizar a las pacientes y a sus padres o tutores, y proporcionar una educación valiosa sobre el flujo menstrual normal, la higiene menstrual y la duración y frecuencia del sangrado. El uso de un diario menstrual constituye una valiosa herramienta para la adolescente, y puede ayudar a las pacientes, a los padres y a los médicos a identificar patrones de sangrado anómalos que puedan requerir más evaluaciones. Existen numerosas aplicaciones para el seguimiento de los períodos menstruales a través del smartphone u ordenador.

Tras la entrevista inicial con la adolescente, sus padres o cuidador, se procede a abordar a solas con la adolescente la parte confidencial y sensible de la historia, en particular los antecedentes sexuales y de consumo de alcohol, tabaco y drogas. Esta anamnesis puede comenzar de la siguiente forma: «Quisiera ofrecer a su hija la oportunidad de hacer cualquier tipo de pregunta que desee de forma privada, así es que ¿les importaría esperar un momento fuera de la consulta?». Deben valorarse las dudas por la presencia de flujo vaginal, las infecciones potenciales de transmisión sexual, embarazo o alteración menstrual. Las adolescentes y sus padres deben ser informados sobre el correcto uso y accesibilidad de los preservativos, todos los métodos anticonceptivos y sobre la anticoncepción de emergencia.

Están disponibles numerosos recursos para la educación a las adolescentes sobre su primera exploración pélvica, vida sexual y herramientas de proyección psicosocial. Se incluyen la North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology (http://www.naspag.org), la Academia Americana de Pediatría (http://www.aap.org), la Society for Adolescent Health and Medicine (http://www.adolescenthealth.org), y el American College of Obstetricians and Gynecologists (http://acog.org/Patients).

Exploración pélvica

La tabla 548-1 presenta las indicaciones de la primera exploración pélvica en las adolescentes: pacientes mayores de 21 años, sangrado uterino anormal, vulvovaginitis, dismenorrea intensa, disuria inexplicable o dolor abdominal, valoración y extracción de un cuerpo extraño, y colocación de un dispositivo intrauterino. Si una adolescente no cumple

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 548-1 Indicaciones recomendadas para la exploración pélvica en las adolescentes

Edad de 21 años para la primera prueba de Papanicolaou
Irregularidades menstruales inexplicadas, incluidas alteraciones puberales
Dismenorrea severa
Dolor abdominal inexplicado
Disuria inexplicada
Flujo vaginal anormal
Colocación de dispositivo intrauterino
Extracción de un cuerpo extraño

Modificada de The initial reproductive visit. Committee Opinion No. 460. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol *116:240–243, 2010.*

Tabla 548-2 Recomendaciones para la primera valoración ginecológica

Edad de entre 13 y 15 años
Primera consulta ginecológica centrada en la educación de la paciente; generalmente la exploración pélvica no está indicada
Primera exploración pélvica con prueba de Papanicolaou a los 21 años, salvo que se indique lo contrario según la tabla 548-1

Modificada de Well-woman visit. Committee Opinion No. 534. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol *120:421–424, 2012.*

uno de los criterios mencionados en la tabla 548-1, el American College of Obstetricians and Gynecologists recomienda que el primer «encuentro ginecológico» tenga lugar entre los 13 y 15 años (tabla 548-2) haciendo hincapié en una orientación anticipada centrada en el desarrollo puberal y menstruación normales. Las pacientes deben someterse a examen para descartar infecciones de transmisión sexual con cada nueva pareja sexual. Gracias a las pruebas de amplificación del ácido nucleico para clamidia y gonorrea en la orina y en el flujo vaginal, las pruebas para detectar enfermedades de transmisión sexual no requieren una exploración con espéculo.

Antes de iniciar la exploración física, se debe ofrecer a todas las jóvenes la posibilidad de que otro sanitario, familiar o amiga esté presente durante la exploración. En la primera exploración ginecológica, el médico debe explicar el proceso en términos comprensibles. Una evaluación exhaustiva comienza con una valoración del índice de masa corporal, la presión arterial, las características de la menstruación, la tiroides, los ganglios linfáticos, el desarrollo mamario, la exploración abdominal y de la piel. Se deben explorar los genitales externos con la paciente en posición de litotomía dorsal mientras se mantiene una conversación entre el médico y la paciente. Elevar la cabeza de la mesa de exploración permite que se mantenga contacto visual entre la adolescente y el médico. La adolescente puede sujetar un espejo para seguir el desarrollo de la exploración y debe ser animada a plantear preguntas. Tras la inspección de la vulva, se examinan las glándulas de Bartolino, uretrales y de Skene. Se examina el clítoris, cuya anchura normal es de 2-4 mm; un clítoris mayor de 10 mm, sobre todo en presencia de otros signos de virilización, requiere la realización de otros estudios. También se debe valorar la anatomía del himen. Durante la exploración, se debe recalcar con la adolescente la nomenclatura adecuada de la anatomía genital con el fin de que ella pueda emplear sus propias palabras evitando el argot al referirse a su propio cuerpo.

Como la primera prueba de Papanicolaou se aplaza hasta los 21 años y los cultivos para las enfermedades de transmisión sexual pueden obtenerse mediante tomas vaginales o de orina, la necesidad de la exploración con espéculo está disminuyendo en este tramo de edad. Si está indicada una exploración con espéculo, se emplea uno de tamaño apropiado para las adolescentes, como el de Huffman (1/2 de ancho × 4 de largo) o el de Pedersen (7/8 de ancho × 4 de largo). Los espéculos más cortos impedirán la visualización de la totalidad del canal vaginal. Se debe tranquilizar a la adolescente diciéndole que la exploración puede ser molesta pero no dolorosa y respetándose su petición de detener la exploración o de esperar. Alentar a la paciente a mirar con un espejo facilita y puede potenciar su educación. Antes de insertar el espéculo, se le puede decir que va a notar una sensación de presión. Antes de tocar el introito puede resultar útil tocar la parte interna del muslo con el espéculo. Se debe evitar comprimir anteriormente la uretra. Una leve presión con un dedo para desplazar posteriormente la horquilla facilita además la adecuada colocación del espéculo. Tras visualizar la vagina y el cuello del útero, se deben obtener muestras como se ha indicado. Una exploración bimanual, en ocasiones sólo con un dedo, permite palpar las paredes vaginales y el cuello uterino y la valoración bimanual del útero y de los anejos. Se debe tranquilizar a la paciente informando de los hallazgos normales durante la exploración, y explicarle las variantes normales de la anatomía a medida que se detecten (p. ej., labios menores asimétricos). Después de la exploración, está indicado revisar los resultados del examen con la adolescente (y sus padres) y establecer un debate del plan que se va a seguir. Alentar a las adolescentes a participar en la toma de decisiones permite que se responsabilicen de su salud, potenciar el cumplimiento del tratamiento y que reconozcan su propia individualidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **549**

Vulvovaginitis

Holly R. Hoefgen y Diane F. Merritt

La vulvovaginitis, el problema ginecológico más frecuente en las niñas prepúberes, está generalmente causada por una higiene inadecuada o excesiva o por irritantes químicos. Habitualmente, el cuadro mejora con medidas de higiene y educación a los cuidadores y a la niña.

ETIOLOGÍA

La **vulvitis** se caracteriza por prurito genital externo, quemazón, eritema o rash. La **vaginitis** implica inflamación de la vagina, que se puede manifestar por flujo con o sin olor, o sangrado. Los dos cuadros pueden presentarse de forma simultánea como vulvovaginitis. Cuando una niña presenta vulvovaginitis, la anamnesis debe incluir preguntas sobre la higiene (limpiarse de delante hacia atrás) e información en relación con el posible contacto con irritantes químicos (jabones de baño, detergentes para la ropa, piscinas o saunas). Se puede preguntar al cuidador si hay antecedentes de diarrea, prurito perianal o prurito nocturno. También se debe preguntar sobre la posibilidad de introducción de cuerpos extraños dentro de la vagina, aunque sea poco probable que una niña pequeña lo recuerde. Las niñas son muy propensas a las vulvovaginitis no específicas por múltiples causas, incluido su estado no estrogénico, higiene perianal deficiente y la proximidad del ano con la vagina, la cual se encuentra desprotegida por las barreras constituidas por los labios aplanados y la falta de vello púbico (fig. 549-1 y tabla 549-1).

EPIDEMIOLOGÍA

Las vulvovaginitis infecciosas, en las que se aísla un agente patógeno específico causante de los síntomas, pueden estar producidas por patógenos fecales o respiratorios, y los cultivos pueden aislar *Escherichia coli* (v. cap. 200), *Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus* (v. cap. 181), *Haemophilus influenzae* (v. cap. 194), *Enterobius vermicularis* y, de forma más rara, *Candida* spp. (v. cap. 234). Estos organismos pueden ser transmitidos por la niña por el uso incorrecto del papel higiénico y de forma manual desde la nasofaringe hasta la vagina. Las niñas presentan eritema perianal e inflamación del introito, y con frecuencia un flujo amarillo-verdoso o sanguinolento. Se puede observar en su zona genital o en su ropa interior que normalmente está teñida por un flujo amarillo-marrón. Los intentos de tratar estas etiologías bacterianas con medicamentos antimicóticos fallarán y con frecuencia el antifúngico producirá mayor

booksmedicos.org

Bibliografía

Allen L, Fleming NA, Strickland J: Adnexal masses in the neonate, child, and adolescent. In Sanfilippo JS, Lara-Torre E, Edmonds K, et al, editors: *Clinical pediatric and adolescent gynecology*, New York, 2009, Informa Healthcare, pp 417-426.

Braverman PK, Breech L: The Committee on Adolescence: Gynecologic examination for adolescents in the pediatric office setting, *Pediatrics* 126:583-590, 2010.

Cervical cancer in adolescents: screening, evaluation, and management. Committee Opinion No. 463. American College of Obstetricians and Gynecologists, *Obstet Gynecol* 116:469-472, 2010.

Committee on Adolescent Health Care: *Tool kit for teen care*, ed 2, Atlanta, 2009, American College of Obstetrician and Gynecologists.

Emans SJ: Office evaluation of the child and adolescent. In Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP, editors: *Pediatric and adolescent gynecology*, ed 6, Philadelphia, 2012, Lippincott Williams & Wilkins, pp 1-20.

Jamieson MA: Vaginal discharge and genital bleeding in childhood. In Sanfilippo JS, Lara-Torre E, Edmonds K, et al, editors: *Clinical pediatric and adolescent gynecology*, New York, 2009, Informa Healthcare, pp 147-148.

Lara-Torre E: The physical examination in the pediatric and adolescent patients. In Sanfilippo JS, Lara-Torre E, Edmonds K, et al, editors: *Clinical pediatric and adolescent gynecology*, New York, 2009, Informa Healthcare, pp 113-123.

Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. ACOG Committee Opinion No. 349. American Academy of Pediatrics; American College of Obstetricians and Gynecologists, *Obstet Gynecol* 108:1323-1328, 2006.

Merritt DF: Genital trauma in prepubertal girls and adolescents, *Curr Opin Obstet Gynecol* 23(5):307-314, 2011.

The initial reproductive visit. Committee Opinion No. 460. American College of Obstetricians and Gynecologists, *Obstet Gynecol* 116:240-243, 2010.

Well-woman visit. Committee Opinion No. 534. American College of Obstetricians and Gynecologists, *Obstet Gynecol* 120:421-424, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

irritación. La tabla 549-2 ofrece recomendaciones terapéuticas basadas en la bacteria aislada.

Neisseria gonorrhoeae o *Chlamydia trachomatis* también son causa de vulvovaginitis infecciosas específicas (v. cap. 120). El tratamiento de las niñas con infecciones de transmisión sexual requiere una estrecha colaboración entre los médicos y las autoridades protectoras de la infancia. En caso necesario, deben iniciarse con prontitud investigaciones oficiales por abuso sexual (v. cap. 40). Si se adquirieron después del período neonatal, algunas enfermedades (p. ej., gonorrea, sífilis y clamidia) son indicativas casi al 100% de contacto sexual. En el caso de otras enfermedades (p. ej., infección por el virus del papiloma humano y por el virus del herpes simple), la relación con el contacto sexual no está tan clara. No se recomienda el tratamiento preventivo para las niñas que han sido agredidas o víctimas de abusos sexuales debido 1) a la menor incidencia de la mayoría de las infecciones de transmisión sexual en las niñas tras el abuso/agresión, 2) las niñas prepúberes parecen presentar un menor riesgo de infección ascendente que las mujeres adolescentes o adultas y 3) generalmente el seguimiento regular de las niñas está garantizado. Aunque *Trichomonas vaginalis* puede transmitirse verticalmente y puede detectarse en las niñas de hasta 1 año de edad, se trata de una causa infrecuente de vulvovaginitis infecciosa específica en la niña prepúber sin influencia estrogénica.

Figura 549-1 Adhesiones de los labios. *(Foto cortesía de Diane F. Merritt, MD.)*

Otras causas de vulvovaginitis infecciosa específica incluyen *Shigella* (v. cap. 199), que con frecuencia se manifiesta con flujo purulento teñido de sangre, y *Yersinia enterocolitica* (v. cap. 203). Las infecciones por *Candida* (levadura) normalmente provocan un eritema del pañal, pero es improbable que causen vaginitis en las niñas debido a que el pH alcalino de la vagina prepúber no tolera infecciones fúngicas. Se pueden observar casos excepcionales en niñas diabéticas o inmunocomprometidas o bajo tratamientos antibióticos prolongados. Los oxiuros constituyen la infestación helmíntica más frecuente en Estados Unidos, con las tasas más elevadas en los niños en edad escolar y preescolares. El prurito perianal puede provocar escoriación y, más raramente, sangrado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dermatitis del pañal

La dermatitis del pañal es el problema dermatológico más frecuente en la infancia y se observa en la mitad de todos los niños y bebés que llevan pañal. La humedad y el contacto con la orina y las heces irritan la piel, y la colonización por *Candida* spp. incrementa la gravedad de la dermatitis. El tratamiento de primera elección incluye medidas higiénicas como aumentar la frecuencia del cambio de pañales, permitiendo al niño que

Tabla 549-1 Alteraciones vulvares específicas en las niñas

ALTERACIÓN	PRESENTACIÓN	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Molluscum contagiosum (fig. 549-7)	Lesiones discretas de 1 a 5 mm, del color de la piel, en forma de cúpula, umbilicadas con un tapón caseoso central	El diagnóstico se establece generalmente con la inspección visual	Generalmente la enfermedad es autolimitada y las lesiones pueden remitir de forma espontánea Las opciones de tratamiento en los niños pueden incluir crioterapia, láser, aplicación de anestesia tópica y curetaje, podofilotoxina y nitrato de plata tópico Se han descrito efectos similares con el uso de crema de imiquimod al 5% e hidróxido de potasio al 10%
Condiloma acuminado	Pápulas del color de la piel, algunas de ellas con aspecto peludo de coliflor	El diagnóstico se establece generalmente con la inspección visual. En caso de duda diagnóstica se debe realizar biopsia. La prueba del ADN del virus del papiloma humano no resulta útil	Muchas lesiones en los niños se resuelven de forma espontánea, aplicando el «espera y observa» con frecuencia en niños (60 días). El tratamiento más estudiado es la aplicación tópica de crema de imiquimod y podofilotoxina (aplicación diaria al acostar al paciente 3 veces/sem × 16 sem, no lavar hasta pasadas 6-10 h de la aplicación). En ocasiones es necesaria la anestesia general para procedimientos quirúrgicos/ablativos (crioterapia, terapia láser, electrocauterización) reservados para lesiones grandes o sintomáticas. Se han empleado otros tratamientos en adultos como ácido tricloroacético, 5-fluorouracilo, sinecatequinas, cidofovir tópico y cimetidina. No se han establecido la eficacia y seguridad de estos tratamientos en los niños
Herpes simple	Ampollas que se rompen dejando úlceras blandas	Inspección visual confirmada por cultivo de la lesión	*Bebés:* Aciclovir 20 mg/kg de peso i.v. c/8 h × 21 días para enfermedad diseminada y afectación del sistema nervioso central o × 14 días para enfermedad limitada a la piel y mucosas *Afectación genital/mucocutánea:* Edad de 3 m–2 a: 15 mg/kg/día i.v. divididos en tres dosis c/8 h × 5-7 días Edad de 2-12 a (1.er episodio): Mismo tratamiento o 1.200 mg/día divididos en tres dosis c/8 h × 7-10 días Edad de 2-12 a (Recidiva): 1.200 mg/día c/8 h o 1.600 mg/día como alternativa × 5 días (3-5 días para niños mayores de 12 a)

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 549-1 Alteraciones vulvares específicas en las niñas *(cont.)*

ALTERACIÓN	PRESENTACIÓN	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Adherencias de los labios (fig. 549-1)	Pueden ser asintomáticas o pueden provocar vulvitis, incontinencia urinaria, infección del tracto urinario o uretritis	El diagnóstico se establece mediante la inspección visual de las adherencias de los labios, en ocasiones presenta una línea central semitranslúcida	No requiere tratamiento si la paciente está asintomática *Pacientes sintomáticas:* Crema tópica de estrógenos o pomada de betametasona aplicada sola o en combinación diariamente durante 6 sem, directamente en la línea de adherencia mediante una torunda de algodón ejerciendo una suave tracción de los labios Se deben interrumpir los estrógenos en caso de aparecer botones mamarios Raramente está indicada la separación mecánica o quirúrgica de las adherencias Generalmente las adherencias se resuelven en 6-12 sem; si no se siguen unas correctas medidas de higiene, la recidiva es frecuente Para disminuir el riesgo de recidiva, se debe aplicar un emoliente (vaselina, pomada de A y D) en la cara interna de los labios durante al menos 1 m a la hora de acostar a la paciente
Esclerosis liquenoide (fig. 549-4)	Placa esclerótica, atrófica, como un parche, con apariencia de reloj de arena u ojo de cerradura de la vulva, el periné o la piel perineal, hemorragias subepiteliales que pueden interpretarse erróneamente como un abuso sexual o traumatismo sexual. La paciente puede referir sensación de quemazón perineal, dolor o disuria	El diagnóstico se suele establecer mediante la inspección visual Se debe realizar biopsia en caso de duda diagnóstica	El tratamiento de elección son los corticoesteroides tópicos de potencia alta (pomada de propionato de clobetasol al 0,05%) una o dos veces al día durante 4-8 sem Una vez controlados los síntomas, suspender la medicación salvo en caso de reagudización En muchas jóvenes, el problema se resuelve con la pubertad; sin embargo, no siempre sucede así y las pacientes pueden requerir un seguimiento a largo plazo
Psoriasis	Las niñas son más propensas que las mujeres adultas a presentar psoriasis vulvar que se caracteriza por ser pruriginosa, bien delimitada, no descamativa, eritematosa brillante, con placas simétricas. La lesión típica extragenital es similar pero con aspecto escamoso plateado	El diagnóstico puede establecerse localizando otras zonas afectadas en el cuero cabelludo, en los surcos nasolabiales o detrás de las orejas	Las lesiones vulvares pueden tratarse con corticoesteroides tópicos de baja-media potencia, aumentando la potencia en caso necesario
Dermatitis atópica	En los casos crónicos se pueden ver lesiones costrosas supurativas acompañadas de intenso prurito y eritema El rascado continuado produce escoriaciones de las lesiones y sobreinfección bacteriana o por *Candida*	Se pueden ver lesiones en el área vulvar, pero de forma característica afecta a la cara, el cuello, el tórax y las extremidades	Los niños con este problema deben evitar sustancias irritantes y emplear corticoesteroides tópicos (como hidrocortisona al 1%) en los brotes Si la piel está seca, se pueden emplear lociones o aceites de baño para eliminar la humedad después del lavado
Dermatitis de contacto	Vesículas vulvares eritematosas, edematosas o supurativas, o pueden aparecer pústulas, pero más frecuentemente se observa inflamación de la piel	Asociada a la exposición a irritantes como jabones perfumados, geles de baño, polvos de talco, lociones, bandas elásticas de la ropa o componentes de pañales desechables	Evitar sustancias irritantes Corticoesteroides tópicos para los brotes
Dermatitis seborreica	Lesiones eritematosas, grasientas y amarillentas en la vulva y en los pliegues crurales, asociadas a una erupción casposa grasienta en el cuero cabelludo, detrás de las orejas y en la cara	Generalmente se establece el diagnóstico por inspección visual	Limpieza suave, clotrimazol tópico con hidrocortisona al 1%
Vitíligo (fig. 549-5)	Manchas hipopigmentadas bien delimitadas, generalmente simétricas en las zonas vaginal y anal. Se pueden observar en la periferia en los orificios del cuerpo y en las superficies extensoras	Clínico. Si está justificado clínicamente, realizar pruebas para descartar enfermedades asociadas (enfermedad tiroidea, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, diabetes mellitus)	Si se desea, tratar las lesiones limitadas con corticoesteroides de potencia baja o tacrolimús. Consultar al dermatólogo en caso de lesiones extensas

booksmedicos.org

Tabla 549-2 Antibióticos recomendados para las infecciones vulvovaginales específicas

ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO
Streptococcus pyogenes *Streptococcus pneumoniae*	Penicilina V, 250 mg v.o. 2-3 veces al día ×10 días Amoxicilina 50 mg/kg/día (máx.: 500 mg/dosis) divididos en 3 dosis diarias × 10 días Eritromicina etil succinato, 30-50 mg/kg/día (máx.: 400 mg/dosis) divididos en 4 dosis diarias TMP-SMX 6-10 mg/kg/día (del componente TMP) divididos en 2 dosis diarias × 10 días Claritromicina 7,5 mg/kg dos veces al día (máx.: 1 g/día) × 5-10 días La recidiva suele provenir de un niño o miembro de la familia portador faríngeo asintomático. Sin embargo, puede haber fracaso terapéutico con la penicilina En casos de resistencia a la penicilina: Rifampicina 10 mg/kg cada 12 h × 2 días
Staphylococcus aureus	Mupirocina tópica al 2% 3 veces al día en la zona de piel afectada Si se requiere tratamiento sistémico: Amoxicilina-clavulánico, 45 mg/kg/día (amoxicilina) v.o. en 2 o 3 dosis al día × 7 días (tratamiento de elección debido a la alta resistencia a la penicilina) Si se observa elevada resistencia a los antibióticos habituales, se recomienda realizar pruebas de susceptibilidad para el uso de otros antibióticos SARM: TMP-SMX de potencia doble 8-10 mg/kg/día; cultivo de abscesos, incisión y drenaje
Haemophilus influenzae	Amoxicilina, 40 mg/kg/día divididos en 3 dosis diarias × 7 días En casos de fracaso terapéutico o de *H. influenzae* no encapsulada, se recomienda amoxicilina–clavulánico
Yersinia	TMP-SMX 6 mg/kg (del componente TMP) diarios durante 3 días
Shigella	TMP-SMX 10/50 mg/kg/día (máx.: 160/600) divididos en 2 dosis diarias × 5 días Ampicilina 50-100 mg/kg/día divididos en 4 dosis diarias (máx. en adultos: 4 g/día) × 5 días Azitromicina 12 mg/kg (máx.: 500) × 1 día, y después 6 mg/kg/día (máx.: 250 mg) × 4 días (en áreas de alta resistencia a los tratamientos anteriores o cuando se desconocen las sensibilidades) Para organismos resistentes: Ceftriaxona 50-75 mg/kg/día i.v. o i.m. divididos en 1 o 2 dosis (máx.: 2 g/día) × 2-5 días
Chlamydia trachomatis	*Niñas con peso <45 kg:* eritromicina base o etilsuccinato 50 mg/kg/día v.o. divididos en 4 dosis diarias × 14 días *Niñas con peso >45 kg pero menores de 8 años:* azitromicina 1 g v.o. en una sola dosis *Niñas mayores de 8 años (tratamiento como en el adulto):* *Tratamientos recomendados:* Azitromicina 1 g v.o. en una sola dosis *o* Doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día × 7 días *Tratamientos alternativos:* Eritromicina base 500 mg v.o. 4 veces al día × 7 días Eritromicina etilsuccinato 800 mg v.o. 4 veces al día × 7 días Levofloxacino 500 mg v.o. diarios × 7 días Ofloxacino 300 mg v.o. dos veces al día durante 7 días
Neisseria gonorrhoeae	*Niñas con peso <45 kg:* ceftriaxona, 125 mg i.m. en una sola dosis *Niñas con peso ≥45 kg:* tratar con dosis de adulto de 250 mg i.m. en una sola dosis *Niñas con bacteriemia o artritis:* ceftriaxona, 50 mg/kg (dosis máxima para niñas con peso <45 kg: 1 g) i.m. o i.v. en una sola dosis diaria × 7 días *Biterapia:* añadir azitromicina 1 g v.o. en una sola dosis o doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día × 7 días a las pautas anteriores puede ayudar a impedir el desarrollo de resistencia antibiótica *Nota:* el CDC retira cefixima 400 mg v.o. en una sola dosis de la medicación recomendada debido al aumento de resistencias; sin embargo, se puede emplear en monoterapia si la ceftriaxona está contraindicada
Trichomonas	Metronidazol, 15-30 mg/kg/día tres veces al día (máx.: 250 mg tres veces al día) × 5-7 días *o* Tinidazol 50 mg/kg (≤2 g) en monodosis para niñas mayores de 3 años
Oxiuros (*Enterobius vermicularis*)	Mebendazol, 1 comprimido masticable de 100 mg, repitiendo dosis a las 2 semanas *o* Albendazol, 100 mg para niñas menores de 2 años o 400 mg para niñas mayores, repitiendo dosis a las 2 semanas Pamoato de pirantel 10 mg/kg en una sola dosis

SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

deje de usarlos, baños frecuentes y aplicación de barreras repelentes de agua como el óxido de zinc. Si con estas medidas conservadoras la dermatitis del pañal persiste, o si se observan las típicas lesiones satélite por *Candida*, el tratamiento con antifúngicos puede disminuir la inflamación.

Leucorrea fisiológica

Las neonatas y niñas peripúberes pueden presentar un flujo blanco, claro o mucoso, resultado del efecto fisiológico de los estrógenos. Algunas jóvenes se quejan de humedad y moco, pero una explicación debe tranquilizar a la paciente y a su madre.

Úlceras genitales

Se ha descrito ulceración genital aguda de la vulva (fig. 549-2) en jóvenes adolescentes no sexualmente activas que puede presentarse asociada a úlceras aftosas orales. Aunque se han relacionado con causas infecciosas como el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, micoplasma e influenza A, los datos recientes sugieren que estas úlceras pueden ser aftas idiopáticas vulvares.

Existen otras posibles etiologías como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Behçet, el penfigoide ampolloso, el síndrome de Stevens-Johnson, el exantema medicamentoso o el síndrome de las úlceras orales y genitales con cartílago inflamado (MAGIC).

Generalmente, estas lesiones aparecen en las superficies mucosas del introito como lesiones dolorosas rojas o blancas que evolucionan de forma brusca hacia úlceras rojas bien delimitadas con base necrótica o escariforme. Suelen durar entre 10 y 14 días hasta la remisión completa. Las lesiones son muy dolorosas y puede ser necesaria la colocación de una sonda urinaria tipo Foley para tratar el dolor y facilitar la micción.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

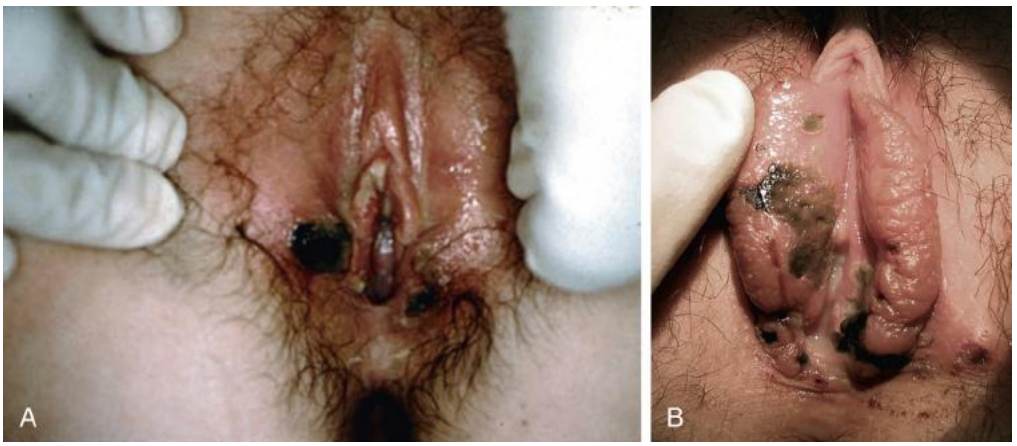

Figura 549-2 Úlceras aftosas. *(Foto cortesía de Diane F. Merritt, MD.)*

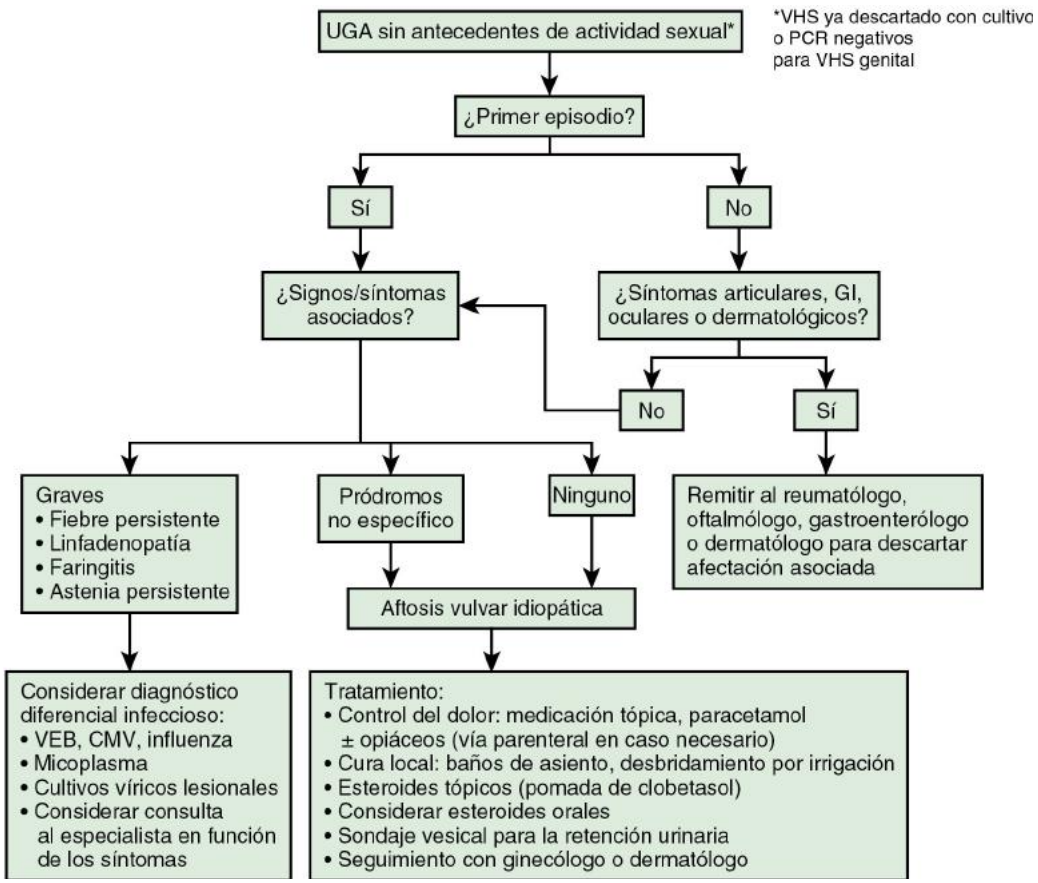

Figura 549-3 Algoritmo para la valoración y el tratamiento de las úlceras genitales agudas (UGA) en jóvenes no sexualmente activas. *(De Rosman IS, Berk DR, Bayliss SJ y cols.: Acute genital ulcers in nonsexually active young girls: case series, review of the literature, and evaluation and management recommendations.* Pediatr Dermatol *29(2);147–153, 2012.)*

Las pacientes con úlceras genitales agudas presentan un cuadro bastante similar a los síntomas prodrómicos de la gripe, disuria y dolor vulvar. Un tercio de las pacientes presentan antecedentes o desarrollo de úlceras orales. El estudio incluye cultivo para el virus del herpes simple para descartar esta etiología. En función de la historia, se realizarán pruebas especiales para enfermedades sistémicas. Generalmente las biopsias no son diagnósticas ya que muestran cambios inflamatorios agudos y crónicos. La figura 549-3 resume la valoración y el tratamiento recomendados para la enfermedad inicial y recidivante. Se debe considerar el estudio de la enfermedad de Behçet (v. cap. 161) según las guías diagnósticas del Grupo de Estudio Internacional en los casos recidivantes o graves. (Véase la tabla 549-1 para otras etiologías frecuentes.) El tratamiento de las úlceras genitales agudas debe incluir gel tópico de xilocaína al 2%, baños de asiento, una correcta higiene y paracetamol. Se recomienda evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos debido a una posible relación causal. Puede ser necesario el ingreso hospitalario para el tratamiento del dolor no controlado con opioides orales, la retención urinaria que requiere sondaje vesical o para el desbridamiento por irrigación en los casos de dificultades para la higiene. El tratamiento antibiótico no suele ser necesario salvo en presencia de sobreinfección bacteriana o si la paciente está inmunocomprometida. No existen pruebas suficientes que demuestren la eficacia del tratamiento esteroideo oral, pero dicho

booksmedicos.org

Figura 549-4 Esclerosis liquenoide. *(Foto cortesía de Diane F. Merritt, MD.)*

tratamiento puede resultar útil en el caso de brotes recidivantes. Sin embargo, los esteroides tópicos de potencia alta (pomada de clobetasol al 0,05%), son eficaces para las úlceras aftosas orales así como para las úlceras genitales agudas.

Dermatosis

Frecuentemente las alteraciones dermatológicas afectan a la zona vulvar de las niñas; es importante determinar si la niña con irritación vulvar presenta problemas dermatológicos en cualquier otra parte del cuerpo. Es frecuente observar esclerosis liquenoide en la región anogenital con el aspecto característico de lesiones blancas en la piel asociadas a zonas de erosión, ulceración y petequias. Esta enfermedad puede provocar graves molestias y generalmente se presenta con prurito vulvar o perianal, disuria y estreñimiento. Las pacientes también pueden estar asintomáticas, lo que puede conducir al infradiagnóstico y a la falta de tratamiento. En ausencia de tratamiento, la esclerosis liquenoide puede provocar destrucción y cicatrización de la arquitectura genital normal, incluida la reabsorción de los labios, obliteración del clítoris, estrechamiento del introito y fisuras dolorosas que secundariamente pueden infectarse. Se pensó que el cuadro se resolvía con la pubertad, pero en la actualidad esta teoría es controvertida y muchas adolescentes posmenárquicas siguen padeciendo esta enfermedad (fig. 549-4). La esclerosis liquenoide debe tratarse con esteroides tópicos de potencia alta, propionato de clobetasol al 0,05% aplicado una o dos veces al día hasta la resolución de los síntomas.

El vitíligo es una despigmentación adquirida de la piel producida por un proceso autoinmune dirigido a los melanocitos de la epidermis. Las lesiones aparecen como manchas muy delimitadas de pérdida de pigmento, con frecuencia simétricas localizadas alrededor de la vagina y del ano. Se pueden observar lesiones similares de hipopigmentación alrededor de los orificios del cuerpo y en superficies extensoras (fig. 549-5). Aunque el diagnóstico es clínico, existe una asociación con otras alteraciones autoinmunológicas o endocrinológicas (hipotiroidismo, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, diabetes mellitus insulinodependiente) y el diagnóstico diferencial debe incluir el estudio de al menos una disfunción tiroidea. Se pueden prescribir en los niños ungüentos o cremas de corticoesteroides de potencia baja. Los dermatólogos pueden recomendar inmunomoduladores (tacrolimús) y fototerapia.

La psoriasis vulvar se presenta como prurito, placas bien delimitadas no descamativas, eritematosas y simétricas que afectan vulva, periné y/o pliegues glúteos. Las lesiones en el monte de Venus pueden presentar el aspecto escamoso más característico. Se pueden observar también los signos típicos de psoriasis como punteados en la lecho ungueal, eritema auricular posterior o un eritema plateado en cualquier parte del cuerpo. Muchos de los tratamientos usados en los adultos no están indicados en los niños. La psoriasis puede ser tratada con cremas hidratantes, esteroides tópicos y luz ultravioleta. En los adolescentes se pueden aplicar alquitrán de hulla, retinoides, tacrolimús y calcipotrieno, derivado de la vitamina D_3.

Figura 549-5 Vitíligo. *(Foto cortesía de Diane F. Merritt, MD.)*

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Con frecuencia, las niñas con síntomas de vulvovaginitis han sido previamente valoradas y tratadas de forma fallida. Se pueden obtener cultivos con sensibilidad para detectar la presencia de patógenos específicos mediante hisopos de algodón o hisopos uretrales (Calgiswab) humedecidos con solución salina no bacteriostática. El empleo de un hisopo puede provocar molestias o, más raramente, un mínimo sangrado. El hisopo prehumedecido puede colocarse verticalmente entre los labios menores para recoger secreciones, sin que sea necesario introducir el hisopo dentro de la vagina. Se puede realizar la prueba para gonorrea y clamidia mediante cultivo o mediante prueba de amplificación del ácido nucleico, en función de la institución o el estado y de las guías de los Centros para el Control de Enfermedades. Las pruebas para *Shigella* y *H. influenzae* pueden requerir medios y procedimientos de toma de muestras especiales.

Si se sospecha la presencia de oxiuros (v. cap. 294), se debe aplicar cinta adhesiva transparente o un hisopo anal en la región anal por la mañana, antes de la defecación o del baño, colocándolos a continuación en un portaobjetos. Los huevos que se observan al microscopio confirman el diagnóstico, y en ocasiones pueden verse los oxiuros en el margen anal. Con frecuencia, la historia clínica es más indicativa de enfermedad que la exploración física, y una prueba de la cinta adhesiva negativa no descarta la implicación de este patógeno.

Si el flujo vaginal es serosanguinolento, de mal olor, o si el flujo no desaparece con medidas higiénicas, se debe considerar la presencia de un cuerpo extraño en la vagina (fig. 549-6). Si en la inspección se sospecha la presencia de un cuerpo extraño, se debe irrigar la vagina o detectar el cuerpo extraño mediante exploración bajo anestesia. La vaginoscopia es una excelente herramienta diagnóstica que puede realizarse en una paciente colaboradora no sedada, de forma ambulatoria o bajo anestesia general si es preciso. Se emplea un cistoscopio con solución salina o agua para irrigar por gravedad, se inserta el endoscopio en la vagina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

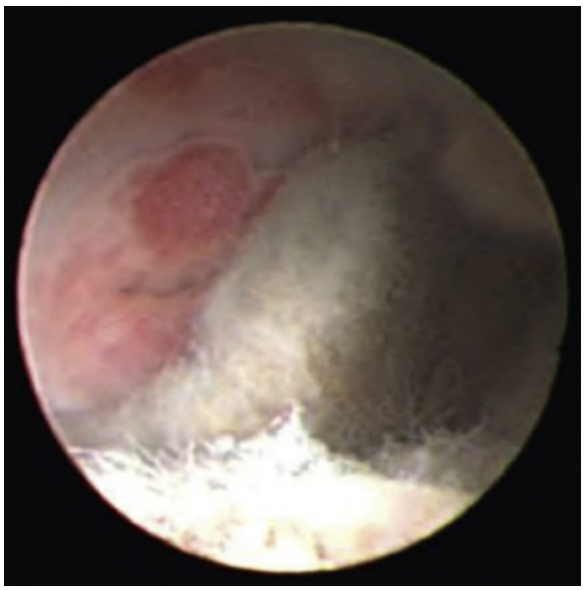

Figura 549-6 Cuerpo extraño vaginal visto a través de vaginoscopio. *(Foto cortesía de Diane F. Merritt, MD.)*

Figura 549-7 *Molluscum contagiosum.* *(Foto cortesía de Diane F. Merritt, MD.)*

separando suavemente los labios, se distiende la vagina y se pueden valorar así fácilmente toda la cavidad vaginal y el cuello del útero.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento de la vulvovaginitis específica debe dirigirse al organismo causante de los síntomas (v. tabla 549-1). El tratamiento de la vulvovaginitis no específica incluye baños de asiento y evitar sustancias irritantes y químicas, jabones fuertes y el uso de ropa ajustada que irrita el periné. Puede resultar útil la aplicación externa de barreras emolientes como cremas no financiadas para la dermatitis del pañal y vaselina. La higiene perineal adecuada es fundamental para la mejoría a largo plazo. Es preciso controlar la higiene de las niñas pequeñas advirtiendo a los cuidadores para que limpien la zona genital de delante hacia atrás. Tras la limpieza inicial con papel higiénico, resulta útil emplear una toallita húmeda caliente. Las jóvenes deben emplear ropa interior de algodón y no llevar mucho tiempo seguido medias, leotardos, jeggings, pantalones vaqueros estrechos y trajes de baño húmedos. Un baño con agua tibia a intervalos de 15 minutos (sin champú o gel de baño) calma las molestias y ayuda a limpiar la zona. Debe aconsejarse a los padres evitar el uso de jabones perfumados, antisépticos y desodorantes, y no usar suavizantes ni secadoras para el lavado de la ropa interior.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **550**

Hemorragia

Diane F. Merritt

La hemorragia vaginal en las niñas pequeñas y en las jóvenes prepúberes siempre debe valorarse. La hemorragia puede detectarse desde la 1.ª semana de vida como resultado del desprendimiento endometrial asociado a la deprivación de los estrógenos maternos. Como primer paso en la valoración del problema, se debe realizar una exhaustiva anamnesis y exploración física. En las niñas, las causas más frecuentes de hemorragia son la vulvovaginitis, los cuerpos extraños vaginales, las alteraciones dermatológicas y el prolapso uretral; las causas menos comunes son los efectos estrogénicos endógenos o exógenos; y las causas más preocupantes son las neoplasias y los traumatismos.

Las vulvovaginitis (v. cap. 549) pueden estar producidas por patógenos respiratorios, orales y fecales, muchos de los cuales provocan una secreción serosanguinolenta (p. ej., *Streptococcus, Shigella*) o una hemorragia vulvar debida a irritación y escoriación de la piel. Las niñas prepúberes presentan un alto riesgo de presentar estas irritaciones ya que los labios protectores de las jóvenes púberes no están del todo desarrollados y no protegen a la vagina, que queda abierta y más fácilmente expuesta a los irritantes. Además, la mucosa vaginal hipoestrogénica es fina y carece de los efectos protectores de un pH ácido procedente de los lactobacilos. El pH vaginal alcalino de las niñas prepúberes provoca un entorno más propenso a la infección. El lavado de manos, la correcta higiene perineal (limpieza de delante hacia atrás, uso de toallitas húmedas tras la defecación) y evitar irritantes tópicos, sustancias químicas y jabones perfumados y desodorantes, así como los baños espumosos, van a reducir la aparición de vulvovaginitis inespecíficas. La aplicación externa de barreras emolientes suaves como las pomadas para la dermatitis del pañal, o vaselina, puede resultar útil (v. tabla 549-2 en cap. 549). Los antibióticos serán útiles en las infecciones recidivantes o persistentes si en el cultivo se identifica un patógeno específico.

Se sospecha hematuria cuando la orina es roja o marrón. Una hematuria importante puede confundirse con una hemorragia vaginal. Una tira de orina positiva puede confirmar la presencia de sangre, pero los pigmentos y metabolitos también pueden hacer que la orina sea roja o marrón (v. cap. 509). Generalmente se estudia la causa de una hematuria importante en niñas sintomáticas mediante una historia clínica completa, exploración física y análisis de orina. Los estudios diagnósticos adicionales pueden incluir ecografía de los riñones y de la vejiga, cultivo de orina, determinaciones en orina de calcio/creatinina, y en plasma del factor del complemento C3 y de la creatinina. El tratamiento depende del diagnóstico.

Las dermatosis pueden provocar hemorragia. La esclerosis liquenoide (v. fig. 549-4 y tabla 549-1 en cap. 549) se caracteriza por una inflamación crónica, prurito intenso, pérdida de la arquitectura normal, adelgazamiento y blanqueamiento de la piel perineal y vulvar, con una distribución con frecuencia en mariposa o en ojo de cerradura. Pueden aparecer petequias o ampollas con sangre y ser confundidas con un signo de abuso sexual. El diagnóstico se establece en base a estas características clínicas, pero, si es preciso, debe ser confirmado mediante biopsia del tejido. Como tratamiento de primera elección, se pueden aplicar con moderación esteroides tópicos de potencia alta, como la pomada de propionato de clobetasol al 0,05% en el tejido afectado 1-2 veces al día bajo control médico; generalmente mejoran el aspecto y el prurito. Se debe aplicar el esteroide el mínimo tiempo necesario, y suspenderse a continuación. Pueden aparecer brotes que requieren reiniciar el tratamiento.

Los cuerpos extraños constituyen una causa frecuente de hemorragia vaginal, y las niñas presentan una secreción teñida de sangre y maloliente. El objeto encontrado con mayor frecuencia en las niñas prepúberes es papel higiénico. En ocasiones, mediante una exploración física con las rodillas de la niña hacia el pecho o en posición de rana se puede detectar el cuerpo extraño. Se puede efectuar una irrigación vaginal en la consulta mediante una pequeña sonda de alimentación, una jeringa y agua tibia. Si en la exploración no se detecta el cuerpo

booksmedicos.org

Bibliografía

Bandow GD: Diagnosis and management of vulvar ulcers, *Dermatol Clin* 28: 753-763, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010, http://www.cdc.gov/STD/treatment/2010/default.htm.

Centers for Disease Control and Prevention Press Release: CDC no longer recommends oral drug for gonorrhea treatment, http://www.cdc.gov/STD/treatment.

Eroglu E, Yip M, Oktar T, et al: How should we treat prepubertal labial adhesions? Retrospective comparison of topical treatment: Estrogen only, betamethasone only, and combination estrogen and betamethasone, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 24:389-391, 2011.

Fischer G: Chronic vulvitis in pre-pubertal girls, *Australas J Dermatol* 51:118-123, 2010.

Focseneanu MA, Gupta M, Squires KC, et al: The course of lichen sclerosus diagnosed prior to puberty, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 26(3):153-155, 2013.

Garden A: Vulvovaginitis and other common childhood gynaecological conditions, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 96:73-78, 2011.

Huppert JS, Gerber MA, Deitch HR: Vulvar ulcers in young females: a manifestation of aphthosis, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 19:195-204, 2006.

Mayoglou L, Dulabon L, Martin-Alquacil N, et al: Success of treatment modalities for labial fusion: A retrospective evaluation of topical and surgical treatments, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 22:247-250, 2009.

Mendes D, Correia M, Barbedo M, et al: Behçet's disease—a contemporary review, *J Autoimmun* 32:178-188, 2009.

Merritt DF: Genital trauma in the pediatric and adolescent female, *Obstet Gynecol Clin N Am* 36:85-98, 2009.

Metella D, Di Maggio F, Di Paolo G, et al: Vulvovaginitis in childhood, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 24:129-137, 2010.

Rome ES: Vulvovaginitis and other common vulvar disorders in children, *Endocr Dev* 22:72-83, 2012.

Rosman IS, Berk DR, Bayliss SJ, et al: Acute genital ulcers in nonsexually active young girls: case series, review of the literature, and evaluation and management recommendations, *Pediatr Dermatol* 29(2):147-153, 2012.

Sukhatme SV, Gottlieb AB: Pediatric psoriasis: updates in biologic therapies, *Dermatol Ther* 22:34-39, 2009.

Trager J: Vulvar dermatology. In Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP, editors: *Pediatric and adolescent gynecology*, ed 6, Philadelphia, 2012, Lippincott Williams & Wilkins, pp 77-78.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

extraño, la irrigación no sirve para extraerlo y en ocasiones puede ser necesaria una exploración bajo anestesia y vaginoscopia. La vaginoscopia no sólo permite extraer el cuerpo extraño, sino que también facilita el diagnóstico de otras causas de hemorragia.

El traumatismo en la vulva o vagina es especialmente preocupante. La mayoría de estas lesiones son accidentales, pero debe descartarse el abuso físico y sexual (v. cap. 40). Las lesiones producidas en posición a horcajadas, como caer sobre la barra de una bicicleta o resbalar en la bañera, pueden provocar contusiones, hematomas y laceraciones. Por lo general, si el traumatismo es accidental, el himen y la vagina no se ven afectados, ya que en la mayoría de los accidentes se lesionan el monte de Venus y los labios. *Si no existen testigos del accidente, si no existe una historia que explique los hallazgos clínicos, y especialmente si se detecta laceración del himen, se debe considerar el abuso en el diagnóstico diferencial y se tiene que concertar una consulta forense con la niña y la familia.* Si la lesión es penetrante, se requieren otras exploraciones y pruebas de imagen para valorar la uretra, la vejiga, el ano y los órganos intraabdominales. Puede ser necesaria la anestesia general para valorar todas las lesiones y permitir su reparación; sin embargo, las laceraciones menores pueden ser reparadas en una niña colaboradora bajo sedación o anestesia local. Si la paciente es capaz de orinar espontáneamente, se pueden observar hematomas no extensos que se tratan con hielo, presión y analgésicos. Los grandes hematomas deben ser valorados cuidadosamente y pueden requerir drenaje, ligadura de los vasos sangrantes y/o colocación de un drenaje aspirativo cerrado, especialmente si la piel que los cubre muestra signos de isquemia. En las niñas con dificultades para orinar se debe colocar una sonda vesical tipo Foley.

El prolapso uretral (v. cap. 544) es otra causa potencial de sangrado en la niña prepúber. La paciente puede presentar una protrusión circular de la mucosa uretral a través del meato externo formando una masa vulvar friable. Una tracción hacia abajo en el introito permite visualizar el orificio vaginal separado de la masa uretral y ayuda a confirmar el diagnóstico correcto. Las pacientes pueden estar asintomáticas o presentar hemorragia, disuria o dificultad para orinar. Se piensa que son factores predisponentes el bajo nivel estrogénico, un traumatismo, la tos crónica y el estreñimiento. El tratamiento es conservador, con aplicación de una crema de estrógenos en la zona del prolapso dos veces al día durante 1-2 semanas, y después, si se mantiene el cuadro, continuación del tratamiento hasta su resolución. Raramente es necesario el tratamiento quirúrgico para eliminar tejido necrótico.

Las neoplasias de la vulva y de la vagina son raras (v. cap. 553). Los hemangiomas infantiles constituyen la neoplasia vascular benigna más frecuente en la infancia, y afecta al 5% de todas las niñas. Muchas lesiones proliferan y después involucionan, y sólo unas pocas requieren intervención. Los hemangiomas del periné pueden asociarse con espina bífida, y requerir por tanto una valoración neurológica. Para el tratamiento de los hemangiomas infantiles se han empleado esteroides intralesionales y sistémicos. El tratamiento con propanolol ha ofrecido una buena tasa de respuesta. En ocasiones se realizan laserterapia y extirpación quirúrgica.

Como los hemangiomas, los pólipos del himen suelen ser benignos. Si se detectan estos pólipos al nacimiento, generalmente regresan al disminuir los niveles maternos de estrógenos en el bebé. Si los pólipos del himen persisten, crecen o causan molestias, se pueden extirpar. Los pólipos vaginales, especialmente si causan hemorragia, deben extirparse (no realizar seguimiento) y ser enviados para una valoración anatomopatológica. Los tumores del saco vitelino (sinus endodérmico) de la vagina son raros pero pueden provocar hemorragia vaginal. La α-fetoproteína sérica es un marcador fiable. El rabdomiosarcoma es el sarcoma de tejidos blandos más frecuente de la infancia. En las niñas, los lugares más comunes de aparición son la cabeza y el cuello (35%) y la zona genitourinaria (25%) (v. cap. 500). Los rabdomiosarcomas que se originan en el tracto genitourinario son generalmente una variante del sarcoma botrioide, y se suelen detectar en la 1.ª década de la vida, con frecuencia antes de los 3 años, y provocan secreción vaginal y hemorragia. El tratamiento requiere un enfoque multidisciplinar que incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia. La supervivencia es >90% cuando el diagnóstico es precoz.

La hemorragia vaginal puede ser un signo de pubertad precoz, que se define como un desarrollo puberal entre 2,5 y 3,0 DE antes de la edad promedio de aparición. Las guías para la valoración del estado de desarrollo prematuro que incluye la aparición del vello púbico y el desarrollo mamario, indican generalmente la realización de una valoración cuando sucede antes de los 7 años en niñas no afroamericanas, y antes de los 6 años en las afroamericanas (v. caps. 561 y 562). La rapidez de la progresión puberal, como indica un estadio de Tanner de 3 en el desarrollo mamario antes de los 8 años, también puede necesitar una valoración. La etiología más frecuente es la pubertad precoz dependiente de gonadotoprina o central donde se detecta un aumento prematuro de la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina que provoca el crecimiento de un folículo ovárico y producción de estrógenos. La pubertad precoz independiente de la gonadotropina, donde la producción de estrógenos no está sometida al control hipotalámico y se lleva a cabo en la periferia, como en el caso de un tumor ovárico/adrenal o del síndrome de McCune Albright, es menos frecuente.

Se debe realizar una cuidadosa exploración física, buscando caracteres sexuales secundarios y valorando el desarrollo mamario y del vello púbico mediante el Índice de Maduración Sexual (Estadiaje de Tanner; v. cap. 110.1). La valoración de la talla y del peso en una curva de crecimiento ayudará a identificar la velocidad acelerada de crecimiento. Las pruebas diagnósticas incluyen una radiografía de la muñeca izquierda para el estudio de la edad ósea. Los niveles plasmáticos elevados de hormona luteinizante son muy sugestivos de pubertad precoz central, pero el patrón oro lo constituye la determinación de las gonadotropinas tras estimulación de la hormona liberadora de gonadotropina o del agonista de dicha hormona. En todos los casos de pubertad precoz central, es necesaria una RM cerebral para determinar la presencia de un posible tumor. La ecografía pélvica puede mostrar la presencia de una patología ovárica o adrenal o de una maduración uterina en respuesta a los estrógenos. Los folículos ováricos prematuros benignos o los tumores malignos de las células germinales ováricas pueden producir niveles plasmáticos elevados de estradiol >100 pg/ml. Si el estradiol está elevado, es obligatorio realizar una ecografía transabdominal. Con frecuencia, los folículos ováricos benignos producen cortos períodos de elevación estrogénica, suficientes para estimular el endometrio y provocar su desprendimiento. Por lo general, en el momento de obtener la ecografía pélvica, la estructura folicular se ha colapsado y resuelto y los niveles de estrógenos se han reducido al rango prepuberal. En caso de estar indicado, la pubertad precoz central puede ser suprimida con inyecciones de leuprolide o implantes de histrelina. Los tumores de células germinales se tratan mediante exéresis, estadiaje y quimioterapia o radioterapia en función de los protocolos oncológicos.

Con frecuencia, el hipotiroidismo juvenil provoca retraso puberal. Las pacientes con un hipotiroidismo grave, de larga evolución y no tratado pueden presentar desarrollo mamario prematuro, hemorragia vaginal y distensión abdominal resultado de un agrandamiento ovárico y posible ascitis asociado con una desaceleración lineal del crecimiento. Un mecanismo propuesto se basa en reacciones cruzadas entre las elevaciones de tirotropina (asociadas a la hormona liberadora de tirotropina) y la hormona foliculoestimulante, que terminan provocando maduración folicular y producción de estradiol. El tratamiento del hipotiroidismo provoca mejoría y reversión de los síntomas.

Otra etiología de la hemorragia vaginal infantil es la exposición exógena a estrógenos. Se pueden producir estas exposiciones por la ingesta de píldoras anticonceptivas, alimentos, productos de belleza y plásticos que contengan estrógenos o compuestos similares al estrógeno. Muchos otros estudios han valorado el riesgo del bisfenol A proveniente de vasos y botellas de plástico. La importancia de este descubrimiento sigue siendo estudiada, pero se sabe que el bisfenol A posee efecto estrogénico y puede ser una causa potencial de hemorragia vaginal si se ingiere en grandes cantidades.

Existen múltiples causas de hemorragia vaginal en la joven prepúber o en la niña, desde benignas hasta malignas. Se deben realizar una cuidadosa historia clínica y exploración física para identificar el origen de la hemorragia y poder aplicar un tratamiento. El riesgo/beneficio de cualquier tratamiento debe ser estudiado cuidadosamente con la familia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Acharya SV, Mathew BK, Menon PS, et al: Rare cases of precocious puberty with hypothyroidism, *Endocrinologist* 20:78-79, 2010.

Aprile A, Ranzato C, Rizzotto MR, et al: Vaginal" bleeding in a prepubertal age: A rare scaring riddle, a case of the urethral prolapse and review of the literature, *Forensic Sci Int* 210:e16-e20, 2011.

Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF: Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy, *Pediatrics* 131(1):99-108, 2013.

Dehner LP, Jarsembowski JA, HIll DA: Embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine cervix: a report of 14 cases and a discussion of its unusual clinicopathological associations, *Mod Pathol* 25:602-614, 2012.

Focseneanu MA, Gupta M, Squires KC, et al: The course of Lichen sclerosus diagnosed prior to puberty, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 26(3):153-155, 2013.

Hayes-Jordan A, Andrassy R: Rhabdomyosarcoma in children, *Curr Opin Pediatr* 21:373-378, 2009.

Jamieson MA: Vaginal discharge and genital bleeding in childhood. In Sanfilippo J, editor: *Clinical pediatric and adolescent gynecology*, New York, 2009, Informa Healthcare, pp 147-148.

Kriseman ML, Wang WL, Sullinger J, et al: Rhabdomyosarcoma of the cervix in adult women and younger patients, *J Gynecol Oncol* 126:351-356, 2012.

Merritt DF: Genital trauma in the pediatric and adolescent female, *Obstet Gynecol Clin North Am* 36:85-98, 2009.

Nakhal RS, Wood D, Creighton SM: The role of examination under anesthesia (EUA) and vaginoscopy in pediatric and adolescent gynecology: a retrospective review, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 25:64-66, 2012.

Watanabe N, Okita H, Matsuoka K, et al: Vaginal yolk sac (endodermal sinus) tumors in infancy presenting persistent vaginal bleeding, *J Obstet Gynaecol Res* 36(1):213-216, 2010.

Wormsbecker A, Clarson C: Acquired primary hypothyroidism: vaginal bleeding in a quiet child, *CMAJ* 182(6):588-590, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 551

Alteraciones de la mama

Kora N. Felsch y Diane F. Merritt

Las preocupaciones de las jóvenes con alteraciones mamarias generalmente se centran en el desarrollo o la apariencia de sus mamas, mastodinia, secreción por el pezón o preocupaciones por la presencia de una masa. A pesar de que sea muy poco probable que las niñas y adolescentes presenten alteraciones mamarias malignas o de riesgo vital, este grupo de población deberá ser remitido a los especialistas con experiencia en inmadurez y desarrollo de las mamas, con el fin de evitar tratamientos con procedimientos diagnósticos o quirúrgicos innecesarios.

DESARROLLO MAMARIO

El desarrollo mamario comienza alrededor de la 5.ª semana de gestación, cuando el ectodermo de la pared anterior del cuerpo se engruesa formando 2 crestas conocidas como las *crestas mamarias*. Estas crestas se extienden desde la zona de desarrollo axilar hasta el área de desarrollo del canal inguinal. La cresta que pasa por encima y por debajo de la zona del músculo pectoral se aleja del útero, dejando el primordio mamario, origen de los conductos lactóforos. Los conductos lactóforos iniciales se forman entre la semana 10 y 20 intercalándose a través del mesénquima en desarrollo, el cual se convierte en las partes fibrosas y adiposas de la mama. El botón mamario, bajo el estímulo de los estrógenos maternos, se hace palpable en la 34.ª semana de gestación. Este botón mamario regresa en el 1.er mes de vida, ya que va cesando el estímulo estrogénico. La areola aparece al 5.º mes de gestación, y el pezón se ve poco después del nacimiento. Inicialmente aparece deprimido y más tarde va sobresaliendo.

La **telarquia,** o el comienzo del desarrollo mamario puberal, está mediado hormonalmente y generalmente se inicia entre los 8 y los 13 años, con una media de edad de 10,3 años. El inicio y progresión de la telarquia en las mujeres depende de la raza, normalmente es más precoz en las niñas afroamericanas que en las de raza blanca o asiáticas. Esto ocurre cuando el hipotálamo segrega la hormona liberadora de gonadotropina, que estimula la glándula pituitaria para producir hormona estimuladora del folículo y hormona luteinizante, las cuales estimulan entonces la producción ovárica de estrógeno. El estrógeno provoca el desarrollo mamario.

Una vez iniciada la telarquia, el desarrollo normal de la mama ocurre a lo largo de 2-4 años y se clasifica según el sistema de **clasificación de madurez sexual** (también conocido como estadios de Tanner) en 5 etapas (cap. 110.1). En ocasiones, la maduración puede ser asimétrica debido a la fluctuación del entorno hormonal y a las diversas sensibilidades del órgano diana. La ausencia de desarrollo a la edad de 13 años se considera retraso y requiere una valoración endocrinológica. La menarquia aparece generalmente 2 años después del inicio del desarrollo mamario.

EXPLORACIÓN MAMARIA

Debe incluirse una exploración mamaria en el control anual de todas las niñas y adolescentes. La exploración del *recién nacido* incluye la valoración del tamaño de la mama, la posición del pezón, la presencia de pezones supranumerarios y de una posible secreción por el pezón. La exploración de la *niña prepúber* incluye la inspección y palpación de la pared torácica en busca de masas, dolor, secreción por el pezón y signos prematuros de telarquia. La exploración de la *adolescente* se efectúa con la paciente en posición supina; el brazo ipsilateral de la mama que se explora debe colocarse cerca de la cabeza de la paciente. El tejido mamario se explora con las yemas de los dedos medios, por lo que el médico puede detectar anomalías en la mama siguiendo un patrón similar a los radios de una rueda, en el sentido de las agujas de un reloj efectuando círculos concéntricos o moviendo los dedos de manera rotatoria alrededor de la mama. Independientemente del método empleado, el objetivo es palpar la totalidad del tejido mamario de una forma uniforme. Se debe anotar el estadio de madurez sexual y se deben valorar posibles ganglios axilares, supraclaviculares e infraclaviculares en busca de una linfadenopatía. Se debe comprimir la areola para descartar una secreción por el pezón.

AUTOEXPLORACIÓN MAMARIA

Existe controversia en cuanto a la utilidad de la autoexploración mamaria en la población adolescente. Los expertos piensan que podría ser un mal asesoramiento alentar la autoexploración de la mama en la adolescente, debido a que puede originar una ansiedad innecesaria y un posible tratamiento injustificado en una población que presenta un bajo riesgo de enfermedad maligna. Los estatutos del American College of Obstetricians and Gynecologists, pese a la falta de datos definitivos a favor o en contra de la autoexploración de las mamas, establecen que puede recomendarse el inicio de la autoexploración mamaria a partir de los 19 años. Se aconseja a las mujeres con exposición previa a *radioterapia torácica terapéutica* iniciar la autoexploración mamaria a los 8 años de la radioterapia.

DESARROLLO ANORMAL

Anomalías mamarias neonatales

La alteración en la cual las mamas se agrandan en el período neonatal se denomina *hipertrofia mamaria neonatal*. Es bastante frecuente en los bebés a término de ambos sexos y puede producirse como resultado de elevados niveles hormonales esteroideos endógenos maternos circulantes al final de la gestación. A medida que descienden los niveles estrogénicos maternos, los niveles de prolactina pueden aumentar y la mama puede producir una secreción clara o turbia (como leche) por el pezón («leche de bruja») en los bebés de ambos sexos. Las manipulaciones repetidas sobre la mama pueden exacerbar la alteración. En este caso, la hipertrofia se asocia con una mastitis causada por una infección estafilocócica o estreptocócica, por lo que debe administrarse antibioterapia.

Pubertad precoz

La telarquia prematura suele ser una alteración aislada y es más frecuente de lo que se pensaba. En un estudio, de las pacientes con un estadio de madurez sexual 2 o superior a los 7 años, el 10,4% eran niñas blancas, el 23,4% eran niñas negras no hispanas y el 14,9% eran niñas hispanas. Sin embargo, también puede constituir el primer síntoma de pubertad precoz que aparece en el 14-18% de niñas con telarquia precoz (v. cap. 562). Es imperativo realizar exploraciones en serie, poniendo un especial énfasis en la velocidad de crecimiento, los caracteres sexuales secundarios como el vello púbico, la pigmentación de los labios o de las areolas, o la hemorragia vaginal, con el fin de detectar la pubertad precoz. Salvo que existan signos asociados de pubertad precoz, los padres deberán estar tranquilos y la niña controlada.

Amastia

La ausencia completa de mama, o amastia, es rara y se cree que puede estar producida por la falta de formación u obliteración de las crestas mamarias. La amastia suele ser unilateral y puede ser congénita o estar asociada con alteraciones sistémicas (p. ej., displasia ectodérmica, enfermedad de Crohn) o endocrinológicas (p. ej., hiperplasia adrenal congénita, disgenesia gonadal, hipogonadismo hipogonadotrópico). Se han detectado mutaciones de genes recientemente descubiertos que podrían estar relacionadas con la amastia sindrómica, como el *PTPRF,* gen receptor proteico de la tirosina de tipo F, y el receptor de la ectodisplasina A *(EDAR)*. Puede estar asociada con anomalías del mesodermo subyacente, como las anomalías de los músculos pectorales que se observan en el síndrome de Poland (aplasia de los músculos pectorales, deformidades costales, sindactilia y aplasia del nervio radial) (fig. 551-1). La amastia o hipomastia también puede ser iatrógena, como resultado de lesiones sufridas en una toracotomía, colocación de un tubo torácico, radioterapia, quemaduras graves o tras una biopsia inadecuada del botón mamario. El tratamiento consiste en la corrección quirúrgica.

Polimastia y politelia

Se detectan tejido mamario supranumerario (polimastia) y pezones accesorios (politelia) aproximadamente en el 1-6% de la población (fig. 551-2). La localización anómala del tejido puede observarse en

booksmedicos.org

Figura 551-1 Vista frontal preoperatoria de una paciente con hipoplasia mamaria izquierda secundaria a un síndrome de Poland. *(De Sadove AM, van Aalst JA: Congenital and acquired pediatric breast anomalies: a review of 20 years' experience,* Plast Reconstr Surg *115:1039–1050, 2005, fig. 13A.)*

Figura 551-2 Pezón accesorio situado debajo de la mama izquierda. *(De Sadove AM, van Aalst JA: Congenital and acquired pediatric breast anomalies: a review of 20 years' experience,* Plast Reconstr Surg *115:1039–1050, 2005, fig. 3.)*

cualquier lugar a lo largo de las crestas mamarias como resultado de la incompleta involución, pero es más frecuente detectarla en el tórax, en el abdomen superior o justo por debajo de la mama normalmente situada. Existe una asociación entre la politelia y anomalías de los sistemas urinario y cardiovascular. No suele ser necesaria la extirpación quirúrgica de la mama o el pezón accesorios. Puede estar justificada la resección del tejido accesorio si la paciente presenta dolor o por razones estéticas.

Asimetría mamaria e hipomastia

En la mujer es normal que exista cierto grado de asimetría, que puede ser más pronunciado durante la pubertad a lo largo del desarrollo mamario. El grado de hipoplasia de las mamas varía desde una ausencia casi total de tejido mamario hasta mamas bien formadas consideradas demasiado pequeñas por la paciente. Existen múltiples causas de desarrollo mamario escaso o ausente. El comienzo del desarrollo mamario puede retrasarse, presentando la paciente caracteres sexuales secundarios normales; las mamas se desarrollan lentamente pero son normales en todos los demás aspectos; en los antecedentes familiares de la paciente se podría descubrir un desarrollo tardío de la mama. Otras causas incluyen disfunción ovárica, hipotiroidismo y radiación o cirugía de la pared torácica. El tejido mamario hipoplásico también puede asociarse con una anomalía mamaria tuberosa. El tratamiento depende de la causa subyacente. Se debe tranquilizar a las pacientes con una asimetría leve sin otras enfermedades asociadas. En las mujeres con una marcada asimetría, la corrección quirúrgica constituye una opción terapéutica que debe posponerse hasta pasada la pubertad.

Hipertrofia juvenil o virginal

Se piensa que el crecimiento masivo espontáneo de las mamas durante la pubertad y adolescencia es el resultado de una excesiva sensibilidad del órgano diana a las hormonas gonadales, aunque los niveles de receptores hormonales y de estradiol plasmático son normales. La causa subyacente, si existe, debe ser determinada y descartada (tabla 551-1). Cuando el crecimiento es extremo se denomina *macromastia* o *gigantomastia*. Es bilateral con mucha mayor frecuencia, se suele producir durante un breve período de tiempo y generalmente afecta a chicas adolescentes (fig. 551-3). Los trastornos físicos y psicológicos pueden afectar a la postura y a la calidad de vida. Se debe proporcionar a la adolescente un fuerte apoyo emocional, ya que este problema puede alterar la autoestima de la paciente en un período vulnerable de su desarrollo psicológico. El tratamiento debe ser individualizado y puede variar desde ofrecer tranquilidad o recomendar el uso de sostenes adaptados, hasta la mamoplastia reductora o incluso la mastectomía. En casos extremos, existe tratamiento médico, como el tamoxifeno, para ralentizar el crecimiento de la mama hasta que pueda realizarse la cirugía. La intervención quirúrgica requiere con frecuencia recolocar el pezón, lo que puede disminuir su sensibilidad y alterar la lactancia, y no es infrecuente la recidiva.

INFECCIONES

La mastitis es la infección más frecuente de la mama. A pesar de ser más común en las mujeres que dan de mamar, puede observarse también en niñas pequeñas y adolescentes. La mastitis neonatal es una infección que afecta generalmente a recién nacidos a término o pretérmino. Debe ser tratada rigurosamente para reducir el riesgo de formación de abscesos. Las adolescentes pueden desarrollar mastitis no puerperales o un absceso mamario de causa desconocida, a consecuencia de irritación de la piel (por afeitado o estimulación del pezón), traumatismo, cuerpo extraño (p. ej., *piercing*), anomalía ductal (como una ectasia ductal)

Tabla 551-1 Diagnóstico diferencial de la macromastia

Hipertrofia juvenil	Tumores corticales adrenales
Tumores mamarios	Hormonas exógenas
Fibroadenoma gigante	Estrógeno
Hamartoma	Testosterona
Cistosarcoma filodes	Gonadotropinas
Carcinoma	Corticosterona
Tumores hormonalmente activos	Medicaciones
Tumor de las células de la granulosa ovárica	Cannabis
Quistes foliculares ováricos	

De Desilva N, Brandt M: Breast disorders in children and adolescents. En Sanfilippo J, Lara-Torre E, editores: Clinical pediatric and adolescent gynecology, *Londres, 2008, Taylor & Francis.*

Figura 551-3 Hipertrofia mamaria virginal en una joven de 12 años. *(De Al-Saif AA, Al-Yahya GM, Al-Qattan MM: Juvenile mammary hypertrophy: Is reduction mammoplasty always feasible?* J Plast Reconstr Aesthet Surg *62:1470–1472, 2009, fig. 1.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

o infección de un quiste epidérmico. El tratamiento inicial de todas las infecciones mamarias incluye antibióticos y analgésicos. *Staphylococcus aureus* (v. cap. 181.1) o bacilos anaerobios *(bacteroides)* son los organismos causantes de la mayoría de los casos, y se debe tener en cuenta la cobertura de *S. aureus* resistente a meticilina en las regiones de elevada prevalencia. Debido a la posibilidad de absceso mamario, la población neonatal debe ser tratada con antibioterapia parenteral contra *S. aureus* resistente a meticilina o en función del antibiograma cuando sea posible. Las adolescentes pueden ser inicialmente tratadas con compresas calientes y antibióticos orales. Los abscesos deben ser valorados quirúrgicamente (si es necesario bajo control ecográfico) y drenados si lo requieren. Si se efectúan la incisión y el drenaje, se deben realizar a través de una pequeña incisión periareolar.

TRAUMATISMO E INFLAMACIÓN

El traumatismo mamario es frecuente en las niñas adolescentes que practican deportes de contacto. Generalmente, el traumatismo origina una contusión o hematoma que se resuelve espontáneamente, o puede asociarse con pequeñas alteraciones quísticas en la mama o fibrosis con retracción de la piel o del pezón de la zona lesionada.

SECRECIÓN POR EL PEZÓN

La secreción por el pezón debe ser valorada cuidadosamente y establecerse la distinción entre galactorrea (secreción blanca lechosa), sangre u otro tipo de secreción (tabla 551-2). Una anamnesis y exploración física minuciosas dirigidas a las posibles etiologías de la galactorrea van a resultar útiles al médico para determinar la etiología. La valoración de la secreción facilita el diagnóstico. Las alteraciones benignas suelen asociarse con una secreción lechosa, pegajosa y espesa; la infección se asocia con una secreción purulenta, y el papiloma intraductal y el cáncer con una secreción serosa, serosanguinolenta o hemorrágica. Los estudios preoperatorios mediante mamografía, hemocultivo, ductografía y citología son pobres predictores del diagnóstico histológico. Por tanto, las pacientes con secreción patológica por el pezón deben ser sometidas a una biopsia para establecer el diagnóstico preciso.

Galactorrea

No se recomienda el estudio citológico de la secreción del pezón. Se debe realizar una prueba serológica de embarazo y una determinación de niveles de prolactina y hormonas tiroideas para descartar la presencia de una anomalía tiroidea, un prolactinoma pituitario y un embarazo (en la adolescente pospúber). Si el nivel de prolactina es elevado, los estudios campimétricos y una RM cerebral podrían revelar la presencia de un adenoma pituitario (v. cap. 560). El tratamiento depende de los resultados de la anamnesis, de la exploración física y de los estudios de laboratorio. Las pacientes deben ser instruidas para que eviten estimular los pezones y abandonen el consumo de sustancias perjudiciales. El hipotiroidismo debe ser tratado, así como los prolactinomas, mediante el tratamiento adecuado o cirugía. El tratamiento de entrada de la galactorrea (no relacionada con el tiroides) consiste en agonistas dopaminérgicos como bromocriptina o cabergolide. En raras ocasiones es necesaria la intervención quirúrgica, generalmente hipofisectomía transesfenoidal.

Tabla 551-2 Causas frecuentes de secreción por el pezón

Embarazo
Fármacos
Hormonas (anticonceptivos orales, estrógeno, progesterona)
Fármacos antihipertensivos (metildopa, verapamilo)
Antidepresivos tricíclicos
Ansiolíticos (antipsicóticos)
Antieméticos (metoclopramida)
Hierbas (ortiga, hinojo, cardo bendito, anís, semillas de fenogreco)
Sustancias ilegales (marihuana, opioides)
Estimulación de la mama (sexual o por ejercicio físico)
Anomalías tiroideas
Estrés crónico emocional
Tumores hipotalámicos
Alteraciones de la pared torácica
Herpes zóster
Traumatismo
Quemaduras
Tumores
Alteraciones de la mama
Ectasia ductal mamaria
Mastitis quísticas crónicas
Quistes intraductales
Papilomas intraductales

Secreción hemorrágica

En atletas adolescentes, la secreción hemorrágica puede deberse a una irritación crónica del pezón (pezón de corredora), a una secreción de los conductos de Montgomery (por el borde de la areola, no a través del pezón) o a una ectasia ductal. Se debe realizar una valoración citológica. Se pueden detectar papilomas mamarios intraductales en las adolescentes, por lo que está indicada una valoración quirúrgica en busca de una masa. Sin embargo, no se han descrito casos de cáncer de mama en las niñas. La secreción hemorrágica a través del pezón se debe sobre todo a una ectasia ductal, y si los siguientes estudios son normales (prolactina, estradiol, tirotropina y ecografía) lo más apropiado es mantener una actitud expectante.

MASTALGIA

Las causas más frecuentes de dolor mamario en las adolescentes son el ejercicio físico y los cambios benignos mamarios. Existen inflamación y aumento de la sensibilidad fisiológicas de forma cíclica, más frecuentemente durante la fase premenstrual, secundarias a una estimulación hormonal y a los cambios proliferativos resultantes. Un desequilibrio hormonal puede causar respuestas exageradas en el tejido mamario, sobre todo en los cuadrantes superiores y externos. Se pueden detectar como signos acompañantes frecuentes nódulos, aumento de sensibilidad mal localizado y dolor irradiado a la axila y al brazo. Para estos cambios, es preferible emplear el término *cambios mamarios benignos* en vez de enfermedad fibroquística. Los tratamientos recomendados en este caso y en el dolor inducido por el ejercicio físico incluyen el uso de un sujetador de deporte adecuado, calor local y analgésicos. Los anticonceptivos orales frecuentemente mejoran el dolor mamario. Una pauta de antiinflamatorios no esteroideos también ha demostrado ser eficaz. Están contraindicados las metilxantinas (café con cafeína, té, bebidas carbonatadas) y el tabaco. Es frecuente el uso de aceite de onagra y vitamina E, pero son tratamientos cuya eficacia no se ha demostrado.

TUMORACIONES MAMARIAS

Tumoraciones peripuberales

Una tumoración en la mama en desarrollo puede constituir una preocupación para la adolescente y su familia. El principio del desarrollo mamario, al inicio de la telarquia, puede ser asimétrico y confundirse con una «masa». En estos casos, el botón mamario es palpable y debe distinguirse. Deben reconocerse las telarquias asíncronas con el fin de evitar una biopsia y posibles lesiones en la mama en desarrollo. En caso de cualquier tipo de duda se puede realizar una ecografía para valorar la existencia de una masa. Se ha descrito también telarquia unilateral como efecto adverso de la cimetidina, y es reversible al suspender la medicación.

Tumoraciones mamarias frecuentes en la adolescente

La tabla 551-3 muestra el diagnóstico diferencial de las tumoraciones mamarias en la paciente adolescente. Se debe preguntar a la paciente si ha existido variación de los síntomas con el ciclo menstrual, síntomas asociados como secreción por el pezón, traumatismo reciente en la mama, antecedentes familiares de tumoraciones mamarias o cáncer y antecedentes de radiación en el tórax o malignidad. A causa de la extremada infrecuencia del cáncer mamario en la adolescente, en este grupo de población se puede mantener una actitud expectante frente a las tumoraciones mamarias durante un amplio período de tiempo con poca preocupación por la malignidad.

La tumoración sólida más común observada en las adolescentes es el **fibroadenoma.** Los fibroadenomas se localizan con mayor frecuencia en el cuadrante superoexterno de la mama. El tamaño medio es de 2-3 cm,

booksmedicos.org

Tabla 551-3 Masas mamarias en la joven adolescente

BENIGNAS
Fibroadenoma
Quistes o cambios fibroquísticos
Telarquia unilateral
Hemangioma
Nódulo linfoide intramamario
Necrosis grasa
Abscesos
Mastitis
Lipoma
Hematoma
Hamartoma
Macromastia (hipertrofia juvenil)
Galactocele
Papiloma intraductal
Papilomatosis juvenil
Linfangioma
MALIGNAS
Cistosarcoma filodes maligno
Carcinoma mamario
Enfermedad metastásica
Linfoma, neuroblastoma, sarcoma, rabdomiosarcoma, leucemia aguda

Datos de Dehner LP, Hill DA, Deschryver K: Pathology of the breast in children, adolescents, and young adults, Semin Diagn Pathol *16:235–247, 1999; Simmons PS: Diagnostic considerations in breast disorders of children and adolescents,* Obstet Gynecol Clin North Am *19:91–102, 1992; y Divasta AD, Weldon C, Labow BI: The breast examination and lesions. En Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP, editores:* Pediatric and adolescent gynecology, *6.ª ed., Filadelfia, 2012, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 405–420.*

y entre el 10% y el 25% de las pacientes presenta múltiples lesiones. La exploración física suele ser diagnóstica, ya que estas lesiones están bien delimitadas, son de consistencia gomosa, móviles y duras al tacto. En caso de duda, la ecografía puede resultar útil para establecer el diagnóstico. La mamografía no está indicada en la paciente adolescente.

Se pueden formar fibroadenomas debido a una respuesta exagerada local a la estimulación estrogénica y pueden agrandarse durante el ciclo menstrual. Estas lesiones pueden vigilarse de forma segura durante al menos 2 ciclos menstruales, y algunos investigadores sugieren que este control se prolongue hasta la edad adulta. Aproximadamente el 10% de los fibroadenomas remite espontáneamente. Se debe considerar la opción de mantener una actitud expectante hasta la edad adulta, ya que el riesgo de desarrollar un cáncer primario es muy bajo en este grupo de población. Si se opta por la vigilancia, se pueden realizar ecografías cada 6-12 meses para confirmar que la tumoración no presenta características malignas en las imágenes, que no se agranda ni cambian sus contornos hasta que comience a remitir, momento en el cual se pueden espaciar más las ecografías. Aproximadamente el 4% de los fibroadenomas crece, por lo que se recomienda realizar una punción con aguja fina o una extirpación cuando se agranda la tumoración con un crecimiento >5 cm (debido al riesgo de fibroadenoma gigante o **cistosarcoma filodes**), o si la tumoración causa ansiedad en la paciente o su familia. Se ha demostrado un efecto protector frente a los fibroadenomas en los anticonceptivos de estrógenos combinados con progesterona.

Los **quistes** son tumoraciones muy frecuentes en la mama pediátrica. El tamaño de los quistes varía a lo largo de un ciclo menstrual, por lo que una paciente con un posible quiste debe ser revisada algunas semanas después de la primera exploración para comprobar si la tumoración sigue presente. Si la tumoración persiste, puede ser entonces valorada mediante ecografía o punción-aspiración con aguja fina para saber si se trata realmente de un quiste. Debe descartarse el líquido aspirado que sea claro. El líquido hemorrágico y cualquier otro material aspirado deben ser enviados para realizar un examen citológico. Las lesiones quísticas que se resuelven con la aspiración deben ser reevaluadas a los 3 meses. Si recidivan, deben ser valoradas mediante ecografía.

Tumoraciones malignas

El cáncer mamario primario es extremadamente raro en las adolescentes. El centro de Vigilancia Epidemiológica y de Resultados Finales ofrece datos del período 1975-2009 que demuestran una incidencia de cáncer de mama invasivo de 0,2/100.000 mujeres de 15 a 19 años y de 1,6/100.000 mujeres de entre 20 y 24 años. A pesar de que la malignidad es rara, las lesiones con imágenes sospechosas o crecimiento progresivo deben ser valoradas mediante citología o estudio anatomopatológico. Un pequeño estudio en Austria demostró una tasa de malignidad del 4,7% entre las tumoraciones palpables de las adolescentes.

Se puede observar *cistosarcoma filodes* en las adolescentes y se ha descrito un caso en una niña de tan sólo 10 años. Se caracteriza por un agrandamiento mamario asimétrico asociado con una tumoración dura, móvil y delimitada. Puede simular un fibroadenoma gigante.

Con frecuencia, la tumoración crece con rapidez, y puede hacerse muy grande. La mayoría de estas tumoraciones presenta un pronóstico favorable, pero se ha descrito un caso de cistosarcoma filodes recidivante a nivel local y con metástasis. Existe un caso de cistosarcoma filodes metastásico mortal en una adolescente. En las pacientes adolescentes, el tratamiento inicial de referencia es la extirpación con márgenes de 1 cm, independientemente de la clasificación histológica de la lesión.

La *papilomatosis juvenil* constituye un marcador de mayor riesgo de cáncer de mama en la familia, y entre las pacientes que la padecen, más del 15% podrá presentar un carcinoma secretor juvenil. El tratamiento de la papilomatosis juvenil es la resección total de la lesión con preservación de la mama.

Los cánceres secundarios en adolescentes que han recibido radioterapia en el tórax o con lesiones malignas con potencial metastásico en la mama deben ser controlados más de cerca en busca de tumoraciones mamarias. El rabdomiosarcoma es el tumor que con mayor frecuencia metastatiza en la mama. Los tumores de mama pueden ser también la primera manifestación de recidiva (extramedular) de la leucemia linfoblástica aguda.

Pruebas de imagen de las tumoraciones de mama

Debido a que la densidad del tejido mamario de la adolescente altera la visualización de una tumoración palpable, la mamografía no es aconsejable en este grupo de edad. La ecografía es la prueba de imagen de elección para las anomalías de la mama en la población pediátrica. La ecografía Doppler color puede resultar útil para la valoración de anomalías mamarias como los fibroadenomas o abscesos.

Recomendaciones para las hijas de mujeres con cáncer de mama

Reducción del riesgo

Existe un limitado número de cosas que las jóvenes pueden hacer para disminuir su riesgo de cáncer de mama. La American Cancer Society recomienda la actividad física regular, un consumo de alcohol moderado y mantener un peso saludable. La lactancia materna presenta un pequeño efecto protector frente al riesgo de cáncer de mama y sólo entre mujeres que han amamantado durante mucho tiempo. La lactancia materna parece ejercer un mayor efecto protector frente a los tipos más agresivos de cáncer de mama, como los tumores de mujeres que presentan mutaciones en el gen *BRCA-1,* con receptores hormonales negativos y posibles tumores triple negativos.

Procedimientos de detección precoz

La autoexploración de la mama es una opción para las mujeres a partir de los 20 años. Se deben explicar a las mujeres los beneficios y las limitaciones de la autoexploración de la mama. Las mujeres deben consultar con su médico cualquier tipo de cambio en la mama. Las mujeres entre los 20 y 30 años deben ser sometidas a una exploración clínica mamaria como parte de un chequeo periódico (regular) por su médico, al menos cada 3 años. A partir de los 40 años, esta exploración se realizará cada año así como una valoración mamográfica anual, a lo largo de todo el tiempo que presenten un buen estado de salud.

Pruebas genéticas en las niñas

El estudio genético para valorar las mutaciones de los genes susceptibles de provocar cáncer en las niñas es particularmente complejo. Tanto los padres como los médicos podrán solicitar o recomendar realizar este

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

estudio para las niñas menores de edad; sin embargo, muchos expertos (incluida la American Society of Clinical Oncology) recomiendan que el estudio se aplace hasta la edad adulta legal (a partir de los 18 años) debido a los problemas relacionados con la autonomía, posible discriminación y posibles efectos psicosociales, salvo que exista evidencia de que el resultado pueda influir en el manejo médico de la niña o adolescente.

CIRUGÍA PLÁSTICA

Con el cambio de siglo se ha observado un dramático incremento de adolescentes que desean un aumento de senos. No se recomienda el aumento de senos en las adolescentes debido a la inmadurez psicológica y física asociada. La American Society of Plastic Surgeons desaconseja el aumento de senos por razones puramente estéticas en chicas menores de 18 años. La FDA considera también que los implantes mamarios no están indicados en adolescentes menores de 18 años por motivos exclusivamente estéticos.

La cirugía de reducción mamaria puede estar indicada cuando una adolescente está preocupada por sus mamas demasiado grandes que le producen dolores de espalda y cuello, y le impiden la realización de deporte. La reducción de las mamas permite a estas chicas sentir menos timidez, menor dolor y ser más activas. Asimismo, las jóvenes con una marcada asimetría mamaria secundaria a enfermedades detectadas previamente pueden sentirse cohibidas y solicitar someterse a cirugía mamaria. Antes de realizar la cirugía mamaria, los médicos deben asegurarse de la correcta selección de las adolescentes y familias que sepan entender los riesgos y beneficios de la cirugía, y las expectativas reales del procedimiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **552**

Síndrome del ovario poliquístico e hirsutismo

Mark Gibson y Heather G. Huddleston

SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

Etiología y definición

El síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) es una alteración frecuente de la función hormonal reproductora que se caracteriza por la tríada de oligoovulación o anovulación, hiperandrogenismo clínico o analítico, y ovarios con morfología poliquística en el estudio ecográfico (≥12 folículos en 1 ovario y/o volumen ovárico >10 mm^3). Diversos órganos de expertos priorizan de diferente manera estos elementos para establecer el diagnóstico, y algunos requieren la presencia de los tres (tabla 552-1). En Estados Unidos, el hiperandrogenismo junto a la disfunción ovulatoria (excluyendo otras causas) con frecuencia se consideran suficientes para establecer el diagnóstico. Otras anomalías frecuentemente asociadas con el SOPQ son la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, pero el fenotipo varía y puede haber pacientes que no presenten ninguna de ellas. El trastorno, que afecta del 5 al 8% de mujeres en edad reproductiva, aparece generalmente en la adolescencia cuando todavía no se ha establecido un patrón menstrual normal y con evidencia clínica de exceso androgénico.

Patología, etiopatogenia y genética

El SOPQ presenta una elevada tasa de concordancia en gemelas, y en algunos estudios se detectan patrones de herencia tanto epigenética como dominante. Sin embargo, no se ha identificado ningún patrón hereditario consistente.

En muchas pacientes con SOPQ se detecta una disregulación gonadotrópica con aumento pulsátil de la hormona luteinizante (LH) y niveles anormalmente altos de LH circulante en relación con la hormona folículo-estimulante (FSH). Una producción *ovárica* incrementada de andrógenos en respuesta a la LH y una alteración de la foliculogénesis debida a la disminución de FSH se atribuyen a este patrón gonadotrópico. Una regulación anómala del agonista de la hormona liberadora de gonadotropina y una secreción anómala de gonadotropina son las que probablemente mejor reflejen el entorno hormonal anómalo del síndrome que explica su origen (fig. 552-1). El incremento de los niveles circulantes de LH:FSH *no* constituye un criterio diagnóstico para el SOPQ.

En las pacientes con SOPQ se detectan alteraciones en las actividades de las enzimas esteroidogénicas que explicarían la hiperfunción *androgénica ovárica,* pero no siempre están presentes en todas las pacientes y no está claro si estas alteraciones son una causa de SOPQ o son una consecuencia de la disregulación ovárica. La cantidad de células estromales ováricas responsables de la producción de andrógenos está aumentada, y la intervención quirúrgica que permite la reducción de este componente ovárico (resección en cuña del ovario o procedimientos ablativos laparoscópicos) reduce los niveles de andrógenos circulantes restableciendo con frecuencia el ciclo ovárico. Las pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita hiperandrogénica o en la edad adulta presentan una disfunción ovárica tipo SOPQ que puede revertirse reduciendo los andrógenos *derivados de las suprarrenales* mediante un tratamiento glucocorticoideo. Resulta poco probable que el exceso de andrógenos desempeñe un papel primario en la fisiopatología de todos los casos de SOPQ; muchas pacientes presentan un mínimo hiperandrogenismo, y la supresión del exceso de andrógenos (con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina) no afecta a la resistencia a la insulina asociada.

Los niveles de resistencia a la insulina son mayores y más prevalentes en las pacientes con SOPQ que en las pacientes control, incluso determinando el índice de masa corporal (IMC). La insulina aumenta directamente la producción ovárica de andrógenos y contribuye al incremento de los niveles de testosterona libre a través de su supresión de la producción hepática de globulina fijadora de hormonas sexuales. El tratamiento con agentes que mejoran la sensibilidad de la insulina que pueden reducir los niveles de la misma, se asocia con pequeñas reducciones del exceso de andrógenos y, en algunas pacientes, restablecimiento de la ovulación regular. La asociación de la resistencia a la insulina con el peso podría explicar la aparición de las características del SOPQ en algunas mujeres que engordan, así como la resolución de los SOPQ en las pacientes que adelgazan.

Manifestaciones clínicas

El SOPQ, un trastorno para toda la vida, generalmente se manifiesta durante la pubertad, pero puede iniciarse más tarde durante la edad adul-

Tabla 552-1 Criterios diagnósticos del síndrome del ovario poliquístico

CRITERIOS DE LOS INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD	CRITERIOS DE ROTTERDAM	SOCIEDAD DE HIPERANDROGENISMO
Oligo o anovulación *e* Hiperandrogenismo clínico o analítico	Dos de los 3 criterios siguientes: Oligo o anovulación Ovarios poliquísticos en la ecografía (12 o más folículos en un solo ovario o volumen ovárico >10 mm^3 en 1 ovario) Hiperandrogenismo clínico o analítico	Hiperandrogenismo clínico o analítico y al menos 1 de los criterios siguientes: Ovarios poliquísticos *u* Oligo o anovulación

booksmedicos.org

Bibliografía

Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, et al: Recent decline in age at breast development: the Copenhagen puberty study, *Pediatrics* 123:e932, 2009.

American College of Obstetricians and Gynecologists: Fact sheet: plastic surgery. *Tool kit for teen care*, ed 2, Washington, DC, 2009, American College of Obstetricians and Gynecologists.

American Society of Plastic Surgeons: Policy statement: breast augmentation in teenagers. Available at: http://www.plasticsurgery.org/Documents/medical-professionals/health-policy/key-issues/Policy-Statement-on-Breast-Augmentation-in-Teenagers.pdf.

Ausavarat S, Tongkobpetch S, Praphanphoj V, et al: PTPRF is disrupted in a patient with syndromic amastia, *BMC Med Genet* 31, 2011.

Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, et al: Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls, *Pediatrics* 126:e583, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention: Idiopathic granulomatous mastitis in Hispanic women—Indiana, 2006-2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58(47):1317-1321, 2009.

Chung EM, Cube R, Hall GJ, et al: From the archives of the AFIP: breast masses in children and adolescents: radiologic-pathologic correlation, *Radiographics* 29:907-931, 2009.

De Silva NK: Breast disorders in the female adolescent, *Adolesc Med* 23:34-52, 2012.

Divasta AD, Weldon C, Labow BI: The breast examination and lesions. In Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP, editors: *Pediatric and adolescent gynecology*, ed 6, Philadelphia, 2012, Lippincott Williams & Wilkins, pp 405-420.

Dixon JM, Khan LR: Treatment of breast infection, *BMJ* 342:484-489, 2011.

Greydanus DE, Matytsina L, Gains M: Breast disorders in children and adolescents, *Prim Care* 33:455-502, 2006.

Haghighi A, Nikuei P, Haghighi-Kakhki H, et al: Whole-exome sequencing identifies a novel missense mutation in EDAR causing autosomal recessive hypohidrotic ectodermal dysplasia with bilateral amastia and palmoplantar hyperkeratosis, *Br J Dermatol* 168(6):1353-1356, 2013.

Henley DV, Lipson N, Korach KS, et al: Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils, *N Engl J Med* 365:479-485, 2007.

Hoppe IC, Patel PP, Singer-Granick CJ, et al: Virginal mammary hypertrophy: a meta analysis and treatment algorithm, *Plast Reconstr Surg* 127(6):2224-2231, 2011.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editors: SEER Cancer Statistics Review, Bethesda, MD., 1975-2010, National Cancer Institute. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/.

Jayasinghe Y, Cha R, Horn-Ommen J, et al: Establishment of normative data for the amount of breast tissue present in healthy children up to two years of age, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 23:305-311, 2010.

Kelly VM, Arif K, Ralston S, et al: Bloody nipple discharge in an infant and a proposed diagnostic approach, *Pediatrics* 117(4):e814-e816, 2006.

Lemain V, Simmons P: The adolescent female: Breast and reproductive embryology and anatomy, *Clin Anat* 26:22-28, 2013.

National Cancer Institute: Cancer genetics risk assessment and counseling: the option of genetic testing: testing in children. Available at: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/risk-assessment-and-counseling/HealthProfessional/page5#Section_233.

Tea MM, Asseryanis E, Kroiss R, et al: Surgical breast lesions in adolescent females, *Pediatr Surg Int* 25:73-75, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

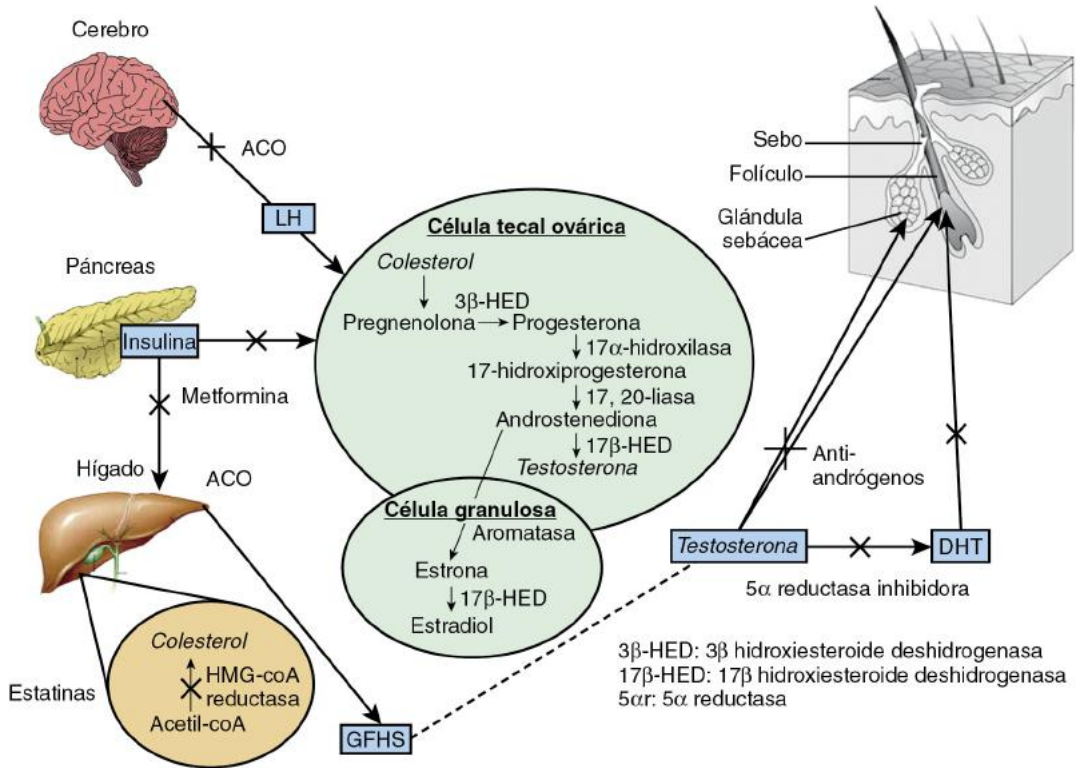

Figura 552-1 Visión esquemática de la fisiopatología del síndrome del ovario poliquístico y mecanismo de acción de los fármacos terapéuticos. ACO, anticonceptivos orales; DHT, dihidrotestosterona; GFHS, globulina fijadora de hormonas sexuales; LH, hormona luteinizante. *(Adaptación de Hassan A, Gordon CM: Polycystic ovary syndrome in adolescence,* Curr Opin Pediatr *19[4]:389–397, 2007.)*

Tabla 552-2 Fenotipos para el síndrome del ovario poliquístico basados en los criterios de Rotterdam de 2003

SIGNOS, RIESGOS Y PREVALENCIA	SOPQ GRAVE	HIPERANDROGENISMO Y ANOVULACIÓN CRÓNICA	SOPQ OVULATORIO	SOPQ LEVE
Períodos	Irregular	Irregular	Normal	Irregular
Ovarios en la ecografía	Poliquísticos	Normal	Poliquísticos	Poliquísticos
Niveles de andrógenos	Altos	Altos	Altos	Levemente aumentados
Niveles de insulina	Aumentados	Aumentados	Aumentados	Normales
Riesgos	Potenciales a largo plazo	Potenciales a largo plazo	Desconocidos	Desconocidos
Prevalencia en las pacientes	61%	7%	16%	16%

SOPQ, síndrome de los ovarios poliquísticos.
De Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, y cols.: Polycystic ovary syndrome, Lancet *370:685–696, 2007.*

ta. Clínicamente se caracteriza por anomalías menstruales y manifestaciones de *hiperandrogenismo,* pero la gravedad del trastorno es variable (tabla 552-2). Normalmente, la ovulación es irregular o está ausente, y consecuentemente las reglas son irregulares o no existen. Cuando aparece sangrado menstrual, puede ser una hemorragia anovulatoria que con frecuencia es abundante y/o prolongada como resultado de un largo período de crecimiento endometrial sin freno. De forma alternativa, la hemorragia puede ser relativamente normal como consecuencia de la ovulación precedente. Los períodos prolongados de anovulación, junto a la actuación libre de los estrógenos, constituyen un factor de riesgo de hiperplasia endometrial y eventualmente pueden producirse cambios premalignos graves y francamente malignos.

Se puede establecer el diagnóstico de SOPQ en las adolescentes en base a la falta de resolución del patrón normal de los ciclos menstruales anovulatorios presente en el 1.er o 2.º año posmenárquicos. Menos frecuentemente, se establece el diagnóstico al comprobar una amenorrea primaria. Los niveles plasmáticos de andrógenos pueden estar elevados y es frecuente detectar los signos clínicos del exceso de andrógenos, aunque distinguir las expresiones androgénicas normales de la pubertad (acné, hirsutismo leve) de las manifestaciones tempranas del SOPQ puede ser difícil, para lo cual puede resultar útil realizar determinaciones hormonales plasmáticas.

La obesidad es frecuente entre las mujeres afectadas, y en algunas pacientes la expresión de las características del SOPQ depende del aumento del IMC y es reversible con la pérdida de peso. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes que presenta un fenotipo «delgado» de SOPQ y por tanto la ausencia de exceso de peso no debe excluir la consideración del diagnóstico de SOPQ. El SOPQ se asocia con una prevalencia aumentada de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 independiente de la tendencia de muchas de las pacientes afectadas de presentar un elevado IMC. Además, el SOPQ conlleva un incremento sustancial y específico del riesgo de síndrome metabólico (hiperlipidemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2) en las adolescentes, una vez considerado el IMC.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Hallazgos de laboratorio, diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de SOPQ requiere la exclusión de otras alteraciones que pudieran provocar hiperandrogenismo y anovulación. Se puede determinar la 17-hidroxiprogesterona plasmática cuando se observa un claro exceso de andrógenos para valorar la deficiencia de 21-hidroxilasa en casos de inicio en la edad adulta (v. cap. 576). En la adolescente con amenorrea pero con mínimos signos de hiperandrogenismo debe prestarse atención a la supresión hipotalámica como resultado de un ejercicio físico excesivo y/o dieta, y realizar una historia clínica cuidadosa para descartar esos patrones de conducta. En todas las pacientes se debe valorar clínicamente la existencia de un síndrome de Cushing, y la valoración analítica está indicada cuando los hallazgos, incluidas la hipertensión y/o las características corporales, lo sugieran (v. cap. 577). Los 2 trastornos tienen en común una tendencia al sobrepeso y diferentes grados de resistencia a la insulina y exceso de andrógenos, pero se diferencian en la pérdida de masa muscular que presenta el síndrome de Cushing como resultado del catabolismo.

La prueba del exceso de andrógenos que es inmediata al inicio y/o grave, sobre todo si es masculinizante, se confirma con la determinación de los andrógenos (testosterona total, dihidroepiandrosterona [DHEAS]), para descartar la posibilidad de un tumor ovárico o suprarrenal secretor de andrógenos. Se completa el estudio de laboratorio con la exclusión de la hiperprolactinemia, fallo ovárico prematuro y enfermedad tiroidea como causas de anovulación: mediante las determinaciones de hiperprolactinemia funcional, FSH y hormona estimulante de la tiroides, respectivamente.

El diagnóstico de SOPQ se confirma con la unión de oligoovulación o anovulación, exceso de andrógenos (clínico o confirmado analíticamente) y la típica morfología ovárica en la ecografía. Varios expertos otorgan un peso diferente a estas tres características y no requieren, por norma, la presencia de todas ellas (v. tabla 552-1). Con frecuencia, las mujeres jóvenes presentan un ovario con apariencia de SOPQ sin ninguna otra evidencia, y no todas las pacientes con SOPQ, según los criterios de hiperandrogenismo y disrupción ovulatoria, presentan los típicos cambios ováricos del SOPQ. No siempre es necesario el estudio mediante ecografía para diagnosticar el SOPQ si se observan oligoovulación y características del exceso de andrógenos. El exceso androgénico clínico (sobre todo acné) aparece con frecuencia en la pubertad tardía, y no constituye necesariamente un signo de SOPQ. Sin embargo, las mujeres jóvenes con oligoovulación o anovulación persistentes, junto a un exceso de andrógenos, probablemente presentarán persistentemente estos síntomas y deben ser consideradas como pacientes con SOPQ.

La resistencia a la insulina es frecuente en las mujeres con SOPQ y, aunque no es necesaria para el diagnóstico, debe ser considerada en caso de probable SOPQ. Las adolescentes con hiperandrogenemia y anovulación deben ser valoradas para detectar una posible diabetes o intolerancia a la glucosa mediante una prueba de tolerancia a la glucosa de 2 horas (con una sobrecarga de 75 g de glucosa).

Complicaciones y pronóstico a largo plazo

El manejo de la fertilidad, la prevención del cáncer endometrial y la reducción de la probabilidad y gravedad de las frecuentes alteraciones metabólicas acompañantes, son tareas a largo plazo para la paciente con SOPQ y sus profesionales sanitarios (tabla 552-3). A pesar de su reversibilidad con la pérdida de peso en algunas pacientes y de la tendencia a mejorar más tarde la vida reproductiva de algunas mujeres, el SOPQ requiere con frecuencia un manejo a lo largo de los años reproductivos. Las pacientes jóvenes deben ser asesoradas en relación con los tratamientos de fertilidad modernos que les permiten tener hijos sin gran dificultad, y también deben saber que el trastorno no les confiere una protección fiable contra embarazos no deseados. El cáncer endometrial puede desarrollarse ya en la 3.ª década en las mujeres con SOPQ no tratadas con progestágenos o inductores de la ovulación; las pacientes deben comprender la importancia de las estrategias a largo plazo para la protección endometrial. La tolerancia anormal a la glucosa, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico son más frecuentes en las adolescentes obesas con SOPQ; sus prevalencias aumentan con el tiempo. El control del peso mediante dieta y cambios en el estilo de vida, la detección y el manejo de la tolerancia anormal de la glucosa, de la diabetes y de la dislipemia, constituyen objetivos para el control a largo plazo.

Tabla 552-3 Complicaciones permanentes de salud

PRENATAL O INFANCIA	ADOLESCENCIA, AÑOS REPRODUCTIVOS	POSMENOPAUSIA
REPRODUCTIVAS		
Adrenarquia prematura Menarquia temprana	Irregularidad menstrual Hirsutismo Acné Infertilidad Cáncer endometrial Aborto Complicaciones gestacionales	¿Menopausia tardía?
METABÓLICAS		
Crecimiento fetal anormal	Obesidad Tolerancia alterada a la glucosa Resistencia a la insulina Dislipemia Diabetes tipo 2	Obesidad Tolerancia alterada a la glucosa Resistencia a la insulina Dislipemia Diabetes tipo 2
OTRAS		
	Apnea del sueño Hígado graso Depresión	¿Enfermedad cardiovascular?

De Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, y cols.: Polycystic ovary syndrome, Lancet *370:685–696, 2007.*

Tratamiento

El tratamiento se centra en las anomalías menstruales, en los síntomas del exceso de andrógenos y en los cambios metabólicos asociados. Los componentes más frecuentes del tratamiento son perder peso mediante cambios en el estilo de vida, uso de anticonceptivos hormonales para regular la menstruación y suprimir los andrógenos, administrar antiandrógenos como complemento al tratamiento del hirsutismo y agentes sensibilizantes de la insulina.

Cambios en el estilo de vida

Numerosos estudios han demostrado que los programas de estilo de vida integrales para las *mujeres* con sobrepeso u obesas con SOPQ, cuyos objetivos son cuidar la figura y perder peso, pueden producir altas tasas de restablecimiento de la función menstrual normal, reducción del nivel de andrógeno libre y de la resistencia a la insulina, y mejoría de la dislipemia. Algunos datos limitados muestran beneficios similares de tales intervenciones para *adolescentes* obesas con SOPQ. Los programas eficaces de pérdida de peso para adolescentes con SOPQ que ofrecen consejo tanto psicológico como nutricional dan como resultado una mejoría de la función menstrual.

Anticonceptivos hormonales

Los anticonceptivos hormonales combinados (estrógenos y progestágenos) están considerados como tratamiento de primera línea en adultas que no desean tener hijos y en adolescentes (v. cap. 117). Las adolescentes con SOPQ corren el riesgo de embarazos no deseados; se espera que su fertilidad sea menor con respecto a la de las adolescentes sanas, pero siguen presentando riesgo de quedarse embarazadas.

El uso de anticonceptivos hormonales combinados va a evitar la hiperplasia endometrial debida a la libre exposición a los estrógenos, y va a regularizar el sangrado uterino anómalo en los episodios anovulatorios. El componente progestágeno inhibe la proliferación endometrial y el programa de administración de la píldora regula de forma predecible el sangrado menstrual. El componente estrogénico de los anticonceptivos hormonales combinados aumenta la globulina fijadora de hormonas sexuales circulante, la cual reduce los niveles de testosterona libre y biodisponible. Ambos elementos hormonales en los anticonceptivos hormonales se combinan para suprimir la estimulación gonadotrópica

booksmedicos.org

(en particular LH) de la producción ovárica de andrógenos. Los niveles de DHEAS, que contribuyen con frecuencia a la hiperandrogenemia en el SOPQ, generalmente descienden por el uso de anticonceptivos combinados. Las sustancias con compuestos progestágenos menos androgénicos (drospirenona, desogestrel) pueden proporcionar mayor alivio de los síntomas androgénicos.

Administrar una sustancia cuyo uso a largo plazo es bien tolerado es más importante que administrar otra con un componente progestágeno determinado. Las sustancias con menor frecuencia y duración de los intervalos libres de píldora pueden proporcionar una supresión androgénica superior y unos agradecidos episodios de sangrado menos frecuentes. El acetato de medroxiprogesterona depot para la anticoncepción, la protección endometrial y la supresión androgénica puede constituir una adecuada alternativa a los anticonceptivos hormonales combinados; proporciona una mayor supresión de la producción androgénica ovárica, pero no aumenta la globulina fijadora de hormonas sexuales. Las dosis bajas de progestágenos solos (minipíldoras orales, anticonceptivos progestágenos implantables y dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos) también ofrecen una protección endometrial efectiva, pero se espera que proporcionen una supresión androgénica sólo parcial y/o inconstante, no elevan la globulina fijadora de hormonas sexuales y no se ha demostrado que sean de gran ayuda para los patrones hemorrágicos anómalos.

Las pacientes que no requieren tratamiento para los síntomas del hiperandrogenismo o anticoncepción son tratadas con frecuencia mediante el uso periódico de progestágenos orales para inducir una menstruación normal y prevenir la hiperplasia endometrial y lesiones malignas. Resulta efectiva y segura para este objetivo la administración de pautas de doce días de 10 mg de acetato de medroxiprogesterona diarios o 5 mg de acetato de noretindrona diarios cada 1-2 meses.

Metformina

La metformina es una biguanida empleada para el tratamiento de la diabetes tipo 2, única indicación aprobada por la FDA. Se ha utilizado en variedad de casos y con diferentes objetivos en las pacientes con SOPQ. Los principales efectos de la metformina son la reducción de la producción hepática de glucosa y la limitación de la absorción intestinal de glucosa. Diversos estudios demuestran que un subgrupo de mujeres con SOPQ reinicia una menstruación y ovulación regulares al ser tratadas con metformina, por lo que no requirieren terapia progestágena o fármacos inductores de la ovulación para proteger el tejido endometrial. Para algunas pacientes, llama la atención la función reproductiva normal resultante, independientemente del interés por la fertilidad.

La metformina reduce la resistencia a la insulina y los niveles de andrógenos. Su uso generalizado puede reducir la probabilidad de desarrollar una intolerancia anormal a la glucosa o la progresión de ésta hacia una diabetes tipo 2; estos efectos no se han probado todavía para las pacientes con SOPQ. No debe utilizarse en caso de insuficiencia renal o hepática. La dosis habitual es de 1.500-2.000 mg/día, que se alcanza tras incrementos graduales ya que es frecuente la intolerancia gastrointestinal. Cuando la intolerancia gastrointestinal supone un problema, son útiles los preparados de acción prolongada.

El uso de la metformina en el tratamiento del SOPQ depende de los objetivos y las preferencias de la paciente. Para el tratamiento de los síntomas del hiperandrogenismo, los efectos de la metformina pueden ser modestos en comparación con otras sustancias disponibles. No existen datos empíricos que demuestren los beneficios teóricos del uso a largo plazo de la metformina en las adolescentes con SOPQ y obesidad a largo plazo en comparación con los datos obtenidos con la pérdida de peso y los anticonceptivos orales. Algunos expertos recomiendan el uso de metformina como tratamiento de primera línea, en parte por la mejora de las determinaciones plasmáticas de los resultados intermedios, y en parte a causa de la evidencia existente en otras poblaciones de la reducción de la progresión de la resistencia a la insulina. No existe evidencia de beneficios a largo plazo en los resultados clínicos por añadir metformina al tratamiento en mujeres tratadas de entrada con anticonceptivos orales. En las adolescentes tratadas con metformina como tratamiento de primera línea, el tratamiento progestágeno (anticonceptivos combinados o progestágenos periódicos) seguirá siendo necesario en aquellas que no han conseguido normalizar la función ovulatoria y los anticonceptivos orales pueden ser todavía un importante complemento para el tratamiento del hiperandrogenismo clínico y/o la anticoncepción.

Antiandrógenos

Los medicamentos antiandrogénicos pueden añadirse a otras terapias o usarse solos para el tratamiento del hirsutismo. Estos agentes se suelen emplear en su totalidad o junto a una supresión hormonal ovárica, en parte a causa de la mejoría del hirsutismo cuando se combinan los antiandrógenos con la supresión ovárica, pero también para reducir el riesgo de exposición accidental embrionaria o fetal. El antagonista de alta actividad androgénica y progestágena, la ciproterona, está disponible en Europa y Canadá como un agente único para el tratamiento del hirsutismo o en combinación con etinil estradiol como anticonceptivo oral con un mejor perfil antiandrogénico. En Estados Unidos, la espironolactona es el antiandrógeno que se utiliza más frecuentemente. La espironolactona antagoniza a los andrógenos a nivel de su receptor y, asimismo, deteriora la síntesis de andrógenos. La dosis habitual es de 100-200 mg al día. Otros agentes que han sido estudiados son la finasterida, inhibidor de la 5α-reductasa, y la flutamida, antagonista del receptor androgénico, no esteroideo y altamente específico. Estos agentes rara vez se utilizan debido a la falta de evidencia de superior eficacia, al coste y, en el caso de la flutamida, por su potencial hepatotoxicidad.

HIRSUTISMO

El hirsutismo se define como un aumento del crecimiento de pelo terminal anómalo (maduro, fuerte, oscuro) en zonas del cuerpo donde el crecimiento de pelo es normalmente dependiente de andrógenos (v. cap. 662). Su presencia es el resultado de la combinación de un grado de estimulación androgénica y de una sensibilidad folicular regional a los andrógenos, que varía considerablemente entre los grupos étnicos. Generalmente, la preocupación cosmética de las pacientes determina si la aparición del hirsutismo debe ser estudiada y tratada. Debe distinguirse entre el hirsutismo como un hallazgo aislado y la *masculinización*. Esta última incluye una alteración de la masa muscular, agrandamiento del clítoris y cambios en la voz, que se manifiestan generalmente como una rápida evolución (en meses). La masculinización obliga a buscar la presencia de una fuente de andrógenos neoplásica. Generalmente, el aumento de testosterona o DHEAS indica la existencia de una fuente de andrógenos ovárica o suprarrenal, respectivamente; está indicado realizar un estudio específico de imagen y, en ocasiones, un cateterismo selectivo.

Es frecuente detectar hirsutismo sin masculinización. Las causas potenciales que se deben considerar son el SOPQ (cuando hay hiperandrogenismo y anovulación), el exceso androgénico funcional benigno (hiperandrogenismo detectable sin anovulación), el hirsutismo idiopático (aumento de pelo en áreas dependientes de andrógeno sin exceso androgénico medible) y la hiperplasia suprarrenal de inicio en la edad adulta (tabla 552-4). Se puede distinguir de entrada a las pacientes por la evidencia de la alteración ovulatoria a través de su historia menstrual, y en aquéllas con amenorrea o reglas irregulares se puede establecer el diagnóstico de SOPQ. El resto, en las que se han descartado la hiperplasia suprarrenal de inicio en la edad adulta y el SOPQ, presentan niveles normales de andrógenos con una mayor sensibilidad en el órgano diana debido a una predisposición familiar o étnica, o una sobreproducción ovárica de andrógenos funcional y benigna. Las determinaciones de andrógenos (testosterona, DHEAS) pueden ser normales o ligeramente elevadas en este último grupo. La testosterona suprime la globulina fijadora de hormonas sexuales circulante, por lo que la sobreproducción de testosterona no tiene por qué ir acompañada de niveles elevados de testosterona total, aunque las estimaciones de testosterona «libre» o «biodisponible» revelen un hiperandrogenismo. Las determinaciones de testosterona libre permiten diferenciar el hirsutismo idiopático de los estados de hiperandrogenismo benigno leve; establecer esta distinción contribuye poco al manejo de la paciente y aumenta el coste. Generalmente, el hirsutismo idiopático (sin evidencia de exceso de andrógenos) responde bien a los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 552-4 Causas de hirsutismo

PERIFÉRICAS
Idiopático
Insensibilidad androgénica parcial (deficiencia de 5α-reductasa)
Síndrome HARI-AN (*h*irsutismo, androgenización, *r*esistencia a la *i*nsulina, y *a*cantosis *n*igricans)
Hiperprolactinemia
GONADALES
Síndrome del ovario poliquístico (ovarios poliquísticos, anovulación crónica)
Neoplasia ovárica (células de Sertoli-Leydig, células de la granulosa, tecoma, ginandroblastoma, células lipoideas, luteoma, hipernefroma, tumor de Brenner)
Disgenesia gonadal (mosaicismo de Turner con XY o antígeno positivo H-Y)
SUPRARRENALES
Síndrome de Cushing
Hiperrespuesta suprarrenal
Hiperplasia suprarrenal congénita (clásica, críptica, inicio en edad adulta)
Déficit de 21-hidroxilasa
Déficit de 11-hidroxilasa
Déficit de 3β-hidroxiesteroide
Déficit de 17β-hidroxilasa
Neoplasia suprarrenal (adenoma, carcinoma cortical)
EXÓGENAS
Minoxidilo
Dilantina
Ciclosporina
Esteroides anabólicos
Acetazolamida
Penicilamina
Anticonceptivos orales con progestágenos androgénicos
Danazol
Esteroides androgénicos
Psoralenos
Hidroclorotiazida
Fenotiazinas
ANOMALÍAS CONGÉNITAS
Trisomía 18 (síndrome de Edwards)
Síndrome de Cornelia de Lange
Síndrome de Hurler
Hipotiroidismo juvenil

Adaptada de Bailey-Pridham DD, Sanfilippo JS: Hirsutism in the adolescent female, Pediatr Clin North Am *36:581–599, 1989.*

antiandrógenos o a la terapia de supresión de andrógenos, de forma similar al hirsutismo asociado a niveles de andrógenos elevados y a la anovulación (SOPQ), y al hiperandrogenismo benigno no asociado al SOPQ.

Si se observa hirsutismo y el estudio clínico descarta una neoplasia, una hiperplasia suprarrenal de inicio en la edad adulta y un síndrome de Cushing, el manejo de los síntomas de hiperandrogenismo (independientemente de que las determinaciones de andrógenos circulantes estén elevadas o no) puede ser el mismo que para las pacientes con SOPQ. Para estas pacientes, el pilar del tratamiento está constituido por la supresión de la función ovárica mediante estrógenos y progestágenos, con o sin tratamiento antiandrógeno añadido. La supresión androgénica y/o los antagonistas androgénicos producen una regresión gradual del tamaño y de la productividad de los folículos en zonas sensibles a andrógenos de la cara y del cuerpo, estos cambios se producirán durante los sucesivos meses en los ciclos de crecimiento y caída del pelo. Por tanto, debe advertirse a las pacientes que los efectos del tratamiento médico se acumulan lentamente, a lo largo de muchos meses.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **553**

Neoplasias y cribado en la adolescente del virus del papiloma humano

Nora T. MacZura y Diane F. Merritt

TUMORES MALIGNOS GINECOLÓGICOS

Después de los accidentes, el cáncer es la segunda causa más frecuente de muerte en las adolescentes. Aunque son raros, los tumores malignos ginecológicos pueden presentar como consecuencia infertilidad, depresión y baja autoestima, que pueden persistir de por vida.

El tumor maligno ginecológico que se detecta más frecuentemente en niñas y adolescentes es de origen ovárico y se manifiesta habitualmente como una masa abdominal, que debe distinguirse de otros tumores orgánicos y procesos funcionales ováricos, fisiológicos, inflamatorios/infecciosos o relacionados con el embarazo. Las neoplasias ováricas constituyen el 1% de todos los procesos malignos infantiles, pero el 60-70% de todos los tumores malignos ginecológicos en este grupo de edad. Aproximadamente un 10-30% de todas las neoplasias ováricas en niñas o adolescentes son malignas. Con menor frecuencia, la vagina y el cuello del útero son el lugar de asiento de lesiones malignas en niñas, y presentan algunos tumores específicos cuya incidencia es mayor en esta población. Puede detectarse displasia cervical en adolescentes, por lo que los médicos deben ser conscientes de las guías de cribado actuales así como de las actualizaciones en medidas preventivas. Las neoplasias malignas vulvares en niñas y adolescentes son extremadamente raras.

IMPACTO DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER SOBRE LA FERTILIDAD

La quimioterapia y la radioterapia se asocian a una insuficiencia ovárica aguda y a una menopausia precoz (tabla 553-1). Los factores de riesgo incluyen la edad avanzada, la radiación abdominal o medular y algunos fármacos quimioterápicos como los agentes alquilantes (ciclofosfamida, busulfano). La radiación uterina se asocia a infertilidad, aborto espontáneo y retraso del crecimiento intrauterino. En las jóvenes que reciben radiación abdominal se ha observado una disminución del volumen uterino. También pueden lesionarse por la radiación la vagina, la vejiga, los uréteres, la uretra y el recto. En la radiación pélvica para tumores localizados en la pelvis se observan importantes efectos adversos como acortamiento y estenosis vaginales, fístulas del tracto urinario y diarrea. Los resultados de un embarazo parecen estar influenciados por un tratamiento previo con quimioterapia y radioterapia; el 15% de las supervivientes de un cáncer infantil presenta infertilidad. Las supervivientes de un cáncer presentan una proporción incrementada de abortos espontáneos, partos prematuros y niños de bajo peso al nacer, en comparación con sus hermanas sanas. No se dispone de datos que demuestren una mayor incidencia de malformaciones congénitas en los descendientes.

Las supervivientes de un cáncer infantil requieren ser informadas en profundidad acerca de estas implicaciones específicas futuras en su salud. Como parte del consentimiento informado para el tratamiento oncológico, debe discutirse la posibilidad de infertilidad con las pacientes jóvenes y sus familias. Se debe ofrecer, como estándar de los cuidados, asesoramiento sobre la criopreservación de ovocitos maduros o embriones a las mujeres pospúberes antes del tratamiento gonadotóxico. La criopreservación de tejido ovárico en las niñas prepúberes sigue siendo experimental, y debe ofrecerse como parte de un protocolo de investigación. La insuficiencia ovárica prematura se asocia a un riesgo incrementado de complicaciones cardiovasculares, osteoporosis y alteraciones de la función sexual. Es necesario abordar los riesgos y beneficios de la terapia hormonal.

booksmedicos.org

Bibliografía

American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome, *Obstet Gynecol* 114:936-949, 2009.

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of the Androgen Excess and PCOS Society: The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report, Fertil Steril 91:456-488, 2009.

Balen A, Homberg R, Franks S: Defining polycystic ovary syndrome, *BMJ* 338: 426-427, 2009.

Dunaif A, Fauser BCJM: Renaming PCOS–a two state solution, *J Clin Endocrinol Metab* 98:4325-4328, 2013.

Geier LM, Beks MT, Connor EL, et al: Factors contributing to initial weight loss among adolescents with polycystic ovary syndrome, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 25(6):367-370, 2012.

Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J: Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth, *Horm Res* 68:209-217, 2007.

Hoeger K, Davidson K, Kochman L, et al: The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials, *J Clin Endocrinol Metab* 93:4299-4306, 2008.

Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al: Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome, *N Engl J Med* 371:119-128, 2014.

Nestler JE: Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome, *N Engl J Med* 358:47-54, 2008.

Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, et al: Polycystic ovary syndrome, *Lancet* 370: 685-696, 2007.

O'Brien RF, Emans SJ: Polycystic ovary syndrome in adolescents, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 21:119-128, 2008.

Ornstein RM, Copperman NM, Jacobson MS, et al: Effect of weight loss on menstrual function in adolescents with polycystic ovary syndrome, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 24(3):161-165, 2011.

Palomba S, Pasquali R, Orio F Jr, et al: Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis, *Clin Endocrinol (Oxf)* 70:311-321, 2009.

Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS), Hum Reprod 19:41-47, 2004.

Sathyapalan T, Atkin SL: Investigating hirsutism, *BMJ* 338:1070-1072, 2009.

Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V, et al: Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 94:1923-1930, 2009.

Soares GM, Vieira CS, Matrins WP, et al: Increased arterial stiffness in nonobese women with polycystic ovary syndrome (PCOS) without comorbidities: one more characteristic inherent to the syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf)* 71:406-411, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 553-1 Efectos del tratamiento del cáncer en el desarrollo de amenorrea

	PROTOCOLO DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER	FACTORES DERIVADOS DE LA PACIENTE Y LA DOSIS	USO FRECUENTE	CONSIDERACIONES DE LA PLANIFICACIÓN DE LA FERTILIDAD
Riesgo elevado	Cualquier agente alquilante (p. ej., busulfano, carmustina, ciclofosfamida, ifosfamida, lomustina, melfalán, procarbazina) + radiación de cuerpo entero		Condicionado por TCMH para leucemias, linfomas, mielomas, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, coriocarcinoma	>70% de las mujeres desarrolla amenorrea tras el tratamiento. Cualquier tratamiento que contenga altas dosis de agentes alquilantes y/o la radiación abdominal, pélvica o del eje hipotalámico presenta un elevado nivel de riesgo de impacto gonadal y amenorrea inmediata. Se debe aconsejar a las pacientes acerca de la preservación de la fertilidad antes del tratamiento.
	Cualquier agente alquilante + radiación pélvica		Sarcomas ováricos	
	Ciclofosfamida total	5 g/m^2 en mujeres >40 años 7,5 g/m^2 en mujeres y jóvenes <20 años	Múltiples tumores: cáncer de mama, LNH, condicionado por TCMH	
	Protocolos que incluyen procarbazina: MOPP BEACOPP	>3 ciclos >6 ciclos	Linfoma de Hodgkin	
Riesgo intermedio	Protocolos que incluyen temozolomida o BCNU + radiación craneal		Tumor cerebral	Un 30-70% de las mujeres desarrolla amenorrea posterior al tratamiento. Los niveles menores de agentes alquilantes y/o radiación abdominal, pélvica o del eje hipotalámico reducen el riesgo de amenorrea inmediata, pero no eliminan el riesgo de daño gonadal. Se debe aconsejar a las pacientes acerca de la preservación de la fertilidad antes del tratamiento. En el caso del bevacizumab, el riesgo de amenorrea es intermedio, pero el resultado en la fertilidad es desconocido.
	Todas las dosis de radiación abdominal o pélvica	>6 Gy en mujeres adultas >10 Gy en jóvenes pospúberes >15 Gy en jóvenes prepúberes	Tumor de Wilms, neuroblastoma, sarcomas, linfoma de Hodgkin, ovárico	
	Dosis de radiación de cuerpo entero (RCE)		HSCT	
	Radiación craneal	>40 Gy	Tumor cerebral	
	Ciclofosfamida total	5 g/m^2 en mujeres de 30-40 años	Múltiples tumores, mama	
	AC para el cáncer de mama	×4 + paclitaxel o docetaxel en mujeres <40 años	Mama	
	Anticuerpos monoclonales, p. ej., bevacizumab		Colon, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cabeza y cuello, mama	
	$FOLFOX_4$		Colon	
	Protocolos que incluyen cisplatino		Cervical	
	Radiación abdominal/pélvica	10-15 Gy en jóvenes prepúberes 5-10 Gy en jóvenes pospúberes	Tumor de Wilms, neuroblastoma, tumores medulares, tumor cerebral, LLA o LNH recidivante	
Bajo riesgo	Protocolos que incluyen agentes no alquilantes o niveles bajos de agentes alquilantes (p. ej., ABVD, CHOP, COP; terapias multiagentes para la leucemia)		Linfoma de Hodgkin, LNH, leucemia	<30% de las mujeres desarrolla amenorrea tras el tratamiento. Es poco probable que estos tratamientos causen amenorrea inmediata con la dosificación estándar; sin embargo, se debe aconsejar a las pacientes sobre la posibilidad de riesgo de menopausia precoz. Las pacientes pueden desear considerar la preservación de la fertilidad antes o después del tratamiento.
	Protocolos para el cáncer de mama que incluyen ciclofosfamida (p. ej., CMF, CEF o CAF)	Mujeres <30 años	Mama	
	Antraciclina + citarabina		LMA	
Riesgo muy bajo/Sin riesgo	Terapias multiagentes que emplean vincristina		Leucemia, linfoma, cáncer de mama y de pulmón	
	Yodo radiactivo		Tiroides	
Desconocido	Anticuerpos monoclonales, p. ej., cetuximab, trastuzumab		Colon, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cabeza y cuello, mama	Insignificante al no tener efectos sobre la menstruación. Las pacientes deben ser aconsejadas acerca de la falta de datos concluyentes en relación con los efectos de estos fármacos sobre la reproducción; se deben discutir las opciones de preservación de la fertilidad.
	Inhibidores de la tirosina cinasa, p. ej., erlotinib, imatinib		Cáncer de pulmón de células no pequeñas, pancreático, LMC, TEGI	

Reproducido con autorización de Fertility Risks for Women © LIVESTRONG, marca registrada de la Fundación LIVESTRONG. http://www.livestrong.org/we-can-help/fertility-services/.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

OVARIOS

Quistes ováricos en la edad neonatal y pediátrica

Los folículos normales o los quistes ováricos fisiológicos se observan mediante la exploración ecográfica de los ovarios en todas las jóvenes sanas prepúberes. La mayoría de ellos presenta un diámetro <1 cm y no son patológicos. En el período neonatal, en las niñas asintomáticas, los quistes foliculares fisiológicos como resultado del estímulo estrogénico materno generalmente se resuelven de forma espontánea y pueden controlarse mediante ecografías seriadas. Las niñas que presentan una masa ovárica pueden estar asintomáticas, la masa puede detectarse de forma fortuita o durante una exploración de rutina. Otras niñas presentan dolor abdominal que puede ir acompañado de náuseas, vómitos, poliuria o retención de orina. La complicación más frecuente del quiste, la **torsión ovárica,** puede causar la pérdida del ovario (se ha observado autoamputación del ovario en el período antenatal). Se han realizado tratamientos exitosos mediante aspirado prenatal y laparoscopia posnatal. Los quistes grandes (>4-5 cm), los quistes con características complejas o cualquier quiste ovárico en niñas premenárquicas con signos o síntomas de estimulación hormonal asociados requieren una pronta valoración. La incidencia de los quistes ováricos aumenta de nuevo con la pubertad.

Quistes funcionales

Los quistes hemorrágicos son una etapa esperada del desarrollo folicular durante el ciclo menstrual. Normalmente se forma un folículo dominante que crece de tamaño. Después de la ovulación, el folículo dominante se convierte en un cuerpo lúteo que, si sangra, se denomina *cuerpo lúteo hemorrágico*. Pueden hacerse sintomáticos debido a su tamaño o a la irritación peritoneal causada por la sangre, y presentan una imagen compleja característica en la ecografía. Se debe mantener una actitud expectante a la espera de que se trate de un posible quiste funcional o hemorrágico. Generalmente, los quistes fisiológicos no superan los 5 cm de tamaño y se resuelven en el transcurso de 6-8 semanas como se observa en las ecografías posteriores. Se pueden administrar anticonceptivos orales monofásicos para suprimir el desarrollo folicular y prevenir la formación de otros quistes.

Teratomas

La neoplasia más frecuente en las adolescentes es el *teratoma quístico maduro (quiste dermoide).* La mayoría son benignos y contienen tejido maduro de origen ectodérmico (piel, pelo, glándulas sebáceas), mesodérmico o endodérmico. En ocasiones se observan dientes, cartílago y hueso bien formados. Con frecuencia, una calcificación en una radiografía abdominal es un signo de teratoma benigno. Estos tumores pueden ser asintomáticos y detectarse de forma fortuita, o pueden manifestarse como una masa o dolor abdominal (asociados a torsión o rotura). Si el componente principal dermoide es tejido tiroideo (estruma ovárico), clínicamente pueden presentarse con hipertiroidismo. Los teratomas benignos deben ser cuidadosamente extirpados, preservando todo el tejido ovárico normal que sea posible. La ooforectomía (y salpingo-ooforectomía) para esta lesión benigna son tratamientos excesivos. Durante la cirugía se deben valorar los dos ovarios, y ante cualquier duda relacionada con la naturaleza de la lesión, el tejido extirpado debe ser analizado por un anatomopatólogo. Se ha descrito una asociación de los tumores dermoides con elementos neurales y *encefalitis asociada a anticuerpos contra los receptores de la* N-*metil*-D-*aspartasa.* En algunas pacientes, la extirpación del tumor ovárico ha mejorado los síntomas neurológicos.

El *teratoma inmaduro* del ovario es un tumor infrecuente que representa <1% de los teratomas ováricos. En contraste con el teratoma quístico maduro, que se detecta con mayor frecuencia en la etapa reproductiva pero puede formarse a cualquier edad, el teratoma inmaduro presenta una incidencia de edad específica, apareciendo generalmente en la 1.ª y 2.ª década de la vida. Por definición, un teratoma inmaduro contiene elementos neurales inmaduros. Debido a que la lesión rara vez es bilateral en los dos ovarios, el tratamiento actual consiste en la salpingo-ooforectomía unilateral junto a una amplia búsqueda de implantes peritoneales.

Cistoadenomas

Los cistoadenomas serosos y mucinosos representan el segundo tumor ovárico benigno más frecuente. Estas lesiones quísticas pueden ser muy grandes y deben ser extirpadas con cuidado preservando el tejido ovárico normal potencialmente reproductivo en el futuro.

Endometriomas

La endometriosis es un síndrome definido por la presencia de tejido endometrial ectópico que se localiza habitualmente en la pelvis y el abdomen. Los síntomas clínicos principales en las adolescentes incluyen dolor menstrual intenso y pélvico. Los endometriomas (quistes de chocolate) se forman cuando los ovarios están implicados y son colecciones de sangre vieja y hemosiderina dentro de un quiste endometrial. En la ecografía presentan una típica imagen ecogénica homogénea, y son más frecuentes en mujeres adultas que en adolescentes. En las adolescentes, se recomienda tratamiento conservador (supresión de la ovulación y antiinflamatorios no esteroideos) y cistectomía ovárica preservando la mayor cantidad posible de ovario funcionante.

Enfermedad pélvica inflamatoria y abscesos tuboováricos

La enfermedad pélvica inflamatoria complicada por un absceso tuboovárico debe ser considerada en la adolescente sexualmente activa que presenta una masa anexial y dolor en la exploración (v. cap. 120). Habitualmente, estas pacientes presentan también fiebre con leucocitosis y dolor a la movilización cervical. El tratamiento consiste en la administración de antibióticos intravenosos. Si la lesión persiste o es refractaria a los antibióticos, debe considerarse el drenaje del absceso pélvico mediante radiología intervencionista.

Torsión anexial

Puede producirse la torsión anexial del ovario y/o de la trompa de Falopio en niñas o adolescentes con anejos normales o, con mayor frecuencia, con anejos agrandados por cambios quísticos (folicular, tubárico) o neoplasias ováricas (teratoma, cistoadenoma). Cuando se produce la torsión, primero se obstruye el flujo venoso, el ovario se inflama y se convierte en hemorrágico. Una vez que se interrumpe el flujo arterial, comienza la necrosis. Se desconoce durante cuánto tiempo el anejo torsionado permanece viable. Cuando una mujer presenta dolor agudo en la parte inferior del abdomen, tanto episódico como constante, y las pruebas de imagen muestran agrandamiento unilateral de un anejo, se debe considerar el diagnóstico de torsión anexial y actuar en consecuencia. Detectar flujo mediante el Doppler no descarta el diagnóstico de torsión. Si la sospecha clínica es alta, está justificada la intervención quirúrgica urgente (detorsión laparoscópica). Se recomienda la detorsión del anejo y controlar si es viable, extrayéndolo sólo si se confirma la no viabilidad de los tejidos necróticos. Se ha descrito la recuperación de la función ovárica tras la detorsión con un desarrollo folicular normal. La ooforopexia (plicatura) del anejo afectado y del contralateral sigue siendo una opción controvertida.

Carcinoma ovárico

El cáncer ovárico es muy infrecuente en las niñas; de todos los cánceres ováricos, sólo el 2% se diagnostica en pacientes menores de 25 años. Las tasas de incidencia de la Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) son ≤0,8/100.000 entre los 0 y los 14 años y de 1,5/100.000 entre los 15 y los 19 años. Los tumores de las células germinales son los más frecuentes y se originan a partir de las células germinales primordiales que luego se convierten en una serie de tumores heterogéneos que incluyen disgerminomas, teratomas malignos, tumores del seno endodérmico, carcinomas embrionarios, neoplasias de células mixtas y gonadoblastomas. Los teratomas inmaduros y los tumores del seno endodérmico son más agresivos que los disgerminomas y se presentan en una proporción significativamente mayor en chicas más jóvenes (menores de 10 años). Los tumores estromales de los cordones sexuales son más frecuentes en las adolescentes (tabla 553-2). Los marcadores tumorales como la α-fetoproteína, el antígeno carcinoembrionario y el antígeno CA 125 se utilizan también para establecer el diagnóstico y controlar el tratamiento (tabla 553-3).

El tratamiento es la extirpación quirúrgica seguida de quimioterapia posquirúrgica que generalmente incluye bleomicina, etopósido y cisplatino. En ocasiones se administra radioterapia en casos de recidiva en

booksmedicos.org

Tabla 553-2 Tumores ováricos malignos en niñas y adolescentes

TUMOR	SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES		
Disgerminoma	85%	10-20% bilateral Tumor ovárico maligno más frecuente Disgenesia gonadal/insensibilidad androgénica Sensible a la quimioterapia/radioterapia
Teratoma inmaduro	97-100%	Están presentes las 3 capas germinales
Tumor del seno endodérmico	80%	Casi siempre de gran tamaño (>15 cm) Cuerpos de Schiller-Duval
Coriocarcinoma	30%	Raro Puede similar un embarazo ectópico
Carcinoma embrionario	25%	Síntomas endocrinológicos (pubertad precoz) Muy maligno
Gonadoblastoma	100%	Amenorrea primaria Virilización Mosaicismo 45,X o 45,X/46,XY
TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES DEL ESTROMA		
Tumores estromales de las células de la granulosa juvenil	92%	Produce estrógenos Irregularidades menstruales Seudopubertad precoz isosexual Raramente cuerpos de Call-Exner
Tumor de células de Sertoli-Leydig	70-90%	Virilización en el 40% de los casos Produce testosterona
Tumores de células lipoideas	~80%	Raramente grupo heterogéneo con parénquima lleno de lípidos
Ginandroblastoma	90% o mayor	Raramente tumores mixtos de bajo grado que producen estrógenos o andrógenos

Tabla 553-3 Marcadores tumorales plasmáticos

TUMOR	CA-125	AFP	hCG	LDH	E2	T	INHIBIN	SIM	VEGF	DHEA
Tumor epitelial	+									
Teratoma inmaduro	+	+			+					+
Disgerminoma			+	+	+					
Tumor del seno endodérmico		+								
Carcinoma embrionario		+	+		+					
Coriocarcinoma			+							
Tumor mixto de células germinales		+	+	+						
Tumores de células de la granulosa	+				+		+	+		
Sertoli-Leydig						+	+			
Gonadoblastoma					+	+	+			+
Teca-fibroma									+	

AFP, α-fetoproteína; CA-125, antígeno carcinoembrionario 125; DHEA, dehidroepiandrostenediona; E2, estradiol; hCG, gonadotropina coriónica humana; LDH, lactato deshidrogenasa; SIM, sustancia inhibidora mülleriana; T, testosterona; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

los disgerminomas, pero no está incluida en el tratamiento de rutina. El estadiaje al inicio del tratamiento es de suma importancia. En casos raros, puede estar indicada una segunda exploración laparoscópica en las neoplasias con elementos teratomatosos o en los tumores que no se han resecado completamente.

Los **cánceres ováricos epiteliales** representan el 19% de las masas ováricas en la población pediátrica, y son malignos el 16%. Estos tumores se manifiestan casi exclusivamente después de la pubertad. Los síntomas que se observan más frecuentemente son dismenorrea, dolor y distensión abdominal, náuseas y vómitos y flujo vaginal. Los tumores con bajo potencial maligno son frecuentes en las adolescentes y representan el 30% de los cánceres ováricos epiteliales en este grupo de edad. Teniendo en cuenta la corta edad de esta población, si el ovario contralateral y el útero son normales, puede considerarse la posibilidad de conservarlos, aunque no sea lo habitual en las pacientes adultas. Los datos sugieren que, en las pacientes con la enfermedad en estadio temprano, enfocar el manejo mediante un estadiaje quirúrgico apropiado ofrece óptimos resultados. Las tasas de supervivencia global a los 5 años son aproximadamente del 73%. El número de embarazos a término y el uso de anticonceptivos orales disminuyen el riesgo de cáncer ovárico epitelial invasivo. Se debe considerar seriamente administrar anticonceptivos orales a largo plazo a una mujer joven con antecedentes familiares de cáncer de ovario que no tiene pensado quedarse aún embarazada, a causa de los beneficios preventivos.

ÚTERO

Los **rabdomiosarcomas** son el tipo más frecuente de sarcoma de tejido blando y aparecen en pacientes menores de 20 años (v. cap. 500). Se pueden desarrollar en cualquier órgano o tejido del cuerpo excepto en el hueso, y aproximadamente el 3% se origina en el útero o en la vagina. De los distintos subtipos histológicos, los rabdomiosarcomas embrionarios en el paciente de sexo femenino son más frecuentes en el tracto genital de bebés o niñas pequeñas. Son lesiones que crecen rápidamente y pueden provocar que el tumor sea expulsado a través del cuello uterino, con las consiguientes complicaciones como la inversión uterina o grandes pólipos cervicales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Se puede observar hemorragia vaginal irregular como otro síntoma clínico. Se definen histológicamente por la presencia de células mesenquimatosas musculoesqueléticas en distintos estadios de diferenciación entremezcladas con estroma mixoide. Las recomendaciones terapéuticas están basadas en protocolos coordinados por el Grupo de Estudio Intergrupal del Rabdomiosarcoma y consisten en un manejo pluridisciplinar que incluye radioterapia y quimioterapia. El tratamiento de primera línea incluye vincristina, adriamicina y ciclofosfamida con o sin radioterapia. Las tasas de resección en la actualidad son muy bajas; la quimioterapia con cirugía restrictiva ha permitido a muchas pacientes conservar su útero, lográndose excelentes tasas de supervivencia a largo plazo.

Los **leiomiosarcomas** y **leiomiomas** son extremadamente raros, y se presentan en menos de 2/10 millones de pacientes en el grupo de edad pediátrica/adolescente, a pesar de que sus números están aumentando en las pacientes pediátricas con SIDA. Por lo general, implican al bazo, pulmón o tracto gastrointestinal, pero también pueden originarse en el músculo liso uterino. Se piensa que la patogenia se correlaciona con el virus de Epstein-Barr (v. cap. 254). A pesar de que el tratamiento requiere la resección quirúrgica completa (y quimioterapia para los sarcomas), tienden a recidivar con frecuencia.

El sarcoma estromal endometrial y el adenocarcinoma endometrial del cuerpo uterino son extremadamente raros en las niñas y adolescentes, con un único caso descrito en la literatura. Un signo de presentación frecuente es una hemorragia vaginal no asociada con precocidad sexual. El tratamiento consiste en histerectomía con extirpación de los ovarios, seguida de radioterapia adyuvante y/o quimioterapia, en función de los hallazgos quirúrgicos.

VAGINA

El **sarcoma botrioide** es una variante del rabdomiosarcoma embrionario que aparece más frecuentemente en la vagina de las pacientes pediátricas. El sarcoma botrioide tiende a aparecer en la pared anterior de la vagina y se manifiesta como una lesión submucosa de apariencia similar a una uva; si se localiza en el cuello uterino, puede parecerse a un pólipo cervical o a una masa polipoide. Anteriormente, estas lesiones fueron tratadas mediante procedimientos exenterativos; se ha conseguido el mismo éxito con una cirugía menos radical (polipectomía, conización y escisión local) y quimioterapia adyuvante con o sin radioterapia. Parece ser eficaz una combinación de vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida. Los resultados dependen del tamaño del tumor, de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y del subtipo histológico. Las tasas de supervivencia a los 5 años para las pacientes con estadios clínicos I-IV fueron del 83%, el 70%, el 52% y el 25%, respectivamente.

La adenosis vaginal puede dar lugar al desarrollo de adenocarcinoma de células claras en la vagina de pacientes expuestas al dietilestilbestrol en el útero. Las mujeres embarazadas con riesgo de aborto ya no están expuestas al dietilestilbestrol, y por tanto son menos las niñas adolescentes y las mujeres jóvenes que corren el riesgo de padecer este infrecuente tumor.

El **tumor del seno endodérmico** es un tumor raro que aparece en la vagina de bebés. Esta enfermedad suele aparecer en niñas menores de 2 años y las tasas de supervivencia son bajas. El tratamiento consiste en una combinación de cirugía y quimioterapia. Pueden aparecer papilomas benignos en la vagina de las niñas, que provocan hemorragia vaginal. De forma muy rara, la hemorragia vaginal puede ser secundaria a leucemia o hemangioma.

VULVA

Cualquier lesión vulvar dudosa debe ser biopsiada y valorada histológicamente. Se han descrito en pacientes jóvenes lipoma, liposarcoma y melanoma maligno de la vulva. Probablemente la lesión más frecuente es el condiloma acuminado, asociado con el virus del papiloma humano (VPH) (v. cap. 266). Generalmente se establece el diagnóstico por la inspección visual. El tratamiento consiste en esperar la remisión espontánea, ácido tricloroacético tópico, crioterapia local, electrocauterización, escisión y ablación con láser. Algunos fármacos empleados para tratar lesiones de la piel en adultos no han sido aprobados para las niñas, incluida la aplicación de resina de podofilina, y la aplicación domiciliaria de imiquimod, podoflox y pomada de catequina.

CÉRVIX

El cribado del cáncer de cérvix se ha realizado con la citología mediante el test de Papanicolaou (Pap) y con el Sistema de Clasificación de Bethesda (tabla 553-4). Los avances en la investigación epidemiológica

Tabla 553-4 Manejo de las anomalías citológicas en adolescentes erróneamente diagnosticadas y adolescentes inmunocomprometidas <21 años

RESULTADO CITOLÓGICO	RECOMENDACIONES DE MANEJO	¿PRUEBA DEL VPH?	¿COLPOSCOPIA?
ASCUS	Repetir citología en 1 año	No	Tras 1 año de seguimiento si HGSIL o resultado mejor Tras 2 años de seguimiento si ASCUS persistente o mejor
LGSIL	Repetir citología en 1 año	No	Tras 1 año de seguimiento si HGSIL o resultado mejor Tras 2 años de seguimiento si ASCUS o mejor
HGSIL	Si la colposcopia no es satisfactoria o si CIN no está clasificado: escisión quirúrgica Si la colposcopia es satisfactoria: • Si no se observa CIN1-3: Pap y colposcopia cada 6 meses hasta que 2 resultados sean negativos. **Si persiste HGSIL sin observar CIN1-3, escisión quirúrgica a los 2 años** • Si CIN1: (protocolo ASCUS/LGSIL) • Si CIN2, CIN2-3: Pap o colposcopia cada 6 meses hasta que 2 resultados sean negativos, o también repetir biopsia al año, tratar si persiste a los 2 años • Si CIN3: escisión quirúrgica	No	Sí, inmediatamente
ASC-H o CGA	No existen recomendaciones específicas para las adolescentes; véanse las guías de la ASCCP para adultos No se aconseja la biopsia endometrial en las adolescentes	No	Sí, inmediatamente

Nota: la crioterapia y la ablación con láser son opciones terapéuticas válidas sólo cuando la biopsia demuestre una lesión CIN2+ y la valoración colposcópica sea satisfactoria.

ASCCP, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; ASC-H, cambios atípicos de las células escamosas, alto grado; ASCUS, cambios atípicos de las células escamosas de significado indeterminado; CGA, células glandulares atípicas; CIN, displasia cervical; HGSIL, displasia escamosa intraepitelial de alto grado; LGSIL, displasia escamosa intraepitelial de bajo grado; Pap, frotis de Papanicolaou.

booksmedicos.org

y en las técnicas moleculares han permitido la identificación del papel integral que desempeña el VPH en el desarrollo del cáncer de cérvix. El VPH se ha convertido en un importante factor en la interpretación de los resultados citológicos y en el manejo subsiguiente. El descubrimiento del VPH constituye un único objetivo en la prevención del cáncer de cérvix, con la población pediátrica y adolescente a la cabeza de su implementación. En la actualidad, están disponibles dos vacunas del VPH (bivalente VPH2 y tetravalente VPH4) para la protección contra el cáncer de cérvix, y la vacuna VPH4 también protege de las verrugas genitales y del cáncer de ano, vagina y vulva. Las vacunas del VPH ofrecen la mejor protección siempre que se administren las tres dosis antes de que la paciente sea sexualmente activa. El American Congress of Obstetrics and Gynecology recomienda la vacunación en todas las jóvenes y mujeres de 9-26 años, y el Advisory Committee On Immunization Practices (http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/index.html) recomienda la vacunación de rutina a las jóvenes de 11-12 años con 3 dosis de la vacuna del VPH tetravalente comenzando a la edad de 9 años. Está indicado actualizar la vacunación en jóvenes y mujeres de 13-26 años que no han sido completamente vacunadas. Las mujeres deben ser vacunadas sobre todo si mantienen una vida sexual activa; lo ideal es la vacunación previa a mantener las relaciones. No es necesario realizar la prueba de Papanicolau ni la detección del ADN del VPH o de anticuerpos contra el VPH antes de la vacunación. El American Congress of Obstetrics and Gynecology recomienda que el cribado del cáncer de cérvix de las mujeres que han sido inmunizadas contra el VPH16 y VPH18 sea el mismo que el efectuado en mujeres no inmunizadas y debe seguir exactamente el mismo proceso.

La población adolescente presenta un desafío único para la detección del cáncer cervical debido a la alta prevalencia del VPH. En las adolescentes de 15-19 años se han descrito tasas de incidencia acumulada de VPH tras el inicio de la actividad sexual del 17% al año y del 35,7% a los 3 años. En correlación con la historia natural de la infección por VPH, más del 90% de las lesiones intraepiteliales de bajo grado remite en este grupo de edad, dando una baja significancia clínica a la presencia del VPH en esta población. La incidencia global de una lesión de alto grado en la prueba de Papanicolau en la población adolescente sigue siendo baja (0,7%); el cáncer cervical es infrecuente en este grupo de edad. En Estados Unidos, la revisión de las estadísticas del Surveillance, Epidemiology, and End Results 1975-2006 publicada por el National Cancer Institute describe una incidencia de cáncer cervical invasivo del 0,1/100.000 en pacientes de 15-19 años, sin ningún caso descrito antes de los 15 años; el Canadian Cancer Registry ha descrito tasas similares (≤0,3 casos por 100.000 mujeres de 15-19 años). Por tanto, está desaconsejada la colposcopia en caso de anomalías citológicas menores en este grupo de edad, ya que no aportará beneficios clínicos.

Las guías de la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology y del American College of Obstetricians and Gynecologists recomiendan que las adolescentes sean tratadas de forma conservadora, y no se les debe realizar la prueba de Papanicolau hasta los 21 años, independientemente de la edad de inicio de las relaciones sexuales. Si se realiza la prueba del VPH, los resultados deben ser ignorados. Sin embargo, las adolescentes inmunocomprometidas sexualmente activas (pacientes VIH-positivas o con trasplante de órganos) deben someterse dos veces a la prueba dentro del 1.er año tras el diagnóstico y a continuación anualmente. La tabla 553-4 muestra las recomendaciones para el manejo de los resultados citológicos anormales en las adolescentes cribadas erróneamente y las adolescentes inmunocomprometidas sexualmente activas sometidas al cribado. *No* se recomienda el cribado rutinario del cáncer de cérvix en la población total adolescente (menores de 21 años).

En vista de estas recomendaciones, los protocolos clínicos que indican que las adolescentes deben someterse a la prueba de Papanicolau antes de recibir anticonceptivos deben ser reconsiderados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **554**

Anomalías vulvovaginales y müllerianas

Natalia M. Grindler y Amber R. Cooper

EMBRIOLOGÍA

La diferenciación celular, la elongación de los conductos, la fusión, la reabsorción, la canalización y la muerte celular programada están todas involucradas en la secuencia de eventos que suceden en el embrión en desarrollo y en el feto temprano para crear un sistema reproductor normal. Multitud de anomalías gonadales, müllerianas y/o vulvovaginales pueden ser el resultado de la interrupción de la intrincada secuencia o funciones de cualquiera de estos procesos durante la formación del sistema reproductor (tabla 554-1). Todos los factores genéticos, epigenéticos, enzimáticos y ambientales desempeñan un papel en el proceso (tabla 554-2).

La diferenciación sexual fenotípica, sobre todo durante la formación de los sistemas vulvovaginal y mülleriano, se determina por influencias genéticas (46,XX), gonadales y hormonales (v. cap. 582). El sexo genético del embrión se determina en la fecundación cuando los pronúcleos de los gametos se fusionan. Las células germinales primordiales (oogonias o espermatogonias) migran desde el saco vitelino hasta las crestas gonadales. Las gónadas primitivas son indistinguibles hasta aproximadamente la 7.ª semana de desarrollo. El desarrollo gonadal determina la progresión o regresión de los conductos genitales y la posterior producción hormonal, y, por tanto, los genitales externos. Se cree que las zonas críticas en la región SRY (región determinante del sexo en el cromosoma Y) son los factores que dirigen el desarrollo de un testículo desde una gónada primitiva, así como la espermatogénesis. El testículo comienza a desarrollarse entre la 6.ª y la 7.ª semana de gestación, primero con las células de Sertoli seguido por las células de Leydig, y la producción de testosterona comienza alrededor de la 8.ª semana de gestación. El aparato genital empieza a diferenciarse más tarde que las gónadas. La diferenciación de los conductos de Wolff comienza con un aumento de testosterona y la acción local de ésta activa el desarrollo de los epidídimos, de los conductos deferentes y de la vesícula seminal. Además, los conductos genitales masculinos y las estructuras genitales externas dependen de la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona.

En un embrión 46,XX, la diferenciación sexual femenina se produce aproximadamente 2 semanas después de la diferenciación gonadal en el varón. Debido a que los ovarios se desarrollan antes y por separado de los conductos de Müller, las mujeres con anomalías de los conductos müllerianos suelen tener unos ovarios y una producción de hormonas esteroideas normales. La regresión de los conductos de Wolff es el resultado de

Tabla 554-1 Anomalías müllerianas frecuentes

ANOMALÍA	DESCRIPCIÓN
Hidrocolpos	Acumulación de secreción mucosa o no sanguinolenta en la vagina
Hemihematometra	Segmento atrésico de la vagina con acumulación de secreción menstrual
Hidrosálpinx	Acumulación de secreción serosa en la trompa de Falopio que a menudo da como resultado final un piosálpinx
Útero didelfo	Dos cuellos uterinos, cada uno asociado a un cuerno uterino
Útero bicorne	Un cuello uterino asociado a dos cuernos uterinos
Útero unicorne	Resultado del fallo en el descenso de un conducto mülleriano

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases: HPV vaccine recommendations, *Pediatrics* 129:602-605, 2012.

American Cancer Society: Learn about cancer: cervical cancer. Available at: http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/index.

American College of Obstetricians and Gynecologists: Committee on Adolescent Health Care: ACOG Committee Opinion No. 436: evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in adolescents, Obstet Gynecol 113(6):1422-1425, 2009.

American Social Health Association: HPV and Cervical Cancer Prevention Resource Center. Available at: http://www.ashastd.org/std-sti/hpv/html.

Amies Oelschlager AM, Sawin R: Teratomas and ovarian lesions in children, *Surg Clin North Am* 92(3):599-613, 2012, viii.

Anders JF, Powell EC: Urgency of evaluation and outcome of acute ovarian torsion in pediatric patients, *Arch Pediatr Adolesc Med* 159:532-535, 2005.

Breech LL, Hillard PJA: Adnexal torsion in pediatric and adolescent girls, *Curr Opin Obstet Gynecol* 17:483-489, 2005.

Cass DL: Ovarian torsion, *Semin Pediatr Surg* 14:86-92, 2005.

Centers for Disease Control and Prevention: Cancer Prev Control. Available at: http://www.cdc.gov/cancer.

Centers for Disease Control and Prevention: Human papillomavirus (HPV). Available at: http://www.cdc.gov/hpv/.

Centers for Disease Control and Prevention: Vaccines and immunizations: HPV vaccination: human papillomavirus (HPV). Available at: http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv/default.htm.

Choudhary A, Spigland N, Poppas D, et al: Vaginal bleeding leading to incidental diagnosis of ovarian torsion in an infant with 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia, *J Pediatr* 162:432-433, 2013.

Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, et al: Timing of menarche among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study, *Pediatr Blood Cancer* 50:854-858, 2008.

da Silva BB, Dos Santos AR, Bosco Parentes-Vieira J, et al: Embryonal rhabdomyosarcoma of the uterus associated with uterine inversion in an adolescent: a case report and published work review, *J Obstet Gynaecol Res* 34:735-738, 2008.

da Silva KS, Kanumakala S, Grover SR, et al: Ovarian lesions in children and adolescents—an 11-year review, *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:951-957, 2004.

Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al: Anti–NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies, *Lancet Neurol* 7:1091-1098, 2008.

Enriquez G, Duran C, Toran N, et al: Conservative versus surgical treatment for complex neonatal ovarian cysts: outcomes study, *AJR Am J Roentgenol* 185: 501-508, 2005.

Fallat ME, Hutter J: Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer, *Pediatrics* 121:e1461-e1469, 2008.

Focseneanu MA, Omurtag K, Ratts VS, et al: The auto-amputated adenexa: a review of findings in a pediatric population, *J Pediatr Gynecol* 26:305-313, 2013.

Green DM, Sklar CA, Boice JD, et al: Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: Results from the childhood cancer survivor study, *Clin Oncol* 27:2374-2381, 2009.

Gruessner SE, Omwandho CO, Dreyer T, et al: Management of stage I cervical sarcoma botryoides in childhood and adolescence, *Eur J Pediatr* 163:452-456, 2004.

Guthrie BD, Adler MD, Powell EC: Incidence and trends of pediatric ovarian torsion hospitalizations in the United States, 2000-2006, *Pediatrics* 125:532-538, 2010.

Koularis CR, Penson RT: Ovarian stromal and germ cell tumors, *Semin Oncol* 36:126-136, 2009.

Lee SJ, Schover LR, Patridge AH, et al: American society of clinical oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients, *J Clin Oncol* 24: 1-14, 2006.

Menczer J: Conservative fertility-sparing surgical treatment of invasive epithelial ovarian cancer: when is it acceptable? *Isr Med Assoc J* 15(2):116-120, 2013.

National Cancer Institute: SEER Cancer Statistics Review 1975–2006. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/index.html.

National Cancer Institute: Surveillance, epidemiology and end results. Available at: http://seer.cancer.gov/.

Orbak Z, Kantarci M, Yildirim ZK, et al: Ovarian volume and uterine length in neonatal girls, *J Pediatr Endocrinol Metab* 20:397-403, 2007.

The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology: Mature oocyte cryopreservation: a guideline, Fertil Steril 99:37-43, 2013.

Stepanian M, Cohn DE: Gynecologic malignancies n adolescents, *Adolesc Med* 15:549-568, 2004.

Wright TC Jr, Massad S, Dunton CJ, et al: 2006 consensus guideline for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests, *Am J Obstet Gynecol* 197:346-355, 2007.

Yin X, Wu T, Yan Y, et al: Treatment for leiomyosarcoma and leiomyoma in children with HIV infection, *Cochrane Database Syst Rev* (5):CD007665, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 554-2 Alteraciones hereditarias asociadas con anomalías müllerianas

TIPO DE HERENCIA	ALTERACIÓN	ANOMALÍA MÜLLERIANA ASOCIADA
Autosómica dominante	Camptobraquidactilia Mano-pie-genital	Septo vaginal longitudinal Fusión mülleriana incompleta
Autosómica recesiva	McKusick-Kaufman Johanson-Blizzard Anomalías renal-genital-oído medio Síndrome de Fraser Síndrome de la hernia uterina	Septo vaginal transverso Septo vaginal longitudinal Atresia vaginal Fusión mülleriana incompleta Derivados del conducto mülleriano persistentes
Poligénica/multifactorial	Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser	Aplasia mülleriana
Ligada al X	Síndrome de la hernia uterina	Derivados del conducto mülleriano persistentes

la falta de producción de testosterona gonadal local, y la persistencia de los **conductos de Müller** (o paramesonéfricos) es el resultado de la falta de producción de **hormona antimülleriana** (o sustancia inhibidora mülleriana). Los conductos de Müller siguen diferenciándose en las trompas de Falopio, en el útero y en la parte superior de la vagina sin interferencia de la hormona antimülleriana. Existen complejas interacciones tempranas entre los conductos mesonéfricos, paramesonéfricos y metanéfricos en el desarrollo embrionario, y el desarrollo normal del sistema mülleriano depende de dicha interacción. Si este proceso se interrumpe, en el momento de la exploración de la mujer se detectan con frecuencia anomalías conjuntas müllerianas y renales. La diferenciación a lo largo de la vida de la mujer suele ser a menudo una *ruta predeterminada,* pero se trata de un proceso extremadamente complejo regulado por la ausencia, presencia o compensación de niveles de numerosos productos genéticos (p. ej., genes *SRY, SF-1, WTI, SOX9, Wnt-4, GATA4, DAX-1, BMP4, HOX*) y sigue siendo no del todo comprendido.

Hacia la 10.ª semana de gestación, las porciones caudales de los conductos de Müller se fusionan en la línea media para formar el útero, el cuello uterino y la parte superior de la vagina, en una estructura en forma de Y formando las dos patas superiores de la Y las trompas de Falopio primordiales. Inicialmente, los conductos de Müller son cordones sólidos que se canalizan gradualmente a medida que crecen a lo largo de los conductos mesonéfricos y los cruzan ventralmente, y se fusionan en la línea media. Los conductos mesonéfricos se abren caudalmente en el seno urogenital y los conductos de Müller contactan con la pared dorsal del seno urogenital, donde la proliferación de las células en el punto de contacto forma el tubérculo de Müller. Las células situadas entre el tubérculo de Müller y el seno urogenital siguen proliferando para formar la placa vaginal. Al mismo tiempo que se fusionan los conductos müllerianos en la línea media, las paredes medias comienzan a degradarse produciéndose la reabsorción para formar la cavidad central del canal uterovaginal. Se piensa que la reabsorción del tabique uterino se produce en una dirección caudocefálica y se completa aproximadamente hacia la 20.ª semana de gestación. Esta teoría ha sido analizada debido a que algunas anomalías no encajan en el sistema de clasificación estándar. Es posible que la reabsorción septal comience en algún punto medio y continúe en ambas direcciones. Alrededor de la 16.ª semana de gestación, las células centrales de la placa vaginal se descaman produciéndose la reabsorción y formándose la luz vaginal. Inicialmente, la luz de la vagina está separada del seno urogenital por una fina membrana himeneal. La membrana himeneal sufre una apoptosis y una reabsorción central y generalmente se perfora antes del nacimiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Las **anomalías de Müller** pueden incluir anomalías parciales o completas de las trompas de Falopio, el útero, la cérvix y la vagina (fig. 554-1). Es difícil establecer estimaciones verdaderas de prevalencia debido a la variedad de presentaciones y la naturaleza asintomática de algunas de las anomalías. Las técnicas de imagen han contribuido de forma significativa en el diagnóstico de anomalías uterovaginales, lo que ha permitido describirlas y detectar combinaciones adicionales de anomalías. La mayoría de autores estima que las anomalías de Müller están

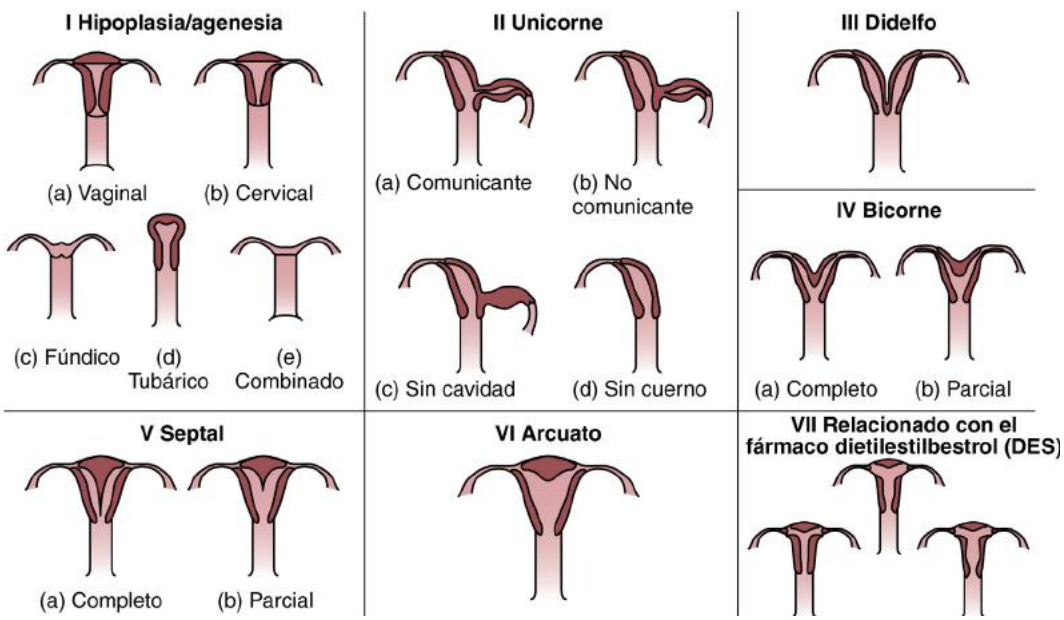

Figura 554-1 Sistema de clasificación de las anomalías de los conductos müllerianos desarrollado por la American Fertility Society. *(De Gholoum S, Puligandla PS, Hui T, y cols: Management and outcome of patients with combined vaginal septum, bifid uterus, and ipsilateral renal agenesis [Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome].* J Pediatr Surg *41:987–992, 2006, fig. 3.)*

booksmedicos.org

presentes en el 2-4% de la población femenina. La incidencia aumenta en las mujeres con un historial de abortos o infertilidad: el 5-10% de las mujeres infértiles sometidas a histerosalpingograma, el 5-10% de las mujeres con abortos recurrentes y el 25% o más de las mujeres con abortos tardíos y/o partos prematuros presentan defectos müllerianos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las anomalías vulvovaginales y müllerianas pueden manifestarse en varios momentos de la vida de la mujer: desde la infancia y adolescencia hasta la edad adulta (v. tabla 554-1). La mayoría de las malformaciones genitales externas se manifiestan al nacimiento y, a menudo, incluso son sutiles desviaciones de lo normal en un recién nacido varón o mujer que se detectan durante la exploración. Las anomalías estructurales del aparato reproductor pueden verse al nacimiento o se pueden detectar en la menarquia o en cualquier otro momento durante la vida reproductiva de la mujer. Algunas anomalías müllerianas son asintomáticas, mientras que otras pueden causar problemas ginecológicos, obstétricos o de infertilidad.

Las manifestaciones clínicas y los tratamientos dependen del tipo específico de anomalía mülleriana y son muy variados. Se puede observar una masa pélvica, que puede producir síntomas o no. Una masa abultada en el introito o dentro de la vagina indica una **obstrucción del tracto de salida** completa o parcial. Una adolescente puede presentar dolor pélvico asociado con amenorrea primaria o varios meses después de la menarquia. Las pacientes también pueden estar asintomáticas hasta que presentan un aborto involuntario o un parto prematuro. Cuando la sintomatología es aguda, puede ser necesario un tratamiento urgente. La obstrucción puede ser el resultado de una serie de distintas anomalías, que incluyen un **himen imperforado,** un **septo vaginal transverso** y un **cuerno rudimentario no comunicante.** A medida que se acumula el flujo menstrual próximo a la obstrucción, se va formando un **hematocolpos** y una **hematometra** que producen dolor cíclico o una masa pélvica.

La presentación prenatal o neonatal del hidrometrocolpos de la obstrucción vaginal distal produce una acumulación de secreción en la vagina y en el útero y se presenta como una masa en el abdomen inferior asociada o no con una obstrucción aguda del tracto urinario. El **hidrometrocolpos junto polidactilia** puede ser el resultado de 2 alteraciones: síndrome de McKusick-Kaufman (que asocia enfermedad cardíaca congénita) y el síndrome de Bardet-Biedl (con obesidad, trastornos del aprendizaje, retinitis pigmentaria, anomalías renales). Ambos son trastornos de herencia autosómica recesiva.

Las pacientes adolescentes pueden presentar una obstrucción aguda del tracto de salida debido a una anomalía mülleriana, que requiere una valoración urgente y tratamiento quirúrgico. Un pequeño porcentaje de jóvenes presenta una retención urinaria concomitante debida a un ángulo uretral alterado o a una presión en el plexo sacro. La dificultad urinaria y los síntomas de vaciado incompleto pueden estar presentes antes del dolor abdominopélvico debido a la obstrucción en una paciente de cualquier edad.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Se han empleado muchos estudios radiográficos, en ocasiones en combinación, para establecer el diagnóstico, incluidas la ecografía, el histerosalpingograma, la ecohisterografía (ecografía con infusión salina) y la RM. La laparoscopia y la histeroscopia constituían el patrón estándar para la valoración de las anomalías müllerianas, pero en la actualidad la prueba principal puede ser la RM debido a que no es invasiva y a sus capacidades de alta calidad. La RM es la técnica de imagen más sensible y específica empleada para la valoración de las anomalías müllerianas, ya que se pueden obtener imágenes de casi todas las estructuras reproductoras, del flujo sanguíneo, de los contornos externos, de la zona de unión mediante imágenes ponderadas en T2, de otras anomalías asociadas renales o de otro tipo. La RM presenta también una buena correlación con los hallazgos quirúrgicos gracias a sus capacidades multiplanares y a su alta resolución espacial. La ecografía tridimensional es otra herramienta útil en el diagnóstico y puede ser superior a la ecografía tradicional pélvica y al histerosalpingograma. Los resultados de la ecografía tridimensional y de la RM son muy concordantes en el diagnóstico de malformaciones uterinas. Es importante valorar el contorno externo del útero para distinguir los diferentes tipos de anomalías uterinas. Con frecuencia requiere una combinación de modalidades radiológicas para valorar la cavidad uterina, el contorno externo y la posible permeabilidad de las trompas. Puede ser necesario establecer el diagnóstico mediante laparoscopia o histeroscopia en función de la presentación de la anomalía, pero cada vez se emplean menos gracias al desarrollo de la RM y de otras técnicas de imagen.

El diagnóstico de las anomalías müllerianas debe incluir una exploración física, una ecografía pélvica, en ocasiones una RM, y valoraciones renales y esqueléticas para detectar anomalías asociadas. Las anomalías renales se han cifrado en un 30-40% y las anomalías esqueléticas, en el 10-15% de las pacientes con anomalías müllerianas. Se detecta agenesia renal unilateral en el 15% de las pacientes. Las anomalías esqueléticas más frecuentes son vertebrales. Las pacientes normalmente presentan un cariotipo femenino normal (46,XX), pero se han descrito numerosas segregaciones familiares y mutaciones genéticas y/o cariotipos anormales (v. tabla 554-2). Alrededor del 5-8% de las pacientes con anomalías müllerianas congénitas presenta cariotipos anormales. La mayoría de las malformaciones son esporádicas, con un mecanismo poligénico y una etiología multifactorial.

ANOMALÍAS UTERINAS

El desarrollo anómalo del útero puede ser simétrico o asimétrico y/o provocar o no obstrucción. Las pacientes pueden presentar amenorrea primaria o ciclos menstruales irregulares o regulares. Puede detectarse una masa pélvica asintomática o dismenorrea. Tanto en adolescentes como en mujeres adultas, el aborto puede ser el primer indicio de una anomalía uterina. El tratamiento es altamente específico de la anomalía específica.

ÚTERO TABICADO

Un **septo uterino** es la anomalía mülleriana más frecuente, ya que representa un poco más de la mitad de todas ellas, y es la anomalía estructural uterina más frecuente. Tras la fusión de los 2 conductos müllerianos en la línea media, puede producirse una reabsorción para unificar las cavidades endometriales; un fallo en este proceso origina un cierto grado de septo uterino. Puede variar en longitud justo desde debajo del fondo uterino hasta más allá del cuello, en función de la cantidad de reabsorción caudal. Un **útero tabicado** presenta un contorno externo normal, lo que lo distingue de un útero bicorne o didelfo. Una RM puede servir para diferenciar un septo de predominio fibroso de un septo muscular o miometrial. Como un septo puede estar pobremente vascularizado, el útero tabicado es la anomalía que se asocia más frecuentemente con el aborto, así como con otros resultados adversos del embarazo. Se recomienda generalmente realizar una metroplastia histeroscópica (escisión septal) en el contexto de un aborto previo. Existe todavía controversia respecto a si una mujer debe ser sometida a dicho procedimiento quirúrgico sin haber tenido un aborto previo. La corrección del tabique uterino mejora el pronóstico de las pacientes con antecedentes de situaciones obstétricas adversas (p. ej., abortos espontáneos, parto pretérmino). La longitud del tabique no tiene por qué estar correlacionada con la frecuencia o aparición de embarazos problemáticos. Es extremadamente importante diferenciar con precisión el útero bicorne del útero tabicado para establecer estrategias terapéuticas eficaces y seguras.

Útero bicorne

Ambos conductos de Müller se desarrollan y alargan de forma anómala, pero no se fusionan completamente en la línea media. La vagina y el orificio cervical externo son normales, pero la extensión de la división de las dos cavidades endometriales varía en función de la extensión de la fusión errónea entre el cérvix y el fondo uterino. El útero bicorne se asocia también con un aumento de parto prematuro, presentaciones fetales anómalas y abortos. Esta anomalía representa aproximadamente el 10-20% de las anomalías müllerianas y un significativo porcentaje de anomalías uterinas.

Útero unicorne y cuernos rudimentarios

Un **útero unicorne** es el resultado de la creación normal de una trompa de Falopio, útero funcional, cérvix y vagina a partir de 1 conducto mülleriano. El otro lado no se desarrolla, lo que da como resultado la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ausencia del conducto de Müller contralateral o un cuerno rudimentario. En el 30-40% de los casos se asocia con anomalías renales. Si se identifica un cuerno rudimentario, es importante determinar si existe endometrio funcional (generalmente con imágenes de RM ponderadas en T2). Alrededor de dos tercios de los cuernos rudimentarios no son comunicantes, y algunos presentan una banda fibrosa que conecta las 2 estructuras. Los cuernos rudimentarios también pueden comunicarse con el útero contralateral. Un óvulo fecundado puede implantarse y desarrollarse dentro de un cuerno rudimentario. Estos embarazos son incompatibles con una gestación normal y la rotura del cuerno podría llegar a ser mortal. La rotura suele producirse en una etapa más tardía de la gestación que en el embarazo ectópico y la hemorragia es grave. Las pacientes con cuernos rudimentarios con endometrio funcional también pueden presentar dolor por el acúmulo de reglas. Debido a que el otro cuerno presenta un tracto de salida normal, estas pacientes presentan dolor y no amenorrea primaria. Los embarazos en un útero bicorne se asocian con un aumento del trabajo de parto y parto pretérmino, presentaciones fetales anómalas y abortos.

Útero didelfo

Un **útero didelfo** es el resultado de un fallo completo de la fusión y representa el 5% de las anomalías müllerianas. Existen 2 trompas de Falopio, 2 cavidades uterinas completamente separadas, 2 cuellos uterinos y con frecuencia 2 canales vaginales o 2 canales parciales originados por un septo vaginal longitudinal asociado (75% de los casos). Debe valorarse la presencia de anomalías renales ya que también son frecuentes. A veces, el septo longitudinal se adhiere a 1 pared lateral y obstruye 1 lado de la vagina (o hemivagina). La combinación de útero didelfo, hemivagina obstruida y agenesia renal ipsilateral constituye una variante del amplio espectro de anomalías müllerianas conocido como **síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich** o **síndrome de hemivagina obstruida y anomalía renal ipsilateral** en la literatura. Las adolescentes con esta alteración presentan generalmente dolor abdominal poco después de la menarquia. A pesar de que puede existir un riesgo de resultados adversos en el embarazo en un útero didelfo (parto prematuro, presentaciones fetales anómalas), los resultados globales del embarazo son habitualmente buenos y se asocian con un menor riesgo que en las demás anomalías uterinas.

Útero arcuato

Un **útero arcuato** es una cavidad uterina con un pequeño septo en la línea media, debido a la falta de una pequeña cantidad de reabsorción, y en ocasiones una pequeña hendidura en el fondo uterino. Un útero arcuato puede representar una variedad de lo normal en lugar de una anomalía mülleriana. Los resultados adversos del embarazo son raros y la corrección quirúrgica no está justificada.

Anomalías uterinas en pacientes expuestas al dietilestilbestrol

La exposición intrauterina al dietilestilbestrol (DES) se asocia con un incremento del riesgo de desarrollar anomalías uterinas y adenocarcinoma de células claras de vagina y cérvix. Se empleó el DES para prevenir el parto prematuro, pero se suspendió su uso en 1971. Comúnmente se han observado características uterinas asociadas con exposición al DES como las siguientes: útero en forma de T, hipoplasia cervical, irregularidades en las trompas de Falopio, contorno del endometrio festoneado o de forma irregular, bandas constrictoras y otras. El DES suprime y/o altera los genes *Wnt* y *HOX* en los ratones, y, por tanto, puede afectar a la expresión de genes en el desarrollo del conducto de Müller, originando anomalías uterinas, adenosis vaginal y potencialmente un carcinoma.

Tratamiento

El tratamiento depende de la anomalía específica. La resección quirúrgica histeroscópica está ampliamente recomendada para los septos uterinos. Si un útero tabicado se extiende a través del canal cervical, muchos optan por no tocar esta porción cervical del septo ya que puede afectar en un futuro a la funcionalidad uterina, a pesar de que las incisiones se han realizado sin incidentes en el seguimiento de los casos descritos. La mayoría apoyaría la realización de la incisión en un septo uterino en el contexto clínico de un aborto, pero otros defenderían la metroplastia profiláctica en caso de que no existan antecedentes de aborto involuntario, especialmente antes de la fecundación in vitro.

Un cuerno no comunicante con endometrio funcional debe ser resecado para mejorar la calidad de vida o prevenir futuras complicaciones; las opiniones varían en cuanto a si está justificada la resección de un cuerno comunicante o de un cuerno sin endometrio funcional. Cualquier resección quirúrgica de un cuerno rudimentario requiere una cuidadosa técnica quirúrgica con el fin de proteger la irrigación del ovario ipsilateral y el miometrio del útero unicorne restante.

Aunque en el pasado se había defendido la metroplastia en los úteros didelfo y bicorne, y con antecedentes de malos resultados obstétricos, en la actualidad, la mayoría de los médicos piensa que no existe suficiente evidencia para defender un procedimiento tan complicado. Cualquier obstrucción del tracto de salida debe ser corregida; puede precisar la realización de una ventana vaginal o la escisión de un septo hemivaginal.

ANOMALÍAS VAGINALES

Anomalías del himen

Un **himen imperforado** es la anomalía obstructiva más frecuente, y se han descrito casos familiares. Su incidencia más frecuentemente descrita es de aproximadamente 1 por 1.000. En el período del recién nacido y de la primera infancia, puede diagnosticarse por la presencia de una membrana abultada provocada por un mucocolpos originado por la estimulación estrogénica materna de la mucosa vaginal. Eventualmente se puede reabsorber si no es demasiado grande o sintomático. Más frecuentemente se diagnostica en el momento de la menarquia, cuando se acumula el flujo menstrual. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son una membrana abultada negro-azulada, dolor, amenorrea primaria y caracteres sexuales secundarios normales. Según los casos, las pacientes pueden presentar dolor abdominal cíclico o una masa pélvica. Se han descrito otras anomalías del himen. Un himen normal puede presentar distintas configuraciones (anular, creciente). Algunas membranas himeneales no sufren una reabsorción o perforación completas, lo que origina un himen microperforado, cribiforme o un himen en forma de septo. La edad de detección varía en los bebés y niñas, pero con frecuencia las anomalías del himen se descubren después de la menarquia cuando a la adolescente le resulta difícil usar tampones, por lo que está indicada la resección.

Ausencia congénita de vagina y síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

La **agenesia** o **atresia vaginal** es el resultado del fallo de canalización de la placa vaginal. En la exploración física aparece como una vagina muy acortada, a veces denominada *hoyuelo vaginal*. La agenesia vaginal aislada (parcial) afecta a un área de la aplasia localizada entre la porción distal de la vagina y la vagina superior normal, el cérvix y el útero. De entrada, se puede confundir con un septo transverso bajo o con un himen imperforado, y por tanto es fundamental delimitar claramente la anomalía antes de iniciar una reparación quirúrgica. También se puede manifestar con un dolor cíclico y una masa abultada justo después de la menarquia. La reparación y reconstrucción quirúrgicas son complicadas y distintas para cada paciente, por lo que deben ser valoradas por varios especialistas.

Con frecuencia coexisten la agenesia uterina y vaginal debido a su estrecha relación durante el desarrollo, cuando en el proceso hay un fallo temprano en el desarrollo de los conductos de Müller. La causa más frecuente de agenesia vaginal es el **síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser,** con una incidencia descrita de 1 por 4.000-10.000 nacimientos femeninos. Después de la disgenesia gonadal, la agenesia mülleriana es la segunda causa más frecuente de amenorrea primaria. La causa es desconocida y probablemente su etiología sea multigénica y multifactorial. El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser se caracteriza por amenorrea primaria, vulva normal, anomalías uterinas (generalmente aplasia o agenesia), trompas de Falopio poco marcadas, ovarios normales, cariotipo y fenotipo femeninos normales y otras anomalías asociadas (las más frecuentes son renales y esqueléticas). La vagina está ausente por completo o aparece como una pequeña apertura con hoyuelos. Aunque la mayoría de las pacientes con agenesia

booksmedicos.org

mülleriana presenta pequeños bulbos müllerianos rudimentarios, aproximadamente un 2-7% de las pacientes pueden tener un endometrio activo dentro de estas estructuras uterinas. Con frecuencia estas pacientes presentarán dolor pélvico cíclico. Suele ser necesaria la RM para determinar si hay algún pequeño remanente uterino (a menudo localizado en la pared pélvica o cerca de los ovarios y suele ser sólo un pequeño remanente fibromuscular) y para delimitar claramente la anomalía. La laparoscopia no es necesaria para diagnosticar la agenesia mülleriana, pero puede resultar útil en el tratamiento de los cuernos uterinos rudimentarios, en particular cuando, por dolor pélvico, está indicada la eliminación de las estructuras uterinas obstruidas o de la endometriosis asociada. La ausencia de la vagina y del útero presenta significativas implicaciones anatómicas, fisiológicas y psicológicas para la paciente y su familia. Cualquier diagnóstico de agenesia mülleriana también debe ser diferenciado de la insensibilidad a los andrógenos (feminización testicular); el cariotipo, los niveles plasmáticos de testosterona y la distribución del vello púbico suelen servir para hacer la distinción entre las dos.

Asociadas al síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser aparecen lesiones que afectan a otros sistemas orgánicos. Las más frecuentes son las anomalías del tracto urinario (15-40%), detectándose primariamente una ausencia unilateral de riñón, un riñón en herradura o pélvico y anomalías esqueléticas (5-10%), que afectan inicialmente al desarrollo vertebral pero también se pueden incluir deficiencias auditivas.

Septo vaginal longitudinal

El **septo vaginal longitudinal** representa un fallo de la canalización completa de la vagina. Ocurre a menudo en presencia de anomalías uterinas como se ha visto anteriormente.

Septo vaginal transverso (defectos de la fusión vertical)

Los defectos de la fusión vertical pueden originar un septo transverso que puede estar imperforado y asociado con hematocolpos o hematometra en las adolescentes, o con mucocolpos en las bebés. Son anomalías mucho menos comunes, detectadas en 1 de cada 80.000 mujeres. La mayoría de las pacientes presenta amenorrea y dolor cíclico alrededor de la menarquia. Las pacientes que tienen una pequeña apertura en el septo transverso pueden presentar mucha secreción vaginal y flujo. El septo vaginal transverso puede localizarse en varios sitios de la vagina (15-20% en el tercio inferior, pero casi siempre en la mitad o en el tercio superior de la vagina) y presentar distinto grosor que generalmente es ≤1 cm. Las localizaciones altas, el septo grueso y los orificios vaginales estrechos representan casos quirúrgicos difíciles.

El **septo vaginal transverso** puede asociarse con otras anomalías congénitas, aunque de forma menos frecuente que en el caso de la agenesia mülleriana. Estas pacientes presentan un útero funcional normal a diferencia de las mujeres con el síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. Existe también un aumento de la incidencia de endometriosis secundaria a la menstruación retrógrada.

La valoración del septo vaginal transverso incluye una cuidadosa exploración pélvica y con frecuencia pruebas de imagen pélvica, habitualmente RM y ecografía, para delimitar las anomalías anatómicas. La RM resulta especialmente útil para determinar el grosor del septo y la presencia del cérvix y para planificar la intervención quirúrgica. El diagnóstico y el tratamiento deben establecerse lo más pronto posible después de la menarquia, ya que una acumulación significativa de hematometria y/o hematosálpinx podrían afectar al futuro reproductivo alterando negativamente la función uterina y/o tubárica.

Tratamiento

Un himen imperforado requiere una resección para prevenir o corregir la obstrucción del tracto de salida. Muchos cirujanos recomiendan una incisión horizontal, semilunar o cruzada, extirpar el exceso de tejido y reanastomosar los bordes de la mucosa. Si la paciente está sintomática, la reparación puede efectuarse al mismo tiempo que el diagnóstico. Aunque la lesión puede repararse en cualquier momento en el período neonatal, la infancia o la adolescencia, la estimulación estrogénica facilita la cirugía y, por tanto, es preferible intervenir en la adolescencia después de la pubertad o de la menarquia. Las variantes en el himen con microperforaciones o septo pueden interferir con el uso de tampones y la resección generalmente se realiza de forma electiva.

El tratamiento de la ausencia congénita de vagina normalmente se pospone hasta que la paciente esté preparada para iniciar su vida sexual. El tratamiento de primera línea más frecuente es el manejo no quirúrgico debido a la alta tasa de éxito y la extremadamente baja morbilidad. Requiere el empleo de dilatadores para crear una vagina funcional. Los tamaños de los dilatadores que se emplean van aumentando progresivamente y son necesarias la madurez y el compromiso de la paciente para utilizarlos diariamente (20-30 min diarios). Si se realiza correctamente, es posible obtener una longitud vaginal funcional (6-8 cm), una anchura y un ángulo fisiológico que permitan el coito al cabo de 6-8 semanas de tratamiento. Cuando se alcanza el tamaño del dilatador que permite el coito, la paciente debe utilizarlo o practicar el coito con una frecuencia que permita mantener la longitud vaginal adecuada.

El manejo quirúrgico requiere mucha experiencia y, con frecuencia, dilataciones vaginales posquirúrgicas para garantizar el resultado funcional. Existen controversias en cuanto a las subespecialidades quirúrgicas, ya que los cirujanos y urólogos pediátricos recomiendan con frecuencia crear una neovagina en la infancia. Los ginecólogos pediátricos y los endocrinólogos reproductores piensan que se consiguen mejores resultados creando una neovagina cuando la mujer joven piensa iniciar su actividad sexual y puede participar en la decisión de someterse a una cirugía y en su propia recuperación postoperatoria. No existe consenso en cuanto a la mejor opción quirúrgica; los procedimientos más empleados incluyen 2 actos quirúrgicos seguidos por el uso de dilatadores o un solo acto empleando un asa del intestino para reconstruir la vagina. Las pacientes necesitan ser asesoradas en relación con la posibilidad de usar sus propios ovocitos y de recurrir a una portadora gestacional a través de fecundación in vitro para conseguir un embarazo. Estas terapias pueden llegar a ser bastante complicadas tanto física como emocionalmente. Es mejor el manejo multidisciplinario, habitualmente con la participación de un psicólogo y de cirujanos con formación especializada.

En el caso del septo vaginal transverso, el tratamiento consiste en la resección quirúrgica de la obstrucción a través de un abordaje vaginal. Algunos cirujanos recomiendan esperar 1 o más ciclos menstruales o emplear dilatadores antes de la cirugía desde la zona inferior para aumentar la profundidad y la circunferencia de la vagina distal, y para permitir que la sangre menstrual se acumule y dilate la porción superior de la vagina. Se debe intentar realizar una resección completa del septo, con anastomosis primaria de los segmentos superior e inferior de la mucosa. En ocasiones, tras la cirugía, se coloca un stent vaginal para mantener la permeabilidad y permitir la epitelización escamosa de la parte superior de la vagina y del cérvix. Tras retirar el stent, puede ser necesario seguir usando dilatadores. Es importante realizar una valoración preoperatoria cuidadosa, ya que los cirujanos pueden pensar que intervienen un himen imperforado y luego pueden encontrarse planos quirúrgicos completamente diferentes y más complejos. Independientemente del enfoque quirúrgico, es mejor aplazar la vaginoplastia hasta que la paciente sea madura y esté preparada física y psicológicamente para participar en el proceso terapéutico y en los tratamientos dilatadores posquirúrgicos.

Los septos vaginales transversos por sí mismos no provocan resultados reproductivos adversos, pero pueden producir síntomas en la paciente, causando dispareunia, dificultades para la colocación de un tampón o en el parto vaginal. Tales preocupaciones pueden justificar la resección de los septos vaginales. En un pequeño número de pacientes puede haber obstrucción unilateral de una hemivagina, lo que puede requerir su incisión y resección.

ANOMALÍAS CERVICALES

La atresia congénita o la agenesia completa del cuello uterino es extremadamente rara y habitualmente se manifiesta en la pubertad con amenorrea y dolor pélvico. Se asocia con anomalías renales significativas en el 5-10% de las pacientes. Con frecuencia está justificada la RM pélvica para definir totalmente la anomalía. Habitualmente, el dolor y la obstrucción son importantes, y es necesaria la realización de una histerectomía. Los intentos de volver a conectar el útero con la vagina rara vez tienen éxito

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y se asocian con tasas significativas de morbilidad y reintervenciones. Como ocurre con la mayoría de las anomalías müllerianas, los ovarios habitualmente son normales y puede haber reproducción futura a través de la fecundación in vitro y portadora del embarazo.

ANOMALÍAS VULVARES Y OTRAS

Duplicación vulvar completa

La duplicación de la vulva es una anomalía congénita rara que se observa en la infancia y consiste en la presencia de 2 vulvas, 2 vaginas y 2 vejigas, un útero didelfo, recto y ano únicos, y 2 sistemas renales.

Asimetría e hipertrofia de los labios

Al inicio de la pubertad, los labios menores se agrandan y crecen hasta alcanzar el tamaño adulto. Los labios de la mujer pueden variar en tamaño y forma. La asimetría de los labios, cuando los labios derecho e izquierdo son de distinto tamaño y forma, constituye una variante de lo normal. Algunas mujeres se sienten incómodas al ver sus labios menores asimétricos o agrandados y experimentan timidez y molestias al llevar ropa ajustada, realizar ejercicio o mantener relaciones sexuales. Los labios agrandados pueden presentar una apariencia protuberante y anómala, y pueden llegar a ser funcional o psicológicamente molestos. La irritación local, los problemas en la higiene personal durante la defecación o la menstruación, las molestias en las relaciones sexuales, en la posición sentada o realizando ejercicio, han hecho que aumenten las solicitudes de reducción de los labios. Algunos cirujanos ofrecen procedimientos para corregir los labios menores desiguales o agrandados. El American College of Obstetricians and Gynecologists no recomienda la realización de este tipo de intervención a menos que exista un deterioro significativo de la función. Los procedimientos quirúrgicos médicamente indicados incluyen la reversión o reparación de la anomalía y tratamiento de la hipertrofia labial o crecimiento labial asimétrico secundario a enfermedades congénitas, irritación crónica o exceso de hormonas androgénicas. Las complicaciones de la cirugía de los labios incluyen pérdida de sensibilidad, formaciones queloides y dispareunia.

Anomalías del clítoris

La agenesia del clítoris es rara. Se ha descrito duplicación del clítoris asociada con frecuencia con anomalías orgánicas pélvicas, incluida la agenesia de otras estructuras del aparato genital y extrofia vesical. La exposición a hormonas masculinas provocará un agrandamiento del clítoris, y con frecuencia sugiere la existencia de un tumor productor de testosterona o el uso de esteroides exógenos.

Anomalías cloacales

Las anomalías cloacales son lesiones raras que representan un seno urogenital común dentro del cual coexisten los canales gastrointestinal, urinario y vaginal. Por lo general, existe una anomalía en todos o en alguno de los procesos de fusión de los conductos de Müller, en el desarrollo de bulbos senovaginales o en el desarrollo de la placa vaginal. La apertura única (cloaca) requiere una corrección quirúrgica, preferiblemente por un equipo quirúrgico pediátrico multidisciplinar.

Remanentes ductales

A pesar de que el conducto opuesto regresa en ambos sexos, en ocasiones puede existir una pequeña porción de cada uno de los conductos de Müller y de Wolff que permanecen tanto en el varón como en la mujer respectivamente. Estos remanentes pueden formar quistes que son los que los hacen visibles clínicamente durante la intervención quirúrgica, la exploración o las pruebas de imagen. Muchos de ellos no causan dolor, aunque se han descrito casos de torsión, y algunos de ellos, pequeños y asintomáticos, habitualmente no requieren resección. Los remanentes que se describen más frecuentemente son los quistes hidatídicos de Morgagni (remanente de un conducto de Wolff derivado de la trompa de Falopio), los quistes del ligamento ancho y los quistes de los conductos de Gartner, que pueden formar un uréter ectópico o pueden encontrarse a lo largo del cuello uterino o de las paredes vaginales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **555**

Atención ginecológica para jóvenes con necesidades especiales

Elisabeth H. Quint

La adolescencia presenta desafíos para todas las niñas y sus familias, pero especialmente para las adolescentes con necesidades especiales y sus familias. El inicio de la menstruación, los cambios de humor asociados a la pubertad y el interés por la actividad sexual con los posibles embarazos no deseados, y las preocupaciones por la seguridad y el abuso pueden suponer problemas adicionales para las adolescentes con discapacidades y sus familias.

SEXUALIDAD Y EDUCACIÓN SEXUAL

Las adolescentes con necesidades especiales pueden tener discapacidades físicas y/o de desarrollo. A menudo pueden ser vistas por sus familias, sus cuidadores y la sociedad, como asexuales, por lo que la educación sexual puede no haber sido proporcionada o no haberse considerado necesaria. Las adolescentes físicamente discapacitadas son tan propensas a ser sexualmente activas como las no discapacitadas. El médico debe valorar los conocimientos de la adolescente sobre anatomía y sexualidad, su conocimiento social de las relaciones y su capacidad para consentir la actividad sexual. Se debe proporcionar educación sobre el VIH y otras infecciones de transmisión sexual, sobre la prevención de enfermedades y anticoncepción, incluyendo la anticoncepción poscoital, a un nivel apropiado para su desarrollo. Las adolescentes con discapacidades pueden tener mayor riesgo de aislamiento y de depresión durante la adolescencia.

ABUSO

Es difícil estimar el riesgo de abuso sexual en las adolescentes con discapacidades. Es obligatorio realizar una detección precoz del abuso. Los estudios muestran que las adolescentes con discapacidades físicas son tan sexualmente activas como sus homólogas no discapacitadas, pero que la mayor parte de su actividad es involuntaria. A las pacientes con deterioro cognitivo con frecuencia se les enseña a ser colaboradoras, lo que puede hacerlas más vulnerables. En la educación para la prevención del abuso se puede emplear la estrategia No-Go-Tell (esto es, decir que no, irse a un lugar seguro, decírselo a un adulto de confianza). En las adolescentes con limitada capacidad verbal o retraso del desarrollo, el abuso puede ser muy difícil de detectar. El médico debe estar atento y buscar signos en la exploración física, como moretones o arañazos inexplicables, o cambios en el comportamiento, como una regresión, que puedan representar indicios de abuso sexual en estas adolescentes (v. caps. 40.1 y 119).

EXPLORACIÓN PÉLVICA

La exploración pélvica interna está raramente indicada en las adolescentes no sexualmente activas, así como tampoco se recomienda realizar la prueba de Papanicolaou antes de los 21 años. Se puede realizar una exploración genital externa si existen problemas vulvares como flujo, sangrado irregular, sospecha de abuso o cuerpo extraño. La posición de la paciente con las piernas en forma de rana está generalmente facilitada por el uso de los estribos. En caso de que esté médicamente indicado visualizar claramente la vagina o el cuello del útero, se debe considerar una exploración bajo anestesia por el ginecólogo. Se pueden realizar pruebas para detectar infecciones de transmisión sexual a través de la orina o de muestras vaginales (v. cap. 120).

MENSTRUACIÓN

La menstruación irregular es frecuente en las adolescentes, especialmente durante los 5 primeros años después de la menarquia, debido a la inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico y la subsiguiente

booksmedicos.org

Bibliografía

American College of Obstetricians and Gynecologists: Müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. ACOG committee opinion no. 562, *Obstet Gynecol* 121:1134-1137, 2013.

American College of Obstetricians and Gynecologists: Vaginal agenesis: diagnosis, management, and routine care. ACOG committee opinion no. 355, *Obstet Gynecol* 1081605-1612, reaffirmed 2009, 2006.

American College of Obstetricians and Gynecologists: Vaginal "rejuvenation" and cosmetic vaginal procedures. ACOG committee opinion no. 378, *Obstet Gynecol* 110:737-738, 2007.

American Society for Reproductive Medicine: The American Fertility Society classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions, *Fertil Steril* 49:944-955, 1988.

Bach F, Glanville JM, Balen AH: An observational study of women with müllerian agenesis and their need for vaginal dilator therapy, *Fertil Steril* 92(2):483-486, 2011.

Bermejo C, Martinez Ten P, Cantarero R, et al: Three-dimensional ultrasound in the diagnosis of Müllerian duct anomalies and concordance with magnetic resonance imaging, *Ultrasound Obstet Gynecol* 35(5):593-601, 2010.

Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, et al: Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review, *Ultrasound Obstet Gynecol* 38(4):371-382, 2011.

Cooper AR, Merritt DF: Novel use of a tracheobronchial stent in a patient with uterine didelphys and obstructed hemivagina, *Fertil Steril* 93(3):900-903, 2010.

Deutch TD, Abuhamad AZ: The role of 3-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of müllerian duct anomalies, *J Ultrasound Med* 27:413-423, 2008.

Domany E, Gilad O, Shwarz M, et al: Imperforate hymen presenting as chronic low back pain, *Pediatrics* 132:e768-e770, 2013.

Ekici AB, Strissel PL, Oppelt PG, et al: HOXA10 and HOXA13 sequence variations in human female genital malformations including congenital absence of the uterus and vagina, *Gene* 518(2):267-272, 2013.

Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP: Structural abnormalities of the female reproductive tract. In Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP, editors: *Pediatric and adolescent gynecology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Lippincott Williams & Wilkins, pp 334-416.

Gell JS: Müllerian anomalies, *Semin Reprod Med* 21:375-388, 2003.

MacLaughlin DT, Donahoe PK: Sex determination and differentiation, *N Engl J Med* 350:367-378, 2004.

Olpin JD, Heilbrun M: Imaging of müllerian duct anomalies, *Clin Obstet Gynecol* 52:40-56, 2009.

Santos XM, Krishnamurthy R, Bercaw-Pratt JL, et al: The utility of ultrasound and magnetic resonance imaging versus surgery for the characterization of müllerian anomalies in the pediatric and adolescent population, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 25(3):181-184, 2012.

Schaefer E, Durand M, Stoetzel C, et al: Molecular diagnosis reveals genetic heterogeneity for the overlapping MKKS and BBS phenotypes, *Eur J Med Genet* 54:157-160, 2011.

Sendag F, Mermer T, Yucebilgin S, et al: Reproductive outcomes after hysteroscopic metroplasty for uterine septum, *Clin Exp Obstet Gynecol* 37(4):287-289, 2010.

Shaked O, Tepper R, Klein Z, et al: Hydrometrocolpos—diagnostic and therapeutic dilemmas, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 21:317-321, 2008.

Shulman LP: Müllerian anomalies, *Clin Obstet Gynecol* 51:214-222, 2008.

Slavotinek AM: *McKusick-Kaufman syndrome*. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: *GeneReviews*, Seattle, WA, 1993-2010, University of Washington, Seattle. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1502/?report.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

anovulación (v. cap. 116). Varias condiciones en las adolescentes con discapacidades están asociadas con un riesgo aún mayor de presentar ciclos irregulares. Las adolescentes con síndrome de Down presentan una mayor incidencia de enfermedad tiroidea. Hay una mayor incidencia de problemas reproductivos, incluido el síndrome del ovario poliquístico en las adolescentes con epilepsia y en tratamiento con algunos fármacos antiepilépticos (v. cap. 552). Los fármacos antipsicóticos pueden producir hiperprolactinemia, que puede afectar a la menstruación.

En las adolescentes con discapacidades, el problema principal con los ciclos menstruales, ya sean regulares, irregulares o abundantes, es el impacto de la menstruación en sus vidas, en su salud y en su capacidad para realizar sus actividades normales. La anamnesis debe centrarse en este aspecto, y los calendarios menstruales pueden ser útiles para valorar los ciclos, el comportamiento y el impacto de los tratamientos. La mayoría de las adolescentes que realizan su higiene personal puede aprender a utilizar adecuadamente productos para la higiene menstrual.

La valoración del sangrado anormal es igual para todas las adolescentes. Los aspectos que requieren especial atención para la adolescente con necesidades especiales son la posible necesidad de suprimir la menstruación por problemas de higiene o de comportamiento cíclicos, como llanto, rabietas o aislamiento. Una solicitud de control de la natalidad, especialmente por parte del médico y no de la adolescente, requiere una evaluación de la capacidad de la adolescente para consentir la actividad sexual y valorar la seguridad de su entorno. El sangrado se considera anormal cuando implica menstruaciones demasiado abundantes (más de 1 tampón/hora durante varias horas consecutivas), demasiado prolongadas (más de 10 días de duración) o demasiado frecuentes (menos de 20 días de intervalo entre reglas).

Manejo de la menstruación

Si después de valorar el impacto de los ciclos regulares o irregulares en el bienestar de la paciente (a menudo a través de gráficos menstruales o del comportamiento durante varios meses), el médico, la paciente y la familia deciden intervenir en las menstruaciones, existen varias opciones. En general, la regulación menstrual no es diferente de la de la adolescente no discapacitada, aunque existen algunas consideraciones especiales. Los objetivos terapéuticos pueden ser disminuir la abundancia del sangrado, regularizar los ciclos de hemorragias predecibles, aliviar el dolor o las alteraciones del comportamiento cíclicas, proporcionar anticoncepción y/o conseguir la amenorrea. Suele ser difícil conseguir una supresión menstrual que provoque una amenorrea total y los raros sangrados programados pueden resultar más fáciles de manejar que el sangrado intermenstrual *(spotting)* impredecible, efecto adverso frecuente de cualquier tratamiento supresor, para algunas pacientes. Una vez iniciado el tratamiento se deben seguir controlando los ciclos, mejor con calendarios continuos de las menstruaciones o del comportamiento.

Métodos no hormonales

Si la menorragia o la dismenorrea (que provoca en ocasiones cambios cíclicos en el comportamiento de adolescentes que no hablan) es el problema principal, la paciente puede empezar a tomar antiinflamatorios no esteroideos. Estos fármacos pueden disminuir el flujo hasta en un 20% a dosis adecuadas y pueden utilizarse solos o en combinación con otros tratamientos.

Métodos estrogénicos

Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales cíclicos suelen dar lugar a ciclos regulares más escasos con menos calambres. Pueden suprimirse los ciclos largos con el uso continuado de anticonceptivos orales, con tasas de amenorrea que mejoran con el tiempo. Algunos *spotting* impredecibles son generalmente inevitables, y a menudo las adolescentes con necesidades especiales prefieren tener ciclos regulares varias veces al año. Está disponible un anticonceptivo oral masticable para las pacientes con problemas en la deglución.

Anillo anticonceptivo

El anillo anticonceptivo se suele usar durante las 3 primeras semanas del ciclo, pero también puede emplearse (de forma adicional) de forma continuada durante 4 semanas provocando menor sangrado. Sin embargo, el anillo anticonceptivo puede resultar difícil de colocar para una adolescente con problemas de destreza y una posible ayuda plantea evidentes problemas de intimidad.

Parches anticonceptivos

El parche semanal también puede utilizarse de manera continua. Algunas adolescentes con discapacidades de desarrollo se quitan el parche incorrectamente, por lo que se recomienda la colocación fuera de su alcance (p. ej., en las nalgas o el hombro).

Uso de estrógenos, tromboembolismo venoso y problemas de movilidad

La inmovilidad por sí misma no constituye una contraindicación para el uso de anticonceptivos a base de estrógenos, según los criterios médicos de elegibilidad de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades para la anticoncepción elaborados en 2010. Existen datos que apoyan el hecho de que altas dosis de estrógenos orales, el parche de estrógeno combinado y las nuevas preparaciones de progestágenos pueden presentar un mayor riesgo de tromboembolismo venoso. Sin embargo, existen unos pocos datos sobre el riesgo de tromboembolismo venoso en adolescentes con problemas de movilidad que requieren silla de ruedas con o sin estrógenos exógenos. Es importante conocer a fondo los antecedentes familiares de hipercoagulabilidad antes de iniciar la terapia con estrógenos. El uso prudente de preparados con bajas dosis (30 o 20 μg) de etinil-estradiol puede ser aconsejable, y las combinaciones con progestágenos de tercera generación y el parche sólo se utilizan si otros métodos han fallado.

Métodos con progestágenos solos

Acetato de medroxiprogesterona intramuscular

El acetato de medroxiprogesterona (AMDP) intramuscular ha sido muy empleado para la supresión menstrual. Dos cuestiones son particularmente relevantes en las adolescentes con discapacidades. Los estudios relativos a una disminución de la densidad ósea asociada al uso a largo plazo de AMDP y una advertencia por parte de la FDA han expresado su preocupación acerca del uso de estos productos en mujeres jóvenes, aunque otros estudios indican que la densidad ósea mejora una vez que se suspende la medicación. En las adolescentes con problemas de movilidad o con muy bajo peso corporal que ya presentan un riesgo de baja densidad ósea, la disminución de la densidad ósea puede ser un verdadero problema, aunque no está claro el riesgo de fracturas. Se recomienda un aporte adecuado de calcio y vitamina D. El segundo problema para las adolescentes con problemas de movilidad es la ganancia de peso asociada al AMDP, especialmente en las adolescentes obesas, que puede conducir a problemas de transferencia y movilidad. Si se considera el uso del AMDP a largo plazo para una paciente determinada, se recomiendan suplementos de calcio y vitamina D, con mediciones de la densidad ósea tras varios años de uso y con un estrecho control del peso.

Progestágenos orales

Los progestágenos orales continuos pueden resultar también muy efectivos para conseguir la amenorrea. Las minipíldoras sólo de progesterona provocan un importante spotting irregular, por lo que si el objetivo es la supresión total, se pueden administrar otros progestágenos de uso diario como la noretindrona de 2,5 o 5 mg o la progesterona micronizada de 200 mg.

Dispositivos intrauterinos de progesterona

En la actualidad se ha empleado el dispositivo intrauterino de levonorgestrel de 5 años en muchas adolescentes tanto para la anticoncepción como para las menstruaciones abundantes. Las adolescentes con necesidades especiales pueden necesitar anestesia para su colocación si la exploración resulta muy dificultosa por las molestias, contracturas o vagina estrecha. Comprobar los hilos en la consulta puede ser difícil; sin embargo, se puede comprobar la colocación del dispositivo intrauterino mediante ecografía. En los primeros meses se puede observar un número significativo de casos de sangrados irregulares y spotting, pero existe un 20% de amenorrea tras la inserción y más del 50% de amenorrea al cabo de 1 año.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El perfil del sangrado del nuevo dispositivo intrauterino de progesterona de 3 años, más pequeño, puede no resultar tan eficaz para la supresión menstrual, ya que las tasas de amenorrea en los estudios iniciales del fabricante son del 6% al año, pero es necesario realizar más estudios.

Implantes

Los implantes subdérmicos de progestágenos presentan unas tasas relativamente bajas de amenorrea y tasas elevadas de sangrados no programados, por lo que podrían no estar indicados para las adolescentes con necesidades especiales, ya que requieren también una importante colaboración por parte de la paciente para su inserción.

Hormonas y fármacos antiepilépticos

Algunos fármacos inductores enzimáticos antiepilépticos pueden interferir con los anticonceptivos orales, alterar su efectividad y/o producir sangrados intermitentes. Puede considerarse la administración de dosis mayores de estrógeno o de inyecciones de AMDP a intervalos más cortos. El único fármaco antiepiléptico que interactúa con los anticonceptivos orales combinados es la lamotrigina; por tanto, se debe ajustar la dosis de esta medicación si se administra junto con las hormonas.

Métodos quirúrgicos

Los procedimientos quirúrgicos como la ablación endometrial, en la que se extirpa quirúrgicamente el revestimiento uterino, y la histerectomía están indicados en el tratamiento de períodos anormales en mujeres adultas, pero sólo deben efectuarse en situaciones muy extremas en las adolescentes cuando los demás métodos han fallado y la salud de la paciente está gravemente comprometida por sus ciclos menstruales. La ablación endometrial sólo provoca amenorrea en aproximadamente el 30% de los casos y presenta una mayor tasa de fracaso en mujeres menores de 40 años. Las consideraciones éticas en relación con estos métodos que provocan infertilidad y las cuestiones del consentimiento son complicadas, y las leyes estatales varían en este punto.

ANTICONCEPCIÓN

Véase también el capítulo 117.

Los métodos de manipulación menstrual tratados anteriormente también pueden ser aplicados para la anticoncepción y si se solicita un control de natalidad, se debe realizar una evaluación de la capacidad de la paciente para el consentimiento de la actividad sexual y de la seguridad de su entorno. El método elegido debe ser el más seguro para la situación de la paciente y con la mayor tasa de protección. Si la paciente es dependiente, se puede recomendar un método anticonceptivo reversible de acción prolongada. Se debe abordar con la adolescente el tema de las infecciones de transmisión sexual y el uso de preservativos, y puede ser necesario ofrecer directrices específicas sobre cómo conseguir preservativos y pactar su uso. Se recomienda hablar sobre la anticoncepción poscoital, así como de la forma de conseguirla en caso necesario.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

555.1 Mutilación genital femenina/ablación

Robert M. Kliegman

La mutilación genital femenina/ablación (MGF/A) es una práctica común en muchas partes del mundo y está considerada una forma de maltrato infantil y es ilegal en muchos países. Se estima que más de 125 millones de mujeres en 29 países han sufrido MGF/A (fig. 555-1).

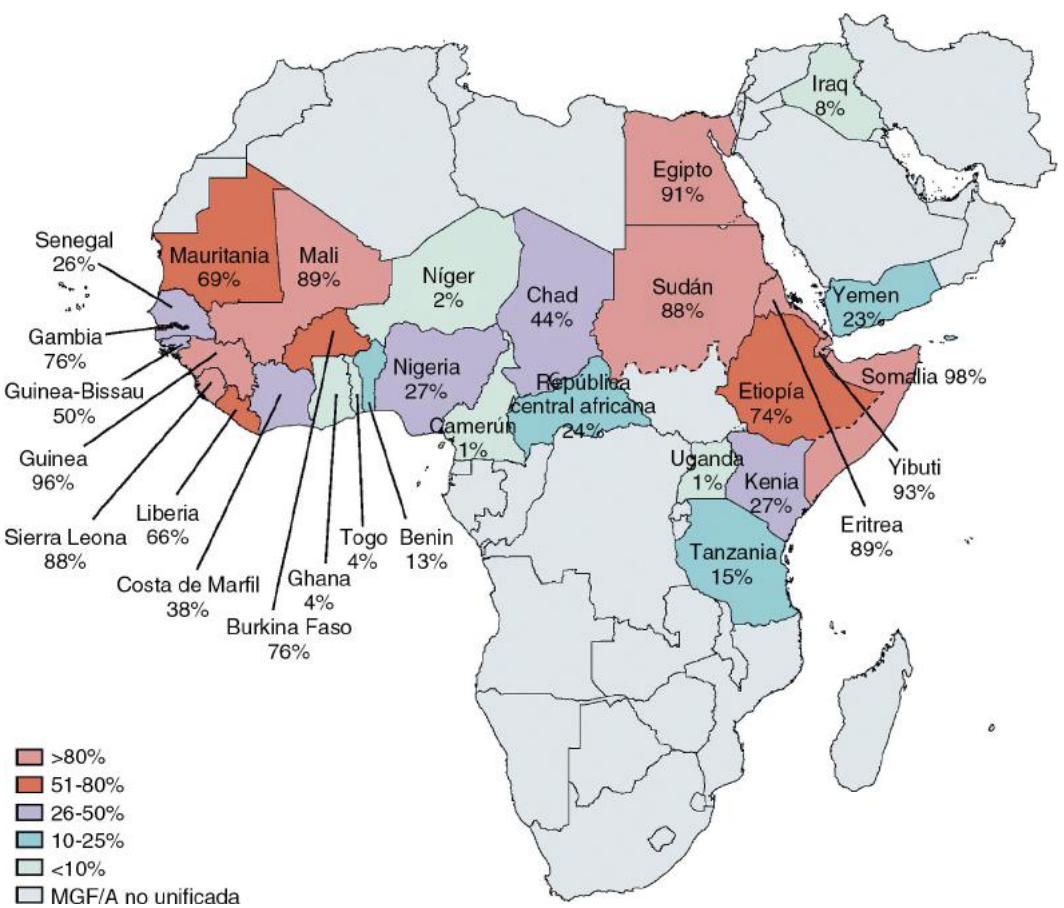

Figura 555-1 **Proporción de jóvenes y mujeres de 15-49 años que han sufrido MGF/A, por país.** Este mapa es esquemático y no a escala; no indica la posición de la UNICEF en la situación legal de ningún país o territorio o delimitación de ninguna frontera. La frontera definitiva entre Sudán y Sudán del Sur no se ha establecido todavía. MGF/A, mutilación genital femenina/ablación. *(Extraído de Female genital mutilation/cutting: a statistical overview and exploration of the dynamics of change, con el permiso de UNICEF. Disponible en:* http://www.unicef.org/publications/index_69875.html)

booksmedicos.org

Bibliografía

American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG committee opinion no. 539 Adolescents and long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices, *Obstet Gynecol* 120:983-988, 2012.

American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG committee opinion no. 448. Menstrual manipulation for adolescents with disabilities, *Obstet Gynecol* 114:1428-1431, 2009.

Bayer LL, Hillard PJ: Use of levonorgestrel intrauterine system for medical indications in adolescents, *J Adolesc Health* 52:S54-S58, 2013.

Brunnberg E, Boström ML, Berglund M: Sexual force at sexual debut. Swedish adolescents with disabilities at higher risk than adolescents without disabilities, *Child Abuse Negl* 36(4):285-295, 2012.

Guillemette T, Yount SM: Contraception and antiepileptic drugs, *J Midwifery Womens Health* 57(3):290-295, 2012.

Hee L, Kettner LO, Vejtorp M: Continuous use of oral contraceptives: an overview of effects and side effects, *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(2):125-136, 2013.

Jones L, Bellis MA, Wood S, et al: Prevalence and risk of violence against children with disabilities: a systematic review and meta-analysis of observational studies, *Lancet* 380(9845):899-907, 2012.

Kirkham YA, Allen L, Kives S, et al: Trends in menstrual concerns and suppression in adolescents with developmental disabilities, *J Adolesc Health* 53:407-412, 2013.

Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, et al: Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception, *N Engl J Med* 366:2257-2266, 2012.

Lopez LM, Edelman A, Chen-Mok M, et al: Progestin-only contraceptives: effects on weight, *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD008815, 2011.

Nappi C, Bifulco G, Tommaselli GA, et al: Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review, *Contraception* 86(6):606-621, 2012.

Quint EH: Menstrual and reproductive issues in adolescents with physical and developmental disabilities, *Obstet Gynecol* 124:367-375, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La MGF/A viola las leyes internacionales de derechos humanos y está considerada como un acto criminal.

La MGF/A no presenta beneficio alguno sobre la salud. Constituye una amenaza para la salud de jóvenes y mujeres que presenta efectos adversos sobre su bienestar psicológico, sexual y reproductor (tabla 555-1). Así mismo, aumenta el riesgo de infección por el VIH.

CLASIFICACIONES

Tipo I: Extirpación parcial o completa del clítoris, prepucio o ambos

Tipo II: Mutilación o ablación que provoca la extirpación parcial o completa del clítoris y de los labios menores con o sin escisión de los labios mayores

Tipo III: Infibulación; estrechamiento y sellado del orificio vaginal mediante la ablación y aposición de los labios menores o mayores con o sin escisión del clítoris

Tipo IV: Todos los demás procedimientos dañinos

Las mujeres del oeste de África presentan el mayor riesgo de padecer el tipo II de MGF/A, mientras que las mujeres del noreste y este de África y del Medio Oriente están sometidas al tipo III de MGF/A. No obstante, debido a la migración, mujeres y niñas en Estados Unidos y Europa occidental pueden sufrir MGF/A a manos de practicantes tradicionales o, más raramente, obstetras de minorías étnicas u otros médicos. Muchas mujeres pertenecientes a estas etnias que corren el riesgo de MGF/A y viven en Estados Unidos o Europa occidental se muestran más ambivalentes en relación con el procedimiento, lo cual demuestra un conflicto entre ambas culturas.

TRATAMIENTO

Se trata de un complejo problema de minorías étnicas que a menudo no se detecta hasta que aparecen las complicaciones, ya sea de forma aguda secundariamente al procedimiento o durante el embarazo. La penalización por sí sola no terminará con esta práctica, ya que se lleva a cabo en secreto, y las mujeres son reacias a hablar de este tema con su médico, pero las leyes en contra de estas prácticas constituyen un importante paso para reducir el número de mujeres sometidas a MGF/A.

Tabla 555-1 Consecuencias en la salud de la mutilación genital femenina

RIESGOS INMEDIATOS
Dolor, shock (causado por el dolor, la hemorragia o ambos), hemorragia excesiva, dificultad en la salida de la orina o de las heces, infección (incluidas la inoculación del tétanos y la transmisión por la sangre de virus como el VIH, la hepatitis B y la hepatitis C), consecuencias psicológicas (como resultado del dolor, shock o secuela física), fusión involuntaria de los labios, muerte (causada por la hemorragia o infección)
RIESGOS A LARGO PLAZO
Dolor (dolor crónico neuropático), cicatrices queloides, infecciones (incluidas infecciones pélvicas crónicas, infecciones recidivantes del tracto urinario y un aumento de la incidencia de algunas infecciones genitales), complicaciones en el nacimiento (cesárea, hemorragia en el posparto y episiotomía), peligro para el recién nacido (incluso la muerte), disminución de la calidad de vida sexual, consecuencias psicológicas (incluidos trastorno de estrés postraumático, depresión y ansiedad)
RIESGOS A LARGO PLAZO, EN PARTICULAR EN EL TIPO III DE MUTILACIÓN GENITAL FEMENINA
Necesidad de una cirugía posterior (desinfibulación), problemas urinarios y menstruales, relaciones sexuales dolorosas e infertilidad

De Simpson J, Robinson K, Creighton SM, Hodes D: Female genital mutilation: the role of health professionals in prevention, assessment, and management. BMJ *344:e1361, 2012, cuadro 3.*

La reparación quirúrgica, como la reconstrucción del clítoris con extirpación del tejido cicatricial ha sido bastante beneficiosa para disminuir el dolor y aumentar el placer, incluido el orgasmo. Además, las mujeres describen un efecto positivo en su autoestima e identidad femenina así como un nuevo sentido de la «integridad» tras la cirugía reconstructiva.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abdulcadir J, Boulvain M, Petignat P: Reconstructive surgery for female genital mutilation, *Lancet* 380:90-91, 2012.

Cappa C, Moneti F, Wardlaw T: Elimination of female genital mutilation/cutting, *Lancet* 382:1080-1081, 2013.

Catania L, Abdulcadir O, Puppo V, et al: Pleasure and orgasm in women with female genital mutilation/cutting (FGM/C), *J Sex Med* 4:1666-1678, 2007.

Nour NM, Michels KB, Bryant AE: Defibulation to treat female genital cutting, *Obstet Gynecol* 108:55-60, 2006.

Obermeyer CM: The consequences of female circumcision for health and sexuality: an update on the evidence, *Cult Health Sex* 7:443-461, 2005.

Simpson J, Robinson K, Creighton SM, et al: Female genital mutilation: the role of health professionals in prevention, assessment, and management, *BMJ* 344:e1361, 2012.

United Nations General Assembly: Intensifying global efforts for the elimination of female genital mutilations, 67/146, 2013.

WHO Study Group on Female Genital Mutilation and Obstetric Outcome: Female genital mutilation and obstetric outcome: WHO collaborative prospective study in six African countries, *Lancet* 367:1835-1841, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Sistema endocrino

PARTE XXVI

Sección 1

Trastornos del hipotálamo y de la hipófisis

Capítulo 556

Hormonas del hipotálamo y de la hipófisis

Eric I. Felner y John S. Parks

La hipófisis es la principal estructura reguladora de un sistema hormonal muy elaborado. Esta glándula recibe señales del hipotálamo, a las que responde elaborando hormonas hipofisarias destinadas al resto de las glándulas del organismo. Éstas, a su vez, proporcionan una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis (fig. 556-1). Este mecanismo de retroalimentación le permite a la hipófisis regular la cantidad de hormona liberada en el torrente sanguíneo por las glándulas diana. El papel central de la hipófisis en este sistema hormonal y su capacidad para interpretar y responder a una gran variedad de señales ha llevado a que se le denomine la «glándula maestra». La tabla 556-1 enumera las hormonas hipofisarias e hipotalámicas, y sus funciones.

ANATOMÍA

La hipófisis se localiza en la base del cráneo, en el interior de una cavidad con forma de silla de montar situada en el hueso esfenoides, denominada silla turca. Esta estructura ósea protege y rodea a la glándula por ambos lados y por su zona inferior. La duramadre, una capa densa de tejido conjuntivo, forma el techo de la silla turca. Una capa externa de la duramadre se continúa por dentro de la silla turca formando su revestimiento. Como resultado, la hipófisis es extradural y no suele estar en contacto con el líquido cefalorraquídeo. La hipófisis se conecta con el hipotálamo a través del tallo hipofisario. La hipófisis está compuesta por un lóbulo anterior (adenohipófisis) y otro posterior (neurohipófisis). El lóbulo anterior constituye aproximadamente un 80% de la glándula.

EMBRIOLOGÍA

La adenohipófisis se origina en la bolsa de Rathke como una invaginación del ectodermo oral. Después se desprende del epitelio oral y se convierte en una estructura individual de células de proliferación rápida. Hacia la 6.ª semana de gestación, la conexión entre la bolsa de Rathke y la orofaringe se oblitera por completo y la bolsa establece una conexión directa con la extensión descendente del hipotálamo, lo que da origen al tallo hipofisario. La persistencia de restos de células derivadas de la conexión original entre la bolsa de Rathke y la cavidad oral puede dar lugar al desarrollo de **craneofaringiomas** (v. cap. 497), el tipo de tumor más frecuente en esta región.

VASCULARIZACIÓN

La vascularización arterial de la hipófisis se origina de la carótida interna a través de las arterias hipofisarias inferior, media y superior. Esta red vascular forma una circulación porta específica que conecta el hipotálamo y la hipófisis. Las ramas de las arterias hipofisarias superiores penetran en el tallo y forman un plexo vascular que atraviesa el tallo hipofisario y termina en una red capilar en el interior del lóbulo anterior. A través de este sistema venoso porta, las hormonas hipotalámicas llegan a la adenohipófisis. Las hormonas adenohipofisarias, a su vez, se segregan en un plexo secundario de venas porta que drenan en los senos venosos durales.

TIPOS CELULARES DE LA ADENOHIPÓFISIS

Una serie de factores activadores de la transcripción expresados de forma secuencial dirige la diferenciación y la proliferación de los tipos celulares de la adenohipófisis. Estas proteínas son miembros de una gran familia de proteínas que se unen al ADN similares a los genes homeobox. En el ser humano, como consecuencia de las mutaciones en estos genes, se producen los distintos déficits de hormonas hipofisarias. Cinco tipos de células de la adenohipófisis producen seis hormonas peptídicas. Las somatotropas sintetizan la hormona del crecimiento (GH), las lactotropas producen prolactina (PRL), las tirotropas fabrican la hormona estimuladora del tiroides (TSH), las corticotropas expresan la proopiomelanocortina, precursora de la corticotropina (hormona adrenocorticotropa [ACTH]), y las gonadotropas expresan la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH).

Hormona del crecimiento

La GH humana es un polipéptido de cadena sencilla constituido por 191 aminoácidos que se sintetiza, almacena y segrega por las células somatotropas de la hipófisis. Su gen *(GH1)* es el primero de un grupo de cinco genes estrechamente relacionados en el brazo largo del cromosoma 17 (q22-24). Los otros cuatro genes (*CS1, CS2, GH2* y *CSP*) tienen un 90% de secuencia idéntica al gen *GH1* o más.

La secreción de GH es pulsátil y está regulada por las hormonas hipotalámicas. La secreción alternante de hormona liberadora de hormona del crecimiento, que estimula la liberación de GH, y de somatostatina, que la inhibe, explica la secreción rítmica de GH. Los picos de GH se producen cuando los picos de hormona liberadora de hormona del crecimiento coinciden con los valles de somatostatina. La **grelina,** un péptido que se sintetiza en el núcleo arcuato del hipotálamo y, en mucha mayor cantidad, en el estómago, también estimula la secreción de GH. Además de las 3 hormonas hipotalámicas, varios factores fisiológicos intervienen también en la estimulación e inhibición de la GH. El sueño, el ejercicio, el estrés físico, los traumatismos, las enfermedades agudas, la pubertad, el ayuno y la hipoglucemia estimulan la liberación de GH, mientras que la hiperglucemia, el hipotiroidismo y los glucocorticoides la inhiben.

La GH se une a receptores en la superficie de las células diana. El receptor de GH es una molécula de cadena simple de 620 aminoácidos con un dominio extracelular, un dominio único transmembrana y un dominio citoplasmático. Los fragmentos del dominio extracelular escindidos mediante proteólisis circulan en el plasma y actúan como una proteína transportadora de GH. Como otros miembros de la familia de los receptores de citocinas, el dominio citoplasmático del receptor de GH carece de actividad cinasa intrínseca; en su lugar, la unión de GH induce la dimerización del receptor y la activación de cinasa Janus asociada al receptor (Jak2). La fosforilación de la cinasa y de otros sustratos proteicos inicia una serie de acontecimientos que produce alteraciones en la transcripción de los genes del núcleo. El transductor de señales y activador de la transcripción 5b (STAT5b) desempeña un papel fundamental en el acoplamiento de la activación del receptor con los cambios en la transcripción de los genes.

Los efectos biológicos de la GH incluyen el incremento del crecimiento lineal, del grosor óseo, del crecimiento de los tejidos blandos, de la síntesis proteica, de la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, de la resistencia a la insulina y de la glucemia. Las acciones mitogénicas de la GH están mediadas a través de incrementos en la síntesis del **factor de crecimiento similar a la insulina 1** (IGF-1), previamente denominado

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

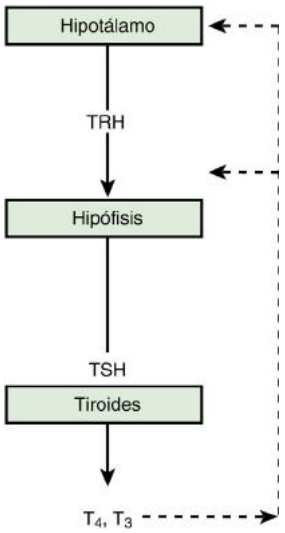

Figura 556-1 **Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HHT).** La hormona liberadora de hormona tiroidea (TRH) hipotalámica estimula la secreción por parte de la hipófisis de la hormona estimuladora del tiroides (TSH). La TSH estimula la producción y secreción de hormonas tiroideas por parte de la glándula tiroides (T_3 y T_4). Una concentración alta de T_3 y T_4 inhibe la secreción de TRH y TSH, y la producción de hormona tiroidea por un mecanismo de retroalimentación negativa *(líneas discontinuas)*. T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimuladora del tiroides (tirotropina); <--, inhibe; ←, estimula.

somatomedina C, un péptido de cadena simple de 70 aminoácidos codificado por un gen del brazo largo del cromosoma 12. El IGF-1 tiene una considerable similitud con la insulina. El IGF-1 circulante se sintetiza fundamentalmente en el hígado y localmente en las células mesodérmicas y ectodérmicas, en especial en las placas de crecimiento de los niños, donde ejerce su efecto mediante mecanismos paracrinos o autocrinos. Los niveles circulantes de IGF-1 están relacionados con los niveles plasmáticos de GH y con el estado nutricional. La IGF-1 circula unida a varias proteínas transportadoras. La más importante es un complejo de 150 kDa (IGF-BP3), que se encuentra disminuido en los niños con déficit de GH. El IGF-1 recombinante humano tendría un potencial terapéutico en los casos de resistencia a la acción de GH, como el síndrome de Laron y el desarrollo de anticuerpos contra la GH administrada. El IGF-2 es una proteína de cadena única de 67 aminoácidos codificada por un gen situado en el brazo corto del cromosoma 11. Tiene homología con el IGF-1. Se conoce mucho menos acerca de sus funciones fisiológicas, pero parece ser un importante mitógeno en las células óseas, donde su concentración es mucho mayor que la de IGF-1.

Prolactina

La PRL es un péptido compuesto por 199 aminoácidos que se sintetiza en las células lactotropas hipofisarias. La regulación de la PRL es única ya que se segrega de forma constante a menos que se inhiba de forma activa por la dopamina, que se sintetiza en las neuronas hipotalámicas. La destrucción del hipotálamo o del tallo hipofisario puede provocar un aumento de la concentración de la PRL. Los antagonistas de la dopamina, el hipotiroidismo primario, la administración de hormona liberadora de tirotropina (TRH) y los tumores hipofisarios incrementan las concentraciones séricas de PRL, mientras que los agonistas de la dopamina y los trastornos que destruyen la hipófisis la disminuyen.

La principal función de la prolactina es el inicio y el mantenimiento de la lactancia. La PRL prepara las glándulas mamarias para la lactancia y estimula la producción de leche tras el parto. Durante el embarazo, la PRL estimula el desarrollo del aparato secretor de leche, pero la lactancia no tiene lugar debido a las concentraciones elevadas de estrógenos y progesterona. Después del parto, la disminución de la concentración de estas dos hormonas y los estímulos fisiológicos, como la succión y la estimulación del pezón, provocan la liberación de PRL e inician la lactancia.

Tabla 556-1 Hormonas del hipotálamo y la hipófisis

HORMONAS	LOCALIZACIÓN	E/I	FUNCIÓN
ACTH	Adenohipófisis	E	Producción y secreción de GC, MC y andrógenos por la suprarrenal
ADH	Neurohipófisis	E	Reabsorción de agua hacia la circulación a través de los conductos colectores renales
CRH	Hipotálamo	E	Secreción de ACTH
Dopamina	Hipotálamo	E	Secreción de PRL
FSH (mujeres)	Adenohipófisis	I	Secreción de estrógenos por los ovarios
FSH (hombres)	Adenohipófisis	E	Producción de espermatozoides en el testículo
GH	Adenohipófisis	E	Secreción de IGF-1
GHRH	Hipotálamo	E	Secreción de GH
Grelina	Hipotálamo	E	Secreción de GH
GnRH	Hipotálamo	E	Secreción de FSH y LH
LH (mujeres)	Adenohipófisis	E	Ovulación y desarrollo del cuerpo lúteo
LH (hombres)	Adenohipófisis	E	Producción y secreción de testosterona
Oxitocina	Neurohipófisis	E	Contracción uterina durante el parto y liberación de leche en las mamas
PRL	Adenohipófisis	E	Facilita la síntesis de la leche
Somatostatina	Hipotálamo	I	Secreción de GH y TSH
TRH	Hipotálamo	E	Secreción de TSH y PRL
TSH	Adenohipófisis	E	Secreción de T_3 y T_4

ACTH, hormona adrenocorticotropa; ADH, hormona antidiurética; CRH, hormona liberadora de corticotropina; E/I, estimula/inhibe; FSH, hormona estimuladora de los folículos; GC, glucocorticoides; GH, hormona del crecimiento; GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; IGF-1, factor de crecimiento derivado de la insulina 1; LH, hormona luteinizante; MC, mineralcorticoides; PRL, prolactina; T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimuladora del tiroides (tirotropina).

Tirotropina

La TSH consta de dos cadenas glucoproteicas (α, β) unidas mediante puentes de hidrógeno; la subunidad α consta de 89 aminoácidos y es idéntica a la de otras glucoproteínas (FSH, LH y gonadotropina coriónica humana), y la subunidad β, compuesta por 112 aminoácidos, es específica de la TSH.

La TSH se almacena en gránulos secretores y se libera a la circulación sobre todo en respuesta a la TRH, que se sintetiza en el hipotálamo. La TRH se libera desde el hipotálamo hacia el sistema porta hipotálamo-hipofisario, lo que finalmente estimula la liberación de TSH de las células tirotropas hipofisarias. La TSH estimula la liberación de tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) de la glándula tiroides mediante la formación de adenosina monofosfato cíclico y del sistema de segundos mensajeros dependiente de la proteína G. Además de la retroalimentación negativa que produce la T_3, la liberación de TRH y TSH se inhibe por la dopamina, la somatostatina y los glucocorticoides.

El déficit de TSH produce inactividad y atrofia del tiroides, mientras que el exceso produce hipertrofia e hiperplasia de dicha glándula.

Corticotropina

La ACTH es un péptido de cadena única de 39 aminoácidos, derivado de la escisión proteolítica de la proopiomelanocortina, una glucoproteína precursora de 240 aminoácidos producida por la hipófisis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La proopiomelanocortina también contiene las secuencias de las lipotropinas, la hormona estimuladora de los melanocitos y la β-endorfina.

La secreción de la ACTH está regulada por la hormona liberadora de corticotropina (CRH), un péptido de 41 aminoácidos que se encuentra mayoritariamente en la eminencia media, pero también en otras áreas del cerebro y en tejidos extracerebrales. La ACTH se segrega según un patrón diurno. Actúa sobre la corteza suprarrenal, donde estimula la síntesis y secreción de cortisol. Las concentraciones de ACTH y cortisol son máximas por la mañana, en el momento de despertar, y son bajas al final de la tarde-noche, alcanzando su nadir 1-2 horas después de comenzar el sueño. La ACTH también parece ser la principal hormona pigmentaria en el ser humano. De forma similar a la TRH y la TSH, la CRH y la ACTH actúan mediante la formación de adenosina monofosfato cíclica y del sistema de segundos mensajeros de la proteína G. Aunque la CRH es el principal factor regulador de la secreción de ACTH, también intervienen otras hormonas. La arginina vasopresina, la oxitocina, la angiotensina II y la colecistocinina estimulan la liberación de CRH y ACTH, mientras que el péptido natriurético auricular y los opioides inhiben su liberación. Al igual que T_3 ejerce una retroalimentación negativa sobre TRH y TSH, el cortisol también inhibe la CRH y la ACTH. Algunas situaciones fisiológicas como el estrés, el ayuno y la hipoglucemia también estimulan la liberación de CRH y ACTH.

Hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante

Las hormonas gonadotropas o gonadotropinas son 2 glucoproteínas: la LH y la FSH. Contienen la misma subunidad α que la TSH y la gonadotropina coriónica humana, pero sus subunidades β son específicas. La estimulación de la FSH sobre el desarrollo folicular en el ovario y la gametogénesis en el testículo están mediadas por los receptores de FSH en las células de la granulosa ovárica y en las células testiculares de Sertoli. Mediante la unión a receptores específicos en las células de la teca ovárica y las células de Leydig testiculares, la LH estimula la luteinización del ovario y la función de las células de Leydig del testículo. Los receptores de LH y FSH pertenecen a una familia de receptores con siete dominios proteicos transmembrana. La ocupación del receptor activa la adenililciclasa a través de las proteínas G.

Se ha aislado y sintetizado la hormona liberadora de LH, un decapéptido ampliamente utilizado en estudios clínicos. Dado que promueve la liberación tanto de LH como de FSH a partir de las mismas células gonadotropas, parece que sólo existe una hormona liberadora de gonadotropinas.

La secreción de LH está inhibida por los andrógenos y los estrógenos, mientras que la secreción de FSH se suprime por la producción gonadal de inhibina, una glucoproteína de 31 kDa producida por las células de Sertoli. La inhibina consiste en una subunidad α y otra β unidas mediante puentes disulfuro. También existe el dímero β-β (activina), pero su efecto biológico es estimular la secreción de FSH. Las características biológicas de estas hormonas recientemente identificadas todavía se están perfilando. Además de su efecto endocrino, la activina tiene efectos paracrinos en el testículo. Facilita la producción de testosterona inducida por LH, lo que indica un efecto directo de las células de Sertoli sobre las células de Leydig.

TIPOS CELULARES DE LA HIPÓFISIS POSTERIOR

El lóbulo posterior de la hipófisis forma parte de una unidad funcional, la neurohipófisis, que comprende las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, los axones neuronales, que forman el tallo hipofisario, y las terminaciones neuronales situadas en la eminencia media o en el lóbulo posterior. La arginina vasopresina (hormona antidiurética [ADH]) y la oxitocina son las dos hormonas producidas por neurosecreción en los núcleos hipotalámicos y liberadas en la hipófisis posterior. Ambas son octapéptidos que difieren en sólo dos aminoácidos.

Hormona antidiurética

La ADH regula la conservación de agua a nivel del riñón mediante el incremento de la permeabilidad de los tubos colectores renales al agua. La ADH estimula la translocación de canales de agua mediante su interacción con los receptores de vasopresina 2 en el tubo colector, que actúan a través de proteínas G para incrementar la actividad adenililciclasa y aumentar la permeabilidad al agua. Los receptores V_2 también median la acción del factor von Willebrand y del activador tisular del plasminógeno. A concentraciones más elevadas, la ADH activa los receptores V_1 en las células musculares lisas y en los hepatocitos, ejerciendo un efecto presor y glucogenolítico mediante la movilización de los depósitos intracelulares de calcio. Unos receptores V_3 específicos estimulan la secreción de ACTH. Estos efectos se producen por hidrólisis del fosfatidilinositol en lugar de producción de adenosina monofosfato cíclica.

La ADH y su proteína acompañante, la neurofisina II, están codificadas por el mismo gen. Una única preprohormona se escinde y las dos son transportadas hasta las vesículas neurosecretoras en la hipófisis posterior. Las dos se liberan en cantidades equimolares.

La ADH tiene una semivida corta y responde rápidamente a los cambios en el estado de hidratación. Los estímulos para su liberación son el aumento de la osmolalidad plasmática, detectada por los osmorreceptores en el hipotálamo, y la disminución del volumen sanguíneo, percibido por los barorreceptores en el seno carotídeo del cayado aórtico.

Oxitocina

La oxitocina estimula las contracciones uterinas durante los períodos de dilatación y expulsivo del parto en respuesta a la distensión del aparato reproductor femenino, y estimula la contracción del músculo liso mamario durante la succión, lo que produce la bajada de la leche.

Algunos estudios sugieren que la oxitocina también tiene una función en el orgasmo, el reconocimiento social, el emparejamiento, la ansiedad, la confianza, el amor y el comportamiento maternal. De forma más reciente se ha descrito que la interacción de la oxitocina con el receptor acoplado a proteína G existente para la misma en el tejido pancreático y adiposo parece jugar un papel importante en la regulación del apetito y la obesidad porque induce anorexia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **557**

Hipopituitarismo

John S. Parks y Eric I. Felner

Los estados de hipopituitarismo se asocian con un déficit de hormona del crecimiento (GH) asociado o no a un déficit de otras hormonas hipofisarias. Los niños afectados tienen una alteración del crecimiento posnatal que se corrige de forma específica mediante la administración de GH. La incidencia de hipopituitarismo congénito se estima entre 1/4.000 y 1/10.000 nacidos vivos. Gracias al aumento del conocimiento de los genes que determinan el desarrollo hipofisario o la producción hormonal, cada vez son más los casos que pueden ser atribuidos a trastornos genéticos específicos. Las mutaciones de 7 genes candidatos representan el 13% de los casos de déficit aislado de hormona del crecimiento (DAGH) y el 20% de los casos de déficit múltiple de hormonas hipofisarias (DMHH). La probabilidad de encontrar mutaciones se incrementa si existe consanguineidad y si aparece la enfermedad en hermanos o en varias generaciones. Los genes, fenotipos hormonales, alteraciones asociadas y mecanismos de transmisión de estas alteraciones genéticas establecidas se muestran en las tablas 557-1 a 557-4. El hipopituitarismo adquirido normalmente se manifiesta más tarde y tiene otras etiologías (tabla 557-5).

DÉFICIT MÚLTIPLE DE HORMONAS HIPOFISARIAS

Formas genéticas

Varios factores de activación de la transcripción que se expresan de forma secuencial dirigen la diferenciación y proliferación de los tipos celulares de la adenohipófisis. Estas proteínas son miembros de una gran familia de proteínas de unión al ADN semejantes a los genes homeobox. Sus mutaciones provocan distintas formas de DMHH. Los genes *PROP1*

booksmedicos.org

Bibliografía

Alatzoglou KS, Dattani MT: Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period, *Early Hum Dev* 85:705-712, 2009.

Allen DB, Cuttler L: Short stature in children–challenges and choices, *N Engl J Med* 368(13):1220-1228, 2013.

Dezaki K: Ghrelin function in insulin release and glucose metabolism, *Endocr Dev* 25:135-143, 2013.

Kageyama H, Takenoya F, Shiba K, et al: Neuronal circuits involving ghrelin in the hypothalamus-mediated regulation of feeding, *Neuropeptides* 44:133-138, 2010.

Lawson EA, Holsen LM, Santin M: Oxytocin secretion is associated with severity of disordered eating psychopathology and insular cortex hypoactivation in anorexia nervosa, *J Clin Endocrinol Metab* 97:E1898-E1908, 2012.

Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, et al: Oxytocin: the great facilitator of life, *Prog Neurobiol* 88:127-151, 2009.

Lem AJ, de Rijke YB, van Toor H, et al: Serum thyroid hormone levels in healthy children from birth to adulthood and in short children born small for gestational age, *J Clin Endocrinol Metab* 97:3170-3178, 2012.

Thompson IR, Ciccone NA, Xu S, et al: GnRH pulse frequency-dependent stimulation of FSH βtranscription is mediated via activation of PKA and CREB, *Mol Endocrinol* 27(4):606-618, 2013.

van Vught AJ, Nieuwenhuizen AG, Gerver WJ, et al: Pharmacological and physiological growth hormone stimulation tests to predict successful GH therapy in children, *J Pediatr Endocrinol Metab* 22:679-694, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 557-1 Clasificación etiológica del déficit múltiple de hormonas hipofisarias

GEN O LOCALIZACIÓN	FENOTIPO	HERENCIA
FORMAS GENÉTICAS		
POU1F1 (PIT1)	GH, TSH, PRL	R, D
PROP1	GH, TSH, PRL, LH, FSH, ±ACTH, HA variable	R
LHX3	GH, TSH, PRL, LH, FSH, HA variable, ±cuello corto	R
LHX4	GH, TSH, ACTH, HA pequeña, HPE, ± Arnold-Chiari	D
TPIT	ACTH, forma neonatal grave	R
HESX1	GH, otros déficits variables, HA pequeña, HPE	R, D
SOX3	Déficits variables, ±RM, HPE, HA y tallo pequeños	LX
PTX2	Síndrome de Rieger	D
GLI2	Holoprosencefalia, defectos de línea media	D
GLI3	Síndrome de Hall-Pallister	D
SHH (Sonic hedgehog)	Déficit de GH con incisivo central único	D
FORMAS ADQUIRIDAS		
Idiopática		
Irradiación	El déficit de GH precede a otras deficiencias	
Inflamación	Histiocitosis, sarcoidosis	
Autoinmune	Hipofisitis	
Posquirúrgica	Sección del tallo, compromiso vascular	
Tumor	Craneofaringioma, glioma, pinealoma	
Traumatismo	Maltrato, síndrome del niño zarandeado, accidente de tráfico	
ETIOLOGÍA INCIERTA		
Idiopática		
Ausencia congénita de hipófisis		
Displasia septoóptica		
Traumatismo obstétrico		

ACTH, corticotropina; D, dominante; FSH, hormona foliculoestimulante; GH, hormona del crecimiento; HA, hipófisis anterior; HPE, hipófisis posterior ectópica; LH, hormona luteinizante; LX, ligado al X; PRL, prolactina; R, recesivo; RM, retraso mental; TSH, tirotropina.

y *POU1F1* se expresan tardíamente en el desarrollo de la hipófisis y lo hacen exclusivamente en las células de la adenohipófisis, de forma que sus mutaciones producen hipopituitarismo sin otras alteraciones orgánicas asociadas. Los genes *HESX1, LHX3, LHX4* y *PTX2* se expresan en los estadios iniciales del desarrollo hipofisario, pero no se limitan a este órgano. Las mutaciones de estos genes tienden a producir fenotipos que, además del hipopituitarismo, constan de anomalías de otros órganos.

PROP1

El gen *PROP1* se encuentra en el núcleo de las células somatotropas, lactotropas y tirotropas. Sus funciones consisten en la activación de la expresión de *POU1F1*, por lo que recibe el nombre de «profeta de *PIT1*». Las mutaciones de *PROP1* son la explicación más frecuente para el fenotipo recesivo del DMHH. Estas mutaciones son 10 veces más frecuentes que la suma de todas las mutaciones de los demás genes de factores de transcripción hipofisarios. Los tipos más frecuentes de mutación son la deleción de uno o dos pares de bases en el exón 2, seguida de mutaciones de aminoácido, de terminación y de sitio de empalme. Las deficiencias de hormonas adenohipofisarias pocas veces son evidentes en el período neonatal. La mediana de edad al diagnóstico del déficit de GH es aproximadamente 6 años. El reconocimiento del déficit de tirotropina (TSH), hormona luteinizante (LH), hormona estimuladora de los

Tabla 557-2 Defectos genéticos establecidos en el eje GH-IGF que producen una deficiencia de IGF

GEN MUTANTE	HERENCIA	FENOTIPO
HPA		Malformaciones congénitas
HESX1	AR	Displasia septoóptica; afectación variable de las hormonas hipofisarias
PROP1	AR	Deficiencias de GH, PRL, TSH, LH, FSH; deficiencia variable de ACTH
POU1F1 (PIT1)	AR, AD	Deficiencia de GH, PRL; grado variable de deficiencia de TSH
RIEG	AD	Síndrome de Rieger
LHX3	AR	Deficiencias de GH, TSH, LH, FSH, prolactina
LHX4	AD	Deficiencias de GH, TSH, ACTH
SOX3	LX	Deficiencia de GH, retraso mental
GLI2	AD	Holoprosencefalia, hipopituitarismo
GLI3	AD	Síndrome de Pallister-Hall, hipopituitarismo
IGHD		
GHRHR	AR	IGHD, forma tipo IB de IGHD
GHS-R	AD	GHD e ISS
GH1	AR	Forma tipo IA de IGHD
	AR	Forma tipo IB de IGHD
	AD	Forma tipo II de IGHD
	LX	Forma tipo III de IGHD; hipogammaglobulinemia
	AD	Molécula de GH bioinactiva
GHI		
GHR		
Dominio extracelular	AR, AD	Deficiencia de IGF-I; GHBP reducida o normal
Transmembrana	AR	Deficiencia de IGF-I; GHBP aumentada o normal
Dominio intracelular	AD	Deficiencia de IGF-I; GHBP aumentada o normal
IGF		
IGF1	AR	Deficiencia de IGF-1; CIR y retraso del crecimiento posnatal
STAT5b	AR	Deficiencia de IGF-1; defecto inmunitario variable, hiperprolactinemia, infecciones pulmonares crónicas, eccemas repetidos
ALS	AR	Deficiencia de IGF-1; retraso del crecimiento posnatal variable, pubertad tardía

ACTH, hormona adrenocorticotropa (corticotropina); AD, autosómico dominante; ALS, subunidad lábil al ácido; AR, autosómico recesivo; FSH, hormona estimuladora de los folículos; GH, hormona del crecimiento; GHBP, proteína transportadora de GH; GHD, deficiencia de hormona del crecimiento; GHRHR, receptor de la hormona liberadora de GH; HPA, hipotálamo-hipofisario; IGF, factor de crecimiento parecido a la insulina; IGHD, GHD aislada; ISS, talla baja idiopática; CIR, crecimiento intrauterino retrasado; LH, hormona luteinizante; PRL, prolactina; TSH, hormona estimuladora del tiroides; LX, ligado al X.

De Sperling MA: Pediatric endocrinology, *4.ª ed., Filadelfia, 2014, Elsevier, tabla 10-3, pág. 333.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 557-3 Características clínicas y bioquímicas de los defectos moleculares del eje GH-IGF-1

DEFECTO GÉNICO/FENOTIPO	*GHR*	*STAT5B*	*PTPN11*	*IGF1*	*IGFALS*	*IGFIR*	GH BIOINACTIVA	GH1 CON ANTICUERPOS FRENTE A GH
Fallo grave del crecimiento	+/−	+	−	+	−	−	−	+
Fallo leve del crecimiento	−/+	−	+	−	+	+	+	−
Hipoplasia del tercio medio de la cara	+/−	+/−	−	−	−	−	−	+
Otras dismorfias faciales	−	−	+	+	−	+	−	−
Sordera	−	−	−	+/−	−	−	−	−
Microcefalia	−	−	−	+	−	+	−	−
Retraso intelectual	−	−	−/+	+	−	+/−	−	−
Retraso de la pubertad	+/−	+/−	+/−	−	+	−	−	−
Deficiencia inmunitaria	−	+	−	−	−	−	−	−
Hipoglucemia	+	−/+	−	−	−	−	−	−
Hiperinsulinemia	−	−	−	+/−	+	−	−	−
Deficiencia de IGF-1	+	+	−/+	+/−	+	−	+	+
Deficiencia de IGFBP-3	+	+	−/+	−	+	−	+	+
Deficiencia de ALS	+	+	−/+	−	+	−	+	+
Exceso de GH	+	+	−	+/−	+	−	−	−
Deficiencia de GHBP	+/−	−	−	−	−	−	−	−
Mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas	+	+	−	+	+	−	−/+	+
Mutaciones heterocigotas	−	−	+	−/+	−	+	+/−	−

+, positiva; −, negativa; +/−, predominantemente positiva; −/+, predominantemente negativa; ALS, subunidad lábil con ácido; GH, hormona del crecimiento; GHBP, proteína transportadora de hormona del crecimiento; IGF, factor de crecimiento parecido a la insulina; IGFBP, proteína transportadora del factor de crecimiento parecido a la insulina.

De David A, Hwa V, Metherell L, et al: Evidence for a continuum of genetic, phenotypic, and biochemical abnormalities in children with growth hormone insensitivity. Endocr Rev *2011;32:472-97, tabla 2.*

Tabla 557-4 Clasificación propuesta para la falta de sensibilidad a la hormona del crecimiento

Falta de sensibilidad a la GH primaria (defectos hereditarios)
- Defecto en el receptor de GH (puede ser positivo o negativo para la proteína de transporte de GH)
  - Mutación extracelular (p. ej., síndrome de Laron)
  - Mutación citoplasmática
  - Mutación intracelular
- Defectos en la transducción de señales de GH (distales al dominio citoplasmático del receptor de GHr)
  - Mutaciones de STAT5b
- Defectos del factor de crecimiento parecido a la insulina 1
  - Deleción del gen de IGF-1
  - Defectos en el transporte de IGF-1 (mutación de ALS)
  - Defectos en el receptor de IGF-1
- Molécula de GH bioinactiva (responde a GH exógena)

Insensibilidad secundaria a GH (defectos adquiridos)
- Anticuerpos circulantes frente a GH que inhiben su acción
- Anticuerpos frente al receptor de GH
- Insensibilidad a la GH causada por mala nutrición, hepatopatías, estados catabólicos, diabetes mellitus
- Otros procesos que causan insensibilidad a la GH

Insensibilidad a GH: características clínicas y bioquímicas de deficiencia de IGF-1 con falta de sensibilidad a la GH exógena, asociada a una secreción de GH que no se considera anormalmente baja.

Síndrome de insensibilidad a GH: insensibilidad a GH asociada a los rasgos dismórficos reconocibles descritos por Laron.

Insensibilidad parcial a GH: insensibilidad a GH sin rasgos dismórficos descritos por Laron.

ALS, subunidad lábil al calor; GH, hormona del crecimiento; IGF, factor de crecimiento parecido a la insulina.

De Sperling MA: Pediatric endocrinology, *4.ª ed., Filadelfia, 2014, Elsevier, cuadro 10-4, pág. 347.*

folículos y adrenocorticotropina (ACTH) se retrasa respecto al del déficit de GH. El tamaño de la hipófisis anterior es pequeño en la mayoría de los pacientes, pero en otros existe un aumento progresivo de la misma.

POU1F1 (PIT1)

POU1F1 (antes denominado *PIT1*) se identificó como una proteína nuclear que se unía a los promotores de GH y prolactina. Se trata de un factor necesario para la aparición y la función madura de las células somatotropas, lactotropas y tirotropas. Las mutaciones dominantes y recesivas de *POU1F1* son responsables de déficits completos de GH y prolactina, y de deficiencias variables de TSH. Los pacientes afectados muestran un crecimiento fetal prácticamente normal, pero experimentan un fracaso importante del crecimiento durante el primer año de vida. Si la producción de LH y hormona estimuladora de los folículos es normal, la pubertad se desarrolla de forma espontánea, aunque a una edad tardía. Estos pacientes no tienen riesgo de desarrollar un déficit de ACTH. El tamaño de la adenohipófisis es normal o pequeño.

HESX1

El gen *HESX1* se expresa en los precursores de los 5 tipos celulares de la adenohipófisis en las primeras etapas del desarrollo embriológico. Sus mutaciones provocan un fenotipo complejo con defectos en el desarrollo del nervio óptico. Los heterocigotos para mutaciones de pérdida de función presentan combinaciones de déficit aislado de GH e hipoplasia del nervio óptico. Los homocigotos pueden presentar una expresión completa de la displasia septoóptica, que combina un desarrollo incompleto del septo pelúcido con hipoplasia del nervio óptico y otras anomalías de la línea media. La observación clínica de nistagmo y alteraciones en la visión en la lactancia lleva al descubrimiento de alteraciones en el nervio óptico y el cerebro. La displasia septoóptica se asocia a déficits de hormonas de la hipófisis anterior y/o posterior en aproximadamente un 25% de los casos. Estos pacientes muestran con frecuencia la tríada de glándula hipofisaria anterior

booksmedicos.org

pequeña, tallo hipofisario atenuado y un punto brillante ectópico en la hipófisis posterior. La gran mayoría de los casos de displasia septoóptica no tiene mutación del gen *HESX1*. La etiología podría implicar mutaciones en otro gen o tener una explicación no genética (caps. 591 y 631).

LHX3 y LHX4

El fenotipo hormonal producido por las mutaciones de herencia recesiva con pérdida de función en *LHX3* es similar al producido por las mutaciones en *PROP1*. Hay déficits de GH, prolactina, TSH, LH y hormona estimuladora de los folículos, pero no de ACTH. Algunos individuos afectados presentan un aumento del tamaño de la hipófisis anterior. Los primeros pacientes que se describieron presentaban como hallazgos anómalos un cuello corto y rigidez de la columna cervical. Sólo eran capaces de rotar el cuello aproximadamente 90 grados, frente al valor normal de 150-180 grados. Las mutaciones de herencia dominante del gen *LHX4* (parecido a nivel estructural) producen de forma constante un déficit de GH, con la presencia variable de deficiencias de TSH y ACTH. Como hallazgos adicionales, pueden encontrarse una fosa hipofisaria pequeña y en forma de V, una malformación de Chiari tipo I y una hipófisis posterior ectópica.

Otras formas congénitas

La hipoplasia hipofisaria puede ser un fenómeno aislado o asociarse a alteraciones del desarrollo más importantes, como la anencefalia o la holoprosencefalia. Las alteraciones faciales de la línea media (labio leporino, paladar hendido; cap. 310) o el hallazgo de un incisivo maxilar central único indican una alta probabilidad de déficit de GH o de otras hormonas de la hipófisis anterior o posterior. Al menos 12 genes se han implicado en la compleja etiología de la holoprosencefalia (cap. 591). El síndrome de Hall-Pallister se debe a mutaciones con pérdida de función dominantes en el gen *GLI3*. La ausencia de hipófisis se asocia con la presencia de hamartoblastoma hipotalámico, polidactilia, displasia ungueal, epiglotis bífida, ano imperforado y alteraciones cardíacas, pulmonares y renales. La combinación de anoftalmia e hipopituitarismo se ha asociado con mutaciones en los genes *SIX6, SOX2* y *OTX2*.

La DMHH grave de inicio precoz con déficit de ACTH suele asociarse a la tríada de hipoplasia de adenohipófisis, ausencia o atenuación del tallo hipofisario y un punto brillante ectópico en la neurohipófisis en la RM. La mayoría de los casos son esporádicos, con predominio masculino. Algunos se deben a anomalías del gen *SOX3*, localizado en el cromosoma X. Al igual que en la displasia septoóptica, en la mayoría de los casos no se ha encontrado una explicación genética.

Formas adquiridas

Cualquier lesión que dañe el hipotálamo, el tallo hipofisario o la hipófisis anterior puede producir un déficit hormonal hipofisario (v. tabla 557-5). Debido a que estas lesiones no son selectivas, con frecuencia se observan déficits hormonales múltiples. La diabetes insípida es más frecuente en el hipopituitarismo adquirido que en el congénito. La lesión más frecuente es el craneofaringioma (cap. 497). El germinoma del sistema nervioso central, el granuloma eosinófilo (histiocitosis), la tuberculosis, la sarcoidosis, la toxoplasmosis, las meningitis y los aneurismas también pueden causar una destrucción hipotálamo-hipofisaria. Los traumatismos, como el síndrome del niño zarandeado (cap. 40), los accidentes de tráfico, la tracción en el parto, la anoxia y el infarto hemorrágico pueden también lesionar la hipófisis, su tallo o el hipotálamo.

Tabla 557-5 Causas de hipopituitarismo adquirido

DAÑO CEREBRAL*
Traumatismo cerebral
Hemorragia subaracnoidea
Neurocirugía
Irradiación
Accidente cerebrovascular
TUMORES HIPOFISARIOS*
Adenomas
Otros
TUMORES NO HIPOFISARIOS
Craneofaringiomas
Meningiomas
Gliomas
Cordomas
Ependimomas
Metástasis
INFECCIÓN
Abscesos
Hipofisitis
Meningitis
Encefalitis
ISQUEMIA
Apoplejía
Síndrome de Sheehan
TRASTORNOS AUTOINMUNES
Hipofisitis linfocítica
OTROS
Hemocromatosis, enfermedades granulomatosas, histiocitosis
Silla turca vacía
Daño perinatal

*Clásicamente los tumores hipofisarios son la causa más frecuente de hipopituitarismo. Sin embargo, nuevos hallazgos sugieren que las causas relacionadas con el daño cerebral podrían superar a los adenomas hipofisarios como primera causa de hipopituitarismo.

De Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, et al. Hypopituitarism, Lancet *2007;369:1461-70.*

DÉFICIT AISLADO DE HORMONA DEL CRECIMIENTO E INSENSIBILIDAD

Formas genéticas de déficit de hormona del crecimiento

El DAGH está causado por anomalías del receptor de la hormona liberadora de GH, de los genes de la GH y de genes localizados en el cromosoma X.

Receptor de hormona liberadora de hormona del crecimiento

Las mutaciones recesivas que provocan la pérdida de función del receptor de hormona liberadora de hormona del crecimiento interfieren con la proliferación de las células somatotropas durante el desarrollo hipofisario e interrumpen las señales más importantes para la liberación de GH. La adenohipófisis es de pequeño tamaño, lo que concuerda con la observación de que las células somatotropas suponen >50% del volumen hipofisario. Existe cierto compromiso del crecimiento fetal, seguido por un fracaso grave del crecimiento posnatal.

GH1

El gen *GH1* pertenece a un grupo de cinco genes situados en el cromosoma 17q22-24. Este grupo surgió después de sucesivas duplicaciones de un gen ancestral de la GH. Un entrecruzamiento desigual en la meiosis ha producido una variedad de deleciones génicas. Las deleciones de pequeño tamaño (<10 kb) eliminan sólo el gen *GH1*, mientras que las de gran tamaño (45 kb) eliminan uno o más de los genes adyacentes (*CSL, CS1, GH2* y *CS2*). El fenotipo de crecimiento es idéntico tanto si se produce la deleción aislada del gen *GH1* como si se asocia a la de uno o más de los genes adyacentes. La pérdida de los genes *CS1, GH2* y *CS2* sin la del gen *GH1* provoca un déficit de somatomamotropina coriónica y de GH placentaria en la circulación materna, pero no causa un retraso del crecimiento fetal ni posnatal. La mayor parte de los niños con deleciones de *GH1* responden muy bien al tratamiento con GH recombinante, aunque algunos desarrollan anticuerpos frente a GH y dejan de crecer.

Las mutaciones recesivas del gen *GH1* producen un fenotipo similar. Se han descrito mutaciones de aminoácido, de terminación y de marco de lectura. El DAGH autosómico dominante también está provocado por mutaciones en el gen *GH1*. Las mutaciones suelen causar errores del sitio de empalme en el intrón 3 generando una proteína variante que carece de los aminoácidos normalmente codificados en el exón 3. La acumulación de esta proteína interfiere con el procesamiento, almacenamiento y secreción de la proteína GH normal y puede condicionar deficiencias adicionales de TSH y/o ACTH. Se han publicado varios trabajos sobre las mutaciones en GH1 que conducen a la formación de proteínas variantes con una menor actividad biológica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Déficit aislado de hormona del crecimiento ligado al X

Dos loci del cromosoma X se han asociado a un cuadro de hipopituitarismo. El primero se localiza en Xq21.3-q22 en la región del gen de la timidina cinasa de Bruton *(BTK)*. Las mutaciones de esta región provocan hipogammaglobulinemia, así como DAGH. El segundo locus se sitúa más lejos en el brazo largo, en Xq24-q27.1, una región que contiene el gen del factor de transcripción *SOX2*. Las anomalías de este locus se han relacionado con DAGH asociado a discapacidad intelectual, así como a DMHH con la tríada de hipoplasia hipofisaria, ausencia del tallo hipofisario e hipófisis posterior ectópica.

Formas adquiridas

El eje de la GH es más sensible a las alteraciones producidas por enfermedades adquiridas que otros componentes del eje hipotálamo-hipofisario. Entre las causas identificadas de deficiencia adquirida de GH se encuentra el uso de radioterapia para el tratamiento de tumores malignos, las meningitis, la histiocitosis y los traumatismos.

Los niños que reciben radioterapia para el tratamiento de neoplasias del sistema nervioso central o como medida profiláctica de neoplasias malignas del sistema nervioso central (p. ej., leucemias) tienen riesgo de desarrollar un déficit de GH. La radioterapia espinal contribuye a un desproporcionado escaso crecimiento del tronco. El crecimiento típicamente se enlentece durante la radioterapia (cap. 718) o la quimioterapia (cap. 494), mejora durante 1-2 años y después disminuye con el desarrollo del déficit de GH. La dosis y la frecuencia de la radioterapia son determinantes importantes del hipopituitarismo. El déficit de GH es casi universal 5 años después del tratamiento con dosis totales ≥35 Gy. Con dosis en torno a 20 Gy se aprecian defectos más sutiles. El déficit de GH es el defecto más frecuente, pero también pueden desarrollarse déficits de TSH y de ACTH. A diferencia de otras formas de hipopituitarismo, la pubertad tiende a adelantarse más que a retrasarse (v. cap. 562.3). Es probable que se encuentren niños de 8-10 años cuyo crecimiento muestra una velocidad normal para la edad cronológica, pero menor de lo normal para el estado de desarrollo puberal.

INSENSIBILIDAD A LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

Anomalías del receptor de la hormona del crecimiento

La insensibilidad a la GH se debe a alteraciones posteriores a la producción de GH. El síndrome de Laron implica mutaciones del receptor de GH. Los niños con este trastorno son clínicamente similares a aquéllos con un DAGH grave. La talla al nacer tiende a ser una DE menor que la media y hacia el primer año de vida la talla muy baja, con una estatura ≥4 DE por debajo de la media. Las concentraciones de GH en reposo y tras la estimulación tienden a ser elevadas, mientras que los niveles del factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF-1) son bajos. El receptor de GH tiene un dominio extracelular de unión, uno transmembrana y un dominio intracelular de transducción. Las mutaciones del dominio extracelular interfieren con la unión de GH. La actividad sérica de la proteína transportadora de GH, que representa la forma circulante del receptor de membrana de la GH, generalmente es baja. Las mutaciones del dominio transmembrana pueden interferir con el anclaje del receptor a la membrana plasmática. En estos casos, la actividad de la proteína transportadora de GH circulante es normal o elevada. Las mutaciones del dominio intracelular interfieren con la señalización JAK/STAT.

Formas post-receptor de insensibilidad a la hormona del crecimiento

Algunos niños con un retraso grave del crecimiento, concentraciones elevadas de GH, bajas de IGF-1 y normales de la proteína transportadora de GH tienen anomalías distales a la unión de la GH y a la activación del receptor de GH. En varios de ellos se han encontrado mutaciones en el gen del transductor de señales y activador de la transcripción 5b (STAT5b). La alteración de este intermediario clave entre la activación del receptor y la transcripción genética produce un retraso del crecimiento similar al que se observa en el síndrome de Laron. Estos pacientes también sufren infecciones pulmonares crónicas, lo que concuerda con las funciones relevantes que tiene STAT5b en la transducción de las interleucinas y las citocinas.

Anomalías del gen del IGF-1

Las anomalías del gen del IGF-1 producen un retraso grave del crecimiento prenatal y posnatal. Los pacientes con deleción de exones y con una mutación de aminoácido presentan microcefalia, discapacidad intelectual e hipoacusia. Es posible que estos pacientes respondan al tratamiento con IGF-1 recombinante.

Anomalías de la proteína transportadora del factor de crecimiento parecido a la insulina

La mutación del gen que codifica la subunidad acidolábil (ALS) del complejo de 165 kD formado por el IGF-1, la IGFBP3 y la subunidad lábil al ácido se ha asociado con una talla baja. Las concentraciones totales de IGF-1 eran muy bajas. El caso índice, homocigoto para una mutación de la subunidad lábil al ácido, no presentaba un aumento de las concentraciones de IGF-1 ni un incremento de la velocidad de crecimiento durante el tratamiento con GH.

Anomalías del gen del receptor del IGF-1

Las mutaciones del receptor del IGF-1 también comprometen el crecimiento pre y posnatal. El fenotipo no parece ser tan grave como el que se encuentra en ausencia de IGF-1. La talla adulta es más próxima al rango normal y los pacientes afectados no presentan discapacidad intelectual ni hipoacusia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hipopituitarismo congénito

Los niños con hipopituitarismo tienen habitualmente una longitud y peso normales al nacer, aunque los que presentan un DMHH y defectos genéticos de los genes *GH1* o *GHR* tienen una longitud al nacer alrededor de 1 DE por debajo de la media. Los niños con déficits graves de producción o acción de la GH se encuentran típicamente más de 4 DE por debajo de la media al año de vida. Aquéllos con déficits menos graves tienen velocidades de crecimiento por debajo del percentil 25 para su edad, y de forma gradual se van separando de los percentiles normales de talla. El retraso del cierre de las epífisis permite el crecimiento más allá de la edad en la que el crecimiento debería haberse completado. La tabla 557-6 resume las características de la insensibilidad a GH.

Los lactantes con defectos congénitos de la hipófisis o el hipotálamo pueden debutar como urgencias neonatales, como apnea, cianosis o

Tabla 557-6 Características clínicas de la insensibilidad a la hormona del crecimiento

Crecimiento y desarrollo
Peso al nacer: casi normal
Talla al nacer: puede estar levemente reducida
Crecimiento posnatal: retraso grave del crecimiento
Edad ósea: retrasada, pero puede ser avanzada en relación a la edad por talla
Genitales: micropene en la infancia; normales para el tamaño corporal en adultos
Pubertad: retrasada 3-7 años
Función sexual y fertilidad: normales
Craneofacial
Pelo: escaso antes de los 7 años
Frente: prominente; abombamiento frontal
Cráneo: perímetro cefálico normal; desproporción craneofacial por cara pequeña
Cara: pequeña
Puente nasal: hipoplásico
Órbitas: poco profundas
Dentición: retraso de la erupción
Escleróticas: azules
Voz: aguda
Musculoesquelético/metabólico/otras
Hipoglucemia: en lactantes y niños; síntomas en ayunas en algunos adultos
Caminar e hitos motores: retrasados
Caderas: displasia; necrosis avascular de la cabeza femoral
Codo: extensibilidad limitada
Piel: delgada, envejecimiento prematuro
Osteopenia

De Sperling MA: Pediatric endocrinology, *4.ª ed., Filadelfia, 2014, Elsevier, tabla 10-5, pág. 355.*

booksmedicos.org

hipoglucemia grave con o sin convulsiones. La ictericia neonatal prolongada es frecuente. Implica la elevación de bilirrubina conjugada y no conjugada, y puede ser confundida con una hepatitis neonatal. La presencia de nistagmo puede sugerir una displasia septoóptica (cap. 591). El micropene es otro rasgo diagnóstico en los niños. La deficiencia de GH puede asociarse a hipoadrenalismo (cap. 575) e hipotiroidismo (cap. 565), además de a una deficiencia de gonadotropina (caps. 583.2 y 586.2).

A la exploración la cabeza es redonda y la cara es pequeña y ancha. El hueso frontal es prominente y el puente nasal está deprimido y tiene forma de silla de montar. La nariz es pequeña y los pliegues nasolabiales están bien desarrollados. Los ojos sobresalen ligeramente. La mandíbula y el mentón son hipoplásicos y los dientes, que erupcionan de forma tardía, suelen estar apiñados. El cuello es corto y la laringe es pequeña. La voz es aguda y permanece así tras la pubertad. Las extremidades son proporcionadas, con manos y pies pequeños. El peso para la talla suele ser normal, pero el exceso de grasa corporal y la escasez de masa muscular contribuyen a un aspecto rechoncho. Los genitales suelen estar poco desarrollados para la edad y la maduración sexual puede estar retrasada o ausente. Habitualmente hay ausencia de vello facial, axilar y púbico, y el pelo del cuero cabelludo es muy fino. La inteligencia suele ser normal para la edad y puede parecer que el niño es precoz si se compara con otros de tamaño parecido.

Hipopituitarismo adquirido

El niño es inicialmente normal y las manifestaciones similares a las del fallo idiopático de crecimiento hipofisario aparecen y progresan de forma gradual. Cuando se produce la destrucción completa o casi completa de la hipófisis, los signos de la insuficiencia hipofisaria ya están presentes. La atrofia de la corteza suprarrenal, la glándula tiroides y las gónadas produce pérdida de peso, astenia, sensibilidad al frío, torpeza mental y ausencia de sudoración. La maduración sexual no se produce o regresa si ya estaba presente. Puede producirse atrofia de las gónadas y del aparato genital con amenorrea y pérdida del vello púbico y axilar. Existe una tendencia a la hipoglucemia. El crecimiento se enlentece de forma dramática. La diabetes insípida (cap. 558) puede presentarse de forma precoz, pero tiende a mejorar espontáneamente porque se produce una insuficiencia central de la suprarrenal.

Si la lesión es un tumor en expansión, pueden aparecer síntomas como cefalea, vómitos, alteraciones visuales, patrones de sueño patológicos, disminución del rendimiento escolar, convulsiones, poliuria y fracaso del crecimiento (cap. 497). La disminución de la velocidad del crecimiento puede preceder a los signos y síntomas neurológicos, especialmente en los craneofaringiomas. Los signos de insuficiencia hipofisaria pueden aparecer por primera vez tras la intervención quirúrgica. En los niños con craneofaringiomas son habituales los defectos de campo visual, la atrofia óptica, el papiledema y la parálisis de pares craneales.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El déficit de GH se debería sospechar en niños con fracaso grave del crecimiento posnatal (tabla 557-7). Los criterios de fracaso del crecimiento son una talla por debajo del percentil 1 para la edad y el sexo o una talla ≥2 DE por debajo de la estatura media de los progenitores ajustada en función del sexo. El déficit adquirido de GH puede aparecer a cualquier edad y, cuando se instaura de forma aguda, la talla puede estar dentro de los valores normales. Para establecer el diagnóstico es importante un alto grado de sospecha clínica, ya que las medidas de la suficiencia de la GH en el laboratorio son poco específicas. El hallazgo de niveles plasmáticos bajos de IGF-1 y de IGF-BP3 dependiente de GH puede ser útil, pero los niveles de IGF-1 y de IGF-BP3 deben ajustarse en función de los valores normales para la edad ósea mejor que para la cronológica. Unos valores en los límites altos de la normalidad para la edad descartan de forma eficaz un déficit de GH. Los valores de IGF-1 en los niños con un crecimiento normal y en aquéllos con hipopituitarismo se solapan durante la lactancia y la primera infancia.

Tradicionalmente el diagnóstico definitivo del déficit de GH requiere la demostración de niveles bajos o ausentes de GH en respuesta a la estimulación. Se han desarrollado varias pruebas de estimulación que aumentan con rapidez los niveles de GH en niños sanos. Entre ellas se incluye la administración de insulina, arginina, clonidina o glucagón. En la deficiencia crónica de GH, la demostración de un crecimiento lineal por debajo del normal, de un retraso de la edad ósea y la presencia de picos bajos de GH (<10 ng/ml) en dos pruebas de estimulación son compatibles con un déficit de GH. En la deficiencia aguda de GH, una sospecha clínica elevada de déficit GH junto con unos picos bajos de GH (<10 ng/ml) en dos pruebas de estimulación son compatibles con un déficit de GH. Este punto de corte más bien arbitrario es más elevado que el criterio de 3 o 5 ng/ml utilizado para el diagnóstico de déficit de GH en adultos. No existe un consenso sobre la adopción de criterios que tengan en cuenta la edad, el sexo y las características del análisis de GH. Algunos estudios han sugerido que la mayoría de niños prepúberes normales no alcanza valores de GH >10 ng/ml con dos pruebas farmacológicas. Los investigadores sugieren que, para mejorar la especificidad diagnóstica de la prueba de GH, debería usarse previamente una preparación con estrógenos de 3 días.

Además de establecer el diagnóstico de déficit de GH, es necesario evaluar otras funciones hipofisarias. Las concentraciones de TSH, tiroxina libre (T_4), ACTH, cortisol, gonadotropinas y esteroides gonadales pueden demostrar otros déficits hormonales hipofisarios. El déficit de hormona antidiurética puede establecerse mediante las exploraciones adecuadas.

Tabla 557-7 Evaluación de una sospecha de deficiencia de hormona del crecimiento

Anamnesis y exploración física relacionadas con el retraso del crecimiento	• Los lactantes y niños con GHD tienen retraso del crecimiento • La talla baja y el retraso del crecimiento pueden ser los únicos rasgos clínicos presentes • La GHD afecta aproximadamente a 1 de cada 3.500 niños
Pruebas radiológicas y de otro tipo	• El diagnóstico se basa en los parámetros clínicos, auxológicos y bioquímicos • Valoración radiológica de la edad ósea • La RM o la TC del sistema nervioso central se usan para valorar la región hipotálamo-hipofisaria y descartar otros trastornos • Valoración y manejo por un endocrinólogo pediátrico
Datos analíticos	• Determinaciones de las concentraciones de GH, IGF-1 y proteína transportadora de IGF-1 • Determinación de las concentraciones máximas de GH tras una prueba de estimulación
Pruebas especiales (si aplicable)	• Antecedentes familiares y estudios genéticos (búsqueda de mutaciones de *PROP1* y *POU1F1*)
Bases del tratamiento y modalidades terapéuticas	• Tratamiento sustitutivo con rhGH (TGH) • Los factores que predicen máximos beneficios con TGH en GHD incluyen un inicio precoz del tratamiento, una dosis de rhGH más alta y las dosis guiadas de IGF-1 • Se debería iniciar el tratamiento con TGH en cuanto se diagnostique la GHD

GH, hormona del crecimiento; GHD, deficiencia de hormona del crecimiento; IGF, factor de crecimiento parecido a la insulina; *POU1F1*, POU clase 1 homeobox 1; *PROP1*, proteína profeta 1 de la homeobox Pit1; rhGH, hormona del crecimiento recombinante humana; TGH, tratamiento con hormona del crecimiento.

De Rogol AD, Hayden GF: Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. J Pediatr 2014;164(5):S1-14, tabla XIII, pág. S10.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Las radiografías simples del cráneo han sido sustituidas por la TC y la RM. La TC es adecuada para identificar la calcificación supraselar asociada a los craneofaringiomas y las alteraciones óseas que acompañan a la histiocitosis. La RM proporciona una imagen mucho más

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

detallada de la anatomía hipotalámica e hipofisaria. En muchos casos de DMHH grave de inicio precoz se encuentra la tríada de hipófisis pequeña, ausencia o atenuación del tallo hipofisario y un punto brillante en la base del hipotálamo, correspondiente a la hipófisis posterior ectópica. Una adenohipófisis con una altura menor de lo normal, lo que implica una hipófisis anterior pequeña, es frecuente en el DAGH de causa genética e idiopático. Los craneofaringiomas son frecuentes y los adenomas hipofisarios son raros en los niños con hipopituitarismo. En pacientes con mutaciones de *PROP1* o *LHX3* se puede encontrar tanto una hipófisis hipoplásica como una gran hiperplasia.

La maduración ósea está retrasada en los pacientes con DAGH y podría estar todavía más retrasada cuando existe una deficiencia combinada de TSH y GH. La absorciometría dual de doble fotón muestra un déficit en la mineralización ósea, una disminución de la masa magra corporal y el correspondiente aumento del tejido adiposo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las causas de los trastornos del crecimiento son innumerables. Deben considerarse enfermedades sistémicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca, la enfermedad renal oculta y la anemia. Los pacientes con enfermedades sistémicas con frecuencia tienen mayor pérdida de peso que de talla. Algunos niños, por lo demás normales, tienen talla baja (p .ej., >3 DE por debajo de la media para la edad) y crecen 5 cm/año o menos, pero tienen niveles normales de GH en respuesta a pruebas de estimulación y una secreción espontánea episódica normal. La mayoría de estos niños muestra una velocidad de crecimiento aumentada cuando se les trata con GH a dosis comparables a las utilizadas en el tratamiento de los niños con hipopituitarismo. Los niveles plasmáticos de IGF-1 en estos pacientes pueden ser normales o bajos. Varios grupos de niños tratados han alcanzado o casi alcanzado la talla adulta final. Diferentes estudios han encontrado cambios en la talla adulta que varían entre −2,5 y +7,5 cm en comparación con las predicciones pretratamiento. No existen métodos que puedan predecir de forma fiable cuáles de estos niños serán más altos en la edad adulta como consecuencia del tratamiento con GH y cuáles tendrán una menor talla adulta.

Las estrategias diagnósticas para distinguir entre un déficit de GH permanente y otras causas de retraso del crecimiento son imperfectas. Los niños que presentan una combinación de talla baja genética y un retraso constitucional del crecimiento tienen una talla baja, una velocidad de crecimiento por debajo de la media y un retraso de la edad ósea. Muchos de estos niños presentan unas respuestas mínimas de secreción de GH ante las pruebas de estimulación. Cuando los niños a quienes se ha diagnosticado un déficit de GH idiopático o adquirido reciben tratamiento con GH humana (hGH) y se les vuelve a estudiar de adultos, la mayoría presenta unos picos de GH dentro del rango normal.

Retraso constitucional del crecimiento

El retraso constitucional del crecimiento es una de las variantes del crecimiento normal que habitualmente se encuentra el pediatra. La longitud y el peso de los niños afectados son normales al nacer y el crecimiento es normal durante los primeros 4-12 meses de vida. La talla se mantiene en un percentil más bajo durante la infancia. La aceleración del crecimiento en la pubertad está retrasada, por lo que la velocidad de crecimiento de estos niños continúa descendiendo después de que la de sus compañeros de clase haya empezado a acelerarse. Una anamnesis detallada suele revelar que otros miembros de la familia (con frecuencia uno de los progenitores o los dos) tuvieron también una talla baja en la infancia, un retraso de la pubertad y una talla final normal. Las concentraciones de IGF-1 tienden a ser bajas para la edad cronológica, pero se encuentran dentro del rango normal para la edad ósea. Las respuestas de GH a las pruebas de estimulación tienden a ser menores que en los niños con una pubertad cronológicamente más adecuada. El pronóstico de estos niños para alcanzar una talla adulta normal es de carácter reservado. Las predicciones basadas en la talla y la edad ósea tienden a sobreestimar la estatura final, en mayor medida en los niños que en las niñas. Los niños con un retraso puberal >2 años pueden beneficiarse de un ciclo corto de tratamiento con testosterona para acelerar la pubertad después de los 14 años. Se piensa que la causa de esta variante de crecimiento normal es la persistencia del estado relativamente hipogonadotrópico de la infancia (cap. 15).

Hipotiroidismo primario

El hipotiroidismo primario (cap. 565) es más frecuente que el déficit de GH. Los niveles bajos de tiroxina total o libre y la TSH elevada establecen el diagnóstico. Las respuestas a las pruebas de estimulación de GH pueden ser menores de lo normal y la silla turca puede estar agrandada. La hiperplasia hipofisaria se corrige durante el tratamiento con hormona tiroidea. Debido a que la hormona tiroidea es un prerrequisito necesario para la síntesis normal de GH, se deben valorar siempre sus niveles antes de realizar un estudio de GH.

Causas psicosociales

La privación emocional es una causa importante de retraso del crecimiento y simula un hipopituitarismo. Este estado se denomina *enanismo psicosocial, enanismo por privación materna* o *talla baja hiperfágica.* Los mecanismos por los que la privación sensorial y emocional afecta al crecimiento no se comprenden totalmente. El hipopituitarismo funcional se define por niveles bajos de IGF-1 y por respuestas inadecuadas de GH en las pruebas de estimulación. La pubertad puede ser normal o incluso precoz. Una historia clínica adecuada y la observación cuidadosa muestran la alteración de la relación madre-hijo o con otros miembros de la familia, proporcionando las claves diagnósticas (cap. 40). El diagnóstico definitivo puede ser difícil de establecer porque los progenitores o cuidadores con frecuencia ocultan la verdadera situación familiar a los profesionales y los niños pocas veces divulgan su difícil situación. Los niños con privación emocional suelen tener antojos dietéticos o apetito voraz, enuresis, encopresis, insomnio, espasmos del sollozo y rabietas súbitas. El subgrupo de niños con hiperfagia y un índice de masa corporal normal tienden a presentar un crecimiento de recuperación cuando es situado en un ambiente menos estresante.

TRATAMIENTO

La hGH recombinante se comercializa con receta desde 1982. Actualmente existen 8 marcas comerciales en EE.UU, equivalentes desde un punto de vista terapéutico, cuyas principales diferencias radican en los dispositivos especiales para la inyección subcutánea y la disponibilidad de formas líquidas solubilizadas o polvo para reconstituir antes de la inyección. En este momento no se dispone de productos de acción prolongada.

La FDA ha aprobado ocho indicaciones de tratamiento con GH para fomentar el crecimiento. Son la deficiencia de GH, el síndrome de Turner, la insuficiencia renal crónica antes del trasplante, la talla baja idiopática, la talla baja en niños pequeños para la edad gestacional, el síndrome de Prader-Willi, la alteración del gen *SHOX* y el síndrome de Noonan. La aprobación por parte de la FDA para una indicación determinada no es garantía de que la aseguradora del paciente vaya a abonar el coste de la misma. La Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson Wilkins, la Academia de Pediatría y la Sociedad de Investigación de la GH han publicado guías clínicas para el tratamiento con hGH de los niños con déficit clásico de GH. El tratamiento debería iniciarse lo antes posible para reducir las diferencias de talla entre los pacientes y sus compañeros de clase durante la infancia y para tener el máximo efecto sobre la talla final adulta. Durante la infancia la dosis recomendada de hGH es 0,18-0,3 mg/kg/semana. En la pubertad se han utilizado dosis más elevadas. La GH recombinante se administra por vía subcutánea dividida en 6 o 7 dosis. La respuesta máxima a la GH se produce en el primer año de tratamiento. La velocidad de crecimiento durante este primer año suele situarse por encima del percentil 95 para la edad. Por cada año de tratamiento la velocidad de crecimiento tiende a disminuir. Si la velocidad de crecimiento cae por debajo del percentil 25, debe evaluarse el cumplimiento antes de aumentar la dosis.

El tratamiento simultáneo con GH y un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas se ha utilizado con la esperanza de que la interrupción de la pubertad retrasase la fusión de las epífisis y prolongase el período de crecimiento. Esta estrategia puede incrementar la talla final. También puede incrementar la discrepancia en la madurez física entre los niños con déficit de GH y sus compañeros de la misma edad, y puede afectar a la mineralización ósea. También ha habido intentos de evitar la fusión epifisaria en los niños mediante la administración de fármacos inhibidores de la aromatasa, enzima responsable de convertir los andrógenos en estrógenos. El tratamiento debe mantenerse hasta que se alcance una talla próxima a la

booksmedicos.org

final. Los criterios para detener la GH son la decisión del paciente de haber alcanzado una talla suficiente, una velocidad de crecimiento <2,5 cm al año y una edad ósea >14 años en niñas y >16 años en niños.

Algunos pacientes en tratamiento con GH desarrollan un hipotiroidismo primario o central. Igualmente, existe riesgo de desarrollar una insuficiencia suprarrenal. Si no se identifica esta situación, puede causar el fallecimiento. La evaluación periódica de la función tiroidea y suprarrenal está indicada en todos los pacientes en tratamiento con GH.

El uso de IGF-1 recombinante está aprobado en Estados Unidos. Se administra por vía subcutánea dos veces al día. El riesgo de hipoglucemia se reduce si las inyecciones se administran junto con una comida o un aperitivo. En algunas situaciones su utilización es más eficaz que la de GH. Entre estas situaciones están las anomalías del receptor de GH y de los genes *STAT5b,* así como los pacientes con déficit grave de GH que hayan desarrollado anticuerpos contra la GH administrada. Su utilidad a la hora de mejorar la velocidad del crecimiento y la talla adulta en otros grupos de niños con talla baja está en fase de investigación.

Las dosis de GH empleadas en el tratamiento de los niños con déficit clásico de GH habitualmente también estimulan el crecimiento de muchos niños sin déficit de GH. Se está investigando con detalle para determinar el espectro completo de niños con talla baja que pueden beneficiarse del tratamiento con GH. La GH está actualmente aprobada por la FDA para la talla baja idiopática, pero se especifica que tienen que ser casos con una estatura por debajo del percentil 1,2 (-2,25 DE) para la edad y el sexo, una predicción de talla por debajo del percentil 5 y unas epífisis abiertas. Los estudios sobre el efecto del tratamiento con GH sobre la talla final adulta sugieren una mediana de la ganancia de 5-7,5 cm en función de la dosis y la duración del tratamiento.

En los niños con DMHH, el tratamiento sustitutivo también debe dirigirse a otros déficits hormonales. En los pacientes con déficit de TSH se administra hormona tiroidea a dosis sustitutivas plenas. En los pacientes con déficit de ACTH, la dosis óptima de hidrocortisona no debe exceder de 10 mg/m^2/24 horas. Durante las enfermedades o antes de las cirugías programadas se debe duplicar o triplicar la dosis para cubrir el estrés anticipado. En los pacientes con déficit de gonadotropinas, se administran esteroides gonadales cuando la edad ósea alcanza la edad en la que habitualmente se produce la pubertad. En los lactantes con micropene, 1 o 2 ciclos de 3 meses de inyecciones intramusculares mensuales de 25 mg de cipionato o enantato de testosterona pueden normalizar el tamaño del pene sin un efecto excesivo sobre la maduración ósea.

COMPLICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON GH

El tratamiento con GH influye sobre la homeostasia de la glucosa. Los niveles de insulina basal y posprandial son típicamente bajos antes del tratamiento y se normalizan durante la terapia sustitutiva con GH. Estudios recientes indican que este tratamiento no incrementa de forma significativa el riesgo de diabetes tipo 1, pero multiplica por 6 el de padecer una diabetes tipo 2.

Se ha planteado cierta preocupación sobre la seguridad del tratamiento con GH en niños que desarrollan una deficiencia tras el tratamiento de tumores cerebrales, leucemias u otras neoplasias. Los estudios a largo plazo no describen un aumento del riesgo de recaída de los craneofaringiomas, otros tumores cerebrales o la leucemia. Al menos tres estudios indican que aumenta el riesgo de desarrollar segundas neoplasias en pacientes que sobreviven a un cáncer tratados con GH. Un estudio no confirmado demuestra un aumento de la mortalidad del 30% en adultos jóvenes tratados con GH durante la infancia. Parece que existe correlación entre el riesgo de mortalidad y las dosis de GH superiores a 0,35 mg/kg/semana.

Otros efectos secundarios descritos son seudotumor cerebral, epifisiólisis de la cabeza femoral, ginecomastia y empeoramiento de la escoliosis y en adultos tratados durante la infancia también aumenta el riesgo de ictus hemorrágico. El riesgo de desarrollar una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJ) se limitaba a los receptores de lotes contaminados de GH extraída de la hipófisis. No se han encontrado estos riesgos cuando se usa la hGH recombinante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **558**

Diabetes insípida

David T. Breault y Joseph A. Majzoub

La diabetes insípida (DI) se presenta clínicamente con poliuria y polidipsia, y puede deberse a un déficit de vasopresina (DI central) o a una resistencia a la acción vasopresina en el riñón (DI nefrogénica). Tanto la DI central como la nefrogénica pueden surgir por defectos hereditarios de instauración neonatal o congénita, o ser secundarios a varias causas (tabla 558-1).

FISIOLOGÍA DEL BALANCE HÍDRICO

El control del volumen y la tonicidad (osmolalidad) extracelulares dentro de un estrecho margen es fundamental para la estructura y función normales de la célula (cap. 55.2). La tonicidad del líquido extracelular se regula casi exclusivamente por la ingesta y excreción de agua, mientras que el volumen extracelular lo hace por la ingesta y excreción de sodio. El control de la tonicidad plasmática y del volumen intravascular implica una integración compleja de los sistemas endocrino, nervioso, paracrino y del comportamiento (fig. 558-1). La vasopresina, secretada por la hipófisis posterior, es el principal regulador de la tonicidad, y su liberación está estimulada en gran medida por el aumento de la tonicidad plasmática. La homeostasis del volumen está regulada principalmente por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con contribuciones tanto de la vasopresina como de la familia del péptido natriurético.

La vasopresina, un péptido de 9 aminoácidos, tiene actividad tanto antidiurética como vasopresora y se sintetiza en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo. Se transporta a través de proyecciones axonales hasta la hipófisis posterior, donde se almacena hasta ser liberada a la circulación sistémica. La semivida de la vasopresina en la circulación es de 5 minutos. Además de responder a los estímulos osmóticos, la vasopresina se secreta como respuesta a las disminuciones significativas del volumen y la presión intravasculares (al menos del 8%) mediante las vías aferentes barorreceptoras originadas en el cayado aórtico (seno carotídeo) y los receptores de volumen en las aurículas y las venas pulmonares. Los estímulos osmóticos y hemodinámicos actúan de forma sinérgica.

La sensación de sed está regulada por neuronas corticales e hipotalámicas. El umbral de la sed se sitúa alrededor de 10 mOsm/kg por encima (p. ej., 293 mOsm/kg) del umbral osmótico para la liberación de vasopresina. Por ello, bajo condiciones de hiperosmolalidad, la vasopresina se libera antes del inicio de la sed, lo que permite que el agua ingerida pueda ser retenida. Los quimiorreceptores presentes en la

Tabla 558-1 Diagnóstico diferencial de la poliuria y la polidipsia

Diabetes insípida (DI)
• DI central
Genética (autosómica dominante)
Adquirida
Traumatismo (cirugía o accidente)
Malformaciones congénitas (holoprosencefalia, displasia septoóptica, encefalocele)
Neoplasias (craneofaringioma, germinoma, metástasis)
Enfermedades infiltrativas (histiocitosis de células de Langerhans), autoinmunes (infundibuloneurohipofisitis linfocítica) o infecciosas
Fármacos (quimioterapia)
Idiopática
• DI nefrogénica
Genética (ligada al X, autosómica recesiva, autosómica dominante)
Adquirida
Hipercalcemia, hipopotasemia
Fármacos (litio, demeclociclina)
Enfermedad renal
Polidipsia primaria
Drepanocitosis
• Diabetes mellitus

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alatzoglou KS, Dattani MT: Genetic causes and treatment of isolated growth hormone deficiency-an update, *Nat Rev Endocrinol* 6:562-576, 2010.

Albertsson-Wikland K: Growth hormone in children with idiopathic short stature, *BMJ* 342:d1248, 2011.

Albertsson-Wikland K, Kriström B, Jonsson B, et al: Long-term response to GH therapy in short children with a delayed infancy-childhood transition (DICT), *Pediatr Res* 69:504-551, 2011.

Allen DB, Cuttler L: Short stature in childhood–challenges and choices, *N Engl J Med* 368:1220-1228, 2013.

Backeljauw PF, Chernausek SD: The insulin-like growth factors and growth disorders of childhood, *Endocrinol Metab Clin North Am* 41:265-282, 2012.

Badaru A, Wilson DM: Alternatives to growth hormone stimulation testing in children, *Trends Endocrinol Metab* 15:252-258, 2004.

Bendure EO, May TD, Bartz SK, et al: Urogenital examination identifies the cause of neonatal jaundice, *J Pediatr* 164:939, 2014.

Besson A, Salemi S, Deladoey J, et al: Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone, *J Clin Endocrinol Metab* 90:2493-2499, 2005.

Child CJ, Zimmermann AG, Scott RS, et al: Prevalence and incidence of diabetes mellitus in GH-treated children and adolescents: analysis from the GeNeSIS observational research program, *J Clin Endocrinol Metab* 96:1025-1034, 2011.

Cohen LE: Genetic disorders of the pituitary, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 19:33-39, 2012.

Cohen LE: Idiopathic short stature–a clinical review, *JAMA* 311:1878-1894, 2014.

Dauber A, Stoler J, Hechter E, et al: Whole exome sequencing reveals a novel mutation in CUL7 in a patient with an undiagnosed growth disorder, *J Pediatr* 162:202-204, 2013.

Ek O, Muhr M, Hulting AL, et al: Traumatic brain injury and fracture, *Lancet* 381:874-875, 2013.

Fard MA, Wu-Chen WY, Man BL, et al: Septo-optic dysplasia. Genetic causes and treatment of isolated growth hormone deficiency-an update, *Pediatr Endocrinol Rev* 8:18-24, 2010.

Filges I, Bischof-Renner A, Rothlisberger B, et al: Panhypopituitarism presenting as life-threatening heart failure caused by an inherited microdeletion in 1q25 including LHX4, *Pediatrics* 129:e529-e534, 2012.

Growth: Hormone Research Society: Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society, *J Clin Endocrinol Metab* 85(11):3990-3993, 2000.

Hwa V, Little B, Adiyaman P, et al: Severe growth hormone insensitivity resulting from total absence of signal transducer and activator of transcription 5b, *J Clin Endocrinol Metab* 90:4260-4266, 2005.

Hwa V, Nadeau K, Wit JM, et al: STAT5b deficiency: lessons from STAT5b gene mutations, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25:61-75, 2011.

Jagtap JS, Sarathi V, Lila AR, et al: Hyperphagic short stature: a case report and review of literature, *Indian J Endocrinol Metab* 16:624-626, 2012.

Jagtap VS, Acharya SV, Sarathi V, et al: Ectopic posterior pituitary and stalk abnormality predicts severity and coexisting hormone deficiencies in patients with congenital growth hormone deficiency, *Pituitary* 15:243-250, 2012.

Johnston JJ, Sapp JC, Turner JT, et al: Molecular analysis expands the spectrum of phenotypes associated with GLI3 mutations, *Hum Mutat* 31:1142-1154, 2010.

Kerr JM, Wierman ME: Pituitary apoplexy, *BMJ* 342, 2011, d1270.

Lee MM: Idiopathic short stature, *N Engl J Med* 354:2576-2582, 2006.

Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, et al: Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Clin Endocrinol Metab* 89:3140-3148, 2004.

Mostoufi-Moab S, Isaacoff EJ, Spiegel D, et al: Childhood cancer survivors exposed to total body irradiation are at significant risk for slipped capital femoral epiphysis during recombinant growth hormone therapy, *Pediatr Blood Cancer* 60:1766-1771, 2013.

Nadeau K, Hwa V, Rosenfeld RG: STAT5b deficiency: an unsuspected cause of growth failure, immunodeficiency, and severe pulmonary disease, *J Pediatr* 158:701-708, 2011.

Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE, et al: Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents: evidence and theses, *Horm Res Paediatr* 70:51-67, 2013.

Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, et al: Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency, *J Med Genet* 44:306-313, 2007.

Reynaud R, Albarel F, Saveanu A, et al: Pituitary stalk interruption syndrome in 83 patients: novel HESX1 mutation and severe hormonal prognosis in malformative forms, *Eur J Endocrinol* 164:457-465, 2011.

Rogol AD, Hayden GF: Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents, *J Pediatr* 164(5 Suppl):S1-S14, 2014.

Rogol AD: Children with asymptomatic short stature: what is an appropriate evaluation? *J Pediatr* 163:937-938, 2013.

Sathyapalan T, Dixit S: Radiotherapy-induced hypopituitarism: a review, *Expert Rev Anticancer Ther* 12:669-683, 2012.

Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, et al: Hypopituitarism, *Lancet* 369:1461-1470, 2007.

The Medical Letter: Insulin-like growth factor-1 for severe growth failure, *Med Lett Drugs Ther* 49:43-44, 2007.

Tsai SL, Laffan E, Lawrence S: A retrospective review of pituitary MRI findings in children on growth hormone therapy, *Pediatr Radiol* 42:799-804, 2012.

Wetterau LA: The pros and cons of sex steroid priming in growth hormone stimulation testing, *J Pediatr Endocrinol Metab* 25:1049-1055, 2012.

Wit JM: Diagnosis and management of disorders of IGF-I synthesis and action, *Pediatr Endocrinol Rev* 9(Suppl 1):538-540, 2011.

Woodmansee WW, Zimmermann AG, Child CJ, et al: Incidence of second neoplasm in childhood cancer survivors treated with GH: an analysis of GeNeSIS and HypoCCS, *Eur J Endocrinol* 168:565-573, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

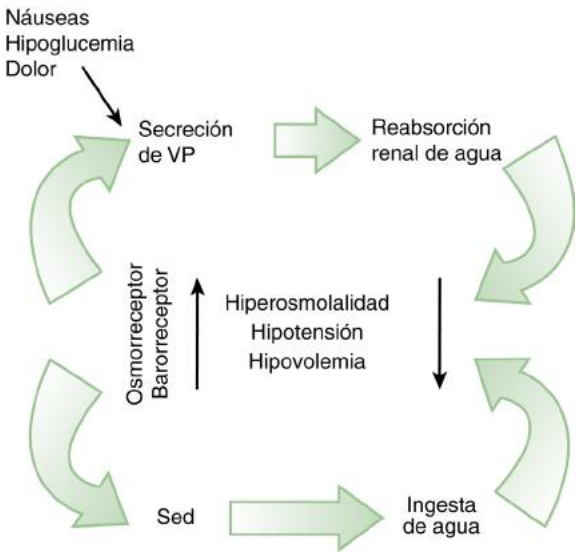

Figura 558-1 Regulación de la secreción de vasopresina (VP) y de la osmolalidad sérica. La hiperosmolalidad, la hipovolemia y la hipotensión son detectadas por los osmorreceptores, los receptores de volumen y los barorreceptores, respectivamente. Éstos estimulan tanto la secreción de VP como la sed. La VP, actuando sobre el riñón, causa una reabsorción aumentada de agua (antidiuresis). La sed causa mayor ingesta de agua. Los resultados de esta retroalimentación negativa doble son una reducción de la hiperosmolalidad o de la hipotensión o hipovolemia. Otros estímulos para la secreción de VP son las náuseas, la hipoglucemia y el dolor. *(De Muglia LJ, Majzoub JA: Disorders of the posterior pituitary. En Sperling MA, editor:* Pediatric endocrinology, *4.ª ed., Filadelfia, 2014, Elsevier,* fig. 6.*)*

orofaringe disminuyen rápidamente la liberación de vasopresina tras la ingesta de agua.

La vasopresina ejerce su acción principal en el riñón a través de los receptores V_2 localizados fundamentalmente en el tubo colector, el segmento grueso del asa de Henle y los túbulos periglomerulares. El gen del receptor V_2 humano se encuentra en el brazo largo del cromosoma X (Xq28) en el locus asociado con la **DI congénita resistente a vasopresina, ligada al cromosoma X.** La activación del receptor V_2 produce un aumento de adenosina monofosfato cíclica intracelular, lo que induce la inserción del canal de agua acuaporina 2 en la membrana apical (luminal). Esto permite el movimiento de agua a lo largo de su gradiente osmótico desde la luz del túbulo hacia el intersticio medular interno hipertónico y la excreción de orina concentrada. A diferencia de la acuaporina 2, las acuaporinas 3 y 4 se expresan en la membrana basolateral de las células del tubo colector y la acuaporina 1 se expresa en el túbulo proximal. Estos canales también pueden contribuir a la capacidad de concentración urinaria.

El **péptido natriurético auricular**, aislado inicialmente en el músculo cardíaco auricular, tiene varios efectos importantes sobre el equilibrio hidrosalino, como la estimulación de la natriuresis, la inhibición de la reabsorción de sodio y la inhibición de la secreción de vasopresina. El péptido natriurético auricular se expresa en las células endoteliales y el músculo liso vascular, donde parece que regula su relajación. El péptido natriurético auricular se expresa también en el cerebro, junto con otras sustancias de la familia de los natriuréticos; la función fisiológica de estos factores está aún por definir.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON POLIURIA, POLIDIPSIA E HIPERNATREMIA

La causa de la poliuria o la polidipsia patológicas (más de 2 l/m^2/24 h) puede ser difícil de establecer en los niños. Los lactantes pueden presentar irritabilidad, fallo de medro y fiebre intermitente. En los pacientes con sospecha de DI debe realizarse una cuidadosa historia clínica, que cuantifique la ingesta y eliminación diarias de líquido y establezca el patrón de diuresis, la nicturia y la enuresis primaria o secundaria. Una exploración física completa debe establecer el grado de hidratación del paciente y buscar cualquier signo de disfunción visual o del sistema nervioso central, así como otros déficits hormonales hipofisarios.

Si existe una poliuria o una polidipsia patológicas, debe obtenerse: suero para la determinación de la osmolalidad, sodio, potasio, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, glucosa y calcio, y orina para la determinación de la osmolalidad, densidad y glucosa. El diagnóstico de DI se establece si la osmolalidad plasmática es >300 mOsm/kg y la osmolalidad urinaria es <300 mOsm/kg. La DI es improbable si la osmolalidad plasmática es <270 mOsm/kg o la osmolalidad urinaria es >600 mOsm/kg. Si la osmolalidad plasmática del paciente es <300 mOsm/kg (pero >270 mOsm/kg) y existen poliuria y polidipsia patológicas, está indicado realizar una prueba de privación hídrica para establecer el diagnóstico de DI y para diferenciar las causas centrales de las nefrogénicas.

En los pacientes neuroquirúrgicos ingresados la DI central es probable si la hiperosmolalidad (osmolalidad plasmática >300 mOsm/kg) se asocia a una osmolalidad urinaria menor que la osmolalidad plasmática. Es importante distinguir entre la poliuria secundaria a una DI central posquirúrgica y la poliuria secundaria a la diuresis normal de los líquidos administrados durante la intervención. Ambos casos pueden asociarse con un gran volumen (>200 ml/m^2/h) de orina diluida, aunque en los pacientes con DI la osmolalidad plasmática es alta en comparación con los pacientes con diuresis posquirúrgica.

CAUSAS DE HIPERNATREMIA

La hipernatremia se describe en el capítulo 55.3.

Diabetes insípida central

La DI central puede tener múltiples etiologías, incluidas mutaciones genéticas del gen de la vasopresina, traumatismos (accidentales o quirúrgicos) sobre las neuronas que sintetizan vasopresina, malformaciones congénitas del hipotálamo o la hipófisis, neoplasias, enfermedades infiltrativas, autoinmunes e infecciosas que afectan a las neuronas que sintetizan vasopresina o a sus trayectos axonales, y aumento del metabolismo de la vasopresina. En alrededor del 10% de los niños con DI central la etiología es idiopática. Puede haber otros déficits de hormonas hipofisarias (cap. 557). Con el tiempo hasta un 35% de los pacientes con una DI central idiopática desarrollan otras deficiencias hormonales o se consigue identificar una etiología de base.

La DI central autosómica dominante suele presentarse en los 5 primeros años de vida y se debe a mutaciones del gen de la vasopresina. Varias mutaciones pueden producir defectos de procesamiento génico en un subgrupo de neuronas que expresan vasopresina, lo que se ha postulado que origina estrés en el retículo endoplásmico y muerte celular. El **síndrome de Wolfram,** que incluye DI, diabetes mellitus, atrofia óptica e hipoacusia, también se asocia a un déficit de vasopresina. Mutaciones en dos genes que originan proteínas del retículo endoplásmico se han asociado con este síndrome. Las alteraciones cerebrales congénitas (cap. 591) como el **síndrome de hipoplasia del nervio óptico** con agenesia del cuerpo calloso, el síndrome de Niikawa-Kuroki, la holoprosencefalia y la hipoplasia hipofisaria familiar con ausencia de tallo pueden estar asociadas con la DI central y los defectos en la percepción de la sed. El síndrome de la silla turca vacía, posiblemente secundario a un infarto hipofisario no reconocido (cap. 557), puede estar asociado con la DI en los niños.

Los traumatismos en la base del cráneo y la neurocirugía en la región del hipotálamo o la hipófisis son causas frecuentes de DI central. La **respuesta trifásica** tras la cirugía consiste en una fase inicial de DI transitoria que dura 12-48 horas, seguida de una segunda fase de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética que dura hasta 10 días, y puede seguirse de una DI permanente. La fase inicial sería resultado del edema local, que interferiría con la secreción normal de vasopresina; la segunda fase está causada por la liberación descontrolada de vasopresina desde las neuronas que mueren, mientras que en la tercera fase se produce una DI permanente si se destruyen más del 90% de las neuronas.

Debido a la distribución anatómica de las neuronas que expresan vasopresina en un área extensa del hipotálamo, los tumores que producen DI deben ser muy grandes e infiltrantes, o estar estratégicamente localizados cerca de la base del hipotálamo, donde convergen los axones

booksmedicos.org

antes de entrar en la hipófisis posterior. Los germinomas y los pinealomas surgen típicamente en esta región y se encuentran entre los tumores cerebrales primarios que se asocian con mayor frecuencia con DI. Los germinomas pueden ser muy pequeños y ser indetectables en la RM durante varios años tras el inicio de la poliuria. Por este motivo, la medición cuantitativa de la α-fetoproteína y la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana, a menudo secretada por los germinomas, debe realizarse en los niños con DI idiopática o no explicada, además de las RM seriadas. Los craneofaringiomas y los gliomas ópticos pueden también causar DI central cuando son muy grandes, aunque con más frecuencia suele aparecer como una complicación posquirúrgica del tratamiento de estos tumores (cap. 497). Las neoplasias hematológicas, como la leucemia mieloide aguda, pueden causar DI mediante la infiltración del tallo hipofisario y la silla turca.

La histiocitosis de células de Langerhans (cap. 507) y la hipofisitis linfocítica son tipos frecuentes de trastornos infiltrativos que causan DI central, siendo la **hipofisitis** la causa del 50% de las DI centrales idiopáticas. Las infecciones que afectan a la base del cráneo (cap. 603), como la meningitis (meningocócica, criptocócica, por *Listeria* y toxoplásmica), la infección congénita por citomegalovirus y las enfermedades inflamatorias inespecíficas cerebrales, pueden dar lugar a una DI central que suele ser transitoria. Los fármacos asociados con la inhibición de la liberación de vasopresina son el etanol, la fenitoína, los antagonistas de los opiáceos, el halotano y los agentes α-adrenérgicos.

Diabetes insípida nefrogénica

La DI nefrogénica (DIN) (resistente a vasopresina) puede ser debida a causas genéticas o adquiridas. Las causas genéticas de DIN son menos frecuentes pero más graves que las formas adquiridas. La poliuria y polidipsia asociadas con la DIN genética generalmente se presentan en las primeras semanas de vida, pero puede que se hagan evidentes sólo tras el destete o con los períodos más prolongados de sueño nocturno. Inicialmente muchos lactantes presentan fiebre, vómitos y deshidratación. El retraso del crecimiento puede ser secundario a la ingesta de grandes cantidades de agua, lo que produce una malnutrición calórica. La ingesta y la excreción de grandes volúmenes de agua durante un período prolongado pueden causar hidronefrosis no obstructiva, hidrouréter y megavejiga.

La DIN congénita ligada al X es la consecuencia de mutaciones inactivadoras del receptor V_2 de la vasopresina. La **DIN congénita autosómica recesiva** está causada por defectos en el gen de la acuaporina 2. **Una forma autosómica dominante de la DIN** está asociada con mutaciones en el procesamiento del gen de la acuaporina 2.

Las formas adquiridas de DIN pueden estar causadas por hipercalcemia o por hipopotasemia y se asocian a los siguientes fármacos: litio, demeclociclina, foscarnet, clozapina, anfotericina, meticilina y rifampicina. La capacidad renal de concentración puede verse también alterada en la obstrucción ureteral, la insuficiencia renal crónica, la enfermedad poliquística renal, la enfermedad quística medular, el síndrome de Sjögren y la anemia drepanocítica. La ingesta escasa de proteínas o de sodio, o la ingesta excesiva de agua, como en la polidipsia primaria, pueden causar una hipotonicidad del intersticio medular renal y una DIN.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES INSÍPIDA CENTRAL

Fluidoterapia

Con un mecanismo intacto de la sed y un acceso libre a los líquidos orales, una persona con DI completa puede mantener una osmolalidad y un sodio plasmáticos en el límite alto de lo normal, aunque con grandes molestias. Con frecuencia el mejor tratamiento para los recién nacidos y los lactantes es sólo la fluidoterapia, ya que requieren grandes volúmenes (3 l/m^2/24 h) de líquido nutricional. El uso de los análogos de la vasopresina en los pacientes con ingesta obligada de grandes cantidades de líquido es difícil por el riesgo de hiponatremia potencialmente mortal. Aunque no está aprobada por la FDA, la administración de la forma parenteral y liofilizada diluida de DDAVP (desmopresina), un análogo de acción larga de la vasopresina, ha sido empleada con éxito en niños con DI central, tanto por vía subcutánea como oral, sin provocar hiponatremias graves.

Análogos de la vasopresina

El tratamiento de la DI central en los niños mayores se consigue mejor con el uso de DDAVP. La DDAVP está disponible en una preparación intranasal (inicio de acción en 5-10 min) y en comprimidos (inicio de acción en 15-30 min). La preparación intranasal de DDAVP (10 μg/0,1 ml) puede administrarse a través de un tubo nasal (lo que permite titular la dosis) o mediante un pulverizador nasal. El uso de los comprimidos orales de DDAVP requiere un incremento de la dosis de, al menos, 10 veces comparado con la dosis de la preparación intranasal. Las dosis orales de 25-300 μg cada 8-12 horas son seguras y efectivas en niños. La dosis y la vía de administración apropiada se determinan de forma empírica en función de la duración deseada del efecto antidiurético y las preferencias del paciente. El uso del pulverizador nasal de DDAVP (10 μg/0,1 ml) en el tratamiento de la enuresis primaria en los niños mayores debe considerarse una medida temporal dado que no actúa sobre el trastorno subyacente y debería emplearse con mucha precaución dado el riesgo de hiponatremia si la ingesta de agua supera la capacidad de eliminación renal. Para evitar la intoxicación hídrica, los pacientes deberían tener diariamente un período de diuresis libre de, al menos, 1 hora entre las dosis y se les debe recomendar que beban cuando tengan sensación de sed.

Vasopresina acuosa

La DI central de inicio agudo tras una neurocirugía se trata mejor con una administración continua de vasopresina acuosa sintética (pitresina). En la mayoría de los casos el aporte total de líquidos durante el efecto antidiurético debe limitarse a 1 l/m^2/24 h. Una dosis terapéutica típica de vasopresina intravenosa es 1,5 mU/kg/h, que produce una concentración sanguínea de vasopresina de alrededor de 10 pg/ml. En ocasiones, tras una cirugía hipotalámica (pero no transesfenoidal) pueden ser necesarias concentraciones iniciales de vasopresina más elevadas para tratar la DI aguda, lo que se ha atribuido a la liberación de una sustancia inhibidora de la vasopresina. Deben evitarse concentraciones >1.000 pg/ml porque pueden producir necrosis cutánea, rabdomiólisis, arritmias cardíacas e hipertensión. Los pacientes neuroquirúrgicos tratados con infusión de vasopresina deben sustituir los líquidos intravenosos por líquidos orales tan pronto como sea posible para permitir que la sensación de sed, si está intacta, ayude a regular la osmolalidad.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA

El tratamiento de la DIN adquirida se centra en la eliminación, si es posible, del trastorno subyacente, como los fármacos causantes, la hipercalcemia, la hipopotasemia o la obstrucción ureteral. La DI nefrogénica congénita suele ser difícil de tratar. Los objetivos principales son asegurar un aporte adecuado de calorías para el crecimiento y evitar la deshidratación grave. Deben ingerirse comidas con la mayor relación entre el contenido calórico y la carga osmótica (Na <1 mmol/kg/24 h) para maximizar el crecimiento y minimizar el volumen urinario requerido para excretar la carga de solutos. Incluso con el tratamiento precoz, el fallo de crecimiento y las discapacidades por falta de desarrollo son frecuentes.

Los enfoques farmacológicos del tratamiento de la DIN incluyen el uso de diuréticos tiazídicos, con los cuales se pretende disminuir la diuresis total. Las tiazidas parecen inducir un estado de depleción leve de volumen mediante la estimulación de la excreción de sodio a expensas del agua y mediante un descenso del filtrado glomerular, lo que produce una reabsorción de sodio y de agua en el tubo proximal. La indometacina y la amilorida pueden emplearse junto con las tiazidas para reducir aún más la poliuria. El tratamiento con dosis altas de DDAVP en combinación con indometacina se ha empleado en algunos individuos con DIN. Este tratamiento podría ser útil en los pacientes con defectos genéticos del receptor V_2 asociados con una reducción de la afinidad para unirse a la vasopresina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Blanco EJ, Lane AH, Aijaz N, et al: Use of subcutaneous DDAVP in infants with central diabetes insipidus, *J Pediatr Endocrinol Metab* 19:919-925, 2006.

Fenske W, Allolio B: Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review, *J Clin Endocrinol Metab* 97:3426-3437, 2012.

Hoorn EJ, Zietse R: Water balance disorders after neurosurgery: the triphasic response revisited, *NDT Plus* 3:42-44, 2010.

Knoers N, Monnens LH: Nephrogenic diabetes insipidus: clinical symptoms, pathogenesis, genetics and treatment, *Pediatr Nephrol* 6:476-482, 1992.

Muglia LJ, Srivatsa A, Majzoub JA: Disorders of the posterior pituitary. In Sperling MA, editor: *Pediatric endocrinology*, ed 4, Philadelphia, 2014, Elsevier.

Ranadive SA, Rosenthal SM: Pediatric disorders of water balance, *Endocrinol Metab Clin North Am* 38:663-672, 2009.

Richards GE, Thomsett MJ, Boston BA, et al: Natural history of idiopathic diabetes insipidus, *J Pediatr* 159:566-570, 2011.

Stick SM, Betts PR: Oral desmopressin in neonatal diabetes insipidus, *Arch Dis Child* 62(11):1177-1178, 1987.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 559

Otras alteraciones del metabolismo y acción de la arginina vasopresina

David T. Breault y Joseph A. Majzoub

La hiponatremia (sodio plasmático <130 mEq/l) en los niños se asocia habitualmente con trastornos sistémicos graves y se debe en su mayor parte a depleción de volumen intravascular, pérdida excesiva de sal o sobrecarga de líquidos hipotónicos, especialmente en los lactantes (cap. 55).

El enfoque inicial en el paciente con hiponatremia comienza con la determinación del volumen. Una revisión cuidadosa de los antecedentes del paciente, la exploración física, incluidos los cambios en el peso, y las constantes vitales determinan si el paciente está hipovolémico o hipervolémico. Otras pruebas que apoyan el diagnóstico incluyen datos de laboratorio, como los electrólitos, el nitrógeno ureico sanguíneo, la creatinina y el ácido úrico plasmáticos, así como el sodio, la densidad y la osmolalidad urinarias (cap. 55.3; tablas 559-1 y 559-2).

CAUSAS DE HIPONATREMIA

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) se caracteriza por hiponatremia, una orina inapropiadamente concentrada (>100 mOsm/kg), un volumen plasmático normal o ligeramente elevado, un sodio en orina normal o elevado y un ácido úrico plasmático bajo. El SIADH es infrecuente en los niños y la mayoría de los casos es secundaria a la administración excesiva de vasopresina en el tratamiento de la diabetes insípida central. También puede producirse en la encefalitis, los tumores cerebrales, los traumatismos craneoencefálicos, las enfermedades psiquiátricas, las náuseas prolongadas, la neumonía, la meningitis tuberculosa, el sida y en el período poscrítico tras las convulsiones generalizadas. El SIADH es la causa de la segunda fase hiponatrémica de la respuesta trifásica que se aprecia tras la cirugía hipotalámo-hipofisaria (cap. 558). Se encuentra hasta en un 35% de los pacientes 1 semana después de la cirugía y puede deberse a la degeneración neuronal retrógrada con muerte celular y liberación de vasopresina. Los fármacos que frecuentemente se han visto implicados en el aumento de la secreción de vasopresina o que simulan la acción de ésta, dando lugar a hiponatremia, son la oxcarbazepina, la carbamazepina, la clorpropamida, la vinblastina, la vincristina y los antidepresivos tricíclicos.

Tabla 559-1 Diagnóstico diferencial de la hiponatremia

TRASTORNO	ESTADO DEL VOLUMEN INTRAVASCULAR	SODIO URINARIO
Deshidratación sistémica	Bajo	Bajo
Disminución del volumen plasmático efectivo	Bajo	Bajo
Pérdida primaria de sal (no renal)	Bajo	Bajo
Pérdida primaria de sal (renal)	Bajo	Alto
SIADH	Alto	Alto
Pérdida cerebral de sal	Bajo	Muy alto
Disminución del aclaramiento de agua libre	Normal o alto	Normal o alto
Polidipsia primaria	Normal o alto	Normal
Hiponatremia del corredor	Bajo	Bajo
SNADI	Alto	Alto
Seudohiponatremia	Normal	Normal
Hiponatremia facticia	Normal	Normal

SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética; SNADI, síndrome nefrogénico de antidiuresis inadecuada.

Síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada (SNADI)

Las mutaciones que producen un aumento de la función del gen del receptor V_2 de la vasopresina se han descrito en lactantes masculinos que presentaban un cuadro clínico similar al SIADH con concentraciones indetectables de vasopresina. Las mutaciones activadoras del gen de la acuaporina 2 también podrían producir el mismo síndrome, pero aún no han sido descritas.

Deshidratación sistémica

Las manifestaciones iniciales de la deshidratación sistémica son con frecuencia la hipernatremia y la hiperosmolalidad, lo que produce de forma secundaria la activación de la secreción de vasopresina y una disminución en la excreción de agua. A medida que la deshidratación progresa, la hipovolemia y/o la hipotensión se convierten en el principal estímulo para la liberación de vasopresina, lo que disminuye cada vez más el aclaramiento de agua libre. La ingesta excesiva de agua libre con la pérdida continua de sal también puede producir hiponatremia. La excreción urinaria de sodio es baja (habitualmente <10 mEq/l) debido a un filtrado glomerular bajo y a una activación concomitante del sistema renina-angiotensina-aldosterona, a menos que exista una enfermedad renal primaria o un tratamiento con diuréticos.

Pérdida primaria de sal

La hiponatremia puede deberse a la pérdida primaria de cloruro sódico, como ocurre en trastornos específicos del riñón (enfermedad renal poliquística congénita, nefritis intersticial aguda, insuficiencia renal crónica), del tubo digestivo (gastroenteritis) o de las glándulas sudoríparas (fibrosis quística). La hiponatremia no se debe únicamente a la pérdida de sal sino que ésta produce también hipovolemia, lo que lleva a un aumento de la vasopresina. El déficit de mineralcorticoides (hipoaldosteronismo), el seudohipoaldosteronismo (genético o presente a veces en los niños con obstrucción o infección urinarias) y los diuréticos también pueden producir pérdida de cloruro sódico. Los cuadros de hipoaldosteronismo se asocian a pérdida de sal, hipovolemia, hiponatremia, hiperpotasemia y retraso del crecimiento (tabla 559-3).

Disminución del volumen plasmático efectivo

La hiponatremia puede producirse por disminución del volumen plasmático efectivo, como ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis, el síndrome nefrótico, la ventilación mecánica con presión

Tabla 559-2 Parámetros clínicos para diferenciar el SIADH, la pérdida cerebral de sal y la diabetes insípida central

PARÁMETRO CLÍNICO	SIADH	PÉRDIDA CEREBRAL DE SAL	DI CENTRAL
Sodio plasmático	Bajo	Bajo	Alto
Diuresis	Normal o baja	Alta	Alta
Sodio urinario	Alto	Muy alto	Bajo
Estado del volumen intravascular	Normal o alto	Bajo	Bajo
Concentración de vasopresina	Alta	Baja	Baja

DI, diabetes insípida; SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

booksmedicos.org

Tabla 559-3 Mutaciones genéticas asociadas a hipoaldosteronismo/seudohipoaldosteronismo (acidosis tubular renal de tipo IV)

CROMOSOMA DEL GEN OMIM	FISIOPATOLOGÍA	MUTACIÓN-MANIFESTACIONES CLÍNICAS-HERENCIA OMIM
HIPOALDOSTERONISMO PRIMARIO		
CYP21A2—citocromo P450, subfamilia XXIA, polipéptido 2 6p21.3 613815	P450c21—21-hidroxilasa esteroidea que convierte la 17 α-hidroxiprogesterona en 11-desoxicortisol y la progesterona en 11-desoxicorticosterona en la zona fascicular de la suprarrenal	Las mutaciones con pérdida de función reducen la síntesis de cortisol y aldosterona, lo que se traduce en la variante pierde sal de la hiperplasia suprarrenal congénita clásica, AR–201910
CYP11B2—citocromo P450, subfamilia XIB, polipéptido 2 8q21 124080	P450c11B2—La aldosterona sintasa/corticosterona metiloxidasa de tipos I y II expresadas exclusivamente en la zona glomerular; hidroxila la desoxicorticosterona en el carbono 11 y la corticosterona en el carbono 18 y oxida la 18-hidroxicorticosterona a aldosterona	Las mutaciones con pérdida de función se asocian a una pérdida grave de sal y depleción de volumen, pero no a trastornos de la formación de los genitales o de la síntesis de los glucocorticoides, AR (CMOI 203400; CMOII 610600)
SEUDOHIPOALDOSTERONISMO DE TIPO I		
NR3C2—subfamilia del receptor nuclear 3, grupo C, miembro 2 (receptor de mineralcorticoides MR), 4q31.1 600983	Factor de transcripción nuclear activado por ligando, que transmite el control mediado por la aldosterona de la expresión génica mediante la unión al elemento de respuesta a los mineralcorticoides en la región promotora del gen diana	Las mutaciones con pérdida de función condicionan resistencia a los mineralcorticoides y seudohipoaldosteronismo de tipo I, AD–177735
SCNN1A—canal de sodio no regulado por voltaje, subunidad α 12p13.31 600228	Mutación inactivadora de la subunidad α del canal de sodio epitelial	Seudohipoaldosteronismo de tipo I, AR–264350
SCNN1B—canal de sodio no regulado por voltaje, subunidad β 16p12.2 600760	Mutación inactivadora de la subunidad β del canal de sodio epitelial	Seudohipoaldosteronismo de tipo I, AR–264350
SCNN1G—canal de sodio no regulado por voltaje, subunidad γ 16p12.2 600761	Mutación inactivadora de la subunidad γ del canal de sodio epitelial	Seudohipoaldosteronismo de tipo I, AR–264350
SEUDOHIPOALDOSTERONISMO DE TIPO II		
WNK4—proteína cinasa, deficiente en lisina 4 17q21.31 601844	Proteína cinasa de serina-treonina multifuncional cuyo sustrato es SLC12A3, el cotransportador de sodio/cloruro sensible a tiacidas (NCCT), OMIM 600968, que también regula la degradación lisosómica de NCCT y la endocitosis del canal de potasio KCNJ1	Seudohipoaldosteronismo de tipo IIB, AD–614491
WNK1—proteína cinasa, deficiente en lisina 1 12p13.33 605232	Proteína cinasa de serina-treonina que inactiva WNK4 mediante la fosforilación de su dominio cinasa	Seudohipoaldosteronismo de tipo IIC, AD–614492
KLH3—Kelch-like 3 5q31.2 605775	Proteína adaptadora dentro de la secuencia de ubicuitinación, que une WNK1 y WNK4 con CUL3	Seudohipoaldosteronismo de tipo IID, AD/AR–614495
CUL3—Cullin 3 2q36.2 603136	Proteína de soporte que se une a la caja RING E3 ligasa facilitando la ubicuitinación de WNK4 y la destrucción proteosómica de WNK4	Seudohipoaldosteronismo de tipo IIE, AD–614496

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; CMO, corticosterona metiloxidasa; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man.
De Root AW: Disorders of aldosterone synthesis, secretion, and cellular function. Curr Opin Pediatr *2014;26:480-6, tabla 1, pág. 483.*

positiva, las quemaduras graves, la displasia broncopulmonar en los recién nacidos, la fibrosis quística con obstrucción y el asma grave. La disminución secundaria del gasto cardíaco produce una reducción de la excreción de agua y sal, como en la deshidratación sistémica, y un aumento de la secreción de vasopresina. En los pacientes con afectación del gasto cardíaco y un volumen auricular aumentado (insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar), las concentraciones del péptido natriurético auricular se elevan aún más, lo que conduce a hiponatremia por estimulación de la natriuresis. Sin embargo, debido a que estos pacientes presentan una elevación marcada de la aldosterona, su excreción urinaria de sodio permanece baja (<20 mEq/l). A diferencia de los pacientes deshidratados, estos pacientes también tienen un exceso de sodio corporal total debido a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y pueden presentar, igualmente, edema periférico.

Polidipsia primaria (ingesta aumentada de agua)

En los pacientes con función renal normal, el riñón puede excretar orina diluida con una osmolalidad de tan sólo 50 mOsm/kg. Para excretar una carga diaria de solutos de 500 mOsm/m^2, el riñón debe producir 10 l/m^2 de orina al día. Por tanto, para evitar la hiponatremia, la cantidad máxima de agua que una persona con función renal normal puede consumir es 10 l/m^2. Los recién nacidos, sin embargo, no pueden diluir la orina hasta este punto, lo que les pone en riesgo de intoxicación hídrica si la ingesta de agua excede los 4 l/m^2/día (alrededor de 60 ml/h en un recién nacido). Muchos lactantes desarrollan convulsiones hiponatrémicas, transitorias pero sintomáticas, tras ser alimentados con agua pura sin electrólitos en lugar de con leche materna o fórmulas adaptadas.

Disminución del aclaramiento de agua libre

La hiponatremia debida a la disminución del aclaramiento renal de agua libre, incluso en ausencia de un aumento de la secreción de vasopresina, puede ser debida a una insuficiencia suprarrenal o un déficit tiroideo, o estar relacionada con un efecto directo de algunos fármacos sobre el riñón. Tanto los mineralcorticoides como los glucocorticoides son necesarios para un aclaramiento normal de agua libre de manera independiente de la vasopresina. En los pacientes con hiponatremia inexplicada debe considerarse una insuficiencia suprarrenal o tiroidea. Además, los pacientes con insuficiencia suprarrenal y diabetes insípida coexistente pueden no tener síntomas de la última hasta que la terapia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

glucocorticoidea revela la necesidad de una sustitución de la vasopresina. Algunos fármacos pueden inhibir la excreción renal de agua a través de un efecto directo sobre la nefrona, causando hiponatremia; entre estos fármacos se encuentran la ciclofosfamida a dosis altas, la vinblastina, el cisplatino, la carbamazepina y la oxcarbazepina.

Pérdida cerebral de sal

La pérdida cerebral de sal parece deberse a la hipersecreción de péptido natriurético auricular y se ve principalmente en trastornos del sistema nervioso central, como los tumores cerebrales, los traumatismos craneoencefálicos, la hidrocefalia, la neurocirugía, los accidentes cerebrovasculares y la muerte cerebral. La hiponatremia se acompaña de una excreción urinaria de sodio elevada (con frecuencia >150 mEq/l), una diuresis excesiva, hipovolemia, ácido úrico normal o elevado, vasopresina suprimida y concentraciones elevadas de péptido natriurético auricular (>20 pmol/l). Por ello se distingue del SIADH, en el que existe una diuresis normal o disminuida, euvolemia, una concentración de sodio en orina sólo moderadamente elevada y un aumento de las concentraciones de vasopresina. La distinción entre la pérdida cerebral de sal y el SIADH es importante porque el tratamiento de los dos trastornos es muy diferente. Sin embargo, su existencia ha sido cuestionada porque pocos pacientes con sospecha de este síndrome tienen una hipovolemia documentada, por lo que podrían tener un verdadero SIADH.

Hiponatremia del corredor

La ingesta excesiva de líquidos durante las carreras de larga distancia (maratones) puede provocar una hiponatremia grave debido a la activación de la secreción de arginina vasopresina inducida por la hipovolemia añadida a la ingesta excesiva de agua y se correlaciona con la ganancia de peso, una duración prolongada de la carrera y un índice de masa corporal extremo.

Seudohiponatremia y otras causas de hiponatremia

La seudohiponatremia puede ser secundaria a una hipertrigliceridemia (cap. 55). Los niveles elevados de lípidos producen un descenso relativo del contenido plasmático de agua. Como los electrólitos están disueltos en la fase acuosa del plasma, aparecen bajos cuando se expresan como una fracción del volumen plasmático total. Como fracción del agua plasmática, sin embargo, el contenido de electrólitos es normal. Los métodos modernos de laboratorio que miden directamente la concentración de sodio, independientemente del volumen de la muestra, no producen este problema. La hiponatremia facticia puede deberse a una extracción de sangre proximal al lugar de infusión intravenosa de un líquido hipotónico.

La hiponatremia se asocia también a hiperglucemia, que causa la afluencia de agua hacia el espacio intravascular. El sodio plasmático disminuye 1,6 mEq/l por cada incremento de 100 mg/dl de la glucemia por encima de 100 mg/dl. La glucosa no suele ser un agente osmótico activo y no estimula la liberación de vasopresina, probablemente porque es capaz de equilibrarse libremente a través de las membranas plasmáticas. Sin embargo, en presencia de déficit de insulina y de hiperglucemia, la glucosa actúa como un agente osmótico, presumiblemente porque su acceso intracelular normal a los osmorreceptores está impedido. En estas circunstancias existe un gradiente osmótico que estimula la liberación de vasopresina.

TRATAMIENTO

Los pacientes con deshidratación sistémica e hipovolemia deberían ser rehidratados con líquidos salinos, como el suero salino fisiológico o la solución de Ringer lactato. Debido a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sodio administrado se conserva con avidez y se produce una diuresis acuosa con rapidez según se restaura el volumen y disminuyen las concentraciones de vasopresina. En estas circunstancias debe tenerse cuidado para evitar una corrección demasiado rápida de la hiponatremia, que puede producir una mielinólisis pontina central, caracterizada por regiones discretas de desmielinización axonal y un posible daño cerebral irreversible.

La hiponatremia debida a una disminución del volumen plasmático efectivo por trastornos de la función cardíaca, hepática, renal o pulmonar es más difícil de revertir. El tratamiento más eficaz es el que se consigue con mayor dificultad: el tratamiento del trastorno sistémico subyacente. Por ejemplo, los pacientes a los que se les retira la ventilación con presión positiva realizan rápidamente una diuresis acuosa y resuelven la hiponatremia a medida que se restaura el gasto cardíaco y disminuyen las concentraciones de vasopresina. Los vaptanes representan una nueva clase de antagonistas del receptor V_2 de la arginina vasopresina (acuaréticos) de molécula pequeña útiles para el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica asociada a una insuficiencia cardíaca congestiva grave y la insuficiencia hepática crónica. Aunque estos fármacos consiguen aumentar con éxito el sodio plasmático, también incrementan la sed y las concentraciones de vasopresina plasmática, lo que puede limitar su eficacia.

Los pacientes con hiponatremia debida a pérdida primaria de sal requieren suplementos de cloruro sódico y líquidos. Inicialmente puede ser necesaria la reposición intravenosa del volumen urinario con líquidos que contengan cloruro sódico, 150-450 mEq/l en función del grado de pérdida de sal; posteriormente pueden requerirse suplementos orales de sal. Este tratamiento contrasta con el del SIADH, en el que lo principal es la restricción de agua sin suplementación de sodio.

Tratamiento urgente de la hiponatremia

El desarrollo de una hiponatremia aguda (instauración en <12 horas) o una concentración de sodio <120 mEq/l puede asociarse a letargo, psicosis, coma o convulsiones generalizadas, sobre todo en los niños más pequeños. La hiponatremia aguda puede causar edema celular y producir disfunción neuronal o herniación cerebral. El tratamiento urgente de la disfunción cerebral secundaria a la hiponatremia aguda incluye la restricción hídrica y puede requerir una corrección rápida con cloruro sódico hipertónico al 3%. Si se lleva a cabo un tratamiento con suero salino hipertónico, el sodio plasmático debería elevarse sólo lo suficiente para producir una mejoría del estado mental y en ningún caso más rápido que 0,5 mEq/l/hora o 12 mEq/l/24 horas.

Tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

El mejor tratamiento del SIADH crónico es la restricción hídrica oral. Con un efecto antidiurético pleno (osmolalidad urinaria de 1.000 mOsm/kg), la carga renal diaria de solutos obligada de 500 mOsm/m^2 se excretaría en 500 ml/m^2 de agua. Esto, sumado a una pérdida diaria de agua por vía no renal de 500 ml/m^2, requeriría que la ingesta oral de líquido se limitase a 1.000 ml/m^2/24 horas para evitar la hiponatremia. En los niños pequeños, este grado de restricción hídrica podría no proporcionar las calorías adecuadas para el crecimiento. En esta situación puede estar indicada la creación de una diabetes insípida nefrogénica mediante el tratamiento con demeclociclina para permitir una ingesta suficiente de líquido que posibilite un crecimiento normal. La urea ha sido también empleada con seguridad en lactantes y niños para inducir una diuresis osmótica.

Tratamiento de la pérdida cerebral de sal

El tratamiento de los pacientes con pérdida cerebral de sal consiste en la reposición del volumen intravascular con cloruro sódico y agua, como en el tratamiento de otras causas de deshidratación sistémica. La causa subyacente del trastorno, que por lo general se debe a una lesión cerebral aguda, también debería tratarse si es posible. El tratamiento implica la reposición continua de las pérdidas urinarias de sodio volumen por volumen.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Albanese A, Hindmarsh P, Stanhope R: Management of hyponatremia in patients with acute cerebral insults, *Arch Dis Child* 85:246-251, 2001.

Almond CS, Shin AY, Fortescue EB, et al: Hyponatremia among runners in the Boston Marathon, *N Engl J Med* 352:1550-1556, 2005.

Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, et al: Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis, *N Engl J Med* 352:1884-1890, 2005.

Goldsmith SR: Treatment options for hyponatremia in heart failure, *Heart Fail Rev* 14:65-73, 2009.

Huang EA, Feldman BJ, Schwartz ID, et al: Oral urea for the treatment of chronic syndrome of inappropriate antidiuresis in children, *J Pediatr* 148:128-131, 2006.

Muglia LJ, Srivatsa A, Majzoub JA: Disorders of the posterior pituitary. In Sperling MA, editor: *Pediatric endocrinology*, ed 4, Philadelphia, 2014, WB Saunders.

Rivkees S: Differentiating appropriate antidiuretic hormone secretion, inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral salt wasting: the common, uncommon, and misnamed, *Curr Opin Pediatr* 20(4):448-452, 2008.

Robertson GL: Vaptans for the treatment of hyponatremia, *Nat Rev Endocrinol* 7:151-161, 2011.

Root AW: Disorders of aldosterone synthesis, secretion, and cellular function, *Curr Opin Pediatr* 26:480-486, 2014.

Sterns RH, Silver SM: Cerebral salt wasting versus SIADH: what difference? *J Am Soc Nephrol* 19:194-196, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo **560**

Hiperpituitarismo, talla alta y síndromes por exceso de crecimiento

Omar Ali

HIPERPITUITARISMO

El **hiperpituitarismo primario** es una entidad infrecuente en la población pediátrica y debe distinguirse del **hiperpituitarismo secundario,** que aparece en el contexto de deficiencias hormonales de las glándulas diana y que da lugar a una disminución de la retroalimentación hormonal, como sucede en el hipogonadismo, el hiposuprarrenalismo o el hipotiroidismo. En el hiperpituitarismo secundario, la hipersecreción hipofisaria crónica se produce en respuesta a la deficiencia de la hormona diana y se asocia a una hiperplasia hipofisaria, que puede agrandar y erosionar la silla turca y, en raras ocasiones, aumentar la presión intracraneal. Estos agrandamientos no deben confundirse con tumores hipofisarios; desaparecen cuando se trata el déficit hormonal subyacente. Las concentraciones elevadas de hormonas hipofisarias se suprimen fácilmente hasta alcanzar valores normales después de la reposición de las hormonas de las glándulas terminales. La hiperplasia hipofisaria también puede deberse a la estimulación por la producción ectópica de hormonas liberadoras, como la que en ocasiones ocurre en los pacientes con síndrome de Cushing secundario a un exceso de hormona liberadora de corticotropina, o en los niños con acromegalia secundaria a la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) producida por algunos tumores sistémicos.

La hipersecreción primaria de hormonas hipofisarias por un adenoma es poco frecuente en la infancia. El adenoma diagnosticado con más frecuencia en la infancia es el prolactinoma, seguido del corticotropinoma y del somatotropinoma, que secretan prolactina, corticotropina y hormona del crecimiento, respectivamente. Se han publicado algunos casos de tirotropinomas en niños y adolescentes. No se han publicado casos pediátricos de gonadotropinoma, aunque los hamartomas hipotalámicos que secretan un exceso de hormona liberadora de gonadotropinas son responsables de un número importante de casos de pubertad precoz.

La naturaleza monoclonal de la mayoría de los adenomas hipofisarios implica que la mayoría se origina a raíz de un suceso clonal en una única célula. Se sospecha que algunos tumores hipofisarios se deben a la estimulación con hormonas liberadoras hipotalámicas y en otros casos, como en el síndrome de McCune-Albright (SMA), el tumor está causado por mutaciones activadoras del gen *GNAS1* que codifica la subunidad α de $G_s\alpha$, una proteína que une guanil nucleótidos. La presentación clínica suele depender de la hormona hipofisaria que se hipersecreta. Son frecuentes alteraciones de la regulación del crecimiento y/o de la maduración sexual debido a una hipersecreción hormonal o a una compresión local por el tumor. El SMA asocia también displasia fibrosa poliostótica y manchas café con leche de diferente localización.

TALLA ALTA

La distribución normal de la altura predice que el 2,3% de la población tendrá una talla 2 DE (97,7%) por encima de la media. La aceptación social e incluso el deseo de altura hacen que la talla alta sea un motivo de consulta poco frecuente en la práctica clínica. En Norteamérica es excepcionalmente infrecuente que los niños y hombres busquen atención médica por una talla excesiva. Históricamente era más probable que las niñas (o sus padres) consultaran al médico preocupados por la talla alta, pero incluso en las niñas este síntoma es cada vez menos frecuente conforme la talla alta resulta más aceptable e incluso deseable desde una perspectiva social en las mujeres adultas. La preocupación por los efectos secundarios del tratamiento estrogénico y las publicaciones que recogen la falta de satisfacción de las mujeres adultas que lo emplean han condicionado un menor uso del mismo.

Diagnóstico diferencial de la talla alta

Las causas de la talla alta son distintas en cada grupo de edad. La tabla 560-1 enumera las causas de talla alta en la infancia y la adolescencia. La figura 560-1 resume un abordaje diagnóstico.

Hipercrecimiento en fetos y neonatos

La diabetes materna es la causa más frecuente de gran tamaño para la edad gestacional en lactantes. Incluso en ausencia de síntomas clínicos o antecedentes familiares, el nacimiento de un bebé grande para la edad gestacional debería llevar a la evaluación de una diabetes materna (o gestacional).

Se ha descrito un grupo de trastornos asociados a un crecimiento somático excesivo con aumento de tamaño de órganos específicos y de forma colectiva se llaman síndromes por hipercrecimiento. Parece que estos trastornos se deben en muchos casos a una producción y disponibilidad excesiva del factor de crecimiento parecido a la insulina 2 (IGF-2), codificado por el gen *Igf2*. El mejor descrito de estos síndromes es el **síndrome de Beckwith-Wiedemann** (SBW), que es un síndrome malformativo con hipercrecimiento con una incidencia de 1 de cada 14.000 nacimientos, con igual afectación de ambos sexos. Aproximadamente un 15% de los casos son familiares, pero el resto parecen esporádicos. La mayor parte de los casos del SBW se deben a una disregulación de los genes que se improntan en la región 11p15.5 del cromosoma. Entre las alteraciones genéticas que pueden afectar a esta región se incluyen duplicaciones de genes, pérdida de heterocigosidad y relajación o pérdida de la impronta. Los genes «improntados» que se ven afectados en el SBW y los tumores

Tabla 560-1 Diagnóstico diferencial de la talla alta y los síndromes de hipercrecimiento

HIPERCRECIMIENTO FETAL
Diabetes mellitus materna
Gigantismo cerebral (síndrome de Sotos)
Síndrome de Weaver
Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Otros síndromes por exceso de IGF-2
HIPERCRECIMIENTO POSNATAL QUE PRODUCE TALLA ALTA EN LA INFANCIA
Causas no endocrinas
Talla alta familiar (constitucional)
Obesidad exógena
Gigantismo cerebral (síndrome de Sotos)
Síndrome de Weaver
Síndrome de Marfan
Síndrome de X frágil
Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Síndrome de Klinefelter (XXY)
Síndromes por exceso de *SHOX*
Homocistinuria
XYY
Causas endocrinas
Secreción excesiva de GH (gigantismo hipofisario)
Síndrome de McCune-Albright o MEN asociado con exceso de secreción de GH
Pubertad precoz
Hipertiroidismo
HIPERCRECIMIENTO POSNATAL QUE PRODUCE TALLA ALTA ADULTA
Talla alta familiar (constitucional)
Síndrome de Marfan
Síndrome de Klinefelter (XXY)
XYY
Déficit de andrógenos o estrógenos, o resistencia a los estrógenos
Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (feminización testicular)
Déficit o resistencia a ACTH o cortisol
Secreción excesiva de GH (gigantismo hipofisario)

ACTH, corticotropina; GH, hormona del crecimiento; IGF, factor de crecimiento similar a insulina; MEN, neoplasia endocrina múltiple.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

infantiles asociados son, además de *Igf2,* el gen *H19,* involucrado en la supresión de *Igf2,* y *WT-1* (el gen del tumor de Wilms), el inhibidor 1C de la cinasa dependiente de ciclina (CDKN1C), el miembro 1 de la subfamilia parecida a KQT de los canales de potasio regulados por voltaje (KCNQ1) y el tránscrito 1 de solapamiento de KCNQ1 (KCNQ1OT1 o tránscrito intrónico del QT largo, LIT1).

Los lactantes afectados presentan típicamente macrosomía, incluida macroglosia, hepatoesplenomegalia, nefromegalia y onfalocele. También desarrollan hipoglucemia secundaria a una hiperinsulinemia, consecuencia de una hiperplasia de las células β pancreáticas. Los niños con el SBW muestran predisposición al desarrollo de un subgrupo específico de neoplasias infantiles (tumores embrionarios), como el tumor de Wilms, el hepatoblastoma, el neuroblastoma y el carcinoma corticosuprarrenal. El tratamiento se centra en el onfalocele, los problemas producidos en la vía aérea como consecuencia de la macroglosia y la hipoglucemia neonatal. El riesgo de cáncer es alto hasta los 8 años de edad y se recomienda una vigilancia habitual mediante ecografía abdominal y determinación de la α-fetoproteína cada 3 meses hasta esta edad. Posteriormente se recomienda una ecografía renal cada 1-2 años porque pueden desarrollar riñón en esponja medular y nefrocalcinosis de forma más tardía.

Las mutaciones de *GPC3,* un gen del glipicano (que codifica un receptor de membrana neutralizante de IGF-2), producen el síndrome de hipercrecimiento de Simpson-Golabi-Behmel vinculado al anterior. Otras causas sindrómicas de hipercrecimiento fetal son los síndromes de Costello, Weaver, Sotos y Perlman.

Hipercrecimiento en la infancia o la adolescencia

La **variante normal, familiar o constitucional de talla alta** es con diferencia la causa más frecuente. De forma casi invariable, se puede obtener una historia familiar de talla alta y no existe ninguna patología orgánica. El niño suele ser más alto que sus compañeros durante la infancia y disfruta de una salud excelente. Los padres del adolescente con talla alta constitucional podrían entristecerse por su propia adolescencia como jóvenes altos. La exploración física no muestra alteraciones y las pruebas de laboratorio, si se obtienen, son negativas.

La **obesidad exógena** es un trastorno habitual en la adolescencia y puede asociarse a pubertad precoz y a rápido crecimiento lineal. La edad ósea está acelerada y ello conduce a una estatura alta relativa en la infancia, aunque se termina normalizando en la edad adulta.

El **síndrome de Klinefelter (síndrome XXY)** es una alteración relativamente frecuente (1:500-1.000 recién nacidos vivos varones) asociada a talla alta, dificultades de aprendizaje (incluyendo necesidad de logopedia), ginecomastia y una disminución en la relación entre los segmentos superior e inferior del cuerpo. Los niños afectados pueden tener hipotonía, clinodactilia e hipertelorismo. Los testículos son invariablemente pequeños aunque la producción de andrógenos por las células de Leydig suele situarse en el límite bajo de la normalidad. La espermatogénesis y la función de las células de Sertoli son deficientes, por lo que existe infertilidad. Pueden encontrarse otras alteraciones genitales como un pene relativamente pequeño, hipospadias y criptorquidia.

El **síndrome XYY** se asocia con talla alta, problemas en el desarrollo motor y del lenguaje, y posible comportamiento antisocial.

El **síndrome de Marfan** es un trastorno del tejido conjuntivo autosómico dominante que consiste en talla alta, aracnodactilia, extremidades finas, gran envergadura y una disminución en la relación entre los segmentos superior e inferior del cuerpo (cap. 702). Pueden presentar otras alteraciones como trastornos oculares (p. ej., subluxación del cristalino), hipotonía, cifoescoliosis, malformaciones de las válvulas cardíacas y dilatación de la raíz aórtica.

La **homocistinuria** es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos autosómico recesivo producido por la deficiencia de la enzima cistationina sintetasa. Se caracteriza por discapacidad intelectual si no se trata, y muchas de sus características clínicas recuerdan al síndrome de Marfan, en especial las manifestaciones oculares (cap. 85).

SÍNDROME DE SOTOS (GIGANTISMO CEREBRAL)

Los niños con gigantismo cerebral (llamado también síndrome de Sotos) se encuentran por encima del percentil 90 de talla y peso al nacer y también pueden tener en ese momento un macrocráneo. La mayor parte de los casos de este síndrome se deben a mutaciones en el gen *NSD1* (proteína 1 del receptor nuclear que contiene el dominio SET), aunque en la población japonesa la mayor parte de los casos se pueden explicar por microdeleciones de la región 5q35 en la que está incluida este gen. La herencia es autosómica dominante, pero un 95% de los casos son consecuencia de mutaciones de novo. La incidencia estimada es de 1 caso por cada 14.000 nacidos vivos. Se cree que el gen *NSD1* participa en la regulación epigenética, pero los mecanismos mediante los cuales sus mutaciones producen los rasgos del síndrome de Sotos no están claros de momento.

Aunque se caracteriza por un crecimiento rápido, no existen evidencias de que el síndrome de Sotos se deba a una disregulación endocrina. Se ha sugerido que la causa es un defecto hipotalámico, aunque no se ha demostrado ninguno a nivel funcional ni en las autopsias. El crecimiento es muy rápido y al año de edad los lactantes afectados superan el percentil 97 de talla. El crecimiento acelerado persiste durante los 4-5 primeros años de vida y luego se normaliza (fig. 560-1). La pubertad tiene lugar en el momento esperado, aunque puede anticiparse ligeramente. La talla adulta se suele encontrar en el límite alto de la normalidad.

A nivel clínico este síndrome se caracteriza por una cabeza grande (macrocefalia) y dolicocefálica, con frente y mandíbula prominentes, hipertelorismo, oblicuidad antimongólica de las fisuras palpebrales, paladar arqueado y manos y pies grandes con engrosamiento del tejido subcutáneo. Se describe también torpeza y trastornos de la marcha y los niños afectados presentan muchas dificultades para la práctica deportiva, para aprender a montar en bicicleta y en otras tareas que exigen coordinación. La mayor parte de ellos presentan cierto grado de discapacidad por trastorno del desarrollo y en algunos casos predominan las deficiencias de percepción. Se han descrito muchos tipos de convulsiones no febriles distintas y hasta un 25% de los niños con este síndrome las presentan en algún momento de la vida. Puede que los pacientes afectados tengan un cierto aumento del riesgo de sufrir neoplasias, como neuroblastomas, hepatoblastomas y leucemias, con un riesgo estimado durante toda la vida del 2-4%. La maduración ósea suele ser compatible con la talla del paciente, aunque se han publicado casos de edad ósea avanzada. Se produce escoliosis hasta en un 30% de los casos, en general desde la edad escolar. Las concentraciones de hormona del crecimiento (GH) e IGF-1 y las pruebas endocrinológicas suelen ser normales; no se dispone de marcadores analíticos o radiológicos de este síndrome. Es frecuente encontrar alteraciones en el electroencefalograma y las pruebas de imagen suelen identificar un aumento de tamaño del sistema ventricular, aunque la presión intracraneal es normal. Se dispone de pruebas genéticas para identificar las mutaciones de *NSD1* (o las microdeleciones de 5q35 por hibridación fluorescente in situ en población japonesa) y se deberían emplear de forma habitual. El tratamiento es sintomático e incluye especial atención a los problemas de desarrollo y conducta (que suelen mejorar con la edad), la escoliosis y las convulsiones. No es preciso tratamiento específico del hipercrecimiento. De momento no existe consenso sobre la necesidad de vigilar la aparición de cáncer.

La tabla 560-2 resume rasgos adicionales de los síndromes de hipercrecimiento.

El **hipertiroidismo** en adolescentes se asocia a un crecimiento rápido, aunque la talla final adulta será normal. Casi siempre se debe a una enfermedad de Graves y es mucho más frecuente en niñas (cap. 568).

La **pubertad precoz,** ya sea central (aumento de la secreción de gonadotropinas) o periférica (aumento de la secreción de andrógenos, estrógenos o de ambos), produce un crecimiento lineal acelerado durante la infancia que simula el estirón puberal. Debido a que la maduración esquelética también se encuentra avanzada, la talla adulta suele comprometerse. La evaluación diagnóstica y el tratamiento de la pubertad precoz se exponen en el capítulo 562.

Aunque la **pubertad retrasada** puede asociarse con una talla baja durante la infancia, como en el retraso constitucional, el retraso del desarrollo puberal y de la maduración sexual completa puede conllevar un crecimiento sostenido durante la edad adulta, con una talla final alta. El caso de una talla alta con epífisis abiertas como consecuencia de una mutación del receptor de estrógenos en un varón con una maduración sexual masculina normal subraya el papel fundamental de los estrógenos en la estimulación de la fusión de las epífisis y la terminación del

booksmedicos.org

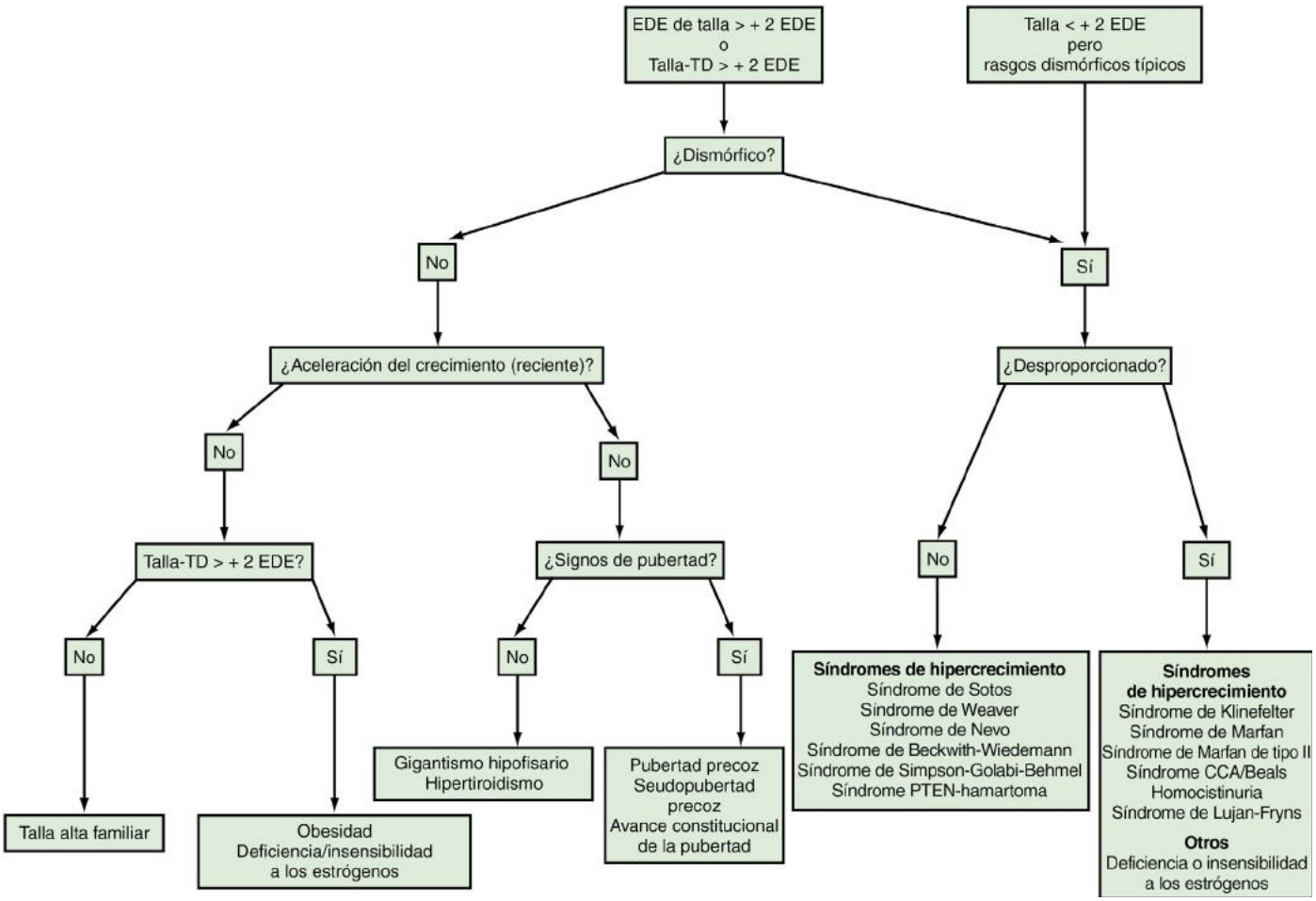

Figura 560-1 Diagrama de flujo para el diagnóstico diferencial de la talla alta y los síndromes de hipercrecimiento. Talla-TD, percentil actual de talla >2 EDE del percentil de talla diana, que se determina en función del cálculo de talla parental media; EDE, escala de desviación estándar *(De Neylon OM, Werther GA, Sabin MA: Overgrowth syndromes.* Curr Opin Pediatr *2012;24:505-11, fig. 1, pág. 507.)*

crecimiento esquelético normal. El déficit de aromatasa produce una talla alta por un mecanismo similar.

El objetivo de la evaluación diagnóstica de la talla alta es diferenciar la variante normal más frecuente de tipo constitucional de las formas patológicas raras. A menudo cuando la anamnesis sugiere una talla alta familiar y la exploración física es normal, no está indicado hacer ninguna prueba analítica. Resulta útil realizar una radiografía para determinar la edad ósea y predecir la talla adulta porque este dato se utiliza como base al analizar el tema con la familia y adoptar decisiones terapéuticas. Si la anamnesis sugiere uno de los trastornos antes descritos o se identifican alteraciones en la exploración, se deberían solicitar pruebas analíticas. La determinación de IGF-1 y la proteína 3 transportadora de IGF (IGFBP-3) son excelentes herramientas de cribado del exceso de GH y se pueden confirmar con una prueba de supresión de glucosa. Si se encuentra evidencia analítica de un exceso de GH, será obligado solicitar una RM hipofisaria. Los análisis cromosómicos tienen utilidad en varones, sobre todo cuando muestran una reducción del cociente entre el segmento superior e inferior del cuerpo o cuando tienen discapacidad del desarrollo, para descartar el síndrome de Klinefelter. Cuando la exploración física orienta a un síndrome de Marfan o una homocistinuria, se debería derivar al paciente a un cardiólogo y a un oftalmólogo. Las pruebas de función tiroidea permiten descartar el hipertiroidismo cuando exista sospecha.

Tratamiento de la variante de talla alta normal

Tranquilizar a la familia y a los pacientes es la clave en el tratamiento de la variante normal de talla alta. El uso de la edad ósea para predecir la talla adulta podría proporcionarles cierta seguridad, como lo harían conversaciones de apoyo sobre la aceptabilidad social de este trastorno. Aunque se puede realizar tratamiento para las niñas y los niños con crecimiento excesivo, su uso debería restringirse a los pacientes con una predicción de talla adulta >3-4 DE por encima de la media (200 cm en los niños, 185 cm en las niñas), con una afectación psicosocial significativa.

Los esteroides sexuales se han usado en el tratamiento de la talla alta para acelerar la pubertad y promover la fusión de las epífisis; por ello tienen un beneficio escaso cuando se administran en la pubertad tardía. La falta de experiencia suficiente con este tipo de tratamiento y los riesgos de los andrógenos y estrógenos como tratamiento de la talla alta deberían ser valorados de forma cuidadosa y comentados con la familia y se debería desaconsejar su uso, salvo en casos extremos. Se recomienda discutir la situación de forma detallada con el propio niño adaptándose a su nivel porque hasta un 40% de los niños tratados de este modo quedan insatisfechos del resultado cuando llegan a ser adultos y consideran que no se les consultó de forma adecuada sobre esta actuación. El tratamiento se inicia preferiblemente antes de la pubertad o al comienzo de la misma. En los muy infrecuentes casos que desean tratamiento, se administra enantato de testosterona a dosis de 500 mg por vía intramuscular cada 2 semanas durante 6 meses.

En las niñas, los estrógenos orales a diferentes dosis se han empleado para reducir la talla prevista en 5-10 cm de media. El tratamiento debe comenzar antes de que la edad ósea haya alcanzado los 12 años. En los infrecuentes casos en los que es recomendable tratar, se ha usado etiniles-tradiol oral en dosis de 0,15-0,5 mg/día hasta que se produzca la interrupción del crecimiento. Los efectos secundarios a corto plazo incluyen patología benigna de mama, colelitiasis, hipertensión, irregularidades menstruales, ganancia de peso, náuseas, dolores en las extremidades, galactorrea y trombosis. La reducción de la fertilidad en la vida adulta puede ser una complicación a largo plazo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 560-2 Síndromes genéticos de hipercrecimiento

SÍNDROMES GENÉTICOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	INCIDENCIA DE MALIGNIDAD (%)	ETIOLOGÍA	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y MANEJO
Síndrome de Beckwith-Wiedemann*	Hipoglucemia, macroglosia, pliegues auriculares, onfalocele o hernia umbilical, hemihiperplasia	~7,5		ECO cardíaca, renal FISH y/o MLPA de cromosoma 11p, estudios de metilación Vigilancia de tumores justificada
Síndrome de Perlman*	Macrosomía, facies peculiar Nefroblastosis		Rara autosómica recesiva	ECO cerebral (ACC), cardíaca (coartación), renal
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel*	Facies tosca, macroglosia, surco central en labio inferior, mamilas supernumerarias	~7,5	Recesivo ligado al X (mutaciones de glipicano 3)	ECO cardíaca, renal Rayos X columna (segmentación vertebral anómala) Vigilancia de tumores justificada
Síndrome de Sotos	Facies típica (cara fina y alargada, frente ancha) Problemas de alimentación Hipotonía	~4	Normalmente mutación o deleción de novo dominante de *NSD1* Raros casos familiares	ECO cardíaca, renal Vigilar desarrollo
Síndrome PTEN- hamartoma (Bannayan-Ruvalcaba-Riley)	Macrocefalia (>percentil 97) habitualmente progresiva desde el nacimiento, hipotonía, piel pigmentada, máculas pigmentadas en pene, lipomas	Desconocida	Mutación esporádica o autosómica dominante de PTEN	ECO cerebral, cardíaca y renal Vigilar desarrollo
Síndrome de Weaver	Frente ancha, hipertelorismo, micrognatia, filtrum largo, camptodactilia, pulpejos de los dedos prominentes	~5-6	Rara, desconocida	ECO cerebral, cardíaca y renal
Síndrome de Marfan tipo I	Facies característica, aracnodactilia, escoliosis, pectus carinatum o excavatum, dilatación de la raíz aórtica, luxación del cristalino		Autosómica dominante fibrilina-1 *(FBN1)*	Examen y seguimiento oftalmológico ECO y seguimiento cardiológico Vigilar escoliosis
Síndrome de Marfan tipo II o síndrome de Loeys-Dietz	Hábito marfanoide, dilatación de la raíz aórtica, disección aórtica, vasculopatía		Autosómica dominante, alteración de la vía del TGF-β y genes *TGFBR1* y *TGFBR2*	Examen oftalmológico habitualmente normal ECO y seguimiento cardiológico Vigilar escoliosis
Síndrome de Beals	Artrogriposis distal congénita, hélix plegado		Autosómica dominante fibrilina 2 *(FBN2)*	Examen oftalmológico y ECO cardíaca habitualmente normales
Homocistinuria	Hábito marfanoide Retraso del desarrollo Luxación del cristalino		Autosómica recesiva Mutación de la cistationina β sintetasa (CBS)	Cribado metabólico en orina Examen oftalmológico Vigilar desarrollo
Síndrome de Lujan	Hábito marfanoide con discapacidad intelectual		Recesivo ligado al X gen *MED12*	Examen oftalmológico habitualmente normal ECO cardíaca habitualmente normal
Aneuploidía de cromosomas sexuales Klinefelter 47XXY 47XYY, 47XXX	Talla alta, testículos pequeños, ginecomastia Talla alta ± dificultades de aprendizaje			Tratamiento sustitutivo con andrógenos desde la pubertad en el síndrome de Klinefelter Vigilar desarrollo
Anomalías autosómicas Tetrasomía 12p en mosaico*, pat 11pdup, 4pdub, 22q13del, 15q26-qter dup	Hipercrecimiento congénito o talla alta en la infancia con discapacidad intelectual			Vigilar desarrollo

*El hipercrecimiento suele estar presente al nacimiento.
ACC, agenesia de cuerpo calloso; ECO, ecografía; FISH, hibridación fluorescente in situ; MLPA, amplificación de ligasa de múltiples sondas; PTEN, fosfatasa y homólogo de la tensina; TGF, factor de crecimiento transformante; TGFBR, receptor β del factor de crecimiento transformante.
De Verge CF, Mowat D: Overgrowth, Arch Dis Child *2010;95:458-63.*

SECRECIÓN EXCESIVA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO Y GIGANTISMO HIPOFISARIO

En las personas jóvenes con epífisis abiertas, la hiperproducción de GH produce **gigantismo;** en las personas con epífisis cerradas, el resultado es la **acromegalia.** Con frecuencia, en el gigantismo se aprecian características de la acromegalia, incluso en niños y adolescentes. Tras el cierre de las epífisis, los rasgos acromegálicos se hacen más evidentes.

El gigantismo es infrecuente y solo se han publicado hasta la fecha unos cientos de casos. La mayor parte son esporádicos y se producen por adenomas hipofisarios o por una secreción hipotalámica excesiva de GHRH (y en menos casos por una secreción causada por tumores de otras regiones corporales). **Entre los síndromes asociados a un exceso de GH hipofisario se incluye** el SMA, causado por mutaciones que condicionan una activación constitutiva de las proteínas G, y pueden incluir tumores somatotropos y una secreción excesiva de GH. Aproximadamente un 20% de los pacientes con gigantismo sufren un SMA (que suele cursar con una tríada de pubertad precoz, manchas café con leche y displasia fibrosa) y un 20% de los pacientes con un SMA tienen cierto grado de hipersecreción de GH. Los tumores secretores de GH se describen aproximadamente en un 60% de los pacientes con

booksmedicos.org

neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, pero casi todos estos tumores se desarrollan en la edad adulta y provocan una acromegalia en lugar de gigantismo hipofisario. También puede encontrarse un aumento de la secreción de GH o adenomas secretores de GH en la **neurofibromatosis,** la **esclerosis tuberosa** y el **complejo de Carney.**

La manifestación clínica principal del gigantismo es la aceleración del crecimiento longitudinal secundaria al exceso de GH. Las manifestaciones habituales son los rasgos faciales toscos y unas manos y pies grandes. En los niños pequeños el rápido crecimiento de la cabeza puede preceder al crecimiento lineal. Algunos pacientes tienen problemas visuales y de comportamiento. En la mayoría de los casos descritos, el crecimiento anómalo se hizo evidente en la pubertad, pero el trastorno se había establecido tan pronto como en el período neonatal en un niño y a los 21 meses de edad en otro. Los gigantes rara vez crecen por encima de los 2,44 m. En algunos casos el paciente puede debutar con efectos locales propios del tumor hipofisario (cefalea, defectos del campo visual y otras deficiencias de hormonas hipofisarias) como síntoma fundamental y al menos se ha publicado el caso de un paciente que debutó como una cetoacidosis diabética inducida por el exceso de GH. A diferencia del inicio insidioso de la acromegalia en adultos, la presentación del gigantismo es habitualmente dramática.

Aproximadamente un 50% de los pacientes con adenomas hipofisarios que producen gigantismo también tienen una importante hiperprolactinemia porque secretan GH y prolactina. Esto se debe a que las mamosomatotropas son el tipo más frecuente de células secretoras de GH implicadas en el gigantismo infantil. Los tumores hipofisarios secretores de GH son típicamente adenomas eosinofílicos o cromofóbicos. Los adenomas pueden comprometer otras funciones de la hipófisis anterior por el crecimiento o la degeneración quística. La secreción de gonadotropinas, tirotropina o corticotropina puede estar afectada. Puede haber un retraso de la maduración sexual o un hipogonadismo. Cuando la hipersecreción de GH se acompaña de déficit de gonadotropinas, el crecimiento lineal acelerado puede persistir durante décadas. En algunos casos el tumor se extiende por fuera de la silla turca, invadiendo el hueso esfenoides, los nervios ópticos y el cerebro. En los pacientes pediátricos los tumores secretores de GH suelen ser más invasivos o agresivos que en los adultos.

Los **rasgos acromegálicos** incluyen fundamentalmente un aumento de tamaño de las porciones distales del cuerpo, aunque las manifestaciones del crecimiento anormal afectan a todas las regiones. El perímetro craneal aumenta, la nariz se ensancha y la lengua está aumentada con frecuencia de tamaño, con un aspecto embrutecido de los rasgos faciales. La mandíbula crece de forma excesiva y los dientes se separan. Los defectos del campo visual y los trastornos neurológicos son frecuentes, mientras que los signos de hipertensión intracraneal aparecen más tarde. Se produce un aumento del grosor de los dedos de pies y manos. Puede encontrarse una cifosis dorsal. La fatiga y la laxitud se encuentran entre los síntomas precoces. Las concentraciones de GH están aumentadas y pueden llegar a superar 100 ng/ml. En general no se suprimen las concentraciones de GH por la hiperglucemia de la prueba de tolerancia a la glucosa y las concentraciones de IGF-1 e IGFBP-3 están incrementadas de forma constante en la acromegalia y el gigantismo hipofisario.

Diagnóstico

La mayor parte de los niños con una talla alta no sufren un gigantismo hipofisario y se deben descartar otras causas de crecimiento lineal rápido, como la talla alta genética, la pubertad precoz y el hipertiroidismo. Los hallazgos asociados (p. ej., rasgos faciales dismórficos, problemas neurocognitivos, hemihipertrofia) pueden sugerir una causa sindrómica o cromosómica para la talla alta, como los síndromes de Sotos, Weaver, Klinefelter o XYY. La hipersecreción de GH se puede detectar mediante la determinación de las concentraciones de IGF-1 e IGFBP-3. Se ha demostrado una excelente correlación lineal dosis-respuesta entre los niveles plasmáticos de IGF-1 y la secreción media de GH en 24 horas. Una concentración elevada de IGF-1 en un paciente con una sospecha clínica adecuada indica casi siempre un exceso de GH. Puede surgir confusión al evaluar adolescentes sanos porque durante la pubertad la concentración de IGF-1 es significativamente más alta que durante la edad adulta; los niveles de IGF-1 deben ajustarse por edad y sexo. Los niveles plasmáticos de IGFBP-3 son un marcador sensible de las elevaciones de GH y estarán aumentados en casi todos los casos. Cuando existe un incremento de los niveles de IGF-1 y/o IGFBP-3, el siguiente paso diagnóstico es valorar el exceso de GH mediante una prueba de supresión con glucosa oral. El criterio de referencia para diagnosticar el exceso de GH en adultos es la falta de supresión de las concentraciones de GH sérica a valores inferiores a 1 ng/dl en cualquier momento durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral con una provocación con 1,75 g/kg de glucosa oral (máxima dosis: 75 g). Puede que los niveles de GH no se supriman hasta este nivel en adolescentes normales y en este grupo de edad puede ser más adecuado establecer un valor umbral de 5 ng/ml. Si los hallazgos de laboratorio sugieren un exceso de GH, debe buscarse la presencia de un adenoma hipofisario con una RM cerebral. En casos excepcionales no se identifica una masa hipofisaria. Esto podría deberse a un microadenoma hipofisario oculto o a una producción ectópica de GHRH o GH. La TC es aceptable cuando no se dispone de RM.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son extirpar o reducir el volumen de la masa hipofisaria, restaurar los patrones de secreción y los niveles de GH, normalizar la concentración de IGF-1 y de IGFBP-3, mantener la secreción hipofisaria normal de otras hormonas y prevenir la recidiva de la enfermedad.

Para los adenomas hipofisarios bien circunscritos, la cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección y puede ser curativa. El tumor debe extirparse completamente. La probabilidad de curación quirúrgica depende en gran medida de la experiencia del cirujano, así como del tamaño y la extensión de la masa. Las mediciones intraoperatorias de GH pueden mejorar los resultados de la resección tumoral. La cirugía transesfenoidal para la resección de tumores es tan segura en niños como en adultos. Algunas veces puede ser necesario un abordaje transcraneal. El objetivo principal del tratamiento es normalizar los niveles de GH e IGF-1. Las concentraciones de GH (<1 ng/ml 2 horas después de una sobrecarga de glucosa) y de IGF-1 (intervalo normal ajustado por edad) son las mejores exploraciones para definir una curación bioquímica.

Si los niveles de GH e IGF-1 no se normalizan mediante cirugía, las opciones incluyen la radioterapia hipofisaria y el tratamiento médico. La irradiación evita el crecimiento tumoral en >99% de los pacientes. La principal desventaja es el retraso en la eficacia para disminuir los niveles de GH. La GH se reduce alrededor de un 50% respecto a la concentración inicial en 2 años, un 75% en 5 años, y se acerca al 90% en 15 años. Es previsible que se produzca un hipopituitarismo, que ocurre en el 40-50% de los pacientes 10 años después de la radioterapia.

La cirugía no consigue curar a un número significativo de pacientes y la radioterapia puede no actuar con suficiente rapidez; por tanto, el tratamiento médico tiene un importante papel en el tratamiento de los pacientes que tienen un exceso de GH. El tratamiento es efectivo y bien tolerado con análogos de acción larga de la somatostatina y con agonistas de la dopamina, así como con los nuevos antagonistas de la GH.

Los **análogos de la somatostatina** han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento de los pacientes con exceso de GH. La octreotida suprime la GH hasta <2,5 ng/ml en el 65% de los pacientes con acromegalia y normaliza los niveles de IGF-1 en el 70%. Los efectos de la octreotida se mantienen bien en el tiempo. También produce reducción del volumen tumoral, aunque suele ser modesta. Se puede obtener una supresión mantenida de la GH mediante una bomba de infusión subcutánea continua de octreotida o con compuestos de acción prolongada, como octreotida de acción prolongada y lanreotida. Estos compuestos consiguen una supresión mantenida de GH e IGF-1 en pacientes acromegálicos con inyecciones depot intramusculares mensuales o bisemanales. Las preparaciones de liberación mantenida no han sido evaluadas oficialmente en niños. En la población pediátrica se han empleado inyecciones de octreotida a dosis de 1-40 μg/kg/24 h. En los adultos la forma de acción prolongada se administra en dosis de 10-40 mg una vez al mes, pero no se ha establecido todavía el intervalo de dosis pediátricas.

Para los casos con hipersecreción de GH y de prolactina deben considerarse los agonistas dopaminérgicos, como la **bromocriptina y** la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cabergolina, que se unen a los receptores dopaminérgicos hipofisarios de tipo 2 y puede suprimir la secreción de GH. Los niveles de prolactina se suprimen con frecuencia de forma adecuada, pero los de GH y de IGF-1 rara vez se normalizan con esta modalidad de tratamiento. La reducción del volumen tumoral se produce en una minoría de los pacientes. La eficacia de estos fármacos puede sumarse a la de la octreotida. Se han empleado dosis de 0,25-4 mg/semana de cabergolina (administradas 1-2 veces a la semana) en adultos con acromegalia y, dada la menor frecuencia de administración y la menor incidencia de efectos secundarios en comparación con la bromocriptina, actualmente se considera el compuesto de elección para adultos y niños. Los efectos secundarios pueden incluir náuseas, vómitos, dolor abdominal, arritmias, congestión nasal, hipotensión ortostática, alteraciones del sueño y cansancio.

El **pegvisomant** es un antagonista del receptor de GH que compite con la GH endógena por la unión con el receptor de GH. Suprime de forma eficaz los niveles de GH y de IGF-1 en pacientes con acromegalia debida a tumores hipofisarios así como a hipersecreción ectópica de GHRH. La normalización de los niveles de IGF-1 se produce hasta en el 90% de los pacientes tratados diariamente con este fármaco durante 3 meses o más. La dosis en el adulto es de 10-40 mg vía subcutánea una vez al día, aunque protocolos de 2 veces por semana también han sido muy efectivos. Deben monitorizarse los niveles de IGF-1 y las enzimas hepáticas. El tratamiento combinado con análogos de la somatostatina e inyecciones semanales de pegvisomant también ha mostrado eficacia. La experiencia pediátrica es muy limitada, aunque algunos casos publicados indican que puede suprimir con éxito los niveles de IGF-1 cuando se administran dosis de 10-30 mg/día.

HIPERSECRECIÓN DE OTRAS HORMONAS HIPOFISARIAS

Prolactinoma

Los adenomas hipofisarios secretores de prolactina son los tumores hipofisarios más frecuentes en la adolescencia. Con la llegada de la RM se están detectando más tumores de este tipo, sobre todo microadenomas (<1 cm de diámetro). Las manifestaciones más frecuentes al inicio son la cefalea, la amenorrea primaria o secundaria y la galactorrea. El trastorno afecta al doble de niñas que de niños; la mayoría de los pacientes ha tenido una pubertad normal antes del inicio de los síntomas. Sólo unos pocos pacientes tienen una pubertad retrasada. En algunas familias con neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo I, los prolactinomas son las manifestaciones iniciales durante la adolescencia.

Los niveles de prolactina pueden estar elevados de forma leve (40-50 ng/ml) o importante (10.000-15.000 ng/ml). La mayoría de los prolactinomas en los niños son grandes (macroadenomas), causan aumento de tamaño de la silla turca y, en algunos casos, provocan defectos del campo visual. Aproximadamente el 30% de los pacientes con macroadenomas desarrolla deficiencias de otras hormonas hipofisarias, en especial déficit de GH. De forma alternativa, los adenomas secretores de prolactina también pueden ser positivos en la tinción para GH y/o TSH y secretar una cantidad excesiva de estas hormonas.

Los prolactinomas no deben confundirse con la hiperprolactinemia y la hiperplasia hipofisaria que pueden producirse en los pacientes con **hipotiroidismo primario,** que se trata fácilmente con hormona tiroidea (cap. 565). Las elevaciones moderadas (<200 ng/ml) de la prolactina se asocian también con varios **fármacos** (fundamentalmente antipsicóticos, metoclopramida, fenotiazinas, verapamilo), con disfunción del tallo hipofisario, como puede ocurrir en el craneofaringioma, con el estrés crónico (no suele superar 40 ng/ml) y con la estimulación del pezón.

En algunos casos la hiperprolactinemia extrema se asocia a un «efecto anzuelo» que puede producir unos valores artefactualmente bajos en las pruebas sanguíneas. Cuando los rasgos clínicos sean compatibles con una hiperprolactinemia, se debería diluir de forma seriada la muestra de laboratorio para descartar este tipo de error de medida. Por otro lado, algunos pacientes pueden tener unos niveles falsamente elevados de prolactina en los inmunoensayos como consecuencia de la presencia de polímeros y dímeros de prolactina (macroprolactinemia). Cuando se detecta un aumento de la prolactina en pacientes asintomáticos, se podría evitar la realización de pruebas diagnósticas y tratamientos innecesarios mediante la precipitación con polietilenglicol que descarta la macroprolactinemia, un proceso benigno a nivel clínico.

En la mayoría de los pacientes cuya hiperprolactinemia es secundaria a un adenoma, el cuadro puede tratarse de forma efectiva con agonistas de la dopamina. El tratamiento consigue reducir los niveles de prolactina y reducir el tamaño tumoral en la inmensa mayoría de los pacientes. Dada su mayor eficacia y la menor incidencia de efectos secundarios, se considera que cabergolina es el fármaco de elección en el tratamiento de la hiperprolactinemia, con dosis que oscilan entre 0,125 y 1 mg dos veces a la semana. Pueden necesitarse dosis más altas en algunos casos, pero se asocian a riesgo de inducir alteraciones valvulares cardíacas y se deben monitorizar con cuidado.

Cuando el tratamiento con agonistas de la dopamina no ha sido efectivo para disminuir los niveles plasmáticos de prolactina o el tamaño del adenoma, y cuando persisten durante el tratamiento los síntomas o signos secundarios a la hiperprolactinemia o al tamaño del adenoma, debe considerarse la cirugía transesfenoidal.

Corticotropinoma

El corticotropinoma es muy infrecuente en niños y su pico de incidencia se sitúa a los 14 años. La **enfermedad de Cushing** se define específicamente por un adenoma hipofisario secretor de ACTH que estimula una producción y secreción excesivas de cortisol. Es más frecuente que las causas adrenales de síndrome del Cushing, excepto en los niños más pequeños (menores de 5 años), en los que los carcinomas adrenales y las mutaciones activadoras de la suprarrenal del SMA, aunque raros, son la causa más frecuente de este síndrome. Los adenomas que provocan enfermedad de Cushing son casi siempre microadenomas con un diámetro inferior a 5 mm y son significativamente más pequeños que todos los demás tipos de adenomas en el momento de su presentación. El indicador más sensible del exceso de secreción de glucocorticoides en la edad pediátrica es el retraso del crecimiento, que suele preceder a las demás manifestaciones. Los pacientes presentan una ganancia de peso que suele ser centrípeta más que generalizada. La interrupción de la pubertad, la hipertensión, las estrías grandes purpúricas, el cansancio y la depresión también son frecuentes. En edad prepuberal, se ven afectados más los niños que las niñas.

Es posible emplear las determinaciones de cortisol salival a media noche como prueba de cribado del exceso de cortisol, pero este resultado se debe confirmar al menos con otra prueba más (cortisol libre en orina de 24 horas o una prueba de supresión con dexametasona durante la noche). La localización del microadenoma suele ser determinada por RM y puede ser necesaria la toma de muestras bilaterales del seno petroso inferior en casos difíciles. La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección de la enfermedad de Cushing en los niños. Se han descrito tasas de remisión inicial del 70-98% de los pacientes y tasas de éxito a largo plazo del 50-98%. Es frecuente observar una insuficiencia suprarrenal transitoria residual tras la cirugía, que puede durar hasta 30 meses. La radioterapia hipofisaria se usa si los niveles de cortisol permanecen elevados y/o los niveles de ACTH continúan siendo detectables. Puede que el tratamiento exitoso no corrija el fallo de talla y puede aparecer una deficiencia de GH tras el tratamiento, que debería ser tratada según corresponda.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **561**

Fisiología de la pubertad

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly

Entre la primera infancia y aproximadamente los 8-9 años de edad (la etapa prepuberal), el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal permanece latente, como se refleja en las concentraciones plasmáticas indetectables de hormona luteinizante (LH) y hormonas sexuales (estradiol en niñas y testosterona en niños). Entre 1 y 3 años antes de que la pubertad sea clínicamente evidente, se puede demostrar la existencia de niveles plasmáticos bajos de LH durante el sueño. Esta secreción de LH durante el sueño se produce

booksmedicos.org

Bibliografía

Barber TM, Kenkre J, Garnett C, et al: Recurrence of hyperprolactinaemia following discontinuation of dopamine agonist therapy in patients with prolactinoma occurs commonly especially in macroprolactinoma, *Clin Endocrinol (Oxf)* 75:819-824, 2011.

Berdasco M, Esteller M: Genetic syndromes caused by mutations in epigenetic genes, *Hum Genet* 132(4):359-383, 2013.

Chen CP: Prenatal findings and the genetic diagnosis of fetal overgrowth disorders: Simpson-Golabi-Behmel syndrome, Sotos syndrome, and Beckwith-Wiedemann syndrome, *Taiwan J Obstet Gynecol* 51(2):186-191, 2012.

Drop SL, De Waal WJ, De Muinck Keizer-Schrama SM: Sex steroid treatment of constitutionally tall stature, *Endocr Rev* 19:540-558, 1998.

Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, et al: American Association of Clinical Endocrinologists: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly—2011 update, *Endocr Pract* 17(Suppl 4):1-44, 2011.

Leventopoulos G, Kitsiou-Tzeli S, et al: A clinical study of Sotos syndrome patients with review of the literature, *Pediatr Neurol* 40:357-364, 2009.

Lleva RR, Inzucchi SE: Diagnosis and management of pituitary adenomas, *Curr Opin Oncol* 23:53-60, 2010.

Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al: Endocrine Society: Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 96(2):273, 2011.

Neylon OM, Werther GA, Sabin MA: Overgrowth syndromes, *Curr Opin Pediatr* 24:505-511, 2012.

Sabin MA, Werther GA, Kiess W: Genetics of obesity and overgrowth syndromes, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(1):207-220, 2011.

Savage MO, Storr HL: Pediatric Cushing's disease: Management issues, *Indian J Endocrinol Metab* 16(Suppl 2):S171-S175, 2012.

Smith EP, Specker B, Korach KS: Recent experimental and clinical findings in the skeleton associated with loss of estrogen hormone or estrogen receptor activity, *J Steroid Biochem Mol Biol* 118(4–5):264-272, 2010.

Takenouchi T, Yamaguchi Y, Tanikawa A, et al: Novel overgrowth syndrome phenotype due to recurrent de novo PDGFRB mutation, *J Pediatr* 166:483-486, 2015.

Venn A, Bruinsma F, Werther G, et al: Oestrogen treatment to reduce the adult height of tall girls: long-term effects on fertility, *Lancet* 364:1513-1518, 2004.

Verge CF, Mowat D: Overgrowth, *Arch Dis Child* 95(6):458-463, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de manera pulsátil y refleja una descarga endógena episódica de hormona liberadora de gonadotropinas hipotalámica (GnRH). Los pulsos nocturnos de LH continúan incrementándose en amplitud y, en menor medida, en frecuencia según se acerca la pubertad clínica. Esta secreción pulsátil de gonadotropinas es la responsable del aumento de tamaño y la maduración de las gónadas y de la secreción de hormonas sexuales. La aparición de los caracteres sexuales secundarios en el inicio de la pubertad es la culminación visible de la interacción mantenida del hipotálamo, la hipófisis y las gónadas en el período peripuberal. Hacia la mitad de la pubertad, los pulsos de LH se hacen evidentes incluso durante el día y se producen a intervalos de 90-120 minutos. Un segundo acontecimiento fundamental se produce en la etapa intermedia o tardía de la adolescencia en las niñas en las que comienzan los ciclos menstruales y la ovulación. Se desarrolla un mecanismo de retroalimentación positiva por el que los niveles crecientes de estrógenos en la mitad del ciclo causan un claro aumento de la LH.

El incremento de la secreción hipotalámica de GnRH de manera pulsátil subyace detrás del inicio del desarrollo puberal. El «generador de pulsos de GnRH» resultante está regulado por múltiples neuropéptidos, entre los que se incluyen el ácido glutámico, la kisspeptina y la neurocinina B (todos estimuladores) y el ácido γ-aminobutírico, la pre-proencefalina y la dinorfina (todos inhibidores). Las mutaciones con pérdida de función del gen *KISS1 R,* conocido también como gen *GPR54* (un gen que codifica un receptor acoplado a proteína G cuyo ligando es la kisspeptina) provocan una forma autosómica recesiva de hipogonadismo hipogonadotrópico, mientras que las mutaciones con ganancia de función se asocian a pubertad precoz. El aumento de transmisión de señales a través del factor de crecimiento transformante se ha asociado con el hallazgo de pubertad precoz central en pacientes con un hamartoma hipotalámico.

La interpretación de los cambios hormonales de la pubertad es compleja. Algunos problemas para la interpretación de los niveles de LH y hormona foliculoestimulante son la presencia de múltiples isoformas de la gonadotropina, la variabilidad relacionada con los inmunoanálisis y los problemas inherentes a su secreción pulsátil, que obligan a tomar muestras seriadas en plasma. Además, existen importantes diferencias entre sexos en la maduración del hipotálamo y la hipófisis, y las concentraciones plasmáticas de LH tienden a aumentar antes en el transcurso de la pubertad en los niños que en las niñas. Los andrógenos suprarrenales también desempeñan un papel en la maduración sexual. Los niveles plasmáticos de deshidroepiandrosterona (DHEA) y de su sulfato (SDHEA) comienzan a elevarse aproximadamente a los 6-8 años, antes de cualquier incremento de LH u hormonas sexuales y antes de que los cambios físicos más precoces de la pubertad sean evidentes; este proceso se denomina adrenarquia. El SDHEA es el esteroide adrenal de 19 carbonos más abundante en la sangre y su concentración plasmática permanece bastante estable durante 24 horas. Una determinación única de esta hormona se usa habitualmente como marcador de la secreción adrenal de andrógenos. Aunque la adrenarquia típicamente precede al inicio de la actividad gonadal (gonadarquia) unos pocos años, no parece que los dos procesos tengan una relación causal, porque la adrenarquia y la gonadarquia están disociadas en trastornos como la pubertad precoz central y el fallo adrenocortical.

Los efectos de los esteroides gonadales (testosterona en niños, estradiol en niñas) en el crecimiento y la maduración del hueso son fundamentales. Tanto el déficit de aromatasa como del receptor de estrógenos producen un retraso de la fusión epifisaria y dan lugar a talla alta en los varones afectados. Estas observaciones sugieren que los estrógenos, y no los andrógenos, son los responsables de la maduración ósea que dará lugar a la fusión de las epífisis y al cese del crecimiento. Los estrógenos también aumentan la producción de hormona del crecimiento que, junto con un efecto directo de los esteroides sexuales sobre el crecimiento óseo, es la responsable del estirón puberal.

La edad de inicio de la pubertad varía y se correlaciona más con la maduración ósea que con la edad cronológica (cap. 14). En las niñas, la aparición del **botón mamario** (telarquia) suele ser el primer signo de la **pubertad** (10-11 años), seguido de la aparición de vello púbico (pubarquia) 6-12 meses después. El intervalo hasta el inicio de la **actividad menstrual** (menarquia) es habitualmente de 2-2,5 años, pero puede ser de hasta 6 años. En Estados Unidos, al menos un signo de pubertad está presente en aproximadamente el 95% de las niñas a los 12 años de edad y en el 99% de las niñas a los 13 años. El pico de velocidad de crecimiento se produce de forma precoz (en el estadio mamario II-III, típicamente entre los 11 y los 12 años) en las niñas y siempre precede a la menarquia. La media de edad de la menarquia es aproximadamente 12,75 años. Existen, sin embargo, amplias variaciones en la secuencia de cambios que implica el estirón puberal, el brote mamario, el vello púbico y la maduración de los genitales internos y externos.

En los niños, el **crecimiento de los testículos** (≥4 ml de volumen o 2,5 cm en su diámetro mayor) y el adelgazamiento del escroto son los primeros signos de la pubertad (11-12 años). Éstos se siguen de la pigmentación del escroto y del crecimiento del pene (cap. 14) y de la **pubarquia.** La aparición de **vello axilar** habitualmente se produce en la etapa intermedia de la pubertad. En los niños, a diferencia de lo que ocurre en las niñas, la aceleración del crecimiento comienza después de que la pubertad ya está bien establecida y es máxima en el estadio genital IV-V (típicamente entre los 13 y los 14 años). En los niños, el estirón puberal se produce unos 2 años más tarde que en las niñas y el crecimiento puede continuar más allá de los 18 años.

El inicio de la pubertad se ve afectado por factores genéticos y ambientales. Los estudios poblacionales realizados en EE.UU. y en Europa sugieren una tendencia secular hacia una aparición más temprana de la pubertad en las últimas décadas en las mujeres y, en menor medida, en los hombres. Parece que las niñas afroamericanas, y en menor medida las hispanas, presentan un desarrollo de los caracteres sexuales secundarios más adelantado que las niñas caucásicas. Sin embargo, el momento de aparición de la menarquia se ha mantenido en general estable con solo un avance marginal (2,5-4 meses) descrito en estudios norteamericanos y sin presencia de cambios significativos según el estudio sobre la pubertad de Copenhague. En este último estudio se observó que el inicio más precoz del desarrollo mamario encontrado en las niñas analizadas entre 2006 y 2008 en comparación con las analizadas entre 1991 y 1993 (medias: 10,88 frente a 9,86 años; $p < 0{,}0001$) no se asociaba a niveles distintos de estradiol o gonadotropinas al comparar a las niñas de la misma edad cronológica en los dos grupos. Por tanto, puede que un desarrollo mamario más temprano no indique necesariamente una activación más precoz del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y sea consecuencia de otros factores como el aumento de la grasa o una creciente exposición a algunos agentes medioambientales. De hecho, se ha descrito una correlación positiva entre el grado de adiposidad y un desarrollo puberal precoz en niñas. En cambio, las deportistas femeninas en las que coexisten la delgadez y un ejercicio físico vigoroso desde la infancia suelen mostrar un retraso importante en la pubertad o la menarquia, y con frecuencia presentan oligomenorrea o amenorrea en la edad adulta (cap. 691). El retraso puberal también es prevalente en los niños que realizan una actividad física muy intensa. Estas observaciones apoyan la teoría de que el equilibrio energético está muy relacionado con la actividad del generador de pulsos de GnRH y los mecanismos iniciadores y mantenedores de la pubertad, quizá mediante señales hormonales entre las que se pueden encontrar la leptina y otras adipocinas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **562**

Trastornos del desarrollo puberal

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly

La pubertad precoz se define por la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños. La variabilidad en la edad de inicio de la pubertad en los niños normales, particularmente entre las diferentes etnias, hace que esta definición sea de alguna manera arbitraria. Sigue siendo usada por la mayoría de los clínicos.

En función de cuál sea la fuente primaria de hormonas, la pubertad precoz puede clasificarse como **central** (también conocida como **dependiente de gonadotropinas** o **verdadera**) o **periférica** (también conocida como **independiente de gonadotropinas** o **seudopubertad precoz**)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, et al: Recent decline in age at breast development: The Copenhagen Puberty Study, *Pediatrics* 123:e932-e939, 2009.

Biro FM, Maida P, Galvez MP, et al: Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls, *Pediatrics* 126:e583-e590, 2010.

Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PE, et al: Examination of US puberty timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings, *Pediatrics* 121:s172-s191, 2008.

Hillman JB, Biro FM: Dynamic changes of adiposity during puberty: life may not be linear, *J Adolesc Health* 47:322-323, 2010.

Hughes IA: Releasing the brake on puberty, *N Engl J Med* 368:2513-2514, 2013.

Lehman MN, Coolen LM, Goodman RL: Minireview: kisspeptin/neurokinin b/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion, *Endocrinology* 15:3479-3489, 2010.

Mouritsen A, Aksglaede L, Sorensen K, et al: The pubertal transition in 179 healthy Danish children: associations between pubarche, adrenarche, gonadarche and body composition, *Eur J Endocrinol* 168:129-136, 2012.

Nebesio TD, Eugster EA: Current concepts in normal and abnormal puberty, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 37:45-80, 2007.

Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, et al: Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a system biology approach? *Endocrinology* 147:1166-1174, 2006.

Parent A, Teilmann G, Juul A, et al: The timing of puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration, *Endocr Rev* 24:668-693, 2003.

Roa J, García-Galiano D, Castellano JM, et al: Metabolic control of puberty onset: new players, new mechanisms, *Mol Cell Endocrinol* 324:87-94, 2010.

Shaw ND, Butler PJ, McKinney SM, et al: Insights into puberty: the relationship between sleep stages and pulsatile LH secretion, *J Clin Endocrinol Metab* 97:E2055-E2062, 2012.

Tomova A, Deepinder F, Robeva R, et al: Growth and development of male external genitalia, *Arch Pediatr Adolesc Med* 164(12):1152-1157, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 562-1 Causas de pubertad precoz

CENTRAL (DEPENDIENTE DE GONADOTROPINAS, PUBERTAD PRECOZ VERDADERA)
Idiopática
Lesiones cerebrales orgánicas
Hamartoma hipotalámico
Tumores cerebrales, hidrocefalia, traumatismo craneoencefálico grave, mielomeningocele
Hipotiroidismo, prolongado y no tratado*
COMBINADA PERIFÉRICA Y CENTRAL
Hiperplasia suprarrenal congénita tratada
Síndrome de McCune-Albright, tardío
Pubertad precoz masculina familiar, tardía
PERIFÉRICA (INDEPENDIENTE DE GONADOTROPINAS, SEUDOPUBERTAD PRECOZ)
NIÑAS
Trastornos isosexuales (feminizantes)
Síndrome de McCune-Albright
Quistes ováricos autónomos
Tumores ováricos
Tumor de células de la granulosa-teca asociado con enfermedad de Ollier
Teratoma, corionepitelioma
TCSTA asociado con síndrome de Peutz-Jeghers
Tumor corticosuprarrenal feminizante
Estrógenos exógenos
Trastornos heterosexuales (masculinizantes)
Hiperplasia suprarrenal congénita
Tumores suprarrenales
Tumores ováricos
Defectos del receptor de glucocorticoides
Andrógenos exógenos
NIÑOS
Trastornos isosexuales (masculinizantes)
Hiperplasia suprarrenal congénita
Tumor corticosuprarrenal
Tumor de células de Leydig
Pubertad precoz masculina familiar
Aislada
Asociada con seudohipoparatiroidismo
Tumores secretores de hCG
• Sistema nervioso central
• Hepatoblastoma
Tumor mediastínico asociado con síndrome de Klinefelter
Teratoma
Defectos del receptor de glucocorticoides
Andrógenos exógenos
Trastornos heterosexuales (feminizantes)
Tumor corticosuprarrenal feminizante
TCSTA asociado con síndrome de Peutz-Jeghers
Estrógenos exógenos
PUBERTAD PRECOZ INCOMPLETA (PARCIAL)
Telarquia prematura
Adrenarquia prematura
Menarquia prematura

*Central sin verdadera dependencia de gonadotropinas (v. texto).
hCG, gonadotropina coriónica humana; TCSTA, tumor del cordón sexual con túbulos anulares.

(tabla 562-1). La pubertad precoz **central** es siempre isosexual y tiene su origen en la activación hipotálamo-hipófiso-gonadal, con la consiguiente secreción de hormonas sexuales y la maduración sexual progresiva. En la pubertad precoz periférica aparecen algunos de los caracteres sexuales secundarios, pero no se produce una activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal normal. En este último grupo, los caracteres sexuales pueden ser isosexuales o heterosexuales («contrasexuales») (v. caps. 583-588).

La pubertad precoz **periférica** puede inducir maduración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y desencadenar el inicio de una pubertad central. Este tipo mixto de pubertad precoz se produce con frecuencia en enfermedades como la hiperplasia suprarrenal congénita, el síndrome de McCune-Albright y la pubertad precoz masculina familiar, cuando la edad ósea alcanza el intervalo puberal (10,5-12,5 años).

562.1 Pubertad precoz central

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly

La pubertad precoz central se define por el comienzo del desarrollo mamario antes de los 8 años en las niñas y por el comienzo del desarrollo testicular (volumen ≥4 ml) antes de los 9 años en los niños, como resultado de una activación precoz del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Es 5-10 veces más frecuente en niñas que en niños y es habitualmente esporádica. Se ha encontrado una alta prevalencia de pubertad precoz central idiopática en niñas adoptadas procedentes de países en vías de desarrollo, con la limitación de que la fecha exacta de nacimiento puede ser incierta.

Aunque alrededor del 90% de las niñas tiene una forma idiopática, puede demostrarse una alteración estructural del sistema nervioso central (SNC) en hasta el 75% de los niños con pubertad precoz central. Más allá de su etiología, que por esto tiene que ser específicamente abordada, la pubertad precoz central puede afectar el crecimiento lineal y el potencial de crecimiento del niño.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El desarrollo sexual puede comenzar a cualquier edad y por lo general sigue la secuencia observada en la pubertad normal. En las niñas los primeros ciclos menstruales pueden ser más irregulares que en la pubertad normal. Los ciclos iniciales son generalmente anovulatorios, pero se ha comunicado un embarazo tan precoz como a los 5,5 años de edad (fig. 562-1). En los niños las biopsias testiculares han mostrado la estimulación de todos los elementos de los testículos y se ha observado espermatogénesis con tan sólo 5-6 años. En las niñas y niños afectados, la altura, el peso y la maduración ósea están avanzados. La elevada velocidad de maduración ósea produce un cierre temprano de las epífisis y la talla final es menor de lo que habría sido en otras circunstancias. Sin tratamiento, alrededor del 30% de las niñas y un porcentaje aún mayor de niños alcanzan una talla adulta por debajo del percentil 5. El desarrollo mental es generalmente compatible con la edad cronológica. La conducta emocional y los cambios de humor son frecuentes, pero los problemas psicológicos graves son poco habituales.

Aunque el curso clínico es variable, se pueden identificar tres patrones principales de progresión puberal. La mayoría de las niñas (especialmente aquellas <6 años al inicio) y una gran mayoría de los niños tienen una pubertad rápidamente progresiva, caracterizada por una rápida maduración física y ósea, lo que lleva a una pérdida de potencial de talla. Un porcentaje cada vez más importante de niñas (>6 años al inicio con una forma idiopática) tienen una variante lentamente progresiva, caracterizada por una maduración ósea y un crecimiento lineal paralelos, con preservación del potencial de talla. La pubertad precoz central no sostenida o que regresa de forma espontánea es bastante infrecuente. Esta variabilidad en la historia natural de la precocidad sexual subraya la necesidad de una observación longitudinal en el inicio del desarrollo sexual antes de considerar un tratamiento.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las concentraciones de hormonas sexuales habitualmente son adecuadas a la fase puberal en ambos sexos. A pesar de la disponibilidad de pruebas sensibles y específicas para medir las hormonas sexuales (cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem), las concentraciones plasmáticas de estradiol en las niñas son bajas o indetectables en la primera fase de precocidad sexual. En los niños, los niveles de testosterona plasmática suelen ser detectables o estar claramente elevados en el momento en el que los padres buscan atención médica siempre que se obtenga una muestra a primera hora de la mañana. El uso de pruebas inmunofluorométricas y quimioluminiscentes de alta sensibilidad para medir la hormona luteinizante (LH) indica que las concentraciones de LH son indetectables en los niños y niñas prepuberales cuando se usan muestras de sangre aleatorias, pero

booksmedicos.org

se hacen detectables en el 50-75% de las niñas y en un mayor porcentaje de los niños con precocidad sexual central. Por desgracia, algunos hospitales solo emplean determinaciones inmunoenzimáticas de sensibilidad moderada para medir la LH y con frecuencia determinaciones de estradiol y testosterona insensibles, lo que reduce la sensibilidad diagnóstica de éstas. La medición de LH en muestras sanguíneas seriadas obtenidas durante el sueño tiene un poder diagnóstico mayor que la medición en una única muestra al azar y refleja típicamente una secreción pulsátil bien definida de LH. La administración intravenosa de hormona liberadora de gonadotropinas (prueba de estimulación con GnRH) o un agonista de GnRH (prueba de estimulación con leuprolida) es un instrumento diagnóstico útil, sobre todo en los varones, en los que en la primera fase de la precocidad sexual tiende a producirse una respuesta de LH «puberal» (pico de LH >5 UI/l) con predominio de la LH sobre la hormona foliculoestimulante (FSH). Sin embargo, en las niñas con precocidad sexual la secreción nocturna de LH y la respuesta de LH a la GnRH o a los agonistas de GnRH pueden ser bastante bajas en los estadios mamarios II y III precoz (pico inmunométrico de LH con frecuencia <5 UI/l), y la relación LH:FSH puede permanecer baja hasta la fase media avanzada de la pubertad. En estas niñas con respuesta baja de LH, la etiología central de la precocidad sexual puede demostrarse mediante la detección de niveles puberales de estradiol (>50 pg/ml), 20-24 horas después de la estimulación con leuprolida.

La **maduración ósea** está acelerada de forma variable, con frecuencia más de 2-3 DE. La ecografía pélvica en las niñas muestra un aumento progresivo del tamaño de los ovarios, seguido de un aumento del fondo del útero y posteriormente de todo el órgano hasta un tamaño puberal. Una RM suele demostrar un aumento fisiológico del tamaño de la hipófisis, al igual que en la pubertad normal, y a veces revela la presencia de patología del SNC (v. cap. 562.2).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las causas orgánicas del SNC de la precocidad sexual son más probables en los niños varones y en aquellas niñas con un desarrollo mamario rápido, las que presentan niveles de estradiol >30 pg/ml o <6 años de edad. En todos los niños de estos grupos se debería realizar una RM cerebral o hipofisaria. En concreto, no se dispone todavía de criterios específicos para solicitar un estudio de imagen cerebral en niñas mayores de 6 años, aunque algunos autores recomiendan realizar RM en todos los niños con pubertad precoz de origen central.

Las causas **no dependientes de gonadotropinas** de pubertad precoz isosexual deben considerarse en el diagnóstico diferencial (v. tabla 562-1). En las niñas, éstas incluyen tumores ováricos, quistes ováricos con funcionamiento autónomo, tumores suprarrenales feminizantes, síndrome de McCune-Albright y fuentes exógenas de estrógenos. En los niños, debería considerarse la hiperplasia suprarrenal congénita, los tumores suprarrenales, los tumores de células de Leydig, los tumores productores de gonadotropina coriónica humana, la exposición a andrógenos exógenos y la pubertad precoz familiar masculina.

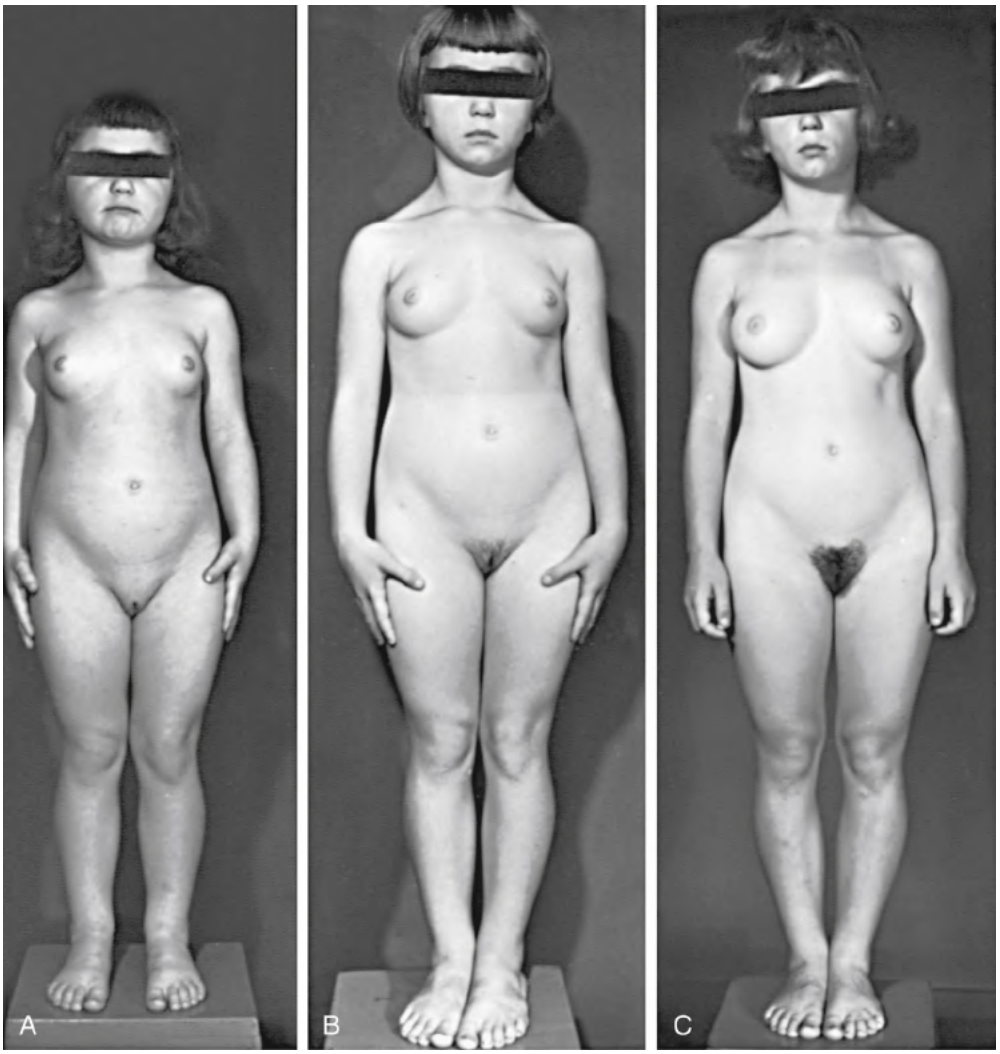

Figura 562-1 Evolución natural de la pubertad precoz central idiopática. Paciente a los 3 años y 11 meses **(A),** a los 5 años y 8 meses **(B)** y a los 8 años y 6 meses **(C).** El desarrollo mamario y la hemorragia vaginal comenzaron a los 2 años y medio. La edad ósea era de 7 años y medio a los 3 años y 11 meses y de 14 años a los 8 años. La inteligencia y la edad dental eran normales para la edad cronológica. El crecimiento se completó a los 10 años. La talla final fue 142 cm. En el momento en el que esta paciente consultó con el médico no se disponía de ningún tratamiento eficaz.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Prácticamente todos los niños y el numeroso grupo de niñas con pubertad precoz rápidamente progresiva son candidatos a tratamiento. Las niñas con pubertad precoz central idiopática lentamente progresiva no parecen beneficiarse de la terapia con agonistas de GnRH en términos de pronóstico de talla. Los niños que fueron pequeños para la edad gestacional pueden presentar un mayor riesgo de talla baja en la edad adulta y pueden requerir un tratamiento más agresivo de la pubertad precoz, posiblemente junto con un tratamiento con hormona del crecimiento humana. Algunos pacientes requieren tratamiento exclusivamente por motivos psicológicos o sociales, incluyendo niños con necesidades especiales y niñas muy jóvenes con riesgo de menarquia precoz.

La observación de que las células gonadotropas hipofisarias requieren una estimulación pulsátil, más que continua, por parte de la GnRH para mantener la liberación continua de gonadotropinas proporciona la base lógica para emplear agonistas de GnRH en el tratamiento de la pubertad precoz central. Gracias a que son más potentes y tienen una mayor duración de acción que la GnRH nativa, estos análogos de GnRH (tras un breve período de estimulación) «desensibilizan» las células gonadotropas de la hipófisis frente al efecto estimulador de la GnRH endógena y detienen eficazmente la progresión de la precocidad sexual central.

Las formulaciones de acción prolongada de los análogos de GnRH, que mantienen concentraciones bastante estables de fármaco durante semanas o meses, constituyen las preparaciones de elección para el tratamiento de la pubertad precoz central. En Estados Unidos se dispone de los siguientes compuestos: 1) acetato de leuprolida, a dosis de 0,25-0,3 mg/kg (mínimo 7,5 mg) por vía intramuscular una vez cada 4 semanas; 2) preparados de acción más prolongada de leuprolida depot que permiten la administración de las inyecciones (11,25-30 mg intramusculares) cada 90 días, y 3) histrelina, un implante subcutáneo de 50 mg cuyos efectos duran 12 meses. Otras preparaciones de acción larga (DTrp6-GnRH; acetato de goserelina) están aprobadas para el tratamiento de la pubertad precoz en otros países. La acumulación recurrente estéril de líquido en las zonas de inyección es un efecto secundario local poco frecuente y se presenta en <1 % de los pacientes tratados con leuprolida depot. La rotura o el mal funcionamiento de la histrelina es muy poco frecuente. Otras opciones de tratamiento, que se suelen reservar para los niños que no toleran los productos recogidos antes, son las inyecciones subcutáneas de leuprolida acuosa, administradas una o dos veces al día (dosis total de 60 μg/kg/24 h), o la administración intranasal del agonista de GnRH nafarelina, 800 μg dos veces al día. La posibilidad de un cumplimiento irregular en la administración diaria, así como la variabilidad de la absorción intranasal de la nafarelina, pueden limitar el beneficio a largo plazo de estas preparaciones sobre la talla adulta. Los antagonistas de la GnRH no se han estudiado suficientemente y no están aprobados por la FDA. Los antagonistas orales de la GnRH también están en fase de investigación.

El tratamiento produce una disminución de la velocidad de crecimiento, generalmente hasta los valores correspondientes a la edad, y un descenso incluso mayor de la velocidad de maduración ósea. Algunos niños, en especial aquéllos con edad ósea muy avanzada (puberal), pueden mostrar una desaceleración importante de su velocidad de crecimiento y una parada completa en la velocidad de maduración ósea. El tratamiento produce una mejoría de la talla prevista, aunque la talla adulta real de los pacientes tras el cierre epifisario es de alrededor de 1 DE por debajo de la talla media de los padres. En las niñas, el desarrollo mamario puede regresar en aquéllas en estadio II-III de Tanner. Con mayor frecuencia, el tamaño de las mamas permanece sin cambios en las niñas en estadio III-V del desarrollo, o puede incluso aumentar ligeramente debido al depósito progresivo de tejido adiposo. La cantidad de tejido glandular disminuye. El vello púbico suele permanecer estable en las niñas o puede progresar lentamente durante el tratamiento, reflejando el incremento gradual de los andrógenos suprarrenales. La menstruación, si está presente, desaparece. La ecografía pélvica muestra una disminución del tamaño ovárico y uterino. En los niños, se produce una disminución del tamaño testicular, una regresión variable del vello púbico y una disminución de la frecuencia de las erecciones.

Aparte de una disminución reversible de la densidad ósea (de significado clínico incierto), no se han documentado efectos adversos graves de los análogos de GnRH en los niños tratados por precocidad sexual. Si el tratamiento es eficaz, las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales disminuyen hasta niveles prepuberales (testosterona <10-20 ng/dl en niños; estradiol <5-10 pg/ml en niñas). Las concentraciones plasmáticas de LH y FSH, medidas con pruebas sensibles inmunométricas, disminuyen hasta <1 UI/l en la mayoría de los pacientes, aunque casi nunca la LH vuelve a los verdaderos niveles prepuberales (<0,1 UI/l). Además, el incremento de FSH y LH como respuesta a la estimulación con GnRH disminuye hasta <2-3 UI/l. Los niveles plasmáticos de LH y de hormonas sexuales permanecen suprimidos mientras se mantiene el tratamiento, pero la pubertad se reinicia rápidamente en cuanto se interrumpe, por lo general a una edad cronológica puberal. En las niñas, la menarquia suele aparecer de media a los 18 meses (rango 6-24 meses) tras el cese del tratamiento intramuscular y algo más pronto tras retirar los implantes de histrelina. La adición de hormona del crecimiento humana a los agonistas de GnRH se ha empleado de forma experimental en los niños con pubertad precoz, edad ósea muy avanzada y predicción de talla baja. Los datos disponibles, aunque limitados, indican que la terapia combinada puede mejorar la talla adulta.

562.2 Pubertad precoz secundaria a lesiones orgánicas cerebrales

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

ETIOLOGÍA

Los hamartomas hipotalámicos son las lesiones cerebrales que con más frecuencia causan pubertad precoz verdadera (fig. 562-2). Esta malformación congénita está formada por un tejido nervioso de localización ectópica. Se ha visto que las células gliales del hamartoma producen factor de crecimiento transformante α, que tiene la capacidad de activar el generador de pulsos de GnRH. En la RM, aparece como una masa pediculada pequeña unida al *tuber cinereum* o al suelo del tercer ventrículo o, con menos frecuencia, como una masa sésil (fig. 562-3) cuyo tamaño no varía durante años. Los hamartomas hipotalámicos, especialmente su variante sésil, pueden asociarse con crisis gelásticas o psicomotoras.

Otra gran variedad de lesiones o agresiones sobre el SNC, que generalmente afectan al hipotálamo por cicatrización, invasión o presión se ha asociado con la precocidad sexual dependiente de gonadotropinas. Entre ellas se incluyen las cicatrices postencefalitis, la meningitis tuberculosa, la esclerosis tuberosa, el traumatismo craneoencefálico grave y la hidrocefalia aislada o asociada a mielomeningocele. Las neoplasias que producen pubertad precoz son los astrocitomas, los ependimomas y los tumores de la vía óptica. Estos últimos (típicamente gliomas ópticos lentamente progresivos o indolentes) son altamente prevalentes (15-20%) en los niños con neurofibromatosis de tipo 1 y constituyen el principal factor etiológico de la precocidad sexual central que se encuentra en un pequeño subgrupo (alrededor del 3%) de niños con neurofibromatosis 1.

Aproximadamente un 50% de los tumores de la región pineal son tumores de células germinales o astrocitomas; los demás comprenden una gran variedad de tumores con diferentes tipos histológicos. En los niños varones, los tumores de células germinales pineales o hipotalámicos pueden producir pubertad precoz por secreción de gonadotropina coriónica humana (hCG), que estimula los receptores de LH de las células de Leydig de los testículos (v. cap. 562.5).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunos de estos tumores o malformaciones (hamartomas hipotalámicos) no varían de tamaño o crecen lentamente sin producir más síntomas que la pubertad precoz. En las lesiones que causan síntomas neurológicos, las manifestaciones neuroendocrinas pueden estar presentes durante 1-2 años antes de que el tumor pueda detectarse radiológicamente. Los signos o síntomas hipotalámicos, como la diabetes insípida, la adipsia, la hipertermia, el llanto o la risa no naturales (crisis gelásticas), la obesidad y la caquexia, deben sugerir la posibilidad de una lesión intracraneal. Los signos visuales (proptosis, disminución de la agudeza visual, defectos del campo visual) pueden ser la primera manifestación de un glioma óptico.

La precocidad sexual es siempre isosexual y los patrones endocrinológicos suelen ser los encontrados en los niños sin lesiones orgánicas demostrables. La precocidad sexual rápidamente progresiva en los niños muy pequeños sugiere la posibilidad de un hamartoma hipotalámico.

booksmedicos.org

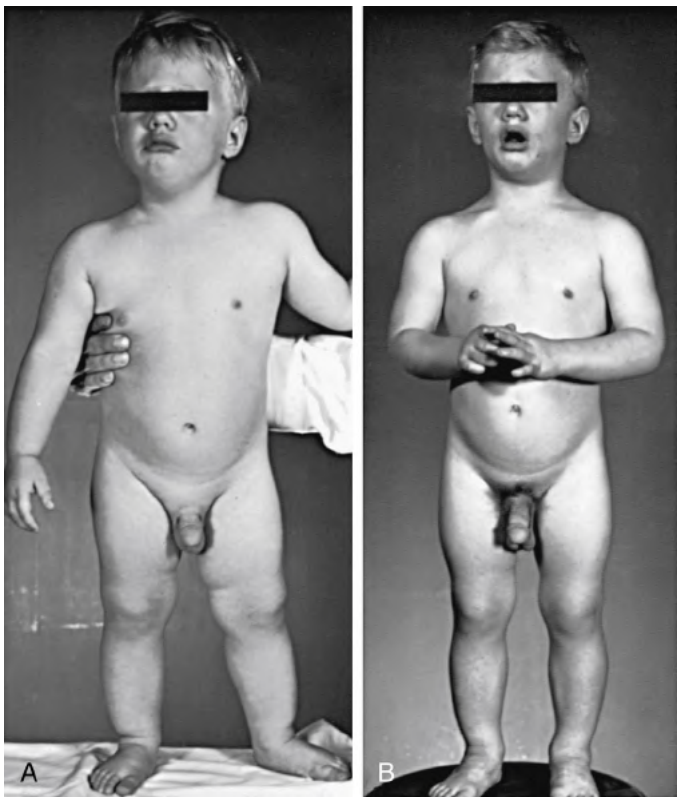

Figura 562-2 Evolución natural de la pubertad precoz asociada a una lesión del sistema nervioso central. Fotografías a los 1,5 **(A)** y 2,5 **(B)** años. El crecimiento acelerado, el desarrollo muscular, la maduración ósea y el desarrollo testicular eran compatibles con el grado de maduración sexual secundaria. En la fase temprana de la lactancia, el paciente comenzó a tener períodos frecuentes de movimientos rápidos, sin propósito; más adelante, tenía episodios de risa incontrolable con movimientos oculares. A los 7 años mostraba labilidad emocional, comportamiento agresivo y tendencias destructivas. Aunque se sospechaba un hamartoma hipotalámico, no se pudo establecer el diagnóstico hasta que se dispuso de TC cuando el paciente tenía 23 años. Las epífisis se fusionaron a los 9 años; la talla final fue 142 cm. A los 24 años desarrolló un carcinoma embrionario en el retroperitoneo.

En trastornos diferentes al hamartoma hipotalámico, puede haber un déficit de hormona del crecimiento que puede estar enmascarado por el efecto promotor del crecimiento de los niveles aumentados de hormonas sexuales.

TRATAMIENTO

Independientemente de la causa, el tratamiento con análogos de la GnRH es igual de eficaz en los niños con lesiones orgánicas cerebrales que causan pubertad precoz y estos análogos son el tratamiento de elección para detener el desarrollo sexual precoz. Esto incluye a los pacientes con hamartoma hipotalámico si la pubertad precoz es la única manifestación. Sin embargo, en los pacientes con hamartoma hipotalámico asociado con convulsiones gelásticas o psicomotoras refractarias la radioterapia estereotáxica (radiocirugía mediante *gamma knife*) es eficaz y conlleva menos riesgos que la intervención neuroquirúrgica. Para otras lesiones neurológicas, el tratamiento depende de la naturaleza y la localización del proceso patológico. El tratamiento combinado con hormona del crecimiento debe considerarse en los pacientes con déficit asociado de hormona del crecimiento.

562.3 Pubertad precoz tras radioterapia cerebral

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

La radioterapia, generalmente por una leucemia o por tumores intracraneales, aumenta considerablemente el riesgo de pubertad precoz, tanto si la radiación se dirige al área hipotalámica como si lo hace a áreas del cerebro anatómicamente distantes del hipotálamo. La radiación

Figura 562-3 RM de una lesión del sistema nervioso central en un niño con pubertad precoz central. Una niña de 6 años fue remitida por un desarrollo mamario en estadio IV y aceleración del crecimiento. Las concentraciones plasmáticas de hormona luteinizante y de estradiol se encontraban en los niveles del adulto. La imagen mediosagital potenciada en T1 muestra una masa hipotalámica isointensa *(puntas de flecha)*, típica de un hamartoma. *(De Sharafuddin M, Luisiri A, Garibaldi LR y cols.: MR imaging diagnosis of cerebral precocious puberty: importance of changes in the shape and size of the pituitary gland,* Am J Roentgenol *1994;162:1167-73.)*

con dosis bajas (18-24 Gy) acelera el inicio de la pubertad de forma casi exclusiva en las niñas. Por el contrario, la radiación con dosis altas (25-47 Gy) parece que desencadena el desarrollo sexual precoz en ambos sexos y el riesgo de precocidad sexual es inversamente proporcional a la edad del niño en el momento de la administración de la radioterapia.

Este tipo de precocidad sexual se asocia con frecuencia con un déficit de hormona del crecimiento, que puede combinarse con otros trastornos (radioterapia espinal, hipotiroidismo) que tienen un efecto negativo sobre el pronóstico de una talla adulta razonable. A menos que se preste una cuidadosa atención a los signos precoces de desarrollo puberal en estos niños, la combinación del déficit de hormona del crecimiento y el efecto promotor del crecimiento de los esteroides sexuales con frecuencia produce una velocidad de crecimiento normal a expensas de una edad ósea rápidamente acelerada y de un potencial de talla adulta mermado.

TRATAMIENTO

Los análogos de GnRH son eficaces para detener la progresión puberal en esta población de pacientes. Sin embargo, el déficit concomitante de hormona del crecimiento (y/o el déficit de hormona tiroidea) debe ser diagnosticado y tratado de forma precoz para mejorar el pronóstico de talla adulta.

De forma paradójica, puede desarrollarse un hipopituitarismo con déficit de gonadotropinas como consecuencia tardía de la radioterapia a dosis altas sobre el SNC, en pacientes con o sin antecedentes de pubertad precoz, que puede requerir tratamiento sustitutivo con esteroides sexuales.

562.4 Síndrome de pubertad precoz e hipotiroidismo

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly

En los niños con hipotiroidismo no tratado, el inicio de la pubertad generalmente se retrasa hasta que la maduración epifisaria ha alcanzado los 12-13 años. Una pubertad precoz en un niño con hipotiroidismo no tratado y una edad ósea prepuberal plantea una asociación llamativamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

no fisiológica, a pesar de lo cual es frecuente y se puede presentar hasta en un 50% de los niños con hipotiroidismo grave de larga evolución. Estos niños tienen las manifestaciones habituales del hipotiroidismo, incluido el retraso del crecimiento y de la maduración ósea (v. cap. 565). La causa del hipotiroidismo es con frecuencia una tiroiditis de Hashimoto, habitualmente no diagnosticada, especialmente en niños con necesidades especiales y aquellos con trisomía 21, en los que los síntomas de un hipotiroidismo profundo pueden ser más difíciles de reconocer. El desarrollo sexual en las niñas consiste en un aumento de tamaño de las mamas y en el inicio de la menstruación; este último puede ocurrir incluso en niñas con un desarrollo mamario mínimo. La ecografía pélvica puede mostrar unos ovarios grandes, multiquísticos. Los niños presentan un aumento de tamaño de los testículos asociado a un crecimiento discreto o nulo del pene. No se produce desarrollo del vello púbico en ninguno de los sexos. El aumento de tamaño de la silla turca, típico del hipotiroidismo primario de larga evolución, puede apreciarse en una radiografía craneal o una RM. Los niveles plasmáticos de la hormona estimulante del tiroides (TSH) se encuentran muy elevados, con frecuencia por encima de 500 μU/ml, y los niveles plasmáticos de prolactina y estradiol se encuentran ligeramente elevados. Aunque la FSH plasmática es baja y la LH es indetectable, cuando se miden con pruebas específicas, parece que las excesivamente elevadas concentraciones de TSH interaccionan con el receptor de FSH («excedente de especificidad»), por lo que se inducen efectos similares a los de FSH en ausencia de los efectos de LH sobre las gónadas. El efecto parecido a la FSH es suficiente para inducir la secreción ovárica de estradiol, mientras que en los varones se produce el aumento del tamaño testicular sin una secreción sustancial de testosterona. De esta manera, la pubertad precoz asociada con hipotiroidismo se comporta como una forma incompleta de pubertad dependiente de gonadotropinas. El tratamiento del hipotiroidismo logra un rápido restablecimiento bioquímico y clínico. En los meses posteriores al inicio de la administración hormonal tiroidea puede producirse la progresión hacia una pubertad central con un aumento rápido de la edad ósea, una complicación que podría justificar el retraso de la pubertad con análogos de la GnRH. La macroorquidia (volumen testicular >30 ml) puede persistir en los hombres a pesar del tratamiento adecuado con tiroxina.

562.5 Tumores secretores de gonadotropina coriónica

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly

Se trata de tumores infrecuentes, cuya secreción de hCG estimula a los receptores de LH en las células de Leydig. Los testículos solo están mínimamente aumentados de tamaño y la histología muestra una hiperplasia de células intersticiales sin espermatogenia. Los niveles de testosterona plasmática están elevados, mientras que los de FSH y LH, medidos con técnicas inmunométricas específicas, están bajos. Estos tumores inducen la pubertad en los varones, pero no en las niñas, dado que no es posible la producción de estrógenos sin la estimulación de FSH.

TUMORES HEPÁTICOS

Todos los casos de **hepatoblastoma** responsables de pubertad precoz isosexual publicados han sido varones, con una media de edad de aparición de 2 años (intervalo: 4 meses a 8 años). Un aumento del tamaño del hígado o una masa en el hipocondrio derecho puede sugerir el diagnóstico. Los niveles plasmáticos de hCG y de α-fetoproteína suelen estar muy elevados y sirven como marcadores útiles para el seguimiento de los efectos del tratamiento. Al igual que sucede con otros carcinomas hepáticos, el pronóstico de supervivencia más allá de 1-2 años desde el momento del diagnóstico es malo.

TUMORES INTRACRANEALES

Los tumores de células germinales distintos del disgerminoma o mixtos, coriocarcinomas, teratomas y teratocarcinomas, entre otros, representan menos del 5% de los tumores intracraneales. En general se localizan en la región neurohipofisaria o pineal y pueden provocar una pubertad precoz en los varones si secretan hCG y con menos frecuencia en las niñas por un efecto masa. Se encuentran elevaciones significativas de hCG y de α-fetoproteína en el líquido cefalorraquídeo, aunque pueden encontrarse elevaciones más modestas en la sangre. El tratamiento incluye radioterapia, quimioterapia y cirugía de reducción de volumen tumoral.

TUMORES DE OTRAS LOCALIZACIONES

Las localizaciones más infrecuentes son el mediastino, las gónadas e incluso las suprarrenales. En los niños con síndrome de Klinefelter se ha documentado que los tumores mediastínicos causan pubertad precoz.

PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA

Las causas suprarrenales de seudopubertad se exponen en el capítulo 576 y las causas gonadales se analizan en los capítulos 584 y 587.

562.6 Síndrome de McCune-Albright (pubertad precoz con displasia fibrosa poliostótica y pigmentación anómala)

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

Este síndrome de disfunción endocrina se asocia con pigmentación cutánea parcheada y displasia fibrosa del sistema esquelético. Es una enfermedad infrecuente con una prevalencia entre 1/100.000 y 1/1.000.000. Causa clásica de pubertad precoz, puede también inducir alteraciones en la hipófisis, tiroides y corteza suprarrenal. Se caracteriza por una hiperfunción autónoma de muchas glándulas, causada por una mutación de aminoácido en el gen que codifica la subunidad α de G_S, la proteína G que estimula la formación de adenosina monofosfato cíclico, lo que conlleva la formación de la oncoproteína putativa gsp. Se produce una activación de los receptores (receptores de corticotropina [hormona adrenocorticotropa (ACTH)], TSH, FSH y LH) que funcionan por un mecanismo dependiente de adenosina monofosfato cíclico, así como proliferación celular. Como la mutación es somática más que genómica, se expresa de forma diferente en los distintos tejidos; de ahí la variabilidad en la expresión clínica. La pubertad precoz se ha descrito sobre todo en las niñas (fig. 562-4). La media de edad de inicio en las niñas afectadas es aproximadamente 3 años,

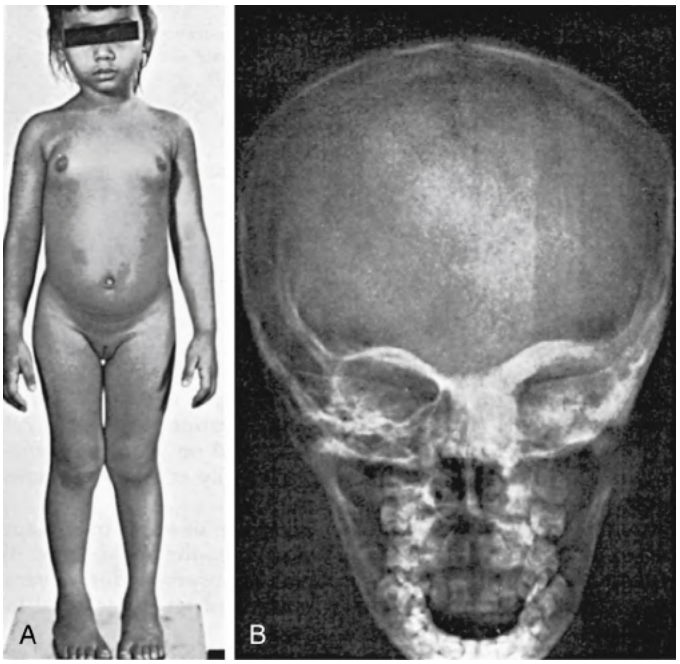

Figura 562-4 Pubertad precoz asociada con displasia fibrosa poliostótica (síndrome de McCune-Albright) en una niña de 4,5 años; en ese momento, su edad según la talla y su edad ósea eran normales. La menarquia se produjo a los 4 años. **A,** Obsérvese el desarrollo mamario bilateral, las máculas hiperpigmentadas en el abdomen y la prominencia de la parte izquierda de la cara. **B,** Las radiografías mostraron displasia fibrosa en el extremo distal del cúbito izquierdo y engrosamiento de los huesos alrededor de la órbita izquierda y la porción maxilar de los huesos frontales mostrados en este caso.

booksmedicos.org

pero se ha producido hemorragia vaginal tan pronto como a los 4 meses y aparición de caracteres sexuales secundarios tan pronto como a los 6 meses. Las niñas pequeñas tienen niveles suprimidos de LH y FSH, y no existe respuesta a la estimulación con GnRH o leuprolida. Los niveles de estradiol varían entre normales y muy elevados (>900 pg/ml), suelen ser cíclicos y se pueden correlacionar con el tamaño de los quistes de ovario recidivantes. En los niños la pubertad precoz es menos frecuente, pero se han documentado varios casos. A diferencia del aumento de tamaño de los ovarios en las niñas, el aumento de los testículos en los niños es bastante simétrico. Se sigue de la aparición de crecimiento fálico y de vello púbico, como en la pubertad normal. La histología testicular ha mostrado la presencia de túbulos seminíferos grandes con hiperplasia mínima o nula de las células de Leydig; estos hallazgos podrían simplemente reflejar que las biopsias se obtuvieron en un estadio precoz del desarrollo puberal. En las niñas y los niños, cuando la edad ósea alcanza el intervalo de edad puberal normal, comienza la secreción de gonadotropinas y la respuesta a la GnRH se convierte en puberal. La pubertad precoz central predomina sobre la seudopubertad precoz previa (independiente de gonadotropinas). En las niñas, las menstruaciones se vuelven más regulares, pero habitualmente no del todo, y se ha demostrado fertilidad.

En estos pacientes la progresión de la pubertad es variable. Los quistes ováricos funcionantes suelen desaparecer de forma espontánea; la indicación de aspiración o resección quirúrgica de los quistes es excepcional, aunque se puede producir una torsión ovárica. En las niñas con secreción persistente de estradiol, los agentes que interfieren con el paso final de la biosíntesis de estrógenos (inhibidores de la aromatasa como el letrozol [1,25-2,5 mg/día oral]) o los antiestrógenos (como el tamoxifeno, 5-20 mg/día orales) limitan, de forma variable, los efectos de los estrógenos en la pubertad y la maduración ósea. Estos mismos compuestos también se han empleado en niños combinados con antiandrógenos (como espironolactona, 50-100 mg dos veces al día; flutamida, 125-250 mg dos veces al día, o bicalutamida, 25-50 mg/día). Estos compuestos no están aprobados por la FDA para esta indicación; el tamoxifeno, la flutamida y la bicalutamida pueden ser hepatotóxicos y la espironolactona a dosis elevadas puede causar excepcionalmente hiperpotasemia. El tratamiento asociado con análogos de GnRH de acción prolongada está indicado sólo en los pacientes cuya pubertad ha cambiado de un mecanismo independiente de gonadotropinas a uno predominantemente dependiente de gonadotropinas.

MANIFESTACIONES EXTRAGONADALES

El hipertiroidismo que se produce en este trastorno es diferente del característico de la enfermedad de Graves. Afecta por igual a los pacientes masculinos y femeninos; el bocio es multinodular. El hipertiroidismo clínico es infrecuente en los niños, pero se han descrito presencia de bocio, niveles ligeramente elevados de triyodotironina, niveles suprimidos de TSH y alteraciones ecográficas. La tiroidectomía pocas veces es necesaria.

En los pacientes con síndrome de Cushing asociado, la hiperplasia corticosuprarrenal nodular bilateral se ha producido en la infancia precoz antes que la precocidad sexual. Los niveles de ACTH son bajos y la función suprarrenal no se suprime por altas dosis de dexametasona. El tratamiento es la suprarrenalectomía bilateral.

El aumento de secreción de la hormona del crecimiento es infrecuente y se manifiesta en la clínica por gigantismo o acromegalia, o por una elevada velocidad de crecimiento incluso en ausencia de pubertad precoz. Las niñas y los niños se ven afectados con igual frecuencia. Los niveles plasmáticos de hormona del crecimiento están elevados, se incrementan durante el sueño y se inhiben poco con la administración oral de glucosa. Los niveles plasmáticos de prolactina están elevados en la mayoría de los pacientes, pero menos de la mitad tiene un tumor hipofisario demostrable. La octreotida depot (10-30 mg i.m. mensuales) o la lanreotida (60-90 mg s.c. mensuales), análogos de acción prolongada de la somatostatina, pueden usarse para tratar el hipersomatotropismo. El pronóstico es favorable en relación con la longevidad, pero las lesiones óseas pueden producir deformidades, fracturas de repetición, dolor y ocasionalmente compresión de los pares craneales.

De las manifestaciones extraglandulares, la fosfaturia, que produce raquitismo u osteomalacia, es la más frecuente. La afectación cardiovascular y hepática es infrecuente, pero puede ser letal (colestasis neonatal grave).

562.7 Pubertad precoz masculina familiar independiente de gonadotropinas

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

Esta forma de pubertad precoz periférica infrecuente, autosómica dominante se transmite a la descendencia masculina por los pacientes varones afectados y las mujeres no afectadas portadoras del gen. Los signos de la pubertad aparecen hacia los 2-3 años de edad. Los testículos están sólo ligeramente aumentados de tamaño. Las biopsias testiculares muestran maduración y, en ocasiones, marcada hiperplasia de las células de Leydig. Puede existir maduración de los túbulos seminíferos. Los niveles de testosterona están elevados de forma variable, aunque a menudo están muy aumentados, incluso con valores superiores a los de los adultos; sin embargo, los niveles basales de LH son prepuberales, no existe secreción pulsátil de LH y la LH no responde a la estimulación con GnRH o agonistas de la GnRH. La causa de la activación de las células de Leydig independiente de la estimulación con gonadotropinas es una mutación de aminoácido del receptor de LH que produce una activación constitutiva de la producción de adenosina monofosfato cíclico. La maduración ósea puede estar muy avanzada; cuando alcanza el intervalo de edad puberal, la maduración hipotalámica cambia el mecanismo del desarrollo puberal hacia uno dependiente de gonadotropinas. Esta secuencia de acontecimientos es similar a la que se produce en los niños con síndrome de McCune-Albright (v. cap. 562.6) o en aquéllos con hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 576).

La pubertad precoz independiente de gonadotropinas se ha diagnosticado en algunos niños no emparentados con seudohipoparatiroidismo tipo IA y que tenían una mutación única de la proteína $G_s\alpha$. Esta mutación es inactivadora a la temperatura corporal normal y causa seudohipoparatiroidismo, pero a la temperatura más baja de los testículos es constitucionalmente activadora, produciendo una estimulación de la adenil ciclasa y de la síntesis de testosterona. Aunque esta mutación es diferente de la del receptor constitutivo de LH, que suele provocar pubertad precoz masculina familiar independiente de gonadotropinas, el resultado final es el mismo.

TRATAMIENTO

Los niños pequeños se han tratado con éxito con ketoconazol (600 mg/24 h dividido cada 8 h), un fármaco antifúngico que inhibe la C-17,20 liasa y la síntesis de testosterona. Otros investigadores han empleado una combinación de antiandrógenos (como espironolactona, 50-100 mg dos veces al día; flutamida, 125-250 mg dos veces al día, o bicalutamida, 25-50 mg diarios) y de inhibidores de la aromatasa (letrozol, 2,5 mg/día o anastrozol, 1 mg/día), ya que los estrógenos derivados de los andrógenos estimulan la maduración ósea. Estos tratamientos no son capaces de disminuir la testosterona plasmática hasta las concentraciones normales (prepuberales) o de contrarrestar completamente los efectos de las hormonas sexuales elevadas. Desaceleran, pero no detienen, la progresión de la pubertad y podrían no mejorar el pronóstico de la talla. Los niños cuyo generador de pulsos de GnRH ha madurado requieren un tratamiento combinado con agonistas de GnRH.

562.8 Desarrollo precoz incompleto (parcial)

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly

Las manifestaciones aisladas de precocidad sin desarrollo de otros signos de pubertad no son infrecuentes; el desarrollo mamario en las niñas y el crecimiento del vello sexual en ambos sexos son las dos formas más frecuentes.

TELARQUIA PREMATURA

Este término se aplica a un trastorno transitorio esporádico aislado del desarrollo mamario que con más frecuencia aparece en los 2 primeros años de vida. En algunas niñas el desarrollo mamario está presente al nacer y persiste. Puede ser unilateral o asimétrico y con frecuencia es fluctuante. El crecimiento y la maduración ósea son normales o están ligeramente avanzados. Los genitales no muestran signos de estimulación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

estrogénica. El desarrollo mamario podría regresar después de los 2 años, con frecuencia persiste durante 3-5 años y excepcionalmente es progresivo. La menarquia se produce a la edad esperada y la reproducción es normal. Los niveles plasmáticos basales de FSH y la respuesta de FSH a la estimulación con GnRH pueden ser mayores que en las niñas controles normales. Los niveles plasmáticos de LH y estradiol son sistemáticamente menores que los límites detectables. La exploración ecográfica de los ovarios muestra un tamaño normal, pero no es infrecuente encontrar algunos quistes pequeños (<9 mm).

En algunas niñas el desarrollo mamario se asocia con signos definitivos de efectos estrogénicos sistémicos, como la aceleración del crecimiento o el avance de la edad ósea. La ecografía pélvica podría mostrar un aumento de tamaño de los ovarios o del útero. Este trastorno, denominado **telarquia exagerada o atípica,** es diferente de la pubertad precoz central, ya que regresa espontáneamente. La estimulación con leuprolida o GnRH induce una respuesta intensa de FSH, baja de LH y (sólo después de leuprolida) un incremento moderado del estradiol a las 24 horas (media 60-90 pg/ml). La patogenia de las formas típica y exagerada de telarquia no está clara. Se ha propuesto la inactivación tardía del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, que está activo durante el período prenatal y posnatal precoz, el aumento de la sensibilidad periférica a los estrógenos, entre otras hipótesis, pero todavía no se han demostrado. La telarquia prematura es un trastorno benigno, pero puede ser el primer signo de una pubertad precoz verdadera o periférica, o puede estar causada por una exposición exógena a estrógenos. Además de una anamnesis detallada, debe determinarse la edad ósea cuando existan características poco frecuentes. Las concentraciones plasmáticas de FSH, LH y estradiol medidas al azar generalmente son bajas y no son diagnósticas. La ecografía pélvica o la prueba de estimulación con leuprolida no suelen estar indicadas. La observación continua es importante porque el trastorno no se diferencia con facilidad de la pubertad precoz verdadera. La regresión y la recurrencia sugieren la existencia de quistes foliculares funcionantes. La telarquia en pacientes mayores de 3 años suele deberse a un trastorno diferente a la telarquia precoz benigna.

PUBARQUIA PREMATURA (ADRENARQUIA)

El término adrenarquia prematura se aplica a la aparición de vello sexual antes de los 8 años en las niñas o de los 9 años en los niños sin otros signos de maduración. Es mucho más frecuente en niñas que en niños. La mayor prevalencia de este cuadro en niñas afroamericanas y, en menor medida, latinoamericanas puede indicar que es necesario ajustar el punto de corte para definir «prematuro» en los distintos grupos étnicos en función de los datos epidemiológicos. El vello aparece en el monte de Venus y los labios mayores en las niñas y en la zona perineal y escrotal en los niños; el vello axilar generalmente aparece más tarde. El olor axilar tipo adulto es frecuente. Los niños afectados suelen tener una talla y una maduración ósea ligeramente avanzadas. La adrenarquia prematura es un evento de maduración temprana de la producción adrenal de andrógenos. Este fenómeno coincide con la maduración precoz de la zona reticular, una disminución asociada de la actividad de la 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa y un aumento de la actividad de la C17,20-liasa. Estos cambios enzimáticos producen unas concentraciones plasmáticas elevadas de los Δ^5-esteroides (17-hidroxipregnenolona y deshidroepiandrosterona) y, en menor medida, de los Δ^4-esteroides (sobre todo androstendiona) en comparación con los controles de la misma edad. Los niveles de estos esteroides y de sulfato de deshidroepiandosterona suelen ser comparables a los de niños en etapas precoces de la pubertad normal. La adrenarquia prematura idiopática es un trastorno lentamente progresivo que no requiere tratamiento. Sin embargo, un subgrupo de pacientes con pubarquia precoz tiene uno o más signos relacionados con efectos sistémicos de los andrógenos, como una intensa aceleración del crecimiento, un aumento del tamaño del clítoris (en niñas) o del pene (en niños), acné quístico o edad ósea avanzada (>2 DE por encima de la media para la edad). En estos pacientes con **adrenarquia prematura atípica** está indicado realizar una prueba de estimulación con ACTH para medir los productos intermediarios del metabolismo esteroideo (sobre todo las concentraciones de 17-hidroxiprogesterona sérica) para descartar una hiperplasia suprarrenal congénita no clásica debida a un déficit de 21-hidroxilasa. Los estudios epidemiológicos y de genética molecular han demostrado que la prevalencia del déficit no clásico de 21-hidroxilasa es aproximadamente el 3-6% de los niños no seleccionados que presentan pubarquia precoz; la prevalencia de otros déficits enzimáticos (p. ej., déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa o de 11β-hidroxilasa) es extremadamente baja. Aunque la adrenarquia prematura idiopática se ha considerado una entidad benigna, los estudios longitudinales sugieren que alrededor del 50% de las niñas con adrenarquia prematura tienen un alto riesgo de **hiperandrogenismo** y de **síndrome de ovario poliquístico,** de forma aislada o, con más frecuencia, en combinación con otros componentes del denominado síndrome metabólico (resistencia a la insulina que puede progresar a una diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hipertensión, aumento de la grasa abdominal) en la edad adulta. Aún está por demostrar con estudios más extensos si la progresión desfavorable al hiperandrogenismo puberal puede evitarse con fármacos sensibilizadores a la insulina (metformina 850-1.000 mg/día) o con modificaciones del estilo de vida (dieta, ejercicio). Se ha descrito un riesgo aumentado de adrenarquia prematura y de síndrome metabólico en los niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Esto parece que está asociado con la resistencia a la insulina y con una reserva reducida de las células beta, quizá como consecuencia de una malnutrición fetal.

MENARQUIA PREMATURA

Se trata de una entidad infrecuente, mucho menos habitual que la telarquia o la adrenarquia prematuras, y es un diagnóstico de exclusión. En las niñas que presentan una hemorragia vaginal aislada en ausencia de otros caracteres sexuales secundarios, deben excluirse cuidadosamente causas más frecuentes, como la vulvovaginitis, la presencia de un cuerpo extraño (típicamente asociada a una secreción maloliente) o el abuso sexual, y causas infrecuentes, como el prolapso uretral y el sarcoma botrioide. La mayoría de las niñas con menarquia prematura idiopática tiene sólo 1-3 episodios de hemorragia; la pubertad se produce en el momento habitual y los ciclos menstruales son normales. Los niveles plasmáticos de gonadotropinas son bajos, pero los niveles de estradiol pueden estar ocasionalmente elevados, probablemente debido a una secreción episódica de estrógenos por el ovario asociada a la presencia de quistes foliculares ováricos que se pueden observar en la ecografía.

562.9 Precocidad de origen medicamentoso

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly

Existen varios fármacos capaces de inducir la aparición de caracteres sexuales secundarios que pueden confundirse con una pubertad precoz. Es importante realizar una anamnesis cuidadosa para investigar una posible exposición accidental o una ingesta de hormonas sexuales. Se han observado casos de pubertad precoz periférica tanto en niños como en niñas debido a la ingesta accidental de estrógenos (incluidos los anticonceptivos) y a la administración de esteroides anabólicos. La causa más frecuente de precocidad de origen medicamentoso se relaciona en este momento con el uso generalizado de geles o cremas de testosterona, que se aplican sobre la piel como tratamiento del hipogonadismo masculino. Este uso condiciona la virilización de mujeres y niños tras el contacto con la piel y la absorción sistémica a partir del lugar en que se aplicó el gel/crema por el familiar.

Con menos frecuencia, los estrógenos de los cosméticos, las espumas capilares y las cremas que aumentan el volumen mamario han causado desarrollo mamario en niñas y ginecomastia en niños tras ser absorbidos a través de la piel. La alta prevalencia de telarquia prematura y pubertad precoz periférica en Puerto Rico se ha atribuido a la contaminación de carnes, sobre todo de pollo, con estrógenos utilizados en la cría de animales, aunque esto no ha sido probado. Los estrógenos exógenos pueden producir un oscurecimiento de la aréola mamaria que no se ve con frecuencia en la precocidad de tipo endógeno. Los cambios precoces desaparecen tras detener la exposición a las hormonas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al: Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3, *N Engl J Med* 368:2467-2474, 2013.

Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, et al: Onset of breast development in a longitudinal cohort, *Pediatrics* 132:1019-1027, 2013.

Boot AM, Lumbroso S, Verhoef-Post M, et al: Mutation analysis of the LH receptor gene in Leydig cell adenoma and hyperplasia and functional and biochemical studies of activating mutations of the LH receptor gene, *J Clin Endocrinol Metab* 96:E1197-E1205, 2011.

Bordini B, Littlejohn E, Rosenfield RL: LH Dynamics in overweight Girls with premature adrenarche and slowly progressive sexual precocity, *Int J Pediatr Endocrinol* 724696:2010, 2010.

Carel J, Eugster E, Rogol A, et al: Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children, *Pediatrics* 123:e752-e762, 2009.

Carel JC, Leger J: Precocious puberty, *N Engl J Med* 358:2366-2377, 2008.

Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, et al: Central precocious puberty in girls: an evidence based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities, *Pediatrics* 109:61-67, 2002.

Chalumeau M, Hadjiathanasiou CG, Ng SM, et al: Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule, *J Pediatr* 143:445-450, 2003.

Dougan GC, Uli N, Shulman DI: Progressive central puberty in a toddler with partial androgen insensitivity, *J Pediatr* 164:655-657, 2014.

Fuld K, Chi C, Neely EK: A randomized trial of 1- and 3-month depot leuprolide doses in the treatment of central precocious puberty, *J Pediatr* 159(6):982-987, 2011.

Haddad N, Eugster E: An update on the treatment of precocious puberty in McCune-Albright syndrome and testotoxicosis, *J Pediatr Endocrinol Metab* 20:653-661, 2007.

Ibanez L, Ferrer A, Ong K, et al: Insulin sensitization early after menarche prevents progression from precocious pubarche to polycystic ovary syndrome, *J Pediatr* 144:4-6, 2004.

Lee PA, Klein K, Mauras N, et al: Efficacy and safety of leuprolide acetate 3-month depot 11.25 milligrams or 30 milligrams for the treatment of central precocious puberty, *J Clin Endocrinol Metab* 97(5):1572-1580, 2012.

Lewis KA, Eugster EA: Random luteinizing hormone often remains pubertal in children treated with the histrelin implant for central precocious puberty, *J Pediatr* 162:562-565, 2013.

Lumbroso S, Paris F, Sultan C: McCune-Albright syndrome: molecular genetics, *J Pediatr Endocrinol Metab* 15:875-882, 2002.

Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, et al: The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study, *J Clin Endocrinol Metab* 95(1):109-117, 2010.

Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, et al: Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty, *J Clin Endocrinol Metab* 966(5):1393-1401, 2011.

Neville KA, Walker JL: Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity, *Arch Dis Child* 90:258-261, 2005.

Ng SM, Kumar Y, Cody D, et al: Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty, *Arch Dis Child* 88:414-418, 2003.

Pitteloud N: Managing delayed or altered puberty in boys, *BMJ* 345:e7913, 2012.

Pucarelli I, Segni M, Ortore M, et al: Combined therapy with GnRH analog plus growth hormone in central precocious puberty, *J Pediatr Endocrinol Metab* 13:811-820, 2000.

Rahhal S, Clarke WL, Kletter GB, et al: Results of a second year of therapy with the 12-month histrelin implant for the treatment of central precocious puberty, *Int J Pediatr Endocrinol* 2009:812517, 2009.

Sathasivam A, Garibaldi L, Shapiro S, et al: Leuprolide stimulation testing for the evaluation of early female sexual maturation, *Clin Endocrinol (Oxf)* 73:375-381, 2010.

Sathasivam A, Rosenberg HK, Shapiro S, et al: Pelvic ultrasonography in the evaluation of central precocious puberty: comparison with leuprolide stimulation test, *J Pediatr* 159:490-495, 2011.

Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG: Gonadotropin-dependent precocious puberty: neoplastic causes and endocrine considerations, *Int J Pediatr Endocrinol* 2010:184502, 2010.

Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, et al: Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function, *J Clin Endocrinol Metab* 90:1371-1376, 2005.

Teilmann G, Boas M, Petersen JH, et al: Early pituitary-gonadal activation before clinical signs of puberty in 5- to 8-year-old adopted girls: a study of 99 foreign adopted girls and 93 controls, *J Clin Endocrinol Metab* 92(7):2538-2544, 2007.

Teles MG, Bianco SDC, Brito VN, et al: A GPR54-activating mutation in patient with central precocious puberty, *N Engl J Med* 358:709-715, 2008.

Tuvemo T, Jonsson B, Gustafsson J, et al: Final height after combined growth hormone and GnRH analog treatment in adopted girls with early puberty, *Acta Paediatr* 93:1456-1462, 2004.

Virdis R, Street ME, Bandello MA, et al: Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1, *J Pediatr Endocrinol Metab* 16:289-292, 2003.

Williams RM, Ward CE, Highes IA: Premature adrenarche, *Arch Dis Child* 97:250-254, 2012.

Wit JM, Hero M, Nunez SB: Aromatase inhibitors in pediatrics, *Nat Rev Endocrinol* 8(3):135-147, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Sección 2

Trastornos de la glándula tiroides

Capítulo 563

Desarrollo y fisiología de la glándula tiroides

Stephen H. LaFranchi y Stephen A. Huang

DESARROLLO FETAL

La tiroides fetal se origina a partir de una evaginación del intestino anterior en la base de la lengua (agujero ciego). Emigra a su localización normal sobre el cartílago tiroides hacia la semana 8-10 de gestación. La forma bilobulada de la glándula tiroides fetal es apreciable desde la semana 7 de gestación y la formación de los característicos folículos y coloide tiroideos se observa hacia la semana 10. La síntesis de tiroglobulina se produce desde la semana 4, la captación de yodo hacia la semana 8-10 y la síntesis y secreción de tiroxina (T_4) y, en menor medida, de triyodotironina (T_3) tienen lugar desde la semana 12 de gestación. Existen pruebas de que varios factores de transcripción —TTF-1/NKX-2.1, TTF-2 (también llamado FOXE1), NKX2.5 y PAX8— son importantes en la morfogénesis y diferenciación tiroidea, y posiblemente también en su migración caudal hasta su localización final. Estos factores también se unen a los promotores de los genes de la tiroglobulina y de la peroxidasa tiroidea y de esta forma influyen en la producción de hormonas tiroideas. Las neuronas hipotalámicas sintetizan hormona liberadora de tirotropina (TRH) hacia la semana 6-8, el sistema vascular portal hipofisario comienza su desarrollo hacia la semana 8-10 y la secreción de hormona estimuladora del tiroides (TSH) es evidente en la semana 12 de gestación. La maduración del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo se produce durante la segunda mitad de la gestación, pero las relaciones normales de retroalimentación no están maduras aproximadamente hasta los 3 meses de vida posnatal. Otros factores de transcripción, incluidos PROP-1 y Pit-1, son importantes para la diferenciación y crecimiento de las células tirotropas, junto con las somatotropas y las lactotropas.

FISIOLOGÍA TIROIDEA

La función principal de la glándula tiroides es sintetizar T_4 y T_3. La única función conocida del yodo (o yoduro [I^-] en su forma ionizada) es la síntesis de estas hormonas; la ingesta recomendada de yodo es 30 μg/kg/24 horas para los lactantes, 90-120 μg/24 horas para los niños y 150 μg/24 horas para los adolescentes y adultos.

La ingesta mediana de yodo en Estados Unidos se redujo aproximadamente un 50% entre las décadas de 1970 (320 μg/l) y 1990 (145 μg/l), aunque en la actualidad parece haberse estabilizado (2009-2010 = 144 μg/l). Con independencia de la forma química ingerida, el yodo acaba alcanzando la glándula tiroides en forma de yoduro. El tejido tiroideo tiene avidez por el yoduro y es capaz de captarlo (con un gradiente de 100:1), transportarlo y concentrarlo en la luz folicular para la síntesis de hormona tiroidea. La entrada de yoduro desde la circulación hasta el interior de la glándula tiroides se lleva a cabo mediante un cotransportador de sodio-yoduro. El yoduro difunde a través de la célula hasta la membrana apical, donde se transporta hacia el coloide por acción de la pendrina.

Antes de que el yoduro captado pueda reaccionar con la tirosina debe ser oxidado; esta reacción está catalizada por la **peroxidasa tiroidea.** El factor 2 de maduración de oxidasa dual **(DUOXA2)** es necesario para expresar actividad enzimática **DUOX2,** para la formación de H_2O_2, un paso crucial en la oxidación del yoduro. Las células tiroideas también elaboran la **tiroglobulina,** una glucoproteína globular de gran tamaño con un peso molecular de unos 660.000 y que contiene aproximadamente 120 unidades de tirosina. La yodación de la tirosina forma monoyodotirosina y diyodotirosina; dos moléculas de diyodotirosina se unen para formar una molécula de T_4 o una molécula de diyodotirosina y una de monoyodotirosina para formar T_3. Una vez formadas, las hormonas se almacenan como tiroglobulina en la luz folicular (coloide) listas para ser transportadas a las células del cuerpo. Las hormonas T_4 y T_3 se liberan de la tiroglobulina mediante la activación de proteasas y peptidasas.

La potencia metabólica de T_3 es tres o cuatro veces mayor que la de T_4. En los adultos la glándula tiroides produce alrededor de 100 μg de T_4 y 20 μg de T_3 al día. Sólo el 20% de la T_3 circulante es secretado por el tiroides; el resto se produce por desyodación de T_4 en el hígado, el riñón y otros tejidos extratiroideos por la 5′-desyodasa tipo I. El centro activo de las desyodasas de la yodotironina es una selenocisteína. Por ello, el selenio desempeña un papel indirectamente en el crecimiento y desarrollo normales. En la hipófisis y el cerebro, alrededor del 80% de la T_3 requerida se produce localmente a partir de la T_4 mediante una enzima diferente, la 5′-desyodasa tipo II. Los niveles sanguíneos de T_3 son 1/50 respecto a los de T_4, pero T_3 es la hormona tiroidea fisiológicamente activa.

Las hormonas tiroideas aumentan el consumo de oxígeno, estimulan la síntesis de proteínas, influyen en el crecimiento y la diferenciación, y afectan al metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las vitaminas. Los transportadores específicos de hormona tiroidea, entre los que destaca por su importancia el transportador de monocarboxilato 8, facilitan la entrada de T_4 y T_3 en las células. Una vez dentro de las mismas, T_4 se convierte en T_3 por acción de la 5′-desyodasa de tipo I o II. Posteriormente se produce la entrada de T_3 intracelular en el núcleo, donde se liga a los receptores para las hormonas tiroideas. Los receptores de hormonas tiroideas son miembros de la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas, que incluyen los de glucocorticoides, estrógenos, progesterona, vitamina D y retinoides. Cuatro isoformas diferentes del receptor de hormonas tiroideas (α1, α2, β1 y β2) se expresan en los distintos tejidos; el producto proteico del previamente llamado protooncogén c-*erb* A *(THRA2)* es el receptor de hormonas tiroideas α2 en el cerebro y el hipotálamo. Los receptores de hormonas tiroideas tienen un dominio de unión al ligando (que se une a T_3), una región bisagra y un dominio de unión al ADN (dedo de zinc). La unión de T_3 activa el elemento de respuesta del receptor de hormonas tiroideas, que estimula la síntesis de ARN mensajero codificado y de proteínas específica de la célula diana. De esta manera una única hormona, la T_4, actuando a través de isoformas de receptores de hormonas tiroideas específicas de cada tejido y elementos de respuesta tiroidea específicos para cada gen, puede producir múltiples efectos en los diferentes tejidos.

Aproximadamente un 70% de la T_4 circulante está firmemente unida a la globulina transportadora de T_4 (TBG). Otros transportadores menos importantes son la prealbúmina transportadora de T_4, llamada transtiretina, y la albúmina. Sólo el 0,03% de la T_4 plasmática no está ligada y constituye la T_4 libre. Aproximadamente el 50% de la T_3 circulante está unido a la TBG y el otro 50% está unido a la albúmina; el 0,3% de la T_3 no está ligado y representa la T_3 libre. Como la concentración de TBG se modifica en muchas circunstancias clínicas, debe considerarse su estado al interpretar los niveles totales de T_4 o de T_3.

REGULACIÓN TIROIDEA

La glándula tiroides está regulada por la TSH, una glucoproteína producida y secretada por la hipófisis anterior. Esta hormona activa la adenil ciclasa en la glándula tiroidea y es importante en todos los pasos en la biosíntesis de hormonas tiroideas, desde la captura de yodo a la liberación de hormonas tiroideas. La TSH se compone de 2 subunidades (cadenas) unidas por enlaces no covalentes: α y β. La subunidad α es común a la hormona luteinizante, la hormona foliculoestimulante y la gonadotropina coriónica humana; la especificidad de cada hormona viene dada por la subunidad β. La síntesis y liberación de TSH son estimuladas por la TRH, que se sintetiza en el hipotálamo y se secreta dentro de la hipófisis. La TRH se encuentra en otras zonas del cerebro además del hipotálamo y en otros muchos órganos; aparte de su función endocrina, debe ser un neurotransmisor. La TRH es un tripéptido simple. En las situaciones en las que hay una producción disminuida de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

hormonas tiroideas, la TSH y la TRH están aumentadas. Las hormonas tiroideas exógenas o el incremento de la síntesis de hormonas tiroideas inhiben la producción de TSH y TRH. Excepto en el neonato, los niveles plasmáticos de TRH son muy bajos.

En los tejidos periféricos se produce un nuevo control del nivel de hormonas tiroideas circulantes. En muchas enfermedades no tiroideas la producción extratiroidea de T_3 disminuye; los factores que inhiben la T_4 5'-desyodasa tipo I son el ayuno, la malnutrición crónica, la enfermedad aguda y algunos fármacos. Estos factores aumentan la conversión por la 5'-desyodasa de tipo III de T_4 a T_3 inversa. Aunque los niveles de T_3 pueden estar disminuidos de forma significativa, los niveles de T_4 libre y de TSH permanecen normales. Presumiblemente los niveles disminuidos de T_3 pueden representar una adaptación fisiológica, que se traduce en una tasa baja de producción de oxígeno, de uso de sustrato y de otros procesos catabólicos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

563.1 Estudios de las hormonas tiroideas

Stephen H. LaFranchi

HORMONAS TIROIDEAS PLASMÁTICAS

Existen métodos para medir todas las hormonas tiroideas en plasma: T_4, T_4 libre, T_3 y T_3 libre. También se encuentra en plasma una T_3 metabólicamente inactiva (3,5',3'-triyodotironina) llamada T_3 reversa. Al interpretar los resultados debe tenerse en cuenta la edad, especialmente en el recién nacido.

La tiroglobulina es una glucoproteína que se secreta a través de la superficie apical de las células foliculares tiroideas hacia el coloide. Pequeñas cantidades escapan hacia la circulación y son cuantificables en plasma. Los niveles aumentan con la estimulación por TSH (también llamada *tirotropina*) y disminuyen con la supresión de la TSH. Los niveles de tiroglobulina sérica están elevados en el recién nacido, en los pacientes con enfermedad de Graves y otras formas de enfermedad tiroidea autoinmunitaria y en aquellos con bocio endémico. Las elevaciones más importantes de la tiroglobulina se producen en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. Los lactantes atireóticos presentan niveles muy disminuidos de tiroglobulina en plasma.

Los niveles de TSH sérica son la prueba más exacta para valorar la función tiroidea. Están aumentados en el hipotiroidismo primario y suprimidos en el hipertiroidismo. Tras el período neonatal, los niveles normales de TSH son menores de 6 μU/ml. En el hipotiroidismo central, la TSH sérica puede estar por debajo de los valores normales, aunque con frecuencia se encuentra de forma «inadecuada» dentro de los límites normales al margen de que la concentración de T_4 sérica o T_4 libre sea normal. Parece que la TSH tiene menos actividad biológica en el hipotiroidismo central. Estas determinaciones sensibles de TSH (de tercera generación) hacen innecesaria la estimulación con TRH en el diagnóstico de la mayoría de los pacientes con trastornos tiroideos.

GLÁNDULA TIROIDES FETAL Y DEL RECIÉN NACIDO

La T_4 sérica y la T_4 libre fetal aumentan de forma progresiva desde la mitad de la gestación hasta acercarse a 11,5 μg/dl y 1,5 ng/dl a término, respectivamente. Los niveles fetales de T_3 están bajos antes de la semana 20 y después aumentan de forma gradual hasta unos 45 ng/dl a término. Sin embargo, los niveles de T_3 reversa (forma inactiva de T_3) son altos en el feto (250 ng/dl en la semana 30) y disminuyen hasta 150 ng/dl a término. Los niveles plasmáticos de TSH aumentan de forma gradual hasta 10 mU/l a término. Aproximadamente un tercio de la T_4 materna atraviesa la placenta y llega al feto. La T_4 materna participa en el desarrollo fetal, especialmente del cerebro, antes de que comience la síntesis fetal de hormonas tiroideas. El feto de una madre hipotiroidea puede tener riesgo de lesiones neurológicas y un feto hipotiroideo puede estar protegido parcialmente por la T_4 materna hasta el nacimiento. La cantidad de T_4 que atraviesa la placenta no es suficiente para interferir con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en el neonato.

Al nacer existe una liberación aguda de TSH; las concentraciones plasmáticas máximas alcanzan 60 mU/l a los 30 minutos del parto en los lactantes a término. Se produce una rápida reducción en las siguientes 24 horas y una disminución más gradual en los 5 días siguientes hasta <10 μU/ml. El incremento agudo de TSH produce un aumento dramático de los niveles de T_4 hasta aproximadamente 16 μg/dl y de T_3 hasta aproximadamente 300 ng/dl ~4 horas. Esta T_3 parece que deriva sobre todo de la elevada conversión periférica de T_4 a T_3. Los niveles de T_4 disminuyen de forma gradual durante las primeras 2 semanas de vida hasta 12 μg/dl. Los niveles de T_3 disminuyen durante la 1.ª semana de vida por debajo de 200 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas de T_4 libre son 0,9-2,3 ng/dl en la lactancia y disminuyen hasta 0,7-1,8 ng/dl en la infancia. Las concentraciones plasmáticas de T_3 libre son aproximadamente 180-760 pg/dl en la lactancia y disminuyen hasta 230-650 pg/dl en la infancia. Los niveles de T_3 reversa se mantienen durante 2 semanas (200 ng/dl) y disminuyen sobre la semana 4 hasta 50 ng/dl. En los lactantes pretérmino los cambios en la función tiroidea tras el nacimiento son cualitativamente similares, pero cuantitativamente menores que los que se producen en los lactantes a término. Las concentraciones plasmáticas de T_4 y T_3 están disminuidas en proporción a la edad gestacional y al peso al nacer.

GLOBULINA TRANSPORTADORA DE TIROXINA SÉRICA

Las hormonas tiroideas son transportadas en el plasma ligadas a la TBG, una glucoproteína sintetizada en el hígado. La estimación de los niveles de TBG es necesaria ocasionalmente porque la TBG está elevada o disminuida en varias situaciones clínicas, con efectos sobre el nivel de tiroxina total. La TBG liga alrededor del 70% de la T_4 y el 50% de la T_3. Los niveles de TBG aumentan en el embarazo, en el período neonatal, en las hepatitis y con la administración de estrógenos (anticonceptivos orales), modulares selectivos de los receptores de estrógenos, heroína o metadona, mitotano, 5-fluorouracilo y perfenacina y disminuyen con los andrógenos, los esteroides anabólicos, los glucocorticoides, el ácido nicotínico y la L-asparaginasa. Estos efectos son el resultado de la modulación de la síntesis hepática de TBG. Los niveles de TBG pueden estar muy disminuidos por descenso de la producción en enfermedades hepáticas o pérdidas intestinales (enteropatías perdedoras de proteínas), o urinarias (síndrome nefrótico congénito). Los niveles disminuidos o elevados de TGB también aparecen como rasgos genéticos (v. cap. 564).

Algunos fármacos, en particular la fenitoína, la carbamazepina, la furosemida, los salicilatos, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y la heparina, también inhiben la unión de T_4 y T_3 a la TBG. Además, la fenitoína y la carbamazepina provocan alteraciones de las pruebas de función tiroidea por otro mecanismo. Estimulan la degradación de T_4 por el citocromo P450 hepático y aceleran el transporte de T_4 dentro de los tejidos.

ESTUDIOS GAMMAGRÁFICOS IN VIVO

La mejoría marcada de las determinaciones directas de la función tiroidea ha hecho menos necesarios los estudios de captación de radioyodo. El mecanismo de captación o de concentración de yodo del tiroides puede ser evaluado midiendo la captación del isótopo radiactivo I^{123} (vida media 13 horas). La tecnología permite dosis de yodo radiactivo (0,1-0,5 mCi) que sólo son una fracción de las que antiguamente se empleaban con el I^{131}. El tecnecio (Tc^{99m}) es un isótopo radiactivo especialmente útil en los niños porque, a diferencia del yodo, es captado, pero no organificado, por la glándula tiroides y tiene una vida media de sólo 6 horas. La gammagrafía tiroidea puede estar indicada para valorar la presencia de tejido tiroideo en casos de disgenesia tiroidea y para detectar el tejido tiroideo ectópico, mientras que la captación tiroidea puede estar indicada para evaluar posibles nódulos tiroideos «calientes». Los estudios diagnósticos deberían realizarse con Tc^{99m} en forma de pertecnetato o con I^{123} porque tienen la ventaja de una menor exposición a la radiación y una obtención de gammagrafías de alta calidad. El tratamiento con yodo radiactivo, que puede emplearse en niños como tratamiento del hipertiroidismo de Graves o para el carcinoma diferenciado de tiroides, se basa en la administración de I^{131}, con una semivida más prolongada (8 días) y mayor efecto destructivo.

booksmedicos.org

Bibliografía

Caldwell KL, Pan Y, Mortensen ME, et al: Iodine status in pregnant women in the United States: National Children's Study and National Health and Nutrition Examination Survey, *Thyroid* 23(8):927-937, 2013.

Carrasco N: Thyroid synthesis and secretion. In Braverman LE, Cooper DS, editors: *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*, ed 10, Philadelphia, 2013, Lippincott Williams & Wilkins, pp 32-47.

Council on Environmental Health: Iodine deficiency, pollutant chemicals, and the thyroid: new information on an old problem, *Pediatrics* 133:1163-1166, 2014.

De Felice M, Di Lauro F: The development of the thyroid gland: what we know and what we would like to know, *Curr Opin Endocrinol Metab* 12:4-9, 2005.

Heuer H, Visser TJ: Minireview: pathophysiological importance of thyroid hormone transporters, *Endocrinology* 150:1078-1083, 2009.

Kopp P: Thyroid hormone synthesis. In Braverman LE, Cooper DS, editors: *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*, ed 10, Philadelphia, 2013, Lippincott Williams & Wilkins, pp 48-73.

Kutlu AO, Kara C: Iodine deficiency in pregnant women in the apparently iodine-sufficient capital city of Turkey, *Clin Rheumatol* 77:615-620, 2012.

Pearce EN: Iodine nutrition in the UK: what went wrong? *Lancet* 377:1979-1980, 2011.

Santisteban P: Development and anatomy of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. In Braverman LE, Cooper DS, editors: *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*, ed 10, Philadelphia, 2013, Lippincott Williams & Wilkins, pp 4-23.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ECOGRAFÍA TIROIDEA

Las exploraciones ecográficas tiroideas pueden determinar la localización, el tamaño y la forma del tiroides y permiten valorar la naturaleza sólida o quística de los nódulos. La ecografía no es tan fiable como los estudios isotópicos en la evaluación de los lactantes con sospecha de disgenesia tiroidea, particularmente en las glándulas ectópicas. La ecografía es útil en la identificación de la posición del tiroides normal en los niños con sospecha de quistes del conducto tirogloso. En los niños con tiroiditis autoinmune, la ecografía muestra zonas hipoecoicas dispersas. La ecografía es más precisa que la exploración física en la estimación del tamaño del bocio y en la valoración de nódulos tiroideos. Algunas características de los mismos, como márgenes poco definidos, microcalcificaciones, hipoecogenicidad, forma más alta que ancha, extensión capsular y aumento de la vascularización, aumentan la probabilidad de sufrir cáncer de tiroides, aunque ninguna de estas características es sensible o específica al 100%.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **564**

Defectos de la globulina transportadora de tiroxina

Stephen H. LaFranchi y Stephen A. Huang

Las alteraciones de los niveles de la globulina transportadora de tiroxina (TBG) no se asocian a enfermedades clínicas y no requieren tratamiento. Generalmente se descubren de forma casual por el hallazgo de niveles de tiroxina (T_4) anormalmente bajos o altos, y puede ser un motivo de confusión en el diagnóstico del hipo o hipertiroidismo.

El déficit de TBG se presenta como una enfermedad dominante ligada al X. El déficit congénito de TBG se descubre con frecuencia mediante los programas de detección selectiva de hipotiroidismo neonatal que miden sobre todo los niveles de T_4. Los pacientes afectados tienen niveles bajos de T_4 total y una captación aumentada de triyodotironina por resina, pero los niveles de T_4 libre y de hormona estimuladora del tiroides son normales. El diagnóstico se confirma por el hallazgo de niveles bajos o indetectables de TBG. El déficit de TBG aparece en 1 de cada 2.400 recién nacidos varones, de los cuales el 36% tiene niveles de TBG <1 mg/dl. Formas más leves de déficit de TBG se presentan en aproximadamente 1/42.000 recién nacidas niñas heterocigóticas. El déficit completo de TBG (<5 μg/dl) se produce con mucha menos frecuencia. Hasta la fecha se han descrito más de 25 mutaciones diferentes en el gen de la TBG, que producen disminución de los niveles de TBG o reducen la afinidad de la TGB por la T_4. La tabla 564-1 resume las causas de deficiencia adquirida de TBG.

El exceso de TBG es también una alteración inofensiva de herencia dominante ligada al X, que se presenta en alrededor de 1/25.000 personas. Se ha observado sobre todo en adultos, pero los programas de detección neonatal descubren el trastorno en el recién nacido. Los niveles de T_4 están elevados, los niveles de triyodotironina están elevados de forma variable, la hormona estimuladora del tiroides y la T_4 libre son normales y la captación de triyodotironina por resina está disminuida. Los niveles elevados de TBG confirman el diagnóstico. En los recién nacidos afectados se han encontrado niveles de T_4 tan altos como 95 μg/dl, que disminuyen hasta 20-30 μg/dl tras 2-3 semanas. Estos niveles tan elevados de T_4 podrían estar relacionados, en parte, con los niveles normalmente elevados de TBG en los recién nacidos, presumiblemente por efecto de los estrógenos maternos. Los pacientes afectados son eutiroideos. Los estudios familiares pueden estar indicados para advertir a otros miembros de la familia afectados. La tabla 564-1 resume las causas de exceso adquirido de TBG.

Tabla 564-1 Causas adquiridas de deficiencia y exceso de globulina transportadora de tiroxina (TBG)

REDUCCIÓN DE TBG	AUMENTO DE TBG
Andrógenos	Estrógenos
Esteroides anabolizantes	Moduladores selectivos del receptor de estrógenos
Glucocorticoides	Embarazo
Enfermedades hepatocelulares	Hepatitis
Enfermedad grave	Porfiria
Nefropatías con pérdida de proteínas	Heroína, metadona
Enteropatías con pérdida de proteínas	Mitotano
Ácido nicotínico	5-Fluorouracilo
L-Asparaginasa	Perfenazina

La **hipertiroxinemia disalbuminémica familiar** es un trastorno autosómico dominante que puede ser confundido con el hipertiroidismo. El incremento de la unión de T_4 a una variante anómala de la albúmina produce concentraciones plasmáticas elevadas de T_4. Sin embargo, los niveles de T_4 libre, triyodotironina libre y de hormona estimuladora del tiroides son normales. Los niveles de triyodotironina son normales o están sólo ligeramente elevados. Los pacientes afectados son eutiroideos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **565**

Hipotiroidismo

Stephen H. LaFranchi y Stephen A. Huang

El hipotiroidismo es la consecuencia de una producción deficiente de hormona tiroidea, ya sea por un defecto de la propia glándula (hipotiroidismo primario) o como resultado de una deficiente estimulación por parte de la hormona estimuladora del tiroides (TSH) (hipotiroidismo central o hipofisario; tabla 565-1). El trastorno puede manifestarse desde el nacimiento (congénito) o ser adquirido. Cuando los síntomas aparecen tras un período de función tiroidea aparentemente normal, el trastorno puede ser realmente adquirido o podría sólo parecerlo como consecuencia de uno de los diferentes defectos congénitos en los cuales la manifestación del déficit es tardía.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

La mayoría de los casos de hipotiroidismo congénito no es hereditaria y se debe a una disgenesia tiroidea. Algunos casos son familiares; éstos a menudo están causados por uno de los errores innatos de la síntesis de hormona tiroidea (dishormonogénesis) y pueden asociarse a bocio. La mayoría de los niños con hipotiroidismo congénito se detecta en los programas de cribado neonatal en las primeras semanas después del nacimiento, antes de que se desarrollen síntomas y signos clínicos evidentes. En los niños que nacen en zonas que carecen de programas de cribado se manifiestan características graves en las primeras semanas de vida, aunque en los casos de déficit más leve las manifestaciones pueden retrasarse durante meses.

Epidemiología

La prevalencia mundial del hipotiroidismo congénito según los programas nacionales de detección selectiva neonatal se estimó inicialmente como de 1 por cada 4.000 lactantes en todo el mundo. Durante las dos últimas décadas, dicha prevalencia ha pasado a ser una de cada 2.000 posiblemente como consecuencia de la detección de casos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Balogh A, Carayon P, Conte-Devolx B, et al: Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease, *Thyroid* 13:1-126, 2003.

DeBoer MD, LaFranchi SH: Pediatric thyroid testing issues, *Pediatr Endocrinol Rev* 5:570-577, 2007.

Fisher DA, Brown RS: The maturation of thyroid function in the perinatal period and during childhood. In Braverman LE, Cooper DS, editors: *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*, ed 10, Philadelphia, 2013, Lippincott Williams & Wilkins, pp 775-786.

Kalomenou I, Alevizaki M, Ladopoulos C, et al: Thyroid volume and echostructure in schoolchildren living in an iodine-replete area: relation to age, pubertal stage, and body mass index, *Thyroid* 17:875-881, 2007.

Lem AJ, de Rijke YB, van Toor H, et al: Serum thyroid hormone levels in healthy children from birth to adulthood and in short children born small for gestational age, *J Clin Endocrinol Metab* 97:3170-3178, 2012.

Williams FL, Mires GJ, Barnett C, et al: Transient hypothyroxinemia in preterm infants: the role of cord sera thyroid hormone levels adjusted for prenatal and intrapartum factors, *J Clin Endocrinol Metab* 90:4599-4606, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Benvenga S: Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In Braverman LE, Cooper DS, editors: *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, ed 10*, Philadelphia, 2013, Lippincott Williams & Wilkins, pp 93-102.

LaFranchi SH, Snyder DB, Sesser DE, et al: Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations, *J Pediatr* 143:296-301, 2003.

Mandel SH, Hanna CE, Boston BA, et al: Thyroxine binding globulin deficiency detected by newborn screening, *J Pediatr* 122:227-230, 1993.

Mannavola D, Vannucchi G, Fugazzola L, et al: TBG deficiency: description of two novel mutations associated with complete TBG deficiency and review of the literature, *J Mol Med* 84:864-871, 2006.

booksmedicos.org

Tabla 565-1 Clasificación etiológica del hipotiroidismo congénito

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO
Defectos del desarrollo fetal del tiroides (disgenesias)
• Aplasia
• Hipoplasia
• Ectopia
Defectos en la síntesis de hormonas tiroideas (dishormonogénesis)
• Defecto del transporte de yoduro de la sangre a la célula folicular: mutación del gen del cotransportador sodio-yoduro
• Defecto en el transporte de yoduro de la célula folicular al coloide: mutación de la proteína de transporte pendrina
• Defecto de la organificación o acoplamientos tiroideos: mutación del gen de la peroxidasa tiroidea
• Defectos de la producción de H_2O_2: mutaciones del factor de maduración DUOXA2 o del gen *DUOX2*
• Defecto de la síntesis de tiroglobulina: mutación del gen de la tiroglobulina
• Defecto de la desyodación: mutación del gen *DEHAL1*
Falta de respuesta a TSH
• Mutación del receptor de TSH
• Defectos en la transmisión de señales de TSH: mutación de $G_s\alpha$ (p. ej., seudohipoparatiroidismo tipo IA)
Defecto en el transporte de hormonas tiroideas: mutación del gen del transportador de monocarboxilato 8 *(MCT8)*
Resistencia a la hormona tiroidea
Anticuerpos maternos: anticuerpos bloqueantes del receptor de tirotropina (AcTRB medidos como *inmunoglobulina inhibidora del transportador de tirotropina*)
Déficit de yodo (bocio endémico)
Medicación materna
• Yoduros, amiodarona
• Propiltiouracilo, metimazol
• Radioyodo
HIPOTIROIDISMO CENTRAL (HIPOFISARIO)
Deficiencia aislada de TSH: mutación del gen de la subunidad β de TSH (según la mutación, TSH puede ser indetectable, medible [«normal»] o elevada)
Deficiencia aislada de TRH: mutación del gen TRH
Falta de respuesta a TRH: mutación del gen del receptor de TRH
Múltiples deficiencias congénitas de hormonas hipofisarias (displasia septoóptica)
Mutaciones de *PIT-1*
• Déficit de TSH
• Déficit de hormona del crecimiento
• Déficit de prolactina
Mutaciones de *PROP-1*
• Déficit de TSH
• Déficit de hormona del crecimiento
• Déficit de prolactina
• Déficit de LH
• Déficit de FSH
• ±Déficit de ACTH

ACTH, corticotropina; FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, tirotropina.

hipotiroidismo más leves. Los estudios realizados en Estados Unidos describen que la prevalencia es menor en afroamericanos y mayor en habitantes de las islas del Pacífico y asiáticos, hispanos y nativos americanos comparados con los niños de raza blanca.

Etiología

Véase la tabla 565-1.

Hipotiroidismo primario

Disgenesia tiroidea. La causa más frecuente de hipotiroidismo congénito permanente es la disgenesia tiroidea en alguna de sus formas (aplasia, hipoplasia o ectopia glandular), representando el 80-85% de los casos. En alrededor del 33% de los casos de disgenesia, incluso las gammagrafías más sensibles no encuentran tejido tiroideo (aplasia). En el otro 66% de los lactantes se encuentra tejido tiroideo rudimentario en localizaciones ectópicas, en cualquier lugar entre la base de la lengua (tiroides lingual) y la situación normal en el cuello (hipoplasia). La disgenesia tiroidea afecta a las mujeres más que a los hombres con una relación 2:1.

La causa de la disgenesia tiroidea es desconocida en la mayoría de los casos. La disgenesia tiroidea se produce de forma esporádica, pero ocasionalmente se han descrito casos familiares. El hallazgo de que anomalías del desarrollo tiroideo, como los quistes del conducto tirogloso y las hemiagenesias, están presentes en el 8-10% de los familiares de primer grado de lactantes con disgenesia tiroidea apoya la existencia de un componente genético subyacente.

Mutaciones en varios factores de transcripción importantes para la morfogénesis y diferenciación del tiroides (incluyendo TTF-1/NKX2.1, TTF-2 [también llamado FOXE1] y PAX8) son causas monogénicas de aproximadamente el 2% de los casos de disgenesia tiroidea. Además, se han descrito defectos genéticos que provocan la falta de unión al receptor de tirotropina (TSH) o que ésta sea ineficaz o errores en la transmisión de señales.

El factor de transcripción TTF-1/NKX2.1 se expresa en la glándula tiroides, el pulmón y el sistema nervioso central. Las mutaciones de TTF-1/NKX2.1 se han descrito como causa de hipotiroidismo congénito, distrés respiratorio y problemas neurológicos permanentes, incluyendo corea y ataxia, a pesar del tratamiento precoz con hormona tiroidea. NKX2.5 se expresa en el tiroides y el corazón. Las mutaciones en *NKX2.5* se asocian con hipotiroidismo congénito y malformaciones cardíacas. PAX-8 se expresa en el tiroides y el riñón. Las mutaciones en *PAX-8* se asocian con hipotiroidismo congénito y malformaciones renales y ureterales.

El hallazgo habitual de disgenesia tiroidea limitado a sólo uno de una pareja de gemelos monocigotos sugiere la acción de un factor deletéreo durante la vida intrauterina. Los anticuerpos antitiroideos maternos podrían ser ese factor. Aunque los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea se han detectado en algunas parejas madre-hijo, existen pocas pruebas sobre su patogenicidad. La demostración de la presencia de anticuerpos bloqueantes del crecimiento tiroideo y citotóxicos en algunos lactantes con disgenesia tiroidea, así como en sus madres, sugiere un mecanismo patogénico más probable.

Síntesis defectuosa de tiroxina (dishormonogénesis). Varios defectos de la biosíntesis de la hormona tiroidea pueden producir hipotiroidismo congénito; éstos suponen el 15% de los casos detectados en los programas de detección selectiva neonatal (1/30.000-1/50.000 recién nacidos vivos). Estos defectos se transmiten de forma autosómica recesiva. Casi siempre existe **bocio.** Cuando el defecto es incompleto se produce una compensación, y el inicio del hipotiroidismo puede retrasarse años.

Defecto del transporte de yoduro. El defecto del transporte de yoduro es infrecuente e implica a mutaciones del simportador de sodio-yoduro. Entre los varios casos descritos, se han encontrado 9 lactantes emparentados de la secta huterita y aproximadamente el 50% de los casos procede de Japón. La consanguinidad es un factor en cerca del 30% de las familias.

En el pasado, el hipotiroidismo clínico, con o sin bocio, se desarrollaba con frecuencia en los primeros meses de vida; el trastorno se detecta en los programas de detección selectiva neonatal. En Japón, sin embargo, los pacientes no tratados presentan bocio e hipotiroidismo después de los 10 años de edad, quizá por el alto contenido en yodo (a menudo 19 mg/24 h) de la dieta japonesa.

Los mecanismos de concentración del yoduro dependientes de energía son defectuosos en las glándulas tiroides y salivales. A diferencia de otros defectos de la síntesis de hormonas tiroideas, la captación de radioyodo y de pertecnetato es baja; la relación de I^{123} entre saliva y plasma establecerá el diagnóstico, que se puede confirmar mediante la identificación de una mutación en el gen del cotransportador de sodio-yoduro. Este trastorno responde al tratamiento con dosis elevadas de yoduro potásico, pero es preferible el tratamiento con L-tiroxina.

Defectos de la peroxidasa tiroidea en la organificación y el acoplamiento. Los defectos de la peroxidasa tiroidea en la organificación y el acoplamiento son el defecto más frecuente en la síntesis de tiroxina (T_4). Después de que el yoduro es captado por el tiroides, es rápidamente oxidado a yodo reactivo, que se incorpora a la tiroglobulina en unidades de tirosina. Este proceso requiere la formación

booksmedicos.org

de H_2O_2, peroxidasa tiroidea y hematina (un cofactor enzimático); los defectos pueden afectar a cualquiera de estos componentes, y existe una considerable heterogeneidad clínica y bioquímica. En el programa holandés de cribado neonatal se encontraron 23 lactantes con un defecto completo de organificación (1/60.000 nacidos vivos), pero su prevalencia en otras áreas es desconocida. Un hallazgo característico en todos los pacientes con este defecto es una marcada «descarga» de radiactividad tiroidea cuando se administra perclorato o tiocianato 2 horas después de la administración de una dosis de prueba de radioyodo. En estos pacientes, el perclorato descarga el 40-90% del yodo radiactivo en comparación con <10% en las personas sanas. Se han descrito varias mutaciones del gen de la tiroxina peroxidasa en los niños con hipotiroidismo congénito.

El factor 2 de maduración de oxidasa dual **(DUOXA2)** es necesario para expresar actividad enzimática **DUOX2,** necesaria para la producción de H_2O_2, un paso crucial en la oxidación del yodo. Las mutaciones bialélicas de DUOXA2 producen hipotiroidismo congénito permanente, mientras que las mutaciones monoalélicas se asocian con hipotiroidismo transitorio. Las mutaciones de DUOX2 también pueden causar hipotiroidismo congénito permanente o transitorio. Las mutaciones de DUOX2 son relativamente frecuentes, están presentes en el 30% de los casos de aparente dishormonogénesis, mientras que las de DUOXA2 son relativamente raras, estando presentes en el 2% de los casos.

El **síndrome de Pendred** es un trastorno autosómico recesivo causado por una mutación en la proteína de transporte de cloruro-yoduro común a la tiroides y la cóclea. Este síndrome cursa con hipoacusia neurosensorial y bocio, y es la causa más frecuente de sordera sindrómica. La pendrina permite el transporte de yoduro de la célula folicular al coloide, donde se organifica para convertirse en yodo e incorporarse a los residuos de tirosina de la tiroglobulina. Los pacientes con una mutación del gen de la pendrina tienen también defectos en la organificación del yoduro y una descarga positiva con perclorato.

Defectos de la síntesis de tiroglobulina. Los defectos de la síntesis de tiroglobulina forman un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la presencia de bocio, niveles elevados de TSH sérica, niveles bajos de T_4 y niveles bajos o indetectables de tiroglobulina. Se ha descrito en unos 100 pacientes. Se han descrito defectos moleculares, sobre todo mutaciones puntuales, en varios pacientes.

Defectos de la desyodación. La monoyodotirosina y la diyodotirosina liberadas de la tiroglobulina son normalmente desyodadas en la glándula tiroides o en los tejidos periféricos por una desyodasa. El yodo liberado se recicla para la síntesis de hormonas tiroideas. El gen *DEHAL1* codifica una desyodasa de yodotirosina en el tiroides. Las mutaciones de *DEHAL1* son relativamente raras; los pacientes con déficit de desyodasa experimentan una grave pérdida de yodo debido a la excreción urinaria constante de tirosinas no desyodadas, lo que produce déficit hormonal y bocio. El defecto de desyodación puede estar limitado sólo al tejido tiroideo o sólo a los tejidos periféricos, o puede ser universal.

Falta de respuesta a la tirotropina. La mutación en el gen del receptor de TSH es una relativamente infrecuente causa autosómica recesiva de hipotiroidismo congénito. Se han comunicado mutaciones tanto homocigotas como heterocigotas compuestas del receptor de la TSH. Los lactantes con defectos graves tienen niveles elevados de TSH y son detectados en el cribado neonatal, mientras otros pacientes con defectos leves permanecen eutiroideos sin tratamiento. Un estudio de lactantes con hipotiroidismo congénito detectado en el cribado neonatal en Tokio describía mutaciones en el receptor de TSH en el 4,3% de los pacientes (1/118.000 nacidos vivos), con una mutación causante (p.R450H) responsable del 70% de los defectos genéticos.

Se ha detectado hipotiroidismo congénito leve en recién nacidos en los que posteriormente se demostró que tenían **seudohipoparatiroidismo tipo Ia.** La causa molecular de la resistencia a TSH en estos pacientes es la alteración generalizada de la activación de la adenosina monofosfato cíclico debida a un defecto genético de la subunidad α de la proteína G_s reguladora de nucleótidos de guanina (v. cap. 572).

Defectos del transporte de hormonas tiroideas. El paso de las hormonas tiroideas a las células está facilitado por transportadores de la membrana plasmática. Una mutación en uno de los genes de estos transportadores, el transportador de monocarboxilato 8 (MCT8), localizado en el cromosoma X **(síndrome de Allan-Herndon-Dudley),** se ha descrito en múltiples pacientes. El transportador defectuoso parece reducir el paso de T_4 y triyodotironina (T_3) hacia las células; este síndrome se caracteriza por concentraciones plasmáticas elevadas de T_3, niveles bajos de T_4 y niveles normales o ligeramente elevados de TSH. Las manifestaciones neurológicas incluyen un retraso grave del desarrollo, una menor masa muscular, hipotonía inicial que evoluciona a una paraplejia espástica, disartria y movimientos atetoides.

Resistencia a la hormona tiroidea

Este trastorno autosómico dominante se debe a mutaciones en el receptor de hormonas tiroideas. La mayoría de los pacientes tiene bocio y los niveles de T_4, T_3, T_4 libre y T_3 libre están elevados. Estos hallazgos han conducido a menudo a un diagnóstico erróneo de enfermedad de Graves, aunque la mayoría de los pacientes afectados son clínicamente eutiroideos. La falta de respuesta puede variar según los tejidos. Pueden existir características clínicas sutiles de hipotiroidismo, como retraso del desarrollo, del crecimiento y de la maduración esquelética. Por otro lado, puede haber características clínicas compatibles con hipertiroidismo, como taquicardia e hiperreflexia. Se presume que estos pacientes tienen distintos grados de resistencia tisular a la hormona tiroidea. Una manifestación neurológica es una mayor asociación con el trastorno de déficit de atención e hiperactividad; lo contrario no se cumple, porque los individuos con trastorno de déficit de atención e hiperactividad no tienen un riesgo aumentado de resistencia a la hormona tiroidea.

Los niveles de TSH son diagnósticos porque no están suprimidos como en la enfermedad de Graves, sino que están moderadamente elevados o normales, pero son inapropiados para los niveles de T_4 y T_3. La falta de supresión de TSH indica que la resistencia es generalizada y afecta tanto a la hipófisis como a los tejidos periféricos. Se han identificado más de 40 mutaciones puntuales distintas en el dominio de unión a la hormona del receptor tiroideo β. Los diferentes fenotipos no se correlacionan con los genotipos. La misma mutación se ha observado en pacientes con resistencia hipofisaria generalizada o aislada, incluso en diferentes miembros de una misma familia. Un niño homocigótico para la mutación del receptor mostró una resistencia grave poco habitual. Estos casos apoyan el efecto dominante negativo de los receptores mutantes, en los que la proteína receptora mutante inhibe la acción del receptor normal en los heterocigotos. Los niveles elevados de T_4 en la detección selectiva tiroidea neonatal deben sugerir la posibilidad de este diagnóstico. Generalmente no se requiere tratamiento a menos que exista un retraso en el crecimiento y en la maduración ósea.

Se conocen dos lactantes de parejas consanguíneas que tienen una forma autosómica recesiva de resistencia tiroidea. Estos lactantes tuvieron manifestaciones de hipotiroidismo en las primeras fases de la vida, y en uno de ellos los estudios genéticos revelaron una deleción importante en el receptor tiroideo β. La resistencia parece ser más grave en esta forma de la enfermedad.

Algunos pacientes tienen una mayor resistencia a la hormona tiroidea en la hipófisis en comparación con los tejidos periféricos. Como los tejidos periféricos no son resistentes a las hormonas tiroideas, el paciente presenta bocio y manifestaciones de hipertiroidismo. Los hallazgos de laboratorio son los mismos que los que se observan en la resistencia generalizada a la hormona tiroidea. Este trastorno debe diferenciarse de un tumor hipofisario secretor de TSH. Diferentes tratamientos, como la D-tiroxina, el ácido triyodotiroacético y el ácido tetrayodotiroacético, han tenido éxito en algunos pacientes. La administración de bromocriptina, que interfiere con la secreción de TSH, produjo resultados satisfactorios en otro paciente. Que exista una resistencia únicamente hipofisaria a la hormona tiroidea como entidad única es controvertido; puede ser una variante de la resistencia generalizada a hormonas tiroideas con diferente respuesta en cada tejido.

Aunque la mayor parte de los pacientes con resistencia tienen mutaciones del gen del receptor β de la hormona tiroidea, se ha publicado el caso de un niño cuya mutación afectaba al gen del receptor α de la hormona tiroidea. Este paciente debutó a los 6 años de edad con retraso del crecimiento y el desarrollo, y estreñimiento. El análisis genético demostró una mutación heterocigota sin sentido del gen del receptor α de la hormona tiroidea, que al igual que sucede con las mutaciones del gen β, determinaba la inhibición del receptor de tipo salvaje de un modo dominante negativo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Anticuerpos bloqueantes del receptor de tirotropina. Los anticuerpos maternos bloqueantes del receptor de tirotropina (AcTRB) son una causa infrecuente de hipotiroidismo congénito transitorio. El paso transplacentario de AcTRB maternos inhibe la unión de TSH a su receptor en el recién nacido. Los AcTRB maternos son responsables de un 2% de los casos detectados en los programas de detección selectiva neonatal (1/50.000-100.000 lactantes). Debe sospecharse cuando existan antecedentes de enfermedad tiroidea autoinmune materna, incluyendo la tiroiditis de Hashimoto o la enfermedad de Graves, el hipotiroidismo materno en terapia sustitutiva o el hipotiroidismo congénito recurrente de naturaleza transitoria en los hermanos anteriores. En estas situaciones deben determinarse los niveles maternos de AcTRB (medidos como inmunoglobulina inhibidora de la transportadora de tirotropina) durante el embarazo. Los lactantes afectados y sus madres pueden tener también anticuerpos estimuladores del receptor de tirotropina (AcTRS) y anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea. Las gammagrafías con pertecnetato de tecnecio y I^{123} podrían no detectar ningún tejido tiroideo, simulando una agenesia tiroidea, pero la ecografía demuestra la presencia de una glándula tiroides. Una vez que el trastorno remite, puede demostrarse la existencia de una glándula tiroides normal mediante gammagrafía después de la interrupción del tratamiento sustitutivo. La vida media del anticuerpo es de 21 días y la remisión del hipotiroidismo se produce en unos 3-6 meses. El diagnóstico correcto de esta causa de hipotiroidismo congénito evita la instauración de tratamientos prolongados innecesarios, advierte al clínico de posibles recurrencias en futuros embarazos y permite un pronóstico favorable.

Administración de radioyodo. Puede desarrollarse hipotiroidismo como consecuencia de la administración inadvertida de radioyodo durante el embarazo para tratamiento de la enfermedad de Graves o de un cáncer de tiroides. La glándula tiroides fetal es capaz de captar yoduro a los 70-75 días de gestación. Siempre que se administre yodo radiactivo a una mujer en edad fértil se debe realizar una prueba de embarazo antes de que reciba dosis terapéuticas de I^{131}, con independencia de los antecedentes menstruales o de anticoncepción. La administración de yodo radiactivo a mujeres durante la lactancia está también contraindicada porque se excreta fácilmente en la leche.

Exposición al yodo. El hipotiroidismo congénito puede deberse a la exposición fetal a un exceso de yoduros. La exposición perinatal puede producirse con el uso de antisépticos yodados para preparar la piel para la incisión de la cesárea o para pintar el cuello uterino antes del parto. También se han descrito casos en lactantes nacidos de madres que habían consumido grandes cantidades de yodo diario (hasta 12 mg) en forma de suplementos nutricionales y también de madres japonesas que habían consumido grandes cantidades de algas ricas en yodo. Estos trastornos son transitorios y no deben confundirse con las otras formas descritas de hipotiroidismo. En el recién nacido, los antisépticos tópicos que contienen yodo utilizados en el nido y por los cirujanos también pueden causar hipotiroidismo congénito transitorio, especialmente en lactantes con bajo peso al nacer, y pueden producir resultados alterados en las pruebas de cribado neonatal. En los niños mayores, las fuentes habituales de yodo son las preparaciones patentadas empleadas para el tratamiento del asma. En algunos casos, la causa del hipotiroidismo fue la amiodarona, un fármaco antiarrítmico con alto contenido en yodo. En la mayoría de estos casos existe bocio (v. cap. 567).

Bocio endémico por déficit de yodo. Véase el capítulo 567.3.

El déficit de yodo o bocio endémico es la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito en el mundo. La ingesta de yodo recomendada en adultos son 150 μg diarios, pero se debe aumentar a 250 μg durante el embarazo para cubrir las necesidades de yodo del feto. A pesar de los esfuerzos para la yodación universal de la sal, en muchos países existen obstáculos económicos, políticos y prácticos que dificultan alcanzar este objetivo. Aunque en su conjunto la población norteamericana recibe suficiente cantidad de yodo, aproximadamente un 15% de las mujeres en edad fértil sufren una deficiencia de yodo. El déficit límite de yodo es más probable que cause problemas en los lactantes pretérmino, que dependen de una fuente materna de yodo para la síntesis de hormonas tiroideas normales.

Hipotiroidismo central (hipohipofisario)

Déficit de tirotropina y de hormona liberadora de tirotropina. El déficit de TSH y el hipotiroidismo central pueden aparecer en cualquiera de los trastornos asociados con defectos del desarrollo de la hipófisis o del hipotálamo (v. cap. 557). En estos trastornos el déficit de TSH suele deberse a un déficit de hormona liberadora de tirotropina (TRH). El hipotiroidismo por déficit de TSH se presenta en 1/30.000-50.000 lactantes; la mayoría de los programas de cribado neonatal están diseñados para detectar el hipotiroidismo primario, por lo que la mayor parte de estos casos no se detecta en el cribado tiroideo neonatal. La mayoría de los lactantes afectados tiene déficits hipofisarios múltiples y presenta hipoglucemia, ictericia persistente y micropene asociado a displasia septoóptica, labio leporino, hipoplasia mediofacial y otras alteraciones faciales de la línea media.

Las mutaciones de genes que codifican factores de transcripción esenciales para el desarrollo hipofisario, la diferenciación de los tipos celulares y la síntesis de hormonas se asocian con déficit congénito de TSH. Las mutaciones de *PIT-1* incluyen déficit de TSH asociado con déficit de hormona del crecimiento y prolactina. Los pacientes con mutaciones de *PROP-1* («profeta» de pit-1) no sólo tienen deficiencia de TSH, hormona del crecimiento y prolactina, sino también déficit de hormona luteinizante y de hormona foliculoestimulante, y déficit variable de hormona adrenocorticotropa. Las mutaciones de *HESX1* se asocian con déficits de TSH, hormona del crecimiento, prolactina y hormona adrenocorticotropa y se encuentran en algunos pacientes con hipoplasia del nervio óptico (síndrome de displasia septoóptica; v. cap. 591).

El déficit aislado de TSH es un trastorno infrecuente autosómico recesivo que se ha descrito en varias familias. Los estudios de ADN en miembros afectados de la familia revelan defectos en el gen de la subunidad β de la TSH, incluyendo mutaciones puntuales, desplazamientos del marco de lectura que causan un codón de terminación y mutaciones del sitio de empalme. Según cuál sea la mutación específica, los niveles de TSH séricos pueden resultar indetectables, medibles o elevados. El diagnóstico habitualmente se retrasa porque los niveles plasmáticos de TSH no están elevados en la mayoría de los casos y estos pacientes no se detectan en los programas de cribado neonatal.

Alteraciones del receptor de la hormona liberadora de tirotropina. Se han descrito mutaciones del gen del receptor de TRH, una causa infrecuente de hipotiroidismo congénito central, en unas pocas familias. Este trastorno, que produce un déficit aislado de TSH e hipotiroidismo, se sospechó por la falta de respuesta de TSH y de prolactina a la estimulación con TRH.

Función tiroidea en niños pretérmino

La función tiroidea posnatal en niños pretérmino es cualitativamente similar, pero cuantitativamente reducida comparada con los recién nacidos a término. La T_4 en sangre de cordón está disminuida de forma proporcional a la edad gestacional y al peso al nacimiento. La elevación posnatal de TSH está reducida y los lactantes más prematuros con peso al nacer muy bajo y complicaciones derivadas de la prematuridad, como el síndrome de dificultad respiratoria, experimentan un descenso en la T_4 plasmática durante la primera semana de vida. A medida que estas complicaciones se resuelven, la T_4 plasmática aumenta de forma gradual, por lo que generalmente a las 6 semanas de vida entra en el rango de T_4 observado en los lactantes a término. Las concentraciones plasmáticas de T_4 libre parecen verse menos afectadas y, cuando se determinan mediante diálisis de equilibrio, los niveles suelen ser normales. Los niños pretérmino también tienen una elevada incidencia de elevaciones «tardías» de TSH y un aparente hipotiroidismo primario transitorio. Los lactantes prematuros de <28 semanas de gestación podrían tener problemas secundarios a la combinación de la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo y la pérdida de la contribución de la hormona tiroidea materna, y por ello podrían ser candidatos a una terapia sustitutiva temporal con hormona tiroidea; son necesarios más estudios sobre este tema.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los lactantes con hipotiroidismo congénito están asintomáticos al nacer, incluso cuando existe una agenesia completa de la glándula tiroides. Esta situación se atribuye al paso transplacentario

booksmedicos.org

parcial de T_4 materna, lo que hace que los niveles fetales sean un 33% de lo normal al nacer. A pesar de esta contribución materna de T_4, los niños hipotiroideos siguen teniendo unos niveles plasmáticos bajos de T_4 y elevados de TSH y, por ello, son identificados en los programas de cribado neonatal.

El clínico depende de las pruebas de detección selectiva neonatal para el diagnóstico del hipotiroidismo congénito. Algunos niños no se someten al cribado neonatal y se producen errores de laboratorio, por lo que debe mantenerse la alerta sobre los síntomas y signos precoces. El hipotiroidismo congénito causado por una disgenesia tiroidea, que es la etiología más frecuente, es dos veces más frecuente en niñas que en niños. Antes de los programas de cribado neonatal, el hipotiroidismo congénito solía pasar desapercibido en el recién nacido porque los signos y síntomas habitualmente no están lo suficientemente desarrollados. Se puede sospechar y establecer el diagnóstico en las primeras semanas de vida si las manifestaciones iniciales, aunque poco características, son reconocidas. El peso y la longitud al nacer son normales, pero el perímetro cefálico puede estar ligeramente incrementado debido al mixedema cerebral. Las fontanelas anterior y posterior están muy ensanchadas; la observación de este signo en el momento del parto puede ser la pista inicial para reconocer de forma temprana el hipotiroidismo congénito. *Solo un 3% de los lactantes recién nacidos normales tienen una fontanela posterior mayor de 0,5 cm.* La prolongación de la ictericia fisiológica, provocada por el retraso de la maduración de la glucuronidación, puede ser el signo más precoz. Las dificultades en la alimentación, en especial la letargia, la pérdida de interés, la somnolencia y los episodios de sofocación durante la lactancia, están presentes con frecuencia durante el primer mes de vida. Las dificultades respiratorias, debidas en parte al gran tamaño de la lengua, incluyen episodios de apnea, respiración ruidosa y obstrucción nasal. Algunos lactantes pueden desarrollar un síndrome de dificultad respiratoria. Los lactantes afectados lloran poco, duermen mucho, tienen poco apetito y están generalmente letárgicos. Puede haber estreñimiento, que habitualmente no responde al tratamiento. El abdomen es grande y es frecuente la existencia de hernia umbilical. La temperatura es más baja de lo normal, con frecuencia $<35°C$, y la piel, sobre todo la de las extremidades, puede estar fría y moteada. Puede haber edema en los genitales y las extremidades. El pulso es lento y son frecuentes los soplos cardíacos, la cardiomegalia y el derrame pericárdico asintomático. La anemia macrocítica es frecuente y es refractaria al tratamiento con antianémicos. El diagnóstico clínico se suele retrasar porque los síntomas aparecen de forma gradual.

Aproximadamente el 10% de los lactantes con hipotiroidismo congénito asocia otras anomalías congénitas. Las más frecuentes son las anomalías cardíacas, pero se han descrito también en el sistema nervioso y a nivel ocular. Los niños con hipotiroidismo congénito pueden asociar pérdida de la audición. Como se ha comentado antes en «Etiología», algunas mutaciones específicas de los genes implicados en el desarrollo de la glándula tiroides provocan un hipotiroidismo congénito «sindrómico». Las mutaciones de *NKX2.1 (TTF-1)*, presentes en la tiroides, los pulmones y el cerebro, se caracterizan por hipotiroidismo congénito, síndrome de dificultad respiratoria y ataxia o incluso coreoatetosis. Las mutaciones de *NKX2.5* provocan un hipotiroidismo congénito con malformaciones congénitas asociadas. Las mutaciones de *TTF-2*, presentes en la glándula tiroides, el paladar y el pelo, se traducen en hipotiroidismo congénito, paladar hendido y pelo a modo de púas. Las mutaciones de *PAX-8*, presentes en la glándula tiroides y los riñones, se asocian a hipotiroidismo congénito y malformaciones genitourinarias, incluida la agenesia renal.

Si el hipotiroidismo congénito no se detecta y no se trata, estas manifestaciones progresan. El retraso del desarrollo físico y mental se acentúa durante los meses siguientes y a los 3-6 meses de edad el cuadro clínico está totalmente desarrollado (fig. 565-1). Cuando sólo existe un déficit parcial de hormona tiroidea, los síntomas pueden ser más leves, el síndrome es incompleto y el inicio puede ser tardío. Aunque la leche materna contiene cantidades significativas de hormonas tiroideas, especialmente T_3, es insuficiente para proteger al lactante con hipotiroidismo congénito y no tiene efectos sobre las pruebas de detección selectiva neonatal.

El crecimiento del niño es lento, las extremidades son cortas y el perímetro cefálico es normal o incluso grande. La fontanela anterior es grande y la posterior queda abierta. Los ojos están separados y el puente de la nariz ancha está deprimido. Las fisuras palpebrales son estrechas y los párpados están edematosos. La boca se mantiene abierta y la lengua

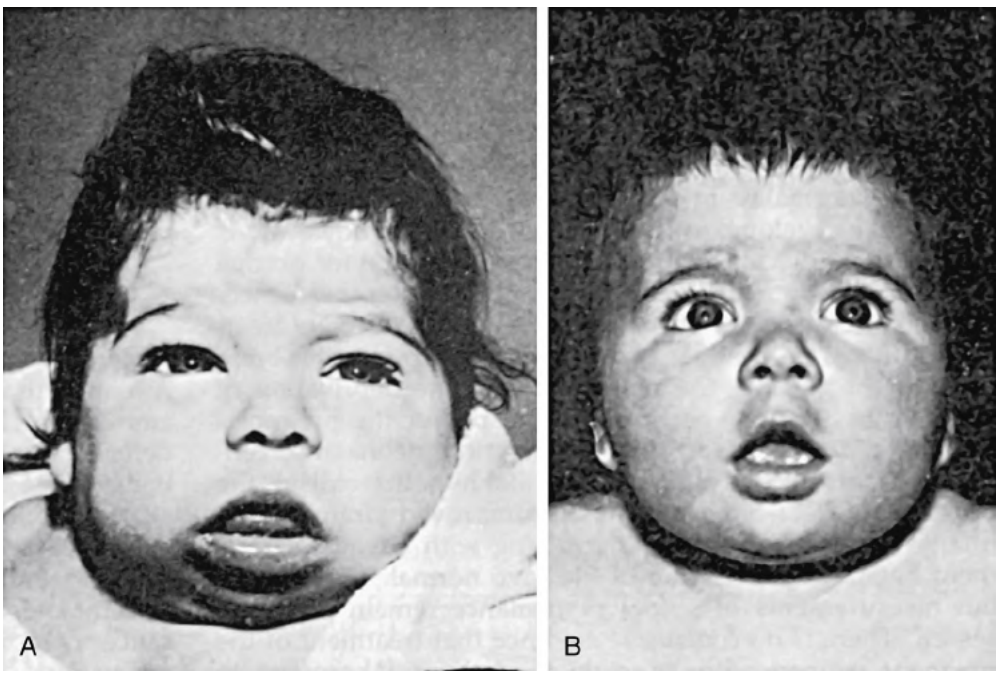

Figura 565-1 Hipotiroidismo congénito en una lactante de 6 meses. La lactante comía poco en el período neonatal y tenía estreñimiento. Presentaba rinorrea persistente y una lengua de gran tamaño; estaba muy letárgica y no tenía sonrisa social ni control cefálico. **A,** Obsérvese la cara edematosa, la expresión triste y el hirsutismo en la frente. Las pruebas mostraron una captación insignificante de radioyodo. El desarrollo óseo era propio de un recién nacido. **B,** Tras 4 meses de tratamiento, obsérvese la disminución del edema facial, la disminución del hirsutismo de la frente y la expresión de alerta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

gruesa y ancha protruye. La dentición se retrasa. El cuello es corto y grueso, y puede haber depósitos de grasa por encima de las clavículas y entre el cuello y los hombros. Las manos son anchas y los dedos son cortos. La piel es seca y descamativa y existe poca transpiración. El mixedema se manifiesta sobre todo en la piel de los párpados, el dorso de las manos y los genitales externos. La piel muestra una palidez general con una coloración cetrina. La carotinemia puede causar una coloración amarillenta de la piel, pero las escleras permanecen blancas. El cuero cabelludo está engrosado y el pelo es basto, frágil y escaso. La línea del cabello alcanza la parte inferior de la frente, que suele estar arrugada, especialmente cuando el lactante llora.

El desarrollo está generalmente retrasado. Los lactantes hipotiroideos se muestran letárgicos y tardan en aprender a sentarse y a ponerse de pie. La voz es ronca y no aprenden a hablar. El grado de retraso físico e intelectual aumenta con la edad. La maduración sexual también puede estar retrasada o podría no llegar a producirse.

Los músculos son habitualmente hipotónicos, pero en casos excepcionales se produce una seudohipertrofia muscular generalizada **(síndrome de Kocher-Debré-Sémélaigne).** Los niños afectados de mayor edad pueden tener un aspecto atlético debido a la seudohipertrofia, sobre todo en los músculos de la pantorrilla. Su patogenia es desconocida; los cambios histoquímicos y ultraestructurales inespecíficos de la biopsia muscular se normalizan con el tratamiento. Los niños varones tienen más tendencia a desarrollar el síndrome, como se ha observado en hermanos nacidos de una pareja consanguínea. Los pacientes afectados tienen un hipotiroidismo de mayor duración y gravedad.

Algunos lactantes con hipotiroidismo congénito leve tienen una función tiroidea normal al nacer, por lo que no son identificados en los programas de cribado neonatal. En particular, algunos niños con tejido tiroideo ectópico (lingual, sublingual, subhioideo) producen una cantidad adecuada de hormona tiroidea durante muchos años, o eventualmente su producción fracasa en la primera infancia. Los niños afectados consultan por una masa que crece en la base de la lengua o en la línea media del cuello, habitualmente a la altura del hioides. De forma ocasional la ectopia tiroidea se asocia con quistes del conducto tirogloso. Puede ocurrir en hermanos. La resección quirúrgica del tejido tiroideo en un paciente eutiroideo generalmente desencadena un hipotiroidismo debido a que muchos de estos pacientes no tienen otro tejido tiroideo.

Pruebas de laboratorio

En los países desarrollados, los niños con hipotiroidismo congénito son detectados en el cribado neonatal. La sangre obtenida en la prueba del talón entre los 2 y 5 días de vida se recoge en un papel de filtro que se envía al laboratorio central encargado del cribado. Muchos de los primeros programas de cribado neonatal en Norteamérica y Europa empezaban midiendo los niveles de T_4, seguido de la determinación de TSH cuando la T_4 es baja. Esta estrategia identifica a los lactantes con hipotiroidismo primario, a algunos con hipotiroidismo central hipohipofisario y a los lactantes con un aumento tardío de los niveles de TSH. Con el tiempo, muchos programas de cribado en Norteamérica, Europa y otras regiones del mundo han optado por medir inicialmente la TSH. Esta estrategia detecta a los lactantes con hipotiroidismo primario y puede detectar a los lactantes con hipotiroidismo subclínico (T_4 normal, TSH elevada), pero puede no identificar a los lactantes con elevación tardía de TSH y con hipotiroidismo hipohipofisario central. Con cualquiera de estas pruebas debe prestarse especial atención al intervalo normal de valores según la edad del paciente, sobre todo en las primeras semanas de vida (tabla 565-2). Independientemente de la estrategia empleada para el cribado, algunos lactantes escapan a la detección debido a errores técnicos o humanos; los clínicos deben mantener la alerta sobre las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo.

Los niveles plasmáticos de T_4 o T_4 libre son bajos; los niveles plasmáticos de T_3 pueden ser normales y no son útiles en el diagnóstico. Si el defecto se localiza a nivel del tiroides, los niveles de TSH están elevados, con frecuencia >100 mU/l. Los niveles plasmáticos de tiroglobulina son generalmente bajos en los niños con agenesia tiroidea o con defectos en la síntesis o secreción de tiroglobulina, mientras que están elevados en los casos de glándulas ectópicas y de otros errores congénitos de la síntesis de T_4, aunque existe un amplio solapamiento entre los rangos.

Debe prestarse especial atención a los gemelos idénticos; en varios casos, el cribado neonatal no detectó el gemelo afectado con hipotiroidismo y el diagnóstico no se realizó hasta que los lactantes tuvieron 4-5 meses. En este caso en el cribado inicial, la transfusión de sangre eutiroidea desde el gemelo no afectado normalizó el nivel plasmático de T_4 y de TSH en el gemelo afectado. Muchos programas de cribado neonatal realizan una segunda prueba de forma rutinaria en gemelos del mismo sexo.

El **retraso del desarrollo óseo** puede observarse radiológicamente al nacer en aproximadamente un 60% de lactantes con hipotiroidismo congénito e indica cierta privación de hormona tiroidea durante la vida intrauterina. Las epífisis femoral distal y tibial proximal, presentes normalmente al nacer, con frecuencia están ausentes (fig. 565-2*A*). En los pacientes no detectados y no tratados la discrepancia entre la edad cronológica y el desarrollo óseo aumenta. Las epífisis suelen tener múltiples focos de osificación (disgenesia epifisaria) (fig. 565-2*B*); es frecuente la deformidad (en «pico») de la 12.ª vértebra dorsal o de la 1.ª o 2.ª vértebra lumbar. Las radiografías del cráneo muestran fontanelas grandes y suturas amplias; los huesos intersuturales (wormianos) son frecuentes. La silla turca con frecuencia es grande y redondeada; en casos excepcionales puede existir erosión y adelgazamiento. La formación y la erupción de los dientes pueden estar retrasadas. Puede existir cardiomegalia o derrame pericárdico.

La gammagrafía puede ayudar a esclarecer la causa subyacente en los lactantes con hipotiroidismo congénito, pero el tratamiento no debe retrasarse excesivamente por realizar este estudio. El yoduro sódico con I^{123} es mejor que el pertecnetato sódico con Tc^{99m} para este propósito. La exploración ecográfica de la glándula tiroides es útil, pero los estudios demuestran que puede no detectar algunas glándulas ectópicas observadas con la gammagrafía. La demostración de tejido tiroideo ectópico diagnostica la disgenesia tiroidea y establece la necesidad de tratamiento con T_4 de por vida. La no detección de tejido tiroideo sugiere una aplasia tiroidea, pero también puede ocurrir en recién nacidos con hipotiroidismo causado por AcTRB y en lactantes con defectos en la captación de yoduro. Una glándula tiroidea en situación normal con una captación normal o ávida de los isótopos indica un defecto de la biosíntesis de hormona tiroidea. Antiguamente, para determinar la naturaleza bioquímica del defecto, los pacientes con hipotiroidismo con bocio requerían una evaluación extensa que incluía estudios con radioyodo, pruebas de descarga con perclorato, estudios cinéticos, cromatografía y estudios del tejido tiroideo. La mayoría de ellos puede evaluarse mediante estudios genéticos dirigidos a identificar posibles mutaciones en los pasos de la vía biosintética de la T_4.

El electrocardiograma puede demostrar ondas P y T de bajo voltaje con disminución de la amplitud de los complejos QRS y sugerir una mala función ventricular izquierda y derrame pericárdico. La ecografía cardíaca puede confirmar el derrame pericárdico. El electroencefalograma suele mostrar un bajo voltaje. En los niños >2 años, el colesterol plasmático está habitualmente elevado. La RM cerebral previa al tratamiento se ha descrito como normal, aunque la espectroscopia protónica por resonancia magnética muestra niveles altos de compuestos que contienen colina, lo que puede reflejar un bloqueo de la maduración de la mielina.

Tratamiento

La levotiroxina (L-T_4) oral es el tratamiento de elección. Aunque la T_3 es la forma biológicamente activa de la hormona tiroidea, la mayor parte de la T_3 en el cerebro se forma por la desyodación local de T_4. Como el 80% de la T_3 circulante se forma por monodesyodación de T_4, los niveles plasmáticos de T_4 y T_3 vuelven a la normalidad exclusivamente con el tratamiento con L-T_4. La dosis de inicio recomendada es 10-15 μg/kg/día (total 37,5-50 μg/24 h en la mayor parte de los lactantes a término). La dosis inicial puede ajustarse en función de la gravedad del hipotiroidismo. Se ha demostrado que una rápida normalización de la función tiroidea es importante para optimizar el desarrollo neurocognitivo. En los recién nacidos con hipotiroidismo más grave, definido por valores de T_4 <5 μg/dl y/o pruebas de imagen que confirmen la aplasia, se debería comenzar con la dosis más elevada del rango posológico. La L-T_4 solo se comercializa en forma de comprimidos en EE.UU., aunque en Europa existe un preparado líquido aprobado. Los comprimidos diarios se deberían triturar y mezclar con un pequeño volumen de líquido.

booksmedicos.org

Tabla 565-2 Pruebas de función tiroidea

EDAD	VALOR DE REFERENCIA EN EE.UU.	FACTOR DE CONVERSIÓN	VALOR DE REFERENCIA DEL SI
TIROGLOBULINA TIROIDEA, PLASMA			
Sangre de cordón	14,7-101,1 ng/ml	×1	14,7-101,1 µg/l
Nacimiento-35 meses	10,6-92,0 ng/ml	×1	10,6-92,0 µg/l
3-11 años	5,6-41,9 ng/ml	×1	5,6-41,9 µg/l
12-17 años	2,7-21,9 ng/ml	×1	2,7-21,9 µg/l
TIROTROPINA, PLASMA			
Prematuros (28-36 semanas)			
1.ª semana de vida	0,7-27,0 mUI/l	×1	0,7-27,0 mUI/l
Niños a término			
Nacimiento-4 días	1,0-17,6 mUI/l	×1	1,0-17,6 mUI/l
2-20 semanas	0,6-5,6 mUI/l	×1	0,6-5,6 mUI/l
5 meses-20 años	0,5-5,5 mUI/l	×1	0,5-5,5 mUI/l
GLOBULINA TRANSPORTADORA DE TIROXINA, PLASMA			
Sangre de cordón	1,4-9,4 mg/dl	×10	14-94 mg/l
1-4 semanas	1,0-9,0 mg/dl	×10	10-90 mg/l
1-12 meses	2,0-7,6 mg/dl	×10	20-76 mg/l
1-5 años	2,9-5,4 mg/dl	×10	29-54 mg/l
5-10 años	2,5-5,0 mg/dl	×10	25-50 mg/l
10-15 años	2,1-4,6 mg/dl	×10	21-46 mg/l
Adulto	1,5-3,4 mg/dl	×10	15-34 mg/l
TIROXINA, TOTAL, PLASMA			
Niños a término			
1-3 días	8,2-19,9 µg/dl	×12,9	106-256 nmol/l
1 semana	6,0-15,9 µg/dl	×12,9	77-205 nmol/l
1-12 meses	6,1-14,9 µg/dl	×12,9	79-192 nmol/l
Niños prepuberales			
1-3 años	6,8-13,5 µg/dl	×12,9	88-174 nmol/l
3-10 años	5,5-12,8 µg/dl	×12,9	71-165 nmol/l
Adolescentes y adultos			
>10 años	4,2-13,0 µg/dl	×12,9	54-167 nmol/l
TIROXINA, LIBRE, PLASMA			
Niños a término (3 días)	2,0-4,9 ng/dl	×12,9	26-63,1 pmol/l
Lactantes	0,9-2,6 ng/dl	×12,9	12-33 pmol/l
Niños prepuberales	0,8-2,2 ng/dl	×12,9	10-28 pmol/l
Adolescentes y adultos	0,8-2,3 ng/dl	×12,9	10-30 pmol/l
TIROXINA, TOTAL, SANGRE COMPLETA			
Cribado neonatal (papel de filtro)	6,2-22 µg/dl	×12,9	80-283 nmol/l
TRIYODOTIRONINA, LIBRE, SUERO			
Sangre de cordón	20-240 pg/dl	×0,01536	0,3-0,7 pmol/l
1-3 días	180-760 pg/dl	×0,01536	2,8-11,7 pmol/l
1-5 años	185-770 pg/dl	×0,01536	2,8-11,8 pmol/l
5-10 años	215-700 pg/dl	×0,01536	3,3-10,7 pmol/l
10-15 años	230-650 pg/dl	×0,01536	3,5-10,0 pmol/l
>15 años	210-440 pg/dl	×0,01536	3,2-6,8 pmol/l
CAPTACIÓN DE TRIYODOTIRONINA POR RESINA (T3RU), SUERO			
Recién nacido	26-36%	×0,01	0,26-0,36 captación fraccional
Posteriormente	26-35%	×0,01	0,26-0,35 captación fraccional
TRIYODOTIRONINA, TOTAL, PLASMA			
Sangre de cordón	30-70 ng/dl	×0,0154	0,46-1,08 nmol/l
1-3 días	75-260 ng/dl	×0,0154	1,16-4,00 nmol/l
1-5 años	100-260 ng/dl	×0,0154	1,54-4,00 nmol/l
5-10 años	90-240 ng/dl	×0,0154	1,39-3,70 nmol/l
10-15 años	80-210 ng/dl	×0,0154	1,23-3,23 nmol/l
>15 años	115-190 ng/dl	×0,0154	1,77-2,93 nmol/l

Adaptada de Nicholson JF, Pesce MA: Reference ranges for laboratory tests and procedures. En Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editores: Nelson textbook of pediatrics, *17.ª ed., Filadelfia, 2004, WB Saunders, pp. 2412-3; TSH de Lem AJ, de Rijke YB, van toor H, et al: Serum thyroid hormone levels in healthy children from birth to adulthood and in short children born small for gestational age.* J Clin Endocrinol Metab *2012;97:3170-8; T_3 libre de Elmlinger MW, Kuhnel W, Lambrecht H-G, Ranke MB: Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T_4), triiodothyronine (T_3), free T_3, free T_4, thyroxine binding globulin (TBG), and thyrotropin (TSH).* Clin Chem Lab Med *2001;39:973-9.*

Los *comprimidos de L-T_4 no deben mezclarse con fórmulas de proteínas de soja, concentrados de hierro o calcio, porque pueden unirse a la T_4 e inhibir su absorción.* Aunque se recomienda administrar la L-T_4 en ayunas y evitar la comida durante 30-60 minutos, este abordaje no resulta práctico en los lactantes. Siempre que se mantenga un método de administración constante todos los días, será posible ajustar las dosis en función de los resultados de las pruebas tiroideas séricas para conseguir los objetivos terapéuticos deseados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

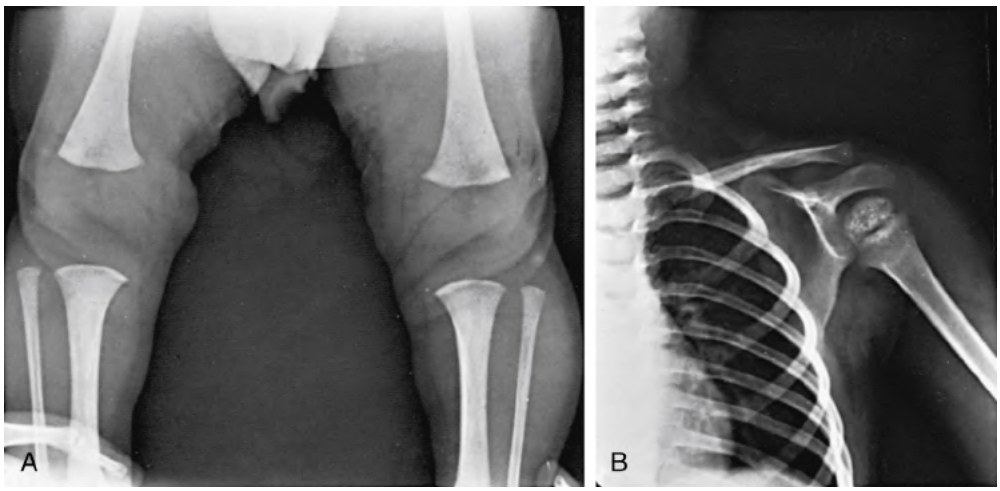

Figura 565-2 Hipotiroidismo congénito. **A,** Ausencia de epífisis femoral distal en un lactante de 3 meses que nació a término. Éste es un signo del inicio del estado hipotiroideo durante la vida fetal. **B,** Disgenesia epifisaria en la cabeza del húmero en una niña de 9 años que fue tratada con hormona tiroidea de forma inadecuada.

Los niveles plasmáticos de T_4 o de T_4 libre y de TSH deben ser controlados en los intervalos recomendados (aproximadamente cada 1-2 meses durante los 6 primeros meses de vida, y posteriormente cada 2-4 meses entre los 6 meses y los 3 años). Los objetivos del tratamiento incluyen mantener un nivel de T_4 libre o total sérico en la mitad superior de los valores de referencia para la edad (v. tabla 565-2) y unos valores de TSH sérica dentro de los valores de referencia para la edad, a ser posible 0,5-2 mU/l. La dosis de L-T_4 en relación con el peso disminuye gradualmente con la edad.

Puede ser necesaria la confirmación posterior del diagnóstico en algunos lactantes para descartar la posibilidad de un hipotiroidismo transitorio. Esto es innecesario en los lactantes con ectopia tiroidea demostrada o en aquellos que presentan niveles elevados de TSH tras 6-12 meses de tratamiento debido a un mal cumplimiento terapéutico o a una dosis inadecuada de T_4. La interrupción del tratamiento a los 3 años de edad durante 3-4 semanas produce un gran incremento en los niveles de TSH en los niños con hipotiroidismo permanente.

Se debería tener cuidado de evitar un prolongado sobre o infratratamiento. El único efecto adverso de la L-T_4 está relacionado con su dosis. El exceso de tratamiento puede causar craneosinostosis y alteraciones conductuales.

Pronóstico

La hormona tiroidea es crucial para el normal desarrollo cerebral en los primeros meses posnatales; el diagnóstico bioquímico debe hacerse pronto después del nacimiento, y el tratamiento efectivo debe iniciarse inmediatamente para prevenir un daño cerebral irreversible. Con la llegada de los programas de cribado neonatal de hipotiroidismo congénito, el pronóstico de los lactantes afectados ha mejorado mucho. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado desde las primeras semanas de vida producen un crecimiento lineal y un desarrollo normales. La mayor parte de los estudios describen que las pruebas psicométricas de los lactantes detectados mediante detección selectiva neonatal reflejan unas puntuaciones de CI verbal, psicomotor y global parecido al de los hermanos no afectados u otros compañeros de clase usados como control. Algunos programas de detección indican que los lactantes con una afectación más grave, en función de los niveles más bajos de T_4 y la maduración esquelética retrasada, tienen CI menores (5-20 puntos) y otras secuelas neuropsicológicas, como descoordinación, hipotonía o hipertonía, períodos cortos de atención y problemas del lenguaje, incluso con el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado. Las pruebas psicométricas pueden mostrar problemas con el vocabulario y la comprensión lectora, la aritmética y la memoria. Alrededor del 20% de los niños tiene un déficit auditivo neurosensorial. Los estudios de pronóstico realizados en adultos detectados y tratados durante la edad neonatal indicaron retraso del desarrollo social, menor autoestima y menor calidad de vida relacionada con la salud. Parece que este último efecto se asocia a los casos de peor evolución neurocognitiva y con malformaciones congénitas asociadas.

El retraso en el diagnóstico, el fallo en la corrección de la hipotiroxinemia inicial de forma rápida, el tratamiento inadecuado y la pobre adherencia al tratamiento en los primeros 2-3 años de vida produce daños cerebrales de grado variable. Sin tratamiento, los lactantes afectados presentan un retraso mental profundo y un retraso grave del crecimiento. Cuando el hipotiroidismo se inicia después de los 2 años de edad, la perspectiva de desarrollo normal es mucho mejor incluso si el diagnóstico y el tratamiento se retrasan, lo que indica cuán importante es la hormona tiroidea en el rápido crecimiento del cerebro del lactante.

HIPOTIROIDISMO ADQUIRIDO

Epidemiología

Los estudios realizados en niños en edad escolar indican que el hipotiroidismo se presenta en alrededor del 0,3% (1/333). El hipotiroidismo subclínico (TSH >4,5 mU/l, T_4 y T_4 libre normales) es más frecuente, presentándose aproximadamente en el 2% de los adolescentes. En la mayoría de los casos el hipotiroidismo adquirido se debe a una tiroiditis linfocitaria crónica; un 6% de los niños de 12-19 años tiene signos de enfermedad tiroidea autoinmune, con un predominio femenino de 2:1 respecto a los varones.

Etiología

La causa más frecuente del hipotiroidismo adquirido (tabla 565-3) es la tiroiditis linfocitaria crónica (tiroiditis de Hashimoto; cap. 560). La **enfermedad tiroidea autoinmune** puede ser parte de un síndrome poliglandular; los niños con síndromes de Down, Turner y posiblemente Klinefelter, y con enfermedad celíaca o diabetes tienen un riesgo mayor de enfermedades tiroideas autoinmunes (v. cap. 566), igual que sucede en los que tienen **síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA)** (tablas 565-4 y 565-5). Existen cuatro tipos de SPA, pero los de tipo 1 y 2 son los más frecuentes. El SPA de tipo 1 incluye dos componentes de la tríada de hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal) y candidiasis mucocutánea (síndrome «HAM»). Llamada con frecuencia por el acrónimo APECED (poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-displasia ectodérmica), se trata de un trastorno autosómico recesivo causado por una mutación del gen *AIRE* (regulador autoinmune). Otros rasgos menos frecuentes incluyen tiroiditis (10%), diabetes mellitus de tipo 1, hipogonadismo primario, anemia perniciosa, vitíligo, alopecia, hepatitis crónica activa y síndrome de mala absorción. El síndrome SPA-2 (síndrome de Schmidt) suele incluir una tiroiditis autoinmune (70%), enfermedad de Addison y diabetes mellitus de tipo 1. Otros rasgos menos frecuentes son el hipogonadismo primario, la anemia perniciosa y el vitíligo. El SPA-2 es más frecuente que el SPA-1, suele debutar en los primeros años de adulto y predomina en mujeres. Todavía se tiene que determinar el defecto inmunológico de base.

booksmedicos.org

En los niños con **síndrome de Down** se desarrollan anticuerpos antitiroideos en alrededor del 30%, y un hipotiroidismo subclínico o evidente en aproximadamente el 15-20%. En las niñas con **síndrome de Turner** se desarrollan anticuerpos antitiroideos en alrededor del 40%, y un hipotiroidismo subclínico o evidente en aproximadamente el 15-30%. En los niños con **diabetes mellitus tipo 1,** aproximadamente el 20% desarrolla anticuerpos antitiroideos y el 5% se vuelve hipotiroideo. Otras enfermedades autoinmunes con un mayor riesgo de hipotiroidismo incluyen el síndrome de disregulación inmune-poliendocrinopatía-enteropatía ligado al X (IPEX) y los trastornos parecidos a IPEX, las enfermedades relacionadas con la inmunoglobulina G4, el síndrome de Sjögren, la esclerosis múltiple, la anemia perniciosa, la enfermedad de Addison y la insuficiencia ovárica. Aunque se presenta típicamente en la adolescencia, puede aparecer tan pronto como en el primer año de vida. El **síndrome de Williams** se asocia con hipotiroidismo subclínico; éste no parece de origen autoinmune, ya que los anticuerpos son negativos.

La ingesta prolongada de **fármacos** que contienen yoduros (p. ej., expectorantes o suplementos nutricionales) puede causar hipotiroidismo, generalmente acompañado de bocio (v. cap. 567). La amiodarona, un fármaco empleado para las arritmias cardíacas y que contiene un 37% de su peso de yodo, produce hipotiroidismo en alrededor del 20% de los niños tratados. Afecta directamente a la función tiroidea por su alto contenido en yodo, así como por inhibición de la 5′-desyodasa, que convierte T_4 en T_3. En los niños tratados con estos fármacos deben realizarse determinaciones seriadas de T_4, T_3 y TSH.

Los antiepilépticos, como fenitoína, fenobarbital y valproato, pueden ocasionar una disfunción tiroidea, en general un hipotiroidismo leve subclínico. Algunos antiepilépticos estimulan el metabolismo de P450 hepático y la excreción de T_4. Los niños con una enfermedad de Graves tratados con fármacos antitiroideos (metimazol o propiltiouracilo) pueden desarrollar un hipotiroidismo. Otros fármacos que pueden producirlo son el litio, los inhibidores de la tirosina cinasa, el interferón α, la estavudina, la talidomida y la aminoglutetimida.

Los niños sometidos a radioterapia craneovertebral, como tratamiento de la enfermedad de Hodgkin o de otras neoplasias malignas de la cabeza y el cuello, o la que se administra antes del trasplante de médula ósea, con frecuencia tienen riesgo de daño tiroideo. Aproximadamente un 30% de estos niños presenta niveles elevados de TSH en el año posterior al tratamiento, y otro 15-20% progresa a hipotiroidismo en 5-7 años. Puede desarrollarse un hipotiroidismo central (hipohipofisario) en aproximadamente un 10% de los niños sometidos a radioterapia craneovertebral.

La administración de **yodo radiactivo** como tratamiento ablativo o la **tiroidectomía** por una enfermedad de Graves o un cáncer produce un hipotiroidismo, igual que sucede cuando se extirpa el tejido tiroideo ectópico. El tejido tiroideo de un quiste del conducto tirogloso suele ser la única fuente de hormona tiroidea y su resección se asocia a hipotiroidismo. El estudio ecográfico o gammagráfico está indicado en estos pacientes antes de la cirugía.

Tabla 565-3 Clasificación etiológica del hipotiroidismo adquirido

Autoinmune
- Tiroiditis de Hashimoto
- Síndrome poliglandular autoinmune tipos I y II (SPA-1 y SPA-2)

Inducido por fármacos
- Exceso de yoduro: amiodarona, suplementos nutricionales, expectorantes
- Antiepilépticos: difenilhidantoína, fenobarbital, valproato
- Fármacos antitiroideos: metimazol, propiltiouracilo
- Otros: litio, inhibidores de tirosina cinasa, interferón alfa, estavudina, talidomida, aminoglutetimida

Tras la ablación
- Radioterapia
- Radioyodo
- Tiroidectomía

Enfermedades sistémicas infiltrativas
- Cistinosis
- Histiocitosis de células de Langerhans

Hemangiomas (grandes) hepáticos (desyodasa de la yodotironina tipo 3)

Enfermedad hipotálamo-hipofisaria con deficiencias de múltiples hormonas hipofisarias
- Tumores hipotálamo-hipofisarios (craneofaringioma)
- Meningoencefalitis
- Radioterapia craneal
- Traumatismo craneal
- Histiocitosis de células de Langerhans

Tabla 565-4 Síndromes poliglandulares autoinmunes 1 y 2

	SPA-1	SPA-2
Incidencia	<1/100.000 personas/a	1-2/10.000 personas/a
Aparición	Lactancia/primera infancia	Infancia tardía/edad adulta
Cociente hombre:mujer	3 : 4	1 : 3
Herencia	Monogénica (gen *AIRE*)	Poligénica (asociada a HLA)
Candidiasis mucocutánea	73-100%	Ninguna
Hipoparatiroidismo	77-89%	Ninguna
Enfermedad de Addison	60-86%	70-100%
Diabetes de tipo 1	4-18%	41-52%
Enfermedad tiroidea autoinmune	8-40%	70%
INSUFICIENCIA GONADAL		
Varón	7-17%	5%
Mujer	30-60%	3,5-10%
Displasia ectodérmica	77%	Ninguna
Vitíligo	4-13%	4-5%
Anemia perniciosa	12-15%	2-25%
Alopecia	27%	2%
Hepatitis autoinmune	10-15%	Rara
Mala absorción	10-18%	Rara

HLA, antígeno leucocitario humano.
De Nambam B, Winter WE, Schatz DA: IgG$_4$ antibodies in autoimmune polyglandular disease and IgG$_4$-related endocrinopathies: pathophysiology and clinical characteristics. Curr Opin Pediatr *2014;26:493-9, tabla 1, pág. 494.*

Tabla 565-5 Autoantígenos específicos de cada órgano en los síndromes poliglandulares autoinmunes

ENFERMEDAD	AUTOANTÍGENOS
Enfermedad de Addison	P450c21, P450c17, P450scc
Tiroiditis de Hashimoto	Peroxidasa del tiroides, tiroglobulina
Enfermedad de Graves	Receptor de TSH
Hipoparatiroidismo	Receptor sensor de calcio, NALP 5 (proteína 5 rica en repeticiones de leucina NACHT)
Diabetes de tipo 1	Insulina, descarboxilasa del ácido glutámico 65, IA-2A, ZnT8
Hipogonadismo	P450c17, P450scc
Gastritis inmune	H^+, K^+-ATPasa
Anemia perniciosa	Factor intrínseco
Enfermedad celíaca	Transglutaminasa, gliadina
Hepatitis inmune	P450D6, P4502C9, P4501A2
Alopecia areata	Tirosina hidroxilasa
Vitíligo	Tirosinasa

ATPasa, adenosina trifosfatasa; TSH, hormona estimuladora del tiroides.
De Nambam B, Winter WE, Schatz DA: IgG$_4$ antibodies in autoimmune polyglandular disease and IgG$_4$-related endocrinopathies: pathophysiology and clinical characteristics. Curr Opin Pediatr *2014;26:493-9, tabla 2, pág. 495.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

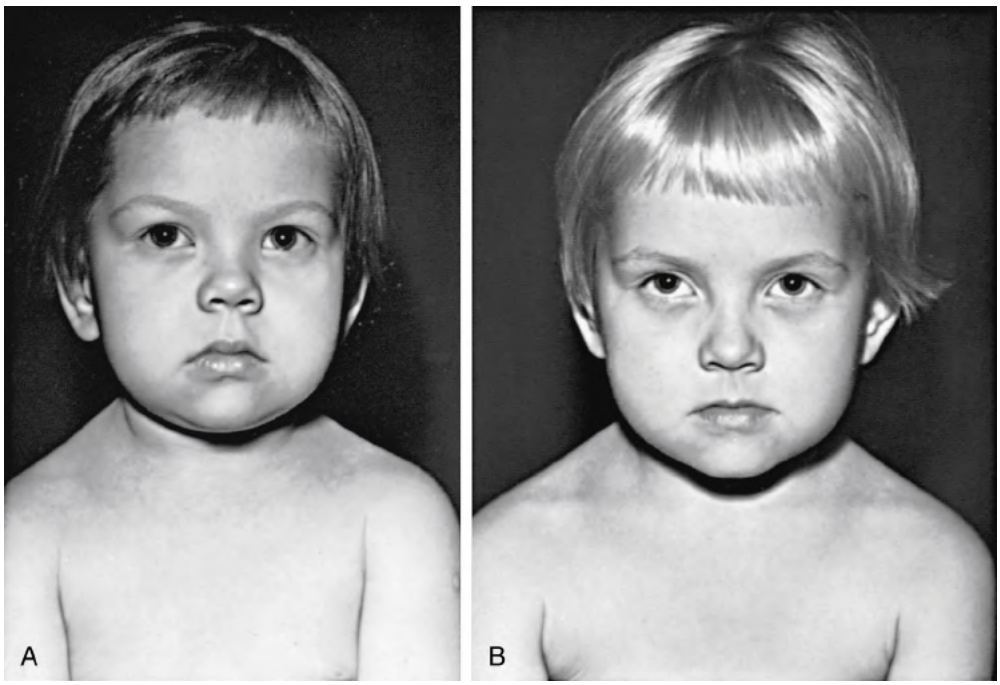

Figura 565-3 **A,** Hipotiroidismo adquirido en una niña de 6 años. Fue tratada con una amplia variedad de antianémicos para una anemia refractaria durante 3 años. Presentó una interrupción casi completa del crecimiento, estreñimiento y carácter perezoso durante 3 años. La talla era equivalente a 3 años; la edad ósea era de 4 años. Tenía un aspecto cetrino y una cara inmadura, con un puente nasal poco desarrollado. El colesterol plasmático era 501 mg/dl; la captación de radioyodo, 7% a las 24 horas; la unión de yodo a proteínas, 2,8 mg/dl. **B,** Después de un tratamiento de 18 meses, obsérvese el desarrollo nasal, el aumento del brillo y la menor pigmentación del cabello y la maduración de la cara. La talla equivalía a 5,5 años; la edad ósea era de 7 años. Se produjo una considerable mejoría en su estado general. La menarquia se produjo a los 14 años. La talla final fue 155 cm. Se graduó en el instituto. El trastorno se controló bien con L-tiroxina sódica diaria.

Los niños con **cistinosis nefropática**, un trastorno caracterizado por el depósito intralisosómico de cistina en los tejidos corporales, presentan alteraciones adquiridas de la función tiroidea. El hipotiroidismo puede ser manifiesto, pero las formas subclínicas son más frecuentes y está indicada la valoración periódica de los niveles de TSH. A los 13 años de edad, dos tercios de estos pacientes requieren tratamiento sustitutivo con T_4.

La infiltración histiocitaria de la glándula tiroides en los niños con **histiocitosis de células de Langerhans** (v. cap. 507) puede producir hipotiroidismo.

Los niños con **infección crónica por hepatitis C** tienen riesgo de desarrollar un hipotiroidismo subclínico; éste no parece de origen autoinmune, ya que los anticuerpos antitiroideos son negativos.

El hipotiroidismo puede presentarse en los niños con **hemangiomas** hepáticos de gran tamaño debido al aumento de la actividad de la desyodasa tipo 3, que cataliza la conversión de T_4 en T_3 inversa y de T_3 en diyodotironina. La secreción tiroidea está aumentada, pero no es suficiente para compensar el gran aumento de la degradación de T_4 a T_3 inversa.

Algunos pacientes con disgenesia tiroidea congénita y función tiroidea residual o con defectos incompletos de la síntesis de hormonas tiroideas no muestran manifestaciones clínicas hasta la infancia y simulan tener un hipotiroidismo adquirido. Aunque estos trastornos suelen detectarse en los programas de cribado neonatal, algunos defectos muy leves pueden no ser detectados.

Cualquier enfermedad **hipotalámica** o **hipofisaria** puede producir un hipotiroidismo central adquirido (v. cap. 557). El déficit de TSH puede ser consecuencia de un tumor hipotálamo-hipofisario (lo más frecuente en niños es un craneofaringioma) o del tratamiento del tumor. Otras causas serían la irradiación, el traumatismo craneoencefálico o las enfermedades que infiltran la hipófisis, como la histiocitosis de células de Langerhans.

Manifestaciones clínicas

La desaceleración del crecimiento es generalmente la primera manifestación clínica, pero este signo suele pasar inadvertido (figs. 565-3 y 565-4). El bocio asociado a una tiroiditis de Hashimoto, que puede ser una característica inicial, típicamente es firme y no doloroso, con una

Figura 565-4 **A,** La talla baja (108 cm, <p3), el mixedema generalizado, la expresión aletargada, el abdomen protuberante y el cabello ralo son signos de hipotiroidismo en este niño de 12 años. Las proporciones corporales son inmaduras para su edad (1,25:1). **B,** El mismo niño 4 meses después del tratamiento. Su altura se incrementó en 4 cm; obsérvese el marcado cambio del hábito corporal debido a la pérdida del mixedema generalizado, la mejoría del tono muscular y la expresión facial exultante. *(De LaFranchi SH: Hypothyroidism,* Pediatr Clin North Am *1979;26:33-51.)*

booksmedicos.org

consistencia gomosa y una superficie aguijarrada. La ganancia de peso es mayoritariamente por retención de líquidos (mixedema), no verdadera obesidad. Los cambios mixedematosos de la piel, el estreñimiento, la intolerancia al frío, la hipoactividad y un aumento de la necesidad de sueño se desarrollan de forma insidiosa. Sorprendentemente, las tareas escolares y las calificaciones no se ven afectadas, incluso en niños con hipotiroidismo grave. Otras características son la bradicardia, la debilidad muscular o los calambres, el atrapamiento nervioso o la ataxia. La maduración ósea está retrasada, con frecuencia de forma muy llamativa, lo que indica la duración del hipotiroidismo. Los adolescentes tienen típicamente una pubertad retrasada; las adolescentes mayores manifiestan menometrorragia. Los niños más pequeños podrían presentar galactorrea o una seudopubertad precoz. La galactorrea se debe a un aumento de la secreción de prolactina por la estimulación por TRH. Se cree que la pubertad precoz, caracterizada por el desarrollo mamario y la hemorragia vaginal en las niñas y la macroorquidia en los niños, se debe a que la TSH a concentraciones anormalmente elevadas se une al receptor de hormona foliculoestimulante, con la consiguiente estimulación.

Algunos niños presentan cefaleas y problemas de visión; tienen generalmente un aumento de tamaño de la hipófisis, algunas veces con extensión supraselar, tras un hipotiroidismo primario de larga evolución; este trastorno, considerado una consecuencia de la hiperplasia de células tirotropas, puede ser confundido con un tumor hipofisario (v. cap. 557). Las alteraciones analíticas incluyen la hiponatremia, la anemia macrocítica, la hipercolesterolemia y la elevación de la creatina fosfocinasa. Las complicaciones observadas en el hipotiroidismo grave se resumen en la tabla 565-6. Todos estos cambios se normalizan con un adecuado tratamiento sustitutivo con T_4.

Tabla 565-6 Patogenia de las complicaciones generales en el manejo del hipotiroidismo complicado

COMPLICACIÓN	PATOGENIA
Insuficiencia cardíaca	Alteración de las funciones ventriculares sistólica y diastólica, e incremento de la resistencia vascular periférica
Insuficiencia respiratoria	Atenuación de los estímulos respiratorios hipercápnico e hipóxico
Hiponatremia	Alteración de la excreción renal de agua libre y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética
Íleo	Hipomotilidad intestinal
Sensibilidad a los fármacos	Reducción del aclaramiento y aumento de la sensibilidad a los sedantes, analgésicos y anestésicos
Hipotermia y ausencia de respuesta febril a la sepsis	Disminución de la termogénesis
Delirio, demencia, convulsiones, estupor y coma	Disminución de las acciones de las hormonas tiroideas en el SNC y encefalopatía debida a la hiponatremia e hipercapnia
Insuficiencia suprarrenal	Enfermedad suprarrenal o hipofisaria intrínseca asociada o alteración reversible de la respuesta hipotalámica-hipófiso-suprarrenal
Coagulopatía	Síndrome de von Willebrand (tipo 1) adquirido y disminución de los factores VIII, VII, V, IX y X

De Roberts CG, Landenson PW: Hypothyroidism, Lancet *2004;363:793-803.*

Estudios diagnósticos

En los niños con sospecha de hipotiroidismo deben realizarse mediciones plasmáticas de T_4 libre y de TSH. Como el rango normal de las pruebas de función tiroidea es algo más alto en niños que en adultos, es importante comparar los resultados con intervalos de normalidad específicos para cada edad. La determinación de anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa puede indicar que la causa es una tiroiditis autoinmunitaria. En los casos de bocio secundario a una enfermedad tiroidea autoinmune, la ecografía muestra característicamente un aumento difuso de tamaño con hipoecogenicidad difusa. Sin embargo, en general no existe indicación de ecografía salvo que exista sospecha de nódulo tiroideo en la palpación del cuello. En este caso, la ecografía es la prueba más precisa para confirmar la existencia de un nódulo y determinar la posible presencia de otros de menor tamaño. Además, la ecografía permite medir las dimensiones del nódulo, la textura (naturaleza sólida o quística) y la presencia o ausencia de otros rasgos que pudieran influir sobre la decisión de realizar una punción-aspiración con aguja fina, como microcalcificaciones, márgenes poco definidos, forma «más alta que ancha», flujo vascular intranodular y ganglios adyacentes de aspecto patológico (v. cap. 569.1). En los niños con un nódulo y TSH suprimida está indicada una gammagrafía de captación de radioyodo para determinar si es un nódulo «caliente» o hiperfuncionante. La determinación de la edad ósea es de utilidad al diagnóstico, ya que el grado de retraso se aproxima a la duración y gravedad del hipotiroidismo.

Tratamiento y pronóstico

La L-T_4 es el tratamiento de elección en niños con hipotiroidismo. La dosis en relación con el peso disminuye progresivamente con la edad. Para niños de 1-3 años, la dosis media de L-T_4 es 4-6 µg/kg/día; de 3-10 años es 3-5 µg/kg/día, y de 10-16 años es 2-4 µg/kg/día. El tratamiento debe monitorizarse con los niveles de T_4 libre y de TSH plasmáticas cada 4-6 meses, así como 6 semanas después de cada cambio de dosis. En niños con hipotiroidismo central, en los que los niveles de TSH no pueden usarse para monitorizar el tratamiento, el objetivo debe ser mantener una T_4 libre plasmática en la mitad alta del rango normal para la edad.

Durante el primer año de tratamiento puede haber un deterioro en el rendimiento escolar, trastornos del sueño, inquietud, períodos cortos de atención y problemas de conducta, pero éstos son transitorios; avisar a las familias acerca de estas manifestaciones favorece el tratamiento adecuado. Éstas pueden mejorar parcialmente comenzando con dosis subterapéuticas de T_4 y subiendo lentamente la dosis. La aparición de cefaleas persistentes o cambios en la vista obligan a valorar un posible edema de papila asociado a seudotumor cerebral, una complicación infrecuente tras el inicio del tratamiento con L-T_4 en niños mayores (8-13 años).

En los niños mayores, después de completar el crecimiento de recuperación, la velocidad de crecimiento es un buen indicador de que el tratamiento es adecuado. Las determinaciones periódicas de la edad ósea son útiles para monitorizar el tratamiento y el potencial futuro de crecimiento. En niños con un hipotiroidismo de larga evolución, el crecimiento de recuperación puede ser incompleto (v. fig. 565-4). Durante los 18 primeros meses de tratamiento, la maduración ósea suele exceder la expectativa de crecimiento lineal, lo que se traduce en una pérdida de aproximadamente 7 cm de la talla adulta predicha.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **566**

Tiroiditis

Stephen H. LaFranchi y Stephen A. Huang

TIROIDITIS LINFOCITARIA (TIROIDITIS DE HASHIMOTO, TIROIDITIS AUTOINMUNE)

La tiroiditis linfocitaria es la causa más frecuente de enfermedad tiroidea en niños y adolescentes, y es la responsable de muchas de las glándulas tiroides de gran tamaño previamente denominadas bocio *del adolescente* o *simple*. Es también la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido, con o sin bocio.

Un 1-2% de los niños en edad escolar y un 6-8% de los adolescentes tienen anticuerpos antitiroideos positivos como prueba de una enfermedad tiroidea autoinmune.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Hipotiroidismo congénito

American Academy of Pediatrics, Rose SR, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, et al: Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism, Pediatrics 117:2290-2303, 2006.

Azzolini S, Nosadini M, Balzarin M, et al: Delayed myelination is not a constant feature of Allan-Herndon-Dudley syndrome: report of a new case and review of the literature, *Brain Dev* 36:716-720, 2014.

Balhara B, Misra M, Levitsky LL: Clinical monitoring guidelines for congenital hypothyroidism: laboratory outcome data in the first year of life, *J Pediatr* 158:532-537, 2011.

Bochukova E, Schoenmakers N, Agostine M, et al: A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene, *N Engl J Med* 366:243-249, 2012.

Bonomi M, Busnelli M, Beck-Peccoz P, et al: A family with complete resistance to thyrotropin-releasing hormone, *N Engl J Med* 360:731-734, 2009.

Carre A, Szinnai G, Castanet M, et al: Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: Rescue by PAX8 synergism in one case, *Hum Mol Genet* 18:2266-2276, 2009.

Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, et al: Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism, *J Clin Endocrinol Metab* 98:610-617, 2012.

Connelly K, Boston B, Pearce E, et al: Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion, *J Pediatr* 161:760-762, 2012.

De Marco G, Agretti P, Montanelli L, et al: Identification and functional analysis of novel dual oxidase 2 (DUOX2) mutations in children with congenital or subclinical hypothyroidism, *J Clin Endocrinol Metab* 96:E1335, 2011.

Gelb A, Demeterco-Berggren C, Jones KL: Unawareness of the effects of soy intake on the management of congenital hypothyroidism, *Pediatrics* 130:e699-e702, 2012.

Grüters A, Krude H: Detection and treatment of congenital hypothyroidism, *Nat Rev Endocrinol* 18:104-113, 2011.

Harris KB, Pass KA: Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States, *Mol Genet Metab* 91:268, 2007.

Heuer H, Visser T: Minireview: pathophysiological importance of thyroid hormone transporters, *Endocrinology* 150:1078-1083, 2009.

Kopp P, Bizhanova A: Clinical and molecular characteristics of Pendred syndrome, *Ann Endocrinol (Paris)* 72:88-94, 2011.

Korzeniewski SJ, Grigorescu V, Kleyn M, et al: Transient hypothyroidism at 3-year follow-up among cases of congenital hypothyroidism detected by newborn screening, *J Pediatr* 162:177-182, 2013.

LaFranchi SH: Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update, *J Inherit Metab Dis* 33(Suppl 2):S225-S233, 2010.

LaFranchi SH: Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism, *J Clin Endocrinol Metab* 96:2959-2967, 2011.

LaFranchi SH, Austin J: How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol Metab* 20:565-571, 2007.

Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al: Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function, *N Engl J Med* 366:493-500, 2012.

Léger J, Ecosse E, Roussey M, et al: Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study, *J Clin Endocrinol Metab* 96:1771, 2011.

Leger J, Olivieri A, Donaldson M, et al: European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism, *J Clin Endocrinol Metab* 99:363, 2014.

Lilley JS, Lomenick JP: Delayed diagnosis of hypothyroidism following excision of a thyroglossal duct cyst, *J Pediatr* 162:427-428, 2013.

Mathai S, Cutfield WS, Gunn AJ, et al: A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism, *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:142-147, 2008.

Narumi S, Muroya K, Asakura Y, et al: Transcription factor mutations and congenital hypothyroidism: systematic genetic screening of a population-based cohort of Japanese patients, *J Clin Endocrinol Metab* 95:1981, 2010.

Nebesio TD, McKenna MP, Nabhan ZM, et al: Newborn screening results in children with central hypothyroidism, *J Pediatr* 156:990, 2010.

Oliveri A, Corbetta C, Weber G, et al: Congenital hypothyroidism due to defects of thyroid development and mild increase of TSH at screening: data from the Italian Registry of Infants with Congenital Hypothyroidism, *J Clin Endocrinol Metab* 98:1403-1408, 2013.

Olney RS, Grosse SD, Vogt RF Jr: Prevalence of congenital hypothyroidism—current trends and future directions: workshop summary, *Pediatrics* 125:S31-S36, 2010.

Partsch CJ, Riepe FG, Krone N, et al: Initially elevated TSH and congenital hypothyroidism due to a homozygous mutation of the TSH beta subunit gene: case report and review of the literature, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114:227-234, 2006.

Persani L, Gelmini G, Marelli F, et al: Syndromes of resistance to TSH, *Ann Endocrinol (Paris)* 72:60, 2011.

Peteiro-Gonzalez D, Lee J, Rodriguez-Fontan J, et al: New insights into thyroglobulin pathophysiology revealed by the study of a family with congenital goiter, *J Clin Endocrinol Metab* 95:3522, 2010.

Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, et al: Congenital hypothyroidism with eutopic gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation, *J Clin Endocrinol Metab* 98:1395-1402, 2013.

Ramos HE, Labedan I, Carre A, et al: New cases of isolated congenital central hypothyroidism due to homozygous thyrotropin beta mutations: a pitfall to neonatal screening, *Thyroid* 20:639-645, 2010.

Rastogi MV, LaFranchi SH: Congenital hypothyroidism, *Orphanet J Rare Dis* 5(1):17, 2010.

Ris-Stalpers C, Bikker H: Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to TPO mutations, *Mol Cell Endocrinol* 322:38, 2010.

Schwartz CE: The MCT8 thyroid hormone transporter and Allan-Herndon-Dudley syndrome, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21:307-321, 2007.

Spitzweg C, Morris JC: Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to NIS mutations, *Mol Cell Endocrinol* 322:56, 2010.

Stoppa-Vaucher S, Van Vliet G, Deladoëy J: Variation by ethnicity in the prevalence of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis, *Thyroid* 21:13, 2011.

Supakul N, Delaney LR, Siddiqui AR, et al: Ultrasound for primary imaging of congenital hypothyroidism, *AJR Am J Roentgenol* 199:W360-W366, 2012.

Woo HC, Lizarda A, Tucker R, et al: Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes, *J Pediatr* 158:538-542, 2011.

Zeitler P, Solberg P: Pharmacy and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society: Food and levothyroxine administration in infants and children, *J Pediatr* 157:13, 2010.

Hipotiroidismo adquirido

Bhandare N, Kennedy L, Malyapa RS, et al: Primary and central hypothyroidism after radiotherapy for head-and-neck tumors, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1131-1139, 2007.

Bilimoria KY, Pescovitz OH, DiMeglio LA: Autoimmune thyroid dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus: screening guidelines based on a retrospective analysis, *J Pediatr Endocrinol Metab* 16:1111-1117, 2003.

Bjørn AM, Bojesen A, Gravholt CH, et al: Hypothyroidism secondary to hypothalamic-pituitary dysfunction may be part of the phenotype in Klinefelter syndrome: a case-control study, *J Clin Endocrinol Metab* 94:2478, 2009.

Cooper DS, Biondi B: Subclinical thyroid disease, *Lancet* 379:1142-1152, 2012.

de Vries L, Bulvick S, Phillip M: Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up, *Arch Dis Child* 94:33-37, 2009.

El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, et al: Hypothyroidism is common in Turner syndrome: results of a five-year follow-up, *J Clin Endocrinol Metab* 90:2131-2135, 2005.

Feingold SB, Smith J, Houtz J, et al: Prevalence and functional significance of thyrotropin receptor blocking antibodies in children and adolescents with chronic lymphocytic thyroiditis, *J Clin Endocrinol Metab* 94:4742, 2009.

Kim SH, Chung HR, Kim Sh, et al: Valproic acid therapy causes subclinical hypothyroidism in children with epilepsy, *Neuropediatrie* 43:135-139, 2012.

Lazar L, Frumkin RB, Battat E, et al: Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort, *J Clin Endocrinol Metab* 94:1678-1682, 2009.

Nambam B, Winter WE, Schatz DA: IgG4 antibodies in autoimmune polyglandular disease and IgG_4-related endocrinopathies: pathophysiology and clinical characteristics, *Curr Opin Pediatr* 26:493-499, 2014.

Popova G, Paterson WF, Brown A, et al: Hashimoto's thyroiditis in Down's syndrome: clinical presentation and evolution, *Horm Res* 70:278-284, 2008.

Reinehr T: Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent, *Curr Opin Pediatr* 23:415-420, 2011.

Sattar N, Lazare F, Kacer M, et al: Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune thyroid disease, *J Pediatr* 158:272-275, 2011.

Schneller C, Finkel L, Wise M, et al: Autoimmune polyendocrine syndrome: a case-based review, *Pediatr Ann* 42:203-207, 2013.

Vlachopapadopoulou E, Thomas D, Karachaliou F, et al: Evolution of sonographic appearance of the thyroid gland in children with Hashimoto's thyroiditis, *J Pediatr Endocrinol Metab* 22:339-344, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Etiología

Esta enfermedad autoinmunitaria específica de órgano se produce por la herencia de genes de susceptibilidad implicados en la inmunorregulación y por estímulos ambientales todavía poco caracterizados. En una fase temprana de la enfermedad puede haber sólo hiperplasia tiroidea; ésta se sigue de una infiltración por linfocitos y células plasmáticas entre los folículos y por atrofia de éstos. La formación de folículos linfoides con centros germinales está casi siempre presente; el grado de atrofia y fibrosis de los folículos varía de leve a moderado.

Las subpoblaciones linfocitarias dentro del tiroides difieren de las sanguíneas. Aproximadamente un 60% de las células linfoides infiltrantes son células T y un 30% expresa marcadores de células B; la población de células T está representada por células colaboradoras ($CD4^+$) y citotóxicas ($CD8^+$). La participación de los fenómenos celulares en la patogenia está clara. Determinados haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) (HLA-DR4, HLA-DR5) se asocian con un aumento de riesgo de bocio y de tiroiditis, y otros (HLA-DR3) se relacionan con la variante atrófica de la tiroiditis.

También están implicados varios autoanticuerpos contra diferentes antígenos tiroideos. Los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (AcTPO) y los anticuerpos antitiroglobulina (AcTG) están presentes en el plasma del 90% de los niños con tiroiditis linfocitaria crónica y en muchos pacientes con enfermedad de Graves. Los AcTPO están implicados en la activación de la cascada del complemento y en la citotoxicidad mediada por linfocitos citolíticos NK. Los AcTG no parecen intervenir en la destrucción autoinmune de la glándula. Los anticuerpos bloqueantes del receptor de la hormona estimuladora del tiroides (TSH) se relacionan con el desarrollo de hipotiroidismo y atrofia tiroidea y se han demostrado en un 18% de los pacientes con un hipotiroidismo grave (TSH > 20 mU/l) causado por una tiroiditis autoinmunitaria. Los anticuerpos frente a la pendrina, una proteína apical de las células foliculares tiroideas, se demuestran en el 80% de los niños con tiroiditis autoinmune. También se han identificado anticuerpos frente al cotransportador de sodio-yoduro, pero no está clara su importancia en la patogenia.

Manifestaciones clínicas

El trastorno es 2-4 veces más frecuente en las niñas que en los niños. Puede producirse durante los 3 primeros años de vida, pero pasa a ser mucho más frecuente tras los 6 años de edad y alcanza un pico de incidencia durante la adolescencia. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el bocio y el retraso del crecimiento. El bocio puede aparecer de forma insidiosa y puede ser pequeño o grande. En la mayoría de los pacientes, la glándula tiroides está aumentada de tamaño de forma difusa, es firme y no dolorosa a la palpación. En aproximadamente un 30% de los pacientes, la glándula es asimétrica y puede simular presentar nódulos. La mayoría de los niños afectados son clínicamente eutiroideos y están asintomáticos; algunos pueden tener síntomas de presión en el cuello, como disfagia o disnea. Algunos niños tienen signos clínicos de hipotiroidismo, pero otros que parecen clínicamente eutiroideos tienen signos bioquímicos de hipotiroidismo. Algunos niños tienen manifestaciones que sugieren hipertiroidismo, como el nerviosismo, la irritabilidad, el aumento de la sudoración o la hiperactividad, pero los resultados de los estudios de laboratorio no son necesariamente propios del hipertiroidismo. En ocasiones, el trastorno coexiste con la enfermedad de Graves («hashitoxicosis»). En la tiroiditis autoinmune puede haber oftalmopatía en ausencia de enfermedad de Graves.

La evolución clínica es variable. El bocio puede disminuir de tamaño o desaparecer de forma espontánea, o puede persistir invariable durante años mientras el paciente permanece eutiroideo. La mayoría de los niños que son eutiroideos en la presentación inicial permanecen eutiroideos, aunque un porcentaje de pacientes adquiere gradualmente hipotiroidismo con los meses o años. En los niños que inicialmente presentan un hipotiroidismo leve o subclínico (elevación plasmática de TSH, niveles normales de tiroxina [T_4] libre), con los años alrededor del 40% vuelven a ser eutiroideos, aproximadamente el 50% continúa con un hipotiroidismo subclínico y hacia el 10% desarrolla un hipotiroidismo manifiesto (incremento del nivel de TSH sérico, nivel de T_4 libre por debajo de la normalidad). La tiroiditis linfocitaria crónica es la causa de la mayoría de los casos de hipotiroidismo sin bocio (atrófico).

La acumulación familiar de tiroiditis linfocitaria crónica es frecuente; la incidencia en los hermanos o los padres de los niños afectados puede ser de hasta un 25%. Los AcTPO y AcTG parecen heredarse de forma autosómica dominante en estas familias, con penetrancia reducida en los varones. La concurrencia en estas familias de pacientes con tiroiditis linfocitaria crónica, hipotiroidismo y enfermedad de Graves proporciona una prueba sólida de la relación básica entre estas tres entidades.

El trastorno se asocia a muchas otras enfermedades autoinmunes. La tiroiditis autoinmune se presenta en el 10% de los pacientes con síndrome poliglandular autoinmune tipo I (SPA-1), que se caracteriza por una poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis y displasia ectodérmica (APECED). El SPA-1 consiste en la presencia de dos elementos de la tríada de hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison y candidiasis mucocutánea (síndrome «HAM»). Este trastorno autosómico recesivo relativamente infrecuente aparece en la infancia y está causado por mutaciones del gen regulador autoinmune *(AIRE)* situado en el cromosoma 21q22.3.

La enfermedad tiroidea autoinmunitaria se presenta en el 70% de los pacientes con SPA-2. El SPA-2 consiste en la asociación de tiroiditis autoinmune y enfermedad de Addison (síndrome de Schmidt) o tiroiditis autoinmune con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) (síndrome de Carpenter). Aparece típicamente en niños mayores o en la edad adulta precoz; se desconoce la etiología. Se ha descrito la tiroiditis autoinmune en niños con un síndrome de enteropatía y poliendocrinopatía por inmunodisregulación ligado al X (IPEX), que incluye diabetes de inicio precoz y colitis. La enfermedad tiroidea autoinmune también tiende a estar asociada con la anemia perniciosa, el vitíligo o la alopecia. Los AcTPO se encuentran en alrededor del 20% de los niños de raza blanca y el 4% de los de raza negra con diabetes mellitus de tipo 1. La enfermedad tiroidea autoinmune tiene una mayor incidencia en los niños con rubéola congénita.

La tiroiditis linfocitaria crónica también se asocia con determinados trastornos cromosómicos, en especial con el síndrome de Turner y el síndrome de Down. En los niños con síndrome de Down, un estudio comunicó que el 28% tenía anticuerpos antitiroideos (sobre todo anti-TPO), el 7% tenía hipotiroidismo subclínico, el 7% hipotiroidismo manifiesto y el 5% hipertiroidismo. En un estudio de niñas con síndrome de Turner, el 41% tenía anticuerpos antitiroideos (de nuevo, predominantemente anti-TPO), el 18% bocio y el 8% hipotiroidismo subclínico o manifiesto. Otro estudio de 75 niñas con síndrome de Turner encontró que la enfermedad tiroidea autoinmune aumentaba entre la primera (15%) y la tercera (30%) década de la vida. Los niños con síndrome de Klinefelter tienen también riesgo de enfermedad tiroidea autoinmune. En la tabla 566-1 se comparan las características de la tiroiditis de Hashimoto con las de otros síndromes que cursan con tiroiditis.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de función tiroidea (T_4 libre y TSH) son con frecuencia normales, aunque el nivel de TSH puede estar ligero o incluso moderadamente elevado en algunos pacientes, lo que se denomina *hipotiroidismo subclínico.* El hecho de que muchos niños con tiroiditis linfocitaria crónica no tengan niveles elevados de TSH indica que el bocio puede estar causado por las infiltraciones linfocitarias o por las inmunoglobulinas estimuladoras del crecimiento tiroideo. Los niños pequeños con tiroiditis linfocitaria crónica tienen títulos de AcTPO, pero el análisis de los AcTG es positivo en menos del 50%. Los AcTPO y AcTG se encuentran igualmente en adolescentes con tiroiditis linfocitaria crónica. Cuando se emplean ambas pruebas, se detecta alrededor del 95% de los pacientes con autoinmunidad tiroidea. Los niveles en niños y adolescentes son menores que los de los adultos con tiroiditis de Hashimoto y en los casos dudosos está indicado realizar mediciones repetidas porque los títulos podrían incrementarse durante la evolución de la enfermedad. En las mujeres adolescentes con hipotiroidismo franco, la determinación de los anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH puede identificar

booksmedicos.org

Tabla 566-1 Características de los síndromes de tiroiditis

CARACTERÍSTICA	TIROIDITIS DE HASHIMOTO	TIROIDITIS INDOLORA POSPARTO	TIROIDITIS ESPORÁDICA INDOLORA	TIROIDITIS SUBAGUDA DOLOROSA	TIROIDITIS AGUDA SUPURATIVA	TIROIDITIS DE RIEDEL
Proporción de sexos (M:V)	4-6:1	—	2:1	5:1	1:1	3-4:1
Causa	Autoinmune	Autoinmune	Autoinmune	Desconocida (probablemente viral)	Infecciosa (bacteriana)	Desconocida
Hallazgos patológicos	Infiltración linfocítica, centros germinales, fibrosis	Infiltración linfocítica	Infiltración linfocítica	Células gigantes, granulomas	Formación de abscesos	Fibrosis densa
Función tiroidea	En general eutiroidismo; algunos hipotiroidismo	Hipertiroidismo y/o hipotiroidismo	Hipertiroidismo y/o hipotiroidismo	Hipertiroidismo y/o hipotiroidismo	Generalmente eutiroidismo	Generalmente eutiroidismo
Anticuerpos TPO	Título alto, persistente	Título alto, persistente	Título alto, persistente	Título bajo, o ausentes, o transitorio	Ausentes	Generalmente presentes
VSG	Normal	Normal	Normal	Alta	Alta	Normal
Captación de I^{123} de 24 horas	Variable	<5%	<5%	<5%	Normal	Baja o normal

I^{123}, yodo 123; TPO, peroxidasa tiroidea; VSG, velocidad de sedimentación globular.
De Farwell AP, Braverman LE. Inflammatory thyroid disorders. Otolaryngol Clin North Am *1996;4:541-56.*

a los pacientes con riesgo futuro de tener bebés con un hipotiroidismo congénito transitorio.

Las gammagrafías tiroideas y la ecografía no suelen ser necesarias. Si se realizan, las gammagrafías tiroideas muestran una distribución irregular y parcheada del radioisótopo y en alrededor del 60% o más, la administración de perclorato produce la descarga de yoduro de la glándula tiroides >10%. La ecografía tiroidea muestra hipoecogenicidad dispersa en la mayoría de los pacientes, además de un gran número de ganglios linfáticos de aspecto hiperplásico benigno en el cuello. El diagnóstico definitivo puede establecerse mediante la biopsia tiroidea; este procedimiento pocas veces está clínicamente indicado.

Los anticuerpos antitiroideos pueden encontrarse también en casi el 50% de los hermanos de los pacientes afectados y en un porcentaje significativo de las madres de niños con síndrome de Down o de Turner sin enfermedad tiroidea demostrable.

Tratamiento

Si existen signos de hipotiroidismo franco (aumento de TSH y bajo nivel de T_4 total o libre), está indicado el tratamiento sustitutivo con levotiroxina (a las dosis específicas para la edad y el peso). El bocio generalmente muestra cierta disminución del tamaño, pero puede persistir durante años. En un paciente eutiroideo, el tratamiento con dosis supresivas de levotiroxina es poco probable que reduzca el tamaño del bocio de manera significativa. Los niveles de anticuerpos fluctúan tanto en los pacientes tratados como en los no tratados y persisten durante años. Como la enfermedad es autolimitada en algunos casos, la necesidad de tratamiento continuo requiere una reevaluación periódica. Los pacientes no tratados también deben ser evaluados de forma periódica. Aunque existe cierta controversia sobre si se debe tratar a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (T_4 o T_4 libre normales, TSH elevada), muchos clínicos prefieren tratar a estos niños hasta que se complete el crecimiento y la pubertad, y después reevaluar su función tiroidea.

Los **nódulos** prominentes (p. ej., >1,0 cm) que persisten a pesar del tratamiento supresivo deben ser examinados histológicamente utilizando una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) porque se ha observado el desarrollo de un carcinoma tiroideo o un linfoma en pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

OTRAS CAUSAS DE TIROIDITIS

La **tiroiditis granulomatosa subaguda** (enfermedad de De Quervain) es infrecuente en los niños. Se cree que tiene una causa vírica y remite de forma espontánea. El trastorno se manifiesta por una infección de las vías respiratorias altas con dolor vago sobre el tiroides y febrícula, seguida de dolor intenso en la región de la glándula tiroides. La inflamación produce la fuga de la hormona tiroidea preformada desde la glándula hacia la circulación. Los niveles plasmáticos de T_4 y triyodotironina están elevados, mientras que la TSH está suprimida, y puede haber síntomas leves de hipertiroidismo, pero la captación de radioyodo está deprimida. La velocidad de sedimentación globular está aumentada. La evolución es variable, pero habitualmente se caracteriza por cuatro fases: hipertiroidismo, generalmente seguido de una fase eutiroidea y, después, de una fase hipotiroidea, y remisión generalmente en varios meses, volviendo al estado eutiroideo.

La **tiroiditis supurativa aguda** es infrecuente en los niños; generalmente está precedida de una infección respiratoria con faringitis. Se ve afectada de forma predominante la parte inferior del lóbulo izquierdo. Puede formarse un absceso. Los microorganismos anaerobios, con o sin aerobios, son los agentes causantes más frecuentes. El más común es el estreptococo α-hemolítico *(viridans),* seguido de *Staphylococcus aureus* y el neumococo. Los episodios recurrentes o la detección de una flora bacteriana mixta sugieren que la infección procede de una **fístula del seno piriforme** o, con menos frecuencia, de un resto de **conducto tirogloso.** El dolor importante de la glándula, el edema, el eritema, la disfagia y la limitación de los movimientos de la cabeza son hallazgos característicos. La fiebre, los escalofríos y el dolor de garganta no son infrecuentes, y existe leucocitosis. Las gammagrafías tiroideas suelen revelar una disminución de la captación en las áreas afectadas, y la ecografía puede mostrar una masa ecogénica compleja. La función tiroidea es habitualmente normal, pero se ha encontrado un hipertiroidismo debido a la fuga de hormona tiroidea en un niño con tiroiditis supurativa por *Aspergillus.* Cuando se forma un absceso, están indicados la incisión y el drenaje, y la administración de antibióticos por vía parenteral. Tras la resolución de la infección, está indicada la realización de un esofagograma con bario o una TC con contraste para buscar un trayecto fistuloso; si se encuentra alguno, está indicada su extirpación quirúrgica.

Algunos **trastornos específicos,** como la tuberculosis, la sarcoidosis, la parotiditis y la enfermedad por arañazo de gato, son causas infrecuentes de tiroiditis en niños. **Otras formas de tiroiditis** que se ven en adultos, como la tiroiditis esporádica indolora o la tiroiditis de Riedel, son raras en niños (v. tabla 566-1).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Brancato D, Citarella R, Richiusa P, et al: Neck lymph nodes in chronic autoimmune thyroiditis: the sonographic pattern, *Thyroid* 23:173-177, 2013.

Brown RS: Autoimmune thyroiditis in childhood, *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 5(Suppl 1):45-49, 2013.

Corrias A, Cassio A, Weber G, et al: Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis, *Arch Pediatr Adolesc Med* 162:526-531, 2008.

de Vries L, Bulvik S, Phillip M: Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up, *Arch Dis Child* 94:33-37, 2009.

Fava A, Oliverio R, Giuliano S, et al: Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents, *Thyroid* 19:361-367, 2009.

Feinbold SB, Smith J, Houtz J, et al: Prevalence and functional significance of thyrotropin receptor blocking antibodies in children and adolescents with chronic lymphocytic thyroiditis, *J Clin Endocrinol Metab* 94:4742-4748, 2009.

Radetti G: The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinemia: a 3-year follow-up, *Clin Endocrinol (Oxf)* 76:394-398, 2012.

Scarpa V, Kousta E, Tertipi A, et al: Treatment with thyroxine reduces thyroid volume in euthyroid children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis, *Horm Res Paediatr* 73:61-67, 2010.

Shies A, Nemet D, Rathaus V, et al: Transient hyperthyroidism due to acute suppurative thyroiditis in an adolescent female, *J Pediatr Endocrinol Metab* 24:205-207, 2011.

Vlachopapadopoulou E, Thomas D, Karachaliou F, et al: Evolution of sonographic appearance of the thyroid gland in children with Hashimoto's thyroiditis, *J Pediatr Endocrinol Metab* 22:339-344, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 567

Bocio

Stephen A. Huang y Stephen H. LaFranchi

El bocio o tiromegalia es un aumento de tamaño de la glándula tiroides. Las personas con un aumento del tamaño de la glándula pueden tener una función tiroidea normal **(eutiroidismo),** déficit tiroideo **(hipotiroidismo)** o exceso de producción de hormonas **(hipertiroidismo).** El bocio puede ser congénito o adquirido, endémico o esporádico. La detección de un bocio obliga a investigar la causa y valorar la función tiroidea.

El bocio se debe a menudo a una secreción hipofisaria aumentada de tirotropina (TSH) en respuesta a niveles circulantes disminuidos de hormonas tiroideas. La activación del receptor de TSH por los anticuerpos estimuladores del receptor de tirotropina (en la enfermedad de Graves), las mutaciones con ganancia de función del receptor de TSH o la secreción inadecuada de TSH (por mutaciones dominantes negativas del receptor de hormona tiroidea o adenomas secretores de TSH) pueden también ser causa de tiromegalia.

567.1 Bocio congénito

Stephen A. Huang y Stephen H. LaFranchi

El bocio congénito es habitualmente esporádico y puede ser secundario a un defecto de la síntesis fetal de tiroxina (T_4) o a la administración de fármacos antitiroideos o yoduros durante el embarazo para el tratamiento de la tirotoxicosis materna. Los fármacos bociógenos y los yoduros atraviesan la placenta y a altas dosis pueden interferir con la síntesis de hormona tiroidea, lo que causa bocio e hipotiroidismo en el feto. Estos efectos son más graves cuando un sobretratamiento farmacológico con fármacos antitiroideos condiciona un hipotiroidismo concomitante en la madre y reduce el aporte de hormona tiroidea materna disponible para el feto. En las mujeres con enfermedad de Graves tratadas con antitiroideos, se pueden producir efectos fetales cuando la madre recibe tan solo 100-200 mg/día; por consiguiente, todos los lactantes nacidos de madres tratadas con fármacos antitiroideos durante el tercer trimestre deberían ser sometidos a pruebas tiroideas al nacer. Incluso cuando el lactante es clínicamente eutiroideo, puede haber retraso en la maduración ósea, niveles bajos de T_4 y elevados de TSH. Puede estar indicada la administración de hormona tiroidea a los lactantes afectados para tratar un hipotiroidismo clínico, acelerar la desaparición del bocio y evitar el daño cerebral. Como el trastorno raramente es permanente, el tratamiento con hormona tiroidea puede ser interrumpido de forma segura después de que el fármaco antitiroideo haya sido excretado por el recién nacido, habitualmente tras 1-2 semanas. Además de fármacos antitiroideos, muchos compuestos antitusígenos utilizados como tratamiento del asma contienen yoduros; estos fármacos se deberían evitar durante el embarazo porque con frecuencia se ha descrito que producen bocio congénito. La amiodarona, un fármaco antiarrítmico que contiene un 37% de yodo, también es causa de bocio congénito con hipotiroidismo.

El aumento de tamaño de la glándula tiroides al nacer puede en ocasiones ser suficiente para causar una dificultad respiratoria que interfiere con la lactancia y que puede incluso causar la muerte. La cabeza debe mantenerse en hiperextensión extrema. En las gestantes que producen sobretratamiento con fármacos antitiroideos, el diagnóstico prenatal de un bocio fetal incluso masivo puede corregirse a menudo con la sencilla retirada de la medicación materna, asociada o no a la inyección de hormona tiroidea intraamniótica. Cuando la obstrucción respiratoria posnatal es grave, está indicada la tiroidectomía parcial más que la traqueostomía (fig. 567-1).

El bocio casi siempre está presente en el lactante con hipertiroidismo de Graves neonatal. El aumento del tamaño tiroideo se debe al paso transplacentario de inmunoglobulina materna estimulante de la glándula tiroides (v. cap. 568.2). Estos bocios no suelen ser grandes; el lactante presenta síntomas clínicos de hipertiroidismo. La madre suele tener antecedentes de enfermedad de Graves o se puede revelar el diagnóstico de la enfermedad de Graves materna por la valoración de un hipertiroidismo neonatal. Las mutaciones activadoras del receptor de TSH son también una causa reconocida de bocio congénito e hipertiroidismo.

Cuando no se identifica un factor causal en los antecedentes de la madre o por consumo de fármacos, se debe sospechar un **defecto de la síntesis** de hormona tiroidea. Los programas de cribado neonatal encuentran hipotiroidismo congénito causado por este defecto en 1/30.000-50.000 nacidos vivos. Es aconsejable tratar inmediatamente con hormona tiroidea y posponer los estudios más detallados para más adelante. Si se sospecha un defecto específico, pueden realizarse pruebas genéticas para identificar una mutación (v. cap. 565). Como estos defectos se suelen relacionar con mutaciones recesivas, el diagnóstico preciso es útil para realizar un consejo genético. El control ecográfico

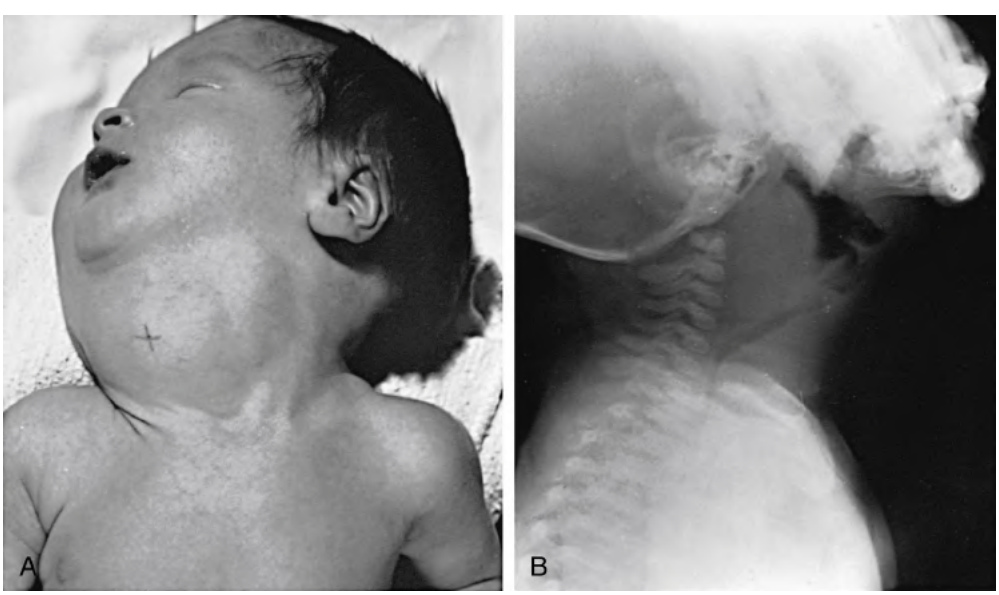

Figura 567-1 Bocio congénito en lactantes. **A,** Bocio congénito grande en un lactante nacido de una madre con tirotoxicosis que recibió tratamiento con yoduros y metimazol durante el embarazo. **B,** Otro niño diferente, de 6 semanas, con dificultad respiratoria progresiva y masa cervical desde el nacimiento. La operación mostró un bocio de gran tamaño que prácticamente rodeaba la tráquea. Obsérvese la desviación anterior y la compresión posterior de la tráquea. La tiroidectomía parcial resolvió completamente los síntomas. Es evidente por qué la traqueostomía no es un tratamiento adecuado para estos pacientes. No se encontró el motivo del bocio.

booksmedicos.org

de los siguientes embarazos puede ser útil para detectar bocios fetales (v. cap. 96).

El **síndrome de Pendred,** caracterizado por bocio familiar y sordera neurosensorial, está causado por una mutación del gen *SLC26A4,* que codifica la pendrina, una proteína transportadora de cloro-yoduro presente en la glándula tiroides y en la cóclea. Este defecto origina una organificación anormal en el tiroides y puede causar un bocio al nacer. La forma más habitual de presentación es como bocio eutiroideo e hipoacusia neurosensorial en etapas posteriores de la vida.

El **déficit de yodo** como causa de bocio congénito es infrecuente en los países desarrollados, pero persiste en áreas endémicas aisladas (v. cap. 567.3). Es más importante el hallazgo de que un déficit grave de yodo en las fases iniciales del embarazo puede causar lesiones neurológicas durante el desarrollo fetal, incluso en ausencia de bocio. El déficit de yodo puede producir hipotiroidismo materno y fetal combinado, lo que reduce la protección parcial de las hormonas tiroideas maternas transferidas.

Cuando el bocio es lobulado, asimétrico, de consistencia firme o de un tamaño inusualmente grande, debe incluirse en el diagnóstico diferencial el teratoma en el tiroides o en su proximidad (v. cap. 569).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

567.2 Bocio intratraqueal

Stephen A. Huang y Stephen H. LaFranchi

Una de las muchas localizaciones ectópicas del tejido tiroideo es dentro de la tráquea. El tiroides intraluminal se encuentra bajo la mucosa traqueal y con frecuencia se continúa con la glándula tiroides normal situada por fuera de la tráquea. El tejido tiroideo puede aumentar su tamaño hasta formar un bocio, tanto en la glándula de localización eutópica como en la ectópica. Cuando se produce obstrucción de la vía respiratoria asociada a bocio, debe determinarse si la obstrucción es extra o intratraqueal. Si las manifestaciones obstructivas son leves, la administración de L-tiroxina (levotiroxina) sódica generalmente reduce el tamaño del bocio. Cuando los síntomas son graves, está indicada la resección quirúrgica del bocio intratraqueal.

567.3 Bocio y cretinismo endémicos

Stephen A. Huang y Stephen H. LaFranchi

ETIOLOGÍA

La asociación entre déficit dietético de yodo y la prevalencia de bocio o cretinismo está bien demostrada. Un déficit moderado de yodo puede compensarse gracias a un aumento de la eficacia de la síntesis de hormona tiroidea. El yodo liberado en los tejidos es devuelto rápidamente a la glándula, que resintetiza de nuevo preferentemente triyodotironina (T_3) a una velocidad mayor de lo normal. Este aumento de la actividad se logra mediante una hipertrofia e hiperplasia compensadoras, que satisfacen las demandas tisulares de hormonas tiroideas. En las áreas geográficas donde el déficit de yodo es grave, puede producirse una descompensación e hipotiroidismo. Estimaciones recientes de la Organización Mundial de la Salud indican que casi dos mil millones de personas no realizan en este momento una ingesta adecuada de yodo, incluido un tercio de los niños en edad escolar. Por tanto, a pesar de los grandes progresos en el esfuerzo global de reducir la deficiencia de yodo, sigue siendo la principal causa de discapacidad intelectual prevenible a nivel mundial.

El agua de mar es rica en yodo y el contenido de yodo del pescado y el marisco es también alto. El bocio endémico es por tanto infrecuente en las poblaciones que viven en la costa. El yodo es insuficiente en el agua y en las comidas originarias de las áreas del Pacífico occidental y de los Grandes Lagos en Estados Unidos. El déficit de yodo dietético es incluso mayor en algunos valles alpinos, el Himalaya, los Andes, el Congo y las tierras altas de Papúa Nueva Guinea. En zonas como Estados Unidos, donde el yodo se proporciona mediante las comidas procedentes de otras áreas y la sal yodada, el bocio endémico ha desaparecido. La sal yodada en Estados Unidos contiene yoduro potásico (100 μg/g) y proporciona una profilaxis excelente. También se contribuye a este aporte de yodo con los yoduros empleados en la panadería, los colorantes con yodo y los antisépticos yodados empleados en la industria lechera. La ingesta diaria recomendada de yodo en los lactantes es la siguiente:

- Niños menores de 2 años: ≥100 μg/24 horas.
- Escolares: 100-299 μg/24 horas.
- Gestantes: 150 μg/24 horas.
- Durante la lactancia: ≥100 μg/24 horas.

Aunque la ingesta dietética de yodo en EE.UU. se considera adecuada de forma global, los informes más recientes de 2007-2010 de la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) describen una mediana de concentración urinaria de yodo en las mujeres norteamericanas no gestantes inferior a 150 μg/l. Esto indica una deficiencia leve de yodo y recuerda el riesgo de reaparición de la deficiencia de yodo en los países industrializados como consecuencia de una menor ingesta de sal. Es posible reducir estos riesgos mediante una monitorización continuada de la situación del yodo, el ajuste del grado de yodación de la sal y el aporte dirigido de suplementos en las poblaciones vulnerables (fomento de las vitaminas prenatales que contienen yodo).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Si el déficit de yodo es leve, el aumento de tamaño del tiroides no es detectable, excepto cuando hay un aumento de las demandas hormonales durante los períodos de rápido crecimiento, como en la adolescencia y durante el embarazo. En las regiones con déficit moderado de yodo, el bocio observado en los niños escolares puede desaparecer con la maduración y reaparecer durante el embarazo o la lactancia. Los bocios por déficit de yodo son más frecuentes en las niñas que en los niños. En las áreas donde el déficit es grave, como en las hiperendémicas tierras altas de Papúa Nueva Guinea, casi la mitad de la población tiene bocios de gran tamaño y el cretinismo endémico es frecuente (fig. 567-2).

Los niveles plasmáticos de T_4 suelen ser bajos en las personas con bocio endémico, aunque el hipotiroidismo clínico es infrecuente. Esto ocurre en Papúa Nueva Guinea, el Congo, el Himalaya y Sudamérica.

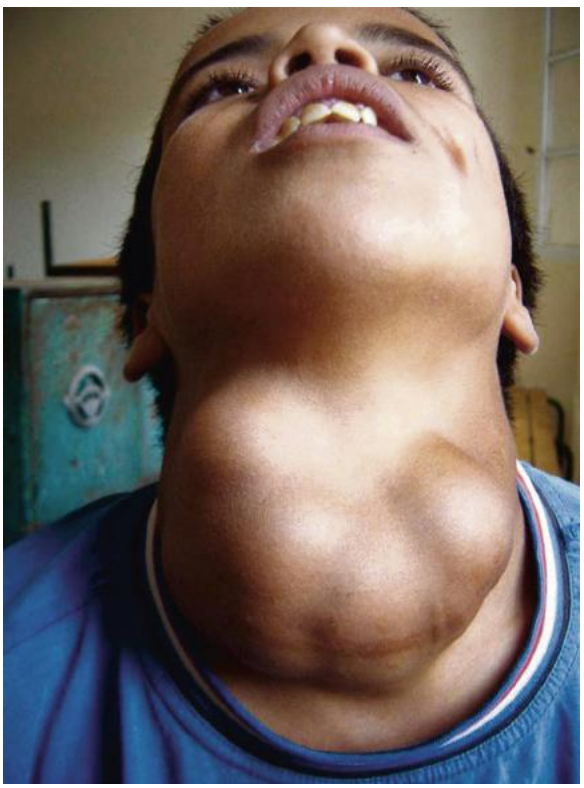

Figura 567-2 Un niño de 14 años con un bocio nodular grande fue visto en 2004, en una zona con déficit grave de yodo en el norte de Marruecos. Tenía compresión traqueal y esofágica y disfonía, probablemente por lesión de los nervios recurrentes. *(De Zimmernamm MB, Jooste PL, Pandav CS: Iodine-deficiency disorders,* Lancet *2008;372:1251-62.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bizhanova A, Kopp P: Minireview: the sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid, *Endocrinology* 150:1084-1090, 2009.

Bottcher Y, Eszlinger M, Tonjes A, et al: The genetics of euthyroid familial goiter. Trends in endocrinology and metabolism, *Trends Endocrinol Metab* 16:314-319, 2005.

Hashimoto H, Hashimoto K, Suehara N: Successful in utero treatment of fetal goitrous hypothyroidism: case report and review of the literature, *Fetal Diagn Ther* 21:360-365, 2006.

Koksal N, Akturk B, Saglan H, et al: Reference values for neonatal thyroid volumes in a moderately iodine-deficient area, *J Endocrinol Invest* 31:642-646, 2008.

Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, et al: Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism, *N Engl J Med* 358:1811-1818, 2008.

Remuzzi G, Garattni S: Elimination of iodine-deficiency disorders in Tibet, *Lancet* 371:1980-1981, 2008.

Teng W, Shan Z, Teng X, et al: Effect of iodine intake on thyroid diseases in China, *N Engl J Med* 354:2782-2893, 2006.

Zimmernamm MB, Jooste PL, Pandav CS: Iodine-deficiency disorders, *Lancet* 372:1251-1262, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A pesar de los bajos niveles plasmáticos de T_4, las concentraciones plasmáticas de TSH suelen ser normales o mostrar sólo un aumento moderado. En estos pacientes los niveles circulantes de T_3 están elevados. Además, los niveles de T_3 están también elevados en los pacientes con niveles normales de T_4, lo que indica una secreción preferente de T_3 por el tiroides en esta enfermedad y el aumento adaptativo de la conversión periférica de T_4 a T_3.

El **cretinismo endémico** es la consecuencia más grave del déficit de yodo; se produce sólo en asociación geográfica con el bocio endémico. El término *cretinismo endémico* incluye dos síndromes diferentes, pero que se solapan: un **tipo neurológico** y un **tipo mixedematoso.** La incidencia de los dos tipos varía entre las diferentes poblaciones. En Papúa Nueva Guinea se presenta casi exclusivamente el tipo neurológico, mientras que en el Congo predomina el tipo mixedematoso. Ambos tipos se encuentran en todas las áreas endémicas y algunos individuos tienen características intermedias o mixtas.

El **síndrome neurológico** se caracteriza por discapacidad intelectual, sordomudez, alteraciones en la bipedestación y la marcha, y signos piramidales, como el clonus del pie, signo de Babinski e hiperreflexia rotuliana. Las personas afectadas tienen bocio, pero eutiroideo, tienen un desarrollo puberal y una talla adulta normales, y tienen escasa o nula alteración de la función tiroidea. Las personas con el **síndrome mixedematoso** también tienen discapacidad intelectual e hipoacusia, y síntomas neurológicos, pero, a diferencia del tipo neurológico, presentan retraso del desarrollo sexual y del crecimiento, mixedema y ausencia de bocio; los niveles plasmáticos de T_4 son bajos y los niveles de TSH están muy elevados. El retraso de la maduración ósea puede extenderse hasta la 3.ª década o más. La exploración ecográfica muestra atrofia tiroidea.

PATOGENIA

La patogenia del **síndrome neurológico** se ha atribuido al déficit de yodo y a la hipotiroxinemia durante el embarazo, lo que produciría hipotiroidismo fetal y posnatal. Aunque algunos investigadores han atribuido el daño cerebral a un efecto directo del déficit de yodo elemental en el feto, la mayoría cree que los síntomas neurológicos se deben a la hipotiroxinemia fetal y materna combinadas. Existen pruebas de la presencia de receptores de hormona tiroidea en el cerebro fetal tan pronto como a las 7 semanas de gestación. Aunque la glándula tiroides fetal no comienza a producir cantidades significativas de hormona tiroidea hasta la mitad de la gestación, hay T_4 medible en el líquido celómico a las 6 semanas, casi seguro de origen materno. Estas líneas de evidencia apoyan el papel de las hormonas tiroideas maternas en el desarrollo del cerebro fetal durante el primer trimestre. Además, hay pruebas del paso transplacentario de hormona tiroidea materna hacia el feto, que normalmente alivia los efectos del hipotiroidismo fetal en el sistema nervioso en desarrollo en la segunda mitad del embarazo. Por tanto, el déficit materno de yodo afecta al desarrollo cerebral tanto en el primer trimestre como a lo largo del resto del embarazo. La ingesta de yodo después del nacimiento suele ser suficiente para una función tiroidea normal o mínimamente alterada.

La patogenia del **síndrome mixedematoso** que produce una atrofia tiroidea es más desconcertante. La búsqueda de factores ambientales adicionales que podrían inducir un hipotiroidismo posnatal continuo ha implicado al déficit de selenio, a los alimentos bociógenos, a los tiocianatos y a *Yersinia* (tabla 567-1). Los estudios en China occidental sugieren que la autoinmunidad tiroidea podría tener un papel. Se encontró que los niños con cretinismo mixedematoso con atrofia tiroidea, pero no los niños con cretinismo eutiroideo, tenían inmunoglobulinas bloqueantes del crecimiento tiroideo similares a las encontradas en los lactantes con hipotiroidismo congénito esporádico. Otros se muestran escépticos respecto al papel de las inmunoglobulinas bloqueantes del crecimiento tiroideo para explicar estos hallazgos.

TRATAMIENTO

En muchos países en vías de desarrollo, la administración de una única inyección intramuscular de aceite de semilla de amapola yodado a las mujeres previene el déficit de yodo para los futuros embarazos durante aproximadamente 5 años. Esta forma de tratamiento administrada a los niños menores de 4 años con cretinismo mixedematoso produce un estado eutiroideo en 5 meses. Los niños mayores responden mal y los adultos nada a las inyecciones de aceite yodado, lo que indica una incapacidad de la glándula tiroides para sintetizar la hormona; estos pacientes requieren tratamiento con T_4. Mediante los esfuerzos de la Organización Mundial de la Salud y su programa de yodación universal de la sal, el número de hogares que tienen acceso a una sal bien yodada ha aumentado a nivel mundial de menos del 10% en 1990 a un 70% en 2012. En la provincia china de Xinjiang, donde los métodos habituales de suplementos yodados han fracasado, la yodación del agua de riego ha aumentado los niveles de yodo en el suelo, en los animales y en los seres humanos. En otros países, la sal yodada en los programas de alimentación escolar aporta a los niños las necesidades dietéticas de yodo. Todavía existen por todo el mundo obstáculos políticos, económicos y prácticos que han limitado la penetración de la comida yodada en las dietas habituales.

Tabla 567-1 Bociógenos y sus mecanismos

BOCIÓGENO	MECANISMO
ALIMENTOS	
Yuca, frijoles, semillas de lino, sorgo, batata	Contienen glucósidos cianogénicos que se metabolizan a tiocianatos, que compiten con el yodo por su captación por el tiroides
Verduras crucíferas, como repollo, col rizada, coliflor, brócoli, nabos y colza	Contienen glucosinolatos; sus metabolitos compiten con el yodo por su captación por el tiroides
Soja, mijo	Los flavonoides alteran la función de la peroxidasa
CONTAMINANTES INDUSTRIALES	
Perclorato	Inhibidor competitivo del simportador sodio-yoduro, disminuye el transporte de yodo hacia el interior del tiroides
Otros (p. ej., bisulfuros del procesamiento del carbón)	Reducen la captación tiroidea de yodo
Tabaquismo	Es un importante bociógeno; el tabaco durante la lactancia se asocia con concentraciones reducidas de yodo en la leche materna; las altas concentraciones de tiocianatos debidas al tabaco podrían competir con el yodo por el transporte activo dentro del epitelio secretor de la mama
NUTRIENTES	
Déficit de selenio	La acumulación de peróxidos puede dañar el tiroides, y el déficit de desyodasa altera la activación de hormonas tiroideas
Déficit de hierro	Reduce la actividad tioperoxidasa hemodependiente en el tiroides y podría disminuir la eficacia de la profilaxis con yodo
Déficit de vitamina A	Incrementa la estimulación de TSH y el bocio porque disminuye la supresión del gen de la TSH-β mediada por vitamina A

TSH, tirotropina.
De Zimmernamm MB, Jooste PL, Pandav CS: Iodine-deficiency disorders, Lancet *2008;372:1251-262. Tabla 1.*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

567.4 Bocio adquirido

Stephen A. Huang y Stephen H. LaFranchi

La mayoría de los bocios adquiridos son esporádicos y se desarrollan por varias causas; los pacientes son generalmente eutiroideos, pero pueden ser hipotiroideos o hipertiroideos. La causa más frecuente de bocio adquirido es la tiroiditis linfocitaria (v. cap. 566). Una causa infrecuente en niños es la tiroiditis subaguda dolorosa (enfermedad de De Quervain) (v. cap. 566). Causas adicionales son la ingestión excesiva de yoduros y algunos fármacos, como la amiodarona y el litio. Los

booksmedicos.org

Bibliografía

Benmiloud M, Chaouki ML, Gutekunst R, et al: Oral iodized oil for correcting iodine deficiency: optimal dosing and outcome indicator selection, *J Clin Endocrinol Metab* 79:20-24, 1994.

Boyages SC, Halpern JP, Maberly GF, et al: A comparative study of neurological and myxedematous endemic cretinism in western China, *J Clin Endocrinol Metab* 67:1262-1271, 1988.

DeLange F: Iodine deficiency as a cause of brain damage, *Postgrad Med J* 77:217-220, 2001.

Fuse Y, Saito N, Tsuchiya T, et al: Smaller thyroid gland volume with high urinary iodine excretion in Japanese schoolchildren: normative reference values in an iodine-sufficient area and comparison with the WHO/ICCIDD reference, *Thyroid* 17:145-155, 2007.

Maberly GF, Haxton DP, van der Haar F: Iodine deficiency: consequences and progress toward elimination, *Food Nutr Bull* 24(Suppl):S91-S98, 2003.

Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB: Global iodine nutrition: where do we stand in 2013? *Thyroid* 23:523-528, 2013.

Remuzzi G, Garattini S: Elimination of iodine-deficiency disorders in Tibet, *Lancet* 371:1980-1981, 2008.

World Health Organization: United Nations Children's Fund, and International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders: *Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination*, Geneva, 2001, World Health Organization.

Zimmermann MB: Iodine deficiency, *Endocr Rev* 30:376-408, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

defectos bioquímicos intrínsecos en la síntesis de hormona tiroidea están casi siempre asociados a bocio; la tiromegalia por defectos más leves se presenta más tarde en la infancia. La presentación del trastorno en hermanos, el debut en edades tempranas y la posible asociación con hipotiroidismo (hipotiroidismo con bocio) son pistas relevantes en el diagnóstico.

BOCIO POR YODUROS

Un pequeño porcentaje de pacientes tratados con preparaciones de yoduro durante períodos prolongados de tiempo adquiere bocio. Los yoduros se incluyen con frecuencia en los fármacos para la tos por su efecto expectorante y en mezclas patentadas para el tratamiento del asma. El bocio secundario a la administración de yoduro tiene consistencia firme, el aumento de tamaño es difuso y en algunos casos puede desarrollarse hipotiroidismo. En las personas normales, la administración aguda de dosis altas de yoduro inhibe la organificación del yodo y la síntesis de hormona tiroidea (efecto de Wolff-Chaikoff). Este efecto dura poco y no produce un hipotiroidismo permanente. Cuando la administración de yoduro persiste, un mecanismo de autorregulación limita en las personas normales la captación de yoduro y permite disminuir el nivel de yoduro en el tiroides y que la organificación se produzca con normalidad. En los pacientes con bocio inducido por yoduro, este mecanismo de escape no se produce debido a una alteración subyacente en la biosíntesis de la hormona tiroidea. Las personas más susceptibles al desarrollo de bocio por yoduros son aquellas con tiroiditis linfocitaria o con un defecto congénito subclínico en la síntesis de hormona tiroidea y aquellos sometidos a una tiroidectomía parcial.

El **carbonato de litio,** que se usa para tratar el trastorno bipolar, también produce bocio e hipotiroidismo leve. El litio disminuye la síntesis y liberación de T_3 y T_4; el mecanismo de producción del bocio o del hipotiroidismo es similar al descrito antes para el bocio por yoduros. El litio y el yoduro también actúan de forma sinérgica para producir bocio; su uso combinado debe evitarse.

La **amiodarona,** un fármaco empleado para tratar las arritmias cardíacas, puede causar disfunción tiroidea con bocio porque es rica en yodo. También es un potente inhibidor de la 5′-desyodasa, por lo que impide la conversión de T_4 a T_3. Puede provocar hipotiroidismo, sobre todo en los pacientes con una enfermedad autoinmune subyacente; en otros pacientes puede producir tirotoxicosis por una tiroiditis transitoria o por el efecto Jod-Basedow.

BOCIO SIMPLE (BOCIO COLOIDE)

Algunos niños con bocio eutiroideo tienen bocios simples, un trastorno de causa desconocida no asociado con hipotiroidismo o hipertiroidismo y no causado por inflamación ni neoplasia. El trastorno predomina en las niñas y tiene un pico de incidencia antes y durante los años puberales. El examen histológico del tiroides es normal o muestra tamaños foliculares variables, un coloide denso y un epitelio aplanado. El bocio puede ser pequeño o de gran tamaño. Tiene consistencia firme en la mitad de los pacientes y, en ocasiones, es asimétrico o nodular. Los niveles de TSH son normales o bajos, las gammagrafías son normales y no existen anticuerpos tiroideos. El diagnóstico diferencial con una tiroiditis linfocitaria puede no ser posible sin una biopsia, pero ésta habitualmente no está indicada. El tratamiento con hormona tiroidea puede ayudar a prevenir la progresión a bocio multinodular de gran tamaño, aunque es difícil separar los efectos del tratamiento de la historia natural, que implica la reducción del tamaño del bocio. Los pacientes deben ser reevaluados de forma periódica porque algunos tienen una tiroiditis linfocitaria con anticuerpos negativos y por tanto tienen riesgo de sufrir alteraciones de la función tiroidea (v. cap. 566).

BOCIO MULTINODULAR

De forma excepcional se encuentra un bocio de consistencia firme con una superficie lobulada y nódulos palpables únicos o múltiples. Pueden existir áreas de cambios quísticos, hemorragia y fibrosis. La incidencia de este trastorno ha disminuido mucho con el uso de sal enriquecida con yodo. Se cree que la causa es un estímulo bociógeno leve que actúa durante mucho tiempo. La exploración ecográfica puede mostrar múltiples nódulos que son no funcionantes en la gammagrafía. Los estudios tiroideos suelen ser normales. Algunos niños con tiroiditis linfocitaria crónica desarrollan un bocio multinodular; la TSH puede estar elevada y pueden existir anticuerpos tiroideos.

Los niños pueden desarrollar un bocio tóxico multinodular, que se caracteriza por supresión de la TSH e hipertiroidismo. El trastorno se presenta en los niños con **síndrome de McCune-Albright** (que habitualmente produce hipertiroidismo) con **mutaciones activadoras del receptor de TSH,** y se ha descrito en tres niños (incluidos dos hermanos) con anomalías digitales y enfermedad quística renal. Si los nódulos hipofuncionantes en un bocio multinodular crecen hasta alcanzar un tamaño significativo (1 cm o más), se debería plantear una punción-aspiración con aguja fina para descartar malignidad (v. cap. 569).

BOCIO TÓXICO (HIPERTIROIDISMO)

Véase el capítulo 568.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **568**

Hipertiroidismo

Stephen A. Huang y Stephen H. LaFranchi

El hipertiroidismo está producido por una secreción excesiva de hormona tiroidea durante la infancia; salvo pocas excepciones, se debe a una enfermedad de Graves (tabla 568-1). La **enfermedad de Graves** es un trastorno autoinmune; la producción de inmunoglobulina estimulante del tiroides, que se liga a un **receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSH)** acoplado a proteína G y lo activa, produce un bocio tóxico difuso. Otras causas de hipertiroidismo son mutaciones con ganancia de función en la línea germinal del **receptor de TSH**, que han sido descritas tanto en los casos familiares (autosómicos dominantes) como en los esporádicos de hipertiroidismo no autoinmune. Estos pacientes, cuya enfermedad puede aparecer en el período neonatal o en la infancia avanzada, presentan hiperplasia tiroidea con bocio y niveles suprimidos de TSH. Se han identificado diferentes mutaciones activadoras en algunos casos de adenomas tiroideos. El hipertiroidismo se produce en algunos pacientes con **síndrome de McCune-Albright** debido a una mutación activadora de la subunidad α de la proteína G; estos pacientes suelen tener un bocio multinodular. Otras causas infrecuentes de tirotoxicosis que se han observado en los niños son la tiroiditis esporádica indolora, la tiroiditis subaguda dolorosa, el bocio tóxico uninodular (enfermedad de Plummer), la tiroiditis aguda supurada, la tirotoxicosis facticia, los adenomas secretores de TSH y el carcinoma tiroideo hiperfuncionante.

La supresión de la TSH plasmática indica que el hipertiroidismo no es de origen hipofisario. El hipertiroidismo causado por una secreción inadecuada de tirotropina es infrecuente y, en la mayoría de los casos, está causado por mutaciones dominantes negativas en el receptor de hormona tiroidea y por la falta de respuesta hipofisaria a la hormona tiroidea. Los tumores hipofisarios secretores de TSH son extremadamente infrecuentes en la población pediátrica. En los lactantes nacidos de madres con enfermedad de Graves, el hipertiroidismo es casi siempre un fenómeno transitorio; la enfermedad de Graves clásica durante el período neonatal es infrecuente. El coriocarcinoma, la mola hidatiforme y el estruma ovárico han causado hipertiroidismo en adultos, pero no se han descrito como causas de hipertiroidismo infantil.

Hay estudios que han evaluado la salud y la calidad de vida de los individuos con hipertiroidismo subclínico (p. ej., TSH <0,1 mU/l), pero que presentan unas concentraciones de tiroxina sérica [T_4] y triyodotironina [T_3] normales) o de aquellos eutiroideos que reciben medicación antitiroidea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Akcurin S, Turkkahraman D, Tysoe C, et al: A family with a novel TSH receptor activating germline mutation (p. Ala485Val), *Eur J Pediatr* 167:1231-1237, 2008.

Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L: Major role of genes in the etiology of simple goiter in females: A population-based twin study, *J Clin Endocrinol Metab* 84:3071-3075, 1999.

Daneman D, Davy T, Mancer K, et al: Association of multinodular goiter, cystic renal disease, and digital anomalies, *J Pediatr* 107:270-272, 1985.

De Vries L, Bulvik S, Phillip M: Chronic autoimmune thyriditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up, *Arch Dis Child* 94:33-37, 2009.

Feuillan PP, Shawker T, Rose SR, et al: Thyroid abnormalities in the McCune-Albright syndrome: Ultrasonography and hormonal studies, *J Clin Endocrinol Metab* 71:1596-1601, 1990.

Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, et al: Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study, *Pediatrics* 122:e670-e674, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 568-1 Causas de hipertiroidismo

CAUSAS DE HIPERTIROIDISMO	CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS	INCIDENCIA
ESTIMULANTES DEL TIROIDES CIRCULANTES		
Enfermedad de Graves	Inmunoglobulinas estimulantes del tiroides	Común
Enfermedad de Graves neonatal	Inmunoglobulinas estimulantes del tiroides	Infrecuente
Tumor secretor de tirotropina	Adenoma hipofisario	Muy infrecuente
Coriocarcinoma	Secreción de gonadotropina coriónica humana, que estimula al receptor de la hormona estimuladora del tiroides	Infrecuente
AUTONOMÍA TIROIDEA		
Bocio multinodular tóxico	Mutaciones activadoras del receptor de tirotropina o de la proteína G	Común
Adenoma tóxico solitario	Mutaciones activadoras del receptor de tirotropina o de la proteína G	Común
Hipertiroidismo congénito	Mutaciones activadoras del receptor de tirotropina	Muy infrecuente
Hipertiroidismo inducido por yodo (fenómeno de Jod-Basedow)	Desconocidas; el exceso de yodo provoca una producción no regulada de la hormona tiroidea	Poco frecuente en EE.UU. y otras zonas con suficiencia de yodo
DESTRUCCIÓN DE FOLÍCULOS TIROIDEOS (TIROIDITIS)		
Tiroiditis subaguda dolorosa	Probable infección viral	Poco frecuente
Tiroiditis esporádica indolora (o tiroiditis posparto)	Autoinmune	Común
Tiroiditis inducida por amiodarona	Efecto tóxico directo del fármaco	Poco frecuente
Tiroiditis aguda (infecciosa)	Infección tiroidea (bacteriana, fúngica, etc.) y liberación de hormona preformada	Poco frecuente
HORMONA TIROIDEA EXÓGENA		
Iatrogénica	Sobretratamiento con hormona tiroidea	Común
Facticia	Ingestión excesiva de hormona tiroidea	Infrecuente
Tirotoxicosis por hamburguesas	Glándula tiroidea incluida en carne picada de vacuno	Probablemente infrecuente
TEJIDO TIROIDEO ECTÓPICO		
Estruma ovárico	Teratoma ovárico con tejido tiroideo	Infrecuente
Cáncer tiroideo folicular metastásico	Masa tumoral de gran tamaño capaz de secretar hormona tiroidea de forma autónoma	Infrecuente
Resistencia hipofisaria a la hormona tiroidea	Mutación del receptor β de la hormona tiroidea	Infrecuente

Adaptada de Cooper DS: Hyperthyroidism, Lancet *2003;362:459-68.*

Estos estudios indican que el hipertiroidismo subclínico conlleva un riesgo incrementado de fibrilación auricular en etapas tardías de la vida, pero no se han encontrado riesgos similares en la población pediátrica general. Parece no haber diferencias en la calidad de vida a largo plazo entre los pacientes hipertiroideos tratados con medicación antitiroidea, con ablación con radioyodo o con cirugía. La calidad de vida estaba disminuida en los tres casos con respecto a los controles sanos (v. cap. 568.1).

568.1 Enfermedad de Graves

Stephen A. Huang y Stephen H. LaFranchi

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Graves se presenta en alrededor del 0,02% de los niños (1:5.000). Tiene un pico de incidencia a los 11-15 años de edad; es cinco veces más frecuente en mujeres. La mayoría de los niños con enfermedad de Graves tiene antecedentes familiares de algún tipo de enfermedad tiroidea autoinmune. En Japón, la enfermedad de Graves familiar, definida como su aparición en un familiar de primer grado, se produce en el 2-3% de los casos.

ETIOLOGÍA

El aumento de tamaño del timo, la esplenomegalia, las adenopatías, la infiltración de la glándula tiroides y los tejidos retroorbitarios con linfocitos y células plasmáticas, y la linfocitosis periférica son hallazgos bien establecidos en la enfermedad de Graves. En la glándula tiroides predominan las células T colaboradoras ($CD4^+$) en agregados linfoides densos; en las áreas con menor densidad celular predominan las células T citotóxicas ($CD8^+$). El porcentaje de linfocitos B activados que infiltran el tiroides es más alto que en la sangre periférica. Se ha propuesto que un fallo de las células T supresoras permite la expresión de las células T colaboradoras, sensibilizadas ante el antígeno TSH, que interacciona con las células B. Estas células se diferencian a células plasmáticas que producen anticuerpos estimuladores del receptor de tirotropina (AcTRS). Los AcTRS se unen al receptor de TSH y estimulan el adenosina monofosfato cíclico, lo que produce hiperplasia tiroidea y la sobreproducción descontrolada de hormona tiroidea. Además de los AcTRS, se pueden producir también anticuerpos bloqueantes del receptor de tirotropina (AcTRB), que se unen al receptor de TSH, pero no lo activan y la evolución clínica de la enfermedad habitualmente se correlaciona con la proporción que existe de ambos anticuerpos.

La oftalmopatía que se produce en la enfermedad de Graves parece estar causada por anticuerpos contra antígenos compartidos por la glándula tiroides y la musculatura ocular. Se han identificado receptores de TSH en los adipocitos retroorbitarios y podrían representar la diana para los anticuerpos. Los anticuerpos que se unen a los músculos extraoculares y a los fibroblastos orbitarios estimulan la síntesis de glucosaminoglucanos por los fibroblastos orbitarios y producen efectos citotóxicos sobre las células musculares.

booksmedicos.org

En la raza blanca, la enfermedad de Graves se asocia con el antígeno leucocitario humano (HLA) B8 y el HLA-DR3; este último conlleva un riesgo siete veces mayor de enfermedad de Graves. La enfermedad de Graves se asocia también con otros trastornos relacionados con el HLA-D3, como la enfermedad de Addison, la diabetes mellitus tipo 1, la miastenia gravis y la enfermedad celíaca. El lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el vitíligo, la púrpura trombocitopénica idiopática y la anemia perniciosa se han descrito en los niños con enfermedad de Graves. En las agrupaciones de casos familiares, las enfermedades asociadas con mayor frecuencia son la tiroiditis linfocitaria y el hipotiroidismo autoinmune. En niños japoneses, la enfermedad de Graves se asocia con distintos haplotipos HLA: HLA-DRB1*0405 y HLA-DQB1*0401. En la población china la región RNASET2-FGFR1OP-CCR6 en 6q27 y una región intergénica en 4p14 son importantes loci de sensibilidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Alrededor del 5% de los pacientes con hipertiroidismo tiene <15 años; el pico de incidencia en estos niños se produce durante la adolescencia. Aunque es poco frecuente, la enfermedad de Graves se ha descrito en niños entre 6 semanas y 2 años de edad nacidos de madres sin antecedentes de hipertiroidismo. La incidencia es unas cinco veces mayor en niñas que en niños.

La evolución clínica en los niños es muy variable, pero no suele ser tan fulminante como en muchos adultos (tabla 568-2). Los síntomas se desarrollan de forma progresiva; el intervalo habitual que transcurre entre el inicio y el diagnóstico es de 6-12 meses y puede ser más largo en los niños prepuberales que en los adolescentes. Los signos más precoces en los niños pueden ser los trastornos emocionales acompañados de hiperactividad motora. Los niños se vuelven irritables y excitables, y lloran con facilidad por la labilidad emocional. Presentan agitación durante el sueño y tienden a quitarse la colcha a patadas. Su rendimiento escolar se resiente por los lapsos cortos de atención y el sueño de mala calidad. Se puede observar temblor en los dedos si extienden el brazo. Puede haber un apetito voraz combinado con pérdida o nulo aumento de peso. Las medidas de talla recientes podrían mostrar una aceleración de la velocidad de crecimiento.

El tamaño de la glándula tiroides es variable; el aumento puede ser tan ligero que no se detecta en un inicio, pero en la exploración cuidadosa se encuentra un bocio difuso, blando y con una superficie lisa en casi todos los pacientes. El exoftalmos es evidente en la mayoría de los pacientes, pero por lo general es leve. Puede haber retracción del párpado superior cuando el ojo mira hacia abajo, alteraciones de la convergencia, retracción del párpado superior y un parpadeo infrecuente (figs. 568-1 y 568-2). Las manifestaciones oculares pueden producir dolor, eritema palpebral, quemosis, disminución de la función de la musculatura extraocular y disminución de la agudeza visual (por afectación corneal o del nervio óptico). La piel es lisa, con rubor y sudoración excesiva. La debilidad muscular es infrecuente, pero puede ser lo suficientemente grave como para producir torpeza motora. La taquicardia, las palpitaciones, la disnea, la cardiomegalia y la insuficiencia cardíaca causan molestias, pero pocas veces amenazan la vida del paciente. La fibrilación auricular es una complicación excepcional. La insuficiencia mitral, probablemente como consecuencia de la disfunción de los músculos papilares, es la causa del soplo sistólico apical presente en algunos pacientes. La presión arterial sistólica y la presión del pulso están aumentadas. Los reflejos son vivos, especialmente la fase de retorno del reflejo aquíleo. Muchos de los hallazgos en la enfermedad de Graves son secundarios a la hiperactividad del sistema nervioso simpático.

La **crisis o tormenta tiroidea** es una forma de hipertiroidismo que se manifiesta con un trastorno bioquímico grave de inicio agudo, hipertermia, taquicardia, insuficiencia cardíaca e inquietud. Puede existir una progresión rápida hacia el delirio, el coma y la muerte. Las causas precipitantes pueden ser los traumatismos, las infecciones, el tratamiento con yodo radiactivo o las intervenciones quirúrgicas. El **hipertiroidismo apático o enmascarado** es otra variedad de hipertiroidismo que se caracteriza por indiferencia, apatía y caquexia extremas. También se puede presentar una combinación de las dos formas. Estos complejos sintomáticos son infrecuentes en los niños.

Tabla 568-2 Principales síntomas y signos del hipertiroidismo y de la enfermedad de Graves y trastornos asociados con la enfermedad de Graves

MANIFESTACIONES DEL HIPERTIROIDISMO
Síntomas
Hiperactividad, irritabilidad, alteraciones del humor, insomnio, ansiedad, escasa concentración
Intolerancia al calor, aumento de la sudoración
Palpitaciones
Astenia, debilidad
Disnea
Pérdida de peso con aumento del apetito (ganancia de peso en un 10% de los pacientes)
Prurito
Aumento de la frecuencia de las deposiciones
Sed y poliuria
Oligomenorrea o amenorrea
Signos
Taquicardia sinusal, fibrilación auricular (infrecuente en niños), taquicardia supraventricular
Temblor fino, hipercinesia, hiperreflexia
Piel caliente, húmeda
Eritema palmar, onicólisis
Alopecia o reducción de la densidad del cabello
Osteoporosis
Debilidad muscular y adelgazamiento
Insuficiencia cardíaca con alto gasto
Corea
Parálisis periódica (hipopotasémica) (sobre todo en varones asiáticos)
Psicosis (infrecuente)
MANIFESTACIONES DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES
Bocio difuso
Oftalmopatía
Sensación de cuerpo extraño y molestias en los ojos
Presión o dolor retrobulbar
Retracción palpebral
Edema periorbitario, quemosis, inyección esclerótica o conjuntival
Exoftalmos (proptosis)
Disfunción de los músculos extraoculares
Queratitis por exposición
Neuropatía óptica
Dermopatía localizada (infrecuente en niños)
Hiperplasia linfoide
Acropaquias tiroideas (infrecuentes en niños)
TRASTORNOS ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE GRAVES
Diabetes mellitus tipo 1
Enfermedad de Addison
Vitíligo
Anemia perniciosa
Alopecia areata
Miastenia grave
Enfermedad celíaca

Adaptada de Weetman AP: Graves disease, N Engl J Med *343:1236-1248, 2000.*

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los niveles de TSH se suprimen por debajo de los normales. Los niveles plasmáticos de T_4, T_3, T_4 libre y T_3 libre están típicamente elevados. En algunos pacientes, los niveles de T_3 pueden estar más elevados que los de T_4. Los anticuerpos antitiroideos, incluidos los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, con frecuencia están presentes. La mayoría de los pacientes con enfermedad de Graves de reciente diagnóstico tiene AcTRS detectables; los dos métodos para medir los AcTRS son la inmunoglobulina estimuladora del tiroides y la inmunoglobulina inhibidora de la unión de tirotropina. Las determinaciones de inmunoglobulina estimuladora del tiroides o de inmunoglobulina inhibidora de la unión de tirotropina son útiles para confirmar el diagnóstico de enfermedad de Graves. Los niños que experimentan una aceleración del crecimiento pueden tener también una aceleración de la maduración ósea. La densidad ósea puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 568-1 Adolescente de 15 años con enfermedad de Graves clásica. El cuadro clínico incluye bocio y exoftalmos. Fue tratada con fármacos antitiroideos, a los que tuvo buena respuesta.

Figura 568-2 Retracción de los párpados superiores en la posición primaria de la mirada (signo de Dalrymple). *(De Kanski JJ:* Systemic diseases and the eye: signs and differential diagnosis, *Londres, 2001, Mosby.)*

estar reducida en el diagnóstico, pero vuelve a la normalidad con el tratamiento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico pocas veces es difícil una vez que se considera el hipertiroidismo. Los niveles elevados de T_4 o T_4 libre y de T_3 asociados con niveles suprimidos de TSH son habitualmente diagnósticos (v. tabla 568-1). La combinación de un bocio difuso y un hipertiroidismo prolongado se debe casi siempre a una enfermedad de Graves y la presencia de los cambios oculares o cutáneos característicos es diagnóstica. Este diagnóstico se puede confirmar por el aumento de los AcTRS.

El resto de las causas de hipertiroidismo son infrecuentes. En los infrecuentes casos en los que la valoración clínica no permite diferenciar un hipertiroidismo de Graves de una tiroiditis esporádica indolora se puede medir la captación de radioyodo I^{123} y usarla para determinar si los tratamientos antitiroideos son adecuados. Si se palpa un nódulo tiroideo definido, se debería realizar una gammagrafía con I^{123} para descartar un posible nódulo tiroideo funcionante. Algunos niños con un bocio tóxico multinodular pueden tener una mutación activadora del receptor de TSH o un síndrome de McCune-Albright. Si existe pubertad precoz, displasia poliostótica fibrosa o pigmentación café con leche, es probable que se trate del trastorno tiroideo autónomo del síndrome de McCune-Albright. Los pacientes con resistencia generalizada a la hormona tiroidea tienen niveles elevados de T_4 y T_3 libre, pero los niveles de TSH están inapropiadamente elevados o son normales. Deben diferenciarse de los pacientes con tumores hipofisarios secretores de TSH, que tienen niveles plasmáticos elevados de la subunidad α de la TSH. La mayor parte de las otras causas de hipertiroxinemia es infrecuente, pero puede dar lugar a un diagnóstico erróneo. Los pacientes con niveles elevados de globulina transportadora de T_4 o con hipertiroxinemia disalbuminémica familiar tienen unos niveles normales de T_4 libre y de TSH. Unos pocos pacientes con mutaciones de *SLC16A2* (que codifica el transportador de la hormona tiroidea MCT8) o *THRA* (que codifica el receptor α de la hormona tiroidea) pueden debutar con una concentración sérica de T_3 alta y un nivel de TSH normal o alto, pero con una concentración de T_4 sérica baja.

Cuando la hipertiroxinemia está causada por una **hormona tiroidea exógena (tirotoxicosis facticia),** los niveles de T_4 libre y de TSH son los mismos que en la enfermedad de Graves, pero a diferencia de lo que sucede en el hipertiroidismo de Graves, el nivel de la tiroglobulina sérica es muy bajo, el tamaño tiroideo es pequeño y la captación de radioyodo I^{123} se suprime.

TRATAMIENTO

La mayoría de los pediatras endocrinólogos recomienda un tratamiento médico inicial con fármacos antitiroideos más que con yodo radiactivo o con tiroidectomía subtotal, aunque el yodo radiactivo cada vez se emplea más como tratamiento inicial en niños >10 años. Todas las opciones terapéuticas tienen ventajas e inconvenientes (tabla 568-3). Los dos fármacos antitiroideos más empleados históricamente son el propiltiouracilo y el metimazol. Ambos compuestos inhiben la incorporación del yoduro inorgánico captado a los compuestos orgánicos. Sin embargo, existen diferencias importantes entre los dos fármacos. El metimazol es al menos 10 veces más potente que el propiltiouracilo en función de su peso y tiene una vida media plasmática mucho más larga (6-8 h frente a 0,5 h); el propiltiouracilo se suele administrar tres veces al día, pero el metimazol se puede tomar una vez al día. A diferencia del metimazol, el propiltiouracilo se une fuertemente a las proteínas y tiene una menor capacidad para atravesar la placenta y pasar a la leche materna; en teoría, el propiltiouracilo es el fármaco preferido durante el embarazo y la lactancia. Debido a que se han descrito casos de **enfermedad hepática grave** en pacientes tratados con **propiltiouracilo,** algunos de ellos precisando trasplante hepático o sufriendo un desenlace potencialmente mortal, el consenso es **usar sólo metimazol** para el tratamiento de niños con enfermedad de Graves.

Pueden producirse reacciones adversas con los fármacos antitiroideos; la mayoría son leves, pero algunas pueden amenazar la vida. Los efectos adversos leves se producen en alrededor del 10-20% de los niños, y efectos adversos más graves aparecen en el 2-5%. Las reacciones son impredecibles y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. La granulocitopenia transitoria (<2.000/mm^3) es frecuente, asintomática y no implica agranulocitosis, y no suele ser una razón para interrumpir el tratamiento. Los exantemas urticariales transitorios son frecuentes. Pueden tratarse con un período corto sin tratamiento y después reiniciando el fármaco antitiroideo. Las reacciones más graves son producidas por hipersensibilidad e incluyen la agranulocitosis (0,1-0,5%), la hepatitis (0,2-1%), el síndrome poliartrítico tipo lupus, la glomerulonefritis y la vasculitis positiva para anticuerpos antineutrófilo citoplasmáticos que afecta a la piel y otros órganos. La **enfermedad hepática grave,** incluyendo el fallo hepático que requiere trasplante, ha sido descrita **exclusivamente con propiltiouracilo.** El trastorno hepático más frecuentemente asociado con el metimazol es la ictericia colestática, que revierte cuando se suspende el fármaco. Los pacientes con efectos adversos graves deberían tratarse con yodo radiactivo o con tiroidectomía. En algunos casos infrecuentes de hipertiroidismo grave en los que no se puede emplear metimazol, se puede ofrecer un ciclo

booksmedicos.org

Tabla 568-3 Opciones terapéuticas para el hipertiroidismo causado por la enfermedad de Graves

TRATAMIENTO	VENTAJAS	INCONVENIENTES	COMENTARIOS
Fármacos antitiroideos	No invasivos Menor coste inicial Bajo riesgo de hipotiroidismo permanente Posibles remisiones	Tasa de curación 30-80% (promedio 40-50%) Reacciones farmacológicas adversas Requiere un buen cumplimiento terapéutico	Tratamiento de elección en niños, adolescentes y en el embarazo Tratamiento inicial en casos graves o como preparación preoperatoria
Yodo radiactivo (I^{131})	Curación del hipertiroidismo Tratamiento más rentable	El hipotiroidismo permanente es casi inevitable Puede empeorar la oftalmopatía El embarazo debe diferirse 6-12 meses, se debe evitar la lactancia; pequeño riesgo potencial de exacerbación del hipertiroidismo	No hay evidencia de infertilidad, defectos congénitos, cáncer cuando se emplean las dosis recomendadas en la actualidad
Cirugía	Rápido y efectivo, sobre todo en pacientes con bocio voluminoso	Posibles complicaciones (lesión del nervio laríngeo recurrente, hipoparatiroidismo) Tratamiento más costoso Hipotiroidismo permanente, dolor, cicatriz	Puede usarse en el embarazo si aparecen efectos secundarios graves con los fármacos antitiroideos Útil cuando exista un nódulo sospechoso simultáneo o tiromegalia Alternativa en pacientes que rechacen el yodo radiactivo

De Cooper DS: Hyperthyroidism, Lancet *2003;362:459-68.*

corto de tratamiento con propiltiouracilo para recuperar el eutiroidismo antes de administrar un tratamiento definitivo. Se han descrito casos de alteraciones cutáneas congénitas (aplasia cutis) en lactantes expuestos a metimazol durante la vida fetal, pero esta asociación no parece ser fuerte.

La dosis inicial de metimazol es 0,25-1 mg/kg/24 h, administrado una o dos veces al día. En la primera infancia deben emplearse dosis iniciales más bajas. Se requiere un seguimiento cuidadoso tras el inicio del tratamiento. La elevación de los niveles plasmáticos de TSH por encima de lo normal indica un exceso de tratamiento y produce un aumento de tamaño del bocio. La respuesta clínica se hace evidente en 3-6 semanas y existe un control adecuado en 3-4 meses. La dosis se reduce hasta el nivel mínimo requerido para mantener un estado eutiroideo.

La mayoría de los estudios describe una tasa de remisión de aproximadamente el 25% a los 2 años de tratamiento con fármacos antitiroideos. Algunos estudios han encontrado que los tratamientos más prolongados se asocian con tasas de remisión más elevadas; uno de ellos describe un 50% de remisión a los 4,5 años de tratamiento farmacológico. Si se produce una recaída, habitualmente aparece a los 3 meses y casi siempre a los 6 meses tras la interrupción del tratamiento. En este caso debe de reiniciarse el tratamiento. Los pacientes varones mayores de 13 años, aquellos con un índice de masa corporal alto y los que tienen bocios pequeños y elevaciones ligeras de T_3 parecen tener remisiones más precoces.

La adición a los fármacos antitiroideos de un bloqueante β-adrenérgico como el propranolol (0,5-2 mg/kg/24 h oral, administrado tres veces al día) o el atenolol (1-2 mg/kg oral, en dosis única diaria) es útil en el manejo de los pacientes gravemente tóxicos. Otros tratamientos para la **tormenta tiroidea** se muestran en la tabla 568-4. Las hormonas tiroideas potencian las acciones de las catecolaminas, con taquicardia, temblor, sudoración excesiva, retracción palpebral y mirada fija. Estos síntomas ceden con el uso del propranolol, que, sin embargo, no altera la función tiroidea o el exoftalmos.

El tratamiento con radioyodo o la cirugía están indicados cuando no es posible una adecuada colaboración para el tratamiento médico, cuando una prueba apropiada con tratamiento médico ha fracasado para mantener la remisión o cuando los efectos secundarios graves impiden seguir empleando fármacos antitiroideos. Cualquiera de estos tratamientos puede ser también preferido por el paciente o sus padres.

El **radioyodo** es un tratamiento eficaz y relativamente seguro para la enfermedad de Graves en los niños. En los pacientes con una tirotoxicosis grave se debería recuperar el eutiroidismo con metimazol antes de la radioablación para deplecionar la hormona preformada en la glándula y reducir el riesgo de brote de tirotoxicosis por la tiroiditis secundaria a radiación. Si un paciente toma tionamidas, deben ser suspendidas 3-5 días antes de la administración de radioyodo para evitar

Tabla 568-4 Tratamiento de la tormenta tiroidea en el adolescente

OBJETIVO	TRATAMIENTO
Inhibición de la formación y secreción de hormona tiroidea	Propiltiouracilo, 400 mg/8 h oral o por sonda nasogástrica Solución saturada de yoduro potásico, 5 gotas cada 8 horas
Bloqueo simpático	Propranolol, 20-40 mg cada 4-6 horas, o 1 mg intravenoso lento (repetir las dosis hasta reducir la frecuencia cardíaca); no está indicado en pacientes con asma o insuficiencia cardíaca no relacionada con la frecuencia cardíaca
Tratamiento con glucocorticoides	Prednisona, 20 mg intravenoso cada 12 horas
Tratamiento de sostén	Líquidos intravenosos (según la indicación: glucosa, electrólitos, multivitamínicos) Control de la temperatura (mantas de enfriamiento, paracetamol, evitar los salicilatos) O_2 si es preciso Digital para la insuficiencia cardíaca y para enlentecer la respuesta ventricular; pentobarbital para la sedación Tratamiento del fenómeno precipitante (p. ej., infección)

De Goldman L, Ausiello D: Cecil Textbook of Medicine, *22.ª ed., Filadelfia, 2004, WB Saunders, pág. 1401.*

que se inhiba la captación. En los niños, el objetivo es elegir una dosis de yodo radiactivo lo bastante elevada como para asegurar la ablación completa del tejido tiroideo. La mayor parte de los centros realizan una determinación diagnóstica de la captación de radioyodo antes del tratamiento y posteriormente la utilizan para calcular la dosis de I^{131} que permite administrar una dosis tiroidea absorbida superior a 150 μCi/g. Otra opción es administrar una dosis empírica fija de I^{131} (en general 15 mCi). La ventaja teórica de las dosis calculadas es que definen la mínima dosis administrada que consigue el objetivo terapéutico en cada paciente. Este beneficio es más importante en los niños pequeños dado que la dosis de radiación absorbida en la médula y otros tejidos normales es inversamente proporcional al tamaño corporal. A partir de este concepto y el modelo teórico de exposición a la radiación, las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

guías de consenso actuales recomiendan evitar el uso de I^{131} en niños muy pequeños menores de 5 años y usar dosis de 10 mCi en niños de 5 a 10 años. Al igual que sucede con otros tratamientos de la enfermedad de Graves, la ablación con I^{131} se asocia a una frecuencia de fracasos terapéuticos baja, pero inevitable (5-20%). Los pacientes con un hipertiroidismo persistente de más de 6 meses de evolución tras el primer tratamiento con I^{131} pueden recibir un nuevo ciclo de tratamiento.

La **tiroidectomía,** una técnica segura cuando la realiza un cirujano con experiencia, se lleva a cabo sólo cuando el paciente ha alcanzado un estado eutiroideo. Esto puede lograrse con metimazol durante 2-3 meses. Después de obtener el estado eutiroideo se añaden al tratamiento 3-5 gotas tres veces al día de una solución saturada de yoduro potásico durante 2 semanas antes de la cirugía para disminuir la vascularización de la glándula. Las complicaciones de la cirugía son infrecuentes en manos expertas y comprenden el hipoparatiroidismo (transitorio o permanente) y la parálisis de las cuerdas vocales. La incidencia de hipertiroidismo residual o recurrente o de hipotiroidismo depende de la extensión de la cirugía. La mayoría de los autores recomienda la tiroidectomía casi total. La incidencia de recurrencia es baja y la mayoría de los pacientes se vuelven hipotiroideos. Es fundamental derivar a los pacientes a un cirujano con amplia experiencia en tiroidectomía y una baja frecuencia personal de complicaciones.

La **oftalmopatía** suele remitir gradualmente y con independencia del hipertiroidismo. La oftalmopatía grave puede requerir tratamiento con dosis altas de prednisona, radioterapia orbitaria (de valor cuestionable) o cirugía orbitaria descompresiva. El tabaquismo es un factor de riesgo para la oftalmopatía tiroidea y debe evitarse o interrumpirse para evitar la progresión de la afectación ocular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

568.2 Hipertiroidismo congénito

Stephen A. Huang y Stephen H. LaFranchi

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La enfermedad de Graves neonatal está causada por el paso transplacentario de AcTRS, pero el inicio clínico, la gravedad y la evolución de la enfermedad pueden modificarse por la coexistencia de anticuerpos bloqueantes del receptor de tirotropina y por el paso transplacentario de los fármacos antitiroideos tomados por la madre. Unos niveles muy altos de AcTRS generalmente producen un hipertiroidismo neonatal clásico, pero si el lactante se ha expuesto a fármacos antitiroideos, el inicio de los síntomas se retrasa 3-4 días para permitir la degradación del fármaco antitiroideo recibido de la madre. Si también existen anticuerpos bloqueantes del receptor de tirotropina, el inicio de los síntomas hipertiroideos puede retrasarse varias semanas. Las madres de estos lactantes tienen una enfermedad de Graves activa, una enfermedad de Graves en remisión, una historia de enfermedad de Graves tratada con ablación con radioyodo o cirugía, o raramente un hipotiroidismo y antecedentes de una tiroiditis linfocitaria.

El hipertiroidismo neonatal se produce sólo en alrededor del 2% de los lactantes nacidos de madres con antecedentes de enfermedad de Graves. La taquicardia y el bocio fetales pueden permitir un diagnóstico prenatal y se recomienda un control ecográfico fetal de las madres con un hipertiroidismo no controlado, con una elevación de los títulos de AcTRS séricos (inmunoglobulina inhibidora de la unión a tirotropina más del triple del límite superior de la normalidad) o antecedentes de niños previos con una disfunción tiroidea neonatal. A diferencia de la enfermedad de Graves en otras edades, el hipertiroidismo neonatal afecta con igual frecuencia a niños y niñas. Sería esperable que los gemelos estuvieran afectados de igual manera, pero se ha descrito un caso de un gemelo hipertiroideo con su hermano gemelo hipotiroideo. Ambos se recuperaron hasta el eutiroidismo.

El trastorno habitualmente remite de forma espontánea en 6-12 semanas, pero puede persistir durante más tiempo, en función de los niveles de AcTRS. También puede haber una hipertiroxinemia leve asintomática. En pocas ocasiones la enfermedad de Graves clásica neonatal no remite y persiste durante varios años o más. Estos niños tienen numerosos antecedentes familiares de enfermedad de Graves. En estos lactantes, la transferencia de AcTRS desde la madre parece que se solapa con el inicio infantil de una enfermedad de Graves autónoma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos de los lactantes son prematuros y parecen tener una restricción del crecimiento intrauterino. La mayoría tiene bocio. El lactante está extremadamente inquieto, irritable e hiperactivo, y parece ansioso e inusualmente alerta. Puede haber microcefalia y aumento del tamaño ventricular. Los ojos se abren mucho y parecen exoftálmicos (fig. 568-3). Puede haber una taquicardia y una taquipnea extremas y la temperatura está elevada. En los lactantes con afectación grave existe una progresión de los síntomas; se produce pérdida de peso a pesar de un apetito voraz, un aumento de la hepatoesplenomegalia y puede manifestarse ictericia. Puede producirse una hipertensión grave y una descompensación cardíaca. El lactante puede fallecer si no se instaura el tratamiento de forma rápida. El nivel plasmático de T_4 o T_4 libre y de T_3 está muy elevado y la TSH está suprimida. Son frecuentes la edad ósea avanzada, la prominencia frontal con facies triangular y la craneosinostosis, sobre todo en lactantes con manifestaciones clínicas persistentes de hipertiroidismo.

TRATAMIENTO

El tratamiento del recién nacido consiste en la administración oral de propranolol (1-2 mg/kg/24 h oral, dividido en tres dosis) y metimazol (0,25-1 mg/kg/24 h, administrado cada 12 h); se puede añadir solución saturada de yoduro potásico (1 gota diaria). Cuando se emplea propranolol durante el embarazo para tratar la tirotoxicosis, atraviesa la placenta y puede causar depresión respiratoria en el recién nacido. Si el estado de tirotoxicosis es grave, pueden estar indicados la sueroterapia y los corticoides por vía parenteral. Si se produce insuficiencia cardíaca, está indicada la digitalización. Después de alcanzar un estado eutiroideo, la dosis debe reducirse de forma gradual para mantener al lactante eutiroideo. La mayoría de los casos remite a los 3-4 meses de edad.

En ocasiones, el hipertiroidismo neonatal no remite, sino que persiste hasta la infancia. Estos pacientes pueden tener antecedentes familiares importantes de hipertiroidismo. El hipertiroidismo neonatal, sin pruebas de enfermedad autoinmunitaria en el lactante o en la madre, puede deberse a una mutación en el gen del *TSHR* que produce una activación constitutiva del receptor. El hipotiroidismo neonatal ha sido también descrito en pacientes con síndrome de McCune-Albright, como resultado de una mutación activadora de la subunidad α de la proteína G. En estas circunstancias el hipertiroidismo recidiva cuando se retiran los fármacos antitiroideos; estos niños deben ser eventualmente tratados con yodo radiactivo o con cirugía.

Figura 568-3 Hermanos gemelos con hipertiroidismo neonatal confirmado con pruebas de función tiroidea alteradas. El cuadro clínico incluye ausencia de tejido subcutáneo debido al estado hipermetabólico y mirada fija y ansiosa, con los ojos muy abiertos. Fueron diagnosticados de enfermedad de Graves neonatal, pero en realidad su madre no tenía enfermedad de Graves; tenían un hipertiroidismo persistente, no transitorio. A los 8 años de edad fueron tratados con radioyodo. Ahora se cree que tuvieron alguna otra forma de hipertiroidismo neonatal, como una activación constitutiva del receptor de hormona estimulante de tiroides (TSH).

booksmedicos.org

Bibliografía

Abraham-Nordling M, Torring O, Hamberger B, et al: Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery, *Thyroid* 15:1279-1286, 2005.

Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al: Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists, *Thyroid* 21:593-646, 2011.

Bahn RS, Graves' ophthalmopathy N, Engl J: *Med* 362:726-736, 2010.

Barrio R, Lopez-Capape M, Martinez-Badas I, et al: Graves' disease in children and adolescents: response to long-term treatment, *Acta Paediatr* 94:1583, 2005.

Bauer AJ: Approach to the pediatric patient with Graves' disease: when is definitive therapy warranted? *J Clin Endocrinol Metab* 96:580-588, 2011.

Brent GA: Graves' disease, *N Engl J Med* 358:2594-2605, 2008.

Cassio A, Corrias A, Gualandi S, et al: Influence of gender and pubertal stage at diagnosis on growth outcome in childhood thyrotoxicosis: results of a collaborative study, *Clin Endocrinol (Oxf)* 64:53-57, 2006.

Chu X, Pan CM, Zhao SX, et al: A genome-wide association study identifies two new risk loci for Graves' disease, *Nat Genet* 43:897-901, 2011.

Food and Drug Administration: FDA Drug Safety Communication: New boxed warning on severe liver injury with propylthiouracil. 2000 http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm209023.htm.

Franklyn JA, Boelaert K: Thyrotoxicosis, *Lancet* 379:1155-1164, 2012.

Gastaldi R, Poggi E, Mussa A, et al: Graves disease in children: thyroid-stimulating hormone receptor antibodies as remission markers, *J Pediatr* 164:1189-1194, 2014.

Glaser NS, Styne DM: Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study, *Pediatrics* 121:e481-e488, 2008.

Goldstein SM, Katoqitz WR, Moshang T, et al: Pediatric thyroid-associated orbitopathy: the Children's Hospital of Philadelphia experience and literature review, *Thyroid* 18:997-999, 2008.

Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, et al: Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies, *Eur J Endocrinol* 159:329-341, 2008.

Iwama S, Ikezaki A, Kikuoka N, et al: Association of HLA-DR, DQ genotypes and CTLA-4 gene polymorphism with Graves' disease in Japanese children, *Horm Res* 63:55-60, 2005.

Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, et al: Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment, *J Clin Endocrinol Metab* 93:3817, 2008.

Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, et al: TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study, *Eur J Endocrinol* 158:69-75, 2008.

Lee JA, Grumbach MM, Clark OH: The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery, *J Clin Endocrinol Metab* 92:801-803, 2007.

Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al: Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy, *N Engl J Med* 364:1920-1930, 2011.

Mesto S, Auvinen A, Huhtala H, et al: Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism, *Cancer* 109:1972-1979, 2007.

Nabhan Z, Kreher NC, Eugster EA: Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history, *J Pediatr* 146:533-536, 2005.

Pinto T, Cummings EA, Barnes D, et al: Clinical course of pediatric and adolescent Graves' disease treated with radioactive iodine, *J Pediatr Endocrinol Metab* 20:973-980, 2007.

Pishdad GR, Pishdad R, Pishdad P: A dual hyperthyroidism, *Lancet* 380:306-307, 2012.

Rahhal SN, Eugster EA: Thyroid stimulating immunoglobulin is often negative in children with Graves' disease, *J Pediatr Endocrinol Metab* 21:1085-1088, 2008.

Read CH, Tansey MJ, Menda Y: A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients, *J Clin Endocrinol Metab* 89:4229-4233, 2004.

Rivkees SA, Mattison DR: Ending propylthiouracil-induced liver failure in children, *N Engl J Med* 360:1574-1575, 2009.

Rivkees SA: Pediatric Graves' disease: controversies in management, *Horm Res Paediatr* 74:305-331, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

La maduración ósea avanzada, la microcefalia y el trastorno cognitivo se producen cuando se retrasa el tratamiento. El desarrollo intelectual es normal en la mayoría de los lactantes tratados con enfermedad de Graves neonatal, aunque algunos manifiestan problemas neurocognitivos debidos al hipertiroidismo intrauterino. En algunos lactantes, el hipertiroidismo intrauterino parece suprimir el mecanismo de retroalimentación hipotalámico-hipófiso-tiroideo, y desarrollan un hipotiroidismo central permanente que requiere tratamiento de por vida con hormona tiroidea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **569**

Carcinoma de tiroides

Stephen A. Huang y Stephen H. LaFranchi

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma de tiroides es infrecuente en la infancia; la incidencia anual en los niños menores de 15 años es de alrededor de 2 casos/100.000, comparada con una incidencia anual en todo el mundo en todas las edades de 4-10 casos/100.000. Durante las dos últimas décadas, la incidencia en niños se ha duplicado. En comparación con los adultos, los carcinomas de tiroides en la infancia se caracterizan por una frecuencia muy superior de metástasis y recidivas. Aun estando diseminado al diagnóstico, el cáncer de tiroides en niños suele tener un curso indolente y, si el tratamiento es adecuado, la mayor parte de los pacientes evolucionarán bien.

PATOGENIA

En todas las edades, la inmensa mayoría de los carcinomas diferenciados de tiroides son de origen folicular y en Norteamérica, el **carcinoma papilar** (88%) representa el tipo más frecuente. Es interesante que, a pesar de que los rasgos histológicos son parecidos, los carcinomas de tiroides de la infancia son distintos desde una perspectiva genética a los equivalentes adultos. Aunque hasta un 70% de los adultos con un carcinoma papilar de tiroides tienen mutaciones somáticas patógenas en *BRAF* o *RAS,* estas mutaciones son extremadamente infrecuentes en los niños con carcinoma papilar. Por el contrario, las translocaciones *RET-PTC*, que producen proteínas quiméricas que contienen los dominios tirosina cinasa de Ret fusionados con las secuencias reguladoras de los genes de expresión ubicua, como *H1* y *ELE1*, son frecuentes en los carcinomas de tiroides infantiles. Después del carcinoma papilar de tiroides, el carcinoma folicular (10%) es el siguiente tipo más frecuente de cáncer tiroideo infantil. El carcinoma medular (2%) y el carcinoma anaplásico de tiroides son relativamente infrecuentes. Es interesante recordar que solo los carcinomas de tiroides de origen folicular (carcinomas papilares y foliculares) responden al tratamiento adyuvante con I^{131} y la supresión de la hormona estimuladora del tiroides (TSH).

Hasta un 10% de los carcinomas tiroideos de origen folicular son familiares y se heredan de forma autosómica dominante. Los síndromes familiares asociados a un aumento del riesgo de neoplasia tiroidea son el síndrome de Cowden (caracterizado por lesiones mucocutáneas, cáncer de mama, macrocefalia y tumores endometriales) y la poliposis adenomatosa familiar. Las mutaciones en línea germinal del gen *DICER-1* se han reconocido también como causa de neoplasia tiroidea. La valoración de un niño con un nódulo tiroideo debería incluir una anamnesis médica y familiar para valorar las características de estos síndromes.

La glándula tiroides de los niños es extraordinariamente sensible a la exposición a la radiación externa. Probablemente no existe una dosis umbral; 1 Gy produce un riesgo relativo de 7,7 de cáncer de tiroides. En el pasado, alrededor del 80% de los niños con cáncer de tiroides había recibido inapropiadamente radioterapia en el cuello y áreas adyacentes durante la lactancia para tratar enfermedades benignas como timo «agrandado», amígdalas y adenoides hipertróficas, hemangiomas, nevus, dermatitis, tiña de la cabeza y «adenitis cervical». Desde que no se emplea la radioterapia para entidades benignas, esta causa de cáncer tiroideo ha desaparecido. La supervivencia a largo plazo de los niños que han recibido radioterapia de forma apropiada en áreas del cuello por enfermedades neoplásicas ha hecho que actualmente esta causa de cáncer y nódulos tiroideos tenga una prevalencia creciente; las dosis elevadas, la menor edad en el momento del tratamiento y el sexo femenino son factores que aumentan el riesgo de desarrollo de cáncer de tiroides. Los datos de riesgo de cáncer a largo plazo son escasos, pero el 15-50% de los niños que han recibido radioterapia y quimioterapia por enfermedad de Hodgkin, leucemia, trasplante de médula ósea, tumores cerebrales y otras neoplasias malignas de la cabeza y el cuello tienen elevados los niveles de TSH en el primer año de tratamiento, y el 5-20% desarrolla un hipotiroidismo durante los siguientes 5-7 años. La mayoría de los grupos grandes de niños tratados tiene un 10-30% de incidencia de nódulos tiroideos benignos y un aumento de incidencia de cáncer de tiroides. Este último comienza a aumentar su incidencia a los 3-5 años tras la radioterapia y alcanza un pico a los 15-25 años. Se desconoce si existe un período tras el cual no se desarrollan más tumores. La administración de I^{131} con objetivos diagnósticos o terapéuticos no parece aumentar el riesgo de cáncer de tiroides.

El cáncer tiroideo se ha descrito en niños con bocio congénito o tejido tiroideo ectópico. En estos pacientes, y también en los niños con tiroiditis autoinmune e hipotiroidismo, la estimulación crónica con TSH parece desempeñar un papel patogénico. No está claro si la evolución del carcinoma de tiroides es distinta en estos pacientes respecto a la población general. Desde un punto de vista práctico en los nódulos que se detectan en presencia de estos trastornos se debería realizar una valoración exhaustiva de los riesgos de cáncer, igual que en otros niños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incidencia de carcinoma tiroideo infantil es máxima en la adolescencia y las niñas se ven afectadas el doble que los niños. El primer signo de la enfermedad suele ser un nódulo tiroideo o cervical no doloroso. Un crecimiento rápido y un nódulo grande, firme y fijado a los tejidos adyacentes, la afonía, disfagia y las adenopatías cervicales deben hacer sospechar más un cáncer tiroideo. Las metástasis ganglionares cervicales son frecuentes, motivo por el que cualquier adenopatía cervical no explicada requiere una exploración de la glándula tiroides. Los pulmones son el lugar más frecuente de metástasis a distancia. Puede no haber manifestaciones clínicas secundarias a ellas y las pruebas de función pulmonar pueden ser normales incluso en pacientes con metástasis macroscópicas francas. En la radiología aparecen infiltraciones miliares difusas o nodulares, típicamente más importantes en las bases posteriores. Pueden ser confundidas con tuberculosis, histoplasmosis o sarcoidosis. Otras localizaciones de metástasis son el mediastino, la axila, los huesos largos, el cráneo y el cerebro. Casi todos los niños son eutiroideos, pero en pocas ocasiones el carcinoma es funcionante y produce síntomas de hipertiroidismo.

DIAGNÓSTICO

Como se describe en la siguiente sección, los pacientes suelen tener una masa cervical y prácticamente todos tienen un nódulo tiroideo de tamaño significativo en la ecografía. Aunque existen varios rasgos radiológicos que se asocian de forma significativa al riesgo de cáncer tiroideo, ninguno tiene suficiente valor predictivo negativo para eliminar la necesidad de diagnóstico histológico. El carcinoma papilar de tiroides se caracteriza por alteraciones nucleares bien definidas en la citología y la *punción-aspiración con aguja fina es la prueba de referencia* para valorar a los adultos con nódulos. Cada vez existen más publicaciones que apoyan su uso en la población pediátrica. En la mayor parte de los casos se necesita el estudio de la pieza quirúrgica para confirmar el diagnóstico de carcinoma de tiroides y estadificar la enfermedad.

TRATAMIENTO

El tratamiento principal del carcinoma de tiroides es la extirpación quirúrgica. Dado que es frecuente la diseminación intratiroidea del carcinoma papilar, se suele optar por una tiroidectomía subtotal. Antes de la cirugía, se debería realizar una ecografía cervical para el estudio de los ganglios con alteraciones ecográficas. Los ganglios sospechosos pueden biopsiarse antes de la cirugía para determinar la extensión e idoneidad de la resección inicial de los ganglios. Salvo en los pacientes de muy bajo riesgo, la tiroidectomía se suele seguir de un tratamiento adyuvante mediante supresión de TSH (administración de dosis de levotiroxina para reducir

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Azizi F, Khamseh ME, Bahreynian M, et al: Thyroid function and intellectual development of children of mothers taking methimazole during pregnancy, *J Endocrinol Invest* 25:586-589, 2002.

Chester J, Rotenstein D, Ringkananont U, et al: Congenital neonatal hyperthyroidism caused by germline mutations in the TSH receptor gene, *J Pediatr Endocrinol Metab* 21:479-486, 2008.

De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society clinical practice guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 97:2543-2565, 2012.

Friesema EC, Visser WE, Visser TJ: Genetics and phenomics of thyroid hormone transport by MCT8, *Mol Cell Endocrinol* 322:107-113, 2010.

Hashemipour M, Hasani N, Amini M, et al: Thyroid function abnormalities among first-degree relatives of Iranian congenital hypothyroidism neonates, *Pediatr Int* 52:467-471, 2010.

Kempers MJ, van Tijn DA, van Trotsenburg AS, et al: Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed, *J Clin Endocrinol Metab* 88:5851-5857, 2003.

Lewis KA, Engle W, Hainline BE, et al: Neonatal Graves' disease associated with severe metabolic abnormalities, *Pediatrics* 128:e232-e236, 2011.

Mastorakos G, Mitsiades NS, Doufas AG, et al: Hyperthyroidism in McCune-Albright syndrome with a review of thyroid abnormalities sixty years after the first report, *Thyroid* 7:433-439, 1997.

O'Connor MJ, Paget-Brown AO, Clarke WL: Premature twins of a mother with Graves' disease with discordant thyroid function: a case report, *J Perinatol* 27:388-389, 2007.

Peleg D, Cada S, Peleg A, et al: The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis, *Obstet Gynecol* 99:1040-1043, 2002.

Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al: Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, *Thyroid* 21:1081-1125, 2011.

van Mullem A, van Heerebeek R, Chrysis D, et al: Clinical phenotype and mutant TRalpha1, *N Engl J Med* 366:1451-1453, 2012.

Weber G, Ielo V, Vigone MC, et al: Neonatal hyperthyroidism: report of eight cases, *Ital J Pediatr* 27:757, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la TSH sérica y privar a las células del carcinoma de tiroides residuales de este factor de crecimiento) y tratamiento con I^{131} (para ablacionar los restos de tiroides normales y/o tratar el carcinoma de tiroides residual).

PRONÓSTICO

Aunque en la población pediátrica es más frecuente la extensión extratiroidea y las metástasis a distancia, la mayor parte de los niños con un carcinoma de tiroides evolucionan bien. Se debería informar a los familiares de que la respuesta al I^{131} es lenta y que pueden ser necesarios tratamientos repetidos y años de asistencia para eliminar la enfermedad. También se debe informar a los familiares de que en muchos casos que no se consigue una curación completa se puede mantener una situación de bienestar con una carga de cáncer estable o lentamente progresiva. En los infrecuentes niños con cánceres agresivos que progresan a pesar de la optimización de los tratamientos convencionales, se dispone de nuevas opciones terapéuticas, como los inhibidores de tirosina cinasa oral, a través de estudios de investigación o como tratamiento compasivo. Igual que sucede con todos los cánceres, se debe disponer de soportes psicosociales, incluido el acceso al trabajo social y otros profesionales de salud mental.

Entre los tumores sólidos, el cáncer de tiroides es especial por su capacidad de recaer de forma tardía, incluso décadas después de la presentación inicial. Por este motivo, todos los niños con un cáncer de tiroides deben ser sometidos a una monitorización durante toda la vida para descartar la progresión de la enfermedad. En la mayor parte de los pacientes, la tiroglobulina sérica es un marcador específico y sensible de cáncer. Sin embargo, se debe reconocer que una cuarta parte de los pacientes tienen autoanticuerpos frente a la tiroglobulina circulantes, que interfieren con las determinaciones convencionales de la tiroglobulina y producen unas medidas artefactualmente bajas. Por eso, siempre se deberían medir los autoanticuerpos frente a la tiroglobulina siempre que se mida la tiroglobulina sérica para confirmar la fiabilidad de esta última. Dado que la mayor parte de las recaídas de los cánceres de tiroides son locales, el seguimiento debería incluir ecografías cervicales seriadas. Los pacientes con un elevado riesgo de recidivas o que tienen metástasis a distancia se benefician típicamente de estudios radiológicos adicionales y de la realización de pruebas de vigilancia más extensas durante la estimulación con TSH.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

569.1 Nódulo tiroideo solitario

Stephen A. Huang y Stephen H. LaFranchi

La frecuencia de nódulos tiroideos aumenta con la edad. Aunque existen nódulos detectables en la ecografía en un 19-67% de los adultos elegidos de forma aleatoria, la frecuencia estimada de nódulos en los niños solo es 0,05-2%. Aunque las primeras series pediátricas describían una frecuencia extremadamente alta de cáncer en los nódulos tiroideos (hasta un 70%), estudios más recientes en niños describen una prevalencia de cáncer menor (del 20-26%), similar a la del 5-15% publicada en adultos. Por tanto, cuando se descubre un nódulo tiroideo en niños, se debería informar a los padres de que la mayor parte de ellos son benignos.

Los trastornos benignos que pueden presentarse como una masa tiroidea solitaria incluyen los nódulos adenomatosos o coloideos benignos, además de diversos quistes congénitos (tabla 569-1). Una masa tiroidea que aparece de forma brusca o que aumenta rápidamente de tamaño puede indicar una hemorragia dentro de un quiste o de un adenoma benigno. Cuando se evalúa un nódulo tiroideo en un niño, es útil empezar midiendo la concentración de TSH sérica.

En los infrecuentes pacientes que tienen una TSH sérica suprimida, se debería realizar una gammagrafía tiroidea, preferiblemente con I^{123} o pertecnetato de Tc^{99m}, para descartar un posible nódulo tiroideo benigno hiperfuncionante. Todos los demás pacientes deberían realizarse de forma inmediata una ecografía y cuando se reconozca un nódulo definido de tamaño significativo en esta prueba, se debería biopsiar con una punción-aspiración con aguja fina (PAAF). La citología de PAAF puede interpretarse como benigna, positiva para carcinoma papilar de tiroides, indeterminada o inadecuada. Cuando la biopsia inicial es no diagnóstica, se puede conseguir una muestra adecuada repitiendo la punción. Existen múltiples sistemas de clasificación y la mayor parte de los centros norteamericanos emplean los criterios de Bethesda para interpretar la citología tiroidea. El valor predictivo de la PAAF de tiroides varía según el centro. En la mayor parte de los centros de gran volumen, la categoría «positivo para carcinoma papilar» se asocia a una probabilidad de cáncer superior al 98% y en este contexto resulta adecuado realizar una tiroidectomía subtotal. En niños con una citología indeterminada y nódulos unilaterales, se suele realizar una lobectomía. Posteriormente se completa la tiroidectomía si el estudio de la pieza de lobectomía muestra un cáncer. En el caso de los pacientes con nódulos con citología benigna se puede ofrecer un retraso de la cirugía siempre que los pacientes estén dispuestos a aceptar una vigilancia exhaustiva con pruebas radiológicas cervicales seriadas.

Tabla 569-1 Clasificación etiológica de los nódulos tiroideos solitarios

Folículo linfoide, como parte de una tiroiditis linfocitaria crónica
Alteraciones del desarrollo tiroideo
Quiste del conducto tirogloso intratiroideo
Absceso tiroideo (tiroiditis aguda supurada)
Quiste simple
Neoplasias
Benignas
Nódulo coloide (adenomatoso)
Adenoma folicular
Adenoma tóxico
No tiroideo (p. ej., linfohemangioma)
Malignas
Carcinoma papilar
Carcinoma folicular
Carcinoma mixto folicular-papilar
Indiferenciado (anaplásico)
Carcinoma medular
No tiroideas
Linfoma
Teratoma

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

569.2 Carcinoma medular de tiroides

Stephen H. LaFranchi

El carcinoma medular de tiroides (CMT) surge de las células parafoliculares (células C) del tiroides y es el responsable de alrededor del 2% de las neoplasias tiroideas malignas en niños. La mayoría de los casos de CMT son esporádicos, pero aproximadamente el 25% son trastornos familiares autosómicos dominantes. El CMT hereditario se divide en tres síndromes diferentes: la neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN2A), la neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (MEN2B) y el CMT familiar (CMTF). A diferencia de las mutaciones somáticas asociadas al CMT esporádico, las mutaciones en línea germinal del protooncogén *RET* en el cromosoma 10q11.2 son hereditarias y pueden producir el carcinoma medular de tiroides familiar. Una vez que un caso índice es diagnosticado en una familia es importante identificar la mutación concreta de *RET* y buscar la mutación en el genotipo de todos los familiares de primer grado. Muchas mutaciones de *RET* se han estudiado bien y se han establecido potentes asociaciones entre el genotipo y el fenotipo para predecir la agresividad de la enfermedad. En los portadores, la tiroidectomía antes de que el CMT se haya diseminado fuera de la glándula es la mejor oportunidad para la curación y se puede emplear el genotipo específico para orientar el momento de realización de la cirugía profiláctica.

La forma de presentación más frecuente del CMT es un nódulo palpable asintomático. Cuando el tumor es esporádico normalmente es unicéntrico, pero en las formas familiares suele ser multicéntrico y comienza como una hiperplasia de células parafoliculares. Las radiografías pueden mostrar una calcificación densa, conglomerada y homogénea en el tiroides. El diagnóstico de un CMT se puede establecer con una citología de PAAF habitual, pero la demostración de una concentración de calcitonina elevada en el lavado de la PAAF o el suero del

booksmedicos.org

Bibliografía

Alzahrani AS, Baitei EY, Zou M, et al: Clinical case seminar: metastatic follicular thyroid carcinoma arising from congenital goiter as a result of a novel splice donor site mutation in the thyroglobulin gene, *J Clin Endocrinol Metab* 91:740-746, 2006.

Brito JP, Morris JC, Montori VM: Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours, *BMJ* 347:18-21, 2013.

Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al: Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial, *Lancet* 384:319-328, 2014.

Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer, *Thyroid* 19:1167-1214, 2009.

Davies SM: Subsequent malignant neoplasms in survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) studies, *Pediatr Blood Cancer* 48:727-730, 2007.

Frio TR, Bahubeshi A, Kanellopoulou C, et al: DICER1 mutations in familial multinodular goiter with and without ovarian Sertoli-Leydig cell tumors, *JAMA* 305(1):68-77, 2011.

Handkiewicz-Junak D, Wloch J, Roskosz J, et al: Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer, *J Nucl Med* 48:879-888, 2007.

Lando A, Holm K, Nysom K, et al: Serum thyroglobulin as a marker of thyroid neoplasms after childhood cancer, *Acta Paediatr* 92:1284-1290, 2003.

Lazar L, Lebenthal Y, Steinmetz A, et al: Differentiated thyroid cancer in pediatric patients: comparison of presentation and course between prepubertal children and adolescents, *J Pediatr* 154:708-714, 2009.

Machens A, Lorenz K, Thanh PN, et al: Papillary thyroid cancer in children and adolescents does not differ in growth patterns and metastatic behavior, *J Pediatr* 157:648-652, 2010.

McLeod DSA, Sawka AM, Cooper DS: Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer, *Lancet* 381:1046-1054, 2013.

Mehanna HM, Jain A, Morton RP, et al: Investigating the thyroid nodule, *BMJ* 338:705-709, 2009.

Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, et al: Surgery for papillary thyroid carcinoma, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136(11):1055-1061, 2010.

Niedziela M: Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children, *Endocr Relat Cancer* 13:427-453, 2006.

Nikiforov YE, Nikiforova MN: Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. Nature reviews, *Endocrinology* 7:569-580, 2011.

Palmer BA, Zarroug AE, Poley RN, et al: Papillary thyroid carcinoma in children: risk factors and complications of disease recurrence, *J Pediatr Surg* 40:1284-1288, 2005.

Peretz A, Leibermann E, Kapelushnik J, et al: Thyroglossal duct carcinoma in children: case presentation and review of the literature, *Thyroid* 14:777-785, 2004.

Rachmiel M, Charron M, Gupta A, et al: Evidence-based review of treatment and follow up of pediatric patients with differentiated thyroid carcinoma, *J Pediatr Endocrinol Metab* 19:1377-1393, 2006.

Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, et al: The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy, Endocr Rev 32:798-826.65, 2011. 2008.

Ross DS: Radioiodine therapy for hyperthyroidism, *N Engl J Med* 364(6):542-550, 2011.

Savio R, Gosnell J, Palazzo FF, et al: The role of a more extensive surgical approach in the initial multimodality management of papillary thyroid cancer in children, *J Pediatr Surg* 40:1696-1700, 2005.

Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al: Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer, *N Engl J Med* 366:1663-1672, 2012.

Seaberg RM, Eski S, Freeman JL: Influence of previous radiation exposure on pathologic features and clinical outcome in patients with thyroid cancer, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135:355-359, 2009.

Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, et al: Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children, *J Clin Endocrinol Metab* 93:3058-3065, 2008.

Vergamini LB, Frazier AL, Abrantes FL, et al: Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study, *J Pediatr* 164:1481-1485, 2014.

Waguespack SG, Francis G: Initial management and follow-up of differentiated thyroid cancer in children, *J Natl Compr Canc Netw* 8:1289-1300, 2010.

Xing M, Haugen BR, Schlumberger M: Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer, *Lancet* 381:1058-1066, 2013.

Xing M: Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer, *Nat Rev Cancer* 13:184-199, 2013.

Yamashita S, Saenko V: Mechanisms of disease: molecular genetics of childhood thyroid cancers, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:422-429, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al: Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology, *N Engl J Med* 367:705-714, 2012.

Corrias A, Cassio A, Weber G, et al: Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis, *Arch Pediatr Adolesc Med* 162:526-531, 2008.

Gupta A, Ly S, Castroneves LA, et al: How are childhood thyroid nodules discovered: opportunities for improving early detection, *J Pediatr* 164:658-660, 2014.

Hansen PS, Brix TH, Bennedbaek FN, et al: The relative importance of genetic and environmental factors in the aetiology of thyroid nodularity: a study of healthy Danish twins, *Clin Endocrinol (Oxf)* 62:380-386, 2005.

Hegedüs L: The thyroid nodule, *N Engl J Med* 351:1764-1771, 2004.

Jameson JL: Minimizing unnecessary surgery for thyroid nodules, *N Engl J Med* 367:765-767, 2012.

Josefson J, Zimmerman D: Thyroid nodules and cancers in children, *Pediatr Endocrinol Rev* 6:14-23, 2008.

Niedziela M: Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children, *Endocr Relat Cancer* 13:427-453, 2006.

Svensson J, Nilsson PE, Olsson C, et al: Interpretation of normative thyroid volumes in children and adolescents: is there a need for a multivariate model? *Thyroid* 14:536-543, 2004.

Wiersinga WM: Management of thyroid nodules in children and adolescents, *Hormones (Athens)* 6:194-199, 2007.

booksmedicos.org

paciente ayuda a confirmarlo. El diagnóstico del CMT debe ser seguido de pruebas genéticas para buscar la mutación de *RET* y también se debería buscar el feocromocitoma y el hiperparatiroidismo asociados a MEN-2 antes de anestesiar a los pacientes para la tiroidectomía. No hay manifestaciones clínicamente reconocibles producidas por los niveles elevados de calcitonina o del CEA. En cualquier caso, estas pruebas son útiles en el cribado y en la monitorización del tratamiento.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2A

La MEN2A es un trastorno autosómico dominante caracterizado por CMT, feocromocitoma e hiperplasia paratiroidea. Al menos 19 mutaciones de aminoácido específicas diferentes en los exones 10 u 11 del dominio extracelular del gen *RET* han sido descritas en la MEN2A y en casos de CMT familiar. Los análisis de ADN permiten la identificación inequívoca de los portadores de la mutación del protooncogén *RET*. La penetrancia del CMT se acerca al 100%, pero hay mucha variabilidad en las otras manifestaciones de la MEN2A. La hiperplasia de células C o el CMT suelen aparecer antes que el feocromocitoma. Los feocromocitomas suelen ser bilaterales y pueden ser múltiples. Se sabe que la hiperplasia suprarrenal medular precede al feocromocitoma, pero el período de latencia detectable es corto. La hipercalcemia es una manifestación tardía e indica hiperparatiroidismo. Las glándulas paratiroides podrían mostrar hiperplasia de células principales o únicamente hipercelularidad.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2B

La MEN2B es un trastorno autosómico dominante caracterizado por CMT y feocromocitomas, pero no hiperparatiroidismo. La característica diferenciadora de la MEN2B, también llamada **síndrome del neuroma mucoso,** es la presentación de neuromas múltiples y un fenotipo característico, que incluye una cara marfanoide. Se encuentra una mutación de aminoácido del protooncogén *RET* en el exón 16, el dominio tirosina cinasa de *RET,* en el 93% de las familias; todos los pacientes han tenido la misma mutación puntual.

Los neuromas se presentan con mayor frecuencia en la lengua, la mucosa oral, los labios y las conjuntivas. Puede haber neurofibromas periféricos y manchas café con leche, y la ganglioneuromatosis intestinal es frecuente. La proliferación difusa de nervios y células ganglionares se localiza en los plexos mucoso, submucoso, mientérico y subseroso de los intestinos delgado y grueso, así como del esófago. Los pacientes pueden ser altos, con aracnodactilia y un aspecto similar al síndrome de Marfan. Son frecuentes la escoliosis, el pectus excavatum, los pies cavos y la hipotonía muscular. Los párpados pueden estar engrosados y evertidos, los labios inflamados y distendidos y la mandíbula prominente. Las dificultades en la alimentación, la succión pobre, la diarrea, el estreñimiento y el retraso del crecimiento pueden comenzar en la lactancia o en la fase precoz de la infancia, muchos años antes de la aparición de los neuromas o los síntomas endocrinos.

TRATAMIENTO

La tiroidectomía total está indicada en todos los niños portadores de la mutación de alto riesgo del gen *RET* demostrada mediante estudio genético. El reconocimiento de las formas familiares de este tumor es fundamental para el diagnóstico e intervención precoces de los niños en riesgo. El CMT se desarrolla en edades tempranas en pacientes con MEN2B y es más agresivo que en la MEN2A. Se han visto CMT en un niño de 6 meses con MEN2B y en otro de 3 años con MEN2A. En la MEN2A existe una correlación fenotipo-genotipo entre la mutación específica y el inicio de la hiperplasia de células C o el CMT. Cuando existen mutaciones en el codón 634, los CMT se producen a una edad temprana, mientras que en las mutaciones de los codones 618, 620 y 804 tienden a producirse más tarde. En los niños pequeños se han establecido recomendaciones para individualizar la edad de la tiroidectomía total según las mutaciones habituales de *RET*. En todos estos niños se debería realizar un cribado de feocromocitoma antes de la cirugía. La monitorización de los niveles de calcitonina y antígeno carcinoembrionario séricos es útil en el seguimiento evolutivo de la enfermedad tras la intervención y en la detección de lesiones metastásicas. Está indicado el cribado periódico para detectar el desarrollo de un feocromocitoma y de hiperparatiroidismo. Las metástasis en ganglios linfáticos regionales y hepáticas son frecuentes. Los primeros estudios clínicos sugieren que la tiroidectomía profiláctica es eficaz para prevenir la muerte por un CMT.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Sección 3

Trastornos de la glándula paratiroides

Capítulo 570

Hormonas y péptidos de la homeostasis del calcio y del metabolismo óseo

Daniel A. Doyle

La hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D son los principales reguladores de la homeostasis del calcio (v. caps. 48 y 694). La calcitonina y el péptido relacionado con la PTH (PrPTH) son importantes sobre todo en el feto.

HORMONA PARATIROIDEA

La PTH es una cadena de 84 aminoácidos (95 kDa), pero su actividad biológica reside en los 34 primeros residuos. En la glándula paratiroides se sintetiza una pre-pro-PTH (cadena de 115 aminoácidos) y una pro-PTH (90 aminoácidos). La pre-pro-PTH se convierte en pro-PTH y la pro-PTH en PTH. La PTH (que consta de aminoácidos 1-84) es el principal producto de la secreción de la glándula, pero se escinde rápidamente en el hígado y el riñón en los fragmentos más pequeños COOH-terminal, región intermedia y NH_2-terminal.

La presencia de estos fragmentos en el plasma ha conducido al desarrollo de distintas pruebas de laboratorio. Los fragmentos amino-terminales 1-34 (N-terminal) poseen actividad biológica, pero se encuentran en una cantidad pequeña en la circulación; la determinación de estos fragmentos es la más útil para detectar cambios agudos en la secreción. Los fragmentos carboxi-terminal (C-terminal) y los fragmentos intermedios, aunque son biológicamente inertes, se eliminan más lentamente de la circulación y representan un 80% de la PTH plasmática inmunorreactiva; las concentraciones del fragmento C-terminal son 50-500 veces superiores a los de la hormona activa. Las determinaciones del fragmento C-terminal son eficaces para la detección de hiperparatiroidismo, pero debido a que los fragmentos C-terminales son eliminados de la circulación mediante filtración glomerular, estas determinaciones son menos útiles para evaluar el hiperparatiroidismo secundario a la enfermedad renal. Sólo algunos radioinmunoanálisis sensibles de PTH pueden diferenciar las concentraciones más bajas de lo normal que se presentan en el hipoparatiroidismo de los niveles normales.

Cuando los niveles plasmáticos de calcio descienden, la señal se transmite a través del receptor sensible al calcio y aumenta la secreción de PTH (fig. 570-1). La PTH estimula la actividad de la 1α-hidroxilasa renal, aumentando la producción de 1,25-dihidroxicolecalciferol, también escrito $1,25(OH)_2D_3$. El nivel aumentado de $1,25(OH)_2D_3$ induce la síntesis de una proteína ligadora de calcio (calbindina-D) en la mucosa intestinal que produce absorción de calcio. La PTH también moviliza el calcio mediante la estimulación directa de la reabsorción ósea, un efecto que requiere $1,25(OH)_2D_3$. Los efectos de la PTH sobre el hueso y el riñón están mediados por la unión a receptores específicos en las membranas de las células diana y mediante la activación de una vía de transducción en la que interviene una proteína G acoplada al sistema adenilato ciclasa (v. cap. 566).

El receptor sensible al calcio regula la secreción de PTH y la reabsorción de calcio por los túbulos renales en respuesta a alteraciones en las concentraciones plasmáticas de calcio. El gen del receptor se localiza en el cromosoma 3q13.3-q21 y codifica una proteína de superficie celular

booksmedicos.org

Bibliografía

Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al: Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association, *Thyroid* 19:565-612, 2009.

Machens A, Dralle H: Genotype-phenotype based surgical concept of hereditary medullary thyroid carcinoma, *World J Surg* 31:957-968, 2007.

Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, et al: Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A, *N Engl J Med* 353:1105-1113, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que se expresa en las glándulas paratiroides y en los riñones, y pertenece a la familia de los receptores acoplados a proteínas G. En el receptor sensible al calcio normofuncionante, la hipocalcemia induce un aumento de la secreción de PTH y la hipercalcemia reduce la secreción de PTH. Las mutaciones con pérdida de función producen un umbral elevado respecto al calcio plasmático, generando hipercalcemia y trastornos como la **hipercalcemia hipocalciúrica familiar** o el hiperparatiroidismo neonatal grave. La hipercalcemia hipocalciúrica adquirida puede deberse a autoanticuerpos contra el receptor sensible al calcio y se manifiesta con hipercalcemia e hiperparatiroidismo. Las mutaciones con ganancia de función producen una secreción disminuida de PTH en respuesta a la hipocalcemia, causando el síndrome de hipocalcemia con hipocalciuria familiar (fig. 570-1).

PÉPTIDO RELACIONADO CON LA HORMONA PARATIROIDEA

El PrPTH es homólogo a la PTH sólo en los primeros 13 aminoácidos de su extremo amino, 8 de los cuales son idénticos a la PTH. Su gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 12, y el de la PTH en el brazo corto del cromosoma 11.

El PrPTH, al igual que la PTH, activa los receptores de PTH en las células renales y óseas, y aumenta el adenosina monofosfato cíclico urinario y la producción renal de $1,25(OH)_2D_3$. Se sintetiza en casi todos los tipos celulares del organismo, incluidos todos los tejidos de la etapa embrionaria en algún estadio del desarrollo. El PrPTH es fundamental para el desarrollo fetal normal. Las mutaciones inactivadoras del receptor

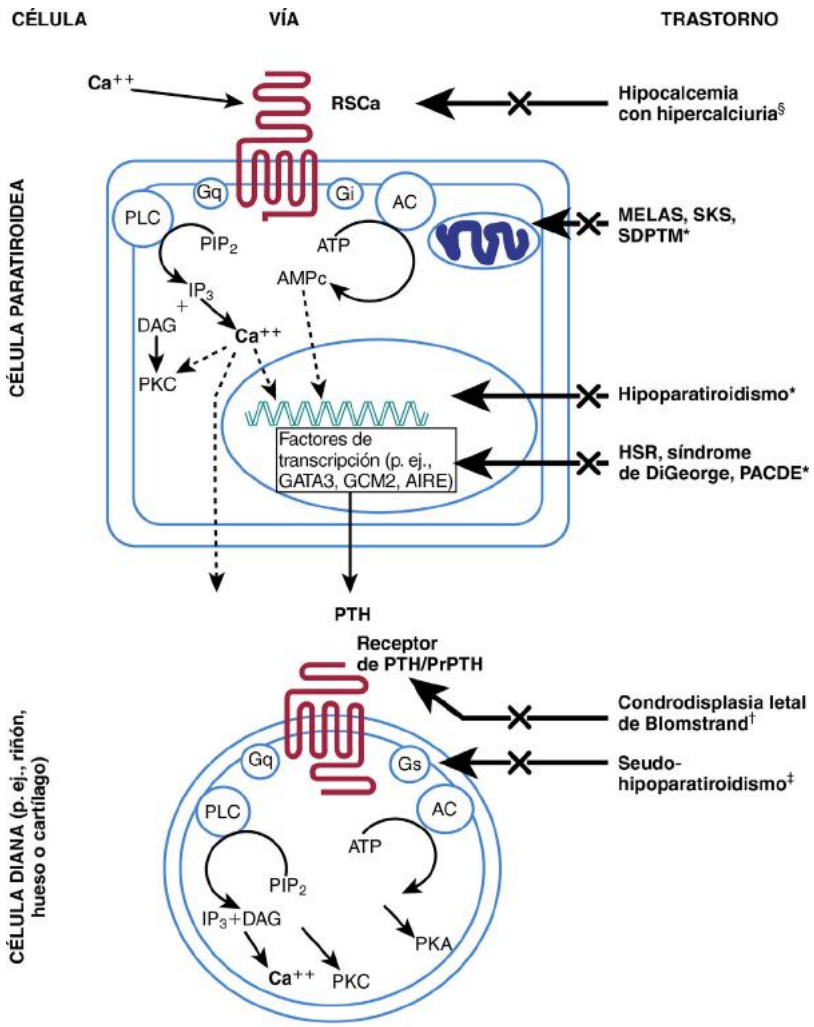

El RSCa y el receptor de PTH/PrPTH median sus efectos a través de vías de señalización acopladas a proteínas G, que activan a su vez los sistemas adenil ciclasa (AC) y fosfolipasa C (PLC).
Gq = proteína G resistente a la toxina de pertussis; Gi = proteína G inhibidora; PIP_2 = fosfatidil inositol 4,5 bifosfato; IP_3 = inositol 1,4,5 trifosfato; DAG = diacilglicerol; PKC = proteína cinasa C.
*Trastornos debidos al déficit de PTH.
†Déficit debido a defectos en el receptor de PTH/PrPTH.
‡Déficit debido a resistencia a la PTH causada por defectos posteriores al receptor de PTH/PrPTH.
§Defecto debido a un umbral alterado en el eje Ca^{++}/PTH, asociado con una mutación con ganancia de función de RSCa.
MELAS = encefalopatía mitocondrial, episodios tipo ictus y acidosis láctica.
SKS = síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplejía externa progresiva, retinopatía pigmentosa, bloqueo cardíaco y cardiomiopatía).
SDPTM = síndrome de déficit de proteína trifuncional mitocondrial.
HSR = hipoparatiroidismo, sordera y anomalías renales.
PACDE = poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica.

Figura 570-1 Algunos componentes implicados en la homeostasis del calcio. El receptor sensor del calcio (RSCa) y el receptor de PTH/PrPTH median sus efectos a través de vías de señalización acopladas a proteínas G, que activan los sistemas adenil ciclasa (AC) y fosfolipasa C (PLC). *(De Thakker RV: Genetic development in hypoparathyroidism,* Lancet *2001;357:974-6.)*

booksmedicos.org

de PTH/PrPTH producen un trastorno óseo mortal caracterizado por extremidades cortas y maduración ósea muy avanzada, conocido como *condrodisplasia de Blomstrand* (v. fig. 570-1). El PrPTH parece tener una función paracrina o autocrina porque los niveles plasmáticos son bajos excepto en algunas situaciones clínicas. La sangre del cordón contiene niveles de PrPTH tres veces más altos que en el plasma de los adultos; es producida por las glándulas paratiroides fetales y parece ser el principal agente estimulador de la transferencia maternofetal de calcio. El PrPTH parece ser esencial para la maduración esquelética normal del feto, que requiere 30 g de calcio durante una gestación normal. Durante el embarazo, la absorción materna de calcio aumenta desde alrededor de 150 mg diarios hasta 400 mg en el segundo trimestre.

Al igual que en la sangre del cordón, los niveles de PrPTH están elevados durante la lactancia y en las pacientes con hipertrofia mamaria benigna. La leche materna y la de vaca pasteurizada tienen niveles de PrPTH que son 10.000 veces mayores que los del plasma normal. La mayoría de los casos del síndrome de hipercalcemia hormonal de los tumores malignos están causados por concentraciones elevadas de PrPTH.

VITAMINA D

Véase el capítulo 51.

CALCITONINA

La calcitonina es un polipéptido de 32 aminoácidos. Su gen se localiza en el cromosoma 11p y está muy ligado al de la PTH. El gen de la calcitonina codifica tres péptidos: la calcitonina, un péptido de 21 aminoácidos en la región carboxiterminal (katacalcina) y un péptido relacionado con el gen de la calcitonina. La katacalcina y la calcitonina se cosecretan en cantidades equimolares por las células parafoliculares (células C) de la glándula tiroides. La calcitonina parece tener escasas consecuencias en los niños y en los adultos porque los niveles muy elevados en los pacientes con carcinoma medular de tiroides (un tumor que se origina en las células C) no causan hipercalcemia. En el feto, sin embargo, los niveles circulantes son altos y parece que aumentan el metabolismo óseo y el crecimiento esquelético; estos altos niveles están probablemente estimulados por los niveles normalmente elevados de calcio en el feto. A diferencia de los niveles incrementados en la sangre del cordón y las elevadas concentraciones circulantes en los niños pequeños, los niveles en los niños mayores y en los adultos son bajos. Los lactantes y los niños con hipotiroidismo congénito (y presumible déficit de células C) tienen niveles más bajos de calcitonina que los niños normales.

Su acción parece ser independiente de la PTH y la vitamina D. Su principal efecto biológico parece ser la inhibición de la reabsorción ósea mediante la disminución del número y la actividad de los osteoclastos. Esta acción de la calcitonina es la razón de su uso en el tratamiento de la enfermedad de Paget. La calcitonina se sintetiza en otros órganos, como el aparato digestivo, el páncreas, el cerebro y la hipófisis. En estos órganos se cree que la calcitonina se comporta como un neurotransmisor para imponer un efecto local inhibitorio de la función celular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **571**

Hipoparatiroidismo

Daniel A. Doyle

ETIOLOGÍA

La hipocalcemia es frecuente en los neonatos entre las 12 y 72 horas de vida, sobre todo en los prematuros, en los lactantes con asfixia al nacer y en los lactantes de madre diabética (hipocalcemia neonatal precoz; cap. 106) (fig. 571-1 y tabla 571-1). Tras el segundo o tercer día y durante la primera semana de vida, el tipo de alimentación es también un determinante del nivel de calcio plasmático (hipocalcemia neonatal tardía). La función de las glándulas paratiroides en estos lactantes hipocalcémicos sigue sin establecerse, aunque la inmadurez funcional de las glándulas paratiroides ha sido implicada como un factor patogénico. En el grupo de lactantes con hipocalcemia idiopática transitoria (1-8 semanas de vida), los niveles plasmáticos de hormona paratiroidea (PTH) son significativamente más bajos

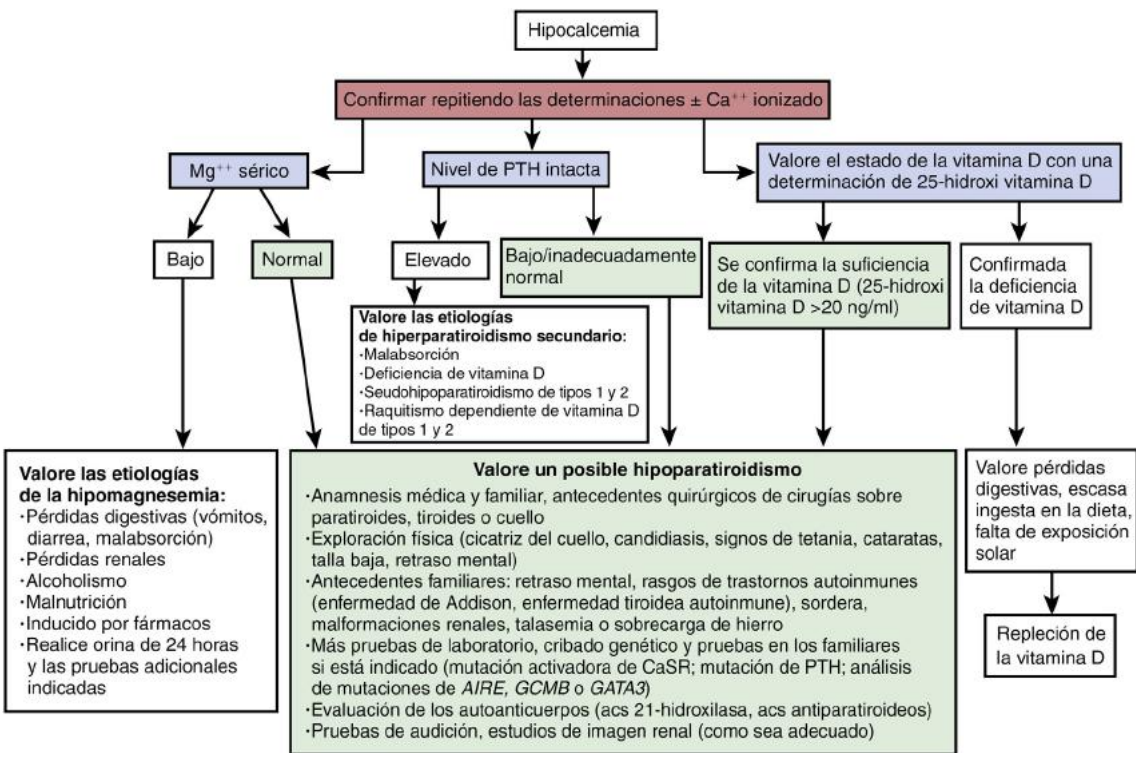

Figura 571-1 Evaluación de la hipocalcemia. Acs, autoanticuerpos; CaSR, receptor sensor del calcio; PTH, hormona paratiroidea. *(De Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr y cols. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research.* J Bone Miner Res *2011;26:2317-37,* fig. 1.*)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ardeshirpour L, Cole DE, Carpenter TO: Evaluation of bone and mineral disorders, *Pediatr Endocrinol Rev* 5(Suppl 1):584-598, 2007.

Canaff L, Zhou X, Mosesova I, et al: Glial cells missing-2 (GCM2) transactivates the calcium-sensing receptor gene: effect of a dominant-negative GCM2 mutant associated with autosomal dominant hypoparathyroidism, *Hum Mutat* 30(1): 85-92, 2009.

Gattineni J: Inherited disorders of calcium and phosphate metabolism, *Curr Opin Pediatr* 26:215-222, 2014.

Jacabus CH, Holick MF, Shao G, et al: Hypervitaminosis D associated with drinking milk, *N Engl J Med* 326:1173-1177, 1992.

Mitchell DM, Juppner H: Regulation of calcium homeostasis and bone metabolism in the fetus and neonate, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17:25-30, 2010.

Mornet E: Hypophosphatasia: the mutations in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene, *Hum Mutat* 15(4):309-315, 2000.

Stanley S, Shaw NJ: Is it my calcium, doctor? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 94:169-176, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 571-1 Causas de hipocalcemia

I. Neonatal
  A. Trastornos maternos
    Diabetes mellitus
    Toxemia gestacional
    Deficiencia de vitamina D
    Alta ingesta de álcalis o sulfato de magnesio
    Uso de antiepilépticos
    Hiperparatiroidismo
  B. Trastornos neonatales
    Bajo peso al nacer, prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino
    Asfixia periparto, sepsis, enfermedades críticas
    Hiperbilirrubinemia, fototerapia, transfusión de intercambio
    Hipomagnesemia, hipermagnesemia
    Insuficiencia renal aguda/crónica
    Nutrientes/medicamentos: ingesta rica en fosfatos, ácidos grasos, fitatos, infusión de bicarbonato, sangre citrada, antiepilépticos, aminoglucósidos
    Hipoparatiroidismo
    Deficiencia o resistencia a la vitamina D
    Osteopetrosis tipo II
II. Hipoparatiroidismo
  A. Congénito
    1. Transitorio neonatal
    2. Hipoparatiroidismo congénito
      a. Hipoparatiroidismo familiar aislado
        (1) Hipoparatiroidismo autosómico recesivo (GCMB, PTH)
        (2) Hipoparatiroidismo autosómico dominante (CaSR)
        (3) Hipoparatiroidismo ligado al X *(SOX3)*
      b. Síndrome de DiGeorge *(TBX1)*
      c. Síndrome de Sanjad-Sakati (talla baja, retraso, dismorfia; HRD); síndrome de Kenny-Caffey 1 (talla baja, estenosis medular) *(TBCE)*
      d. Síndrome de Barakat (sordera neurosensorial; displasia renal; HSR) *(GATA3)*
      e. Linfedema, hipoparatiroidismo-nefropatía, sordera nerviosa
      f. Trastornos de los ácidos grasos mitocondriales (Kearns-Sayre, Pearson, MELAS)
    3. Insensibilidad a la PTH
      a. Condrodisplasia Blomstrand *(PTHR1)*
      b. Seudohipoparatiroidismo de tipo IA *(GNAS)*
        Seudohipoparatiroidismo de tipo IB
        Seudohipoparatiroidismo de tipo IC
        Seudohipoparatiroidismo de tipo II
        Seudoseudohipoparatiroidismo
      c. Acrodisostosis con resistencia a las hormonas *(PRKAR1A)*
      d. Hipomagnesemia
    4. Mutación activadora de CaSR
      a. Esporádica
      b. Autosómica dominante (mutación de la subunidad α11 de la proteína G)
  B. Adquirida
    1. Síndrome poliglandular autoinmune de tipo I (mutación del gen *AIRE*)
    2. Anticuerpos activadores de CaSR
    3. Posquirúrgica, destrucción por radioterapia
    4. Infiltrativa: exceso de hierro (hemocromatosis, talasemia) o cobre (enfermedad de Wilson), inflamación granulomatosa, infiltración neoplásica; amiloidosis, sarcoidosis
    5. Hiperparatiroidismo materno
    6. Hipomagnesemia/hipermagnesemia
III. Deficiencia de vitamina D
IV. Otras causas de hipocalcemia
  A. Deficiencia de calcio
    1. Privación de nutrición
    2. Hipercalciuria
  B. Trastornos de la homeostasis del magnesio
    1. Hipomagnesemia congénita
    2. Adquirida
      a. Insuficiencia renal aguda
      b. Enfermedad inflamatoria intestinal crónica, resección intestinal
      c. Diuréticos
  C. Hiperfosfatemia
    1. Insuficiencia renal
    2. Administración de fosfato (intravenoso, oral, rectal)
    3. Lisis de células tumorales
    4. Lesiones musculares (aplastamiento, rabdomiólisis)
  D. Otras
    1. Hipoproteinemia
    2. Hiperventilación
    3. Fármacos: furosemida, aminoglucósidos, bifosfonatos, calcitonina, antiepilépticos, ketoconazol, fármacos antineoplásicos (plicamicina, asparaginasa, cisplatino, arabinósido de citosina, doxorrubicina), hemoderivados citrados
    4. Síndrome del hueso hambriento
    5. Enfermedades agudas y críticas: sepsis, pancreatitis aguda, shock tóxico
      a. Acidemia orgánica; propiónica, metilmalónica, isovalérica

HRD, hipoparatiroidismo, retraso, dismorfismo; HSR, hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial y malformación renal; MELAS, encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodio parecido a un accidente cerebrovascular; PTH, hormona paratiroidea.

Modificada de Root AW, Diamond JR FB: Disorders of mineral homeostasis in children and adolescents. En Sperling MA, editor: Pediatric endocrinology, *4.ª ed., Filadelfia, 2014, Elsevier, tabla 18-2A, pág. 739.*

que en los lactantes normales. Es posible que la inmadurez funcional sea una manifestación de retraso en el desarrollo de las enzimas que convierten la PTH glandular en la PTH secretada; otros mecanismos también son posibles.

APLASIA O HIPOPLASIA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

La aplasia o hipoplasia de las glándulas paratiroides se asocia con frecuencia con el **síndrome de DiGeorge/velocardiofacial** (v. fig. 570-1). Este síndrome se presenta en 1/4.000 recién nacidos. En un 90% de los pacientes el trastorno está causado por una deleción en el cromosoma 22q11.2. Alrededor del 25% de estos pacientes hereda la alteración cromosómica de uno de sus padres. El 60% de los pacientes afectados presenta hipocalcemia neonatal, pero en la mayoría de ellos es transitoria; la hipocalcemia puede recidivar o puede establecerse en etapas más tardías de la vida. Son frecuentes las alteraciones asociadas de las bolsas faríngeas tercera y cuarta; éstas consisten en defectos cardíacos de tipo conotruncal en un 25%, insuficiencia velofaríngea en un 32%, paladar hendido en un 9%, alteraciones renales en un 35% y aplasia del timo con inmunodeficiencia grave en un 1%. Este síndrome también se ha descrito en un pequeño número de pacientes con una deleción en el cromosoma 10p13, en lactantes de madres diabéticas y en niños nacidos de madres tratadas con ácido retinoico para el acné en la fase precoz del embarazo.

HIPOPARATIROIDISMO RECESIVO LIGADO AL X

Se han descrito grupos familiares de hipoparatiroidismo con distintos patrones de transmisión. En dos grandes genealogías de Norteamérica, este trastorno parece transmitirse mediante un gen recesivo ligado al X localizado en Xq26-q27. En estas familias, el inicio de convulsiones sin fiebre se presenta de forma característica en lactantes de 2 semanas a 6 meses de edad. La ausencia de tejido paratiroideo tras una exploración detallada en un niño con este trastorno sugiere un defecto de la embriogénesis.

HIPOPARATIROIDISMO AUTOSÓMICO RECESIVO CON CARACTERÍSTICAS DISMÓRFICAS

El hipoparatiroidismo autosómico recesivo con características dismórficas se ha descrito en los niños de Oriente Medio. En casi todos los casos de las varias docenas de pacientes afectados existía consanguinidad

booksmedicos.org

entre los padres. La hipocalcemia profunda se presenta en etapas tempranas de la vida y las características dismórficas son la microcefalia, los ojos hundidos, la nariz picuda, la micrognatia y las orejas grandes y flácidas. El retraso del crecimiento intrauterino y posnatal es grave y el trastorno cognitivo es frecuente. El supuesto gen se localiza en el cromosoma 1q42-43. La forma autosómica recesiva de hipoparatiroidismo que se presenta con la enfermedad poliglandular autoinmune tipo I se describe más adelante. En algunos pacientes con herencia autosómica recesiva de hipoparatiroidismo aislado se han encontrado mutaciones en el gen *PTH*.

SÍNDROME DE HIPOPARATIROIDISMO, SORDERA NEUROSENSORIAL Y ANOMALÍA RENAL

El hipoparatiroidismo, la sordera neurosensorial y las alteraciones renales se presentan debido a mutaciones del gen *GATA3*. La proteína codificada por este gen es esencial en el desarrollo de las paratiroides, el sistema auditivo y los riñones. El gen *GATA3* se localiza en el cromosoma 10p14 y no se solapa con la región necesaria para el desarrollo del síndrome de DiGeorge en 10p13 (v. fig. 570-1).

SUPRESIÓN DE LA SECRECIÓN NEONATAL DE HORMONA PARATIROIDEA DEBIDA A HIPERPARATIROIDISMO MATERNO

La secreción neonatal de PTH puede ser suprimida por un hiperparatiroidismo materno, lo que produce hipocalcemia transitoria en el recién nacido. Parece que la hipocalcemia neonatal se debe a la supresión de las glándulas paratiroides fetales debido a la exposición a niveles elevados de calcio en el plasma materno y, por tanto, en el plasma fetal. La tetania suele desarrollarse en 3 semanas, pero puede retrasarse 1 mes o más en caso de lactancia materna. La hipocalcemia puede persistir durante semanas o meses. Cuando la causa de la hipocalcemia del lactante es desconocida, deben obtenerse determinaciones de calcio, fósforo y PTH de la madre. La mayoría de las madres afectadas está asintomática y la causa de su hiperparatiroidismo suele ser un adenoma paratiroideo.

HIPOPARATIROIDISMO AUTOSÓMICO DOMINANTE

Los pacientes con hipoparatiroidismo autosómico dominante tienen una mutación activadora (ganancia de función) del receptor sensor de Ca^{2+}, que obliga al receptor a estar activado, incluso durante la hipocalcemia, con la consiguiente depresión de la secreción de PTH. Los pacientes tienen hipercalciuria. La hipocalcemia suele ser breve y podría no requerir tratamiento después de la infancia (v. fig. 570-1).

HIPOPARATIROIDISMO ASOCIADO CON TRASTORNOS MITOCONDRIALES

Las mutaciones del ADN mitocondrial en el síndrome de Kearns-Sayre, MELAS (síndrome de miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a un accidente cerebrovascular) y en el síndrome por deficiencia de la proteína trifuncional mitocondrial se han asociado al hipoparatiroidismo. Debe considerarse el diagnóstico de citopatía mitocondrial en los pacientes con síntomas no explicados como la oftalmoplejía, la hipoacusia neurosensorial, los trastornos de la conducción cardíaca y la tetania (v. fig. 570-1).

HIPOPARATIROIDISMO QUIRÚRGICO

La escisión o la lesión de las glándulas paratiroides pueden ser una complicación de la tiroidectomía. El hipoparatiroidismo se ha desarrollado incluso cuando las glándulas paratiroides se han identificado y se han dejado inalteradas en la intervención. Es posible que esto se deba a una interferencia en el aporte sanguíneo o al edema y la fibrosis posquirúrgicos. Los síntomas de tetania pueden producirse de forma brusca en el postoperatorio y pueden ser temporales o permanentes. En algunos casos, los síntomas se desarrollan de forma insidiosa y no se detectan hasta meses después de la tiroidectomía. En ocasiones, la primera manifestación de un hipoparatiroidismo quirúrgico es el desarrollo de cataratas. En todos los pacientes sometidos a una tiroidectomía debe controlarse cuidadosamente la función paratiroidea.

El depósito de pigmento férrico o de cobre en las glándulas paratiroides (talasemia, enfermedad de Wilson) puede producir hipoparatiroidismo.

HIPOPARATIROIDISMO AUTOINMUNITARIO

Se ha sugerido la existencia de un mecanismo autoinmune para el hipoparatiroidismo debido al hallazgo de anticuerpos paratiroideos y a su frecuente asociación con otros trastornos autoinmunes o anticuerpos organoespecíficos. El hipoparatiroidismo autoinmune se asocia con frecuencia a la enfermedad de Addison y a la candidiasis mucocutánea crónica. La asociación de al menos dos de estas tres enfermedades se ha clasificado provisionalmente como **enfermedad poliglandular autoinmune tipo I.** También se denomina poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis y distrofia ectodérmica (APECED). Este síndrome se hereda de forma autosómica recesiva y no se relaciona con ningún haplotipo único asociado al antígeno leucocitario humano. Un tercio de los pacientes con este síndrome tiene los tres elementos; el 66% tienen sólo dos de los tres. La candidiasis casi siempre precede a los otros trastornos (el 70% de los casos se observa en niños <5 años); el hipoparatiroidismo (el 90% aparece después de los 3 años de edad) generalmente se presenta antes que la enfermedad de Addison (el 90% tiene lugar después de los 6 años de edad). Otros trastornos, entre los que se encuentran la alopecia areata o total, los trastornos por malabsorción, la anemia perniciosa, la insuficiencia gonadal, la hepatitis crónica activa, el vitíligo y la diabetes insulinodependiente, se producen en distintos momentos. Algunas de estas asociaciones podrían no aparecer hasta la edad adulta. La enfermedad tiroidea autoinmune es un hallazgo acompañante infrecuente.

Los hermanos afectados pueden tener la misma o distinta constelación de enfermedades (hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison). El trastorno es especialmente prevalente en los finlandeses y los judíos iraníes. El gen de este trastorno se denomina *AIRE* (*autoinmune regulator,* regulador autoinmune); se localiza en el cromosoma 21q22. Parece que se trata de un factor de transcripción que desempeña una función esencial en el desarrollo de la tolerancia inmunológica. En los pacientes con enfermedad de Addison como parte del síndrome de poliendocrinopatía tipo I se ha evidenciado la existencia de reactividad de autoanticuerpos suprarrenales específicos dirigidos contra la enzima de escisión de la cadena lateral.

HIPOPARATIROIDISMO IDIOPÁTICO

El término *hipoparatiroidismo idiopático* debería reservarse para la pequeña proporción de niños con hipoparatiroidismo en los que no se puede determinar un mecanismo causal. La mayoría de los niños en los que el inicio del hipoparatiroidismo se produce después de los primeros años de vida tiene un **trastorno autoinmune.** En algunos pacientes con hipoparatiroidismo adquirido se han identificado autoanticuerpos contra el dominio extracelular del receptor sensor de calcio. En el diagnóstico diferencial se deben considerar siempre formas incompletas del síndrome de DiGeorge o una mutación activadora del receptor sensor de calcio.

Manifestaciones clínicas

Existe un espectro de déficits paratiroideos con manifestaciones clínicas que varían desde la ausencia de síntomas hasta un déficit completo y de larga duración. El déficit leve puede ser descubierto únicamente mediante los estudios de laboratorio adecuados. El dolor muscular y los calambres son manifestaciones precoces; progresan a adormecimiento, rigidez y hormigueo en las manos y los pies. Un signo de Chvostek o de Trousseau positivos o espasmos laríngeos o carpopedales pueden ser los únicos síntomas. Las convulsiones con o sin pérdida de conciencia pueden producirse a intervalos de días, semanas o meses. Estos episodios pueden comenzar con dolor abdominal, seguido de rigidez tónica, retracción de la cabeza y cianosis. El hipoparatiroidismo se suele confundir con la epilepsia. La cefalea, los vómitos, el incremento de la presión intracraneal y el papiledema pueden asociarse a las convulsiones y podrían sugerir un tumor cerebral.

En los pacientes con una hipocalcemia de larga evolución, los dientes erupcionan tarde y de forma irregular. La formación del esmalte es irregular y los dientes pueden ser anormalmente blandos. La piel puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

estar seca y descamativa, y las uñas pueden presentar líneas horizontales. La candidiasis mucocutánea, cuando está presente, precede al desarrollo del hipoparatiroidismo; la infección candidiásica afecta con mayor frecuencia a las uñas, la mucosa oral, las comisuras orales y, con menos frecuencia, a la piel; es difícil de tratar.

En los pacientes con enfermedad de larga evolución no tratada, las cataratas son una consecuencia directa del hipoparatiroidismo; pueden producirse también otros trastornos oculares autoinmunes, como la queratoconjuntivitis. Las manifestaciones de la enfermedad de Addison, la tiroiditis linfocitaria, la anemia perniciosa, la alopecia areata o total, la hepatitis y la insuficiencia gonadal primaria también pueden asociarse a las del hipoparatiroidismo.

Si el inicio del tratamiento se retrasa mucho se produce un deterioro físico y mental permanente.

Pruebas de laboratorio

El nivel plasmático de calcio está bajo (5-7 mg/dl) y el nivel de fósforo está elevado (7-12 mg/dl). Los niveles plasmáticos de calcio iónico (generalmente cerca del 45% del total) reflejan de forma más aproximada la situación fisiológica, pero también están bajos. El nivel plasmático de fosfatasa alcalina es normal o bajo y el nivel de $1,25(OH)_2D_3$ es generalmente bajo, aunque se han encontrado niveles altos en algunos niños con hipocalcemia grave. Los niveles de magnesio son normales, pero siempre deben ser determinados en los pacientes con hipocalcemia. Los niveles de PTH están bajos cuando se determinan mediante pruebas inmunométricas. Las radiografías óseas muestran, de forma ocasional, una densidad aumentada limitada a las metáfisis que sugiere una intoxicación por metales pesados, o un aumento de la densidad de la lámina dura. Las radiografías o la TC del cráneo pueden mostrar calcificaciones en los ganglios basales. Existe una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, que desaparece cuando se corrige la hipocalcemia. El electroencefalograma suele mostrar una actividad lenta generalizada; el trazado vuelve a la normalidad cuando la concentración plasmática de calcio se mantiene en el rango normal durante varias semanas, a menos que se haya producido un daño cerebral irreversible o que la insuficiencia paratiroidea se asocie con epilepsia. Cuando el hipoparatiroidismo se asocia con la enfermedad de Addison, el nivel plasmático de calcio puede ser normal, pero la hipocalcemia se presenta tras el tratamiento eficaz de la insuficiencia suprarrenal.

Tratamiento

El tratamiento urgente de la tetania neonatal consiste en la administración intravenosa de 5-10 ml o 1-3 mg/kg de gluconato cálcico al 10% (contiene 9,3 mg/ml de calcio elemental) a una velocidad de 0,5-1 ml/min mientras se monitoriza la frecuencia cardíaca y la dosis no supere los 20 mg de calcio elemental por kg. Además, debe administrarse 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol). La dosis inicial es 0,25 μg/24 horas; la dosis de mantenimiento varía entre 0,01-0,1 μg/kg/24 horas hasta un máximo de 1-2 μg/24 horas. El calcitriol tiene una vida media corta y debe administrarse dividido en dos dosis iguales; tiene la ventaja de un inicio rápido de su efecto (1-4 días) y una rápida reversión de la hipercalcemia tras su interrupción en caso de sobredosis (los niveles de calcio comienzan a disminuir en 3-4 días). El calcitriol se suministra como solución oral.

Debe asegurarse un aporte adecuado de calcio. El calcio suplementario puede administrarse en forma de gluconato cálcico o glubionato cálcico para proporcionar diariamente 800 mg de calcio elemental, pero con poca frecuencia es esencial. Los alimentos con alto contenido en fósforo, como la leche, los huevos y el queso, deben reducirse en la dieta.

La evaluación clínica del paciente y las determinaciones frecuentes de los niveles plasmáticos de calcio están indicadas en las etapas precoces del tratamiento para determinar las necesidades de calcitriol o vitamina D_2. Si se produce hipercalcemia, el tratamiento debe interrumpirse y reiniciarse a una dosis menor cuando el calcio plasmático haya vuelto a su nivel normal. En los casos de hipercalcemia de larga evolución, la reparación de los cambios cerebrales y dentales es poco probable. La pigmentación, el descenso de la presión arterial o la pérdida de peso pueden indicar insuficiencia suprarrenal, que requiere un tratamiento específico. *Los pacientes con hipercalciuria hipocalcémica autosómica dominante pueden desarrollar nefrocalcinosis y alteraciones renales si son tratados con vitamina D.*

Diagnóstico diferencial

Debe considerarse un déficit de magnesio en los pacientes con hipocalcemia inexplicada. Por lo general, concentraciones plasmáticas de magnesio <1,5 mg/dl (1,2 mEq/l) no son normales. La hipomagnesemia familiar con hipocalcemia secundaria se ha descrito en alrededor de 50 pacientes, la mayoría de los cuales desarrolló tetania y convulsiones a las 2-6 semanas de edad. La administración de calcio es ineficaz, pero la administración de magnesio corrige con rapidez los niveles de calcio y de magnesio. Los suplementos orales de magnesio son necesarios para mantener el magnesio en niveles normales. Se han descrito dos formas genéticas. Una está causada por un gen autosómico recesivo en el cromosoma 9, que produce un defecto específico de la absorción de magnesio. La otra está producida por un gen autosómico dominante en el cromosoma 11q23, que causa pérdida renal de magnesio.

La hipomagnesemia también se produce en los síndromes de malabsorción, como la enfermedad de Crohn y la fibrosis quística. Los pacientes con enfermedad poliglandular autoinmune tipo I e hipoparatiroidismo también pueden presentar esteatorrea coexistente con niveles bajos de magnesio. El tratamiento con aminoglucósidos causa hipomagnesemia por aumento de las pérdidas urinarias.

No está claro cómo los niveles bajos de magnesio producen hipocalcemia. Las pruebas sugieren que la hipomagnesemia altera la liberación de PTH e induce resistencia a los efectos de la hormona, pero también pueden participar otros mecanismos.

La intoxicación con fósforo inorgánico produce hipocalcemia y tetania. Lactantes a los que se administraron dosis altas de fósforo inorgánico, en forma de laxantes o como enemas de fosfato sódico, presentaron tetania de inicio súbito, con niveles plasmáticos de calcio <5 mg/dl y niveles muy elevados de fosfato. Los síntomas se alivian rápidamente mediante la administración intravenosa de calcio. El mecanismo de la hipocalcemia no está claro (v. cap. 55.6).

La hipocalcemia puede presentarse en una fase temprana del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. La hipocalcemia se asocia generalmente a hiperfosfatemia como consecuencia de la destrucción de linfoblastos.

La hipocalcemia sintomática episódica se produce en el **síndrome de Kenny-Caffey,** que se caracteriza por estenosis medular de los huesos largos, talla baja, cierre tardío de las fontanelas, retraso de la edad ósea y alteraciones oculares. Se ha encontrado hipoparatiroidismo idiopático y niveles alterados de PTH. Se han descrito formas de herencia autosómica dominante y autosómica recesiva. Las mutaciones del gen *TBCE* (1q43-44) alteran la organización de los microtúbulos en las células afectadas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **572**

Seudohipoparatiroidismo (osteodistrofia hereditaria de Albright)

Daniel A. Doyle

A diferencia del hipoparatiroidismo, en el seudohipoparatiroidismo (SHP) las glándulas paratiroides son normales o hiperplásicas y pueden sintetizar y secretar hormona paratiroidea (PTH). Los niveles plasmáticos de PTH inmunorreactiva están aumentados cuando el paciente está hipocalcémico y pueden estar elevados cuando el paciente está normocalcémico. Ni la PTH endógena ni la administrada incrementan los niveles plasmáticos de calcio ni disminuyen los niveles de fósforo. Los defectos genéticos en el **sistema adenilato ciclasa del receptor de la hormona** se clasifican en distintos tipos según los hallazgos fenotípicos y bioquímicos.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bowl MR, Nesbit MA, Harding B, et al: An interstitial deletion-insertion involving chromosome 2p25.3 and Xq27.1, near SOX3, causes X-linked recessive hypoparathyroidism, *J Clin Invest* 115(10):2822-2831, 2005.

Brown EM: The calcium-sensing receptor (CaR) and its disorders, *Hormones (Athens)* 1:10-21, 2002.

Capalbo D, Improda N, Esposito A, et al: Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy from the pediatric perspective, *J Endocrinol Invest* 36:903-912, 2013.

Cho YH, Tchan M, Roy B, et al: Recombinant parathyroid hormone therapy for severe neonatal hypoparathyroidism, *J Pediatr* 160:345-348, 2012.

Ding C, Buckingham B, Levine M: Familial isolated hypoparathyroidism caused by a mutation in the gene for the transcription factor GCMB, *J Clin Invest* 108:1215-1220, 2001.

Gavalas NG, Kemp EH, Krohn KJ, et al: The calcium-sensing receptor is a target of autoantibodies in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1, *J Clin Endocrinol Metab* 92(6):2107-2114, 2007.

Glaudemans B, van der Wijst J, Scola RH, et al: A missense mutation in the Kv1.1 voltage-gated potassium channel-encoding gene KCNA1 is linked to human autosomal dominant hypomagnesemia, *J Clin Invest* 119(4):936-942, 2009.

Kahn KT, Uma R, Farag TI, et al: Kenny-Caffey syndrome in six Bedouin sibships: autosomal recessive inheritance is confirmed, *Am J Med Genet* 69:126-132, 1997.

Mannstadt M, Bertrand G, Muresan M, Dominant-negative GCMB: et al: mutations cause an autosomal dominant form of hypoparathyroidism, *J Clin Endocrinol Metab* 93(9):3568-3576, 2008.

Marx SJ: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders, *N Engl J Med* 343:1863-1875, 2000.

Oskarsdottir S, Persson C, Eriksson BO, et al: Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome, *Eur J Pediatr* 164(3):146-153, 2005.

Parvari R, Hershkovitz F, Grossman N, et al: Mutation of TBCE causes hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism and autosomal recessive Kenny-Caffey syndrome, *Nat Genet* 32:448-452, 2002.

Perheentupa J: Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, *J Clin Endocrinol Metab* 91(8):2843-2850, 2006.

Tengan CH, Kiyomoto BH, Moraes CT, et al: Mitochondrial encephalomyopathy and hypoparathyroidism associated with a duplication and a deletion of mitochondrial deoxyribonucleic acid, *J Clin Endocrinol Metab* 83:125-129, 1998.

Thomas BR, Bennett JD: Symptomatic hypocalcemia and hypoparathyroidism in two infants of mothers with hyperparathyroidism and familial benign hypercalcemia, *J Perinatol* 15:23-26, 1995.

Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al: Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome, *Lancet* 362(9393):1366-1373, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TIPO IA

Este tipo corresponde a la mayoría de los pacientes con SHP. Los pacientes afectados tienen un defecto genético de la subunidad α de la proteína estimuladora que se une a los nucleótidos de guanina ($G_s\alpha$). Este factor de acoplamiento es necesario para la unión de la PTH a la superficie celular, para activar el adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Se han descrito mutaciones heterogéneas del gen $G_s\alpha$; el gen está localizado en el cromosoma 20q13.2. El déficit de la subunidad $G_s\alpha$ es un defecto celular generalizado y es el responsable de la asociación del SHP tipo IA con otros trastornos endocrinos. El defecto se hereda de forma autosómica dominante y es posible que la escasa transmisión de padres a hijos se deba a una disminución de la fertilidad en los varones.

La tetania es con frecuencia la forma de presentación. Los niños afectados son de complexión baja y robusta, y tienen la cara redonda. Generalmente existe braquidactilia con umbilicación del dorso de la mano. El segundo metacarpiano se ve afectado con menos frecuencia, por lo que el dedo índice es en ocasiones más largo que el dedo medio. De forma similar, el segundo metatarsiano está afectado sólo de forma excepcional. Puede haber otras anomalías esqueléticas, como falanges cortas y anchas, y arqueamiento, exostosis y engrosamiento del cráneo. Son frecuentes los depósitos de calcio y la formación metaplásica de hueso en el tejido subcutáneo. En los pacientes diagnosticados de forma tardía es frecuente encontrar un grado moderado de trastorno cognitivo, calcificación de los ganglios basales y cataratas lenticulares.

Algunos miembros de familias afectadas pueden tener los estigmas anatómicos habituales del SHP, pero los niveles plasmáticos de calcio y fósforo son normales a pesar de una actividad reducida de $G_s\alpha$; sin embargo, los niveles de PTH pueden estar ligeramente elevados. Esta forma se ha denominado **seudoseudohipoparatiroidismo.** La transición desde la normo a la hipocalcemia suele producirse al aumentar la edad del paciente. Estos pacientes con un fenotipo similar pero con diferente metabolismo pueden pertenecer a la misma familia y tener la misma mutación en la proteína $G_s\alpha$. No se sabe qué otros factores causan una hipocalcemia manifiesta en algunos pacientes afectados y no en otros. Existen pruebas que sugieren que la mutación de la proteína $G_s\alpha$ se transmite por vía paterna en el seudoseudohipoparatiroidismo y por vía materna en los pacientes con el tipo IA de la enfermedad. El gen puede tener una impronta específica para cada tejido.

Además de la resistencia a la PTH, la resistencia de otros receptores acoplados a proteínas G para la hormona estimulante del tiroides (TSH), para gonadotropinas y glucagón puede producir varios efectos metabólicos. El hipotiroidismo clínico es infrecuente, pero los niveles basales de TSH están elevados y las respuestas a la estimulación de la TSH mediante la hormona liberadora de tirotropina son exageradas. Se han detectado niveles de tiroxina moderadamente disminuidos y niveles altos de TSH en los programas de cribado tiroideo neonatal, que llevan a la detección del SHP tipo IA en la lactancia. En los adultos, la disfunción gonadal es frecuente y se manifiesta con inmadurez sexual, amenorrea, oligomenorrea e infertilidad. Cada una de estas alteraciones puede relacionarse con un déficit de la síntesis de AMPc secundario a un déficit de $G_s\alpha$, pero no está claro por qué la resistencia a otras hormonas dependientes de proteínas G (corticotropina, vasopresina) está mucho menos afectada.

Los niveles plasmáticos de calcio son bajos y los de fósforo y fosfatasa alcalina están elevados. El diagnóstico clínico puede confirmarse por la demostración de una respuesta muy atenuada de fosfato urinario y AMPc tras la administración intravenosa del fragmento sintético 1-34 de la PTH humana (acetato de teriparatida). La demostración de la mutación de la proteína G establece el diagnóstico definitivo.

Tipo Ia con pubertad precoz

Se ha descrito la existencia de dos chicos con SHP tipo Ia junto con pubertad precoz independiente de gonadotropinas (v. cap. 562.7). Se encontró que tenían una mutación termosensible en la proteína G_s. Por ello, a la temperatura corporal normal (37 °C) la G_s se degrada, lo que produce SHP, pero a la temperatura más baja de los testículos (33 °C) la mutación de G_s produce una activación constitutiva del receptor de la hormona luteinizante y pubertad precoz.

TIPO IB

Los pacientes afectados tienen niveles normales de actividad de la proteína G y un fenotipo normal. Estos pacientes tienen resistencia tisular específica a la PTH, pero no a otras hormonas. Los niveles plasmáticos de calcio, fósforo y PTH inmunorreactiva son los mismos que en los pacientes con SHP tipo IA. Estos pacientes tampoco muestran una elevación en el AMPc en respuesta a la administración de PTH exógena. La PTH bioactiva no está elevada. La fisiopatología del trastorno en este grupo de pacientes está causada por una isodisomía uniparental paterna del cromosoma 20q y una metilación secundaria de *GNAS1*. Esto, junto con la pérdida del gen *GNAS1* materno, produce una resistencia a la PTH en los túbulos renales proximales, lo que induce una alteración de la homeostasis iónica mineral.

ACRODISOSTOSIS CON RESISTENCIA HORMONAL

Los pacientes con acrodisostosis se parecen a los que tienen un SHP de tipo Ia, pero no se encuentran defectos en la subunidad $G_5\alpha$. Por el contrario, en un subgrupo de pacientes se encuentra un defecto en el gen que codifica la *PPKAR1A,* la subunidad reguladora dependiente de cAMP de la proteína cinasa A, que determina resistencia a múltiples hormonas, incluida la PTH. Otro subgrupo presenta un defecto en el gen de la fosfodiesterasa *Pde4d.* Este subgrupo tiene el fenotipo del SHP de tipo Ia, pero no suelen tener resistencia hormonal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **573**

Hiperparatiroidismo

Daniel A. Doyle

La producción excesiva de hormona paratiroidea (PTH) puede deberse a un defecto primario de las glándulas paratiroides, como un adenoma o una hiperplasia **(hiperparatiroidismo primario).**

Con más frecuencia la producción aumentada de PTH es compensadora, por lo general para corregir estados hipocalcémicos de origen diverso **(hiperparatiroidismo secundario).** En el raquitismo por déficit de vitamina D y en los síndromes de malabsorción, la absorción intestinal de calcio es deficitaria, pero la hipocalcemia y la tetania pueden prevenirse mediante un aumento de actividad de las glándulas paratiroides. En el **seudohipoparatiroidismo,** los niveles de PTH están elevados debido a que una mutación en la proteína $G_s\alpha$ interfiere con la respuesta a la PTH. En la fase precoz de la enfermedad renal crónica, la hiperfosfatemia conlleva una reducción recíproca de la concentración de calcio con un aumento secundario de la PTH, pero en fases avanzadas de insuficiencia renal, la producción de $1,25(OH)_2D_3$ también se encuentra disminuida, lo que empeora la hipocalcemia y estimula más la PTH. En algunos casos, si la estimulación de las glándulas paratiroides ha sido suficientemente intensa y prolongada, las glándulas pueden continuar secretando altos niveles de PTH durante meses o años tras el trasplante renal, con hipercalcemia secundaria.

ETIOLOGÍA

El hiperparatiroidismo infantil es infrecuente. El inicio durante la infancia suele deberse a un adenoma único benigno. Por lo general se manifiesta después de los 10 años. Ha habido varias familias en las que múltiples miembros presentan un hiperparatiroidismo transmitido de forma autosómica dominante. La mayoría de los miembros afectados son adultos, pero alrededor del 30% de los niños de las familias están afectados. Algunos pacientes en estas familias están asintomáticos y se detectan sólo mediante un estudio detallado. En otras familias, el hiperparatiroidismo se presenta como parte de la constelación conocida como síndrome de **neoplasia endocrina múltiple** (MEN) o del síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Gelfand IM, Eugster EA, DiMeglio LA: Presentation and clinical progression of pseudohypoparathyroidism with multi-hormone resistance and Albright hereditary osteodystrophy: a case series, *J Pediatr* 149(6):877-880, 2006.

Juppner H, Bastepe M: Different mutations within or upstream of the GNAS locus cause distinct forms of pseudohypoparathyroidism, *J Pediatr Endocrinol Metab* 19(Suppl 2):641-646, 2006.

Linglart A, Menguy C, Couvineau A, et al: Recurrent PRKAR1A mutation in acrodysostosis with hormone resistance, *N Engl J Med* 364:2218-2226, 2011.

Lynch DC, Dyment DA, Huang L, et al: Identification of novel mutations confirms Pde4d as a major gene causing acrodysostosis, *Hum Mutat* 34:97-102, 2013.

Mantovani G, Bondioni S, Linglart A, et al: Genetic analysis and evaluation of resistance to thyrotropin and growth hormone-releasing hormone in pseudohypoparathyroidism type 1b, *J Clin Endocrinol Metab* 92(9):3738-3742, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El hiperparatiroidismo neonatal grave es un trastorno poco frecuente. Los síntomas se desarrollan poco después del nacimiento y consisten en anorexia, irritabilidad, letargo, estreñimiento y retraso del crecimiento. Las radiografías muestran reabsorción ósea subperióstica, osteoporosis y fracturas patológicas. Los síntomas pueden ser leves y resolverse sin tratamiento, o pueden tener una evolución rápidamente mortal si el diagnóstico y el tratamiento se retrasan. En la histología las glándulas paratiroides muestran hiperplasia difusa. En algunas familias se han encontrado hermanos afectados, y en varias se ha descrito consanguinidad de los progenitores. La mayoría de los casos se ha producido en familias con las características clínicas y bioquímicas de la **hipercalcemia hipocalciúrica familiar.** Los lactantes con hiperparatiroidismo neonatal grave pueden ser homocigotos o heterocigotos para la mutación del gen del receptor sensor de Ca^{2+}, mientras que la mayoría de las personas con una copia de esta mutación muestra una hipercalcemia hipocalciúrica familiar autosómica dominante.

El **MEN tipo I** es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por la hiperplasia o neoplasia del páncreas endocrino (que secreta gastrina, insulina, polipéptido pancreático y, de forma ocasional, glucagón), de la hipófisis anterior (que suele secretar prolactina) y de las glándulas paratiroides. En la mayoría de las familias el hiperparatiroidismo es generalmente la primera manifestación, con una prevalencia cercana al 100% a los 50 años de edad, pero excepcional en niños <18 años. Con las sondas adecuadas de ADN, es posible detectar a los portadores del gen con un 99% de precisión en el nacimiento, lo que evita innecesarios programas de cribado bioquímicos.

El gen del MEN tipo I se encuentra en el cromosoma 11q13; parece funcionar como un gen supresor de tumores y sigue la hipótesis de desarrollo tumoral en dos fases. La primera mutación (germinal) se hereda y es recesiva respecto al alelo dominante; esto no produce el tumor. Se requiere una segunda mutación (somática) para eliminar el alelo normal, lo que induce la formación del tumor.

El **síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular** es un trastorno autosómico dominante caracterizado por adenomas paratiroideos y tumores osteofibrosos mandibulares. Los pacientes afectados pueden tener también enfermedad renal poliquística, hamartomas renales y tumor de Wilms. Aunque el trastorno afecta sobre todo a los adultos, ha sido diagnosticado a los 10 años de edad.

El **MEN tipo II** también puede asociarse a hiperparatiroidismo (v. cap. 569.2).

El **hiperparatiroidismo neonatal transitorio** se ha presentado en algunos niños nacidos de madres con hipoparatiroidismo (idiopático o quirúrgico) o con seudohipoparatiroidismo. En todos los casos el trastorno materno no había sido diagnosticado o se había tratado de forma inadecuada durante el embarazo. La causa del trastorno es la exposición intrauterina crónica a la hipocalcemia con hiperplasia secundaria de las glándulas paratiroides fetales. En el recién nacido, las manifestaciones afectan sobre todo a los huesos y la curación se produce entre los 4 y los 7 meses de edad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A todas las edades, las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia de cualquier causa consisten en debilidad muscular, astenia, cefalea, anorexia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, polidipsia, poliuria, pérdida de peso y fiebre. Cuando la hipercalcemia es de larga duración, el calcio puede depositarse en el parénquima renal (nefrocalcinosis), con disminución progresiva de la función renal. Pueden desarrollarse cálculos renales que pueden producir cólico renal y hematuria. Los cambios óseos pueden causar dolor en la parte posterior de las extremidades, alteraciones de la marcha, genu valgum, fracturas y tumores. La talla puede reducirse por compresión de las vértebras; el paciente puede quedar postrado en cama. La detección de los pacientes completamente asintomáticos está aumentando con la utilización de multianálisis automatizados en los que se incluye la determinación de la calcemia.

En ocasiones, el dolor abdominal es muy marcado y puede asociarse a **pancreatitis aguda.** Puede haber crisis paratiroideas, manifestadas por niveles plasmáticos de calcio >15 mg/dl y oliguria progresiva, azoemia, estupor y coma. En los lactantes son frecuentes el retraso del crecimiento, las dificultades en la alimentación y la hipotonía.

Los trastornos cognitivos, las convulsiones y la ceguera pueden ser secuelas de la hipercalcemia de larga evolución. Las manifestaciones psiquiátricas incluyen depresión, confusión, demencia, estupor y psicosis.

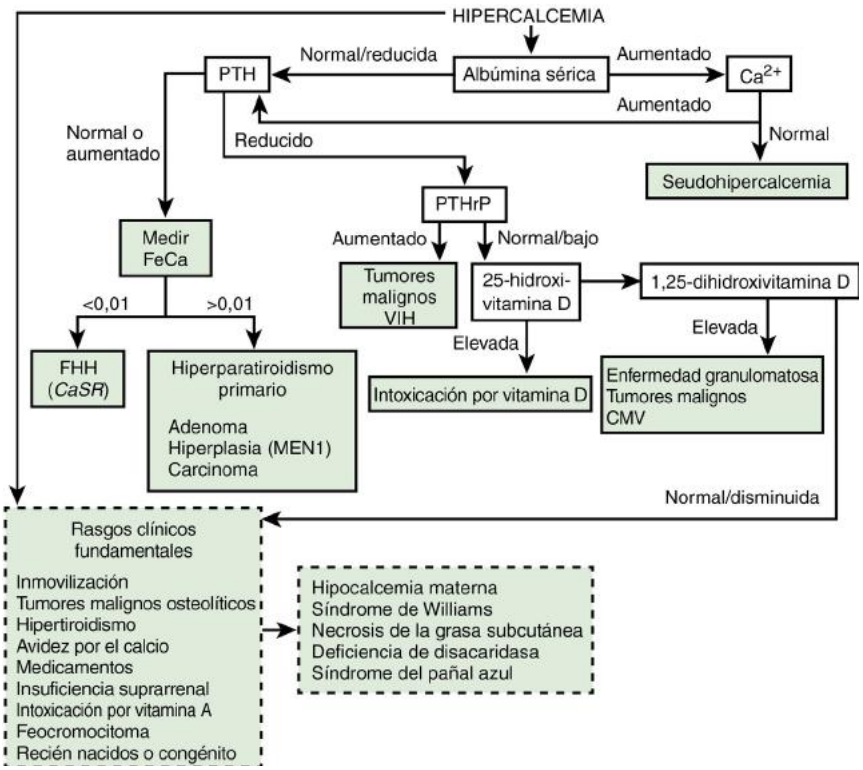

Figura 573-1 Evaluación de la hipercalcemia. Ca^{2+}, iones calcio; CaSR, receptor sensor de calcio; CMV, citomegalovirus; FeCa, excreción fraccionada de calcio urinario. *(De Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents.* Curr Opin Pediatr *2010;22:508-15.)*

booksmedicos.org

Tabla 573-1 Causas de hipercalcemia

I. Neonato/lactante
  A. Trastornos maternos
    1. Ingesta excesiva de vitamina D, hipoparatiroidismo, seudohipoparatiroidismo
  B. Neonato/lactante
    1. Iatrógeno: ingesta excesiva de calcio, vitamina D, vitamina A
    2. Depleción de fosfato
    3. Necrosis de la grasa subcutánea
    4. Síndrome de Williams-Beuren (del7q11.23/*BAZ1B*) (potencial de receptor transitorio; defecto del canal 3)
    5. Hiperparatiroidismo neonatal grave *(CaSR)*
    6. Condrodisplasia metafisaria, de tipo Murk-Jansen *(PTH1R)*
    7. Hipercalcemia idiopática del lactante *(CYP24A1)* (25-hidroxivitamina D 24-hidroxilasa)
    8. Persistencia de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea
    9. Deficiencia de lactasa/disacaridasa *(LCT)*
    10. Hipofosfatasia del lactante *(TNSALP)*
    11. Mucolipidosis de tipo II *(GNPTAB)*
    12. Síndrome del pañal azul
    13. Síndromes de Bartter antenatal de tipos 1 y 2 *(SLC12A1, KCNJ1)*
    14. Acidosis tubular renal distal
    15. Síndrome IMAGe *(CDKN1C)*
    16. Tras el trasplante de médula ósea por una osteopetrosis
    17. Endocrinopatías: insuficiencia suprarrenal primaria, hipotiroidismo congénito grave, hipertiroidismo
II. Hiperparatiroidismo
  A. Esporádico
    1. Hiperplasia, adenoma, carcinoma paratiroideo
  B. Familiar
    1. Hiperparatiroidismo grave neonatal *(CaSR)*
    2. Neoplasia endocrina múltiple, tipo I *(MEN1)*
    3. Neoplasia endocrina múltiple, tipo IIA *(RET)*
    4. Neoplasia endocrina múltiple, tipo IIB *(RET)*
    5. Neoplasia endocrina múltiple, tipo IV *(CDKN1B)*
    6. Síndrome de McCune-Albright *(GNAS)*
    7. Hiperparatiroidismo familiar aislado 1 *(CDC73)*
    8. Hiperparatiroidismo familiar aislado 2 (síndrome del tumor maxilar) *(CDC73)*
    9. Hiperparatiroidismo familiar aislado 3
    10. Displasia metafisaria de Jansen *(PTH1R)*
  C. Secundaria/terciaria
    1. Tras el trasplante renal
    2. Hiperfosfatemia crónica
  D. Hipercalcemia de la malignidad
    1. Producción ectópica del péptido relacionado con la hormona paratiroidea
    2. Disolución metastásica del hueso
III. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
  A. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar I *(CaSR)*
    1. Mutaciones con pérdida de función de *CaSR*
      a. Monoalélico: hipercalcemia benigna familiar
      b. Bialélico: hiperparatiroidismo neonatal grave
  B. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar II *(GNA11)*
  C. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar III, variante Oklahoma *(AP2S1)*
  D. Autoanticuerpos bloqueantes de *CaSR*
IV. Exceso de calcio o vitamina D
  A. Síndrome de leche y alcalinos
  B. Ingesta exógena de calcio o vitamina D o aplicación tópica de vitamina D (calcitriol o análogos)
  C. Producción ectópica de calcitriol asociada a las enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, fiebre por arañazo de gato, tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, lepra; virus de la inmunodeficiencia humana; citomegalovirus; enfermedad inflamatoria intestinal crónica)
  D. Neoplasia
    1. Tumores óseos primarios
    2. Tumores metastásicos con osteólisis
    3. Linfoma, leucemia
    4. Disgerminoma
    5. Feocromocitoma
    6. Tumores secretores del péptido relacionado con la hormona paratiroidea, factores de crecimiento, citocinas, prostaglandinas, factores activadores de los osteoclastos
  E. Síndrome de Williams-Beuren (del7q11.23)
V. Inmovilización
VI. Otras causas
  A. Fármacos: tiacidas, litio, vitamina A y análogos, calcio, álcalis, antiestrógenos, aminofilina
  B. Nutrición parenteral total
  C. Endocrinopatías: hipertiroidismo, enfermedad de Addison, feocromocitoma
  D. Tumor secretor de polipéptido intestinal vasoactivo
  E. Insuficiencia renal aguda o crónica/administración de aluminio
  F. Hipofosfatasia
  G. Artritis reumatoide juvenil: mediada por citocinas

Adaptada de Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. Curr Opin Pediatr *2010;22:508-15; Benjamin RW, Moats-Staats BM, Calikoglu A y cols. Hypercalcemia in children.* Pediatr Endocrinol Rev *2008;5:778-84; Davies JH. A practical approach to the problems of hypercalcaemia.* Endocr Dev *2009;16:93-114.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRUEBAS DE LABORATORIO

El nivel plasmático de calcio está elevado; 39 de 45 niños con adenomas tenían niveles >12 mg/dl. La hipercalcemia es más grave en los lactantes con hiperplasia paratiroidea; las concentraciones de 15-20 mg/dl son frecuentes, y se han descrito valores tan altos como 30 mg/dl. Incluso cuando la calcemia total se encuentra en el límite alto de la normalidad o sólo ligeramente aumentada, con frecuencia los niveles de calcio iónico están elevados. El nivel plasmático de fósforo está reducido a cerca de 3 mg/dl o menos, y el nivel de magnesio plasmático es bajo. La orina puede tener una densidad baja y fija, y los niveles de nitrógeno no proteico y de ácido úrico pueden estar elevados. En los pacientes con adenomas que tienen afectación esquelética los niveles plasmáticos de fosfatasa están elevados, pero en los lactantes con hiperplasia los niveles de fosfatasa alcalina pueden ser normales incluso cuando existe una afectación extensa del hueso.

Los niveles plasmáticos de PTH intacta están elevados, en especial en relación con la calcemia. Los niveles de calcitonina son normales. La hipercalcemia aguda puede estimular la liberación de calcitonina, pero con la hipercalcemia prolongada no se produce hipercalcitoninemia.

El hallazgo radiológico más constante y característico es la reabsorción del hueso subperióstico, que se aprecia mejor a lo largo de los márgenes de las falanges de las manos. En el cráneo puede existir una trabeculación rudimentaria o un aspecto granular como consecuencia de la rarefacción focal; puede no haber lámina dura. En fases más avanzadas de la enfermedad puede haber rarefacción generalizada, quistes, tumores, fracturas y deformidades. Alrededor del 10% de los pacientes tiene signos radiológicos de raquitismo. Las radiografías abdominales pueden mostrar litiasis renales o nefrocalcinosis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras causas de hipercalcemia pueden producir un patrón clínico similar y deben diferenciarse del hiperparatiroidismo (tabla 573-1 y fig. 573-1). Un nivel plasmático bajo de fósforo con hipercalcemia es característico del hiperparatiroidismo primario; los niveles elevados de PTH son también diagnósticos. Con la hipercalcemia de cualquier causa que no sea hiperparatiroidismo o la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, los niveles de PTH están suprimidos. Las dosis farmacológicas de corticoides disminuyen la calcemia hasta un nivel normal en los pacientes con hipercalcemia de otras causas, pero generalmente no afectan la calcemia en los pacientes con hiperparatiroidismo.

TRATAMIENTO

La exploración quirúrgica está indicada en todos los casos. Todas las glándulas deben ser cuidadosamente inspeccionadas; si se descubre un adenoma, debe extirparse. Se conocen muy pocos casos de carcinoma en niños. La mayoría de los recién nacidos con hipercalcemia grave requiere paratiroidectomía total; en otros con hipercalcemia menos grave remite de forma espontánea. Otros pacientes han sido tratados con éxito con bifosfonatos y calcimiméticos. El paciente debe ser observado tras la intervención por si desarrolla hipocalcemia o tetania; puede requerirse la administración intravenosa de gluconato cálcico durante unos días. La calcemia vuelve después gradualmente a un nivel normal y, en circunstancias normales, una dieta rica en calcio y fósforo debe mantenerse sólo durante varios meses tras la intervención.

La TC, la ecografía en tiempo real y la gammagrafía de sustracción con pertecnetato de tecnecio/sestamibi, solas y en combinación, han demostrado ser eficaces para localizar un adenoma único frente a una hiperplasia difusa en un 50-90% de los adultos. Los cirujanos expertos en paratiroides suelen confiar en el análisis venoso selectivo intraoperatorio con determinación intraoperatoria de PTH para localizar y extirpar la fuente de la secreción incrementada de PTH.

PRONÓSTICO

El pronóstico es bueno si la enfermedad se reconoce de forma precoz y se realiza un tratamiento quirúrgico adecuado. Cuando existen lesiones óseas extensas, las deformidades pueden ser permanentes. Está indicada la búsqueda de otros miembros afectados en la familia.

573.1 Otras causas de hipercalcemia

Daniel A. Doyle

HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR (HIPERCALCEMIA FAMILIAR BENIGNA)

Los pacientes con hipercalcemia hipocalciúrica familiar habitualmente se encuentran asintomáticos, y la hipercalcemia se descubre por casualidad durante una exploración de rutina por otras circunstancias. Las glándulas paratiroides son normales, los niveles de PTH son inadecuadamente normales y la paratiroidectomía subtotal no corrige la hipercalcemia. Los niveles plasmáticos de magnesio están en el límite alto de la normalidad o levemente elevados. La relación calcio/aclaramiento de creatinina se encuentra habitualmente disminuida a pesar de la hipercalcemia.

El trastorno se hereda de forma autosómica dominante y está causado por un gen mutante en el cromosoma 3q2. La penetrancia se aproxima al 100% y los individuos afectados pueden ser diagnosticados al inicio de la infancia mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas y urinarias de calcio. La detección de otros miembros afectados en la familia es importante para evitar una cirugía paratiroidea inadecuada. El defecto es una mutación inactivadora del gen del receptor sensor de Ca^{2+}. Este receptor acoplado a proteínas G detecta el nivel de Ca^{2+} libre en la sangre e inicia la vía para aumentar el Ca^{2+} extracelular ante una hipocalcemia. Este receptor funciona en las paratiroides y en el riñón para regular la homeostasis del calcio; las mutaciones inactivadoras producen un aumento del umbral en el Ca^{2+} plasmático, con lo cual se produce una hipercalcemia leve o moderada en los heterocigotos.

ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS

La hipercalcemia se presenta en un 30-50% de los niños con sarcoidosis y con menor frecuencia en pacientes con otras enfermedades granulomatosas, como la tuberculosis. Los niveles de PTH están suprimidos y los de $1,25(OH)_2D_3$ están elevados. La fuente de **$1,25(OH)_2D_3$ ectópica** es el macrófago activado a través de la estimulación por el interferón α de los linfocitos T, que abundan en las lesiones granulomatosas. A diferencia de las células tubulares renales, la 1α-hidroxilasa de los macrófagos no responde a la regulación homeostásica. La administración oral de prednisona (2 mg/kg/24 h) disminuye los niveles plasmáticos de $1,25(OH)_2D_3$ hasta la normalidad y corrige la hipercalcemia.

HIPERCALCEMIA DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS

La hipercalcemia se produce con frecuencia en adultos con una gran variedad de tumores sólidos, pero se identifica mucho menos en niños. Se ha descrito en lactantes con tumor rabdoide maligno del riñón o nefroma mesoblástico congénito y en los niños con neuroblastoma, meduloblastoma, leucemia, linfoma de Burkitt, disgerminoma y rabdomiosarcoma. Los niveles plasmáticos de PTH pocas veces están elevados. En la mayoría de los pacientes, la hipercalcemia asociada a las neoplasias malignas está causada por niveles altos de péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PrPTH) y no de PTH. En pocas ocasiones los tumores producen $1,25(OH)_2D_3$ o PTH de forma ectópica.

CAUSAS DIVERSAS DE HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia puede presentarse en los lactantes con **necrosis grasa subcutánea.** Los niveles de PTH son normales. En un lactante, el nivel de $1,25(OH)_2D_3$ estaba elevado y la biopsia de la lesión cutánea mostró infiltración granulomatosa, lo que sugiere que el mecanismo de la hipercalcemia era similar al visto en los pacientes con otras enfermedades granulomatosas. En otro lactante, a pesar de que el nivel de $1,25(OH)_2D_3$ era normal, la PTH estaba suprimida, lo que sugiere que la hipercalcemia no estaba relacionada con la PTH. El tratamiento con prednisona es eficaz.

booksmedicos.org

La **hipofosfatasia,** sobre todo la forma infantil grave, suele asociarse con hipercalcemia leve a moderada (v. cap. 705). Los niveles plasmáticos de fósforo son normales y los de fosfatasa alcalina son inferiores a lo normal. Los huesos muestran lesiones similares al raquitismo en las radiografías. Los niveles urinarios de fosfoetanolamina, pirofosfato inorgánico y piridoxal 5′-fosfato están elevados; todos son un sustrato natural de la enzima fosfatasa alcalina no específica de tejido (hígado, hueso, riñón). Este trastorno autosómico recesivo se debe a mutaciones de aminoácido en la enzima fosfatasa alcalina no específica de tejido que producen una inactivación de la enzima.

La **hipercalcemia idiopática del lactante** se manifiesta como un retraso del crecimiento e hipercalcemia durante el primer año de vida, seguido de una remisión espontánea. Los niveles plasmáticos de fósforo y de PTH son normales. Se dice que este trastorno es consecuencia de un aumento de la absorción del calcio por una menor degradación de la $1,25(OH)_2D_3$. Las mutaciones en el gen *CYP24A1* que codifica la 25-hidroxivitamina D 24-hidroxilasa, la enzima clave en la degradación de $1,25(OH)_2D_3$, produce un exceso del metabolito activo de la vitamina D, que a su vez causa hipercalcemia en un subgrupo de lactantes que reciben suplementos de vitamina D. Se ha descrito un aumento excesivo de los niveles de $1,25(OH)_2D_3$ en respuesta a la administración de PTH años después de la fase hipercalcémica.

Aproximadamente un 10% de los pacientes con **síndrome de Williams** también muestra de forma irregular una hipercalcemia infantil asociada. El fenotipo consiste en dificultades en la alimentación, crecimiento lento, cara de elfo (mandíbula pequeña, maxilar prominente, nariz inclinada hacia arriba), enfermedad renovascular y una personalidad exageradamente sociable y extrovertida *(cocktail party personality)*. Existen lesiones cardíacas, como estenosis aórtica supravalvular, estenosis pulmonar periférica, hipoplasia aórtica, estenosis de las arterias coronarias y comunicación interauricular o interventricular. Si la hipercalcemia persiste, se puede desarrollar nefrocalcinosis. El CI entre 50 y 70 se acompaña curiosamente de un aumento de la cantidad y calidad del vocabulario, memoria auditiva y uso social del lenguaje. En el 90% de los pacientes se produce un síndrome por deleción de un gen contiguo con una deleción submicroscópica en el cromosoma 7q11.23, que incluye la deleción de un alelo de elastina, que parece ser la responsable de los problemas vasculares. El diagnóstico definitivo puede establecerse mediante técnicas específicas de hibridación in situ fluorescente. La hipercalcemia y los síntomas del sistema nervioso central pueden estar causados por la deleción de genes adyacentes. La hipercalcemia se ha controlado con eficacia con prednisona o con calcitonina.

Se ha descrito la **hipervitaminosis D** que produce hipercalcemia debida a la ingesta de leche enriquecida de forma incorrecta con cantidades excesivas de vitamina D. No todos los pacientes con hipervitaminosis D desarrollan hipercalcemia. Los lactantes afectados pueden presentar retraso del crecimiento, nefrolitiasis, insuficiencia renal y osteosclerosis. Los niveles plasmáticos de 25(OH)D son un indicador mejor de la hipervitaminosis D que los de $1,25(OH)_2D_3$, porque el 25(OH)D tiene una vida media más larga.

La **inmovilización prolongada** puede producir hipercalcemia y, en ocasiones, deterioro de la función renal, hipertensión y encefalopatía. Los niños con raquitismo hipofosfatémico que se someten a cirugía con la consiguiente inmovilización a largo plazo tienen riesgo de hipercalcemia y deberían disminuir o interrumpir la administración de los suplementos de vitamina D.

La **condrodisplasia metafisaria tipo Jansen** es un trastorno genético infrecuente caracterizado por enanismo con extremidades cortas e hipercalcemia grave, pero asintomática (v. cap. 704). Los niveles circulantes de PTH y péptido relacionado con la hormona paratiroidea son indetectables. Estos pacientes tienen una mutación activadora del receptor de PTH-péptido relacionado con la hormona paratiroidea que produce alteraciones en la homeostasis del calcio y en la placa de crecimiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 4

Trastornos de las glándulas suprarrenales

Capítulo 574

Fisiología de la glándula suprarrenal

574.1 Histología y embriología

Perrin C. White

La glándula suprarrenal está compuesta por dos tejidos endocrinos: la médula y la corteza. Las células cromafines de la médula suprarrenal derivan del neuroectodermo, mientras que las células de la corteza suprarrenal proceden del mesodermo. Las células mesodérmicas también contribuyen al desarrollo de las gónadas. Las glándulas suprarrenales y las gónadas tienen en común determinadas enzimas implicadas en la síntesis de esteroides; un error congénito en la esteroidogénesis en un tejido puede estar presente también en el otro.

La corteza suprarrenal del niño mayor y del adulto consta de tres zonas: la zona glomerulosa, la zona más externa, localizada inmediatamente debajo de la cápsula; la zona fascicular, la zona intermedia; y la zona reticular, la zona más interna, adyacente a la médula suprarrenal. La zona fascicular es la zona más amplia y constituye aproximadamente el 75% de la corteza; la zona glomerulosa, el 15%, y la zona reticular, el 10%. Las células de la glomerulosa son pequeñas, con una relación citoplasma:núcleo baja, un número intermedio de inclusiones lipídicas y núcleos pequeños que contienen una cromatina más condensada que las células de las otras dos zonas. Las células de la zona fascicular son grandes, con una relación citoplasma:núcleo alta y muchas inclusiones lipídicas que confieren al citoplasma un aspecto espumoso, vacuolado. Las células se disponen en cordones radiales. Las células de la zona reticular se disponen en cordones anastomóticos irregulares. La relación citoplasma:núcleo es intermedia y el compacto citoplasma tiene un contenido lipídico relativamente escaso.

La zona glomerulosa sintetiza aldosterona, el mineralcorticoide natural más potente del ser humano. La zona fascicular produce cortisol, el glucocorticoide natural más potente en humanos, y la zona fascicular y la zona reticular sintetizan los andrógenos suprarrenales.

La médula suprarrenal consta sobre todo de células neuroendocrinas (cromafines) y células gliales (de sostén) con tejido conjuntivo y células vasculares. Las células neuroendocrinas son poliédricas con citoplasma abundante y un núcleo pequeño, pálido. Bajo el microscopio electrónico, el citoplasma contiene muchos gránulos secretores de gran tamaño que contienen catecolaminas. Las células gliales tienen menos citoplasma y un núcleo más basófilo.

El primordio de la glándula suprarrenal fetal puede reconocerse a las 3-4 semanas de gestación justo por encima del mesonefros en desarrollo. A las 5-6 semanas se desarrolla la cresta gonadal para formar las células esteroidogénicas de las gónadas y la corteza suprarrenal; las células suprarrenales y gonadales se separan, las células suprarrenales migran hacia el retroperitoneo y las células gonadales lo hacen en dirección caudal. A las 6-8 semanas de gestación, la glándula aumenta de tamaño rápidamente, las células de la parte más interna de la corteza se diferencian para formar la zona fetal y el borde externo subcapsular permanece como la zona definitiva. El primordio de la corteza suprarrenal es invadido en este momento por elementos nerviosos simpáticos que se diferencian en células cromafines capaces de sintetizar y almacenar catecolaminas. La catecol-*O*-metiltransferasa, que convierte noradrenalina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alos N, Eugene D, Fillion M, et al: Pamidronate: treatment for severe hypercalcemia in neonatal subcutaneous fat necrosis, *Horm Res* 65(6):289-294, 2006.

Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al: HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism–jaw tumor syndrome, *Nat Genet* 32(4):676-680, 2002.

Domico MB, Huynh V, Anand SK, et al: Severe hyperphosphatemia and hypocalcemic tetany after oral laxative administration in a 3-month-old infant, *Pediatrics* 118(5):e1580-e1583, 2006.

Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, et al: Hemizygosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome, *Nat Genet* 5:11-16, 1993.

Fraser WD: Hyperparathyroidism, *Lancet* 374:145-156, 2009.

Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, et al: Primary hyperparathyroidism in pediatric patients, *Pediatrics* 115:974-980, 2005.

Letavernier E, Rodenas A, Guerrot D, et al: Williams-Beuren syndrome hypercalcemia: Is TRPC3 a novel mediator in calcium homeostasis? *Pediatrics* 129:e1626-e1630, 2012.

Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA: Hypercalcemia in children and adolescents, *Curr Opin Pediatr* 22:508-515, 2010.

Marcocci C, Cetani F: Primary hyperparathyroidism, *N Engl J Med* 365:2389-2396, 2011.

Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al: Mutations affecting G-protein subunit α in hypercalcemia and hypocalcemia, *N Engl J Med* 368:2476-2486, 2013.

Obermannova B, Banghova K, Sumnik Z, et al: Unusually severe phenotype of neonatal primary hyperparathyroidism due to a heterozygous inactivating mutation in the CASR gene, *Eur J Pediatr* 168(5):569-573, 2009.

Pallan S, Rahman MO, Khan AA: Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism, *BMJ* 344:55-60, 2012.

Pearce SH, Williamson C, Thaker RV, et al: A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor, *N Engl J Med* 335:1115-1122, 1996.

Schipani E, Langman CB, Juppner H, et al: Constitutively activated receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia, *N Engl J Med* 335:708-714, 1996.

Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al: Mutations in the CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia, *N Engl J Med* 365:410-421, 2011.

Shalev H, Phillip M, Landau D, et al: Clinical presentation and outcome in primary familial hypomagnesaemia, *Arch Dis Child* 78:127-130, 1998.

Sitges-Serra A, Bergenfelz A: Clinical update: sporadic primary hyperparathyroidism, *Lancet* 370:468-470, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en adrenalina, se expresa más adelante en la gestación. Hacia el final de la semana 8 de gestación, la glándula suprarrenal encapsulada se asocia con el polo superior del riñón. Hacia las semanas 8-10, las células de la zona fetal son capaces de realizar una esteroidogénesis de forma activa.

En el recién nacido a término, el peso combinado de ambas glándulas suprarrenales es 7-9 g. Al nacer, la corteza fetal más interna supone aproximadamente el 80% de la glándula y la parte externa de la corteza «verdadera», el 20%. En unos pocos días la corteza fetal comienza a involucionar y sufre una reducción del 50% al mes de edad. Por el contrario, la médula suprarrenal es relativamente pequeña al nacer y aumenta de tamaño de forma proporcional durante los 6 meses posteriores al nacimiento. Al año, las glándulas suprarrenales pesan cada una <1 g. El crecimiento suprarrenal desde entonces produce unas glándulas adultas que alcanzan un peso conjunto de 8 g. Las zonas fascicular y glomerulosa están completamente diferenciadas a los 3 años de edad. La zona reticular no se desarrolla por completo hasta la pubertad.

La corticotropina (ACTH) es esencial para el crecimiento y la maduración de las glándulas suprarrenales; la regulación de la ACTH por la retroalimentación del cortisol se establece aparentemente hacia la semana 8-10 de gestación. Otros factores importantes en el crecimiento fetal y la esteroidogénesis son las gonadotropinas coriónicas placentarias y varios factores de crecimiento peptídicos producidos por la placenta y el feto.

Varios factores de transcripción son esenciales para el desarrollo de las glándulas suprarrenales. Los tres factores de transcripción que se han relacionado con hipoplasia suprarrenal en humanos son el factor esteroidogénico 1 (*SF-1;* NR5A1), *DAX-1* (reversión sexual dosis-sensible, hipoplasia suprarrenal congénita, cromosoma X; NR0B1) y el oncogén *GLI3.* La interrupción de *SF-1,* localizado en el cromosoma 9q33, produce agenesia gonadal y con frecuencia suprarrenal, ausencia de células gonadotropas hipofisarias y defectos en el desarrollo del hipotálamo ventral medial. Las deleciones en marco y las mutaciones de marco de lectura y de aminoácido de este gen se han asociado con insuficiencia ovárica 46,XX y disgenesia gonadal 46,XY. Las mutaciones en el gen *DAX1,* localizado en Xp21, producen hipoplasia suprarrenal congénita e hipogonadismo hipogonadotropo (v. cap. 575.1). Las mutaciones de GLI3 en el cromosoma 7p13 producen el síndrome de Pallister-Hall, que incluye otras características, como el hamartoblastoma hipotalámico, hipopituitarismo, ano imperforado y polidactilia postaxial.

La corteza suprarrenal tras el nacimiento no es estática sino que, de hecho, se regenera continuamente a partir de una población de células madre o progenitoras bajo la cápsula suprarrenal. Estas células se desplazan radialmente hacia el interior (es decir, de forma centrípeta) y pueden diferenciarse en células glomerulosas o fasciculares según sea necesario en respuesta a los estímulos tróficos apropiados (v. cap. 574.3). Varias vías de señalización, como las *sonic hedgehog* y *Wnt,* regulan este proceso. La expresión de *sonic hedgehog* se restringe a las células corticales periféricas que no expresan niveles elevados de genes esteroidogénicos, pero dan lugar a las células de la corteza subyacentes diferenciadas. La señalización *Wnt*/β-catenina mantiene el estado indiferenciado y el destino suprarrenal de las células madre/progenitoras de la corteza suprarrenal, en parte mediante la inducción de sus genes diana *DAX1* e inhibina-α, respectivamente. Los tumores suprarrenales pueden ser la consecuencia de la activación constitutiva de la vía de señalización *Wnt* (v. cap. 579), mientras que las mutaciones de *DAX1* causan la pérdida de la capacidad de la corteza suprarrenal para regenerarse; este trastorno se denomina *hipoplasia suprarrenal congénita* (v. cap. 575).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

574.2 Biosíntesis de los esteroides suprarrenales

Perrin C. White

El colesterol es el sustrato inicial de la biosíntesis de todos los esteroides (fig. 574-1). Aunque las células de la corteza suprarrenal pueden sintetizar colesterol de novo a partir de acetato, la mayoría del colesterol

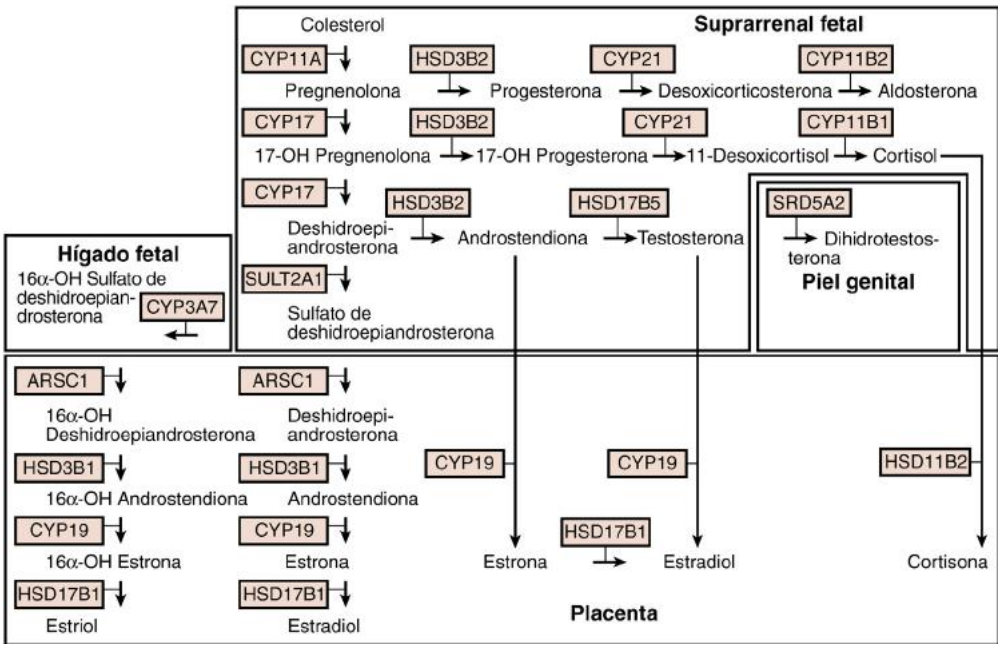

Figura 574-1 Biosíntesis y metabolismo de esteroides durante el embarazo. Las conversiones dentro de la suprarrenal fetal, el hígado fetal, la piel genital del varón (es decir, expuesta a la testosterona) y la placenta están marcadas con *flechas;* también se muestra la enzima que media cada conversión. Las conversiones enzimáticas en la corteza suprarrenal son las mismas en las etapas posnatal y prenatal, pero la biosíntesis de cortisol y aldosterona son más prominentes, y normalmente se sintetiza poca testosterona. Muchas de las enzimas implicadas son citocromos P450 (CYP). Las enzimas suprarrenales incluyen la CYP 11A, enzima que escinde la cadena lateral del colesterol (P450scc según la antigua terminología); HSD3B2, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa/Δ4,Δ5 isomerasa tipo 2; CYP 17, 17β-hidroxilasa/17,20-liasa (P450c17); CYP 21, 21-hidroxilasa (P450c21); CYP11B1, 11β-hidroxilasa (P450c11); CYP 11B2, aldosterona sintetasa (P450aldo; esta enzima media sucesivamente reacciones 11β-hidroxilasa, 18-hidroxilasa y 18 oxidasa en la zona glomerulosa para la conversión de desoxicorticosterona en aldosterona). Otras enzimas importantes en la unidad fetoplacentaria son ARSC1, arilsulfatasa; CYP 19, aromatasa (P450arom); HSD3B1, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa/Δ4,Δ5 isomerasa tipo 1; HSD11B2, 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2; HSD17B1 y HSD17B5 son dos enzimas 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa diferentes; SRD5A2, esteroide 5α-reductasa tipo 2; SULT2A1, esteroide sulfotransferasa.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ferraz-de-Souza B, Achermann JC: Disorders of adrenal development, *Endocr Dev* 13:19-32, 2008.

Haase M, Willenberg HS, Bornstein SR: Update on the corticomedullary interaction in the adrenal gland, *Endocr Dev* 20:28-37, 2011.

Kempna P, Fluck CE: Adrenal gland development and defects, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 22:77-93, 2008.

Kim AC, Barlaskar FM, Heaton JH, et al: In search of adrenocortical stem and progenitor cells, *Endocr Rev* 30:241-263, 2009.

Lourenco D, Brauner R, Lin L, et al: Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency, *N Engl J Med* 360:1200-1210, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

para la formación de las hormonas de la corteza suprarrenal proviene de las lipoproteínas plasmáticas circulantes. Las células de la corteza suprarrenal expresan receptores para las lipoproteínas de baja densidad y de alta densidad en su superficie; el receptor se conoce como receptor escoba de clase B, tipo I. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar que carecen de receptores de lipoproteínas de baja densidad no tienen alterada la esteroidogénesis suprarrenal, lo que sugiere que son las lipoproteínas de alta densidad la fuente principal de colesterol. El colesterol se almacena en forma de ésteres de colesterol en vesículas y posteriormente es hidrolizado por hidrolasas de ésteres de colesterol para producir colesterol libre para la síntesis de hormonas esteroideas.

El paso limitante de la velocidad de la esteroidogénesis suprarrenal es la entrada de colesterol a través de las membranas mitocondriales externa e interna. Esto requiere la participación de varias proteínas, particularmente la proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis (StAR). Esta proteína tiene una vida media muy corta y su síntesis es inducida rápidamente por factores tróficos (corticotropina); por ello, es el principal regulador de la biosíntesis de hormonas esteroideas a corto plazo (de minutos a horas).

La cadena lateral de colesterol se escinde en la membrana mitocondrial interna para producir pregnenolona. Esta reacción es catalizada por la enzima que escinde la cadena lateral del colesterol (colesterol desmolasa, enzima de que escinde la cadena lateral, P450scc, CYP11A1; el último término es la nomenclatura sistemática actual), una enzima del citocromo P450 (CYP). Como otras P450, es una hemoproteína unida a membrana con una masa molecular de aproximadamente 50 kDa. Acepta electrones de un sistema transportador de electrones mitocondrial dependiente de NADPH que consta de dos proteínas complementarias, la adrenodoxina reductasa (una flavoproteína) y la adrenodoxina (una proteína pequeña que contiene hierro no hemo). Las enzimas P450 utilizan electrones y O_2 para hidroxilar el sustrato y formar H_2O. En el caso de la reacción de escisión de la cadena lateral del colesterol, se producen tres reacciones oxidativas sucesivas para escindir el enlace de los carbonos C20,22. La pregnenolona difunde después al exterior de la mitocondria y entra en el retículo endoplásmico. Las reacciones siguientes que se producen dependen de la zona de la corteza suprarrenal.

ZONA GLOMERULOSA

En la zona glomerulosa, la pregnenolona se convierte en progesterona mediante la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (HSD3B2), una enzima dependiente de NAD^+ del tipo deshidrogenasa de cadena corta. La progesterona se convierte en 11-desoxicorticosterona mediante la 21-hidroxilasa esteroidea (P450c21, CYP21), que es otro P450. Como otros P450 del retículo endoplásmico, utiliza un sistema transportador de electrones con sólo una proteína accesoria, la oxidorreductasa del P450.

Posteriormente la desoxicorticosterona entra de nuevo en la mitocondria y se convierte en aldosterona mediante la aldosterona sintasa (P450aldo, CYP11B2), otra enzima P450 relacionada estructuralmente con la colesterol desmolasa. La aldosterona sintasa también realiza tres oxidaciones sucesivas: 11β-hidroxilación, 18-hidroxilación y otra nueva oxidación del carbono 18-metilo para formar un aldehído.

ZONA FASCICULAR

En el retículo endoplásmico de la zona fascicular, la pregnenolona y la progesterona son convertidas por la 17α-hidroxilasa (P450c17, CYP17) en 17-hidroxipregnenolona y 17-hidroxiprogesterona, respectivamente. Esta enzima no se expresa en la zona glomerulosa, donde no se pueden sintetizar esteroides 17-hidroxilados. La 17-hidroxipregnenolona es convertida en 17-hidroxiprogesterona y en 11-desoxicortisol por las mismas enzimas 3β-hidroxiesteroide y 21-hidroxilasa, respectivamente, que actúan en la zona glomerulosa. Por ello, los trastornos heredados en estas enzimas afectan a la síntesis de aldosterona y a la de cortisol (v. cap. 576). Por último, el 11-desoxicortisol vuelve a entrar en la mitocondria y es convertido en cortisol por la 11β-hidroxilasa esteroidea (P450c11, CYP11B1). Esta enzima está muy relacionada con la aldosterona sintasa, pero tiene una baja actividad 18-hidroxilasa y una nula actividad 18-oxidasa. Por ello, en circunstancias normales la zona fascicular no puede sintetizar aldosterona.

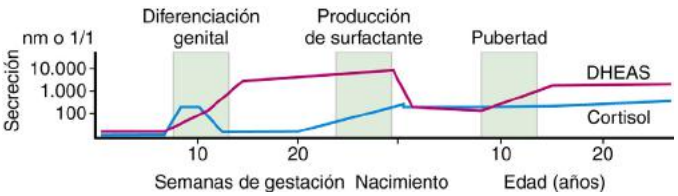

Figura 574-2 Niveles relativos de secreción de cortisol y sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) por la glándula suprarrenal fetal durante la gestación, así como posnatal. Se muestra el momento aproximado de varios eventos. El eje vertical es logarítmico, pero los valores son aproximados. El eje horizontal no está a escala.

ZONA RETICULAR

En la zona reticular y hasta cierto punto en la zona fascicular, la enzima 17-hidroxilasa (CYP17) tiene una actividad adicional, la escisión del enlace carbono-carbono 17,20. Esto convierte la 17-hidroxipregnenolona en deshidroepiandrosterona (DHEA). La deshidroepiandrosterona se convierte en androstendiona mediante la HSD3B2. La androstendiona puede convertirse en testosterona y estrógenos en otros tejidos.

UNIDAD FETOPLACENTARIA

La síntesis de esteroides en la glándula suprarrenal fetal varía durante la gestación (v. figs. 574-1 y 574-2). Poco después de la formación de la glándula suprarrenal fetal (semana 8-10), ésta secreta cortisol de manera eficiente, que es capaz de regular negativamente la hipófisis y el hipotálamo fetales para suprimir la secreción de ACTH. Éste es un momento crítico para la diferenciación de los genitales externos en ambos sexos (v. cap. 576.1); para evitar la virilización, el feto femenino no debe estar expuesto a niveles elevados de andrógenos suprarrenales, y la actividad de la aromatasa placentaria debe permanecer baja durante este período para minimizar la conversión de testosterona en estradiol en los fetos varones, lo que interferiría en la masculinización. Después de la semana 12, la actividad de la HSD3B2 en la glándula suprarrenal fetal disminuye y aumenta la actividad esteroide sulfocinasa. Por ello, los principales productos esteroideos de la glándula suprarrenal fetal a mitad de la gestación son DHEA y el sulfato de DHEA (DHEAS) y, mediante 16α-hidroxilación hepática, 16α-hidroxi DHEAS. Al mismo tiempo, se incrementa la actividad aromatasa de la placenta y la actividad sulfatasa esteroidea también está incrementada. De esta manera, la placenta utiliza la DHEA y el DHEAS como sustratos para la estrona y el estradiol, y el 16α-OH DHEAS como sustrato para el estriol. La actividad de cortisol es baja durante el segundo trimestre, lo que serviría para evitar la secreción prematura de surfactante en los pulmones en desarrollo; los niveles de surfactante pueden afectar al momento en el que se produce el parto. A medida que se aproxima el parto, la concentración de cortisol fetal aumenta como consecuencia de un aumento de la secreción de cortisol y una disminución de la conversión de cortisol a cortisona por la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (HSD11B2). En la mitad del embarazo se producen niveles bajos de aldosterona, pero la capacidad secretora de aldosterona aumenta al acercarse el nacimiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

574.3 Regulación de la corteza suprarrenal

Perrin C. White

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE CORTISOL

La secreción de glucocorticoides está regulada fundamentalmente por la ACTH (corticotropina), un péptido de 39 aminoácidos que se produce en la hipófisis anterior. Se sintetiza como parte de un péptido precursor de mayor peso molecular conocido como proopiomelanocortina (POMC). Este péptido precursor es también la fuente de la β-lipotropina. La ACTH y la β-lipotropina son divididas de nuevo para producir la hormona estimuladora de melanocitos α y β, el péptido del lóbulo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Connelly MA: SR-BI-mediated HDL cholesteryl ester delivery in the adrenal gland, *Mol Cell Endocrinol* 300:83-88, 2009.

Goto M, Piper Hanley K, Marcos J, et al: In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development, *J Clin Invest* 116:953-960, 2006.

Miller WL, Auchus RJ: The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders, *Endocr Rev* 32:81-151, 2011.

Monticone S, Auchus RJ, Rainey WE: Adrenal disorders in pregnancy, *Nat Rev Endocrinol* 8:668-678, 2012.

White PC: Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls, *J Clin Invest* 116:872-874, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

intermedio similar a la corticotropina, la γ-lipotropina, las endorfinas β y γ, y la encefalina (v. cap. 556).

La ACTH se libera en pulsos secretores de amplitud variable a lo largo del día y de la noche. El ritmo diurno normal de secreción de cortisol está causado por las distintas amplitudes de los pulsos de ACTH. Los pulsos de ACTH y de cortisol se producen cada 30-120 minutos, son más elevados en el momento de despertar, son bajos en la última parte de la tarde y por la noche, y alcanzan su punto más bajo 1 o 2 horas después de que comience el sueño.

La hormona liberadora de corticotropina (CRH), sintetizada por las neuronas de la división parvocelular del núcleo paraventricular del hipotálamo, es el estimulante principal de la secreción de ACTH. La arginina vasopresina (AVP) aumenta la acción de la CRH. Los estímulos nerviosos procedentes del cerebro producen la liberación de CRH y AVP (v. cap. 556). La AVP y la CRH se secretan en la circulación portal hipofisaria de forma pulsátil. Esta secreción pulsátil parece ser la responsable de la liberación pulsátil (ultradiana) de ACTH. El ritmo circadiano de la liberación de corticotropina está probablemente inducido por un correspondiente ritmo circadiano de la secreción de CRH hipotalámica, regulado por el núcleo supraquiasmático con aferencias de otras áreas del cerebro. El cortisol ejerce una retroalimentación negativa sobre la síntesis y secreción de ACTH, CRH y AVP. La ACTH inhibe su propia secreción, un efecto de retroalimentación mediado por el hipotálamo. Por ello, la secreción de cortisol es el resultado de la interacción del hipotálamo, la hipófisis y las glándulas suprarrenales y otros estímulos nerviosos.

La ACTH actúa mediante un receptor específico acoplado a proteínas G (también llamado receptor de melanocortina 2, codificado por el gen *MCR2*) para activar la adenilato ciclasa y aumentar los niveles de adenosina monofosfato cíclico. Éste tiene efectos a corto plazo (de minutos a horas) en el transporte de colesterol al interior de la mitocondria mediante el incremento de la expresión de la proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis. Los efectos a largo plazo (de horas a días) de la estimulación por ACTH son el incremento de la captación de colesterol y la expresión de genes que codifican las enzimas requeridas para sintetizar cortisol. Estos efectos sobre la transcripción se producen, al menos en parte, mediante el aumento de la actividad de la proteína cinasa A, que fosforila varios factores reguladores de la transcripción. La señalización y el tráfico mediado por MC2R depende de la proteína accesoria de MC2R (MRAP). Las mutaciones en MC2R o en MRAP pueden causar un déficit familiar de glucocorticoides (v. cap. 575).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ALDOSTERONA

La velocidad de la síntesis de aldosterona, que suele ser unas 100-1.000 veces menor que la síntesis de cortisol, está regulada sobre todo por el sistema renina-angiotensina y por los niveles de potasio, y con un efecto a corto plazo por la ACTH. En respuesta a la disminución del volumen intravascular, la renina se secreta por el aparato yuxtaglomerular renal. La renina es una enzima proteolítica que escinde el angiotensinógeno (sustrato de la renina), una α_2-globulina sintetizada en el hígado, para dar lugar al decapéptido inactivo angiotensina I. La enzima convertidora de angiotensina de los pulmones y otros tejidos escinde rápidamente la angiotensina I en el octapéptido biológicamente activo angiotensina II. La escisión de la angiotensina II produce el heptapéptido angiotensina III. La angiotensina II y la III son potentes estimuladores de la secreción de aldosterona; la angiotensina II es un agente vasoconstrictor más potente. La angiotensina II y la III ocupan un receptor acoplado a proteínas G que activa la fosfolipasa C. Esta proteína hidroliza el fosfatidilinositol bifosfato para producir inositol trifosfato y diacilglicerol, que elevan los niveles de calcio intracelulares y activan la proteína cinasa C y las cinasas activadas por calmodulina. De manera similar, los niveles elevados de potasio extracelular despolarizan la membrana plasmática y aumentan la entrada de calcio a través de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo L. La fosforilación de factores reguladores de la transcripción por las cinasas activadas por calmodulina incrementa la transcripción de la enzima aldosterona sintasa (CYP11B2) necesaria para la síntesis de aldosterona.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

Los mecanismos por los que se regulan los andrógenos suprarrenales DHEA y androstendiona no están completamente aclarados. La adrenarquia es un proceso de maduración de la glándula suprarrenal que produce un aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales entre los 5 y los 20 años de edad. El proceso comienza antes que los signos más precoces de pubertad y continúa a lo largo de los años en los que ésta se produce. Histológicamente se asocia con la aparición de la zona reticular. Mientras que la ACTH estimula la producción de andrógenos suprarrenales de forma aguda y claramente es el estímulo principal de la liberación de cortisol, se han implicado factores adicionales en la estimulación de los andrógenos suprarrenales. Éstos comprenden un descenso relativo de la expresión de HSD3B en la zona reticular y posiblemente aumentos de la actividad 17,20-liasa debido a la fosforilación de CYP17 o al aumento de la expresión del citocromo b5.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

574.4 Acciones de las hormonas esteroideas suprarrenales

Perrin C. White

Las hormonas esteroideas actúan mediante varios receptores diferentes correspondientes a sus actividades biológicas conocidas: glucocorticoide, mineralcorticoide, progestágena, estrogénica y androgénica. Estos receptores pertenecen a una gran superfamilia de factores de transcripción nucleares que incluyen, entre otros, los receptores de la hormona tiroidea y del ácido retinoico. Tienen una estructura común compuesta por un dominio carboxi-terminal que une los ligandos y un dominio en la región media que se une al ADN. Este último contiene dos dedos de zinc, cada uno de los cuales consiste en un asa de aminoácidos estabilizados por cuatro residuos de cisteína que quelan un ion zinc.

Los receptores de glucocorticoides y mineralcorticoides no ligados se encuentran sobre todo en el citosol. Las moléculas hormonales difunden a través de la membrana plasmática y se unen a los receptores, cambiando su configuración e induciendo su translocación al núcleo, donde se unen al ADN en los elementos específicos de respuesta hormonal. Los receptores con ligando pueden atraer otros factores correguladores de la transcripción al ADN.

Mientras que los diferentes esteroides pueden compartir actividades biológicas debido a su capacidad para ligarse al mismo receptor, un determinado esteroide puede tener varios efectos biológicos en diferentes tejidos. La diversidad de las respuestas hormonales está determinada por los diferentes genes que están regulados por cada hormona en los distintos tejidos. Además, en los distintos tejidos se expresan diferentes combinaciones de correguladores, lo que permite que cada hormona esteroidea tenga muchos efectos distintos. Es más, las enzimas pueden aumentar o disminuir la afinidad de los esteroides por sus receptores y de esta forma modular su actividad. La 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (HSD11B1) convierte la cortisona, que no es un ligando del receptor de glucocorticoides, en cortisol, que es un glucocorticoide activo. Esto aumenta las concentraciones locales de glucocorticoides en varios tejidos, especialmente en el hígado, donde los glucocorticoides mantienen la producción hepática de glucosa (v. cap. 575.4). La sobreexpresión de esta enzima en el tejido adiposo puede predisponer al desarrollo de obesidad. Por el contrario, la HSD11B2 oxida el cortisol a cortisona, sobre todo en el riñón, lo que impide que los receptores de mineralcorticoides sean ocupados por niveles elevados de cortisol (v. cap. 575.4).

Aunque los receptores de corticoides actúan principalmente en el núcleo, algunas de las respuestas a los glucocorticoides y mineralcorticoides comienzan en unos minutos, un intervalo demasiado corto para ser explicado por un aumento de la transcripción de genes y de la síntesis de proteínas. Estos efectos «no genómicos» pueden ser mediados en algunos casos por isoformas de los receptores clásicos de glucocorticoides y mineralcorticoides asociadas a la membrana celular, que pueden

booksmedicos.org

Bibliografía

Guagliardo NA, Yao J, Hu C, et al: Minireview: aldosterone biosynthesis: electrically gated for our protection, *Endocrinology* 153:3579-3586, 2012.

Hattangady NG, Olala LO, Bollag WB, et al: Acute and chronic regulation of aldosterone production, *Mol Cell Endocrinol* 350:151-162, 2012.

Miller WL, Auchus RJ: The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders, *Endocr Rev* 32:81-151, 2011.

Nakamura Y, Gang HX, Suzuki T, et al: Adrenal changes associated with adrenarche, *Rev Endocr Metab Disord* 10:19-26, 2009.

Novoselova TV, Jackson D, Campbell DC, et al: Melanocortin receptor accessory proteins in adrenal gland physiology and beyond, *J Endocrinol* 217:R1-R11, 2013.

Rege J, Rainey WE: The steroid metabolome of adrenarche, *J Endocrinol* 214:133-143, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

acoplarse a una variedad de vías rápidas de señalización intracelular como las proteínas G. También se ha documentado la interacción directa con otras proteínas, como los canales de iones, particularmente en el sistema nervioso.

ACCIONES DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides son esenciales para la supervivencia. El término *glucocorticoide* se refiere a las propiedades reguladoras de la glucosa de estas hormonas. Sin embargo, los glucocorticoides tienen múltiples efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas. También regulan la función inmunitaria, circulatoria y renal. Influyen sobre el crecimiento, el desarrollo, el metabolismo óseo y la actividad del sistema nervioso central.

En las situaciones de estrés, la secreción de glucocorticoides puede aumentar hasta 10 veces. Se cree que este incremento favorece la supervivencia mediante un aumento de la contractilidad cardíaca, del gasto cardíaco, de la sensibilidad de los efectos constrictores de las catecolaminas y otras hormonas vasoconstrictoras, de la capacidad de trabajo de los músculos esqueléticos y de la capacidad de movilizar depósitos de energía.

Efectos metabólicos

La acción principal de los glucocorticoides sobre el metabolismo de los hidratos de carbono es el aumento de la producción de glucosa mediante el aumento de la gluconeogénesis hepática. Los glucocorticoides también aumentan la resistencia celular a la insulina, por lo que disminuyen la entrada de glucosa a la célula. Esta inhibición de la captación de glucosa se produce en los adipocitos, las células musculares y los fibroblastos. Además de oponerse a la acción de la insulina, los glucocorticoides pueden actuar junto con la insulina para proteger frente a la inanición a largo plazo estimulando el depósito y la producción de glucógeno en el hígado. Ambas hormonas estimulan la actividad sintetasa de glucógeno y disminuyen la glucogenólisis. El exceso de glucocorticoides puede producir hiperglucemia, mientras que su déficit puede causar hipoglucemia.

Los glucocorticoides aumentan los niveles de ácidos grasos libres mediante la estimulación de la lipólisis y disminuyendo la captación celular de glucosa y la producción de glicerol, que es necesario para la reesterificación de los ácidos grasos. Este aumento de la lipólisis también se estimula a través del incremento permisivo de la acción lipolítica de otros factores, como la adrenalina. Esta acción afecta a los adipocitos de forma distinta en función de su localización anatómica. En el paciente con exceso de glucocorticoides se pierde la grasa de las extremidades, pero aumenta en el tronco (obesidad centrípeta), el cuello y la cara (cara de luna llena). Esto puede implicar efectos en la diferenciación de los adipocitos.

Por lo general, los glucocorticoides ejercen un efecto catabólico o antianabólico sobre el metabolismo proteico. La proteólisis en la grasa, el músculo esquelético, el hueso, el tejido linfoide y conjuntivo aumenta los aminoácidos que pueden ser utilizados como sustratos en la gluconeogénesis. El músculo cardíaco y el diafragma están casi completamente exentos de este efecto catabólico.

Efectos circulatorios y renales

Los glucocorticoides tienen un efecto inotrópico positivo sobre el corazón al aumentar el índice de trabajo del ventrículo izquierdo. Además, tienen un efecto permisivo de las acciones de la adrenalina y la noradrenalina, tanto en el corazón como en los vasos sanguíneos. En ausencia de glucocorticoides, puede producirse una disminución del gasto cardíaco y shock; en los estados de exceso de glucocorticoides, con frecuencia se observa hipertensión. Esto puede deberse a la activación del receptor de los mineralcorticoides (v. cap. 575.4) que se produce cuando la HSD11B renal se satura por las excesivas concentraciones de glucocorticoides.

Crecimiento

El exceso de glucocorticoides inhibe el crecimiento lineal y la maduración esquelética en los niños, aparentemente por un efecto directo sobre las epífisis. Sin embargo, los glucocorticoides son también necesarios para el crecimiento y el desarrollo normales. En el feto y en el recién nacido aceleran la diferenciación y el desarrollo de varios tejidos, como los sistemas hepático y gastrointestinal, así como la producción de surfactante por los pulmones fetales. Los glucocorticoides suelen administrarse a las mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro para intentar acelerar estos procesos madurativos (v. caps. 97.2 y 101.3).

Efectos inmunológicos

Los glucocorticoides tienen un papel esencial en la regulación inmunológica. Inhiben la síntesis de glucolípidos y precursores de prostaglandinas y las acciones de la bradicinina. También bloquean la secreción y los efectos de la histamina y las citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral α, interleucina 1 e interleucina 6), disminuyendo la inflamación. Las dosis altas de glucocorticoides deplecionan los monocitos, los eosinófilos y los linfocitos, en especial las células T. Realizan estas acciones, al menos en parte, por la inducción de una parada del ciclo celular en la fase G_1 y mediante la activación de la apoptosis por efectos mediados por los receptores de los glucocorticoides. Los efectos sobre los linfocitos se ejercen principalmente sobre las células T colaboradoras de tipo 1 y por tanto sobre la inmunidad celular, mientras que las células T colaboradoras de tipo 2 quedan exentas de estas acciones, lo que conlleva una respuesta inmunitaria predominantemente humoral. Las dosis farmacológicas de glucocorticoides también pueden disminuir el tamaño de los tejidos inmunológicos (bazo, timo y ganglios linfáticos).

Los glucocorticoides aumentan los recuentos periféricos de células polimorfonucleares, sobre todo porque evitan su salida de la circulación. Los glucocorticoides disminuyen la diapédesis, la quimiotaxis y la fagocitosis de las células polimorfonucleares. Por ello, la movilidad de estas células está alterada de tal forma que no llegan al lugar de la inflamación para organizar una respuesta inmunitaria apropiada. Los niveles altos de los glucocorticoides disminuyen las respuestas inflamatorias e inmunitarias celulares y aumentan la susceptibilidad a determinadas infecciones bacterianas, víricas, fúngicas y parasitarias.

Efectos sobre la piel, el hueso y el calcio

Los glucocorticoides inhiben a los fibroblastos, lo que produce un aumento de la formación de equimosis, y alteran la curación de las heridas con atrofia cutánea. Este efecto explica el adelgazamiento de la piel y las estrías que se ven en los pacientes con síndrome de Cushing.

Los glucocorticoides tienen un efecto global de disminución de la calcemia y se han utilizado en el tratamiento urgente de determinados tipos de hipercalcemia. Este efecto hipocalcemiante se debe probablemente a una disminución de la absorción intestinal de calcio y de la reabsorción renal de calcio y fósforo. La calcemia, sin embargo, no suele disminuir por debajo de los niveles normales debido al aumento secundario de la secreción de hormona paratiroidea.

El efecto más significativo del exceso de glucocorticoides a largo plazo sobre el calcio y el metabolismo óseo es la **osteoporosis.** Los glucocorticoides inhiben la actividad osteoblástica mediante la disminución del número y la actividad de los osteoblastos. Los glucocorticoides también disminuyen la actividad osteoclástica, pero en menor grado, lo que produce un recambio óseo bajo con un balance global negativo. La tendencia de los glucocorticoides a disminuir la calcemia y los niveles de fosfato causa hiperparatiroidismo secundario. Estas acciones reducen el depósito óseo y causan una pérdida neta de hueso mineral. La adherencia al tratamiento oral con bifosfonatos, agentes efectivos contra la osteoporosis inducida por glucocorticoides, es baja, pero se sugiere que el tratamiento durante años con ácido zoledrónico intravenoso es igual de efectivo.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Los glucocorticoides atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica y tienen efectos directos sobre el metabolismo cerebral. Disminuyen determinados tipos de edema del sistema nervioso central y se emplean con frecuencia para el tratamiento de la hipertensión intracraneal. Estimulan el apetito y producen insomnio con una reducción de la fase de sueño REM. Existe un aumento de la irritabilidad y de la labilidad emocional, con alteración de la memoria y de la capacidad para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

concentrarse. El exceso leve o moderado de glucocorticoides durante un período limitado de tiempo suele producir un sentimiento de euforia o bienestar, pero tanto el exceso como el déficit de glucocorticoides pueden asociarse con depresión clínica. El exceso de glucocorticoides produce **psicosis** en algunos pacientes.

Los efectos de los glucocorticoides sobre el cerebro están mediados en gran parte por las interacciones con los receptores de mineralcorticoides y de glucocorticoides (denominados a veces en este contexto receptores de corticoides tipo I y II, respectivamente). La activación de los receptores tipo II aumenta la sensibilidad de las neuronas del hipocampo al neurotransmisor serotonina, lo que podría ayudar a explicar la euforia asociada con las altas dosis de glucocorticoides. Los glucocorticoides suprimen la liberación de hormona liberadora de CRH en el hipotálamo anterior, pero la estimulan en el núcleo central de la amígdala y en el núcleo del lecho lateral de la estría terminal, donde pueden mediar los estados de miedo y ansiedad. Los glucocorticoides y otros esteroides podrían tener efectos no genómicos mediante la modulación de la actividad de los receptores del ácido γ-aminobutírico y del *N*-metil-D-aspartato.

ACCIONES DE LOS MINERALCORTICOIDES

El mineralcorticoide más importante es la aldosterona y, en menor grado, la 11-desoxicorticosterona; la corticosterona y el cortisol no suelen ser importantes como mineralcorticoides, a menos que se secreten en exceso. Los mineralcorticoides tienen acciones más limitadas que los glucocorticoides. Su función principal es mantener el volumen intravascular conservando sodio y eliminando potasio e hidrogeniones. Ejercen estas acciones en el riñón, el intestino y las glándulas salivales y sudoríparas. Además, la aldosterona puede tener efectos distintos sobre otros tejidos. Existen receptores de mineralcorticoides en el corazón y en el endotelio vascular, y la aldosterona aumenta la fibrosis miocárdica en la insuficiencia cardíaca.

Los túbulos contorneados distales y los tubos colectores corticales del riñón son los principales lugares donde actúan los mineralcorticoides, induciendo la reabsorción de sodio y la excreción de potasio. En el tubo colector medular actúan de forma permisiva y dejan que la vasopresina aumente el flujo osmótico de agua. Por ello, los pacientes con déficit de mineralcorticoides pueden desarrollar pérdida de peso, hipotensión, hiponatremia e hiperpotasemia, mientras que los pacientes con exceso de mineralcorticoides pueden presentar hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica (v. caps. 575-578).

Los mecanismos por los que la aldosterona afecta a la excreción de sodio no se comprenden del todo. La mayoría de los efectos de la aldosterona se debe presumiblemente a cambios en la expresión génica mediados por el receptor de mineralcorticoides, y de hecho los niveles de las subunidades de la Na^+, K^+-adenosina trifosfatasa y el canal epitelial de sodio aumentan en respuesta a la aldosterona. Además, la aldosterona incrementa la expresión de la cinasa sérica regulada por corticoides (SGK), que indirectamente reduce el recambio de las subunidades del canal epitelial de sodio y por tanto aumenta el número de canales de sodio abiertos.

El receptor de mineralcorticoides tiene afinidades similares in vitro para el cortisol y la aldosterona, aunque el cortisol es un mineralcorticoide débil in vivo. Esta discrepancia se debe a la acción de la HSD11B2, que convierte el cortisol en cortisona. La cortisona no es un ligando del receptor, mientras que la aldosterona no es un sustrato para la enzima. La inhibición farmacológica (según se produce con el consumo excesivo de regaliz) o el déficit genético de esta enzima permite que el cortisol ocupe los receptores de mineralcorticoides renales y produzca retención de sodio e hipertensión; el trastorno genético se denomina síndrome de exceso aparente de mineralcorticoides.

ACCIONES DE LOS ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

Muchas acciones de los andrógenos suprarrenales se ejercen mediante su conversión a andrógenos o estrógenos activos, como la testosterona, la dihidrotestosterona, la estrona y el estradiol. En hombres, <2% de los andrógenos con importancia biológica deriva de la producción suprarrenal, mientras que en las mujeres alrededor del 50% de los andrógenos es de origen suprarrenal. La contribución suprarrenal a los niveles circulantes de estrógenos es importante, sobre todo en condiciones patológicas, como los tumores suprarrenales feminizantes. Los andrógenos suprarrenales contribuyen al desarrollo fisiológico del vello púbico y axilar durante la pubertad normal. También tienen una función importante en la fisiopatología de la hiperplasia suprarrenal congénita, la adrenarquia prematura, los tumores suprarrenales y el síndrome de Cushing (v. caps. 576, 577 y 579).

En el ser humano, los niveles circulantes de DHEA y DHEAS, los principales andrógenos suprarrenales, alcanzan un pico en la fase temprana de la edad adulta y después disminuyen. Esto ha llevado a especular que los cambios fisiológicos relacionados con la edad pueden revertirse mediante la administración de DHEA, y se han sugerido efectos beneficiosos (aunque no se han demostrado) sobre la sensibilidad a la insulina, la densidad mineral ósea, la masa muscular, el riesgo cardiovascular, la obesidad, el riesgo de cáncer, la autoinmunidad y el sistema nervioso central.

Corticoides sintéticos

Se dispone de muchos análogos sintéticos de la cortisona y la hidrocortisona. La prednisona y la prednisolona son derivados con un doble enlace adicional en el anillo A. Al igual que la cortisona, la prednisona no es un esteroide activo, pero se convierte en prednisolona por acción de la HSD11B1 en el hígado. La prednisona y la prednisolona son unas 4-5 veces más potentes en la actividad antiinflamatoria y en la acción sobre los hidratos de carbono, pero tienen un efecto sobre la retención de agua y sodio ligeramente menor que el cortisol. Los derivados halogenados tienen efectos diferentes. La betametasona y la dexametasona tienen una potencia glucocorticoidea 25-40 veces mayor que el cortisol, pero su efecto mineralcorticoide es escaso. Estos análogos se suelen emplear en dosis farmacológicas por sus propiedades antiinflamatorias o inmunosupresoras. La fludrocortisona tiene una actividad antiinflamatoria 15 veces mayor que la hidrocortisona, pero es más de 125 veces más activa como mineralcorticoide; se emplea para tratar el déficit de aldosterona.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

574.5 Médula suprarrenal

Perrin C. White

Las hormonas principales de la médula suprarrenal son las catecolaminas con actividad fisiológica: dopamina, noradrenalina y adrenalina (fig. 574-3). La síntesis de catecolaminas también se produce en el cerebro, en las terminaciones nerviosas simpáticas y en el tejido cromafín fuera de la médula suprarrenal. Los metabolitos de las catecolaminas se excretan en la orina, principalmente el ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico, la metanefrina y la normetanefrina. Las determinaciones urinarias de metanefrinas y catecolaminas se emplean para detectar feocromocitomas de la médula suprarrenal y del sistema nervioso simpático (v. cap. 580).

Las proporciones de la adrenalina y la noradrenalina en la glándula suprarrenal varían con la edad. En los estadios fetales precoces, prácticamente no existe adrenalina; al nacer, la noradrenalina continúa predominando. Sin embargo, en los adultos la noradrenalina supone sólo el 10-30% de las aminas vasoactivas en la médula.

Los efectos de las catecolaminas están mediados por una serie de receptores adrenérgicos acoplados a proteínas G. Tanto la adrenalina como la noradrenalina aumentan la presión arterial media, pero sólo la adrenalina aumenta el gasto cardíaco. Mediante el aumento de la resistencia vascular periférica, la noradrenalina aumenta las presiones arteriales sistólica y diastólica con sólo una ligera reducción en la frecuencia del pulso. La adrenalina aumenta la frecuencia del pulso y, mediante la disminución de la resistencia vascular periférica, disminuye la presión diastólica. Los efectos hiperglucémicos y termogénicos de la noradrenalina son mucho menos pronunciados que los de la adrenalina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

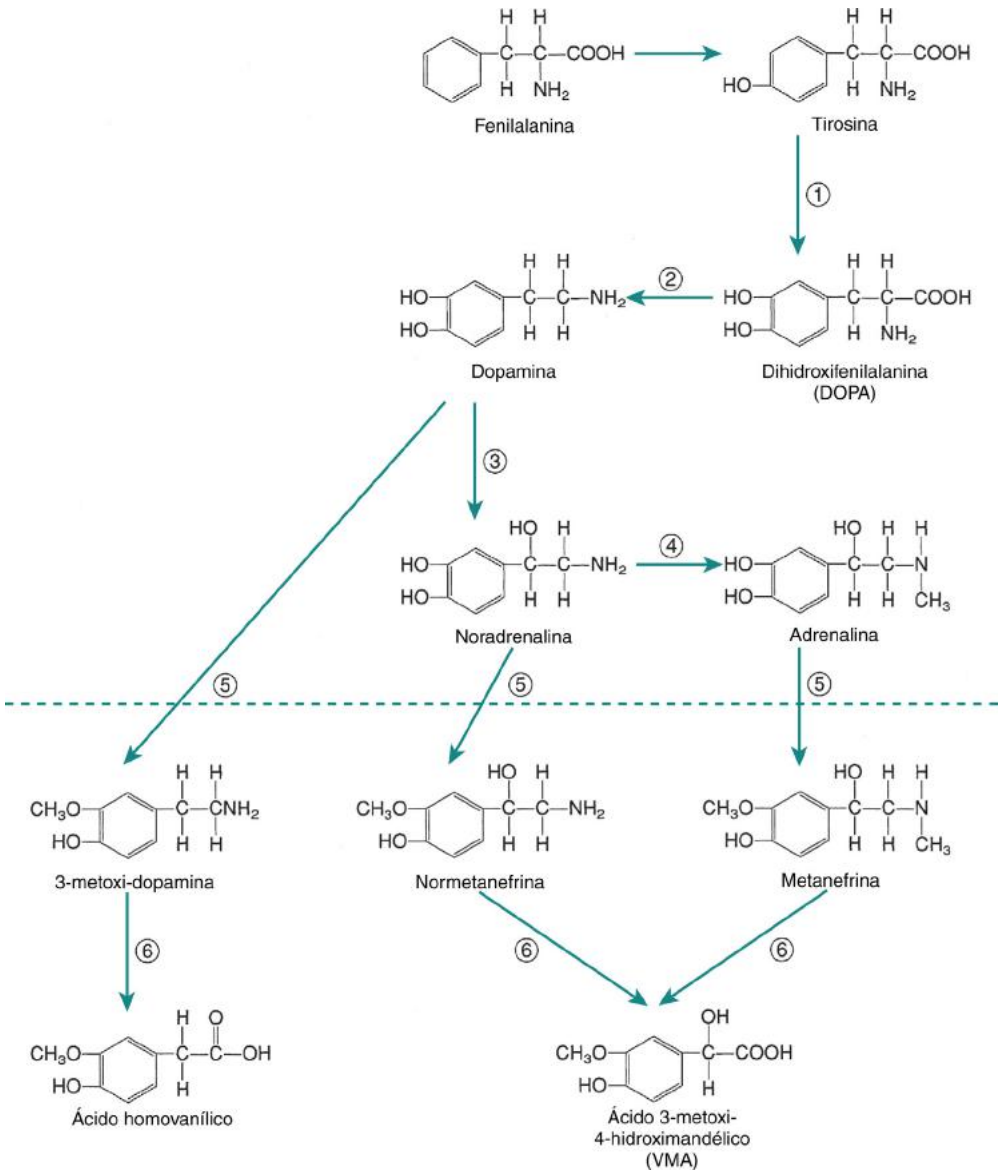

Figura 574-3 Biosíntesis (sobre la *línea de puntos*) y metabolismo (bajo la *línea de puntos*) de las catecolaminas noradrenalina y adrenalina. Enzimas: *1*, tirosina hidroxilasa; *2*, dopa descarboxilasa; *3*, dopamina β-oxidasa; *4*, feniletanolamina-N-metiltransferasa; *5*, catecol-*O*-metiltransferasa; *6*, monoaminooxidasa.

Capítulo **575**

Insuficiencia corticosuprarrenal

Perrin C. White

En la insuficiencia suprarrenal primaria, las lesiones congénitas o adquiridas de la corteza suprarrenal impiden la producción de cortisol y con frecuencia de aldosterona (tabla 575-1). La insuficiencia suprarrenal primaria adquirida se denomina *enfermedad de Addison*. La disfunción de la hipófisis anterior o del hipotálamo puede causar un déficit de corticotropina (ACTH) y producir una hipofunción de la corteza suprarrenal, denominada insuficiencia suprarrenal secundaria; el término *insuficiencia suprarrenal terciaria* se utiliza en ocasiones para denominar los casos originados por una disfunción hipotalámica (tabla 575-2).

575.1 Insuficiencia suprarrenal primaria

Perrin C. White

La insuficiencia suprarrenal primaria en los niños puede estar causada en su mayoría por trastornos genéticos que se manifiestan con frecuencia, pero no siempre, en la lactancia y con menor frecuencia por trastornos adquiridos como las enfermedades autoinmunes (tabla 575-3). La susceptibilidad a los trastornos autoinmunes con frecuencia tiene una base genética, por lo que estas distinciones no son absolutas.

ETIOLOGÍAS HEREDADAS

Defectos congénitos de la esteroidogénesis

Las causas más frecuentes de insuficiencia corticosuprarrenal en la lactancia son las formas de hiperplasia suprarrenal congénita con síndrome perdedor de sal (v. cap. 576). Alrededor del 75% de los lactantes con déficit de 21-hidroxilasa, casi todos los lactantes con hiperplasia suprarrenal lipoidea y la mayoría de los lactantes con un déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa manifiestan síntomas de pérdida

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Baschant U, Lane NE, Tuckermann J: The multiple facets of glucocorticoid action in rheumatoid arthritis, *Nat Rev Rheumatol* 8:645-655, 2012.

Fuller PJ, Yao Y, Yang J, et al: Mechanisms of ligand specificity of the mineralocorticoid receptor, *J Endocrinol* 213:15-24, 2012.

Glass CK, Saijo K: Nuclear receptor transrepression pathways that regulate inflammation in macrophages and T cells, *Nat Rev Immunol* 10:365-376, 2010.

Joels M, Sarabdjitsingh RA, Karst H: Unraveling the time domains of corticosteroid hormone influences on brain activity: rapid, slow, and chronic modes, *Pharmacol Rev* 64:901-938, 2012.

Kim HJ: New understanding of glucocorticoid action in bone cells, *BMB Rep* 43:524-529, 2010.

Kuo T, Harris CA, Wang JC: Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle, *Mol Cell Endocrinol* 380(1–2):79-88, 2013.

Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K, and for the HORIZON investigators: et al: Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial, *Lancet* 373:1253-1263, 2009.

Tahrani AA, Bailey CJ, Del PS, et al: Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment, *Lancet* 378:182-197, 2011.

van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M: Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest* 39:81-93, 2009.

Vandevyver S, Dejager L, Tuckermann J, et al: New insights into the anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids: an emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation, *Endocrinology* 154:993-1007, 2013.

Wendler A, Albrecht C, Wehling M: Nongenomic actions of aldosterone and progesterone revisited, *Steroids* 77:1002-1006, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Adams MS, Bronner-Fraser M: Review: the role of neural crest cells in the endocrine system, *Endocr Pathol* 20:92-100, 2009.

Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS: Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine, *Pharmacol Rev* 56:331-349, 2004.

Goldstein DS, Kopin IJ: Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: a meta-analysis, *Endocr Regul* 42:111-119, 2008.

Wong DL: Why is the adrenal adrenergic? *Endocr Pathol* 14:25-36, 2003.

booksmedicos.org

Tabla 575-1 Causas de insuficiencia suprarrenal primaria

	PATOGENIA O GENÉTICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA		
Déficit de 21-hidroxilasa	Mutaciones en *CYP21A2*	Hiperandrogenismo
Déficit de 11β-hidroxilasa	Mutaciones en *CYP11B1*	Hiperandrogenismo, hipertensión
Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2	Mutaciones en *HSD3B2*	Genitales ambiguos en niños, virilización posnatal en niñas
Déficit de 17α-hidroxilasa	Mutaciones en *CYP17A1*	Reversión del sexo XY, retraso puberal en ambos sexos, hipertensión
Déficit de oxidorreductasa P450	Mutaciones en *POR*	Malformaciones esqueléticas (síndrome de Antley-Bixler), alteraciones de los genitales
Déficit de enzima que escinde la cadena lateral del citocromo P450	Mutaciones en *CYP11A1*	Reversión del sexo XY
Hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea	Mutaciones en *STAR*	Reversión del sexo XY
OTROS TRASTORNOS GENÉTICOS		
Adrenoleucodistrofia o adrenomieloneuropatía	Mutaciones en *ABCD1*	Debilidad, espasticidad, demencia, ceguera, tetraparesia. La adrenomieloneuropatía es una variante más leve de la adrenoleucodistrofia con progresión más lenta
Síndrome triple A (síndrome de Allgrove)	Mutaciones en *AAAS*	Acalasia, alacrimia, déficits cognitivos, déficits neuromusculares, hiperqueratosis
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	Mutaciones en *DHCR7*	Malformaciones craneofaciales, retraso del crecimiento y del desarrollo, déficit de colesterol
Síndrome de Wolman	Mutaciones en *LIPA*	Calcificaciones suprarrenales bilaterales, hepatoesplenomegalia
Síndrome de Kearns-Sayre	Deleciones en ADN mitocondrial	Oftalmoplejía externa, degeneración retiniana y defectos de la conducción cardíaca; otras endocrinopatías
Síndrome de Pallister-Hall	Mutaciones en *GLI3*	Hamartoblastoma hipotalámico, hipopituitarismo, ano imperforado, polidactilia postaxial
Síndrome IMAGe	Mutaciones en *CDKN1C*	Crecimiento intrauterino retardado, displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal congénita y anomalías genitales
Hipoplasia suprarrenal congénita		
Ligada al X	Mutaciones en *NR0B1*	Hipogonadismo hipogonadotropo en niños
Síndrome del gen contiguo a Xp21	Deleción de genes de la distrofia muscular de Duchenne, glicerol cinasa y mutaciones en *NR0B1*	Distrofia muscular de Duchenne, déficit de glicerol cinasa, retraso psicomotor
Ligado a SF-1	Mutaciones en *NR5A1*	Reversión del sexo XY
Déficit familiar de glucocorticoides o síndromes de insensibilidad a corticotropina		
Tipo 1	Mutaciones en *MC2R*	Talla alta, características faciales típicas, como hipertelorismo y frente prominente
Tipo 2	Mutaciones en *MRAP*	
Variante del déficit familiar de glucocorticoides	Mutaciones en *MCM4*	Retraso del crecimiento, aumento de las roturas cromosómicas, déficit de células *natural killer*
Variante del déficit familiar de glucocorticoides	Mutaciones en *NNT*	
AUTOINMUNE		
Aislada	Esporádica; asociaciones con *HLA-DR3-DQ2, HLA-DR4-DQ8, MICA, CTLA4, PTPN22, CIITA, CLEC16A*	Ninguna
SPA tipo 1 (PACDE)	Mutaciones en *AIRE*	Candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo, otros trastornos autoinmunes
SPA tipo 2	Esporádica; asociaciones con *HLA-DR3, HLA-DR4, CTLA4*	Enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes tipo 1, otras enfermedades autoinmunes
SPA tipo 4	Esporádica; asociaciones con *HLA-DR3, CTLA4*	Otras enfermedades autoinmunes (gastritis autoinmune, vitíligo, enfermedad celíaca, alopecia), excluyendo la enfermedad tiroidea y la diabetes tipo 1
INFECCIOSA		
Suprarrenalitis tuberculosa	Tuberculosis	Manifestaciones de tuberculosis en otros órganos
SIDA	VIH-1	Otras enfermedades asociadas al SIDA
Suprarrenalitis fúngica	Histoplasmosis, criptococosis, coccidioidomicosis	Infecciones oportunistas
Sepsis meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen)	*Neisseria meningitidis*	
Tripanosomiasis africana	*Trypanosoma brucei*	Afectación de otros órganos por la tripanosomiasis
OTRAS CAUSAS ADQUIRIDAS		
Hemorragia suprarrenal bilateral	Sepsis meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen); síndrome antifosfolípido primario; parto traumático; anticoagulación	Síntomas y signos de la enfermedad subyacente
Metástasis suprarrenales bilaterales	Principalmente tumores de pulmón, estómago, mama y colon	Síntomas y signos de la enfermedad subyacente
Infiltración suprarrenal bilateral	Linfoma suprarrenal primario, amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis (infrecuente)	Síntomas y signos de la enfermedad subyacente
Suprarrenalectomía bilateral		Síntomas y signos de la enfermedad subyacente

booksmedicos.org

Tabla 575-1 Causas de insuficiencia suprarrenal primaria *(cont.)*

	PATOGENIA O GENÉTICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL
INDUCIDO POR FÁRMACOS		
Mitotano (o,p-DDD)	Citotoxicidad	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco
Aminoglutetimida	Inhibición de la enzima que escinde la cadena lateral del colesterol (CYP11A1)	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco
Trilostano	Inhibición de la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco
Etomidato	Inhibición de la 11β-hidroxilasa (CYP11B1)	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco
Ketoconazol, fluconazol	Inhibición de las enzimas mitocondriales del citocromo P450 (p.ej., CYP11A1, CYP11B1)	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco

AAAS, síndrome de acalasia, insuficiencia suprarrenal y alacrimia; ABCD, dominio de unión a ATP, subfamilia D; ABCG5, dominio de unión a ATP, subfamilia G, miembro 5; ABCG8, dominio de unión a ATP, subfamilia G, miembro 8; CIITA, transactivador clase II; CTLA-4, antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; DHCR7, 7-deshidrocolesterol reductasa; HLA, antígeno leucocitario humano; IMAGe, crecimiento intrauterino retardado (CIR), displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal congénita (HSC) y anomalías genitales; LIPA, lipasa A; MC2R, receptor de melanocortina 2; MCM4, componente 4 del complejo de mantenimiento minicromosomal; MICA, gen A de la cadena asociada al complejo mayor de histocompatibilidad clase I; MRAP, proteína accesoria del receptor de la melanocortina 2; PACDE, poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis, distrofia ectodérmica; PTPN22, proteína tirosina fosfatasa, tipo no receptor 22; SPA, síndrome de poliendocrinopatía autoimmune; StAR, proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis

Adaptada de: Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. Lancet *2014;383:2152-64, tabla 1, págs. 2153-4.*

Tabla 575-2 Causas de insuficiencia suprarrenal secundaria

	ETIOLOGÍAS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL
INDUCIDAS POR FÁRMACOS		
Interrupción súbita del tratamiento con glucocorticoides (sistémicos o tópicos)	Supresión de la secreción de CRH y ACTH que causa una atrofia de la corteza suprarrenal	Síntomas asociados a la enfermedad primaria
OTRAS CAUSAS ADQUIRIDAS		
Tumores hipotalámicos o hipofisarios	Adenomas, quistes, craneofaringiomas, ependimomas, meningiomas, raramente carcinomas, metástasis	Panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
Lesión cerebral traumática		Panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
Cirugía o irradiación hipotalámica o hipofisaria		Panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
Infecciones o procesos infiltrativos	Hipofisitis linfocitaria, hemocromatosis, tuberculosis, meningitis, sarcoidosis, actinomicosis, histiocitosis X, granulomatosis de Wegener	Panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
Apoplejía hipofisaria (cuando se produce en una madre en el período periparto, se denomina síndrome de Sheehan)	Pérdidas de sangre importantes o hipotensión	Cefalea intensa de inicio brusco, alteraciones visuales, náuseas, vómitos; panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
CAUSAS CONGÉNITAS O GENÉTICAS		
Alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central		
Anencefalia	Múltiples	Síntomas asociados a la enfermedad primaria
Holoprosencefalia	Múltiples	Síntomas asociados a la enfermedad primaria
Déficit combinado de hormonas hipofisarias (DCHP)†		
DCHP2	Mutaciones en *PROP1* (*homeobox 1* tipo *paired-like*)	Panhipopituitarismo; el déficit de corticotropina se produce en la adolescencia
DCHP3	Mutaciones en *LHX3* (*homeobox 3* tipo *LIM*)	Panhipopituitarismo; hipoacusia, cuello corto
DCHP4	Mutaciones en *LHX4* (*homeobox 4* tipo *LIM*)	Panhipopituitarismo; silla turca pequeña, defectos cerebelosos
Displasia septoóptica, DCHP5	Mutaciones en *HESX1* (*homeobox 1* tipo *HESX*)	Panhipopituitarismo; displasia septoóptica (ceguera debido a hipoplasia de los nervios ópticos, ausencia del septo pelúcido); retraso del desarrollo
DCHP6	Mutaciones en *OTX2* (*homeobox 2* tipo *orthodenticle*)	Panhipopituitarismo; hipófisis posterior ectópica
Panhipopituitarismo ligado al X	Mutaciones en *SOX3* (*SRY* [región determinante del sexo en el cromosoma Y] *box 3*)	Panhipopituitarismo; hipoplasia infundibular, retraso del desarrollo
Otros síndromes genéticos que afectan a la secreción de corticotropina		
Déficit congénito de proopiomelanocortina	Mutaciones en *POMC* (proopiomelanocortina)	Obesidad grave de inicio precoz, hiperfagia, pelo de color rojo
Déficit de la convertasa de prohormona 1/3	Mutaciones en *PC1* (convertasa de prohormona 1/3)	Obesidad, malabsorción o diarrea, hipogonadismo hipogonadotropo
Déficit aislado de ACTH (corticotropina)	Mutaciones en *TBX19* (*T-box* 19)	
Síndrome de Prader-Willi	Deleción o silenciamiento de los genes en la copia paterna de los genes en la región cromosómica 15q11-q13 con impronta que incluya *SNRPN* (polipéptido N de la ribonucleoproteína nuclear pequeña) y *NDN* (necdina, miembro de la familia del antígeno del melanoma [MAGE])	Características físicas dismórficas, hipotonía, retraso del desarrollo, obesidad, déficit de hormona del crecimiento, hipogonadismo hipogonadotropo

*Los déficits asociados de hormonas hipofisarias anteriores y/o posteriores pueden variar.
†El DCHP1 (mutaciones en *POUF1*) no está asociado a déficit de corticotropina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 575-3 Frecuencias de las etiologías de insuficiencia suprarrenal primaria

ETIOLOGÍA		EDAD EN EL DIAGNÓSTICO
Hiperplasia suprarrenal congénita	59%	Lactancia
Autoimmune	16%	Infancia-adolescencia
PACDE (poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica)	6%	Infancia-adolescencia
Adrenoleucodistrofia	4%	Infancia-adolescencia
Déficit aislado de glucocorticoides	4%	Lactancia
Idiopática	4%	Infancia
Síndromes	3%	Lactancia
Hipoplasia suprarrenal congénita ligada al X	2%	Infancia-adolescencia
Hemorragia	1%	Lactancia

Datos de Perry R, Kecha O, Paquette J y cols. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years' experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. J Clin Endocrinol Metab *2005;90:3243-50; Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood.* J Clin Endocrinol Metab *2011;96:E925-8.*

de sal en el período neonatal porque son incapaces de sintetizar cortisol o aldosterona.

Hipoplasia suprarrenal congénita

La hipoplasia suprarrenal congénita (HSC) es una causa relativamente frecuente de insuficiencia suprarrenal en los niños junto con la hiperplasia suprarrenal congénita, la enfermedad autoinmune y la adrenoleucodistrofia. A pesar del nombre del trastorno, la HSC es predominantemente una insuficiencia del desarrollo de la zona definitiva de la corteza suprarrenal; la zona fetal puede ser relativamente normal. Como consecuencia de ello, la insuficiencia suprarrenal generalmente se manifiesta conforme involuciona la zona fetal tras el nacimiento (v. cap. 574), con inicio de los síntomas en la lactancia o en los primeros 2 años de vida, u ocasionalmente en fases tardías de la infancia o incluso en la edad adulta. En algunos casos, el déficit de aldosterona se manifiesta antes que el de cortisol.

El trastorno está causado por la mutación en el gen *DAX1 (NR0B1),* un miembro de la familia de los receptores nucleares de hormonas, localizado en el cromosoma Xp21. Los varones con HSC no suelen desarrollar la pubertad debido a un hipogonadismo hipogonadotropo, causado por el mismo gen mutado *DAX1*. La **criptorquidia,** observada en ocasiones en estos niños, es probablemente una manifestación precoz de hipogonadismo hipogonadotropo, pero con frecuencia la función testicular en los lactantes es normal, con un pico típico o incluso anómalamente prolongado de testosterona en el primer mes de vida.

La HSC ocasionalmente se presenta dentro del síndrome de **deleción génica contigua,** junto con la distrofia muscular de Duchenne, el déficit de glicerol cinasa, discapacidad intelectual o una combinación de estos trastornos.

Otras causas genéticas de hipoplasia suprarrenal

El factor de transcripción SF-1 es necesario para el desarrollo suprarrenal y gonadal (v. cap. 574). Los varones con una mutación heterocigótica de SF-1 *(NR5A1)* tienen una alteración del desarrollo de los testículos a pesar de tener una copia normal del gen en el otro cromosoma y pueden presentar aspecto femenino, al igual que los pacientes con hiperplasia suprarrenal lipoidea (v. cap. 576). Con poca frecuencia estos pacientes tienen además insuficiencia suprarrenal.

La hipoplasia suprarrenal puede verse también de forma ocasional en los pacientes con síndrome de Pallister-Hall, causado por mutaciones en el oncogén *GLI3* (v. cap. 574).

Adrenoleucodistrofia

En la adrenoleucodistrofia (ALD), el déficit corticosuprarrenal se asocia con desmielinización en el sistema nervioso central (v. caps. 86.2 y 599.3). Se encuentran niveles altos de los ácidos grasos de cadena muy larga en los tejidos y en los líquidos corporales, como consecuencia de la alteración de su β-oxidación en los peroxisomas.

La forma más frecuente de ALD es un trastorno ligado al cromosoma X con varias presentaciones. El cuadro clínico principal es el de un trastorno neurológico degenerativo que aparece en la infancia o en la adolescencia y que progresa a demencia grave y deterioro de la visión, la audición, el lenguaje y la marcha, con fallecimiento en unos pocos años. Los síntomas neurológicos pueden ser sutiles al inicio, en ocasiones consisten sólo en cambios conductuales o deterioro del rendimiento académico. La alopecia generalizada pero incompleta, similar a la de la quimioterapia, es un hallazgo característico pero poco constante. Una forma más leve de ALD ligada al X es la adrenomieloneuropatía, que comienza en la adolescencia tardía o en la fase precoz de la edad adulta. Los pacientes pueden mostrar signos de insuficiencia suprarrenal antes de, en el momento o después del desarrollo de síntomas neurológicos, siendo con frecuencia años los que separan su presentación. La ALD ligada al X está causada por mutaciones en el gen *ABCD1,* localizado en Xq28. El gen codifica un transportador transmembrana implicado en la importación de ácidos grasos de cadena muy larga a los peroxisomas. Se han descrito más de 400 mutaciones en los pacientes con ALD ligada al X. Los fenotipos clínicos pueden variar incluso dentro de cada familia, quizá debido a genes modificadores o a otros factores desconocidos. No existe correlación entre el grado de afectación neurológica y la gravedad de la insuficiencia suprarrenal. Se dispone de un diagnóstico prenatal que utiliza el análisis de ADN y la detección selectiva familiar mediante determinaciones de ácidos grasos de cadena muy larga y análisis de mutaciones. Las mujeres heterocigotas portadoras del gen ALD ligada al X pueden desarrollar síntomas a mediana edad o más tarde; la insuficiencia suprarrenal es infrecuente.

La ALD neonatal es un trastorno autosómico recesivo infrecuente. Los lactantes presentan deterioro neurológico y tienen o adquieren signos de disfunción corticosuprarrenal. La mayoría de los pacientes tiene un deterioro cognitivo grave progresivo y muere antes de los 5 años de edad. Este trastorno es un subtipo del síndrome de Zellweger (cerebro-hepato-renal), en el que no se desarrollan peroxisomas debido a mutaciones en cualquiera de los distintos genes (*PEX5, PEX1, PEX10, PEX13* y *PEX26*) que controlan el desarrollo de esta organela.

Déficit familiar de glucocorticoides

El déficit familiar de glucocorticoides es una forma de insuficiencia suprarrenal crónica que se caracteriza por un déficit aislado de glucocorticoides, niveles elevados de ACTH y habitualmente producción normal de aldosterona, aunque ocasionalmente se presentan manifestaciones por pérdida de sal como en la mayoría de las otras formas de insuficiencia suprarrenal. Los pacientes presentan sobre todo hipoglucemia, convulsiones y un aumento de la pigmentación durante la primera década de vida. El trastorno afecta a ambos sexos por igual y se hereda de forma autosómica recesiva. Existe una importante atrofia corticosuprarrenal con una conservación relativa de la zona glomerulosa. Se han descrito mutaciones en el gen del receptor de ACTH *(MCR2)* en alrededor del 25% de estos pacientes, la mayoría de las cuales afecta al tráfico de las moléculas del receptor desde el retículo endoplásmico a la superficie celular. Otro 20% de los casos está producido por mutaciones en *MRAP,* que codifica una proteína accesoria del receptor de melanocitos necesaria para este tráfico. Recientemente se han identificado mutaciones en nuevos loci genéticos, incluido el homólogo 4 deficiente en proteína de mantenimiento de los minicromosomas *(MCM4)* y la transhidrogenasa de nucleótidos de nicotinamida *(NNT).* Estos genes están implicados en la replicación de ADN y en la defensa antioxidante, respectivamente. Los pacientes con mutaciones en *MCM4* también tienen retraso del crecimiento, aumento de roturas cromosómicas y déficit de células *natural killer.*

Otro síndrome de resistencia a la ACTH se produce asociado a **acalasia** del cardias gástrico y a **alacrimia** (**síndrome de la triple A** o de **Allgrove**). Estos pacientes muestran con frecuencia un trastorno neurológico progresivo consistente en disfunción autonómica, discapacidad intelectual, neuropatía motora y ocasionalmente hipoacusia. Este síndrome también se hereda de forma autosómica recesiva, y el gen *AAAS* se ha localizado en el cromosoma 12q13. La proteína codificada, aladina, podría ayudar a regular el transporte nucleocitoplásmico de otras proteínas.

booksmedicos.org

Poliendocrinopatía autoinmune tipo I

Aunque la enfermedad de Addison se produce la mayoría de las veces de manera esporádica (v. «Enfermedad de Addison autoinmune» en cap. 575.1), puede ser el componente de dos síndromes, cada uno de los cuales consiste en un conjunto de trastornos autoinmunes (v. cap. 566). La **poliendocrinopatía autoinmune tipo I (SPA-1),** también conocida como síndrome de *poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica* (PACDE), se hereda de forma autosómica recesiva mendeliana, mientras que el SPA-2 (v. «Enfermedad de Addison autoinmune» en cap. 575.1) tiene una herencia compleja. La **candidiasis mucocutánea crónica** suele ser la primera manifestación del SPA-1, seguida de hipoparatiroidismo y después de la enfermedad de Addison, que se desarrolla típicamente al principio de la adolescencia. Otros trastornos autoinmunes íntimamente asociados son el fallo gonadal, la alopecia, el vitíligo, la queratopatía, la hipoplasia del esmalte, la distrofia ungueal, la malabsorción intestinal y la hepatitis crónica activa. El hipotiroidismo y la diabetes mellitus tipo 1 se presentan en menos del 10% de los pacientes afectados. Algunos componentes del síndrome continúan desarrollándose hasta la 5.ª década de la vida. Los pacientes con SPA-1 pueden tener autoanticuerpos frente a las enzimas CYP21, CYP17 y CYP11A1 del citocromo P450 suprarrenal. La presencia de estos anticuerpos indica una alta probabilidad de desarrollar una enfermedad de Addison o, en las pacientes mujeres, insuficiencia ovárica. La insuficiencia suprarrenal puede evolucionar rápidamente en el SPA-1; se han descrito muertes en pacientes previamente diagnosticados y muertes inexplicadas en hermanos de pacientes con SPA-1, lo que indica la necesidad de controlar de forma estrecha a los pacientes con SPA-1 y de evaluar detalladamente a los hermanos de los pacientes con este trastorno sin afectación aparente.

El gen afectado en el SPA-1 se denomina regulador autoinmune 1 *(AIRE1);* ha sido localizado en el cromosoma 21q22.3. El gen *AIRE1* codifica un factor de transcripción que controla la expresión de muchas proteínas del timo, por lo que desempeñan una función fundamental en la generación de la tolerancia inmunológica. Se han descrito muchas mutaciones diferentes en el gen *AIRE1* en los pacientes con SPA-1, de las cuales dos (R257X y una deleción de 3-bp) son las más frecuentes. Se ha producido una transmisión autosómica dominante en una familia debido a una mutación específica de aminoácido (G228W).

Trastornos de la síntesis y del metabolismo del colesterol

Los pacientes con trastornos de la síntesis o del metabolismo del colesterol, incluida la abetalipoproteinemia con déficit de lipoproteínas que contienen lipoproteína B y la hipercolesterolemia familiar, con disminución o alteración de los receptores de lipoproteínas de baja densidad, tienen una limitación en la función corticosuprarrenal. Se ha descrito insuficiencia suprarrenal en los pacientes con **síndrome de Smith-Lemli-Opitz,** un trastorno autosómico recesivo que se manifiesta por anomalías faciales, microcefalia, anomalías de las extremidades y retraso del desarrollo (v. cap. 86.3). En el síndrome de Smith-Lemli-Opitz se han identificado mutaciones en el gen que codifica la esterol Δ^7-reductasa, localizado en el cromosoma 11q12-q13, que producen una alteración en el paso final de la síntesis de colesterol con una importante elevación del 7-deshidrocolesterol, niveles anormalmente bajos de colesterol e insuficiencia suprarrenal. La **enfermedad de Wolman** es un trastorno infrecuente autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen que codifica la lipasa ácida lisosómica humana en el cromosoma 10q23.2-23.3. Los ésteres de colesterol se acumulan en los lisosomas de la mayoría de los órganos y sistemas, lo que lleva al fallo orgánico. Los lactantes presentan durante el primer o segundo mes de vida hepatoesplenomegalia, esteatorrea, distensión abdominal y fallo de crecimiento. Existe insuficiencia suprarrenal y calcificación suprarrenal bilateral, y la muerte suele producirse en el primer año de vida.

Déficit de globulina transportadora de corticoides y disminución de la afinidad por el cortisol

El déficit de globulina transportadora de corticoides y la disminución de la afinidad por el cortisol producen niveles bajos de cortisol plasmático con niveles normales de cortisol libre urinario y ACTH plasmática normal. Se ha descrito una alta prevalencia de hipotensión y astenia en algunos adultos con trastornos por déficit de la globulina transportadora de corticoides.

ETIOLOGÍAS ADQUIRIDAS

Enfermedad de Addison autoinmune

La causa más frecuente de enfermedad de Addison es la destrucción autoinmune de las glándulas. Las glándulas pueden ser tan pequeñas que no se ven en la autopsia y sólo se encuentran restos de tejido en los cortes microscópicos. Normalmente la médula no se destruye y existe una importante infiltración linfocitaria en el área de lo que fue la corteza. En la enfermedad avanzada se pierde toda la función corticosuprarrenal, pero en las fases precoces de la evolución clínica puede producirse un déficit aislado de cortisol. La mayoría de los pacientes tiene **anticuerpos antisuprarrenales citoplasmáticos** en el plasma; el autoantígeno bioquímicamente definido con más frecuencia es la 21-hidroxilasa (CYP21).

La enfermedad de Addison puede aparecer como componente de dos síndromes de poliendocrinopatía autoinmune. El tipo I (SPA-1) se ha descrito con anterioridad. La **poliendocrinopatía autoinmune tipo II (SPA-2)** consiste en una enfermedad de Addison asociada a enfermedad tiroidea autoinmune (síndrome de Schmidt) o diabetes tipo 1 (síndrome de Carpenter). Puede haber insuficiencia gonadal, vitíligo, alopecia y gastritis crónica atrófica, con o sin anemia perniciosa. En estos pacientes es más frecuente la existencia de los alelos del antígeno leucocitario humano HLA-D3 y HLA-D4, que parece que confieren un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad; los alelos específicos de los genes relacionados con la cadena del complejo principal de histocompatibilidad clase I A y B (*MICA* y *MICB*) se han asociado también a este trastorno. Se han asociado polimorfismos en genes implicados en otros trastornos autoinmunes de forma inconstante con la insuficiencia suprarrenal primaria, y su contribución a su patogenia aún se considera incierta. Estos incluyen el transactivador del complejo principal de histocompatibilidad clase II *(CIITA),* miembro A de la familia 16 del dominio de lectina tipo C *(CLEC16A)* y la proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22 *(PTPN22).* La enfermedad afecta con más frecuencia a mujeres de mediana edad y puede presentarse en muchas generaciones de la misma familia. En estos pacientes también pueden encontrarse anticuerpos antisuprarrenales, específicamente frente a las enzimas CYP21, CYP17 y CYP11A1. Una insuficiencia suprarrenal autoinmune también puede observarse en pacientes con enfermedad celíaca (v. cap. 338.2).

Infección

La tuberculosis fue una causa frecuente de destrucción suprarrenal en el pasado, pero es mucho menos prevalente en la actualidad. La etiología infecciosa más frecuente de la insuficiencia suprarrenal es la meningococemia (v. cap. 191); la crisis suprarrenal por esta causa se denomina síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Los pacientes con SIDA pueden tener varias alteraciones subclínicas en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, pero la insuficiencia suprarrenal franca es infrecuente. Sin embargo, los fármacos empleados en el tratamiento del SIDA pueden afectar la homeostasis hormonal suprarrenal.

Fármacos

El ketoconazol, un fármaco antifúngico, puede causar insuficiencia suprarrenal por inhibición de las enzimas suprarrenales. El mitotano (o,p′-DDD), empleado en el tratamiento del carcinoma de la corteza suprarrenal y del síndrome de Cushing refractario (v. caps. 577 y 579), es citotóxico para la corteza suprarrenal y también puede alterar el metabolismo extrasuprarrenal del cortisol. En un porcentaje considerable de los pacientes tratados con mitotano se producen signos de insuficiencia suprarrenal. El etomidato, usado en la inducción y mantenimiento de la anestesia general, inhibe la 11β-hidroxilasa (CYP11B1), y una sola dosis en la inducción puede bloquear la síntesis de cortisol durante 4-8 horas o más. Esto puede ser un problema en pacientes sometidos a un estrés grave, sobre todo si se emplean dosis repetidas en el marco de los cuidados intensivos. Aunque no son, por sí mismos, causa de insuficiencia suprarrenal, la rifampicina y los fármacos antiepilépticos como la fenitoína y el fenobarbital reducen la eficacia y la biodisponibilidad del tratamiento sustitutivo con corticoides mediante la inducción de enzimas metabolizadoras de esteroides en el hígado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Hemorragia en las glándulas suprarrenales

La hemorragia en las glándulas suprarrenales puede ocurrir en el período neonatal como consecuencia de dificultades en el parto (sobre todo con la presentación de nalgas), o su etiología puede no ser evidente (fig. 575-1). Se ha sugerido una incidencia de 3 de cada 100.000 nacidos vivos. La hemorragia puede ser lo suficientemente extensa como para producir la muerte por exanguinación o insuficiencia suprarrenal. Una masa abdominal, anemia, ictericia inexplicada o un hematoma escrotal pueden ser los signos de presentación. Con frecuencia, la hemorragia es asintomática inicialmente y se identifica más tarde por la calcificación de la glándula suprarrenal. También se ha descrito la hemorragia suprarrenal fetal. Después del nacimiento, la hemorragia suprarrenal se produce con más frecuencia en los pacientes tratados con anticoagulantes. También puede ocurrir como consecuencia del maltrato infantil.

Manifestaciones clínicas

La insuficiencia suprarrenal primaria produce un déficit de cortisol y con frecuencia de aldosterona. Los signos y síntomas de la insuficiencia suprarrenal se entienden mejor en el contexto de las acciones normales de estas hormonas (v. cap. 574; tabla 575-4).

La hipoglucemia es una característica importante de la insuficiencia suprarrenal. Con frecuencia se acompaña de cetosis, porque el organismo intenta utilizar los ácidos grasos como fuente alternativa de energía. La cetosis se agrava por la anorexia, las náuseas y los vómitos, que se presentan con frecuencia.

El déficit de cortisol reduce el gasto cardíaco y el tono vascular; además, las catecolaminas como la adrenalina tienen efectos inotrópicos y vasoconstrictores menores en ausencia de cortisol. Estos problemas se manifiestan al principio como hipotensión ortostática en los niños mayores y pueden evolucionar a shock franco en pacientes de cualquier edad. Esto se agudiza con el déficit de aldosterona, que produce hipovolemia debido a la disminución de la reabsorción de sodio en la parte distal de la nefrona.

La hipotensión y el descenso del gasto cardíaco reducen el filtrado glomerular y por tanto disminuyen la capacidad del riñón para excretar agua libre. La vasopresina (AVP) se secreta en la hipófisis posterior en respuesta a la hipotensión y también como consecuencia de la pérdida de inhibición por el cortisol. Estos factores disminuyen la osmolalidad plasmática y producen sobre todo hiponatremia. La hiponatremia también se debe al déficit de aldosterona y puede ser mucho peor cuando existe un déficit simultáneo de cortisol y aldosterona.

Además de la hipovolemia y la hiponatremia, el déficit de aldosterona causa hiperpotasemia por la menor excreción de potasio en la

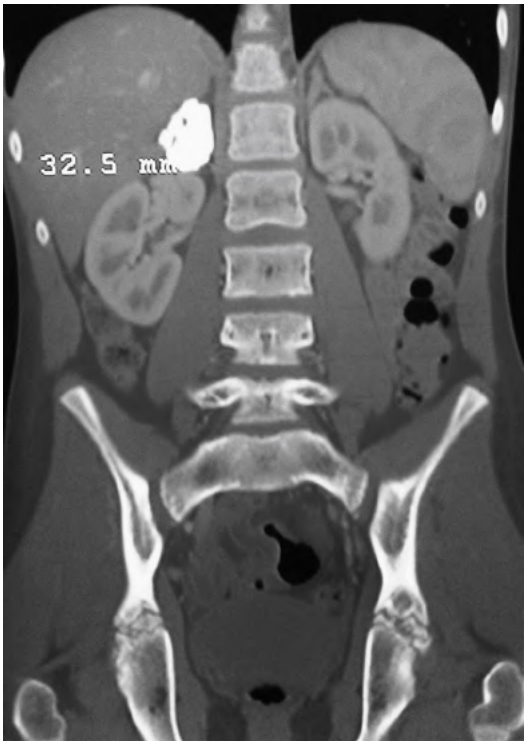

Figura 575-1 Plano coronal de una tomografía computarizada con contraste que confirma la localización intrasuprarrenal de una lesión redondeada hiperdensa compatible con una calcificación de gran tamaño. *(De Llano JP, Beaufils E, Nicolino M: Uncommon cause of large paravertebral calcification in a child.* J Pediatr *2013;162:881, fig. 2.)*

Tabla 575-4 Manifestaciones clínicas y hallazgos bioquímicos en la insuficiencia suprarrenal

	MECANISMO FISIOPATOLÓGICO	PREVALENCIA (%)*
SÍNTOMAS		
Astenia	Déficit de glucocorticoides	90
Anorexia, pérdida de peso	Déficit de glucocorticoides	90
Náuseas, vómitos	Déficit de glucocorticoides, déficit de mineralcorticoides	90
Apetito voraz por la sal (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Déficit de mineralcorticoides	20
Mialgia o dolor articular	Déficit de glucocorticoides	
SIGNOS		
Presión arterial baja, hipotensión ortostática	Déficit de mineralcorticoides, déficit de glucocorticoides	70-100
Hiperpigmentación cutánea o mucosa (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Exceso de péptidos derivados de la proopiomelanocortina	70
PRUEBAS DE LABORATORIO		
Hiponatremia	Déficit de mineralcorticoides, déficit de glucocorticoides (que causa una disminución de la excreción de agua libre)	90
Hiperpotasemia (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Déficit de mineralcorticoides	50
Hipoglucemia	Déficit de glucocorticoides	30
Cetosis	Déficit de glucocorticoides	30
Niveles bajos de cortisol al azar	Déficit de glucocorticoides	80
Eosinofilia, linfocitosis	Déficit de glucocorticoides	
Niveles elevados de ACTH (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Déficit de glucocorticoides	100
Actividad plasmática de renina elevada (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Déficit de mineralcorticoides	100

*Los datos de prevalencia son sólo para la insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente. Los espacios en blanco indican que no se dispone de datos de prevalencia pediátrica.

Datos de Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. J Clin Endocrinol Metab *2011;96:E925-8.*

booksmedicos.org

parte distal de la nefrona. Sin embargo, el déficit aislado de cortisol no produce hiperpotasemia.

El déficit de cortisol disminuye la retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis, lo que produce un aumento en la secreción de ACTH. La hiperpigmentación se debe a la ACTH y otras hormonas peptídicas (hormona estimuladora de melanocitos γ), que se originan del precursor de la ACTH proopiomelanocortina. En los pacientes de tez clara, la piel puede adquirir un tono bronceado. La pigmentación puede ser más llamativa en los pliegues cutáneos, las mucosas y las cicatrices. En los pacientes de piel oscura puede apreciarse más fácilmente en la mucosa gingival y oral.

La presentación clínica de la insuficiencia suprarrenal depende de la edad del paciente, de si está afectada la secreción de cortisol y de aldosterona a la vez y, hasta cierto punto, de la etiología subyacente. Las causas más frecuentes en la lactancia precoz son los errores congénitos de la biosíntesis esteroidea, la sepsis, la HSC y la hemorragia suprarrenal. Los lactantes tienen unas necesidades de aldosterona relativamente mayores que las de los niños de más edad, posiblemente debido a una inmadurez del riñón y también al bajo contenido en sodio de la leche materna y artificial. La hiperpotasemia, la hiponatremia y la hipoglucemia son signos de presentación destacados de la insuficiencia suprarrenal en los lactantes. La cetosis no está presente de forma constante, pues los lactantes generan cetonas peor que los niños mayores. La hiperpigmentación no suele apreciarse porque suele tardar semanas o meses en desarrollarse, y la hipotensión ortostática es obviamente difícil de demostrar en los lactantes.

Los lactantes pueden enfermar muy rápido. Puede haber sólo unos pocos días de disminución de la actividad, anorexia y vómitos antes de que se desarrollen alteraciones electrolíticas críticas.

En los niños mayores con enfermedad de Addison, los síntomas incluyen debilidad muscular, malestar general, anorexia, vómitos, pérdida de peso e hipotensión ortostática. Pueden aparecer de forma insidiosa. No es infrecuente obtener, de manera retrospectiva, una historia de años de evolución de síntomas episódicos sólo evidentes durante las enfermedades intercurrentes. Estos pacientes pueden presentarse con una descompensación aguda **(crisis suprarrenal)** durante procesos infecciosos menores. *Algunos de estos pacientes se diagnostican inicialmente por error de un síndrome de fatiga crónica, un síndrome posmononucleosis, una enfermedad crónica de Lyme, o de trastornos psiquiátricos (depresión o anorexia nerviosa).*

La hiperpigmentación es frecuente, pero no está necesariamente presente. La hiponatremia está presente en el diagnóstico en prácticamente el 90% de los pacientes. La hiperpotasemia tiende a aparecer más tarde en el curso de la enfermedad más en los niños mayores que en los lactantes y está presente sólo en la mitad de los pacientes en el diagnóstico. Unos niveles normales de potasio nunca deben ser asumidos como forma de descartar la insuficiencia suprarrenal primaria.

La hipoglucemia y la cetosis son frecuentes. Por ello, la presentación clínica puede confundirse fácilmente con gastroenteritis u otras infecciones agudas. La cronicidad de los síntomas puede alertar al clínico sobre la posibilidad de una enfermedad de Addison, pero este diagnóstico debería considerarse en cualquier niño con hipotensión ortostática, hiponatremia, hipoglucemia y cetosis.

El apetito voraz por la sal se observa en la insuficiencia suprarrenal primaria con déficit de mineralcorticoides. En la deficiencia de glucocorticoides puede haber astenia, mialgias, fiebre, eosinofilia, linfocitosis, hipercalcemia y anemia.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Ya se han comentado la hipoglucemia, la cetosis, la hiponatremia y la hiperpotasemia. Es útil realizar un electrocardiograma para detectar rápidamente la hiperpotasemia en un niño grave. Es frecuente la acidosis, y el nitrógeno ureico sanguíneo está elevado si el paciente está deshidratado.

Los niveles de cortisol están a veces en el límite bajo de lo normal, pero están siempre bajos si se considera el grado de enfermedad del paciente. Los niveles de ACTH están altos en la insuficiencia suprarrenal primaria, pero el laboratorio puede tardar un tiempo en comunicar los resultados. De forma similar, los niveles de aldosterona pueden estar en el intervalo normal, pero inapropiadamente bajos si se considera la hiponatremia, la hiperpotasemia y la hipovolemia del paciente. La actividad de la renina plasmática está elevada. Los eosinófilos en sangre pueden estar aumentados, pero esto pocas veces es útil para el diagnóstico.

La excreción urinaria de sodio y cloro está elevada y el potasio urinario está disminuido, pero estos hallazgos son difíciles de valorar en muestras de orina obtenidas al azar. La interpretación precisa de los electrólitos urinarios requiere una recogida más prolongada de orina (24 h) y conocer la ingesta de sodio y potasio del paciente.

La **prueba más definitiva** para la insuficiencia suprarrenal es la determinación de los niveles plasmáticos de cortisol antes y después de la administración de ACTH; los niveles basales son bajos y normalmente no aumentan tras la administración de ACTH. En ocasiones, unos niveles basales normales que no aumentan tras la administración de ACTH indican una ausencia de reserva corticosuprarrenal. Un nivel bajo inicial seguido de una respuesta significativa a la ACTH puede indicar una insuficiencia suprarrenal secundaria. Tradicionalmente, esta prueba se ha realizado midiendo los niveles de cortisol antes y 30 o 60 minutos después de administrar 0,25 mg de cosintropina (1-24 ACTH) mediante infusión intravenosa rápida. La aldosterona aumentará de forma temporal en respuesta a esta dosis de ACTH y puede determinarse también. La prueba con dosis bajas (1 μg de 1-24 ACTH/1,73 m^2) es una prueba más sensible de reserva hipófiso-suprarrenal, pero tiene una especificidad algo menor (más resultados falsos positivos).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando la enfermedad de Addison se presenta, es frecuente que deba distinguirse de otras enfermedades más agudas, como la gastroenteritis con deshidratación o la sepsis. Las pruebas adicionales se dirigen a identificar la causa específica de la insuficiencia suprarrenal. Cuando se sospecha una hiperplasia suprarrenal congénita, deben determinarse los niveles plasmáticos de los precursores del cortisol (17-hidroxiprogesterona) junto con los de cortisol en una prueba de estimulación con ACTH (v. cap. 576). Los niveles elevados de ácidos grasos de cadena muy larga son diagnósticos de ALD (v. cap. 599.3). Mediante pruebas genéticas directas pueden identificarse muchas causas de la insuficiencia suprarrenal primaria, pero puede llevar muchas semanas que los resultados estén disponibles. La presencia de anticuerpos antisuprarrenales sugiere una patogenia autoinmune. Los pacientes con enfermedad de Addison deben ser vigilados de cerca por si desarrollan otros trastornos autoinmunes. En los niños, el hipoparatiroidismo es el trastorno que se asocia con más frecuencia, y se sospecha si se detecta hipocalcemia y niveles elevados de fosfato.

La ecografía (que requiere un radiólogo con experiencia), la TC o la RM pueden ayudar a definir el tamaño de las glándulas suprarrenales.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal aguda debe ser inmediato y enérgico. Si el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal no está establecido, debe obtenerse una muestra de sangre previa al tratamiento para determinar electrólitos, glucosa, ACTH, cortisol, aldosterona y la actividad de la renina plasmática. Si las condiciones del paciente lo permiten, se puede realizar una prueba de estimulación con ACTH mientras se realiza la reanimación inicial con líquidos. Se debe administrar glucosa al 5% en solución salina al 0,9% por vía intravenosa para corregir la hipoglucemia, la hipovolemia y la hiponatremia. Los líquidos hipotónicos (p. ej., el glucosado 5% o el salino 0,2%) deben evitarse porque pueden desencadenar o empeorar la hiponatremia. Si la hiperpotasemia es grave puede requerir tratamiento con calcio intravenoso y/o con bicarbonato, enemas de resina quelantes de potasio o una infusión intravenosa de glucosa e insulina. Debe administrarse una forma hidrosoluble de hidrocortisona, como el succinato sódico de hidrocortisona, por vía intravenosa. Se debe administrar una dosis de hasta 10 mg en lactantes, 25 mg en niños pequeños, 50 mg en niños mayores y 100 mg en adolescentes en forma de bolo intravenoso, y la misma cantidad dividida a intervalos de 6 horas durante las primeras 24 horas. Estas dosis pueden disminuirse durante las 24 horas siguientes si la evolución es satisfactoria. La repleción adecuada de líquido y sodio se logra mediante la administración de suero salino intravenoso, ayudado por el efecto mineralcorticoide de las altas dosis de hidrocortisona.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Hay que tener un cuidado especial con los escasos pacientes que presentan insuficiencia suprarrenal asociada a hipotiroidismo porque la tiroxina puede aumentar el aclaramiento de cortisol. Por este motivo, se puede precipitar una crisis suprarrenal si el hipotiroidismo se trata sin asegurar antes una reposición adecuada de glucocorticoides.

Después de que se hayan controlado las manifestaciones agudas, la mayoría de los pacientes requiere tratamiento sustitutivo crónico para su déficit de cortisol y de aldosterona. *La hidrocortisona (cortisol) puede administrarse por vía oral en dosis diarias de 10 mg/m²/24 horas divididos en tres dosis; algunos pacientes requieren 15 mg/m²/24 horas para minimizar la astenia,* sobre todo por la mañana. Los preparados de hidrocortisona de liberación gradual se están evaluando en ensayos clínicos, pero todavía no están disponibles. *Pueden emplearse dosis equivalentes (20-25% de la dosis de hidrocortisona) de prednisona o prednisolona, divididas en dos dosis diarias.* Los niveles de ACTH pueden emplearse para controlar la idoneidad de la sustitución con glucocorticoides en la insuficiencia suprarrenal primaria; en la hiperplasia suprarrenal congénita, se emplean en su lugar los niveles de las hormonas precursoras (v. cap. 576). Las muestras de sangre para la monitorización deben obtenerse a la misma hora del día y con la misma relación con la dosis de hidrocortisona (p. ej., antes o después). La normalización de los niveles de ACTH es innecesaria y puede requerir dosis excesivas de hidrocortisona; normalmente niveles de ACTH por la mañana tan altos como 3-4 veces lo normal son satisfactorios. Dado que los pacientes no tratados y los gravemente infratratados pueden descompensarse durante enfermedades menores, la valoración de los síntomas (o la ausencia de ellos) no debe usarse como sustituto de la monitorización bioquímica. Durante las situaciones de estrés, como las infecciones o las cirugías menores, la dosis de hidrocortisona debe aumentarse en 2-3 veces. La cirugía mayor bajo anestesia general requiere altas dosis de hidrocortisona intravenosa similares a las empleadas en la insuficiencia suprarrenal aguda.

Si existe déficit de aldosterona se administra por vía oral *fludrocortisona, un mineralcorticoide sintético, a dosis de 0,05-0,2 mg diarios.* Las determinaciones de la actividad de renina plasmática son útiles para controlar la idoneidad del tratamiento sustitutivo mineralcorticoide. La sobredosis crónica con glucocorticoides produce obesidad, talla baja y osteoporosis, mientras que la sobredosis con fludrocortisona produce hipertensión y, ocasionalmente, hipopotasemia.

El tratamiento sustitutivo con deshidroepiandrosterona (DHEA) en adultos sigue siendo motivo de controversia; los niños prepuberales normalmente no secretan grandes cantidades de DHEA. Muchos adultos con enfermedad de Addison refieren disminución de la energía, y la reposición de DHEA puede mejorar este problema, sobre todo en las mujeres en quienes los andrógenos suprarrenales representan alrededor del 50% de la secreción total de andrógenos.

Puede que se requiera tratamiento adicional dirigido a la causa subyacente de la insuficiencia suprarrenal, en las infecciones y algunos defectos metabólicos. Algunos de los tratamientos de la adrenoleucodistrofia son la administración terapéutica de trioleato y trierucato de glicerol (aceite de Lorenzo), el trasplante de médula ósea y la lovastatina (v. cap. 599.3).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

575.2 Insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

Interrupción brusca de la administración de corticoides

La insuficiencia suprarrenal secundaria se produce con mayor frecuencia cuando el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal se suprime por la administración prolongada de altas dosis de un glucocorticoide potente y su administración se interrumpe de forma brusca o la dosis se reduce con demasiada rapidez. Entre los pacientes con riesgo de sufrir este problema se incluyen aquellos con leucemia, asma (especialmente cuando a los pacientes se les cambian los corticoides orales por inhalados) y enfermedades vasculares del colágeno u otros trastornos autoinmunes y aquellos a los que se les ha realizado un trasplante de tejidos o neurocirugía. La dosis y duración máxima de glucocorticoides que puede ser administrada antes de que se presente este problema se desconoce, pero se asume que pueden administrarse dosis altas de glucocorticoides (el equivalente a >10 veces la secreción fisiológica de cortisol) durante al menos 1 semana sin que se requiera una disminución progresiva de la dosis. Por otra parte, cuando se administran altas dosis de dexametasona a niños con leucemia, pueden pasar 2 meses o más tras la interrupción del tratamiento hasta que las pruebas de función suprarrenal vuelvan a la normalidad. Los signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal son más probables en los pacientes que son sometidos posteriormente a estrés, como infecciones graves o técnicas quirúrgicas adicionales.

Déficit de corticotropina

La disfunción hipofisaria o hipotalámica puede causar déficit de corticotropina (v. cap. 557), normalmente asociado a déficit de otras hormonas hipofisarias, como la hormona del crecimiento y la tirotropina. Las lesiones destructivas en la región de la hipófisis, como el craneofaringioma y el germinoma, son las causas más frecuentes del déficit de corticotropina. En muchos casos la hipófisis o el hipotálamo resultan aún más lesionados durante la resección quirúrgica o la radioterapia de los tumores de la línea media cerebral. La lesión cerebral traumática (v. cap. 710) con frecuencia causa disfunción hipofisaria, especialmente en los primeros días tras el traumatismo. Sin embargo, el déficit de corticotropina es difícil de detectar entonces debido al uso de altas dosis de dexametasona para minimizar el edema cerebral, y el déficit permanente de corticotropina es infrecuente tras la lesión cerebral traumática. En casos excepcionales, la causa del déficit de corticotropina es la hipofisitis autoinmune.

También pueden producirse lesiones congénitas de la hipófisis. Puede verse afectada la hipófisis de forma aislada o pueden estar implicadas más estructuras de la línea media, como los nervios ópticos o el septo pelúcido. Esta última anomalía se denomina **displasia septoóptica** o síndrome de Morsier (v. cap. 591.9). Las anomalías del desarrollo cerebral más graves, como la anencefalia y la holoprosencefalia, pueden afectar también a la hipófisis. Estos trastornos son habitualmente esporádicos, aunque se han producido algunos casos de herencia autosómica recesiva. Se ha descrito el déficit aislado de corticotropina, incluso en varios grupos de hermanos. Se han documentado casos de pacientes con déficits múltiples de hormonas hipofisarias debidos a mutaciones en el gen *PROP1* con déficit progresivo de ACTH/cortisol. El déficit aislado de hormona liberadora de corticotropina se ha registrado en una familia árabe como rasgo autosómico recesivo.

Recientemente se ha reconocido que hasta el 60% de los niños con **síndrome de Prader-Willi** (v. cap. 81.8) tiene cierto grado de insuficiencia suprarrenal según pruebas de provocación con metirapona (v. «Pruebas de laboratorio» en cap. 575.2), aunque los niveles diurnos de cortisol son normales. El significado clínico de este hallazgo es incierto, pero podría contribuir a la incidencia relativamente alta de muerte súbita en relación con infecciones que ocurre en esta población. Aunque de momento no supone un estándar en el tratamiento, algunos endocrinólogos defienden el tratamiento de los pacientes con síndrome de Prader-Willi con hidrocortisona durante los procesos febriles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La secreción de aldosterona no se ve afectada en la insuficiencia suprarrenal secundaria porque las glándulas suprarrenales están, por definición, intactas y el sistema renina-angiotensina no está implicado. Por ello, los signos y síntomas son los del déficit de cortisol. Con frecuencia, los recién nacidos presentan hipoglucemia. Los niños mayores pueden tener hipotensión ortostática o debilidad. La hiponatremia puede estar presente.

Cuando la insuficiencia suprarrenal secundaria se debe a un defecto anatómico congénito o adquirido que afecta a la hipófisis, puede haber signos de déficits asociados de otras hormonas hipofisarias. El pene puede ser pequeño en los lactantes masculinos si también existe déficit de gonadotropinas. Los lactantes con hipotiroidismo secundario suelen presentar ictericia. Los niños con déficit asociado de hormona del crecimiento crecen poco tras el primer año de vida.

booksmedicos.org

Bibliografía

Akirav EM, Ruddle NH, Herold KC: The role of *AIRE* in human autoimmune disease, *Nat Rev Endocrinol* 7:25-33, 2011.

Arlt W, Allolio B: Adrenal insufficiency, *Lancet* 361:1881-1893, 2003.

Bornstein SR: Predisposing factors for adrenal insufficiency, *N Engl J Med* 360: 2328-2339, 2009.

Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP: Adrenal insufficiency, *Lancet* 383:2152-2164, 2014.

Chung TT, Chan LF, Metherell LA, et al: Phenotypic characteristics of familial glucocorticoid deficiency (FGD) type 1 and 2, *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:589-594, 2010.

Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, et al: Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles, *J Clin Endocrinol Metab* 94:1548-1554, 2009.

Ferraz-de-Souza B, Achermann JC: Disorders of adrenal development, *Endocr Dev* 13:19-32, 2008.

Hsieh S, White PC: Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood, *J Clin Endocrinol Metab* 96:E925-E928, 2011.

Hughes CR, Guasti L, Meimaridou E, et al: MCM4 mutation causes adrenal failure, short stature, and natural killer cell deficiency in humans, *J Clin Invest* 122: 814-820, 2012.

Llano JP, Beaufils E, Nicolino M: Uncommon cause of large paravertebral calcification in a child, *J Pediatr* 162:881, 2013.

Meimaridou E, Kowalczyk J, Guasti L, et al: Mutations in NNT encoding nicotinamide nucleotide transhydrogenase cause familial glucocorticoid deficiency, *Nat Genet* 44:740-742, 2012.

Michels A, Michels N: Addison disease: Early detection and treatment principles, *Am Fam Physician* 89:563-568, 2014.

Mitchell AL, Pearce SH: Autoimmune Addison disease: pathophysiology and genetic complexity, *Nat Rev Endocrinol* 8:306-316, 2012.

Perlman SJ, Mar S: Leukodystrophies, *Adv Exp Med Biol* 724:154-171, 2012.

Perry R, Kecha O, Paquette J, et al: Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal, *J Clin Endocrinol Metab* 90:3243-3250, 2005.

Schimmer BP, White PC: Minireview: steroidogenic factor 1: its roles in differentiation, development, and disease, *Mol Endocrinol* 24:1322-1337, 2010.

Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF: Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood, *Pediatrics* 119:e484-e494, 2007.

Wass JAH, Arlt W: How to avoid precipitating an acute adrenal crisis, *BMJ* 345:9, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Algunos niños con anomalías hipofisarias tienen hipoplasia de la región media de la cara. Los niños con hipoplasia del nervio óptico pueden tener alteraciones visuales obvias. Suelen tener un nistagmo errático característico, pero esto con frecuencia no es evidente hasta que tienen varios meses de edad.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Como las glándulas suprarrenales no están directamente afectadas, el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria es en ocasiones un reto. Entre las pruebas dinámicas consideradas históricamente como el patrón oro se encuentra la hipoglucemia inducida por insulina, que supone un estrés importante para todo el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS). Esta prueba requiere la supervisión continua de un médico y es considerada por muchos endocrinólogos demasiado peligrosa para su uso rutinario. Una segunda prueba considerada patrón oro usa la metirapona, un inhibidor específico de la 11β-hidroxilasa (CYP11B1), para bloquear la síntesis de cortisol, eliminando la retroalimentación negativa normal del cortisol sobre la secreción de ACTH. Existen varios protocolos para esta prueba. En uno de ellos se administran 30 mg/kg de metirapona oral a medianoche, con la obtención de una muestra de sangre a las 8 de la mañana para cortisol y 11-desoxicortisol (el sustrato de la 11β-hidroxilasa). Un nivel bajo de cortisol (<5 μg/dl) demuestra una supresión adecuada de la síntesis de cortisol, y un nivel de 11-desoxicortisol >7 μg/dl indica que la ACTH ha respondido con normalidad al déficit de cortisol estimulando la corteza suprarrenal. Esta prueba debe emplearse con precaución fuera del ámbito de la investigación porque puede desencadenar una crisis suprarrenal en pacientes con una función suprarrenal marginal; este fármaco no se encuentra disponible en todos los lugares.

En la actualidad, la prueba utilizada con más frecuencia para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria es la prueba de estimulación con dosis bajas de ACTH (1 μg/1,73 m^2 de cosintropina administrada por vía intravenosa), que se basa en que la ausencia de la estimulación normal por la ACTH provocará cierto grado de atrofia de la corteza suprarrenal. Por tanto, esta prueba será falsamente negativa en los casos de afectación aguda de la hipófisis (p. ej., lesión o cirugía). Estas situaciones raramente suponen un dilema diagnóstico; en general esta prueba tiene una sensibilidad y especificidad excelentes. Aunque los análisis varían en cierto grado, un punto de corte de 18-20 μg/dl de cortisol 30 minutos después de la administración de cosintropina puede utilizarse para diferenciar las respuestas normales de las anormales.

Actualmente parece que hay pocos motivos para utilizar la estimulación con hormona liberadora de corticotropina en vez de ACTH; aunque la prueba con hormona liberadora de corticotropina tiene la ventaja teórica de valorar la respuesta de la hipófisis anterior para responder a este estímulo secretando ACTH (con lo que se distingue la insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria), en la práctica no mejora la sensibilidad ni la especificidad, y esta hormona no está tan ampliamente disponible como la ACTH.

TRATAMIENTO

La mejor forma de evitar la insuficiencia suprarrenal secundaria iatrogénica (causada por la administración crónica de glucocorticoides) es utilizar la mínima dosis eficaz de glucocorticoides sistémicos durante el período de tiempo más corto posible. Cuando se sospecha que un paciente está en riesgo, la disminución rápida de la dosis hasta un nivel equivalente o ligeramente menor que la sustitución fisiológica (~10 mg/m^2/24 h de hidrocortisona), seguida de una reducción lenta durante varias semanas puede permitir que la corteza suprarrenal se recupere sin que se desarrollen signos de insuficiencia suprarrenal. Los pacientes con lesiones anatómicas de la hipófisis deben ser tratados con glucocorticoides de forma indefinida. No se requiere tratamiento sustitutivo con mineralcorticoides. En los pacientes con panhipopituitarismo, el tratamiento del déficit de cortisol puede incrementar la excreción de agua libre, desenmascarando una diabetes insípida central. En estos pacientes, los electrólitos deben monitorizarse de forma cuidadosa cuando se inicie el tratamiento con cortisol.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

575.3 Insuficiencia suprarrenal en el marco de los cuidados intensivos

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

La insuficiencia suprarrenal en el marco de los cuidados intensivos aparece hasta en el 20-50% de los pacientes pediátricos, normalmente como un trastorno transitorio. En muchos casos se considera de naturaleza «funcional» o «relativa», refiriéndose a que los niveles de cortisol se encuentran dentro de los límites normales, pero no pueden elevarse lo suficiente para alcanzar las demandas de una enfermedad grave. Las causas son heterogéneas, algunas fueron mencionadas en el capítulo 575.1. Se incluye la hipoperfusión suprarrenal secundaria al shock, particularmente el shock séptico, como se suele ver en la meningococemia. Los mediadores inflamatorios del shock séptico, sobre todo la interleucina 6, pueden inhibir la secreción de ACTH, suprimir directamente la secreción de cortisol o ambas. El etomidato, que se usa para la sedación para la intubación, inhibe la 11β-hidroxilasa y por tanto bloquea la biosíntesis de cortisol. Los pacientes neuroquirúrgicos con traumatismo craneal cerrado, o con tumores que afectan al hipotálamo o a la hipófisis, pueden tener un déficit de ACTH en el contexto de un panhipopituitarismo. Algunos niños han sido previamente tratados con corticoides sistémicos (p. ej., niños con leucemia) y tienen suprimido el eje HHS por este motivo. En los cuidados intensivos neonatales, los niños prematuros todavía no han desarrollado la capacidad normal de biosíntesis de cortisol (v. cap. 574.2) y por ello pueden no ser capaces de segregar cantidades adecuadas de esta hormona cuando están enfermos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cortisol es necesario para que las catecolaminas tengan un efecto presor normal sobre el sistema cardiovascular (v. cap. 574.4 y 574.5). Por tanto, la insuficiencia suprarrenal se sospecha en los pacientes hipotensos que no responden a los agentes presores intravenosos. Los pacientes pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar hipoglucemia o un cuadro de presentación similar al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, pero estos trastornos normalmente suceden en el contexto de una sepsis y la contribución de la insuficiencia suprarrenal puede ser difícil de distinguir.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Aunque los niveles bajos de cortisol tomados al azar en un paciente gravemente estresado son ciertamente anormales, en estos pacientes los niveles muy elevados también se asocian con resultados pobres; esta última situación refleja presumiblemente una corteza suprarrenal estimulada al máximo con una reserva disminuida. La prueba de estimulación con ACTH (cosintropina) se considera generalmente la mejor vía para diagnosticar la insuficiencia suprarrenal en esta situación (v. cap. 575.1); hay pruebas que sugieren que la prueba con dosis bajas (1 μg/1,73 m^2) sería superior a la prueba con dosis estándar de 250 μg, aunque sigue habiendo controversia. Normalmente, un pico de cortisol <18 μg/dl o un incremento de <9 μg/dl sobre el valor basal se considera sugerente de insuficiencia suprarrenal en este contexto. Al evaluar los niveles de cortisol, debe recordarse que normalmente la mayoría del cortisol circulante se encuentra unido a la globulina transportadora de cortisol; en los estados de hipoproteinemia, los niveles de cortisol total pueden estar disminuidos, mientras que los niveles de cortisol libre pueden ser normales. Cuando el cortisol total está bajo y la albúmina es <2,5 g/dl, puede ser prudente medir el cortisol libre antes de iniciar el tratamiento, pero estas mediciones no están disponibles fácilmente en todas las instituciones.

TRATAMIENTO

Existen pocos datos acerca de la eficacia del tratamiento en los pacientes gravemente enfermos. Basándose en estudios tanto de niños como de adultos, es probable que dosis de estrés moderado (p. ej., 50 mg/m^2/día) mejoren la respuesta a los agentes presores en pacientes con shock e insuficiencia suprarrenal documentada. No está claro si existe un efecto beneficioso sobre la supervivencia global. Parece que no hay beneficio en el empleo de dosis farmacológicas de glucocorticoides sintéticos potentes, como la dexametasona.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ahmad T, Borchert M, Geffner M: Optic nerve hypoplasia and hypopituitarism, *Pediatr Endocrinol Rev* 5:772-777, 2008.

de Lind van Wijngaarden RF, Joosten KF, van den BS, et al: The relationship between central adrenal insufficiency and sleep-related breathing disorders in children with Prader-Willi syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 94:2387-2393, 2009.

Gonc EN, Kandemir N, Kinik ST: Significance of low-dose and standard-dose ACTH tests compared to overnight metyrapone test in the diagnosis of adrenal insufficiency in childhood, *Horm Res* 60:191-197, 2003.

Grugni G, Beccaria L, Corrias A, et al: Central adrenal insufficiency in young adults with Prader-Willi Syndrome, *Clin Endocrinol (Oxf)* 79(3):371-378, 2013.

Kazlauskaite R, Evans AT, Villabona CV, et al: Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis, *J Clin Endocrinol Metab* 93:4245-4253, 2008.

Kelberman D, Dattani MT: Role of transcription factors in midline central nervous system and pituitary defects, *Endocr Dev* 14:67-82, 2009.

Rose SR, Danish RK, Kearney NS, et al: ACTH deficiency in childhood cancer survivors, *Pediatr Blood Cancer* 45:808-813, 2005.

Zollner EW: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids (Part 2)—the risk as determined by gold standard adrenal function tests: a systematic review, *Pediatr Allergy Immunol* 18:469-474, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aneja R, Carcillo JA: What is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? *Arch Dis Child* 92:165-169, 2007.

Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine, *Crit Care Med* 37: 666-688, 2009.

Cooper MS, Stewart PM: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients, *N Engl J Med* 348:727-734, 2003.

Hebbar KB, Stockwell JA, Leong T, et al: Incidence of adrenal insufficiency and impact of corticosteroid supplementation in critically ill children with systemic inflammatory syndrome and vasopressor-dependent shock, *Crit Care Med* 39:1145-1150, 2011.

Langer M, Modi BP, Agus M: Adrenal insufficiency in the critically ill neonate and child, *Curr Opin Pediatr* 18:448-453, 2006.

Lundy JB, Slane ML, Frizzi JD: Acute adrenal insufficiency after a single dose of etomidate, *J Intensive Care Med* 22:111-117, 2007.

Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, et al: Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock, *Crit Care Med* 33:855-859, 2005.

booksmedicos.org

575.4 Alteraciones de la sensibilidad de los órganos diana a los corticoides

Perrin C. White

Algunas enfermedades se producen como consecuencia de la alteración de la acción de las hormonas sobre sus objetivos fisiológicos. Pueden estar causadas por un metabolismo anómalo de las hormonas, mutaciones en los receptores de las hormonas o defectos en los mecanismos celulares (como los canales de hierro), que son dianas de la acción hormonal.

RESISTENCIA GENERALIZADA A LOS GLUCOCORTICOIDES

Etiología

Los pacientes con resistencia generalizada a los glucocorticoides tienen insensibilidad de los tejidos diana a los glucocorticoides. La enfermedad generalmente se hereda de forma autosómica dominante, pero existen casos esporádicos. La alteración de la retroalimentación negativa normal del cortisol a niveles del hipotálamo y la hipófisis activa el eje HHS con el consiguiente aumento en la concentración de ACTH y cortisol. La resistencia generalizada a los glucocorticoides está causada por mutaciones en el receptor de glucocorticoides (codificada por el gen *NR3C1*) que afectan su acción mediante la interferencia con la unión a su ligando, al ADN, con la activación transcripcional o algunas combinaciones de ellas. La mayoría de las mutaciones son heterocigotas; los receptores de glucocorticoides generalmente ligan el ADN en forma de dímeros, y 3 de cada 4 dímeros contendrán al menos una molécula anómala de receptor cuando existe una mutación heterocigota.

Manifestaciones clínicas

El exceso de secreción de ACTH causa hiperplasia suprarrenal con aumento de la producción de esteroides suprarrenales con actividad mineralcorticoide, incluido el cortisol, la desoxicorticosterona y la corticosterona y también andrógenos y precursores, incluyendo androstendiona, deshidroepiandrosterona y sulfato de deshidroepiandrosterona. Las elevadas concentraciones de cortisol no causan síndrome de Cushing (v. cap. 577) debido a la insensibilidad a los glucocorticoides; por el contrario, la mayoría de los signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal están ausentes excepto por la frecuente presentación de fatiga crónica y ansiedad ocasional (la hipoglucemia neonatal fue documentada en un paciente muy poco habitual con una mutación homocigota con pérdida de función). Por otra parte, los receptores de mineralcorticoides y andrógenos normalmente son sensibles a sus ligandos. Con frecuencia se encuentran signos de exceso de mineralcorticoides, como la hipertensión y la alcalosis hipopotasémica. El aumento de las concentraciones de andrógenos suprarrenales puede causar genitales ambiguos en las niñas y pubertad precoz independiente de gonadotropinas en los niños de ambos sexos; acné; hirsutismo e infertilidad en ambos sexos; irregularidades menstruales en mujeres y oligospermia en varones. Ocasionalmente pueden producirse tumores de restos suprarrenales y testiculares y adenomas hipofisarios secretores de ACTH.

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico de la resistencia generalizada a glucocorticoides es sugerido por las concentraciones elevadas de cortisol y el aumento de cortisol libre urinario en 24 h en ausencia de síndrome de Cushing. Los niveles de otros esteroides suprarrenales también están elevados. Las concentraciones plasmáticas de ACTH pueden ser normales o elevadas. El patrón circadiano de la secreción de ACTH y cortisol está conservado, aunque a concentraciones más elevadas de lo normal, y existe resistencia del eje HHS a la supresión con dexametasona. La secuenciación del gen *NR3C1* puede confirmar el diagnóstico, pero no está disponible de forma habitual.

Diagnóstico diferencial

La resistencia generalizada a los glucocorticoides debería diferenciarse de los casos relativamente leves de síndrome de Cushing (bien causados por un adenoma hipofisario o un tumor suprarrenal, v. cap. 577); esto último es más probable que se asocie a una ganancia excesiva de peso o a un escaso crecimiento lineal. Los tumores de la corteza suprarrenal pueden secretar mineralcorticoides, como desoxicorticosterona y también andrógenos, pero los niveles de ACTH con frecuencia están suprimidos y por supuesto el tumor puede generalmente ser visualizado con las técnicas de imagen apropiadas. La hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 576), especialmente el déficit de 11β-hidroxilasa, puede manifestarse con hipertensión y signos de exceso de andrógenos, pero en esta situación los niveles de cortisol son bajos y los niveles de precursores del cortisol (17-hidroxiprogesterona, 11-deoxicortisol) están elevados. Los pacientes obesos pueden ser hipertensos y tener hiperandrogenismo, pero la secreción de cortisol debería ser fácilmente suprimible mediante dexametasona.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es suprimir el exceso de secreción de ACTH, con lo que se suprime el aumento de la producción de esteroides suprarrenales con actividad mineralcorticoide y androgénica. Esto requiere la administración de dosis elevadas de un agonista glucocorticoide puro como la dexametasona (normalmente ~20-40 μg/kg/día), titulando cuidadosamente para suprimir la secreción endógena de corticoides sin causar signos de exceso de glucocorticoides, como una ganancia excesiva de peso o la supresión del crecimiento lineal.

DÉFICIT DE REDUCTASA DE CORTISONA

Etiología

Los niveles de glucocorticoides en los tejidos diana están modulados por 2 isozimas de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. La isozima 11-HSD2 convierte el cortisol en un metabolito inactivo, la cortisona; los 2 esteroides difieren en la presencia de un 11β-hidroxil frente a un grupo 11-oxo, respectivamente. Las mutaciones de esta enzima causan el síndrome de **exceso aparente de mineralcorticoides.** Por el contrario, la isozima 11-HSD1 convierte la cortisona en cortisol, y por tanto en ocasiones se la denomina «cortisona reductasa». Esta isozima se expresa en niveles elevados en los tejidos diana de los glucocorticoides, especialmente en el hígado, donde asegura que niveles adecuados de glucocorticoides activos (cortisol y corticosterona) cumplan las demandas metabólicas sin requerir una secreción excesiva de cortisol suprarrenal.

La isozima 11-HSD1 se localiza en el retículo endoplásmico (es decir, es una enzima «microsomal») y funciona como un dímero. Acepta electrones del NADP reducido, que se genera en el retículo endoplásmico por la hexosa-6-fosfatasa deshidrogenasa, una enzima diferente de la glucosa-6-fosfatasa deshidrogenasa citoplasmática.

El déficit aparente de cortisona reductasa está causado por mutaciones homocigotas en la hexosa-6-fosfato deshidrogenasa que evita la generación de NADP reducido en el retículo endoplásmico y por tanto deja a la 11-HSD1 de su cofactor esencial para la reacción reductasa. Se han detectado muy escasos pacientes con mutaciones heterocigotas en el gen *HSD11B1* que codifica la 11-HSD1 en sí misma y por tanto tienen un «verdadero» déficit de cortisona reductasa; dado que la enzima funciona como un homodímero, las mutaciones heterocigotas son capaces de afectar a tres cuartas partes de todos los dímeros.

Manifestaciones clínicas

Debido a que la cortisona circulante no se convierte en cortisol, la semivida circulante del cortisol disminuye y la corteza suprarrenal debe secretar cortisol adicional para compensarlo. Esto produce una análoga hiperactividad suprarrenal, aunque generalmente mucho más leve que la encontrada en la resistencia generalizada a los glucocorticoides. Generalmente no es lo suficientemente grave para causar hipertensión, por lo que se manifiesta en su lugar por signos de leves a moderados de exceso de andrógenos, como el hirsutismo, la oligomenorrea o la amenorrea y la infertilidad en las mujeres, o la seudopubertad precoz (vello púbico y axilar, y aumento del tamaño del pene, pero no testicular) en varones.

Pruebas de laboratorio

La relación cortisol:cortisona en sangre es menor de lo normal. Lo mismo ocurre con los metabolitos en orina, que se miden normalmente en forma de relación entre la suma de la excreción de tetrahidrocortisol y de alotetrahidrocortisol y la de la tetrahidrocortisona. Estas determinaciones

booksmedicos.org

se realizan mejor mediante cromatografía de gases seguida de espectrometría de masas y están disponibles en laboratorios especializados de referencia. Los niveles absolutos de cortisol y ACTH se encuentran en los límites normales.

Diagnóstico diferencial

El déficit de cortisona reductasa es mucho menos frecuente y debe diferenciarse de otras causas de exceso de andrógenos, como el síndrome de ovario poliquístico y la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica como consecuencia de un déficit de 21-hidroxilasa.

Tratamiento

El tratamiento está dirigido a reducir la hiperactividad suprarrenal y por tanto disminuir la secreción de andrógenos. Esto puede lograrse mediante la administración de hidrocortisona.

ALTERACIÓN DE LA SENSIBILIDAD DE LOS ÓRGANOS DIANA A LOS MINERALCORTICOIDES

Seudohipoaldosteronismo

Etiología

El seudohipoaldosteronismo tipo 1 (SHA1) es una enfermedad monogénica en la que existe un déficit de acción de la aldosterona y los pacientes son, por tanto, incapaces de reabsorber el sodio de la orina o de excretar el potasio adecuadamente. Existen 2 formas. Una forma **autosómica dominante** relativamente leve está causada por mutaciones en el gen *NR3C2* que codifica el receptor de mineralcorticoides humano. Al igual que en el caso de la resistencia generalizada a los glucocorticoides, una mutación heterocigota es suficiente para causar la enfermedad debido a que el receptor de mineralcorticoides interacciona con el ADN en forma de dímero y tres cuartas partes de los dímeros son defectuosos en los individuos portadores de mutaciones heterocigotas (asumiendo que se sintetice la proteína con la mutación). Una forma **autosómica recesiva** es generalmente el resultado de mutaciones homocigotas en las subunidades α *(SCNN1A),* β *(SCNN1B)* o γ *(SCNN1G)* del canal epitelial de Na(+), aunque se ha descrito un caso de enfermedad autosómica recesiva grave que estaba causado por mutaciones homocigotas en *NR3C2.*

El SHA1 no debería confundirse con el seudohipoaldosteronismo tipo 2, un raro síndrome con herencia mendeliana caracterizado por hiperpotasemia y, a diferencia del SHA1, por hipertensión debido a un exceso de reabsorción de sal en el riñón. Este trastorno está causado por mutaciones en las cinasas reguladoras renales, WNK1 y WNK4, o por componentes del complejo ligasa de ubiquitina E3 Kelch-like 3 (KLHL3) y Cullin 3 (CUL3).

Manifestaciones clínicas

Los lactantes con SHA1 se manifiestan por hiperpotasemia, hiponatremia, hipovolemia, hipotensión y retraso del crecimiento. En los casos más graves (generalmente autosómicos recesivos), la pérdida de sal no se limita al riñón sino que también se produce en la mayoría de los epitelios. Las madres pueden decir que la piel de sus hijos afectados tiene un sabor salado. Algunos lactantes presentan **síntomas pulmonares similares a los de la fibrosis quística.** Con frecuencia es difícil controlar los trastornos electrolíticos en los pacientes con la forma autosómica recesiva, lo cual causa ingresos hospitalarios frecuentes y una necesidad de control clínico estrecho.

Es destacable que los signos y síntomas de déficit de aldosterona tienden a remitir conforme el paciente se hace mayor, especialmente en la forma autosómica dominante. Esto es similar a lo que ocurre en el déficit real de aldosterona, como en las formas perdedoras de sal de hiperplasia suprarrenal congénita o en el déficit de aldosterona sintetasa. El riñón madura tras la primera fase de la lactancia para ser más eficiente en la excreción del potasio y, mientras que la leche materna y la fórmula infantil tienen un bajo contenido en sodio, la dieta normal de un adulto occidental es relativamente alta en sodio, lo cual se compensa por la pérdida renal de sal.

Pruebas de laboratorio

Los lactantes tienen hiperpotasemia e hiponatremia importantes. Tanto la renina como la aldosterona plasmáticas están muy elevadas. Los niveles de cortisol y ACTH son normales. Si existe hipovolemia grave, los pacientes pueden desarrollar una uremia de origen prerrenal. El electrocardiograma puede incluir ondas T picudas altas con la hiperpotasemia grave o con la taquicardia ventricular.

Diagnóstico diferencial

El SHA en los lactantes debería ser diferenciado de otras causas de hiperpotasemia e hiponatremia. Éstas comprenden una insuficiencia renal de cualquier causa, una hiperplasia suprarrenal congénita, un déficit de aldosterona y otras causas de insuficiencia suprarrenal, como la HSC. Los pacientes con insuficiencia renal tienen nitrógeno ureico y creatinina en sangre elevados, pero esto puede encontrarse en pacientes con SHA y deshidratación grave. Los pacientes con cualquier forma de insuficiencia suprarrenal en este contexto clínico tendrán unos niveles de aldosterona bajos o normales (con una elevación de la renina plasmática), con los niveles elevados de aldosterona encontrados en el SHA. Los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita tienen niveles elevados de precursores de esteroides, como la 17-hidroxiprogesterona (en pacientes con déficit de 21-hidroxilasa), y los pacientes con la mayoría de las formas de insuficiencia suprarrenal tienen niveles elevados de ACTH.

Tratamiento

A los lactantes se les debe administrar suplemento de sodio (inicialmente intravenosos y después orales), normalmente 8 mEq/kg/día de forma aproximada. Los niveles de potasio en la leche de fórmula con frecuencia deben reducirse, lo cual puede lograrse mezclando la fórmula con resina de poliestireno y después decantando la fórmula antes de la toma. La fludrocortisona, un mineralcorticoide sintético, puede ser eficaz en casos autosómico dominantes más leves, administrado a dosis altas (controlando la titulación hasta ~0,5 mg diarios). Los trastornos electrolíticos significativos requieren tratamiento con suero salino fisiológico intravenoso y resina de poliestireno rectal. La hiperpotasemia grave puede requerir perfusiones de glucosa e insulina para ser controlada.

EXCESO APARENTE DE MINERALCORTICOIDES

Etiología

El síndrome de exceso aparente de mineralcorticoides es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *HSD11B2* que codifica la isozima 11-HSD2 de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. El receptor de mineralcorticoides en realidad tiene una afinidad prácticamente idéntica por la aldosterona (la principal hormona mineralcorticoide) y por el cortisol, aunque la actividad mineralcorticoide del cortisol normalmente es débil *in vivo.* Esto se debe a que la 11-HSD2 se expresa junto con el receptor mineralcorticoide en la mayoría de los tejidos diana como el epitelio del conducto colector de la corteza renal. Convierte el cortisol en cortisona, que no es un esteroide activo, con lo que se evita que ocupe el receptor de mineralcorticoide. Por el contrario, la aldosterona no es un sustrato para la enzima porque su grupo 11β-hidroxilo forma un hemicetal con el grupo 18-aldehído del esteroide y por tanto no es accesible para la enzima. Por tanto, en ausencia de 11-HSD2, el cortisol es capaz de ocupar eficientemente el receptor mineralcorticoide, y debido a que las concentraciones de cortisol normalmente son bastante más altas que aquellas de la aldosterona, esto produce signos y síntomas de exceso de mineralcorticoides.

Con el consumo excesivo de regaliz o de tabaco de mascar con sabor a regaliz se produce un cuadro clínico similar; el regaliz contiene compuestos como los ácidos glicirretínico y glicírrico que inhiben la 11-HSD2. La carbenoxolona, un fármaco antihipertensivo que no se comercializa en Estados Unidos, tiene efectos similares.

Manifestaciones clínicas

Los lactantes afectados con frecuencia tienen cierto grado de retraso del crecimiento intrauterino con pesos al nacer de 2 kg como norma en los nacidos a término. Los lactantes y los niños presentan con frecuencia retraso del crecimiento. Casi siempre existe una hipertensión grave (hasta ~200/120 mmHg). En algunos pacientes, la hipertensión tiende a ser lábil o paroxística con el estrés emocional intenso como factor precipitante. Los accidentes cerebrovasculares pueden ser complicaciones de la hipertensión. Varios pacientes han fallecido durante la lactancia o la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

adolescencia, bien debido a trastornos electrolíticos que causan arritmias cardíacas o debido a secuelas vasculares de la hipertensión. La alcalosis hipopotasémica puede finalmente producir nefrocalcinosis (visible con frecuencia mediante ecografía renal) y la diabetes insípida nefrogénica que causa poliuria y polidipsia. Los efectos deletéreos sobre el músculo varían desde las elevaciones en la creatina fosfocinasa plasmática hasta la rabdomiólisis franca. Los electrocardiogramas muestran hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Pruebas de laboratorio

La hipopotasemia y la alcalosis son frecuentes pero no persistentes. Los niveles de sodio generalmente se encuentran en la parte superior del intervalo de referencia. Los niveles de aldosterona y renina son muy bajos porque la hipertensión y la hipervolemia son independientes de las concentraciones de aldosterona. Los niveles plasmáticos de cortisol y ACTH generalmente se encuentran en los límites normales. La semivida plasmática del cortisol está aumentada, pero la prueba para determinarla requiere un marcador radiactivo y no está disponible para su uso clínico. La excreción urinaria total de los metabolitos del cortisol está muy disminuida. La relación entre el cortisol libre y la cortisona libre en orina, así como la relación entre el tetrahidrocortisol más el alotetrahidrocortisol y la tetrahidrocortisona en orina.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye otras formas de hipertensión infantil grave, como las alteraciones de las arterias renales, pero son relativamente pocas las entidades que presentan una supresión de los niveles de renina y de aldosterona. El síndrome de Liddle tiene una presentación similar, pero sin alteraciones en el perfil esteroideo, normalmente con herencia autosómica dominante, y no responde al tratamiento con antagonistas del receptor de mineralcorticoides. Las variantes con hipertensión de la hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 576) también tienen niveles suprimidos de renina y aldosterona, pero presentan signos de exceso de andrógenos (déficit de 11β-hidroxilasa) o de déficit de andrógenos (déficit de 17α-hidroxilasa); este último puede ser difícil de detectar en los niños pequeños. Los perfiles de esteroides en la hiperplasia suprarrenal congénita difieren de aquellos encontrados en el síndrome de exceso aparente de mineralcorticoides.

Los pacientes con síndrome de Cushing grave pueden tener niveles suficientemente elevados de cortisol para saturar la 11-HSD2 renal, lo cual produce hipertensión grave con alteraciones en las relaciones entre el cortisol y la cortisona en orina. Esto aparece con mayor frecuencia en los pacientes con síndrome de ACTH ectópica. Generalmente no representa un dilema diagnóstico debido a los signos restantes de síndrome de Cushing, incluidos los niveles elevados de cortisol.

Tratamiento

El tratamiento incluye una dieta baja en sal, un suplemento de potasio y el bloqueo del receptor de mineralcorticoides con espironolactona o eplerenona; un antagonista de los canales de sodio, como amilorida o triamtereno, puede funcionar al menos de forma similar. En teoría, la supresión de la secreción de cortisol con dexametasona (que no se une al receptor de mineralcorticoides) debería funcionar, pero en la práctica es mucho menos eficaz que el bloqueo del receptor de mineralcorticoides.

SÍNDROME DE LIDDLE

Etiología

El síndrome de Liddle es una forma de hipertensión e hipopotasemia que es clínicamente similar a la del síndrome de exceso aparente de mineralcorticoides, pero se hereda de forma autosómica dominante. Está causado por mutaciones activadoras en las subunidades β (*SCNN1B*) o γ (*SCNN1G*) del canal de sodio epitelial. La mayoría de estas mutaciones evitan que las subunidades del canal se liguen a ubiquitina y se dirijan al proteosoma para su degradación, un proceso que normalmente está regulado de forma indirecta por la aldosterona. El efecto neto es un aumento del número de canales abiertos en la superficie apical de las células epiteliales del conducto colector, por lo que se facilita la reabsorción de sodio y la excreción de potasio. Este trastorno es por tanto el opuesto exacto de la forma autosómica recesiva del seudohipoaldosteronismo descrito previamente.

Manifestaciones clínicas, pruebas de laboratorio y diagnóstico diferencial

El síndrome de Liddle se caracteriza por hipertensión grave de inicio precoz e hipopotasemia, que puede no ser persistente. Los niveles de aldosterona y de renina están suprimidos, pero todos los niveles de hormonas esteroideas son normales.

El diagnóstico diferencial es el mismo que en el exceso aparente de mineralcorticoides.

Tratamiento

El tratamiento se fundamenta en una dieta baja en sal, suplementos de potasio y un antagonista de los canales de sodio, como amilorida o triamtereno. Los antagonistas del receptor de mineralcorticoides como la espironolactona son ineficaces.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **576**

Hiperplasia suprarrenal congénita y trastornos relacionados

Perrin C. White

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una familia de trastornos autosómicos recesivos de la biosíntesis de cortisol (la esteroidogénesis suprarrenal normal se expone en el cap. 574). El déficit de cortisol aumenta la secreción de corticotropina (ACTH), que a su vez provoca hiperplasia corticosuprarrenal y producción excesiva de metabolitos intermediarios. En función del paso enzimático deficitario, puede haber signos, síntomas y hallazgos de laboratorio correspondientes al déficit o al exceso de mineralcorticoides, virilización incompleta o pubertad precoz en los varones afectados y virilización o infantilismo sexual en las mujeres afectadas (figs. 576-1 y 576-2 y tabla 576-1).

576.1 Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

Más del 90% de los casos de HSC se debe a un déficit de 21-hidroxilasa. Esta enzima P450 (CYP21, P450c21) hidroxila la progesterona y la 17-hidroxiprogesterona para formar 11-desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol, respectivamente (v. fig. 574-1 en el cap. 574). Estas conversiones son necesarias para la síntesis de aldosterona y de cortisol, respectivamente. Ambas hormonas son deficitarias en la forma más grave «perdedora de sal» de la enfermedad. Los pacientes con una afectación menos grave son capaces de sintetizar cantidades adecuadas de aldosterona, pero tienen niveles elevados de andrógenos de origen suprarrenal; esto se denomina *enfermedad virilizante simple*. Estas dos formas se conocen, en conjunto, como déficit clásico de 21-hidroxilasa. Los pacientes con enfermedad no clásica tienen niveles de andrógenos algo elevados y pueden estar asintomáticos o presentar signos de exceso de andrógenos en cualquier momento tras el nacimiento. La presentación clínica depende, en parte, del genotipo (v. «Genética» más adelante) (tabla 576-2).

EPIDEMIOLOGÍA

El déficit clásico de 21-hidroxilasa se produce en aproximadamente 1 de cada 15.000-20.000 nacimientos en la mayoría de las poblaciones. Aproximadamente el 70% de los lactantes afectados tiene la forma con

booksmedicos.org

Bibliografía

Resistencia generalizada a glucocorticoides

Charmandari E, Kino T, Chrousos GP: Primary generalized familial and sporadic glucocorticoid resistance (Chrousos syndrome) and hypersensitivity, *Endocr Dev* 24:67-85, 2013.

van Rossum EF, Lamberts SW: Glucocorticoid resistance syndrome: A diagnostic and therapeutic approach, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20:611-626, 2006.

Déficit de cortisona reductasa

Lavery GG, Walker EA, Tiganescu A, et al: Steroid biomarkers and genetic studies reveal inactivating mutations in hexose-6-phosphate dehydrogenase in patients with cortisone reductase deficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 93:3827-3832, 2008.

Lawson AJ, Walker EA, Lavery GG, et al: Cortisone-reductase deficiency associated with heterozygous mutations in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:4111-4116, 2011.

White PC, Rogoff D, McMillan DR: Physiological roles of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase, *Curr Opin Pediatr* 20:453-457, 2008.

Alteración de la sensibilidad de los órganos diana a los mineralcorticoides

Boyden LM, Choi M, Choate KA, et al: Mutations in kelch-like 3 and cullin 3 cause hypertension and electrolyte abnormalities, *Nature* 482:98-102, 2012.

Fernandes-Rosa FL, Hubert EL, Fagart J, et al: Mineralocorticoid receptor mutations differentially affect individual gene expression profiles in pseudohypoaldosteronism type 1, *J Clin Endocrinol Metab* 96:E519-E527, 2011.

Hubert EL, Teissier R, Fernandes-Rosa FL, et al: Mineralocorticoid receptor mutations and a severe recessive pseudohypoaldosteronism type 1, *J Am Soc Nephrol* 22:1997-2003, 2011.

Zennaro MC, Hubert EL, Fernandes-Rosa FL: Aldosterone resistance: structural and functional considerations and new perspectives, *Mol Cell Endocrinol* 350:206-215, 2012.

Exceso aparente de mineralcorticoides

Chapman K, Holmes M, Seckl J: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action, *Physiol Rev* 93: 1139-1206, 2013.

Hassan-Smith Z, Stewart PM: Inherited forms of mineralocorticoid hypertension, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 18:177-185, 2011.

Síndrome de Liddle

Bubien JK: Epithelial Na+ channel (ENaC), hormones, and hypertension, *J Biol Chem* 285:23527-23531, 2010.

Ellison DH: Ubiquitylation and the pathogenesis of hypertension, *J Clin Invest* 123:546-548, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

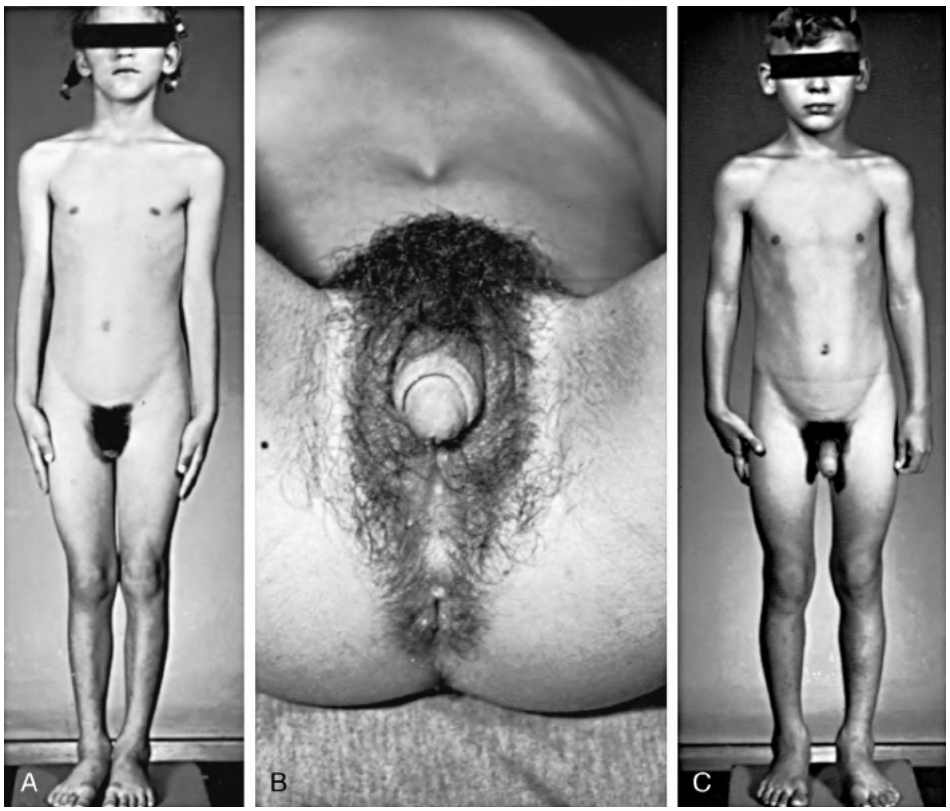

Figura 576-1 **A,** Niña de 6 años con hiperplasia suprarrenal congénita virilizante. La talla correspondía a una edad de 8,5 años y la edad ósea era de 13 años. **B,** Obsérvese el aumento de tamaño del clítoris y la fusión de los labios. **C,** Su hermano, de 5 años, era considerado normal por los padres. La talla correspondía a una edad de 8 años y la edad ósea era 12,5 años.

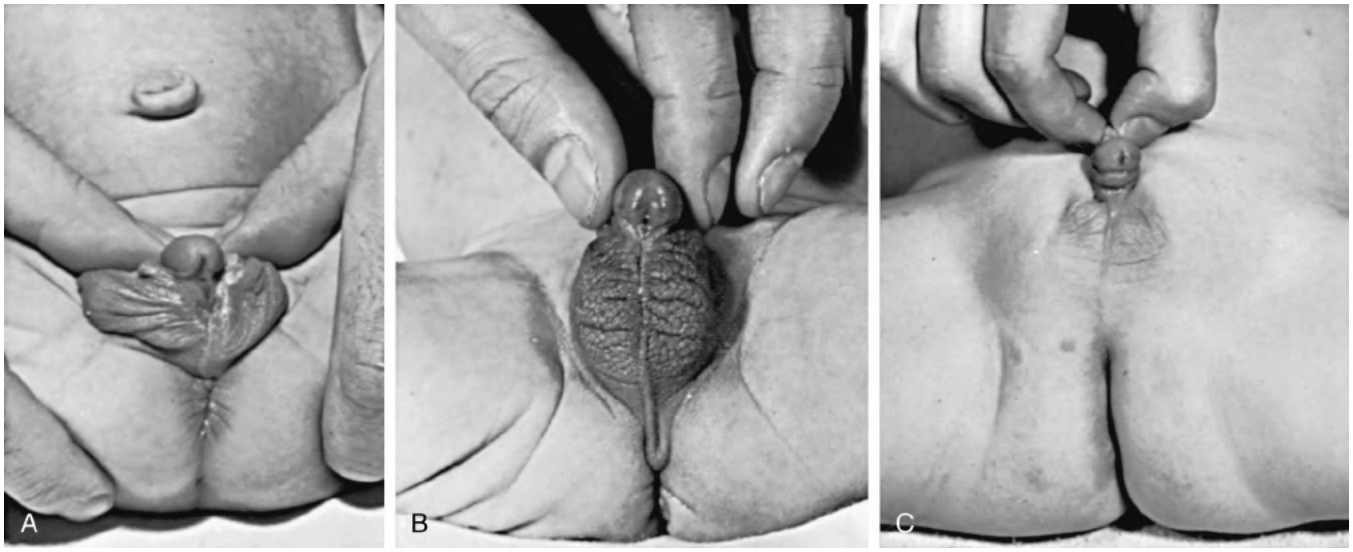

Figura 576-2 **Tres niñas virilizadas con hiperplasia suprarrenal congénita no tratada.** Todas fueron consideradas erróneamente de sexo masculino al nacer y cada una tenía cromosomas femeninos normales. Las lactantes **A** y **B** tenían la forma con pérdida de sal y fueron diagnosticadas en el inicio de la lactancia. La lactante **C** fue remitida al año de edad por criptorquidia bilateral. Obsérvese la uretra peneana completa; esta masculinización completa en niñas con hiperplasia suprarrenal es infrecuente. La mayoría de estos lactantes tiene la forma con pérdida de sal.

pérdida de sal, mientras que el 30% tiene la forma virilizante simple del trastorno. En Estados Unidos la HSC es menos frecuente entre los afroamericanos en comparación con los niños de raza blanca (1:42.000 frente a 1:15.500). La enfermedad no clásica tiene una prevalencia de aproximadamente 1/1.000 en la población general, pero se produce con mayor frecuencia en grupos étnicos específicos, como los judíos asquenazíes y los hispanos.

GENÉTICA

Existen dos genes de la 21-hidroxilasa esteroidea —*CYP21P (CYP21A1P, CYP21A)* y *CYP21 (CYP21A2, CYP21B)*— que se alternan en tándem con dos genes del cuarto componente del complemento (C4A y C4B) en el complejo principal de histocompatibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA) en el cromosoma 6p21.3 entre los loci del HLA-B y del HLA-DR. En esta agrupación se localizan otros muchos genes. El *CYP21* es el gen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 576-1 Diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita

TRASTORNO	GEN Y CROMOSOMA AFECTADOS	SIGNOS Y SÍNTOMAS	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Déficit de 21-hidroxilasa, forma clásica	*CYP21* 6p21.3	Déficit de glucocorticoides	↓ Cortisol, ↑ACTH ↑↑ 17-hidroxiprogesterona basal y estimulada por ACTH	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona)
		Déficit de mineralcorticoides (crisis de pérdida de sal)	Hiponatremia, hiperpotasemia ↑ Renina plasmática	Tratamiento sustitutivo con mineralcorticoides (fludrocortisona); suplementos de cloruro sódico
		Genitales ambiguos en niñas	↑ Andrógenos plasmáticos	Vaginoplastia y disminución del clítoris
		Virilización posnatal en niños y niñas	↑ Andrógenos plasmáticos	Supresión con glucocorticoides
Déficit de 21-hidroxilasa, forma no clásica	*CYP21* 6p21.3	Puede ser asintomática; adrenarquia precoz, hirsutismo, acné, irregularidades menstruales, infertilidad	↑ 17-hidroxiprogesterona basal y estimulada por ACTH ↑ Andrógenos plasmáticos	Supresión con glucocorticoides
Déficit de 11β-hidroxilasa	*CYP11B1* 8q24.3	Déficit de glucocorticoides	↓ Cortisol, ↑ ACTH ↑↑ 11-desoxicortisol y desoxicorticosterona basales y estimulados por ACTH	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona)
		Genitales ambiguos en niñas	↑ Andrógenos plasmáticos	Vaginoplastia y disminución del clítoris
		Virilización posnatal en niños y niñas	↑ Andrógenos plasmáticos	Supresión con glucocorticoides
		Hipertensión	↓ Renina plasmática, hipopotasemia	Supresión con glucocorticoides
Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, forma clásica	*HSD3B2* 1p13.1	Déficit de glucocorticoides	↓ Cortisol, ↑ ACTH ↑↑ Δ5 esteroides (pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona, DHEA) basales y estimulados por ACTH	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona)
		Déficit de mineralcorticoides (crisis de pérdida de sal)	Hiponatremia, hiperpotasemia ↑ Renina plasmática	Tratamiento sustitutivo con mineralcorticoides (fludrocortisona); suplementos de cloruro sódico
		Genitales ambiguos en niñas y niños	↑ DHEA, ↓ androstendiona, testosterona y estradiol	Corrección quirúrgica de los genitales y tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales según las necesidades en consonancia con el sexo asignado
		Adrenarquia precoz, alteración de la pubertad	↑ DHEA, ↓ androstendiona, testosterona y estradiol	Supresión con glucocorticoides
Déficit de 17α-hidroxilasa/ 17,20-liasa	*CYP17* 10q24.3	Déficit de cortisol (la corticosterona es un glucocorticoide adecuado)	↓ Cortisol, ↑ ACTH ↑ DOC, corticosterona Niveles bajos de esteroides 17α-hidroxilados; mala respuesta a ACTH	Administración de glucocorticoides (hidrocortisona)
		Genitales ambiguos en niños	↓ Andrógenos plasmáticos; mala respuesta a hCG	Orquidopexia o extirpación de los testículos intraabdominales; tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales en consonancia con el sexo asignado
		Infantilismo sexual	↓ Andrógenos y estrógenos plasmáticos	Tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales en consonancia con el sexo asignado
		Hipertensión	↓ Renina plasmática, hipopotasemia	Supresión con glucocorticoides
Hiperplasia suprarrenal lipoide congénita	*STAR* 8p11.2	Déficit de glucocorticoides	↑ ACTH Niveles bajos de todas las hormonas esteroideas, con disminución o ausencia de la respuesta a la ACTH	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona)
		Déficit de mineralcorticoides (crisis de pérdida de sal)	Hiponatremia, hiperpotasemia ↓ Aldosterona, ↑ renina plasmática	Tratamiento sustitutivo con mineralcorticoides (fludrocortisona); suplementos de cloruro sódico
		Genitales ambiguos en niños	Disminución o ausencia de respuesta a hCG en varones	Orquidopexia o extirpación de los testículos intraabdominales; tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales en consonancia con el sexo asignado
		Escaso desarrollo puberal o insuficiencia ovárica prematura en mujeres	↑ FSH, ↑ LH, ↓ estradiol (después de la pubertad)	Tratamiento sustitutivo con estrógenos

booksmedicos.org

Tabla 576-1 Diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita *(cont.)*

TRASTORNO	GEN Y CROMOSOMA AFECTADOS	SIGNOS Y SÍNTOMAS	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Déficit de P450 oxidorreductasa	*POR* 7q11.3	Déficit de glucocorticoides Genitales ambiguos en niños y niñas Virilización materna Síndrome de Antley-Bixler	↓ Cortisol, ↑ ACTH ↑ Pregnenolona, ↑ progesterona ↑ Andrógenos plasmáticos prenatales, ↓ andrógenos y estrógenos en la pubertad Disminución de la proporción estrógenos/andrógenos	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona) Corrección quirúrgica de los genitales y tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales según las necesidades en consonancia con el sexo asignado

↓, disminuido; ↑, elevado; ↑↑, muy elevado; ACTH, corticotropina; DHEA, deshidroepiandrosterona; DOC, 11-desoxicorticosterona; FSH, hormona estimuladora de folículos; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante.

Tabla 576-2 Correlaciones genotipo-fenotipo en la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa

GRUPO DE MUTACIONES	A	B	C
Actividad enzimática, % de lo normal	Ninguna	1-2%	20-50%
Mutaciones en *CYP21* (el fenotipo generalmente se corresponde con el alelo menos afectado)	Deleción génica Exón 3 del 8 pb Exón 6, triple mutación Q318X R356W Intrón 2, mutación	I172N	P30L V281L P453S
Gravedad	Pérdida de sal	Virilización simple	No clásica
Síntesis de aldosterona	Baja	Normal	Normal
Edad al diagnóstico (sin cribado neonatal)	Lactancia	Lactancia (niñas) Infancia (niños)	Infancia hasta edad adulta o asintomático
Virilización	Grave	Moderada a grave	Ninguna o leve
Incidencia	1/20.000	1/50.000	1/500

activo; el 98% de la secuencia de ADN del *CYP21P* es idéntico al *CYP21*, pero es un seudogén debido a 9 mutaciones diferentes. Más del 90% de las mutaciones que causan el déficit de 21-hidroxilasa son recombinaciones entre *CYP21* y *CYP21P*. Alrededor del 20% son deleciones generadas por recombinación desigual en la meiosis entre *CYP21* y *CYP21P*, mientras que el resto son transferencias no recíprocas de mutaciones deletéreas de *CYP21P* a *CYP21*, un fenómeno denominado conversión génica.

Las mutaciones deletéreas de CYP21P tienen diferentes efectos sobre la actividad enzimática cuando se transfieren a CYP21. Varias mutaciones impiden completamente la síntesis de una proteína funcional, mientras que otras son mutaciones sin sentido (es decir, producen cambios de aminoácidos) que dan lugar a enzimas con un 1-50% de la actividad normal. La gravedad de la enfermedad se correlaciona bien con las mutaciones que porta el individuo afectado; por ejemplo, los pacientes con enfermedad con pérdida de sal generalmente portan mutaciones en ambos alelos que destruyen por completo la actividad enzimática. Los pacientes son con frecuencia heterocigotos compuestos para distintos tipos de mutaciones (p. ej., un alelo se ve afectado con menor gravedad que el otro), en cuyo caso la gravedad de la expresión de la enfermedad está determinada en gran medida por la actividad del alelo con menor afectación de los dos.

Muy próxima, pero en la cadena opuesta de ADN de *CYP21*, se encuentra el gen de la tenascina-X (*TNX*), que codifica una proteína del tejido conjuntivo. Raramente, las deleciones de *CYP21* se extienden hasta *TNX*. Estos pacientes pueden tener un síndrome de gen contiguo (v. cap. 81.1) que consiste en HSC y **síndrome de Ehlers-Danlos** (v. caps. 484 y 659).

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Déficit de aldosterona y cortisol

Debido a que tanto la síntesis de cortisol como la de aldosterona requieren una 21-hidroxilación, ambas hormonas son deficitarias en la forma más grave «perdedora de sal» de la enfermedad. Esta forma constituye aproximadamente el 70% de los casos de déficit clásico de 21-hidroxilasa. Los signos y síntomas del déficit de cortisol y de aldosterona, y la fisiopatología subyacente son fundamentalmente los descritos en el capítulo 575. Éstos comprenden pérdida de peso progresiva, anorexia, vómitos, deshidratación, debilidad, hipotensión, hipoglucemia, hiponatremia e hiperpotasemia. Estos problemas suelen desarrollarse en los lactantes afectados a los 10-14 días de vida. Sin tratamiento pueden producirse shock, arritmias cardíacas y el fallecimiento en días o semanas.

La HSC se diferencia de otras causas de insuficiencia suprarrenal primaria en que se acumulan los precursores esteroideos proximales a la conversión enzimática bloqueada. Como el cortisol no se sintetiza de forma eficaz, los niveles de ACTH están elevados, lo que produce hiperplasia de la corteza suprarrenal y niveles de precursores esteroideos que pueden ser cientos de veces mayores de lo normal. En el caso del déficit de 21-hidroxilasa, estos precursores incluyen la 17-hidroxiprogesterona y la progesterona. La progesterona y quizás otros metabolitos actúan como antagonistas del receptor de mineralcorticoides y por ello pueden exacerbar los efectos del déficit de aldosterona en los pacientes no tratados.

Exceso prenatal de andrógenos

El problema fundamental causado por la acumulación de precursores esteroideos es que la 17-hidroxiprogesterona es derivada a la vía de la biosíntesis de andrógenos, lo que produce niveles elevados de androstendiona que son convertidos fuera de la glándula suprarrenal en testosterona. Este problema comienza en los fetos afectados a las 8-10 semanas de gestación y produce un desarrollo genital anómalo en las niñas (v. figs. 576-1 y 576-2).

Los genitales externos de los niños y las niñas suelen ser idénticos en la fase precoz de la gestación (v. cap. 582). Las niñas afectadas, que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

están expuestas intraútero a niveles elevados de andrógenos de origen suprarrenal, tienen los genitales externos masculinizados (v. figs. 576-1 y 576-2). Esto se manifiesta por hipertrofia del clítoris y fusión parcial o completa de los labios. La vagina suele tener una apertura común con la uretra (seno urogenital). El clítoris puede estar tan agrandado que parece un pene; como la uretra se abre por debajo de este órgano, algunas niñas afectadas pueden ser confundidas con varones con hipospadias y criptorquidia. La gravedad de la virilización es mayor en las niñas con la forma con pérdida de sal del déficit de 21-hidroxilasa (v. tabla 576-2). Los órganos genitales internos son normales porque las niñas afectadas tienen ovarios normales y no testículos, y por ello no secretan hormona antimülleriana.

En las niñas afectadas, la exposición prenatal del cerebro a altos niveles de andrógenos puede influir sobre comportamientos posteriores sexualmente dismórficos. Las niñas pueden mostrar una conducta de juego agresiva, tienden a estar interesadas en juguetes masculinos, como los coches o los camiones, y con frecuencia muestran menor interés en jugar con muñecas. Las mujeres pueden tener un menor interés en desempeñar papeles maternos. Existe un aumento de la frecuencia de homosexualidad en las niñas afectadas. En cualquier caso, la mayoría son heterosexuales y no tienen una confusión de la identidad sexual ni disforia. Es infrecuente que las niñas afectadas se asignen a sí mismas un papel masculino excepto en algunas con el grado más grave de virilización.

Los lactantes masculinos parecen normales en el nacimiento. Por ello, el diagnóstico puede no realizarse en los niños hasta que se desarrollan los signos de insuficiencia suprarrenal. Como los pacientes con este trastorno pueden sufrir un deterioro rápido, los lactantes varones tienen más probabilidades de morir que las niñas. Por este motivo, los 50 estados norteamericanos y muchos países han instaurado una detección selectiva neonatal para esta enfermedad (v. Cribado neonatal en cap. 576.2).

Exceso posnatal de andrógenos

Los niños de ambos sexos no tratados o tratados de forma inadecuada desarrollan signos adicionales de exceso de andrógenos después del nacimiento. Los varones con la forma virilizante simple del déficit de 21-hidroxilasa con frecuencia son diagnosticados de manera tardía porque parecen normales y pocas veces desarrollan insuficiencia suprarrenal.

Los signos de exceso de andrógenos comprenden un crecimiento somático rápido y una maduración ósea acelerada. Por ello los pacientes afectados son altos en la infancia, pero el cierre prematuro de las epífisis causa una detención relativamente precoz del crecimiento, y la talla adulta es muy baja (v. fig. 576-1). El desarrollo muscular puede ser excesivo. Puede aparecer vello púbico y axilar y pueden desarrollarse acné y una voz grave. El pene, el escroto y la próstata pueden aumentar de tamaño en los niños afectados; sin embargo, los **testículos son generalmente de tamaño prepuberal,** por lo que parecen relativamente pequeños en contraste con el pene aumentado de tamaño. En ocasiones, las células ectópicas corticosuprarrenales en los testículos de los pacientes sufren una hiperplasia similar a la de las glándulas suprarrenales, lo que produce tumores de restos suprarrenales testiculares (v. cap. 584). El clítoris puede aumentar más de tamaño en las niñas afectadas (v. fig. 576-1). Aunque las estructuras genitales internas son femeninas, el desarrollo mamario y la menstruación no se producen a menos que la producción excesiva de andrógenos sea suprimida mediante un tratamiento adecuado.

En el **déficit no clásico de 21-hidroxilasa** pueden producirse signos de exceso de andrógenos similares, pero más leves (v. tabla 576-2). En esta forma atenuada, los niveles de cortisol y de aldosterona son normales y las niñas afectadas tienen genitales normales al nacer. Los niños y las niñas pueden presentar pubarquia precoz y desarrollo temprano del vello púbico y axilar. El hirsutismo, el acné, los trastornos menstruales y la infertilidad pueden desarrollarse más adelante, aunque muchos varones y mujeres permanecen completamente asintomáticos.

Disfunción de la médula suprarrenal

El desarrollo de la médula suprarrenal requiere la exposición a las concentraciones excesivamente altas de cortisol que normalmente están presentes en la glándula suprarrenal. Por tanto, los pacientes con una HSC clásica tienen una función anormal de la médula suprarrenal, que se evidencia por una respuesta escasa de la adrenalina, disminución de la glucemia y menor frecuencia cardíaca con el ejercicio. La tolerancia al ejercicio está afectada, aunque la importancia clínica de estos hallazgos es desconocida. La disfunción de la médula suprarrenal puede exacerbar los efectos cardiovasculares del déficit de cortisol en los pacientes no tratados o infratratados.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Véase la tabla 576-1.

Los pacientes con pérdida de sal tienen hallazgos de laboratorio típicos asociados al déficit de cortisol y aldosterona, como hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica y con frecuencia hipoglucemia, pero estas alteraciones pueden tardar 10-14 días o más en desarrollarse tras el nacimiento. Los niveles plasmáticos de **17-hidroxiprogesterona** están muy elevados. Sin embargo, los niveles de esta hormona están altos durante los primeros 2-3 días de vida, incluso en lactantes no afectados y en especial si están enfermos o son prematuros. Tras la lactancia, una vez que se establece el ritmo circadiano del cortisol, los niveles de 17-hidroxiprogesterona varían con el mismo patrón circadiano, por lo que son más altos por la mañana y más bajos por la noche. En los pacientes con la forma con pérdida de sal de la enfermedad los niveles plasmáticos de cortisol están habitualmente bajos. En los pacientes con la forma virilizante simple los niveles suelen ser normales, pero inapropiadamente bajos en relación con los niveles de ACTH y de 17-hidroxiprogesterona. Además de la 17-hidroxiprogesterona, los niveles de androstendiona y de testosterona están elevados en las niñas afectadas; la testosterona no está aumentada en los niños porque los lactantes varones sanos tienen niveles altos de testosterona comparados con los de la infancia. Los niveles de 17-cetosteroides y pregnanetriol urinarios están elevados, pero actualmente se utilizan poco en la clínica porque las muestras sanguíneas son más fáciles de obtener que las recogidas de orina de 24 horas. Los niveles de ACTH están aumentados, pero no tienen una utilidad diagnóstica superior a la determinación de los niveles de 17-hidroxiprogesterona. Los niveles plasmáticos de renina están elevados y la aldosterona plasmática está inapropiadamente baja para el nivel de renina. Sin embargo, los niveles de renina están altos en los lactantes normales durante las primeras semanas de vida.

El diagnóstico más fiable del déficit de 21-hidroxilasa se establece mediante la determinación de 17-hidroxiprogesterona antes y 30 o 60 minutos después de un bolo intravenoso de 0,125-0,25 mg de cosintropina (1-24 ACTH). Existen nomogramas que distinguen con facilidad los individuos sanos de los pacientes con déficit clásico y no clásico de 21-hidroxilasa. Los portadores heterocigotos de este trastorno autosómico recesivo tienden a tener niveles más altos de 17-hidroxiprogesterona tras la estimulación con ACTH que los individuos genéticamente no afectados, pero existe un solapamiento significativo entre los sujetos de estas dos categorías. Sin embargo, en los lactantes con alteraciones electrolíticas evidentes o inestabilidad circulatoria puede no ser posible o no ser necesario retrasar el tratamiento para realizar esta prueba ya que los niveles de precursores están lo suficientemente elevados en las muestras obtenidas al azar como para realizar el diagnóstico.

La determinación del genotipo está disponible clínicamente y puede ayudar a confirmar el diagnóstico, aunque es caro y puede tardar semanas. Debido a que las conversiones genéticas que generan la mayoría de los alelos mutados pueden transferir más de una mutación, al menos debería estudiarse también el genotipo de uno de los padres para determinar las mutaciones que existen en cada alelo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los trastornos del desarrollo sexual se exponen con más detalle en el capítulo 588. El paso inicial en la evaluación de un lactante con genitales ambiguos es una exploración física detallada para definir la anatomía de los genitales, localizar el meato urinario, palpar el escroto o los labios y las regiones inguinales buscando los testículos (las gónadas palpables casi siempre indican la presencia de tejido testicular y por tanto que el lactante es un varón genético) y buscar otras anomalías anatómicas. La ecografía es útil para demostrar la presencia o la ausencia de útero y puede a menudo localizar las gónadas. Un cariotipo rápido (como la hibridación fluorescente in situ de núcleos en interfase para los cromosomas X e Y) puede determinar con rapidez el sexo genético del lactante. Es probable que estos resultados estén disponibles antes que las pruebas

booksmedicos.org

hormonales y, en conjunto, permiten al equipo médico aconsejar a los padres en función del sexo genético del lactante y la anatomía de las estructuras reproductoras internas. La inyección de un medio de contraste en el seno urogenital de las niñas con virilización muestra una vagina y un útero, y muchos cirujanos emplean esta información para planificar el tratamiento quirúrgico.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal del déficit de 21-hidroxilasa es posible al final del primer trimestre con el análisis del ADN obtenido mediante biopsia de vellosidades coriónicas o durante el segundo trimestre mediante amniocentesis. Esto generalmente se realiza cuando los padres tienen ya un hijo afectado. Con mayor frecuencia se analiza el gen *CYP21* buscando las mutaciones habituales; se pueden detectar mutaciones más infrecuentes mediante la secuenciación de ADN.

CRIBADO NEONATAL

Como el déficit de 21-hidroxilasa con frecuencia es infradiagnosticado en los varones afectados hasta que tienen una insuficiencia suprarrenal grave, todos los estados de Estados Unidos y otros países han instaurado programas de detección selectiva neonatal. Estos programas analizan los niveles de **17-hidroxiprogesterona** en sangre seca obtenida mediante punción del talón y absorbida en tarjetas de papel de filtro; las mismas tarjetas se analizan paralelamente para descartar otros trastornos congénitos, como el hipotiroidismo y la fenilcetonuria. Los lactantes con una posible afectación son detectados con rapidez para realizar pruebas adicionales (electrólitos y repetir la determinación de 17-hidroxiprogesterona) aproximadamente a las 2 semanas de edad. Los lactantes que presentan la enfermedad con pérdida de sal suelen tener alteraciones electrolíticas a esta edad, pero generalmente no están gravemente enfermos. Por ello, los programas de cribado son eficaces para prevenir muchos casos de crisis suprarrenal en los varones afectados. La forma no clásica de la enfermedad no se detecta de manera fiable mediante el cribado neonatal, pero esto tiene escasa significación clínica, porque en este tipo de déficit de 21-hidroxilasa no se produce insuficiencia suprarrenal.

El principal problema en los programas actuales de cribado neonatal es que para identificar de forma fiable a todos los lactantes afectados, el punto de corte de los niveles de 17-hidroxiprogesterona para la repetición de las pruebas se ha fijado tan bajo que existe una frecuencia muy alta de resultados falsos positivos (es decir, la prueba tiene un valor predictivo positivo bajo, aproximadamente del 1%). Este problema es peor en los lactantes prematuros. El valor predictivo positivo puede mejorarse utilizando puntos de corte en función de la edad gestacional y métodos de cribado de segundo nivel más específicos, como la cromatografía líquida seguida de la espectrometría de masas en tándem.

TRATAMIENTO

Sustitución con glucocorticoides

El *déficit de cortisol se trata con glucocorticoides*. El tratamiento también suprime la producción excesiva de andrógenos en la corteza suprarrenal y por ello minimiza problemas como el exceso de crecimiento y de maduración ósea y la virilización. *Suele requerir dosis de glucocorticoides mayores de las necesarias en otras formas de insuficiencia suprarrenal, típicamente 15-20 mg/m^2/24 horas de hidrocortisona diarios administrados por vía oral y divididos en tres dosis.* Los lactantes afectados suelen requerir las dosis del extremo superior de este intervalo. En los **períodos de estrés,** *como la infección o la cirugía,* están indicadas dosis dos o tres veces más altas. El tratamiento con glucocorticoides debe continuarse indefinidamente en todos los pacientes con déficit clásico de 21-hidroxilasa, pero puede no ser necesario en los pacientes con enfermedad no clásica, a menos que existan signos de exceso de andrógenos. El tratamiento debe ser individualizado. Es deseable mantener el crecimiento longitudinal en el percentil del paciente; el paso a un percentil superior de talla puede sugerir infratratamiento, mientras que la pérdida del percentil de talla con frecuencia indica un exceso de tratamiento con glucocorticoides. Una ganancia excesiva de peso también sugiere sobretratamiento. El desarrollo puberal debe ser controlado mediante exploraciones periódicas y la maduración ósea se evalúa mediante radiografías seriadas de la mano y la muñeca para determinar la edad ósea. Los niveles hormonales, en especial los de 17-hidroxiprogesterona y androstendiona, deben ser determinados a primera hora de la mañana, antes de tomar la dosis matutina, o en un momento constante respecto a la administración del tratamiento. Por lo general, los niveles deseables de 17-hidroxiprogesterona están en el límite alto de lo normal o varias veces por encima de lo normal; los niveles normales-bajos sólo pueden alcanzarse con dosis excesivas de glucocorticoides.

La menarquia se produce a la edad adecuada en la mayoría de las niñas en las que se ha logrado un buen control; puede estar retrasada en las niñas con un control subóptimo.

Los niños con enfermedad virilizante simple, sobre todo los varones, con frecuencia no son diagnosticados hasta los 3-7 años, momento en el cual la maduración esquelética puede estar adelantada en 5 años o más respecto a la edad cronológica. En algunos niños, especialmente si la edad ósea es de 12 años o más, puede producirse una **pubertad espontánea central (es decir, dependiente de gonadotropinas)** cuando se instaura el tratamiento porque la hidrocortisona suprime la producción de andrógenos suprarrenales y por tanto estimula la liberación de gonadotropinas hipofisarias si el hipotálamo ya ha alcanzado el grado de madurez adecuado. *Esta forma de pubertad precoz verdadera superpuesta puede ser tratada con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas, como la leuprorelina* (v. cap. 562.1).

Los varones con déficit de 21-hidroxilasa que han recibido un tratamiento inadecuado con corticoides pueden desarrollar **tumores testiculares de restos suprarrenales,** que suelen remitir con una dosis mayor de esteroides. La RM, la ecografía y el Doppler color de flujo testiculares ayudan a definir la naturaleza y la extensión de la enfermedad. Se ha descrito la cirugía conservadora del testículo en los tumores que no responden a esteroides.

Sustitución con mineralcorticoides

Los pacientes que presentan una enfermedad con pérdida de sal (es decir, déficit de aldosterona) requieren una sustitución mineralcorticoide con **fludrocortisona.** Los lactantes necesitan niveles muy altos de mineralcorticoides en los primeros meses de vida, generalmente 0,1-0,3 mg diarios divididos en dos dosis, en ocasiones hasta 0,4 mg diarios, y con frecuencia requieren suplementos de sodio (cloruro sódico, 8 mmol/kg) además de los mineralcorticoides. Los lactantes mayores y los niños se mantienen habitualmente con 0,05-0,1 mg diarios de fludrocortisona. En algunos pacientes, la enfermedad virilizante simple puede ser más fácil de controlar con una dosis baja de fludrocortisona además de la hidrocortisona, incluso cuando estos niños tienen niveles normales de aldosterona en ausencia de sustitución con mineralcorticoides. El tratamiento se evalúa con el control de los signos vitales; la taquicardia y la hipertensión son signos de exceso de mineralcorticoides. Los electrólitos plasmáticos deben determinarse con frecuencia en la fase precoz de la lactancia hasta que se ajusta el tratamiento. La actividad de renina plasmática es un modo útil de determinar la idoneidad del tratamiento; debe mantenerse en los valores normales o cerca de ellos, pero no suprimida.

Se han propuesto otras posibilidades terapéuticas adicionales para mejorar el pronóstico, aunque todavía no se ha convertido en un estándar de tratamiento. Comprenden un antiandrógeno como la flutamida para bloquear los efectos de un nivel excesivo de andrógenos, y/o un inhibidor de la aromatasa como el anastrozol, que bloquea la conversión de andrógenos a estrógenos y por tanto retrasa la maduración ósea, un proceso que es sensible a los estrógenos tanto en niños como en niñas. En general los inhibidores de la aromatasa no deben ser usados en niñas puberales porque obviamente retrasarían la pubertad normal y pueden exponer a los ovarios a niveles excesivos de gonadotropinas. Se ha sugerido el empleo de hormona del crecimiento, con o sin agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, para retrasar la maduración ósea, para mejorar la talla adulta.

Tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos

Las niñas con virilización significativa habitualmente se someten a cirugía a los 2-6 meses de edad. Si existe una clitoromegalia considerable, el clítoris se reduce de tamaño, con escisión parcial de los cuerpos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cavernosos y conservación del paquete neurovascular; sin embargo, una clitoromegalia moderada puede hacerse mucho menos evidente, incluso sin cirugía, a medida que la paciente crece. La vaginoplastia y la corrección del seno urogenital se realizan en el momento de la cirugía del clítoris; con frecuencia se requiere una revisión en la adolescencia.

Los riesgos y beneficios de la cirugía deben ser analizados de forma exhaustiva con los padres de las niñas afectadas. Existe un seguimiento limitado a largo plazo de los resultados funcionales en las pacientes que se han sometido a técnicas quirúrgicas **modernas.** Parece que la disfunción sexual femenina se incrementa en frecuencia y gravedad en aquellas con el grado más significativo de virilización genital y según el grado de alteración enzimática (exposición prenatal a andrógenos) causada por las mutaciones de cada paciente (v. tabla 576-2). La asignación del sexo en los lactantes con **trastornos de la diferenciación sexual** (incluida la HSC) se fundamenta generalmente en las expectativas de funcionamiento sexual y fertilidad en la edad adulta con una corrección quirúrgica precoz de los genitales externos correspondiente a la asignación del sexo. En la HSC no es frecuente que exista una confusión de la identidad de género; se produce principalmente en las niñas con la forma «perdedora de sal» de la enfermedad y con el mayor grado de virilización.

Los profanos y médicos que se oponen a la cirugía genital en otros trastornos del desarrollo sexual mantienen que ésta ignora cualquier predisposición o tendencia sexual prenatal debida a la exposición a andrógenos e impide al paciente tomar una decisión acerca de su identidad sexual y sobre qué corrección quirúrgica genital debería realizarse. Estos individuos y grupos defienden que el tratamiento debe orientarse sobre todo a la educación del paciente, de la familia y de otras personas acerca del trastorno médico, de su tratamiento y de cómo afrontar el estado intersexual. Proponen que la cirugía debe retrasarse hasta que el paciente decida qué corrección debe realizarse, si es que quiere alguna. Las personas con genotipo femenino (XX) y alto grado de virilización criadas como niños generalmente han tenido un buen funcionamiento como género masculino en la edad adulta.

En mujeres adolescentes y adultas con un déficit de 21-hidroxilasa mal controlado (hirsutismo, obesidad, amenorrea), la suprarrenalectomía laparoscópica bilateral (con sustitución hormonal) puede ser un tratamiento alternativo a la terapia médica estándar de sustitución hormonal, pero debido a que las glándulas suprarrenales se han extirpado, las pacientes que reciben este tratamiento pueden ser más susceptibles a una insuficiencia suprarrenal aguda si se interrumpe el tratamiento. Además, pueden presentar signos debidos a los niveles elevados de ACTH, como la pigmentación anormal.

Tratamiento prenatal

Además del consejo genético, el objetivo principal del diagnóstico prenatal es facilitar un tratamiento prenatal apropiado de las niñas afectadas. A las madres con un embarazo de riesgo se les administra dexametasona, un esteroide que atraviesa con facilidad la placenta, a dosis de 20 µg/kg de peso materno pregestacional al día, divididos en dos o tres dosis. Esto suprime la secreción de esteroides por la suprarrenal fetal, incluida la secreción de andrógenos suprarrenales. Si se empieza en la semana 6 de la gestación, aminora la virilización de los genitales externos en las niñas afectadas. Entonces se realiza la biopsia de vellosidades coriónicas para determinar el sexo y el genotipo del feto; el tratamiento se continúa sólo si el feto es una niña afectada. El análisis del ADN de las células fetales aisladas del plasma materno para la determinación del sexo y el análisis del gen *CYP21* pueden permitir una identificación más precoz del feto femenino afectado. Los niños expuestos a este tratamiento tienen pesos ligeramente inferiores al nacer. Se han sugerido efectos cognitivos y sobre la personalidad, como un incremento de la timidez, pero no se han observado de forma consistente. En el momento actual no hay suficiente información para determinar si los riesgos a largo plazo son aceptables, sobre todo en los niños y en las niñas no afectadas que no obtienen un beneficio directo del tratamiento. Los efectos adversos maternos del tratamiento prenatal comprenden los edemas, la ganancia excesiva de peso, la hipertensión, la intolerancia a la glucosa, las características faciales cushingoides y las estrías graves. Por ello, en algunos lugares el tratamiento prenatal se realiza sólo bajo protocolos hospitalarios, aunque en otras comunidades se ofrece como una opción fuera del campo de la investigación por obstetras con poco sentido del riesgo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

576.2 Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 11β-hidroxilasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

El déficit de 11β-hidroxilasa se debe a una mutación en el gen *CYP11B1* localizado en el cromosoma 8q24. El *CYP11B1* media la 11-hidroxilación del 11-desoxicortisol a cortisol. Como el 11-desoxicortisol no se convierte en cortisol, los niveles de corticotropina están elevados. En consecuencia, los precursores (sobre todo el 11-desoxicortisol y la desoxicorticosterona) se acumulan y son desviados a la biosíntesis de andrógenos de la misma manera que se produce en el déficit de 21-hidroxilasa. El gen adyacente *CYP11B2* que codifica la aldosterona sintasa generalmente no está afectado en este trastorno y por tanto los pacientes son capaces de sintetizar aldosterona con normalidad.

EPIDEMIOLOGÍA

El déficit de 11β-hidroxilasa es el responsable de alrededor del 5% de los casos de hiperplasia suprarrenal; su incidencia en la población general se ha estimado entre 1/250.000 y 1/100.000. El trastorno se presenta con relativa frecuencia en los judíos israelíes de origen norteafricano (1 de cada 15.000-17.000 nacidos vivos); en este grupo étnico, casi todos los alelos portan una mutación de Arg448 a His (R448H) en *CYP11B1,* pero se han identificado muchas otras mutaciones. Esta entidad se presenta en la forma clásica grave y raramente en una forma no clásica más leve.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque el cortisol no se sintetiza de forma eficaz, la capacidad de síntesis de aldosterona es normal y se produce cierta cantidad de corticosterona a partir de progesterona por la enzima aldosterona sintasa, que permanece intacta. Por ello, es infrecuente que los pacientes manifiesten signos de insuficiencia suprarrenal, como hipotensión, hipoglucemia, hiponatremia e hiperpotasemia. Alrededor del 65% de los pacientes se vuelven **hipertensos,** aunque esto puede tardar varios años en desarrollarse. La hipertensión es probablemente una consecuencia de los niveles elevados de desoxicorticosterona, que tiene actividad mineralcorticoide. Los lactantes pueden desarrollar de forma temporal signos de déficit de mineralcorticoides después de instaurar el tratamiento con hidrocortisona. Esto se debe presumiblemente a la supresión brusca de la secreción de desoxicorticosterona en pacientes con atrofia de la zona glomerulosa causada por la supresión crónica de la actividad de la renina.

Todos los signos y síntomas del exceso de andrógenos que se encuentran en el déficit de 21-hidroxilasa pueden también presentarse en el déficit de 11β-hidroxilasa.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los niveles plasmáticos de 11-desoxicortisol y desoxicorticosterona están elevados. Como la desoxicorticosterona y sus metabolitos tienen actividad mineralcorticoide, la actividad de la renina plasmática está suprimida. En consecuencia, los niveles de aldosterona están bajos incluso a pesar de que la capacidad de síntesis de aldosterona está intacta. En ocasiones se produce una alcalosis hipopotasémica.

TRATAMIENTO

Los pacientes son tratados con dosis de hidrocortisona similares a las empleadas en el déficit de 21-hidroxilasa. En la lactancia se requiere a veces una sustitución temporal con mineralcorticoides, pero en el resto de casos pocas veces es necesaria. La hipertensión se suele resolver mediante el tratamiento con glucocorticoides, pero puede requerir tratamiento adicional si es de larga evolución. Los bloqueantes de los canales de calcio pueden ser beneficiosos en estas circunstancias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Gidlöf S, Falhammar H, Thilén A, et al: One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study, *Lancet* 1:35-42, 2013.

Merce Fernandez-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G, et al: Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses, *Clin Endocrinol (Oxf)* 73: 436-444, 2010.

Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, et al: Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess, *Arch Sex Behav* 37:85-99, 2008.

Minette MS, Hoyer AW, Pham PP, et al: Cardiac function in congenital adrenal hyperplasia: a pattern of reversible cardiomyopathy, *J Pediatr* 162:1193-1198, 2013.

Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, et al: Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis, *J Clin Endocrinol Metab* 95:4161-4172, 2010.

Nordenström A: Adult women with 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia, surgical and psychological aspects, *Curr Opin Pediatr* 23:436-442, 2011.

Nordenstrom A, Frisen L, Falhammar H, et al: Sexual function and surgical outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency: clinical perspective and the patients' perception, *J Clin Endocrinol Metab* 95:3633-3640, 2010.

Schreiner F, Brack C, Salzgeber K, et al: False negative 17-hydroxyprogesterone screening in children with classical congenital adrenal hyperplasia, *Eur J Pediatr* 167:479-481, 2008.

Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al: Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 95:4133-4160, 2010.

White PC: Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia, *Nat Rev Endocrinol* 5:490-498, 2009.

Witchel SF: Nonclassic congenital adrenal hyperplasia, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 19:151-158, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

White PC: Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders, *Endocrinol Metab Clin North Am* 30:61-79, 2001.

Zhao LQ, Han S, Tian HM: Progress in molecular-genetic studies on congenital adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency, *World J Pediatr* 4:85-90, 2008.

booksmedicos.org

576.3 Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

El déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β-HSD) se produce en menos del 2% de los pacientes con hiperplasia suprarrenal. Esta enzima es necesaria para la conversión de Δ5 esteroides (pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona, deshidroepiandrosterona [DHEA]) a Δ4 esteroides (progesterona, 17-hidroxiprogesterona y androstendiona). Por ello, el déficit de la enzima produce una disminución de la síntesis de cortisol, aldosterona y androstendiona, pero un aumento de la secreción de DHEA (v. fig. 574-1 en el cap. 574). La isozima 3β-HSD, que se expresa en la corteza suprarrenal y las gónadas, está codificada por el gen *HSD3B2,* localizado en el cromosoma 1p13.1. Se han descrito más de 30 mutaciones en el gen *HSD3B2* en los pacientes con déficit de 3β-HSD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como en los pacientes con la forma clásica de la enfermedad no se sintetizan cortisol ni aldosterona, los lactantes son propensos a sufrir **crisis de pérdida de sal.** Puesto que no se sintetizan androstendiona ni testosterona, **los niños presentan una virilización incompleta.** Pueden producirse varios grados de hipospadias, con o sin escroto bífido o criptorquidia. Como los niveles de DHEA están elevados y esta hormona es un andrógeno débil, las niñas presentan una virilización leve, con un aumento de tamaño del clítoris entre leve y moderado. Tras el nacimiento, la secreción excesiva continua de DHEA puede causar adrenarquia precoz. Durante la adolescencia y la edad adulta, en las mujeres puede producirse hirsutismo, menstruaciones irregulares y síndrome del ovario poliquístico. Los varones presentan grados variables de hipogonadismo, aunque puede producirse un desarrollo sexual secundario masculino apropiado. Sin embargo, se demuestra un defecto persistente de la 3β-HSD testicular por la elevada relación de esteroides Δ5:Δ4 en la circulación eferente del testículo.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La señal distintiva de este trastorno es la intensa elevación de los Δ5 esteroides (como la 17-hidroxipregnenolona y la DHEA) que preceden al bloqueo enzimático. Los pacientes también tienen niveles altos de 17-hidroxiprogesterona debido a la actividad extrasuprarrenal de 3β-HSD que tiene lugar en los tejidos periféricos; estos pacientes pueden confundirse con los que presentan un déficit de 21-hidroxilasa. La relación 17-hidroxipregnenolona:17-hidroxiprogesterona está muy elevada en el déficit de 3β-HSD, a diferencia de la baja relación que existe en el déficit de 21-hidroxilasa. La actividad de renina plasmática está aumentada en la forma con pérdida de sal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No es infrecuente que los niños con adrenarquia prematura o que las mujeres con signos de exceso de andrógenos tengan elevaciones leves o moderadas de los niveles de DHEA. Se ha sugerido que estos individuos tienen un «déficit no clásico de 3β-HSD». En estos individuos no se han encontrado mutaciones en el gen *HSD3B2* y la forma no clásica de este déficit debe ser en realidad bastante infrecuente. La actividad de la 3β-HSD en las zonas fascicular y reticular suprarrenales, en relación con la actividad CYP17 (17-hidroxilasa/17,20-liasa), disminuye normalmente durante la adrenarquia para facilitar la síntesis de DHEA, por lo que unas elevaciones modestas de DHEA en niños preadolescentes o en mujeres suelen representar una variante de la normalidad.

TRATAMIENTO

Los pacientes requieren sustitución con glucocorticoides y mineralcorticoides con hidrocortisona y fludrocortisona, respectivamente, como en el déficit de 21-hidroxilasa. Los varones genéticos con virilización incompleta en los que se considera la crianza con un sexo masculino asignado pueden beneficiarse de varias inyecciones de 25 mg cada 4 semanas de una forma de testosterona depot en la fase precoz de la lactancia para aumentar el tamaño del pene. También pueden requerir tratamiento sustitutivo con testosterona en la pubertad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

576.4 Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 17-hidroxilasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

Menos del 1% de los casos de HSC está causado por déficit de 17-hidroxilasa, pero parece que este trastorno es más frecuente en Brasil y China. Un único polipéptido, CYP17, cataliza dos reacciones distintas: la 17-hidroxilación de la pregnenolona y la progesterona a 17-hidroxipregnenolona y 17-hidroxiprogesterona, respectivamente, y la reacción 17,20-liasa, que convierte la 17-hidroxipregnenolona en DHEA y, en menor grado, la 17-hidroxiprogesterona en Δ4-androstendiona. La DHEA y la androstendiona son precursores esteroideos de la testosterona y los estrógenos (v. fig. 574-1 en el cap. 574). La enzima se expresa tanto en la corteza suprarrenal como en las gónadas y está codificada por un gen del cromosoma 10q24.3. La mayoría de las mutaciones afecta tanto a la actividad hidroxilasa como a la liasa, pero ciertas mutaciones infrecuentes pueden afectar a la actividad de cualquiera de ellas de forma aislada.

Las mutaciones en genes diferentes a *CYP17* pueden tener el mismo fenotipo que el déficit de 17,20-liasa (es decir, déficit de la síntesis de andrógenos con síntesis normal de cortisol). Éstas incluyen una proteína accesoria de transferencia de electrones, el citocromo b_5 y mutaciones en dos aldo-cetorreductasas, AKR1C2 y AKR1C4. Estas isozimas de AKR1C normalmente catalizan la actividad de la 3α-hidroxiesteroide deshidrogenasa, la cual permite la síntesis del potente andrógeno dihidrotestosterona mediante una vía de biosíntesis que funciona como «puerta trasera» y en la que la testosterona no es un producto intermedio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS DE LABORATORIO

Los pacientes con déficit de 17-hidroxilasa no pueden sintetizar cortisol, pero su capacidad para sintetizar corticosterona permanece intacta. Como la corticosterona es un glucocorticoide activo, los pacientes no desarrollan insuficiencia suprarrenal. La desoxicorticosterona, el precursor inmediato de la corticosterona, se sintetiza en exceso. Esto puede causar **hipertensión, hipopotasemia** y supresión de la secreción de renina y aldosterona, como ocurre en el déficit de 11β-hidroxilasa. A diferencia de éste, los pacientes con déficit de 17-hidroxilasa son incapaces de sintetizar hormonas sexuales. Los **varones afectados sufren una virilización incompleta** y tienen un fenotipo femenino (pero las gónadas son habitualmente palpables en la región inguinal o en los labios) o presentan ambigüedad sexual. Las niñas afectadas generalmente presentan un **fallo del desarrollo sexual** en el momento en el que se espera la **pubertad.** El déficit de 17-hidroxilasa en las niñas debe ser considerado en el diagnóstico diferencial del hipogonadismo primario (v. cap. 586). Los niveles de desoxicorticosterona están elevados y por tanto los de renina y aldosterona están suprimidos. El cortisol y los esteroides sexuales no responden a la estimulación con ACTH y con gonadotropina coriónica humana, respectivamente.

Los pacientes con déficit aislado de 17,20-liasa tienen una síntesis deficiente de andrógenos con síntesis normal de cortisol y por tanto no presentan hipertensión.

TRATAMIENTO

Los pacientes con déficit de 17-hidroxilasa requieren tratamiento sustitutivo con cortisol para suprimir la secreción de desoxicorticosterona y de esta forma controlar la hipertensión. Puede ser necesario un tratamiento antihipertensivo adicional. Las niñas requieren sustitución con estrógenos en la pubertad. Los varones genéticos pueden necesitar suplementos de estrógenos o bien de andrógenos en función del sexo asignado. Debido a la posibilidad de una transformación maligna de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Simard J, Ricketts ML, Gingras S, et al: Molecular biology of the 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase gene family, *Endocr Rev* 26:525-582, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

testículos abdominales con un síndrome de resistencia a los andrógenos (v. cap. 588.2), los varones genéticos con déficit grave de 17-hidroxilasa que son criados como niñas requieren una gonadectomía en la adolescencia o antes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

576.5 Hiperplasia suprarrenal lipoidea

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

La hiperplasia suprarrenal lipoidea es un trastorno infrecuente, descrito con mayor frecuencia en japoneses. Los pacientes con este trastorno muestran una gran acumulación de colesterol y lípidos en la corteza suprarrenal y las gónadas, asociado con una grave alteración de toda la esteroidogénesis. Por lo general, la hiperplasia suprarrenal lipoidea se debe a mutaciones en el gen de la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR), una proteína mitocondrial que promueve el movimiento de colesterol desde la membrana mitocondrial externa hasta la interna. Sin embargo, se han descrito mutaciones en el gen *CYP11A1* (que codifica la enzima que escinde la cadena lateral del colesterol) en varios pacientes.

Incluso en ausencia de StAR, cierta cantidad de colesterol es capaz de entrar en la mitocondria, por lo que puede suponerse que este trastorno no afectaría completamente la biosíntesis de esteroides. Sin embargo, la acumulación de colesterol en el citoplasma es citotóxica y acaba por producir la muerte de todas las células esteroidogénicas en las que normalmente se expresa StAR. Esto se produce en el período prenatal en las glándulas suprarrenales y en los testículos. Los ovarios no sintetizan normalmente esteroides hasta la pubertad, por lo que el colesterol no se acumula, y por ello los ovarios pueden mantener la capacidad de sintetizar estrógenos hasta la adolescencia.

Aunque los estrógenos sintetizados por la placenta son necesarios para mantener el embarazo, la placenta no requiere de StAR para la biosíntesis de esteroides. Por tanto, las mutaciones de StAR no son prenatalmente letales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con hiperplasia suprarrenal lipoidea son generalmente incapaces de sintetizar ningún esteroide suprarrenal. Por esto los lactantes afectados tienden a ser confundidos con aquéllos con hipoplasia suprarrenal congénita. Las manifestaciones de pérdida de sal son habituales y muchos lactantes fallecen en la fase precoz de la lactancia. Los varones genéticos no son capaces de sintetizar andrógenos y por tanto tienen **fenotipo femenino,** pero con gónadas palpables en los labios mayores o en las regiones inguinales. Los individuos con sexo genético femenino parecen normales al nacer y pueden presentar feminización en la pubertad con hemorragia menstrual. También progresan a un hipogonadismo hipergonadotropo cuando el colesterol acumulado destruye las células de la granulosa ovárica (es decir, las que sintetizan esteroides).

PRUEBAS DE LABORATORIO

En la hiperplasia suprarrenal lipoidea los niveles de hormonas suprarrenales y gonadales son bajos, con descenso o ausencia de la respuesta a la estimulación (ACTH o gonadotropina coriónica humana). Los niveles de renina plasmática están elevados.

Las pruebas de imagen de la glándula suprarrenal que muestran un aumento masivo de tamaño glandular en el recién nacido ayudan a establecer el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal lipoidea.

TRATAMIENTO

Los pacientes requieren sustitución con glucocorticoides y mineralcorticoides. A los varones genéticos se les suele asignar un sexo femenino; por ello, tanto los varones como las niñas genéticas requieren tratamiento sustitutivo con estrógenos en la edad prevista para la pubertad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

576.6 Déficit de P450 oxidorreductasa (síndrome de Antley-Bixler)

Perrin C. White

ETIOLOGÍA, PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La P450 oxidorreductasa (POR, gen localizado en el cromosoma 7q11.3) es necesaria para la actividad de todas las enzimas microsomales P450 (v. cap. 574), incluidas las enzimas suprarrenales CYP17 y CYP21. Por tanto, un déficit completo de POR anula toda la actividad P450 microsomal. Esto es letal en los embriones de ratones y es probable que también lo sea en el ser humano. Los pacientes con mutaciones que disminuyen, pero no anulan la actividad POR tienen déficits parciales de las actividades 17-hidroxilasa y 21-hidroxilasa en las suprarrenales. En aproximadamente el 40% de los alelos existe una mutación única recurrente, A287P (alanina-287 a prolina).

El déficit de 17-hidroxilasa provoca una masculinización incompleta en los varones; el déficit de 21-hidroxilasa puede causar virilización en las mujeres. Además, existe una disminución de la actividad aromatasa (CYP19) en la placenta, lo que da lugar a una acción sin oposición de los andrógenos producidos por la suprarrenal del feto. Esto acrecienta la virilización de los fetos femeninos y también puede **virilizar a la madre** del feto afectado. Aunque es desconcertante que las mujeres afectadas puedan virilizarse a pesar de un déficit parcial de CYP17 (que es necesaria para la biosíntesis de andrógenos), se utiliza una vía biosintética alternativa («puerta trasera») en la que la 17-hidroxiprogesterona se convierte en 5α-pregnano-3α,17α-diol-20-ona, un metabolito que es un sustrato mucho mejor para la actividad 17,20-liasa de la CYP17 que el sustrato habitual, la 17-hidroxipregnenolona (v. cap. 574). A continuación, el metabolito se convierte, tras varios pasos enzimáticos, en dihidrotestosterona, un andrógeno potente.

Dado que se ven afectadas otras muchas enzimas P450, los pacientes suelen (aunque no siempre) tener otras anomalías congénitas que se denominan de forma colectiva **síndrome de Antley-Bixler.** Entre ellas pueden encontrarse craneosinostosis, braquicefalia, prominencia frontal, hipoplasia grave de la línea media facial con proptosis y estenosis o atresia de coanas, sinostosis húmero-radial, arqueamiento medial del cúbito, dedos largos y finos con camptodactilia, alas ilíacas estrechas, arqueamiento anterior del fémur y malformaciones cardíacas y renales. Los estudios en ratones mutantes sugieren que los defectos metabólicos precisos responsables de estas anomalías incluyen un metabolismo defectuoso del ácido retinoico, que conduce a un nivel elevado de este compuesto teratogénico, y una biosíntesis deficiente de colesterol.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia no se conoce con certeza. Debe ser infrecuente en comparación con el déficit de 21-hidroxilasa, pero podría producirse con una frecuencia similar a otras formas de HSC.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los esteroides plasmáticos que no están 17- o 21-hidroxilados se encuentran muy elevados, como la pregnenolona y la progesterona. Los 17-hidroxi, 21-desoxiesteroides también están elevados, como la 17-hidroxipregnenolona, la 17-hidroxiprogesterona y el 21-desoxicortisol. Los metabolitos esteroideos urinarios pueden determinarse mediante espectrometría de masas cuantitativa. Los metabolitos que se excretan en mayor cantidad son el pregnandiol, el pregnantriol, la pregnantriolona y los metabolitos de la corticosterona. Los metabolitos urinarios del cortisol están disminuidos. El análisis genético muestra mutaciones en el gen *POR*.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Este trastorno debe distinguirse de otras formas de HSC, en especial del déficit de 21-hidroxilasa en mujeres, que es mucho más habitual y que tiene unos resultados analíticos similares. Se debe sospechar un déficit de POR si la madre presenta virilización o si existen anomalías asociadas del síndrome de Antley-Bixler. Por el contrario, la virilización tanto de la madre como de su hija puede deberse a un luteoma del

booksmedicos.org

Bibliografía

Auchus RJ: The genetics, pathophysiology, and management of human deficiencies of P450c17, *Endocrinol Metab Clin North Am* 30:101-119, 2001.

Auchus RJ: The backdoor pathway to dihydrotestosterone, *Trends Endocrinol Metab* 15:432-438, 2004.

Idkowiak J, Randell T, Dhir V, et al: A missense mutation in the human cytochrome b5 gene causes 46,XY disorder of sex development due to true isolated 17,20 lyase deficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 97:E465-E475, 2012.

Krone N, Arlt W: Genetics of congenital adrenal hyperplasia, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:181-192, 2009.

Miller WL: The syndrome of 17,20 lyase deficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 97:59-67, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Miller WL: StAR search—what we know about how the steroidogenic acute regulatory protein mediates mitochondrial cholesterol import, *Mol Endocrinol* 21:589-601, 2007.

Stocco DM: Clinical disorders associated with abnormal cholesterol transport: mutations in the steroidogenic acute regulatory protein, *Mol Cell Endocrinol* 191:19-25, 2002.

Tee MK, Abramsohn M, Loewenthal N, et al: Varied clinical presentations of seven patients with mutations in CYP11A1 encoding the cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450scc, *J Clin Endocrinol Metab* 98:713-720, 2013.

booksmedicos.org

embarazo, pero en este caso no deberían observarse anomalías posnatales de la biosíntesis de corticoides. El síndrome de Antley-Bixler también puede aparecer sin anomalías de la biosíntesis de hormonas esteroideas, debido a mutaciones en el receptor del factor de crecimiento fibroblástico, FGFR2.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

576.7 Déficit de aldosterona sintasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

Éste es un trastorno infrecuente autosómico recesivo en el que está afectada la conversión de corticosterona en aldosterona; se ha estudiado con más detalle en un grupo de judíos iraníes. La mayoría de los casos se produce por mutaciones en el gen *CYP11B2,* que codifica la aldosterona sintasa; sin embargo, se ha descartado la relación con *CYP11B2* en otras familias. Cuando no se debe a mutaciones de *CYP11B2,* el trastorno se denomina *hipoaldosteronismo hiperreninémico familiar tipo 2;* el gen o genes responsables no se han identificado aún.

La aldosterona sintasa participa en los tres últimos pasos de la síntesis de aldosterona a partir de desoxicorticosterona (11β-hidroxilación, 18-hidroxilación, 18-oxidación). Aunque se requiere la 11β-hidroxilación para convertir la desoxicorticosterona en corticosterona, esta reacción también puede ser catalizada por la enzima relacionada CYP11B1, localizada en la zona fascicular, que no resulta afectada en este trastorno. Por la misma razón, estos pacientes tienen una biosíntesis normal de cortisol.

La enfermedad se ha dividido en dos tipos denominados *déficit de corticosterona metiloxidasa tipos I y II.* Se diferencian sólo en los niveles del precursor inmediato de la aldosterona, la 18-hidroxicorticosterona; estos niveles son bajos en el déficit tipo I y elevados en el tipo II. Estas diferencias no se relacionan de una manera simple con mutaciones específicas y tienen una importancia clínica limitada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los lactantes con déficit de aldosterona sintasa pueden presentar alteraciones electrolíticas graves, como **hiponatremia, hiperpotasemia** y **acidosis metabólica.** Como la síntesis de cortisol no está afectada, los lactantes pocas veces se ponen tan enfermos como los lactantes no tratados que presentan formas de HSC con pérdida de sal, como el déficit de 21-hidroxilasa. Por ello, algunos lactantes no son diagnosticados. En la lactancia tardía o en la fase inicial de la infancia presentan fallo de medro y escaso crecimiento. Los adultos con frecuencia están asintomáticos, aunque pueden desarrollar alteraciones electrolíticas cuando sufren depleción de sodio por técnicas como la preparación intestinal previa a un enema de bario.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los lactantes tienen una elevada actividad de renina plasmática. Los niveles de aldosterona están bajos; pueden estar en el límite bajo de lo normal, pero siempre están inapropiadamente bajos para el grado de hiperpotasemia o de hiperreninemia. Los niveles de corticosterona suelen ser altos.

Algunos pacientes, no todos, tienen una elevación considerable de 18-hidroxicorticosterona, sin embargo, los niveles bajos de este esteroide no descartan el diagnóstico. En aquellas familias en las que los niveles de 18-hidroxicorticosterona están elevados en los individuos afectados, esta anomalía bioquímica persiste en los adultos, incluso cuando no presentan alteraciones electrolíticas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante distinguir el déficit de aldosterona sintasa de la insuficiencia suprarrenal primaria, en la que se ven afectados tanto el cortisol como la aldosterona (incluidas las formas con pérdida de sal de la HSC), porque este último trastorno suele asociarse a un riesgo mucho mayor de shock y de hiponatremia. Esto se manifiesta después de haber realizado los estudios analíticos adecuados. La hipoplasia suprarrenal congénita puede manifestarse inicialmente con déficit de aldosterona; todos los lactantes varones con un déficit aparentemente aislado de aldosterona deberían ser controlados cuidadosamente por si desarrollan posteriormente un déficit de cortisol. El **seudohipoaldosteronismo** (v. cap. 575.4) puede mostrar unas anomalías electrolíticas similares e hiperreninemia, pero los valores de aldosterona están elevados y este trastorno no suele responder al tratamiento con fludrocortisona.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en administrar suficiente fludrocortisona (0,05-0,3 mg diarios) o cloruro sódico o ambos para devolver los niveles de renina plasmática a la normalidad. Con la edad, los signos de pérdida de sal generalmente mejoran y el tratamiento farmacológico puede ser suspendido.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

576.8 Hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

El hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides (aldosteronismo tratable con glucocorticoides, hiperaldosteronismo familiar tipo I) es una forma autosómica dominante de **hipertensión con renina baja** en la que el hiperaldosteronismo se suprime rápidamente con la administración de glucocorticoides. Este efecto inusual de los glucocorticoides sugiere que en este trastorno la secreción de aldosterona está regulada por ACTH en lugar de estarlo por el sistema renina-angiotensina. Además de la anomalía de la regulación de la secreción de aldosterona, existe una importante hiperproducción de 18-hidroxicortisol y 18-oxocortisol. La síntesis de estos esteroides requiere tanto la actividad 17-hidroxilasa (CYP17), que se expresa sólo en la zona fascicular, como la actividad aldosterona sintasa (CYP11B2), que normalmente se expresa sólo en la zona glomerulosa. De forma conjunta, estas características implican que la aldosterona sintasa se expresa de una forma similar a la enzima íntimamente relacionada esteroide 11-hidroxilasa *(CYP11B1).* El trastorno está causado por fenómenos de recombinación meiótica desigual entre los genes *CYP11B1* y *CYP11B2,* que están íntimamente ligados en el cromosoma 8q24. Se produce un gen «híbrido» adicional, con las secuencias reguladoras de *CYP11B1* yuxtapuestas a las secuencias codificadoras de *CYP11B2.* Esto produce la expresión inapropiada de una enzima similar a *CYP11B2* con actividad aldosterona sintasa en la zona fascicular suprarrenal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunos niños afectados no tienen síntomas y el diagnóstico se establece tras descubrir de forma casual una hipertensión moderada, típicamente cerca de 30 mmHg más alta que la de los miembros familiares de la misma edad no afectados. Otros tienen una hipertensión más sintomática, con cefalea, mareo y alteraciones visuales. Unos antecedentes familiares importantes de hipertensión de inicio precoz o de ictus precoces pueden orientar al clínico sobre el diagnóstico. Algunos pacientes tienen hipopotasemia crónica, pero éste no es un hallazgo constante y generalmente es leve.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los pacientes tienen niveles elevados de aldosterona plasmática y urinaria, y una actividad de renina plasmática suprimida. La hipopotasemia no está presente de forma constante. Los niveles urinarios y plasmáticos de 18-oxocortisol y 18-hidroxicortisol están muy elevados. El gen híbrido *CYP11B1/CYP11B2* puede ser detectado fácilmente mediante métodos de genética molecular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Este trastorno debe distinguirse del aldosteronismo primario debido a una hiperplasia bilateral o a un adenoma secretor de aldosterona (v. cap. 578). La mayoría de los casos de aldosteronismo primario es esporádica, aunque se han descrito varias familias afectadas. Los pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Krone N, Reisch N, Idkowiak J, et al: Genotype-phenotype analysis in congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 97:E257-E267, 2012.

Miller WL, Agrawal V, Sandee D, et al: Consequences of POR mutations and polymorphisms, *Mol Cell Endocrinol* 336:174-179, 2011.

Schmidt K, Hughes C, Chudek JA, et al: Cholesterol metabolism: the main pathway acting downstream of cytochrome P450 oxidoreductase in skeletal development of the limb, *Mol Cell Biol* 29:2716-2729, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Leshinsky-Silver E, Landau Z, Unlubay S, et al: Congenital hyperreninemic hypoaldosteronism in Israel: sequence analysis of CYP11B2 gene, *Horm Res* 66:73-78, 2006.

Nguyen HH, Hannemann F, Hartmann MF, et al: Five novel mutations in CYP11B2 gene detected in patients with aldosterone synthase deficiency type I: Functional characterization and structural analyses, *Mol Genet Metab* 100:357-364, 2010.

White PC: Aldosterone synthase deficiency and related disorders, *Mol Cell Endocrinol* 217:81-87, 2004.

booksmedicos.org

con aldosteronismo primario también pueden presentar niveles elevados de 18-hidroxicortisol y de 18-oxocortisol, y estos análisis bioquímicos deberían emplearse con cautela para distinguir entre el aldosteronismo primario y el suprimible con glucocorticoides. Puede ser útil un tratamiento de prueba con dexametasona si la secreción de aldosterona está suprimida, y las pruebas genéticas deberían identificar el gen híbrido del hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides, si está presente.

TRATAMIENTO

El hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides se trata mediante la administración diaria de glucocorticoides, por lo general dexametasona 25 μg/kg/día en dosis divididas. Si es necesario, los efectos de la aldosterona pueden ser bloqueados con un diurético ahorrador de potasio, como la espironolactona, la eplerenona o la amilorida. La hipertensión se resuelve si no es grave o de larga evolución. Si la hipertensión es de larga evolución, puede requerirse un tratamiento antihipertensivo adicional, como un antagonista de los canales de calcio.

CONSEJO GENÉTICO

Debido al modo de herencia autosómico dominante, los miembros de la familia con riesgo deberían ser evaluados para descartar esta causa de hipertensión fácilmente tratable.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **577**

Síndrome de Cushing

Perrin C. White

El síndrome de Cushing es el resultado de niveles plasmáticos anormalmente elevados de cortisol u otros glucocorticoides. Puede ser iatrogénico o el resultado de una secreción endógena de cortisol debida a un tumor suprarrenal o a la hipersecreción de corticotropina (hormona adrenocorticotropa [ACTH]) por la hipófisis (enfermedad de Cushing) o un tumor (tabla 577-1).

Tabla 577-1 Clasificación etiológica de la hiperfunción corticosuprarrenal

EXCESO DE ANDRÓGENOS
Hiperplasia suprarrenal congénita
Déficit de 21-hidroxilasa (P450c21)
Déficit de 11β-hidroxilasa (P450c11)
Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
Tumor
EXCESO DE CORTISOL (SÍNDROME DE CUSHING)
Hiperplasia suprarrenal bilateral
Adenoma
Hipersecreción de corticotropina (enfermedad de Cushing)
Secreción ectópica de corticotropina
Corticotropina exógena
Displasia corticosuprarrenal nodular
Enfermedad corticosuprarrenal nodular pigmentada (complejo de Carney)
Tumor
Síndrome de McCune-Albright
EXCESO DE MINERALCORTICOIDES
Hiperaldosteronismo primario
Adenoma secretor de aldosterona
Hiperplasia corticosuprarrenal micronodular bilateral
Aldosteronismo suprimible con glucocorticoides
Tumor
Exceso de desoxicorticosterona
Hiperplasia suprarrenal congénita
11β-hidroxilasa (P450c11)
17α-hidroxilasa (P450c17)
Tumor
Exceso aparente de mineralcorticoides (déficit de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2)
EXCESO DE ESTRÓGENOS
Tumor

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de síndrome de Cushing es la administración exógena prolongada de hormonas glucocorticoideas, sobre todo a las dosis altas empleadas para tratar los trastornos linfoproliferativos. Esto pocas veces representa un reto diagnóstico, pero el tratamiento de la hiperglucemia, la hipertensión, la ganancia de peso, el retraso de crecimiento longitudinal y la osteoporosis suelen complicar el tratamiento con corticoides.

La causa más frecuente de **síndrome de Cushing endógeno** en los lactantes es un tumor corticosuprarrenal funcionante (v. cap. 579). Los pacientes con estos tumores suelen mostrar un hipercortisolismo mezclado con signos de hipersecreción de otros esteroides, como los andrógenos, los estrógenos y la aldosterona.

Aunque es extremadamente infrecuente en lactantes, la etiología más habitual del síndrome de Cushing endógeno en niños mayores de 7 años es la **enfermedad de Cushing,** en la que una secreción excesiva de ACTH por un adenoma hipofisario produce hiperplasia suprarrenal bilateral. Con frecuencia estos adenomas son demasiado pequeños para ser detectados por técnicas de imagen y se denominan microadenomas. Están formados sobre todo por células cromófobas y con frecuencia presentan una inmunotinción positiva para ACTH y su precursor, la proopiomelanocortina. Mientras que la gran mayoría de dichos tumores son esporádicos, un pequeño número aparecen en familias con síndrome de adenoma hipofisario aislado familiar. Este síndrome, causado por mutaciones en el gen de la proteína que interactúa con el receptor de aril hidrocarburo *(AIP),* es responsable aproximadamente del 2% de los adenomas hipofisarios, aunque con mayor frecuencia los tumores con mutaciones en *AIP* secretan hormona del crecimiento o prolactina, y sólo raramente secretan ACTH. De forma similar, los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), que por definición tienen mutaciones en el gen *MEN1* (menina), pueden desarrollar tumores hipofisarios, pero éstos son típicamente prolactinomas.

El síndrome de Cushing dependiente de ACTH también puede ser debido a una producción ectópica de ACTH, aunque esto es infrecuente en niños. La secreción ectópica de ACTH en niños se asocia a carcinoma de células de los islotes pancreáticos, neuroblastoma o ganglioneuroblastoma, hemangiopericitoma, tumor de Wilms y carcinoide tímico. La hipertensión es más frecuente en el síndrome de ACTH ectópica que en las otras formas de síndrome de Cushing porque los niveles muy elevados de cortisol pueden saturar la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa renal (v. cap. 575) y producir un mayor efecto mineralcorticoide (retención de sal).

Varios síndromes se han asociado con el desarrollo de múltiples nódulos autónomos hiperfuncionantes en el tejido suprarrenal, más que a adenomas o carcinomas solitarios (que se exponen en el capítulo 579). La **enfermedad corticosuprarrenal primaria nodular pigmentada (ECPNP)** es una forma distinta de síndrome de Cushing independiente de ACTH. Puede ocurrir como un fenómeno aislado o, lo que es más frecuente, como un trastorno familiar con otras manifestaciones. Las glándulas suprarrenales son pequeñas y tienen nódulos característicos múltiples, pequeños (<4 mm de diámetro), pigmentados (negros), que contienen células grandes con citoplasma y lipofuscina; entre los nódulos hay atrofia cortical. Este trastorno suprarrenal se produce como un componente del **complejo de Carney,** un trastorno autosómico dominante que también comprende lentigos y nevus azules centrofaciales, mixomas cardíacos y cutáneos, tumores hipofisarios, tiroideos y testiculares y schwannomas melanocíticos pigmentados. El complejo de Carney se hereda de forma autosómica dominante, aunque se pueden producir casos esporádicos. Los loci genéticos del complejo de Carney se han situado en el gen de la subunidad reguladora tipo 1α de la proteína cinasa A (PRKAR1A) en el cromosoma 17q22-24 y con menos frecuencia en

booksmedicos.org

Bibliografía

Halperin F, Dluhy RG: Glucocorticoid-remediable aldosteronism, *Endocrinol Metab Clin North Am* 40:333-341, viii, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el cromosoma 2p16. Los pacientes con el complejo de Carney y mutaciones de PRKAR1A normalmente desarrollan la ECPNP en la vida adulta, y aquellos con el trastorno situado en el cromosoma 2 (y la mayoría de los casos esporádicos) desarrollan la ECPNP con menor frecuencia y más tarde. Por el contrario, los niños que presentan una ECPNP como hallazgo único raramente tienen mutaciones de PRKAR1A o desarrollan otras manifestaciones del complejo de Carney. Algunos pacientes con ECPNP aislada tienen mutaciones en los genes *PDE8B* o *PDE11A,* que codifican diferentes isoenzimas fosfodiesterasas.

El síndrome de Cushing independiente de ACTH con hiperplasia nodular y formación de adenomas es poco frecuente en los pacientes con **síndrome de McCune-Albright,** con inicio de los síntomas en la lactancia o en la infancia. El síndrome de McCune-Albright está causado por una mutación somática del gen *GNAS,* que codifica una proteína G, la Gsα, a través de la cual se señaliza el receptor de ACTH (MCR2). Esto produce una inhibición de la actividad guanosina trifosfatasa y una activación constitutiva de la adenilato ciclasa, que incrementa los niveles de adenosina monofosfato cíclico. Cuando la mutación se presenta en el tejido suprarrenal, se estimula la división celular y el cortisol independientemente de la ACTH. Otros tejidos en los que se pueden producir mutaciones activadoras son el hueso (produciendo displasia fibrosa), las gónadas, la glándula tiroides y la hipófisis. Las manifestaciones clínicas dependen de los tejidos afectados.

Por tanto, todos los genes implicados hasta ahora en la hiperplasia suprarrenal nodular producen una hiperactividad de las vías de señalización de la ACTH, ya sea por la activación constitutiva de Gsα (síndrome de McCune-Albright), por la reducción de la destrucción de adenosina monofosfato cíclico y por tanto el aumento de sus niveles intracelulares (mutaciones de *PDE8B* o *PDE11A*), o por la interrupción de la regulación de la proteína cinasa A (mutaciones de PRKAR1A), enzima dependiente de adenosina monofosfato cíclico.

Además, las lesiones corticosuprarrenales, como la hiperplasia difusa, la hiperplasia nodular, el adenoma o, con menos frecuencia, el carcinoma, pueden producirse como parte de un síndrome de MEN1 (v. cap. 573), un trastorno autosómico dominante en el que existe una inactivación homocigota del gen supresor tumoral menina ***(MEN1)*** en el cromosoma 11q13.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos del síndrome de Cushing se han reconocido en lactantes menores de 1 año. El trastorno parece ser más grave y los síntomas clínicos más notables en los lactantes que en los niños mayores. La cara es redondeada, con mejillas prominentes y un aspecto pletórico (cara de luna llena). La obesidad generalizada es frecuente en los niños más pequeños. En los niños con tumores suprarrenales con frecuencia se producen signos de masculinización anormal; puede haber hirsutismo en la cara y el tronco, vello púbico, acné, voz grave y aumento del tamaño del clítoris en las niñas. El crecimiento está afectado, con disminución de la talla por debajo del percentil 3, excepto cuando una virilización significativa produce un crecimiento normal o incluso acelerado. La hipertensión es frecuente y puede producir en ocasiones insuficiencia cardíaca. Un aumento de la susceptibilidad a las infecciones puede conducir a una sepsis.

En los niños mayores, además de la obesidad, la talla baja es con frecuencia una de las primeras características. El establecimiento gradual de obesidad y una desaceleración o detención del crecimiento pueden ser las únicas manifestaciones precoces. Los niños mayores tienen con frecuencia una obesidad más grave en la cara y el tronco en comparación con las extremidades. Son frecuentes las estrías de coloración púrpura en las caderas, el abdomen y los muslos. El desarrollo puberal puede retrasarse o puede haber amenorrea en las niñas tras la menarquia. La debilidad, la cefalea y la labilidad emocional pueden ser llamativas. La hipertensión y la hiperglucemia son habituales; esta última puede progresar a una diabetes franca. La osteoporosis es frecuente y puede causar fracturas patológicas.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los niveles de cortisol plasmático son normalmente máximos a las 8 de la mañana y disminuyen a menos del 50% a medianoche excepto en los lactantes y los niños pequeños, en los que el ritmo diurno no siempre está establecido. En los pacientes con síndrome de Cushing este ritmo circadiano se pierde; los niveles de cortisol a medianoche >4,4 μg/dl sugieren con fuerza el diagnóstico. Es difícil obtener muestras sanguíneas diurnas como parte de la evaluación ambulatoria, pero el cortisol puede determinarse en muestras de saliva, que pueden obtenerse en el domicilio en los momentos adecuados del día. Unos niveles nocturnos elevados de cortisol en saliva hacen sospechar un síndrome de Cushing.

La excreción urinaria de cortisol libre está aumentada. Esto se mide mejor en una muestra de orina de 24 horas y se expresa como la relación de microgramos de cortisol excretado por gramo de creatinina. Esta proporción es independiente del tamaño corporal y de la recogida completa de la orina.

Una prueba de supresión con dexametasona en dosis única suele ser útil; una dosis de 25-30 μg/kg (máximo 2 mg) administrada a las 11 de la noche produce unos niveles plasmáticos de cortisol menores de 5 μg/dl a las 8 de la mañana siguiente en los individuos sanos, pero no en los pacientes con síndrome de Cushing. Es prudente medir los niveles de dexametasona en la misma muestra para asegurar la correcta administración de la dosis.

La prueba de tolerancia a la glucosa suele estar alterada, pero no tiene utilidad diagnóstica. Los niveles de electrólitos plasmáticos suelen ser normales, pero el potasio puede estar disminuido, sobre todo en los tumores con secreción ectópica de ACTH.

Tras establecer el diagnóstico de síndrome de Cushing, es necesario determinar si está causado por un adenoma hipofisario, un tumor secretor de ACTH ectópica o un tumor suprarrenal secretor de cortisol. Las concentraciones de ACTH están generalmente suprimidas en los pacientes con tumores secretores de cortisol y son muy altas en los pacientes con tumores secretores de ACTH ectópica, pero pueden ser normales en los pacientes con adenomas hipofisarios secretores de ACTH. Tras la administración de un bolo intravenoso de hormona liberadora de corticotropina, los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH tienen una respuesta exagerada de ACTH y de cortisol, mientras que aquellos que tienen tumores suprarrenales no muestran aumento de ACTH ni de cortisol. La prueba de supresión con dexametasona en dos fases consiste en la administración de dexametasona, 30 y 120 μg/kg/24 horas divididos en cuatro dosis, en días consecutivos. En los niños con síndrome de Cushing hipofisario, la dosis más alta suprime los niveles plasmáticos de cortisol, pero no así la más baja. Es típico que los pacientes con síndrome de Cushing independiente de ACTH no muestren supresión de los niveles de cortisol con dexametasona.

La TC detecta casi todos los tumores suprarrenales mayores de 1,5 cm de diámetro. La RM puede detectar los adenomas hipofisarios secretores de ACTH, pero muchos son demasiado pequeños para ser vistos; la administración de contraste de gadolinio aumenta la sensibilidad de detección. Cuando no se visualiza un adenoma hipofisario, puede ser necesario, para localizar el tumor, obtener muestras de sangre bilaterales de los senos petrosos inferiores para determinar las concentraciones de ACTH antes y después de administrar hormona liberadora de corticotropina; esto no está disponible en muchos centros de manera rutinaria y además puede tener una baja especificidad en niños.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El síndrome de Cushing se sospecha con frecuencia en los niños con obesidad, sobre todo en caso de estrías e hipertensión. Los niños con obesidad simple suelen ser altos, mientras que aquellos con síndrome de Cushing son bajos o tienen una velocidad de crecimiento decelerada. Aunque la excreción urinaria de cortisol suele estar elevada en la obesidad simple, los niveles nocturnos en saliva son generalmente normales y la secreción de cortisol se suprime con la administración oral de dosis bajas de dexametasona.

En los pacientes con resistencia generalizada a los glucocorticoides (v. cap. 575.4) existen niveles elevados de cortisol y de ACTH sin signos clínicos de síndrome de Cushing. Los pacientes afectados pueden estar asintomáticos o presentar hipertensión, hipopotasemia y seudopubertad precoz; estas manifestaciones están causadas por un aumento de la secreción de mineralcorticoides y de andrógenos suprarrenales en respuesta a los niveles elevados de ACTH. Se han identificado mutaciones en el receptor de glucocorticoides.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

La microcirugía hipofisaria transesfenoidal es el tratamiento de elección de la enfermedad de Cushing hipofisaria en los niños. La tasa global de éxito con un seguimiento de menos de 10 años es del 60-80%. Las concentraciones bajas de cortisol plasmático o urinario después de la cirugía predicen una remisión a largo plazo en la mayoría de los casos. Las recaídas se tratan con una reintervención o con radioterapia hipofisaria.

La ciproheptadina, un antagonista de la serotonina de acción central que bloquea la liberación de ACTH, se ha empleado para tratar la enfermedad de Cushing en los adultos; las remisiones no suelen mantenerse tras la interrupción del tratamiento. Este fármaco se utiliza pocas veces en niños. Los inhibidores de la esteroidogénesis suprarrenal (metirapona, ketoconazol, aminoglutetimida, etomidato) se han empleado en el preoperatorio para normalizar los niveles circulantes de cortisol y reducir la morbilidad y la mortalidad perioperatorias. La mifepristona, un antagonista del receptor de glucocorticoides, se ha utilizado en un limitado número de casos.

El pasireotide, un análogo de la somatostatina, puede inhibir la secreción de ACTH y está aprobado para su uso en adultos con enfermedad persistente tras la cirugía o en aquellos en los que la cirugía está contraindicada.

Si un adenoma hipofisario no responde al tratamiento o si la ACTH se secreta por un tumor metastásico ectópico, puede ser necesario extirpar las glándulas suprarrenales. Con frecuencia esto se puede lograr mediante laparoscopia. La suprarrenalectomía puede producir un aumento de la secreción de ACTH por un adenoma hipofisario no extirpado, que se evidencia principalmente por una hiperpigmentación marcada; esta situación se denomina **síndrome de Nelson.**

Los pacientes que se someten a una suprarrenalectomía requieren tratamiento de sustitución pre y posquirúrgico con un corticosteroide. Los tumores que producen corticoides generalmente producen atrofia del tejido suprarrenal normal y se requiere una sustitución con cortisol (10 mg/m^2/24 horas divididos en tres dosis después del postoperatorio inmediato) hasta que se recupere el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Las complicaciones posquirúrgicas comprenden la sepsis, la pancreatitis, la trombosis, la mala cicatrización de la herida y el shock brusco, sobre todo en los lactantes con síndrome de Cushing. Se produce un crecimiento de recuperación, una progresión puberal y un aumento de la densidad ósea sustanciales, pero la densidad ósea permanece alterada y la talla adulta con frecuencia está afectada. El manejo de los tumores corticosuprarrenales se expone en el capítulo 579.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **578**

Aldosteronismo primario

Perrin C. White

El aldosteronismo primario comprende los trastornos causados por la secreción excesiva de aldosterona independientemente del sistema renina-angiotensina. Estos trastornos se caracterizan por **hipertensión, hipopotasemia** y supresión del sistema renina-angiotensina.

ETIOLOGÍA

Los adenomas secretores de aldosterona son unilaterales y se han descrito en niños de tan sólo 3 años y medio de edad; afectan sobre todo a las niñas. Los tumores suprarrenales se analizan con más detalle en el capítulo 579. La hiperplasia corticosuprarrenal micronodular bilateral tiende a producirse en los niños mayores y es más frecuente en los varones. El aldosteronismo primario puede producirse también debido a una hiperplasia suprarrenal unilateral. El hiperaldosteronismo suprimible por glucocorticoides se analiza en el capítulo 576.8.

EPIDEMIOLOGÍA

Se piensa que estos trastornos son infrecuentes en la infancia, pero pueden suponer el 5-10% de los casos de hipertensión en adultos. Aunque suelen ser esporádicos, se han descrito familias con varios miembros afectados. En alguna de estas familias se ha identificado un ligamiento genético en el cromosoma 7p22, pero el gen implicado todavía no se ha identificado. En varias familias se han identificado mutaciones en el gen *KCNJ5* en el cromosoma 11q24; estas mutaciones (G151R y G151E) alteraban la selectividad del canal, lo cual produce un aumento de la conductancia de Na^+ y despolarización de la membrana, que a su vez aumenta la producción de aldosterona y la proliferación de células de la glomerulosa suprarrenal. Además, dichas mutaciones han sido identificadas en un subgrupo de adenomas esporádicos productores de aldosterona.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunos niños afectados no presentan síntomas y el diagnóstico se establece tras el descubrimiento incidental de una hipertensión moderada. Otros tienen hipertensión grave (hasta 240/150 mmHg) con cefalea, mareo y alteraciones visuales. La hipopotasemia crónica, si existe, puede producir poliuria, nicturia, enuresis y polidipsia. En los niños con hipopotasemia grave se producen debilidad y molestias musculares, tetania, parálisis intermitente, astenia y retraso del crecimiento.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La hipopotasemia es frecuente. El pH plasmático y las concentraciones de dióxido de carbono y de sodio pueden estar elevadas y las concentraciones plasmáticas de cloruro y magnesio disminuidas. Los niveles plasmáticos de calcio son normales, incluso en los niños con tetania. La orina es neutra o alcalina y la excreción urinaria de potasio está elevada. Los niveles plasmáticos de aldosterona pueden ser normales o estar elevados. Las concentraciones de aldosterona en orina de 24 horas están siempre aumentadas. Los niveles plasmáticos de renina están bajos de forma persistente.

Existe controversia sobre cuál es la prueba diagnóstica de elección para el aldosteronismo primario. Tanto los niveles de renina como los de aldosterona pueden variar con el momento del día, la postura y la ingesta de sodio, lo que dificulta establecer unos rangos de referencia homogéneos. Es deseable establecer un protocolo uniforme de toma de muestras, por ejemplo, a media mañana, después de que el paciente haya estado sentado 15 minutos. Si es posible, deben evitarse los fármacos antihipertensivos o cualquier medicación que pueda afectar a la secreción de aldosterona o renina durante varias semanas antes de la prueba, incluidos los diuréticos, los β-bloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueantes del receptor de angiotensina, la clonidina y los antiinflamatorios no esteroideos. Los pacientes que tomen estos fármacos pueden necesitar que se les cambie a un bloqueante α-adrenérgico o a un antagonista de los canales del calcio, que tienen unos efectos menores sobre las determinaciones bioquímicas. La relación entre la concentración plasmática de aldosterona y la actividad de la renina está siempre elevada, lo que supone un cribado coste-efectivo para detectar el aldosteronismo primario. La aldosterona no disminuye con la administración de suero salino o fludrocortisona, y la renina no responde a la restricción hidrosalina. Los niveles plasmáticos y urinarios de 18-oxocortisol y de 18-hidroxicortisol pueden estar elevados, pero no tanto como en el hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El aldosteronismo primario debe distinguirse del hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides (cap. 576.8), cuyo tratamiento específico son los corticoides. Un patrón de herencia autosómica dominante debe hacer sospechar este último trastorno. El hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides se diagnostica con una prueba de supresión con dexametasona o con pruebas genéticas específicas. De forma más general, el aldosteronismo primario debe distinguirse de otras formas de hipertensión mediante las pruebas antes descritas.

TRATAMIENTO

El tratamiento del adenoma productor de aldosterona es la resección quirúrgica. Se suele realizar una suprarrenalectomía por laparotomía; se ha descrito la enucleación satisfactoria de adenomas productores de

booksmedicos.org

Bibliografía

Batista DL, Riar J, Keil M, et al: Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome, *Pediatrics* 120:e575-e586, 2007.

Bertherat J, Horvath A, Groussin L, et al: Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5′-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes, *J Clin Endocrinol Metab* 94:2085-2091, 2009.

Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G, et al: Constitutive activation of PKA a catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome, *N Engl J Med* 370:1019-1028, 2014.

Elston MS, McDonald KL, Clifton-Bligh RJ, et al: Familial pituitary tumor syndromes, *Nat Rev Endocrinol* 5:453-461, 2009.

Gillis D, Rosler A, Hannon TS, et al: Prolonged remission of severe Cushing syndrome without adrenalectomy in an infant with McCune-Albright syndrome, *J Pediatr* 152:882-884, 2008.

Keil MF: Quality of life and other outcomes in children treated for Cushing syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 98:2667-2678, 2013.

The Medical Letter: Pasireotide: (Signifor) for Cushing's disease, *Med Lett Drugs Ther* 55:39-40, 2013.

More J, Young J, Reznik Y, et al: Ectopic ACTH syndrome in children and adolescents, *J Clin Endocrinol Metab* 96:1213-1222, 2011.

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al: The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 93:1526-1540, 2008.

Raff H: Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 94:3647-3655, 2009.

Stratakis CA, Tichomirowa MA, Boikos S, et al: The role of germline AIP, MEN1, PRKAR1A, CDKN1B and CDKN2C mutations in causing pituitary adenomas in a large cohort of children, adolescents, and patients with genetic syndromes, *Clin Genet* 78:457-463, 2010.

Stratakis CA: Cushing syndrome in pediatrics, *Endocrinol Metab Clin North Am* 41:793-803, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

aldosterona, así como la suprarrenalectomía laparoscópica. *El hiperaldosteronismo debido a hiperplasia suprarrenal bilateral se trata con los antagonistas de los mineralcorticoides espironolactona (1-3 mg/kg/día hasta un máximo de 100 mg/día) o eplerenona (25-100 mg/día dividido en dos dosis),* lo que suele normalizar la presión arterial y los niveles plasmáticos de potasio. Existe una gran experiencia con la espironolactona, pero este fármaco tiene propiedades antiandrogénicas que pueden ser inaceptables en varones en edad puberal. La eplerenona es un antimineralcorticoide más específico que es seguro en niños, pero la experiencia específica en hiperaldosteronismo primario es aún escasa en los pacientes pediátricos. Como alternativa, puede utilizarse un bloqueante de los canales de sodio epiteliales, como la amilorida, con otros fármacos antihipertensivos si es necesario. En los pacientes cuya enfermedad no puede ser controlada con medicamentos puede considerarse la suprarrenalectomía unilateral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **579**

Tumores suprarrenales

Perrin C. White

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores corticosuprarrenales son infrecuentes en la infancia, con una incidencia de 0,3-0,5 casos por millón de niños al año. Se producen en todos los grupos de edad, pero son más habituales en los niños menores de 6 años y más frecuentes en niñas (1,6 veces). En el 2-10% de los casos los tumores son bilaterales. Casi la mitad de los tumores suprarrenales infantiles son carcinomas.

Los síntomas de hiperfunción endocrina están presentes en el 80-90% de los niños con tumores suprarrenales (v. tabla 577-1 en el cap. 577). Los tumores que secretan cortisol y aldosterona también se analizan en los capítulos 577 y 578, respectivamente. Los tumores pueden asociarse con hemihipertrofia, que generalmente se presenta en los primeros años de vida. También se asocian con otros defectos congénitos, en especial anomalías y hamartomas de las vías genitourinarias y del sistema nervioso central.

ETIOLOGÍA

La incidencia de tumores suprarrenales está aumentada en varios síndromes de cáncer familiar que se deben a alteraciones en los genes que codifican factores de transcripción implicados en la proliferación, diferenciación, senescencia y apoptosis celulares, así como en la inestabilidad genética. Ejemplos de ellos son la proteína tumoral 53 *(TP53)*, la menina (el gen de *MEN1* implicado en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1), el gen *APC* implicado en la poliposis adenomatosa de colon familiar y el gen *PRKAR1A* que codifica una subunidad reguladora de la proteína cinasa dependiente de adenosina monofosfato cíclico (v. también el cap. 577).

Se han encontrado mutaciones de la línea germinal en el gen *TP*53 (en el cromosoma 17p13.1) tanto en pacientes con carcinoma suprarrenal aislado como en aquéllos con agrupación familiar de neoplasias malignas infrecuentes; este último trastorno se denomina **síndrome de Li-Fraumeni.** En el sur de Brasil se ha descrito una incidencia de tumores corticosuprarrenales 15 veces más alta, asociada con una mutación R337H en *TP*53. La sobreexpresión del factor de crecimiento 2 similar a la insulina (codificado por *IGF2* en el cromosoma 11p15.5) se produce en el 80% de los tumores corticosuprarrenales esporádicos de la infancia, así como en los asociados con el **síndrome de Beckwith-Wiedemann,** en el que existe una pérdida de la impronta normal de genes en esta región cromosómica. Muchos tumores suprarrenales pediátricos sobreexpresan el receptor de IGF, IGF1R, con lo que se implica aún más a los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) en la patogenia. La sobreexpresión del factor esteroidogénico-1 (SF-1), un factor de transcripción requerido para el desarrollo suprarrenal (v. cap. 574) se asocia a una menor supervivencia global y una supervivencia sin recurrencias cuando se presenta en adultos con carcinomas suprarrenales, pero se encuentra en la mayoría de los tumores suprarrenales pediátricos, en los que no parece tener significado pronóstico. Por el contrario, el ARN mensajero que codifica la proteína sobreexpresada del nefroblastoma (NOV) (también denominada proteína 61 rica en cisteína o factor de crecimiento del tejido conjuntivo o gen sobreexpresado del nefroblastoma 3) está regulado a la baja de forma significativa en los tumores suprarrenales de la infancia. NOV es un factor proapoptótico selectivo para las células suprarrenales humanas, lo cual sugiere que la apoptosis normal puede desempeñar una función en la patogenia de los tumores suprarrenales de la infancia.

Los adenomas productores de aldosterona constituyen una categoría separada de otros tumores suprarrenales. Muy raramente son malignos. La mayoría tienen mutaciones que activan la vía de señalización Wnt/β-catenina, bien en la propia β-catenina o en el gen *APC*, que regula esta vía. Con frecuencia se encuentran mutaciones somáticas adicionales en el canal de potasio, KCNJ5, que probablemente causa en primer lugar una hipertrofia celular (v. cap. 576.8).

579.1 Tumores suprarrenales virilizantes y feminizantes

Perrin C. White

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La virilización es el motivo de consulta más frecuente en los niños con tumores corticosuprarrenales, hasta en el 50-80%. En los varones, produce un cuadro clínico similar al de la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante simple: aceleración de la velocidad de crecimiento y del desarrollo muscular, acné, aumento de tamaño del pene y desarrollo precoz del vello púbico y axilar. En las niñas, los tumores virilizantes de la glándula suprarrenal causan masculinización de una niña previamente sana con aumento de tamaño del clítoris, aceleración del crecimiento, acné, voz grave y desarrollo prematuro del vello púbico y axilar.

Por el contrario, los tumores suprarrenales pueden secretar en ocasiones (menos del 10%) niveles altos de estrógenos debidos a la sobreexpresión de CYP19 (aromatasa). La ginecomastia en el varón o la telarquia prematura suelen ser las manifestaciones iniciales. El crecimiento y el desarrollo pueden ser por lo demás normales, o puede producirse una virilización concomitante.

Además de la virilización, el 15-40% de los niños con tumores suprarrenales corticales tiene también síndrome de Cushing (v. cap. 577). Mientras que la virilización aislada se presenta de forma relativamente frecuente, es poco habitual que los niños con tumores suprarrenales tengan sólo un síndrome de Cushing.

En adultos, los tumores suprarrenales se detectan con frecuencia de forma incidental en una TC o RM abdominal realizada por otro motivo; con frecuencia se les llama **incidentalomas** (v. cap. 581.1). No existen datos publicados sobre la frecuencia de aparición de este tipo de tumores en la infancia. Probablemente son infrecuentes, encontrándose en aproximadamente el 7% de las autopsias de las personas mayores de 70 años, pero en <1% de las menores de 30 años.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los niveles plasmáticos de deshidroepiandrosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona y androstendiona suelen estar aumentados, con frecuencia de forma considerable. Los niveles de testosterona suelen estar elevados, generalmente por la conversión periférica de androstendiona, pero se han descrito lactantes con adenomas predominantemente secretores de testosterona. Los niveles de estrona y estradiol están elevados en los tumores de pacientes con signos de feminización. Los niveles de 17-cetosteroides urinarios (metabolitos de los esteroides sexuales) están también incrementados, pero no se determinan de forma rutinaria. Muchos tumores corticosuprarrenales tienen un déficit relativo de actividad 11β-hidroxilasa y secretan cantidades elevadas de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Choi M, Scholl UI, Yue P, et al: K+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension, *Science* 331:768-772, 2011.

Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al: Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 93:3266-3281, 2008.

Li JS, Flynn JT, Portman R, et al: The efficacy and safety of the novel aldosterone antagonist eplerenone in children with hypertension: a randomized, double-blind, dose-response study, *J Pediatr* 157:282-287, 2010.

Mattsson C, Young WF Jr: Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies, *Nat Clin Pract Nephrol* 2:198-208, 2006.

Mulatero P, Monticone S, Rainey WE, et al: Role of KCNJ5 in familial and sporadic primary aldosteronism, *Nat Rev Endocrinol* 9:104-112, 2013.

Stowasser M, Pimenta E, Gordon RD: Familial or genetic primary aldosteronism and Gordon syndrome, *Endocrinol Metab Clin North Am* 40:343-368, viii, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

desoxicorticosterona; estos pacientes son hipertensos y sus tumores son con frecuencia malignos.

Los tumores pueden detectarse generalmente mediante ecografía, TC o RM. La presencia preoperatoria de enfermedad metastásica debe determinarse mediante RM o TC torácica, abdominal y pélvica. Se ha propuesto la obtención de imágenes radioquímicas de estos tumores mediante la tomografía por emisión de positrones con C11-metomidato o la TC por emisión de fotón único con I123-yodometomidato, pero no se dispone de estas técnicas de forma rutinaria.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La diferenciación entre tumores benignos y malignos mediante criterios histológicos (arquitectura, atipia citológica, actividad mitótica, figuras atípicas de mitosis) normalmente no es posible; prácticamente todos los tumores corticosuprarrenales pediátricos se clasificarían como malignos usando los criterios empleados para la clasificación de los tumores del adulto. El tamaño es un factor pronóstico útil, clasificando los tumores que pesan menos de 200 g, entre 200 y 400 g y >400 g como de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente (un diámetro >10 cm también ha sido sugerido como una categoría de alto riesgo). La resección incompleta y la invasión local macroscópica o las metástasis se asocian con mal pronóstico. Sin embargo, la mayoría de los tumores en los niños menores de 4 años pertenece a las categorías de buen pronóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para los tumores funcionantes, el diagnóstico diferencial es el de los signos y síntomas principales de presentación. El diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing se expone en el capítulo 577. Para los signos de virilización, el diferencial incluye las formas virilizantes de hiperplasia suprarrenal (v. cap. 576) y la exposición facticia a andrógenos, como las preparaciones tópicas de testosterona. El diagnóstico diferencial de los adenomas suprarrenales benignos no funcionantes incluye el feocromocitoma, el carcinoma suprarrenal y las metástasis de un carcinoma primario fuera de la suprarrenal (muy raro en niños). Se debe realizar una historia clínica, un examen físico y una evaluación endocrinológica cuidadosos para buscar pruebas de secreción autónoma de cortisol, andrógenos, mineralcorticoides o catecolaminas. No es infrecuente encontrar un nivel bajo de secreción autónoma de cortisol que no produce síntomas clínicamente aparentes; esta situación se denomina en ocasiones síndrome de Cushing «subclínico».

TRATAMIENTO

Los tumores corticosuprarrenales funcionantes deben ser extirpados quirúrgicamente. No existen datos en los que basar una recomendación sobre los incidentalomas infantiles no funcionantes; en los adultos, estos tumores se observan estrechamente con imagen y estudios bioquímicos repetidos si son menores de 4 cm de diámetro, pero no hay certeza de que esto sea prudente en niños. La suprarrenalectomía puede realizarse con un abordaje transperitoneal o laparoscópico. Algunas de estas neoplasias son altamente malignas y metastatizan a muchos órganos, pero la resección de tumores menos malignos encapsulados puede ir acompañada de la curación con regresión de las características masculinizantes o cushingoides. Tras la intervención, los pacientes deben seguir un control bioquímico estrecho con determinaciones frecuentes de los niveles de andrógenos suprarrenales y estudios de imagen. La recidiva de los síntomas o de las anomalías bioquímicas debe llevar a la búsqueda detallada de enfermedad metastásica. Las metástasis afectan sobre todo al hígado, al pulmón y a los ganglios linfáticos regionales. La mayoría de las recidivas metastásicas aparece en el año siguiente a la resección del tumor. Si es posible, debe realizarse una resección quirúrgica de las lesiones metastásicas e instaurarse un tratamiento adyuvante. En general la radioterapia no ha tenido demasiado éxito. Los fármacos antineoplásicos, como el cisplatino y el etopósido, la ifosfamida y el carboplatino, y el 5-fluorouracilo y la leucovorina, han tenido un uso limitado en niños y su éxito no está establecido. El tratamiento con o,p′-DDD (mitotano), un fármaco simpaticolítico, puede aliviar los síntomas de hipercortisolismo o la virilización en la enfermedad recidivante. El tratamiento con dosis más elevadas de mitotano durante más de 6 meses se asocia a una mejor supervivencia. Otros fármacos que interfieren con la síntesis de esteroides suprarrenales, como el ketoconazol, la aminoglutetimida y la metirapona, pueden aliviar también los síntomas del exceso de esteroides, pero no mejoran la supervivencia.

Una neoplasia de una glándula suprarrenal puede producir atrofia en la otra porque la producción excesiva de cortisol por el tumor suprime la estimulación de la glándula normal por la hormona corticotropa. Por ello, tras la resección quirúrgica del tumor puede producirse una insuficiencia suprarrenal. Esta situación puede evitarse si se administran 10-25 mg de hidrocortisona cada 6 horas, comenzando el día de la intervención y disminuyendo la dosis en los siguientes 3-4 días postoperatorios. También deben proporcionarse cantidades adecuadas de agua, cloruro sódico y glucosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **580**

Feocromocitoma

Perrin C. White

Los feocromocitomas son tumores secretores de catecolaminas que surgen de las células cromafines. El lugar más frecuente de origen (alrededor del 90%) es la médula suprarrenal; sin embargo, los tumores pueden desarrollarse en cualquier lugar a lo largo de la cadena simpática abdominal y es probable que se localicen cerca de la aorta, a la altura de la arteria mesentérica inferior o en su bifurcación. También pueden aparecer en la región perisuprarrenal, la vejiga urinaria o las paredes ureterales, la cavidad torácica y la región cervical. El 10% se produce en niños, en los que se presentan con más frecuencia entre los 6 y los 14 años de edad. Los tumores tienen un diámetro entre 1 y 10 cm; se encuentran con más frecuencia en el lado derecho que en el izquierdo. En más del 20% de los niños afectados, los tumores suprarrenales son bilaterales; en el 30-40% de los niños, los tumores se encuentran tanto en las regiones suprarrenales como extrasuprarrenales o sólo en una región extrasuprarrenal.

ETIOLOGÍA

Los feocromocitomas pueden estar asociados con síndromes genéticos como la **enfermedad de von Hippel-Lindau,** formar parte de los síndromes de **neoplasia endocrina múltiple** (MEN) MEN2A y MEN2B, y con menos frecuencia asociarse a la **neurofibromatosis (tipo 1) o** a **esclerosis tuberosa**. Las características clásicas del síndrome de von Hippel-Lindau, que se produce en 1 de cada 36.000 individuos, incluyen los hemangioblastomas retinianos y del sistema nervioso central, los carcinomas renales de células claras y los feocromocitomas, pero las familias varían en su propensión a desarrollar el feocromocitoma; en algunas, el feocromocitoma es el único tumor que se desarrolla. Se han identificado mutaciones germinales en el gen supresor de tumores *VHL* en el cromosoma 3p25-26 en pacientes con este síndrome. Se encuentran mutaciones del protooncogén *RET* en el cromosoma 10q11.2 en familias con MEN2A y MEN2B. Los pacientes con MEN2 tienen riesgo de desarrollar un carcinoma medular de tiroides y tumores paratiroideos; aproximadamente el 50% desarrolla un feocromocitoma, siendo los pacientes que portan mutaciones en el codón 634 del gen *RET* los que presentan un mayor riesgo. En los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 se encuentran mutaciones en el gen *NF1* en el cromosoma 17q11.2.

En algunas familias los feocromocitomas pueden producirse junto con paragangliomas, particularmente en la región de cabeza y cuello. Estas familias portan característicamente mutaciones en los genes *SDHB, SDHD* y, con menos frecuencia, *SDHC,* que codifican subunidades de la enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa.

Los feocromocitomas también se han asociado con la esclerosis tuberosa, el síndrome de Sturge-Weber y la ataxia-telangiectasia. En algunos casos de feocromocitoma esporádico se han encontrado mutaciones somáticas de los genes descritos previamente, en particular de *VHL* (v. cap. 596).

booksmedicos.org

Bibliografía

Almeida MQ, Soares IC, Ribeiro TC, et al: Steroidogenic factor 1 overexpression and gene amplification are more frequent in adrenocortical tumors from children than from adults, *J Clin Endocrinol Metab* 95:1458-1462, 2010.

Choi M, Scholl UI, Yue P, et al: K+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension, *Science* 331:768-772, 2011.

Custodio G, Parise GA, Kiesel FN, et al: Impact of neonatal screening and surveillance for the TP53 R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors, *J Clin Oncol* 31:2619-2626, 2013.

Doghman M, Arhatte M, Thibout H, et al: Nephroblastoma overexpressed/cysteine-rich protein 61/connective tissue growth factor/nephroblastoma overexpressed gene-3 (NOV/CCN3), a selective adrenocortical cell proapoptotic factor, is down-regulated in childhood adrenocortical tumors, *J Clin Endocrinol Metab* 92:3253-3260, 2007.

Faria AM, Almeida MQ: Differences in the molecular mechanisms of adrenocortical tumorigenesis between children and adults, *Mol Cell Endocrinol* 351:52-57, 2012.

Heloury Y, Muthucumaru M, Panabokke G, et al: Minimally invasive adrenalectomy in children, *J Pediatr Surg* 47:415-421, 2012.

McAteer JP, Huaco JA, Gow KW: Predictors of survival in pediatric adrenocortical carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program study, *J Pediatr Surg* 48:1025-1031, 2013.

Mulatero P, Monticone S, Rainey WE, et al: Role of KCNJ5 in familial and sporadic primary aldosteronism, *Nat Rev Endocrinol* 9:104-112, 2013.

Raymond VM, Else T, Everett JN, et al: Prevalence of germline TP53 mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma, *J Clin Endocrinol Metab* 98:E119-E125, 2013.

Redlich A, Boxberger N, Strugala D, et al: Systemic treatment of adrenocortical carcinoma in children: data from the German GPOH-MET 97 trial, *Klin Padiatr* 224:366-371, 2012.

Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP: Familial predisposition to adrenocortical tumors: clinical and biological features and management strategies, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:477-490, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los feocromocitomas detectados por la vigilancia que se realiza en los pacientes portadores conocidos de mutaciones en genes supresores de tumores pueden ser asintomáticos. En otros casos, los pacientes se diagnostican por hipertensión, debida a la secreción excesiva de adrenalina y noradrenalina. Todos los pacientes tienen hipertensión en algún momento. Particularmente, la hipertensión paroxística debe sugerir el diagnóstico de feocromocitoma, pero a diferencia de los adultos, la hipertensión en los niños es mantenida con más frecuencia que paroxística. Cuando existen paroxismos de hipertensión, las crisis suelen ser infrecuentes al principio, pero se hacen más frecuentes y eventualmente pueden dan lugar a un estado de hipertensión mantenida. Entre las crisis de hipertensión, el paciente puede estar asintomático. Durante las crisis, el paciente presenta cefalea, palpitaciones, dolor abdominal y mareo; también puede haber palidez, vómitos y sudoración. Pueden producirse convulsiones y otras manifestaciones de encefalopatía hipertensiva. En los casos graves, el dolor precordial irradia hacia los brazos y puede desarrollarse edema pulmonar, así como cardio y hepatomegalia. Los síntomas pueden empeorar con el ejercicio o con el uso de medicaciones sin receta que contengan seudoefedrina. Los pacientes tienen buen apetito, pero debido al estado hipermetabólico no ganan peso, pudiendo llegar a desarrollar una caquexia grave. La poliuria y la polidipsia pueden ser lo suficientemente graves como para sugerir diabetes insípida. El retraso del crecimiento puede ser notable. La presión arterial puede variar entre 180 y 260 mmHg de sistólica y 120 y 210 mmHg de diastólica, y puede existir cardiomegalia. La exploración oftalmoscópica puede mostrar papiledema, hemorragias, exudados y constricción arterial.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La orina puede contener proteínas, escasos cilindros y en ocasiones glucosa. La hematuria macroscópica sugiere que el tumor está en la pared de la vejiga. A veces se observa policitemia. El diagnóstico se establece mediante la demostración de niveles plasmáticos o urinarios elevados de catecolaminas y sus metabolitos.

Los feocromocitomas producen adrenalina y noradrenalina. Normalmente, la noradrenalina plasmática procede tanto de la glándula suprarrenal como de las terminaciones nerviosas adrenérgicas, mientras que la adrenalina procede sobre todo de la glándula suprarrenal. A diferencia de los adultos con feocromocitoma, en los que están elevadas tanto la adrenalina como la noradrenalina, los niños con feocromocitoma excretan predominantemente noradrenalina en orina. La excreción urinaria total de catecolaminas suele superar los 300 μg/24 horas. La excreción urinaria de metanefrinas (sobre todo normetanefrina) también está incrementada (v. fig. 574-3 en el cap. 574). La excreción urinaria de estos compuestos en los niños no afectados aumenta con la edad. Aunque la excreción urinaria de ácido vanilmandélico (ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico), el principal metabolito de la adrenalina y la noradrenalina, está aumentada, las comidas que contienen vainilla y las frutas pueden producir niveles falsamente elevados de este compuesto, por lo que ya no se determina de manera rutinaria.

Los niveles elevados de catecolaminas y metanefrinas también pueden ser detectados en plasma. En los niños, la mejor sensibilidad y especificidad se obtiene midiendo la normetanefrina plasmática con valores de referencia pediátricos específicos para cada sexo, seguida de la noradrenalina plasmática. La metanefrina y la adrenalina plasmáticas no se elevan de forma fiable en los niños. Además, el paciente debe ser instruido para evitar las bebidas con cafeína y el paracetamol, que pueden interferir con las pruebas de determinación de la normetanefrina plasmática. Si es posible, la muestra de sangre debe obtenerse de un catéter intravenoso, para evitar el estrés agudo asociado con la venopunción.

La mayoría de los tumores de la región suprarrenal se localiza con facilidad mediante TC o RM (fig. 580-1), pero los tumores extrasuprarrenales pueden ser difíciles de detectar. La metayodobenzilguanidina-I123 es captada por el tejido cromafín de cualquier lugar del cuerpo y es útil para localizar tumores pequeños. Actualmente, la cateterización venosa con extracción de muestras de sangre en distintos lugares para determinaciones de catecolaminas sólo es necesaria para localizar el tumor de forma excepcional.

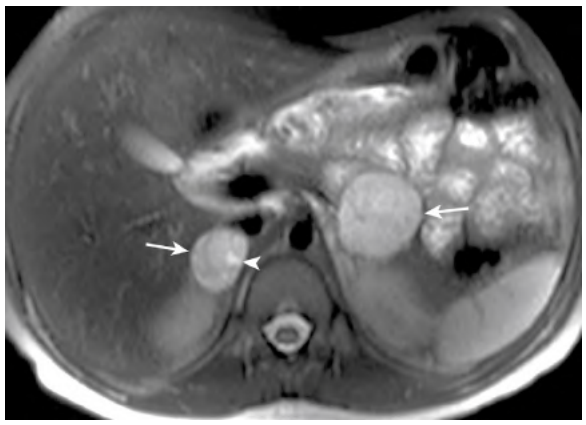

Figura 580-1 Feocromocitoma bilateral en un niño de 11 años con enfermedad de von Hippel-Lindau e hipertensión arterial. La imagen axial de resonancia magnética potenciada en T2 y con supresión grasa muestra masas suprarrenales bilaterales *(flechas)*, de mayor tamaño en la izquierda. Las masas son hiperintensas con pequeños cambios quísticos en la parte medial de la derecha. *(De Navarro OM, Daneman A. Acquired conditions. En Coley BD [ed.]:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *12.ª ed., Filadelfia, 2013, Elsevier, fig. 123-9, pág. 1283.)*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deben considerarse varias causas de hipertensión en los niños, como la enfermedad renal o vasculorrenal, la coartación de aorta, el hipertiroidismo, el síndrome de Cushing, el déficit de 11β-hidroxilasa, 17α-hidroxilasa o de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (isoenzima tipo 2), el aldosteronismo primario, los tumores corticosuprarrenales y, raramente, la hipertensión esencial (v. cap. 445). Un riñón no funcionante puede deberse a la compresión de un uréter o de una arteria renal por un feocromocitoma. La hipertensión paroxística puede asociarse con porfiria o disautonomía familiar. Los trastornos cerebrales, la diabetes insípida, la diabetes mellitus y el hipertiroidismo deben también ser considerados en el diagnóstico diferencial. La hipertensión en los pacientes con neurofibromatosis puede estar causada por una afectación vascular renal o por un feocromocitoma concurrente.

Es frecuente que el neuroblastoma, el ganglioneuroblastoma y el ganglioneuroma produzcan catecolaminas, pero los niveles urinarios de la mayoría de las catecolaminas son más altos en los pacientes con feocromocitoma, aunque los niveles de dopamina y ácido homovanílico suelen ser más altos en el neuroblastoma. Los tumores secretores neurogénicos suelen producir hipertensión, sudoración excesiva, rubor, palidez, erupción cutánea, poliuria y polidipsia. La diarrea crónica puede asociarse con estos tumores, sobre todo con el ganglioneuroma, y en ocasiones puede ser lo suficientemente persistente como para sugerir una enfermedad celíaca.

TRATAMIENTO

Estos tumores deben ser resecados quirúrgicamente, pero es esencial un cuidadoso tratamiento preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio. Se requiere un **bloqueo alfa y betaadrenérgico** y una **reposición de líquidos** en el preoperatorio. Como estos tumores suelen ser múltiples en los niños, una exploración transabdominal detallada de todas las localizaciones habituales es la mejor oportunidad para encontrarlos todos. La adecuada elección de la anestesia y la expansión del volumen plasmático con los líquidos apropiados durante la cirugía son fundamentales para evitar un descenso brusco de la presión arterial durante la intervención o en las siguientes 48 horas. La manipulación y resección de estos tumores producen aumentos importantes de la secreción de catecolaminas que causan elevaciones en la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Se debe mantener una vigilancia continua en el postoperatorio.

Aunque estos tumores con frecuencia parecen malignos en la histología, los únicos indicadores precisos de malignidad son la presencia de enfermedad metastásica, la invasión local que impide la resección completa, o ambas. Alrededor del 10% de los feocromocitomas suprarrenales son malignos. Estos tumores son muy infrecuentes en la infancia; los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

feocromocitomas pediátricos malignos se presentan con más frecuencia en localizaciones extrasuprarrenales y suelen asociarse con mutaciones en el gen *SDHB* que codifica una subunidad de la succinato deshidrogenasa. Está indicado el seguimiento a largo plazo porque pueden manifestarse tumores funcionantes en otras localizaciones muchos años después de la intervención inicial. El estudio de los familiares de los pacientes afectados puede descubrir otras personas que tengan tumores no sospechados que pueden estar asintomáticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 581

Masas suprarrenales

581.1 Incidentaloma suprarrenal

Perrin C. White

Cada vez se descubren más masas suprarrenales en los pacientes a los que se les realiza una prueba de imagen abdominal por motivos no relacionados con la glándula suprarrenal. La tasa de detección de masas suprarrenales únicas ha variado desde menos del 1% hasta más del 4% de las exploraciones con TC abdominal en los adultos. El descubrimiento inesperado de una masa de este tipo plantea un dilema al clínico en cuanto a los pasos diagnósticos que deben tomarse y las intervenciones terapéuticas que debe recomendar. El diagnóstico diferencial del incidentaloma suprarrenal comprende lesiones benignas, como quistes, quistes hemorrágicos, hematomas y mielolipomas. Estas lesiones pueden identificarse habitualmente en la TC o en la RM. Si la naturaleza de la lesión no es fácilmente reconocible, se requiere una evaluación adicional. En el diagnóstico diferencial de las lesiones que requieren una evaluación adicional se incluyen los adenomas benignos, los feocromocitomas, el carcinoma corticosuprarrenal y las metástasis de un carcinoma primario extrasuprarrenal. Los adenomas corticosuprarrenales benignos sin actividad hormonal suponen la mayoría de los incidentalomas. Debe realizarse una anamnesis, una exploración física y una evaluación endocrina cuidadosas para buscar pruebas de secreción autónoma de cortisol, andrógenos, mineralcorticoides o catecolaminas. Los tumores funcionantes requieren resección. Si la masa suprarrenal es no funcionante y es mayor de 4-6 cm, se recomienda realizar la resección quirúrgica de la masa. Las lesiones de 3 cm o menos deben ser seguidas clínicamente, con realización periódica de pruebas de imagen. El tratamiento debe ser individualizado; los incidentalomas no secretores pueden aumentar de tamaño y convertirse en hiperfuncionantes. La gammagrafía y, en ocasiones, la aspiración con aguja fina pueden ser útiles en la definición de la masa.

581.2 Calcificación suprarrenal

Perrin C. White

La calcificación en la glándula suprarrenal puede producirse en una amplia variedad de situaciones, algunas graves y otras de consecuencias inciertas. Las calcificaciones suprarrenales se detectan con frecuencia como hallazgos incidentales en estudios radiológicos abdominales en lactantes y niños. Pueden existir antecedentes de anoxia o traumatismo en el parto. La hemorragia en la glándula suprarrenal en el nacimiento o inmediatamente después de él es probablemente el factor más frecuente que produce una calcificación posterior (v. fig. 575-1 en cap. 575). Aunque es recomendable valorar la reserva corticosuprarrenal en estos pacientes, pocas veces existe un trastorno funcional.

Los neuroblastomas, los ganglioneuromas, los carcinomas corticales, los feocromocitomas y los quistes de la glándula suprarrenal pueden ser los responsables de las calcificaciones, especialmente si se ha producido una hemorragia intratumoral. La calcificación de estas lesiones es casi siempre unilateral.

En el pasado, la tuberculosis era una causa frecuente de calcificaciones en las glándulas suprarrenales y de enfermedad de Addison. También pueden producirse calcificaciones en las glándulas suprarrenales en los niños que se recuperan de un síndrome de Waterhouse-Friderichsen; estos pacientes están habitualmente asintomáticos. Los lactantes con enfermedad de Wolman, un trastorno lipídico infrecuente debido al déficit de lipasa ácida lisosómica, tienen calcificaciones extensas bilaterales en las glándulas suprarrenales (v. cap. 86.4).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 5

Trastornos de las gónadas

Capítulo 582

Desarrollo y función de las gónadas

Patricia A. Donohoue

CONTROL GENÉTICO DE LA DIFERENCIACIÓN EMBRIONARIA DE LAS GÓNADAS

La diferenciación gonadal es un proceso complejo, en varias etapas, que requiere la acción secuencial y la interacción de múltiples productos de genes.

Al principio del primer trimestre, la gónada fetal indiferenciada, bipotencial, surge como un engrosamiento de la cresta urogenital, cerca del riñón y la corteza suprarrenal en desarrollo. A las 6 semanas de gestación, la gónada contiene células germinales, células estromales que se convertirán en las células de Leydig en los testículos o en las células de la teca, intersticiales o hiliares en el ovario, y células de soporte que se diferenciarán a células de Sertoli en los testículos o a células de la granulosa en los ovarios. En varones, se expresa transitoriamente el *SRY* (la región determinante del sexo en el cromosoma Y), seguida de una regulación secuencial al alza de varios genes específicos del testículo. El SRY puede también suprimir un supuesto factor 2 que funciona como represor del desarrollo masculino. En ausencia del SRY, la gónada bipotencial se desarrollará para formar un ovario. El desarrollo ovárico también está caracterizado por la expresión de genes específicos del ovario durante el mismo período de tiempo. Uno de estos genes es *R-spondin1*. Durante las semanas 6 a 9 de la gestación, varios genes son regulados al alza en el mismo grado tanto en el testículo como en el ovario, como *WNT4* y *CTNNB1*.

Es necesaria una dotación cromosómica 46,XX para el desarrollo de los **ovarios normales.** Tanto el brazo largo como el corto del cromosoma X contienen genes para el desarrollo normal del ovario. El locus DSS ***(d**osage **s**ensitive/**s**ex reversal)* asociado al gen *DAX1* (**D**SS hipoplasia suprarrenal en el cromosoma **X**), que está ausente en pacientes con hipoplasia suprarrenal congénita e hipogonadismo hipogonadotropo ligados al cromosoma X, es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares y actúa como represor de la expresión de los genes masculinos. *DAX1* actúa uniéndose a un receptor nuclear relacionado SF-1 (factor esteroidogénico 1). In vitro, el gen señalizador *WNT4* estimula la expresión de *DAX1,* lo que provoca la supresión de la síntesis de andrógenos en las mujeres XX. Los WNT son ligandos que activan vías de transducción de señales mediadas por receptor y están implicados en la modulación de la expresión génica, así como en el comportamiento, la adhesión y la polaridad celulares. Una clave de su papel en humanos ha sido esclarecida por una mutación con pérdida de función

booksmedicos.org

Bibliografía

Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, et al: Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators, *J Clin Endocrinol Metab* 96:717-725, 2011.

Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, et al: The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer, *Pancreas* 39:775-783, 2010.

Derlin T, Busch JD, Wisotzki C, et al: Intraindividual comparison of ^{123}I-mIBG SPECT/MRI, ^{123}I-mIBG SPECT/CT, and MRI for the detection of adrenal pheochromocytoma in patients with elevated urine or plasma catecholamines, *Clin Nucl Med* 38(1):e1-e6, 2013.

Eisenhofer G, Lattke P, Herberg M, et al: Reference intervals for plasma free metanephrines with an age adjustment for normetanephrine for optimized laboratory testing of phaeochromocytoma, *Ann Clin Biochem* 50(Pt 1):62-69, 2013.

Eisenhofer G, Timmers HJ, Lenders JW, et al: Age at diagnosis of pheochromocytoma differs according to catecholamine phenotype and tumor location, *J Clin Endocrinol Metab* 96:375-384, 2011.

Fishbein L, Nathanson KL: Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background, *Cancer Genet* 205:1-11, 2012.

Gottlieb E, Tomlinson IP: Mitochondrial tumour suppressors: a genetic and biochemical update, *Nat Rev Cancer* 5:857-866, 2005.

Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005, Nat Clin Pract Endocrinol Metab 3:92-102, 2007.

Weingarten TN, Cata JP, O'Hara JF, et al: Comparison of two preoperative medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma, *Urology* 76:508-511, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Hindman N, Israel GM: Adrenal gland and adrenal mass calcification, *Eur Radiol* 15:1163-1167, 2005.

NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"), NIH Consens State Sci Statements 19:1-25, 2002.

Terzolo M, Bovio S, Pia A, et al: Management of adrenal incidentaloma, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:233-243, 2009.

booksmedicos.org

del gen *WNT4* que fue encontrada en una mujer 46,XX de 18 años. Tenía ausencia de estructuras derivadas del aparato mülleriano (útero y trompas de Falopio), agenesia renal unilateral y signos clínicos de exceso de andrógenos.

Las mutaciones del gen del tumor de Wilms 1 *(WT1),* incluido el empalme alternativo, también podrían afectar a la diferenciación sexual. Las mutaciones de *WT1* se asocian con el **síndrome de Denys-Drash** (insuficiencia renal de inicio precoz con genitales externos anómalos y tumor de Wilms). La haploinsuficiencia de una forma de tres aminoácidos (KTS) de *WT1* se ha implicado en la disgenesia gonadal de los pacientes con **síndrome de Fraser** (glomerulopatía progresiva de inicio tardío y disgenesia gonadal 46,XY). Las mutaciones de los genes *FOXL2* y *SF-1* se asocian a insuficiencia ovárica. En individuos con TDS (**t**rastorno del **d**esarrollo **s**exual) 46,XX se ha descrito la mutación del gen *R-spondin1*. Otros genes autosómicos también participan en la organogénesis ovárica normal y en el desarrollo testicular. Varios trastornos con disgenesia gonadal están asociados con anomalías groseras de cromosomas tanto autosómicos como sexuales. Una deleción que afecta al brazo corto del cromosoma X produce las anomalías somáticas típicas del síndrome de Turner.

El **desarrollo de los testículos** requiere el brazo corto del cromosoma Y; éste contiene el gen del factor determinante testicular *SRY.* Durante la meiosis masculina, el cromosoma Y debe segregarse del cromosoma X, de modo que los cromosomas X e Y no se presentan en el mismo espermatozoide. La mayor parte del cromosoma Y se compone de secuencias específicas de Y que no se emparejan con el cromosoma X. Sin embargo, una pequeña parte del cromosoma Y comparte secuencias con el cromosoma X y sí existe emparejamiento en esta región. Los genes y las secuencias de esta área se recombinan entre los cromosomas sexuales, comportándose como genes autosómicos. Por ello, se utiliza el término región seudoautosómica para describir esta porción del cromosoma, indicando esta denominación el comportamiento genético de estos genes relacionado con los emparejamientos y recombinaciones. El gen *SRY* se localiza en una porción de 35 kb proximal a la región seudoautosómica del cromosoma Y. Contiene un grupo proteico no histónico con alta movilidad (secuencia HMG), lo cual sugiere que la función del *SRY* puede ser la de un regulador transcripcional de otros genes implicados en la diferenciación sexual. La cresta gonadal se forma alrededor de los 33 días de gestación. El gen *SRY* se detecta a los 41 días, alcanza su máxima expresión a los 44 días, cuando los cordones testiculares son visibles por primera vez, y persiste en la edad adulta.

Otros genes que se encuentran en los autosomas son importantes en este proceso. *SOX9,* un gen relacionado con *SRY* que contiene una región homóloga con la secuencia HMG 9 del *SRY,* se localiza en el cromosoma 17. Las mutaciones en este gen producen inversión del sexo XY y displasia camptomélica. El *SF-1* en el cromosoma 9q33 es importante en el desarrollo suprarrenal y gonadal, así como en el desarrollo de las neuronas secretoras de hormona liberadora de gonadotropinas en el hipotálamo. El *WT1,* especialmente la isoforma KST en el cromosoma 11p13, es necesario para el desarrollo gonadal, suprarrenal y renal precoz. El factor 9 de crecimiento fibroblástico, GATA-4, XH-2 y SOY9 también son importantes.

Cuando los procesos de recombinación genética en los cromosomas sexuales se extienden más allá de la región seudoautosómica, el ADN específico de X e Y puede ser transferido entre los cromosomas. Dichas recombinaciones aberrantes producen cromosomas X que portan *SRY,* por lo que se desarrollan **varones XX,** o cromosomas Y que han perdido el *SRY,* lo que da lugar a **mujeres XY.** El SRY actúa como un regulador de la transcripción para aumentar la proliferación celular, atraer las células intersticiales del mesonefros adyacente hacia la cresta genital y estimular la diferenciación de las células de Sertoli. Éstas actúan como organizadoras de las líneas celulares esteroidogénicas y germinales produciendo la **hormona antimülleriana** (AMH), que hace que el sistema de conductos femeninos involucione. En la tabla 582-1 se enumeran más genes implicados en el desarrollo sexual.

El **desarrollo del ovario** se consideraba un proceso pasivo en ausencia de SRY. Aunque los cambios morfológicos en el ovario en desarrollo son menos evidentes que en el testículo, existen varios genes que se expresan de forma secuencial y se requieren ciertos procesos para lograr un desarrollo ovárico completo, así como el mantenimiento de la integridad ovárica en la vida posnatal. Uno de estos genes es *R-spondin1,* cuya mutación puede causar un desarrollo testicular u ovaricotesticular en individuos 46,XX. Algunos péptidos en la vía de señalización Wnt pueden antagonizar el desarrollo testicular. Este efecto puede estar mediado por la señalización β-catenina, que se requiere para suprimir las características testiculares. Una vez desarrollado, el ovario requiere FAX12 para conservar su diferenciación y estabilidad.

FUNCIÓN DE LOS TESTÍCULOS

Los niveles de gonadotropina coriónica placentaria presentan un pico a las 8-12 semanas de gestación y estimulan en las células fetales de Leydig la secreción de testosterona, el principal producto hormonal de los testículos. En la biosíntesis clásica de andrógenos, la testosterona es convertida entonces por la enzima 5α-reductasa en su metabolito más potente, la dihidrotestosterona. Este período inicial es crucial para la virilización normal y completa del feto XY. Los defectos en este proceso producen diferentes formas de desarrollo masculino atípico (v. cap. 588.2). Tras la virilización, los niveles fetales de testosterona disminuyen y se mantienen a niveles más bajos en la última mitad del embarazo por la hormona luteinizante (LH) secretada por la hipófisis fetal; esta secreción de testosterona mediada por LH es necesaria para el crecimiento continuo del pene y en cierto grado también para el descenso testicular.

Como parte de la transición normal de la vida intrauterina a la extrauterina, quizá asociado al descenso súbito de las hormonas maternas y placentarias, los recién nacidos y los lactantes pequeños experimentan un aumento transitorio de gonadotropinas y esteroides sexuales. Esto es la llamada minipubertad.

En los varones, se produce un pico de LH y testosterona a los 1-2 meses de edad y después disminuye para alcanzar niveles prepuberales a los 4-6 meses. La hormona foliculoestimulante (FSH) y la inhibina B alcanzan su mayor nivel a los 3 meses y disminuyen hasta niveles prepuberales a los 9 y 15 meses, respectivamente. El aumento de LH predomina sobre el de FSH.

La elevación neonatal puede ser importante para la maduración posnatal de las gónadas, la estabilización de los genitales externos masculinos y quizá también para la identidad y los comportamientos sexuales. La elevación posnatal de LH y testosterona se encuentra ausente o amortiguada en los lactantes con hipopituitarismo, criptorquidia y síndrome de resistencia completa a los andrógenos. El desarrollo de la secreción pulsátil nocturna de LH marca el comienzo de la pubertad.

En las células diana específicas, el 6-8% de la testosterona se convierte, por la acción de la 5α-reductasa, en dihidrotestosterona, un andrógeno más potente (fig. 582-1), y alrededor del 0,3% se transforma en estradiol por la aromatasa. Aproximadamente la mitad de la testosterona circulante está ligada a la globulina transportadora de hormonas sexuales y la otra mitad a la albúmina; sólo un 2% circula en forma libre. Los niveles plasmáticos de globulina transportadora de hormonas sexuales son bajos al nacimiento, aumentan rápidamente durante los primeros 10 días de vida y después permanecen estables hasta el inicio de la pubertad. La hormona tiroidea puede participar en este aumento fisiológico porque los recién nacidos con atireosis (ausencia de glándula tiroides) tienen niveles muy bajos de globulina transportadora de hormonas sexuales.

La **AMH** (hormona antimülleriana, llamada previamente *sustancia inhibitoria mülleriana*), la **inhibina** y la **activina** son miembros de la superfamilia de los factores de crecimiento del factor transformador del crecimiento-β (TGF-β). En este grupo, que tiene más de 45 componentes, también se incluyen las proteínas morfogénicas óseas. Los miembros de la superfamilia TGF-β están implicados en la regulación de los procesos de desarrollo y de múltiples enfermedades humanas diferentes, como las condrodisplasias y el cáncer.

La AMH, una hormona glucoproteica homodimérica codificada por un gen en el cromosoma 19, es el producto que antes se secreta por las células de Sertoli del testículo fetal. Se produce como una prohormona y su fragmento carboxiterminal necesita ser eliminado para ser activa. La transcripción de *AMH* se inicia por *SOX9,* que actúa mediante la secuencia HMG, mientras que su expresión se estimula por la unión de SF-1 a su promotor e interactuando después con *SOX9, WT1* y *GATA4.* La AMH se une a dos receptores distintos serina/treonina, cada uno de los cuales tiene un único dominio transmembrana. El receptor activado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 582-1 Genes implicados en los trastornos del desarrollo sexual (TDS)

GEN	PROTEÍNA	N.° EN LA BASE DE DATOS OMIM	LOCUS	HERENCIA	GÓNADA	ESTRUCTURAS MÜLLERIANAS	GENITALES EXTERNOS	CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS/ FENOTIPOS VARIANTES
TDS 46,XY								
Trastornos del desarrollo gonadal (testicular): trastornos de genes únicos								
WT1	FT	607102	11p13	AD	Testículo disgenético	±	Femeninos o ambiguos	Tumor de Wilms, anomalías renales, tumores gonadales (síndromes WAGR, de Denys-Drash y de Frasier)
SF-1 (NR5A1)	FT del receptor nuclear	184757	9q33	AD/AR	Testículo disgenético	±	Femeninos o ambiguos	Los fenotipos más graves constan de insuficiencia suprarrenal primaria; los más leves tienen una disgenesia gonadal parcial aislada; las madres portadoras de una mutación en SF-1 tienen insuficiencia ovárica prematura
SRY	FT	480000	Yp11.3	Y	Testículo disgenético u ovotestis	±	Femeninos o ambiguos	
SOX9	FT	608160	17q24-25	AD	Testículo disgenético u ovotestis	±	Femeninos o ambiguos	Displasia camptomélica (las reordenaciones 17q24 producen fenotipos más leves que las mutaciones puntuales)
DHH	Molécula de señalización	605423	12q13.1	AR	Testículo disgenético	+	Femeninos	El fenotipo grave en un paciente incluía neuropatía monofascicular; otros pacientes presentan disgenesia gonadal aislada
ATRX	Helicasa (¿remodelación de la cromatina?)	300032	Xq13.3	X	Testículo disgenético	–	Femeninos, ambiguos o masculinos	α-Talasemia, retraso mental
ARX	FT	3003382	Xp22.13	X	Testículo disgenético	–	Ambiguos	Lisencefalia ligada al X, epilepsia, inestabilidad térmica
Trastornos del desarrollo gonadal (testicular): cambios cromosómicos que implican a genes candidatos clave								
DMRT1	FT	602424	9p24.3	Deleción monosómica	Testículo disgenético	±	Femeninos o ambiguos	Retraso mental
DAX1 (NR0B1)	FT del receptor nuclear	300018	Xp21.3	dupXp21	Testículo disgenético u ovario	±	Femeninos o ambiguos	
WNT4	Molécula de señalización	603490	1p35	dup1p35	Testículo disgenético	+	Ambiguos	Retraso mental
Trastornos de la síntesis o acción hormonal								
LHGCR	Receptor de proteínas G	152790	2p21	AR	Testículo	–	Femeninos, ambiguos o micropene	Hipoplasia de células de Leydig
DHCR7	Enzima	602858	11q12-13	AR	Testículo	–	Variables	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: cara tosca, sindactilia de los dedos 2.° y 3.° del pie, retraso del crecimiento, retraso del desarrollo, anomalías cardíacas y viscerales
StAR	Proteína de la membrana mitocondrial	600617	8p11.2	AR	Testículo	–	Femeninos	Hiperplasia suprarrenal lipoidea congénita (insuficiencia renal primaria), insuficiencia puberal
CYP11A1	Enzima	118485	15q23-24	AR	Testículo	–	Femeninos o ambiguos	HSC (insuficiencia renal primaria), insuficiencia puberal
HSD3B2	Enzima	201810	1p13.1	AR	Testículo	–	Ambiguos	HSC, insuficiencia suprarrenal primaria, androgenización parcial debida a ↑ DHEA
CYP17A1	Enzima	202110	10q24.3	AR	Testículo	–	Femeninos, ambiguos o micropene	HSC, hipertensión debida a ↑ corticosterona y 11-desoxicorticosterona (excepto en el déficit aislado de 17,20-liasa)
POR (P450 oxidorreductasa)	Donante de electrones de la enzima CYP	124015	7q11.2	AR	Testículo	–	Masculinos o ambiguos	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa, déficit de 17α-hidroxilasa/17,20-liasa y déficit de aromatasa; en ocasiones se asocia con displasia esquelética de Antley-Bixler

HSD17B3	Enzima	605573	9q22	AR	Testículo	–	Femeninos o ambiguos	Androgenización parcial en la pubertad, ↑ de la relación androstendiona:testosterona
SRD5A2	Enzima	607306	2p23	AR	Testículo	–	Ambiguos o micropene	Androgenización parcial en la pubertad, ↑ de la relación testosterona:DHT
AMH	Molécula de señalización	600957	19p13.3-13.2	AR	Testículo	+	Masculinos normales	SPCM; masculino
Receptor de *AMH*	Receptor transmembrana serina-treonina cinasa	600956	12q13	AR	Testículo	–	Masculinos normales	Genitales externos, criptorquidia bilateral
Receptor de andrógenos	FT del receptor nuclear	3130700	Xq11-12	X	Testículo	–	Femeninos, ambiguos, micropene o masculinos normales	Espectro fenotípico desde un síndrome de resistencia completa a andrógenos (genitales externos femeninos) y resistencia parcial a andrógenos (ambiguos) a genitales masculinos normales/infertilidad
AKR1C2	3α-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo III	600450	10p15.1	AR	Testículo	-	Ambiguos o femeninos	Inicialmente se pensó que los miembros afectados de esta familia tenían déficit aislado de 17,20-liasa (CYP17A1)
TDS 46,XX								
Trastornos del desarrollo gonadal (ovárico)								
SRY	FT	480000	Yp11.3	Translocación	Testículo u ovotestis	–	Masculinos o ambiguos	
SOX9	FT	608160	17q24	dup17q24	ND	–	Masculinos o ambiguos	
R-spondin1	R-spondin	609595	1p34.3		Ovotestis		Ambiguos	Hiperqueratosis palmoplantar
Exceso de andrógenos								
HSD3B2	Enzima	201810	1p13	AR	Ovario	+	Clitoromegalia	HSC, insuficiencia suprarrenal primaria, androgenización parcial debida a ↑ DHEA
CYP21A2	Enzima	201910	6p21-23	AR	Ovario	+	Ambiguos	HSC, espectro fenotípico desde formas con pérdida grave de sal asociadas a insuficiencia suprarrenal hasta formas virilizantes simples con función suprarrenal compensada, ↑ 17-hidroxiprogesterona
CYP11B1	Enzima	20210	8q21-22	AR	Ovario	+	Ambiguos	HSC, hipertensión debida a ↑ 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona
POR (P450 oxidorreductasa)	Donante de electrones de la enzima CYP	124015	7q11.2	AR	Ovario	+	Ambiguos	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa, déficit de 17α-hidroxilasa/17,20-liasa y déficit de aromatasa; en ocasiones se asocia con displasia esquelética de Antley-Bixler
CYP19	Enzima	107910	15q21	AR	Ovario	+	Ambiguos	Androgenización materna durante el embarazo, ausencia de desarrollo mamario en la pubertad, excepto en los casos parciales
Receptor de glucocorticoides	FT del receptor nuclear	138040	5q31	AR	Ovario	+	Ambiguos	↑ ACTH, 17-hidroxiprogesterona y cortisol; ausencia de supresión con dexametasona (paciente heterocigoto para una mutación de CYP21)

Se incluyen las reordenaciones cromosómicas que, probablemente, incorporan genes clave.

↑, aumentado; ACTH, corticotropina; AD, autosómica dominante (con frecuencia mutación de novo); AMH, hormona antimülleriana; AR, autosómica recesiva; *DAX1,* hipoplasia suprarrenal en el cromosoma X *dosage sensitive/sex reversal*; DHEA, deshidroepiandrosterona; DHT, deshidrotestosterona; FT, factor de transcripción; HSC, hiperplasia suprarrenal congénita; ND, no determinada; *SF-1,* factor esteroidogénico 1; SPCM, síndrome de persistencia del conducto mülleriano; *SRY,* región determinante del sexo en el cromosoma Y; StAR, regulador esteroidogénico agudo; TDS, trastorno de la diferenciación sexual; WAGR, tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitales y retraso mental; *WT1,* tumor de Wilms 1; X, ligada al cromosoma X; Y, ligada al cromosoma Y.

De Lee PA, Houk CP, Ahmed SF y cols.: International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex, Pediatrics *2006;118:e488-500.*

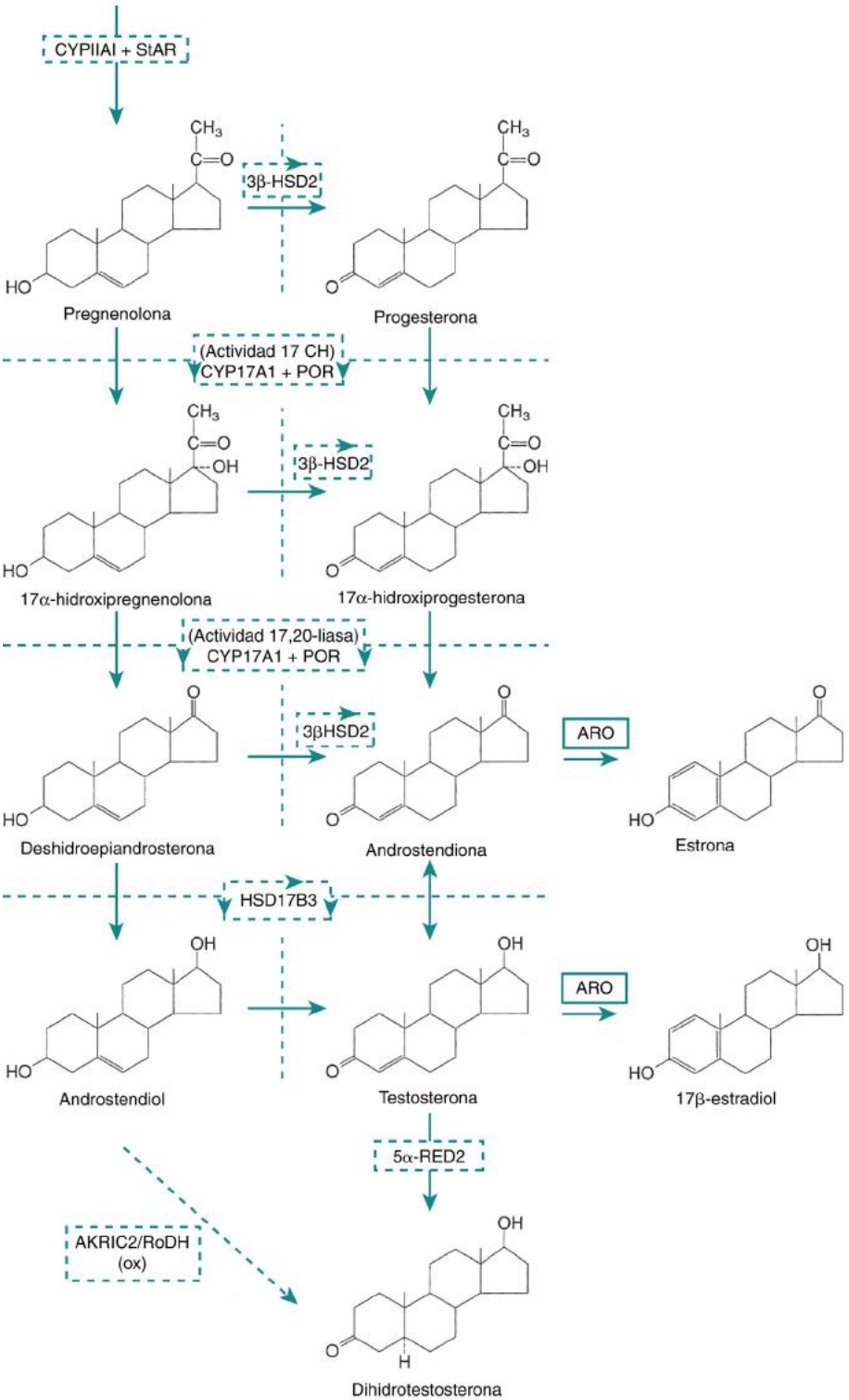

Figura 582-1 Biosíntesis de esteroides sexuales. Las *líneas discontinuas* indican defectos enzimáticos asociados con alteraciones de la diferenciación sexual 46XY. *3β-HSD2*, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2; *AKR1C2/RoDH (Ox)*, una de las enzimas en la vía alternativa de biosíntesis de los andrógenos, recientemente descrita; *ARO*, aromatasa; *CYP17A1*, enzima que cataliza tanto la actividad 17α-hidroxilasa (17-OH) como la 17,20-liasa; *HSD17B3*, enzima que cataliza la reacción 17-cetorreductasa; *POR*, P450 oxidorreductasa; *StAR*, proteína reguladora esteroidogénica aguda.

tipo 1 transmite la señal a través de mediadores intracelulares de la familia SMAD.

El gen del receptor de AMH (en el cromosoma 12) se expresa en las células de Sertoli. En las mujeres se expresa en las células del conducto mülleriano fetal y en las células de la granulosa fetales y posnatales. Durante la diferenciación sexual en los varones, la AMH produce la involución de los conductos müllerianos, que son los precursores embriológicos del cérvix y el útero. Trabaja junto con SF-1 para producir la involución de las trompas de Falopio.

La AMH se secreta en los varones en las células de Sertoli durante la vida fetal y posnatal. En las niñas se secreta en las células de la granulosa desde la semana 36 de la gestación hasta la menopausia, pero en niveles más bajos. La concentración plasmática más alta de AMH se produce en los varones al nacimiento, mientras que en las niñas se produce en la pubertad. Después de la pubertad ambos sexos presentan concentraciones plasmáticas similares de AMH. Su función en la vida posnatal aún no está bien caracterizada.

La **inhibina** es otra hormona glucoproteica secretada por las células de Sertoli de los testículos y las células de la granulosa y la teca en el ovario. La inhibina A consta de una subunidad α disulfuro ligada a una subunidad β-A, mientras que la inhibina B consta de la misma subunidad α ligada a una subunidad β-B. Las activinas son dímeros de

booksmedicos.org

las subunidades B, bien homodímeros (BA/BA, BB/BB) o heterodímeros (BA/BB). Las inhibinas inhiben de forma selectiva la secreción hipofisaria de FSH, mientras que las activinas la estimulan. Se ha demostrado mediante inmunoanálisis específicos para las inhibinas A o B que la inhibina A está ausente en los varones y presente en las mujeres sobre todo en la fase lútea. La inhibina B es la forma principal de inhibina en los varones y en las mujeres durante la fase folicular. La inhibina B puede utilizarse como marcador de la función de las células de Sertoli en los varones. La FSH estimula la secreción de inhibina B en ambos sexos, pero sólo en los varones existen también pruebas de una regulación independiente de gonadotropinas. Los niveles de inhibina B se están estudiando en niños con varias formas de alteraciones gonadales y puberales. En los varones con retraso puberal, la inhibina B puede ser una prueba de cribado útil para diferenciar entre un retraso constitucional de la pubertad y el hipogonadismo hipogonadotrópico. En el hipogonadismo hipogonadotrópico, el nivel de inhibina B en plasma es muy bajo o indetectable.

Al igual que la inhibina y la activina, la folistatina (una proteína glucosilada de cadena única) se produce en las gónadas y otros tejidos como el hipotálamo, el riñón, la glándula suprarrenal y la placenta. La folistatina inhibe la secreción de FSH principalmente mediante la unión a activinas, por lo que bloquea los efectos de las activinas tanto en el ovario como en la hipófisis.

Muchos péptidos adicionales actúan como mediadores del desarrollo y la función de los testículos: neurohormonas como la hormona liberadora de hormona del crecimiento, la hormona liberadora de gonadotropinas, la hormona liberadora de corticotropina, la oxitocina, la arginina vasopresina, la somatostatina, la sustancia P y el neuropéptido Y; factores de crecimiento como los factores de crecimiento similares a la insulina y sus proteínas transportadoras, el TGF-β y los factores de crecimiento de fibroblastos, derivado de plaquetas y nervioso; péptidos vasoactivos y citocinas derivadas del sistema inmunitario, como el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 1, 2, 4 y 6.

Los patrones clínicos de los cambios puberales varían ampliamente (v. caps. 14 y 561). En el 95% de los niños, el aumento de los genitales comienza entre los 9,5 y los 13,5 años, y alcanza la madurez a los 13-17 años. En una minoría de niños sanos, la pubertad comienza después de los 15 años. En algunos niños, el desarrollo puberal se completa en menos de 2 años, pero en otros puede durar más de 4,5 años. El desarrollo puberal y el estirón puberal se producen más tarde en los niños que en las niñas.

La edad promedio de producción de semen (espermarquia) es 14 años. Este hecho se produce en la mitad de la pubertad a juzgar por el vello púbico, el tamaño testicular, el estirón puberal y los niveles de testosterona. En el momento de la espermarquia, los niveles nocturnos de FSH son similares a los del varón adulto; la primera eyaculación consciente se produce aproximadamente en el mismo momento.

FUNCIÓN DE LOS OVARIOS

En los fetos femeninos normales, la gónada indiferenciada puede identificarse histológicamente como un ovario en la semana 10-11 de gestación, tras la regulación al alza de *R-spondin1*. Los ovocitos están presentes desde el 4.° mes de gestación y alcanzan un máximo de 7 millones a los 5 meses de gestación. Para su mantenimiento normal, los ovocitos necesitan que las células de la granulosa formen los folículos primordiales. Durante el desarrollo folicular existen receptores funcionales de FSH (pero no de LH) en los ovocitos de los folículos primarios. Para el mantenimiento de los ovocitos son necesarios cromosomas X normales. A diferencia de las células somáticas, donde sólo un cromosoma X es activo, en las células germinales ambos se encuentran activos. Al nacimiento, los ovarios contienen aproximadamente 1 millón de folículos activos, que disminuyen hasta 0,5 millones en la menarquia. Desde entonces, disminuyen a un ritmo de 1.000/mes, e incluso más rápido a partir de los 35 años.

Las hormonas del ovario fetal provienen en su mayoría de la unidad fetoplacentaria. Como en los varones, la secreción máxima de gonadotropinas se produce en la vida fetal y después de nuevo a los 2-3 meses de vida, con niveles mínimos a los 6 años de edad. A diferencia de los varones, el pico de FSH predomina sobre el de LH. El pico de FSH tiene un máximo aproximadamente a los 3-6 meses y disminuye a los 12 meses, pero permanece detectable durante 24 meses. Bajo la influencia de la LH, se produce un pico de estradiol a los 2-6 meses. La respuesta de la inhibina B es variable, con un máximo entre los 2 y los 12 meses, y manteniéndose por encima de niveles prepuberales hasta los 24 meses. Tanto en la lactancia como en la infancia, los niveles de gonadotropinas son más elevados en las niñas que en los niños.

Los estrógenos más importantes producidos por el ovario son el 17β-estradiol (E_2) y la estrona (E_1); el estriol es un producto metabólico de estos dos, y los tres estrógenos pueden encontrarse en la orina de mujeres maduras. Los estrógenos también derivan de los andrógenos producidos por la glándula suprarrenal y por las gónadas tanto femenina como masculina (v. fig. 574-1 en cap. 574). Esta conversión explica por qué en ciertos tipos de trastornos de la diferenciación sexual masculina se produce feminización en la pubertad. En el déficit de 17-cetosteroide reductasa, por ejemplo, el bloqueo enzimático produce un aumento muy importante de la secreción de androstendiona, la cual se convierte en los tejidos periféricos en estradiol y en estrona. Estos estrógenos, sumados a los que directamente son secretados por el testículo, producen ginecomastia. El estradiol producido a partir de la testosterona en el síndrome de resistencia completa a los andrógenos produce feminización completa en individuos XY.

Los estrógenos regulan muchas actividades funcionalmente diferentes en múltiples tejidos. Existen al menos dos receptores de estrógenos distintos con diferentes patrones de expresión. El ovario también produce progesterona, el principal esteroide progestacional; la corteza suprarrenal y el testículo también sintetizan progesterona como precursor de otras hormonas suprarrenales y testiculares.

En el ovario se han identificado muchas otras hormonas con efectos autocrinos, paracrinos e intracrinos. Entre ellas se incluyen las inhibinas, las activinas, la relaxina, los factores de crecimiento similares a la insulina 1, TGF-α y TGF-β, y las citocinas.

Los niveles plasmáticos de estradiol aumentan lentamente, pero de forma mantenida según avanza la maduración sexual, y se correlacionan bien con la evaluación clínica del desarrollo puberal, la edad ósea y los niveles crecientes de FSH. Los niveles de LH no aumentan hasta que los caracteres sexuales secundarios están bien desarrollados. Los estrógenos, como los andrógenos, inhiben la secreción de LH y de FSH (retroalimentación negativa). En las mujeres, los estrógenos también provocan el aumento de la secreción de LH que se produce en la mitad del ciclo menstrual. La adquisición de la capacidad para esta retroalimentación positiva es otro hito en la maduración de la pubertad.

La edad promedio de la menarquia en las niñas norteamericanas aproximadamente es de 12,5-13 años, pero el intervalo de lo «normal» es amplio, de manera que un 1-2% de las niñas «normales» no ha tenido la menstruación a los 16 años. La edad del comienzo de los signos de pubertad varía: los estudios recientes sugieren edades más tempranas de lo que antes se creía, especialmente en la población afroamericana de Estados Unidos (v. cap. 561). La menarquia suele correlacionarse estrechamente con la edad ósea. La maduración y el cierre de las epífisis son al menos parcialmente dependientes de estrógenos, como se ha demostrado en un varón de 28 años con masculinización normal y crecimiento continuo por un cierre incompleto de las epífisis, en el que se demostró una resistencia completa a los estrógenos debida a un defecto en el receptor de estrógenos.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La mejoría en las determinaciones específicas y sensibles de hormonas hipofisarias y gonadales, que pueden ser medidas en pequeñas cantidades de sangre, ha contribuido al rápido avance en la comprensión de las interacciones hipotálamo-hipófiso-gonadales normales y anormales. En lactantes varones, las determinaciones de LH, FSH y testosterona pueden detectar los defectos hipofisarios y testiculares. La integridad de las células de Leydig en la infancia puede ser determinada mediante la respuesta de la testosterona tras la administración de gonadotropina coriónica humana (un protocolo es administrar 5.000 UI i.m. diarias durante 3 días; existen otros protocolos). La integridad y la madurez del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en ambos sexos pueden ser evaluadas mediante determinaciones seriadas de los niveles de esteroides sexuales,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

LH y FSH después de la administración subcutánea del análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas leuprolide. Se ha demostrado que una determinación ultrasensible de LH diferencia a los niños con una pubertad retrasada de aquéllos con un hipogonadismo hipogonadotropo completo, pero no parcial.

Se ha establecido un intervalo normal de niveles de inhibina B en lactantes varones. La inhibina B puede ser un marcador de espermatogénesis y también de tumores, como los de células de la granulosa. La inhibina puede estar implicada en la supresión tumoral. Las determinaciones de receptores de estrógenos pueden ser clínicamente útiles en el tratamiento de varias neoplasias ováricas. Las determinaciones de AMH son útiles en la evaluación de los niños con gónadas no palpables y trastornos del desarrollo sexual.

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS ESTEROIDES SEXUALES

Los efectos estrogénicos de los hidrocarburos aromáticos polihalogenados pueden ser en parte debidos a la inhibición de la sulfatación del estradiol por la estrógeno sulfotransferasa, una importante vía de inactivación de estradiol. Los estrógenos naturales administrados por vía oral son rápidamente destruidos por las enzimas gastrointestinales y hepáticas; por ello suelen administrarse en forma de ésteres o conjugados. Las preparaciones orales más utilizadas son los estrógenos conjugados equinos y el etinil estradiol. También se utilizan los parches cutáneos con estrógenos para la absorción transdérmica. Gracias a una mejor comprensión de las interacciones entre los estrógenos y sus receptores, se ha sintetizado una nueva clase de compuestos llamados *moduladores selectivos de los receptores de estrógenos*. Por ejemplo, el raloxifeno, un derivado no esteroideo del benzotiofeno, actúa como un agonista estrogénico en el hueso y en el hígado, y como un antagonista en la mama y en el útero.

Los andrógenos, como la testosterona, pueden administrarse generalmente por vía intramuscular como ésteres de acción prolongada (más frecuentemente enantato o cipionato) debido a su potencia y a su estabilidad en la respuesta. Los parches transdérmicos de testosterona y los geles aplicados sobre la piel se han utilizado hasta el momento principalmente en los adultos con hipogonadismo debido a la dificultad para titular la dosis necesaria durante la infancia y la adolescencia. Las preparaciones orales, como la metiltestosterona o la fluoximesterona, no producen una respuesta androgénica tan potente, y pueden ser hepatotóxicas. El undecenoato de testosterona, otra preparación oral, se emplea en Europa, pero no en Estados Unidos. Se están desarrollando preparaciones de testosterona sublinguales (microesferas o gránulos) y bucales (de absorción a través de la mucosa oral).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 583-1 Clasificación etiológica del hipogonadismo masculino

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO (HIPOGONADISMO PRIMARIO; TESTÍCULOS)
Congénitos
Resistencia a hormona estimuladora de folículos (FSH) y a hormona luteinizante (LH)
Mutaciones en las vías de síntesis de los esteroides
Disgenesia gonadal
Síndrome de Klinefelter (47,XXY)
Síndrome de Noonan (mutación del gen *PTPN-11* en muchos casos)
Fibrosis quística (infertilidad)
Adquiridos
Criptorquidia (algunos casos)
Testículos evanescentes
Quimioterapia
Radiación
Infección (p. ej., parotiditis)
Infarto (torsión testicular)
Traumatismos
HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO (HIPOGONADISMO SECUNDARIO; HIPOTALÁMICO-HIPOFISARIO)
Congénitos
Defectos genéticos que causan síndrome de Kallmann y/o hipogonadismo hipogonadotropo (HH) normósmico
Otros defectos genéticos asociados a HH: gen de la leptina, receptor de la leptina, DAX1 (hipoplasia suprarrenal *dosage sensitive/sex-reversal* en el cromosoma X), SF-1 (factor esteroidogénico 1)
Síndromes heredados: Prader-Willi, Bardet-Biedl, Laurence-Moon-Biedl, Alström
HH aislado a nivel hipofisario (receptor de la hormona liberadora de gonadotropinas, subunidad β de FSH y LH)
Déficit de múltiples hormonas hipofisarias: displasia septoóptica (*HESX-1* en algunos casos) y otros trastornos de la organogénesis hipofisaria (p. ej., *PROP1, LHX3, LHX4, SOX-3*)
Idiopáticos
Adquiridos
Anorexia nerviosa
Fármacos
Malnutrición
Enfermedades crónicas, especialmente la enfermedad de Crohn
Hiperprolactinemia
Tumores hipofisarios
Infarto hipofisario
Trastornos infiltrativos (p. ej., histiocitosis, sarcoidosis)
Hemosiderosis y hemocromatosis
Radiación

Capítulo **583**

Hipofunción testicular

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

La hipofunción de los testículos durante la vida fetal puede ser un componente de algunos tipos de **trastornos del desarrollo sexual** (v. cap. 588.2) y pueden causar grados variables de genitales ambiguos. Tras el nacimiento, los recién nacidos presentan una «minipubertad» con niveles relativamente elevados de gonadotropinas y esteroides sexuales, pero este fenómeno es transitorio y su ausencia no conlleva ningún hallazgo clínico evidente. Debido a que los niños prepuberales normalmente no producen cantidades significativas de testosterona y todavía no producen esperma, no hay efectos perceptibles de la hipofunción testicular en este grupo de edad. La hipofunción testicular desde la pubertad en adelante puede producir un déficit de testosterona, infertilidad o ambos. Esta hipofunción puede ser primaria testicular **(hipogonadismo primario)** o secundaria a un déficit de hormonas gonadotrópicas hipofisarias **(hipogonadismo secundario).** Ambos tipos pueden deberse a defectos genéticos heredados o a causas adquiridas, y en algunos casos la etiología puede ser incierta, aunque el nivel de la lesión (primaria o secundaria) suele estar bien definido; los pacientes con hipogonadismo primario tienen niveles elevados de gonadotropinas (hipergonadotropo); los que tienen hipogonadismo secundario presentan niveles inapropiadamente bajos o ausencia de estas hormonas (hipogonadotropo). La tabla 583-1 detalla la clasificación etiológica del hipogonadismo masculino.

583.1 Hipogonadismo hipergonadotropo masculino (hipogonadismo primario)

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

ETIOLOGÍA

Es esencial que exista cierto grado de función testicular para el desarrollo fenotípico de los recién nacidos varones. Cuando existe función testicular, la diferenciación sexual normalmente está completa hacia la semana 14 de vida intrauterina. Puede producirse un hipogonadismo después de que se hayan desarrollado genitales con fenotipo

booksmedicos.org

Bibliografía

Bergada I, Bergada C, Campo S: Role of inhibins in childhood and puberty, *J Pediatr Endocrinol Metab* 14:343-353, 2001.

Biason-Lauber A, Konrad D, Navratil F, et al: A WNT4 mutation associated with Müllerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman, *N Engl J Med* 351:792-798, 2005.

Bouvattier C, Carel JC, Lecointre C, et al: Postnatal changes of T, LH, and FSH in 46,XY infants with mutations in the AR gene, *J Pediatr Endocrinol Metab* 87:29-32, 2002.

Fluck CE, Meyer-Boni M, Pandley AV, et al: Why boys will be boys: Two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation, *Am J Hum Genet* 89:201-218, 2011.

Habert R, Lejeune H, Saez J: Origin, differentiation and regulation of fetal and adult Leydig cells, *Mol Cell Endocrinol* 179:47-74, 2001.

Harrington J, Palmert MR: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: Critical appraisal of available diagnostic tests, *J Clin Endocrinol Metab* 97:3056-3067, 2012.

Hughes IA: Female development—all by default? *N Engl J Med* 351:748-750, 2004.

Josso N, diClemente N, Gouedard L: Anti-müllerian hormone and its receptors, *Mol Cell Endocrinol* 179:25-32, 2001.

Koopman P: The genetics and biology of vertebrate sex determination, *Cell* 105:843-847, 2001.

Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al: International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders, *International Consensus Conference on Intersex, Pediatrics* 118:e488-e500, 2006.

Ostrer H: Sex determination: lessons from families and embryos, *Clin Genet* 59:207-215, 2001.

Pierik FH, Vreeburg JTM, Stijnen T, et al: Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis, *J Clin Endocrinol Metab* 83:3110-3114, 1998.

Quigley CA: The postnatal gonadotropin and sex steroid surge: insights from the androgen insensitivity syndrome [editorial], *J Clin Endocrinol Metab* 87:24-28, 2002.

Rajpert-De Meyts E: Expression of anti-müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells, *J Clin Endocrinol Metab* 84:3836-3844, 1999.

Rey RA, Belville C, Nihoul-Fékété C, et al: Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum anti-müllerian hormone measurements, *J Clin Endocrinol Metab* 84:627-631, 1999.

Sequera AM, Fideleff HL, Boquete HR, et al: Basal ultra sensitive LH assay: a useful tool in the early diagnosis of male pubertal delay? *J Pediatr Endocrinol Metab* 15:589-596, 2002.

Stenvers KL, Findlay JK: Inhibins: from reproductive hormones to tumor suppressors, *Trends Endocrinol Metab* 21:174-180, 2010.

Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, et al: Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men, *J Clin Endocrinol Metab* 85:4500-4510, 2000.

Teixeira J, Maheswaran S, Donahue PK: Müllerian inhibiting substance: an instructive development hormone with diagnostic and possible therapeutic applications, *Endocr Rev* 22:657-674, 2001.

Tomaselli S, Megiorni F, Lin L, et al: Human RSPO1/R-spondin1is expressed during early ovary development and augments β-catenin signaling, *PLoS ONE* 6:e16366, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

masculino por varias razones: anomalías genéticas o cromosómicas pueden producir una hipofunción testicular que no se hace aparente hasta la pubertad, cuando estos niños presentan un desarrollo puberal incompleto o ausente. En otros casos, los testículos normalmente desarrollados sufren daños debido a infartos, traumatismos, irradiación, quimioterapia, infecciones, infiltración u otras causas posteriores a la diferenciación sexual. En algunos casos, defectos genéticos predisponen a una atrofia o una anomalía en el descenso testicular, una torsión o un infarto, o llevan a un daño testicular progresivo y a atrofia después de un período de desarrollo normal. Si el compromiso testicular es global, es probable que se afecten tanto la secreción de testosterona como la fertilidad (producción de espermatozoides). Incluso cuando el defecto primario es en la producción de testosterona, los niveles intratesticulares bajos de testosterona con frecuencia producen infertilidad. Lo contrario no se cumple necesariamente. Los defectos en la producción de espermatozoides y en su almacenamiento y tránsito pueden no estar asociados con niveles bajos de testosterona; se puede ver, por tanto, infertilidad en pacientes con niveles normales de testosterona, libido normal y caracteres sexuales secundarios normales.

En un porcentaje significativo de pacientes con aberraciones cromosómicas como el **síndrome de Klinefelter,** los **varones con más de 1 cromosoma X** y los **varones XX** se produce un hipogonadismo de diferente grado. Estas anomalías cromosómicas se asocian con otros hallazgos característicos. El síndrome de Noonan se asocia con criptorquidia e infertilidad, aunque otras características (no gonadales) pueden dominar el cuadro clínico.

Anorquia congénita o síndrome de regresión testicular

Los niños cuyos genitales externos se han desarrollado con normalidad (o prácticamente normal) y los derivados de los conductos müllerianos (útero, trompas de Falopio) están ausentes han tenido obviamente función testicular durante al menos alguna parte de la gestación. Si sus testículos no son palpables en el nacimiento, se dice que tienen **criptorquidia.** En muchos de esos casos, los testículos no están descendidos o son retráctiles, pero en otros casos no se encuentran los testículos en ninguna localización incluso después de una extensa investigación. El síndrome de ausencia de testículos en un varón fenotípico con cariotipo normal 46, XY (que indica que existió algún período de función testicular en la vida intrauterina) se conoce como «testículos desaparecidos», «anorquia congénita» o **«síndrome de regresión testicular».**

El síndrome de regresión testicular no es infrecuente. En el 1,5-9% de los recién nacidos varones existe criptorquidia y en el 10-20% de estos casos, los testículos no son palpables. De los niños con testes no palpables, hasta el 50% pueden no tener testículos detectables mediante un estudio detallado. La mayoría de los casos parecen ser esporádicos y se cree que son consecuencia de torsión o accidentes vasculares. El testículo que no ha descendido completamente puede tener una mayor tendencia a la torsión y esto puede ser una de las causas de los «testículos evanescentes». La mayoría de los casos son esporádicos, pero en un subgrupo de pacientes el síndrome de regresión testicular ocurre en gemelos monocigotos o en familias con otros individuos afectados, lo cual sugiere una etiología genética. Algunos casos se asocian con micropene y en ellos la pérdida testicular se produjo probablemente después de la semana 14, pero bastante antes del nacimiento, o puede indicar una disfunción preexistente del desarrollo hormonal masculino. En los primeros meses de vida posnatal se encuentran niveles bajos de testosterona (<10 ng/dl) y niveles muy elevados de hormona luteinizante (LH) y de hormona foliculoestimulante (FSH); a partir de ahí, los niveles de gonadotropinas tienden a disminuir incluso en niños sin gónadas y alcanzan de nuevo niveles muy altos según se acercan los años puberales. La estimulación con gonadotropina coriónica humana (hCG) no es capaz de producir un aumento de los niveles de testosterona. Los niveles plasmáticos de hormona antimülleriana (AMH) son bajos o indetectables. En todos los pacientes con testículos indetectables se deberían realizar pruebas para medir la AMH y pruebas de estimulación con hCGH. Si los resultados indican que no existe tejido testicular (ausencia de AMH y falta de elevación de testosterona tras la estimulación con hCG), se puede confirmar el diagnóstico de síndrome de regresión testicular. Si se demuestra la existencia de secreción de testosterona, está indicado realizar pruebas de imagen mediante RM abdominal y/o exploración quirúrgica. En muchos casos de síndrome de regresión testicular puede encontrarse un pequeño nódulo fibrótico al final del cordón espermático. El tratamiento del hipogonadismo masculino (primario o secundario) se expone en el capítulo 583.2. No existe la posibilidad de una fertilidad normal en estos pacientes.

Hipogonadismo inducido por quimioterapia y radioterapia

El daño testicular es una consecuencia frecuente de la **quimioterapia** y la **radioterapia** usadas para el tratamiento del cáncer. La frecuencia y la extensión de la lesión dependen del fármaco empleado, la dosis total, la duración del tratamiento y el intervalo de observación tras la terapia. Otra variable importante es la edad en el momento del tratamiento; las células germinales son menos vulnerables en los niños prepúberes que en los púberes y pospúberes. La **quimioterapia** es más lesiva si se emplea más de un fármaco. El uso de agentes alquilantes, como la ciclofosfamida, en los niños prepúberes no afecta el desarrollo puberal, incluso aunque pueda haber signos de lesión de las células germinales en la biopsia. Las dosis elevadas de ciclofosfamida e ifosfamida se asocian a infertilidad. El cisplatino provoca azoospermia u oligospermia transitorias a dosis bajas, mientras que las dosis altas (400-600 mg/m^2) pueden producir infertilidad permanente. La interleucina 2 puede deprimir la función de las células de Leydig, mientras que el interferón α no parece que afecte a la función gonadal. La mayoría de los fármacos quimioterápicos produce azoospermia e infertilidad; el daño de las células de Leydig (que produce niveles bajos de testosterona) es menos frecuente. En muchos casos el daño es transitorio y el número de espermatozoides se recupera después de 12-24 meses. Tanto la quimioterapia como la radioterapia se asocian con un porcentaje aumentado de gametos anómalos, pero los datos respecto al resultado de los embarazos posteriores a estos tratamientos *no* han mostrado ningún incremento de defectos genéticos en el nacimiento, posiblemente debido a un sesgo de selección contra los espermatozoides anormales.

La **lesión por radioterapia** es dependiente de la dosis. Puede presentarse oligospermia temporal con dosis tan bajas como 0,1 Gy, con azoospermia permanente a partir de dosis de 2 Gy. Puede observarse una recuperación de la espermatogénesis hasta 5 años (o más) después de la irradiación, siendo las dosis más altas las que llevan a recuperaciones más lentas. Las células de Leydig son más resistentes a la radioterapia. Una lesión moderada, determinada por unos niveles elevados de LH, puede observarse con hasta 6 Gy; las dosis mayores de 30 Gy causan hipogonadismo en la mayoría de los pacientes. Siempre que sea posible, los testículos se deben proteger de la irradiación. La función testicular ha de ser evaluada cuidadosamente en los adolescentes tras el tratamiento múltiple del cáncer en la infancia. Pueden estar indicados el tratamiento sustitutivo con testosterona y el consejo en relación con la fertilidad. Una opción para los varones pospuberales es el almacenamiento de semen antes del tratamiento con quimioterapia o radioterapia. Incluso en aquellos casos en los que el número de espermatozoides es anormal, es posible la recuperación, aunque las posibilidades disminuyen según se incrementa la dosis de radiación. Si los recuentos de espermatozoides permanecen bajos, la fertilidad es todavía posible en algunos casos con la extracción testicular de espermatozoides y la inyección intracitoplasmática.

Síndrome de sólo células de Sertoli

Los pacientes que presentan el síndrome de sólo células de Sertoli, extremadamente raro (aplasia de las células germinales o **síndrome de Del Castillo**) tienen testículos pequeños y azoospermia. Estos pacientes no tienen células germinales en los testículos, pero en general su producción de testosterona es normal y debutan en la vida adulta al consultar por infertilidad. La mayoría de los casos son esporádicos e idiopáticos, pero en algunos casos pueden encontrarse deleciones que afectan a la región del factor de azoospermia (AZF) del cromosoma Y (Yq11).

Otras causas de hipofunción testicular

Puede producirse una atrofia testicular después de un daño en el aporte vascular, como resultado de la manipulación de los testículos durante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

procedimientos quirúrgicos para la corrección de la criptorquidia o como resultado de una torsión bilateral de los testículos. La **orquitis aguda** es frecuente en los varones púberes o adultos con parotiditis y puede causar subfertilidad en el 13% de los casos, aunque la infertilidad es infrecuente. Generalmente la secreción de testosterona permanece normal. La incidencia de orquitis por parotiditis en varones pospuberales ha aumentado en algunas zonas como consecuencia de la disminución de la vacunación de sarampión, rubéola y parotiditis. La poliendocrinopatía autoinmune puede estar asociada con un hipogonadismo primario (asociado con anticuerpos anti-P450scc), pero parece que es más frecuente en mujeres.

Síndrome de disgenesia testicular

La incidencia de tumores testiculares se ha incrementado en muchas sociedades desarrolladas, mientras que la incidencia de criptorquidia, hipospadias, recuentos bajos de espermatozoides y anomalías espermáticas también parece haber aumentado en algunos, pero no en todos, los estudios. Se ha propuesto que todas estas tendencias están ligadas a una disgenesia testicular prenatal. La hipótesis es que durante la vida intrauterina se desarrolla cierto grado de disgenesia testicular debido a factores tanto genéticos como ambientales y esto se asocia con un riesgo aumentado de criptorquidia, hipospadias, hipofertilidad y cáncer testicular. Las influencias ambientales que han sido implicadas en este síndrome incluyen productos químicos ambientales que actúan como disruptores endocrinos, como el bisfenol A y los ftalatos (componentes de muchos tipos de plásticos), varios pesticidas, los fitoestrógenos y los micoestrógenos, y otros productos químicos. El hecho de que estas lesiones puedan ser reproducidas en algunos modelos animales expuestos a productos químicos ambientales ha llevado a esforzarse en retirar estos productos químicos de los productos utilizados por los lactantes y las madres embarazadas y, en general, del ambiente. No obstante, las pruebas son sólo sugerentes y no son concluyentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El hipogonadismo primario puede sospecharse en el nacimiento si los testículos y el pene son demasiado pequeños. Se dispone de datos de normalidad de distintas poblaciones. El trastorno con frecuencia no se detecta hasta la pubertad, cuando no se desarrollan los caracteres sexuales secundarios. El vello facial, púbico y axilar es escaso o inexistente; tampoco existe acné ni regresión del pelo de la cabeza, y la voz permanece aguda. El pene y el escroto siguen siendo infantiles y pueden permanecer casi ocultos por la grasa púbica; los testículos son pequeños o no palpables. La grasa se acumula en la región de las caderas y las nalgas, y a veces en las mamas y el abdomen. Las epífisis se cierran más tarde de lo normal; por ello, las extremidades son largas. La envergadura puede ser varios centímetros mayor que la talla, y la distancia desde la sínfisis del pubis hasta la planta de los pies (segmento inferior) es mucho mayor que desde la sínfisis hasta el vértex (segmento superior). Las proporciones corporales se describen como **eunucoides.** La relación entre el segmento superior y el inferior es considerablemente menor que 0,9. Muchos individuos con grados más leves de hipogonadismo sólo pueden detectarse mediante estudios apropiados del eje hipófisogonadal. Los pediatras deben realizar una exploración testicular sistemática; los volúmenes testiculares, determinados mediante la comparación con orquidómetros estándares o midiendo sus dimensiones lineales, han de quedar registrados.

DIAGNÓSTICO

Los niveles plasmáticos de FSH y, en menor grado, de LH están elevados por encima de los valores normales específicos para la edad en la infancia precoz (cuando se produce normalmente la «minipubertad» y las gonadotropinas están normalmente desinhibidas). Esto se sigue por un período de tiempo en el que incluso los niños sin gónadas no exhiben una elevación significativa de las gonadotropinas, lo que indica que a estas edades las gonadotropinas están inhibidas por un mecanismo independiente de la retroalimentación negativa que ejercen las hormonas gonadales. Al final de la mitad de la infancia y varios años antes de establecerse la pubertad, se libera esta inhibición y los niveles de gonadotropinas se elevan de nuevo en los individuos con hipogonadismo primario por encima de los controles normales de la misma edad. Estos niveles elevados indican que incluso en el niño prepúber existe una relación de retroalimentación activa hipotálamo-gonadal. Después de los 11 años, los niveles de FSH y de LH aumentan significativamente, alcanzando valores propios de los castrados. Las determinaciones aleatorias de los niveles plasmáticos de testosterona en los niños prepúberes no son útiles porque normalmente están bajos en los niños sanos de esta edad y aumentan durante la pubertad hasta alcanzar niveles adultos. Durante la pubertad, estos niveles, medidos en una muestra de primera hora de la mañana, se correlacionan mejor con el tamaño testicular, el estadio de madurez sexual y la edad ósea que con la edad cronológica. En los pacientes con hipogonadismo primario, los niveles de testosterona permanecen bajos en todas las edades. Tras la administración de hCG no se produce ninguna elevación de testosterona, o ésta es muy leve, a diferencia de los varones sanos, en los que la hCG produce un aumento significativo de la testosterona plasmática en cualquier estadio del desarrollo.

La AMH es secretada por las células de Sertoli y su secreción se inhibe por la testosterona. Como resultado, los niveles de AMH están elevados en los niños prepúberes y suprimidos al comienzo de la pubertad. Los niños con hipogonadismo primario continúan teniendo niveles elevados de AMH en la pubertad. La detección de AMH puede ser usada en los años prepuberales como un marcador de presencia de tejido testicular (p. ej., en pacientes con criptorquidia bilateral). La inhibina B también es secretada por las células de Sertoli, está presente durante toda la infancia y aumenta al inicio de la pubertad (más en niños que en niñas). Puede ser usada como otro marcador de presencia de tejido testicular en la criptorquidia bilateral y como un marcador de espermatogénesis (p. ej., en la pubertad retrasada, los supervivientes de un cáncer y pacientes con síndrome de Noonan). Las radiografías para determinar la edad ósea son útiles para documentar el retraso de ésta en pacientes con retraso constitucional del desarrollo, así como hipogonadismo primario.

SÍNDROME DE NOONAN

Etiología

El término *síndrome de Noonan* (SN) se ha aplicado a los individuos de ambos sexos con cariotipos normales que tienen ciertas características fenotípicas que se producen también en las mujeres con síndrome de Turner (aunque las causas genéticas son completamente diferentes) (v. cap. 81.4). El síndrome de Noonan se produce en 1:1.000-2.500 nacidos vivos. Aproximadamente el 20% de los casos son familiares y presentan una herencia autosómica dominante. Los varones y las mujeres se ven afectados de igual forma. Actualmente se cree que varias mutaciones en la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) del sistema renina-angiotensina (SRA) pueden causar un síndrome de Noonan y otros trastornos relacionados. Dichas mutaciones se detectan en la actualidad en el 70% de los casos de síndrome de Noonan. En aproximadamente la mitad de los casos existen mutaciones de aminoácido en *PTPN11,* un gen del cromosoma 12q24.1 que codifica la proteína no receptora tirosina fosfatasa SHP-2. También se encuentran mutaciones en otros genes de esta vía, incluidos *SHOC2, CBL, SOS1, KRAS, NRAS, BRAF* y *RAF1,* así como duplicaciones en la región 12q24. Por ello las características fenotípicas del síndrome de Noonan se solapan con otros síndromes que implican la vía de RAS-MAPK, como el síndrome de Leopard y el síndrome cardiofaciocutáneo.

Manifestaciones clínicas

Las anomalías más frecuentes son la talla baja, el *pterigium colli,* el *pectus carinatum* o *pectus excavatum,* el cúbito valgo, la cardiopatía congénita derecha y la cara típica. Son frecuentes el hipertelorismo, el epicanto, la inclinación hacia abajo de las hendiduras palpebrales, la ptosis, la micrognatia y las alteraciones auriculares. Otras alteraciones como la clinodactilia, las hernias y las anomalías vertebrales se presentan con menos frecuencia. A diferencia del síndrome de Turner, el CI medio de los niños en edad escolar con síndrome de Noonan es menor de lo normal, 86, con un rango de 53 a 127. El CI verbal tiende a ser mejor que el CI de rendimiento. Es habitual la hipoacusia neurosensorial para frecuencias altas. Los defectos cardíacos más frecuentes son la estenosis valvular pulmonar, la miocardiopatía hipertrófica o la comunicación interauricular. Puede presentarse hepatoesplenomegalia y varias enfer-

booksmedicos.org

medades hematológicas, incluidos el descenso de los factores XI y XII de la coagulación, la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mielomonocítica crónica. Las características similares al síndrome de Noonan pueden ser consecuencia de una variación fenotípica de la mutación del gen *NF1* (neurofibromatosis), posiblemente debido a que en ambas enfermedades está implicada la vía de RAS-MAPK. Los varones con frecuencia presentan criptorquidia y testículos pequeños. La secreción de testosterona puede estar por debajo de lo normal, pero la espermatogénesis puede estar afectada incluso en aquéllos con testosterona normal (y caracteres sexuales secundarios normales). En estos pacientes la inhibina B plasmática es un marcador útil de la función de las células de Sertoli. La pubertad se retrasa y la talla adulta se alcanza hacia el final de la 2.ª década y habitualmente se encuentra en el límite inferior de la población normal. El diagnóstico prenatal debe sospecharse en los fetos con cariotipo normal, edema o anasarca y longitud femoral corta.

Tratamiento

La hormona del crecimiento humana mejora la velocidad de crecimiento en muchos pacientes con síndrome de Noonan, de forma comparable a lo observado en pacientes con síndrome de Turner, y los estudios muestran un aumento medio del punto de desviación estándar de la talla que varía entre 1,3 y 1,7, lo cual corresponde a 9,5-13 cm en niños y 9,0-9,8 cm en niñas. Muchos pacientes con síndrome de Noonan alcanzan una talla normal sin tratamiento de hormona del crecimiento, pero éste se recomienda en aquellos con una talla inferior al 3.er percentil. La dosis recomendada es hasta 66 μg/kg/día de hormona recombinante del crecimiento. Los pacientes con síndrome de Noonan y mutaciones demostradas de *PTNP11* presentan un crecimiento peor y una menor respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento que los que no tienen estas mutaciones. Tienen niveles más bajos de factor de crecimiento similar a insulina-1 y niveles más altos de hormona del crecimiento, lo que sugiere una resistencia parcial a la hormona del crecimiento debida a defectos en la señalización posreceptor. El tratamiento del hipogonadismo masculino se expone en el capítulo 583.2.

SÍNDROME DE KLINEFELTER

Véase también el capítulo 81.

Etiología

El síndrome de Klinefelter es la aneuploidía cromosómica sexual más frecuente en los varones, con una incidencia del 0,1-0,2% en la población general (1/500-1/1.000) y que aumenta hasta el 4% entre los varones infértiles y el 10-11% en aquéllos con oligospermia o azoospermia. Aproximadamente el 80% de ellos tiene una dotación cromosómica 47,XXY, mientras que en el 20% restante se encuentran mosaicos o grados mayores de poli-X. Incluso con tantos cromosomas X como 4, el cromosoma Y determina el fenotipo masculino. La aberración cromosómica se debe en la mayoría de los casos a la no disyunción meiótica de un cromosoma X durante la gametogénesis de los progenitores; el cromosoma X extra es de origen materno en un 54%, y paterno en un 46% de los pacientes. Un estudio nacional realizado en Dinamarca reveló una prevalencia prenatal de 213 por 100.000 fetos varones, pero en los varones adultos la prevalencia era solamente de 40/100.000, lo que sugiere que sólo se realizó el diagnóstico en 1 de cada 4 varones adultos con síndrome de Klinefelter.

Manifestaciones clínicas

En los pacientes que no tienen un diagnóstico prenatal, el diagnóstico pocas veces se realiza antes de la pubertad debido a la escasez o la sutileza de las manifestaciones clínicas en la infancia. Los trastornos del comportamiento o psiquiátricos pueden aparecer mucho antes que los defectos del desarrollo sexual. Estos niños tienden a tener problemas de aprendizaje y defectos en la «función ejecutiva» (formación de conceptos, resolución de problemas, intercambio de tareas y planificación), y este trastorno debe ser considerado en niños con problemas psicosociales, de aprendizaje o de adaptación escolar. Los niños afectados pueden ser nerviosos, inmaduros o excesivamente tímidos y tienden a tener dificultades en las relaciones sociales a lo largo de la vida. En un estudio prospectivo, un grupo de niños con cariotipo 47,XXY identificados en el nacimiento mostró desviaciones relativamente leves respecto de lo normal durante los 5 primeros años de vida. Ninguno tenía discapacidades físicas, intelectuales o emocionales significativas; algunos eran inactivos, con una función motora escasamente organizada y un retraso leve de la adquisición del lenguaje. Los problemas con frecuencia se evidenciaron después del inicio del período escolar. Las puntuaciones en el CI pueden ser normales, con un CI verbal algo disminuido. Los defectos cognitivos verbales y el bajo rendimiento en la lectura, la ortografía y las matemáticas son frecuentes. En la etapa tardía de la adolescencia, muchos niños con síndrome de Klinefelter tienen dificultades generalizadas en el aprendizaje, la mayoría de las cuales está originada en el lenguaje. A pesar de estas dificultades, la mayoría completa la educación secundaria.

Los pacientes tienden a ser altos, delgados y específicamente a tener piernas largas (desproporcionadas con respecto a los brazos, y más largas que en otras causas de hipogonadismo), pero la complexión corporal puede variar mucho. Los testículos tienden a ser pequeños para la edad, aunque este signo puede que sólo sea evidente tras la pubertad, cuando no se produce el crecimiento testicular normal. El pene tiende a ser más pequeño que la media y la criptorquidia es más frecuente que en la población general. La densidad mineral ósea puede ser baja en los adultos con síndrome de Klinefelter y esto se correlaciona con niveles más bajos de testosterona.

El desarrollo puberal puede estar retrasado, aunque algunos niños experimentan una virilización aparentemente normal o casi normal. A pesar de los niveles normales de testosterona, las concentraciones plasmáticas de LH y FSH, y sus respuestas a la estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) están elevadas a partir de los 13 años aproximadamente. Cerca del 80% de los adultos tiene **ginecomastia;** su vello facial es más escaso, hasta el punto de que la mayoría no requiere afeitarse diariamente. Las lesiones testiculares más frecuentes son la parada espermatogénica y el predominio de las células de Sertoli. El semen tiene una alta incidencia de aneuploidías cromosómicas sexuales. Generalmente existe azoospermia e infertilidad, aunque se conocen casos aislados de fertilidad. Actualmente es claro que el número de células germinales y el recuento de espermatozoides son mayores al inicio de la pubertad y disminuyen con la edad. Con la extracción de semen testicular seguida de su inyección intracitoplasmática puede lograrse el nacimiento de niños sanos, con tasas de éxito menores según se incrementa la edad. En los pacientes con Klinefelter no mosaicos, la mayoría de los espermatozoides testiculares (94%) presenta un patrón normal de segregación de los cromosomas sexuales, lo que indica que los puntos de control de la meiosis son capaces de eliminar la mayoría de las células aneuploides. Se han detectado anticuerpos antiespermatozoides en el 25% de las muestras estudiadas.

Existe un incremento de la incidencia de adiposidad central, síndrome metabólico, enfermedad pulmonar, varices venosas y cáncer de mama en la edad adulta. En un grupo no seleccionado de 93 **varones con cáncer de mama,** el 7,5% tenía síndrome de Klinefelter. Se han documentado tumores mediastínicos de células germinales; algunos de estos tumores producen hCG y causan pubertad precoz en niños pequeños. También pueden asociarse a leucemia, linfoma y otras neoplasias hematológicas. El mayor riesgo de cáncer (riesgo relativo 2,7) se presenta en el grupo de edad de 15-30 años. En un amplio estudio de cohortes realizado en Gran Bretaña se demostró un aumento significativo de la razón estandarizada de mortalidad (1,5), con incrementos específicos de los fallecimientos por diabetes, epilepsia, insuficiencia vascular periférica y mesentérica, embolia pulmonar y enfermedad renal. La mortalidad debida a cardiopatía isquémica estaba disminuida. En los adultos, las anomalías cerebrales estructurales se correlacionan con los déficits cognitivos.

En los adultos con mosaicismo XY/XXY, las características del síndrome de Klinefelter están disminuidas en gravedad y en frecuencia. Los niños con mosaicismo tienen mejor pronóstico en la virilización, la fertilidad y el ajuste psicosocial.

Variantes de Klinefelter y otros síndromes poli-X

Cuando el número de cromosomas X es mayor de 2, las manifestaciones clínicas, incluidos el retraso mental y la alteración de la virilización, son más graves. La talla se reduce con el incremento del número de cro-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mosomas X. La variante XXYY es la más frecuente (1/18.000-1/40.000 nacidos varones). En la mayoría se produce retraso mental con un CI entre 60 y 80, pero un 10% tiene CI mayores de 110. El fenotipo masculino XXYY no es diferente al del paciente XXY, excepto en que los adultos XXYY tienden a ser más altos que el paciente XXY promedio. La variante 49,XXXXY es lo suficientemente característica como para detectarse en la infancia. Su incidencia se ha estimado en 1/80.000-1/100.000 nacidos varones. El trastorno se origina en la no disyunción secuencial en la meiosis. Los pacientes afectados tienen una discapacidad cognitiva grave y presentan cuello corto y cara tosca típica, con ojos con una base amplia y las hendiduras palpebrales inclinadas discretamente hacia arriba, epicanto, estrabismo, nariz ancha, plana y respingona, boca grande y entreabierta, y orejas grandes y malformadas. Los testículos son pequeños y puede haber criptorquidia, el escroto es hipoplásico y el pene es muy pequeño. Son frecuentes los defectos sugestivos de síndrome de Down (p. ej., incurvación terminal de la 5.ª falange, pliegues palmares únicos e hipotonía) y otras alteraciones esqueléticas (como los defectos del ángulo de alineación del codo y la restricción de la supinación). Las alteraciones radiológicas más frecuentes son la sinostosis o la luxación radiocubital, el radio elongado, las seudoepífisis, la escoliosis o la cifosis, la coxa valga y el retraso de la edad ósea. La mayoría de los pacientes con estos importantes cambios tienen un cariotipo cromosómico 49,XXXXY; también se han observado varios patrones en mosaico: 48,XXXY/49,XXXXY; 48,XXXY/49,XXXXY/50,XXXXXY y 48,XXXY/49,XXXXY/50,XXXXYY. Se ha descrito el diagnóstico prenatal de un lactante 49,XXXXY. El feto tenía crecimiento intrauterino retardado, edema e higroma quístico cervical.

La variante 48,XXXY es relativamente infrecuente. Las características son generalmente menos graves que en aquellos pacientes con 49,XXXXY y más graves que en los pacientes 47,XXY. En este trastorno existen discapacidad intelectual leve, retraso del desarrollo verbal y motor, así como comportamiento inmaduro, pero pasivo y agradable.

Se han descrito muy pocos pacientes con cariotipos 49,XYYY y 49,XXYYY. Las características dismórficas y la discapacidad cognitiva son frecuentes en ambos.

Pruebas de laboratorio

La mayoría de los varones con este trastorno pasan toda su vida sin ser diagnosticados. Deben examinarse los cromosomas en todos los pacientes con sospecha de presentar síndrome de Klinefelter, especialmente en aquellos que acuden a consultas infantiles de orientación, de psiquiatría y de retraso mental. En la lactancia, los niveles de inhibina B y de AMH son normales, pero los de testosterona son menores que en los controles. Antes de los 10 años de edad, los niños con SK 47,XXY tienen niveles plasmáticos basales normales de FSH y de LH. Las respuestas a la hormona estimuladora de gonadotropinas y a la hCG son también normales. Los testículos muestran un crecimiento normal en las fases tempranas de la pubertad, pero hacia la mitad de ésta el crecimiento testicular se detiene, las gonadotropinas se elevan y los niveles de testosterona se encuentran discretamente bajos. Los niveles de inhibina B son normales al principio de la pubertad, disminuyen en su fase tardía y son bajos en los adultos con este síndrome. Los niveles elevados de estradiol, que producen una relación estradiol:testosterona alta, son responsables del desarrollo de la ginecomastia durante la pubertad. Los niveles de globulina ligadora de hormonas sexuales son elevados, lo que disminuye más los niveles de testosterona libre. Una gran longitud de las repeticiones de poliglutaminas (CAG) del receptor de andrógenos se asocia al fenotipo más grave, que presenta ginecomastia, testículos pequeños y micropene.

La biopsia testicular antes de la pubertad puede mostrar sólo un déficit o ausencia de células germinales. Tras la pubertad, las membranas de los túbulos seminíferos se hialinizan y existe una aglutinación adenomatosa de las células de Leydig. Predominan las células de Sertoli. La azoospermia es característica y la infertilidad es la regla.

Tratamiento

Los niños con síndrome de Klinefelter conocido deberían ser controlados de forma estrecha para detectar problemas de lenguaje, aprendizaje y de conducta, y deben ser derivados para evaluación y tratamiento precoz según se considere necesario. Se deben controlar los niveles de testosterona, LH y FSH a los 11-12 años y se recomienda el tratamiento sustitutivo con una preparación de testosterona una vez que comienzan a elevarse los niveles de FSH y LH por encima de lo normal. También deberían realizarse determinaciones en ayunas de glucosa, lípidos y hemoglobina A_{1C}, ya que estos niños tienen riesgo de adiposidad central y síndrome metabólico. Algunos autores también recomiendan una absorciometría dual de rayos X para valorar la densidad ósea. Aunque el tratamiento con testosterona normaliza los niveles de testosterona, estimula el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, mejora la masa ósea y muscular, y mejora la composición corporal, *no* mejora la fertilidad (de hecho suprime la espermatogénesis). Existen algunas pruebas de que también mejora el estado de ánimo y puede tener un efecto positivo sobre la función cognitiva y el funcionamiento social, pero los hallazgos no son concluyentes en la actualidad. Se pueden usar tanto inyecciones de testosterona de acción prolongada como la aplicación diaria de geles de testosterona (los parches de testosterona tienen una alta incidencia de erupciones cutáneas y no se usan con frecuencia en pediatría). El éster de enantato o el cipionato de testosterona puede emplearse a una dosis inicial de 25-50 mg administrados por vía intramuscular cada 3-4 semanas, con incrementos de 50 mg cada 6-9 meses hasta que se logre la dosis de mantenimiento del adulto (200-250 mg cada 3-4 semanas). En ese momento, los parches o los geles de testosterona pueden sustituir a las inyecciones. En función de las preferencias del paciente y del médico, la testosterona transdérmica puede usarse también como tratamiento inicial en vez de las inyecciones. Para los niños mayores, dosis iniciales más altas e incrementos más importantes pueden lograr una virilización más rápida. Las diferentes preparaciones transdérmicas varían de unas a otras y deben consultarse las referencias para las recomendaciones sobre la dosis y modo de aplicación.

La ginecomastia puede tratarse con inhibidores de la aromatasa (que también incrementarán los niveles de testosterona endógena), aunque el tratamiento médico no siempre es satisfactorio y puede ser necesaria la cirugía plástica. La fertilidad generalmente no es un problema en la edad pediátrica, pero los adultos pueden tener hijos usando la extracción testicular de espermatozoides, seguida de la inyección intracitoplasmática. Como los recuentos de espermatozoides disminuyen rápidamente tras el inicio de la pubertad en los niños con síndrome de Klinefelter, los bancos de esperma durante la fase inicial de la pubertad es una opción que debe analizarse con un especialista en fertilidad. Pueden estimularse los recuentos de espermatozoides mediante tratamiento con hCG antes de la extracción testicular de espermatozoides. Debe ofrecerse tratamiento, consejo y servicios psiquiátricos en función de las necesidades para los problemas de aprendizaje y psicosociales.

VARONES XX

Este trastorno se cree que se presenta en 1 de cada 20.000 recién nacidos varones. Los individuos afectados tienen un fenotipo masculino, testículos y pene pequeños, y no presentan restos de tejido ovárico o de conductos müllerianos. Parecen ser, por ello, distintos de los pacientes con trastorno ovotesticular del desarrollo sexual. Pueden presentarse testículos no descendidos e hipospadias en una minoría de pacientes. En prácticamente todos los casos existe infertilidad y las características histológicas de los testículos son fundamentalmente las mismas que en el síndrome de Klinefelter. Los pacientes con el trastorno generalmente buscan atención médica en la vida adulta por hipogonadismo, ginecomastia o infertilidad. El hipogonadismo hipergonadotropo se produce como resultado de la insuficiencia testicular. Se han diagnosticado algunos casos de forma prenatal como consecuencia de discrepancias entre la ecografía prenatal y los hallazgos del cariotipo.

En un 90% de los varones XX con genitales externos masculinos normales, uno de los cromosomas X porta el gen *SRY* (región de determinación del sexo en el cromosoma Y). El cambio del cromosoma Y al X se produce durante la meiosis paterna, cuando se emparejan los brazos cortos del par de cromosomas Y y X. Los varones XX heredan un cromosoma X materno y un cromosoma X paterno que contiene el gen determinante del sexo masculino translocado. También se han identificado algunos casos de varones 46,XX con translocaciones 9P. La mayoría de los varones XX que se identifican antes de la pubertad tiene hipospadias o micropene; este grupo de pacientes puede carecer de

booksmedicos.org

secuencias específicas del cromosoma Y, lo cual sugiere la existencia de otros mecanismos de virilización. Para identificar segmentos pequeños de ADN del *SRY* se han empleado las técnicas de hibridación fluorescente in situ y de cebado in situ. Las alteraciones del fragmento Yp pueden causar fenotipos con ambigüedad sexual.

VARONES 45,X

En unos pocos pacientes varones reconocidos con cariotipo 45,X, las secuencias Yp se han translocado a un cromosoma autosómico. En un caso, la región terminal del brazo corto del cromosoma Y fue translocado a un cromosoma X. En otro, se postuló una translocación *SRY/autosómica*. También se ha descrito un varón con cariotipo 45,X y discondrosteosis de Leri-Weill, pérdida del gen *SHOX* y translocación de *SRY* a Xp.

VARONES 47,XXX

Un varón japonés con desarrollo escaso del vello púbico, testículos con escroto hipoplásico (4 ml), pene normal y talla normal, ginecomastia y discapacidad intelectual grave tenía un cariotipo 47,XXX debido a un intercambio anómalo X-Y durante la meiosis paterna y a una no disyunción X-X durante la meiosis materna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

583.2 Hipogonadismo hipogonadotropo masculino (hipogonadismo secundario)

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

En el hipogonadismo hipogonadotropo, la ausencia de función gonadal es secundaria al déficit de una o ambas gonadotropinas: FSH o LH. El defecto primario puede residir en la hipófisis anterior o en el hipotálamo. Las causas hipotalámicas producen un déficit de GnRH. Los testículos son normales, pero permanecen en el estadio prepuberal debido a que carecen de la estimulación de las gonadotropinas. El trastorno puede reconocerse en la lactancia, pero se detecta con mucha mayor frecuencia debido a un retraso puberal. Raramente, los pacientes con una forma heredada de hipogonadismo hipogonadotropo (HH) pueden tener una pubertad normal y presentar hipogonadismo en la edad adulta.

ETIOLOGÍA

El HH puede ser genético o adquirido. Varios genes diferentes pueden causar las formas heredadas de HH; los genes implicados pueden estar por encima de la GnRH, al nivel de los receptores de GnRH o a nivel de la producción de gonadotropinas. Además, varios defectos genéticos en factores de transcripción como POUF-1, LHX-3, LHX-4 y HESX-1 pueden originar defectos en el desarrollo de la hipófisis y déficits múltiples de hormonas hipofisarias, incluido el déficit de gonadotropinas. Varias lesiones en la región hipotálamo-hipofisaria (p. ej., tumores, enfermedades infiltrantes, enfermedades autoinmunes, traumatismos, ictus) pueden dar lugar a un déficit hipofisario adquirido de gonadotropinas.

Déficit aislado de gonadotropinas

El déficit aislado de gonadotropinas en el que los niveles de otras hormonas hipofisarias son normales se debe con más frecuencia a un defecto en la secreción de GnRH desde el hipotálamo más que a un defecto en la síntesis de gonadotropinas en la hipófisis. Afecta aproximadamente a 1/10.000 varones y a 1/50.000 mujeres y comprende un grupo heterogéneo de entidades. Muchos casos se asocian con anosmia, y esta combinación de anosmia e HH define el síndrome de Kallmann.

El **síndrome de Kallmann** es la forma más habitual de HH y es genéticamente heterogéneo, con herencias autosómica recesiva, ligada al X y autosómica dominante. Clínicamente se caracteriza por su asociación con **anosmia** o **hiposmia;** el 85% de los casos son autosómicos y el 15% son ligados al X. La forma ligada al X (KAL1) está causada por mutaciones en el gen *KAL1* en Xp22.3. Esto lleva a un fallo en la migración de los axones olfatorios y de las neuronas que expresan GnRH desde su lugar común de origen en la placa olfatoria hasta el cerebro. El producto del gen *KAL* anosmina 1, una glucoproteína de la matriz extracelular de 95 kD, facilita el crecimiento y la migración neuronales. El gen *KAL* también se expresa en varias partes del cerebro, el mesénquima facial, el mesonefros y el metanefros, por lo que se explican así algunos de los hallazgos asociados en los pacientes con síndrome de Kallmann, como la sincinesia (movimientos en espejo), la pérdida de audición, los defectos de la línea media de la cara y la agenesia renal.

Algunas familias tienen individuos anósmicos con o sin hipogonadismo; otras presentan individuos con hipogonadismo que tienen anosmia. En algunos pacientes afectados existen fisura palatina y labio leporino, hipotelorismo, hendiduras faciales en la línea media, hipoacusia neurosensorial, aplasia renal unilateral, déficits neurológicos y otros. Cuando el síndrome de Kallmann está causado por deleciones terminales o intersticiales de la región Xp22.3, puede asociarse a otros síndromes de genes contiguos, como el déficit de sulfatasa esteroidea, la condrodisplasia punteada, la ictiosis ligada al X o el albinismo ocular.

La forma autosómica dominante del síndrome de Kallmann (KAL2) aparece hasta en el 10% de los pacientes y se debe a mutaciones con pérdida de función del gen del receptor 1 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR1). El labio leporino y el paladar hendido se asocian a KAL2, pero no a KAL1. Tanto en KAL1 como en KAL2 puede haber oligodontia e hipoacusia.

En la mayoría de los pacientes no está definido el gen afectado, aunque varios genes, como *FGF8*, *PROK2/PROKR2*, *NELF*, *CHD7* (responsables del síndrome CHARGE [coloboma ocular, cardiopatía, atresia de coanas, discapacidad intelectual y anomalías genitales y auriculares], que incluye hipogonadismo en su fenotipo), *HS6ST1*, *WDR11* y *SEMA3A*, están asociados a defectos de la migración neuronal y pueden causar síndrome de Kallmann.

Hipogonadismo hipogonadotropo sin anosmia

En la mayoría de los casos de hipogonadismo hipogonadotropo idiopático (HHI) normósmico no se encuentra un déficit genético específico, pero la lista de genes asociados a este trastorno es creciente; las mutaciones en los genes *KISS1/KISS1R*, *TAC3/TACR3* y *GNRH1/GNRHR* causan alteraciones en la secreción y acción de GnRH y se encuentran exclusivamente en los pacientes con HHI normósmico. Las mutaciones en *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2*, *CHD7* y *WDR11* se asocian a anosmia/hiposmia (síndrome de Kallmann), pero también en algunos casos se asocian a HHI normósmico. Parece que la kisspeptina (el producto del gen *KISS1*) y su receptor acoplado a proteína G (GPCR54) tienen un papel importante para desencadenar la pubertad en humanos y actúan más abajo del receptor de leptina en esta vía. Algunos casos infrecuentes de déficit de leptina y defectos del receptor de leptina también se asocian con HH. Además, la inanición y la anorexia se asocian con hipogonadismo, probablemente actuando a través de la vía de la leptina.

No se conocen en humanos mutaciones en el gen de GnRH, pero se han descrito varias familias con mutaciones en el receptor de GnRH. Estas mutaciones suponen el 2-14% de los HH sin anosmia. La gravedad de este defecto es variable y muchos pacientes responden a altas dosis de GnRH con incremento de la secreción de gonadotropinas, lo que indica que el defecto del receptor es parcial y no completo.

Las mutaciones en los genes de las gonadotropinas son extremadamente raras. Las mutaciones en la subunidad común α no se conocen en humanos. Se han descrito mutaciones en la subunidad LH-β en unos pocos individuos, que podrían llevar a niveles bajos, ausentes o altos de LH, en función de la mutación. Los defectos en la subunidad FSH-β pueden ser la causa de la azoospermia en algunos casos infrecuentes.

Los niños con **hipoplasia suprarrenal congénita ligada al X** tienen un HH asociado debido a la alteración de la secreción de GnRH. En estos pacientes existe una mutación del gen *DAX1* en Xp21.2-21.3. Los trastornos que ocasionalmente se asocian en estos pacientes debidos al **síndrome del gen contiguo** incluyen el déficit de glicerol cinasa, la distrofia muscular de Duchenne y el déficit de ornitina transcarbamil transferasa. La mayoría de los niños con mutaciones en *DAX1* desarrolla un HH en la adolescencia, aunque también se han descrito un paciente con insuficiencia suprarrenal de inicio adulto y un HH parcial, y dos mujeres con HH y retraso de la pubertad, estas últimas como parte de familias extensas con varones con HH clásico. El defecto genético

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bardsley MZ, Falkner B, Kowal K, et al: Insulin resistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter syndrome, *Acta Paediatr* 100(6):866-870, 2011.

Blevins CH, Wilson ME: Klinefelter's syndrome, *BMJ* 346:33-34, 2013.

Giwercman A, Giwercman YL: Environmental factors and testicular function, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(2):391-402, 2011.

Groth KA, Skakkebæk A, Høst C, et al: Clinical review: Klinefelter syndrome—a clinical update, *J Clin Endocrinol Metab* 98(1):20-30, 2013.

Howell SJ, Shalet SM: Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery, *J Natl Cancer Inst Monogr* 34:12-17, 2005.

Margolin DH, Kousi M, Chan YM, et al: Ataxia, dementia, and hypogonadotropism caused by disordered ubiquitination, *N Engl J Med* 368:1992-2002, 2013.

Ogata T, Matsuo M, Muroya K, et al: 47, XXX male: a clinical and molecular study, *Am J Med Genet* 98:353-356, 2001.

Penson DF, Krishnaswami S, Jules A, et al: *Evaluation and treatment of cryptorchidism. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews,* 2012 Dec. Report No. 13-EHC001-EF. Rockville, MD, 2012, Agency for Healthcare Research and Quality.

Pirgon Ö, Dündar BN: Vanishing testes: a literature review, *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 4(3):116-120, 2012.

Rives N, Milazzo JP, Perdrix A, et al: The feasibility of fertility preservation in adolescents with Klinefelter syndrome, *Hum Reprod* 28(6):1468-1479, 2013.

Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, et al: Noonan syndrome, *Lancet* 381(9863):333-342, 2013.

Ross JL, Roeltgen DP, Kushner H, et al: Behavioral and social phenotypes in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome, *Pediatrics* 129:769-778, 2012.

Virtanen HE, Toppari J: Review Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism, *Hum Reprod Update* 14(1):49-58, 2008.

Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Skakkebaek NE: Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of adult reproductive problems, *Clin Endocrinol (Oxf)* 71(4):459-465, 2009.

Yeshayahu Y, Asaf R, Dubnov-Raz G, et al: Testicular failure in a patient with G6PC3 deficiency, *Pediatr Res* 76:197-201, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en *DAX1* es, sin embargo, infrecuente en pacientes con retraso de la pubertad o HH sin al menos un antecedente familiar de insuficiencia suprarrenal (v. cap. 576).

Debería tenerse en cuenta que las correlaciones genotipo-fenotipo en el HHI son complejas y se han descrito árboles genealógicos digenéticos u oligogenéticos. El mismo defecto genético puede estar asociado al síndrome de Kallmann, al HHI normósmico, a defectos congénitos adicionales, a retraso de la pubertad normal o a un fenotipo aparentemente normal. Esta variabilidad se ha observado con mayor frecuencia en los familiares con mutaciones en las parejas de ligando/receptor *FGF8/FGFR1* y en *PROK2/PROKR2,* y puede producirse por otros genes que interaccionan, efectos epigenéticos o factores ambientales.

Otros trastornos con hipogonadismo hipogonadotropo

Se ha observado HH en algunos pacientes con síndrome poliglandular autoinmune, en algunos con niveles elevados de melatonina y en otros síndromes, como el de Bardet-Biedl, de Prader-Willi, de los lentigos múltiples y varios síndromes de ataxia. En casos poco frecuentes, el HH se asocia con anomalías cromosómicas complejas.

Hipogonadismo hipogonadotropo asociado con otros déficits hormonales hipofisarios

Las alteraciones de los factores de transcripción hipofisarios como PROP-1, HESX-1, LHX-4, SOX-3 y LHX-3 producen déficits hipofisarios múltiples, incluido el HH. La mayoría de estos pacientes se presenta con un déficit múltiple de hormonas hipofisarias en la lactancia, pero algunos casos (especialmente con mutaciones de PROP-1) pueden presentarse con un hipogonadismo o un hipocorticosuprarrenalismo en la vida adulta. La hormona del crecimiento casi siempre está afectada en el déficit múltiple de hormonas hipofisarias, pero la tirotropina y la corticotropina pueden estar respetadas en algunos casos. En los pacientes con lesiones orgánicas en la hipófisis o cerca de ella, el déficit de gonadotropinas habitualmente es de origen hipofisario. El micropene (<2,5 cm a término) en un recién nacido varón con déficit de hormona del crecimiento sugiere la probabilidad de un déficit de gonadotropinas.

DIAGNÓSTICO

Los niveles de gonadotropinas y de esteroides gonadales están elevados durante hasta 6 meses después del nacimiento (minipubertad) y, si se sospecha un HH en la primera infancia, estos niveles se encontrarán inapropiadamente bajos. Durante la segunda mitad del primer año de vida, estos niveles normalmente disminuyen hasta casi cero y permanecen suprimidos hasta el final de la infancia. Por tanto, las pruebas rutinarias de laboratorio no pueden distinguir el HH de la supresión normal de gonadotropinas en este grupo de edad. A la edad normal para el desarrollo puberal, estos pacientes no muestran los signos clínicos de la pubertad o el incremento normal de los niveles de LH y FSH. Los niños con un retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad tienen el mismo cuadro clínico y los mismos hallazgos de laboratorio (y estos casos son mucho más habituales que el verdadero HH, especialmente en varones), y su diferenciación de los pacientes con HH es extremadamente difícil. Las pruebas dinámicas con GnRH o hCG pueden no ser capaces de distinguir entre estos dos grupos de una manera segura. Un nivel de testosterona por encima de 50 ng/dl (1,7 nmol/l) generalmente indica que la pubertad normal es probable, pero un nivel por debajo no distingue con seguridad entre grupos. Al menos un estudio muestra que un nivel de inhibina B <35 pg/ml en el estadio 1 de Tanner y <65 pg/ml en el estadio 2 de Tanner puede diferenciar el HHI del retraso constitucional en varones.

Deberían comprobarse los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina 1, la tirotropina, la tiroxina libre y el cortisol matutino para valorar el estado de otras hormonas de la hipófisis anterior; puede ser necesaria una prueba dinámica para detectar el déficit de hormona del crecimiento y la insuficiencia suprarrenal si los niveles previos están alterados o dudosos. El HH es muy probable si el paciente tiene signos de otros déficits hipofisarios, como el déficit de hormona del crecimiento, especialmente si se asocia a un déficit de corticotropina. La **hiperprolactinemia** es una causa conocida de retraso de la pubertad y debería ser descartada mediante la determinación de la prolactina plasmática en todos los pacientes. La presencia de **anosmia** generalmente indica un déficit permanente de gonadotropinas, pero se han observado casos esporádicos de retraso importante de la pubertad (18-20 años) en individuos anósmicos. Aunque la anosmia puede estar presente en la familia o en el paciente desde la fase precoz de la infancia, pocas veces se comunica su existencia espontáneamente, por lo que es necesario preguntar directamente sobre el tema a todos los pacientes con retraso de la pubertad. Es aconsejable realizar una olfatometría formal, como la prueba de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania, para determinar si existen grados parciales de hiposmia, porque los pacientes con HHI desarrollan un amplio espectro de la función olfatoria.

En ausencia de una historia familiar puede no ser posible establecer con certeza el diagnóstico de HH, pero éste se vuelve más y más probable a medida que la pubertad se retrasa más allá de la edad normal. Si el retraso puberal persiste más allá de los 18 años con un nivel bajo de testosterona a las 8 de la mañana y unas gonadotropinas inapropiadamente bajas (los valores normales son inapropiadamente bajos en esta situación), el paciente puede ser diagnosticado presumiblemente de HH. Está indicada una RM cerebral para buscar tumores y otras anomalías de la región hipotálamo-hipofisaria. También es posible, y conviene cuanto antes, realizar pruebas genéticas para los factores de transcripción hipofisarios y varios genes implicados en el HH aislado. Se recomienda una ecografía renal en los pacientes con síndrome de Kallmann debido a su asociación a agenesia renal unilateral. Algunos autores recomiendan también obtener una densitometría basal.

Tratamiento

Debe descartarse un **retraso constitucional de la pubertad** antes de establecer el diagnóstico de HH y de iniciar el tratamiento. El volumen testicular menor de 4 ml a los 14 años se presenta en aproximadamente el 3% de los niños, pero el HH verdadero es una entidad infrecuente. Incluso retrasos relativamente moderados en el desarrollo sexual y el crecimiento pueden producir un malestar psicológico significativo y requerir atención. Inicialmente, una explicación de las variaciones características de la pubertad y tranquilizarles al respecto es suficiente para la mayoría de los niños. Si a los 15 años no hay signos clínicos de inicio de la pubertad y los niveles de testosterona son <50 ng/dl, puede estar recomendado un tratamiento corto con testosterona. Se usan varios regímenes, incluido el enantato de testosterona, 100 mg por vía intramuscular una vez al mes durante 4-6 meses o 150 mg una vez al mes durante 3 meses. Algunos profesionales utilizan la oxandrolona oral, que tendría la ventaja teórica de que no es aromatizada y puede tener menos efectos sobre el adelanto de la edad ósea (aunque no hay pruebas definitivas de que tenga alguna ventaja). La oxandrolona oral puede provocar alteraciones hepáticas y, si se usa, se debe monitorizar la función hepática. El tratamiento no es necesario en todos los casos de retraso constitucional, pero si se usa, normalmente se sigue de una progresión normal a la pubertad y esto puede diferenciar el retraso constitucional de la pubertad del déficit aislado de gonadotropinas. La edad de inicio de este tratamiento debe individualizarse.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de HH, el tratamiento con testosterona inducirá los caracteres sexuales secundarios, pero *no* estimulará el crecimiento testicular ni la espermatogénesis. El tratamiento con gonadotropinas (bien como una combinación de hCG y gonadotropinas humanas menopáusicas o usando un tratamiento con pulsos de GnRH) producirá el desarrollo testicular, incluyendo la espermatogénesis, pero es mucho más difícil de manejar, por lo que en muchos casos la mejor opción es el tratamiento con testosterona. Pueden usarse inyecciones de testosterona de acción prolongada o la aplicación diaria de un gel de testosterona (los parches de testosterona tienen una alta incidencia de erupciones cutáneas y raramente se usan en pediatría). El éster de enantato o el cipionato de testosterona puede emplearse a una dosis inicial de 25-50 mg administrados por vía intramuscular cada 3-4 semanas, con incrementos de 50 mg cada 6-9 meses hasta que se logre la dosis de mantenimiento del adulto (200-250 mg cada 3-4 semanas). En ese momento, los parches o los geles de testosterona pueden sustituir a las inyecciones. En función de las preferencias del paciente y del médico, la testosterona transdérmica también puede usarse como tratamiento inicial en vez de las inyecciones. Para los niños mayores,

booksmedicos.org

dosis iniciales más altas e incrementos más importantes pueden lograr una virilización más rápida.

El tratamiento con gonadotropinas es más fisiológico, pero es caro y complejo, por lo que se utiliza menos en la adolescencia. Este tratamiento puede intentarse en la vida adulta cuando se desea la fertilidad. El calendario de tratamiento varía entre 1.250 y 5.000 UI de hCG en combinación con 12,5-150 UI de gonadotropina menopáusica humana 3 veces por semana, administradas por vía intramuscular. En los adultos, pueden ser necesarios hasta 2 años para alcanzar una adecuada espermatogénesis. También están disponibles las gonadotropinas (LH y FSH) producidas de forma recombinante para estimular el crecimiento y la función gonadales, pero son mucho más caras. El tratamiento con GnRH (cuando está disponible) es el más adecuado según la fisiología, pero requiere el uso de una bomba de infusión subcutánea para administrar apropiadamente los pulsos, ya que la exposición continua a GnRH suprime las gonadotropinas más que estimularlas. En algunos casos, los pacientes con déficit de GnRH también tienen disfunción hipofisaria o testicular (un «déficit dual») y pueden no responder adecuadamente al tratamiento con GnRH o con gonadotropinas. Los raros pacientes con déficit aislado de LH pueden ser tratados de forma efectiva usando inyecciones de hCG.

Se ha visto que hasta el 10% de los pacientes diagnosticados de HH (con o sin anosmia) pueden mostrar una reversión espontánea del hipogonadismo con una función gonadal normal mantenida una vez se interrumpe el tratamiento; esto puede ocurrir en los pacientes con mutaciones genéticas conocidas situadas en varios genes, como *FGFR1, PROK2, GNRH, CHD7* y *TAC/TACR3*. Dicha recuperación es más probable en los pacientes que muestran un aumento en el volumen testicular durante el tratamiento o cuando éste ha sido interrumpido. Por tanto, en los pacientes con HH idiopático está justificada una prueba corta de interrupción del tratamiento. De todas formas, la recuperación de la función gonadal puede no durar toda la vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **584**

Seudopubertad precoz debida a tumores testiculares

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

Los **tumores de las células de Leydig** testiculares son una causa infrecuente de seudopubertad precoz (independiente de gonadotropinas) y producen un aumento asimétrico del tamaño de los testículos. Las células de Leydig son escasas antes de la pubertad y los tumores derivados de ellas son más frecuentes en el adulto, aunque en raras ocasiones se producen casos en niños, siendo el caso más joven descrito el de un niño de 1 año. Aunque hasta un 10% de los tumores en adultos puede ser maligno, los tumores malignos metastásicos no se han descrito en niños, y los tumores de células de Leydig en niños son generalmente unilaterales y benignos. Algunos tumores se producen por mutaciones somáticas activadoras del receptor de la hormona luteinizante.

Las manifestaciones clínicas son las de la pubertad en los varones; el inicio suele producirse a los 5-9 años de edad. Se ha descrito la existencia de ginecomastia. Por lo general, el tumor puede ser fácilmente palpable en los testículos; el testículo contralateral no afectado tiene un tamaño normal para la edad del paciente.

Los niveles plasmáticos de testosterona están muy elevados y los niveles de la hormona foliculoestimulante y de hormona luteinizante están suprimidos. La ecografía puede ayudar en la detección de tumores pequeños no palpables. La biopsia mediante aspiración con aguja fina puede ayudar a definir el diagnóstico.

El tratamiento consiste en la resección quirúrgica del testículo afectado. Estos tumores son por lo general resistentes a quimioterapia. La progresión de la virilización se detiene después de la resección del tumor, y puede producirse una regresión parcial de los signos de precocidad.

Los **restos suprarrenales en el testículo** pueden desarrollar tumores que simulan los tumores de células de Leydig. Los tumores de restos suprarrenales suelen ser bilaterales y se producen en niños con hiperplasia suprarrenal congénita controlada de manera inadecuada, habitualmente en la forma con pérdida de sal, durante la adolescencia o en adultos jóvenes. El estímulo para el crecimiento de los restos suprarrenales es una inadecuada terapia supresora con corticoides, lo cual causa un exceso de secreción de corticotropina y el tratamiento con dosis correctas casi siempre produce su regresión. Estos tumores son histológicamente similares a los tumores primarios de células de Leydig, pero la prueba definitiva del origen de éstos puede lograrse demostrando su actividad 21-hidroxilasa. Diagnosticar erróneamente estos tumores como tumores primarios de células de Leydig puede llevar a una orquiectomía innecesaria y debe ser evitado.

El **síndrome del X frágil** (v. cap. 81.5) se produce por la amplificación de una repetición CGG polimórfica en la región 5' no traducida del gen *FMRI* en Xp17.3. Este gen codifica una proteína que se une al ARN, altamente expresada en el cerebro y los testículos. En individuos por lo demás normales se encuentran 6-50 repeticiones CGG en el gen; la presencia de 50-200 repeticiones (permutación) se asocia con discapacidad intelectual leve y otras alteraciones y la presencia de más de 200 repeticiones (mutación X frágil) se asocia con el síndrome clásico del X frágil. Las permutaciones están presentes en 1/1.000 varones de raza blanca y las mutaciones se encuentran en 1/4.000-1/8.000. Una característica esencial del trastorno es el aumento del tamaño testicular **(macroorquidia),** alcanzando los 40-50 ml tras la pubertad. Aunque esta enfermedad se ha descrito en un niño de sólo 5 meses, los niños afectados menores de 6 años pocas veces presentan aumento del tamaño testicular; a los 8-10 años, la mayoría tiene volúmenes testiculares mayores de 3 ml. Los testículos aumentan de tamaño de forma bilateral, no son nodulares y su análisis histológico es normal. Los resultados de los estudios hormonales son normales. El análisis directo del ADN en busca de las secuencias repetidas CGG permite el diagnóstico definitivo.

Los **tumores de células de Sertoli de células grandes calcificadas** y los **tumores del cordón sexual** con túbulos anulares son unos tumores de células de Sertoli extraordinariamente infrecuentes que pueden ser causa de desarrollo mamario en los niños pequeños. Estos tumores se suelen asociar con el síndrome de Peutz-Jeghers o complejo de Carney; son con frecuencia bilaterales, multifocales y detectables mediante ecografía. La producción excesiva de aromatasa ($P450_{arom}$), la enzima que convierte la testosterona en estradiol, causa la feminización de estos niños. Debido a que generalmente son benignos, pueden dejarse sin intervenir si no producen dolor; la ginecomastia puede ser tratada mediante inhibidores de la aromatasa.

En los niños con **criptorquidia unilateral,** el testículo contralateral es aproximadamente un 25% mayor de lo normal para la edad. El aumento del tamaño testicular también se ha observado en los niños con púrpura de Henoch-Schönlein y linfangiectasia. Con poca frecuencia se han documentado quistes epidermoides y dermoides en los testículos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **585**

Ginecomastia

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

La ginecomastia, la proliferación de tejido mamario en el varón, es un trastorno frecuente. La ginecomastia verdadera (presencia de tejido mamario glandular) debe diferenciarse de la seudoginecomastia, que es la consecuencia de la acumulación de tejido adiposo en la zona

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

De Ronde W: Testosterone gel for the treatment of male hypogonadism, *Expert Opin Biol Ther* 9:249-253, 2009.

Grumbach MM: A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant, *J Clin Endocrinol Metab* 90:3122-3127, 2005.

Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, et al: Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, *N Engl J Med* 357:863-872, 2007.

Sato N: Genetics of male hypogonadotropic hypogonadism, *Pediatr Endocrinol Rev* 10(Suppl 1):110-125, 2012.

Silveira LF, Latronico AC: Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism, *J Clin Endocrinol Metab* 98(5):1781-1788, 2013.

Smith N, Quinton R: Kallmann syndrome, *BMJ* 346:36-37, 2013.

Young J: Approach to the male patient with congenital hypogonadotropic hypogonadism, *J Clin Endocrinol Metab* 97(3):707-718, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aycan Z, Bas VN, Cetinkaya S, et al: Prevalence and long-term follow-up outcomes of testicular adrenal rest tumours in children and adolescent males with congenital adrenal hyperplasia, *Clin Endocrinol (Oxf)* 78(5):667-672, 2013.

Gourgari E, Saloustros E, Stratakis CA: Large-cell calcifying Sertoli cell tumors of the testes in pediatrics, *Curr Opin Pediatr* 24(4):518-522, 2012.

Jou P, Maclennan GT: Leydig cell tumor of the testis, *J Urol* 181:2299-2300, 2009.

Olivier P, Simoneau-Roy J, Francoeur D, et al: Leydig cell tumors in children: contrasting clinical, hormonal, anatomical, and molecular characteristics in boys and girls, *J Pediatr* 161(6):1147-1152, 2012.

booksmedicos.org

de la mama que se ve con frecuencia en los niños con sobrepeso. La ginecomastia verdadera se caracteriza por la presencia de una masa fibroglandular palpable de al menos 0,5 cm de diámetro, localizada concéntricamente debajo del pezón y la región areolar.

FORMAS FISIOLÓGICAS DE GINECOMASTIA

La ginecomastia se presenta en muchos recién nacidos varones como consecuencia de la estimulación normal por los estrógenos maternos; el efecto habitualmente desaparece en unas pocas semanas. Luego es extremadamente infrecuente en los niños prepuberales, en los que siempre hay que realizar una investigación para encontrar la causa, pero vuelve a ser muy habitual en la pubertad.

Ginecomastia neonatal

En el 60-90% de los recién nacidos varones se produce una ginecomastia transitoria secundaria a la exposición a los estrógenos maternos durante la gestación. El desarrollo mamario puede ser asimétrico y se ve galactorrea en aproximadamente el 5% de los casos. La mayoría se resuelve en 4-8 semanas, pero algunos casos persisten hasta los 12 meses.

Ginecomastia puberal

Durante el inicio y hasta la mitad de la pubertad, hasta el 70% de los niños desarrolla diversos grados de hiperplasia subareolar en las mamas. El pico de incidencia se produce a los 14 años, en el estadio 3-4 de Tanner y con un volumen testicular de 5-10 ml. La ginecomastia fisiológica puberal puede afectar sólo a una mama, y no es infrecuente que las dos mamas aumenten de tamaño a velocidades desproporcionadas o en diferentes momentos. La sensibilidad dolorosa en la mama es frecuente, pero transitoria. La regresión espontánea puede producirse en unos pocos meses; es infrecuente que persista más de 2 años. Puede existir un malestar psicosocial importante, sobre todo en niños obesos con mamas relativamente grandes.

Se piensa que la causa es un desequilibrio entre la acción de los estrógenos y los andrógenos a nivel del tejido mamario. Normalmente las pruebas no encuentran una diferencia significativa en los niveles circulantes de estrógenos y andrógenos entre los varones afectados y los no afectados, pero sí puede existir un desequilibrio de pequeño grado entre los niveles de hormonas libres. Otras hormonas, como la leptina y la hormona luteinizante, pueden estimular directamente el desarrollo mamario y desempeñar un papel en la ginecomastia puberal. Algunos casos pueden ser debidos a una sensibilidad incrementada a los estrógenos y/o a una resistencia relativa a los andrógenos en el tejido afectado. A medida que los niveles de andrógenos continúan elevándose al final de la pubertad, la mayoría de los casos se resuelve.

Ginecomastia patológica

Véase la tabla 585-1.

Las **formas monogénicas de ginecomastia** son extremadamente infrecuentes, pero existen. La ginecomastia familiar se ha presentado en varias familias como un rasgo ligado al X o autosómico dominante limitado por el sexo. Algunos de estos casos eran debidos a una activación constitutiva de la enzima P450 aromatasa (gen *CYP9A1*), que produce un incremento de la conversión periférica de C-19-esteroides a estrógenos (aumento de la aromatización). La descripción de este síndrome en un padre, su hijo y su hija sugiere una herencia autosómica dominante. El exceso de actividad aromatasa se demostró en los fibroblastos cutáneos y en los linfocitos transformados in vitro.

Las **fuentes exógenas de estrógenos** son una causa importante de ginecomastia en los niños prepuberales. Cantidades muy pequeñas de estrógenos pueden causar ginecomastia en niños varones y la exposición accidental puede ocurrir por inhalación, absorción percutánea o ingesta. Entre las fuentes habituales de estrógenos se encuentran los anticonceptivos orales y las preparaciones orales y transdérmicas de estrógenos. Se ha descrito ginecomastia en trabajadores relacionados con la manufactura de estrógenos e incluso en los hijos de esos trabajadores. La ginecomastia también se puede producir secundariamente a la exposición a medicamentos que disminuyen el nivel de andrógenos (especialmente los andrógenos libres), que aumentan el estradiol o que desplazan los andrógenos de los receptores androgénicos de la mama. La espironolactona, los agentes alquilantes, los anabolizantes, la gonadotropina coriónica humana, el ketoconazol, la cimetidina y los inhibidores de los andrógenos, como la flutamida, también se asocian con la producción de ginecomastia. Se han visto asociaciones más débiles con un gran número de medicaciones y drogas de abuso, incluidos los opiáceos, el alcohol y la marihuana, aunque la asociación con la marihuana puede no ser tan fuerte como anteriormente se pensaba.

Tabla 585-1 Causas de ginecomastia

SÍNTOMAS	SIGNOS
DÉFICIT FETAL DE ANDRÓGENOS	
Genitales ambiguos	Genitales ambiguos (47,XY trastornos del desarrollo sexual) Genitales femeninos normales Microfalo (que simula una clitoromegalia) Hipospadias perineoescrotal seudovaginal Escroto bífido Criptorquidia
DÉFICIT PREPUBERAL DE ANDRÓGENOS	
Retraso de la pubertad Ausencia de interés o deseo sexual (libido) Disminución de erecciones espontáneas nocturnas o matutinas Aumento del tamaño y tensión de las mamas Motivación e iniciativa escasas Fuerza y rendimiento físico escasos Ausencia de eyaculación (espermarquia) Incapacidad para tener hijos (infertilidad)	Eunucoidismo Genitales infantiles Testículos pequeños Ausencia de crecimiento del vello con patrón masculino, ausencia de acné Brazos y piernas desproporcionadamente largos en relación con la talla Distribución puberal de la grasa Masa muscular escasamente desarrollada Voz aguda Disminución del pico de masa ósea, osteopenia u osteoporosis Ginecomastia Próstata pequeña Aspermia, oligozoospermia grave o azoospermia
DÉFICIT DE ANDRÓGENOS EN LA EDAD ADULTA	
Desarrollo sexual incompleto Ausencia de interés o deseo sexual (libido) Disminución de erecciones espontáneas nocturnas o matutinas Aumento del tamaño y tensión de las mamas Incapacidad para tener hijos (infertilidad) Pérdida de talla, antecedentes de fracturas por traumatismos mínimos Sofocos, sudoración Disminución de la frecuencia de afeitado	Eunucoidismo Testículos pequeños o que disminuyen de tamaño Pérdida del vello masculino (axilar y púbico) Ginecomastia Aspermia o azoospermia u oligozoospermia grave Baja densidad mineral ósea (osteopenia u osteoporosis) Pérdida de talla, aplastamiento vertebral por traumatismos mínimos Reducción inexplicada en el tamaño prostático o en el antígeno prostático específico
Síntomas menos específicos	**Signos menos específicos**
Disminución de la energía y vitalidad Disminución de la motivación, confianza en sí mismo Sentimientos de tristeza, irritabilidad Debilidad, disminución del rendimiento físico o laboral Escasa concentración y memoria Aumento de la somnolencia	Anemia normocítica, normocrómica leve (niveles femeninos) Estado de ánimo deprimido, depresión leve o distimia Disminución de la masa y fuerza muscular Aumento de la grasa corporal o el índice de masa corporal Arrugas finas en la piel facial (lateral de las órbitas y la boca)

De Matsumoto AM, Bremner WJ: Testicular disorders. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editores: Williams textbook of endocrinology, *12.ª ed., Filadelfia, 2011, WB Saunders, tabla 19-3, pág. 719.*

booksmedicos.org

La lavanda, los aceites de té y el consumo excesivo de soja también se han implicado como causas de ginecomastia prepuberal.

El **síndrome de Klinefelter** y otras causas de **hipogonadismo masculino** están fuertemente asociados con la ginecomastia. En el 50% de los adolescentes con síndrome de Klinefelter existe ginecomastia significativa; también se encuentra en otros trastornos caracterizados por virilización escasa del varón, incluidos el síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos y el déficit de 17-cetoesteroide reductasa. La ginecomastia también se ha observado en niños con hiperplasia suprarrenal congénita virilizante (déficit de 11β-hidroxilasa) y en casos de tumores testiculares de las células de Leydig o a tumores feminizantes de la glándula suprarrenal. Varios niños con síndrome de Peutz-Jeghers y ginecomastia tenían tumores testiculares del cordón sexual. En estos casos los testículos pueden no estar aumentados de tamaño y el tumor suele ser multifocal y bilateral. La ginecomastia se produce por una producción excesiva de aromatasa. Cuando la ginecomastia se asocia con galactorrea debe considerarse el prolactinoma. El hipertiroidismo altera la relación de andrógenos y estrógenos incrementando la unión de andrógenos y disminuyendo la testosterona libre, pudiendo producir ginecomastia hasta en el 40% de los casos. La ginecomastia se observa también en los pacientes desnutridos después de restaurar la nutrición normal (síndrome de realimentación), en los que puede deberse a una disfunción hepática o a una activación anormal del eje de las gonadotropinas.

EVALUACIÓN DE LA GINECOMASTIA

En los casos puberales, una historia detallada y una exploración física puede ser todo lo que se necesita para excluir las infrecuentes causas patológicas. La historia clínica debe incluir los antecedentes familiares de parientes varones con ginecomastia, la historia de enfermedades hepáticas o renales, el uso de medicación o drogas de abuso, y la exposición a productos cosméticos y de herbolario que pudieran contener fitoestrógenos. En la exploración física se debe prestar especial atención a las mamas (buscando cambios en la piel suprayacente, fijación, linfadenopatías regionales y secreción por el pezón) y realizar una exploración testicular. No está indicada ninguna prueba de laboratorio en los casos rutinarios sin otras anomalías asociadas, pero deberían investigarse todos los casos prepuberales, así como los casos puberales con características sospechosas; las pruebas de laboratorio iniciales incluyen pruebas de función tiroidea (para descartar hipertiroidismo) y niveles de testosterona, estradiol, gonadotropina coriónica humana, hormona luteinizante y prolactina. La mayoría de los casos de hiperprolactinemia se asocian a galactorrea, pero existen algunos casos de hiperprolactinemia que causan ginecomastia sin galactorrea asociada. Debido al ritmo circadiano, estos niveles deben medirse idealmente por la mañana. Puede estar indicado realizar otras pruebas, como un cariotipo, sulfato de deshidroepiandrosterona y pruebas de función hepática y renal. Los niveles de gonadotropina pueden ser un cribado útil de síndrome de Klinefelter y estarán elevados en los niños puberales que lo presenten. En este caso, debería realizarse un cariotipo.

TRATAMIENTO

El tratamiento en los casos de ginecomastia puberal habitualmente consiste en tranquilizar al niño y a su familia sobre el carácter psicológico y transitorio de este fenómeno. Cuando el aumento es llamativo y persistente y provoca alteraciones psicológicas graves en el paciente, está justificado realizar un tratamiento específico. Por desgracia, en los casos de larga evolución el tratamiento médico es generalmente inefectivo. Los casos de corta evolución responden mejor al tratamiento médico, pero es más difícil justificar el tratamiento porque la mayoría de los casos se resolverá espontáneamente. Se han usado fármacos como los andrógenos, los inhibidores de la aromatasa y los antagonistas de los estrógenos. La efectividad de los andrógenos sintéticos es variable y existe preocupación acerca de sus efectos secundarios, por lo que estos agentes se utilizan con poca frecuencia en pediatría. El uso de inhibidores de la aromatasa tiene sentido, pero los ensayos controlados con placebo han sido decepcionantes. Los antagonistas de los estrógenos, como el tamoxifeno y el raloxifeno, son más efectivos, siendo el raloxifeno superior al menos en un estudio bien diseñado. Si se intenta un tratamiento médico, debe hacerse en los casos de corta evolución (<12 meses de evolución) y usando raloxifeno (a una dosis de 60 mg/día) o tamoxifeno (10-20 mg/día) durante 3-9 meses, teniendo presente que las tasas de éxito son generalmente bajas en los casos graves y que los casos leves se resolverán por sí solos sin tratamiento.

En los casos en los que el desarrollo mamario es excesivo (estadios 3-5 de Tanner), existe un estrés psicológico significativo y no regresa en 18-24 meses, puede estar indicada la resección quirúrgica del tejido mamario agrandado, especialmente en niños que han completado, o casi, su desarrollo puberal. Es aconsejable que antes de la cirugía se realicen una exploración y pruebas diagnósticas detalladas para descartar las causas no fisiológicas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **586**

Hipofunción de los ovarios

Alvina R. Kansra y Patricia A. Donohoue

La hipofunción ovárica puede tener tanto una etiología primaria como central. Puede estar causada por alteraciones congénitas del desarrollo, destrucción posnatal (hipogonadismo primario o hipergonadotropo) o ausencia de estimulación central por la hipófisis y/o el hipotálamo (hipogonadismo hipogonadotropo secundario o terciario). La **insuficiencia ovárica primaria** (hipogonadismo hipergonadotropo), que también se llama *fallo ovárico precoz*, se caracteriza por la pérdida de la función ovárica antes de los 40 años. Ciertas mutaciones genéticas pueden producir una insuficiencia ovárica primaria. La hipofunción de los ovarios debida a la ausencia de estimulación central (hipogonadismo hipogonadotropo) puede estar asociada con otros procesos, como el déficit múltiple de hormonas hipofisarias o algunas enfermedades crónicas. La tabla 586-1 detalla la clasificación etiológica de la hipofunción ovárica.

586.1 Hipogonadismo hipergonadotropo femenino (hipogonadismo primario)

Alvina R. Kansra y Patricia A. Donohoue

El diagnóstico del hipogonadismo hipergonadotropo antes de la pubertad es difícil. Excepto en el síndrome de Turner, la mayor parte de las pacientes afectadas no presenta manifestaciones clínicas prepuberales.

SÍNDROME DE TURNER

Turner describió un síndrome que consiste en infantilismo sexual, cuello alado y cúbito valgo en mujeres adultas (v. cap. 81). Ullrich describió a una niña con talla baja y muchas características fenotípicas comunes. El término *síndrome de Ullrich-Turner* se emplea frecuentemente en Europa, pero pocas veces en Estados Unidos, donde el trastorno se denomina síndrome de Turner. El síndrome se define como la combinación de las características fenotípicas típicas acompañadas de la ausencia completa o parcial del segundo cromosoma X, con o sin mosaicismo.

Patogenia

La mitad de las pacientes con síndrome de Turner tiene una dotación cromosómica 45,X. Aproximadamente un 15% de las pacientes son mosaicos de 45,X y una línea celular normal (45,X/46,XX). Con menos frecuencia se presentan otros mosaicos con isocromosomas, 45,X/46,X,i(Xq); con anillos, 45,X/46,X,r(X); o con fragmentos, 45,X/46fra. El mosaicismo se detecta sobre todo cuando se estudia más de un tejido. El cromosoma X único es de origen materno en cerca del 80% de las pacientes 45,X. El mecanismo de la pérdida cromosómica es desconocido y el riesgo del síndrome no aumenta con la edad materna. Los genes implicados en el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Atabek ME: Gynecomastia in puberty is usually asymptomatic and regresses spontaneously, *J Pediatr Endocrinol Metab* 26(5-6):605, 2013.

Dickson G: Gynecomastia, *Am Fam Physician* 85(7):716-722, 2012.

Henley DV, Lipson N, Korach KS, et al: Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils, *N Engl J Med* 356:479-485, 2007.

Kayemba-Kays S: Fromont-Hankard G, Lettelier G, et al. Leydig cell tumour revealed by bilateral gynecomastia in a 15-year-old adolescent: a patient report, *J Pediatr Endocrinol Metab* 23(11):1195-1199, 2010.

Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, et al: Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia, *J Pediatr* 145:71-76, 2004.

Ma NS, Geffner ME: Gynecomastia in prepubertal and pubertal men, *Curr Opin Pediatr* 20:465-470, 2008.

Stratakis CA, Vottero A, Brodies A, et al: The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription, *J Clin Endocrinol Metab* 83:1348-1357, 1998.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

fenotipo Turner son genes ligados al X que no se inactivan. Un locus principal implicado en el control del crecimiento longitudinal ha sido localizado en la región seudoautosómica del cromosoma X (PAR1). Se cree que *SHOX*, un gen de 170 kb de ADN que contiene una secuencia *homeobox* de 170 kb de ADN en el PAR1, es importante en el control del crecimiento en las niñas con síndrome de Turner, síndrome de Leri-Weill y con poca frecuencia en pacientes con talla baja idiopática. Se cree que los genes que controlan la función ovárica normal se encuentran en Xp y quizá dos «supergenes» en Xq.

El síndrome de Turner se presenta en aproximadamente 1/1.500-2.500 recién nacidos vivos niñas. La frecuencia del cariotipo 45,X en el momento de la concepción es de cerca de un 3%, pero en el 99% de estos casos se produce un aborto espontáneo, siendo responsables del 5-10% de todos los abortos. El mosaicismo (45,X/46,XX) se produce en una proporción mayor de la encontrada en cualquier otro estado aneuploide, pero el mosaico Turner es infrecuente entre los abortos; estos hallazgos indican una supervivencia preferente en las formas con mosaicismo.

El ovario fetal normal contiene aproximadamente 7 millones de ovocitos, pero éstos comienzan a desaparecer rápidamente tras el 5.° mes de gestación. Al nacimiento existen sólo 2 millones (1 millón de folículos activos); en la menarquia, 400.000-500.000; y en la menopausia persisten 10.000. En ausencia de un cromosoma X, este proceso se acelera y casi todos los ovocitos han desaparecido a los 2 años de edad. En los fetos 45,X abortados, el número de células germinales primordiales en la cresta gonadal parece ser normal, sugiriendo que el proceso normal se acelera en las pacientes con síndrome de Turner. Finalmente, los ovarios se describen como «en cintilla» y contienen sólo tejido conjuntivo, con la persistencia de muy pocas células germinales.

Tabla 586-1 Clasificación etiológica de la hipofunción ovárica

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO

Hipotalámico

Defectos genéticos
- Síndrome de Kallmann *KAL1, FGFR1, FGF8, PROK2, PROKR2, CHD7, WDR11, NELF, SEMA3A*
- Otros defectos genéticos: leptina, receptor de leptina, *KISS-1* (déficit de kisspeptina), *DAX-1, TAC3* (déficit de neurocinina B), *TACR3, SEMA7A*
- Síndromes heredados: Prader-Willi, Bardet-Biedl y otros
- Retraso constitucional importante del crecimiento

Defectos adquiridos (reversibles)
- Anorexia nerviosa
- Uso de fármacos
- Malnutrición
- Enfermedad crónica, especialmente enfermedad de Crohn
- Hiperprolactinemia

Hipofisario

Defectos genéticos
- Déficit aislado de gonadotropinas (receptor de GnRH, subunidad β de FSH y LH)
- Displasia septoóptica (*HESX-1* en algunos casos)
- Trastornos de la organogénesis hipofisaria (*PROP1, LHX3, LHX4, SOX-3*, etc.)

Defectos adquiridos
- Tumores hipofisarios
- Infarto hipofisario
- Trastornos infiltrativos (histiocitosis, sarcoidosis)
- Hemosiderosis y hemocromatosis
- Radiación

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO

Genético

Resistencia a hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante
Mutaciones en las vías de la esteroidogénesis
Disgenesia gonadal 46,XX
Síndrome de Turner y sus variantes
Síndrome de Noonan (gen *PTPN-11*)
Mutaciones en el gen *SF-1*
Galactosemia
Trastornos asociados con el X-frágil
Síndrome de Bloom
Síndrome de Werner
Ataxia-telangiectasia
Anemia de Fanconi

Adquirido

Quimioterapia
Radiación
Fallo ovárico autoinmune de los síndromes de poliendocrinopatía autoinmune tipos 1 y 2

Manifestaciones clínicas

Muchas pacientes con síndrome de Turner se reconocen al nacimiento debido al edema característico del dorso de las manos y los pies, y a los pliegues cutáneos laxos en la nuca. Son frecuentes el peso bajo al nacer y una longitud disminuida al nacer (v. cap. 81). Las manifestaciones clínicas en la infancia comprenden la formación del cuello alado, la línea de implantación del pelo baja en la nuca, la mandíbula pequeña, las orejas prominentes, el epicantos, el paladar ojival, el tórax ancho que produce la ilusión óptica de que los pezones están muy separados, el cúbito valgo y las uñas hiperconvexas. El diagnóstico con frecuencia se sospecha por primera vez en la pubertad cuando no se produce el desarrollo mamario.

La **talla baja,** el hallazgo fundamental en virtualmente todas las niñas con síndrome de Turner, puede estar presente con apenas otras manifestaciones clínicas. La desaceleración del crecimiento lineal comienza en la lactancia y la primera infancia, y se vuelve progresivamente más pronunciada en la infancia tardía y en la adolescencia, hasta producir una talla significativamente baja en la edad adulta. La maduración sexual (desarrollo mamario) no se produce a la edad esperada; sin embargo, los signos de adrenarquia (vello púbico) sí están normalmente presentes. Entre las pacientes con síndrome de Turner no tratado, la talla adulta media es 143-144 cm en Estados Unidos y la mayor parte del norte de Europa, 140 cm en Argentina y 147 cm en los países escandinavos (fig. 586-1). La altura

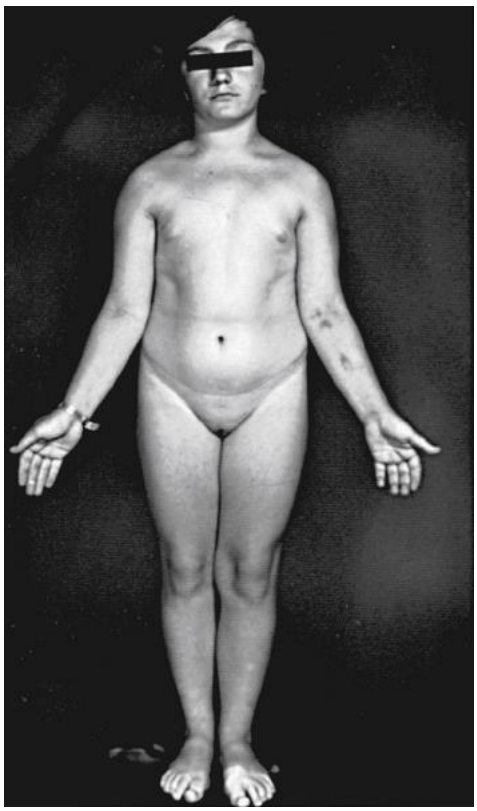

Figura 586-1 Síndrome de Turner en una niña de 15 años que presentaba un fallo de la maduración sexual, talla baja, cúbito valgo y bocio. No presentaba cuello alado. El cariotipo mostró una dotación cromosómica 45,X/46,XX.

booksmedicos.org

tiene una buena correlación con la talla media de los padres (promedio de las tallas de los padres). Se han desarrollado curvas específicas de crecimiento para la talla de las niñas con síndrome de Turner.

Son frecuentes los **defectos cardíacos** asociados. En las niñas con síndrome de Turner, las consecuencias amenazantes para la vida asociadas con la haploinsuficiencia del cromosoma X implican al sistema cardiovascular. Existe un riesgo 4-5 veces mayor de mortalidad prematura secundaria a enfermedades cardíacas congénitas y a enfermedad coronaria prematura en mujeres adultas con síndrome de Turner. En las pacientes con síndrome de Turner se presentan defectos cardíacos clínicamente silentes, fundamentalmente la válvula aórtica bicúspide, pero también la dilatación de la aorta ascendente, coartación aórtica y el drenaje venoso pulmonar anómalo parcial. Independientemente de la edad de diagnóstico, en todas las pacientes con síndrome de Turner está indicado un examen cardiológico exhaustivo por un cardiólogo especialista en cardiopatías congénitas. La evaluación cardiológica completa, incluido el ecocardiograma, muestra la presencia de válvulas aórticas bicúspides no estenóticas en aproximadamente un 33-50% de las pacientes. Posteriormente, la enfermedad valvular aórtica bicúspide puede progresar a una dilatación de la raíz aórtica. Defectos menos frecuentes son la coartación aórtica (20%), la estenosis aórtica, el prolapso de la válvula mitral y el drenaje venoso pulmonar anómalo. En un estudio, el 38% de las pacientes con cariotipo 45,X tenía malformaciones cardiovasculares comparado con el 11% de aquéllas con monosomía X en mosaico; las más frecuentes eran las anomalías de la válvula aórtica y la coartación aórtica. *El cuello alado en las pacientes con o sin síndromes cromosómicos reconocidos se asocia a defectos cardíacos relacionados y no relacionados con el flujo.* Entre las pacientes con síndrome de Turner, las que presentan cuello alado tienen una posibilidad mucho mayor de tener coartación de aorta que las que no lo presentan. El ecocardiograma transtorácico en niñas pequeñas es adecuado si la anatomía cardíaca se visualiza con claridad; en caso contrario, deben considerarse estudios de angiorresonancia magnética de cribado en pacientes asintomáticas con síndrome de Turner. En la adolescencia, e indudablemente antes de que se contemple un embarazo (cuando éste sea posible), debe considerarse repetir la evaluación cardiológica incluso en las pacientes sin hallazgos previos de anomalías cardíacas. La presión arterial se ha de controlar de forma rutinaria incluso en ausencia de lesiones cardíacas o renales, especialmente en las pacientes con indicios de dilatación de la raíz aórtica. La RM cardíaca es de gran utilidad para detectar y monitorizar la dilatación de la raíz aórtica.

En todas las pacientes con síndrome de Turner debe realizarse una ecografía renal en el momento del diagnóstico. Entre un cuarto y un tercio de las pacientes presenta **malformaciones renales** en la exploración ecográfica (un 50% de las que tienen cariotipos 45,X). Los defectos más graves son el riñón pélvico, el riñón en herradura, la duplicación del sistema colector, la ausencia completa de un riñón y la obstrucción de la unión pieloureteral. Algunas malformaciones pueden incrementar el riesgo de hipertensión y de infecciones del tracto urinario. También es frecuente la hipertensión idiopática. Las niñas con síndrome de Turner que tienen hallazgos ecográficos renales normales no desarrollan enfermedad renal durante una media de seguimiento de 6 años.

Cuando los ovarios se exploraban mediante ecografía, los estudios antiguos encontraron una disminución significativa del porcentaje de ovarios detectables desde la lactancia hasta la etapa final de la infancia. Un informe posterior no encontró estas diferencias relacionadas con la edad en un estudio transversal y longitudinal: un 27-46% de las pacientes tenía ovarios detectables a distintas edades; el 76% de las pacientes con mosaicismo X y el 26% de las que presentaban un cariotipo 45,X tenía ovarios detectables.

Habitualmente la maduración sexual no se produce, pero un 10-20% de las niñas presenta un desarrollo mamario espontáneo y un pequeño porcentaje tiene menstruaciones. La insuficiencia gonadal primaria se asocia con un inicio precoz de la adrenarquia (elevación del sulfato de deshidroepiandrosterona), pero con una pubarquia tardía (desarrollo del vello púbico). Se han descrito embarazos espontáneos en pacientes con síndrome de Turner con menstruación. Se ha descrito menopausia precoz, aumento del riesgo de aborto y mayor riesgo de presentar trisomía 21 en la descendencia. Una mujer con cariotipo 45,X/46,X,r(X) que recibió tratamiento hormonal sustitutivo tuvo tres embarazos: un varón 46,XY normal, un aborto espontáneo y una niña sana a término con síndrome de Turner 45,X/46,Xr(X).

Los anticuerpos antitiroideos (anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y/o antitiroglobulina) se presentan en un 30-50% de las pacientes. La prevalencia aumenta con la edad. En el 10-30% existe **enfermedad tiroidea autoinmune,** con o sin la presencia de bocio. En las pacientes con síndrome de Turner se producen alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono dependientes de la edad, caracterizados por intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina y, sólo en pocos casos, por una diabetes tipo 2 franca. En las mujeres 45,X se ha descrito una alteración de la secreción de insulina. Los niveles de colesterol están elevados en la adolescencia, independientemente del índice de masa corporal o del cariotipo.

Se han descrito casos de **enfermedad inflamatoria intestinal,** tanto enfermedad de Crohn como colitis ulcerosa, hemorragia digestiva debida a una vascularización mesentérica anómala y retraso del vaciamiento gástrico. Las guías más recientes recomiendan el cribado para la enfermedad celíaca, ya que el riesgo de padecerla está incrementado en el síndrome de Turner, con un 4-6% de pacientes afectadas. Aunque el síndrome de Turner se asocia con enfermedades autoinmunes, la prevalencia de diabetes tipo 1 en el síndrome de Turner no es muy elevada.

Las **malformaciones esternales** pueden detectarse mediante radiografías laterales de tórax. El aumento del ángulo de alineación del codo no suele ser clínicamente significativo. La escoliosis se presenta en alrededor del 10% de las niñas adolescentes. La displasia congénita de cadera es más frecuente que en la población general. Los hallazgos oculares descritos consisten en disgenesia del segmento anterior y queratocono. Los nevus pigmentados se vuelven más llamativos con la edad, y los nevus melanocíticos son frecuentes. Con poca frecuencia se describen hiperhidrosis esencial, torus mandibularis y alopecia areata.

Aproximadamente el 75% de las pacientes desarrolla **otitis media bilateral recurrente.** Es frecuente el déficit de audición neurosensorial y su presencia aumenta con la edad. Los problemas con la integración sensitivo-motora rudimentaria y fina, la ausencia de deambulación antes de los 15 meses de edad y la disfunción precoz del lenguaje plantean con frecuencia preguntas acerca del retraso del desarrollo, pero la inteligencia es normal en la mayoría de las pacientes. Sin embargo, en las pacientes con 45,X/46,X,r(X) sí se produce discapacidad intelectual; el cromosoma en anillo no es capaz de desactivarse y provoca la existencia de dos cromosomas X funcionantes.

Debe prestarse especial atención al desarrollo psicosocial en las niñas con síndrome de Turner. En estas niñas, en general, las funciones de comportamiento son normales, pero presentan un riesgo elevado de aislamiento social, inmadurez y ansiedad. Otros trastornos, como la dislexia, los problemas de aprendizaje no verbal y el trastorno de déficit de atención, han sido descritos en las niñas con síndrome de Turner. En los adultos, los déficits en las habilidades de percepción espacial son más frecuentes que en la población general. Ciertas pruebas no confirmadas sugieren la existencia de una impronta en un locus ligado al X que afecta a la función cognitiva, como las habilidades verbales y ejecutivas de alto nivel. Estas funciones son aparentemente mejores cuando el cromosoma X es de origen paterno.

La prevalencia del mosaicismo depende en gran parte de las técnicas empleadas para estudiar los patrones cromosómicos. El uso de la hibridación fluorescente in situ y de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)-transcriptasa inversa ha aumentado la prevalencia comunicada de patrones con mosaicismo hasta un 60-74%.

El mosaicismo que implica al cromosoma Y se presenta en un 5%. En un estudio poblacional, empleando PCR con cinco tipos diferentes de cebadores, se encontró material del cromosoma Y en el 12,2%. Entre las pacientes Y-positivas, el **gonadoblastoma** se presentó en un 7-10%. Por ello, la recomendación actual es que la gonadectomía profiláctica debería realizarse incluso en ausencia de imágenes tumorales en la RM o la TC. El momento para realizar este procedimiento es en el diagnóstico, pero puede que esto requiera ser reevaluado en el futuro. El locus del gonadoblastoma en el cromosoma Y (GBY) se encuentra próximo al centrómero de Y. La sola presencia del locus SRY (región

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

determinante del sexo en el cromosoma Y) no es suficiente para conferir un aumento de la susceptibilidad para el desarrollo del gonadoblastoma. Un estudio detallado de 53 pacientes con síndrome de Turner mediante PCR anidada descartó un mosaicismo Y de bajo nivel en casi todos los casos. Un segundo análisis con PCR detectó SRY en la parte distal del brazo corto del cromosoma Y sólo en dos pacientes. Por ello, no está indicada la realización de PCR de forma sistemática para la detección del cromosoma Y con el propósito de estimar el riesgo de gonadoblastoma. La genotipificación cuantitativa de alto rendimiento puede proporcionar un método eficaz y barato para identificar las anomalías del cromosoma X y el material del cromosoma Y.

En las pacientes con mosaicismo 45,X/46,XX, las anomalías clínicas están atenuadas o son más escasas; la talla baja es tan frecuente como en las pacientes 45,X y puede ser la única manifestación del trastorno además de la insuficiencia ovárica (v. fig. 586-1).

Pruebas de laboratorio

Debe considerarse la realización rutinaria de un análisis cromosómico en todas las niñas con talla baja. En un estudio sistemático, utilizando el análisis de Southern blot de ADN leucocitario, se detectó el síndrome de Turner en el 4,8% de las niñas remitidas a un servicio de endocrinología por talla baja. En las pacientes con un cromosoma marcador en alguna o en todas las células, se deben analizar las secuencias de ADN del centrómero del cromosoma Y o de regiones cercanas a él para el GBY.

Está indicada la realización de una ecografía cardíaca, renal y ovárica después de establecer el diagnóstico. Las alteraciones esqueléticas más frecuentes son el acortamiento del 4.° metatarsiano y metacarpiano, la disgenesia epifisaria en las articulaciones de las rodillas y los codos, la deformidad de Madelung, la escoliosis y, en pacientes de más edad, la inadecuada mineralización ósea.

Los niveles plasmáticos de gonadotropinas, especialmente de la hormona foliculoestimulante (FSH), están muy elevados, más que los de los controles ajustados por edad durante la lactancia; a los 2-3 años de edad se produce una disminución progresiva de los niveles hasta que alcanzan su punto más bajo a los 6-8 años, y a los 10-11 años aumentan hasta niveles propios de adultos castrados.

Deben determinarse periódicamente los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina, y si son positivos, han de obtenerse los niveles de tiroxina y tirotropina. En las niñas con síndrome de Turner debe realizarse un cribado de **enfermedad celíaca** mediante la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular tipo inmunoglobulina A. El estudio inicial debe hacerse a los 4 años y repetirse cada 2-5 años. Estudios extensos no han podido determinar si el déficit de hormona del crecimiento tiene una función importante en la patogenia del trastorno del crecimiento. En las adolescentes se ven defectos en los patrones normales de secreción de hormona del crecimiento debido a la falta de esteroides gonadales, pero no en las niñas pequeñas con síndrome de Turner. In vitro, los monocitos y los linfocitos muestran una sensibilidad disminuida al factor de crecimiento 1 similar a la insulina.

Tratamiento

El tratamiento con hormona del crecimiento humana recombinante aumenta la velocidad de crecimiento y la talla final en la mayoría de las niñas, pero no en todas las que presentan síndrome de Turner. Muchas alcanzan tallas de más de 150 cm cuando el tratamiento se inicia de forma precoz. En un ensayo clínico extenso, multicéntrico, controlado con placebo, 99 pacientes con síndrome de Turner que comenzaron a recibir hormona del crecimiento a una edad promedio de 10,9 años a dosis entre 0,27 y 0,36 mg/kg/semana lograron una talla media de 149 cm, de las cuales casi un tercio alcanzó una altura superior a 152,4 cm. En Holanda, dosis más altas de hormona del crecimiento (hasta 0,63 mg/kg/semana en el 3.er año de tratamiento) consiguió que el 85% de las pacientes lograra tallas adultas con valores normales para la población holandesa de referencia. El tratamiento con hormona del crecimiento debe iniciarse en la etapa precoz de la infancia y/o cuando existan signos de atenuación de la velocidad de crecimiento en las curvas específicas de crecimiento para el síndrome de Turner. La dosis media inicial de hormona del crecimiento es 0,375 mg/kg/semana. El tratamiento con hormona del crecimiento no agrava significativamente la tolerancia a los hidratos de carbono y no produce efectos adversos importantes en las pacientes con síndrome de Turner. Los niveles plasmáticos de factor de crecimiento 1 similar a la insulina deben ser controlados si la paciente está recibiendo dosis altas de hormona del crecimiento. Si los niveles de factor de crecimiento 1 similar a la insulina están significativamente elevados, puede ser necesario reducir la dosis de hormona del crecimiento. El tratamiento con hormona del crecimiento puede causar un crecimiento excesivo de las manos y los pies en algunas niñas con síndrome de Turner.

La oxandrolona también se ha usado para tratar la talla baja asociada con el síndrome de Turner, sola o en combinación con hormona del crecimiento. Ese esteroide anabólico sintético tiene débiles efectos androgénicos, y los pacientes deben ser seguidos por si aparecen signos de pubarquia, así como hepatotoxicidad. Esta última es poco frecuente.

Está indicado el tratamiento sustitutivo con estrógenos, pero el consenso acerca de la edad óptima para iniciarlo es escaso. Siempre ha de tenerse en cuenta la preparación psicológica de la paciente para aceptar el tratamiento. La mejoría del crecimiento de las niñas tratadas con hormona del crecimiento durante la infancia permite el inicio del tratamiento sustitutivo con estrógenos a los 12-13 años de edad. Retrasar el tratamiento con estrógenos hasta los 15 años para optimizar el potencial de crecimiento, como antes se recomendaba, parece injustificado. Este cambio para comenzar antes el tratamiento con estrógenos se consideró debido a la importancia psicológica de tener una edad apropiada para la maduración puberal. El retraso del tratamiento con estrógenos podría ser también perjudicial para la salud ósea u otros aspectos de la salud de la niña. Un tratamiento sustitutivo con dosis bajas de estrógenos a los 12 años permite un ritmo normal de la pubertad sin interferir con el efecto positivo que la hormona del crecimiento tiene sobre la talla adulta final. El tratamiento con estrógenos mejora la memoria verbal y no verbal de las niñas con síndrome de Turner. En las mujeres jóvenes con un desarrollo puberal apropiado para la edad que consiguen una talla normal, los resultados de los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la edad son normales.

Aunque existen muchos preparados de estrógenos, los estrógenos orales son los más empleados. Aunque tanto las preparaciones transdérmicas como los preparados depot inyectables pueden ser una opción más fisiológica, los parches transdérmicos están ganando popularidad. Esto se debe a que estos parches evitan el metabolismo hepático de primer paso, por lo que requieren sólo una pequeña cantidad de estrógenos para lograr los niveles adecuados para su función. En caso de optar por una preparación oral, un estrógeno conjugado, 0,15-0,625 mg diarios, o el estradiol micronizado, 0,5 mg, administrados diariamente durante 3-6 meses, suelen ser eficaces en la inducción de la pubertad. Las recomendaciones para los parches transdérmicos son 6,25 μg diarios, que gradualmente se aumentan a lo largo de 2 años hasta la dosis adulta de 100-200 μg diarios. Posteriormente el estrógeno se administra en ciclos (en los días 1-23) y se añade un progestágeno (en los días 10-23) a dosis de 5-10 mg diarios. En el resto del mes cronológico, durante el cual no se administra tratamiento, suele producirse una hemorragia por privación.

El análisis cromosómico prenatal por edad materna avanzada ha demostrado una frecuencia de 45,X/46,XX que es 10 veces mayor que cuando se diagnostica de forma posnatal. La mayoría de pacientes no presenta manifestaciones clínicas de síndrome de Turner y los niveles de gonadotropinas son normales. Es importante tener en cuenta este fenotipo leve para plantear la actitud a seguir.

El apoyo psicosocial a estas niñas es un componente integral del tratamiento. Se recomienda una exhaustiva evaluación de la educación psicológica en el momento del diagnóstico del síndrome de Turner, cuando aparecen alteraciones comportamentales o cognitivas o inmediatamente antes de entrar en el colegio. La Sociedad del Síndrome de Turner, que cuenta con oficinas locales en Estados Unidos y con grupos similares en Canadá y otros países, proporciona un sistema de apoyo valioso para estas pacientes y sus familias, además del aportado por el equipo sanitario.

Se han llevado a término con éxito embarazos empleando la donación de óvulos y la fertilización in vitro. Las adolescentes con algún signo

booksmedicos.org

de pubertad espontánea pueden tener ovarios en sus folículos. Queda la posibilidad de usar tejido ovárico con ovocitos inmaduros criopreservado antes de la regresión de los ovarios para futuros embarazos. En las mujeres adultas con síndrome de Turner parece existir una alta prevalencia de alteraciones no diagnosticadas de la densidad mineral ósea, lipídicas y tiroideas. Son frecuentes la intolerancia a la glucosa, la disminución de la primera fase de la respuesta de la insulina, la elevación de la presión arterial y la reducción de la masa magra. La tolerancia a la glucosa empeora, pero la masa magra, la presión arterial y el estado físico general mejoran mediante el tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales. El perfil neurocognitivo de las mujeres adultas es independiente del estado estrogénico.

DISGENESIA GONADAL XX

Algunas mujeres con fenotipo y genotipo normales presentan lesiones gonadales idénticas a las pacientes 45,X pero sin características somáticas de síndrome de Turner; esta entidad se denomina **disgenesia gonadal pura** o **disgenesia ovárica pura.**

El trastorno pocas veces se reconoce en niños prepuberales porque los genitales externos son normales, no se aprecian otras anomalías y el crecimiento es normal. En la edad puberal no se produce la maduración sexual. Los niveles plasmáticos de gonadotropinas están elevados. El retraso de la fusión epifisaria puede causar un morfotipo **eunucoide.** La ecografía pélvica muestra ovarios en cintilla.

Los hermanos afectados, la consanguinidad de los progenitores y la incapacidad para descubrir un mosaicismo apuntan a una herencia autosómica recesiva limitada a las mujeres. El trastorno parece ser especialmente frecuente en Finlandia (1/8.300 recién nacidas vivas). En esta población se han demostrado varias mutaciones en el gen del receptor de FSH (en el cromosoma 2p) como causa del trastorno. Las mutaciones en el gen del receptor de FSH no se detectaron en mujeres mexicanas con disgenesia gonadal 46,XX. En algunas pacientes, la disgenesia gonadal XX se ha asociado con sordera neurosensorial **(síndrome de Perrault).** También se ha descrito a una paciente con este trastorno y déficit concomitante de hormona del crecimiento y virilización. Existen distintas formas genéticas de este síndrome. La **agenesia mülleriana,** o **síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser,** que tras la disgenesia gonadal es la causa más frecuente de amenorrea primaria (1:4.000-1:5.000 mujeres), se ha descrito asociado a disgenesia gonadal 46,XX en una adolescente de 17 años con amenorrea primaria y ausencia de desarrollo mamario. Se ha documentado un caso de disgerminoma con células gigantes sincitiotrofoblásticas. En una mujer de 18 años con amenorrea primaria y ausencia de estructuras de origen mülleriano, agenesia renal unilateral y signos clínicos de exceso de andrógenos (un fenotipo similar al síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) se encontró una mutación con pérdida de función en el gen *WNT4*. El tratamiento consiste en terapia sustitutiva con estrógenos.

DISGENESIA GONADAL 45,X/46,XY

La disgenesia gonadal 45,X/46,XY, también llamada **disgenesia gonadal mixta,** presenta una importante variabilidad fenotípica posnatal que puede extenderse desde un síndrome similar al de Turner hasta un fenotipo masculino con uretra peneana; es posible delinear tres fenotipos clínicos principales. La talla baja es un hallazgo esencial en todos los niños afectados. El 90% de los casos diagnosticados de forma prenatal tiene un fenotipo masculino normal.

Algunos pacientes no tienen signos de virilización; presentan un fenotipo femenino y, con frecuencia, signos somáticos del síndrome de Turner. El trastorno se descubre antes de la pubertad, cuando se realizan estudios cromosómicos en niñas con talla baja, o más tarde, cuando se realizan debido a la ausencia de maduración sexual. Existen trompas de Falopio y útero. Las gónadas consisten en unas cintillas intraabdominales indiferenciadas, cuyo estudio cromosómico con frecuencia muestra una línea celular XY. La gónada rudimentaria es algo diferente de la de las niñas con síndrome de Turner; además de tejido conjuntivo ondulado, existen con frecuencia estructuras tubulares o en forma de cordón, grupos ocasionales de células granulosas y, frecuentemente, células mesonéfricas o hiliares.

Algunos niños presentan una virilización leve que se manifiesta sólo por una clitoromegalia prepuberal. Las estructuras müllerianas normales están presentes, pero se produce virilización en la pubertad. Estos pacientes generalmente tienen un testículo intraabdominal, una gónada rudimentaria contralateral y trompas de Falopio bilaterales.

Muchos niños 45,X/46,XY se presentan con ambigüedad genital franca en la lactancia. Existe un testículo y un conducto deferente en un lado en el pliegue labioescrotal y se identifica una gónada rudimentaria en el lado contralateral. A pesar de la presencia de un testículo, con frecuencia existen trompas de Falopio bilaterales y casi siempre se encuentra un útero infantil o rudimentario.

Se han descrito otros genotipos y fenotipos en la disgenesia gonadal mixta. Aproximadamente el 25% de 200 pacientes analizados tiene un cromosoma Y dicéntrico (45,X/46,X,dic Y). En algunos pacientes, el cromosoma Y puede estar representado por sólo un fragmento (45,X/45,X +fra); la aplicación de sondas específicas para Y puede establecer el origen de dicho fragmento. No está claro por qué el mismo genotipo (45,X/46,XY) puede producir tantos fenotipos distintos. En algunos pacientes se han descrito mutaciones del gen *SRY*.

Los niños con un fenotipo femenino no presentan problemas en la decisión sobre la asignación de sexo. Los pacientes que presentan sólo una virilización ligera generalmente son asignados a un sexo femenino antes de que se establezca un diagnóstico. Los pacientes con ambigüedad de los genitales suelen ser clínicamente indistinguibles de los pacientes con varios tipos de trastornos del desarrollo sexual 46,XY (TDS 46,XY). En algunos casos, puede ser necesario ser muy cuidadoso al considerar la asignación de un sexo de crianza. Los factores que pueden influir en esta decisión incluyen la talla baja, la necesidad de una reconstrucción genital, la presencia de estructuras müllerianas y la necesidad de gonadectomía debido a la predisposición de la gónada al desarrollo de neoplasias malignas. En algunos pacientes seguidos hasta la edad adulta, el supuesto testículo normal demuestra ser disgenético, con pérdida posterior de la función de las células de Leydig y de Sertoli (v. cap. 583). En un análisis de 22 pacientes con disgenesia gonadal mixta no se encontraron asociaciones o correlaciones significativas entre los fenotipos interno y externo o la función endocrina y las características morfológicas de la gónada. La asignación del sexo se determinó por el aspecto de los genitales externos. En 11 pacientes los niveles de testosterona basal y tras la estimulación con gonadotropina coriónica humana eran más bajos que en los individuos control.

Los tumores gonadales, generalmente **gonadoblastomas,** se presentan en aproximadamente un 25% de estos niños. Como se ha expuesto con anterioridad, se ha localizado un locus de gonadoblastoma en una región cercana al centrómero del cromosoma Y (GBY). Estos tumores de células germinales están precedidos por cambios de carcinoma in situ. De acuerdo con esto, ambas gónadas deben ser extirpadas en todos los pacientes a los que se asigna sexo femenino, y la gónada indiferenciada debe ser extirpada en los pacientes a quienes se asigna sexo masculino.

No existe una correlación entre la proporción de células 45,X/46,XY en la sangre o en los fibroblastos y el fenotipo. En el pasado, todos los pacientes consultaban debido a sus fenotipos anómalos. Sin embargo, el mosaicismo 45,X/46,XY se encuentra en aproximadamente un 7% de los fetos con mosaicismos cromosómicos verdaderos encontrados de forma prenatal. De 76 lactantes con mosaicismo 45,X/46,XY diagnosticados de forma prenatal, 72 tenían un fenotipo masculino normal, 1 presentaba un fenotipo femenino y sólo 3 varones tenían hipospadias. De 12 varones cuyas gónadas fueron examinadas, sólo 3 eran anómalas. Estos datos deben tenerse en cuenta al aconsejar a una familia en la que se descubre un genotipo 45,X/46,XY de forma prenatal.

MUJERES XXX, XXXX Y XXXXX

Mujeres XXX

La composición cromosómica 47,XXX (trisomía) es la anomalía más frecuente de cromosoma X extra en mujeres, presentándose en casi 1/1.000 nacidas vivas. En un 68% de los casos, este trastorno está causado por la no disyunción meiótica materna; sin embargo, la mayoría de las composiciones 45,X y la mitad de las 47,XXY están causadas por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

errores en los cromosomas sexuales de origen paterno. El fenotipo es el de una mujer normal, por lo que las lactantes y las niñas afectadas no son reconocibles por la apariencia de sus genitales.

El desarrollo sexual y la menarquia son normales. La mayoría de los embarazos da lugar a niños normales. A los 2 años de edad, los retrasos del habla y del lenguaje se hacen evidentes y se aprecia la ausencia de coordinación, mal rendimiento escolar y comportamiento inmaduro. Estas niñas tienden a ser altas y delgadas, presentan trastornos del comportamiento y son asignadas a clases de educación especial. Empleando RM de alta resolución, 10 pacientes 47,XXX tenían amígdalas de menor volumen que los 20 controles euploides; 10 pacientes 47,XXY tenían amígdalas de volumen aún menor. En una revisión con 155 niñas, el 62% era físicamente normal. Existe una variabilidad considerable en el síndrome, de modo que una pequeña proporción de niñas afectadas tiene buena coordinación, adaptación social y un rendimiento escolar superior.

Mujeres XXXX y XXXXX

La gran mayoría de las mujeres con estos cariotipos infrecuentes sufre discapacidad intelectual. El epicanto, el hipertelorismo, la clinodactilia, los pliegues palmares transversos, la sinostosis radiocubital y las cardiopatías congénitas son defectos frecuentemente asociados. La maduración sexual suele ser incompleta y puede no producirse en absoluto. A pesar de ello, tres mujeres con el síndrome de cuádruple X tuvieron descendencia, pero no se han descrito gestaciones en las mujeres 49,XXXXX. La mayoría de las mujeres 48,XXXX tiende a ser alta, con una talla media de 169 cm, mientras que la baja estatura es una característica frecuente del fenotipo 49,XXXXX.

SÍNDROME DE NOONAN

Las niñas con síndrome de Noonan muestran determinadas anomalías que también se presentan en las niñas con síndrome de Turner 45,X, pero tienen cromosomas normales 46,XX (v. cap. 81.4). Las anomalías más frecuentes son las mismas descritas para los varones con síndrome de Noonan (v. cap. 583.1). La talla baja es uno de los signos cardinales de este síndrome. El fenotipo difiere del síndrome de Turner en varios aspectos. La discapacidad intelectual se presenta con frecuencia, la cardiopatía más común es la estenosis valvular pulmonar o la comunicación interauricular más que los defectos aórticos; habitualmente se produce una maduración sexual normal, aunque suele retrasarse una media de 2 años y se ha descrito insuficiencia ovárica precoz. La FDA ha aprobado el tratamiento con hormona del crecimiento en los pacientes con síndrome de Noonan y talla baja.

OTROS DEFECTOS OVÁRICOS

Algunas mujeres jóvenes sin anomalías cromosómicas presentan gónadas rudimentarias que pueden contener células germinales de forma sólo ocasional o inexistente. Las gonadotropinas se muestran elevadas. Los fármacos citotóxicos, especialmente los alquilantes, como la ciclofosfamida y el busulfán, la procarbazina, el etopósido y la exposición de los ovarios a la radioterapia oncológica, son causas frecuentes de insuficiencia ovárica. Las mujeres jóvenes con enfermedad de Hodgkin demuestran que la combinación de quimioterapia y radioterapia pélvica puede ser más perjudicial que uno u otro tratamiento por separado. Las adolescentes tienen más probabilidades que las mujeres de más edad de mantener o recuperar la función ovárica tras la radioterapia o la quimioterapia combinada; se han producido embarazos normales tras este tratamiento. Los regímenes terapéuticos pueden producir cierta lesión ovárica en la mayoría de las niñas tratadas por cáncer. La mediana de la dosis letal del ovocito humano se estima en aproximadamente 4 Gy; dosis de tan sólo 6 Gy han producido amenorrea primaria. La transposición ovárica antes de la radioterapia abdominal y pélvica en la infancia puede preservar la función ovárica mediante la disminución de la exposición del ovario a menos de 4-7 Gy.

El **fallo ovárico autoinmune** se produce en el 60% de las niñas mayores de 13 años con poliendocrinopatía autoinmune tipo I (enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, candidiasis). Este trastorno, también denominado *enfermedad poliglandular autoinmune* tipo 1, es infrecuente en el mundo, pero no en Finlandia, donde, como consecuencia de un efecto fundador genético, se presenta en 1:25.000 personas. El gen de este trastorno se localiza en el cromosoma 21 y se asocia al antígeno leucocitario humano (HLA) DR5. En las pacientes con enfermedad poliglandular autoinmune tipo 1 e insuficiencia ovárica se ha descrito una asociación con el HLA-A3. Las niñas afectadas pueden no presentar desarrollo sexual o puede producirse amenorrea secundaria en las mujeres jóvenes. Los ovarios pueden tener infiltración linfocitaria o mostrarse simplemente como cintillas. La mayoría de las pacientes afectadas tiene anticuerpos circulantes contra las células esteroideas y autoanticuerpos contra la 21-hidroxilasa. Se ha encontrado un hipogonadismo en el 5% de las pacientes con síndromes poliglandulares autoinmunes.

El trastorno también se presenta en mujeres jóvenes como un hecho aislado o asociado a otros trastornos autoinmunes, produciendo amenorrea secundaria (fallo ovárico precoz [FOP]). Se presenta en el 0,2-0,9% de las mujeres menores de 40 años. El fallo ovárico precoz es una entidad heterogénea con muchas causas: cromosómica, genética, enzimática, infecciosa o iatrogénica. Cuando se asocia a enfermedad suprarrenal autoinmune, siempre existen autoanticuerpos contra las células esteroideas. Estos anticuerpos reaccionan con las enzimas P450scc, 17α-OH o 21-OH. Cuando se asocian con múltiples enfermedades autoinmunes endocrinas y no endocrinas, pero no con autoinmunidad suprarrenal, son infrecuentes los autoanticuerpos contra las células esteroideas. Se encuentra un segundo trastorno autoinmune, con frecuencia subclínico, en un 10-39% de las pacientes adultas con FOP. Una mujer de 17 años con púrpura trombocitopénica idiopática y cromosomas 47,XXX tenía un FOP autoinmune. Las pacientes con FOP no presentan los defectos neurocognitivos que sí se encuentran en las que padecen síndrome de Turner.

La **galactosemia,** especialmente la forma clásica de la enfermedad, suele producir lesión ovárica, que comienza durante la vida intrauterina. Los niveles de FSH y de hormona luteinizante (LH) están elevados en los primeros momentos de la vida. La lesión ovárica puede ser debida al déficit de galactosa uridindifosfato (v. cap. 87). El **síndrome de Denys-Drash,** causado por una mutación en *WT1,* puede producir disgenesia ovárica.

La **ataxia-telangiectasia** puede asociarse a hipoplasia ovárica y a gonadotropinas elevadas; la causa es desconocida. Se han producido gonadoblastomas y disgerminomas en algunas niñas.

También se ha propuesto que el **hipogonadismo hipergonadotropo** puede producirse debido a la resistencia del ovario a las gonadotropinas tanto endógenas como exógenas (síndrome de Savage). Esta entidad también se produce en las mujeres con FOP. Anticuerpos antiovario o anomalías en el receptor de FSH pueden causar este trastorno. La mutación en el gen del receptor de FSH ha sido descrita como un trastorno autosómico recesivo (v. cap. 582). Algunas mujeres con cromosomas 46,XX y amenorrea primaria con niveles elevados de gonadotropinas presentaban mutaciones inactivadoras del gen del receptor de LH. Esto sugiere que se necesita la acción de la LH para el desarrollo folicular y la ovulación normales. Otros defectos genéticos asociados con una insuficiencia ovárica son las mutaciones de *FOXL2, GNAS, CYP17* y *CYP19*. Algunos datos también sugieren que las mutaciones en el gen que codifica el factor de transcripción SF-1 se asocian con fallo ovárico precoz.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

586.2 Hipogonadismo hipogonadotropo femenino (hipogonadismo secundario)

Alvina R. Kansra y Patricia A. Donohoue

La hipofunción ovárica puede ser la consecuencia de la incapacidad para secretar pulsos normales de las gonadotropinas LH (hormona luteinizante) y FSH. El hipogonadismo hipogonadotropo puede producirse si el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal se interrumpe a nivel hipotalámico o hipofisario. Los mecanismos que producen un hipogonadismo

booksmedicos.org

Bibliografía

Aittomaki K, Lucena JLD, Pakarinen P, et al: Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure, *Cell* 82:959-968, 1995.

Berdahl LD, Wenstrom KD, Hanson JW: Web neck anomaly and its association with congenital heart disease, *Am J Med Genet* 56:304-307, 1995.

Betterle C, Volpato M: Adrenal and ovarian autoimmunity, *Eur J Endocrinol* 138:16-25, 1998.

Binder G, Kock A, Wajs E, et al: Nested polymerase chain reaction study of 53 cases with Turner syndrome: is cytogenetically undetected Y mosaicism common? *J Clin Endocrinol Metab* 80:3532-3536, 1995.

Bondy CA: Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group, *J Clin Endocrinol Metab* 92:10-25, 2007.

Calvo RM, Asuncion M, Telleria D, et al: Screening for mutations in the steroidogenic acute regulatory protein and steroidogenic factor-1 genes, and in CYP11A and dosage-sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia gene on the X chromosome, gene-1 (DAX-1), in hyperandrogenic hirsute women, *J Clin Endocrinol Metab* 86:1746-1749, 2001.

Carel JC, Mathivon L, Gendrel C, et al: Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 83:1462-1466, 1998.

Chang HJ, Clark RD, Bachman H: The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases, *Am J Hum Genet* 46:156-167, 1990.

Davenport ML: Approach to the patient with Turner syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 95(4):1487-1495, 2010.

De la Chesnayae E, Canto P, Ulloa-Aguirre A, et al: No evidence of mutations in the follicle-stimulating hormone receptor gene in Mexican women with 46,XX pure gonadal dysgenesis, *Am J Med Genet* 98:125-128, 2001.

De Vos M, Devroey P, Fauser BC: Primary ovarian insufficiency, *Lancet* 376:911-918, 2010.

Doherty E, Pakarinen P, Tiitinen A, et al: A novel mutation in the FSH receptor inhibiting signal transduction and causing primary ovarian failure, *J Clin Endocrinol Metab* 87:1151-1155, 2002.

Gicquel C, Gaston V, Cabrol S, et al: Assessment of Turner syndrome by molecular analysis of the X chromosome in growth-retarded girls, *J Clin Endocrinol Metab* 83:1472-1476, 1998.

Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, et al: Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study, *J Clin Endocrinol Metab* 85:3199-3202, 2000.

Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA: Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity, *Endocr Rev* 18:107-134, 1997.

Holland CM: 47, XXX in an adolescent with premature ovarian failure and autoimmune disease, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 14:77-80, 2001.

Iezzoni JC, Kap-Herr CV, Golden W, et al: Gonadoblastomas in 45,X/46,XY mosaicism, *Am J Clin Pathol* 108:197-203, 1997.

Lin AE, Lippe B, Rosenfeld RD: Further delineation of aortic dilation, dissection, and rupture in patients with Turner syndrome, *Pediatrics* 102:e12, 1998.

Linssen WH, van den Bent MJ, Brunner HG, et al: Deafness, sensory neuropathy, and ovarian dysgenesis: a new syndrome or a broader spectrum of Perrault syndrome? *Am J Med Genet* 51:81-82, 1994.

Lourenco D, Brauner R, Lin L, et al: Mutations in NRSA1 associated with ovarian insufficiency, *N Engl J Med* 360:1200-1210, 2009.

Mazzanti L, Cacciari E, Bergamaschi R, et al: Pelvic ultrasonography in patients with Turner syndrome: age-related findings in different karyotypes, *J Pediatr* 131:135-140, 1997.

Melner MH, Feltus FA: Autoimmune premature ovarian failure—endocrine aspects of a T-cell disease: review, *Endocrinology* 140:3401-3403, 1999.

Migeon BR, Luo S, Jani M, et al: The severe phenotype of females with tiny ring X chromosomes are associated with inability of these chromosomes to undergo X inactivation, *Am J Med Genet* 55:497-504, 1994.

Nelson LM: Primary ovarian insufficiency, *N Engl J Med* 360:606-614, 2009.

Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, et al: Spontaneous pubertal development in Turner syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 82:1810-1813, 1997.

Patwardham AJ, Brown WE, Bender BG, et al: Reduced size of the amygdala in individuals with 47,XXY and 47,XXX karyotypes, *Am J Med Genet* 114:93-98, 2002.

Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, et al: Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height, *J Clin Endocrinol Metab* 87:2033-2041, 2002.

Rongen-Westerlaken C, Corel K, van den Broeck J, et al: Reference values for height, height velocity and weight in Turner syndrome, *Acta Paediatr* 86:937-942, 1997.

Rosenfeld R, Devine N, Julius Hunold J, et al: Treatment of girls with Turner syndrome (TS) with very low doses of estrogen beginning at 12 years enhances the growth-promoting effect of GH, *J Clin Endocrinol Metab* 90:6424-6430, 2005.

Ross JL, Roeltgen D, Feuillan P, et al: Use of estrogen in young girls with Turner syndrome, *Neurology* 54:164-170, 2000.

Schorry EK, Lovell AM, Milatovich A, et al: Ullrich-Turner syndrome and neurofibromatosis-1, *Am J Med Genet* 66:423-425, 1996.

Seashore MR, Cho S, Desposito F, et al: American Academy of Pediatrics Committee on Genetics: Health supervision for children with Turner syndrome, *Pediatrics* 96:1166-1173, 1995.

Sempe M, Hansson Bodallaz C, Limoni C: Growth curves in untreated Ullrich-Turner syndrome: French reference standards 1-22 years, *Eur J Pediatr* 155:862-869, 1996.

Sybert VP: Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome, *Pediatrics* 101:E11, 1998.

Telvi L, Lebar A, DelPino O, et al: 45 X/46,XY mosaicism: report of 27 cases, *Pediatrics* 104:304-308, 1999.

Thibaud E, Ramirez M, Brauner R, et al: Preservation of ovarian function by ovarian transposition performed before pelvic irradiation during childhood, *J Pediatr* 121:880-884, 1992.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

hipogonadotropo incluyen fallos en el generador hipotalámico de pulsos de hormona liberadora de hormona luteinizante (también conocida como *hormona liberadora de gonadotropinas*) o incapacidad de la hipófisis de responder con secreción de LH y FSH. Con frecuencia es difícil distinguir entre un retraso constitucional marcado y un hipogonadismo hipogonadotropo.

ETIOLOGÍA

Hipopituitarismo

El hipogonadismo hipogonadotropo se encuentra más habitualmente con un déficit hormonal múltiple hipofisario secundario a malformaciones (p. ej., displasia septoóptica y otros defectos de la línea media), defectos en los factores de transcripción hipofisarios como en PROP-1 o lesiones hipofisarias adquiridas después del nacimiento. El déficit aislado de gonadotropinas familiar asociado con anosmia (síndrome de Kallmann) se describió por primera vez en 1944. Se han identificado muchas otras causas genéticas de hipogonadismo hipogonadotropo. Un gen importante en la secreción de la hormona liberadora de hormona luteinizante se denomina *KISS* (que codifica la proteína kisspeptina), que se sugiere que desempeña un papel en el desarrollo de las células secretoras de hormona liberadora de hormona luteinizante. Otro grupo de genes que recientemente se han implicado en el hipogonadismo hipogonadotropo son los genes de la neurocinina B *(TAC3)* y su receptor *(TAC3R)*.

En los niños con hipopituitarismo idiopático, el defecto habitualmente se encuentra en el hipotálamo. En estos pacientes, la administración de hormona liberadora de gonadotropinas produce un aumento de los niveles plasmáticos de FSH y de LH, lo cual establece la integridad de la hipófisis.

El hipogonadismo hipogonadotropo es menos frecuente que el hipogonadismo hipergonadotropo. Bajo este último trastorno, cuando se asocia a un exceso de LH, subyace el síndrome de ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal, v. cap. 552).

Déficit aislado de gonadotropinas

Este grupo heterogéneo de trastornos se caracteriza más claramente mediante la prueba de estimulación con análogos de hormona liberadora de gonadotropinas. En la mayoría de los niños, la glándula hipofisaria es normal y el defecto que causa déficit de gonadotropinas se origina en el hipotálamo. Los pacientes con hiperprolactinemia, la mayoría de las veces debida a un adenoma secretor de prolactina, suelen tener suprimida la secreción de gonadotropinas. Si ya se ha producido el desarrollo de las mamas, se observan con frecuencia galactorrea y amenorrea.

Se han descrito varios casos esporádicos de anosmia con hipogonadismo hipogonadotropo. Se han descrito mujeres con hipogonadismo y **anosmia** en familias con síndrome de Kallmann, aunque el hipogonadismo afecta con más frecuencia a los varones de estas familias. Se han identificado mutaciones en el gen de la subunidad β de FSH y LH.

Algunos trastornos autosómicos recesivos, como los síndromes de Laurence-Moon-Biedl, de lentigos múltiples y de Carpenter, parece que incluyen en ocasiones un déficit de hormonas gonadotrópicas. Los pacientes con síndrome de Prader-Willi suelen tener cierto grado de hipogonadismo hipogonadotropo. Las niñas con talasemia grave pueden presentar un déficit de gonadotropinas por lesión de la hipófisis causada por la sobrecarga crónica de hierro secundaria a las múltiples transfusiones. La anorexia nerviosa produce con frecuencia un hipogonadismo hipogonadotropo. Los escasos pacientes descritos con déficit de leptina o defectos del receptor de leptina presentan un fracaso de la maduración puberal debido a un déficit de gonadotropinas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede ser evidente en las pacientes con otros déficits de hormonas tróficas hipofisarias, pero, al igual que en los varones, es difícil diferenciar el hipogonadismo hipogonadotropo aislado del retraso fisiológico de la pubertad. Las determinaciones repetidas de FSH y LH, especialmente durante el sueño, pueden mostrar los niveles crecientes que indican el inicio de la pubertad. La prueba de estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas o uno de sus análogos puede ayudar a establecer el diagnóstico. La morbilidad asociada tanto en hombres como en mujeres con hipogonadismo hipogonadotropo incluye infertilidad y riesgo incrementado de osteoporosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **587**

Seudopubertad precoz debida a lesiones ováricas

Alvina R. Kansra y Patricia A. Donohoue

En raras ocasiones, los signos de pubertad precoz en niñas se deben a lesiones ováricas. Estas lesiones incluyen tumores o quistes que secretan hormonas estrogénicas, androgénicas o ambos tipos. En estas pacientes la producción de esteroides sexuales no está mediada por la secreción de la gonadotropina hipofisaria, por ello se dice que producen una seudopubertad precoz.

Los tumores ováricos son infrecuentes en la población infantil, produciéndose con una tasa de menos de 3/100.000. La mayoría de las masas ováricas son benignas, pero un 10-30% pueden ser malignas. Si aparecen antes de los 8 años de edad pueden causar signos de pubertad. Los cánceres ováricos son las neoplasias del aparato genital más frecuentes en la adolescencia y suponen sólo un 1% de las neoplasias malignas infantiles. Más del 60% son tumores de células germinales, la mayoría de los cuales son disgerminomas que pueden secretar marcadores tumorales, así como hormonas sexuales (v. cap. 503). El 5-10% de los tumores de células germinales se produce en mujeres fenotípicas con gónadas anómalas asociadas a la presencia de un cromosoma Y. Los siguientes tumores más frecuentes son los de células epiteliales (~20%), y aproximadamente un 10% son tumores del cordón sexual/estromales (tumores de células de la granulosa, de Sertoli y mesenquimales). En los tumores ováricos pueden expresarse múltiples marcadores tumorales, como la α-fetoproteína, la gonadotropina coriónica humana, el antígeno carcinoembrionario, oncoproteínas, p105, p53, mutaciones *KRAS*, la ciclina D_1, proteínas relacionadas con el factor de crecimiento epidérmico y sus receptores, la catepsina B y otros. En los tumores ováricos se han detectado niveles variables de expresión del gen de la subunidad inhibina-activina.

Las lesiones funcionantes del ovario consisten en quistes benignos o tumores malignos. La mayoría sintetiza estrógenos; sólo algunos sintetizan andrógenos. El tumor ovárico productor de estrógenos más frecuente que causa pubertad precoz es el tumor de células de la granulosa. Otros tumores que pueden causar pubertad precoz son los tecomas, los luteomas, los de tipo mixto, los quistes tecaluteínicos y foliculares, y los tumores de ovario (p. ej., teratoma, coriocarcinoma y disgerminoma).

LESIONES ESTROGÉNICAS DEL OVARIO

Estas lesiones producen un desarrollo sexual precoz isosexual, pero suponen sólo un pequeño porcentaje de todos los casos de pubertad precoz. Los quistes foliculares ováricos benignos son los tumores más frecuentes asociados con pubertad precoz isosexual en niñas; pocas veces suelen ser dependientes de gonadotropinas. Los quistes foliculares independientes de gonadotropinas que producen estrógenos con frecuencia están asociados al síndrome de McCune-Albright.

Tumor juvenil de células de la granulosa

En la infancia, la neoplasia ovárica más frecuente con manifestaciones estrogénicas es el tumor de células de la granulosa, aunque sólo supone el 1-10% de todos los tumores ováricos. Estos tumores tienen características histológicas distintivas que difieren de las encontradas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Känasäkoski J, Fagerholm R, Laitinen EM, et al: Mutation screening of SEMA3A and SEMA7A in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism, *Pediatr Res* 75:641-644, 2014.

Merke DP, Tajima T, Baron J, et al: Hypogonadotropic hypogonadism in a female caused by an X-linked recessive mutation in the Dax1 gene, *N Engl J Med* 340:1248-1252, 1999.

Murphy KG: Kisspeptins: regulators of metastasis and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, *J Neuroendocrinol* 17:519-525, 2005.

Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, et al: TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for neurokinin B in the central control of reproduction, *Nat Genet* 41:354-358, 2009.

Topaloglu AK, Tello JA, Kotan D, et al: Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism, *N Engl J Med* 366:629-634, 2012.

Tsai P-S, Gill JC: Mechanisms of disease: insights into X-linked and autosomal-dominant Kallman syndrome, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2:160, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en mujeres mayores (tumores de células de la granulosa del adulto). Las células tienen una alta actividad mitótica, los folículos suelen ser irregulares, los cuerpos de Call-Exner son infrecuentes y la luteinización es habitual. El tumor puede ser sólido, quístico o de ambos tipos. Por lo general son benignos. En algunos casos este tumor se ha asociado con encondromas múltiples **(enfermedad de Ollier)** y, con menos frecuencia, a hemangiomas subcutáneos múltiples **(síndrome de Maffucci).**

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El tumor juvenil de células de la granulosa se ha observado en recién nacidas y puede manifestarse con precocidad sexual a los 2 años o menos; aproximadamente la mitad de estos tumores se presentaron antes de los 10 años. La media de edad en el momento del diagnóstico es 7,5 años. Los tumores son casi siempre unilaterales. Las mamas aumentan de tamaño, se redondean, adquieren una consistencia firme y los pezones se vuelven prominentes. Los genitales externos recuerdan a los de una niña normal en la pubertad y el útero aumenta de tamaño. Un flujo vaginal blanquecino se sigue de una menstruación irregular o cíclica. Sin embargo, no se produce ovulación. La manifestación inicial puede ser dolor o inflamación abdominal. Generalmente no existe vello púbico a menos que se produzca una virilización leve.

En la mayoría de las niñas puede palparse fácilmente una masa en la porción inferior del abdomen en el momento en el que se produce la precocidad sexual. Sin embargo, el tumor puede ser pequeño y no ser detectado incluso en una exploración cuidadosa rectal y abdominal; los tumores pueden ser detectados mediante ecografía, pero la TC con multidetectores es más sensible. La mayoría de estos tumores (90%) se diagnostica en fases muy precoces de malignidad.

Los niveles plasmáticos de estradiol se encuentran muy elevados. Los niveles de gonadotropinas están suprimidos y no responden a la estimulación con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas. Los niveles de hormona antimülleriana, de inhibina B y de α-fetoproteína pueden estar elevados. En el 30% de los casos existen mutaciones activadoras de $G_s\alpha$ y en los tumores más agresivos persiste la expresión de GATA-4, mientras que los niveles de hormona antimülleriana son inversamente proporcionales al tamaño tumoral. El desarrollo óseo se muestra moderadamente avanzado. Se han publicado varios casos que muestran la asociación del cariotipo 45,X/46,XY y los genitales ambiguos con tumores de la granulosa ovárica.

Tratamiento y pronóstico

El tumor debe extirparse tan pronto como se establezca el diagnóstico. El pronóstico es excelente debido a que menos del 5% de estos tumores son malignos en las niñas. Los tumores en estadio avanzado, sin embargo, se comportan de forma muy agresiva y requieren decisiones difíciles acerca del abordaje quirúrgico, así como sobre el uso de radioterapia y quimioterapia. En los adultos con tumores de células de la granulosa, la expresión de p53 se asocia a un pronóstico desfavorable. Es frecuente la hemorragia vaginal inmediatamente después de la resección del tumor. Los signos de pubertad precoz disminuyen y pueden desaparecer en unos pocos meses tras la intervención. La secreción de estrógenos vuelve a la normalidad.

El tumor del cordón sexual con túbulos anulares es un tumor característico, cuyo origen se piensa que se localiza en las células de la granulosa, que se presenta principalmente en los pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers. Estos tumores son multifocales, bilaterales y generalmente benignos. La presencia de calcificaciones ayuda a la detección ecográfica. El aumento de la producción de aromatasa por estos tumores causa una pubertad precoz independiente de gonadotropinas. Los niveles de inhibina A y B están elevados y disminuyen tras la resección del tumor. En un estudio, 9 de 13 tumores del cordón sexual/estromales mostraron mutaciones del receptor de la hormona foliculoestimulante, lo cual sugiere una participación de dicha mutación en el desarrollo de estos tumores.

El **corioepitelioma** se ha descrito sólo de forma ocasional. Se cree que este tumor altamente maligno se origina a partir de un teratoma preexistente. El tumor suele ser unilateral y produce grandes cantidades de gonadotropina coriónica humana, lo cual estimula el ovario contralateral para secretar estrógenos. Los niveles elevados de gonadotropina coriónica humana son diagnósticos.

Quiste folicular

Los quistes ováricos pequeños (<0,7 cm de diámetro) son frecuentes en las niñas prepúberes. En la pubertad y en las niñas con pubertad precoz isosexual verdadera se encuentran con frecuencia quistes de mayor tamaño (1-6 cm); éstos son secundarios a la estimulación por gonadotropinas. Sin embargo, en niñas pequeñas con pubertad precoz se producen ocasionalmente quistes similares de mayor tamaño en ausencia de hormona luteinizante y estimuladora de folículos. Debido a que la resección quirúrgica o la involución espontánea de estos quistes producen una regresión de los cambios puberales, existen pocas dudas de que sean la causa de éstos. El mecanismo de producción de estos quistes de funcionamiento autónomo es desconocido. Pueden formarse sólo una vez, o bien desaparecer y recidivar, lo cual causa incrementos y remisiones de los signos de pubertad precoz. Pueden ser también uni o bilaterales. La precocidad sexual que se produce en las niñas pequeñas con **síndrome de McCune-Albright** se asocia generalmente a quistes foliculares autónomos causados por una mutación somática activadora de la proteína $G_s\alpha$ que se produce precozmente en el desarrollo (v. cap. 562.6). Las gonadotropinas están suprimidas y los niveles de estradiol se encuentran con frecuencia muy elevados, pero pueden fluctuar ampliamente e incluso normalizarse de forma temporal. La estimulación con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas no produce un aumento de las gonadotropinas. La ecografía es el método de elección para la detección y control de estos quistes. Los inhibidores de la aromatasa han mostrado ser el pilar fundamental del tratamiento de las mujeres con síndrome de McCune-Albright y elevación persistente del estradiol. Es aconsejable un período corto de observación para establecer la ausencia de resolución espontánea antes de considerar la aspiración del quiste o la quistectomía. Las neoplasias quísticas deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial.

LESIONES ANDROGÉNICAS DEL OVARIO

Los tumores virilizantes ováricos son infrecuentes en todas las edades, pero especialmente en las niñas prepúberes. El **arrenoblastoma** se ha descrito incluso con tan sólo 14 días de vida, pero se han documentado pocos casos en niñas menores de 16 años.

El **gonadoblastoma** se produce exclusivamente en las gónadas disgenéticas, especialmente en las mujeres fenotípicas que tienen un cromosoma Y o un fragmento de Y en su genotipo (46,XY; 45,X/46,XY; 45,X/46,X-fra). Como se ha comentado con anterioridad, se ha propuesto la existencia de un locus de gonadoblastoma en el cromosoma Y (GBY). Los tumores pueden ser bilaterales. La virilización se produce en algunos tumores, pero no en todos. Las características clínicas son las mismas que las de aquéllas con tumores suprarrenales virilizantes y consisten en crecimiento acelerado, acné, hipertrofia del clítoris y crecimiento de vello sexual. Se encuentra una masa abdominal palpable en sólo el 50% de las pacientes. Los niveles plasmáticos de testosterona y androstendiona están elevados, y los de las gonadotropinas están suprimidos. La ecografía, la TC y la RM generalmente localizan la lesión. Se debe extirpar quirúrgicamente la gónada disgenética de las mujeres fenotípicas con un cromosoma Y o con un fragmento del cromosoma Y que contenga el GBY. Cuando se extirpa un tumor unilateral, la gónada disgenética contralateral también debe ser extirpada. También se ha descrito la asociación del gonadoblastoma con el síndrome de WAGR (Wilms, aniridia, alteraciones genitourinarias, discapacidad intelectual). En un estudio inmunohistoquímico de dos gonadoblastomas se demostró la expresión de *WT1, p53* y de *MIS,* así como de inhibina.

Se pueden producir manifestaciones virilizantes de forma ocasional en niñas con **tumores juveniles de células de la granulosa.** Los tumores de restos suprarrenales y de células del hilio pocas veces producen virilización. Se han descrito mutaciones activadoras de los genes de la proteína G en los tumores ováricos (y testiculares). También se

booksmedicos.org

han observado mutaciones de $G_s\alpha$ en 4 de 6 tumores de células de Leydig (3 ováricos y 1 testicular), habitualmente detectadas en tumores gonadales asociados al **síndrome de McCune-Albright.** Dos tumores de células de la granulosa y 1 tecoma de entre 10 tumores ováricos estudiados presentaron mutaciones de *GIP-2*.

Los **tumores de células de Sertoli-Leydig,** neoplasias infrecuentes del cordón sexual/estromales, suponen menos del 1% de los tumores ováricos. La media de edad en el momento del diagnóstico es de 25 años; menos del 5% de estos tumores aparece antes de la pubertad. Los niveles de α-fetoproteína pueden estar ligeramente elevados. En un niño de 12 meses con tumor de células de Sertoli-Leydig que presentó precocidad isosexual, el único marcador tumoral detectable fue el nivel plasmático de inhibina, con elevaciones de las subunidades A y B. La supervivencia a los 5 años es del 70-90%.

De 102 pacientes consecutivos sometidos a cirugía por masas ováricas durante un período de 15 años, los síntomas de inicio fueron dolor abdominal agudo en el 56% y una masa abdominal o pélvica en el 22%. De 9 niñas cuyo motivo de intervención fue una sospecha de una neoplasia maligna, 3 tenían disgerminomas, 2 tenían teratomas, 2 presentaron tumores juveniles de células de la granulosa, 1 tenía un tumor de células de Sertoli-Leydig y 1 tenía un tumor del saco vitelino.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **588**

Trastornos del desarrollo sexual

Patricia A. Donohoue

DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Véase también el capítulo 582.

En la diferenciación normal, la forma final de todas las estructuras sexuales es la correspondiente a los cromosomas sexuales normales (XX o bien XY). Una dotación cromosómica 46,XX, así como factores genéticos como DAX1 (hipoplasia suprarrenal *dosage-sensitive/sex-reversal* en el cromosoma X), la molécula de señalización WNT-4 y la R-Spondin1 son algunos de los muchos necesarios para el desarrollo de ovarios normales. El desarrollo del fenotipo masculino es incluso más complejo. Requiere un cromosoma Y y, de forma específica, un gen *SRY* (región determinante del sexo en el cromosoma Y) intacto, el cual, asociado a otros genes como *SOX9, SF-1* (factor esteroidogénico 1), *WT1* (tumor de Wilms 1) y otros (v. cap. 582), dirige a la gónada indiferenciada para que se convierta en testículo. Las recombinaciones anómalas pueden causar que un cromosoma X contenga un gen *SRY,* lo cual produce varones XX, o que el cromosoma Y haya perdido el gen *SRY,* lo cual produce mujeres XY. Se ha demostrado la existencia de factores epigenéticos en los trastornos de diferenciación sexual en plantas, invertebrados y vertebrados, y probablemente contribuyan también a los trastornos del desarrollo sexual (TDS) en humanos.

La hormona antimülleriana (AMH) produce la regresión de los conductos müllerianos; en su ausencia, éstos persisten como útero, trompas de Falopio, cérvix y porción superior de la vagina. La activación de la AMH en los testículos puede requerir el gen *SF1*. Hacia la 8.ª semana de gestación las células de Leydig testiculares comienzan a producir testosterona. Durante este período crítico de la diferenciación masculina, la secreción de testosterona está estimulada por la gonadotropina coriónica humana (hCG) de la placenta, que alcanza un pico máximo a las 8-12 semanas. En la segunda mitad de la gestación se mantienen niveles más bajos de testosterona mediante la hormona luteinizante (LH) secretada por la hipófisis fetal. La testosterona producida localmente inicia el desarrollo del conducto wolfiano ipsilateral para formar el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales. El desarrollo de los genitales externos también requiere dihidrotestosterona (DHT), el metabolito más activo de la testosterona. La DHT es producida principalmente a partir de la testosterona circulante y es necesaria para lograr la fusión de los pliegues genitales para formar el pene y el escroto. La DHT también es producida mediante una vía biosintética alternativa a partir del androstandiol, y esta vía debe estar intacta para que se produzca una virilización prenatal completa normal. Se requiere un receptor androgénico funcionante, producido por un gen ligado al X, para que la testosterona y la DHT induzcan estos efectos androgénicos.

En el feto XX con brazos largos y cortos del cromosoma X normales, la gónada bipotencial se diferencia hacia un ovario alrededor de la semana 10-11 de gestación. Esto se produce sólo en ausencia de *SRY,* testosterona y AMH, y requiere un gen normal *DAX1* en el locus *dosage-sensitive/sex-reversal,* la molécula WNT-4 y la R-Spondin1. En ausencia de gónadas fetales se desarrolla un fenotipo externo femenino. Sin embargo, el desarrollo del fenotipo masculino requiere la producción y acción de los andrógenos. Los estrógenos no son necesarios para la diferenciación sexual prenatal normal, como se ha demostrado en los pacientes 46,XX con déficit de aromatasa y en ratones sin receptores de estradiol.

Las alteraciones cromosómicas pueden dar lugar a ambigüedad de los genitales externos. Los trastornos de la diferenciación sexual también pueden producirse con un genotipo XX o XY. El término correcto para lo que antes se denominaban *estados intersexuales* es **TDS.** Este término define una afección «en la que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico». Es cada vez más preferible utilizar la denominación «genitales atípicos» en lugar de «genitales ambiguos». Una comparación con los términos previos con su nomenclatura de la clasificación etiológica revisada se muestran en las tablas 588-1 y 588-2. Algunos de los genes mutados en diferentes formas de los TDS aparecen en la tabla 582-1 en el capítulo 582.

La definición de genitales atípicos o ambiguos, en un sentido amplio, es cualquier caso en el que los genitales externos no parecen completamente masculinos ni completamente femeninos. Aunque existen

Tabla 588-1 Nomenclatura revisada

PREVIA	ACTUALMENTE ACEPTADA
Estado intersexual	Trastorno del desarrollo sexual (TDS)
Seudohermafroditismo masculino	TDS 46,XY
Virilización incompleta de un varón XY	TDS 46,XY
Masculinización incompleta de un varón XY	TDS 46,XY
Estado intersexual 46,XY	TDS 46,XY
Seudohermafroditismo femenino	TDS 46,XX
Virilización excesiva de una mujer XX	TDS 46,XX
Masculinización de una mujer XX	TDS 46,XX
Estado intersexual 46,XX	TDS 46,XX
Hermafroditismo verdadero	TDS ovotesticular
Estado intersexual gonadal	TDS ovotesticular
Varón XX o inversión sexual XX	TDS ovotesticular 46,XX
Inversión sexual XY	Disgenesia gonadal completa 46,XY

De Lee PA, Houk CP, Ahmed SF y cols.: Consensus statement on management of intersex disorders, Pediatrics *2006;118:e488-e500.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Anttonen M, Unkila-Kallio L, Leminen A, et al: High GATA-4 expression associates with aggressive behavior, whereas low anti-Müllerian hormone expression associates with growth potential of ovarian granulosa cell tumors, *J Clin Endocrinol Metab* 90:6529-6535, 2005.

Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, et al: Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study, *Gynecol Oncol* 65:447-452, 1997.

Cass DL, Hawkins E, Brandt ML, et al: Surgery for ovarian masses in infants, children, and adolescents: 102 consecutive patients treated in a 15-year period, *J Pediatr Surg* 36:693-699, 2001.

Choong CS, Fuller PJ, Chu S, et al: Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary, a rare cause of precocious puberty in a 12 month-old infant, *J Clin Endocrinol Metab* 87:49-56, 2002.

Fink D, Kubik-Huch RA, Wildermuth S: Juvenile granulosa cell tumor, *Abdom Imaging* 26:550-552, 2001.

Fotiou SK: Ovarian malignancies in adolescence, *Ann N Y Acad Sci* 816:338-346, 1997.

Kalfa N, Ecochard A, Patte C, et al: Activating mutations of the stimulatory G protein in juvenile ovarian granulosa cell tumors: a new prognostic factor? *J Clin Endocrinol Metab* 91:1842-1847, 2006.

Lazar EL, Stolar CJ: Evaluation and management of pediatric solid ovarian tumors, *Semin Pediatr Surg* 7:29-34, 1998.

Powell JL, Connor GP, Henderson GS: Management of recurrent juvenile granulosa cell tumor of the ovary, *Gynecol Oncol* 81:113-116, 2001.

Silverman LA, Gitelman SE: Immunoreactive inhibin, müllerian inhibitory substance, and activin as biochemical markers for juvenile granulosa cell tumors, *J Pediatr* 129:918-921, 1996.

Stepanian M, Cohn D: Gynecologic malignancies in adolescents, *Adolesc Med* 15:549-568, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 588-2 Clasificación etiológica de los trastornos de la diferenciación sexual (TDS)

TDS 46,XX
Exposición a andrógenos
Origen fetal/fetoplacentario
Déficit de 21-hidroxilasa (P450c21 o CYP21)
Déficit de 11β-hidroxilasa (P450c11 o CYP11B1)
Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa II (3β-HSD II)
Citocromo P450 oxidorreductasa (POR)
Déficit de aromatasa ($P450_{arom}$ o CYP19)
Mutación del gen del receptor de glucocorticoides
Origen materno
Tumor ovárico virilizante
Tumor suprarrenal virilizante
Fármacos androgénicos
Trastorno del desarrollo ovárico
Disgenesia gonadal XX
TDS testicular (SRY+, duplicación de SOX9)
Origen indeterminado
Asociado con defectos del tracto genitourinario y gastrointestinal
TDS 46,XY
Defectos del desarrollo testicular
Síndrome de Denys-Drash (mutación en el gen *WT1*)
Síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias, retraso mental)
Deleción de 11p13
Síndrome camptomélico (gen autosómico en 17q24.3-q25.1) y mutación de *SOX9*
Disgenesia gonadal pura XY (síndrome de Swyer)
Mutación en el gen *SRY*
Agenesia gonadal XY
Causa desconocida
Déficit de hormonas testiculares
Aplasia de las células de Leydig
Mutación del receptor de LH
Hiperplasia suprarrenal lipoidea (déficit de $P450_{scc}$ o CYP11A1); mutación en StAR (proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis)
Déficit de 3β-HSD II
Déficit de 17-hidroxilasa/17,20-liasa (P450c17 o CYP17)
Síndrome de persistencia de los conductos müllerianos debido a mutaciones del gen de la hormona antimülleriana, o defectos del receptor de la hormona antimülleriana
Defectos en la acción de los andrógenos
Déficit de dihidrotestosterona debido a mutaciones de la 5α-reductasa II o a mutaciones en *AKR1C2/AKR1C4*
Defectos del receptor de andrógenos: Síndrome de resistencia completa a los andrógenos Síndrome de resistencia parcial a los andrógenos (Síndrome de Reifenstein y otros)
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (defecto de la conversión de 7-deshidrocolesterol en colesterol, DHCR7)
TDS ovotesticular
XX
XY
Quimeras XX/XY
TDS de los cromosomas sexuales
45,X (síndrome de Turner y variantes)
47,XXY (síndrome de Klinefelter y variantes)
45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta, a veces causa de TDS ovotesticular)
46,XX/46,XY (quimera, a veces causa de TDS ovotesticular)

De Lee PA, Houk CP, Ahmed SF y cols.: Consensus statement on management of intersex disorders, Pediatrics *2006;118:e488-e500.*

estándares del tamaño de los genitales, las variaciones en el tamaño de estas estructuras no siempre constituyen una ambigüedad.

El desarrollo de los genitales externos comienza con la potencialidad de evolucionar tanto hacia masculino como hacia femenino (fig. 588-1). La virilización de una mujer, forma más frecuente de TDS, da lugar a varios fenotipos (fig. 588-2), que se desarrollan a partir del aspecto genital básico bipotencial del embrión (v. fig. 588-1).

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL PACIENTE CON GENITALES ATÍPICOS O AMBIGUOS

La apariencia de los genitales externos con poca frecuencia es diagnóstica de un trastorno concreto y por ello no suele permitir distinguir entre las distintas formas de TDS. Las formas más frecuentes de TDS 46,XX son las formas virilizantes de la hiperplasia suprarrenal congénita. Es importante señalar que en los TDS 46,XY no se encuentra un diagnóstico específico hasta en el 50% de los casos; el síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos y la disgenesia gonadal pura son causas identificables frecuentes en los TDS XY. Se recogió en un centro con amplia experiencia la etiología de los TDS de 250 pacientes a lo largo de 25 años. Los 6 diagnósticos más frecuentes suponían el 50% de los casos. Éstos incluían la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante (14%), el síndrome de resistencia a los andrógenos (10%), la disgenesia gonadal mixta (8%), las anomalías en clítoris/labios (7%), el hipogonadismo hipogonadotropo (6%) y los varones 46,XY pequeños para la edad gestacional con hipospadias (6%).

Esta ausencia relativa de diagnósticos establecidos en los TDS 46,XY y la consiguiente pérdida de tratamientos específicos pone de manifiesto la necesidad de una evaluación diagnóstica detallada. Ésta incluye la caracterización bioquímica de posibles defectos enzimáticos de la esteroidogénesis en cada paciente con genitales ambiguos. Los padres necesitan consejo sobre la naturaleza potencialmente compleja del trastorno de su bebé y una guía sobre cómo tratar con los amigos y miembros de la familia. La evaluación y el manejo debe hacerse por un equipo multidisciplinar de expertos que incluya un endocrinólogo pediátrico, un cirujano/urólogo pediátrico, un radiólogo pediátrico, un neonatólogo, un genetista y un psicólogo. Una vez que el sexo que va a ser asignado ha sido consensuado entre la familia y el equipo, puede organizarse el tratamiento. Debe ofrecerse un consejo genético cuando se establezca un diagnóstico específico.

Después de una anamnesis y una exploración física completas, la aproximación diagnóstica suele incluir múltiples pasos, como se describe a continuación. Estos pasos suelen realizarse simultáneamente mejor que esperando a los resultados de una prueba antes de realizar la siguiente, debido a la naturaleza sensible y en ocasiones urgente de este trastorno. La atención cuidadosa a la presencia de otras características físicas además de los genitales es crucial pata determinar si es posible el diagnóstico de un síndrome multisistémico específico. Éstos se describen con más detalle en los capítulos 588.1, 588.2 y 588.3. En la tabla 588-3 se resumen muchas de las características de las causas habituales que se encuentran en los TDS.

Las pruebas diagnósticas incluyen:

1. Cariotipo, con determinación rápida de los cromosomas sexuales (en muchos centros esto es posible en 24-48 h).
2. Otras determinaciones en sangre:
   a. Estudio de hiperplasia suprarrenal congénita: precursores biosintéticos del colesterol y los andrógenos suprarrenales (particularmente 17-hidroxiprogesterona y androstendiona para el déficit de 21-hidroxilasa, la forma más frecuente).
   b. Estudio de andrógenos y de sus precursores biosintéticos.
   c. Estudio de la respuesta gonadal a gonadotropina en pacientes con sospecha de tener gónadas testiculares: estimulación con inyecciones de hCG, determinación de testosterona y DHT antes y después de hCG.
   d. Análisis genético molecular para *SRY* y otros loci específicos de Y.
   e. Niveles de gonadotropinas.
3. La anatomía interna de los pacientes con genitales ambiguos puede ser definida con una o más de las siguientes pruebas:
   a. Cistouretrografía de eliminación.
   b. Examen endoscópico del tracto genitourinario.
   c. Ecografía pélvica; ecografía renal y suprarrenal.
   d. TC o RM pélvicas.
   e. Laparoscopia exploradora

booksmedicos.org

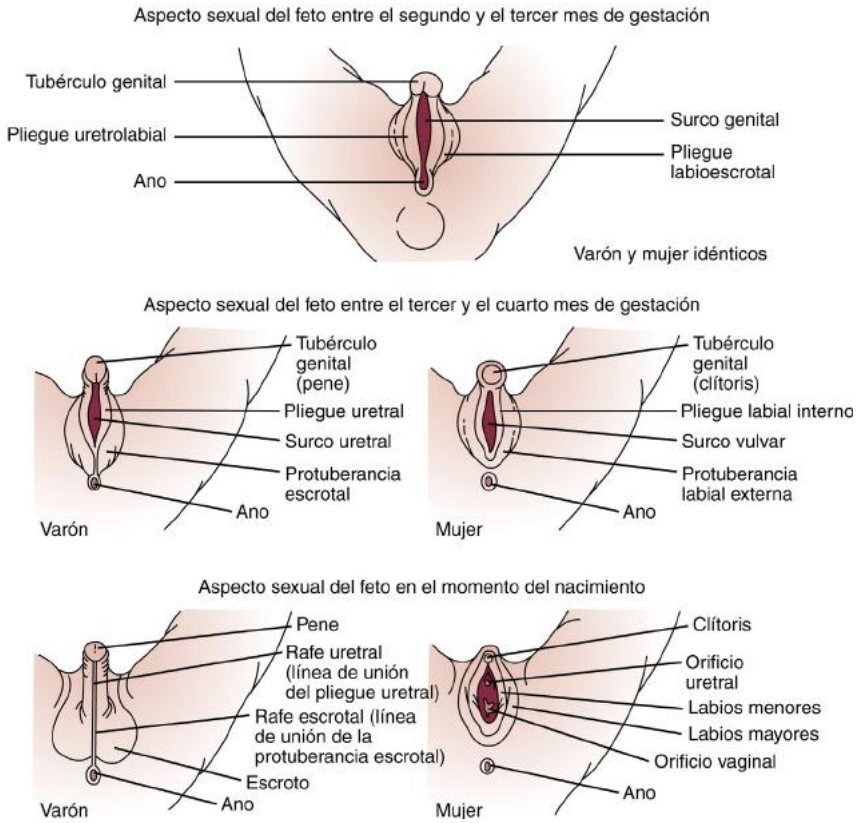

Figura 588-1 Demostración esquemática de la diferenciación normal de los genitales masculinos y femeninos durante la embriogénesis. *(De Zitelli BJ, Davis HW:* Atlas of pediatric physical diagnosis, *4.ª ed., St. Louis, 2002, Mosby, pág. 328.)*

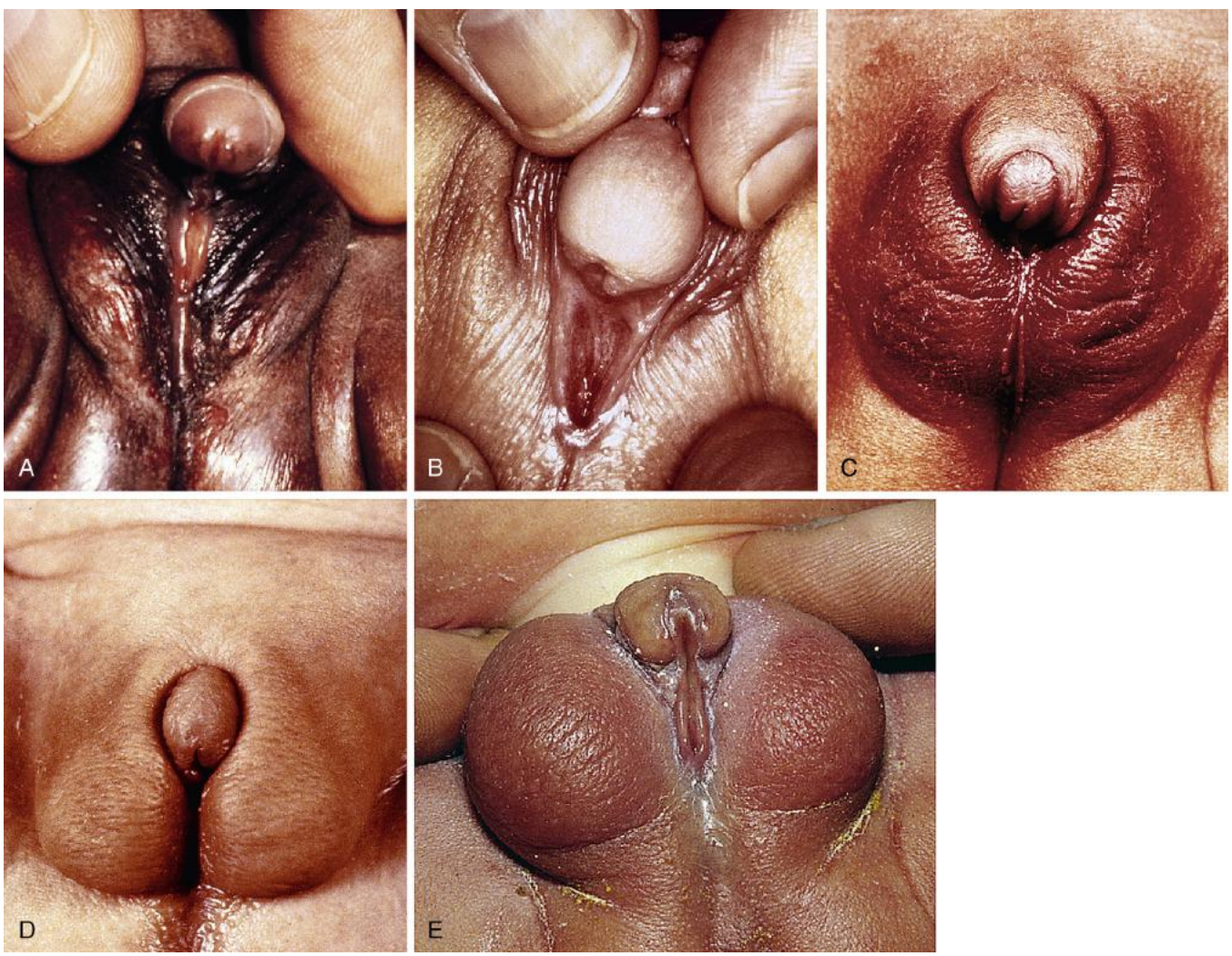

Figura 588-2 Ejemplos de genitales atípicos. Estos casos incluyen un trastorno ovotesticular del desarrollo sexual **(A)** y una hiperplasia suprarrenal congénita virilizante **(B-E).** ***(B-D,*** *Cortesía de D. Becker, MD, Pittsburgh. De Zitelli BJ, Davis HW:* Atlas of pediatric physical diagnosis, *4.ª ed., St. Louis, 2002, Mosby, pág. 329.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 588-3 Genitales ambiguos: pasos para establecer el diagnóstico

	DÉFICIT DE 21-OH	DISGENESIA GONADAL CON CROMOSOMA Y	TDS OVOTESTICULAR	RESISTENCIA A ANDRÓGENOS PARCIAL	BLOQUEO DE LA SÍNTESIS DE TESTOSTERONA
CARACTERÍSTICA CLÍNICA					
Gónada(s) palpable(s)	–	±	±	+	+
Útero presente*	+	+	Habitualmente	–	–
Aumento de la pigmentación de la piel	±	–	–	–	–
Bebé enfermo	±	–	–	–	±
Características dismórficas	–	±	–	–	–
CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS					
17-OHP plasmática	Elevada	Normal	Normal	Normal	Normal
Electrólitos	Posiblemente alterados	Normal	Normal	Normal	Posiblemente alterados
Cariotipo	46,XX	45,X/46,XY u otros	46,XX	46,XY	46,XY
Respuesta de la testosterona a hCG	NA	Positiva	Normal o reducida	Respuesta positiva	Reducida o ausente
Biopsia gonadal	NA	Gónada disgenética	Ovotestis	Testículo normal ± hiperplasia de células de Leydig	Testículo normal
Otras pruebas				Cultivo de fibroblastos de piel genital para análisis de RA o cribado de ADN para detectar mutaciones de RA en células sanguíneas	Determinación de los precursores de testosterona

*Determinado por ecografía o examen rectal.

hCG, gonadotropina coriónica humana; 21-OH, 21-hidroxilasa; 17-OHP, 17-hidroxiprogesterona; NA, no aplicable; RA, receptor de andrógenos; TDS, trastornos del desarrollo sexual.

Adaptada de Donohoue PA, Saenger PH: Ambiguous genitalia. En Finberg L, Kleinman RE, editores: Saunders manual of pediatric practice, *Filadelfia, 2002, WB Saunders, pág. 874.*

588.1 TDS 46,XX

Patricia A. Donohoue

En esta entidad, el genotipo es XX y las gónadas son ovarios, pero los genitales externos están virilizados. No hay producción significativa de AMH porque las gónadas son ovarios. Por tanto, se desarrollan el útero, las trompas de Falopio y el cérvix. Las variedades y causas de este trastorno son relativamente pocas. La mayoría de los casos es consecuencia de la exposición del feto femenino a un exceso de andrógenos exógenos o endógenos durante la vida intrauterina. Los cambios consisten principalmente en virilización de los genitales externos (hipertrofia del clítoris y fusión labioescrotal).

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Véase el capítulo 576.1.

Ésta es la causa más frecuente de ambigüedad genital y de TDS 46,XX. Las mujeres con déficits de 21-hidroxilasa y de 11-hidroxilasa son las que mayor virilización presentan, aunque también se produce una mínima virilización en el déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo II (v. fig. 588-1). Las pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida de sal tienden a mostrar una mayor virilización que las que no presentan estas pérdidas. La masculinización puede ser tan intensa que exista una uretra peneana completa y el paciente puede parecer un varón con criptorquidia bilateral.

DÉFICIT DE AROMATASA

En las mujeres genotípicas, el raro trastorno de déficit de aromatasa durante la vida fetal produce un TDS 46,XX y un hipogonadismo hipergonadotropo en la pubertad debido a una incapacidad del ovario para sintetizar estrógenos.

Dos recién nacidos 46,XX presentaron hipertrofia del clítoris y fusión labial posterior. En un caso, los niveles plasmáticos y urinarios maternos de estrógenos eran muy bajos y los niveles plasmáticos de andrógenos eran muy altos. Los niveles de estrógenos en sangre de cordón eran también extremadamente bajos, pero los de andrógenos se encontraban elevados. La segunda paciente también presentó virilización de causa desconocida desde el nacimiento, pero el déficit de aromatasa no se diagnosticó hasta los 14 años cuando presentó mayor virilización y no se produjo el desarrollo puberal. En ese momento tenía niveles elevados de gonadotropinas y andrógenos, pero niveles bajos de estrógenos, y la ecografía mostró quistes ováricos grandes bilaterales. Estas dos pacientes demuestran la relevancia de la aromatasa en la conversión de andrógenos en estrógenos. Se conocen más pacientes varones y mujeres con déficit de aromatasa debido a mutaciones en el *gen aromatasa (CYP19)*. Se ha descrito en dos hermanos. El probando XX, de 28 años, tenía una talla de 177,6 cm (+2,5 DE) después de haber recibido un tratamiento hormonal sustitutivo; su hermano, de 24 años, tenía una talla de 204 cm (+3,7 DE) y una edad ósea de 14 años. El tratamiento sustitutivo con estradiol a dosis bajas, ajustadas cuidadosamente para mantener niveles normales para la edad, puede estar indicado en las mujeres afectadas incluso antes de la pubertad.

MUTACIÓN EN EL GEN DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES

Una niña de 9 años con un TDS 46,XX, que se pensaba que era debido a un déficit de 21-hidroxilasa (hiperplasia suprarrenal congénita) desde los 5 años, tenía niveles altos de cortisol tanto basales como tras la administración de dexametasona, hipertensión e hipopotasemia, lo que sugería el diagnóstico de resistencia generalizada a los glucocorticoides. Se demostró una mutación homocigota nueva en el exón 5 del receptor de glucocorticoides. En esta familia brasileña el trastorno era autosómico recesivo.

La citocromo P450 oxidorreductasa, codificada por un gen situado en 7q11.2, es un cofactor implicado en los defectos esteroidogénicos combinados de P450C17 y P450C21. Las niñas nacen con genitales ambiguos, pero la virilización no evoluciona después de nacer y los niveles de andrógenos son normales o bajos. Los niños pueden nacer con virilización incompleta. Ambos sexos pueden presentar las anomalías óseas observadas en el **síndrome de Antley-Bixler.** Al contrario, en una serie de pacientes con síndrome de Antley-Bixler, los que presentaban genitales ambiguos y alteraciones de la esteroidogénesis tenían una deficiencia de citocromo P450 oxidorreductasa. Aquéllos sin ambigüedad genital y con esteroidogénesis normal tenían mutaciones del receptor 2

booksmedicos.org

del factor de crecimiento fibroblástico *(FGFR2)*. Las características fundamentales del síndrome de Antley-Bixler son craneosinostosis, grave hipoplasia facial de la línea media, proptosis, atresia/estenosis de coanas, prominencia frontal, displasia auricular, depresión del puente nasal, sinostosis radiohumeral, fracturas de los huesos largos y arqueamiento femoral, así como anomalías urogenitales.

TUMORES MATERNOS VIRILIZANTES

En pocas ocasiones, el feto femenino se viriliza durante la vida fetal por un tumor materno productor de andrógenos. En algunos casos, la lesión era un adenoma suprarrenal benigno, pero todos los demás fueron tumores ováricos, especialmente androblastomas, luteomas y tumores de Krukenberg (tabla 588-4). La **virilización materna** puede manifestarse por hipertrofia del clítoris, acné, agravamiento de la voz, disminución de la lactancia, hirsutismo y niveles elevados de andrógenos. En la lactante, se produce un aumento de tamaño del clítoris en varios grados, con frecuencia acompañado de fusión labial. Debe realizarse un examen físico y determinarse los niveles plasmáticos de testosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona y androstendiona en las madres de los niños con TDS 46,XX de causa no explicada.

ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ANDROGÉNICOS A LAS MUJERES DURANTE EL EMBARAZO

Se han descrito casos en los que la testosterona y la 17-metiltestosterona han causado TDS 46,XX (v. tabla 588-4). El mayor número de casos ha sido consecuencia del uso de ciertos progestágenos para el tratamiento de la amenaza de aborto. Estos progestágenos se han sustituido por otros no virilizantes.

Se han descrito lactantes con virilización, dotación cromosómica 46,XX y anomalías caudales, en los que no se ha podido identificar ningún fármaco virilizante. En estos casos, el trastorno generalmente se asocia a otros defectos congénitos, especialmente de los aparatos urinario y digestivo. No existen secuencias de ADN específicas del cromosoma Y, incluido el gen *SRY*. En un caso se encontró la presencia de rafe escrotal y niveles elevados de testosterona, pero no llegó a establecerse la causa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 588-4 Fuentes de andrógenos de origen materno

ENDÓGENOS	EXÓGENOS
BENIGNOS	ANDRÓGENOS SINTÉTICOS
Luteoma del embarazo	Danazol
Adenoma suprarrenal	Progestágenos (acetato de medroxiprogesterona)
Hyperreactio luteinalis	Diuréticos ahorradores de potasio
Tecoma/fibroma	
Hipertecosis estromal	
Tumor de Brenner	
Cistoadenoma seroso	
Teratoma quístico maduro (quiste dermoide)	
MALIGNOS	
Carcinomas metastásicos (tumor de Krukenberg)	
Tumores estromales del cordón sexual-tumores de células de la granulosa y de células de Sertoli-Leydig	
Carcinoma de la corteza suprarrenal	
Cistoadenocarcinoma	
Tumor de células hiliares	

De Auchus RJ, Chang AY: 46,XX DSD: the masculinised female. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab *2010;24:219-42, tabla 2, pág. 237.*

588.2 TDS 46,XY

Patricia A. Donohoue

En este trastorno el genotipo es XY, pero los genitales externos están virilizados de forma incompleta, son ambiguos (atípicos) o completamente femeninos. Cuando se pueden encontrar gónadas, éstas contienen invariablemente elementos testiculares; su desarrollo varía desde lo rudimentario a lo normal. Debido a que el proceso de virilización normal del feto es tan complejo, no es sorprendente que existan tantas variedades y causas de TDS 46,XY. Como se ha comentado previamente, en el 50% de los casos no se identifica la etiología del TDS 46,XY.

DEFECTOS DE LA DIFERENCIACIÓN TESTICULAR

El primer paso en la diferenciación masculina es la conversión de la gónada bipotencial en un testículo. En el feto XY, si existe una deleción del brazo corto del cromosoma Y o del gen *SRY,* no se produce diferenciación masculina. El fenotipo es femenino; los conductos müllerianos están bien desarrollados debido a la ausencia de AMH y las gónadas son cintillas indiferenciadas. Por el contrario, se han encontrado incluso deleciones extremas del brazo largo del cromosoma Y (Yq-) en varones normalmente desarrollados, la mayoría de los cuales son azoospérmicos y tienen talla baja. Esto indica que el brazo largo del cromosoma Y generalmente tiene genes que impiden estas manifestaciones. En muchos síndromes en los que los testículos no se diferencian, los cromosomas Y son morfológicamente normales.

Síndrome de Denys-Drash

El principal fenotipo de este síndrome son la nefropatía, los genitales ambiguos y el **tumor de Wilms bilateral.** La mayoría de los casos descritos ha sido 46,XY. Con frecuencia existen conductos müllerianos, lo cual indica un déficit global de función testicular fetal. Los pacientes con cariotipo 46,XX tienen genitales externos normales. El inicio de la proteinuria en la lactancia progresa a **síndrome nefrótico** y a insuficiencia renal terminal a los 3 años de edad, con esclerosis mesangial difusa o focal como hallazgo histopatológico más constante. El tumor de Wilms generalmente se desarrolla en niños menores de 2 años y es frecuentemente bilateral. También se han descrito gonadoblastomas.

Se han encontrado varias mutaciones del gen *WT1,* localizado en el cromosoma 11p13. El *WT1* funciona como un gen supresor tumoral y como un factor de transcripción, y se expresa en la cresta genital y en las gónadas fetales. Casi todas las mutaciones descritas se han localizado cerca o dentro de la región que codifica el dedo de zinc. Se ha encontrado una mutación del dominio del dedo de zinc en los alelos *WT1* en un paciente sin ninguna anomalía genitourinaria, lo cual sugiere que algunos casos de tumor de Wilms esporádico pueden portar la mutación de *WT1.* Se han descrito mutaciones diferentes del gen *WT1,* mutaciones heterocigotas constitucionales en el intrón 9, en el **síndrome de Fraser,** un trastorno con glomeruloesclerosis focal y segmentaria inespecífica, disgenesia gonadal 46,XY y gonadoblastomas frecuentes, pero sin tumor de Wilms.

Síndrome WAGR

Este síndrome de genes contiguos se denomina por el acrónimo en inglés de tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso mental (WAGR). Estos niños tienen una deleción de una copia del cromosoma 11p13, que puede ser visible en el análisis del cariotipo. La región delecionada comprende el gen de la aniridia *(PAX6)* y el gen supresor del tumor de Wilms *(WT1).* Sólo los varones 46,XY tienen anomalías genitales, que varían desde la criptorquidia al déficit grave de virilización. Se han desarrollado gonadoblastomas en las gónadas disgenéticas. El tumor de Wilms se presenta por lo general hacia los 2 años de edad. Algunos casos tenían también obesidad inexplicada, lo cual sugiere la existencia de un gen asociado a la obesidad en esta región del cromosoma 11, en cuyo caso se habla de síndrome **WAGRO.**

Síndrome camptomélico

Véase el capítulo 704.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Auchus RJ, Chang AY: 46, XX DSD: the masculinised female, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:219-242, 2010.

Bose HS, Pescovitz OH, Miller WL: Spontaneous feminization in a 46,XX female patient with congenital lipoid adrenal hyperplasia due to a homozygous frameshift mutation in the steroidogenic acute regulatory protein, *J Clin Endocrinol Metab* 82:1511-1515, 1997.

Diamond DA, Mitchell C, Lamb K, et al: Sex assignment for newborns with ambiguous genitalia and exposure to fetal testosterone: attitudes and practices of pediatric urologists, *J Pediatr* 148:445-449, 2006.

Diamond M, Sigmundson K: Sex reassignment at birth, *Arch Pediatr Adolesc Med* 151:298-304, 1997.

Mendonca BB, Leite MV, DeCastro M, et al: Female pseudohermaphroditism caused by a novel homozygous mutation of the GR gene, *J Clin Endocrinol Metab* 87:1805-1809, 2002.

Moisan AM, Ricketts ML, Tardy V, et al: New insight into the molecular basis of 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: identification of eight mutations in the HSD3 gene in eleven patients from seven new families and comparison of the functional properties of twenty-five mutant enzymes, *J Clin Endocrinol Metab* 84:4410-4425, 1999.

Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, et al: Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens, *J Clin Endocrinol Metab* 80:3689-3698, 1995.

Mullis PE, Yoshimura N, Kuhlmann B, et al: Aromatase deficiency in a female who is compound heterozygote for two new point mutations in the P450arom gene: impact of estrogens on hypergonadotropic hypogonadism, multicystic ovaries, and bone densitometry in childhood, *J Clin Endocrinol Metab* 82:1739-1745, 1997.

Parisi MA, Ramsdell LA, Burns MW, et al: A gender assessment team: experience with 250 patients over a period of 25 years, *Genet Med* 9:348-357, 2007.

Piferrer F: Epigenetics of sex determination and gonadogenesis, *Dev Dyn* 242:360-370, 2013.

Romao RLP, Salle JLP, Wherrett DK: Update on the management of disorders of sex development, *Pediatr Clin North Am* 59:853-869, 2012.

Saenger P: New developments in congenital lipoid adrenal hyperplasia and steroidogenic acute regulatory protein, *Pediatr Clin North Am* 44:397-421, 1997.

Wallien MS, Cohen-Kettenis PT: Psychosexual outcome of gender-dysphoric children, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47:1413-1423, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Esta forma de **displasia con extremidades cortas** se caracteriza por el arqueamiento anterior del fémur y la tibia, escápula pequeña roma, cavidad torácica pequeña con 11 pares de costillas y malformaciones de otros órganos. Suele ser mortal al inicio de la lactancia. Aproximadamente el 75% de los pacientes descritos con dotación 46,XY muestra un **fenotipo completamente femenino;** los genitales externos e internos son femeninos. Algunos pacientes 46,XY tienen genitales ambiguos. Las gónadas parecen ser ovarios, pero histológicamente pueden contener elementos ováricos y testiculares.

El gen responsable de la entidad es *SOX9* (gen secuencia *HMG* [grupo de alta movilidad] relacionado con *SRY*) y se encuentra en el cromosoma 17q24-q25. Este gen está estructuralmente relacionado con *SRY* y también regula directamente el desarrollo del gen del colágeno tipo II *(COL2A1).* Las mismas mutaciones pueden producir fenotipos gonadales diferentes. Se ha descrito un gonadoblastoma en un paciente con este trastorno. La herencia es autosómica dominante. Se han descrito insuficiencia suprarrenal y disgenesia gonadal 46,XY en pacientes con mutaciones del gen *SF1*. En algunos de estos pacientes, si la madre comparte la mutación de *SF1* presenta insuficiencia ovárica prematura.

La inversión sexual 46,XY se ha descrito en pacientes con deleciones de partes de loci autosómicos en los cromosomas 2q, 9p y 10q.

Disgenesia gonadal pura XY (síndrome de Swyer)

La denominación «pura» distingue esta entidad de las formas de disgenesia gonadal de origen cromosómico y asociadas a anomalías somáticas. Los pacientes afectados tienen una talla normal y un **fenotipo femenino** con vagina, útero y trompas de Falopio, pero en la edad puberal no se produce el desarrollo mamario ni la menarquia. No existe ninguna otra característica fenotípica de los asociados a los niños 45,X. Las pacientes se presentan en la pubertad con amenorrea hipergonadotropa primaria. Los casos familiares sugieren una transmisión ligada al X o una transmisión autosómica dominante ligada al sexo. La mayoría de los pacientes investigados tenía mutaciones en el gen *SRY.* Ninguno tenía una mutación en el gen *SOX9.* Las gónadas consisten en rudimentos (cintillas) casi totalmente indiferenciados a pesar de la presencia de un cromosoma Y citogenéticamente normal. La gónada primitiva no puede realizar ninguna función testicular, incluida la supresión de los conductos müllerianos. A veces existen células hiliares en la gónada capaces de producir algunos andrógenos; de acuerdo con esto, puede producirse algún grado de virilización a la edad de la pubertad, como una hipertrofia del clítoris. Las gónadas rudimentarias pueden sufrir cambios neoplásicos, como gonadoblastomas y disgerminomas, por lo que se deben extirpar tan pronto como se establezca el diagnóstico, con independencia de la edad de la paciente.

La disgenesia gonadal pura también se produce en los individuos XX (v. cap. 586).

Síndrome de agenesia gonadal XY (síndrome de regresión testicular embrionaria)

En este síndrome infrecuente, los genitales externos son ligeramente ambiguos, pero están más cerca de ser **femeninos.** Existe hipoplasia de los labios, cierto grado de fusión labioescrotal, un pene pequeño similar a un clítoris y una apertura uretral perineal. No se encuentra útero, tejido gonadal ni habitualmente vagina. En la pubertad no se produce desarrollo sexual y los niveles de gonadotropinas están elevados. La mayoría de los pacientes han sido criados como niñas. En varios individuos con agenesia gonadal XY en los que no se pudieron encontrar gónadas en la exploración, se producían elevaciones significativas de testosterona tras la estimulación con hCG, lo que indica que existe función de las células de Leydig en algún lugar. Se conocen hermanos con el mismo trastorno.

Se supone que el tejido testicular fue activo en la vida fetal durante el tiempo suficiente para que la AMH inhibiera el desarrollo de los conductos müllerianos, pero no lo bastante como para que la síntesis de testosterona produjera la virilización. En un paciente no se encontró deleción del cromosoma Y empleando sondas de ADN específico para Y. La degeneración testicular parece producirse entre la 8.ª y la 12.ª semana fetal. La regresión de los testículos antes de la 8.ª semana de gestación produce el síndrome de Swyer; entre la 14.ª y la 20.ª semana de gestación causa un síndrome de testículos rudimentarios, y tras la 20.ª semana produce anorquia.

En la **anorquia bilateral**, denominada en ocasiones *síndrome de los testículos evanescentes,* no existen testículos, pero el **fenotipo masculino** es completo; se supone que un tejido con la función testicular fetal fue activo durante el período crítico de la diferenciación genital, pero que en algún momento después sufrió una lesión. La anorquia bilateral en gemelos idénticos y la anorquia unilateral en gemelos idénticos y en hermanos sugieren una predisposición genética. La coexistencia de los síndromes de anorquia y de agenesia gonadal en un grupo de hermanos es un signo de que existe relación entre ambos trastornos. No se han identificado aún defectos en el gen *SRY* en los pacientes con anorquia.

Una revisión retrospectiva de las exploraciones urológicas mostró ausencia de testículos en un 21% de 691 testículos. De ellos, el 73% presentaba estructuras cordonales ciegas con signos de que el testículo desaparecido estaba en el conducto inguinal (59%), el abdomen (21%), el anillo inguinal superficial (18%) y el escroto (2%). Se ha sugerido que la presencia de estructuras cordonales en la laparoscopia debe seguirse de una exploración inguinal, porque se ha encontrado tejido testicular viable en 4 de estos niños. No se comunicaron los datos hormonales (pruebas de estimulación con hCG, niveles de AMH).

DEFECTOS DE LAS HORMONAS TESTICULARES

Se han determinado cinco defectos genéticos en la síntesis enzimática de testosterona por el testículo fetal y se ha descrito un defecto en la diferenciación de las células de Leydig. Estos defectos producen varones 46,XY con masculinización inadecuada (v. fig. 582-1 en el cap. 582). Debido a que los niveles de testosterona son normalmente bajos antes de la pubertad, en los niños debe utilizarse una prueba de estimulación con hCG para valorar la capacidad testicular de sintetizar testosterona.

Aplasia de células de Leydig

Los pacientes con aplasia o hipoplasia de células de Leydig generalmente tienen **fenotipos femeninos,** pero puede existir cierta virilización. Existen testículos, epidídimo y conductos deferentes, pero no útero ni trompas de Falopio debido a la producción normal de AMH. No se producen cambios sexuales secundarios en la pubertad, aunque el vello púbico puede ser normal. Los niveles plasmáticos de testosterona son bajos y no responden a hCG; los niveles de LH están elevados. No existen células de Leydig en los testículos o son muy escasas. El defecto puede implicar una ausencia de receptores de LH. En los niños, es necesaria la estimulación con hCG para diferenciar el trastorno de los síndromes de resistencia a andrógenos. Existe una herencia autosómica recesiva limitada al sexo masculino. El receptor de LH humano es un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G que tienen 7 dominios transmembrana. Se han descrito varias mutaciones inactivadoras del receptor de LH en los varones con hipogonadismo en los que se sospecha hipoplasia o aplasia de las células de Leydig.

En un varón con hipogonadismo debido a la mutación del gen de la subunidad β de la hormona foliculoestimulante se encontraron niveles plasmáticos elevados de LH y bajos de la hormona foliculoestimulante (v. tabla 583-1 en el cap. 583).

Hiperplasia suprarrenal lipoidea

Véase el capítulo 576.

El nombre de la forma más grave de hiperplasia suprarrenal congénita deriva del aspecto de las glándulas suprarrenales aumentadas de tamaño como consecuencia de la acumulación de colesterol y de ésteres de colesterol. El paso limitante de la velocidad de la esteroidogénesis es el transporte del colesterol libre a través del citosol hasta la membrana mitocondrial interna, donde actúa la enzima de escisión de cadenas laterales P450scc (CYP11A1). El transporte del colesterol hacia la mitocondria está mediado por la proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis (StAR), cuya síntesis se produce vía adenosina monofosfato cíclico a través de una proteína ligadora del elemento de respuesta al adenosina monofosfato cíclico. StAR es una proteína de 30 kD esencial para la esteroidogénesis y está codificada por un gen situado en el cromosoma 8p11.2. El contenido mitocondrial de StAR aumenta 1-5 horas después de la estimulación con corticotropina, mucho después del incremento agudo de la esteroidogénesis inducido

booksmedicos.org

por corticotropina. Esto ha hecho que algunos sugieran que la proteína StAR extramitocondrial también podría participar en la respuesta aguda a la corticotropina.

Todos los niveles plasmáticos de esteroides son bajos o indetectables, mientras que los de corticotropina y de renina se encuentran bastante elevados. El fenotipo es femenino tanto en los individuos con genotipo femenino como masculino. Los varones genéticos no tienen estructuras müllerianas porque los testículos pueden producir normalmente AMH, pero no hormonas esteroideas. Estos niños debutan con una crisis suprarrenal aguda y pérdida de sal en la lactancia. La mayoría de los pacientes son 46,XY. En algunas pacientes existe esteroidogénesis ovárica en la pubertad.

La función reguladora de la esteroidogénesis independiente de StAR se ilustra por dos gemelas de 4 meses con cariotipo 46,XX e hiperplasia suprarrenal lipoidea. Una falleció a los 15 meses por complicaciones cardíacas secundarias a una coartación de la aorta. Las glándulas suprarrenales presentaban los característicos depósitos de lípidos. La gemela superviviente presentó una pubertad espontánea, con feminización a los 11,5 y menarquia a los 13,8 años. Cuando fue reestudiada a los 15 años, se observó una mutación homocigótica inactivadora del marco de lectura en su gen *StAR*. Esto, junto con el hecho de que sobrevivió como lactante hasta los 4 meses sin tratamiento sustitutivo con niveles plasmáticos detectables de aldosterona, apoya la hipótesis de que se produjo una esteroidogénesis independiente del StAR hasta que el suficiente acúmulo intracelular de lípidos en las suprarrenales destruyó la actividad esteroidogénica. Se han descrito defectos parciales en varones virilizados parcialmente con retraso en el inicio de la pérdida de sal. Los defectos completos de P450scc podrían ser incompatibles con la vida dado que sólo esta enzima puede convertir el colesterol en pregnenolona, que luego se transforma en progesterona, una hormona esencial para el desarrollo de la gestación normal en mamíferos. Se han descrito mutaciones heterocigóticas en *CYP11A1* en un niño de 4 años con 46,XY, inversión sexual e hiperplasia suprarrenal lipoidea de inicio tardío. A las 6-7 semanas de la gestación, cuando tiene lugar el cese de la síntesis de progesterona por el cuerpo lúteo materno, la placenta, que no expresa StAR, produce progesterona por una vía de esteroidogénesis independiente de StAR utilizando el sistema enzimático CYP11A1.

Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa

Los varones con esta forma de hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 576) presentan varios grados de **hipospadias,** con o sin escroto bífido y criptorquidia y, en pocas ocasiones, fenotipo femenino completo. Los lactantes afectados normalmente presentan manifestaciones de pérdida de sal poco después del nacimiento. Se han descrito defectos incompletos ocasionalmente en niños con pubarquia prematura, así como formas no clásicas de inicio tardío. Estos niños tienen mutaciones puntuales del gen de la enzima 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo II, lo cual produce una alteración de la esteroidogénesis en las glándulas suprarrenales y las gónadas; la alteración puede ser diferente entre las glándulas suprarrenales y las gónadas. Los cambios puberales normales de algunos niños podrían explicarse por la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I, presente en muchos tejidos periféricos. La infertilidad es frecuente. No existe correlación entre el grado de pérdida de sal y la intensidad de las alteraciones fenotípicas.

Déficit de 17-hidroxilasa/17,20-liasa

Una única enzima (CYP17A1) codificada por un único gen en el cromosoma 10q24.3 presenta actividades 17-hidroxilasa y 17,20-liasa en los tejidos suprarrenales y gonadales (v. cap. 576). Se han descrito muchas lesiones genéticas diferentes. Los varones genéticos habitualmente presentan un fenotipo femenino completo o, con menos frecuencia, con varios grados de virilización incompleta desde la fusión labioescrotal hasta un hipospadias perineal y criptorquidia. El desarrollo puberal no se produce en ninguno de los sexos genéticos.

En el trastorno clásico, existe una disminución de la síntesis de cortisol por las glándulas suprarrenales y de esteroides sexuales por parte de las glándulas suprarrenales y las gónadas. Los niveles de desoxicorticosterona y de corticosterona están muy aumentados y producen la hipertensión y la hipopotasemia características de esta forma de TDS masculino. Aunque los niveles de cortisol son bajos, los niveles elevados de corticotropina y de corticosterona evitan el déficit sintomático de cortisol. El eje renina-aldosterona está suprimido debido al potente efecto mineralcorticoide de la desoxicorticosterona elevada. No se produce virilización en la pubertad; los niveles de testosterona están bajos y los de gonadotropinas están aumentados. Debido a que la producción fetal de AMH es normal, no existen restos del conducto mülleriano. En mujeres fenotípicas XY están indicados la gonadectomía y el tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y esteroides sexuales.

El defecto presenta una herencia autosómica recesiva. Las mujeres XX afectadas no se detectan habitualmente hasta la juventud, cuando no experimentan los cambios puberales normales y se les detecta hipertensión e hipopotasemia. Esta entidad debe sospecharse en las pacientes con amenorrea primaria e hipertensión cuya dotación cromosómica sea tanto 46,XX como 46,XY.

Déficit de 17-cetosteroide reductasa

Esta enzima, también llamada *17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa* cataliza el paso final de la biosíntesis de testosterona. Es necesaria para convertir la androstendiona en testosterona y también la deshidroepiandrosterona en androstendiol y la estrona en estradiol. Los defectos enzimáticos en el testículo fetal dan lugar a varones 46,XY con fenotipo femenino completo o casi completo. No existen conductos müllerianos, pero sí una vagina poco profunda. El diagnóstico se basa en la relación entre la androstendiona y la testosterona; en los niños prepúberes puede ser necesaria la estimulación previa con hCG para establecer el diagnóstico.

El defecto se hereda de forma autosómica recesiva. Se reconocen al menos cuatro tipos diferentes de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, cada uno codificado por un gen diferente o por cromosomas diferentes. El defecto enzimático de tipo III es especialmente frecuente en una población árabe altamente endogámica de Gaza. El gen del trastorno se encuentra en el cromosoma 9q22 y se expresa sólo en los testículos, donde convierte la androstendiona en testosterona. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la pubertad debido a la virilización o a la ausencia de menstruación. Los niveles de testosterona en la pubertad pueden aproximarse a lo normal, presumiblemente como consecuencia de la conversión periférica de androstendiona en testosterona; en ese momento, algunos pacientes adoptan espontáneamente un comportamiento masculino.

La 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I, codificada por un gen situado en el cromosoma 17q21, convierte la estrona en estradiol y se encuentra en la placenta, los ovarios, los testículos, el hígado, la próstata, el tejido adiposo y el endometrio. El tipo II, cuyo gen se encuentra en el cromosoma 16q24, revierte las reacciones de las de los tipos I y III (convertir testosterona en androstendiona y estrona en estradiol, respectivamente). La acción del tipo IV es similar a la del tipo II. Una forma tardía de déficit de 17-cetosteroide reductasa se manifiesta por ginecomastia en los varones adultos jóvenes.

Síndrome de persistencia del conducto mülleriano

En este trastorno persisten derivados de los conductos müllerianos en varones con virilización completa en el resto de los aspectos. Se han descrito casos en hermanos y en gemelos idénticos. Existe **criptorquidia** en el 80% de los varones afectados; durante la cirugía por este motivo o por una hernia inguinal, el trastorno se descubre al encontrar una trompa de Falopio y un útero. El grado de desarrollo mülleriano es variable y puede ser asimétrico. La función testicular es normal en la mayoría, pero se ha descrito la degeneración testicular. Algunos varones afectados desarrollan tumores testiculares tras la pubertad. En un estudio de 38 familias, 16 tenían defectos en el gen *AMH,* localizado en el brazo corto del cromosoma 19. Tenían niveles bajos de *AMH.* En 16 familias con niveles elevados de *AMH* el defecto estaba en el gen del receptor tipo II de *AMH,* 10 de las cuales presentaban deleciones idénticas de 27 pares de bases en el exón 10 en al menos un alelo.

El tratamiento consiste en la resección de cuantas estructuras müllerianas sea posible sin producir lesión en el testículo, el epidídimo o el conducto deferente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DEFECTOS EN LA ACCIÓN DE LOS ANDRÓGENOS

En el siguiente grupo de trastornos, la síntesis fetal de testosterona es normal y la virilización defectuosa se produce por alteraciones heredadas en la acción de los andrógenos.

Déficit de dihidroxitestosterona

La producción disminuida de DHT en la vida fetal produce una marcada ambigüedad de los genitales externos en los varones afectados. La biosíntesis y la acción periférica de la testosterona son normales.

El fenotipo asociado con más frecuencia a este trastorno consiste en niños con pene pequeño, escroto bífido, seno urogenital con hipospadias perineal y un saco vaginal ciego (fig. 588-3). Los testículos se encuentran en los conductos inguinales o en los pliegues labioescrotales y son histológicamente normales. No existen estructuras müllerianas. Están presentes las estructuras derivadas del conducto de Wolff (el conducto deferente, el epidídimo y las vesículas seminales). La mayoría de los pacientes afectados se han identificado como niñas. En la pubertad se produce virilización; el pene aumenta de tamaño, los testículos descienden y crecen normalmente y se produce espermatogénesis. No existe ginecomastia. El crecimiento de la barba es escaso, no existe acné, la próstata es pequeña y no se produce retroceso de la línea temporal de implantación del cabello. La virilización del conducto de Wolff está causada por la acción de la testosterona por sí misma, aunque la masculinización del seno urogenital y de los genitales externos depende de la acción de la DHT durante el período crítico de masculinización fetal. El crecimiento del vello facial y de la próstata también parecen ser dependientes de DHT.

La talla adulta alcanzada es similar a la del padre y otros hermanos masculinos. Existe una heterogeneidad fenotípica significativa. Esto ha llevado a clasificar a estos pacientes en cinco tipos de déficit de 5α-reductasa esteroidea (DRE).

Se han identificado varios defectos génicos diferentes del SRD5A2 (gen de la 5α-reductasa tipo 2 que producen DRE), localizado en el brazo corto del cromosoma 2, en pacientes de todo el mundo. Se han descrito grupos familiares en la República Dominicana, Turquía, Papúa Nueva Guinea, Brasil, México y Oriente Medio. No existe correlación exacta entre el genotipo y el fenotipo.

Figura 588-3 Déficit de 5α-reductasa. *(De Wales JKH, Wit JM, Rogol AD:* Pediatric endocrinology and growth, *2.ª ed., Filadelfia, 2003, WB/Saunders, pág. 165.)*

El trastorno se hereda de forma autosómica recesiva, pero se limita a los varones; las mujeres normales homocigotas con fertilidad normal indican que, en las mujeres, la DHT no está implicada en la diferenciación sexual ni en la función ovárica posteriormente. El diagnóstico clínico debe realizarse tan pronto como sea posible en la lactancia. Es importante distinguirlo del síndrome de resistencia androgénica parcial (SRAP), ya que los pacientes con SRAP son mucho menos sensibles a los andrógenos que los pacientes con DRE. El diagnóstico bioquímico del DRE se basa en el hallazgo de niveles plasmáticos normales de testosterona, niveles de DHT normales o disminuidos con relaciones muy aumentadas de testosterona:DHT basales y especialmente tras el estímulo con hCG (>17), y una relación urinaria aumentada entre etiocolanolona y androsterona. Los niños con resistencia a los andrógenos tienen una reducción hepática 5α normal y, por ello, una relación normal entre el tetrahidrocortisol y su metabolito 5α-tetrahidrocortisol, a diferencia de aquellos con DRE.

Es importante resaltar que la mayoría de los niños, no todos, con DRE criados como niñas en la infancia ha cambiado al sexo masculino alrededor de la pubertad. Parece que la exposición a testosterona en la vida fetal, en el nacimiento y en la pubertad tiene contribuciones variables a la formación de la identidad sexual masculina. Se requiere una mayor comprensión de las influencias de hormonas como los andrógenos, así como de las influencias culturales, sociales, psicológicas, genéticas y de otros factores biológicos en la identidad y el comportamiento sexuales. Los lactantes con esta entidad deben ser criados como varones cuando sea posible. El tratamiento de los lactantes varones con DHT produce un aumento del tamaño del pene.

Otra causa de déficit de DHT es un bloqueo en la vía alternativa de la síntesis de DHT. En los pacientes que previamente se creyó que tenían TDS 46,XY debido al déficit aislado de 17,20-liasa, se ha descubierto posteriormente que tenían mutaciones en el gen *AKR1C2* (3α-reductasa tipo 3) o en dicho gen y el *AKR1C4* (3α-reductasa tipo 4). Estos hallazgos demostraron que tanto las vías clásicas como las alternativas en la síntesis de DHT deben estar intactas para que se produzca una virilización prenatal normal.

Síndromes de resistencia a andrógenos

Los SRA comprenden las formas más comunes de TDS, con una frecuencia estimada de 1/20.000 varones genéticos. Este grupo de trastornos heterogéneos recesivos ligados al X se debe a más de 150 mutaciones diferentes en el gen del receptor de andrógenos, localizado en el cromosoma Xq11-12: mutaciones puntuales únicas que producen sustituciones de aminoácidos o codones de terminación precoz, cambios del marco de lectura, terminaciones prematuras, deleciones genéticas y mutaciones de los lugares de empalme.

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de los pacientes con SRA, todos los cuales tienen una dotación cromosómica 46,XY, varía desde el fenotipo femenino (en el SRA completo) hasta varones con diferentes formas de genitales ambiguos y disminución de la virilización (SRA parcial o síndromes clínicos como el **síndrome de Reifenstein**) hasta varones de aspecto fenotípico normal con infertilidad. Además de los cromosomas 46,XY normales, la presencia de testículos y los niveles normales o elevados de testosterona y de LH son frecuentes en todos estos niños (figs. 588-4 y 588-5).

En el **síndrome de resistencia androgénica (SRA) completo,** una forma extrema de déficit de virilización, los varones genéticos parecen mujeres al nacimiento e invariablemente son criadas en concordancia. Los genitales externos son femeninos. La vagina termina en un fondo de saco ciego y no existe útero debido a la normal producción y efecto de la AMH por los testículos. En aproximadamente un tercio de los pacientes se encuentran restos uni o bilaterales de trompas de Falopio. Los testículos suelen ser intraabdominales, pero pueden descender al conducto inguinal; constan fundamentalmente de túbulos seminíferos.

booksmedicos.org

Figura 588-4 **A,** Resistencia a andrógenos parcial con testículos descendidos y pliegues labioescrotales bífidos. **B,** Resistencia a andrógenos parcial menos grave con hipospadias grave y testículos no descendidos. *(De Wales JKH, Wit JM, Rogol AD:* Pediatric endocrinology and growth, *2.ª ed., Filadelfia, 2003, WB/Saunders, pág. 165.)*

Figura 588-5 Síndrome de resistencia a andrógenos parcial en la adolescencia, criado como sexo masculino. Obsérvese la ginecomastia debida a la conversión por la aromatasa periférica de testosterona a estrógenos. El vello púbico abundante implica una resistencia sólo parcial. *(De Wales JKH, Wit JM, Rogol AD:* Pediatric endocrinology and growth, *2.ª ed., Filadelfia, 2003, WB/Saunders, pág. 165.)*

En la pubertad se produce un desarrollo mamario normal y la complexión corporal es femenina, pero no se produce menstruación y no existe vello sexual. La talla adulta de estas mujeres es comparable a la de los varones normales a pesar de un déficit congénito grave de los efectos androgénicos.

Los testículos de los pacientes adultos afectados producen niveles masculinos normales de testosterona, que se convierten en niveles normales de DHT. La ausencia de diferenciación masculina normal durante la vida fetal refleja el defecto en la respuesta a los andrógenos en ese momento. La ausencia de efectos androgénicos está causada por una resistencia llamativa a la acción de la testosterona endógena o exógena a nivel celular.

Las niñas prepúberes con este trastorno se detectan con frecuencia cuando una masa inguinal demuestra ser un testículo o cuando se encuentra un testículo de forma inesperada durante una herniorrafia. Aproximadamente un 1-2% de las niñas con una hernia inguinal presenta este trastorno. En los lactantes, los niveles elevados de LH deben sugerir el diagnóstico. En las niñas mayores y las adultas, la **amenorrea** es el síntoma habitual de presentación. En los niños prepúberes, el trastorno debe diferenciarse de otros tipos de varones XY con virilización incompleta en los que existe una feminización completa. Éstos incluyen la disgenesia gonadal XY (síndrome de Swyer), el agonadismo verdadero, la aplasia de las células de Leydig, incluidos los defectos del receptor de LH, y el déficit de 17-cetosteroide reductasa; todas estas entidades, a diferencia del SRA completo, se caracterizan por **niveles bajos de testosterona** en el período neonatal y durante la vida adulta, y por la falta de respuesta a hCG durante los años prepuberales.

Aunque los pacientes con SRA completo (SRAC) presentan genitales externos femeninos sin ambigüedad en el nacimiento, aquellos con **SRA parcial (SRAP)** tienen una amplia variedad de presentaciones fenotípicas que varían desde **hipospadias perineoescrotal,** escroto bífido y criptorquidia hasta una falta grave de virilización que se manifiesta con clitoromegalia y fusión de los labios. Algunas formas de SRAP se han denominado como síndromes específicos. Los pacientes con **síndrome de Reifenstein** tienen una virilización incompleta que se caracteriza por hipogonadismo, hipospadias grave y ginecomastia (v. fig. 588-5). Los **síndromes de Gilbert-Dreyfus y de Lubs** son presentaciones clasificadas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 588-5 Causas de fenotipo similar al SRAP

DEFECTOS EN LA PRODUCCIÓN DE ANDRÓGENOS
• Disgenesia gonadal parcial   • Mutaciones en SRY, NR5A1, WT1
• Mutaciones en el receptor de hormona luteinizante
• Déficit de enzimas biosintéticas
• Déficit de 17,20-liasa
• Déficit de P450 oxidorreductasa
• Déficit de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3
• Déficit de 5α-reductasa tipo 2
GENÉTICAS
• Síndrome de Klinefelter
• Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
• Síndrome de Denys-Drash
• Síndrome de Frasier
SRAP
• Mutaciones del gen del receptor de andrógenos
• Gen normal del receptor de andrógenos con retraso del crecimiento intrauterino

NR5A1, subfamilia 5 A1 del receptor nuclear; SRAP, síndrome de resistencia androgénica parcial; SRY, región determinante del sexo en Y; WT1, tumor de Wilms 1.

De Hughes IA, Davies JD, Bunch TI y cols.: Androgen insensitivity syndrome. Lancet *2012;380:1419-28, 2012, Panel 1, pág. 1421.*

también como SRAP. En todos los casos se han identificado anomalías en el gen del receptor de los andrógenos. En la tabla 588-5 se enumeran otras causas del síndrome similar al SRAP.

Diagnóstico

El diagnóstico de los pacientes con SRAP puede ser especialmente difícil en la lactancia. La elevación posnatal de testosterona y LH está disminuida en los que presentan un SRAC, pero no en los que tienen SRAP. En algunos casos, especialmente en los suficientemente virilizados en la lactancia, el diagnóstico no se sospecha hasta la pubertad, cuando se produce una virilización inadecuada con ausencia del vello facial o de cambios de la voz y la aparición de ginecomastia. Son frecuentes la azoospermia y la infertilidad. Cada vez se reconocen más defectos del receptor de andrógenos en los adultos con pene y testículos pequeños e infertilidad. En una familia numerosa china, en la que algunos miembros afectados eran fértiles mientras que otros tenían ginecomastia y/o hipospadias, se describió una única sustitución de un aminoácido en el receptor de andrógenos. En el SRAC existe una producción del factor de crecimiento similar a la insulina 2 y la proteína ligadora 2 del factor de crecimiento similar a la insulina, pero no de la proteína ligadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina en los fibroblastos de la piel genital, comparada con los fibroblastos de la piel genital normal, lo que sugiere la posible participación del sistema de factores de crecimiento similares a la insulina en la modulación de la acción androgénica.

Tratamiento y pronóstico

En los pacientes con SRAC cuya orientación sexual es femenina sin ambigüedad, se deben extirpar los testículos tan pronto como sean descubiertos. Se han realizado resecciones laparoscópicas de gónadas portadoras del cromosoma Y en pacientes con SRA y en aquéllos con disgenesia gonadal. En una tercera parte de los pacientes se desarrollan tumores malignos alrededor de los 50 años, por lo general seminomas. Varias niñas adolescentes presentan seminomas adquiridos. En la pubertad está indicado el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

Las niñas afectadas a las que no se les han extirpado los testículos antes de la pubertad desarrollan mamas normales. En estos individuos, la producción de estradiol es consecuencia de la actividad aromatasa sobre la testosterona testicular. La ausencia de actividad androgénica también contribuye a la feminización de estas mujeres.

El tratamiento psicosexual y quirúrgico de los pacientes con SRAP es extremadamente complejo y depende en gran parte del fenotipo que presenten. Actualmente se reconoce la osteopenia como una característica tardía del SRA.

Los análisis moleculares han sugerido que el fenotipo puede depender en parte del mosaicismo somático del gen del receptor de andrógenos. Esto se ha basado en el caso de un paciente 46,XY que tenía un codón de terminación prematura en el exón 1 del gen del receptor de andrógenos, pero que también presentaba signos de virilización (vello púbico y aumento de tamaño del clítoris) explicados por el descubrimiento de alelos salvajes en el análisis cuidadoso del gel de secuenciación. La presencia de mosaicismo cambia el fenotipo hacia un grado de virilización mayor que el esperado por el genotipo del alelo mutado de forma aislada.

El consejo genético es difícil en las familias con mutaciones del gen del receptor de andrógenos. Además de la falta de correlación entre el genotipo y el fenotipo, existe una alta tasa (27%) de mutaciones de novo en las familias.

La reducción de globulina transportadora de hormonas sexuales tras la administración de andrógenos exógenos (estanozolol) se correlaciona con la gravedad del defecto del receptor y puede convertirse en una herramienta clínica útil. Se ha descrito un tratamiento satisfactorio con suplementos de andrógenos en los pacientes con un SRAP y varias mutaciones del receptor de andrógenos en el dominio de unión a ADN y de unión al ligando.

También se han descrito receptores mutados de andrógenos en los pacientes con atrofia muscular espinal y bulbar en los que las manifestaciones clínicas, que incluyen atrofia testicular, infertilidad, ginecomastia y niveles elevados de LH, de hormona foliculoestimulante y de estradiol, suelen presentarse entre la 3.ª y la 5.ª décadas de la vida. Las mutaciones del receptor de andrógenos también se han descrito en los pacientes con cáncer de próstata.

CAUSAS INDETERMINADAS

Otros varones XY con virilización incompleta muestran una gran variabilidad de los genitales externos e internos, y varios grados de desarrollo peneano y mülleriano. Los testículos pueden ser histológicamente normales o rudimentarios, o puede haber sólo uno. En hasta el 50% de los niños con un TDS 46,XY no se identifica una causa. Unos genitales algo ambiguos se asocian con una amplia variedad de aberraciones cromosómicas, que deben ser siempre consideradas en el diagnóstico diferencial, siendo la más frecuente el síndrome 45,X/46,XY (v. cap. 586.1). Puede ser necesario realizar un cariotipo en varios tejidos para establecer el mosaicismo. Otros síndromes genéticos complejos, muchos de los cuales son consecuencia de mutaciones de un solo gen, se asocian con grados variables de ambigüedad de los genitales, especialmente en el varón. Estas entidades deben diferenciarse en función de las malformaciones extragenitales asociadas.

El **síndrome de Smith-Lemli-Opitz** es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen de la esterol Δ7-reductasa, localizado en el cromosoma 11q12-q13. Se caracteriza por el retraso de crecimiento prenatal y posnatal, microcefalia, ptosis, narinas evertidas, reborde alveolar amplio, sindactilia de los dedos 2.° y 3.° de los pies y discapacidad intelectual grave (v. cap. 86.3). Su incidencia es de 1/20.000-30.000 nacidos vivos en las poblaciones procedentes del norte y el centro de Europa; el 70% de los pacientes son varones. Los varones genotípicos habitualmente tienen ambigüedad genital y, en ocasiones, inversión sexual parcial con ambigüedad genital femenina o inversión sexual completa con genitales externos femeninos. No suelen existir derivados del conducto mülleriano. Los pacientes 46,XX afectados tienen genitales normales. Se han descrito dos tipos de síndrome de Smith-Lemli-Opitz: la **forma clásica** (tipo I), descrita previamente, y el síndrome acrodisgenital, que generalmente es mortal en el primer año de vida y se asocia con malformaciones graves, polidactilia postaxial y genitales externos extremadamente anómalos (tipo II). La estenosis pilórica se asocia al síndrome de Smith-Lemli-Opitz tipo I y la enfermedad de Hirschsprung se asocia al tipo II. Se han encontrado paladar hendido, anomalías esqueléticas y un caso de lipoma hipofisario en los casos de **tipo II.** Algunos autores piensan que existe un espectro de gravedad de la enfermedad, más que aceptar la clasificación anterior. En ambos tipos se encuentra un colesterol plasmático bajo con su precursor, el 7-deshidrocolesterol, elevado; los niveles no se correlacionan con la gravedad. Los valores de apolipoproteína E materna parecen correlacionarse con la

booksmedicos.org

gravedad. La expresión prenatal más frecuente del síndrome de Smith-Lemli-Opitz es el crecimiento intrauterino retardado (v. el tratamiento en el cap. 86.3).

También se han descrito individuos con un TDS 46,XY en hermanos con el síndrome α-talasemia/retraso mental.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

588.3 TDS ovotesticulares

Patricia A. Donohoue

En los TDS ovotesticulares existen tejidos ovárico y testicular, bien en la misma gónada o de forma separada. Los pacientes afectados tienen genitales ambiguos, que varían desde femeninos normales con sólo un ligero aumento de tamaño del clítoris hasta unos genitales externos masculinos casi normales (v. fig. 588-2*A*).

Aproximadamente el 70% de todos los pacientes tiene un cariotipo 46,XX. El 97% de los pacientes afectados de ascendencia africana es 46,XX. Menos del 10% de las personas con un TDS ovotesticular es 46,XY. Aproximadamente un 20% presenta un mosaicismo 46,XX/46,XY. La mitad de éstos derivan de más de un cigoto y son quimeras (chi 46,XX/46,XY). Se ha demostrado la presencia de alelos paternos y ambos alelos maternos en algunos grupos sanguíneos. Se ha descrito una quimera con TDS ovotesticular, 46,XX/46,XY, como consecuencia de la unión de embriones tras una fecundación in vitro. Cada embrión derivaba de un óvulo fertilizado de forma independiente.

El análisis de los pacientes con TDS ovotesticulares 46,XX con sondas específicas del cromosoma Y ha detectado menos de un 10% con una parte del cromosoma Y que incluyera el gen *SRY*. El TDS ovotesticular suele ser esporádico, pero se ha descrito en varios hermanos. La causa de la mayoría de los casos de TDS ovotesticulares es desconocida.

La gónada que se encuentra con mayor frecuencia en los TDS ovotesticulares es el ovotestis, que puede ser bilateral. Si es unilateral, la gónada contralateral es generalmente un ovario, pero puede ser también un testículo. El tejido ovárico es normal, pero el testicular es disgenético. La presencia y la función del tejido testicular pueden determinarse mediante la medición de los niveles de testosterona basal y estimulada con hCG y por los niveles de AMH. Los pacientes que están muy virilizados y han tenido una adecuada función testicular y no tienen útero suelen criarse como niños. Si existe útero, la virilización suele ser leve y la función testicular es mínima; puede estar indicado asignar un sexo femenino. Puede estar indicada la resección selectiva del tejido gonadal no congruente con la asignación sexual. En algunas familias se han descrito individuos con TDS ovotesticular 46,XY y varones 44,XX en el mismo grupo de hermanos.

En el TDS ovotesticular 46,XX se han descrito defectos en la R-Spondin1, codificada por el gen *RSPO1*.

Se han descrito embarazos a término en individuos con TDS ovotesticular 46,XX a quienes se ha asignado sexo femenino, pero sólo unos pocos varones con TDS ovotesticular han tenido hijos. Aproximadamente un 5% de los pacientes desarrollará gonadoblastomas, disgerminomas o seminomas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL

En el recién nacido, la ambigüedad de los genitales requiere una atención inmediata para decidir la asignación del sexo lo más precozmente posible. La familia del lactante necesita estar informada del trastorno del niño lo más temprana, completa, compasiva y honestamente posible. Debe extremarse el cuidado para evitar los sentimientos de culpa, vergüenza y malestar. Es necesario proporcionar una orientación para aliviar las preocupaciones tanto a corto como a largo plazo y permitir que el niño crezca en un ambiente de total apoyo. La atención inicial debe ser proporcionada por un equipo de profesionales que incluya neonatólogos y especialistas pediátricos, endocrinólogos, radiólogos, urólogos, psicólogos y genetistas, de forma que todos deben centrarse esencialmente en las necesidades del niño. Es fundamental el tratamiento de los potenciales trastornos psicológicos que pueden aparecer en el niño o en la familia, lo que requiere médicos y otros profesionales sanitarios con sensibilidad, formación y experiencia en este campo.

Mientras se esperan los resultados del análisis cromosómico, está indicado realizar una ecografía pélvica o una RM para determinar la presencia de útero y ovarios. La presencia de útero y la ausencia de gónadas palpables generalmente sugieren una mujer XX virilizada. Debe comenzarse la búsqueda del origen de la virilización mediante estudios de hormonas suprarrenales para descartar variedades de hiperplasia suprarrenal congénita, y ocasionalmente pueden ser necesarios estudios de andrógenos y estrógenos para descartar un déficit de aromatasa. Las niñas XX virilizadas suelen ser criadas (pero no siempre) como niñas, incluso cuando están muy virilizadas.

La ausencia de útero, con o sin gónadas palpables, con frecuencia indica un varón con virilización incompleta y un cariotipo XY. Son necesarias las determinaciones de los niveles de gonadotropinas, testosterona, AMH y DHT para establecer si la producción testicular de andrógenos está presente y es normal. En los varones con virilización incompleta que están totalmente feminizados se puede asignar un sexo femenino. A algunos lactantes con feminización significativa, como los que presentan déficit de 5α-reductasa, se les puede asignar un sexo masculino, porque en la pubertad se virilizan de forma normal. El 60% de los niños con un déficit de 5α-reductasa que fueron criados como niñas en la lactancia lleva una vida como un varón en la edad adulta. Un lactante con un grado comparable de feminización como consecuencia de un defecto del receptor de andrógenos (como un SRAC) debe criarse como una niña.

Cuando se sospecha un trastorno del receptor en un varón XY con un pene pequeño (micropene), un ciclo de tres inyecciones intramusculares mensuales de enantato de testosterona (25-50 mg) puede ayudar en el diagnóstico diferencial de la resistencia a los andrógenos, así como en el tratamiento.

En algunos mamíferos, las hembras expuestas a andrógenos de forma prenatal o al principio de la etapa posnatal muestran un comportamiento sexual no habitual en la vida adulta. La mayoría de las niñas, pero no todas, que han presentado masculinización fetal por hiperplasia suprarrenal congénita o por tratamiento materno con progestágenos tiene una identidad sexual femenina, aunque durante la infancia puede parecer que prefieren compañeros de juegos y actividades masculinas más que compañeras y juegos con muñecas en los que adoptar un papel maternal.

En el pasado se pensaba que el tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos para darles una apariencia femenina, especialmente si existía una vagina, tenía más éxito que crear unos genitales masculinos. Existe una controversia considerable acerca de estas decisiones. El funcionamiento sexual depende mucho más de factores neurohormonales y de comportamiento que de la apariencia física y la capacidad funcional de los genitales. De forma similar, existe controversia sobre el momento de la realización de las técnicas invasivas y definitivas, como la cirugía. Siempre que sea posible sin poner en peligro la salud física o psicológica del niño, un equipo multidisciplinar de expertos debería considerar retrasar las intervenciones quirúrgicas reparadoras y las gonadectomías programadas hasta que el niño pueda participar en el consentimiento informado de la intervención. Un estudio ($n = 59$ niños y 18 niñas) en individuos con disforia de género, pero sin documentación de ninguna anormalidad genómica o enzimática indicó que la mayoría de estos niños no seguían presentando disforia de género una vez completada la pubertad. Entre los que continúan presentándola, la homosexualidad y la bisexualidad son los diagnósticos más frecuentes.

En los pacientes con TDS que tienen material cromosómico Y y gónadas intraabdominales, generalmente se recomienda la gonadectomía debido al riesgo de tumores gonadales, muchos de los cuales son malignos.

El pediatra, el endocrinólogo pediatra y el psicólogo, junto con otros especialistas apropiados, deben proporcionar una atención continuada que apoye de forma compasiva al paciente y a su familia a lo largo de la infancia, la adolescencia y la vida adulta. Existen grupos de apoyo para los pacientes y las familias que sufren algunos de los trastornos anteriormente descritos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Brinkmann AO: Molecular basis of androgen insensitivity, *Mol Cell Endocrinol* 179:105-1099, 2001.

Canto P, Vilchis F, Chavez B, et al: Mutations of the 5α-reductase type 2 gene in eight Mexican patients from six different pedigrees with 5α-reductase-2 deficiency, *Clin Endocrinol (Oxf)* 46:155-160, 1997.

Chu J, Zhang R, Zhao Z, et al: Male fertility is compatible with an Arg840 Cys substitution in the AR in a large Chinese family affected with divergent phenotypes of AR insensitivity syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 87:347-351, 2002.

Diamond DA, Mitchell C, Lamb K, et al: Sex assignment for newborns with ambiguous genitalia and exposure to fetal testosterone: attitudes and practices of pediatric urologists, *J Pediatr* 148:445-449, 2006.

Diamond M, Sigmundson K: Sex reassignment at birth, *Arch Pediatr Adolesc Med* 151:298-304, 1997.

Geissler WM, Davis DL, Wu L, et al: Male pseudohermaphroditism caused by mutation of testicular 17β-hydroxysteroid dehydrogenase 3, *Nat Genet* 7:34-39, 1994.

Gul D: Third case of WAGR syndrome with severe obesity and constitutional deletion of chromosome (11)(p12p14), *Am J Med Genet* 107:70-71, 2002.

Hiort O, Sinnecker GHG, Holterbus PM, et al: Inherited and de novo androgen receptor gene mutations: investigation of single-case families, *J Pediatr* 132:939-943, 1998.

Hochberg Z, Chayen R, Reiss N, et al: Clinical, biochemical and genetic findings in a large pedigree of male and female patients with 5α-reductase 2 deficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 81:2821-2827, 1996.

Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, et al: Androgen insensitivity syndrome, *Lancet* 380:1419-1428, 2012.

Kremer H, Karaaij R, Toledo SPA, et al: Male pseudohermaphroditism due to a homozygous missense mutation of the luteinizing hormone receptor gene, *Nat Genet* 9:160-164, 1995.

McPherson EW, Clemens MM, Gibbons RJ, et al: X-linked α-thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome: a new kindred with severe genital anomalies and mild hematologic expression, *Am J Med Genet* 55:302-306, 1995.

Mebarki F, Sanchez R, Rheaumes E, et al: Non-salt-losing male pseudohermaphroditism due to the novel homozygous N100S mutation in the type II 3 β-hydroxysteroid dehydrogenase gene, *J Clin Endocrinol Metab* 80:2127-2134, 1995.

Meier M, Moller G, Adamski J: Perspectives in understanding the role of 17β-hydroxysteroid dehydrogenases in health and disease, *Ann N Y Acad Sci* 1155:15-24, 2009.

Mendonca BB, Inacio M, Costa EMF, et al: Male pseudohermaphroditism due to steroid 5α-reductase 2 deficiency, *Medicine (Baltimore)* 75:64-76, 1996.

Moisan AM, Ricketts ML, Tardy V, et al: New insight into the molecular basis of 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: identification of eight mutations in the HSD3 gene in eleven patients from seven new families and comparison of the functional properties of twenty-five mutant enzymes, *J Clin Endocrinol Metab* 84:4410-4425, 1999.

Mongan NP, Jaaskelainen J, Green K, et al: Two de novo mutations in the AR gene cause the complete androgen insensitivity syndrome in a pair of monozygotic twins, *J Clin Endocrinol Metab* 87:1057-1061, 2002.

Mueller RF: The Denys-Drash syndrome, *J Med Genet* 31:471-477, 1994.

Parisi MA, Ramsdell LA, Burns MW, et al: A gender assessment team: experience with 250 patients over a period of 25 years, *Genet Med* 9:348-357, 2007.

Quigley CA, French FS: Androgen insensitivity syndromes, *Curr Ther Endocrinol Metab* 5:342-351, 1994.

Reardon W, Gibbons RJ, Winter RM, et al: Male pseudohermaphroditism in sibs with the α-thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome, *Am J Med Genet* 55:285-287, 1995.

Saenger P: New developments in congenital lipoid adrenal hyperplasia and steroidogenic acute regulatory protein, *Pediatr Clin North Am* 44:397-421, 1997.

Sarafoglou K, Ostrer H: Clinical Review 111—familial sex reversal: a review, *J Clin Endocrinol Metab* 85:483-493, 2000.

Tajima T, Fujieda K, Kouda N, et al: Heterozygous mutation in the cholesterol side chain cleavage enzyme (P450scc) gene in a patient with 46,XY sex reversal and adrenal insufficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 86:3820-3825, 2001.

Wallien MS, Cohen-Kettenis PT: Psychosexual outcome of gender-dysphoric children, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47:1413-1423, 2008.

Weidemann W, Peters B, Romalo G, et al: Response to androgen treatment in a patient with partial androgen insensitivity and a mutation in the deoxyribonucleic acid-binding domain of the androgen receptor, *J Clin Endocrinol Metab* 83:1173-1176, 1998.

Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF, et al: Androgen insensitivity syndrome: Long-term medical, surgical and psychosexual outcome, *J Clin Endocrinol Metab* 85:2664-2669, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Berenbaum SA, Bryk KK, Duck SC, et al: Psychological adjustment in children and adults with congenital adrenal hyperplasia, *J Pediatr* 144:741-746, 2004.

Cameron FJ, Montalto J, Byrt E, et al: Gonadal dysgenesis: associations between clinical features and sex of rearing, *Endocr J* 44:95-104, 1997.

Creighton S, Minto C: Managing intersex, *Br Med J* 323:1264-1265, 2001.

Daaboul J, Frader J: Ethics and the management of the patient with intersex: a middle way, *J Pediatr Endocrinol Metab* 14:1575-1583, 2001.

Damiani D, Fellous M, McElreavey K, et al: True hermaphroditism: clinical aspects and molecular studies in 16 cases, *Eur J Endocrinol* 136:201-204, 1997.

Diamond DA, Mitchell C, Lamb K, et al: Sex assignment for newborns with ambiguous genitalia and exposure to fetal testosterone: attitudes and practices of pediatric urologists, *J Pediatr* 148:445-449, 2006.

Diamond M, Sigmundson K: Sex reassignment at birth, *Arch Pediatr Adolesc Med* 151:298-304, 1997.

Frade Costa EM, Bilharinho Mendonca B, Inacio M, et al: Management of ambiguous genitalia in pseudohermaphrodites: new perspectives on vaginal dilation, *Fertil Steril* 67:229-232, 1997.

Houk CP, Hughes IA, Ahmed SF, et al: Summary of consensus statement on intersex disorders and their management, *Pediatrics* 118:753-757, 2006.

Krob G, Braun A, Kuhnle U: True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology, *Eur J Pediatr* 153:2-10, 1994.

Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al: Consensus statement on management of intersex disorders, *Pediatrics* 118:e488-e500, 2006.

Looijenga LHJ, Hersmus R, LeLeeuw BHCGM, et al: Gonadal tumours and DSD, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:291-310, 2010.

MacLaughlin DT, Donahoe PK: Sex determination and differentiation, *N Engl J Med* 350:367-378, 2004.

Parisi MA, Ramsdell LA, Burns MW, et al: A gender assessment team: experience with 250 patients over a period of 25 years, *Genet Med* 9:348-357, 2007.

Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al: Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man, *N Engl J Med* 331:1056-1061, 1994.

booksmedicos.org

Sección 6

Diabetes mellitus en los niños

Capítulo 589

Diabetes mellitus

589.1 Clasificación

Britta M. Svoren y Nicholas Jospe

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica frecuente y crónica cuya característica bioquímica esencial es la hiperglucemia. Las formas principales de diabetes se diferencian por el déficit de insulina de una frente a la resistencia a la insulina de la otra: la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) es consecuencia de un déficit de secreción de insulina debido a la lesión de las células β pancreáticas; la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) está causada por una resistencia a la insulina en el músculo esquelético, hígado y tejido adiposo, con diferentes grados de alteración de las células β. La DMT1 es el trastorno endocrino-metabólico más frecuente de la infancia y la adolescencia, con importantes consecuencias para el desarrollo físico y emocional. Los pacientes con DMT1 se enfrentan a graves alteraciones en su estilo de vida, que incluyen el requerimiento absoluto diario de insulina exógena y la necesidad de controlar su propia glucemia y de tener que cuidar su ingesta dietética. La morbilidad y la mortalidad se deben a una posibilidad constante de desajustes metabólicos agudos y a las **complicaciones** a largo plazo (generalmente en la edad adulta) que afectan a vasos sanguíneos de pequeño y gran calibre, produciendo retinopatía, nefropatía, neuropatía, cardiopatía isquémica y obstrucción arterial con gangrena de las extremidades. Las manifestaciones clínicas agudas se deben a la cetoacidosis hiperglucémica hipoinsulinémica. Diversos mecanismos autoinmunes participan en la génesis de la DMT1 y las complicaciones a largo plazo están relacionadas con las alteraciones metabólicas (hiperglucemia).

La DM no es una entidad única, sino más bien un grupo heterogéneo de trastornos en los que existen distintos patrones genéticos, así como otros mecanismos etiológicos y fisiopatológicos que producen una alteración en la tolerancia a la glucosa. En la tabla 589-1 se presenta una clasificación de la diabetes y otras formas de intolerancia a la glucosa. Se identifican tres tipos principales de diabetes y varias formas de intolerancia a los hidratos de carbono.

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Inicialmente denominada *diabetes mellitus insulinodependiente* (DMID) o *diabetes juvenil*, la DMT1 se caracteriza por niveles bajos o indetectables de insulina de producción endógena y por la dependencia de

Tabla 589-1 Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

I. Diabetes tipo 1 (destrucción de las células β, que finalmente produce un déficit absoluto de insulina)
  A. Mediada por el sistema inmunitario
  B. Idiopática
II. Diabetes tipo 2 (combinaciones variables de resistencia a la insulina y déficit de insulina)
  A. Típica
  B. Atípica
III. Defectos genéticos de la función de la célula β
  A. MODY (diabetes del adulto de inicio juvenil)
    1. MODY 1, cromosoma 20, HNF4α
    2. MODY 2, cromosoma 7, glucocinasa
    3. MODY 3, cromosoma 12, HNF1α, TCF-1
    4. MODY 4, cromosoma 13, IPF-1
    5. MODY 5, cromosoma 17, HNF1β, TCF-2
    6. MODY 6, cromosoma 2q32, neuro-D1/β2
  B. Mutaciones del ADN mitocondrial (incluye una forma de síndrome de Wolfram, síndrome de Pearson, Kearns-Sayre, diabetes mellitus, sordera)
  C. Síndrome de Wolfram-DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica, sordera): WFS1-Wolframina-cromosoma 4p
    1. Locus Wolfram 2-cromosoma 4q22-24
    2. Wolfram mitocondrial
  D. Anemia megaloblástica sensible a tiamina y diabetes
IV. Inducido por fármacos o sustancias químicas
  A. Postrasplante-ciclosporina, sirolimús
  B. Glucocorticoides (con alteración de la secreción de la insulina; p. ej., fibrosis quística)
  C. L-Asparaginasa
  D. Betabloqueantes
  E. Vacor (raticida)
  F. Fenitoína
  G. Interferón α
  H. Diazóxido
  I. Ácido nicotínico
  J. Pentamidina
V. Enfermedades del páncreas exocrino
  A. Diabetes asociada a fibrosis quística
  B. Traumatismo-pancreatectomía
  C. Pancreatitis-radiación ionizante
  D. Otros
VI. Infecciones
  A. Rubéola congénita
  B. Citomegalovirus
  C. Síndrome hemolítico-urémico
VII. Variantes de la diabetes tipo 2
  A. Defectos genéticos de la acción de la insulina
    1. Síndrome de Rabson-Mendenhall
    2. Leprechaunismo
    3. Síndromes de diabetes lipoatrófica
    4. Resistencia a la insulina tipo A-acantosis
  B. Defectos adquiridos de la acción de la insulina
    1. Tumores endocrinos-infrecuentes en la infancia
  C. Feocromocitoma
  D. Cushing
  E. Otros
    1. Anticuerpos antirreceptor de insulina
VIII. Síndromes genéticos con diabetes y resistencia a la insulina/déficit de insulina
  A. Síndrome de Prader-Willi, cromosoma 15
  B. Síndrome de Down, cromosoma 21
  C. Síndrome de Turner
  D. Síndrome de Klinefelter
  E. Otros
    1. Bardet-Biedel
    2. Alström
    3. Werner
  F. IPEX (disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al X)
  G. Enfermedad celíaca
  H. Poliendocrinopatía autoinmune
IX. Diabetes gestacional
X. Diabetes neonatal
  A. Transitoria-cromosoma 6q24, KCNJ11, ABCC8, INS, HNF1β, otros
  B. Permanente-agenesia del páncreas-déficit de glucocinasa, homocigoto, KCNJ11,ABCC8, otros

Modificada de Sperling MA, Tamborlane WV, Battelino T, Weinzimer SA, Phillip M: Diabetes mellitus. En Sperling MA, editor: Pediatric endocrinology, *4.ª ed., Filadelfia, 2014, Elsevier, cuadro 19-1.*

booksmedicos.org

la insulina exógena para prevenir el desarrollo de cetoacidosis, una complicación aguda de la DMT1 que puede llegar a ser mortal. La historia natural comprende cuatro fases distintas: 1) autoinmunidad preclínica contra las células β con un defecto progresivo de la secreción de insulina, 2) inicio de la diabetes clínica, 3) remisión transitoria o período de «luna de miel» y 4) diabetes establecida, durante la cual puede haber complicaciones agudas y/o crónicas, y una disminución de la esperanza de vida. El inicio se produce predominantemente en la infancia, con un promedio de edad de 7-15 años, pero puede aparecer a cualquier edad. La incidencia de DMT1 se ha incrementado de forma sostenida en prácticamente todas partes del mundo (fig. 589-1). La DMT1 se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células β del islote pancreático. En su patogenia contribuyen tanto factores de susceptibilidad genética como ambientales. La susceptibilidad a la DMT1 está controlada genéticamente por los alelos de los genes del complejo principal de histocompatibilidad de clase II que expresan los antígenos leucocitarios humanos (HLA). En el plasma de los individuos afectados se detectan autoanticuerpos contra antígenos de células β como el citoplasma de las células del islote (ICA), autoanticuerpos contra la insulina (IAA), anticuerpos contra la ácido glutámico descarboxilasa e ICA512 (IA2). Pueden detectarse meses o años antes del inicio clínico de DMT1. La DMT1 se asocia con otras enfermedades **autoinmunes** como la tiroiditis, la enfermedad celíaca y la enfermedad de Addison. En algunos niños y adolescentes que aparentemente tienen DMT1, la destrucción de las células no está mediada por el sistema inmunitario. Este subtipo de diabetes se presenta en pacientes de origen africano o asiático y sus causas son distintas de las conocidas de destrucción de las células β, como los fármacos o las sustancias químicas, los virus, los defectos genéticos mitocondriales, la pancreatectomía y la radiación ionizante. Estos pacientes pueden desarrollar cetoacidosis, pero tienen períodos largos de remisión con un déficit variable de insulina, de forma similar a los pacientes con DMT2.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

Los niños y adolescentes con este tipo de diabetes generalmente son obesos, pero no son insulinodependientes y pocas veces desarrollan cetosis. Algunos individuos con DMT2 pueden debutar con cetosis o desarrollarla durante infecciones graves u otras circunstancias estresantes y entonces necesitar insulina para corregir la hiperglucemia sintomática. Esta categoría incluye la forma más prevalente de diabetes en los adultos, que se caracteriza por la resistencia a la insulina y con frecuencia por un defecto progresivo de su secreción. Este tipo de diabetes era conocido con anterioridad como *diabetes mellitus de inicio adulto* o *diabetes mellitus no insulinodependiente*.

La presentación de la DMT2 suele ser más insidiosa que la de la DMT1. A diferencia de los pacientes con DMT1 que habitualmente están enfermos en el momento del diagnóstico y cuya presentación clínica raramente dura más de unas pocas semanas, los niños con DMT2 suelen buscar asistencia médica debido a una ganancia excesiva de peso y astenia como consecuencia de la resistencia a la insulina y/o al hallazgo incidental de glucosuria durante un examen físico rutinario. Una historia de poliuria y polidipsia no siempre es una característica clínica esencial en estos pacientes. La incidencia de DMT2 en niños se ha multiplicado por más de 10, dependiendo del lugar y principalmente como consecuencia de la epidemia de obesidad infantil (v. cap. 47). La DMT2 pediátrica puede suponer hasta un 80% de los casos nuevos de diabetes, especialmente en los adolescentes obesos norteamericanos de origen africano y mexicano. La **acantosis nigricans** (pigmentación oscura, especialmente en la nuca), un signo de resistencia a la insulina, está presente en la mayoría de los pacientes con DMT2 y se acompaña de una hiperinsulinemia relativa en el momento del diagnóstico (v. cap. 652). Sin embargo, la elevación plasmática de la insulina suele ser desproporcionadamente más baja que la de los niños y adolescentes de igual edad, peso y sexo no diabéticos, lo que sugiere un estado de insuficiencia insulínica. En algunos individuos puede representar una DMT1 de evolución lenta.

En algunos niños con una fuerte historia familiar de diabetes, la alteración de la tolerancia a la glucosa puede producirse con un patrón de herencia de tipo dominante. Este patrón de diabetes se ha denominado **diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY):** puede requerir tratamiento con insulina, puede tratarse con sulfonilureas con grados variables de éxito y actualmente con frecuencia se denomina diabetes monogénica. La MODY puede debutar con hiperglucemia y consiguiente poliuria y polidipsia, o puede diagnosticarse simplemente mediante un cribado de rutina. La MODY es consecuencia de trastornos genéticos específicos que implican mutaciones en el gen que codifica la glucocinasa de las células β pancreáticas y hepáticas, o en los factores nucleares de transcripción del factor nuclear del hepatocito (1α, 4α o 1β). Un defecto en el gen que regula el transporte de la glucosa al interior de la célula β

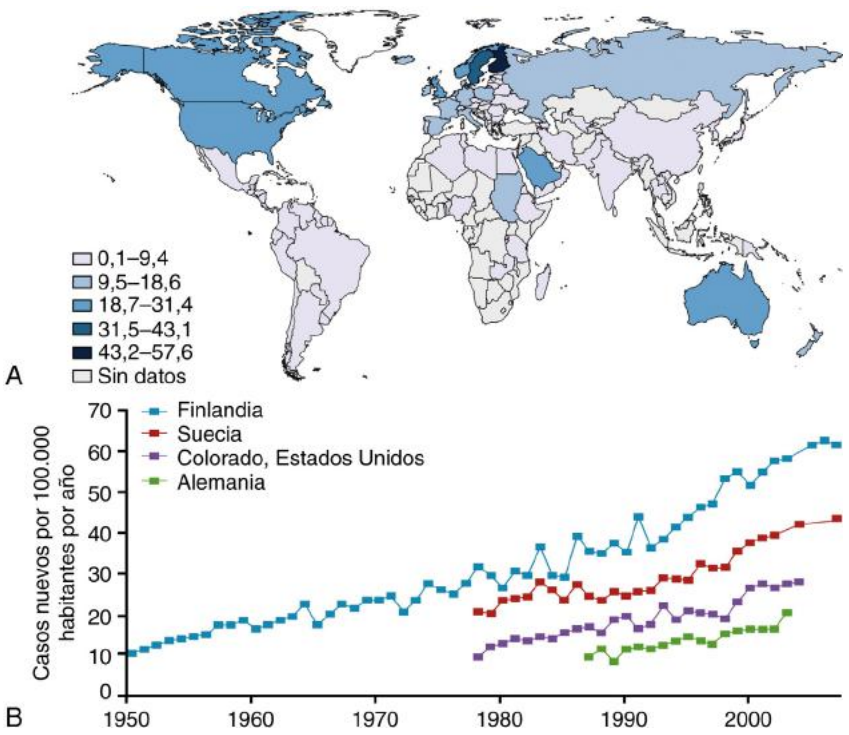

Figura 589-1 Tasas de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en niños de 0 a 14 años, por regiones geográficas y a lo largo del tiempo. **A,** Incidencia global estimada de diabetes tipo 1, por regiones, en 2011. **B,** Tendencias temporales de la incidencia de diabetes tipo 1 en niños de 0 a 14 años en zonas con tasas elevadas o intermedias-elevadas de la enfermedad. *(De Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes.* Lancet *2014;383:69-78,* fig. 1, *pág. 70.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pancreática, el transportador GLUT2, puede ser el responsable de otras formas de DMT2. La base genética de la DMT2 también incluye defectos de la glucógeno sintasa, los receptores de insulina, el Rad (Ras asociado a diabetes) y, posiblemente, la apolipoproteína C-III. Un reciente metaanálisis sugiere que la incidencia de DMT2 tiene una compleja relación inversa con el peso al nacimiento en algunas poblaciones, dependiendo de factores étnicos y genéticos.

OTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES SECUNDARIA

Algunos ejemplos incluyen la diabetes secundaria a enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística), otras enfermedades endocrinas (síndrome de Cushing) y la ingesta de ciertos fármacos o venenos (el raticida Vacor). En los supervivientes de trasplante de órganos, existe relación entre el uso de ciclosporina y tacrolimús, y la DM postrasplante, debido a varios mecanismos. También se incluyen en esta categoría determinados síndromes genéticos, incluidos aquéllos con anomalías del receptor de insulina. Entre las entidades de esta subdivisión no existe asociación con tipos de HLA, autoinmunidad o anticuerpos contra las células de los islotes.

La tabla 589-2 detalla los criterios actuales para el diagnóstico de DM tipo 1 y tipo 2. Debe señalarse que una glucemia en ayunas que supere los 125 mg/dl (6,9 mmol/l) constituye un criterio aceptado para el diagnóstico de diabetes.

INTOLERANCIA A LA GLUCOSA

El término *intolerancia a la glucosa* (IG) se refiere a un estado metabólico intermedio entre la homeostasis normal de la glucosa y la diabetes. Una glucemia en ayunas de 99 mg/dl (5,5 mmol/l) es el límite superior considerado normal. Dicha cifra está cerca del nivel por encima del cual se pierde la secreción de fase aguda de la insulina en respuesta a la administración intravenosa de glucosa y se asocia con un riesgo progresivamente mayor de desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares.

Muchas personas con IG (glucosa en ayunas de 100-125 mg/dl) son euglucémicas en su vida diaria y pueden tener niveles normales o casi normales de hemoglobina glucosilada. Las personas con IG suelen presentar hiperglucemia sólo cuando se les realiza la prueba estándar de sobrecarga oral de glucosa.

En ausencia de embarazo, la IG no es una entidad clínica sino más bien un factor de riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular en el futuro. Esto puede observarse como un estado intermedio en cualquiera de las enfermedades enumeradas en la tabla 589-1. La IG suele asociarse al **síndrome de resistencia a la insulina** (también conocido como *síndrome X* o *síndrome metabólico*), que se caracteriza por resistencia a la insulina, hiperinsulinemia compensadora para mantener la homeostasis de la glucosa, obesidad (especialmente abdominal o visceral), dislipemia por triglicéridos altos o por lipoproteínas de alta y/o baja densidad o ambos, e hipertensión (v. cap. 47). La resistencia a la insulina está directamente implicada en la patogenia de la DMT2. La IG parece ser un factor de riesgo para este tipo de diabetes, en parte debido a su correlación con la resistencia a la insulina. Los criterios diagnósticos de la IG se muestran en la tabla 589-2.

Tabla 589-2 Criterios diagnósticos de la intolerancia a la glucosa y de la diabetes mellitus

INTOLERANCIA A LA GLUCOSA	DIABETES MELLITUS
Glucosa en ayunas, 100-125 mg/dl (5,6-7,0 mmol/l)	Síntomas* de DM más glucosa plasmática al azar ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l)
	o
Glucosa plasmática a las 2 horas durante la PTOG, ≥140 mg/dl, pero <200 mg/dl (11,1 mmol/l)	Glucosa plasmática en ayunas ≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) *o* Glucosa plasmática a las 2 horas durante la PTOG ≥200 mg/dl *o* Hemoglobina A_{1c}≥6,5%†

*Los síntomas incluyen poliuria, polidipsia y pérdida inexplicada de peso con glucosuria y cetonuria.

†Los resultados deberían confirmarse repitiendo la prueba si no existe una hiperglucemia evidente.

PTOG, prueba de tolerancia oral a la glucosa.

De Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care *1999;20(Suppl 1):S5, y de Chaing J, Kirkman S, Laffel L y cols.: Type 1 diabetes through the life span: A position statement of the American Diabetes Association,* Diabetes Care *2014;37:2034-54.*

589.2 Diabetes mellitus tipo 1 (mediada por el sistema inmunitario)

Britta M. Svoren y Nicholas Jospe

EPIDEMIOLOGÍA

La DMT1 supone aproximadamente el 10% de todos los casos de diabetes y afecta hasta a 3 millones de personas en Estados Unidos y a más de 15 millones de personas en todo el mundo. Un estudio reciente indica, mediante estimaciones poblacionales de incidencia y prevalencia de diabetes, que aproximadamente 15.000 jóvenes son diagnosticados de diabetes tipo 1 cada año. Aunque supone la mayoría de los casos de diabetes en la infancia, no se limita a este grupo de edad; continúan produciéndose más casos en la vida adulta y aproximadamente el 50% de los individuos con DMT1 debutan siendo adultos. La incidencia de DMT1 varía mucho entre los distintos grupos étnicos (v. fig. 589-1). La incidencia global ajustada por edad de la DMT1 varía entre 0,7/100.000 por año en Karachi (Pakistán) y más de 40/100.000 por año en Finlandia. La incidencia de DMT1 está aumentando en la mayoría de las poblaciones (pero no todas) y este incremento parece que es más marcado en las poblaciones en las que la incidencia de enfermedades autoinmunes era históricamente baja. Los datos de los centros de diabetes de Europa Occidental sugieren que la tasa anual de aumento de la incidencia de DM es del 3-4%, mientras que en algunos países de Centroeuropa y Europa Oriental se demuestra un incremento aún más rápido, hasta del 9%. La tasa de aumento es mayor entre los niños más jóvenes. En Estados Unidos la prevalencia global de diabetes entre los niños en edad escolar es aproximadamente de 1,9/1.000, aumentando desde una prevalencia de 1/1.430 niños a los 5 años de edad hasta 1/360 niños a los 16 años. Entre los afroamericanos, la incidencia de la DMT1 es un 30-60% de la observada en los estadounidenses de raza blanca. La incidencia anual de casos nuevos en Estados Unidos en la actualidad es aproximadamente de 19,7/100.000 niños menores de 10 años y 18,6/100.000 en los mayores de 10 años. Se estima que en Estados Unidos se producen 30.000 nuevos casos anuales, que afectan a 1 de cada 300 niños y hasta a 1 de cada 100 adultos a lo largo de su vida. Las tasas son similares o mayores en la mayoría de los países de Europa Occidental y significativamente menores en Asia y África.

La incidencia es similar entre niños y niñas, aunque existe una modesta preponderancia entre las mujeres en algunas poblaciones de bajo riesgo (p. ej., los japoneses); aparentemente no existe una correlación con el nivel socioeconómico. Se producen picos de presentación en dos grupos de edad: a los 5-7 años y en la pubertad. El primer pico puede corresponder al momento de mayor exposición a agentes infecciosos, coincidente con el inicio del colegio, mientras que el segundo puede corresponder al estirón puberal inducido por los esteroides gonadales y al aumento puberal de secreción de hormona del crecimiento (que antagoniza a la insulina). La causa de la diabetes o de su creciente incidencia sigue sin ser explicada. Estas posibles relaciones causa-efecto todavía tienen que ser demostradas. Se presenta un número creciente de casos entre el año y los 2 años de vida, especialmente en poblaciones de alto riesgo; la edad promedio de presentación es más avanzada en poblaciones de bajo riesgo. Los grupos de bajo riesgo que migran a países de alto riesgo parece que adquieren el riesgo incrementado del país de destino. Por otro lado, pueden existir diferencias importantes en las tasas de incidencia en diferentes grupos étnicos dentro de un mismo país; por ejemplo, en Estados Unidos la incidencia en el grupo de edad entre 10 y 14 años varía desde tan sólo

booksmedicos.org

7,1 entre los nativos americanos a 17,6 entre los hispanos, 19,2 entre los afroamericanos y 32,9 entre los blancos. Actualmente estas diferencias aún permanecen sin explicación.

GENÉTICA

Existe una clara agrupación familiar de la DMT1, con una prevalencia entre hermanos que se acerca al 6%, mientras que la prevalencia en Estados Unidos entre la población general es sólo del 0,4%. El riesgo de diabetes también se incrementa cuando un progenitor padece diabetes, y este riesgo es diferente entre los dos progenitores: el riesgo es del 3-4% si la madre tiene diabetes, pero del 5-6% cuando es el padre el que la padece. En gemelos monocigóticos, la tasa de concordancia se sitúa entre el 30-65%, mientras que entre los gemelos dicigóticos la concordancia es del 6-10%. Dado que la tasa de concordancia entre gemelos dicigóticos es mayor que el riesgo entre hermanos, en el incremento de riesgo en gemelos dicigóticos deben participar otros factores además del genotipo compartido (p. ej., el ambiente intrauterino compartido). Además, la susceptibilidad genética para desarrollar una DMT1 en los padres de un niño con diabetes se estima en un 3%. Debe tenerse en cuenta que, aunque existe un gran componente genético en la DMT1, el 85% de los pacientes con un diagnóstico nuevo de diabetes tipo 1 no tiene un miembro de la familia con DMT1. Por ello, para identificar a los pacientes que pueden estar en riesgo de desarrollar en el futuro una DMT1, no se puede confiar en la historia familiar ya que la mayoría de los casos se desarrolla en individuos sin esos antecedentes.

Diabetes mellitus tipo 1 monogénica

El clásico defecto en un único gen es una causa extremadamente infrecuente de diabetes tipo 1 y se han asociado más de 20 genes a la diabetes monogénica, en niños y en adultos. En dos síndromes raros (IPEX y SPA-1) la susceptibilidad genética que lleva a la diabetes se debe al clásico defecto en un único gen. El síndrome IPEX (disfunción inmune, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al X) está producido por mutaciones en el gen *FOXP3* y otros. El gen *FOXP3* (*forkhead box* P3) está implicado en las respuestas del sistema inmunitario. *FOXP3,* que es miembro de la familia de proteínas FOX, parece que funciona como un regulador maestro en el desarrollo y función de las células T reguladoras. Estas mutaciones llevan a la ausencia de la población principal de linfocitos T reguladores, lo que provoca una autoinmunidad abrumadora y el desarrollo de diabetes (tan pronto como a los 2 días de vida) en aproximadamente el 80% de los niños con este trastorno.

El SPA-1 (síndrome de poliendocrinopatía autoinmune 1) está causado por mutaciones en el gen *AIRE* (regulador autoinmune) que producen alteraciones en la expresión de antígenos periféricos en el interior del timo y/o alteraciones en la selección negativa en el timo. Esto produce una autoinmunidad generalizada. Aproximadamente el 18% de los niños con este síndrome desarrolla una DMT1.

Genes que afectan al riesgo de diabetes mellitus tipo 1 autoinmune

En la mayoría de los pacientes con DMT el riesgo de desarrollar DMT1 está modificado por la influencia de varios loci de riesgo. La región genómica que contribuye en mayor medida al riesgo de DMT1 es el complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6. La región con la segunda *odds ratio* más alta es la región promotora 5′ del gen de la insulina en el cromosoma 11. Los estudios han identificado al menos 50 loci de riesgo más. Entre ellos se incluyen los loci de la insulina *(INS),* la proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22 *(PTPN22),* la proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 2 *(PTPN2),* el receptor de la interleucina (IL) 2 *(CD25),* un gen similar a la lectina *(KIAA0350),* el homólogo del oncogén viral de la leucemia eritroblástica v-erb-b2 3e *(ERBB3e),* el antígeno 4 del linfocito T citotóxico *(CTLA4)* y el dominio 1 con helicasa C inducida por interferón *(IFIH1).* Sin embargo, salvo por *PTPN22,* su contribución es relativamente pequeña, lo que les convierte en poco útiles para predecir el riesgo genético para desarrollar una DMT1 en un individuo. En resumen, las funciones conocidas de estos genes sugieren las vías etiológicas primarias de la diabetes, principalmente, las moléculas ligadoras de HLA clase I y clase II, la activación de las células T y B, las respuestas innatas a los patógenos víricos, la señalización con quimiocinas y citocinas y las funciones reguladoras y presentadoras de antígeno de las células T.

Susceptibilidad a diabetes mellitus tipo 1 codificada por el complejo mayor de histocompatibilidad/antígeno leucocitario humano

El complejo mayor de histocompatibilidad es una región genómica grande que contiene un número de genes relacionados con la función del sistema inmunitario en humanos. Estos genes se dividen a su vez en genes HLA de clase I, II, III y IV. Los genes de clase II son los que se asocian con más fuerza con el riesgo de DMT1, pero parte del riesgo asociado con varios tipos de HLA se debe a variaciones en los genes HLA de otras clases diferentes a la II. En conjunto, las variaciones genéticas en la región HLA pueden explicar el 40-50% del riesgo genético para DMT1 (fig. 589-2).

Algunas de las asociaciones conocidas incluyen el genotipo HLA DR3/4-DQ2/8; comparados con la prevalencia poblacional de DMT1 de aproximadamente 1/300, los recién nacidos DR3/4-DQ2/8 de la población general tienen un riesgo genético de 1/20. El riesgo de desarrollo de DMT1 es aún mayor cuando los haplotipos de alto riesgo se comparten con un hermano o progenitor con DMT1. Por tanto, si un hermano tiene DMT1 y comparte el mismo haplotipo de alto riesgo DR3/4-DQ2/8 con otro hermano, el riesgo de autoinmunidad en este último es del 50%. Y este riesgo se aproxima al 80% cuando los hermanos comparten ambos HLA idénticos por descendencia. Esto se conoce como la *paradoja relativa,* que señala la existencia de otros factores de riesgo genéticos compartidos (lo más probable en el haplotipo HLA extendido).

Con los avances en la genotipificación, es posible una mejor discriminación y se pueden identificar relaciones de riesgo más específicas para haplotipos específicos. Por ejemplo, el haplotipo DRB1*0401-DQA1*0301g-DQB1*0302 tiene una OR (*odds-ratio,* razón de probabilidades) de 8,39, mientras que el haplotipo DRB1*0401-DQA1*0301g-DQB1*0301 tiene una OR de 0,35, lo que implica que el alelo DQB1*0302 es un alelo crítico de susceptibilidad. Existen algunos haplotipos DR-DQ drásticamente de protección (p. ej., DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 [OR = 0,03], DRB1*1401-DQA1*0101-DQB1*0503 [OR = 0,02] y DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303 [OR = 0,02]). El haplotipo DR2 (DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602) es predominantemente protector y está presente en el 20% de la población general, pero sólo se ve en el 1% de los pacientes con DMT1.

Papel del aspartato en posición 57 en DQB1

El haplotipo DQB1*0302 (alto riesgo de diabetes) difiere del DQB1*0301 (protección frente a diabetes) sólo en la posición 57, donde carece de un residuo de ácido aspártico. El alelo DQB1*0201 (riesgo incrementado de diabetes) también carece de ácido aspártico en la posición 57 y se ha propuesto que la presencia de aspartato en esta posición altera el reconocimiento de proteínas y las características de unión a proteínas de esta molécula. Aunque la ausencia de aspartato en esta posición parece ser

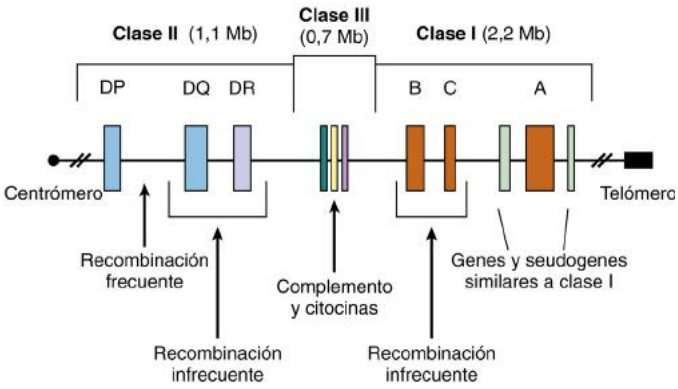

Figura 589-2 El complejo de antígeno leucocitario humano (HLA) (6p21.31). Representación gráfica del complejo HLA, que muestra las localizaciones relativas de tres clases de genes HLA. *(Cortesía del Dr. George Eisenbarth.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

importante en la mayoría de los estudios realizados en individuos blancos, no tiene la misma importancia en poblaciones coreanas y japonesas. Además, ciertos genotipos DQB1 de bajo riesgo también carecen de un ácido aspártico en posición 57, incluyendo DQB1*0302/DQB1*0201 (DR7) y DQB1*0201 (DR3)/DQB1*0201 (DR7). Por ello, la presencia de aspartato en esta posición suele ser, aunque no siempre, protectora en la población blanca, pero no necesariamente en otras poblaciones.

Papel del antígeno leucocitario humano de clase I

Aunque los alelos de los genes del HLA de clase II parecen tener la asociación más fuerte con la diabetes, estudios recientes de genotipado y análisis de datos combinados han identificado asociaciones con otros elementos del complejo HLA, especialmente el HLA-A y el HLA-B. La asociación más significativa es con el HLA-B39, que confiere un alto riesgo de DMT1 en tres poblaciones diferentes, constituye la mayor parte de la señal del HLA-B y se asocia con una edad más temprana de inicio de la enfermedad.

Locus del gen de la insulina *IDDM2*

El segundo locus que se identificó asociado con riesgo de DMT1 se etiquetó como IDDM2 y se localizó en una región por encima del gen de la insulina (es decir, extremo 5′ del gen de la insulina). Se estima que este locus supone aproximadamente el 10% del riesgo familiar de DMT1. La susceptibilidad en esta región ha sido principalmente asignada a un conjunto de repeticiones en número variable aproximadamente 500 pb por encima del gen de la insulina. Esta región altamente polimórfica se compone de entre 30 y varios cientos de repeticiones de una unidad de secuencia de 14-15 pb (ACAGGGGTCTGGGG). Un número menor de repeticiones se asocia con un riesgo incrementado de DMT1.

PTPN22 (tirosina fosfatasa linfoide)

El polimorfismo de un único nucleótido en el gen *PTPN22* en el cromosoma 1p13 que codifica la tirosina fosfatasa linfoide se correlaciona fuertemente con la incidencia de DMT1 en dos poblaciones independientes. Este gen está asociado con otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el vitíligo y la enfermedad de Graves.

Antígeno 4 del linfocito T citotóxico

El gen del antígeno 4 del linfocito T citotóxico se localiza en el cromosoma 2q33 y está asociado con riesgo de DMT1, así como con la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad celíaca y el lupus eritematoso sistémico. Este gen es un regulador negativo de la activación de células T.

Receptor de la interleucina 2

Se ha encontrado que los polimorfismos de un único nucleótido en el gen del receptor de la IL-2 o cerca de él se asocian con riesgo de DMT1. Los estudios con IL-2 en la DMT1 no han podido detener, hasta la actualidad, la progresión.

Receptor de la interleucina 1

También se han identificado la activación del receptor de IL-1 y las quimiocinas implicadas en la quimiotaxis del monocito/macrófago y del neutrófilo como pasos críticos en la necrosis de islotes inducida por óxido nítrico y la subsiguiente apoptosis. Además, la inhibición de la activación de las vías inflamatorias dependientes de IL-1β por antagonistas del receptor de IL-1 en islotes de rata expuestas a óxido nítrico previene la necrosis y la apoptosis, lo que apoya su evaluación en islotes humanos in vitro y potencialmente como un tratamiento postrasplante. **El bloqueo de IL-1 en paciente con DMT1 no ha detenido la progresión.**

Helicasa inducida por interferón

El gen de la helicasa inducida por interferón *(IFIH1)* es otro gen identificado con un efecto modesto sobre el riesgo de DMT1. Existe una asociación significativa con DMT1, así como con la enfermedad de Graves y la esclerosis múltiple. Se piensa que este gen tiene un papel protegiendo al huésped de infecciones virales y, dada la especificidad de las diferentes helicasas para los distintos virus ARN, es posible que el conocimiento del locus de este gen ayude a reducir la lista de patógenos virales que podrían tener algún papel en la DMT1.

CYP27B1

El gen del citocromo P450, subfamilia 27, polipéptido 1 codifica la vitamina D 1α-hidroxilasa. Debido a la función conocida de la vitamina D en la regulación inmune y a la evidencia epidemiológica de que la vitamina D tendría un papel en la DMT1, este gen se examinó como un gen candidato y se encontraron 2 polimorfismos de un único nucleótido asociados.

FACTORES AMBIENTALES

El hecho de que el 50% de los gemelos homocigóticos sea discordante para la DMT1, las variaciones encontradas entre áreas urbanas y rurales pobladas por el mismo grupo étnico, el cambio en la incidencia que sucede con la migración, el incremento de la incidencia que se ha visto en prácticamente todas las poblaciones en las últimas décadas y la existencia de estacionalidad proporcionan pruebas de que los factores ambientales también desempeñan un papel importante en el desarrollo de la DMT1.

Infecciones virales

Es posible que varios virus participen en la patogénesis de la DMT1, pero no hay un virus ni un mecanismo patogénico que destaque en la etiología ambiental de la DMT1. En su lugar, una variedad de virus y mecanismos puede contribuir al desarrollo de la diabetes en individuos genéticamente susceptibles. Los mecanismos propuestos implican la infección directa de las células β por los virus, lo cual causa lisis y liberación de autoantígenos, la infección vírica directa de las células presentadoras de antígenos que causa aumento de la expresión de citocinas y «mimetismo molecular», el concepto por el cual los antígenos víricos muestran homología con los epítopos propios.

Síndrome de rubéola congénita

La prueba más clara del papel de las infecciones virales en la diabetes humana se encuentra en el síndrome de rubéola congénita. La infección prenatal por rubéola se asocia con autoinmunidad contra las células β en hasta el 70% y con desarrollo de DMT1 en hasta el 40% de los niños infectados. El tiempo transcurrido entre la infección y el desarrollo de diabetes puede ser de hasta 20 años. Después de una infección congénita por rubéola, la DT1 es más frecuente en los pacientes que portan los genotipos de mayor riesgo. Curiosamente, parece que no hay incremento del riesgo de diabetes cuando la infección por rubéola se desarrolla después del nacimiento o se utilizan vacunas con virus vivos de rubéola.

Enterovirus

Los estudios muestran una evidencia creciente de infección por enterovirus en pacientes con DMT1 y una prevalencia aumentada de ARN de enterovirus en muestras de sangre prenatal de niños que posteriormente desarrollan DMT1. Además, existen descripciones de casos de asociación entre una infección por enterovirus y el desarrollo posterior de DMT1. En el momento actual se desconoce el verdadero significado de estas infecciones.

Virus de la parotiditis

Se ha observado que la parotiditis puede provocar con mucha frecuencia y de forma variable el desarrollo de autoinmunidad contra las células β y en otros casos puede causar una DMT1. Aunque la parotiditis puede participar en algunos casos de diabetes, el hecho de que la incidencia de DMT1 se haya incrementado de manera constante en varios países después de la introducción de la vacunación universal frente a la parotiditis y de que la incidencia sea extremadamente baja en varias poblaciones en las que la parotiditis continúa siendo prevalente indica que la parotiditis por sí misma no es un factor causal importante de diabetes.

La hipótesis de la higiene: el posible papel protector de las infecciones

Aunque algunas infecciones virales pueden incrementar el riesgo de DMT1, los agentes infecciosos también pueden desempeñar un papel protector frente a la diabetes. La hipótesis de la higiene establece que la

booksmedicos.org

DMT1 es una enfermedad de países industrializados, donde la observación de la existencia de menos infecciones implica que el sistema inmunitario está menos entrenado para su objetivo principal, la defensa del huésped. Algunos llaman esta teoría la «hipótesis de privación microbiana». La hipótesis de la higiene afirma que la ausencia de exposición a las infecciones infantiles puede incrementar el riesgo individual de desarrollar enfermedades autoinmunes, incluida la DMT1. Las tasas de DMT1 y otras enfermedades autoinmunes generalmente son menores en los países no desarrollados con alta prevalencia de infecciones infantiles y tienden a incrementarse a medida que estos países se desarrollan. La incidencia de DMT1 difiere en casi 6 veces entre la región rusa de Carelia y Finlandia, aunque ambas están pobladas por poblaciones genéticamente relacionadas, vecinas y situadas en la misma latitud. La incidencia de autoinmunidad en las dos poblaciones varía inversamente con los niveles de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) E, y la IgE está implicada en la respuesta a infecciones parasitarias. Todas estas observaciones indican que la disminución de la exposición a ciertos parásitos y otros microbios en la infancia precoz puede producir un incremento del riesgo de autoinmunidad posterior, incluida la diabetes autoinmune. Por otro lado, los estudios retrospectivos de casos y controles han sido en el mejor de los casos contradictorios, y todavía no existen pruebas directas de la protección de las infecciones en la infancia.

Dieta

La lactancia materna puede disminuir el riesgo de DMT1, ya sea directamente o por retrasar la exposición a las proteínas de leche de vaca. Tanto la introducción temprana de las proteínas de leche de vaca como la exposición temprana al gluten están implicadas en el desarrollo de autoinmunidad, y se ha sugerido que esto ocurre por la permeabilidad del intestino inmaduro a los antígenos proteicos. Los antígenos implicados incluyen la β-lactoglobulina, una proteína lipocalina mayor de la leche de vaca, que es homóloga a la proteína glicodelina humana (PP14), un modulador de las células T. Otros estudios se centraron en la albúmina sérica bovina como el antígeno implicado, pero los datos son contradictorios y todavía no concluyentes. Además, la leche y los productos lácteos son también indicadores del nivel de contaminación con productos orgánicos persistentes, bifenil policlorados, dioxinas y otros. Un estudio de gran tamaño en lactantes con alto riesgo de DMT1 no demostró una menor incidencia de autoanticuerpos asociados a la diabetes al ser alimentados con leche hidrolizada frente a fórmula derivada de leche de vaca. Un estudio más pequeño demostró una reducción de la incidencia de autoanticuerpos en los lactantes alimentados con una fórmula derivada de suero que no contenía insulina bovina. Se están realizando estudios adicionales, que estarán disponibles en 2017.

Otros factores dietéticos que en algún momento se han sugerido que están relacionados con el riesgo de diabetes son los ácidos grasos omega 3, la vitamina D, el ácido ascórbico, el zinc y la vitamina E. La vitamina D es biológicamente plausible (participa en la regulación inmune), su déficit es más frecuente en los países del norte, como Finlandia, y existen algunas pruebas epidemiológicas de que los niveles disminuidos de vitamina D durante el embarazo o la primera infancia pueden estar asociados con el riesgo de diabetes, pero las pruebas todavía no son concluyentes y se espera que los estudios que se están desarrollando, como el TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young, los determinantes ambientales de la diabetes en la juventud), ayuden a resolver algunas de las incertidumbres en esta área.

Estrés psicológico

Varios estudios muestran una prevalencia aumentada de situaciones psicológicamente estresantes entre niños que desarrollan DMT1. Aún se desconoce si ese estrés sólo agrava una autoinmunidad preexistente o si realmente puede desencadenarla mediante mecanismos epigenéticos.

PATOGÉNESIS E HISTORIA NATURAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

En la DMT1, un huésped genéticamente susceptible desarrolla una autoinmunidad contra sus propias células β. Actualmente no está clara cuál es la causa que desencadena esta respuesta autoinmune. En algunos (pero no todos) pacientes, este proceso autoinmune produce una destrucción progresiva de las células β hasta que se pierde una masa crítica de células β y se desarrolla el déficit de insulina. El déficit de insulina a su vez conduce a la aparición de los signos y síntomas clínicos de la DMT1. En el momento del diagnóstico todavía están presentes algunas células β viables, que pueden producir una remisión parcial de la enfermedad (período de luna de miel), pero con el tiempo se destruyen prácticamente todas las células β y el paciente se convierte en totalmente dependiente de la insulina exógena para sobrevivir (fig. 589-3). Con el paso del tiempo algunos de estos pacientes desarrollan complicaciones

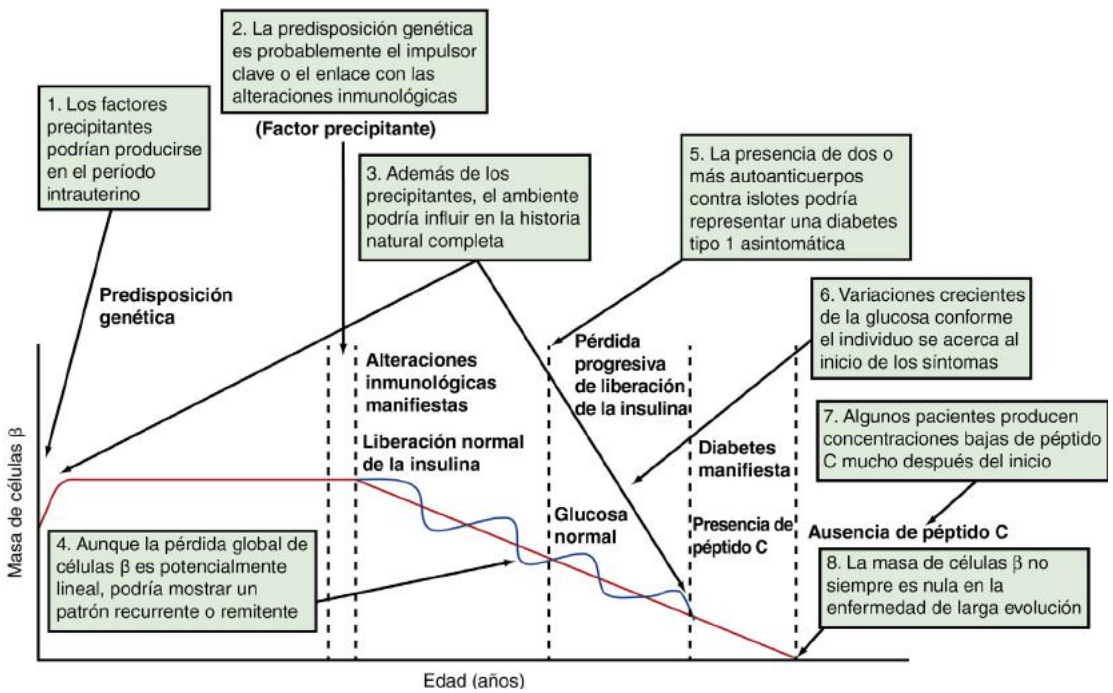

Figura 589-3 **Historia natural de la diabetes tipo 1; revisión de un concepto de hace 25 años.** La recreación del modelo de diabetes tipo 1, propuesto originalmente en 1986, se muestra en *negro*. Los conceptos añadidos y las hipótesis fundamentadas en el conocimiento reciente se muestran en *verde*. *(De Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes.* Lancet *2014;383:69-78,* fig. 4, pág. 73.*)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

secundarias de la diabetes, que parecen relacionadas con lo controlada que haya estado la enfermedad. Por ello, la historia natural de la DMT1 implica alguna o todas de las siguientes etapas:

1. Inicio de la autoinmunidad.
2. Autoinmunidad preclínica con pérdida progresiva de la función de las células β.
3. Inicio de la enfermedad clínica.
4. Remisión transitoria.
5. Enfermedad establecida.
6. Desarrollo de complicaciones.

Inicio de la autoinmunidad

La susceptibilidad genética a la DMT1 está determinada por varios genes (v. «Genética» más adelante), con la mayor contribución por parte de las variantes del sistema HLA. Sin embargo, es importante tener en mente que incluso entre los haplotipos de mayor riesgo, la mayoría de los portadores *no* desarrollará DMT1. Incluso en gemelos homocigóticos la concordancia es del 30-65%. El aumento observado en la incidencia de DMT1 en una población de pacientes con estabilidad genética esencial implica que algo ha cambiado de forma concordante en el ambiente o en la forma en que se cría a los niños. En la patogénesis de la DMT1 se ha implicado un número de factores que incluyen influencias prenatales, la dieta en la lactancia, las infecciones virales, la ausencia de exposición a ciertas infecciones e incluso el estrés psicológico, pero su papel exacto y el mecanismo por el cual desencadenan o agravan la autoinmunidad siguen siendo inciertos (fig. 589-4). Lo que sí está claro es que los marcadores de autoinmunidad son mucho más prevalentes que la DMT1 clínica, lo que indica que el inicio de la autoinmunidad es una condición necesaria, pero no suficiente, para la DMT1. Independientemente del factor desencadenante, parece que en la mayoría de los casos de DMT1 diagnosticados en la infancia el inicio de la autoinmunidad sucede en etapas muy tempranas de la vida. En la mayoría de los niños diagnosticados antes de los 10 años los primeros signos de autoinmunidad aparecen antes de los 2 años. El desarrollo de la autoinmunidad se asocia con la aparición de varios autoanticuerpos. En los niños pequeños, los IAA suelen ser los primeros en aparecer, seguidos por los anticuerpos frente a la isoforma de 65 kDa de la ácido glutámico descarboxilasa y más tarde los anticuerpos frente a la tirosina fosfatasa asociada a insulinoma 2 y el transportador de zinc 8. Los primeros anticuerpos son predominantemente de clase IgG1. No sólo hay difusión de la autoinmunidad a más antígenos (IAA y luego GAD65 e IA-2), sino también a diferentes epítopos dentro del mismo antígeno. Los primeros anticuerpos frente a la ácido glutámico descarboxilasa 65 tienden a ser contra la región media de la región carboxi terminal, mientras que los anticuerpos frente a la región amino terminal suelen aparecer más tarde y son menos frecuentes en niños.

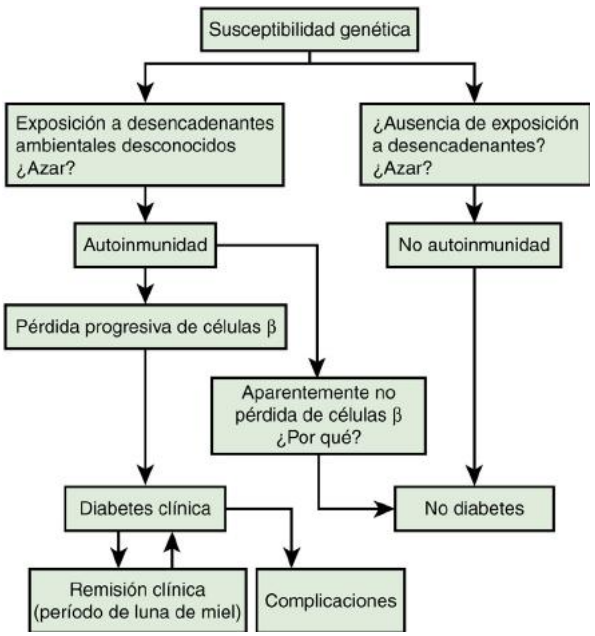

Figura 589-4 Esquema de la historia natural de la diabetes mellitus tipo 1. Unos desencadenantes desconocidos actúan contra un individuo genéticamente susceptible para desencadenar la autoinmunidad. Un porcentaje de aquéllos con autoinmunidad desarrollan una pérdida progresiva de células β que posteriormente produce una diabetes clínica. En la mayoría de los pacientes esto se sigue de una remisión clínica temporal (período de luna de miel). Con el paso del tiempo, la secreción de insulina se pierde casi por completo y algunos pacientes pueden desarrollar complicaciones (en proporción directa con la presencia de hiperglucemia).

Autoinmunidad preclínica con pérdida progresiva de la función de las células β

En algunos pacientes, aunque no en todos, la aparición de la autoinmunidad se sigue de destrucción progresiva de células β. Los anticuerpos son un marcador de la presencia de autoinmunidad, pero el daño real a las células β está mediado principalmente por células T (fig. 589-5). El análisis histológico del páncreas de pacientes con DMT1 de inicio reciente muestra insulinitis, con una infiltración de los islotes por células de Langerhans y mononucleares, incluyendo linfocitos T y B, monocitos/macrófagos y células asesinas naturales. En el ratón diabético no obeso, un infiltrado celular similar se sigue por una pérdida lineal de células β hasta que éstas desaparecen por completo. Pero parece que el proceso en la DMT1 humana no es necesariamente lineal y que en el desarrollo de la DMT1 puede haber un curso descendente ondulante, con remisiones y recaídas.

Papel de los autoanticuerpos

Incluso aunque la DMT1 no se produce como consecuencia directa de la formación de autoanticuerpos, el riesgo de desarrollar la enfermedad clínica se incrementa de forma drástica con el incremento del número de anticuerpos; sólo el 30% de los niños con 1 anticuerpo progresará a diabetes, pero el riesgo se incrementa hasta el 70% cuando están presentes 2 anticuerpos y hasta el 90% cuando están presentes 3. El riesgo de progresión también varía en función de la intensidad de la respuesta de anticuerpos y aquéllos con títulos más elevados de anticuerpos tienen más probabilidades de progresar hacia una enfermedad clínica. Otro factor que parece influir en la progresión del daño sobre la célula β es la edad a la que se desarrolla la autoinmunidad; los niños en los que aparecen IAA en los primeros 2 años de vida desarrollan con rapidez anticuerpos contra las células de los islotes y progresan a diabetes con más frecuencia que los niños en los que los primeros anticuerpos aparecen entre los 5 y los 8 años.

Papel de la genética en la progresión de la enfermedad

La genética desempeña un papel en la progresión hacia la enfermedad clínica. En un amplio estudio en niños sanos, la aparición de anticuerpos únicos era relativamente frecuente y normalmente transitoria, y no se correlacionaba con la presencia de alelos HLA de alto riesgo, pero aquellos que portaban alelos HLA de alto riesgo eran más propensos a desarrollar múltiples anticuerpos y progresar hacia la enfermedad. Del mismo modo, la presencia de anticuerpos predice diabetes con más probabilidad en aquéllos con historia familiar de diabetes que en aquéllos sin historia de DMT1. Por ello, podría ser que los factores ambientales indujeran una autoinmunidad transitoria en muchos niños, pero aquéllos con susceptibilidad genética tienen más probabilidad de presentar una progresión de la autoinmunidad y posteriormente desarrollar diabetes.

Papel de los factores ambientales

Además de los factores genéticos, los factores ambientales pueden actuar como aceleradores de la DMT1 después de la aparición inicial de la enfermedad. Esto se hace evidente por el hecho de que la incidencia de DMT1 puede variar entre poblaciones que tienen la misma prevalencia de autoinmunidad. Por ejemplo, la incidencia de DMT1 en Finlandia es casi 4 veces mayor que en Lituania, pero la incidencia de autoinmunidad es similar en ambos países.

booksmedicos.org

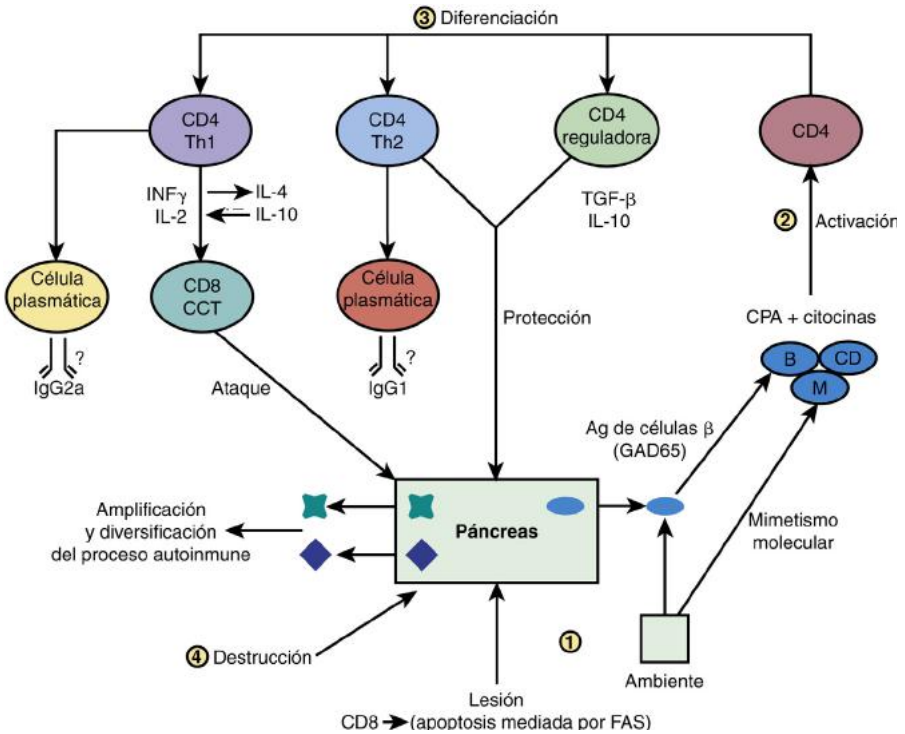

Figura 589-5 Representación esquemática de la respuesta autoinmune contra las células β pancreáticas. Una lesión del páncreas produce la liberación de antígenos de la célula β (GAD65), que son recogidos por las células presentadoras de antígenos (CPA), y los epítopos se presentan a las células T CD4. El tipo y el estadio de activación de las CPA, así como el ambiente de citocinas en el que tiene lugar la activación de las células T CD4, dictan la diferenciación de células T autorreactivas hacia células T colaboradoras tipo 1 (Th1) diabetogénicas, células T colaboradoras tipo 2 (Th2) o células T reguladoras específicas de antígeno. Se produce una respuesta autoinmune con predominio de Th1 que produce el reclutamiento y la diferenciación de las células CD8 citotóxicas, que atacan a las células β pancreáticas, produciendo una liberación masiva de antígenos de células β (Ag), diseminación de epítopos y destrucción de los islotes pancreáticos. B, linfocito B; CCT, célula citotóxica; CD, célula dendrítica; IFNγ, interferón γ; IL, interleucina; M, macrófago; TGF-β, factor de crecimiento tumoral β. *(Adaptado de Casares S, Brumeanu TD: Insights into the pathogenesis of T1DM: A hint for novel immunospecific therapies.* Curr Mol Med *2001;1:357-78.)*

El hecho de que no todos los niños con evidencia de autoinmunidad y células T autorreactivas progresen a diabetes indica que existen «puntos de control» en los que el proceso autoinmune puede detenerse o invertirse antes de que progrese a una diabetes completa. Esto ha planteado la posibilidad de prevenir la DMT1 mediante la intervención en la fase preclínica.

Inicio de la enfermedad clínica

Los pacientes con una destrucción progresiva de las células β se presentarán posteriormente con una DMT1 clínica. Se pensaba que en el momento de presentación de la enfermedad clínica se había destruido el 90% de la masa total de células β, pero estudios más amplios han mostrado que esto no sucede siempre. Ahora parece que la destrucción de las células β es más rápida y completa en los pacientes más jóvenes, mientras que en los niños mayores y los adultos la proporción de células β que sobreviven es mayor (10-20% en las muestras de autopsia) y algunas células β (aproximadamente el 1% de la masa total) sobreviven hasta 30 años después del inicio de la diabetes. Dado que las autopsias suelen realizarse en pacientes que fallecen de una cetoacidosis diabética, estas cifras pueden subestimar la masa de células β real presente al diagnóstico. Los estudios funcionales indican que en el momento de presentación de la DMT1 en los adultos puede estar preservado hasta el 40% de la capacidad secretora de insulina. Los análisis ultrasensibles indican que la producción de péptido C es detectable décadas tras el inicio de la DMT1. El hecho de que en los individuos con un diagnóstico nuevo de diabetes pueda existir una masa significativa de células β supervivientes es importante porque plantea la posibilidad de una prevención secundaria de la DMT1. De igual modo, la existencia de células β viables años o décadas después de la presentación inicial indica que incluso los pacientes con diabetes de larga evolución podrían ser capaces de exhibir alguna recuperación de la función de las células β si se pudiera detener el proceso destructivo autoinmune y producir una regeneración de las células de los islotes.

PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN

La autoinmunidad precede a la DMT1 clínica, por lo que los indicadores de maduración de las respuestas autoinmunes pueden ser marcadores útiles para la predicción de la enfermedad. Las personas con riesgo de DMT1 pueden identificarse utilizando una combinación de marcadores genéticos, inmunológicos y metabólicos. El locus genético más informativo, el HLA de clase II, aporta aproximadamente la mitad del riesgo genético total, pero tiene un valor predictivo positivo (VPP) bajo cuando se utiliza en la población general. Los autoanticuerpos proporcionan una visión práctica de la autoinmunidad frente a las células β, su determinación en sangre venosa es simple y se han convertido en el pilar principal de los esfuerzos para predecir la DMT1. En los familiares de primer grado de los pacientes con DMT1, el número de autoanticuerpos definidos puede ayudar a estimar el riesgo de desarrollar una DMT1: riesgo bajo (autoanticuerpo único: VPP 2-6%), riesgo moderado (2 autoanticuerpos: VPP 21-40%) y riesgo alto (>2 autoanticuerpos: VPP 59-80%), en un período de 5 años. En los niños que portan el genotipo de mayor riesgo para DMT1 (HLA-DQB1*0201-DQA1*05/DQB1*0302-DQA1*03), la insulinitis es casi 10 veces más frecuente (VPP 21%) que en niños con otros genotipos (VPP 2,2%). Sin embargo, aunque los autoanticuerpos son útiles para predecir la DMT1 en familiares cercanos de pacientes con DMT1, exceptuando esta población tan evidente, se requeriría el cribado en la población general para identificar a los individuos sanos con riesgo de DMT1. De hecho, prácticamente 9 de cada 10 individuos con DMT1 de inicio reciente no tienen antecedentes familiares de DMT1. Esto ha sido difícil, en parte, porque la prevalencia observada de autoanticuerpos supera con creces la baja prevalencia de enfermedad en no familiares, lo que lleva a una alta tasa de falsos positivos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Prevención primaria de la diabetes mellitus tipo 1

Una intervención segura, efectiva, barata y de administración fácil podría teóricamente ser aplicada a todos los recién nacidos, pero esta intervención efectiva universal todavía no está disponible. El retraso en la introducción de las proteínas de leche de vaca y los cereales y el incremento de la duración de la lactancia materna podrían ser beneficiosos, pero su valor aún no ha sido demostrado.

En poblaciones de alto riesgo (familiares de individuos con DMT1, especialmente aquellos con genotipos de alto riesgo) es posible probar intervenciones dirigidas. La insulina parenteral y nasal fueron también inefectivas para prevenir la diabetes, pero la insulina oral parece retrasar la incidencia de diabetes sólo en algunos pacientes con autoanticuerpos pero aún prediabéticos. En el abordaje del paciente con DMT1 recientemente diagnosticado, los ensayos de inmunoterapia específica para el antígeno que estudian el efecto de la ácido glutámico descarboxilasa formulada en hidróxido de aluminio, la inhibición de IL-1β o la insulina intranasal han sido negativos y los anticuerpos anti-CD3 no han sido concluyentes.

Prevención secundaria

Se han probado inmunosupresores como la ciclosporina después del inicio de la DMT1, pero, aunque prolongan el período «de luna de miel», se asocian con importantes efectos secundarios y sólo son efectivos mientras se administran, por lo que su uso para este propósito se ha abandonado.

También se está explorando la posibilidad de utilizar agonistas del péptido similar al glucagón (GLP-1) (p. ej., exenatida), solos o en combinación con tratamientos inmunomoduladores, ya que estos agentes son capaces de incrementar la masa de células β en animales.

Tabla 589-3 Influencia de la ingesta (insulina alta) o del ayuno (insulina baja) en algunos procesos metabólicos del hígado, el músculo y el tejido adiposo*

	INSULINA PLASMÁTICA ALTA (ESTADO POSPRANDIAL)	INSULINA PLASMÁTICA BAJA (ESTADO DE AYUNO)
Hígado	Captación de glucosa Síntesis de glucógeno Ausencia de gluconeogénesis Lipogénesis Ausencia de cetogénesis	Producción de glucosa Glucogenólisis Gluconeogénesis Ausencia de lipogénesis Cetogénesis
Músculo	Captación de glucosa Oxidación de la glucosa Síntesis de glucógeno Síntesis de proteínas	Ausencia de captación de glucosa Oxidación de ácidos grasos y cuerpos cetónicos Glucogenólisis Proteólisis y liberación de aminoácidos
Tejido adiposo	Captación de glucosa Síntesis de lípidos Captación de triglicéridos	Ausencia de captación de glucosa Lipólisis y liberación de ácidos grasos Ausencia de captación de triglicéridos

*Se considera que la insulina es el factor principal que controla estos procesos metabólicos. La diabetes mellitus puede considerarse un estado permanente de insulina baja que, sin tratamiento, produce un ayuno exagerado.

FISIOPATOLOGÍA

La insulina desempeña una función esencial en el almacenamiento y la recuperación del combustible celular. Su secreción en respuesta a la ingesta está modulada de forma exquisita por la acción conjunta de mecanismos nerviosos, hormonales y relacionados con el sustrato para permitir una disponibilidad controlada del alimento ingerido como energía para una utilización inmediata o futura. Durante el período de ayuno los niveles de insulina deben disminuir para después poder movilizar la energía almacenada. Por ello, en el metabolismo normal existen oscilaciones periódicas entre el estado anabólico posprandial con niveles altos de insulina y el estado catabólico del ayuno con niveles bajos de insulina, que afectan a hígado, músculo y tejido adiposo (tabla 589-3). La DMT1 es un estado catabólico progresivo con niveles bajos de insulina en el que la ingesta no revierte, sino que exagera, estos procesos catabólicos. Con una insulinopenia moderada, la utilización de la glucosa por parte del músculo y la grasa disminuye y aparece la hiperglucemia posprandial. Con niveles de insulina aún más bajos, el hígado produce un exceso de glucosa mediante la glucogenólisis y la gluconeogénesis y comienza la hiperglucemia del ayuno. La hiperglucemia produce una diuresis osmótica (glucosuria) cuando se supera el umbral renal (180 mg/dl; 10 mmol/l). La pérdida resultante de calorías y electrólitos, así como la deshidratación progresiva, produce un estrés fisiológico con hipersecreción de hormonas de estrés (adrenalina, cortisol, hormona del crecimiento y glucagón). Estas hormonas, a su vez, contribuyen a la descompensación metabólica mediante una mayor alteración de la secreción de insulina (adrenalina), antagonizando su acción (adrenalina, cortisol, hormona del crecimiento) y estimulando la glucogenólisis, la gluconeogénesis, la lipólisis y la cetogénesis (glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento y cortisol), mientras que disminuyen la utilización y el aclaramiento de glucosa (adrenalina, hormona del crecimiento, cortisol).

La combinación del déficit de insulina y de los niveles plasmáticos elevados de hormonas contrarreguladoras también es responsable de la lipólisis acelerada y de la alteración de la síntesis lipídica, que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de lípidos totales, colesterol, triglicéridos y ácidos grasos libres. La interacción hormonal del déficit de insulina y del exceso de glucagón desvía los ácidos grasos libres hacia la formación de cuerpos cetónicos; el ritmo de formación de estos compuestos, principalmente β-hidroxibutirato y acetoacetato, supera la capacidad de utilización periférica y de excreción renal. La acumulación de estos cetoácidos produce acidosis metabólica (cetoacidosis diabética, CAD) y una respiración profunda y rápida compensadora para intentar excretar el exceso de CO_2 (respiración de Kussmaul). La acetona, formada por la conversión no enzimática del acetoacetato, es la responsable del característico olor afrutado del aliento. Los cuerpos cetónicos se excretan en la orina asociados a cationes y por ello aumentan más las pérdidas de agua y electrólitos y la capacidad de regenerar el bicarbonato. Con la deshidratación, la acidosis y la hiperosmolaridad progresivas y la disminución del consumo cerebral de oxígeno, se altera el nivel de conciencia y el paciente finalmente entra en coma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la diabetes, la disminución de la masa de células β con el empeoramiento de la insulinopenia, la hiperglucemia progresiva y, finalmente, la cetoacidosis, conllevan todas que los síntomas aumenten progresivamente, desde la poliuria intermitente inicial hasta la CAD y el coma, a lo largo de semanas generalmente, más que meses. Al principio, cuando sólo está limitada la reserva insulínica, se produce hiperglucemia posprandial de forma ocasional. Cuando la glucosa plasmática aumenta por encima del umbral renal comienzan la poliuria o la nicturia intermitentes. Con la posterior pérdida de células β, la hiperglucemia crónica produce una diuresis más persistente, a menudo con enuresis nocturna, y la polidipsia se hace más evidente. Las mujeres pueden desarrollar vaginitis candidiásica debido a la glucosuria crónica. En la orina se pierden calorías (glucosuria), lo cual desencadena una hiperfagia compensadora. Si esta hiperfagia no compensa la glucosuria, se produce una pérdida de la grasa corporal, con pérdida clínica de peso y disminución de los depósitos de grasa subcutánea. Un niño sano de 10 años consume de media aproximadamente el 50% de las 2.000 calorías diarias que necesita en forma de hidratos de carbono. A medida que ese niño se hace diabético, las pérdidas diarias de agua y glucosa pueden ser de 5 l y 250 g, respectivamente, lo que representa 1.000 calorías o el 50% de la ingesta calórica diaria media. A pesar del aumento compensador de la ingesta, el cuerpo se emacia porque las calorías no empleadas se pierden en la orina.

Cuando se alcanzan niveles de insulina extremadamente bajos, los cetoácidos se acumulan. En esta fase el niño se deteriora rápidamente.

booksmedicos.org

Los cetoácidos producen molestias o incluso dolor franco en el abdomen, náuseas y vómitos, impidiendo la reposición oral de las pérdidas urinarias de agua. La deshidratación se acelera, causando debilidad o hipotensión ortostática, pero la poliuria se mantiene. Como en cualquier estado hiperosmolar, el grado de deshidratación puede subestimarse clínicamente debido a que el volumen intravascular está conservado a expensas del volumen intracelular. La cetoacidosis agudiza los síntomas previos y produce una respiración de Kussmaul (respiración profunda, pesada y rápida sin dificultad respiratoria), olor afrutado del aliento (acetona), prolongación del intervalo Q-T corregido, disminución de la función neurocognitiva y posible coma. Aproximadamente entre el 20 y el 40% de los niños con diabetes establecida recientemente progresan a CAD antes del diagnóstico.

Esta progresión completa ocurre mucho más rápido (en pocas semanas) en los niños pequeños debido a una destrucción autoinmune más agresiva de las células β y/o a una menor masa de células β en comparación con los individuos de mayor edad. En los lactantes, la mayoría de la pérdida de peso se debe a una pérdida aguda de agua ya que, cuando son diagnosticados, no habrán tenido una pérdida prolongada de calorías por la orina debido a la glucosuria y existirá una incidencia elevada de CAD al diagnóstico. En los adolescentes, la evolución suele ser más lenta (pocos meses) y la mayoría del peso perdido representa pérdida de grasa debida a la emaciación prolongada. Justo antes del diagnóstico puede existir una pérdida de peso adicional debida a la deshidratación aguda. En cualquier niño la progresión de los síntomas puede acelerarse debido al estrés causado por una enfermedad o un traumatismo intercurrente cuando las hormonas contrarreguladoras (de estrés) superan la limitada capacidad de secreción de insulina.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la DMT1 suele ser fácil (v. tabla 589-2). Aunque la mayoría de los síntomas no son específicos, la pista fundamental es una poliuria inapropiada en cualquier niño con deshidratación, escasa ganancia de peso o gripe. La hiperglucemia, la glucosuria y la cetonuria pueden determinarse rápidamente. Una glucemia no en ayunas mayor de 200 mg/dl (11,1 mmol/l) con síntomas típicos es diagnóstica, con o sin cetonuria. En el niño obeso debe considerarse la existencia de una DMT2 (v. más adelante «Diabetes mellitus tipo 2»). Una vez que se confirma la hiperglucemia, resulta aconsejable determinar si existe CAD (especialmente si se encuentra cetonuria) y evaluar las anomalías electrolíticas (incluso si los signos de deshidratación son mínimos). Una hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) basal permite confirmar el diagnóstico y estimar la duración de la hiperglucemia y proporciona un valor inicial con el que comparar la eficacia del tratamiento posterior. Existen niveles falsamente bajos de HbA_{1c} en las anemias hemolíticas, la aplasia pura de células rojas, las transfusiones sanguíneas y las anemias asociadas a hemorragia, cirrosis, mielodisplasia o enfermedad renal tratada con eritropoyetina.

En el niño no obeso normalmente no es necesario investigar la autoinmunidad frente a las células β. Se debe buscar la presencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas a la DMT1, incluida la enfermedad celíaca (mediante la IgA total y la IgA antitransglutaminasa tisular) y la tiroiditis (mediante los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina). Entre el 15% y el 30% de los individuos con DMT1 tienen nivel elevado de tirotropina (TSH) y de anticuerpos antitiroideos y aproximadamente el 5-10% tienen enfermedad celíaca. Estas enfermedades comparten genes comunes y probablemente la misma interacción entre factores ambientales e inmunológicos. Debido a que el elevado estrés fisiológico puede alterar el eje hipófiso-tiroideo, la tiroxina libre y la TSH deben determinarse después de que el niño permanezca estable durante algunas semanas.

En pocas ocasiones, un niño puede tener hiperglucemia y glucosuria transitorias bajo un estrés físico considerable. Esto suele resolverse de forma permanente durante la recuperación de los factores estresantes. La hiperglucemia debida al estrés puede reflejar una reserva limitada de insulina que se pone de manifiesto temporalmente por las hormonas contrarreguladoras. Por ello, un niño con hiperglucemia temporal debe ser vigilado por si desarrolla síntomas de hiperglucemia persistente y realizar las pruebas correspondientes si esto ocurre. No es necesario realizar pruebas complementarias periódicas si el niño permanece clínicamente asintomático; si preocupa la existencia de DMT1 o DMT2, puede ser de utilidad una hemoglobina A_{1c}.

Los métodos rutinarios de cribado, como las determinaciones posprandiales de glucosa plasmática y las pruebas de cribado de tolerancia oral a la glucosa, han demostrado tener tasas bajas de detección en los niños sanos y asintomáticos, incluso en aquéllos considerados de riesgo, como los hermanos de niños diabéticos. Por tanto, estos métodos de cribado no están recomendados en niños.

Cetoacidosis diabética

La CAD es el resultado final de las alteraciones metabólicas debidas a un déficit grave de insulina o de su eficacia. Esto último se produce durante el estrés debido a que las hormonas contrarreguladoras bloquean la acción de la insulina. La CAD se produce en el 20-40% de los niños con diabetes de nueva aparición y en niños con diabetes conocida que omiten dosis de insulina o que no controlan de forma eficaz una enfermedad intercurrente. La CAD puede clasificarse de forma arbitraria como leve, moderada o grave (tabla 589-4), y la variabilidad de los síntomas depende de la gravedad de la cetoacidosis. Existe una cetonuria significativa, un hiato aniónico aumentado, una disminución del bicarbonato plasmático (o del CO_2 total) y del pH, y una osmolaridad plasmática efectiva elevada, lo que indica deshidratación hipertónica.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ajustarse al grado de insulinopenia en el momento de presentación. La mayoría de los niños con diabetes de nueva aparición tiene síntomas leves o moderados, deshidratación mínima sin antecedentes de vómitos y no han progresado a cetoacidosis. Una vez que se resuelve la CAD en el niño recién diagnosticado, el tratamiento se cambia progresivamente al tratamiento de los niños con inicio no cetósico. Los niños con diabetes previamente diagnosticada que desarrollan una CAD suelen volver a recibir su pauta previa de insulina.

DIABETES DE NUEVA APARICIÓN SIN CETOACIDOSIS

El control excelente de la diabetes implica muchos objetivos: mantener un equilibrio entre el control estrecho de la glucosa y evitar la hipoglucemia, eliminar la poliuria y la nicturia, prevenir la cetoacidosis y permitir el crecimiento y el desarrollo normales con unos efectos mínimos sobre el estilo de vida. El tratamiento comprende el inicio y el ajuste de la insulina, la educación exhaustiva del niño y de sus cuidadores y el restablecimiento de la rutina diaria. Cada aspecto debe ser considerado lo antes posible en el cuidado global.

Tabla 589-4 Clasificación de la cetoacidosis diabética

	NORMAL	LEVE	MODERADA	GRAVE*
CO_2 (mEq/l, venoso)†	20-28	16-20	10-15	<10
pH (venoso)†	7,35-7,45	7,25-7,35	7,15-7,25	<7,15
Clínica	Sin cambios	Orientado, alerta pero con astenia	Respiración de Kussmaul; orientado, pero somnoliento; reactivo	Respiración de Kussmaul o depresión respiratoria; somnoliento con depresión del nivel de conciencia hasta coma

*La hipernatremia grave (Na corregido >150 mEq/l) debe ser clasificada también como cetoacidosis diabética grave.
†Las determinaciones de CO_2 y pH dependen del método empleado; los valores normales pueden variar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 589-5	Dosis iniciales de insulina subcutánea (U/kg/día)	
	CETOACIDOSIS NO DIABÉTICA	CETOACIDOSIS DIABÉTICA
Prepuberal	0,25-0,50	0,75-1,0
Puberal	0,50-0,75	1,0-1,2
Pospuberal	0,25-0,50	0,8-1,0

Tratamiento con insulina

Varios factores influyen en la dosis inicial diaria por kilogramo de peso corporal. La dosis suele ser mayor en los niños púberes. Es más alta en aquellos que tienen CAD en el momento de la presentación clínica. La tabla 589-5 muestra la dosis diaria total inicial recomendada (unidades/kg/día) de insulina en los niños. La dosis óptima de insulina sólo puede determinarse de forma empírica, con autocontroles frecuentes de los niveles de glucemia y ajuste de la insulina por parte del equipo médico. Muchos niños con diabetes de inicio reciente tienen cierta función residual en las células β (período de luna de miel), que se asocia a una disminución de las necesidades de insulina exógena poco después de iniciar el tratamiento. La función residual de las células β habitualmente decae en pocos meses, lo que se refleja en un incremento sostenido de las necesidades de insulina y en mayores oscilaciones de la glucemia.

La pauta inicial de insulina debe dirigirse hacia un grado óptimo de control de la glucemia, en un intento de imitar la actividad de la célula β. Existen unos límites inherentes a nuestra capacidad de imitar a la célula β. La insulina exógena no tiene un primer paso hepático, mientras que el 50% de la insulina pancreática portal es captada por el hígado, un órgano clave en la disponibilidad de glucosa; la absorción de una dosis exógena continúa a pesar de la hipoglucemia, mientras que la liberación de insulina endógena se detiene y los niveles plasmáticos disminuyen rápidamente con un aclaramiento normalmente rápido. La tasa de absorción de una inyección varía según el lugar de la inyección y el grado de actividad física del paciente, mientras que la insulina endógena se secreta directamente a la circulación portal. A pesar de estas diferencias fisiológicas fundamentales, puede obtenerse un control aceptable de la glucosa empleando los análogos de la insulina en una pauta basal-bolo, es decir, con una dosis de mantenimiento de insulina de liberación lenta y vida media larga para el control de la glucosa entre comidas y una insulina de acción rápida en cada comida.

Todas las insulinas preanálogas forman hexámeros, que deben disociarse en monómeros en el tejido subcutáneo antes de ser absorbidas a la circulación. Por ello, el efecto detectable de la **insulina regular** se retrasa aproximadamente 30-60 minutos tras la inyección. Esto, a su vez, requiere retrasar la comida 30-60 minutos tras la inyección para un efecto óptimo –un retraso que pocas veces se logra en la ocupada vida de un niño–. La insulina regular tiene un pico amplio y un descenso largo para ser una insulina en bolo (figs. 589-6 y 589-7). Este perfil limita el control de la glucosa posprandial, produce unos picos prolongados con efectos hipoglucémicos excesivos entre las comidas y aumenta el riesgo de hipoglucemia nocturna. Estos efectos indeseados entre las comidas con frecuencia necesitan «alimentar la insulina» con tentempiés y limitan el grado global de control de la glucemia. Las **insulinas Neutral Protamine Hagedorn (NPH)** y lenta también tienen limitaciones inherentes porque no crean un nivel basal de insulina sin picos (v. fig. 589-7*C-E*). Esto produce un efecto hipoglucemiante significativo durante la fase media de su duración. Por ello, suele ser difícil predecir su interacción con las insulinas de acción rápida. Cuando se combina la insulina regular con NPH o lenta (v. fig. 589-7*E*), el perfil compuesto de insulina apenas simula la secreción normal de insulina endógena. Las insulinas lenta y ultralenta ya no se encuentran disponibles.

Los análogos de la **insulina lispro y aspártica** se absorben mucho más rápido porque no forman hexámeros. Proporcionan pulsos separados con escaso o ningún solapamiento y un efecto de descenso corto. Esto permite un mejor control del incremento de la glucosa posprandial y reduce la hipoglucemia entre comidas o la nocturna (v. fig. 589-7*A*).

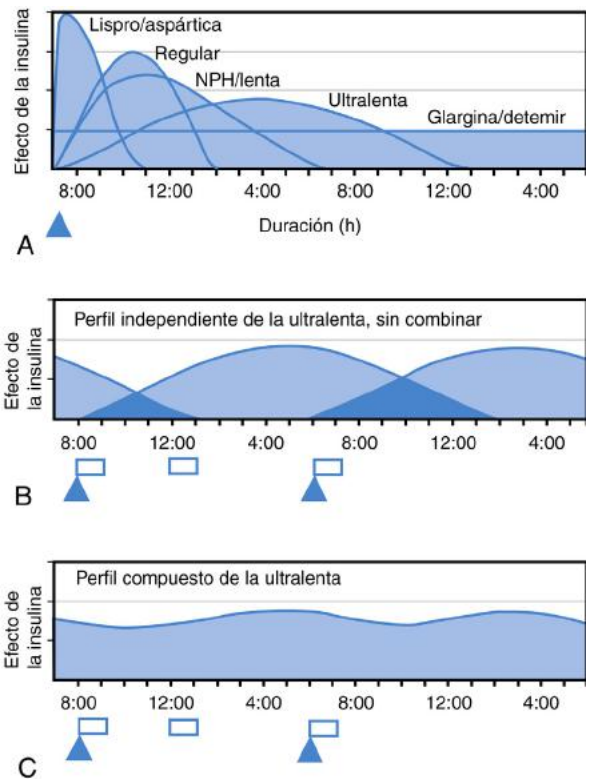

Figura 589-6 Perfiles aproximados de los efectos de la insulina. Las comidas se representan como rectángulos debajo del eje del tiempo. **A,** Se utilizan las siguientes unidades del efecto pico relativo y de la duración: lispro/aspártica, pico 20 durante 4 horas; regular, pico 15 durante 7 horas; NPH/lenta, pico 12 durante 12 horas; ultralenta, pico 9 durante 18 horas; glargina, pico 5 durante 24 horas. Aunque ya no se fabrican las insulinas lenta y ultralenta, se muestran para ofrecer una comparación histórica con los análogos de la insulina más recientes. ▲: momento de la inyección. **B,** Dos inyecciones de ultralenta en el desayuno y la cena. Obsérvese el solapamiento de perfiles. **C,** Curva compuesta que muestra un efecto aproximado acumulativo de la insulina con las dos inyecciones de ultralenta. Esta visión compuesta es mucho más útil para el paciente, los padres y el personal médico porque muestra los importantes efectos combinados de las múltiples inyecciones de insulina con características de absorción variables y duraciones solapadas.

El **análogo de larga duración glargina** crea un perfil de 24 horas mucho más plano, con lo que es más fácil predecir el efecto combinado de un bolo rápido (de lispro o aspártica) sobre la insulina basal, produciendo un patrón más fisiológico del efecto insulínico (v. fig. 589-7*A*). Las elevaciones posprandiales de la glucosa se controlan mejor y se reducen la hipoglucemia entre comidas y la nocturna.

La glargina puede administrarse cada 12 horas en los niños pequeños si una dosis única diaria de glargina no proporciona una cobertura basal completa de 24 horas. La insulina basal glargina debe representar el 25-30% de la dosis total en los niños pequeños y el 40-50% en los niños mayores. El resto de la dosis diaria total se administra en bolos calculados en función tanto del contenido de hidratos de carbono de la comida, así como de la glucemia antes de la ingesta.

Durante las primeras semanas es necesario el control frecuente de la glucemia y el ajuste de la insulina, mientras el niño vuelve a sus actividades habituales y se adapta al nuevo patrón nutricional, y conforme se determinan las necesidades diarias de insulina. El mayor obstáculo fisiológico para el control estrecho es la hipoglucemia. El uso de los análogos de insulina modera, pero no elimina, este problema.

Algunas familias pueden ser incapaces de administrar cuatro inyecciones diarias. En estos casos es necesario llegar a una solución de compromiso. Un régimen de tres inyecciones diarias combinando NPH con un bolo de análogo rápido en el desayuno, un bolo de análogo rápido en la cena y glargina al irse a dormir puede proporcionar un buen control de

booksmedicos.org

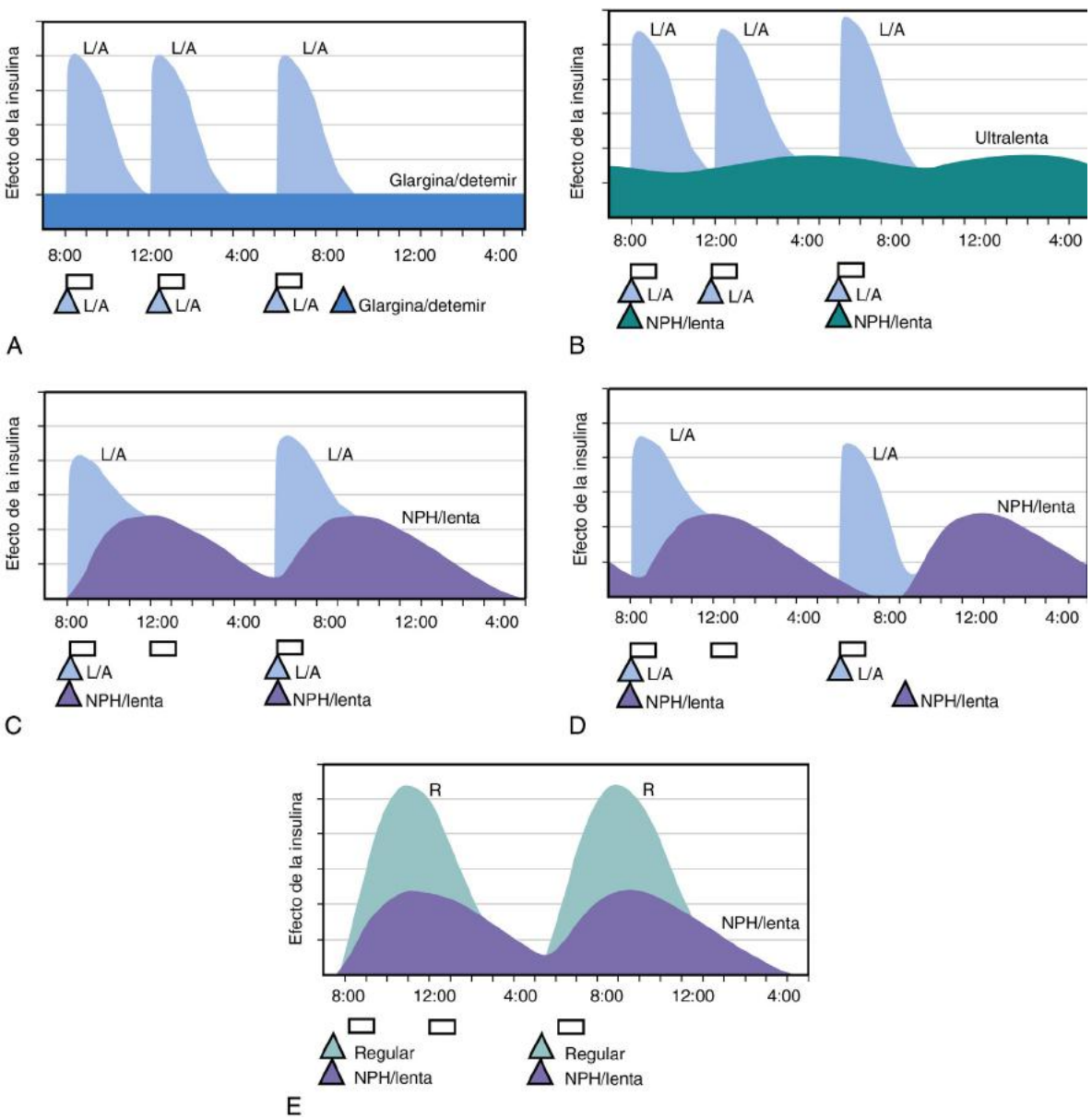

Figura 589-7 **Perfiles compuestos aproximados del efecto de la insulina.** Las comidas se representan como rectángulos debajo del eje del tiempo. Las inyecciones se indican como triángulos con etiqueta. L/A, lispro o aspártica. Incluso aunque las insulinas rápidas y de larga duración de acción tienen un color diferente para mostrar la suma del efecto de una insulina a la otra, el perfil se ha cambiado para mostrar el efecto combinado. Por ejemplo, en la inyección del desayuno en **C,** la caída rápida del efecto de L/A se amortigua por la elevación del efecto de NPH/lenta, lo cual produce una «cola» ancha que disminuye lentamente hasta la línea basal en la cena. Todos los perfiles están idealizados empleando unas tasas medias de absorción y aclaramiento. En las situaciones clínicas típicas, estos perfiles varían según el paciente ya que cada uno presenta tasas variables de absorción dependiendo del lugar de inyección, la actividad física y otras variables. **A,** L o A preprandial; glargina al acostarse. El inicio rápido y la corta duración de L o A reducen el solapamiento entre las inyecciones preprandiales y no existe acción extendida a la noche. Esto reduce el riesgo de hipoglucemia. La glargina proporciona un perfil basal estable que simplifica la predicción del efecto del bolo de insulina. **B,** L o A preprandial; ultralenta en el desayuno y la cena. La ultralenta produce un perfil basal similar al de la glargina. Sin embargo, se aprecia cierto exceso de efecto de la insulina antes de la cena y por la noche. **C,** L o A preprandial; NPH o lenta en el desayuno y la cena. El pico amplio de NPH o de lenta produce un riesgo considerable de hipoglucemia antes de la comida y durante las primeras horas de la noche. La disminución del efecto de la insulina antes de la cena y el desayuno puede también permitir la aparición de hiperglucemia. **D,** L o A preprandial; NPH o lenta en el desayuno y al acostarse. El cambio de la insulina de acción larga de la noche ayuda a cubrir las horas anteriores al desayuno, pero persiste el riesgo de hipoglucemias nocturnas. **E,** Regular y NPH o lenta en el desayuno y la cena. Esto produce el perfil menos fisiológico, con gran exceso antes de la comida y durante las primeras horas de la noche, combinado con una escasa cobertura antes de la cena y el desayuno. Aunque ya no se fabrican las insulinas lenta y ultralenta, se muestran para ofrecer una comparación histórica con los análogos de la insulina más recientes.

la glucosa. Ocasionalmente, la solución puede radicar en establecer una pauta de dos inyecciones, que con frecuencia implica el uso de insulina premezclada (p. ej., 70/30).

Tratamiento con bomba de insulina

La infusión continua subcutánea de insulina (ICSI) mediante bombas alimentadas por baterías proporciona una aproximación más cercana al perfil plasmático normal de insulina y una mayor flexibilidad en cuanto a los horarios de las comidas y los tentempiés en comparación con las pautas convencionales de inyección de insulina. Los modelos de bomba de insulina se pueden programar con algoritmos de dosis de insulina personales para cada paciente, incluyendo la relación insulina:hidratos de carbono y la escala de corrección para la glucemia antes de las comidas. El paciente puede introducir su glucemia y el contenido de hidratos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de carbono de la comida, y la computadora de la bomba calculará la dosis adecuada del bolo de insulina. Aunque la ICSI con frecuencia mejora el control metabólico, no siempre es así. El grado de control glucémico depende sobre todo de la adherencia estrecha del paciente a los principios del autocuidado de la diabetes, con independencia del tipo de régimen intensivo de insulina. Uno de los beneficios del tratamiento con bomba de insulina puede ser una disminución de las hipoglucemias graves y de las convulsiones asociadas. Los estudios aleatorizados que comparan el régimen de múltiples dosis diarias de insulina usando insulina glargina con la ICSI en niños con DMT1 demuestran un control metabólico y una frecuencia de hipoglucemias similares.

Sistemas de control continuo de la glucosa

Se dispone de sensores subcutáneos de la glucosa que miden continuamente los niveles de glucosa en el líquido intersticial aprobados para su uso en niños. La primera generación de sistemas de control continuo proporcionaba datos sanguíneos sólo tras su descarga por parte del médico y no proporcionaban retroalimentación en tiempo real al paciente. Este tipo de dispositivo no parecía mejorar el control glucémico en los niños, aunque existía cierto valor educativo en la detección de patrones de fluctuaciones de glucosa sanguínea y de episodios de hipoglucemia durante los períodos de sueño.

La nueva generación de sistemas de control continuo informa de los niveles de glucosa al paciente en tiempo real. Los estudios a corto plazo indican beneficios clínicos de estos dispositivos en comparación con los métodos convencionales de control de la glucosa sanguínea, cuando se usaban en pacientes motivados y bien informados. Estos dispositivos no controlan directamente la administración de insulina, pero proporcionan lecturas de glucosa para permitir un control más fino de la administración de insulina por parte de los pacientes y las familias. Para evitar la hipoglucemia el sensor de glucosa tiene una alarma; muchos episodios de hipoglucemia se producen por la noche y desgraciadamente el padre o la madre pueden estar dormidos. Los estudios evalúan en la actualidad la eficacia de un sistema cerrado completamente automatizado de administración de insulina en función de la determinación continua de la glucosa, lo cual en ocasiones se denomina erróneamente «páncreas artificial» (fig. 589-8). Algunos sistemas glucémicos automatizados emplean un abordaje bihormonal (insulina y glucagón) o tienen un programa automatizado de suspensión de la insulina para asegurar una glucemia normal al tiempo que se evita la hipoglucemia. Esta propiedad del umbral de hipoglucemia para la suspensión de la insulina reduce en gran medida la incidencia de hipoglucemia, especialmente por la noche. La FDA ha aprobado una bomba de insulina en combinación con un sistema de control continuo de la glucosa que interrumpe la administración de insulina cuando los niveles de glucosa intersticial disminuyen por debajo de un nivel predeterminado.

Tratamiento adjunto basado en la amilina

El acetato de pramlintida, un análogo sintético de la amilina, puede tener un valor terapéutico combinado con el tratamiento con insulina. En los adolescentes, ha demostrado disminuir la hiperglucemia posprandial, la dosis de insulina, el vaciamiento gástrico y los niveles de HbA_{1c}. Se administra por vía subcutánea antes de las comidas.

Educación básica y avanzada en diabetes

El tratamiento no consiste sólo en el inicio y el ajuste de la dosis de insulina, sino también en la educación del paciente y la familia. Este aprendizaje es más eficaz si lo imparten educadores y nutricionistas con experiencia en diabetes. En la fase aguda, la familia debe aprender lo básico, que incluye la monitorización de la glucemia y la presencia de cetonas en orina y/o en sangre del niño, la preparación y la administración de la dosis correcta de insulina por vía subcutánea en el momento adecuado, el reconocimiento y el tratamiento de las reacciones hipoglucémicas y la aplicación de un plan básico de comidas. La mayoría de las familias está intentando ajustarse psicológicamente al diagnóstico nuevo de diabetes en su hijo y, por tanto, tiene una capacidad limitada de retener nueva información. El material escrito sobre estos temas básicos ayuda a la familia durante los primeros días.

Cetoacidosis

La insulinopenia grave (o la ausencia de acción eficaz de la insulina) produce una cascada fisiológica de acontecimientos por tres vías generales:

1. La producción excesiva de glucosa junto con una utilización reducida de ésta aumenta la glucosa plasmática.

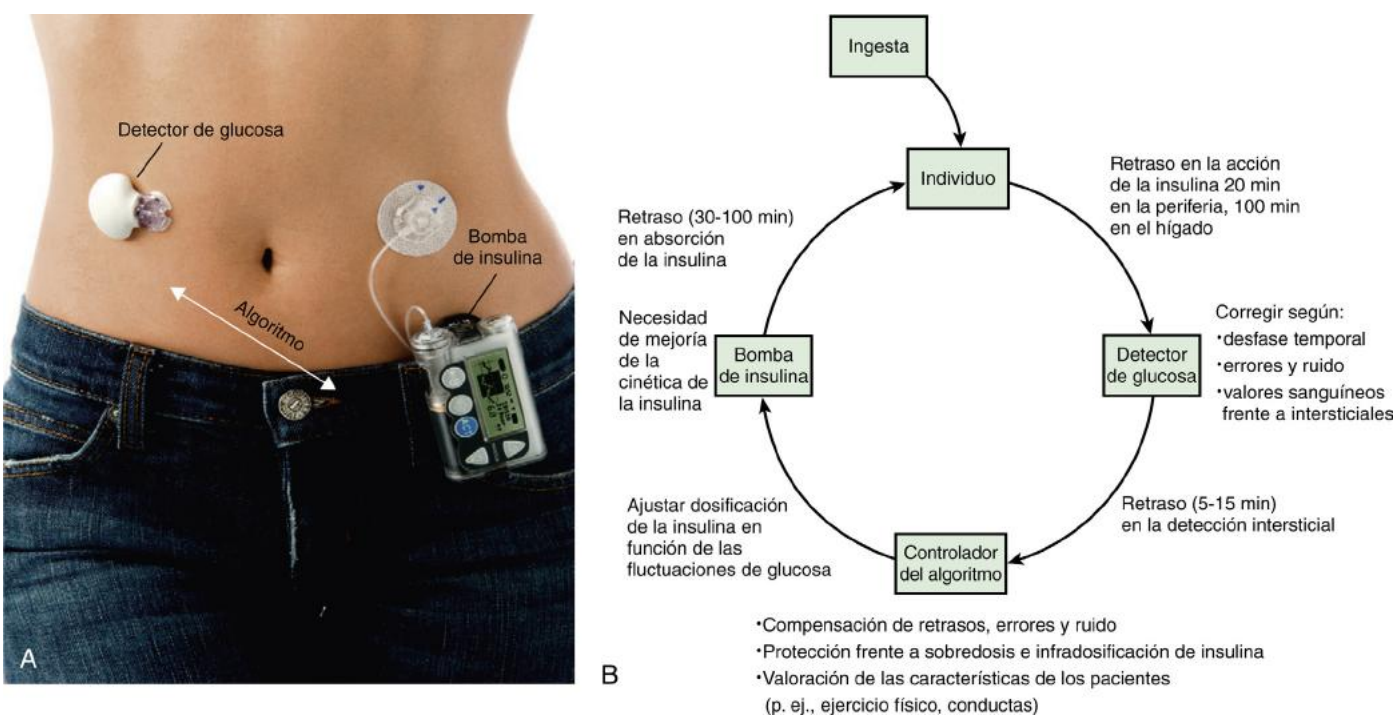

Figura 589-8 Sistema de circuito cerrado para la diabetes tipo 1 (páncreas artificial). **A,** Prototipo de un sistema de ciclo cerrado. **B,** Componentes de un sistema de circuito cerrado. Tres potenciales retrasos en el sistema son la determinación de glucosa en el líquido intersticial, la absorción de insulina (dependiendo del uso de insulina rápida frente a regular) y la acción de la insulina en los tejidos periféricos y el hígado. *(De Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes.* Lancet *2014;383:69-78,* fig. 5, *pág. 75.)*

booksmedicos.org

Esto produce una diuresis osmótica, con pérdida de líquidos y electrólitos, deshidratación y activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, con pérdida acelerada de potasio. Cuando la elevación de glucosa y la deshidratación son graves y persisten durante varias horas, aumenta el riesgo de edema cerebral.

2. El aumento de los procesos catabólicos produce pérdidas celulares de sodio, potasio y fosfato.
3. El aumento de la liberación de ácidos grasos libres desde los depósitos de grasa periféricos aporta el sustrato para la producción hepática de cetoácidos. Cuando los cetoácidos se acumulan, los sistemas amortiguadores se deplecionan y se produce una acidosis metabólica. El tratamiento se dirige tanto al acontecimiento inicial de esta cascada (insulinopenia) como a las alteraciones fisiológicas secundarias.

La resolución de la CAD se asocia con riesgos inherentes, como la hipoglucemia, la hipopotasemia y el edema cerebral. Cualquier protocolo debe ser utilizado con precaución y se ha de llevar un control estrecho del paciente. En cualquier grado de CAD puede ser necesario realizar los ajustes que se consideren oportunos, basados en un juicio médico prudente (tabla 589-6).

Hiperglucemia y deshidratación

Al inicio del tratamiento debe administrarse insulina para acelerar la entrada de la glucosa en las células, reducir la producción hepática de glucosa y detener el movimiento de los ácidos grasos desde la periferia al hígado. Un bolo inicial de insulina no acelera la recuperación y puede aumentar el riesgo de hipopotasemia e hipoglucemia. Por ello, la infusión de insulina normalmente se inicia **sin** un bolo a un ritmo de 0,1 U/kg/h. Esta cifra se aproxima a la secreción máxima de insulina en personas sanas durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa. La rehidratación también disminuye los niveles de glucosa al mejorar la perfusión renal y estimular la excreción renal. La combinación de estos tratamientos suele producir una disminución rápida inicial de los niveles plasmáticos de glucosa. Una vez que el nivel de glucosa desciende por debajo de 180 mg/dl (10 mmol/l), la diuresis osmótica se detiene y se acelera la rehidratación sin necesidad de incrementar la tasa de infusión.

La resolución de la hiperglucemia se produce bastante antes de la corrección de la acidosis. Por ello, después de que se alcancen los niveles normales de glucosa la insulina sigue siendo todavía necesaria para controlar tanto la liberación de ácidos grasos libres como la cetosis. Para continuar la infusión de insulina sin producir una hipoglucemia, debe añadirse glucosa a la infusión. Generalmente se recomienda que se añada glucosa en forma de solución al 5% cuando la glucemia haya disminuido hasta <300 mg/dl y en forma de solución al 10% cuando la glucosa plasmática ha disminuido a <200 mg/dl. También puede ir reduciéndose la infusión de insulina desde el ritmo máximo inicial si, a pesar de las intervenciones descritas previamente, la glucosa plasmática disminuye aún más.

La restitución del déficit de líquidos debe ser moderada por el riesgo potencial de edema cerebral. Es prudente realizar una rehidratación cuidadosa en cualquier niño con un estado hiperosmolar. La osmolaridad plasmática efectiva ($E_{osm} = 2 \times [Na_{no\ corregido}] + [glucosa]$) es un índice preciso de la tonicidad de los líquidos corporales que refleja el grado de hidratación intracelular y extracelular mejor que la osmolaridad plasmática medida. Se calcula con el sodio y la glucosa en mmol/l. Este valor habitualmente está elevado al comienzo del tratamiento y debe normalizarse de forma sostenida. Una disminución rápida, o una caída lenta hasta un valor por debajo de lo normal, pueden indicar un exceso de agua libre entrando en el espacio vascular y un aumento del riesgo de edema cerebral. Por ello, no debe permitirse a los pacientes ingerir líquidos orales hasta que la rehidratación esté bastante avanzada y sea poco probable que se produzcan cambios electrolíticos significativos. Pueden darse pequeños fragmentos de hielo de forma limitada, como ingesta oral mínima. Todos los líquidos ingeridos y eliminados deben someterse a un exhaustivo control.

En los niños con CAD es difícil calcular el déficit de líquidos empleando signos clínicos porque el volumen intravascular se mantiene mejor en el estado hipertónico. Para cualquier grado de taquicardia, de retraso del relleno capilar, de disminución de la temperatura cutánea o de cambios ortostáticos de la presión arterial, el niño con CAD estará más deshidratado que un niño con un déficit normotónico de líquidos. El protocolo de la tabla 589-6 corrige un déficit de 85 ml/kg (deshidratación del 8,5%) para todos los pacientes en las primeras 24 horas. Los niños con una CAD leve se rehidratan antes y pueden pasar a una ingesta oral, mientras que aquéllos con una CAD grave y un mayor déficit de volumen requieren 30-36 horas con este protocolo. Esta rehidratación más gradual de los niños con CAD grave es una medida de seguridad intrínseca. El bolo intravenoso inicial (20 ml/kg de solución salina isotónica sin glucosa, como Ringer lactato o cloruro sódico al 0,9%) para todos los pacientes asegura una expansión rápida de volumen y puede repetirse si no se aprecia una mejoría clínica rápida. Este bolo se administra con suero salino isotónico porque resulta inevitable que el paciente se encuentre hipertónico, manteniendo la mayoría de la infusión inicial en el espacio intravascular. Los siguientes líquidos son hipotónicos para reponer el déficit de agua libre, permitir la rehidratación intracelular y permitir

Tabla 589-6 Protocolo de tratamiento de la cetoacidosis diabética

TIEMPO	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Primera hora	Bolo i.v. 10-20 ml/kg NaCl 0,9% o RL Infusión de insulina a 0,05-0,10 U/kg/hora	Expansión rápida de volumen; puede repetirse. Dieta absoluta. Controlar E/S, estado neurológico. Utilizar hoja de evolución. Tener manitol a pie de cama; bolo de 1 g/kg i.v. en caso de edema cerebral
2.ª hora hasta la resolución de la CAD	NaCl 0,45%: más infusión continua de insulina 20 mEq/l de fosfK y 20 mEq/l de AcK Glucosa al 5% si glucemia <250 mg/dl (14 mmol/l)	$\text{Ritmo i.v.} = \frac{85\ \text{ml/kg} + \text{mantenimiento} - \text{bolo}}{23\text{h}}$ Si K <3 mEq/l, administrar 0,5-1,0 mEq/kg como solución oral o aumentar el K i.v. hasta 80 mEq/l
Variable	Ingesta oral con insulina subcutánea	No vómitos; CO_2 ≥16 mEq/kg; electrólitos normales
Obsérvese que el bolo i.v. inicial se considera parte del líquido corporal total permitido en las primeras 24 horas y se resta antes de calcular el ritmo i.v.		
Mantenimiento (24 h) = 100 ml/kg (para los primeros 10 kg) + 50 ml/kg (para los siguientes 10 kg) + 25 ml/kg (para los kg restantes).		
Ejemplo de cálculo para un niño de 30 kg: 1.ª hora = bolo i.v. de 300 ml NaCl 0,9% o RL $\text{2.ª hora y siguientes} = \frac{(85\ \text{ml} \times 30) + 1.750\ \text{ml} - 300\ \text{ml}}{23\ \text{h}} = \frac{175\ \text{ml}}{\text{h}}$ (NaCl 0,45% con 20 mEq/l de fosfK y 20 mEq/l de AcK)		

AcK, acetato potásico; CAD, cetoacidosis diabética; E/S, entradas y salidas (orina, vómitos); fosfK, fosfato potásico; K, potasio; NaCl, cloruro sódico; RL, solución Ringer lactato.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

una reposición más adecuada de las pérdidas urinarias hipotónicas que se están produciendo.

El sodio plasmático inicial suele ser normal o bajo debido a la dilución osmolar de la hiperglucemia y al efecto de una fracción lipídica libre de sodio elevada. La estimación del sodio plasmático reconstituido o «verdadero» para cualquier nivel de glucosa por encima de 100 mg/dl (5,6 mmol/l) se calcula como sigue:

$[Na^+]$ + (1,6 mEq/l Na^+ por cada 100 mg/dl glucosa en exceso de 100

o

$[Na^+]$ + (1,6 mEq/l Na^+ por cada 5,6 mmol/l glucosa en exceso de 5,6

El sodio debe aumentar aproximadamente 1,6 mmol/l por cada 100 mg/dl de disminución de la glucosa. El sodio corregido suele ser normal o ligeramente alto, indicando una deshidratación hipernatrémica moderada. Si el valor corregido es mayor de 150 mmol/l, puede haber una deshidratación hipernatrémica grave que requeriría una reposición de líquidos más lenta. El sodio debe aumentar de forma sostenida con el tratamiento. *La disminución del sodio puede indicar una acumulación excesiva de agua libre y aumentar el riesgo de edema cerebral.*

Pérdidas catabólicas

Tanto el cambio metabólico a un predominio catabólico como la acidosis movilizan el potasio y el fosfato desde la célula hacia el plasma. Además, la diuresis osmótica, el efecto excretor de potasio del hiperaldosteronismo y la cetonuria aceleran las pérdidas renales de potasio y fosfato. El sodio también se pierde con la diuresis, pero las pérdidas de agua libre son mayores que las pérdidas isotónicas. Con la enfermedad prolongada y la CAD grave, las pérdidas corporales totales pueden aproximarse a 10-13 mEq/kg de sodio, 5-6 mEq/kg de potasio y 4-5 mEq/kg de fosfato. Estas pérdidas continúan varias horas durante el tratamiento hasta que se revierte el estado catabólico y se controla la diuresis. Por ejemplo, el 50% del sodio infundido puede perderse en la orina durante el tratamiento intravenoso. Aunque el déficit de sodio se puede restaurar en 24 horas, el potasio y el fosfato intracelulares pueden no reponerse completamente hasta varios días después.

Aunque los pacientes con CAD tienen un déficit de potasio corporal total, los niveles plasmáticos iniciales con frecuencia son normales o elevados. Esto se debe al movimiento de potasio desde el espacio intracelular al plasma, como parte del proceso de amortiguación de los cetoácidos y del cambio catabólico. Estos efectos se revierten con el tratamiento y el potasio vuelve a la célula. La mejoría del estado de hidratación aumenta el flujo sanguíneo renal, permitiendo un aumento de la excreción de potasio debido al estado de elevación de la aldosterona. El efecto neto suele ser un descenso drástico de los niveles plasmáticos de potasio, especialmente en la CAD grave, que puede precipitar cambios de la conductividad cardíaca, aplanamiento de las ondas T y prolongación del complejo QRS y causar debilidad muscular esquelética o íleo. El riesgo de disfunción miocárdica aumenta en situaciones de shock y acidosis. Los niveles de potasio tienen que ser controlados de forma muy estrecha y la vigilancia del electrocardiograma debe continuar hasta que la CAD esté sustancialmente resuelta. Si es necesario, el potasio parenteral puede aumentarse hasta 80 mEq/l o administrarse un suplemento oral si no hay vómitos. Con poca frecuencia hay que interrumpir temporalmente la administración intravenosa de insulina.

No está claro si el déficit de fosfato contribuye a los síntomas de la CAD, como la debilidad muscular generalizada. En los pacientes pediátricos no se ha demostrado que el déficit comprometa el transporte de oxígeno debido a un déficit de 2,3-difosfoglicerato. Como el paciente va a recibir un exceso de cloruro que puede agravar la acidosis, es prudente utilizar, como fuente de potasio, fosfato potásico en lugar de cloruro potásico. El acetato potásico también se utiliza porque proporciona un tampón metabólico adicional.

En la CAD a veces se produce una pancreatitis, sobre todo si existe dolor abdominal prolongado; la amilasa plasmática puede estar elevada. Si la lipasa plasmática no está elevada, es probable que la amilasa sea de origen inespecífico o salival. La creatinina plasmática ajustada para la edad puede estar falsamente elevada debido a la interferencia de los cuerpos cetónicos con la técnica del autoanalizador. Un valor inicialmente elevado pocas veces indica una insuficiencia renal y debe comprobarse de nuevo cuando el paciente esté menos cetonémico. El nitrógeno ureico en sangre puede estar elevado con azoemia prerrenal y también debe comprobarse de nuevo cuando el niño esté rehidratado. La creatinina o el nitrógeno ureico en sangre ligeramente elevados no son un motivo para interrumpir el tratamiento con potasio si existe una diuresis adecuada.

Acumulación de cetoácidos

Los ritmos bajos de infusión de insulina (0,02-0,05 U/kg/h) son suficientes para detener la liberación periférica de ácidos grasos, por lo que eliminan el flujo de sustratos para la cetogénesis. Por ello, el ritmo de infusión inicial puede reducirse si la glucemia desciende por debajo de 150 mg/dl (8 mmol/l) a pesar de añadir glucosa a la infusión. La cetogénesis continúa hasta que se agotan los ácidos grasos que ya se encuentran en el hígado, pero esta producción disminuye mucho más rápido sin un flujo de entrada de nuevos sustratos. Una vez que se controla la producción de cetoácidos, los tampones de bicarbonatos, regenerados por el túbulo renal distal y por el metabolismo de los cuerpos cetónicos, revierten de forma sostenida la acidosis. *El tratamiento con bicarbonato pocas veces resulta necesario e incluso puede aumentar el riesgo de hipopotasemia y de edema cerebral.*

Según progresa el tratamiento debería producirse un aumento mantenido del pH y del bicarbonato plasmático. Las respiraciones de Kussmaul tienen que ceder y el dolor abdominal se resuelve. La acidosis persistente puede indicar un tratamiento con insulina o líquidos inadecuado, una infección o, con menos frecuencia, acidosis láctica. Los cuerpos cetónicos en orina pueden ser positivos durante un tiempo después de la resolución de la cetoacidosis porque la reacción de nitroprusiato, empleada de forma rutinaria para medir la cetonuria con las tiras reactivas, sólo mide el acetoacetato. Durante la CAD, la mayoría del exceso de cuerpos cetónicos corresponde a β-hidroxibutirato, que aumenta su relación normal con el acetoacetato de 3:1 a 8:1. Con la resolución de la acidosis, el β-hidroxibutirato se convierte en acetoacetato, que se excreta en la orina y es detectado por la tira reactiva. Por ello, la persistencia de la cetonuria puede no reflejar de forma precisa el grado de mejoría clínica y no debe considerarse un indicador fiable de fracaso del tratamiento.

En todos los pacientes con CAD debe investigarse la existencia de acontecimientos que puedan haber desencadenado la descompensación metabólica.

Protocolo de cetoacidosis diabética

Véase la tabla 589-6.

Aunque la CAD puede ser de gravedad variable, el enfoque común de todos los casos simplifica el régimen terapéutico y puede ser utilizado con seguridad en la mayoría de los niños. Los líquidos se calculan mejor en función del peso, no de la superficie corporal (m^2), porque no se suele disponer de la talla para su cálculo en los niños en estado crítico. Se asume un déficit de agua estándar (85 ml/kg). Esta cantidad, cuando se añade al mantenimiento, alcanza aproximadamente los 4 l/m^2 en los niños de todos los tamaños. Los niños con una CAD más leve se recuperan en 10-20 horas (y necesitan una cantidad menor de líquidos intravenosos antes de cambiar a la ingesta oral), mientras que aquéllos con una CAD más grave requieren de 30 a 36 horas con este protocolo. Cualquier niño puede pasarse con facilidad a una ingesta oral e insulina subcutánea cuando se haya resuelto la CAD (CO_2 total >15 mEq/l; pH >7,30; sodio estable entre 135 y 145 mEq/l; sin vómitos). La vía intravenosa se cierra y se administra la primera dosis de insulina subcutánea de acción rápida con una comida y la perfusión de insulina se interrumpe aproximadamente 30 minutos después.

Es obligatorio diseñar una hoja de evolución para el control adecuado de los cambios en la acidosis, los electrólitos, el equilibrio de líquidos y el estado clínico, sobre todo si el paciente abandona el servicio de urgencias para ingresar en un hospital con nuevos cuidadores. Esta hoja de evolución se aplica mejor mediante un sistema informático centralizado que permita una actualización rápida y una amplia disponibilidad de los resultados, así como destacar los valores críticos en una gráfica calibrada. Una hoja de evolución en papel es suficiente si permanece con el paciente, se mantiene actualizada y es revisada frecuentemente por el médico. Cualquier hoja de evolución debe incluir columnas para las determinaciones seriadas de electrólitos, pH, glucosa y el balance de líquidos. En los niños con una CAD grave hay que realizar extracciones de sangre cada 1-2 horas y en aquéllos con una CAD leve o moderada cada 3-4 horas.

booksmedicos.org

Edema cerebral

El edema cerebral como complicación de una CAD continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en los niños y adolescentes con DMT1. Sin embargo, su etiología permanece desconocida. Un estudio de CAD de casos y controles sugirió que la acidosis y las alteraciones del sodio y el potasio, y las concentraciones basales de nitrógeno ureico en sangre eran predictores importantes del riesgo de edema cerebral. También se identificaron como factores de riesgo la administración precoz de insulina en bolo y los altos volúmenes de líquidos. La incidencia de edema cerebral en niños con CAD no ha cambiado en los últimos 15-20 años, a pesar de la introducción generalizada de los protocolos de rehidratación gradual en este período. Las pruebas de imagen son de poca ayuda en el diagnóstico del edema cerebral. Por ello, cada paciente debe controlarse estrechamente. En todos los casos, excepto en los más leves, dicho control debe incluir comprobaciones frecuentes del estado neurológico para detectar cualquier signo de aumento de la presión intracraneal, como cambios del nivel de conciencia, la depresión respiratoria, el empeoramiento de la cefalea, la bradicardia, las apneas, los cambios pupilares, el papiledema, la extensión y la rotación de las extremidades o las convulsiones. El manitol debe estar disponible para su uso inmediato ante cualquier signo de edema cerebral. También hay que mantenerse informado sobre los cambios bioquímicos: la hipopotasemia o la hipoglucemia pueden producirse rápidamente. Los niños con una CAD de moderada a grave tienen un riesgo global más elevado y deben tratarse en una unidad de cuidados intensivos.

Coma hiperosmolar no cetósico

Este síndrome se caracteriza por una hiperglucemia grave (glucosa plasmática mayor de 800 mg/dl), ausencia de cetosis o una cetosis leve, acidosis no cetósica, deshidratación grave, depresión del nivel de conciencia o coma franco, y varios signos neurológicos, como crisis convulsivas generalizadas, hipertermia, hemiparesia y signo de Babinski positivo. La respiración suele ser superficial, pero la acidosis metabólica (láctica) coexistente puede manifestarse por una respiración de Kussmaul. La osmolaridad plasmática es con frecuencia de 350 mOsm/kg o mayor. Esta entidad es infrecuente en los niños; entre los adultos, la mortalidad es elevada, en parte debido posiblemente al retraso en el reconocimiento y en la instauración de un tratamiento apropiado. En los niños, existe una alta incidencia de lesiones neurológicas preexistentes. La hiperglucemia grave puede desarrollarse en un período de días e, inicialmente, la poliuria osmótica y la deshidratación obligadas pueden ser parcialmente compensadas por un aumento de la ingesta de líquidos. Con la progresión de la enfermedad, el mecanismo de la sed se altera, posiblemente debido a anomalías en el centro hipotalámico de la sed por la hiperosmolaridad y, en algunos casos, a causa de un defecto preexistente en el mecanismo osmorregulador hipotalámico.

La baja producción de cetonas se atribuye principalmente a la hiperosmolaridad, que amortigua in vitro el efecto lipolítico de la adrenalina y el efecto antilipolítico de la insulina residual; la disminución de la lipólisis por el uso terapéutico de bloqueantes β-adrenérgicos puede contribuir a este síndrome. En esta entidad, al igual que en la CAD, la depresión de la conciencia está muy relacionada con el grado de hiperosmolaridad. La hemoconcentración puede también predisponer a una trombosis arterial y venosa cerebral.

El tratamiento del coma hiperosmolar no cetósico se dirige a la reposición rápida del déficit de volumen intravascular y a la corrección muy lenta del estado hiperosmolar. Se administra suero salino isotónico al medio (NaCl al 0,45%, aunque algunos utilizan suero salino normal) a un ritmo estimado para reemplazar el 50% del déficit de volumen en las primeras 12 horas y el resto se administra durante las siguientes 24 horas. El ritmo de infusión y la concentración del suero se ajustan para producir una disminución lenta de la osmolaridad plasmática. Cuando la glucemia se aproxima a 300 mg/dl, el líquido de hidratación debe cambiarse a glucosado al 5% en suero salino 0,2 normal. Hay que añadir además unos 20 mEq/l de cloruro potásico a cada uno de estos líquidos para prevenir la hipopotasemia. El potasio plasmático y la glucemia deben controlarse a intervalos de 2 horas durante las primeras 12 horas y cada 4 horas durante las siguientes 24 horas para permitir los ajustes adecuados del potasio y de la insulina administrados.

La insulina puede administrarse mediante infusión intravenosa continua a partir de la segunda hora de sueroterapia. La glucemia puede descender de forma espectacular sólo con la sueroterapia. Se debe emplear insulina a una dosis de 0,05 U/kg/h en lugar de la dosis de 0,1 U/kg/h recomendada en los pacientes con CAD.

Tratamiento nutricional

La nutrición desempeña una función esencial en el tratamiento de los pacientes con DMT1. Esto es de mucha importancia durante la infancia y la adolescencia, cuando se requiere una ingesta adecuada de energía para satisfacer las necesidades de gasto energético, crecimiento y desarrollo puberal. En los niños diabéticos no existen requerimientos nutricionales especiales distintos de los necesarios para un crecimiento y un desarrollo óptimos. Para establecer los requerimientos nutricionales del niño en función de la edad, el sexo, el peso y la actividad, deben considerarse las preferencias dietéticas, incluidas las culturales y étnicas.

La ingesta calórica total recomendada se basa en el tamaño o en la superficie corporal y puede obtenerse de tablas estándares (tablas 589-7 y 589-8). La mezcla calórica debe comprender aproximadamente un 55% de hidratos de carbono, un 30% de grasa y un 15% de proteínas. Alrededor del 70% de los hidratos de carbono debe proceder de hidratos complejos como el almidón y ha de limitarse la ingesta de sacarosa y azúcares altamente refinados. Los hidratos de carbono complejos requieren una digestión y una absorción prolongadas, de modo que los niveles plasmáticos de glucosa aumentan lentamente, mientras que la glucosa procedente de azúcares refinados, incluidas las bebidas carbonatadas, se absorbe rápidamente y puede causar oscilaciones amplias del patrón metabólico; las bebidas carbonatadas nunca deben contener azúcar. Debe darse prioridad a las calorías y a los hidratos de carbono totales consumidos más que a su fuente de origen. El recuento de hidratos de carbono se ha convertido en la piedra angular en la educación nutricional y el tratamiento de los pacientes con DM. A los pacientes y a sus familias se les proporciona información relacionada con el contenido de hidratos de carbono de las diferentes comidas y la interpretación de las etiquetas de las comidas. Esto permite a los pacientes ajustar su dosis de insulina a la ingesta de hidratos de carbono en la comida. El uso del recuento de hidratos de carbono y de las relaciones de insulina e hidratos de carbono, así como el empleo de análogos de insulina de acción rápida y las insulinas basales de larga duración de acción (detemir y glargina), posibilitan a muchos niños una planificación menos rígida de las comidas. La flexibilidad en el uso de la insulina con relación al contenido de hidratos de carbono en la comida mejora la calidad de vida.

Aunque existe una preocupación sobre el efecto acumulativo potencial de la sacarina en los niños, los datos disponibles no apoyan la asociación entre cantidades moderadas con el cáncer de vejiga. Otros edulcorantes

Tabla 589-7 Necesidades calóricas para niños y adultos jóvenes

EDAD	kcal REQUERIDAS/ kg DE PESO CORPORAL*
NIÑOS	
0-12 meses	120
1-10 años	100-75
MUJERES JÓVENES	
11-15 años	35
≥16 años	30
HOMBRES JÓVENES	
11-15 años	80-55 (65)
16-20 años	
Actividad media	40
Muy activo físicamente	50
Sedentario	30

Los números entre paréntesis son medias.
*Disminución gradual de las calorías por unidad de peso según aumenta la edad.
De Nutrition guide for professionals: diabetes education and meal planning, *Alexandria, VA, and Chicago, IL, 1988, The American Diabetes Association and The American Dietetic Association.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 589-8 Resumen de las recomendaciones nutricionales para niños y/o adolescentes con diabetes mellitus tipo 1

PLAN DE CUIDADOS DIABÉTICOS

Promueve el cumplimiento óptimo.

Incorpora los objetivos del tratamiento: crecimiento y desarrollo normales, control de la glucemia, mantenimiento de un estado nutricional óptimo y prevención de complicaciones. Emplea un enfoque por etapas.

RECOMENDACIONES Y DISTRIBUCIÓN DE LOS NUTRIENTES

NUTRIENTE	% DE CALORÍAS	INGESTA DIARIA RECOMENDADA
Hidratos de carbono	Varía	Alta en fibra, especialmente en fibra soluble; se desconoce la cantidad óptima
Fibra	>20 g al día	
Proteínas	12-20	
Grasas	<30	
Saturadas	<10	
Poliinsaturadas	6-8	
Monoinsaturadas	Resto de la grasa recomendada	
Colesterol		300 mg
Sodio		Evitar el exceso; limitar a 3.000-4.000 mg en caso de hipertensión

RECOMENDACIONES ADICIONALES

Energía: si se utiliza una dieta con medidas, reevaluar el nivel de energía prescrito al menos cada 3 meses.

Proteínas: la ingesta elevada de proteínas puede contribuir a la nefropatía diabética. La ingesta baja puede revertir la nefropatía preclínica. Por ello, se recomienda un 12-20% de la energía; se prefiere el límite bajo del intervalo. Cuando se orienta para que la ingesta proteica se aproxime al límite inferior es útil un enfoque por etapas.

Alcohol: de rutina debe recomendarse un uso seguro de consumo moderado de alcohol como orientación anticipada, incluso en la enseñanza secundaria.

Tentempiés: los tentempiés varían según las necesidades individuales (generalmente tres tentempiés al día en los niños pequeños y tentempiés a media mañana y al acostarse en los niños mayores y adolescentes).

Edulcorantes alternativos: se sugiere el empleo de distintos edulcorantes.

Técnicas de educación: ninguna técnica aislada ha demostrado ser superior a otra. La elección del método de educación utilizado debe basarse en las necesidades del paciente, por lo que siempre resulta adecuado conocer varias técnicas. Se requiere educación y apoyo para el seguimiento.

Trastornos de la alimentación: el mejor tratamiento es la prevención. El mal control no explicado o las hipoglucemias graves pueden indicar un potencial trastorno de la alimentación.

Ejercicio: la educación es vital para prevenir una hipoglucemia tardía o inmediata, y para prevenir un empeoramiento de la hiperglucemia y la cetosis.

De Connell JE, Thomas-Doberson D: Nutritional management of children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: A review by the Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group, J Am Diet Assoc *1991;91:1556.*

no nutritivos, como el aspartamo, se emplean en una gran variedad de productos. Las dietas con alto contenido en fibra son útiles para mejorar el control de la glucosa plasmática. Las cantidades moderadas de sacarosa consumidas con comidas ricas en fibra, como el pan integral, pueden tener un efecto sobre la glucemia similar al de sus equivalentes con bajo contenido en fibra y sin azúcar.

La ingesta de grasa se ajusta para que la relación poliinsaturada:saturada aumente hasta aproximadamente 1,2:1, a diferencia de la media estimada americana de 0,3:1. Las grasas dietéticas de origen animal son, por ello, reducidas y sustituidas por grasas poliinsaturadas de origen vegetal. Se aconseja sustituir la mantequilla por margarina, los aceites animales por los vegetales para cocinar, y las carnes grasas por cortes magros de carne, pollo y pescado. La ingesta de colesterol también se reduce con estas medidas y limitando el número de yemas de huevo consumidas. Estas simples medidas reducen las lipoproteínas plasmáticas de baja densidad de colesterol, un factor que predispone a la enfermedad aterosclerótica. Menos del 10% de las calorías deben derivar de grasas saturadas y hasta el 10% de grasas poliinsaturadas y el resto deben proceder de grasas monoinsaturadas. La tabla 589-8 resume las recomendaciones nutricionales actuales.

Cada niño/familia puede y debería seleccionar una dieta fundamentada en los gustos personales con la ayuda del médico o del dietista, o de ambos. Debe hacerse hincapié en la importancia de la regularidad en la ingesta de alimentos y de la constancia en la ingesta de hidratos de carbono. Los excesos ocasionales («caprichos») en cumpleaños y otras fiestas son permisibles y tolerables, para no fomentar la rebelión y que no se busque la comida a escondidas. Se pueden permitir tartas e incluso caramelos en ocasiones especiales siempre que el contenido de hidratos de carbono se ajuste al plan de comidas. Es necesario realizar ajustes constantemente para satisfacer las necesidades y los deseos de cada niño, aunque para el control metabólico es importante un patrón coherente de alimentación con suplementos adecuados para el ejercicio, el estirón puberal y el embarazo en la adolescente con diabetes.

Control

El éxito en el tratamiento diario del niño con diabetes puede medirse por la competencia adquirida por la familia, y posteriormente por el niño, a la hora de asumir la responsabilidad del autocuidado diario. Su instrucción inicial y continua, junto con su experiencia supervisada, puede producir un sentimiento de confianza para realizar ajustes de la dosis de insulina para las desviaciones dietéticas, la actividad física inusual e incluso para las enfermedades menores intercurrentes. Esta aceptación de responsabilidad debe hacerles relativamente independientes del médico en su cuidado ordinario. El médico debe mantener una supervisión continua con un interés y una responsabilidad compartida con la familia y el niño.

El autocontrol de la glucemia es un componente esencial del tratamiento de la diabetes. Este control también suele requerir que se tenga en cuenta la dosis de insulina, la actividad física inusual, las desviaciones dietéticas, la hipoglucemia, las enfermedades intercurrentes y otros factores que pueden influir en la glucemia. Estos elementos pueden ser útiles a la hora de interpretar el registro del autocontrol de la glucemia, prescribir los ajustes apropiados de las dosis de insulina y enseñar a la familia. Si existen discrepancias entre el autocontrol de la glucemia y otras determinaciones del control glucémico (como la HbA_{1c}), el médico debe intentar aclarar la situación de un modo que no deteriore la confianza mutua.

El control diario de la glucemia se ha facilitado en gran medida por la disponibilidad de tiras impregnadas con glucosa oxidasa que permiten la determinación de la glucemia a partir de una gota de sangre. Un reflectómetro calibrado portátil puede estimar la concentración plasmática de glucosa de forma precisa. Muchos medidores contienen un chip de memoria que permite la recuperación de cada determinación, su media durante un intervalo dado, y tienen la capacidad de representar el patrón en un monitor de ordenador. Dicha información es un instrumento educativo útil para verificar el grado de control y modificar las pautas recomendadas. Está disponible un pequeño dispositivo cargado con un muelle que automatiza la obtención de sangre capilar (dispositivo de lanceta) de una forma relativamente indolora. Se debe enseñar a los padres y los pacientes el uso de estos dispositivos y a medir la glucemia al menos cuatro veces al día (antes del desayuno, de la comida y la cena, y al acostarse). Cuando se inicia el tratamiento con insulina y se realizan ajustes que puedan afectar a los niveles de glucosa nocturnos, también debería hacerse un autocontrol de la glucemia a las 12 de la noche y a las 3 de la madrugada para descartar la hipoglucemia nocturna. Lo ideal es que la glucemia varíe entre aproximadamente 80 mg/dl en ayunas y 140 mg/dl tras las comidas. En la práctica, sin embargo, es aceptable una variación, según la edad del paciente (tabla 589-9). Las determinaciones de la glucemia que están de forma constante en estos

booksmedicos.org

Tabla 589-9 Rangos de los objetivos de glucosa plasmática preprandial y el promedio de 30 días y la correspondiente hemoglobina A_{1c} para cada grupo de edad

GRUPO DE EDAD (años)	RANGO DEL OBJETIVO DE GP PREPRANDIAL (mg/dl)	RANGO DEL PROMEDIO DE GP DE 30 DÍAS (mg/dl)	OBJETIVO DE HbA_{1c} (%)
<5	100-200	180-250	7,5-9,0
5-11	80-150	150-200	6,5-8,0
12-15	80-130	120-180	6,0-7,5
16-18	70-120	100-150	5,5-7,0

En nuestro laboratorio, el intervalo de referencia de la HbA_{1c} para el individuo no diabético es 4,5-5,7% (intervalo de confianza del 95%).
GP, glucosa plasmática; HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}.

límites o fuera de ellos, en ausencia de una causa identificable como el ejercicio o el incumplimiento de la dieta, son una indicación para un cambio en la dosis de insulina. Si la glucemia en ayunas es alta, la dosis nocturna de insulina de acción larga se aumenta en un 10-15% y/o debe considerarse añadir insulina de acción rápida (lispro o aspártica) para cubrir el tentempié nocturno. Si la glucemia a mediodía supera los límites fijados, se aumenta en un 10-15% la insulina de acción rápida de la mañana (lispro o aspártica). Si la glucemia antes de la cena es alta, la dosis de insulina de acción rápida de mediodía se aumenta en un 10-15%. Si la glucemia antes de acostarse es alta, la dosis de insulina de acción rápida antes de la cena se aumenta en un 10-15%. De forma similar, deben realizarse reducciones del tipo y la dosis de insulina si las determinaciones correspondientes de glucemia se encuentran constantemente por debajo de los límites deseables.

Debe realizarse un mínimo de cuatro determinaciones de glucemia al día. Sin embargo, algunos niños y adolescentes pueden necesitar un control más frecuente de la glucemia según su nivel de actividad física y sus antecedentes de hipoglucemias frecuentes. Ha de animarse a las familias para que adquieran los conocimientos suficientes para el control de su diabetes. Se pueden mantener glucemias casi normales durante períodos prolongados de tiempo mediante el autocontrol de la glucemia antes y 2 horas después de las comidas, junto con múltiples inyecciones diarias de insulina ajustadas según las necesidades.

El sistema de control continuo de la glucosa (SCCG) recoge los datos obtenidos por un sensor subcutáneo cada 5 minutos durante un período de hasta 72 horas y proporciona al médico un perfil continuo de los niveles tisulares de glucosa. Los niveles intersticiales de glucosa tienen un retraso de aproximadamente 13 minutos respecto a los valores de la glucemia sea cual sea su concentración. Los valores del SCCG tienden a tener un coeficiente de correlación mayor para valores de glucosa plasmática entre 40 y 400 mg/dl. El SCCG es mínimamente invasivo y supone la colocación de un catéter pequeño subcutáneo que pueden llevar fácilmente tanto los adultos como los niños. El sistema proporciona información que permite al paciente y al equipo sanitario ajustar la pauta de insulina y el plan nutricional para mejorar el control glucémico. El SCCG puede ser útil para detectar hipoglucemias nocturnas asintomáticas, así como para descender los valores de HbA_{1c} sin aumentar el riesgo de hipoglucemia grave. A pesar de que existen riesgos potenciales con el uso del SCCG, como un cumplimiento subóptimo, errores humanos, una técnica incorrecta o fallos del sensor, su utilización en la práctica ambulatoria permite al médico diagnosticar patrones anómalos de glucemia de forma más precisa.

Control continuo de la glucosa en tiempo real

El control continuo de glucosa en tiempo real es una tecnología con el potencial de transformar los conceptos actuales de control glucémico y de manejo óptimo de la diabetes. Además de mostrar los datos de glucemia en tiempo real, en las generaciones más recientes de monitores continuos de glucosa también puede ajustarse la alarma por debajo o por encima de unos umbrales de glucemia predeterminados. Esta característica de seguridad puede ayudar a los padres de los niños pequeños a reconocer la hipoglucemia nocturna. Además, el control continuo de la glucosa muestra la velocidad y la dirección del cambio de la glucosa y alerta a los pacientes sobre tendencias que podrían llevar a una hipoglucemia o a una hiperglucemia peligrosas. Sin embargo, el uso del control continuo de la glucosa sin algoritmos de decisión clínica ni guías no ha demostrado ser muy efectivo para mejorar el control glucémico.

Hemoglobina glucosilada

Mediante la determinación de la hemoglobina glucosilada se obtiene un índice fiable del control glucémico a largo plazo. La HbA_{1c} representa la fracción de la hemoglobina a la que la glucosa se ha unido de forma no enzimática en la circulación sanguínea. La formación de HbA_{1c} es una reacción lenta que depende de la concentración plasmática predominante de glucosa; se mantiene de forma irreversible a lo largo de toda la vida del eritrocito, que es de unos 120 días. Cuanto más elevada sea la glucemia y más larga sea la exposición del eritrocito a ella, más alta será la fracción de HbA_{1c}, que se expresa como un porcentaje de la hemoglobina total. Debido a que una muestra de sangre en cualquier momento tiene una mezcla de hematíes de varias edades, expuestos durante tiempos variables a distintas concentraciones de glucosa, una determinación de HbA_{1c} refleja la concentración plasmática media de glucosa en los 2-3 meses previos. Cuando se determina mediante métodos estandarizados para eliminar las formas lábiles, la fracción de HbA_{1c} no está influida por un episodio aislado de hiperglucemia.

Se recomienda realizar determinaciones de HbA_{1c} tres o cuatro veces al año para obtener un perfil de control glucémico a largo plazo. Cuanto más baja sea la HbA_{1c}, es más probable que las complicaciones microvasculares, como la retinopatía y la nefropatía, sean menos graves, aparezcan más tarde o incluso se eviten del todo. Dependiendo del método utilizado para la determinación, los valores de HbA_{1c} pueden estar falsamente elevados en la talasemia (u otras entidades con hemoglobina F elevada) y falsamente disminuidos en la drepanocitosis (o en otros trastornos con un recambio elevado de los eritrocitos). Aunque los valores de HbA_{1c} pueden variar en función del método utilizado para la determinación, en las personas no diabéticas la fracción de HbA_{1c} suele ser menor del 6%; en diabéticos, valores del 6-7,5% representan un buen control metabólico, valores del 7,6-9,9% suponen un control aceptable y valores del 10% o mayores, mal control. El objetivo de HbA_{1c} de <7,5% es el mismo independientemente de la edad del paciente (v. tabla 589-9).

Ejercicio

Al niño con diabetes no debe prohibírsele ningún tipo de ejercicio, incluido el deporte de competición. En los pacientes con diabetes la principal complicación del ejercicio es la presencia de hipoglucemia durante su realización o en las horas posteriores. Si no se produce hipoglucemia con el ejercicio, no es necesario realizar ajustes en la dieta o la insulina, y es probable que mejore la regulación de la glucosa mediante el aumento de su utilización por los músculos. El principal factor que contribuye a la hipoglucemia con el ejercicio es una mayor tasa de absorción de la insulina a partir de su lugar de inyección. Los niveles altos de insulina disminuyen la producción hepática de glucosa, que resulta inadecuada para satisfacer el aumento de su utilización por el músculo en ejercicio. El ejercicio habitual también mejora la regulación de la glucosa mediante el aumento de los receptores de insulina. En los pacientes que presentan un mal control metabólico, el ejercicio intenso puede precipitar una cetoacidosis debido al aumento en las hormonas contrarreguladoras inducido por el ejercicio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Beneficios de un buen control glucémico

El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, ensayo de control y complicaciones de la diabetes) estableció de forma concluyente la asociación entre los niveles más elevados de glucosa y las complicaciones microvasculares a largo plazo. El tratamiento intensivo produjo una reducción espectacular de la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía, que oscilaba entre el 47 y el 76%. Los datos de la cohorte de adolescentes demostraron el mismo grado de mejoría y la misma relación entre las medidas de resultado y las complicaciones microvasculares.

El efecto beneficioso del tratamiento intensivo se determinó por el grado de normalización de la glucosa plasmática, independientemente del tipo de tratamiento intensivo utilizado. En los adolescentes y adultos tratados de forma intensiva, el control frecuente de la glucosa plasmática se consideró un factor relevante para la obtención de un mejor control glucémico. Los pacientes con un tratamiento intensivo tenían objetivos de glucemia individualizados, ajustes frecuentes según el control continuo de la glucemia capilar y un enfoque multidisciplinar que se centraba en la persona con diabetes como el protagonista principal del cuidado ambulatorio. La atención se ajustaba constantemente para alcanzar el objetivo de glucemias normales o casi normales, mientras se evitaban o se minimizaban los episodios graves de hipoglucemia. La educación destacaba un enfoque preventivo de las fluctuaciones de la glucosa plasmática con reajustes constantes para contrarrestar cualquier determinación alta o baja de la glucemia. Si no podía prevenirse la hipoglucemia, los objetivos de glucosa plasmática se ajustaban al alza.

La duración total de la diabetes contribuye al desarrollo y la gravedad de las complicaciones. No obstante, muchos profesionales tienen reparos a la hora de aplicar los resultados del DCCT a los niños preescolares, que con frecuencia presentan hipoglucemias inadvertidas y aspectos específicos referentes a la seguridad, y a los niños escolares prepúberes, que no fueron incluidos en el DCCT. Cuando el DCCT finalizó en 1993, los investigadores continuaron el estudio con más del 90% de los participantes. El estudio de seguimiento, conocido como EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, epidemiología de las intervenciones y complicaciones en diabetes), consistió en evaluar la incidencia y los predictores de los sucesos relacionados con la enfermedad cardiovascular, como el infarto, el ictus o la necesidad de cirugía cardíaca, así como las complicaciones oculares, renales y nerviosas relacionadas con la diabetes. El estudio EDIC demostró que **el control intensivo de la glucemia reducía el riesgo** de cualquier evento relacionado con la enfermedad cardiovascular un 42%. Además, la terapia intensiva reducía el riesgo de infarto no letal, ictus o muerte de origen cardiovascular un 57%.

Pautas actuales de tratamiento sustitutivo intensivo con insulina

El objetivo de un tratamiento sustitutivo fisiológico con insulina en la DMT1 se logra con insulinas de acción corta, que simulan de forma más aproximada el aumento rápido y la corta duración de la insulina secretada por el páncreas con la ingesta de nutrientes. El análogo de la insulina de acción rápida lispro presenta unas propiedades farmacocinéticas superiores para el control de la glucosa posprandial. La mejoría de la respuesta posprandial de glucosa se produce con dos inyecciones al día (insulina convencional), con múltiples dosis diarias de insulina o con ICSI. El uso de insulina lispro o aspártica reduce la frecuencia de episodios hipoglucémicos entre las comidas, especialmente cuando se equilibra cuidadosamente con el contenido de hidratos de carbono de la comida.

El contenido de hidratos de carbono de los alimentos no influye en el control glucémico si la insulina de acción rápida preprandial (bolo) se ajusta al contenido de hidratos de carbono de la comida. Las amplias variaciones en la ingesta de hidratos de carbono no modifican las necesidades de insulina de larga duración (detemir/glargina) o basal. Las estrategias de sustitución de la insulina destacan la importancia de administrar dosis menores de insulina a lo largo del día. Este enfoque permite que las dosis de insulina puedan ajustarse según se necesite para corregir una hiperglucemia, suplementar una ingesta adicional de hidratos de carbono o disminuirla si se realiza ejercicio. De hecho, el tratamiento basal-bolo con múltiples inyecciones se adapta mejor a los perfiles fisiológicos de la insulina y la glucosa, por lo que puede proporcionar un mejor control glucémico que la pauta convencional con dos o tres dosis. Se han desarrollado algoritmos específicos para cada edad e individualizados de las relaciones insulina/hidratos de carbono y de los ajustes de las dosis de insulina para normalizar los niveles elevados de glucosa plasmática y compensar las alteraciones de la ingesta de hidratos de carbono. El empleo de inyecciones múltiples diarias flexibles y de la ICSI en los niños con DMT1 mejora el control glucémico sin aumentar la incidencia de hipoglucemia grave.

Hipoglucemias

La hipoglucemia es la principal limitación del control estricto de la glucemia. Una vez inyectada, la absorción y acción de la insulina son independientes del nivel de glucosa, por lo que se produce un riesgo especial de hipoglucemia debido al efecto no balanceado de la insulina. Los análogos de la insulina pueden ayudar a reducir este riesgo, pero no pueden eliminarlo. En la mayoría de los niños con DMT1 se puede esperar una hipoglucemia leve todas las semanas, una hipoglucemia moderada varias veces al año y una hipoglucemia grave cada varios años. Estos episodios no suelen ser predecibles, aunque el ejercicio, el retraso de las comidas o los tentempiés y las oscilaciones marcadas de la glucemia aumentan el riesgo. Los lactantes y los niños pequeños presentan un riesgo mayor de hipoglucemia porque tienen unas comidas y un nivel de actividad más variables, son incapaces de reconocer los signos precoces de hipoglucemia y su capacidad para buscar una fuente de glucosa oral para revertir la hipoglucemia es limitada. Los niños muy pequeños tienen un riesgo aumentado de reducción permanente de la función cognitiva como secuela a largo plazo de las hipoglucemias graves. Por este motivo, hasta que el niño madure es necesario un grado menos exigente de control glucémico (v. tabla 589-9).

La hipoglucemia puede producirse en cualquier momento del día o de la noche. Los síntomas y signos precoces (hipoglucemia leve) pueden presentarse con una disminución brusca de la glucemia hasta niveles que no cumplen los criterios estándares de hipoglucemia en los niños sin diabetes. El niño puede mostrar palidez, diaforesis, miedo o agitación, hambre, temblor y taquicardia, todo debido al aumento de catecolaminas con el que el organismo trata de contrarrestar el efecto excesivo de la insulina. Los cambios de comportamiento, como la tendencia al llanto, la irritabilidad y la agresividad, son más prevalentes en los niños. A medida que la glucemia sigue descendiendo, se producen una glucopenia cerebral con somnolencia, cambios de personalidad, confusión mental y alteraciones de la comprensión (hipoglucemia moderada), que progresan hacia incapacidad para buscar ayuda y convulsiones o coma (hipoglucemia grave). La hipoglucemia grave prolongada puede producir una depresión del nivel de conciencia o déficits motores focales que simulan un infarto cerebral y que persisten después de resolverse la hipoglucemia. Aunque las secuelas permanentes son poco habituales, la hipoglucemia grave asusta al niño y a la familia y puede producir posteriormente reticencias considerables a la hora de intentar incluso controles glucémicos moderados.

Las hormonas contrarreguladoras relevantes en los niños son la hormona del crecimiento, el cortisol, la adrenalina y el glucagón. Las dos últimas parecen ser más importantes en el niño mayor. Muchos pacientes mayores con DMT1 de larga evolución pierden su capacidad para secretar glucagón en respuesta a la hipoglucemia. En el adulto joven puede desarrollarse también un déficit de adrenalina como parte de una neuropatía autonómica general. Esto aumenta sustancialmente el riesgo de hipoglucemia porque los signos precoces de alarma del descenso del nivel de glucosa se deben a la liberación de catecolaminas. Los episodios recurrentes de hipoglucemia asociados al control metabólico estricto pueden agravar déficits parciales de hormonas contrarreguladoras, produciendo un síndrome de hipoglucemia inadvertida y una disminución de la capacidad para restaurar la euglucemia (insuficiencia autonómica asociada a hipoglucemia). Al evitar la hipoglucemia se permite una cierta recuperación de este síndrome de hipoglucemia inadvertida.

Los factores fundamentales en el tratamiento de la hipoglucemia son la comprensión por parte del paciente y de la familia de los síntomas y los signos del episodio, y la anticipación de los factores precipitantes conocidos, como la gimnasia o las actividades deportivas. Un control glucémico más estricto aumenta el riesgo. Se debe enseñar a las familias a buscar en los registros domiciliarios de glucemia los contextos o patrones

booksmedicos.org

típicos de las hipoglucemias para que puedan ajustar la dosis de insulina y prevenir los episodios predecibles. Debe disponerse de una fuente de glucosa de emergencia en todo momento y lugar, incluido el colegio y durante las visitas a los amigos. Si es posible, se debe documentar la hipoglucemia antes de tratarla porque algunos síntomas no siempre se deben a ella. Cualquier niño en quien se sospeche un episodio moderado o grave de hipoglucemia debería ser tratado antes de realizar las pruebas. Es importante no dar demasiada glucosa: se deben administrar 5-10 g en forma de zumo o de bebida carbonatada con azúcar o un caramelo y comprobar la glucemia unos 15-20 minutos después. Los pacientes, los padres y los profesores también deben ser instruidos en la administración de glucagón cuando el niño no pueda tomar glucosa oral. Debe disponerse de un kit de inyección en casa y en la escuela. La dosis intramuscular es 0,5 mg si el niño pesa menos de 20 kg y 1 mg si pesa más de 20 kg. Esta dosis produce una breve liberación hepática de glucosa. El glucagón suele producir vómitos, que impiden la administración de suplementos orales si la glucemia disminuye después de que los efectos del glucagón hayan desaparecido. En ese caso, los cuidadores deben estar preparados para llevar al niño al hospital para administrarle glucosa intravenosa si fuera necesario. Las minidosis de glucagón (10 μg/año de edad hasta un máximo de 150 μg por vía subcutánea) son efectivas para tratar la hipoglucemia en los niños con glucemias menores de 60 mg/dl que no responden a la glucosa oral y que permanecen sintomáticos.

Fenómeno del alba y fenómeno Somogyi

Existen varias razones por las que la glucemia aumenta en las primeras horas de la mañana antes del desayuno. La más frecuente es una caída simple de los niveles de insulina. Esto suele conllevar un aumento sistemático de la glucemia por las mañanas. Se cree que el **fenómeno del alba** se debe principalmente a la secreción nocturna de hormona del crecimiento y al aumento del aclaramiento de la insulina. Se trata de un proceso fisiológico normal que se observa en la mayoría de los adolescentes sin diabetes, quienes lo compensan con una mayor secreción de insulina. Un niño con DMT1 no puede compensarlo. El fenómeno del alba suele ser recurrente y eleva de forma moderada la mayoría de los niveles matutinos de glucosa.

En pocas ocasiones, la elevación de la glucosa por la mañana se debe al **fenómeno de Somogyi,** un teórico rebote por una hipoglucemia a última hora de la noche o a primera hora de la mañana, que se atribuye a una respuesta contrarreguladora exagerada. No es probable que se trate de una causa frecuente, ya que la mayoría de los niños permanecen hipoglucémicos (no experimentan rebote) una vez que los niveles nocturnos de glucosa descienden. Los sistemas continuos de control de la glucosa pueden ayudar a aclarar los casos en los que los niveles matutinos de glucosa estén elevados de forma ambigua.

Aspectos conductuales/psicosociales y trastornos de la alimentación

La diabetes en el niño afecta al estilo de vida y a las relaciones interpersonales de toda la familia. Los sentimientos de ansiedad y de culpa son frecuentes en los padres. Sentimientos similares, junto con la negación y el rechazo, son igualmente frecuentes en los niños, sobre todo durante los años rebeldes adolescentes. El conflicto familiar se ha asociado con un escaso cumplimiento del tratamiento y un mal control metabólico entre los jóvenes con DMT1. Por otro lado, se ha demostrado que la responsabilidad compartida se asocia con una mejor salud psicológica, un mejor comportamiento en el autocuidado y un buen control metabólico, mientras que la responsabilidad asumida bien por el niño o bien por los padres solos no tiene resultados igualmente satisfactorios. En algunos casos, la relación de la responsabilidad compartida con los resultados de salud era más fuerte entre los adolescentes mayores. Sin embargo, no existe ningún trastorno específico de personalidad ni psicopatología característica de la diabetes; se observan sentimientos similares en familias con otros trastornos crónicos.

FUNCIÓN COGNITIVA

Existe un consenso creciente en cuanto a que los niños con DMT1 tienen un riesgo más alto de desarrollar pequeñas diferencias en las capacidades cognitivas en comparación con los niños sanos de su misma edad. Las pruebas sugieren que la diabetes de inicio precoz (antes de los 7 años) se asocia con dificultades cognitivas en comparación con la diabetes de comienzo más tardío y con los controles sanos. Estas dificultades cognitivas observadas son fundamentalmente en el aprendizaje observado y en las habilidades de memoria (tanto verbal como visual) y en la atención/habilidades de función ejecutiva. Es probable que el impacto de la diabetes sobre la cognición infantil aparezca poco después del diagnóstico. Además, se ha observado que en los niños diabéticos tanto la diabetes de inicio precoz como la diabetes de larga evolución afectan negativamente a su rendimiento escolar y sus logros académicos.

ESTILOS DE AFRONTAMIENTO

Los niños y adolescentes con DMT1 se enfrentan a una serie compleja de cambios en su desarrollo, así como a exigencias variables debidas a la enfermedad. Al tener un impacto sobre el autocuidado y conducir a un mal control metabólico, los problemas de ajuste pueden afectar al bienestar psicológico y a la evolución de la enfermedad. Los estilos de afrontamiento se refieren a las típicas preferencias habituales de la manera de enfocar los problemas y pueden considerarse como las estrategias que las personas habitualmente emplean para hacer frente a una amplia gama de factores estresantes. Un afrontamiento enfocado al problema consiste en un esfuerzo dirigido al manejo racional de éste y su objetivo es cambiar la situación que provoca el malestar. Por otra parte, un afrontamiento centrado en la emoción implica un esfuerzo dirigido a reducir el malestar emocional causado por el fenómeno estresante y a manejar o regular las emociones que podrían acompañar o derivarse del agente estresante. En los adolescentes diabéticos, se ha observado que evitar el afrontamiento y el desahogo de las emociones predice una conducta de mal autocuidado específico de la enfermedad y un control metabólico inadecuado. Los pacientes que emplean mecanismos de defensa más maduros y que exhiben una mayor capacidad adaptativa tienen mayor probabilidad de cumplir su régimen. Las estrategias de afrontamiento parecen depender de la edad, utilizando los adolescentes más la evitación que los niños más pequeños con diabetes.

INCUMPLIMIENTO

El conflicto familiar, la negación y los sentimientos de ansiedad o de pérdida de control se expresan en el incumplimiento de las instrucciones relacionadas con el tratamiento nutricional y la insulina y con la no realización de los autocontroles. Cuando los adolescentes perciben la implicación por parte de sus padres como una crítica o cuando exteriorizan problemas de comportamiento, dichas conductas interfieren en la adherencia y pueden producir un deterioro del control glucémico. Estas conductas son muy frecuentes, mientras que los episodios de sobredosificación deliberada de la insulina, que produce hipoglucemia, o la omisión de la insulina, ocasionando cetoacidosis, son mucho menos prevalentes. Pueden, sin embargo, ser llamadas de ayuda psicológica o bien intentos manipuladores de escapar de un ambiente percibido como indeseable o intolerable; en ocasiones pueden ser manifestaciones de intentos de suicidio. Los ingresos frecuentes en el hospital por cetoacidosis o hipoglucemia deben hacer sospechar un conflicto emocional subyacente. Es habitual la sobreprotección por parte de los padres, que no suele ser lo mejor para el paciente adolescente. Los sentimientos de ser diferente o de soledad, o ambos, deben ser reconocidos, pero pueden abordarse personalizando la administración de la insulina, los horarios de las comidas y las determinaciones de glucosa en sangre para permitir un estilo de vida más individualizado. Las familias y los pacientes se preocupan del riesgo de complicaciones de la diabetes, asociando lo que saben sobre la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2, y se preocupan sobre la disminución de la esperanza de vida. Desgraciadamente, abundan las informaciones erróneas acerca de los riesgos de desarrollar diabetes en los hermanos o en la descendencia, y acerca del embarazo en mujeres jóvenes diabéticas. Incluso una información adecuada puede causar más ansiedad.

Todos estos temas deben ser hablados en la presentación clínica, y muchos de estos problemas pueden evitarse mediante un asesoramiento continuo basado en la empatía, la información correcta, centrándose en la normalidad y en la planificación para ser un miembro productivo de la sociedad. El reconocimiento del impacto potencial de estos problemas ha llevado a organizar grupos de afectados en muchos lugares;

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los sentimientos de aislamiento y frustración tienden a aliviarse cuando se comparten los problemas habituales. Los campamentos de verano para niños diabéticos constituyen una excelente oportunidad para aprender y compartir bajo la supervisión de personal experto. El personal médico y paramédico puede reforzar la educación sobre la fisiopatología de la diabetes, la dosis de insulina, la técnica de administración, la nutrición, el ejercicio y las hipoglucemias. La presencia de numerosos niños de la misma edad con problemas similares ofrece nuevos mecanismos de comprensión del niño diabético. El tratamiento en residencias de niños y adolescentes con dificultades para controlar la DMT1 es una opción disponible sólo en algunos centros.

ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

Se ha demostrado que existe una correlación significativa entre el mal control metabólico y los síntomas depresivos, un alto nivel de ansiedad o un diagnóstico psiquiátrico previo. De manera similar, el mal control metabólico se relaciona con mayores grados de desajuste personal, social y escolar o de insatisfacción en el ambiente familiar. Se estima que entre el 20 y el 26% de los pacientes adolescentes puede desarrollar un trastorno depresivo mayor. La prevalencia de la depresión es 2 veces superior en niños con diabetes que en los controles y 3 veces superior en los adolescentes. Las características evolutivas de la depresión en los diabéticos jóvenes son similares a las de los controles psiquiátricos no diabéticos; sin embargo, los jóvenes diabéticos tienen mayor propensión a depresiones más prolongadas y existe un riesgo más alto de recurrencia entre las mujeres diabéticas jóvenes. Por consiguiente, la ansiedad y la depresión desempeñan una función importante y compleja en la DMT1; su relación con el control metabólico aún no se ha aclarado. Por ello, los profesionales sanitarios que tratan a un niño o adolescente con diabetes deben tener presente la relevancia de su función como asesores y consejeros, y han de ejercer un control estrecho de la salud mental de los pacientes con esta enfermedad.

MIEDO A INYECTARSE O A REALIZARSE CONTROLES

El miedo extremo a autoinyectarse insulina (fobia a la inyección) puede comprometer el control glucémico, así como el bienestar emocional. De forma similar, el miedo a los pinchazos en el dedo puede ser origen de malestar e impedir seriamente el autocontrol. Los niños y adolescentes pueden omitir dosis de insulina o rechazan rotar los lugares de inyección porque las inyecciones repetidas en el mismo lugar se asocian a una menor sensación de dolor. No rotar los lugares de inyección produce la formación de cicatrices subcutáneas (lipohipertrofia). La inyección de insulina en la piel con lipohipertrofia suele asociarse a una mala absorción de la insulina y/o a escape de ésta, lo que produce un control subóptimo de la glucemia. Los niños y adolescentes con fobia a la inyección y miedo a los autocontroles pueden ser asesorados por terapeutas conductistas entrenados y se benefician de técnicas como la desensibilización y la biorretroalimentación para atenuar la sensación dolorosa y el malestar psicológico asociados a estos procedimientos. Otra posibilidad es considerar el uso de un catéter blando subcutáneo permanente para minimizar las molestias de las inyecciones repetidas.

TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN

El tratamiento de la DMT1 implica el control constante de la ingesta. Además, la mejoría del control glucémico se asocia en ocasiones a una ganancia de peso. En las mujeres adolescentes, estos dos factores, junto con otros de tipo individual, familiar y socioeconómico, pueden conducir a un aumento de la incidencia de los trastornos de la alimentación no específicos y específicos, que pueden alterar el control glucémico y aumentar el riesgo de complicaciones a largo plazo. Los trastornos de la alimentación y los trastornos subclínicos de este tipo son casi dos veces más frecuentes en las mujeres adolescentes con DMT1 que en sus iguales no diabéticas. Entre las mujeres con DMT1 la frecuencia descrita de trastornos específicos de la alimentación (anorexia o bulimia nerviosas) varía entre el 1% y el 6,9%. La prevalencia de trastornos no específicos y subclínicos de la alimentación es del 9% y el 14%, respectivamente. Aproximadamente el 11% de las adolescentes con DMT1 utiliza menos insulina de la pautada con el objetivo de perder peso. Entre las adolescentes con trastornos de la alimentación, alrededor del 42% utiliza mal la insulina, mientras que se estima que el mal uso de la insulina en los grupos de trastornos no específicos y subclínicos alcanza el 18% y el 6%, respectivamente. Aunque existe poca información sobre la prevalencia de los trastornos de la alimentación en los adolescentes varones con DMT1, los datos disponibles sugieren actitudes normales frente a la comida en la mayoría de ellos. Entre los adolescentes varones sanos que practican lucha libre, sin embargo, el objetivo de perder peso ha dado lugar al desarrollo estacional y transitorio de patrones y conductas de alimentación anómalos, lo que puede hacer que omitan dosis de insulina para perder peso.

Cuando se asume que los problemas de comportamiento y psicosociales y/o los trastornos de la alimentación son los responsables del escaso cumplimiento de la pauta médica, está indicado remitir al paciente para su evaluación y tratamiento psicológicos. En la mayoría de los centros los terapeutas conductistas y los psicólogos suelen formar parte de los equipos de diabetes infantil y pueden ayudar a evaluar y tratar los trastornos emocionales y del comportamiento en los niños diabéticos. En adultos, la evaluación de la intervención de enfermería de aumento de la motivación con y sin terapias de conducta cognitiva mostró que la terapia combinada mejoraba discretamente el control glucémico. Sin embargo, la terapia de incremento motivacional sola no mejoraba el control glucémico. Mientras que en algunos estudios el efecto de la terapia de aumento motivacional realizada por un terapeuta sobre el control glucémico en adolescentes con DMT1 duraba mientras continuaba el asesoramiento intensivo individualizado, en otros estudios la entrevista motivacional mostró ser un método efectivo para facilitar cambios en el comportamiento del adolescente con DMT1, con la correspondiente mejoría en el control glucémico.

Tratamiento durante las infecciones

Aunque las infecciones no son más frecuentes en los niños diabéticos que en los no diabéticos, a menudo pueden alterar el control glucémico y precipitar una CAD. Además, el niño diabético presenta mayor riesgo de deshidratación si la hiperglucemia produce una diuresis osmótica o si la cetosis produce vómitos. Las hormonas contrarreguladoras asociadas al estrés amortiguan la acción de la insulina y elevan los niveles de glucosa. Si se produce anorexia debido a la cetosis, la ausencia de ingesta calórica aumenta el riesgo de hipoglucemia. Aunque los niños menores de 3 años tienden a la hipoglucemia y los niños mayores a la hiperglucemia, el efecto global es impredecible. Por ello, el control frecuente de la glucemia y el ajuste de las dosis de insulina son elementos esenciales de las recomendaciones para las enfermedades agudas (tabla 589-10).

Los objetivos globales son mantener la hidratación, controlar los niveles de glucosa y evitar la cetoacidosis. Habitualmente esto puede lograrse en el domicilio si se siguen de forma adecuada las recomendaciones y se mantiene un contacto telefónico con los profesionales sanitarios. La familia debe consultar si el tratamiento domiciliario no controla la cetonuria, la hiperglucemia, la hipoglucemia o si el niño muestra signos de deshidratación. Un niño con cetonuria y vómitos importantes debe llevarse al servicio de urgencias para someterse a una exploración general, evaluar la hidratación y determinar si existe cetoacidosis mediante la determinación de electrólitos, glucosa, pH y CO_2 total en plasma. Un niño cuya glucemia disminuya por debajo de 50-60 mg/dl (2,8-3,3 mmol/l) y que no pueda mantener una ingesta oral puede requerir glucosa intravenosa, especialmente si se necesita más insulina para controlar la cetonemia.

Tratamiento durante la cirugía

La cirugía puede alterar el control de la glucosa de la misma manera que las infecciones intercurrentes. Las hormonas de estrés asociadas al trastorno subyacente y la propia cirugía causan resistencia a la insulina. Esto aumenta los niveles de glucosa, agrava las pérdidas de líquidos y puede iniciar una CAD. Por otra parte, la ingesta calórica generalmente se restringe, lo cual disminuye los niveles de glucosa. El efecto neto es tan difícil de predecir como durante una infección. Se requiere un control constante y ajustes frecuentes de la insulina para mantener la euglucemia y evitar la cetosis.

booksmedicos.org

Tabla 589-10 Recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad aguda

PRESENCIA DE CUERPOS CETÓNICOS EN ORINA	DETERMINACIÓN DE LA GLUCOSA E INSULINA ULTRARRÁPIDA		COMENTARIOS
	Insulina	Dosis correctora*	
Negativa o pequeña†	Cada 2 horas	Cada 2 horas si glucosa >250 mg/dl	Determinar cuerpos cetónicos en micciones alternas
Moderada o importante‡	Cada hora	Cada hora si glucosa >250 mg/dl	Determinar cuerpos cetónicos en cada micción; acudir al hospital si se producen vómitos

Insulina basal: debe administrarse insulina glargina o detemir basal según la dosis y el momento habitual. La NPH y la lenta deben reducirse a la mitad si la glucosa plasmática es <150 mg/dl y la ingesta oral está limitada.

Líquidos orales: sin azúcar si la glucosa plasmática es >250 mg/dl (14 mmol/l); con azúcar si la glucosa plasmática es <250 mg/dl.

Llamar al médico o a la enfermera si la glucosa plasmática permanece elevada después de tres dosis extras, si la glucosa plasmática sigue siendo menor de 70 mg/dl y el niño no puede tomar un suplemento oral o si se produce deshidratación.

*Administrar insulina según una pauta de dosis individualizada. Administrar también la dosis habitual de ingesta de hidratos de carbono si la glucosa es >150 mg/dl.

†Para cuerpos cetónicos plasmáticos <1,5 mmol/l en el preparado comercial en el domicilio.

‡Para cuerpos cetónicos plasmáticos >1,5 mmol/l en el domicilio.

Lo más eficaz para mantener el control de la glucemia y evitar la CAD es la administración intravenosa de líquidos e insulina. En la mayoría de las situaciones puede utilizarse una pauta sencilla de ajuste de insulina según el peso y los niveles de glucosa del paciente (tabla 589-11). Después de la cirugía se continúa con la insulina intravenosa mientras el niño empieza a tomar líquidos por vía oral; los líquidos intravenosos pueden ir reduciéndose progresivamente a medida que aumenta la ingesta oral. Cuando se logra la ingesta oral plena, puede cerrarse el acceso venoso e iniciar la administración subcutánea de la insulina. Cuando la cirugía es programada, es mejor realizarla a primera hora de la mañana para permitir al paciente el máximo tiempo posible de recuperación para reiniciar la ingesta oral y el tratamiento con insulina subcutánea. Cuando la cirugía programada es breve (menos de 1 hora) y se espera una ingesta oral plena poco después, se puede simplemente controlar la glucemia cada hora y administrar un análogo de insulina en función de la escala de corrección de la glucosa empleada en el domicilio. Si se utiliza glargina o detemir como insulina basal, se debe administrar la dosis completa la noche antes de la cirugía programada. Si se emplea NPH o lenta, se administra la mitad de la dosis matinal antes de la cirugía. No se debe dar de alta al niño hasta que los niveles plasmáticos de glucosa sean estables y la tolerancia oral adecuada.

Tabla 589-11 Recomendaciones para la cobertura con insulina intravenosa durante la cirugía

NIVEL DE GLUCOSA PLASMÁTICA (mg/dl)	INFUSIÓN DE INSULINA (U/kg/hora)	CONTROL DE LA GLUCOSA PLASMÁTICA
<120	0,00	1 hora
121-200	0,03	2 horas
200-300	0,06	2 horas
300-400	0,08	1 hora*
400	0,10	1 hora*

Se administra una infusión de glucosa al 5% y suero salino al 0,45% con 20 mEq/l de acetato potásico a un ritmo 1,5 veces el normal de mantenimiento.

*Comprobar cetonuria.

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO: RELACIÓN CON EL CONTROL GLUCÉMICO

Las complicaciones de la DM pueden dividirse en tres categorías principales: 1) complicaciones microvasculares, específicamente la retinopatía y la nefropatía; 2) complicaciones macrovasculares, especialmente la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica aceleradas, y 3) neuropatías, tanto periféricas como autonómicas, que afectan a varios órganos y sistemas (tabla 589-12). Además, puede haber mayor incidencia de cataratas.

La retinopatía diabética es la principal causa de ceguera en Estados Unidos entre la población adulta de entre 20 y 65 años. El riesgo de retinopatía diabética tras 15 años de duración de la enfermedad es del 98% en las personas con DMT1 y del 78% en aquéllas con DMT2. Las tasas de retinopatía diabética varían entre cerca del 15% hasta 30%. En al menos el 5% de los menores de 19 años existen opacidades del cristalino (debido a la glucosilación de las proteínas tisulares y a la activación de la vía de los polioles). El control metabólico influye en el desarrollo de esta complicación ya que la prevalencia es considerablemente superior con la mayor duración de la diabetes y cifras más altas de HbA_{1c}, presión arterial y colesterol. Independientemente de la duración, la prevalencia de la retinopatía diabética es superior en la DMT1. Sin embargo, los factores genéticos también participan ya que sólo el 50% de los pacientes desarrolla retinopatía proliferativa. Las manifestaciones clínicas más precoces de la retinopatía diabética se clasifican como no proliferativas o retinopatía diabética de fondo (microaneurismas, hemorragias puntiformes y más extensas, exudados duros y blandos, dilataciones venosas y venas arrosariadas, y alteraciones microvasculares intrarretinianas). Estos cambios no afectan a la visión. La forma más grave es la retinopatía diabética proliferativa, que se manifiesta por neovascularización, proliferación fibrosa y hemorragias prerretinianas y vítreas. La retinopatía proliferativa, si no se trata, progresa de forma implacable y afecta a la visión, produciendo ceguera. El pilar fundamental del tratamiento es la fotocoagulación panretiniana con láser. En la oftalmopatía diabética avanzada (que se manifiesta por hemorragia o fibrosis vítrea grave, frecuentemente con desprendimiento de retina), la vitrectomía es una importante modalidad terapéutica. Finalmente, la enfermedad ocular pasa a ser quiescente, un estado denominado retinopatía involutiva. Un subtipo independiente de retinopatía es la maculopatía diabética, que se manifiesta por edema macular grave que afecta a la visión central, en la que la fotocoagulación focal con láser puede ser eficaz.

Las guías clínicas aconsejan que los pacientes diabéticos se sometan inicialmente a una exploración exhaustiva con dilatación por parte de un oftalmólogo poco después del diagnóstico en los pacientes con DMT2 y a los 3-5 años tras el inicio de la DMT1 (pero no antes de los 10 años de edad). Cualquier paciente con síntomas o anomalías visuales debe ser remitido para una evaluación oftalmológica. En los pacientes tanto con DMT1 como con DMT2 se deben repetir evaluaciones posteriores anuales realizadas por un oftalmólogo con experiencia en diagnosticar la presencia de retinopatía diabética y en su tratamiento (v. tabla 589-12).

La nefropatía diabética es la primera causa conocida de enfermedad renal terminal (ERT) en Estados Unidos. La mayoría de las ERT por nefropatía diabética son evitables. La nefropatía diabética afecta al 20-30% de los pacientes con DMT1 y al 15-20% de los pacientes con DMT2 a los 20 años del inicio de la enfermedad. Los pacientes con ERT asociada a diabetes tienen una expectativa media de vida a los 5 años inferior al 20%. El aumento del riesgo de mortalidad a largo plazo en la DMT1 puede deberse a la nefropatía, que puede ser la responsable de aproximadamente el 50% de las muertes. El riesgo de nefropatía aumenta con la duración de la diabetes (hasta los 25 y 30 años, después de los cuales pocas veces aparece esta complicación), el grado de control metabólico y la predisposición genética a la hipertensión esencial. Sólo el 30-40% de los pacientes afectados por la DMT1 llega a desarrollar una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 589-12 Recomendaciones para el cribado

	CUÁNDO COMENZAR EL CRIBADO	FRECUENCIA	MÉTODO DE ELECCIÓN DEL CRIBADO	OTROS MÉTODOS DE CRIBADO	POSIBLES INTERVENCIONES
Retinopatía	Después de 5 años de evolución en niños prepúberes, después de 2 años en niños púberes	1-2 veces al año	Fotografía del fondo de ojo	Angiografía con fluoresceína, oftalmoscopia con midriasis	Mejoría del control glucémico, tratamiento con láser
Nefropatía	Después de 5 años de evolución en niños prepúberes, después de 2 años en niños púberes	Anual	Cociente albúmina:creatinina en muestra aislada de orina	Excreción de albúmina de 24 horas, relación albúmina/creatinina urinaria	Mejoría del control glucémico, control de la presión arterial, IECA
Neuropatía	No está claro en niños; en adultos en el diagnóstico en DMT2 y 5 años tras el diagnóstico en DMT1	No está clara	Exploración física	Conducción nerviosa, umbrales térmico y vibratorio, pupilometría, reflejos cardiovasculares	Mejoría del control glucémico
Enfermedad macrovascular	Después de los 2 años de edad	Cada 5 años	Lípidos	Presión arterial	Estatinas para la hiperlipidemia Control de la presión arterial
Enfermedad tiroidea	Al diagnóstico	Cada 2-3 años o con mayor frecuencia en función de los síntomas o la presencia de anticuerpos antitiroideos	TSH	Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea	Tiroxina
Enfermedad celíaca	Al diagnóstico	Cada 2-3 años	Anticuerpos antitransglutaminasa tisular y antiendomisio	Anticuerpos antitransglutaminasa	Dieta exenta de gluten

DMT1, diabetes mellitus tipo 1; DMT2, diabetes mellitus tipo 2; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; TSH, tirotropina.
De Glastras SJ, Mohsin F, Donaghue KC: Complications of diabetes mellitus in childhood, Pediatr Clin North Am *2005;52:1735-53.*

ERT. La glucosilación de las proteínas tisulares produce un engrosamiento de la membrana basal glomerular. La historia natural de la nefropatía diabética es lenta. Se puede detectar una elevada tasa de excreción de albúmina urinaria de entre 30 y 300 mg/24 horas (20-200 μg/min) *(microalbuminuria)* que constituye un estadio precoz de nefropatía entre intermitente y persistente (incipiente), que suele asociarse con hiperfiltración glomerular y una elevación de la presión arterial. A medida que la nefropatía evoluciona hasta un estadio precoz de nefropatía franca con proteinuria (tasa de excreción de albúmina >300 mg/24 h o >200 μg/min), se acompaña de hipertensión. La nefropatía en estadio avanzado se define por una disminución progresiva de la función renal (disminución del filtrado glomerular y elevación de la urea y la creatinina plasmáticas), proteinuria progresiva e hipertensión. La progresión a la ERT se reconoce por la aparición de uremia, síndrome nefrótico y la necesidad de un tratamiento de sustitución renal (trasplante o diálisis).

El cribado de la nefropatía diabética es un aspecto rutinario en la atención al paciente diabético (v. tabla 589-12). La Asociación Americana de Diabetes recomienda un cribado anual para las personas con DMT2 y para aquéllas con DMT1 de más de 5 años de evolución (pero no antes de la pubertad). Se obtiene el cociente albúmina/creatinina en una muestra aleatoria de orina. Los resultados alterados deberían ser confirmados por 2 muestras adicionales en días separados dada la alta variabilidad de la excreción de albúmina en los pacientes con diabetes. La hiperglucemia de corta duración, el ejercicio intenso, las infecciones urinarias, la hipertensión grave, la insuficiencia cardíaca y los síndromes febriles agudos pueden producir una elevación transitoria de la excreción urinaria de albúmina. Existe una variabilidad considerable en la excreción de albúmina de un día a otro, por lo que deben existir niveles elevados en al menos 2 de 3 muestras en un período de 3-6 meses antes de que un paciente sea diagnosticado de microalbuminuria y se inicie el tratamiento. Una vez que se diagnostica la albuminuria hay varios factores que atenúan el efecto de la hiperfiltración renal: 1) el control meticuloso de la hiperglucemia, 2) el control enérgico de la presión arterial sistémica, 3) el control selectivo de la dilatación arteriolar mediante el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por tanto, disminuyendo la presión capilar transglomerular) y 4) la restricción proteica de la dieta (porque la ingesta alta de proteínas aumenta la tasa de perfusión renal). Un control glucémico estricto retrasará la progresión de la microalbuminuria y ralentizará la progresión de la nefropatía diabética. El tratamiento intensivo previo de la diabetes tiene un beneficio persistente durante 7-8 años y puede diferir o evitar el desarrollo de nefropatía diabética.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

Pueden verse afectados tanto el sistema nervioso periférico como el autonómico, y los adolescentes con diabetes a veces muestran signos precoces de neuropatía. Esta complicación puede deberse a los efectos metabólicos de la hiperglucemia y/o a otros efectos del déficit de insulina en varios componentes del nervio periférico. Es probable que la vía de los polioles, la glucosilación no enzimática y/o las alteraciones del metabolismo del mioinositol que afectan a uno o más tipos celulares de la composición multicelular del nervio periférico puedan tener una función iniciadora. Parece que también es relevante la participación de otros factores, como los posibles efectos neurotróficos directos de la insulina, los factores de crecimiento relacionados con la insulina, el óxido nítrico y las proteínas de estrés. La neuropatía periférica puede presentarse por primera vez en algunos adolescentes con diabetes de larga evolución. En pacientes diabéticos jóvenes sin síntomas neurológicos es frecuente encontrar una percepción cutánea térmica alterada tanto en las extremidades superiores como en las inferiores usando técnicas cuantitativas de la sensibilidad. El umbral doloroso termoinducido en la mano se correlaciona con la duración de la diabetes. No existe una correlación entre las puntuaciones de las técnicas cuantitativas de la sensibilidad y el control metabólico. En aproximadamente el 10% de los adolescentes, durante la pubertad tardía y después de la pubertad puede detectarse una alteración nerviosa motora subclínica que se manifiesta por la disminución de la velocidad de conducción nerviosa sensitiva y de la amplitud del potencial de acción sensitivo. Un mal control metabólico durante la pubertad parece inducir un deterioro de la función nerviosa periférica en los pacientes jóvenes.

booksmedicos.org

En los adolescentes con enfermedad de larga evolución y mal control metabólico pueden existir signos precoces de neuropatía autonómica, como una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Se han probado varias estrategias terapéuticas con resultados variables. Estas modalidades de tratamiento incluyen: 1) la mejoría del control metabólico, 2) el uso de inhibidores de la aldosa reductasa para disminuir los metabolitos de la vía de los polioles, 3) la utilización de ácido α-lipoico (un antioxidante) que estimula el óxido nítrico tisular y sus metabolitos, 4) el uso de anticomiciales (p. ej., lorazepam, valproato, gabapentina, carbamazepina, pregabalina, fenitoína, tiagabina y topiramato) para el tratamiento del dolor neuropático y 5) antidepresivos (amitriptilina, imipramina e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina). Otros fármacos son los antiarrítmicos, como la lidocaína, los analgésicos tópicos y los antiinflamatorios no esteroideos.

Otras complicaciones detectadas de forma infrecuente en los niños diabéticos incluyen el enanismo asociado a hepatomegalia por sobrecarga de glucógeno **(síndrome de Mauriac),** la osteopenia y un síndrome de movilidad articular limitada asociado a piel tensa y cérea, alteración del crecimiento y retraso de la maduración. El síndrome de Mauriac se relaciona con la subinsulinización crónica y es mucho menos frecuente desde que se dispone de las insulinas de acción más larga. Las características clínicas del síndrome de Mauriac son la cara de luna llena, el aumento del perímetro abdominal, la atrofia muscular proximal y la hepatomegalia debida a la infiltración por grasa y glucógeno. El síndrome de movilidad articular limitada se asocia frecuentemente al desarrollo precoz de complicaciones diabéticas microvasculares, como la retinopatía y la nefropatía, que pueden aparecer antes de los 18 años de edad. En los últimos 10-20 años, la prevalencia de este síndrome ha disminuido significativamente, lo cual se atribuye a la mejoría del control metabólico global de los niños y adolescentes con DMT1.

PRONÓSTICO

La DMT1 es una enfermedad grave y crónica. Se ha estimado que la esperanza media de vida de las personas con diabetes es aproximadamente 10 años menor que la de la población no diabética. Aunque los niños diabéticos finalmente alcanzan una talla adulta dentro de la media normal, la pubertad puede retrasarse y la talla final puede ser menor que el potencial genético. Por estudios realizados en gemelos idénticos se deduce que, a pesar de un control aparentemente satisfactorio, el gemelo diabético presenta una pubertad retrasada y una reducción sustancial de la talla cuando la enfermedad se inicia antes de la pubertad. Estas observaciones indican que, en el pasado, los criterios convencionales para juzgar el buen control eran inadecuados y que el control apropiado de la DMT1 casi nunca se lograba con los métodos rutinarios.

La introducción de los dispositivos portátiles (bombas de insulina) que pueden programarse para proporcionar una ICSI con bolos en relación con las comidas es una aproximación a la resolución de estos problemas a largo plazo. En personas seleccionadas, se han mantenido durante varios años patrones casi normales de glucemia y de otros índices de control metabólico como la HbA_{1c}. Este enfoque, sin embargo, debe reservarse para personas muy motivadas sometidas a un riguroso autocontrol de la glucemia, que estén pendientes de las complicaciones potenciales, como el fallo mecánico del dispositivo de infusión que puede causar hiper o hipoglucemia y las infecciones del lugar de inserción del catéter.

Los cambios del patrón de control metabólico están teniendo una influencia significativa en la reducción de la incidencia y la gravedad de determinadas complicaciones. Por ejemplo, tras 20 años de diabetes, existe una disminución de la incidencia de nefropatía en la DMT1 en Suecia entre los niños diagnosticados entre 1971 y 1975, en comparación con aquéllos diagnosticados en la década anterior. Además, en la mayoría de los pacientes con microalbuminuria en los que fue posible obtener un buen control glucémico, ésta desapareció. Esta mejoría del pronóstico se relaciona directamente con el control metabólico.

TRASPLANTE Y REGENERACIÓN DE PÁNCREAS Y DE ISLOTES PANCREÁTICOS

En un intento de curar la DMT1, se han realizado trasplantes de segmentos de páncreas o de islotes aislados en adultos. Estos procedimientos requieren una alta tecnología y se asocian a riesgos de recurrencia de la enfermedad y a complicaciones por el rechazo y el tratamiento inmunosupresor. Una de las complicaciones de los inmunosupresores a largo plazo es el desarrollo de neoplasias malignas. Algunos fármacos antirrechazo, sobre todo la ciclosporina y el tacrolimús, son tóxicos para los islotes de Langerhans, pues afectan a la secreción de insulina e incluso causan diabetes. Por ello, el trasplante segmentario de páncreas normalmente sólo se realiza asociado a un trasplante de riñón en pacientes con ERT debida a nefropatía diabética, en los que la pauta de inmunosupresión está indicada para el trasplante renal. Se han realizado varios miles de trasplantes de este tipo en adultos. Gracias a la experiencia acumulada y a la aparición de nuevos fármacos inmunosupresores se puede lograr una supervivencia funcional del injerto pancreático de varios años, durante los cuales el paciente puede tener un control metabólico con un aporte exógeno de insulina mínimo o nulo, y revertir algunas de las complicaciones microvasculares. Sin embargo, debido a que los niños y los adolescentes con DM no suelen tener ERT por su diabetes, no se puede recomendar el trasplante pancreático como un tratamiento primario en los niños.

El trasplante de células de islotes ha constituido un reto debido tanto a la limitada supervivencia de las células trasplantadas como al rechazo. La investigación continúa mejorando las técnicas de producción, viabilidad y reducción de la inmunogenicidad de los islotes de Langerhans para el trasplante. Una estrategia de trasplante de islotes **(protocolo de Edmonton)** consistía en infundir islotes pancreáticos aislados en la vena porta de un grupo de adultos con DMT1, junto con fármacos inmunosupresores que presentaban menos efectos secundarios que otros fármacos. Aunque la duración de la independencia de la insulina fue inicialmente corta, la implantación del injerto y la independencia de la insulina han mejorado en la última década en más de mil pacientes en los que se ha realizado esta técnica. La implantación del injerto de islotes ha mejorado mediante el uso de una mejor inmunosupresión de inducción y mantenimiento. Aun así, en los estudios de seguimiento durante 5 años, sólo 1 de cada 10 casos mantenían la independencia de la insulina, con una duración media de ésta de sólo aproximadamente 15 meses en todos los casos. La toxicidad de la inmunosupresión, la limitada disponibilidad del tejido viable, los problemas de financiación y las limitaciones del injerto en sí mismo siguen siendo desafíos a largo plazo.

Se están estudiando medios alternativos de generar células β a partir de la expansión de islotes, xenotrasplantes de islotes encapsulados, líneas celulares de islotes humanos y células madre.

La regeneración de los islotes es una estrategia que potencialmente podría curar la DMT1 porque en realidad la masa de células β está regulada dinámicamente.

589.3 Diabetes mellitus tipo 2

Britta M. Svoren y Nicholas Jospe

La DMT2, anteriormente conocida como diabetes mellitus no insulinodependiente o diabetes de inicio adulto, es un trastorno heterogéneo caracterizado por una resistencia periférica a la insulina y un fallo de las células β para satisfacer la demanda creciente de insulina. Los pacientes con DMT2 tienen un déficit relativo, más que absoluto, de insulina. Generalmente no tienen tendencia a la cetosis, pero se puede desarrollar una cetoacidosis en algunas circunstancias. Se desconoce la etiología específica, pero estos pacientes no tienen una destrucción autoinmune de células β ni ninguna de las causas conocidas de diabetes secundaria.

HISTORIA NATURAL

La DMT2 se considera una enfermedad poligénica agravada por factores ambientales, como la escasa actividad física o la excesiva ingesta calórica. La mayoría de los pacientes son obesos, aunque en ocasiones la enfermedad puede verse en individuos con un peso normal. Los asiáticos en particular parecen tener un riesgo mayor de desarrollar una DMT2 con grados más bajos de adiposidad general. Aunque tengan un porcentaje anormalmente alto de grasa corporal en la región abdominal, algunos pacientes pueden no alcanzar necesariamente los criterios de sobrepeso u obesidad para la edad y el sexo. La obesidad, especialmente la obesidad central, se asocia con el desarrollo de resistencia a la insulina. Además,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los pacientes con riesgo de desarrollar una DMT2 muestran una disminución de la secreción de insulina inducida por glucosa. La obesidad no produce el mismo grado de resistencia a la insulina en todos los individuos, e incluso aquellos que desarrollan resistencia a la insulina no tienen necesariamente una alteración de la función de las células β. Por esto, muchos individuos obesos tienen cierto grado de resistencia a la insulina, pero la compensan aumentando la secreción de insulina. Aquellos que no son capaces de compensar adecuadamente la resistencia a la insulina aumentando su secreción desarrollan una IG y una alteración de la glucosa en ayunas (normalmente, aunque no siempre, en este orden). La resistencia hepática a la insulina lleva a una excesiva producción hepática de glucosa (fallo de la insulina para suprimir la producción hepática de glucosa), mientras que la resistencia del músculo esquelético a la insulina produce una disminución de la captación de glucosa en el lugar principal de consumo de ésta. Con el tiempo la hiperglucemia empeora, un fenómeno que se ha atribuido a un efecto deletéreo sobre la célula β de la hiperglucemia crónica (glucotoxicidad) o de la hiperlipidemia crónica (lipotoxicidad) y que suele acompañarse de un incremento de los triglicéridos y una disminución de la expresión de los genes de la insulina. En algún momento la elevación de la glucosa plasmática alcanza los criterios para el diagnóstico de DMT2 (v. tabla 589-2), pero la mayoría de los pacientes con DMT2 permanecen asintomáticos durante meses o años después de este momento porque la hiperglucemia es moderada y los síntomas no son tan dramáticos como la poliuria y la pérdida de peso que acompaña a la DMT1. Incluso puede continuar la ganancia ponderal. La hiperglucemia prolongada puede acompañarse del desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Con el tiempo la función de las células β puede disminuir a tal punto que el paciente adquiera un déficit absoluto de insulina y se vuelva dependiente de la insulina exógena. En la DMT2, el déficit de insulina pocas veces es absoluto, por lo que los pacientes no suelen necesitar insulina para sobrevivir. No obstante, el control glucémico puede mejorarse con insulina exógena. Aunque en los pacientes con DMT2 la CAD es poco frecuente, puede producirse y normalmente se asocia al estrés generado por otra enfermedad, como una infección grave. La CAD tiende a ser más frecuente en los pacientes de origen afroamericano que en otros grupos étnicos. Aunque en la DMT2 no se produce una destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, los marcadores autoinmunes de la DMT1 (anticuerpo frente a la ácido glutámico descarboxilasa, ICA512 y el autoanticuerpo asociado a la insulina) pueden ser positivos hasta en una tercera parte de los casos de adolescentes con DMT2. La presencia de estos marcadores autoinmunes en niños y adolescentes no descarta la DMT2. Al mismo tiempo, debido al incremento general de la obesidad, la presencia de ésta no excluye el diagnóstico de DMT1. Aunque la mayoría de los casos nuevos de niños y adolescentes con diagnóstico reciente se puede diagnosticar con seguridad como DMT1 o DMT2, unos pocos presentan características de ambos tipos y son difíciles de clasificar.

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos de las National Health and Nutrition Examination Surveys (de 1999 a 2002) muestran que la prevalencia de DMT2 en el grupo de 12-19 años en Estados Unidos es 1,46/1.000. El estudio Southeastern Aerosol Research and Characterization (SEARCH) encontró que la prevalencia de diabetes tipo 2 en el grupo de 10-19 años en Estados Unidos era del 15% en 2001 y es probable que esta prevalencia se haya incrementado a lo largo del tiempo. Algunos grupos étnicos parece que tienen un riesgo mayor: por ejemplo, los nativos americanos, los hispanoamericanos y los afroamericanos (en este orden) tienen tasas de incidencia mayores que los norteamericanos de raza blanca. Aunque la mayoría de los niños que presentan una diabetes continúa teniendo DMT1, el porcentaje de niños que se presenta con una DMT2 está creciendo y en algunos centros supone hasta el 50% de los niños recientemente diagnosticados en algunos centros.

La prevalencia en el resto del mundo varía ampliamente y no se dispone de datos precisos en muchos países, pero está claro que la prevalencia está aumentando en todos los lugares del mundo. En general los asiáticos parece que desarrollan la DMT2 con niveles de índice de masa corporal más bajos que los europeos. Unido a la baja incidencia que presentan de diabetes tipo 1, esto significa que la DMT2 supone un porcentaje mucho mayor de los niños diabéticos en muchos países asiáticos.

La epidemia de DMT2 en niños y adolescentes es paralela a la aparición de la epidemia de obesidad. Aunque la obesidad se asocia por sí misma a resistencia a la insulina, la diabetes no se desarrolla hasta que existe cierto grado de fallo en la secreción de insulina. Por eso, cuando se mide, la secreción de insulina en respuesta a la glucosa u otros estímulos es siempre más baja en las personas con DMT2 que en los controles sanos de igual edad, sexo, peso y concentración de glucosa equivalente.

GENÉTICA

La DMT2 tiene un fuerte componente genético; las tasas de concordancia entre gemelos idénticos se sitúan entre el 60% y el 90%. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que la gemelaridad por sí misma incrementa el riesgo de DMT2 (debido al crecimiento intrauterino retardado) y esto puede distorsionar la estimación del riesgo genético. En al menos un estudio realizado en Dinamarca, tanto los gemelos monocigóticos como los dicigóticos tenían una concordancia a lo largo de la vida para DMT2 de alrededor del 70%, lo que indica que los factores ambientales compartidos (incluidos el ambiente prenatal) pueden participar de forma importante en el desarrollo de DMT2. La base genética de la DMT2 es compleja y no está completamente definida: no se ha identificado un único defecto predominante, como sucede con la asociación del HLA con la DMT1. Los estudios de asociación del genoma completo han identificado algunos polimorfismos genéticos que se asocian con un riesgo aumentado de DMT2 en la mayoría de las poblaciones estudiadas; los que se han identificado de forma más consistente son las variantes del gen *TCF7L2* (factor de transcripción 7 similar a 2), que puede tener un papel en la función de la célula β. Otros alelos de riesgo identificados incluyen variantes de *PPARG* y *KCNJ11,* así como muchos otros. Pero hasta la fecha, todas estas variantes identificadas explican sólo una pequeña proporción (probablemente menos del 20%) del riesgo poblacional de diabetes y en muchos casos no está claro cuál es el mecanismo por el que estos polimorfismos confieren un riesgo de DMT2.

EPIGENÉTICA Y PROGRAMACIÓN FETAL

El bajo peso al nacimiento y el crecimiento intrauterino retardado se asocian con un riesgo incrementado de DMT2. Parece que este riesgo es mayor en los niños de bajo peso al nacimiento que ganan peso rápidamente en los primeros años de vida. Estos hallazgos han llevado a formular la hipótesis de «fenotipo ahorrador», que establece que la escasa nutrición fetal de alguna manera programa a estos niños para maximizar el almacenamiento de nutrientes y les hace más propensos a una futura ganancia de peso y al desarrollo de diabetes. Las modificaciones epigenéticas pueden participar en este proceso, pero los mecanismos moleculares concretos implicados todavía no están determinados. Independientemente de cuál sea el mecanismo exacto, el ambiente prenatal y durante la primera infancia desempeña un papel importante en la patogénesis de la DMT2 y puede hacerlo a través de modificaciones epigenéticas del ADN (además de por otros factores).

FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES Y RELACIONADOS CON EL ESTILO DE VIDA

La obesidad es el factor del estilo de vida más importante asociado con el desarrollo de DMT2. Ésta, a su vez, se asocia con la ingesta de alimentos de alta energía, inactividad física, tiempo delante del televisor y nivel socioeconómico bajo (en los países desarrollados). El tabaquismo materno también incrementa el riesgo de diabetes y de obesidad en la descendencia. Curiosamente el tabaquismo en adultos jóvenes también incrementa su propio riesgo de diabetes por mecanismos todavía no conocidos. Además, la privación de sueño y el estrés psicosocial se asocian con un riesgo aumentado de obesidad infantil e IG en adultos, posiblemente por una sobreactivación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Muchos antipsicóticos (especialmente los atípicos, como la olanzapina y la quetiapina) y antidepresivos (tanto los tricíclicos como los nuevos antidepresivos, como la fluoxetina y la paroxetina) inducen una ganancia de peso. Además del riesgo que confieren por el aumento de la obesidad, algunos de estos medicamentos pueden desempeñar un papel directo provocando resistencia a la insulina, disfunción de

booksmedicos.org

la célula β, resistencia a la leptina y activación de vías inflamatorias. Para complicar más la situación, hay pruebas de que la esquizofrenia y la depresión por sí mismas incrementan el riesgo de DMT2 y de síndrome metabólico, independientemente del riesgo conferido por el tratamiento farmacológico. Como resultado, tanto la obesidad como la DMT2 son más prevalentes en esta población, y con el aumento del uso de antipsicóticos y antidepresivos en la población pediátrica esta asociación es probable que se haga más fuerte.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En Estados Unidos, la DMT2 en niños se diagnostica con más probabilidad en jóvenes nativos americanos, hispanoamericanos y afroamericanos, siendo la incidencia más alta descrita en los jóvenes indios pima. Aunque se han descrito casos tan jóvenes como con 6 años, la mayoría se diagnostica en la adolescencia y la incidencia aumenta con la edad. Prácticamente en todos los casos existen antecedentes familiares de DMT2. Estos pacientes son típicamente obesos y se presentan con síntomas leves de poliuria y polidipsia, o están asintomáticos y se detectan en pruebas de cribado. Hasta el 10% de los casos se presenta con una CAD. La exploración física muestra con frecuencia la presencia de acantosis nigricans, habitualmente en el cuello y otras áreas de flexión. Puede haber otros hallazgos, como estrías y aumento de la relación cintura-cadera. Las pruebas de laboratorio revelan unos niveles elevados de HbA_{1c}. En los pacientes con DMT2 es frecuente encontrar al diagnóstico una hiperlipidemia caracterizada por elevación de los triglicéridos y los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Por esto, en todos los casos nuevos de DMT2 está indicado un cribado lipídico. Como la hiperglucemia se desarrolla lentamente y los pacientes pueden estar asintomáticos durante meses o años antes de desarrollar la DMT2, se recomienda realizar un cribado de DMT2 en los niños de alto riesgo (tabla 589-13). La American Diabetes Association recomienda que a todos los jóvenes con sobrepeso y al menos otros dos factores de riesgo se les realicen pruebas para detectar la DMT2 a los 10 años o al inicio de la pubertad y posteriormente cada 2 años. Los factores de riesgo incluyen la historia familiar de DMT2 en familiares de primer o segundo grado, los antecedentes de diabetes gestacional en la madre, pertenecer a ciertos grupos étnicos (p. ej., nativos americanos, afroamericanos, hispanos o habitantes de las islas de Asia/Pacífico) o tener signos de resistencia a la insulina (p. ej., acantosis nigricans, hipertensión, dislipemia o síndrome de ovario poliquístico). La recomendación actual es utilizar la glucosa en ayunas como método de cribado, pero algunas autoridades recomiendan usar la HbA_{1c} como herramienta de cribado. En los casos dudosos o asintomáticos el diagnóstico puede confirmarse con una prueba estándar de tolerancia oral a la glucosa, pero esto no es necesario si existen síntomas típicos o la glucosa plasmática en ayunas o HbA_{1c} está claramente elevada en dos muestras separadas en el tiempo.

Tabla 589-13 Pruebas para el diagnóstico de diabetes tipo 2 en niños

- Criterios*
  Sobrepeso (índice de masa corporal >percentil 85 para la edad y el sexo, peso para la talla > percentil 85, o peso >120% del peso ideal)
  Más
  Dos criterios cualesquiera de los siguientes:
  Historia familiar de diabetes tipo 2 en parientes de 1.er o 2.° grado
  Raza/etnia (nativos americanos, afroamericanos, hispanos, asiáticos/habitantes de las islas del Pacífico)
  Signos de resistencia a la insulina o trastornos relacionados con la resistencia a la insulina (acantosis nigricans, hipertensión, dislipemia, síndrome de ovario poliquístico)
- Edad de inicio: 10 años o al inicio de la pubertad si ésta se produce antes de los 10 años
- Frecuencia: cada 2 años
- Prueba: se prefiere la glucemia en ayunas

*Debe usarse el juicio clínico para buscar diabetes en pacientes de alto riesgo que no cumplen estos criterios.

De Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association, Diabetes Care *2000;23:386. Reproducido con autorización.*

TRATAMIENTO

La diabetes tipo 2 es un síndrome progresivo que provoca gradualmente un déficit completo de insulina a lo largo de la vida del paciente. La aproximación sistemática al tratamiento de la DMT2 debe realizarse de acuerdo con la historia natural de la enfermedad, lo que incluye añadir insulina cuando los hipoglucemiantes orales fracasan. Con todo, la modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio) es una parte esencial del régimen de tratamiento y normalmente es necesario consultar con un dietista. No existe una dieta o un régimen de ejercicio que haya mostrado de manera concluyente ser superior a otro, pero la mayoría de los centros recomienda una dieta baja en calorías y grasas y 30-60 minutos de actividad física al menos 5 días a la semana. El tiempo de televisión debe limitarse a 1-2 horas al día. Los niños con DMT2 con frecuencia provienen de un ambiente doméstico con escasa comprensión de los hábitos de alimentación saludables. Algunos comportamientos que se observan con frecuencia son la omisión de comidas, los tentempiés copiosos y un exceso de televisión, videojuegos y uso del ordenador. Los adolescentes se acostumbran a una ingesta no basada en el apetito (p. ej., ingesta emocional, ingesta asociada a la televisión, aburrimiento) y a las dietas cíclicas (dietas «yoyó»). El tratamiento de estos casos con frecuencia es un reto y puede no tener éxito, a no ser que toda la familia asuma la necesidad de cambiar su estilo de vida poco saludable.

Se recomienda que se introduzcan agentes hipoglucemiantes en el momento del diagnóstico (tabla 589-14). Los pacientes que se presentan con una CAD o una HbA_{1c} muy elevada (>9%) requieren tratamiento con insulina, usando los mismos protocolos que en la DMT1. Una vez que los niveles de glucosa están bajo control, la mayoría de los casos pueden ser tratados con agentes hipoglucemiantes orales e intervenciones sobre el estilo de vida, pero algunos pacientes continúan necesitando tratamiento con insulina.

El fármaco oral más habitual y el único aprobado por la FDA para el tratamiento de la DMT2 en niños y adolescentes es la metformina. Antes de iniciar el tratamiento con metformina se debe evaluar la función renal ya que la alteración de la función renal se ha asociado con acidosis láctica potencialmente mortal. La disfunción hepática significativa también es una contraindicación para el uso de la metformina, aunque las elevaciones leves de las enzimas hepáticas pueden no ser una contraindicación absoluta. La dosis habitual de inicio es 500 mg una vez al día, que puede aumentarse hasta una dosis máxima de 2.000 mg al día. Son habituales los síntomas abdominales al inicio del tratamiento, pero en la mayoría de los casos se resuelven con el tiempo.

En adultos se utilizan de rutina otros agentes, como las tiazolidindionas, las sulfonilureas, la acarbosa, la pramlintida y los miméticos de la incretina, pero en pediatría no se utilizan tan frecuentemente. Las sulfonilureas se utilizan ampliamente en adultos, pero la experiencia en pediatría es limitada. Las sulfonilureas producen liberación de insulina cerrando el canal de potasio (K_{ATP}) de las células β. Se utilizan ocasionalmente cuando la monoterapia con metformina no tiene éxito o está contraindicada por alguna razón (el uso en algunas formas de diabetes neonatal se expone en la sección de diabetes neonatal). Las tiazolidindionas no están aprobadas para su uso en pediatría. La pramlintida es un análogo del IAPP (polipéptido amiloide de los islotes), que es un péptido que es cosecretado junto con la insulina por las células β y actúa retrasando el vaciamiento gástrico, suprimiendo el glucagón y posiblemente también la ingesta de alimentos. Todavía no está aprobado para su uso en pediatría. Las incretinas con péptidos intestinales como el GLP-1, el GLP-2 y el GIP (péptido insulinotrópico dependiente de glucosa, antes conocido como proteína inhibidora gástrica) que se secretan en respuesta a las comidas y actúan potenciando la secreción y la acción de la insulina, suprimen la producción de glucagón y retrasan el vaciamiento gástrico (entre otras acciones). Los análogos de GLP-1 (p. ej., la exenatida) y los agentes que prolongan la acción del GLP-1 endógeno (p. ej., la sitagliptina) están disponibles para su uso en adultos, pero todavía no están aprobados en niños; pueden asociarse a efectos secundarios como el daño hepático y la pancreatitis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 589-14 Agentes hipoglucemiantes orales

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	DURACIÓN DEL EFECTO BIOLÓGICO (h)	DOSIS DIARIA (mg)	DOSIS/DÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	PRECAUCIONES
Biguanidas	Sensibilizadores a la insulina				Alteraciones digestivas, acidosis láctica	Evitar en caso de insuficiencia hepática o renal
Metformina			1.500-2.500	2-3		
Sulfonilureas						
Primera generación						
Acetohexamida		12-18	500-750	1 o dividida		
Clorpropamida		27-72	250-500	1		
Tolbutamida		14-16	1.000-2.000	1 o dividida		
Segunda generación						
Glipizida		14-16	2,5-10 XL: 5-10	1 o dividida 1		
Gliburida		20-24+	2,5-10	1 o dividida		
Glimeprida		24+	2-4	1		
Glitinidas	Promueven la secreción de insulina					Titular cuidadosamente la dosis en caso de insuficiencia hepática o renal
Repaglinida		≤24	2-16	3		
Nateglinida		4	360	3		
Inhibidores de la α-glucosidasa	Enlentecen la hidrólisis y absorción de hidratos de carbono complejos				Alteraciones digestivas transitorias	
Acarbosa			150-300	3 (con las comidas)		
Miglitol			150-300	3 (con las comidas)		
Tiazolidindionas	Sensibilizadores a la insulina en tejidos periféricos				Infección del tracto respiratorio superior, cefalea, edema, ganancia ponderal	
Rosiglitazona			4-8	1 o dividida		
Pioglitazona			15-45	1		
Sitagliptina	Agonista del receptor de GLP-1	24	50-100	1	Infección del tracto respiratorio superior, dolor faríngeo, diarrea	No se dispone de datos en niños y adolescentes

De Jacobson-Dickman E, Levistky L: Oral agents in managing diabetes mellitus in children and adolescents, Pediatr Clin North Am *2005;52:1689-1703.*

Tabla 589-15 Monitorización de las complicaciones y comorbilidades asociadas con la diabetes mellitus tipo 2

TRASTORNO	PRUEBA DE CRIBADO	COMENTARIOS
Hipertensión	Presión arterial	
Esteatosis hepática	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, posiblemente ecografía hepática	
Síndrome del ovario poliquístico	Antecedentes menstruales, valoración de un exceso de andrógenos con testosterona libre/total, deshidroepiandrosterona	
Microalbuminuria	Concentración urinaria de albúmina y relación albúmina/creatinina	
Dislipemia	Perfil lipídico basal (colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad y a lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos)	Análisis en el momento del diagnóstico y cada 2 años
Apnea del sueño	Estudio del sueño para valorar la saturación nocturna de oxígeno	

De Liu L, Hironaka K, Pihoker C: Type 2 diabetes in youth, Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care *2004;34:249-280.*

COMPLICACIONES

En el estudio SEARCH de diabetes en jóvenes, el 92% de los pacientes con DMT2 tenía dos o más elementos del síndrome metabólico (hipertensión, hipertrigliceridemia, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, aumento del perímetro de cintura), incluyendo un 70% con hipertensión. Además, la incidencia de microalbuminuria y de retinopatía diabética parece ser más alta en la DMT2 que en la DMT1. En el estudio SEARCH, la incidencia de microalbuminuria entre los pacientes que tenían DMT2 de menos de 5 años de evolución era del 7-22%, mientras que la retinopatía estaba presente en el 18,3%. Por ello, en todos los adolescentes con DMT2 se debe realizar un cribado de hipertensión y alteraciones lipídicas, y el cribado de microalbuminuria y retinopatía puede estar indicado incluso antes que en la DMT1. Las apneas nocturnas y la enfermedad hepática grasa se diagnostican cada vez con más frecuencia y puede ser necesario remitir al paciente al especialista apropiado. Las complicaciones asociadas con todas las formas de diabetes y las recomendaciones de cribado se exponen en la tabla 589-12; en la tabla 589-15 se enumeran algunos trastornos adicionales que se asocian con la DMT2.

booksmedicos.org

PREVENCIÓN

Las dificultades para lograr un buen control glucémico y evitar las complicaciones de la diabetes hacen que la prevención sea una estrategia necesaria. Esto es especialmente cierto en la DMT2, que está muy relacionada con factores de riesgo modificables (obesidad y estilo de vida sedentario). El Diabetes Prevention Program (Programa de Prevención de Diabetes) fue diseñado para prevenir o retrasar el desarrollo de la DMT2 en personas adultas con alto riesgo de desarrollarla debido a que presentan IG. El Diabetes Prevention Program demostró que la intervención intensiva sobre el estilo de vida o farmacológica en las personas con IG prevenía o retrasaba el inicio de la DMT2. Los resultados fueron sorprendentes. La intervención sobre el estilo de vida disminuyó la incidencia de diabetes en un 58%; la metformina redujo la incidencia en un 31% comparada con placebo. Los efectos fueron similares en varones y mujeres en todos los grupos raciales y étnicos. Se cree que las intervenciones sobre el estilo de vida tendrían efectos beneficiosos similares en los adolescentes obesos con IG. Las pruebas de cribado están indicadas en todos los pacientes en riesgo (tabla 589-13).

589.4 Otros tipos específicos de diabetes

Britta M. Svoren y Nicholas Jospe

La mayoría de los casos de diabetes en niños y adultos pertenece a alguna de las amplias categorías de diabetes tipo 1 o 2, pero hasta el 4% de los casos se debe a trastornos de un único gen. Estos trastornos incluyen defectos hereditarios de la función de la célula β y de la acción de la insulina, así como formas infrecuentes de diabetes mitocondrial.

DEFECTOS GENÉTICOS DE LA FUNCIÓN DE LA CÉLULA β

Diabetes del adulto de inicio juvenil

Varias formas de diabetes se asocian con defectos monogénicos de la función de la célula β. Antes de que estos defectos genéticos fueran descubiertos, este tipo de pacientes se diagnosticaba clínicamente y se denominaba MODY. Este subtipo de DM está formado por un grupo de entidades clínicas heterogéneas que se caracterizan por el inicio antes de los 25 años, la herencia autosómica dominante y un defecto primario de la secreción de insulina. Los criterios estrictos para diagnosticar la MODY incluyen diabetes en al menos tres generaciones con transmisión autosómica dominante y el diagnóstico antes de los 25 años de edad en al menos uno de los individuos afectados. Se han encontrado mutaciones en al menos 10 genes diferentes, responsables de los defectos monogénicos de la secreción de la insulina heredados de manera dominante, para los cuales se utiliza el término MODY. La American Diabetes Association agrupa estos trastornos en una categoría más amplia de «defectos genéticos de la función de la célula β». Once de estos defectos cumplen típicamente los criterios clínicos para el diagnóstico de MODY y se enumeran en la tabla 589-16. Sólo tres de ellos (MODY2, MODY3 y MODY5) suponen el 90% de los casos en esta categoría en las poblaciones europeas, pero la distribución puede ser diferente en otros grupos étnicos. Excepto la MODY2 (que se debe a mutaciones en el gen de la enzima glucocinasa), todas las demás formas se deben a defectos genéticos en distintos factores de transcripción (v. tabla 589-16).

MODY2

Es la segunda forma más frecuente de MODY y supone aproximadamente el 15-30% de todos los pacientes con diagnóstico de MODY. La glucocinasa desempeña un papel esencial en la sensibilidad de la célula β a la glucosa y las mutaciones heterocigotas de este gen producen una disminución leve de la respuesta de la célula β pancreática a la glucosa. Los homocigotos con las mismas mutaciones son completamente incapaces de secretar insulina en respuesta a la glucosa y desarrollan una forma de diabetes neonatal permanente. Los pacientes con mutaciones heterocigotas tienen un umbral más alto para la liberación de insulina, pero son capaces de secretar insulina adecuadamente cuando la glucosa plasmática se eleva por encima de 7 mmol/l (125 mg/dl). Esto produce una forma relativamente leve de diabetes (la HbA_{1c} suele ser inferior al 7%) con hiperglucemia leve en ayunas e IG en la mayoría de los pacientes. La MODY2 puede ser erróneamente diagnosticada como diabetes tipo 1 en niños, como diabetes gestacional en embarazadas o como diabetes tipo 2 bien controlada si lo hacen durante la vida adulta (tabla 589-17). Es importante realizar un diagnóstico preciso porque la mayoría de los casos no son progresivos y, excepto la diabetes gestacional, no precisan tratamiento. Cuando lo necesitan, normalmente pueden ser tratados con dosis bajas de insulina exógena. El tratamiento con agentes orales (sulfonilureas y fármacos relacionados) puede tener éxito y puede ser mejor aceptado por muchos pacientes.

Tabla 589-16 Resumen de los tipos de MODY y características clínicas especiales

	GEN MUTADO	FUNCIÓN	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES
MODY1	*HNF4α*	Factor de transcripción	Disminución de los niveles de triglicéridos, apolipoproteínas AII y CIII (5-10% de MODY), hipoglucemia neonatal, muy sensible a sulfonilureas
MODY2	Glucocinasa (GCK)	Enzima, sensor de glucosa	Hiperglucemia de inicio precoz, pero leve y no progresiva, frecuente (30-70% MODY)
MODY3	*HNF1α*	Factor de transcripción	Disminución de la absorción renal de glucosa, con la consiguiente glucosuria; frecuente (30-70% de los casos de MODY); muy sensible a sulfonilureas
MODY4	*IPF-1*	Necesario para el desarrollo pancreático	La mutación homocigótica provoca agenesia pancreática
MODY5	*HNF1β*	Factor de transcripción	Malformaciones renales; asociada a anomalías uterinas, hipospadias, laxitud articular y dificultades del aprendizaje, atrofia pancreática, insuficiencia pancreática exocrina; 5-10% de MODY
MODY6	*NEUROD1*	Factor de diferenciación en el desarrollo de los islotes pancreáticos	Extremadamente infrecuente
MODY7	*KFL11*	Factor de transcripción de dedos de zinc	Diabetes mellitus tipo 2 de inicio precoz
MODY8	*CEL*	Lipasa dependiente de sales biliares	Hiperglucemia; déficit de elastasa fecal; atrofia pancreática exocrina
MODY9	*PAX4*	Factor de transcripción	
MODY10	*INS*	Gen de insulina	Generalmente asociada a diabetes neonatal
MODY11	*BLK*	Tirosina cinasa de linfocitos B	DMT1 de inicio precoz sin autoanticuerpos

MODY, diabetes del adulto de inicio juvenil.
De Nakhla M, Polychronakos C: Monogenic and other unusual causes of diabetes mellitus, Pediatr Clin North Am *2005;52:1637-50.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 589-17 Características clínicas y bioquímicas asociadas a la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y los subtipos frecuentes de diabetes del adulto de inicio juvenil

CARACTERÍSTICAS	DIABETES TIPO 1	DIABETES TIPO 2	MODY-GC	MODY HNF1A/4A
Edad típica de diagnóstico (años)	10-30	>25	Presente desde el nacimiento; presentación a cualquier edad	15-45
Cetoacidosis diabética	Frecuente	Infrecuente	Infrecuente	Infrecuente
Dependiente de insulina	Sí	No	No	No
Antecedentes paternos de diabetes	<15%	>50% en diabetes tipo 2 de inicio juvenil	Si se analiza, generalmente un padre tiene glucosa basal alterada (puede no ser conocido previamente)	60-90%*
Obesidad	Infrecuente	Frecuente	Infrecuente	Infrecuente
Resistencia a la insulina	Infrecuente	Frecuente	Infrecuente	Infrecuente
Presencia de anticuerpos frente a células β	>90%	Negativo	Infrecuente	Infrecuente
Concentraciones de péptido C	Indetectables/bajas	Normales/altas	Normales	Normales
Tratamiento óptimo de primera elección	Insulina	Metformina	Ninguno	Sulfonilurea

*Los antecedentes familiares con frecuencia son parte de los criterios para realizar las pruebas. Algunos estudios indican antecedentes paternos en el 60-70% de los casos.
GC, glucocinasa; HNF1A/4A, factor nuclear del hepatocito 1α/4α; MODY, diabetes del adulto de inicio juvenil.
De Thanabalasingham G, Owen KR: Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY), BMJ *2011;343:d6044, tabla 2, pág. 838.*

MODY3

Los pacientes afectados con mutaciones en el factor de transcripción factor nuclear del hepatocito 1 alfa muestran alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono que varían desde la IG hasta una diabetes grave, con frecuencia progresando desde una forma leve a una grave a lo largo del tiempo. Son propensos a desarrollar complicaciones vasculares. Éste es el subtipo más habitual de MODY y supone el 50-65% de todos los casos. Estos pacientes son muy sensibles a la acción de las sulfonilureas y normalmente pueden ser tratados con dosis relativamente bajas de estos agentes orales, al menos en las etapas iniciales de la enfermedad. En niños, esta forma de MODY se clasifica a veces erróneamente como DMT1 y se trata con insulina. La evaluación de los marcadores autoinmunes descarta la DMT1 y actualmente está disponible una prueba genética para esta forma de MODY, que está indicada en pacientes con una diabetes relativamente leve y una historia familiar sugestiva de una herencia autosómica dominante. Por otro lado, incluso los pacientes con una diabetes relativamente leve y de comienzo gradual pueden tener una DMT1, y en ausencia de una historia familiar sugestiva de herencia autosómica dominante, el diagnóstico de MODY no puede garantizarse. El diagnóstico preciso permite evitar un tratamiento innecesario con insulina y un consejo genético específico.

El factor nuclear del hepatocito 4 alfa (MODY1), el factor promotor de la insulina (IPF)-1, también conocido como PDX-1 (MODY4), el factor nuclear del hepatocito 1 beta/TCF2 (MODY5) y NeuroD1 (MODY6) son factores de transcripción implicados en el desarrollo y la función de la célula β, y sus mutaciones producen varias formas infrecuentes de MODY. Además de la diabetes pueden tener hallazgos específicos no relacionados con la hiperglucemia; por ejemplo, la MODY1 se asocia con niveles bajos de triglicéridos y lipoproteínas, y la MODY5 con quistes renales y disfunción renal. En relación con el tratamiento, la MODY1 y la MODY4 pueden responder a las sulfonilureas orales, pero la MODY5 no responde a los agentes orales y precisa tratamiento con insulina. Los defectos de NeuroD1 con extremadamente infrecuentes y no se conoce mucho de su historia natural.

Los defectos primarios y secundarios en el transportador de glucosa tipo 2, que es un transportador de glucosa independiente de la insulina, pueden también asociarse a la diabetes. La diabetes puede ser también una manifestación de un polimorfismo en el gen de la glucógeno sintasa. Esta enzima tiene una importancia crucial en el almacenamiento de la glucosa en el músculo en forma de glucógeno. Los pacientes con este defecto presentan una elevada resistencia a la insulina e hipertensión, así como muchos antecedentes familiares de diabetes.

Defectos genéticos mitocondriales

Diabetes y sordera de herencia materna. Las mutaciones puntuales en el ADN mitocondrial se asocian a veces con DM e hipoacusia de herencia materna. La mutación más frecuente del ADN mitocondrial en estos casos es la mutación puntual m.3243A>G en el gen del ARN de transferencia de la leucina. Esta mutación es idéntica a la del síndrome MELAS (miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a ictus), pero este síndrome no se asocia con diabetes; varía la expresión fenotípica del mismo defecto. En la mayoría de estos casos la diabetes se presenta de forma insidiosa, pero aproximadamente el 20% de los pacientes tiene una presentación aguda que se asemeja a la DMT1. La edad promedio de diagnóstico de la diabetes es 37 años, pero se han descrito casos tan jóvenes como 11 años. Se ha estimado que esta mutación está presente en el 1,5% de los japoneses diabéticos, una prevalencia que sería mayor que la de otros grupos étnicos. Se debe evitar el uso de metformina en estos pacientes por el riesgo teórico de acidosis láctica grave por la disfunción mitocondrial.

Otra forma de DMID, asociada a veces con mutaciones mitocondriales, es el **síndrome de Wolfram.** El **síndrome de Wolfram 1** se caracteriza por diabetes insípida, DM, atrofia óptica y sordera, de ahí el acrónimo inglés DIDMOAD. Algunos pacientes con diabetes parecen sufrir una insulinopenia grave, mientras que otros tienen una secreción significativa de insulina, a juzgar por el péptido C. La prevalencia global es de 1/770.000 nacidos vivos. La secuencia de aparición de los estigmas es la siguiente: DMID no autoinmune en la primera década de vida, diabetes insípida central e hipoacusia neurosensorial en entre dos terceras partes y tres cuartas partes de los pacientes en la 2.ª década, alteraciones de la vía urinaria en aproximadamente la mitad de los pacientes en la 3.ª década y complicaciones neurológicas, como la ataxia cerebelosa y las mioclonías, en entre la mitad y dos terceras partes de los pacientes en la 4.ª década de la vida. Otras características incluyen la atrofia gonadal primaria en la mayoría de los varones y una evolución neurodegenerativa progresiva con muerte neurorrespiratoria a una edad promedio de 30 años. Algunos (pero no todos) casos se deben a mutaciones en el gen *WFS-1* (wolframina) en el cromosoma 4p. El **síndrome de Wolfram 2** presenta atrofia óptica de inicio precoz, DM, sordera y menor esperanza de vida, pero sin diabetes insípida; el gen asociado es *CISD2.*

DIABETES MELLITUS DEL RECIÉN NACIDO

La DM neonatal es extremadamente infrecuente. El inicio de una DMT1 autoinmune clásica antes de los 6 meses de edad es más infrecuente y la mayoría de los casos de diabetes en este grupo de edad está producida por mutaciones genéticas.

booksmedicos.org

Diabetes mellitus neonatal transitoria

La diabetes neonatal es transitoria en aproximadamente el 50% de los casos, pero después de un período de transición de tolerancia normal a la glucosa, el 50-60% de estos pacientes desarrolla una diabetes permanente (a una media de edad de 14 años). Existen también descripciones de pacientes con DMT1 clásica que anteriormente habían tenido una diabetes neonatal transitoria. Todavía no se ha determinado si la asociación entre la diabetes neonatal transitoria y la DMT1 clásica más adelante en la vida es por azar o tiene una relación de causalidad.

El síndrome de DM transitoria en el recién nacido tiene su inicio en la 1.ª semana de vida y persiste durante varias semanas o meses antes de su resolución espontánea. Su duración media es 12 semanas. Se presenta con más frecuencia en lactantes pequeños para la edad gestacional y se caracteriza por hiperglucemia y glucosuria significativas, que producen una deshidratación grave y, a veces, acidosis metabólica, pero sólo con mínima o ninguna cetonemia o cetonuria. También pueden existir hallazgos como una hernia umbilical o una lengua de gran tamaño. Las respuestas de la insulina a la glucosa o a la tolbutamida son bajas o ausentes; las concentraciones plasmáticas basales de insulina son normales. Después de la recuperación espontánea, las respuestas de la insulina a los mismos estímulos son rápidas y normales, lo cual implica un retraso funcional de la maduración de las células β con resolución espontánea. Se ha descrito la presentación del síndrome en hermanos consecutivos. Alrededor del 70% de los casos se debe a **alteraciones de un gen con impronta genética del cromosoma 6q24,** que producen una sobreexpresión de los genes paternos expresados como gen 1 similar al gen del adenoma pleomórfico (PLAGL1/ZAC) y el gen asociado a mola hidatiforme e impreso (HYMAI). La mayoría del resto de casos se debe a mutaciones en los canales K_{ATP}. Las mutaciones de los canales K_{ATP} producen también muchos casos de diabetes neonatal permanente, pero prácticamente no hay solapamiento entre las mutaciones que producen la DM neonatal transitoria y aquellas que producen la DM neonatal permanente. Este síndrome de DMNT debe distinguirse de la hiperglucemia grave que puede producirse en la deshidratación hipertónica; ésta habitualmente se produce en lactantes fuera del período neonatal y responde rápidamente a la rehidratación con requerimientos mínimos o nulos de insulina.

La administración de insulina es obligatoria durante la fase activa de la DM en el recién nacido. Habitualmente 1 o 2 U/kg/24 horas de insulina de acción intermedia, divididas en dos dosis, producen una mejoría espectacular y una aceleración del crecimiento y de la ganancia de peso. Debe intentarse reducir gradualmente la dosis de insulina tan pronto como se manifieste la hipoglucemia recurrente o tras los 2 meses de edad. Está disponible una prueba genética para las anomalías de 6q24, así como para los defectos de los canales de potasio, que debe realizarse en todos los pacientes y se recomienda asesoramiento genético sobre el riesgo de recurrencia.

Diabetes mellitus neonatal permanente

Aproximadamente el 50% de los casos de DM permanente en el período neonatal está causado por mutaciones en los genes *KCNJ11* (canal rectificador de entrada de potasio, subfamilia J, miembro 11) y *ABCC8* (casete fijadora de adenosina trifosfato, subfamilia C, miembro 8). Estos genes codifican las subunidades Kir6.2 y SUR1 del canal de potasio sensible a adenosina trifosfato, que está implicado en un paso esencial de la secreción de insulina por la célula β. Algunos casos se producen por una agenesia pancreática debida a mutaciones homocigotas del gen *IFI-1* (mientras que las mutaciones heterocigotas producen la MODY4), mutaciones homocigotas del gen de la glucocinasa (mientras que las mutaciones heterocigotas producen la MODY2) y mutaciones del gen de la insulina. Casi todos estos niños son pequeños al nacimiento debido al papel de la insulina como factor de crecimiento intrauterino. Se han descrito ejemplos de gemelos y familias con más de un lactante afectado. Los niños con DM neonatal permanente pueden estar inicialmente euglucémicos y típicamente debutan entre el nacimiento y los 6 meses de vida (la edad promedio de presentación es 5 semanas). Existe un espectro de gravedad y hasta el 20% presenta características neurológicas. Los pacientes más gravemente afectados tienen el síndrome DEND (retraso del desarrollo, epilepsia y diabetes neonatal). Las formas menos graves de DEND se etiquetan como DEND intermedio o i-DEND.

Las mutaciones activadoras en el gen *KCNJ11* (que codifica la subunidad Kir6.2 del canal de potasio sensible a adenosina trifosfato) se asocian tanto con la DM neonatal transitoria como con la DM neonatal permanente, con mutaciones particulares que se asocian con cada uno de los fenotipos. Más del 90% de estos pacientes responde a las sulfonilureas (a dosis más altas que las empleadas en la DMT2), pero los pacientes con enfermedad neurológica grave pueden responder peor. Se pensaba que las mutaciones del gen *ABCC8* (que codifica la subunidad SUR1 de este canal de potasio) tenían menos probabilidades de responder a las sulfonilureas (porque es la subunidad a la que se unen las sulfonilureas), pero se ha descrito que algunas de estas mutaciones responden y los pacientes han sido cambiados con éxito de insulina a tratamiento oral. Se dispone de varios protocolos para cambiar a los pacientes de insulina a glibenclamida y éstos suelen estabilizarse con dosis de 0,4-1 mg/kg/día. Como aproximadamente el 50% de los neonatos diabéticos tiene mutaciones en los canales de potasio y podría ser cambiado a un tratamiento con sulfonilureas, con una mejoría sustancial en el control glucémico y la calidad de vida, actualmente en *todos* los pacientes con una diabetes diagnosticada antes de los 6 meses de edad (y quizá incluso en aquellos diagnosticados antes de los 12 meses) se deben realizar pruebas genéticas para buscar estas mutaciones.

Síndrome IPEX

IPEX significa disfunción inmune, poliendocrinopatía y enteropatía, ligada al cromosoma X. En la mayoría de los pacientes con IPEX, las mutaciones en el gen *FOXP3* (*forkhead box* P3), un marcador específico de las células T reguladoras naturales y adaptativas producen una desregulación inmune y una autoinmunidad desenfrenada. La diabetes autoinmune se desarrolla en >90% de los casos, normalmente en las primeras semanas de vida y se acompaña de enteropatía, fallo de crecimiento y otros trastornos autoinmunes (v. cap. 126.5).

Alteraciones del gen de la insulina

También se pueden producir diabetes de grado variable por defectos en el gen de la insulina que producen varias sustituciones de aminoácidos que alteran la efectividad de la insulina en el receptor. Los defectos del gen de la insulina son extremadamente raros y pueden estar asociados con diabetes relativamente leve o incluso una tolerancia normal a la glucosa. También se puede desarrollar una diabetes en pacientes con un procesamiento defectuoso de la proinsulina a insulina (un defecto autosómico dominante). Estos defectos son característicos por la elevada concentración de insulina determinada por radioinmunoanálisis, mientras que la MODY y los defectos del transportador de glucosa 2 se caracterizan por un déficit relativo o absoluto de secreción de insulina para las concentraciones existentes de glucosa.

DEFECTOS GENÉTICOS DE LA ACCIÓN DE LA INSULINA

Varias mutaciones genéticas en el receptor de la insulina pueden afectar a la acción de la insulina sobre su receptor o a la señalización posreceptor, produciendo una resistencia a la insulina.

La forma más leve del síndrome con mutaciones del receptor de la insulina se conocía anteriormente como *resistencia a la insulina tipo A*. Se asocia con hirsutismo, hiperandrogenismo y ovarios quísticos en las mujeres, sin obesidad. Puede haber acantosis nigricans y la esperanza de vida no está significativamente afectada. Se ven formas más graves de resistencia a la insulina en dos mutaciones del gen del receptor de la insulina que producen los síndromes pediátricos del síndrome de Donohue (previamente llamado leprechaunismo) y el síndrome de Rabson-Mendenhall.

Síndrome de Donohue

Es un síndrome que se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino, hipoglucemia en ayunas e hiperglucemia posprandial asociadas con una resistencia intensa a la insulina, existe hiperinsulinemia grave en comparación con los lactantes de la misma edad durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa. Se han descrito varios defectos en el receptor de la insulina, lo que demuestra la relevancia de la insulina y de su receptor en el crecimiento fetal y posiblemente en la morfogénesis. La mayoría de estos pacientes muere en el primer año de vida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Síndrome de Rabson-Mendenhall

Esta entidad se define por manifestaciones clínicas que parecen ser intermedias entre la acantosis nigricans con resistencia a la insulina tipo A y el síndrome de Donohue. Las características incluyen resistencia extrema a la insulina, acantosis nigricans, alteraciones de los dientes y de las uñas e hiperplasia pineal. No está claro si este síndrome es completamente distinto del síndrome de Donohue; sin embargo, comparativamente, los pacientes con Rabson-Mendenhall tienden a vivir significativamente más. El factor de crecimiento similar a la insulina 1 y la leptina son tratamientos con beneficios discretos.

Diabetes lipoatrófica

Varias formas de lipodistrofia se asocian con resistencia a la insulina y diabetes (tabla 589-18). La lipoatrofia familiar parcial se asocia con mutaciones en el gen *LMNA*, que codifica las proteínas localizadas en la envoltura nuclear lámina A y C. La lipoatrofia generalizada grave se asocia con mutaciones en los genes de la seipina y AGPAT2, pero los mecanismos por los cuales estas mutaciones producen resistencia a la insulina y diabetes son desconocidos.

Síndrome del hombre rígido

Es un trastorno autoinmune del sistema nervioso central extremadamente raro que se caracteriza por una rigidez progresiva y espasmos dolorosos de los músculos axiales y títulos muy altos de anticuerpos frente a la ácido glutámico descarboxilasa 65. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes también desarrolla una DMT1.

Lupus eritematoso sistémico

Raramente, los pacientes con lupus eritematoso sistémico pueden desarrollar autoanticuerpos frente al receptor de la insulina, lo cual causa resistencia a la insulina y diabetes.

DIABETES ASOCIADA A LA FIBROSIS QUÍSTICA

Véase el capítulo 403.

A medida que los pacientes con fibrosis quística (FQ) sobreviven más tiempo, un número creciente de ellos está siendo diagnosticado de diabetes asociada con la fibrosis quística (DAFQ). Las mujeres parecen tener de alguna manera un riesgo mayor de DAFQ que los hombres y la prevalencia aumenta con el aumento de la edad hasta los 40 años (después de esta edad hay una caída de la prevalencia, presumiblemente porque sólo los pacientes con FQ más sanos sobreviven más allá de esta edad). Existe una asociación con la insuficiencia pancreática y puede haber un riesgo mayor en pacientes con mutaciones de clase I y II del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. Un estudio grande multicéntrico en Estados Unidos describió una prevalencia (en todas las edades) del 17% en la mujeres y del 12% en los varones. Los estudios transversales indican que la prevalencia de IG puede ser significativamente más alta y hasta el 65% de los niños con FQ tiene disminuida la primera fase de secreción de la insulina, incluso cuando tiene una tolerancia normal a la glucosa. En Dinamarca, el cribado con pruebas de tolerancia oral a la glucosa en toda la población con FQ demostró la ausencia de diabetes en los pacientes menores de 10 años, diabetes en el 12% de los pacientes de 10-19 años y diabetes en el 48% de los adultos de 20 años o más. En un centro del Medio Oeste de EE.UU. donde se realiza un cribado anual con pruebas de tolerancia oral a la glucosa, aproximadamente sólo la mitad de los niños y una cuarta parte de los adultos tenían una tolerancia normal a la glucosa.

Los pacientes con DAFQ tienen características tanto de la DMT1 como de la DMT2. En el páncreas, el tejido exocrino se sustituye por fibrosis y grasa y se destruyen muchos de los islotes pancreáticos. Los islotes que quedan muestran un número disminuido de células β, α y secretoras de polipéptido pancreático. En los pacientes con FQ, la

Tabla 589-18 Características clínicas y bioquímicas de las lipodistrofias congénitas

	LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA		LIPODISTROFIA FAMILIAR PARCIAL	
Subtipo	**BSCL1**	**BSCL2**	**FPLD2**	**FPLD3**
Gen defectuoso	*AGPAT2*	*BSCL2*	*LMNA*	*PPARG*
Inicio clínico	Poco después del nacimiento	Poco después del nacimiento	Pubertad	Generalmente en la pubertad, pero puede manifestarse en niños más pequeños
Distribución de la grasa	Ausencia generalizada	Ausencia generalizada	Pérdida de grasa en extremidades y glúteos; generalmente exceso de grasa facial y nucal; pérdida frecuente de grasa del tronco	Pérdida de grasa en extremidades y glúteos; conservación de grasa facial y del tronco
Características cutáneas	Acantosis nigricans y acrocordones; en mujeres es frecuente el hirsutismo	Acantosis nigricans y acrocordones; en mujeres es frecuente el hirsutismo	Acantosis nigricans y acrocordones; en mujeres es frecuente el hirsutismo	Acantosis nigricans y acrocordones; en mujeres es frecuente el hirsutismo
Musculoesquelético	Frecuentes características acromegaloides	Frecuentes características acromegaloides	Frecuente hipertrofia muscular; algunos tienen características de solapamiento con la distrofia muscular	Nada específico
Esteatosis hepática no alcohólica	Grave	Grave	Sí	Sí
Dislipemia	Grave asociada a pancreatitis	Grave asociada a pancreatitis	Sí, puede ser grave	Sí, puede ser grave
Resistencia a la insulina	Grave y de inicio precoz	Grave y de inicio precoz	Grave	Grave; de inicio precoz en algunos
Inicio de la diabetes	<20 años	<20 años	Variable; generalmente más tardía en varones que en mujeres	Variable; generalmente más tardía en varones que en mujeres
Hipertensión	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Otros		Posible discapacidad intelectual leve		

De Semple RK, Savage DB, Halsall DJ, O'Rahilly S: Syndromes of severe insulin resistance and/or lipodystrophy. En Weiss RE, Refetoff S, eds.: Genetic diagnosis of endocrine disorders, *Filadelfia, 2010, Elsevier, tabla 4.2.*

booksmedicos.org

secreción de las hormonas de los islotes insulina, glucagón y polipéptido pancreático está alterada en respuesta a varios secretagogos. Este daño pancreático produce un déficit de insulina lentamente progresivo, cuya manifestación más precoz es una alteración de la primera fase de la respuesta de la insulina. A medida que el paciente se hace mayor, esta respuesta se vuelve progresivamente más tardía y menos robusta de lo normal. Al mismo tiempo, debido a la inflamación crónica y al uso intermitente de esteroides estos pacientes desarrollan una resistencia a la insulina. El déficit de insulina y la resistencia a la insulina llevan a una IG de inicio muy gradual que posteriormente se convierte en diabetes. En algunos casos, la diabetes puede aparecer y desaparecer con las exacerbaciones de la enfermedad y el uso de corticoides. La presentación clínica es similar a la de la DMT2 por el hecho de que el inicio de la enfermedad es insidioso y es infrecuente la existencia de cetoacidosis. Los títulos de anticuerpos contra los islotes son negativos. Se desarrollan complicaciones microvasculares, pero pueden hacerlo a un ritmo más lento que en la DMT1 y la DMT2 típicas. Las complicaciones macrovasculares no parecen ser una preocupación en la DAFQ, quizá debido a la menor esperanza de vida de estos pacientes. Varios factores propios de la FQ influyen tanto en el inicio como en la evolución de la diabetes. Por ejemplo: 1) las infecciones frecuentes se asocian con aparición y desaparición de la resistencia a la insulina, 2) los requerimientos de energía están aumentados debido a las infecciones y a la enfermedad pulmonar, 3) la malabsorción es frecuente a pesar de los suplementos de enzimas, 4) la absorción de nutrientes se altera por un tiempo de tránsito intestinal anormal, 5) con frecuencia existe enfermedad hepática, 6) la anorexia y las náuseas son frecuentes, 7) existe una amplia variación en la ingesta diaria en función del estado agudo de salud del paciente y 8) la secreción de insulina y glucagón está alterada (a diferencia de la diabetes autoinmune, en la que sólo se ve afectada la secreción de insulina).

La intolerancia a la glucosa y la DAFQ se asocian con escasa ganancia ponderal y existen pruebas de que el tratamiento con insulina mejora la ganancia de peso y enlentece el ritmo de deterioro pulmonar. Debido a estas observaciones, la fundación de FQ recomienda el cribado de diabetes rutinario en los niños con FQ desde los 12 años. A pesar del debate acerca de cuál es el método ideal para realizar el cribado, la recomendación actual es la prueba de tolerancia a la glucosa de 2 horas, aunque es posible que sea suficiente con tomar simplemente una muestra posprandial a las 2 horas. Cuando se desarrolla la hiperglucemia, las alteraciones metabólicas acompañantes suelen ser leves y dosis relativamente bajas de insulina suelen ser suficientes para un tratamiento adecuado. Inicialmente puede ser necesario comenzar con insulina basal, pero después hay que utilizar un tratamiento basal-bolo similar al empleado en la DMT1. Las restricciones dietéticas son mínimas ya que existen unas necesidades energéticas aumentadas y normalmente es deseable la ganancia de peso. La cetoacidosis es muy infrecuente, pero puede producirse con el deterioro progresivo de la función de las células de los islotes. La intolerancia a la glucosa no es necesariamente una indicación de tratamiento, pero los pacientes que tienen un crecimiento y una ganancia ponderal escasos pueden beneficiarse de añadir insulina basal incluso si no cumplen los criterios para el diagnóstico de diabetes.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

En los niños, la **tiroiditis linfocitaria crónica (tiroiditis de Hashimoto)** se asocia con frecuencia a la DMT1 (v. cap. 566). Hasta un 20% de los pacientes con diabetes insulinodependiente tiene anticuerpos antitiroideos plasmáticos; la prevalencia es 2-20 veces mayor que la observada en las poblaciones control. Sin embargo, sólo una pequeña proporción de estos pacientes adquiere un hipotiroidismo clínico; el intervalo entre el diagnóstico de diabetes y la enfermedad tiroidea es de unos 5 años de media. Está indicada la palpación periódica de la glándula tiroides en todos los niños diabéticos; si la glándula tiene consistencia firme o está aumentada de tamaño, deben determinarse las concentraciones plasmáticas de anticuerpos antitiroideos y de TSH. Una TSH mayor de 10 μU/ml indica una disfunción tiroidea existente o incipiente que requiere tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea. La desaceleración de la velocidad de crecimiento puede deberse también a una insuficiencia tiroidea y es, por sí misma, un motivo para determinar las concentraciones plasmáticas de tiroxina y TSH.

Cuando la diabetes y la enfermedad tiroidea coexisten, también debe considerarse la posibilidad de insuficiencia suprarrenal autoinmune. Puede estar precedida por una disminución de las necesidades de insulina, un aumento de la pigmentación de la piel y de la mucosa bucal, una apetencia intensa por los alimentos salados, debilidad, astenia e hipotensión postural o incluso una crisis addisoniana franca. Este síndrome es muy infrecuente durante la 1.ª década de vida, pero puede manifestarse en la 2.ª década o después.

La **enfermedad celíaca,** que se debe a una hipersensibilidad al gluten de la dieta, es otra enfermedad autoinmunitaria que se presenta con una frecuencia significativa en los niños con DMT1 (v. cap. 338.2). Se estima que aproximadamente el 7-15% de los niños con DMT1 desarrolla enfermedad celíaca en los primeros 6 años tras el diagnóstico y la incidencia de enfermedad celíaca es significativamente mayor en los niños menores de 4 años y en las niñas. Los niños pequeños con DMT1 y enfermedad celíaca generalmente se presentan con síntomas gastrointestinales (dolor cólico abdominal, diarrea y reflujo gastroesofágico), retraso del crecimiento debido a una ganancia de peso subóptima e hipoglucemias inexplicadas por malabsorción de nutrientes, incluida la vitamina D; los adolescentes pueden permanecer asintomáticos. Hay que considerar el diagnóstico de enfermedad celíaca si los títulos de anticuerpos antitransglutaminasa tisular están elevados en presencia de una IgA plasmática total normal. El diagnóstico se confirma mediante una evaluación endoscópica y una biopsia del intestino delgado que muestra la atrofia característica de las vellosidades intestinales. El tratamiento consiste en una dieta exenta de gluten, que mejorará los síntomas digestivos y puede reducir las oscilaciones glucémicas.

Los anticuerpos circulantes contra las células parietales gástricas y contra el factor intrínseco son 2-3 veces más frecuentes en los pacientes con DMT1 que en los individuos control. La presencia de anticuerpos contra las células parietales gástricas se correlaciona con la gastritis atrófica y los anticuerpos contra el factor intrínseco se asocian con la malabsorción de la vitamina B_{12}. No obstante, la anemia megaloblástica en los niños con DMT1 es infrecuente.

Una variante del síndrome de deficiencia endocrina múltiple se caracteriza por DMT1, atrofia idiopática de la mucosa intestinal con inflamación asociada y malabsorción grave, déficit de IgA y anticuerpos circulantes frente a múltiples órganos endocrinos, como la glándula tiroides, la glándula suprarrenal, el páncreas, las paratiroides y las gónadas. Además, los miembros no diabéticos de la familia presentan mayor frecuencia de vitíligo, enfermedad de Graves y esclerosis múltiple, así como niveles bajos de complemento y anticuerpos contra tejidos endocrinos.

ENDOCRINOPATÍAS

Las endocrinopatías enumeradas en la tabla 589-1 pocas veces causan diabetes en la infancia. Pueden acelerar las manifestaciones de diabetes en los pacientes con defectos heredados o adquiridos de la secreción o la acción de la insulina.

FÁRMACOS

El tratamiento con altas dosis de esteroides orales o parenterales suele provocar una resistencia a la insulina significativa que produce intolerancia a la glucosa y diabetes franca. Los fármacos inmunosupresores ciclosporina y tacrolimús son tóxicos para las células β y producen DMID en una proporción significativa de los pacientes tratados con ellos. Su toxicidad para las células β pancreáticas fue uno de los factores que limitó su utilidad para detener la destrucción autoinmune de las células β. La estreptozotocina y el raticida Vacor también son tóxicos para las células β y producen diabetes.

No existen consensos en relación con el tratamiento de la diabetes inducida por corticoides. Muchos pacientes con altas dosis de corticoides presentan glucemias elevadas durante el día, pero al llegar la noche y por la mañana temprano se transforman en normoglucémicos. En general una hiperglucemia significativa en un entorno hospitalario se trata con insulinas de corta duración según necesidades. Se puede añadir insulina basal cuando la hiperglucemia en ayunas sea llamativa. A nivel ambulatorio, el tratamiento puede ser más complicado, pero cuando se requiere, se utilizan protocolos similares a los basal-bolo que se aplican en la DMT1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS CON DIABETES MELLITUS

Se han descrito varios síndromes genéticos infrecuentes asociados con DMID o intolerancia a los hidratos de carbono (v. tabla 589-1). Estos síndromes representan un amplio espectro de enfermedades que varían entre el envejecimiento celular prematuro, como en los síndromes de Werner y Cockayne (v. cap. 90), hasta la obesidad excesiva asociada con hiperinsulinismo, resistencia a la acción de la insulina e intolerancia a los hidratos de carbono, como en el síndrome de Prader-Willi (v. caps. 80 y 81). Algunos de estos síndromes se caracterizan por alteraciones primarias en el receptor de la insulina o por anticuerpos frente al receptor de la insulina sin que exista ninguna alteración de la secreción de la insulina. Aunque son infrecuentes, estos síndromes proporcionan modelos únicos para entender las múltiples causas de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono por defectos en la secreción de insulina o en su acción, a nivel del receptor celular o a nivel posreceptor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Epidemiología, etiología, genética, patología, clasificación y prevención

Ali K, Harnden A, Edge JA: Type 1 diabetes in children, *BMJ* 342:d294, 2011.

American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care* 31(Suppl 1):S55-S60, 2008.

Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes, *Lancet* 383:69-78, 2014.

Bach JF: Anti-CD3 antibodies for type 1 diabetes: beyond expectations, *Lancet* 378:459-460, 2011.

Bach JF, Chatenoud L: The hygiene hypothesis: an explanation for the increased frequency of insulin-dependent diabetes, *Cold Spring Harb Perspect Med* 2(2):a007799, 2012.

Bonifacio E: Targeting innate immunity in type 1 diabetes: strike one, *Lancet* 381:1880-1881, 2013.

Cardwell CR, Carson DJ, Patterson CC: No association between routinely recorded infections in early life and subsequent risk of childhood-onset type 1 diabetes: a matched case-control study using the UK General Practice Research Database, *Diabet Med* 25:261-267, 2008.

Choudhary P: Insulin pump therapy with automated insulin suspension: toward freedom from nocturnal hypoglycemia, *JAMA* 310:1235-1236, 2013.

Concannon P, Rich SS, Nepom GT: Genetics of type 1A diabetes, *N Engl J Med* 360:1646-1654, 2009.

Dabelea D: The accelerating epidemic of childhood diabetes, *Lancet* 373:1999-2000, 2009.

Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, et al: Incidence of diabetes in youth in the United States, *JAMA* 297:2716-2724, 2007.

Dunger DB, Todd JA: Prevention of type 1 diabetes: what next? *Lancet* 372:1710-1711, 2008.

Frohlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S, et al: Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease, *J Pediatr* 158:589-593, 2011.

Graves PM, Barriga KJ, Norris JM, et al: Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity, *Diabetes Care* 22:1694-1697, 1999.

Groop L: Open chromatin and diabetes risk, *Nat Genet* 42:190-192, 2010.

Hober D, Same F: Enteroviruses and type 1 diabetes, *BMJ* 341:c7072, 2010.

Hoppu S, Ronkainen MS, Kimpimäki T, et al: Insulin autoantibody isotypes during the prediabetic process in young children with increased genetic risk of type I diabetes, *Pediatr Res* 55:236-242, 2004.

Hummel K, McFann KK, Realsen J, et al: The increasing onset of type 1 diabetes in children, *J Pediatr* 161:652-657, 2012.

Imperatore G, Boyle JP, Thompson TJ, et al: SEARCH for Diabetes in Youth Study Group: Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged <20 years through 2050: dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth, *Diabetes Care* 35:2515-2520, 2012.

Karavanaki K, Tsoka E, Liacopoulou M, et al: Psychological stress as a factor potentially contributing to the pathogenesis of Type 1 diabetes mellitus, *J Endocrinol Invest* 31:406-415, 2008.

Knip M, Akerblom HK, Becker D, et al: Hydrolyzed infant formula and early β-cell autoimmunity a randomized clinical trial, *JAMA* 311:2279-2286, 2014.

Mathieu C, Gillard P: Arresting type 1 diabetes after diagnosis: GAD is not enough, *Lancet* 378:291-292, 2011.

Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, et al: The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide, *Diabetologia* 51:1391-1398, 2008.

Mortensen HB, Hougaard P, Swift P, et al: New definition for the partial remission period in children and adolescents with type 1 diabetes, *Diabetes Care* 32:1384-1390, 2009.

Nanto-Salonen K, Kupila A, Simell S, et al: Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomized controlled trial, *Lancet* 372:1746-1755, 2008.

Narula P, Porter L, Langton J, et al: Gastrointestinal symptoms in children with type 1 diabetes screened for celiac disease, *Pediatrics* 124:e489-e495, 2009.

Nejentsev S, Howson JM, Walker NM, et al: Wellcome Trust Case Control Consortium, Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A, *Nature* 450:887-892, 2007.

Newgard CB, Attie AD: Getting biological about the genetics of diabetes, *Nat Med* 16:388-391, 2010.

Oron T, Gat-Yablonski G, Lazar L, et al: Stress hyperglycemia: a sign of familial diabetes in children, *Pediatrics* 128:e1614-e1617, 2011.

Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, et al: Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study, *Lancet* 373:2027-2033, 2009.

Quinn M, Fleishman A, Rosner B, et al: Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years, *J Pediatr* 148:366-371, 2006.

Raman VS, Loar RW, Renukuntla VS, et al: Hyperglycemia and diabetes mellitus in children with pancreatitis, *J Pediatr* 158:612-616, 2011.

Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, et al: Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins, *N Engl J Med* 359:2849-2850, 2008.

Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, et al: The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes, *Diabetologia* 52:1143-1151, 2009.

Roep BO: New hope for immune intervention therapy in type 1 diabetes, *Lancet* 378:376-378, 2011.

Rosenbauer J, Herzig P, Giani G: Early infant feeding and risk of type 1 diabetes mellitus—a nationwide population-based case-control study in pre-school children, *Diabetes Metab Res Rev* 24:211-222, 2008.

Sadauskaite-Kuehne V, Ludvigsson J, Padaiga Z, et al: Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood, *Diabetes Metab Res Rev* 20:150-157, 2004.

Samuelsson U, Sadauskaite V, Padaiga Z, et al: A fourfold difference in the incidence of type 1 diabetes between Sweden and Lithuania but similar prevalence of autoimmunity, *Diabetes Res Clin Pract* 66:173-181, 2004.

Selvin E, Steffes MW, Gregg E, et al: Performance of A1C for the classification and prediction of diabetes, *Diabetes Care* 34(1):84-89, 2011.

Skyler JS, Sosenko JM: The evolution of type 1 diabetes, *JAMA* 309:2491-2492, 2013.

Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, et al: Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease, *N Engl J Med* 359:2767-2776, 2008.

Tuomi T, Santoro N, Caprio S, et al: The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity, *Lancet* 383:1084-1092, 2014.

Vaarala O, Ilonen J, Ruohtula T, et al: Removal of bovine insulin from cow's milk formula and early initiation of beta-cell autoimmunity in the FINDIA pilot study, *Arch Pediatr Adolesc Med* 166:608-614, 2012.

Wherrett DK, Bundy B, Becker DJ, et al: Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomized double-blind trial, *Lancet* 378:319-326, 2011.

Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al: Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review, *JAMA* 300:2886-2897, 2008.

Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME: Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies, *BMJ* 342:d35, 2011.

Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al: Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children, *JAMA* 309:2473-2479, 2013.

Zipitis CS, Akobeng AK: Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis, *Arch Dis Child* 93:512-517, 2008.

Genética

Aly TA, Ide A, Jahromi MM, et al: Extreme genetic risk for type 1A diabetes, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:14074-14079, 2006.

Gillespie K, Bain SC, Barnett AH, et al: The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes, *Lancet* 364:1699-1700, 2004.

Gullstrand C, Wahlberg J, Ilonen J, et al: Progression to type 1 diabetes and autoantibody positivity in relation to HLA-risk genotypes in children participating in the ABIS study, *Pediatr Diabetes* 9(3 Pt 1):182-190, 2008.

Huopio H, Otonkoski T, Vauhkonen I, et al: A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulfonylurea receptor 1, *Lancet* 361:301-307, 2003.

Mayer-Davis EJ, Bell RA, Dabelea D, et al: The many faces of diabetes in American youth: type 1 and type 2 diabetes in five race and ethnic populations: the SEARCH for Diabetes in Youth Study, *Diabetes Care* 32(Suppl 2):S99-S101, 2009.

McCarthy MI: Molecular genetics: novel insights arising from the definition of genes for monogenic and type 2 diabetes, *Diabetes* 57:2889-2898, 2008.

Siljander HT, Veijola R, Reunanen A, et al: Prediction of type 1 diabetes among siblings of affected children and in the general population, *Diabetologia* 50:2272-2275, 2007.

Stankov K, Benc D, Draskovic D: Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1, *Pediatrics* 132:1112-1122, 2013.

TRIGR Study Group: Study design of the Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR), *Pediatr Diabetes* 8:117-137, 2007.

Velho G, Froguel P: Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young, *Eur J Endocrinol* 138:233-239, 1998.

Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group: Incidence of diabetes in youth in the United States, *JAMA* 297:2716-2724, 2007.

Zamani M, Cassiman JJ: Reevaluation of the importance of polymorphic HLA class II alleles and amino acids in the susceptibility of individuals of different populations to type 1 diabetes, *Am J Med Genet* 76:183-194, 1998.

Cetoacidosis diabética

Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al: Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study, *Pediatrics* 133:e938-e945, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al: European Society for Pediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents, *Pediatrics* 113:e133-e140, 2004.
Edge JA, Jakes RW, Roy Y, et al: The UK case-control study of cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis in children, *Diabetologia* 49:2002-2009, 2006.
Felner EI, White PC: Improving management of diabetic ketoacidosis in children, *Pediatrics* 108:735-740, 2001.
Fiordalisi I, Novotny WE, Holbert D, et al: Critical Care Management Group: An 18-yr prospective study of pediatric diabetic ketoacidosis: an approach to minimizing the risk of brain herniation during treatment, *Pediatr Diabetes* 8:142-149, 2007.
Glaser NS, Tancredi DJ, Marcin JP, et al: Cerebral hyperemia measured with near infrared spectroscopy during treatment of diabetic ketoacidosis in children, *J Pediatr* 163:1111-1116, 2013.
Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, et al: Subclinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis randomized to 2 different rehydration protocols, *J Pediatr* 131:e73-e80, 2013.
Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, et al: Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis, *J Pediatr* 145:164-171, 2004.
Green SM, Rothrock SG, Ho JD, et al: Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis, *Ann Emerg Med* 31:41-48, 1998.
Hom J, Sinert R: Evidence-based emergency medicine/critically appraised topic. Is fluid therapy associated with cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis? *Ann Emerg Med* 52:69-75, 2008.
Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Wood J, et al: Diabetic ketoacidosis at diabetes onset: still an all too common threat in youth, *J Pediatr* 162:330-334, 2013.
Kuppermann N, Park J, Glatter K, et al: Prolonged QT interval corrected for heart rate during diabetic ketoacidosis in children, *Arch Pediatr Adolesc Med* 162:544-549, 2008.
Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, et al: Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis, *J Pediatr* 146:688-692, 2005.
Medical Letter: Insulin glulisine (Apidra): a new rapid-acting insulin, *Med Lett Drugs Ther* 48:33-34, 2006.
Muir AB, Quisling RG, Yang MCK, et al: Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification, *Diabetes Care* 27:1541-1546, 2004.
Okuda Y, Adrogue J, Field JB, et al: Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis, *J Clin Endocrinol Metab* 81:314-320, 1996.

Tratamiento de la diabetes tipo 1 en niños

Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt DT: Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus, *Pediatrics* 115:1320-1324, 2005.
Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, et al: Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes mellitus, *Pediatrics* 114:e91-e95, 2004.
Alemzadeh R, Palma-Sisto P, Holzum MK, et al: Continuous subcutaneous insulin infusion attenuated glycemic instability in preschool children with type 1 diabetes mellitus, *Diabetes Technol Ther* 9:339-347, 2007.
American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes–2013, *Diabetes Care* 36(Suppl 1):S11-S66, 2013.
Arslanian S, Ohki Y, Becker DJ, et al: The dawn phenomenon: comparison between normal and insulin-dependent diabetic adolescents, *Pediatr Res* 31:203-206, 1992.
Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al: Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia, *N Engl J Med* 369:224-232, 2013.
Bolli GB, Gerich JE: The "dawn phenomenon"—a common occurrence in both non-insulin and insulin-dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med* 310:746-750, 1984.
Bolli GB, Gottesman IS, Campbell PJ, et al: Glucose counter regulation and waning of insulin in the Somogyi phenomenon (posthypoglycemic hyperglycemia), *N Engl J Med* 311:1214-1219, 1984.
Chase HP, Lutz K, Pencek R, et al: Pramlintide lowered glucose excursions and was well-tolerated in adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, single-blind, placebo-controlled, crossover study, *J Pediatr* 155:369-373, 2009.
Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, et al: Type 1diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association, *Diabetes Care* 37:2034-2054, 2014.
de Kort H, de Koning EJ, Rabelink TJ, et al: Islet transplantation in type 1 diabetes, *BMJ* 342:d217, 2011.
Farmer A: Use of HbA1C in the diagnosis of diabetes, *BMJ* 345:e7293, 2012.
Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al: Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes–a randomized clinical trial, *JAMA* 310:1240-1246, 2013.
Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, et al: Continuous subcutaneous insulin infusion therapy in children and adolescents: an option for routine diabetes care, *Pediatrics* 107:351-356, 2001.
Okawa T, Tsunekawa S, Seino Y, et al: Deceptive HbA_{1c} in a patient with pure red cell aplasia, *Lancet* 382:366-367, 2013.
Phillip M, Battelino T, Atlas E, et al: Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp, *N Engl J Med* 368:824-832, 2013.
Raman VS, Heptulla RA: New potential adjuncts to treatment of children with type 1 diabetes mellitus, *Pediatr Res* 65:370-374, 2009.
Regan FM, Dunger DB: Use of new insulins in children, *Arch Dis Child* 91:ep47-ep53, 2006.
Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, et al: Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes, *N Engl J Med* 371:313-324, 2014.
Staeva TP, Chatenoud L, Insel R, et al: Recent lessons learned from prevention and recent-onset type 1 diabetes immunotherapy trials, *Diabetes* 62:9-17, 2013.
Taplin CE, Cobry E, Messer L, et al: Preventing post-exercise nocturnal hypoglycemia in children with type 1 diabetes, *J Pediatr* 157:784-788, 2010.
The Medical Letter: MiniMed 530G: An insulin pump with low-glucose suspend automation, *Med Lett Drugs Ther* 55:97-98, 2013.
Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et al: Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus, *JAMA* 297:1568-1576, 2007.
Weinzimer S, Ahern JH, Doyle EA, et al: Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report, *Pediatrics* 114:1601-1605, 2004.
Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, et al: Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment, *J Pediatr* 158:9-14, 2011.

Evolución a largo plazo de la diabetes infantil: relación del control con el desarrollo de complicaciones

Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et al: The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study, *Diabetes* 55:3556-3565, 2006.
Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, et al: Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis, *Diabetes Care* 31:1892-1897, 2008.
Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, et al: Other complications and associated conditions with diabetes in children and adolescents, *Pediatr Diabetes* 8:171-176, 2007.
Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U: The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus, *N Engl J Med* 329:304-309, 1993.
Rosenbloom AL: Skeletal and joint manifestations of childhood diabetes, *Pediatr Clin North Am* 31:569-589, 1984.
Rosenbloom AL: Limited joint mobility in childhood diabetes: discovery, description, and decline, *J Clin Endocrinol Metab* 98:466-473, 2013.
Sandman DD, Shore AC, Tooke JE: Relation of skin capillary pressure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus to complications and metabolic control, *N Engl J Med* 327:760-764, 1992.
Wang PH: Tight glucose control and diabetic complications, *Lancet* 342:129, 1993.
Yau J, Rogers SL, Kawasaki R, et al: Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy, *Diabetes Care* 35(3):556-564, 2012.

Diabetes tipo 2 y enfermedades y síndromes asociados con diabetes

Adler AI, Shine BS, Chamnan P, et al: Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults, *Diabetes Care* 31:1789-1794, 2008.
Azoulay L, Yin H, Filion KB, et al: The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study, *BMJ* 344:e3645, 2012.
Chiefari E, Tanyolac S, Paonessa F, et al: Functional variants of the HMGA1 gene and type 2 diabetes mellitus, *JAMA* 305(9):903-912, 2011.
Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al: Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1C levels in patients with type 2 diabetes, *JAMA* 304(20):2253-2262, 2010.
Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, et al: Long-term complications and mortality in young-onset diabetes, *Diabetes Care* 36:3863-3869, 2013.
Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, et al: Management of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents, *Pediatrics* 131:364-382, 2013.
Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al: Survival as a function of HbA1C in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study, *Lancet* 375:481-488, 2010.
Diamant M, Morsink LM: SGLT2 inhibitors for diabetes: turning symptoms into therapy, *Lancet* 382:917-918, 2013.

booksmedicos.org

Dixon JB, le Roux CW, Rubino F, et al: Bariatric surgery for type 2 diabetes, *Lancet* 379:2300-2308, 2012.
Fennoy I: β-Cell dysfunction and the onset of type 2 diabetes, *J Pediatr* 160:895-896, 2012.
Gale E: Incretin therapy: should adverse consequences have been anticipated? *BMJ* 346:F3617, 2013.
Gale EAM: GLP-1 based agents and acute pancreatitis, *BMJ* 346(9), 2013.
Grey M, Whittemore R, Tamborlane W: Depression in type 1 diabetes in children: Natural history and correlates, *J Psychosom Res* 53:907-911, 2002.
Idris I, Warren G, Donnelly R: Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes, *Arch Intern Med* 172:1005-1011, 2012.
Incretin Safety Study Investigators: Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies, *BMJ* 348:g2366, 2014.
Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S: Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future, *Lancet* 383:1068-1078, 2014.
Krook A, Brueton L, O'Rahilly S: Homozygous nonsense mutation in the insulin receptor gene in an infant with leprechaunism, *Lancet* 342:277-278, 1993.
Lasserson D, Mant J: The role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, *BMJ* 344:e1213, 2012.
McCarthy MI: Genomics, type 2 diabetes, and obesity, *N Engl J Med* 363(24):2339-2350, 2010.
Morrison EY, McKenzie K: The Mauriac syndrome, *West Indian Med J* 38:180-182, 1989.
Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, et al: One-year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements, *Pediatr Diabetes* 10:162-167, 2009.
Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu JH, et al: Fasting plasma glucose levels within the normoglycemic range in childhood as a predictor of prediabetics and type 2 diabetes in adulthood, *Arch Pediatr Adolesc Med* 164:124-128, 2010.
Rigoli L, Di Bella C: Wolfram syndrome 1 and wolfram syndrome 2, *Curr Opin Pediatr* 24:512-517, 2012.
Scheen AJ, Paquot N: Gliptin versus a sulphonylurea as add-on to metformin, *Lancet* 380:450-452, 2012.
Semple RK, Savage DB, Halsall DJ, et al: Syndromes of severe insulin resistance and/or lipodystrophy. In Weiss RE, Refetoff S, editors: *Genetic diagnosis of endocrine disorders*, Philadelphia, 2010, Elsevier/Saunders.
Shah S, Kublaoui BM, Oden JD, et al: Screening for type 2 diabetes in obese youth, *Pediatrics* 124:573-579, 2009.
Sobngwi E, Choukem SP, Agbalike F, et al: Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus and human herpesvirus 8 infection in sub-Saharan Africans, *JAMA* 299:2770-2776, 2008.
Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, et al: Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia, *JAMA* 311:279-286, 2014.
Talmud PJ, Hingorani AD, Cooper JA, et al: Utility of genetic and non-genetic risk factors in prediction of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study, *BMJ* 340:192, 2010.
Thanabalasingham G, Owen KR: Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY), *BMJ* 343:d6044, 2011.
The Healthy Study Group: A school-based intervention for diabetes risk prevention, *N Engl J Med* 363(5):443-452, 2010.
The Medical Letter: Canagliflozin (Invokana) for type 2 diabetes, *Med Lett Drugs Ther* 55:37-38, 2013.
The SIGMA Type 2 Diabetes Consortium: Association of a low-frequency variant in HNF1A with type 2 diabetes in a Latino population, *JAMA* 311:2305-2314, 2014.
TODAY Study Group: A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes, *N Engl J Med* 366:2247-2256, 2012.
Van den Berg JM, Morton AM, Kok SW, et al: Microvascular complications in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD), *J Cyst Fibros* 7:515-519, 2008.
Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, et al: Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis, *Nat Genet* 42:579-589, 2010.
Weigensberg MJ, Goran MI: Type 2 diabetes in children and adolescents, *Lancet* 373:1743-1744, 2009.
Yamauchi T, Hara K, Maeda S, et al: A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B, *Nat Genet* 42(10):864-868, 2010.
Yang W: Diagnosing diabetes using glycated haemoglobin A1c, *BMJ* 340:c2262, 2010.

Diabetes del recién nacido

Alcolado JC, Thomas AW: Maternally inherited diabetes mellitus: the role of mitochondrial DNA defects, *Diabet Med* 12:102-108, 1995.
Babenko AP, Polak M, Cavé H, et al: Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus, *N Engl J Med* 355:456-466, 2006.
Chen R, Hussain K, Al-Ali M, et al: Neonatal and late-onset diabetes mellitus caused by failure of pancreatic development: report of 4 more cases and a review of the literature, *Pediatrics* 121:e1541-e1547, 2008.
Geffner ME, Clare-Salzler M, Kaufman DL, et al: Permanent diabetes developing after transient neonatal diabetes, *Lancet* 341:1095, 1993.
Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff AF, et al: Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal disease, *N Engl J Med* 350:1838-1849, 2004.
Metz C, Cavé H, Bertrand AM, et al: Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases, *J Pediatr* 141:483-489, 2002.
Pagliara AS, Karl IE, Kipnis DB: Transient neonatal diabetes: delayed maturation of the pancreatic beta cell, *J Pediatr* 82:97-101, 1973.
Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, et al: Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations, *N Engl J Med* 355:467-477, 2006.
Shield JP: Neonatal diabetes, *Horm Res* 68(Suppl 5):32-36, 2007.
Støy J, Greeley SA, Paz VP, et al: Diagnosis and treatment of neonatal diabetes: a United States experience, *Pediatr Diabetes* 9:450-459, 2008.
Turkkahraman D, Bircan I, Tribble ND, et al: Permanent neonatal diabetes mellitus caused by a novel homozygous (T168A) glucokinase (GCK) mutation: initial response to oral sulphonylurea therapy, *J Pediatr* 153:122-126, 2008.

Hipoglucemia y diabetes

Amiel SA, Tamborlane WV, Simonson DC, et al: Defective glucose counter regulation after strict glycemic control of insulin-dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med* 316:1376-1383, 1987.
Bolli GB, Fanelli CG: Unawareness of hypoglycemia, *N Engl J Med* 333:1771-1772, 1995.
Cryer PE, Fisher JN, Shamoon H: Hypoglycemia, *Diabetes Care* 17:734-755, 1994.
Diabetes Control: Complications Trial Research Group: Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial, *Diabetes* 46:271-286, 1997.
Gschwend S, Ryan C, Atchinson J, et al: Effects of acute hyperglycemia on mental efficiency and counterregulatory hormones in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus, *J Pediatr* 126:178-184, 1995.
McCrimmon RJ, Gold AE, Deary IJ, et al: Symptoms of hypoglycemia in children with IDDM, *Diabetes Care* 18:858-861, 1995.
Porter PA, Keating B, Byrne G, et al: Incidence and predictive criteria of nocturnal hypoglycemia in young children with insulin-dependent diabetes mellitus, *J Pediatr* 130:366-372, 1997.
Silverstein JH, Gordon G, Pollock BH, et al: Long-term glycemic control influences the onset of limited joint mobility in type I diabetes, *J Pediatr* 132:944-947, 1998.
Wayne EA, Dean HJ, Booth F, et al: Focal neurologic deficits associated with hypoglycemia in children with diabetes, *J Pediatr* 117:575-577, 1990.

Trasplante de páncreas y de islotes

Alejandro R, Lehmann R, Ricordi C, et al: Long-term function (6 years) of islet allografts in type 1 diabetes, *Diabetes* 46:1983-1989, 1997.
Couri CEB, Oliveira MCB, Stracieri ABP, et al: C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus, *JAMA* 301:1573-1579, 2009.
Hering BJ, Kandaswamy R, Ansite JD, et al: Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes, *JAMA* 293:830-835, 2005.
Kaddis JS, Olack BJ, Sowinski J, et al: Human pancreatic islets and diabetes research, *JAMA* 301:1580-1587, 2009.
Larsen JL, Stratta RJ: Consequences of pancreas transplantation, *J Investig Med* 42:622-631, 1994.
Mitanchez D, Doiron B, Chen R, et al: Glucose-stimulated genes and prospects of gene therapy for type 1 diabetes, *Endocr Rev* 18:520-540, 1997.
Robertson RP: Islet transplantation as a treatment for diabetes—a work in progress, *N Engl J Med* 350:694-705, 2004.
Ryan EA, Lakey JR, Paty BW, et al: Successful islet transplantation: continued insulin reserve provides long-term glycemic control, *Diabetes* 51:2148-2157, 2002.
Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al: International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation, *N Engl J Med* 355:1318-1330, 2006.
Shapiro AM: Immune antibody monitoring predicts outcome in islet transplantation, *Diabetes* 62:1377-1378, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Sistema nervioso

PARTE XXVII

Capítulo 590

Evaluación neurológica

Rebecca K. Lehman y Nina F. Schor

HISTORIA CLÍNICA

Una historia detallada es la piedra angular de cualquier evaluación neurológica. Aunque los progenitores son los informadores principales, la mayoría de los niños mayores de 3-4 años son capaces de contribuir a su historia y se les debe preguntar de forma directa.

La historia debe comenzar por el motivo de consulta, y hay que determinar la importancia que un determinado síntoma tiene en el contexto de un desarrollo neurológico normal (v. caps. 9-16). El último paso es fundamental, porque puede ser perfectamente normal que un niño de 13 meses no pueda caminar, mientras que uno de 4 años que no puede caminar podría tener una afección neurológica grave.

A continuación, la historia de la enfermedad actual debe ofrecer una descripción cronológica de los síntomas del paciente, prestando atención a la localización, la calidad, la intensidad, la duración, otras manifestaciones asociadas y factores que los alivian o los exacerban. Es fundamental realizar una anamnesis por aparatos, ya que las anomalías del sistema nervioso central (SNC) pueden manifestarse con síntomas inespecíficos, sin localidad, que pueden ser erróneamente atribuidos a otros órganos y sistemas (p. ej., vómitos, estreñimiento, incontinencia urinaria). Una historia detallada puede sugerir que un cuadro de vómitos se debe a un aumento de la presión intracraneal (PIC) y no a una gastroenteritis, o que un estreñimiento y una incontinencia urinaria se deben a un tumor medular y no a una retención fecal por un trastorno de conducta. Además, una enfermedad sistémica puede causar manifestaciones del SNC, como el lupus eritematoso (crisis comiciales, psicosis, desmielinización) o enfermedades mitocondriales (trastorno del desarrollo, ictus, hipotonía).

Después de haber valorado el motivo de consulta y la historia de la enfermedad actual se debe obtener una historia completa del nacimiento, sobre todo si se sospecha un trastorno congénito. La historia del nacimiento debe comenzar con una revisión del embarazo, incluyendo preguntas específicas sobre complicaciones comunes, como la hipertensión inducida por el embarazo, la preeclampsia, la diabetes gestacional, el sangrado vaginal, las infecciones y los traumatismos. Es importante cuantificar el consumo de cigarrillos, alcohol o fármacos/drogas (prescritas, herbolario, ilícitas). Preguntar acerca de los movimientos fetales podría proporcionarnos pistas para establecer un diagnóstico, porque la disminución o ausencia de movimientos fetales se puede asociar con anomalías cromosómicas y del SNC o con trastornos neuromusculares. Finalmente, se debe reseñar cualquier resultado anormal de una ecografía o de una amniocentesis.

La historia obstétrica debe recoger la edad gestacional en el parto y el tipo de parto (vaginal espontáneo, asistido mediante ventosa o fórceps, cesárea) y deberá incluir comentarios sobre la presencia o ausencia de sufrimiento fetal. Si el parto fue mediante cesárea es importante recoger la indicación de la cirugía.

El peso, la talla y el perímetro craneal al nacer nos proporcionan una información útil sobre la duración de un determinado problema, así como conocimientos sobre el ambiente uterino. Los progenitores suelen proporcionar una historia fiable de la evolución posnatal de sus hijos, pero si el niño precisó reanimación profunda o tuvo un ingreso hospitalario con complicaciones, a menudo es útil obtener los informes del alta hospitalaria. El médico debe preguntar sobre el estado general del niño, la alimentación, el patrón de sueño, el nivel de actividad y las características del llanto. Si tuvo ictericia es importante determinar el nivel que alcanzó y cómo fue tratada. Algunos marcadores de disfunción neurológica en el recién nacido a término son la incapacidad de respiración espontánea, una succión débil o incoordinada, emplear excesivo tiempo para comer o la necesidad de alimentación por sonda nasogástrica. Una vez más, es importante tener en cuenta el contexto del desarrollo, porque todas estas situaciones serían esperables en lactantes prematuros, sobre todo en los de muy bajo peso al nacer. Una doble comprobación de los resultados del cribado neonatal puede proporcionar una pista de una manifestación neurológica anormal en un lactante.

La parte más importante de la historia neurológica es la **evaluación del neurodesarrollo** (v. caps. 9-14 y 16). Es necesario valorar cuidadosamente las habilidades de un niño a nivel social, cognitivo, desarrollo del lenguaje, motricidad fina y gruesa para diferenciar entre un desarrollo normal, un retraso del desarrollo de forma aislada o un retraso global del desarrollo (es decir, en dos o más áreas). Una alteración del desarrollo neurológico desde el nacimiento sugiere una causa intrauterina o perinatal, mientras que una pérdida de habilidades **(regresión)** a lo largo del tiempo sugiere una enfermedad degenerativa subyacente del SNC, como un error congénito del metabolismo. La capacidad de los progenitores para recordar el momento preciso de los hitos del desarrollo de su hijo es extremadamente variable. A menudo es útil solicitar fotografías, o revisar la cartilla de salud del niño, donde los hitos pueden haber sido debidamente registrados. En general los progenitores saben cuándo su hijo tiene un problema del desarrollo, y el médico debe mostrar un interés apropiado. En la tabla 590-1 se describen los límites superiores normales para la consecución de determinados hitos del desarrollo neurológico. En el capítulo 16 se recoge una revisión exhaustiva de las pruebas de evaluación del neurodesarrollo y de su interpretación.

La historia familiar es muy importante en la evaluación neurológica de un niño. La mayoría de los progenitores son muy colaboradores a la hora de informar al médico sobre miembros de la familia, sobre todo si puede tener relevancia para sus hijos. En la historia se deben recoger la edad y los antecedentes de enfermedades neurológicas como retraso del neurodesarrollo, epilepsia, migraña, ictus y enfermedades hereditarias, de los familiares de primer y segundo grado. Es importante preguntar directamente sobre abortos no provocados o muertes fetales intraútero, así como el posible sexo del embrión o del feto y la edad gestacional en el momento del fallecimiento. Se deben investigar los resultados de autopsia, si existen, pues pueden tener una relación directa con la situación del paciente. Se debe preguntar a los progenitores sobre su origen étnico, ya que algunas enfermedades genéticas ocurren con más frecuencia dentro de poblaciones específicas (p. ej., la enfermedad de Tay-Sachs en la población judía askenazí). También hay que preguntarles si hay alguna posibilidad de que exista algún grado de familiaridad entre ellos, ya que la incidencia de los trastornos metabólicos y de los trastornos degenerativos del SNC se incrementa significativamente en los hijos de matrimonios **consanguíneos.**

Hay que investigar la historia social del niño en su entorno cotidiano, así como su relación con los miembros de la familia. Es importante informarse acerca de posibles factores de estrés recientes, como un divorcio, un nuevo matrimonio, el nacimiento de un hermano o la muerte de un ser querido, ya que pueden afectar al comportamiento del niño. Si el niño está en la guardería o en la escuela se debe preguntar sobre su rendimiento académico y las características de sus habilidades sociales, prestando especial atención a los cambios bruscos. Se puede evaluar el rendimiento académico del niño preguntando sobre sus notas en los últimos meses y valorar la relación con sus compañeros pidiéndole que nombre a sus «mejores amigos». Cualquier niño incapaz de nombrar por lo menos a 2 o 3 compañeros de juego podría tener un desarrollo anormal de sus habilidades sociales. En algunos casos, la información del profesor de la guardería o de la escuela nos puede proporcionar datos complementarios de utilidad.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Tabla 590-1 Esquema para valorar el retraso del desarrollo neurológico: límite superior

EDAD (meses)	MOTRICIDAD GRUESA	MOTRICIDAD FINA	HABILIDADES SOCIALES	LENGUAJE
3	Soporta peso en los antebrazos	Abre las manos espontáneamente	Sonríe de forma apropiada	Sonidos vocálicos, risas
6	Se mantiene sentado un instante	Transfiere objetos	Demuestra agrado y desagrado	Balbuceos
9	Se agarra para ponerse de pie	Coge objetos con la pinza de los dedos	Juega a dar palmadas o a esconderse	Imita sonidos
12	Camina agarrado de una mano	Lanza objetos con ambas manos	Viene cuando se le llama	1-2 bisílabos referenciales
18	Sube escalones con ayuda	Come de una cuchara	Imita acciones de otros	Al menos 6 palabras
24	Corre	Construye torres de 6 bloques	Juega con otros	Frases de 2 o 3 palabras

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

La exploración neurológica comienza con el inicio de la entrevista. La observación indirecta del aspecto del niño y de sus movimientos nos puede proporcionar una valiosa información sobre la presencia de un trastorno subyacente. Por ejemplo, puede ser obvio que el niño tiene una facies dismórfica, una postura anómala, o un trastorno motor que se manifiesta por una hemiparesia o una alteración de la marcha. El comportamiento del niño mientras juega e interactúa con sus progenitores también nos ayuda. Un niño normal por lo general juega de forma independiente al inicio de la visita, pero después participa en la entrevista. Un niño con trastorno por déficit de atención con hiperactividad puede mostrar un comportamiento impulsivo en la consulta, y un niño con una disfunción neurológica podría mostrar una conducta totalmente inadecuada al medio en el que se encuentra. Por último, se debe apreciar si el paciente tiene algún tipo de olor, ya que algunos trastornos metabólicos producen olores característicos (p. ej., olor a «moho» en la fenilcetonuria o a «pies sudados» en la acidemia isovalérica). Si se percibe la presencia de un determinado olor, es importante precisar si es persistente o transitorio, y si se produce sólo con las enfermedades intercurrentes.

La exploración debe realizarse en un ambiente confortable para el niño. Debe permitírsele, a él o a ella, que se siente donde se encuentre más cómodo, ya sea en el regazo de uno de los progenitores o en el suelo de la consulta. El médico debe acercarse al niño poco a poco, reservando las pruebas invasivas o dolorosas (p. ej., medición del perímetro craneal, reflejo nauseoso) para el final de la exploración. Al final, cuanto más se parezca la exploración a un juego más colaborará el niño. Debido a que la exploración neurológica de un lactante requiere un enfoque ligeramente modificado del de un niño de mayor edad, los dos grupos se consideran por separado (v. caps. 9, 10 y 94 frente a caps. 11-14).

Estado mental

Independientemente de la edad, la exploración neurológica debe incluir una evaluación del estado mental del paciente en lo que se refiere a nivel de conciencia y a la interacción con el medio ambiente. Los bebés prematuros nacidos con menos de 28 semanas de gestación no tienen períodos constantes de estado de alerta, mientras que los bebés ligeramente mayores se despiertan con un suave estímulo físico. El patrón de vigilia-sueño se desarrollará cuando alcance la edad a término. Debido a que el nivel de alerta de un recién nacido depende de muchos factores, incluyendo el tiempo de la última toma, la temperatura ambiente y la edad gestacional, la reevaluación clínica de estos niños es fundamental para valorar cambios en la función neurológica. El estado mental en niños de mayor edad se puede evaluar viéndoles jugar. Hacerles contar una historia, hacer un dibujo o completar un puzle también puede ser de utilidad para evaluar la función cognitiva. La memoria se puede evaluar de forma informal cuando los pacientes cuentan su información personal y, más formalmente, pidiéndoles que recuerden y nombren posteriormente tres objetos o realizar una retención de dígitos.

Cabeza

Es importante medir correctamente el **perímetro craneal.** Se debe realizar en cada visita a los pacientes menores de 3 años y debe registrarse en una gráfica de percentiles de perímetro craneal. La medición se realizará con una cinta métrica de plástico no extensible, colocándola en la mitad de la frente y extendiéndola circularmente incluyendo la parte más prominente del occipucio. Si el perímetro craneal del paciente es anormal se debe medir la cabeza de los progenitores y de los hermanos. En el recién nacido son frecuentes los errores de medición de la circunferencia craneal debido al edema del cuero cabelludo, al cabalgamiento de las suturas y a la presencia de cefalohematomas. La velocidad de crecimiento de la cabeza en un bebé sano prematuro es de 0,5 cm en la 1.ª y 2.ª semana, 0,75 cm en la 3.ª semana y 1 cm desde la 4.ª semana hasta que alcanza las 40 semanas de desarrollo. El perímetro craneal medio de un recién nacido a término es de 34-35 cm al nacer, 44 cm a los 6 meses y 47 cm al año de vida (v. caps. 9 y 10).

Figura 590-1 Hidrocefalia congénita. Se puede observar el aumento del tamaño del cráneo y la prominencia de las venas del cuero cabelludo.

Si el cerebro no crece el cráneo tampoco lo hará, por tanto, una cabeza pequeña suele reflejar un cerebro pequeño, o **microcefalia.** Al contrario, una cabeza grande puede asociarse con cerebro grande, o **macrocefalia,** que suele ser familiar, pero puede ser debido a una alteración del crecimiento, a un trastorno neurocutáneo (p. ej., la neurofibromatosis), a un defecto genético (p. ej., el síndrome de Klinefelter) o a una enfermedad de depósito. Por otro lado, el aumento del perímetro craneal puede ser secundario a una hidrocefalia (fig. 590-1) o a una hemorragia subdural crónica. En esta última circunstancia, el cráneo tiende a adoptar una forma cuadrada, o de caja, debido a una gran cantidad de líquido en el espacio subdural que origina un agrandamiento de la fosa cerebral media.

La forma de la cabeza debe documentarse con detalle. La plagiocefalia, o aplanamiento del cráneo, puede observarse en recién nacidos normales, pero puede ser muy llamativa en lactantes con hipotonía o debilidad, con disminución de movimientos espontáneos. Se puede observar una gran variedad de alteraciones de la forma de la cabeza cuando se fusionan prematuramente las suturas craneales, como ocurre en las diversas formas de **craneosinostosis** hereditarias (v. cap. 591.12).

Un recién nacido tiene dos **fontanelas,** una fontanela anterior en forma de diamante en la unión de los huesos frontales y parietales, que está abierta al nacer, y una fontanela posterior triangular en la unión de los huesos parietales con el occipital, que puede estar cerrada al nacimiento o puede palparse abierta a punta de dedo. Si la fontanela posterior está abierta al nacer debe cerrarse durante las siguientes 6-8 semanas; su persistencia

booksmedicos.org

sugiere una hidrocefalia subyacente o un hipotiroidismo congénito. La fontanela anterior varía mucho en tamaño, pero por lo general mide aproximadamente 2 × 2 cm. El tiempo medio de cierre es de 18 meses, pero la fontanela puede estar cerrada normalmente a los 9 meses. Una fontanela anterior muy pequeña o cerrada al nacimiento puede indicar una craneosinostosis o una microcefalia, mientras que una fontanela anterior muy amplia puede sugerir una gran cantidad de problemas. La fontanela normalmente está ligeramente deprimida y pulsátil, evaluándose mejor cuando el niño se encuentra en posición erguida mientras come o está dormido. Una fontanela abombada es un posible indicador del aumento de la PIC, pero puede observarse un abombamiento de la fontanela en un lactante normal cuando llora de forma enérgica.

La inspección de la cabeza debe incluir la observación del patrón venoso, porque el aumento de la PIC y la trombosis del seno sagital superior pueden producir una marcada distensión venosa. La presencia de rasgos faciales dismórficos puede indicar una alteración del desarrollo neurológico. Asimismo, alteraciones cutáneas, como la aplasia cutis o remolinos anormales del cuero cabelludo, pueden sugerir una malformación cerebral o un trastorno genético subyacentes.

La palpación del cráneo de un recién nacido normal revela un **moldeamiento** craneal acompañado del **cabalgamiento de las suturas,** como resultado de las presiones ejercidas sobre el cráneo durante su descenso a través de la pelvis. Un cabalgamiento marcado de las suturas más allá del período neonatal precoz es motivo de alarma, ya que sugiere una anomalía cerebral. La palpación puede revelar además puentes óseos entre las suturas **(craneosinostosis),** defectos craneales o, en los bebes prematuros, un ablandamiento de los huesos parietales **(craneotabes).**

La auscultación del cráneo es un complemento importante de la exploración neurológica. Se pueden observar **soplos craneales** sobre la fontanela anterior, la región temporal o en las órbitas, escuchándose mejor con el diafragma del estetoscopio. Se pueden descubrir suaves soplos simétricos en niños normales menores de 4 años o en relación con una enfermedad febril. La demostración de un soplo fuerte, o localizado, suele ser significativa y obliga a una investigación mayor, ya que puede estar asociado con anemia severa, aumento de la PIC, o a malformaciones arteriovenosas de la arteria cerebral media o de la vena de Galeno. Es importante excluir soplos derivados del corazón o de grandes vasos, ya que pueden ser transmitidos al cráneo.

Nervios craneales

Nervio olfatorio (I nervio craneal)

La **anosmia,** o pérdida del olfato, por lo general se presenta como una alteración transitoria en relación con una infección del tracto respiratorio superior o de alergias. Los traumatismos craneales con fractura del hueso etmoides o sección de las fibras del nervio olfatorio pueden ser causa de anosmia permanente, ya que atraviesan la lámina cribosa, además de tumores del lóbulo frontal, el uso intranasal de drogas y la exposición a toxinas (acrilatos, metacrilatos, cadmio). De vez en cuando, un niño que se recupera de una meningitis purulenta o que desarrolla una hidrocefalia tiene una disminución del sentido del olfato. En raras ocasiones la anosmia es congénita, en cuyo caso se puede presentar como un déficit aislado o como parte de síndrome de Kallmann, un trastorno familiar que se caracteriza por hipogonadismo hipogonadotrópico y anosmia congénita. Aunque no forma parte de la exploración de rutina, el olfato se puede explorar de forma fiable desde la 32.ª semana de gestación, presentando un estímulo y observando si hay una respuesta de alerta, de retirada o de ambas. Se deben utilizar estímulos apropiados, tales como café o menta, y no utilizar sustancias fuertemente aromáticas (p. ej., amoníaco), que estimulan el nervio trigémino. Se debe examinar cada orificio de forma individual con pequeñas cantidades y cerrando el lado opuesto.

Nervio óptico (II nervio craneal)

La evaluación del disco óptico y de la retina es una parte esencial de la exploración neurológica. A pesar de que la retina se visualiza mejor mediante la dilatación de la pupila, la mayoría de los médicos no tienen fácil acceso a los agentes midriáticos cuando van a explorar a un paciente, por tanto, puede ser necesario consultar a un oftalmólogo en algunos casos. No se deben administrar midriáticos a pacientes en los que se está siguiendo su respuesta pupilar como un marcador de herniación inminente o en pacientes con cataratas. Cuando se utilizan midriáticos se deben dilatar ambos ojos, ya que la fijación y la dilatación unilateral pueden causar confusión y preocupación en posteriores examinadores si no saben de la intervención farmacológica. Se puede facilitar la exploración de la retina de un bebé ofreciéndole un chupete y girándole la cabeza hacia un lado. El médico debe acariciar suavemente al paciente para mantener la estimulación mientras examina el ojo más de cerca. A un niño mayor hay que colocarle en el regazo de uno de los progenitores y distraerle con objetos brillantes o con juguetes. El color del nervio óptico en el niño es de color rosa salmón, pero puede ser gris-blanco en el recién nacido, especialmente si él o ella son de piel muy blanca. Este hallazgo normal puede causar confusión y conducir a un diagnóstico incorrecto de atrofia óptica.

El **edema del disco** hace referencia a la hinchazón del disco óptico y el **edema de papila** se refiere específicamente a la inflamación secundaria a un aumento de la PIC. En los lactantes es raro observar un papiledema, debido a que las suturas del cráneo se pueden separar para dar cabida a la expansión del cerebro. En los niños mayores el edema de papila se puede clasificar de acuerdo a la escala de Frisen (fig. 590-2). Se debe diferenciar el edema del disco de la **papilitis,** o inflamación del nervio óptico. Ambas condiciones se manifiestan con una ampliación de la mancha ciega, pero la agudeza visual y la visión de los colores suelen estar conservados en el edema de papila temprano, en contraste con lo que ocurre en la neuritis óptica.

Se pueden observar hemorragias retinianas en el 30-40% de todos los recién nacidos a término. Las hemorragias son más comunes después del parto vaginal que por cesárea y no se asocian con lesiones durante el parto ni con complicaciones neurológicas. Desaparecen espontáneamente en 1-2 semanas. La presencia de hemorragias en la retina más allá del período neonatal precoz debería hacernos sospechar la posibilidad de maltrato infantil.

Visión

A las 28 semanas de edad gestacional corregida un bebé prematuro parpadea en respuesta a una luz brillante, y a las 32 semanas él o ella mantienen el ojo cerrado hasta que la fuente de luz se retira. Un lactante normal de 37 semanas gira la cabeza y los ojos hacia una luz suave, y un recién nacido a término es capaz de fijar y seguir un objeto, como el rostro del examinador. El **nistagmo optocinético** (NOC), que es un nistagmo conjugado que se produce durante el intento de fijación en una serie de objetos en movimiento rápido, también se puede utilizar como una evaluación grosera del sistema visual en los bebés. El NOC se explora moviendo una cinta NOC (normalmente una tira de material con alternancia de bandas en blanco y negro de unos 5 cm de ancho) en el campo visual del paciente. Aunque el NOC se puede explorar en los neonatos en un solo ojo, la respuesta no suele ser simétrica hasta los 4-6 meses de edad.

Se puede explorar el campo visual en un bebé o en un niño pequeño avanzando un objeto de colores brillantes desde detrás de la cabeza del niño hacia el campo visual periférico, valorando cuando él o ella miran por primera vez el objeto. Suspendiendo el objeto de una cadena evitaremos que el paciente se fije en la mano o el brazo del examinador. Éste debe estar seguro de que el paciente está respondiendo a la visión, y no a la audición, del objeto.

La agudeza visual en los niños a término se aproxima a 20/150 y llega al nivel de un adulto de 20/20 alrededor de los 6 meses de edad. Los niños que son demasiado pequeños para leer las cartas estándar en una tabla de Snellen pueden aprender el «juego de la E», en el que se puntúa cuándo la dirección de la E está enfrentada. Los niños de 2,5-3 años pueden identificar los objetos de una tabla optométrica pediátrica (tabla de Allen) a una distancia de 5-7 metros.

La pupila reacciona a la luz a las 29-32 semanas de edad gestacional corregida, sin embargo, la respuesta pupilar a menudo es difícil de evaluar porque los bebés prematuros mantienen los ojos cerrados y tienen el iris poco pigmentado. El tamaño de las pupilas, la simetría y la reactividad pueden verse afectados por drogas, lesiones cerebrales ocupantes de espacio, trastornos metabólicos y alteraciones del nervio óptico y del tronco del encéfalo. Una pupila pequeña puede ser un signo del **síndrome de Horner** que se caracteriza por **ptosis** ipsilateral (párpado caído), **miosis** (pupila contraída) y **anhidrosis** (ausencia de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

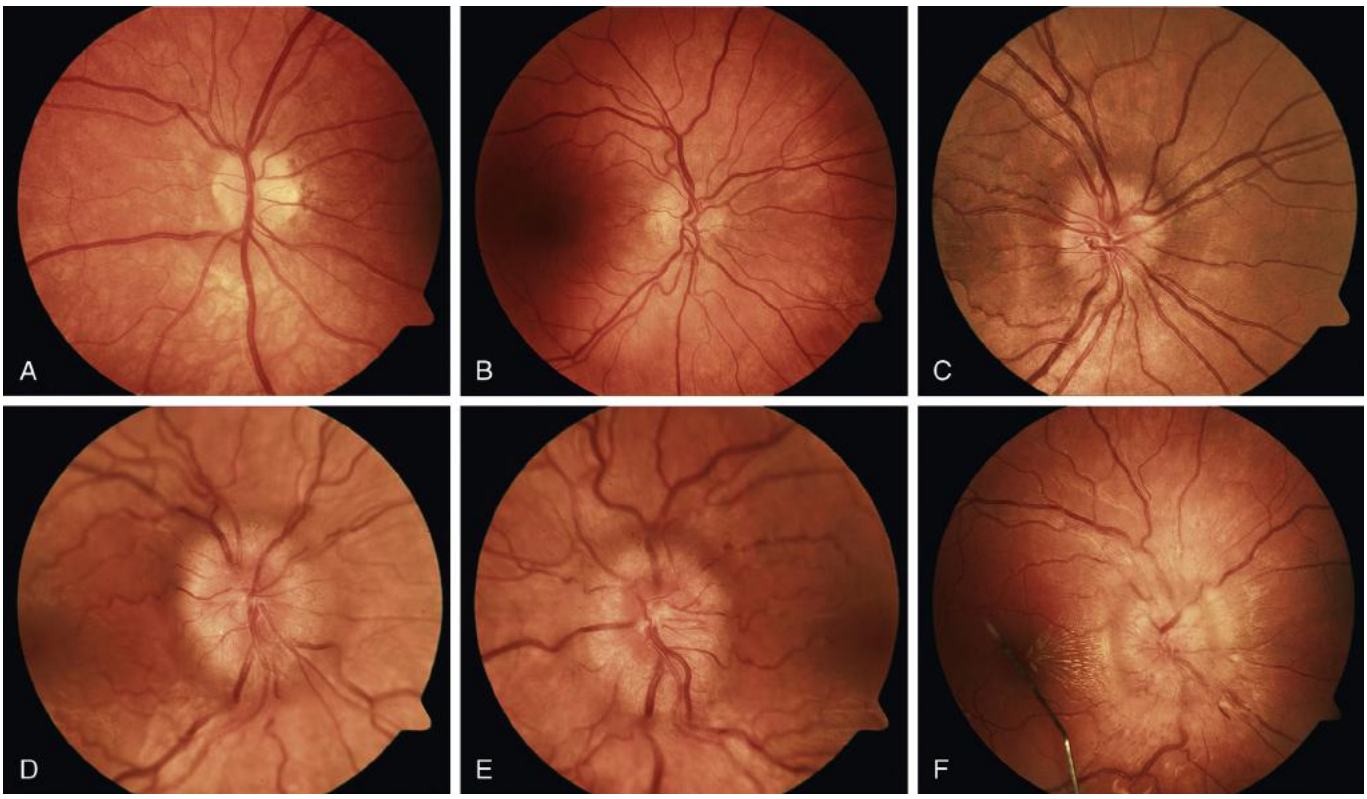

Figura 590-2 Grados de edema de papila (escala de Frisen). **A,** Grado 0: disco óptico normal. **B,** Grado 1: edema de papila muy precoz con borramiento sólo del lado nasal del disco, sin elevación de los bordes del disco. **C,** Grado 2: edema de papila inicial, que muestra un borramiento de todo el borde, con una elevación del lado nasal y un halo peripapilar completo. **D,** Grado 3: edema de papila moderado con elevación de todo el borde papilar, aumento del diámetro de la cabeza del nervio óptico, con borramiento de los vasos en el margen del disco, y un halo peripapilar con extensiones digitiformes. **E,** Grado 4: edema de papila marcado caracterizado por la elevación completa de la cabeza del nervio y el borramiento total de un segmento de los vasos principales del disco. **F,** Grado 5: edema de papila severo con borramiento de todos los vasos y obliteración de la copa óptica. También pueden observarse hemorragias entre las capas de fibras nerviosas y exudado de la mácula. *(Fotografías **A-C** cortesía de la Dra. Deborah Friedman; **D-F** cortesía del Flaum Eye Institute, University of Rochester.)*

sudoración) de la cara. El síndrome de Horner puede ser congénito o puede estar causado por una lesión de la vía simpática en el hipotálamo, en el tronco cerebral, en la médula espinal cervical o en el plexo simpático. La localización de la lesión en el sistema nervioso simpático puede ser obvia, por la presencia de otros signos acompañantes, o puede ser incierta. En este último caso, la prueba seriada con gotas de cocaína seguida por gotas de hidroxianfetamina puede ser de utilidad.

Durante la exploración de la pupila también debe tenerse en cuenta cualquier anomalía del iris (p. ej., heterocromía, manchas de Brushfield). El médico también debe evaluar el segmento posterior del ojo mediante la prueba del **reflejo rojo,** que se realiza en una habitación oscura mediante oftalmoscopia directa manteniéndolo cerca de los ojos del examinador y a 25-50 cm de los ojos del bebé. Si el segmento posterior del ojo es normal, el examinador debe ver el reflejo de la retina simétrico y de color rojizo-rosado. La ausencia de reflejo rojo o la presencia de un reflejo débil, de un reflejo blanco **(leucocoria)** o de un reflejo rojo con manchas oscuras, todas son señales indicadoras de patología y son motivo de derivación a un oftalmólogo.

Nervios oculomotor (III nervio craneal), troclear (IV nervio craneal) y motor ocular externo (VI nervio craneal)

El globo ocular se mueve por 6 músculos extraoculares, que son inervados por los nervios oculomotor, troclear y abducens. Estos músculos y los nervios se pueden evaluar haciendo que el paciente siga un juguete interesante o el dedo del examinador en las 6 direcciones cardinales de la mirada. El médico observará el grado y la naturaleza (conjugada frente a desconjugada, continua frente a entrecortada o sacádica) de los movimientos de los ojos y descartará cualquiera de los movimientos oculares. Los bebés prematuros mayores de 25 semanas de edad gestacional y los pacientes comatosos pueden ser evaluados utilizando la maniobra oculocefálica (ojos de muñeca), en la que la cabeza del paciente es rápidamente girada para evocar los movimientos reflejos de los ojos. Si el tronco cerebral está intacto, girando la cabeza del paciente hacia la derecha hará que los ojos se le muevan hacia la izquierda y viceversa. De manera similar, la flexión y extensión rápida de la cabeza provocará el movimiento vertical del ojo.

Una mirada desconjugada puede ser el resultado de una debilidad de los músculos extraoculares, de la parálisis del nervio craneal (NC) III, IV, VI, o de lesiones del tronco cerebral que afectan al fascículo longitudinal medial. Los lactantes menores de 2 meses de edad pueden tener la mirada ligeramente desconjugada en reposo, con un ojo horizontalmente desplazado del otro de 1 a 2 mm **(estrabismo).** El desplazamiento vertical de los ojos requiere una investigación, pues puede indicar una parálisis del nervio troclear (IV NC) o una **desviación oblicua** (alineamiento anómalo ocular supranuclear que suele asociarse a lesiones de la fosa posterior). El estrabismo se trata más detalladamente en el capítulo 623.

El nervio motor ocular común inerva los músculos rectos superior, inferior y medial, así como el oblicuo inferior y el elevador del párpado superior. La parálisis completa del nervio motor ocular común produce ptosis, dilatación de la pupila, desplazamiento del ojo hacia afuera y hacia abajo, y dificultad de la aducción y de la elevación. El nervio troclear inerva el músculo oblicuo superior, que presiona y gira el globo ocular durante actividades tales como leer y bajar las escaleras. Los pacientes con una parálisis aislada del nervio troclear a menudo tienen una inclinación de la cabeza de compensación hacia el lado afectado, lo que ayuda a aliviar la diplopía. El nervio motor ocular externo inerva el músculo recto lateral, y su parálisis provoca una desviación medial del ojo con una incapacidad para mirar más allá de la línea media. Los pacientes con aumento de la PIC a menudo responden positivamente cuando se les pregunta acerca de la visión doble **(diplopía)** y muestran una abducción incompleta de los ojos en la mirada lateral debido a la parálisis parcial del VI nervio.

booksmedicos.org

Esta falsa señal de localización se produce porque el VI NC tiene un curso intracraneal largo, por lo que es particularmente susceptible al ser estirado. La **oftalmoplejía internuclear,** causada por una lesión en el fascículo longitudinal medial del tronco del encéfalo, que funcionalmente sirve para conjugar la mirada mediante la conexión del VI NC de un lado con el III NC del otro, origina una parálisis de la función del recto medial en el ojo abducido y un nistagmo del ojo abducido.

Cuando hay una anomalía sutil del movimiento de los ojos, la prueba del **vidrio de color rojo** puede ser útil en la localización de la lesión. Para realizar esta prueba se coloca un vaso rojo sobre uno de los ojos del paciente y a él o ella se le indica que siga una luz blanca en todas las direcciones de la mirada. El niño ve una luz roja/blanca en la dirección de la función muscular normal, pero aprecia una separación de las imágenes de color rojo y blanco que es mayor en el plano de acción del músculo afectado.

Además de la parálisis de la mirada, el examinador puede encontrar diferentes movimientos anómalos. El **nistagmo** es un movimiento involuntario rápido del ojo que se puede subclasificar como **pendular,** cuando las dos fases tienen la misma amplitud y velocidad, o de **sacudida,** cuando hay una fase rápida y otra lenta. El nistagmo con sacudida puede caracterizarse además por la dirección de su fase rápida, que puede batir hacia la izquierda, derecha, arriba o abajo; rotatoria; o mixta. Muchos pacientes tienen un par de batidas de nistagmo con la mirada lateral extrema **(nistagmo con la mirada extrema),** que no tiene significación patológica. El nistagmo horizontal patológico suele ser congénito, inducido por fármacos (p. ej., alcohol, anticomiciales), o debido a una disfunción del sistema vestibular. Por el contrario, el nistagmo vertical se asocia a menudo con anomalías estructurales en el tronco encefálico y en el cerebelo. El **bamboleo ocular** se caracteriza por una sacudida hacia abajo seguido por una vuelta lenta hasta la posición primaria y está asociada con lesiones pontinas. El **opsoclono** describe oscilaciones involuntarias y caóticas de los ojos, que se ven a menudo en el contexto de un neuroblastoma o de una infección viral.

Nervio trigémino (V nervio craneal)

Las tres divisiones del nervio trigeminal (oftálmica, maxilar y mandibular) transmiten información de la sensibilidad facial protopática (dolor, temperatura) y epicrítica (vibración, propiocepción). Cada modalidad debe ser explorada y comparada con el lado contralateral. En los pacientes que son poco cooperativos o en estado de coma, la integridad del nervio trigémino puede ser evaluada por el reflejo corneal, provocada al tocar la córnea con un trozo pequeño de algodón, y la observación del cierre del ojo explorado, y con el cosquilleo nasal, mediante la estimulación de las fosas nasales con un hisopo de algodón y observando como respuesta un gesto simétrico. Un reflejo ausente puede ser debido a un defecto sensorial (nervio trigémino) o a un déficit motor (nervio facial). La rama motora del nervio trigémino puede explorarse mediante el examen de los músculos masetero, pterigoideo y músculos temporales durante la masticación, así como por la evaluación de la sacudida mandibular.

Nervio facial (VII nervio craneal)

El nervio facial es un nervio motor que inerva principalmente los músculos de la expresión facial, el buccinador, el cutáneo del cuello, el del estribo, el estilohioideo y el vientre posterior del digástrico. También tiene una rama separada, llamada la cuerda del tímpano, que contiene sensibilidad sensorial especial (gusto), y fibras parasimpáticas. Debido a que la porción del núcleo facial que inerva la parte superior de la cara recibe la entrada de fibras de la corteza bilateralmente, las lesiones de la corteza motora o del tracto corticobulbar tienen poco efecto sobre la fuerza de la parte superior de la cara. Así pues, estas lesiones se manifiestan con aplanamiento de los pliegues nasolabiales contralaterales o caída de la comisura de la boca. Por el contrario, las lesiones de la neurona motora inferior o del nervio facial tienden a involucrar a los músculos faciales superiores e inferiores por igual. La fuerza facial puede ser evaluada mediante la observación de los movimientos espontáneos del paciente y haciendo que él o ella imiten una serie de movimientos faciales (p. ej., sonreír, levantar las cejas, inflar los carrillos). Una parálisis del nervio facial puede ser congénita, idiopática **(parálisis de Bell)** o secundaria a un traumatismo, a una desmielinización (síndrome de Guillain-Barré), a una infección (enfermedad de Lyme, virus del herpes simple, VIH), a una enfermedad granulomatosa, a una neoplasia o a una inflamación o infiltración meníngea. Las lesiones del nervio facial que están próximas a la intersección con la cuerda del tímpano se traducirán en la imposibilidad de probar sustancias con los dos tercios anteriores de la lengua. Si es necesario, el sabor puede ser explorado mediante la colocación de una solución salina o de glucosa en un lado de la lengua extendida. Los niños normales pueden identificar la sustancia ensayada en menos de 10 segundos. Otros hallazgos que pueden estar asociados con la parálisis del nervio facial pueden ser hiperacusia, por afectación del músculo estapedio, e imposibilidad de secretar lágrimas.

Nervio vestibulococlear (VIII nervio craneal)

El nervio vestibulococlear tiene dos componentes dentro de un tronco único, el nervio vestibular, que inerva los canales semicirculares del oído interno y está relacionado con el equilibrio, la coordinación y orientación en el espacio, y el nervio coclear, que inerva la cóclea y está implicado en la audición.

La disfunción del sistema vestibular origina el **vértigo,** la sensación de movimiento del entorno. En la exploración, los pacientes con disfunción del nervio vestibular suelen tener nistagmo, en la que el componente rápido se dirige contralateralmente al nervio afectado. Con sus brazos extendidos y los ojos cerrados, sus miembros inferiores tienden a desviarse hacia el lado lesionado. Del mismo modo, si se le hace caminar levantando los pies y sin moverse del sitio el paciente girará lentamente hacia la lesión **(prueba del paso a paso de Fukuda).** En las pruebas de Romberg y de la marcha en tándem tienden a caer hacia el oído lesionado. La función vestibular se puede evaluar con las **pruebas calóricas.** Antes del ensayo se debe visualizar la membrana timpánica para asegurarse de que está intacta y sin obstrucciones. En un paciente obnubilado o en coma se introducen 30-50 ml de agua con hielo con una jeringa en el conducto auditivo externo con la cabeza del paciente elevada 30 grados. Si el tronco está intacto, los ojos se desviaran hacia el lado estimulado. En pacientes con un nivel de conciencia normal se utiliza una cantidad mucho menor de agua con hielo (2 ml), para evitar las náuseas que induce. En los sujetos normales la introducción de agua con hielo produce la desviación del ojo hacia el laberinto estimulado seguido de un nistagmo con un componente rápido que se aleja del laberinto estimulado.

Debido a que la audición es esencial para el desarrollo de un lenguaje normal, el médico debe preguntar directamente acerca de los problemas de audición. La preocupación de los progenitores es a menudo un indicador fiable de la discapacidad auditiva y justifica una evaluación audiológica específica, ya sea con la audiometría o con los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (v. cap. 637). Incluso en ausencia de preocupación de los progenitores merece la pena realizar ciertas pruebas de forma sistemática en algunos niños dentro del primer mes de vida, incluyendo a aquéllos con un historial familiar de sordera en etapas tempranas de la vida o con sordera sindrómica o con una historia personal de prematuridad, de asfixia severa, de exposición a fármacos ototóxicos, de hiperbilirrubinemia, de anomalías congénitas de la cabeza o del cuello, de meningitis bacteriana y de las infecciones por TORCH (*t*oxoplasmosis, *o*tras infecciones, *r*ubéola, *c*itomegalovirus, virus del *h*erpes simple) congénitas. Para el resto de niños una evaluación simple de la audición durante la exploración suele ser suficiente. Los recién nacidos pueden tener respuestas sutiles a los estímulos auditivos, tales como cambios en la respiración, el cese de movimiento, o la apertura de los ojos y/o la boca. Si el mismo estímulo se presenta en repetidas ocasiones los recién nacidos normales dejan de responder, un fenómeno que se conoce como *habituación.* A los 3-4 meses de edad los bebés empiezan a orientarse hacia la fuente de sonido. Los niños con problemas de audición están visualmente alerta y responden adecuadamente a estímulos físicos, pero pueden tener con mayor frecuencia rabietas y alteraciones del habla y del desarrollo del lenguaje.

Nervio glosofaríngeo (IX nervio craneal)

El nervio glosofaríngeo está compuesto por las fibras motoras del músculo estilofaríngeo; las fibras sensitivas generales del tercio posterior de la lengua, la faringe, las amígdalas, la superficie interna de la membrana timpánica y la piel del oído externo; las fibras sensoriales especiales (gusto) de la parte posterior tercio de la lengua; las fibras parasimpáticas que van a la glándula parótida, y en general las fibras sensoriales viscerales de los cuerpos carotídeos. El nervio se explora mediante la estimulación de un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

lado de la orofaringe lateral o paladar blando con un depresor de lengua y observando la elevación simétrica del paladar **(reflejo nauseoso).** Una lesión aislada del IX NC es rara, porque está muy cerca del X NC. Causas potenciales de su lesión y/o disfunción pueden ser un traumatismo obstétrico, la isquemia, las lesiones tumorales, una enfermedad de neurona motora, un absceso retrofaríngeo y el síndrome de Guillain-Barré.

Nervio vago (X nervio craneal)

El nervio vago tiene 10 ramas terminales: meníngea, auricular, faríngea, cuerpo carotídeo, laríngea superior, recurrente laríngeo, cardíaca, pulmonar, esofágica y gastrointestinal. Las ramas superiores de la faringe, la laringe y el recurrente contienen fibras motoras que inervan todos los músculos de la faringe y la laringe, con la excepción del músculo estilofaríngeo (IX NC) y del músculo tensor del velo palatino (V NC). Por tanto, la lesión unilateral del nervio vago origina una debilidad del paladar blando ipsilateral y una voz ronca; las lesiones bilaterales pueden producir dificultad respiratoria como consecuencia de la parálisis de cuerdas vocales, así como la regurgitación nasal de líquidos, la acumulación de secreciones y un paladar blando inmóvil y descendido. Las lesiones aisladas del nervio vago pueden verse como complicaciones de una toracotomía o pueden observarse en recién nacidos con malformaciones de Chiari tipo II. Si se sospecha su lesión es importante visualizar las cuerdas vocales. Además de la información motora, el nervio vago lleva las fibras aferentes somáticas de la faringe, la laringe, el conducto auditivo externo, la superficie externa de la membrana timpánica y de las meninges de la fosa posterior; las fibras aferentes viscerales; las fibras del gusto de la faringe posterior, y las fibras parasimpáticas preganglionares.

Nervio accesorio (XI nervio craneal)

El nervio accesorio inerva los músculos esternocleidomastoideo (ECM) y los trapecios. El ECM izquierdo actúa para girar la cabeza hacia el lado derecho y viceversa; actuando en conjunto los ECM flexionan el cuello. El trapecio actúa para elevar el hombro. Las lesiones del nervio accesorio ocasionan atrofia y parálisis del músculo ECM y trapecio ipsilateral, ocasionando la caída del hombro. Debido a que varios músculos cervicales están involucrados en la rotación de la cabeza, la parálisis unilateral del ECM puede no ser evidente a menos que se le pida al paciente que gire la cabeza contra resistencia. Las fracturas o las lesiones de la base del cráneo, las enfermedades de la motoneurona, la distrofia miotónica y miastenia grave suelen producir atrofia y debilidad de estos músculos; la tortícolis congénita se asocia con hipertrofia del ECM.

Nervio hipogloso (XII nervio craneal)

El nervio hipogloso inerva la lengua. La exploración de la lengua incluye la evaluación de su volumen y su fuerza, así como la observación de los movimientos anómalos. El mal funcionamiento del núcleo del hipogloso o del nervio produce atrofia, debilidad y fasciculaciones de la lengua. Si la lesión es unilateral la lengua se desvía hacia el lado de la lesión, si es bilateral la protrusión de la lengua no es posible y el paciente puede tener dificultad para tragar **(disfagia).** La enfermedad de Werdnig-Hoffmann (atrofia muscular espinal infantil, o atrofia muscular espinal tipo 1) y anomalías congénitas de la región del foramen magnum son las principales causas de disfunción del nervio hipogloso.

Exploración motora

La exploración motora incluye la evaluación de la masa muscular, del tono y de la fuerza, así como la observación de los movimientos involuntarios que pueden indicar patología del sistema nervioso central o periférico.

Masa muscular

La disminución de la masa muscular **(atrofia)** puede ser secundaria al desuso o a enfermedades de la neurona motora inferior, de la raíz del nervio, del nervio periférico o del muscular. En la mayoría de los casos la atrofia neurogénica es más importante que la atrofia miogénica. El aumento de la masa muscular **(hipertrofia)** suele ser fisiológico (p. ej., los culturistas). La **seudohipertrofia** se refiere a tejido muscular que ha sido reemplazado por grasa y tejido conjuntiva, dándole una apariencia voluminosa, con una reducción paradójica de la fuerza, como en la distrofia muscular de Duchenne.

Tono

El tono muscular, generado por una contracción parcial inconsciente y continua de los músculos, crea una resistencia al movimiento pasivo de una articulación. El tono es muy variable dependiendo de la edad y del estado del paciente. A las 28 semanas de gestación las 4 extremidades están extendidas y hay poca resistencia al movimiento pasivo. El tono flexor es visible en las extremidades inferiores a las 32 semanas y es palpable en las extremidades superiores a las 36 semanas; la postura de un recién nacido a término normal se caracteriza por la flexión de las cuatro extremidades.

Hay 3 pruebas clave para evaluar el tono postural en los recién nacidos: la respuesta a la tracción, la suspensión vertical y la suspensión horizontal (fig. 590-3; v. caps. 94 y 97). Para evaluar la **respuesta a la tracción** el médico coge las manos del bebé y tira suavemente del bebé hacia la sedestación. Normalmente, la cabeza del bebé se queda ligeramente por detrás de su cuerpo y luego se cae hacia adelante al llegar a la posición de sentado. Para examinar la **suspensión vertical,** el médico sujeta al bebé por las axilas sin agarrarlo del tórax. El niño debe permanecer suspendido con sus extremidades inferiores flexionadas; un bebé hipotónico se resbalará de las manos del médico. Con la **suspensión horizontal** el médico coge al niño en posición de prono colocando una mano en el abdomen del bebé. La cabeza debe levantarse y las extremidades deben doblarse, pero un bebé hipotónico colgará de la mano del médico, adoptando una forma de U. La evaluación de tono en las extremidades se lleva a cabo mediante la observación de la posición en reposo del bebé y por la manipulación pasiva de sus miembros. Cuando se estira suavemente sobre el pecho de la extremidad superior de un recién nacido normal a término, el codo no acaba de llegar a la línea esternal media, mientras que el codo de un niño hipotónico se extiende más allá de la línea media con facilidad **(signo de la bufanda).** La medición del **ángulo poplíteo** es un método útil para valorar el tono en las extremidades inferiores. El examinador flexiona la cadera y extiende la rodilla. En los recién nacidos a término normales se puede extender la rodilla aproximadamente a 80 grados. De manera similar, el tono puede ser evaluado por la flexión de la cadera y la rodilla a 90 grados y después rotando internamente la pierna, en cuyo caso el talón no debe sobrepasar el ombligo.

La espasticidad, la rigidez y la hipotonía son alteraciones del tono muscular. (La paratonía, que se ve raramente en la población pediátrica, no se aborda aquí.) La **espasticidad** se caracteriza por una resistencia inicial al movimiento pasivo seguida por una liberación rápida, lo que se conoce como fenómeno **de navaja.** Debido a que la espasticidad es el resultado de una disfunción de la neurona motora superior, afecta desproporcionadamente a los flexores de las extremidades superiores y a los extensores de las extremidades inferiores y se acompaña de atrofia por desuso, reflejos tendinosos profundos exaltados y respuesta plantar extensora **(signo de Babinski).** En los bebés, la espasticidad de las extremidades inferiores ocasiona una postura en tijera de las piernas al realizar la maniobra de la suspensión vertical. En los niños mayores puede originar una fase de gateo prolongado o un retraso de la adquisición de la marcha. La **rigidez,** observada con las lesiones de los ganglios basales, se caracteriza por una resistencia al movimiento pasivo que es igual en los flexores que en los extensores, independientemente de la velocidad del movimiento **(tubo de plomo).** En los pacientes con espasticidad o con rigidez puede observarse una postura en **opistótonos,** caracterizada por una hiperextensión exagerada de la columna vertebral debido a la hipertonía de los músculos paravertebrales (fig. 590-4), aunque también puede verse una postura similar en pacientes con síndrome de Sandifer (reflujo gastroesofágico o hernia hiatal asociado con distonía de torsión). La **hipotonía** hace referencia a un tono anormalmente disminuido, siendo la anomalía más frecuente del tono muscular en los recién nacidos con compromiso neurológico. Un bebé hipotónico es flexible y con frecuencia adopta una postura de rana en reposo. La hipotonía puede reflejar una lesión de los hemisferios cerebrales, del cerebelo, de la médula espinal, de las células del asta anterior, del nervio periférico, de la unión neuromuscular o del músculo.

Fuerza muscular

Los niños mayores suelen ser capaces de cooperar en la valoración de la fuerza muscular, donde se califica la potencia muscular en una escala de 0-5 de la siguiente manera: 0 = no hay contracción; 1 = trazas de contracción muscular; 2 = movimiento activo con la gravedad eliminada;

booksmedicos.org

Figura 590-3 Tono normal en un recién nacido a término. **A,** Postura flexionada de descanso. **B,** Respuesta a la tracción. **C,** Suspensión vertical. **D,** Suspensión horizontal.

Figura 590-4 Opistótonos en un lactante con una lesión cerebral.

3 = movimiento activo contra la gravedad; 4 = movimiento activo contra la gravedad y la resistencia; 5 = potencia normal. Una exploración de la fuerza muscular debe incluir todos los grupos musculares, también los músculos flexores y los extensores del cuello y los músculos respiratorios. Es importante no sólo para evaluar los distintos grupos musculares, sino también para determinar el patrón de la debilidad (p. ej., proximal frente a distal; segmentaria frente a regional). La prueba de la **modificación de la pronación** puede ser útil en la localización de la lesión en un paciente con debilidad. Esta prueba se lleva a cabo haciendo que el paciente extienda sus brazos lejos del cuerpo con las palmas hacia arriba y los ojos cerrados. *La variación de la pronación junto con el descenso del brazo indica una lesión del tracto corticoespinal contralateral.*

Como los bebés y los niños pequeños no son capaces de colaborar en las pruebas estandarizadas de valoración de la fuerza muscular es mejor valorarla de forma funcional. Se puede apreciar la fuerza proximal y distal de las extremidades superiores en un niño, viendo la sobrecarga que realiza al coger un juguete colocado a su alcance y como él o ella manipulan objetos pequeños. En los lactantes menores de 2 meses el médico también puede evaluar la fuerza distal cuando explora el reflejo prensión palmar y la fuerza proximal al explorar el reflejo de Moro. Los niños con disminución de la fuerza en las extremidades inferiores tienden a tener una disminución de movimientos espontáneos en las piernas y son incapaces de soportar su peso corporal cuando están en posición vertical. Los niños mayores pueden tener dificultades para subir o bajar escaleras, para saltar o para brincar. También pueden utilizar sus manos para «subir» sobre sus piernas cuando se les pide que se levanten desde una posición de decúbito prono, una maniobra llamada **signo de Gowers** (fig. 590-5).

Movimientos involuntarios

Los pacientes con lesiones de la motoneurona inferior o del sistema nervioso periférico pueden tener **fasciculaciones,** que son pequeñas contracciones involuntarias de los músculos como resultado de la descarga espontánea de una única unidad motora y puede dar la apariencia de una «bolsa de gusanos» bajo la piel. Como la mayoría de los bebés tiene abundante grasa en el cuerpo, las fasciculaciones musculares en este grupo de edad se observan mejor en la lengua.

La mayoría de los demás movimientos involuntarios como los tics, la distonía, el corea y la atetosis son secundarios a trastornos de los ganglios basales. El temblor parece ser una excepción, ya que se piensa que está mediado por las vías cerebelo-tálamo-corticales. En el capítulo 597 se proporciona más información sobre los trastornos individuales del movimiento.

Exploración de la sensibilidad

Es difícil de realizar en un bebé o en un niño que no coopera y tiene un rendimiento relativamente bajo en relación con la información que proporciona. Se puede lograr una evaluación grosera de la función sensorial distrayendo al paciente con un juguete interesante y luego tocarle con un bastoncillo de algodón en diferentes lugares. Los lactantes normales y los niños muestran una toma de conciencia del estímulo a través del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 590-5 **A-D,** Signo de Gowers en un niño con debilidad de cintura pelviana debido a una distrofia muscular de Duchenne. Cuando se le pide que se levante desde una posición de decúbito prono, el paciente utiliza sus manos para subir sobre sus piernas y compensar la debilidad proximal de sus extremidades inferiores.

Tabla 590-2 Edades de los reflejos primitivos más relevantes

REFLEJO	INICIO	DESARROLLO COMPLETO	DURACIÓN
Prensión palmar	28 semanas de gestación	32 semanas de gestación	2-3 meses posnatales
De búsqueda	32 semanas de gestación	36 semanas de gestación	Menos evidente después del primer mes posnatal
Moro	28-32 semanas de gestación	37 semanas de gestación	5-6 meses posnatales
Tónico cervical	35 semanas de gestación	1 mes posnatal	6-7 meses posnatales
Paracaídas	7-8 meses posnatales	10-11 meses posnatales	Se mantiene a lo largo de la vida

llanto, la retirada de la extremidad o una breve pausa, sin embargo, si la prueba se repite, pierden interés en el estímulo y empiezan a hacer caso omiso del examinador. Es fundamental, por tanto, que las áreas de interés se exploren de manera eficaz y, si es necesario, se vuelvan a examinar en un momento apropiado.

Afortunadamente, los trastornos aislados del sistema sensorial en los niños muy pequeños son menos comunes que en la población adulta, por lo que una exploración detallada de la sensibilidad generalmente no es necesaria. Por otra parte, la mayoría de los pacientes que tienen edad suficiente para expresar una queja sensorial son también lo suficiente mayores para cooperar en la exploración de la sensibilidad del tacto superficial, del dolor, de la temperatura, de la vibración, de la propiocepción y de la visibilidad cortical (p. ej., estereognosia, discriminación de dos puntos, la extinción simultánea de doble estimulación). Una excepción notable es cuando el médico sospecha una lesión de la médula espinal y necesita identificar un nivel sensitivo en un lactante o en un niño pequeño. En tales situaciones, la observación podría sugerir el nivel de la lesión, valorando la diferencia existente en el color, en la temperatura o en la transpiración de la piel fría y seca por debajo del nivel de la lesión. El contacto con la piel ligeramente por encima del nivel lesionado puede provocar un movimiento brusco o una retirada. Otros signos de lesión de la médula espinal incluyen una disminución del tono y la fuerza del esfínter anal y la ausencia del reflejo cutáneo superficial abdominal, anal y cremastérico.

Reflejos

Reflejos tendinosos profundos y respuesta plantar

Los reflejos tendinosos profundos se pueden obtener fácilmente en la mayoría de los bebés y de los niños. En los bebés es importante colocar la cabeza en la línea media a la hora de evaluar los reflejos, ya que al girar la cabeza hacia un lado se puede alterar el tono del reflejo. Los reflejos se clasifican de 0 (ausente) a 4+ (marcadamente exaltado), siendo 2+ lo normal. Los reflejos que son 1+ o 3+ pueden ser normales, siempre que sean simétricos. El clonus sostenido siempre es patológico, pero los niños menores de 3 meses pueden tener 5-10 respuestas clonoides y los niños mayores 1 o 2, no considerándose patológico, siempre que la respuesta sea simétrica.

El reflejo aquíleo es el más difícil de obtener, pero por lo general se puede conseguir la pasividad de la dorsiflexión del pie acariciando ya sea en el tendón de Aquiles o en el talón del pie. El reflejo rotuliano es evocado golpeando el tendón rotuliano. Si este reflejo es exagerado, la extensión de la rodilla puede estar acompañada por la contracción de los aductores contralaterales **(respuesta del aductor cruzado).** Unos reflejos hipoactivos indican una disfunción de la neurona motora inferior o del cerebelo, mientras que unos reflejos exaltados son compatibles con una lesión de la motoneurona superior. La respuesta plantar se obtiene mediante la estimulación de la cara lateral de la planta del pie, comenzando en el talón y avanzando hasta la base de los dedos. El **signo de Babinski** indica una lesión de la motoneurona superior, se caracteriza por la extensión del dedo gordo y del resto de los dedos en abanico. Una estimulación muy vigorosa puede producir la retirada, lo que puede ser interpretado como un signo de Babinski. La respuesta plantar tiene una utilidad diagnóstica limitada en recién nacidos, debido a que es mediada por varios reflejos en competencia y puede ser flexora o extensora, dependiendo de cómo esté el pie posicionado. La asimetría de los reflejos o de la respuesta plantar es un signo útil de focalidad en lactantes y en niños.

Reflejos primitivos

Los reflejos primitivos aparecen y desaparecen en momentos específicos durante el desarrollo (tabla 590-2) y su ausencia o su persistencia más allá del tiempo establecido indican una disfunción del SNC. Aunque se han descrito muchos reflejos primitivos, el reflejo de Moro, el de prensión, el tónico del cuello y el de paracaídas son los más relevantes clínicamente. El **reflejo de Moro** se provoca manteniendo al bebé en

booksmedicos.org

una posición semisentada y permitiendo luego que su cabeza caiga hacia atrás sobre la mano del examinador. Una respuesta normal consiste en la extensión y la abducción simétrica de los dedos y de las extremidades superiores, seguida de una flexión de las extremidades superiores y de un grito audible. Una respuesta asimétrica puede significar una fractura de clavícula, una lesión del plexo braquial o una hemiparesia. La ausencia del reflejo de Moro en un recién nacido a término es indicativa de mal pronóstico y sugiere una disfunción grave del SNC. La **respuesta de prensión** se desencadena colocando un dedo del examinador en la palma de cada mano; a las 37 semanas de gestación el reflejo es tan fuerte que el examinador puede levantar al niño de la cama con una suave tracción. El **reflejo tónico del cuello** se produce por el giro manual de la cabeza del bebé hacia un lado que desencadena la postura de esgrima característica (extensión del brazo del lado al que gira la cara y la flexión del brazo contralateral). Una respuesta tónica del cuello obligada, en que el niño se encuentra «atrapado» en la postura de esgrima, es siempre anormal e implica un trastorno del SNC. El **reflejo de paracaídas,** que se produce en los niños un poco mayores, puede ser provocado manteniendo al bebé sujeto por el tronco y de repente bajar al niño como si él o ella se estuviera cayendo. Los brazos se extienden de forma espontánea para amortiguar la caída del niño, siendo este reflejo un requisito previo para caminar.

Coordinación

La **ataxia** indica una alteración en la realización armoniosa de los movimientos motores voluntarios y es generalmente el resultado de una disfunción del cerebelo. Las lesiones del vermis cerebeloso causan inestabilidad mientras se está sentado o de pie **(ataxia de tronco).** Los pacientes afectados pueden tener una base de sustentación ampliada para caminar, o pueden ser incapaces de caminar en tándem. Las lesiones de los hemisferios del cerebelo causan la ataxia de miembros, que puede ser evidente cuando el paciente intenta alcanzar los objetos, al realizar la prueba del dedo-nariz y del talón-espina tibial. Otras características de la disfunción cerebelosa son los errores para calcular la distancia **(dismetría),** la incapacidad para inhibir una acción muscular **(rebote),** el rendimiento deficiente para realizar movimientos alternativos rápidos **(disdiadococinesia),** el temblor intencional, el nistagmo, la disartria, la hipotonía y la disminución de los reflejos tendinosos profundos. Una ataxia aguda sugiere una enfermedad infecciosa o postinfecciosa, o un proceso endocrinológico, tóxico, traumático, vascular o psicógeno, y los síntomas crónicos sugieren una causa metabólica, neoplásica o degenerativa.

Marcha y postura

Observar la marcha y la postura de un niño es un aspecto importante de la exploración neurológica. Los niños normales pueden estar de pie, con los pies juntos, sin balancearse; sin embargo, los niños que son inestables pueden moverse, o incluso caerse. En la prueba de caminar, los talones deben apoyarse a ambos lados de una línea imaginaria, pero los niños con falta de equilibrio tienden a caminar con las piernas más separadas para crear una base más estable. La prueba de caminar en tándem obliga a los pacientes a tener una base estrecha, lo que pone de relieve las dificultades sutiles de equilibrio.

Hay diferentes alteraciones de la marcha y alguna de ellas se asocia a una etiología subyacente específica. En los pacientes con marcha **espástica** se observan unas extremidades inferiores estiradas que se parecen a las de un soldado. Tienden a caminar de puntillas debido al aumento de tono o a la contractura de los tendones aquíleos y sus piernas parecen unas tijeras cuando caminan. Una marcha **hemiparética** se asocia con espasticidad y circunducción de la pierna, así como una disminución de oscilación del brazo del lado afectado. En la **ataxia cerebelosa** se observa un aumento de la base de sustentación y marcha tambaleante, como una persona ebria, mientras que en la **ataxia sensitiva** se aprecia una **marcha en estepaje** con aumento de la base, en la que el paciente levanta la pierna exageradamente al lanzar el paso y luego apoya en el suelo primero con la punta del pie. Una marcha **miopática** o de ánade se asocia con debilidad de la cintura pelviana. Los niños afectados a menudo desarrollan una lordosis compensatoria y tienen otros signos de debilidad muscular proximal, como la dificultad para subir escaleras. Durante la exploración de la marcha el examinador también puede notar hipotonía o debilidad de las extremidades inferiores, los movimientos extrapiramidales, como distonía o corea, o deformidades ortopédicas, como anomalías de la inclinación de la pelvis, el genu recurvatum, el genu varo o la deformidad en valgo de la rodilla, los pies cavos o los pies planos y la escoliosis.

EXPLORACIÓN GENERAL

La exploración de otros órganos y sistemas es fundamental porque muchísimas enfermedades sistémicas afectan al sistema nervioso. La presencia de rasgos dismórficos puede indicar un síndrome genético (v. cap. 108). Los soplos cardíacos pueden estar asociados con la fiebre reumática (corea de Sydenham), con un rabdomioma cardíaco (esclerosis tuberosa), o con enfermedades cardíacas cianóticas (absceso cerebral o trombosis) y con endocarditis (oclusión vascular cerebral). Una hepatoesplenomegalia puede sugerir un error innato del metabolismo, enfermedades de depósito, VIH o procesos neoplásicos. Las lesiones cutáneas pueden ser una característica de un síndrome neurocutáneo (v. cap. 596).

PROCEDIMIENTOS ESPECIALES DE DIAGNÓSTICO

Punción lumbar y análisis del líquido cefalorraquídeo

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la medición de su presión en el espacio subaracnoideo son esenciales para confirmar el diagnóstico de la meningitis, la encefalitis y la hipertensión intracraneal idiopática (denominada previamente seudotumor cerebral), y suele ser útil en la evaluación de la hemorragia subaracnoidea, de las enfermedades desmielinizantes, de las degenerativas y colagenopatías con afectación vascular, así como en las neoplasias intracraneales. Es fundamental tener un asistente con experiencia que pueda colocar, sujetar y tranquilizar al paciente para tener éxito en el procedimiento.

Se debe colocar al paciente en posición de decúbito lateral o sentado, con el cuello y las piernas flexionadas para ampliar los espacios intervertebrales. Como regla general, los neonatos enfermos deben mantenerse en una posición sentada para evitar problemas con la ventilación y la perfusión. Independientemente de la posición elegida, es importante asegurarse de que los hombros del paciente y las caderas están rectos para evitar girar la columna vertebral.

Una vez que el paciente está colocado, el médico identifica el espacio intermedio apropiado trazando una línea imaginaria desde la perpendicular de la cresta ilíaca a la parte baja de la columna vertebral. En los adultos, las punciones lumbares se realizan generalmente en los interespacios L3-L4 o L4-L5. A continuación el médico se pone una mascarilla, bata y guantes estériles. La piel debe estar perfectamente preparada con un agente antiséptico y se colocan paños estériles. La piel y los tejidos subyacentes deben anestesiarse mediante la inyección de un anestésico local (p. ej., lidocaína al 1%) en el momento del procedimiento, o aplicando una mezcla eutéctica de lidocaína y prilocaína (EMLA) a la piel 30 minutos antes del procedimiento. Se introduce una aguja biselada, con un fiador apropiado, del calibre 22, de 4 a 8 cm de longitud, en el plano sagital medio de la columna vertebral dirigida ligeramente en sentido craneal. El médico debe hacer una pausa con frecuencia, retirar el fiador y evaluar el flujo de LCR. Aunque puede apreciarse un pequeño chasquido cuando la aguja atraviesa la duramadre y penetra en el espacio subaracnoideo, es más frecuente notar un cambio sutil de resistencia.

Una vez detectado el LCR puede colocarse un manómetro y una llave de tres pasos para determinar la presión. Si el paciente estaba sentado, como la aguja espinal está introducida, él o ella debe moverse con cuidado a una **posición de decúbito lateral** con la cabeza y las piernas extendidas antes de que el manómetro esté conectado. La presión normal de apertura en los recién nacidos es de 90-120 mmH_2O, de 60-180 mmH_2O en niños pequeños y de 12-120 mmH_2O en niños mayores y adultos. Se considera que el percentil 90 en niños es de 250 mmH_2O. La causa más común de una presión de apertura elevada es la agitación del paciente. La sedación y el índice de masa corporal elevado también pueden aumentar la presión de apertura.

Las **contraindicaciones** para la realización de una punción lumbar incluyen: sospecha de un tumor cerebral, especialmente en la fosa posterior o por encima de la tienda del cerebelo y que produzca cambios en la línea media; sospecha de lesión tumoral de la médula espinal; síntomas y signos de herniación cerebral inminente en un niño con probable meningitis; enfermedad crítica (en raras ocasiones); infección de la piel en el sitio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de la punción lumbar, y trombocitopenia con un recuento de plaquetas $<20 \times 10^9$/l. Si hay edema del disco o signos focales que sugieren una masa, se debe obtener una TC craneal antes de proceder a la punción lumbar para prevenir la herniación uncal o cerebelosa al extraer el LCR. En ausencia de estos hallazgos no es necesario realizar una prueba de neuroimagen. El médico también debe estar alerta ante signos clínicos de herniación inminente, incluyendo alteraciones del patrón respiratorio (p. ej., hiperventilación, respiración de Cheyne-Stokes, respiración atáxica o parada respiratoria), anomalías de tamaño o de la reactividad de la pupila, la pérdida de reflejos del tronco cerebral y posturas de decorticación o de descerebración. Si alguno de estos síntomas está presente o si el niño está tan enfermo que la punción lumbar puede inducir a una parada cardiorrespiratoria se deben obtener los cultivos de sangre e iniciar los cuidados de apoyo, incluidos los antibióticos. Una vez que el paciente se ha estabilizado puede ser posible realizar una punción lumbar de forma segura.

El LCR normal contiene hasta 5 leucocitos/mm^3 y un recién nacido puede tener 15/mm^3. La presencia de leucocitos polimorfonucleares es siempre anormal en un niño, pero un neonato normal puede tener 1-2/mm^3. Un recuento de polimorfonucleares elevado sugiere una meningitis bacteriana o la fase inicial de la meningitis aséptica (v. cap. 603). Puede observarse linfocitosis del LCR en las meningitis asépticas, en la tuberculosa o en la micótica, en enfermedades desmielinizantes, en tumores cerebrales o de la médula espinal, en trastornos inmunológicos, incluidas las enfermedades del colágeno con afectación vascular y por irritación química (contraste de mielografía, metotrexato intratecal).

El LCR normal no contiene hematíes, por lo que su presencia indica una punción traumática o una hemorragia subaracnoidea. El aclaramiento progresivo de la concentración de hematíes entre la primera y la última muestra extraída indica una punción traumática. Los LCR hemáticos deben centrifugarse inmediatamente. El sobrenadante claro es indicativo de una punción traumática, mientras que si es xantocrómico (color amarillo que resulta de la degradación de la hemoglobina) sugiere una hemorragia subaracnoidea. Puede haber ausencia de **xantocromía** en las hemorragias de menos de 12 horas de evolución, sobre todo cuando los laboratorios se basan en la inspección visual en lugar de en la espectrometría. También puede haber xantocromía en el contexto de hiperbilirrubinemia, de carotenemia y cuando las proteínas están muy elevadas en el LCR.

La concentración de proteínas en el LCR normal es de 10-40 mg/dl en un niño y puede alcanzar 120 mg/dl en un recién nacido. La concentración de proteínas en el LCR se normaliza a los 3 meses de edad. Las proteínas en el LCR pueden estar elevadas en muchos procesos, como las enfermedades infecciosas, las inmunológicas, las vasculares y las enfermedades degenerativas, bloqueo del flujo del LCR, así como en los tumores cerebrales (tumores primarios del SNC, metástasis al SNC de tumores sistémicos, infiltración por leucemia linfoblástica aguda) y de la médula espinal. En una punción traumática la concentración de proteínas en el LCR se incrementa en aproximadamente 1 mg/dl por cada 1.000 hematíes/mm^3. La concentración de inmunoglobulina G (IgG) en el LCR, que en condiciones normales representa aproximadamente el 10% de las proteínas totales, puede estar elevada en la panencefalitis esclerosante subaguda, en la encefalomielitis postinfecciosa y en algunos casos de esclerosis múltiple. Si se sospecha el diagnóstico de esclerosis múltiple debe hacerse un estudio de bandas oligoclonales en el LCR.

El contenido de glucosa en LCR es de alrededor del 60% de la glucemia en un niño sano. Para evitar una falsa elevación del cociente de glucosa en sangre/glucosa en LCR, en un caso de sospecha de meningitis, se recomienda determinar la glucosa en sangre antes de la punción lumbar cuando el niño está relativamente tranquilo. La hipoglucorraquia es característica en los casos de afectación meníngea difusa, sobre todo en la meningitis bacteriana y en la tuberculosa. Una extensa afectación meníngea de origen neoplásico, una hemorragia subaracnoidea, los trastornos que afectan a la proteína transportadora de glucosa tipo 1, las meningitis fúngicas, y, en ocasiones, las meningitis asépticas pueden producir también una disminución de la concentración de glucosa en LCR.

La tinción de Gram del LCR es esencial si hay una sospecha de meningitis bacteriana; se puede utilizar una tinción ácido-alcohol resistente o de tinta china para evaluar una meningitis tuberculosa o una meningitis fúngica, respectivamente. El LCR se siembra en diferentes medios de cultivo según el microorganismo sospechado. Cuando esté indicado por la presentación clínica también puede ser de utilidad evaluar la presencia de antígenos específicos (p. ej., aglutinación al látex para *Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae* tipo b o *Streptococcus pneumoniae*), la determinación de anticuerpos o estudios de reacción en cadena de la polimerasa (p. ej., el virus herpes simple 1 y 2, virus del Nilo Occidental, enterovirus). En los casos no infecciosos la determinación de metabolitos en LCR, como el lactato, los aminoácidos o la enolasa, pueden proporcionar pistas sobre la enfermedad metabólica subyacente.

Técnicas de neuroimagen

La **radiografía craneal** tiene una utilidad diagnóstica limitada. Se pueden demostrar fracturas, defectos óseos, calcificaciones intracraneales, o evidenciar indirectamente el aumento de la PIC. La elevación aguda de la PIC puede causar una separación de las suturas, y si el incremento de presión se produce crónicamente se puede observar una erosión de las apófisis clinoides posteriores, una ampliación de la silla turca o un aumento de las marcas o impresiones de las circunvoluciones sobre el cráneo.

La **ecografía craneal** es el método de imagen de elección para la detección de la hemorragia intracraneal, la leucomalacia periventricular y la hidrocefalia en bebés con la fontanela anterior abierta. La ecografía es menos sensible que la TC o la RM para detectar las lesiones de origen hipóxico-isquémico, pero el uso del Doppler-color o del eco-Doppler, que muestran cambios en el flujo sanguíneo cerebral regional, mejoran su sensibilidad. En general, la ecografía no es una técnica muy útil en niños mayores, aunque puede servir de ayuda durante la intervención al realizar las derivaciones, para la localización de los tumores pequeños y para practicar biopsias con aguja.

La **TC** es una valiosa herramienta de diagnóstico en la evaluación de muchas emergencias neurológicas, así como en algunos procesos que no son una urgencia. Es un procedimiento no invasivo y rápido, que generalmente se puede realizar sin sedación. La TC es una técnica convencional de rayos X, lo que significa que produce radiaciones ionizantes. Dado que los niños menores de 10 años son varias veces más sensibles a la radiación que los adultos, es importante considerar si la prueba de imagen está realmente indicada y, si es así, valorar si una ecografía o una RM puede ser el estudio más apropiado. En una situación de urgencia una TC sin contraste puede demostrar las fracturas de cráneo, un neumoencéfalo, las hemorragias intracraneales, una hidrocefalia o una herniación inminente. Si la exploración sin contraste revela una anomalía y no se puede practicar una RM en ese momento, se debe utilizar un contraste no iónico para resaltar las áreas de alteración de la barrera hematoencefálica (p. ej., abscesos, tumores) y/o colecciones de vasos sanguíneos anormales (p. ej., las malformaciones arteriovenosas). La TC es menos útil para el diagnóstico de infartos agudos en los niños, ya que los cambios radiológicos pueden no ser evidentes hasta pasadas las primeras 24 horas. Algunos signos sutiles en la fase temprana (<24 horas) de un infarto pueden ser: un borramiento de los surcos cerebrales, una peor definición de los límites entre la sustancia gris y la sustancia blanca y el aumento de densidad de la arteria cerebral media (una hipodensidad significativa de dicha arteria suele asociarse con trombosis). De forma habitual, la TC se puede utilizar para demostrar calcificaciones intracraneales o, con la secuencia de tres dimensiones, para evaluar a pacientes con anomalías craneofaciales o craneosinostosis. A pesar de que otros procesos patológicos pueden ser diagnosticados mediante la TC, *generalmente se prefiere la RM, ya que proporciona una imagen más detallada de la anatomía sin necesidad de exponer al paciente a radiaciones ionizantes* (tabla 590-3).

La **angiografía por TC** es una herramienta útil para visualizar las estructuras vasculares y se realiza mediante la administración en bolo de una cantidad adecuada de contraste yodado a través de un catéter intravenoso de gran calibre tomando las imágenes de la TC después de que el contraste pasa a través de las arterias.

La **RM** es un procedimiento no invasivo muy adecuado para la detección de una variedad de anomalías, incluyendo las de la fosa posterior y de la médula espinal. La RM es muy sensible a los artefactos de movimiento del paciente, por tanto, muchos niños menores de 8 años tienen que ser sedados para garantizar un estudio adecuado. (La necesidad de sedación está comenzando a cambiar en algunos centros gracias a que las mejoras tecnológicas de la RM permiten realizar los estudios con más rapidez.) Debido a que la Academia Americana de Pediatría recomienda que los bebés deben permanecer sin ingerir alimentos durante al menos 4 horas y

booksmedicos.org

Tabla 590-3 Técnica de imagen de elección en diferentes procesos neurológicos

INFARTO ISQUÉMICO O ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO
TC o TCA (cabeza y cuello) ± TC de perfusión en pacientes que están inestables o posibles candidatos para recibir activador tisular del plasminógeno u otras intervenciones agudas
Si no, RM o ARM (cabeza y cuello) sin y con gadolinio y con imágenes ponderadas en difusión
Si los hallazgos de la exploración sugieren una afectación de la circulación anterior se debe realizar una ecografía carotídea en lugar de una ATC o ARM cervical
Realizar una VRM si el infarto no sigue una distribución arterial
TC o RM detectan infartos de más de 24 h de evolución, aunque generalmente se prefiere RM para evitar radiaciones ionizantes

HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA
TC si menos de 24 h; RM si más de 24 h
RM o ARM para evaluar una malformación vascular o un tumor subyacente, etc.
Angiografía convencional si ARM no es diagnóstica

MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA
TC para hemorragia aguda; RM o ARM sin y con gadolinio tan pronto como sea posible
Angiografía convencional si las pruebas de imagen no invasivas no son diagnósticas

ANEURISMA CEREBRAL
TC sin contraste en hemorragia subaracnoidea aguda
ARM o ATC para identificar el aneurisma
La angiografía convencional puede ser necesaria en algunos casos
DTC para detectar vasoespasmo

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA
Ecografía en lactantes
Si la ecografía es negativa o si hay discrepancia entre el curso clínico y la ecografía realizar una RM
En niños mayores, TC si se encuentra inestable; si no RM
La ERM puede mostrar un pico de lactato incluso en ausencia de anomalías estructurales y puede ser útil para el pronóstico

ENFERMEDADES METABÓLICAS
RM, particularmente las secuencias T2 y FLAIR
Las imágenes de difusión pueden ser útiles para diferenciar entre cambios agudos y crónicos
ERM, SPECT y PET pueden ser útiles en algunas enfermedades

HIDROCEFALIA
Ecografía (en bebés), TC sin y con contraste o RM sin y con gadolinio para el diagnóstico de hidrocefalia comunicante
RM sin y con gadolinio para el diagnóstico de hidrocefalia obstructiva
Ecografía (en bebés) o TC para ver la evolución del tamaño ventricular en respuesta al tratamiento

CEFALEA
TC sin y con contraste o RM sin y con gadolinio si se sospecha un trastorno estructural (se prefiere la RM en situaciones no urgentes, pues no conlleva radiación ionizante y proporciona una visualización mejor del parénquima)

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO
TC sin contraste inicialmente
RM después de la evaluación inicial y del tratamiento si hay indicaciones clínicas. Las imágenes de tensor de difusión y/o las secuencias de curtosis difusional pueden ser útiles para detectar anomalías sutiles de la sustancia blanca

EPILEPSIA
RM sin y con gadolinio. Los cortes finos a través de los lóbulos temporales mesiales pueden ser útiles si se sospecha un foco temporal
PET
SPECT interictal

TUMOR CEREBRAL
RM sin y con gadolinio
ERM
PET

ESCLEROSIS MÚLTIPLE
RM sin y con contraste
Obtener imágenes sagitales en secuencia FLAIR

MENINGITIS O ENCEFALITIS
TC sin y con contraste antes de la punción lumbar si hay signos de elevación de la PIC en la exploración clínica
RM sin y con contraste después de la evaluación inicial y del tratamiento en pacientes con meningitis o encefalitis con complicaciones

ABSCESO CEREBRAL
RM sin y con contraste
Las imágenes ponderadas en difusión y la ERM pueden ayudar a diferenciar entre absceso y tumor necrótico
TC sin y con contraste si el paciente está inestable, la RM sin y con contraste se realizará cuando sea posible

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO
RM sin y con gadolinio
PET
DaTscan (SPECT que usa ioflupano yodo 123 como contraste para detectar transportadores de dopamina cuando se sospechan síndromes parkinsonianos)

ARM, angiografía por resonancia magnética; ATC, angiografía por tomografía computarizada; DTC, ecografía Doppler transcraneal; ERM, espectroscopia por resonancia magnética; FLAIR, recuperación de la inversión de fluido atenuado; PET, tomografía por emisión de positrones; PIC, presión intracraneal; SPECT, tomografía computarizada por emisión de fotón único; VRM, venografía por resonancia magnética.

los niños mayores durante al menos 6 horas antes de la sedación profunda, a menudo es difícil realizar una RM en un bebé o un niño pequeño en la fase aguda. La RM se puede utilizar para evaluar las lesiones cerebrales congénitas o adquiridas, los defectos de migración cerebral, los procesos de desmielinización o de dismielinización, la gliosis postraumática, las neoplasias, el edema cerebral y los ictus cerebrales (v. tabla 590-3). Los agentes de contraste paramagnéticos para RM (p. ej., el gadolinio-ácido dietilentriaminopentaacético [DTPA]) son eficaces en la identificación de zonas de alteración en la barrera hamatoencefálica, como ocurre en los tumores cerebrales primarios y metastásicos, en la meningitis, en la cerebritis, en los abscesos y en la desmielinización activa. La **angiografía por RM** y la **venografía por RM** proporcionan imágenes detalladas de las principales estructuras de los vasos intracraneales y pueden ayudar en el diagnóstico de enfermedades como las malformaciones vasculares, los derrames cerebrales y las trombosis cerebrales de los senos venosos. La angiografía por RM es el procedimiento de elección en lactantes y en niños pequeños debido a que evita las radiaciones ionizantes y el contraste, sin embargo, la angiografía por TC puede ser preferible en niños mayores, ya que el procedimiento es más rápido y puede evitar la necesidad de sedación; es especialmente útil para evaluar los vasos sanguíneos del cuello, donde existen menos interferencias por artefactos óseos que en el cerebro rodeado por el cráneo.

La **RM funcional** es una técnica no invasiva utilizada para mapear una actividad neuronal específica de procesos cognitivos y/o de funciones sensitivomotoras. Los datos se basan generalmente en la oxigenación de la sangre, aunque también pueden estar basados en el volumen o flujo sanguíneo cerebral local. La RM funcional es útil para la localización prequirúrgica de funciones cerebrales fundamentales y tiene varias ventajas sobre otras técnicas de imagen funcional. En concreto, la RM funcional proporciona imágenes de alta resolución, sin exposición a radiaciones ionizantes o al contraste, y permite correlacionar imágenes estructurales y funcionales.

La **espectroscopia por RM (ERM) protónica** es una técnica de imagen molecular en la que se muestra el perfil neuroquímico característico de una región preseleccionada del cerebro en forma de espectro. Se pueden detectar muchos metabolitos, los más comunes son el *N*-acetilaspartato,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la creatina y la fosfocreatina, la colina, el mioinositol y el lactato. Los cambios en el patrón espectral de un área determinada pueden dar pistas sobre la patología subyacente, por lo que la ERM es útil en el diagnóstico de errores innatos del metabolismo, así como en la evaluación preoperatoria y postoperatoria de los tumores cerebrales. La ERM también puede detectar áreas de displasia cortical en pacientes con epilepsia, ya que estas zonas de los pacientes tienen un cociente *N*-acetilaspartato:creatina bajo. Por último, la ERM puede ser útil en la detección de lesiones hipóxico-isquémicas del recién nacido en el primer día de vida, porque en estas áreas aumenta el pico de lactato y disminuye el pico de *N*-acetilaspartato antes de que la imagen se observe alterada en la RM.

La **angiografía cerebral** es el estándar de oro para el diagnóstico de los trastornos vasculares del sistema nervioso central, tales como las malformaciones arteriovenosas, los aneurismas, las oclusiones arteriales y las vasculitis. Para realizar un estudio de los 4-vasos se introduce un catéter en la arteria femoral y posteriormente se inyecta un medio de contraste en cada una de las arterias carótidas internas y de las vertebrales. Como la angiografía mediante catéter es un procedimiento invasivo y requiere anestesia general, se suele reservar para la planificación del tratamiento con cirugía endovascular o con cirugía abierta y para los casos en que los métodos de imagen no invasivos no han permitido confirmar el diagnóstico.

La **tomografía por emisión de positrones (PET)** proporciona una información característica del metabolismo cerebral y de la perfusión mediante la medición de flujo sanguíneo, el consumo de oxígeno y/o el consumo de glucosa. La PET es una técnica cara que está ganando muchos seguidores en algunos centros pediátricos, especialmente en los que tienen programas de cirugía de la epilepsia. La **tomografía por emisión de fotón único (SPECT)** con tecnecio-99m hexametilpropilenamina oxima es una técnica sensible y de bajo coste para estudiar el flujo sanguíneo cerebral regional. La SPECT es particularmente útil en la evaluación de las vasculitis, de la encefalitis herpética, de las displasias corticales y de las recidivas de los tumores cerebrales. La PET-RM sólo está disponible en unos pocos centros pediátricos en Estados Unidos; proporciona una resolución y una definición del tejido mejores que la SPECT.

Electroencefalografía

El electroencefalograma (EEG) proporciona un registro continuo de la actividad eléctrica cerebral mediante unos electrodos de referencia colocados en el cuero cabelludo. Aunque la génesis de la actividad eléctrica no es segura, es probable que se origine en los potenciales postsinápticos en las dendritas de las neuronas corticales. Incluso con la amplificación de la actividad eléctrica no todos los potenciales se registran porque hay un efecto amortiguador del cuero cabelludo, de los músculos, de los huesos, de los vasos y del LCR. Las ondas del EEG se clasifican de acuerdo a su frecuencia como delta (1-3/segundo), theta (4-7/segundo), alfa (8-12/segundo) y beta (13-20/segundo). Estas ondas se alteran por muchos factores, como la edad, el nivel de conciencia, cerrar los ojos, las drogas y los procesos patológicos.

El EEG de vigilia normal se caracteriza por un ritmo dominante posterior sinusoidal, ritmo a 8-12 Hz que predomina en las regiones occipitales en un estado de vigilia relajada con los ojos cerrados. Este primer ritmo se hace evidente a los 3-4 meses de edad, y la mayoría de los niños alcanzan la frecuencia típica del adulto, de 8-12 Hz, a la edad de 8 años.

El sueño normal se divide en tres fases en las que no hay movimientos rápidos de los ojos (designadas N1, N2 y N3) y la fase de movimientos rápidos de los ojos (sueño REM). La fase N1 es el período de somnolencia y la fase N3 representa el sueño de ondas lentas profundo y reparador. El sueño REM no suele registrarse durante la realización de un EEG de rutina, pero se puede registrar en una grabación durante la noche. La guía clínica de normas técnicas de la Sociedad Americana de Electroencefalografía establece que «se deben obtener siempre que sea posible grabaciones del sueño», sin embargo, parece ser que la falta de sueño, no dormir previamente a la realización del EEG, es lo que más aumenta el rendimiento del estudio, sobre todo en los niños con una o más crisis clínicas y mayores de 3 años.

Las alteraciones del EEG se pueden dividir en dos categorías generales: las descargas epileptiformes y el enlentecimiento. Las descargas epileptiformes paroxísticas son picos u ondas agudas, a menudo seguidas de ondas lentas, que interrumpen la actividad de fondo. Pueden ser focales, multifocales o generalizadas. Las descargas focales se pueden ver en disgenesias cerebrales o en lesiones irritativas, como quistes, tumores de crecimiento lento o tejido de la cicatrización glial; las descargas generalizadas suelen observarse en niños con cerebros estructuralmente normales. Algunos niños que nunca han tenido una crisis epiléptica pueden presentar descargas generalizadas durante la realización de un EEG como rasgo epilepsia, pero, por sí mismas, no son una indicación de tratamiento. La actividad epileptiforme se puede exacerbar mediante procedimientos de activación, como la hiperventilación y la estimulación luminosa intermitente.

Al igual que ocurre con las descargas epileptiformes, la lentificación del trazado de base del EEG puede ser focal o difusa. Un enlentecimiento focal debería hacer sospechar una alteración funcional o estructural, como un infarto, un hematoma o un tumor. El enlentecimiento difuso del trazado electroencefalográfico es sugestivo de una encefalopatía que generalmente será secundaria a una enfermedad generalizada o a un trastorno tóxico-metabólico.

La **monitorización vídeo-EEG prolongada** ofrece una caracterización precisa de los tipos de crisis y ayuda a mejorar el manejo terapéutico de los pacientes, tanto médico como quirúrgico. Permite una diferenciación más precisa de las crisis epilépticas de los eventos paroxísticos que imitan a la epilepsia, incluyendo las crisis epilépticas psicógenas. La monitorización EEG prolongada también puede ser útil para realizar ajustes de la medicación.

Potenciales evocados

Un potencial evocado es una señal eléctrica registrada en el sistema nervioso central después de la presentación de un determinado estímulo visual, auditivo o sensorial. La estimulación del sistema visual mediante un destello luminoso o un modelo de imagen, como un tablero de ajedrez blanco y negro, produce los **potenciales evocados visuales** (PEV) a nivel occipital, registrándose y calculándose su valor medio mediante un ordenador. Las lesiones de la vía visual a cualquier nivel, desde la retina hasta la corteza visual, pueden alterar la morfología y/o la latencia de los PEV. Muchos trastornos desmielinizantes y enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Tay-Sachs, la de Krabbe, o la de Pelizaeus-Merzbacher, así como las ceroidolipofuscinosis neuronales, muestran anomalías características del PEV. Los PEV mediante destello luminoso también pueden ser útiles para evaluar a los neonatos que han sufrido una lesión anóxica, pero la detección de un potencial evocado adecuado no significa necesariamente que el niño tendrá una visión funcional normal.

Los **potenciales evocados auditivos del tronco cerebral** (PEAT) proporcionan una medida objetiva de la audición y son particularmente útiles en los recién nacidos y en niños que no cooperan o cuando han fracasado las técnicas rutinarias de valoración de la audición. Los PEAT están alterados en muchas enfermedades neurodegenerativas infantiles y son una herramienta importante en la evaluación de pacientes en los que se sospecha un tumor del ángulo pontocerebeloso. Los PEAT pueden emplearse para evaluar la función del tronco cerebral en pacientes en estado de coma porque la morfología y/o la latencia de las ondas no son modificadas por las drogas ni por el nivel de conciencia, pero no permiten predecir con certeza el pronóstico ni la evolución neurológica.

Los **potenciales evocados somatosensoriales** (PESS) se obtienen mediante la estimulación de un nervio periférico (peroneo, mediano) y registrando a continuación la respuesta eléctrica a nivel de la región cervical y de la corteza somatosensorial parietal contralateral. Los PESS valoran la integridad funcional de los cordones posteriores y del lemnisco medial y son útiles para monitorizar la función de la médula espinal durante los procedimientos quirúrgicos de la escoliosis, la coartación de aorta y la reparación del mielomeningocele. Los PESS están alterados en muchas enfermedades neurodegenerativas y son los potenciales evocados más fiables para predecir la evolución y el pronóstico neurológico de un paciente después de una lesión grave del SNC.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Avery RA, Shah SS, Licht DJ, et al: Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in children, *N Engl J Med* 363:891-893, 2010.

Barkovich JA: *Pediatric neuroimaging*, ed 5 rev., Philadelphia, 2011, Lippincott Williams & Wilkins.

Beitzke D, Simbrunner J, Riccabona M: MRI in paediatric hypoxic-ischemic disease, metabolic disorders, and malformations—a review, *Eur J Radiol* 68:199-213, 2008.

Campbell WW: *DeJong's the neurologic examination*, ed 7, Philadelphia, 2012, Lippincott Williams & Wilkins.

Chiappa KH: *Evoked potentials in clinical medicine*, ed 3, Philadelphia, 1997, Lippincott–Raven.

DeRoos ST, Chillag KL, Keeler M, et al: Effects of sleep deprivation on the pediatric electroencephalogram, *Pediatrics* 123:703-708, 2009.

Jan MMS: Neurological examination of difficult and poorly cooperative children, *J Child Neurol* 22:1209-1213, 2007.

Portnoy JM, Olson LC: Normal cerebrospinal fluid values in children: another look, *Pediatrics* 75:484-487, 1985.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 591

Anomalías congénitas del sistema nervioso central

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Las malformaciones del sistema nervioso central (SNC) abarcan los defectos del tubo neural y las malformaciones asociadas de la médula espinal; los encefaloceles; los trastornos de especificación de estructura (las estructuras de sustancia gris, los trastornos de migración neuronal, las alteraciones de la conectividad y la formación de vías y comisuras); los trastornos de la fosa posterior, del tronco del encéfalo y del cerebelo; los trastornos de crecimiento y de volumen del cerebrol, y los trastornos del crecimiento y de la forma del cráneo. La clasificación etiológica de estas entidades en sindrómica, no sindrómica y de un gen único, también es importante. Estos trastornos pueden aparecer de forma espontánea o ser una consecuencia de una exposición ambiental. El descubrimiento de las causas de un único gen ha superado nuestros conocimientos de los mecanismos epigenéticos y ambientales que causan estas malformaciones.

Estos trastornos son heterogéneos en su presentación. Clínicamente pueden manifestarse como alteraciones de la forma y/o del tamaño de la cabeza, hidrocefalia, anomalías cerebrales fetales en la ecografía, encefalopatía y crisis comiciales neonatales, retraso del neurodesarrollo, deterioro cognitivo y discapacidad intelectual, hipotonía, alteraciones motoras y parálisis cerebral, convulsiones, epilepsia y epilepsia refractaria al tratamiento, disfunción de los nervios craneales y disfunción de la médula espinal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

591.1 Defectos del tubo neural

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Los defectos del tubo neural (DTN) constituyen la mayor parte de las anomalías congénitas del SNC y derivan del fallo del cierre espontáneo del tubo neural entre la 3.ª y 4.ª semana del desarrollo intrauterino. Aunque la causa precisa de los defectos del tubo neural sigue siendo desconocida, hay evidencia de que muchos factores, incluyendo hipertermia, fármacos (ácido valproico), malnutrición, niveles bajos de folatos en los eritrocitos, sustancias químicas, obesidad materna o diabetes y determinantes genéticos (mutaciones en vías enzimáticas que responden o dependen de folatos) pueden afectar de forma adversa al desarrollo del SNC desde el momento de la concepción. En algunos casos, un mal estado nutricional materno o su exposición a radiaciones antes de la concepción pueden aumentar la probabilidad de malformaciones congénitas del SNC. La espina bífida oculta, el meningocele, el mielomeningocele, el encefalocele, la anencefalia, el síndrome de regresión caudal, el seno dérmico, la médula anclada, la siringomielia, la diastematomielia, el lipoma que afecta al cono medular y/o al filum terminal, así como la rara afección denominada iniencefalia son los principales defectos del tubo neural.

El sistema nervioso humano se origina del ectodermo primitivo, que también da lugar a la epidermis. El ectodermo, el endodermo y el mesodermo forman las tres capas germinales primarias que se desarrollan hacia la 3.ª semana. El endodermo, en especial la placa de la notocorda y el mesodermo intraembrionario, induce al ectodermo suprayacente a desarrollar la placa neural durante la 3.ª semana de desarrollo embrionario (fig. 591-1*A*). El fallo de esta inducción originará la mayor parte de los DTN, así como de los trastornos del desarrollo del prosencéfalo. El rápido crecimiento de las células de la placa neural produce una invaginación del surco neural y la diferenciación de un grupo de células, la cresta neural, que migran en dirección lateral sobre la superficie del tubo neural (v. fig. 591-1*B*). La placa de la notocorda termina localizándose a nivel central en la notocorda y actúa como base alrededor de la cual se desarrollará finalmente la columna vertebral. Con la formación de la columna vertebral la notocorda involuciona y se transforma en el núcleo pulposo de los discos intervertebrales. Las células de la cresta neural se diferencian para formar el sistema nervioso periférico, incluyendo los ganglios espinales y vegetativos, así como los ganglios de los nervios craneales V, VII, VIII, IX y X. Además, la cresta neural da origen a las leptomeninges y a las células de Schwann, que son responsables de la mielinización del sistema nervioso periférico. Se cree que la duramadre surge del mesodermo paraaxial. En la región del embrión destinada a ser la cabeza existen patrones similares. En esta región la notocorda es reemplazada por el mesodermo precordal.

Durante la 3.ª semana del desarrollo embrionario se completa la invaginación del surco neural y se forma el tubo neural separándose del ectodermo superficial (v. fig. 591-1*C*). El cierre del tubo neural se produce inicialmente en la zona correspondiente a la futura unión entre la médula espinal y el bulbo raquídeo y avanza con rapidez tanto en dirección caudal como rostral. Durante un breve período de tiempo el tubo neural permanece abierto en ambos extremos, de modo que el canal neural se comunica libremente con la cavidad amniótica (v. fig. 591-1*D*). El defecto de cierre del tubo neural permite la excreción de sustancias fetales (p. ej., α-fetoproteína [AFP], acetilcolinesterasa) al líquido amniótico, que sirven como marcadores bioquímicos de los DTN. La detección prenatal de AFP en el suero materno a las 16-18 semanas de gestación es un método eficaz para identificar embarazos con riesgo de DTN intraútero. Normalmente, el extremo rostral del tubo neural se cierra a los 23 días y el neuroporo caudal se cierra mediante un proceso de neurulación secundaria hacia los 27 días del desarrollo, antes del momento en que muchas mujeres saben que están embarazadas.

El tubo neural embrionario consta de tres zonas: ventriculares, manto y marginal (v. fig. 591-1*E*). La capa ependimaria está constituida por células neuroepiteliales, pluripotenciales, dispuestas de forma seudoestratificada en columnas. Determinadas células neuroepiteliales se diferencian en neuronas primitivas o neuroblastos y forman la capa del manto. La zona marginal está formada por células de la capa externa del neuroepitelio, que finalmente se convierte en sustancia blanca. Los glioblastos, que actúan como las células primitivas de mantenimiento en el SNC, también derivan de las células neuroepiteliales de la zona ependimaria. Migran hacia el manto y las zonas marginales para convertirse en futuros astrocitos y oligodendrocitos. Se ha dilucidado también la importancia de otras vías de generación de células progenitoras y de la migración. Es probable que la microglía se origine a partir de las células mesenquimales en una etapa posterior del desarrollo fetal cuando los vasos sanguíneos empiezan a penetrar en el sistema nervioso en fase de desarrollo.

591.2 Espina bífida oculta (disrafismo espinal oculto)

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La espina bífida oculta es una anomalía frecuente que consiste en un defecto de los cuerpos vertebrales en la línea media sin protrusión de la médula espinal ni de las meninges. La mayoría de los individuos están asintomáticos y no presentan signos neurológicos, y la malformación no tiene generalmente ninguna consecuencia. Algunos autores utilizan el término de *espina bífida oculta* para denominar al defecto simple de fusión posterior de los cuerpos vertebrales. Este defecto no se asocia a malformaciones de la médula espinal. Las formas más significativas se denominan más correctamente *disrafismo espinal oculto.* En la mayoría de estos casos hay manifestaciones cutáneas como un hemangioma, discoloración de la piel, una fosita, un bultito, un seno dermoide o un mechón de cabello (fig. 591-2). La radiografía simple de columna en la espina bífida oculta puede mostrar un defecto de cierre de las láminas y arcos posteriores vertebrales que afecta típicamente a L5 y S1; no hay anomalías de las meninges, ni de la médula espinal ni las raíces nerviosas. El disrafismo espinal oculto a menudo se asocia a anomalías más importantes de la médula espinal, incluyendo siringomielia, diastematomielia, lipoma, filum graso, seno dérmico y médula anclada. La radiografía de la columna en estos casos puede mostrar defectos óseos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aradhya S, Manning MA, Splendore A, et al: Whole-genome array-CGH identifies novel contiguous gene deletions and duplications associated with developmental delay, mental retardation, and dysmorphic features, *Am J Med Genet A* 143A:1431-1441, 2007.

Qiao Y, Tyson C, Hrynchak M, et al: Clinical application of 2.7M cytogenetics array for CNV detection in subjects with idiopathic autism and/or intellectual disability, *Clin Genet* 83:145-154, 2013.

Stothard J, Tennant PW, Bell R, et al: Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis, *JAMA* 301:636-650, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

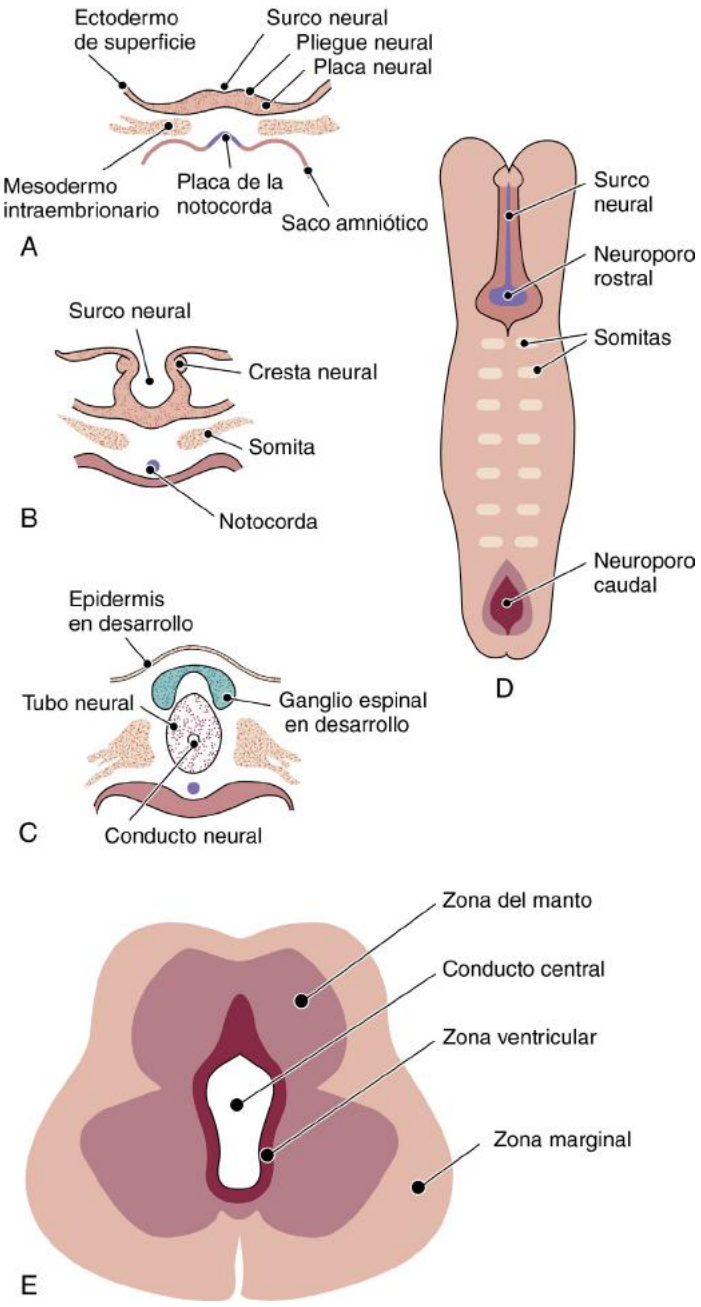

Figura 591-1 Ilustración esquemática del desarrollo del sistema nervioso central. **A,** Secciones transversales de la placa neural durante la 3.ª semana. **B,** Formación del surco neural y la cresta neural. **C,** Desarrollo del tubo neural. **D,** Dibujo longitudinal que muestra el cierre inicial del tubo neural en la región central. **E,** Dibujo transversal del tubo neural embrionario (médula espinal primitiva).

o ser normal. La RM medular es la técnica de elección para investigar todos los casos de disrafismo espinal oculto (fig. 591-3). En los neonatos se puede realizar una ecografía de la zona como evaluación inicial, pero la RM es más precisa a cualquier edad.

El seno dermoide generalmente se ve como un pequeño orificio cutáneo que conduce a un canal estrecho que en ocasiones viene indicado por unos pelos que sobresalen, un mechón de pelo o un nevo vascular. Los senos dermoides aparecen en la línea media, en la zona donde se observan los meningoceles o los encefaloceles, es decir, en la región lumbosacra o en la occipital, respectivamente, y, en ocasiones, en el área cervical o torácica. El trayecto de los senos dermoides puede atravesar la duramadre y actuar como vía de entrada de infecciones. Una meningitis recurrente de origen indeterminado debe conducir a realizar un examen

Tabla 591-1 Lesiones cutáneas asociadas con disrafismo espinal oculto

TÉCNICA DE IMAGEN INDICADA
Masa o lipoma subcutáneo
Mechón de pelo
Seno dérmico
Hoyuelos atípicos (profundidad, >5 mm, >25 mm del borde anal)
Lesión vascular, p. ej., hemangioma o telangiectasia
Apéndices cutáneos o lesiones polipoides, p. ej., lesiones cutáneas, apéndices que simulan una cola
Lesiones que simulan una cicatriz
INDICACIÓN DUDOSA DE TÉCNICA DE IMAGEN
Manchas hiperpigmentadas
Desviación del pliegue interglúteo
NO PRECISA TÉCNICA DE IMAGEN
Hoyuelos simples (<5 mm, <25 mm del borde anal)
Fosita coccígea

De Williams H: Spinal sinuses, dimples, pits and patches: what lies beneath? Arch Dis Child Educ Pract Ed *91:ep75-ep80, 2006.*

cuidadoso para buscar una pequeña fístula en la región de la línea media dorsal, incluyendo la parte posterior de la cabeza. Los senos lumbares asientan generalmente sobre la región glútea y son equivalentes a los craneales. También se puede asociar un síndrome de médula anclada. En la diastematomielia de forma habitual hay anomalías óseas asociadas que precisarán tratamiento quirúrgico, y se realizará de forma simultánea con el desanclaje de la médula espinal.

En la tabla 591-1 se recogen las indicaciones de una técnica de imagen espinal en los pacientes con lesiones cutáneas.

591.3 Meningocele

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

El meningocele se forma cuando las meninges se hernian a través de un defecto de los arcos vertebrales posteriores o en la parte anterior del sacro. La médula espinal generalmente es normal y adopta una posición también normal en el canal medular, aunque en ocasiones existe una médula anclada, una siringomielia o una diastematomielia. Se manifiesta como una masa fluctuante en la línea media a lo largo de la columna vertebral que puede tener transiluminación positiva, generalmente en la región lumbar. La mayor parte de los meningoceles están bien recubiertos por la piel y no suelen representar un riesgo inmediato para el paciente. Es necesario realizar una exploración neurológica cuidadosa. También se debe considerar la necesidad de practicar un estudio ortopédico y urológico. En los niños asintomáticos con exploración neurológica normal y recubrimiento cutáneo completo del meningocele la cirugía puede demorarse e incluso a veces no es necesaria.

Antes efectuar la corrección quirúrgica del defecto debe examinarse completamente al paciente mediante radiografías, ecografía y RM para determinar la extensión del tejido nervioso afectado, si existe, y las anomalías asociadas, como la diastematomielia, el lipoma, o una posible médula espinal anclada clínicamente significativa. Para identificar a los niños con vejiga neurógena que pueden tener riesgo de desarrollar deterioro de la función renal es necesario realizar un estudio urológico que suele incluir una cistomanometría. Los pacientes con fistulización del líquido cefalorraquídeo (LCR) o con una fina cubierta cutánea deben ser sometidos inmediatamente a tratamiento quirúrgico para prevenir una meningitis. Se recomienda la realización de una TC o RM cerebral en los niños con meningocele, ya que puede asociarse una hidrocefalia en algunos casos. El meningocele anterior protruye hacia el interior de la pelvis a través de un defecto en el sacro, originando síntomas de estreñimiento y disfunción vesical debido al tamaño creciente de la lesión. Las niñas pueden presentar anomalías asociadas del tracto genital, como una fístula rectovaginal o un tabicamiento de la vagina. La radiografía simple demuestra el defecto del sacro y la TC o la RM delimitan la extensión del meningocele y las anomalías asociadas.

booksmedicos.org

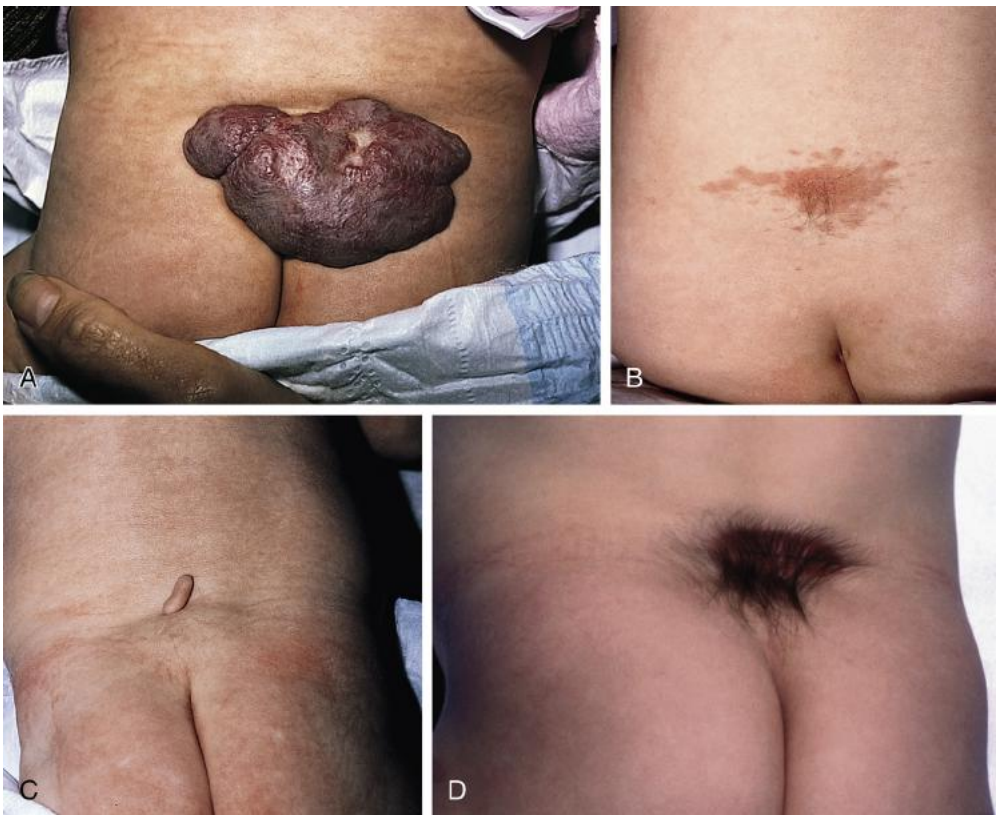

Figura 591-2 Aspecto clínico de las lesiones cutáneas lumbosacras en la línea media. **A,** Hemangioma sacro medial en un paciente con lipomielomeningocele oculto. **B,** Malformación capilar con un mechón de hipertricosis en un paciente con un seno dérmico. **C,** Cola humana en un lactante con un lipomielomeningocele subyacente. **D,** Zona de hipertricosis en línea media (cola de fauno). (**A-C** *de Kos L, Drolet BA: Developmental abnormalities. En Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB, editores:* Neonatal dermatology, *2.ª ed., Filadelfia, 2008, WB Saunders.* **D** *de Spine and spinal cord: developmental disorders. En Schapira A, editor:* Neurology and clinical neuroscience, *Filadelfia, 2007, Mosby.*)

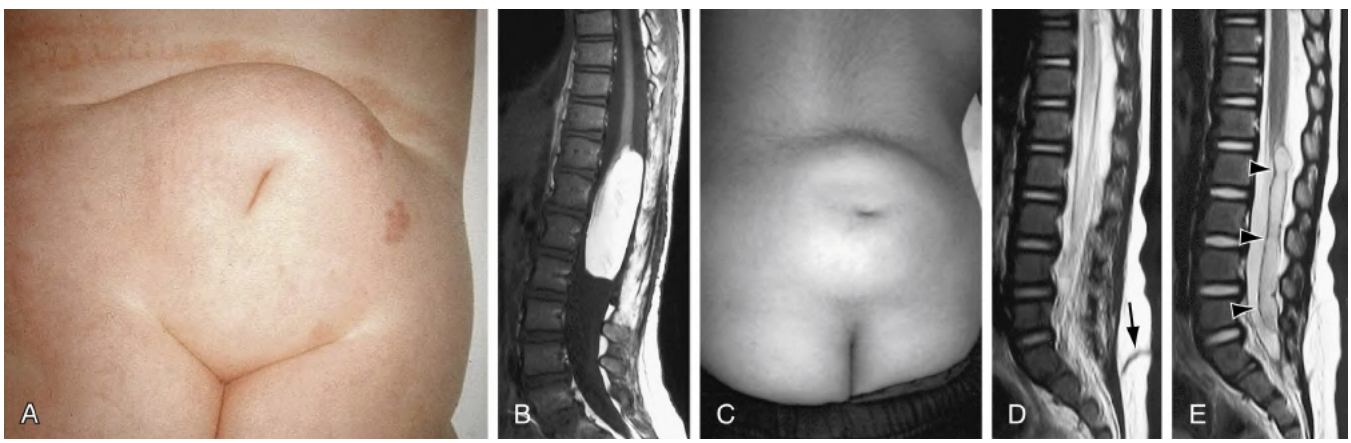

Figura 591-3 Signos clínicos y hallazgos de neuroimagen asociados con disrafismo oculto. **A,** Lipoma lumbosacro. El lipoma subcutáneo está en continuidad con la médula espinal a través de un defecto en los músculos, el hueso y la duramadre subyacentes. **B,** Imagen sagital ponderada en T1, se observa un lipoma intradural, que en la parte superior se fusiona con el cono medular. **C,** Lipoma y seno dérmico central. **D** y **E,** Seno dérmico con un sinus dermoide en una niña de 8 años, imagen parasagital media ponderada en T2 que muestra un seno sacro dérmico en la grasa subcutánea que se dirige oblicuamente hacia abajo *(flecha)* **(D).** La imagen sagital media ponderada en T2 muestra un enorme saco dermoide dural *(puntas de flecha)* que se extiende cranealmente hacia la punta del cono medular **(E).** La masa tiene una intensidad de señal más baja que el líquido cefalorraquídeo y está delimitada por una fina línea de menor señal. (**A** *de Thompson DNP: Spinal dysraphic anomalies: classification, presentation and management,* Paed Child Health *24:431-438, 2014, fig. 4;* **B, D** *y* **E** *de Rossi A, Biancheri R, Cama A y cols.: Imaging in spine and spinal cord malformations,* Eur J Radiol *50(2):177-200, 2004, fig. 9a; y* **C** *de Jaiswal AK, Garg A, Mahapatra AK: Spinal ossifying lipoma,* J Clin Neurosci *12:714-717, 2005, fig. 1.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

591.4 Mielomeningocele

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

El mielomeningocele constituye la forma más grave de disrafismo, también llamado de puerta o forma abierta, que afecta a la columna vertebral y a la médula espinal, que aparece con una incidencia aproximada de 1/4.000 nacidos vivos.

ETIOLOGÍA

La causa del mielomeningocele es desconocida pero, al igual que en todos los defectos de cierre del tubo neural, incluida la anencefalia, existe una predisposición genética; el riesgo de recurrencia después de tener un hijo afectado es de un 3-4% y se incrementa a un 10% cuando hay antecedentes de dos hijos anteriores afectados. Las evidencias epidemiológicas y la existencia de casos familiares de anencefalia, de mielomeningocele y de craneorraquisquisis, sugiere que un factor hereditario, de base poligénica, contribuye de forma significativa en la etiología de los DTN. Los factores nutricionales y ambientales también intervienen en la etiología del mielomeningocele.

Los folatos están íntimamente relacionados en la prevención y en la etiología de los DTN. Los folatos intervienen en reacciones de transferencia de un carbono único y pueden existir en cualquier forma química. El ácido fólico (ácido pteroilmonoglutámico) es la forma más oxidada y estable de folato y no se encuentra de manera natural en los alimentos, pero es la forma utilizada para complejos vitamínicos y alimentos suplementados, particularmente la harina. La mayoría de los folatos naturales (folato de los alimentos) son pteroilpoliglutamatos, que contienen de una a seis moléculas adicionales de glutamato unidas en un péptido ligado a un γ-carboxil glutamato. Las coenzimas con folatos están implicadas en la síntesis de ADN, la síntesis de purinas, la generación de ácido fórmico en el conjunto de los formatos y en la interconversión de aminoácidos, convirtiendo homocisteína en metionina, proporcionando metionina para la síntesis de *S*-adenosilmetionina (SMAe, un agente importante para la metilación in vivo). Las mutaciones en genes que codifican enzimas implicados en el metabolismo de la homocisteína pueden estar implicadas en la patogenia del mielomeningocele. Estas enzimas son la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la cistationina β-sintetasa y la metionina sintetasa. Se ha observado que la asociación de una variante termolábil de la 5,10-MTHFR con madres de niños con DTN puede darse en más del 15% de los casos de DTN que pueden prevenirse. La utilización materna de suplementos de ácido fólico durante el período preconcepcional reduce la incidencia de defectos del tubo neural en las gestaciones de riesgo al menos en un 50%. Para que sean eficaces, los suplementos de ácido fólico deben iniciarse antes de la concepción y continuarse al menos hasta la 12.ª semana de gestación, cuando se ha completado la neurulación. Los mecanismos por los que el ácido fólico previene los DTN siguen siendo poco conocidos.

PREVENCIÓN

El Servicio de Salud Pública de EE.UU. ha recomendado que todas las mujeres en edad de procrear y que puedan quedarse embarazadas tomen 0,4 mg diarios de ácido fólico, y que las mujeres que han tenido una gestación previa con un niño con DTN sean tratadas con 4 mg diarios de ácido fólico, comenzando 1 mes antes del momento programado para la gestación. La dieta actual proporciona cerca de la mitad de los requerimientos diarios de ácido fólico. Para incrementar la ingesta de ácido fólico, en EE.UU. y Canadá se ordenó en 1998 enriquecer la harina, la pasta, el arroz y los alimentos que contienen maíz con 0,15 mg de ácido fólico por 100 g. Este suplemento de ácido fólico es insuficiente para satisfacer los requerimientos mínimos necesarios para prevenir los DTN. Por ello, los programas educativos de información y los complementos de ácido fólico continúan siendo esenciales para las mujeres que desean quedarse embarazadas y posiblemente en todas las que se encuentren en edad fértil. Ciertos fármacos (incluyendo aquellos que antagonizan con el ácido fólico como la trimetoprima y anticonvulsivantes como la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y la primidona) incrementan el riesgo de mielomeningocele. El ácido valproico, otro antiepiléptico, causa DTN aproximadamente en un 1-2% de las gestaciones cuando se administra durante el embarazo. Algunos especialistas en epilepsia recomiendan que todas las mujeres en edad fértil que toman fármacos anticonvulsivantes reciban también suplementos de ácido fólico. Puede haber un umbral para los niveles ideales de folato en los eritrocitos (900-1.000 nmol/l), que se asocia a un riesgo marcadamente reducido de DTN.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El mielomeningocele produce una disfunción de muchos órganos y estructuras, incluyendo alteraciones esqueléticas, cutáneas y del tracto genitourinario y gastrointestinal, además de la del sistema nervioso periférico y el SNC. El mielomeningocele puede localizarse a cualquier nivel del neuroeje, pero en el 75% de los casos lo hace en la región lumbosacra. La extensión y el grado del déficit neurológico dependen de la localización del mielomeningocele y de las lesiones asociadas. Una lesión en la región sacra inferior causa incontinencia rectal y vesical asociada a una anestesia del área perianal pero sin afectación de la función motora. Los recién nacidos con defectos en la región lumbar media o lumbotorácica presentan típicamente una estructura quística sacular cubierta por una fina capa de tejido parcialmente epitelizado (fig. 591-4) o como una placoda neural plana sin cubrir por tejido. Cuando hay una membrana o un quiste, los restos de tejido nervioso son visibles por debajo de esta membrana, que en ocasiones puede romperse produciendo la salida de LCR.

La exploración del lactante muestra una parálisis flácida de las extremidades inferiores, ausencia de reflejos tendinosos profundos, ausencia de respuesta al tacto y al dolor y una elevada incidencia de deformidades de las extremidades inferiores (pies zambos, contracturas de tobillos y/o rodillas y subluxación de caderas). Algunos niños pueden tener un goteo urinario constante y una relajación del esfínter anal. Otros niños no tienen pérdida de orina y de hecho tienen una presión vesical alta y disinergia del esfínter. Por ello, el mielomeningocele de la región lumbar media tiende a producir signos de neurona motora inferior debido a la malformación del cono y de las estructuras medulares situadas por encima de él.

Los lactantes con mielomeningocele suelen presentar un déficit neurológico más extenso cuanto más alto se localice en la región dorsal. A veces en estos niños se asocia una giba cifótica que requiere corrección ortopédica durante el período neonatal. Los pacientes con mielomeningocele de la región dorsal superior o cervical generalmente tienen un déficit neurológico mínimo y la mayoría de los casos no tiene hidrocefalia. Pero pueden tener afectación neurógena de la vejiga o del intestino.

Al menos un 80% de los pacientes con mielomeningocele desarrolla hidrocefalia asociada a una malformación de Chiari tipo II. Generalmente, los pacientes con un mielomeningocele sacro tienen un riesgo muy bajo de hidrocefalia. La posibilidad de desarrollar hidrocefalia después del período neonatal debe considerarse siempre, independientemente del nivel espinal. El sistema ventricular puede aumentar de tamaño lentamente, o bien de forma rápida y originar una protrusión de la fontanela anterior, con dilatación de las venas del cuero cabelludo, ojos en «puesta de sol», irritabilidad y vómitos asociados con un aumento del perímetro craneal. Alrededor del 15% de los lactantes con hidrocefalia y malformación de Chiari tipo II puede desarrollar síntomas de disfunción del tronco del encéfalo con dificultad para la alimentación, crisis de asfixia, estridor, apnea, parálisis de cuerdas vocales, acumulación de secreciones y espasticidad de las extremidades

Figura 591-4 Mielomeningocele lumbar cubierto por una fina capa cutánea.

booksmedicos.org

superiores que, si no se trata, pueden conducir a la muerte. Estas crisis en la malformación de Chiari son originadas por la herniación del bulbo raquídeo y de las amígdalas cerebelosas a través del foramen magnum y a malformaciones endógenas del cerebelo y del tronco del encéfalo, causantes de disfunción.

TRATAMIENTO

El tratamiento y la supervisión de un niño con mielomeningocele y de su familia requieren un abordaje por un equipo multidisciplinario que incluya cirujanos, otros médicos y fisioterapeutas, con uno de ellos (con frecuencia un pediatra) que actúe como portavoz y coordinador del programa de tratamiento. La noticia de que un hijo recién nacido tiene una enfermedad grave como un mielomeningocele causa en los padres un considerable sentimiento de tristeza y desolación. Necesitan tiempo para comprender la afección y sus complicaciones asociadas y para decidir sobre los diferentes procedimientos y planes de tratamiento. Un profesional experto debe explicar la situación, el pronóstico y los plazos del tratamiento a los padres en un entorno tranquilo y sereno. Cuando es posible, conversar con los padres de otros niños con DTN puede ser útil para resolver cuestiones y temas importantes.

La cirugía se realiza habitualmente en los primeros días después del nacimiento, pero puede demorarse varios días (excepto cuando hay una fístula de LCR) para permitir que los padres tengan tiempo de adaptarse a la noticia y prepararse para los múltiples procedimientos e inevitables problemas que deberán afrontar. Antes de la cirugía también deben evaluarse otras posibles anomalías congénitas asociadas, así como de la función renal. La mayoría de los centros pediátricos trata de forma agresiva a la mayor parte de los niños con mielomeningocele. Después de la corrección quirúrgica del mielomeningocele la mayoría de los lactantes requiere un sistema de derivación para la hidrocefalia. Si aparecen síntomas o signos de disfunción del tronco del encéfalo está indicada la descompresión quirúrgica urgente de fosa posterior. Los pies zambos requieren medidas ortopédicas y la luxación de cadera puede precisar intervención quirúrgica.

Uno de los aspectos más importantes del tratamiento es la evaluación y revaloración cuidadosas del sistema genitourinario. Enseñar a los padres, y finalmente al paciente, a sondar de forma periódica la vejiga neurógena es una medida crucial para mantener un bajo volumen residual y una baja presión vesical para prevenir las infecciones del tracto urinario y el reflujo, que pueden conducir a pielonefritis, hidronefrosis y daño vesical. Se deben utilizar sondas y guantes sin látex para prevenir una posible alergia al látex. En función de la situación y evolución del paciente y los resultados de la exploración física se realizarán de forma periódica urocultivos y valoraciones de la función renal, incluyendo electrólitos y creatinina séricos, así como gammagrafía renal, cistouretrografía, ecografía renal y cistomanometría. Este abordaje terapéutico del tracto urinario ha reducido mucho la necesidad de procedimientos quirúrgicos de derivación y ha disminuido de forma significativa la morbilidad y la mortalidad asociadas a enfermedad renal progresiva en estos pacientes. La implantación quirúrgica de un esfínter urinario artificial (realizado con menor frecuencia) o un aumento vesical a edades tardías pueden corregir la incontinencia urinaria en algunos niños.

Aunque la incontinencia fecal es frecuente y mal aceptada socialmente durante la edad escolar, no tiene los mismos riesgos de daño orgánico que la disfunción urinaria, si bien ocasionalmente se puede producir impactación fecal y/o megacolon. Muchos niños pueden conseguir entrenamiento intestinal mediante un régimen de enemas o supositorios a intervalos de tiempo determinados, lo que permite la evacuación de forma predeterminada una o dos veces al día. Hay que vigilar el tono del esfínter anal si el paciente requiere frecuentemente enemas por la retención fecal. La apendicostomía para la aplicación de enemas anterógrados también puede ser útil. (v. cap. 23.4).

El deseo de los niños y los padres es conseguir la deambulación funcional y puede lograrse dependiendo del nivel de la lesión y de que la función de los músculos iliopsoas esté conservada. Casi todos los niños con lesiones sacras o lumbosacras consiguen una deambulación funcional; alrededor de la mitad de los niños con defectos más altos pueden caminar con la utilización de muletas y otras medidas ortésicas. La deambulación con frecuencia es más difícil durante la adolescencia debido al incremento de masa corporal. El deterioro de la deambulación, sobre todo en los primeros años, debe hacer pensar en la existencia de una médula anclada y/u otros problemas neuroquirúrgicos.

En algunos centros se ha efectuado intraútero el cierre quirúrgico de la lesión espinal. Los resultados preliminares reflejan una menor incidencia de anomalías del tronco del encéfalo y de hidrocefalia (menos derivaciones) así como un mejor desarrollo motor. Estos hechos apoyan que el defecto debe progresar intraútero y que el cierre quirúrgico prenatal puede prevenir el desarrollo de una mayor pérdida funcional. El diagnóstico intraútero se apoya en la determinación materna de AFP sérica y en la ecografía fetal (v. cap. 96).

PRONÓSTICO

La mortalidad de un niño con mielomeningocele, tratado de forma agresiva, se aproxima al 10-15%, y la mayoría de los fallecimientos tiene lugar antes de los 4 años, aunque pueden producirse complicaciones a cualquier edad. Al menos un 70% de los supervivientes tiene inteligencia normal, pero presenta con mayor frecuencia problemas de aprendizaje y trastornos convulsivos que la población general. Los episodios de meningitis o ventriculitis pueden afectar negativamente a la función cognitiva e intelectual. Como el mielomeningocele es un trastorno discapacitante crónico se requiere un seguimiento multidisciplinario periódico y constante de por vida. La alteración de la función renal es uno de los determinantes más importantes de mortalidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

591.5 Encefalocele

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Hay dos formas fundamentales de disrafia que afectan al cráneo y dan lugar a una protrusión del tejido a través de un defecto óseo de la línea media; se denominan cráneo bífido. El meningocele craneal consiste en un saco meníngeo lleno sólo de LCR y el encefalocele craneal contiene este saco y además corteza cerebral, cerebelo o porciones del tronco del encéfalo. El tejido nervioso contenido en el encefalocele suele presentar anomalías en el examen microscópico. El defecto craneal aparece sobre todo en la región occipital, a nivel del inion o por debajo del mismo, pero en ciertos lugares del mundo es más frecuente el encefalocele frontal o frontonasal (transetmoidal, esfenoetmoidal, esfenomaxilar, esfenoorbitario, transesfenoidal). Algunas lesiones frontales se asocian con labio leporino y fisura palatina. Estas anomalías son diez veces menos frecuentes que los defectos de cierre del tubo neural que afectan a la columna vertebral. Se supone que su etiología es similar a la de la anencefalia y el mielomeningocele, ya que se han descrito casos de cada uno de ellos en la misma familia.

Los lactantes con encefalocele craneal tienen mayor riesgo de desarrollar hidrocefalia por **estenosis del acueducto, malformación de Chiari** o **síndrome de Dandy-Walker.** En la exploración se puede ver un pequeño saco con un tallo pedunculado o una gran estructura quística que puede superar el tamaño del cráneo. La lesión puede estar completamente cubierta por piel, pero puede estar desprovista de ella, en esos casos es necesario repararla quirúrgicamente de forma urgente. La transiluminación del saco puede indicar la presencia de tejido nervioso. Está indicado realizar una radiografía simple del cráneo y de la columna cervical para definir la anatomía del cráneo y las vértebras. La ecografía es más útil para determinar el contenido del saco. La RM y la TC ayudan a definir el espectro de la lesión. Los niños con meningocele craneal suelen tener buen pronóstico, mientras que los pacientes con encefalocele tienen riesgo de problemas visuales, microcefalia, discapacidad intelectual y crisis comiciales. En general, los niños con tejido nervioso en el interior del saco e hidrocefalia asociada son los casos de peor pronóstico.

El encefalocele craneal habitualmente forma parte de un cuadro sindrómico. El síndrome de Meckel-Gruber es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente que se caracteriza por un encefalocele occipital, labio leporino o paladar hendido, microcefalia, microftalmía, anomalías genitales, riñones poliquísticos y polidactilia. El encefalocele puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al: A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele, *N Engl J Med* 364:993-1004, 2011.

Bauer SB: Neurogenic bladder: etiology and assessment, *Pediatr Nephrol* 23:541-551, 2008.

Bitsko RH, Reefhuis J, Romitti PA, et al: Periconceptional consumption of vitamins containing folic acid and risk for multiple congenital anomalies, *Am J Med Genet* 143A:2397-2405, 2007.

Cameron M, Moran P: Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects, *Prenat Diagn* 29:402-411, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention: CDC Grand Rounds: additional opportunities to prevent neural tube defects with folic acid fortification, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:980-984, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention: Investigation of a cluster of neural tube defects–Central Washington, 2010-2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:728-729, 2013.

Chescheir NC: Maternal-fetal surgery: where are we and how did we get here? *Obstet Gynecol* 113:717-731, 2009.

Clarke R, Bennett D: Folate and prevention of neural tube defects, *BMJ* 349:g4810, 2014.

Cochrane DD: Cord untethering for lipomyelomeningocele: expectation after surgery, *Neurosurg Focus* 23:1-7, 2007.

de Jong TP, Chrzan R, Klijn AJ, et al: Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida, *Pediatr Nephrol* 23:889-896, 2008.

Dicianno BE, Kurowski BG, Yang JM, et al: Rehabilitation and medical management of the adult with spina bifida, *Am J Phys Med Rehabil* 87:1027-1050, 2008.

Fichter MA, Dornseifer U, Henke J, et al: Fetal spina bifida repair—current trends and prospects of intrauterine neurosurgery, *Fetal Diagn Ther* 23:271-286, 2008.

Guggisberg D, Hadj-Rabia S, Viney C, et al: Skin markers of occult spinal dysraphism in children, *Arch Dermatol* 140:1109-1115, 2004.

Ickowicz V, Ewin D, Maugay-Laulom B, et al: Meckel-Gruber syndrome, sonography and pathology, *Ultrasound Obstet Gynecol* 27:296-300, 2006.

Joseph DB: Current approaches to the urologic care of children with spina bifida, *Curr Urol Rep* 9:151-157, 2008.

Madden-Fuentes RJ, McNamara ER, Lloyd JC, et al: Variation in definitions of urinary tract infections in spina bifida patients: a systematic review, *Pediatrics* 132:132-139, 2013.

Safra N, Bassil AG, Ferguson PJ, et al: Genome-wide association mapping in dogs enables identification of the homeobox gene, NKX2-8, as a genetic component of neural tube defects in humans, *PLoS Genet* 9:e1003646, 2014.

Scales CD, Wiener JS: Evaluating outcomes of enterocystoplasty in patients with spina bifida: a review of the literature, *J Urol* 180:2323-2329, 2008.

Shin M, Kucik JE, Siffel C, et al: Improved survival among children with spina bifida in the United States, *J Pediatr* 161:1132-1137, 2012.

Stevenson RE, Allen WP, Pai GS, et al: Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States, *Pediatrics* 106:677-683, 2000.

Tubbs RS, Bui CJ, Loukas M, et al: The horizontal sacrum as an indicator of the tethered spinal cord in spina bifida aperta and occulta, *Neurosurg Focus* 23:1-4, 2007.

U.S. Preventive Services Task Force: Recommendation statement: folic acid for the prevention of neural tube defects, *Ann Intern Med* 150:626-631, 2009.

Williams H: Spinal sinuses, dimples, pits and patches: what lies beneath? *Arch Dis Child* 91:ep75-ep80, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

diagnosticarse intraútero mediante la determinación de los niveles séricos maternos de AFP, o con la ecografía, midiendo el diámetro biparietal del cráneo e identificando el encefalocele. La RM del feto nos puede ayudar a definir las anomalías del SNC asociadas y el grado de herniación cerebral dentro del encefalocele.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

591.6 Anencefalia

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

El niño con anencefalia muestra un aspecto característico con un gran defecto de la calota, las meninges y el cuero cabelludo asociado a un cerebro rudimentario, como resultado de un defecto del cierre del neuroporo rostral (apertura anterior del tubo neural). El cerebro primitivo consta de porciones de tejido conjuntivo, vasos y de neuroglía. Suelen faltar los hemisferios cerebrales y el cerebelo y sólo puede identificarse un resto de tronco del encéfalo. La glándula hipofisaria es hipoplásica y no hay haces piramidales en la médula espinal debido a la ausencia de la corteza cerebral. Otras anomalías asociadas incluyen orejas plegadas, paladar hendido y defectos cardíacos congénitos en el 10-20% de los casos. La mayoría de los lactantes con anencefalia fallece pocos días después del nacimiento.

La incidencia aproximada de anencefalia es de 1/1.000 nacidos vivos; Irlanda, Gales y el norte de China son los países con mayor incidencia. El riesgo de recurrencia es del 4% aproximadamente, y aumenta hasta un 10% cuando la pareja ha tenido dos gestaciones previas con niños afectados. Se han implicado muchos factores causales de anencefalia, como el bajo nivel socioeconómico, las deficiencias nutricionales y vitamínicas y un gran número de factores tóxicos y ambientales. Es muy probable que para producir una anencefalia interaccionen varios estímulos nocivos sobre un huésped genéticamente susceptible. La frecuencia de anencefalia ha disminuido de forma progresiva desde la década de 1990. Alrededor del 50% de los casos de anencefalia se asocia a polihidramnios. Se deben controlar los nuevos embarazos de las parejas que han tenido un niño con anencefalia mediante amniocentesis, la determinación de los niveles de AFP y un examen ecográfico entre las semanas 14 y 16 de gestación. La suplementación prenatal con ácido fólico disminuye el riesgo de esta afección.

591.7 Trastornos de la migración neuronal

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Los trastornos de la migración neuronal pueden dar lugar a anomalías menores con pocas o ninguna repercusión clínica (pequeña heterotopia neuronal) o a alteraciones estructurales o funcionales devastadoras del SNC (discapacidad intelectual, epilepsia, lisencefalia o esquizencefalia, sobre todo la forma de labios abiertos) (fig. 591-5). Uno de los mecanismos más importantes para el control de la migración neuronal es el sistema de fibras gliales radiales que guía las neuronas hasta su localización apropiada. Las neuronas que migran se fijan a las fibras gliales radiales y después llegan a localizaciones predeterminadas para finalmente formar la corteza cerebral diseñada de forma precisa en seis capas. Otro importante mecanismo es la migración tangencial de las neuronas progenitoras destinadas a convertirse en interneuronas corticales. La gravedad y extensión del trastorno se relaciona con numerosos factores, incluyendo el momento de una determinada lesión y un gran número de factores favorecedores ambientales y genéticos. Algunas malformaciones corticales pueden deberse a mutaciones somáticas, como las mutaciones del gen de la cinesina en pacientes con paquigiria.

LISENCEFALIA

La lisencefalia, o agiria, es un trastorno poco frecuente que se caracteriza por la ausencia de circunvoluciones cerebrales y por la falta del desarrollo de la cisura de Silvio, dando al encéfalo el aspecto de un cerebro fetal de 3-4 meses. El trastorno se debe probablemente a una migración anómala de los neuroblastos durante la etapa embrionaria precoz y generalmente se acompaña de un aumento de tamaño de los ventrículos laterales y de heterotopias en la sustancia blanca. En algunas formas la corteza tiene cuatro capas en lugar de las seis capas habituales y existe un fino anillo de sustancia blanca periventricular y numerosas heterotopias de sustancia gris visibles mediante el estudio microscópico. También existen formas más leves de lisencefalia.

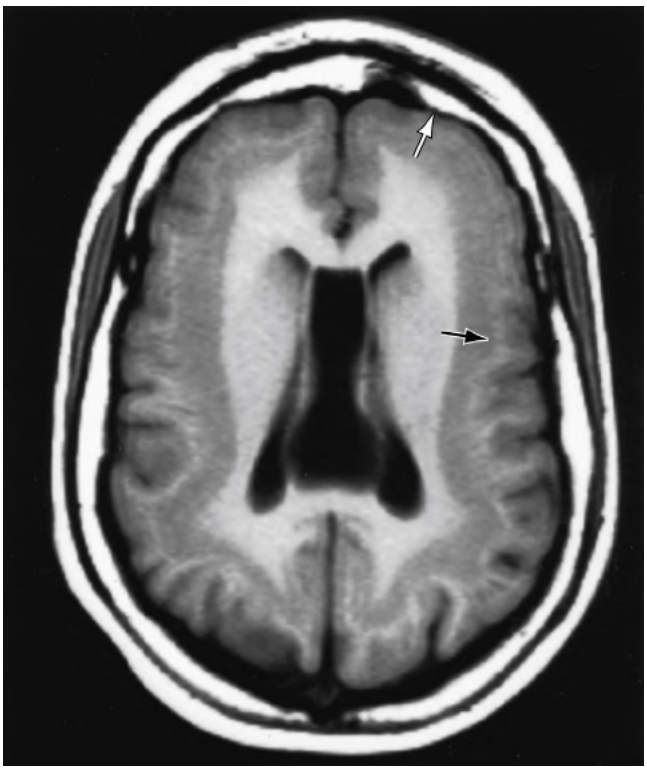

Figura 591-5 RM ponderada en T1 que demuestra una heterotopia en banda. Una fina capa de sustancia blanca *(flecha negra)* se encuentra entre la banda de sustancia gris heterotópica y la superficie cortical. En ambos lóbulos frontales existe un defecto de la organización cortical con lisencefalia *(flecha blanca)*.

Clínicamente, estos lactantes presentan fallo de medro, microcefalia, un marcado retraso del desarrollo y una encefalopatía epiléptica. Con frecuencia se acompaña de anomalías oculares, como hipoplasia del nervio óptico y microftalmía. La lisencefalia puede suceder como un hallazgo aislado, pero se asocia al síndrome de Miller-Dieker (SMD) en alrededor del 15% de los casos. Estos niños tienen una facies característica con frente prominente, hundimiento bitemporal, orificios nasales antevertidos, labio superior prominente y micrognatia. Alrededor del 70% de los niños con SMD tiene deleciones cromosómicas visibles o submicroscópicas en 17p13.3.

En pacientes con SMD existe una deleción del gen *LIS-1* (lisencefalia 1) en la región cromosómica 17p13.3. La TC y la RM muestran típicamente un cerebro liso con ausencia de surcos (fig. 591-6). La *doblecortina* es un gen ligado al X, las mutaciones de este gen en varones originan lisencefalia y en mujeres una heterotopia cortical en banda. Otras formas importantes de lisencefalia son el síndrome de Walker-Warburg y otras malformaciones con aspecto cortical en empedrado.

ESQUIZENCEFALIA

Se caracteriza por la presencia de unas hendiduras unilaterales o bilaterales en los hemisferios cerebrales debido a una anomalía de la morfogénesis (fig. 591-7). La hendidura puede estar o no fusionada y, cuando es grande y unilateral, puede confundirse con un quiste porencefálico. No es infrecuente que los bordes de la hendidura estén rodeados por tejido cerebral anómalo, sobre todo con microgiria. La RM cerebral es el método diagnóstico de elección para estudiar la esquizencefalia y las anomalías asociadas.

booksmedicos.org

Bibliografía

France D, Alonso N, Ruas R, et al: Transsphenoidal meningoencephalocele associated with cleft lip and palate: challenges for diagnosis and surgical treatment, *Childs Nerv Syst* 25:1455-1458, 2009.

Joó JG, Papp Z, Berkes E, et al: Non-syndromic encephalocele: a 26-year experience, *Dev Med Child Neurol* 50:958-960, 2008.

Leitch CC, Zaghloul NA, Davis EE, et al: Hypomorphic mutations in syndromic encephalocele genes are associated with Bardet-Biedl syndrome, *Nat Genet* 40:443-448, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Cuando las hendiduras son bilaterales muchos pacientes presentan discapacidad intelectual grave, crisis comiciales de difícil control y microcefalia, así como tetraparesia espástica. Algunos casos de esquizencefalia bilateral se asocian con displasia septoóptica y alteraciones endocrinológicas. La esquizencefalia unilateral es una causa habitual de hemiparesia congénita. No está claro el papel de la genética en el origen de la esquizencefalia. En ciertos casos de esquizencefalia familiar se observan algunas mutaciones génicas.

HETEROTOPIAS NEURONALES

Se reconocen varios subtipos de heterotopias neuronales, como la heterotopia nodular periventricular, la heterotopia subcortical (que incluye la heterotopia en banda) y la heterotopia glioneuronal marginal. Se caracterizan por producir una epilepsia refractaria al tratamiento. Se han identificado varios genes responsables de estas alteraciones del desarrollo cortical.

Figura 591-6 RM de un lactante con lisencefalia. Obsérvense la ausencia de surcos cerebrales y el desarrollo deficiente de las cisuras de Silvio, junto con un sistema ventricular aumentado de tamaño.

POLIMICROGIRIAS

La polimicrogiria se caracteriza por un aumento de circunvoluciones pequeñas separadas por un surco superficial ensanchado. Suele manifestarse por epilepsia, en ocasiones refractaria al tratamiento farmacológico. La presencia de un gen *KBP* truncado se ha implicado en una familia con varios miembros que presentaban polimicrogiria.

DISPLASIAS CORTICALES FOCALES

Las displasias corticales focales se caracterizan por una alteración en la laminación cortical en una zona muy delimitada de la corteza. La RM cerebral de alta resolución en ocasiones muestra una de estas áreas en pacientes con epilepsia farmacorresistente.

PORENCEFALIA

La porencefalia es la presencia de quistes o cavidades en el cerebro que se deben a defectos del desarrollo o a lesiones adquiridas, como el infarto cerebral. Los verdaderos quistes porencefálicos se localizan sobre todo en la región de la cisura de Silvio y típicamente se comunican con el espacio subaracnoideo, el sistema ventricular o ambos. Representan anomalías del desarrollo debidas a alteraciones de la migración celular y se asocian con frecuencia a otras malformaciones cerebrales, incluyendo microcefalia, desarrollo anómalo de las circunvoluciones adyacentes y encefalocele. Los lactantes afectados tienden a presentar muchos problemas que incluyen discapacidad intelectual, hemiparesia o tetraparesia espástica, atrofia óptica y convulsiones.

Se han identificado diferentes factores de riesgo en el desarrollo de quistes porencefálicos como los infartos venosos hemorrágicos, procesos trombofílicos como la deficiencia de proteína C o de factor V de Leiden, la trombocitopenia autoinmune perinatal, la enfermedad de von Willebrand, el tratamiento de la madre con warfarina, el consumo materno de cocaína, infecciones congénitas, o traumatismos como la amniocentesis y el traumatismo materno abdominal. Se han descrito mutaciones en el gen *COL4A1* en algunos casos familiares de porencefalia.

Los quistes seudoporencefálicos se desarrollan característicamente durante el período perinatal o posnatal y derivan de anomalías de la circulación arterial o venosa (infarto, hemorragia). Estos quistes tienden a ser unilaterales, no se comunican con una cavidad llena de líquido y no se asocian a anomalías de la migración celular ni a malformaciones del SNC. Los niños con quistes seudoporencefálicos pueden presentar hemiparesia y crisis comiciales focales durante el primer año de vida, y en ocasiones una encefalopatía o una hipotonía neonatal en el período de lactante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

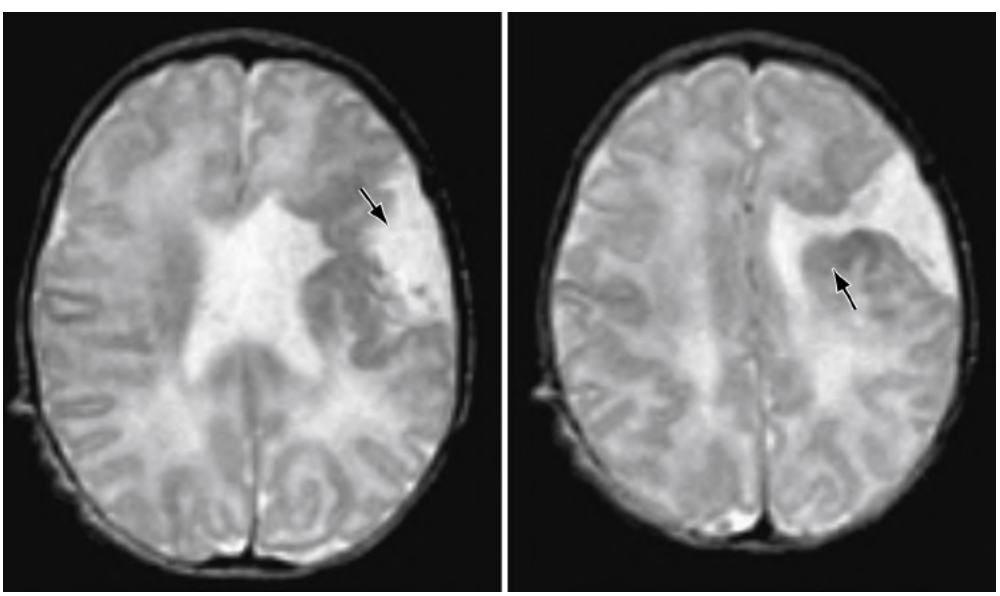

Figura 591-7 RM cerebral, corte axial que muestra esquizencefalia unilateral. Ejemplo de una esquizencefalia de labio-abierto con una fisura que comunica el ventrículo con el espacio craneal extraaxial *(flecha en imagen izquierda)*. En alguna de estas fisuras se observan improntas de heterotopias de sustancia gris *(flecha en imagen derecha)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abdel Razek AAK, Kandell AY, Elsorogy LG, et al: Disorders of cortical formation: MR imaging features, *AJNR Am J Neuroradiol* 30:4-11, 2009.

Almgren M, Schalling M, Lavebratt C: Idiopathic megalencephaly—possible cause and treatment opportunities: from patient to lab, *Eur J Paediatr Neurol* 12:438-445, 2008.

Breedveld G, de Coo IF, Lequin MH, et al: Novel mutations in three families confirm a major role of COL4A1 in hereditary porencephaly, *J Med Genet* 43:490-495, 2006.

Gould DB, Phalan FC, Breedveld GJ, et al: Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly, *Science* 308:1167-1171, 2005.

Guerrini R, Dobyns WB, Barkovich AJ: Abnormal development of the human cerebral cortex: genetics, functional consequences and treatment options, *Trends Neurosci* 31:154-162, 2008.

Hayashi N, Tsutsumi Y, Barkovich AJ: Polymicrogyria without porencephaly/schizencephaly. MRI analysis of the spectrum and the prevalence of macroscopic findings in the clinical population, *Neuroradiology* 44:647-655, 2002.

Jamuar SS, Lam ATN, Kircher M, et al: Somatic mutations in cerebral cortical malformations, *N Engl J Med* 371:733-742, 2014.

Kerjan G, Gleeson JG: Genetic mechanisms underlying abnormal neuronal migration in classical lissencephaly, *Trends Genet* 23:623-630, 2007.

Sharif U, Kuban K: Prenatal intracranial hemorrhage and neurologic complications in alloimmune thrombocytopenia, *J Child Neurol* 16:838-842, 2001.

Sherlock RL, Synnes AR, Grunau RE, et al: Long-term outcome after neonatal intraparenchymal echodensities with porencephaly, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 96:F127-F131, 2008.

Spalice A, Parisi P, Nicita F, et al: Neuronal migration disorders: clinical, neuroradiologic and genetics aspects, *Acta Paediatr* 98:421-433, 2009.

van der Knaap MS, Smit LME, Barkhof F, et al: Neonatal porencephaly and adult stroke related to mutations in collagen IV A1, *Ann Neurol* 59:504-511, 2006.

Wynshaw-Boris A: Lissencephaly and LIS1: insights into the molecular mechanisms of neuronal migration and development, *Clin Genet* 72:296-304, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

591.8 Agenesia del cuerpo calloso

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La agenesia del cuerpo calloso consiste en un grupo heterogéneo de trastornos con expresión clínica muy variable; los pacientes pueden tener anomalías intelectuales y neurológicas graves, o estar asintomáticos y tener una inteligencia normal (fig. 591-8). El cuerpo calloso se desarrolla a partir de la placa comisural que se sitúa en la proximidad del neuroporo anterior. Una lesión de la placa comisural o una disrupción de la señalización genética que especifica y organiza esta zona durante la embriogénesis precoz causa una agenesia del cuerpo calloso.

A menudo se dice que la evolución de la agenesia del cuerpo calloso está dictada por *las alteraciones a las que se asocia.* Cuando la agenesia del cuerpo calloso es un fenómeno aislado el paciente puede estar asintomático. Cuando se acompaña de anomalías cerebrales debidas a alteraciones de la migración celular, como heterotopias, polimicrogiria y paquigiria (circunvoluciones amplias y anchas), los pacientes suelen tener problemas neurológicos significativos, como discapacidad intelectual, microcefalia, hemiparesia, diplejía y crisis comiciales.

Las características anatómicas de la agenesia del cuerpo calloso se detectan mediante la RM o la TC y muestran las astas frontales ampliamente separadas con una posición anormalmente elevada del tercer ventrículo entre los ventrículos laterales. La RM delimita con precisión la extensión del defecto del cuerpo calloso.

La ausencia del cuerpo calloso puede heredarse como un rasgo recesivo ligado al X, como rasgo autosómico dominante y, a veces, como un rasgo autosómico recesivo. La malformación puede ser causada por trastornos cromosómicos específicos, en especial por la trisomía 8 y por la trisomía 18. También se han observado mutaciones de un único gen cuando se asocia a otras anomalías. La agenesia del cuerpo calloso también se observa en algunos trastornos metabólicos (tabla 591-2).

El **síndrome de Aicardi** representa un trastorno complejo que afecta a diferentes sistemas y que asocia agenesia del cuerpo calloso, retinopatía lacunar característica y espasmos infantiles. Los pacientes son casi siempre del sexo femenino, lo que sugiere una anomalía genética del cromosoma X (podría ser letal en varones durante la vida fetal). Las convulsiones aparecen en los primeros meses y son típicamente resistentes a los anticomiciales. El electroencefalograma muestra un registro de actividad independiente en ambos hemisferios y a menudo hemihipsarritmia como consecuencia de la ausencia del cuerpo calloso. Todos los pacientes tienen discapacidad intelectual grave y pueden tener vértebras anormales que pueden estar fusionadas o sólo parcialmente desarrolladas (hemivértebra). Los hallazgos más característicos del síndrome de Aicardi son las anomalías de la retina, incluyendo defectos lacunares y el coloboma del nervio óptico.

La **colpocefalia** se caracteriza por un agrandamiento anormal de las astas occipitales de los ventrículos laterales que puede identificarse desde el período fetal. La colpocefalia se puede observar aislada o asociada a agenesia del cuerpo calloso. Puede verse en casos de microcefalia y en casos de megalencefalia anatómica como la que se asocia al síndrome de Sotos.

HOLOPROSENCEFALIA

La holoprosencefalia es un trastorno del desarrollo cerebral originado por una formación defectuosa del prosencéfalo y una alteración de la inducción de las estructuras del cerebro anterior. La anomalía, que tiene un espectro de gravedad variable, se clasifica en tres grupos: alobar, semilobar y lobar, dependiendo del grado del fallo en la división prosencefálica (fig. 591-9). Un cuarto tipo, la variante de fusión interhemisférica media o sintelencefalia, implica la existencia de una

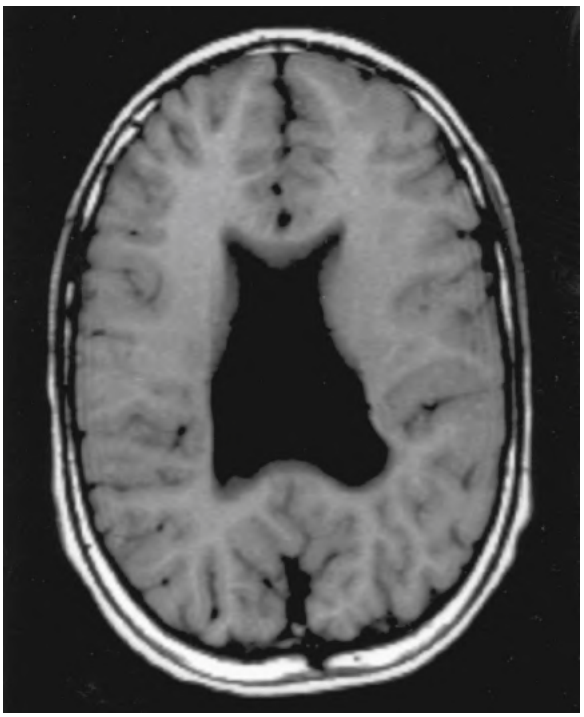

Figura 591-9 Holoprosencefalia lobar. RM ponderada en T1 que demuestra el fallo de separación de los hemisferios con un único ventrículo fusionado persistente.

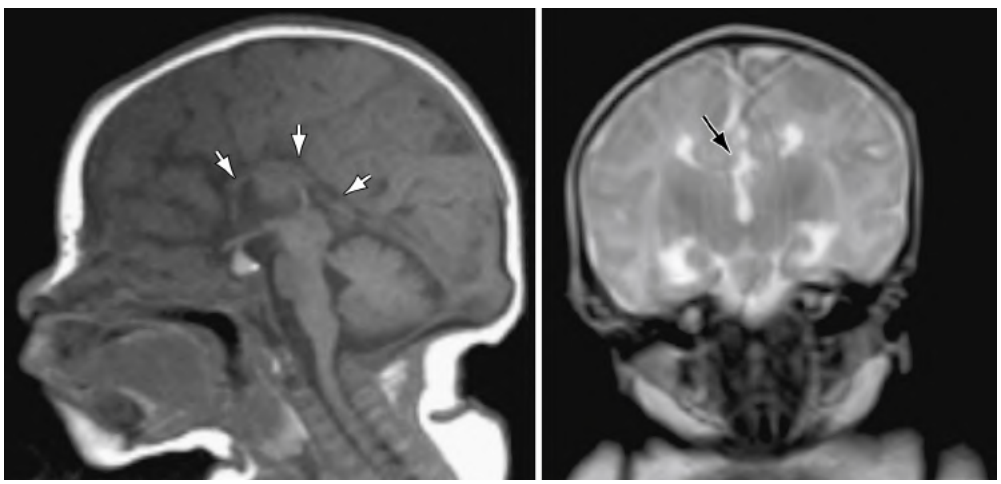

Figura 591-8 RM cerebral que muestra agenesia del cuerpo calloso. Corte sagital *(imagen izquierda)* y corte coronal *(imagen derecha)* de un niño que presenta una ausencia completa de una estructura sagital-media de sustancia blanca *(flechas en imagen izquierda).* El corte coronal *(imagen derecha)* demuestra (aunque la imagen está artefactada por movimiento) la ausencia de una estructura de unión entre los dos hemisferios *(área debajo de la flecha).*

booksmedicos.org

Tabla 591-2 Trastornos asociados con la agenesia del cuerpo calloso*

TRASTORNO	CARACTERÍSTICAS DESTACADAS
CON GENES IDENTIFICADOS†	
Síndrome de Andermann *(KCC3)*	ACC, neuropatía progresiva y demencia
Síndrome de Donnai-Barrow *(LRP2)*	Hernia diafragmática, exónfalos, ACC, sordera
Displasia frontonasal *(ALX1)*	ACC, microftalmía extrema bilateral, hendidura facial oblicua bilateral
XLAG *(ARX)*	Lisencefalia, ACC, epilepsia refractaria al tratamiento
Microcefalia *(TBR2)*	ACC, polimicrogiria
Microcefalia con patrón de circunvoluciones simplificado y ACC *(WDR62)*	
Síndrome de Mowat-Wilson *(ZFHX1B)*	Enfermedad de Hirschsprung, ACC
Epilepsia dependiente de piridoxina *(ALDH7A1)*	ACC, crisis comiciales, otras malformaciones encefálicas
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa *(PDHA1, PDHB, PDHX)*	ACC con otras alteraciones encefálicas
ACC con acidosis láctica mortal *(MRPS16)*	Deficiencia de los complejos I y IV, ACC, malformaciones encefálicas
Síndromes HSAS/MASA *(L1CAM)*	Hidrocefalia, pulgares aducidos, ACC, RM
ACC VISTA SIEMPRE (SIN GEN IDENTIFICADO TODAVÍA)	
Síndrome acrocalloso	ACC, polidactilia, alteraciones craneofaciales, RM
Síndrome de Aicardi	ACC, lagunas coriorretinianas, espasmos del lactante, RM
Síndrome de Chudley-McCullough	Sordera, hidrocefalia, ACC, colpocefalia
Síndrome FG	RM, ACC, alteraciones craneofaciales, macrocefalia
Síndrome genitorrotuliano	Ausencia de rótulas, malformaciones urogenitales, ACC
Síndrome de Temtamy	ACC, coloboma óptico, alteraciones craneofaciales, RM
Síndrome de Toriello-Carey	ACC, alteraciones craneofaciales, malformaciones cardíacas, RM
Síndrome de Vici	ACC, albinismo, infecciones recidivantes, RM
ACC VISTA OCASIONALMENTE (LISTA PARCIAL)‡	
ACC con paraparesia espástica *(SPG11; SPG15)*	Espasticidad y neuropatía progresivas, cuerpo calloso delgado
Síndrome craneofrontonasal	Craneosinostosis coronal, asimetría facial, nariz bífida
Síndrome de Fryns	HDC, hipoplasia pulmonar, alteraciones craneofaciales
Síndrome de Marden-Walker	Blefarofimosis, micrognatia, contracturas, ACC
Síndrome de Meckel-Gruber	Encefalocele, polidactilia, poliquistosis renal
Hiperglucemia no cetósica *(GLDC, GCST, GCSH)*	ACC, atrofia cerebral y cerebelosa, mioclonías, encefalopatía progresiva
Microftalmía con defectos cutáneos lineales	Microftalmía, marcas cutáneas lineales, crisis comiciales
Síndrome de Opitz G	Hendidura faríngea, alteraciones craneofaciales, ACC, RM
Síndrome orofaciodigital	Hamartoma lingual, microrretrognatia, clinodactilia
Deficiencia de piruvato descarboxilasa	Acidosis láctica, crisis comiciales, RM profundo y espasticidad
Síndrome de Rubinstein-Taybi	Pulgares y dedos gordos de los pies anchos, RM, microcefalia
Displasia septoóptica (Síndrome de De Morsier)	Hipoplasia del septum pellucidum y del quiasma óptico
Síndrome de Sotos	Hipercrecimiento físico, RM, alteraciones craneofaciales
Síndrome de Warburg micro	Microcefalia, microftalmía, microgenitales, RM
Síndrome de Wolf-Hirschhorn	Microcefalia, crisis comiciales, malformaciones cardíacas, 4p−

*No se dispone de datos de incidencia fiable para estos síndromes muy infrecuentes.
†Símbolos de los genes entre paréntesis.
‡Muchos de estos casos pueden tener también siempre un cuerpo calloso delgado y displásico, como el síndrome de Sotos o la agenesia del cuerpo calloso (ACC) con paraparesia espástica (SPG11). El solapamiento entre la ACC y estas afecciones aún se está evaluando. Otros símbolos de genes se omiten en esta sección.
4p−, deleción de la región terminal del brazo corto del cromosoma 4, define el genotipo de los pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn; ACC, agenesia del cuerpo calloso; ARX, gen homeodominio relacionado con aristaless; HDC, hernia diafragmática congénita; HSAS/MASA, hidrocefalia ligada al cromosoma X/retraso mental, afasia, marcha arrastrando los pies y pulgares aducidos; KCC3, cotransportador KCl 3; L1CAM, molécula de adhesión celular L1; MRPS16, proteína ribosómica mitocondrial S16; RM, retraso mental; SPG11, paraplejía espástica 11; XLAG, lisencefalia ligada al cromosoma X con ausencia de cuerpo calloso y genitales ambiguos; ZFHX1B, homeodominio de dedo de zinc 1b.
De Sherr EH, Hahn JS: Disorders of forebrain development. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editores: Swaiman's pediatric neurology, *5.ª ed. Filadelfia, 2012, WB Saunders, tabla 23-2.*

zona de comunicación de los lóbulos frontales y parietales posteriores. En los casos graves son frecuentes las anomalías faciales que incluyen ciclopía, sinoftalmía, cebocefalia, una única fosa nasal, atresia de coanas, un incisivo central único y agenesia premaxilar, ya que el mesodermo precordal que induce el prosencéfalo ventral también es responsable de la inducción de las estructuras faciales mediales. En las formas más leves se observan anomalías faciales menos marcadas. La holoprosencefalia alobar se caracteriza por la presencia de un ventrículo único, ausencia de la hoz y fusión de los ganglios basales. Hay que tener cuidado en no sobrediagnosticar este trastorno basándose sólo en las anomalías ventriculares. Para el diagnóstico es fundamental observar que otras estructuras profundas de línea media como el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido o el hipotálamo también presenten defectos de división.

Los niños afectados con esta forma alobar tienen una elevada tasa de mortalidad, pero algunos niños viven durante años. La mortalidad y la morbilidad en las formas leves son variables. El pronóstico en estos casos debe hacerse con precaución. La incidencia de la holoprosencefalia oscila entre 1/5.000 y 1/16.000 nacidos vivos. El diagnóstico prenatal puede confirmarse mediante ecografía después de la 10.ª semana de gestación en las formas más graves, pero la RM fetal en edades gestacionales posteriores proporciona una mayor información anatómica y, por tanto, precisión diagnóstica.

La causa de la holoprosencefalia generalmente no se identifica, aunque parece existir una asociación con diabetes materna en muchos casos. Algunas anomalías cromosómicas, las deleciones en los cromosomas 7q y 3p, 21q, 2p, 18p y 13q, así como la trisomía 13 y 18, representan más del 50% de todos los casos. Se ha demostrado que las mutaciones en el gen *sonic hedgehog* del cromosoma 7q causan holoprosencefalia. En *Gene Reviews* se recogen 14 causas monogénicas. Clínicamente es importante buscar otras anomalías asociadas, ya que muchos síndromes pueden presentar holoprosencefalia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bedeschi MF, Bonaglia MC, Grasso R, et al: Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients, *Pediatr Neurol* 34:186-193, 2006.

Bendavid C, Dubourg C, Gicquel I, et al: Molecular evaluation of foetuses with holoprosencephaly shows high incidence of microdeletions in the HPE genes, *Hum Genet* 119:1-8, 2006.

Cohen MM: Holoprosencephaly: clinical, anatomic, and molecular dimensions, *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 76:658-673, 2006.

Dubourg C, Lazaro L, Pasquier L, et al: Molecular screening of SHH, ZIC2, SIX3, and TGIF genes in patients with features of holoprosencephaly spectrum: mutation review and genotype-phenotype correlations, *Hum Mutat* 24:43-51, 2004.

Glass HC, Shaw GM, Ma C, et al: Agenesis of the corpus callosum in California 1983-2003: a population-based study, *Am J Med Genet* 146A:2495-2500, 2008.

Goetzinger KR, Stamilio DM, Dicke JM, et al: Evaluating the incidence and likelihood ratios for chromosomal abnormalities in fetuses with common central nervous system malformations, *Am J Obstet Gynecol* 199(285):e1-e6, 2008.

Griffiths PD, Batty R, Connolly DA, et al: Effects of failed commissuration on the septum pellucidum and fornix: implications for fetal imaging, *Neuroradiology* 51:347-356, 2009.

Herman-Sucharska I, Bekiesinska-Figatowska M, Urbanik A: Fetal central nervous system malformations on MR images, *Brain Dev* 31:185-199, 2009.

Kerjan G, Gleeson JG: Genetic mechanisms underlying abnormal neuronal migration in classical lissencephaly, *Trends Genet* 23:623-630, 2007.

Miller SP, Shevell MI, Patenaude Y, et al: Septo-optic dysplasia plus: a spectrum of malformations of cortical development, *Neurology* 54:1701-1703, 2000.

Moes P, Schilmoeller K, Schilmoeller G: Physical, motor, sensory and developmental features associated with agenesis of the corpus callosum, *Child Care Health Dev* 35:656-672, 2009.

Neidich JA, Nussbaum RL, Packer RJ, et al: Heterogeneity of clinical severity and molecular lesions in Aicardi syndrome, *J Pediatr* 116:911-917, 1990.

Passos-Bueno MR, et al: Genetics of craniosynostosis: genes, syndromes, mutations and genotype-phenotype correlations, *Front Oral Biol* 12:107-143, 2008.

Polizzi A, Pavone P, Iannetti P, et al: Septo-optic dysplasia complex: a heterogeneous malformation syndrome, *Pediatr Neurol* 34:66-71, 2006.

Schell-Apacik CC, Wagner K, Bihler M, et al: Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients, *Am J Med Genet* 146A:2501-2511, 2008.

Smith T, Tekes A, Boltshauser E, et al: Commissural malformations: beyond the corpus callosum, *J Neuroradiol* 35:301-303, 2008.

Tang PH, Bartha AI, Norton ME, et al: Agenesis of the corpus callosum: an MR imaging analysis of associated abnormalities in the fetus, *AJNR Am J Neuroradiol* 30:257-263, 2009.

Volpe P, Campobasso G, De Robertis V, et al: Disorders of prosencephalic development, *Prenat Diagn* 29:340-354, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

591.9 Agenesia de los nervios craneales y disgenesia de la fosa posterior

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La clasificación de las malformaciones de los pares craneales, del tronco cerebral y del cerebelo sigue basándose en criterios anatómicos, pero es probable que los futuros sistemas de clasificación estén basados en la biología molecular, en los genes implicados y en la función que desempeñan en el desarrollo de la arquitectura cerebral.

TRASTORNOS CONGÉNITOS DE DISINERVACIÓN CRANEAL

La ausencia de los nervios craneales o de sus correspondientes núcleos centrales ha sido descrita en varios trastornos e incluye defectos del nervio óptico, la ptosis congénita, el fenómeno de Marcus Gunn (los movimientos mandibulares de succión causan simultáneamente movimientos de parpadeo; esta sincinesia congénita deriva de una inervación anómala de los nervios trigémino y oculomotor), defectos de los nervios trigémino, auditivo y de los nervios IX, X, XI y XII. El mejor conocimiento de estos trastornos y de sus causas genéticas ha dado lugar al término *trastornos congénitos de disinervación craneal*.

La hipoplasia del nervio óptico puede darse de forma aislada o como parte del complejo displasia septoóptica (síndrome de De Morsier). La displasia septoóptica puede deberse a una mutación del gen *HESX1*.

El **síndrome de Möbius** se caracteriza por debilidad muscular facial bilateral, que con frecuencia se asocia a una parálisis del nervio motor ocular externo. Se ha descrito una hipoplasia o agenesia de los núcleos del tronco del encéfalo, así como la ausencia o disminución del número de fibras musculares. Los niños afectados presentan debilidad muscular facial en el período neonatal que causa dificultades para la alimentación por no poder succionar de forma adecuada. La facies inmóvil e inexpresiva de estos niños puede dar la falsa impresión de discapacidad intelectual; la mayoría de los casos tendrá un desarrollo neurológico normal. El aspecto facial del síndrome de Möbius se puede mejorar mediante cirugía.

El **síndrome de retracción de Duane** se caracteriza por una limitación congénita del movimiento horizontal del globo ocular y en algunos casos por retracción al intentar la aducción del ojo, que según se cree se debe a una inervación anómala del músculo recto lateral por parte del nervio oculomotor común. En este síndrome también se han demostrado alteraciones del desarrollo de los pares craneales.

Menos frecuente que los síndromes de Duane y de Möbius es el grupo de trastornos conocido como **fibrosis congénita de los músculos extraoculares,** que se caracteriza por una marcada restricción de los movimientos oculares y ptosis palpebral por alteración del desarrollo de nervio motor ocular común y troclear y/o alteraciones en la inervación de los músculos extraoculares.

TRASTORNOS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO Y DEL CEREBELO

Los trastornos de las estructuras de la fosa posterior incluyen, además de las malformaciones del tronco del encéfalo y del cerebelo, las anomalías de los espacios del LCR. Las malformaciones más frecuentes son la malformación de Chiari, la malformación de Dandy-Walker, los quistes aracnoideos, la megacisterna magna, la persistencia de la bolsa de Blake, el síndrome de Joubert, la rombencefalosinapsis, la enfermedad de Lhermitte-Duclos e hipoplasias pontocerebelosas.

La **malformación de Chiari** es la malformación más frecuente de la fosa posterior y del tronco del encéfalo. Consiste en la herniación de las amígdalas cerebelosas a través del foramen magnum. A menudo también se asocia una alteración del desarrollo de los huesos de la base del cráneo que origina una fosa posterior pequeña. Los pacientes pueden estar sintomáticos o asintomáticos. Las formas sintomáticas suelen hacerlo al final de la infancia. Uno de los síntomas puede ser una cefalea que empeora con el esfuerzo y otras maniobras que aumentan la presión intracraneal (PIC). Pueden producirse síntomas de compresión del tronco del encéfalo como diplopía, disfunción orofaríngea, espasticidad, acúfenos o vértigo. También puede haber hidrocefalia obstructiva y/o siringomielia.

La **malformación de Dandy-Walker** es parte de un continuum de las anomalías de fosa posterior que incluye la dilatación quística del cuarto ventrículo, hipoplasia del vermis cerebeloso, hidrocefalia y agrandamiento de la fosa posterior con elevación de los senos venosos laterales y del tentorio. También puede haber anomalías extracraneales. Habitualmente se acompaña de alteraciones neurológicas con una repercusión variable. La malformación de Dandy-Walker puede deberse a anomalías cromosómicas, a alteraciones de un único gen y por exposición a teratógenos.

Los **quistes aracnoideos** de la fosa posterior pueden asociarse con hidrocefalia. La megacisterna magna se caracteriza por un aumento del espacio del LCR en la región inferior y dorsal al vermis cerebeloso, cuando se presenta de forma aislada se considera una variante de la normalidad. La bolsa de Blake persistente es un quiste que obstruye el espacio subaracnoideo y se asocia con hidrocefalia.

El **síndrome de Joubert** es un trastorno autosómico recesivo (ciliopatía) con una marcada heterogeneidad genética que se caracteriza por hipoplasia del vermis cerebeloso y el **signo de la muela** pontomesencefálica (una fosa interpeduncular profunda con unos pedúnculos cerebelosos superiores gruesos y rectos) (fig. 591-10). Se puede asociar hipotonía, ataxia (en la primera infancia), alteraciones características de la respiración como apnea episódica e hiperpnea (que mejora con la edad), retraso global de neurodesarrollo, nistagmus, estrabismo, ptosis y apraxia oculomotora. Puede haber muchas anomalías sistémicas asociadas (síndrome de Joubert y trastornos relacionados) como displasia progresiva de la retina (amaurosis congénita de Leber), coloboma, cardiopatía congénita, riñón microquístico, fibrosis hepática, polidactilia, protrusión de la lengua y tumores de los tejidos blandos de la lengua (fig. 591-11).

La **rombencefalosinapsis** se define por ausencia o hipoplasia de vermis junto con fusión o ausencia de separación de las estructuras profundas del cerebelo a nivel de la línea media. Con frecuencia se acompaña de ventriculomegalia e hidrocefalia. Las manifestaciones clínicas son variables, puede ser asintomática o puede haber deterioro cognitivo, alteración del desarrollo del lenguaje, epilepsia y espasticidad. La enfermedad de **Lhermitte-Duclos** es un gangliocitoma displásico del cerebelo que origina un aumento de volumen localizado del cerebelo, macrocefalia, signos cerebelosos y crisis convulsivas.

Las **hipoplasias pontocerebelosas** son un grupo de trastornos caracterizados por la alteración del desarrollo del cerebelo y de la protuberancia que se acompañan de signos histopatológicos de muerte neuronal y proliferación de glía que sustituye al tejido neuronal. Las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas; se puede observar hipotonía, dificultades de alimentación, retraso del neurodesarrollo y alteraciones respiratorias. Se reconocen dos formas clínicas, el tipo I (con signos de afectación de la motoneurona del asta anterior) y el tipo II (con signos extrapiramidales, crisis comiciales y microcefalia adquirida), que pueden verse en el contexto del síndrome de Walker-Warburg, la enfermedad músculo-ojo-cerebro, los trastornos congénitos de la glucosilación tipo 1A, las citopatías mitocondriales, la exposición a teratógenos, la infección congénita por citomegalovirus, la aciduria 3-metilglutacónica, el síndrome PEHO (encefalopatía progresiva con edema, hipsarritmia y atrofia óptica), la hipoplasia cerebelosa autosómica recesiva y en otros subtipos de hipoplasia cerebelosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

591.10 Microcefalia

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Cuando el perímetro craneal de un niño está más de tres desviaciones estándar (DE) por debajo de la media para la edad y el sexo se considera que dicho niño padece una microcefalia. Este hallazgo es relativamente frecuente entre niños con retraso del desarrollo neurocognitivo. Aunque existen muchas causas de microcefalia, en la mayoría de los cerebros se encuentran anomalías de la migración neuronal durante el desarrollo fetal, incluyendo heterotopias de las células neuronales y trastornos de su citoarquitectura. La microcefalia puede dividirse en dos grupos

booksmedicos.org

Bibliografía

Bolduc M, Limperopoulos C: Neurodevelopmental outcomes in children with cerebellar malformations: a systematic review, *Dev Med Child Neurol* 51:256-267, 2009.

Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM: Joubert syndrome and related disorders, *Orphanet J Rare Dis* 5(20):1-10, 2010.

Huang H, Hwang CW, Lai PH, et al: Möbius syndrome as a syndrome of rhombencephalic maldevelopment: a case report, *Pediatr Neonatol* 50:36-38, 2009.

Jaspan T: New concepts on posterior fossa malformations, *Pediatr Radiol* 38:S409-S414, 2008.

Long A, Moran P, Robson S: Outcome of fetal cerebral posterior fossa anomalies, *Prenat Diagn* 26:707-710, 2006.

Romani M, Micalizzi A, Valente EM: Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth, *Lancet Neurol* 12:894-905, 2013.

Sasaki-Adams D, Elbabaa SK, Jewells V, et al: The Dandy-Walker variant: a case series of 24 pediatric patients and evaluation of associated anomalies, incidence of hydrocephalus, and developmental outcomes, *J Neurosurg Pediatr* 2:194-199, 2008.

Traboulsi EI: Congenital abnormalities of cranial nerve development: overview, molecular mechanisms, and further evidence of heterogeneity and complexity of syndromes with congenital limitation of eye movements, *Trans Am Ophthalmol Soc* 102:373-389, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

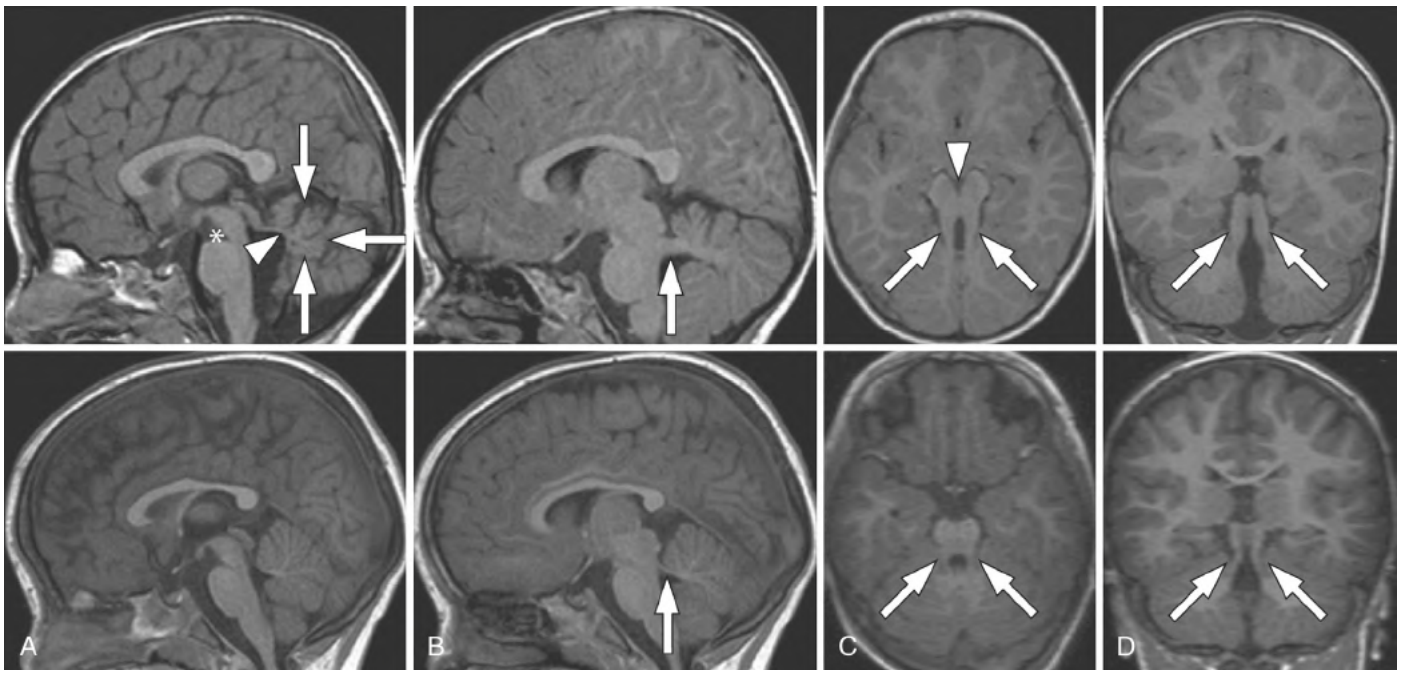

Figura 591-10 Hallazgos en las pruebas de neuroimagen en un niño de 2 años con síndrome de Joubert puro *(imágenes superiores)* en comparación con un control sano *(imágenes inferiores).* A, La RM ponderada en T1 en corte mediosagital muestra una hipoplasia y displasia moderadas del vermis cerebeloso *(flechas)* con distorsión y dilatación secundarias del cuarto ventrículo y desplazamiento rostral del fastigium *(punta de flecha).* También se observa una fosa interpeduncular más profunda *(asterisco).* B, La RM ponderada en T1 en corte parasagital muestra los pedúnculos cerebelosos superiores engrosados, elongados y con una orientación horizontal *(flecha).* C, La RM ponderada en T1 en corte axial a nivel de la unión pontomesencefálica muestra el signo de la muela con una mayor profundidad de la fosa interpeduncular *(punta de flecha)* y unos pedúnculos cerebelosos superiores engrosados, elongados y con una orientación horizontal *(flechas).* Además el vermis cerebeloso parece estar hipoplásico y sus vestigios displásicos. D, La RM ponderada en T1 en corte coronal muestra los pedúnculos cerebelosos superiores engrosados *(flechas).* (*De Romani M, Micalizzi A, Valente EM: Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth*, Lancet Neurol *12:894-905, 2013, fig. 1.*)

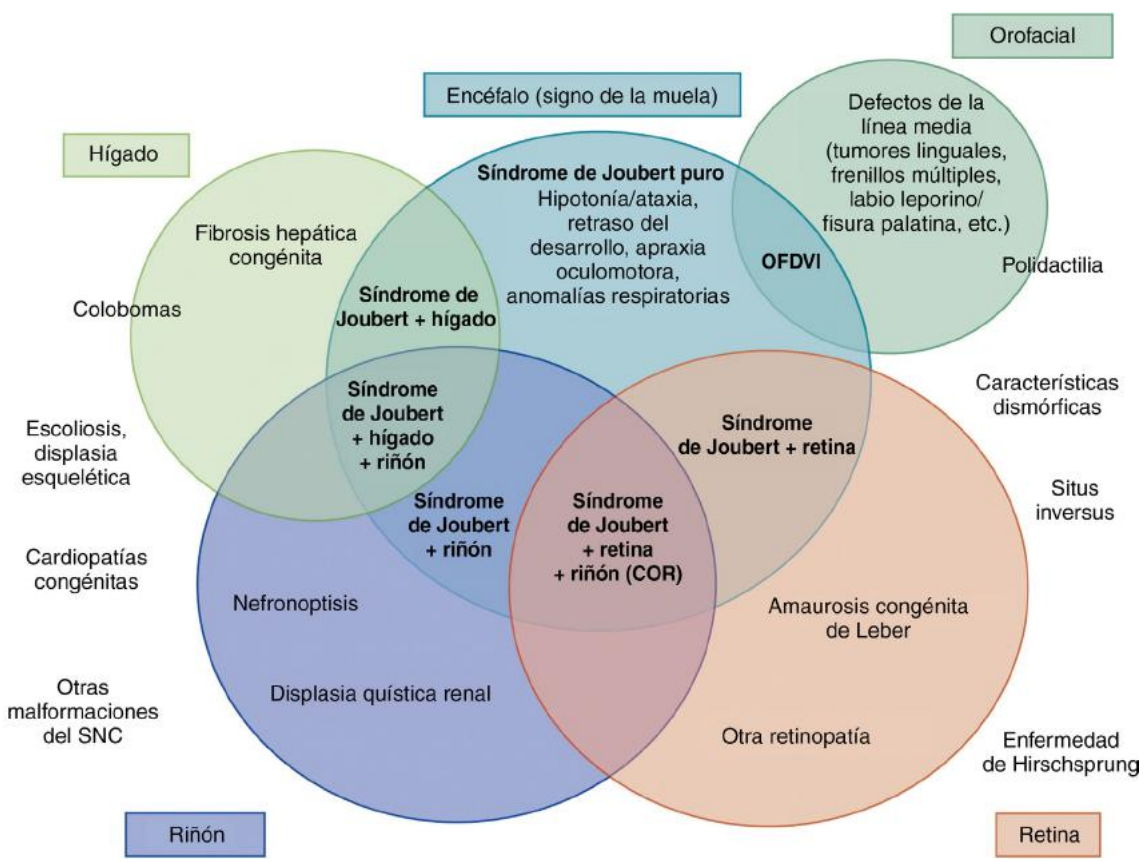

Figura 591-11 Espectro de afectación orgánica en el síndrome de Joubert y clasificación en subgrupos clínicos *(en negrita).* Los colobomas coriorretinianos se observan con más frecuencia en el subgrupo del síndrome de Joubert con afectación hepática, pero también pueden aparecer en otros subgrupos. De forma similar, la polidactilia (en especial si es preaxial o mesoaxial) está presente en todos los casos del subgrupo del síndrome orofaciodigital tipo VI, pero la polidactilia postaxial se observa con frecuencia también en asociación con otros fenotipos del síndrome de Joubert. Otras características clínicas fuera de los círculos son menos frecuentes, sin una asociación específica con un subgrupo clínico. COR, cerebelo oculorrenal; OFDVI, síndrome orofaciodigital tipo VI; SM, signo de la muela; SNC, sistema nervioso central. (*De Romani M, Micalizzi A, Valente EM: Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth*, Lancet Neurol *12:894-905, 2013, fig. 3.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

principales: microcefalia primaria (genética) y microcefalia secundaria (no genética). El diagnóstico preciso es importante para el consejo genético y para el pronóstico en futuras gestaciones.

ETIOLOGÍA

La microcefalia primaria comprende un grupo de trastornos que generalmente no asocian otras malformaciones y que siguen un patrón mendeliano de herencia o que se asocian a un síndrome genético específico. Los lactantes afectados se suelen identificar al nacimiento por su pequeño perímetro craneal. Los tipos más frecuentes son la microcefalia familiar autosómica dominante y una serie de síndromes cromosómicos que se resumen en la tabla 591-3. La microcefalia primaria también se asocia con al menos 7 locus génicos y se han identificado 7 genes etiológicos únicos. Se reconoce asimismo una forma de microcefalia primaria con herencia autosómica recesiva. Algunas causas de microcefalia ligadas al cromosoma X son debidas a mutaciones genéticas, generalmente se acompañan de malformaciones estructurales graves como lisencefalia, holoprosencefalia, polimicrogiria, displasia en empedrado, heterotopia neuronal, hipoplasia pontocerebelosa, que se deben investigar mediante un estudio de RM cerebral. La microcefalia secundaria se debe a un gran número de agentes nocivos que pueden afectar al feto intraútero o al lactante durante el período de rápido crecimiento cerebral, sobre todo en los primeros 2 años de vida.

Se puede apreciar microcefalia en algunos procesos específicos como los síndromes de Rett, Seckel y Angelman, así como en los síndromes de encefalopatía asociados a trastornos comiciales graves.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Deben recogerse todos los antecedentes familiares, buscando otros casos de microcefalia o de trastornos que afectan al sistema nervioso. Es importante medir la circunferencia craneal del paciente al nacer. Una circunferencia craneal muy pequeña implica un proceso que comenzó

Tabla 591-3 Causas de microcefalia

CAUSAS	HALLAZGOS CARACTERÍSTICOS
PRIMARIA (GENÉTICA)	
Familiar (autosómica recesiva)	Incidencia 1/40.000 nacidos vivos Aspecto típico con frente inclinada, nariz y pabellones auriculares grandes; retraso mental grave y convulsiones frecuentes; superficie de las circunvoluciones poco diferenciada y citoarquitectura desorganizada
Autosómica dominante	Facies no distintiva, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, frente levemente inclinada y pabellones auriculares grandes Crecimiento lineal normal, crisis comiciales de fácil control y retraso mental leve o límite
Síndromes	
Down (trisomía 21)	Incidencia 1/800 nacidos vivos Forma anormalmente redondeada de los lóbulos occipitales y frontales y cerebelo pequeño; circunvolución temporal superior estrecha, alteraciones neurofibrilares similares a las de la enfermedad de Alzheimer y anomalías ultraestructurales de la corteza cerebral
Edward (trisomía 18)	Incidencia 1/6.500 nacidos vivos Bajo peso al nacer, microstomía, micrognatia, pabellones auriculares malformados de implantación baja, occipucio prominente, pies en mecedora, deformidades en flexión de los dedos de las manos, cardiopatía congénita, paquigiria, heterotopias neuronales
Maullido de gato (5 p-)	Incidencia 1/50.000 nacidos vivos Facies redondeada, pliegue epicanto, pabellones auriculares de implantación baja, hipertelorismo y llanto característico Sin neuropatología específica
Cornelia de Lange	Retraso del crecimiento prenatal y posnatal, sinofridia, labio inferior fino y vuelto hacia abajo Pulgares de implantación proximal
Rubinstein-Taybi	Nariz ganchuda, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, pliegue epicanto, talla baja con pulgares y dedos de los pies anchos
Smith-Lemli-Opitz	Ptosis, escafocefalia, pliegue epicanto interno, orificios nasales en anteversión Bajo peso al nacer, importantes problemas para la alimentación
SECUNDARIA (NO GENÉTICA)	
Infecciones congénitas	
Citomegalovirus	Bajo peso al nacer para la edad gestacional, exantema petequial, hepatoesplenomegalia, coriorretinitis, sordera, retraso mental y crisis convulsivas Calcificaciones del sistema nervioso central y microgiria
Rubéola	Retraso del crecimiento, púrpura, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, cardiopatía congénita, coriorretinitis, cataratas y sordera Áreas necróticas perivasculares, polimicrogiria, heterotopias, cavitaciones subependimarias
Toxoplasmosis	Púrpura, hepatoesplenomegalia, ictericia, convulsiones, hidrocefalia, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales
Fármacos/Drogas	
Síndrome alcohólico fetal	Retraso del crecimiento, ptosis, ausencia de filtrum y labio superior hipoplásico, cardiopatía congénita, problemas para la alimentación, heterotopia neuroglial y desorganización neuronal
Síndrome hidantoínico fetal	Retraso del crecimiento, hipoplasia de las falanges distales, pliegue epicanto interno, raíz nasal ancha y anteversión de los orificios
Otras causas	
Radiaciones	Microcefalia y retraso mental más graves si la exposición es anterior a las 15 semanas de gestación
Meningitis/encefalitis	Infartos cerebrales, cavitación quística, pérdida neuronal difusa
Malnutrición	Causa controvertida de microcefalia
Metabólica	Diabetes mellitus materna e hiperfenilalaninemia materna
Hipertermia	Se ha descrito que la fiebre alta durante las primeras 4-6 semanas causa microcefalia, crisis comiciales y anomalías faciales Los estudios anatomopatológicos muestran heterotopias neuronales Los estudios recientes no han demostrado anomalías en caso de fiebre materna
Encefalopatía hipóxico-isquémica	Inicialmente edema cerebral difuso; los estadios tardíos se caracterizan por atrofia cerebral y señales anormales en la RM

booksmedicos.org

en una fase precoz del desarrollo embrionario o fetal. Cualquier proceso que afecte al cerebro tardíamente en la vida, en especial después de los 2 años, es menos probable que produzca una microcefalia grave. Las mediciones seriadas del perímetro cefálico son más significativas que una determinación aislada, sobre todo cuando la anomalía es mínima. También debe registrarse el perímetro craneal de los padres y hermanos.

Las pruebas de laboratorio que deben solicitarse a un niño con microcefalia dependen de la historia y la exploración física. Cuando se desconoce la causa de la microcefalia debe determinarse el nivel de fenilalanina sérica en la madre. Los niveles séricos elevados de fenilalanina durante la gestación en una madre asintomática pueden producir una grave lesión cerebral en un niño no fenilcetonúrico y por lo demás normal. Debe realizarse un cariotipo y/o un estudio de una batería de hibridación genómica si se sospecha un síndrome cromosómico o si el niño tiene alteraciones faciales, talla baja y anomalías congénitas asociadas. La RM puede ser útil para identificar anomalías estructurales del encéfalo como lisencefalia, paquigiria o polimicrogiria, y la TC para detectar calcificaciones intracerebrales. Otros estudios adicionales pueden ser el análisis de aminoácidos en plasma y orina en ayunas, la determinación del amonio sérico, los títulos de anticuerpos contra *to*xoplasmosis, *r*ubéola, *c*itomegalovirus y *h*erpes simple (TORCH) así como pruebas para VIH en la madre y el niño y una muestra de orina para el cultivo de citomegalovirus. Se ha incrementado la identificación de mutaciones de un solo gen que pueden ser responsables tanto de una microcefalia primaria como de una microcefalia sindrómica.

TRATAMIENTO

Una vez establecida la causa de la microcefalia el médico debe proporcionar un adecuado consejo genético y familiar. Como muchos niños con microcefalia también tienen discapacidad intelectual, el médico debe ayudar a incluirlos en un programa terapéutico que permita el máximo desarrollo neurológico del niño (v. cap. 36).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 591-4 Causas de hidrocefalia

COMUNICANTE
Acondroplasia
Impresión basilar
Higroma subdural benigno
Papiloma de plexos coroideos
Infiltración tumoral meníngea
Meningitis
Posthemorrágica
NO COMUNICANTE
Estenosis de acueducto
Infecciones*
Ligada al cromosoma X
Mitocondrial
Autosómica recesiva
Autosómica dominante
Mutaciones *L1CAM*
Malformación de Chiari
Malformación de Dandy-Walker
Síndrome de Klippel-Feil
Lesiones ocupantes de espacio
Absceso
Hematoma
Tumores y trastornos neurocutáneos
Malformación de la vena de Galeno
Síndrome de Walter-Warburg
HIDRANENCEFALIA
Holoprosencefalia
Hidrocefalia masiva
Porencefalia

*Toxoplasmosis, neurocisticercosis, parotiditis.
De Fenichel GM: Clinical pediatric neurology, *5.ª ed., Filadelfia, 2005, Elsevier, pág. 354.*

591.11 Hidrocefalia

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La hidrocefalia no es una enfermedad específica, sino un grupo de trastornos que derivan de una alteración de la circulación y/o la absorción del LCR o, en raras circunstancias, de un aumento de su producción por un papiloma del plexo coroideo (tabla 591-4). Se ha incluido en esta sección la megalencefalia dado que a menudo se detecta durante la evaluación de una hidrocefalia en niños con macrocefalia.

FISIOLOGÍA

El LCR se forma sobre todo en el sistema ventricular por los plexos coroideos que se sitúan en los ventrículos laterales y en el tercer y cuarto ventrículo. Aunque la mayor parte del LCR se produce en los ventrículos laterales, alrededor de un 25% deriva de un origen extracoroideo que incluye el endotelio capilar del parénquima cerebral. La formación del LCR está regulada de forma activa por el sistema nervioso, ya que el plexo coroideo está inervado por nervios adrenérgicos y colinérgicos. La estimulación del sistema adrenérgico disminuye la producción de LCR, mientras que la activación de los nervios colinérgicos puede duplicar la tasa normal de producción del LCR. En un niño normal, se producen alrededor de 20 ml/hora de LCR. El volumen total de LCR se aproxima a 50 ml en el lactante y a 150 ml en el adulto. La mayor parte del LCR es extraventricular. El LCR se forma por el plexo coroideo en varias fases a través de una serie de intrincados pasos; finalmente, un ultrafiltrado del plasma se procesa para dar lugar a una secreción, el LCR.

El flujo de LCR se origina por el gradiente de presión que existe entre el sistema ventricular y el sistema venoso. La presión intraventricular puede ser de unos 180 mmH_2O en condiciones normales, mientras que la presión en el seno sagital superior se encuentra alrededor de los 90 mmH_2O. Normalmente, el LCR fluye desde los ventrículos laterales hacia el tercer ventrículo a través de los agujeros de Monro. Después atraviesa el estrecho acueducto de Silvio, que tiene alrededor de 3 mm de longitud y 2 mm de diámetro en el niño, para entrar en el cuarto ventrículo. El LCR sale del cuarto ventrículo a través de los agujeros laterales de Luschka y el agujero de Magendie en la línea media hacia las cisternas de la base del cerebro. La hidrocefalia secundaria a una obstrucción del sistema ventricular se denomina hidrocefalia obstructiva o no comunicante. Después, el LCR circula desde las cisternas basales a través del sistema cisternal y sobre las convexidades de los hemisferios cerebrales. El LCR es absorbido fundamentalmente por las vellosidades aracnoideas mediante las uniones estrechas de su endotelio gracias al gradiente de presión al que nos hemos referido previamente. Se absorbe en cantidad mucho menor por los conductos linfáticos que se dirigen a los senos paranasales, junto con la vaina de las raíces nerviosas y el propio plexo coroideo. La hidrocefalia secundaria a la obliteración de las cisternas subaracnoideas o a disfunción de las vellosidades aracnoideas se denomina hidrocefalia no obstructiva o comunicante.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La hidrocefalia obstructiva o no comunicante en el niño se produce sobre todo por anomalías del acueducto de Silvio o lesiones del cuarto ventrículo. La estenosis del acueducto consiste en un acueducto de Silvio anormalmente estrecho que suele estar ramificado. En un pequeño porcentaje de casos la estenosis del acueducto se hereda como un rasgo recesivo ligado al sexo. Estos pacientes presentan en ocasiones defectos menores de cierre del tubo neural, como una espina bífida oculta. En alguna ocasión puede observarse estenosis del acueducto en la neurofibromatosis. La gliosis del acueducto también puede dar lugar a hidrocefalia. Como consecuencia de una meningitis o una hemorragia subaracnoidea neonatal en un niño prematuro, el recubrimiento ependimario del acueducto se interrumpe por una respuesta glial intensa que provoca una obstrucción completa. Las infecciones víricas intrauterinas también pueden producir estenosis acueductal seguida de hidrocefalia, y se ha descrito un caso en relación con meningoencefalitis por el virus de la parotiditis. La malformación de la vena de Galeno puede expandirse hasta alcanzar un gran

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abuelo D: Microcephaly syndromes, *Semin Pediatr Neurol* 14:118-127, 2007.

Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson MD, et al: Classification system for malformations of cortical development, *Neurology* 57:2168-2178, 2001.

Clark GD: The classification of cortical dysplasias through molecular genetics, *Brain Dev* 26:351-362, 2004.

Denis D, Chateil JF, Brun M, et al: Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases, *Brain Dev* 22:475-483, 2000.

d'Orsi G, Tinuper P, Bisulli F, et al: Clinical features and long term outcome of epilepsy in periventricular nodular heterotopia. Simple compared with plus forms, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:873-878, 2004.

Guerrini R, Dobyns WB, Barkovich AJ: Abnormal development of the human cerebral cortex: genetics, functional consequences and treatment options, *Trends Neurosci* 31:154-162, 2008.

Hayashi N, Tsutsumi Y, Barkovich AJ: Morphological features and associated anomalies of schizencephaly in the clinical population: detailed analysis of MR images, *Neuroradiology* 44:418-427, 2002.

Kinsman SL, Plawner LL, Hahn JS: Holoprosencephaly: recent advances and insights, *Curr Opin Neurol* 13:127-132, 2000.

Parrish ML, Roessmann U, Levinsohn MW: Agenesis of the corpus callosum: a study of the frequency of associated malformations, *Ann Neurol* 6:349-354, 1979.

Richards LJ, Plachez C, Ren T: Mechanisms regulating the development of the corpus callosum and its agenesis in mouse and human, *Clin Genet* 66:276-289, 2004.

Woods CG, Bond J, Enard W: Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): a review of clinical, molecular, and evolutionary findings, *Am J Hum Genet* 76:717-728, 2005.

Wynshaw-Boris A: Lissencephaly and LIS1: insights into the molecular mechanisms of neuronal migration and development, *Clin Genet* 72:296-304, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tamaño y, debido a su posición en la línea media, obstruir el flujo del LCR. Las lesiones o malformaciones de la fosa posterior son causas importantes de hidrocefalia, incluyendo los tumores cerebrales de la fosa posterior, la malformación de Chiari y el síndrome de Dandy-Walker.

La hidrocefalia no obstructiva o comunicante se produce generalmente después de una hemorragia subaracnoidea secundaria a una hemorragia intraventricular en el prematuro. La sangre en los espacios subaracnoideos puede causar una obliteración de las cisternas o de las vellosidades aracnoideas y una obstrucción al flujo del LCR. Las meningitis neumocócica y tuberculosa pueden producir un exudado denso y adherente que obstruye las cisternas basales, y las infecciones intrauterinas también pueden destruir las vías de circulación del LCR. Por último, los procesos leucémicos pueden producir una infiltración meníngea y diseminarse en el espacio subaracnoideo causando una hidrocefalia comunicante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hidrocefalia puede manifestarse clínicamente de forma variable dependiendo de diferentes factores como la edad de comienzo, la naturaleza de la lesión causante de la obstrucción, y la duración y el ritmo de incremento de la PIC. En el lactante, el signo más evidente es un aumento excesivo de la velocidad de crecimiento del perímetro craneal. Además, la fontanela anterior está ampliamente abierta y abultada y las venas del cuero cabelludo están dilatadas. La frente es amplia y los ojos pueden desviarse hacia abajo debido a la impronta del receso suprapineal dilatado sobre el tectum troncoencefálico, lo que produce el signo de los «ojos en puesta de sol». Los signos de afectación de vías largas, incluyendo reflejos tendinosos exaltados, espasticidad, clonus (sobre todo en las extremidades inferiores) y Babinski, son frecuentes debido a la distensión y alteración de las fibras corticoespinales que se originan en la corteza motora. En el niño mayor, las suturas craneales son menos distensibles, por lo que los signos de hidrocefalia pueden ser más sutiles. En ambos grupos de edad son frecuentes los síntomas de irritabilidad, letargo, pérdida de apetito y vómitos; la cefalea es un síntoma más importante en pacientes mayores. Un cambio gradual de personalidad y un deterioro del rendimiento académico sugieren una forma lentamente progresiva de hidrocefalia. Con respecto a otros signos clínicos, la medición seriada del perímetro craneal indica una velocidad de crecimiento acelerada. La percusión del cráneo puede producir un sonido de «olla cascada» o signo de Macewen que indica una separación de las suturas. Un occipucio aplanado puede sugerir una malformación de Chiari y un occipucio prominente una malformación de Dandy-Walker. En la mayoría de los casos puede observarse edema de papila, parálisis del VI par craneal y signos piramidales, que son más evidentes en las extremidades inferiores.

La **malformación de Chiari** se divide en dos subgrupos principales. El tipo I produce típicamente síntomas durante la adolescencia o la vida adulta y generalmente no se asocia a hidrocefalia. Los pacientes refieren cefalea recurrente, dolor cervical, polaquiuria y espasticidad progresiva de las extremidades inferiores. La anomalía consiste en un desplazamiento de las amígdalas cerebelosas hacia el interior del canal cervical (fig. 591-12). Se debería buscar una siringomielia de la médula espinal mediante RM, sobre todo en la región cervical. Aunque la patogenia es desconocida, la hipótesis más aceptada es una obstrucción de la porción caudal del cuarto ventrículo durante el desarrollo fetal. Otras teorías sugieren un anclaje de la médula o anomalías asociadas (siringomielia).

La malformación de Chiari tipo II se caracteriza por hidrocefalia progresiva asociada a un mielomeningocele. Esta lesión representa una anomalía del rombencéfalo, probablemente debida a una alteración del desarrollo de la flexura pontina durante la embriogénesis, y da lugar a una elongación del cuarto ventrículo e incurvación del tronco del encéfalo con desplazamiento del vermis inferior, la protuberancia y el bulbo raquídeo hacia el canal cervical (fig. 591-13). Alrededor del 10% de los niños con una malformación tipo II tiene síntomas en el período de lactante, consistentes en estridor, llanto débil y apnea que pueden aliviarse mediante derivación o descompresión de la fosa posterior. Existe una forma menos grave que produce anomalías de la marcha, espasticidad e incoordinación progresivas (incluidos los brazos y manos) durante la infancia.

Las radiografías simples de cráneo muestran una fosa posterior pequeña y un canal cervical ensanchado. La TC con contraste y la RM detectan

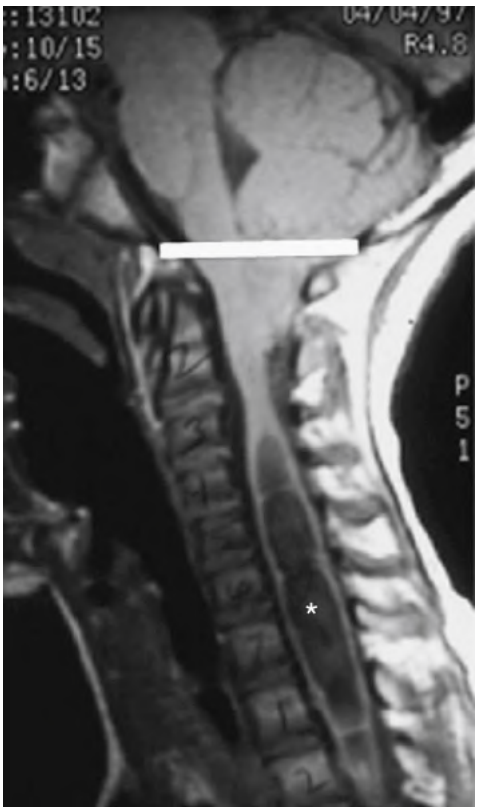

Figura 591-12 RM sagital en un paciente con malformación de Chiari tipo I. Las amígdalas cerebelosas están descendidas a través del foramen magnum *(barra blanca)* por debajo de C2 con un claro ensanchamiento del foramen. También se observa una siringomielia *(asterisco blanco)* que se extiende desde C3 a T2. (*De Yassari R, Frim D: Evaluation and management of the Chiari malformation type 1 for the primary care pediatrician*, Pediatr Clin North Am *51:477-490, 2004*.)

Figura 591-13 RM mediosagital ponderada en T1 de un paciente con malformación de Chiari tipo II. Las amígdalas cerebelosas *(flecha blanca)* han descendido por debajo del agujero magno *(flecha negra)*. Obsérvese la situación del cuarto ventrículo descendido y elongado.

booksmedicos.org

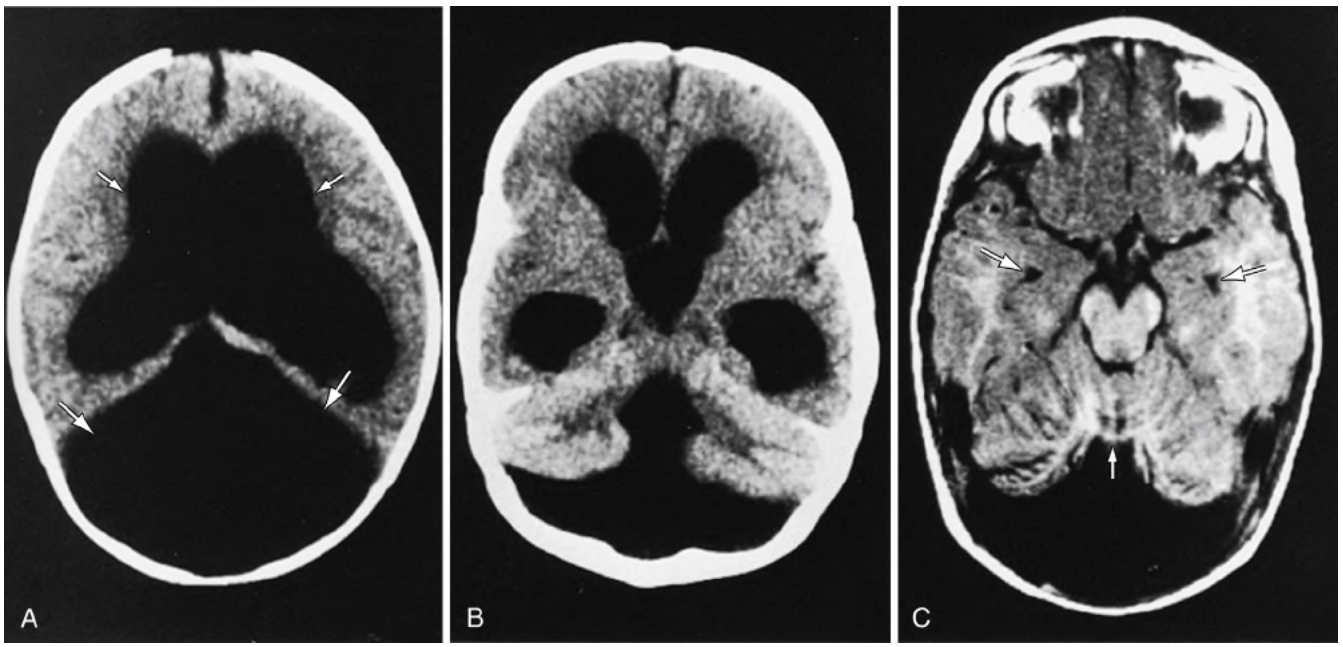

Figura 591-14 Malformación de Dandy-Walker. **A,** TC axial (preoperatoria) que muestra un gran quiste en la fosa posterior (quiste de Dandy-Walker; *flechas grandes*) y dilatación de los ventrículos laterales *(flechas pequeñas),* una complicación secundaria a la obstrucción de la vía del líquido cefalorraquídeo (LCR) a nivel de la salida del cuarto ventrículo. **B,** El mismo paciente con una TC axial baja que muestra la separación de los hemisferios cerebelosos por el cuarto ventrículo dilatado (quiste de Dandy-Walker). Los ventrículos dilatados en situación proximal al cuarto ventrículo nuevamente muestran la obstrucción del LCR debido al quiste de Dandy-Walker. **C,** RM del mismo paciente que muestra una reducción del tamaño del quiste de Dandy-Walker y de las astas temporales *(flechas)* tras la derivación. El vermis incompleto *(flecha pequeña)* puede verse ahora.

la protrusión de las amígdalas cerebelosas hacia el canal cervical y las anomalías del tronco del encéfalo. La anomalía se trata mediante descompresión quirúrgica, pero los pacientes asintomáticos o con síntomas leves pueden ser manejados de forma conservadora.

La malformación de Dandy-Walker consiste en una expansión quística del cuarto ventrículo en la fosa posterior e hipoplasia del vermis cerebeloso como consecuencia de una anomalía en la formación del techo del cuarto ventrículo durante la embriogénesis (fig. 591-14). Alrededor del 90% de los pacientes desarrolla hidrocefalia y un número significativo de estos niños tiene anomalías asociadas, incluyendo agenesia del vermis cerebeloso posterior y del cuerpo calloso. Los lactantes presentan un rápido incremento del tamaño de la cabeza y un occipucio prominente. La transiluminación del cráneo puede ser positiva. La mayor parte de los niños tiene signos de afectación de vías largas, ataxia cerebelosa y retrasos madurativos motor y cognitivo, probablemente debidos a las anomalías estructurales asociadas. La malformación de Dandy-Walker se trata mediante derivación de la cavidad quística (y en ocasiones también de los ventrículos) cuando existe hidrocefalia.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La valoración de un niño con hidrocefalia comienza con la historia clínica. Los casos familiares sugieren una hidrocefalia ligada al X o autosómica, secundaria a estenosis del acueducto. Pueden ser importantes los antecedentes de prematuridad con hemorragia intracraneal, meningitis o encefalitis por el virus de la parotiditis. Múltiples manchas café con leche y otras características clínicas de neurofibromatosis apuntarán a una estenosis del acueducto como causa de la hidrocefalia.

La exploración debe incluir una inspección, la palpación y la auscultación cuidadosas del cráneo y de la columna vertebral. El perímetro craneal debe registrarse y compararse con mediciones previas. Se debe observar el tamaño y la configuración de la fontanela anterior e inspeccionar la espalda en busca de lesiones cutáneas anómalas en línea media, incluyendo mechones de pelo, lipomas o angiomas que pueden sugerir un disrafismo espinal. La presencia de una frente prominente o de anomalías de la forma del occipucio puede sugerir la causa de la hidrocefalia. En muchos casos de malformación arteriovenosa de la vena de Galeno puede existir un soplo craneal audible. La transiluminación del cráneo es positiva si hay una dilatación masiva del sistema ventricular o en el síndrome de Dandy-Walker. La inspección del fondo de ojo es imprescindible porque el hallazgo de una coriorretinitis puede sugerir una infección intrauterina por toxoplasma como causa de la hidrocefalia. En niños mayores suele observarse edema de papila, pero es raro en lactantes porque las suturas craneales se separan como consecuencia del aumento de la PIC.

Las radiografías simples de cráneo muestran típicamente dilatación de suturas, erosión de las clinoides posteriores en el niño mayor y un aumento de las marcas de las circunvoluciones (aspecto de plata batida) en el interior del cráneo debido a la hipertensión intracraneal de larga evolución. La TC y/o la RM junto con la ecografía en el lactante son los estudios diagnósticos más importantes para identificar la causa específica y la intensidad de la hidrocefalia.

La cabeza puede aumentar de tamaño (y confundirse con una hidrocefalia) por el engrosamiento de los huesos del cráneo en una anemia crónica, un raquitismo, una osteogénesis imperfecta o una displasia epifisaria. Las colecciones subdurales crónicas pueden producir una prominencia ósea parietal bilateral. La RM ha mostrado la existencia frecuente de hidrocefalia externa benigna, una afección limitada por el crecimiento que pocas veces requiere tratamiento. Varios trastornos metabólicos y degenerativos del SNC producen macrocefalia debido al almacenamiento anormal de sustancias en el parénquima cerebral. Estas enfermedades incluyen los trastornos lisosomales (p. ej., enfermedad de Tay-Sachs, gangliosidosis y mucopolisacaridosis), las aminoacidurias (p. ej., enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce) y las leucodistrofias (p. ej., leucodistrofia metacromática, enfermedad de Alexander y enfermedad de Canavan). Además, el gigantismo cerebral (síndrome de Sotos), otros síndromes con hipercrecimiento y la neurofibromatosis se caracterizan por un aumento de la masa encefálica. La macrocefalia familiar se hereda como rasgo autosómico dominante y se caracteriza por un retraso en la adquisición de los hitos motores e hipotonía pero con una inteligencia normal o casi normal. Para establecer el diagnóstico es necesario determinar el perímetro craneal de los progenitores.

MEGALENCEFALIA

La megalencefalia es un trastorno anatómico del crecimiento cerebral que se caracteriza por un cociente peso/volumen cerebral superior al percentil 98 correspondiente para la edad (o ≥2 DE por encima de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

media), que generalmente se acompaña de macrocefalia (perímetro craneal por encima del percentil 98). Algunas enfermedades neurodegenerativas de depósito se acompañan de megalencefalia, pero también hay causas anatómicas y genéticas. La causa más habitual de megalencefalia anatómica es la megalencefalia familiar benigna. Esta entidad puede diagnosticarse fácilmente mediante la historia familiar y la medición del perímetro craneal de los progenitores (perímetro occipitofrontal). No obstante, hay más de 100 síndromes que se acompañan de macrocefalia.

La megalencefalia anatómica suele ser evidente al nacimiento, y el crecimiento de la cabeza suele mantenerse en paralelo al percentil más alto. A veces, el aumento del perímetro occipitofrontal puede ser la forma de presentación de algunos síndromes. Los estudios de neuroimagen son fundamentales para identificar las alteraciones estructurales y de las circunvoluciones que se observan en algunas formas de macrocefalia sindrómica y para determinar si existe megalencefalia anatómica.

Los síndromes que suelen presentar macrocefalia con megalencefalia asociada pueden cursar con sobrecrecimiento somático prenatal y/o posnatal, como el síndrome de Sotos, el de Simpson-Golabi-Behmel, el X frágil, el de Weaver, el de macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita y el de Bannayan-Ruvalcaba-Riley, y sin sobrecrecimiento somático posnatal, como el FG, el de cefalopolisindactilia de Greig, el acrocalloso y el síndrome de Gorlin.

El síndrome de Sotos (gigantismo cerebral) es el síndrome megalencefálico más frecuente, el 50% de los pacientes tiene macrocefalia prenatal y el 100% de los pacientes tiene macrocefalia al año de vida. El sobrecrecimiento posnatal precoz se normaliza en la edad adulta. A nivel facial se observa frente alta con abombamiento frontal, cabello ralo en la región frontoparietal, fisuras palpebrales de inclinación mongoloide, hipertelorismo, cara alargada y estrecha, mandíbula prominente y rubefacción malar. Estos niños suelen ser hipotónicos, con defectos de la coordinación motora y retraso del desarrollo del lenguaje, y la mayoría de ellos tiene una discapacidad cognitiva que puede ser leve o profunda.

HIDRANENCEFALIA

La hidranencefalia puede confundirse con la hidrocefalia. No hay hemisferios cerebrales o están representados por sacos membranosos con restos de corteza frontal, temporal u occipital dispersos sobre la membrana. El diencéfalo y el tronco del encéfalo están relativamente intactos (fig. 591-15). No se conoce la causa de la hidranencefalia, pero una oclusión bilateral de las arterias carótidas internas durante el desarrollo fetal precoz podría explicar la mayoría de las anomalías patológicas. Los lactantes afectados pueden tener una circunferencia craneal normal o aumentada al nacer que crece a una velocidad excesiva durante el desarrollo posnatal. La transiluminación muestra una ausencia de los hemisferios cerebrales. El niño se encuentra irritable, se alimenta con dificultad, presenta convulsiones y cuadriparesia espástica y su desarrollo cognitivo es mínimo o nulo. La derivación ventriculoperitoneal evita el crecimiento masivo del cráneo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hidrocefalia depende de su causa. El tratamiento médico, incluyendo la utilización de acetazolamida y furosemida, puede proporcionar un alivio transitorio al reducir la tasa de producción de LCR, pero los resultados a largo plazo no son satisfactorios. La mayoría de los casos de hidrocefalia requieren una derivación extracraneal, sobre todo una derivación ventriculoperitoneal. Se ha desarrollado la ventriculostomía endoscópica del tercer ventrículo como una alternativa viable y se han establecido los criterios de su indicación, pero a veces es necesario repetir la técnica para que sea efectiva. Con este método podría evitarse la derivación ventricular. Las complicaciones más importantes de las derivaciones son la oclusión (caracterizada por cefalea, papiledema, vómitos, cambios del nivel de conciencia) y la infección bacteriana (fiebre, cefalea, meningismo), generalmente debida a *Staphylococcus epidermidis*. Con una preparación meticulosa puede reducirse la frecuencia de infección de la derivación a menos de un 5%. Los resultados del tratamiento quirúrgico intrauterino de la hidrocefalia fetal no han sido buenos, posiblemente debido a la elevada frecuencia de malformaciones cerebrales asociadas a la hidrocefalia, con excepción de algún caso prometedor de hidrocefalia fetal asociada a mielomeningocele.

Figura 591-15 Hidranencefalia. RM que muestra el tronco del encéfalo y la médula espinal con restos de cerebelo y de corteza cerebral. El resto del cráneo está ocupado por líquido cefalorraquídeo.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la causa de la dilatación de los ventrículos y no del tamaño del manto cortical en el momento de la intervención quirúrgica, excepto en los casos en que la corteza cerebral ha sido severamente comprimida y adelgazada. Los niños con hidrocefalia tienen un riesgo elevado de tener dificultades en su desarrollo neurocognitivo. El cociente intelectual medio es bajo en relación con la población general, más para la ejecución de tareas que en habilidades verbales. Algunos niños tienen alteraciones de memoria. El aumento de la PIC va a originar con frecuencia problemas visuales como estrabismo, anomalías visuoespaciales, defectos campimétricos y atrofia óptica con disminución de la agudeza visual. Las latencias de los potenciales evocados visuales están aumentadas y tardan algún tiempo en normalizarse tras la corrección de la hidrocefalia. Aunque la mayor parte de los niños con hidrocefalia son afables y tranquilos, algunos muestran una conducta agresiva e incluso delincuente. En pacientes con hidrocefalia tratada con derivación o mielomeningocele es relativamente frecuente observar una pubertad precoz, posiblemente debida al aumento de secreción de gonadotropina en respuesta al incremento de la PIC. Los niños con hidrocefalia deben ser seguidos a largo plazo por un equipo multidisciplinario.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

591.12 Craneosinostosis

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La craneosinostosis consiste en el cierre prematuro de las suturas craneales y puede ser primaria o secundaria. Se puede acompañar de diversos tipos de forma anormal del cráneo. La craneosinostosis primaria se refiere al cierre de una o más suturas debido a anomalías del desarrollo craneal, mientras que la craneosinostosis secundaria se produce por fracaso del crecimiento cerebral y no se trata aquí. La incidencia de craneosinostosis primaria se aproxima a 1/2.000 nacidos vivos. La causa se desconoce en la mayoría de los niños; sin embargo, los síndromes genéticos suponen un 10-20% de los casos. Las fuerzas de deformación parecen ser importantes en algunos casos de plagiocefalia occipital y frontal. Es muy importante la detección precoz de una posible anomalía posterior de la forma del cráneo, ya que permitirá establecer un tratamiento físico precoz en la tortícolis y en otras anomalías de postura asimétricas que provocan plagiocefalia.

booksmedicos.org

Bibliografía

Acakpo-Satchivi L, Shannon CN, Tubbs RS, et al: Death in shunted hydrocephalic children: a follow-up study, *Childs Nerv Syst* 24:197-201, 2008.

Chern JJ, Macias CG, Jea A, et al: Effectiveness of a clinical pathway for patients with cerebrospinal fluid shunt malfunction, *J Neurosurg Pediatr* 6:318-324, 2010.

Drake JM: The surgical management of pediatric hydrocephalus, *Neurosurgery* 62(Suppl 2):633-640, 2008.

Greene M, Benacerraf B, Crawford J: Hydranencephaly: US appearance during in utero evolution, *Radiology* 156:779-780, 1985.

Hirsch JF, Pierre-Kahn A, Renier D, et al: The Dandy-Walker malformation, *J Neurosurg* 61:515-522, 1984.

Kandasamy J, Jenkinson MD, Mallucci CL: Contemporary management and recent advances in paediatric hydrocephalus, *BMJ* 343:d4191, 2011.

Long A, Moran P, Robson S: Outcome of fetal cerebral posterior fossa anomalies, *Prenat Diagn* 26:707-710, 2006.

Novegno F, Caldarelli M, Massa A, et al: The natural history of the Chiari type I anomaly, *J Neurosurg Pediatr* 2:179-187, 2008.

Olney AH: Macrocephaly syndromes, *Semin Pediatr Neurol* 14:128-135, 2007.

Parisi MA, Dobyns WB: Human malformations of the midbrain and hindbrain: review and proposed classification scheme, *Mol Genet Metab* 80:36-53, 2003.

Persson E, Anderson S, Wiklund L, et al: Hydrocephalus in children born in 1999-2002: epidemiology, outcome and ophthalmological findings, *Childs Nerv Syst* 23:1111-1118, 2007.

Putoux A, Thomas S, Coene KIM, et al: KIF7 mutations cause fetal hydrolethalus and acrocallosal syndromes, *Nat Genet* 43:601-606, 2011.

Sacko O, Boetto S, Lauwers-Cances V, et al: Endoscopic third ventriculostomy: overcome analysis in 368 procedures, *J Neurosurg Pediatr* 5:68-74, 2010.

Stevenson KL: Chiari type II malformation: past, present, and future, *Neurosurg Focus* 16:E5, 2004.

Tuan TJ, Thorell EA, Hamblett NM, et al: Treatment and microbiology of repeated cerebrospinal fluid shunt infections in children, *Pediatr Infect Dis J* 30:731-735, 2011.

Van Landingham M, Nguyen TV, Roberts A, et al: Risk factors of congenital hydrocephalus: a 10 year retrospective study, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:213-217, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DESARROLLO Y ETIOLOGÍA

Los huesos del cráneo se encuentran bien desarrollados hacia el 5.° mes de la gestación (frontales, parietales, temporales y occipitales) y están separados por las suturas y las fontanelas. El cerebro crece rápidamente durante los primeros años de vida y normalmente este crecimiento es permitido por el crecimiento equivalente de los huesos del cráneo a lo largo de las suturas. La causa de la craneosinostosis es desconocida, pero prevalece la hipótesis de que un desarrollo anormal de la base del cráneo crearía unas fuerzas excesivas en la duramadre que actuarían alterando el desarrollo normal de las suturas craneales. No se ha demostrado que una disfunción de los osteoblastos ni de los osteoclastos origine la craneosinostosis. Se han identificado factores genéticos en formas aisladas y en formas sindrómicas de craneosinostosis (tabla 591-5).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

La mayoría de los casos de craneosinostosis son evidentes al nacer y se caracterizan por una deformidad del cráneo que se debe a una fusión prematura de las suturas. La palpación de la sutura revela un reborde óseo prominente, y la fusión de las suturas puede confirmarse mediante las radiografías simples craneales o mediante TC en los casos dudosos (tabla 591-6).

El cierre prematuro de la sutura sagital produce un cráneo alargado y estrecho, o **escafocefalia,** la forma más frecuente de craneosinostosis. La escafocefalia se asocia a un occipucio prominente, frente amplia y una fontanela anterior pequeña o ausente. El trastorno es esporádico y más frecuente en varones, lo que suele causar dificultades durante el parto debido a desproporción pelvicocefálica. La escafocefalia no produce hipertensión intracraneal ni hidrocefalia y la exploración neurológica en los pacientes afectados es normal.

La **plagiocefalia frontal** es la siguiente forma más frecuente de craneosinostosis y se caracteriza por aplanamiento unilateral de la frente, elevación de la órbita y la ceja ipsilaterales y elevación del pabellón auricular del mismo lado. Este trastorno es más frecuente en niñas y se debe a una fusión prematura de la sutura coronal y esfenofrontal. La intervención quirúrgica tiene buenos resultados estéticos. Cuando en los estudios de imagen no se observa el cierre de la sutura, son muy importantes las medidas posturales.

La **plagiocefalia occipital** suele deberse a una postura durante la lactancia y es más frecuente en los niños con una disminución de movimientos espontáneos o con un trastorno del desarrollo, aunque la fusión o esclerosis de la sutura lambdoidea puede causar un aplanamiento occipital unilateral y un abultamiento ipsilateral del hueso frontal. La **trigonocefalia** es una forma rara de craneosinostosis causada por la fusión prematura de la sutura metópica. Estos niños tienen una frente en forma de quilla e hipotelorismo y tienen riesgo de anomalías asociadas del desarrollo del prosencéfalo. Habitualmente se observan formas leves de trigonocefalia. La **turricefalia** se caracteriza por una cabeza de forma cónica debido a la fusión prematura de la sutura coronal y con frecuencia

Tabla 591-5 Clasificación de craneosinostosis comúnmente utilizada en genética clínica

TRASTORNO	CAUSA
CRANEOSINOSTOSIS AISLADAS	
Descrita morfológicamente	Desconocida, aislada moldeamiento intraútero, o mutación en *FGFR3*
CRANEOSINOSTOSIS SINDRÓMICAS	
Síndrome de Antler-Bixler	Desconocida
Síndrome de Apert	Habitualmente una o dos mutaciones en *FGFR2*
Síndrome de Beare-Stevenson	Mutación en *GFGR2* o *FGFR3*
Síndrome de Baller-Gerold	Mutaciones heterogéneas en *TWIST*
Síndrome de Carpenter	Desconocida
Displasia craneofrontonasal	Gen desconocido en *Xp22*
Síndrome de Crouzon	Numerosas mutaciones diferentes en *FGFR2*
Síndrome Crouzonomesodermoesquelético	Mutación en *FGFR3*
Síndrome de Jackson-Weiss	Mutación en *FGFR2*
Síndrome de Muenke	Mutación en *FGFR3*
Síndrome de Pfeiffer	Mutación en *FGFR1* o numerosas mutaciones en *FGFR2*
Síndrome de Saethre-Chotzen	Mutación en *TWIST*
Síndrome de Shprintzen-Goldberg	Mutación en *FBEN1*

De Ridgway EB, Weiner HL: Skull deformaties, Pediatr Clin North Am *51:359-387, 2004.*

Tabla 591-6 Características clínicas y epidemiológicas de las craneosinostosis más frecuentes

TIPO	EPIDEMIOLOGÍA	DEFORMIDAD CRANEAL	PRESENTACIÓN CLÍNICA
Sagital	CS más frecuente por afectación aislada de una sutura, un 80% varones	Dolicocefalia o escafocefalia (forma de barco)	Frontal abombado, occipucio prominente, sutura palpable y elevada, PC normal y diámetro biparietal disminuido
Coronal	Un 18% de CS, más frecuente en mujeres Se asocia al síndrome de Apert (con sindactilia) y enfermedad de Crouzon que incluye anomalías del esfenoides y de los huesos faciales y orbitarios (hipoplasia facial media)	Unilateral: plagiocefalia Bilateral: braquicefalia, acrocefalia	Unilateral: aplanamiento frontal del lado afecto, mejillas aplanadas, desviación nasal al lado normal, mayor margen supraorbitario que origina el signo del arlequín en la radiografía y rotación externa de la órbita que puede producir ambliopía Bilateral: aplanamiento frontal extenso. En síndrome de Apert se acompaña de sindactilia y en la enfermedad de Crouzon de hipoplasia facial media y proptosis progresiva
Lambdoidea	Un 10-20% de CS, proporción V:M 4:1	Lambdoidea/plagiocefalia occipital; el lado derecho está afectado un 70% de los casos	Unilateral: aplanamiento de occipucio, hendidura a lo largo de la sutura sinostótica, abombamiento frontal ipsilateral originando un cráneo romboidal, el pabellón auricular ipsilateral está en situación anteroinferior Bilateral: braquicefalia con desplazamiento bilateral de los pabellones auriculares hacia delante y hacia abajo
Metópica	Asociado con anomalías del cromosoma 19p	Trigonocefalia	Frente puntiaguda y prominente en línea media, hipotelorismo
Múltiple		Oxicefalia	Turricefalia con senos hipodesarrollados y órbitas superficiales, presión intracraneal elevada

CS, craneosinostosis; PC, perímetro craneal.
De Ridgway EB, Weiner HL: Skull deformities, Pediatr Clin North Am *51:359-387, 2004.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de las suturas esfenofrontal y frontoetmoidal. La **deformidad *kleeblattschädel*** es un cráneo de forma peculiar que recuerda a una hoja de trébol. Los niños afectados tienen los huesos temporales muy prominentes y el resto del cráneo está estrechado. Suele cursar con hidrocefalia.

La fusión prematura de una única sutura raramente causa un déficit neurológico. En esta situación, la única indicación de cirugía es mejorar el aspecto estético del niño, y el pronóstico depende de la sutura afectada y del grado de deformidad. Las complicaciones neurológicas, como hidrocefalia y aumento de la PIC, son más probables cuando se fusionan prematuramente dos o más suturas, en cuyo caso es necesaria la intervención quirúrgica. El papel de las medidas precoces de modificación postural y el tratamiento de la tortícolis, así como el uso de métodos de moldeamiento craneal, están fuera del alcance de esta revisión.

Los trastornos genéticos más prevalentes asociados a craneosinostosis incluyen los síndromes de Crouzon, de Apert, de Carpenter, de Chotzen y de Pfeiffer. El síndrome de Crouzon se caracteriza por craneosinostosis prematura y se hereda como un rasgo autosómico dominante. La forma de la cabeza depende del momento y del orden de fusión de las suturas pero suele consistir en una disminución del diámetro posteroanterior o braquicefalia debido al cierre bilateral de las suturas coronales. Las órbitas están poco desarrolladas y hay una llamativa proptosis ocular. También es característico observar hipoplasia maxilar e hipertelorismo orbitario.

El síndrome de Apert tiene muchas características en común con el síndrome de Crouzon. Sin embargo, el síndrome de Apert generalmente es un trastorno esporádico, aunque puede heredarse con carácter autosómico dominante. Se asocia a una fusión prematura de múltiples suturas, incluyendo las suturas coronal, sagital, escamosa y lambdoidea. La cara tiende a ser asimétrica y hay menos proptosis ocular que en el síndrome de Crouzon. El síndrome de Apert se caracteriza por sindactilia del 2.°, 3.° y 4.° dedo de la mano que pueden estar unidos al pulgar y al 5.° dedo. A menudo existen anomalías similares en los pies. Todos los pacientes presentan una calcificación progresiva y fusión de los huesos de las manos, los pies y la columna cervical.

El síndrome de Carpenter se hereda siguiendo un patrón autosómico recesivo y se caracteriza por presentar una deformidad del cráneo en forma de hoja de trébol debido a la fusión de múltiples suturas. En todos los casos hay sindactilia de partes blandas en las manos y los pies, y es frecuente la discapacidad intelectual. En algunas ocasiones se pueden asociar cardiopatía congénita, opacidad corneal, coxa valga y genu valgum.

El síndrome de Chotzen se caracteriza por craneosinostosis asimétrica y plagiocefalia. Es el más prevalente de los síndromes genéticos y se transmite con carácter autosómico dominante. Se caracteriza por asimetría facial, ptosis palpebral bilateral, braquidactilia y sindactilia de partes blandas del 2.° y 3.er dedo de las manos.

El síndrome de Pfeiffer suele cursar con turricefalia. Los ojos son prominentes y están muy separados y los pulgares y los dedos gordos de los pies son cortos y anchos. Puede observarse sindactilia parcial de partes blandas. La mayoría de los casos son esporádicos pero se han comunicado casos hereditarios autosómicos dominantes.

Se ha demostrado que existen mutaciones familiares en el gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) asociadas a tipos fenotípicamente específicos de craneosinostosis. Las mutaciones del gen *FGFR*1 localizado en el cromosoma 8 dan lugar al síndrome de Pfeiffer; una mutación similar del gen *FGFR*2 causa el síndrome de Apert. Mutaciones idénticas del gen *FGFR*2 pueden dar lugar tanto al fenotipo de Pfeiffer como al de Crouzon.

Cada síndrome genético tiene riesgo de anomalías adicionales, incluyendo hidrocefalia, hipertensión intracraneal, edema de papila, atrofia óptica debida a anomalías de los agujeros ópticos, problemas respiratorios secundarios a desviación del tabique nasal o atresia de las coanas, trastornos del lenguaje y sordera. La craniectomía es necesaria para el tratamiento de la hipertensión intracraneal, y es esencial un equipo multidisciplinario craneofacial para el seguimiento a largo plazo de los niños afectados. La craneosinostosis puede corregirse quirúrgicamente con buenos resultados y una morbilidad y mortalidad relativamente bajas, en especial en los niños que no tienen un cuadro sindrómico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **592**

Plagiocefalia deformativa

René P. Myers, Aubrey N. Duncan y John A. Girotto

La **plagiocefalia deformativa (PD),** también denominada plagiocefalia posicional, es el desarrollo de un aplanamiento y una asimetría craneales en el lactante *debido a fuerzas extrínsecas de moldeado aplicadas sobre el cráneo, como dormir siempre sobre la misma zona de la cabeza.* Desde que se ha recomendado colocar a los lactantes en decúbito supino para dormir con el fin de prevenir el **síndrome de muerte súbita del lactante,** la incidencia de PD ha aumentado drásticamente, lo que ha generado inquietud entre padres y médicos de atención primaria.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Incidencia

La incidencia es frecuente a las 6 semanas de edad (16%) y máxima a los 4 meses de edad (hasta el 20%), tras lo que disminuye en los 3 años siguientes (el 7% a los 12 meses y el 3,3% a los 24 meses). Suele resolverse por completo a los 2-3 años de edad. La Academia Americana de Pediatría comenzó una campaña en la década de 1990 en la que se recomendaba colocar a los lactantes en decúbito supino o lateral durante el sueño, lo que redujo un 40% los casos de síndrome de muerte súbita del lactante. En los 4 años posteriores, los centros craneofaciales y las consultas de atención primaria notificaron un incremento del 600% de niños derivados por plagiocefalia, cuya incidencia previa era de 1/300 lactantes. Esto puede deberse a una mayor concienciación o a una derivación precoz, pues la prevalencia puntual no ha variado en los últimos 40 años.

Los lactantes no pueden reposicionar su cabeza en las primeras semanas de vida y no desarrollan el sostén cefálico hasta alrededor de los 4 meses de edad. Por este motivo, la PD es más grave hasta alrededor de los 4 meses de edad. Además, durante este período el perímetro cefálico del lactante aumenta con rapidez: alrededor de 2 cm/mes en los primeros 3 meses, 1 cm/mes de los 4 a los 6 meses y 0,5 cm/mes después de los 6 meses. Alrededor de los 6 meses, el lactante ha adquirido el sostén cefálico, y esta capacidad de reposicionar activamente su cabeza permite la mejora gradual de la forma del cráneo debido a la descarga de la presión y al continuo crecimiento cerebral.

Factores de riesgo

La tortícolis congénita, la preferencia posicional al dormir y los niveles más bajos de actividad son especialmente marcados en pacientes con PD. En la tabla 592-1 se recogen otros factores de riesgo. Muchos de estos factores de riesgo no se pueden prevenir, pero dormir en decúbito supino con la cabeza girada siempre hacia el mismo lado es un factor predictivo de PD independiente de los otros factores que se *puede* evitar. Puede haber una asociación entre el retraso del desarrollo y la PD. Aunque no hay una relación causal, en varios estudios se han observado diferencias significativas en el desarrollo motor grueso, como sentarse, gatear y girarse hacia un lado en decúbito entre los lactantes con y sin PD.

Tabla 592-1 Factores que aumentan el riesgo de plagiocefalia deformativa

Varón
Hijo primogénito
Rotación pasiva del cuello limitada al nacer (p. ej., tortícolis congénita)
Retraso del desarrollo
Posición al dormir en decúbito supino al nacer y a las 6 semanas
Sólo alimentación con biberón
Tiempo en decúbito prono <3 veces/día
Menor nivel de actividad, los hitos se logran más despacio
Dormir con la cabeza hacia el mismo lado, preferencia posicional

booksmedicos.org

Bibliografía

Boulet SL, Rasmussen SA, Honein MA: A population-based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989-2003, *Am J Med Genet A* 146:984-991, 2008.

Bristol RE, Lekovic GP, Rekate HL: The effects of craniosynostosis on the brain with respect to intracranial pressure, *Semin Pediatr Neurol* 11:262-267, 2004.

Di Rocco F, Arnaud E, Meyer P, et al: Focus session on the changing "epidemiology" of craniosynostosis (comparing two quinquennia: 1985-1989 and 2003-2007) and its impact on the daily clinical practice: a review from Necker Enfants Malades, *Childs Nerv Syst* 25:807-811, 2009.

Losee JE, Mason AC: Deformational plagiocephaly: diagnosis, prevention, and treatment, *Clin Plast Surg* 32:53-64, 2005.

McKinney CM, Cunningham ML, Holt VL, et al: Characteristics of 2733 cases diagnosed with deformational plagiocephaly and changes in risk factors over time, *Cleft Palate Craniofac J* 45:208-216, 2008.

Passos-Bueno MR, Serti Eacute AE, Jehee FS, et al: Genetics of craniosynostosis: genes, syndromes, mutations and genotype-phenotype correlations, *Front Oral Biol* 12:107-143, 2008.

Rasmussen SA, Yazdy MM, Frías JL, et al: Priorities for public health research on craniosynostosis: summary and recommendations from a Centers for Disease Control and Prevention–sponsored meeting, *Am J Med Genet A* 146:149-158, 2008.

Ridgway EB, Weiner HL: Skull deformities, *Pediatr Clin North Am* 51:359-387, 2004.

Speltz ML, Kapp-Simon KA, Cunningham M, et al: Single-suture craniosynostosis: a review of neurobehavioral research and theory, *J Pediatr Psychol* 29:651-668, 2004.

Starr JR, Collett BR, Gaither R, et al: Multicenter study of neurodevelopment in 3-year-old children with and without single-suture craniosynostosis, *Arch Pediatr Adolesc Med* 166:536-542, 2012.

van der Meulen J, van der Hulst R, van Adrichem L, et al: The increase of metopic synostosis: a pan-European observation, *J Craniofac Surg* 20:283-286, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Causas

Entre las causas prenatales de PD hay que citar la compresión uterina y la posición intrauterina restrictiva, como en el oligohidramnios o la gestación múltiple. Las causas posnatales de PD son la posición en la que duerme el lactante y la tortícolis muscular congénita.

La **tortícolis muscular** es una afección que se observa hasta en 1 de cada 6 recién nacidos y provoca una tensión constante de los músculos del cuello, lo que impide la rotación pasiva. Se cree que esta afección suele preceder al desarrollo de la deformidad craneal. Sin embargo, la posición cefálica preferida puede deberse a una asimetría cervical causante de tortícolis con el posterior aplanamiento de un lado del cráneo debido a la preferencia posicional adquirida (v. cap. 680.1).

La posición al dormir es fundamental en la incidencia de PD. Cuando un lactante duerme siempre con la misma parte del cráneo apoyada sobre una superficie plana, se aplica una fuerza continua en esa zona. Durante este período de desarrollo craneal rápido, el crecimiento se inhibe en la zona apoyada sobre una superficie dura, lo que causa una zona aplanada. Debido a esta inhibición, el crecimiento aumenta en direcciones opuestas causando una deformación que se puede distinguir de otros tipos de plagiocefalia.

EXPLORACIÓN Y DIFERENCIACIÓN ENTRE PLAGIOCEFALIA DEFORMATIVA Y CRANEOSINOSTOSIS

Las anomalías morfológicas de la cabeza del lactante generan angustia a los progenitores. El diagnóstico de PD es clínico. El tratamiento también requiere un asesoramiento preciso sobre su causa y tratamiento. Es fundamental poder descartar la **craneosinostosis** como causa primaria de la asimetría craneal en los lactantes, pues el tratamiento de esta anomalía es muy diferente del de la PD y requiere la derivación inmediata a un cirujano craneofacial para su evaluación (v. cap. 591.12). La craneosinostosis afecta a alrededor de 1 de cada 2.000 nacidos vivos y provoca plagiocefalia por el cierre prematuro de las suturas craneales. La craneosinostosis debe distinguirse de la PD porque el tratamiento es diferente. La craneosinostosis lambdoidea es excepcional (1/300.000 nacidos vivos), pero se presenta con características muy similares a las de la PD, de la que se puede distinguir por diversos datos de la anamnesis y la exploración física. La sinostosis coronal bilateral también tiene una semiología muy similar a la PD posterior.

Anamnesis y exploración física

En las tablas 592-2 y 592-3 se resumen los componentes clave de la anamnesis y la exploración física.

La observación de la forma del cráneo, así como el desplazamiento del pabellón auricular son los primeros pasos. Es fundamental observar al niño en la vista frontal, lateral y del vértex. Cuando la forma craneal se ve desde arriba la PD suele parecer un **paralelogramo** y la oreja ipsilateral a la zona aplanada o alopécica está **desplazada en sentido anterior.** En la craneosinostosis lambdoidea la cabeza tiene una forma trapezoidal y la oreja del mismo lado que la zona aplanada está desplazada en sentido posterior (fig. 592-1).

La **palpación** ayudará a diferenciar estas 2 afecciones. En la craneosinostosis se palpan unas crestas a lo largo de la sutura, mientras que en la PD no se palpan. Además, los huesos craneales no pueden movilizarse en

Tabla 592-2 Factores importantes en la anamnesis y la exploración física en la evaluación de un paciente con plagiocefalia

	DEFORMATIVA	SINOSTÓTICA
Antecedentes obstétricos	• Compresión intrauterina • Hijo primogénito	• Por lo general sin complicaciones
Forma de la cabeza al nacer	• Por lo general normal	• Puede ser irregular
Edad a la que se notó la irregularidad de forma por primera vez	• Por lo general en los primeros meses de vida	• Puede ser al nacer
Preferencia del paciente a la hora de dormir	• Mismo lado, misma posición • Igual incluso en las siestas	• Variable
Zona alopécica	• Sí	• No
Desarrollo motor para la edad	• Si la edad es atípica para la plagiocefalia deformativa suele haber un desarrollo motor lento para la edad • Presencia de tortícolis • Antecedentes de actividad o movilidad disminuida	• Varía dependiendo de la presencia de un síndrome concomitante
Tiempo en decúbito prono	• Disminuido	• Tiempo aconsejado
Signos/síntomas de hipertensión intracraneal	• No	• Posibles

Tabla 592-3 Diferencias fundamentales entre la plagiocefalia sinostótica (craneosinostosis) y deformativa

	PLAGIOCEFALIA DEFORMATIVA	CRANEOSINOSTOSIS
Causas	Fuerzas externas aplicadas al cráneo • Prenatales: compresión uterina, posición intrauterina restrictiva • Posnatales: tortícolis congénita, posición durante el sueño	Fusión prematura de una o más suturas craneales
Tipos frecuentes	• Lateral • Posterior	• Coronal bilateral • Sagital • Metópica
Características distintivas frecuentes	• Forma de la cabeza normal al nacer • Cabeza con forma de paralelogramo • Desplazamiento anterior de la oreja ipsilateral • No se palpan crestas óseas	• La cabeza puede tener una forma anormal al nacer • Cabeza con forma trapezoidal • Desplazamiento posterior de la oreja ipsilateral • Crestas óseas palpables
Tratamiento	• Reposicionamiento • Fisioterapia • Casco en algunos casos	• Cirugía • Casco en algunos casos

Adaptada de Nield LS, Brunner MD, Kamat D: The infant with a misshapen head, Clin Pediatr (Phila) *46:292-298, 2007, tablas 1 y 2.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

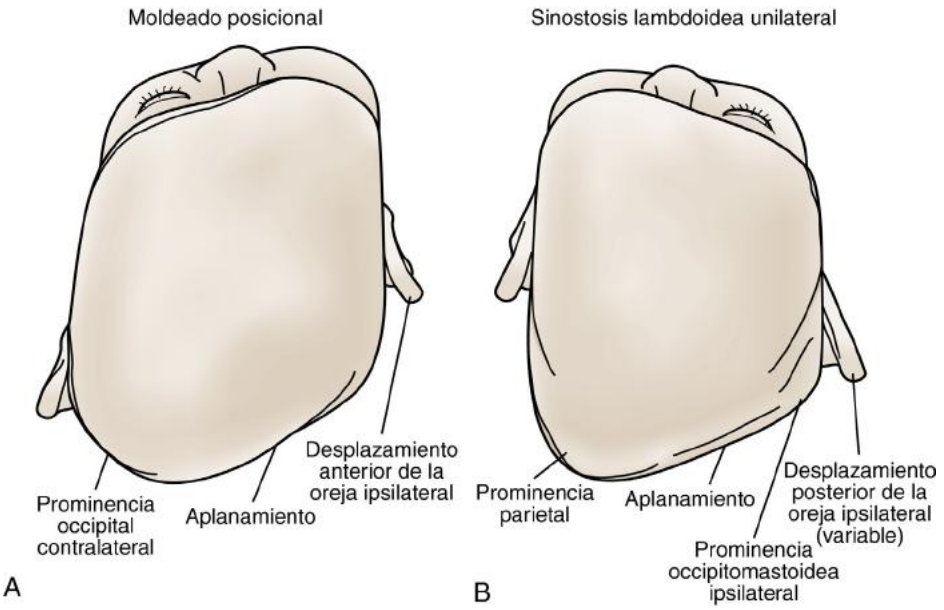

Figura 592-1 Signos físicos que permiten distinguir la plagiocefalia deformativa de la craneosinostosis. Vistas del vértex. **A,** Plagiocefalia deformativa derecha con la cabeza en forma de paralelogramo. **B,** Craneosinostosis lambdoidea derecha con la cabeza en forma trapezoidal. (*De Lin AY, Losee JE: Pediatric plastic surgery. En Zitelli BJ, McIntire SC, Norwalk AJ, editores:* Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, *6.ª ed., Filadelfia, 2012, Elsevier, fig. 22-5.*)

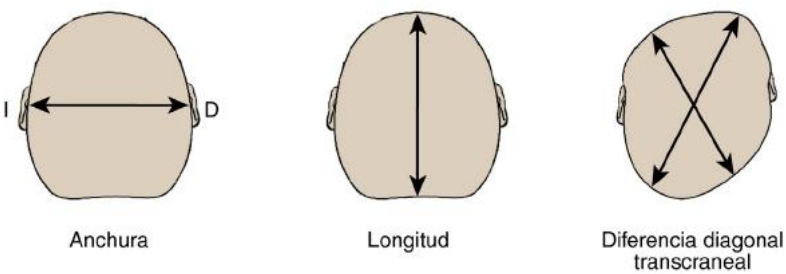

Figura 592-2 Dimensiones craneales. (*Modificada de Looman WS, Flannery AB: Evidence-based care of the child with deformational plagiocephaly, part I: assessment and diagnosis,* J Pediatr Health Care *26:242-250, 2012, tabla 1.*)

los pacientes con craneosinostosis. Esto se puede comprobar mediante la aplicación de una presión suave en 2 huesos del cráneo adyacentes separados por una sutura con sospecha de sinostosis. Si los huesos no se mueven uno respecto al otro se sospechará una craneosinostosis.

La verificación del tono de los músculos cervicales y del rango de movimiento es una parte clave de la exploración, porque ayuda a evaluar el desarrollo motor y a diagnosticar la tortícolis congénita. La resistencia al movimiento pasivo aumenta la sospecha de tortícolis. La disminución del tono obliga a evaluar con más detalle el desarrollo motor. Los lactantes no adquieren el control muscular para girar o levantar la cabeza hasta alrededor de los 4 meses, y los retrasos del desarrollo motor podrían aumentar el riesgo de que el lactante desarrolle PD a una edad más avanzada de lo habitual. La disminución del rango de movimiento también se puede observar en las malformaciones de la columna cervical, aunque esto es infrecuente. El diagnóstico temprano de estas afecciones es fundamental para el tratamiento, el manejo y el pronóstico.

Las mediciones precisas y reiteradas ayudan a distinguir las etiologías y a tratar a los lactantes con anomalías morfológicas craneales. Junto con las mediciones habituales del perímetro cefálico también se debe medir la anchura craneal, la longitud y el diámetro transcraneal (como se muestra en la fig. 592-2), lo que se realiza mejor con calibres. Estas mediciones permiten al clínico diagnosticar, determinar la gravedad y controlar la plagiocefalia.

- *Longitud craneal:* distancia desde el punto más prominente entre las cejas hasta el punto más prominente del occipucio.
- *Anchura:* diámetro transversal máximo, horizontal.
- *Índice cefálico* (índice craneal): proporción entre la anchura y la longitud craneales.
- *Diámetro transcraneal occipital-frontal:* se determinan los puntos a cada lado de la cabeza donde la deformación es más marcada (2 a la derecha, 2 a la izquierda) y luego se miden las **distancias diagonales** entre estos puntos.
- *Diferencia transdiagonal* (diferencia diagonal transcraneal): diferencia entre los 2 diámetros transcraneales.
- *Asimetría de la bóveda craneal:* proporción entre las dimensiones oblicuas. Esto es difícil de determinar debido a que los distintos médicos y autores proponen utilizar diferentes puntos para estas mediciones.

Una tecnología para evaluar la gravedad y la mejora a lo largo del tiempo de la PD es el sistema fotográfico tridimensional, que proporciona la ventaja de obtener las imágenes de un modo sencillo y cómodo, evitando los sesgos. Asimismo, los ortesistas utilizan con frecuencia escáneres láser para las exploraciones previas a la fabricación de los cascos.

Después de las observaciones y mediciones el clínico puede determinar el tipo y la gravedad de la PD (tabla 592-4 y fig. 592-3). En la *PD lateral* existe una prominencia del occipucio en la zona opuesta a la deformidad aplanada y la oreja del mismo lado que el área aplanada puede estar desplazada en sentido anterior. Este tipo de PD suele producirse en los niños que tienen tortícolis o una preferencia posicional de la cabeza hacia un lado. El diámetro transdiagonal suele ser anormal en este tipo de plagiocefalia, y este parámetro es el patrón oro para determinar la gravedad.

En la *PD posterior* el occipucio se aplana de manera uniforme, puede haber una prominencia temporal y las orejas son normales. Se suele asociar con un tamaño cefálico grande y antecedentes de actividad o movilidad limitada. El índice cefálico está aumentado en la PD posterior.

El **tiempo** y un registro preciso de las exploraciones pueden ayudar en el tratamiento. Si la deformación empeora en la época en la que suele comenzar a mejorar la forma de la cabeza en la PD se debe sospechar una craneosinostosis.

TRATAMIENTO

Prevención

La posición durante el sueño debe vigilarse y variarse. Alternar la posición del lactante en la cuna, para que esté una noche hacia la cabecera de la cuna y la noche siguiente hacia los pies de la misma, permitirá que

booksmedicos.org

Tabla 592-4 Guía diagnóstica para determinar el tipo y la gravedad de la plagiocefalia deformativa lateral y posterior

TIPO		
HALLAZGOS CLÍNICOS	**PLAGIOCEFALIA DEFORMATIVA LATERAL**	**PLAGIOCEFALIA DEFORMATIVA POSTERIOR (BRAQUICEFALIA)**
Occipucio (vista de vértex)	Aplanamiento occipital ipsilateral occipital; prominencia occipital contralateral	Aplanamiento occipital uniforme
Posición de la oreja (vista de vértex)	La oreja ipsilateral puede estar desplazada en sentido anterior	Normal
Cara, frente (vistas anterior, lateral y de vértex)	Puede ser normal; los casos más graves pueden presentar las siguientes características: asimetría mandibular, prominencia frontal ipsilateral, aplanamiento frontal contralateral, desplazamiento anterior de la mejilla ipsilateral	Prominencia temporal, aumento de la altura vertical en los casos graves
Otros	Tortícolis, preferencia por una posición de la cabeza	Gran tamaño, antecedentes de actividad o movilidad limitada

GRAVEDAD					
	PLAGIOCEFALIA DEFORMATIVA LATERAL			**PLAGIOCEFALIA DEFORMATIVA POSTERIOR (BRAQUICEFALIA)**	
Leve	DDT 3-10 mm	Tipo I	Aplanamiento restringido a la parte posterior del cráneo	IC: 0,82-0,9	Deformidad central posterior («depresión en pelota de ping-pong»)
Moderada	DDT 10-12 mm	Tipo II Tipo III	Posición anómala de la oreja Deformidad de la frente	IC: 0,9-1,0	Deformidad central posterior y ensanchamiento de la parte posterior del cráneo
Grave	DDT >12 mm	Tipo IV Tipo V	Deformidad malar Crecimiento vertical o temporal del cráneo	IC: >1,0	Cabeza vertical, crecimiento de la cabeza o prominencia temporal

DDT, diferencia de los diámetros transcraneales; IC, índice cefálico (índice craneal).

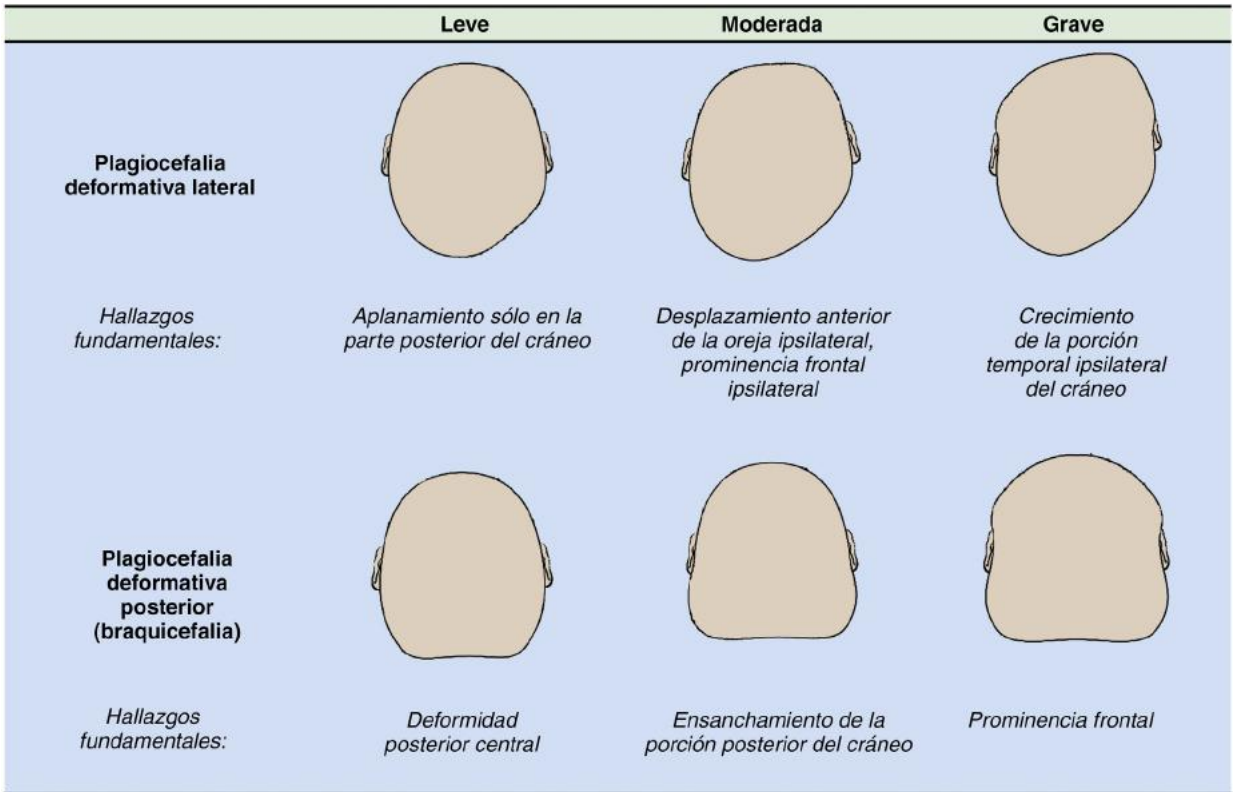

Figura 592-3 Tipos de plagiocefalia deformativa. (*De Looman WS, Flannery AB: Evidence-based care of the child with deformational plagiocephaly, part I: assessment and diagnosis*, J Pediatr Health Care *26:242-250, 2012, fig. 1.*)

el niño duerma mirando hacia la habitación sin estar siempre tumbado sobre el mismo lado de la cabeza. Alternar con frecuencia la posición a la hora de dormir desde una edad muy temprana permite que el lactante pase el mismo tiempo sobre ambos lados del occipucio, y esto se convertirá en un patrón al que el niño se acostumbrará. Los lactantes que tienen una preferencia posicional evidente por un lado en particular requerirán más tiempo y esfuerzo para recolocarles voluntariamente en contra de su preferencia. Se debe aconsejar a los progenitores sobre el beneficio de esta estrategia para la prevención de las zonas alopécicas o planas que pueden progresar a la deformidad craneal.

Se ha sugerido que el tiempo que el bebé pasa boca abajo, en prono, debe ser de **10-15 minutos por lo menos 3 veces al día.** Hay que tranquilizar a los padres explicando que el sueño es el único momento en el que se debe evitar la posición en prono, así como informarles sobre los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

beneficios para el lactante de colocarle en esta posición mientras está despierto con el fin de ayudar en la progresión del desarrollo motor.

Opciones terapéuticas

La asimetría craneal de la PD no suele mejorar espontáneamente, ni tampoco las manifestaciones más graves de la asimetría facial y de la oreja. Una vez que se desarrolla una zona aplanada es poco probable que el niño sea capaz de superar la fuerza que tiende a hacer que se tumbe sobre la misma zona a tiempo para permitir la reversión de la asimetría.

El tratamiento expectante no se recomienda en niños con PD. La evidencia sugiere que, como mínimo, el reposicionamiento y la fisioterapia deben iniciarse tan pronto como se observe la asimetría.

El reposicionamiento y la fisioterapia (RPFT) incluyen el asesoramiento e información a los progenitores sobre los cambios posicionales y el tiempo que su hijo debe pasar boca abajo, así como la **derivación al fisioterapeuta en caso de tortícolis congénita.** El RPFT es la alternativa terapéutica óptima para pacientes menores de 4 meses que tengan una PD leve o moderadamente grave. Los tipos más precoces de modificaciones conductuales pueden ser tan sencillos como aumentar el tiempo que el niño pasa en prono o la recolocación de la cuna del niño para que todos los elementos interesantes de la habitación estén en el lado opuesto a la PD.

La **terapia de moldeado (terapia con casco)** consiste en utilizar un casto ortésico para favorecer la resolución de la asimetría craneal durante el período de crecimiento rápido de la cabeza del lactante. Los cascos ortésicos no moldean activamente el cráneo, sino que protegen las áreas planas y permiten que el cráneo del niño crezca hacia la zona plana. Los estudios han demostrado que la terapia con casco logra la corrección 3 veces más rápido y mejor que el reposicionamiento por sí solo. Esta terapia aún es motivo de debate debido a su coste, el tiempo que requiere, la cobertura y los efectos secundarios (irritación, exantemas y úlceras por presión). Los estudios más recientes sugieren que el **tratamiento combinado mediante terapia con casco y RPFT es el más beneficioso para los niños mayores de 4 meses con PD grave o con empeoramiento de una PD leve/moderada en la que se ha usado RPFT.** En los lactantes con PD grave debería plantearse la terapia con casco a cualquier edad.

Los estudios sugieren que la terapia con casco debería comenzarse en caso de PD significativa entre los 4 y los 8 meses de edad y continuarse durante 7-8 meses. Se debe asesorar a los progenitores sobre la dedicación que implica este tratamiento, pues los cascos deben llevarse puestos más de 20 horas al día.

Los pacientes con craneosinostosis requieren cirugía. En ocasiones, se puede usar un casco de moldeado como tratamiento complementario tras la cirugía, pero nunca como monoterapia.

RESULTADOS

Los resultados pueden ser mejores cuando la terapia con casco se comienza antes de los 6 meses de edad; los lactantes que empiezan la terapia después de esa edad no logran el mismo grado de normalidad de las dimensiones craneales que aquéllos en quienes la terapia con casco se comienza antes de los 6 meses. Suelen observarse unas mejoras significativas de la asimetría a las 4-11 semanas de iniciar la terapia con casco.

En los estudios realizados en pacientes con una mediana de edad de seguimiento de 9 años se ha observado que en el 75% de los casos se lograba un aspecto normal de la cabeza según la opinión subjetiva de los progenitores y los pacientes. El 9% de los pacientes y el 4% de los progenitores observaban una asimetría residual que consideraban significativa.

Los resultados cognitivos y académicos pueden ser distintos dependiendo del lado de la deformidad. En pacientes con deformidades izquierdas se han observado peores resultados académicos (el triple de necesidades de educación especial) y mayores anomalías del habla (el doble de anomalías del habla expresiva) en comparación con los que tenían deformidades derechas. No está claro cuál es el mecanismo subyacente; las diferencias en cuanto al tratamiento aparentemente no influían. Por lo general, los niños con PD y sin enfermedades concurrentes suelen ser niños sanos y normales desde el punto de vista del desarrollo, lo que contrasta con la craneosinostosis, donde los aumentos de la presión intracraneal pueden tener efectos perjudiciales sobre la función del sistema nervioso central.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **593**

Crisis comiciales en la infancia

Mohamad A. Mikati y Abeer J. Hani

Una **crisis comicial** consiste en la aparición transitoria de signos y/o síntomas secundarios a la actividad neuronal anómala excesiva o sincrónica en el cerebro. La Clasificación Internacional de las Crisis Epilépticas divide dichas crisis en 2 grandes categorías. En las **crisis comiciales focales (antes denominadas parciales),** los primeros cambios clínicos y electroencefalográficos (EEG) sugieren la activación inicial de un sistema de neuronas limitado a una parte de un hemisferio cerebral. El término *crisis comiciales parciales simples* es una clasificación obsoleta que se refiere a las crisis focales sin alteración de la consciencia, mientras que las crisis parciales complejas, actualmente denominadas también discognitivas focales, corresponden a crisis focales con alteración de la consciencia del entorno. En las **crisis generalizadas** los primeros cambios clínicos y del EEG indican la participación sincrónica de la totalidad de ambos hemisferios (tabla 593-1). Alrededor del 30% de los pacientes que tienen una primera crisis comicial afebril presentarán más adelante epilepsia; el riesgo es de alrededor del 20% si la exploración neurológica, el EEG y las pruebas de neuroimagen son normales. Las **crisis febriles** son una categoría individual. Las **crisis sintomáticas agudas** son secundarias a un problema agudo que afecta a la excitabilidad del cerebro, como un desequilibrio electrolítico. La mayoría de los niños con este tipo de crisis evoluciona bien. Sin embargo, a veces esas crisis reflejan trastornos graves estructurales, inflamatorios o metabólicos del cerebro, como meningitis, encefalitis, ictus agudo o un tumor cerebral. Por consiguiente, el pronóstico depende del trastorno subyacente, incluida su reversibilidad o posibilidad de tratamiento y la probabilidad de desarrollar epilepsia debido al mismo. Una **crisis no provocada** es aquella que no es una crisis aguda sintomática. La **crisis sintomática remota** se atribuye a una lesión cerebral sufrida hace tiempo, como un ictus antiguo. Las **crisis comiciales reflejas** suelen precipitarse por un estímulo sensorial, como luces centelleantes (v. cap. 593.9).

La **epilepsia** es un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición permanente a producir crisis comiciales y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta afección. El diagnóstico clínico de epilepsia suele requerir la presencia de al menos una crisis epiléptica no provocada, ya sea con una segunda crisis de este tipo o con información suficiente del EEG y clínica para demostrar de manera convincente que existe una predisposición permanente a desarrollar recidivas. Con fines epidemiológicos y habitualmente clínicos, se considera que existe epilepsia cuando se producen 2 o más crisis no provocadas en un período de más de 24 horas. Alrededor del 4-10% de los niños sufre al menos una crisis (febril o afebril) en los primeros 16 años de vida. La incidencia acumulada durante toda la vida de la epilepsia es del 3%, y más de la mitad de los casos comienza en la infancia. La prevalencia anual es del 0,5-1%. Por tanto, la aparición de una sola crisis o de crisis febriles no implica necesariamente el diagnóstico de epilepsia. El término general de **trastorno comicial** se utiliza a menudo para referirse a una serie de trastornos como la epilepsia, las crisis febriles, así como crisis posiblemente individuales y otras crisis sintomáticas secundarias a causas metabólicas, infecciosas o de otro tipo (p. ej., hipocalcemia, meningitis).

Un **síndrome epiléptico** es un trastorno que presenta uno o más tipos de crisis comiciales específicas y tiene una edad concreta de inicio y un pronóstico determinado. Se pueden distinguir varios tipos de síndromes epilépticos (tablas 593-2 a 593-5). Esta clasificación es diferente a la de las crisis epilépticas, que se refiere a episodios individuales en lugar de a los síndromes clínicos. En general, el tipo de crisis comicial es el principal determinante del tipo de medicamentos a los que el paciente es probable que responda, y el síndrome epiléptico determina el tipo de pronóstico previsible. Una **encefalopatía epiléptica** es un síndrome epiléptico

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics: American Academy of Pediatrics Task Force on Infant Positioning and SIDS: Positioning and SIDS, *Pediatrics* 89(6 Pt 1):1120-1126, 1992.

Bialocerkowski AE, Vladusic SL, Wei Ng C: Prevalence, risk factors, and natural history of positional plagiocephaly: a systematic review, *Dev Med Child Neurol* 50(8):577-586, 2008.

Collett BR: Helmet therapy for positional plagiocephaly and brachycephaly, *BMJ* 348:g2906, 2014.

Collett BR, Gray KE, Starr JR, et al: Development at age 36 months in children with deformational plagiocephaly, *Pediatrics* 131:e109-e113, 2013.

Cummings C: Positional plagiocephaly, *Paediatr Child Health* 16(8):493-494, 2011.

Gatrad AR, Solanki GA, Sheikh A: Baby with an abnormal head, *BMJ* 348:f7609, 2014.

Glasgow TS, Siddiqi F, Hoff C, et al: Deformational plagiocephaly: development of an objective measure and determination of its prevalence in primary care, *J Craniofac Surg* 18(1):85-92, 2007.

Kluba S, Kraut W, Renert S, et al: What is the optimal time to start helmet therapy in positional plagiocephaly? *Plast Reconstr Surg* 128(2):492-498, 2011, 2011.

Laughlin J, Lueerssen TG, Dias MS, et al: Prevention and management of positional skull deformities in infants, *Pediatrics* 128:1236-1241, 2011.

Lee RP, Teichgraeber JF, Baumgartner JE, et al: Long-term treatment effectiveness of molding helmet therapy in the correction of posterior deformational plagiocephaly: a five-year follow-up, *Cleft Palate Craniofac J* 45(3):240-245, 2008.

Lipira AB, Gordon S, Darvann TA, et al: Helmet versus active repositioning for plagiocephaly: a three-dimensional analysis, *Pediatrics* 126(4):e936-e945, 2010.

Looman WS, Flannery AB: Evidence-based care of the child with deformational plagiocephaly, part I: assessment and diagnosis, *J Pediatr Health Care* 26(4): 242-250, 2012.

Mawji A, Vollman AR, Hatfield J, et al: The incidence of positional plagiocephaly: a cohort study, *Pediatrics* 132:298-304, 2013.

Mortenson P, Steinbok P, Smith D: Deformational plagiocephaly and orthotic treatment: indications and limitations, *Childs Nerv Syst* 28(9):1407-1412, 2012.

Nuysink J, Eijsermans MJC, van Haastert IC, et al: Clinical course of asymmetric motor performance and deformational plagiocephaly in very preterm infants, *J Pediatr* 163:658-665, 2013.

Rogers GF, Oh AK, Mulliken JB: The role of congenital muscular torticollis in the development of deformational plagiocephaly, *Plast Reconstr Surg* 123(2):643-652, 2009.

Schaaf H, Malik CY, Streckbein P, et al: Three-dimensional photographic analysis of outcome after helmet treatment of a nonsynostotic cranial deformity, *J Craniofac Surg* 21(6):1677-1682, 2010.

Shamji MF, Fric-Shamji EC, Merchant P, et al: Cosmetic and cognitive outcomes of positional plagiocephaly treatment, *Clin Invest Med* 35(5):E266, 2012.

Van Wijk RM, van Vlimmerem LA, Groothuis-Oudshoorn CGM, et al: Helmet therapy in infants with positional deformation: randomized controlled trial, *BMJ* 348:g2741, 2014.

White N, Warner RM, Noons P, et al: Changing referral patterns to a designated craniofacial centre over a four-year period, *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 63(6):921-925, 2010.

Wilbrand JF, Schmidtberg K, Bierther U, et al: Clinical classification of infant nonsynostotic cranial deformity, *J Pediatr* 161:1120-1125, 2012.

Wilbrand JF, Seidl M, Wilbran M, et al: A prospective randomized trial on preventative methods for positional head deformity: physiotherapy versus a positioning pillow, *J Pediatr* 162:1215-1221, 2013.

Yoo H, Rah DK, Kim YO: Outcome analysis of cranial molding therapy in nonsynostotic plagiocephaly, *Arch Plast Surg* 39(4):338-344, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 593-1 Tipos de crisis epilépticas

TIPOS DE CRISIS AUTOLIMITADAS

Crisis focales

Crisis sensitivas focales
- Con síntomas sensitivos elementales (p. ej., crisis de los lóbulos occipital y parietal)
- Con síntomas sensitivos elementales experienciales (p. ej., crisis de la unión témporo-parieto-occipital)

Crisis motoras focales
- Con signos motores clónicos elementales
- Con crisis motoras tónicas asimétricas (p. ej., crisis motoras suplementarias)
- Con automatismos típicos (del lóbulo temporal) (p. ej., crisis del lóbulo temporal mesial)
- Con automatismos hipercinéticos
- Con mioclonía negativa focal
- Con crisis motoras inhibitorias

Crisis gelásticas
Crisis hemiclónicas
Crisis secundariamente generalizadas
Crisis reflejas en los síndromes de epilepsia focal

Crisis generalizadas

Crisis tónico-clónicas (incluye variaciones que comienzan con una fase clónica o mioclónica)
Crisis clónicas
- Sin características tónicas
- Con características tónicas

Crisis de ausencia típicas
Crisis de ausencia atípicas
Ausencia con características especiales:
- Mioclonía palpebral
- Ausencia mioclónica

Crisis tónicas
Crisis mioclónicas
Crisis atónicas mioclónicas
Mioclonías negativas
Crisis atónicas
Crisis reflejas en los síndromes de epilepsia generalizada

Desconocidas

Espasmos epilépticos

TIPOS DE CRISIS CONTINUAS

Estatus epiléptico generalizado

Estatus epiléptico tónico-clónico generalizado
Estatus epiléptico clónico
Estatus epiléptico con ausencia
Estatus epiléptico tónico
Estatus epiléptico mioclónico

Estatus epiléptico focal

Epilepsia parcial continua de Kojevnikov
Aura continua
Estatus epiléptico límbico (estatus psicomotor)
Estatus hemiconvulsivo con hemiparesia

ESTÍMULOS PRECIPITANTES PARA LAS CRISIS REFLEJAS

Estímulos visuales
- Luces centelleantes (se debe especificar el color cuando sea posible)
- Patrones
- Otros estímulos visuales

Pensamientos
Música
Comida
Praxis
Somatosensitivos
Propioceptivos
Lectura
Agua caliente
Sobresalto

Modificada de Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ y cols.: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009, Epilepsia *51(4):676-685, 2010.*

en el que existe una anomalía grave del EEG a la que se atribuye el deterioro cognitivo y de otro tipo en el paciente. La **epilepsia idiopática** es un término antiguo para referirse a un síndrome epiléptico de origen genético o supuestamente genético en el que no hay ningún trastorno subyacente que afecte al desarrollo o a otra función neurológica (p. ej., la epilepsia con crisis de ausencia). En la clasificación de la etiología de la epilepsia de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (LICE), la epilepsia idiopática ha sido sustituida por el término de **epilepsia genética,** que implica que el síndrome epiléptico es el resultado directo de un(os) defecto(s) genético(s) conocido(s) o sospechado(s) donde el defecto genético no causa más trastornos estructurales o metabólicos cerebrales aparte de la epilepsia. La **epilepsia sintomática** es también un término antiguo para referirse a un síndrome epiléptico causado por un trastorno cerebral subyacente que puede o no ser genético (p. ej., epilepsia secundaria a la esclerosis tuberosa o a un ictus antiguo); esto se denomina **epilepsia estructural/metabólica,** que podría estar causada por un cuadro estructural o metabólico específico que aumenta el riesgo de crisis comiciales y causa la epilepsia. Los términos más antiguos de **epilepsia criptogénica** o de supuesta **epilepsia sintomática** hacen referencia a un síndrome epiléptico en el que hay un supuesto trastorno cerebral subyacente causante de la epilepsia y que afecta a la función neurológica, pero el trastorno subyacente no se conoce; esto se denomina **epilepsia desconocida,** para indicar que la causa subyacente de la epilepsia aún se ignora.

EVALUACIÓN DE LA PRIMERA CRISIS

La evaluación de la primera crisis en un lactante o un niño durante una posible crisis o poco después de la misma debe incluir una valoración de la vía respiratoria, ventilación y función cardíaca, así como la medición de la temperatura, presión arterial y concentración de glucosa. Para la evaluación precisa de la primera crisis el médico debe investigar las causas potencialmente mortales de convulsiones, como la meningitis, sepsis sistémica, traumatismo craneal accidental e intencionado no accidental, así como ingestión de drogas o ingestión intencionada de fármacos y otras sustancias tóxicas. La anamnesis debe tratar de definir los factores que pueden haber causado las crisis comiciales y proporcionar una descripción detallada de la crisis y del estado poscrítico del niño (v. cap. 593.9). La mayoría de los progenitores recuerdan vívidamente la primera crisis de su hijo y pueden describirla con todo detalle.

El siguiente paso en la evaluación consiste en determinar si la crisis es parcial o generalizada. Las **crisis focales** se pueden caracterizar por síntomas motores o sensitivos, que podrían consistir en un marcado giro de la cabeza y los ojos hacia un lado, movimientos clónicos unilaterales que comienzan en la cara o las extremidades, o un trastorno sensitivo como parestesias o dolor localizado en un área específica. Las crisis focales en un adolescente o en un adulto suelen indicar una lesión localizada, mientras que estas crisis focales durante la infancia suelen ser secundarias a una lesión o a una epilepsia genética idiopática. Se pueden observar crisis focales en un recién nacido debido a lesiones focales, como sucede en el ictus perinatal, o debido a una anomalía metabólica, como la hipocalcemia causada por la inmadurez de las conexiones cerebrales. Las crisis motoras focales y generalizadas pueden ser tónico-clónicas, tónicas, clónicas, mioclónicas o atónicas. Las **crisis tónicas** se caracterizan por un aumento del tono o rigidez y las **crisis atónicas** se caracterizan por flacidez o ausencia de movimiento durante el episodio. Las **crisis clónicas** consisten en una contracción y relajación muscular rítmica rápida y relaciones ligeramente más prolongadas; las **mioclonías** son contracciones en forma de sacudidas de un músculo de <50 ms que suelen repetirse.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 593-2 Clasificación de los síndromes epilépticos con indicación de la edad de inicio, duración de la epilepsia activa, pronóstico y opciones terapéuticas

SÍNDROMES ESPECÍFICOS	EDAD AL INICIO	EDAD DE REMISIÓN	PRONÓSTICO	MONOTERAPIA O ADICIONAL*	POSIBLE TRATAMIENTO ADICIONAL	CIRUGÍA†
EPILEPSIAS DE CAUSA DESCONOCIDA DE LA LACTANCIA Y LA INFANCIA						
Crisis benignas del lactante (no familiares)	Lactante	Lactante	Bueno	FB	—	No
Epilepsia infantil benigna con puntas centrotemporales	3-13 años	16 años	Bueno	CBZ, LEV, OXC, AVP	—	No
Epilepsia occipital idiopática de inicio precoz y tardío	2-8 años; 6-17 años	12 años o más jóvenes; 18 años	Bueno	CBZ, LEV, OXC, AVP	—	No
EPILEPSIAS FAMILIARES (AUTOSÓMICAS DOMINANTES)						
Convulsiones neonatales familiares benignas	Recién nacido o lactante pequeño	Recién nacido o lactante pequeño	Bueno	FB	—	No
Convulsiones familiares benignas del lactante	Lactante	Lactante	Bueno	CBZ, FB	—	No
Epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante	Infancia		Variable	CBZ, GBP, OXC, DFH, TPM	CLB, LEV, FB, DFH	No
Epilepsia del lóbulo temporal lateral familiar	Infancia o adolescencia		Variable	CBZ, GBP, OXC, DFH, TPM, AVP	CLB, LEV, FB, DFH	No
Epilepsias generalizadas con crisis febriles plus	Infancia o adolescencia		Variable	ESM, LTG, TPM, AVP	CLB, LEV	No
EPILEPSIAS FOCALES ESTRUCTURALES-METABÓLICAS						
Epilepsia límbica						
Epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis hipocámpica	Edad escolar o antes	Larga duración	Variable	CBZ, LEV, OXC, TPM, AVP	CLB, GBP, LAC, FB, DFH, ZON	Resección temporal
Epilepsia del lóbulo temporal mesial definida por causas específicas	Variable	Larga duración	Variable	CBZ, LEV, OXC, TPM, AVP	CLB, GBP, LAC, FB, DFH, ZON	Resección temporal
Otros tipos definidos por la localización y la causa	Variable	Larga duración	Variable	CBZ, LEV, OXC, TPM, AVP	CLB, FBM, GBP, LAC, FB, DFH, ZON	Lesionectomía ± resección temporal
Epilepsias neocorticales						
Síndrome de Rasmussen	6-12 años	Progresiva	Pésimo	Plasmaféresis, inmunoglobulinas	CBZ, LAC, FB, DFH, TPM	Hemisferectomía funcional
Síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía	1-5 años	Crónica	Grave	CBZ, LEV, OXC, TPM, AVP	CLB, GBP, LAC, FB, DFH, ZON	Hemisferectomía funcional
Otros tipos definidos por la localización y la causa	Variable	Larga duración	Variable	CBZ, LEV, OXC, TPM, AVP	DFH, FB, CLB, GBP, LAC, ZON	Lesionectomía ± resección cortical
Crisis parciales migratorias de la primera fase de la lactancia	Lactante	Sin remisión	Pésimo	Bromuros, CBZ, LEV, FB, DFH, TPM, AVP	BDZ, LAC, ZON	No
EPILEPSIAS GENERALIZADAS DE CAUSA DESCONOCIDA						
Epilepsia mioclónica benigna de la lactancia	3 meses-3 años	3-5 años	Variable	LEV, TPM, AVP	BDZ, ZON	No
Epilepsia con crisis astáticas mioclónicas	3-5 años	Variable	Variable	ESM, TPM, AVP	BDZ, dieta cetógena, LEV, LTG, esteroides, ZON	No
Epilepsia infantil con ausencias	5-6 años	10-12 años	Bueno	ESM, LTG, AVP	Acetazolamida, dieta cetógena, ZON	No
Epilepsia con ausencias mioclónicas	1-12 años	Variable	Reservado	ESM, AVP	BDZ, ZON	No
EPILEPSIAS GENERALIZADAS DE CAUSA DESCONOCIDA CON FENOTIPOS VARIABLES						
Epilepsia juvenil con ausencias	10-12 años	Por lo general de por vida	Bueno	ESM, LTG, AVP	BDZ	No
Epilepsia mioclónica juvenil	12-18 años	Por lo general de por vida	Bueno	LEV, TPM, AVP	BDZ, LTG, FB, PRM, ZON	No

*Refleja las tendencias actuales en la práctica, que pueden estar fuera de lo indicado y puede que no tengan la aprobación de la FDA para esa indicación. Véanse las indicaciones de la FDA en la tabla 593-10.

†Se puede aplicar sólo a casos seleccionados. La estimulación del nervio vago se ha usado para todos los tipos de crisis refractarias y tipos de epilepsia.

ACTH, corticotropina; AVP, ácido valproico; BDZ, benzodiazepina; CBZ, carbamazepina; CLB, clobazam; DFH, difenilhidantoína; DZP: diazepam; ESM, etosuximida; FB, fenobarbital; FBM, felbamato; GBP, gabapentina; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; LAC, lacosamida; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigina; n/a, no aplicable; OXC, oxcarbazepina; PRM, primidona; RFD, rufinamida; TPM, topiramato; VGB, vigabatrina; ZON, zonisamida.

booksmedicos.org

Tabla 593-2 Clasificación de los síndromes epilépticos con indicación de la edad de inicio, duración de la epilepsia activa, pronóstico y opciones terapéuticas *(cont.)*

SÍNDROMES ESPECÍFICOS	EDAD AL INICIO	EDAD DE REMISIÓN	PRONÓSTICO	MONOTERAPIA O ADICIONAL*	POSIBLE TRATAMIENTO ADICIONAL	CIRUGÍA†
Epilepsia sólo con crisis tónico-clónicas generalizadas	12-18 años	Por lo general de por vida	Bueno	LEV, LTG, TPM, AVP	BDZ, CBZ, ZON	No
EPILEPSIAS REFLEJAS						
Epilepsia del lóbulo occipital fotosensitiva idiopática	10-12 años	Indeterminada	Variable	AVP	BDZ, LEV, LTG, ZON	No
Otras epilepsias sensitivas visuales	2-5 años	Indeterminada	Variable	AVP	BDZ, LEV, LTG, ZON	No
Epilepsia por sobresalto	Variable	Larga duración	Reservado	CBZ, GBP, OXC, DFH, TPM, AVP	CLB, LEV, FB, DFH, ZON	Lesionectomía ± resección cortical en algunos casos
ENCEFALOPATÍAS EPILÉPTICAS						
Encefalopatía mioclónica precoz y síndrome de Ohtahara	Recién nacido-lactante	Malo, el síndrome de Ohtahara evoluciona al síndrome de West	Pésimo	FB, esteroides, VGB	BDZ, ZON	No
Síndrome de West	Lactante	Variable	Variable	ACTH, esteroides, VGB	BDZ, FBM, IGIV, TPM, ZON	Lesionectomía ± resección cortical
Síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave del lactante)	Lactante	Sin remisión	Grave	CLB, estiripentol, TPM, AVP	BDZ, ZON	No
Síndrome de Lennox-Gastaut	3-10 años	Sin remisión	Grave	CLB, LTG, RFD, TPM, AVP	BDZ, FBM, IGIV, esteroides, ZON	Callosotomía
Síndrome de Landau-Kleffner	3-6 años	8-12 años	Reservado	LEV, DZP nocturno, esteroides, AVP	BDZ, ESM, IGIV, LTG	Secciones subpiales múltiples, raramente lesionectomía
Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño de ondas lentas	4-7 años	8-12 años	Reservado	LEV, DZP nocturno, esteroides, AVP	BDZ, ESM, IGIV, LTG	No
EPILEPSIAS MIOCLÓNICAS PROGRESIVAS						
Unverricht-Lundborg, Lafora, ceroidolipofuscinosis, etc.	Final de la lactancia a la adolescencia	Progresiva	Pésimo	TPM, AVP, ZON	BDZ, FB	No
OTRAS EPILEPSIAS Y TRASTORNOS COMICIALES DE CAUSA DESCONOCIDA O DE OTRA CAUSA						
Crisis neonatales benignas	Recién nacido	Recién nacido	Bueno	LEV, FB	—	No
Crisis febriles	3-5 años	3-6 años	Bueno	FB o AVP si repetidas y prolongadas	—	No
Crisis reflejas	Variable	n/a		LEV, AVP	LTG, ZON	No
Crisis inducidas por fármacos u otras sustancias químicas	Variable	n/a		Eliminar el agente responsable	—	No
Crisis postraumáticas inmediatas y precoces	Variable	n/a		LEV, DFH	—	No

Modificada de Guerrini R: Epilepsy in children, Lancet 367:499-524, 2006; y Parisi P, Verrotti A, Paolino MC y cols. «Electro-clinical syndromes» with onset in the pediatric age group: the highlights of the clinical-EEG, genetic and therapeutic advances, Ital J Pediatr *37:58, 2011.*

Deben registrarse la duración de la crisis y el estado del nivel de consciencia (conservado o afectado). En la historia clínica se debe recoger si la crisis iba precedida de un **aura** y de la conducta del niño justo antes de la misma. El aura que más suelen experimentar los niños consiste en un malestar o dolor epigástrico y una sensación de temor. Además, deben tenerse en cuenta la postura del paciente, la presencia o ausencia y la distribución de la cianosis, las vocalizaciones, la pérdida del control esfinteriano (en especial de la vejiga urinaria) y el estado poscrítico (incluyendo sueño, cefalea y hemiparesia).

Además de la valoración del estado cardiorrespiratorio y metabólico, la exploración de un niño con un trastorno comicial debe centrarse en la investigación de causas orgánicas. Se deben marcar en un diagrama de crecimiento el perímetro craneal, la talla y el peso del niño, y compararlos con las determinaciones previas. Debe realizarse una exploración general y neurológica cuidadosa. El **fondo de ojo** debe examinarse en busca de papiledema, neuritis óptica, hemorragias retinianas, uveítis, coriorretinitis, coloboma y alteraciones maculares, así como de un posible facoma retiniano. La presencia de características faciales no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 593-3 Genes identificados de los síndromes epilépticos*†

TIPO DE EPILEPSIA	GEN	Proteína
INICIO EN LA LACTANCIA		
Crisis neonatales familiares benignas	*KCNQ2*	Canal de potasio activado por voltaje
	KCNQ3	Canal de potasio activado por voltaje
Crisis neonatales familiares benignas del lactante	*SCN2A*	Proteína del canal de sodio tipo 2α
Crisis neonatales familiares precoces del lactante	*SCN2A*	Proteína del canal de sodio tipo 2α
Encefalopatía epiléptica precoz del lactante (EIEE)	*CDKL5 (EIEE2)*	Similar a cinasa dependiente de ciclina 5
	ARX (EIEE1)	Homeodominio relacionado con aristaless
	TSC1	Hamartina
	TSC2	Tuberina
	SCN1A (EIEE6)	Proteína del canal de sodio tipo 1α
	PCDH19(EIEE9)	Protocadherina-19
	KCNQ2 (EIEE7)	Canal de potasio activado por voltaje
	STXBP1 (EIEE4)	Proteína de unión a sintaxina 1
	SLC2A1	Familia de transportador de solutos 2, miembro de los transportadores facilitados de glucosa 1
	ALDH7A1	α-Aminoadípico semialdehído deshidrogenasa (antiquitina)
	POLG	Subunidad gamma-1 de la ADN polimerasa
	SCN2A (EIEE11)	Proteína del canal de sodio tipo 2α
	PLCβ1 (EIEE12)	Fosfolipasa C β1
	ATP6AP2	Receptor de renina
	SPTAN1 (EIEE5)	α_2-Espectrina
	SLC25A22 (EIEE3)	Transportador mitocondrial de glutamato 1
	PNPO	Piridoxina-5′-fosfato oxidasa
Epilepsia generalizada con crisis febriles plus (inicio precoz)	*SCN1A*	Proteína del canal de sodio tipo 1α
	SCN1B	Proteína del canal de sodio tipo 1β
	GABRG2	Subunidad γ2 del receptor de ácido γ-aminobutírico
	SCN2A	Proteína del canal de sodio tipo 1α
INICIO EN LA INFANCIA		
Encefalopatías epilépticas de inicio en la infancia	*SCN1A*	Proteína del canal de sodio tipo 1α
	PCDH19	Protocadherina-19
	SLC2A1	Familia de transportador de solutos 2, GTM facilitado 1
	POLG	Subunidad γ1 de la DNA polimerasa
	SCN2A	Proteína del canal de sodio tipo 2α
Crisis de ausencia de inicio precoz, epilepsia refractaria de múltiples tipos en ocasiones con trastorno del movimiento	Síndrome de deficiencia de *GLUT-1*, gen *SLC2A1*	Familia de transportador de solutos 2, GTM facilitado 1
Epilepsia generalizada con crisis febriles plus	*SCN1A*	Proteína del canal de sodio tipo 1α
	SCN1B	Proteína del canal de sodio tipo 1β
	GABRG2	Subunidad γ2 del receptor de ácido γ-aminobutírico
	SCN2A	Proteína del canal de sodio tipo 1α
Epilepsia mioclónica juvenil (se presenta con más frecuencia en la adolescencia)	*EFHC1*	Proteína que contiene el dominio de mano EF 1
	CACNB4	Canal de calcio tipo L dependiente de voltaje
	GABRA1	Subunidad γ1 del receptor de ácido γ-aminobutírico
Epilepsia mioclónica progresiva (diferentes formas que se presentan desde la lactancia hasta la edad adulta)	*EPM2A*	Laforina
	NHLRC1	Proteína que contiene la repetición NHL 1 (Malina)
	CSTB	Cistatina-B
	PRICKLE1	Proteína similar a prickle 1
	PPT1, TPP1,CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CTSD, DNAJC5, MFSD8	Múltiples proteínas causantes de ceroidolipofuscinosis neuronal
Epilepsias nocturnas del lóbulo frontal autosómica dominantes (se presentan desde la lactancia hasta la edad adulta)	*CHRNA4*	Receptor α4 de acetilcolina neuronal
	CHRNB2	Receptor β2 de acetilcolina neuronal
	CHRNA2	Receptor α2 de acetilcolina neuronal
Epilepsia del lóbulo temporal lateral autosómica dominante (por lo general se presenta en la edad adulta)	*LGI1*	Proteína inactivada en el glioma rica en leucina 1
INICIO EN LA ADOLESCENCIA		
Epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)	Véase EMJ de inicio en la infancia	
Epilepsia mioclónica progresiva (EMP)	Véase EMP de inicio en la infancia	
Epilepsias nocturnas del lóbulo frontal autosómicas dominantes (ENLF-AD)	Véase ENLF-AD de inicio en la infancia	
Epilepsia del lóbulo temporal lateral autosómica dominante (ELTL-AD)	Véase ELTL-AD de inicio en la infancia	

*Obsérvese que el mismo gen (diferentes mutaciones) a menudo aparece como causante de distintos síndromes epilépticos.
†La mayoría de estos genes pueden analizarse mediante secuenciación monogénica disponible a nivel comercial, con paneles génicos comercializados o mediante secuenciación del exoma completo (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/review?db=genetests).

booksmedicos.org

Tabla 593-4 Genes identificados de síndromes epilépticos sindrómicos*

SÍNDROME	GEN	PROTEÍNA
Síndromes de Rett/Rett atípico	*MECP2* *CDKL5* *FOXG1* *MBD5* *MEF2C*	Proteína de unión a metil CpG 2 Similar a cinasa dependiente de ciclina 5 Proteína con dominio en cabeza de tenedor G1 Proteína con dominio de unión a metil CpG 5 Factor potenciador específico de miocitos 2C
Síndromes de Angelman/similar a Angelman/ Pitt-Hopkins	*UBE3A* *SLC9A6* *MBD5* *TCF4* *NRXN1* *CNTNAP2*	Ubiquitina ligasa E3A Intercambiador sodio/hidrógeno 6 Proteína con dominio de unión a metil CpG 5 Factor de transcripción 4 Neurexina-1 Similar a proteína asociada a contactina 2
Síndrome de Mowat-Wilson	*ZEB2*	Homeodominio de unión al dominio de dedo de zinc 2
Síndromes de deficiencia de creatina	*GAMT* *GATM*	Guanidinoacetato *N*-metiltransferasa Glicina amidinotransferasa, mitocondrial
Ceroidolipofuscinosis neuronal (CLN)	*PPT1 (CLN1)* *TPP1 (CLN2)* *CLN3* *CLN5* *CLN6* *MFSD8 (CLN7)* *CLN8* *CTSD (CLN10)* *KCTD7 (CLN14)*	Palmitoil-proteína tioesterasa 1 Tripeptidil-peptidasa 1 Battenina Proteína de la ceroidolipofuscinosis neuronal 5 Proteína de la ceroidolipofuscinosis neuronal 6 Proteína que contiene el dominio de la superfamilia principal de transportadores facilitadores 8 Proteína de la ceroidolipofuscinosis neuronal 8 Catepsina D Proteína KCTD7 que contiene el dominio BTB/POZ
Deficiencia de adenilosuccinato liasa	*ADSL*	Adenilosuccinato liasa
Deficiencia de folato cerebral	*FOLR1*	Receptor de folato alfa
Epilepsia con trastornos variables del aprendizaje y la conducta	*GRIN2A* *SYN1*	Receptor ionotrópico de glutamato, *N*-metil-D-aspartato (NMDA) 2A Sinapsina-1
Síndrome de microdeleción 17q21.31	*KANSL1*	Subunidad 1 del complejo letal inespecífico regulador KAT8
Microcefalia con crisis refractarias de inicio precoz y retraso del desarrollo	*PNKP*	Polinucleótido fosfatasa/cinasa bifuncional

*La mayoría de estos genes pueden analizarse mediante secuenciación monogénica disponible a nivel comercial, con paneles génicos comercializados o mediante secuenciación del exoma completo.

Tabla 593-5 Síndromes epilépticos infantiles con pronóstico generalmente bueno

SÍNDROME	COMENTARIO
Convulsiones familiares neonatales benignas	Dominante, puede ser grave y refractaria durante varios días En una minoría de pacientes después aparecen crisis febriles o afebriles (benignas)
Convulsiones familiares del lactante	Dominante, las crisis suelen aparecer agrupadas
Síndromes de convulsiones febriles plus (v. tabla 593-2)	Convulsiones febriles y afebriles generalizadas, crisis de ausencia y mioclónicas en distintos miembros de la familia. Crisis habitualmente generalizadas (EGCF+), pero en algunas familias pueden ser focales
Epilepsia mioclónica benigna del lactante	A menudo aparecen crisis durante el sueño, una rara variedad con crisis mioclónicas reflejas (contacto, ruido)
Epilepsia idiopática parcial con puntas rolándicas (epilepsia benigna con puntas centrotemporales)	Crisis al quedarse dormido o al despertar; ondas picudas focales con localización centrotemporal en el EEG
Epilepsia parcial occipital idiopática	Forma de la primera infancia con crisis durante el sueño y vómitos comiciales; puede aparecer como estatus epiléptico Formas posteriores con puntas occipitales que se bloquean con la apertura ocular; síntomas migrañosos y crisis comiciales; no siempre benigna
Epilepsias con ausencias tipo *petit mal*	Casos sólo con ausencias, algunos tienen crisis generalizadas En la mayoría de los casos las ausencias desaparecen con el tiempo, pero hay casos refractarios (impredecibles); remisión completa en el 60-80%
Epilepsia mioclónica juvenil	Inicio en la adolescencia, con crisis mioclónicas precoces y crisis generalizadas durante el sueño o al despertarse; a menudo antecedentes de ausencias en la infancia

EEG, electroencefalograma; EGCF+, epilepsia generalizada con crisis febriles plus.
Modificada de Deonna T: Management of epilepsy, Arch Dis Child 90:5-9, 2005; y Seneviratne U: The prognosis of idiopathic generalized epilepsy, Epilepsia *53(12):2079-2090, 2012.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

comunes o de hallazgos físicos asociados, como hepatoesplenomegalia, apunta hacia un trastorno metabólico o de depósito como causa subyacente del trastorno neurológico. La presencia de un **trastorno neurocutáneo** puede revelarse por la existencia de lesiones vitiliginosas de tipo hoja de fresno utilizando una fuente de luz ultravioleta (luz de Wood), un adenoma sebáceo, placas de chagrín, o de facomas retinianos (esclerosis tuberosa), de múltiples manchas color café con leche (neurofibromatosis) o un nevo en vino de Oporto en la distribución de V1 o V2 (síndrome de Sturge-Weber).

Los signos neurológicos localizadores, como una **hemiparesia** sutil con hiperreflexia, un signo de Babinski dudoso y una caída hacia debajo de un miembro superior extendido con los ojos cerrados, podrían sugerir una lesión estructural hemisférica contralateral como causa del trastorno comicial, como por ejemplo un glioma de lento crecimiento. La detención unilateral del crecimiento de la uña del pulgar, la mano o la extremidad en un niño con un trastorno comicial focal sugiere un trastorno crónico, como un quiste porencefálico, una malformación arteriovenosa o una atrofia cortical en el hemisferio opuesto.

Después de la evaluación inicial en la fase aguda, que suele constar de pruebas metabólicas y una TC, dependiendo de la presentación clínica en urgencias, en los niños con una primera crisis no febril se recomienda realizar un EEG para ayudar a predecir el riesgo de recidiva de la crisis. Se debería plantear seriamente realizar estudios de imagen posteriores con RM en cualquier niño con un deterioro cognitivo o motor significativo de etiología desconocida, anomalías inexplicadas en la exploración neurológica o psiquiátrica, una crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria, un EEG que no corresponda a una epilepsia parcial benigna de la infancia o a una epilepsia generalizada primaria, o en niños menores de 1 año. Se pueden realizar otras pruebas de laboratorio o una punción lumbar dependiendo de los contextos clínicos específicos. En el capítulo 593.2 se presentan más detalles sobre el manejo de una primera crisis comicial.

593.1 Crisis febriles

Mohamad A. Mikati y Abeer J. Hani

Las crisis febriles son aquellas que se producen entre los 6 y 60 meses de edad, con una temperatura de 38 °C o más, que no se deben a infección del sistema nervioso central (SNC) o a ningún desequilibrio metabólico y que se producen sin antecedentes de crisis afebriles previas. Una **crisis febril simple** es un episodio primario generalizado, por lo general tónico-clónico, asociado a fiebre, con una duración máxima de 15 minutos y que no recidiva en un período de 24 horas. Una **crisis febril compleja** es más prolongada (>15 minutos), es focal y/o se repite en un período de 24 horas. El **estatus epiléptico febril** es una crisis febril que dura más de 30 minutos. Algunos autores utilizan el término de **crisis febril simple plus** para los pacientes con crisis febriles recidivantes en un período de 24 horas. La mayoría de los pacientes con crisis febriles simples tienen un estado poscrítico muy corto y suelen volver a su conducta y nivel de consciencia basales normales en un plazo de minutos tras la crisis.

Entre el 2% y el 5% de los lactantes y niños sin enfermedades neurológicas sufren por lo menos 1 crisis febril, por lo general simple. Las crisis febriles simples no conllevan un mayor riesgo de mortalidad, a pesar de que, de forma comprensible, son preocupantes para los padres la primera vez que las presencian. Las crisis febriles complejas pueden asociarse a un aumento de la mortalidad a largo plazo del doble, en comparación con la población general durante los 2 años posteriores, probablemente debido a afecciones concurrentes. Tener 1 o más crisis febriles simples no se asocia a efectos adversos a largo plazo. En comparación con controles emparejados por edad, los pacientes con crisis febriles no tienen ningún aumento de la incidencia de anomalías conductuales, del rendimiento escolar, de la función neurocognitiva ni de la atención. Sin embargo, los niños que desarrollan más adelante epilepsia pueden presentar estas dificultades. Las crisis febriles recidivan en alrededor del 30% de los que tienen un primer episodio, en el 50% después de 2 o más episodios y en el 50% de los lactantes menores de 1 año al inicio de la crisis febril. Varios factores afectan al riesgo de recidiva (tabla 593-6). Aunque alrededor del 15% de los niños con epilepsia ha tenido crisis febriles, sólo el 2-7% de los que sufren dichas crisis desarrollará epilepsia más adelante en la vida. Hay varios factores predictivos de la epilepsia después de las crisis febriles (tabla 593-7).

FACTORES GENÉTICOS

La contribución genética a la incidencia de las crisis febriles se manifiesta por unos antecedentes familiares positivos para dichas crisis en muchos pacientes. En algunas familias el trastorno se hereda como un rasgo autosómico dominante, y se han identificado varios genes individuales causantes de la enfermedad en dichas familias. Sin embargo, en la mayoría de los casos el trastorno parece ser poligénico y los genes predisponentes aún no se han identificado. Los genes individuales identificados son *FEB 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9* y *10* en los cromosomas 8q13-q21, 19p13.3, 2q24, 5q14-q15, 6q22-24, 18p11.2, 21q22, 5q34, 3p24.2-p23 y 3q26.2-q26.33. Sólo se conoce la función del gen *FEB 2:* se trata de un gen del canal de sodio, *SCN1A*.

Casi cualquier tipo de epilepsia puede verse precedido por crisis febriles, y algunos síndromes epilépticos suelen comenzar también con crisis febriles. Se trata de la **epilepsia generalizada con crisis febriles plus** (EGCF+), la **epilepsia mioclónica grave de la lactancia** (también denominada síndrome de Dravet) y, en muchos pacientes, la epilepsia del lóbulo temporal secundaria a la esclerosis mesial temporal.

La **EGCF+** es un síndrome autosómico dominante con un fenotipo muy variable. Se suele iniciar en la primera infancia, y la remisión suele producirse en la fase media de la infancia. Se caracteriza por crisis febriles múltiples y varios tipos posteriores de crisis generalizadas sin fiebre, como crisis tónico-clónicas generalizadas, de ausencia, mioclónicas, atónicas o mioclónicas astáticas con gravedad variable. También se ha descrito una variante de epilepsia focal con crisis febriles plus en la que las crisis son focales en lugar de generalizadas.

Tabla 593-6 Factores de riesgo de recidiva de las crisis febriles

MAYORES
Edad <1 año
Duración de la fiebre <24 horas
Fiebre 38-39 °C
MENORES
Antecedentes familiares de crisis febriles
Antecedentes familiares de epilepsia
Crisis febriles complejas
Asistencia a guardería
Sexo masculino
Menor concentración de sodio sérico en el momento de la presentación

La ausencia de factores de riesgo conlleva un riesgo de recidiva de alrededor del 12%; 1 factor de riesgo, 25-50%; 2 factores de riesgo, 50-59%, 3 o más factores de riesgo, 73-100%.

Tabla 593-7 Factores de riesgo para la aparición de epilepsia con posterioridad después de una crisis febril

FACTOR DE RIESGO	RIESGO DE EPILEPSIA POSTERIOR
Crisis febril simple	1%
Crisis febriles recidivantes	4%
Crisis febriles complejas (duración mayor de 15 min o recidiva en 24 h)	6%
Fiebre <1 hora antes de la crisis febril	11%
Antecedentes familiares de epilepsia	18%
Crisis febriles complejas (focales)	29%
Anomalías del neurodesarrollo	33%

booksmedicos.org

El **síndrome de Dravet** es el cuadro más grave del espectro fenotípico de las epilepsias asociadas a crisis febriles. Constituye una entidad separada específica que es una de las formas más graves de epilepsia de inicio en la lactancia. Su inicio se caracteriza por crisis clónicas unilaterales febriles o afebriles, que recidivan cada mes o 2 meses. Estas crisis iniciales suelen estar inducidas por la fiebre, pero se diferencian de las crisis febriles habituales, ya que son más prolongadas, más frecuentes, focales y se producen agrupadas. Con posterioridad las crisis comienzan a aparecer con grados menores de fiebre y luego sin fiebre. Durante el segundo año de la vida, las mioclonías, ausencias atípicas y crisis parciales son frecuentes y suele producirse un retraso del desarrollo. Este síndrome está causado a menudo por una mutación de novo, aunque pocas veces se hereda de forma autosómica dominante. El gen mutado se encuentra en 2q24-31 y codifica *SCN1A,* que es el mismo gen mutado en el espectro EGCF+. Sin embargo, en el síndrome de Dravet las mutaciones provocan la pérdida de la función y, por tanto, un fenotipo más grave. Hay diversas variantes más leves del síndrome de Dravet que presentan algunas de las características previas y que se denominan espectro del síndrome de Dravet o limítrofe. Las mutaciones de otros genes también pueden causar síndrome de Dravet o fenotipos de EGCF+.

La mayoría de los pacientes que habían tenido crisis febriles prolongadas y encefalopatía después de la vacunación y en quienes se había sospechado una **encefalopatía vacunal** (crisis comiciales y regresión psicomotora producidas después de la vacunación y atribuidas a la vacuna) tienen mutaciones del síndrome de Dravet, lo que indica que su enfermedad está causada por la mutación y no es secundaria a la vacuna. Esto ha suscitado dudas sobre la propia existencia de la entidad denominada encefalopatía vacunal.

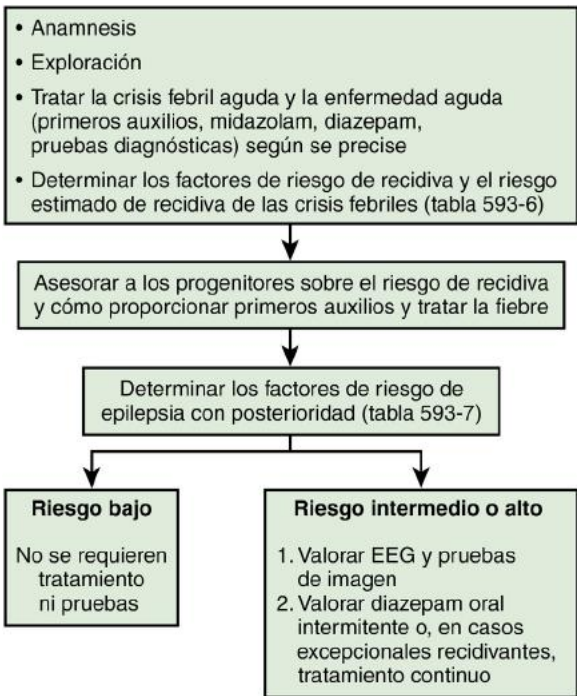

Figura 593-1 Tratamiento de las crisis febriles. (*Modificada de Mikati MA, Rahi A: Febrile seizures: from molecular biology to clinical practice,* Neurosciences (Riyadh) *10:14-22, 2004.*)

EVALUACIÓN

El enfoque general del paciente con crisis febriles se muestra en la figura 593-1. Todos los niños que presenten una crisis febril requieren una anamnesis clínica detallada y una exploración general y neurológica exhaustiva. Las crisis febriles ocurren a menudo en el contexto de la otitis media, la roséola y la infección por virus herpes humano (VHH) tipo 6, shigelosis o infecciones similares, por lo que la evaluación es más exigente. En los pacientes con estatus febril se observó que las infecciones por VHH-6B (con más frecuencia) y VHH-7 suponían un tercio de los casos. Se deben plantear varias pruebas de laboratorio para evaluar a los pacientes con crisis febriles.

Punción lumbar

En el diagnóstico diferencial debería tenerse en cuenta la meningitis y se debería realizar una punción lumbar en todos los lactantes menores de 6 meses que presenten fiebre y crisis comiciales, o si el niño tiene aspecto de enfermo, o bien a cualquier edad si existen signos clínicos o síntomas sospechosos. La punción lumbar es optativa en los niños de 6-12 meses que no estén correctamente vacunados contra *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae* o cuyo estado vacunal se desconozca. La punción lumbar también es opcional en los niños que hayan recibido un tratamiento previo con antibióticos. *En los pacientes que presenten un estatus epiléptico en ausencia de infección del sistema nervioso central, una punción lumbar no traumática raramente muestra una pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) (el 96% tienen menos de 3 células nucleadas en el LCR) y las proteínas y la glucosa del LCR suelen ser normales.*

Electroencefalograma

Si el niño presenta la primera crisis febril simple y sin otras anomalías neurológicas no suele requerirse un EEG como parte de la evaluación. El EEG podría no predecir la recidiva futura de las crisis febriles o epilepsia, incluso si su resultado es anómalo. En niños con crisis febriles, en especial en los mayores de 4 años, suelen observarse espigas durante los episodios de somnolencia, pero no predicen una epilepsia futura. El EEG realizado en las primeras 2 semanas tras una crisis febril suele mostrar un enlentecimiento inespecífico, por lo general con posterioridad. Por tanto, en muchos casos, si se indica un EEG se difiere o se repite pasadas más de 2 semanas. Por consiguiente, el EEG en general debería limitarse a los casos especiales con alta sospecha de epilepsia y, por lo general, debe emplearse para delimitar el tipo de epilepsia más que para predecir su aparición. Si se realiza un EEG debe durar por lo menos 20 minutos en vigilia y durante el sueño según las directrices internacionales para evitar malas interpretaciones y sacar conclusiones erróneas. A veces, si el paciente no se recupera de inmediato de una crisis, el EEG puede ayudar a distinguir entre la actividad comicial activa y un período poscrítico prolongado, que se denomina en ocasiones **estado crepuscular no epiléptico.** El EEG también puede ser útil en pacientes que no presenten un estatus epiléptico febril debido a que se ha demostrado que la presencia de enlentecimiento focal en el EEG realizado en las primeras 72 horas del estatus muestra una fuerte asociación con la presencia en la RM de una lesión hipocámpica aguda.

Análisis de sangre

Los análisis de sangre (electrólitos séricos, calcio, fósforo, magnesio y hemograma completo) no suelen recomendarse de forma rutinaria en la evaluación de un niño con una primera crisis febril simple. La glucemia debe determinarse en los niños con obnubilación prolongada poscrítica o con ingesta oral deficitaria (ayuno prolongado). Los valores séricos de electrólitos pueden ser anómalos en los niños después de una crisis febril, pero esto debería sospecharse por los factores precipitantes o predisponentes observados en la anamnesis y que se reflejan en las anomalías de la exploración física. Si existen indicaciones clínicas (p. ej., si la anamnesis o la exploración física sugieren una deshidratación) se deberían realizar estas pruebas. Una hiponatremia se asocia con un riesgo mayor de recidiva de la crisis febril en las siguientes 24 horas.

Pruebas de neuroimagen

La TC o la RM no se recomiendan en la evaluación del niño después de una primera crisis febril simple. La evaluación de los niños con crisis febriles complejas debe ser individualizada. Puede incluir un EEG y pruebas de neuroimagen, sobre todo si el niño presenta anomalías neurológicas. Alrededor del 11% de los niños con estatus epiléptico febril tiene edema agudo unilateral (generalmente) del hipocampo, seguido de una atrofia posterior de dicha estructura. No se ha determinado si estos pacientes desarrollarán después epilepsia del lóbulo temporal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

En general, el tratamiento anticomicial, continuo o intermitente, no se recomienda para los niños con una o más crisis febriles simples. Se debe asesorar a los progenitores sobre los riesgos relativos de la recidiva de las crisis febriles y de la epilepsia, así como informarlos de cómo controlar una crisis aguda y ofrecerles apoyo emocional. Si la crisis dura más de 5 minutos se requiere tratamiento agudo con diazepam, lorazepam o midazolam (v. cap. 593.8 para el tratamiento agudo de las crisis y el estatus epiléptico). Se suele prescribir diazepam rectal para usarlo en el momento de una recidiva de la crisis febril que dure más de 5 minutos (v. posología en la tabla 593-12). Como alternativa, se puede usar midazolam bucal o intranasal, que suele ser la opción preferida por los progenitores. En el estatus epiléptico febril suele requerirse la administración intravenosa de benzodiazepinas, fenobarbital, difenilhidantoína o valproato. Si los progenitores están muy ansiosos sobre las crisis de sus hijos se puede administrar diazepam oral intermitente (0,33 mg/kg cada 8 horas durante la fiebre) o diazepam rectal intermitente (0,5 mg/kg en forma de supositorio rectal cada 8 horas) durante las enfermedades febriles. La administración oral intermitente de nitrazepam, clobazam y clonazepam (0,1 mg/kg/día) también se ha utilizado. Estos tratamientos ayudan a reducir, pero no eliminan, los riesgos de recidiva de las crisis febriles. Otros tratamientos han consistido en fenobarbital continuo (4-5 mg/kg/día en 1-2 dosis divididas) y valproato continuo (20-30 mg/kg/día en 2-3 dosis divididas). *En la inmensa mayoría de los casos no está justificado el uso de un tratamiento continuo, debido al riesgo de efectos secundarios y la falta de beneficios demostrados a largo plazo, incluso aunque se prevea una reducción de la tasa de recidiva de las crisis febriles con estos fármacos.*

Los antipiréticos pueden disminuir las molestias del niño, pero no reducen el riesgo de recidiva de la crisis febril, debido probablemente a que dicha crisis suele producirse cuando la temperatura está subiendo o bajando. El tratamiento anticomicial crónico puede plantearse en los niños con un alto riesgo de epilepsia posterior. Los datos disponibles en la actualidad indican que la posibilidad de epilepsia en el futuro no se modifica con o sin tratamiento anticomicial. La deficiencia de hierro se asocia con un aumento del riesgo de crisis febriles, por lo que parece adecuado llevar a cabo la detección de ese problema y su tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

593.2 Crisis no provocadas

Mohamad A. Mikati y Abeer J. Hani

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La evaluación aguda de una primera crisis consta de la valoración de los signos vitales y las funciones respiratoria y cardíaca, así como de la institución de medidas para normalizarlas y estabilizarlas según se precise. Se deben buscar signos de traumatismo craneal, maltrato, intoxicación por drogas, envenenamiento, meningitis, sepsis, alteraciones focales, aumento de la presión intracraneal, herniación, estigmas neurocutáneos, disfunción del tronco cerebral y/o debilidad focal, ya que pueden sugerir una etiología subyacente de la crisis.

La **anamnesis** también debe incluir detalles de las manifestaciones de las crisis, sobre todo las que se produjeron en su aparición inicial. Esto podría dar pistas sobre el tipo y la localización cerebral de la crisis. Hay que determinar si existen otros signos o síntomas previos de otras crisis en las semanas anteriores o antes, que los progenitores pueden haber pasado por alto y no referido. En algunos casos, si el cuadro lleva desarrollándose durante mucho tiempo y se duda sobre su naturaleza (p. ej., mioclonías del sueño frente a crisis), la familia podría grabar en vídeo al paciente y mostrarlo al profesional sanitario. Hacer que los padres imiten la crisis también puede ser útil. Los patrones de las crisis (p. ej., la agrupación), las situaciones precipitantes (p. ej., el sueño o la privación del sueño, la televisión, los patrones visuales, la actividad mental, el estrés), los factores agravantes (p. ej., el ciclo menstrual, medicamentos), la frecuencia, duración, hora de aparición y otras características deben documentarse de forma detallada (v. cap. 593.9). Los progenitores suelen pasar por alto, no refieren, o lo hacen de forma escasa las ausencias, las crisis parciales complejas o las mioclónicas. Los antecedentes de cambios de la personalidad o los síntomas de hipertensión intracraneal pueden sugerir un tumor intracraneal. Asimismo, un antecedente de regresión cognitiva puede sugerir una enfermedad degenerativa o metabólica. Ciertos fármacos, como los estimulantes o los antihistamínicos (sobre todo los que tienen acción sedante), pueden precipitar las crisis. Los antecedentes de sufrimiento prenatal o perinatal o de retraso del desarrollo pueden sugerir que la etiología es una disfunción cerebral congénita o perinatal. Los detalles de los espasmos pueden sugerir trastornos paroxísticos no epilépticos similares a las crisis (v. cap. 594).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay que tener en cuenta los eventos paroxísticos no epilépticos (v. cap. 594), determinar el tipo de crisis según el nuevo sistema de la LICE (v. tabla 593-1) y evaluar posibles etiologías subyacentes. Algunas crisis pueden comenzar con **auras,** que son experiencias sensoriales referidas por el paciente y no se observan externamente. Pueden adoptar la forma de sensaciones visuales (p. ej., luces centelleantes o ver colores, o alucinaciones visuales complejas), somatosensitivas (hormigueo), olfativas, auditivas, vestibulares o experienciales (p. ej., sentimientos de *déjà vu* o *déjà vécu*), dependiendo de la localización precisa del origen de las crisis.

Las crisis motoras pueden ser **tónicas** (contracción sostenida), **clónicas** (contracciones rítmicas), **mioclónicas** (contracciones rápidas similares a sacudidas, por lo general de menos de 50 ms de duración, que pueden ser aisladas o repetirse, pero por lo general no son rítmicas), **atónicas** o **astáticas.** Las crisis **astáticas** suelen producirse tras las crisis mioclónicas y causar una pérdida muy momentánea de tono con una caída repentina. Por otra parte, las crisis **atónicas** suelen ser más prolongadas y la pérdida de tono a menudo se desarrolla más despacio. A veces es difícil distinguir entre crisis tónica, mioclónica, atónica o astática basándose sólo en la anamnesis cuando la familia refiere únicamente que el paciente «se cae». En estos casos, la crisis puede describirse como una **caída súbita *(drop attack).*** La pérdida de tono o mioclonía sólo en los músculos del cuello provoca una crisis más leve, que se denomina **caída de la cabeza.** Las crisis tónicas, clónicas, mioclónicas y atónicas puede ser focales (incluido un miembro o un solo lado), focales con generalización secundaria o generalizadas primarias. Los **espasmos** epilépticos (o espasmos axiales, que son los términos preferidos en lugar de espasmos del lactante, porque pueden ocurrir después de la lactancia) consisten en flexión o extensión de la musculatura del tronco y las extremidades que se mantiene durante 1-2 segundos; más cortas que las crisis tónicas, que duran más de 2 segundos. Las crisis motoras focales clónicas y/o mioclónicas que persisten durante días, meses o incluso más tiempo se denominan **epilepsia parcial continua.**

Las **crisis de ausencia** son crisis generalizadas que consisten en la presencia de mirada fija, falta de respuesta y aleteo ocular que suele durar unos segundos. Las **ausencias típicas** se asocian con las descargas de punta-onda lenta de 3 Hz y con la epilepsia de tipo ausencias, que tiene un buen pronóstico. Las **ausencias atípicas** se asocian con descargas de tipo de punta-onda lenta de 1-2 Hz y con atonía de cabeza y mioclonías durante las crisis. Se producen en el síndrome de Lennox-Gastaut, que tiene un mal pronóstico. Las **ausencias juveniles** son similares a las ausencias típicas, pero se asocian con puntas y ondas lentas de 4-5 Hz y se producen en la epilepsia mioclónica juvenil. El tipo de crisis y otras manifestaciones clínicas permiten determinar el tipo de **síndrome epiléptico** que sufre cada paciente concreto (tabla 593-8; v. caps. 593.3 y 593.4).

Los antecedentes familiares de ciertas formas de epilepsia, como las crisis neonatales benignas, pueden sugerir el tipo específico de síndrome epiléptico. Sin embargo, lo más habitual es que los diferentes miembros de una familia con antecedentes de epilepsia tengan distintos tipos de epilepsia. El perímetro craneal puede indicar la presencia de microcefalia o macrocefalia. La exploración ocular puede mostrar edema del disco óptico, hemorragias retinianas, coriorretinitis, coloboma (asociado con malformaciones cerebrales), un punto rojo cereza, atrofia óptica, alteraciones maculares (asociadas con enfermedades genéticas neurodegenerativas y de depósito) o facomas (asociados con la esclerosis tuberosa). La exploración cutánea puede mostrar un hemangioma capilar distribuido en la región V_1 del trigémino (asociado con el síndrome de Sturge-Weber), lesiones hipopigmentadas (a veces

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics: Clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures, *Pediatrics* 121:1281-1286, 2008.

American Academy of Pediatrics: Clinical practice guideline—febrile seizures: guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure, *Pediatrics* 127:389, 2011.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009, *Epilepsia* 51(4):676-685, 2010.

Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al: Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: The FEBSTAT study, *Epilepsia* 53:1481-1488, 2012.

Frank LM, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al: FEBSTAT Study Team: Cerebrospinal fluid findings in children with fever-associated status epilepticus: results of the consequences of prolonged febrile seizures (FEBSTAT) study, *J Pediatr* 161(6):1169-1171, 2012.

Graves RC, Oehler K, Tingle LE: Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis, *Am Fam Physician* 85(2):149-153, 2012.

Grill MF, Ng YT: Simple febrile seizures plus (SFS +)": more than one febrile seizure within 24 hours is usually okay, *Epilepsy Behav* 27:472-475, 2013.

Hartfield DS, Tan J, Yager JY, et al: The association between iron deficiency and febrile seizures in childhood, *Clin Pediatr (Phila)* 48:420-426, 2009.

Kimia AA, Ben-Joseph E, Prabhu S, et al: Yield of emergent neuroimaging among children presenting with a first complex febrile seizure, *Pediatr Emerg Care* 28:316-321, 2012.

Nordli DR Jr, Moshé SL, Shinnar S, et al: FEBSTAT Study Team: Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study, *Neurology* 79(22):2180-2186, 2012.

Nørgaard M, Ehrenstein V, Mahon BE, et al: Febrile seizures and cognitive function in young adult life: a prevalence study in Danish conscripts, *J Pediatr* 155:404-409, 2009.

Offringa M, Newton R: Prophylactic drug management for febrile seizures in children, *Cochrane Database Syst Rev*(4), 2012, CD003031.

Oluwabusi T, Sood SK: Update on the management of simple febrile seizures: emphasis on minimal intervention, *Curr Opin Pediatr* 24:259-265, 2012.

Patel AD, Vidaurre J: Complex febrile seizures: a practical guide to evaluation and treatment, *J Child Neurol* 28:762-767, 2013.

Shinnar S, Bello JA, Chan S, et al: FEBSTAT Study Team: MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study, *Neurology* 79(9):871-877, 2012.

Strengell T, Uhari M, Tarkka R, et al: Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures, *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:799-804, 2009.

Sun Y, Christensen J, Hviid A, et al: Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and *Haemophilus Influenzae* type b, *JAMA* 307:823-831, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 593-8 Síndromes epilépticos seleccionados por edad de inicio

PERÍODO NEONATAL
Crisis familiares neonatales benignas
Encefalopatía mioclónica precoz
Síndrome de Ohtahara
LACTANCIA
Epilepsia de la lactancia con crisis focales migratorias
Síndrome de West
Epilepsia mioclónica del lactante
Crisis benignas del lactante
Epilepsia del lactante familiar benigna
Síndrome de Dravet
Encefalopatía mioclónica en trastornos no progresivos
INFANCIA
Crisis febriles plus (CF+) (pueden comenzar en la lactancia; pueden presentarse con crisis generalizadas [EGCF+] o focales)
Epilepsia occipital benigna infantil de inicio precoz (tipo Panayiotopoulos)
Epilepsia con crisis atónicas (antes astáticas) mioclónicas
Epilepsia benigna con picos centrotemporales
Epilepsia occipital infantil de inicio tardío (tipo Gastaut)
Epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante
Epilepsia con ausencias mioclónicas
Síndrome de Lennox-Gastaut
Encefalopatía epiléptica con punta-onda continua durante el sueño
Síndrome de Landau-Kleffner
Epilepsia con ausencias infantil
ADOLESCENCIA-EDAD ADULTA
Epilepsia con ausencias juvenil
Epilepsia mioclónica juvenil
Epilepsia sólo con crisis tónico-clónicas generalizadas
Epilepsia mioclónica progresiva
Epilepsia con características auditivas autosómica dominante
Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal
RELACIONADA CON LA EDAD (EDAD DE INICIO MENOS ESPECÍFICA)
Epilepsia focal familiar con focos variables (infancia a edad adulta)
Epilepsias reflejas
TRASTORNOS COMICIALES QUE NO RECIBEN TRADICIONALMENTE EL DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA
Crisis neonatales benignas
Crisis febriles
ENCEFALOPATÍAS EPILÉPTICAS
Encefalopatía mioclónica precoz
Síndrome de Ohtahara
Crisis parciales migratorias del lactante
Síndrome de West
Síndrome de Dravet
Encefalopatía mioclónica en trastornos no progresivos
Epilepsia con crisis astáticas mioclónicas
Síndrome de Lennox-Gastaut
Encefalopatía epiléptica con punta-onda continua durante el sueño
Síndrome de Landau-Kleffner
OTRAS EPILEPSIAS GENERALIZADAS SECUNDARIAS
Epilepsia generalizada secundaria a enfermedad neurodegenerativa
Epilepsias mioclónicas progresivas

Modificada de Berg AT, Berkovic SF, Bordie MJ y cols: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009, Epilepsia *51:676-685, 2010.*

Tabla 593-9 Esquema diagnóstico sugerido para las personas con crisis epilépticas y con epilepsia

Las crisis epilépticas y los síndromes comiciales deben describirse y clasificarse según un sistema que utilice una terminología estandarizada y que sea lo bastante flexible para tener en cuenta los aspectos prácticos y dinámicos del diagnóstico de epilepsia:

- Eje 1: fenómenos comiciales, se pueden utilizar para describir los episodios comiciales con cualquier grado de detalle necesario.
- Eje 2: tipo de crisis, de la Lista de tipos de Crisis Epilépticas. Se debe especificar la localización en el cerebro y los estímulos precipitantes cuando sea adecuado.
- Eje 3: síndrome, de la Lista de Síndromes Epilépticos, sabiendo que no siempre es posible establecer un diagnóstico sindrómico.
- Eje 4: etiología, de la Clasificación de Enfermedades Frecuentemente Asociadas con Crisis Epilépticas o Síndromes Epilépticos, cuando sea posible, defectos genéticos o sustratos patológicos para las epilepsias focales sintomáticas.
- Eje 5: discapacidad; esta característica suele ser útil para asegurarse de no pasar por alto las consecuencias de la epilepsia, como los efectos secundarios de la medicación y las dificultades de aprendizaje y de socialización.

Modificada de Engel J: A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology, Epilepsia *2001;42:796-803.*

asociadas con la esclerosis tuberosa y que se detectan con mayor fiabilidad al visualizar la piel con luz ultravioleta) u otras manifestaciones neurocutáneas como placas de chagrín y adenomas sebáceos (asociados con la esclerosis tuberosa), o áreas hipopigmentadas similares a espirales (hipomelanosis de Ito, asociada con hemimegalencefalia). Las asimetrías sutiles en la exploración, como la desviación de uno de los brazos extendidos, la postura de un brazo en marcha de estrés, la lentitud en los movimientos alternos rápidos, un tamaño pequeño de una mano o del pulgar y su uña en un lado, o la dificultad para saltar sobre una pierna respecto a la otra pueden deberse a una hemiparesia sutil asociada a una lesión en el lado contralateral del cerebro.

Las directrices sobre la evaluación de una **primera crisis no febril no provocada** consta de una anamnesis y exploración física detalladas y de pruebas de imagen cerebrales mediante TC o RM craneales. La TC craneal urgente en un niño que presenta una primera crisis no febril no provocada suele ser útil para el tratamiento agudo del paciente. Las pruebas de laboratorio se recomiendan en situaciones clínicas específicas: la punción lumbar se plantea en pacientes con sospecha de meningitis o encefalitis, en niños sin edema cerebral o papiledema y en los que se sospeche un antecedente de hemorragia intracraneal, sin signos de estas alteraciones en la TC craneal. En el segundo de estos casos, el estudio del LCR en busca de xantocromía es esencial. Puede ser necesario realizar un electrocardiograma (ECG) para descartar un QT largo u otras arritmias cardíacas, así como otras pruebas dirigidas a los trastornos que podrían simular las crisis (v. cap. 594). El EEG es muy recomendable para evaluar la presencia de anomalías focales y predecir la recidiva de la crisis.

ENFOQUE A LARGO PLAZO DEL PACIENTE Y PRUEBAS ADICIONALES

El enfoque del paciente con epilepsia se basa en el esquema diagnóstico propuesto por el Grupo de Trabajo sobre la Clasificación y Terminología de la LICE, que se recoge en la tabla 593-9. Esto pone de relieve el enfoque integral del paciente, incluida la identificación, si es posible, de la etiología subyacente de la epilepsia y los trastornos derivados de ella. Las discapacidades son muy a menudo tan graves e incluso más que las propias crisis. La mayoría de los síndromes epilépticos pueden estar causados por alguna de las múltiples etiologías subyacentes o aún sin determinar. Sin embargo, además existen muchos síndromes epilépticos que se asocian con mutaciones genéticas específicas (v. tabla 593-2). Diferentes mutaciones del mismo gen pueden causar síndromes epilépticos distintos, y las mutaciones de genes diferentes pueden causar el fenotipo de síndrome epiléptico. El uso clínico de las pruebas genéticas en el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia infantil se ha limitado a pacientes que manifiestan trastornos subyacentes específicos malformativos, metabólicos o degenerativos, los pacientes con síndromes epilépticos graves conocidos (p. ej., síndromes de West y de Dravet, así como epilepsias mioclónicas progresivas) y pacientes con síndromes de herencia mendeliana (v. tabla 593-2).

Los pacientes con **crisis recidivantes** que tengan 2 crisis separadas por más de 24 horas requieren un seguimiento adicional dirigido a la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

etiología subyacente. En pacientes con epilepsia refractaria a los fármacos, o en lactantes con epilepsia de reciente aparición en quienes las pruebas iniciales no mostraron una etiología subyacente, se requiere un estudio metabólico completo, que incluya aminoácidos, ácidos orgánicos, biotinidasa y análisis del LCR. Dependiendo de cada caso, otras pruebas pueden incluir algunas o la mayoría de las siguientes determinaciones:

1. La medición de los niveles séricos de lactato, piruvato, perfil de acil carnitina, creatina, ácidos grasos de cadena muy larga y ácido guanidino-acético.
2. La sangre y el suero se deben analizar en ocasiones para medir las enzimas lisosómicas leucocitarias, así como los niveles séricos de coenzima Q, cobre y ceruloplasmina (para el síndrome de Menkes).
3. Hay que realizar un análisis de isoelectroenfoque sérico para detectar una transferrina deficiente en carbohidratos.
4. Mediante el análisis de la glucosa en el LCR se busca una deficiencia del transportador de glucosa, y se puede estudiar el LCR para evaluar la presencia de células y proteínas (para los síndromes parainfeccioso y postinfeccioso, así como para el síndrome de Aicardi Goutières, que también muestra calcificaciones cerebrales y cuenta con una prueba para determinar el defecto génico específico).
5. Otras pruebas de laboratorio son el índice de inmunoglobulina G (IgG), los anticuerpos anti-receptor del NMDA (*N*-metil-D-aspartato) y los títulos de anticuerpos del sarampión.
6. Los análisis del LCR también pueden confirmar, con el contexto clínico apropiado, el diagnóstico de deficiencia de folato cerebral, dependencia de piridoxina, trastornos mitocondriales, hiperglicinemia no cetósica, trastornos del metabolismo de la neopterina/biopterina, deficiencia de adenilosuccinato liasa y deficiencias de neurotransmisores. En los lactantes que no responden de inmediato al tratamiento anticomicial, la vitamina B_6 (100 mg por vía intravenosa) se da como un tratamiento de prueba para descartar las crisis que responden a piridoxina, con las precauciones necesarias frente a una posible apnea. Es mejor realizar esta prueba con monitorización EEG continua, incluido un período de registro basal previo a la administración. Antes de la prueba con B_6 se debe analizar la concentración de ácido pipecólico, así como la concentración de ácido α-aminoadípico semialdehído en orina y LCR, porque suelen estar elevadas en este síndrome raro y el tratamiento de prueba puede no ser definitivo. Algunos pacientes son dependientes de piridoxal fosfato en lugar de piridoxina. Asimismo, los pacientes con deficiencia de folato cerebral pueden tener crisis refractarias al tratamiento. Por tanto, los tratamientos de prueba de piridoxal fosfato administrados por vía oral (hasta 50 mg/kg) y de ácido folínico (hasta 3 mg/kg) durante varias semanas pueden ayudar a diagnosticar estos raros trastornos mientras se espera el diagnóstico definitivo con análisis de LCR o pruebas genéticas. Algunas alteraciones del EEG, como los patrones de actividad comicial continua de punta-onda lenta y de ráfaga-supresión también pueden sugerir estos síndromes que responden a vitaminas.
7. Puede que también haya que analizar la orina para evaluar los sulfitos, que indican una deficiencia del cofactor molibdeno, así como los oligosacáridos y mucopolisacáridos. La espectroscopia por RM se realiza para detectar los picos de lactato y creatina con el fin de detectar una enfermedad mitocondrial y una deficiencia del transportador de creatina.
8. Las pruebas génicas buscan trastornos específicos que pueden manifestarse con crisis, como las mutaciones del gen *SCN1A* en el síndrome de Dravet, el gen *ARX* para el síndrome de West en varones, *MECP2, CDKL5* y protocadherina 19 para el síndrome de Rett y presentaciones similares, proteína de unión a la sintaxina para el síndrome de Ohtahara y polimerasa G para el síndrome de West y otras crisis en lactantes. Las pruebas génicas también puede realizarse para otros síndromes dismórficos o metabólicos.
9. La biopsia muscular se puede realizar para determinar la concentración de las enzimas mitocondriales y de coenzima Q10, y a veces es necesaria la biopsia cutánea para buscar los cuerpos de inclusión que se observan en la ceroidolipofuscinosis neuronal y la enfermedad con cuerpos de Lafora.
10. Se dispone de paneles genéticos que incluyen múltiples genes que pueden causar epilepsia a edades específicas; también se dispone de secuenciación del exoma completo. Estas pruebas pueden ser útiles en pacientes seleccionados.

La mayoría de los pacientes no requiere pruebas complementarias tan completas como las que se han descrito. El ritmo y el alcance de dichas pruebas deben determinarlos las características clínicas epilépticas y no epilépticas, los antecedentes familiares y personales del paciente, la respuesta de las crisis a la medicación, la probabilidad de identificar una afección tratable y los deseos y necesidades de la familia para asignar un diagnóstico específico a la enfermedad del niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

593.3 Crisis parciales y síndromes epilépticos relacionados

Mohamad A. Mikati y Abeer J. Hani

Las crisis parciales (ahora denominadas focales) representan alrededor del 40% de las crisis en los niños y se pueden dividir en las **crisis parciales simples** (ahora denominadas en la clasificación más reciente de la LICE **crisis focales sin alteración de la consciencia**), en las que la consciencia no se altera, y las **crisis parciales complejas** (ahora denominadas **crisis focales con alteración de la consciencia** o **crisis discognitivas focales**), en las que la consciencia se ve afectada. Las crisis parciales simples y complejas pueden producirse de forma aislada, una puede evolucionar a la otra (por lo general de simple a compleja) y/o cada una puede progresar a **crisis generalizadas secundarias** (tónicas, clónicas, atónicas o, más a menudo, las crisis tónico-clónicas).

CRISIS FOCALES SIN ALTERACIÓN DE LA CONSCIENCIA

Pueden adoptar la forma de crisis sensoriales (auras) o crisis motoras breves, cuya naturaleza específica da pistas sobre la ubicación del foco epiléptico. Las crisis motoras breves son las más comunes y engloban las tónicas focales, clónicas o atónicas. A menudo hay una progresión motora (jacksoniana) de la cara al brazo y a la pierna, movimientos adversivos de la cabeza y el ojo hacia el lado contralateral, o parálisis poscrítica (de Todd) que puede durar minutos u horas, y en ocasiones más. A diferencia de los tics, las crisis motoras no están bajo control voluntario parcial; las crisis son más a menudo estereotipadas y es menos probable que se manifiesten diferentes tipos en un paciente determinado, comparadas con los tics.

CRISIS FOCALES CON ALTERACIÓN DE LA CONSCIENCIA

Estas crisis suele durar 1-2 minutos y a menudo se preceden de un **aura,** como una sensación de elevación abdominal, *déjà vu* o *déjà vécu,* sensación de miedo, alucinaciones visuales complejas, micropsia o macropsia (lóbulo temporal), sensaciones generalizadas difíciles de caracterizar (lóbulo frontal), sensaciones focales (lóbulo parietal), o experiencias visuales simples (lóbulo occipital). Los niños menores de 7 años tienen menos probabilidades que los niños mayores de referir las auras, pero los progenitores pueden observar conductas extrañas precríticas que sugieren la presencia de las auras. Las manifestaciones posteriores consisten en una menor capacidad de respuesta, presencia de mirada fija, mirar a su alrededor aparentemente sin propósito y automatismos. Los **automatismos** son movimientos automáticos de la boca con un propósito aparente (oral, alimentario, como mascar) o de las extremidades (manual, tales como la manipulación de las hojas; automatismos de las piernas como arrastrar los pies, caminar). A menudo hay salivación, midriasis y rubefacción o cambio de color. El paciente puede parecer que reacciona a algunos de los estímulos de su entorno, pero después no recuerda el episodio epiléptico. A veces el paciente camina y/o mueve las extremidades de forma marcada o presenta agitación, sobre todo

booksmedicos.org

Bibliografía

AAN summary of evidence-based guideline for clinicians: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults, *Continuum (Minneap Minn)* 16(3):255-256, 2010.

Alam S, Lux AL: Epilepsies in infancy, *Arch Dis Child* 97:985-992, 2012.

Hess CP, Barkovich AJ: Seizures: emergency neuroimaging, *Neuroimaging Clin N Am* 20:619-637, 2010.

Kullmann DM: Neurological channelopathies, *Annu Rev Neurosci* 33:151-172, 2010.

Kurian MA, Gissen P, Smith M, et al: The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes, *Lancet Neurol* 10:721-733, 2011.

Michelucci R, Pasini E, Riguzzi P, et al: Genetics of epilepsy and relevance to current practice, *Curr Neurol Neurosci Rep* 12(4):445-455, 2012.

Moseley BD, Wirrell EC, Nickels K, et al: Electrocardiographic and oximetric changes during partial complex and generalized seizures, *Epilepsy Res* 95:237-245, 2011.

Muthugovindan D, Hartman AL: Pediatric epilepsy syndromes, *Neurologist* 16: 223-237, 2010.

Russ SA, Larson K, Halfon N: A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder, *Pediatrics* 129:256-264, 2012.

Sharma S, Prasad AN: Genetic testing of epileptic encephalopathies of infancy: an approach, *Can J Neurol Sci* 40(1):10-16, 2013.

Wilden JA, Cohen-Gadol AA: Evaluation of first nonfebrile seizures, *Am Fam Physician* 86(4):334-340, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en pacientes con crisis del lóbulo frontal. Las crisis del lóbulo frontal a menudo se producen por la noche y pueden ser muy numerosas y breves, pero otras crisis parciales complejas de otras áreas cerebrales también pueden ocurrir por la noche. Suele haber una postura distónica contralateral del brazo y, en algunos casos, rigidez tónica unilateral o bilateral del brazo. Algunas crisis presentan estas manifestaciones con automatismos mínimos o nulos. Otras consisten en alteraciones del nivel de consciencia con manifestaciones motoras contralaterales, por lo general clónicas. Después de la crisis el paciente puede tener automatismos poscríticos, somnolencia y/o también otros déficits focales transitorios, como debilidad (parálisis de Todd) o afasia.

CRISIS SECUNDARIAS GENERALIZADAS

Las crisis de este tipo se denominaban previamente crisis focales con alteración de la consciencia con evolución a crisis convulsivas bilaterales. Las crisis generalizadas secundarias pueden comenzar con fenómenos clínicos generalizados (debido a la rápida propagación de la descarga desde el foco inicial) o como crisis parciales simples o complejas con generalización clínica posterior. Suele haber una desviación adversiva de los ojos y la cabeza hacia el lado contralateral al del foco comicial, seguida de actividad generalizada tónica, clónica o tónico-clónica. Es frecuente que el paciente se muerda la lengua y que presente incontinencia urinaria y fecal, vómitos con riesgo de aspiración y cianosis. Las fracturas de las vértebras o del húmero son complicaciones infrecuentes. La mayoría de estas crisis duran 1-2 minutos. Las crisis tónicas focales o secundarias generalizadas a menudo se manifiestan por la desviación adversiva de la cabeza hacia el lado contralateral, o posturas de esgrima, postura en cuatro (mitad o completa), o postura de estatua de la Libertad. Estas posturas sugieren a menudo un origen frontal, sobre todo cuando el nivel de consciencia está conservado durante las mismas, lo que indica que la crisis se originó desde el área motora frontal medial suplementaria.

El EEG en los pacientes con crisis focales/parciales suele mostrar picos u ondas agudas focales en el lóbulo donde se origina la crisis. Un EEG con privación de sueño con registro durante el mismo aumenta el rendimiento diagnóstico y es aconsejable en todos los pacientes siempre que sea posible (fig. 593-2). A pesar de ello, alrededor del 15% de los niños con epilepsia tiene un EEG inicial normal debido a que las descargas son relativamente poco frecuentes o el foco es profundo. Si la repetición de la prueba no detecta hallazgos paroxísticos, unos registros más prolongados en el laboratorio o utilizando EEG ambulatorio, o incluso una monitorización en vídeo de 24 horas del EEG con el paciente ingresado puede ser útil. La última modalidad es especialmente útil si las crisis son lo bastante frecuentes, porque puede permitir la visualización de los episodios clínicos y el correspondiente trazado del EEG.

Las pruebas de imagen cerebrales son fundamentales en los pacientes con crisis focales. En general, la RM es preferible a la TC, que pasa por alto lesiones sutiles, pero que en ocasiones pueden ser clínicamente significativas. La RM puede mostrar patologías como los cambios debidos a ictus o lesiones hipóxicas previas, malformaciones, esclerosis temporal medial, malformaciones arteriovenosas, patologías inflamatorias o tumores (fig. 593-3).

SÍNDROMES EPILÉPTICOS BENIGNOS CON CRISIS FOCALES

El síndrome más común de este tipo es la **epilepsia infantil benigna con puntas centrotemporales,** que suele comenzar durante la infancia (3-10 años) y se supera en la adolescencia. El niño se suele despertar por la noche debido a una crisis focal (parcial simple) que causa hormigueo bucal y faríngeo, así como contracciones tónicas o clónicas de un lado de la cara, con babeo e incapacidad para hablar, pero con la consciencia y la comprensión conservadas. También pueden producirse crisis focales discognitivas (parciales complejas) y generalizadas secundarias. El EEG muestra las típicas puntas centrotemporales de base amplia que tienen una frecuencia notablemente aumentada durante las fases de somnolencia y el sueño. La RM es normal. Los pacientes responden muy bien a los anticomiciales como la carbamazepina. En algunos pacientes

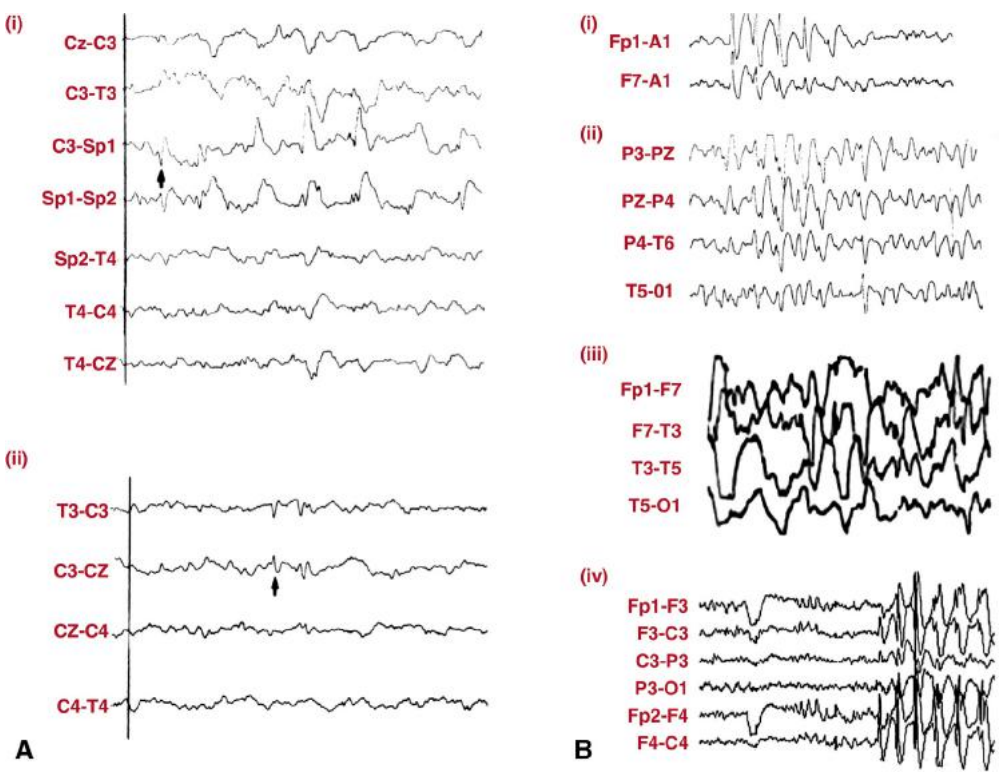

Figura 593-2 **A, A,** EEG representativo asociado con crisis parciales: (i) descargas en punta del lóbulo temporal izquierdo *(flecha)* en un paciente con crisis parciales complejas causadas por esclerosis temporal mesial; (ii) puntas centroparietales izquierdas *(flecha)* características de la epilepsia parcial benigna con espigas centrotemporales. **B,** EEG representativos asociados con crisis generalizadas: (i) descarga en punta-onda de 3 Hz de crisis de ausencia con actividad de fondo normal; (ii) punta-ondas lentas intercríticas de 1-2/s en un paciente con síndrome de Lennox-Gastaut; (iii) hipsarritmia con una actividad de punta y onda irregular multifocal de alto voltaje, con actividad de fondo lenta de alto voltaje caótica; (iv) EEG de epilepsia mioclónica juvenil donde se observan puntas y ondas de 4-6 Hz que aumentan con la estimulación lumínica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

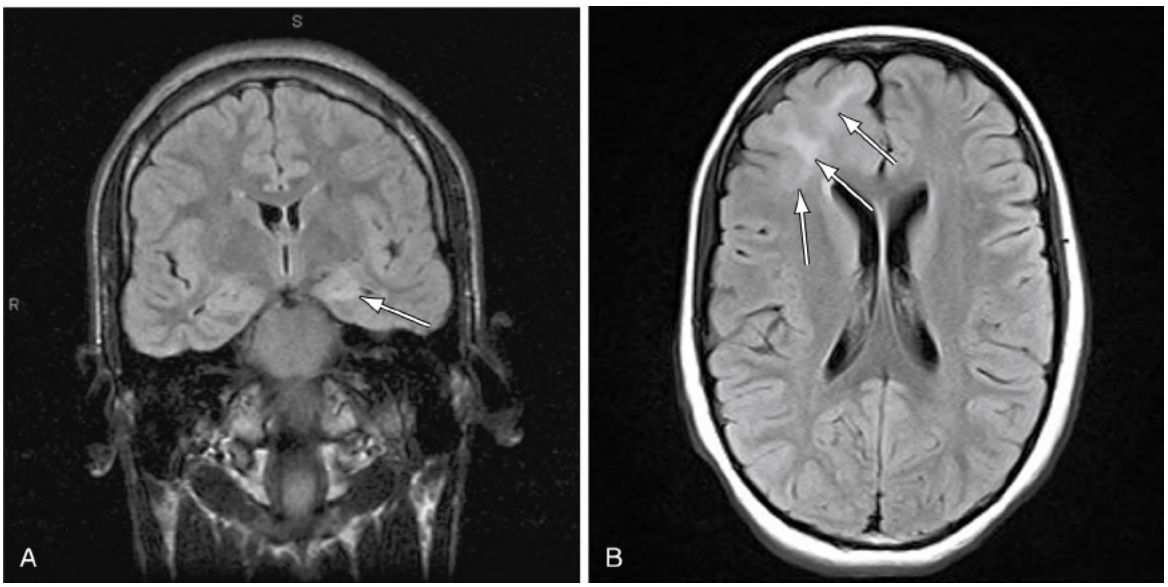

Figura 593-3 **A,** RM coronal en secuencia FLAIR (recuperación de la inversión de fluido atenuado) de un niño de 13 años con crisis comiciales refractarias y esclerosis temporal mesial (ETM). La *flecha* señala el hipocampo con la señal hiperintensa característica de la ETM. **B,** RM axial en secuencia FLAIR de un niño de 7 años con crisis refractarias y displasia cortical frontal derecha. Las *flechas* indican la señal de alta intensidad correspondiente a la displasia (**A** *de Lee JYK, Adelson PD: Neurosurgical management of pediatric epilepsy,* Pediatr Clin North Am *51:441-456, 2004.*)

que sólo tienen crisis poco frecuentes y leves el tratamiento puede no ser necesario.

La **epilepsia benigna con puntas occipitales** puede aparecer en la primera infancia **(tipo Panayiotopoulos)** y se manifiesta con crisis parciales complejas con vómito durante la crisis o aparecen más adelante durante la infancia **(tipo Gastaut)** con crisis parciales complejas, auras visuales y cefaleas de tipo migraña. Ambos tipos suelen superarse en unos años. Las manifestaciones pueden consistir en alucinaciones visuales y cefalea poscrítica (secuencia de epilepsia-migraña).

En los lactantes se han descrito varios **síndromes familiares benignos de crisis comiciales del lactante** menos comunes. En algunos de ellos se conocen la mutación del gen correspondiente y su función (v. tablas 593-2 y 593-5), pero para otros las bases genéticas aún están por determinar. Entre los síndromes específicos hay que citar las crisis familiares benignas del lactante con focos parietooccipitales relacionados con los locus cromosómicos 19q y 2q, las crisis familiares benignas del lactante con coreoatetosis asociada relacionadas con el locus cromosómico 16p12-q12 y las crisis familiares benignas del lactante con migraña hemipléjica relacionadas con el cromosoma 1. Se han descrito varios **síndromes benignos del lactante no familiares,** como las crisis focales discognitivas (parciales complejas) con focos temporales, crisis tónico-clónicas secundarias generalizadas con focos variables, crisis tónicas con focos en la línea media y crisis parciales asociadas a gastroenteritis leve. Todos ellos tienen un buen pronóstico, responden al tratamiento con prontitud y a menudo sólo requieren que sea a corto plazo (p. ej., 6 meses) o ninguno. La **epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante** se ha relacionado con mutaciones en el gen del receptor de la acetilcolina y se manifiesta con crisis nocturnas con postura distónica y agitación, gritos y patadas que responden con prontitud a la carbamazepina. También se han descrito otros síndromes familiares menos frecuentes de epilepsia benigna con diferentes localizaciones, algunos de los cuales se producen de forma exclusiva o principal en adultos (v. tabla 593-2).

SÍNDROMES EPILÉPTICOS GRAVES CON CRISIS FOCALES

La epilepsia estructural/metabólica sintomática secundaria a lesiones cerebrales focales tiene una mayor probabilidad de ser grave y refractaria al tratamiento que la epilepsia genética idiopática. Se debe señalar que muchos pacientes con lesiones focales, por ejemplo ictus antiguos o tumores cerebrales, nunca tienen crisis o presentan una epilepsia bien controlada. En los lactantes, la epilepsia refractaria a los fármacos con crisis focales suele deberse a problemas metabólicos graves, lesiones hipóxico-isquémicas o malformaciones congénitas. Además, en este grupo de edad se ha descrito un síndrome de crisis parciales multifocales graves con regresión mental progresiva y atrofia cerebral denominado **crisis parciales migratorias del lactante.** En los lactantes y los niños mayores, varios tipos de lesiones, que pueden ocurrir en cualquier lóbulo, pueden causar epilepsia y crisis refractarias y algunos casos pueden ser secundarios a mutaciones en el canal de potasio sensible al calcio KCNT1. Entre las malformaciones cerebrales causantes de epilepsia focal, se encuentran la displasia cortical focal, hemimegalencefalia, hemangioma de Sturge-Weber, esclerosis tuberosa y tumores congénitos como ganglioglioma y tumores neuroepiteliales disembrioplásicos, así como otros. Las crisis refractarias pueden ser parciales simples, parciales complejas, generalizadas secundarias o combinaciones de estos tipos. Si predominan las crisis generalizadas secundarias y adoptan la forma de crisis similares a las ausencias y caídas súbitas, el cuadro clínico puede simular el síndrome de epilepsia generalizada de Lennox-Gastaut y se ha denominado **seudosíndrome de Lennox-Gastaut.**

La epilepsia del lóbulo temporal puede deberse a cualquier lesión de dicho lóbulo. Una causa común es la **esclerosis temporal mesial** (o **medial**), una afección que suele estar precedida por crisis febriles y que pocas veces tiene un origen genético. Desde el punto histológico, estos pacientes tienen atrofia y gliosis del hipocampo y, en ocasiones, de la amígdala. Es la causa más común de epilepsia parcial remediable mediante cirugía en adolescentes y adultos. A veces, en los pacientes con otras epilepsias parciales o generalizadas sintomáticas o criptogénicas, las descargas focales son tan continuas que provocan una encefalopatía epiléptica. La activación de las descargas temporales en el sueño puede conducir a la pérdida de expresión verbal y agnosia auditiva **(síndrome de afasia epiléptica de Landau-Kleffner).** La activación de las descargas generalizadas frontales y secundarias durante el sueño provoca un retraso más global secundario al **síndrome de punta-onda continua en el sueño de ondas lentas** (>85% del registro del sueño de onda lenta está dominado por las descargas).

El síndrome de **encefalitis de Rasmussen** es una forma de encefalitis crónica que se manifiesta con crisis parciales refractarias unilaterales, epilepsia parcial continua y hemiparesia progresiva del lado afectado, con la atrofia progresiva del hemisferio contralateral. La etiología suele ser desconocida. Algunos casos se han atribuido a citomegalovirus y otros a autoanticuerpos anti-receptor de NMDA.

booksmedicos.org

593.4 Crisis generalizadas y síndromes epilépticos relacionados

Mohamad A. Mikati y Abeer J. Hani

CRISIS DE AUSENCIA

Las crisis de ausencia típicas por lo general comienzan a los 5-8 años, y su brevedad hace que a menudo los progenitores las pasen por alto durante muchos meses, incluso aunque pueden producirse hasta cientos de veces al día. A diferencia de las crisis parciales complejas no tienen aura, por lo general duran sólo unos segundos y se acompañan de aleteo palpebral o giro ascendente de los ojos, pero no de automatismos habitualmente más floridos del tipo de las crisis parciales complejas (las crisis de ausencia pueden tener automatismos simples, como chasquidos del labio o tocarse la ropa y la cabeza puede caer mínimamente hacia delante). Las crisis de ausencia no tienen un período poscrítico y se caracterizan por la reanudación inmediata de lo que el paciente estaba haciendo antes de la misma. La hiperventilación durante 3-5 minutos puede precipitar las crisis y la aparición de descargas de punta-onda lenta de 3 Hz acompañantes. La presencia de sacudidas mioclónicas periorbitarias, palpebrales, periorales o de las extremidades con una crisis de ausencia típica suele predecir una dificultad en el control de las crisis con medicación. Las crisis de ausencia de inicio precoz (antes de los 4 años) obligan a evaluar un defecto del transportador de glucosa que suele asociarse a una concentración baja de glucosa en el LCR y a anomalías en el análisis de secuenciación del gen del transportador.

Las **crisis de ausencia atípicas** se asocian a componentes mioclónicos y cambios del tono de la cabeza (caída de la cabeza) y el cuerpo, y también suelen ser más difíciles de tratar. Se precipitan por la somnolencia y suelen acompañarse de descargas de punta-onda lenta de 1-2 Hz.

Las **crisis de ausencia juveniles** son similares a las ausencias típicas, pero se presentan a una edad posterior y se acompañan de descargas de punta-onda lenta de 4-6 Hz y de polipunta-onda lenta. Se suelen asociar con la epilepsia mioclónica juvenil (v. «Epilepsias generalizadas benignas»).

CRISIS MOTORA GENERALIZADA

Las crisis motoras generalizadas más comunes son las tónico-clónicas generalizadas, que pueden ser generalizadas de forma primaria (bilaterales) o secundaria (como se describe en el cap. 593.3) a partir de un foco unilateral. Si no hay un componente parcial, la crisis suele comenzar con la pérdida del conocimiento y, a veces, con un grito, giro ascendente de los ojos y una contracción tónica generalizada con caída, apnea y cianosis. En algunos casos, un componente clónico o mioclónico precede a la rigidez tónica. La fase tónica se sigue de una fase clónica que, a medida que la crisis progresa, muestra una desaceleración de las contracciones rítmicas hasta que la crisis se detiene por lo general 1-2 minutos después, tras lo que suele producirse incontinencia y un período poscrítico. Este último suele durar de 30 minutos a varias horas con semicoma o aturdimiento y somnolencia poscrítica, debilidad, ataxia, hiperreflexia o hiporreflexia y cefalea. Hay un riesgo de aspiración y lesiones. Los primeros auxilios consisten en la colocación del paciente de lado, la limpieza de la boca, si está abierta, aflojar la ropa apretada o las joyas, extender la cabeza con suavidad y, si es posible, la inserción de una vía aérea por un profesional capacitado. La boca no debe abrirse a la fuerza con un objeto extraño (que podría arrancar dientes y provocar su aspiración) ni con un dedo (lo que podría provocar una lesión grave a los dedos del médico). Muchos pacientes tienen **crisis idiopáticas tónico-clónicas generalizadas** aisladas, que pueden asociarse con las enfermedades intercurrentes o con una causa que no se pueda determinar (v. cap. 593.2). Las crisis generalizadas tónicas, atónicas y astáticas suelen producirse en las epilepsias pediátricas generalizadas graves. Las crisis mioclónicas generalizadas pueden ocurrir en las epilepsias generalizadas tanto benignas como de difícil control (v. «Epilepsias generalizadas benignas» y «Epilepsias generalizadas graves»).

EPILEPSIAS GENERALIZADAS BENIGNAS

La **epilepsia con crisis de ausencia *(petit mal)*** suele comenzar en la fase media de la infancia y la mayoría de los pacientes la supera antes de la edad adulta. Alrededor del 25% de los pacientes también desarrolla crisis generalizadas tónico-clónicas, la mitad antes y la otra mitad después del inicio de las ausencias. La **epilepsia mioclónica benigna de la lactancia** consiste en la aparición de crisis mioclónicas y de otro tipo durante el primer año de la vida, con descargas generalizadas de punta-onda lenta de 3 Hz. A menudo, es difícil distinguir al principio este tipo de otros síndromes más graves, pero el seguimiento aclara el diagnóstico. El **síndrome de crisis febriles plus** presenta crisis febriles y múltiples tipos de crisis generalizadas en varios miembros de la familia, y en ocasiones distintas personas en la misma familia presentan tipos diferentes de crisis generalizadas y febriles (v. cap. 593.1).

La **epilepsia mioclónica juvenil (síndrome de Janz)** es la epilepsia generalizada más común en adultos jóvenes y representa el 5% de todas las epilepsias. Se ha asociado a mutaciones en muchos genes, incluidos *CACNB4, CLNC2, EJM2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, GABRA1, GABRD* y *Mioclonina1/EFHC1* (v. tabla 593-2). Por lo general, comienza a principios de la adolescencia, con una o más de las siguientes manifestaciones: sacudidas mioclónicas por la mañana, a menudo haciendo que al paciente se le caigan las cosas, crisis generalizadas tónico-clónicas o clónico-tónico-clónicas al despertar y ausencias juveniles. La privación del sueño, el alcohol (en pacientes de más edad) y la estimulación lumínica o, en raras ocasiones, ciertas actividades cognitivas pueden actuar como precipitantes. El EEG suele mostrar descargas generalizadas polipunta-onda lenta de 4-5 Hz. Hay otras formas de epilepsias generalizadas como la **epilepsia fotoparoxística,** en la que las crisis tónico-clónicas generalizadas de ausencia o mioclónicas generalizadas se precipitan por estímulos lumínicos, como luces estroboscópicas, cambiar los canales de televisión y la visualización de videojuegos. Puede haber otras formas de **epilepsia refleja** (es decir, **provocada por estímulos**); las crisis asociadas suelen ser generalizadas, aunque algunas pueden ser focales (v. tabla 593-1 y cap. 593.9).

EPILEPSIAS GENERALIZADAS GRAVES

Las epilepsias generalizadas graves se asocian con crisis comiciales refractarias y retraso del desarrollo. La **encefalopatía mioclónica precoz del lactante** se inicia durante los primeros 2 meses de vida, con crisis mioclónicas graves y un patrón de ráfaga-supresión en el EEG. Suele deberse a errores congénitos del metabolismo, como la hiperglicinemia no cetósica. La **encefalopatía epiléptica precoz del lactante (síndrome de Ohtahara)** aparece a una edad similar y el EEG es parecido, pero presenta crisis tónicas y suele deberse a malformaciones cerebrales o mutaciones de la proteína 1 de unión a la sintaxina. La **epilepsia mioclónica** grave **del lactante (síndrome de Dravet)** se inicia como un estatus epiléptico febril focal o crisis febriles focales y más tarde se presentan crisis mioclónicas y de otro tipo (v. cap. 593.1).

El **síndrome de West** comienza a los 2-12 meses y consta de una tríada de espasmos epilépticos del lactante que suelen presentarse en grupos (sobre todo en momentos de somnolencia o tras fases de excitación), regresión del desarrollo y un patrón típico del EEG denominado **hipsarritmia** (v. fig. 593-2). La hipsarritmia es una actividad de fondo caótica lenta de alto voltaje con puntas multifocales. Los pacientes con síndrome de West criptogénico (a veces denominado idiopático y ahora denominado de etiología desconocida) tienen un desarrollo normal antes de la aparición, mientras que los pacientes con dicho síndrome sintomático tienen un retraso del desarrollo previo debido a encefalopatías perinatales, malformaciones, trastornos metabólicos subyacentes u otras etiologías (v. cap. 593.2). En los niños, el síndrome de West también puede deberse a mutaciones del gen *ARX* (a menudo asociadas con genitales ambiguos y anomalías de la migración cortical). El síndrome de West, sobre todo en los casos de etiología desconocida (casos criptogénicos, es decir, casos que no son sintomáticos de un trastorno cerebral metabólico o estructural), es una urgencia médica debido a que un retraso del diagnóstico de 3 semanas o más puede afectar al pronóstico a largo plazo. Los progenitores y los médicos suelen pasar por alto los espasmos, al confundirlos con sobresaltos debido a cólicos o a otros síndromes paroxísticos benignos (v. cap. 594).

El **síndrome de Lennox-Gastaut** suele comenzar a los 2-10 años y consta de una tríada de retraso del desarrollo, así como varios tipos de crisis que, como norma, incluyen ausencias atípicas y crisis mioclónicas, astáticas y tónicas. Las crisis tónicas se producen durante el estado de vigilia (causando caídas y lesiones) o también, por lo general, durante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el sueño. El tercer componente son los hallazgos del EEG (v. fig. 593-2): punta-ondas lentas de 1-2 Hz, ráfagas de polipunta durante el sueño y una actividad de fondo lenta en vigilia. Los pacientes suelen tener crisis mioclónicas, atónicas y de otro tipo que son difíciles de controlar, y la mayoría mantienen un deterioro cognitivo a largo plazo y crisis refractarias a pesar de múltiples tratamientos. Algunos pacientes empiezan con un síndrome de Ohtahara, desarrollan un síndrome de West y luego progresan a síndrome de Lennox-Gastaut. La **epilepsia mioclónica astática** es un síndrome similar al síndrome de Lennox-Gastaut, aunque más leve. Por lo general, no tiene crisis tónicas ni ráfagas de polipunta durante el sueño. El pronóstico es más favorable que el del síndrome de Lennox-Gastaut. Otro síndrome caracterizado por crisis atónicas causantes de un movimiento de cabeceo, así como de crisis tónicas, clónicas y sensibles a estímulos es el **síndrome del cabeceo,** que es un tipo epidémico descrito recientemente de epilepsia que se observa en algunos países africanos y que suele asociarse con encefalopatía, retraso del crecimiento y grados variables de déficits cognitivos. La etiología subyacente se desconoce.

Las **epilepsias mioclónicas progresivas** son un grupo de epilepsias que se caracteriza por demencia progresiva y crisis mioclónicas y de otro tipo con empeoramiento. La **enfermedad de Unverricht-Lundborg de tipo I** (secundaria a una mutación de la B cistatina) tiene una progresión más lenta que los otros tipos y suele comenzar en la adolescencia. La **enfermedad de tipo II** o **con cuerpos de Lafora** puede comenzar en la primera infancia, pero suele hacerlo en la adolescencia, es más rápidamente progresiva y a menudo es mortal en la 2.ª o 3.ª década. Puede asociarse a fotosensibilidad, presenta inclusiones de Lafora ácido peryódico de Schiff-positivas en la biopsia muscular o de la piel (en las células de las glándulas sudoríparas ecrinas), y se ha demostrado que se debe a mutaciones de los genes de la laforina *(EPM2A)* o la malina *(EPM2B).* Otras causas de la epilepsia mioclónica progresiva son la epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas, la sialidosis tipo I, la ceroidolipofuscinosis neuronal, la enfermedad de Gaucher neuropática juvenil, la atrofia dentorubro-pálido-luisiana y la distrofia neuroaxónica juvenil.

La **encefalopatía mioclónica en los trastornos no progresivos** es una encefalopatía epiléptica que ocurre en algunos trastornos congénitos que afectan el cerebro, como el síndrome de Angelman, y consta de crisis mioclónicas casi continuas y difíciles de tratar y, a veces, de otros tipos de crisis.

El **síndrome de Landau-Kleffner** es una enfermedad rara de causa desconocida que se caracteriza por la pérdida de las competencias lingüísticas atribuida a agnosia auditiva en un niño previamente sano. Al menos el 70% de los pacientes tiene crisis clínicas asociadas, pero algunos no las presentan. Cuando se producen crisis comiciales son de varios tipos: focales, tónico-clónicas generalizadas, ausencia atípica, parciales complejas y, en ocasiones, mioclónicas. Hay un predominio de descargas de puntas de alta amplitud y ondas que tienden a ser bitemporales. En las etapas evolutivas más tardías de la enfermedad, los hallazgos del EEG pueden ser normales. Las descargas en punta son siempre más evidentes durante el sueño no REM (sin movimientos rápidos oculares), por lo que se debe realizar un EEG en los niños en quienes se sospeche un síndrome de Landau-Kleffner, sobre todo si el registro despierto es normal. La TC y RM suelen ofrecer resultados normales. En el síndrome específico de epilepsia relacionado, pero distinto desde el punto de vista clínico, con **puntas-ondas continuas en el sueño de ondas lentas,** es más probable que las descargas sean frontales o generalizadas y los retrasos es probable que sean globales. El enfoque y el tratamiento de ambos síndromes son similares. El ácido valproico suele ser el primer anticomicial que se utiliza para tratar las crisis clínicas y puede mejorar la afasia. Algunos niños responden al clobazam, a la combinación de ácido valproico y clobazam, o al levetiracetam. Para el tratamiento de la afasia la administración nocturna de diazepam (0,2-0,5 mg/kg por vía oral al acostarse durante varios meses) suele utilizarse como tratamiento de primera o segunda línea, al igual que los esteroides orales. La prednisona oral se comienza a 2 mg/kg/24 horas durante 1 mes y se reduce a 1 mg/kg/24 horas durante un mes adicional. Cuando se obtiene la mejoría clínica, la prednisona se reduce de nuevo a 0,5 mg/kg/24 horas durante un máximo de 6-12 meses. Suele ser necesario un tratamiento a largo plazo, con independencia de la respuesta del paciente. Si persisten las crisis y la afasia tras el tratamiento de prueba con diazepam y esteroides se debe plantear un ciclo de inmunoglobulinas intravenosas. Es imprescindible iniciar un tratamiento logopédico y mantenerlo durante varios años, debido a que la mejora de la función del lenguaje se produce a lo largo de un período prolongado.

Las **epilepsias metabólicas fácilmente tratables** se diagnostican cada vez más. La **epilepsia dependiente de piridoxina** suele presentarse como una encefalopatía neonatal poco después del nacimiento, en ocasiones con un aumento de los movimientos fetales (crisis comicial) intrauterinos. Hay síntomas gastrointestinales asociados con vómitos y distensión abdominal, irritabilidad neurológica, insomnio y muecas faciales, junto con crisis motoras parciales recidivantes, crisis tónicas generalizadas y mioclonías. Las crisis suelen ser refractarias y pueden progresar a un estatus epiléptico si no se usa piridoxina. Algunos casos comienzan en la lactancia o en la infancia. El diagnóstico se confirma por la presencia de una elevación de las concentraciones plasmáticas, urinarias y en el LCR de α-aminoadípico semialdehído y una elevación de las concentraciones plasmáticas y en el LCR de ácido pipecólico. La presencia de mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas de los alelos ALDH7A1 (que codifican la proteína antiquitina) confirma el diagnóstico. El uso de 100 mg al día de piridoxina por vía oral (hasta 600 mg/día) o intravenosa ayuda a detener las crisis. La **encefalopatía epiléptica neonatal sensible al fosfato de piridoxal** (deficiencia de piridox[am]ina 5'-fosfato oxidasa [PNPO]) puede presentarse de manera similar sin síntomas gastrointestinales asociados. Desde el punto de vista diagnóstico, hay una disminución de la concentración de fosfato de piridoxal en el LCR, con un incremento de la concentración en el LCR de levodopa y 3-metoxitirosina junto con una disminución del ácido homovanílico y el ácido 5-hidroxiindolacético en el LCR. El EEG puede mostrar un patrón de ráfaga-supresión y el tratamiento consiste en la administración enteral de fosfato de piridoxal (hasta 60 mg/kg/día). Las **crisis sensibles a ácido folínico** también pueden presentarse como una encefalopatía epiléptica neonatal y crisis comiciales refractarias al tratamiento. Estos pacientes tienen un perfil diagnóstico similar a los pacientes con epilepsia dependiente de piridoxina y el cuadro se debe a las mismas mutaciones genéticas, pero responden a la suplementación con ácido folínico, además del uso de piridoxina. La **deficiencia de folato cerebral,** que también responde a dosis altas de ácido folínico (2-3 mg/kg/día), puede manifestarse con epilepsia, discapacidad intelectual, regresión del desarrollo, discinesias y autismo. La concentración de 5-metiltetrahidrofolato en el LCR está disminuida, pero la de folato en el plasma y los eritrocitos es normal. Suele haber mutaciones en el gen del receptor de folato *(FOLR1)* o autoanticuerpos bloqueantes contra los receptores de folato asociados a la membrana del plexo coroideo. Las **deficiencias de tetrahidrobiopterina** con o sin hiperfenilalaninemia pueden cursar con epilepsias y síntomas secundarios a las deficiencias de dopamina (parkinsonismo, distonía), noradrenalina (hipotonía axial), serotonina (depresión, insomnio, cambios de temperatura) y folato (formación de la mielina, calcificaciones de los ganglios basales y crisis comiciales). El tratamiento consiste en tratamiento sustitutivo con tetrahidrobiopterina y precursores de los neurotransmisores, comenzando lo antes posible. Los **síndromes de deficiencia de creatina** suelen presentarse con retraso del desarrollo, crisis comiciales, rasgos autistas y trastornos del movimiento, y se diagnostican por concentraciones urinarias anormales de creatina y de ácido guanidinoacético y/o, dependiendo del tipo de etiología genética subyacente, con ausencia del pico de creatina en espectroscopia-RM cerebral. El uso de monohidrato de creatina y las restricciones dietéticas son útiles. La **deficiencia de biotinidasa** se presenta con retraso del desarrollo, crisis comiciales, ataxia, alopecia y exantema cutáneo, y suele asociarse con acidosis metabólica intermitente y perfil orgánico de acidemia láctica y propiónica. Responde a la utilización de biotina. Los defectos de la biosíntesis de serina con concentración baja de serina en el plasma o de aminoácidos en el LCR suelen presentar microcefalia congénita, crisis comiciales refractarias al tratamiento y retraso psicomotor. Responden a los suplementos de serina y la administración de glicina. El cuadro de **retraso del desarrollo, epilepsia y diabetes neonatal** se debe a las mutaciones activadoras de los canales de potasio sensibles a adenosina trifosfato. Las sulfonilureas que bloquean los

booksmedicos.org

canales de potasio constituyen el tratamiento de la diabetes neonatal y probablemente también mejoren los síntomas del SNC y las crisis comiciales. El síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia se debe a mutaciones activadoras del gen *GLUD1* que codifica la glutamato deshidrogenasa. Los pacientes presentan crisis comiciales hipoglucémicas después de una comida rica en proteínas con hiperamoniemia (concentración de amoníaco de 80-150 µmol/l). El tratamiento consiste en una combinación de restricción proteica, anticomiciales y diazóxido (un agonista de los canales de potasio que inhibe la liberación de insulina). El **síndrome de deficiencia de GLUT-1** suele presentarse con epilepsia de inicio en la lactancia, retraso del desarrollo, microcefalia adquirida y trastornos complejos del movimiento. Provoca una alteración del transporte de la glucosa al cerebro, que suele diagnosticarse mediante pruebas genéticas o por la presencia de una concentración baja en el LCR de lactato y glucosa, o una proporción baja entre las concentraciones en LCR y sérica de glucosa (menos de 0,4). Las manifestaciones de la enfermedad suelen responder a una dieta cetógena.

593.5 Mecanismos de las crisis comiciales

Mohamad A. Mikati y Abeer J. Hani

Se pueden distinguir en la fisiopatología de la epilepsia cuatro procesos mecánicos distintos, a menudo secuenciales. El primero es la **etiología subyacente,** que es cualquier patología o proceso patológico que puede alterar la función y la conectividad neuronales y que culmina en el segundo proceso (epileptogénesis) de hacer que el cerebro sea epiléptico. Las causas subyacentes de la epilepsia son diversas e incluyen, entre otras entidades, tumores y malformaciones cerebrales, ictus, cicatrices o mutaciones de genes específicos. Estas mutaciones pueden afectar a los canales dependientes de voltaje (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^- y HCN [cianuro de hidrógeno]), canales activados por ligando (receptores nicotínico de la acetilcolina y del ácido γ-aminobutírico A [$GABA_A$]) u otras proteínas. En algunas de estas mutaciones se han identificado los déficits moleculares y celulares que producen. Por ejemplo, en el síndrome de Dravet, la mutación con pérdida de función del gen *SCN1A* reduce la excitabilidad de las interneuronas GABAérgicas inhibitorias, lo que incrementa la excitabilidad y la epilepsia. En la displasia cortical humana la expresión de la subunidad NR2B del receptor NMDA se incrementa, lo que provoca corrientes despolarizantes excesivas. En muchos otros estados epilépticos aún no se ha determinado una etiología clara y en otros la causa puede ser conocida, pero todavía no se sabe cómo la etiología genérica subyacente identificada o la lesión cerebral provoca la epileptogénesis.

En segundo lugar, la **epileptogénesis** es el mecanismo por el que el cerebro, o parte de él, se vuelve epiléptico. La presencia de este proceso explica por qué algunos pacientes con las patologías citadas previamente desarrollan epilepsia y otros no. El ***kindling*** es un modelo animal para la epilepsia focal humana en la que la estimulación eléctrica repetida de determinadas zonas del cerebro con una corriente de baja intensidad al principio no causa cambios aparentes, pero con la estimulación repetida produce epilepsia. Esta estimulación repetitiva puede causar epilepsia del lóbulo temporal, por ejemplo mediante la activación de receptores de glutamato ionotrópicos y metabotrópicos (por glutamato), así como del receptor de la cinasa B relacionada con tropomiosina (por el factor neurotrófico derivado del cerebro y la neurotrofina 4). Esto aumenta el calcio intraneuronal, que a su vez activa la proteína-cinasa dependiente de calcio y calmodulina y la calcineurina, una fosfatasa, lo que culmina en una expresión génica epileptogénica dependiente de calcio (p. ej., c-fos) y estimula el brote de fibras musgosas. Las **fibras musgosas** son fibras excitadoras que conectan las células granulares con la región CA3 del hipocampo y su brote patológico subyace al aumento de la excitabilidad en la epilepsia del lóbulo temporal medial asociada a la esclerosis temporal mesial en humanos y en modelos animales. La pérdida de células en la región CA3 que es una característica de la esclerosis temporal mesial (presumiblemente como resultado de una agresión original, como un estatus epiléptico febril prolongado o hipoxia) conduce a un intento patológico de compensación mediante el brote de fibras musgosas excitatorias. Por consiguiente, el brote de fibras musgosas, que se ha demostrado también en el ser humano, aumenta la excitabilidad y provoca la epilepsia. Las crisis febriles complejas en ratas inducen la hiperactivación de receptores de $GABA_A$, paradójicamente excitadores, lo que causa la ectopia de células granulosas y la subsiguiente epilepsia del lóbulo temporal. Puede que haya otros mecanismos de epileptogénesis similares aún por definir completamente subyacentes a otras epilepsias focales.

En última instancia, el papel de vías moleculares de señalización a gran escala en la epileptogénesis, es decir, las vías de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), Ras/ERK y el factor de transcripción silenciador del elemento represor 1 (RE1) (REST; también denominado factor silenciador restrictivo neuronal) se han implicado en los mecanismos causantes de epilepsia: la vía de mTOR en las epilepsias relacionadas con la esclerosis tuberosa, la hemimegalencefalia y la displasia cortical, Ras/ERK en varios síndromes y REST en la epileptogénesis después de una lesión neuronal aguda.

El tercer proceso es el **estatus epiléptico de incremento de la excitabilidad** resultante que está presente en todos los pacientes, con independencia de la etiología subyacente o del mecanismo de epileptogénesis. En un foco epiléptico cada neurona tiene una respuesta estereotípica sincronizada denominada **cambio paroxístico de despolarización,** que consiste en una fase de despolarización súbita, debida a la activación de los canales de glutamato y de calcio, con una serie de potenciales de acción en su punto máximo seguida de una fase de posthiperpolarización, resultante de la activación de los canales de potasio y los receptores del GABA que abren canales de cloruro. Cuando la posthiperpolarización se interrumpe en un número suficiente de neuronas se pierde el entorno inhibitorio y una población de neuronas descarga a la misma velocidad y en el mismo momento, lo que causa un foco comicial. En la epilepsia de ausencia infantil las neuronas que descargan también desarrollan un cambio paroxístico de despolarización similar al observado en la epilepsia parcial. Sin embargo, el mecanismo de producción de dicho cambio es diferente, porque implica a conexiones tálamo-corticales de forma bilateral. Los canales de calcio de tipo T en las neuronas de relevo talámicas se activan durante la hiperpolarización por interneuronas GABAérgicas en el núcleo reticular del tálamo, lo que se traduce en el aumento de la sincronización en el bucle talamocortical y, por consiguiente, en el patrón típico generalizado de punta-onda. En la epilepsia relacionada con un tumor, sobre todo en la asociada a un oligodendroglioma, los canales de sodio activados por voltaje están presentes en la superficie de las células tumorales con una densidad más alta que en las células normales y su inactivación se ve alterada por el pH alcalino presente en esta afección. En el hamartoma hipotalámico que causa crisis gelásticas los grupos de interneuronas GABAérgicas descargan de forma espontánea, lo que sincroniza la aferencia de las neuronas del hamartoma hipotalámico que se proyectan hacia el hipocampo.

El cuarto proceso es la **lesión neuronal relacionada con la crisis,** como se demuestra mediante RM en pacientes después de un estatus epiléptico febril y afebril prolongado. Muchos de estos pacientes muestran edema agudo y atrofia del hipocampo a largo plazo con esclerosis en la RM. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes que presentan alteraciones en la RM relacionadas con las crisis comiciales los hallazgos son transitorios. En modelos experimentales se ha demostrado que los mecanismos de este tipo de lesiones implican la apoptosis y la necrosis de neuronas en las regiones afectadas. En el tejido epiléptico resecado mediante cirugía se han observado evidencias de que las vías apoptóticas se activan en los focos de epilepsia refractaria.

En los espasmos del lactante los modelos animales desarrollados recientemente sugieren que los aumentos de hormona liberadora de corticotropina relacionada con estrés, el bloqueo del canal de sodio y la estimulación del receptor de NMDA son mecanismos que contribuyen al proceso. Los datos previos obtenidos mediante tomografía por emisión de positrones sugieren que una interacción entre las lesiones corticales focales y los núcleos del rafe del tronco del encéfalo es importante, al menos en algunos pacientes con espasmos del lactante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Adcock JE, Panayiotopoulos CP: Occipital lobe seizures and epilepsies, *J Clin Neurophysiol* 29:397-407, 2012.

Crino PB: mTOR: A pathogenic signaling pathway in developmental brain malformations, *Trends Mol Med* 17(12):734-742, 2011.

Caraballo RH, Capovilla G, Vigevano F, et al: The spectrum of benign myoclonus of early infancy: clinical and neurophysiologic features in 102 patients, *Epilepsia* 50:1176-1183, 2009.

Casillas-Espinosa PM, Powell KL, O'Brien TJ: Regulators of synaptic transmission: roles in the pathogenesis and treatment of epilepsy, *Epilepsia* 53(Suppl 9):41-58, 2012.

Christensen J: Traumatic brain injury: risks of epilepsy and implications for medicolegal assessment, *Epilepsia* 53(Suppl 4):43-47, 2012.

Ferando I, Mody I: GABAA receptor modulation by neurosteroids in models of temporal lobe epilepsies, *Epilepsia* 53(Suppl 9):89-101, 2012.

Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al: Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms, *Neurology* 78:1974-1980, 2012.

Goldberg EM, Coulter DA: Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction, *Nat Rev Neurosci* 14(5):337-349, 2013.

Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, et al: 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy, *Nat Genet* 41:160-162, 2009.

Johnson JN, Hofman N, Haglund CM, et al: Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy, *Neurology* 72:224-231, 2009.

Kerr M, Kluger G, Philip S: Evolution and management of Lennox-Gastaut syndrome through adolescence and into adulthood: are seizures always the primary issue? *Epileptic Disord* 13:S15-S26, 2011.

Kossoff EH: Infantile spasms, *Neurologist* 16:69-75, 2010.

Koyama R, Tao K, Sasaki T, et al: GABAergic excitation after febrile seizures induces ectopic granule cells and adult epilepsy, *Nat Med* 18(8):1271-1278, 2012.

McTague A, Appleton R, Avula S, et al: Migrating partial seizures of infancy: expansion of the electroclinical, radiological and pathological disease spectrum, *Brain* 136(5):1578-1591, 2013.

Nabbout R: Autoimmune and inflammatory epilepsies, *Epilepsia* 53(Suppl 4):58-62, 2012.

Ong B, Bergin P, Heffernan T, et al: Transient seizure-related MRI abnormalities, *J Neuroimaging* 19:301-310, 2009.

Parsley LK, Thomas JA: The patient with infantile seizures, *Curr Opin Pediatr* 23:693-699, 2011.

Pearl PL: *Inherited metabolic epilepsies*, New York, 2013, Demos Medical Publishing, LLC.

Pandolfo M: Pediatric epilepsy genetics, *Curr Opin Neurol* 26(2):137-145, 2013.

Poolos NP, Johnston D: Dendritic ion channelopathy in acquired epilepsy, *Epilepsia* 53(Suppl 9):32-40, 2012.

Rahman S, Footitt EJ, Varadkar S, et al: Inborn errors of metabolism causing epilepsy, *Dev Med Child Neurol* 55(1):23-36, 2013.

Sejvar JJ, Kakooza AM, Foltz JL, et al: Clinical, neurological, and electrophysiological features of nodding syndrome in Kitgum, Uganda: an observational case series, *Lancet Neurol* 12(2):166-174, 2013.

Sinclair DB, Wheatley M, Snyder T: Frontal lobe epilepsy in childhood, *Pediatr Neurol* 30:169-176, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

593.6 Tratamiento de las crisis comiciales y de la epilepsia

Mohamad A. Mikati y Abeer J. Hani

DECISIONES SOBRE EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

Después de una *primera crisis,* si el riesgo de recidiva es bajo, como cuando el paciente tiene un neurodesarrollo, EEG y RM normales (riesgo de alrededor del 20%), no se suele iniciar un tratamiento. Si el paciente tiene anomalías en el EEG, la RM y/o la exploración neurológica y/o antecedentes familiares positivos de epilepsia, el riesgo es mayor y a menudo se inicia un tratamiento. Otras consideraciones son también relevantes, como el estado de conducción de vehículos de motor y el tipo de empleo en pacientes mayores o la capacidad de los progenitores para controlar las recidivas o el tratamiento con anticomiciales en los niños. Por tanto, la decisión se toma siempre de forma individualizada. Todos los aspectos de este proceso de toma de decisiones deben discutirse con la familia. La figura 593-4 muestra un resumen del enfoque terapéutico de las crisis comiciales y la epilepsia.

ASESORAMIENTO

Una parte relevante del tratamiento de un paciente con epilepsia es educar a la familia y el niño acerca de la enfermedad, su tratamiento y las limitaciones que podría imponer y cómo afrontarlas. Se debe establecer una alianza terapéutica satisfactoria. Suelen ser necesarias restricciones de conducción (en adolescentes) y de natación (tabla 593-10). En la mayoría de los estados de EE.UU., el médico no está obligado a comunicar los pacientes epilépticos a la dirección de tráfico, sino que esto es responsabilidad del paciente. Después, el médico debe completar un formulario específico para los pacientes que son autorizados a conducir. También en la mayoría de los estados se requiere un período sin crisis de 6 meses, y en algunos estados más tiempo, antes de permitir la conducción. A menudo, nadar en ríos, lagos o el mar y el buceo están prohibidos, pero la natación en las piscinas puede autorizarse. Al nadar, incluso los pacientes con epilepsia que tengan un control excelente deben estar bajo la supervisión continua de un observador que conozca su enfermedad y que sea capaz de realizar un rescate a nivel de socorrista.

El médico, los progenitores y el niño deben evaluar de forma conjunta el riesgo de participar en actividades deportivas. Para participar en el deporte es fundamental contar con un tratamiento médico adecuado, un buen control de las crisis y una supervisión correcta para evitar riesgos significativos. Cualquier actividad en la que una crisis pueda provocar una caída peligrosa debe evitarse, como escalada, el uso de las barras paralelas y los saltos de trampolín elevado. La participación en deportes de colisión o de contacto depende de la afección del paciente. Los niños epilépticos no deberían excluirse automáticamente de la participación en el hockey, béisbol, baloncesto, fútbol americano o lucha libre. Por el contrario, la consideración individual se debe basar en el caso específico de cada niño (v. tabla 593-10).

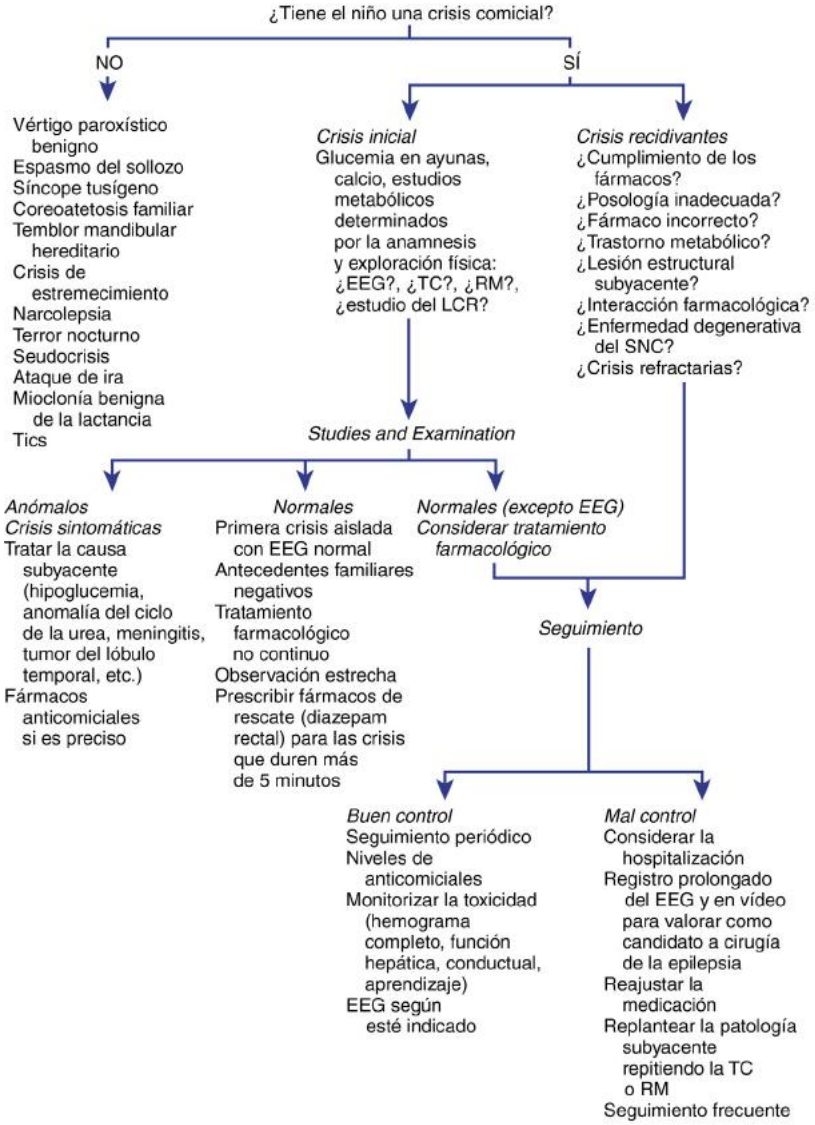

Figura 593-4 Enfoque del niño con sospecha de trastorno comicial.

booksmedicos.org

Tabla 593-10 Deportes y consideraciones especiales para los niños con epilepsia*

TIPO DE DEPORTE	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Deportes de contacto corporal	Si las crisis son más que ocasionales debe realizarse una evaluación médica de los beneficios y riesgos de la participación, según el trastorno del niño. No hay contraindicaciones en general, salvo para el boxeo
Deportes sin contacto	Generalmente recomendado. La ansiedad y la fatiga pueden plantear problemas en algunos niños La individualización basada en la historia clínica debe ser la norma
Gimnasia	Se puede producir una caída si el niño tiene una crisis repentina, sobre todo con trampolines, barras paralelas y trepando por una cuerda, lo que debería evitarse El determinante básico sigue siendo la evaluación individual
Natación	El niño siempre debe estar bajo supervisión y debe desaconsejarse el buceo con botellas de oxígeno en pacientes epilépticos con mal control

*Los consejos específicos deben individualizarse dependiendo de la situación clínica del paciente. Muchos pacientes tienen en realidad menos crisis cuando realizan actividad que cuando están inactivos.

Modificada de Committee on Children with Handicaps: The epileptic child and competitive school athletics, Pediatrics 42:700-702, 1968; y Knowles BD: Athletes with seizure disorders, Curr Sports Med Rep *11(1):16-20, 2012, tabla 1.*

El asesoramiento es útil para apoyar a la familia y para educarla sobre los recursos disponibles en la comunidad. La evaluación educativa y, en algunos casos, psicológica puede ser necesaria para calibrar las posibles discapacidades de aprendizaje o patrones conductuales anómalos que pueden coexistir con la epilepsia. Ésta conlleva un riesgo de aumento de la mortalidad (2 o más veces las tasas estandarizadas de mortalidad de la población general) y de muerte súbita inesperada. Esto se relaciona sobre todo con las afecciones asociadas o subyacentes a la epilepsia (p. ej., tumor, enfermedades metabólicas), con el mal control de las crisis (p. ej., en pacientes con encefalopatías epilépticas graves o crisis comiciales refractarias a fármacos) y con el escaso cumplimiento de las terapias prescritas. Por tanto, por lo general, se puede informar a los familiares acerca de este mayor riesgo sin aumentar indebidamente su ansiedad. Muchos familiares sienten la necesidad de observar al paciente de forma continua durante la vigilia y el sueño, y hacen que duerma en la habitación de los progenitores para detectar las crisis. En la actualidad, se comercializan equipos de detección de crisis comiciales que utilizan sensores de movimiento situados debajo del colchón para la detección de las crisis. Algunos son decepcionantes e ineficaces a la hora de detectar las crisis, mientras que los datos de otros equipos son alentadores, pues pueden ser útiles para detectar la mayoría de las crisis tónico-clónicas generalizadas durante el sueño (v. la bibliografía para más detalles). Aún está por demostrar que estas medidas puedan reducir los casos de muerte súbita inesperada en la epilepsia y los progenitores deben evitar una actitud excesivamente protectora para no influir negativamente en la psicología del niño. Se debe proporcionar a los progenitores información sobre qué hacer en caso de crisis, sobre la elección entre aplicar o no un tratamiento y referente a los fármacos y sus efectos secundarios, así como sobre las complicaciones potenciales de la epilepsia. Si el niño tiene la edad suficiente también debe recibir esta información.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTICOMICIALES

Los anticomiciales reducen la excitabilidad al interferir con los canales iónicos del sodio, el potasio o el calcio mediante la reducción de la liberación o función de neurotransmisores excitadores, o por el incremento de la inhibición GABAérgica (fig. 593-5). La mayoría de los medicamentos tienen múltiples mecanismos de acción, y el mecanismo exacto responsable de su actividad en la epilepsia humana no suele comprenderse por completo. A menudo, los fármacos que actúan sobre los canales de sodio son eficaces contra las crisis parciales y los que actúan sobre los canales de calcio tipo T son eficaces contra las crisis de ausencia. Los canales de sodio activados por voltaje se bloquean por felbamato, valproato, topiramato, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, difenilhidantoína, rufinamida, lacosamida y zonisamida. Los canales de calcio tipo T, que se encuentran en la región del tálamo, se bloquean por valproato, zonisamida y etosuximida. Los canales de calcio activados por voltaje se inhiben por gabapentina, pregabalina, lamotrigina y felbamato. Los canales de calcio tipo N se inhiben por levetiracetam. La ezogabina/retigabina abre los canales de potasio activados por voltaje KCNQ/Kv7.

Los receptores $GABA_A$ se activan por fenobarbital, benzodiazepinas, topiramato, felbamato y levetiracetam. La tiagabina, debido a su unión a los transportadores de GABA 1 (GAT-1) y 3 (GAT-3), es un inhibidor de la recaptación de GABA. Los niveles de GABA se incrementan por vigabatrina a través de su inhibición irreversible de las GABA transaminasas. El valproato inhibe las GABA transaminasas, actúa sobre los receptores presinápticos $GABA_B$ (al igual que la gabapentina) y activa la ácido glutámico descarboxilasa (la enzima que sintetiza GABA).

La transmisión glutaminérgica se reduce por el felbamato que bloquea el NMDA y el AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico)/receptores de kainato. El topiramato también bloquea los receptores de AMPA/kainato. El levetiracetam se une a la proteína SV2A de la vesícula presináptica presente en todas las vesículas de neurotransmisores y, posiblemente, inhibe la liberación presináptica de neurotransmisores de una manera dependiente del uso. El perampanel bloquea los receptores AMPA de glutamato.

ELECCIÓN DEL FÁRMACO SEGÚN EL TIPO DE CRISIS Y EL SÍNDROME EPILÉPTICO

El tratamiento farmacológico debe basarse en el tipo de crisis y el síndrome epiléptico, así como en otros factores individuales. En general, los **fármacos de primera elección** para las crisis y epilepsias focales son la oxcarbazepina y la carbamazepina; para las crisis de ausencia, la etosuximida; para la epilepsia mioclónica juvenil, el valproato y la lamotrigina; para el síndrome de Lennox-Gastaut, el clobazam, el valproato, el topiramato, la lamotrigina y, más recientemente, se puede asociar la rufinamida; y para los espasmos infantiles, la corticotropina (ACTH). Existe una controversia significativa sobre estas elecciones y el tratamiento siempre debe individualizarse (v. la sección «Elección del fármaco: otras consideraciones» a continuación y la tabla 593-10).

El mejor tratamiento del **síndrome de West** es la ACTH. Hay varios protocolos que varían en cuanto a la dosis (alta, intermedia o baja). La pauta recomendada de ACTH (80 mg/ml) es una dosis diaria de 150 unidades/m^2 (divididas en dos inyecciones intramusculares diarias de 75 unidades/m^2, registrando el número de lote) que se administra durante un período de 2 semanas con una disminución gradual de la dosis a lo largo de otras 2 semanas (30 unidades/m^2 por la mañana durante 3 días, 15 unidades/m^2 por la mañana durante 3 días, 10 unidades/m^2 por la mañana durante 3 días y 10 unidades/m^2 en mañanas alternas durante 6 días y después suspender). El aumento del precio del gel de ACTH en EE.UU. ha llevado a muchos médicos a utilizar la dosis más baja, porque puede ser igual de eficaz (inicial: 20 unidades/día durante 2 semanas; si el paciente responde disminuir e interrumpir a lo largo de un período de 1 semana; si el paciente no responde aumentar la dosis a 30 unidades/día durante 4 semanas y luego reducir e interrumpir a lo largo de un período de 1 semana). La respuesta suele observarse en los primeros 7 días; sin embargo, si no hay respuesta en 2 semanas se cambia el lote. Durante el período de reducción de dosis de cualquiera de las pautas, sobre todo en pacientes sintomáticos, puede producirse una recidiva, que puede tratarse mediante el aumento de la dosis hasta la cantidad eficaz previa durante 2 semanas y luego reiniciar el descenso. La ACTH sintética también se ha utilizado en una presentación de liberación retardada de 0,25 mg/ml o 1 mg/ml intramuscular; se considera que 1 mg tiene la potencia de 100 UI para la estimulación de la glándula suprarrenal.

Se suele realizar un EEG de vigilia y otro del sueño 1, 2 y 4 semanas después del inicio de la ACTH para monitorizar la respuesta del paciente, con el fin de que no haya hipsarritmia en el EEG y de interrumpir las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

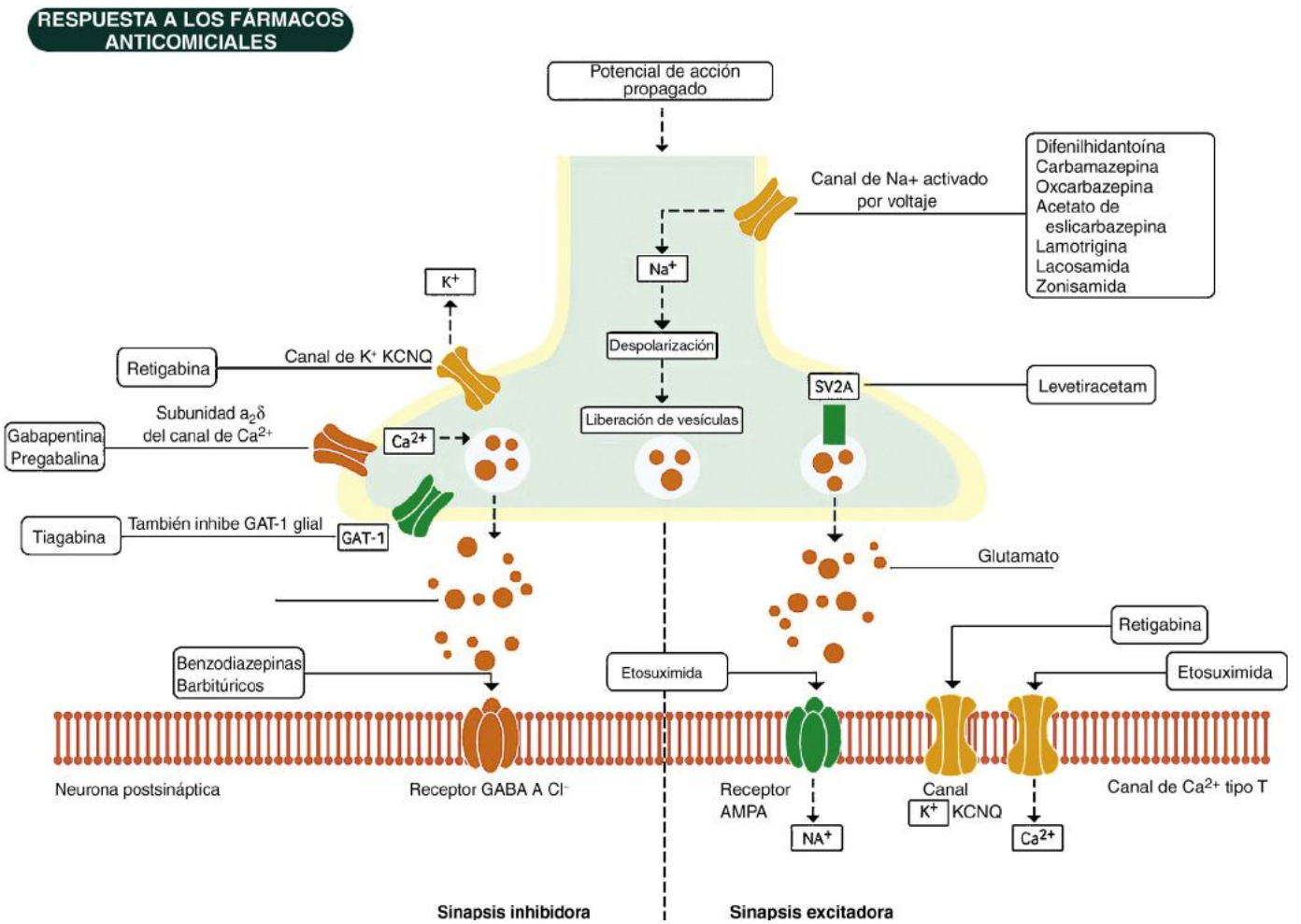

Figura 593-5 Mecanismos de acción de los fármacos anticomiciales que actúan por diversos mecanismos que implican sobre todo la modulación de los canales iónicos activados por voltaje, la potenciación del GABA y la inhibición del glutamato. Los fármacos anticomiciales autorizados tienen efectos sobre las terminaciones nerviosas inhibidoras *(lado izquierdo)* y excitadoras *(lado derecho)*. La eficacia anticomicial en ensayos clínicos de la mayoría de estos fármacos como tratamiento complementario inicial no difiere en gran medida, lo que indica que se puede obtener una actividad anticomicial aparentemente similar mediante mecanismos dirigidos contra diversas dianas. Sin embargo, los mecanismos de acción supuestos sólo se han determinado después de descubrir los efectos anticomiciales; el descubrimiento de fármacos dirigido por el mecanismo se ha ignorado en gran medida. AMPA, ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico; GABA, ácido γ-aminobutírico; GAT-1, transportador de GABA dependiente de sodio y dependiente de cloruro 1; SV2A, glucoproteína de vesícula sináptica 2A. (*De Schmidt D, Schachter SC: Drug treatment of epilepsy in adults*, BMJ *348:bmj.g254, 2014.*)

crisis comiciales. Los efectos secundarios, que son más frecuentes con las dosis más altas, consisten en hipertensión, desequilibrio electrolítico, infecciones, hiperglucemia y/o glucosuria y úlceras gástricas. Todos deben controlarse cuidadosamente y es aconsejable aplicar un tratamiento profiláctico de las úlceras. Suele considerarse que la ACTH ofrece una ventaja añadida, en especial en los casos criptogénicos, respecto a la vigabatrina y posiblemente respecto a la prednisona y otros esteroides.

Algunos autores consideran que la vigabatrina es un fármaco de segunda elección para los espasmos del lactante y otros creen incluso que es una alternativa a la ACTH como fármaco de primera elección. Su principal efecto secundario es la toxicidad retiniana, que se observa en alrededor del 30% de los pacientes, con los consiguientes defectos del campo visual que persisten a pesar de retirar el fármaco. El nivel de evidencia de su eficacia es más débil que para la ACTH, pero más fuerte que para otros fármacos alternativos, como valproato, benzodiazepinas (nitrazepam y clonazepam), topiramato, lamotrigina, zonisamida y piridoxina, y la dieta cetógena y la inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Ninguno de estos fármacos alternativos ofrece resultados uniformemente satisfactorios. Sin embargo, son útiles para disminuir la frecuencia y la gravedad de las crisis en los pacientes con espasmos infantiles sintomáticos y como tratamiento adyuvante en pacientes con espasmos infantiles criptogénicos que no responden por completo a la ACTH o la vigabatrina.

El **síndrome de Lennox-Gastaut** es otro síndrome epiléptico difícil de tratar. El tratamiento de las crisis de este síndrome varía según el tipo de crisis predominante. Para las caídas súbitas (crisis tónicas, atónicas o mioclónicas astáticas) el valproato, la lamotrigina, el topiramato, el clobazam, el felbamato y la rufinamida se consideran eficaces. El felbamato se utiliza como fármaco de último recurso por su posible toxicidad. Estos fármacos también podrían controlar otros tipos de crisis (parciales, tónico-clónicas generalizadas, ausencias atípicas, tónicas de otro tipo, mioclónicas). Para los pacientes en quienes predominan las crisis de ausencia atípicas, la lamotrigina o la etosuximida suelen ser medicamentos adecuados porque son relativamente menos tóxicos que muchos de los fármacos alternativos. El valproato también es útil contra estas crisis comiciales. El clonazepam suele ser útil, pero produce una sedación significativa, hiperactividad y babeo, y muchas veces se desarrolla tolerancia a sus efectos anticomiciales en unos pocos meses. Por consiguiente, el clonazepam suele utilizarse como fármaco de rescate para las crisis comiciales agrupadas (preparación en comprimido dispersable). En los casos refractarios de síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsias relacionadas puede emplearse zonisamida, levetiracetam, acetazolamida, mesuximida, corticoides, dieta cetógena o IGIV.

El **síndrome de Dravet** se suele tratar con valproato y benzodiazepinas como clobazam o clonazepam. La dieta cetógena también puede

booksmedicos.org

ser útil en pacientes con este síndrome, incluidos los casos con estatus refractario. El estiripentol, que está disponible en algunos países, es útil sobre todo combinado con valproato y clobazam, pero se debe ajustar su posología, porque el estiripentol puede aumentar la concentración de clobazam y el valproato puede aumentar la de estiripentol. Otros fármacos son la zonisamida y el topiramato. Se ha descrito que la lamotrigina, la carbamazepina y la difenilhidantoína agravan las crisis comiciales. Se sospecha que el uso de barbitúricos durante el estatus epiléptico en este síndrome se asocia con resultados adversos; por consiguiente, en estos casos deben considerarse tratamientos agudos alternativos.

Muy pocos casos de pacientes que tienen crisis comiciales neonatales, del lactante o de la primera infancia y que presentan una **epilepsia dependiente de piridoxina** (que se debe a la mutación del gen de la antiquitina) responden a la piridoxina, 10-100 mg/día vía oral (se han utilizado hasta 600 mg/día) a los 3-7 días del inicio del tratamiento oral y casi de inmediato si se administra por vía parenteral. Algunos pacientes tienen crisis refractarias desde el inicio, pero otros tienen una respuesta inicial, aunque transitoria, a los anticomiciales tradicionales. Algunos de estos pacientes también requieren ácido folínico asociado (5-15 mg/día). Otros pacientes requieren la forma activa de vitamina B_6, en concreto el fosfato de piridoxal (dosis inicial de 50 mg/día que puede aumentarse de forma gradual hasta 15 mg/kg cada 6 horas), debido a su deficiencia de **PNPO.** En las formas PNPO-deficiente/dependiente de piridoxal fosfato y en las dependientes de piridoxina puede haber hipotonía y puede ocurrir hipopnea después de iniciar el tratamiento con la vitamina. Algunos autores también han usado la piridoxina, sobre todo en Japón, en las fases iniciales del tratamiento del síndrome de West. Los pacientes con **deficiencia de folato cerebral** pueden responder a la suplementación con ácido folínico (habitualmente en dosis bajas de 2-3 mg/kg/día). Por lo general, estas entidades se han diagnosticado mediante la administración de vitamina B_6 o ácido folínico en tratamientos de prueba, pero en la actualidad se dispone de pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico (v. cap. 593.4).

Las **crisis de ausencia** suelen tratarse al principio con etosuximida, que es tan eficaz pero menos tóxica que el valproato y más eficaz que la lamotrigina. Los fármacos alternativos de primera elección son la lamotrigina y el valproato, sobre todo si coexisten crisis tónico-clónicas generalizadas con las crisis de ausencia, pues estos dos fármacos son eficaces contra estas últimas crisis, mientras que la etosuximida no lo es. Los pacientes refractarios a la etosuximida aún podrían responder al valproato o la lamotrigina. En las crisis de ausencia el EEG suele ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento y a menudo es más sensible que las observaciones de los progenitores para detectar estos ataques. El EEG se suele normalizar cuando se consigue el control completo de las crisis. Esto no suele ser cierto para las epilepsias parciales. Otros fármacos que pueden utilizarse para las crisis de ausencia son acetazolamida, zonisamida o clonazepam.

El mejor tratamiento de las **epilepsias mioclónicas benignas** suele ser el valproato, sobre todo cuando los pacientes tienen crisis tónico-clónicas generalizadas y de ausencia asociadas. Las benzodiazepinas, el clonazepam, la lamotrigina y el topiramato son alternativas para el tratamiento de la epilepsia mioclónica benigna. Las **epilepsias mioclónicas graves** se tratan con fármacos eficaces para el síndrome de Lennox-Gastaut, como el topiramato, clobazam y valproato, así como con zonisamida. El levetiracetam también puede ser eficaz en las epilepsias mioclónicas.

Las **crisis tónicas y clónicas generalizadas parciales y secundarias** pueden tratarse con oxcarbazepina, levetiracetam, carbamazepina, fenobarbital, topiramato, ácido valproico, lamotrigina, clobazam o clonazepam (v. tabla 593-8). A menudo se emplean inicialmente oxcarbazepina, levetiracetam, carbamazepina (EE.UU.) o valproato (Europa). En un estudio se prefirió la lamotrigina como monoterapia inicial para las crisis parciales y el valproato para las generalizadas. Casi cualquiera de estos fármacos se ha utilizado como primera o segunda opción, dependiendo de la individualización del tratamiento.

ELECCIÓN DEL FÁRMACO: OTRAS CONSIDERACIONES

Debido a que hay muchas opciones para cada paciente, la elección del fármaco que se va a utilizar es siempre una decisión individualizada que se basa en los datos de eficacia comparativa de los ensayos controlados aleatorizados y en otras consideraciones que se detallan más adelante.

Se deben tener en cuenta la **eficacia comparativa** (tabla 593-11) y el **potencial de agravación paradójica de la crisis** por algunos anticomiciales (p. ej., la precipitación de las crisis mioclónicas por la lamotrigina en el síndrome de Dravet y la exacerbación de las crisis de ausencia por la carbamazepina y la tiagabina).

- **Tolerabilidad comparativa** (v. tabla 593-14): los efectos adversos pueden variar en función del perfil del paciente. El ejemplo más destacado es el mayor riesgo de toxicidad hepática del tratamiento con valproato en niños menores de 2 años, en politerapia, y/o con trastornos metabólicos. Por tanto, si se sospecha la existencia de trastornos metabólicos se deben valorar otros fármacos en primer lugar y el valproato no debe iniciarse hasta que las enfermedades metabólicas se descarten por unos resultados normales de análisis de aminoácidos, ácidos orgánicos, perfil de acil carnitina, lactato, piruvato, pruebas de función hepática y tal vez otras pruebas.
  La elección de un anticomicial también puede verse influida por la probabilidad de aparición de efectos secundarios molestos, como aumento de peso (valproato, carbamazepina), hiperplasia gingival (difenilhidantoína), alopecia (valproato), hiperactividad (benzodiazepinas, barbitúricos, levetiracetam, valproato, gabapentina). Los niños con problemas conductuales y/o con trastorno por déficit de atención con hiperactividad pueden volverse especialmente hiperactivos con fármacos GABAérgicos mencionados previamente. Esto suele influir en la elección de los medicamentos.
- **Coste y disponibilidad:** el coste de los fármacos anticomiciales más nuevos a menudo impide su uso, sobre todo en los países en vías de desarrollo, donde el precio es un problema considerable. Además, muchos medicamentos no están disponibles en numerosos países, bien porque son demasiado caros, bien porque paradójicamente son demasiado baratos (menor margen de beneficio), o bien debido a restricciones regulatorias. Los anticomiciales tienen un rango terapéutico estrecho, por lo que cambiar de un fármaco de marca a las formulaciones genéricas o de un genérico a otro puede modificar los niveles, lo que podría dar lugar a la aparición de crisis comiciales o de efectos secundarios. Por tanto, lo mejor es evitar la sustitución por genéricos si un medicamento de marca ya ha demostrado ser eficaz, sobre todo en pacientes frágiles.
- **Facilidad de inicio** del anticomicial: los fármacos que se inician de forma muy gradual, como la lamotrigina y el topiramato, no deberían elegirse en situaciones en las que sea preciso alcanzar un nivel terapéutico rápidamente. En tales situaciones se debería optar por medicamentos que tienen preparaciones intravenosas o que se pueden iniciar y ajustar con más rapidez, como valproato, difenilhidantoína o levetiracetam.
- **Interacciones con otros fármacos** y presencia de medicación de fondo: un ejemplo es la posible interferencia de los fármacos inductores enzimáticos con muchos agentes quimioterápicos.
  En esos casos se utilizan medicamentos como la gabapentina o el levetiracetam. Además, el valproato inhibe el metabolismo y aumenta los niveles de lamotrigina, fenobarbital y felbamato. También desplaza a la difenilhidantoína unida a proteínas de sus sitios de unión proteica, lo que aumenta la fracción libre, y por tanto se debe monitorizar dicha fracción libre y no la concentración total cuando ambos medicamentos se utilizan juntos.
  Los inductores enzimáticos como el fenobarbital, carbamazepina, difenilhidantoína y primidona reducen los niveles de lamotrigina, valproato y, en menor medida, de topiramato y zonisamida.
  Los fármacos que sólo se excretan por el riñón, como el levetiracetam y la gabapentina, no presentan estas interacciones.
- **Presencia de enfermedades concurrentes:** por ejemplo, la presencia de la migraña en un paciente con epilepsia puede hacer que se elija un fármaco que sea eficaz frente a ambas afecciones, como valproato o topiramato. En un paciente obeso podría evitarse un medicamento como el valproato y en su lugar se podría emplear un fármaco anorexígeno, como el topiramato.
  En mujeres adolescentes en edad fértil suelen evitarse los anticomiciales inductores enzimáticos, ya que pueden interferir con los anticonceptivos; otros anticomiciales, en especial el valproato, pueden aumentar los riesgos de malformaciones fetales (tabla 593-12). El ácido valproico puede desenmascarar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 593-11 Comparación de las recomendaciones para el tratamiento de la epilepsia pediátrica

TIPO DE CRISIS O SÍNDROME EPILÉPTICO	APROBADO POR LA FDA	SIGN (2005)	NICE (2012)	AAN (2004)	LICE (2013)*	ESTUDIO DE CONSENSO DE EXPERTOS PEDIÁTRICOS (NORTEAMÉRICA, 2005)	ESTUDIO DE CONSENSO DE EXPERTOS PEDIÁTRICOS (EUROPA, 2007)
Parcial-inicio	CBZ, ezogabina, lacosamida, LEV, LTG, OXC, FB, perampanel, DFH, TPM, VGB	CBZ, CLB, LTG, OXC, DFH, TPM, VGB, AVP	CBZ, LEV, LTG, OXC, AVP	CBZ, GBP, LTG, OXC, FB, DFH, TPM	A: OXC B: ninguno C: CBZ, FB, DFH, TPM, VGB, AVP D: CLB, CZP, LTG, ZNS	CBZ, OXC	CBZ, OXC
EIBPC	Ninguno	No mencionado de forma específica	CBZ, LEV, LTG, OXC, AVP	No estudiado	A, B: ninguno C: CBZ, AVP D: GBP, LEV, OXC, STM	CBZ, OXC	AVP
Epilepsia con ausencias de la infancia	ESM, AVP	ESM, LTG, AVP	ESM, LTG, AVP	LTG	A: ESM, AVP B: ninguno C: LTG D: ninguno	ESM	AVP
Epilepsia mioclónica juvenil	LEV, LTG, TPM	AVP	LEV, LTG, TPM, AVP	No estudiado	A, B, C: ninguno D: TPM, AVP	LTG, AVP	AVP
Síndrome de Lennox-Gastaut	CLB, FLB, LTG, rufinamida (atónicas), TPM	CLB, LTG, AVP	AVP	No estudiado	No revisado	LTG, AVP	AVP
Espasmos del lactante	VGB	Nitrazepam, TPM, VGB, AVP	Corticoides, VGB	ACTH, VGB (directrices IS actualizadas 2012)	No revisado	ACTH, VGB	VGB
Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias	LEV, LTG, TPM	TPM, AVP	LTG, TPM, AVP	No se ha aportado evidencia	A: ninguno B: ninguno C: CBZ, FB, DFH, TPM, AVP D: OXC		

*Las recomendaciones de la LICE se enumeran según los niveles de evidencia que respaldan la eficacia de las opciones. Nivel A: ≥1 ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECA) de clase I o ≥2 ECA de clase II; nivel B: 1 ECA de clase II o ≥2 ECA de clase III; nivel C: ≥2 ECA de clase III; nivel D: 1 estudio de clase III doble ciego o abierto o estudio clínico de clase IV o datos de un informe de comité de expertos u opiniones de clínicos experimentados.

AAN, American Academy of Neurology; ACTH, corticotropina; AVP, ácido valproico; CBZ, carbamazepina; CLB, clobazam; CZP, clonazepam; DFH, difenilhidantoína; EIBPC, epilepsia infantil benigna con puntas centrotemporales; ESM, etosuximida; FB, fenobarbital; FDA, Food and Drug Administration; FLB, felbamato; GBP, gabapentina; LEV, levetiracetam; LICE, Liga Internacional Contra la Epilepsia; LTG, lamotrigina; NICE, National Institute for Clinical Excellence; OXC, oxcarbazepina; SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network; STM, sultiamo; TPM, topiramato; VGB, vigabatrina; ZNS, zonisamida.

Modificada y actualizada de Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A y cols.: Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, Epileptic Disord 9:353-412, 2007; y Perucca E, Tomson T; ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and síndromes, Epilepsia *54(3):551-563, 2013.*

o exacerbar ciertos trastornos metabólicos, como la hiperglicinemia no cetósica, las mutaciones de la ADN polimerasa γ *(POLG)* con depleción del ADN mitocondrial (también denominado síndrome de Alpers-Huttenlocher), otras enfermedades mitocondriales (síndrome de Leigh; miopatía mitocondrial; encefalopatía, acidosis láctica y episodios de seudoictus [MELAS]; epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; síndrome de epilepsia mioclónica-miopatía-ataxia sensitiva) y encefalopatías hiperamoniémicas. Las manifestaciones pueden incluir hepatotoxicidad o encefalopatía.

- **Crisis coexistentes:** en un paciente con crisis de ausencia y tónico-clónicas podría utilizarse un fármaco que tenga un amplio espectro de efectos anticomiciales, como la lamotrigina o el valproato, en lugar de los que tienen un espectro estrecho de eficacia, como la difenilhidantoína y la etosuximida.
- **Antecedentes de respuesta previa** a anticomiciales específicos: por ejemplo, si un paciente o un familiar con el mismo problema había respondido previamente a la carbamazepina, ésta podría ser una alternativa de elección.
- **Mecanismo de acción de los fármacos:** en la actualidad, los conocimientos sobre la fisiopatología de la epilepsia no permiten una elección específica de los anticomiciales basándose en la fisiopatología supuesta de la epilepsia. Sin embargo, en general, se cree que es mejor evitar la combinación de medicamentos que tienen mecanismos de acción similares, tales como la difenilhidantoína y la carbamazepina (ambos actúan sobre los canales de sodio). Se ha descrito que varios medicamentos, como la lamotrigina y el valproato o el topiramato y la lamotrigina, tienen efectos sinérgicos, debido posiblemente a que sus mecanismos de acción son diferentes.
- **Facilidad de uso:** los fármacos que se administran una o dos veces al día son más fáciles de usar que aquellos que se administran 3 o 4 veces al día. La disponibilidad de una preparación líquida pediátrica, sobre todo si tiene un sabor agradable, también es un factor destacado.
- **Capacidad para monitorizar la medicación** y ajustar la dosis: algunos medicamentos son difíciles de ajustar y de monitorizar, pues requieren mediciones frecuentes de sus niveles sanguíneos. El prototipo de estos medicamentos es la difenilhidantoína, pero

booksmedicos.org

Tabla 593-12 Teratogénesis y pronóstico perinatal de los fármacos anticomiciales

HALLAZGO	RECOMENDACIÓN	NIVEL DE RECOMENDACIÓN
Es probable que el AVP como parte de politerapia y posiblemente monoterapia contribuya al desarrollo de malformaciones congénitas graves y un pronóstico cognitivo adverso	Si es posible se debería plantear evitar la politerapia con valproato durante el primer trimestre de gestación para reducir el riesgo de malformaciones congénitas graves y un pronóstico cognitivo adverso	B
Los regímenes de politerapia con anticomiciales, en comparación con monoterapia, probablemente contribuyan al desarrollo de malformaciones congénitas graves y un pronóstico cognitivo adverso	Si es posible se debería plantear evitar la politerapia con anticomiciales durante el primer trimestre del embarazo para reducir el riesgo de malformaciones congénitas graves y un pronóstico cognitivo adverso	B
La exposición a difenilhidantoína en monoterapia o fenobarbital probablemente aumente la probabilidad de un pronóstico cognitivo adverso	Si es posible debe plantearse evitar la difenilhidantoína durante el embarazo para evitar un pronóstico cognitivo adverso	C
Los recién nacidos de mujeres con epilepsia que toman anticomiciales tienen un mayor riesgo de ser pequeños para la edad gestacional y posiblemente también un mayor riesgo de puntuación <7 en la prueba de Apgar a 1 minuto	La estratificación del riesgo del embarazo debería reflejar que los hijos de mujeres con epilepsia que toman anticomiciales probablemente tienen un mayor riesgo de ser pequeños para la edad gestacional (nivel B) y posiblemente también un mayor riesgo de puntuación <7 en la prueba de Apgar a 1 minuto	C

Niveles de recomendación: A: recomendación más sólida; basado en evidencia de clase 1; B y C: menores niveles de recomendaciones.

Tipos de malformaciones: los estudios previos habían descrito la aparición de espina bífida con el tratamiento mediante valproato y carbamazepina, y de malformación cardíaca y paladar hendido después de la exposición a difenilhidantoína, carbamazepina y fenobarbital. Hay una gran variabilidad entre los estudios. Sin embargo, en general, la incidencia relativa de las malformaciones graves es de alrededor del 10% para la monoterapia con valproato, mayor con la politerapia con valproato, y está en el rango del 5% para la monoterapia con otro por encima de tres medicamentos anticomiciales y superior con politerapia.

Categorías de la FDA: valproato, fenobarbital, carbamazepina y difenilhidantoína se clasifican en la categoría D por la FDA. Etosuximida, felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato y zonisamida pertenecen a la categoría C. Categoría C: los estudios con animales han demostrado un efecto adverso y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, o no se ha realizado ningún estudio con animales y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Categoría D: los estudios adecuados bien controlados u observacionales en mujeres embarazadas han demostrado que existe un riesgo para el feto. Sin embargo, los beneficios del tratamiento podrían superar a los riesgos potenciales.

AVP, valproato.

Datos de Harden CI, Meador KJ, Pennell PB y cols.: Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society, Neurology *73(2):133–141, 2009.*

muchos de los medicamentos más antiguos también requieren una monitorización de sus niveles sanguíneos para un ajuste de dosis óptimo. Sin embargo, el propio control puede representar un inconveniente práctico o para la satisfacción del paciente para los fármacos más antiguos en comparación con los nuevos anticomiciales, que no suelen requerir esta monitorización, salvo para comprobar el cumplimiento.

- **Preferencias del paciente y los familiares:** cuando todos los demás elementos son iguales, la elección entre dos o más anticomiciales alternativos aceptables también podría depender de las preferencias del paciente o la familia. Por ejemplo, algunos pacientes podrían querer evitar los efectos secundarios de hiperplasia gingival e hirsutismo, pero pueden tolerar la pérdida de peso, o viceversa.
- **Genética** y pruebas genéticas: una predisposición genética al desarrollo de efectos secundarios inducidos por los anticomiciales es otro factor que puede tenerse en cuenta. Por ejemplo, hay una fuerte asociación entre el alelo HLA-B*1502 del antígeno leucocitario humano y reacciones cutáneas graves inducidas por carbamazepina, difenilhidantoína o lamotrigina en pacientes chinos de la etnia han y, en menor medida, en poblaciones del sudeste asiático; por tanto, estos anticomiciales se deben evitar en personas con susceptibilidad genética después de realizar las pruebas para detectar el alelo. Las pruebas para detectar otros alelos que predispongan a estas alergias en otras poblaciones aún no tienen utilidad clínica. Las mutaciones del gen del canal de sodio *SCN1A* indicativas de un síndrome de Dravet también podrían motivar que se evitase la lamotrigina, la carbamazepina y la difenilhidantoína, usando en su lugar fármacos más apropiados como el valproato, el clobazam o el estiripentol.
- **Perfiles teratogénicos:** algunos anticomiciales, como el valproato y, en menor medida, la carbamazepina, el fenobarbital y la difenilhidantoína, se asocian con efectos teratogénicos (v. tabla 593-12).

Algunas de estas consideraciones se pueden abordar recurriendo a las encuestas de opinión de expertos (v. tabla 593-11) o a las directrices elaboradas por las sociedades interesadas, como la LICE, el National Institute for Clinical Excellence (NICE) en Inglaterra, la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) o la Academia Americana de Neurología (AAN). Algunas directrices están totalmente basadas en la evidencia (AAN, LICE) y otras (NICE, SIGN) incorporan también otros elementos. Sin embargo, ninguna directriz puede incorporar todas las consideraciones pertinentes a cada paciente.

INICIO Y MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

En las situaciones no urgentes, o cuando no es necesaria una dosis de carga, se comienza la **dosis de mantenimiento** del anticomicial elegido (tabla 593-13). Con algunos fármacos (p. ej., carbamazepina y topiramato) se comienza incluso con dosis más pequeñas, que se **aumentan de forma gradual** hasta la dosis de mantenimiento para lograr la tolerancia a los efectos secundarios como la sedación. Por ejemplo, la dosis inicial de carbamazepina suele ser de 5-10 mg/kg/día. Se pueden añadir incrementos de 5 mg/kg/día cada 3 días hasta lograr un nivel terapéutico y establecer una respuesta terapéutica o hasta que se producen efectos secundarios inaceptables. Con algunos fármacos, como la zonisamida, fenobarbital, difenilhidantoína o valproato, suele tolerarse comenzar con la dosis de mantenimiento. Con otros, como el levetiracetam y la gabapentina, pueden emplearse ambos planteamientos. Los pacientes deben ser asesorados acerca de los posibles efectos secundarios, y éstos deben ser monitorizados durante las visitas de seguimiento (tabla 593-14).

Ajuste de dosis

Los **niveles** de muchos anticomiciales suelen tener que determinarse después de iniciar el tratamiento para verificar el cumplimiento y las concentraciones terapéuticas. La monitorización es más útil para los anticomiciales más antiguos, como difenilhidantoína, carbamazepina, valproato, fenobarbital y etosuximida. Después de iniciar la dosis de mantenimiento, o después de cualquier cambio posológico, no se alcanza el estado estacionario hasta que han transcurrido 5 semividas, lo que, para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 593-13 Posología de fármacos anticomiciales seleccionados

FÁRMACO	APROBADO POR LA FDA (APROBADO PARA LA EDAD)	POSOLOGÍA ORAL DE MANTENIMIENTO (mg/kg/DÍA) A MENOS QUE SE ESPECIFIQUE DE OTRO MODO	POSOLOGÍA HABITUAL	NIVELES TERAPÉUTICOS	PRESENTACIONES
Acetazolamida	Crisis de ausencia (adultos)	1-12 meses; 10 <1 año: 20-30	Cada 8-12 h	10-15 mg/l	Comp. 125, 250, 500 mg
Bromuro		50-100	Cada 12-24 h	10-15 mEq/l	Se presenta como solución triple de bromuro (240 mg/ml de sal de bromuro)
Carbamazepina*	Parciales y TCG (todas las edades)	10-20	Cada 6-8 h LS generalmente cada 12 h	3-12 mg/l	Cáps. LP 150, 300 mg Comp. LP 100, 200, 400 mg Comp. masticables 100 mg Comp. 200 mg Susp. 100 mg/5 ml
Clobazam†	SLG (todas las edades por encima de 2 años)	10-20 mg/día	Cada 8-12 h	60-200 µg/l	Comp. 5 , 10 , 20 mg Sol. 2,5 mg/ml
Clonazepam†	Crisis de ausencia, SLG, crisis mioclónicas (todas las edades)	0,05-0,2	Cada 8-12 h	25-85 µg/l	Comp. 0,5, 1, 2 mg Comp. bucodispersables 0,125, 0,25, 0,5 mg
Diazepam	Crisis parciales (todas las edades >6 meses)	0,25-1,5 0,01-0,25 i.v. 0,2-0,5 mg/kg rectal (según la edad; v. tabla 593-15)	Cada 8-12 h	100-700 µg/l	Comp. 2, 5, 10 mg Sol. 5 mg/ml, sol. 5 mg/5 ml Gel rectal que puede ajustarse para proporcionar 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20 mg
Difenilhidantoína	Crisis parciales, tónico-clónicas y estatus (todas las edades)	<3 años, 8-10 >3 años, 4-7	Comp., susp.: cada 8 h Cáps.: cada 24 h	5-20 mg/l	Comp. 50 mg Cáps. 30,100 mg Susp. 125 mg/5 ml
Etosuximida	Crisis de ausencia (>3 años)	20-30	Cada 8-12 h	40-100 mg/l	Cáps. 250 mg Jarabe, sol. 250 mg/5 ml
Ezogabina	Crisis parciales (adultos)	No hay dosis pediátrica aprobada	Cada 8 h	—	Comp. 50, 200, 300, 400 mg
Felbamato	SLG (>2 años), crisis parciales (>14 años)	15-45	Cada 8-12 h	50-110 mg/l	Comp. 400, 600 mg Susp. 600 mg/5 ml
Fenobarbital	Crisis mioclónicas, parciales y tónico-clónicas y estatus (todas las edades)	<5 años, 3-5 >5 años, 2-3	Cada 12-24 h	10-40 mg/l	Comp. 15, 30, 60, 90, 100 mg Sol. 4 mg/ml
Gabapentina‡	Crisis parciales (>3 años)	30-60	Cada 8 h	2-20 mg/l	Cáps. 100, 300, 400 mg, comp. 600, 800 mg
Lacosamida	Crisis parciales (>17 años)	No hay dosis aprobada por la FDA 4-12	Cada 12 h	≥15 µg/l	Comp. 50, 100, 150, 200 mg Sol. oral 10 mg/ml
Lamotrigina	SLG, crisis parciales y tónico-clónicas (>2 años)	5-15§ 1-5¶	Cada 8 h Cada 12 h	1-15 mg/l	Comp. 25, 100, 150, 200 mg Comp. dispersables masticables 5, 25 mg CBG 25, 50, 100, 200 mg Comp. LP 25, 50, 100, 200, 250, 300 mg
Levetiracetam†	Crisis mioclónicas, parciales y tónico-clónicas (>4-6 años)	20-40	Cada 8-12 h	6-20 mg/l	Comp. 250, 500, 750 mg Sol. 100 mg/ml Comp. LS (LP) 500, 750 mg
Lorazepam	Estatus epiléptico (todas las edades)	0,05-0,1	Cada 8-12 h	20-30 µg/l	Comp. 0,5, 1, 2 mg Sol. 2 mg/ml
Mesuximida	Crisis de ausencia (niños y mayores)	10-30	Cada 8-12 h	10-50 mg/l	Cáps. 150, 300 mg
Nitrazepam	–	0,25-1	Cada 8-12 h	<200 µg/l	Comp. 5 mg
Oxcarbazepina*	Crisis parciales (>2 años)	20-40	Cada 12 h	13-28 mg/l	Comp.150, 300, 600 mg Susp. 300 mg/5 ml
Perampanel	Crisis parciales (>12 años)	2-12 mg/día (>12 años)	Al acostarse	–	Comp. 2, 4, 6, 8, 10, 12 mg

booksmedicos.org

Tabla 593-13 Posología de fármacos anticomiciales seleccionados *(cont.)*

FÁRMACO	APROBADO POR LA FDA (APROBADO PARA LA EDAD)	POSOLOGÍA ORAL DE MANTENIMIENTO (mg/kg/DÍA) A MENOS QUE SE ESPECIFIQUE DE OTRO MODO	POSOLOGÍA HABITUAL	NIVELES TERAPÉUTICOS	PRESENTACIONES
Pregabalina	Crisis parciales (adultos)	2-14	Cada 12 h	Hasta 10 µg/ml	Cáps. 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225, 300 mg Sol. 20 mg/ml
Primidona	Crisis parciales y tónico-clónicas (todas las edades)	10-20	Cada 8-12 h	4-13 mg/l	Comp. 50, 250 mg, susp.
Rufinamida†	SLG (>4 años)	30-45	Cada 12 h	<60 µg/ml	Comp. 200, 400 mg
Sultiamo‖		5-15	Cada 8-12 h	1,5-20 µg/ml	Cáps. 50, 200 mg No disponible en todos los países
Tiagabina	Crisis parciales (>2 años)	0,5-2	Cada 6, 8, 12 h	80-450 µg/l	Comp. 2, 4, 12, 16 mg
Topiramato†	SLG, crisis parciales y tónico-clónicas (todas las edades)	3-9, ajuste de dosis lento	Cada 8-12 h	2-25 mg/l	Comp. 25, 100, 200 mg Cáps. dispersables 15, 25 mg
Valproato	Crisis de ausencia, mioclónicas, parciales y tónico-clónicas (>2 años)	15-40. Se usan dosis mayores si el paciente toma inductores enzimáticos (hasta 60 kg/día)	Cáps. dispersables: cada 12 h Sol.: cada 8 h	50-100 mg/l	Cáps. 250 mg Cáps. dispersables 125 mg Comp. 125, 250, 500 mg Sol. 250 mg/5 ml
Vigabatrina	Espasmos del lactante y crisis parciales (>1 mes)	50-150	Cada 12 h	20-160 µg/ml	Comp. 500 mg Polvo para sol. 500 mg
Zonisamida	Crisis parciales (>16 años)	4-8	Cada 12-24 h	10-40 mg/l	Cáps. 100 mg

A menos que se especifique de otro modo, como antes, debería procurarse administrar el menor rango de la dosis terapéutica y luego ajustarla según sea necesario dependiendo de la respuesta y/o los niveles. La pauta posológica (p. ej., cada 8-12 h) puede depender de si se dispone de una preparación de liberación sostenida y de si el paciente toma inductores enzimáticos (p. ej., carbamazepina) o inhibidores (p. ej., ácido valproico) que pudiesen afectar a ese fármaco (como se indica en la posología en la tabla y en el texto).

*Se suele empezar por ¼ de la dosis de mantenimiento y se aumenta ¼ cada 2-3 días hasta llegar a la dosis completa.
†Se suele empezar por ¼ de la dosis de mantenimiento y se aumenta ¼ cada 7 días hasta llegar a la dosis completa.
‡Se suele empezar por ¼ de la dosis de mantenimiento y se aumenta ¼ cada día hasta llegar a la dosis completa.
§Niños que toman inductores enzimáticos.
‖Disponible en algunos países europeos.
¶Niños que toman valproato.

cáps., cápsula; CBD, comprimido bucodispersable; comp., comprimido; LP, liberación prolongada; LS, liberación sostenida; SLG, síndrome de Lennox-Gastaut; sol., solución; susp., suspensión;TCG, tónico-clónica generalizada.

la mayoría de los anticomiciales, requiere 2-7 días (semivida: 6-24 horas). Para el fenobarbital se requieren 2-4 semanas (semivida media: 69 horas). Para la zonisamida es de 14 días en monoterapia y menos que durante la politerapia con inductores enzimáticos (semivida media: 63 horas en monoterapia y 27-38 horas durante el tratamiento combinado con inductores enzimáticos). Si el nivel terapéutico se debe lograr más rápido se puede utilizar una **dosis de carga** con algunos fármacos, por lo general con una dosis única que sea el doble de la dosis promedio de mantenimiento por cada semivida. Para el valproato es de 25 mg/kg, para la difenilhidantoína de 20 mg/kg y para el fenobarbital de 10-20 mg/kg. En ocasiones se administra una dosis de carga menor de fenobarbital en niños mayores (5 mg/kg, que se puede repetir una o más veces en 24 horas) para evitar una sedación excesiva.

Al principio se debe utilizar sólo un fármaco y hay que aumentar la dosis hasta lograr el control completo o hasta que los efectos secundarios impiden más incrementos. Entonces, y sólo entonces, puede añadirse otro fármaco y reducir el fármaco inicial de forma gradual. El control con un medicamento **(monoterapia)** debe ser el objetivo, aunque algunos pacientes acaban por requerir múltiples fármacos. Cuando sea apropiado, también deben controlarse los niveles después de la adición (o suspensión) de un segundo medicamento debido a las posibles interacciones farmacológicas. Durante el seguimiento, la repetición del EEG cada pocos meses puede ser útil para evaluar los cambios en la predisposición a las crisis. Esto es especialmente cierto en situaciones en las que se contempla una reducción de la medicación en cualquier tipo de crisis comicial y durante el seguimiento para evaluar la respuesta de las crisis de ausencia, pues el EEG refleja la respuesta en estos pacientes.

Monitorización

Para los anticomiciales más antiguos, antes de comenzar el tratamiento suelen realizarse **pruebas basales de laboratorio** como hemograma completo, plaquetas, enzimas hepáticas y, posiblemente, pruebas de función renal y análisis de orina, que se repiten periódicamente. La monitorización de laboratorio es más relevante al principio, porque los efectos adversos idiosincrásicos, como la hepatitis alérgica y la agranulocitosis, aparecen con más frecuencia en los primeros 3-6 meses de tratamiento. Estas pruebas de laboratorio suelen comprobarse inicialmente una o dos veces durante el primer mes y luego cada 3-4 meses. Han surgido serias preocupaciones sobre la utilidad real de la monitorización rutinaria (en ausencia de signos clínicos), ya que la aparición de efectos adversos graves es baja y los costes pueden ser altos. En este momento hay muchos partidarios de una vigilancia rutinaria más distanciada.

En alrededor del 10% de los pacientes puede producirse una leucopenia reversible relacionada con la dosis en pacientes que toman carbamazepina o difenilhidantoína. Este efecto adverso responde a la disminución de la dosis o la suspensión del medicamento y debe distinguirse de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 593-14 Algunos efectos adversos frecuentes de los anticomiciales*

FÁRMACO ANTICOMICIAL	EFECTOS SECUNDARIOS
Acetazolamida	Leves: mareo, poliuria, trastornos electrolíticos Graves: síndrome de Stevens-Johnson
Ácido valproico	Leves: ganancia de peso; temblor por hiperamoniemia, alopecia, irregularidades menstruales Graves: toxicidad hepática y pancreática
Benzodiazepinas	Leves: neurotoxicidad relacionada con la dosis (somnolencia, sedación, ataxia), hiperactividad, babeo, aumento de las secreciones Grave: apnea
Bromuro	Leves: irritabilidad, falsa hipercloremia (cloruro falsamente elevado debido al bromuro) Graves: psicosis, exantema, toxicidad de lento desarrollo debido a la semivida larga
Carbamazepina	Leves: tics, leucopenia transitoria; hiponatremia, ganancia de peso, náuseas; mareo Graves: síndrome de Stevens-Johnson, agranulocitosis, anemia aplásica, hepatotoxicidad
Difenilhidantoína y otras hidantoínas	Leves: hiperplasia gingival, cara tosca, hirsutismo, síntomas cerebelovestibulares (nistagmo y ataxia) Graves: síndrome de Stevens-Johnson, hepatotoxicidad
Ezogabina	Leves: mareo, somnolencia, temblor, anomalías de la coordinación, alteraciones de la atención, alteración de la memoria, visión borrosa, alteraciones de la marcha y disartria Graves: discoloración azulada de la piel y pigmentación retiniana que requiere monitorización oftalmológica estrecha en el seguimiento, retención de orina
Felbamato	Leves: anorexia, vómitos, insomnio, hiperactividad, mareo Graves: riesgo grave de toxicidad hepática y hematológica que requiere una monitorización estrecha (1:500 en niños >2 años con trastornos neurológicos complejos)
Fenobarbital y otros barbitúricos	Leves: neurotoxicidad, insomnio, hiperactividad, signos de distraibilidad, fluctuación del estado de ánimo, ataques agresivos Graves: hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson
Gabapentina	En niños: inicio agudo de agresión, hiperactividad En adultos: euforia y desinhibición conductual, ganancia de peso
Lacosamida	Leves: diplopía, cefalea, mareo, náuseas Graves: posibles arritmias cardíacas (si hay predisposición)
Lamotrigina	Leves: efectos secundarios del SNC: cefalea, ataxia, mareo, temblor, pero por lo general menos que con otros anticomiciales Graves: síndrome de Stevens-Johnson, pocas veces hepatotoxicidad
Levetiracetam	Efectos adversos del SNC: somnolencia, astenia, mareo, pero por lo general menos que con otros anticomiciales En los niños son frecuentes los síntomas conductuales En adultos: estado de ánimo depresivo
Oxcarbazepina	Somnolencia, cefalea, mareo, náuseas, apatía, exantema, hipertricosis, hipertrofia gingival, hiponatremia
Perampanel	Mareo, somnolencia, fatiga, irritabilidad, caídas, náuseas, ganancia de peso, vértigo, ataxia, alteraciones de la marcha y trastornos del equilibrio
Pregabalina	Leves: mareo, edema periférico, visión borrosa, ganancia de peso, trombocitopenia Graves: reacciones de hipersensibilidad, rabdomiólisis
Primidona	Leves: toxicidad del SNC (mareo, disartria, inestabilidad, somnolencia, depresión) Graves: hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson
Rufinamida	Leves: somnolencia, vómitos Graves: contraindicada en el síndrome del intervalo QT corto familiar
Succinimidas	Leves: náuseas, molestias abdominales, anorexia, hipo Graves: síndrome de Stevens-Johnson, lupus inducido por fármacos
Tiagabina	Leves: mareo, somnolencia, astenia, cefalea y temblor, precipitación de crisis de ausencia o mioclónicas Graves: precipitación de estatus epiléptico no convulsivo
Topiramato	Leves: disfunción cognitiva, pérdida de peso, cálculos renales, hipohidrosis, fiebre Graves: precipitación de glaucoma
Vigabatrina	Leves: hiperactividad Graves: déficits irreversibles del campo visual, retinopatía que requiere evaluaciones oftalmológicas frecuentes y seguimiento
Zonisamida	Fatiga, mareo, anorexia, enlentecimiento psicomotor, ataxia, pocas veces alucinaciones, hipohidrosis y fiebre

*Prácticamente todos los fármacos anticomiciales pueden causar toxicidad del SNC y posiblemente exantemas y reacciones alérgicas graves.
SNC, sistema nervioso central.

booksmedicos.org

anemia aplásica o agranulocitosis idiosincrásicas, que son mucho menos frecuentes. Una excepción que requiere una monitorización frecuente (incluso semanal) de la función hepática y de los recuentos sanguíneos durante todo el tratamiento es el felbamato, debido a la alta incidencia de toxicidad hepática y hematológica (1 de cada 500 niños menores de 2 años con trastornos neurológicos complejos que reciben el fármaco). La hiperplasia gingival observada con la difenilhidantoína requiere una buena higiene oral (cepillado de los dientes por lo menos dos veces al día y enjuagarse la boca después de tomar la difenilhidantoína); en algunos casos puede ser lo bastante grave como para justificar su reducción quirúrgica y/o el cambio de medicamento. Puede aparecer un exantema alérgico con cualquier fármaco, pero es probable que sea más común con la lamotrigina, carbamazepina y difenilhidantoína.

EFECTOS SECUNDARIOS

Durante el seguimiento se debe monitorizar al paciente para detectar los **efectos secundarios.** En ocasiones se desarrolla un síndrome similar al de Stevens-Johnson, probablemente con más frecuencia con la lamotrigina; también se ha visto que es especialmente común en los pacientes chinos que tienen el alelo HLA-B*1502 y que toman carbamazepina y lamotrigina.

Otros efectos secundarios posibles son el raquitismo por difenilhidantoína, fenobarbital, primidona y carbamazepina (inductores enzimáticos que reducen el nivel de 25 hidroxi-vitamina D mediante la inducción de su metabolismo) e hiperamoniemia por valproato. La monitorización esquelética está justificada en pacientes que reciben tratamiento crónico con anticomiciales, porque suele asociarse con anomalías de la vitamina D (baja densidad ósea, raquitismo e hipocalcemia) en niños y adultos, sobre todo en los que toman medicamentos inductores enzimáticos. Por tanto, se recomienda aconsejar al paciente sobre la exposición al sol y la ingesta de vitamina D, monitorizar sus niveles y, en la mayoría de los casos, los suplementos de vitamina D. En la actualidad no existe un consenso sobre la dosis que debe utilizarse para la suplementación o la profilaxis, pero las dosis iniciales de 400-2.000 UI/día con una monitorización de los niveles son razonables.

La lesión hepática irreversible y el fallecimiento son complicaciones especialmente temidas en los niños pequeños (<2 años) que toman valproato en combinación con otros anticomiciales, en especial aquellos que pueden tener errores congénitos del metabolismo, como acidopatías y enfermedad mitocondrial. Casi todos los medicamentos anticomiciales pueden producir somnolencia, ataxia, nistagmo y disartria cuando se alcanzan niveles tóxicos.

La Food and Drug Administration (FDA) ha determinado que el uso de anticomiciales puede asociarse con un aumento del riesgo de ideación suicida y de suicidio, y ha recomendado el asesoramiento acerca de este efecto secundario antes de iniciar esta medicación. Como es obvio, esto es más aplicable a los adolescentes y los adultos.

Cuando se añade un nuevo anticomicial, las dosis utilizadas suelen verse afectadas por la medicación de base. Por ejemplo, si el paciente toma inductores enzimáticos, las dosis necesarias de valproato y lamotrigina suelen ser el doble de las dosis de mantenimiento habituales. Por otro lado, si el paciente recibe valproato, la dosis de fenobarbital o lamotrigina son de alrededor de la mitad de lo que suele necesitarse. Por tanto, suelen realizarse cambios de la posología de la medicación de fondo al comenzar el fármaco causante de la interacción. La variabilidad genética de las enzimas que metabolizan los anticomiciales y, en presencia de genes inducibles de multirresistencia a fármacos, la **farmacogenómica** podrían explicar algunas de las variaciones interpersonales de la respuesta a ciertos medicamentos anticomiciales. Aunque se han caracterizado muchas variantes de las enzimas del citocromo P-450, y aunque se han identificado varios genes de multirresistencia a fármacos, el uso de estos nuevos conocimientos se limita en gran medida al ámbito de la investigación, y aún no se ha aplicado en la práctica clínica rutinaria.

Tratamientos adicionales

Los principios de la monoterapia indican que debe plantearse un segundo fármaco después del primero si se han alcanzado sus dosis máximas toleradas y aún no controla las crisis o si produce efectos adversos intolerables. En esos casos se inicia un segundo fármaco, mientras el primero se reduce y luego se suspende. A continuación, el segundo fármaco se aumenta hasta la dosis que controla la crisis o que produce efectos secundarios intolerables. Si el segundo fármaco fracasa se plantea una monoterapia con un tercer fármaco o una **terapia dual (combinada).**

Los pacientes con **epilepsia farmacorresistente** (denominada antes intratable o refractaria) (es decir, quienes no han respondido al menos a dos pruebas adecuadas de fármacos apropiados) requieren una reevaluación diagnóstica cuidadosa en busca de trastornos subyacentes degenerativos, metabólicos o inflamatorios (p. ej., enfermedad mitocondrial, encefalitis de Rasmussen; v. cap. 593.2) y que se les evalúe como posibles candidatos para la cirugía de la epilepsia. Los trastornos metabólicos tratables que pueden manifestarse como epilepsia refractaria son, entre otros, la epilepsia dependiente de piridoxina y sensible a piridoxal, las crisis sensibles a ácido folínico (se ha demostrado que son el mismo trastorno que la epilepsia dependiente de piridoxina), la deficiencia cerebral de folato, trastornos de neurotransmisores, deficiencia de biotinidasa, deficiencia del transportador de glucosa 1 (responde a una dieta cetógena), defectos de la síntesis de serina, síndromes de deficiencia de creatina, fenilcetonuria no tratada, retraso del desarrollo, epilepsia y diabetes neonatal e hiperinsulinemia-hiperamoniemia. A menudo, los pacientes que no responden a los anticomiciales son candidatos a recibir esteroides, IGIV o una dieta cetógena.

Los **esteroides,** que suelen administrarse como ACTH (v. el apartado sobre el síndrome de West en «Epilepsias generalizadas graves» en el cap. 593.4) o como prednisona en dosis de 2 mg/kg/día (o equivalente), se utilizan a menudo en las encefalopatías epilépticas, como los síndromes de West, Lennox-Gastaut, mioclónico-astático, punta-onda continua en el sueño de ondas lentas y de Landau-Kleffner. Su duración suele ser de 2-3 meses, con una fase de reducción progresiva a lo largo de un período similar. Debido a que suelen producirse recidivas durante esta disminución, así como en síndromes como el de Landau-Kleffner y el de punta-ondas continuas en el sueño lento, a menudo se requiere tratamiento durante más de 1 año.

Se ha descrito que la **IGIV** también tiene una eficacia similar en los pacientes sin inmunodeficiencia con síndromes de West, Lennox-Gastaut, Landau-Kleffner y de punta-onda continua en el sueño de ondas lentas, y también puede ser eficaz en las crisis parciales. Hay que comprobar los niveles de IgA antes de iniciar las infusiones (para evaluar el riesgo de reacciones alérgicas, ya que éste es mayor en los pacientes con deficiencia completa de IgA) y proteger al paciente frente a las reacciones alérgicas durante la infusión. Se ha descrito que concentraciones bajas de IgA o de IgG_2, así como el sexo masculino posiblemente sean factores predictivos de una respuesta favorable. El régimen habitual es de 2 g/kg repartidos en 4 días consecutivos, seguidos de 1 g/kg una vez al mes durante 6 meses. El mecanismo de acción de los esteroides y de la IGIV no se conoce, pero se supone que es antiinflamatorio, porque se ha demostrado que las crisis incrementan las citocinas y que éstas, a su vez, aumentan la excitabilidad neuronal por varios mecanismos, como la activación de receptores del glutamato. Los esteroides y la ACTH también podrían estimular los receptores cerebrales de neuroesteroides que potencian la actividad del GABA y podrían reducir la hormona liberadora de ACTH, que tiene efectos epileptógenos conocidos.

Se cree que la **dieta cetógena** es eficaz en la deficiencia de proteína transportadora de glucosa 1, la deficiencia de piruvato deshidrogenasa, la epilepsia mioclónica-astática, el complejo de esclerosis tuberosa, el síndrome de Rett, la EMGL (síndrome de Dravet) y los espasmos del lactante. También se ha sugerido la posible eficacia en ciertos trastornos mitocondriales, glucogenosis tipo V, síndrome de Landau-Kleffner, la enfermedad con cuerpos de Lafora y la panencefalitis esclerosante subaguda. La dieta está totalmente contraindicada en la deficiencia de carnitina (primaria), la deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I o II, la deficiencia de carnitina translocasa, los defectos de β-oxidación, la deficiencia de acil deshidrogenasa (de cadena media, larga y corta), la deficiencia de 3-hidroxiacil-coenzima A (de cadena larga y media), la deficiencia de piruvato carboxilasa y las porfirias. Por tanto, suele ser necesario un estudio metabólico adecuado, dependiendo del cuadro clínico, antes de comenzar la dieta (p. ej., perfil de acil carnitina, concentración de carnitina total y libre). La dieta se ha utilizado para las crisis refractarias de diferentes tipos (parcial o generalizada) y consta de un período inicial de ayuno seguido por una dieta con una proporción 3:1

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

o 4:1 de grasa:no grasa, con lípidos basados en grasas animales, aceites vegetales o triglicéridos de cadena media. Muchos pacientes no la toleran debido a diarrea, vómitos, hipoglucemia, deshidratación o sabor desagradable. Las dietas como la de bajo índice glucémico y la dieta Atkins son más fáciles de aplicar, no requieren hospitalización y también son útiles, pero no se sabe todavía si son tan eficaces como la dieta clásica.

ENFOQUE DE LA CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

Si un paciente no ha obtenido respuesta con 3 fármacos, la posibilidad de lograr que desaparezcan las crisis utilizando anticomiciales suele ser menor del 10%. Por tanto, es necesario realizar una evaluación apropiada con vistas a la cirugía en cuanto los pacientes no responden a 2 o 3 anticomiciales, por lo general en los 2 primeros años tras la aparición de la epilepsia y a menudo incluso a los 2 años. La realización de la cirugía de la epilepsia en los niños en una etapa más precoz (p. ej., antes de los 5 años de edad) permite una transferencia de la función en el cerebro en desarrollo. Para considerar que un niño es candidato a cirugía de la epilepsia se requiere demostrar la resistencia a los anticomiciales utilizados en dosis máximas tolerables y no tóxicas, la ausencia de consecuencias adversas inaceptables previsibles de la cirugía y una **zona epileptógena** bien definida (área que debe ser resecada para lograr la desaparición de las crisis). La zona epileptógena se identifica mediante el análisis cuidadoso por parte de un equipo experto de especialistas en epilepsia en un centro de epilepsia de los siguientes parámetros: semiología de las crisis, EEG intercrítico, monitorización mediante vídeo-EEG a largo plazo, perfil neuropsicológico y RM. Otras técnicas, como el EEG invasivo (electrodos profundos, subdurales), la tomografía por emisión de fotón único, la magnetoencefalografía y la tomografía por emisión de positrones también suelen ser necesarias cuando la zona epileptógena es difícil de localizar o cuando está cerca de la corteza elocuente. Para evitar la resección de la corteza elocuente pueden emplearse varias técnicas, incluida la **prueba de Wada.** En ella se utiliza la infusión intracarotídea de amobarbital para anestesiar un hemisferio con el fin de lateralizar la memoria y el habla, que se evalúan durante esta anestesia unilateral. Otras pruebas para localizar la función son la RM funcional, la magnetoencefalografía y los electrodos subdurales con estimulación cortical. Hay que tener en cuenta un retraso del desarrollo o enfermedades psiquiátricas al evaluar el impacto potencial de la cirugía en el paciente. La evaluación preoperatoria mínima habitual consiste en la monitorización del EEG, pruebas de imagen y la evaluación neuropsicológica específica para la edad.

La cirugía de la epilepsia a menudo se utiliza para tratar la epilepsia refractaria debida a diversas etiologías, como displasia cortical, esclerosis tuberosa, polimicrogiria, hamartoma hipotalámico, síndrome de Landau-Kleffner y los síndromes hemisféricos, tales como el síndrome de Sturge-Weber, hemimegalencefalia y encefalitis de Rasmussen. Los pacientes con epilepsia refractaria debida a problemas metabólicos o degenerativos no son candidatos para la cirugía ablativa de la epilepsia. La **resección focal** de la zona epileptógena es el procedimiento más común. La **hemisferectomía** se utiliza para lesiones difusas y hemisféricas; la **sección subpial múltiple,** una técnica quirúrgica en la que las conexiones horizontales del foco epiléptico se seccionan parcialmente sin resecarlo, se utiliza a veces para los focos no resecables localizados en la corteza elocuente, como en el síndrome de Landau-Kleffner. En el síndrome de Lennox-Gastaut se utiliza la **sección del cuerpo calloso** para las crisis de caída súbita. La **estimulación del nervio vago** se emplea a menudo para las epilepsias refractarias de diversos tipos y para las crisis de origen anatómico focal difuso o multifocal que no se prestan a la cirugía ablativa. La resección focal y la hemisferectomía logran un alto porcentaje (50-80%) de eliminación de las crisis. La sección del cuerpo calloso y la estimulación del nervio vago proporcionan tasas más bajas (5-10%) de eliminación de las crisis; sin embargo, estos procedimientos sí logran reducciones significativas de la frecuencia y gravedad de las crisis, disminuyen las necesidades de medicación y ofrecen mejoras significativas de la calidad de vida en alrededor de la mitad o más de los pacientes considerados candidatos.

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

La interrupción de los anticomiciales se suele indicar cuando los niños no presentan crisis durante al menos 2 años. En los síndromes más graves, como la epilepsia del lóbulo temporal secundaria a esclerosis mesial temporal, síndrome de Lennox-Gastaut o epilepsia mioclónica grave, a menudo se requiere un período prolongado de ausencia de crisis mientras se recibe tratamiento antes de retirar los anticomiciales, en el caso de que llegue a intentarse dicha suspensión. En los síndromes epilépticos autolimitados (benignos) la duración del tratamiento a menudo puede ser de tan sólo 6 meses.

Hay muchos factores que deben considerarse antes de suspender la medicación, como la probabilidad de permanecer sin crisis después de la retirada del fármaco basándose en el tipo de síndrome epiléptico y en la etiología, el riesgo de lesiones en caso de recidiva de las crisis (p. ej., si el paciente conduce) y los efectos adversos del tratamiento de los anticomiciales. La mayoría de los niños que no han tenido una crisis durante al menos 2 años y que tienen un EEG normal cuando se inicia la retirada del fármaco se mantienen sin crisis después de suspender la medicación, y la mayoría de las recidivas suceden en los primeros 6 meses.

Ciertos factores de riesgo pueden ayudar al clínico a predecir el pronóstico tras la retirada de los anticomiciales. El factor de riesgo principal para la recidiva de las crisis es la existencia de anomalías del EEG antes de interrumpir la medicación. Los niños que tienen epilepsia estructural (sintomática) remota son menos propensos a que se puedan interrumpir los anticomiciales que aquéllos con epilepsia genética benigna (idiopática). En los pacientes con ausencias o en aquéllos tratados con valproato para la epilepsia generalizada primaria el riesgo de recidiva aún podría ser elevado a pesar de un EEG normal, porque el valproato puede normalizar los EEG que presentan anomalías generalizadas de tipo punta-onda. Por tanto, en estos pacientes repetir el EEG durante la reducción del fármaco puede ayudar a identificar la recidiva de las anomalías del EEG y el riesgo comicial asociado antes de que reaparezcan las crisis clínicas. Una edad más avanzada de aparición de la epilepsia, la mayor duración de ésta, la presencia de múltiples tipos de crisis y la necesidad de utilizar más de un anticomicial son factores que se asocian con un mayor riesgo de recidiva de las crisis después de retirar los anticomiciales.

Los anticomiciales deben interrumpirse de forma gradual, a menudo durante un período de 3-6 meses. La interrupción brusca puede provocar crisis por abstinencia o un estatus epiléptico. Las crisis por abstinencia son especialmente frecuentes con el fenobarbital y las benzodiazepinas; por tanto, se debe prestar especial atención a una pauta prolongada de reducción durante la retirada de estos anticomiciales. Las crisis que ocurren más de 2-3 meses después de haber interrumpido por completo los anticomiciales indican una recidiva, y suele requerirse la reanudación del tratamiento.

La decisión de intentar retirar los anticomiciales debe evaluarse mutuamente entre el médico, los progenitores y el niño (dependiendo de la edad de éste). Los factores de riesgo deben ser identificados y se han de tomar medidas de precaución. El paciente y su familia deben recibir un asesoramiento completo sobre lo que es previsible, las precauciones que se deben tomar (incluido dejar de conducir durante un tiempo) y qué hacer en caso de recidiva. Suele ser necesario proporcionar una prescripción de diazepam rectal o de midazolam intranasal para que se administre durante las crisis que pueden ocurrir durante y después de la reducción de los anticomiciales (v. tabla 593-12 para la posología).

Muerte súbita inesperada en la epilepsia

Ésta es la causa más frecuente de mortalidad relacionada con la epilepsia en pacientes con epilepsia crónica; la incidencia se desconoce, pero oscila de 1 a 5 por cada 1.000 personas con epilepsia. Aunque la etiología precisa se desconoce, entre los factores de riesgo hay que citar la polimedicación, las crisis tónico-clónicas generalizadas mal controladas, el sexo masculino, la edad inferior a 16 años, la duración prolongada de la epilepsia y las crisis frecuentes. Los pacientes suelen encontrarse muertos en su cama en posición de decúbito prono con signos sugestivos de una crisis comicial reciente. Los posibles mecanismos de esta muerte súbita son la parada o disfunción respiratoria, la cardiotoxicidad inducida por fármacos, la disfunción del SNC (hipoventilación, arritmia, supresión de la actividad eléctrica cerebral) o el edema pulmonar. En la tabla 593-15 se presentan las posibles medidas preventivas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Anderson M: Benzodiazepines for prolonged seizures, *Arch Dis Child* 95:183-189, 2010.

Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, et al: Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs, *N Engl J Med* 363:542-551, 2010.

Bonnett LJ, Tudur-Smith C, Williamson PR, et al: Risk of recurrence after a first seizure and implications for driving: further analysis of the multicentre study of early epilepsy and single seizures, *BMJ* 341:1260-1261, 2010.

Brown JWL, Lawn ND, Lee J, et al: When is it safe to return to driving following first-ever seizure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86:60-64, 2015.

Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al: Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan, *N Engl J Med* 364(12):1126-1133, 2011.

Cross JH, Mclellan A, Neal EG, et al: The ketogenic diet in childhood epilepsy: where are we now? *Arch Dis Child* 95:550-553, 2010.

Devinsky O: Sudden, unexpected death in epilepsy, *N Engl J Med* 365:1801-1810, 2011.

Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, et al: Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy, *JAMA* 307:922-930, 2012.

Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al: Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy, *N Engl J Med* 362:790-798, 2010.

Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al: ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes, *Epilepsia* 54(3):551-563, 2013.

Guerrini R, Zaccara G, la Marca G, et al: Safety and tolerability of antiepileptic drug treatment in children with epilepsy, *Drug Saf* 35(7):519-533, 2012.

Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Child Neurology Society; American Academy of Neurology: et al: Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society, *Neurology* 78(24):1974-1980, 2012.

Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al: Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society, *Neurology* 73:126-132, 2009.

Harden CI, Meador KJ, Pennell PB, et al: Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society, *Neurology* 73(2):133-141, 2009.

Hernámdez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al: Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy, *Neurology* 78:1692-1699, 2012.

Holsti M, Dudley N, Schunk J, et al: Intranasal midazolam vs rectal diazepam for the home treatment of acute seizures in pediatric patients with epilepsy, *Arch Pediatr Adolesc Med* 164:747-753, 2010.

Joshi SM, Singh RK, Shellhaas RA: Advanced treatments for childhood epilepsy: beyond antiseizure medications, *JAMA Pediatr* 167(1):76-83, 2013.

Kwan P, Brodie MJ, Kälvianen R, et al: Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomized, parallel-group trial, *Lancet Neurol* 10:881-890, 2011.

Levy RG, Cooper PN, Giri P: Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy, *Cochrane Database Syst Rev*(3), 2012, CD001903.

McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al: HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans, *N Engl J Med* 364(12):1134-1143, 2011.

McMullan J, Sasson C, Panciolo A, et al: Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis, *Acad Emerg Med* 17:575-582, 2010.

McTague A, Appleton R: Treatment of difficult epilepsy, *Arch Dis Child* 96:200-204, 2011.

Mikati MA, Ataya N, Ferzli J, et al: Quality of life after surgery for intractable partial epilepsy in children: a cohort study with controls, *Epilepsy Res* 90(3):207-213, 2010.

Mikati MA, Kurdi R, El-Khoury Z, et al: Intravenous immunoglobulin therapy in intractable childhood epilepsy: open-label study and review of the literature, *Epilepsy Behav* 17(1):90-94, 2010.

Moosa ANV, Gupta A, Jehi L, et al: Longitudinal seizure outcome and prognostic predictors after hemispherectomy in 170 children, *Neurology* 80:253-260, 2013.

Morrell MJ: Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy, *Neurology* 77:1295-1304, 2011.

Morse RP: Dravet syndrome: inroads into understanding epileptic encephalopathies, *J Pediatr* 158(3):354-359, 2011.

Nanau RM, Neuman MG: Adverse drug reactions induced by valproic acid, *Clin Biochem* 46:1323-1338, 2013.

Neligan A, Bell GS, Sander JW: Sudden death in epilepsy, *BMJ* 343:d7303, 2013.

NICE clinical guideline 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, 2012. Available at: http://guidance.nice.org.uk/cg137.

Obeid M, Wyllie E, Rahi AC, et al: Approach to pediatric epilepsy surgery: state of the art. Part I: general principles and presurgical workup, *Eur J Paediatr Neurol* 13(2):102-114, 2009.

Obeid M, Wyllie E, Rahi AC, et al: Approach to pediatric epilepsy surgery: state of the art. Part II: approach to specific epilepsy syndromes and etiologies, *Eur J Paediatr Neurol* 13(2):115-127, 2009.

Partikian A, Mitchell WG: Neurodevelopmental and epilepsy outcomes in a North American cohort of patients with infantile spasms, *J Child Neurol* 25:423-428, 2010.

Patorno E, Bohn RL, Wahl PM, et al: Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death, *JAMA* 303:1401-1408, 2010.

Poppel KV, Fulton SP, McGregor A, et al: Prospective study of the Emfit Movement Monitor, *J Child Neurol* 28(11):1434-1436, 2013.

Rugg-Gunn FJ, Sander JW: Management of chronic epilepsy, *BMJ* 345:e4576, 2012.

Sadleir LG, Scheffer IE: Optimizing electroencephalographic studies for epilepsy diagnosis in children with new-onset seizures, *Arch Neurol* 67(11):1345-1349, 2010.

Shorvan S, Tomson T: Sudden unexpected death in epilepsy, *Lancet* 378:2028-2036, 2011.

Sillanpää M, Shinnar S: Long-term mortality in childhood-onset epilepsy, *N Engl J Med* 363(26):2522-2529, 2010.

Simms KM, Kortepeter C, Avigan M: Lamotrigine and aseptic meningitis, *Neurology* 78:921-927, 2012.

Sirven JI, Noe K, Hoerth M, et al: Antiepileptic drugs 2012: recent advances and trends, *Mayo Clin Proc* 87:879-889, 2012.

The Medical Letter: Clobazam (Onfi) for Lennox-Gastaut syndrome, *Med Lett Drugs Ther* 54:18-19, 2012.

The Medical Letter: Topiramate extended-release (Trokendi XR) for epilepsy, *Med Lett Drugs Ther* 55:87-88, 2013.

The Medical Letter: A responsive neurostimulator device (RNS system) for epilepsy, *Med Lett Drugs Ther* 56:63, 2014.

Tsuyusaki Y, Shimbo H, Wada T, et al: Paradoxical increase in seizure frequency with valproate in nonketotic hyperglycemia, *Brain Dev* 34:72-75, 2012.

Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S, et al: Antiepileptic drug withdrawal in childhood epilepsy: what are the risk factors associated with seizure relapse? *Eur J Paediatr Neurol* 16(6):599-604, 2012.

Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, et al: Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, *Epileptic Disord* 9:353-412, 2007.

Yoong M, Chin RFM, Scott RC: Management of convulsive status epilepticus in children, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 94:1-9, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 593-15 Medidas en la práctica clínica para evitar el riesgo de muerte súbita inesperada en la epilepsia

- **Reducción de las crisis tónico-clónicas:** tratamiento óptimo, buen cumplimiento de la medicación, consejos del estilo de vida (p. ej., ingesta de alcohol, privación de sueño)
- **Cambios terapéuticos:** cambio de forma gradual escalonada; al cambiar los fármacos introducir el nuevo antes de suspender el antiguo; los pacientes deberían poder consultar de inmediato si empeoran las crisis comiciales durante los períodos de cambio
- **Supervisión por la noche en los pacientes de alto riesgo:** vigilancia, uso de alarmas (sopesando los beneficios de la vida independiente y los inconvenientes de la monitorización intrusiva)
- **Elección de los fármacos:** precaución con los fármacos anticomiciales con posibles efectos adversos cardiorrespiratorios
- **Actuación ante los signos de alerta de crisis:** crisis tónico-clónicas prolongadas, que se asocian con cianosis marcada, bradicardia intensa o apnea y supresión del EEG poscrítico; crisis parciales complejas con atonía marcada (caída súbita) en pacientes con alteraciones cardíacas o respiratorias preexistentes
- **Supervisión después de una crisis tónico-clónica:** vigilancia continua hasta la recuperación completa de la consciencia; llamar a los servicios de urgencia en las crisis de alto riesgo
- **Consejos sobre los riesgos:** el paciente tiene derecho a tomar las decisiones sobre el estilo de vida y el tratamiento, y el papel del médico es proporcionar un análisis de la relación riesgo-beneficio

EEG, electroencefalograma.
De Shorvan S, Tomson T: Sudden unexpected death in epilepsy, Lancet *378:2028-2036, 2011.*

593.7 Crisis neonatales

Mohamad A. Mikati y Abeer J. Hani

Las crisis comiciales son posiblemente el indicador principal y más común de disfunción neurológica significativa en el período neonatal. La incidencia de crisis es mayor durante este período que en cualquier otro momento de la vida: 57,5/1.000 lactantes con un peso al nacer <1.500 g y 2,8/1.000 lactantes con un peso de 2.500-3.999 g tienen crisis comiciales.

FISIOPATOLOGÍA

El cerebro inmaduro tiene muchas diferencias respecto a su homólogo maduro que lo convierten en más excitable y más propenso a desarrollar crisis. Basándose sobre todo en estudios con animales, se trata del retraso de la maduración de la Na^+,K^+-ATPasa y del aumento de la densidad de receptores de NMDA y AMPA. Además, los tipos específicos de estos receptores que se incrementan son los permeables al calcio (receptores GLUR2 AMPA). Esto contribuye al aumento de la excitabilidad y a las consecuencias a largo plazo asociadas con las crisis, sobre todo las derivadas de la hipoxia perinatal. Por tanto, los fármacos que bloquean los receptores del AMPA, como el topiramato, pueden ser útiles en este contexto clínico.

Otra diferencia es el retraso del desarrollo de la transmisión GABAérgica inhibitoria. De hecho, el GABA en el cerebro inmaduro tiene una función excitatoria a medida que el gradiente de cloruro se invierte respecto al cerebro maduro, de modo que existen mayores concentraciones de cloruro a nivel intracelular que extracelular. Por tanto, la apertura de los canales de cloruro en el cerebro inmaduro produce la despolarización de la célula y no su hiperpolarización. Este fenómeno parece ser más prominente en los recién nacidos varones, lo que tal vez explique su mayor predisposición a las crisis. Esto se debe a que el transportador de Cl^-, NKCC1, se expresa predominantemente en el período neonatal, lo que produce el transporte de Cl^- hacia la célula en reposo y después la despolarización celular tras la activación de los receptores $GABA_A$ y la apertura de los canales de Cl^- con la salida de cloruro. Esto es relevante para el desarrollo neuronal, pero hace que el cerebro neonatal sea hiperexcitable. Con la maduración la expresión de NCCK1 disminuye y la de KCC2 aumenta. El canal KCC2 transporta Cl^- fuera de la célula, lo que reduce la concentración de cloruro intracelular, de modo que cuando los receptores $GABA_A$ se activan se produce una entrada de Cl^- e hiperpolarización. La bumetanida, un diurético que bloquea el canal NKCC1, puede evitar una despolarización excesiva por GABA y la hiperexcitabilidad neuronal que subyace a las crisis neonatales. También impide, en ratas, las crisis febriles complejas inducidas por la hiperactivación de receptores $GABA_A$ excitadores y la ectopia resultante de células granulosas y la epilepsia del lóbulo temporal.

Aunque el cerebro inmaduro es susceptible de presentar crisis comiciales, parece ser más resistente a sus efectos perjudiciales que el cerebro maduro, debido a que hay una mayor cantidad de proteínas de unión al calcio que amortiguan los incrementos de éste relacionados con las lesiones, un mayor espacio extracelular, una disminución del segundo mensajero inositol trifosfato y la capacidad del cerebro inmaduro de tolerar las condiciones hipóxicas recurriendo a la energía del metabolismo anaeróbico.

Muchos estudios realizados con animales indican que las crisis sí son perjudiciales para el cerebro inmaduro. Los estudios en seres humanos también sugieren que las crisis tienen efectos nocivos, como se muestra por RM y por la asociación de un peor pronóstico en los recién nacidos con crisis, incluso cuando se corrigen los factores de confusión. Se ha demostrado que incluso las crisis electroencefalográficas sin correlación clínica se asocian con un peor pronóstico. Sin embargo, no está claro que esta asociación sea casual: en los estudios en seres humanos es difícil distinguir entre los efectos de las crisis, el factor subyacente responsable de las mismas (clínicas o electroencefalográficas) y de los anticomiciales utilizados para detenerlas. En la actualidad, la mayoría de los médicos cree que es favorable lograr el control clínico y electroencefalográfico de las crisis.

TIPOS DE CRISIS NEONATALES

Hay 5 tipos principales de crisis neonatales: sutiles, clónicas, tónicas, espasmos y mioclónicas. Las crisis de espasmos, clónicas focales, tónicas focales y las mioclónicas generalizadas se suelen asociar a descargas electroencefalográficas (crisis epilépticas), mientras que los automatismos motores, las crisis sutiles, tónicas generalizadas y otros episodios mioclónicos multifocales no suelen asociarse con descargas, por lo que se cree que suelen representar fenómenos de liberación con movimientos anómalos secundarios a la lesión cerebral en lugar de verdaderas crisis epilépticas (tabla 593-16). Determinar clínicamente si tales manifestaciones son crisis comiciales o fenómenos de liberación suele ser difícil, pero la precipitación de estas manifestaciones por la estimulación y su interrupción mediante sujeción o manipulación sugeriría que no son crisis. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las crisis epilépticas también pueden inducirse por estimulación. Por tanto, en muchos casos, específicamente en recién nacidos enfermos con antecedentes de lesiones neurológicas, la monitorización continua del EEG a la cabecera del paciente ayuda a hacer esta distinción. Por tanto, dicha monitorización se ha convertido en el estándar de asistencia en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos neonatales.

Crisis sutiles

Las crisis sutiles pueden ser desviaciones transitorias de los ojos, nistagmo, parpadeo, hociqueo, movimientos anómalos de las extremidades (remo, natación, pedaleo y dar pasos), fluctuaciones del ritmo cardíaco, episodios de hipertensión y apnea. Las crisis sutiles son más frecuentes en prematuros que en recién nacidos a término.

Crisis clónicas

Las crisis clónicas pueden ser focales o multifocales. Las crisis clónicas multifocales implican a varias partes del cuerpo y son migratorias. La migración sigue una tendencia no-jacksoniana; por ejemplo, las sacudidas del brazo izquierdo pueden asociarse a sacudidas de la pierna derecha. Las crisis clónicas generalizadas, que son bilaterales, simétricas y sincrónicas, son poco frecuentes en el período neonatal, supuestamente por la disminución de la conectividad asociada con la mielinización incompleta a esta edad.

Crisis tónicas

Las crisis tónicas puede ser focales o generalizadas (éstas son más comunes). Las crisis tónicas focales consisten en una postura persistente de una extremidad o la posición del tronco o el cuello de manera asimétrica, a menudo con desviación horizontal persistente del ojo. Las crisis tónicas generalizadas son la extensión bilateral tónica de las extremidades o la flexión tónica de las extremidades superiores, a menudo asociada con la extensión tónica de las extremidades inferiores.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 593-16 Características clínicas, clasificación y fisiopatología supuesta de las crisis neonatales

CLASIFICACIÓN	CARACTERÍSTICAS
Clónicas focales	Contracciones rítmicas repetitivas de grupos musculares de las extremidades, la cara o el tronco Pueden ser unifocales o multifocales Pueden ocurrir de forma sincrónica o asincrónica en grupos musculares en un lado del cuerpo Pueden producirse simultáneamente pero de forma asíncrona en ambos lados No se pueden suprimir por la sujeción Fisiopatología: epiléptica
Tónicas focales	Postura sostenida de miembros individuales Postura asimétrica sostenida del tronco Desviación ocular sostenida No pueden provocarse por la estimulación ni suprimirse por la sujeción Fisiopatología: epiléptica
Tónicas generalizadas	Postura simétrica sostenida de las extremidades, el tronco y el cuello Pueden ser flexoras, extensoras o mixtas extensoras/flexoras Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación Pueden suprimirse por la sujeción o el reposicionamiento Fisiopatología supuesta: no epiléptica
Mioclónicas	Contracciones aleatorias, individuales y rápidas de grupos musculares de las extremidades, la cara o el tronco Por lo general, no repetitivas o pueden reaparecer a un ritmo lento Pueden ser generalizadas, focales o fragmentarias Pueden provocarse por la estimulación Fisiopatología supuesta: puede ser epiléptica o no epiléptica
Espasmos	Pueden ser flexoras, extensoras o mixtas extensoras/flexoras Pueden ocurrir en grupos No pueden provocarse por la estimulación ni suprimirse por la sujeción Fisiopatología: epiléptica
Automatismos motores	
Signos oculares	Movimientos oculares erráticos *(roving)* y aleatorios o nistagmo (distintos de la desviación ocular tónica) Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación táctil Fisiopatología supuesta: no epiléptica
Movimientos oro-buco-linguales	Succión, masticación, protrusión lingual Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación Fisiopatología supuesta: no epiléptica
Movimientos de progresión	Movimientos de remo o de natación Movimientos de pedaleo o de bicicleta de las piernas Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación Pueden suprimirse por la sujeción o el reposicionamiento Fisiopatología supuesta: no epiléptica
Movimientos complejos sin finalidad	Excitación repentina con aumento transitorio de la actividad aleatoria de las extremidades Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación Fisiopatología supuesta: no epiléptica

De Mizrahi EM, Kellaway P: Diagnosis and management of neonatal seizures. *Filadelfia, 1998, Lippincott-Raven, tabla 4, pág. 21.*

Espasmos

Los espasmos son sacudidas generalizadas súbitas de 1-2 segundos de duración que se distinguen de las crisis tónicas generalizadas por su duración más corta y porque los espasmos suelen asociarse con una única descarga generalizada muy breve.

Crisis mioclónicas

Las crisis mioclónicas se dividen en los tipos focal, multifocal y generalizada. Las crisis mioclónicas se pueden distinguir de las crisis clónicas por la rapidez de las sacudidas (<50 ms) y por su falta de ritmicidad. Las crisis mioclónicas focales se caracterizan porque afectan de forma característica a los músculos flexores de las extremidades superiores y en ocasiones se asocian con actividad comicial en el EEG. Los movimientos mioclónicos multifocales consisten en contracciones asincrónicas de varias partes del cuerpo y no se suelen asociar con descargas comiciales en el EEG. Las crisis mioclónicas generalizadas consisten en sacudidas bilaterales asociadas con la flexión de las extremidades inferiores y, en ocasiones, de las superiores. Este último tipo de sacudidas mioclónicas se correlaciona con más frecuencia con anomalías del EEG que los otros tipos.

Crisis frente a temblores neonatales *(jitteriness)*

Los temblores neonatales se pueden definir como actividades motoras rápidas, como una oscilación rítmica o sacudidas que pueden interrumpirse por la flexión o la sujeción de la extremidad. Las crisis, por otro lado, no suelen interrumpirse mediante la supresión táctil o motora. Los temblores, a diferencia de la mayoría de las crisis, se suelen inducir por un estímulo. También, a diferencia de los temblores, las crisis suelen asociar una desviación ocular y alteraciones neurovegetativas.

ETIOLOGÍA

Las causas de crisis neonatales se muestran en la tabla 593-17.

Encefalopatía hipóxica-isquémica

Ésta es la causa más común de crisis neonatales y supone un 50-60% de los pacientes. Las crisis secundarias a esta encefalopatía aparecen en las primeras 12 horas de vida.

Accidentes vasculares

En este grupo hay que citar las hemorragias intracraneales y los ictus isquémicos. Son responsables de un 10-20% de los pacientes. Se pueden

booksmedicos.org

Tabla 593-17 Causas de crisis neonatales según la edad frecuente de presentación

1-4 DÍAS DE EDAD
Encefalopatía hipóxico-isquémica
Abstinencia de fármacos, consumo materno de narcóticos o barbitúricos
Toxicidad farmacológica: lidocaína, penicilina
Hemorragia intraventricular
Trastornos metabólicos agudos
• Hipocalcemia
• Sepsis
• Hipertiroidismo o hipoparatiroidismo materno
• Hipoglucemia
• Agresiones perinatales, prematuridad, niño pequeño para la edad gestacional
• Diabetes materna
• Hipoglucemia hiperinsulinémica
• Hipomagnesemia
• Hiponatremia o hipernatremia
• Secreción inadecuada de hormona antidiurética o de causa iatrogénica
Errores congénitos del metabolismo
• Galactosemia
• Hiperglicinemia
• Trastornos del ciclo de la urea
Deficiencia de piridoxina y de piridoxal-5-fosfato (debe considerarse a cualquier edad)
4-14 DÍAS DE EDAD
Infección
• Meningitis (bacteriana)
• Encefalitis (enterovírica, herpes simple)
Trastornos metabólicos
• Hipocalcemia
• Dieta, fórmula de lactancia artificial
• Hipoglucemia, persistente
• Trastornos hereditarios del metabolismo
• Galactosemia
• Fructosemia
• Sensibilidad a la leucina
• Hipoglucemia hiperinsulinémica, hiperinsulinismo, síndrome de hiperamoniemia
• Hipoplasia hipofisaria anterior, tumor de las células de los islotes pancreáticos
• Síndrome de Beckwith
Abstinencia de fármacos, consumo materno de narcóticos o barbitúricos
Convulsiones neonatales benignas, familiares y no familiares
Kernícterus, hiperbilirrubinemia
Retraso del desarrollo, epilepsia, síndrome de diabetes neonatal
2-8 SEMANAS DE EDAD
Infección
• Encefalitis por herpes simple o enterovírica
• Meningitis bacteriana
Traumatismos craneales
• Hematoma subdural
• Maltrato infantil
Trastornos hereditarios del metabolismo
• Aminoacidurias
• Defectos del ciclo de la urea
• Acidurias orgánicas
• Adrenoleucodistrofia neonatal
Malformaciones del desarrollo cortical
• Lisencefalia
• Displasia cortical focal
Esclerosis tuberosa
Síndrome de Sturge-Weber

distinguir tres tipos de hemorragias: hemorragia subaracnoidea primaria, hemorragia de la matriz germinal-intraventricular y hemorragia subdural. Los pacientes con ictus arterial o trombosis de senos venosos pueden presentar crisis comiciales que se pueden diagnosticar mediante pruebas de neuroimagen. La trombosis de los senos venosos podría pasarse por alto a menos que se solicite una TC o RM.

Infecciones intracraneales

Las infecciones bacterianas y no bacterianas representan el 5-10% de los casos de crisis neonatales y engloban la meningitis bacteriana, y las infecciones TORCH (*t*oxoplasmosis, *o*tras infecciones, *r*ubéola, *c*itomegalovirus, virus *h*erpes simple), sobre todo la encefalitis por herpes simple.

Malformaciones cerebrales

Las malformaciones cerebrales causan el 5-10% de los casos de crisis neonatales. Un ejemplo es el **síndrome de Aicardi,** que afecta sólo a las niñas y consiste en lagunas retinianas, agenesia del cuerpo calloso y crisis comiciales graves, incluidos espasmos del lactante posteriores con hipsarritmia, que a veces es unilateral al principio en el EEG.

Trastornos metabólicos

Las alteraciones metabólicas pueden consistir en alteraciones de la glucosa, calcio, magnesio, otros electrólitos, aminoácidos o ácidos orgánicos, así como la dependencia de piridoxina.

La **hipoglucemia** puede causar trastornos neurológicos y es muy común en los recién nacidos de bajo peso y en aquéllos cuyas madres son diabéticas o prediabéticas. La duración de la hipoglucemia es crítica a la hora de determinar la incidencia de los síntomas neurológicos.

La **hipocalcemia** se produce en dos picos. El primero se corresponde con los lactantes de bajo peso al nacer y es evidente en los primeros 2-3 días de vida. El segundo se produce más tarde en la vida neonatal e implica a menudo a bebés grandes nacidos a término que toman una leche con una proporción desfavorable de fósforo y calcio respecto al magnesio. La **hipomagnesemia** suele asociarse con hipocalcemia. La **hiponatremia** puede causar crisis comiciales y con frecuencia es secundaria a la secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Las crisis por **intoxicación con anestésicos locales** pueden deberse a la intoxicación neonatal con anestésicos locales administrados en el cuero cabelludo del bebé.

Las crisis neonatales también pueden deberse a alteraciones del metabolismo de **aminoácidos o ácidos orgánicos,** que suelen asociarse con acidosis y/o hiperamoniemia. Sin embargo, incluso en ausencia de estos hallazgos, si no hay una causa evidente de las crisis hay que realizar un estudio metabólico completo para descartar las causas metabólicas (v. cap. 593.2), incluido el análisis sérico de aminoácidos, perfil de acil carnitina, lactato, piruvato, amoníaco, ácidos grasos de cadena muy larga (para la adrenoleucodistrofia neonatal y el síndrome de Zellweger), análisis de orina para detectar ácidos orgánicos, ácido α-aminoadípico semialdehído y sulfocisteína, así como análisis del LCR para la glucosa, proteínas, células, aminoácidos, lactato, piruvato, ácido α-aminoadípico semialdehído, piridoxal fosfato, 5-MTHF (5-metiltetrahidrofolato), succiniladenosina y metabolitos de los neurotransmisores en el LCR. Esto se debe a que muchos errores congénitos del metabolismo, como la hiperglicinemia no cetósica, pueden manifestarse con crisis comiciales neonatales (que a menudo se confunden al principio con hipo, que también tienen estos pacientes) y sólo pueden detectarse mediante la realización de estas pruebas. El diagnóstico definitivo de **hiperglicinemia no cetósica,** por ejemplo, requiere la determinación de la proporción de glicina entre el LCR y el plasma.

Los trastornos con **dependencia de piridoxina** y **piridoxal** pueden causar crisis comiciales graves. Estas crisis, que suelen ser clónicas multifocales, a menudo comienzan durante las primeras horas de vida. Suelen asociarse a deterioro cognitivo si el tratamiento se retrasa (v. cap. 593.6).

Abstinencia de fármacos

En casos infrecuentes las crisis pueden deberse a la adicción pasiva del recién nacido y la abstinencia posterior del fármaco. Entre los fármacos responsables hay que citar los analgésicos narcóticos, sedantes-hipnóticos y otros. Las crisis asociadas aparecen durante los primeros 3 días de vida.

Síndromes comiciales neonatales

Entre los síndromes comiciales se engloban las **crisis neonatales benignas idiopáticas (crisis del quinto día),** que suelen ser crisis apneicas y motoras focales que se inician en torno al quinto día de vida. El EEG intercrítico muestra un patrón característico denominado *theta puntiagudo alternante* (actividad de puntas a 4-7 Hz), y el EEG durante las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

crisis muestra crisis electroencefalográficas multifocales. Los pacientes responden bien a los fármacos y tienen un buen pronóstico. Las **crisis neonatales familiares benignas** autosómicas dominantes se inician a los 2-4 días de vida y suelen remitir a las 2-15 semanas de edad. Consisten en desviación ocular, postura tónica, sacudidas clónicas y, en ocasiones, automatismos motores. El EEG intercrítico es normal. Se deben a mutaciones en los genes *KCNQ2* y *KCNQ3*. Alrededor del 16% de los pacientes desarrolla epilepsia con posterioridad. La **encefalopatía mioclónica precoz** y la **encefalopatía epiléptica precoz del lactante (síndrome de Ohtahara)** se describen en el capítulo 593.4.

Trastornos diversos

Entre los trastornos diversos hay que citar las mioclonías neonatales benignas del sueño y la hiperplexia, que son afecciones no comiciales (v. cap. 594).

DIAGNÓSTICO

Algunos casos se pueden diagnosticar de forma correcta, simplemente realizando la anamnesis prenatal y posnatal y una exploración física adecuada. Según el caso, se pueden realizar pruebas o procedimientos adicionales. El EEG se considera la principal herramienta para el diagnóstico. Puede mostrar actividad paroxística (p. ej., ondas picudas) en medio de las crisis y actividad electroencefalográfica comicial si se capta una crisis. Sin embargo, algunas crisis neonatales podrían no asociarse con anomalías en el EEG, como se señaló antes, ya sea porque son «fenómenos de liberación» o, alternativamente, porque la crisis es profunda y no se detecta mediante EEG con electrodos de cuero cabelludo. Además, las crisis electroencefalográficas pueden ocurrir sin que se observen signos clínicos **(disociación electroclínica).** Esto se atribuye a la inmadurez de las conexiones corticales, que motiva que en muchos casos las manifestaciones motoras sean mínimas o nulas. La monitorización continua del EEG a la cabecera del paciente en la unidad de cuidados intensivos neonatales para los recién nacidos con riesgo de sufrir crisis neonatales y lesiones cerebrales forma parte de la práctica clínica de rutina en la mayoría de los centros y proporciona mediciones en tiempo real de la actividad eléctrica del cerebro, además de identificar la actividad comicial. Muchos centros realizan monitorización mediante EEG a los bebés en situación de riesgo incluso antes de que desarrollen crisis, lo que suele ser deseable, mientras que otros monitorizan a los pacientes que han presentado crisis o a los que se sospecha que las tienen. Además, en la actualidad se están intentando desarrollar métodos para la monitorización continua de la actividad cerebral con la detección automatizada y el análisis de la actividad de fondo de las crisis neonatales, similar a la monitorización continua del ECG en las unidades de cuidados intensivos. En los lactantes en quienes se inicia un protocolo de hipotermia cuando se sospechan lesiones hipóxico-isquémicas se recomienda monitorizar continuamente el EEG durante los períodos de enfriamiento y de recalentamiento para detectar eventos clínicos y subclínicos en esta población de alto riesgo. La American Clinical Neurophysiology Society recomienda una monitorización del EEG continua en la unidad de cuidados intensivos neonatales para monitorizar la evolución de la actividad de fondo del EEG con el fin de ayudar a pronosticar, guiar el ajuste de la dosis del tratamiento anticomicial en lactantes con crisis establecidas, detectar la presencia de crisis en lactantes de riesgo (encefalopatía hipóxico-isquémica, ictus, meningitis, hemorragia intraventricular, trastornos metabólicos y malformaciones cerebrales congénitas), detectar las crisis en lactantes con parálisis para caracterizar los eventos clínicos sospechosos de ser crisis comiciales, así como para detectar la isquemia o hemorragia cerebral inminente.

Una exploración neurológica cuidadosa del lactante puede descubrir la causa del trastorno comicial. La exploración de la **retina** puede mostrar la presencia de coriorretinitis, lo que sugiere una infección congénita TORCH, en cuyo caso está indicado realizar análisis serológicos de la madre y el lactante. El **síndrome de Aicardi** se asocia con coloboma del iris y lagunas retinianas. La inspección de la **piel** puede mostrar lesiones hipopigmentadas características de la esclerosis tuberosa (que se observa mejor mediante exploración con luz UV) o las típicas lesiones vesiculares costrosas de incontinencia pigmentaria; ambos síndromes neurocutáneos suelen asociarse con crisis mioclónicas generalizadas que comienzan en una etapa precoz de la vida. Un olor corporal o de la orina inusual sugiere un error congénito del metabolismo.

Se debe extraer una muestra de **sangre** para analizar la glucosa, el calcio, el magnesio, los electrólitos y el nitrógeno ureico sanguíneo. Si puede haber hipoglucemia está indicado analizar la glucemia para poder iniciar el tratamiento de inmediato. La hipocalcemia puede aparecer de forma aislada o asociada con hipomagnesemia. Una disminución de la calcemia suele asociarse a un traumatismo obstétrico o a una agresión del SNC en el período perinatal. Otras causas son la diabetes materna, prematuridad, síndrome de DiGeorge y una alimentación rica en fosfatos. La hipomagnesemia (<1,5 mg/dl) se asocia a menudo con hipocalcemia y aparece sobre todo en los lactantes de madres malnutridas. En esta situación las crisis son refractarias al tratamiento con calcio, pero responden al magnesio intramuscular (0,2 ml/kg de una solución de $MgSO_4$ al 50%). Las determinaciones séricas de electrólitos pueden mostrar un grado significativo de hiponatremia (sodio sérico <115 mEq/l) o hipernatremia (sodio sérico >160 mEq/l) como causa del trastorno comicial.

La **punción lumbar** está indicada en casi todos los recién nacidos con crisis, a menos que la causa esté claramente relacionada con un trastorno metabólico, como la hipoglucemia o hipocalcemia. En dicho caso, los lactantes suelen estar alerta en los períodos intercríticos y, por lo general, responden con prontitud al tratamiento adecuado. Los hallazgos del LCR pueden apuntar a una meningitis bacteriana o una encefalitis aséptica. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado mejoran el pronóstico de estos niños. Un LCR hemático indica una punción traumática o una hemorragia subaracnoidea o intraventricular. La centrifugación inmediata de la muestra puede ayudar a diferenciar entre ambos trastornos. Un sobrenadante claro sugiere una punción traumática y un color xantocrómico sugiere una hemorragia subaracnoidea. Los lactantes sanos con ictericia leve pueden tener una discoloración amarillenta del LCR, por lo que la inspección del sobrenadante es menos fiable en el período neonatal.

Muchos **errores congénitos del metabolismo** causan crisis generalizadas en el período neonatal. Debido a que estas afecciones suelen heredarse de forma autosómica recesiva o ligada al cromosoma X de forma recesiva, es obligatorio recabar los antecedentes familiares de forma detallada para determinar si existe consanguinidad o si los hermanos o familiares cercanos tenían crisis o fallecieron a una edad temprana. La determinación sérica de amoníaco es útil para el cribado del síndrome de hiperamoniemia hipoglucémica y para la sospecha de anomalías del ciclo de la urea. Además de tener crisis clónicas generalizadas, estos niños presentan letargo en los primeros días de vida que progresa hasta el coma, anorexia y vómitos, con protrusión de la fontanela. Si la gasometría sanguínea muestra un hiato aniónico y acidosis metabólica con hiperamoniemia se deben determinar de inmediato los ácidos orgánicos urinarios para evaluar la posibilidad de acidemia metilmalónica o propiónica.

Se debe sospechar una enfermedad de la orina del jarabe de arce cuando la acidosis metabólica se asocia con crisis clónicas generalizadas, vómitos, fontanela abultada y rigidez muscular durante la 1.ª semana de vida. El resultado de una prueba de cribado rápido con 2,4-dinitrofenilhidrazina que identifica los cetoderivados en la orina es positiva en la enfermedad de la orina del jarabe de arce.

Otras causas metabólicas de crisis neonatales son la hiperglicinemia no cetósica (una enfermedad refractaria al tratamiento caracterizada por niveles muy elevados de glicina en el plasma y el LCR, hipo intenso, crisis generalizadas persistentes y letargo rápidamente progresivo hasta llegar al coma), la hiperglicinemia cetósica (en la que las crisis se asocian a vómitos, trastornos del equilibrio hidroelectrolítico y acidosis metabólica) y la enfermedad de Leigh (que se sospecha por la presencia de niveles elevados de lactato en suero y LCR o un incremento del cociente lactato/piruvato). También debe tenerse en cuenta el déficit de biotinidasa. En la parte XI (Trastornos del metabolismo) se describen detalladamente el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos metabólicos.

La **inyección** involuntaria **de un anestésico local** en el feto durante el parto puede producir crisis tónicas intensas. A menudo se considera que estos lactantes han sufrido un parto traumático, ya que presentan flacidez al nacer, reflejos troncoencefálicos anómalos y signos de depresión respiratoria que en ocasiones requiere ventilación mecánica. En la exploración se puede observar la marca cutánea de la punción de la aguja o una perforación o laceración del cuero cabelludo. Un nivel sérico elevado del

booksmedicos.org

anestésico confirma el diagnóstico. El tratamiento consiste en medidas de soporte y forzar la diuresis mediante la administración de líquidos intravenosos con un control adecuado para evitar la sobrecarga de líquidos.

Las **crisis neonatales familiares benignas,** un trastorno autosómico dominante, comienzan el 2.°-3.er día de vida con una frecuencia de 10-20 crisis/día. Los pacientes están normales entre las crisis, que desaparecen en 1-6 meses. Se deben a mutaciones de los genes del canal de potasio sensible al voltaje *Kv7.2* y *Kv7.3* (*KCNQ2* y *KCNQ3*). Otras mutaciones del gen *Kv7.2* causan una encefalopatía epiléptica neonatal grave. Las **crisis del quinto día** aparecen el 5.° día de vida (4-6 días) en recién nacidos sin alteraciones clínicas. Son multifocales y suelen durar menos de 24 horas. Para establecer el diagnóstico se deben excluir otras causas de crisis y secuenciar los genes mencionados previamente. El pronóstico es bueno en la forma benigna.

La **dependencia de piridoxina** es un trastorno muy poco frecuente que debe tenerse en cuenta cuando las crisis aparecen poco después de nacer en un niño con signos de sufrimiento fetal intraútero y son resistentes a los anticomiciales convencionales como el fenobarbital o la difenilhidantoína. La anamnesis puede sugerir la existencia de crisis intraútero similares. Cuando se sospechan crisis dependientes de piridoxina deben administrarse 100-200 mg por vía intravenosa de piridoxina o piridoxal fosfato durante la realización del EEG, que debe solicitarse nada más sospechar el diagnóstico. Las crisis cesan súbitamente y el EEG a menudo se normaliza durante las siguientes horas o más tiempo. Sin embargo, no todos los casos de dependencia de piridoxina responden con tanta rapidez al bolo intravenoso inicial de piridoxina. Por ello, posteriormente se recomienda un tratamiento de prueba durante 6 semanas con piridoxina oral (100-200 mg/día) o preferiblemente con piridoxal fosfato (pues la piridoxina no beneficia a los lactantes que tienen el síndrome de dependencia de piridoxal, que es un cuadro relacionado pero diferente) en lactantes en los que continúa existiendo un alto índice de sospecha tras una respuesta inicial negativa a la piridoxina intravenosa. La determinación del ácido pipecólico y del ácido α-aminoadípico semialdehído séricos (elevados) y de piridoxal-5-fosfato en el LCR (disminuido) debe realizarse antes de iniciar el tratamiento de prueba sin demora. Estos niños requieren suplementos de por vida con piridoxina oral (100 mg/día, en ocasiones con ácido folínico) o piridoxal fosfato (15-60 mg/kg/día). También debe descartarse una deficiencia de folato cerebral mediante un tratamiento de prueba farmacológico (ácido folínico, 1-3 mg/kg/día) y determinando la concentración en el LCR de 5-MTHF. La secuenciación génica puede confirmar el diagnóstico (v. cap. 593.4). Cuanto más precoz sea el tratamiento en estos trastornos sensibles a vitaminas más favorable será el pronóstico.

Las crisis por abstinencia a drogas o fármacos pueden presentarse en la unidad neonatal, aunque pueden tardar varias semanas en aparecer debido a la excreción prolongada de los fármacos en los recién nacidos. Entre las sustancias responsables se incluyen barbitúricos, benzodiazepinas, heroína y metadona. El lactante puede encontrarse inquieto, irritable, letárgico y puede presentar mioclonías o crisis clónicas francas. La madre puede negar el consumo de drogas; el cribado en suero u orina podría identificar el agente responsable.

Se debe realizar una RM o TC cerebral a los lactantes con crisis focales, sospecha de ictus o hemorragia intracraneal y **malformaciones citoarquitectónicas** cerebrales graves (incluidas la lisencefalia y esquizencefalia) que pueden presentarse sin alteraciones clínicas o con microcefalia. De hecho, se recomiendan las pruebas de imagen en todos los recién nacidos con crisis que no pueden explicarse por trastornos de la glucosa, el calcio o los electrólitos séricos. Los lactantes con anomalías cromosómicas y adrenoleucodistrofia también tienen riesgo de sufrir crisis, y en estos casos debe realizarse una determinación del cariotipo y de ácidos grasos de cadena muy larga en el suero, respectivamente.

PRONÓSTICO

Durante las últimas décadas, el pronóstico de las crisis neonatales ha mejorado debido a los avances de la atención obstétrica y de los cuidados intensivos neonatales. La mortalidad ha disminuido del 40% al 20%. La correlación entre el EEG y el pronóstico es muy clara. Aunque la interpretación del EEG neonatal es muy difícil, se ha observado que existe una elevada asociación entre el EEG y el pronóstico en los recién nacidos prematuros y a término. Una actividad de fondo anómala es un potente factor predictivo de un peor pronóstico posterior. Además, las crisis electroencefalográficas prolongadas (>10 minutos/hora), las descargas electroencefalográficas periódicas multifocales y la propagación de las crisis electroencefalográficas al hemisferio contralateral también se correlacionan con un peor pronóstico. La etiología subyacente de las crisis es el principal determinante del pronóstico. Por ejemplo, los pacientes con crisis secundarias a la encefalopatía hipóxico-isquémica tienen un 50% de posibilidades de desarrollarse con normalidad, mientras que aquéllos con crisis debido a una hemorragia subaracnoidea primaria o hipocalcemia tienen un pronóstico mucho mejor.

TRATAMIENTO

Uno de los pilares terapéuticos de las crisis neonatales es el diagnóstico y el tratamiento de la etiología subyacente (p. ej., hipoglucemia, hipocalcemia, meningitis, abstinencia del fármaco, traumatismo), siempre que se pueda identificar una. Hay enfoques contradictorios en relación con el control de las crisis neonatales. La mayoría de los expertos recomienda el control total de las crisis clínicas y electroencefalográficas. Otros sólo son partidarios de tratar las crisis clínicas. La mayoría de los centros dan prioridad al primer enfoque. Un elemento esencial que debe tenerse en cuenta antes de iniciar los anticomiciales es decidir (dependiendo de la gravedad, la duración y la frecuencia de las crisis) si el paciente requiere tratamiento intravenoso y una carga con un bolo inicial, o si simplemente se puede comenzar con dosis de mantenimiento de un fármaco de acción prolongada. Los pacientes a menudo requieren ventilación asistida después de recibir las dosis intravenosas o de carga oral de los anticomiciales, por lo que se precisan precauciones para su observación y las intervenciones que sean necesarias.

Lorazepam

El fármaco inicial utilizado para controlar las crisis agudas suele ser el lorazepam. Éste se distribuye al cerebro muy rápidamente y ejerce su efecto anticomicial en menos de 5 minutos. No es muy lipófilo y no se elimina del cerebro muy deprisa. Su acción puede durar 6-24 horas. Por lo general, no causa hipotensión ni depresión respiratoria. La dosis es de 0,05 mg/kg (rango: 0,02-0,1 mg/kg) cada 4-8 horas.

Diazepam

El diazepam puede utilizarse como fármaco inicial alternativo. Es muy lipofílico, por lo que se distribuye muy deprisa en el cerebro y luego se elimina muy rápidamente, lo que conlleva un riesgo de recidiva de las crisis. Al igual que otras benzodiazepinas intravenosas, presenta un riesgo de apnea e hipotensión, sobre todo si el paciente recibe también un barbitúrico, por lo que los pacientes deben ser observados durante 3-8 horas después de su administración. La dosis habitual es de 0,1-0,3 mg/kg por vía intravenosa durante 3-5 minutos, administrada cada 15-30 minutos hasta una dosis máxima total de 2 mg. Sin embargo, debido a las limitaciones respiratorias y de la presión arterial y dado que la preparación intravenosa contiene benzoato sódico y ácido benzoico, en la actualidad no se recomienda como agente de primera línea.

Midazolam

El midazolam puede usarse como fármaco inicial en bolo o como fármaco de segunda o tercera línea en goteo continuo en pacientes que no respondan al fenobarbital o a la difenilhidantoína. Las dosis empleadas han oscilado en el intervalo de 0,05-0,1 mg/kg por vía intravenosa en bolo inicial, con infusión continua de 0,5-1 µg/kg/minuto por vía intravenosa que pueden aumentarse gradualmente cada 5 minutos o más, si se toleran, hasta un máximo de alrededor de 33 µg/kg/minuto (2 mg/kg/hora).

Fenobarbital

Muchos autores consideran que el fenobarbital es el fármaco de larga acción de primera elección en las crisis neonatales. La utilización de una benzodiazepina en primer lugar depende de la situación clínica. La dosis de carga habitual es de 20 mg/kg. Si esta dosis no es eficaz pueden administrarse dosis adicionales de 5-10 mg/kg hasta llegar a 40 mg/kg. Puede que se requiera soporte respiratorio después de la carga de fenobarbital. A las 24 horas de comenzar la dosis de carga se puede comenzar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

una dosis de mantenimiento de 3-6 mg/kg/día, en general en 2 dosis separadas. El fenobarbital se metaboliza en el hígado y se excreta por vía renal. Por tanto, cualquier anomalía de la función de estos órganos altera el metabolismo del fármaco y puede causar toxicidad. En los recién nacidos con acidosis o enfermedades graves que puedan alterar el contenido de proteínas séricas se debe monitorizar estrechamente la concentración del fármaco libre (es decir, no unido a proteínas).

Difenilhidantoína y fosfenitoína

Para las crisis continuas, si una dosis de carga total de 40 mg/kg de fenobarbital no ha sido eficaz, se puede administrar una dosis de carga de 15-20 mg/kg de difenilhidantoína por vía intravenosa. La velocidad a la que debe administrarse la dosis no debe superar 0,5-1 mg/kg/minuto para evitar problemas cardíacos, y el medicamento debe evitarse en pacientes con cardiopatías graves. La frecuencia cardíaca debe monitorizarse durante la administración del fármaco. No es posible mezclar la difenilhidantoína o la fosfenitoína con soluciones glucosadas. Debido a su solubilidad reducida, a las reacciones cutáneas locales potencialmente graves, a la interacción con otros fármacos y a la posible toxicidad cardíaca, la difenilhidantoína intravenosa no se usa de forma generalizada.

La fosfenitoína, que es un profármaco éster fosfato, es una alternativa preferible. Es muy hidrosoluble y se puede administrar con mucha seguridad por vía intravenosa e intramuscular, sin lesionar los tejidos. La fosfenitoína se administra en equivalentes de difenilhidantoína (ED). La dosis de carga habitual de fosfenitoína es de 15-20 ED/kg administrados durante 30 minutos. Se pueden usar dosis de mantenimiento de 4-8 ED/kg/día. Al igual que con los niveles de fenobarbital, debe monitorizarse la concentración de fármaco libre en los recién nacidos con posibles anomalías del pH sérico o del contenido de proteínas.

Otros fármacos

Alrededor del 45% de los recién nacidos responde al primer fármaco utilizado si es fenobarbital o difenilhidantoína, y un 15% adicional responde al segundo fármaco. Se ha descrito que el levetiracetam (que puede administrarse por vía intravenosa con una conversión posterior más cómoda a una solución oral) y el topiramato (oral) son los fármacos de segunda y tercera elección para alrededor de la mitad de los neuropediatras consultados y algunos los han utilizado incluso antes que el fenobarbital o la difenilhidantoína en casos seleccionados. Se han utilizado posologías de 10-30 mg/kg/día de levetiracetam (y en ocasiones mayores), así como de hasta 20 mg/kg/día de topiramato. La bumetanida se ha usado como fármaco adyuvante, en particular con el fenobarbital, debido a su efecto sobre el gradiente de cloruro, como se ha descrito previamente. La lidocaína es otro fármaco que se utiliza para los casos resistentes. En algunos estudios se ha descrito el uso de primidona, carbamazepina, valproato y lamotrigina, aunque pocas veces son necesarios. El valproato, por ejemplo, tiene más probabilidades de ser tóxico en niños menores de 2 años.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento se relaciona con el riesgo de desarrollar epilepsia más adelante en los lactantes que sufren crisis neonatales, que es del 10-30%, y depende de la exploración neurológica individual, la etiología de las crisis y el EEG en el momento del alta del hospital. En general, si el EEG en el momento del alta no muestra actividad epileptiforme, suele aplicarse una pauta descendente de la medicación en ese momento. Si el EEG mantiene la actividad paroxística esta decisión se suele retrasar varios meses después del alta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

593.8 Estatus epiléptico

Mohamad A. Mikati y Abeer J. Hani

El **estatus epiléptico** es una urgencia médica que debe preverse en cualquier paciente que presenta una crisis comicial aguda. Se define como una actividad comicial continua o recidivante sin recuperación de la consciencia durante más de 5 minutos como parte de una definición operativa propuesta en los últimos años. Anteriormente, el punto de corte temporal estaba en 30 minutos, pero se ha reducido para subrayar los riesgos que conllevan las duraciones más prolongadas. La LICE define el estatus epiléptico como «una crisis comicial que no muestra signos clínicos de interrumpirse después de una duración que engloba la gran mayoría de las crisis de ese tipo en la mayor parte de los pacientes o crisis recidivantes sin recuperación de la función basal del sistema nervioso central entre las crisis». Las medidas utilizadas para tratar el estatus epiléptico deben iniciarse en cualquier paciente con crisis agudas que no cedan en pocos minutos. El tipo más común es el **estatus epiléptico convulsivo** (tónico generalizado, clónico o tónico-clónico), pero se producen otros tipos, como el **estatus no convulsivo** (parcial complejo, ausencia), el estatus mioclónico, la epilepsia parcial continua y el estatus epiléptico neonatal. La incidencia del estatus epiléptico oscila entre 10 y 60 por 100.000 habitantes en varios estudios y es más frecuente en niños menores de 5 años, en quienes tiene una incidencia de más de 100 por 100.000 niños.

En alrededor del 30% de los pacientes con estatus epiléptico éste es su primera crisis comicial y alrededor del 40% de ellos desarrolla después una epilepsia. El estatus epiléptico febril es el tipo más frecuente de estatus epiléptico en niños. En las décadas de 1950 y 1960 la mortalidad después del estatus epiléptico era del 6-18%; en la actualidad, tras haber identificado el estatus epiléptico como una urgencia médica, se observa una mortalidad menor (4-5%), que corresponde en su mayor parte a la etiología subyacente y no a las crisis. El estatus epiléptico conlleva un riesgo de alrededor del 14% de nuevos déficits neurológicos, cuya mayor parte (12,5%) son secundarios a la afección subyacente.

El **estatus epiléptico no convulsivo** se manifiesta como un estado confusional, demencia, hiperactividad con problemas conductuales, alteraciones fluctuantes del nivel de conciencia, en ocasiones con inestabilidad de la sedestación o la marcha, estado mental fluctuante, estado confusional, alucinaciones, paranoia, agresividad, catatonia o síntomas psicóticos. Debería considerarse en cualquiera de estas situaciones, en especial en los niños que no respondan a estímulos o con encefalopatía. La epilepsia parcial continua se ha definido previamente y puede deberse a causas tumorales o vasculares, enfermedad mitocondrial (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de seudoictus [MELAS]) y encefalitis de Rasmussen.

El **estatus epiléptico refractario** es aquel que no ha respondido al tratamiento, por lo general con al menos 2 fármacos (como una benzodiazepina y otro medicamento). En la actualidad se tiende a no asignar una duración mínima, mientras que previamente se indicaba una duración mínima de 30, 60 o incluso 120 minutos. Se ha identificado el **estatus epiléptico refractario de nueva aparición** como una entidad distinta que puede deberse a casi cualquiera de las causas de un estatus epiléptico en un paciente sin epilepsia previa. También suele ser de etiología desconocida, aunque se sospecha una causa encefalítica o postencefalítica, puede durar varias semanas o más y a menudo tiene un mal pronóstico, aunque no siempre. La encefalopatía epiléptica devastadora en los niños en edad escolar, también denominada **encefalopatía epiléptica refractaria inducida por la fiebre** (**FIRES** por sus siglas en inglés), es un síndrome de estatus epiléptico refractario que se asocia a infecciones febriles agudas, parece ser de naturaleza parainfecciosa y es muy refractaria a fármacos, pero responde a una dieta cetógena.

ETIOLOGÍA

Las posibles etiologías son la epilepsia de reciente aparición de cualquier tipo, intoxicación farmacológica (p. ej., antidepresivos tricíclicos) en los niños y consumo de drogas y alcohol en los adolescentes, abstinencia del fármaco o sobredosis en pacientes que toman anticomiciales, hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia, traumatismo craneal agudo, encefalitis, meningitis, encefalitis autoinmunitaria (como los síndromes de anticuerpos complejos contra el receptor de NMDA y contra el canal de potasio activado por voltaje), ictus isquémico (arterial o venoso), hemorragia intracraneal, dependencia de ácido folínico, piridoxina y piridoxal fosfato (que suelen estar presentes en la lactancia, pero también pueden debutar en la infancia), errores congénitos del metabolismo (v. cap. 593.2) como hiperglicinemia no cetósica en los

booksmedicos.org

Bibliografía

Abend NS, Wusthoff CJ: Neonatal seizures and status epilepticus, *J Clin Neurophysiol* 29(5):441-448, 2012.

Chapman KE, Raol YH, Brooks-Kayal A: Neonatal seizures: controversies and challenges in translating new therapies from the lab to the isolette, *Eur J Neurosci* 35(12):1857-1865, 2012.

Gillam-Krakauer M, Carter BS: Neonatal hypoxia and seizures, *Pediatr Rev* 33(9):387-396, 2012.

Lawrence R, Mathur A, Tich SNT, et al: A pilot study of continuous limited-channel aEEG in term infants with encephalopathy, *J Pediatr* 154:835-841, 2009.

Pisani F, Piccolo B, Cantalupo G, et al: Neonatal seizures and postneonatal epilepsy: a 7-y follow-up study, *Pediatr Res* 72:186-192, 2011.

Sivaswamy L: Approach to neonatal seizures, *Clin Pediatr (Phila)* 51(5):415-425, 2012.

Thibeault-Eybalin MP, Lortie A, Carmant L: Neonatal seizures: do they damage the brain? *Pediatr Neurol* 40:175-180, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

recién nacidos y MELAS en lactantes, niños y adolescentes, epilepsias relacionadas con los canales iónicos (p. ej., mutaciones de los canales de sodio y potasio revisadas en las secciones previas), lesiones hipóxico-isquémicas (p. ej., después de una parada cardíaca), enfermedades sistémicas (como la encefalopatía hipertensiva, encefalopatía reversible posterior o encefalopatía renal o hepática), tumores cerebrales y cualquier otro trastorno que pueda causar epilepsia (como malformaciones cerebrales, enfermedades neurodegenerativas, diferentes tipos de epilepsia mioclónica progresiva, enfermedades por depósito).

Una rara afección denominada **síndrome de hemiconvulsión, hemiplejía, epilepsia** consiste en un estatus epiléptico febril prolongado causado supuestamente por una encefalitis aguda focal con atrofia resultante en el hemisferio afectado, hemiplejía contralateral y epilepsia crónica. Este cuadro debe sospecharse de forma precoz para tratar de controlar las crisis lo antes posible. Es probable que ésta y otra afección algo similar mencionada previamente, denominada FIRES, tengan una etiología parainfecciosa-autoinmunitaria. La encefalitis de Rasmussen a menudo causa epilepsia parcial continua (v. cap. 593.3) y en ocasiones un estatus epiléptico convulsivo. Varios tipos de infecciones son más propensos a causar encefalitis con estatus epiléptico, como el virus del herpes simple (estatus parcial complejo y convulsivo), *Bartonella* (sobre todo estatus no convulsivo), virus de Epstein-Barr y micoplasma (encefalomielitis postinfecciosa con cualquier tipo de estatus epiléptico). La encefalitis postinfecciosa y la encefalomielitis diseminada aguda son causas comunes de estatus epiléptico, incluido el de tipo refractario. El VHH-6 puede causar un síndrome epiléptico específico con estatus epiléptico límbico en pacientes inmunosuprimidos.

MECANISMOS

Los mecanismos que culminan en la aparición de la actividad comicial sostenida que se observa en el estatus epiléptico parecen implicar 1) la ausencia de desensibilización de los receptores de glutamato de tipo AMPA, por lo que persiste una mayor excitabilidad, y 2) la reducción de la inhibición mediada GABA debido a la internalización intracelular de los receptores $GABA_A$. Esto explica la observación clínica de que suele ser menos probable que el estatus epiléptico se interrumpa en el siguiente período específico de tiempo cuanto más haya durado la crisis y por qué las benzodiazepinas parecen perder eficacia cuanto más dura la actividad comicial. Durante el estatus epiléptico aumenta la tasa metabólica cerebral y se produce un incremento compensatorio del flujo sanguíneo cerebral que, después de unos 30 minutos, no puede seguir el ritmo del aumento de la tasa metabólica cerebral. Esto hace que la presión de oxígeno cerebral cambie de adecuada a inadecuada y, junto con otros factores, contribuye a la lesión neuronal secundaria al estatus epiléptico. Dicho estatus puede causar tanto necrosis como apoptosis neuronal. Se cree que los mecanismos de la apoptosis se relacionan con incrementos del calcio intracelular y con factores proapoptóticos, como la ceramida, Bax y el factor inductor de apoptosis. Además, la inflamación mediada por las citocinas (como la interleucina 1β) liberadas durante la actividad comicial puede modificar la excitabilidad neuronal al cambiar la función de los neurotransmisores de varias formas, como a través de la fosforilación de la subunidad NR2B, que aumenta la permeabilidad de los receptores NMDA a la entrada de calcio, la mayor expresión de receptores AMPA muy permeables al calcio y la inducción de la endocitosis de receptores $GABA_A$. Las prostaglandinas (como la prostaglandina E_2) pueden aumentar la liberación del glutamato y reducir las corrientes de potasio, lo que aumenta la excitabilidad.

TRATAMIENTO

El estatus epiléptico es una urgencia médica que requiere una atención inicial y continua para asegurar la vía aérea y la circulación (con monitorización continua de los signos vitales, incluido el ECG), además de diagnosticar y tratar la etiología subyacente (p. ej., la hipoglucemia). Las pruebas de laboratorio, incluidos la glucosa, el sodio, el calcio, el magnesio, hemograma completo, panel metabólico básico, TC y EEG continuo, son necesarias en todos los pacientes. Los cultivos de sangre y de LCR, el cribado de tóxicos y las pruebas para detectar errores congénitos del metabolismo suelen ser necesarios, y se deben determinar los niveles de anticomiciales en todos los pacientes que ya tomen estos fármacos. La punción lumbar, el cribado toxicológico exhaustivo, la RM y otras pruebas de laboratorio se realizan dependiendo de la sospecha clínica y de las necesidades. El EEG es útil para descartar un **seudoestatus epiléptico** (reacción de conversión psicológica que simula un estatus epiléptico) u otros trastornos del movimiento (corea, tics), escalofríos, clono con estimulación y postura de descerebración/decorticación. El EEG también puede ser útil para identificar el tipo de estatus epiléptico (generalizado frente a focal), lo que puede guiar la realización de más pruebas para determinar la etiología subyacente y el tratamiento adicional. El EEG también puede ayudar a distinguir entre la depresión poscrítica y las etapas posteriores del estatus epiléptico en las que las manifestaciones clínicas son sutiles (p. ej., sacudidas mioclónicas mínimas) o están ausentes (disociación electroclínica) y puede ayudar a monitorizar el tratamiento, sobre todo en pacientes paralizados e intubados. Las pruebas de neuroimagen deben plantearse una vez que el niño se ha estabilizado, sobre todo si están indicadas por las manifestaciones clínicas, por la asimetría o focalidad de las anomalías del EEG, o bien si se desconoce la etiología subyacente. El EEG durante el estatus epiléptico muestra varias etapas que consisten en crisis electroencefalográficas iniciales características (estadio I) seguidas de crisis electroencefalográficas de intensidad variable (estadio II) y crisis electroencefalográficas continuas (estadio III; muchos pacientes empiezan en este estadio directamente), descargas comiciales continuas alternadas con períodos planos (estadio IV) y descargas epileptiformes periódicas en una actividad de fondo plana (estadio V). Los últimos 2 estadios suelen asociarse a manifestaciones clínicas sutiles y con una menor probabilidad de respuesta a la medicación.

El tratamiento de **emergencia** inicial consiste a menudo en diazepam, lorazepam o midazolam intravenoso. El diazepam es al menos tan eficaz como el lorazepam intravenoso, pero tiene menos efectos secundarios (tabla 593-18). El uso de un autoinyector de midazolam como tratamiento inicial para las crisis agudas ha demostrado ser al menos igual de eficaz y seguro que el uso de lorazepam intravenoso y ofrece una respuesta más rápida. Si no se dispone de un acceso intravenoso, el midazolam oral o intranasal, el lorazepam intranasal o el diazepam rectal son 2 opciones eficaces. El midazolam intramuscular es igual de eficaz que el lorazepam intravenoso. Todas las opciones pueden asociarse a depresión respiratoria, por lo que el paciente debe monitorizarse y tratarse según precise. En algunos lactantes puede requerirse un tratamiento de prueba con piridoxina. La evidencia más sólida para el tratamiento inicial y de emergencia apoya al diazepam o al lorazepam, seguidos de la difenilhidantoína/fosfenitoína y fenobarbital, y luego del valproato y del levetiracetam.

Después del tratamiento de emergencia, por lo general con una benzodiazepina, el siguiente **fármaco urgente** suele ser la fosfenitoína, y la dosis de carga habitual es de 15-20 ED/kg. Se suele medir su concentración 2 horas después para asegurar que se logra una concentración terapéutica. Dependiendo del nivel, la dosis de mantenimiento se puede iniciar de inmediato o, lo que es más frecuente, en 6 horas. Con la difenilhidantoína y el fenobarbital cada 1 mg/kg (1 ED/kg para la fosfenitoína) aumenta la concentración sérica alrededor de 1 μg/ml; para el valproato cada 1 mg/kg aumenta la concentración sérica alrededor de 4 μg/ml. Se deben respetar las precauciones referentes a la velocidad de infusión de fosfenitoína y difenilhidantoína (no >0,5-1 mg/kg/minuto) y de los otros fármacos, porque los efectos secundarios a menudo dependen de la velocidad de infusión. El siguiente fármaco suele ser el fenobarbital. La dosis utilizada en los recién nacidos es a menudo de 20 mg/kg de dosis de carga, pero en los lactantes y los niños suele ser de 5-10 mg/kg (para evitar la depresión respiratoria), repitiéndola si no hay una respuesta adecuada. La evidencia actual más sólida para el tratamiento urgente apoya el uso de valproato seguido de difenilhidantoína/fosfenitoína e infusión continua de midazolam y, después, por fenobarbital y levetiracetam. Este último se utiliza cada vez más.

Después de administrar el segundo o tercer fármaco, y en ocasiones antes, puede que deba intubarse al paciente. Todos los pacientes con estatus epiléptico, incluso los que responden al tratamiento, deben ingresar en la UCI para completar el tratamiento y ser monitorizados. Lo ideal es que los tratamientos de emergencia y de urgencia se administren antes de 30 minutos para comenzar el tratamiento posterior pronto, lo que reduce las probabilidades de que se produzcan secuelas. El **tratamiento del estatus epiléptico refractario** consiste en un bolo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 593-18 Posología de anticomiciales usados habitualmente para el estatus epiléptico

FÁRMACO*	VÍA	POSOLOGÍA
Lorazepam	Intravenosa Intranasal	0,1 mg/kg hasta 4 mg en total, se puede repetir en 5-10 min 0,1 mg/kg
Midazolam	Intravenosa Intramuscular Intranasal Bucal	0,2 mg/kg hasta 10 mg de dosis total, se puede repetir en 5-10 min 0,08-0,23 mg/kg/h de mantenimiento 0,2 mg/kg 0,2 mg/kg 0,5 mg/kg
Diazepam	Intravenosa Rectal	0,15 mg/kg hasta una dosis total máxima de 10 mg, se puede repetir en 5-10 min 2-5 años: 0,5 mg/kg 6-11 años: 0,3 mg/kg ≥12 años: 0,2 mg/kg
Fosfenitoína	Intravenosa	20 mg/kg EDFHS, después 3-6 mg/kg/24 h, velocidad de carga hasta 50 mg EDFHS/min
Fenobarbital†	Intravenosa	5-20 mg/kg
Coma con pentobarbital†	Intravenosa	13 mg/kg, después 1-5 mg/kg/h
Propofol†	Intravenosa	1 mg/kg (bolo), después 1-15 mg/kg/h (infusión)
Tiopental†	Intravenosa	5 mg/kg/1.ª h, después 1-2 mg/kg/h
Valproato†	Intravenosa	Carga: 25 mg/kg, después 30-60 mg/kg/24 h
Lacosamida†	Intravenosa	Carga: 4 mg/kg después 4-12 mg/kg/24 h
Levetiracetam	Intravenosa	20-60 mg/kg
Topiramato	Enteral	5-10 mg/kg/24 h (dosis de carga) después la misma o menor para el mantenimiento

*Refleja las tendencias actuales vigentes que pueden no estar aprobadas por la FDA. En la tabla 593-13 se recogen las indicaciones de la FDA.
†Puede causar prolongación del intervalo PR.
EDFHS, equivalentes de difenilhidantoína sódica.

intravenoso seguido de la infusión continua de midazolam, propofol, pentobarbital o tiopental. Esto se lleva a cabo en la UCI. Las respuestas clínica y del EEG suele determinar la administración de bolos posteriores y el ajuste de la velocidad de infusión. Debido a que la mayoría de estos pacientes deben ser intubados y paralizados, el EEG se convierte en el método de elección para su seguimiento. El objetivo es detener la actividad comicial electroencefalográfica antes de reducir el tratamiento. Por lo general, esto implica lograr el aplanamiento completo del EEG. Algunos autores consideran que lograr un patrón de ráfaga-supresión puede ser suficiente, y los períodos de aplanamiento en tal caso deben ser de 8-20 segundos para garantizar la interrupción de actividad comicial electrográfica. Sin embargo, se requieren más estudios al respecto. En la actualidad, el nivel de evidencia para el tratamiento de las crisis refractarias es más sólido para el midazolam y el valproato, seguidos del propofol y el pentobarbital/tiopental y luego el levetiracetam, difenilhidantoína/fosfenitoína, lacosamida, topiramato y fenobarbital.

Los pacientes que reciben estos tratamientos requieren que se preste una atención cuidadosa a la presión arterial y las complicaciones sistémicas, y algunos desarrollan insuficiencia multiorgánica. No es infrecuente que en los pacientes en quienes se induce un estado de coma con pentobarbital tengan que recibir múltiples vasopresores para mantener su presión arterial durante el tratamiento.

La elección entre las diversas opciones descritas previamente para tratar el estatus epiléptico refractario a menudo depende de la experiencia del centro específico. El midazolam probablemente tenga menos efectos secundarios pero es menos eficaz, mientras que el coma barbitúrico es más eficaz pero conlleva un mayor riesgo de efectos secundarios. El propofol provoca que algunos pacientes desarrollen un síndrome de infusión de propofol con acidosis láctica, inestabilidad hemodinámica y rabdomiólisis con velocidades de infusión más altas (>67 μg/kg/minuto). Por tanto, deben monitorizarse los electrólitos, la creatina fosfocinasa y la función orgánica. Con frecuencia, el coma barbitúrico y los tratamientos similares se mantienen durante 1 o más días antes de que se pueda reducir gradualmente sus dosis, por lo general en unos pocos días. Sin embargo, en ocasiones, incluidos los casos de estatus epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE, por sus siglas en inglés), estos tratamientos deben mantenerse durante varias semanas o meses. Incluso aunque el pronóstico en los casos de NORSE suele ser malo y muchos pacientes no sobreviven, aún es posible lograr una recuperación significativa a pesar de una evolución prolongada. Esto también parece aplicarse al síndrome FIRES. En ocasiones los anestésicos inhalatorios son útiles. Es probable que el isoflurano sea la opción preferible, porque el halotano puede aumentar la presión intracraneal y el enflurano puede inducir crisis comiciales. Se han usado otros tratamientos como ketamina, corticoides (p. ej., para la encefalitis de Rasmussen, la encefalopatía de Hashimoto u otras encefalitis autoinmunitarias), inmunoglobulinas y plasmaféresis (p. ej., en la encefalitis de Rasmussen u otras encefalitis autoinmunitarias), dieta cetógena (en pacientes con síndrome FIRES y de Landau-Kleffner), estimulación del nervio vago en la epilepsia catastrófica en lactantes, hipotermia, terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneal y tratamiento quirúrgico con resección focal. Otro posible tratamiento que se está estudiando para el estatus epiléptico convulsivo es la inducción de acidosis (p. ej., mediante hipercapnia), que podría reducir la excitabilidad neuronal.

Para el estatus epiléptico no convulsivo y la epilepsia parcial continua el tratamiento debe adaptarse de acuerdo a las manifestaciones clínicas, y a menudo consiste en tratamientos de prueba de anticomiciales orales o a veces parenterales de forma secuencial, sin recurrir al coma barbitúrico o a sobredosis de medicamentos que podrían causar un compromiso respiratorio. El enfoque del estatus epiléptico parcial complejo a veces es similar al del estatus epiléptico convulsivo y en ocasiones se usa una estrategia intermedia entre la que se aplica en la epilepsia parcial y la utilizada para el estatus convulsivo, dependiendo de la gravedad. Se han descrito consecuencias a largo plazo después del estatus epiléptico parcial complejo, pero las complicaciones suelen ser menos graves que las que aparecen tras el estatus epiléptico convulsivo de similar duración. El estatus epiléptico parcial complejo no convulsivo prolongado puede durar hasta 4-12 semanas, en las que los pacientes presentan síntomas psicóticos y estados confusionales. Estos casos pueden ser refractarios al tratamiento. A pesar de ello, los pacientes aún pueden lograr una recuperación completa. Algunos de estos casos parecen mejorar con el uso de esteroides o IGIV, que se utilizan si se sospecha una etiología autoinmunitaria parainfecciosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al: Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee: Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus, *Neurocrit Care* 17(1):3-23, 2012.

Camfield P, Camfield C: Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy, *Pediatrics* 130:e501-e508, 2012.

Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al: Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus—a randomized clinical trial, *JAMA* 311:1652-1660, 2014.

Fernández IS, Abend NS, Arndt DH, et al: Electrographic seizures after convulsive status epilepticus in children and young adults: a retrospective study, *J Pediatr* 164:339-346, 2014.

Frank LM, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al: Cerebrospinal fluid findings in children with fever-associated status epilepticus: results of the consequences of prolonged febrile seizures (FEBSTAT) study, *J Pediatr* 161:1169-1671, 2012.

Greiner HM, Holland K, Leach JL, et al: Nonconvulsive status epilepticus: the encephalopathic pediatric patient, *Pediatrics* 129:e748-e755, 2012.

Martinos MM, Yoong M, Patil S, et al: Early developmental outcomes in children following convulsive status epilepticus: A longitudinal study, *Epilepsia* 54(6):1012-1019, 2013.

Mastrangelo M, Celato A: Diagnostic work-up and therapeutic options in management of pediatric status epilepticus, *World J Pediatr* 8(2):109-115, 2012.

Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, et al: Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES), *Epilepsia* 51(10):2033-2037, 2010.

Ravizza T, Balosso S, Vezzani A: Inflammation and prevention of epileptogenesis, *Neurosci Lett* 497(3):223-230, 2011.

Shearer P, Riviello J: Generalized convulsive status epilepticus in adults and children: treatment guidelines and protocols, *Emerg Med Clin North Am* 29(1):51-64, 2011.

Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al: Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus, *N Engl J Med* 366:591-600, 2012.

Singh RK, Gaillard WD: Status epilepticus in children, *Curr Neurol Neurosci Rep* 9(2):137-144, 2009.

Sofou K, Kristjánsdóttir R, Papachatzakis NE, et al: Management of prolonged seizures and status epilepticus in childhood: a systematic review, *J Child Neurol* 24(8):918-926, 2009.

Trinka E, Höfler J, Zerbs A: Causes of status epilepticus, *Epilepsia* 53(Suppl 4):127-138, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

593.9 Crisis comiciales reflejas (crisis precipitadas por estímulos)

Robert M. Kliegman

Muchos pacientes con epilepsia pueden identificar factores precipitantes o provocadores que les predisponen a sufrir una crisis comicial. Algunos factores frecuentes en pacientes con epilepsia son el estrés, la falta de sueño, la fiebre o la fatiga.

Hay otro grupo de pacientes que tienen crisis en respuesta a estímulos sensoriales o una actividad muy específica e identificable, que se considera que tienen crisis reflejas. Aunque puede que no esté implicado ningún «reflejo» conocido, los términos más apropiados pueden ser crisis precipitadas por estimulación sensorial o crisis sensibles a estímulos (v. tabla 593-1). Los estímulos pueden ser externos (luz, patrones, música, cepillarse los dientes) o internos (matemáticas, lectura, pensamiento, autoinducidas). Las crisis reflejas pueden ser generalizadas, parciales, no convulsivas, de ausencia o mioclónicas. Un patrón frecuente es el de las crisis fotomioclónicas caracterizadas por la contracción de los músculos de la frente o la apertura o cierre ocular repetitivo.

Las crisis fotosensibles o inducidas por patrones son un trastorno bien conocido que se ve estimulado por luces brillantes o centelleantes (televisión, videojuegos, discotecas, espectáculos de luces y música) o por patrones (televisión, videojuegos, líneas en la carretera al viajar). La sensibilidad visual puede producirse en el 0,3-3% de la población, mientras que las crisis fotosensibles o inducidas por patrones pueden producirse en 1 de cada 4.000 personas en el grupo de edad de riesgo de 5-25 años. En el caso de los niños japoneses que sufrieron crisis tras ver dibujos animados de Pokémon, sólo el 24% tenía antecedentes de crisis espontáneas. Los pacientes tienden a desarrollar crisis fotosensibles o inducidas por patrones entre los 30 y los 39 años. Las respuestas fotoparoxísticas, con una respuesta del EEG anormal a la estimulación luminosa pueden ser más frecuentes que las crisis fotoinducidas. Hay algunas respuestas fotoinducidas que no presentan anomalías en el EEG (no convulsivas).

En los pacientes con crisis aisladas fotosensibles o inducidas por patrones la evitación o modificación de los estímulos es la estrategia inicial. Estas actividades pueden incluir el uso de gafas de sol azules o polarizadas, evitar los videojuegos con luces centelleantes de alto contraste, evitar las discotecas, utilizar un mando a distancia o ver la televisión en una habitación bien iluminada a más de 2,5 m y cubrirse un ojo cuando se esté en una situación desencadenante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

593.10 Síndrome del cabeceo

Robert M. Kliegman

El síndrome del cabeceo parece ser un síndrome de encefalopatía epiléptica epidémica progresiva de etiología desconocida que se observa predominantemente en Uganda, Liberia, Tanzania y el sur de Sudán, con una prevalencia de alrededor de 6,8/1.000 niños. La edad de inicio es de 6-13 años. Los episodios de cabeceo se caracterizan por crisis al menos diarias de balanceo paroxístico de la cabeza hacia delante que duran varios minutos; algunos pacientes no responden a estímulos durante los episodios, mientras que otros pueden responder a órdenes o seguir con lo que estaban haciendo antes del episodio. Los niños estaban previamente sanos, aunque puede haber antecedentes familiares de crisis comiciales. Además de los episodios de cabeceo puede haber crisis definidas tónico-clónicas generalizadas o de ausencia. Asimismo, los pacientes progresan hacia un deterioro cognitivo grave y global (v. las definiciones de caso en la tabla 593-19).

El EEG muestra una actividad de fondo lenta desorganizada y puntas y ondas lentas generalizadas de 2,5-3 Hz intercríticas. Durante un episodio de cabeceo, el EEG muestra un electrodecremento generalizado y una disminución de la actividad electromiográfica paraespinal sugestiva de una crisis atónica. El análisis del líquido cefalorraquídeo suele ser negativo, mientras que la RM muestra atrofia cerebral y cerebelosa.

Los episodios de cabeceo pueden desencadenarse durante las comidas al ingerir alimentos calientes o beber líquidos fríos; una temperatura ambiental fría también puede desencadenar un episodio de cabeceo.

Está indicado tratar las crisis, pero la respuesta al tratamiento es escasa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 593-19 Definición de consenso de caso y definición de consenso de caso modificada del síndrome de cabeceo: Uganda, 2012-2013*

TIPO DE CASO	DEFINICIÓN DE CONSENSO DE CASO	DEFINICIÓN DE CONSENSO DE CASO MODIFICADA
Caso sospechoso	Cabeceo notificado (caídas involuntarias repetitivas de la cabeza hacia el tórax en 2 o más ocasiones) en una persona previamente normal	Cabeceo notificado (caídas involuntarias repetitivas de la cabeza hacia el tórax en 2 o más ocasiones) en una persona previamente normal
Caso probable	Caso sospechoso de cabeceo con ambos criterios mayores: • Edad de inicio del cabeceo entre los 3 y los 18 años • Frecuencia del cabeceo de 5-20 por minuto Más al menos uno de los siguientes criterios menores: • Otras anomalías neurológicas (deterioro cognitivo, abandono escolar por problemas cognitivos o conductuales, otras crisis comiciales o anomalías neurológicas) • Agrupamiento en el espacio o el tiempo con casos similares • Desencadenado por alimentos o tiempo frío • Retraso del crecimiento o emaciación • Retraso del desarrollo sexual o físico • Síntomas psiquiátricos	Caso sospechoso de cabeceo con un criterio mayor: • Edad de inicio del cabeceo entre los 3 y los 18 años Más al menos uno de los siguientes criterios menores: • Otras anomalías neurológicas (deterioro cognitivo, abandono escolar por problemas cognitivos o conductuales, otras crisis comiciales o anomalías neurológicas) • Agrupamiento en el espacio o el tiempo con casos similares • Desencadenado por alimentos o tiempo frío • Retraso del crecimiento o emaciación • Síntomas psiquiátricos
Caso confirmado	Caso probable, con episodio de cabeceo documentado • Observado y registrado por un profesional sanitario entrenado, *o* • Episodio de cabeceo grabado en vídeo, *o* • Vídeo/EEG/EMG que documenta el cabeceo como crisis comiciales atónicas	Caso probable, con episodio de cabeceo documentado • Observado y registrado por un profesional sanitario entrenado, *o* • Episodio de cabeceo grabado en vídeo, *o* • Vídeo/EEG/EMG que documenta el cabeceo como crisis comiciales atónicas

*La definición de consenso de caso se elaboró en el primer Congreso Científico Internacional sobre el Síndrome de Cabeceo, celebrado del 30 de julio al 1 de agosto de 2012 en Kampala, Uganda. Puede consultarse un informe del Congreso en http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/Nodding_syndrom_Kampala_Report_2012.pdf. La definición de consenso de caso modificada se desarrolló durante el estudio agrupado de una única fase de marzo de 2013, llevado a cabo por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y el Ministerio de Sanidad de Uganda para evaluar la prevalencia del síndrome de cabeceo en Uganda.

EEG, electroencefalográfico; EMG, electromiográfico.

De Iyengar PJ, Wamala J, Ratto J y cols.: Prevalence of nodding syndrome–Uganda, 2012-2013, MMWR Morb Mortal Wkly Rep *63:603-606, 2014, tabla 1.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Fisher RS, Harding G, Erba G, et al: Photic- and pattern-induced seizures: a review for the Epilepsy Foundation of America working group, *Epilepsia* 46:1426-1441, 2005.

Kasteleijn-Nolst Trenite DGA: Provoked and reflex seizures: surprising or common? *Epilepsia* 53:105-115, 2012.

Ritaccio AL: Reflex seizures, *Neurol Clin* 12:57-83, 1994.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dowell SF, Sejvar JJ, Riek L, et al: Nodding syndrome, *Emerg Infect Dis* 19:1374-1384, 2013.

Iyengar PJ, Wamala J, Ratto J, et al: Prevalence of nodding syndrome–Uganda, 2012-2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:603-606, 2014.

Sejvar JJ, Kakooza AM, Foltz JL, et al: Clinical, neurological, and electrophysiological features of nodding syndrome in Kitgum, Uganda: an observational case series, *Lancet Neurol* 12:166-174, 2013.

Tumwine JK, Vandemaele K, Chungong S, et al: Clinical and epidemiological characteristics of nodding syndrome in Mundri County, southern Sudan, *Afr Health Sci* 12:242-248, 2012.

Winkler AS, Friedrich K, Konig R, et al: The head nodding syndrome–clinical classification and possible causes, *Epilepsia* 49:2008-2015, 2008.

booksmedicos.org

Capítulo 594

Trastornos paroxísticos no epilépticos

Mohamad A. Mikati y Makram M. Obeid

Se estima que puede realizarse un diagnóstico erróneo de epilepsia en un 5-40% de casos, lo que implica que muchos pacientes puedan ser sometidos a pruebas complementarias y recibir tratamientos de forma innecesaria. A menudo todo lo que se necesita para diferenciar los trastornos paroxísticos no epilépticos de la epilepsia es una historia clínica cuidadosa y detallada y una exploración física exhaustiva, pero, a veces, puede ser necesaria la realización de un electroencefalograma (EEG) o de pruebas diagnósticas más específicas. La fácil disponibilidad de grabación en vídeo en los teléfonos móviles y en otros aparatos domésticos o en el colegio puede proporcionar una información de incalculable valor. Los trastornos paroxísticos no epilépticos se pueden clasificar de acuerdo a la edad de presentación y a las manifestaciones clínicas: 1) síncope y otros paroxismos generalizados, 2) trastornos del movimiento y otros movimientos y posturas anormales, 3) anomalías oculomotoras y alucinaciones visuales y 4) trastornos relacionados con el sueño (tabla 594-1).

SÍNCOPE Y OTROS PAROXISMOS GENERALIZADOS

Apnea

Los episodios de apnea en el recién nacido generalmente se acompañan de bradicardia, como suele suceder con una apnea secundaria a una compresión troncoencefálica. Sin embargo, la apnea secundaria a una crisis epiléptica suele acompañarse de taquicardia. Puede haber excepciones, pues se puede producir bradicardia durante crisis epilépticas, de manera que una apnea grave de cualquier causa puede seguirse de crisis comiciales anóxicas.

Espasmos del sollozo

El término *espasmos del sollozo* es en realidad inexacto, pues no se trata de espasmos autoinducidos, sino que se deben a la inmadurez del sistema autónomo y se producen de dos formas diferentes. El primer tipo es el **espasmo del sollozo pálido,** que está causado por bradicardia debida a un reflejo cardíaco vagal y asistolia. El segundo tipo es el **espasmo del sollozo cianótico o «azul»,** que no se produce durante la inspiración, sino que se debe a una apnea espiratoria prolongada y a un cortocircuito intrapulmonar. Los episodios suelen comenzar con un grito (a menudo, en el caso del tipo pálido, un grito «silencioso» y una marcada palidez) y progresan a apnea y cianosis. Los espasmos del sollozo comienzan, por lo general, entre los 6 y 18 meses de edad. Los episodios más graves suelen seguirse de síncopes, posturas tónicas y crisis anóxicas reflejas, sobre todo en los espasmos del sollozo de tipo pálido. Los traumatismos, la ira y la frustración, sobre todo si son por sorpresa, son los desencadenantes más frecuentes. Informar y tranquilizar a los padres suele ser todo lo que se necesita, ya que estos episodios son, por regla general, autolimitados y desaparecen en pocos años. Sin embargo, es necesario administrar tratamiento si coexiste un déficit de hierro, pues los episodios empeoran por la anemia ferropénica. Los fármacos anticolinérgicos (p. ej., sulfato de atropina 0,01 mg/kg/24 horas en dosis divididas, con una dosis máxima diaria de 0,4 mg) o el tratamiento con fármacos anticomiciales para las crisis anóxicas coexistentes que sean recurrentes y que no respondan a otras medidas pueden, en raras ocasiones, ser necesarios. También es

Tabla 594-1 Trastornos paroxísticos no epilépticos según la edad de presentación

EDAD	SÍNCOPE Y OTROS PAROXISMOS GENERALIZADOS	TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO Y OTROS MOVIMIENTOS ANORMALES	ANOMALÍAS OCULOMOTORAS	TRASTORNOS DEL SUEÑO
Recién nacido	Apnea Trastorno de dolor paroxístico intenso	Temblor Hiperplexia Coreoatetosis paroxística distónica	Paroxismo tónico de la mirada vertical Hemiplejía alternante de la infancia	Mioclonías neonatales benignas durante el sueño Trastornos de la transición vigilia-sueño
Lactantes	Crisis anóxicas reflejas Espasmo del sollozo Vértigo paroxístico benigno Trastorno de dolor paroxístico intenso	Temblor Sandifer Coreoatetosis paroxística distónica Mioclonía benigna del lactante Sobresalto patológico Crisis de estremecimiento Tortícolis paroxística benigna Trastornos psicológicos Hemiplejía alternante de la infancia Jactatio capitis o movimientos estereotipados de la cabeza Reacciones medicamentosas	Paroxismo tónico de la mirada vertical Apraxia oculomotora Spasmus nutans o movimientos de cabeceo Síndrome de opsoclonus-mioclonus	Trastornos por despertar incompleto en fase no REM Trastornos del sueño REM Narcolepsia Trastornos de la transición vigilia-sueño (sonambulismo, somniloquia)
Niños y adolescentes	Vértigo paroxístico benigno Valsalva compulsivo Migraña hemipléjica familiar Síncope (QT largo, vasovagal, vagovagal, ortostático, inducido por migraña) Crisis psicógenas Amnesia global transitoria Crisis de hiperventilación	Tics Temblor Sobresalto patológico Discinesias paroxísticas Hemiplejía alternante de la infancia Tortícolis paroxística benigna Ataxia episódica Trastornos psicológicos incluido el trastorno facticio aplicado a otro, simulación Masturbación Crisis psicógenas Cataplejía Jactatio capitis o movimientos estereotipados de la cabeza Ataque de ira Reacciones medicamentosas	Ensimismamiento (soñar despierto) Reacciones medicamentosas	Trastornos por despertar incompleto en fase no REM Trastornos del sueño REM Narcolepsia Trastornos de la transición vigilia-sueño (sonambulismo, somniloquia) Mioclonías durante el sueño Síndrome de piernas inquietas

REM, movimientos oculares rápidos.

De Obeid M, Mikati MA: Expanding spectrum of paroxysmal events in children: potential mimickers of epilepsy, Pediatr Neurol *37(5):309-316, 2007.*

booksmedicos.org

importante informar a los progenitores del modo de manejar los espasmos más graves con medidas de primeros auxilios, o incluso con reanimación cardiopulmonar (RCP) básica cuando sea necesario. En los casos graves de asistolia puede requerirse la implantación de un marcapasos cardíaco. Se debe enseñar a todos los progenitores a que no se obtenga una ganancia secundaria cuando se producen los episodios, ya que esto puede reforzarlos. Además, se debe preparar al niño para experiencias desagradables (como la recepción de un susto) en lugar de sorprenderle con ellas, lo que puede ayudar a limitar el número de espasmos (v. cap. 69).

Valsalva compulsivo

En los niños con discapacidad intelectual, incluido el síndrome de Rett, las maniobras de Valsalva pueden inducir convulsiones sincopales. En este caso ocurren verdaderos espasmos del sollozo y, por lo general, duran unos 10 segundos durante la inspiración. Algunos médicos recomiendan la utilización de naloxona en estos casos.

Síncope mediado por mecanismos neurales

El síncope puede manifestarse como una caída súbita o como convulsiones generalizadas, denominadas crisis anóxicas. Estas convulsiones, provocadas por una reducción súbita del aporte de oxígeno al cerebro, son clínicamente similares y pueden ser erróneamente diagnosticadas como crisis comiciales generalizadas. El **síncope vasovagal (neurocardiogénico)** es una de las causas que con mayor frecuencia se confunde con una convulsión tónico-clónica generalizada y habitualmente es provocado por el calor, la deshidratación, estar de pie durante mucho tiempo sin moverse, una ducha de agua caliente, la visión de la sangre, el dolor, la deglución, el vómito y/o el estrés repentino. La historia clínica suele ser la clave para distinguir entre el síncope y las crisis epilépticas. Inicialmente se produce palidez y sudoración seguidas de visión borrosa, sensación de mareo, náuseas, a las que sigue colapso gradual con pérdida del conocimiento. Estos síntomas están presentes en la mayoría, aunque no necesariamente en todos los pacientes con síncope y en ocasiones pueden ser la manifestación de crisis parciales complejas. Mucho más importante es el hecho de que estas características prodrómicas tienen un inicio insidioso y aparecen de forma gradual, a menudo surgiendo a partir de un estado de malestar cuando preceden al síncope. Sin embargo, cuando preceden a una convulsión epiléptica estas características suelen comenzar de forma repentina y duran poco tiempo, son paroxísticas y se siguen de otras manifestaciones de crisis parciales complejas, como automatismos estereotípicos. El dolor abdominal, que es un aura frecuente en la epilepsia del lóbulo temporal, aparece en el síncope vasovagal y puede ser un desencadenante o una consecuencia de este proceso (descarga vagal intestinal). En el síncope vasovagal se puede observar incontinencia urinaria y alguna sacudida convulsiva, con una frecuencia del 10% y el 50% de los casos, respectivamente. La confusión postictal sólo aparece en muy pocos casos y lo habitual es que únicamente se produzca una fatiga posictal breve con una capacidad considerable posterior de reanudar las actividades previstas. La mayoría de los niños con síncope vasovagal tiene un familiar de primer grado afectado; se han publicado casos de herencia autosómica dominante, al menos en algunas familias. El EEG es normal y la prueba de la mesa basculante se ha utilizado con fines diagnósticos en casos seleccionados. En la mayoría de los casos con una historia clínica típica esta prueba no es necesaria. El **síncope vagovagal** puede progresar a una crisis convulsiva si la asistolia es lo suficientemente prolongada. La exposición repentina al frío en la cara o en el cuerpo también puede desencadenar un síncope vagal. El síncope también puede desencadenarse (pocas veces) en relación con la tos, el trenzado de un cabello apretado y al peinarse el pelo. En la **hipotensión ortostática y la intolerancia ortostática** los síntomas se observan durante la bipedestación y pueden ser aliviados por el decúbito. El **síndrome de taquicardia postural,** cuya fisiopatología probablemente implique una descarga simpática excesiva que provoca taquicardia y vasoconstricción, fenómenos que pueden disminuir la perfusión periférica, suele ser una enfermedad de las adolescentes que se caracteriza por síncope/presíncope y taquicardia con presión arterial normal o incluso aumentada durante el episodio. La insuficiencia autonómica primaria es rara en niños, y la disautonomía familiar es la única forma relativamente frecuente. La **disautonomía familiar** es una enfermedad común en los judíos askenazíes y se caracteriza por la ausencia de secreción de lágrimas con las emociones, hiporreflexia rotuliana y ausencia de reacción de exacerbación tras la administración de histamina intradérmica. El **déficit de dopamina β-hidroxilasa** es una causa muy rara de insuficiencia autonómica primaria y se caracteriza por complicaciones en el período neonatal (hipotensión, hipotonía, hipotermia), ptosis, paladar ojival, hiperlaxitud articular, alteraciones de la eyaculación y nicturia. La prueba de la mesa basculante provoca una disminución de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca en pacientes con síncope vasovagal clásico. En la insuficiencia autonómica se aprecia una disminución de la tensión arterial con un cambio mínimo de la frecuencia cardíaca, y en el síndrome de taquicardia postural se observa una disminución de la tensión arterial y un aumento de la frecuencia cardíaca. El tratamiento del síncope consiste en evitar los factores precipitantes (mantener una hidratación adecuada, evitar permanecer quieto, ponerse de pie lentamente tras estar sentado, medidas de primeros auxilios, elevación de las piernas, medidas posturales) y el tratamiento de cualquier trastorno médico concomitante o subyacente que los pueda favorecer (anemia, insuficiencia suprarrenal, cardíaca, etc.). Además, la **suplementación de sal (2-4 g/día),** los β-bloqueantes (p. ej., metoprolol a dosis inicial de 1-2 mg/kg una vez al día hasta un máximo de 6 mg/kg/día) o el tratamiento con fluorhidrocortisona (0,05-0,1 mg/día), pueden ser necesarios en casos seleccionados.

Síncope cardíaco

Véase el capítulo 435.5.

Los síndromes de QT largo (LQT) pueden causar síncopes de tipo «pálido» amenazantes para la vida. Acompañando a éstos pueden aparecer arritmias ventriculares, por lo general *torsades de pointes* o incluso fibrilación ventricular. Hay más de 10 tipos de síndrome de QT prolongado. Cuando se acompaña de sordera congénita forma parte del síndrome de Jervell y Lange-Nielson, de herencia autosómica recesiva (tipo 1, LQT 1, asociado con una mutación del canal del potasio *KvLQT1*). El síndrome de Romano-Ward es un síndrome autosómico dominante con penetrancia incompleta que se caracteriza por episodios en que el sujeto permanece quieto como si estuviese muerto, durante varios segundos, antes de producirse el episodio anóxico convulsivo (LQT 2 asociado con una mutación en el canal *HERG* del potasio). El LQT 3 se asocia con una mutación en el canal del sodio *SCN1A,* el LQT 4 con una mutación en la proteína ankyrin, el LQT 5 (forma más leve) con mutaciones del gen *KCNE1*, el LQT 6 con mutaciones en el gen del potasio *KCNE2,* el LQT 9 con mutaciones en la proteína caveolina relacionada con los canales del sodio y el LQT 10 con mutaciones del gen *SCN4B* de los canales del sodio. Los LQT 7 y 8 son de especial interés debido a las manifestaciones clínicas y neurológicas asociadas. El LQT 7 (síndrome de Andersen-Tawil) está asociado con parálisis periódica, anomalías en el desarrollo del esqueleto, clinodactilia, orejas de implantación baja y micrognatia (mutaciones en el gen *KCNJ2*). El LQT 8 o síndrome de Timothy (con mutaciones en el gen del canal de calcio *CACNA1c*) se manifiesta con cardiopatía congénita, autismo, sindactilia e inmunodeficiencia. Se debe estudiar a todos los miembros de la familia de una persona afectada por un síndrome de LQT. Las personas afectadas necesitan la implantación de desfibriladores cardíacos, y a sus familias se les debe enseñar maniobras de RCP. Como regla general, a todos los niños con crisis de nueva aparición se les debería realizar un ECG para descartar el síndrome LQT, ya que puede enmascarar crisis comiciales. El síncope cardíaco es generalmente súbito, sin aparición gradual y presenta los síntomas que acompañan al síncope vagal. La estenosis aórtica puede causar un síncope repentino por ejercicio (por lo general hipertrófica) o directamente al final (por lo general valvular) y, si se sospecha, habría que realizar un ecocardiograma.

Otras causas de síncope

El síncope que no está mediado por mecanismos neurales o que no es de origen cardíaco se debe a una disminución del volumen sanguíneo o a una alteración mecánica de la perfusión cerebral. Las enfermedades sistémicas que provocan síncope por alteración del volumen sanguíneo (p. ej., insuficiencia suprarrenal) suelen manifestarse inicialmente desde el punto de vista médico por otros signos y síntomas acompañantes. En el **síncope por estiramiento,** que se produce sobre todo en adolescentes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

al hiperextender el cuello y el tronco y los brazos, o durante la flexión del cuello, el mecanismo supuesto es la alteración mecánica de la perfusión cerebral debido a la compresión de las arterias vertebrales. En algunos casos esto puede asociarse a una prolongación anormal de la apófisis estiloides que provoca la compresión de las carótidas. Si se sospecha esta última anomalía se requiere una prueba de neuroimagen (TC, RM) para lograr un diagnóstico adecuado de la anomalía de dicha apófisis.

Migraña hemipléjica esporádica y familiar

Éste es un tipo raro de migraña con un aura motora de debilidad. Los ataques comienzan a los 5-7 años de edad. En una persona genéticamente susceptible los ataques se pueden precipitar por un traumatismo craneoencefálico, ejercicio físico o estrés emocional. Los 3 genes identificados hasta el momento son *SCN1A* (subunidad del canal del sodio neuronal), *CACNA1A* (subunidad del canal del calcio neuronal) y *ATP1A2* (subunidad sodio-potasio ATPasa). Sin embargo, al menos un 25% de las familias afectadas, y la mayoría de los casos esporádicos, no son portadores de una mutación en estos tres genes. La mayoría de los pacientes presenta cefaleas durante los episodios agudos. La presencia de fenómenos negativos (p. ej., insensibilidad, escotomas visuales) además de fenómenos positivos (parestesias, luces parpadeantes) y la aparición progresiva y sucesiva de síntomas visuales, sensitivos, motores, afásicos y basilares, por ese orden, ayuda a diferenciar estos episodios de las crisis epilépticas. Puede haber déficits cerebelosos persistentes (p. ej., nistagmo, ataxia). Se han usado con éxito el verapamilo, la acetazolamida y la lamotrigina para prevenir los ataques y el verapamilo y la ketamina se han empleado para el episodio agudo, mientras que los derivados ergotamínicos, el nimodipino, la combinación de mucato de isometepteno, dicloralfenazona y paracetamol, así como probablemente los triptanes y el propranolol se deben evitar, porque se sospecha que agravan los ataques. Como dato interesante, la aparición simultánea de crisis epilépticas también se ha descrito en una minoría de pacientes con migraña hemipléjica. También es importante señalar que los ataques recurrentes similares a la migraña hemipléjica pueden ser un síntoma del síndrome de Sturge-Weber o de varias enfermedades metabólicas (p. ej., encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de seudoictus).

Vértigo paroxístico benigno de la infancia

Se trata de un equivalente migrañoso común que consiste en episodios breves (segundos a minutos) de vértigo que suele acompañarse de desequilibrio postural y nistagmo. Es importante señalar que el término vértigo no siempre se refiere a un movimiento giratorio; también puede referirse a un movimiento de retropulsión o antepulsión (vértigo titubeante) en el que el niño en ocasiones refiere que los objetos se mueven hacia él. El niño parece asustado durante el episodio. Puede haber sudoración, náuseas y vómitos, así como, en pocos casos, acúfenos. Los episodios suelen remitir a los 6 años de edad. La RM cerebral y el EEG son normales, pero las pruebas calóricas, si se hacen, puede mostrar una función vestibular anormal. Se puede utilizar difenhidramina en dosis de 5 mg/kg/día (máximo 300 mg/día) para los ataques que aparecen de forma agrupada. En raras ocasiones se requiere un tratamiento preventivo con ciproheptadina para los ataques frecuentes.

Síndrome de vómitos cíclicos

Este síndrome es otra variante de migraña periódica que responde a los fármacos antimigrañosos o antiepilépticos. Éste y otros síndromes periódicos se han asociado con mutaciones que también pueden causar una migraña hemipléjica.

Síndrome de «Alicia en el país de las maravillas»

Consiste en la experiencia episódica de distorsiones transitorias de la imagen corporal o de las imágenes visuales que, muy a menudo, constituyen un equivalente migrañoso. También puede ser un fenómeno epiléptico.

Síncope inducido por migraña

La migraña, por lo general la forma basilar, puede desencadenar un síncope vasovagal y, con menor frecuencia, crisis epilépticas. Una historia clínica cuidadosa del preludio migrañoso del síncope ayuda en la identificación de este fenómeno.

Trastornos psicológicos

Las **crisis psicógenas no epilépticas** son reacciones de conversión cuya sospecha clínica se basa, por lo general, en las características de los episodios (tabla 594-2). El diagnóstico se puede confirmar mediante vídeo-EEG con la captación de un episodio que permita eliminar cualquier duda residual acerca de su naturaleza, ya que suelen ocurrir en pacientes que también sufren crisis epilépticas. Se manejan mejor en el momento agudo tanto por la certeza de su naturaleza relativamente benigna como por la realización de un tratamiento de soporte, a la vez que se evita el refuerzo positivo de los episodios. Se necesita una evaluación psiquiátrica y un seguimiento para no enmascarar la psicopatología subyacente y para establecer un apoyo continuado, puesto que las crisis psicógenas pueden persistir durante largos períodos de tiempo. La **simulación** y el **trastorno facticio aplicado a otro (antes denominado síndrome de Munchausen por poderes)** son a menudo difíciles de diagnosticar, aunque en numerosas ocasiones puede resultar útil realizar un enfoque similar al de las crisis psicógenas, incluyendo un seguimiento con vídeo-EEG.

Trastorno de dolor paroxístico intenso

Este síndrome (causado por la mutación del gen del canal de sodio *SCN9A*) se denominaba previamente síndrome del dolor rectal familiar y suele comenzar en el período neonatal o en la infancia y persiste durante toda la vida. En la mayoría de los pacientes al inicio predominan las manifestaciones autonómicas, con enrojecimiento de la piel en todos los casos y cambio de color arlequín y ataques tónicos. Es frecuente observar un síncope muy aparatoso con bradicardia y a veces con asistolia. Más tarde, el trastorno se caracteriza por ataques de dolor profundo insoportable tipo quemazón a menudo en la región ocular, rectal, o en áreas de la mandíbula, pero también de forma difusa en algunos casos. Los ataques son provocados por la defecación, el aire frío, el viento, la comida y las emociones. Se puede usar carbamazepina, pero la respuesta es a menudo incompleta. Se sabe que las mutaciones con ganancia de función de Na(v)1.7 causan dos síndromes de **dolor** neuropático: la **eritromelalgia** hereditaria y el **síndrome de dolor intenso paroxístico.** Estos síndromes se heredan de forma autosómica dominante; suelen comenzar en la infancia o la lactancia y se caracterizan por ataques de **dolor** neuropático paroxístico intenso asociados a síntomas autonómicos. Además, se ha descrito una neuropatía de fibras de pequeño diámetro y un **dolor** no paroxístico crónico en pacientes que presentan mutaciones con ganancia de función del canal Na(v)1.7. Las mutaciones con pérdida de función de Na(v)1.7 son extremadamente infrecuentes y siempre causan una **incapacidad congénita para percibir el dolor.**

Tormenta autonómica (crisis diencefálica)

Los episodios de hiperhidrosis, cambios de la presión arterial e inestabilidad de la temperatura y autonómica se producen en pacientes con lesión cerebral difusa o lesión hipotalámica localizada y se han denominado tormentas autonómicas. El término *crisis diencefálicas* no se recomienda, ya que no son verdaderas crisis comiciales. El tratamiento es difícil y ha incluido, con resultados mixtos, la clonidina, los anticomiciales, la ciproheptadina, la morfina y la simpatectomía. El síndrome serotoninérgico causado por antidepresivos, estimulantes, opioides, algunos preparados de fitoterapia como el hipérico y otros fármacos puede producir síntomas similares y, si no se identifican, en ocasiones puede ser mortal, al igual que un cuadro similar, el síndrome neuroléptico maligno causado por fármacos antipsicóticos.

TRASTORNOS DE LOS MOVIMIENTOS Y OTROS MOVIMIENTOS Y POSTURAS ANORMALES

Temblor y clonus neonatal

El temblor consiste en movimientos simétricos de las extremidades hacia delante y hacia atrás, que se producen de forma espontánea o provocada por el tacto o sonidos fuertes. La supresión del movimiento tras la eliminación del estímulo o mediante la relajación de las extremidades afectadas, la ausencia de síntomas autonómicos y la clara diferencia de las dos fases (contracción rápida, relajación lenta) de actividad clónica y sacudidas mioclónicas muy rápidas indican un evento no epiléptico. Entre las causas posibles hay que citar la hipocalcemia, la hipoglucemia,

booksmedicos.org

Tabla 594-2 Comparación entre crisis generalizadas y algunos trastornos que pueden simularlas

TRASTORNO	PRECIPITANTES (NO APLICABLE A TODOS LOS PACIENTES)	PRÓDROMOS	SÍNTOMAS ICTALES	SÍNTOMAS POSTICTALES
Crisis generalizadas	Privación de sueño, televisión, videojuegos, patrones visuales y estimulación lumínica	Raramente irritabilidad o cambios de conducta inespecíficos	Habitualmente 2-3 minutos La conciencia puede estar conservada si se producen crisis atónicas o en algunas crisis tónicas Movimientos bilaterales sincrónicos Mordedura de la lengua	Retraso en la recuperación con una depresión postictal o incontinencia (puede ser también ictal)
Síncope: vasovagal	Fatiga, estrés emocional, deshidratación, vómitos, asfixia, deglución	Visión borrosa, acúfenos, mareo Llanto en los espasmos del sollozo	Pérdida del conocimiento durante segundos, palidez y raramente crisis anóxicas reflejas	Recuperación rápida con ausencia de depresión postictal
Síncope con crisis anóxicas reflejas	Pequeños golpes en la cabeza, sustos			
Síncope: trigémino-vagal	Derramar agua fría sobre la cara			
Síncope: ortostático	Bipedestación, baño, despertar			
Hiperplexia	Estímulos auditivos y táctiles	Ninguno	Rigidez tónica, cianosis si grave, sobresaltos no agotables inducidos por toques en la nariz	Dependiendo de la gravedad puede haber una depresión postictal
Cardíaco	Ejercicio físico	Ninguno	Pérdida del conocimiento: a menudo de sólo pocos segundos, palidez cutánea	Raramente
Psicógeno	Sugestión, estrés	Ninguno	Ojos cerrados Movimientos asincrónicos de agitación de las extremidades que varían entre los ataques No traumatismo, ojos cerrados Puede responder a la sugestión durante la «pérdida del conocimiento» Habitualmente >2-3 minutos	Sin depresión postictal

Adaptada de Obeid M, Mikati MA: Expanding spectrum of paroxysmal events in children: potential mimickers of epilepsy, Pediatr Neurol *37(5):309-316, 2007.*

la retirada de un fármaco y la encefalopatía hipóxico-isquémica. El **clonus** producido por una lesión del tracto corticoespinal se observa al final de la lactancia y en la infancia, y puede suprimirse con el cambio de posición.

Hiperplexia (síndrome del bebé rígido) y sobresaltos patológicos

La hiperplexia es un trastorno poco frecuente, esporádico o de herencia dominante, de comienzo neonatal, que se presenta como episodios aparentemente letales con rigidez tónica que precipitan una apnea y crisis comiciales hipóxicas.

La rigidez puede causar disfagia, episodios de asfixia, luxaciones de cadera, hernias umbilicales o inguinales y retraso del desarrollo motor. La rigidez en la forma neonatal mejora hacia el año de vida y puede desaparecer durante el sueño.

La causa genética consiste en un defecto en las subunidades alfa o beta de los receptores de glicina sensibles a la estricnina. Se caracteriza por una tríada consistente en rigidez generalizada, mioclonías nocturnas y, posteriormente, un reflejo de sobresalto patológico. Se puede provocar un signo específico de diagnóstico tocando la nariz, lo que produce un reflejo de sobresalto inagotable con retracción de la cabeza. El baño, un despertar repentino y los estímulos táctiles o auditivos pueden inducir los ataques. El diagnóstico diferencial incluye el síndrome congénito de la persona rígida, la epilepsia por sobresalto, las crisis mioclónicas, la tetania neonatal, la toxicidad por fenotiazina y el síndrome de Schwartz-Jampel. Es fundamental realizar un diagnóstico precoz para comenzar el tratamiento con clonazepam, pues un episodio prolongado puede causar una lesión cerebral hipóxica. Otros anticomiciales también han sido eficaces. La flexión repetida del cuello y de las caderas del niño (maniobra de Vigevano) puede abortar los episodios.

En otros niños, después de una lesión cerebral, y en muchos pacientes con parálisis cerebral, puede observarse un reflejo de sobresalto exagerado. Esto es más frecuente que la hiperplexia. En la enfermedad de Tay-Sachs y en otras gangliosidosis similares se produce un sobresalto exagerado por el sonido, que ha sido interpretado, de manera inapropiada, como hiperacusia.

Tortícolis paroxística benigna de la lactancia

Este trastorno se presenta generalmente como episodios matutinos indoloros de retrocolis y más tarde tortícolis, a menudo causado por los cambios de postura. Los ataques pueden comenzar con movimientos oculares anormales, para progresar a la permanencia en una postura anormal. Esto, por lo general, tiene una duración de minutos u horas, y a veces días. Los exámenes neurológicos, EEG y neuroimagen, entre los ataques son normales. Afecta más a las niñas que a los niños (3:1), a menudo comienza antes de los 3 meses de edad, y remite de forma espontánea antes de cumplir los 5 años. El tratamiento médico no es necesario. Se considera como un equivalente migrañoso y se puede observar asociado con migraña en algunas familias.

Síndrome de Sandifer

El reflujo gastroesofágico en los bebés puede causar episodios paroxísticos de rigidez generalizada y postura en opistótonos que puede acompañarse de apnea, mirada fija y sacudidas mínimas de extremidades. Los episodios suelen ocurrir 30 minutos después de la toma. En los niños mayores este síndrome se manifiesta con movimientos episódicos distónicos o discinéticos consistentes en laterocolis, retrocolis o tortícolis, cuya fisiopatología exacta se desconoce.

Hemiplejía alternante de la infancia

Este trastorno infrecuente, a menudo grave, consiste en ataques de hemiplejía flácida que afectan a uno o ambos lados, con una duración de minutos a días, a partir de los primeros 18 meses de vida. Las manifestaciones más precoces incluyen nistagmo paroxístico que a menudo es monocular e ipsilateral a la hemiplejía. Con frecuencia se producen episodios distónicos y tónicos que pueden ser confundidos con convulsiones y la hemiplejía con la parálisis de Todd. Los ataques pueden desencadenarse por el baño, el frío, la fatiga, la hipertermia y el estrés emocional y remiten durante el sueño y durante alrededor de 15 minutos después de despertarse. La mayoría de los casos se deben a mutaciones del gen *ATP1A3* aunque, en pocas ocasiones, se puede producir un cuadro clínico similar por mutaciones del gen *ATP1A2* o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 594-3 Diagnósticos diferenciales de varios tipos de discinesia paroxística

Características	DPC	DPNC MR1+	DPNC MR1−	DPE	DPH
Nomenclatura	CPC	CPD, CPF	CPD, CPF	DtPE	ENLFAD
Herencia	AD–16q	AD–2q35	AD–2q13	AD/AR	AD-20q13, 15q24, 1q21, 8p21
Edad en el momento del inicio (años)	1-20	<1-12	1-23	Generalmente en la infancia	Generalmente en la infancia
Desencadenantes	Movimiento súbito de todo el cuerpo	Café, alcohol, estrés	Ejercicio	Después de 10-15 minutos de ejercicio	Sueño
Características clínicas	Corea, atetosis, balismo, distonía	Corea, atetosis, distonía, balismo	Corea, atetosis, distonía, balismo	Sobre todo distonía de la pierna	Despertares con postura distónica
Duración habitual	<1-5 min	10 min a 1 h	10 min a 2-3 h	10-15 min	<1 min
Frecuencia	1-20/día	1/semana	1/semana	Desconocida	Varias/noche
Asociaciones	Crisis del lactante, migraña, calambre del escritor, temblor esencial	Migraña	Epilepsia	ER-DPE-CE	
Fármacos	Carbamazepina Difenilhidantoína Oxcarbazepina	Clonazepam Benzodiazepina	Clonazepam Benzodiazepina	Acetazolamida L-DOPA	Carbamazepina Oxcarbazepina
Pronóstico	Excelente	Excelente, peor que DPC	Mínimamente peor que DPNC MR1+	Mala respuesta a la medicación	Excelente

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CPC, coreoatetosis paroxística cinesigénica; CPD, coreoatetosis paroxística distónica; CPF, coreoatetosis paroxística familiar; DPC, discinesia paroxística cinesigénica; DPE, discinesia paroxística inducida por el ejercicio; DPH, discinesia paroxística hipnogénica; DPNC, discinesia paroxística no cinesigénica; DtPE, distonía paroxística inducida por el ejercicio; ENLFAD, epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante; ER-DPE-CE, epilepsia rolándica-distonía paroxística inducida por el ejercicio-calambre del escritor; MR1 − , regulador de la miofibrillogénesis 1-negativo; MR1+, regulador de la miofibrillogénesis 1-positivo.

De Friedman NR, Ghosh D, Moodley M: Syncope and paroxysmal disorders other than epilepsy. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editores: Swaiman's pediatric neurology, *5.ª ed., Filadelfia, 2012, WB Saunders, tabla 65-1.*

del gen del transportador de glucosa 1 *(GLUT1/SLC2A1)*. La flunarizina (2,5-15 mg/día) reduce la frecuencia de los ataques. La mayoría de los niños en última instancia desarrolla ataxia, retraso del neurodesarrollo y coreoatetosis persistente.

Discinesias paroxísticas y otros trastornos del movimiento

Estos trastornos se caracterizan por ataques repentinos, que consisten en movimientos coreicos y distónicos, balísticos o mixtos (tabla 594-3). Una sensación de fatiga o debilidad limitada hacia un lado puede anunciar un ataque. La conciencia está preservada y los pacientes pueden realizar una actividad motora, como caminar, a pesar del ataque. La variabilidad en el patrón de la gravedad y la localización entre los distintos ataques también pueden ayudar a diferenciarlas de las convulsiones. La frecuencia de los ataques aumenta en la adolescencia y disminuye constantemente en la tercera década de la vida. El examen neurológico entre los ataques, el EEG, las pruebas de laboratorio y los estudios de neuroimagen son normales. Estas discinesias a menudo responden a la fenitoína, carbamazepina, clonazepam o a los antidopaminérgicos como el haloperidol. Las **reacciones medicamentosas** pueden dar lugar a movimientos anormales como la **crisis oculógira** con muchos antieméticos, coreoatetosis con la fenitoína, distonía y discinesias faciales con los fármacos antidopaminérgicos y los tics con la carbamazepina. Los accidentes cerebrovasculares, las lesiones focales cerebrales, los trastornos del tejido conjuntivo (p. ej., el lupus eritematoso sistémico), la vasculitis o los trastornos metabólicos y genéticos también pueden causar trastornos del movimiento. Se han descrito mutaciones en los genes del transportador de glucosa 1 *(GLUT1/SLC2A1)* en pacientes con **discinesia inducida por el ejercicio.**

Tics motores

Se trata de movimientos que pueden controlarse de forma parcial y se asocian con un impulso para realizarlos y un alivio posterior. Suelen agravarse con las emociones, y con frecuencia cambian de características a lo largo del tiempo. En los pacientes con tics que tienen el síndrome de Tourette, a menudo existe una historia familiar de tics y/o trastorno obsesivo compulsivo o rasgos de personalidad.

Ataxias episódicas

La ataxia episódica abarca 7 síndromes clínica y genéticamente heterogéneos, sólo dos de los cuales (los tipos 1 y 2) se han descrito en un gran número de familias. El tipo 1 está causado por mutaciones en los canales Kv1.1 de potasio dependientes de voltaje. Se caracteriza por breves episodios (de segundos a minutos de duración) de ataxia cerebelosa y, ocasionalmente, crisis parciales con mioquimia interictal como principal característica diagnóstica. El tipo 2 se caracteriza por ataques más largos (de minutos a horas de duración) y signos cerebelosos interictales. Está causado por mutaciones en el gen del canal del calcio voltaje-independiente *CACNA1A*. Este tipo es más sensible que el tipo 1 a la acetazolamida, que reduce la frecuencia y gravedad de los ataques, pero no los signos y síntomas interictales.

Mioclonías benignas neonatales, ataques de temblor y temblor mentoniano

Las mioclonías benignas consisten en sacudidas mioclónicas de las extremidades en estado de vigilia y, a veces, también durante el sueño. Se ha sugerido por algunos autores que estos ataques están en el mismo espectro que los **ataques de temblor.** Éstos se caracterizan por temblor rápido de la cabeza, los hombros y el tronco, de segundos de duración, a menudo asociados con la comida, que se repiten varias veces al día. Otros han considerado a estos ataques como una manifestación temprana del temblor esencial, puesto que a menudo presentan antecedentes familiares de temblor esencial. Los eventos clínicos de cualquiera de ellos pueden ser confundidos con los espasmos infantiles; sin embargo, los EEG ictales e interictales, la RM y el neurodesarrollo son normales. La remisión espontánea se produce, en general, al cabo de unos meses. También se ha descrito en varias familias un cuadro de **temblor del mentón hereditario** a una frecuencia más rápida de 3 Hz, que comienza poco después de nacer y se precipita por el estrés.

Un nuevo tipo de ataque no epiléptico de inicio en la lactancia se ha descrito en 3 pacientes. Consiste en episodios agrupados de caídas de la cabeza, que simulan la mioclonía epiléptica negativa del cuello, y que se acompañan de llanto. Los episodios se produjeron durante 5-6 meses y desaparecieron hacia el primer año. El lenguaje y la cognición eran

booksmedicos.org

normales. Ésta es una forma diferente de actividad mioclónica que puede complicar el diagnóstico de los espasmos infantiles y del síndrome de West; en tales casos se requiere un estudio exhaustivo mediante EEG.

Disfunción del tronco del encéfalo

La postura de decorticación o de descerebración que simula una crisis epiléptica tónica puede ser secundaria a una hidrocefalia descompensada, hemorragia u otras causas de aumento súbito de la presión intracraneal que causen una disfunción del tronco del encéfalo. Además, un conflicto de espacio de la fosa posterior con casi herniación (que constituye las denominadas crisis cerebelosas) también puede causar postura anormal en extensión, episodios de caída y grados variables de alteración de la consciencia y compromiso respiratorio. Anteriormente, en la época previa a las pruebas de neuroimagen, estas «crisis cerebelosas» eran secundarias a tumores no diagnosticados de la fosa posterior. En la actualidad, se producen sobre todo en el contexto de las malformaciones de Chiari I.

Trastornos psicológicos

Muchos trastornos psicológicos pueden confundirse con crisis epilépticas. Una conducta placentera similar a la masturbación puede aparecer desde la infancia, y puede consistir en movimiento de balanceo rítmico en una posición de sentado o acostado, o flexión y aducción rítmica de la cadera. La **masturbación** puede presentarse en niñas de 2-3 años y se asocia a menudo con la sudoración, respiración irregular y gruñidos, pero sin pérdida de conciencia. Ocasionalmente se asocia con abuso infantil o con otras psicopatologías. Las **estereotipias** o movimientos repetitivos que son más complejos que los tics y que no cambian no aparecen ni desaparecen como los tics (p. ej., pequeños golpes en la cabeza, movimientos de balanceo de la cabeza y del cuerpo y movimientos de aleteo de las manos), por lo general ocurren en niños con daño neurológico. Un **manierismo** es un patrón de conducta situacional y socialmente aceptable que se observa en situaciones particulares, como realizar gestos al hablar. Los manierismos no deberían confundirse con las estereotipias, que suelen ser omnipresentes en casi cualquier actividad, como agitar la cabeza o las manos en múltiples situaciones. Las estereotipias, a diferencia de los manierismos, aumentan con el estrés. A diferencia de los tics y los manierismos, las estereotipias suelen comenzar antes de los 3 años, afectan a más partes del cuerpo, son más rítmicas y, lo más importante, se incrementan con un objeto o actividad de interés y no tienen un deseo premonitorio que aumenta con los intentos de suprimirlas, pues los niños pocas veces tratan de suprimir las estereotipias. Los **ataques de pánico y ansiedad** se han descrito, a veces, en niños y pueden ser clínicamente indistinguibles de las crisis epilépticas verdaderas, y por tanto pueden requerir una monitorización de vídeo-EEG. Los **ataques de ira,** por lo general, ocurren en pacientes con trastorno de la personalidad y no suelen ser crisis comiciales, aunque algunos casos raros de crisis parciales pueden manifestarse como ataques de ira. Los **episodios de hiperventilación** pueden ser precipitados por ansiedad y se asocian con mareos, hormigueo y, a veces, espasmo carpopedal. La **amnesia global transitoria** consiste en la pérdida aislada de memoria a corto plazo de minutos a horas que se produce sobre todo en los ancianos. La etiología puede estar relacionada con epilepsia, trastornos vasculares o con drogas.

ANOMALÍAS OCULOMOTORAS Y ALUCINACIONES VISUALES

Paroxismo tónico de la mirada vertical de la infancia

Por lo general, comienza antes de los 3 meses de edad y consiste en ataques prolongados (horas o días) de desviación de la mirada continua o episódica hacia arriba, conservándose los movimientos oculares horizontales. Se puede observar un nistagmo con la fase rápida hacia abajo con la mirada hacia el suelo. Los síntomas disminuyen o se alivian con el sueño, se exacerban con la fatiga y las infecciones y remiten espontáneamente después de unos años. Hasta un 50% de los pacientes puede tener retraso psicomotor y del lenguaje. Los estudios de laboratorio y de neuroimagen y los exámenes neuropsicológicos son, por lo general, inespecíficos. El tratamiento con dosis bajas de levodopa/carbidopa puede ser útil.

Apraxia oculomotora e intrusiones sacádicas

En la apraxia oculomotora se hallan afectados los movimientos sacádicos oculares. La cabeza se gira de forma súbita para compensar el deterioro de la mirada lateral y simula convulsiones. Este trastorno puede ser idiopático (apraxia oculomotora de Cogan) o puede ocurrir en el contexto de la ataxia-telangiectasia o en enfermedades lisosomales. Se han implicado defectos genéticos en los mecanismos de reparación del ADN en, por lo menos, 4 trastornos de ataxia espinocerebelosa que están acompañados de apraxia oculomotora. Se cree que en estos trastornos ocurre una pérdida selectiva de células de Purkinje necesarias para inhibir a las neuronas que regulan los movimientos rápidos de los ojos e iniciar el movimiento sacádico del ojo. Las intrusiones sacádicas son movimientos conjugados de los ojos, involuntarios y repentinos, desde la posición ocular deseada, y que no son necesariamente patológicos.

Spasmus nutans o movimientos de cabeceo

Este trastorno se presenta con una tríada consistente en nistagmo, inclinación de la cabeza y movimientos de cabeceo de la misma. Si se produce una fluctuación diurna los síntomas pueden simular una crisis epiléptica. Se debe realizar una RM cerebral, puesto que la tríada se ha asociado con masas en el quiasma óptico y en el tercer ventrículo. También se debe descartar una retinopatía. Si no se presentan estas asociaciones, la remisión se produce antes de los 5 años de edad.

Síndrome opsoclonus mioclonus

Los llamados «ojos danzantes» se refieren a los movimientos oculares continuos, al azar, irregulares y conjugados que pueden fluctuar en intensidad. Por lo general, se acompañan de mioclonías y ataxia («pies danzantes»). La encefalitis y el neuroblastoma son causas posibles. El tratamiento consiste en tratar la causa subyacente, pero la corticotropina (ACTH), los corticoides y el clonazepam pueden ser necesarios. El rituximab se ha estudiado y los ensayos preliminares sugieren que puede ser también eficaz.

Ensimismamiento y mirada perdida

La mirada perdida o mirada fija puede ser una manifestación de una crisis de ausencia, aunque debe diferenciarse de la actitud de soñar despierto o ensimismamiento, del comportamiento de mirada fija por fatiga y de una falta de atención. Los episodios de mirada fija sólo en ciertos ambientes (p. ej., el colegio) es poco probable que sean una convulsión. Además, la sensibilidad a estimulaciones como el tacto y la falta de interrupción de la actividad de juego caracterizan los episodios de mirada fija no epiléptica.

Alucinaciones visuales

Las percepciones visuales en ausencia de estímulos externos, o alucinaciones visuales, suelen acompañarse de otros signos y síntomas neurológicos cuando se producen en el contexto de las crisis comiciales. Una excepción son las crisis occipitales, que pueden manifestarse con alucinaciones visuales aisladas y amorfas y acompañarse de cefalea y náuseas, lo que dificulta diferenciarlas de la migraña. Sin embargo, las crisis occipitales se caracterizan por la visualización de formas, círculos y puntos coloreados que duran segundos y que se limitan a un hemicampo, mientras que las auras migrañosas suelen durar minutos y consisten en líneas blancas y negras, escotomas y/o espectros de fortificación que comienzan en el centro del campo visual. Las alucinaciones también pueden ser secundarias a la exposición a drogas, lesiones mesencefálicas y enfermedades psiquiátricas. Además, se pueden producir alucinaciones asociadas a la retina en forma de destellos de luz en el contexto de etiologías inflamatorias, traumatismos o edema del nervio óptico.

TRASTORNOS DEL SUEÑO

Los eventos paroxísticos no epilépticos relacionados con el sueño son más frecuentes en los pacientes epilépticos que en la población general, lo que hace que su diagnóstico sea difícil. La semiología, la secuencia temporal de los eventos y, si es preciso, el vídeo-EEG y la polisomnografía ayudan a distinguir entre los eventos epilépticos y los no epilépticos. Las parasomnias ocurren típicamente menos de una o dos veces por la noche, pero si los episodios son más frecuentes sugieren crisis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

epilépticas. Hay que destacar que el patrón EEG de las crisis epilépticas del lóbulo frontal puede ser similar al que se observa en los despertares normales, lo que dificulta su diagnóstico, sobre todo porque tienen manifestaciones hipermotoras inespecíficas, como movimientos de golpeteo, balanceo corporal, patadas, movimientos de boxeo o pedaleo, flexión del cuerpo, movimientos de carrera y diversas vocalizaciones. El diagnóstico de estas crisis epilépticas se basa en la aparición de eventos muy estereotipados varias veces por la noche en la fase de sueño no REM (movimientos oculares rápidos).

Mioclonus benigno durante el sueño y mioclonías neonatales durante el sueño

Las mioclonías neonatales durante el sueño consisten en movimientos repetitivos y rítmicos, por lo general bilaterales, con participación de los miembros superiores e inferiores durante el sueño no REM, a veces imitando crisis clónicas. Un balanceo lento (1 Hz) del niño en una dirección cefalocaudal es una prueba diagnóstica específica que puede reproducir el mioclonus. La falta de cambios autonómicos, la aparición sólo en el sueño y la supresión por despertares pueden ayudar a diferenciar estos eventos de las crisis epilépticas. La remisión es espontánea a los 2-3 meses de edad. En niños mayores y adultos las mioclonías durante el sueño consisten en sacudidas mioclónicas al azar de las extremidades.

Trastornos por despertar incompleto en la fase no REM

Los **despertares confusionales nocturnos** breves que se producen 1-2 horas después del inicio del sueño, en la fase 4 del sueño, son normales en los niños. Estos episodios pueden variar desde la masticación, la sedestación y la murmuración hasta el sonambulismo agitado, y suelen durar 10-15 minutos. Los **terrores nocturnos** también ocurren pocas horas después del inicio del sueño, en la fase 3 o 4 del mismo, la mayoría entre los 2-7 años de edad y, sobre todo, en varones. El niño grita, parece aterrorizado, tiene las pupilas dilatadas, taquicardia, taquipnea, falta de respuesta, agitación y actitud furiosa que se incrementan al intentar consolarle, es difícil de despertar y puede tener alguna o ninguna vocalización. En los niños mayores con terrores nocturnos puede haber una etiología psicológica subyacente. El diagnóstico se basa en la historia clínica. Sin embargo, en raras ocasiones, se necesita una monitorización con vídeo-EEG. A veces, el uso de diazepam antes de acostarse (0,2-0,3 mg/kg) o clonazepam (0,01 mg/kg) puede ayudar a controlar el problema mientras que se investigan los factores psicológicos. El **síndrome de piernas inquietas** puede provocar disestesias dolorosas en las piernas que causan despertares nocturnos e insomnio. Puede ser de etiología genética o asociado con la deficiencia de hierro, enfermedad sistémica o con algunas drogas. El tratamiento se basa en actuar sobre la causa subyacente y, si es necesario, en el uso de fármacos dopaminérgicos como la levodopa/carbidopa, o antiepilépticos como la gabapentina.

Trastornos del sueño REM

Las **pesadillas** y la **parálisis del sueño** son trastornos frecuentes. A diferencia de los terrores nocturnos, las pesadillas tienden a ocurrir más tarde durante la noche, y el niño recuerda el episodio.

Trastornos de la transición del sueño

Los movimientos estereotipados de la cabeza durante la noche ***(jactatio capitis nocturna)*** y los movimientos de balanceo de la cabeza y del cuerpo ocurren a menudo en lactantes y en niños pequeños mientras tratan de conciliar el sueño. Generalmente remiten de forma espontánea a la edad de 5 años. No precisan un tratamiento específico.

Síndrome de narcolepsia-cataplejía

La narcolepsia se caracteriza por somnolencia diurna excesiva, cataplejía, parálisis del sueño, alucinaciones hipnagógicas y trastornos del sueño durante la noche. La persistencia de la atonía del sueño REM después de despertarse o su aparición durante el período de vigilia provoca una parálisis del sueño o cataplejía, respectivamente. La pérdida del tono en la cataplejía se produce en respuesta a las emociones fuertes y progresa de forma cefalocaudal, lo que provoca una caída por etapas, en lugar de producirse de forma repentina. En la cataplejía no hay afectación del nivel de conciencia. La pérdida selectiva de las neuronas secretoras de hipocretina en el hipotálamo da lugar a este trastorno. El hecho de que DQB1*0602 sea un alelo HLA predisponente identificado en el 85-95% de los pacientes con narcolepsia-cataplejía sugiere que la pérdida neuronal se produce por un trastorno autoinmune. El diagnóstico se basa en la **prueba de latencias múltiples del sueño** y el tratamiento consiste en siestas programadas, anfetaminas, metilfenidato, antidepresivos tricíclicos y el asesoramiento acerca de las precauciones en el trabajo y la conducción.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **595**

Cefaleas

Andrew D. Hershey, Marielle A. Kabbouche y Hope L. O'Brien

La cefalea es un síntoma común en niños y adolescentes. El dolor de cabeza puede ser el problema principal o constituir un síntoma de otro trastorno, en cuyo caso es un problema secundario. El hecho de reconocer esta diferencia es esencial para la elección del diagnóstico e instaurar un tratamiento apropiado que garantice el control eficaz del dolor de cabeza. Las cefaleas primarias son, la mayoría de las veces, recurrentes, episódicas y, en la mayoría de los niños, de presentación esporádica.

Las formas más frecuentes de cefalea primaria de la infancia son la migraña y la cefalea tensional (tabla 595-1). Otras formas de cefalea primaria, incluidas las cefaleas autonómicas del trigémino, se producen con mucha menor frecuencia. Una cefalea primaria puede provocar dolores de cabeza muy frecuentes o incluso diarios, lo que puede llevar al diagnóstico de migraña o de cefalea tensional crónica, que es cada vez más reconocido. Estas cefaleas más frecuentes pueden tener un enorme impacto en la vida del niño y del adolescente, tal como se refleja en el absentismo escolar y en una disminución del rendimiento escolar, y pueden conducir a aislamiento social y a alteraciones de las relaciones familiares. Para reducir este impacto se debe realizar una estrategia de tratamiento que incorpore tratamientos agudos, preventivos y terapias conductuales.

Las cefaleas secundarias son dolores de cabeza que representan un síntoma de una enfermedad subyacente (v. tabla 595-1). Ésta debe estar claramente presente como una causa directa de la cefalea. Esto es a menudo difícil cuando dos o más enfermedades comunes coinciden en el tiempo, lo que frecuentemente conduce al diagnóstico erróneo de una cefalea primaria como si se tratara de una cefalea secundaria. Esto es lo que sucede, por ejemplo, cuando una migraña se diagnostica erróneamente como una cefalea secundaria a sinusitis. En general, los datos clave de una cefalea secundaria son la probable relación directa causa-efecto entre el dolor de cabeza y el factor desencadenante, y la probabilidad más baja en un paciente en particular de que sus dolores de cabeza se deban a un trastorno de cefalea recurrente. Además, una vez que se trata la presunta causa subyacente, la cefalea secundaria se debería resolver. Si esto no ocurre, se debe revaluar el diagnóstico o la eficacia del tratamiento. *Un dato clave que justifica una investigación adicional es la presencia de un examen neurológico anormal o de síntomas neurológicos infrecuentes.*

595.1 Migraña

Andrew D. Hershey, Marielle A. Kabbouche y Hope L. O'Brien

La migraña es el tipo más frecuente de cefalea recurrente que preocupa a los progenitores y a los médicos de atención primaria, pero todavía hay muchos casos que no se diagnostican y que no se tratan adecuadamente, sobre todo en los niños. La migraña se caracteriza por ataques episódicos que pueden ser de intensidad moderada a severa, focalizados, tienen un

booksmedicos.org

Bibliografía

Abriel H, Zaklyazminskaya EV: Cardiac channelopathies: genetic and molecular mechanisms, *Gene* 517(1):1-11, 2013.

Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J: Autoimmune encephalitis in children, *J Child Neurol* 27(11):1460-1469, 2012.

Capovilla G, Montagnini A, Peruzzi C, et al: Head atonic attacks: a new type of benign non-epileptic attack in infancy strongly mimicking epilepsy, *Epileptic Disord* 15(1):44-48, 2013.

Crompton DE, Berkovic SF: The borderland of epilepsy: clinical and molecular features of phenomena that mimic epileptic seizures, *Lancet Neurol* 8(4):370-381, 2009.

Cross JH: Differential diagnosis of epileptic seizures in infancy including the neonatal period, *Semin Fetal Neonatal Med* 18:192-195, 2013.

Dabby R: Pain disorders and erythromelalgia caused by voltage-gated sodium channel mutations, *Curr Neurol Neurosci Rep* 12(1):76-83, 2012.

DiMario FJ Jr: Paroxysmal nonepileptic events of childhood, *Semin Pediatr Neurol* 13:208-221, 2006.

Dreissen YE, Tijssen MA: The startle syndromes: physiology and treatment, *Epilepsia* 53(Suppl 7):3-11, 2012.

Heinzen EL, Swoboda KJ, Hitomi Y, et al: De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood, *Nat Genet* 44(9):1030-1034, 2012.

Kotagal S, Chopra A: Pediatric sleep-wake disorders, *Neurol Clin* 30(4):1193-1212, 2012.

Vendrame M, Kothare SV: Epileptic and nonepileptic paroxysmal events out of sleep in children, *J Clin Neurophysiol* 28(2):111-119, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 595-1 Clasificación de las cefaleas (diagnóstico según el código de la ICHD-3 beta)

MIGRAÑA
Migraña con o sin aura
Migraña con aura típica (con o sin cefalea)
Migraña con aura del tronco del encéfalo
Migraña hemipléjica (esporádica o familiar de tipo 1, 2, o 3, u otros locus genéticos)
Migraña retiniana
Migraña crónica
Complicaciones de la migraña
Estado migrañoso
Aura persistente sin infarto
Infarto migrañoso
Crisis epiléptica desencadenada por aura migrañosa
Síndromes episódicos que pueden asociarse a migraña
Trastorno gastrointestinal recurrente
Síndrome de vómitos cíclicos
Migraña abdominal
Vértigo paroxístico benigno
Tortícolis paroxística benigna

CEFALEA TENSIONAL
Cefalea tensional episódica infrecuente con o sin hipersensibilidad de la musculatura pericraneal
Cefalea tensional episódica frecuente con o sin hipersensibilidad de la musculatura pericraneal
Cefalea tensional crónica con o sin hipersensibilidad de la musculatura pericraneal
Cefalea tensional probable

CEFALEAS TRIGÉMINO-AUTONÓMICAS
Cefalea en racimos (episódica o crónica)
Hemicránea paroxística (episódica o crónica)
Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con o sin inyección conjuntival y lagrimeo (SUNCT)
SUNCT episódica
SUNCT crónica
Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con o sin síntomas autonómicos craneales (SUNA)
SUNA episódica
SUNA crónica
Hemicránea continua
Cefalea trigémino-autonómica probable

OTRAS CEFALEAS PRIMARIAS
Cefalea tusígena primaria
Cefalea primaria por esfuerzo físico
Cefalea primaria asociada a la actividad sexual
Cefalea primaria en trueno
Cefalea por crioestímulo (aplicación externa, ingestión o inhalación)
Cefalea por presión externa
Cefalea por compresión externa
Cefalea por tracción externa
Cefalea punzante primaria
Cefalea numular
Cefalea hípnica
Cefalea diaria persistente de novo

CEFALEA ATRIBUIDA A TRAUMATISMO O LESIÓN CRANEAL Y/O CERVICAL
Cefalea aguda atribuida a traumatismo craneal (leve, moderado o grave)
Cefalea persistente atribuida a traumatismo craneal (leve, moderado o grave)
Cefalea aguda o persistente atribuida a latigazo cervical
Cefalea aguda o persistente atribuida a craniotomía

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO VASCULAR CRANEAL Y/O CERVICAL
Cefalea atribuida a ictus isquémico o accidente isquémico transitorio
Cefalea atribuida a hemorragia intracerebral no traumática
Cefalea atribuida a hemorragia subaracnoidea no traumática
Cefalea atribuida a hemorragia subdural aguda no traumática
Cefalea atribuida a malformación vascular no rota
Cefalea atribuida a aneurisma sacular no roto
Cefalea atribuida a malformación arteriovenosa
Cefalea atribuida a fístula arteriovenosa dural
Cefalea atribuida a angioma cavernoso
Cefalea atribuida a angiomatosis encefalotrigeminal o leptomeníngea (síndrome de Sturge-Weber)
Cefalea atribuida a arteritis
Cefalea atribuida a arteritis de células gigantes
Cefalea atribuida a vasculitis primaria del sistema nervioso central
Cefalea atribuida a vasculitis secundaria del sistema nervioso central
Cefalea atribuida a trastorno de la arteria carótida cervical o de la arteria vertebral
Cefalea o dolor facial o cervical atribuido a disección de la arteria carótida cervical o de la arteria vertebral
Cefalea postendarterectomía
Cefalea atribuida a angioplastia carotídea o vertebral
Cefalea atribuida a trombosis venosa cerebral
Cefalea atribuida a otro trastorno arterial intracraneal agudo
Cefalea atribuida a un procedimiento endovascular intracraneal
Cefalea por angiografía
Cefalea atribuida a síndrome de vasoconstricción cerebral reversible
Cefalea atribuida a disección arterial intracraneal
Cefalea atribuida a vasculopatía genética
Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)
Episodios de seudoictus, encefalopatía mitocondrial y acidosis láctica (MELAS)
Cefalea atribuida a otra vasculopatía genética
Cefalea atribuida a apoplejía hipofisaria

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO INTRACRANEAL NO VASCULAR
Cefalea atribuida a aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo
Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal idiopática
Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal secundaria a causas metabólicas, tóxicas, u hormonales
Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal secundaria a hidrocefalia
Cefalea atribuida a hipopresión del líquido cefalorraquídeo
Cefalea pospunción lumbar
Cefalea por fístula del líquido cefalorraquídeo
Cefalea atribuida a hipotensión intracraneal espontánea
Cefalea atribuida a enfermedad inflamatoria no infecciosa
Cefalea atribuida a neurosarcoidosis
Cefalea atribuida a meningitis aséptica (no infecciosa)
Cefalea atribuida a otra enfermedad inflamatoria no infecciosa
Cefalea atribuida a hipofisitis linfocítica
Síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con linfocitosis del líquido cefalorraquídeo (HaNDL)
Cefalea atribuida a neoplasia intracraneal
Cefalea atribuida a quiste coloide del tercer ventrículo
Cefalea atribuida a meningitis carcinomatosa
Cefalea atribuida a hipersecreción o hiposecreción hipotalámica o hipofisaria
Cefalea atribuida a inyección intratecal
Cefalea atribuida a crisis epiléptica
Hemicránea epiléptica
Cefalea poscomicial
Cefalea atribuida a malformación de Chiari tipo I
Cefalea atribuida a otro trastorno intracraneal no vascular

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 595-1 Clasificación de las cefaleas (diagnóstico según el código de la ICHD-3 beta) *(cont.)*

CEFALEA POR ADMINISTRACIÓN O SUPRESIÓN DE UNA SUSTANCIA
Cefalea atribuida al uso o exposición a una sustancia
Cefalea inducida por generadores de óxido nítrico (NO)
Cefalea inducida por inhibidores de la fosfodiesterasa
Cefalea inducida por monóxido de carbono (CO)
Cefalea inducida por alcohol
Cefalea inducida por glutamato monosódico
Cefalea inducida por cocaína
Cefalea inducida por histamina
Cefalea inducida por el péptido relacionado con el gen de la calcitonina
Cefalea atribuida a agente agudo vasopresor exógeno
Cefalea atribuida al uso ocasional o prolongado de medicamentos no indicados contra la cefalea
Cefalea atribuida a hormonas exógenas
Cefalea por abuso de medicación
Cefalea por abuso de ergotamina
Cefalea por abuso de triptanes
Cefalea por abuso de analgésicos simples
Cefalea por abuso de paracetamol
Cefalea por abuso de ácido acetilsalicílico
Cefalea por abuso de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
Cefalea por abuso de opioides
Cefalea por abuso de analgésicos combinados
Cefalea atribuida a supresión de una sustancia
Cefalea por supresión de cafeína
Cefalea por supresión de opioides
Cefalea por supresión de estrógenos

CEFALEA ATRIBUIDA A INFECCIÓN
Cefalea atribuida a meningitis o meningoencefalitis bacteriana aguda o crónica
Cefalea persistente atribuida a meningitis o meningoencefalitis bacterianas previas
Cefalea aguda o crónica atribuida a micosis u otra parasitosis intracraneal
Cefalea atribuida a absceso cerebral
Cefalea atribuida a empiema subdural
Cefalea atribuida a infección sistémica (aguda o crónica)

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO DE LA HOMEOSTASIA
Cefalea atribuida a hipoxia y/o hipercapnia
Cefalea de las grandes alturas
Cefalea atribuida a vuelos en avión
Cefalea por inmersión
Cefalea por apnea del sueño
Cefalea por diálisis
Cefalea atribuida a hipertensión arterial
Cefalea atribuida a feocromocitoma
Cefalea atribuida a crisis hipertensiva con o sin encefalopatía hipertensiva
Cefalea atribuida a preeclampsia o eclampsia
Cefalea atribuida a disreflexia autonómica
Cefalea atribuida a hipotiroidismo
Cefalea atribuida a ayuno
Cefalea cardíaca
Cefalea atribuida a otro trastorno de la homeostasis

CEFALEA O DOLOR FACIAL ATRIBUIDO A TRASTORNOS DEL CRÁNEO, CUELLO, OJOS, OÍDOS, NARIZ, SENOS PARANASALES, DIENTES, BOCA U OTRA ESTRUCTURA FACIAL O CERVICAL
Cefalea atribuida a trastorno óseo craneal
Cefalea atribuida a tendinitis retrofaríngea
Cefalea atribuida a distonía craneocervical
Cefalea atribuida a glaucoma agudo
Cefalea atribuida a defectos de refracción
Cefalea atribuida a heteroforia o heterotropia (estrabismo latente o persistente)
Cefalea atribuida a trastorno ocular inflamatorio
Cefalea atribuida a trocleítis
Cefalea atribuida a trastorno de los oídos
Cefalea atribuida a rinosinusitis aguda, crónica o recurrente
Cefalea atribuida a trastorno temporomandibular
Cefalea o dolor facial atribuido a inflamación del ligamento estilomastoideo
Cefalea o dolor facial atribuido otro trastorno del cráneo, cuello, ojos, nariz, senos paranasales, dientes, boca u otra estructura facial o cervical

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO PSIQUIÁTRICO
Cefalea atribuida a trastorno de somatización
Cefalea atribuida a trastorno psicótico

NEUROPATÍAS CRANEALES DOLOROSAS Y OTROS DOLORES FACIALES
Neuralgia clásica del trigémino
Neuralgia clásica del trigémino, puramente paroxística o con dolor facial persistente
Neuropatía dolorosa del trigémino
Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a herpes zóster agudo
Neuropatía postherpética del trigémino
Neuropatía dolorosa postraumática del trigémino
Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a placas de esclerosis múltiple
Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a lesión ocupante de espacio
Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a otro trastorno
Neuralgia del glosofaríngeo
Neuralgia clásica del nervio intermedio (nervio facial)
Neuropatía del nervio intermedio atribuida a herpes zóster
Neuralgia occipital
Neuritis óptica
Cefalea atribuida a parálisis isquémica del nervio oculomotor
Síndrome de Tolosa-Hunt
Síndrome oculosimpático paratrigeminal (de Raeder)
Neuropatía oftalmopléjica dolorosa recurrente
Síndrome de la boca ardiente
Dolor facial idiopático persistente
Dolor neuropático central
Dolor neuropático central atribuido a esclerosis múltiple
Dolor central postictus

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3.ª ed. (versión beta), Cephalalgia *33(9):629-808, 2013.*

carácter pulsátil y pueden estar asociados a náuseas, vómitos, fotofobia y sonofobia. En comparación con la forma adulta, la migraña pediátrica es más breve y tiene una localización bilateral, a menudo bifrontal. La migraña también puede estar asociada con un aura que puede ser típico (visual, sensorial o disfásica) o atípico (p. ej., hemiplejía, síndrome de «Alicia en el País de las Maravillas») (tablas 595-2 a 595-6). Además, se han descrito diversas variantes de migraña y, en los niños, incluyen síntomas abdominales relacionados sin cefalea y los síndromes periódicos indoloros de la infancia (v. tablas 595-1). El tratamiento de la migraña requiere la incorporación de un plan de tratamiento agudo, un plan de tratamiento preventivo si la migraña se produce con frecuencia o es incapacitante y un apoyo conductual para ayudar al paciente a enfrentarse tanto a los ataques agudos como a los ataques frecuentes o persistentes si están presentes.

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta el 75% de los niños ha tenido un episodio de una cefalea significativa a la edad de 15 años. Los dolores de cabeza recurrentes son menos comunes, pero siguen siendo muy frecuentes. La migraña se produce hasta en un 10,6% de los niños entre los 5 y 15 años de edad y hasta en el 28% de los adolescentes mayores. Cuando los dolores de cabeza son frecuentes se convierten en una cefalea crónica diaria hasta en el 1% de los niños. Cuando las cefaleas se producen más de 15 días al mes el riesgo de conversión en una cefalea diaria es mayor. Esto explica la necesidad

booksmedicos.org

Tabla 595-2 Migraña sin aura

A. Al menos 5 crisis que cumplen los criterios B a D
B. Episodios de cefalea de 4-72 h (no tratados o tratados sin éxito)
C. La cefalea presenta al menos 2 de las siguientes 4 características:
   1. Localización unilateral
   2. Carácter pulsátil
   3. Dolor de intensidad moderada o intensa
   4. Empeoramiento por o provocando que se abandone la actividad física habitual (p. ej., andar o subir escaleras)
D. Al menos uno de los siguientes durante la cefalea:
   1. Náuseas y/o vómitos
   2. Fotofobia y fonofobia
E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3.ª ed. (versión beta), Cephalalgia *33(9):629-808, 2013, tabla 4.*

Tabla 595-3 Migraña con aura típica

A. Al menos dos crisis que cumplen los criterios B y C
B. Aura consistente en síntomas visuales, sensitivos y/o del habla/lenguaje, todos completamente reversibles, pero no presenta síntomas motores, troncoencefálicos ni retinianos
C. Al menos 2 de las siguientes 4 características:
   1. Progresión gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período de 5 minutos o más y/o 2 o más síntomas se presentan secuencialmente
   2. Cada síntoma individual de aura dura 5-60 minutos
   3. Al menos 1 síntoma de aura es unilateral
   4. El aura se acompaña o se sigue antes de 60 minutos de cefalea
D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3, y se ha descartado un accidente isquémico transitorio

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3.ª ed. (versión beta), Cephalalgia *33(9):629-808, 2013, tabla 6.*

Tabla 595-4 Migraña con aura del tronco del encéfalo

A. Al menos dos crisis que cumplen los criterios B a D
B. El aura consiste en síntomas visuales, sensitivos y/o del habla/lenguaje, todos completamente reversibles, pero no presenta síntomas motores ni retinianos
C. Al menos 2 de los siguientes síntomas troncoencefálicos:
   1. Disartria
   2. Vértigo
   3. Acúfenos
   4. Hipoacusia
   5. Diplopía
   6. Ataxia
   7. Disminución del nivel de consciencia
D. Al menos 2 de las siguientes 4 características:
   1. Progresión gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período de 5 minutos o más y/o 2 o más síntomas se presentan secuencialmente
   2. Cada síntoma individual de aura dura 5-60 minutos
   3. Al menos 1 síntoma de aura es unilateral
   4. El aura se acompaña o se sigue antes de 60 minutos de cefalea
E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3, y se ha descartado un accidente isquémico transitorio

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3.ª ed. (versión beta), Cephalalgia *33(9):629-808, 2013, tabla 7.*

de tratar las cefaleas de forma enérgica o de prevenir todas las cefaleas, intentando evitar la transformación en cefaleas diarias crónicas.

La migraña puede afectar a la vida de un paciente por el absentismo escolar, la limitación de las actividades en el hogar y la restricción de las actividades sociales. Como los dolores de cabeza son cada vez más frecuentes, su impacto negativo aumenta en magnitud. Esto puede dar

Tabla 595-5 Migraña vestibular con vértigo

A. Al menos 5 crisis que cumplen los criterios C y D
B. El paciente tiene o ha tenido 1.1 *Migraña sin aura* o 1.2 *Migraña con aura*
C. Síntomas vestibulares de intensidad moderada o grave que duran entre 5 min y 72 h
D. Al menos un 50% de los episodios se asocian a un mínimo de una de las siguientes características migrañosas:
   1. Cefalea con al menos 2 de las siguientes 4 características:
      a. Localización unilateral
      b. Carácter pulsátil
      c. Intensidad moderada o grave
      d. Empeoramiento con la práctica de actividad física habitual
   2. Fotofobia y fonofobia
   3. Aura visual
E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3 o por otro trastorno vestibular

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3.ª ed. (versión beta), Cephalalgia *33(9):629-808, 2013 (tabla 8).*

Tabla 595-6 Migraña crónica

A. Cefalea (de tipo tensional y/o migrañoso) durante 15 días o más al mes durante más de 3 meses y que cumple los criterios B y C
B. Se produce en un paciente que ha tenido al menos 5 episodios que cumplen los criterios B a D para la 1.1 *Migraña sin aura* y/o los criterios B y C para la 1.2 *Migraña con aura*
C. Durante un período de 8 o más días al mes durante más de 3 meses, cumpliendo cualquiera de los siguientes:
   1. Criterios C y D para 1.1 *Migraña sin aura*
   2. Criterios B y C para 1.2 *Migraña con aura*
   3. El paciente cree que es migraña en el momento de la aparición y se alivia con un triptán o un derivado ergotamínico
D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3.ª ed. (versión beta), Cephalalgia *33(9):629-808, 2013, tabla 9.*

lugar a complicaciones adicionales, como la ansiedad y el absentismo escolar, lo que requiere un plan de tratamiento más amplio.

CLASIFICACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han establecido criterios para orientar el estudio clínico y científico de las cefaleas, los cuales se resumen en la *Clasificación internacional de las cefaleas*, 3.ª edición (ICHD-3 beta). En la tabla 595-1 se comparan los distintos tipos de migraña; en las tablas 595-2 a 595-6 se enumeran los criterios específicos de los tipos de migraña.

Migraña sin aura

La migraña sin aura es la forma más frecuente de migraña en niños y en adultos. La ICHD-3 beta (v. tabla 595-2) requiere que sea recurrente (al menos 5 episodios de dolor de cabeza que cumplan los criterios, pero no hay un límite de tiempo en que esto deba ocurrir). La naturaleza episódica recurrente ayuda a diferenciar ésta de una cefalea secundaria, así como a diferenciar la migraña de la cefalea tensional, pero puede limitar el diagnóstico en los niños, ya que puede ser la fase inicial en que comiencen a tener dolores de cabeza.

La duración del dolor de cabeza oscila entre 4-72 horas para adultos. Se ha observado que los niños pueden tener cefalea de duración más corta, por lo que se ha permitido reducir este tiempo a 2-72 horas o a 1-72 horas con la confirmación mediante un diario. Hay que tener en cuenta que esta duración es para el dolor de cabeza no tratado o tratado sin éxito. Por otra parte, si el niño presenta cefalea mientras duerme, el período de sueño completo se considera parte de la duración. Estos límites de duración ayudan a diferenciar la migraña de las cefaleas de corta duración, incluidas las cefaleas autonómicas del trigémino y las cefaleas prolongadas, como las causadas por hipertensión intracraneal idiopática *(pseudotumor cerebri)*. Algunos dolores de cabeza prolongados

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

todavía pueden ser migrañas, pero una migraña que persiste más allá de 72 horas se clasifica como una variante denominada **estatus migrañoso.**

La calidad del dolor de la migraña es a menudo, pero no siempre, pulsátil o martilleante. Esto puede ser difícil de averiguar en los niños pequeños, por lo que los dibujos o las manifestaciones pueden ayudarnos a confirmar la calidad pulsátil del dolor.

La localización del dolor se ha descrito clásicamente como **unilateral (hemicraneal);** en los niños pequeños es más frecuentemente bilateral. Una manera más apropiada de pensar en la localización sería, por tanto, focal, para diferenciarla del dolor difuso en la cefalea tensional. El dolor de cabeza exclusivamente occipital constituye una preocupación particular porque, aunque éste puede darse en la migraña, puede ser más frecuentemente secundario a otra etiología más próxima, como las anomalías de la fosa posterior.

Cuando se permite desarrollar plenamente la migraña, a menudo empeora en la cara y, secundariamente, da lugar a una alteración en el nivel de actividad. Por ejemplo, el dolor suele empeorar en los adultos al subir o bajar escaleras. Esta historia a menudo no se produce en los niños. Se puede observar fácilmente un cambio en el patrón de actividad del niño por una reducción en el juego o en la actividad física. Los niños mayores pueden limitar o restringir su actividad deportiva o el ejercicio físico durante un ataque de cefalea.

La migraña puede tener varios síntomas asociados. En los niños más pequeños las náuseas y los vómitos pueden ser los síntomas más evidentes y con frecuencia superan a la propia cefalea. Esto a menudo lleva a una superposición con diferentes enfermedades gastrointestinales periódicas, como el dolor abdominal recurrente, los vómitos recurrentes, los vómitos cíclicos y la migraña abdominal. La característica común de todos estos procesos relacionados es la mayor propensión de los niños que los padecen al desarrollo posterior de migraña. A menudo, los vómitos recurrentes de la infancia temprana pueden ser, de hecho, una migraña, pero al niño no se le pregunta por el dolor de cabeza o es incapaz de describirlo. Una vez que esto se hace evidente, el diagnóstico precoz de un trastorno gastrointestinal ya no es apropiado. Cuando la cefalea está presente los vómitos plantean la preocupación de una cefalea secundaria, particularmente en relación al aumento de presión intracraneal. *Una de las banderas rojas de este síntoma es la presencia de vómitos a diario o casi todos los días temprano por la mañana, o las cefaleas que despiertan al niño cuando está durmiendo.* Cuando las cefaleas asociadas con episodios de vómitos son esporádicas y no empeoran es más probable que el diagnóstico sea una migraña. Los vómitos y la cefalea debidos al aumento de la presión intracraneal con frecuencia se presentan al despertar y remiten manteniendo la postura erguida. Por el contrario, si la migraña está presente al despertar *(un hecho relativamente infrecuente en niños),* al levantarse e irse a realizar las actividades normales, por lo general en posición vertical, hace que el dolor de cabeza y los vómitos empeoren.

A medida que el niño madura, la sensibilidad a la luz y al sonido (**fotofobia** y **fonofobia**) puede ser más evidente. Esto se puede saber por lo que refiere directamente el propio paciente, o por la interpretación por parte de los progenitores de la actividad del niño. Estos síntomas son probablemente un componente de la hipersensibilidad que se desarrolla durante un ataque de migraña aguda y puede incluir también la sensibilidad al olor **(osmofobia)** y la sensibilidad al tacto **(alodinia cutánea con sensibilización central).** Aunque tan sólo la fotofobia y la fonofobia son componentes de los criterios ICHD-3 beta, los otros síntomas son útiles para confirmar el diagnóstico y pueden ser útiles para la comprensión de la fisiopatología subyacente y la determinación de la respuesta al tratamiento. El requisito final de la ICHD-3 beta es la exclusión de las causas de cefalea secundaria, y esto debe ser un componente integral de la historia del dolor de cabeza.

La migraña suele aparecer en familias en las que hasta el 90% de los niños tiene un familiar de primer o segundo grado con cefalea recurrente. Como consecuencia de un infradiagnóstico y de un diagnóstico erróneo en adultos, esto a menudo no es reconocido por la familia y es necesario tener antecedentes familiares de cefalea. Cuando no se identifica una historia familiar, esto puede ser debido a un desconocimiento de la presencia de migraña en la familia o a una cefalea secundaria subyacente en el niño. Ante cualquier niño cuya familia, tras un interrogatorio tanto directo como indirecto, no incluye a las personas con migraña o síndromes relacionados (p.ej., mareos, vómitos cíclicos, cefalea menstrual), se debería realizar un estudio de neuroimagen para buscar causas anatómicas del dolor de cabeza.

Además de las características de la clasificación es posible que haya marcadores de un trastorno de migraña. Éstos incluyen factores desencadenantes (saltarse las comidas, sueño inadecuado o irregular, deshidratación y cambios climáticos, son los más frecuentes), reconocimiento de patrones (asociados a la menstruación en adolescentes o las cefaleas de los lunes por la mañana debidas a variaciones de los patrones del sueño durante el fin de semana y el despertar precoz no fisiológico el lunes por la mañana para acudir al colegio) y síntomas prodrómicos (sensación de irritabilidad, cansancio y antojos de algunos alimentos antes del inicio del dolor de cabeza). A pesar de que estas características adicionales pueden no ser consistentes, aumentan el índice de sospecha de migraña y proporcionan un mecanismo potencial de intervención. En el pasado los alimentos desencadenantes fueron considerados muy frecuentes, pero estudios científicos han desacreditado esta hipótesis, y sólo debe restringirse un alimento en casos muy concretos en que se tiene la certeza de que desencadena la cefalea.

Migraña con aura

El aura asociada con la migraña es una advertencia neurológica de que va a ocurrir una migraña. En las formas frecuentes esto puede ser el comienzo de una migraña típica o un dolor de cabeza sin migraña, o incluso puede ocurrir de forma aislada. Para que pueda considerarse como un aura típica tiene que ser visual, sensorial o disfásica, que dure más de 5 minutos y menos de 60 minutos, con la cefalea comenzando en 60 minutos (v. tabla 595-3). La importancia del aura que dura más de 5 minutos es para diferenciar la migraña con el aura de una crisis con cefalea postictal, mientras que la duración máxima de 60 minutos es para no confundir una migraña con el aura de un evento neurológico más prolongado, como un ataque isquémico transitorio.

El tipo más frecuente de aura visual en niños y adolescentes es la **fotopsia** (destellos de luz o de bombillas que se apagan por todas partes). Estas fotopsias son a menudo de múltiples colores y cuando ceden el niño puede no ser capaz de describir el lugar donde se produjo el destello. Menos probables en los niños son las auras típicas de los adultos como los *espectros de fortificación* (líneas blancas brillantes en zigzag que se asemejan a un castillo en forma de estrella) o un *escotoma brillante* (a veces descrito como un punto brillante que crece o el cierre de una cortina de lentejuelas). En los adultos las auras suelen afectar sólo a la mitad del campo visual, mientras que en los niños pueden ser dispersas, de forma aleatoria. La visión borrosa se confunde a menudo con un aura, pero es difícil de diferenciar de la fotofobia o de la dificultad para concentrarse coincidiendo con la cefalea.

Las **auras sensitivas** son menos frecuentes. Por lo general, se producen de manera unilateral. Muchos niños describen esta sensación como si los insectos fueran gusanos que se arrastran desde su mano, ascendiendo por el brazo hasta su cara con una sensación posterior de adormecimiento. Una vez que éste se produce el niño puede tener dificultades para usar el brazo, ya que ha perdido la información sensorial, y se puede realizar un diagnóstico erróneo de migraña hemipléjica.

Las **auras disfásicas** son el tipo menos común de aura típica y se han descrito como una incapacidad o dificultad para responder verbalmente. El paciente presentará posteriormente capacidad para comprender lo que se le pide, pero no puede responder. Ésta puede ser la base de lo que en el pasado se ha denominado migraña confusional y se debe prestar una atención especial para preguntar al niño acerca de esta posibilidad y su grado de comprensión en las fases iniciales del ataque. En la mayoría de las ocasiones estos episodios se describen como una afasia motora y suelen asociarse con síntomas sensitivos o motores.

Es mucho menos frecuente *que ocurran formas atípicas de aura*, como la hemiplejía (debilidad verdadera, no entumecimiento, y puede ser familiar), el vértigo o síntomas de pares craneales bajos (tipo basilar, anteriormente atribuida a una disfunción de la arteria basilar, aunque ahora se piensa que se origina más en el tronco del encéfalo) (v. tabla 595-4) y la distorsión (síndrome de «Alicia en el país de las Maravillas»). Siempre que estén presentes estas formas más raras de aura

booksmedicos.org

debe ampliarse el estudio. No todas las auras motoras pueden clasificarse como parte del espectro de migraña hemipléjica y deberían diferenciarse de los fenómenos migrañosos muy específicos, pues el diagnóstico de migraña hemipléjica tiene implicaciones genéticas fisiopatológicas y terapéuticas.

La **migraña hemipléjica** es una de las formas más conocidas de auras atípicas. Esta debilidad transitoria y unilateral, por lo general, dura sólo unas pocas horas, pero puede persistir durante días. Se han descrito tanto formas familiares como esporádicas. La migraña hemipléjica familiar es un trastorno autosómico dominante con mutaciones descritas en 3 genes diferentes: 1) *CACNA1A,* 2) *ATP1A2* y 3) *SCN1A*. Algunos pacientes con migraña hemipléjica familiar tienen otras mutaciones genéticas que aún no se han identificado. Se han descrito múltiples polimorfismos para estos genes. Las migrañas hemipléjicas pueden desencadenarse por traumatismos craneoencefálicos leves, ejercicio físico o estrés emocional. La debilidad motora suele asociarse a otro síntoma de aura y puede progresar lentamente a lo largo de 20-30 minutos, primero con auras visuales y después, de forma secuencial, con auras sensitivas, motoras, afásicas y luego basilares. La cefalea está presente en más del 95% de los pacientes y suele comenzar durante el aura; dicha cefalea puede ser unilateral o bilateral y puede que no tenga relación con la debilidad motora. Algunos pacientes pueden desarrollar ataques de coma con encefalopatía, pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y edema cerebral. Pueden producirse complicaciones a largo plazo, como crisis comiciales, episodios repetidos diarios de ceguera, signos cerebelosos con aparición de atrofia cerebral y retraso mental.

La **migraña basilar** antes se consideraba una enfermedad de la arteria basilar, ya que muchos de los síntomas únicos se atribuyeron a una disfunción en esta área del tronco cerebral. Algunos de los síntomas descritos incluyen vértigo, acúfenos, diplopía, visión borrosa, escotoma, ataxia y cefalea occipital. Las pupilas pueden estar dilatadas y la ptosis puede ser evidente.

El **síndrome de cefalea transitoria y déficits neurológicos con pleocitosis del LCR** (**HaNDL** por su acrónimo en inglés) se considera un síndrome seudomigrañoso autolimitado y se han descrito muy pocos casos en la población pediátrica.

Los **síndromes periódicos de la infancia** son un grupo de síntomas potencialmente relacionados que se producen con mayor frecuencia en niños con migraña. El sello distintivo de estos síntomas es el carácter recurrente y episódico de los acontecimientos. Algunos de ellos pueden ser síntomas gastrointestinales (mareo, dolor abdominal recurrente, vómitos recurrentes incluyendo vómitos cíclicos y migraña abdominal), o trastornos del sueño (sonambulismo, somniloquia y terrores nocturnos), fiebres recurrentes inexplicables e incluso crisis comiciales.

Los síntomas gastrointestinales abarcan todo el espectro, desde relativamente leves (mareos ocasionales en los viajes largos) a episodios graves de vómitos incontrolables que pueden provocar una deshidratación y la necesidad de un ingreso hospitalario para instaurar una fluidoterapia. Estos últimos episodios se pueden producir en un espacio de tiempo predecible y, por tanto, han sido llamados vómitos cíclicos. Durante estos ataques el niño puede tener un aspecto pálido y asustado, pero sin pérdida de consciencia. Después de un período de sueño profundo, el niño se despierta y reanuda el juego normal y los hábitos alimentarios, como si no se hubieran producido los vómitos. Muchos niños con vómitos cíclicos tienen una historia familiar positiva de migraña, y a medida que crecen tienen una probabilidad mayor de la media de desarrollar migraña. Los vómitos cíclicos pueden responder a determinados tratamientos frente a la migraña, y si los vómitos son cuantiosos hay que tener especial atención con la reposición de líquidos. Los vómitos cíclicos de la migraña deben diferenciarse de los trastornos gastrointestinales, como obstrucción intestinal (malrotación, vólvulo intermitente, red duodenal, quistes de duplicación, compresión de la arteria mesentérica superior y hernias internas), úlcera péptica, gastritis, giardiasis, pancreatitis crónica y la enfermedad de Crohn. La alteración de la motilidad gastrointestinal y la obstrucción de la unión pieloureteral también pueden causar vómitos cíclicos. Las causas metabólicas incluyen los trastornos del metabolismo de los aminoácidos (deficiencia de ornitintranscarbamilasa), acidurias orgánicas (acidemia propiónica, acidemia metilmalónica), defectos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena media (acil-coenzima A deshidrogenasa), trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono (intolerancia hereditaria a la fructosa), porfiria aguda intermitente y lesiones estructurales del sistema nervioso central (tumores cerebrales de fosa posterior, hematomas subdurales o derrames). El diagnóstico es de exclusión y los niños requerirán una evaluación exhaustiva antes de diagnosticarse con un síndrome de vómitos cíclicos. Este síndrome es más frecuente en los niños más pequeños y se transforma de forma gradual en un ataque típico de migraña al llegar a la pubertad.

El diagnóstico de **migraña abdominal** puede ser confuso, pero se puede sospechar como una migraña sin cefalea. Al igual que la migraña, es un trastorno episódico caracterizado por dolor abdominal en mesogastrio con períodos libres de dolor entre los ataques. A veces, este dolor se asocia con náuseas y vómitos (por lo que puede solaparse con el dolor abdominal recurrente o el espectro de vómitos cíclicos). El dolor se describe generalmente como «sordo o apagado» y puede ser de intensidad moderada a severa. El dolor puede persistir 1-72 horas y, aunque por lo general, se localiza en la línea media, puede ser periumbilical o mal localizado por el niño. Para cumplir con los criterios de migraña abdominal el niño debe presentar, en el momento del dolor abdominal, al menos 2 de los siguientes síntomas: anorexia, náuseas, vómitos o palidez. Al igual que con los vómitos cíclicos, han de completarse una historia clínica minuciosa y un examen físico, así como estudios apropiados de laboratorio, para descartar un trastorno gastrointestinal subyacente como causa del dolor abdominal. Un cuidadoso interrogatorio sobre la presencia de cefalea o dolor de cabeza debe ser abordado directamente con el niño, ya que muchas veces esto es realmente una crisis de migraña, pero desde el punto de vista del niño (así como la observación de los progenitores) los síntomas abdominales son de suma importancia.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se ha demostrado que el indicador más sensible de la etiología subyacente es una historia clínica minuciosa y un examen físico incluyendo un examen neurológico con especial énfasis en el dolor de cabeza. La historia debe incluir una evaluación completa de los síntomas prodrómicos, los posibles eventos desencadenantes o calmantes de los dolores de cabeza, los síntomas neurológicos asociados y una caracterización detallada de los ataques de cefalea, incluyendo la frecuencia, la severidad, la duración, los síntomas asociados, el uso de medicación y la discapacidad. La evaluación de la interferencia en la vida habitual debe incluir el impacto en el colegio, en el hogar y en las relaciones sociales, y se puede valorar fácilmente con herramientas como el PedMIDAS. Una historia familiar de dolores de cabeza y de cualquier otro trastorno neurológico, psiquiátrico y del estado general de salud también es importante tanto para la identificación de migraña en la familia como para la identificación de posibles trastornos de cefalea secundaria. La penetrancia familiar de migraña es tan fuerte que la ausencia de antecedentes familiares de migraña o sus equivalentes deben dar lugar a la realización de una prueba de imagen. Cuando los dolores de cabeza son refractarios se debería realizar una historia de las posibles enfermedades coexistentes, como trastornos del estado de ánimo y consumo de sustancias ilegales, sobre todo en los adolescentes, que pueden influir en la adhesión y la aceptación del plan de tratamiento.

Los estudios de neuroimagen se justifican cuando el examen neurológico es anormal o cuando se producen características neurológicas inusuales durante la migraña, cuando el niño tiene dolores de cabeza que le despiertan o que están presentes en el primer despertar y remiten al incorporarse, cuando el niño tiene cefaleas breves que sólo se producen con la tos o al agacharse, cuando la cefalea se localiza sobre todo en el área occipital y cuando el niño tiene cefalea migrañosa, con una historia familiar de migraña absolutamente negativa o su equivalente (p. ej., mareos, vómitos cíclicos; tabla 595-7). En estos casos, la técnica de elección es una RM, ya que proporciona la mayor sensibilidad para detectar lesiones en la fosa posterior y no exponer al niño a radiación.

En los niños con cefalea de máxima intensidad al inicio, la TC para detectar la presencia de sangre es la prueba óptima inicial y si es negativa se debería efectuar una punción lumbar en busca, sobre todo, de xantocromía del LCR. No hay evidencia de que los estudios de laboratorio o los electroencefalogramas sean beneficiosos en un ataque típico de migraña sin o con aura.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 595-7 Indicaciones de pruebas de neuroimagen en niños con cefalea

Anomalías en la exploración neurológica
Signos o síntomas neurológicos anormales o focales
• Aparición de signos o síntomas neurológicos focales durante una cefalea (es decir, migraña complicada)
• Aparición de signos o síntomas neurológicos focales (excepto síntomas visuales clásicos de migraña) durante el aura, con lateralidad fija; persistencia o recurrencia de los signos focales del aura en la fase de cefalea
Crisis o auras muy breves (<5 min)
Cefaleas raras en niños
• Auras atípicas que incluyen migraña basilar o hemipléjica
• Cefalea trigeminal autonómica que incluye cefaleas en racimos en un niño o un adolescente
• Cefalea aguda secundaria (p. ej., cefalea con una causa o enfermedad subyacente conocida)
Cefalea en niños menores de 6 años o cualquier niño que no puede describir adecuadamente su cefalea
Cefalea breve por tos en un niño o adolescente
Cefalea que empeora al despertar o que despierta al niño durante el sueño
Cefalea migrañosa en el niño sin antecedentes familiares de migraña o su equivalente

TRATAMIENTO

En la tabla 595-8 se presentan los fármacos utilizados para tratar las cefaleas migrañosas en los niños.

La Academia Americana de Neurología estableció guías prácticas y útiles para el manejo de la migraña de la siguiente manera:

1. Reducción de la frecuencia del dolor de cabeza, de la severidad, de la duración y de la discapacidad.
2. Disminuir la dependencia a fármacos mal tolerados o ineficaces, o los tratamientos farmacológicos agudos ineficaces.
3. Mejora de la calidad de vida.
4. Evitar la escalada de los medicamentos para la cefalea aguda.
5. La educación de los pacientes para que aprendan a manejar su enfermedad y que les permita mejorar el control personal de su migraña.
6. Reducción del dolor de cabeza relacionado con la angustia y los síntomas psicológicos.

Con el fin de lograr estos objetivos se deben incorporar 3 componentes en el plan de tratamiento:

1. Se debe desarrollar una estrategia de tratamiento agudo, basada en criterios científicos, para frenar el episodio de cefalea y recuperar la función lo antes posible con el objetivo de lograrlo en 2 horas como máximo.

Tabla 595-8 Fármacos utilizados en el tratamiento de la migraña en niños

FÁRMACO	DOSIS	MECANISMO	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
MIGRAÑA AGUDA				
Analgésicos				
Ibuprofeno	7,5-10 mg/kg/dosis	Antiinflamatorio y analgésico	Hemorragia GI, gastritis, lesión renal	Evitar uso excesivo (2-3 veces por semana)
Paracetamol	15 mg/kg/dosis	Efectos analgésicos	Sobredosis, necrosis hepática fatal	Efectividad limitada en migraña
Triptanes				
Almotriptán* (12-17 años)	12,5 mg	Agonista 5-HT1b/1d	Vasoconstricción, síntomas serotoninérgicos como rubefacción, parestesias, somnolencia, molestias GI	Evitar su uso excesivo (más de 4-6 veces al mes)
Eletriptán	40 mg	Igual	Igual	Evitar su uso excesivo (más de 4-6 veces al mes)
Frovatriptán	2,5 mg	Igual	Igual	Puede ser eficaz para prevenir la migraña menstrual Evitar su uso excesivo (más de 4-6 veces al mes)
Naratriptán	2,5 mg	Igual	Igual	Puede ser eficaz para prevenir la migraña menstrual Evitar su uso excesivo (más de 4-6 veces al mes)
Rizatriptán* (6-17 años)	5 mg en niños que pesen menos de 40 kg, 10 mg	Igual	Igual	Disponible en tabletas y dispersable Evitar su uso excesivo (más de 4-6 veces al mes)
Sumatriptán	Oral: 25, 50, 100 mg Nasal: 10 mg s.c.: 6 mg	Igual	Igual	Evitar su uso excesivo (más de 4-6 veces al mes)
Zolmitriptán	Oral: 2,5, 5 mg Nasal: 5 mg	Igual	Igual	Disponible en tabletas y dispersable Evitar su uso excesivo (más de 4-6 veces al mes)
PROFILAXIS (NO APROBADA POR LA FDA EN NIÑOS)				
Calcioantagonistas				
Flunarizina†	5 mg al acostarse	Calcioantagonista	Cefalea, letargia, mareo	Se puede aumentar a 10 mg/día al acostarse
Anticomiciales				
Acido valproico	20 mg/kg/24 h (comenzando con 5 mg/kg/24 h)	↑ GABA en cerebro	Náuseas, pancreatitis, hepatotoxicidad fatal	↑ 5 mg/kg cada 2 semanas
Topiramato	100-200 mg dividido en dos dosis/día	↑ Actividad del GABA	Fatiga, nerviosismo	Incrementar lentamente durante 12-16 semanas

booksmedicos.org

Tabla 595-8 Fármacos utilizados en el tratamiento de la migraña en niños *(cont.)*

FÁRMACO	DOSIS	MECANISMO	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Levetiracetam	20-60 mg/kg dividido en dos dosis/día	Desconocido	Irritabilidad, fatiga	Incrementar cada 2 semanas, comenzando con 20 mg/kg dividido en dos dosis/día
Gabapentina	900-1.800 mg dividido en dos dosis/día	Desconocido	Somnolencia, fatiga, agresividad, aumento de peso	Comenzar con 300 mg, ↑ 300 mg/sem
Antidepresivos				
Amitriptilina	1 mg/kg/día	↑ Serotonina y norepinefrina en SNC	Alteraciones de la conducción cardíaca y sequedad de boca, estreñimiento, somnolencia, confusión	Incrementar 0,25 mg/kg cada 2 semanas Se disminuye la somnolencia diurna administrándolo por la noche
Antihistamínicos				
Ciproheptadina	0,2-0,4 mg/kg dividido en dos dosis/día; máximo: 0,5 mg/kg/24 h	Agonista de receptores H_1 y de serotonina	Somnolencia, secreciones bronquiales espesas	De elección en niños que no puedan ingerir comprimidos; no se tolera bien en adolescentes
Antihipertensivos				
Propranolol	10-20 mg en dos dosis	Bloqueante β-adrenérgico no selectivo	Mareo, letargia	Comenzar con 10 mg/24 h ↑ 10 mg/sem (contraindicado en asma y en depresión)
Otros				
Coenzima Q10	1-3 mg/kg/día	Aumenta la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria	No se han descrito efectos adversos	Liposoluble; comprobar que la marca usada contenga pequeñas cantidades de vitamina E para ayudar a su absorción
Riboflavina	50-400 mg/día	Cofactor en el metabolismo energético	Orina de color amarillo brillante, poliuria y diarrea	
Magnesio	9 mg/kg dividido en tres dosis al día	Cofactor en el metabolismo energético	Diarrea o heces blandas	
Petasita	50-150 mg/día	Puede tener una acción similar a un calcioantagonista	Eructos	
Onabotulinumtoxina A	100 unidades (11-17 años)	Inhibe la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas	Ptosis, visión borrosa, hematoma en el sitio de inyección	Se usa fuera de las indicaciones aprobadas en niños
REFRACTARIA GRAVE				
Proclorperazina	0,15 mg/kg/i.v.; dosis máxima 10 mg	Antagonista de la dopamina	Agitación, somnolencia, rigidez muscular, acinesia y acatisia	Puede aumentar su eficacia cuando se combina con ketorolaco e hidratación con líquidos
Metoclopramida	0,2 mg/kg i.v.: dosis máxima 10 mg	Antagonista de la dopamina	Somnolencia, urticaria, agitación, acinesia y acatisia	Precaución en pacientes con asma
Ketorolaco	0,5 mg/kg i.v.: dosis máxima 15 mg	Antiinflamatorio y analgésico	Molestias GI, hemorragias	
Valproato sódico inyectable	15 mg/kg i.v.; dosis máxima 1.000 mg	↑ GABA en el cerebro	Náuseas, vómitos, somnolencia, trombocitopenia	Debería evitarse en hepatopatías
Dihidroergotamina i.v. Aerosol nasal	0,5 mg/dosis cada 8 h (<40 kg) 1 mg/dosis cada 8 h (>40 kg) 0,5-1 mg/dosis 0,5 mg/aerosol		Náuseas, vómitos, vasoconstricción, flebitis	Puede que se deba ajustar la dosis según los efectos secundarios (disminuir) o por una eficacia limitada (aumentar)

*Aprobado por la FDA en la población pediátrica.
†Disponible en Europa.
↑, aumento; GABA, ácido γ-aminobutírico; GI, gastrointestinal; i.v. intravenoso; s.c., subcutáneo; SNC, sistema nervioso central.

2. Se debe considerar una estrategia de tratamiento preventivo cuando los dolores de cabeza son frecuentes (1 o más por semana) e incapacitantes.
3. Se debe iniciar una terapia bioconductual, incluyendo un diálogo para favorecer la adhesión, la eliminación de barreras para el tratamiento y la práctica de hábitos saludables.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tratamiento agudo

El manejo de un ataque agudo consiste en revertir la cefalea lo más rápidamente posible para poder regresar a un funcionamiento normal. Esto incluye, principalmente, 2 grupos de medicamentos: antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y triptanes. La mayoría de las migrañas en los niños responderá a la dosis apropiada de AINE cuando se administra al inicio del ataque de cefalea. Se ha documentado fehacientemente que el ibuprofeno es eficaz a una dosis de 7,5-10 mg/kg y suele ser el fármaco de elección; sin embargo, el paracetamol (15 mg/kg) puede ser eficaz si existen contraindicaciones para los AINE. El aspecto más importante para el uso de ibuprofeno u otros AINE es asegurar que los niños puedan reconocer y responder a la aparición de la cefalea. Esto requiere comentar con el niño la importancia de informar a la profesora cuando el dolor de cabeza comienza en el colegio y asegurarse de proporcionar permiso al colegio para que se cumplan las indicaciones de la dosificación. Además, se debe evitar un uso excesivo, lo que limita el AINE (o cualquier combinación de analgésicos que se compran sin receta) a no más de 2-3 veces por semana. Es necesario limitar cualquier analgésico a no más de 3 cefaleas semanales para evitar que las migrañas se transformen en cefaleas por abuso de medicación. Si un paciente ha alcanzado el tope de analgésicos permitidos para una semana, el siguiente paso será usar sólo líquidos hidratantes durante el resto de la semana como método para abortar los episodios. Si el ibuprofeno no es eficaz, el naproxeno sódico también se puede utilizar a dosis similares. La aspirina también es una opción razonable, pero suele reservarse para los niños mayores (por encima de 15 años). El uso de otros AINE aún debe estudiarse en la migraña pediátrica. El objetivo de la medicación primaria aguda debería ser el alivio de la cefalea en 1 hora con recuperación funcional en todos los casos.

Cuando una migraña es especialmente intensa los AINE por sí solos pueden no ser suficientes. En este caso se puede considerar la administración de un triptán. Muchos estudios han demostrado su eficacia y tolerabilidad. En la actualidad, hay dos triptanes aprobados por la FDA para el tratamiento de la migraña episódica en la población pediátrica. El almotriptán está aprobado para el tratamiento de la migraña aguda en adolescentes (12-17 años). El rizatriptán está aprobado para el tratamiento de la migraña en niños con una edad mínima de 6 años. La combinación de naproxeno sódico y sumatriptán se ha estudiado y puede ser eficaz en niños. Varios ensayos clínicos controlados demuestran que el sumatriptán intranasal es seguro y eficaz en niños mayores de 8 años con migraña moderada o grave. En la actualidad, no hay estudios pediátricos que demuestren la eficacia del sumatriptán oral y no se dispone de suficiente evidencia que respalde el uso del sumatriptán subcutáneo en niños. Para la mayoría de los adolescentes la posología es la misma que para los adultos, sin embargo, se utilizan dosis más bajas para los niños que pesen menos de 40 kg. Los triptanes varían según la rapidez de acción y la vida media biológica. Esto está relacionado con su lipofilia variable y su dosis. Clínicamente, el 60-70% de los pacientes responde con el primer triptán utilizado, existiendo también un 60-70% de pacientes que no respondió al primero pero con buena respuesta al segundo triptán. Por tanto, en el paciente que no responde al primer triptán en la forma deseada (respuesta rápida reproducible sin recaída o efectos adversos) merece la pena intentar un triptán diferente. Los efectos secundarios más frecuentes de los triptanes se deben a su mecanismo de acción y consisten en sensación de presión a nivel mandibular, torácica o en los dedos debido a la vasoconstricción y una sensación posterior de somnolencia y fatiga por un efecto serotoninérgico a nivel central. Los síntomas de vasoconstricción se pueden aliviar con una hidratación adecuada durante el episodio.

La manera más eficaz de administrar el tratamiento abortivo consiste en utilizar AINE en primer lugar en los casos leves o graves, restringiendo su uso a menos de 2-3 episodios por semana y añadiendo el triptán para los ataques moderados a severos, o para aquéllos en los que hayan fracasado los AINE, restringiendo su uso a no más de 4-6 episodios al mes. Para un episodio agudo el AINE puede repetirse una vez a las 3-4 horas si es preciso para ese episodio específico y los triptanes pueden repetirse una vez a las 2 horas si es necesario. Se deben tener en cuenta las diversas formulaciones disponibles y se deberían comentar estas opciones con los pacientes pediátricos y sus progenitores, sobre todo si el niño no puede ingerir comprimidos o tomar una dosis oral debido a las náuseas.

Como la vasodilatación es una característica común de la migraña, que puede ser la responsable del enrojecimiento facial seguido de palidez y de la sensación de vértigo que acompaña a los ataques, la rehidratación debe integrarse en el plan del tratamiento agudo. La hidratación oral puede incluir las bebidas deportivas que combinan electrólitos y azúcar para proporcionar la rehidratación intravascular.

Los antieméticos se usaban para el tratamiento agudo de las náuseas y los vómitos. Estudios posteriores han identificado que su único mecanismo eficaz en el tratamiento de la cefalea está relacionado con el antagonismo de la neurotransmisión dopaminérgica. Por tanto, los antieméticos con un efecto antidopaminérgico más potente (es decir, la proclorperazina y la metoclopramida) son los más eficaces. Éstos pueden ser muy eficaces para el estado migrañoso o para una migraña que no responde a los AINE y los triptanes. Deben ser administrados por vía intravenosa, pues si son administrados por otra vía son menos eficaces que los AINE o los triptanes. Cuando se combina con ketorolaco y fluidos por vía intravenosa en el servicio de urgencias o en un hospital de día, los antieméticos por vía intravenosa pueden ser muy eficaces. Cuando no lo son, puede ser necesario utilizar dihidroergotamina (DHE), lo que requerirá un ingreso en una unidad de hospitalización para un tratamiento más enérgico de un episodio refractario al tratamiento habitual.

Tratamientos de urgencia para las cefaleas refractarias al tratamiento habitual

Cuando un ataque agudo de migraña no responde a un régimen ambulatorio y es discapacitante, se dispone de otras estrategias terapéuticas, que pueden ser necesarias para evitar nuevos incrementos de la frecuencia de las cefaleas. Estas migrañas se clasifican como estado migrañoso y necesitan tratamiento intravenoso y el ingreso en urgencias o en una unidad de hospitalización.

Los tratamientos específicos disponibles para la migraña en urgencias son los siguientes: fármacos antidopaminérgicos como proclorperazina y metoclopramida; AINE como el ketorolaco y DHE; fármacos anticomiciales como el valproato sódico; y triptanes.

Fármacos antidopaminérgicos: proclorperazina y metoclopramida. El uso de estos fármacos no se limita a controlar las náuseas y los vómitos que suelen estar presentes durante una cefalea migrañosa. Su efecto farmacológico potencial puede deberse a su propiedad antidopaminérgica y al proceso patológico subyacente que implica al sistema dopaminérgico durante un ataque de migraña. La proclorperazina es muy eficaz para abortar un ataque en el departamento de urgencias cuando se administra por vía intravenosa con un bolo de líquido intravenoso. Los resultados muestran una mejoría del 75% con desaparición de la cefalea en el 50% de los casos en 1 hora y una mejoría del 95% con desaparición de la cefalea en el 60% de los casos a las 3 horas. La proclorperazina puede ser más eficaz que la metoclopramida. La dosis promedio de metoclopramida es de 0,13-0,15 mg/kg, con una dosis máxima de 10 mg por vía intravenosa durante 15 minutos. La dosis promedio de proclorperazina es de 0,15 mg/kg con una dosis máxima de 10 mg. Estos fármacos suelen tolerarse bien, pero las *reacciones extrapiramidales* son más frecuentes en los niños en comparación con la población de más edad. Una reacción extrapiramidal aguda se puede controlar en la sala de urgencias con 25-50 mg de difenhidramina intravenosa.

Antiinflamatorios no esteroideos: ketorolaco. En los pacientes con migrañas se produce una inflamación aséptica en el sistema nervioso central debido al efecto de múltiples péptidos reactivos. El ketorolaco se usa a menudo en el servicio de urgencias como monoterapia para un ataque de migraña o combinado con otros fármacos. Cuando el ketorolaco se usa en monoterapia se logra una tasa de mejoría del 55,2%. Cuando se combina con la proclorperazina la tasa de respuesta asciende al 93%.

booksmedicos.org

Fármacos anticomiciales: valproato sódico. Los fármacos anticomiciales se han utilizado como tratamiento profiláctico de la migraña durante años y su eficacia en adultos se ha comprobado en estudios de doble ciego, controlados y de buena calidad. El mecanismo por el que el valproato sódico aborta de forma aguda la migraña no se conoce bien. El fármaco se administra en bolo de 15-20 mg/kg (durante 10 minutos). Esta carga intravenosa se sigue de una dosis oral (15-20 mg/día) a las 4 horas de la inyección. Los pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento preventivo a corto plazo con una forma de liberación prolongada después del alta de urgencias. El valproato sódico suele tolerarse bien. Los pacientes deben recibir una carga de líquidos durante el procedimiento para evitar un posible episodio de hipotensión.

Triptanes. El sumatriptán subcutáneo (0,06 mg/kg) tiene una eficacia global del 72% a los 30 minutos y del 78% a las 2 horas, con una tasa de recurrencia del 6%. Dado que la cefalea en la edad pediátrica tiende a ser más breve, una tasa de recurrencia del 6% parece apropiada para esta población. Si se recomienda la DHE para las recurrencias no debe administrarse en las 24 horas posteriores al uso de triptanes. Los triptanes están contraindicados en las 24 horas posteriores al uso de ergotamina y en las 2 semanas posteriores al uso de inhibidores de la monoaminooxidasa. Los triptanes pueden producir un síndrome serotoninérgico en pacientes que toman un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Tanto los triptanes como la ergotamina están contraindicados en las migrañas hemipléjicas.

Dihidroergotamina. La DHE es un antiguo fármaco antimigrañoso usado como vasoconstrictor para abortar la fase vascular de la migraña. Su eficacia se describe en detalle en la sección «Tratamiento de la migraña y el estado migrañoso refractarios al tratamiento habitual en pacientes hospitalizados» a continuación. Una dosis de DHE puede ser eficaz para el tratamiento abortivo en el servicio de urgencias. El tratamiento en urgencias de la migraña se asocia a una tasa de recurrencia del 29% a las 48-72 horas y un 6% de los pacientes necesita un tratamiento más enérgico en una unidad de hospitalización.

Tratamiento de la migraña y el estado migrañoso refractarios al tratamiento habitual en pacientes hospitalizados

El 6-7% de los pacientes no responde al tratamiento agudo en urgencias. Estos pacientes suelen ingresar en el hospital durante 3-5 días y reciben un tratamiento parenteral extenso. Un niño debe ingresar en el hospital por una cefalea primaria cuando presenta un estado migrañoso, tiene una exacerbación de una cefalea crónica o presenta una cefalea de rebote por analgésicos. El objetivo del tratamiento hospitalario es controlar una cefalea incapacitante que no haya respondido a otra terapia abortiva y que sea incapacitante para el niño. Los protocolos terapéuticos consisten en el uso de DHE, antieméticos, valproato sódico y otros fármacos.

Dihidroergotamina. Los ergotamínicos son uno de los tratamientos más antiguos para la migraña. La DHE es una forma parenteral utilizada para las exacerbaciones agudas. Su efecto se debe a la afinidad agonista por el receptor $5HT_{1A\text{-}1B\text{-}1D\text{-}1F}$ y a vasoconstricción central. La DHE tiene una mayor actividad antagonista α-adrenérgica y es menos vasoconstrictora a nivel periférico. Antes de iniciar un protocolo de ergotamínicos intravenosa deben realizarse una anamnesis y una exploración neurológica completas. En las niñas en edad fértil, se debe realizar una evaluación para descartar un embarazo antes de administrar ergotamínicos.

El protocolo de DHE consiste en lo siguiente: los pacientes son premedicados con 0,13-0,15 mg/kg de proclorperazina 30 minutos antes de la dosis de DHE (máximo de 3 dosis de proclorperazina para prevenir el síndrome extrapiramidal, después se deben utilizar otros tipos de antieméticos, como ondansetrón). Se utiliza una dosis de 0,5-1 mg de DHE (dependiendo de la edad y la tolerabilidad) cada 8 horas hasta que desaparece la cefalea. Cuando cede la cefalea se administra una dosis adicional para intentar evitar la recurrencia después del alta. Este protocolo logra una respuesta de una mejoría del 97% y una tasa de desaparición de la cefalea del 77%. La respuesta empieza a ser perceptible hacia la 5.ª dosis y puede alcanzar sus máximos efectos después de la 10.ª dosis. Los efectos secundarios de la DHE son náuseas, vómitos, molestias abdominales, rubefacción facial e hipertensión arterial. La dosis máxima utilizada en este protocolo es de 15 mg de DHE en total. Durante el ingreso hospitalario, el paciente suele comenzar una profilaxis de la migraña en función de sus antecedentes y de las enfermedades concurrentes.

Valproato sódico. El valproato sódico se usa cuando la DHE está contraindicada o ha sido ineficaz. Un estudio realizado en adultos recomienda el uso de valproato sódico del siguiente modo: bolo de 15 mg/kg (máximo de 1.000 mg) seguido de 5 mg/kg cada 8 horas hasta eliminar la cefalea o hasta un máximo de 10 dosis. Siempre debe administrarse una dosis adicional después de que desaparezca la cefalea. Este protocolo se ha evaluado en adultos con cefaleas diarias crónicas y mostró un 80% de mejoría. Se tolera bien y es útil en niños cuando la DHE es ineficaz, si está contraindicada o cuando no se tolera.

Tratamiento preventivo

Cuando la cefalea es frecuente (más de 1 episodio por semana) o si hay más de una cefalea incapacitante al mes (absentismo escolar, actividades sociales o del hogar, o una puntuación en la escala PedMIDAS >20) está justificado el **tratamiento** preventivo o **profiláctico.** El objetivo de esta terapia debe ser reducir la frecuencia (1-2 episodios de cefalea o menos al mes) y la discapacidad (puntuación PedMIDAS <10). El tratamiento profiláctico se debe administrar por lo menos durante 4-6 meses a una dosis adecuada y luego suspenderlo durante varias semanas. La evidencia de estudios en adultos ha demostrado que la persistencia de dolores de cabeza frecuentes presagia un mayor riesgo de progresión con una capacidad de respuesta disminuida y un mayor riesgo de refractariedad en el futuro. No está claro si esto también ocurre en los niños y en los adolescentes, y si el tratamiento precoz de la cefalea en la infancia previene la aparición de cefalea refractaria en la edad adulta.

Se han utilizado varios medicamentos preventivos para la profilaxis de la migraña en niños. Cuando se analizó como parte de un parámetro práctico, sólo un medicamento, la **flunarizina** (un calcioantagonista), demostró alcanzar un nivel de eficacia sustancial, aunque no está disponible en Estados Unidos. La flunarizina se administra normalmente a dosis de 5 mg al día por vía oral y después del primer mes se aumenta a 10 mg por vía oral al día, con un mes de descanso durante 4-6 meses.

El tratamiento preventivo más utilizado para la cefalea y la migraña es la amitriptilina. Normalmente, una dosis de 1 mg/kg al día durante la cena o en la noche es eficaz. Sin embargo, esta dosis se debe alcanzar poco a poco (es decir, durante semanas, con un aumento cada 2 semanas hasta que se logra el objetivo) para reducir al mínimo los efectos secundarios y mejorar la tolerabilidad. Los efectos secundarios más frecuentes son la somnolencia y los relacionados con la actividad anticolinérgica de la amitriptilina. Se ha observado un aumento de peso en adultos tras tomar amitriptilina, pero es menos frecuente en los niños. La amitriptilina puede exacerbar un síndrome de QT prolongado, por lo que debería evitarse en pacientes con este diagnóstico y controlar a los pacientes tratados con este fármaco que se quejan de taquicardia o de una frecuencia cardíaca irregular.

Los fármacos anticomiciales también se utilizan para la profilaxis de la migraña con topiramato, ácido valproico y levetiracetam, y han demostrado su eficacia en adultos. Hay pocos estudios en niños para la prevención de la migraña, pero todos estos medicamentos han sido evaluados en cuanto a seguridad y tolerabilidad en niños con epilepsia.

El topiramato ha sido ampliamente utilizado para la profilaxis de la migraña en adultos. También ha demostrado ser eficaz en un estudio con adolescentes, en el que se demostró que una dosis de 25 mg dos veces al día fue equivalente a placebo, mientras que una dosis de 50 mg dos veces al día fue superior. Así pues, parece que el régimen de dosificación para adultos es también eficaz en adolescentes con un intervalo de dosificación eficaz entre 50 y 100 mg dos veces al día. Esta dosis se debe alcanzar lentamente para minimizar la ralentización cognitiva asociada al uso de topiramato. Otros efectos secundarios incluyen pérdida de peso, parestesias, litiasis renal, disminución de los niveles de bicarbonato, disminución del sudor y, rara vez, glaucoma y cambios en las transaminasas séricas. Además, en las adolescentes que toman píldoras anticonceptivas se debe valorar el riesgo de disminuir

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

su eficacia para controlar un embarazo no deseado y la necesidad de tomar topiramato.

El ácido valproico se ha utilizado en la epilepsia infantil y ha demostrado ser eficaz en la profilaxis de la migraña en adultos. La dosis efectiva en niños parece ser de 10 mg/kg dos veces al día por vía oral. Se deben supervisar los efectos secundarios del aumento de peso, los quistes ováricos y los cambios en las transaminasas séricas y el recuento de plaquetas. Otros anticomiciales, como lamotrigina, levetiracetam, zonisamida, gabapentina y pregabalina también se han utilizado para la prevención de la migraña.

Los β-bloqueantes se han utilizado durante mucho tiempo en la prevención de las migrañas. Los estudios muestran que tienen un patrón de respuesta variable, tanto entre β-bloqueantes como entre pacientes con un determinado β-bloqueante. El propranolol es el mejor estudiado para la prevención de la migraña pediátrica con resultados inequívocamente positivos. La contraindicación para el uso de propranolol en niños con asma o enfermedades alérgicas o diabetes y el aumento de la incidencia de depresión en los adolescentes limitan su uso de algún modo. Puede ser muy eficaz para un subtipo de migraña mixta (tipo migraña basilar con síndrome de taquicardia postural ortostática). Se ha documentado que este síndrome responde al tratamiento con propranolol. Los α-bloqueantes y los calcioantagonistas, además de la flunarizina, también se han utilizado en la migraña pediátrica, aunque no está clara su eficacia.

En niños muy pequeños la ciproheptadina puede ser eficaz en la prevención de la migraña o en las variantes relacionadas. Los niños pequeños suelen tolerar el aumento del apetito inducido por la ciproheptadina y no suele apreciarse el letargo observado en niños mayores y adultos; el aumento de peso es un problema limitante cuando los niños comienzan la pubertad. La dosificación habitual es de 0,1-0,2 mg/kg dos veces al día por vía oral.

Los nutricéuticos se han popularizado mucho en los últimos años, sobre todo entre las familias que prefieren un método más «natural» para el tratamiento de la cefalea. A pesar de los estudios que demuestran la eficacia de estos tratamientos en adultos, pocos estudios han demostrado su eficacia en las cefaleas pediátricas. La riboflavina (vitamina B_2), en dosis de 25-400 mg, es el más estudiado con buenos resultados. Los efectos secundarios son mínimos y consisten en orina de color amarillo brillante, diarrea y poliuria. La suplementación con coenzima Q10 puede ser eficaz para reducir la frecuencia de la migraña en dosis de 1-2 mg/kg/día. La petasita también es eficaz para reducir las cefaleas, con mínimos efectos secundarios, incluidos eructos. Su uso pediátrico se ha limitado para evitar la posible toxicidad de los alcaloides pirrolizidínicos que contiene la petasita, que están presentes de forma natural y que tienen propiedades carcinógenas y hepatotóxicas conocidas.

La onabotulinumtoxina A es el primer fármaco aprobado por la FDA para la migraña crónica en adultos. Se han publicado varios estudios pediátricos que indican su eficacia; su uso en niños se considera fuera de las recomendaciones aprobadas. El escaso número de estudios disponibles mostró lo siguiente: la dosis promedio utilizada fue de 188,5 ± 32 unidades, con una dosis mínima de 75 unidades y una dosis máxima de 200 unidades. El promedio de edad de los pacientes que recibieron el tratamiento fue de 16,8 ±2 años (mínima: 11; máxima: 12 años). Las inyecciones de onabotulinumtoxina A mejoraron las puntuaciones de la escala de discapacidad (PedMIDAS) y la frecuencia de la cefalea en los pacientes pediátricos con cefaleas diarias crónicas y la migraña crónica en este grupo de edad. La onabotulinumtoxina A no sólo tuvo un efecto positivo sobre las puntuaciones de discapacidad en estos pacientes jóvenes con cefalea, sino que también transformó las cefaleas de cuadros diarios crónicos a formas intermitentes en más del 50% de los pacientes.

Terapia bioconductual

La evaluación y la terapia bioconductuales son esenciales para un tratamiento eficaz de la migraña. Esto incluye la identificación de las barreras conductuales frente al tratamiento, como la timidez de un niño o la falta de información a un maestro acerca del inicio de una migraña o la falta de voluntad de un profesor para aceptar la necesidad de un tratamiento. Otras barreras incluyen la falta de reconocimiento de la importancia del problema de su cefalea y volver a los «malos hábitos», una vez que los dolores de cabeza han respondido al tratamiento. La adherencia es igualmente importante para el tratamiento agudo y para el preventivo. La necesidad de contar con una respuesta mantenida durante un tiempo suficiente para prevenir la recaída (es decir, para permanecer en la medicación preventiva) a menudo es difícil cuando el niño comienza a sentirse mejor. El hecho de establecer un objetivo terapéutico (1-2 o menos cefaleas mensuales durante 4-6 meses) ayuda a aceptar el tratamiento.

Como muchos de los posibles factores desencadenantes de las migrañas frecuentes (saltarse las comidas, deshidratación, disminución o alteración del sueño) están relacionados con la rutina diaria del niño, un aspecto de la terapia conductual consiste en el análisis de los hábitos saludables. Éste debe incluir una adecuada ingesta de líquidos sin cafeína, ejercicio regular, no saltarse comidas y elegir alimentos sanos, y una duración adecuada del sueño (8-9 horas) de forma regular. El sueño es, a menudo, difícil en los adolescentes, puesto que las clases en los colegios e institutos comienzan a horas tempranas de la mañana y la arquitectura del sueño del adolescente tiende a iniciar el sueño y despertar más tarde. Ésta ha sido una de las explicaciones del empeoramiento de la cefalea durante el curso escolar en general y al comienzo del mismo y de la semana.

La relajación asistida con biorretroalimentación y la terapia cognitiva conductual (por lo general combinada con amitriptilina) son eficaces para el tratamiento agudo y preventivo y se pueden incorporar en esta estrategia de tratamiento múltiple. Esto proporciona al niño un grado de autocontrol sobre los dolores de cabeza y además puede ayudarlo a hacer frente a las cefaleas frecuentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

595.2 Cefaleas secundarias

Andrew D. Hershey, Marielle A. Kabbouche y Hope L. O'Brien

Las cefaleas pueden ser un síntoma frecuente de otras enfermedades subyacentes. En relación con esto, la ICHD-3 beta ha clasificado las cefaleas secundarias potenciales (v. tabla 595-1). La clave para el diagnóstico de un dolor de cabeza secundario es el reconocimiento de la causa subyacente y la demostración de una causa-efecto directa. Hasta que esto se haya demostrado el diagnóstico es especulativo. Esto es especialmente cierto cuando la etiología que se sospecha es frecuente.

Las causas más frecuentes o posibles de cefalea secundaria en los niños incluyen las secuelas de traumatismo craneoencefálico y la sinusitis. La **cefalea postraumática** ocurre en ocasiones en niños que no han tenido un historial previo de cefaleas y están temporalmente relacionados con una lesión inicial en la cabeza. Sin embargo, con frecuencia estos niños tienen antecedentes familiares de migraña o su equivalente. La lesión en la cabeza puede ser menor o mayor y el dolor de cabeza posterior puede ser agudo (se resuelve en 3 meses, generalmente en 10 días) o crónico (más de 15 días al mes durante más de 3 meses). El reposo en cama parece ser el tratamiento más eficaz para la cefalea aguda postraumática; los suplementos de magnesio y la profilaxis de la migraña también pueden ser eficaces. Cuando un niño tiene un historial de cefaleas episódicas, el traumatismo en la cabeza o el uso excesivo de medicamentos diarios pueden llevar al estado migrañoso o a la migraña crónica y puede ser difícil realizar el diagnóstico.

La *cefalea secundaria a sinusitis* es la forma más sobrediagnosticada de cefalea recurrente. Aunque ningún estudio ha evaluado la frecuencia de diagnóstico erróneo de una migraña subyacente como un dolor de cabeza por sinusitis en niños, en adultos se ha encontrado que hasta un 90% de los pacientes diagnosticados de cefalea secundaria a sinusitis, ya sea por sí mismos o por su médico, parece que tienen migraña. Cuando los dolores de cabeza son recurrentes y responden en cuestión de horas a los analgésicos la migraña debe considerarse en primer lugar. En ausencia de secreción nasal purulenta, fiebre o tos crónica no se debe realizar el diagnóstico de cefalea secundaria a sinusitis.

Las **cefaleas por abuso de medicación** a menudo complican las cefaleas primarias y secundarias. Este tipo de cefalea se define como

booksmedicos.org

Bibliografía

Abu-Arafeh I: Flunarizine for the prevention of migraine—a new look at an old drug, *Dev Med Child Neurol* 54:200-207, 2012.

Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, et al: A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura, *Neurology* 80:642-647, 2013.

Ahmed K, Oas K, Mack KJ, et al: Experience with botulinum toxin type A in medically intractable pediatric chronic daily headache, *Pediatr Neurol* 43(5):316-319, 2010.

Ahonen K, Hamalainen ML, Rantala H, et al: Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial, *Neurology* 62(6):883-887, 2004.

Anttila V, Stefansson H, Kallela M, et al: Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1, *Nat Genet* 42(10):869-873, 2010.

Arruda MA, Bigal ME: Migraine and migraine subtypes in preadolescent children, *Neurology* 79:1881-1888, 2012.

Avraham SB, Har-Gil M, Watemberg N: Acute confusional migraine in an adolescent: response to intravenous valproate, *Pediatrics* 125:e956-e959, 2010.

Berger K, Evers S: Migraine with aura and the risk of increased mortality, *BMJ* 341:465-466, 2010.

Bond DS, Vithiananthan S, Nash JM, et al: Improvement of migraine headaches in severely obese patients after bariatric surgery, *Neurology* 76:1135-1138, 2013.

Bruijn J, Duivenvoorden H, Passchier J, et al: Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine: a preliminary placebo-controlled, randomized, double-blind, cross-over trial, *Cephalalgia* 30(12):1426-1434, 2010.

Bruijn J, Locher H, Passchier J, et al: Psychopathology in children and adolescents with migraine in clinical studies: a systematic review, *Pediatrics* 126:323-332, 2010.

Chasman DI, Schürks M, Anttila V, et al: Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population, *Nat Genet* 43:695-697, 2011.

Condo M, Posar A, Arbizzania A, et al: Riboflavin prophylaxis in pediatric and adolescent migraine, *J Headache Pain* 10:361-365, 2009.

Connelly M: Cognitive behavioral therapy for treatment of pediatric chronic migraine, *JAMA* 310:2617-2618, 2013.

Crawford MJ, Lehman L, Slater S, et al: Menstrual migraine in adolescents, *Headache* 49:341-347, 2009.

Derosier FJ, Lewis D, Hershey AD, et al: randomized trial of sumatriptan and naproxen sodium combination in adolescent migraine, *Pediatrics* 126:e1411-e1420, 2012.

Dodick DW, Silberstein SD, Reed KL, et al: Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded controlled study, *Cephalalgia*, 2014, pii: 0333102414543331. [Epub ahead of print].

Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al: OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program, *Headache* 50:921-936, 2010.

Edvinsson L, Linde M: New drugs in migraine treatment and prophylaxis: telcagepant and topiramate, *Lancet* 376:645-654, 2010.

Fernstermacher N, Levin M, Ward T: Pharmacological prevention of migraine, *BMJ* 342:d583, 2011.

Fumal A, Vandenheede M, Coppola G, et al: The syndrome of transient headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL): electrophysiological findings suggesting a migrainous pathophysiology, *Cephalalgia* 25:754-758, 2005.

Garg P, Servoss SJ, Wu JC, et al: Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale: Results of a case-control study, *Circulation* 121:1406-1412, 2010.

Gelfand AA, Fullerton HJ, Goadsby PJ: Child neurology: migraine with aura in children, *Neurology* 75:e16-e19, 2010.

Gelfand AA, Goadsbury PJ: Treatment of pediatric migraine in the emergency room, *Pediatr Neurol* 47:233-241, 2012.

Graf WD, Kayyali HR, Abdelmoity AT, et al: Incidental neuroimaging findings in nonacute headache, *J Child Neurol* 25(10):1182-1187, 2010.

Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, et al: PedMIDAS: development of a questionnaire to assess disability of migraines in children, *Neurology* 57:2034-2039, 2001.

Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, et al: Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine, *Headache* 47:73-80, 2007.

Holroyd KA, Bendtsen L: Tricyclic antidepressants for migraine and tension-type headaches, *BMJ* 341:5250, 2010.

Hougaard A, Amin F, Hauge AW, et al: Provocation of migraine with aura using natural trigger factors, *Neurology* 80:1-4, 2013.

Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y: Botulism toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults, *JAMA* 307:1736-1744, 2012.

Kabbouche MA, Cleves C: Evaluation and management of children and adolescents presenting with an acute setting, *Semin Pediatr Neurol* 17(2):105-108, 2010.

Kabbouche M, O'Brien H, Hershey AD: OnabotulinumtoxinA in pediatric chronic daily headache, *Curr Neurol Neurosci Rep* 12(2):114-117, 2012.

Kelley SA, Hartman AL, Kossoff EH: Comorbidity of migraine in children presenting with epilepsy to a tertiary care center, *Neurology* 79:468-473, 2012.

Lateef T, Cui L, Heaton L, et al: Validation of a migraine interview for children and adolescents, *Pediatrics* 131:e96-e102, 2013.

Lewis DW: Pediatric migraine, *Neurol Clin* 27:481-501, 2009.

Lewis DW, Ashwal S, Hershey A, et al: Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents, *Neurology* 63:2215-2224, 2004.

Lewis D, Winner P, Saper J, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age, *Pediatrics* 123:924-934, 2009.

Loder E: Triptan therapy in migraine, *N Engl J Med* 363:63-70, 2010.

Mariotti P, Nociti V, Cianfoni A, et al: Migraine-like headache and status migrainosus as attacks of multiple sclerosis in a child, *Pediatrics* 126:e459-e464, 2010.

McCandless RT, Arrington CB, Nielson DC, et al: Patent foramen ovale in children with migraine headaches, *J Pediatr* 159:243-247, 2011.

Mohamed BP, Goadsby PJ, Prabhakar P: Safety and efficacy of flunarizine in childhood migraine: 11 years' experience, with emphasis on its effect in hemiplegic migraine, *Dev Med Child Neurol* 54:274-277, 2012.

Oelkers-Ax R, Leins A, Parzer P, et al: Butterbur root extract and music therapy in the prevention of childhood migraine: an explorative study, *Eur J Pain* 12:301-313, 2008.

Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, et al: Structural brain changes in migraine, *JAMA* 308:1889-1896, 2012.

Pascual J, Valle N: Pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis, *Curr Pain Headache Rep* 7:224-228, 2003.

Powers SW, Kahhikar-Zuck S, Allen JR, et al: Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial, *JAMA* 310:2622-2630, 2013.

Pringsheim T, Becker WJ: Triptans for symptomatic treatment of migraine headache, *BMJ* 348:35-37, 2014.

Rabbie R, Derry S, Moore RA: Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults, *Cochrane Database Syst Rev*(4), 2013, CD008039.

Russell MB, Ducros A: Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management, *Lancet Neurol* 10:457-470, 2011.

Schoenen J, Vandersmissen B, Jeangette S, et al: Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator, *Neurology* 80:697-704, 2013.

Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al: Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults, *Neurology* 78:1337-1345, 2012.

Silberstein SD, Rosenberg J: Multispecialty consensus on diagnosis and treatment of headache, *Neurology* 54:1553, 2000.

Taggert E, Doran S, Kokotillo A, et al: Ketorolac in the treatment of acute migraine: a systematic review, *Headache* 53:277-287, 2013.

The Medical Letter: A fixed-dose combination of sumatriptan and naproxen for migraine, *Med Lett Drugs Ther* 50:45-46, 2008.

The Medical Letter: Warning against the use of valproate for migraine prevention during pregnancy, *Med Lett Drugs Ther* 55:45, 2013.

van Ooserhout WPJ, van der Plas AA, van Zwet EW, et al: Postdural puncture headache in migraineurs and nonheadache subjects, *Neurology* 80:941-948, 2013.

Visser WH, Winner P, Strohmaier K, et al: Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: results from a double-blind, single-attack study and two open-label, multiple-attack studies, *Headache* 44:89-899, 2004.

Winner P, Rothner D, Saper J, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents, *Pediatrics* 106:9889-9997, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

un dolor de cabeza de más de 15 días al mes de duración durante más de 3 meses y la ingesta de un analgésico simple más de 15 días al mes y/o de fármacos con prescripción (como triptanes o combinaciones de fármacos) más de 10 días al mes. Algunos de los signos que deben despertar la sospecha de un abuso de medicamentos son el aumento del uso de analgésicos (con o sin receta), ya sea por una disminución de la eficacia o por un aumento de la frecuencia de la cefalea (es decir, efecto rebote a los analgésicos). Esto puede verse agravado por el uso de medicamentos ineficaces y a dosis bajas o por la realización de un mal diagnóstico de cefalea. Los pacientes deben ser advertidos contra el uso frecuente de medicamentos contra la migraña, incluida la combinación de analgésicos o triptanes.

Las causas graves de cefalea secundaria es probable que se relacionen con un aumento de la presión intracraneal. Esto puede deberse a una masa (tumor, malformación vascular, estructura quística) o a un aumento intrínseco de la presión (hipertensión intracraneal idiopática, también denominada pseudotumor cerebri). En el primer caso, el dolor de cabeza se debe al efecto masa y la presión local en la duramadre; en el último caso, la cefalea se debe a la presión difusa sobre la duramadre. La etiología de la hipertensión intracraneal idiopática puede ser la ingesta de cantidades excesivas de compuestos liposolubles (p. ej., vitamina A, ácido retinoico y minociclina), cambios hormonales (aumento de la incidencia en mujeres) o una obstrucción del drenaje venoso (como la inflamación del seno venoso transverso en la mastoiditis). Cuando se sospecha un aumento de la presión, ya sea por sospecha clínica o por la presencia de edema de papila, se debe realizar una RM con secuencias angiográficas y venográficas, seguida de una punción lumbar si no se objetiva una masa o anomalía vascular. La punción lumbar puede ser diagnóstica y terapéutica de hipertensión intracraneal idiopática, pero debe realizarse con el paciente en una posición relajada y recostado con las piernas extendidas, puesto que la presión abdominal puede aumentar la presión intracraneal. Si persiste la cefalea o hay cambios en el campo visual se pueden considerar el tratamiento farmacológico con un inhibidor de la anhidrasa carbónica, la fenestración de la vaina del nervio óptico o una derivación.

Otras causas de cefalea secundaria en niños que pueden no estar asociadas con un aumento de la PIC son las malformaciones arteriovenosas, los aneurismas «en baya», las enfermedades del colágeno vascular con afectación del sistema nervioso central, la encefalopatía hipertensiva, las etiologías infecciosas o autoinmunitarias, la hemorragia subaracnoidea aguda y los accidentes cerebrovasculares. El manejo de la cefalea secundaria depende de la causa. Las pruebas de laboratorio y de neuroimagen necesarias dependerán de las pistas proporcionadas por la historia clínica y el examen físico. Por definición, una cefalea secundaria tiene una causa específica y se debería resolver una vez que esta causa se trata. Si el dolor de cabeza persiste el diagnóstico (que puede ser una cefalea primaria) y/o el tratamiento pueden haber sido incorrectos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

595.3 Cefaleas tensionales

Andrew D. Hershey, Marielle A. Kabbouche y Hope L. O'Brien

Las cefaleas tensionales pueden ser muy frecuentes en la infancia y la adolescencia, con cifras de prevalencia en algunos estudios de hasta el 48%, y del 20% para las formas combinadas de migraña y cefalea tensional. Debido a su naturaleza leve a moderada, la ausencia relativa de síntomas asociados y la escasa discapacidad asociada, a menudo son ignoradas o tienen un impacto mínimo. La ICHD-3 beta subclasifica la cefalea tensional en infrecuente (menos de 12 episodios anuales) (tabla 595-9), frecuente (1-15 veces al mes) y crónica (más de 15 cefaleas al mes). Asimismo, se pueden diferenciar en cefaleas con o sin hipersensibilidad dolorosa de los músculos pericraneales. La clasificación de la cefalea tensional se puede comparar a lo contrario de la migraña. Mientras que las migrañas suelen ser de moderadas a graves, de localización focal, se agravan con la actividad física o la limitan y tienen un carácter pulsátil, la cefalea tensional es de gravedad leve a moderada, de localización difusa, no se ve afectada por la actividad física (aunque el paciente no tenga ganas de estar activo) y no es de carácter pulsátil (a menudo descrita como una presión constante). La cefalea tensional se asocia con mucha menor frecuencia a náuseas, fotofobia o fonofobia y nunca se asocia con más de una de estas características al mismo tiempo ni con vómitos. La cefalea tensional debe ser recurrente, pero por lo menos son necesarios 10 episodios de dolor de cabeza, con una duración entre 30 minutos a 7 días. Se deben descartar las cefaleas secundarias con otras etiologías subyacentes.

Tabla 595-9 Cefalea tensional episódica infrecuente

A. Al menos 10 episodios de cefalea que aparecen de media menos de 1 día al mes (menos de 12 días al año) y que cumplen los criterios B a D
B. Duración de 30 min a 7 días
C. Al menos 2 de las siguientes 4 características:
1. Localización bilateral
2. Carácter opresivo o tensional (no pulsátil)
3. Intensidad leve o moderada
4. No empeora con la actividad física habitual como caminar o subir escaleras
D. Ambas de las características siguientes:
1. Sin náuseas ni vómitos
2. Puede haber fotofobia o fonofobia, pero no ambas
E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3 beta

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3.ª ed. (versión beta), Cephalalgia 33(9):629-808, 2013, tabla 10.

La evaluación de los pacientes con sospecha de cefalea tensional requiere una historia clínica detallada y un examen físico general y neurológico completo, para establecer el diagnóstico y asegurar la exclusión de etiologías secundarias. Cuando se sospecha una cefalea secundaria se indica, además, una evaluación dirigida.

El tratamiento de la cefalea tensional puede requerir tratamiento agudo para detener los ataques, terapia preventiva cuando es frecuente o crónica y tratamiento conductual. A menudo se sospecha que puede haber factores estresantes psicológicos subyacentes (de ahí el nombre incorrecto de cefalea de «estrés»), pero esto es a menudo difícil de identificar en los niños, y aunque se puede sospechar por los progenitores no se puede confirmar en el niño. No existen estudios ni pruebas concluyentes para guiar el tratamiento de la cefalea tensional en niños, pero se pueden aplicar los mismos principios generales y medicamentos utilizados en la migraña (v. cap. 595.1). A menudo, los analgésicos simples (ibuprofeno o paracetamol) pueden ser eficaces en el tratamiento agudo. La flupirtina es un analgésico no opioide que se ha aprobado en Europa para el tratamiento de la cefalea tensional en niños desde una edad mínima de 6 años, pero no está disponible en Estados Unidos. La amitriptilina tiene la mayor evidencia en la prevención eficaz de la cefalea tensional; la intervención bioconductual, como el entrenamiento de relajación asistida por biorretroalimentación y las habilidades de afrontamiento, también puede ser de utilidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 596
Síndromes neurocutáneos

Mustafa Sahin

Dentro de los síndromes neurocutáneos se incluye a un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por anomalías del tejido conjuntivo y del sistema nervioso central (SNC). Muchos de los trastornos son hereditarios y se cree que derivan de un defecto en la diferenciación del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arruda MA, Guidetti V, Galli F, et al: Frequent headaches in the preadolescent pediatric population, *Neurology* 74:903-908, 2010.

Biedrón A, Kacínski M, Skowronek-Bata B: Stabbing headache in an 8-year-old girl: primary or drug induced headache? *Pediatrics* 133:e1068-e1071, 2014.

Cady RK, Schreiber CP: Sinus headache: a clinical conundrum, *Otolaryngol Clin North Am* 37:267-288, 2004.

Carville S, Padhi S, Reason T, et al: Diagnosis and management of headaches in young people and adults: summary of NICE guidelines, *BMJ* 345:e5765, 2012.

Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ: High-flow oxygen for treatment of cluster headache, *JAMA* 302:2451-2457, 2009.

Crock C, Orsini F, Lee KJ, et al: Headache after lumbar puncture: randomized crossover trial of 22-gauge versus 25-gauge needles, *Arch Dis Child* 99:203-207, 2014.

Dafer RM, Jay WM: Headache and the eye, *Curr Opin Ophthalmol* 20:520-524, 2009.

DeVries A, Young PC, Wall E, et al: CT scan utilization patterns in pediatric patients with recurrent headache, *Pediatrics* 132:e1-e8, 2013.

Ducros A, Bousser MG: Thunderclap headache, *BMJ* 345:e8557, 2012.

Friedman BW, Adewunmi V, Campbell C, et al: A randomized trial of intravenous ketorolac versus intravenous metoclopramide plus diphenhydramine for tension-type and all nonmigraine, noncluster recurrent headaches, *Ann Emerg Med* 62:311-318, 2013.

Friedman DI: The eye and headache, *Ophthalmol Clin North Am* 17:357-369, 2004.

Furlan JC: Headache attributed to autonomic dysreflexia, *Neurology* 77:792-798, 2011.

Hagen K, Albretsen C, Vilming ST, et al: Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial, *Cephalalgia* 29:221-232, 2008.

Kakisaka Y, Ohara T, Hino-Fukuyo N, et al: Abdominal and lower back pain in pediatric idiopathic stabbing headache, *Pediatrics* 133:e245-e247, 2014.

Lambru G, Matharu M: Management of trigeminal autonomic cephalalgias in children and adolescents, *Curr Pain Headache Rep* 17:323, 2013.

Leroux E, Valade D, Taifas I, et al: Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet Neurol* 10:891-897, 2011.

Massano D, Julliand S, Kanagarajah L, et al: Headache with focal neurologic signs in children at the emergency department, *J Pediatr* 165:376-382, 2014.

Nesbitt AD, Goadsby PJ: Cluster headache, *BMJ* 344:e2407, 2012.

Zakrzewska JM, Linskey ME: Trigeminal neuralgia, *BMJ* 348:g474, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abu-Arafeh I, Raxak S, Sivaraman B, et al: Prevalence of headache and migraine in children and adolescents; a systemic review of population-based studies, *Dev Med Child Neurol* 52(12):1088-1097, 2010.

Bonfert M, Straube A, Schroeder AS, et al: Primary headache in children and adolescents: update on pharmacotherapy of migraine and tension-type headache, *Neuropediatrics* 44(1):3-19, 2013.

Frendrich K, Vennemann M, Pfaffenrath V, et al: Headache prevalence among adolescents—the German DMKG headache study, *Cephalalgia* 27(4):347-354, 2007.

Harden RN, Cottrill J, Gagnon CM, et al: Botulinum toxin A in the treatment of chronic tension-type headache with cervical myofascial trigger points: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study, *Headache* 49:732-743, 2009.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders, *Cephalalgia* 24(Suppl 1):9-160, 2004.

Kroner-Herwig B, Heinrich M, Morris L: Headache in German children and adolescents; a population-based epidemiological study, *Cephalalgia* 27(6):519-527, 2007.

Levin M: The international classification of headache disorders, 3rd edition (ICHD III)–changes and challenges, *Headache Currents Clin Rev*:1383-1395, 2013.

Mack KJ: What incites new daily persistent headache in children? *Pediatr Neurol* 31:122-125, 2004.

Wang SJ, Fuh JL, Lu SR: Chronic daily headache in adolescents, *Neurology* 73:416-422, 2009.

booksmedicos.org

ectodermo primitivo. Se consideran síndromes neurocutáneos la neurofibromatosis, la esclerosis tuberosa, la enfermedad de Sturge-Weber, la enfermedad de von Hippel-Lindau, el síndrome PHACE (acrónimo de malformaciones de la fosa posterior, hemangiomas, anomalías arteriales, coartación aórtica, malformaciones cardíacas y anomalías oculares), la ataxia telangiectasia, el síndrome del nevo lineal, la hipomelanosis de Ito y la *incontinentia pigmenti*.

596.1 Neurofibromatosis

Mustafa Sahin

La neurofibromatosis (NF) es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por el crecimiento de tumores en los nervios y otras anomalías como alteraciones cutáneas y deformidades óseas. Se pensaba que había dos tipos de NF (tipo 1 y tipo 2), pero en el momento actual se acepta que son cuadros distintos desde el punto de vista clínico y genético, por lo que deben considerarse como entidades independientes: neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) y neurofibromatosis tipo 2 (NF-2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La **NF-1** es el tipo más frecuente, con una incidencia de 1/3.000 nacidos vivos, y se debe a mutaciones dominantes de pérdida de función del gen *NF-1*. La enfermedad se diagnostica clínicamente cuando el paciente tiene al menos dos signos de los siete siguientes: **1)** Seis o más máculas café con leche con un diámetro máximo mayor de 5 mm en individuos prepuberales y mayores de 15 mm en individuos pospuberales (fig. 596-1). Las manchas café con leche son la característica distintiva de la NF y están presentes casi en el 100% de los pacientes. Se observan desde el nacimiento, pero van aumentando de tamaño, número y pigmentación, especialmente durante los primeros años de vida. Las manchas se encuentran diseminadas por la superficie corporal, con predilección por el tronco y las extremidades, pero respetando la cara. **2)** Las pecas axilares o inguinales consisten en múltiples áreas hiperpigmentadas de 2-3 mm de diámetro. Las pecas de los pliegues cutáneos suelen aparecer entre los 3-5 años de vida. Se observan pecas axilares e inguinales en más del 80% de los pacientes a los 6 años de edad. Las manchas café con leche no son específicas de la NF-1; pueden observarse en el síndrome de Noonan, en el síndrome constitucional de deficiencia de reparación del emparejamiento erróneo en el ADN, el síndrome de Legius, el síndrome de Peutz-Jeghers, el complejo de Carney y las enfermedades enumeradas en la tabla 596-1. **3)** Dos o más nódulos de Lisch en el iris. Los nódulos de Lisch son hamartomas localizados en el iris que se identifican mejor mediante el examen con lámpara de hendidura (fig. 596-2). Están presentes en más del 74% de los pacientes con NF-1, pero no forman parte de la NF-2. La frecuencia de los nódulos de Lisch aumenta con la edad, desde sólo un 5% en los niños menores de 3 años hasta un 42% entre los niños de 3-4 años, y prácticamente un 100% en los adultos mayores de 21 años. **4)** Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme. Los neurofibromas se localizan típicamente en la piel, pero pueden situarse a lo largo de los nervios periféricos, los vasos sanguíneos y las vísceras, incluido el aparato gastrointestinal. Estas lesiones cutáneas aparecen característicamente durante la adolescencia o la gestación, lo que sugiere una influencia hormonal. Suelen ser lesiones pequeñas y elásticas con una ligera decoloración purpúrea de la piel que las recubre. Los neurofibromas plexiformes generalmente son evidentes al nacer y derivan de un engrosamiento difuso de los troncos nerviosos, localizándose con frecuencia en la región orbitaria o temporal de la cara. La piel que recubre al neurofibroma plexiforme puede estar incluso más pigmentada que las manchas café con leche. Los neurofibromas plexiformes pueden producir el sobrecrecimiento de una extremidad y una deformidad del hueso correspondiente. **5)** Una lesión ósea característica, como la displasia del esfenoides (que puede producir un exoftalmos pulsátil) o el adelgazamiento de la cortical de los huesos largos, con o sin seudoartrosis (p. ej., de la tibia). **6)** Los gliomas ópticos están presentes en un 15% de los pacientes con NF-1 y suelen ser astrocitomas de bajo grado. Son el tumor del SNC más frecuente en la NF-1. Debido a su crecimiento, se recomienda una exploración oftalmológica anual a todos los niños de 10 años o menos con NF-1. El crecimiento del tumor dará lugar a un deterioro de la agudeza y del campo visual por compresión del nervio óptico o del quiasma. La invasión del hipotálamo puede producir déficits endocrinológicos y un fallo de medro. La RM en el glioma óptico puede demostrar un engrosamiento difuso, un crecimiento localizado o una masa focal diferenciada que se origina en el nervio o en el quiasma óptico (fig. 596-3). **7)** Un familiar de primer grado con NF-1 diagnosticado según los criterios previamente mencionados.

Los niños con NF-1 pueden tener **complicaciones neurológicas.** La RM, en la secuencia ponderada en T2, puede demostrar en algunos niños un aumento de señal en los tractos ópticos, el tronco del encéfalo, el globo pálido, el tálamo, la cápsula interna y el cerebelo (fig. 596-4). Estas **«imágenes brillantes inespecíficas» (IBI)** tienden a desaparecer con la edad; la mayoría ha desaparecido hacia los 30 años. No está claro el papel de las IBI desde el punto de vista patológico y es discutible que la presencia y el número de estas IBI tenga relación con la aparición de problemas de aprendizaje, trastorno por déficit de atención, problemas conductuales y psicosociales y alteraciones del lenguaje en los niños con NF-1. Por tanto, los estudios de imagen, como la RM cerebral, deberían reservarse únicamente para los pacientes con síntomas clínicos.

Una de las complicaciones más frecuentes son los trastornos del aprendizaje, que afectan aproximadamente al 30% de los niños con NF-1. Pueden observarse convulsiones en cerca del 8% de los pacientes con

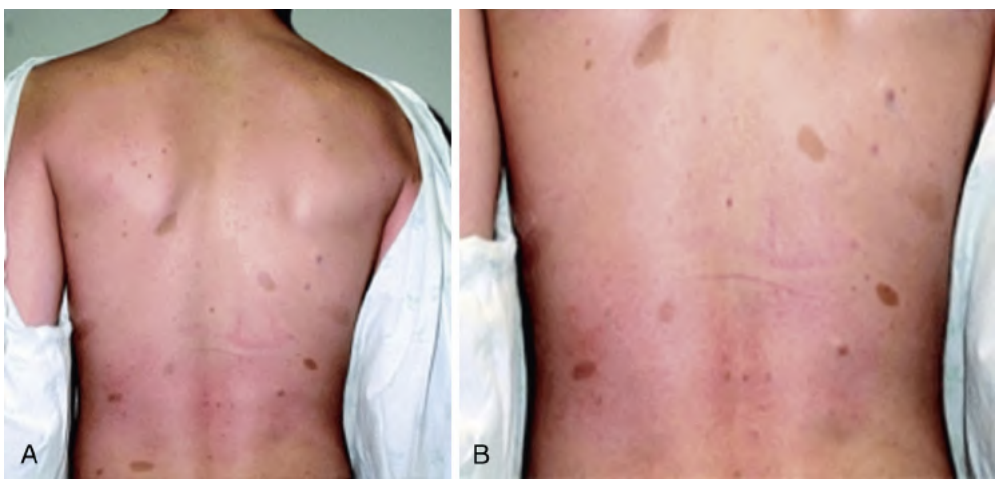

Figura 596-1 **A** y **B,** Múltiples manchas de café con leche en la espalda. Obsérvense los neurofibromas dérmicos debajo de la escápula derecha y en el lado derecho de la región lumbar. (*De Hersh JH, Committee on Genetics: Health supervision for children with neurofibromatosis,* Pediatrics *121:633-642, 2008, fig. 1.*)

booksmedicos.org

Tabla 596-1 Enfermedades asociadas con la presencia de múltiples manchas café con leche

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES
Anemia de Fanconi	Anomalías de las extremidades, anomalías renales, pancitopenia
Ataxia telangiectasia	Ataxia progresiva, neoplasia maligna linforreticular
Enfermedad de Gaucher	Predilección en judíos, ataxia, retraso mental
Esclerosis tuberosa	Máculas blancas, hamartomas múltiples, anomalías del SNC
Neurofibromatosis	Neurofibromas, tumores del SNC, hamartomas del iris, pecas axilares, anomalías esqueléticas
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Macrosomía, megalencefalia, lipomas, pólipos intestinales
Síndrome de Bloom	Talla baja, fotosensibilidad, rupturas cromosómicas, neoplasia maligna
Síndrome de Hunter	Engrosamiento de la piel, facies tosca, pápulas cutáneas, contracturas articulares
Síndrome de Jaffe-Campanacci	Fibromas de los huesos largos, hipogonadismo, retraso mental, anomalías oculares/cardíacas
Síndrome de Legius	Pecas axilares, macrocefalia, dismorfia facial de tipo Noonan, lipomas
Síndrome de lentigos múltiples	Lentigos múltiples, hipertelorismo, estenosis pulmonar
Síndrome de Maffucci	Malformaciones venosas, encondromas
Síndrome de McCune-Albright	Displasia fibrosa poliostótica, pubertad precoz
Síndrome de neuromas mucosos múltiples	Neuromas de las mucosas, carcinoma de tiroides, feocromocitoma, adenoma de paratiroides, disautonomía
Síndrome de nevo basocelular	Múltiples epiteliomas basocelulares, quistes mandibulares, anomalías esqueléticas
Síndrome de Russell-Silver	Talla baja, asimetría, anomalías de las extremidades
Síndrome de Watson	Estenosis pulmonar, pecas axilares, inteligencia baja

De Marcoux DA, Duran-McKinster C, Baselga E y cols.: Pigmentary abnormalities. En Schachner LA, Hansen RC, editores: Pediatric dermatology, *4.ª ed., Filadelfia, 2011, Mosby, tabla 10-2.*

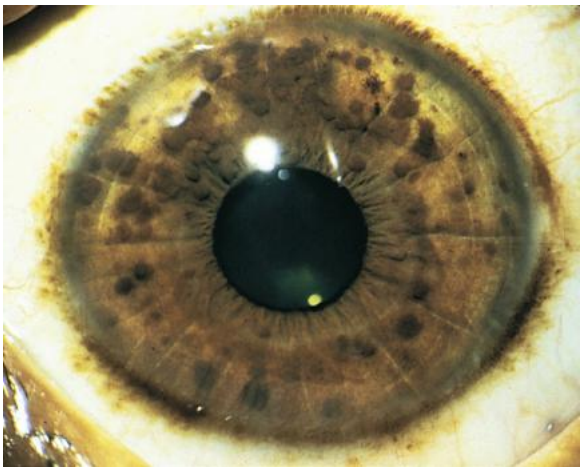

Figura 596-2 Neurofibromatosis tipo 1 (NF-1). Hamartomas pigmentados en el iris (nódulos de Lisch). (*De Zitelli BJ, McIntire S, Nowalk AJ, editores:* Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, *6.ª ed., Filadelfia, 2012, Mosby, fig. 15-9.*)

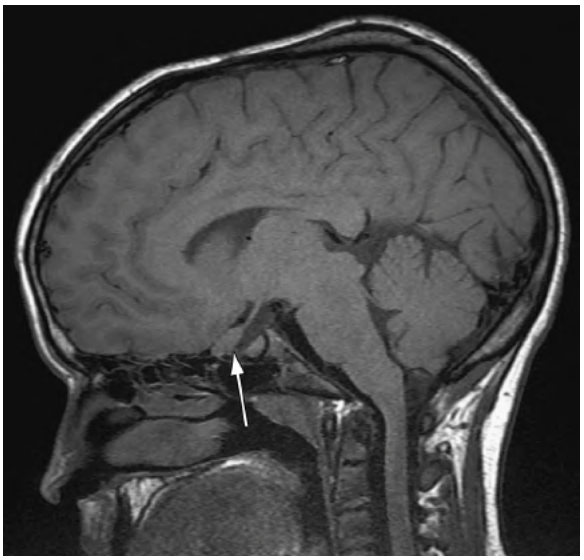

Figura 596-3 Glioma óptico. RM sagital ponderada en T1 en un paciente con NF-1 que muestra un engrosamiento del nervio óptico *(flecha).*

NF-1. Se pueden producir aneurismas o estenosis de los vasos cerebrales que pueden dar lugar a un síndrome de moyamoya (v. cap. 601). Las complicaciones neurológicas de estas alteraciones vasculares pueden ser un accidente isquémico transitorio, una hemiparesia o un déficit cognitivo. Se puede observar una pubertad precoz independientemente de que existan o no tumores de la vía óptica. Las neoplasias malignas también constituyen un problema importante en la NF-1, afectando aproximadamente al 3% de los pacientes. Un neurofibroma en ocasiones puede originar un tumor maligno de la vaina nerviosa periférica. La incidencia de feocromocitoma, rabdomiosarcoma, leucemia y tumor de Wilms es más elevada que en la población general. La escoliosis es una complicación frecuente que puede verse en alrededor del 10% de los pacientes. Los niños con NF-1 tienen riesgo de desarrollar hipertensión, que puede ser secundaria a estenosis vascular renal o a un feocromocitoma.

TRATAMIENTO

Como las complicaciones asociadas a la NF-1 son diversas e impredecibles es necesario realizar un seguimiento multidisciplinario. Los pacientes con NF-1 deben ser valorados clínicamente de forma regular con una periodicidad al menos anual, centrando la anamnesis y la exploración física en los problemas potenciales para los que estos pacientes tienen un mayor riesgo. Esta valoración anual incluye una exploración neurológica, un examen oftalmológico, la determinación de la presión arterial y la evaluación de una posible escoliosis. Las pruebas neuropsicológicas y educativas se realizarán en función de las necesidades. La Consensus Development Conference de los National Institutes of Health (NIH)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

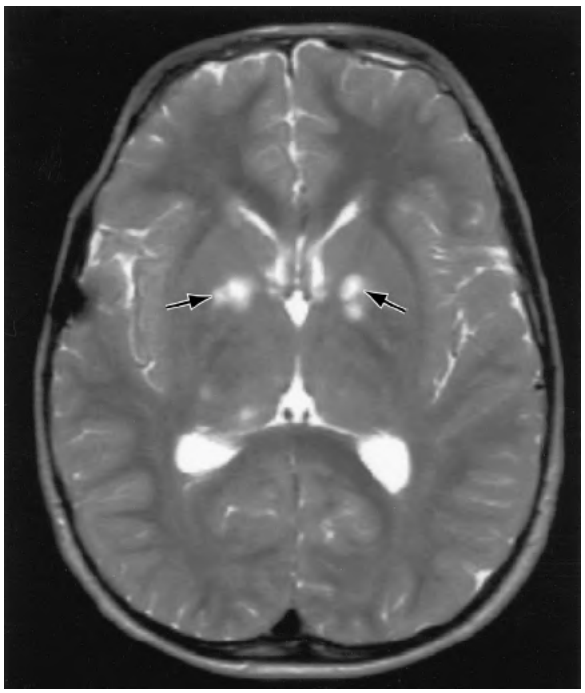

Figura 596-4 RM ponderada en T2 en un paciente con NF-1. Obsérvense las zonas de hiperseñal (imágenes brillantes no identificadas) en los ganglios basales *(flechas negras).*

aconseja que no se realicen estudios de imagen del cerebro y de los tractos ópticos de forma rutinaria, ya que rara vez es necesario tratar a estos niños con NF-1 asintomáticos. Sin embargo, todos los casos sintomáticos (es decir, con pérdida visual o trastornos visuales, proptosis, aumento de la presión intracraneal) deben ser estudiados sin demora.

CONSEJO GENÉTICO

Aunque la NF-1 es un trastorno autosómico dominante, más de la mitad de los casos son esporádicos, representando mutaciones de novo. El gen *NF-1,* situado en la región cromosómica 17q11.2, codifica una proteína conocida como neurofibromina. Ésta actúa como un inhibidor del oncogén Ras. El diagnóstico de NF-1 se basa en las características clínicas. Sin embargo, hay pruebas moleculares para las mutaciones del gen *NF-1* que pueden ser de utilidad en algunos casos. Algunos escenarios en los que las pruebas genéticas son de utilidad son los pacientes que cumplen solamente uno de los criterios del diagnóstico clínico, aquéllos con un cuadro inusualmente grave y los que buscan un diagnóstico prenatal previo a la implantación.

La **NF-2** es un cuadro más infrecuente, con una incidencia de 1/25.000 nacimientos, y puede diagnosticarse cuando está presente una de las 4 características siguientes: 1) schwannomas vestibulares bilaterales; 2) un progenitor, un hermano o un hijo con NF-2 con un schwannoma vestibular unilateral o con dos de los siguientes: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma u opacidad subcapsular posterior del cristalino; 3) schwannoma vestibular unilateral y dos de los siguientes: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma u opacidad subcapsular posterior del cristalino, y 4) meningiomas múltiples (2 o más) y schwannoma vestibular unilateral o dos de los siguientes: schwannoma, glioma, neurofibroma o catarata. Pueden aparecer acúfenos, hipoacusia, debilidad facial, cefalea o inestabilidad durante la infancia, aunque los signos de una masa del ángulo pontocerebeloso son más frecuentes en la segunda y tercera década de la vida. Aunque las manchas café con leche y los neurofibromas cutáneos son hallazgos clásicos de la NF-1, son mucho menos frecuentes en la NF-2. Las opacidades subcapsulares posteriores del cristalino se observan en alrededor del 50% de los pacientes con NF-2. El gen *NF-2* (que codifica una proteína denominada merlina o schwannomina) está localizado en el cromosoma 22q1.11. La frecuencia de las lesiones asociadas a la NF-2 se detalla en la tabla 596-2.

Tabla 596-2 Frecuencia de lesiones asociadas a la neurofibromatosis tipo 2

	FRECUENCIA DE ASOCIACIÓN CON NF-2
LESIONES NEUROLÓGICAS	
Schwannomas vestibulares bilaterales	90-95%
Schwannomas de otros pares craneales	24-51%
Meningiomas intracraneales	45-58%
Tumores medulares	63-90%
Extramedulares	55-90%
Intramedulares	18-53%
Neuropatía periférica	Hasta el 66%
LESIONES OFTALMOLÓGICAS	
Cataratas	60-81%
Membranas epirretinianas	12-40%
Hamartomas retinianos	6-22%
LESIONES CUTÁNEAS	
Tumores cutáneos	59-68%
Placas cutáneas	41-48%
Tumores subcutáneos	43-48%
Tumores intradérmicos	Infrecuentes

De Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA y cols.: Neurofibromatosis type 2, Lancet *373:1974-1984, 2009, tabla 1.*

El **síndrome de Legius** (causado por mutaciones del gen *SPRED1*) se parece a una forma leve de NF-1. Los pacientes con este síndrome presentan múltiples manchas café con leche y macrocefalia, con y sin pecas de los pliegues cutáneos. Sin embargo, otras características típicas de la NF-1, como los nódulos de Lisch, los neurofibromas, los gliomas del nervio óptico y los tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos, no se observan en las mutaciones del gen *SPRED1*.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

596.2 Esclerosis tuberosa

Mustafa Sahin

El complejo esclerosis tuberosa (CET, en inglés TSC, de *tuberous sclerosis complex*) se hereda con carácter autosómico dominante y expresión variable, con una prevalencia en la población de 1/6.000 recién nacidos. El 65% de los casos se debe a mutaciones espontáneas. Los estudios genéticos moleculares han identificado dos localizaciones para el CET. El gen *TSC1* está localizado en el cromosoma 9q34 y el *TSC2* en el cromosoma 16p13. El gen *TSC1* codifica una proteína denominada *hamartina,* mientras que el gen *TSC2* codifica la proteína *tuberina*. Estas proteínas se unen en el interior de la célula y funcionan conjuntamente. Por tanto, una mutación en el gen *TSC1* o en el gen *TSC2* da lugar a una enfermedad similar en los pacientes. Los genes *TSC1* y *TSC2* son genes supresores tumorales. La pérdida de la proteína tuberina o de la hamartina ocasiona la aparición de numerosos tumores benignos (hamartomas). Tanto la tuberina como la hamartina están implicadas en una vía celular clave que regula la síntesis proteica y el tamaño celular. Una de las vías por las que las células regulan su crecimiento es mediante el control del ritmo de la síntesis proteica. Una proteína denominada mTOR (*mammalian target of rapamycin,* diana de rapamicina en mamíferos) se identificó como uno de los reguladores maestros del crecimiento celular. Dicha proteína, a su vez, está controlada por una guanosintrifosfatasa citoplásmica pequeña, la proteína rheb. Cuando rheb se activa lo hace a su vez la maquinaria de la síntesis proteica, fundamentalmente a través de la vía mTOR, y la célula crece de tamaño. Un dato interesante en el CET es que rheb se activa por el complejo proteico formado por la hamartina y la tuberina.

El CET es una enfermedad extremadamente heterogénea, con un amplio espectro clínico que varía desde pacientes con discapacidad intelectual grave y epilepsia refractaria al tratamiento, hasta otros con

booksmedicos.org

Bibliografía

Baser ME, R Evans DG, Gutmann DH: Neurofibromatosis 2, *Curr Opin Neurol* 16(1):27-33, 2003.

Blakeley JO, Evans DG, Adler J, et al: Consensus recommendations for current treatments and accelerating clinical trials for patients with neurofibromatosis type 2, *Am J Med Genet A* 158(1):24-41, 2012.

Brems H, Chmara M, Sahbatou M, et al: Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype, *Nat Genet* 39:1120-1126, 2007.

Cnossen MH, de Goede-Bolder A, van den Broek KM, et al: A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1, *Arch Dis Child* 78:408-412, 1998.

DeBella K, Szudek J, Friedman JM: Use of the National Institutes of Health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children, *Pediatrics* 105:608-614, 2000.

Hersh JH: American Academy of Pediatrics Committee on Genetics: Health supervision for children with neurofibromatosis, *Pediatrics* 121(3):633-642, 2008.

Hyman SL, Shores A, North KN: The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1, *Neurology* 65(7):1037-1044, 2005.

Isaacs H Jr: Perinatal neurofibromatosis: Two case reports and review of the literature, *Am J Perinatol* 27:285-292, 2010.

Koss M, Scott RM, Irons MB, et al: Moyamoya syndrome associated with neurofibromatosis type 1: perioperative and long-term outcome after surgical revascularization, *J Neurosurg Pediatr* 11(4):417-425, 2013.

Listernick R, Ferner RE, Liu GT, et al: Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations, *Ann Neurol* 61(3):189-198, 2007.

Rodriguez D, Young Poussaint T: Neuroimaging findings in neurofibromatosis type 1 and 2, *Neuroimaging Clin N Am* 14(2):149-170, 2004.

Stumpf DA, Alksne JF, Annegers JF, et al: NIH Development Conference. Neurofibromatosis: Conference statement, *Arch Neurol* 45:575-578, 1988.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

inteligencia normal y ausencia de crisis comiciales; esta variación suele observarse dentro de la misma familia y, por tanto, en individuos portadores de la misma mutación. La enfermedad afecta a muchos sistemas orgánicos además de la piel y el cerebro, entre ellos el corazón, el riñón, los ojos, los pulmones y el hueso (fig. 596-5).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo del CET puede establecerse cuando están presentes dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores (los criterios mayores y menores se presentan en las tablas 596-3 y 596-4).

La característica distintiva del CET es la afectación del SNC. Las lesiones retinianas son de dos tipos: hamartomas (lesiones con forma de mora elevadas o lesiones en forma de placa; fig. 596-6) y manchas despigmentadas (similares a las lesiones cutáneas hipopigmentadas). La lesión cerebral característica es el tuberoma cortical (fig. 596-7). La RM cerebral es la mejor modalidad de imagen para identificar a los tuberomas corticales, que pueden formarse antes de nacer.

Los nódulos subependimarios son lesiones que se observan a lo largo de la pared de los ventrículos laterales, donde se calcifican y se proyectan hacia el interior de la cavidad ventricular, dando lugar a una imagen que recuerda a una vela goteando cera. Estas lesiones no originan casi problemas; sin embargo, en el 5-10% de los casos estas lesiones benignas pueden originar un astrocitoma de células gigantes subependimario (ACGS). Estos tumores pueden crecer y bloquear la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) alrededor del encéfalo provocando una hidrocefalia, que requerirá una intervención neuroquirúrgica inmediata. Por tanto, en todos los pacientes con CET asintomáticos se recomienda la realización de una RM cerebral cada 1-3 años para monitorizar la nueva aparición de ACGS. En los pacientes con un ACGS grande, o con un ACGS que provoque ventriculomegalia pero que aún estén asintomáticos, debería realizarse una RM con más frecuencia y tanto a estos pacientes como a sus familias se les debería informar sobre la posibilidad de que aparezcan nuevos síntomas por el aumento de la presión intracraneal. Se debería realizar la resección quirúrgica en los casos de ACGS con síntomas agudos. En los ACGS en crecimiento, pero por lo demás asintomáticos, se puede realizar una resección quirúrgica o utilizar un tratamiento médico con un inhibidor de mTOR. El tratamiento presintomático con everolimús es eficaz para frenar el crecimiento o incluso reducir el tamaño de los ACGS. El everolimús también es eficaz para tratar las crisis comiciales refractarias y reducir el volumen de los angiomiolipomas renales y la linfangioleiomiomatosis, así como los angiofibromas faciales.

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes del CET consisten en epilepsia, deterioro cognitivo y trastornos del espectro del autismo.

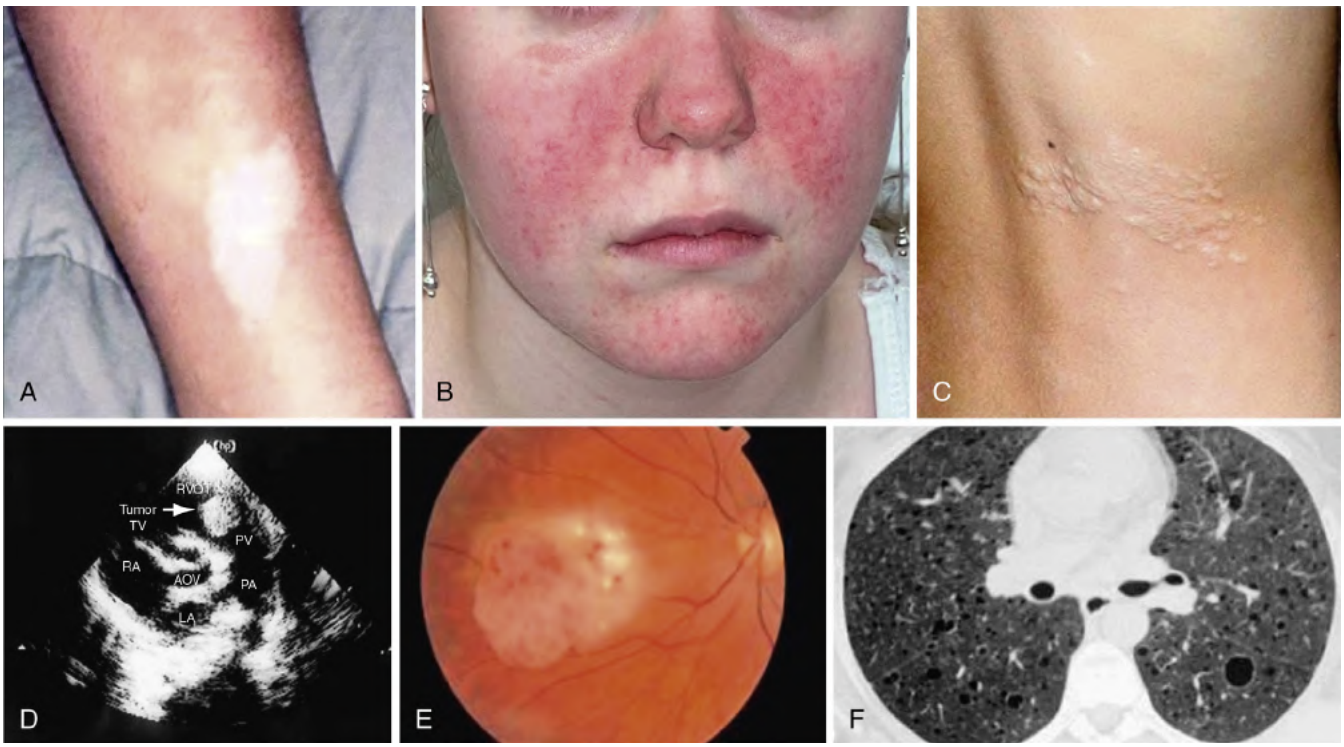

Figura 596-5 Manifestaciones dermatológicas, cardíacas y pulmonares de la esclerosis tuberosa. **A,** Máculas hipomelanóticas. **B,** Angiofibromas faciales. **C,** Placa de chagrín. **D,** Rabdomioma hiperecoico detectado mediante ecocardiografía. **E,** Hamartoma retiniano. **F,** Linfangioleiomiomatosis. (*De Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S: Tuberous sclerosis*, Lancet *372:657-668, 2008, fig. 7.*)

Tabla 596-3 Criterios mayores del complejo esclerosis tuberosa

Hamartoma cortical
Nódulo subependimario
Astrocitoma de células gigantes subependimario
Angiofibroma facial o placa frontal
Fibroma ungueal o periungueal (no traumático)
Máculas hipomelanóticas (>3)
Placa de chagrín
Hamartomas retinianos múltiples
Rabdomioma cardíaco
Angiomiolipoma renal
Linfangioleiomiomatosis pulmonar

Tabla 596-4 Criterios menores del complejo esclerosis tuberosa

Líneas de migración radial en la sustancia blanca cerebral
Hoyuelos dentales múltiples
Fibromas gingivales
Quistes óseos
Mancha acrómica retiniana
Lesiones cutáneas en confeti
Hamartomas no renales
Quistes renales múltiples
Pólipos rectales hamartomatosos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El CET puede debutar durante la infancia con espasmos del lactante y un patrón electroencefalográfico hipsarrítmico. Sin embargo, es importante recordar que puede haber espasmos del lactante sin hipsarritmia en los pacientes con CET. Las convulsiones pueden ser difíciles de controlar y en edades más tardías pueden evolucionar hacia una epilepsia mioclónica (v. cap. 593). La vigabatrina es el tratamiento de primera línea para los espasmos del lactante. Se puede utilizar la ACTH si el tratamiento con vigabatrina fracasa. El tratamiento anticomicial de otros tipos de crisis comiciales en el CET debería ser igual al de otras epilepsias, y en los pacientes con CET refractario al tratamiento médico debería plantearse la cirugía de la epilepsia.

LESIONES CUTÁNEAS

Más del 90% de los pacientes presenta las típicas máculas hipopigmentadas, con aspecto de hoja de fresno, en el tronco y en las extremidades. La visualización de las lesiones hipopigmentadas mejora utilizando una lámpara ultravioleta de Wood (v. cap. 653). Debe haber al menos tres máculas hipopigmentadas para que representen un criterio mayor (v. fig. 596-5). Los angiofibromas faciales se desarrollan entre los 4 y los 6 años de edad; se manifiestan como nódulos rojos diminutos sobre la nariz y las mejillas y, en ocasiones, se confunden con acné (v. fig. 596-5). Posteriormente crecen, confluyen y adquieren un aspecto carnoso. La placa de chagrín también es característica del CET y consiste en una lesión rugosa elevada con aspecto de piel de naranja localizada fundamentalmente en la región lumbosacra (v. fig. 596-5). Durante la adolescencia, o más tarde, pueden desarrollarse fibromas o nódulos cutáneos pequeños alrededor de las uñas de los dedos de las manos y los pies en el 15-20% de los pacientes con CET (fig. 596-8).

Figura 596-6 Lesión en forma de mora que afecta a la porción superior del nervio óptico en un paciente con esclerosis tuberosa. (*De Yanoff M, Sassani JW:* Ocular pathology, *7.ª ed., Filadelfia, 2015, WB Saunders, fig. 2-7.*)

LESIONES EN OTROS ÓRGANOS

Alrededor del 50% de los niños con CET tiene rabdomiomas cardíacos que pueden detectarse en los fetos de riesgo mediante un ecocardiograma. Los rabdomiomas pueden ser numerosos o localizarse en la punta del ventrículo izquierdo y, aunque pueden causar insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias en una minoría de pacientes, tienden a resolverse lentamente de forma espontánea. El 75-80% de los pacientes mayores de 10 años tiene angiomiolipomas renales, que habitualmente son tumores benignos. Los angiomiolipomas debutan en la infancia en muchos individuos con CET, pero puede que no resulten problemáticos hasta la edad adulta. Hacia la tercera década de la vida pueden provocar dolor lumbar y hematuria secundaria a un sangrado lento, y en raras

Figura 596-8 Fibroma periungueal en un paciente con complejo esclerosis tuberosa (CET).

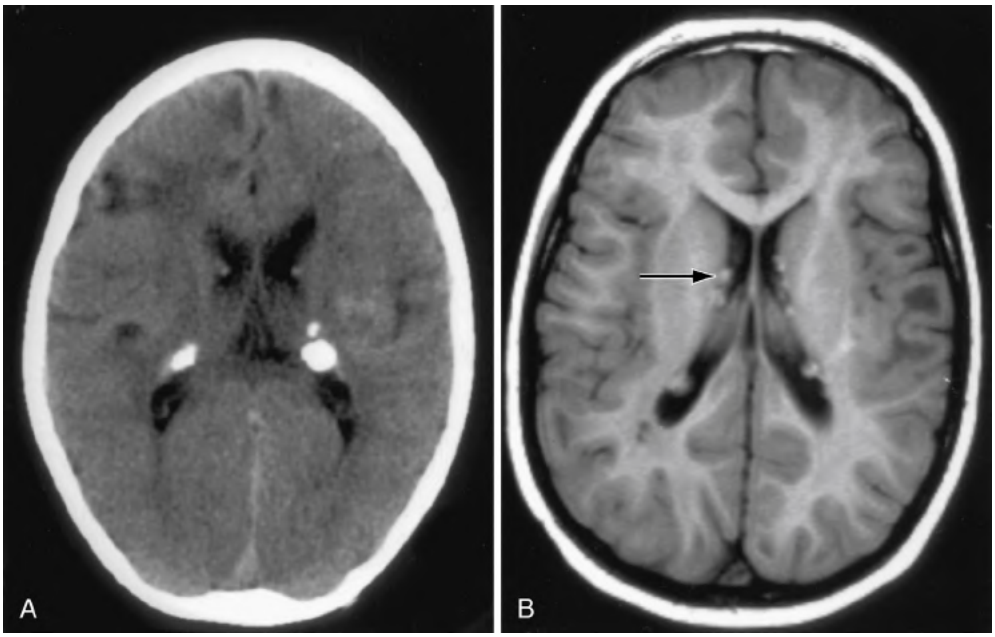

Figura 596-7 Esclerosis tuberosa. **A,** TC con calcificaciones subependimarias características de la esclerosis tuberosa. **B,** La RM pone de manifiesto múltiples nódulos subependimarios en el mismo paciente *(flecha negra).* También se aprecian hamartomas parenquimatosos, tanto en la TC como en la RM, en forma de áreas de menor densidad en el parénquima cerebral.

booksmedicos.org

ocasiones pueden dar lugar a una hemorragia retroperitoneal súbita. La embolización seguida por la administración de corticoides es el tratamiento de primera línea para los angiomiolipomas que debutan con una hemorragia aguda. Se debería evitar la nefrectomía. En los angiomiolipomas asintomáticos con un crecimiento progresivo que midan más de 3 cm de diámetro el tratamiento aprobado por la FDA es el everolimús, un inhibidor de mTOR. La embolización selectiva o la resección conservadora renal son tratamientos alternativos para los angiomiolipomas asintomáticos. Actualmente se recomienda realizar un seguimiento anual del angiomiolipoma con técnicas de imagen y, cuando el tamaño de las lesiones supera los 4 cm, embolizar el tumor a través de un catéter. Los quistes renales únicos o múltiples también son frecuentes en el CET. La lesión pulmonar clásica de CET es la linfangioleiomatosis, que se observa sólo en mujeres mayores de 20 años.

Siempre que se evalúa a un niño con espasmos del lactante existe la posibilidad de que se trate de una CET. Hay que buscar cuidadosamente las lesiones cutáneas y retinianas típicas en todos los pacientes con un trastorno epiléptico o con un trastorno del espectro autista. La RM cerebral confirmará el diagnóstico en la mayoría de los casos. Se dispone de pruebas genéticas para investigar las mutaciones *TSC1* y *TSC2*, que pueden realizarse en pacientes que no cumplen todos los criterios clínicos. Se puede ofrecer diagnóstico prenatal cuando se conoce la mutación del complejo CET existente en una determinada familia.

TRATAMIENTO

En lo referente al seguimiento habitual de los individuos con CET, aparte de la exploración física se recomienda lo siguiente: RM cerebral cada 1-3 años, técnicas de imagen renal (ecografía, TC o RM) cada 1-3 años y pruebas de desarrollo neurológico en el momento de ingresar en primer grado del colegio. Basándose en las complicaciones de la enfermedad pueden precisarse otras pruebas de seguimiento para cada individuo en concreto. Los síntomas y signos de hipertensión intracraneal sugieren obstrucción del agujero de Monro por un ACGS, lo cual justifica un estudio y una intervención quirúrgica inmediatos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

596.3 Síndrome de Sturge-Weber

Mustafa Sahin

El síndrome de Sturge-Weber (SSW) es un trastorno vascular esporádico y consiste en un grupo de síntomas y signos que incluyen una malformación capilar facial (mancha de color vino de Oporto), anomalías en los vasos sanguíneos cerebrales (angioma leptomeníngeo) y anomalías vasculares del ojo que provocan glaucoma. Los pacientes pueden tener crisis comiciales, hemiparesia, episodios seudoictales, cefaleas y retraso mental. Alrededor de 1 de cada 50.000 nacidos vivos padece SSW.

ETIOLOGÍA

La incidencia esporádica y la naturaleza focal del SSW sugieren la presencia de mutaciones somáticas. Mediante secuenciación del genoma completo de la piel afectada y no afectada de 3 pacientes con SSW se ha identificado una variante de un único nucleótido (c.548G→A, p.Arg183Gln) en el gen *GNAQ*. Esta mutación se ha confirmado en muestras de tejido afectado del 88% de una cohorte mayor de pacientes con SSW, así como en el 92% de los participantes con manchas de color vino de Oporto aparentemente no sindrómicas. En el tejido cerebral de pacientes con SSW también se observó el mismo cambio del gen *GNAQ*. Estos resultados sugieren con fuerza que el SSW se produce por mutaciones en mosaico en el gen *GNAQ*.

Parece que el cuadro se debe a un desarrollo anormal del lecho vascular embrionario durante las primeras etapas del desarrollo facial y cerebral. Hay hipótesis relativas a una inervación simpática aberrante, a un aumento de factores de crecimiento vascular y a defectos en la matriz extracelular, pero no han sido confirmadas. El bajo flujo de la angiomatosis leptomeníngea parece dar lugar a una situación de hipoxia crónica que originaría la atrofia cortical y las calcificaciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El nevo facial de color vino de Oporto está presente al nacimiento, suele ser unilateral y siempre afecta a la parte superior de la cara y al párpado, siguiendo una distribución coherente con la división oftálmica del nervio trigémino (fig. 596-9). La malformación capilar también puede observarse en la mitad inferior de la cara, en el tronco y en la mucosa de la boca y la faringe. Es importante señalar que no todos los niños con un angioma facial de color vino de Oporto tienen un SSW, aunque el defecto genético parece ser el mismo. De hecho, la incidencia global comunicada de SSW es del 8-33% de los que presentan este angioma facial. Una complicación frecuente es la presencia de buftalmos y glaucoma en el ojo homolateral. La incidencia de epilepsia en los pacientes con SSW es del 75-90%, y las crisis comiciales en la mayoría de los pacientes suelen comenzar en el primer año de vida. Típicamente son focales, de carácter tónico-clónico y contralaterales a la malformación capilar facial. Las crisis pueden volverse refractarias a los anticomiciales, desarrollándose una hemiparesia lentamente progresiva en muchos casos. Con frecuencia se observan fenómenos seudoictales o defectos visuales que persisten durante varios días, no relacionados con la actividad epiléptica, que probablemente sean debidos a trombosis de las venas corticales en la región afectada. Aunque el desarrollo neurológico parece normal durante el primer año de vida, al menos la mitad de los pacientes suele tener discapacidad intelectual o problemas graves de aprendizaje al final de la infancia, probablemente como consecuencia de la epilepsia intratable y de la atrofia cerebral progresiva.

DIAGNÓSTICO

La RM con contraste es la modalidad de imagen de elección para demostrar un angioma leptomeníngeo en el SSW (fig. 596-10). Son frecuentes las anomalías de la sustancia blanca, y parece que se deben a la hipoxia crónica. A menudo se aprecia atrofia homolateral a la angiomatosis leptomeníngea. Las calcificaciones pueden verse mejor en la TC craneal (fig. 596-11). También es preciso realizar una evaluación oftalmológica del glaucoma. Según la escala de Roach hay 3 tipos de SSW en función de la afectación del cerebro y la cara:

1. Tipo I: angiomas faciales y meníngeos; puede haber glaucoma.
2. Tipo II: angioma exclusivamente facial (sin afectación del SNC); puede haber glaucoma.
3. Tipo III: angioma leptomeníngeo aislado; no suele haber glaucoma.

Figura 596-9 Mancha en vino de Oporto que afecta a los dermatomos V1 y V2. *(Cortesía de la Dra. Anne W. Lucky, Cincinnati Children's Hospital.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al: Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIT-2): a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 381:817-824, 2013.

Cardamore M, Flanagan D, Mowat D, et al: Mammalian target of rapamycin inhibitors for intractable epilepsy and subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex, *J Pediatr* 164:1105-1200, 2014.

Crino PB, Nathanson KL, Henske EP: The tuberous sclerosis complex, *N Engl J Med* 355:1345-1356, 2006.

Datta AN, Hahn CD, Sahin M: Clinical presentation and diagnosis of tuberous sclerosis complex in infancy, *J Child Neurol* 23:268-273, 2008.

Ewalt DH, Diamond N, Rees C, et al: Long-term outcome of transcatheter embolization of renal angiomyolipomas due to tuberous sclerosis complex, *J Urol* 174(5):1764-1766, 2005.

Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al: Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberious sclerosis complex (EXIST-1): a multicenter, randomizes, placebo-controlled phase 3 trial, *Lancet* 381:125-132, 2013.

Khwaja OS, Sahin M: Translational research: Rett syndrome and tuberious sclerosis complex, *Curr Opin Pediatr* 23:633-639, 2011.

Kotulska K, Borkowska J, Jozwiak S: Possible prevention of tuberous sclerosis complex lesions, *Pediatrics* 132:e239-e242, 2013.

Tworetzky W, McElhinney DB, Margossian R, et al: Association between cardiac tumors and tuberous sclerosis in the fetus and neonate, *Am J Cardiol* 92(4):487-489, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

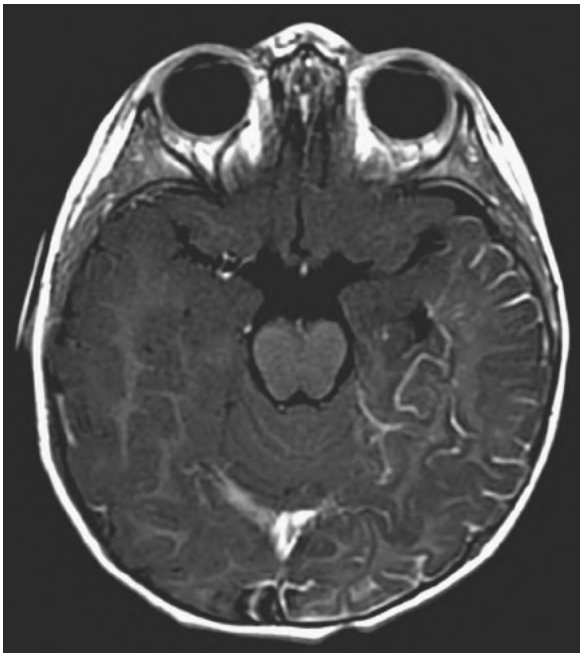

Figura 596-10 Imágenes de recuperación de la inversión de fluido atenuado (FLAIR) T1 axial tras administración de gadolinio en un niño de 15 meses con síndrome de Sturge-Weber en la que se aprecia un refuerzo leptomeníngeo en el hemisferio izquierdo.

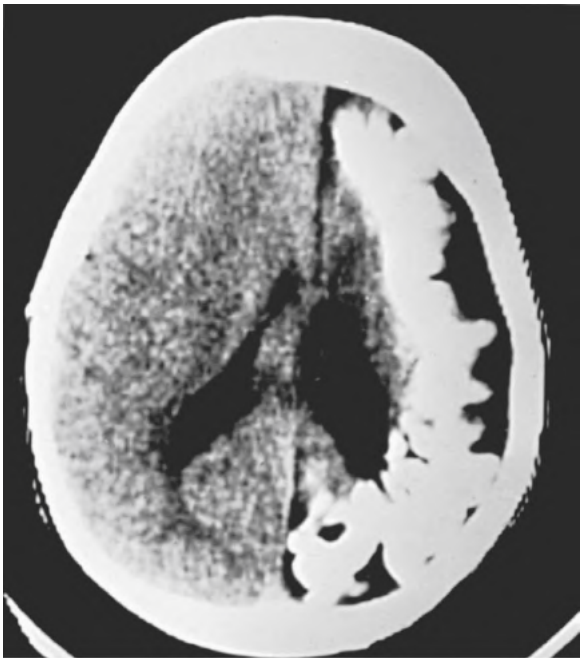

Figura 596-11 TC de un paciente con síndrome de Sturge-Weber que demuestra una calcificación unilateral y atrofia subyacente de un hemisferio cerebral.

TRATAMIENTO

El tratamiento del SSW es sintomático y multidisciplinario, aunque no se ha evaluado bien en estudios prospectivos. Está encaminado a controlar las crisis comiciales, tratar las cefaleas, prevenir los episodios seudoictales, monitorizar el glaucoma y aplicar terapia con láser para las malformaciones capilares cutáneas. El desarrollo neurológico puede estar relativamente conservado aunque el paciente comience con crisis en el período de lactante. En los pacientes con crisis bien controladas y neurodesarrollo normal o prácticamente normal, el tratamiento consiste en antiepilépticos y vigilancia de las posibles complicaciones como glaucoma, buftalmos y trastornos de conducta. Si las crisis son refractarias, especialmente durante la lactancia y el primer y segundo año de vida, y tienen un origen primario en uno de los hemisferios, la mayoría de los centros médicos recomienda realizar una hemisferectomía. Debido al riesgo de glaucoma, está indicado determinar la presión intraocular de forma habitual. El nevo facial puede ser objeto de burla por los compañeros de clase y puede producir un trauma psicológico. El tratamiento mediante láser de impulsos intermitentes con frecuencia consigue eliminar el angioma facial, sobre todo si está localizado en la región frontal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

596.4 Enfermedad de von Hippel-Lindau

Mustafa Sahin

La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) afecta a muchos órganos, incluidos el cerebelo, la médula espinal, la retina, el riñón, el páncreas y el epidídimo. Tiene una incidencia en la población de 1/36.000 recién nacidos. La enfermedad está causada por una mutación en el gen supresor tumoral *VHL*. Alrededor del 80% de los individuos con síndrome de VHL tiene un progenitor afectado y cerca del 20% presenta una mutación génica nueva. Existen pruebas moleculares que detectan mutaciones en casi el 100% de los probandos.

Las principales manifestaciones neurológicas de la enfermedad son los hemangioblastomas cerebelosos y los angiomas retinianos. Los pacientes con hemangioblastoma cerebeloso debutan al inicio de la vida adulta, con síntomas y signos de hipertensión intracraneal. Un pequeño número de pacientes tiene un hemangioblastoma de la médula espinal que produce alteraciones de la sensibilidad propioceptiva, trastornos de la marcha y disfunción vesical. La TC o la RM muestran típicamente una lesión cerebelosa quística con un nódulo mural vascular. La extirpación quirúrgica completa del tumor es curativa.

Alrededor del 25% de los pacientes con hemangioblastoma cerebeloso tiene angiomas retinianos. Éstos se caracterizan por pequeñas masas de capilares de paredes finas alimentados y drenados por arteriolas y vénulas grandes y tortuosas. Generalmente se localizan en la retina periférica, por lo que no se ve afectada la visión. Los exudados en la región de los angiomas pueden conducir a desprendimiento de retina y pérdida visual. Los angiomas retinianos se tratan mediante fotocoagulación y criocoagulación con buenos resultados.

Las lesiones quísticas de los riñones, el páncreas, el hígado y el epidídimo, así como el feocromocitoma, se asocian con frecuencia a la enfermedad de VHL. El carcinoma renal es la causa más frecuente de muerte. Es necesario un seguimiento regular y estudios de imagen adecuados para identificar las lesiones que pueden tratarse en estadios precoces.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

596.5 Síndrome del nevo lineal

Mustafa Sahin

Este trastorno esporádico se caracteriza por un nevo facial y anomalías del desarrollo neurológico. El nevo se ubica en la frente y la nariz y suele localizarse en la línea media. Puede ser bastante tenue durante la infancia, pero después se vuelve hiperqueratósico y de coloración marrón-amarillenta. Dos tercios de los pacientes con este síndrome tienen signos neurológicos asociados, como displasia cortical, hamartomas gliales y gliomas de bajo grado. Se pueden observar anomalías cerebrales y craneales, principalmente hemimegalencefalia y aumento de tamaño de los ventrículos laterales, en el 72% de los casos. La incidencia de epilepsia es del 75% y hasta un 60% de los casos tiene discapacidad intelectual. También pueden detectarse signos neurológicos focales como hemiparesia y hemianopsia homónima.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Comi AM: Advances in Sturge-Weber syndrome, *Curr Opin Neurol* 19(2):124-128, 2006.

Kossoff EH, Buck C, Freeman JM: Outcomes of 32 hemispherectomies for Sturge-Weber syndrome worldwide, *Neurology* 59:1735-1738, 2002.

Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al: Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ, *N Engl J Med* 368(21):1971-1979, 2013.

Tan OT, Sherwood K, Gilchrest BA: Treatment of children with port-wine stains using the flashlamp-pulsed tunable dye laser, *N Engl J Med* 320:416-421, 1989.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Latif F, Tory K, Gmarra J, et al: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene, *Science* 260:1317-1320, 1993.

Maher ER, Kaelin WG Jr: von Hippel-Lindau disease, *Medicine (Baltimore)* 76:381-391, 1997.

Maher ER, Neumann HP, Richard S: von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review, *Eur J Hum Genet* 19:617-623, 2011.

booksmedicos.org

Bibliografía

Menascu S, Donner EJ: Linear nevus sebaceous syndrome: case reports and review of the literature, *Pediatr Neurol* 38(3):207-210, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

596.6 Síndrome PHACE

Mustafa Sahin

Véase también el capítulo 650.

Este síndrome se caracteriza por malformaciones de la fosa *p*osterior, *h*emangiomas, anomalías *a*rteriales, *c*oartación de aorta y otros defectos cardíacos, así como anomalías oculares (*e*ye). También se denomina *síndrome PHACES* cuando hay alteraciones del desarrollo ventral, como una hendidura esternal y/o un rafe *s*upraumbilical. Pueden asociarse grandes hemangiomas faciales a una malformación de Dandy-Walker, anomalías vasculares (coartación de aorta, arterias carótidas aplásicas o hipoplásicas, dilatación aneurismática carotídea, arteria subclavia izquierda aberrante), glaucoma, cataratas, microftalmía, hipoplasia del nervio óptico y defectos ventrales (hendiduras esternales). El hemangioma facial típicamente es homolateral al arco aórtico. La malformación de Dandy-Walker es la alteración del desarrollo cerebral más frecuente. Otras anomalías son la hipoplasia o agenesia del cerebelo, del vermis cerebeloso, del cuerpo calloso, cerebral y del septum pellucidum. Las anomalías cerebrovasculares pueden ser una estenosis vascular progresiva o un ictus isquémico agudo. Según una serie de casos de 29 niños con síndrome PHACE, el 44% tenía retraso del lenguaje, el 36% presentaba un retraso de la motricidad gruesa y un 8% de la motricidad fina, mientras que un 52% tenía anomalías en la exploración neurológica, siendo las alteraciones del habla el hallazgo más frecuente. De forma global, existe un predominio en mujeres. Sigue sin conocerse la patogenia subyacente del síndrome PHACE. Se está empezando a utilizar el propranolol para el tratamiento de los hemangiomas del lactante asociados con el síndrome PHACE.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

596.7 *Incontinentia pigmenti*

Mustafa Sahin

Este trastorno ectodérmico multisistémico, congénito e infrecuente se caracteriza por anomalías dermatológicas, dentales y oculares. El fenotipo se produce por un mosaicismo funcional provocado por la inactivación aleatoria en el cromosoma X de un gen dominante ligado al X que es letal en los varones (gen *IKKG* [*inhibidor de kappa B cinasa gamma,* antes denominado *NEMO*]). El bajo número de varones afectados, la existencia de casos con transmisión de mujer a mujer y la elevada frecuencia de abortos espontáneos en las mujeres portadoras apoya esta hipótesis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Esta enfermedad tiene 4 fases, pero puede que no se desarrollen las cuatro en un mismo paciente. La **primera fase** es evidente al nacimiento o en las primeras semanas de vida y consiste en bandas lineales eritematosas y placas de vesículas (fig. 596-12) que son más evidentes en las extremidades y rodeando el tronco. Las lesiones pueden confundirse con las del virus herpes simple, con el impétigo ampolloso o con una mastocitosis, pero la configuración lineal es exclusiva. Desde el punto de vista anatomopatológico hay edema epidérmico y vesículas de eosinófilos intraepidérmicas. También se observa infiltración de la epidermis y de la dermis adyacente por eosinófilos. Es frecuente encontrar eosinofilia en sangre periférica, con valores de hasta un 65% del recuento de leucocitos totales. La **primera fase** se resuelve por lo general a los 4 meses de edad, pero puede haber recurrencias, con presencia de pequeñas ampollas, durante un breve espacio de tiempo, coincidiendo con procesos febriles intercurrentes. En la **segunda fase** van resolviéndose las ampollas en las zonas distales de los miembros, se van secando y desarrollan hiperqueratosis, formando placas verrugosas. Estas placas verrugosas no suelen localizarse en el tronco ni en la cara y, por lo general, involucionan a los 6 meses. Suele haber hiperplasia epidérmica, hiperqueratosis y papilomatosis. La **tercera fase o pigmentaria** es el signo característico de la *incontinentia pigmenti.* Suele evolucionar durante semanas o meses y puede solaparse con cualquiera de las fases anteriores, puede ser evidente desde el nacimiento o, lo que es más frecuente, evidenciarse en las primeras semanas de vida. La hiperpigmentación suele ser más manifiesta en el tronco que en las extremidades y se distribuye en forma de espirales maculares, manchas reticuladas y estrías lineales que siguen las líneas de Blaschko. Las axilas y las ingles siempre están afectadas. Las zonas de localización no son necesariamente las de las lesiones vesiculosas o verrugosas precedentes. Las lesiones pigmentadas, si aparecen, persisten durante la infancia. La intensidad de la pigmentación suele disminuir en los primeros años de la adolescencia y a menudo desaparece hacia los 16 años. En ocasiones se mantiene la pigmentación, sobre todo en las ingles. En el examen histopatológico se observa una degeneración vacuolar de las células basales de la epidermis y melanina en los melanófagos de la dermis superior como consecuencia de la incontinencia del pigmento. En la **cuarta fase** aparecen zonas cutáneas redondeadas o lineares sin vello, anhidróticas e hipopigmentadas como manifestación tardía de la *incontinentia pigmenti;* no obstante, pueden aparecer antes de que se haya resuelto la hiperpigmentación de la tercera fase. Las lesiones se observan sobre todo en la superficie flexora de las piernas y con menos frecuencia en los brazos y en el tronco.

Figura 596-12 Lesiones en forma de espiral en la fase vesicular de la *incontinentia pigmenti.*

Aproximadamente el 80% de los niños afectados tiene otras manifestaciones. La alopecia, que puede ser cicatricial, parcheada o difusa, es más frecuente en el occipucio y aparece hasta en un 40% de los pacientes. El vello puede tener un aspecto deslustrado, rígido y tosco. Se aprecian anomalías dentales hasta en el 80% de los pacientes que persisten durante toda la vida, como retraso de la dentición tardía, dientes hipoplásicos, dientes cónicos e impactación. Se pueden observar signos de afectación del SNC, presentes hasta en un 30% de los niños afectados, como crisis comiciales, discapacidad intelectual, hemiplejía, hemiparesia, espasticidad, microcefalia y ataxia cerebelosa. Las anomalías oculares, como neovascularización, microftalmía, estrabismo, atrofia del nervio óptico, cataratas y masas retrolenticulares, aparecen en más del 30% de los pacientes. No obstante, más del 90% tiene una agudeza visual normal. Otras alteraciones menos frecuentes son la distrofia ungueal (surcos, hoyuelos) y los defectos esqueléticos.

El diagnóstico de *incontinentia pigmenti* se basa en los signos clínicos, y se han establecido unos criterios mayores y menores para facilitar el diagnóstico. El examen con lámpara de hendidura puede ser útil en los niños mayores y en los adolescentes para apreciar las anomalías pigmentarias. Puede realizarse el diagnóstico mediante un estudio molecular, y en el 80% de los pacientes afectados puede detectarse una deleción del exón 4 al exón 10 del gen *IKBKG.* Hay que realizar el diagnóstico diferencial con la hipomelanosis de Ito, en la que se observan manifestaciones cutáneas similares y a menudo se asocia a un mosaicismo cromosómico.

TRATAMIENTO

La realización de exámenes complementarios y las alternativas terapéuticas van a depender de la presencia de anomalías no cutáneas asociadas, ya que las lesiones cutáneas son benignas. La elevada incidencia de anomalías mayores acompañantes justifica el consejo genético.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al: Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference, *Pediatrics* 131:128-140, 2013.

Metry DW, Dowd CF, Barkovich AJ, et al: The many faces of PHACE syndrome, *J Pediatr* 139:117-123, 2001.

Poetke M, Frommeld T, Berlien HP: PHACE Syndrome: new views on diagnostic criteria, *Eur J Pediatr Surg* 12:366-374, 2002.

Tangtiphaiboontana J, Hess CP, Bayer M, et al: Neurodevelopmental Abnormalities in Children with PHACE Syndrome, *J Child Neurol* 28:608-614, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bruckner AL: Incontinentia pigmenti: A window to the role of NF-kappaB function, *Semin Cutan Med Surg* 23:116-124, 2004.

Meuwissen ME, Mancini GM: Neurological findings in incontinentia pigmenti; a review, *Eur J Med Genet* 55:323-331, 2012.

Minic´ S, Trpinac D, Obradovic´ M: Systematic review of central nervous system anomalies in incontinentia pigmenti, *Orphanet J Rare Dis* 8:25, 2013.

Smahi A, Courtois G, Vabres P, et al: Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium, *Nature* 405:466-472, 2000.

booksmedicos.org

Capítulo 597

Trastornos del movimiento

Jonathan W. Mink

Los trastornos del movimiento se caracterizan por movimientos involuntarios, anormales o excesivos que condicionan anomalías posturales, del tono, el equilibrio o el control motor fino. La mayoría de los trastornos del movimiento en los niños suelen ser movimientos involuntarios, que pueden representar la única manifestación de la enfermedad o formar parte junto con otros signos y síntomas.

El estudio de los trastornos del movimiento comienza con una anamnesis detallada y una exploración neurológica exhaustiva. Suele ser difícil para los niños y los cuidadores describir los movimientos anormales, lo que hace que la observación de los movimientos por parte del médico sea un componente esencial de la evaluación. Si los movimientos no son visibles en el momento de la exploración, las grabaciones en vídeo del hogar o de la escuela pueden ser de gran valor. La mayor capacidad de grabación en vídeo de alta calidad de los teléfonos móviles permite que la mayoría de las familias obtengan un vídeo corto. Se dispone de recursos para guiar a las familias a obtener grabaciones que sean de utilidad.

No hay ninguna prueba diagnóstica específica para diferenciar unos movimientos de otros. La categoría del movimiento facilita la localización del proceso patológico, mientras que el inicio, la edad y el grado de actividad motora anómala ayudan a dirigir la investigación.

Durante el estudio de los trastornos del movimiento resulta útil hacerse las siguientes preguntas sobre la anamnesis y la exploración del movimiento.

- ¿Cuál es la distribución de los movimientos en las partes del cuerpo?
- ¿Son los movimientos simétricos?
- ¿Cuál es la velocidad de los movimientos involuntarios? ¿Son rápidos y breves o lentos y sostenidos?
- ¿Cuando se producen los movimientos? ¿Están presentes en reposo? ¿Están presentes con la postura mantenida o con las acciones voluntarias?
- ¿Se relacionan los movimientos con algunas posturas o posiciones corporales?
- ¿Los movimientos anormales se producen sólo con tareas específicas?
- ¿Puede el niño suprimir voluntariamente los movimientos, aunque sea por poco tiempo?
- ¿Son los movimientos estereotipados?
- ¿Son los movimientos rítmicos?
- ¿Cuál es el patrón temporal de los movimientos? ¿Son continuos o intermitentes? ¿Se producen en episodios bien definidos?
- ¿Los movimientos involuntarios se preceden por un impulso de hacer el movimiento?
- ¿Los movimientos persisten durante el sueño?
- ¿Se asocian los movimientos con el deterioro de la función motora?
- ¿Qué factores agravan o alivian los movimientos?

Lo primero que hay que distinguir es si el trastorno del movimiento es «hipercinético» (caracterizado por movimientos excesivos e involuntarios) o «hipocinético» (caracterizado por movimientos voluntarios lentos y una escasez general de movimiento). Los trastornos hipercinéticos del movimiento son mucho más frecuentes que los trastornos hipocinéticos en la infancia. Una vez reconocida la categoría del trastorno del movimiento podemos pasar a considerar la etiología. Para poder establecer la causa subyacente es preciso estudiar la historia clínica, incluyendo la historia prenatal y perinatal, la exposición a fármacos y tóxicos, los traumatismos, las infecciones, los antecedentes familiares, la progresión de los movimientos involuntarios, la evolución del neurodesarrollo y la conducta. En la tabla 597-1 se recogen los tipos y características clínicas de diversos trastornos del movimiento hipercinéticos.

597.1 Ataxias

Denia Ramirez-Montealegre y Jonathan W. Mink

La ataxia es la incapacidad para realizar movimientos finos, precisos y coordinados, generalmente como consecuencia de una disfunción del cerebelo, de sus aferencias y eferencias, o de las vías sensitivas de las columnas posteriores de la médula espinal, o bien por una combinación de todas ellas. La ataxia puede ser generalizada o afectar preferentemente a la marcha, o a los brazos, las manos y el tronco; puede ser aguda o crónica y adquirida o genética (tablas 597-2 a 597-5).

Entre los signos y síntomas de ataxia hay que citar la torpeza, dificultad para caminar o sentarse, caída hacia un lado, disartria, hipotonía, temblor intencional, mareos y retraso del desarrollo motor. Las causas genéticas o crónicas de ataxia cerebelosa suelen caracterizarse por una duración prolongada de los síntomas, antecedentes familiares positivos, debilidad muscular y trastornos de la marcha, anomalías del tono y la fuerza, alteraciones de los reflejos tendinosos profundos, pie cavo y defectos sensitivos. Distinguir la ataxia de la disfunción vestibular puede ser difícil; sin embargo, los trastornos del laberinto suelen caracterizarse por vértigo intenso, náuseas y vómitos, vértigo posicional y una sensación profunda de inestabilidad.

Las **anomalías congénitas** de la fosa posterior, entre las que se encuentran la malformación de Dandy-Walker, la malformación de Chiari y el encefalocele, se manifiestan frecuentemente con ataxia por afectación del cerebelo (v. cap. 591.9). *La RM es el método de elección*

Tabla 597-1 Tipos seleccionados de movimientos involuntarios en la infancia

TIPO	CARACTERÍSTICAS
Estereotipias (v. cap.24)	Movimientos involuntarios rítmicos, repetitivos, coordinados y con un patrón que se producen del mismo modo con cada repetición
Tics (v. cap. 24)	Movimientos involuntarios simples o complejos, repentinos, rápidos, abruptos, repetitivos y no rítmicos o vocalizaciones (producciones fónicas). Los tics suelen precederse de un impulso que se alivia al realizar el movimiento
Temblor	Movimientos rítmicos y oscilantes alrededor de un punto, eje o plano fijo
Distonía (v. cap. 597.3)	Contracciones musculares involuntarias, intermitentes y sostenidas que producen posturas anómalas y movimientos de distintas partes del cuerpo, a menudo con características torsionales
Corea (v. cap. 597.2)	Movimientos o fragmentos de movimientos involuntarios, continuos e irregulares con una velocidad y dirección variables que se producen de forma impredecible y aleatoria
Balismo	Movimientos involuntarios de lanzamiento de gran amplitud que suelen producirse a nivel proximal. El balismo es esencialmente una corea de gran amplitud
Atetosis	Movimientos involuntarios lentos y continuos de torsión
Mioclonía	Contracciones musculares repentinas, rápidas e involuntarias

booksmedicos.org

Tabla 597-2 Algunas causas de ataxia en la infancia

CONGÉNITAS
- Agenesia del vermis del cerebelo
- Aplasia o displasia del cerebelo
- Impresión basilar
- Displasia cerebelosa con microgiria, macrogiria o agiria
- Espina bífida cervical con herniación del cerebelo (malformación de Chiari tipo 3)
- Malformación de Chiari
- Síndrome de Dandy-Walker
- Encefalocele
- Hidrocefalia (progresiva)
- Hipoplasia del cerebelo

DEGENERATIVAS Y/O GENÉTICAS
- Ataxia cerebelosa aguda intermitente
- Ataxia, retinitis pigmentaria, hipoacusia, anomalía vestibular y deterioro intelectual
- Ataxia-telangiectasia
- Ataxia cordonal posterior de Biemond
- Ataxia cerebelosa con hipoacusia, anosmia, ausencia de respuestas calóricas, pupilas arreactivas e hiporreflexia
- Síndrome de Cockayne
- Ataxia dentado-cerebelosa (disinergia cerebelosa progresiva)
- Ataxia familiar con degeneración macular
- Ataxia de Friedreich
- Ataxia cerebelosa hereditaria, retraso intelectual, coreoatetosis y enucoidismo
- Ataxia cerebelosa hereditaria con miotonía y cataratas
- Neuritis intersticial hipertrófica
- Ataxia de Marie
- Síndrome de Marinesco-Sjögren
- Afrofia multisistémica
- Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
- Ataques periódicos de vértigo, diplopía y ataxia con herencia autosómica dominante
- Alteraciones de los cordones posteriores y laterales, nistagmo y atrofia muscular
- Ataxia cerebelosa progresiva y epilepsia
- Síndrome de Ramsay-Hunt (crisis mioclónicas y ataxia)
- Enfermedad de Roussy-Lévy
- Ataxia espinocerebelosa; ataxias olivopontocerebelosas
- Síndrome de sustancia blanca evanescente

ENDOCRINOLÓGICAS
- Hipotiroidismo adquirido
- Cretinismo

INFECCIOSAS, POSTINFECCIOSAS, INFLAMATORIAS
- Ataxia cerebelosa aguda
- Encefalomielitis diseminada aguda
- Autoinmunitaria (anticuerpos anti-descarboxilasa del ácido glutámico, anti-receptor del ácido γ-aminobutírico B)
- Absceso cerebeloso
- Cerebelitis
- Virus Coxsackie
- Difteria
- Virus ECHO
- Síndrome de Fisher
- Mononucleosis infecciosa (infección por virus de Epstein-Barr)
- Polineuropatía infecciosa
- Encefalitis japonesa B
- Encefalitis por parotiditis
- Neumonía por *Mycoplasma*
- Paraneoplásica (síndrome opsoclonus-mioclonus-ataxia)
- Tos ferina
- Poliomielitis
- Meningitis posbacteriana
- Rubéola
- Tuberculosis
- Tifoidea
- Varicela

METABÓLICAS
- Abetalipoproteinemia
- Aciduria argininosuccínica
- Ataxia con deficiencia de vitamina E
- Trastornos congénitos de la glucosilación
- Gangliosidosis GM_2 (tardía)
- Enfermedad de Hartnup
- Hiperalaninemia
- Hiperamoniemia I y II (defectos del ciclo de la urea)
- Hipoglucemia
- Síndrome de Kearns-Sayre
- Enfermedad de Leigh
- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (intermitente)
- Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)
- Leucodistrofia metacromática
- Defectos de complejos mitocondriales (I, III, IV)
- Deficiencia múltiple de carboxilasas (deficiencia de biotinidasa)
- Ceroidolipofuscinosis neuronal
- Neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria
- Enfermedad de Niemann-Pick (tardía de la lactancia)
- 5-Oxoprolinuria
- Deficiencia de piruvato descarboxilasa
- Enfermedad de Refsum
- Sialidosis
- Deficiencia de triosa-fosfato isomerasa
- Triptofanuria
- Encefalopatía de Wernicke

NEOPLÁSICAS
- Tumores del lóbulo frontal
- Tumores hemisféricos cerebelosos
- Tumores cerebelosos de la línea media
- Neuroblastoma
- Tumores pontinos (sobre todo gliomas)
- Tumores de la médula espinal

PSICÓGENA PRIMARIA
- Reacción de conversión

TÓXICAS
- Alcohol
- Benzodiazepinas
- Carbamazepina
- Clonazepam
- Encefalopatía saturnina
- Neuroblastoma
- Fenobarbital
- Difenilhidantoína
- Primidona
- Parálisis por garrapatas

TRAUMÁTICAS
- Edema cerebeloso agudo
- Edema agudo del lóbulo frontal

VASCULARES
- Angioblastoma cerebeloso
- Migraña basilar
- Embolia cerebelosa
- Hemorragia cerebelosa
- Trombosis cerebelosa
- Enfermedad de la arteria cerebelosa posterior
- Vasculitis
- Enfermedad de von Hippel-Lindau

Modificada de Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi HY: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editores: Swaiman's pediatric neurology, *5.ª ed., Filadelfia, 2012, WB Saunders, cuadro 67-1.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 597-3 Causas tratables de ataxia hereditaria

TRASTORNO	ANOMALÍA METABÓLICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DISTINTIVAS	TRATAMIENTO
Ataxia con deficiencia de vitamina E	Mutación de la proteína de transferencia de α-tocoferol	Ataxia, arreflexia, retinopatía	Vitamina E
Ataxia episódica familiar de tipo 1 y de tipo 2	Mutaciones del canal de potasio (KCNA1) y del canal de calcio activado por voltaje α_{1A}, respectivamente	Ataques episódicos, empeora con el embarazo o las píldoras anticonceptivas	Acetazolamida
Defectos de los complejos mitocondriales	Complejos I, III, IV	Encefalomielopatía	Posiblemente riboflavina, CoQ10, dicloroacetato
Defectos del ciclo de la urea	Enzimas del ciclo de la urea	Hiperamoniemia	Restricción proteica, arginina, benzoato, α-cetoácidos
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa	Bloqueo en E-M y en la interfase del ciclo de Krebs	Acidosis láctica, ataxia	Dieta cetógena, posiblemente dicloroacetato
Deficiencia múltiple de carboxilasas	Deficiencia de biotinidasa	Alopecia, infecciones recidivantes, aciduria orgánica variable	Biotina
Encefalomielitis diseminada aguda	Desmielinización	Hallazgos positivos en la RM	Esteroides, IGIV, rituximab
Enfermedad de Hartnup	Malabsorción de triptófano	Exantema por pelagra, ataxia intermitente	Niacina
Enfermedad de Refsum	Ácido fitánico, α-hidroxilasa	Retinitis pigmentaria, miocardiopatía, neuropatía hipertrófica, ictiosis	Restricción dietética de ácido fitánico
Síndrome de Bassen-Kornzweig	Abetalipoproteinemia	Acantocitosis, retinitis pigmentaria, malabsorción de lípidos	Vitamina E
Síndrome de opsoclonus-mioclonus-ataxia	Autoinmunitaria paraneoplásica o espontánea	Neuroblastoma o autoanticuerpos subyacentes	Esteroides, IGIV, rituximab

CoQ10, coenzima Q10; E-M, transporte de electrones mitocondrial; IGIV, inmunoglobulina intravenosa.
Modificada de Stumpf DA: The inherited ataxias, Pediatr Neurol *1:129-133, 1985, tabla 1; y de Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi HY: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editores:* Swaiman's pediatric neurology, *5.ª ed., Filadelfia, 2012, WB Saunders, tabla 67-1.*

Tabla 597-4 Ataxias cerebelosas autosómicas recesivas

ATAXIA	CROMOSOMA	GEN	PRODUCTO GÉNICO	MECANISMO	EDAD DE INICIO (años)
Ataxia de Friedreich	9q13	*X25*	Frataxina	Repetición GAA	2-51
Ataxia de Friedreich 2	9p23-p11	Desconocido	Desconocido	Desconocido	5-20
ADVE	8q13	*TTP1*	TTPA	Mutación de aminoácido, deleción, inserción	2-52
Ataxia-telangiectasia	11q22.3	*ATM*	ATM	Mutaciones de aminoácido y deleción	Lactancia
TSAT	11q21	*hMRE11*	MRE11A	Mutaciones de aminoácido y deleción	9-48 meses
Ataxia-apraxia ocular 1	9p13.3	*APTX*	Aprataxina	Mutaciones del marco de lectura, de aminoácido y de interrupción	2-18
AECR1	9q34	*SETX*	Senataxina	Mutaciones del marco de lectura, de aminoácido y de interrupción	9-22
AECR2	9q34-qter	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Congénita
AECR3	6p23-p21	Desconocido	Desconocido	Desconocido	3-52
AECR4	1p36	Desconocido	Desconocido	Desconocido	23-39
AECR5	15q24-q26	Desconocido	Desconocido	Desconocido	1-10
AECR6	20q11-q13	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Lactancia
AECR7	11p15	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Infancia
AECR8	11p15	*SYNE1*	SYNE1	Mutación del sitio de corte y empalme, mutaciones de interrupción	17-46

booksmedicos.org

Tabla 597-4 Ataxias cerebelosas autosómicas recesivas *(cont.)*

ATAXIA	CROMOSOMA	GEN	PRODUCTO GÉNICO	MECANISMO	EDAD DE INICIO (años)
AECR9	1q41	*ADCK3*	ADCK3	Mutación del sitio de corte y empalme, mutaciones de aminoácido y de interrupción	3-11
Ataxia, tipo Cayman	19q13.3	*ATCAY*	Caytaxina	Mutación de aminoácido	Nacimiento
AECIL	10q24	*C10orf2*	Twinkle	Mutaciones de aminoácido y silentes	9-24 meses
Epilepsia mioclónica progresiva	21q22.3	*CST6*	Cistatina B	Repetición de dodecámero 5′	6-13
AEARCS	13q12	*SACS*	Sacsina	Mutaciones del marco de lectura y de interrupción	1-20
Trastornos congénitos de la glucosilación	Múltiple	Múltiple	Múltiple		Nacimiento

ADVE, ataxia con deficiencia de vitamina E; AEARCS, ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay; AECIL, ataxia espinocerebelosa de inicio en la lactancia; AECR, ataxia espinocerebelosa, autosómica recesiva; TSAT, trastorno similar a la ataxia-telangiectasia.

De Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi HY: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editores: Swaiman's pediatric neurology, *5.ª ed., Philadelphia, 2012, WB Saunders, tabla 67-2.*

Tabla 597-5 Ataxias cerebelosas autosómicas dominantes

ATAXIA	CROMOSOMA	GEN	PRODUCTO GÉNICO	MECANISMO	EDAD DE INICIO (años)	REPETICIÓN NORMAL	REPETICIÓN EXPANDIDA	DURACIÓN DE LOS EPISODIOS
EXPANSIÓN DE POLIGLUTAMINA								
AEC1	6p23	*SCA1*	Ataxina-1	Repetición CAG	6-60	6-44*	39-82*	
AEC2	12q24	*SCA2*	Ataxina-2	Repetición CAG	2-65	15-24	35-59	
AEC3/EMJ	14q24.3-q31	*MJD1*	Ataxina-3	Repetición CAG	11-70	13-47*	45-84*	
AEC6	19q13	*CACNA1A*	CACNA1A	Repetición CAG	16-v73	4-20	21-33	
AEC7	3p21.1-p12	*SCA7*	Ataxina-7	Repetición CAG	Nacimiento-53	4-35	37-460	
AEC17	6q27	*SCA17*	TBP	Repetición CAG	3-48	25-42	45-66	
ADRPL	12p13.31	*DRPLA*	Atrofina-1	Repetición CAG	4-55 meses	7-34	53-93	
EXPANSIÓN NO CODIFICANTE								
AEC8	13q21	*SCA8*	ARN SCA8	Repetición CTG en UTR 3′	18-72	2-91*	110-155*	
AEC10	22q13	*SCA10*	Ataxina-10	Repetición ATTCT en intrón 9	14-45	10-29	750-4.500	
AEC12	5q31-q33	*SCA12*	P2R2B	Repetición CAG en UTR 5′	8-55	7-32	55-78	
AEC31	16q22.1	*BEAN/TK2*	BEAN/TK2	Inserción de repetición TGGAA en el intrón de BEAN y TK	45-72	Infrecuente (0,23%) 1,5-2,0 kb	2,5-3,8 kb	
OTRAS MUTACIONES								
AEC14	19q13.4	*PKC-γ*	PKC-γ	Mutación de aminoácido	10-69			
AEC27	13q34	*FGF14*	FGF14	Deficiencia de factor de crecimiento fibroblástico	15-20			
AEC5	11p11-q11	*SPTBN2*	β-3 espectrina	Deleción, mutaciones de aminoácido	10-68			
AEC11	15q14-q21.3	*TTBK2*	TTBK2	Mutación de truncación	15-43			
AEC13	19q13.3-q13.4	*KCNC3*	KCNC3	Mutaciones de aminoácido	<1-60			
AEC15	3p24.2-3pter	*ITPR1*	ITPR1	Deleción, mutaciones de aminoácido	Niños-adultos			
AEC28	18p11.22-q11.2.	*AFG3L2*	AFG3L2	Mutaciones de aminoácido	12-36			

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 597-5 Ataxias cerebelosas autosómicas dominantes *(cont.)*

ATAXIA	CROMOSOMA	GEN	PRODUCTO GÉNICO	MECANISMO	EDAD DE INICIO (años)	REPETICIÓN NORMAL	REPETICIÓN EXPANDIDA	DURACIÓN DE LOS EPISODIOS
MUTACIÓN DESCONOCIDA								
AEC4	16q22	Desconocido	Desconocido	Desconocido	19-59			
AEC18/ NSMA	7q31-q32	Desconocido	Desconocido	Desconocido	12-25			
AEC19	1p21-q21	Desconocido	Desconocido	Desconocido	10-45			
AEC20	11	Desconocido	Desconocido	Desconocido	19-64			
AEC21	7p21.3-p15.1	Desconocido	Desconocido	Desconocido	6-30			
AEC22	1p21-q23	Desconocido	Desconocido	Desconocido	10-46			
AEC23	20p13-p12.2	Desconocido	Desconocido	Desconocido	43-56			
AEC25	2p	Desconocido	Desconocido	Desconocido	1,5-39			
AEC26	19p13.3	Desconocido	Desconocido	Desconocido	26-60			
AEC30	4q34.3-q35.1	Desconocido	Desconocido	Desconocido	45-76			
AXE1	12p13	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Primera infancia a 20-25 años			
PEAR	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Desconocido	15-35			
ATAXIA EPISÓDICA								
AE1	12p13	*EA1*	KCNA1	Canalopatía	Primera infancia			Segundos-minutos
AE2/MHF	19p13	*CACNA1A*	CACNA1A	Canalopatía: mutaciones de aminoácido y de interrupción	4-30			Horas
AE3	1q42	Desconocido	Desconocido	Desconocido	1-42			1 min a 6 h
AE4	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Desconocido	23-42			Breve a constante
AE5	2q22-q23	*CACNB4*	CACNB4	Canalopatía: mutaciones de aminoácido y de interrupción	Juvenil			Horas
AE6	5p13	*SLC1A3*	EAAT1	Mutación de aminoácido	5			Horas a días
AE7	19q13	Desconocido	Desconocido	Desconocido	<20			Horas a días

*Cierto solapamiento de longitud de repeticiones patógenas y no patógenas.

ADRPL, atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana; AE, ataxia episódica; AEC, ataxia espinocerebelosa; AXE, ataxia espástica; EMJ, enfermedad de Machado-Joseph; MHF, migraña hemipléjica familiar; NSMA, neuropatía sensitivomotora con ataxia; PEAR, paraplejía espástica, ataxia y retraso mental; TBP, proteína de unión a TATA; UTR, región no traducida.

De Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi HY: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editores: Swaiman's pediatric neurology, *5.ª ed., Filadelfia, 2012, WB Saunders, tabla 67-3.*

para el estudio de las anomalías congénitas del cerebelo, el vermis y las estructuras relacionadas. La **agenesia del vermis cerebeloso** se presenta en la lactancia con hipotonía generalizada y disminución de los reflejos tendinosos profundos. El retraso de los hitos motores y la ataxia del tronco son típicos. El **síndrome de Joubert** y los **trastornos relacionados** son trastornos autosómicos recesivos que se caracterizan por retraso del desarrollo, hipotonía, anomalías de los movimientos oculares, anomalías respiratorias y una malformación característica del cerebelo y del tronco del encéfalo que se manifiesta como el «signo de la muela» en la RM. Las mutaciones en más de 21 genes diferentes se asocian con el síndrome de Joubert, pero sólo alrededor del 50% de los casos tienen una mutación causal demostrada (v. cap. 591).

Las principales **causas infecciosas de ataxia** son el absceso cerebeloso, la laberintitis aguda y la ataxia cerebelosa aguda. La **ataxia cerebelosa aguda** aparece fundamentalmente en niños de 1-3 años de edad y su diagnóstico es de exclusión. El trastorno suele aparecer 2-3 semanas después de una enfermedad viral, como el virus de la varicela o infección por virus Coxsackie o ECHO, y parece que representa una respuesta autoinmune frente al virus que produce una afectación del cerebelo (v. caps. 250, 253 y 603). Su inicio es súbito y la ataxia del tronco puede ser tan intensa que impida al niño ponerse de pie o sentarse. Al principio pueden existir vómitos, pero no hay fiebre ni rigidez de nuca. Puede haber un nistagmo horizontal aproximadamente en el 50% de los casos y si el niño ya habla la disartria puede ser llamativa. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele ser normal al inicio de la ataxia, pero no es infrecuente una ligera pleocitosis linfocitaria (10-30/mm^3). Posteriormente, en su evolución, se produce una elevación moderada de la concentración de proteínas en el LCR. La ataxia suele mejorar en unas pocas semanas pero puede persistir hasta 3 meses y, en menos casos, más tiempo. La incidencia de ataxia cerebelosa aguda parece haber disminuido con el incremento de la tasa de vacunación frente a la varicela. El pronóstico es bueno y la recuperación suele ser completa; sin embargo, un pequeño número de pacientes tiene secuelas a largo plazo, como trastorno de conducta y del desarrollo del lenguaje, así como ataxia e incoordinación. Por el contrario, la **cerebelitis aguda** es una forma más grave de ataxia cerebelosa en la que se observan anomalías en la RM, síntomas más graves y un pronóstico peor a largo plazo. Se puede deber a agentes infecciosos como el virus de Epstein-Barr, *Mycoplasma,* virus de la parotiditis y virus de la gripe, aunque en muchas ocasiones la etiología se desconoce; algunos de estos casos de origen desconocido pueden deberse a una cerebelitis autoinmunitaria. Los pacientes pueden presentar ataxia, hipertensión intracraneal por hidrocefalia obstructiva, cefalea y fiebre. La **laberintitis aguda** puede ser difícil de diferenciar de la ataxia cerebelosa aguda en los niños que están comenzando a caminar. La enfermedad se asocia a infecciones de oído medio y se caracteriza por vértigo intenso, vómitos y alteración funcional del laberinto.

Las **causas tóxicas de ataxia** incluyen el alcohol, el talio (que en ocasiones se utiliza en las casas como pesticida) y los antiepilépticos, en especial la difenilhidantoína y la carbamazepina cuando los valores séricos superan el rango terapéutico habitual.

booksmedicos.org

Los **tumores cerebrales** (v. cap. 497), como los tumores del cerebelo y del lóbulo frontal, así como el neuroblastoma del sistema nervioso periférico, pueden manifestarse con ataxia. Los tumores cerebelosos provocan ataxia debido a una alteración directa de la función cerebelosa o indirectamente por hipertensión intracraneal debido a la compresión del cuarto ventrículo. Los tumores del lóbulo frontal pueden producir ataxia debido a la destrucción de las fibras de asociación que conectan el lóbulo frontal con el cerebelo o por un aumento de la presión intracraneal. El neuroblastoma (v. cap. 498) puede asociarse a una encefalopatía paraneoplásica, que se caracteriza por ataxia progresiva, crisis mioclónicas y opsoclonus (oscilaciones arrítmicas horizontales y verticales conjugadas de los ojos).

Varios **trastornos metabólicos** se caracterizan por ataxia, como la abetalipoproteinemia, la aciduria arginosuccínica y la enfermedad de Hartnup. La **abetalipoproteinemia** (enfermedad de Bassen-Kornzweig) comienza en la infancia con esteatorrea y fallo de medro (v. caps. 86.3 y 600). El frotis sanguíneo muestra acantocitosis. La bioquímica sérica muestra una disminución de los valores de colesterol y triglicéridos con ausencia de β-lipoproteínas. Los signos neurológicos se hacen evidentes al final de la infancia y consisten en ataxia, retinitis pigmentaria, neuropatía periférica, alteración de la sensibilidad posicional y vibratoria, debilidad muscular y discapacidad intelectual. Las concentraciones de vitamina E son indetectables en el suero de los pacientes con síntomas neurológicos.

Los **trastornos degenerativos** del sistema nervioso central (SNC) son un grupo importante dentro de los trastornos atáxicos en la infancia debido a sus consecuencias genéticas y a su pronóstico desfavorable. La **ataxia-telangiectasia,** un cuadro autosómico recesivo, es la ataxia degenerativa más frecuente; la ataxia suele manifestarse alrededor de los 2 años y progresa hasta impedir la deambulación en la adolescencia. Está causada por mutaciones en el gen *ATM,* localizado en el cromosoma 11q22-q23. La ATM es una fosfatidilinositol-3 cinasa que fosforila proteínas que intervienen en la reparación del ADN y en el control del ciclo celular. Se suele observar apraxia oculomotora de la mirada horizontal, que se caracteriza por dificultad para desplazar la mirada de un objeto a otro, lo que da lugar a que el objetivo visual se alcance con movimientos laterales de la cabeza seguidos de una nueva fijación de los ojos, estrabismo, sacudida ocular hipométrica y nistagmo. La ataxia-telangiectasia puede manifestarse con corea (v. cap. 597.2) en lugar de ataxia. Las telangiectasias son evidentes en edades intermedias de la infancia en la conjuntiva bulbar, sobre el puente nasal, en los pabellones auriculares y en las superficies expuestas de las extremidades. El examen de la piel muestra una pérdida de elasticidad. Las alteraciones inmunológicas que conducen a infecciones sinusales y pulmonares frecuentes son el déficit de inmunoglobulina (Ig) A sérica y secretora y la disminución de los niveles de IgG_2, IgG_4 e IgE en más del 50% de los pacientes. Los niños con ataxia-telangiectasia tienen un riesgo 50-100 veces mayor de desarrollar tumores linforreticulares (linfoma, leucemia y enfermedad de Hodgkin) y tumores cerebrales. Otros hallazgos de laboratorio que pueden observarse son un incremento de roturas cromosómicas, sobre todo en el cromosoma 14, y una elevación de la concentración sérica de α-fetoproteína. La muerte suele producirse por infecciones o por una diseminación tumoral.

La **ataxia de Friedreich** es un trastorno autosómico recesivo que afecta a los tractos espinocerebelosos, a las columnas dorsales de la médula espinal, a los tractos piramidales, al cerebelo y a la región bulbar del tronco del encéfalo. La mayoría de los pacientes son homocigotos para una expansión repetida GAA, en una región no codificante del gen que codifica la proteína mitocondrial denominada frataxina. Las mutaciones de este gen originan un trastorno oxidativo con aumento del depósito de hierro en la mitocondria. El inicio de la ataxia es más tardío que en la ataxia-telangiectasia, pero generalmente tiene lugar antes de los 10 años. La ataxia progresa lentamente y afecta a las extremidades inferiores en mayor grado que a las superiores. La prueba de Romberg es positiva; los reflejos tendinosos profundos están ausentes (sobre todo en el tobillo) y la respuesta plantar suele ser extensora (signo de Babinski). Los pacientes desarrollan un habla disártrica explosiva característica y la mayoría de los niños tiene nistagmo. Los pacientes parecen apáticos, pero no tienen afectación cognitiva. Pueden presentar una debilidad significativa de la musculatura distal de las manos y los pies. Se suele observar una marcada pérdida de la sensibilidad vibratoria y de la posición articular causada por la degeneración de los cordones posteriores. La ataxia de Friedreich también se caracteriza por alteraciones esqueléticas, como pies cavos y dedos de los pies en martillo, así como cifoescoliosis progresiva. El resultado de las pruebas neurofisiológicas, como los potenciales evocados visuales, los auditivos del tronco del encéfalo y los somatosensoriales, suele estar alterado. La mayoría de los pacientes suele fallecer a causa de una miocardiopatía hipertrófica con progresión a insuficiencia cardíaca congestiva refractaria al tratamiento.

Hay otras formas de **ataxia espinocerebelosa** similares a la ataxia de Friedreich, pero son menos frecuentes. La **enfermedad de Roussy-Levy** se caracteriza, además de por ataxia, por atrofia de los músculos de las extremidades inferiores con un patrón de atrofia similar al observado en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; el **síndrome de Ramsay-Hunt** se asocia a epilepsia mioclónica.

Se conocen más de 20 variantes de ataxia espinocerebelosa de herencia dominante, algunas de las cuales pueden manifestarse en la infancia. En este grupo se incluye una variante asociada a repeticiones CAG (poliglutamina) con expansiones microsatélites no codificantes. Las ataxias episódicas de herencia dominante causadas por una disfunción de canales de calcio o de potasio se manifiestan en forma de episodios de ataxia y debilidad muscular. Alguno de estos procesos puede responder a acetazolamida. Las **atrofias olivopontocerebelosas** de herencia dominante se caracterizan por ataxia, parálisis de pares craneales y alteraciones de la sensibilidad en la 2.ª o la 3.ª década de la vida, pero pueden presentarse en la infancia con ataxia rápidamente progresiva, nistagmo, disartria y crisis comiciales.

Otras causas de ataxia degenerativa son la **enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher,** las **ceroidolipofuscinosis neuronales** y la **gangliosidosis GM_2** de comienzo tardío (v. caps. 86.4 y 600). Se han descrito formas de ataxia cerebelosa progresiva poco frecuentes asociadas al **déficit de vitamina E.** Se han reconocido a nivel molecular algunos casos de ataxia espinocerebelosa progresiva de herencia dominante a nivel molecular, que en ocasiones está causada por una expansión inestable de repeticiones de trinucleótidos.

597.2 Corea, atetosis y temblor

Rebecca K. Lehman y Jonathan W. Mink

El término **corea,** que significa «baile» en griego, se refiere a movimientos rápidos y caóticos que cambian de una parte del cuerpo a otra. Los individuos afectados muestran incapacidad para realizar una actividad motora mantenida, con dificultad para mantener la lengua proyectada hacia fuera («lengua en resorte») o para mantener el agarre («mano de ordeñador»). La corea suele producirse tanto en reposo como con el movimiento. Los pacientes intentan a menudo incorporar los movimientos involuntarios, integrándolos dentro de los movimientos intencionados, haciendo que parezcan desasosegados. *La corea aumenta con el estrés y desaparece durante el sueño*. Puede dividirse en primaria (es decir, trastornos en los que la corea es el síntoma dominante y se presupone que la etiología es genética) y secundaria, donde se encuadran la mayoría de los casos pediátricos (tablas 597-6 y 597-7).

La **corea de Sydenham** (baile de San Vito) es la forma de corea adquirida más frecuente en la infancia. Aparece en el 10-20% de los pacientes con **fiebre reumática aguda,** normalmente semanas o meses después de una infección por estreptococo β-hemolítico del grupo A (v. cap. 183). La incidencia máxima se alcanza entre los 8 y los 9 años de edad, con un predominio femenino 2:1. Hay pruebas sólidas de que los estreptococos β-hemolíticos del grupo A favorecen la génesis de anticuerpos polirreactivos o de reactividad cruzada a través de un mimetismo molecular entre el estreptococo y los antígenos del huésped. Específicamente, los anticuerpos contra el epítopo *N*-acetil-β-D-glucosamina (GlcNAc) de los hidratos de carbono del estreptococo del grupo A se dirigen contra la β-tubulina intracelular y el lisoganglósido extracelular GM_1 en preparados de núcleo caudado y putamen de seres humanos. Estos anticuerpos también son capaces de dirigir la activación de la proteína cinasa II dependiente de calcio y calmodulina, que puede ser la responsable de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 597-6 Clasificación etiológica de los síndromes coreicos

COREAS GENÉTICAS
Enfermedad de Huntington (infrecuentemente se manifiesta con corea en la infancia)
Enfermedad de Huntington tipo 2 y otros síndromes similares a la enfermedad de Huntington
Atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana
Neuroacantocitosis
Síndrome de Leigh y otras enfermedades mitocondriales
Ataxia telangiectasia
Corea hereditaria benigna
Enfermedad de Wilson
Ataxia espinocerebelosa (tipos 2, 3 o 17)
Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa
Coreoatetosis paroxística cinesigénica
Coreoatetosis paroxística no cinesigénica
Síndrome de Fahr
Síndrome de Rett
LESIONES ESTRUCTURALES DE LOS GANGLIOS BASALES
Corea vascular en el ictus, vasculitis, enfermedad de moyamoya
Lesiones ocupantes de espacio (p. ej., linfoma del sistema nervioso central, metástasis cerebrales)
Síndrome de Joubert y trastornos relacionados
Placas de esclerosis múltiple
Mielinólisis extrapontina
Traumatismo
TRASTORNOS PARAINFECCIOSOS Y AUTOINMUNITARIOS
Corea de Sydenham
Lupus eritematoso sistémico
Corea gravídica
Síndrome de anticuerpo antifosfolípido
Encefalitis postinfecciosa o posvacunal
Síndrome de anticuerpo anti-receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (encefalitis límbica)
Coreas paraneoplásicas
COREA INFECCIOSA
Encefalopatía por VIH
Toxoplasmosis
Cisticercosis
Difteria
Endocarditis bacteriana
Neurosífilis
Escarlatina
Encefalitis viral (parotiditis, sarampión, varicela)
ENCEFALOPATÍAS METABÓLICAS, POR FÁRMACOS O TÓXICAS
Porfiria intermitente aguda
Hiponatremia/hipernatremia
Hipocalcemia
Hipertiroidismo
Hipoparatiroidismo
Insuficiencia hepática/renal
Intoxicación por monóxido de carbono
Intoxicación por manganeso
Intoxicación por mercurio
Intoxicación por organofosforados
Feocromocitoma
COREA INDUCIDA POR FÁRMACOS (v. tabla 597-8)

Modificada de Cardoso F, Seppi K, Mair KJ y cols.: Seminar on choreas, Lancet Neurol *5:589-602, 2006.*

las manifestaciones neurológicas de la corea de Sydenham al aumentar la liberación de dopamina en la sinapsis.

Las principales manifestaciones clínicas de la corea de Sydenham consisten en corea, hipotonía y labilidad emocional. El inicio suele ser progresivo, pero puede ser abrupto. La mayoría de los pacientes presenta corea generalizada, pero la mayoría tiene manifestaciones asimétricas y hasta en el 20% de los casos se manifiesta como hemicorea. La hipotonía se pone de manifiesto con el «signo pronador» (los brazos y las palmas de las manos giran hacia fuera cuando se mantienen por encima de la cabeza) y la «mano coreica» (concavidad de la mano extendida por flexión de la muñeca con extensión de los dedos). Cuando la corea y la hipotonía son intensas, el niño puede ser incapaz de alimentarse, vestirse o caminar sin ayuda. El lenguaje generalmente está afectado y en ocasiones es ininteligible. Son característicos los períodos de llanto incontrolable y los cambios bruscos de humor que pueden preceder a las alteraciones motoras.

La corea de Sydenham es un diagnóstico clínico; la combinación de la determinación de la concentración sérica de anticuerpos antiestreptolisina en la fase aguda *y* en la de convalecencia puede ayudar a confirmar una infección estreptocócica aguda. No puede descartarse el diagnóstico aunque no se observe un incremento de la concentración. En todos los pacientes con corea de Sydenham se debe investigar una posible afectación cardiológica e instaurar una profilaxis antibiótica a largo plazo (p. ej., penicilina G benzatina, 1,2 millones de UI por vía intramuscular cada 4 semanas, o penicilina V, 250 mg/12 h por vía oral) para disminuir el riesgo de una cardiopatía reumática con la recidiva. En los pacientes con corea invalidante las opciones terapéuticas consisten en valproato, carbamazepina y antagonistas de los receptores dopaminérgicos. Históricamente, los datos sobre la eficacia de la prednisona, la inmunoglobulina intravenosa u otros inmunomoduladores han sido contradictorios, por lo que resulta difícil recomendar su uso rutinario. En un estudio aleatorizado a doble ciego más reciente de 37 niños con corea de Sydenham en el que se comparaba la administración de una dosis alta de prednisona (2 mg/kg/día, con un máximo de 60 mg) durante 4 semanas frente a la administración de un placebo, se comprobó que los corticoides disminuían significativamente el tiempo en alcanzar la remisión (54,3 días frente a 119,9 en los controles). No hay evidencia de que el tratamiento con prednisona modifique la tasa de recidiva o el pronóstico a largo plazo.

La corea de Sydenham suele resolverse espontáneamente en 6-9 meses, aunque puede persistir hasta 2 años y, en casos raros, permanecer de por vida. La recaída en los primeros años es relativamente frecuente, con una incidencia del 37,9% en una serie. La recurrencia remota de la corea es infrecuente, pero puede deberse a infecciones estreptocócicas, embarazo **(corea gravídica)** o uso de anticonceptivos orales.

Aunque con mucha menor frecuencia que la corea de Sydenham, el **lupus eritematoso sistémico** (LES; v. cap. 158) es una causa bien conocida de corea en los niños. En algunos casos, la corea puede ser el signo de presentación del LES. En un estudio retrospectivo reciente de una serie pediátrica a gran escala se examinó la prevalencia de anticuerpos antifosfolípido y su asociación a síntomas neuropsiquiátricos. Se observó una asociación significativa entre la presencia persistentemente positiva de anticoagulante lúpico y la corea ($p = 0{,}02$); sin embargo, sólo 2 de los 137 pacientes de la cohorte tenían corea. No obstante, en un niño con corea de causa desconocida debe investigarse la presencia de anticuerpos antifosfolípido.

Otras causas de corea secundaria pueden ser alteraciones metabólicas (hipertiroidismo, hipoparatiroidismo), infecciosas (enfermedad de Lyme), inmunológicas (LES; síndrome de anticuerpo anti-receptor de *N*-metil-D-aspartato), vasculares (ictus, enfermedad de moyamoya), trastornos degenerativos hereditarios (enfermedad de Wilson) y fármacos (tabla 597-8). Aunque la corea es un síntoma característico de la enfermedad de Huntington en los adultos, los niños que desarrollan esta enfermedad suelen manifestar rigidez y bradicinesia **(variante Westphal)** o distonía en lugar de corea.

La **atetosis** se caracteriza por movimientos reptantes, lentos y continuos que afectan repetidamente a la misma parte del cuerpo, habitualmente en las extremidades, la cara, el cuello o el tronco. Al igual que la corea, la atetosis puede aparecer en reposo y a menudo se agrava por los movimientos voluntarios. Como la atetosis suele coincidir con otros trastornos del movimiento, como corea **(coreoatetosis)** y distonía, a menudo resulta difícil distinguir cada entidad independientemente. La coreoatetosis se asocia a la parálisis cerebral, a la encefalopatía bilirrubínica y a otras lesiones de los ganglios basales; por tanto, suele verse asociada a **rigidez,** es decir, a un aumento del tono muscular de la misma intensidad en los músculos flexores y en los extensores independientemente de la dirección y de la velocidad del movimiento.

booksmedicos.org

Tabla 597-7 Coreas genéticas

	MODO DE HERENCIA	LOCALIZACIÓN DEL GEN	PRODUCTO PROTEICO	EDAD DE INICIO HABITUAL (años)	SIGNOS CLÍNICOS
SEH2*	AD†	*JPH3,* 16q	Juntofilina-3	20-40	Fenotipo de la enfermedad de Huntington, a veces acantocitosis; prácticamente exclusiva de etnia africana
AEC17	AD†	*TBP,* 6q	TBP	10-30	Ataxia cerebelosa, corea, distonía, hiperreflexia, deterioro cognitivo
ADRPL	AD†	*DRPLA,* 12p	Atrofina-1	Alrededor de 20	Cuadro fenotípico variable con corea, ataxia, crisis comiciales, trastornos psiquiátricos, demencia; más frecuente en Japón que en Europa o EE.UU.
AEC3/EMJ	AD†	*MJD,* 14q	Ataxina-3	35-40	Variabilidad fenotípica amplia con ataxia cerebelosa, ojos saltones, corea, distonía, rasgos parkinsonianos, neuropatía, rasgos del tracto piramidal
AEC2	AD†	*Ataxina-2,* 12q	Ataxina-2	30-35	Ataxia cerebelosa, corea, movimientos oculares sacádicos de velocidad notablemente disminuida, hiporreflexia
Corea-acantocitosis	AR	*VPS13A* (antes *CHAC*), 9q	Coreína	20-50	Automutilación orofacial, distonía, neuropatía, miopatía, crisis comiciales, acantocitosis
Síndrome de McLeod	Recesivo ligado al cromosoma X	*XK,* Xp	Proteína XK	40-70	Distonía, neuropatía, miopatía, miocardiopatía, crisis comiciales, acantocitosis, aumento de creatina cinasa, expresión débil del antígeno Kell
Neuroferritinopatía	AD	*FTL,* 19q	FTL	20-55	Corea, distonía, rasgos parkinsonianos; normalmente ferritina sérica disminuida; anomalías en la RM con formación de quistes y señal aumentada en T2 en el globo pálido y el putamen
AT y TSAT	AR	*ATM,* 11q *(AT)* *MRE11,* 11q *(ATLD)*	ATM (AT) MRE11 (ATLD)	Infancia	Ataxia, neuropatía, apraxia oculomotora, otras manifestaciones extrapiramidales como corea, distonía y mioclonía En la AT: telangiectasias oculocutáneas; predisposición a neoplasias malignas, déficit de IgA e IgG, α-fetoproteína alta en el suero y concentraciones altas de antígeno carcinoembrionario
AAO 1 y 2	AR	*APTX,* 9p *(AAO 1)* *SETX,* 9q *(AAO 2)*	Aprataxina (AAO 1) Senataxina (AAO 2)	Infancia o adolescencia (más tardío en AAO 2)	Ataxia, neuropatía, apraxia oculomotora, otras manifestaciones extrapiramidales como corea, distonía; ataxia con apraxia oculomotora de tipo 1: hipoalbuminemia e hipercolesterolemia; ataxia con apraxia oculomotora tipo 2: elevación de α-fetoproteína en el suero
Neurodegeneración asociada a déficit de pantotenato cinasa (antes síndrome de Hallervorden-Spatz)	AR	*PANK2,* 20p	Pantotenato cinasa 2	Infancia, pero también un subtipo de comienzo en la edad adulta	Corea, distonía, rasgos parkinsonianos, rasgos del tracto piramidal; anomalías en la RM con disminución de la señal en T2 en el globo pálido y la sustancia negra, signo del «ojo de tigre» (área hiperintensa dentro de área hipointensa); a veces acantocitosis, citosomas anormales en linfocitos

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 597-7 Coreas genéticas *(cont.)*

	MODO DE HERENCIA	LOCALIZACIÓN DEL GEN	PRODUCTO PROTEICO	EDAD DE INICIO HABITUAL (años)	SIGNOS CLÍNICOS
Síndrome de Lesch-Nyhan	Recesivo ligado al cromosoma X	*HPRT*, Xq	Hipoxantina-guanina fosforribosil-transferasa	Infancia	Corea, distonía, hipotonía, conducta autolesiva con mordeduras de labios y dedos de las manos, retraso mental; talla baja, cálculos renales, hiperuricemia
Enfermedad de Wilson	AR	*ATP7B*, 13q	ATPasa de tipo P transportadora de cobre	<40	Rasgos parkinsonianos, distonía, temblores, rara vez corea, cambios conductuales y cognitivos, anillos corneales de Kayser-Fleischer, hepatopatía
Síndrome CCP y síndrome CLCP	AD	Desconocida, 16p	Desconocido	<1-40	Trastornos de movimientos paroxísticos con episodios recurrentes breves de movimientos involuntarios anormales con respuesta espectacular a dosis bajas de carbamazepina (CCP); episodios breves recurrentes de movimientos involuntarios asociados a convulsiones en la lactancia (ICCA)
Corea hereditaria benigna	AD	*TITF-1*, 14q; otros	Factor de transcripción tiroideo 1	Infancia	Corea, ataxia leve; genéticamente heterogéneo

*SEH1, SEH3 y SEH4 son cuadros sumamente raros (solamente se conoce 1 familia) y por tanto no se incluyen en la tabla.
†Trastornos basados en repeticiones del triplete CAG expandidos (SEH2 basada en repeticiones de CAG/CTG; AEC 17 basada en repeticiones de CAG/CAA); la edad de inicio de los síntomas es inversamente proporcional al tamaño de la repetición.
AAO, ataxia con apraxia oculomotora (tipos 1 o 2); AD, autosómico dominante; ADRPL, atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana; AEC, ataxia espinocerebelosa (tipos 2, 3 o 17); AR, autosómico recesivo; AT, ataxia-telangiectasia; CCP, coreoatetosis cinesigénica paroxística; CLCP, convulsiones de la lactancia con síndrome de coreoatetosis paroxística; EMJ, enfermedad de Machado-Joseph; SEH, similar a la enfermedad de Huntington; TSAT, trastornos similares a la ataxia-telangiectasia.
Modificada de Cardoso F, Seppi K, Mair KJ y cols.: Seminar on choreas, Lancet Neurol *5:589-602, 2006.*

Tabla 597-8 Fármacos que pueden inducir corea

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS (TRAS LA SUSPENSIÓN O COMO SÍNDROME TARDÍO)
Fenotiazinas
Butirofenonas
Benzamidas

ANTIPARKINSONIANOS
L-dopa
Agonistas dopaminérgicos
Anticolinérgicos

ANTICOMICIALES
Difenilhidantoína
Carbamazepina
Ácido valproico

PSICOESTIMULANTES
Anfetaminas
Metilfenidato
Cocaína

CALCIOANTAGONISTAS
Cinarizina
Flunarizina
Verapamilo

OTROS
Litio
Baclofeno
Digoxina
Antidepresivos tricíclicos
Ciclosporina
Esteroides/anticonceptivos orales
Teofilina
Propofol

Modificada de Cardoso F, Seppi K, Mair KJ y cols: Seminar on choreas, Lancet Neurol *5:589-602, 2006.*

Debe diferenciarse de la **espasticidad,** una variante de hipertonía dependiente de la velocidad («en navaja») que se aprecia con las disfunciones de la motoneurona superior. Al igual que en la corea, la atetosis y la coreoatetosis pueden verse también con lesiones hipóxico-isquémicas y con antagonistas dopaminérgicos.

El **temblor** es un movimiento rítmico y oscilatorio alrededor de un punto o un plano central como consecuencia de la acción de los músculos antagonistas. Puede afectar a las extremidades, a la cabeza, al tronco o la voz y puede clasificarse según su frecuencia (lento [4 Hz], intermedio [4-7 Hz] y rápido [>7 Hz]) y según el contexto en el que es más evidente. El **temblor de reposo** es máximo cuando la zona afectada del cuerpo está inactiva y apoyada contra la gravedad, mientras que el **temblor postural** es más notable cuando el paciente mantiene una posición en contra de la gravedad. El **temblor de acción** se produce al realizar una actividad voluntaria y puede dividirse en **temblor cinético simple,** que se produce al mover una extremidad, y **temblor intencionado,** que se produce cuando el paciente dirige una extremidad hacia un objetivo, y es característico de afectación cerebelosa.

El **temblor esencial** (TE) es el trastorno del movimiento más frecuente en los adultos y el 50% de las personas diagnosticadas de TE manifiesta un inicio durante la infancia; por tanto, el TE puede ser el trastorno por temblor más frecuente también en la población pediátrica. La experiencia clínica en los trastornos del movimiento pediátricos sugiere que el TE es más frecuente en la población infantil que lo que sugiere la bibliografía. Se trata de un cuadro autosómico dominante con una expresión variable, pero de penetrancia completa a la edad de 60 años. Aunque no se conoce en detalle la genética del TE, se han relacionado con este cuadro al menos 3 genes diferentes, *EMT1* en el cromosoma 3q13, *EMT2* en el cromosoma 2p22-25 y *LINGO1* en el cromosoma 15q24. Basándose en estudios de imagen funcional parece que el defecto se localiza en los circuitos cerebelosos.

El TE se caracteriza por un temblor postural con una frecuencia de 4-9 Hz, bilateral y lentamente progresivo, que afecta a las extremidades superiores y que aparece en ausencia de otras causas conocidas de temblor. Es frecuente observar una asimetría leve, pero el TE rara vez es unilateral. Puede agravarse con acciones, como tratar de verter agua de una copa a otra. Los adultos afectados pueden referir antecedentes de mejoría con la ingesta de alcohol. La mayoría de los niños acuden para ser evaluados porque uno de sus progenitores, profesores o su médico ha apreciado la existencia de un temblor, más que porque el temblor cause alguna disfunción. La mayoría de los niños con TE no requieren un tratamiento farmacológico. Si tienen dificultades para escribir o para alimentarse por sí mismos puede ser de utilidad la terapia ocupacional y/o la aplicación de dispositivos de ayuda, como pesos en las muñecas

booksmedicos.org

o cubiertos pesados. Los adolescentes suelen referir más deterioro como consecuencia del TE. Los adolescentes que necesitan farmacoterapia suelen responder a los mismos medicamentos que los adultos, como el propranolol y la primidona. El propranolol, que por lo general se considera un tratamiento de primera línea, puede iniciarse a una dosis de 20-40 mg al día, ajustándola en función de sus efectos, y la mayoría de los pacientes responde a dosis de 60-80 mg/día. No debe usarse en pacientes con hiperreactividad de las vías respiratorias. La dosis inicial de primidona es de 12,5-25 mg a la hora de acostarse, aumentándola gradualmente con una dosificación dos veces al día. La mayoría de los pacientes responde a dosis de 50-200 mg/día. Otras opciones terapéuticas para el TE mencionadas para adultos en la bibliografía son el atenolol, la gabapentina, el topiramato y el alprazolam. Los tratamientos quirúrgicos, por lo general reservados para los adultos con temblor discapacitante refractario al tratamiento médico, consisten en estimulación cerebral profunda del tálamo y la talamotomía unilateral.

Además del TE hay otras muchas causas secundarias de temblor infantil (tabla 597-9). El **temblor de Holmes,** denominado antiguamente temblor mesencefálico o rúbrico, se caracteriza por una frecuencia lenta y gran amplitud, aparece en reposo y de forma intencionada. Es un temblor sintomático que suele deberse a lesiones del tronco del encéfalo, del cerebelo o del tálamo. El **temblor psicógeno** se distingue por su carácter variable, inicio y final súbito, evolución no progresiva y se asocia con tareas selectivas, pero no ocasiona una discapacidad significativa. En algunos casos, el temblor puede aparecer como una manifestación de otro trastorno del movimiento, como el temblor de una posición o una tarea específicas (p. ej., temblor al escribir), el temblor distónico y el temblor mioclónico.

Tabla 597-9 Causas seleccionadas de temblor en la infancia

BENIGNAS
Incremento del temblor fisiológico
Crisis de estremecimiento
Agitación
Spasmus nutans
LESIÓN ESTÁTICA/ESTRUCTURAL
Malformación cerebelosa
Ictus (sobre todo en el mesencéfalo o en el cerebelo)
Esclerosis múltiple
HEREDITARIAS/DEGENERATIVAS
Temblor familiar esencial
Premutación del cromosoma X frágil
Enfermedad de Wilson
Enfermedad de Huntington
Parkinsonismo juvenil (el temblor es infrecuente)
Degeneración nigropálida
METABÓLICAS
Hipertiroidismo
Estados hiperadrenérgicos (como feocromocitoma y neuroblastoma)
Hipomagnesemia
Hipocalcemia
Hipoglucemia
Encefalopatía hepática
Déficit de vitamina B_{12}
Errores congénitos del metabolismo
Trastornos mitocondriales
FÁRMACOS/TOXINAS
Valproato, difenilhidantoína, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, litio, antidepresivos tricíclicos, estimulantes (cocaína, anfetamina, cafeína, tiroxina, broncodilatadores), neurolépticos, ciclosporina, tolueno, mercurio, talio, amiodarona, nicotina, plomo, manganeso, arsénico, cianuro, naftaleno, etanol, lindano, inhibidores de la recaptación de serotonina
NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS
PSICÓGENAS

Durante la evaluación de un niño con temblor es importante descartar algunos trastornos metabólicos frecuentes, como desequilibrios electrolíticos y enfermedades tiroideas, valorar la ingesta de cafeína y si el niño está tomando algún medicamento que puede provocar temblor. También es de suma importancia descartar la enfermedad de Wilson en adolescentes con un temblor característico, descrito como «batido de alas», y que es un cuadro tratable.

597.3 Distonía

Erika F. Augustine y Jonathan W. Mink

La distonía es un trastorno del movimiento que se caracteriza por contracciones musculares mantenidas que habitualmente producen movimientos de torsión repetitivos o posturas anormales. Las principales causas de distonía son la distonía generalizada, los fármacos, los trastornos metabólicos y la asfixia perinatal (tablas 597-10 y 597-11).

DISTONÍAS HEREDITARIAS PRIMARIAS

La distonía generalizada primaria, también denominada distonía de torsión o *distonía muscular deformante* (DMD) está causada por diferentes alteraciones genéticas y se manifiesta en la infancia. Una variante, que aparece en la población de judíos askenazíes, es producida por una mutación dominante en el gen ***DYT1*** que codifica una proteína denominada torsina A que se une a la adenosina trifosfato (ATP). El síntoma inicial de la distonía *DYT1* durante la infancia con frecuencia es una postura unilateral intermitente de una extremidad inferior que adopta una posición extendida y rotada. A la larga se pueden ver afectadas las cuatro extremidades y la musculatura axial, pero la distonía también puede quedar localizada en una extremidad. Puede haber afectación craneal en la distonía *DYT1,* pero es infrecuente en comparación con las distonías no-*DYT1*. El espectro clínico es amplio, variando incluso dentro de una misma familia. Se debe considerar la posibilidad de este cuadro aunque no haya antecedentes familiares de distonía, dada la expresión clínica variable dentro de una misma familia.

Se han identificado más de una docena de locus genéticos de la distonía de torsión *(DYT1-DYT24).* Una de éstas es la **distonía sensible a L-dopa (DSD, *DYT5a*),** también denominada síndrome de Segawa. El gen de la DSD codifica la guanosina trifosfato ciclohidrolasa 1, enzima que limita el ritmo de síntesis de la tetrahidrobiopterina, que es un cofactor para la síntesis de neurotransmisores como la dopamina y la serotonina. Así pues, la mutación genética da lugar a un déficit de dopamina. Su característica distintiva, sobre todo en adolescentes y adultos, es la fluctuación diurna: los síntomas empeoran a medida que avanza el día y puede mejorar transitoriamente con el sueño. Los casos de inicio precoz, que suelen debutar como un retraso de la adquisición de la marcha o una marcha anómala, debido a la distonía de una de las extremidades inferiores, pueden confundirse fácilmente con una parálisis cerebral distónica. Debe señalarse que, en presencia de distonía progresiva, de fluctuación diurna, o si se pierde una habilidad motora alcanzada previamente, debería revisarse un diagnóstico previo de parálisis cerebral. La DSD responde de forma llamativa a dosis diarias bajas de levodopa. La sensibilidad a la levodopa es un beneficio mantenido, incluso aunque el diagnóstico se retrase durante años, siempre y cuando no se hayan desarrollado contracturas.

La **distonía mioclónica (DYT11),** secundaria a mutaciones en el gen épsilon-sarcoglicano *(SCGE),* se caracteriza por una distonía que afecta a las extremidades superiores, la cabeza y el cuello, así como por movimientos mioclónicos en dichas regiones. Aunque suele combinarse la distonía con las mioclonías, cada una de estas manifestaciones puede aparecer por separado. Cuando son repetitivas las mioclonías pueden adoptar el aspecto de un temblor, denominado *temblor distónico.* La mejoría de los síntomas tras la ingestión de alcohol, relatada por familiares adultos de la persona afectada, puede ser una pista de suma utilidad para el diagnóstico.

Al igual que en otras distonías hereditarias, la variabilidad de las manifestaciones clínicas, de la distribución y de la intensidad de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 597-10 Causas de distonía en la infancia

LESIÓN ESTÁTICA/TRASTORNOS ESTRUCTURALES
Parálisis cerebral
Lesión hipóxica-isquémica
Encefalopatía bilirrubínica
Traumatismo craneal
Encefalitis
Tumores
Ictus en los ganglios basales (que puede deberse a anomalías vasculares o a varicela)
Malformaciones congénitas

TRASTORNOS HEREDITARIOS/DEGENERATIVOS
DYT1 (9q34, codifica torsina A)
DYT2 (autosómica recesiva)
DYT3 (síndrome de distonía parkinsonismo ligado al X de Lubag-Xq13)
DYT4
DYT5 (14q22.1-2, codifica GTP ciclohidrolasa I, causante de distonía sensible a dopa o enfermedad de Segawa)
DYT6 (8p21-q22)
DYT7 (18p)
DYT8 (2q33-q35, causante de coreoatetosis no cinesigénica paroxística [PNKC])
DYT9 (1p, causante de discinesia no cinesigénica paroxística [PNKD] y espasticidad)
DYT10 (16p11.2-q12.1, causante de coreoatetosis cinesigénica paroxística [PKC])
DYT11 (heterogénea, causante de mioclonía-distonía familiar)
Distonía-parkinsonismo de inicio rápido (DYT12)
Enfermedad de Fahr (a menudo causada por enfermedad hipoparatiroidea)
Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa (PKAN; acumulación neuronal cerebral de hierro tipo 1, antes enfermedad de Hallervorden-Spatz, causada por mutaciones de *PANK2*)
Enfermedad de Huntington (sobre todo la variante Westphal, IT15-4p16.3)
Ataxias espinocerebelosas (AEC, incluida AEA3/enfermedad de Machado-Joseph)
Ceroidolipofuscinosis neuronal (CLN)
Síndrome de Rett
Necrosis estriatal
Enfermedad de Leigh
Neuroacantocitosis
Síndrome HARP (hipoprebetalipoproteinemia, acantocitosis, retinitis pigmentosa y degeneración palidal)
Ataxia-telangiectasia
Enfermedad de Tay-Sachs
Enfermedad de Sandhoff
Niemann-Pick tipo C
Gangliosidosis GM_1
Leucodistrofia metacromática (LDM)
Enfermedad de Lesch-Nyhan

ENFERMEDADES METABÓLICAS
Aciduria glutárica tipos 1 y 2
Deficiencias de acil-coenzima A (CoA) deshidrogenasa
Distonía sensible a dopa (deficiencia de tirosina hidroxilasa, deficiencia de guanosina trifosfato [GTP] ciclohidrolasa 1, DYT5)
Distonía sensible a agonistas dopaminérgicos (deficiencia de L-aminoácido aromático descarboxilasa, ácido aminolevulínico deshidratasa [ALAD])
Enfermedad de los ganglios basales sensible a biotina
Trastornos mitocondriales
Enfermedad de Wilson
Deficiencia de vitamina E
Homocistinuria
Aciduria metilmalónica
Tirosinemia

FÁRMACOS/TOXINAS
Fármacos neurolépticos y antieméticos (haloperidol, clorpromazina, olanzapina, risperidona, proclorperazina)
Calcioantagonistas
Estimulantes (anfetamina, cocaína, alcaloides ergotamínicos)
Anticomiciales (carbamazepina, difenilhidantoína)
Talio
Manganeso
Monóxido de carbono
Etilenglicol
Cianuro
Metanol
Picadura de avispa

TRASTORNOS PAROXÍSTICOS
Coreoatetosis cinesigénica paroxística
Coreoatetosis cinesigénica no paroxística
Distonía inducida por ejercicio
Migraña compleja
Hemiplejía alternante de la infancia
Tortícolis paroxística de la lactancia

TRASTORNOS QUE SIMULAN UNA DISTONÍA
Crisis comiciales tónicas (incluida la distonía paroxística nocturna causada por crisis nocturnas del lóbulo frontal)
Malformación de Arnold-Chiari tipo II
Subluxación atlantoaxoidea
Siringomielia
Masa de la fosa posterior
Malformación de la columna cervical (incluido el síndrome de Klippel-Feil)
Desviación oblicua de la mirada con diplopía vertical causante de torsión cervical
Artritis reumatoide juvenil
Síndrome de Sandifer (asociado con hernia de hiato en lactantes)
Spasmus nutans
Tics
Masturbación del lactante
Espasticidad
Miotonía
Rigidez
Síndrome del hombre rígido
Síndrome de Isaac (neuromiotonía)
Enfermedad del sobresalto (hiperplexia)
Síndrome neuroléptico maligno
Herniación central con postura de descerebración/decorticación
Distonía psicógena

De Sanger TD, Mink JW: Movement disorders. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editores: Swaiman's pediatric neurology: principles and practice, *5.ª ed., Filadelfia, 2012, WB Saunders, cuadro 68-2.*

booksmedicos.org

Tabla 597-11 Ejemplos de distonía primaria y secundaria en la infancia

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ADICIONALES
Aciduria glutárica tipo 1	Macrocefalia Crisis encefalopáticas RM: necrosis del estriado
Ataxia espinocerebelosa 17 (AEC17)	Ataxia Demencia, síntomas psiquiátricos Parkinsonismo
Déficit de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (DDAAA)	Retraso del desarrollo Crisis oculógiras Disfunción autonómica Hipotonía
Déficit de tirosina hidroxilasa	Encefalopatía de la lactancia, hipotonía Crisis oculógiras, ptosis Síntomas autónomos Menos fluctuación diurna que la DSD
Distonía de comienzo rápido con parkinsonismo (DYT12)	Comienzo agudo Distribución cara > brazo > pierna Signos bulbares notables
Distonía DYT1	Comienza en la extremidad inferior y luego se generaliza
Distonía inducida por fármacos	
Distonía mioclónica	Mioclonías Afectación de la cabeza y la extremidad superior
Distonía sensible a dopa (DSD)	Fluctuación diurna
Enfermedad de Huntington	Parkinsonismo Epilepsia Antecedentes familiares de enfermedad de Huntington
Gangliosidosis GM_1 tipo 3	Talla baja, displasia esquelética Distonía orofacial Trastornos del lenguaje/deglución Parkinsonismo RM: hiperintensidad del putamen
Hemiplejía alternante de la infancia	Hemiplejía/tetraplejía episódica Movimientos oculares anormales Síntomas autonómicos Epilepsia Deterioro global del desarrollo Desencadenantes ambientales de las crisis
Kernícterus (encefalopatía bilirrubínica)	Ictericia en la lactancia Hipoacusia Deterioro de la mirada hacia arriba Displasia del esmalte RM: lesiones hiperintensas en el globo pálido
Mutación del gen *ARX* (ligada al cromosoma X)	Varones Deterioro cognitivo Epilepsia con espasmos en flexión en el período de lactante Malformación cerebral
Neuroacantocitosis	Distonía oromandibular y lingual
Neurodegeneración con acúmulo de hierro cerebral	Deterioro cognitivo Degeneración pigmentaria retiniana, atrofia óptica
Niemann-Pick tipo C	Hepatoesplenomegalia Hipotonía Parálisis supranuclear de la mirada Ataxia, disartria Epilepsia Síntomas psiquiátricos
Síndrome de Aicardi-Goutières	Encefalopatía, regresión del neurodesarrollo Microcefalia adquirida Pirexias estériles Lesiones en los dedos, orejas (eritema pernio) Epilepsia TC: calcificación de los ganglios basales
Síndrome de distonía-sordera-neuropatía óptica	Hipoacusia neurosensorial en los primeros años de la infancia Psicosis Atrofia óptica en la adolescencia
Síndrome de dolor regional complejo	Afectación de la extremidad inferior Dolor intenso
Síndrome de Leigh	Retrasos motores, debilidad, hipotonía Ataxia, temblor Elevación del lactato RM: lesiones hiperintensas simétricas bilaterales en los ganglios basales o en el tálamo
Síndrome de Lesch-Nyhan (ligado al cromosoma X)	Varones Comportamiento autolesivo Hipotonía Distonía oromandibular, estridor inspiratorio Apraxia oculomotora Deterioro cognitivo Elevación del ácido úrico
Síndrome de Rett	Mujeres Regresión del neurodesarrollo después de un período de desarrollo normal Movimientos estereotipados de las manos Microcefalia adquirida Epilepsia
Tics	Movimientos estereotipados Urgencia premonitoria, suprimible
Tortícolis paroxística benigna del lactante	Episódico Solamente distonía cervical Antecedentes familiares de migraña

distonía dentro de una misma familia es considerable. En las distonías primarias, aunque las características clínicas principales son motoras, puede haber un mayor riesgo de desarrollar cuadros depresivos mayores. El síndrome de distonía mioclónica se ha relacionado con trastornos de ansiedad y con trastornos obsesivo-compulsivos. En estos pacientes habrá que descartar la posibilidad de trastornos psiquiátricos asociados.

DISTONÍAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS

Diversos medicamentos son capaces de provocar movimientos involuntarios (trastornos del movimiento inducidos por fármacos [TMIF]), tanto en niños como en adultos. Los antagonistas de la dopamina, como antipsicóticos (p. ej., haloperidol) y antieméticos (p. ej., metoclopramida, proclorperazina), así como los antipsicóticos atípicos (p. ej., risperidona),

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pueden producir reacciones distónicas o TMIF tardíos. Las **reacciones distónicas agudas** que aparecen en los primeros días tras la exposición afectan típicamente a cara y cuello, manifestándose en forma de tortícolis, tortícolis posterior, crisis oculógiras o protrusión de la lengua. Pueden producirse casos con presentación potencialmente letal, con laringoespasmo y compromiso de las vías respiratorias, que requieren un diagnóstico y un tratamiento rápidos. La administración de difenhidramina a una dosis de 1-2 mg/kg/dosis i.v., puede revertir rápidamente la distonía asociada a fármacos. La elevada potencia del antagonista dopaminérgico, una edad joven y el antecedente de reacciones distónicas pueden ser factores predisponentes. También se han descrito reacciones distónicas agudas con cetirizina.

El **síndrome neuroléptico maligno** (SNM) se caracteriza por una intensa rigidez con fiebre alta, síntomas autonómicos (taquicardia, diaforesis), delirio y distonía, y aparece típicamente pocos días después de comenzar o de aumentar la dosis de un neuroléptico, o bien en el contexto de la abstinencia de un fármaco dopaminérgico. A diferencia de una reacción distónica aguda, que aparece en cuestión de días, el SNM aparece al mes de la instauración o del aumento de la dosis de la medicación.

La **discinesia tardía,** caracterizada por movimientos involuntarios de comienzo tardío, se desarrolla en el contexto de un tratamiento crónico (>3 meses de duración) con neurolépticos. La afectación de la cara, y más concretamente de la boca, los labios y la mandíbula, con masticación o protrusión de la lengua, son signos característicos. El riesgo de discinesia tardía, que es mucho menos frecuente en los niños que en los adultos, aumenta en relación con el incremento de la dosis de la medicación y de la duración del tratamiento. Hay datos que sugieren que los niños con trastornos autistas pueden tener más riesgo de desarrollar TMIF. A diferencia de las reacciones distónicas agudas y del síndrome neuroléptico maligno, puede que no se consiga revertir la sintomatología clínica a pesar de retirar el fármaco causal. En dichos pacientes puede ser de utilidad la administración de fármacos que producen una depleción de dopamina, como la reserpina o la tetrabenazina.

Las dosis terapéuticas de difenilhidantoína o de carbamazepina en raras ocasiones producen distonía progresiva en niños con epilepsia, sobre todo en los que tienen anomalías cerebrales estructurales subyacentes.

Durante la evaluación de un primer episodio de distonía es muy importante recabar una historia detallada de los medicamentos que está tomando el paciente y de sus posibles efectos adversos.

PARÁLISIS CEREBRAL

Véase el capítulo 598.

TRASTORNOS METABÓLICOS

Los **trastornos del metabolismo de neurotransmisores monoaminérgicos,** de los que forma parte la DSD, se manifiestan durante el período de lactante y en la infancia temprana como distonía, hipotonía, crisis oculógiras y/o síntomas autónomos. Entre los trastornos más frecuentes dentro de este grupo de enfermedades inusuales están la DSD, el déficit de tirosina hidroxilasa y el déficit de descarboxilasa de aminoácidos aromáticos. Las anomalías del transportador de dopamina (DAT) también pueden presentarse en la lactancia con distonía. No es un objetivo de este capítulo comentar en detalle estos trastornos, pero existen revisiones de referencia.

La **enfermedad de Wilson** es un error congénito autosómico recesivo del transporte del cobre caracterizado por cirrosis hepática y cambios degenerativos del SNC, sobre todo de los ganglios basales (v. cap. 357.2). Se han identificado varias mutaciones en el gen de la enfermedad de Wilson *(WND),* responsables de la variabilidad de los síntomas de presentación de este cuadro. Las manifestaciones neurológicas rara vez aparecen antes de los 10 años y el signo inicial suele ser una distonía progresiva. Los temblores de las extremidades se desarrollan inicialmente de forma unilateral, pero con la evolución son más amplios, generalizados e invalidantes. Otros signos neurológicos de la enfermedad de Wilson guardan relación con la afectación progresiva de los ganglios basales, como parkinsonismo, disartria, disfonía y coreoatetosis. La ataxia y los signos piramidales son menos frecuentes. La RM y la TC muestran dilatación ventricular en los casos avanzados, con atrofia del cerebro, del cerebelo y/o del tronco del encéfalo, junto con un cambio en la intensidad de la señal en los ganglios basales, en el tálamo y/o en el tronco del encéfalo, sobre todo en la zona mesencefálica.

La degeneración asociada al déficit de pantotenato cinasa (antes denominada *enfermedad de Hallervorden-Spatz*) es un trastorno neurodegenerativo autosómico recesivo infrecuente. Muchos pacientes presentan mutaciones en la pantotenato cinasa 2 *(PANK2)* localizada en las mitocondrias neuronales. El cuadro suele empezar antes de los 6 años y se caracteriza por una distonía rápidamente progresiva, rigidez y coreoatetosis. La espasticidad, las respuestas plantares extensoras, la disartria y el deterioro intelectual se vuelven evidentes durante la adolescencia, y la muerte suele sobrevenir al principio de la edad adulta. La RM muestra hipodensidad en las secuencias potenciadas en T2 en el globo pálido (que se corresponde con depósito de hierro) e hiperintensidad en la zona anteromedial (necrosis tisular y edema), que se conoce como signo de «ojo de tigre» (fig. 597-1). La exploración neuropatológica indica una acumulación excesiva de pigmentos que contienen hierro en el globo pálido y en la sustancia negra. Más recientemente se han reconocido trastornos similares de alto contenido férrico cerebral sin mutaciones de la *PANK2,* como son la distrofia neuroaxonal infantil, la neuroferritinopatía y la aceruloplasminemia, como trastornos neurodegenerativos con acúmulo de hierro cerebral. Los patrones del depósito de hierro visualizados en la RM cerebral son útiles para distinguir estos trastornos.

La **enfermedad de los ganglios basales sensible a biotina** se manifiesta con episodios de distonía aguda, oftalmoplejía externa y encefalopatía. La causa es una mutación del gen *SLC19A3*. En la RM se observa una afectación de los ganglios basales, con edema vasogénico y el signo del «ala de murciélago» (fig. 597-2). El tratamiento con biotina y tiamina produce la mejoría en 2-4 días.

Aunque una distonía aislada puede ser la primera manifestación de un trastorno neurodegenerativo, este grupo de enfermedades debe considerarse fundamentalmente en pacientes con signos de una enfermedad sistémica (p. ej., organomegalia, talla baja, hipoacusia, deterioro de agudeza visual, epilepsia), con episodios de afectación grave, o con evidencia de regresión o de deterioro cognitivo. En la tabla 597-11 se enumeran otras características sugestivas de algunos trastornos específicos.

OTROS TRASTORNOS

Aunque es infrecuente, los trastornos del movimiento, como la distonía, pueden formar parte en ocasiones de los síntomas de presentación del **síndrome de dolor regional complejo** (SDRC). Este síndrome puede ser sugerido por la aparición de movimientos involuntarios en el año siguiente a un episodio traumático, por afectación de una de las extremidades inferiores, por un dolor desproporcionado al hecho desencadenante o por cambios en la piel que recubre a la zona afectada o en su vascularización. Aunque una distonía mantenida puede generar dolor y molestias, el SDRC debería considerarse en aquellos pacientes con un componente del dolor exagerado y con antecedentes traumáticos recientes en la extremidad afectada.

Hay trastornos exclusivos de la infancia que justifican una exposición en este capítulo. La **tortícolis paroxística benigna de la lactancia** se caracteriza por episodios recurrentes de distonía cervical que comienzan en los primeros meses de vida. La tortícolis puede ser alternante de un episodio a otro y puede persistir durante el sueño. Los síntomas y signos asociados son irritabilidad, palidez, vómitos, vértigo, ataxia y, en ocasiones, distonía de la extremidad. Los antecedentes en familiares de primer grado de migraña y/o cinetosis suelen ser importantes. A pesar de la frecuencia de las crisis, los estudios de imagen suelen ser normales y la evolución es uniformemente benigna, con resolución a los 3 años de edad.

En la **hemiplejía alternante de la infancia** (HAI), la característica que distingue a la enfermedad es una hemiplejía episódica que afecta a cualquiera de los lados del cuerpo. Sin embargo, los pacientes muestran también episodios de distonía con una duración de minutos a días. Por término medio, ambas características del trastorno comienzan a la edad de 6 meses. En una gran proporción de pacientes (93%) se observan movimientos oculares anormales episódicos, que comienzan en la primera semana de vida. La HAI se asocia con mutaciones en los

booksmedicos.org

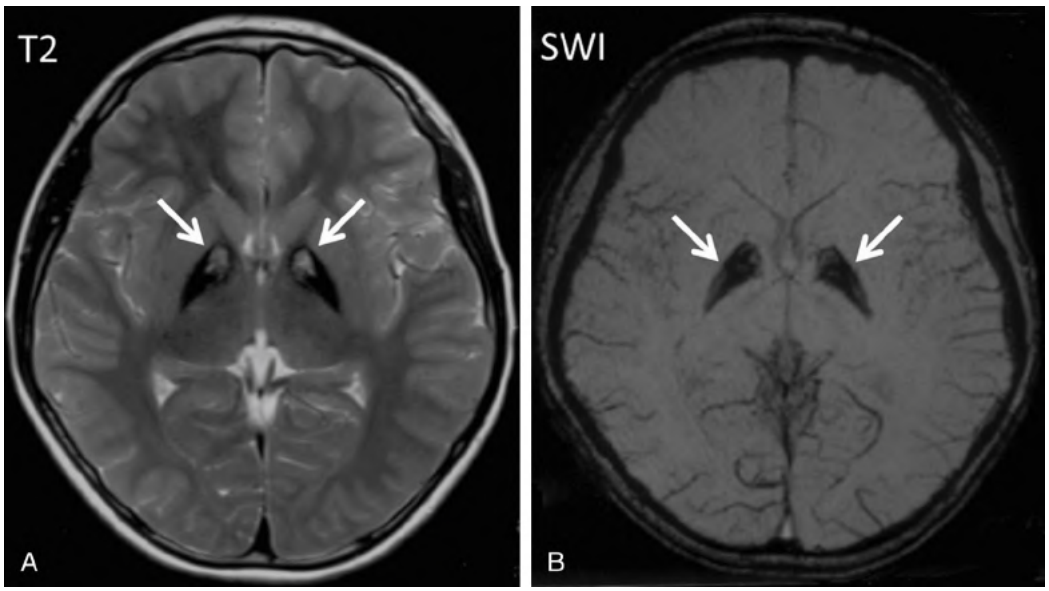

Figura 597-1 Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa (PKAN). **A,** Imagen de RM axial potenciada en T2 donde se observa una hipointensidad simétrica en los globos pálidos de forma bilateral (signo del «ojo del tigre», *flechas*). **B,** Imagen de RM axial potenciada en susceptibilidad (SWI) que muestra hipointensidad en los globos pálidos correspondiente a un aumento de la acumulación de hierro *(flechas)*. (*De Bosemani T, Meoded A, Poretti A: Susceptibility-weighted imaging in pantothenate kinase-associated neurodegeneration*, J Pediatr *164:212, 2014.*)

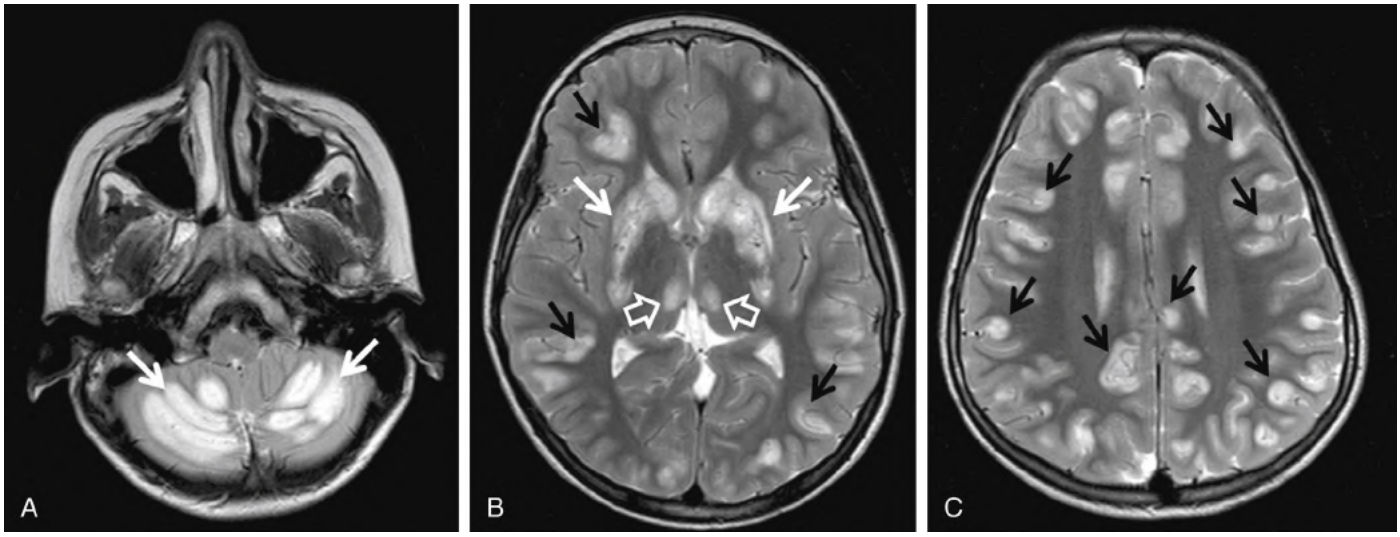

Figura 597-2 Enfermedad de los ganglios basales sensible a biotina. Una RM cerebral inicial mostró alteraciones con hiperintensidad de señal en las imágenes potenciadas en T2 de forma bilateral que afectaban al cerebelo **(A)** *(flechas)*, los ganglios basales **(B)** *(flechas blancas)* y el núcleo medial del tálamo *(flechas abiertas)*, y la corteza cerebral **(B, C)** *(flechas negras)*. (*Modificada de Tabarki B, Al-Sheikh F, Al-Shahwan S, Zuccoli G: Bilateral external ophthalmoplegia in biotin-responsive basal ganglia disease*, J Pediatr *162:1291-1292, 2013.*)

genes *ATP1A2* y *ATP1A3*. La HAI también puede desencadenarse por fluctuaciones en la temperatura, por ciertos alimentos o con la exposición al agua. Con el tiempo surgen crisis comiciales y deterioro cognitivo, y los movimientos episódicos pasan de ser episódicos a constantes. El inicio en la infancia y la naturaleza paroxística de los síntomas al comienzo de la enfermedad son características claves para este diagnóstico.

Finalmente, aunque es un diagnóstico de exclusión, la presencia de movimientos extraños o de una discapacidad selectiva puede indicar una distonía psicógena en los niños mayores. Hay un considerable solapamiento en las características de los **trastornos del movimiento** de origen orgánico y **de origen psicógeno** que dificulta el diagnóstico. Por ejemplo, tanto los trastornos del movimiento orgánico como psicógenos pueden empeorar potencialmente en situaciones de estrés y desaparecer en la relajación o el sueño. La anamnesis debe incluir una revisión de los factores estresantes recientes, de síntomas psiquiátricos y de su relación con otros individuos con trastornos similares. Un trastorno de movimiento cambiante durante la exploración, una exploración motora o sensitiva inconsistente, o una respuesta a la sugestión respaldan el diagnóstico de un trastorno del movimiento posiblemente psicógeno. El reconocimiento precoz de este trastorno puede disminuir la morbilidad provocada por procedimientos diagnósticos e intervencionistas innecesarios.

TRATAMIENTO

Los niños con distonía generalizada, como aquéllos con afectación de los músculos de la deglución, pueden responder al anticolinérgico trihexifenidilo. Hay que ajustar la dosis lentamente durante meses en un intento de disminuir los efectos adversos indeseables, como retención urinaria, confusión mental o visión borrosa. Otros fármacos de demostrada eficacia han sido la levodopa y el diazepam. La distonía segmentaria, como la tortícolis, suele responder bien a las inyecciones de toxina botulínica. La administración intratecal de baclofeno mediante una bomba de infusión implantable puede ser de utilidad en algunos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pacientes. La estimulación cerebral profunda (ECP) mediante electrodos implantados en el globo pálido puede ser útil en niños con distonía generalizada grave. Sin embargo, datos recientes sugieren que la ECP también puede ser beneficiosa en niños con distonía secundaria, como en la parálisis cerebral.

En el caso de las distonías inducidas por fármacos suele ser suficiente con la retirada del fármaco desencadenante y la administración de difenhidramina intravenosa. En el síndrome neuroléptico maligno puede estar indicada la administración de dantroleno.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **598**

Encefalopatías

Michael V. Johnston

Una encefalopatía es un trastorno generalizado de la función cerebral que puede ser agudo o crónico, progresivo o estático. La etiología de las encefalopatías en los niños abarca causas infecciosas, tóxicas (p. ej., monóxido de carbono, fármacos, plomo), metabólicas, genéticas e isquémicas. La encefalopatía hipóxico-isquémica se describe en el capítulo 99.5.

598.1 Parálisis cerebral

Michael V. Johnston

Véanse los capítulos 36, 97.2 y 597.3.

La parálisis cerebral (PC) es un término diagnóstico que se utiliza para describir un grupo de trastornos permanentes del movimiento y la postura que limitan la actividad y que se atribuyen a trastornos no progresivos del desarrollo cerebral del feto o del lactante. Los trastornos motores suelen acompañarse de trastornos sensitivos, de la percepción, cognitivos, de la comunicación y del comportamiento, así como de epilepsia y problemas secundarios del aparato locomotor. La PC se debe a un grupo de etiologías amplio del desarrollo, genéticas, metabólicas, isquémicas, infecciosas y adquiridas que dan lugar a un fenotipo neurológico común. Aunque históricamente ha sido considerada una encefalopatía estática, algunos de los rasgos neurológicos de la PC, como los trastornos del movimiento, y complicaciones ortopédicas, como la escoliosis o la luxación de cadera, pueden cambiar o progresar con el tiempo. Muchos niños y adultos con PC tienen un nivel educativo y vocacional adecuado, sin signos de disfunción cognitiva.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La PC es la forma más frecuente y costosa de discapacidad crónica motora de inicio en la infancia, y los datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades señalan que la incidencia es de 3,6/1.000 niños, con una proporción entre niños y niñas de 1,4:1. El Collaborative Perinatal Project, en el que se controlaron regularmente unos 45.000 niños desde el período intrauterino hasta los 7 años de edad, observó que la mayoría de los niños con PC había nacido a término con períodos de dilatación y alumbramiento sin complicaciones. En el 80% de los casos se identificaron características que apuntaban a factores prenatales como causa de la alteración del desarrollo cerebral. Un considerable número de niños con PC tenía anomalías congénitas asociadas que no afectaban al sistema nervioso central (SNC). Menos del 10% de los niños con PC tenía signos de asfixia intraparto. La exposición intrauterina a infecciones maternas (p. ej., corioamnionitis, inflamación de las membranas placentarias, inflamación del cordón umbilical, líquido amniótico de olor fétido, sepsis materna, temperatura >38 °C durante el parto e infección del tracto urinario) se asociaba con un aumento significativo del riesgo de PC en lactantes de peso normal al nacer. En otro estudio se encontraron niveles elevados de citocinas inflamatorias en la sangre del talón recogida al nacer en niños en los que después se identificó una PC. Los factores genéticos pueden contribuir a la respuesta de citocinas inflamatorias, y un polimorfismo funcional en el gen de la interleucina 6 se asocia con una tasa mayor de PC en los lactantes a término.

La prevalencia de PC se ha incrementado, en parte por el aumento de la supervivencia de los lactantes prematuros con un peso <1.000 gramos, los cuales vienen a desarrollar PC con una tasa de aproximadamente 15/100. Sin embargo, la prevalencia de PC ajustada a la edad gestacional al nacer entre niños de 2 años, previamente prematuros, con 20-27 semanas de gestación ha disminuido durante la última década. Las lesiones principales que contribuyen a la PC en lactantes prematuros son la **hemorragia intracerebral** y la **leucomalacia periventricular** (LPV). Aunque la incidencia de hemorragia intracerebral ha disminuido de forma significativa, la LPV continúa siendo un problema importante. La LPV refleja la mayor vulnerabilidad de la oligodendroglía inmadura del prematuro al estrés oxidativo causado por procesos isquémicos o infecciosos/inflamatorios. Las alteraciones de la sustancia blanca (pérdida de volumen de sustancia blanca periventricular, presencia de cambios quísticos, dilatación ventricular, adelgazamiento del cuerpo calloso) que se observan en la RM cerebral a las 40 semanas de gestación en lactantes previamente pretérmino predicen una PC más tardía.

En el año 2006, el estudio europeo de parálisis cerebral (European Cerebral Palsy Study [CPP]) examinó los factores prenatales y perinatales, así como los signos clínicos y los resultados de la RM en una cohorte contemporánea de más de 400 niños con PC. De acuerdo con el estudio Collaborative Perinatal Project, más de la mitad de los niños con PC nacieron a término y menos del 20% tenía indicadores clínicos o de imagen cerebral de posibles factores intraparto, como asfixia. La contribución de los factores intraparto a la PC es mayor en algunas regiones subdesarrolladas del mundo. Además, y en consonancia con los primeros datos, la infección prenatal guardaba una relación estrecha con la PC y el 39,5% de las madres de niños con PC refería haber padecido una infección durante el embarazo, con un 19% con signos de infección del tracto urinario y un 11,5% en tratamiento con antibióticos. Los embarazos múltiples se asociaban también con una mayor incidencia de PC, y el 12% de los casos del estudio de parálisis cerebral europeo procedía de un embarazo múltiple, a diferencia de la incidencia del 1,5% de embarazo múltiple en el estudio. Otros trabajos han documentado la existencia de una relación entre los partos múltiples y la PC, con una tasa en los gemelos de 5-8 veces mayor que en los embarazos únicos y con una tasa en los trillizos que es entre 20 y 47 veces mayor. La muerte intrauterina de uno de los gemelos comporta un riesgo aún mayor de PC, que es 8 veces mayor que en el de un embarazo en el que sobreviven ambos gemelos y aproximadamente 60 veces el riesgo en un embarazo único. Los tratamientos de infertilidad se asocian también con una tasa de PC mayor, probablemente porque estos tratamientos suelen asociarse a embarazos múltiples. Entre los niños procedentes de embarazos múltiples, el 24% lo hacía de embarazos tras tratamientos para la infertilidad, comparado con el 3,4% de los embarazos únicos en el estudio. La PC es más frecuente y más grave en los varones que en las niñas, y este efecto está potenciado en los extremos de peso corporal. Los lactantes varones con retraso del crecimiento intrauterino y un peso al nacer menor del tercer percentil tienen 16 veces más probabilidades de padecer PC que los varones con un crecimiento óptimo, y los lactantes con pesos por encima del percentil 97 tienen 4 veces más probabilidades de padecer PC.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La PC se divide, por lo general, en varios síndromes motores principales de acuerdo con el patrón de afectación neurológica, su neuropatología y su etiología (tabla 598-1). La clasificación fisiológica identifica la principal anomalía motora, mientras que la taxonomía topográfica indica las extremidades afectadas. La PC también se asocia con frecuencia a una serie de discapacidades del desarrollo, como discapacidad intelectual, epilepsia y anomalías visuales, auditivas, del habla, cognitivas y conductuales. La discapacidad motora puede ser el menor de los problemas del niño.

Los lactantes con **hemiplejía espástica** tienen una disminución de los movimientos espontáneos en el lado afectado y muestran preferencia por

booksmedicos.org

Bibliografía

Albin RL: Dominant ataxias and Friedreich ataxia: an update, *Curr Opin Neurol* 16:507-514, 2003.

Anheim M, Tranchant C, Koenig M: The autosomal recessive cerebellar ataxias, *N Engl J Med* 366:636-646, 2012.

Avcin T, Benseler SM, Tyrrell PN, et al: A followup study of antiphospholipid antibodies and associated neuropsychiatric manifestations in 137 children with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 59(2):206-213, 2008.

Benini R, Ben Amour IM, Shevell MI: Clinical clues to differentiating inherited and noninherited etiologies of childhood ataxias, *J Pediatr* 160:152-157, 2012.

Bosemani T, Meoded A, Poretti A: Susceptibility-weighted imaging in pantothenate kinase-associated neurodegeneration, *J Pediatr* 164:212, 2014.

Braddock SR, Henley KM, Maria BL: The face of Joubert syndrome: a study of dysmorphology and anthropometry, *Am J Med Genet A* 143:3235-3242, 2007.

Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, et al: Seminar on choreas, *Lancet Neurol* 5:589-602, 2006.

Demiroren K, Yavuz H, Cam L, et al: Sydenham's chorea: a clinical follow-up of 65 patients, *J Child Neurol* 22:550-554, 2007.

Desai J, Mitchell WG: Acute cerebellar ataxia, acute cerebellitis, and opsoclonus-myoclonus syndrome, *J Child Neurol* 27:1482-1488, 2012.

Farr AK, Shalev B, Crawford TO, et al: Ocular manifestations of ataxia-telangiectasis, *Am J Ophthalmol* 134:891-896, 2002.

Fasano A, Nardocci N, Elia AE, et al: Non-DYT1 early-onset primary torsion dystonia: comparison with DYT1 phenotype and review of the literature, *Mov Disord* 21(9):1411-1418, 2006.

Gibilisco P, Vogel AP: Friedreich ataxia, *BMJ* 347:f7062, 2013.

Jahn K, Langhagen T, Schroeder AS, et al: Vertigo and dizziness in childhood–update on diagnosis and treatment, *Neuropediatrics* 42:129-134, 2011.

Keller S, Dure LS: Tremor in childhood, *Semin Pediatr Neurol* 16:60-70, 2009.

Kim HJ, Jean BS, Yang HJ, et al: In need of something better than sleep, *Lancet* 381:598, 2013.

Kong MF, Gilbert G, Baleanu F, et al: Progressive cerebellar ataxia and new-onset diabetes, *Lancet* 383:186, 2014.

Kruer MC, Hoeftberger R, Lim KY, et al: Aggressive course in encephalitis with opsoclonus, ataxia, chorea, and seizures, *JAMA Neurol* 71:620-622, 2014.

Leblicq C, Duval M, Carmant L, et al: Rising serum thyroxine levels and chorea in Graves' disease, *Pediatrics* 131:e616-e619, 2013.

Libri V, Yandim C, Athanasopoulos S, et al: Epigenetic and neurological effects and safety of high-dose nicotinamide in patients with Friedreich's ataxia: an exploratory, open-label, dose-escalation study, *Lancet* 384:504-512, 2014.

Nardocci N, Zorzi G, Barzaghi C, et al: Myoclonus-dystonia syndrome: clinical presentation, disease course, and genetic features in 11 families, *Mov Disord* 23(1):28-34, 2008.

Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Stamelou M, et al: The expanding universe of disorders of the basal ganglia, *Lancet* 384:523-530, 2014.

Pandolfo M: Friedreich ataxia, *Semin Pediatr Neurol* 10:163-172, 2003.

Paz JA, Silva CAA, Marques-Dias MJ: Randomized double-blind study with prednisone in Sydenham's chorea, *Pediatr Neurol* 34(4):264-269, 2006.

Pearl PL, Taylor JL, Trzcinski S, et al: The pediatric neurotransmitter disorders, *J Child Neurol* 22(5):606-616, 2007.

Poretti A, Benson JE, Huisman TAGM, et al: Acute ataxia in children: approach to clinical presentation and role of additional investigations, *Neuropediatrics* 44:127-141, 2013.

Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL, et al: Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome, *J Pediatr Hematol Oncol* 28:585-593, 2006.

Rilstone JJ, Alkhater RA, Minassian BA: Brain dopamine-serotonin vesicular transport disease and its treatment, *N Engl J Med* 368:543-550, 2013.

Rosman NP, Douglass LM, Sharif UM, et al: The neurology of benign paroxysmal torticollis of infancy: report of 10 new cases and review of the literature, *J Child Neurol* 24(2):155-160, 2009.

Sailer A, Houlden H: Recent advances in the genetics of cerebellar ataxias, *Curr Neurol Neurosci Rep* 12:227-236, 2012.

Sanger TD, Chen D, Fehlings DL, et al: Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood, *Mov Disord* 25:1538-1549, 2010.

Serrano-Munuera C, Corral-Juan M, Stevanin G, et al: New subtype of spinocerebellar ataxia with altered vertical eye movements mapping to chromosome 1p32, *JAMA Neurol* 70:764-771, 2013.

Schiffmann R, Fogli A, Van der Knaap MS, et al. Childhood ataxia with central nervous system hypomyelination/vanishing white matter. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*. Seattle (WA), 1993-2014, University of Washington, Seattle, February 20, 2003 [updated August 9, 2012].

Singer HS, Mink JW, Gilbert DL, et al: *Movement disorders in childhood*, Philadelphia, 2010, WB Saunders, pp 231–241.

Stoessel AJ, Lehericy S, Strafella AP: Imaging insights into basal ganglia function, Parkinson's disease, and dystonia, *Lancet* 384:532-542, 2014.

Sweney MT, Silver K, Gerard-Blanluet M, et al: Alternating hemiplegia of childhood: early characteristics and evolution of a neurodevelopmental syndrome, *Pediatrics* 123(3):e534-e541, 2009.

Tabarki B, Al-Sheikh F, Al-Shahwan S, et al: Bilateral external ophthalmoplegia in biotin-responsive basal ganglia disease, *J Pediatr* 162:1291-1292, 2013.

Taly AB, Meenakshi-Sundaram S, Sinha S, et al: Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades, *Medicine (Baltimore)* 82(2):112-121, 2007.

The Multiple System Atrophy Research Collaboration: Mutation in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy, *N Engl J Med* 369:233-244, 2013.

Valente EM, Dallapiccola B, Bertini E: Joubert syndrome and related disorders, *Handbook Clin Neurol* 113:1879-1888, 2013.

Van Hove JL, Steyaert J, Matthijs G, et al: Expanded motor and psychiatric phenotype in autosomal dominant Segawa syndrome due to GTP cyclohydrolase deficiency, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77(1):18-23, 2006.

Volkman J, Wolters A, Kupsch A, et al: Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalized or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomized trial, *Lancet* 11:1029-1038, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 598-1 Clasificación de la parálisis cerebral y sus causas principales

SÍNDROME MOTOR (% APROXIMADO DE PC)	NEUROPATOLOGÍA/RM	CAUSAS PRINCIPALES
Diplejía espástica (35%)	Leucomalacia periventricular Quistes o cicatrices periventriculares en la sustancia blanca, hipertrofia de los ventrículos, ventrículos posteriores cuadrados	Prematuridad Isquemia Infección Endocrinas/metabólicas (p. ej., tiroideas)
Tetraplejía espástica (20%)	Leucomalacia periventricular Encefalomalacia multiquística Malformaciones corticales	Isquemia, infección Endocrinas/metabólicas, genéticas/del desarrollo
Hemiplejía (25%)	Ictus: intrauterino o neonatal Infarto focal o cortical, lesión subcortical Malformaciones corticales	Trastornos trombofílicos Infección Genéticas/del desarrollo Infarto hemorrágico periventricular
Extrapiramidal (atetoide, discinética) (15%)	Asfixia: cicatrices simétricas en el putamen y el tálamo Kernícterus: cicatrices en el globo pálido, hipocampo Mitocondrial: cicatrices en el globo pálido, núcleo caudado, putamen, tronco encefálico Ausencia de lesiones: ¿distonía sensible a dopamina?	Asfixia Kernícterus Mitocondrial Genéticas/metabólicas

una mano a una edad muy precoz. El brazo suele estar más afectado que la pierna, y la dificultad en la manipulación con la mano es obvia alrededor del primer año de vida. La marcha se suele retrasar hasta los 18-24 meses y es evidente la presencia de circunducción. La exploración de las extremidades puede mostrar hipocrecimiento, sobre todo de la mano y la uña del pulgar, especialmente cuando el lóbulo parietal contralateral está lesionado, ya que el crecimiento de la extremidad está influenciado por esta área del cerebro. La espasticidad hace referencia a la hipertonía muscular, que aumenta la velocidad del estiramiento muscular pasivo y es más evidente en los músculos antigravitatorios. Es más marcada en las extremidades afectadas, sobre todo en el tobillo, y produce una deformidad en equinovaro del pie. Los niños afectados caminan con frecuencia sobre la punta del pie debido a la hipertonía de los músculos antigravitatorios, como los gemelos, y la extremidad superior afectada adopta una postura distónica cuando el niño corre. Se puede observar clono aquíleo y signo de Babinski, reflejos tendinosos profundos exaltados y debilidad muscular de la mano y de los flexores dorsales del pie. Una tercera parte de los pacientes con hemiplejía espástica puede tener un trastorno convulsivo que generalmente se desarrolla durante el primer o segundo año de vida; alrededor del 25% presenta anomalías cognitivas, como retraso mental. La RM es mucho más sensible que la TC para la mayor parte de las lesiones que se observan en la PC, aunque la TC puede ser útil para detectar calcificaciones asociadas a infecciones congénitas. En el estudio europeo de PC el 34% de los niños con hemiplejía padecía lesiones de la sustancia blanca, que probablemente se habían producido en el período intrauterino, y el 27% tenía una lesión focal secundaria a un ictus. Otros niños con PC hemipléjica habían padecido malformaciones por múltiples causas, como infecciones (p. ej., citomegalovirus), lisencefalia, polimicrogiria, esquizencefalia o displasia cortical. Los infartos cerebrales focales (ictus) secundarios a tromboembolismo intrauterino o perinatal relacionados con trastornos trombofílicos, en especial con anticuerpos anticardiolipina, son una causa importante de PC hemipléjica (v. cap. 601). Puede haber antecedentes familiares sugerentes de trombosis y trastornos hereditarios de la coagulación, como la mutación del factor V Leiden, y la evaluación de la madre puede aportar información valiosa para futuras gestaciones y para otros miembros de la familia.

La **diplejía espástica** consiste en espasticidad bilateral de las extremidades inferiores mayor que en los brazos. La diplejía espástica guarda una asociación estrecha con lesiones en la sustancia blanca inmadura durante el período vulnerable de oligodendroglía inmadura entre las semanas 20 y 34 de gestación. Sin embargo, cerca del 15% de los casos de diplejía espástica se debe a lesiones intrauterinas en lactantes que llegan a término. El primer signo de diplejía espástica se observa con frecuencia cuando el lactante afectado empieza a gatear. El niño utiliza los brazos de forma recíproca normal, pero tiende a arrastrar las piernas, que van más retrasadas, como un soldado (gateo estilo comando), en lugar de realizar el movimiento de gateo normal con los cuatro miembros. Cuando la espasticidad es grave resulta difícil colocar el pañal, debido a la excesiva aducción de las caderas. Si la musculatura paravertebral está afectada el niño puede ser incapaz de sentarse. La exploración del niño revela espasticidad en las extremidades inferiores con reflejos exaltados, clono aquíleo y signo de Babinski bilateral. Cuando se suspende al niño por las axilas sus extremidades inferiores mantienen una postura en tijera. Hay retraso en la adquisición de la marcha, los pies se mantienen en posición de equinovaro y el niño camina sobre la punta de los pies. La diplejía espástica grave se caracteriza por atrofia por desuso e hipodesarrollo de las extremidades inferiores con un crecimiento desproporcionado por desarrollo normal de la parte superior del tronco. El desarrollo intelectual suele ser normal en estos pacientes y la probabilidad de crisis comiciales es mínima. Estos niños suelen tener dificultades de aprendizaje y déficit de otras aptitudes, como la visión, debido a la desorganización de numerosas vías de la sustancia blanca que transportan información sensitiva, aparte de motora.

El hallazgo neuropatológico más frecuente en la diplejía espástica es una leucomalacia periventricular, la cual se visualiza en la RM en más del 70% de los casos. La RM muestra típicamente cicatrización y contracción en la sustancia blanca periventricular, con hipertrofia compensadora de los ventrículos cerebrales. Sin embargo, la neuropatología ha demostrado también una reducción en la oligodendroglía en regiones subcorticales más extensas, más allá de las zonas periventriculares, y estas lesiones subcorticales pueden contribuir al desarrollo de los problemas de aprendizaje que pueden tener estos pacientes. La RM mediante imágenes con tensor de difusión se emplea para cartografiar con mayor precisión trayectos de sustancia blanca en pacientes con diplejía espástica, y esta técnica ha demostrado que las vías sensitivas talamocorticales se lesionan a menudo con la misma gravedad que las vías motoras corticoespinales (fig. 598-1). Estas observaciones han recalcado la importancia de los defectos sensitivos en este tipo de pacientes, que pueden ser de importancia para diseñar las técnicas de rehabilitación.

La **tetraplejía espástica** es la forma más grave de PC debido a la intensa afectación motora de las cuatro extremidades y a la elevada incidencia de discapacidad intelectual y de crisis comiciales. Las dificultades para la deglución son frecuentes como consecuencia de la parálisis bulbar supranuclear, lo que suele provocar neumonía por aspiración. Las lesiones observadas con mayor frecuencia en el estudio anatomopatológico o mediante RM son LPV grave y encefalomalacia cortical multiquística. La exploración neurológica muestra un aumento del tono y espasticidad en todas las extremidades, disminución de los movimientos espontáneos, reflejos exaltados y respuestas plantares extensoras. Al final de la infancia es frecuente observar contracturas en flexión de las rodillas y los codos. Se pueden asociar otros trastornos del desarrollo, como alteraciones del lenguaje y de la visión, que son muy frecuentes en este grupo de pacientes. Los niños con tetraparesia espástica a menudo tienen signos de atetosis y pueden clasificarse como portadores de PC mixta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

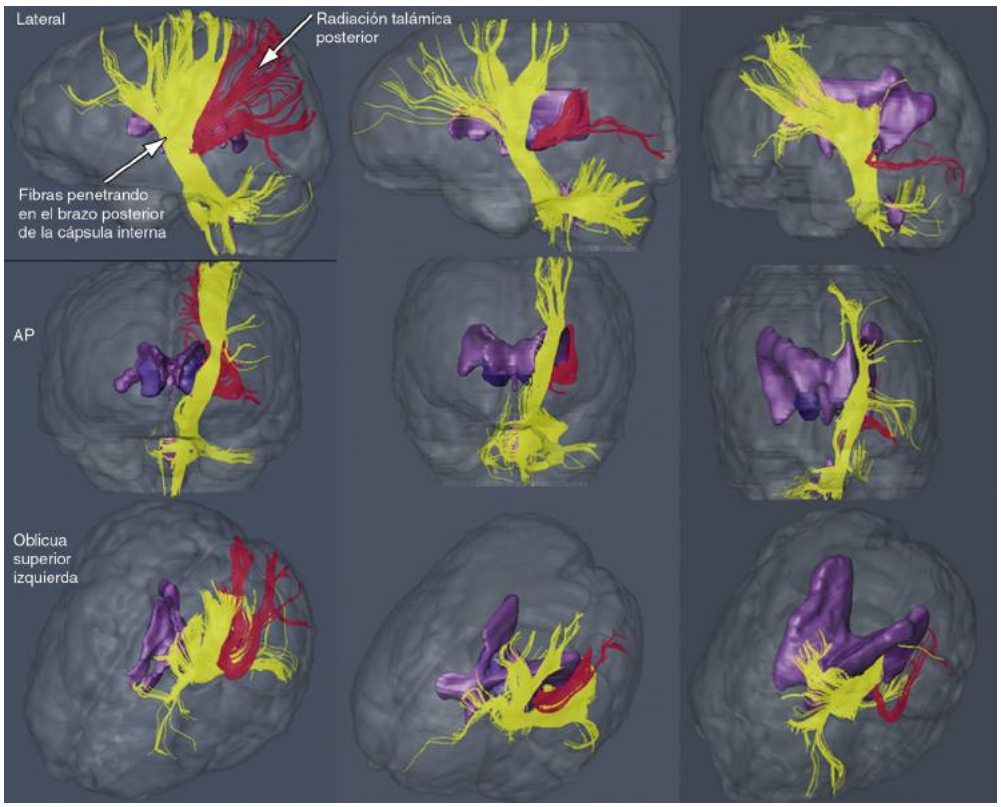

Figura 598-1 Imagen de tensor de difusión de vías de la sustancia blanca en los cerebros de 2 pacientes con diplejía espástica en el lado derecho en comparación con un niño normal en el lado izquierdo. Las fibras amarillas son vías corticoespinales proyectadas desde la corteza cerebral motora en la parte superior en dirección descendente hacia el tronco del encéfalo, mientras que las fibras rojas son fibras sensitivas talamocorticales proyectadas desde el tálamo en dirección ascendente hasta la corteza. En los niños con diplejía espástica tanto las vías corticoespinales como talamocorticales están disminuidas de tamaño, pero las vías talamocorticales ascendentes están más afectadas. (*De Nagae LM, Hoon AH Jr, Stashinko E y cols.: Diffusion tensor imaging in children with periventricular leukomalacia: variability of injuries to white matter tracts*, AJNR Am J Neuroradiol *28:1213-1222, 2007*.)

La **PC atetoide,** también denominada PC **coreoatetoide, extrapiramidal** o **discinética,** es menos frecuente que la PC espástica y representa el 15-20% de los pacientes con PC. Los lactantes afectados de forma característica están hipotónicos, con un control defectuoso de la cabeza con caída de la misma, y al cabo de varios años desarrollan un aumento variable del tono con rigidez y distonía. La *distonía* hace referencia a la anomalía del tono, en la cual los músculos están rígidos durante la totalidad de su arco de movimiento, y se producen contracciones involuntarias tanto en los músculos flexores como en los extensores, que condicionan una posición de la extremidad en posturas fijas. A diferencia de la diplejía espástica, las extremidades superiores suelen estar más afectadas que las inferiores en la PC extrapiramidal. La alimentación puede ser dificultosa y con frecuencia babean y mantienen la lengua fuera de la boca. La alteración del habla es característica, debido a la afectación de los músculos orofaríngeos. Estos niños pueden carecer de lenguaje o arrastrar las palabras, y la modulación de la voz está alterada. Generalmente no hay signos de afectación de la motoneurona superior, las crisis comiciales son raras y la inteligencia es normal en muchos pacientes. Esta forma de PC también se conoce en Europa como PC discinética y es el tipo que más se asocia a **asfixia perinatal.** En el estudio de PC europeo el 76% de los pacientes con esta forma de PC tenía lesiones en los ganglios basales y el tálamo. La PC extrapiramidal secundaria a asfixia aguda intraparto casi total se relaciona con lesiones simétricas bilaterales del putamen posterior y del tálamo ventrolateral. Estas lesiones parecen correlacionarse con la lesión neuropatológica denominada *status marmoratus* en los ganglios basales. La PC atetoide también puede deberse a **kernícterus (encefalopatía bilirrubínica)** secundario a valores elevados de bilirrubina, y en este caso la RM muestra lesiones bilaterales en el globo pálido. La PC extrapiramidal también puede asociarse a lesiones de los ganglios basales y el tálamo causadas por trastornos metabólicos de origen genético, como enfermedades mitocondriales y la aciduria glutárica. La RM, y posiblemente las pruebas metabólicas, son importantes en la evaluación de los niños con PC extrapiramidal para establecer un diagnóstico etiológico correcto. En los pacientes con distonía y una RM normal es importante tener un índice de sospecha elevado de distonía sensible a dihidroxifenilalanina (DOPA) (enfermedad de Segawa), la cual provoca una distonía notable que puede simular una PC. Estos pacientes muestran típicamente una variación diurna de sus signos y empeoramiento de la distonía de las piernas durante el día; sin embargo, puede que no sea notable. En estos pacientes pueden realizarse pruebas de respuesta a dosis pequeñas de L-dopa y/o del líquido cefalorraquídeo que pueden enviarse para análisis de neurotransmisores.

Las enfermedades concurrentes asociadas son habituales, como el dolor (en el 75%), discapacidad cognitiva (50%), luxación de cadera (30%), crisis comiciales (25%), trastornos conductuales (25%), trastornos del sueño (20%), discapacidad visual (19%) e hipoacusia (4%).

DIAGNÓSTICO

La anamnesis y la exploración física detalladas deben excluir un **trastorno progresivo** del SNC, como enfermedades degenerativas, trastornos metabólicos, tumores medulares o distrofias musculares. La posibilidad de anomalías de la base del cráneo o de otros trastornos que afectan a la médula espinal cervical debe considerarse en los pacientes con escasa afectación de los brazos o de los pares craneales. La RM cerebral está indicada para determinar la localización y la extensión de lesiones estructurales o malformaciones congénitas asociadas, y debe realizarse una RM de la médula espinal si existe alguna duda de patología medular. Los estudios adicionales pueden incluir pruebas de audición y función visual. La evaluación genética debe considerarse en los pacientes con malformaciones congénitas (cromosómicas) o signos de trastornos metabólicos (p. ej., aminoácidos, espectrografía por RM). Aparte de los trastornos genéticos ya mencionados que pueden manifestarse como una PC, el déficit de arginasa del ciclo de la urea es una causa infrecuente de diplejía espástica y un déficit de la sulfito oxidasa o del cofactor

booksmedicos.org

molibdeno puede manifestarse como una PC provocada por asfixia perinatal. Las pruebas para detectar trastornos trombofílicos congénitos pueden estar indicadas en los pacientes en los que se sospecha un ictus intrauterino o neonatal como causa de la PC.

Puesto que la PC se suele asociar a un amplio espectro de trastornos relacionados con el desarrollo es más útil un abordaje multidisciplinario para la valoración y el tratamiento de estos niños.

TRATAMIENTO

Se han realizado ciertos progresos tanto en la prevención de la PC antes de que se produzca como en el tratamiento de los niños que presentan la enfermedad. Los resultados preliminares de ensayos controlados que evaluaron la administración intravenosa de sulfato de magnesio en madres en situación de parto prematuro con un nacimiento inminente antes de las 32 semanas de gestación mostraron una reducción significativa del riesgo de PC a los 2 años de edad. Sin embargo, en un estudio en el que se siguió a lactantes prematuros cuyas madres recibieron sulfato de magnesio no se observaron beneficios en términos de la incidencia de PC y de anomalías de la función motora, cognitiva o conductual en la edad escolar. Además, varios ensayos clínicos a gran escala han demostrado que el enfriamiento a 33,3 °C de los lactantes con encefalopatía hipóxico-isquémica durante 3 días, comenzando en las primeras 6 horas tras el parto, reduce el riesgo de PC con tetraplejía discinética o espástica.

En los niños con diagnóstico de PC es importante la participación de un equipo de médicos que incluya pediatras especializados en neurodesarrollo, neuropediatras y especialistas en medicina física y rehabilitación, así como terapeutas ocupacionales y fisioterapeutas, logopedas, trabajadores sociales, educadores y psicólogos del neurodesarrollo para reducir las anomalías de los movimientos y del tono, así como para optimizar el desarrollo psicomotor normal. Debe enseñarse a los padres a manejar a sus hijos en las actividades de la vida diaria, como alimentarlos, transportarlos, vestirlos, bañarlos y actuar de forma que se limiten los efectos del tono muscular anormal. También necesitan ser instruidos en la supervisión de una serie de ejercicios diseñados para prevenir el desarrollo de contracturas, en especial del tendón de Aquiles. Los terapeutas ocupacionales y los fisioterapeutas son de suma utilidad para promover la movilidad y para facilitar la utilización de las extremidades superiores en las actividades cotidianas. Los logopedas favorecen la adquisición de medios de comunicación funcionales. Estos terapeutas ayudan a los niños a alcanzar su máximo potencial y a menudo recomiendan evaluaciones adicionales y equipos adaptativos.

Los niños con diplejía espástica se tratan inicialmente con la ayuda de un equipo de adaptación consistente en andadores, bastones o estructuras de bipedestación. Si el paciente tiene una intensa espasticidad de las extremidades inferiores, o signos de luxación de cadera, debe considerarse la realización de procedimientos quirúrgicos de partes blandas que reduzcan el espasmo muscular alrededor de la cintura pélvica, como una tenotomía de los aductores o una transposición y liberación del psoas. La rizotomía, en la cual se seccionan las raíces de los nervios raquídeos, consigue una mejoría considerable en pacientes seleccionados con diplejía espástica grave (fig. 598-2). La retracción del tendón del talón en un niño con hemiplejía espástica puede tratarse quirúrgicamente mediante tenotomía del tendón de Aquiles. Los niños con tetraplejía necesitarán sillas de ruedas con motor, dispositivos de alimentación especiales, máquinas de escribir modificadas y sistemas de sedestación especialmente diseñados. La función de las extremidades afectadas en los niños con **PC hemipléjica** puede mejorarse en ocasiones mediante una terapia en la cual se limita el movimiento de las zonas mediante yesos, mientras las extremidades afectadas realizan ejercicios, lo cual induce una mejoría funcional de la mano y del brazo. Esta terapia de restricción-inducción de movimientos es efectiva en pacientes de todas las edades.

Se han utilizado varios fármacos para tratar la espasticidad, como benzodiazepinas y el baclofeno. Estas medicaciones consiguen efectos beneficiosos en algunos pacientes, pero también pueden tener efectos adversos, como sedación por las benzodiazepinas o disminución del umbral crítico por el baclofeno. Pueden usarse varios fármacos para tratar la espasticidad, como diazepam por vía oral (0,01-0,3 mg/kg/día, cada 6 o 12 horas), baclofeno (0,2-2 mg/kg/día, cada 8 o 12 horas) o dantroleno (0,5-10 mg/kg/día, cada 12 horas). Se pueden usar dosis pequeñas de levodopa (0,5-2 mg/kg/día) para tratar la distonía o la distonía sensible a dopamina. El trihexifenidilo (0,25 mg/día, cada 8 o 12 horas, ajustando la dosis al alza) a veces es útil para tratar la distonía y puede aumentar la utilización de las extremidades superiores y las vocalizaciones. La reserpina (0,01-0,02 mg/kg/día, cada 12 horas hasta un máximo de 0,25 mg/día) o la tetrabenazina (12,5-25 mg, cada 8 o 12 horas) pueden ser útiles para los trastornos del movimiento hipercinéticos, como la atetosis o la corea.

El baclofeno intratecal, mediante bombas implantadas, se ha utilizado con éxito en niños seleccionados con espasticidad grave y puede ser de utilidad porque suministra el fármaco directamente alrededor de la médula, donde disminuye la neurotransmisión de las fibras nerviosas aferentes. El aporte directo del fármaco a la médula espinal vence el problema de los efectos adversos del SNC provocados por la administración de dosis altas por vía oral necesarias para atravesar la barrera hematoencefálica. Este tratamiento experimental requiere un abordaje en equipo y un seguimiento constante de las posibles complicaciones del mecanismo de la bomba de infusión y de las infecciones. La **toxina botulínica** inyectada en grupos musculares específicos para el tratamiento de la espasticidad consigue resultados muy positivos en muchos pacientes. La inyección de toxina botulínica en las glándulas salivales también puede reducir la intensidad del babeo, que se observa en el 10-30% de los pacientes con PC, que tradicionalmente ha sido tratado con anticolinérgicos. Los pacientes con rigidez, distonía y tetraparesia espástica responden en ocasiones a la levodopa y los niños con distonía pueden beneficiarse de la administración de carbamazepina o trihexifenidilo. El oxígeno hiperbárico no mejora el estado de los niños con PC.

Las habilidades de comunicación pueden reforzarse mediante el uso de símbolos de Bliss, máquinas de escribir activadas por la voz, dispositivos para la generación del habla vía electrónica y ordenadores especialmente adaptados, como los ordenadores de inteligencia artificial para aumentar la función motora y del lenguaje. Los problemas importantes de conducta pueden interferir de forma significativa en el desarrollo de un niño con PC; su identificación y tratamiento precoces

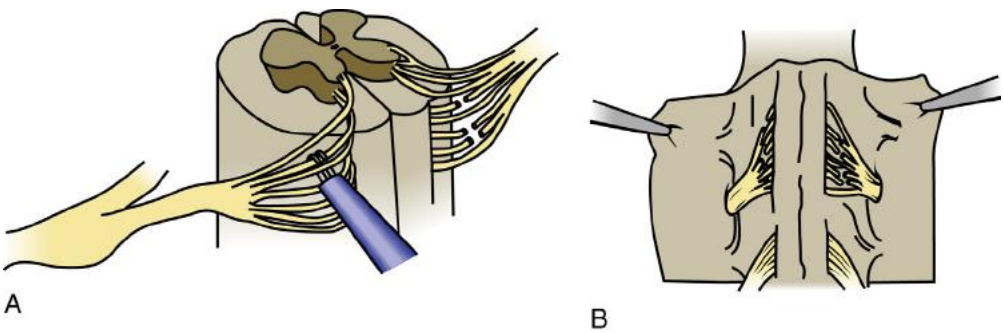

Figura 598-2 Representación esquemática de la técnica de rizotomía selectiva dorsal. **A,** Después de la laminectomía se abre la dura y quedan expuestas las raíces dorsales vertebrales. Estas raíces son estimuladas para detectar la actividad anómala. **B,** Una parte de las raíces es seccionada. (*De Koman LA, Smith BP, Shilt JS: Cerebral palsy,* Lancet *363:1619-1631, 2004. Reproducida con autorización de Wake Forest University Orthopaedic Press.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

son importantes, y puede ser necesaria la ayuda de un psicólogo o un psiquiatra. Los trastornos del aprendizaje y por déficit de atención y el retraso mental son valorados y tratados por un psicólogo y un educador. El estrabismo, el nistagmo y la atrofia óptica son frecuentes en los niños con PC; por ello, debe incluirse un oftalmólogo en la valoración inicial. Las alteraciones del tracto urinario inferior deben recibir valoración y tratamiento inmediatos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

598.2 Encefalomiopatías mitocondriales

Michael V. Johnston

Véanse los capítulos 87.4 y 611.4.

Las encefalomiopatías mitocondriales constituyen un grupo heterogéneo de síndromes clínicos causados por lesiones genéticas que deterioran la producción de energía a través de la fosforilación oxidativa. Los signos y síntomas de estos trastornos reflejan la vulnerabilidad del sistema nervioso, los músculos y otros órganos al déficit de energía. Los rasgos más notables de los trastornos mitocondriales son signos de disfunción cerebral y muscular (convulsiones, debilidad, ptosis, oftalmoplejía externa, regresión psicomotriz, hipoacusia, trastornos del movimiento y ataxia) junto con acidosis láctica. La miocardiopatía y la diabetes pueden ser consecuencia de trastornos mitocondriales.

Los niños con trastornos mitocondriales a menudo presentan signos multifocales intermitentes o con remisiones y recidivas, con frecuencia asociados a enfermedades simultáneas. Muchos de estos trastornos se describieron como síndromes clínicos antes de que se comprendiese su genética. Los niños con encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios seudoictales (MELAS) manifiestan retraso del desarrollo, debilidad y cefaleas, así como signos focales que sugieren ictus. Las modalidades de imagen cerebral indican que la lesión no encaja dentro de los territorios vasculares habituales. Los niños con epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF) manifiestan mioclonías y convulsiones mioclónicas, así como debilidad muscular intermitente. Las fibras rojas rasgadas que dan nombre a este trastorno son grupos de mitocondrias anormales que se observan en el interior de las fibras musculares en cortes de biopsias musculares teñidas con tinción tricrómica de Gomori. El síndrome NARP (neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria), el síndrome de Kearns-Sayre (SKS; ptosis, oftalmoplejía, bloqueo cardíaco), la enfermedad de Leigh (encefalopatía necrosante subaguda) y la neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL) también se definen como subgrupos clínicos relativamente homogéneos (tabla 598-2). Es importante tener en cuenta que los trastornos mitocondriales pueden ser difíciles de diagnosticar. A menudo se presentan con combinaciones novedosas de signos y síntomas secundarios a tasas de mutación elevadas para el ADN mitocondrial (ADNmt) y la gravedad de la enfermedad varía de una persona a otra.

Las enfermedades mitocondriales pueden estar causadas por mutaciones del ADN nuclear (ADNn) o mitocondrial (ADNmt) (v. caps. 80, 86 y 87). En la cadena respiratoria la fosforilación oxidativa está mediada por 4 complejos enzimáticos intramitocondriales (complejos I-IV) y dos transportadores de electrones móviles (coenzima Q y citocromo c) que crean un gradiente protónico electroquímico que utiliza el complejo V (adenosina trifosfato [ATP] sintasa) para crear el ATP necesario para la función normal de la célula. El mantenimiento de la fosforilación oxidativa requiere la regulación coordinada de los genes del ADNn y el ADNmt. El ADNmt del ser humano es una pequeña molécula (16,6 kb), circular, de doble cadena que ha sido secuenciada en su totalidad y que codifica 37 genes, incluidas 13 proteínas estructurales, que son subunidades de los complejos de la cadena respiratoria, así como dos ARN ribosómicos y 22 ARN de transferencia (ARNt) necesarios para la translación. El ADNn es responsable de la síntesis de alrededor de 70 subunidades, que pasan a la mitocondria mediante proteínas chaperonas, que aseguran su paso a través de la membrana mitocondrial interna y coordinan su correcto procesamiento y ensamblaje. Las enfermedades de la fosforilación oxidativa mitocondrial pueden dividirse en tres grupos: 1) defectos del ADNmt, 2) defectos del ADNn y 3) defectos de la

Tabla 598-2 Manifestaciones clínicas de las encefalomiopatías mitocondriales

TEJIDO	SÍNTOMAS/SIGNOS	MELAS	MERRF	NARP	SKS	LEIGH	NOHL
SNC	Regresión	+	+		+	+	
	Crisis comiciales	+	+				
	Ataxia	+	+	+	+		
	Ceguera cortical	+					
	Sordera	+		+			
	Migraña	+					
	Hemiparesia	+					
	Mioclonía	+	+				
	Trastorno del movimiento	+					+
Nervioso	Neuropatía periférica	+	+	+	+		
Muscular	Oftalmoplejía				+		
	Debilidad	+	+	+	+	+	
	FRR en la biopsia muscular	+	+		+		
	Ptosis				+		
Ocular	Retinopatía pigmentaria			+	+		
	Atrofia óptica				+	+	+
	Cataratas						
Cardíaco	Bloqueo de conducción				+		+
	Miocardiopatía				+		
Sangre	Anemia	+					
	Acidosis láctica		+		+	+	
Endocrino	Diabetes mellitus				+		
	Talla baja	+	+		+		
Renal	Síndrome de Fanconi	+	+		+		

FRR, fibras rojas rasgadas; MELAS, miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios seudoictales; MERRF, epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; NARP, neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria; NOHL, neuropatía óptica hereditaria de Leber; SKS, síndrome de Kearns-Sayre.

booksmedicos.org

Bibliografía

Albavera-Hernandez C, Rodriguez JM, Idrovo AJ: Safety of botulinum toxin type A among children with spasticity secondary to cerebral palsy: a systemic review of randomized clinical trials, *Clin Rehabil* 23:394-407, 2009.

Bax M, Tydeman C, Flodmark O: Clinical and MRI correlates of cerebral palsy, *JAMA* 296:1602-1608, 2006.

Benfer KA, Weir KA, Bell KL, et al: Oropharyngeal dysphagia and gross motor skills in children with cerebral palsy, *Pediatrics* 131:e1553-e1562, 2013.

Benini R, Dagenais L, Shevell MI, et al: Nornal imaging in patients with cerebral palsy: what does it tell us? *J Pediatr* 162:369-374, 2013.

Brunstrom JE, Bastion AJ, Wong M: Motor benefit from levodopa in spastic quadriplegic cerebral palsy, *Ann Neurol* 47:662-665, 2000.

Colver A, Fairhurst C, Pharoah POD: Cerebral palsy, *Lancet* 383:1240-1246, 2014.

Delgado MR, Hirtz D, Aisen M, et al: Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review), *Neurology* 74:336-343, 2010.

Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R, et al: School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo, *JAMA* 321:1105-1112, 2014.

Eek MN: Muscle strength training to improve gait function in children with cerebral palsy, *Dev Med Child Neurol* 50:759-764, 2008.

Fauconnier J, Dickinson HO, Beckung E, et al: Participation in life situations of 8-12 year old children with cerebral palsy: cross sectional European study, *BMJ* 338:1116-1121, 2009.

Gordon AM, Charles J, Wolf SL: Efficacy of constraint-induced movement therapy on involved upper-extremity use in children with hemiplegic cerebral palsy is not age-dependent, *Pediatrics* 117:363-373, 2006.

Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, et al: A systemic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy, *Am J Obstet Gynecol* 199:587-595, 2008.

Hagberg H, Mallard C: Effect of inflammation on central nervous system development and vulnerability, *Curr Opin Neurol* 18:117-123, 2005.

Hansel DE, Hansel CR, Shindle MK, et al: Oral baclofen in cerebral palsy: possible seizure potentiation? *Pediatr Neurol* 29:203-206, 2003.

Himmelmann K, McManus V, Hagberg G, et al: Dyskinetic cerebral palsy in Europe: trends in prevalence and severity, *Arch Dis Child* 94:921-926, 2009.

Hoon AH Jr, Stashinko EE, Nagae LM, et al: Sensory and motor deficits in children with cerebral palsy born preterm correlate with diffusion tensor imaging abnormalities in thalamocortical pathways, *Dev Med Child Neurol* 51:697-704, 2009.

Jarvis S, Glinianaia SV, Fauconnier AC, et al: SCPE collaboration of European Cerebral Palsy Registers, *Arch Dis Child* 90:474-479, 2005.

Johnston MV, Faemi A, Wilson MA, et al: Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care, *Lancet Neurol* 10:372-382, 2011.

Johnston MV, Hoon AH Jr: Cerebral palsy, *Neuromolecular Med* 8:435-450, 2006.

Mugglestone MA, Eunson P, Murphy MS: Spasticity in children and young people with non-progressive brain disorders: summary of NICE guidelines, *BMJ* 345:e4845, 2012.

Nagae LM, Hoon AH Jr, Stashinko E, et al: Diffusion tensor imaging in children with periventricular leukomalacia: variability of injuries to white matter tracts, *AJNR Am J Neuroradiol* 28:1213-1222, 2007.

Nelson KB: Causative factors in cerebral palsy, *Clin Obstet Gynecol* 51:749-762, 2008.

Novak I, Hines M, Goldsmith S, et al: Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy, *Pediatrics* 130:e1285-e1312, 2012.

Parkinson KN, Dickinson HO, Arnaud C, et al: Pain in young people aged 13 to 17 years with cerebral palsy: cross-sectional, multicenter European study, *Arch Dis Child* 98:434-440, 2013.

Poropat F, Naviglio S, Taddio A: Gortani G: Cortical thumb sign, *J Pediatr* 163:605, 2013.

Robertson CM, Watt MJ, Yasul Y: Changes in the prevalence of cerebral palsy for children born very prematurely within a population-based program over 30 years, *JAMA* 297:2733-2740, 2007.

Robinson MN, Peake LJ, Ditchfield MR, et al: Magnetic resonance imaging findings in a population-based cohort of children with cerebral palsy, *Dev Med Child Neurol* 51:39-45, 2009.

Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al: Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network: a randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy, *N Engl J Med* 359:895-905, 2008.

Sakzewski L, Ziciani J, Boyd R: Systematic review and meta-analysis of therapeutic management of upper-limb dysfunction in children with congenital hemiplegia, *Pediatrics* 123:e1111-e1122, 2009.

Shevell MI, Dagenais L, Hall N, et al: The relationship of cerebral palsy subtype and functional motor impairment: a population-based study, *Dev Med Child Neurol* 51:872-877, 2009.

Stearns GE, Burtner P, Keenan KM, et al: Effects of constraint-induced movement therapy on hand skills and muscle recruitment of children with spastic hemiplegic cerebral palsy, *Neurorehabilitation* 24:95-108, 2009.

Sterling C, Taub E, Davis D, et al: Structural neuroplastic change after constraint induced movement therapy in children with cerebral palsy, *Pediatrics* 131:e1664-e1669, 2013.

Taylor CL, de Groot J, Blair EM, et al: The risk of cerebral palsy in survivors of multiple pregnancies with co-fetal loss or death, *Am J Obstet Gynecol* 201:41-47, 2009.

Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, et al: Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants, *N Engl J Med* 355:685-694, 2006.

Wu YW, Croen LA, Torres AR, et al: Interleukin-6 and risk for cerebral palsy in term and near-term infants, *Ann Neurol* 66:663-670, 2009.

Yeargin-Allsopp M, Van Naarden Barun K, Doernberg N, et al: Prevalence of cerebral palsy in 8-year-old children in three areas of the United States in 2002: a multisite collaboration, *Pediatrics* 121:547-554, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

comunicación entre el genoma nuclear y el mitocondrial. El ADNmt es diferente del ADNn por las siguientes razones: 1) su código genético difiere del ADNn, 2) su información está muy comprimida porque no contiene intrones, 3) está sujeto a mutaciones espontáneas con una frecuencia superior que el ADNn y 4) tiene mecanismos de reparación menos eficaces.

La herencia de las mutaciones del ADNmt es no mendeliana y puede ser compleja. En la fecundación, el ADNmt está presente en cientos o miles de copias por célula y se transmite por herencia materna a partir del ovocito a toda la descendencia, pero sólo las hijas lo transmiten a la suya. A través del proceso denominado heteroplasmia, o efecto umbral, el ADNmt que contiene mutaciones puede distribuirse desigualmente entre las células de tejidos específicos. Algunas células reciben genomas con escasas mutaciones o sin mutación (**homoplasmia normal** o **de tipo natural**), otras reciben una población mixta de ADNmt **mutado** y de **tipo natural (heteroplasmia),** mientras que otras reciben sobre todo o de forma exclusiva genomas con **mutaciones (homoplasmia mutante).** Las implicaciones importantes de la herencia materna y la heteroplasmia son las siguientes: 1) la herencia del trastorno es materna, pero ambos sexos resultan igualmente afectados; 2) la expresión fenotípica de la mutación de un ADNmt depende de las proporciones relativas de genomas con mutaciones y de tipo natural, con un número crítico mínimo de genomas con mutaciones necesario para su expresión **(efecto umbral);** 3) en la división celular la proporción puede desplazarse a las células hijas (segregación mitótica), lo que conduce al correspondiente cambio fenotípico, y 4) la afectación de generaciones posteriores es mayor que en los trastornos autosómicos dominantes. El número crítico de ADNmt mutado requerido para el efecto umbral depende de la sensibilidad del tejido a la alteración del metabolismo oxidativo, así como de la vulnerabilidad de ese tejido con el paso del tiempo, que puede aumentar con la edad. A diferencia de los trastornos con herencia materna debidos a mutaciones en el ADNmt, las enfermedades secundarias a defectos en el ADNn siguen una herencia mendeliana. Los trastornos mitocondriales causados por defectos del ADNn incluyen defectos del transporte del sustrato (deficiencia del transportador de carnitina plasmático, de carnitina palmitoiltransferasas I y II y de la translocasa de acil carnitina), defectos de la oxidación del sustrato (deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa, de piruvato carboxilasa y de la oxidación intramitocondrial de los ácidos grasos), defectos del ciclo de Krebs (deficiencia de α-cetoglutarato deshidrogenasa, de fumarasa, de aconitasa) y defectos de la cadena respiratoria (complejos I a V), incluidos los defectos del acoplamiento fosforilación/oxidación (síndrome de Luft) y los defectos del transporte mitocondrial de las proteínas.

Los trastornos causados por defectos del ADNmt pueden dividirse en aquéllos debidos a mutaciones puntuales de herencia materna (neuropatía óptica hereditaria de Leber y síndromes MELAS, MERRF y NARP) y aquéllos debidos a deleciones o duplicaciones del ADNmt que reflejan una comunicación alterada entre el núcleo y la mitocondria (SKS; síndrome de Pearson, una encefalopatía grave infrecuente con anemia y disfunción pancreática; y la oftalmoplejía externa progresiva). Estos trastornos pueden heredarse por mecanismos esporádicos, autosómicos dominantes, o recesivos, y con mutaciones en varios genes, como la subunidad γ catalítica de la polimerasa del ADNmt (POLG). También se han identificado **mutaciones de la POLG** en pacientes con síndrome de Alpers-Huttenlocher, que provoca un trastorno epiléptico refractario e insuficiencia hepática, así como una oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante y recesiva, trastornos del espectro de miocerebrohepatopatía infantil, síndrome de epilepsia mioclónica-miopatía-ataxia sensitiva, así como trastornos del espectro de neuropatía atáxica relacionada con *POLG*. Otros genes que regulan el aporte de nucleótidos para la síntesis del ADNmt se asocian a encefalopatía grave y hepatopatía, y se están identificando trastornos nuevos secundarios a interacciones entre la mitocondria y su medio en la célula.

MIOPATÍA MITOCONDRIAL, ENCEFALOPATÍA, ACIDOSIS LÁCTICA Y EPISODIOS SEUDOICTALES

Los niños con MELAS pueden ser normales durante los primeros años de vida, pero gradualmente manifiestan retraso del desarrollo motor y cognitivo y talla baja. El síndrome clínico se caracteriza por: 1) episodios seudoictales recurrentes de hemiparesia u otros signos neurológicos focales, con lesiones sobre todo en los lóbulos temporal posterior, parietal y occipital (con pruebas de anomalías cerebrales focales en la TC o la RM); 2) acidosis láctica, fibras rojas rasgadas (FRR) o ambas, y 3) al menos dos de los siguientes: crisis focales o generalizadas, demencia, cefaleas migrañosas recurrentes y vómitos. En un estudio, el inicio de la enfermedad antes de los 15 años de edad se observó en el 62% de los pacientes y la manifestación más frecuente era hemianopsia o ceguera cortical. Las proteínas en el líquido cefalorraquídeo suelen estar elevadas. La mutación 3243 en el ADNmt es la mutación más frecuente como causa de MELAS y también puede asociarse a diferentes combinaciones de intolerancia al ejercicio, miopatía, oftalmoplejía, retinopatía pigmentaria, miocardiopatía hipertrófica o dilatada, defectos de la conducción cardíaca, sordera, endocrinopatía (diabetes mellitus) y disfunción tubular renal proximal. Se han descrito otras mutaciones y en dos pacientes se han descrito lesiones rolándicas bilaterales y epilepsia parcial continua asociada a mutaciones en el ADNmt en 10158T > C y 10191T > C. El MELAS es un trastorno progresivo que se ha descrito en varios hermanos. Sin embargo, la mayoría de los familiares por la rama materna de pacientes con MELAS tienen una afectación leve o nula. La evolución del MELAS se caracteriza por episodios de isquemia cerebral que conducen a demencia (v. cap. 611.4).

La hipoperfusión regional puede detectarse mediante estudios de TC por emisión de fotón único y de espectrografía por RM. Pueden detectarse áreas focales de acidosis láctica en el cerebro. El estudio neuropatológico puede mostrar atrofia cortical con lesiones compatibles con infartos en estructuras corticales y subcorticales, calcificaciones en los ganglios basales y dilatación ventricular. Las muestras de biopsia muscular suelen evidenciar FRR. En las células musculares lisas de los vasos intramusculares y de las arteriolas cerebrales y en las células epiteliales de los vasos sanguíneos del plexo coroideo se han observado acúmulos y anomalías mitocondriales, lo que produce una angiopatía mitocondrial. En el estudio bioquímico del músculo se ha detectado un déficit de complejo I en muchos casos; sin embargo, también se han demostrado múltiples defectos de los complejos I, III y IV. Las pruebas musculares dirigidas para mutaciones concretas o los análisis de la secuencia y de barrido de mutaciones suelen usarse para establecer el diagnóstico de MELAS cuando la evaluación clínica sugiere el diagnóstico. Como el número de genomas mutantes es menor en la sangre que en el músculo, se prefiere este último para realizar el examen. La herencia es materna y existe una mutación puntual muy específica, aunque no exclusiva, en el nucleótido 3243 del gen del $ARNt^{Leu(UUR)}$ del ADNmt en alrededor del 80% de los pacientes. Un 7,5% adicional presenta una mutación puntual en el nucleótido 3271 del gen del $ARNt^{Leu(UUR)}$. Se ha identificado una tercera mutación en el nucleótido 3252 del gen del $ARNt^{Leu(UUR)}$. El pronóstico de los pacientes con el síndrome completo es malo. Los ensayos terapéuticos con resultados aparentemente buenos han constado de corticoides, coenzima Q10, nicotinamida, carnitina, creatina, riboflavina y L-arginina, y varias combinaciones de estas moléculas; en estudios preclínicos se ha mencionado cierto éxito con resveratrol.

EPILEPSIA MIOCLÓNICA Y FIBRAS ROJAS RASGADAS

Este síndrome se caracteriza por epilepsia mioclónica progresiva, miopatía mitocondrial y ataxia cerebelosa con disartria y nistagmo. Puede iniciarse en la infancia o en la vida adulta y la evolución puede ser lenta o rápidamente progresiva. Otras manifestaciones pueden ser demencia, hipoacusia neurosensorial, atrofia óptica, neuropatía periférica y espasticidad. Como algunos pacientes tienen anomalías de la sensibilidad profunda y pies cavos, la enfermedad puede confundirse con la ataxia de Friedreich. Al igual que en el síndrome MELAS, un número significativo de pacientes presenta antecedentes familiares positivos y talla baja. Esta enfermedad es de herencia materna.

Los hallazgos anatomopatológicos incluyen una elevación de la concentración sérica de lactato, FRR en la biopsia muscular y pérdida neuronal marcada con gliosis que afecta sobre todo al núcleo dentado y al complejo olivar inferior, con cierta deprivación de células de Purkinje y de neuronas en el núcleo rojo. Se observa palidez de las columnas posteriores de la médula espinal y degeneración de los núcleos grácil

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y cuneiforme. El estudio bioquímico del músculo ha demostrado deficiencias variables del complejo III, de los complejos II y IV, de los complejos I y IV o sólo del complejo IV. Más del 80% de los casos se debe a una mutación puntual G a A heteroplásmica en el nucleótido 8344 del gen del $ARNt^{Lys}$ del ADNmt. En otros pacientes se ha encontrado una mutación T a C en el nucleótido 8356 del gen del $ARNt^{Lys}$. El análisis de mutaciones dirigido o el análisis de mutaciones tras la secuenciación del genoma mitocondrial se ha empleado para diagnosticar el MERRF.

No existe tratamiento específico, aunque la administración de coenzima Q10 demostró ciertos efectos beneficiosos en una madre y una hija con la mutación MERRF. El anticomicial levetiracetam se utiliza para disminuir la mioclonía y las convulsiones mioclónicas en este cuadro.

SÍNDROME DE NEUROPATÍA, ATAXIA Y RETINITIS PIGMENTARIA

Este trastorno de herencia materna puede manifestarse como un síndrome de Leigh o con debilidad neurógena y síndrome NARP, así como crisis comiciales. Se debe a una mutación puntual en el nucleótido 8993 de la subunidad 6 de la ATPasa. La gravedad con la que se manifiesta el trastorno parece tener correlación con el porcentaje de ADNmt mutado en los leucocitos. Se observan dos patrones clínicos en pacientes con síndrome NARP: 1) neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria, demencia y ataxia y 2) encefalopatía grave en lactantes similar al síndrome de Leigh con lesiones en los ganglios basales en la RM.

NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER

La NOHL se caracteriza por un comienzo entre los 18 y los 30 años, con pérdida visual aguda o subaguda causada por atrofia óptica bilateral grave, aunque se ha comunicado el inicio de NOHL en niños de hasta 5 años. Tres mutaciones del ADNmt provocan la mayoría de los casos de NOHL y al menos el 85% de los pacientes son varones jóvenes. Esto sugiere que un factor ligado al X puede modular la expresión de la mutación puntual del ADNmt. Las manifestaciones oftalmológicas típicas son microangiopatía telangiectásica circumpapilar y seudoedema de la papila óptica. Otros síntomas pueden ser ataxia cerebelosa, hiperreflexia, signo de Babinski, síntomas psiquiátricos, neuropatía periférica o anomalías de la conducción cardíaca (síndrome de preexcitación). En algunos casos se han observado lesiones diseminadas en la sustancia blanca similares a las que se observan en la esclerosis múltiple. En la NOHL no se suele encontrar acidosis láctica ni FRR. Se han descrito más de 11 mutaciones puntuales del ADNmt, incluida una transición G a A generalmente homoplásmica en el nucleótido 11778 del gen de la subunidad ND4 del complejo I. Esta última conduce a una sustitución del residuo altamente protegido de arginina por histidina en el aminoácido n.° 340 y supone alrededor de un 50-70% de los casos en Europa y más del 90% de los casos en Japón. Algunas familias de NOHL con otras mutaciones puntuales se asocian a trastornos neurológicos complejos y pueden tener características comunes con el síndrome MELAS y con la necrosis estriatal bilateral del lactante. En una familia se ha mencionado un comienzo pediátrico de distonía generalizada con necrosis estriatal bilateral con una mutación homoplásmica G14459A en el gen *ND6* del ADNmt, que también se asocia a NOHL y a NOHL con distonía.

SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE

El SKS es un trastorno multiorgánico característico que consta de oftalmoplejía externa, bloqueo cardíaco y retinitis pigmentaria con inicio antes de los 20 años debido a deleciones puntuales en el ADNmt. También puede debe haber al menos una de las siguientes anomalías: bloqueo cardíaco, síndrome cerebeloso o proteínas en el líquido cefalorraquídeo >100 mg/dl. Otras manifestaciones inespecíficas pero frecuentes son demencia, hipoacusia neurosensorial y anomalías endocrinas múltiples como talla baja, diabetes mellitus e hipoparatiroidismo. El pronóstico es reservado, a pesar de la colocación de un marcapasos, y el deterioro progresivo conduce a la muerte en la 3.ª o la 4.ª década de la vida. Otras formas de presentación menos habituales pueden incluir acidosis tubular renal y síndrome de Lowe. También existen unos pocos casos de superposición en niños con SKS y episodios seudoictales. La biopsia muscular muestra FRR y un número variable de fibras citocromo c oxidasa (COX)-negativas. La mayor parte de los pacientes tiene deleciones y algunos duplicaciones del ADNmt. Éstas pueden corresponder a nuevas mutaciones que justifican la naturaleza generalmente esporádica del SKS. En algunas familias se ha demostrado una transmisión autosómica dominante. En los pacientes deben estudiarse detalladamente las posibles anomalías endocrinas, que pueden tratarse. Anecdóticamente, se ha mencionado que la administración de coenzima Q puede tener un efecto beneficioso; se ha descrito un efecto positivo con la administración de ácido folínico en casos con valores bajos de folato. También se publicado un trabajo sobre los efectos positivos de los implantes cocleares en la sordera.

La **oftalmoplejía externa progresiva con fibras rojas rasgadas esporádica** es un trastorno clínicamente benigno caracterizado por el comienzo de oftalmoplejía, ptosis y debilidad muscular proximal de extremidades en adolescentes o adultos jóvenes. Tiene una progresión lenta y es compatible con una vida relativamente normal. Las muestras de biopsia muscular demuestran FRR y fibras COX-negativas. Alrededor del 50% de los pacientes con oftalmoplejía externa progresiva tiene deleciones del ADNmt, y no existen antecedentes familiares.

MIOPATÍA REVERSIBLE DEL LACTANTE POR DÉFICIT DE CITOCROMO C OXIDASA

Las mutaciones del ADNmt también provocan una forma reversible de debilidad neuromuscular grave e hipotonía en lactantes que se debe a una mutación homoplásmica 14674T > C $ARNt\text{-}mt^{Glu}$ heredada por vía materna, que se asocia con una deficiencia de la COX. Los niños afectados desarrollaban síntomas en las primeras semanas de vida con hipotonía, debilidad muscular intensa y una elevación muy marcada de los valores de lactato sérico, y a menudo precisaban de ventilación mecánica. Sin embargo, la habilidad para alimentarse y el desarrollo motor no estaban afectados. Las biopsias musculares obtenidas de estos niños en el período neonatal mostraban fibras rojas rasgadas y una actividad deficiente de COX, pero estos hallazgos desaparecían en el transcurso de 5-20 meses, cuando los lactantes se recuperaban espontáneamente. Resultaba difícil distinguir a estos lactantes de aquéllos con trastornos mitocondriales letales sin esperar a que mejoren. No se ha establecido el mecanismo para dicha recuperación, pero puede reflejar un cambio durante el desarrollo en el ARN mitocondrial en el período de lactancia. Estos trastornos reversibles se han observado solamente en el déficit de COX asociado a la mutación 14674T > C $ARNt\text{-}mt^{Glu}$, por lo que se ha sugerido la necesidad de verificar esta mutación en los lactantes con este tipo de debilidad grave en el período neonatal para facilitar el pronóstico.

ENFERMEDAD DE LEIGH (ENCEFALOMIOPATÍA NECROSANTE SUBAGUDA)

La enfermedad de Leigh es un trastorno degenerativo progresivo que comienza en la lactancia con problemas para la alimentación y la deglución, vómitos y retraso del crecimiento asociado con acidosis láctica y presencia de lesiones en el tronco del encéfalo y/o los ganglios basales en la RM (tabla 598-3). Hay varias causas determinadas genéticamente de la enfermedad de Leigh debidas a mutaciones del ADNn en genes que codifican componentes de la cadena respiratoria: déficit del complejo piruvato deshidrogenasa, déficit del complejo I o II, déficit del complejo IV (COX), déficit del complejo V (ATPasa) y déficit de coenzima Q10. Estos defectos pueden aparecer de forma esporádica o ser hereditarios, con un patrón de herencia autosómico recesivo, como en el déficit de COX; transmisión ligada al cromosoma X, como en el déficit de piruvato deshidrogenasa $E_1\alpha$; o herencia materna como la deficiencia del complejo V (mutación del nucleótido 8993 de la subunidad 6 de la ATPasa). Cerca del 30% de los casos se debe a mutaciones en el ADNmt. Puede haber retraso del desarrollo motor y del lenguaje, así como crisis generalizadas, debilidad muscular, hipotonía, ataxia, temblor, signos piramidales y nistagmo. Son características las alteraciones del patrón respiratorio, como respiraciones intermitentes con suspiros o gritos asociados que sugieren una disfunción del tronco del encéfalo. Algunos pacientes tienen oftalmoplejía externa, ptosis, retinitis pigmentaria, atrofia óptica y disminución de la agudeza visual. Los resultados anómalos en la TC o la RM consisten en áreas simétricas bilaterales de baja atenuación en los ganglios basales y el tronco del encéfalo y elevación del ácido láctico en la espectrografía por RM (fig. 598-3). Los cambios

booksmedicos.org

Tabla 598-3 Características clínicas del síndrome de Leigh o de tipo Leigh congénito

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	MANIFESTACIONES NO NEUROLÓGICAS
Tronco del encéfalo	***Rasgos dismórficos***
Bradipnea, hipopnea, episodios de apnea	Labio leporino
Bradicardia	Falanges distales cortas
Tetraparesia	Pliegue palmar único
Hipotonía (lactante flácido)	Vértebras rostrales
Retraso del crecimiento, succión inadecuada	Cara redonda
Dificultades para la deglución, disfagia, mala alimentación, succión inadecuada	Prominencia frontal
	Raíz nasal plana
Vómitos	Microcefalia
Espasticidad, hiperreflexia tendinosa	Labios finos
Disfasia, disartria	Mentón pequeño
Estrabismo	Philtrum largo y poco marcado
Ausencia de parpadeo por estímulo óptico o acústico	Hipospadias
Otras manifestaciones cerebrales	***Otras***
Episodios de seudoictus	Hernia inguinal
Retraso de los hitos del desarrollo	Rigidez del cuello
Parálisis de la mirada vertical	Distrofia retiniana, retinopatía
Contracciones mioclónicas de las extremidades o los párpados	Sordera, hipoacusia
Hipotermia	Miocardiopatía hipertrófica o dilatada
Somnolencia, mareo	Pancreatitis
Retraso psicomotor (mental)	Diarrea
Ataxia, temblor	Excreción urinaria de metabolitos intermedios del ciclo de Krebs
Crisis comiciales, convulsiones	Crecimiento intrauterino retardado
Retraso del crecimiento	Hipertricosis
Distonía	Atrofia villositaria
Torpeza, bradipsiquia	Síndrome nefrótico
Nistagmo, incoordinación de los movimientos oculares, sacadas lentas	Nefropatía
Atrofia óptica	Hiperhidrosis
Ceguera	Escoliosis
Discinesia facial	
Apraxia ocular	
Babeo	
Dificultad para fijar la mirada	
Manifestaciones del sistema nervioso periférico	
Parálisis de nervios craneales	
Emaciación generalizada	
Ptosis bilateral	
Oftalmoplejía externa progresiva crónica, estrabismo	
Hiporreflexia tendinosa	
Polineuropatía	
Debilidad muscular	
Miopatía	

De Finsterer J: Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults, Pediatr Neurol *39:223-235, 2008, tabla 1.*

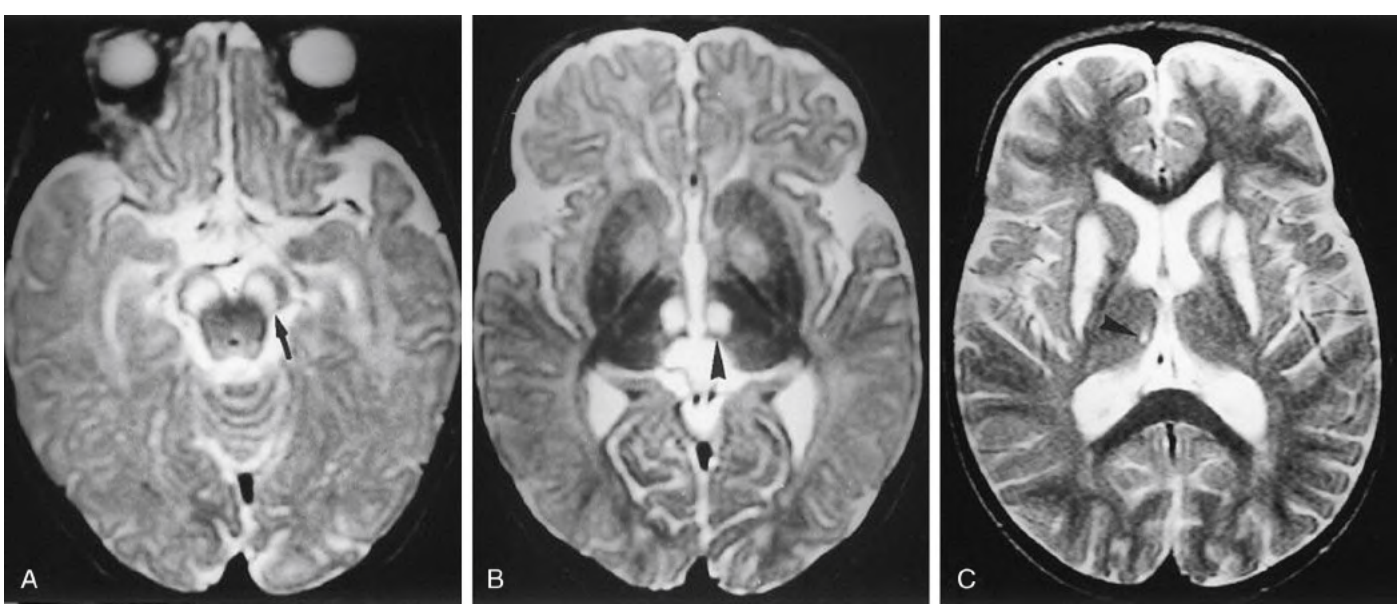

Figura 598-3 Síndrome de Leigh. Las imágenes axiales de RM potenciada en T2 (TR/TE/NEX = 3.000/120/1 ms) de una niña de 8 meses con síndrome de Leigh debido a una mutación del gen *SURF1* muestran lesiones hiperintensas en la sustancia negra y en los núcleos talámicos mediales **(A, B).** Las imágenes de seguimiento (TR/TE/NEX = 2.028/120/2 ms) a la edad de 26 meses **(C)** muestran hiperintensidad en el putamen de forma bilateral y en el núcleo caudado izquierdo. (*De Farina L, Chiapparini L, Uziel G y cols. MR findings in Leigh syndrome with COX deficiency and* SURF-1 *mutations*, AJNR Am J Neuroradiol *23:1095-1100, 2002, fig. 2.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

anatomopatológicos consisten en áreas simétricas focales de necrosis en el tálamo, los ganglios basales, la sustancia gris tegmentaria, las regiones periventricular y periacueductal del tronco del encéfalo y los cordones posteriores de la médula espinal. En el microscopio, estas lesiones espongiformes muestran cavitación quística con pérdida neuronal, desmielinización y proliferación vascular. Es característica la elevación del lactato sérico y puede aparecer miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia hepática y disfunción tubular renal. El pronóstico global es malo, pero algunos pacientes presentan períodos prolongados de remisión. No hay tratamiento definitivo para el trastorno subyacente, pero suelen administrarse varias vitaminas como riboflavina, tiamina y coenzima Q para intentar mejorar la función mitocondrial. También se han administrado biotina, creatina, succinato e idebenona, así como dietas ricas en grasas, pero debería evitarse el ácido valproico y el fenobarbital debido a su efecto inhibidor sobre la cadena respiratoria mitocondrial.

SÍNDROME DE REYE

Esta encefalopatía, poco frecuente en el momento actual, se caracteriza anatomopatológicamente por degeneración grasa de las vísceras (esteatosis microvesicular) y anomalías mitocondriales, así como por alteraciones bioquímicas compatibles con un trastorno del metabolismo mitocondrial (v. cap. 361).

Un **síndrome de tipo Reye recurrente** se observa en niños con defectos genéticos de la oxidación de los ácidos grasos, como en los déficits del transportador plasmático de carnitina, de carnitina palmitoiltransferasas I y II, de acil carnitina translocasa, de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media y larga, de acil-coenzima A deshidrogenasa múltiple y de L-3 hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga o proteína trifuncional. Estos trastornos se manifiestan por una encefalopatía hipoglucémica e hipocetósica recurrente y se heredan con carácter autosómico recesivo. Otros errores innatos del metabolismo que pueden manifestarse con un síndrome de Reye incluyen defectos del ciclo de la urea (p. ej., déficit de ornitina transcarbamilasa, de carbamil fosfato sintetasa) y ciertas acidurias orgánicas (p. ej., aciduria glutárica tipo I), defectos de la cadena respiratoria y defectos del metabolismo de los carbohidratos (p. ej., intolerancia a la fructosa).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

598.3 Otras encefalopatías

Michael V. Johnston

ENCEFALOPATÍA POR VIH

La encefalopatía es una manifestación desafortunada y frecuente en lactantes y niños con infección por VIH (v. cap. 276).

ENCEFALOPATÍA POR PLOMO

Véase el capítulo 721.

ENCEFALOPATÍA POR QUEMADURAS

Alrededor del 5% de los niños con quemaduras importantes desarrolla una encefalopatía durante las primeras semanas de hospitalización (v. cap. 75). No existe una única causa de la encefalopatía por quemaduras, sino más bien una combinación de factores que incluyen anoxia (inhalación de humo, intoxicación por monóxido de carbono, laringoespasmo), anomalías electrolíticas, bacteriemia y sepsis, trombosis de venas corticales, un traumatismo craneal concomitante, edema cerebral, reacciones a fármacos y trastorno emocional. Las crisis comiciales son la manifestación clínica más frecuente de la encefalopatía por quemaduras, pero también pueden aparecer alteraciones del nivel de consciencia, alucinaciones y coma. El tratamiento de la encefalopatía por quemaduras debe dirigirse a la búsqueda de la causa subyacente y a corregir la hipoxemia, las crisis convulsivas, las alteraciones electrolíticas específicas o el edema cerebral. El pronóstico para la recuperación neurológica completa generalmente es excelente, sobre todo cuando la principal alteración son las crisis comiciales.

ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA

La encefalopatía hipertensiva en los niños se asocia con mayor frecuencia a nefropatías, como glomerulonefritis aguda, pielonefritis crónica y nefropatías terminales (v. caps. 445 y 535). En algunos casos, la encefalopatía hipertensiva es la manifestación inicial de la nefropatía subyacente. La hipertensión sistémica intensa produce vasoconstricción de los vasos cerebrales, que conduce a un aumento de la permeabilidad vascular, lo que causa áreas focales de edema y de hemorragia cerebral. El inicio puede ser agudo, con convulsiones y coma, o insidioso con cefalea, somnolencia y letargo, náuseas y vómitos, visión borrosa, ceguera cortical transitoria y hemiparesia. La exploración del fondo de ojo puede no ser diagnóstica en los niños, pero pueden existir edema de papila y hemorragias retinianas. La RM potenciada en T2 muestra habitualmente áreas hiperintensas en lóbulos occipitales, que se conocen como **leucoencefalopatía posterior reversible (LPR),** pero pueden confundirse con infartos cerebrales. Estas áreas de aumento de señal pueden aparecer también en otras regiones cerebrales. La LPR también puede observarse en niños sin hipertensión. En todos los casos, la LPR se manifiesta con crisis motoras generalizadas, cefalea, cambios del estado mental y trastornos visuales. La TC puede ser normal en la LPR; la RM es el estudio de elección. El tratamiento se basa en restablecer el estado normotensivo y en controlar las crisis con los anticomiciales adecuados.

ENCEFALOPATÍA POR RADIACIÓN

La encefalopatía por radiación aguda se desarrolla con más probabilidad en pacientes jóvenes que han recibido grandes dosis diarias. La radiación excesiva lesiona el endotelio vascular, lo que produce un aumento de la permeabilidad vascular, edema cerebral y hemorragias múltiples. El niño puede encontrarse súbitamente irritable y letárgico, quejarse de cefalea o presentar signos neurológicos focales y convulsiones. Los pacientes pueden desarrollar hemiparesia debido a un infarto secundario a la oclusión de los vasos cerebrales. Los esteroides suelen ser beneficiosos para reducir el edema cerebral y revertir los signos neurológicos. La encefalopatía por radiación tardía se caracteriza por cefaleas y signos neurológicos focales lentamente progresivos, entre los que se incluyen hemiparesia y crisis comiciales. La exposición del cerebro

Tabla 598-4 Criterios diagnósticos de la encefalopatía necrosante aguda de la infancia

1. Encefalopatía aguda después (1-3 días) de una enfermedad febril. Deterioro rápido del nivel de consciencia. Crisis comiciales.
2. Ausencia de pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. Hiperproteinorraquia.
3. Signos en la TC o la RM de lesiones cerebrales multifocales simétricas. Afectación talámica bilateral. Las lesiones también son frecuentes en la sustancia blanca periventricular, la cápsula interna, el putamen, el tegmento troncoencefálico superior y la médula cerebelosa. Ausencia de afectación de otras regiones del sistema nervioso central.
4. Elevación en grado variable de las aminotransferasas séricas. Ausencia de hiperamoniemia.
5. Exclusión de enfermedades parecidas.
   A. Diagnóstico diferencial clínico.
   Infecciones bacterianas y virales fulminantes y hepatitis fulminante; shock tóxico, síndrome hemolítico urémico y otras enfermedades inducidas por toxinas; síndrome de Reye, shock hemorrágico y síndrome encefalopático y golpe de calor.
   B. Diagnóstico diferencial radiológico.
   Encefalopatía de Leigh y citopatías mitocondriales relacionadas; acidemia glutárica, acidemia metilmalónica y necrosis estriatal bilateral del lactante; encefalopatía de Wernicke e intoxicación por monóxido de carbono; encefalomielitis diseminada aguda, leucoencefalitis hemorrágica aguda, otros tipos de encefalitis y vasculitis; infección arterial y venosa y efectos de hipoxia grave o de traumatismo craneoencefálico

Modificada de Hoshino A, Saitoh M, Oka y cols.: Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes, Brain Dev *34:337-343, 2012, tabla 1.*

booksmedicos.org

Bibliografía

Bianchi MC, Sgandurra G, Tosetti M, et al: Brain magnetic resonance in the diagnostic evaluation of mitochondrial encephalopathies, *Biosci Rep* 27:69-95, 2007.

Cohen BH, Chinnery PF, Copeland WC: POLG-related disorders. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: GeneReviews [Internet], Seattle (WA), 1993-2014, University of Washington, Seattle. March 16, 2010.[updated October 11, 2012].

Crest C, Dupont S, Leguern E, et al: Levetiracetam in progressive myoclonic epilepsy: an exploratory study, *Neurology* 62:640-643, 2004.

DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial disorders in the nervous system, *Annu Rev Neurosci* 31:91-123, 2008.

DiMauro S, Schon EA, Carelli V, et al: The clinical maze of mitochondrial neurology, *Nat Rev Neurol* 9:429-444, 2013.

Donato S: Multisystem manifestations of mitochondrial disorders, *J Neurol* 256:693-710, 2009.

Finsterer J: Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults, *Pediatr Neurol* 39:223-235, 2008.

Finsterer J: Management of mitochondrial stroke-like-episodes, *Eur J Neurol* 16:1178-1184, 2009.

Horvath R, Kemp JP, Tuppen HAL, et al: Molecular basis of infantile reversible cytochrome c oxidase deficiency myopathy, *Brain* 132:3165-3174, 2009.

Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al: L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS, *Neurology* 64:710-712, 2005.

Oldfors A, Tulinius M: Mitochondrial encephalopathies, *J Neuropathol Exp Neurol* 62:217-227, 2003.

Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, et al: Treatment for mitochondrial disorders, *Cochrane Database Syst Rev* 4, 2012, CD004426.

Valente L, Piga D, Lamantea E, et al: Identification of novel mutations in five patients with mitochondrial encephalopathy, *Biochim Biophys Acta* 1787:491-501, 2009.

Wani AA, Ahanger SH, Bapat SA, et al: Analysis of mitochondrial DNA sequences in childhood encephalomyopathies reveals new disease-associated variants, *PLoS ONE* 2:e942, 2007.

Werner KG, Morel CF, Benseler SM, et al: Rolandic mitochondrial encephalomyelopathy and MT-ND3 mutations, *Pediatr Neurol* 41:27-33, 2009.

Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, et al: MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan, *Biochim Biophys Acta* 1820:619-624, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

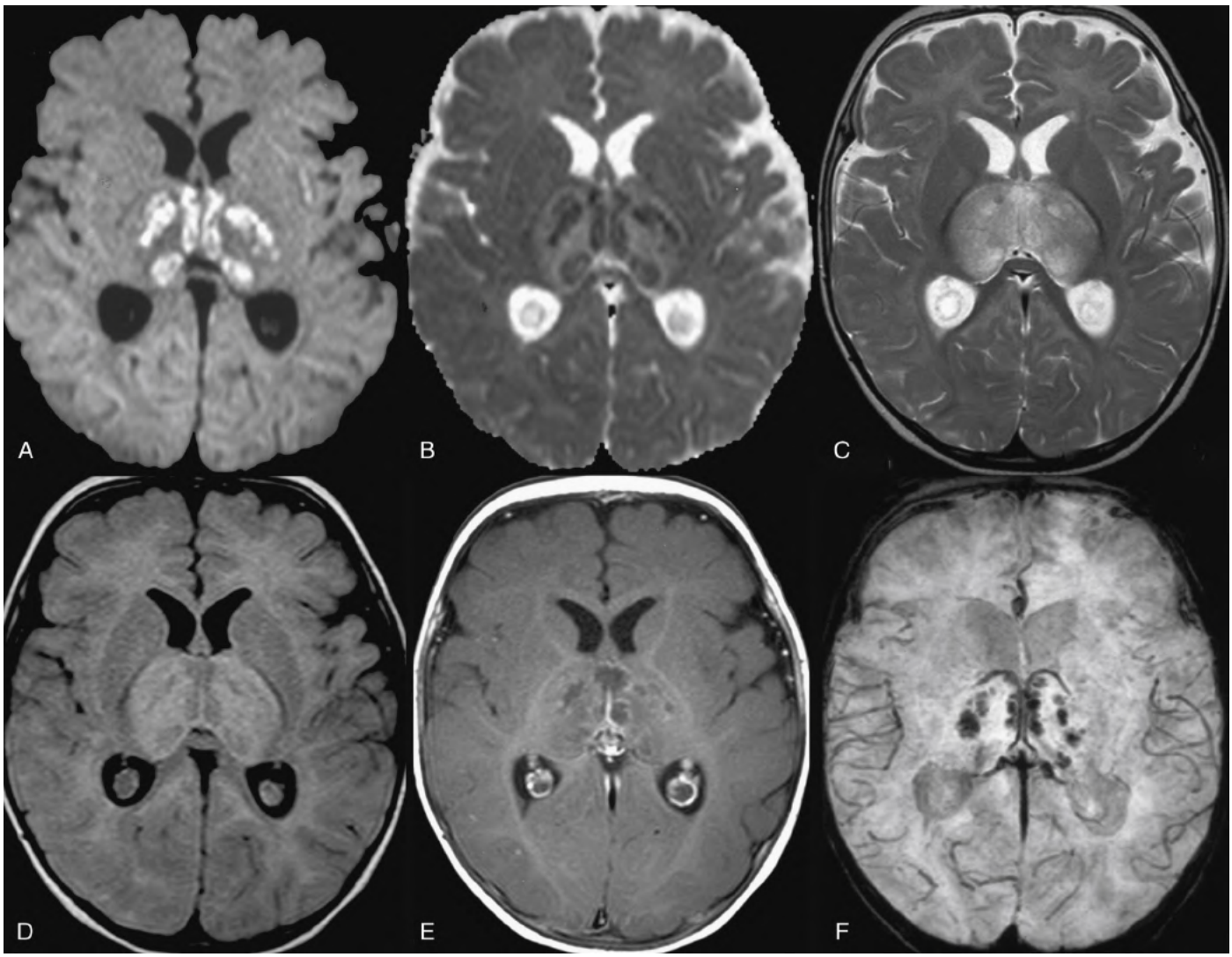

Figura 598-4 **Encefalopatía necrosante aguda.** RM en la presentación. **A,** Imagen axial potenciada en difusión; **B,** mapa axial de coeficiente de difusión aparente (ADC); **C,** imagen axial potenciada en T2; **D,** imagen axial de recuperación de la inversión de fluido atenuado (FLAIR); **E,** imagen axial potenciada en T1 y realzada con contraste; **F,** imagen axial potenciada en susceptibilidad. Las imágenes potenciadas en difusión **(A)** y el mapa ADC correspondiente **(B)** muestran claramente múltiples áreas de difusión restringida sobre un fondo de aumento de la difusión que afecta a ambos tálamos, que aparecen aumentados de tamaño. En las imágenes potenciadas en T2 **(C)** y FLAIR **(D)** los tálamos aparecen muy aumentados de tamaño e hiperintensos. En las imágenes potenciadas en T1 obtenidas tras la inyección de gadolinio intravenoso **(E)** se observan múltiples porciones necróticas bien delimitadas por un tenue realce lineal periférico. Como hallazgo casual se observan quistes de los plexos coroideos. La imagen potenciada en susceptibilidad **(F)** muestra múltiples puntos hipointensos, compatibles con una hemorragia petequial. (*De Bergamino L, Capra V, Biancheri R y cols.: Immunomodulatory therapy in recurrent acute necrotizing encephalopathy ANE1: is it useful?* Brain Dev *34:384-391, 2012, fig. 1.*)

a la radiación para el tratamiento de neoplasias infantiles aumenta el riesgo de enfermedad cerebrovascular tardía, como ictus, enfermedad de moyamoya, aneurismas, malformaciones vasculares, microangiopatía mineralizadora y migrañas seudoictales. Algunos niños con leucemia linfoide aguda tratados con una combinación de metotrexato intratecal e irradiación craneal desarrollan signos neurológicos meses o años después; los signos consisten en letargia progresiva, pérdida de capacidades cognitivas, demencia y signos neurológicos focales y crisis comiciales (v. cap. 494). La TC muestra calcificaciones en la sustancia blanca y los estudios sobre el cadáver demuestran una encefalopatía necrosante. Esta complicación tan grave del tratamiento de la leucemia ha llevado a replantear la utilización de la radioterapia craneal en estos niños.

ENCEFALOPATÍA NECROSANTE AGUDA

Este cuadro es una encefalopatía infrecuente y grave que se observa con más frecuencia en países asiáticos. Se cree que se desencadena por una infección viral (gripe, VHH-6) en un huésped con susceptibilidad genética. En la tabla 598-4 se muestran los criterios diagnósticos. La elevación de las enzimas hepáticas sin hiperamoniemia es una característica patognomónica. Una forma familiar o recidivante se asocia con mutaciones del gen *RANBP2* y se denomina ENA1. Los hallazgos de la RM se caracterizan por lesiones simétricas que deben estar presentes en los tálamos (fig. 598-4). El pronóstico suele ser malo, aunque algunos pacientes han respondido a esteroides y a inmunoglobulina intravenosa (IGIV).

LEUCOENCEFALOPATÍA QUÍSTICA

Un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones de proteínas RNASET2 produce alteraciones en la RM muy similares a las de la infección congénita por citomegalovirus. La leucoencefalopatía quística se manifiesta como una encefalopatía estática sin megalencefalia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bergamino L, Capra V, Biancheri R, et al: Immunomodulatory therapy in recurrent acute necrotizing encephalopathy ANE1: is it useful? *Brain Dev* 34:384-391, 2012.

Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al: Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group report, *Leukemia* 24:285-297, 2010.

Henneke M, Dickmann S, Ohlenbusch A, et al: RNASET2-deficient cystic leukoencephalopathy resembles congenital cytomegalovirus brain infection, *Nat Genet* 41:773-775, 2009.

Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al: Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes, *Brain Dev* 34:337-343, 2012.

Kastrup O, Gerwig M, Frings M, et al: Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): electroencephalographic findings and seizure patterns, *J Neurol* 259:1383-1389, 2012.

Lee VH, Wijidicks EFM, Manno EM, et al: Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, *Arch Neurol* 65:205-210, 2008.

Leroux G, Sellam J, Costedoat-Chalumeau N, et al: Posterior reversible encephalopathy syndrome during systemic lupus erythematosus: four new cases and review of the literature, *Lupus* 17:139-147, 2008.

Loh NR, Appleton DB: Untreated recurrent acute necrotizing encephalopathy associated with RANBP2 mutation, and normal outcome in a Caucasian boy, *Eur J Pediatr* 169:1299-1302, 2010.

Morris B, Partap S, Yeom K, et al: Cerebrovascular disease in childhood cancer survivors: a Children's Oncology Group Report, *Neurology* 73:1906-1913, 2009.

Morris EB, Laninigham FH, Sandlund JT, et al: Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with cancer, *Pediatr Blood Cancer* 48:152-159, 2007.

Neilson DE: The interplay of infection and genetics in acute necrotizing encephalopathy, *Curr Opin Pediatr* 22:751-757, 2010.

Nielson DE, Adams MD, Orr C, et al: Infection-triggered familial or recurrent cases of acute necrotizing encephalopathy caused by mutation in a component of the nuclear pore, RANBP2, *Am J Hum Genet* 84:44-51, 2009.

Onder AM, Lopez R, Teomete U, et al: Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric renal population, *Pediatr Nephrol* 22:1921-1929, 2007.

Prasad N, Gulati S, Gupta RK, et al: Spectrum of radiological changes in hypertensive children with reversible posterior leukoencephalopathy, *Br J Radiol* 80:422-429, 2007.

Wong AM, Simon EM, Zimmerman RA, et al: Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome, *AJNR Am J Neuroradiol* 27:1919-1923, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

598.4 Encefalitis autoinmunitaria

Thaís Armangué y Josep O. Dalmau

La encefalitis autoinmunitaria constituye un grupo creciente de síndromes clínicos que pueden ocurrir a cualquier edad (desde menores de 1 año a adultos), pero preferentemente afecta a los adultos jóvenes y los niños (tabla 598-5). Estos trastornos se asocian con anticuerpos contra las proteínas de la superficie neuronal y contra los receptores sinápticos implicados en la transmisión sináptica, la plasticidad o la excitabilidad neuronal. Los síndromes varían según el anticuerpo asociado, con fenotipos similares a los que se producen cuando la función del antígeno diana se modifica farmacológica o genéticamente.

La mayoría de estos trastornos son graves y potencialmente mortales, pero los pacientes suelen responder a la inmunoterapia con buenos resultados. Además, debido a la amplia gama de síntomas (p. ej., alteraciones conductuales, psicosis, catatonia, déficits de memoria, crisis comiciales, movimientos anormales y disregulación autonómica) los pacientes suelen requerir un enfoque terapéutico multidisciplinario en una unidad de cuidados intensivos.

La identificación de estos trastornos proporciona un diagnóstico definitivo para muchos casos de encefalitis previamente consideradas idiopáticas, infecciosas o postinfecciosas, aunque no se hubiesen encontrado agentes causantes. Debido a que los mecanismos etiológicos y patogénicos no se conocían, algunos de estos trastornos se definían previamente con términos descriptivos. Ahora se sabe que más de la mitad de los casos reunidos bajo el término mal definido de «encefalitis letárgica» y algunos casos de «coreoatetosis postencefalitis por herpes simple» son encefalitis con anticuerpos anti-receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDAR).

Los mecanismos que desencadenan la generación de los anticuerpos son desconocidos. En un pequeño subgrupo de pacientes adolescentes o adultos jóvenes, la presencia de un tumor que exprese el antígeno neural diana contribuye probablemente a desencadenar la respuesta inmunitaria. Además, la alta prevalencia de síntomas prodrómicos seudovirales ha sugerido que ciertas infecciones virales inespecíficas pueden contribuir a eliminar la tolerancia inmunitaria y a aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a los anticuerpos. Sin embargo, en muchos de estos trastornos la barrera hematoencefálica está intacta y hay evidencias de que los autoanticuerpos se sintetizan en el SNC por las células plasmáticas que forman parte de infiltrados inflamatorios locales cerebrales y meníngeos.

ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE *N*-METIL-D-ASPARTATO

En este trastorno los anticuerpos se dirigen contra la subunidad NR1 del receptor de NMDA. La frecuencia exacta de este síndrome se desconoce, pero se considera la segunda causa más común de encefalitis autoinmunitaria tras la encefalomielitis diseminada aguda en niños y adolescentes. En general, el trastorno predomina en mujeres (80%), aunque en pacientes menores de 12 años la frecuencia de varones es mayor (40%). El síndrome resultante es muy predecible y suele evolucionar en etapas. En los adolescentes y adultos jóvenes el trastorno se presenta habitualmente con manifestaciones psiquiátricas marcadas, como ansiedad rápidamente progresiva, agitación, pensamientos delirantes, conducta extraña, labilidad afectiva, trastornos del estado de ánimo (manía), rasgos catatónicos, déficit de memoria, desintegración del lenguaje, agresión e insomnio u otros trastornos del sueño. En muchos casos, estos síntomas se han precedido de una fase prodrómica de varios días de duración con cefalea, fiebre y síntomas seudovirales. Debido a estos síntomas de presentación los pacientes suelen recibir un diagnóstico incorrecto de psicosis de inicio reciente o de trastorno psiquiátrico. Sin embargo, en unos días o semanas aparecen síntomas adicionales, como disminución del nivel de consciencia, crisis comiciales (incluido el estatus epiléptico), discinesias de las extremidades u orales, movimientos coreoatetoides e inestabilidad autonómica que suele incluir taquicardia, bradicardia, fluctuaciones de la presión arterial, hipoventilación, hipertermia y sialorrea. En casos raros se produce bradicardia y pausas cardíacas, que a veces requieren el uso transitorio de un marcapasos. El trastorno también se produce en niños pequeños y lactantes (el paciente más joven descrito hasta el momento tenía 6 meses), y aunque la evolución del síndrome es similar a la de los adultos, los pacientes jóvenes presentan con mayor frecuencia crisis comiciales motoras o complejas y trastornos del movimiento. Debido a su edad, las características psiquiátrico-conductuales pueden pasarse por alto. En este grupo de niños pequeños los cambios conductuales consisten en irritabilidad, rabietas de nueva aparición, agitación, agresión, disminución del habla, mutismo y regresión autista. Además, en comparación con los adultos, algunos niños también presentan ataxia cerebelosa y hemiparesia; por el contrario, la disfunción autonómica suele ser más leve en los niños. Suele haber un fenómeno de inicio y resolución abruptos de las alteraciones relacionadas con la respuesta a estímulos y del nivel de consciencia.

La RM cerebral muestra anomalías en alrededor del 35% de los casos, por lo general con anomalías inespecíficas corticales y subcorticales de la señal en secuencia de recuperación de la inversión de fluido atenuado (FLAIR), a veces con realce transitorio cortical o meníngeo; las anomalías inespecíficas de la sustancia blanca son frecuentes. Las lesiones también pueden afectar a la médula espinal y producir síntomas de mielitis. El líquido cefalorraquídeo (LCR) presenta anomalías inicialmente en alrededor del 80% de los casos, con pleocitosis linfocítica moderada y en menos ocasiones un aumento de la síntesis proteica y bandas oligoclonales. El electroencefalograma (EEG) es anormal en casi todos los pacientes y suele mostrar una actividad lenta focal o difusa en el rango delta y theta, que no se correlaciona con movimientos anormales. Además, muchos pacientes desarrollan actividad epiléptica, que requiere monitorización mediante vídeo para el manejo clínico adecuado. El 30% de los adultos presenta un patrón EEG típico denominado «cepillo delta extremo» que se caracteriza por complejos beta-delta y que también se ha descrito en niños (fig. 598-5).

El diagnóstico del trastorno se establece al demostrar la presencia de anticuerpos anti-NMDAR en el suero o el LCR. La sensibilidad es mayor en el LCR en comparación con el suero (100% frente al 85%) y los niveles de anticuerpos en el LCR parecen correlacionarse mejor con el pronóstico. Los anticuerpos pueden permanecer detectables, aunque a títulos más bajos, después de la recuperación del paciente.

La presencia de un tumor subyacente, principalmente teratomas, depende de la edad y el sexo. Mientras que el 40% de las mujeres mayores

Tabla 598-5 Encefalitis autoinmunitaria en la infancia

	MECANISMOS	ASOCIACIÓN TUMORAL	SÍNDROME	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	TRATAMIENTO/ PRONÓSTICO
MECANISMOS INMUNITARIOS DEMOSTRADOS					
Encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR	Anticuerpos contra la subunidad NR1 de NMDAR, alteran la función por enlaces cruzados e interiorización de los receptores	Relacionada con la edad y el sexo: 41% en mujeres mayores de 12 años; <6% en niñas menores de 12 años. En varones no se han identificado tumores en niños pequeños	Síntomas psiquiátricos, crisis comiciales, discinesias orofaciales y otros movimientos anormales, disfunción autonómica	EEG: casi siempre anormal; puede mostrar un patrón en «cepillo delta extremo» RM cerebral: hallazgos inespecíficos en ~35% LCR: pleocitosis y/o aumento de proteínas en >80%	Recuperación completa en el 80% tras inmunoterapia y resección tumoral (si está indicado). A menudo se requiere inmunoterapia con fármacos de segunda línea*. Recidivas en ~15% de los pacientes

booksmedicos.org

Tabla 598-5 Encefalitis autoinmunitaria en la infancia *(cont.)*

	MECANISMOS	ASOCIACIÓN TUMORAL	SÍNDROME	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	TRATAMIENTO/ PRONÓSTICO
Encefalitis límbica	**Anticuerpos contra antígenos intraneuronales:** Hu, Ma2, anfifisina, GAD **Anticuerpos contra antígenos sinápticos:** $GABA_BR$, mGluR5	Excepcional en la infancia (v. texto)	Pérdida intensa de la memoria a corto plazo, crisis comiciales	EEG: actividad epiléptica del lóbulo temporal; enlentecimiento focal o generalizado RM: hiperseñal en T2 y FLAIR en la región límbica LCR: pleocitosis y aumento de proteínas	Si los autoantígenos son intracelulares, mala respuesta a la inmunoterapia Si los autoantígenos están en la superficie celular, ~80% responden a la inmunoterapia
SOSPECHA MUY ALTA DE MECANISMOS INMUNITARIOS					
Opsoclonus-mioclonus y otras encefalitis cerebelosas y troncoencefálicas	La mayoría de los pacientes no tiene anticuerpos detectables (algunos pacientes tienen anticuerpos anti-Hu)	Neuroblastoma en el 50% de los niños <2 años; teratoma en adolescentes y adultos jóvenes	El opsoclonus a menudo se acompaña de irritabilidad, ataxia, caídas, mioclonus, temblor y babeo	LCR: anomalías sugestivas de activación de linfocitos B RM: atrofia cerebelosa en algunos casos	Respuesta parcial a la inmunoterapia en el opsoclonus relacionado con neuroblastoma Respuesta elevada a la inmunoterapia en el opsoclonus relacionado con teratoma
Encefalitis de Bickerstaff	Anticuerpos anti-GQ1b	Sin asociación con tumores	Oftalmoplejía, ataxia, hiperreflexia. Puede solaparse con el síndrome de Miller-Fisher	RM: anormal en ~30% (anomalías de señal en T2 en el tronco del encéfalo, tálamo y cerebelo) Estudios de conducción nerviosa: anormales en ~44% (predominio de degeneración axonal, con menos frecuencia desmielinización)	A menudo buen pronóstico con esteroides, IGIV y/o plasmaféresis
Encefalitis de Hashimoto	Anticuerpos anti-TPO	Sin asociación con tumores	Síntomas de seudoictus, temblor, mioclonus, afasia, problemas del sueño y conductuales, crisis comiciales, ataxia	El 48% hipotiroidismo, RM a menudo normal EEG: actividad lenta LCR: aumento de las proteínas	Sensible a corticoides. Las respuestas parciales son frecuentes
Encefalitis de Rasmussen	Lo más probable es que haya un mecanismo inmunitario (mecanismo poco claro)	Sin asociación con tumores	Crisis parciales refractarias progresivas, deterioro cognitivo, déficits focales y hemiatrofia cerebral	RM: atrofia hemisférica unilateral progresiva	Respuesta limitada a la inmunoterapia. Los pacientes pueden necesitar hemisferectomía funcional
Encefalitis de los ganglios basales	Anticuerpos anti-RD2 en algunos casos	Sin asociación con tumores	Movimientos anormales y trastorno conductual	Anomalías variables de los ganglios basales en T2/ FLAIR	Principalmente monofásica, puede recidivar
POSIBLES MECANISMOS INMUNITARIOS					
CLIPPERS	Ausencia de anticuerpos	Sin asociación con tumores	Diplopía episódica o parestesias faciales con desarrollo subsiguiente de síntomas de disfunción troncoencefálica y ocasionalmente de la médula espinal	RM: realce simétrico curvilíneo con gadolinio disperso en el puente y con extensión variable al bulbo raquídeo, los pedúnculos cerebelosos medios, el cerebelo, el mesencéfalo y, en ocasiones, la médula espinal	Sensible a corticoides pero puede requerir corticoterapia crónica u otra terapia inmunosupresora
ROHHAD	Desconocido. Se ha propuesto un origen autoinmunitario y genético	Tumor de la cresta neural en ~50% de los casos†	Obesidad de inicio rápido, hiperfagia, anomalías conductuales, disfunción autonómica e hipoventilación central	RM cerebral, por lo general normal	Sintomático; en algunos pacientes la respuesta a la inmunoterapia es limitada

*Incluye el rituximab y la ciclofosfamida.
†Se desconoce la frecuencia exacta.
CLIPPERS, inflamación linfocítica crónica con realce perivascular pontino sensible a esteroides; EEG, electroencefalografía; FLAIR, recuperación de la inversión de fluido atenuado; $GABA_BR$, receptor de ácido γ-aminobutírico B; GAD, descarboxilasa del ácido glutámico; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; LCR, líquido cefalorraquídeo; mGluR5, receptor metabotrópico de glutamato 5; NMDAR, receptor de *N*-metil-D-aspartato; RD2, receptor de dopamina 2; RM, resonancia magnética; ROHHAD, obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y disregulación autonómica; TPO, peroxidasa tiroidea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

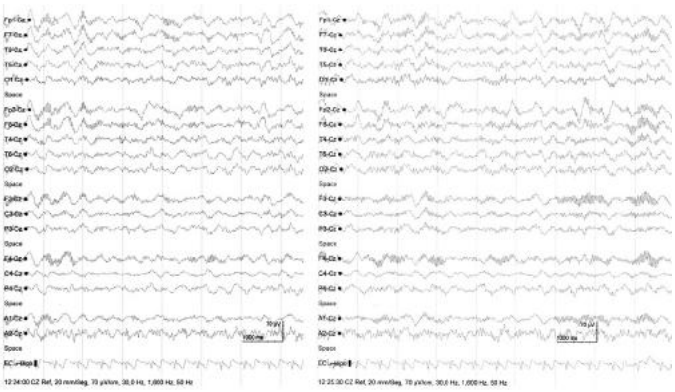

Figura 598-5 Electroencefalograma en el que se observa un patrón denominado «cepillo delta extremo» en una niña de 14 años con encefalitis por anticuerpos anti-receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDAR). Se ha observado que este patrón es característico de la encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR. Consiste en una asociación casi continua de actividad delta con actividad rápida superpuesta, por lo general en el rango beta, que afecta de forma simétrica a todas las regiones craneales, con preferencia frontal en los pacientes que no están bajo los efectos de la sedación ni de anestésicos. (*De Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I y cols.: Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis—clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients*, J Pediatr *162:850-856, 2012, fig. 2.*)

de 12 años tiene un teratoma de ovario subyacente, menos del 6% de las mujeres menores de 12 años tiene un tumor. En el caso de los varones, en los niños pequeños con encefalitis anti-NMDAR la presencia de un tumor subyacente es excepcional; en los adultos jóvenes la presencia de un teratoma testicular también es rara (<15% de los casos). En la edad pediátrica, la RM abdominopélvica y la ecografía abdominal y testicular son las pruebas de elección para el cribado tumoral.

En un pequeño número de pacientes la encefalitis anti-NMDAR ocurre a la vez o después de infecciones por diversos patógenos, como *Mycoplasma pneumoniae,* virus herpes simple humano (VHS) 1 y 6, enterovirus y gripe. No se ha establecido una relación patogénica con la mayoría de estas infecciones; hay evidencia de que algunos pacientes con encefalitis por VHS desarrollan anticuerpos contra la subunidad NR1 del NMDAR. Estos pacientes pueden progresar a la aparición de síntomas neurológicos recidivantes tras la encefalitis por VHS. En un subgrupo de pacientes con síntomas neurológicos recidivantes no infecciosos tras la encefalitis por VHS, o «coreoatetosis postencefalitis por VHS», el trastorno es, en realidad, una encefalitis anti-NMDAR (v. vídeos 598-1, 598-2 y 598-3).

Aunque no se han realizado ensayos clínicos prospectivos, hay evidencia de que la resección del tumor, cuando está indicada, y la inmunoterapia precoz mejoran el pronóstico. La mayoría de los niños recibe inmunoterapia de primera línea, incluidos corticoides, IGIV o plasmaféresis. Sin embargo, debido a que no hay respuesta terapéutica en casi el 50% de los pacientes, y dado el creciente número de publicaciones que indican la posible eficacia del rituximab, este tratamiento se está utilizando cada vez más en combinación con IGIV y esteroides, o después de las inmunoterapias de primera línea. La ciclofosfamida puede ser eficaz cuando no ha habido respuesta a estos tratamientos.

Aunque la encefalitis anti-NMDAR tiene una mortalidad del 7%, alrededor del 80% de los pacientes presenta una recuperación significativa o completa. La recuperación suele ser lenta y puede tardar hasta 2 años después de la aparición de síntomas. Los últimos síntomas en mejorar son las interacciones sociales y las funciones del lenguaje y ejecutivas. Las recidivas se producen en alrededor del 15% de los pacientes; pueden desarrollarse como síndromes parciales, suelen ser más leves que el episodio inicial y también responden a la inmunoterapia. La inmunoterapia exhaustiva inicial parece prevenir o reducir el número de recidivas. Se desconoce cuál es la eficacia de la inmunosupresión crónica con fármacos como azatioprina o micofenolato mofetilo para prevenir las recidivas.

El diagnóstico diferencial de la encefalitis anti-NMDAR es amplio y varía en función del estadio de la enfermedad (tabla 598-6). Los trastornos que se tienen en cuenta con más frecuencia son la encefalitis viral, el síndrome neuroléptico maligno, la psicosis aguda y el consumo de drogas.

ENCEFALITIS LÍMBICA

Este trastorno consiste en un proceso inflamatorio del sistema límbico incluidos los lóbulos temporales mediales, la amígdala y las circunvoluciones del cíngulo. En los adultos, la encefalitis límbica mediada por mecanismos inmunitarios más frecuente se produce en asociación con anticuerpos contra proteínas que en su momento se consideraron canales de potasio activados por voltaje (VGKC por sus siglas en inglés), pero que, en realidad, se dirigen contra una proteína neuronal secretada denominada proteína inactivada del glioma rica en leucina-1 (LGI1) y una proteína denominada Caspr2 que se expresa en el cerebro y las regiones yuxtaparanodales de los nervios mielinizados. Los pacientes con encefalitis límbica asociada a anticuerpos LGI1 suelen desarrollar *hiponatremia;* en algunos pacientes, la enfermedad precedida por episodios breves de movimientos distónicos o seudomioclónicos característicos, denominados *crisis comiciales distónicas faciobraquiales,* pero con características de crisis tónicas en el EEG. Los pacientes con anticuerpos contra Caspr2 suelen desarrollar un síndrome de Morvan, que consta de encefalopatía, crisis comiciales, disfunción autonómica y neuromiotonía. No se conoce si los anticuerpos denominados «proteínas del complejo VGKC» difieren en cuanto a relevancia clínica de las proteínas LGI1 y Caspr2.

Otros tipos menos frecuentes de encefalitis límbica autoinmunitaria en adultos son las paraneoplásicas, que pueden producirse por la presencia de anticuerpos contra antígenos intracelulares (p. ej., Hu, CRMP5, Ma2) o proteínas de la superficie neuronal y sinápticas (p. ej., AMPA, receptor $GABA_B$, mGluR5). Aunque los trastornos asociados con anticuerpos contra antígenos intracelulares parecen estar mediados por respuestas de linfocitos T citotóxicos y responden poco al tratamiento, los asociados con anticuerpos contra antígenos de la superficie celular y sinápticos probablemente estén mediados por los anticuerpos y sí respondan al tratamiento.

En los niños la encefalitis límbica autoinmunitaria o paraneoplásica es excepcional. Por desgracia, cualquier tipo de encefalopatía que provoque crisis comiciales y alteración de la memoria y la conducta suele etiquetarse como «encefalitis límbica», por lo que los datos basados en búsquedas de la literatura que usan el término «encefalitis límbica» son poco fiables. En la literatura anglosajona se han descrito menos de 30 niños con encefalitis límbica, algunos de ellos con anticuerpos contra antígenos intracelulares o de la superficie celular (Hu, Ma2, GAD, anfifisina, $GABA_B$ y proteínas del complejo VGKC diferentes a LGI1 y Caspr2). En algunos casos se identificó un tumor subyacente, como leucemia, ganglioneuroblastoma, neuroblastoma y carcinoma microcítico del ovario.

El **síndrome de Ofelia** es una forma de encefalitis límbica que se produce en asociación con el linfoma de Hodgkin y afecta principalmente a adultos jóvenes, adolescentes o niños. Algunos pacientes desarrollan anticuerpos contra mGluR5, un receptor implicado en el aprendizaje y la memoria; los síntomas suelen responder a la quimioterapia.

ENCEFALOPATÍA DE HASHIMOTO

Esta encefalopatía se define por la detección de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPO por sus siglas en inglés) en pacientes con encefalitis aguda o subaguda que responde a los corticoides. Puesto que casi el 50% de los pacientes tiene una función tiroidea normal y no todos los pacientes responden a los corticoides, el término «encefalopatía asociada con enfermedad tiroidea autoinmunitaria» se considera más preciso que la denominación anterior de «encefalopatía sensible a esteroides asociada a tiroiditis autoinmunitaria». Las características clínicas son inespecíficas y pueden incluir síntomas de seudoictus, temblor, mioclonías, afasia transitoria, alteraciones del sueño y de la conducta, alucinaciones, crisis comiciales y ataxia. El LCR suele mostrar una elevación de la concentración de proteínas con una pleocitosis menos frecuente. Los estudios de EEG casi siempre presentan anomalías, a menudo con un enlentecimiento generalizado. La RM cerebral suele ser normal, aunque puede mostrar anomalías difusas de la sustancia blanca y realce meníngeo que puede resolverse con el tratamiento mediante corticoides.

booksmedicos.org

Tabla 598-6 Diagnóstico diferencial de las encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR en la infancia

TRASTORNO	COMENTARIOS
Encefalitis viral	La encefalitis viral suele sospecharse por el inicio agudo de los síntomas, la pleocitosis del LCR y la hipertermia. La mayoría de las encefalitis virales (excepto la rabia) se asocian a mayores niveles de pleocitosis y de concentración de proteínas en el LCR. La psicosis y las discinesias son mucho menos frecuentes en la encefalitis viral que en la encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR.
Encefalitis recidivante posvirus herpes simple	Se produce unas 4-6 semanas después de un tratamiento satisfactorio contra la encefalitis por herpes simple. Puede ser una auténtica recidiva viral de la encefalitis (PCR positiva en el LCR, progresión de cambios necróticos en la RM, respuesta a aciclovir) o a un trastorno autoinmunitario (PCR negativa en el LCR, ausencia de lesiones necróticas nuevas en la RM, falta de respuesta a aciclovir). En una proporción de estos últimos pacientes el trastorno es una encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR.
Psicosis de inicio reciente	Dado que la mayoría de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR presentan psicosis suele sospecharse un trastorno psiquiátrico primario. A medida que la enfermedad evoluciona la aparición de síntomas neurológicos suele revelar el diagnóstico.
Drogas/toxinas	La aparición aguda de alteraciones de la personalidad y conductuales, así como de síntomas sugestivos de afectación de las vías dopaminérgicas (rigidez, distonía, movimientos orofaciales), suele hacer que se sospeche el consumo de drogas (p. ej., ketamina, fenciclidina, entre otras). Monóxido de carbono.
Síndrome neuroléptico maligno	La aparición de una alteración del nivel de consciencia, episodios de rigidez, hipertermia e inestabilidad autonómica suele sugerir un SNM. Además, algunos pacientes con encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR tienen una elevación de la creatina cinasa sérica y rabdomiólisis (en ausencia de medicación antipsicótica). El uso frecuente de neurolépticos para controlar las alteraciones conductuales añade más confusión entre ambos síndromes. La presencia de discinesias y catatonia sugiere una encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR.
Encefalitis límbica	Los criterios de EL están bien definidos. Los pacientes con EL no tienen discinesias ni hipoventilación central; la RM suele mostrar anomalías restringidas a los lóbulos temporales mediales y los hallazgos en el EEG (actividad epiléptica o lenta) se limitan en gran medida a los lóbulos temporales.
Encefalitis letárgica	Ésta es una entidad mal definida que probablemente englobe múltiples trastornos. Entre los criterios se incluye una encefalitis aguda o subaguda con al menos tres de las siguientes características: signos de afectación de los ganglios basales, crisis oculógiras, oftalmoplejía, conducta obsesivo-compulsiva, mutismo acinético, irregularidades respiratorias centrales y somnolencia y/o inversión del sueño. Alrededor del 50% de los pacientes diagnosticados de encefalitis letárgica hipercinética tiene una encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR.
Trastorno desintegrativo de la infancia/autismo de origen tardío	Los niños con encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR suelen mostrar una regresión cognitiva, pérdida rápida de la función del lenguaje, características autistas y crisis comiciales, lo que sugiere un trastorno desintegrativo de la infancia. Aunque el pronóstico del TDI es malo, la mayoría de los pacientes con encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR responde a la inmunoterapia y muestra una recuperación clínica sustancial.
Síndrome de Kleine-Levin	Los síntomas de hipersomnia, hiperfagia compulsiva, hipersexualidad, apatía y conducta seudoinfantil, que son componentes típicos del síndrome de Kleine-Levin, pueden aparecer transitoriamente durante el proceso de recuperación de una encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR, o como secuelas permanentes.
Errores congénitos del metabolismo	La aciduria glutárica tipo I puede aparecer en pacientes previamente asintomáticos como episodios de encefalopatía con distonía, coincidiendo con una infección o proceso febril. Varios errores congénitos del metabolismo también pueden manifestarse como una encefalopatía aguda o subaguda con signos extrapiramidales, como la aciduria 3-metilglutacónica, la deficiencia del transporte de creatina, ciertos trastornos mitocondriales (síndrome de Leigh), así como los síndromes de Wilson y Lesch-Nyhan. La neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa, la porfiria y los defectos del ciclo de la urea también deberían tenerse en cuenta.
Trastornos de los neurotransmisores monoaminérgicos	La deficiencia de dopamina, serotonina o ambas puede causar encefalopatía, epilepsia y síntomas piramidales y extrapiramidales. El diagnóstico se establece analizando la concentración de estos neurotransmisores en el LCR.
Trastornos desmielinizantes	La encefalomielitis diseminada aguda y la neuromielitis óptica son trastornos inflamatorios desmielinizantes del SNC mediados por mecanismos inmunitarios. Estos trastornos deberían tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las anomalías neurológicas multifocales y la encefalopatía en la infancia. Al igual que sucede con la encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR, estos trastornos pueden precederse de una infección y pueden mostrar pleocitosis. El diagnóstico se sospecha por los hallazgos de la RM. En la NMO la presencia de anticuerpos anti-acuaporina 4 en el suero o el LCR se asocia con recidivas y mal pronóstico.
Vasculitis del SNC	La vasculitis del SNC provoca déficits neurológicos y manifestaciones psiquiátricas. El diagnóstico se establece por angiografía en la vasculitis de vasos de gran calibre y por biopsia cerebral en la vasculitis de vasos de pequeño calibre. En esta última, los marcadores inflamatorios séricos (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, factor 3 del complemento, antígeno del factor von Willebrand) suelen estar elevados y la RM muestra anomalías en FLAIR/T2 en la sustancia blanca y/o gris, que no se restringen a los territorios vasculares, con observación frecuente de realce leptomeníngeo y/o local.
Trastornos reumáticos sistémicos	El lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades reumáticas pueden causar encefalopatía y manifestaciones neurológicas multifocales y psiquiátricas. Estos trastornos suelen sospecharse por la presencia de signos y síntomas de afectación de órganos sistémicos: piel, articulaciones, riñones, células hematopoyéticas y vasos sanguíneos.

EEG, electroencefalografía; EL, encefalitis límbica; FLAIR, recuperación de la inversión de fluido atenuado; LCR, líquido cefalorraquídeo; NMDAR, receptor de *N*-metil-D-aspartato receptor; NMO, neuromielitis óptica; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; SNM, síndrome neuroléptico maligno; TDI, trastorno desintegrativo de la infancia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Como los anticuerpos anti-TPO aparecen en alrededor del 10% de los niños asintomáticos (sin encefalopatía y, en la mayoría de los casos, eutiroideos), así como en pacientes que tienen trastornos asociados a anticuerpos más relevantes, como anticuerpos frente a $GABA_B$, LGI1 o NMDAR, los anticuerpos anti-TPO deberían considerarse como un marcador de autoinmunidad en lugar de como un anticuerpo específico de una enfermedad neurológica o patógeno. Se debe señalar que la presencia de anticuerpos anti-TPO no debería impedir que se realizasen análisis adicionales en busca de los anticuerpos más relevantes.

OPSOCLONUS-MIOCLONUS Y OTRAS ENCEFALITIS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO Y CEREBELOSAS

El cuadro de opsoclonus-mioclonus se produce en lactantes, adolescentes y adultos, aunque probablemente corresponde a diferentes enfermedades y mecanismos patogénicos. En los lactantes, el síndrome suele desarrollarse en los primeros 2 años de vida (media: 20 meses) y al menos el 50% de los pacientes tiene un neuroblastoma subyacente. El niño suele presentar irritabilidad, ataxia, caídas, mioclonías, temblor y babeo. Otros síntomas son el rechazo a caminar o sentarse, problemas del habla, hipotonía y las características típicas de opsoclonus, con presencia de movimientos oculares multidireccionales caóticos rápidos y sin intervalos sacádicos. Dado que no siempre hay opsoclonus cuando aparecen los síntomas, los pacientes pueden diagnosticarse inicialmente de cerebelitis o laberintitis aguda. Por lo general, las anomalías del LCR sugieren la activación de los linfocitos B y se ha demostrado la presencia de anticuerpos contra proteínas neuronales en varios estudios, aunque no se ha logrado identificar un autoantígeno específico.

El tratamiento inmunosupresor, que consta de corticoides, IGIV, rituximab y ciclofosfamida, suele mejorar los movimientos oculares anormales, pero en la mayoría de los pacientes persisten problemas residuales de tipo conductual, del lenguaje y cognitivos, que a menudo requieren educación especial. Además, el insomnio y la respuesta anormal al dolor son frecuentes. El 50% de los pacientes presenta recidivas, por lo general debido a una infección intercurrente o a una reducción de la posología de los fármacos. El retraso del tratamiento parece asociarse con un pronóstico neurológico peor; por tanto, en los casos con neuroblastoma, la resección del tumor no debería retrasar el inicio de la inmunoterapia.

En los adolescentes y adultos jóvenes el cuadro de opsoclonus-mioclonus y la encefalitis troncoencefálica-cerebelosa sin opsoclonus suelen considerarse «idiopáticos» o «postinfecciosos»; sin embargo, hay evidencia de que algunos de estos pacientes tienen un teratoma subyacente, por lo general ovárico. Estos pacientes no presentan anticuerpos anti-NMDAR y, en comparación con los que tienen una encefalitis con anti-NMDAR, es menos probable que presenten inicialmente psicosis e intercambios conductuales, y rara vez desarrollan discinesias. Aunque estos pacientes no parecen tener anticuerpos neuronales, el LCR suele mostrar pleocitosis y una elevación de la concentración de proteínas. La identificación de este subfenotipo de opsoclonus-mioclonus es importante, porque los pacientes suelen tener una recuperación completa después del tratamiento con inmunoterapia (corticoides, IGIV y/o plasmaféresis) y de la resección del teratoma ovárico (si está presente). El pronóstico de este trastorno parece ser mejor que el del opsoclonus asociado a neuroblastoma, o de los opsoclonus paraneoplásicos de pacientes mayores, por lo general relacionados con cáncer de mama, de ovario o de pulmón.

ENCEFALITIS DE BICKERSTAFF

Este término se utiliza para describir a los pacientes con oftalmoplejía progresiva subaguda y ataxia, además de somnolencia o hiperreflexia. Aunque esta entidad se ha descrito con mayor frecuencia en adultos, se han diagnosticado niños de tan sólo 3 años. La mayoría de los pacientes recibe tratamiento con corticoides, IGIV y/o plasmaféresis, y a menudo tienen un buen pronóstico. Los anticuerpos séricos inmunoglobulina G anti-GQ1b se encuentran en el 66% de los pacientes. Se observan anomalías en la RM cerebral en el 30% de los pacientes y suelen consistir en anomalías de hiperintensidad de señal en T2 en el tronco del encéfalo, el tálamo, el cerebelo y, en ocasiones, la sustancia blanca cerebral. Algunos pacientes desarrollan hiporreflexia y debilidad de las extremidades, con predominio de afectación axonal, que se solapan con síntomas del síndrome de Miller-Fisher y el subtipo axonal del síndrome de Guillain-Barré.

INFLAMACIÓN LINFOCÍTICA CRÓNICA CON REALCE PERIVASCULAR PONTINO SENSIBLE A CORTICOIDES

Ésta es una encefalomielitis de predominio pontino que presenta características clínicas y radiológicas específicas. Hasta la fecha se han descrito menos de 30 pacientes y dos de ellos eran niños (13 y 16 años). Los pacientes suelen presentar diplopía episódica o parestesias faciales con el desarrollo posterior de síntomas troncoencefálicos y en ocasiones disfunción de la médula espinal. La RM cerebral muestra un realce con gadolinio curvilíneo y simétrico disperso por el puente y con una extensión variable al bulbo raquídeo, los pedúnculos cerebelosos medios, el cerebelo, el mesencéfalo y, en ocasiones, la médula espinal. Los hallazgos clínicos y radiológicos suelen responder a dosis altas de corticoides, pero pueden empeorar después del descenso de éstos, lo que requiere un tratamiento crónico con esteroides u otra terapia inmunosupresora. El diagnóstico diferencial es amplio e incluye infecciones, enfermedad granulomatosa, linfoma o vasculitis. Puede que sea necesario realizar una biopsia para descartar éstas y otras afecciones.

ENCEFALOPATÍAS AUTOINMUNITARIAS ASOCIADAS CON EPILEPSIA Y ESTATUS EPILÉPTICO

La **encefalitis de Rasmussen** es una encefalopatía inflamatoria que se caracteriza por la aparición progresiva de crisis parciales refractarias, deterioro cognitivo y déficits focales que se producen con la atrofia gradual de un hemisferio cerebral. El trastorno suele producirse en niños de 6-8 años, aunque los adolescentes y los adultos pueden verse afectados. La etiología es desconocida, por lo que se han propuesto múltiples teorías, incluida la presencia de anticuerpos contra la subunidad GluR3 del receptor AMPA y mecanismos mediados por linfocitos T desencadenados por una infección viral. Ninguno de estos mecanismos explica satisfactoriamente la afectación cerebral unilateral característica del trastorno. El tratamiento con dosis altas de corticoides, plasmaféresis o IGIV puede mejorar los síntomas en las primeras etapas de la enfermedad. El rituximab y el interferón γ intraventricular han mostrado eficacia en algunos casos aislados. En una serie pequeña, los pacientes tratados con tacrolimús mostraron mejores resultados de la función neurológica y una progresión más lenta de la hemiatrofia cerebral, pero sin un control mejor de las crisis comiciales. El único tratamiento definitivo es la hemisferectomía funcional que consiste en la desconexión quirúrgica del hemisferio afectado.

El descubrimiento de la encefalitis sensible a tratamiento asociada con anticuerpos contra la superficie celular o las proteínas sinápticas ha hecho que resurja el interés por una posible base autoinmunitaria de varias encefalopatías devastadoras con crisis comiciales refractarias al tratamiento. Algunas encefalitis autoinmunitarias bien definidas, como la **encefalitis anti-NMDAR,** pueden presentarse en niños con crisis comiciales refractarias o estatus epiléptico. En estos pacientes, el desarrollo en un corto período de tiempo del espectro sintomático característico (alteraciones conductuales, discinesias orofaciales y disfunción autonómica) y la demostración de anticuerpos anti-NMDAR conducen al diagnóstico correcto y al inicio de la inmunoterapia.

Una encefalopatía epiléptica devastadora asociada con fiebre denominada **síndrome de encefalopatía epiléptica refractaria inducida por fiebre,** entre otros términos, se atribuye a un proceso autoinmunitario desencadenado por una infección debido a su evolución clínica bifásica y al hallazgo ocasional de anticuerpos antineuronales en algunos pacientes. Sin embargo, la falta de respuesta a la mayoría de los tratamientos, incluida la inmunoterapia, y la asociación rara e inconstante con distintos tipos de anticuerpos suscita dudas sobre una patogenia autoinmunitaria. Otros investigadores sugieren un error genético del metabolismo.

Se han descrito anticuerpos contra las proteínas del complejo VGKC diferentes a LGI1 y Caspr2 en algunos niños con encefalitis con o sin estatus epiléptico. Debido a que se desconocen los antígenos diana y a que la respuesta a la inmunoterapia es impredecible, la relevancia de estos anticuerpos no está clara.

booksmedicos.org

OTRAS ENCEFALITIS DE SUPUESTA CAUSA AUTOINMUNITARIA

Los trastornos desmielinizantes, las vasculitis del SNC y las enfermedades reumáticas asociadas con mecanismos autoinmunitarios pueden provocar encefalitis.

El síndrome de obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y disregulación autonómica (**ROHHAD** por sus siglas en inglés) suele afectar a niños que tenían un desarrollo normal hasta los 2-4 años y luego presentan un inicio rápido de hiperfagia, aumento de peso y anomalías conductuales (desinhibición social, irascibilidad, impulsividad, letargo, brotes de euforia y risa, problemas de concentración), seguidos de disfunción autonómica (respuestas pupilares anormales, disregulación térmica, dismotilidad gastrointestinal) e hipoventilación central. La etiología autoinmunitaria o paraneoplásica del síndrome ROHHAD se ve respaldada por la asociación frecuente de tumores de la cresta neural, la identificación en algunos pacientes de factores genéticos que predisponen a la autoinmunidad y el hallazgo de bandas oligoclonales intratecales e infiltrados de linfocitos e histiocitos en el hipotálamo de algunos pacientes. Además, se han descrito respuestas a la inmunoterapia en algunos pacientes. Se ha sugerido un posible origen genético debido a las similitudes de este síndrome con el síndrome de hipoventilación central congénita (síndrome de Ondina) relacionado con una mutación del gen *PHOX2B,* que debuta en el período neonatal y se asocia también a problemas autonómicos (enfermedad de Hirschsprung) y a tumores de la cresta neural (v. cap. 418.2). Sin embargo, en pacientes con síndrome ROHHAD no se han observado mutaciones de *PHOX2B* y de otros genes candidatos.

El término **encefalitis de los ganglios basales** se utiliza para describir a los pacientes con una afectación predominante o aislada de dichas estructuras. Estos pacientes suelen tener anomalías de los movimientos y enfermedades neuropsiquiátricas. Aunque es probable que estos trastornos tengan múltiples etiologías, como procesos metabólicos, tóxicos, genéticos e infecciosos, en algunos pacientes se ha sugerido una etiología inmunomediada. No se han realizado ensayos clínicos, pero en publicaciones de casos aislados y en pequeñas series de casos no controlados se ha descrito el beneficio potencial de la inmunoterapia. Se han identificado anticuerpos contra el receptor de dopamina-2 en algunos de estos pacientes, así como en pacientes con corea de Sydenham y síndrome de Tourette.

El **síndrome de seudomigraña con pleocitosis (PMP)** o **cefalea con déficits neurológicos y linfocitosis del LCR (HaNDL)** es una entidad mal definida que afecta predominantemente a varones adultos jóvenes con antecedentes familiares de migraña, aunque puede haber casos en adolescentes. Este síndrome se caracteriza por episodios repetidos de cefalea intensa con déficits neurológicos transitorios acompañados de linfocitosis aséptica del LCR y RM cerebral normal. Los pacientes suelen presentar una presión de apertura elevada del LCR, hiperproteinorraquia y enlentecimiento focal del EEG, que se normalizan después de los episodios de cefalea. Debido a las características inflamatorias del LCR y a la alta prevalencia de síntomas prodrómicos seudovirales se ha propuesto un mecanismo mediado por factores infecciosos-autoinmunitarios. Otras teorías son la depresión cortical propagada y la activación trigémino-vascular.

Un mecanismo inmunomediado y la activación trigémino-vascular también se consideran posibles mecanismos de la **migraña oftalmopléjica,** denominada también **neuralgia craneal recurrente.** Este trastorno afecta sobre todo a niños pequeños y se caracteriza por episodios recidivantes de cefalea y afectación de los nervios craneales III, IV y/o VI. A diferencia de la PMP/HaNDL, el análisis del LCR no muestra pleocitosis y en alrededor del 75% de los casos la RM muestra un engrosamiento neural focal y realce con la inyección de contraste. Los datos observacionales sugieren que el tratamiento con corticoides puede ser beneficioso. En este síndrome, así como en la PMP/HaNDL, el diagnóstico diferencial incluye trastornos estructurales, neoplásicos, traumáticos, metabólicos e infecciosos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **599**

Trastornos neurodegenerativos de la infancia

Jennifer M. Kwon

Dentro de los trastornos neurodegenerativos de la infancia se incluye un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades que pueden deberse a defectos genéticos y bioquímicos específicos, a infecciones virales crónicas y a diversas causas no conocidas. A los niños con sospecha de un trastorno neurodegenerativo antiguamente se les realizaban biopsias cerebrales y rectales (nerviosas), pero en el momento actual, gracias a las modernas técnicas de neuroimagen y a las pruebas de diagnóstico molecular, rara vez son necesarias estas pruebas cruentas. La prueba diagnóstica más importante sigue siendo una anamnesis y una exploración física minuciosa. El rasgo que distingue a la enfermedad neurodegenerativa es la **regresión** y el **deterioro progresivo** de la función neurológica con pérdida del habla, la visión, la audición o la locomoción, asociadas a menudo con convulsiones, dificultades de alimentación y deterioro cognitivo. La edad de comienzo, la velocidad de progresión y los signos neurológicos principales determinan si la enfermedad afecta principalmente a la sustancia blanca o a la sustancia gris. Los trastornos de la sustancia blanca se caracterizan por la afectación de la neurona motora superior y por espasticidad progresiva; en los trastornos de la sustancia gris es típico observar convulsiones, deterioro intelectual y pérdida de agudeza visual al inicio de la enfermedad. Una historia clínica precisa confirma la afectación del neurodesarrollo, mientras que la exploración neurológica localiza el proceso dentro del sistema nervioso. Aunque la evolución de un cuadro degenerativo suele ser mortal y las terapias disponibles a menudo sólo tienen un efecto limitado, es importante establecer un diagnóstico correcto para poder ofrecer un consejo genético adecuado y poner en marcha estrategias preventivas. El trasplante de médula ósea y otras técnicas novedosas pueden evitar la progresión de la enfermedad en algunos individuos presintomáticos o en una etapa muy precoz en la evolución de la enfermedad. La prevención es factible en todos los procesos en los que se conozca el defecto enzimático específico (muestras de vellosidades coriónicas o amniocentesis). La detección de los portadores suele ser posible mediante análisis enzimáticos. En la tabla 599-1 se resumen algunos trastornos neurodegenerativos y metabólicos según la edad habitual de comienzo.

599.1 Esfingolipidosis

Jennifer M. Kwon

Las esfingolipidosis se caracterizan por el almacenamiento intracelular de sustratos lipídicos derivados del catabolismo defectuoso de los esfingolípidos que componen las membranas celulares (fig. 599-1). Se dividen en 6 categorías: enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, gangliosidosis GM_1, gangliosidosis GM_2, enfermedad de Krabbe y leucodistrofia metacromática. Las enfermedades de Niemann-Pick y de Gaucher se comentan en el capítulo 86.4.

GANGLIOSIDOSIS

Véase también el capítulo 86.4.

Los gangliósidos son glucoesfingolípidos, un componente habitual de la membrana neuronal y sináptica. La estructura básica del ganglósido GM_1 consta de una cadena de oligosacáridos acoplada a un grupo hidroxilo de ceramida y de ácido siálico unido a galactosa. Los gangliósidos se catabolizan por la escisión secuencial de las moléculas de azúcar por parte de exoglucosidasas específicas. Las anomalías en el catabolismo dan lugar a la acumulación del gangliósido en el interior de la célula.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J: Autoimmune encephalitis in children, *J Child Neurol* 27:1460-1469, 2012.

Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, et al: Pediatric anti-*N*-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients, *J Pediatr* 162:850-856, 2012.

Armangue T, Titulaer MJ, Sabater L, et al: A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma, *Ann Neurol* 75:850-856, 2014.

Beleza P, Soares-Fernandes J, Jordão MJ, et al: From juvenile parkinsonism to encephalitis lethargica, a new phenotype of post-streptococcal disorders: case report, *Eur J Paediatr Neurol* 12:505-507, 2008.

Bien CG, Schramm J: Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: promising prospects and a dilemma, *Epilepsy Res* 86(2-3):101-112, 2009.

Chapman MR, Vause HE: Anti-NMDA receptor encephalitis: diagnosis, psychiatric presentation, and treatment, *Am J Psychiatry* 168:245-251, 2011.

Dale RC, Brilot F, Duffy LV, et al: Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease, *Neurology* 83:142-150, 2014.

Dale RC, Church AJ, Cardoso F, et al: Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies, *Ann Neurol* 50:588-595, 2001.

Dale RC, Church AJ, Surtees RAH, et al: Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity, *Brain* 127:21-33, 2003.

Dale RC, Merheb V, Pillai S, et al: Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders, *Brain* 135(11):3453-3468, 2012.

Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies, *Lancet Neurol* 7(12):1091-1098, 2008.

Dalmau J: Recognizing paraneoplastic limbic encephalitis, *J Clin Oncol* 27(34): e230-e231, 2009.

Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al: clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis, *Lancet Neurol* 10:63-74, 2011.

DeSena A, Graves D, Warnack W, et al: Herpes simplex encephalitis as a potential cause of anti-*N*-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis report of 2 cases, *JAMA Neurol* 71:344-346, 2014.

DeSena A, Greenberg BM, Graves D: Light switch" mental status changes and irritable insomnia are two particularly salient features of NMDA receptor antibody encephalitis, *Pediatr Neurol* 51:151-153, 2014.

Dogan M, Acikgoz E, Acikgoz M, et al: The frequency of Hashimoto thyroiditis in children and the relationship between urinary iodine level and Hashimoto thyroiditis, *J Pediatr Endocrinol Metab 24(1-2):75-80*, 2011.

Florance NR, Davis RL, Lam C, et al: Anti-*N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents, *Ann Neurol* 66(1):11-18, 2009.

Fukuoka T, Takeda H, Ohe Y, et al: Anti-glutamate receptor δ2 antibody-positive migrating focal encephalitis, *Clin Neurol Neurosurg* 114:1351-1354, 2012.

Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al: The frequency of autoimmune *N*-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project, *Clin Infect Dis* 54(7):899-904, 2012.

Gambardella A, Andermann F, Shorvon S, et al: Limited chronic focal encephalitis, *Neurology* 70:374-377, 2008.

Gelfand AA, Gelfand JM, Prabakhar P, et al: Ophthalmoplegic "migraine" or recurrent ophthalmoplegic cranial neuropathy: new cases and a systematic review, *J Child Neurol* 27(6):759-766, 2012.

Haberlandt E, Bast T, Ebner A, et al: Limbic encephalitis in children and adolescents, *Arch Dis Child* 96(2):186-191, 2011.

Irani SR, Vincent A, Schott JM: Autoimmune encephalitis, *BMJ* 343:d4340, 2011.

Ize-Ludlow D, Gray JA, Sperling MA, et al: Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation presenting in childhood, *Pediatrics* 120(1):e179-e188, 2007.

Jay V, Becker LE, Otsubo H, et al: Chronic encephalitis and epilepsy (Rasmussen's encephalitis): detection of cytomegalovirus and herpes simplex virus 1 by the polymerase chain reaction and in situ hybridization, *Neurology* 45:108-117, 1995.

Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, et al: Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-*N*-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, *JAMA Neurol* 70:1133-1139, 2013.

Lopez-Alberola R, Georgiou M, Sfakianakis GN, et al: Contemporary encephalitis lethargica: phenotype, laboratory findings and treatment outcomes, *J Neurol* 256:396-404, 2009.

Matsuo M, Odaka M, Koga M, et al: Bickerstaff's brainstem encephalitis associated with IgM antibodies to GM1b and GalNAc-GD1a, *J Neurol Sci* 217:225-228, 2004.

Odaka M, Yuki N, Yamada M, et al: Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome, *Brain* 126:2279-2290, 2003.

Orange D, Frank M, Tian S, et al: Cellular immune suppression in paraneoplastic neurologic syndromes targeting intracellular antigens, *Arch Neurol* 69:1132-1140, 2012.

Outteryck O, Baille G, Hodel J, et al: Extensive myelitis associated with anti-NMDA receptor antibodies, *BMC Neurol* 13:211, 2013.

Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, et al: Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS), *Brain* 133:2626-2634, 2010.

Pranzatelli MR, Tate ED, Verhulst SJ, et al: Pediatric dosing of rituximab revisited: serum concentrations in opsoclonus-myoclonus syndrome, *J Pediatr Hematol Oncol* 32(5):e167-e172, 2010.

Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al: Extreme delta brush": a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis, *Neurology* 79:1094-1100, 2012.

Sen A, Wong J, Laue-Gizzi H, et al: Pathognomonic seizures in limbic encephalitis associated with anti-LGl1 antibodies, *Lancet* 383:2018, 2014.

Tamma PD, Agwu AL, Hartman AL: Behavior outbursts, orofacial dyskinesias, and CSF pleocytosis in a healthy child, *Pediatrics* 128:e242-e245, 2011.

Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al: Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study, *Lancet Neurol* 12:157-165, 2013.

Van BA, Stephani U, Kluger G, et al: FIRES: febrile infection responsive epileptic (FIRE) encephalopathies of school age, *Brain Dev* 31(1):91-93, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 599-1 Trastornos neurometabólicos asociados con regresión del neurodesarrollo

EDAD DE COMIENZO (años)	ENFERMEDADES	COMENTARIOS
<2, con hepatomegalia	Intolerancia a la fructosa	Vómitos, hipoglucemia, trastornos para la alimentación, fallo de medro (cuando se administra fructosa)
	Galactosemia	Letargia, hipotonía, ictericia, cataratas, hipoglucemia (cuando se administra lactosa)
	Glucogenosis (por almacenamiento de glucógeno) tipos I-IV	Hipoglucemia, cardiomegalia (tipo II)
	Mucopolisacaridosis tipos I y II	Facies tosca, rigidez articular
	Enfermedad de Niemann-Pick, tipo infantil	Enfermedad de la sustancia gris, fallo de medro
	Enfermedad de Tay-Sachs	Convulsiones, mácula rojo cereza, edema, facies tosca
	Síndrome de Zellweger	Hipotonía, frente elevada, facies aplanada
	Enfermedad de Gaucher (forma neuropática)	Postura en extensión, irritabilidad
	Síndromes de glucoproteína deficiente en carbohidratos	Desmielinización, hipoplasia cerebelosa
<2, sin hepatomegalia	Enfermedad de Krabbe	Irritabilidad, postura en extensión, atrofia óptica y ceguera
	Síndrome de Rett	Niñas con desaceleración del crecimiento craneal, pérdida de habilidades manuales, movimientos de frotamiento de las manos, afectación de habilidades lingüísticas, apraxia de la marcha
	Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Trastornos para alimentarse, temblores, mioclonías, opistótonos
	Fenilcetonuria	Pigmentación con la luz, eczema, convulsiones
	Enfermedad de Menkes	Hipertonía, irritabilidad, convulsiones, pelo anormal
	Encefalopatía necrotizante subaguda de la enfermedad de Leigh	Enfermedad de la sustancia blanca
	Enfermedad de Canavan	Enfermedad de la sustancia blanca, macrocefalia
	Enfermedad neurodegenerativa por acúmulo cerebral de hierro	Enfermedad de la sustancia blanca, trastornos del movimiento
2-5	Enfermedad de Niemann-Pick tipos III y IV	Hepatoesplenomegalia, dificultades de la marcha
	Enfermedad de Wilson	Hepatopatía, anillo de Kayser-Fleischer; el deterioro cognitivo es tardío
	Gangliosidosis tipo II	Enfermedad de la sustancia gris
	Ceroidolipofuscinosis neuronal	Enfermedad de la sustancia gris
	Encefalopatías mitocondriales (p. ej., epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas [MERRF])	Enfermedad de la sustancia gris
	Ataxia-telangiectasia	Enfermedad de los ganglios basales
	Enfermedad de Huntington (corea)	Enfermedad de los ganglios basales
	Enfermedad neurodegenerativa por acúmulo cerebral de hierro	Enfermedad de los ganglios basales
	Leucodistrofia metacromática	Enfermedad de la sustancia blanca
	Adrenoleucodistrofia	Enfermedad de la sustancia blanca, problemas de conducta, deterioro del rendimiento escolar, tetraparesia
5-15	Adrenoleucodistrofia	Los mismos que en la adrenoleucodistrofia a los 2-5 años
	Esclerosis múltiple	Enfermedad de la sustancia blanca
	Ceroidolipofuscinosis neuronal, juvenil y del adulto (enfermedad de Spielmeyer-Vogt y de Kufs)	Enfermedad de la sustancia gris
	Enfermedad de Schilder	Enfermedad de la sustancia blanca, síntomas neurológicos focales
	Enfermedad de Refsum	Neuropatía periférica, ataxia, retinitis pigmentaria
	Sialidosis II, forma juvenil	Mácula rojo cereza, mioclonía, ataxia, facies tosca
	Panencefalitis esclerosante subaguda	Encefalopatía difusa, mioclonía; puede aparecer años después del sarampión

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, WB Saunders, pág. 542.*

Los defectos en la degradación del gangliósido pueden clasificarse en dos grupos: gangliosidosis GM_1 y gangliosidosis GM_2.

Gangliosidosis GM_1

Los 3 subtipos de gangliosidosis GM_1 se clasifican en función de la edad de presentación: infantil (tipo 1), juvenil (tipo 2) y del adulto (tipo 3). El cuadro se hereda con carácter autosómico recesivo y se debe a un déficit significativo de β-galactosidasa ácida. Esta enzima puede analizarse en los leucocitos y en fibroblastos cultivados. El gen de la β-galactosidasa ácida se ha ubicado en el cromosoma 3p14.2. Es posible establecer un diagnóstico prenatal midiendo la β-galactosidasa ácida en células amnióticas cultivadas.

La **gangliosidosis GM_1 infantil** debuta en el momento de nacer o durante el período neonatal con anorexia, dificultad de succión y estancamiento ponderal. Hay un retraso global del neurodesarrollo y crisis generalizadas refractarias. El fenotipo es característico y tiene muchas similitudes con el síndrome de Hurler. Los rasgos faciales son toscos, la frente es prominente, el puente nasal está deprimido, la lengua es grande (macroglosia) y las encías están hipertrofiadas. Se aprecia hepatoesplenomegalia en los primeros estadios como consecuencia de la acumulación de histiocitos espumosos y una cifoescoliosis debido al acuñamiento anterior de los cuerpos vertebrales. En la exploración neurológica se observa una deficiente empatía con el medio, ceguera progresiva, sordera, tetraplejía espástica y rigidez de descerebración. Aproximadamente en el 50% de los casos se aprecia una mancha de color rojo cereza en la región macular. La **mancha rojo cereza** se caracteriza por un anillo opaco (células ganglionares retinianas cargadas de esfingolípidos) que rodea la fóvea roja normal (fig. 599-2). Es raro que estos niños sobrevivan más allá de los 2-3 años, y pueden fallecer como consecuencia de una neumonía por aspiración.

La **gangliosidosis GM_1 juvenil** tiene un inicio más tardío y comienza alrededor del año de edad. Los síntomas iniciales suelen ser incoordinación, debilidad muscular, ataxia y regresión del lenguaje. Después, las manifestaciones principales son convulsiones, espasticidad, rigidez de descerebración y ceguera. A diferencia de la forma infantil,

booksmedicos.org

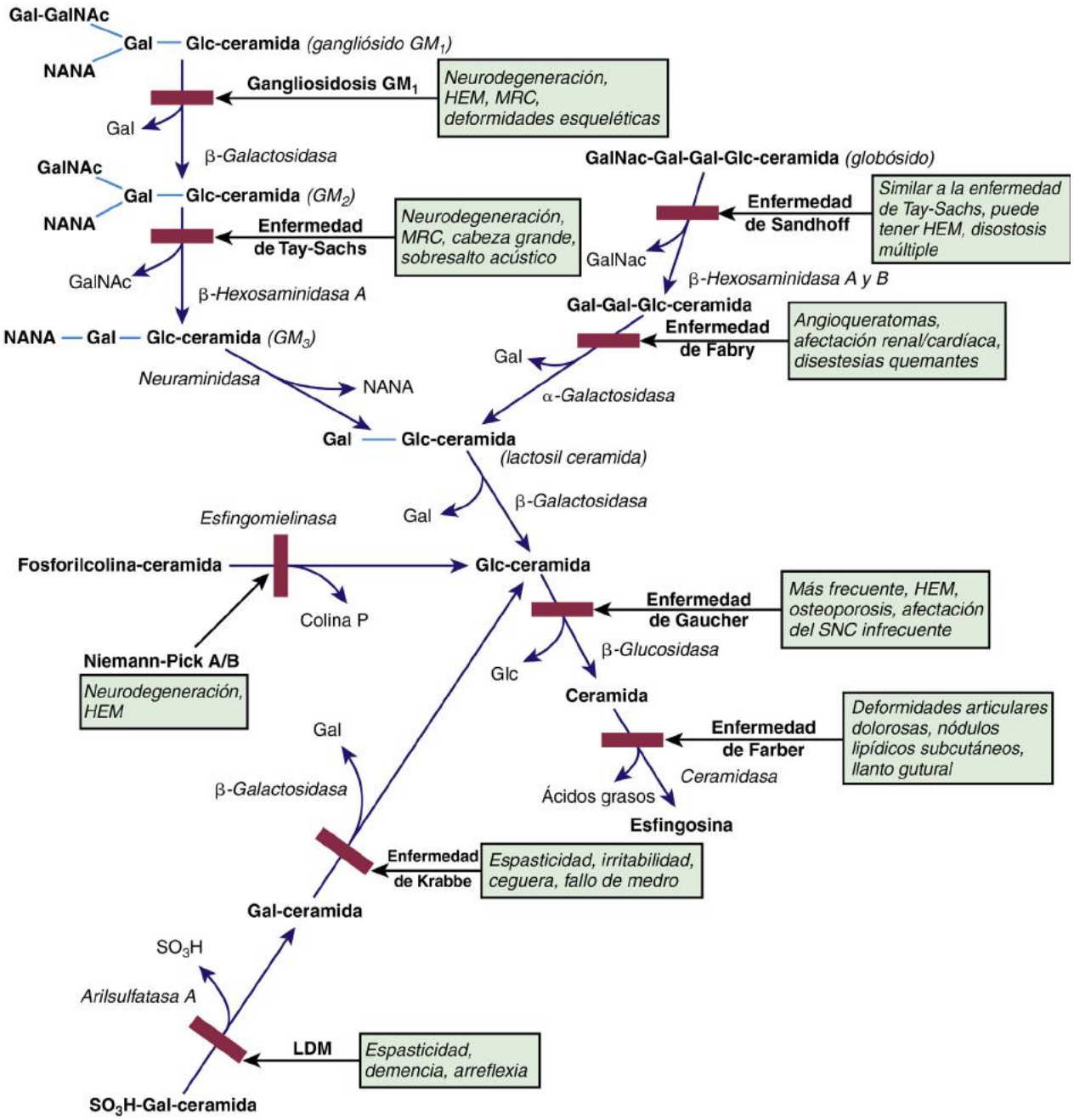

Figura 599-1 Vía de degradación de los esfingolípidos que muestra la localización de los déficits enzimáticos y sus trastornos asociados. Los esfingolípidos están compuestos por una base de ceramida con cadenas laterales de oligosacáridos. Gal-, galactosil-; GalNAc, N-acetil-galactosa; Glc-, glucosil-; HEM, hepatoesplenomegalia; LDM, leucodistrofia metacromática; MRC, mancha rojo cereza (retiniana); NANA, ácido N-acetil-neuramínico; SNC, sistema nervioso central.

no suele asociarse a rasgos faciales toscos ni hepatoesplenomegalia. La exploración radiológica de la columna lumbar puede mostrar un leve acuñamiento vertebral. Los niños no suelen sobrevivir más allá de los 10 años de edad. La **gangliosidosis GM_1 del adulto** es un trastorno lentamente progresivo que cursa con espasticidad, ataxia, disartria y deterioro cognitivo progresivo.

Gangliosidosis GM_2

Las gangliosidosis GM_2 son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios autosómicos recesivos en el que se incluyen diferentes subtipos como la enfermedad de Tay-Sachs (ETS), la enfermedad de Sandhoff, la gangliosidosis GM_2 juvenil y la gangliosidosis GM_2 del adulto. La **ETS** es más prevalente en la población de judíos askenazíes, con una frecuencia de portadores aproximada de 1/30 en judíos en Estados Unidos. La ETS se debe a mutaciones en el gen *HEXA* localizado en el cromosoma 15q23-q24. Los lactantes afectados parecen normales hasta alrededor de los 6 meses de edad, salvo por una marcada reacción de «sobresalto» ante los ruidos que es evidente desde poco después de nacer. Después, en los niños afectados se aprecia un retraso en su desarrollo neurocognitivo, y hacia el primer año de vida pierden la capacidad para mantenerse en pie, sentarse y vocalizar. La hipotonía inicial evoluciona a espasticidad progresiva y se acompaña de un deterioro progresivo con convulsiones, ceguera, sordera y aparición de la mancha rojo cereza en casi todos los pacientes (v. fig. 599-2). La macrocefalia se hace evidente hacia el año de vida y se debe al depósito cerebral de ganglósido GM_2, del orden de 200-300 veces superior a lo normal. Pocos niños sobreviven más allá de los 3-4 años de edad y la muerte generalmente se produce por aspiración o bronconeumonía. En los tejidos de los pacientes con ETS se ha encontrado un déficit de la isoenzima hexosaminidasa A. La detección selectiva en masa para el diagnóstico prenatal es un método fiable y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

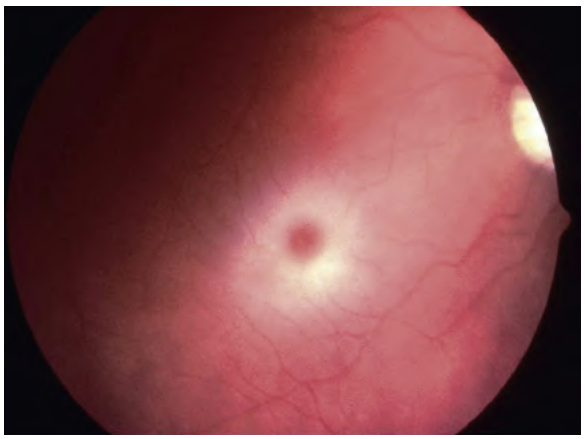

Figura 599-2 Mancha rojo cereza en un paciente con gangliosidosis GM_1. Obsérvese el anillo blanquecino de células ganglionares cargadas de esfingolípidos rodeando a la fóvea. (*De Leavitt JA, Kotagal S: The «cherry red» spot*, Pediatr Neurol *37(1):74-75, 2007, fig. 1.*)

rentable de prevención porque la enfermedad aparece en una población definida (judíos askenazíes). El cribado dirigido es responsable de que en el momento actual los pocos niños que nacen en EE.UU. con ETS sean habitualmente hijos de padres de ascendencia no judía a los que no se les realiza de rutina el cribado. Se dispone de una prueba de detección de portadores precisa y económica (hexosaminidasa A en suero o en leucocitos) y la enfermedad puede diagnosticarse con fiabilidad en muestras de las vellosidades coriónicas durante el primer trimestre de la gestación en las parejas de riesgo (progenitores heterocigotos).

La **enfermedad de Sandhoff** es muy similar a la ETS en su forma de presentación, incluida la pérdida progresiva de las capacidades motoras y del lenguaje, que comienza a los 6 meses de edad. La mayoría de los pacientes presenta crisis comiciales, mancha rojo cereza, macrocefalia y facies de muñeca; pero los niños con enfermedad de Sandhoff también pueden tener esplenomegalia. Los potenciales evocados visuales (PEV) son normales en estadios precoces de la enfermedad de Sandhoff y de la ETS, pero están alterados a medida que progresa la enfermedad o dejan de evocarse. Los potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo (PEAT) muestran latencias prolongadas. El diagnóstico de la enfermedad de Sandhoff se basa en el hallazgo de niveles deficitarios de hexosaminidasa A y B en el suero y en los leucocitos. Los niños generalmente fallecen hacia los 3 años de edad. La enfermedad de Sandhoff se debe a mutaciones del gen *HEXB* localizado en el cromosoma 5q13.

La **gangliosidosis GM_2 juvenil** aparece en edades intermedias de la infancia, en un inicio con torpeza motora seguida de ataxia. Gradualmente aparecen signos de espasticidad, atetosis, pérdida del lenguaje y crisis comiciales. Se acompaña de atrofia óptica, que produce pérdida progresiva de agudeza visual, pero rara vez se observa la mancha rojo cereza en la gangliosidosis GM_2 juvenil. El déficit de hexosaminidasa es variable (desde una deficiencia total hasta un nivel casi normal) en estos pacientes. La muerte sobreviene alrededor de los 15 años de edad.

La **gangliosidosis GM_2 del adulto** se caracteriza por una gran variedad de signos neurológicos, como marcha atáxica lentamente progresiva, espasticidad, distonía, atrofia muscular proximal y disartria. Generalmente la agudeza visual y la función intelectual están preservadas. La actividad de la hexosaminidasa A, o de la A y B, está disminuida de forma significativa en el suero y en los leucocitos.

Enfermedad de Krabbe (leucodistrofia de células globoides)

La enfermedad de Krabbe (EK) es un raro trastorno neurodegenerativo autosómico recesivo caracterizado por una grave pérdida de mielina y por la presencia de cuerpos globoides en la sustancia blanca. El gen de la EK *(GALC)* se localiza en el cromosoma 14q24.3-q32.1. La enfermedad se debe a una marcada deficiencia de la enzima lisosómica galactocerebrósido β-galactosidasa. La EK consiste más en una destrucción de la mielina que en una formación anormal de la misma. Normalmente, la mielinización se inicia durante el tercer trimestre y se corresponde con un rápido incremento de actividad de la galactocerebrósido β-galactosidasa cerebral. En pacientes con EK, el galactocerebrósido no puede metabolizarse durante el recambio normal de la mielina debido al déficit de esta enzima. Cuando se inyecta galactocerebrósido en el cerebro de animales de experimentación se observa la presencia de células globoides. Se postula que en los seres humanos ocurre un fenómeno similar; el galactocerebrósido no metabolizado estimula la formación de células globoides, las cuales reflejan la destrucción de las células oligodendrogliales. Como las células oligodendrogliales son responsables de la elaboración de la mielina, su pérdida da lugar a una degradación de la misma, lo que produce más galactocerebrósido y provoca un círculo vicioso de destrucción de la mielina.

Los síntomas de la EK aparecen durante los primeros meses de vida y consisten en irritabilidad y llanto excesivo, episodios inexplicados de hiperpirexia, dificultad para la alimentación y vómitos. Durante el estadio inicial de la EK con frecuencia los niños son tratados de «cólicos» o de «alergia a la leche», con cambios frecuentes de las fórmulas. Pueden aparecer de forma precoz crisis generalizadas durante la evolución de la enfermedad. A medida que progresa la enfermedad se observan alteraciones del tono muscular con rigidez y opistótonos y pérdida de fijación visual secundaria a atrofia óptica. En los últimos estadios de la enfermedad las principales manifestaciones clínicas son ceguera, sordera, ausencia de reflejos tendinosos profundos y rigidez de descerebración. La mayoría de los pacientes fallece hacia los 2 años de edad. La RM convencional y la RM espectroscópica son útiles para evaluar la extensión de la desmielinización en la EK. El trasplante de células pluripotenciales del cordón umbilical de donantes no emparentados cuando el bebé se encuentra asintomático puede modificar favorablemente la evolución natural de la enfermedad, pero no será de utilidad en los pacientes con síntomas neurológicos.

Se ha descrito una *EK de comienzo tardío* que se inicia en la infancia o durante la adolescencia. Los pacientes presentan atrofia óptica y ceguera cortical, por lo que este proceso se confunde a menudo con las adrenoleucodistrofias. Es característica la alteración lentamente progresiva de la marcha debido a espasticidad y ataxia. Al igual que en la EK clásica, las células globoides son abundantes en la sustancia blanca y los leucocitos son deficitarios en galactocerebrósido β-galactosidasa. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra una elevación de la concentración de proteínas y la velocidad de conducción nerviosa está muy retrasada debido a la desmielinización segmentaria de los nervios periféricos. La amplitud de los PEV disminuye de forma gradual y no se evoca respuesta en etapas tardías de la enfermedad; en los PEAT únicamente se recogen las ondas I y II. Los estudios de TC y RM muestran una marcada reducción de la sustancia blanca, sobre todo en el cerebelo y en centros semiovales, con preservación de las fibras U subcorticales. El diagnóstico prenatal es posible mediante el análisis de la actividad de galactocerebrósido β-galactosidasa en las vellosidades coriónicas o en cultivos de células del líquido amniótico. El cribado neonatal puede identificar los pacientes con riesgo de presentar la enfermedad de comienzo tardío.

Leucodistrofia metacromática (LDM)

Este trastorno del metabolismo de la mielina se hereda con carácter autosómico recesivo y se debe a un déficit de actividad de la arilsulfatasa A. El gen *ARSA* se localiza en el cromosoma 22q13-13qter. La ausencia o el déficit de arilsulfatasa A conducen a una acumulación de sulfato de cerebrósido en las vainas de mielina del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso periférico debido a la incapacidad para liberar el sulfato de la galactosil-3-sulfato ceramida. Se piensa que el exceso de sulfato de cerebrósido causa una degradación de la mielina con destrucción de la oligodendroglía. El diagnóstico prenatal de la leucodistrofia metacromática (LDM) se realiza mediante el análisis de la actividad de la arilsulfatasa A en las vellosidades coriónicas o en cultivos de células de líquido amniótico. La aplicación de violeta de cresilo a las muestras de tejidos produce una tinción metacromática de los gránulos de sulfátido, lo que da nombre a la enfermedad. Algunos individuos con una actividad de la enzima arilsulfatasa A baja son clínicamente normales y presentan un estado de seudodeficiencia que sólo puede confirmarse mediante pruebas genéticas o bioquímicas adicionales. Los individuos afectados por LDM se clasifican según la edad de comienzo: infantil tardía, juvenil y del adulto.

La **LDM infantil tardía** comienza de forma insidiosa con un trastorno de la marcha entre el primer y el segundo año de edad. Al inicio

booksmedicos.org

el niño parece torpe y se cae con frecuencia, pero la marcha se deteriora progresivamente precisando apoyo para caminar. Las extremidades están hipotónicas y los reflejos tendinosos profundos disminuidos o ausentes. En los meses siguientes, el niño pierde la independencia de la marcha y se evidencia un deterioro de la función intelectual. El habla es arrastrada y disártrica y el niño parece indiferente y apático. Se produce una alteración de la fijación de la mirada, existe nistagmo y la exploración de la retina muestra atrofia óptica. Al cabo de 1 año del inicio de la enfermedad el niño es incapaz de mantenerse sentado sin ayuda y desarrolla una postura de decorticación progresiva. Hay afectación de la deglución y de la alimentación debido a una parálisis seudobulbar y es necesario practicar una gastrostomía para alimentarle. Finalmente, el paciente se encuentra estuporoso y fallece por aspiración o bronconeumonía hacia los 5-6 años de edad. La evaluación neurofisiológica muestra cambios progresivos en los PEV, los PEAT y los potenciales evocados somatosensoriales (PESS), y la velocidad de conducción nerviosa (VCN) de los nervios periféricos está muy disminuida. Las imágenes de TC y RM cerebral muestran una hipodensidad difusa y simétrica de la sustancia blanca cerebral y cerebelosa, y en el análisis del LCR se detecta una elevación de la concentración de proteínas. El trasplante de médula ósea es una terapia experimental prometedora para el tratamiento de la forma infantil tardía de LDM y se están realizando los primeros ensayos clínicos de sustitución enzimática. Al igual que en la EK, se han descrito resultados favorables sólo en los pacientes tratados que tenían una enfermedad menos grave o en los identificados en una fase muy temprana de la evolución de la enfermedad.

La **LDM juvenil** tiene muchas características en común con la LDM infantil tardía, pero el inicio de los síntomas se retrasa hasta los 5-10 años de edad. El deterioro del rendimiento escolar y las alteraciones de personalidad pueden presagiar el comienzo de la enfermedad. Después aparecen incoordinación de la marcha, incontinencia urinaria y disartria. El tono muscular aumenta y puede haber ataxia, distonía o temblor. En la fase final de la enfermedad aparecen crisis tónico-clónicas generalizadas que son difíciles de controlar. Los pacientes suelen sobrevivir hasta la adolescencia.

La **LDM del adulto** aparece entre la 2.ª y la 6.ª década de la vida. Se caracteriza por alteraciones de la memoria, trastornos psiquiátricos y cambios de personalidad. Los signos neurológicos progresivos, como espasticidad, distonía, atrofia óptica y convulsiones generalizadas, pueden conducir finalmente a una situación de encamamiento con postura de decorticación y arreactividad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

599.2 Ceroidolipofuscinosis neuronales

Jennifer M. Kwon

Las ceroidolipofuscinosis neuronales (CLN) constituyen un grupo de trastornos neurodegenerativos hereditarios por depósito lisosómico que se caracterizan por una pérdida de agudeza visual, demencia progresiva, convulsiones, deterioro motor y la muerte a edades tempranas. Su nombre procede de la acumulación intracelular de lipopigmentos fluorescentes, ceroide y lipofuscina. Abarcan a un grupo heterogéneo de trastornos desde el punto de vista genético y fenotípico (en la actualidad hay al menos 9 tipos de CLN) que tradicionalmente se han subdividido por la edad de comienzo, entre otras características clínicas. Se diferencian entre sí por el patrón ultraestructural asociado de las inclusiones en la microscopia electrónica. Antiguamente era necesaria una evaluación de las biopsias neuronales (cerebrales, rectales, conjuntivales o cutáneas) para establecer el diagnóstico. Gracias al desarrollo de las pruebas moleculares y enzimáticas se puede establecer un diagnóstico concreto de CLN mediante técnicas menos cruentas (tabla 599-2).

La **ceroidolipofuscinosis neuronal infantil (CLNI, Haltia-Santavuori)** se manifiesta al final del primer año de vida con crisis mioclónicas, deterioro intelectual y ceguera. En la exploración de la retina se observa atrofia óptica con decoloración marronácea de la mácula. La ataxia cerebelosa es muy acusada. El electrorretinograma (ERG) muestra típicamente ondas de pequeña amplitud o ausencia de ondas. La muerte se produce durante la infancia. La forma infantil se debe a mutaciones recesivas del gen para la enzima lisosómica palmitoil-proteína tioesterasa-1 (PPT1) en el cromosoma 1p32. Mediante microscopia electrónica se pueden observar depósitos granulares finos osmiófilos intracelulares en diferentes células de los pacientes con esta forma infantil de CLN.

Hay un subgrupo de niños con déficit de la enzima PPT1 que tiene una evolución mucho menos grave, con rasgos clínicos similares a los de los pacientes con la forma de comienzo juvenil. Desde un punto de vista clínico, los pacientes con esta CLN variante tienen una evolución muy diferente a los de la forma infantil clásica rápidamente degenerativa, aunque presentan déficit de PPT1 y depósitos granulares finos osmiófilos en el examen histopatológico. No hay un genotipo *CLN1* claro que prediga la gravedad del fenotipo.

La **ceroidolipofuscinosis neuronal infantil tardía (CLNIT, Jansky-Bielschowsky)** se manifiesta generalmente por crisis mioclónicas que comienzan entre los 2 y 4 años de edad en un niño previamente normal. Posteriormente aparecen demencia, ataxia, pérdida progresiva de agudeza visual y microcefalia. La exploración de la retina muestra una atenuación

Tabla 599-2 Características clínicas y genéticas de las ceroidolipofuscinosis neuronales (CLN)*

TIPO DE CLN	GEN†	PROTEÍNA	EDAD DE COMIENZO	PRESENTACIÓN CLÍNICA
Congénita	*CLN10*	Catepsina‡	Nacimiento (pero puede debutar más tarde)	Convulsiones graves, ceguera, rigidez, muerte precoz Puede debutar de forma similar a la infantil tardía
Infantil	*CLN1*	Palmitoil-proteína tioesterasa-1 (PPT1)‡	6-24 meses	Comienzo precoz, progresión a menudo rápida de las convulsiones; deterioro motor y cognitivo con pérdida de agudeza visual
Infantil variante	*CLN1*		3 años hasta la edad adulta	Evolución crónica Pérdida de agudeza visual seguida de deterioro motor y cognitivo lento y de convulsiones
Infantil tardía	*CLN2*	Tripeptidil peptidasa-1 (TPP1)‡	2-8 años	Convulsiones, a menudo graves e intratables; deterioro motor y cognitivo; pérdida visual
	CLN5	Proteína parcialmente soluble		
	CLN6	Proteína de membrana		
	CLN7	Proteína de membrana		
	CLN8	Proteína de membrana	5-10 años	Epilepsia grave, progresiva con retraso mental
Juvenil	*CLN3*	Proteína de membrana	4-10 años	La pérdida visual suele ser el síntoma inicial También tienen trastornos mentales, motores y convulsiones

*Obsérvese que todos los genes de las CLN tienen el prefijo CLN. La forma del adulto (también denominada enfermedad de Kufs, con locus *CLN4*, causada por mutaciones de DNAJC5) no está bien caracterizada y no se incluye en la tabla.
†Existen pruebas genéticas directas para todas.
‡Existen pruebas enzimáticas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Batzios SP, Zafeiriou DI: Developing treatment options for metachromatic leukodystrophy, *Mol Genet Metab* 105:56-63, 2012.

Brunetti-Pierri N, Scaglia F: GM_1 gangliosidosis: review of clinical, molecular, and therapeutic aspects, *Mol Genet Metab* 94:391-396, 2008.

Duffner PK, Granger C, Lyon N, et al: Developmental and functional outcomes in children with a positive newborn screen for Krabbe disease: a pilot study of a phone-based interview surveillance technique, *J Pediatr* 161:258-263, 2012.

Kohlschutter A, Eichler F: Childhood leukodystrophies: a clinical perspective, *Expert Rev Neurother* 11(10):1485-1496, 2011.

Schiffmann R, van der Knaap MS: Invited Article: An MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders, *Neurology* 72:750-759, 2009.

Smith NJ, Winstone AM, Stellitano L, et al: GM_2 gangliosidosis in a UK study of children with progressive neurodegeneration: 73 cases reviewed, *Dev Med Child Neurol* 54(2):176-182, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

marcada de los vasos, anomalías pigmentarias periféricas en forma de espículas óseas de color negro, atrofia óptica y una discreta pigmentación marrón en la región de la mácula. El ERG y los PEV son anormales en los primeros estadios de la enfermedad. El material autofluorescente se deposita en las neuronas, los fibroblastos y las células secretoras. El examen con microscopia electrónica del material almacenado en la biopsia cutánea o conjuntival muestra típicamente perfiles curvilíneos. La forma infantil tardía puede deberse a mutaciones autosómico recesivas de varios genes: el gen *CLN2,* que codifica una tripeptidil peptidasa-1 (TPP1), esencial para la degradación de la colecistocinina-8, así como en los genes *CLN5, CLN6* y *CLN8,* que codifican proteínas integrales de membrana que no han sido completamente caracterizadas. El *CLN8* se conoce también como el locus del síndrome epiléptico de países del norte de Europa, también denominado epilepsia progresiva con retraso mental.

La **ceroidolipofuscinosis neuronal juvenil (CLNJ, Spielmeyer-Vogt o enfermedad de Batten)** es la forma más frecuente de CLN y generalmente se debe a mutaciones autosómico recesivas en el gen *CLN3.* (Los pacientes que debutan clínicamente con CLNJ, pero que tienen déficit de PPT1 o de TPP1, se dice que tienen una forma de CLN de comienzo infantil o CLN infantil tardía, respectivamente.) Los niños afectos de CLNJ suelen estar asintomáticos durante los 5 primeros años de vida. Los síntomas iniciales suelen ser pérdida de agudeza visual y deterioro intelectual progresivo, y las alteraciones pigmentarias de la retina pueden ser interpretadas inicialmente como una retinitis pigmentaria. Las alteraciones del fondo de ojo son similares a las de la forma infantil tardía. Tras el comienzo de la enfermedad puede producirse un deterioro rápidamente progresivo con afectación de la cognición y de la personalidad, incoordinación motora y convulsiones. Las crisis mioclónicas no son tan frecuentes como en la forma infantil tardía, pero pueden desarrollar un parkinsonismo que puede impedir la deambulación. Los pacientes suelen fallecer al final de la segunda década de la vida o en los primeros años de la tercera. En la CLNJ por alteración del *CLN3* la microscopia electrónica de los tejidos muestra una serie de depósitos en «huella dactilar», y examinando un frotis de sangre periférica con el microscopio óptico se pueden observar vacuolas en los linfocitos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

599.3 Adrenoleucodistrofia

Jennifer M. Kwon

Véase el capítulo 86.2.

599.4 Sialidosis

Jennifer M. Kwon

La sialidosis se produce por un déficit de sialidasa lisosomal secundario a mutaciones autosómicas recesivas en el gen de la sialidasa (α-neuraminidasa, *NEU1*), localizado en el cromosoma 6p21.3. Clínicamente se reconoce una forma leve o sialidosis tipo I y una forma grave o sialidosis tipo II, con signos neurológicos y somáticos, que se caracterizan por la acumulación de oligosacáridos con ácido siálico y un aumento notable de la excreción urinaria de oligosacáridos que contienen ácido siálico.

La **sialidosis tipo I** o **síndrome de mancha rojo cereza y mioclonías** (MRCM) se suele manifestar durante la 2.ª década de la vida con deterioro de la agudeza visual. El examen de la retina muestra una mancha rojo cereza pero, al contrario que en los pacientes con ETS, en los individuos con síndrome MRCM la agudeza visual empeora lentamente. Las mioclonías en las extremidades progresan de forma gradual, son a menudo debilitantes y acaban impidiendo al paciente la deambulación. Las mioclonías se desencadenan por los movimientos voluntarios, el tacto y el sonido, y no se controlan con anticomiciales. Además, la mayoría de los pacientes desarrolla crisis generalizadas que responden a los anticomiciales.

Los pacientes con **sialidosis tipo II** debutan a una edad más temprana y presentan mancha rojo cereza y mioclonías, además de afectación somática que incluye rasgos faciales toscos, opacidad corneal (raramente) y disostosis múltiple que produce un acuñamiento anterior de las vértebras lumbares. Se reconoce una forma congénita y una forma infantil de sialidosis tipo II dependiendo de la edad de presentación. El estudio de los linfocitos muestra vacuolas en el citoplasma, la biopsia hepática demuestra vacuolas citoplasmáticas en las células de Kupffer y en el citoplasma de las células de Schwann se observan vacuolas unidas a la membrana; todas ellas confirman la naturaleza multiorgánica de la sialidosis tipo II. Las pruebas de neuroimagen y los estudios neurofisiológicos no demuestran hallazgos específicos. Se han descrito pacientes con sialidosis que sobreviven más allá de la 5.ª década.

Algunos casos que parecen ser una sialidosis tipo II se deben a un déficit combinado de β-galactosidasa y α-neuraminidasa por ausencia de la proteína protectora/catepsina A (PPCA) que evita la degradación intracelular prematura de las dos enzimas. Clínicamente, estos pacientes muestran una galactosidosis indistinguible de los que tienen una sialidosis tipo II. Por tanto, se debe realizar un estudio para detectar el posible déficit de PPCA, así como de sialidasa, a todos los pacientes con características clínicas de sialidosis tipo II y una concentración de oligosacáridos en orina elevada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

599.5 Trastornos misceláneos

Jennifer M. Kwon

ENFERMEDAD DE PELIZAEUS-MERZBACHER

La enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (EPM) es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que se caracteriza por nistagmus y alteraciones de la mielina. Está causada por mutaciones del gen de la proteína proteolipídica *(PPL1),* en el cromosoma Xq22, que es esencial para la formación de la mielina del SNC y la diferenciación de los oligodendrocitos. Mutaciones de este mismo gen pueden dar lugar a una paraparesia espástica familiar (paraparesia espástica progresiva tipo 2 [SPG2]). Las mutaciones del gen *PPL1* que provocan la enfermedad pueden ser mutaciones puntuales, deleciones, duplicaciones génicas y otras alteraciones genéticas.

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por nistagmus y movimientos erráticos de los ojos y de flexión de la cabeza durante la etapa de lactante. El niño presenta un retraso en su neurodesarrollo y finalmente manifiesta ataxia, coreoatetosis y espasticidad. Puede acompañarse de atrofia óptica y disartria y los pacientes suelen fallecer en la 2.ª o 3.ª década de la vida. El hallazgo histopatológico más importante es una pérdida de mielina con integridad de los axones, lo que sugiere un defecto de la función de la oligodendroglía. La RM muestra un patrón simétrico de retraso de la mielinización. En el estudio de potenciales evocados multimodales es característico observar una ausencia de las ondas III-V en los PEAT en etapas precoces de la evolución. Este hallazgo es útil en la investigación del nistagmus en lactantes varones. En los PEV se observa un retraso de la latencia y en los PESS se aprecia un retraso de la latencia o una ausencia de respuesta cortical. Actualmente se reconocen nuevos fenotipos que han ampliado el espectro de la enfermedad, como la paraparesia espástica progresiva tipo 2, y ciertas neuropatías periféricas que pueden ser resultado de una mutación en el gen *PPL1.*

Hay un síndrome similar a la EPM causado por mutaciones autosómicas recesivas en el gen de la proteína de la unión *gap* alfa 12 (*GJA12,* o conexina 47). Las personas con mutaciones de *GJA12* tienen un fenotipo clínico y radiológico similar a la EPM con una leucodistrofia hipomielinizante.

ENFERMEDAD DE ALEXANDER

Es un trastorno poco frecuente que provoca una macrocefalia progresiva y leucodistrofia. Está causada por mutaciones dominantes en el gen de la proteína ácida fibrilar glial *(PAFG)* en el cromosoma 17q21 y los casos dentro de una familia suelen ser esporádicos. El examen histopatológico del tejido cerebral demuestra un depósito de cuerpos hialinos eosinófilos

booksmedicos.org

Bibliografía

Kohlschütter A, Schulz A: Towards understanding the neuronal ceroid lipofuscinoses, *Brain Dev* 31:499-502, 2009.

Mole SE, Williams RE, Goebel HH, editors: *The neuronal ceroid lipofuscinoses*, ed 2, Oxford, 2011, Oxford University Press.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Caciotti A, Di Rocco M, Filocamo M, et al: Type II sialidosis: review of the clinical spectrum and identification of a new splicing defect with chitotriosidase assessment in two patients, *J Neurol* 256:1911-1915, 2009.

Ramachandran N, Girard JM, Turnbull J, et al: The autosomal recessively inherited progressive myoclonus epilepsies and their genes, *Epilepsia* 50(Suppl 5):29-36, 2009.

booksmedicos.org

denominados fibras de Rosenthal en los astrocitarios. Estos cuerpos siguen una distribución perivascular en todo el cerebro. En la forma infantil clásica de la enfermedad de Alexander, la degeneración de la sustancia blanca es más evidente en los lóbulos frontales. El diagnóstico puede sospecharse a partir de la RM (fig. 599-3) y la espectroscopia por RM, que muestra unos sustratos metabólicos anormales. Los niños afectados manifiestan un deterioro intelectual progresivo, espasticidad y crisis comiciales refractarias, y la muerte se produce hacia los 5 años de edad. Sin embargo, hay formas más leves que debutan más tarde y que pueden cursar sin megalencefalia o sin el predominio frontal característico.

DEGENERACIÓN ESPONGIFORME DE CANAVAN

Véase el capítulo 85.15.

OTRAS LEUCODISTROFIAS

Los trastornos metabólicos y degenerativos pueden debutar con cambios notables de la sustancia blanca cerebral, como algunos trastornos mitocondriales (v. caps. 86.1 y 598.2) y la aciduria glutárica de tipo 1 (v. cap. 85.14). Además, el uso generalizado de la RM ha aportado una visión nueva de las leucodistrofias. Un ejemplo es la leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente, o ataxia con hipomielinización del SNC en la infancia, caracterizada por ataxia y espasticidad. Algunos pacientes presentan también atrofia óptica, convulsiones y deterioro cognitivo. La edad de presentación y la rapidez del deterioro pueden ser bastante variables. En las formas de comienzo precoz, el deterioro suele ser bastante rápido y la muerte sobreviene pronto; en las formas de comienzo tardío, el declive mental suele ser más lento y más leve. Es interesante señalar que la desmielinización aguda en estos trastornos puede desencadenarse por fiebre o situaciones que provocan miedo. El diagnóstico de la sustancia blanca evanescente, o ataxia con hipomielinización del SNC en la infancia, se basa en las características clínicas, las anomalías típicas en la RM craneal y en las mutaciones autosómico recesivas en uno de los 5 genes etiológicos (*EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4* y *EIF2B5*) que codifican las 5 subunidades del factor de inicio de la traducción eucariota, eIF2B.

ENFERMEDAD DE MENKES

La enfermedad de Menkes (enfermedad del cabello ensortijado) es un trastorno neurodegenerativo progresivo de herencia recesiva ligada al cromosoma X. El gen de la enfermedad de Menkes codifica una ATPasa tipo P transportadora de cobre y las mutaciones de la proteína se asocian con una concentración sérica disminuida de cobre y ceruloplasmina, así como a un déficit de la absorción y el transporte de cobre a través del intestino. Los síntomas comienzan durante los primeros meses de vida y consisten en hipotermia, hipotonía y crisis mioclónicas generalizadas. Los pacientes tienen una facies típica con mejillas prominentes y rosadas y cabello ensortijado, blanquecino y frágil. El examen microscópico del pelo muestra varias anomalías, tales como tricorrexis nodosa (fracturas a lo largo del tallo capilar) y *pili torti* (pelo enrollado). Hay importantes dificultades para la alimentación que originan un fallo de medro. El retraso mental grave y la atrofia óptica son características constantes de la enfermedad. Los cambios neuropatológicos consisten en degeneración serpenteante de la sustancia gris y cambios marcados en el cerebelo, con pérdida de la capa de células granulosas internas y necrosis de las células de Purkinje. En los pacientes no tratados la muerte sobreviene hacia los 3 años de edad.

En algunos pacientes con enfermedad de Menkes el tratamiento con cobre-histidina puede ser eficaz para evitar el deterioro neurológico, sobre todo cuando dicho tratamiento se inicia durante el período neonatal o, preferiblemente, en la etapa fetal. Se puede detectar a estos niños en fase presintomática cuando hay antecedentes familiares de un hermano afectado. El cobre es esencial durante los estadios precoces del desarrollo del SNC y su ausencia probablemente justifica los cambios neuropatológicos. En los lactantes diagnosticados en la fase presintomática en los primeros 10 días de vida se puede comenzar un protocolo experimental de inyecciones subcutáneas diarias de cobre-histidina (en 2015 sólo estaba disponible en los National Institutes of Health (NIH) en un programa supervisado por el Dr. Stephen Kaler). Parece que la respuesta óptima al tratamiento mediante inyección de cobre-histidina se observa sólo en los pacientes diagnosticados en el período neonatal y cuyas mutaciones permitan una actividad residual del transporte de cobre.

El **síndrome del asta occipital,** una displasia esquelética causada por mutaciones diferentes en el mismo gen que produce la enfermedad de Menkes, es una enfermedad relativamente leve. Las dos enfermedades se confunden con frecuencia, puesto que las anomalías bioquímicas son idénticas. La resolución de las incertidumbres en relación con el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Menkes requerirá una correlación cuidadosa entre genotipo y fenotipo junto con ensayos clínicos adicionales sobre la terapia con cobre.

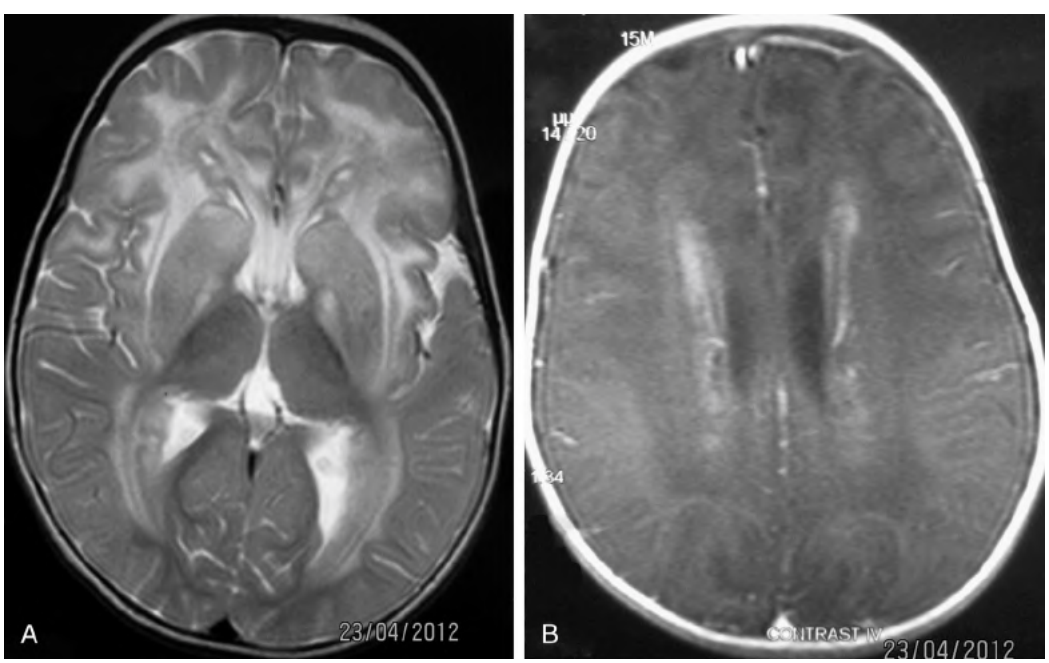

Figura 599-3 Enfermedad de Alexander. RM del paciente índice a los 15 meses de edad. **A,** Secuencias axiales potenciadas en T2 (TR/TE: 4.000/99) a nivel de los ganglios basales y del tálamo donde se observa una hiperintensidad de señal simétrica con predominio en la sustancia blanca periventricular frontal, pero también subcortical y de los ganglios basales. **B,** Realce anular periventricular significativo tras la infusión intravenosa de gadolinio (secuencias potenciadas en T1; TR/TE: 400/88). (*De Zafeiriou DI, Dragoumi P, Vargiami E: Alexander diseas,* J Pediatr *162:648, 2013.*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

SÍNDROME DE RETT (SR)

Este síndrome no es, estrictamente hablando, una enfermedad neurodegenerativa, sino un trastorno precoz del desarrollo cerebral marcado por un período de regresión del desarrollo y una desaceleración del crecimiento cerebral durante el primer año de vida después de una evolución neonatal normal. Se observa predominantemente en niñas. La frecuencia es de alrededor de 1/15.000-1/22.000 niños. El SR está causado por mutaciones en el gen *MeCP2,* un factor de transcripción que se une a islotes CpG metilados y silencia su transcripción. El desarrollo puede ser normal hasta el primer año de vida, momento en el que se hace evidente la regresión del lenguaje y de las habilidades motoras, así como una microcefalia progresiva. Una marcha atáxica o un temblor fino en los movimientos de las manos son hallazgos neurológicos precoces. La mayoría de los niños presenta una respiración peculiar en forma de suspiros con períodos intermitentes de apnea, que pueden acompañarse de cianosis. El síntoma más característico del SR son los movimientos repetitivos de frotamiento de las manos y una pérdida de la utilización voluntaria y espontánea de las mismas; estas manifestaciones pueden no aparecer hasta los 2-3 años de edad. La conducta autista es un hallazgo típico en todos los pacientes. En la mayoría de los casos aparecen convulsiones tónico-clónicas generalizadas que generalmente se controlan bien con antiepilépticos. Con frecuencia presentan dificultades de alimentación y escasa ganancia de peso. Después del período inicial de regresión neurológica, la evolución de la enfermedad parece estacionarse y la conducta autista persiste. Las arritmias cardíacas pueden producir muerte súbita inesperada con una incidencia mayor que en la población general. Las niñas suelen sobrevivir hasta la edad adulta.

Los estudios post mórtem muestran una disminución significativa del peso cerebral (un 60-80% del normal) como consecuencia del menor número de sinapsis y de la disminución de la longitud y de la cantidad de ramificaciones dendríticas. El fenotipo puede estar relacionado con un defecto de supresión de la expresión de genes que normalmente se encuentran silentes durante las fases precoces del desarrollo posnatal. Aunque muy pocos varones con el fenotipo clásico de SR sobreviven, se ha detectado un número significativo de mutaciones en el gen *MeCP2* en el análisis genotípico de niños sin el fenotipo clásico de SR, pero con discapacidad intelectual y otros síntomas neurológicos. Se han demostrado mutaciones en el gen *MeCP2* en mujeres portadoras normales, en mujeres con síndrome de Angelman, en varones con encefalopatía progresiva, en el síndrome de Klinefelter (47 XXY) y en pacientes con retraso mental ligado al cromosoma X.

Algunas niñas con un fenotipo Rett atípico asociado a epilepsia mioclónica refractaria en el período de lactante, ralentización del crecimiento craneal y detención del neurodesarrollo presentan mutaciones en otro gen ligado al cromosoma X que codifica una seudocinasa-5 dependiente de ciclina (CDKL5), que puede interactuar con MeCP2 y otras proteínas que regulan la expresión génica.

PANENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUBAGUDA

Es una infección vírica progresiva del SNC poco frecuente causada por el virus del sarampión (v. cap. 246). El número de casos comunicados ha descendido espectacularmente a 0,06 casos/millón de habitantes, de forma paralela a la disminución del número de casos de sarampión. Las manifestaciones clínicas iniciales consisten en cambios de personalidad, conducta agresiva y alteraciones de la función cognitiva en personas que han estado expuestas al virus del sarampión en las primeras etapas de la infancia. Las crisis mioclónicas pronto dominan el cuadro clínico. Posteriormente se hacen evidentes convulsiones tónico-clónicas generalizadas, hipertonía y coreoatetosis, seguidas de parálisis bulbar progresiva, hipertermia y postura de descerebración. La exploración del fondo de ojo revela edema de papila en aproximadamente un 20% de los casos en las fases precoces de la enfermedad. En la mayoría de los pacientes se observa atrofia óptica, coriorretinitis y pigmentación macular. El diagnóstico se establece por la evolución clínica típica y uno de los siguientes hallazgos: 1) anticuerpos contra el virus del sarampión detectados en el LCR, 2) un electroencefalograma característico con descargas de ondas lentas de alto voltaje con un trazado de base normal y una periodicidad constante en estadios precoces y 3) hallazgos histológicos típicos en la biopsia cerebral o las muestras post mórtem. Se ha intentado el tratamiento con una serie de antivirales sin éxito. La muerte generalmente se produce al cabo de 1-2 años del inicio de los síntomas.

NEURODEGENERACIÓN CON ACUMULACIÓN CEREBRAL DE HIERRO

Este síndrome engloba varios trastornos dependientes de la edad de inicio, que se caracterizan por síntomas extrapiramidales, deterioro intelectual y regresión, con depósito de hierro en los ganglios basales, con una variabilidad fenotípica significativa; sin embargo, un hallazgo característico de la RM es una *hipointensidad* de señal homogénea y simétrica en T2. Los trastornos frecuentes de neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro se presentan en la tabla 599-3 y en la figura 599-4 se muestra su enfoque diagnóstico. Las características clínicas, que son muy variables, pueden consistir en distonía, parkinsonismo, ataxia, espasticidad, síntomas psiquiátricos y deterioro intelectual. El tratamiento debería dirigirse al trastorno específico y suele ser sintomático en lugar de curativo. Se ha intentado utilizar quelantes de hierro, sin grandes beneficios a largo plazo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

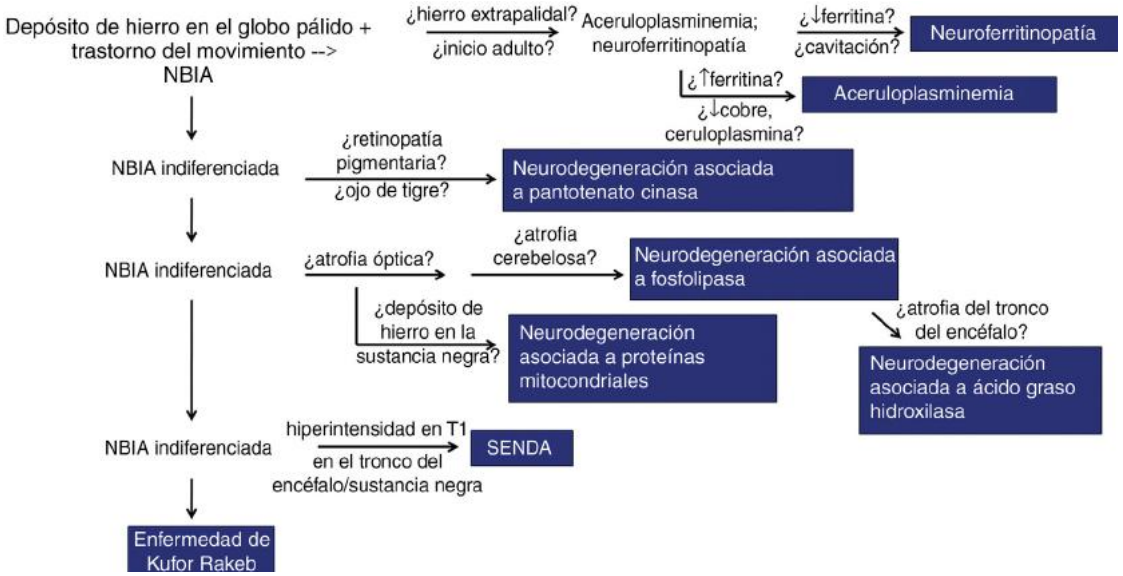

Figura 599-4 Enfoque clínico y radiológico para el diagnóstico de la neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro. NBIA, neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro; SENDA, encefalopatía estática de la infancia con neurodegeneración en la edad adulta. (*De Kruer MC, Boddaert N: Neurodegeneration with brain iron accumulation: a diagnostic algorithm*, Semin Pediatr Neurol *19:67-74, 2012, fig. 1.*)

booksmedicos.org

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 599-3 Resumen de los cuadros de neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro y genes (si se conocen)

					VARIANTE DE INICIO EN LA INFANCIA		VARIANTE DE INICIO TARDÍO	
ENFERMEDAD (ACRÓNIMO EN INGLÉS)	**SINÓNIMO**	**GEN**	**POSICIÓN CROMOSÓMICA**	**CUERPOS DE LEWY**	**EDAD DE INICIO**	**PRESENTACIÓN CLÍNICA**	**EDAD DE INICIO**	**PRESENTACIÓN CLÍNICA**
PKAN	NBIA1	PANK2	20p13	No	Primera infancia, alrededor de 3 años	PKAN típica	Adolescencia o inicio de la edad adulta	PKAN atípica
PLAN	NBIA2, PARK14	PLA2G6	22q12	√	Lactancia	Distrofia neuroaxonal del lactante	Adolescencia o inicio de la edad adulta	Distonía, parkinsonismo
FAHN	SPG35	FA2H	16q23	Desconocido	Infancia	Leucodistrofia, paraplejía espástica hereditaria	Edad adulta (hasta los 30 años)	Puede parecerse a la EP idiopática
MPAN	—	C19orf12	19q12	√	—	Síndrome piramidal y extrapiramidal		
Enfermedad de Kufor-Rakeb	PARK9	ATP13A2	1p36	√	Infancia-adolescencia	Parkinsonismo, signos de la vía piramidal, alteraciones de los movimientos oculares		
BPAN	Síndrome SENDA	WDR45	Xp11.23	Desconocido	Infancia	Encefalopatía con regresión psicomotora, después estática	Después: 20-39	Inicio súbito, distonía progresiva y parkinsonismo
Aceruloplasminemia	—	CP	3q23	No	—	—	50-59 (rango: 16-70)	Extrapiramidal, diabetes, demencia
Neuroferritinopatía	—	CLF	19q13	No	—	—	40-49	Corea, distonía, demencia
Casos idiopáticos de inicio tardío	—	Probablemente heterogéneo	Probablemente heterogénea	Heterogéneos	—	—	Heterogénea	Parkinsonismo, puede parecerse a la EP idiopática

√, presente; BPAN, neurodegeneración asociada a la proteína beta-propeller; CLF, cadena ligera de ferritina; CP, ceruloplasmina; EP, enfermedad de Parkinson; FA2H, ácido graso 2-hidroxilasa; FAHN, neurodegeneración asociada a ácido graso 2-hidroxilasa; MPAN, neurodegeneración asociada a la membrana mitocondrial; NBIA, neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro; PANK2, pantotenato cinasa 2; PKAN, neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa; PLA2G6, fosfolipasa A2; PLAN, neurodegeneración asociada a PLA2G6; SENDA, encefalopatía estática de la infancia con neurodegeneración en la edad adulta; SPG, paraplejía espástica.

De Schneider SA, Zorzi G, Nardocci N: Pathophysiology and treatment of neurodegeneration with brain iron accumulation in the pediatric population, Curr Treat Option Neurol *15:652-667, 2013, tabla 1.*

Bibliografía

Campbell H, Andrews N, Brown KE, et al: Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE, *Int J Epidemiol* 36:1334-1348, 2007.

Gadoth N: Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) the story of a vanishing disease, *Brain Dev* 34(9):705-711, 2012.

Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS: Subacute sclerosing panencephalitis: an update, *Dev Med Child Neurol* 52(10):901-907, 2010.

Hobson GM, Garbern JY: Pelizaeus-Merzbacher disease, Pelizaeus-Merzbacher-like disease 1, and related hypomyelinating disorders, *Semin Neurol* 32(1):62-67, 2012.

Kaler SG: ATP7A-related copper transport diseases-emerging concepts and future trends, *Nat Rev Neurol* 7(1):15-29, 2011.

Kohlschutter A, Eichler F: Childhood leukodystrophies: a clinical perspective, *Expert Rev Neurother* 11(10):1485-1496, 2011.

Kruer MC, Boddaert N: Neurodegeneration with brain iron accumulation: a diagnostic algorithm, *Semin Pediatr Neurol* 19:67-74, 2012.

Messing A, Brenner M, Feany MB, et al: Alexander disease, *J Neurosci* 32(15): 5017-5023, 2012.

Percy AK: Rett syndrome: exploring the autism link, *Arch Neurol* 68(8):985-989, 2011.

Sawaishi Y: Review of Alexander disease: beyond the classical concept of leukodystrophy, *Brain Dev* 31:493-498, 2009.

Schiffmann R, van der Knaap MS: Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders, *Neurology* 72:750-759, 2009.

Schneider SA, Zorzi G, Nardocci N: Pathophysiology and treatment of neurodegeneration with brain iron accumulation in the pediatric population, *Curr Treat Options Neurol* 15:652-667, 2013.

Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, et al: Lysosomal storage disorders in the newborn, *Pediatrics* 123:1191-1207, 2009.

Zafeiriou DI, Dragoumi P, Vargiami E: Alexander disease, *J Pediatr* 162:648, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 600

Trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central

Jayne M. Ness

Los trastornos desmielinizantes adquiridos del sistema nervioso central (SNC) causan una disfunción neurológica secundaria a ataques mediados por mecanismos inmunitarios contra la sustancia blanca que aísla el encéfalo, los nervios ópticos y la médula espinal. La sustancia blanca aislante está constituida por la mielina contenida en los oligodendrocitos que rodean los axones nerviosos. A diferencia de lo que ocurre con las leucodistrofias determinadas genéticamente (denominadas a veces trastornos desmielinizantes) que producen una sustancia blanca alterada, los trastornos desmielinizantes adquiridos suelen afectar a la sustancia blanca formada normalmente. Los síndromes desmielinizantes pediátricos se caracterizan clínicamente por 1) localización de los déficits neurológicos (es decir, sitio único, como la médula espinal [mielitis transversa], nervios ópticos [neuritis óptica] o tronco del encéfalo, en comparación con la desmielinización polirregional), 2) la presencia de encefalopatía en lugar de su ausencia y 3) la evolución de la enfermedad (es decir, monofásica frente a episodios repetidos que afectan a la misma región del SNC o a otras nuevas). Entre los trastornos desmielinizantes principales de la infancia se incluyen la encefalomielitis diseminada aguda (EMDA), que suele ser un trastorno autolimitado, y la esclerosis múltiple (EM) recidivante-remitente. La RM encefálica y medular es útil para caracterizar inicialmente las lesiones desmielinizantes sintomáticas y asintomáticas, pero suele requerirse la realización de RM seriadas para distinguir los síndromes desmielinizantes autolimitados frente a los crónicos, sobre todo en los niños más pequeños. En ocasiones puede que se requieran estudios adicionales, como el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), análisis autoinmunitarios y genéticos, y a veces incluso una biopsia cerebral para evaluar los cuadros que simulan una desmielinización, como neoplasias, infecciones, trastornos reumatológicos sistémicos, vasculitis aislada del SNC, enfermedades mitocondriales y leucodistrofias (tablas 600-1 y 600-2).

Tabla 600-1 Diagnóstico diferencial de los trastornos desmielinizantes

Encefalomielitis diseminada aguda (EMDA)
Esclerosis múltiple (incluida EM tumefacta)
Leucoencefalopatía hemorrágica aguda
Síndrome clínicamente aislado (SCA)
Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica
Encefalitis con anticuerpos anti-receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDAR) y otras encefalitis autoinmunitarias
Vasculitis/angiopatías
Encefalitis de Hashimoto (anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea [TPO])
Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar
Histiocitosis de células de Langerhans
Linfoma
Gliomatosis cerebral
Glioma
Sarcoidosis
Trastornos mitocondriales (síndrome de Leigh)
Deficiencia de vitamina E
Deficiencia de vitamina B_{12}
Enfermedad celíaca
Encefalitis por virus herpes simple (VHS), enterovirus, arbovirus, virus Powassan y otras encefalitis virales
Rabia
Panencefalitis esclerosante subaguda (PESS) (sarampión crónico)
Síndrome de Charcot-Marie-Tooth
Leucoencefalopatías (síndrome de Aicardi-Goutières)
Enfermedad de la sustancia blanca evanescente
Enfermedad de Schilder (posiblemente una adrenoleucodistrofia)
Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X
Síndrome de Griscelli tipo 2

600.1 Esclerosis múltiple

Jayne M. Ness

La esclerosis múltiple (EM) pediátrica es un trastorno desmielinizante crónico del encéfalo, la médula y los nervios ópticos caracterizado por una evolución recidivante y remitente de episodios neurológicos sin encefalopatía separados en el tiempo y el espacio.

EPIDEMIOLOGÍA

La EM pediátrica es infrecuente y se calcula que entre un 2% y un 5% de los pacientes con EM experimenta sus primeros síntomas antes de los 18 años. La EM pediátrica tiene una predominancia ligeramente masculina cuando la enfermedad se inicia antes de los 6 años, pero hacia los 12 años el número de mujeres supera al de varones en una proporción 2:1.

PATOGENIA

La propensión a padecer EM está influenciada por una compleja interacción de factores ambientales, infecciosos y genéticos. La desregulación del sistema inmunitario, con afectación de los linfocitos T y B, desencadena inflamación, desmielinización axonal, pérdida axonal y regeneración dentro de las sustancias blanca y gris. Las dianas para los agentes modificadores de la enfermedad (AME) son los infiltrados inflamatorios en el interior de lesiones desmielinizantes activas de EM recidivantes y remitentes. Los cambios neurodegenerativos predominan en las formas progresivas de la EM.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de presentación en la EM pediátrica consisten en hemiparesia o paraparesia, neuritis óptica unilateral (o, con menos frecuencia, bilateral), pérdidas sensitivas focales, ataxia, disartria o disfunción intestinal y vesical (tabla 600-3). En el 30% de los pacientes se refieren síntomas multirregionales. La encefalopatía es menos frecuente y sugiere la posibilidad de una EMDA o de una posible neuromielitis óptica (NMO).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La RM craneal muestra lesiones discretas en T2 en la sustancia blanca cerebral, sobre todo en las regiones periventriculares, así como en el tronco del encéfalo, el cerebelo y la sustancia gris yuxtacortical y profunda. En ocasiones, también se pueden observar grandes lesiones tumefactas en T2. La RM de la columna muestra típicamente lesiones medulares de grosor parcial limitadas a 1-2 segmentos raquídeos. El LCR puede ser normal o presentar una pleocitosis leve, sobre todo en los niños más pequeños. Los perfiles de EM anormal (índice de inmunoglobulina [Ig] G aumentado y/o bandas oligoclonales del LCR) aumentan la probabilidad de EM, pero pueden ser negativos en el 10-60% de los pacientes con EM pediátrica, sobre todo antes de la pubertad; también pueden ser positivos en ocasiones en la EMDA o en la encefalitis autoinmunitaria (fig. 600-1). Los estudios con potenciales evocados anormales pueden localizar trastornos en las vías visuales, auditivas o somatosensoriales.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La EM pediátrica suele poder diagnosticarse después de dos episodios de desmielinización sin encefalopatía localizados en regiones diferentes del SNC, con una duración mayor de 24 horas y separados por más de 30 días, siempre que no haya otra explicación plausible. Los criterios diagnósticos actuales de la EM emplean la RM para identificar la desmielinización recidivante, lo que permite el diagnóstico de EM tras el primer episodio. En los adultos y niños mayores de 12 años la RM inicial puede bastar para diagnosticar la EM si muestra la diseminación en el espacio (≥2 lesiones en T2 que afecten a las regiones yuxtacortical, periventricular, infratentorial o medular) y en el tiempo (presencia en la misma exploración de lesiones asintomáticas que realzan con

booksmedicos.org

Tabla 600-2 Definiciones del IPMSSG de 2012 para los trastornos desmielinizantes agudos pediátricos del sistema nervioso central

TRASTORNO	IPMSSG 2012
SCA	• Primer episodio desmielinizante del SNC monofocal o multifocal; no existe encefalopatía, **salvo que esté causada por fiebre**
EMDA monofásica	• Primer episodio clínico multifocal del SNC con sospecha de causa inflamatoria • Presencia de encefalopatía que **no puede explicarse por la fiebre** La RM suele mostrar **lesiones difusas grandes, >1-2 cm,** mal delimitadas que afectan predominantemente a la sustancia blanca cerebral; **las lesiones hipointensas de la sustancia blanca en T1 son infrecuentes;** puede haber lesiones en la sustancia gris profunda (p. ej., tálamo o ganglios basales) • Ausencia de nuevos síntomas, signos o hallazgos en la RM después de 3 meses de la EMDA incidente
EMDA recidivante	• **Véase EMDA multifásica**
EMDA multifásica	• Nuevo episodio de EMDA 3 meses o más después del episodio inicial que puede asociarse con **hallazgos nuevos o reaparición de hallazgos clínicos y en la RM. La relación temporal con los corticoides ya no es pertinente**
EM	Cualquiera de las siguientes: • Dos o más episodios clínicos no encefalopáticos del SNC separados por más de 30 días que afectan a más de 1 área del SNC • El episodio clínico aislado y las características de la RM se basan en los criterios de McDonald revisados de 2010 para DEE y DET (pero los criterios relativos a la DET para un ataque único y una única RM sólo se aplican a niños de 2-12 años y a casos sin inicio de EMDA)
NMO	Se requieren todas las siguientes: • Neuritis óptica • Mielitis aguda Al menos 2 de 3 criterios complementarios • Lesiones contiguas en la RM de la médula espinal que se extienden por 3 o más segmentos medulares • **RM cerebral que no cumple los criterios diagnósticos de EM** • Seropositividad de anticuerpos IgG anti-acuaporina-4 • EMDA seguida 3 meses después de un episodio clínico no encefalopático con nuevas lesiones en la RM compatibles con EM

Los criterios de RM de McDonald de 2001 para DEE requieren 3 de las siguientes 4 características en la RM: al menos 9 lesiones en T2 o 1 lesión que realce con gadolinio; al menos 3 lesiones periventriculares; al menos 1 lesión infratentorial; al menos 1 lesión yuxtacortical. Los criterios de DET requieren la aparición posterior de lesiones en la sustancia blanca cuya evolución temporal depende de la relación temporal de la RM inicial con la aparición de los síntomas clínicos.

Los criterios de RM de McDonald de 2010 Revisados para DEE requieren la presencia de al menos 2 de los siguientes 4 criterios: al menos 1 lesión en cada una de las 4 localizaciones (periventricular, yuxtacortical, infratentorial y médula espinal). Los criterios de RM de McDonald revisados de 2010 para DET pueden cumplirse por la aparición de nuevas lesiones en T2 (con o sin realce) en RM seriadas o con una única RM basal si existe la presencia simultánea de una lesión clínicamente silente que realce con contraste y de una lesión que no realce.

DEE, diseminación en el espacio; DET, diseminación en el tiempo; EM, esclerosis múltiple; EMDA, encefalomielitis diseminada aguda; IPMSSG, International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group; NMO, neuromielitis óptica; SCA, síndrome clínicamente aislado; SNC, sistema nervioso central.

Modificada de Krupp LB, Tardieu M, Amato MP y cols.: International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revision to the 2007 definitions, Mult Scler *19(10):1261-1267, 2013, Apéndice 1, pág. 1266.*

Tabla 600-3 Síntomas y signos de esclerosis múltiple según la localización

	SÍNTOMAS	SIGNOS
Cerebro	Deterioro cognitivo	Déficit de atención, razonamiento y función ejecutiva (precoz); demencia (tardía)
	Hemisensitivos y motores	Signos de motoneurona superior
	Afectivos (principalmente depresión)	
	Epilepsia (infrecuente)	
	Defectos corticales focales (infrecuentes)	
Nervio óptico	Pérdida de visión dolorosa unilateral	Escotoma, disminución de la agudeza visual, de la visión del color y defecto papilar aferente relativo
Cerebelo y vías cerebelosas	Temblor	Temblor postural e intencionado, disartria
	Torpeza y trastornos del equilibrio	Incoordinación de extremidades y marcha atáxica
Tronco del encéfalo	Diplopía, oscilopsia	Nistagmo, oftalmoplejías complejas e internucleares
	Vértigo	
	Trastorno de la deglución	Disartria
	Trastornos del lenguaje y labilidad emocional	Parálisis seudobulbar
	Síntomas paroxísticos	
Médula espinal	Debilidad	Signos de la motoneurona superior
	Rigidez y espasmos dolorosos	Espasticidad
	Disfunción vesical	
	Impotencia eréctil	
	Estreñimiento	
Otras	Dolor	
	Fatiga	
	Sensibilidad térmica e intolerancia al ejercicio	

Modificada de Compston A, Coles A: Multiple sclerosis, Lancet *372:1502-1517, 2008, pág. 1503.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

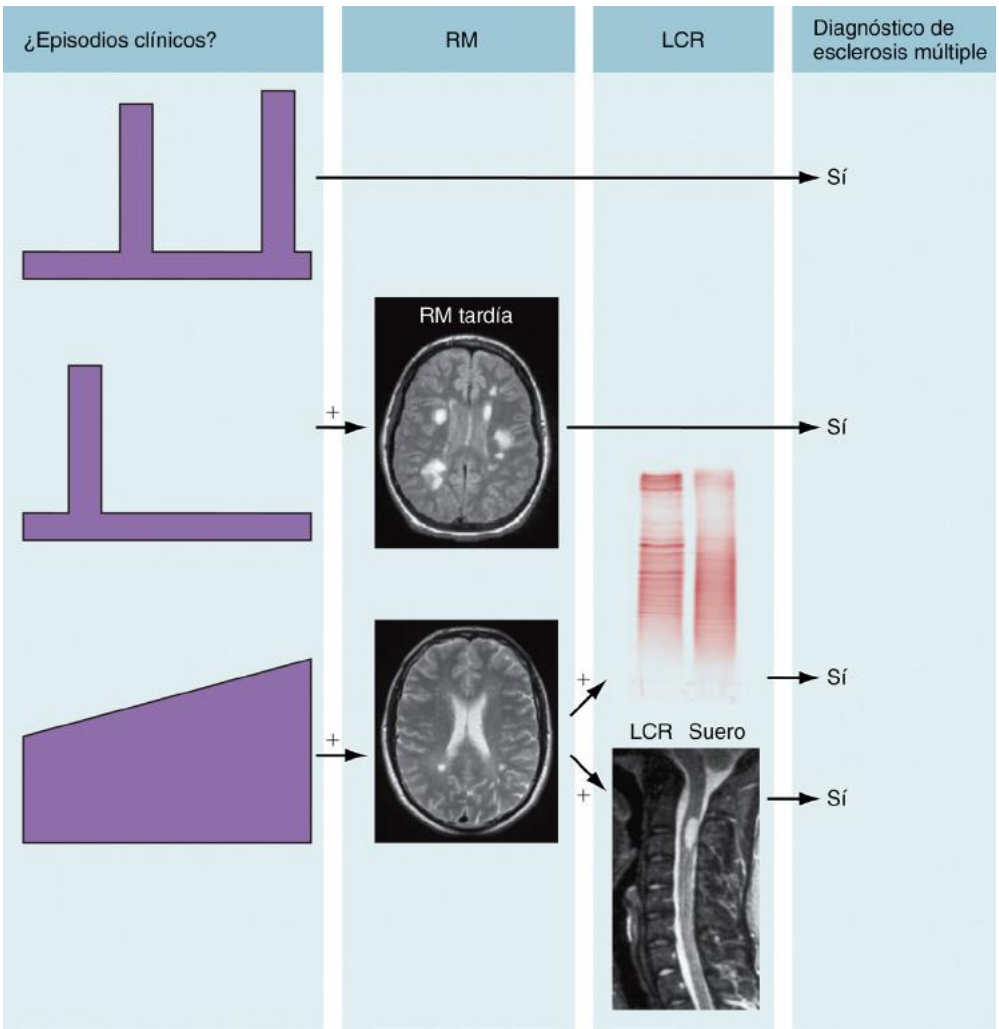

Figura 600-1 Criterios para el diagnóstico de esclerosis múltiple (EM). Criterios para el diagnóstico de la EM. La base consiste en establecer la diseminación de la lesión en el tiempo y el espacio, dando a entender que los episodios que afectan a localizaciones separadas dentro del sistema nervioso central se han producido, al menos, con una separación de 30 días. La RM puede reemplazar a uno de estos episodios clínicos. La diseminación en el tiempo de las lesiones de la resonancia magnética exige la presencia simultánea de lesiones asintomáticas que realcen con contraste y lesiones asintomáticas, o la presencia en la RM de seguimiento de una nueva lesión que realce con contraste o una lesión en T2. Los criterios para la definición mediante RM de la diseminación en el espacio requieren la presencia de 2 o más lesiones en las regiones periventricular, yuxtacortical o infratentorial, o en la médula espinal. La EM progresiva primaria es muy infrecuente en la infancia, pero puede diagnosticarse después de 1 año de un déficit progresivo y de 2 de las siguientes anomalías: 1) RM cerebral positiva, 2) RM de la médula espinal positiva y 3) bandas oligoclonales positivas. Los pacientes con una presentación clínica adecuada, pero que no cumplen todos los criterios diagnósticos, pueden diagnosticarse de EM posible. LCR, líquido cefalorraquídeo (*De Compston A, Coles A: Multiple sclerosis*, Lancet *372:1502-1517, 2008, fig. 1.*)

gadolinio y lesiones en T2 que no realzan). Como alternativa, la EM puede diagnosticarse mediante una RM de seguimiento en cualquier momento si existe una acumulación de lesiones en T2 o que realcen con gadolinio en el encéfalo o la médula. Las dificultades surgen a la hora de distinguir la EM pediátrica de otros síndromes desmielinizantes adquiridos, como la EMDA o la NMO, sobre todo en niños prepuberales; la EMDA es un síndrome autolimitado caracterizado por encefalopatía, defectos neurológicos multirregionales y anomalías difusas multifocales en la RM potenciada en T2 seguidas de una mejoría clínica subsiguiente y de la resolución de las lesiones en T2 (v. tablas 600-1, 600-2, 600-4 y 600-5). No obstante, un subgrupo de pacientes pediátricos con EM (10-25%) debuta con un fenotipo de EMDA y a continuación experimenta múltiples recaídas con acumulación de lesiones en T2. La NMO, tradicionalmente considerada como una mielitis combinada con una neuritis óptica y cerebro normal en la RM, actualmente abarca a un fenotipo más amplio gracias a la identificación de anticuerpos NMO contra el canal de agua del SNC acuaporina-4. El espectro de la NMO engloba en la actualidad neuritis ópticas bilaterales aisladas o una mielitis transversa extensa longitudinal, incluso en presencia de anomalías cerebrales en la RM o de encefalopatía.

COMPLICACIONES

Al igual que en los adultos con EM, los pacientes pediátricos que sufren este cuadro pueden adquirir defectos neurológicos fijos que afectan a la visión y a otros pares craneales, a la función motora y sensitiva, al equilibrio y a la función intestinal y vesical. El deterioro cognitivo puede alterar el rendimiento académico.

TRATAMIENTO

Las recidivas que ocasionan discapacidad funcional pueden tratarse con metilprednisolona, 20-30 mg/kg/día (máximo 1.000 mg/día) durante 3-5 días, con o sin ajuste a la baja de la dosis de prednisona. Los AME disminuyen la frecuencia de las recidivas y reducen la carga de lesión en la RM potenciada en T2, sobre todo al actuar contra la respuesta inflamatoria que predomina durante la fase recidivante-remitente de la EM (tabla 600-6). Hay 4 AME inyectables, 3 AME orales y 2 AME que se administran por infusión que están autorizados por la FDA para la EM en adultos, pero hasta el momento ninguno de estos agentes tiene una indicación en la EM pediátrica. Los agentes inyectables, que se aprobaron por primera vez a mediados de la década de 1990 (interferón-beta1α s.c. o i.m., o interferón-beta1β s.c., acetato de glatiramer s.c.) tienen ciertos

booksmedicos.org

efectos secundarios, como síntomas seudogripales y riesgo de elevación de las transaminasas en el caso del interferón-beta, o la necesidad de administrar inyecciones diarias con el acetato de glatiramer, pero por lo demás tienen un excelente historial de seguridad, por lo que aún se recomiendan como tratamiento de primera línea en la EM pediátrica. La FDA ha aprobado 3 AME orales (fingolimod, teriflunomida, dimetil fumarato) desde 2010, pero a pesar de la facilidad de la administración oral el entusiasmo se moderó por las publicaciones de efectos secundarios graves, e incluso del fallecimiento por la reactivación de virus latentes (fingolimod, dimetil fumarato) y la posibilidad de malformaciones congénitas graves (teriflunomida). Los AME intravenosos (natalizumab y mitoxantrona) son agentes de segunda línea que sólo se emplean tras el fracaso de los agentes de primera línea inyectables u orales. El tratamiento con natalizumab se asocia al riesgo de desarrollar encefalopatía multifocal progresiva (infección del SNC por poliomavirus humano JC). La mitoxantrona tiene un límite de dosis a lo largo de la vida debido a su cardiotoxicidad y se asoció con el desarrollo posterior de linfoma mielógeno agudo en 2 de 802 pacientes con EM (0,25%).

Tabla 600-4 Características clínicas que pueden distinguir la EMDA del primer episodio de EM

	EMDA	EM
Edad	<10 años	>10 años
Estupor/coma	+	–
Encefalopatía	+	–
Fiebre/vómitos	+	–
Antecedentes familiares	No	20%
Molestias sensitivas	+	+
Neuritis óptica	Bilateral	Unilateral
Manifestaciones	Multisintomáticas	Monosintomáticas
LCR	Pleocitosis (linfocitosis)	Bandas oligoclonales
Respuesta a corticoides	+	+
Seguimiento	Sin lesiones nuevas	Lesiones nuevas

Algunas características pueden ayudar a distinguir un episodio agudo inicial de desmielinización de un primer episodio de EM en la infancia. El diagnóstico final de EM se basa en la evaluación de seguimiento y posiblemente en la RM.
+, es más probable que esté presente; –, es menos probable que esté presente; EM, esclerosis múltiple; EMDA, encefalomielitis diseminada aguda; LCR, líquido cefalorraquídeo.

PRONÓSTICO

Los estudios retrospectivos de pacientes diagnosticados de EM antes de la generalización de los AME sugieren una progresión más lenta de la enfermedad en los pacientes pediátricos que en los adultos. A pesar de que transcurre más tiempo hasta la discapacidad irreversible (20-30 años), los pacientes pediátricos desarrollan la discapacidad irreversible a una edad más temprana que los adultos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

600.2 Neuromielitis óptica

Jayne M. Ness

La NMO (enfermedad de Devic) es un trastorno desmielinizante caracterizado por episodios monofásicos o polifásicos de neuritis óptica y mielitis transversa, o ambas. Antiguamente se pensaba que la NMO era una variante de la EM, pero la identificación del anticuerpo NMO contra el canal de agua acuaporina-4 ha ampliado el espectro de la NMO para incluir los síndromes troncoencefálicos y las formas recidivantes de neuritis óptica y de mielitis transversa (v. tabla 600-2). En el **trastorno del espectro de la NMO** suele haber lesiones sintomáticas o silentes en la RM, que ponen de manifiesto la desmielinización de la corteza cerebral y de otras regiones del encéfalo.

EPIDEMIOLOGÍA

La edad de inicio de la NMO es a los 31,2 ± 11 años. En un estudio en pacientes con episodios monofásicos el intervalo de edad era de 1-54 años; en pacientes con episodios polifásicos el intervalo se situaba entre los 6 y los 72 años. La NMO es más frecuente en las mujeres que en los hombres; el 65% de los pacientes con episodios monofásicos y el 80-85% de los pacientes con episodios polifásicos son del sexo femenino. También es más frecuente en asiáticos que en personas de raza negra o blanca, y parece tener una tasa de mortalidad mayor en descendientes de africanos.

PATOGENIA

La NMO se asocia con anticuerpos IgG contra el canal de agua acuaporina-4, que es más abundante en los pedicelos de los astrocitos en las regiones periventriculares, el tronco del encéfalo, los nervios ópticos y la médula espinal. Los anticuerpos que se unen a la acuaporina-4 activan la vía clásica del complemento, de modo que los componentes C5b-C9 provocan la atracción y desgranulación de los leucocitos, lo que causa la muerte de los astrocitos. Las quimiocinas de los astrocitos que mueren y de los leucocitos activados atraen a macrófagos, lo que provoca la

Tabla 600-5 Características de la RM para la diseminación en el espacio que aumentan la probabilidad de un diagnóstico de esclerosis múltiple pediátrica

BARKHOF*	MIKAELOFF (KIDMUS)†	CALLEN (EM FRENTE A EMDA)‡	CALLEN (DIAGNÓSTICO DE EM)§	VERHEY (DIFERENCIAL)‖	POLMAN (CRITERIOS DE MACDONALD DE 2010 REVISADOS)¶
3 de 4: ≥9 lesiones en T2 o 1 que realce con gadolinio ≥3 periventriculares ≥1 infratentorial ≥1 yuxtacortical	1 de 2: Lesiones perpendiculares al eje longitudinal del cuerpo calloso Basta con la presencia de lesiones bien definidas	2 de 3: Ausencia de un patrón lesional difuso bilateral Presencia de agujeros negros ≥2 lesiones periventriculares	2 de 3: ≥5 lesiones en imágenes potenciadas en T2 2 lesiones periventriculares ≥1 lesiones troncoencefálicas	2 de 2: ≥1 lesiones periventriculares ≥1 lesiones hipointensas en imágenes T1	2 de 4: ≥1 periventricular ≥1 yuxtacortical ≥1 infratentorial ≥1 médula espinal

*Barkhof F, Filippi M, Miller DH y cols.: Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis, *Brain* 120:2059-2069, 1997.
†Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson HM y cols.: MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood, *Brain* 127:1942-1947, 2004.
‡Callen DJ, Shroff MM, Branson HM y cols.: Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children, *Neurology* 72:968-973, 2009.
§Callen DJ, Shroff MM, Branson HM y cols.: MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis, *Neurology* 72:961-967, 2009.
‖Verhay LH, Branson HM, Shroff MM y cols.: MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study, *Lancet Neurol* 10:1065-1073, 2011.
¶Polman CH, Reingold SC, Banwell B y cols.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria, *Ann Neurol* 69:292-302, 2011.
EM, esclerosis múltiple; EMDA, encefalomielitis diseminada aguda.
De Krupp LB, Tardieu M, Amato MP y cols.: International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revision to the 2007 definitions, Mult Scler *19(10):1261-1267, 2013, Apéndice 3, pág. 1267.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, et al: Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children, *Neurology* 72:232-239, 2009.

Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al: Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis, *Brain* 120:2059-2069, 1997.

Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al: MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis, *Neurology* 72:961-967, 2009.

Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al: Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children, *Neurology* 72:968-973, 2009.

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al: Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis, *N Engl J Med* 362:402-414, 2010.

Compston A, Coles A: Multiple sclerosis, *Lancet* 372:1502-1517, 2008.

Dale RC, Brilot F, Banwell B: Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis, *Curr Opin Neurol* 22:233-240, 2009.

Gajofatto A, Monaco S, Fiorini M, et al: Assessment of outcome predictors in first-episode acute myelitis, *Arch Neurol* 67(6):724-730, 2010.

Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al: A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis, *N Engl J Med* 362:416-426, 2010.

Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, et al: Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 381:2167-2174, 2013.

Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al: A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis, *Ann Neurol* 68:494-502, 2010.

Kalluri SR, Illes Z, Srivastava R, et al: Quantification and functional characterization of antibodies to native aquaporin 4 in neuromyelitis optica, *Arch Neurol* 67(10):1201-1208, 2010.

Kornek B, Aboul-Enein F, Rostasy K, et al: Natalizumab therapy for highly active pediatric multiple sclerosis, *JAMA Neurol* 70:469-475, 2013.

Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al: International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revision to the 2007 definitions, *Mult Scler* 19(10):1261-1267, 2013.

Linda H, von Heijne A, Major EO, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy, *N Engl J Med* 361:1081-1087, 2009.

Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, et al: clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis, *Brain* 131:1759-1775, 2008.

Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson HM, et al: MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood, *Brain* 127:1942-1947, 2004.

O'Mahony J, Shroff M, Banwell B: Mimics and rare presentation of pediatric demyelination, *Neuroimaging Clin N Am* 23:321-336, 2013.

Palace J, Robertson N: Modifying disability in progressive multiple sclerosis, *Lancet* 383:2189-2190, 2014.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria, *Ann Neurol* 69:292-302, 2011.

Rahmlow MR, Kantarci O: Fuliment demyelinating diseases, *Neurohospitalist* 3:81-91, 2013.

Rice CM, Kemp K, Wilkins A, et al: Cell therapy for multiple sclerosis: an evolving concept with implications for other neurodegenerative diseases, *Lancet* 382:1204-1213, 2013.

Sprenger T, Kappos L: Alemtuzumab for multiple sclerosis: who and when to treat, *Lancet* 380:1795-1797, 2012.

Tardieu M, Deiva K: Rare inflammatory diseases of the white matter and mimics of multiple sclerosis and related disorders, *Neuropediatrics* 44:302-308, 2013.

The Medical Letter: Interferon beta-lβ (Extavia) for multiple sclerosis, *Med Lett Drugs Ther* 52:86-87, 2010.

The Medical Letter: Oral fingolimod (Gilenya) for multiple sclerosis, *Med Lett Drugs Ther* 52:98-100, 2010.

The Medical Letter: New drugs for multiple sclerosis, *Med Lett Drugs Ther* 54:89-92, 2012.

Van Haren K, Waubant E: Therapeutic advances in pediatric multiple sclerosis, *J Pediatr* 163:631-637, 2013.

Venkateswaran S, Banwell B: Pediatric multiple sclerosis, *Neurologist* 16:92-105, 2010.

Verhay LH, Branson HM, Shroff MM, et al: MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study, *Lancet Neurol* 10:1065-1073, 2011.

Waldman AT, Stull LB, Galetta SL, et al: Pediatric optic neuritis and risk of multiple sclerosis: meta-analysis of observational studies, *J AAPOS* 15:441-446, 2011.

Weng WC, Yang CC, Yu TW, et al: Multiple sclerosis with childhood onset: report of 21 cases in Taiwan, *Pediatr Neurol* 35:327-334, 2006.

Yeh EA, Chitnis T, Krupp L, et al: US Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers of Excellence. Pediatric multiple sclerosis, *Nat Rev Neurol* 5:621-631, 2009.

Yeh EA, Waubant E, Krupp LB, et al: Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis, *Arch Neurol* 68:437-444, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 600-6 Resumen de los tratamientos disponibles y emergentes en la esclerosis múltiple pediátrica

FÁRMACO	CLASE FARMACOLÓGICA	MECANISMO EN LA EM	EFECTOS SECUNDARIOS	ESTUDIOS QUE DESCRIBEN LA EFICACIA FARMACOLÓGICA EN LA EM PEDIÁTRICA
TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA				
Interferón-α o β	Inmunomodulador	Modula los linfocitos T y la producción de citocinas	Síntomas seudogripales; elevación de transaminasas; leucopenia; necrosis tisular en el sitio de inyección (infrecuente)	Retrospectivo Prospectivo multicéntrico
Acetato de glatiramer*	Inmunomodulador	Modula los linfocitos T y reduce la presentación de antígenos	Rubefacción, lipodistrofia en los sitios de inyección	Prospectivo monocéntrico Prospectivo multicéntrico
TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LÍNEA				
Natalizumab*	Anticuerpo monoclonal	Dirigido contra la α_4-integrina; evita la migración de los linfocitos T al SNC y otros tejidos	Tasa global de LMP ~1/500 pacientes, pero es menor en algunos subgrupos; síndrome de reconstitución inmunitaria tras la interrupción; melanoma; reacción de infusión; elevación de transaminasas (rara)	Retrospectivo Prospectivo multicéntrico
Ciclofosfamida	Quimioterápico	Alquilación del ADN; entre los efectos se incluye la depleción de células inmunitarias citotóxicas	Cistitis hemorrágica; cáncer vesical; neoplasias malignas de inicio tardío; infección; infertilidad	Retrospectivo multicéntrico
Mitoxantrona*	Quimioterápico	Interrumpe la síntesis de ADN; entre los efectos se incluye la depleción de células inmunitarias citotóxicas	Riesgos significativos de seguridad a largo plazo, como cardiotoxicidad (1/200 pacientes) y leucemia secundaria (1/125 pacientes); infecciones oportunistas	Retrospectivo monocéntrico
Daclizumab	Anticuerpo monoclonal	Dirigido contra/inactiva el receptor de interleucina-2; inhibe los linfocitos T activados	Intolerancia a la glucosa; edema pulmonar; reacción de infusión; molestias digestivas; reacciones cutáneas	Retrospectivo multicéntrico
Rituximab	Anticuerpo monoclonal	Dirigido contra CD20, un marcador de linfocitos B inmaduros; causa depleción de poblaciones de linfocitos B	LMP (tasa no definida); efectos secundarios relacionados con la infusión	No se dispone de evaluaciones de la eficacia en la EM pediátrica
Azatioprina	Quimioterápico	Altera el metabolismo de las purinas; entre los efectos se incluye la depleción de las células inmunitarias citotóxicas	Elevación de transaminasas; leucopenia; linfoma	No se dispone de evaluaciones de la eficacia en la EM pediátrica
Fingolimod* †	Inmunomodulador	Agonista de la esfingosina-1-fosfato; causa secuestro de los linfocitos T en los compartimentos linfoides	Infección viral sistémica; arritmia cardíaca; edema macular; elevación de transaminasas	Aprobado por la FDA para la EM en adultos en septiembre de 2010; no se han descrito casos de uso en la EM pediátrica hasta la fecha
Teriflunomida*†	Inmunomodulador	Altera la proliferación de células inmunitarias a través de la inhibición de la síntesis de pirimidina	Infecciones; cefaleas; diarrea; elevación de transaminasas; alopecia; teratogenicidad	Aprobada por la FDA para la EM en adultos en septiembre de 2012; no se han descrito casos de uso en la EM pediátrica hasta la fecha
TRATAMIENTOS EMERGENTES				
Vitamina D†	Vitamina/hormona	Modula la expresión de las células inmunitarias	Hipercalcemia y nefrolitiasis con una concentración sérica de 25(OH) vitamina D >100 ng/ml	En la actualidad se están realizando ensayos clínicos prospectivos en la EM pediátrica y en adultos
Ocrelizumab	Anticuerpo monoclonal	Dirigido contra CD20, un marcador de linfocitos B inmaduros; causa depleción de poblaciones de linfocitos B	Cefalea; efectos secundarios relacionados con la infusión; riesgo teórico de LMP (no definido)	Recientemente se ha completado un ensayo clínico de fase III en la EM en adultos; no se ha usado en la EM pediátrica hasta la fecha
Dimetil fumarato†	Inmunomodulador	Neuroprotector; antioxidante	Rubefacción; molestias digestivas; cefalea	Aprobado por la FDA para la EM en adultos en marzo de 2013; no se ha usado en la EM pediátrica hasta la fecha
Alemtuzumab	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo anti-CD52; causa depleción de linfocitos T maduros	Infecciones oportunistas, tiroiditis autoinmunitaria (riesgo del 20-30%), trombocitopenia inmunitaria (1%)	Recientemente se ha completado un ensayo clínico de fase III en la EM en adultos; no se ha usado en la EM pediátrica hasta la fecha
Laquinimod†	Inmunomodulador	Modula los linfocitos T y la producción de citocinas	Elevación de transaminasas	Recientemente se ha completado un ensayo clínico de fase III en la EM en adultos; no se ha usado en la EM pediátrica hasta la fecha

*Aprobado por la FDA para el tratamiento de la EM en adultos.
†Tratamiento administrado por vía oral.
EM, esclerosis múltiple; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; SNC, sistema nervioso central.

booksmedicos.org

muerte de los oligodentrocitos y neuronas, con la subsiguiente necrosis o incluso cavitación en los tejidos afectados. Aunque la mayoría de los casos son idiopáticos y únicamente se han mencionado casos familiares ocasionales hay pocos informes de NMO postinfecciosa. Entre los virus que se asocian al desarrollo subsiguiente de NMO están el VIH, la sífilis, clamidias, el virus de la varicela, el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr. La NMO con anticuerpos positivos contra la acuaporina-4 puede producirse después o simultáneamente a una encefalitis autoinmunitaria con anticuerpos contra el receptor de *N*-metil-D-aspartato.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La NMO se manifiesta con neuritis óptica o mielitis transversa, o con síntomas troncoencefálicos, como vómitos refractarios o hipo, diplopía, debilidad/insensibilidad facial o disfagia. La neuritis óptica o la mielitis transversa pueden producirse simultáneamente o estar separadas por semanas o incluso años. Algunos pacientes presentan una encefalopatía similar a la EMDA. Otros muestran endocrinopatías como el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, diabetes insípida o interrupción de la pubertad. Los síntomas y signos de la mielitis transversa dependen de la altura medular y de la amplitud de los cambios inflamatorios. La NMO difiere de la EM porque la recuperación de la función visual y medular no suele ser completa después de cada episodio; la neuritis óptica es con más frecuencia bilateral en la NMO que en la EM.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El LCR en los pacientes con NMO presenta a menudo 50 o más leucocitos/µl. A diferencia de la EM, carece de bandas oligoclonales. La positividad del suero para anticuerpos antiacuaporina-4 (también denominados anticuerpos NMO) tiene una sensibilidad del 73% y una especificidad del 91% para la NMO. Los estudios de neuroimagen deberían incluir toda la médula espinal, los nervios ópticos y la corteza, y pueden presentar lesiones en el tronco del encéfalo o los tálamos, o lesiones difusas mal definidas en los hemisferios, a diferencia de las lesiones ovaladas separadas y bien definidas de la sustancia blanca periventricular que se observan en la EM.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico clínico de la NMO requiere en la actualidad la presencia de neuritis óptica y mielitis transversa junto al menos dos de los siguientes tres criterios secundarios: 1) RM no diagnóstica de EM, 2) seropositividad para los anticuerpos anti-acuaporina-4, o 3) RM medular con mielitis transversa extensa en sentido longitudinal que afecte al menos a 3 segmentos medulares (v. tabla 600-2). El trastorno del espectro de la NMO puede diagnosticarse en formas recidivantes de mielitis transversa o de neuritis óptica con seropositividad para los anticuerpos anti-acuaporina-4. El diagnóstico diferencial abarca la EM; la EMDA (v. cap. 600.3); etiologías reumatológicas causantes de mielitis transversa y/o neuritis óptica como lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Behçet y neurosarcoidosis (acompañado habitualmente de otras manifestaciones no neurológicas); mielitis transversa idiopática, paraparesia espástica tropical y encefalomielitis viral (ninguna de las cuales tiene anticuerpos NMO en el suero o el LCR); y causas metabólicas o idiopáticas de neuritis óptica aislada o de pérdida visual aguda monocular o binocular (v. cap. 631). Otros cuadros que dependen de la localización de las lesiones son el linfoma, la histiocitosis de células de Langerhans, la tuberculosis y las deficiencias de vitamina B_{12} o E.

COMPLICACIONES

Los niños con NMO, al igual que los adultos, quedan con déficits neurológicos fijos que afectan a la agudeza visual, los campos visuales, la visión en color, la función motora y sensitiva, el equilibrio y la función intestinal y vesical.

TRATAMIENTO

Los episodios iniciales y las recidivas pueden tratarse en la fase aguda con metilprednisolona, 20-30 mg/kg/día (máximo, 1.000 mg/día) durante 3-5 días, seguida de prednisona ajustada a la baja. El rituximab es eficaz para prevenir las recidivas de la NMO y el trastorno del espectro de la NMO. La evidencia preliminar sugiere que el eculizumab también reducía las recidivas y puede mejorar la discapacidad en pacientes con una forma grave de trastorno del espectro de la NMO.

PRONÓSTICO

El pronóstico suele ser desfavorable. En un estudio, aproximadamente el 20% permanecía ciego desde el punto de vista funcional (esto es, visión 20/200 o peor), al menos en un ojo, y el 31% presentaba monoplejía o paraplejía permanente. La supervivencia a los 5 años de los pacientes con paraplejía es aproximadamente del 90%.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

600.3 Encefalomielitis diseminada aguda (EMDA)

Jayne M. Ness

La **EMDA** es un episodio desmielinizante inflamatorio inicial con múltiples defectos neurológicos que se acompaña típicamente de encefalopatía (v. tabla 600-2).

EPIDEMIOLOGÍA

La EMDA puede aparecer a cualquier edad, pero en la mayoría de las series se menciona un promedio de edad de aparición entre los 5 y los 8 años, con un ligero predominio masculino. La incidencia publicada oscila entre 0,07-0,4 por cada 100.000/año en la población pediátrica.

PATOGENIA

El mimetismo molecular inducido por una exposición infecciosa o vacunal puede desencadenar la producción de autoantígenos contra el SNC. Muchos pacientes experimentan una enfermedad febril transitoria en el mes previo al inicio de la EMDA. Entre las infecciones que preceden a la EMDA están gripe, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela, enterovirus, sarampión, parotiditis, rubéola, herpes simple y *Mycoplasma pneumoniae.* La EMDA posvacunal se ha descrito tras inmunizaciones frente a rabia, sarampión, parotiditis, rubéola, encefalitis B japonesa, tosferina, difteria-tétanos-polio y gripe.

Figura 600-2 RM axial de recuperación de la inversión de fluido atenuado potenciada en T2 del cerebro en un niño con encefalomielitis diseminada aguda. Las lesiones de alta señal *(blancas)* en la imagen potenciada en T2 reflejan áreas de desmielinización y de edema en la sustancia blanca subcortical y periventricular profunda, así como en los ganglios basales y el tálamo del lado izquierdo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dale RC, Brilot F, Banwell B: Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis, *Curr Opin Neurol* 22:233-240, 2009.

Frohman EM, Wingerchuk DM: Transverse myelitis, *N Engl J Med* 363:564-572, 2010.

Kim SH, Huh SY, Lee SJ, et al: A 5-year follow up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder, *JAMA Neurol* 70:1110-1117, 2013.

Kruer MC, Koch TK, Bourdette DN, et al: NMDA receptor encephalitis mimicking seronegative neuromyelitis optica, *Neurology* 74:1473-1475, 2010.

Outteryck O, Baille G, Hodel J, et al: Extensive myelitis associates with anti-NMDA receptor antibodies, *BMC Neurol* 13:211, 2013.

Pawate S, Sriram S: Isolated longitudinal myelitis: a report of six cases, *Spinal Cord* 47:257-261, 2009.

Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, et al: Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study, *Lancet Neurol* 12:554-562, 2013.

Sato DK, Lana-Peixoto MA, Fujihara K, et al: Clinical spectrum and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: evolution and current status, *Brain Pathol* 23:647-660, 2013.

Scott TF, Frohman EM, Seze J, et al: Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis, *Neurology* 77:2128-2134, 2011.

Thomas T, Branson HM: Childhood transverse myelitis and its mimics, *Neuroimaging Clin N Am* 23:267-278, 2013.

Tillema JM, McKeon A: The spectrum of neuromyelitis optica (NMO) in childhood, *J Child Neurol* 27:1437-1447, 2012.

Wolf VL, Lupo PJ, Lotze TE: Pediatric acute transverse myelitis overview and differential diagnosis, *J Child Neurol* 27:1426-1436, 2012.

Zoccarato M, Saddi MV, Serra G, et al: Aquaporin-4 antibody neuromyelitis optica following anti-NMDA receptor encephalitis, *J Neurol* 260:3185-3187, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

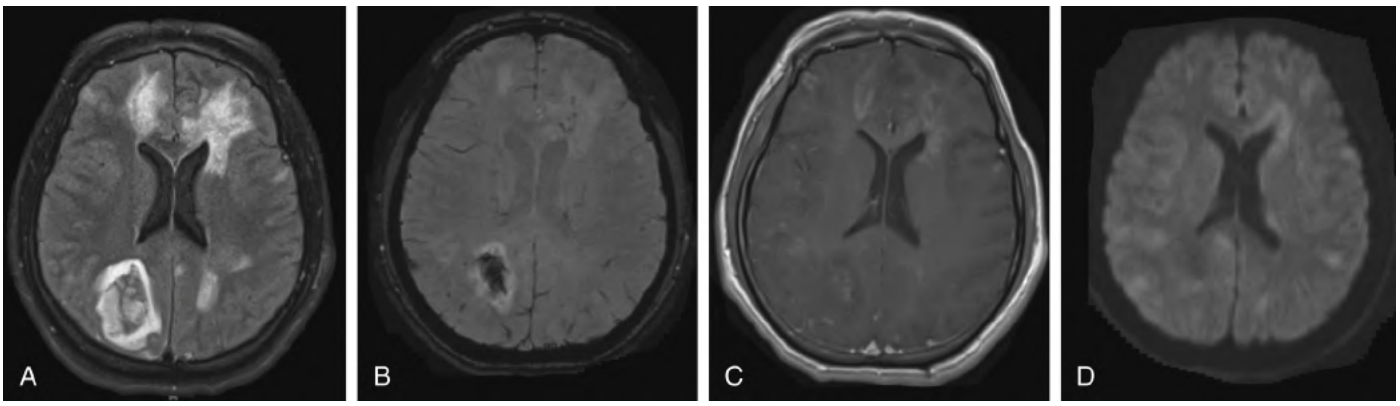

Figura 600-3 Hallazgos en la RM en la encefalomielitis diseminada aguda. Se observan múltiples zonas de hiperintensidad dispersas en T2 en las imágenes de recuperación de la inversión de fluido atenuado **(A)** con signos de hemorragia en las imágenes potenciadas en susceptibilidad **(B)** realce con contraste en las imágenes en T1 tras la inyección de gadolinio **(C)** y sin restricción de difusión en las imágenes potenciadas en difusión **(D).** (*De Virmani T, Agarwal A, Klawiter EC: Clinical reasoning: a young adult presents with focal weakness and hemorrhagic brain lesions*, Neurology *76:e105-e109, 2011, fig. 2.*)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales de la EMDA pueden consistir en letargia, fiebre, cefaleas, vómitos, signos meníngeos y crisis comiciales, incluido el estatus epiléptico. La **encefalopatía** es la característica distintiva de la EMDA y asocia desde una confusión progresiva a irritabilidad persistente y coma. Puede resultar difícil asegurar la presencia de defectos neurológicos focales en los pacientes obnubilados o muy jóvenes, pero entre los signos frecuentes de EMDA están la pérdida visual, neuropatías craneales, ataxia, defectos motores y sensitivos, además de disfunción vesical o intestinal con desmielinización medular simultánea.

NEUROIMAGEN

La TC cerebral puede ser normal o mostrar regiones hipodensas. La RM craneal, que constituye la modalidad de imagen de elección, muestra típicamente grandes lesiones multifocales y a veces confluentes, o lesiones de gran tamaño edematosas similares a una masa en T2 con realce variable en el interior de la sustancia blanca, y en ocasiones de la sustancia gris de los hemisferios cerebrales, el cerebelo y el tronco del encéfalo (fig. 600-2). A veces están afectadas estructuras de la sustancia gris profunda (tálamo, ganglios basales), aunque esto puede no ser específico de la EMDA. La médula puede tener una señal en T2 anormal o con refuerzo, con o sin signos clínicos de mielitis. Las lesiones de la EMDA en la RM parecen tener una antigüedad similar, pero su evolución puede retrasarse con respecto a la presentación clínica. Las imágenes seriadas de RM entre 3 y 12 meses después de una EMDA muestran una mejoría, y en ocasiones una resolución completa de las anomalías en T2, si bien puede permanecer una gliosis residual.

Una afectación grave puede progresar a una **leucoencefalopatía hemorrágica aguda (enfermedad de Hurst)** con lesiones de gran tamaño, edema, efecto de masa y una pleocitosis de células polimorfonucleares (a diferencia de la pleocitosis linfocítica del LCR que se observa en la EMDA típica) (fig. 600-3).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

No existe ningún marcador biológico de la EMDA y los datos de laboratorio pueden ser sumamente variables. El análisis del LCR suele mostrar pleocitosis con predominio linfocítico o monocítico. Las proteínas del LCR pueden estar elevadas, sobre todo en estudios repetidos. Hasta el 10% de los pacientes con EMDA tiene bandas oligoclonales en el LCR y una elevación de la producción de inmunoglobulinas en el LCR. Los pacientes con EMDA pueden tener en ocasiones anticuerpos contra la glucoproteína de los oligodendrocitos de la mielina, o anticuerpos contra el receptor de *N*-metil-D-aspartato. Los electroencefalogramas suelen mostrar un enlentecimiento generalizado, compatible con una encefalopatía, aunque la desmielinización multirregional también puede ser la causa del enlentecimiento focal o de descargas epileptiformes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la EMDA es amplio, pero puede acotarse mediante una anamnesis detallada, estudios de laboratorio apropiados y RM (v. tabla 600-1). A la espera de los estudios infecciosos debería considerarse un tratamiento antibiótico y antiviral empírico. El seguimiento con RM a los 3-12 meses de la EMDA suele mostrar mejoría; la presencia de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 deberían impulsar la reevaluación de otras etiologías como una EM, leucodistrofias, tumores, vasculitis o trastornos metabólicos mitocondriales o reumatológicos (v. tablas 600-1 y 600-5).

TRATAMIENTO

No se han llevado a cabo estudios aleatorizados con controles para comparar los tratamientos agudos de la EMDA o de otros trastornos desmielinizantes de la infancia, pero por lo general se utilizan corticoides a dosis altas (típicamente metilprednisolona a una dosis de 20-30 mg/kg/día durante 5 días hasta una dosis máxima de 1.000 mg/día). Una pauta descendente de prednisona a lo largo de 1 mes puede evitar las recaídas. Otras opciones terapéuticas son la inmunoglobulina intravenosa (normalmente 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días) o la plasmaféresis (normalmente 5-7 intercambios en días alternos). En los casos graves de sospecha de EMDA se ha usado el rituximab o la ciclofosfamida. No hay consenso sobre la cronología de estos tratamientos para la EMDA.

PRONÓSTICO

Muchos niños experimentan una recuperación completa tras la EMDA, pero en algunos casos persisten defectos motores y cognitivos residuales, o ambos. La EMDA suele ser una enfermedad monofásica, pero los síntomas desmielinizantes pueden fluctuar a lo largo de varios meses. Las crisis repetidas de desmielinización más de 3 meses después de una EMDA deben hacer sospechar la posibilidad de una EM en lugar de una EMDA repetida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **601**

Ictus pediátrico

Adam Kirton y Gabrielle A. deVeber

El ictus es una etiología frecuente de lesión cerebral adquirida en los recién nacidos y en los niños. Las variedades isquémicas del ictus isquémico arterial (IIA) y la trombosis del seno venoso cerebral (TSVC) son más frecuentes que las neoplasias malignas cerebrales (incidencia aproximada de 5/100.000 niños al año). El ictus perinatal es aún más

booksmedicos.org

Bibliografía

Alper G, Heyman R, Wang L: Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: comparison of presenting features, *Dev Med Child Neurol* 51:480-486, 2009.

Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al: CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Neurology* 78:1150-1165, 2012.

Dunder NO, Anlar B, Guven A, et al: Relapsing acute disseminated encephalomyelitis in children: further evaluation of the diagnosis, *J Child Neurol* 25:1491-1497, 2010.

Gabis LV, Panasci DJ, Andriola MR, et al: Acute disseminated encephalomyelitis: an MRI/MRS longitudinal study, *Pediatr Neurol* 30:324-329, 2004.

Hacohen Y, Absound M, Woodhall M, et al: Autoantibody biomarkers in childhood-acquired demyelinating syndromes: results from a national surveillance cohort, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85:456-461, 2014.

Kotlus BS, Slavin ML, Guthrie DS, et al: Ophthalmologic manifestations in pediatric patients with acute disseminated encephalomyelitis, *J AAPOS* 9:179-183, 2005.

Kuperan S, Ostrow P, Landi MK, et al: Acute hemorrhagic leukoencephalitis vs ADEM: FLAIR MRI and neuropathology findings, *Neurology* 60:721-722, 2003.

Mar S, Lenoz J, Benzinger T, et al: Long-term prognosis of pediatric patients with relapsing acute disseminated encephalomyelitis, *J Child Neurol* 25:681-688, 2010.

Marchionoi E, Ravaglia S, Montomoli C, et al: Postinfectious neurologic syndromes, *Neurology* 80:882-889, 2013.

Marin SE, Callen DJA: The magnetic resonance imaging appearance of monophasic acute disseminated encephalomyelitis–an update post application of the 2007 consensus criteria, *Neuroimaging Clin N Am* 23:245-266, 2013.

Richard HT, Harrison JF, Abel TW, et al: Pediatric gliomatosis cerebri mimicking acute disseminated encephalomyelitis, *Pediatrics* 126:e470-e474, 2010.

Seewann A, Enzinger C, Filippi M, et al: MRI characteristics of atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions of the brain, *J Neurol* 255:1-10, 2008.

Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, et al: Overlapping demyelinating syndromes and anti-*N*-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, *Ann Neurol* 75:411-428, 2014.

Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, et al: MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study, *Lancet Neurol* 10:1065-1073, 2011.

Virmani T, Agarwal A, Klawiter EC: Clinical reasoning: a young adult presents with focal weakness and hemorrhagic brain lesions, *Neurology* 76:e105-e109, 2011.

Young NP, Weinshenker BG, Lucchinetti CF: Acute disseminated encephalomyelitis: current understanding and controversies, *Semin Neurol* 28:84-94, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

frecuente y es la causa principal de parálisis cerebral hemiparética. Un número similar de niños padecen ictus hemorrágico (IH) y otras formas de enfermedad cerebrovascular. El ictus agudo es una urgencia neurológica; sin embargo, los retrasos diagnósticos son frecuentes y la demora del tratamiento empeora el pronóstico. A diferencia del ictus en adultos, hay un grupo diverso de trastornos que producen ictus en recién nacidos y niños.

601.1 Ictus isquémico arterial

Adam Kirton y Gabrielle A. deVeber

La sangre arterial llega al cerebro a través de la circulación anterior (carótida interna) o posterior (vertebrobasilar), que convergen en el polígono de Willis. Los ictus afectan con más frecuencia al territorio de la arteria cerebral media, pero pueden producirse en cualquier arteria cerebral de cualquier tamaño. El IIA es el infarto cerebral focal que resulta de la oclusión de estas arterias y constituye una causa principal de lesión cerebral adquirida en los niños, situándose el máximo riesgo durante el período perinatal.

El diagnóstico de ictus en los niños con frecuencia se retrasa. Esto se debe a que las manifestaciones clínicas son sutiles e inespecíficas, a la falta de conciencia por parte de los pediatras de atención primaria, a que el diagnóstico diferencial es complicado (v. cap. 601.4) y a la elevada frecuencia (>50%) de TC iniciales negativas. **El comienzo agudo de un déficit neurológico focal en un niño representa un ictus hasta que no se demuestre lo contrario**. La presentación focal más frecuente es la hemiparesia, si bien también pueden aparecer defectos visuales, del lenguaje, sensitivos o del equilibrio. Los niños con estas presentaciones deben someterse a un estudio de neuroimagen urgente y a una consulta con un neurólogo pediátrico, y en ocasiones a intervenciones urgentes. El IIA es un diagnóstico clínico y radiológico. Aunque la TC puede demostrar un IIA maduro y descartar una hemorragia, se requiere la RM para identificar los infartos precoces y pequeños. La **RM potenciada en difusión** muestra IIA a los pocos minutos de su inicio y hasta 7 días después de su aparición; la angiorresonancia puede confirmar una oclusión vascular y sugerir una posible arteriopatía (fig. 601-1). La RM potenciada en difusión también puede mostrar la degeneración walleriana en el tracto corticoespinal descendente, que se correlaciona con una hemiparesia crónica.

Se conocen muchos factores de riesgo de IIA (tabla 601-1), aunque los mecanismos fisiopatológicos específicos no suelen comprenderse

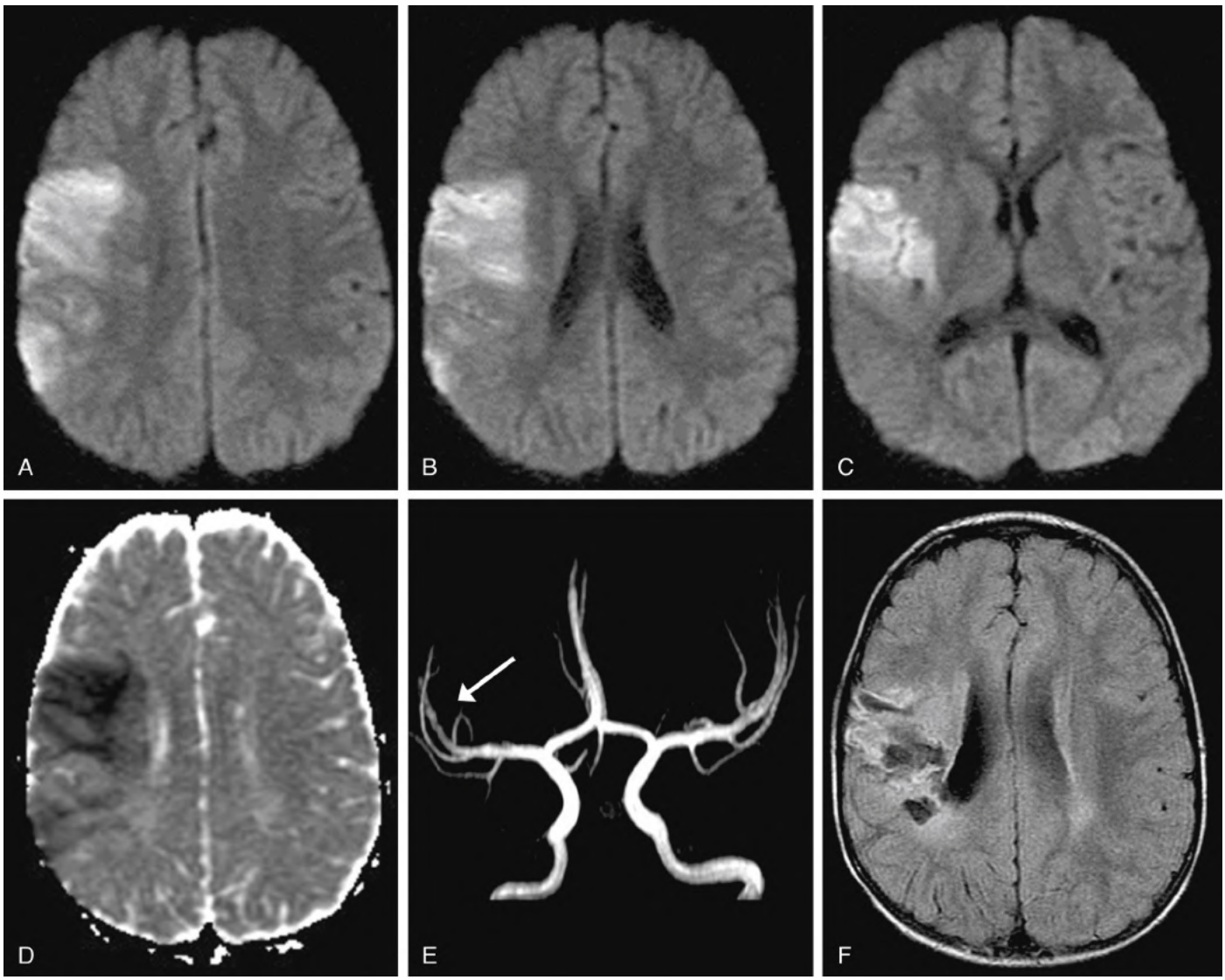

Figura 601-1 **Ictus isquémico arterial perinatal.** Niño sano de 3 años que experimentó un comienzo súbito de debilidad en el lado izquierdo. La exploración también mostró pérdida de sensibilidad y somatoagnosia en el lado izquierdo. **A** a **C,** La RM potenciada en difusión mostraba un aumento focal de la señal en la región parietotemporal derecha en el territorio de la arteria cerebral media (ACM). **D,** El mapa del coeficiente de difusión aparente confirma la restricción de la difusión compatible con el infarto (ictus isquémico). **E,** Angiorresonancia en la que se aprecia el descenso del flujo en la rama correspondiente de la ACM. **F,** RM de seguimiento a los 3 meses en la que se aprecia atrofia y gliosis en la misma región.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 601-1 Factores de riesgo de ictus isquémico arterial en los niños

CATEGORÍA PRINCIPAL	EJEMPLOS
Arteriopatía	Arteriopatía cerebral transitoria (ACT) (sinónimos: vasculitis primaria infantil del sistema nervioso central; arteriopatía cerebral focal [ACF]) Angiopatía posvaricela y por otros virus (APV) Vasculitis sistémica/secundaria (p. ej., arteritis de Takayasu) Enfermedad/síndrome de moyamoya Infección arterial (p. ej., meningitis bacteriana, tuberculosis) Displasia fibromuscular Disección carotídea o de la arteria vertebral traumática o espontánea Vasoespasmo (p. ej., síndrome de Call-Fleming) Migraña (¿infarto migrañoso?) Hipoplasia arterial congénita (p. ej., síndrome PHACES)
Cardíaca	Cardiopatías congénitas complejas (cianóticas ≫ acianóticas) Cateterismos/procedimientos cardíacos (p. ej., septostomía auricular con globo) Uso de dispositivo de asistencia ventricular Cirugía cardíaca Arritmias Cardiopatía valvular Endocarditis Miocardiopatía, disfunción ventricular grave Lesiones intracardíacas (p. ej., mixoma auricular) Comunicaciones cardíacas (comunicación interauricular, comunicación interventricular, agujero oval permeable [posible embolia paradójica])
Hematológicas	Anemia drepanocítica Anemia ferropénica Protrombótica congénita (p. ej., factor V Leiden, mutación del gen 20210A de la protrombina) Protrombótica adquirida (p. ej., déficit de proteína C/S, déficit de antitrombina III, lipoproteínas a, anticuerpos antifosfolípidos, anticonceptivos orales, embarazo)
Otras, incluidas etiologías metabólicas/genéticas	Enfermedades sistémicas agudas (p. ej., deshidratación, sepsis, cetoacidosis diabética) Enfermedades sistémicas crónicas (p. ej., lupus eritematoso sistémico, leucemia) Drogas ilícitas y toxinas (p. ej., cocaína) Oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) Dislipoproteinemia hereditaria Hipoalfalipoproteinemia familiar Hipercolesterolemia familiar Hiperlipoproteinemia de tipo III y IV Enfermedad de Tangier Progeria Enfermedad de Fabry (deficiencia de α-galactosidasa A) Encefalomiopatía necrosante subaguda (enfermedad de Leigh) Deficiencia de sulfito oxidasa Deficiencia de 11β-cetorreductasa Deficiencia de 17α-hidroxilasa Deficiencia de purina nucleósido fosforilasa Deficiencia de ornitina transcarbamilasa Neurofibromatosis tipo 1 HERNS Trastornos hereditarios del tejido conjuntivo Síndrome de Ehlers-Danlos (tipo IV) Síndrome de Marfan Seudoxantoma elástico Homocistinuria (deficiencia de cistationina β-sintetasa, o 5,20-metilentetrahidrofolato reductasa) Síndrome de Menkes Acidemias orgánicas Acidemia metilmalónica Acidemia propiónica Acidemia isovalérica Aciduria glutárica tipo II Encefalomiopatías mitocondriales MELAS MERRF Síndrome de solapamiento MERRF/MELAS Síndrome de Kearns-Sayre Véase también: cuadros similares a ictus (v. cap. 601.4)

HERNS, endoteliopatía hereditaria con retinopatía, nefropatía e ictus; MELAS, miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios seudoictales; MERRF, epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; PHACES, anomalías de la fosa posterior, hemangioma y anomalías arteriales, cardíacas, oculares y esternales.

Modificada de Roach ES, Golomb MR, Adams R y cols.: Management of stroke in infants and children, Stroke *39:2644-2691, 2008, tabla 2, pág. 6.*

booksmedicos.org

bien. Deberían considerarse tres categorías etiológicas fundamentales: **arteriopatía, cardíaca** y **hematológica;** sin embargo, un estudio detallado revela a menudo la presencia de varios factores de riesgo en un individuo concreto.

La **arteriopatía** hace referencia a trastornos de las arterias cerebrales y es la causa principal del IIA infantil, presente en más del 50% de los niños. Un síndrome frecuente que afecta a escolares sanos se caracteriza por la presencia de una estenosis irregular unilateral de la arteria cerebral media proximal y de las arterias contiguas, lo que causa un infarto de los ganglios basales. Este cuadro se ha publicado con varios nombres (**arteriopatía cerebral transitoria,** angiopatía posvaricela, vasculitis primaria infantil no progresiva del sistema nervioso central (SNC) y arteriopatía cerebral focal), lo que refleja la incertidumbre sobre la patogenia.

Esta entidad puede representar una inflamación focal o una disección intracraneal, o bien una enfermedad de moyamoya inicial, aunque casi siempre es autolimitada. La **vasculitis** progresiva bilateral difusa es infrecuente y puede representar una vasculitis primaria infantil progresiva del SNC o asociarse a vasculitis sistémicas (tabla 601-2). Las infecciones craneales (p. ej., meningitis bacteriana) también producen arteritis y tromboflebitis de los vasos superficiales. La **disección arterial** puede ser espontánea o postraumática y puede afectar a las arterias extracraneales o intracraneales. El **síndrome de moyamoya** puede ser idiopático o asociarse a otros cuadros (neurofibromatosis tipo 1, trisomía 21, síndrome de Alagille, anemia drepanocítica, microdeleciones/microduplicaciones cromosómicas, radioterapia) y demuestra una oclusión progresiva de las arterias carótidas internas distales. Las malformaciones congénitas de las arterias craneocervicales, como el síndrome PHACES (anomalías de la fosa posterior, hemangioma y anomalías arteriales, cardíacas, oculares y esternales) o la displasia fibromuscular pueden predisponer a IIA. El vasoespasmo que ocurre en la migraña, hemorragia subaracnoidea o el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (denominado en ocasiones síndrome de Call-Fleming) puede causar IIA.

Tabla 601-2 Clasificación de las vasculitis cerebrales

Vasculitis infecciosa
Bacteriana, micótica, parasitaria
Espiroquetas (sífilis, enfermedad de Lyme, leptospirosis)
Viral, rickettsias, micobacterias, amebas de vida libre, cisticercosis, otros helmintos
Vasculitis necrosante
Poliarteritis nodosa clásica
Granulomatosis de Wegener
Angeítis alérgica y granulomatosis (síndrome de Churg-Strauss)
Síndrome de solapamiento con vasculitis sistémica necrosante
Granulomatosis linfomatoide
Vasculitis asociadas a enfermedades del colágeno vascular
Lupus eritematoso sistémico
Artritis reumatoide
Escleroderma
Síndrome de Sjögren
Vasculitis asociadas a otras enfermedades sistémicas
Enfermedad de Behçet
Colitis ulcerosa
Sarcoidosis
Policondritis recidivantes
Enfermedad de Kohlmeier-Degos
Arteritis de Takayasu
Vasculitis por hipersensibilidad
Púrpura de Henoch-Schönlein
Vasculitis inducidas por fármacos
Vasculitis química
Crioglobulinemia mixta esencial
Miscelánea
Vasculitis asociadas a neoplasias
Vasculitis asociadas a radiación
Síndrome de Cogan
Dermatomiositis-polimiositis
Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X
Enfermedad de Kawasaki

Vasculitis primaria del sistema nervioso central

De Roach ES, Golomb MR, Adams R y cols.: Management of stroke in infants and children, Stroke *39:2644-2691, 2008, tabla 5, pág. 8.*

El **ictus cardioembólico** supone aproximadamente el 25% de los IIA infantiles y el máximo riesgo embólico coincide con el cateterismo, la reparación quirúrgica o el uso de dispositivos de asistencia ventricular. El IIA complica alrededor del 0,5% de las cirugías cardíacas pediátricas y la reintervención aumenta el riesgo. Aunque las **cardiopatías congénitas complejas** son las que con más frecuencia se asocian a IIA también habría que considerar cuadros adquiridos como arritmias, miocardiopatía y endocarditis infecciosa. Un agujero oval permeable permite que se produzca una tromboembolia venosa paradójica, pero no es probable que sea un factor de riesgo independiente. Todos los niños con sospecha de IIA deben someterse a un estudio cardiovascular, un electrocardiograma y un ecocardiograma. Los trastornos protrombóticos de la coagulación y la infección en el momento del ictus inicial aumentan el riesgo de recidiva de ictus.

Los trastornos hematológicos asociados con IIA incluyen la **anemia drepanocítica o de células falciformes,** en la que el riesgo de ictus es 400 veces mayor, aunque la eficacia del cribado (Doppler transcraneal) y de los tratamientos (transfusiones) ha reducido la incidencia. La anemia ferropénica también aumenta el riesgo y su tratamiento es sencillo. Los trastornos de la coagulación se asocian con IIA infantil. Entre ellos se incluyen **estados protrombóticos** hereditarios (p. ej., factor V Leiden) o adquiridos (p. ej., anticuerpos antifosfolípido, elevación de lipoproteína a) y **fármacos protrombóticos,** como anticonceptivos orales y quimioterapia con asparaginasa. Otros factores de riesgo adicionales de IIA son las migrañas, las enfermedades infantiles agudas, las enfermedades sistémicas crónicas, el consumo de drogas ilícitas y toxinas, y los errores innatos infrecuentes del metabolismo.

El tratamiento del IIA infantil es multidisciplinario y existen varias directrices de consenso. Dado que los datos de seguridad son inadecuados, la trombólisis de urgencia no se recomienda para los niños, pero se están realizando estudios de seguridad. El inicio precoz de las **estrategias antitrombóticas** es fundamental para evitar el reinfarto precoz. Dependiendo de la causa que se sospeche, dichas estrategias consisten en la anticoagulación con heparinas o estrategias antiplaquetarias, por lo general aspirina. Es esencial iniciar **estrategias neuroprotectoras** hiperagudas cuando se sospecha un ictus, pues evitan una lesión cerebral isquémica progresiva. Entre ellas se incluye el control de la glucemia, la temperatura y las crisis comiciales, así como el mantenimiento de la presión de perfusión cerebral. El edema cerebral maligno precoz es potencialmente mortal, más frecuente en los niños y predecible, y la descompresión quirúrgica de urgencia puede salvar la vida. Dentro de los tratamientos específicos de una enfermedad están la terapia transfusional en la anemia drepanocítica, la inmunosupresión en la vasculitis y la revascularización en la enfermedad de moyamoya. Los objetivos terapéuticos a largo plazo consisten en la **prevención secundaria del ictus,** como la antiagregación plaquetaria en la arteriopatía y la anticoagulación para las causas cardiogénicas. Los programas de **rehabilitación** multimodales y centrados en la familia son imprescindibles para la mayoría de los supervivientes y van dirigidos contra los déficits motores, los trastornos del lenguaje e intelectuales, contra las discapacidades conductuales y sociales y contra la epilepsia. También puede ser importante una atención a largo plazo sobre los factores del estilo de vida que influyen sobre la salud arterial (evitando la obesidad y el tabaquismo). La evolución posterior a un ictus infantil puede consistir en un ictus recidivante en el 10-50% de los casos, dependiendo de la causa y el tratamiento preventivo, la muerte en el 6-10% de los casos, déficits neurológicos en el 60-70% y trastornos comiciales hasta en el 30%.

ICTUS ISQUÉMICO ARTERIAL PERINATAL

El ictus perinatal es muy frecuente, se diferencia del ictus infantil y tiene 2 presentaciones clínicas distintas. El IIA neonatal sintomático aguda se manifiesta con crisis focales a las 24-28 horas de vida (fig. 601-2). Las anomalías de difusión en la RM en un territorio arterial confirman un infarto reciente. También puede que los lactantes estén asintomáticos al nacer y presenten en etapas posteriores de la lactancia signos de preferencia manual precoz y hemiparesia congénita. La dominancia manual en el primer año de vida es anormal y puede deberse a un ictus

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

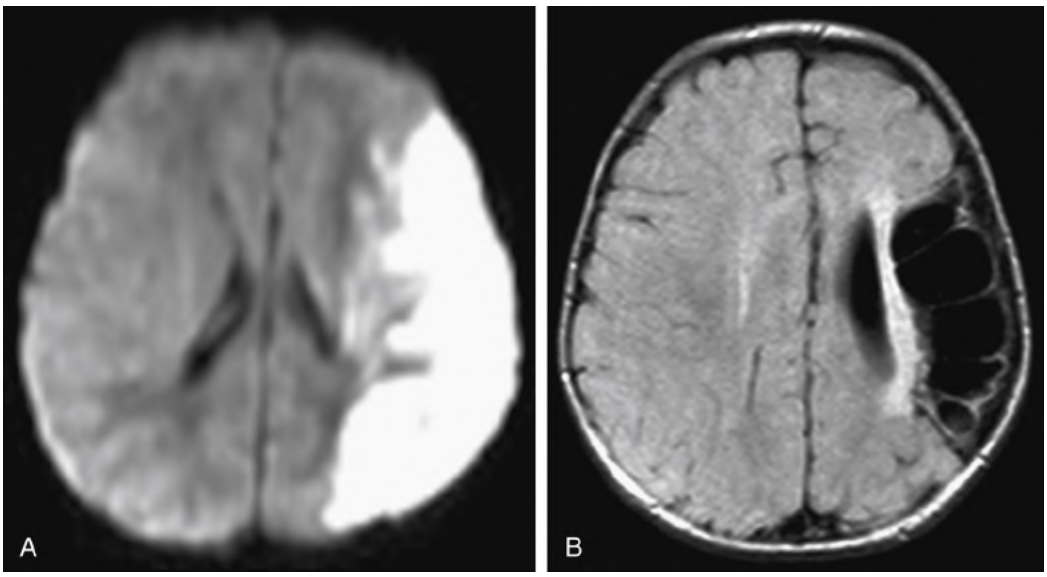

Figura 601-2 **Ictus isquémico arterial perinatal.** Recién nacido a término que desarrolló crisis comiciales focales derechas a las 16 horas de vida. **A,** RM potenciada en difusión realizada el día 2 que permite el diagnóstico de un ictus isquémico arterial neonatal al demostrar una restricción de la difusión en el territorio de la arteria cerebral media izquierda. **B,** RM repetida a los 12 meses donde se observa una encefalomalacia quística y cicatrización en el mismo territorio, aspecto similar al de los niños diagnosticados con sospecha de ictus isquémico arterial perinatal más adelante en la lactancia.

perinatal. Las pruebas de imagen muestran una encefalomalacia focal en un territorio arterial, por lo general lesiones extensas en el territorio de la arteria cerebral media.

En el IIA neonatal agudo el control de las crisis comiciales es importante, pero los agentes antitrombóticos pocas veces son necesarios (a excepción de la embolia cardíaca). La fisiopatología es compleja y mal conocida. La mayoría de los casos son idiopáticos, aunque las causas establecidas son la cardiopatía congénita, placentopatía trombótica, así como otros trastornos protrombóticos y meningitis. Se han investigado otros muchos factores maternos, prenatales, perinatales, obstétricos y neonatales, y se han detectado varias asociaciones sólidas (p. ej., infertilidad, primiparidad, gestación múltiple). El pronóstico es malo y la mayoría de los niños tiene discapacidad de por vida. El ictus perinatal supone la mayoría de los casos de parálisis cerebral hemiparética (hemiplejía congénita, v. cap. 598.1). La morbilidad adicional, que se observa en alrededor del 25% de los casos, incluye los trastornos del lenguaje, el aprendizaje, la cognición y la conducta, así como epilepsia a largo plazo. Las tasas de recidiva de ictus tanto para el niño como para los embarazos subsiguientes son extremadamente bajas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

601.2 Trombosis del seno venoso cerebral (TSVC)

Adam Kirton y Gabrielle A. deVeber

El drenaje venoso cerebral tiene lugar a través del sistema de los senos venosos cerebrales, que consta de los sistemas superficiales (venas corticales, seno sagital superior) y profundos (venas cerebrales internas, seno recto) que convergen en la tórcula para salir a través de los senos emparejados sigmoideo y transverso y por las venas yugulares. En la TSVC la oclusión trombótica de dichas estructuras puede aumentar la presión intracraneal y generar edema cerebral, y en el 50% de los casos infarto o hemorragia venosa (ictus). La TSVC puede ser más frecuente en los niños que en los adultos y el riesgo es máximo en el período neonatal.

Los cuadros clínicos suelen ser más graduales, variables e inespecíficos, comparados con el IIA. Los recién nacidos debutan a menudo con encefalopatía y crisis comiciales. Los niños pueden manifestar síntomas similares a hipertensión intracraneal idiopática, con cefalea progresiva, papiledema, diplopía secundaria a parálisis del VI par craneal, o con defectos focales agudos. Son frecuentes las crisis comiciales, la letargia y la confusión. Para establecer el diagnóstico es preciso tener un índice de sospecha alto y disponer de imágenes dirigidas del sistema venoso cerebral. La TC sin contraste es muy poco sensible para la TSVC, y por lo general es necesario llevar a cabo una **venotomografía (VTC)** o una venorresonancia magnética (VRM) con contraste para demostrar los defectos del llenado en el sistema venoso cerebral (fig. 601-3). La RM muestra unas imágenes parenquimatosas superiores en comparación con la TC.

En la tabla 601-3 se muestran los factores de riesgo de TSVC. Los **estados protrombóticos** asociados con TSVC infantil son cuadros hereditarios (p. ej., mutación del gen 20210A de la protrombina) y adquiridos (p. ej., anticuerpos antifosfolípido), medicación protrombótica (asparaginasa, anticonceptivos orales) y enfermedades infantiles frecuentes, como la otitis media, anemia ferropénica y la **deshidratación.** Entre las **enfermedades sistémicas** asociadas a un aumento del riesgo de TSVC están la leucemia, la enfermedad intestinal inflamatoria y el síndrome nefrótico.

Los trastornos craneales y cervicales pueden afectar directamente a venas y senos cerebrales provocando una TSVC. **Infecciones** frecuentes, como meningitis, otitis media y mastoiditis, pueden dar lugar a **tromboflebitis séptica** de los canales venosos. La TSVC puede complicar los **traumatismos** craneales, especialmente en el caso de fracturas adyacentes al cráneo. Los procedimientos quirúrgicos realizados en la vecindad de estructuras venosas cerebrales pueden dar lugar a lesiones y a TSVC. Finalmente, la obstrucción de las venas yugulares y la ectasia proximal pueden desembocar en una TSVC. La falta de fusión de las suturas craneales de los recién nacidos permite una distorsión mecánica de los senos venosos subyacentes durante el alumbramiento, o la compresión en el período posnatal del seno sagital posterior por el hueso occipital durante el decúbito supino, lo que predispone a una TSVC.

La **terapia de anticoagulación** desempeña un papel importante en el tratamiento de la TSVC infantil. Existe una evidencia sustancial que ha permitido llegar a un consenso para recomendar la anticoagulación con heparina no fraccionada o con heparinas de bajo peso molecular en la mayoría de los niños. La transformación hemorrágica de los infartos venosos no es una contraindicación absoluta. El tratamiento suele planificarse para 6 meses, aunque si la reevaluación con pruebas de imagen a los 3 meses confirma la recanalización suele interrumpirse. Sin embargo, la anticoagulación en los recién nacidos es más controvertida y no se ha llegado a un consenso en las directrices. La evidencia sugiere que en el 30% de los recién nacidos y niños no tratados se extenderán sus trombosis en la semana posterior al diagnóstico, pudiendo dar lugar a nuevos infartos venosos. Por tanto, si se suspende la anticoagulación es

booksmedicos.org

Bibliografía

Agrawal N, Johnson SC, Wu YW, et al: Imaging data reveal a higher pediatric stroke incidence than prior US estimates, *Stroke* 40:3415-3421, 2009.

Amlie-Lefond C, Zaidat OO, Lew SM: Moyamoya disease in early infancy: case report and literature review, *Pediatr Neurol* 44:299-302, 2011.

Arsave EM, Furie KL, Schwamm LH, et al: Prediction of early stroke risk in transient symptoms with infarction, *Stroke* 42:2186-2190, 2011.

Bojinova V, Dimova P, Belopitova L: Clinical manifestations of cerebrovascular hypoplasias in childhood, *J Child Neurol* 15:166-171, 2000.

Bowen A, Hazelton C, Pollock A, et al: Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke (review), *Cochrane Database Syst Rev*(7), 2013, CD003586.

Diener HC, Foerch C, Riess H, et al: Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment, *Lancet Neurol* 12:677-688, 2013.

Dowling MM, Ikemba CM: Intracardiac shunting and stroke in children: a systematic review, *J Child Neurol* 26:72-82, 2011.

Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al: Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale, *N Engl J Med* 366:991-999, 2012.

Geeganage CM, Diener HC, Algra A, et al: Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack, *Stroke* 43:1058-1066, 2012.

Goldenberg NA, Jenkins S, Jack J, et al: Arteriopathy, D-dimer and risk of poor neurologic outcome in childhood-onset arterial ischemic stroke, *J Pediatr* 162:1041-1046, 2013.

Grunwald HQ, Walter S, Fassbender K, et al: Ischemic stroke in children: new aspects of treatment, *J Pediatr* 159:366-370, 2011.

Hasan I, Wapnick S, Tenner MS, et al: Vertebral artery dissection in children: a comprehensive review, *Pediatr Neurosurg* 37:168-177, 2002.

Hills NK, Sidney S, Fullerton HJ: Timing and number of minor infections as risk factors for childhood arterial ischemic stroke, *Neurology* 83:1-8, 2014.

Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al: Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke, *Stroke* 44:870-947, 2013.

Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, et al: Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults, *JAMA Neurol* 70:51-57, 2013.

Kitsios GD, Dahabreh IJ, Dabrh AMA, et al: Patent foramen ovale closure and medical treatment for secondary stroke prevention, *Stroke* 43:422-431, 2012.

Mackay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, et al: Arterial ischemic stroke risk factors: the international pediatric stroke study, *Ann Neurol* 69:130-140, 2011.

Marshman LAG, Ball L, Jadun CK: Spontaneous bilateral carotid and vertebral artery dissections associated with multiple disparate intracranial aneurysms, subarachnoid hemorrhage and spontaneous resolution. Case report and literature review, *Clin Neurol Neurosurg* 109:816-820, 2007.

McArthur KS, Quinn TJ, Dawson J, et al: Diagnosis and management of transient ischaemic attack and ischaemic stroke in the acute phase, *BMJ* 342:d1938, 2011.

Merwick A, Werring D: Posterior circulation ischaemic stroke, *BMJ* 348:g3175, 2014.

Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al: Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed, American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *Chest* 141, 2012, e737S-e801s.

Perkovic´-Benedik M, Zaletel M, Pec´aric´-Meglic N, et al: A right-to-left shunt in children with arterial ischaemic stroke, *Arch Dis Child* 96:461-467, 2011.

Poidvin A, Touzé E, Ecosse E, et al: Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood, *Neurology* 83:1-7, 2014.

Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al: Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a special writing group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young, *Stroke* 39:2644-2691, 2008.

Rodan L, McCrindle BW, Manlhiot C, et al: Stroke recurrence in children with congenital heart disease, *Ann Neurol* 72:103-111, 2012.

Rosenberg RE, Egan M, Rodgers S, et al: Complex chromosome rearrangement of 6p25.3- > p23 and 12q24.32- > qter in a child with moyamoya, *Pediatrics* 131:e1996-e2001, 2013.

Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, et al: Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke, *JAMA* 309:2480-2488, 2013.

Simmons BB, Cirignano B, Gadegbeku AB: Transient ischemic attack: Part 1–diagnosis and evaluation, *Am Fam Physician* 86:521-526, 2012.

Smith ER, Scott RM: Spontaneous occlusion of the circle of Willis in children: pediatric moyamoya summary with proposed evidence-based practice guidelines, *J Neurosurg Pediatr* 9:353-360, 2012.

Stortecky S, da Costa BR, Mattle HP, et al: Percutaneous closure of patent foramen ovate in patients with cryptogenic embolism: a network meta-analysis, *Eur Heart J* 36:120-128, 2015.

Titomanlio L, Zanin A, Sachs P, et al: Pediatric ischemic stroke: acute management and areas of research, *J Pediatr* 162:227-235, 2013.

Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al: Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2, *N Engl J Med* 370:911-920, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

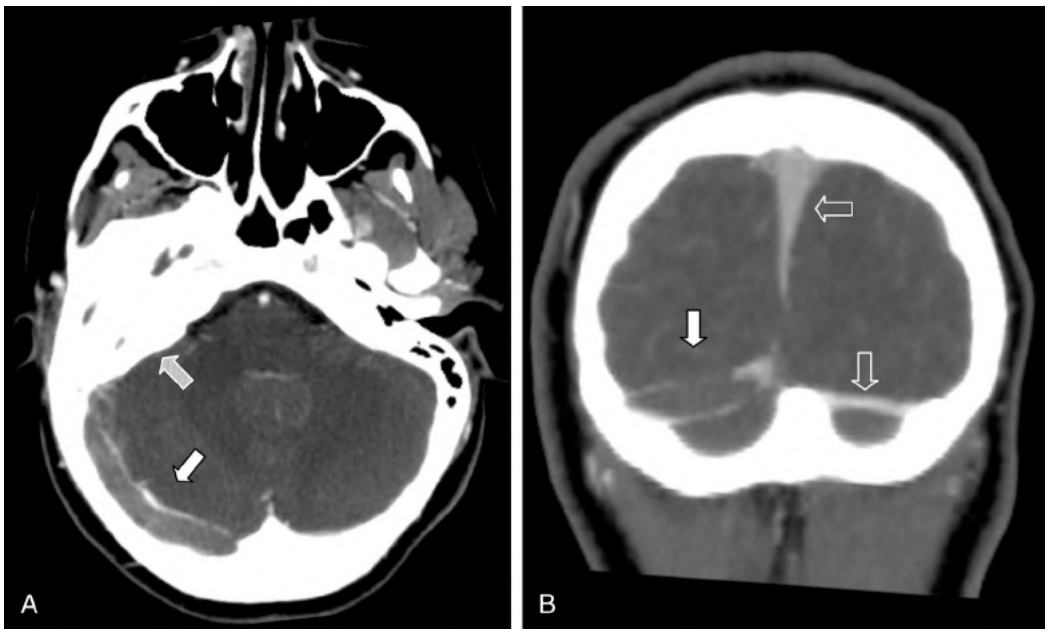

Figura 601-3 **Trombosis del seno venoso cerebral.** Una niña de 9 años acudió con fiebre y cefalea progresiva del lado derecho. Se quejaba de visión doble y en la exploración del fondo de ojo presentaba papiledema. La venotomografía axial **(A)** y coronal **(B)** demuestra un trombo grande en el seno transverso derecho que no se opacifica con el contraste *(flechas blancas)*. Obsérvese el relleno normal sagital superior y de los senos transversos izquierdos más pequeños *(flechas grises, derecha)* y la opacificación de las células aéreas mastoideas *(flechas grises, izquierda)*. La etiología era una otitis media/mastoiditis con tromboflebitis séptica del seno transverso.

Tabla 601-3 Factores de riesgo frecuentes de trombosis de senos venosos cerebrales en niños

CATEGORÍAS PRINCIPALES	EJEMPLOS
Coagulación sanguínea	Cuadros protrombóticos Factor V Leiden, mutación del gen 20210A de la protrombina, déficit de proteína C, déficit de proteína S, déficit de antitrombina III, lipoproteína a, anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina), embarazo/puerperio Deshidratación (p. ej., gastroenteritis, fallo de medro) Anemia ferropénica Fármacos y toxinas (p. ej., L-asparaginasa, anticonceptivos orales) Enfermedades sistémicas agudas (p. ej., sepsis, coagulación intravascular diseminada) Enfermedades sistémicas crónicas (p. ej., enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso sistémico, leucemia) Síndrome nefrótico Errores congénitos del metabolismo (p. ej., homocistinuria)
Vasos sanguíneos	Infección/tromboflebitis Otitis media, mastoiditis, meningitis bacteriana, absceso dental, faringitis Síndrome de Lemierre Sepsis Traumatismos: fracturas craneales, traumatismo cerrado del oído Compresión: alumbramiento, compresión del hueso occipital en los recién nacidos en decúbito supino Iatrogénica: neurocirugía, vías yugulares, oxigenación con membrana extracorpórea Malformaciones venosas (p. ej., fístulas arteriovenosas durales)

de vital importancia repetir pronto (p. ej., 5-7 días después) los estudios de imagen venosos. Los protocolos que respaldan la anticoagulación inicial recomiendan duraciones más breves de la anticoagulación (es decir, entre 6 semanas y 3 meses) en los recién nacidos. Los niños con persistencia de factores de riesgo pueden requerir una anticoagulación profiláctica a largo plazo. En el momento del diagnóstico inicial las intervenciones de soporte consisten en el tratamiento de la infección, la detección y tratamiento de las crisis comiciales y medidas neuroprotectoras (normotermia, normotensión, normovolemia, normoglucemia). La **neuropatía óptica** secundaria a hipertensión intracraneal es importante y es una complicación de la TSVC que a menudo se pasa por alto. Puede ser necesario un examen del fondo de ojo con regularidad por parte de un oftalmólogo y la instauración de medidas para disminuir la presión intracraneal (p. ej., acetazolamida, punción lumbar seriada) para evitar la pérdida visual. La mayor parte de la morbilidad neurológica la sufren aquellos que desarrollan infartos venosos, y en los niños con formas bilaterales de estos infartos las consecuencias pueden ser devastadoras. Al igual que en otras formas de ictus infantiles es preciso un programa exhaustivo de neurorrehabilitación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

601.3 Ictus hemorrágico

Adam Kirton y Gabrielle A. deVeber

El ictus hemorrágico (IH) incluye la hemorragia intracraneal traumática y se clasifica en función del compartimento intracraneal que contiene la hemorragia. Las hemorragias intraparenquimatosas pueden producirse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Berfelo FJ, Kersbergen KJ, van Ommen CH, et al: Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome, *Stroke* 41:1382-1388, 2010.

deVeber G, Andrew M: Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral sinovenous thrombosis in children, *N Engl J Med* 345:417-423, 2001.

Jackson BF, Porcher FK, Zapton DT, et al: Cerebral sinovenous thrombosis in children, *Pediatr Emerg Care* 27:874-882, 2011.

Moharir MD, Shroff M, Stephens D, et al: Anticoagulants in pediatric cerebral sinovenous thrombosis: a safety and outcome study, *Ann Neurol* 67:590-599, 2010.

Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al: Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *Chest* 141, 2012, e737S-e801S.

Sebire G, Tabarki B, Saunders DE, et al: Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome, *Brain* 128:477-489, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en cualquier localización, mientras que las hemorragias intraventriculares pueden ser aisladas o una extensión de una hemorragia intraparenquimatosa. El sangrado extracerebral puede producirse en los espacios subaracnoideo, subdural o epidural.

Las manifestaciones clínicas varían según la localización, la etiología y el ritmo de sangrado. Las hemorragias agudas pueden exhibir una **cefalea** instantánea o **en estallido,** pérdida de consciencia y rigidez de la nuca, aparte de defectos neurológicos focales y convulsiones. El IH puede desembocar rápidamente en la muerte del paciente. En las hemorragias asociadas a malformaciones vasculares puede haber acúfenos pulsátiles, soplos craneales, macrocefalia e insuficiencia cardíaca de alto gasto. El diagnóstico se basa en la imagen, y la TC es sumamente sensible para el IH agudo. Sin embargo, puede que sea necesario realizar una punción lumbar para descartar una hemorragia subaracnoidea. La RM es sumamente sensible, incluso para hemorragias de escasa cuantía tanto agudas como crónicas, y mejora la precisión diagnóstica (fig. 601-4). La angiografía, ya sea con TC o RM, o convencional con catéter, a menudo debe llevarse a cabo para descartar anomalías vasculares subyacentes (p. ej., malformaciones vasculares, aneurismas).

Los **traumatismos craneales por malos tratos** con hemorragia intracraneal en los niños pueden manifestarse como hemorragias subdurales o parenquimatosas primarias sin antecedentes aparentes de traumatismos. Siempre deben buscarse hematomas sutiles en el cuero cabelludo, supraorbitarios o las orejas, hemorragias retinianas en múltiples capas y fallo de medro crónico, y en los lactantes con hemorragias subdurales deben realizarse radiografías para descartar fracturas. El hematoma epidural casi siempre se debe a traumatismos, como una lesión de la arteria meníngea media asociada típicamente a una fractura craneal. Los hematomas subdurales pueden producirse espontáneamente en niños con atrofia cerebral secundaria al estiramiento de los puentes venosos.

Entre las causas y factores de riesgo de IH (tabla 601-4) están las malformaciones vasculares y los trastornos sistémicos. Las **malformaciones arteriovenosas** son la causa más frecuente de IH subaracnoideo e intraparenquimatoso en la infancia y pueden aparecer en cualquier región del cerebro. Los recién nacidos con malformaciones de la vena de Galeno pueden presentar insuficiencia cardíaca, macrocefalia progresiva o, en raras ocasiones, hemorragia. En los niños mayores con malformaciones arteriovenosas el riesgo de hemorragia es de alrededor del 2-4% al año durante toda la vida. Otras malformaciones vasculares que dan lugar a IH son los angiomas cavernosos **(«cavernomas»),** las fístulas arteriovenosas durales y las malformaciones de la vena de Galeno. Los aneurismas cerebrales constituyen una causa infrecuente de hemorragia subaracnoidea en los niños y pueden sugerir un trastorno subyacente (p. ej., nefropatía poliquística, endocarditis infecciosa). Una causa frecuente de IH es la hemorragia secundaria a un tumor cerebral previo. Las enfermedades arteriales que suelen provocar ictus isquémicos, como la displasia fibromuscular, vasculitis y enfermedad de moyamoya, pueden predisponer también a IH. Otras causas de IH parenquimatoso son la hemorragia hipertensiva y trastornos hematológicos como la púrpura trombocitopénica, la hemofilia, coagulopatías adquiridas (p. ej., coagulopatía intravascular diseminada, insuficiencia hepática), terapia anticoagulante (p. ej., warfarina) o drogadicción. Los infartos isquémicos

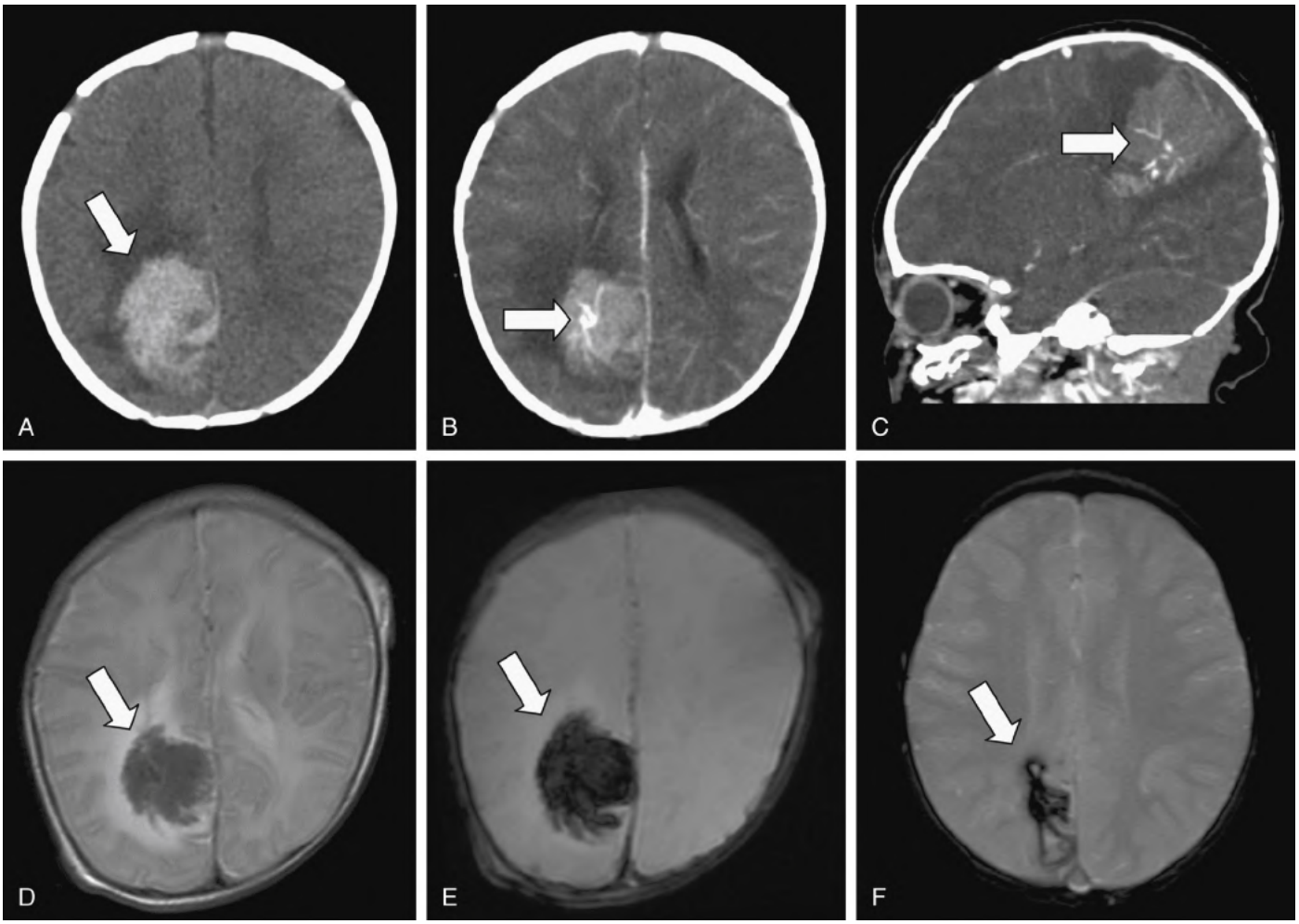

Figura 601-4 **Ictus hemorrágico.** Un lactante sano de 1 mes acudió con un comienzo súbito de irritabilidad seguido de convulsiones focales del lado izquierdo. La TC craneal sin contraste demuestra una lesión grande hiperdensa en la región parietal derecha con edema circundante compatible con una hemorragia aguda **(A).** Las TC con contraste axial **(B)** y sagital **(C)** sugieren un agrupamiento anormal de vasos en el centro de la hemorragia, compatible con una malformación arteriovenosa. La RM potenciada en T2 distingue la hemorragia del edema circundante **(D).** RM con eco de gradiente en la fase aguda **(E)** y a los 3 meses **(F)** que demuestra la presencia de productos hemáticos.

booksmedicos.org

Tabla 601-4 Factores de riesgo potenciales para el ictus hemorrágico en los niños

CATEGORÍAS PRINCIPALES	EJEMPLOS
Trastorno vascular	Malformaciones arteriovenosas Malformaciones cavernosas («cavernomas») Angiomas venosos y otras anomalías venosas Telangiectasia hemorrágica hereditaria Aneurisma intracraneal Angiomas del plexo coroideo (hemorragia intraventricular pura) Enfermedad/síndrome de moyamoya Vasculitis inflamatoria (v. cap. 601.1) Lesiones neoplásicas con vasculatura inestable Fármacos/toxinas (cocaína, anfetamina) Trombosis de senos venosos cerebrales
Trastorno sanguíneo	Púrpura trombocitopénica idiopática Síndrome hemolítico urémico Enfermedad/insuficiencia hepática, coagulopatía Déficit de vitamina K (enfermedad hemorrágica del recién nacido) Coagulopatía intravascular diseminada
Traumatismos	Lesión de la arteria meníngea media (hematoma epidural) Lesión de puentes venosos (hematoma subdural) Hemorragia subaracnoidea Contusiones hemorrágicas (golpe y contragolpe) Traumatismos intencionados (hematomas subdurales de diferentes edades) Iatrogénicos (procedimientos neuroquirúrgicos, angiografía) Rotura de quiste aracnoideo

pueden sufrir una transformación hemorrágica, sobre todo en la TSVC, y puede ser difícil diferenciarlos de un IH primario.

El tratamiento del IH infantil agudo puede requerir una intervención neuroquirúrgica urgente en el caso de hemorragias grandes o de expansión rápida. Los mismos principios de la neuroprotección para el cerebro vulnerable pueden aplicarse también al IH. Es posible que sea necesario revertir la anticoagulación (p. ej., con vitamina K, plasma fresco congelado), pero el papel de otras intervenciones médicas, como la administración de factor VII, no se ha estudiado en los niños. El riesgo de recurrencia en los niños con lesiones estructurales es notable y puede que sea necesario realizar estudios de imagen seriados. La reparación definitiva o la resección de la malformación vascular pueden requerir una estrategia combinada con métodos endovasculares intervencionistas o neurocirugía. La evolución del IH en los niños no está estudiada a fondo, pero probablemente dependa del tamaño de la lesión, su localización y su etiología. En comparación con el ictus isquémico, la mortalidad es mayor en el IH, aunque los déficits a largo plazo son menos frecuentes.

Los IH neonatales presentan características exclusivas. La ecografía craneal puede detectar muchas hemorragias parenquimatosas neonatales, sobre todo en lactantes prematuros, en los que las hemorragias se localizan a nivel central en el cráneo, como la hemorragia de la matriz germinal y la hemorragia intraventricular (v. cap. 99.3). La lesión o hemorragia de la matriz germinal también puede producirse en el período intrauterino, lo que provoca un infarto venoso periventricular cuyos síntomas aparecen en las etapas posteriores de la lactancia como hemiparesia congénita. Pueden obtenerse imágenes de la presencia de sangre subaracnoidea o subdural hasta en el 25% de los recién nacidos a término. El IH a término está poco estudiado y abarca a las etiologías enunciadas anteriormente, pero puede ser idiopático en más del 50% de los casos. La hemorragia intraventricular a término suele ser secundaria a una TSVC profunda, que conlleva implicaciones terapéuticas específicas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

601.4 Diagnóstico diferencial de los episodios seudoictales

Adam Kirton y Gabrielle A. deVeber

El diagnóstico del ictus en la infancia exige un elevado índice de sospecha, junto con el conocimiento del diagnóstico diferencial de los episodios seudoictales (tabla 601-5). El comienzo agudo de un déficit neurológico focal debería considerarse un ictus hasta que no se demuestre lo contrario y sea valorado mediante modalidades de neuroimagen. Sin embargo, el ictus pediátrico debe diferenciarse de otros trastornos seudoictales que pueden precisar su propio tratamiento específico urgente.

MIGRAÑA

Una anamnesis y una exploración física detalladas pueden sugerir a menudo una migraña como la causa del defecto focal agudo. Las auras de las migrañas deberían durar entre 5 y 60 minutos y resolverse por completo. Los déficits neurológicos asociados con la migraña evolucionan típicamente de forma más lenta en comparación con el ictus, con trastornos sensitivos o debilidad «progresiva» a través de las áreas corporales a lo largo de minutos. Aunque es previsible que evolucione a una cefalea migrañosa, la cefalea puede acompañarse también de un infarto agudo. Además, un grupo infrecuente de subtipos migrañosos puede producirse sin migraña y puede imitar al ictus en los niños, como la migraña hemipléjica familiar, la migraña basilar y el aura migrañoso sin cefalea. La migraña también puede (rara vez) dar lugar a ictus, y en dichos casos se denomina infarto migrañoso.

CRISIS COMICIALES

Una actividad epiléptica focal prolongada se sigue a menudo de un período de déficit neurológico focal («paresia de Todd») que suele resolverse en cuestión de una hora. En contadas ocasiones las convulsiones focales pueden manifestarse únicamente con síntomas «negativos» que producen defectos neurológicos focales de comienzo agudo. Un antecedente de contracciones clónicas o de posturas tónicas al inicio, un antecedente conocido de convulsiones y la presencia de datos EEG puede resultar de gran ayuda. Las modalidades de imagen son necesarias en todos los casos nuevos de convulsiones con paresia de Todd persistente, ya que el ictus en los niños se suele asociar a crisis comiciales en su inicio.

INFECCIÓN

Las infecciones cerebrales mortales y tratables, como la meningitis bacteriana y la encefalitis herpética, pueden confundirse con ictus. Sin embargo, el comienzo de los síntomas en la infección primaria del SNC suele ser más gradual y menos focalizado, siendo la fiebre una característica constante. Los niños con meningitis bacteriana están expuestos a riesgo de ictus arterial y venoso.

DESMIELINIZACIÓN

La encefalomielitis diseminada aguda, el síndrome clínicamente aislado, la esclerosis múltiple y otros cuadros desmielinizantes pueden manifestarse con defectos neurológicos focales agudos. El inicio de los síntomas y la progresión inicial son más graduales (por lo general, de horas o días) comparados con el comienzo del ictus (minutos). Los déficits multifocales, o la encefalopatía concurrente en el caso de la encefalomielitis diseminada aguda, disminuirían la probabilidad de ictus.

HIPOGLUCEMIA

El descenso agudo de la glucemia puede dar lugar a defectos focales que simulan un ictus. Una hipoglucemia de nueva aparición, en niños por lo demás sanos, es un cuadro infrecuente, pero entre los factores predisponentes están la diabetes insulinodependiente, la insuficiencia suprarrenal, la interrupción de los corticoides y la dieta cetógena.

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA GLOBAL

Los descensos generalizados en la perfusión cerebral pueden dar lugar a áreas focales de infartos cerebrales marginales que pueden ser asimétricas e imitar a un ictus. La lesión isquémica marginal debería

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Beslow LA, Abend NS, Gindville MC, et al: Pediatric intracerebral hemorrhage: acute symptomatic seizures and epilepsy, *JAMA Neurol* 70:448-454, 2013.

Cress M, Kestle JRW, Holubkov R, et al: Risk factors for pediatric arachnoid cyst ruprute/hemorrhage: a case-control study, *Neurosurgery* 72:716-722, 2013.

Gaberel T, Magheru C, Parienti JJ, et al: Intraventricular fibrinolysis versus external ventricular drainage alone in intraventricular hemorrhage—a meta analysis, *Stroke* 42:2776-2781, 2011.

Gregson BA, Broderick JP, Auer LM, et al: Individual patient data subgroup meta-analysis of surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage, *Stroke* 43:1496-1504, 2012.

Gupta SN, Kechli AM, Kanamalla US: Intracranial hemorrhage in term newborns: management and outcomes, *Pediatr Neurol* 40:1-12, 2009.

Hoang S, Choudhri O, Edwards M, et al: Vein of Galen malformation, *Neurosurg Focus* 27:1-7, 2009.

Khan NR, Tsivgoulis G, Lee SL, et al: Fibrinolysis for intraventricular hemorrhage-an updated meta-analysis and systematic review of the literature, *Stroke* 45:2662-2669, 2014.

Knopman J, Stieg PE: Management of unruptured brain arteriovenous malformations, *Lancet* 383:581-583, 2014.

Liang JT, Huo LR, Bao YH, et al: Intracranial aneurysms in adolescents, *Childs Nerv Syst* 27:1101-1107, 2011.

Lo WD: Childhood hemorrhagic stroke: an important but understudied problem, *J Child Neurol* 26:1174-1185, 2011.

Lo WD, Hajek C, Pappa C, et al: Outcomes in children with hemorrhagic stroke, *JAMA Neurol* 70:66-71, 2013.

Mark DG, Hung YY, Offerman SR, et al: Nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the setting of negative cranial computed tomography results: external validation of a clinical and imaging prediction rule, *Ann Emerg Med* 62:1-10.e1, 2013.

Meyer-Heim AD, Boltshauser E: Spontaneous intracranial haemorrhage in children: aetiology, presentation and outcome, *Brain Dev* 25:416-421, 2003.

Morita A, Kirino T, Hashi K, et al: The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort, *N Engl J Med* 366:2474-2482, 2012.

Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, et al: Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhages for acute headache, *JAMA* 310:1248-1254, 2013.

Salman RA, White PM, Counsell CE, et al: Outcome after conservative management or intervention for unruptured brain arteriovenous malformations, *JAMA* 311:1661-1668, 2014.

Smith ER, Scott M: Cavernous malformations, *Neurosurg Clin N Am* 21:483-490, 2010.

Tsutsumi Y, Kosaki R, Itoh Y, et al: Vein of Galen aneurysmal malformation associated with an endoglin gene mutation, *Pediatrics* 128:e1307-e1310, 2011.

van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, et al: Treatment of brain arteriovenous malformations, *JAMA* 306:2011-2019, 2011.

White PM, Lewis SC, Gholkar A, et al: Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): a randomised controlled trial, *Lancet* 377:1655-1662, 2011.

Zhou X, Chen J, Li Q, et al: Minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage, *Stroke* 43:2923-2930, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 601-5 Diagnóstico diferencial de los episodios seudoictales en los niños

TRASTORNO	DISTINCIÓN CLÍNICA DEL ICTUS	DISTINCIÓN MEDIANTE IMAGEN DEL ICTUS
Migraña	Síntomas evolutivos o «en marcha», duración breve, resolución completa, cefalea, antecedentes personales o familiares de migraña	Típicamente normal El infarto migrañoso es infrecuente
Convulsión	Síntomas positivos, la parálisis de Todd es poscomicial y limitada	Normal o puede identificar el origen de las convulsiones (p. ej., malformación, lesión antigua, etc.)
Infección	Fiebre, encefalopatía, comienzo gradual, meningismo	Normal o signos de encefalitis/cerebritis, que son típicamente difusos y bilaterales. El ictus isquémico arterial y la trombosis del seno venoso cerebral pueden aparecer en la meningitis bacteriana
Desmielinización	Comienzo gradual, síntomas multifocales, encefalopatía Neuritis óptica o mielitis transversa acompañante	Lesiones multifocales, aspecto característico (p. ej., parcheado en la encefalomielitis diseminada aguda, ovoide en la esclerosis múltiple), localizaciones típicas (p. ej., pericallosa en la esclerosis múltiple), menos probabilidad de mostrar difusión restringida
Hipoglucemia	Factor de riesgo (p. ej., insulinoterapia), relacionada con las comidas, síntomas sistémicos adicionales	Bilateral, simétrica Puede apreciarse difusión restringida Patrón dominante posterior
Infarto marginal debido a encefalopatía isquémico-hipóxica	Factor de riesgo (p. ej., hipotensión, sepsis, cardiopatía), déficits bilaterales	Bilateral, difusión simétrica restringida en las zonas limítrofes entre las arterias principales (zonas marginales)
Encefalopatía hipertensiva (leucoencefalopatía reversible posterior)	Hipertensión documentada, síntomas visuales bilaterales, encefalopatía	Dominante posterior, lesiones parcheadas que afectan a la sustancia gris y a la blanca; habitualmente sin difusión restringida
Errores innatos del metabolismo	Retrasos/regresión previas, enfermedad multiorgánica, perfiles bioquímicos anormales	Puede tener lesiones de difusión restringidas pero bilaterales, simétricas, no en el interior de los territorios vasculares. Cambios en la espectrorresonancia (p. ej., lactato alto en la miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios seudoictales)
Vestibulopatía	Síntomas limitados a vértigo, desequilibrio (es decir, sin debilidad). Comienzo gradual	Normal
Ataxia cerebelosa aguda	Comienzo súbito, bilateral, simétrico de ataxia posviral	Normal
Enfermedades de los canales iónicos	Grupo sindrómico de síntomas no localizados a una sola lesión. Comienzo gradual con evolución progresiva	Normal
Hemiplejía alternante	Antecedentes de episodios contralaterales Coreoatetosis/distonía	Normal

ir acompañada por una hipotensión reconocida o por cuadros que predisponen a hipoperfusión cerebral como sepsis, deshidratación o disfunción cardíaca. Las manifestaciones clínicas incluyen una disfunción cerebral más generalizada y bilateral comparada con el ictus, y la localización anatómica del infarto se sitúa en las zonas marginales bilaterales típicas en lugar de hacerlo en un solo territorio arterial.

ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA

El síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior se observa en los niños con hipertensión, a menudo en el contexto de una elevación aguda de la presión arterial. La afectación se limita selectivamente a las regiones posteriores, lo que puede causar síntomas de disfunción visual cortical bilateral, junto con encefalopatía y crisis comiciales.

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

La miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y los episodios seudoictales (MELAS; v. cap. 598.2) constituyen el ejemplo clásico, aunque otras enfermedades mitocondriales pueden similar un ictus. Las características que están a favor del MELAS serían el antecedente de regresión del desarrollo, las lesiones posteriores (y a menudo bilaterales) que no respetan los territorios vasculares en la RM y la elevación del ácido láctico en el suero y en el líquido cefalorraquídeo (espectrorresonancia). A diferencia de estos tipos de «infarto metabólico», los niños con enfermedad de Fabry (v. cap. 613.6) y homocistinuria (v. cap. 85.4) corren el riesgo de desarrollar un ictus isquémico verdadero.

VESTIBULOPATÍA/ATAXIA

El comienzo agudo de vértigo y ataxia, o de ambos, puede confundirse con un ictus cerebeloso o del tronco del encéfalo. Puede ser tranquilizadora la realización de pruebas simples a pie de cama de la función vestibular con una función, por lo demás intacta, del tronco del encéfalo. Este diagnóstico diferencial incluye la neuropatía vestibular aguda, la laberintitis viral y los vértigos paroxísticos benignos, así como la ataxia cerebelosa aguda y las ataxias episódicas.

ENFERMEDADES DE LOS CANALES IÓNICOS

Un número creciente de mutaciones de los canales iónicos del sistema nervioso pueden caracterizarse por defectos neurológicos focales súbitos, simulando por tanto un ictus. Entre ellos están los síndromes migrañosos anteriormente mencionados, así como un listado creciente de ataxias episódicas. Un antecedente familiar sólido debe suscitar la sospecha, pero en la mayoría de los casos se necesitan estudios adicionales.

HEMIPLEJÍA ALTERNANTE DE LA INFANCIA

Este cuadro se manifiesta típicamente durante la lactancia con episodios intermitentes agudos de hemiplejía que alternan de un lado del cuerpo al otro. La hemiplejía persiste desde minutos a semanas y a continuación se resuelve de forma espontánea. En la extremidad hemiparética suele observarse coreoatetosis o movimientos distónicos. Los signos regresan espontáneamente con el sueño pero recidivan al despertarse. Deben realizarse pruebas de neuroimagen, como una angiorresonancia, para descartar la enfermedad de moyamoya. La hemiplejía alternante de la infancia se ha relacionado con mutaciones del gen *ATP1A3*.

booksmedicos.org

Capítulo **602**

Vasculitis del sistema nervioso central

Heather A. Van Mater, William B. Gallentine y Susanne M. Benseler

Las enfermedades cerebrales inflamatorias mediadas por mecanismos autoinmunitarios son una etiología conocida de síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos en niños y adultos. Entre ellas se incluyen la vasculitis primaria del sistema nervioso central (SNC), la vasculitis secundaria del SNC y la encefalitis autoinmunitaria (fig. 602-1; v. cap. 598.4).

La vasculitis primaria del SNC (VPSNC) es la etiología subyacente de un amplio espectro de síntomas neurológicos y psiquiátricos en la infancia. Los criterios característicos de la vasculitis primaria del SNC infantil (VPSNCi) son 1) déficits neurológicos focales y/o difusos y/o síntomas psiquiátricos recién adquiridos en un niño de hasta 18 años, **más** 2) evidencia angiográfica y/o histológica de vasculitis **en ausencia de** 3) una afección sistémica subyacente que cause o imite los hallazgos. Dos grandes categorías de VPSNCi se distinguen en función del tamaño predominante del vaso afectado: VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre y VPSNCi de vasos de pequeño calibre. La VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre se diagnostica por la presencia en la angiografía de características de inflamación de la pared de los vasos, tumefacción y edema de dicha pared y estenosis luminal como consecuencia. En función de la evolución clínica y de la distribución correspondiente de estenosis de los vasos en el árbol vascular del SNC, los niños con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre se clasifican en los subtipos monofásico no progresivo (VPSNCiNP) o progresivo (VPSNCiP). Este último se caracteriza por inflamación crónica progresiva de la pared vascular que afecta a los segmentos proximal y distal de los vasos en uno o ambos hemisferios. Por el contrario, la VPSNCiNP es una enfermedad monofásica; la inflamación vascular se produce según una distribución característica y se limita a los segmentos vasculares proximales de la arteria cerebral anterior y/o media y/o la arteria carótida interna distal de un hemisferio. La VPSNCi de vasos de pequeño calibre (VPSNCiVPC) se considera una enfermedad progresiva; el diagnóstico se confirma mediante biopsias cerebrales porque la angiografía es normal.

La vasculitis secundaria del SNC infantil puede afectar a todos los segmentos de los vasos cerebrales y puede ocurrir en el contexto de infecciones, enfermedades reumáticas o inflamatorias de otro tipo, o debido a la irritación vascular sistémica o local (tabla 602-1). Las manifestaciones neuropsiquiátricas de la vasculitis secundaria del SNC son las mismas que las de la VPSNC. La vasculitis secundaria del SNC se distingue de la forma primaria en gran parte por las manifestaciones de la enfermedad vasculítica sistémica subyacente que no implican al SNC.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia de la VPSNC se desconocen. En el pasado la mayoría de los niños se diagnosticaba en la autopsia. El mayor conocimiento por parte de los médicos, los mejores marcadores diagnósticos, unas técnicas de neuroimagen sensibles y las biopsias cerebrales han aumentado drásticamente el número de diagnósticos y han reducido la mortalidad. El estudio de la epidemiología de la VPSNC sigue siendo complicado: la enfermedad tiene muchas denominaciones, como vasculitis aislada del SNC, vasculitis cerebral transitoria, angiopatía posvaricela y arteriopatía cerebral focal. Además, los niños se diagnostican a menudo con su fenotipo clínico de presentación, como ictus, trastorno del movimiento, alucinaciones o deterioro cognitivo. Dentro de los fenotipos clínicos, como ictus isquémico arterial o estatus epiléptico en niños sin epilepsia preexistente, la VPSNCi se debe considerar una etiología importante.

Tabla 602-1 Causas de vasculitis secundaria del SNC

INFECCIONES VIRALES
Virus de la varicela-zóster, VIH, virus de la hepatitis C, citomegalovirus, parvovirus B19
INFECCIONES BACTERIANAS
Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, Bartonella henselae, Rickettsia spp.
INFECCIONES FÚNGICAS
Aspergilosis, mucormicosis, coccidioidomicosis, candidiasis
INFECCIONES PARASITARIAS
Cisticercosis
VASCULITIS SISTÉMICAS
Granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Behçet, poliarteritis nudosa, púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedad de Kawasaki, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu
ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO
Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo
VARIAS
Síndrome de anticuerpos antifosfolípido, linfomas de Hodgkin y no-Hodgkin, neurosarcoidosis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad del injerto contra el huésped, endocarditis bacteriana, meningitis bacteriana aguda, vasculitis del SNC inducida por fármacos (cocaína, anfetamina, efedrina, fenilpropanolamina)

De Salvarani C, Brown Jr. RD, Hunder GG: Adult primary central nervous system vasculitis, Lancet *380:767-776, 2012,* Panel, *pág. 768.*

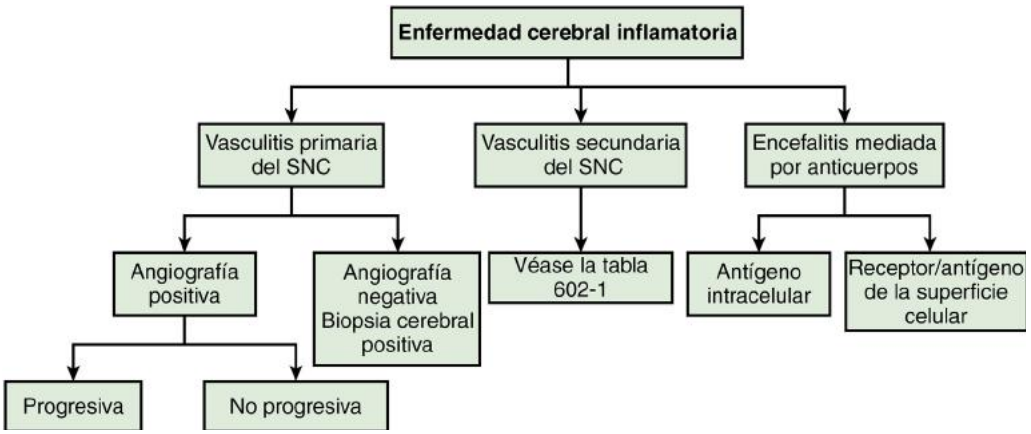

Figura 602-1 Vasculitis del SNC en el espectro de las enfermedades cerebrales inflamatorias de mecanismo inmunitario.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 602-2 Evaluación diagnóstica propuesta de la sospecha de vasculitis primaria del SNC infantil

1. Evaluación clínica: síntoma o déficit recién adquirido en un niño previamente sano
   - Déficit neurológico focal: hemiparesia, hemianestesia, afasia, ataxia, anomalía de los movimientos, parestesia, parálisis facial, pérdida de visión, síntomas de la médula espinal, otros
   - Crisis comiciales o estatus epiléptico (refractario)
   - Déficit neurológico difuso, incluido el deterioro cognitivo con pérdida de las funciones ejecutivas superiores, dificultades de concentración, problemas de aprendizaje o de memoria, cambios de conducta o de personalidad, pérdida de habilidades sociales o del control emocional/de impulsos, otros
   - Cefaleas
   - Síntomas de meningitis, anomalías del nivel de consciencia
   - Síntomas psiquiátricos, incluidas las alucinaciones, seudocrisis comiciales

   Enfoque del diagnóstico diferencial:
   Enfermedad subyacente de la que se sepa que causa, se asocia o simula una vasculitis del SNC: comprobar todas las características clínicas potenciales
2. Pruebas de laboratorio
   - Marcadores inflamatorios sanguíneos: proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y hemograma completo
   - Marcadores endoteliales: antígeno factor von Willebrand (FvW)
   - Marcadores inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo (LCR): presión de apertura, recuento celular, proteína, bandas oligoclonales

   Enfoque del diagnóstico diferencial:
   - Infecciones/inflamación postinfecciosa: cultivos, serologías, tinción de Gram
   - Encefalitis autoinmunitaria: comprobar los anticuerpos antineuronales en el LCR y la sangre
   - Inflamación sistémica/enfermedad reumática: marcadores de laboratorio característicos, como el complemento, autoanticuerpos
   - Enfermedades tromboembólicas: perfil procoagulante
3. Pruebas de neuroimagen
   - Imagen parenquimatosa mediante RM:
     - Lesiones inflamatorias: secuencias T2/recuperación de la inversión de fluido atenuado con gadolinio (realce de la lesión)
     - Lesiones isquémicas: imágenes potenciadas en difusión/mapa de coeficiente de difusión aparente
   - Pruebas de imagen vasculares
4. Biopsia cerebral

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de la vasculitis del SNC infantil requiere un alto nivel de sospecha; cualquier presentación neurológica o psiquiátrica puede deberse a de una vasculitis subyacente del SNC. El fenotipo clínico resultante puede proporcionar pistas sobre el tamaño de los segmentos vasculares afectados principalmente y del subtipo de VPSNCi: la mayoría de los niños con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre presentan características de ictus isquémico arterial. Los déficits neurológicos focales, como hemiparesia, parálisis facial, afasia o cualquier otro déficit específico de la motricidad gruesa o fina, pueden deberse a la inflamación de vasos de gran calibre que cause estenosis y disminución del aporte sanguíneo a áreas funcionales específicas del cerebro. Al principio, estos déficits focales aparecen y desaparecen; incluso pueden resolverse brevemente sin intervención terapéutica, por lo que pueden pasarse por alto fácilmente. Las cefaleas son un síntoma de la enfermedad vascular en general y se describen con frecuencia en la VPSNCi. La aparición reciente de una cefalea de tipo vascular (p. ej., migraña) en niños sin antecedentes familiares de migraña puede ser una pista diagnóstica. La disfunción cognitiva en la VPSNCi a menudo consta de pérdida de la función ejecutiva superior, dificultades de concentración, problemas de memoria y aprendizaje, conducta atípica o cambios de personalidad, así como pérdida de control social y emocional. Las crisis comiciales son un sello distintivo de la VPSNCiVPC, ya que más del 80% de los niños con VPSNCiVPC debuta con dichas crisis, que pueden ser de cualquier tipo. A menudo hay una desconexión entre la presentación clínica y los hallazgos electroencefalográficos del niño. En muchos centros el estatus epiléptico refractario se identifica cada vez más como fenotipo de presentación de la VPSNCiVPC. La neuritis óptica y la enfermedad de la médula espinal también se observan en la VPSNCiVPC.

Los síntomas constitucionales de fiebre o fatiga pueden apuntar hacia una enfermedad sistémica subyacente que cause una vasculitis secundaria del SNC. Todos los niños con vasculitis del SNC sospechada o confirmada requieren una evaluación cuidadosa para descartar una enfermedad sistémica.

DIAGNÓSTICO

El primer paso consiste en considerar la vasculitis como posible etiología de los déficits neurológicos y/o síntomas psiquiátricos recién adquiridos (tabla 602-2). La probabilidad de que se trate de una vasculitis del SNC en general y de un subtipo específico de vasculitis del SNC en particular depende de las características demográficas del paciente, de los síntomas/signos del SNC y no-SNC de la presentación clínica, de los síntomas precedentes y del modo de inicio de la enfermedad. La VPSNCiVPC se observa con más frecuencia en niñas de cualquier edad, mientras que la VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre tiene un predominio masculino claro. Las crisis comiciales son un sello distintivo de la VPSNCiVPC, mientras que los ictus a menudo reflejan inflamación de los vasos de gran/mediano calibre. Los marcadores de laboratorio de vasculitis suelen ser la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular y el hemograma completo, pero los marcadores inflamatorios carecen de sensibilidad y especificidad en la VPSNCi, sobre todo cuando el SNC se ve afectado de forma aislada. Más del 50% de los niños con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre tiene marcadores inflamatorios normales en el momento del diagnóstico. Por el contrario, la mayoría de los niños con VPSNCiVPC presenta una elevación leve-moderada de dichos marcadores. El antígeno factor von Willebrand, una proteína derivada de las células endoteliales, se ha propuesto como biomarcador de vasculitis, pues se correlaciona estrechamente con la actividad de la enfermedad en la VPSNCi. Puede ser especialmente importante distinguir la VPSNCiVPC de las enfermedades desmielinizantes. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra anomalías hasta en el 90% de los pacientes con VPSNCiVPC y en menos de la mitad de los casos de VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre. Dentro de este último grupo, los niños con el subtipo progresivo tienen una mayor probabilidad de presentar anomalías en el LCR, como presión de apertura alta, elevación del recuento de células en el LCR (por lo general con predominio de linfocitos) y elevación de las proteína en el LCR. Las bandas oligoclonales se observan en el 20% de los niños con VPSNCiVPC. Pocas veces se detectan en otros subtipos. La encefalitis autoinmunitaria (v. cap. 598.4) es uno de los diagnósticos diferenciales clave de la VPSNCiVPC.

Las pruebas de neuroimagen son una modalidad diagnóstica muy útil para la VPSNCi. Las lesiones parenquimatosas pueden ser de tipo inflamatorio o isquémico y se visualizan mejor mediante RM, incluidas las secuencias T2 de recuperación de la inversión de fluido atenuado (FLAIR) y las imágenes potenciadas en difusión (fig. 602-2). Las lesiones del SNC en niños con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre son predominantemente de tipo isquémico y se restringen a grandes territorios vasculares. Por el contrario, las lesiones que se observan en la RM en niños con VPSNCiVPC no se limitan a los principales territorios vasculares; las lesiones son principalmente inflamatorias y pueden realzar con contraste. En este subtipo se observa con frecuencia un realce meníngeo focal o generalizado si las pruebas de imagen se realizan antes del tratamiento inmunosupresor. La obtención de imágenes del parénquima de la médula espinal es complicada, y definir la naturaleza de las lesiones suele ser difícil.

La observación de estenosis vascular confirma el diagnóstico de los subtipos de VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre; no se requieren biopsias cerebrales. Se puede obtener información importante sobre la actividad de la enfermedad a partir de los estudios con gadolinio de la pared vascular. Dicha pared en un vaso cerebral inflamado en los subtipos de VPSNCi activa de vasos de gran/mediano calibre está engrosada y realza con el contraste. La angiografía convencional, en comparación con la angiorresonancia, tiene una mayor sensibilidad para la detección de estenosis vascular en los segmentos vasculares distales, la circulación

booksmedicos.org

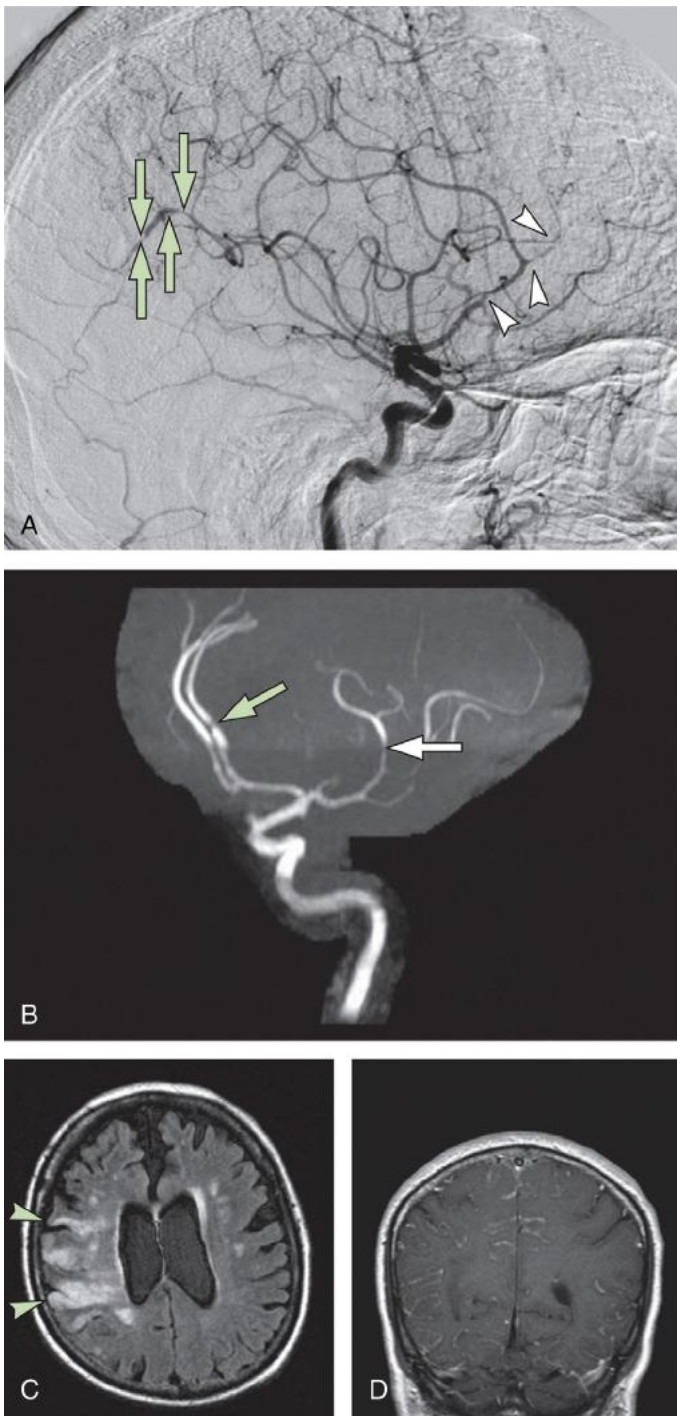

Figura 602-2 Pruebas de imagen en pacientes con vasculitis primaria del SNC. **A,** Angiografía cerebral que muestra estenosis y dilatación alternantes de la arteria cerebral media *(flechas)* y de la arteria cerebral anterior *(puntas de flecha)*. **B,** Angiorresonancia magnética cerebral que muestra una estenosis de un segmento corto de la arteria cerebral anterior *(flecha verde)* y una estenosis de la arteria cerebral media distal *(flecha blanca)*. **C,** RM en secuencia de recuperación de la inversión de fluido atenuado que muestra una gran anomalía en el hemisferio cerebral derecho compatible con isquemia *(puntas de flecha)*. **D,** La RM muestra un realce leptomeníngeo difuso, asimétrico, nodular y lineal, con una afectación sólo ligera de la duramadre. (*De Salvarani C, Brown Jr. RD, Hunder GG: Adult primary central nervous system vasculitis*, Lancet *380:767-776, 2012, fig. 2.*)

posterior y en niños muy pequeños. Las pruebas de imagen de la pared vascular suelen ser normales en niños con VPSNCiVPC, lo que a veces obliga a realizar una biopsia cerebral selectiva para establecer el diagnóstico definitivo. Los estudios del flujo sanguíneo regional o las pruebas terapéuticas con fármacos antiinflamatorios o inmunosupresores son alternativas no quirúrgicas que no proporcionan información diagnóstica específica. Las biopsias deben dirigirse a las áreas funcionales de bajo riesgo identificadas en la RM. En el contexto clínico apropiado, las biopsias de zonas no lesionales tienen un alto rendimiento para confirmar el diagnóstico de VPSNCiVPC. Los hallazgos característicos en la VPSNCiVPC son un infiltrado intramural y/o perivascular por células mononucleares, los signos de activación endotelial y la activación de astrocitos reactivos. La gliosis y la desmielinización perivascular son datos característicos de la enfermedad de larga evolución. Los hallazgos que suelen observarse en la VPSNC en adultos, como los granulomas o la necrosis de la pared vascular, pocas veces aparecen en niños con VPSNCiVPC. En los niños el rendimiento diagnóstico de la biopsia cerebral es del 70%. Las biopsias pocas veces se asocian a complicaciones.

Se deben tener en cuenta los trastornos que pueden aparecer en adolescentes y adultos jóvenes y que producen el síndrome de vasoconstricción reversible. Entre ellos se incluyen la migraña, el vasoespasmo inducido por fármacos y la angiopatía del posparto. Diferenciar la vasculitis es importante para el tratamiento y el pronóstico (tabla 602-3).

TRATAMIENTO

Los corticoides son el pilar del tratamiento inmunosupresor agudo de la VPSNCi. Inicialmente suele administrarse un tratamiento intravenoso corto. El tratamiento antitrombótico también es importante, sobre todo en los subtipos de VPSNCi de gran/mediano calibre, porque los niños tienen un riesgo elevado de eventos isquémicos recidivantes. Se deberían plantear diferentes regímenes terapéuticos para los distintos subtipos de VPSNCi. La VPSNCi no progresiva es una agresión inflamatoria monofásica que presenta el mayor riesgo de pronóstico neurológico desfavorable. La inflamación de la pared vascular provoca estenosis proximal intensa y un riesgo alto de nuevo ictus. Se suelen administrar ciclos cortos de corticoides en dosis altas, seguidos de un ciclo de 6-12 semanas de esteroides orales en dosis descendente. No suelen utilizarse agentes inmunosupresores de segunda línea. Todos los niños requieren tratamiento antitrombótico, aunque no existe un único régimen. Muchos centros utilizan inicialmente heparina de bajo peso molecular seguida de un tratamiento antiplaquetario a largo plazo. Cuando se realiza una nueva prueba de imagen a los 3 meses de seguimiento, los niños deben mostrar una estabilidad o mejoría de la enfermedad vascular, no debe haber nuevos segmentos vasculares afectados y tampoco evidencia de realce de la pared con el contraste. En ese momento, el tratamiento inmunosupresor suele interrumpirse y sólo se mantienen los agentes antiplaquetarios.

La VPSNCi y la VPSNCiVPC progresivas se consideran subtipos de vasculitis progresivas crónicas que requieren un ciclo prolongado de inmunosupresión combinada. Inicialmente se utilizan los corticoides en dosis altas seguidos de corticoides orales a largo plazo con una reducción lenta de la dosis. Muchos centros utilizan un protocolo de inducción-mantenimiento añadiendo ciclofosfamida i.v. a los corticoides como medicación de inducción, seguida de micofenolato mofetilo u otros agentes de segunda línea orales durante el tratamiento de mantenimiento. El tratamiento sintomático es esencial, incluidos los anticomiciales o los fármacos psicotrópicos si es necesario. El tratamiento de soporte consiste en protección del tejido óseo con calcio y vitamina D, la profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis* y protección de la mucosa gástrica según se precise.

PRONÓSTICO

La mortalidad de la VPSNCi ha mejorado significativamente. Algunos protocolos terapéuticos de la VPSNCiVPC se asocian a buenos resultados, definidos como la ausencia de déficits neurológicos funcionales en el 66% de los niños. Los niños que presentan un estatus epiléptico y VPSNCiVPC tienen el peor resultado cognitivo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 602-3 Características de la vasculitis primaria del SNC y del síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

	VPSNC	SVCR
Factor precipitante	Ninguno	Inicio en el posparto o después de la exposición a sustancias vasoactivas
Inicio	Evolución progresiva más insidiosa	Inicio agudo seguido de evolución monofásica
Cefaleas	Crónicas y progresivas	Agudas, tipo «en estallido»
Hallazgos en el LCR	Anomalías (leucocitosis e hiperproteinorraquia)	Normales o casi normales
RM	Anomalías en casi todos los pacientes	Normal en el 70% de los pacientes
Angiografía	Posiblemente normal; de lo contrario, anomalías difusas que son indistinguibles del SVCR; las estenosis arteriales irregulares y asimétricas o múltiples oclusiones son más sugestivas de VPSNC; las anomalías podrían ser irreversibles	Siempre anormal, aspecto arrosariado de las arterias cerebrales; las anomalías son reversibles en 6-12 semanas
Biopsia cerebral	Vasculitis	Sin cambios vasculíticos
Tratamiento farmacológico	Prednisona con o sin agentes citotóxicos	Nimodipino

LCR, líquido cefalorraquídeo; SVCR, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible; VPSNC, vasculitis primaria del SNC.
De Salvarani C, Brown Jr. RD, Hunder GG: Adult primary central nervous system vasculitis, Lancet *380:767-776, 2012, tabla 2.*

Capítulo **603**

Infecciones del sistema nervioso central

Charles G. Prober, Nivedita S. Srinivas y Roshni Mathew

La infección del sistema nervioso central (SNC) es la causa más frecuente de fiebre asociada a síntomas y signos de afectación del SNC en los niños. Muchos microorganismos pueden causar la infección. No obstante, los agentes patógenos específicos identificados están influenciados por su epidemiología y por la edad y el estado inmunológico del huésped. En general, las infecciones víricas del SNC son mucho más frecuentes que las infecciones bacterianas. Éstas, a su vez, son más frecuentes que las infecciones fúngicas y parasitarias. Las infecciones causadas por rickettsias (p. ej., la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y la infección por *Ehrlichia*) se ven en contadas ocasiones pero tienen un papel importante en determinadas circunstancias epidemiológicas. Las especies de *Mycoplasma* pueden causar infecciones del SNC, aunque su contribución específica a menudo es difícil de determinar.

Si no tenemos en cuenta la etiología, la mayoría de los pacientes con una infección aguda del SNC tiene unas manifestaciones clínicas similares. Los **síntomas frecuentes** incluyen cefalea, náuseas, vómitos, anorexia, inquietud, alteración del nivel de consciencia e irritabilidad. Sin embargo, la mayoría de estos síntomas no son específicos. Los **signos más habituales** de infección del SNC, además de la fiebre, incluyen fotofobia, dolor y rigidez cervical, obnubilación, estupor, coma, convulsiones y signos neurológicos focales. La gravedad y constelación de los signos están determinadas por el agente patógeno específico, el huésped y la parte afectada del SNC.

La infección del SNC puede ser difusa o focal. La meningitis y la encefalitis son ejemplos de infección difusa. La meningitis afecta directamente a las meninges, mientras que la encefalitis muestra una afectación parenquimatosa cerebral. Puesto que estos límites anatómicos no suelen estar separados, muchos pacientes sufren una afectación tanto meníngea como parenquimatosa y se entiende que presentan una meningoencefalitis. El absceso cerebral es el mejor ejemplo de una infección focal del SNC. La expresión neurológica de esta infección viene determinada por la situación y extensión del absceso o los abscesos (v. cap. 604).

El diagnóstico de las infecciones difusas del SNC depende de un análisis completo del líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido mediante punción lumbar (PL). La tabla 603-1 incluye una revisión de las anomalías esperadas del LCR en diferentes trastornos del SNC.

603.1 Meningitis bacteriana aguda después del período neonatal

Charles G. Prober y Roshni Mathew

La meningitis bacteriana es una de las infecciones potencialmente más grave que se produce en lactantes y en niños mayores. Esta infección se asocia con una alta tasa de complicaciones agudas y con un alto riesgo de morbilidad a largo plazo. La incidencia de meningitis bacteriana en lactantes febriles es lo suficientemente elevada como para incluirla en el diagnóstico diferencial en aquellos que presentan alteración del nivel de consciencia u otros tipos de disfunción neurológica.

ETIOLOGÍA

Las causas más frecuentes de meningitis bacteriana en niños mayores de 1 mes en EE.UU. son *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. La meningitis bacteriana causada por *S. pneumoniae* y por *Haemophilus influenzae* tipo b ha pasado a ser mucho menos frecuente en los países desarrollados desde que se ha introducido la inmunización universal contra estos patógenos a partir de los 2 meses de edad. Como demostración de la importancia de la vacunación, en el año 2008 en Minnesota se informó de 5 casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae* en 5 niños que no tenían ninguna relación entre ellos, que no habían sido inmunizados o que sólo habían sido inmunizados de forma parcial. Se trata del mayor número de niños con enfermedad invasiva por *H. influenzae* en Minnesota desde 1992. Las infecciones causadas por *S. pneumoniae* o *H. influenzae* tipo b en países desarrollados deben considerarse como situaciones de vacunación incompleta. Los niños con alteraciones inmunológicas (infección por VIH, deficiencia de subclases de inmunoglobulina [Ig] G) o anatómicas (disfunción esplénica, implantes por defectos cocleares) subyacentes pueden tener un mayor riesgo de infecciones por estas bacterias.

Las alteraciones en las defensas del huésped debidas a defectos anatómicos o deficiencias inmunológicas aumentan el riesgo de meningitis debido a patógenos menos frecuentes como *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus,* estafilococos coagulasa-negativos, especies de *Salmonella,* anaerobios y *Listeria monocytogenes.*

EPIDEMIOLOGÍA

Uno de los principales factores de riesgo para la meningitis es la ausencia de inmunidad a agentes patógenos específicos en los primeros años de vida del niño. Otros riesgos incluyen colonización reciente por bacterias patógenas, estar en contacto con otras personas (p. ej., en el hogar, guarderías, residencias universitarias, barracones militares) que tienen enfermedad invasiva causada por *N. meningitidis* o *H. influenzae* tipo b, hacinamiento, pobreza, raza negra o indios norteamericanos y sexo masculino. El modo de transmisión puede ser por contacto interpersonal a través de las secreciones o gotitas de las vías respiratorias. El riesgo

booksmedicos.org

Bibliografía

Alink J, de Vries TW: Unexplained seizures, confusion or hallucinations: think Hashimoto encephalopathy, *Acta Paediatr* 97:451-453, 2008.

Aviv RI, Benseler SM, Silverman ED, et al: MR imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood, *AJNR Am J Neuroradiol* 27:192-199, 2006.

Benseler SM, deVeber G, Hawkins C, et al: Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease, *Arthritis Rheum* 52:2159-2167, 2005.

Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, et al: Primary central nervous system vasculitis in children, *Arthritis Rheum* 54:1291-1297, 2006.

Bernard TJ, Manco-Johnson MJ, Lo W, et al: Towards a consensus-based classification of childhood arterial ischemic stroke, *Stroke* 43:371-377, 2012.

Calabrese LH, Mallek JA: Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria, *Medicine (Baltimore)* 67:20-39, 1988.

Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, et al: Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach, *Cleve Clin J Med* 59:293-306, 1992.

Cellucci T, Tyrrell PN, Pullenayegum E, et al: von Willebrand factor antigen—a possible biomarker of disease activity in childhood central nervous system vasculitis? *Rheumatology* 51:1838-1845, 2012.

Chabrier S, Rodesch G, Lasjaunias P, et al: Transient cerebral arteriopathy: a disorder recognized by serial angiograms in children with stroke, *J Child Neurol* 13:27-32, 1998.

Elbers J, Halliday W, Hawkins C, et al: Brain biopsy in children with primary small-vessel central nervous system vasculitis, *Ann Neurol* 68:602-610, 2010.

Eleftheriou D, Cox T, Saunders D, et al: Investigation of childhood central nervous system vasculitis: magnetic resonance angiography versus catheter cerebral angiography, *Dev Med Child Neurol* 52:863-867, 2010.

Gallagher KT, Shaham B, Reiff A, et al: Primary angiitis of the central nervous system in children: 5 cases, *J Rheumatol* 28:616-623, 2001.

Gowdie P, Twilt M, Benseler SM: Primary and secondary central nervous system vasculitis, *J Child Neurol* 27:1448-1459, 2012.

Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al: UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study, *Lancet Infect Dis* 10(12):835-844, 2010.

Hutchinson C, Elbers J, Halliday W, et al: Treatment of small vessel primary CNS vasculitis in children: an open-label cohort study, *Lancet Neurol* 9:1078-1084, 2010.

Küker W, Gaertner S, Nagele T, et al: Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis, *Cerebrovasc Dis* 26:23-29, 2008.

Lanthier S, Armstrong D, Domi T, et al: Post-varicella arteriopathy of childhood: natural history of vascular stenosis, *Neurology* 64:660-663, 2005.

Lanthier S, Lortie A, Michaud J, et al: Isolated angiitis of the CNS in children, *Neurology* 56:837-842, 2001.

Mineyko A, Kirton A: Mechanisms of pediatric cerebral arteriopathy: an inflammatory debate, *Pediatr Neurol* 48:14-23, 2013.

Salvarani C, Brown RD Jr, Hunder GG: Adult primary central nervous system vasculitis, *Lancet* 380:767-776, 2012.

Twilt M, Benseler SM: The spectrum of CNS vasculitis in children and adults, *Nat Rev Rheumatol* 8:97-107, 2012.

Venkateswaran S, Hawkins C, Wassmer E: Diagnostic yield of brain biopsies in children presenting to neurology, *J Child Neurol* 23:253-258, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 603-1 Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo en los trastornos del sistema nervioso central

ENFERMEDAD	PRESIÓN (mmH_2O)	LEUCOCITOS (mm^3)	PROTEÍNAS (mg/dl)	GLUCOSA (mg/dl)	COMENTARIOS
Normal	50-80	<5, ≥75% linfocitos	20-45	>50 (o 75% de la glucemia)	
FORMAS FRECUENTES DE MENINGITIS					
Meningitis bacteriana aguda	Generalmente elevada (100-300)	100-10.000 o más; generalmente 300-2.000; predominan los PMN	Generalmente 100-500	Disminuida, generalmente <40 (o <50% de la glucosa sérica)	Microorganismos detectables en Gram y el cultivo suele ser positivo
Meningitis bacteriana parcialmente tratada	Normal o elevada	5-10.000; generalmente PMN pero pueden predominar las células mononucleares si ha sido parcialmente tratada durante un largo período de tiempo	Generalmente 100-500	Normal o disminuida	Microorganismos detectables en Gram El tratamiento parcial puede esterilizar el LCR. Puede detectarse el antígeno mediante pruebas de aglutinación
Meningitis o meningoencefalitis víricas	Normal o ligeramente elevada (80-150)	Raro >1.000 células. La encefalitis equina oriental y la coriomeningitis linfocitaria pueden presentar un recuento celular de varios miles. PMN precoces pero predominio de mononucleares durante la mayor parte de la evolución	Generalmente 50-200	Generalmente normal; puede disminuir a <40 en algunas infecciones víricas, sobre todo en la parotiditis (15-20% de los casos)	La encefalitis por VHS se sospecha por crisis comiciales focales o por hallazgos focales en la TC o la RM o en el EEG. Enterovirus y VHS pueden detectarse por la PCR en el LCR y raramente pueden cultivarse
FORMAS INFRECUENTES DE MENINGITIS					
Meningitis tuberculosa	Generalmente elevada	10-500; precozmente PMN pero los linfocitos predominan a lo largo de la mayor parte de la evolución	100-3.000; pueden ser más elevadas en presencia de bloqueo	<50 en la mayoría de los casos; disminuye con el tiempo si no se instaura tratamiento	Los microorganismos ácido-alcohol resistentes casi nunca se observan en la tinción. Pueden recuperarse en el cultivo de grandes volúmenes de LCR. *Mycobacterium tuberculosis* puede detectarse mediante la PCR en el LCR
Meningitis fúngica	Generalmente elevada	5-500; PMN precozmente pero las células mononucleares predominan durante la mayor parte de la evolución. La meningitis criptocócica puede no presentar respuesta inflamatoria celular	25-500	<50; disminuye con el tiempo si no se instaura tratamiento	Puede observarse la formación de yemas. Los organismos pueden recuperarse mediante cultivo. El antígeno criptocócico (en el LCR y el suero) puede ser positivo en la infección criptocócica
Sífilis (aguda) y leptospirosis	Generalmente elevada	50-500; predominan los linfocitos	50-200	Generalmente normal	Serología en el LCR positiva. Las espiroquetas no son demostrables mediante las técnicas habituales de tinción ni cultivo; el examen en campo oscuro puede ser positivo
Meningoencefalitis amebiana *(Naegleria)*	Elevada	1.000-10.000 o más; predominan los PMN	50-500	Normal o ligeramente disminuida	Las amebas móviles pueden observarse mediante el examen en gota suspendida del LCR a temperatura ambiente
ABSCESOS CEREBRALES Y FOCOS PARAMENÍNGEOS					
Absceso cerebral	Generalmente elevada (100-300)	5-200; LCR raramente acelular; predominan linfocitos; si absceso se abre al ventrículo predominan PMN y el recuento celular puede alcanzar >100.000	75-500	Normal a menos que el absceso se abra al sistema ventricular	No se observan microorganismos en la tinción ni el cultivo a menos que el absceso se abra al sistema ventricular
Empiema subdural	Generalmente elevada (100-300)	100-5.000; predominan los PMN	100-500	Normal	No microorganismos en tinción ni cultivo a menos que exista meningitis; los microorganismos se detectan mediante punción del líquido subdural
Absceso epidural cerebral	Normal o ligeramente elevada	10-500; predominan los linfocitos	50-200	Normal	No se observan microorganismos en la tinción ni el cultivo
Absceso epidural espinal	Generalmente baja, con bloqueo espinal	10-100; predominan los linfocitos	50-400	Normal	No se observan microorganismos en la tinción ni el cultivo

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 603-1 Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo en los trastornos del sistema nervioso central *(cont.)*

ENFERMEDAD	PRESIÓN (mmH_2O)	LEUCOCITOS (mm^3)	PROTEÍNAS (mg/dl)	GLUCOSA (mg/dl)	COMENTARIOS
Química (fármacos, quistes dermoides, contraste de mielografía)	Generalmente elevada	100-1.000 o más; predominan los PMN	50-100	Normal o ligeramente disminuida	Pueden observarse células epiteliales en el LCR mediante el uso de luz polarizada en algunos niños con dermoides
CAUSAS NO INFECCIOSAS					
Sarcoidosis	Normal o ligeramente elevada	0-100; mononucleares	40-100	Normal	Sin hallazgos específicos
Lupus eritematoso sistémico con afectación del SNC	Ligeramente elevada	0-500; generalmente predominan los PMN; pueden estar presentes linfocitos	100	Normal o ligeramente disminuida	No microorganismos en la tinción ni el cultivo. Anticuerpos antineuronales y antiproteína P ribosomal positivos en LCR
Tumor, leucemia	Desde poco elevada a muy alta	0-100 o más; mononucleares o células blásticas	50-1.000	Normal o disminuida (20-40)	La citología puede ser positiva
Encefalomielitis diseminada aguda	Normal o elevada	~100 linfocitos	Normal o elevada	Normal	La RM ayuda en el diagnóstico
Encefalitis autoinmunitaria	Normal	~100 linfocitos	Normal o elevada	Normal	Anticuerpos anti-NMDAR positivos

EEG, electroencefalograma; LCR, líquido cefalorraquídeo; NMDAR, receptor de *N*-metil-D-aspartato; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PMN, neutrófilos polimorfonucleares; VHS, virus del herpes simple.

de meningitis es mayor en los lactantes y en niños pequeños con bacteriemia oculta; el riesgo es mayor para el meningococo (85 veces) y el *H. influenzae* tipo b (12 veces) en comparación con el neumococo.

Los defectos específicos de las defensas del huésped debidos a alteración de la producción de inmunoglobulinas en respuesta a los agentes patógenos encapsulados pueden ser responsables del mayor riesgo de meningitis bacteriana en los indios norteamericanos y esquimales, mientras que las deficiencias del sistema del complemento (C5-C8) se asocian a infecciones meningocócicas recurrentes, y los defectos del sistema de la properdina se relacionan con un riesgo significativo de enfermedad meningocócica letal. La disfunción esplénica (anemia de células falciformes) o la asplenia (debida a traumatismo o defecto congénito) se asocian a un riesgo elevado de meningitis neumocócica, por *H. influenzae* tipo b (en cierto grado) y, de forma excepcional, a sepsis y meningitis meningocócica. Los déficits de linfocitos T (congénitos o adquiridos por quimioterapia, SIDA o neoplasias malignas) se asocian a un mayor riesgo de infecciones del SNC por *L. monocytogenes*.

Las fístulas congénitas o adquiridas de LCR a través de una barrera mucocutánea, como un seno dural lumbar, defectos craneales o faciales de la línea media (lámina cribosa) y del oído medio (lámina del pie del estribo), las fístulas del oído interno (ventana oval, conducto auditivo interno, acueducto coclear) o las fístulas de LCR a través de una rotura de las meninges tras una fractura craneal basal en la lámina cribosa o los senos paranasales se asocian a un alto riesgo de meningitis neumocócica. El riesgo de meningitis bacteriana por *S. pneumoniae* en niños con implantes cocleares, utilizados para el tratamiento de hipoacusia neurosensorial, es 30 veces mayor que el de la población general en EE.UU. El seno dérmico lumbosacro y el mielomeningocele están relacionados con meningitis bacteriana estafilocócica, anaeróbica y con meningitis por gramnegativos entéricos. Las infecciones de las derivaciones del LCR aumentan el riesgo de meningitis debida a estafilococos (en especial por especies coagulasa-negativas) y otras bacterias saprofitas cutáneas.

Streptococcus pneumoniae

Véase el capítulo 182.

La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (PCV7) se introdujo en el calendario vacunal rutinario en el año 2000 y contenía los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Estos serotipos causaban la mayoría de las infecciones neumocócicas invasivas en Estados Unidos en esa época. La vacuna permitió un descenso drástico de las tasas de enfermedad neumocócica invasiva. Sin embargo, se observó un aumento de enfermedad invasiva causada por serotipos no contenidos en la vacuna original, como el serotipo 19A. Como resultado, en febrero de 2010 se autorizó en Estados Unidos una vacuna conjugada de polisacárido-proteína neumocócica 13-valente (PCV13). Esta vacuna contiene los serotipos de PCV7 más los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A. Se recomienda la administración rutinaria de esta vacuna a todos los niños de 2-59 meses. La vacuna PCV13 se administra en una serie de 4 dosis, a los 2, 4, 6 y de 12 a 15 meses de edad. La incidencia de infecciones neumocócicas invasivas tiene lugar durante los 2 primeros años de vida y llega a frecuencias de 228/100.000 en niños de entre 6 y 12 meses de edad. Los niños con asplenia anatómica o funcional (secundaria a enfermedad de células falciformes) y aquéllos infectados por el VIH tienen una frecuencia de infección 20-100 veces mayor que los niños sanos durante los 5 primeros años de vida. Otros factores de riesgo para contraer meningitis neumocócica son padecer una otitis media, una sinusitis, o una neumonía, una otorrea o rinorrea de LCR, la presencia de un implante coclear y una enfermedad de injerto contra huésped crónica tras el trasplante de médula ósea.

Neisseria meningitidis

Véase el capítulo 191.

Hay cinco serogrupos de meningococo, A, B, C, Y y W-135, responsables de la enfermedad. La meningitis meningocócica puede ser esporádica o aparecer de forma epidémica. En EE.UU, cada serogrupo B, C e Y supone aproximadamente un 30% de los casos, aunque la distribución de los serogrupos puede variar en cada estado y dependiendo de la época del año. La enfermedad epidémica, sobre todo en los países en vías de desarrollo, suele deberse al serogrupo A. Los casos aparecen a lo largo de todo el año, pero pueden ser más frecuentes durante el invierno y la primavera y después de infecciones por el virus de la gripe. Los portadores nasofaríngeos de *N. meningitidis* se dan en un 1-15% de los adultos. La colonización puede durar semanas o meses; la colonización reciente pone a los niños pequeños no inmunizados en situación de alto riesgo de contagio de la meningitis. La incidencia de aparición de la enfermedad en asociación con un caso índice en la familia es del 1%, frecuencia que equivale a 1.000 veces el riesgo en la población general. El riesgo de casos secundarios por contacto en guarderías es cercano a 1/1.000. La mayoría de las infecciones en los niños se adquiere por el contacto físico en guarderías, con un miembro adulto de la familia o un paciente con enfermedad meningocócica. Los niños menores de 5 años tienen una tasa mayor de infección meningocócica. Se produce un segundo pico de incidencia en personas entre los 15 y los 24 años de edad. Los estudiantes universitarios que comparten habitación tienen una mayor incidencia de infección en comparación con la muestra de personas de la misma edad que no van a la universidad.

booksmedicos.org

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan la vacunación frente al meningococo (tipos A, C, W, Y) con una dosis de vacuna conjugada tetravalente a los individuos de entre 11 y 12 años, así como a los de entre 2 meses y 18 años que tienen un riesgo elevado de contraer la enfermedad meningocócica. Los CDC también tienen recomendaciones específicas para la vacunación antimeningocócica de lactantes con alto riesgo de infección meningocócica debido a deficiencias de la vía del complemento. Los universitarios de primer año que viven en residencias y que no han sido vacunados con anterioridad también deben ser vacunados.

Haemophilus influenzae tipo B

Véase el capítulo 194.

Antes de la vacunación generalizada contra *H. influenzae* tipo b en EE.UU, alrededor del 70% de los casos de meningitis bacterianas que se observaban entre el 1.er y 5.º año de vida eran causadas por este patógeno. Las infecciones invasivas aparecían en lactantes de entre 2 meses y 2 años de edad; la incidencia máxima era a los 6-9 meses de edad y el 50% de los casos aparecía durante el primer año de vida. El riesgo en los niños era mucho mayor cuando estaban en contacto con familiares o en guarderías donde estaban expuestos a pacientes con enfermedad por *H. influenzae* tipo b. Los individuos incompletamente vacunados, los que viven en países subdesarrollados y no son vacunados y aquéllos con una débil respuesta inmunológica a la vacuna (p. ej., niños infectados por VIH) siguen teniendo riesgo de meningitis por *H. influenzae* tipo b.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y FISIOPATOLOGÍA

Se puede producir un exudado meníngeo purulento de espesor variable alrededor de las venas cerebrales, los senos venosos, la convexidad del cerebro, el cerebelo y en los surcos, las cisuras de Silvio, las cisternas basales y la médula espinal. Se puede encontrar una ventriculitis con bacterias y células inflamatorias en el líquido ventricular (más frecuentemente en neonatos), así como colecciones subdurales y, de forma excepcional, empiema. También pueden existir infiltrados inflamatorios perivasculares, con una alteración de la membrana ependimaria. En la autopsia se han descrito cambios cerebrales vasculares y parenquimatosos caracterizados por infiltrados polimorfonucleares que se extienden a la región subíntima de las arterias y las venas pequeñas, vasculitis, trombosis de venas corticales pequeñas, oclusión de los grandes senos venosos, arteritis necrosante que produce hemorragia subaracnoidea y, en muy pocas ocasiones, necrosis cortical cerebral en ausencia de trombosis identificable. Una secuela frecuente es el **infarto cerebral** por oclusión vascular debida a inflamación, vasoespasmo y trombosis. El tamaño del infarto puede ser microscópico o puede afectar hasta todo un hemisferio.

La inflamación de los nervios y las raíces espinales produce signos meníngeos, y la inflamación de los nervios craneales puede dar lugar a neuropatías de los nervios ópticos, oculomotores, faciales y auditivos. El aumento de la presión intracraneal (PIC) también produce una parálisis del nervio oculomotor debido a la compresión del nervio por el lóbulo temporal durante la herniación tentorial. La parálisis del nervio motor ocular externo puede no ser debida a aumento de la PIC.

El **aumento de la PIC** se debe a la muerte celular (edema cerebral citotóxico), al aumento de la permeabilidad vascular capilar inducido por las citocinas (edema cerebral vasogénico) y, posiblemente, al aumento de la presión hidrostática (edema cerebral intersticial) tras la obstrucción de la reabsorción del LCR en las vellosidades aracnoideas o a la obstrucción del flujo del LCR desde los ventrículos. La PIC puede superar los 300 mmH_2O; por ello, la perfusión cerebral puede estar comprometida si la presión de perfusión cerebral (presión arterial media menos PIC) es menor de 50 cmH_2O debido a hipotensión sistémica, originándose una disminución del flujo sanguíneo cerebral. Se puede producir un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) causando una retención excesiva de agua, lo que incrementa potencialmente el riesgo de elevar la PIC (v. cap. 559). La hipotonicidad de los espacios extracelulares cerebrales puede causar edema citotóxico tras la tumefacción y la lisis celular. No suele producir herniación transtentorial ni a través de la hoz del cerebelo porque el aumento de PIC se transmite a todo el espacio subaracnoideo y existe poco desplazamiento estructural. Aunque la fontanela permanezca abierta no siempre evita el riesgo de un incremento de la PIC.

El paciente puede tener **hidrocefalia,** debido a una complicación aguda de la meningitis bacteriana. Es más habitual que se produzca una hidrocefalia comunicante debido a un engrosamiento adhesivo de las vellosidades aracnoideas alrededor de las cisternas en la base del cerebro. Por tanto, existe una interferencia en la reabsorción normal del LCR. Con menor frecuencia se desarrolla una hidrocefalia obstructiva tras una fibrosis y gliosis del acueducto de Silvio o de los agujeros de Luschka y de Magendie.

La **elevación** de las proteínas en el **LCR** se debe en parte al aumento de la permeabilidad vascular de la barrera hematoencefálica y a la pérdida de líquido rico en albúmina que atraviesa el espacio subdural desde los capilares y las venas. La trasudación continuada puede causar acumulaciones subdurales que se suelen encontrar en la fase final de la meningitis bacteriana aguda. La **hipoglucorraquia** (reducción de los niveles de glucosa en el LCR) se debe a una disminución del transporte de glucosa por el tejido cerebral.

La lesión de la corteza cerebral puede estar causada por los efectos focales o difusos de la oclusión vascular (infarto, necrosis, acidosis láctica), hipoxia, invasión bacteriana (cerebritis), encefalopatía tóxica (toxinas bacterianas), elevación de la PIC, ventriculitis y trasudación (acumulaciones subdurales). Estos factores patológicos producen las siguientes manifestaciones clínicas: afectación del nivel de consciencia, crisis comiciales, déficits de nervios craneales, déficits motores y sensitivos, y retraso psicomotor con posterioridad.

PATOGENIA

La meningitis bacteriana se observa con mayor frecuencia tras una diseminación hematógena de los microorganismos desde una infección en una localización a distancia; la **bacteriemia** generalmente precede o aparece de forma concomitante a la meningitis. La colonización bacteriana de la nasofaringe por un microorganismo potencialmente patógeno es la fuente habitual de la bacteriemia. Pueden existir portadores crónicos de los microorganismos colonizadores sin enfermedad o, en la mayoría de los casos, una invasión rápida tras una colonización reciente. Una infección vírica previa o concomitante puede reforzar la patogenicidad de la bacteria que causa la meningitis.

N. meningitidis y *H. influenzae* tipo b se adhieren a los receptores de las células epiteliales mucosas mediante los pili. Después de fijarse a las células epiteliales, las bacterias rompen la mucosa y entran en la circulación. *N. meningitidis* puede ser transportada a través de la superficie mucosa en una vacuola fagocítica tras su absorción por la célula epitelial. La supervivencia de la bacteria en el torrente sanguíneo se ve reforzada por las características de algunas cápsulas bacterianas que interfieren con la fagocitosis opsónica y aumentan la virulencia del germen. Las deficiencias de desarrollo relacionadas con el huésped de la fagocitosis opsónica bacteriana también favorecen la bacteriemia. En huéspedes jóvenes no inmunizados estas deficiencias pueden deberse a ausencia de los anticuerpos anticapsulares preformados IgM o IgG, mientras que en los pacientes inmunodeficientes pueden existir varias deficiencias en los componentes del sistema de complemento o de la properdina, que pueden interferir en una fagocitosis opsónica efectiva. En la disfunción esplénica también puede haber una disminución de la fagocitosis opsónica por el sistema reticuloendotelial.

Las bacterias penetran en el LCR a través del plexo coroideo de los ventrículos laterales y de las meninges y después circulan hasta el LCR extracerebral y el espacio subaracnoideo. Las bacterias se multiplican con rapidez porque las concentraciones de complemento y anticuerpos en el LCR no son adecuadas para contener la proliferación bacteriana. Por ello, los factores quimiotácticos incitan una respuesta inflamatoria local caracterizada por una infiltración de células polimorfonucleares. La presencia del lipopolisacárido (endotoxina) de la pared celular bacteriana de las bacterias gramnegativas (*H. influenzae* tipo b, *N. meningitidis*) y de ciertos componentes de la pared celular neumocócica (ácido teicoico, peptidoglucano) estimula una intensa respuesta inflamatoria por la producción local del factor de necrosis tumoral, interleucina 1, prostaglandina E y otros mediadores inflamatorios como citocina. La respuesta inflamatoria posterior se caracteriza por la infiltración de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

neutrófilos, aumento de la permeabilidad vascular, alteraciones de la barrera hematoencefálica y trombosis vascular. La meningitis asociada a una lesión cerebral no está causada por una bacteria viable sino que se produce por una respuesta del huésped, como consecuencia de la activación de la cascada inflamatoria por los componentes bacterianos.

De forma excepcional, la meningitis puede deberse a la invasión bacteriana a partir de un foco contiguo de infección como una sinusitis paranasal, una otitis media, una mastoiditis, una celulitis orbitaria o una osteomielitis craneal o vertebral, o puede ocurrir tras la introducción de bacterias a través de un traumatismo craneal penetrante, el trayecto de un seno dérmico o un mielomeningocele.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de la meningitis aguda tiene dos patrones predominantes. La forma de presentación más dramática y, afortunadamente, menos frecuente consiste en un inicio súbito con manifestaciones rápidamente progresivas de shock, púrpura, coagulación intravascular diseminada y reducción del nivel de consciencia que puede progresar al coma y conducir a la muerte en 24 horas. En la mayoría de los casos la meningitis viene precedida de varios días de fiebre acompañada de síntomas gastrointestinales o de vías respiratorias altas, seguidos de signos inespecíficos de infección del SNC, como letargo e irritabilidad progresivos.

Los síntomas y signos de la meningitis están relacionados con los hallazgos inespecíficos asociados a una infección sistémica y a las manifestaciones de irritación meníngea. Estos hallazgos inespecíficos incluyen fiebre, astenia y anorexia, cefalea, síntomas de infección de las vías respiratorias superiores, mialgias, artralgias, taquicardia, hipotensión y signos cutáneos como petequias, púrpura o un exantema macular eritematoso. La irritación meníngea se manifiesta con rigidez de nuca, dolor de espalda, **signo de Kernig** (flexión de la cadera 90 grados seguida de dolor al extender la pierna) y **signo de Brudzinski** (flexión involuntaria de las rodillas y las caderas tras la flexión pasiva del cuello en posición de decúbito supino). En los niños, sobre todo en menores de 12-18 meses, los signos de Kernig y Brudzinski no están presentes de forma constante. Es más, sólo el 40% de los adultos con meningitis bacteriana presenta fiebre, cefalea y rigidez de nuca. El aumento de la PIC se sospecha por la presencia de cefalea, emesis, fontanela prominente o diástasis (ensanchamiento) de las suturas, parálisis del nervio motor ocular común (anisocoria, ptosis) o motor ocular externo, hipertensión con bradicardia, apnea o hiperventilación, postura de decorticación o descerebración, estupor, coma o signos de herniación. El edema de papila no es frecuente en la meningitis no complicada y sugiere un proceso más crónico, como la presencia de un absceso intracraneal, un empiema subdural o la oclusión de un seno venoso dural. Los signos neurológicos focales generalmente se deben a oclusión vascular. Las neuropatías craneales de los nervios óptico, motor ocular común, motor ocular externo, facial y auditivo también pueden deberse a la inflamación focal. En general, alrededor del 10-20% de los niños con meningitis bacteriana muestra signos neurológicos focales.

Las **crisis comiciales** (focales o generalizadas) debidas a una cerebritis, un infarto o a trastornos electrolíticos aparecen en el 20-30% de los pacientes con meningitis. Las crisis que aparecen en los cuatro primeros días del proceso no suelen ser indicativas de una mala evolución. Las crisis que persisten después del 4.° día de la enfermedad y las que son difíciles de controlar se pueden asociar a un peor pronóstico.

La **alteración del nivel de consciencia** es frecuente en los pacientes con meningitis y puede deberse a un aumento de la PIC, cerebritis o hipotensión. Clínicamente se puede observar irritabilidad, letargo, estupor, obnubilación y coma. Los pacientes comatosos tienen mal pronóstico. Otras manifestaciones de la meningitis incluyen fotofobia y dermografismo *(tache cérébrale),* que se provoca raspando la piel con un objeto romo, tras lo que podremos observar una estría roja elevada a los 30-60 segundos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de meningitis piógena aguda se confirma mediante el análisis del LCR que suele revelar microorganismos en la tinción de Gram y el cultivo, pleocitosis neutrofílica y una concentración elevada de proteínas y disminuida de glucosa (v. tabla 603-1). La PL debe realizarse cuando se sospecha un caso de meningitis bacteriana. Algunas **contraindicaciones** para la PL inmediata son: 1) evidencia de aumento de la PIC (excepto en el caso de una fontanela prominente), como parálisis del 3.° o 6.° nervio craneal con disminución del nivel de consciencia, o hipertensión y bradicardia con anomalías respiratorias (v. cap. 590); 2) compromiso cardiopulmonar grave que requiere medidas inmediatas de reanimación para el shock o pacientes en los que la posición para la PL comprometería en mayor grado la función cardiopulmonar, y 3) infección de la piel en la zona de la PL. La trombocitopenia puede ser una contraindicación para la PL. Si la PL no se puede efectuar debe iniciarse tratamiento antibiótico empírico. La realización de una TC para detectar un absceso cerebral o una hipertensión intracraneal tampoco debe retrasar el inicio del tratamiento. La PL puede realizarse después de haber tratado la PIC elevada o haber descartado un absceso cerebral.

Deben realizarse hemocultivos a todos los pacientes con síntomas de meningitis. Los cultivos hemáticos revelan la bacteria responsable en más del 80-90% de los casos de meningitis. Las elevaciones de la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular y la procalcitonina se han utilizado para diferenciar entre causas bacterianas (donde suelen estar elevadas) y virales de meningitis.

Punción lumbar

Véase el capítulo 590.

El recuento de leucocitos del LCR en pacientes con meningitis bacteriana suele ser >1.000/mm^3, con un predominio de neutrófilos (75-95%). El LCR es turbio cuando la cifra de leucocitos excede los 200-400/mm^3. Los neonatos sanos normales pueden tener hasta 30 leucocitos/mm^3 (generalmente <10), pero los niños mayores sin meningitis vírica o bacteriana tienen <5 leucocitos/mm^3 en el LCR. En ambos grupos de edad existe un predominio de linfocitos o monocitos.

Hasta un 20% de los pacientes con meningitis bacteriana aguda pueden tener <250 leucocitos/mm^3 en el LCR; en niños con sepsis grave podemos no encontrar pleocitosis, siendo este hecho un signo de mal pronóstico. Puede haber pleocitosis con predominio linfocitario en los estados precoces de la meningitis bacteriana aguda. Por el contrario, puede existir pleocitosis de neutrófilos en las fases precoces de la meningitis vírica aguda. El predominio linfomonocitario en la meningitis vírica se observa invariablemente en un plazo de 8-24 horas tras la PL inicial. La tinción de Gram es positiva en el 70-90% de los pacientes con meningitis bacteriana no tratada.

Una dificultad diagnóstica en la evaluación del niño con sospecha de meningitis bacteriana va a ser interpretar el análisis del LCR de un paciente que ha recibido tratamiento antibiótico (generalmente oral). Esto es un hecho importante, porque el 25-50% de niños que son evaluados por meningitis bacteriana han recibido antibióticos orales cuando se obtiene su LCR. El LCR de niños con meningitis bacteriana, después de haber recibido antibióticos, puede ser estéril. Después de la administración de antibióticos intravenosos apropiados durante varios días suele persistir pleocitosis con predominio de neutrófilos, elevación de los niveles de proteínas y disminución de la concentración de glucosa del LCR. Así pues, a pesar de la negatividad de los cultivos, se puede realizar el diagnóstico de presunción de meningitis bacteriana. Se dispone de pruebas clínicas para detectar la presencia de antígenos bacterianos en el LCR cuando el niño ha sido pretratado con antibióticos y el diagnóstico de meningitis es dudoso. Estas pruebas tienen limitaciones técnicas. Las reacciones en cadena de la polimerasa en las que se usan patrones génicos amplios del ARN ribosómico 16S bacteriano pueden ser útiles para el diagnóstico de la causa de una meningitis con cultivo negativo debido al tratamiento previo con antibióticos o a la presencia de un patógeno exigente que no pueda cultivarse en medios convencionales.

Una PL traumática dificulta el diagnóstico de meningitis. La PL repetida en un interespacio superior puede permitir la obtención de un líquido menos hemorrágico, pero este líquido también suele contener hematíes. La concentración de leucocitos y proteínas en el LCR no se puede interpretar de forma adecuada en las PL traumáticas, pero la tinción de Gram, el cultivo y el nivel de glucosa pueden no verse afectados. Aunque se han propuesto algunos métodos para corregir la presencia de glóbulos rojos, es más prudente basarse en los resultados microbiológicos que intentar interpretar los valores de leucocitos y de proteínas del LCR de

booksmedicos.org

una PL traumática. Los niños con crisis comiciales, sobre todo los que tienen un estatus epiléptico asociado a fiebre, *no* tienen pleocitosis en el LCR si no existe una infección o una enfermedad inflamatoria del SNC.

Diagnóstico diferencial

Además de *S. pneumoniae, N. meningitidis* y *H. influenzae* tipo b, muchos otros microorganismos pueden causar una infección generalizada del SNC con manifestaciones clínicas similares. Estos microorganismos incluyen bacterias menos típicas como *Mycobacterium tuberculosis, Nocardia* spp., *Treponema pallidum* (sífilis) y *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme); hongos, como los que son endémicos en áreas geográficas específicas (*Coccidioides, Histoplasma* y *Blastomyces*) y aquéllos responsables de infecciones en huéspedes inmunocomprometidos (*Candida, Cryptococcus* y *Aspergillus*); parásitos como *Toxoplasma gondii* y los que causan la cisticercosis y, en la mayoría de los casos, virus (v. cap. 603.2; tabla 603-2). Las infecciones focales del SNC, incluidos los abscesos cerebrales y los abscesos parameníngeos (empiema subdural, absceso epidural craneal y espinal), también pueden confundirse con meningitis. Además, hay enfermedades no infecciosas que también pueden causar una inflamación generalizada del SNC. En comparación con las infecciones estos trastornos no son frecuentes e incluyen neoplasias malignas, colagenosis con afectación vascular y exposición a toxinas (v. tabla 603-2).

Un examen exhaustivo del LCR mediante tinciones específicas (p. ej., carbol fucsina de Kinyoun para las micobacterias, tinta china para los hongos), la citología, la detección de antígenos *(Cryptococcus),* la serología (sífilis, virus del Nilo Occidental, arbovirus), los cultivos víricos (enterovirus) y la reacción en cadena de la polimerasa (herpes simple, enterovirus y otros) facilitan la determinación del agente específico que produce la infección del SNC. Otras pruebas diagnósticas potencialmente valiosas incluyen la TC o RM cerebral, los hemocultivos, las pruebas serológicas y, excepcionalmente, la biopsia meníngea o cerebral. Un hallazgo específico en la RM en pacientes con sospecha de infección del SNC es la paquimeningitis (v. fig. 603-1). Además de una infección bacteriana, tuberculosa o fúngica (v. fig. 603-1), el diagnóstico diferencial también incluye las enfermedades inmunitarias o inflamatorias, como el síndrome de Sweet, la vasculitis del SNC, la sarcoidosis, el linfoma y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal.

La meningoencefalitis vírica aguda es la infección que más se confunde con la meningitis bacteriana (v. tablas 603-2 y 603-3). Aunque la mayoría de los niños con meningoencefalitis vírica parecen estar menos afectados que los que tienen meningitis bacteriana, ambos tipos de infección presentan un espectro variable de gravedad. Algunos niños con meningitis bacteriana pueden tener signos y síntomas relativamente leves, mientras que otros con meningoencefalitis vírica pueden estar en estado crítico. Aunque las alteraciones del LCR en la infección bacteriana son diferentes a las observadas en una infección vírica (v. tabla 603-1) puede haber un solapamiento de los resultados específicos de ambos procesos.

TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico en pacientes con síntomas de meningitis bacteriana depende de la naturaleza de las manifestaciones iniciales de la enfermedad. Un niño con una afectación rápidamente progresiva en menos de 24 horas de evolución, en ausencia de aumento de la PIC, debe recibir antibióticos, tan pronto como sea posible, después de realizar una PL. Si existen signos de hipertensión intracraneal o hallazgos neurológicos focales, los antibióticos deben administrarse sin realizar la PL y antes de efectuar una TC. El aumento de la PIC debe tratarse de forma simultánea (v. cap. 68). También está indicado el tratamiento inmediato del posible fallo multiorgánico asociado, así como el shock (v. cap. 70) y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (v. cap. 71).

Los pacientes que tienen un curso clínico subagudo prolongado durante un período de 4-7 días deben ser evaluados en busca de signos de aumento de la PIC y de deficiencias neurológicas focales. La cefalea unilateral, el edema de papila y otros signos de hipertensión intracraneal indican una lesión focal, como un absceso cerebral o epidural o un empiema subdural. En estas circunstancias, el tratamiento antibiótico debe iniciarse antes de la realización de la PL y la TC. Si hay signos evidentes de hipertensión intracraneal y/o presencia de signos neurológicos focales se debe realizar primero una TC craneal para determinar la seguridad de realizar una PL.

Tratamiento antibiótico inicial

La elección inicial (empírica) del tratamiento de la meningitis en lactantes y niños inmunocompetentes está influenciada fundamentalmente por la susceptibilidad a los antibióticos del *S. pneumoniae* (tabla 603-4). Los antibióticos seleccionados deberían alcanzar niveles bactericidas en el LCR. Aunque existen importantes diferencias geográficas en la frecuencia de resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos, los índices están aumentando en todo el mundo. En EE.UU, el 25-50% de las cepas actuales de *S. pneumoniae* son resistentes a la penicilina; es más frecuente una resistencia relativa (concentración mínima inhibitoria [CMI] = 0,1-1,0 μg/ml) que una resistencia de alto nivel (CMI = 2,0 μg/ml). La resistencia a la cefotaxima y a la ceftriaxona también es evidente hasta en el 25% de las cepas aisladas. En cambio, la mayoría de las cepas de *N. meningitidis* es sensible a la penicilina y a las cefalosporinas, aunque se ha comunicado la existencia de algunas cepas resistentes. Alrededor del 30-40% de las cepas de *H. influenzae* tipo b producen β-lactamasas y por ello son resistentes a la ampicilina. Estas cepas productoras de β-lactamasa siguen siendo sensibles a las cefalosporinas de amplio espectro.

Basándose en la considerable frecuencia de resistencias de *S. pneumoniae* a los fármacos β-lactámicos, se recomienda asociar la vancomicina (60 mg/kg/24 horas, administrada cada 6 horas) en el tratamiento empírico inicial. Debido a la eficacia de las cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de las meningitis causadas por cepas sensibles de *S. pneumoniae, N. meningitidis* y *H. influenzae* tipo b, se debe utilizar también en el tratamiento empírico inicial la cefotaxima (300 mg/kg/24 horas, administrada cada 6 horas) o la ceftriaxona (100 mg/kg/24 horas, administrada una vez al día o 50 mg/kg/dosis, administrada cada 12 horas). Los pacientes alérgicos a los antibióticos β-lactámicos, mayores de 1 mes de edad, pueden ser tratados con cloranfenicol (100 mg/kg/24 horas, administrados cada 6 horas). Otra opción para los pacientes alérgicos a antibióticos β-lactámicos es la combinación de vancomicina y rifampicina. Posteriormente, el paciente puede ser desensibilizado al antibiótico (v. cap. 152).

Si hay riesgo de infección por *L. monocytogenes,* como es el caso de lactantes de corta edad o en pacientes con déficit de linfocitos T, debe administrarse también ampicilina (200 mg/kg/24 horas, administrada cada 6 horas), ya que las cefalosporinas son inactivas frente a *L. monocytogenes*. Un tratamiento alternativo para *L. monocytogenes* es la trimetoprima-sulfametoxazol por vía intravenosa.

Si un paciente está inmunocomprometido y se sospecha una meningitis bacteriana por gramnegativos, el tratamiento inicial debe incluir ceftazidima y un aminoglucósido o meropenem.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

El tratamiento de la meningitis no complicada por *S. pneumoniae* sensible a la penicilina debe mantenerse durante 10-14 días con una cefalosporina de tercera generación o con penicilina intravenosa (400.000 unidades/kg/24 horas, administrada cada 4-6 horas). Si la cepa aislada es resistente a la penicilina y a las cefalosporinas de tercera generación el tratamiento debe completarse con vancomicina. La penicilina intravenosa (300.000 unidades/kg/24 horas) durante 5-7 días es el tratamiento de elección de la meningitis no complicada por *N. meningitidis*. La meningitis no complicada por *H. influenzae* tipo b debe tratarse aproximadamente durante 7-10 días. Los pacientes que reciben antibióticos intravenosos u orales antes de la PL y que no tienen un patógeno identificable pero que presentan evidencia de infección bacteriana aguda basándose en su perfil del LCR, deben seguir recibiendo tratamiento con ceftriaxona o cefotaxima durante 7-10 días. Si existen signos focales o el niño no responde al tratamiento puede existir un foco parameníngeo y debe realizarse una TC o una RM cerebral.

La repetición de la PL no está indicada de forma rutinaria en todos los pacientes con meningitis no complicada tras *S. pneumoniae, N. meningitidis* o *H. influenzae* tipo b sensibles a los antibióticos. La repetición del estudio de LCR está indicada en algunos neonatos, en todos los pacientes con meningitis por bacilos gramnegativos o en la infección causada por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 603-2 Condiciones clínicas y agentes infecciosos asociados a meningitis aséptica

VIRUS
Enterovirus (coxsackievirus, echovirus, poliovirus, enterovirus)
Arbovirus: encefalitis equina oriental, encefalitis equina occidental, encefalitis equina de Venezuela, encefalitis de San Luis, encefalitis de Powassan y California, virus del Nilo Occidental, fiebre de Colorado por garrapata
Parechovirus
Herpes simple (tipos 1, 2)
Virus herpes humano tipo 6
Virus varicela-zóster
Virus de Epstein-Barr
Parvovirus B19
Citomegalovirus
Adenovirus
Viruela
Sarampión
Parotiditis
Rubéola
Gripes A y B
Parainfluenza
Rinovirus
Rabia
Coriomeningitis linfocitaria
Rotavirus
Coronavirus
Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

BACTERIAS
Mycobacterium tuberculosis (precoz y tardía)
Especies de *Leptospira* (leptospirosis)
Treponema pallidum (sífilis)
Especies de *Borrelia* (fiebre recurrente)
Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme)
Especies de *Nocardia* (nocardiosis)
Especies de *Brucella*
Especies de *Bartonella* (enfermedad por arañazo de gato)
Rickettsia rickettsii (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas)
Rickettsia prowazekii (tifus)
Ehrlichia canis
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Chlamydia trachomatis
Chlamydia psittaci
Chlamydia pneumoniae
Meningitis bacteriana parcialmente tratada

FOCOS BACTERIANOS PARAMENÍNGEOS
Sinusitis
Mastoiditis
Absceso cerebral
Empiema subdural-epidural
Osteomielitis craneal

HONGOS
Coccidioides immitis (coccidioidomicosis)
Blastomyces dermatitidis (blastomicosis)
Cryptococcus neoformans (criptococosis)
Histoplasma capsulatum (histoplasmosis)
Especies de *Candida*
Otros hongos (*Alternaria, Aspergillus, Cephalosporium, Cladosporium, Drechslera hawaiiensis, Paracoccidioides brasiliensis, Petriellidium boydii, Sporotrichum schenckii,* especies de *Ustilago, Zygomycetes*)

PARÁSITOS (EOSINOFÍLICOS)
Angiostrongylus cantonensis
Gnathostoma spinigerum
Baylisascaris procyonis
Strongyloides stercoralis
Trichinella spiralis
Toxocara canis
Taenia solium (cisticercosis)
Paragonimus westermani
Especies de *Schistosoma*
Especies de *Fasciola*

PARÁSITOS (NO EOSINOFÍLICOS)
Toxoplasma gondii (toxoplasmosis)
Especies de *Acanthamoeba*
Naegleria fowleri
Paludismo

POSTINFECCIOSA
Vacunas: rabia, gripe, sarampión, poliovirus
Encefalitis alérgica o desmielinizante

SISTÉMICA O MEDIADA INMUNOLÓGICAMENTE
Encefalomielitis diseminada aguda (EMDA)
Encefalitis autoinmunitaria
Endocarditis bacteriana
Enfermedad de Kawasaki
Lupus eritematoso sistémico
Vasculitis, incluida poliarteritis nodosa
Síndrome de Sjögren
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
Artritis reumatoide
Síndrome de Behçet
Granulomatosis de Wegener
Granulomatosis linfomatosa
Arteritis granulomatosa
Sarcoidosis
Fiebre mediterránea familiar
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

NEOPLASIAS MALIGNAS
Leucemia
Linfoma
Carcinoma metastásico
Tumores del SNC (p. ej., craneofaringioma, glioma, ependimoma, astrocitoma, meduloblastoma, teratoma)

FÁRMACOS
Inyecciones intratecales (medio de contraste, suero, antibióticos, agentes antineoplásicos)
Antiinflamatorios no esteroideos
Anticuerpos monoclonales OKT3
Carbamazepina
Azatioprina
Inmunoglobulinas intravenosas
Antibióticos (trimetoprima-sulfametoxazol, sulfasalazina, ciprofloxacino, isoniazida)

MISCELÁNEAS
Intoxicación por metales pesados (plomo, arsénico)
Cuerpos extraños (derivación, reservorio)
Hemorragia subaracnoidea
Estado postictal
Estado posmigrañoso
Síndrome de Mollaret (recurrente)
Hemorragia intraventricular (neonato)
Síndrome hemofagocítico familiar
Posneurocirugía
Quiste dermoide-epidermoide
Cefalea, déficits neurológicos
Linfocitosis LCR (síndrome de cefalea transitoria y déficits neurológicos con linfocitosis en el líquido cefalorraquídeo [HaNDL])

Tomada de Cherry JD: Aseptic meningitis and viral meningitis. En Feigin RD, Cherry JD, editores: Textbook of pediatric infectious diseases, 4.ª ed., Filadelfia, 1998, WB Saunders, pág. 450; Davis LE: Aseptic and viral meningitis. En Long SS, Pickering LK, Prober CG, editores: Principles and practice of pediatric infectious disease, *Nueva York, 1997, Churchill Livingstone, pág. 329; y Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS:* Practical strategies in pediatric diagnosis therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Elsevier, pág. 961.*

booksmedicos.org

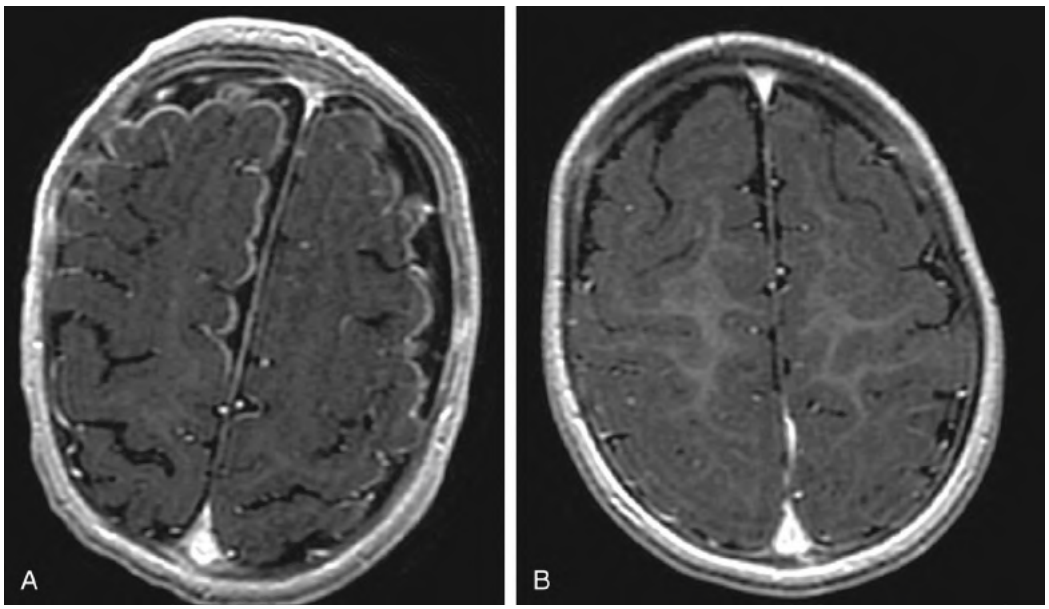

Figura 603-1 RM cerebral. Secuencia tridimensional en T1 eco de gradiente *fast-spoiled* con inyección de gadolinio. **A,** Día 11 después de una infección meningocócica. **B,** Día 9 después de una infección meningocócica. (*De Toubiana J, Heilbronner C, Gitiaux C y cols.: Pachymeningitis after meningococcal infection*, Lancet *381:1596-1597, 2013.*)

S. pneumoniae resistente a β-lactámicos. El LCR debe ser estéril 24-48 horas después de haber iniciado el tratamiento antibiótico adecuado.

La meningitis debida a *Escherichia coli* o *P. aeruginosa* requiere tratamiento con una cefalosporina de tercera generación activa contra la cepa aislada in vitro. La mayor parte de las cepas aisladas de *E. coli* son sensibles a la cefotaxima o ceftriaxona, y la mayoría de las cepas de *P. aeruginosa* lo son a la ceftazidima. La meningitis por bacilos gramnegativos debe tratarse durante 3 semanas o al menos durante 2 semanas tras la esterilización del LCR, lo que suele producirse después de 2-10 días de tratamiento.

Los efectos colaterales del tratamiento antibiótico de la meningitis incluyen flebitis, fiebre farmacológica, exantema, emesis, candidiasis oral y diarrea. La ceftriaxona puede causar seudocolelitiasis reversible, que puede ser detectada mediante ecografía abdominal. Suele ser asintomática pero puede asociarse a vómitos y dolor en el hipocondrio derecho.

Corticoides

La rápida destrucción de las bacterias en el LCR esteriliza de forma eficaz la infección meníngea, pero libera productos celulares tóxicos derivados de la lisis celular (endotoxina de la pared celular) que precipitan la cascada inflamatoria mediada por citocinas. El edema y la infiltración de neutrófilos resultantes pueden producir una lesión neurológica adicional que empeora los signos y síntomas del SNC. Por tanto, los agentes que limitan la producción de mediadores de la inflamación pueden ser beneficiosos en los pacientes con meningitis bacteriana.

Existen datos que respaldan la utilización de dexametasona intravenosa, 0,15 mg/kg/dosis, administrada cada 6 horas durante 2 días, en el tratamiento de los niños mayores de 6 semanas con meningitis bacteriana aguda causada por *H. influenzae* tipo b. Entre los niños con meningitis por *H. influenzae* tipo b, aquellos que reciben corticoides tienen menor duración de la fiebre, menores niveles de proteínas y lactato en el LCR, y menos riesgo de hipoacusia neurosensorial como secuela. En niños no hay datos concluyentes de que el uso de los corticoides en el tratamiento de la meningitis por otras bacterias produzca efectos beneficiosos. Sin embargo, el tratamiento precoz en adultos con meningitis bacteriana, especialmente en casos de meningitis neumocócica, se acompaña de un mejor pronóstico.

Los mejores resultados con corticoides se obtienen cuando se administran 1-2 horas antes de iniciar el tratamiento con antibióticos. También son efectivos si se administran simultáneamente o inmediatamente después de la primera dosis del antibiótico. Las complicaciones de los corticoides pueden ser hemorragia gastrointestinal, hipertensión, hiperglucemia, leucocitosis y fiebre de rebote después de la última dosis.

Medidas de soporte

La evaluación médica y neurológica constante en pacientes con meningitis bacteriana es esencial para identificar signos precoces de complicaciones cardiovasculares, del SNC y metabólicas. Deben determinarse a menudo la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la frecuencia respiratoria. Una evaluación neurológica, que incluya reflejos pupilares, nivel de consciencia, fuerza, signos de afectación de nervios craneales y detección de posibles convulsiones, debe realizarse con frecuencia durante las primeras 72 horas, cuando el riesgo de complicaciones neurológicas es mayor. Los estudios de laboratorio más importantes incluyen una evaluación de la urea sanguínea, incluidos los niveles de sodio, cloruro, potasio y bicarbonato séricos; la diuresis y la densidad urinaria específica; el hemograma completo y plaquetario, y, en presencia de petequias, púrpura o hemorragias anómalas, la determinación de la función de la coagulación (fibrinógeno, tiempo de protrombina y de tromboplastina parcial).

En un principio, los pacientes no deben recibir nada por vía oral. Si se considera que el paciente está normovolémico, con una presión arterial normal, la administración de líquidos intravenosos debe restringirse a la mitad o dos tercios del volumen de mantenimiento, u 800-1.000 ml/m^2/24 horas, hasta que pueda establecerse que no existe un aumento de la PIC ni SIADH. La administración de líquidos puede retornar a los valores normales (1.500-1.700 ml/m^2/24 horas) cuando los niveles séricos de sodio se normalizan. La restricción de líquidos no es adecuada en presencia de hipotensión sistémica porque la reducción de la presión arterial puede dar lugar a una disminución de la presión de perfusión cerebral e isquemia del SNC. Por tanto, el shock debe tratarse de forma agresiva para prevenir la disfunción cerebral y de otros órganos (necrosis tubular aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda). Los pacientes con shock, una PIC muy elevada, coma y crisis comiciales refractarias requieren monitorización intensiva con una vía arterial y venosa centrales, así como el control frecuente de los signos vitales, por lo que deben ser ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Los pacientes con shock séptico pueden precisar expansión de la volemia con líquidos y tratamiento con fármacos vasoactivos como dopamina y adrenalina. El objetivo de este tratamiento en los pacientes con meningitis es evitar un incremento excesivo de la PIC sin comprometer el flujo sanguíneo y el aporte de oxígeno a los órganos vitales.

Las complicaciones neurológicas son el incremento de la PIC con la posterior herniación, convulsiones y aumento de la circunferencia craneal debido a colección subdural o hidrocefalia. Los signos de incremento de la PIC deben tratarse de forma urgente con intubación endotraqueal e hiperventilación (para mantener la pCO_2 en aproximadamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 603-3 Clasificación de las encefalitis según causa y origen

I. INFECCIONES: VÍRICAS
- A. Transmisión: sólo persona a persona
  1. Parotiditis: frecuente en población no inmunizada; generalmente leve
  2. Sarampión: puede tener secuelas graves
  3. Enterovirus: frecuente en todas las edades; más grave en neonatos
  4. Parechovirus
  5. Rubéola: infrecuente; secuelas raras excepto en rubéola congénita
  6. Grupo virus herpes
     - a. Herpes simple (tipos 1 y 2, posiblemente 6): relativamente común; secuelas frecuentes; devastadora en neonatos
     - b. Virus varicela-zóster: infrecuente; secuelas graves no infrecuentes
     - c. Citomegalovirus, congénita o adquirida: el tipo congénito puede tener secuelas
     - d. Virus Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa): infrecuente
  7. Grupo poxvirus
     - a. Vacuna y viruela: infrecuente, pero se producen lesiones graves del SNC
  8. Parvovirus (eritema infeccioso): infrecuente
  9. Gripes A y B
  10. Adenovirus
  11. Otros: reovirus, respiratorio sincitial, parainfluenza, hepatitis B
- B. Transmisión: por artrópodos
- C. Arbovirus: transmitidos a humanos por mosquitos o garrapatas; epidemias estacionales dependiendo del ciclo ecológico del insecto vector; los siguientes se producen en Estados Unidos:
  - Equina oriental
  - Equina occidental
  - Equina de Venezuela
  - San Luis
  - Nilo Occidental
  - California
  - Powassan
  - Dengue
  - Fiebre de Colorado por garrapata
- D. Transmisión: secreciones de mamíferos
  1. Rabia: saliva de cualquier mamífero doméstico o salvaje
  2. Virus herpes de simios (virus «B»): saliva de monos
  3. Coriomeningitis linfocitaria: excreciones de roedores

II. INFECCIONES: NO VIRALES
- A. Rickettsias: fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y tifus; componente encefalítico debido a vasculitis cerebral
- B. *Mycoplasma pneumoniae:* intervalo de algunos días entre los síntomas respiratorios y las manifestaciones del SNC
- C. Bacterias: tuberculosis y otras meningitis bacterianas; con frecuencia asocian componente encefalítico
- D. Espiroquetas: sífilis, congénita o adquirida; leptospirosis; enfermedad de Lyme
- E. Enfermedad por arañazo de gato
- F. Hongos: riesgo especial en pacientes inmunológicamente comprometidos: criptococosis, histoplasmosis, aspergilosis, mucormicosis, candidiasis, coccidioidomicosis
- G. Protozoos: *Plasmodium, Trypanosoma, Naegleria* y especies de *Acanthamoeba; Toxoplasma gondii*
- H. Metazoos: triquinosis, hidatidosis, cisticercosis, esquistosomiasis

III. PARAINFECCIOSA: POSTINFECCIOSA, ALÉRGICA, AUTOINMUNITARIA

El agente infeccioso o alguno de sus componentes contribuye en las manifestaciones clínicas del paciente, pero el agente infeccioso intacto no se puede aislar en el sistema nervioso; en este grupo se ha postulado que la inmunidad mediada por inmunocomplejos junto con el complemento es responsable del daño tisular observado

- A. Asociado con enfermedades específicas (estos agentes también pueden causar directamente una lesión del SNC; v. I y II)
  - Sarampión
  - Infecciones por rickettsias
  - Rubéola
  - Gripes A y B
  - Parotiditis
  - Varicela-zóster
  - *M. pneumoniae*
- B. Asociado con vacunas
  - Rabia
  - Sarampión
  - Vacuna de la viruela
  - Fiebre amarilla
- C. Encefalitis autoinmunitaria
- D. Encefalomielitis diseminada aguda (EMDA)
  - Paraneoplásica
  - Idiopática

IV. ENFERMEDADES HUMANAS POR VIRUS LENTOS

Acúmulo de evidencias de que virus frecuentemente adquiridos en etapas precoces de la vida, no necesariamente con enfermedad aguda detectable, participan en la enfermedad neurológica crónica posterior (situaciones similares se sabe que también ocurren en animales)

- A. ¿Panencefalitis esclerosante subaguda; sarampión, rubéola?
- B. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (encefalopatía espongiforme)
- C. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- D. Kuru (sólo se ha descrito en la tribu Fore de Nueva Guinea)
- E. Virus de la inmunodeficiencia humana

V. DESCONOCIDO: GRUPO COMPLEJO

Este grupo constituye más de dos tercios de los casos de encefalitis reportados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Georgia; la curva epidémica anual de estos casos no diagnósticos sugiere que la mayoría son causados por enterovirus y/o arbovirus

También hay un grupo misceláneo que está basado en criterios clínicos: el síndrome de Reye es uno de ellos; otros son la extinta encefalitis de von Economo (epidémica de 1918 a 1928), la encefalopatía mioclónica de la infancia, la retinomeningoencefalitis con edema de papila y hemorragias retinianas, encefalomielitis recurrente (¿autoinmune o alérgica?); el seudotumor cerebro, y la neuromiastenia epidémica (enfermedad de Islandia)

Se puede observar un síndrome encefalítico después de la ingestión o absorción de diversas sustancias tóxicas conocidas o desconocidas; en este grupo se incluyen la ingestión de plomo y de mercurio, y la absorción percutánea de hexaclorofeno utilizado como desinfectante de la piel y el gamma-hexaclorobenzeno utilizado como escabicida

SNC, sistema nervioso central.

Modificada de Behrman RE, editor: Nelson textbook of pediatrics, *14.ª ed., Filadelfia, 1992, WB Saunders, pág. 667. De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS:* Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *2.ª ed., Filadelfia, 2004, Elsevier, pág. 967.*

25 mmHg). Además, la osmoterapia con furosemida intravenosa (1 mg/kg) y manitol (0,5-1 g/kg) puede reducir la PIC (v. cap. 68). La furosemida reduce la tumefacción cerebral mediante venodilatación y diuresis sin incrementar el volumen sanguíneo intracraneal, mientras que el manitol produce un gradiente osmolar entre el cerebro y el plasma que desplaza el líquido desde el SNC hacia la sangre, el cual se excretará con la diuresis osmótica. Otra forma de tratar las reducciones de la presión de perfusión cerebral causadas por elevaciones de la presión intracraneal consiste en aumentar la presión arterial sistémica con líquidos (suero salino fisiológico) y fármacos vasopresores (dopamina, norepinefrina). Este método reduce el riesgo de hipotensión sistémica y puede aumentar la supervivencia y reducir la discapacidad.

Las **crisis comiciales** son frecuentes durante la evolución de la meningitis bacteriana. El tratamiento inmediato de las crisis incluye el diazepam (0,1-0,2 mg/kg/dosis) o lorazepam (0,05-0,10 mg/kg/dosis) intravenosos, prestando mucha atención al riesgo de depresión respiratoria. Se deben controlar los niveles séricos de glucosa, calcio y sodio para excluir una causa metabólica. Después del tratamiento de la crisis, los pacientes deben recibir fenitoína (dosis de carga de 15-20 mg/kg, dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/24 horas) para reducir la probabilidad

booksmedicos.org

Tabla 603-4 Antibióticos utilizados para el tratamiento de la meningitis bacteriana*

FÁRMACOS	Recién nacidos 0-7 DÍAS	Recién nacidos 8-28 DÍAS	LACTANTES Y NIÑOS
Amikacina†‡	15-20 dividido cada 12 h	30 dividido cada 8 h	20-30 dividido cada 8 h
Ampicilina	150 dividido cada 8 h	200 dividido cada 6 h o cada 8 h	300 dividido cada 6 h
Cefotaxima	100-150 dividido cada 8 h o cada 12 h	150-200 dividido cada 6 h o cada 8 h	225-300 dividido cada 6 h o cada 8 h
Ceftriaxona§	—	—	100 dividido cada 12 h o cada 24 h
Ceftazidima	100-150 dividido cada 8 h o cada 12 h	150 dividido cada 8 h	150 dividido cada 8 h
Gentamicina†‡	5 dividido cada 12 h	7,5 dividido cada 8 h	7,5 dividido cada 8 h
Meropenem	—	—	120 dividido cada 8 h
Nafcilina	75 dividido cada 8 h o cada 12 h	100-150 dividido cada 6 h o cada 8 h	200 dividido cada 6 h
Penicilina G	150.000 dividido cada 8 h o cada 12 h	200.000 dividido cada 6 h o cada 8 h	300.000 dividido cada 4 h o cada 6 h
Rifampicina	—	10-20 dividido cada 12 h	10-20 dividido cada 12 h o cada 24 h
Tobramicina†‡	5 dividido cada 12 h	7,5 dividido cada 8 h	7,5 dividido cada 8 h
Vancomicina†‡	20-30 dividido cada 8 h o cada12 h	30-45 dividido cada 6 h o cada 8 h	60 dividido cada 6 h

*Dosis en mg/kg (unidades/kg para penicilina G) por día.
†Se aconseja utilizar dosis menores e intervalos más largos, especialmente para aminoglucósidos y vancomicina en recién nacidos de muy bajo peso al nacer.
‡Se recomienda monitorizar los niveles séricos para garantizar valores terapéuticos seguros.
§No se recomienda su uso en recién nacidos por su experiencia inadecuada en meningitis neonatal.
Adaptada de Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL y cols.: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis, Clin Infect Dis *39(9):1267-1284, 2004, tabla 6.*

de recurrencia. La fenitoína es preferible al fenobarbital porque produce menos depresión del SNC y permite la valoración del nivel de consciencia del paciente. Deben controlarse los niveles séricos de fenitoína para mantenerlos en los límites terapéuticos (10-20 µg/ml).

COMPLICACIONES

Durante el tratamiento de la meningitis puede haber complicaciones agudas del SNC como crisis comiciales, aumento de la PIC, parálisis de nervios craneales, ictus, herniación cerebral o cerebelosa y trombosis de los senos venosos durales.

Las acumulaciones líquidas en el espacio subdural se desarrollan en el 10-30% de los pacientes con meningitis y son asintomáticas en el 85-90% de los casos. Las **acumulaciones subdurales** son especialmente frecuentes en lactantes. Las que son sintomáticas pueden dar lugar a una fontanela prominente, diástasis de suturas, aumento de la circunferencia craneal, emesis, convulsiones, fiebre y alteraciones en los resultados de la transiluminación craneal. La TC o la RM confirman la presencia de una acumulación subdural. En presencia de un aumento de la PIC o disminución del nivel de consciencia, la acumulación subdural sintomática debe tratarse mediante aspiración a través de la fontanela abierta (v. caps. 68 y 590). La fiebre sin otros síntomas no es indicación para su aspiración.

En algunos pacientes con meningitis aparece un SIADH, observándose una hiponatremia con disminución de la osmolaridad sérica. Esto puede exacerbar el edema cerebral o producir crisis hiponatrémicas de forma independiente (v. cap. 55).

La fiebre asociada con la meningitis bacteriana suele remitir en 5-7 días, tras el inicio del tratamiento. Puede observarse **fiebre prolongada** (>10 días) en alrededor del 10% de los pacientes. La fiebre prolongada generalmente se debe a una infección vírica intercurrente, una infección bacteriana nosocomial o secundaria, a tromboflebitis o reacción a los fármacos. El término «fiebre secundaria» se refiere a la recrudescencia de temperatura elevada tras un intervalo afebril. En la evaluación de estos pacientes se deben tener en cuenta sobre todo las infecciones nosocomiales. En los pacientes que están siendo tratados de meningitis puede aparecer una pericarditis o una artritis, sobre todo cuando el agente causal es la *N. meningitidis*. Estas manifestaciones pueden deberse a diseminación bacteriana o al depósito de complejos inmunes. En general, la pericarditis o la artritis infecciosa aparecen en una fase más precoz del tratamiento que cuando tienen un origen inmunológico.

Durante el tratamiento de la meningitis puede desarrollarse trombocitosis, eosinofilia y anemia. La anemia puede deberse a hemólisis o a supresión de la médula ósea. La coagulación intravascular diseminada normalmente se asocia a la forma de presentación rápidamente progresiva y se observa con mayor frecuencia en pacientes con shock y púrpura. La combinación de endotoxemia e hipotensión grave inicia la cascada de coagulación. La coexistencia de trombosis concomitante puede producir una gangrena periférica simétrica.

PRONÓSTICO

El diagnóstico precoz, el tratamiento antibiótico inmediato y las medidas de soporte han reducido la mortalidad de la meningitis después del período neonatal por debajo del 10%. Las mayores tasas de mortalidad se observan en la meningitis neumocócica. El 10-20% de los pacientes que se recuperan de una meningitis bacteriana pueden tener secuelas graves en su desarrollo neurológico, y hasta un 50% presenta ciertos trastornos de conducta. Los casos con peor pronóstico son los lactantes menores de 6 meses y los que tienen una alta concentración de bacterias/productos bacterianos en su LCR. Los que sufren crisis comiciales tras los primeros 4 días de tratamiento o aquéllos en coma o con signos neurológicos focales en el momento de la presentación de la enfermedad tienen un mayor riesgo de secuelas a largo plazo. No parece existir una correlación entre la duración de los síntomas antes del diagnóstico de la meningitis y el resultado.

Las secuelas neurológicas más frecuentes incluyen hipoacusia, deterioro cognitivo, crisis comiciales recurrentes, retraso en la adquisición del lenguaje, defectos visuales y problemas de conducta. La **hipoacusia neurosensorial** es la secuela más frecuente de la meningitis bacteriana, y generalmente se produce al inicio del proceso. Se debe a una laberintitis tras una infección coclear y aparece hasta en un 30% de los pacientes con meningitis neumocócica, en un 10% con meningitis meningocócica y en un 5-20% de los que sufren meningitis por *H. influenzae* tipo b. La pérdida auditiva también puede deberse a la inflamación directa del nervio auditivo. Todos los pacientes con meningitis bacteriana deben ser sometidos a una evaluación audiométrica completa antes o poco después del alta hospitalaria. Debe realizarse un seguimiento ambulatorio en aquellos pacientes que tienen deficiencias auditivas.

PREVENCIÓN

La vacunación y la profilaxis antibiótica de los contactos de riesgo susceptibles son dos de los medios disponibles para reducir la probabilidad de meningitis bacteriana. La disponibilidad y la aplicación de cada uno de estos enfoques dependen de la bacteria infectante en cuestión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Neisseria meningitidis

La quimioprofilaxis se recomienda para todas las personas que hayan estado en contacto con un paciente con meningitis meningocócica con independencia de la edad y del estado de inmunización. Los contactos cercanos deben tratarse con rifampicina, 10 mg/kg/dosis cada 12 horas (dosis máxima de 600 mg) durante 2 días, lo antes posible tras la identificación de un caso sospechoso de meningitis o sepsis meningocócica. En los contactos cercanos se incluye a las personas que conviven con el paciente en el hogar, al personal de centros de día y guarderías, así como trabajadores de atención sanitaria que han estado expuestos directamente a las secreciones orales (p. ej., reanimación boca a boca, aspiración, intubación). Los contactos expuestos deben ser tratados inmediatamente ante la sospecha de infección en el paciente índice; no se debe esperar a la confirmación microbiológica de la infección. Además, todos los contactos deben ser informados sobre los signos precoces de la enfermedad meningocócica y la necesidad de buscar atención médica inmediata si aparecen estos signos.

Se dispone de dos vacunas conjugadas tetravalentes (A, C, Y, W-135) (MCV-4; Menactra y Menveo) que han sido aprobadas por la FDA. El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) del CDC recomienda la administración rutinaria de esta vacuna a todos los adolescentes de 11-12 años. Menactra está autorizada para su uso en lactantes mayores de 9 meses y Menveo para su empleo en niños mayores de 2 años. También se dispone de una vacuna bivalente conjugada de polisacárido y proteína de meningococo que protege frente a los serogrupos C e Y, junto con H. influenzae tipo b. Esta vacuna está autorizada para su uso en niños desde 6 semanas a 18 meses. Los pacientes de alto riesgo incluyen aquéllos con asplenia anatómica o funcional, o déficit de las proteínas terminales del complemento. Debe considerarse el uso de la vacuna meningocócica en los alumnos de primer curso universitario, especialmente en aquellos que comparten dormitorios, debido a que se ha observado un mayor riesgo de infecciones meningocócicas invasivas en estos casos comparado con controles de las mismas edades que no asisten a la universidad.

Haemophilus influenzae tipo b

La profilaxis con rifampicina debe administrarse a todas las personas del hogar en contacto con un paciente con enfermedad invasiva causada por *H. influenzae* tipo b y a cualquier miembro de la familia menor de 48 meses que no haya sido completamente inmunizado o persona inmunocomprometida de cualquier edad que resida en el domicilio. Las personas del hogar son aquellas que residen en el domicilio del caso índice o que han pasado un mínimo de 4 horas con el caso índice durante al menos 5 de los 7 días anteriores a la hospitalización del paciente. Los miembros de la familia deben recibir profilaxis con rifampicina inmediatamente después del diagnóstico en el caso índice, ya que más del 50% de los casos secundarios en familiares aparece durante la primera semana tras la hospitalización del caso índice.

La dosis de rifampicina es de 20 mg/kg/24 horas (dosis máxima de 600 mg) administrada una vez al día durante 4 días. La rifampicina tiñe la orina y el sudor de color rojo anaranjado, tiñe las lentes de contacto y reduce la concentración sérica de algunos fármacos, incluyendo los anticonceptivos orales. La rifampicina está contraindicada durante el embarazo.

El avance más importante en la prevención de la meningitis bacteriana en los niños ha sido el desarrollo y autorización de las vacunas conjugadas contra *H. influenzae* tipo b. En Estados Unidos se han autorizado tres vacunas conjugadas. Aunque cada vacuna desencadena un perfil de respuesta de anticuerpos distinto en los lactantes vacunados entre los 2 y los 6 meses de edad, todas ellas producen unos niveles de anticuerpos protectores con una tasa de eficacia contra las infecciones invasivas tras una serie primaria del 93%. La eficacia no es tan constante en las poblaciones de indios norteamericanos, un grupo en el que se reconoce una incidencia muy elevada de la enfermedad. Todos los niños deben ser inmunizados con la vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b a partir de los 2 meses de edad (v. cap. 172).

Streptococcus pneumoniae

Se recomienda la administración rutinaria de la vacuna conjugada heptavalente frente al *S. pneumoniae* en todos los niños menores de 5 años. La dosis inicial se administra alrededor de los 2 meses. Los niños con alto riesgo de infecciones neumocócicas invasivas también deben recibir la vacuna, incluyendo aquéllos con asplenia funcional o anatómica y los que presentan una inmunodeficiencia subyacente (como infección por VIH, inmunodeficiencia primaria y aquellos que reciben un tratamiento inmunosupresor).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

603.2 Meningoencefalitis vírica

Charles G. Prober y Nivedita S. Srinivas

La meningoencefalitis vírica es un proceso inflamatorio agudo que afecta a las meninges y, en algunos casos, al tejido cerebral. Estas infecciones son relativamente frecuentes y pueden ser causadas por diferentes agentes. El LCR se caracteriza por pleocitosis y ausencia de microorganismos en la tinción de Gram y en los cultivos bacterianos rutinarios. Habitualmente las infecciones son autolimitadas. En algunos casos existe un grado considerable de morbilidad y mortalidad.

ETIOLOGÍA

Los **enterovirus** son la causa más frecuente de meningoencefalitis vírica. Hasta 2014 se habían identificado más de 70 serotipos de estos pequeños virus de ARN. La gravedad de la infección causada por los enterovirus varía desde una enfermedad leve autolimitada con afectación fundamentalmente meníngea hasta una encefalitis grave con muerte o secuelas importantes. El enterovirus humano 68 se ha asociado con síntomas neurológicos, incluida la parálisis flácida. Los **parechovirus** pueden ser una causa importante de meningitis aséptica o de encefalitis en lactantes. Las manifestaciones clínicas son similares a las de los enterovirus, a excepción de unas lesiones más graves de la corteza cerebral en la RM y, en ocasiones, la ausencia de pleocitosis del LCR.

Los **arbovirus** son agentes transportados por artrópodos, responsables de algunos casos de meningoencefalitis durante los meses de verano. Los mosquitos y las garrapatas son los vectores más frecuentes y propagan la enfermedad a los humanos y a otros vertebrados, como los caballos, después de picar a pájaros o a pequeños animales infectados. La encefalitis en los caballos («modorra ciega») puede ser el primer indicio de una epidemia incipiente. Aunque la exposición en el ámbito rural es más frecuente también existen brotes urbanos y suburbanos. Los arbovirus más frecuentes responsables de infecciones del SNC en EE.UU son los virus del Nilo Occidental (VNO), La Crosse, Powassan y de la encefalitis de San Luis (v. cap. 267). El VNO apareció en el hemisferio occidental en 1999. En EE.UU. gradualmente se fue extendiendo de la costa este a la costa oeste en los siguientes veranos. La tasa acumulativa aproximada entre 1999 y 2008 en 47 estados fue de 30.000 casos de infecciones humanas causadas por el VNO. El VNO también se puede transmitir por transfusión sanguínea, trasplante de órganos o de forma vertical a través de la placenta. La mayoría de los niños con VNO no tienen síntomas o padecen una infección viral inespecífica. Aproximadamente el 1% desarrolla enfermedad del SNC; los adultos sufren una afectación más grave que los niños.

Varios miembros de la **familia del virus herpes** pueden causar una meningoencefalitis. El virus herpes simple (VHS) tipo 1 es una causa importante de encefalitis grave esporádica en niños y adultos. La afectación cerebral suele ser focal; la progresión al coma y la muerte se producen en el 70% de los casos sin tratamiento antiviral. El VHS tipo 2 produce una encefalitis grave con afectación cerebral difusa en neonatos que por regla general contraen el virus de sus madres durante el parto. Una forma transitoria de meningoencefalitis leve puede acompañar a la infección herpética genital en adolescentes sexualmente activos; la mayor parte de estas infecciones están causadas por el VHS tipo 2. El virus varicela-zóster (VVZ) puede causar una infección del SNC relacionada en el tiempo con la varicela. La manifestación más frecuente de afectación del SNC es la ataxia cerebelosa y la más grave es la encefalitis aguda. Después de la infección primaria, el VVZ se mantiene latente en las raíces nerviosas y los ganglios espinales y craneales, y se manifiesta posteriormente en

booksmedicos.org

Bibliografía

Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al: Corticosteroids for acute bacterial meningitis, *Cochrane Database Syst Rev*(6), 2013, CD004405.

Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, et al: Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis, *Lancet* 380:1684-1692, 2012.

Byingtom CL, Kendrick J, Sheng X: Normative cerebrospinal fluid profiles in febrile infants, *J Pediatr* 158:130-134, 2011.

Cano A, Ribes R, de la Riva A, et al: Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis associated with Sweet's syndrome, *Eur J Radiol* 44:139-142, 2002.

Centers for Disease Control and Prevention: Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in five young children—Minnesota, 2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:1-3, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR* 60:1018-1019, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: Infant meningococcal vaccination: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations and rationale, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:52-54, 2013.

Chandran A, Herbert H, Misurski D, et al: Long-term sequelae of childhood bacterial meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 30(1):3-6, 2011.

Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, et al: Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data, *Pediatrics* 126:952-960, 2010.

De Gans J, Van De Beek D: for the European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigation: Dexamethasone in adults with bacterial meningitis, *N Engl J Med* 347:1549-1556, 2002.

Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, et al: Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules, *Arch Dis Child* 95:963-967, 2010.

Fouad R, Khairy M, Fathalah W, et al: Role of clinical presentations and routine CSF analysis in the rapid diagnosis of acute bacterial meningitis in cases of negative Gram stained smears, *J Trop Med* 2014:213762, 2014.

Frank LM, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al: Cerebrospinal fluid findings in children with fever-associated status epilepticus: results of the consequences of prolonged febrile seizures (FEBSTAT) study, *J Pediatr* 161:1169-1171, 2012.

Fritz D, Brouwer MC, van de Beek D: Dexamethasone and long-term survival in bacterial meningitis, *Neurology* 79:2177-2179, 2012.

Ginsberg L: Difficult and recurrent meningitis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(Suppl 1):i16-i21, 2014.

Heckenberg SGB, Brouwer MC, van der Ende A, et al: Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal meningitis, *Neurology* 79:1563-1569, 2012.

Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al: Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis, *N Engl J Med* 360:244-256, 2009.

Kestenbaum LA, Ebberson J, Zorc JJ, et al: Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants, *Pediatrics* 125:257-264, 2010.

Kilpi T, Anttila M, Kallio MJ, et al: Length of prediagnostic history related to the course and sequelae of childhood bacterial meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 12:184-188, 1993.

Kim KS: Acute bacterial meningitis in infants and children, *Lancet Infect Dis* 10(1):32-42, 2010.

Koster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN: Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis, *J Infect* 57:449-454, 2008.

Kumar R, Singhi S, Singhi P, et al: Randomized controlled trial comparing cerebral perfusion pressure–targeted therapy versus intracranial pressure–targeted therapy for raised intracranial pressure due to acute CNS infections in children, *Crit Care Med* 42:1775-1787, 2014.

Kutz JW, Simon LM, Chennupati SK, et al: Clinical predictors for hearing loss in children with bacterial meningitis, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132:941-945, 2006.

McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, et al: Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide, *Lancet* 380:1703-1710, 2012.

Molyneux E, Nizami SQ, Saha S, et al: 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomized equivalence study, *Lancet* 377:1837-1844, 2011.

Mongelluzzo J, Mohamed Z, Ten Have TR, et al: Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis, *JAMA* 299:2048-2055, 2008.

Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, et al: Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis, *JAMA* 297:52-60, 2007.

Nigrovic LE, Shah SS, Neuman MI: Correction of cerebrospinal fluid protein for the presence of red blood cells in children with a traumatic lumbar puncture, *J Pediatr* 159:158-159, 2011.

Nuorti JP 1, Whitney CG: Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of pneumococcal disease among infants and children-use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 59(RR–11):1-19, 2010.

Radetsky M: Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: An analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis, *Pediatr Infect Dis J* 11:694-698, 1992.

Reefhuis J, Honein MA, Whitney CG, et al: Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants, *N Engl J Med* 349:435-445, 2003.

Ricard JD, Wolff M, Lacherade JC, et al: Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid of adult patients receiving adjunctive corticosteroids to treat pneumococcal meningitis: a prospective multicenter observational study, *Clin Infect Dis* 44:250-255, 2007.

Roine I, Peltola H, Fernàndez J, et al: Influence of admission findings on death and neurological outcome from childhood bacterial meningitis, *Clin Infect Dis* 46:1248-1252, 2008.

Saha SK, Baqui AH, Darmstadt GL, et al: Invasive *Haemophilus influenzae* type B diseases in Bangladesh, with increased resistance to antibiotics, *J Pediatr* 146:227-233, 2005.

Schacham S, Kozer E, Bahat H, et al: Bulging fontanelle in febrile infants: is lumbar puncture mandatory? *Arch Dis Child* 94:690-692, 2009.

Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, et al: Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized control trial, *JAMA* 299:217-219, 2008.

Srinivasan L, Pisapia JM, Shah SS, et al: Can broad-range 16S ribosomal ribonucleic acid gene polymerase chain reactions improve the diagnosis of bacterial meningitis? A systematic review and meta-analysis, *Ann Emerg Med* 60:609-620, 2012.

Srinivasan L, Shah SS, Padula MA, et al: Cerebrospinal fluid reference ranges in term and preterm infants in the neonatal intensive care unit, *J Pediatr* 161:729-734, 2012.

Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al: Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007, *N Engl J Med* 364:2016-2025, 2011.

Toubiana J, Heilbronner C, Gitiaux C, et al: Pachymeningitis after meningococcal infection, *Lancet* 381:1596-1597, 2013.

Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al: Practice guideline for the management of bacterial meningitis, *Clin Infect Dis* 39:1267-1284, 2004.

van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, et al: Advances in treatment of bacterial meningitis, *Lancet* 380:1693-1702, 2012.

van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al: Community-acquired bacterial meningitis in adults, *N Engl J Med* 354:44-52, 2006.

van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al: Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data, *Lancet Neurol* 9:254-263, 2010.

Visintin C, Mugglestone MA, Fields EJ, et al: Management of bacterial meningitis and meningococcal septicemia in children and young people: summary of NICE guidance, *BMJ* 341:92-94, 2010.

Wall EC, Ajdukiewicz KM, Heyderman RS, et al: Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis, *Cochrane Database Syst Rev*(3), 2013, CD008806.

Wallace ZS, Carruthers MN, Khosroshahi A, et al: IgG4-related disease and hypertrophic pachymeningitis, *Medicine (Baltimore)* 92:206-215, 2013.

Wu HM, Cordeiro SM, Harcourt BH, et al: Accuracy of real-time PCR, Gram stain and culture for *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* meningitis diagnosis, *BMC Infect Dis* 13:26, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

forma de herpes zóster, a veces acompañado de una meningoencefalitis leve. La infección del SNC por citomegalovirus (CMV) puede formar parte de una infección congénita o de una enfermedad diseminada en huéspedes inmunocomprometidos, pero no causa meningoencefalitis en lactantes y niños normales. El virus de Epstein-Barr (VEB) se ha asociado a muchos síndromes del SNC (v. cap. 254). El virus herpes humano tipo 6 (VHH-6) puede causar encefalitis, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

El virus de la parotiditis es un patógeno frecuente en las regiones en las que no se administra la vacuna de forma generalizada. La meningoencefalitis por el virus de la parotiditis es leve pero puede dejar como secuela una sordera causada por una lesión del VIII nervio craneal. En ocasiones, la meningoencefalitis es causada por virus respiratorios (adenovirus, influenza, parainfluenza), por el virus del sarampión, la rubéola o la rabia; asimismo puede observarse después de vacunaciones con virus vivos como polio, sarampión, parotiditis y rubéola.

EPIDEMIOLOGÍA

El patrón epidemiológico de la meningoencefalitis vírica está determinado principalmente por la prevalencia de los enterovirus, la etiología más frecuente. La infección por enterovirus se extiende directamente de persona a persona con un período de incubación normal de 4-6 días. En los climas templados la mayor parte de los casos aparece durante el verano y el otoño. Las consideraciones epidemiológicas en la meningitis aséptica debida a agentes diferentes a los enterovirus también incluyen la estación del año, la zona geográfica (viaje), las condiciones climáticas, la exposición a animales, las picaduras de mosquitos o garrapatas y los factores relacionados con el patógeno específico.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La lesión neurológica está causada por invasión y destrucción directa del tejido nervioso por virus que se multiplican de forma activa o por una reacción del huésped a los antígenos víricos. En el tejido cerebral podemos encontrar congestión meníngea e infiltración mononuclear, acumulación perivascular de linfocitos y células plasmáticas, cierta necrosis del tejido perivascular con destrucción de la mielina y destrucción neuronal en varios estadios incluidas finalmente la neuronofagia y la proliferación endotelial o la necrosis. Se considera que la presencia de un grado elevado de desmielinización con preservación de las neuronas y sus axones representa de forma predominante una encefalitis «postinfecciosa» o autoinmunitaria.

La corteza cerebral, especialmente la del lóbulo temporal, en muchos casos está gravemente afectada por el VHS; los arbovirus tienden a afectar todo el cerebro, mientras que la rabia tiene una predilección por las estructuras basales. La afectación de la médula espinal, las raíces nerviosas y los nervios periféricos es variable.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La progresión y la gravedad de la enfermedad están determinadas por el grado relativo de afectación meníngea y parenquimatosa, el cual está determinado en parte por la etiología específica. La evolución clínica derivada de la infección por un mismo patógeno varía mucho. Algunos niños parecen tener una afectación leve al principio de la enfermedad, pero posteriormente se deterioran hasta entrar en coma y fallecen de forma súbita. En otros casos la enfermedad puede comenzar con fiebre elevada, crisis parciales, movimientos estereotipados y alucinaciones que alternan con breves períodos de lucidez, seguidos de una recuperación completa.

El inicio de la enfermedad suele ser agudo, aunque los signos y síntomas del SNC están precedidos con frecuencia de una enfermedad febril inespecífica que dura pocos días. Las manifestaciones iniciales en niños mayores son cefalea e hiperestesia y en los lactantes irritabilidad y letargo. La cefalea suele ser frontal o generalizada. Los adolescentes se suelen quejar de dolor retrobulbar. La fiebre, náuseas y vómitos, fotofobia y dolor en el cuello, la espalda y las piernas son frecuentes. A medida que aumenta la temperatura corporal puede existir confusión mental que progresa a un estado de estupor, junto con movimientos anormales y convulsiones. Los signos neurológicos focales pueden ser estacionarios, progresivos o fluctuantes. El VNO y los enterovirus no polio pueden afectar a las neuronas del asta anterior de la médula causando parálisis flácida. En los casos descritos causados por el VNO, la encefalitis es más frecuente que la meningitis aséptica; la parálisis flácida aguda se puede observar en alrededor del 5% de los pacientes. Sin embargo, muchos pacientes pueden tener una «fiebre del Nilo Occidental» inespecífica y tal vez no soliciten atención médica nunca. Puede aparecer incontinencia rectal o vesical, así como crisis emocionales no provocadas.

En muchos casos, los exantemas preceden o acompañan a los signos del SNC, en especial con los virus ECHO, Coxsackie, VVZ, sarampión, rubéola y ocasionalmente el VNO. La exploración normalmente revela rigidez de nuca sin signos neurológicos focales, al menos al inicio de la enfermedad.

El síndrome de Guillain-Barré, la mielitis transversa, la hemiplejía y la ataxia cerebelosa son formas específicas de afectación del SNC relacionadas con infecciones víricas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de encefalitis vírica generalmente se realiza basándose en las manifestaciones clínicas, por aparición de pródromos inespecíficos seguidos de síntomas progresivos del SNC, apoyándose en el examen del LCR, que suele mostrar un leve predominio mononuclear (v. tabla 603-1). Otras pruebas que pueden ser de gran ayuda en la evaluación de los pacientes con sospecha de meningoencefalitis vírica incluyen el electroencefalograma (EEG) y los estudios de neuroimagen. En estos casos, el EEG muestra una actividad de ondas lentas difusas, normalmente sin cambios focales. Los estudios de neuroimagen (TC o RM) pueden mostrar una tumefacción del parénquima cerebral. Las crisis focales o los hallazgos focales en el EEG o en la TC o la RM, sobre todo los que afectan a los lóbulos temporales, sugieren una encefalitis por VHS.

Diagnóstico diferencial

Existe una serie de situaciones clínicas que causan la inflamación del SNC, imitando una meningoencefalitis vírica (v. tabla 603-2). El grupo más importante de agentes infecciosos alternativos que hay que considerar es el de las bacterias. La mayoría de los niños con meningitis bacteriana aguda parecen más críticos que los casos de infección vírica del SNC. Las infecciones bacterianas parameníngeas, como el absceso cerebral o el empiema subdural o epidural, pueden tener características similares a las infecciones víricas del SNC. Las infecciones causadas por *M. tuberculosis, T. pallidum* (sífilis), *B. burgdorferi* (enfermedad de Lyme) y *Bartonella henselae* (el bacilo asociado a la enfermedad por arañazo de gato) suelen presentar una evolución insidiosa. El análisis del LCR y las pruebas serológicas adecuadas son necesarias para diferenciar los distintos patógenos.

Las infecciones debidas a hongos, rickettsias, micoplasma, protozoos y otros parásitos también deben incluirse en el diagnóstico diferencial. La sospecha de estos agentes normalmente se debe a los síntomas acompañantes, a la zona geográfica donde se encuentra la infección o a los factores inmunológicos del huésped.

Diversos procesos no infecciosos pueden producir inflamación del SNC y cursar con manifestaciones clínicas análogas a las de una meningoencefalitis vírica. Algunos de estos trastornos son las neoplasias malignas, las enfermedades autoinmunitarias, la hemorragia intracraneal y la exposición a ciertos fármacos o toxinas. En estos casos, los datos de la historia clínica y la afectación de otros órganos suelen permitir descartar estas posibilidades diagnósticas. La encefalitis autoinmunitaria debida a anticuerpos contra el receptor de *N*-metil-D-aspartato es una causa importante de encefalitis no infecciosa en la infancia. La detección de estos anticuerpos en el suero o el LCR confirma el diagnóstico. La encefalomielitis diseminada aguda también puede confundirse inicialmente con una encefalitis.

Hallazgos de laboratorio

El LCR contiene un nivel variable de células por milímetro cúbico, desde unas pocas hasta varios miles. Al principio de la enfermedad las células suelen ser polimorfonucleares; más adelante predominan las células mononucleares. Este cambio del tipo celular se demuestra con frecuencia en las muestras del LCR obtenidas tan sólo 8-12 horas después. La concentración de proteínas en el LCR tiende a ser normal o ligeramente elevada, pero puede estar muy elevada si la destrucción cerebral es extensa, como la causada por la encefalitis por VHS. El nivel

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de glucosa suele ser normal, aunque con ciertos virus, por ejemplo el de la parotiditis, puede observarse un descenso considerable de las concentraciones de glucosa. El LCR puede ser normal con los parechovirus y en los pacientes que tienen encefalitis sin afectación meníngea.

Los resultados del aislamiento de virus en el LCR de los niños con meningoencefalitis vírica pueden depender del momento en que se obtiene la muestra durante la evolución clínica, del agente etiológico específico, de si la infección es un proceso meningítico o bien encefalítico localizado y de la disponibilidad de métodos diagnósticos del laboratorio. El aislamiento del virus es más probable en las fases iniciales de la enfermedad, y los enterovirus son los que pueden aislarse con mayor facilidad, aunque en pocas ocasiones la recuperación de estos agentes a partir del LCR supera el 70%. Para aumentar la probabilidad de identificación del posible agente vírico deben obtenerse muestras para cultivo de frotis nasofaríngeos, de heces y de orina. Es recomendable aislar el virus, aunque su aislamiento de una o más zonas no demuestre su causalidad. *La detección de partículas de ADN o ARN mediante reacción en cadena de la polimerasa es la prueba de elección para el diagnóstico de las infecciones del SNC causadas por el VHS, parechovirus y por los enterovirus, respectivamente.* La serología de LCR es el método diagnóstico de elección para las infecciones por el VNO.

Deben obtenerse muestras de suero en una fase temprana de la evolución de la enfermedad para estudios serológicos y, si los cultivos virales no son diagnósticos, la muestra debe obtenerse otra vez 2-3 semanas después. Los métodos serológicos no son prácticos para diagnosticar las infecciones del SNC causadas por enterovirus porque existen demasiados serotipos. Sin embargo, este planteamiento puede ser útil para confirmar que un caso está causado por un tipo viral circulante conocido. Las pruebas serológicas también pueden ser de utilidad para determinar la etiología de una infección del SNC no enteroviral, como en el caso de las infecciones por arbovirus.

TRATAMIENTO

Con la excepción de la utilización del aciclovir para la encefalitis por VHS (v. cap. 252), el tratamiento de la meningoencefalitis vírica es de soporte. La enfermedad leve puede requerir sólo el alivio sintomático. La cefalea y la hiperestesia se tratan con reposo del paciente, analgésicos que no contengan aspirina y una reducción de la luz, los ruidos en la habitación y las visitas. Para la fiebre se recomienda el paracetamol. Los opioides pueden ser útiles para disminuir las náuseas, pero si es posible debe minimizarse su utilización en los niños porque pueden producir signos y síntomas que inducen a confusión. En ocasiones se requiere el uso de líquidos intravenosos debido al deterioro de la ingesta oral. Las formas más graves pueden requerir hospitalización y cuidados intensivos.

Es importante monitorizar constantemente a los pacientes con encefalitis grave por el riesgo de convulsiones, edema cerebral, intercambio respiratorio inadecuado, trastornos del equilibrio hidroelectrolítico, aspiración y asfixia, así como de parada cardíaca o respiratoria de origen central. En los pacientes con evidencia de aumento de la PIC puede estar indicada la colocación de un transductor de presión en el espacio epidural. Existe un riesgo elevado de insuficiencia o parada cardíaca y respiratoria en los casos de enfermedad grave. Todos los líquidos, electrólitos y medicaciones se administrarán al principio por vía parenteral. En los estados de coma prolongados está indicada la alimentación parenteral. El SIADH es frecuente en los trastornos agudos del SNC; se requiere un seguimiento de las concentraciones séricas de sodio para su detección precoz (v. cap. 559). Se deben mantener unos niveles normales de glucosa, magnesio y calcio en sangre para minimizar la probabilidad de convulsiones. Si se observan convulsiones o edema cerebral debe implementarse un tratamiento intensivo.

PRONÓSTICO

El tratamiento de apoyo y la rehabilitación son muy importantes después de la recuperación de los pacientes de la fase aguda de la enfermedad. La incoordinación motora, los trastornos convulsivos, la sordera total o parcial y los trastornos de conducta pueden darse tras las infecciones víricas del SNC. También pueden aparecer alteraciones visuales debidas a coriorretinopatía y ambliopía perceptiva. Puede ser necesario que los niños acudan a centros especiales y, en ocasiones, que sean internados. Algunas secuelas de la infección pueden ser difíciles de detectar. Por tanto, la evaluación de la audición y del desarrollo neurológico debe formar parte del seguimiento habitual de los niños que se han recuperado de una meningoencefalitis vírica.

La mayoría de los niños se recupera totalmente de las infecciones víricas del SNC, aunque el pronóstico depende de la gravedad de la enfermedad clínica, del microorganismo causal específico y de la edad del niño. Si la enfermedad es clínicamente grave y es evidente que existe una afectación parenquimatosa importante, el pronóstico no es muy positivo, con riesgo de deficiencias de naturaleza intelectual, motora, psíquica, epiléptica, visual o auditiva. También son previsibles secuelas graves en niños con una infección causada por el VHS. Aunque algunas publicaciones sugieren que los lactantes que contraen una meningoencefalitis vírica tienen un peor pronóstico a largo plazo que los niños mayores, otros datos no confirman esta observación. Alrededor del 10% de los niños menores de 2 años con infecciones del SNC por enterovirus sufre complicaciones agudas, como crisis comiciales, elevación de la PIC o coma. Sin embargo, casi todos tienen un pronóstico neurológico favorable a largo plazo.

PREVENCIÓN

La extensa utilización de vacunas víricas contra la polio, el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela prácticamente ha eliminado las complicaciones del SNC en estas enfermedades en EE.UU. La disponibilidad de programas de vacunación de los animales domésticos contra la rabia ha reducido la frecuencia de encefalitis por virus de la rabia. El control de la encefalitis debida a arbovirus ha sido menos eficaz debido a que no se dispone de vacunas específicas contra las enfermedades por arbovirus en Norteamérica. El control de los insectos vectores mediante métodos adecuados de pulverización y la erradicación de las zonas de proliferación de los insectos reducen la incidencia de estas infecciones. También se puede reducir el riesgo de infecciones por arbovirus disminuyendo el riesgo de las picaduras de mosquito mediante la aplicación de insecticidas repelentes que contengan *N,N*-dietil-3-metilbenzamida (DEET) y vistiendo camisas de manga larga, pantalones largos y calcetines cuando se sale fuera de casa, especialmente al amanecer y al anochecer.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

603.3 Meningitis eosinofílica

Charles G. Prober y Nivedita S. Srinivas

La meningitis eosinofílica se define como la presencia de 10 o más eosinófilos/mm^3 en el LCR. La causa más frecuente de pleocitosis eosinofílica en todo el mundo es la infección por parásitos helmínticos. Sin embargo, en países como EE.UU., donde la infestación helmíntica no es muy frecuente, el diagnóstico diferencial de la pleocitosis eosinofílica es amplio.

ETIOLOGÍA

Aunque cualquier helminto que emigre a los tejidos puede causar una meningitis eosinofílica, la causa más frecuente es la infección humana por el nematodo de la rata *Angiostrongylus cantonensis* (v. cap. 297). Otros parásitos que pueden causar meningitis eosinofílica son *Gnathostoma spinigerum* (nematodo del perro y el gato) (v. cap. 297), *Baylisascaris procyonis* (nematodo del mapache), *Ascaris lumbricoides* (nematodo humano), *Trichinella spiralis, Toxocara canis, Toxoplasma gondii, Paragonimus westermani, Echinococcus granulosus, Schistosoma japonicum, Onchocerca volvulus* y *Taenia solium*. La meningitis eosinofílica también puede aparecer como manifestación poco frecuente de las infecciones víricas, bacterianas o fúngicas más frecuentes del SNC. Las causas no infecciosas de meningitis eosinofílica incluyen la esclerosis múltiple, las neoplasias malignas, un síndrome hipereosinófilo, una reacción a medicamentos o a una derivación ventriculoperitoneal.

EPIDEMIOLOGÍA

A. cantonensis se encuentra en el sureste de Asia, el sur del Pacífico, Japón, Taiwán, Egipto, Costa de Marfil y Cuba. La infección se adquiere al ingerir caracoles, babosas, quisquillas o cangrejos de agua dulce crudos o poco cocinados que contienen larvas infecciosas en su 3.ª etapa de crecimiento. Las infecciones por *Gnathostoma* se encuentran en

booksmedicos.org

Bibliografía

Barskey AE, Schulte C, Rosen JB: Mumps Outbreak in Orthodox Jewish Communities in the United States, *N Engl J Med* 367:1604-1713, 2012.

Bhanushali MJ, Kranick SM, Freeman AF, et al: Human herpes 6 virus encephalitis complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *Neurology* 80:1-7, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Japanese encephalitis surveillance and immunization–Asia and the Western Pacific, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:658-662, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Notes from the field: lymphocytic choriomeningitis virus infections in employees of a rodent breeding facility—Indiana, May-June 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:622-623, 2012.

Crawford JR, Kadom N, Santi MR, et al: Human herpes virus 6 rhombencephalitis in immunocompetent children, *J Child Neurol* 22:1260-1266, 2007.

Felsenstein S, Yang S, Eubanks N, et al: Human parechovirus central nervous system infections in southern California children, *Pediatr Infect Dis J* 33:e87-e91, 2014.

Florance-Ryan N, Dalmau J: Update on anti-*N*-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents, *Curr Opin Pediatr* 22:739, 2010.

Fowler A, Forsman L, Eriksson M, et al: Tick-bourne encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children, *J Pediatr* 163:555-560, 2013.

Fowler A, Stödberg T, Eriksson M, et al: Long-term outcomes of acute encephalitis in childhood, *Pediatrics* 126:e828-e835, 2010.

Fowlkes AL, Honarmand S, Glaser C, et al: Enterovirus-associated encephalitis in the California Encephalitis Project, 1998-2005, *J Infect Dis* 198:1685-1691, 2008.

Gaensbauer JT, Birkholz M, Pfannenstein K, et al: Herpes PCR testing and empiric acyclovir use beyond the neonatal period, *Pediatrics* 134:e651-ee656, 2014.

Iyer S, Mittal MK, Hodinka RL: Herpes zoster and meningitis resulting from reactivation of varicella vaccine virus in an immunocompetent child, *Ann Emerg Med* 53:792-795, 2009.

Kaski D, Davies N, Seemungal BM: Varicella-zoster virus meningo-rhombencephalitis presenting as Ramsey Hunt, *Neurology* 79:2291-2292, 2012.

Khandaker G, Zurynski Y, Buttery J: Neurologic complications of influenza A(H1N1) pdm09: surveillance in 6 pediatric hospitals, *Neurology* 79:1474-1481, 2012.

Lindsey NP, Lehman JA, Staples JE, et al: West Nile virus and other arboviral diseases–United States, 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:521-526, 2014.

Markoula S, Giannopoulos S, Pelidou SH, et al: MRI deterioration in herpes simplex encephalitis despite clinical recovery, *Neurologist* 15:223-226, 2009.

Pahud BA, Glaser CA, Dekker CL, et al: Varicella zoster disease of the central nervous system: epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine, *J Infect Dis* 203:316-323, 2011.

Petersen LR, Fischer M: Unpredictable and difficult to control—the adolescence of West Nile virus, *N Engl J Med* 367:1281-1284, 2012.

Raschilas F, Wolff M, Delatour F, et al: Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study, *Clin Infect Dis* 35:254-260, 2002.

Rust RS: Human arboviral encephalitis, *Semin Pediatr Neurol* 19:130-151, 2012.

Sabah M, Mulcahy J, Zeman A: Herpes simplex encephalitis, *BMJ* 344:e3166, 2012.

Sancho-Shimizu V, Zhang SY, Abel L, et al: Genetic susceptibility to herpes simplex virus 1 encephalitis in mice and humans, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 7:495-505, 2007.

Science M, MacGregor D, Richardson SE, et al: Central nervous system complications of varicella-zoster virus, *J Pediatr* 165:779-785, 2014.

Smits SL, Zijlstra EE, van Hellemond JJ, et al: Novel cyclovirus in human cerebrospinal fluid, Malawi, 2010-2011, *Emerg Infect Dis* 19(9), 2013.

Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al: Management of suspected viral encephalitis in adults–association of British neurologists and British infection association national guidelines, *J Infect* 64:347-373, 2012.

Suthar MS, Diamond MS, Gale M Jr: West Nile virus infection and immunity, *Nat Rev Microbiol* 2:115-128, 2013.

Thompson C, Kneen R, Riordan A, et al: Encephalitis in children, *Arch Dis Child* 2:150-161, 2012.

Thwaites GE: The management of suspected encephalitis, *BMJ* 344:e3489, 2012.

Verboon-Maciolek MA, Groenendaal F, Hahn CD, et al: Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates, *Ann Neurol* 64:266-273, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Japón, China, India, Bangladesh y el sureste de Asia. La gnatostomiasis se adquiere al ingerir pescado, ranas o pájaros crudos o poco cocinados, así como carne de serpiente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando la meningitis eosinofílica se debe a una infestación helmíntica, los pacientes enferman 1-3 semanas tras la exposición. Esto refleja el tiempo de tránsito de los parásitos desde el tracto gastrointestinal hasta el SNC. Los hallazgos concomitantes frecuentes incluyen fiebre, eosinofilia periférica, vómitos, dolor abdominal, erupciones cutáneas progresivas o pleuritis. Los síntomas neurológicos pueden ser cefalea, meningismo, ataxia, parálisis de nervios craneales y parestesias. La paraparesia o la incontinencia pueden ser causadas por radiculitis o mielitis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de presunción de meningitis eosinofílica inducida por helmintos se basa en la mayoría de los casos en los antecedentes de un viaje con exposición en presencia de los hallazgos clínicos y de laboratorio típicos. La visualización directa de los helmintos en el LCR se ve afectada por la carga relativamente baja del microorganismo, lo que da lugar a una sensibilidad diagnóstica limitada. Los análisis serológicos para las infecciones por helmintos también tienen una utilidad limitada debido a que no están fácilmente disponibles a nivel comercial y a la presencia de una reactividad cruzada considerable entre las distintas especies de helmintos.

TRATAMIENTO

El tratamiento es de soporte porque la infección es autolimitada y los fármacos antihelmínticos no parecen influir en el pronóstico de la infección. Deben administrarse analgésicos para la cefalea y la radiculitis, y si aparece una hidrocefalia se tratará mediante extracciones o una derivación del LCR. Los corticoides pueden disminuir la duración de las cefaleas en adultos con meningitis eosinofílica.

PRONÓSTICO

El pronóstico es bueno; el 70% de los pacientes mejora lo suficiente como para abandonar el hospital en 1-2 semanas. La mortalidad asociada a la meningitis eosinofílica es menor del 1%.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **604**

Absceso cerebral

Charles G. Prober y Roshni Mathew

Los abscesos cerebrales pueden aparecer en niños de cualquier edad, pero son más frecuentes entre los 4 y los 8 años y en recién nacidos. Algunas causas de absceso cerebral son la embolización debida a cardiopatía congénita con cortocircuito derecha-izquierda (en especial la tetralogía de Fallot), endocarditis, meningitis, otitis media crónica y mastoiditis, sinusitis, infecciones de las partes blandas de la cara o el cuero cabelludo, celulitis orbitaria, infecciones dentales, neumonía complicada grave, traumatismos craneales penetrantes, estados de inmunodeficiencia e infección de las derivaciones ventriculoperitoneales.

PATOLOGÍA

Los abscesos cerebrales se distribuyen uniformemente en los dos hemisferios y un 80% de los casos se localiza con la misma frecuencia en los lóbulos frontal, parietal y temporal. Alrededor del 20% de los abscesos cerebrales se produce en el lóbulo occipital, cerebelo y tronco del encéfalo. La mayoría de los abscesos cerebrales son únicos, pero en el 30% de los casos son múltiples y pueden afectar a más de un lóbulo. La etiopatogenia no puede determinarse en el 10-15% de los casos. Un absceso del lóbulo frontal suele estar producido por una sinusitis o una celulitis orbitaria, mientras que los abscesos del lóbulo temporal o el cerebelo se asocian con frecuencia a una otitis media crónica y mastoiditis. Existen casos excepcionales de abscesos secundarios a traumatismos penetrantes que suelen estar causados por *Staphylococcus aureus*. Por otro lado, los abscesos debidos a émbolos sépticos, cardiopatía congénita o meningitis con frecuencia son producidos por varios microorganismos.

ETIOLOGÍA

Los microorganismos predominantes que causan abscesos cerebrales en los niños son los estreptococos aerobios y anaerobios (60-70% de los casos), entre los que el grupo *Streptococcus milleri* (*Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus* y *Streptococcus intermedius*) se aísla cada vez más en abscesos cerebrales drenados quirúrgicamente. Otros estreptococos importantes son los de los grupos A y B, *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*. Otras bacterias que se aíslan a partir de abscesos cerebrales son microorganismos anaerobios (cocos grampositivos, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Actinomyces* spp.) y bacilos aerobios gramnegativos (*Haemophilus aphrophilus, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus influenzae, Enterobacter, Escherichia coli, Proteus* spp.). *Citrobacter* es más frecuente en recién nacidos. En la mayoría de los abscesos (70%) se cultiva un microorganismo, en el 20% dos y tres o más en el 10% de los casos. Los abscesos asociados a infecciones de las mucosas (sinusitis) con frecuencia presentan bacterias anaerobias. Los hongos *(Aspergillus, Candida), Nocardia, Mycobacterium* y *Listeria* spp. son más frecuentes en niños con inmunodeficiencias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las fases precoces de cerebritis y formación del absceso se asocian a síntomas inespecíficos, como febrícula, cefalea y letargo. No se suele detectar la relevancia de estos síntomas y a menudo se prescriben antibióticos, que suelen producir una mejoría transitoria. A medida que progresa el proceso inflamatorio pueden aparecer vómitos, cefalea intensa, crisis comiciales, papiledema, signos neurológicos focales (hemiparesia) y coma. El absceso cerebeloso se caracteriza por nistagmo, ataxia y dismetría ipsilaterales, vómitos y cefalea. Si el absceso entra en la cavidad ventricular el paciente suele sufrir un shock fulminante que le provoca el fallecimiento.

DIAGNÓSTICO

El recuento periférico de leucocitos puede ser normal o elevado y el hemocultivo es positivo en un 10% de los casos. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra resultados variables. El recuento de leucocitos y proteínas puede estar mínimamente elevado o ser normal, el nivel de glucosa puede ser bajo y los cultivos del LCR no suelen ser positivos; el cultivo del pus del drenaje neuroquirúrgico es la clave para establecer el diagnóstico bacteriológico. Sin embargo, el cultivo puede ser estéril en un número considerable de casos y se pueden utilizar la amplificación y la secuenciación mediante la reacción en cadena de la polimerasa del ARN ribosómico bacteriano 16S para identificar las bacterias que no puedan cultivarse a partir de los abscesos cerebrales. Debido a que el análisis del LCR no suele ser útil y la punción lumbar puede causar una herniación de las amígdalas cerebelosas, el procedimiento no debe llevarse a cabo en niños con sospecha de absceso cerebral. El electroencefalograma (EEG) muestra el correspondiente enlentecimiento focal y la gammagrafía cerebral indica un área de realce debido a la alteración de la barrera hematoencefálica en más del 80% de los casos. La TC con contraste y la RM son los métodos más fiables para detectar la cerebritis y la formación del absceso (fig. 604-1). La RM es el método diagnóstico de elección. La presencia de cerebritis en la TC se caracteriza por una lesión parenquimatosa hipodensa; las imágenes de RM potenciadas en T2 indican un aumento de señal. La TC con contraste muestra la cavidad del absceso como una lesión con realce en anillo y la RM también muestra la cápsula del absceso con la administración de gadolinio.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de un absceso cerebral consiste en el diagnóstico precoz y la implementación de un régimen antibiótico basado en la posible etiopatogenia y el microorganismo más probable. Cuando

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Investigational drug available directly from CDC for the treatment of infections with free-living amebae, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:666, 2013.

Graeff-Teixeira C, Aramburu da Silva AC, Yoshimura K: Update on eosinophilic meningoencephalitis and its clinical relevance, *Clin Microbiol Rev* 22:322-348, 2009.

Hsu W, Chen J, Chien C, et al: Eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*, *Pediatr Infect Dis J* 9:443-445, 1990.

Murray WJ, Kazacos KR: Raccoon roundworm encephalitis, *Clin Infect Dis* 39:1484-1492, 2004.

Ramirez-Avila L, Slome S, Schuster FL, et al: Eosinophilic meningitis due to *Angiostrongylus* and *Gnathostoma* species, *Clin Infect Dis* 48:322-327, 2009.

Thanaviratananich S, Thanaviratananich S, Ngamjarus C: Corticosteroids for eosinophilic meningitis, *Cochrane Database Syst Rev*(10), 2012, CD009088.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 604-1 TC con contraste. Obsérvese el gran absceso con pared realzada en el lóbulo frontal izquierdo, que causa un desplazamiento del cerebro a la derecha. El paciente no tenía signos neurológicos hasta justo antes de realizar la TC porque el absceso se localiza en el lóbulo frontal, que es un área cerebral «silente».

la causa es desconocida se suele utilizar la combinación de vancomicina, una cefalosporina de tercera generación y metronidazol. Si se sospecha que el origen del absceso puede ser una otitis media, una sinusitis o una mastoiditis se utiliza el mismo régimen terapéutico. Cuando existen antecedentes de lesión craneal penetrante, traumatismo craneal o neurocirugía, la vancomicina más una cefalosporina de tercera generación es adecuada. Si el factor precipitante es una cardiopatía congénita cianótica se puede utilizar ampicilina-sulbactam sola o una cefalosporina de tercera generación más metronidazol. El meropenem es muy activo frente a bacilos gramnegativos, anaerobios, estafilococos y estreptococos, incluida la mayoría de los neumococos resistentes, y puede ser utilizado en monoterapia para sustituir una combinación previa de metronidazol y un β-lactámico. No obstante, el meropenem no es activo frente a *S. aureus* resistente a meticilina y puede ser poco eficaz frente a *S. pneumoniae* resistente a penicilina, por lo que la vancomicina debe formar parte de los protocolos iniciales cuando se sospechen estos microorganismos. Los abscesos causados por la infección de una derivación ventriculoperitoneal pueden tratarse inicialmente con vancomicina y ceftazidima. Cuando la meningitis por *Citrobacter* (frecuente en recién nacidos) provoca la formación de un absceso se indicará una cefalosporina de tercera generación, por lo general combinada con un aminoglucósido. *Listeria monocytogenes* puede producir abscesos en el período neonatal y si se sospecha se debe administrar ampicilina junto con una cefalosporina. En pacientes inmunodeprimidos se utiliza un tratamiento antibiótico de amplio espectro y se debe tener en cuenta el uso de anfotericina B como terapia adicional.

Se puede tratar un absceso cerebral sólo con antibióticos sin cirugía cuando es menor de 2 cm de diámetro, si el tiempo de evolución es breve (<2 semanas), si no hay signos de hipertensión intracraneal y si el niño no tiene signos de afectación neurológica. Si se decide establecer tratamiento exclusivo con antibióticos debe realizarse un seguimiento mediante estudios de neuroimagen para comprobar la reducción del tamaño del absceso. Un absceso encapsulado, sobre todo cuando la lesión está causando un efecto de masa o un aumento de la presión intracraneal, debe tratarse con una combinación de antibióticos y aspiración. La escisión quirúrgica de un absceso no suele ser necesaria, dado que el procedimiento se puede asociar a una mayor morbilidad en comparación con la aspiración de la cavidad. La cirugía está indicada cuando el absceso tiene un diámetro superior a 2,5 cm, cuando existe gas en el absceso, cuando la lesión es multiloculada o se localiza en la fosa posterior, o cuando se identifica un hongo. Los procesos infecciosos asociados, como mastoiditis, sinusitis o absceso periorbitario, pueden requerir drenaje quirúrgico. La duración del tratamiento antibiótico depende del microorganismo y de la respuesta al tratamiento, pero suele ser de 4-6 semanas.

PRONÓSTICO

La mortalidad antes de la década de 1980 era del 11-53%. La mortalidad más reciente asociada al uso más generalizado de la TC y la RM, de mejores técnicas microbiológicas y de un tratamiento antibiótico y quirúrgico precoz es del 5-10%. Los factores asociados con una mortalidad elevada cuando el paciente ingresa en el hospital son una edad menor de 1 año, abscesos múltiples y coma. Las secuelas a largo plazo aparecen al menos en el 33% de los pacientes que sobreviven a la enfermedad y consisten en hemiparesia, crisis comiciales, hidrocefalia, anomalías de los nervios craneales, así como problemas de conducta y aprendizaje.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **605**

Hipertensión intracraneal idiopática/seudotumor cerebral

Misha L. Pless

La hipertensión intracraneal idiopática, denominada también seudotumor cerebral, es un síndrome clínico que simula un tumor cerebral y se caracteriza por un aumento de la presión intracraneal ≥280 mmHg en niños sedados u obesos, ≥250 mmHg en niños no obesos ni sedados con recuentos normales de células y del contenido de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y con un tamaño ventricular normal o ligeramente disminuido y una anatomía y posición ventriculares normales documentados mediante RM. Todos los niños lo bastante mayores para tener las fontanelas cerradas tienen papiledema (fig. 605-1).

ETIOLOGÍA

En la tabla 605-1 se enumeran las numerosas causas del seudotumor cerebral. Se han ofrecido muchas explicaciones para su desarrollo, como alteraciones de la reabsorción y producción del LCR, edema cerebral sutil, anomalías del control vasomotor y del flujo sanguíneo cerebral, así como obstrucción venosa. Existen muchas causas de seudotumor, como trastornos metabólicos (galactosemia, hipoparatiroidismo, seudohipoparatiroidismo, hipofosfatasia, tratamiento prolongado con corticoides o retirada rápida de los mismos, posiblemente tratamiento con hormona de crecimiento, realimentación en un niño con malnutrición significativa, hipervitaminosis A, déficit grave de vitamina A, enfermedad de Addison, obesidad, menarquia, anticonceptivos orales y embarazo), infecciones (roséola del lactante, sinusitis, otitis media crónica y mastoiditis, síndrome de Guillain-Barré), fármacos (ácido nalidíxico, doxiciclina, minociclina, tetraciclina, nitrofurantoína, isotretinoína usada para el tratamiento del acné, sobre todo asociada a tetraciclina), trastornos hematológicos (policitemia, anemia hemolítica y ferropénica [v. fig. 605-1], síndrome de Wiskott-Aldrich), obstrucción del drenaje intracraneal por trombosis venosa (trombosis del seno lateral o del seno sagital posterior), traumatismo craneal y obstrucción de la vena cava superior. Cuando no se identifica la causa, el proceso suele denominarse hipertensión intracraneal idiopática.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arora P, Kalra VK, Pappas A: Multiple brain abscesses in a neonate after blood stream infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Pediatr* 161:563, 2012.

Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann IIGM, et al: Brain abscess, *N Engl J Med* 371:447-456, 2014.

Cole TS, Clark ME, et al: Pediatric focal intracranial suppuration: a UK single-center experience, *Childs Nerv Syst* 28:2109-2114, 2012.

Goodkin HP, Harper MB, Pomeroy SL: Intracranial abscess in children: historical trends at Children's Hospital Boston, *Pediatrics* 113:1765-1770, 2004.

Keller PM, Rampini SK, Bloemberg GV: Detection of mixed infection in a culture-negative brain abscess by broad-spectrum bacterial 16S rRNA gene PCR, *J Clin Microbiol* 48(6):2250, 2010.

Sáez-Llorens X, Nieto Guevara J: Parameningeal infections. In Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, et al, editors: *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases, ed 6, Ch. 38*, Philadelphia, 2009, Saunders Elsevier.

Saez-Lloreus XJ, Umana NA, Odio CN, et al: Brain abscesses in infants and children, *Pediatr Infect Dis J* 8:449-458, 1989.

Shachor-Meyouhas Y, Bar-Joseph G, et al: Brain abscess in children–epidemiology, predisposing factors and management in the modern medicine era, *Acta Paediatr* 99:1163-1167, 2010.

Smith RR: Neuroradiology of intracranial infection, *Pediatr Neurosurg* 18:92-104, 1992.

Yogev R, Bar-Meir M: Management of brain abscesses in children, *Pediatr Infect Dis J* 23:157-159, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

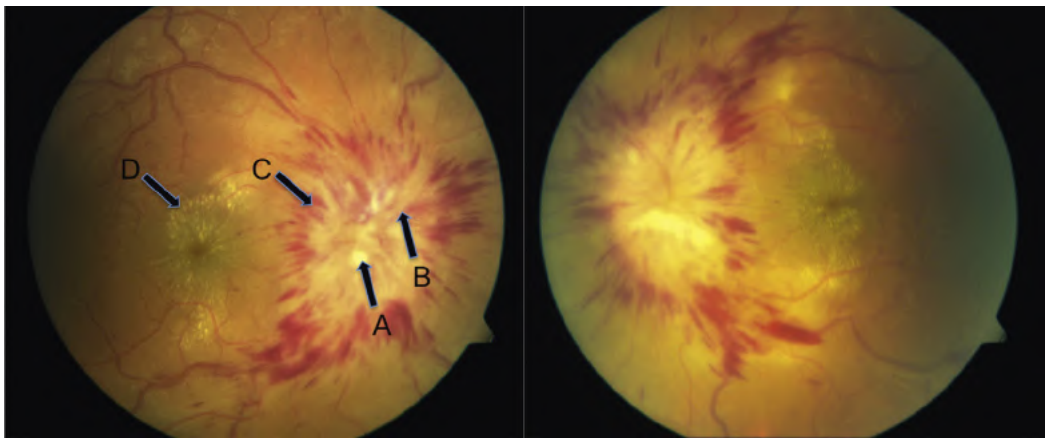

Figura 605-1 Fotografías del nervio óptico de los ojos derecho e izquierdo, respectivamente, que muestran un edema de la cabeza de dicho nervio de grado 5 con características consistentes en borramiento total de la copa óptica **(A)**, borramiento total de un segmento de un vaso sanguíneo principal **(B)**, borramiento total del borde del disco **(C)** y estrella macular **(D).** (*De Vickers AL, El-Dairi MA: Subacute vision loss in young, obese female*, J Pediatr *163:1518–1519, 2013, fig. 1.*)

Tabla 605-1 Etiología del seudotumor cerebral infantil

HEMATOLÓGICA	**NUTRICIONAL**
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Hipovitaminosis A
Anemia ferropénica	Intoxicación por vitamina A
Anemia aplásica	Hiperalimentación en pacientes malnutridos
Drepanocitosis	Raquitismo dependiente de vitamina D
¿Policitemia?	
¿Trasplante de médula ósea y tratamientos asociados?	**ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO**
¿Estados protrombóticos?	Síndrome de anticuerpo antifosfolípido
Anemia de Fanconi	¿Lupus eritematoso sistémico?
INFECCIONES	Enfermedad de Behçet
Sinusitis aguda	**ENDOCRINA**
Otitis media (trombosis del seno lateral)	Menarquia
Mastoiditis	Poliquistosis ovárica
Amigdalitis	Hipotiroidismo
Sarampión	Hipoparatiroidismo/ hiperparatiroidismo
Roséola	Hiperplasia suprarrenal congénita
Varicela, infección recidivante por el virus varicela-zóster	Enfermedad de Addison
¿Enfermedad de Lyme?	Hormona de crecimiento recombinante
¿VIH o complicaciones terapéuticas asociadas?	**OTRAS**
FÁRMACOS	Trombosis de los senos durales
Tetraciclinas	Obesidad (en pacientes púberes)
Sulfamidas	Cirugía bariátrica
Ácido nalidíxico	Traumatismo craneal
Fluoroquinolonas	Síndrome de la vena cava superior
Tratamiento con corticoides y su retirada	Malformación arteriovenosa
Nitrofurantoína	Apnea del sueño
Citarabina	Síndrome de Guillain-Barré
Ciclosporina	Enfermedad de Crohn
Fenitoína	¿Colitis ulcerosa?
Mesalamina	Síndrome de Turner
Isotretinoína	**ASOCIACIONES POSIBLES**
¿Amiodarona?	Fibrosis quística
¿1-Desamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP)?	Cistinosis
¿Litio?	Síndrome de Down
¿Implantes de levonorgestrel?	Hipomagnesemia-hipercalciuria
Anticonceptivos orales	Deficiencia de galactocinasa
RENAL	Galactosemia
Síndrome nefrótico	Reparación de comunicación interauricular
¿Insuficiencia renal crónica?	Síndrome de Moebius
¿Postrasplante renal?	¿Sarcoidosis?
¿Diálisis peritoneal?	

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más frecuente es una cefalea frontal crónica (de semanas a meses) progresiva que puede empeorar con los cambios posturales o la maniobra de Valsalva, y aunque también aparecen vómitos, no suelen ser tan persistentes e intensos como los asociados a un tumor de la fosa posterior. También puede haber pérdida visual transitoria de segundos de duración y diplopía (secundaria a una disfunción del nervio motor ocular externo), así como acúfenos pulsátiles. La mayoría de los pacientes tiene un buen nivel de consciencia y no presenta síntomas constitucionales. La exploración del lactante con seudotumor cerebral revela una fontanela prominente y un sonido a «olla cascada» o signo de Macewen (la percusión del cráneo produce un sonido resonante) debido a la separación de las suturas craneales. Después de la etapa de lactancia, el **papiledema** con aumento de la mancha ciega en el campo visual es el signo más constante. El papiledema puede estar ausente o ser leve en los lactantes con seudotumor cerebral, debido a que la presión elevada del LCR puede transmitirse a las fontanelas elásticas antes que a los nervios ópticos. El edema precoz del nervio óptico se puede detectar con una ecografía orbitaria. También se puede observar un defecto nasal inferior o periférico del campo visual en la prueba de la pantalla tangente. La presencia de signos neurológicos focales debería motivar la realización de un estudio para detectar un proceso diferente al seudotumor cerebral. En cualquier paciente con sospecha de este proceso debería realzarse una RM. La angio-RM/veno-RM debe plantearse en los pacientes con sospecha de trombosis de los senos durales.

TRATAMIENTO

El objetivo terapéutico principal debe ser descubrir y tratar la causa subyacente. No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados para guiar el tratamiento de este proceso. El seudotumor cerebral puede ser una enfermedad autolimitada, pero las complicaciones más destacadas si no se trata son la atrofia óptica y la ceguera (fig. 605-2). Si el paciente es obeso se debe establecer una dieta hipocalórica y si se sospecha que puede deberse a un fármaco se debe suspender. En la mayoría de los pacientes lo bastante mayores para colaborar se requiere el seguimiento seriado de la función visual. La determinación seriada de la agudeza visual, la visión del color y el campo visual es fundamental en esta enfermedad. La exploración seriada del nervio óptico también es esencial. La tomografía de coherencia óptica es útil para el seguimiento seriado de los cambios del papiledema. Los potenciales evocados visuales seriados son útiles cuando la agudeza visual no se puede determinar de forma fiable. La punción lumbar inicial tras una TC o RM es diagnóstica y puede ser terapéutica. La aguja espinal produce una pequeña dehiscencia en la duramadre que permite que el LCR fluya al espacio subaracnoideo, lo que reduce la presión intracraneal. En ocasiones, una serie de punciones lumbares adicionales que eliminen una cantidad de LCR suficiente como para reducir la presión de apertura en un 50% conduce a la resolución

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

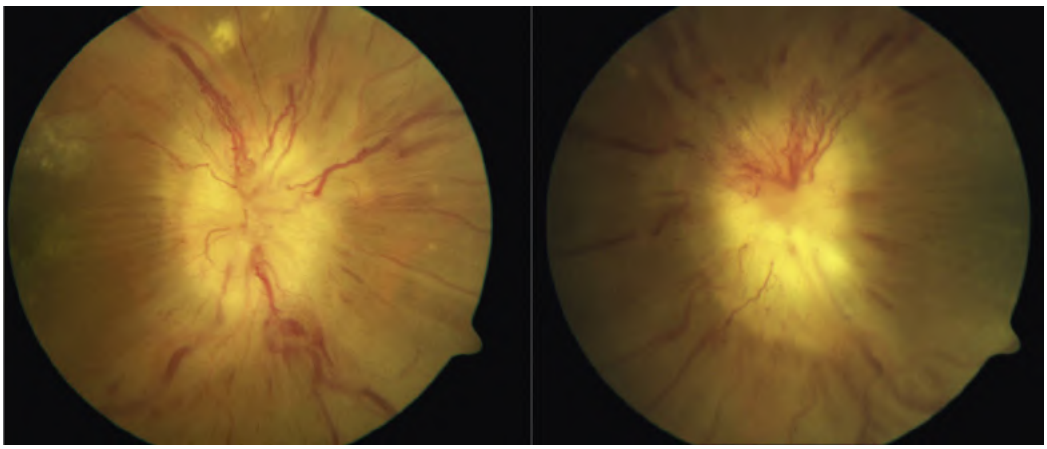

Figura 605-2 Atrofia óptica bilateral evidenciada después de la resolución del papiledema 1 mes después de la realización bilateral de fenestraciones en la vaina del nervio óptico. (*De Vickers AL, El-Dairi MA: Subacute vision loss in young, obese female*, J Pediatr 163:1518-1519, 2013, fig. 2.)

del proceso. La acetazolamida, 10-30 mg/kg/24 horas, es un tratamiento eficaz. Los corticoides no se suelen administrar de forma rutinaria, aunque pueden usarse en pacientes con elevación grave de la presión intracraneal que tengan riesgo de perder función visual y que estén a la espera de una descompresión quirúrgica. La trombosis de los senos venosos suele tratarse mediante anticoagulantes. De forma excepcional, se necesita una derivación ventriculoperitoneal o una descompresión subtemporal cuando las medidas anteriores no han surtido efecto y se produce atrofia óptica. Algunos centros realizan la fenestración de la vaina del nervio óptico para prevenir la pérdida de agudeza visual. En cualquier paciente con aumento de la presión intracraneal refractario al tratamiento se debe considerar repetir los estudios neurorradiológicos. Al repetir las pruebas puede evidenciarse la presencia de un **tumor de crecimiento lento** o la **obstrucción de un seno venoso.**

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **606**

Trastornos de la médula espinal

Harold L. Rekate

606.1 Médula anclada

Harold L. Rekate

La médula espinal del ser humano, después de la infancia, termina en el cono medular en torno al nivel de L1. La posición del cono por debajo de L2 es compatible con una médula espinal anclada congénita. En los seres humanos normales, cuando la columna vertebral se flexiona y se extiende, la médula espinal está libre para moverse hacia arriba y hacia abajo dentro del canal espinal. Si la médula espinal está fija en cualquier punto, este movimiento está limitado y la médula espinal y las raíces nerviosas se estiran. Esta fijación de la médula espinal, independientemente de la causa subyacente de la fijación, se denomina médula anclada. Cuando se presenta dolor severo o deterioro neurológico en respuesta a la fijación se llama **síndrome de médula anclada.**

En su forma más simple el síndrome de médula anclada es el resultado de un filum terminal engrosado, que normalmente se extiende como una estructura delgada, muy móvil, desde la punta del cono hasta la región sacrococcígea, donde se une. Cuando esta estructura se engrosa y se acorta, el cono se cierra en niveles por debajo de L2. Este estiramiento entre 2 puntos es probable que ocasione síntomas en el futuro. A menudo se ve infiltración grasa en el engrosamiento del filum (fig. 606-1).

Cualquier circunstancia que fija la médula espinal puede causar un síndrome de médula anclada. Alguna de las situaciones reconocidas que pueden producir un anclaje sintomático son diversas formas de disrafismo oculto como un lipomielomeningocele, un mielocistocele o una diastematomielia. Estas situaciones se acompañan de signos cutáneos, como los lipomas de la línea media, a menudo con asimetría del pliegue glúteo (fig. 606-2), y zonas delimitadas de hipertricosis (fig. 606-3). Probablemente la forma más habitual de médula anclada sintomática se produce en pacientes a los que previamente se les ha cerrado un mielomeningocele abierto y posteriormente comienzan con síntomas de dolor o deterioro neurológico. El síndrome de médula anclada también puede estar asociado con adherencias de la médula espinal en los pacientes a los que se les realizan procedimientos quirúrgicos que alteran la superficie pial de la médula espinal.

Es posible que un paciente pueda presentar una médula anclada con el cono medular en una posición completamente normal. Aunque este concepto sigue siendo controvertido, varias publicaciones recientes sugieren que la mitad de los niños con incontinencia de reciente aparición en la que se diagnostica una causa neurológica mediante pruebas urodinámicas pueden tratarse con éxito seccionando el filum terminal en el contexto de unas pruebas radiológicas normales. Este concepto requerirá que se realice un ensayo controlado aleatorizado para evaluar la eficacia de este método.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Suele ser posible identificar al nacer a los pacientes con riesgo para desarrollar un síndrome de médula anclada por la presencia de un mielomeningocele abierto o por signos cutáneos sugestivos de disrafismo. Es importante examinar la región lumbosacra del recién nacido para descartar lesiones cutáneas de la línea media (un lipoma, un seno dérmico, redundancias cutáneas que simulan una cola, o una zona de hipertricosis) que pueden indicar una forma subyacente de disrafismo oculto. Los senos dérmicos suelen estar situados por encima del pliegue glúteo. Las alteraciones cutáneas no se encuentran en pacientes con un engrosamiento aislado del filum terminal. Los pacientes que comienzan con síntomas posteriormente a menudo presentan asimetría de los pies (es decir, uno es más pequeño que el otro). El pie más pequeño mostrará un arco alto y encorvamiento de los dedos (fig. 606-4). Característicamente, no hay reflejo aquíleo en el lado involucrado y la pantorrilla está atrofiada. Este cuadro se denomina **síndrome neuroortopédico.**

Cuando se inician los síntomas pueden observarse tres síndromes clínicos. La forma clínica más habitual es una urgencia miccional cada vez más frecuente y finalmente una incontinencia urinaria. El deterioro de la función motora y sensitiva en las extremidades inferiores es una indicación para la intervención. Por último, puede producirse un dolor intenso generalizado de la espalda, a menudo irradiado a las

booksmedicos.org

Bibliografía

Abu-Serieh B, Ghassempour K, Duprez T, et al: Stereotactic ventriculoperitoneal shunting for refractory idiopathic intracranial hypertension, *Neurosurgery* 60(6):1039-1043, 2007.

Brara SM, Koebnick C, Porter AH, et al: Pediatric idiopathic intracranial hypertension and extreme childhood obesity, *J Pediatr* 161:602-607, 2012.

Dhungana S, Sharrack B, Woodroofe N: Idiopathic intracranial hypertension, *Acta Neurol Scand* 121:71-82, 2010.

Dwyer CM, Prelog K, Owler KO: The role of venous sinus outflow obstruction in pediatric idiopathic intracranial hypertension, *J Neurosurg Pediatr* 11(2):144-149, 2013.

Friedman DI, Liu GT, Digre KB: Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children, *Neurology* 81:1-7, 2013.

Kesler A, Bassan H: Pseudotumor cerebri—idiopathic intracranial hypertension in the pediatric population, *Pediatr Endocrinol Rev* 3(4):387-392, 2006.

Matthews YY: Drugs used in childhood idiopathic or benign intracranial hypertension, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 93(1):19-25, 2008.

The NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Writing Group: Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss, *JAMA* 311:1641-1651, 2014.

Rangwala LM, Liu GT: Pediatric idiopathic intracranial hypertension, *Surv Ophthalmol* 52(6):597-617, 2007.

Standridge SM: Idiopathic intracranial hypertension in children: a review and algorithm, *Pediatr Neurol* 43:377-390, 2010.

Tibussek D, Distelmaier F, von Kries R, et al: Pseudotumor cerebri in childhood and adolescence—results of a Germany-wide ESPED-survey, *Klin Padiatr* 225(2):81-85, 2013.

Vickers AL, El-Dairi MA: Subacute vision loss in young, obese female, *J Pediatr* 163:1518-1519, 2013.

Victorio MC, Rothner AD: Diagnosis and treatment of idiopathic intracranial hypertension (IIH) in children and adolescents, *Curr Neurol Neurosci Rep* 13:336-342, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 606-1 RM sagital que muestra un engrosamiento del filum terminal en un paciente con una médula anclada sintomática. *(Utilizada con permiso del Instituto Neurológico Barrow.)*

Figura 606-2 Niño con un lipomielomeningocele observándose una masa extraespinal y una asimetría del pliegue glúteo indicativos de un posible disrafismo oculto. *(Utilizada con permiso del Instituto Neurológico Barrow.)*

extremidades inferiores, sobre todo en los adolescentes mayores y en los adultos.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Cuando los pacientes presentan síntomas relacionados con el síndrome de médula anclada debe realizarse un examen neurológico motor y sensitivo completo. Hay que hacer una evaluación de la función de la vejiga mediante ecografía vesical y estudios urodinámicos para valorar la inervación vesical. La RM es el estudio diagnóstico de elección para poner de manifiesto la anatomía de la lesión y para proporcionar información sobre los riesgos de una intervención quirúrgica.

Figura 606-3 Mechón de pelo o hipertricosis asociado generalmente con diastematomielia. *(Utilizada con permiso del Instituto Neurológico Barrow.)*

Figura 606-4 Ejemplo de síndrome neuroortopédico con afectación del pie izquierdo, más pequeño que el derecho, un arco plantar elevado y ausencia de reflejo aquíleo, asociado frecuentemente con médula anclada con independencia de la etiología. *(Utilizada con permiso del Instituto Neurológico Barrow.)*

TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome de médula anclada siempre es quirúrgico. Como la inmovilización favorece que esta patología se sospeche en el recién nacido, algunos neurocirujanos defienden la postura de realizar un tratamiento quirúrgico profiláctico para evitar un deterioro posterior. Esta opción es controvertida y va a depender en cierta medida de una evaluación cuidadosa de los riesgos y de los posibles beneficios. Si se opta por la intervención quirúrgica, el objetivo del tratamiento será la disección microquirúrgica a fin de liberar la médula espinal de la unión con la duramadre que la recubre.

EVOLUCIÓN

El resultado de la liberación o desanclaje de un filum terminal engrosado en los pacientes con diastematomielia es generalmente bueno y la posibilidad de recurrencia de los síntomas es muy baja. Los pacientes con médula anclada sintomática a los que se les realiza la reparación quirúrgica de un mielomeningocele o de un lipomielomeningocele tienen un riesgo significativo de recurrencia de un anclaje medular sintomático.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Selden NR: Minimal tethered cord syndrome: what's necessary to justify new surgical indication, *Neurosurg Focus* 23(2):E1, 2007.

Wehby MC, O'Holleren PS, Abtin K, et al: Occult tight filum syndrome: results of surgical untethering, *Pediatr Neurosurg* 40:51-57, 2007, discussion 58.

Yamada S, Won DJ: What is the true tethered cord syndrome? *Childs Nerv Syst* 23:371-375, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

606.2 Diastematomielia

Harold L. Rekate

DIASTEMATOMIELIA: MALFORMACIÓN POR DIVISIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

La diastematomielia es una forma relativamente rara de disrafismo oculto en el que se divide la médula espinal en dos mitades. En la diastematomielia tipo 1 hay dos médulas espinales, cada una en su propio tubo dural y separadas por una espícula de hueso y cartílago (fig. 606-5*A*). En la diastematomielia tipo 2 las dos médulas espinales están encerradas en un saco dural con un septo fibroso entre los dos segmentos espinales (fig. 606-5*B*). En ambos casos la anatomía de la mitad externa de la médula espinal es esencialmente normal, mientras que la mitad medial está muy poco desarrollada. Las raíces nerviosas no desarrolladas y los ligamentos dentados terminan medialmente en un tubo dural medial en los casos de tipo 1 y en el septo membranoso en los casos de tipo 2. Ambos tipos tienen un defecto óseo asociado en el segmento de la columna vertebral correspondiente, que en los casos de tipo 2 puede ser sutil.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tanto los pacientes con la malformación tipo 1 como los que tienen la tipo 2 pueden mostrar signos sutiles de afectación neurológica, tales como la atrofia unilateral de la pantorrilla y un arco plantar elevado de uno o de ambos pies durante los primeros años de vida, pero no suelen tener otros signos neurológicos. Estos pacientes tienen una médula anclada por las adherencias de ésta con la membrana medial o con el saco dural. Más tarde pueden desarrollar pérdida progresiva de la función intestinal y vesical, así como déficits sensitivos y motores en las extremidades inferiores. El dolor de espalda es un síntoma común en adolescentes y adultos con estas malformaciones, pero no es habitual en niños pequeños.

Las manifestaciones cutáneas de disrafismo están presentes en el 90% de los pacientes con malformaciones por división de la médula. La manifestación cutánea más frecuente es la presencia de grandes mechones de pelo largo en la línea media, fenómeno conocido como hipertricosis, que están presentes en alrededor del 60% de los casos.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El estudio de elección es la RM, que muestra las dos médulas espinales. La asociación de anomalías óseas con frecuencia en esta patología puede requerir una evaluación con radiografía o TC.

TRATAMIENTO

El tratamiento de división medular malformativa es quirúrgico. Esta anomalía es una forma de síndrome de médula anclada, y su tratamiento consiste en liberar la médula espinal para que se mueva libremente con el movimiento de la columna vertebral. En el tipo 1 las dos mitades de la médula se encuentran en diferentes sacos durales, adheridas medialmente a la duramadre y al tabique óseo. En estos casos es necesario abrir la duramadre, eliminar el tabique óseo, liberar las adherencias mediales de la duramadre y crear un tubo dural único. Para las lesiones de tipo 2 se debe liberar el septo membranoso. Se deben explorar las adherencias anteriores con la duramadre anterior y eliminarlas. Las recurrencias poscirugía de esta malformación son raras por lo que no hay razón para intervenir sobre la capa pial de la médula espinal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Figura 606-6 RM sagital del paciente con una malformación de Chiari tipo I y una siringomielia holocordal. *(Utilizada con autorización del Instituto Neurológico Barrow.)*

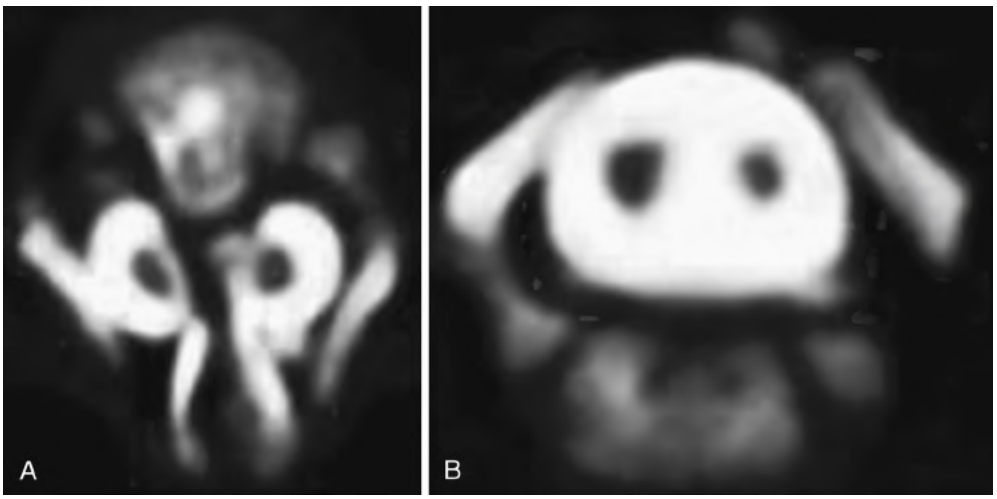

Figura 606-5 **A,** RM medular axial potenciada en T2 de una diastematomielia tipo 1 que muestra las 2 médulas espinales dentro de los 2 compartimentos durales separados. **B,** Diastematomielia tipo 2 con dos médulas espinales que comparten un saco dural único. (**A** *y* **B,** *utilizadas con autorización del Instituto Neurológico Barrow.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Pang D: Split cord malformation: part II: clinical syndrome, *Neurosurgery* 31:481-500, 1992.

Proctor MR, Scott RM: Long-term outcome for patients with split cord malformation, *Neurosurg Focus* 10:e5, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

606.3 Siringomielia

Harold L. Rekate

La siringomielia es una distensión quística de la médula espinal causada por la obstrucción al flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR) desde el interior de la médula espinal hasta su punto de absorción. Hay tres formas reconocidas de siringomielia en función de la causa subyacente. La siringomielia comunicante implica que el LCR del interior de los ventrículos se comunica con el líquido del interior de la médula espinal; se supone que éste es el mecanismo por el que el LCR distiende la médula espinal. La siringomielia no comunicante implica que el LCR ventricular no se comunica con el líquido del interior de la médula espinal. Se presenta principalmente en el contexto de los tumores intramedulares y las lesiones obstructivas. En la última forma de siringomielia, la siringomielia postraumática, la lesión de la médula espinal es el resultado del daño y subsiguiente reblandecimiento de la médula espinal. Este ablandamiento, combinado con la cicatrización del tejido que rodea la médula espinal, da como resultado la distensión progresiva del quiste. La siringomielia se ha asociado a la anomalía de Chiari y al síndrome de Ehlers-Danlos; la mayoría de los casos aparecen de forma aislada, sin relación con síndromes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos de siringomielia se desarrollan insidiosamente durante años o décadas. La presentación clásica es un **síndrome medular central,** que se caracteriza por la aparición de parestesias progresivas que se inician en el hombro y posteriormente siguen una distribución en forma de capa y después se acompaña de atrofia y debilidad en las extremidades superiores. En casos evolucionados, son características las úlceras tróficas de las manos. En el síndrome medular central los síntomas se originan por la lesión del centro de la médula espinal y por la orientación de los tractos espinales de proximal a distal, lo que determina una afectación selectiva mayor de las extremidades superiores que de las inferiores.

Otra forma de presentación puede ser una escoliosis, que en ocasiones es rápidamente progresiva y a menudo se acompaña de ausencia de los reflejos cutáneos abdominales superficiales. También se puede manifestar con urgencia miccional y disfunción vesical, así como por espasticidad en extremidades inferiores.

En los pacientes con siringomielia secundaria a una lesión de la medula espinal, la forma de presentación suele ser un dolor intenso en el área de la distensión de la médula por encima del nivel de la lesión medular. También hay un nivel por encima de la lesión de disfunción motora y sensitiva.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El estudio radiológico de elección es la RM (figs. 606-6 y 606-7). El estudio debe incluir toda la columna vertebral y debe administrarse gadolinio. Se debe prestar especial atención a la unión craneovertebral debido a la frecuente asociación de la siringomielia con la malformación de Chiari I y II. La obstrucción al flujo de LCR desde el cuarto ventrículo puede causar siringomielia; así pues, se debe realizar también un estudio de imagen cerebral a la mayoría de los pacientes.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la siringomielia debe adaptarse a la causa subyacente. Si la causa puede ser tratada o eliminada la siringomielia debe mejorar. La siringomielia traumática se debe al desarrollo de una hematomielia en la sustancia de la médula espinal asociada a la formación de graves cicatrices aracnoideas que rodean circunferencialmente la médula. En los casos progresivos, esta forma de siringomielia se trata mediante la exploración y lisis de las adherencias que fijan la médula espinal a la duramadre que la recubre. En los casos de lesión medular completa, como suele observarse en la médula espinal torácica, el tratamiento más eficaz es la sección de la médula espinal, que puede drenar tanto la cavidad quística dilatada como desanclar la médula espinal. Al realizarlo se drena el líquido de la médula espinal. En los casos de lesión medular incompleta deben protegerse las funciones neurológicas que no estén afectadas. La lisis microscópica de la cicatriz que rodea la médula espinal en el punto de la lesión permite que la médula espinal se colapse y evita que comience la distorsión por aumento de la presión hidrostática.

Figura 606-7 RM potenciada en T1 de la médula espinal superior que muestra una extensa siringomielia *(flecha)*.

La siringomielia comunicante suele observarse en el contexto de anomalías en la unión craneovertebral, puede deberse a una enfermedad inflamatoria como una meningitis crónica; esto puede verse en la tuberculosis o en la carcinomatosis meníngea. Suele haber una asociación causal con una herniación del rombencéfalo, como en la malformación de Chiari (v. fig. 606-6). En estos casos, la descompresión de la unión craneovertebral suele conseguir la resolución de la siringomielia. En la malformación de Chiari tipo II asociada a espina bífida, la siringomielia suele ser producida por un fallo insidioso de la derivación utilizada para tratar la hidrocefalia. Esta distensión de la médula espinal da lugar a un rápido desarrollo de escoliosis y, ocasionalmente, a espasticidad en las extremidades inferiores. El tratamiento más efectivo es la corrección de la derivación.

La siringomielia no comunicante se produce por el bloqueo del flujo del líquido extracelular de la médula espinal o del LCR dentro del canal central y puede deberse a un tumor intramedular en la médula espinal o a una compresión medular externa severa. En estos casos, el tratamiento consiste en la resección del tumor o en la descompresión de los elementos constrictores.

Los procedimientos de drenaje pueden producir una mejoría sintomática y radiológica. La derivación siringo-subaracnoidea con un pequeño tubo de derivación es una alternativa terapéutica. La derivación siringo-pleural o siringo-peritoneal mejora la apariencia radiográfica de la cavidad siringomiélica. En los pacientes con siringomielia que afecta al cono medular se pueden encontrar remanentes del canal central en el filamento terminal. La lisis de esta estructura cerca del cono puede proporcionar un drenaje efectivo.

Algunos niños que no presentan signos neurológicos evidenciables en las pruebas clínicas se remiten al neurocirujano pediátrico con el diagnóstico de siringomielia. En muchos de estos niños se ha realizado una exploración radiológica debido a dolor de espalda, como parte del cribado de la escoliosis, y se ha observado la presencia en la RM de un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

conducto central persistente, por lo que se ha establecido el diagnóstico de siringomielia. En algunos de ellos se han realizado pruebas de imagen seriadas para el seguimiento y se les han prohibido las actividades deportivas. Estas cavidades quísticas tienen un diámetro de 1-3 mm y se extienden a lo largo de 2 segmentos (v. fig. 606-7). No existe una distorsión de la médula espinal en la región ni alteraciones de la señal de la médula espinal circundante. Estas cavidades quísticas se han clasificado como «idiopáticas». El seguimiento de un número significativo de estos niños ha demostrado que estas dilataciones son benignas y probablemente representen una variante normal. No parece ser preciso llevar a cabo un seguimiento rutinario con pruebas de imagen si no aparecen síntomas nuevos. No requieren tratamiento ni limitaciones de su actividad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

606.4 Tumores de la médula espinal

Harold L. Rekate

Los tumores de la columna vertebral y la médula espinal son raros en los niños. Los distintos tipos de tumor tienen diferente relación con la médula espinal, las meninges y los elementos óseos de la columna vertebral (fig. 606-8). Los tumores intramedulares se originan en el propio tejido de la médula espinal (fig. 606-9). Representan entre el 5% y el 15% de los tumores primarios del sistema nervioso central. Este porcentaje bien puede reflejar el volumen total de la médula espinal en relación al cerebro. Los tumores malignos de estirpe astrocítica representan alrededor del 10% de los tumores espinales intramedulares, aunque la mayoría son tumores de origen glial o ependimario grado I o II de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los astrocitomas de bajo grado y los gangliogliomas, junto con los ependimomas, que son menos comunes en adultos, son tumores más habituales en los niños. Los ependimomas en los niños se asocian frecuentemente con neurofibromatosis (NF) 2.

Salvo en el contexto de la NF-1 y NF-2, los tumores intradurales extramedulares son extremadamente raros en niños. La mayoría son tumores de la vaina del nervio, o sea schwannomas, o en el caso de NF-2 neurofibromas. Los meningiomas intraespinales en los niños se encuentran sólo en los pacientes con NF-2. El compartimento intradural extramedular es también una localización de los tumores metastásicos de procesos primarios como la leucemia o los tumores neuroectodérmicos primitivos.

Los tumores espinales extradurales derivan generalmente en los huesos de la columna vertebral. Los tumores primarios en esta localidad incluyen el quiste óseo aneurismático, la histiocitosis de células de Langerhans (antes conocida como granuloma eosinófilo) y los tumores de células gigantes. En los lactantes el espacio epidural es a menudo el sitio de los neuroblastomas o los ganglioneuroblastomas, que tienden a localizarse en el espacio epidural y en el tejido paravertebral a través del agujero intervertebral. En pacientes de mayor edad el mieloma múltiple y las metástasis de tumores malignos comunes pueden asentar en las vértebras.

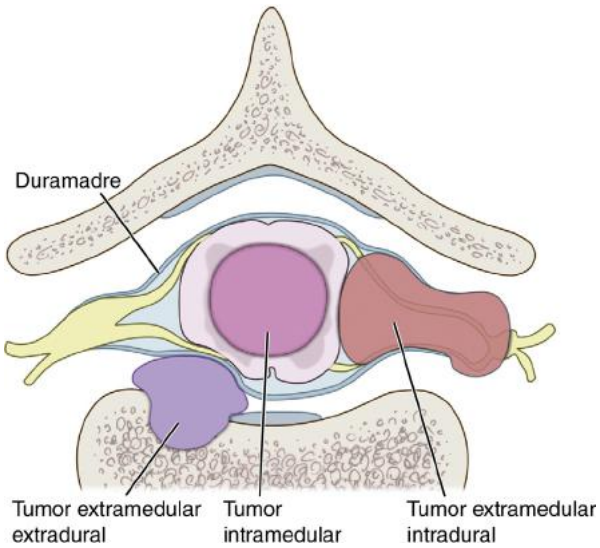

Figura 606-8 Diagrama de la relación de diversos tumores de la columna vertebral, las raíces nerviosas y la médula espinal. *(Utilizada con autorización del Instituto Neurológico Barrow.)*

Figura 606-9 RM potenciada en T1 de un tumor en la médula espinal *(flecha).* La expansión fusiforme de la médula cervical aumenta después de la inyección intravenosa de gadolinio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con la excepción de los tumores malignos gliales infrecuentes de la médula espinal, que tienden a manifestarse bruscamente, los tumores espinales intramedulares se presentan de una forma muy insidiosa. El síntoma de presentación habitual es el dolor de espalda a nivel de la localización del tumor. Es probable que este dolor despierte al niño durante la noche y que mejore a medida que avanza el día. Antes de que la RM se convirtiera en una exploración de rutina, el tiempo que transcurría desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico del tumor podía ser de hasta 9 años. Cuando se realiza una exploración neurológica detallada se suele observar debilidad, trastornos de la marcha y trastornos sensitivos, generalmente leves. Otros motivos de consulta relacionados con los tumores espinales intramedulares pueden ser la escoliosis, la urgencia urinaria y la incontinencia.

Los tumores extramedulares extradurales tienden a causar un bloqueo agudo de la circulación del LCR debido a su rápido crecimiento dentro de un espacio limitado. Estos niños presentan una paraplejía flácida, retención urinaria y un esfínter anal distendido. Algunos tumores extramedulares pueden producir el *síndrome de Brown-Séquard,* que consiste en la debilidad, espasticidad y ataxia ipsilaterales, con pérdida contralateral de la sensibilidad al dolor y a la temperatura. En algunos pacientes se observa papiledema, por lo general en asociación con niveles de proteínas elevados en LCR que, presumiblemente, interfieren con la dinámica normal del flujo del LCR.

Los tumores de la vaina del nervio se originan fundamentalmente en la raíz sensitiva del nervio que sale de la columna vertebral. Son tumores de crecimiento muy lento y se manifiestan con síntomas y signos relacionados con la raíz del nervio involucrado. El síntoma más

booksmedicos.org

Bibliografía

Magge SN, Smyth MD, Governale LS, et al: Idiopathic syrinx in the pediatric populations: a combined center experience, *J Neurosurg Pediatr* 7(1):30-36, 2011.
Milhorat TH: Classification of syringomyelia, *Neurosurg Focus* 8:E1, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

común de presentación es el dolor, con una distribución en forma de banda alrededor del pecho o en una extremidad. El crecimiento del tumor con el tiempo conduce a la compresión de la médula espinal y a la participación de las raíces nerviosas adyacentes.

Los tumores raramente se originan en la grasa del espacio epidural; la mayoría de los tumores epidurales surgen en el compartimento óseo de la columna vertebral. Pueden presentarse de forma abrupta con dolor severo y déficit neurológico en el momento de la fractura patológica del cuerpo vertebral. Los tumores benignos, como los tumores de células gigantes y los quistes óseos aneurismáticos, se manifiestan de forma más insidiosa porque el tumor crece lentamente y comienza a comprimir estructuras nerviosas.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La RM de la médula espinal sin y con gadolinio es el método diagnóstico de elección y es esencial en el diagnóstico de los tumores de la médula espinal, especialmente de los tumores intramedulares. La mayoría de los tumores astrocíticos y de los ependimomas de la médula espinal muestran realce difuso y ensanchamiento localizado de la médula espinal. Estos tumores pueden extenderse en toda la longitud de la médula espinal (astrocitoma holocordal). La RM también muestra la relación entre el cordón espinal normal y el tumor incrustado dentro del tejido de la médula espinal. Estos tumores se asocian frecuentemente con una cavidad siringomiélica, que habitualmente es distal al tumor. Los tumores de la vaina del nervio de forma característica se realzan con el contraste y son focales. Pueden salir a través del foramen neural y distender el canal, lo que puede observarse en la RM. También pueden visualizarse en las radiografías simples de la zona afectada de la columna vertebral.

Las radiografías simples de la columna son útiles para definir la relación entre los tumores extradurales y la columna vertebral y para documentar la evidencia de inestabilidad en el caso de fracturas patológicas por compresión. Cuando se produce una fractura patológica la TC es esencial para determinar el efecto del tumor en el hueso. Como muchos de estos tumores se presentan en forma de lesiones metastásicas es esencial un estudio de extensión de la enfermedad. En el caso de la histiocitosis de células de Langerhans se debe realizar un estudio óseo completo en busca de otras lesiones. La gammagrafía ósea también es útil para determinar la extensión de la enfermedad.

TRATAMIENTO

El tratamiento primario de los tumores intramedulares y extramedulares intradurales es la extirpación quirúrgica. Tanto en los astrocitomas de bajo grado como en los ependimomas, el tratamiento de elección es la resección microquirúrgica intentando su eliminación total. Este objetivo debe buscarse en todos los pacientes con ependimomas y en la mayoría de los pacientes con astrocitomas de bajo grado y con gangliogliomas. No está justificado un tratamiento complementario de estos tumores en los pacientes a los que se les ha realizado una resección quirúrgica adecuada. Asimismo, los schwannomas también deben ser resecados. No obstante, en ocasiones, la raíz del nervio debe ser resecada. Si se reseca la raíz en un intento de extirpar el tumor puede que no haya ninguna consecuencia en la médula espinal torácica, pero es fundamental respetar la raíz motora en la región cervical y lumbosacra para preservar el movimiento. Los tumores astrocíticos malignos no se pueden resecar sin una morbilidad importante y, en cualquier caso, estos tumores tienen un pronóstico extremadamente malo. En los astrocitomas de la médula espinal de grados III y IV se efectúa una descompresión y una biopsia, seguidas de radioterapia y posiblemente de quimioterapia.

El diagnóstico y el tratamiento de los tumores extramedulares espinales deben ser individualizados. Los pacientes con distensión del cuerpo vertebral o con fracturas patológicas pueden beneficiarse de una resección amplia de los cuerpos vertebrales involucrados, efectuándose posteriormente una fijación. En los tumores extramedulares con componentes de tejidos blandos, como los neuroblastomas, el tratamiento se determina en función de la naturaleza del tumor, del grado de compresión de la médula espinal y del resultado de la biopsia con aguja. En ausencia de compresión neurológica significativa no suele estar indicada la intervención quirúrgica.

EVOLUCIÓN

El pronóstico de los pacientes con tumores benignos intramedulares depende, en cierta medida, de la situación del paciente en el momento de la intervención quirúrgica. Es muy poco probable que los pacientes que no pueden caminar mejoren después de la cirugía. Si los pacientes pueden caminar antes de la cirugía es posible que la marcha empeore después de la cirugía, aunque probablemente recuperarán al menos el nivel funcional que tenían antes de la intervención. Los tumores malignos de la médula espinal suelen ser letales, como consecuencia de las metástasis difusas a través del LCR. La resección completa de los tumores de la vaina del nervio debe ser curativa. No obstante, en el contexto de una NF se pueden encontrar muchos más tumores en otros niveles, o es esperable que se desarrollen a lo largo de la vida. En la NF sólo deben intervenirse las lesiones claramente sintomáticas.

La evolución postratamiento de los tumores extramedulares dependerá del tipo celular y, en la mayoría de los casos, de la eficacia de las terapias complementarias no quirúrgicas. En los quistes óseos aneurismáticos y los tumores de células gigantes el tratamiento de elección es la resección del tumor y la fusión de la columna vertebral.

La inmensa mayoría de los tumores de la médula espinal en la infancia son benignos (grados 2 y 3 de la OMS). La mayoría de los tumores gliales intramedulares de bajo grado tienen el mismo comportamiento que los de igual histología en el cerebro. La evidencia parece indicar que los ependimomas intramedulares tienen un comportamiento más benigno que los del cuarto ventrículo. La resección total macroscópica sin un tratamiento adyuvante es el método terapéutico de elección y no sólo conlleva una supervivencia mucho más prolongada sin progresión, sino también una mejor calidad de vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

606.5 Traumatismo medular en la infancia

Harold L. Rekate

Los traumatismos de la columna y de la médula espinal son muy raros en la infancia, sobre todo en los niños más pequeños. La columna vertebral de un niño pequeño es muy móvil, y las fracturas de la columna vertebral son muy poco frecuentes. Este aumento de la movilidad no siempre es un factor positivo. La transferencia de energía produce la distorsión de la columna vertebral y puede alterar la integridad estructural de la columna vertebral y provocar lesiones importantes de la médula espinal. La lesión de la médula espinal sin afectación ósea (vertebral) radiológica, denominada **SCIWORA,** es más común en niños que en adultos. Se reconocen dos formas clínicas. La forma infantil implica una lesión grave de la columna cervical o torácica. Estos pacientes tienen muy pocas posibilidades de una recuperación completa. En niños mayores y adolescentes es probable que SCIWORA cause una lesión menos grave, y evolutivamente hay muchas probabilidades de una recuperación completa. La forma del adolescente se piensa que es una contusión leve de la médula espinal, en contraposición a la lesión grave de la médula espinal relacionada con el aumento de la movilidad de la columna que se observa en niños pequeños.

Aunque los mecanismos de las lesiones medulares en los niños incluyen el traumatismo obstétrico, las caídas y el abuso infantil, la principal causa de morbilidad y mortalidad siguen siendo los accidentes de tráfico. Aunque los mecanismos de la lesión y el diagnóstico son diferentes en los niños muy pequeños, la epidemiología de las lesiones medulares en adolescentes es similar a la de los adultos, incluyendo un predominio masculino significativo y una mayor incidencia de fracturas y luxaciones de la columna cervical inferior o de la región toracolumbar. En los lactantes y en los niños menores de 5 años las fracturas y la disrupción mecánica de los elementos de la columna vertebral se limitan a la columna cervical superior entre el occipucio y C3.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Uno de cada tres pacientes con un traumatismo significativo en la columna vertebral y la médula espinal tiene una lesión concomitante grave en la cabeza, lo que hace difícil el diagnóstico precoz. La evaluación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

McGirt MJ, Chaichana KL, Atiba A, et al: Resection of intramedullary spinal cord tumors in children: assessment of long-term motor and sensory deficits, *J Neurosurg Pediatr* 1:63-67, 2008.

Scheinemann K, Bartels U, Huang A, et al: Survival and functional outcomes of childhood low-grade gliomas. Clinical article, *J Neurosurg Pediatr* 4(3):254-261, 2009.

Wilne S, Walker D: Spine and spinal cord tumours in children: a diagnostic and therapeutic challenge to healthcare, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 95:47-54, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

clínica de estos pacientes puede ser difícil. Se debe proteger la columna cervical con un collarín hasta que se puedan realizar las radiografías apropiadas. Hay que efectuar un examen neurológico minucioso en los recién nacidos con sospecha de lesiones de la médula espinal. Una lesión medular completa dará lugar a un **shock medular** con arreflexia precoz. Las lesiones cervicales graves de la médula espinal producen por lo general una respiración paradójica en pacientes que respiran espontáneamente. La respiración paradójica se produce cuando la función del diafragma inervado por los nervios frénicos de C3, C4 y C5 está mantenida pero la musculatura intercostal, inervada por la médula espinal torácica, está paralizada. En esta situación, la inspiración no es efectiva para expandir la pared torácica y distiende el abdomen.

La *lesión más leve* de la médula espinal es una cuadriparesia transitoria evidente durante segundos o minutos, con recuperación completa en 24 horas. Esta lesión es debida a una conmoción de la médula espinal.

Una lesión transversal en el nivel de la médula cervical alta (C1-C2) provoca una parada respiratoria y la muerte en la ausencia de soporte ventilatorio. Las *fracturas con luxación a nivel C5-C6* de médula espinal se caracterizan por cuadriparesia flácida, la pérdida de la función de los esfínteres y un nivel sensitivo en la parte superior del esternón. Las fracturas o luxaciones en la región torácica baja (T12-L1) pueden producir un **síndrome del cono medular,** que se caracteriza por pérdida de control de los esfínteres urinario y rectal, debilidad flácida y alteraciones sensitivas en las piernas. Una **lesión central de la médula** puede producirse por una contusión o una hemorragia, y típicamente produce un mayor grado de afectación de las extremidades superiores que de las inferiores. Hay signos de neurona motora inferior en las extremidades superiores y signos de neurona motora superior en las extremidades inferiores, disfunción vesical y pérdida de sensibilidad en sentido caudal a la lesión. Puede haber una recuperación importante, sobre todo en las extremidades inferiores.

Las lesiones toracolumbares son habitualmente fracturas-luxaciones, como ocurre en graves accidentes automovilísticos cuando los niños utilizan el cinturón de seguridad pero no los arneses de hombro. Estas lesiones conducen a un síndrome de cono medular. Estos pacientes presentan una pérdida de la función vesical e intestinal y lesiones de neurona motora inferior que afectan a la inervación de las extremidades inferiores.

EVALUACIÓN DE LA COLUMNA CERVICAL EN LOS NIÑOS

El tratamiento de los niños después de un traumatismo grave es un reto. La evaluación de la columna cervical en los niños conlleva algunos de los mismos problemas que en adultos en estado de coma, pues puede que los niños pequeños no colaboren en la colocación para realizar las radiografías y el dolor es difícil de evaluar. Se ha insistido cada vez más en el uso de la RM para evaluar la posible inestabilidad de la columna cervical, pero en los niños pequeños este estudio requiere sedación y, en la mayoría de los centros, la presencia de un anestesiólogo. A pesar de la dosis de radiación, es evidente que la TC es el estudio fundamental, con un 100% de sensibilidad y un 95% de especificidad. Es probable que en un niño con múltiples lesiones se realice la TC después de que se hayan efectuado otros estudios anatómicos y no se ha demostrado que ninguna otra prueba sea mejor para la detección de una lesión inestable de la columna cervical. Esta prueba detecta todas las lesiones significativas de la columna cervical y tiene muy pocos falsos positivos, a diferencia de la RM, que sobrevalora la lesión en el 25% de los casos.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de las lesiones de la columna vertebral y la médula espinal en niños es similar al de los adultos. La columna cervical debe ser inmovilizada precozmente por los técnicos médicos de emergencia. En casos de lesión aguda de la médula espinal hay datos que apoyan la infusión aguda de un bolo a altas dosis (30 mg/kg) de metilprednisolona seguido de una infusión durante 23 horas (5,4 mg/kg/hora). Esta opción terapéutica en niños es controvertida.

El tratamiento quirúrgico de lesiones inestables de la médula debe adaptarse a la edad del paciente. En la dislocación occipitocervical se debe actuar precozmente realizando una fijación desde el occipucio hasta C2 o C3, incluso en bebés de más de 6 meses. La fijación subaxial de la columna debe adaptarse al tamaño de los pedículos y a otras estructuras óseas del esqueleto axial en desarrollo.

PREVENCIÓN

El aspecto más importante del cuidado de las lesiones de la médula espinal en niños está relacionado con la prevención de lesiones. A este respecto, el uso de sistemas de seguridad adecuados en automóviles es la precaución más importante. En niños mayores y adolescentes las reglas para frenar las entradas violentas en el fútbol y programas como el «Feet First, First Time» de la Think First Foundation, dirigido a adolescentes que practican buceo en piscinas y en zonas naturales de agua, son formas importantes de ayudar a prevenir lesiones cervicales graves de la médula espinal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

606.6 Mielitis transversa

Harold L. Rekate

La mielitis transversa (MT) es un trastorno caracterizado por el desarrollo súbito de un déficit motor y sensitivo a cualquier nivel de la médula espinal. La MT se presenta de forma aguda como una afectación medular parcial o completa y se define por la presencia de signos de inflamación medular al observar una lesión que realza con contraste en la RM, pleocitosis en el LCR (>10 células) o por un aumento del índice de inmunoglobulina G. La progresión es rápida y el período de aparición de la máxima discapacidad es de más de 4 horas y de menos de 21 días. Hay múltiples causas que tienden a suceder en dos contextos distintos. Los niños pequeños, de 3 o menos años de edad, desarrollan una disfunción de la médula espinal que puede durar desde varias horas hasta unos pocos días. Refieren antecedentes de una enfermedad infecciosa, generalmente de origen viral, o de una inmunización, en las semanas previas al desarrollo de sus dificultades neurológicas. La pérdida de la función clínica es a menudo grave y puede ser completa. En estos casos se suele producir una lenta recuperación (semanas a meses), pero es probable que sea incompleta. La posibilidad de mantener la independencia en la marcha es de alrededor del 40%. Los hallazgos patológicos de infiltración perivascular de células mononucleares sugieren una base infecciosa o inflamatoria. En raros casos se puede observar una necrosis franca de la médula espinal.

En los niños mayores, el síndrome es un poco diferente. Aunque el inicio es rápido, con pérdida de la función neurológica entre 2 días y 2 semanas, la recuperación es más rápida y es más probable que sea completa. El examen anatomopatológico o el estudio de imagen muestran una desmielinización aguda.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La MT suele precederse por un período de 1-3 semanas de una enfermedad inespecífica, un traumatismo mínimo o, en ocasiones, una vacunación. En ambas formas clínicas los pacientes presentan o refieren molestias o de dolor en el cuello o en la espalda, en función del nivel de la lesión. Los segmentos afectados con más frecuencia se sitúan en la región torácica. Dependiendo de su gravedad, la enfermedad puede manifestarse por insensibilidad, anestesia, ataxia, arreflexia y debilidad motora en la musculatura del tronco y de las extremidades en un nivel correspondiente a la lesión o distal a ella. La parálisis comienza con flacidez (paraparesia, tetraparesia), pero en pocas semanas se desarrolla la espasticidad, que es evidente como hiperreflexia y clonus. En pocas ocasiones la debilidad es unilateral. La retención urinaria es un hallazgo precoz y en etapas posteriores se desarrolla incontinencia. La mayoría de los pacientes tiene déficits sensitivos que se manifiestan como anestesia, parestesia o alodinia. Otros hallazgos son el priapismo y la pérdida de visión (neuromielitis óptica), así como shock medular con la subsiguiente disreflexia autonómica.

El diagnóstico diferencial incluye trastornos desmielinizantes, meningitis francas, infarto de la médula espinal, procesos con efecto masa que producen alteraciones óseas, los abscesos y los tumores de la columna vertebral y la médula espinal (tabla 606-1).

booksmedicos.org

Bibliografía

Brockmeyer DL, Ragel BT, Kestle JR: The pediatric cervical spine instability study. A pilot study assessing the prognostic value of four imaging modalities in clearing the cervical spine for children with severe traumatic injuries, *Childs Nerv Syst* 28(5):699-705, 2012.

Garton HJ, Hammer MR: Detection of pediatric cervical spine injury, *Neurosurgery* 62:700-708, 2008.

Lavy C, James A, Wilson-MacDonald J, et al: Cauda equina syndrome, *BMJ* 338:881-884, 2009.

Polk-Williams A, Carr BG, Blinman TA, et al: Cervical spine injury in young children: a National Trauma Data Bank review, *J Pediatr Surg* 43:1718-1721, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 606-1 Cuadros que simulan clínica y radiológicamente una mielitis transversa

ENFERMEDAD POR COMPRESIÓN EXTRAAXIAL

1. Trastornos de la columna vertebral
   a. Traumatismos
      i. Cerrado
      ii. Penetrante
      iii. Por hiperextensión
   b. Subluxación atlantoaxoidea
      i. Trisomía 21
      ii. Mucopolisacaridosis tipo IV
      iii. Síndrome de Grisel
   c. Lesiones destructivas
      i. Tuberculosis
      ii. Linfoma
      iii. Histiocitosis de células de Langerhans
   d. Enfermedad de Scheuermann
2. Enfermedad epidural
   a. Tumor
      i. Neuroblastoma
      ii. Tumor de Wilms
      iii. Sarcoma de Ewing
   b. Absceso
      i. Seno dérmico asociado, infección del cuerpo vertebral
   c. Hematoma
3. Aracnoiditis
   a. Tuberculosis
   b. Criptococosis
   c. Infiltración carcinomatosa
4. Inflamación de las raíces nerviosas espinal
   a. Síndrome de Guillain-Barré

ENFERMEDADES DE LA MÉDULA ESPINAL

1. Malformación congénita
   a. Quistes neuroentéricos
   b. Médula espinal anclada
2. Infección
   a. Enterovirus no polio
   b. Virus del Nilo Occidental
   c. Virus linfotropo T humano
   d. Neurocisticercosis
3. Enfermedades vasculares
   a. Malformación arteriovenosa
   b. Cavernomas
   c. Síndrome de Cobb
   d. Embolia fibrocartilaginosa
   e. Infarto de la médula espinal
4. Vasculitis
   a. Lupus eritematoso sistémico
   b. Enfermedad de Behçet
5. Trastornos nutricionales
   a. Deficiencia de vitamina B_{12} (degeneración combinada subaguda)
6. Lesión por tóxicos
   a. Quimioterapia (p. ej., metotrexato)
   b. Radiación
7. Por mecanismo inmunitario
   a. Encefalomielitis diseminada aguda
   b. Neuromielitis óptica
   c. Esclerosis múltiple

Modificada de Thomas T, Branson HM: Childhood transverse myelitis and its mimics, Neuroimaging Clin N Am *23:267-278, 2013, cuadro 11.*

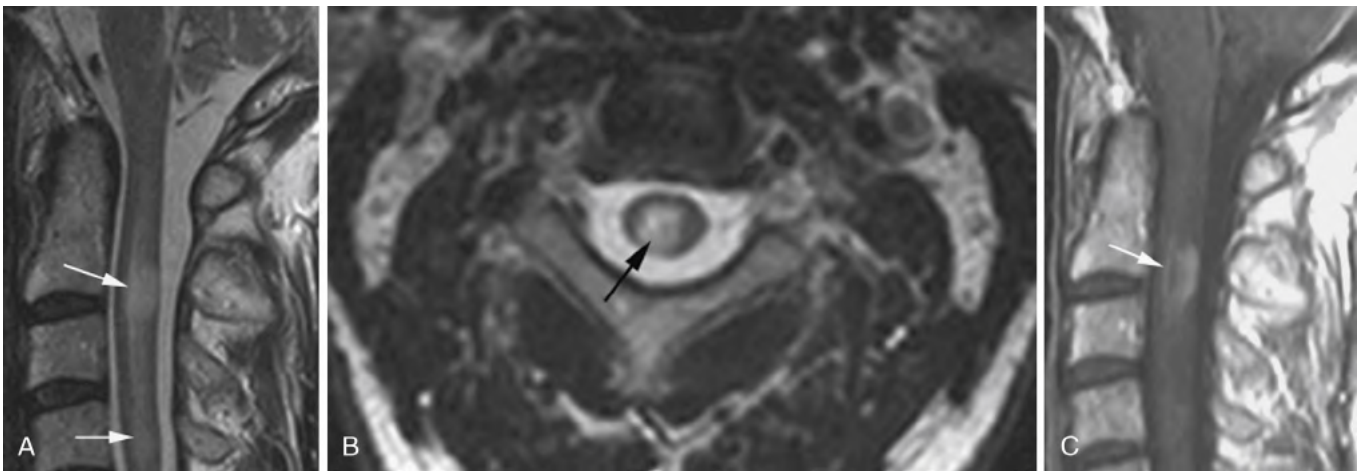

Figura 606-10 Mielitis transversa. **A,** La RM sagital potenciada en T2 muestra una lesión longitudinal hiperintensa de la médula espinal que engloba 3 segmentos vertebrales *(flechas)*. **B,** En una imagen axial potenciada en T2, la lesión afecta a más de dos tercios de la superficie transversal de la médula *(flecha)*. **C,** La imagen sagital potenciada en T1 después de la administración de contraste muestra un área de realce en el interior de la lesión *(flecha)*. (*De Ajtai B, Lindzen E, Masdeu JC: Structural imaging: magnetic resonance imaging and computed tomography. En Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC, editores:* Bradley's neurology in clinical practice, *6.ª ed. Filadelfia, 2012, WB Saunders, fig. 33A.96.*)

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La RM sin y con contraste es esencial para descartar una lesión medular que precise una intervención neuroquirúrgica. En ambas situaciones las imágenes potenciadas en T1 de la columna vertebral en el nivel anatómico afectado pueden ser normales o pueden mostrar un ensanchamiento de la médula espinal. En la forma infantil, en las imágenes potenciadas en T2 se observa una hiperseñal que se extiende a varios segmentos. En la forma del adolescente, la zona de hiperseñal suele estar limitada a 1 o 2 segmentos. Tras la administración de gadolinio suele apreciarse un realce de la lesión, especialmente en la forma infantil, y denota un estado inflamatorio (fig. 606-10). Además, está indicado realizar una RM cerebral, ya que pueden encontrarse otros focos de desmielinización en al menos un 30% de los pacientes; en estos pacientes y en los que tienen encefalopatía se debe descartar una encefalomielitis diseminada aguda (fig. 606-11).

Después de que se haya descartado una tumoración que comprima la médula espinal o un bloqueo completo del LCR a nivel subaracnoideo por la inflamación de la médula está indicado realizar una punción lumbar. En ambas formas de la enfermedad el número de células mononucleares suele estar elevado. El nivel de proteínas en el LCR puede ser normal o elevado. Se deben estudiar los niveles de la proteína básica de mielina y de inmunoglobulinas en LCR, que suelen estar aumentados en la MT. La presencia de células inflamatorias es esencial para el diagnóstico de MT.

Debido a que una de las posibilidades más importantes de diagnóstico es una neuromielitis óptica (NMO, síndrome de Devic), en el suero de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 606-11 Encefalomielitis diseminada aguda. La RM sagital potenciada en T2 muestra una lesión hiperintensa difusa que abarca toda la médula espinal *(flechas)*. Obsérvese el aumento del calibre de la médula debido al edema. (*De Ajtai B, Lindzen E, Masdeu JC: Structural imaging: magnetic resonance imaging and computed tomography. En Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC, editores:* Bradley's neurology in clinical practice, *6.ª ed. Filadelfia, 2012, WB Saunders, fig. 33A.95.*)

todos los pacientes se deben analizar los anticuerpos de la NMO. Esta prueba es positiva en la mayoría de los pacientes con NMO (v. cap. 600.2). La NMO se asocia a una neuritis óptica bilateral y a una MT recidivante o de segmento largo (≥3 segmentos). La NMO puede afectar a cualquier segmento medular además de al tronco del encéfalo o del cono medular y la cola de caballo (mielorradiculitis). Al igual que en los adultos con TM, en los niños mayores con esta patología también debe investigarse en suero la posibilidad de un trastorno autoinmune, en particular de un lupus eritematoso sistémico.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico de la MT. Los datos disponibles sugieren que la modulación de la respuesta inmunitaria puede ser eficaz en la disminución de la gravedad y la duración del proceso. El uso de altas dosis de esteroides, sobre todo metilprednisolona, es la alternativa inicial de las formas infantiles de MT. Si la respuesta a las dosis altas de esteroides es escasa, otras opciones terapéuticas consisten en la inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis, rituximab y ciclofosfamida.

En el seguimiento de los niños con MT suele observarse una mala deambulación, la persistencia de los síntomas intestinales o vesicales y disestesias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

606.7 Malformaciones arteriovenosas espinales

Harold L. Rekate

Las malformaciones arteriovenosas de la médula espinal son lesiones raras en los niños. En los EE.UU. sólo son tratados alrededor de 60 pacientes menores de 18 años cada año. Estas lesiones son complejas. A pesar de su rareza existen varios subtipos, que requieren diferentes estrategias de tratamiento. Los pacientes suelen debutar con dolor de espalda o cuello, dependiendo de los segmentos implicados de la médula espinal, y pueden experimentar una insidiosa aparición de trastornos motores y sensitivos. Se ha reportado el inicio con paraplejía súbita secundaria a una hemorragia. Ocasionalmente, los pacientes presentan hemorragia subaracnoidea sin déficits neurológicos evidentes, al igual que ocurre con los aneurismas cerebrales. En algunos casos pueden auscultarse soplos en la columna vertebral.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Cuando se sospecha una malformación arteriovenosa espinal es necesario realizar en primer lugar una RM medular para hacer el diagnóstico y para obtener una idea general de la localización de la lesión. La angiografía por RM o la angiografía por TC pueden proporcionar una información más detallada, pero es necesaria una angiografía medular convencional mediante catéter que permita obtener una imagen adecuada para conocer la anatomía y la complejidad de la lesión, así como para planificar la intervención.

TRATAMIENTO

La microcirugía abierta ha sido el pilar del tratamiento para las fístulas y las malformaciones arteriovenosas de la médula espinal. Con el rápido desarrollo de técnicas radiológicas intervencionistas, el porcentaje de pacientes sometidos a microcirugía ha disminuido de un 70% a alrededor de un 30%. La radiocirugía estereotáxica se puede usar conjuntamente. El tratamiento de estas lesiones complejas requiere un equipo con un programa de tratamiento neurovascular organizado.

booksmedicos.org

Bibliografía

Frohman EM, Wingerchuk DM: Transverse myelitis, *N Engl J Med* 363:564-572, 2010.

Pawate S, Sriram S: Isolated longitudinal myelitis: a report of six cases, *Spinal Cord* 47:257-261, 2009.

Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, et al: Acute transverse myelitis in childhood, *Neurology* 68:1474-1480, 2007.

Sato DK, Lana-Peixoto A, Fujihara K, et al: Clinical spectrum and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: evolution and current status, *Brain Pathol* 23:647-660, 2013.

Scott TF, Frohman EM, De Seze J, et al: Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis, *Neurology* 77:2128-2134, 2011.

Thomas T, Branson HM: Childhood transverse myelitis and its mimics, *Neuroimaging Clin N Am* 23:267-278, 2013.

Wolf VL, Lupo PJ, Lotze TE: Pediatric acute transverse myelitis overview and differential diagnosis, *J Child Neurol* 27:1426-1436, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Enfermedades neuromusculares

PARTE XXVIII

Capítulo 607

Evaluación e investigación

Harvey B. Sarnat

El término **enfermedad neuromuscular** define los trastornos de la unidad motora y excluye las influencias cerebrales sobre la función muscular, como en el caso de la espasticidad. La unidad motora tiene 4 componentes: una neurona motora en el tronco del encéfalo o en el asta anterior de la médula espinal; su axón, que, junto con otros axones, forma el nervio periférico; la unión neuromuscular, y todas las fibras musculares inervadas por una única neurona motora. El tamaño de la unidad motora varía en los diferentes músculos y depende de la precisión de la función muscular requerida. En los grandes músculos, como los glúteos y el cuádriceps femoral, existen cientos de fibras musculares inervadas por una única neurona motora; en los músculos pequeños que ejecutan funciones de gran precisión, como el del estapedio o los músculos extraoculares, puede prevalecer un cociente de 1:1. La unidad motora está influenciada por el control suprasegmentario o de la neurona motora superior, que modifica las propiedades del tono muscular, la precisión del movimiento, la inhibición recíproca de los músculos antagonistas durante el movimiento y la secuencia de las contracciones musculares para conseguir movimientos suaves y coordinados. Los impulsos suprasegmentarios también aumentan o inhiben el reflejo de estiramiento monosináptico; el haz corticoespinal tiene una acción inhibidora sobre este reflejo.

Las enfermedades de la unidad motora son frecuentes en la infancia. Estos trastornos neuromusculares pueden estar determinados genéticamente y pueden ser congénitos o adquiridos, agudos o crónicos, y progresivos o estáticos. Puesto que se dispone de un tratamiento específico en muchas enfermedades y debido a sus implicaciones genéticas y su pronóstico, es importante hacer un diagnóstico preciso; en la mayoría de las enfermedades hay que confirmar el diagnóstico mediante pruebas de laboratorio porque existe una superposición de las manifestaciones clínicas.

Se han identificado muchos loci cromosómicos específicos para las enfermedades neuromusculares mediante estudios de ligamiento genético, así como mediante el aislamiento y la clonación de algunos genes específicos. En algunos casos, como en la distrofia muscular de Duchenne, se ha demostrado que el defecto genético consiste en la deleción de una secuencia de nucleótidos que origina una producción deficitaria de una proteína, la distrofina. En otros casos, como en la distrofia muscular miotónica, el defecto genético es una expansión o repetición, en lugar de una deleción, en un codón (un conjunto de repeticiones de 3 nucleótidos consecutivos que codifica un único aminoácido) con muchas copias de un codón determinado (en este caso también se asocia con una alteración del ARN mensajero). Algunas enfermedades se heredan con carácter autosómico dominante y autosómico recesivo en diferentes familias; estos genotipos mendelianos diferentes pueden deberse a diferentes mutaciones genéticas en distintos cromosomas (miopatía nemalínica) o pueden ser resultado de pequeñas diferencias del mismo gen en el mismo locus cromosómico (miotonía congénita), y constituyen enfermedades diferentes a pesar de que compartan muchos rasgos fenotípicos y hallazgos histopatológicos en la biopsia muscular. Entre las diferentes miopatías mitocondriales clínicamente definidas, se reconocen deleciones específicas del ADN mitocondrial y mutaciones puntuales del ARN de transferencia. Los patrones de herencia y los loci cromosómicos y mitocondriales de las enfermedades neuromusculares más frecuentes en la infancia se resumen en la tabla 608-1 del capítulo 608.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La exploración del sistema neuromuscular incluye la valoración de la masa, el tono y la fuerza musculares. El tono y la fuerza musculares no deben confundirse: el **tono pasivo** es la amplitud del movimiento de una articulación; el **tono activo** es la resistencia fisiológica que se opone al movimiento. La caída de la cabeza hacia atrás cuando se levanta a un lactante hacia la posición de sedestación desde la de supino es un signo de debilidad muscular, no de hipotonía. La hipotonía puede cursar con fuerza conservada o con debilidad muscular; unos músculos hipertrofiados pueden presentar debilidad o tener una fuerza normal, mientras que otros delgados y atróficos pueden mostrar debilidad o una fuerza inesperadamente normal. La distribución de estos componentes tiene importancia diagnóstica. En general, las miopatías presentan debilidad y atrofia muscular de predominio proximal (con la notable excepción de la distrofia muscular miotónica); las neuropatías suelen tener mayor afectación distal (con la notable excepción de la atrofia muscular espinal juvenil; tabla 607-1). La afectación de la cara, la lengua, el paladar y los músculos extraoculares es un dato importante para el diagnóstico diferencial. En las neuropatías y en las enfermedades de la neurona motora, los **reflejos de estiramiento muscular** suelen estar abolidos, mientras que en las miopatías, aunque hipoactivos, están conservados (tabla 607-1). Algunas características clínicas específicas son importantes para el diagnóstico de ciertas enfermedades neuromusculares. Las **fasciculaciones** musculares, que suelen apreciarse mejor en la lengua, son un signo de denervación. Las alteraciones sensitivas indican una neuropatía. La fatigabilidad es característica de los trastornos de la unión neuromuscular. La miotonía es específica de ciertas miopatías.

Algunos hallazgos no sirven para distinguir una miopatía de una neuropatía. El dolor muscular o **mialgia** se asocia a trastornos agudos tanto de origen miógeno como neurógeno. Tanto la dermatomiositis aguda como la polineuropatía aguda (síndrome de Guillain-Barré) cursan con mialgias. Las distrofias musculares y las atrofias musculares espinales no se acompañan de dolor muscular. Diferentes trastornos metabólicos del músculo y la miopatía isquémica pueden presentar dolor muscular, incluidas enfermedades vasculares como la dermatomiositis. Las mialgias son indicadoras de la velocidad de instauración del proceso, más que de su naturaleza; así, las enfermedades crónicas progresivas como la distrofia muscular y la atrofia muscular espinal no son dolorosas, pero en la fase aguda de las miopatías inflamatorias o de la denervación muscular hay mialgias y dolor a la palpación. Las **contracturas** musculares, presentes al nacer o que se desarrollan más tarde en la evolución de una enfermedad, aparecen tanto en los trastornos miopáticos como en los neuropáticos.

Los lactantes varones con debilidad muscular en la vida fetal tardía y en el período neonatal pueden tener un **fallo del descenso testicular.** Los testículos son impulsados hacia el escroto desde la pared abdominal anterior por un par de cordones denominados gubernáculos, formados por músculo liso y estriado. Los gubernáculos se encuentran debilitados en muchas enfermedades neuromusculares congénitas, incluidas la atrofia muscular espinal, la distrofia muscular miotónica y muchas miopatías congénitas.

El tórax de los lactantes con enfermedad neuromuscular tiene con frecuencia forma de embudo, y las costillas son finas y radiolucentes debido a la debilidad muscular intercostal durante el crecimiento intrauterino. Este signo es característico de la atrofia muscular espinal del lactante, pero también se observa en la miopatía miotubular, la distrofia miotónica neonatal y otros trastornos (fig. 607-1). Debido a la escasa masa muscular, el peso al nacer puede ser bajo para la edad gestacional.

Los síntomas clínicos más frecuentes en los lactantes y niños pequeños con enfermedades neuromusculares son hipotonía generalizada y retraso del desarrollo motor (tabla 607-2). Estas manifestaciones también pueden producirse por un trastorno neurológico, metabólico

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Tabla 607-1 Características diferenciales de los trastornos del sistema motor

ORIGEN DE LA LESIÓN	DEBILIDAD MUSCULAR				REFLEJOS TENDINOSOS PROFUNDOS	ELECTRO-MIOGRAMA	BIOPSIA MUSCULAR	OTROS
	Cara	Brazos	Piernas	Proximal-Distal				
Central	0	+	+	≥	Normales o ↑	Normal	Normal	Crisis, hemiparesia y retraso psicomotor
Célula del asta anterior	Tardía	++++	++++	≥	0	Fasciculaciones y fibrilaciones	Patrón de denervación	Fasciculaciones (lengua)
Nervio periférico	0	+++	+++	<	↓	Fibrilaciones	Patrón de denervación	Déficit sensitivo, proteínas elevadas en líquido cefalorraquídeo, biopsia de nervio alterada
Unión neuromuscular	+++	+++	+++	=	Normales	Respuesta decreciente (miastenia); respuesta creciente y BSAP (botulismo)	Normal	Respuesta a neostigmina o edrofonio (miastenia); estreñimiento y pupilas fijas (botulismo)
Músculo	Variable (+ a ++++)	++	+	>	↓	Potenciales de unidad motora de breve duración y pequeña amplitud y potenciales polifásicos miopáticos	Patrón miopático*	Enzimas musculares elevadas (variable)

*Puede ser el único signo, como en la miopatía de núcleos centrales, la miopatía nemalínica, la miopatía miotubular o la desproporción congénita del tipo de fibras.
+ a ++++, variación del grado de gravedad; BSAP, abundantes potenciales de unidad motora de breve duración y pequeña amplitud.
De Volpe J: Neurology of the newborn, *4.ª ed., Filadelfia, 2001, WB Saunders, pág. 706.*

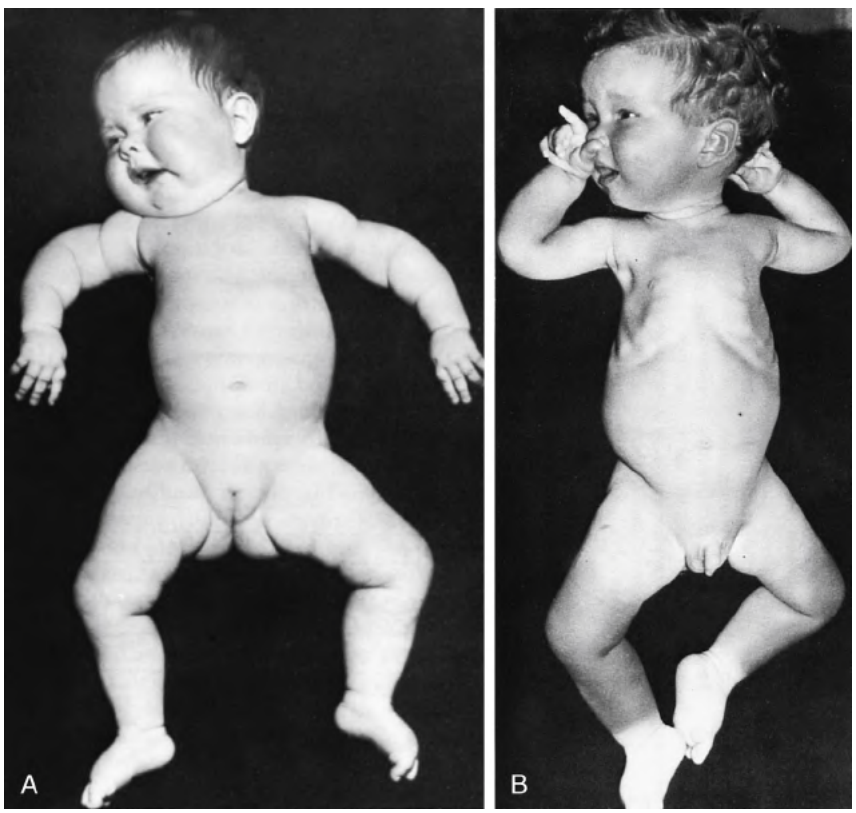

Figura 607-1 **Atrofia muscular tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffmann).** Postura característica a las 6 semanas **(A)** y al año **(B)** de vida en niños con debilidad e hipotonía graves desde el nacimiento. Obsérvese la postura de rana de los miembros inferiores y la rotación interna («asa de jarra») **(A)** o externa **(B)** de los hombros. Obsérvese también la recesión intercostal, especialmente evidente en **B,** y la expresión normal de la cara. *(De Volpe J:* Neurology of the newborn, *4.ª ed., Filadelfia, 2001, WB Saunders, pág. 645.)*

booksmedicos.org

Tabla 607-2 Patrón de debilidad y localización en el lactante hipotónico

REGIÓN ANATÓMICA DE HIPOTONÍA	TRASTORNOS CORRESPONDIENTES	PATRÓN DE DEBILIDAD Y AFECTACIÓN
Sistema nervioso central	Trastornos cromosómicos Errores congénitos del metabolismo Disgenesia cerebral Traumatismo cerebral, medular	Hipotonía central Hipotonía axial más prominente Reflejos exaltados
Neurona motora	Atrofia muscular espinal	Debilidad generalizada; con frecuencia respeta diafragma, musculatura facial, pelvis y esfínteres
Nervio	Neuropatías periféricas	Afecta a grupos musculares distales Debilidad con atrofia
Unión neuromuscular	Síndromes miasténicos Botulismo infantil	Bulbar, mayor afectación de músculos oculomotores
Músculo	Miopatías congénitas Miopatías metabólicas Distrofia muscular congénita Distrofia miotónica congénita	Debilidad prominente Musculatura proximal Reflejos hipoactivos Contracturas articulares

De Prasad AN, Prasad C: The floppy infant: Contribution of genetic and metabolic disorders, Brain Dev *27:457-476, 2003.*

o endocrinológico sistémico y en el síndrome de Down, o bien pueden ser síntomas neuromusculares inespecíficos de malnutrición o una enfermedad sistémica crónica (tabla 607-3). En los pacientes que ya presentan síntomas al nacer son frecuentes los antecedentes prenatales de disminución de los movimientos fetales y el retraso del crecimiento intrauterino. Los trastornos del desarrollo suelen ser de inicio lento y curso progresivo. En lactantes más mayores y en niños, el diagnóstico diferencial de la parálisis flácida aguda es diferente (tabla 607-4).

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Enzimas séricas

Las fibras musculares dañadas o degeneradas liberan ciertas enzimas lisosómicas que pueden determinarse en el suero. La más útil de estas enzimas es la **creatina cinasa (CK),** que se encuentra sólo en tres órganos y puede separarse en sus correspondientes isoenzimas: MM del músculo esquelético, MB del músculo cardíaco y BB del cerebro. La determinación de la CK sérica no es una prueba universal para detectar las enfermedades neuromusculares, pues muchos trastornos de la unidad motora no presentan una elevación de las enzimas. Sin embargo, el nivel de CK está característicamente elevado en ciertas enfermedades, como la distrofia muscular de Duchenne, y la magnitud de su incremento es característica en algunos procesos.

Marcadores genéticos moleculares

Actualmente se dispone de diferentes marcadores de ADN para las miopatías y neuropatías hereditarias a partir de los leucocitos de muestras sanguíneas. Cuando las manifestaciones clínicas sugieren una enfermedad concreta, estas pruebas pueden proporcionar el diagnóstico definitivo y no es necesario someter al niño a procedimientos más invasivos, como la biopsia muscular. Otros marcadores moleculares sólo están disponibles para el tejido de biopsia muscular.

Velocidad de conducción nerviosa

La velocidad de conducción del nervio motor o sensitivo puede medirse electrofisiológicamente utilizando electrodos de superficie. Los diferentes tipos de neuropatías se detectan por la disminución de la velocidad de conducción. También puede localizarse el lugar de una lesión nerviosa traumática. La velocidad de conducción nerviosa al nacer es alrededor de la mitad del valor definitivo que se alcanza hacia los 2 años de edad. Se dispone de tablas de valores normales para las diferentes edades durante la lactancia, incluyendo los de los lactantes pretérmino. Puesto que el estudio determina sólo la velocidad de conducción nerviosa en las fibras de conducción más rápida del nervio, debe estar afectado un 80% del total de las fibras nerviosas antes de que se detecte un enlentecimiento de la conducción.

Electromiografía

El electromiograma (EMG) requiere la inserción de una aguja en el vientre muscular para registrar los potenciales eléctricos en varios estados de contracción. Es menos útil en pediatría que en medicina del adulto, en parte debido a las dificultades técnicas para registrar estos potenciales en niños pequeños y en parte porque los resultados requieren la colaboración del paciente con una relajación completa y una contracción voluntaria máxima del músculo. La mayoría de los niños están demasiado asustados para colaborar. Los patrones EMG característicos distinguen la denervación de la afectación miopática. El diagnóstico no suele ser definitivo, pero pueden demostrarse ciertos procesos miopáticos específicos, como la miotonía. Un EMG puede elevar de forma transitoria el nivel sérico de CK.

El EMG combinado con la estimulación eléctrica repetitiva del nervio motor que inerva un músculo para producir tetania es útil para demostrar la respuesta decreciente en la miastenia. Para estos estudios se utilizan músculos pequeños, como el abductor del quinto dedo en la eminencia hipotenar. Estudios adicionales especializados, como la EMG de fibra aislada, pueden aportar evidencia suplementaria en casos seleccionados, aunque sólo se realizan en grandes centros de enfermedades neuromusculares.

Pruebas de imagen del músculo y del sistema nervioso central

La ecografía, la TC y más frecuentemente la RM se utilizan para obtener imágenes del músculo en bastantes enfermedades neuromusculares. Aunque estos métodos no siempre establecen el diagnóstico definitivo, en manos expertas pueden aportar datos complementarios para valorar la progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo. La RM es bastante útil para identificar miopatías inflamatorias de origen inmunológico (dermatomiositis) o infeccioso (vírico, bacteriano o parasitario). La RM es la prueba de imagen de elección para el estudio de la médula espinal, si se sospecha un tumor u otra lesión de la médula espinal, y de las raíces nerviosas y los plexos (p. ej., plexo braquial). La RM cerebral está indicada en algunas miopatías, como las distrofias musculares congénitas, en las que con frecuencia existen malformaciones cerebrales que acompañan a la miopatía dado que el gen mutado responsable se expresa tanto en el músculo como en el cerebro en desarrollo.

Biopsia muscular

La biopsia muscular es la prueba diagnóstica más importante y específica para la mayoría de los trastornos neuromusculares cuando los estudios genéticos moleculares en sangre no proporcionan el diagnóstico definitivo de una enfermedad hereditaria. No sólo diferencia los procesos neurógenos y miógenos, sino que también pueden determinarse el tipo de miopatía y los déficits enzimáticos específicos. La muestra se suele obtener del músculo vasto lateral (cuádriceps femoral). El músculo deltoides debería evitarse en la mayoría de los casos porque normalmente tiene un 60-80% de predominio de fibras tipo I, de modo que los patrones de distribución de los tipos de fibras son difíciles de reconocer. La biopsia muscular es un procedimiento sencillo que puede realizarse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 607-3 Diagnóstico diferencial del lactante hipotónico

Hipotonía cerebral
- Hipotonía congénita benigna
- Trastornos cromosómicos
  - Síndrome de Prader-Willi
  - Trisomías
- Encefalopatía crónica no progresiva
  - Malformación cerebral
  - Complicaciones perinatales
  - Trastornos posnatales
- Enfermedades peroxisomales
  - Síndrome cerebrohepatorrenal (síndrome de Zellweger)
  - Adrenoleucodistrofia neonatal
- Otras alteraciones genéticas
  - Disautonomía familiar
  - Síndrome oculocerebrorrenal (síndrome de Lowe)
- Otras alteraciones metabólicas
  - Deficiencia de maltasa ácida (v. «Miopatías metabólicas»)
  - Gangliosidosis infantil G_M

Trastornos de la médula espinal
Atrofias musculares espinales
- Infantil aguda
  - Autosómica dominante
  - Autosómica recesiva
  - Deficiencia de citocromo-*c* oxidasa
  - Ligada al X
- Infantil crónica
  - Autosómica dominante
  - Autosómica recesiva
  - Atrofia muscular espinal congénita con afectación cervical
  - Degeneración neuronal infantil
  - Artrogriposis neurogénica

Polineuropatías
- Neuropatía hipomielinizante congénita
- Neuropatía axonal gigante
- Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras

Trastornos de la unión neuromuscular
- Miastenia familiar infantil
- Botulismo infantil
- Miastenia grave transitoria

Miopatías con alteración del tipo de fibras
- Enfermedad de núcleos centrales
- Desproporción congénita del tipo de fibras
- Miopatía miotubular (centronuclear)
  - Aguda
  - Crónica
- Miopatías nemalínicas
  - Autosómica dominante
  - Autosómica recesiva

Miopatías metabólicas
- Deficiencia de maltasa ácida
- Deficiencia de citocromo-*c* oxidasa
- Otros trastornos mitocondriales

Distrofias musculares
- Miopatía de Bethlem
- Distrofinopatía congénita
- Distrofias musculares congénitas
  - Deficiencia primaria de merosina
  - Deficiencia secundaria de merosina
  - Con merosina positiva
- Distrofia miotónica congénita

De Fenichel GM: The hypotonic infant. En Fenichel GM, editor: Clinical pediatric neurology: a signs and symptoms approach, *5.ª ed., Filadelfia, 2005, Saunders, pág. 150.*

Tabla 607-4 Diagnóstico diferencial de la parálisis flácida aguda

Ictus del tronco del encéfalo
Encefalitis del tronco del encéfalo
Poliomielitis anterior aguda
- Causada por poliovirus
- Causada por otros virus neurotropos

Mielopatía aguda
- Lesiones ocupantes de espacio
- Mielitis transversa aguda

Neuropatía periférica
- Síndrome de Guillain-Barré
- Neuropatía posvacuna de la rabia
- Neuropatía diftérica
- Intoxicación por metales pesados, toxinas biológicas o drogas o medicamentos
- Porfiria aguda intermitente
- Neuropatía por vasculitis
- Neuropatía del enfermo crítico
- Neuropatía linfomatosa

Trastornos de la unión neuromuscular
- Miastenia grave
- Tóxicos biológicos o industriales
- Parálisis por picadura de garrapata

Trastornos del músculo
- Hipopotasemia
- Hipofosfatemia
- Miopatía inflamatoria
- Rabdomiólisis aguda
- Triquinosis
- Parálisis periódicas familiares (normopotasémica, hipopotasémica, hiperpotasémica)

De Hughes RAC, Camblath DR: Guillain-Barré syndrome, Lancet *366:1653-1666, 2005.*

ambulatoriamente con anestesia local, con o sin bloqueo del nervio femoral. En algunos centros prefieren realizar la biopsia con aguja, pero no es percutánea y requiere una incisión en la piel similar a la de la biopsia abierta; deben tomarse numerosas muestras para poder realizar un estudio adecuado del tejido, y proporcionan piezas de calidad inferior. El volumen de tejido obtenido por biopsia con aguja generalmente no es suficiente para realizar todos los exámenes necesarios, incluyendo estudios bioquímicos complementarios, como la determinación de enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, por lo que suele ser más útil una pequeña y limpia biopsia a cielo abierto.

Los estudios histoquímicos de las preparaciones congeladas del músculo son obligatorios en todas las biopsias musculares pediátricas porque muchas miopatías congénitas y metabólicas no pueden diagnosticarse con las preparaciones en parafina utilizando las tinciones histológicas convencionales. La inmunohistoquímica es un complemento útil en algunos casos, como puede ser demostrar la ausencia de distrofina en la distrofia muscular de Duchenne o la de merosina en la distrofia muscular congénita. Una porción de la pieza de biopsia debería fijarse para un posible examen con microscopia electrónica, pero el análisis ultraestructural tiene valor diagnóstico adicional sólo en casos seleccionados. La interpretación de las muestras de biopsia muscular es compleja y debe ser realizada por un anatomopatólogo experimentado. También debe conservarse de forma rutinaria una porción del tejido muscular congelado para un posible análisis bioquímico (p. ej., citopatías mitocondriales, carnitina palmitoiltransferasa, maltasa ácida).

Las reactividades inmunocitoquímicas pueden aplicarse a secciones en bloques de parafina fijadas en formol y no se requieren secciones congeladas. Algunas reactividades, como para miosina lenta y rápida, pueden distinguir tipos de fibras y por tanto sustituir las tinciones histoquímicas para adenosina trifosfatasa miofibrilar en secciones congeladas. Puede demostrarse un número cada vez mayor de proteínas regionales del sarcolema que son específicas para cada una de las diversas distrofias musculares y que incluyen distrofinas, merosina, sarcoglucanos y distroglucanos. También ahora pueden demostrarse los receptores de rianodina, importantes en la miastenia grave y en la hipertermia maligna. Además, las reactividades inmunocitoquímicas pueden distinguir los diversos tipos de células inflamatorias en las miopatías autoinmunes, incluidos los linfocitos T y B y los macrófagos.

Biopsia de nervio

La muestra de nervio suele obtenerse del nervio sural, un nervio puramente sensitivo que recoge la sensibilidad de una pequeña zona de

booksmedicos.org

piel de la superficie lateral del pie. Pueden tomarse muestras completas o fasciculares de este nervio. Cuando el nervio sural se secciona por detrás del maléolo lateral del tobillo, se produce una regeneración del nervio en más del 90% de los casos, de modo que no se produce una pérdida sensitiva permanente. El nervio sural se ve afectado con frecuencia en muchas neuropatías cuyas manifestaciones clínicas son predominantemente motoras.

En todas las biopsias de nervio debe realizarse un examen con microscopia electrónica porque muchas alteraciones morfológicas no pueden apreciarse con la resolución del microscopio óptico. Las preparaciones de fibras separadas son útiles en ocasiones para mostrar desmielinización segmentaria, tumefacción axonal y otras anomalías específicas, pero este procedimiento no se realiza de forma habitual porque requiere mucho tiempo. Pueden aplicarse tinciones especiales a las preparaciones ordinarias congeladas o en parafina de la biopsia del nervio para mostrar la mielina, el axoplasma y los productos metabólicos.

La identificación mediante genética molecular de la mutación específica en muchas de las neuropatías motoras y sensitivas hereditarias, determinada mediante muestras sanguíneas, ha supuesto que se realice la biopsia nerviosa en muchas menos ocasiones que en el pasado, aunque mantiene un gran valor en casos seleccionados en los que la etiología permanece oculta a pesar del estudio genético y electrofisiológico.

Valoración cardíaca

La evaluación cardiológica es importante cuando se sospecha una miopatía debido a que las distrofias musculares, las miopatías inflamatorias y las miopatías metabólicas cursan con afectación cardíaca. Con frecuencia, el electrocardiograma puede detectar signos precoces de una miocardiopatía o defectos de la conducción en pacientes clínicamente asintomáticos. En ocasiones puede estar indicado un estudio cardiológico más completo, incluyendo un ecocardiograma y una interconsulta a un cardiólogo pediátrico. También debe realizarse periódicamente una prueba de función pulmonar en las distrofias musculares y en otras enfermedades crónicas o progresivas de la unidad motora.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **608**

Trastornos del desarrollo muscular

Harvey B. Sarnat

Existe un grupo heterogéneo de trastornos neuromusculares congénitos que se denominan **miopatías congénitas** (tablas 608-1 y 608-2). La mayoría de estos trastornos poseen alteraciones subcelulares que sólo pueden demostrarse mediante biopsia muscular, técnicas de histoquímica y microscopia electrónica. En otras, la anomalía en la biopsia muscular no es un defecto anatómico subcelular sino una aberración en la proporción y el tamaño de los tipos específicos de fibras musculares. Se demuestra una base genética en muchas de las miopatías congénitas, y el examen mediante genética molecular de muestras sanguíneas puede confirmar el diagnóstico sin una biopsia muscular.

La mayoría de las miopatías congénitas son trastornos no progresivos, pero algunos pacientes muestran un lento deterioro clínico acompañado de cambios histológicos del músculo. En algunas miopatías congénitas, como la miopatía nemalínica neonatal grave, la expresividad clínica puede amenazar la supervivencia debido a disfagia y a insuficiencia respiratoria y/o cardíaca. *Algunos pacientes con miopatía congénita desarrollan una miocardiopatía* (tabla 608-3). La mayoría de las enfermedades incluidas en la categoría de miopatías congénitas son hereditarias; otras son esporádicas. Aunque las características clínicas, incluido el fenotipo, pueden despertar una fuerte sospecha de miopatía congénita, el diagnóstico definitivo está determinado por los hallazgos histopatológicos en la biopsia muscular. En las enfermedades en las que se ha identificado el gen defectivo, el diagnóstico puede establecerse mediante el análisis molecular específico del gen sospechado expresado en linfocitos. Las anomalías morfológicas e histoquímicas difieren considerablemente de las de las distrofias musculares, las atrofias musculares espinales y las

El texto continúa en la página 3101

Tabla 608-1 Clasificación de las distrofias musculares

	HERENCIA	NÚMERO OMIM	LOCUS	SÍMBOLO GENÉTICO	PROTEÍNA	LOCALIZACIÓN PRINCIPAL
Distrofia muscular de Duchenne o Becker	R-X	310200 (Duchenne); 300376 (Becker)	Xq21.2	*DMD*	Distrofina	Proteína asociada al sarcolema
DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS						
Tipo 1A	AD	159000	5q31	*MYOT*	Miotilina	Proteína asociada al sarcómero (disco Z)
Tipo 1B	AD	159001	1q21.2	*LMNA*	Lamina A/C	Proteína asociada a la lamina nuclear
Tipo 1C	AD	607780	3p25	*CAV3*	Caveolina-3	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 1D	AD	603511	7q	*DNAJB6*	Co-chaperona DNAJB6	Proteína asociada al sarcómero (disco Z)
Tipo 1E	AD	602067	6q23	*DES*	Desmina	Proteína de filamento intermedio
Tipo 1F	AD	608423	7q32	Desconocido	Desconocida	Desconocida
Tipo 1G	AD	609115	4p21	Desconocido	Desconocida	Desconocida
Tipo 1H	AD	613530	3p23–p25	Desconocido	Desconocida	Desconocida
Tipo 2A	AR	253600	15q15.1	*CAPN3*	Calpaína-3	Proteína asociada a miofibrilla
Tipo 2B	AR	253601	2p13	*DYSF*	Disferlina	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2C	AR	253700	13q12	*SGCG*	γ-Sarcoglucano	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2D	AR	608099	17q12–q21.33	*SGCA*	α-Sarcoglucano	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2E	AR	604286	4q12	*SGCB*	β-Sarcoglucano	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2F	AR	601287	5q33	*SGCD*	δ-Sarcoglucano	Proteína asociada al sarcolema

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Fardeau M, Desguerre I: Diagnostic workup for neuromuscular disease, 3rd series, Dulac O, Lassonde M, Sarnat HB, editors: *Handbook of clinical neurology*, vol 113, Edinburgh, 2013, Elsevier, pp 1291-1297.

Fenichel GM: *Clinical pediatric neurology: a signs and symptoms approach*, ed 5, Philadelphia, 2005, Elsevier Saunders.

Perreault S, Birca A, Piper D, et al: Transient creatine phosphokinase elevations in children: a single-center experience, *J Pediatr* 159:682-689, 2011.

Prasad AN, Prasad C: The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders, *Brain Dev* 27:457-476, 2003.

Tuysuz B, Kartal N, Erener-Ercan T, et al: Prevalence of Prader-Willi syndrome among infants with hypotonia, *J Pediatr* 164:1064-1067, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 608-1 Clasificación de las distrofias musculares *(cont.)*

	HERENCIA	NÚMERO OMIM	LOCUS	SÍMBOLO GENÉTICO	PROTEÍNA	LOCALIZACIÓN PRINCIPAL
Tipo 2G	AR	601954	17q12	*TCAP*	Casquete de titina (teletonina)	Proteína asociada al sarcómero (disco Z)
Tipo 2H	AR	254110	9q31–q34	*TRIM32*	Proteína con motivo tripartito-32 (ubiquitina ligasa)	Proteína asociada al sarcómero (disco Z)
Tipo 2I	AR	607155	19q13.3	*FKRP*	Proteína relacionada con fukutina	Enzimas glucosiltransferasas putativas
Tipo 2J	AR	608807	2q31	*TTN*	Titina	Proteína sarcomérica
Tipo 2K	AR	609308	9q34	*POMT1*	Proteína-1-O-manosiltransferasa1	Enzimas glucosiltransferasas
Tipo 2L	AR	611307	11p14.3	*ANO5*	Anoctamina 5	Proteína transmembrana, posiblemente del retículo sarcoplásmico
Tipo 2M	AR	611588	9q31	*FKTN*	Fukutina	Enzimas glucosiltransferasas putativas
Tipo 2N	AR	613158	14q24	*POMT2*	Proteína-O-manosiltransferasa 2	Enzimas glucosiltransferasas
Tipo 2O	AR	613157	1p34	*POMGNT1*	Proteína-O-unida a manosa β 1,2-N-aminiltransferasa 1	Enzimas glucosiltransferasas
Tipo 2P	AR	613818	3p21	*DAG1*	Glucoproteína-1 asociada a la distrofina	Proteína asociada al sarcómero
Tipo 2Q	AR	613723	8q24	*PLEC1*	Plectina 1	Proteína asociada al sarcolema (disco Z)
DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCAPULOHUMERAL						
Tipo 1	AD	158900	4q35	Desconocido	DUX4 y reestructuración de cromatina	Nuclear
Tipo 2	AD	158901	18	Desconocido	SMCHD1	Mantenimiento estructural de la bisagra flexible del cromosoma que contiene el dominio 1
DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS						
Tipo 1 ligada a X	R-X	310300	Xq28	*EMD*	Emerina	Proteína de membrana nuclear
Tipo 2 ligada a X	R-X	300696	Xq27.2	*FHL1*	FHL1 *(four and a half LIM domain 1)*	Sarcómero y sarcolema
Autosómica dominante	AD	2181350	1q21.2	*LMNA*	Lamina A/C	Proteína de membrana nuclear
Autosómica recesiva	AR	604929	1q21.2	*LMNA*	Lamina A/C	Proteína de membrana nuclear
Con defecto de nesprina-1	AD	612998	6q25	*SYNE1*	Proteína con repetición de espectrina, envoltura nuclear 1 (nesprina-1)	Proteína de membrana nuclear
Con defecto de nesprina-2	AD	5612999	4q23	*SYNE2*	Proteína con repetición de espectrina, envoltura nuclear 2 (nesprina-2)	Proteína de membrana nuclear
Distrofia muscular congénita con deficiencia de merosina (MDC1A)	AR	607855	6q2	*LAMA2*	Cadena α_2 de laminina (merosina)	Proteínas de la matriz extracelular
Distrofia muscular congénita	AR	604801	1q42	Desconocido	Desconocida	Desconocida
Distrofia muscular congénita y glucosilación anómala de distroglucano (MDC1C)	AR	606612	19q13	*FKRP*	Proteína relacionada con fukutina	Enzimas glucosiltransferasas putativas
Distrofia muscular congénita y glucosilación anómala de distroglucano (MDC1D)	AR	608840	22q12	*LARGE*	Glucosil transferasa-like	Enzimas glucosiltransferasas putativas
Distrofia muscular congénita de Fukuyama	AR	253800	9q31–q33	*FCMD*	Fukutina	Enzimas glucosiltransferasas putativas

booksmedicos.org

Tabla 608-1 Clasificación de las distrofias musculares *(cont.)*

	HERENCIA	NÚMERO OMIM	LOCUS	SÍMBOLO GENÉTICO	PROTEÍNA	LOCALIZACIÓN PRINCIPAL
SÍNDROME DE WALKER-WARBURG						
Con defecto de fukutina	AR	236670	9q31–q33	*FCMD*	Fukutina	Enzimas glucosiltransferasas putativas
Con defecto de proteína-O-manosiltransferasa 1	AR	236670	9q34	*POMT1*	Proteína-1-O-manosiltransferasa 1	Enzimas glucosiltransferasas putativas
Con defecto de proteína-O-manosiltransferasa 2	AR	236670	14q24	*POMT2*	Proteína-O-manosiltransferasa 2	Enzimas glucosiltransferasas putativas
Con defecto de proteína-O-unida a manosa β 1,2-N-aminiltransferasa 1	AR	236670	1p34	*POMGNT1*	Proteína-O-unida a manosa β 1,2-N-aminiltransferasa 1	Enzimas glucosiltransferasas
Con defecto de proteína relacionada con fukutina	AR	236670	19q13	*FKRP*	Proteína relacionada con fukutina	Enzimas glucosiltransferasas putativas
ENFERMEDAD MÚSCULO-OJO-CEREBRO						
Con defecto de proteína-O-unida a manosa β 1,2-N-aminiltransferasa 1	AR	253280	1p34	*POMGNT1*	Proteína-O-unida a manosa β 1,2-N-aminiltransferasa 1	Enzimas glucosiltransferasas
Con defecto de proteína relacionada con fukutina	AR	253280	19q13	*FKRP*	Proteína relacionada con fukutina	Enzimas glucosiltransferasas putativas
Con defecto de proteína-O-manosiltransferasa 2	AR	253280	14q24	*POMT2*	Proteína-O-manosiltransferasa 2	Enzimas glucosiltransferasas
Distrofia muscular congénita producida por trastorno de la glucosilación	AR	NA	9q34.1	*DPM2*	Doliquil-fosfato manosiltransferasa polipéptido 2	Enzimas glucosiltransferasas
Distrofia muscular congénita producida por trastorno de la glucosilación	AR	NA	1q21.3	*DPM3*	Doliquil-fosfato manosiltransferasa polipéptido 3	Enzimas glucosiltransferasas
Distrofia muscular congénita con alteraciones estructurales mitocondriales	ADNmt	602541	22q13	*CHKB*	Colina cinasa	Proteínas del sarcolema y de membrana mitocondrial
Distrofia muscular congénita con síndrome de espina rígida	AR	602771	1p36	*SEPN1*	Selenoproteína N1	Proteína del retículo endoplasmático
SÍNDROME DE ULLRICH						
Con defecto de la subunidad α_1 del colágeno tipo VI	AR	254090	21q22.3	*COL6A1*	Colágeno tipo VI, subunidad α_1	Proteínas de matriz extracelular
Con defecto de la subunidad α_2 del colágeno tipo VI	AR	254090	21q22.3	*COL6A2*	Colágeno tipo VI, subunidad α_2	Proteínas de matriz extracelular
Con defecto de la subunidad α_3 del colágeno tipo VI	AR	254090	2q37	*COL6A3*	Colágeno tipo VI, subunidad α_3	Proteínas de matriz extracelular
Distrofia muscular congénita con defecto de integrina α_7	AR	613204	12q13	*ITGA7*	Integrina α_7	Proteína externa del sarcolema
Distrofia muscular congénita con defecto de integrina α_9	AR	NA	3p21.3	*ITGA9*	Integrina α_9	Proteína externa del sarcolema
Distrofia muscular con lipodistrofia generalizada	AR	NA	17q21–q23	*PTRF*	Polimerasa I y factor de liberación de la transcripción (cavina-1)	Túbulos T y sarcolema
Distrofia muscular oculofaríngea	AD o AR	164300	14q11.2	*PABPN1*	Proteína nuclear 1 de unión a poliadenilato	Desconocida

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; NA, no asignado; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man; R-X, recesivo ligado a X.
De Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophies. Lancet *381:845-858, 2013, tabla 1.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 608-2 Signos clínicos de la distrofia muscular

	FUNCIÓN MOTORA	DISTRIBUCIÓN DE LA DEBILIDAD	ESPINA RÍGIDA	MIOCARDIOPATÍA	COMPROMISO RESPIRATORIO	CURSO DE LA ENFERMEDAD	CK AUMENTADA	OTROS SIGNOS
DISTROFIA MUSCULAR DE INICIO CONGÉNITO								
Distrofia muscular congénita con deficiencia de merosina	En pacientes con deficiencia de merosina generalmente no se logra la deambulación independiente	Miembros superiores > miembros inferiores	–	Infrecuente	++	Lentamente progresivo	++	Cambios en la sustancia blanca en la RM cerebral
Distrofia muscular congénita y glucosilación anómala de distroglucano (síndrome de Walker-Warburg, enfermedad músculo-ojo-cerebro, distrofia muscular congénita tipo 1C, etc.)	Generalmente no se logra la deambulación independiente	Miembros superiores > miembros inferiores	–	Infrecuente	+	Lentamente progresivo	++	Cambios estructurales cerebrales frecuentes
Distrofia muscular congénita con síndrome de espina rígida tipo 1 (SEPN1)	Deambulación lograda	Músculos axiales > extremidades	++	–	Insuficiencia respiratoria precoz	Progresión de síntomas respiratorio > signos motores	N o +	Escoliosis
Síndrome de Ullrich	Deambulación lograda en ~50% pero perdida hacia la mitad de la 2.ª década	Proximal y axial	++	–	Insuficiencia respiratoria precoz	Progresión de síntomas respiratorios y de signos motores	N o +	Laxitud distal
DISTROFIA MUSCULAR DE INICIO PRECOZ A INICIO INFANTIL								
Distrofia muscular de Duchenne	Deambulación independiente lograda pero perdida antes de los 13 años	Proximal > distal (patrón A)	–	++	++	Progresión de signos motores, cardíacos y respiratorios	++	Retraso mental en el 30%
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss con deficiencia de lamina AC (tipo 2)	Deambulación lograda en todos los casos excepto en casos raros de inicio congénito	Escapuloperoneal (patrón B)	++	++	En la edad adulta en la forma típica, aunque también en la infancia (variantes congénitas)	Lentamente progresivo	+(+)	Asociación frecuente con lipodistrofia tipo Dunningham
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de lamina AC (tipo 1B)	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Proximal > distal (patrón A)	+	++	En la edad adulta	Progresión de signos cardíacos > signos motores	+(+)	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de calpaína (tipo 2A)	Deambulación lograda	Proximal > distal (patrón A)	+	–	Infrecuente	Progresión lenta	++	Ninguno

DISTROFIA MUSCULAR DE INICIO INFANTIL Y EN LA EDAD ADULTA								
Distrofia muscular de Becker	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Proximal > distal (patrón A)	–	++	Infrecuente	Progresivo con variabilidad sustancial	++	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de sarcoglucano (tipos 2C, 2D, 2E, 2F)	Deambulación independiente lograda, generalmente perdida en la 2.ª década	Proximal > distal (patrón A)	–	++	++	Progresión de signos motores, cardíacos y respiratorios	++	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas con glucosilación anómala de distroglucano (tipos 2I, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O)	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Proximal > distal (patrón A)	–	++	+(+)	Progresivo	++	Retraso mental señalado en algunos casos
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de disferlina (tipo 2B)	Deambulación independiente siempre lograda	Patrones A y E	–	–	–	Progresivo en la edad adulta	++	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de teletonina (tipo 2G)	Deambulación independiente lograda, generalmente perdida en la 4.ª década	Proximal > distal (patrón A); en algunos patrón B	–	+	+	Progresivo en la edad adulta	+(+)	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de titina (tipo 2J)	Deambulación independiente lograda	Proximal > distal (patrón A), aunque también patrón E	–	–	–	Aproximadamente la mitad pierden la deambulación en la edad adulta	++	Ninguno
Distrofia facioescapulohumeral	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Patrón D	–	–	Raro y leve	Lentamente progresivo	N o +	Sordera neurosensorial y degeneración retiniana
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss con deficiencia de merina (tipo 1)	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Escapuloperoneal (patrón B)	+	++	Infrecuente	Progresión de signos cardíacos > signos motores	+(+)	Ninguno
DISTROFIA MUSCULAR DE INICIO EN EL ADULTO								
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de anoctamina (tipo 2L)	Inicio en la edad adulta, proporción varones:mujeres de 8:1	Principalmente extremidades inferiores patrón A, raramente patrón E	–	–	–	Lentamente progresivo en la edad adulta	++	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas tipo 1A (miotilina)	Deambulación independiente lograda	Proximal > distal (patrón A)	–	–	–	En general lentamente progresivo en la edad adulta	+	Disartria en algunos casos
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de caveolina (tipo 1C)	Deambulación independiente lograda; puede verse ondulación antes de la debilidad	Proximal y distal	–	+	–	Lentamente progresivo, variable	++	Calambres, ondulación, contracturas repetidas inducidas por la percusión

–, ausente; +, leve; ++, grave; +(+), variable; CK, creatina cinasa; N, normal.
De Mercurie E, Muntoni F: Muscular dystrophies. Lancet *381:845-858, 2013, tabla 2.*

Tabla 608-3 Afectación cardíaca en las distrofias musculares

	INICIO Y PRIMEROS SIGNOS	PROGRESIÓN	MUERTE CARDÍACA	VIGILANCIA
Distrofia muscular de Duchenne	Miocardiopatía dilatada con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida después de los 10 años de edad	Miocardiopatía dilatada en casi todos los pacientes hacia los 18 años. Arritmias ventriculares en pacientes más mayores	Insuficiencia cardíaca congestiva o muerte súbita en el 20% de los pacientes, aunque la contribución cardíaca en la muerte de pacientes ventilados ahora está bien establecida	Ecocardiografía cada 2 años en la 1.ª década de vida y anualmente después de los 10 años (o más frecuentemente si se identifican anomalías)
Distrofia muscular de Becker	Miocardiopatía dilatada, generalmente después de los 10 años de edad	Presente en el 40% de los pacientes mayores de 18 años y en más del 80% de los mayores de 40 años. La mayoría de los pacientes desarrollan una miocardiopatía dilatada seguida de arritmias ventriculares	Se estima que hasta el 50% de los casos fallecen por insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias. Comunicados trasplantes cardíacos	Ecocardiografía al menos cada 5 años
Distrofia miotónica	Pueden producirse alteraciones cardíacas tan pronto como en la 2.ª década de vida	Se producen déficits de conducción en alrededor del 65% de los pacientes adultos	20-30% de los pacientes; media de 54 años. Muerte súbita producida principalmente por bloqueos de conducción, aunque las taquiarritmias ventriculares son también una causa posible de muerte	ECG anualmente. Monitorización Holter recomendada en pacientes con alteraciones ECG para detectar bloqueos de conducción y arritmias asintomáticos
DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS				
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss recesiva ligada a X (tipo 1)	Trastornos de la conducción generalmente en la 2.ª década	Podría estar afectado el miocardio ventricular, lo que da lugar a una dilatación ventricular leve y a una función sistólica entre normal y baja	La muerte súbita es con diferencia la causa de muerte más frecuente y puede ser tremendamente impredecible	Están indicados ECG y la monitorización Holter anual. Debería considerarse la implantación de un marcapasos si se desarrolla enfermedad de nodo sinusal o de nodo auriculoventricular. Puede necesitarse un desfibrilador en algunos pacientes
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss 2 y distrofia muscular de cinturas 1B	Patología de conducción e insuficiencia cardíaca	Arritmias (bradicardia sinusal, bloqueo de conducción auriculoventricular o arritmias auriculares) presentes en el 92% de pacientes mayores de 30 años	También se ha comunicado muerte súbita en pacientes con marcapasos. En raras ocasiones también se ha comunicado muerte con desfibrilador. Insuficiencia cardíaca. Se han comunicado trasplantes cardíacos	Están indicados ECG y la monitorización Holter anual. Debería considerarse la implantación de un desfibrilador, ya que el marcapasos no tiene un efecto sustancial sobre la mortalidad
DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS				
Sarcoglucanopatías	Alteraciones ECG y/o ecocardiográficas comunicadas en el 20-30% de los pacientes (especialmente las variantes β y δ; menos común en la variante α)	Puede aparecer miocardiopatía dilatada grave y arritmias ventriculares letales en pacientes con distrofia similar a la distrofia muscular de Duchenne	Normalmente por insuficiencia cardíaca. Se han comunicado trasplantes cardíacos	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular de cinturas tipo 2I	Se ha comunicado afectación cardíaca en el 29-62% de las distrofias musculares de cinturas tipo 2I. Puede comenzar una miocardiopatía dilatada en la adolescencia	Insuficiencia cardíaca sintomática a lo largo del tiempo, a una media de edad de 38 años (rango: 18-58 años)	Insuficiencia cardíaca. Se han comunicado trasplantes cardíacos	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular de cinturas tipo 1E	Miocardiopatías dilatada, restrictiva e hipertrófica y arritmias. En algunos pacientes la afectación cardíaca puede preceder a la debilidad muscular	Signos cardíacos mayores, como bloqueo auriculoventricular, pueden ser el síntoma de presentación o suceder dentro de la década de inicio de la debilidad muscular	Complicaciones cardíacas que amenazan la vida en aproximadamente el 50% de los pacientes, a una media de edad de 40 años, incluidas muerte súbita, insuficiencia cardíaca terminal, bloqueo auriculoventricular y síncope	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones

booksmedicos.org

Tabla 608-3 Afectación cardíaca en las distrofias musculares *(cont.)*

	INICIO Y PRIMEROS SIGNOS	PROGRESIÓN	MUERTE CARDÍACA	VIGILANCIA
DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA				
Distrofia muscular congénita tipo 1A	Comunicaciones ocasionales de una función sistólica ventricular izquierda reducida	No bien caracterizada	Rara por insuficiencia cardíaca	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular congénita de Fukuyama	Puede desarrollarse en la 2.ª década disfunción sistólica ventricular izquierda	Insuficiencia cardíaca sintomática a lo largo del tiempo	Puede producirse la muerte por insuficiencia cardíaca congestiva a la edad de 20 años	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular congénita tipo 1C	Miocardiopatía dilatada comunicada en niños pequeños	No bien caracterizada	No comunicada	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular facioescapulohumeral	Infrecuente	No bien caracterizada	No comunicada	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones

ECG, electrocardiograma.
De Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophies. Lancet *381:845-858, 2013, tabla 3.*

neuropatías. Muchas son reminiscencias del desarrollo embriológico del músculo, lo que sugiere posibles defectos de la regulación genética del desarrollo muscular.

Las miopatías congénitas muestran con frecuencia relaciones genéticas más estrechas de lo que se había apreciado previamente con entidades que poseen unos fenotipos patológicos en la biopsia muscular bastante diferentes y también una diferenciación en la expresión clínica con un grado de solapamiento. Por ejemplo, la mutación del gen de la *tropomiosina-3 (TPM3)* es una de las etiologías bien documentada de miopatía nemalínica, aunque mutaciones genéticas idénticas de este gen han mostrado recientemente que son capaces de producir una desproporción aislada congénita del tipo de fibras sin bastones de nemalina, miopatía con casquetes, miopatía centronuclear («miotubular») y enfermedad con núcleos centrales/minicore.

GENES REGULADORES MIOGÉNICOS Y LOCI GENÉTICOS DE LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL MÚSCULO

Existe una familia de 4 genes reguladores miogénicos que comparten la codificación de factores de transcripción de las proteínas «hélice básica-asa-hélice» asociadas a las secuencias de nucleótidos frecuentes del ADN. Estos genes dirigen la diferenciación del músculo estriado a partir de cualquier célula mesodérmica indiferenciada. El gen hélice básica-asa-hélice más precoz en programar la diferenciación de los mioblastos es el factor miogénico 5 *(MYF5)*. El segundo gen, la *miogenina,* promueve la fusión de los mioblastos para formar miotúbulos. La *herculina* (también conocida como *MYF6*) y el *MYOD1* son los otros 2 genes miogénicos. El *Myf5* no puede realizar la diferenciación miogénica sin la miogenina, el *MyoD* y el *MYF6*. Cada uno de estos 4 genes puede activar la expresión de al menos uno de los otros y, en determinadas circunstancias, también puede autoactivarse. Otro gen descubierto recientemente conocido como **myomaker** también facilita la fusión de los mioblastos. La expresión del *MYF5* y de la *herculina* es transitoria en la ontogénesis precoz, pero reaparece más tarde en la vida fetal y persiste durante la vida adulta.

El locus humano del gen *MYOD1* se encuentra en el cromosoma 11, muy cerca del dominio asociado al rabdomiosarcoma embrionario. Los genes que codifican el *Myf5* y la *herculina* se encuentran en el cromosoma 12 y el de la *miogenina,* en el cromosoma 1.

Los genes miogénicos se activan durante la regeneración muscular y recapitulan el proceso del desarrollo; en especial, el *MyoD* es necesario para la activación de la célula madre miogénica (la célula satélite) en el músculo adulto. Los genes *PAX3, PAX7* y *WNT3a* también desempeñan un papel importante en la miogénesis e interaccionan con cada uno de los 4 genes básicos mencionados antes. Otro gen, la *miostatina,* es un regulador negativo del desarrollo muscular que evita la diferenciación de los miocitos. El papel exacto de los genes miogénicos en las miopatías por alteración del desarrollo muscular todavía no ha sido bien precisado.

Los genes miogénicos son importantes no sólo para la miogénesis fetal sino también para la regeneración del músculo a cualquier edad, particularmente en enfermedades degenerativas como las distrofias musculares y las miopatías inflamatorias autoinmunes y en lesiones musculares secundarias a traumatismos o a toxinas. Las células satélite del músculo maduro, mediadoras de la regeneración, tienen el mismo origen somítico que las células embrionarias progenitoras musculares, pero los genes que las regulan son diferentes. *Pax3* y *Pax7* median la migración de los progenitores mioblásticos primitivos desde los miotomas de los somitas a sus sitios en los músculos periféricos del embrión, pero sólo uno de los dos genes *Pax7* sigue actuando después del nacimiento para la supervivencia de las células satélite. Después de la etapa juvenil, ya no se requiere que las células satélite musculares (es decir, germinales) se activen para la regeneración muscular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

608.1 Miopatía miotubular (miopatía centronuclear)

Harvey B. Sarnat

El término **miopatía miotubular** es erróneo porque implica una detención de la maduración del músculo fetal durante el estadio miotubular del desarrollo muscular a las 8-15 semanas de gestación. Se basa en el aspecto morfológico de las fibras musculares: una fila central de núcleos y mitocondrias situados en el centro del citoplasma; las miofibrillas contráctiles forman un cilindro alrededor de este centro (fig. 608-1). No obstante, estas fibras musculares morfológicamente anómalas no son verdaderos miotúbulos fetales; de ahí que se prefiera el término más neutral y descriptivo de **miopatía centronuclear.**

PATOGENIA

El mecanismo patogénico común supone la pérdida de la proteína miotubularina, lo que da lugar a alteraciones estructurales y funcionales en la organización de los túbulos T y del retículo sarcoplásmico, y a un acoplamiento defectuoso en la excitación-contracción.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bentzinger CF, Wang YX, Rudnicki MA: Building muscle: molecular regulation of myogenesis, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 4(2), 2012.

Finsterer J, Stollberger C, Wahbi K: Cardiomyopathy in neurological disorders, *Cardiovasc Pathol* 22:389-400, 2013.

Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophies, *Lancet* 381:845-858, 2013.

Millay DP, O'Rourke JR, Sutherland LB, et al: Myomaker is a membrane activator of myoblast fusion and muscle formation, *Nature* 499:301-315, 2013.

Price F, Rudnicki MA: Satellite cells and the muscle stem cell niche, *Physiol Rev* 93:23-67, 2013.

Relaix F, Rocancourt D, Mansouri A, et al: A Pax3/Pax7-dependent population of skeletal muscle progenitor cells, *Nature* 435:948-953, 2005.

Romero NB, Mezmezian M, Fidziańska A: Main steps of skeletal muscle development in the human. Morphological analysis and ultrastructural characteristics of developing human muscle, *Handb Clin Neurol* 113:1299-1310, 2013.

von Maltzahn J, Chang NC, Bentzinger CF, et al: Wnt signalling in myogenesis, *Trends Cell Biol* 22:602-609, 2012.

von Maltzahn J, Jones AE, Parks RJ, et al: Pax7 is critical for the normal function of satellite cells in adult skeletal muscle, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:16474-16479, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

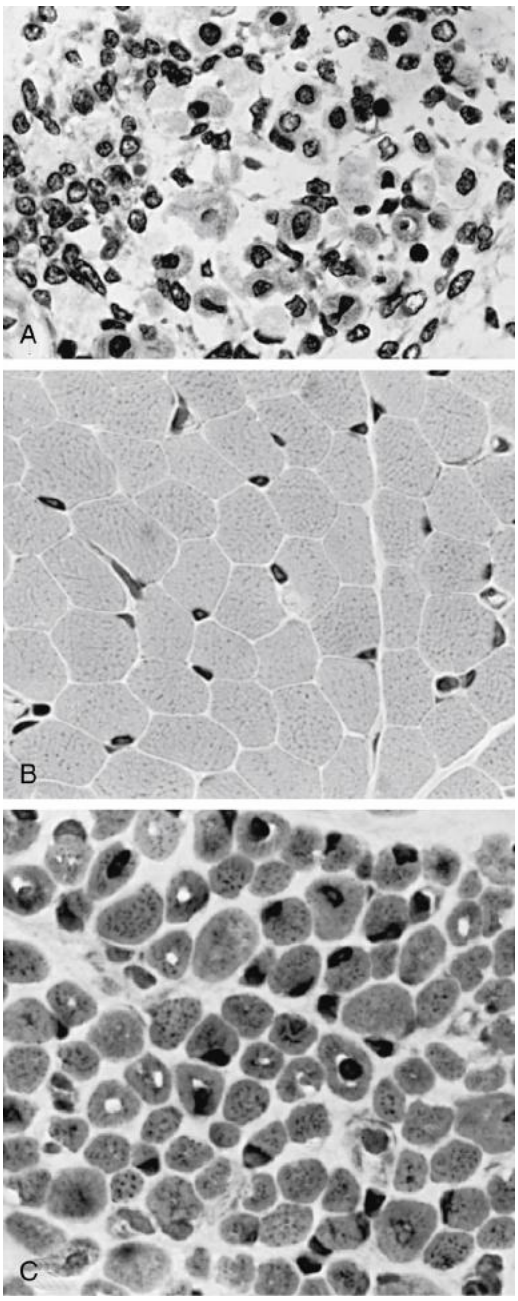

Figura 608-1 Sección transversal del músculo de un feto humano de 14 semanas **(A),** un recién nacido a término normal **(B)** y un recién nacido a término con una miopatía miotubular recesiva ligada al cromosoma X **(C).** Las miofibras tienen un núcleo central grande en el feto y en la miopatía miotubular, y los núcleos se encuentran en la periferia de la fibra muscular tanto en el recién nacido a término como en el adulto (hematoxilina-eosina, ×500).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al final de la gestación puede haber una disminución de los movimientos fetales. El polihidramnios es una complicación frecuente debido a la debilidad muscular faríngea del feto y a la incapacidad para deglutir el líquido amniótico.

Al nacer, los lactantes afectados tienen una disminución de masa muscular a nivel de los músculos axiales, de cinturas y distales, así como hipotonía generalizada grave y debilidad muscular difusa. El trabajo respiratorio puede ser ineficaz y puede precisar apoyo ventilatorio. Pueden necesitar soporte nutricional por la debilidad de los músculos de la succión y la deglución. Con frecuencia presentan criptorquidia. Hay debilidad de la musculatura facial, pero estos lactantes no presentan la facies característica de la distrofia miotónica. La ptosis palpebral puede ser un signo prominente. En algún caso se observa oftalmoplejía. El paladar puede ser ojival. La lengua es delgada, pero no se observan fasciculaciones. Los reflejos de estiramiento muscular son débiles o están abolidos.

La miopatía miotubular no se asocia a miocardiopatía (las fibras musculares cardíacas maduras normalmente tienen núcleos centrales), pero se ha publicado un caso de bloqueo AV completo sin miocardiopatía en un paciente con miopatía miotubular ligada al X confirmada. No se asocian anomalías congénitas del sistema nervioso central ni de otros sistemas. Se ha publicado el caso de un único paciente con demencia progresiva que tenía una mutación que eliminaba la señal de inicio del exón 2. Ahora se conocen pacientes con síntomas mucho más leves o de inicio a una edad mucho más tardía con mutaciones del mismo gen. Algunos de estos son portadores manifiestos.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los niveles séricos de creatina cinasa (CK) son normales. El electromiograma no muestra signos de denervación; suele ser normal, pero puede mostrar mínimas alteraciones miopáticas inespecíficas en los primeros meses de vida. La velocidad de conducción nerviosa puede estar disminuida, pero habitualmente es normal. El electrocardiograma es normal. No se observa cardiomegalia en la radiografía de tórax; las costillas pueden ser delgadas.

DIAGNÓSTICO

Si hay una sospecha diagnóstica importante debido a la presentación clínica, especialmente si el diagnóstico se confirmó en un hermano, pueden realizarse estudios genéticos en el período neonatal. En la mayoría de los casos el diagnóstico no es tan evidente, aunque los hallazgos de la biopsia muscular son diagnósticos desde el nacimiento, incluso en los prematuros. Más del 90% de las fibras musculares son pequeñas y tienen núcleos vesiculares grandes situados en una sola fila central. Los espacios entre los núcleos están ocupados por sarcoplasma que contiene mitocondrias. Las tinciones histoquímicas para la actividad enzimática oxidativa y el glucógeno revelan una distribución central, como en los miotúbulos fetales. El cilindro de miofibrillas muestra una diferenciación histoquímica madura con las tinciones de adenosina trifosfatasa. El tejido conjuntivo de los husos musculares, los vasos sanguíneos, los nervios intramusculares y las placas motoras terminales es maduro. Las características ultraestructurales de la miopatía miotubular neonatal, excepto las que definen la enfermedad, también son maduras. La microscopia electrónica muestra tríadas desorganizadas y pérdida focal de miofilamentos. La vimentina y la desmina muestran una intensa inmunorreactividad en las fibras musculares en la miopatía miotubular, que no se observa en el músculo de un recién nacido normal a término. Se dispone del marcador genético molecular en sangre, que es útil tanto para confirmar el diagnóstico como para realizar el diagnóstico prenatal si hay una fuerte sospecha debido a los antecedentes familiares. El diagnóstico diferencial con otras formas de miopatía congénita está recogido en la tabla 608-4.

GENÉTICA

Al menos hay 5 genes implicados en este trastorno y representan aproximadamente el 80% de los pacientes. Éstos incluyen mutaciones de la miotubularina (gen *MTM1*) con manifestaciones graves ligadas a X; de la dinamina 2 *(DNM2),* de aparición autosómica dominante o esporádica; mutaciones de la anfifisina 2 *(BIN1)* y de la titina *(TTN)* con una herencia autosómica recesiva, y del receptor 1 de la rianodina *(RYR1),* de aparición autosómica recesiva o esporádica.

La herencia recesiva ligada al cromosoma X es el rasgo más común en esta enfermedad cuando afecta a chicos. Las madres de los lactantes afectados están clínicamente asintomáticas, pero en su biopsia muscular se pueden encontrar mínimas alteraciones. Mediante ligamiento genético en el cromosoma X se ha localizado la enfermedad en el locus Xq28, un locus diferente al del gen Xp21 de las distrofias musculares de Duchenne y de Becker. Se ha identificado una deleción en el gen responsable *MTM1*. Éste codifica una proteína denominada miotubularina. Este gen pertenece a una familia de genes similares que

booksmedicos.org

Tabla 608-4 Miopatías congénitas específicas: signos clínicos distintivos

MIOPATÍA	HIPOTONÍA NEONATAL Y DEBILIDAD	FORMA GRAVE CON MUERTE NEONATAL	DEBILIDAD FACIAL	PTOSIS	DEBILIDAD MUSCULAR EXTRAOCULAR
Enfermedad con núcleos centrales	+	0	±	0	0
Miopatía nemalínica	+	+	+	0	0
Miopatía miotubular (miopatía centronuclear)	+	+	+	+	+
Desproporción congénita del tipo de fibras	+	±	±	0	+

+, signo frecuente; ±, signo variable; 0, no característico.
De Volpe JJ: Neurology of the newborn, *5.ª ed., Filadelfia, 2008, Elsevier Saunders, pág. 820.*

codifican varios tipos de fosfatidilinositol-3-fosfatasas, enzimáticamente activas e inactivas, que forman dímeros. *MTM1,* dinamina y anfifisina 2 se localizan en la pared del túbulo T en tríadas. Esta región crucial es donde el potencial de acción libera una señal al receptor de rianodina para liberar calcio. La patogenia se debe a alteraciones en la regulación de la actividad enzimática y en la unión a otras proteínas, inducida por interacciones de los dímeros. Aunque está implicado un único gen, cinco mutaciones puntuales diferentes y muchos alelos diferentes, así como duplicaciones extensas, pueden producir la misma enfermedad clínica. Las mutaciones de la proteína dinamina 2 producen una forma autosómica dominante de miopatía centronuclear y pueden representar más de la mitad de todos los pacientes con miopatía centronuclear, aunque estos casos habitualmente son leves y pueden no manifestarse clínicamente hasta la vida adulta como una debilidad lentamente progresiva y una seudohipertrofia muscular generalizada.

También se conocen otras **formas de miopatía centronuclear menos frecuentes;** algunas son autosómicas recesivas y afectan a ambos sexos, y otras, de carácter esporádico de causa genética desconocida. Las formas recesivas a veces se dividen en una forma de inicio precoz con o sin oftalmoplejía y una forma de inicio tardío sin oftalmoplejía.

TRATAMIENTO

En la actualidad sólo se dispone de tratamiento de soporte y paliativo. La escoliosis progresiva puede tratarse mediante una amplia fusión posterior. Los estudios genéticos y neuropatológicos de la miopatía centronuclear («miotubular») ligada a X han conducido a una terapia génica eficaz en ratones y en perros; incluso después de una sola dosis los animales son más ambulantes y mejoran mucho de la debilidad. Actualmente se está estudiando en seres humanos la terapia de sustitución génica.

PRONÓSTICO

Cerca del 75% de los neonatos con afectación grave de la enfermedad ligada a X fallecen en las primeras semanas o pocos meses de vida. Los que sobreviven no presentan una evolución progresiva, pero tienen incapacidades físicas, raras veces caminan y presentan hipotonía grave. Las formas de comienzo tardío y especialmente las autosómicas dominantes tienen un pronóstico mucho mejor, a menudo con una debilidad estática leve.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

608.2 Desproporción congénita del tipo de fibras musculares

Harvey B. Sarnat

La desproporción congénita del tipo de fibras musculares (DCTFM) se presenta como una miopatía congénita aislada, aunque también se desarrolla asociada a diversos trastornos no relacionados, como la miopatía nemalínica; la enfermedad de Krabbe (leucodistrofia de células globoides), que aparece en una fase temprana de la enfermedad antes de manifestarse la neuropatía; la hipoplasia cerebelosa y otras malformaciones cerebrales; el síndrome alcohólico fetal; algunas glucogenosis; el déficit múltiple de sulfatasa; el síndrome de Lowe; la miopatía de espina rígida, y algunos casos infantiles de distrofia miotónica congénita. Por tanto, la DCTFM debe considerarse un síndrome, a menos que se confirme una mutación genética específica.

PATOGENIA

La asociación de la DCTFM con hipoplasia cerebelosa sugiere que la patogenia puede deberse a una influencia suprasegmentaria anormal sobre la unidad motora en desarrollo durante la fase de diferenciación histoquímica del músculo entre las 20 y las 28 semanas de gestación. El tipo de fibras musculares y su crecimiento están determinados por la inervación y pueden mutar incluso en los adultos. Aunque la DCTFM realmente no se corresponde con ningún estadio normal del desarrollo, parece ser un trastorno embrionario de la diferenciación y el crecimiento del tipo de fibras.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como proceso aislado, no asociado a otras enfermedades, la DCTFM es un trastorno no progresivo que se manifiesta al nacer. Los pacientes presentan hipotonía y debilidad muscular generalizada, pero la debilidad generalmente no es grave y la dificultad respiratoria y la disfagia son raras. Un 25% de los pacientes pueden tener contracturas al nacimiento. Es habitual que el lactante tarde en conseguir el control cefálico y que presente un retraso del desarrollo motor. La marcha libre generalmente se consigue entre los 18 y los 24 meses. Debido a la hipotonía, puede producirse subluxación de las caderas. La masa muscular está disminuida. La atrofia muscular y la hipotonía son desproporcionadas en relación con la debilidad muscular y el niño puede tener más fuerza de la que se espera durante la exploración. La miocardiopatía es una complicación rara.

La facies de los niños con DCTFM con frecuencia hace sospechar el diagnóstico, sobre todo cuando el niño es derivado para valorar un retraso del desarrollo e hipotonía. El cráneo es dolicocéfalo y existe debilidad muscular facial. El paladar generalmente es muy ojival. Los músculos del tronco y las extremidades son hipotróficos. El fenotipo es muy similar al de la miopatía nemalínica, que también puede asociar una DCTFM como parte del cuadro clínico. Los pacientes no refieren mialgias. La evolución clínica no es progresiva.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los resultados de la CK sérica, el ECG, el EMG y la velocidad de conducción nerviosa son normales en la DCTFM. Cuando se asocian otras enfermedades, las pruebas de laboratorio mostrarán las características específicas de dichos trastornos.

DIAGNÓSTICO

La DCTFM se diagnostica mediante una biopsia muscular que muestra una desproporción tanto en el tamaño como en el cociente relativo del tipo histoquímico de fibras: las fibras tipo I son uniformemente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Amburgey K, Lawlor MW, Del Gaudio D, et al: Large duplications in MTM1 associated with myotubular myopathy, *Neuromuscul Disord* 23:214-218, 2013.

Catteruccia M, Fattori F, Codemo V, et al: Centronuclear myopathy related to dynamin-2 mutations: clinical, morphological, muscle imaging and genetic features of an Italian cohort, *Neuromuscul Disord* 23:229-238, 2013.

Ceyhan-Birsoy O, Agrawal PB, Hidalgo C, et al: Recessive truncating titin gene, TTN mutations presenting as centronuclear myopathy, *Neurology* 81:1-10, 2013.

Dowling JJ, Vreede AP, Low SE, et al: Loss of myotubularin function results in T-tubule disorganization in zebrafish and human myotubular myopathy, *PLoS Genet* 5:e1000372, 2009.

Lawlor MW, Armstrong D, Viola MG, et al: Enzyme replacement therapy rescues weakness and improves muscle pathology in mice with X-linked myotubular myopathy, *Hum Mol Genet* 22:1525-1538, 2013.

Pierson CR, Tomczak K, Agrawal P, et al: X-linked myotubular and centronuclear myopathies, *J Neuropathol Exp Neurol* 64:555-564, 2005.

Romero NB: Centronuclear myopathies: a widening concept, *Neuromuscul Disord* 20:229-237, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pequeñas y más numerosas que las fibras tipo II, que son hipertróficas. No se observa degeneración de las fibras musculares ni otras alteraciones miopáticas. La biopsia es diagnóstica al nacer. La tabla 608-2 enumera las características que distinguen a la DCTFM de otras miopatías congénitas.

GENÉTICA

Muchos casos de DCTFM simple son esporádicos, aunque en algunas familias está bien documentada una herencia autosómica recesiva y en otras se sospecha un rasgo autosómico dominante. Las formas hereditarias tienen una base genética heterogénea; se ha documentado una mutación en el gen del receptor de la insulina en el locus 19p13.2. Se ha visto una translocación, t(10;17), en una familia. También se ha descrito transmisión ligada al cromosoma X en el locus Xp23.12-p11.4 y en el locus Xq13.1-q22.1. En tres familias diferentes con DCTFM se ha demostrado una mutación sin sentido en heterocigosis en el gen de la α-actina del músculo esquelético *(ACTA1),* pero es posible que este defecto genético ocurra en una minoría de casos; la alteración genética más frecuente son las mutaciones en *TPM3*. Al igual que en la miopatía miotubular ligada a X, las duplicaciones extensas del gen *TPM3* pueden producir una DCTFM. En la DCTFM asociada con hipoplasia cerebelosa, el efecto genético se produce sobre el desarrollo del cerebelo y la expresión muscular es secundaria.

TRATAMIENTO

No se dispone de tratamiento farmacológico. La fisioterapia puede ser útil en algunos pacientes para reforzar los músculos que no se ejercitan lo suficiente con las actividades diarias. Las contracturas congénitas leves con frecuencia responden bien a los ejercicios suaves que aumenten la amplitud de movimiento, y raramente requieren yesos o cirugía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

608.3 Miopatía nemalínica

Harvey B. Sarnat

Los bastones nemalínicos (derivado del griego *nema,* que significa «filamento») son estructuras anormales similares a inclusiones en forma de bastón en las fibras musculares. Son difíciles de demostrar en la histología con la tinción convencional de hematoxilina-eosina, pero se observan fácilmente con tinciones especiales. No son cuerpos de inclusión extraños, sino un exceso de material de las bandas Z, con una ultraestructura similar a la de estas bandas (fig. 608-2). Químicamente, los bastones están compuestos por actina, α-actinina, tropomiosina-3 y la proteína nebulina. La formación de los bastones nemalínicos puede constituir una reacción inusual de las fibras musculares a una lesión específica, porque estas estructuras en bastón raramente se han encontrado en otras enfermedades. Son muy abundantes en la miopatía congénita conocida como *enfermedad con bastones de nemalina*. La mayor parte de los bastones se encuentran en el interior de las miofibrillas, pero en ocasiones se observan bastones intranucleares mediante microscopia electrónica. Se observan bastones intranucleares fundamentalmente en neonatos con debilidad grave, normalmente indican mutaciones de *ACTA1* y pueden coexistir con los bastones citoplasmáticos más habituales. La miopatía nemalínica producida por mutaciones de *ACTA1* es una dentro del espectro de las «actinopatías».

Las mutaciones en la tropomiosina-2 *(TPM2)* pueden producir una miopatía congénita relacionada con la miopatía con bastones de nemalina, denominada **miopatía en casquete,** en la cual se observan focalmente en la periferia de las fibras acúmulos de miofilamentos distorsionados. Pueden coexistir con bastones de nemalina miofibrilares. Se demuestra un mosaicismo somático en la miopatía nemalínica relacionada con *TPM2* con estructuras en casquete.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se conocen formas neonatales, infantiles y juveniles de la enfermedad. La forma neonatal es grave y generalmente fatal por fallo respiratorio desde el nacimiento. La forma infantil se caracteriza por hipotonía y debilidad generalizadas, puede cursar con afectación de la musculatura bulbar y respiratoria y las masas musculares son muy hipotróficas (fig. 608-3). El cráneo es dolicocéfalo y el paladar muy ojival o incluso hendido. Los músculos de la mandíbula pueden estar demasiado débiles para mantener la boca cerrada (fig. 608-4). La madre puede referir disminución de movimientos fetales durante la gestación, y los neonatos pueden sufrir hipoxia y disfagia; en ocasiones presentan artrogriposis. Los niños con las formas neonatal grave e infantil de miopatía nemalínica tienen una facies y un fenotipo que pueden ser indistinguibles de los de la distrofia miotónica neonatal, pero sus madres no tienen alteraciones fenotípicas faciales. La forma juvenil es la más leve y no se asocia con fallo respiratorio, pero el fenotipo, incluida la afectación facial, es similar.

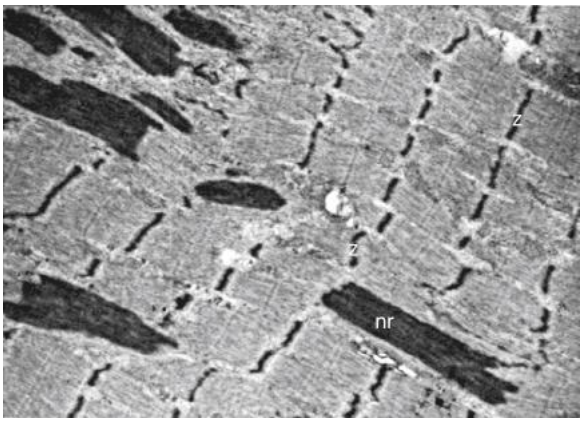

Figura 608-2 Microfotografía electrónica de un músculo del paciente mostrado en la figura 608-4. Se observan los cuerpos nemalínicos *(nr)* en muchas miofibrillas. Son idénticos en composición a las bandas Z normales *(z)* (×6.000).

Figura 608-3 Espalda de una niña de 13 años de edad con la forma juvenil de la miopatía nemalínica. Los músculos paraespinales están muy hipotróficos y la escápula alada es evidente. La masa muscular de las extremidades también está muy disminuida tanto proximal como distalmente.

booksmedicos.org

Bibliografía

Amburgey K, Lawlor MW, Del Gaudio D, et al: Large duplications in MTM1 associated with type I myofiber hypotrophy in congenital fiber-type disproportion, *Hum Mutat* 31:176-183, 2010.

Clarke NF, Kolski H, Dye D, et al: Mutations in TPM3 are a common cause of congenital fiber type disproportion, *Ann Neurol* 63:327-329, 2008.

Clarke NF: Congenital fiber-type disproportion, *Semin Pediatr Neurol* 18:264-271, 2011.

Laing NC, Clarke NF, Dye DE, et al: Actin mutations are one cause of congenital fibre type disproportion, *Ann Neurol* 56:689-694, 2004.

Lawlor MW, Dechene ET, Roumm E, et al: Mutations of tropomyosin 3 (TPM3) are common and associated with type 1 myofiber hypotrophy in congenital fiber type disproportion, *Hum Mutat* 31(2):176-183, 2010.

Sarnat HB: *Congenital muscle fiber-type disproportion*, San Diego, 2013, MedLink.

Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, et al: Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child, *N Engl J Med* 350:2682-2688, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 608-4 Forma infantil de la miopatía nemalínica en un niño de 6 años de edad. La debilidad facial y la atrofia muscular generalizada son graves. La cabeza es dolicocéfala. La boca generalmente está abierta debido a que los maseteros son tan débiles que no pueden mantener la mandíbula elevada contra la gravedad más de unos segundos.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

El nivel sérico de CK es normal o discretamente elevado. La biopsia muscular es diagnóstica. Además de los bastones de nemalina característicos, también muestra una DCTFM o al menos un predominio de las fibras tipo I. En algunos pacientes se observan uniformemente fibras tipo I con pocas o ninguna fibra tipo II. En algún caso grave con síntomas progresivos se ha encontrado degeneración miofibrilar focal y un incremento de las enzimas lisosómicas. La presencia de bastones nemalínicos intranucleares, demostrables mediante microscopia electrónica, se correlaciona con manifestaciones clínicas más graves. Dado que se pueden encontrar cuerpos nemalínicos en otras miopatías, su presencia en la biopsia muscular no es patognomónica en ausencia de manifestaciones clínicas que apoyen el diagnóstico. Los casos de inicio en el adulto se pueden asociar con una gammapatía monoclonal.

GENÉTICA

Existen formas autosómicas dominantes y autosómicas recesivas de la miopatía nemalínica, así como una forma dominante ligada al cromosoma X en niñas. La miopatía nemalínica puede estar producida por mutaciones en al menos 7 genes, incluidos los de α-actina, α-tropomiosina, β-tropomiosina, troponina-T, nebulina, cofilina-2 y el miembro de la familia similar a Kelch *(KLML40)*. La última produce una miopatía nemalínica autosómica recesiva neonatal grave. Las proteínas codificadas por todos estos genes están relacionadas con los filamentos finos de las miofibrillas. La miopatía nemalínica dominante está causada con mayor frecuencia por mutaciones de *ACTA-1* o de la α-tropomiosina (*TPM3* en el locus 1q21-23); las mutaciones recesivas derivan con mayor frecuencia de mutaciones de la nebulina (locus 2q21.2-q22), que representan aproximadamente la mitad de los casos de miopatía nemalínica y son particularmente prevalentes en judíos askenazíes. Algunas mutaciones en el gen de la α-actina dan lugar a algunas miopatías neonatales graves con masas de filamentos finos exclusivamente, con o sin bastones. Las mutaciones en la tropomiosina-2 pueden producir una miopatía congénita con hallazgos inespecíficos. Los defectos en la α-actina, tanto de las variedades autosómica dominante como recesiva, se producen en el mismo locus 1q42.1. El defecto de la β-tropomiosina heredado de forma autosómica dominante en 9q13 y los defectos de la α-tropomiosina son raros y representan sólo el 3% de los pacientes con miopatía nemalínica. Un defecto recesivo de la troponina-T en el locus 19q13 sólo se ha observado en la población Amish, en la que la incidencia de miopatía nemalínica es muy alta, 1:500, mientras que en Australia y en grupos étnicos distintos del Amish se estima en 1:500.000.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento es de soporte. Los niños que sobreviven terminan confinados a una silla de ruedas eléctrica y generalmente son incapaces de realizar movimientos contra la gravedad. Están afectados los músculos tanto proximales como distales. Puede presentarse artrogriposis congénita, lo cual conlleva un peor pronóstico. Puede ser necesario realizar una gastrostomía por la disfagia crónica. En la forma juvenil, los pacientes son capaces de deambular y de realizar la mayor parte de las actividades de la vida diaria. La debilidad muscular generalmente no es progresiva, pero algunos pacientes tienen más dificultades con el tiempo o pueden entrar en una fase de debilidad progresiva. La miocardiopatía es una complicación infrecuente. La muerte suele sobrevenir por insuficiencia respiratoria, con o sin neumonía asociada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

608.4 Miopatía con núcleos centrales, minicore y multicore

Harvey B. Sarnat

La enfermedad con núcleos centrales se manifiesta con frecuencia en niños con un enlentecimiento del desarrollo motor que presentan hipotonía y tienen una ligera debilidad, sobre todo en la cintura pélvica; puede diagnosticarse una luxación congénita de caderas en el período neonatal. En los niños más mayores, la enfermedad con núcleos centrales es un diagnóstico diferencial importante de la escoliosis toracolumbar progresiva. Las miopatías con núcleos centrales se transmiten con carácter autosómico dominante o recesivo y están causadas por alteraciones del mismo gen en el locus 19q13.1. Este gen codifica el receptor de la rianodina *(RYR1),* un receptor tetramérico de un canal de calcio no dependiente de voltaje en el retículo; es prevalente en el retículo sarcoplásmico y sobre todo en la unión del túbulo T con las cisternas del retículo sarcoplásmico. Contiene el canal mediante el cual el calcio es liberado entre los miofilamentos. Las mutaciones del gen *RYR1* también son la causa de la **hipertermia maligna.**

Tanto la forma dominante como la recesiva se caracterizan por hipotonía en el período de lactante, debilidad proximal, atrofia muscular y afectación de los músculos faciales y de los flexores del cuello. Es frecuente observar contracturas de rodillas, caderas y otras articulaciones, y también puede desarrollarse cifoescoliosis y pies cavos, incluso sin excesiva debilidad axial o muscular distal. Hay una alta incidencia de anomalías cardíacas. El curso no es progresivo, excepto para las contracturas. En una variante también existe oftalmoplejía externa. Casos infrecuentes de miopatía minicore también exhiben una miocardiopatía hipertrófica asociada a deficiencia de la acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena corta.

La enfermedad se caracteriza patológicamente por la presencia de cores centrales dentro de las fibras musculares formados sólo por citoplasma granular amorfo con ausencia de miofibrillas y organelas. Las técnicas histoquímicas muestran una pérdida de actividad enzimática en el interior de todos los tipos de cores, así como ausencia de proteínas contráctiles (actina y miosina) que forman los miofilamentos finos y gruesos. En algunas familias se describen variantes de los cores centrales, denominadas *minicores* y *multicores*.

Los minicores o multicores son áreas pequeñas, generalmente múltiples, en el interior de las fibras musculares, que carecen de mitocondrias y muestran discos Z ondulados. Pueden estar producidas por mutaciones en el gen para la selenoproteína N *(SEPN1),* localizada en las tríadas, aunque también se han descrito mutaciones de *RYR1*. La distinción que se realizaba antes entre cores únicos y múltiples en las miofibrillas ahora se cree que es de escasa relevancia y que representan el mismo proceso patológico.

El valor sérico de CK es normal en la enfermedad con núcleos centrales excepto durante las crisis de hipertermia maligna, la cual puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

de Winter JM, Buck D, Hidalgo C, et al: Troponin activator augments muscle force in nemaline myopathy patients with nebulin mutations, *J Med Genet* 50:383-392, 2013.

Gatayama R, Ueno K, Nakamura H, et al: Nemaline myopathy with dilated cardiomyopathy in childhood, *Pediatrics* 131:e1986-e1990, 2013.

Malfatti E, Schaeffer U, Chapon F, et al: Combined cap disease and nemaline myopathy in the same patient caused by an autosomal dominant mutation in the TPM3 gene, *Neuromuscul Disord* 23(12):992-997, 2013.

Nowak KJ, Ravenscroft G, Laing NG: Skeletal muscle α-actin diseases (actinopathies): pathology and mechanisms, *Acta Neuropathol* 125:19-32, 2013.

Tasca G, Fattori F, Ricci E, et al: Somatic mosaicism in TPM2-related myopathy with nemaline rods and cap structures, *Acta Neuropathol* 125:169-171, 2013.

Wallgren-Patterson C, Pelin K, Nowak KH, et al: Genotype-phenotype correlations in nemaline myopathy caused by mutations in the genes for nebulin and skeletal muscle α-actin, *Neuromuscul Disord* 14:461-470, 2004.

Wallgren-Pattersson C, Sewry CA, Nowak KJ, et al: Nemaline myopathies, *Semin Pediatr Neurol* 18:230-238, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

producir rabdomiólisis o una necrosis extensa aguda de miofibras (v. cap. 611.2). La miopatía con núcleos centrales se asocia frecuentemente a hipertermia maligna, que puede preceder al diagnóstico de la enfermedad. Se debería tener una especial precaución en todos estos pacientes y pautarles dantroleno de forma preventiva antes de administrarles cualquier agente anestésico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

608.5 Miopatías miofibrilares

Harvey B. Sarnat

La mayoría de las miopatías miofibrilares no son sintomáticas en la infancia, pero ocasionalmente niños mayores y adolescentes pueden tener síntomas precoces inespecíficos de debilidad proximal y distal. Se puede ver una forma infantil que cursa con hipotonía y debilidad en el período neonatal, y se asocia con disfagia e insuficiencia respiratoria desproporcionadamente graves, que pueden desencadenar a veces una muerte precoz. Sin embargo, no es progresiva y algunos pacientes mejoran clínicamente en la etapa preescolar o al inicio de la edad de escolarización y adquieren la capacidad de deglutir a los 3 años de edad. Una minoría de casos puede complicarse con una miocardiopatía.

El diagnóstico se establece con la biopsia muscular: se observan algunas áreas en los sarcómeros de la fibra muscular con desorganización y disolución de las miofibrillas junto a otras áreas normales dentro de la misma fibra. Estas zonas se asocian con una ondulación de las bandas Z y un aumento focal de filamentos intermedios de desmina, miotilina y αβ-cristalina. Es necesario realizar un estudio inmunohistoquímico y ultraestructural. En su etiología se ha implicado una mutación en el gen de la desmina como un factor contribuyente en las miopatías miofibrilares tanto de inicio en el adulto como en la infancia, aunque el defecto principal es una mutación en la molécula αβ-cristalina, no una regulación al alza de la misma. En algunos pacientes se ha detectado un defecto mitocondrial secundario.

Se ha descrito una miopatía autosómica recesiva exclusiva en nativos cree recién nacidos que se caracteriza por una hipertonía muscular grave generalizada que no revierte con bloqueantes neuromusculares, por lo que es de origen miopático. La mayoría de los pacientes fallecen en la infancia por insuficiencia respiratoria debido a la afectación del diafragma. Los hallazgos de la biopsia muscular son similares a los de otras miopatías miofibrilares (fig. 608-5); la causa es una nueva mutación del gen de la αβ-cristalina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

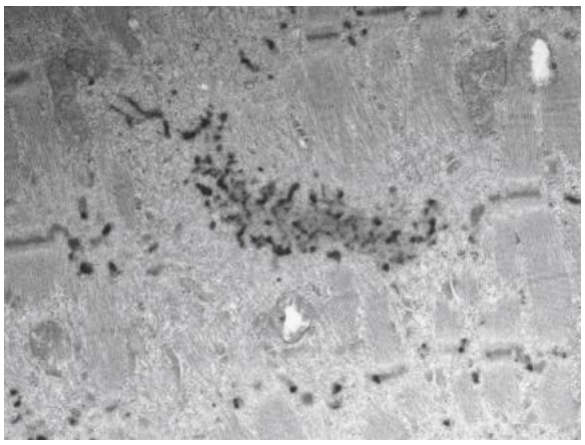

Figura 608-5 Microfotografía electrónica de la biopsia del músculo cuádriceps femoral de una niña nativa de 1 mes de edad con miopatía miofibrilar de los cree. Dentro de la misma miofibra, algunos sarcómeros están bien formados y otros muestran desorganización de los miofilamentos gruesos y finos y fragmentación de las bandas Z. Las mitocondrias parecen normales (×21.400).

608.6 Malformaciones cerebrales y desarrollo muscular

Harvey B. Sarnat

Los lactantes con **hipoplasia cerebelosa** presentan hipotonía y retraso del desarrollo, especialmente en habilidades motoras groseras. En ocasiones es necesario realizar una biopsia muscular para excluir una miopatía congénita. La muestra de biopsia puede mostrar un retraso de la maduración del músculo, predominio de un tipo de fibras o una DCTFM. Otras malformaciones del cerebro también pueden asociarse a patrones histoquímicos anormales, pero es menos probable que las lesiones supratentoriales alteren el desarrollo muscular que las lesiones del tronco del encéfalo o el cerebelo. Es probable que los impulsos descendentes anormales a lo largo de las vías bulbomedulares alteren los patrones de descarga de las neuronas motoras inferiores que determinan la diferenciación histoquímica del músculo a las 20-28 semanas de gestación. El haz corticoespinal no participa porque todavía no es funcional durante este período de la vida fetal.

Varias distrofias musculares congénitas (v. cap. 609.6), como el síndrome de Walker-Warburg, la enfermedad de Fukuyama y la enfermedad músculo-ojo-cerebro de Santavuori, se acompañan de malformaciones cerebrales mayores, como paquigiria y lisencefalia. Está claro que, al menos en algunos casos, la proteína anómala implicada en la patogenia del síndrome se expresa tanto en el músculo como en el cerebro y es importante tanto para la estabilización del músculo como para la migración de las neuronas centrales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

608.7 Amioplasia

Harvey B. Sarnat

La ausencia congénita de algún músculo aislado es frecuente y a menudo asimétrica. Una aplasia frecuente es la del *músculo palmar menor* en el compartimento anterior del antebrazo, que falta en el 30% de los sujetos normales y se compensa completamente por los otros flexores de la muñeca. La ausencia unilateral del *músculo esternocleidomastoideo* es una causa de tortícolis congénita. La ausencia de un *músculo pectoral mayor* forma parte de la **anomalía de Poland.**

Cuando no se desarrolla la inervación, como ocurre en los miembros inferiores en los casos graves de *mielomeningocele,* puede producirse una falta de desarrollo de los músculos. En la *agenesia sacra,* los somitas anormales que no consiguen formar los cuerpos vertebrales también pueden originar un fracaso de la formación de los músculos de la misma placa mesodérmica defectiva, un trastorno de inducción que da lugar a una amioplasia segmentaria. Los músculos esqueléticos de las extremidades no pueden diferenciarse a partir de los miómeros embrionarios cuando no se forman los huesos largos. La ausencia de un hueso largo, como el radio, se asocia a una aplasia o hipoplasia variable de los músculos asociados, como el *palmar mayor*. La atrofia neurógena del músculo en fase terminal en ocasiones también se denomina **amioplasia,** pero este término es semánticamente incorrecto.

La **amioplasia generalizada** suele dar lugar a la muerte fetal y los niños que nacen raramente sobreviven. A partir de estudios genéticos en ratones se sospecha que este proceso se debe a una mutación en uno de los genes miógenos, pero esto no ha sido probado en seres humanos.

608.8 Disgenesia muscular (síndrome miopático de Proteus)

Harvey B. Sarnat

El **síndrome de Proteus** es un trastorno del crecimiento celular que afecta a los tejidos ectodérmicos y mesodérmicos, lo que representa un mosaicismo celular. El defecto genético es una mutación del gen *AKT1,*

booksmedicos.org

Bibliografía

Quinlivan RM, Muller CR, Davis M, et al: Central core disease: clinical, pathological, and genetic features, *Arch Dis Child* 88:1051-1055, 2003.

Zhou H, Jungbluth H, Sewry CA, et al: Molecular mechanisms and phenotypic variation in RYR1-related congenital myopathies, *Brain* 130:2024-2036, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Del Bigio M, Chudley AF, Sarnat H, et al: Infantile muscular dystrophy in Canadian Aboriginals is an αB-crystallinopathy, *Ann Neurol* 69:866-871, 2011.

Selcen D, Bromberg MB, Chin SS, et al: Reducing bodies and myofibrillar features in FHL1 muscular dystrophy, *Neurology* 77:1951-1959, 2011.

Selcen D, Engel AG: Myofibrillar myopathies, *Handb Clin Neurol* 101:143-154, 2011.

booksmedicos.org

Bibliografía

Sarnat HB: Cerebral dysgeneses and their influence on fetal muscle development, *Brain Dev* 8:495-499, 1986.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de la misma familia genética que *AKT3,* el cual produce hemimegalencefalia; de hecho, muchos casos de síndrome de Proteus también presentan hemimegalencefalia. Estos genes participan en la diana en los mamíferos de la vía de la rapamicina. El síndrome de Proteus también se caracteriza por un crecimiento asimétrico de las extremidades, lesiones cutáneas verrugosas, angiomas de diferentes tipos, engrosamiento de los huesos y crecimiento excesivo de los músculos sin debilidad. Puede manifestarse por crisis epilépticas refractarias en el período neonatal en raras ocasiones. En el examen histológico se observa una *disgenesia muscular* única. Hay zonas de músculo anómalo adyacentes a las zonas de músculo normal y no siguen los límites anatómicos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

608.9 Hipotonía congénita benigna

Harvey B. Sarnat

La *hipotonía congénita benigna* no es una enfermedad, sino un término que describe a los lactantes o niños con hipotonía no progresiva de origen desconocido. La hipotonía no se asocia generalmente a debilidad muscular ni a retraso del desarrollo, aunque algunos niños adquieren las habilidades motoras groseras más lentamente de lo normal. Los reflejos de estiramiento muscular son normales o hipoactivos. No existen anomalías de los pares craneales y la inteligencia es normal.

El **diagnóstico** es de exclusión (v. tabla 607-2 en el cap. 607), tras demostrar que no hay alteraciones en los estudios de laboratorio y que la biopsia muscular y las pruebas de imagen cerebral, con especial atención al cerebelo, son normales. En algunos casos leves, la biopsia muscular es aplazada al seguir la evolución clínica a lo largo del tiempo, aunque el diagnóstico en estos lactantes es más provisional. No se ha identificado una base genética molecular conocida para este síndrome. El diagnóstico diferencial se recoge en la tabla 607-3 del capítulo 607.

El **pronóstico** generalmente es bueno; no requiere tratamiento específico. No se desarrollan contracturas. La fisioterapia puede ayudar a alcanzar los hitos motores (marcha independiente) antes de lo esperado. La hipotonía persiste durante la vida adulta. El trastorno no siempre es tan «benigno» como indica su nombre, porque una complicación frecuente es la luxación recurrente de las articulaciones, sobre todo de los hombros. La movilidad excesiva de la columna puede dar lugar a lesiones por distensión, compresión o compromiso vascular de las raíces nerviosas o de la médula espinal. Esto constituye un riesgo especial en los pacientes que hacen gimnasia o que se convierten en artistas de circo gracias a la flexibilidad de las articulaciones sin sufrir debilidad muscular o dolor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

608.10 Artrogriposis

Harvey B. Sarnat

La **artrogriposis múltiple congénita** no es una enfermedad sino un término descriptivo que hace referencia a la presencia de múltiples contracturas congénitas; su etiología es heterogénea (v. cap. 682).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **609**

Distrofias musculares

Harvey B. Sarnat

El término *distrofia* significa crecimiento anormal y deriva del griego *trophe,* que significa «nutrición». Una distrofia muscular se distingue de otras enfermedades neuromusculares por 4 criterios obligatorios: es una miopatía primaria, tiene una base genética, la evolución es progresiva y, en algún momento de la enfermedad, las fibras musculares degeneran y mueren. Esta definición excluye trastornos neurogénicos como la atrofia muscular espinal, miopatías no hereditarias como la dermatomiositis, miopatías congénitas no progresivas ni necrosantes como la desproporción congénita del tipo de fibras musculares y miopatías metabólicas hereditarias no progresivas. Algunas miopatías metabólicas pueden cumplir la definición de distrofia muscular progresiva, pero tradicionalmente no se clasifican dentro de las distrofias (deficiencia de carnitina en músculo).

Es posible que todas las distrofias musculares puedan reclasificarse posteriormente como miopatías metabólicas una vez se conozcan mejor los defectos bioquímicos. Las distrofias musculares son un grupo de trastornos no relacionados que se transmiten mediante rasgos genéticos diferentes y difieren en su expresión y evolución clínicas. Algunas se manifiestan desde el nacimiento y pueden dar lugar a una muerte precoz; otras siguen una evolución muy lentamente progresiva durante varias décadas, pueden ser compatibles con una esperanza de vida normal o incluso pueden no ser sintomáticas hasta el final de la vida adulta. Algunas categorías de distrofias, como las distrofias musculares de cinturas, no son una enfermedad homogénea, sino síndromes que engloban diferentes miopatías. Las relaciones entre las diferentes distrofias musculares se determinan por la genética molecular y no por las similitudes o diferencias clínicas o histopatológicas.

609.1 Distrofias musculares de Duchenne y de Becker

Harvey B. Sarnat

La **distrofia muscular de Duchenne** (DMD) es la enfermedad neuromuscular hereditaria más frecuente y afecta a todas las razas y grupos étnicos. Clínicamente se caracteriza por debilidad progresiva, afectación cognitiva, hipertrofia de pantorrillas y proliferación del tejido conjuntivo en el músculo. Su incidencia es de 1:3.600 varones nacidos vivos. Esta enfermedad se hereda con carácter recesivo ligado al cromosoma X. El gen anormal se encuentra en el locus Xp21 de dicho cromosoma y es uno de los genes más grandes. La **distrofia muscular de Becker** (DMB) es fundamentalmente la misma enfermedad que la DMD, con un defecto genético en el mismo locus, pero las manifestaciones clínicas son más leves y la evolución más prolongada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es raro que los lactantes tengan síntomas al nacer o en los primeros meses de vida, aunque algunos pueden tener una hipotonía leve. Las habilidades motoras, como darse la vuelta, sentarse y ponerse de pie, generalmente se alcanzan a las edades adecuadas, pero puede haber un ligero retraso. El primer signo de debilidad muscular puede ser un mal control de la cabeza durante la lactancia. No tienen una facies característica porque la debilidad muscular facial es un fenómeno tardío; puede observarse una sonrisa «transversal» u horizontal. La marcha generalmente se consigue a una edad normal, alrededor de los 12 meses, pero puede observarse de forma sutil una debilidad muscular de la cintura pélvica desde los 2 años de edad. Los niños que comienzan a andar pueden adoptar una postura lordótica cuando permanecen de pie para compensar la debilidad glútea. El signo de Gowers con frecuencia es evidente hacia los 3 años y es muy manifiesto hacia los 5 o 6 años (v. fig. 590-5 en el cap. 590). En esta edad aparece la marcha en Trendelenburg con bamboleo de las caderas. Las manifestaciones más frecuentes en la infancia pueden ser el retraso de la adquisición de la marcha independiente, caídas, marcha de puntillas, dificultad para correr o subir escaleras, retraso del desarrollo y, con menor frecuencia, hipertermia maligna después de una anestesia.

El período de tiempo durante el que el paciente puede caminar libremente es muy variable. Algunos pacientes quedan confinados a una silla de ruedas hacia los 7 años de edad; no obstante, la mayoría de los pacientes continúan caminando con dificultades crecientes hasta los 10 años de edad sin intervenciones ortopédicas. Con correcciones ortésicas, fisioterapia y, en ocasiones, cirugía menor (alargamiento del tendón de Aquiles), la mayoría de ellos son capaces de caminar hasta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, et al: A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome, *N Engl J Med* 365:611-619, 2011.

Sarnat HB, Diadori P, Trevenen CL: Myopathy of the Proteus syndrome: hypothesis of muscular dysgenesis, *Neuromuscul Disord* 3:293-301, 1993.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Laugel V, Cossee M, Matis J, et al: Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates, *Eur J Pediatr* 167:517-523, 2008.

Mintz-Itkin R, Lerman-Sagie T, Zuk L, et al: Does physical therapy improve outcome in infants with joint hypermobility and benign hypotonia? *J Child Neurol* 24:714-719, 2009.

booksmedicos.org

Bibliografía

Haliloglu G, Topaloglu H: Arthrogryposis and fetal hypomobility syndrome, *Handb Clin Neurol* 113:1311-1319, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los 12 años de edad. La deambulación es importante no sólo para posponer la depresión psicológica que genera la pérdida de una función que garantiza la independencia personal, sino también porque la escoliosis generalmente no se convierte en una complicación importante mientras el paciente continúa caminando, incluso aunque sólo sea durante 1 hora diaria. La escoliosis con frecuencia progresa rápidamente cuando el paciente queda confinado a una silla de ruedas.

La progresión inexorable de la **debilidad muscular** continúa durante la 2.ª década. La función de los músculos distales suele estar bien preservada y permite a los niños utilizar los cubiertos, escribir o usar el teclado de un ordenador. La afectación de los músculos respiratorios se manifiesta por debilidad e ineficacia de la tos, infecciones pulmonares frecuentes y disminución de la reserva respiratoria. La debilidad faríngea puede provocar episodios de aspiración, regurgitación nasal de los líquidos y una voz de tipo nasal. La función de los músculos extraoculares no se ve alterada. La incontinencia por debilidad del esfínter anal y uretral es un fenómeno infrecuente y muy tardío.

Las **contracturas** afectan más a menudo a los tobillos, las rodillas, las caderas y los codos. La **escoliosis** es frecuente. La deformidad torácica más adelante compromete la capacidad pulmonar y comprime el corazón. La escoliosis progresa más rápidamente después de que el niño pierde la marcha, y puede ser incómoda o dolorosa. El aumento de tamaño de las pantorrillas (seudohipertrofia) y la atrofia de los músculos de los muslos son signos clásicos. El aumento de volumen muscular está causado por hipertrofia de algunas fibras musculares, infiltración del músculo por grasa y proliferación del colágeno. Después de las pantorrillas, la localización más frecuente de la hipertrofia muscular es la lengua, seguida por los músculos del antebrazo. No existen fasciculaciones en la lengua. La musculatura esfinteriana voluntaria raramente se ve afectada.

Si las contracturas en el tobillo no son intensas, los reflejos aquíleos están conservados hasta fases terminales. Los reflejos rotulianos pueden estar presentes hasta los 6 años de edad, pero son menos vivos que los aquíleos y finalmente desaparecen. En las extremidades superiores, el reflejo braquiorradial suele ser más vivo que el reflejo bicipital o tricipital.

La **miocardiopatía,** incluyendo taquicardia persistente y fallo miocárdico, se observa en el 50-80% de los pacientes con esta enfermedad. La gravedad de la afectación cardíaca no se relaciona necesariamente con el grado de debilidad muscular esquelética. Algunos pacientes fallecen precozmente debido a miocardiopatía grave cuando aún conservan la deambulación; otros, en fases terminales de la enfermedad, tienen una función cardíaca bien compensada. Puede haber disfunción del músculo liso, particularmente del tracto gastrointestinal, aunque es un síntoma menor, con frecuencia no valorado de forma adecuada.

Todos los pacientes tienen **afectación cognitiva,** aunque sólo un 20-30% tienen un CI menor de 70. La mayoría presentan problemas de aprendizaje, pero pueden mantener el nivel de aprendizaje adecuado si disponen de apoyo pedagógico. Unos pocos pacientes presentan retraso mental profundo, pero no existe correlación con la gravedad de la miopatía. La epilepsia es ligeramente más frecuente que en la población pediátrica general. Puede desarrollarse un comportamiento de tipo autista, pero es infrecuente. La distrofina se expresa en el cerebro y en la retina, al igual que en el músculo estriado o en el músculo cardíaco, pero el nivel es menor en el cerebro que en el músculo. Esta distribución puede explicar algunas de las manifestaciones del sistema nervioso central. Se han detectado neuropatológicamente anomalías en la arquitectura cortical y en la arborización dendrítica; mediante RM se ha demostrado atrofia cortical en fases tardías de la enfermedad. Los cambios degenerativos y la fibrosis del músculo constituyen un proceso indoloro. No aparecen mialgias ni espasmos musculares. La calcinosis del músculo es rara.

Los pacientes fallecen generalmente alrededor de los 18-20 años de edad. Las causas de la muerte pueden ser insuficiencia respiratoria durante el sueño, insuficiencia cardíaca intratable, neumonía o, en ocasiones, aspiración y obstrucción de la vía respiratoria.

En la **DMB,** los niños son capaces de caminar hasta el final de la adolescencia o el inicio de la vida adulta. La seudohipertrofia de las pantorrillas, la miocardiopatía y la elevación de los niveles séricos de creatina cinasa (CK) son similares a las de los pacientes con DMD. Los problemas de aprendizaje son menos frecuentes. El inicio de la debilidad muscular es más tardío en la DMB que en la DMD. La muerte generalmente se produce hacia la mitad o el final de la tercera década de la vida; menos de la mitad de los pacientes sobreviven hasta los 40 años de edad y los que sobreviven se encuentran gravemente discapacitados.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

El nivel sérico de CK está siempre elevado en la DMD, incluso en las fases presintomáticas y al nacer. La concentración sérica habitual es de 15.000-35.000 UI/l (normal <160 UI/l). Un nivel sérico de CK normal es incompatible con el diagnóstico de DMD, aunque en las fases terminales de la enfermedad el valor de la CK sérica puede ser considerablemente más bajo de lo que era en los años previos, porque existe menos músculo susceptible de degeneración. Otras enzimas lisosómicas del músculo, como la aldolasa y la aspartato aminotransferasa, también están elevadas, pero son menos específicas.

La valoración cardíaca mediante ecocardiografía, electrocardiograma (ECG) y radiografía de tórax es esencial y debe repetirse periódicamente. Después de establecer el diagnóstico, los pacientes deben ser derivados a un cardiólogo pediátrico para el seguimiento cardiológico a largo plazo.

El electromiograma (EMG) muestra hallazgos miopáticos característicos, pero no es específico de la DMD. No se encuentran signos de denervación. Las velocidades de conducción motora y sensitiva son normales.

DIAGNÓSTICO

Si las manifestaciones clínicas y los niveles séricos de CK sugieren el diagnóstico de la enfermedad, se debe realizar en primer lugar una determinación en sangre mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la mutación del gen de la distrofina. Si la PCR en sangre es diagnóstica, la biopsia muscular puede diferirse. En casos con una alta sospecha clínica y PCR negativa, el estudio inmunohistoquímico frente a la distrofina realizado en las preparaciones de la biopsia muscular puede detectar un 30% de casos que no muestran alteraciones en el estudio de PCR. Mediante técnicas inmunohistoquímicas sobre las preparaciones de músculo congelado se pueden detectar diferencias de la gran molécula de distrofina entre el dominio del bastón carboxilo-terminal (que se fija al sarcolema) y el dominio amino-terminal (que se fija al miofilamento de actina), y se puede orientar el pronóstico del curso clínico como enfermedad de Duchenne o de Becker. Se producen formas clínicas más graves cuando la molécula de distrofina se trunca a nivel del carboxilo-terminal que cuando se trunca en el amino-terminal. El diagnóstico se confirmará mediante PCR en sangre o por biopsia muscular según el caso. También puede determinarse la cantidad de distroglucanos y de otras proteínas regionales sarcolémicas, como la merosina y los sarcoglucanos, que pueden estar disminuidos de forma secundaria.

La **biopsia muscular** es diagnóstica y muestra cambios característicos (figs. 609-1 y 609-2). Entre los cambios miopáticos se incluyen

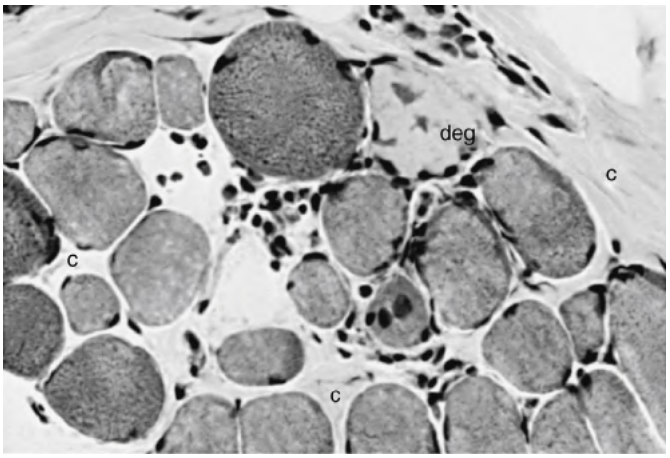

Figura 609-1 Biopsia muscular de un niño de 4 años de edad con distrofia muscular de Duchenne. Se observan fibras musculares tanto atróficas como hipertróficas y algunas fibras degeneradas *(deg)*. Hay aumento del tejido conjuntivo *(c)* situado entre las fibras musculares. (Hematoxilina-eosina, ×400.)

booksmedicos.org

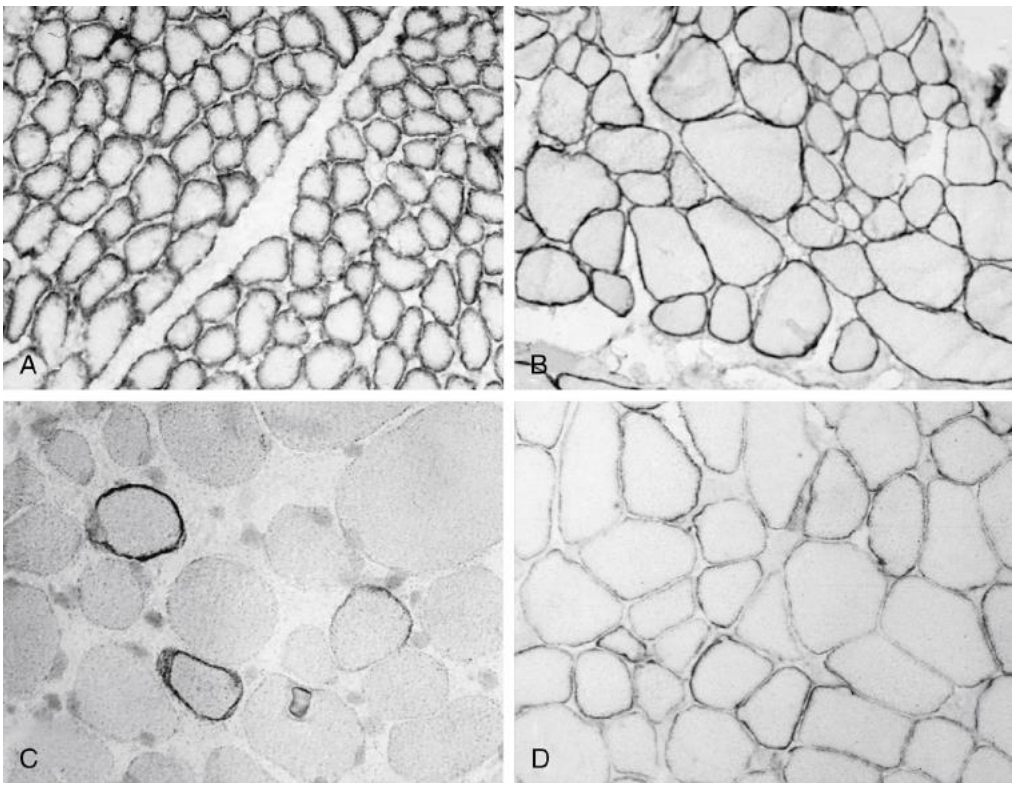

Figura 609-2 Demostración de distrofina mediante técnicas inmunohistoquímicas en las biopsias musculares de un varón recién nacido a término sano **(A),** un niño de 10 años de edad con distrofia muscular de cinturas **(B),** un niño de 6 años de edad con distrofia muscular de Duchenne **(C)** y un niño de 10 años de edad con distrofia muscular de Becker **(D).** En condiciones normales, y también en las distrofias musculares no ligadas al cromosoma X en las que no está afectada la distrofina, la membrana sarcolémica de cada fibra se tiñe intensamente, incluyendo la de las fibras atróficas e hipertróficas. En la distrofia de Duchenne, la mayoría de las fibras musculares no expresan distrofina detectable, pero algunas fibras aisladas conocidas como fibras recuperadas muestran una inmunotinción casi normal. En la distrofia muscular de Becker, la molécula de distrofina anormal se expresa como una tinción más débil del sarcolema, cuya reactividad varía no sólo entre las fibras musculares, sino también a lo largo de la circunferencia de cada fibra (×250).

proliferación del tejido conjuntivo endomisial, fibras musculares con degeneración y regeneración diseminadas, focos de infiltrados de células inflamatorias mononucleares como reacción a la necrosis de las fibras musculares, cambios leves de la arquitectura en fibras musculares todavía funcionales y muchas fibras densas. Estas fibras hipercontraídas probablemente derivan de la necrosis segmentaria a otro nivel, lo que permite la entrada de calcio por el lugar de ruptura de la membrana sarcolémica y desencadena una contracción de toda la longitud de la fibra muscular. Las calcificaciones en las fibras musculares se correlacionan con un déficit secundario de β-distroglucano.

La decisión de realizar la biopsia muscular para establecer el diagnóstico en ocasiones presenta problemas. Cuando existen antecedentes familiares de la enfermedad, particularmente en el caso de un hermano afectado cuyo diagnóstico ha sido confirmado, un paciente con características clínicas típicas de DMD y altas concentraciones de CK sérica probablemente no necesite ser sometido a biopsia. El resultado de la PCR también puede influir en la decisión de realizar la biopsia muscular. Cuando se trata del primer caso en una familia, incluso cuando las características clínicas son típicas, se requiere confirmación diagnóstica para asegurarse de que no existe otra miopatía que simule una DMD. Los músculos más frecuentemente biopsiados son el vasto lateral (cuádriceps femoral) y el gastrocnemio.

ETIOLOGÍA GENÉTICA Y PATOGENIA

A pesar de la herencia recesiva ligada al cromosoma X, en la DMD aproximadamente el 30% de los casos presentan nuevas mutaciones y la madre no es portadora. El estado de portadora en la mujer generalmente no se manifiesta por debilidad muscular ni ninguna otra expresión clínica de la enfermedad, pero en ocasiones se observan niñas afectadas, generalmente con una debilidad mucho más leve que los niños. Estas niñas sintomáticas se explican por la hipótesis de Lyon, según la cual el cromosoma X normal se inactiva y el que presenta la deleción del gen se encuentra activo (v. cap. 75). El cuadro clínico completo de DMD se ha observado en varias niñas con síndrome de Turner, en las que el único cromosoma X debe portar la deleción del gen Xp21.

El estado de portadora asintomática de DMD se asocia a valores séricos elevados de CK en el 80% de los casos. El incremento generalmente se encuentra en el nivel de cientos o unos pocos miles de unidades, pero no alcanza los valores extremos observados en los varones afectados. Las niñas prepuberales que son portadoras de DMD también tienen valores séricos elevados de CK, con niveles más altos a los 8-12 años de edad. Aproximadamente el 20% de las portadoras tienen valores séricos normales de CK. Si la madre de un niño afectado tiene niveles normales de CK, es improbable que su hija pueda ser identificada como portadora mediante la determinación de la CK. La biopsia muscular de las mujeres portadoras sospechosas puede detectar un 10% adicional en el que la CK sérica no está elevada; el diagnóstico genético específico utilizando la PCR en sangre periférica es definitivo. Algunas portadoras pueden padecer miocardiopatía y no presentar debilidad de músculos estriados.

El gen ubicado en el locus Xp21.2 codifica una proteína citoesquelética de 427 kDa conocida como *distrofina*. Este gen contiene 79 exones de secuencia codificante y 2,5 Mb de ADN, 10 veces mayor que el siguiente gen conocido hasta ahora. Esta proteína subsarcolémica se fija a la membrana sarcolémica sobre las bandas A y M de las miofibrillas y consta de 4 regiones o dominios diferentes: el dominio amino-terminal contiene 250 aminoácidos y se relaciona con el lugar de unión de la *N*-actina a la α-actinina; el segundo dominio es el más grande, con 2.800 aminoácidos, y contiene muchas repeticiones que le dan una forma característica en bastón; un tercer dominio rico en cisteína se relaciona con la terminación carboxilo de la α-actinina; y el último dominio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

carboxilo-terminal de 400 aminoácidos es específico de la distrofina y de una proteína relacionada con la distrofina codificada por el cromosoma 6. La «deficiencia de distrofina» en el sarcolema altera el citoesqueleto de la membrana y produce de forma secundaria la pérdida de otros componentes del citoesqueleto.

Los defectos moleculares en las distrofinopatías son de varios tipos: deleciones intragénicas, duplicaciones o mutaciones puntuales de nucleótidos. Cerca del 65% de los pacientes tienen deleciones; en torno al 10% muestran duplicaciones, y otro 10% aproximadamente presentan mutaciones puntuales o reajustes más pequeños. La localización o el tamaño de la anomalía intragénica no siempre se correlaciona bien con la gravedad fenotípica; tanto en la forma de Duchenne como en la de Becker las mutaciones se encuentran principalmente cerca de la mitad del gen, lo que implica deleciones de los exones 46-51. Las variaciones fenotípicas o clínicas se explican por la alteración del código de lectura de la transcripción del ARNm, que da lugar a moléculas de distrofina inestables y truncadas y a la forma clásica grave de DMD; las mutaciones que preservan el código de lectura permiten la traducción de secuencias de codificación que producen una distrofina semifuncional, que se expresa clínicamente como una DMB. Una forma incluso más leve de comienzo en el adulto, anteriormente conocida como **miopatía del cuádriceps,** también está causada por una molécula anormal de distrofina. El espectro clínico de las distrofinopatías no sólo incluye las formas clásicas de Duchenne y de Becker, sino que varía desde una distrofia muscular neonatal grave hasta niños asintomáticos con una elevación persistente de los niveles séricos de CK superior a 1.000 UI/l.

El análisis de la proteína distrofina requiere una biopsia muscular y se muestra mediante la prueba Western blot o en preparaciones tisulares mediante métodos inmunohistoquímicos con sueros antidistrofina utilizando la fluorescencia o la microscopia óptica (v. fig. 609-2). En la DMD clásica se encuentran niveles <3% del valor normal; en la distrofia muscular de Becker el peso muscular de la distrofina está reducido un 20-90% del normal en el 80% de los pacientes; en el 15% de ellos la distrofina tiene un tamaño normal, aunque está reducida en cantidad, y el 5% tienen una proteína anormalmente grande debido a la presencia de excesivas duplicaciones o repeticiones de codones. La inmunorreactividad selectiva de las diferentes partes de la molécula de distrofina en las secciones del material de biopsia muscular distingue las formas de Duchenne y de Becker (fig. 609-3). La visualización de estas

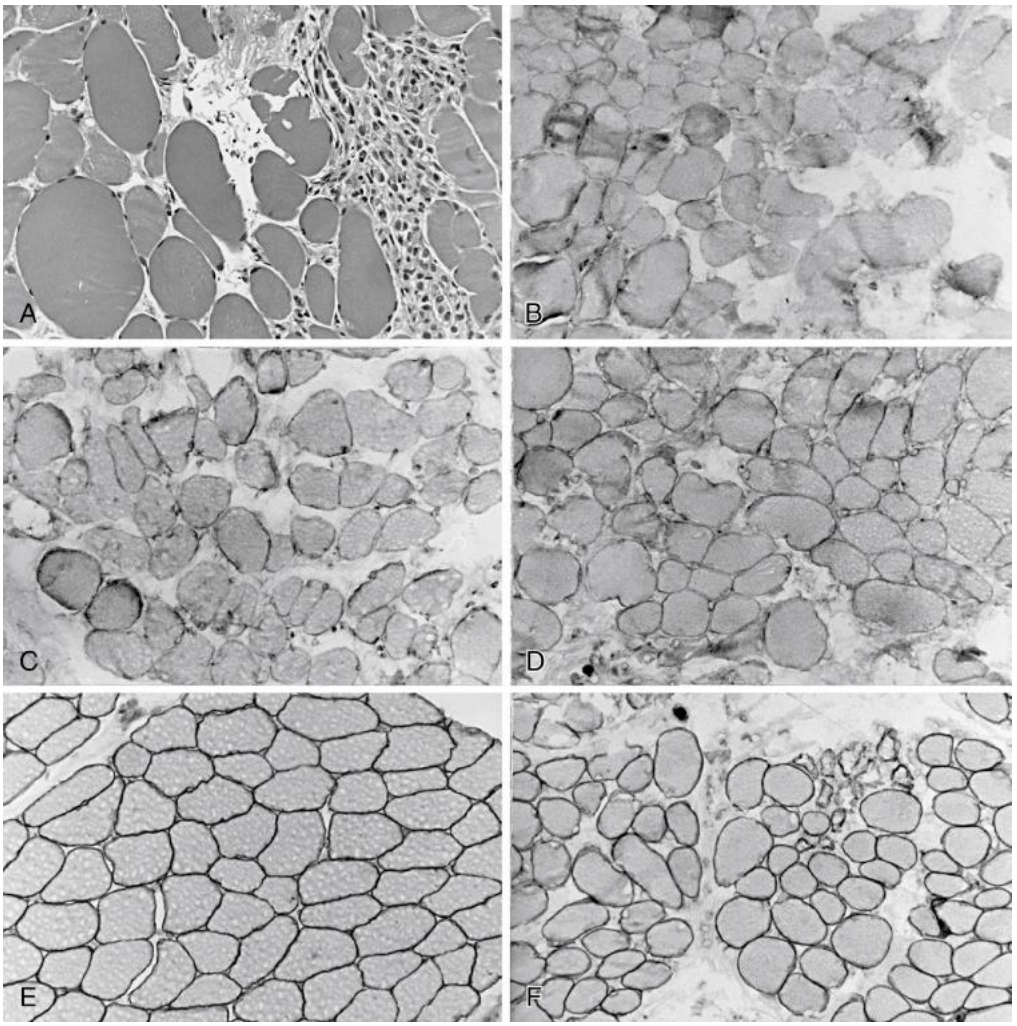

Figura 609-3 Biopsia del músculo cuádriceps femoral de un niño de 4 años de edad con distrofia muscular de Becker. **A,** Las fibras musculares varían considerablemente de tamaño; se observan tanto fibras atróficas como hipertróficas. A la derecha existe una zona de degeneración y necrosis con infiltración de macrófagos, similar a la distrofia muscular de Duchenne. (Hematoxilina-eosina, ×250). La inmunorreactividad con anticuerpos dirigidos contra la molécula de distrofina en el dominio del bastón **(B),** carboxilo-terminal **(C)** y amino-terminal **(D)** muestra en todos los casos una expresión deficitaria de distrofina, pero no totalmente ausente; la mayoría de las fibras conservan algo de distrofina en todas las zonas del sarcolema, pero no alrededor de toda su circunferencia en la sección transversal. Otra posibilidad es que haya una tinción más débil de distrofina comparada con el músculo control incubado simultáneamente de otro niño sano de edad similar **(E). F,** La expresión de merosina es normal en este paciente con distrofia de Becker, tanto en las fibras musculares grandes como pequeñas, y está ausente sólo en las fibras con necrosis intensa. Compárese con la distrofia muscular de Duchenne clásica ilustrada en la figura 609-2*C* y con la figura 609-6.

booksmedicos.org

deleciones y duplicaciones también puede hacerse a partir de muestras de sangre mediante la rápida prueba de PCR, que identifica hasta un 98% de las deleciones mediante la amplificación de 18 exones, aunque no puede detectar las duplicaciones. El diagnóstico puede, por tanto, confirmarse a nivel molecular en el material de la biopsia muscular o en sangre periférica, aunque un tercio de los niños con distrofia de Duchenne o de Becker pueden tener una prueba de PCR falsamente negativa en sangre; todos los casos de distrofinopatía pueden detectarse mediante biopsia muscular.

Los mismos métodos de análisis del ADN en las muestras sanguíneas pueden aplicarse para la detección de portadoras en las mujeres de riesgo en la familia, como hermanas y primas, y para determinar si la madre es portadora o si se produjo una nueva mutación en el embrión. El diagnóstico prenatal es posible desde la semana 12 de gestación a partir de muestras de las vellosidades coriónicas para el análisis del ADN mediante Southern blot o PCR y se confirma en los fetos abortados con DMD mediante técnicas inmunohistoquímicas para la distrofina en el músculo.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento curativo para esta enfermedad, pero puede hacerse mucho para tratar las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los niños afectados. La **descompensación cardíaca** con frecuencia responde bien a la digoxina. Las **infecciones pulmonares** deben tratarse inmediatamente. Los pacientes deben evitar el contacto con niños que tienen infecciones respiratorias u otras enfermedades contagiosas. Se deben administrar las vacunas habituales y la vacuna frente al virus de la gripe.

Es importante mantener un buen **estado nutricional.** La DMD no es una enfermedad por déficit vitamínico y deben evitarse las dosis excesivas de vitaminas. La ingesta adecuada de calcio es importante para minimizar la osteoporosis en los niños confinados a una silla de ruedas; también deben administrarse suplementos de flúor, particularmente cuando el agua potable local no está fluorada. Como los niños sedentarios queman menos calorías que los niños activos y la depresión es un factor adicional, estos pacientes tienden a comer excesivamente y a aumentar de peso. La obesidad disminuye la capacidad funcional del paciente con miopatía, porque parte de la limitada reserva de fuerza muscular se consume en movilizar el peso del exceso de tejido adiposo subcutáneo. Puede ser necesario instaurar restricciones dietéticas bajo supervisión.

La **fisioterapia** retrasa pero no siempre previene las contracturas. En ocasiones, las contracturas pueden ser útiles para la rehabilitación funcional. Por ejemplo, si las contracturas evitan la extensión del codo más allá de 90 grados y los músculos del miembro superior no tienen fuerza suficiente para superar la gravedad, las contracturas del codo son funcionalmente beneficiosas para fijar el brazo elevado y permitir al paciente comer y escribir. La corrección quirúrgica de la contractura del codo puede ser técnicamente factible, pero el resultado puede ser contraproducente. La fisioterapia contribuye poco a reforzar los músculos porque los pacientes generalmente ya están utilizando toda su reserva para la función diaria y el ejercicio no puede fortalecer más los músculos afectados. En realidad, el ejercicio excesivo puede acelerar el proceso de degeneración de las fibras musculares.

Debería mantenerse una vigilancia especial en la observación de una escoliosis progresiva, la cual debería ser tratada pronto por ortopedas utilizando fijadores externos o corsés, y en alguna ocasión por cirujanos. La escoliosis progresa rápidamente una vez el paciente está confinado en silla de ruedas.

Otro tratamiento recomendado en pacientes con DMD implica la utilización de prednisona, prednisolona, deflazacort u otros esteroides. Los glucocorticoides disminuyen la intensidad de la apoptosis o muerte celular programada de los miotúbulos durante la ontogénesis y pueden frenar la necrosis de las fibras musculares en la distrofia muscular. La fuerza generalmente mejora inicialmente, pero las complicaciones a largo plazo del tratamiento esteroideo crónico, como el considerable aumento de peso y la osteoporosis, pueden exceder esta ventaja o incluso provocar una mayor debilidad que la que produciría la evolución natural de la enfermedad. No obstante, algunos pacientes con DMD tratados precozmente con esteroides pueden tener un pronóstico mejor a largo plazo de la evolución muscular y miocárdica, así como una mejoría a corto plazo de la fuerza muscular, y los esteroides pueden ayudar a mantener la capacidad ambulatoria durante más años de lo esperado sin tratamiento. Un protocolo consiste en prednisona (0,75 mg/kg/día) durante los primeros 10 días de cada mes para evitar las complicaciones del tratamiento crónico. Los esteroides fluorados, como la dexametasona o la triamcinolona, deberían evitarse, porque inducen miopatía al modificar la cantidad de ceramida de los miotúbulos. La American Academy of Neurology y la Child Neurology Society recomiendan la administración de corticoides en la fase ambulatoria de la enfermedad.

Otro potencial tratamiento, todavía en investigación, es la inyección intravenosa o subcutánea de oligonucleótidos antisentido que inducen el salto de exón durante el corte y empalme génico de ARNm en pacientes con mutaciones susceptibles (~15% de pacientes) para restaurar el marco de lectura abierto en el gen de la DMD. El drisapersen y el eteplirsen son oligonucleótidos antisentido que saltan el exón 51 que se unen al ARN y se saltan (puentean) el exón defectuoso, lo que produce una proteína de distrofina más corta aunque potencialmente funcional. Se ha demostrado que esta proteína acortada aparece en las biopsias musculares después del tratamiento con estos agentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.2 Distrofia muscular de Emery-Dreifuss

Harvey B. Sarnat

La distrofia muscular de Emery-Dreifuss, también conocida como **distrofia muscular escapuloperoneal o escapulohumeral,** es una rara distrofia recesiva ligada al cromosoma X. El locus habitual de su alteración genética asociada se encuentra en el brazo largo de la gran región Xq28, que incluye otras mutaciones que causan la miopatía miotubular, la adrenoleucodistrofia neonatal y la forma Bloch-Sulzberger de la incontinentia pigmenti; se encuentra alejado del gen de la DMD en el brazo corto del cromosoma X. Otra forma más rara de distrofia muscular de Emery-Dreifuss se transmite como rasgo autosómico dominante y se localiza en el cromosoma 1q. Esta forma puede manifestarse bastante tarde, en la adolescencia o en el inicio de la vida adulta, aunque los síntomas y signos musculares y cardíacos son similares y existe el riesgo de muerte súbita por fibrilación ventricular.

Las **manifestaciones clínicas** comienzan entre los 5 y los 15 años de edad, pero la mayoría de los pacientes sobreviven hasta edades avanzadas gracias a su lenta evolución. También se ha documentado una forma más rara grave de comienzo infantil. No aparece seudohipertrofia de los músculos. Las contracturas de los codos y los tobillos se desarrollan precozmente y los músculos presentan atrofia, con una distribución escapulohumeroperoneal. No existe debilidad muscular facial; esta enfermedad se distingue por ello clínicamente de los síndromes escapulohumeral y escapuloperoneal autosómicos dominantes de origen neurogénico. No hay miotonía. La función intelectual es normal. La miocardiopatía dilatada es grave y con frecuencia es la causa de la muerte, más frecuentemente por defectos de la conducción y fibrilación ventricular súbita que por insuficiencia cardíaca intratable. El ictus es otra complicación, secundaria a las arritmias cardíacas. El valor de la CK sérica está sólo elevado entre ligera y moderadamente, lo que permite diferenciar esta enfermedad de otras distrofias musculares recesivas ligadas al cromosoma X.

En la biopsia muscular se observa necrosis de las fibras musculares y fibrosis endomisial inespecíficas. La presencia de muchas fibras centronucleares y de atrofia histoquímicamente selectiva de las fibras musculares tipo I puede causar confusión con la distrofia miotónica.

GENÉTICA

El gen defectivo en la forma ligada al cromosoma X se denomina *EMD* o *EDMD* y codifica una proteína, emerina. En contraposición a otras distrofias en las que el gen defectivo se expresa en la membrana sarcolémica, la emerina se expresa en la membrana nuclear interna; esta proteína estabiliza la membrana nuclear frente a los mecanismos de estrés que ocurren durante la contracción muscular. Interactúa con los genes *Nesprina-1* y *Nesprina-2,* fundamentales para la integridad de la membrana nuclear

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Barber BJ, Andrews JG, Lu Z, et al: Oral corticosteroids and onset of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy, *J Pediatr* 163:1080-1084, 2013.

Beenakker EAC, Fock JM, Van Tol MJ, et al: Intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy, *Arch Neurol* 62:128-132, 2005.

Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al: Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management, *Lancet* 9:77-93, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevalence of Duchenne/Becker muscular dystrophy among males aged 5-24 years—four states, 2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:1119-1122, 2009.

Chelly J, Desguerre I: Progressive muscular dystrophies, *Handb Clin Neurol* 113:1343-1366, 2013.

Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, et al: Delayed diagnosis in Duchenne muscular dystrophy: data from the muscular dystrophy surveillance, tracking, and research network (MD STARnet), *J Pediatr* 155:380-385, 2009.

Cirak S, Arechavala-Gomeza V, Guglieri M, et al: Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study, *Lancet* 378:595-604, 2011.

Escolar DM, Hache LP, Clemens PR, et al: Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy, *Neurology* 77:444-452, 2011.

Goemans NM, Tulinius M, van den Akker JT, et al: Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy, *N Engl J Med* 364:1513-1522, 2011.

Kley RA, Tarnopolsky MA, Vorgerd M: Creatine for treating muscle disorders, *Cochrane Database Syst Rev* 2, 2011, CD004760.

Manzur AY, Kinali M, Muntoni F: Update on the management of Duchenne muscular dystrophy, *Arch Dis Child* 93:986-990, 2008.

Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, et al: Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dynstrophy, *Cochrane Database Syst Rev* 1, 2008, CD003725.

Mendell JR, Campbell K, Rodino-Klapac L, et al: Dystrophin immunity in Duchenne's muscular dystrophy, *N Engl J Med* 363(15):1429-1436, 2010.

Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophy: new challenges and review of the current clinical trials, *Curr Opin Pediatr* 25:701-7070, 2013.

Nakamura A, Takeda S: Exon-skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy, *Lancet* 378:546-547, 2011.

Opar A: Exon-skipping drug pulls ahead in muscular dystrophy field, *Nat Med* 18:1314, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

interna. En aproximadamente el 25% de los casos se produce una deleción completa de *EDMD* y es el resultado de una inversión en la región Xq28; la ausencia total de emerina se demuestra tanto por Western blot como por inmunorreactividad en secciones tisulares. Otro gen, *LMNA,* en el locus 1q21, está ligado a la envoltura nuclear y codifica laminas A y C, a veces denominada *laminopatía*. Esta mutación genética produce un fenotipo clínico idéntico a los defectos de END, excepto en que están afectados ambos sexos y se trasmite tanto como un rasgo autosómico dominante como recesivo. La mayoría de las deleciones de *EDMD* son mutaciones nulas, mientras que la mayoría de las alteraciones de *LMNA* son principalmente mutaciones sin sentido o mutaciones que interrumpen el código. También puede haber mutaciones en la proteína desmina, que puede expresarse de forma anómala en la biopsia muscular. Las mutaciones homocigóticas sin sentido en estos genes de *lamina A/C* son letales debido a trastornos de conducción y cardiomiopatía.

DIAGNÓSTICO E INVESTIGACIONES

En los casos sospechosos, puede demostrarse la deficiencia de emerina no sólo en la biopsia muscular mediante técnicas inmunorreactivas y de Western blot sino también en diversos tejidos, incluidos linfocitos circulantes en la sangre periférica, células exfoliadas de la mucosa bucal y fibroblastos cutáneos. La emerina está ausente en proporciones variables en mujeres portadoras. También están disponibles los tests genéticos de los genes específicos. En todos los pacientes debería llevarse a cabo una evaluación cardíaca cuidadosa, que incluye un electrocardiograma y un ecocardiograma. Debería medirse la CK porque puede estar moderadamente elevada; aunque inespecífica, aporta un valor basal para comparar con mediciones futuras. La RM de los músculos del glúteo y de las extremidades inferiores puede ser útil, particularmente en las mutaciones de *LMNA*. El EMG no da un diagnóstico definitivo, aunque aporta una serie de medidas para seguir la progresión de la miopatía. La biopsia muscular es diagnóstica desde el inicio de los síntomas. En el diagnóstico diferencial, el síndrome similar al de Emery-Dreifuss con contracturas articulares, debilidad leve y síntomas cardíacos de comienzo tardío está producido por mutaciones en *FHL1* de la miopatía miofibrilar, aunque están ausentes los cuerpos reducidos.

El **tratamiento** debe ser de soporte, con especial atención a los defectos de la conducción cardíaca, que pueden requerir medicación o un marcapasos. En el momento actual se pueden implantar desfibriladores automáticos, que pueden prevenir la muerte súbita en algunos pacientes con distrofia muscular de Emery-Dreifuss.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.3 Distrofia muscular miotónica

Harvey B. Sarnat

La distrofia miotónica (enfermedad de Steinert) es la segunda distrofia muscular más frecuente en Norteamérica, Europa y Australia, con una incidencia que varía de 1:100.000 a 1:300.000 en la población general. Se hereda como rasgo autosómico dominante. La distrofia miotónica clásica (tipo 1) (DM1) está causada por la expansión de un trinucleótido CTG en el cromosoma 19q13.3 en la región 3′ no codificante de *DMPK,* el gen que codifica una serina-treonina proteína cinasa. El tipo 2 (DM2) se asocia con la expansión inestable de una repetición inestable del tetranucleótido CCTG en el cromosoma 3q21 en un intrón del gen de la proteína 9 captadora de zinc. Se ha identificado una tercera forma tardía (DM3), en el locus 15q21-q24.

La distrofia miotónica es un ejemplo de defecto genético que origina una disfunción en múltiples sistemas orgánicos. No sólo se ve afectado gravemente el músculo estriado, sino que también está implicado el músculo liso del tracto digestivo y del útero, está alterada la función cardíaca y los pacientes tienen múltiples y variables endocrinopatías, inmunodeficiencias, cataratas, facies dismórfica, afectación cognitiva y otras alteraciones neurológicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DM1 se hace sintomática a cualquier edad, aunque la DM2 raramente se expresa en la lactancia o en la infancia temprana. En la forma clínica habitual, **excluyendo la forma neonatal grave,** los lactantes con DM1 pueden parecer casi normales al nacer o bien presentar ya atrofia facial e hipotonía como una manifestación precoz de la enfermedad. El aspecto facial es característico y consiste en un labio superior con forma de V invertida, mejillas finas y músculos temporales hundidos y cóncavos (fig. 609-4). La cabeza puede ser estrecha y el paladar es ojival, porque la debilidad de los músculos temporales y pterigoideos durante la vida fetal tardía evita que se ejerzan fuerzas laterales suficientes sobre la cabeza y la cara en desarrollo.

La debilidad muscular es leve durante los primeros años de vida. Evolutivamente se produce atrofia progresiva de los músculos distales, que afecta particularmente a los músculos intrínsecos de las manos. Las eminencias tenar e hipotenar se encuentran aplanadas y la atrofia de los músculos interóseos dorsales crea un surco profundo entre los dedos. También se atrofian los músculos dorsales del antebrazo y los músculos del compartimento anterior de la parte inferior de las piernas. La lengua es fina y atrófica. La atrofia de los esternocleidomastoideos produce un contorno alargado, fino y cilíndrico del cuello. Los músculos proximales también pueden finalmente atrofiarse y aparecen escápulas aladas. La dificultad para subir escaleras y el signo de Gowers son progresivos. Los reflejos de estiramiento muscular generalmente son normales.

La distribución distal de la atrofia muscular en la distrofia miotónica es una *excepción* a la regla general de que las miopatías tienen un patrón proximal y las neuropatías un patrón distal de distribución. En la distrofia miotónica, la atrofia y la debilidad muscular progresan durante la infancia y la adolescencia y continúan en la vida adulta. Es raro que los pacientes con distrofia miotónica pierdan la capacidad de caminar incluso tardíamente durante la vida adulta, aunque pueden requerir ortesis para estabilizar los tobillos.

La **miotonía,** un hallazgo característico que comparten pocas miopatías, no aparece en la lactancia y generalmente no es evidente clínica ni incluso electromiográficamente hasta aproximadamente los 5 años de edad. Excepcionalmente, algunos pacientes pueden presentarla a los 3 años de edad. La miotonía es una relajación muy lenta del músculo tras la contracción, independientemente de si la contracción es voluntaria o inducida por un reflejo de estiramiento o la estimulación eléctrica. Durante la exploración física, la miotonía puede visualizarse pidiendo al paciente que apriete los puños y después abra las manos rápidamente

Figura 609-4 Debilidad muscular facial; el labio superior en forma de V invertida y la pérdida de masa muscular en las fosas temporales son característicos de la distrofia muscular miotónica, incluso en la lactancia, como se observa en esta niña de 8 meses de edad.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bonne G, Quijano-Roy S: Emery-Dreifuss muscular dystrophy, laminopathies, and other nuclear envelopathies, *Handb Clin Neurol* 113:1367-1376, 2013.

Boriani G, Gallina M, Merlini L, et al: Clinical relevance of atrial fibrillation/flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a long-term longitudinal study, *Stroke* 34:901-908, 2003.

Brodsky GL, Muntoni F, Miocic S, et al: Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy and variable skeletal muscle involvement, *Circulation* 101:473-476, 2000.

Gueneau L, Bertrand AT, Jais JP, et al: Mutations of the FHL1 gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy, *Hum Genet* 85:338-353, 2009.

Jiménez-Escrig A, Gobernado I, García-Villanueva M, et al: Autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by a novel mutation (R225Q) in the lamin A/C gene identified by exome sequencing, *Muscle Nerve* 45: 605-610, 2012.

Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, et al: Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations, *N Engl J Med* 12:209-210, 2006.

Mutoni F, Bonne G, Goldfarb LG, et al: Disease severity in dominant Emery Dreifuss is increased by mutations in both emery and desmin proteins, *Brain* 129:1260-1268, 2006.

Worman HJ, Fong LG, Muchir A, et al: Laminopathies and the long strange trip from basic cell biology to therapy, *J Clin Invest* 119:1825-1836, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 609-5 Al paciente se le pidió que apretara ambas manos durante varios segundos y que luego relajara bruscamente los puños, y pasaron varios segundos hasta que pudo lograr una relajación completa; es una exploración conocida como miotonía de prensión. *(De Hughes BN, Hogue JS, Hsieh DT: Grip and percussion myotonia in myotonic dystrophy type 1,* J Pediatr *164:1234, 2014.)*

(miotonía por prensión; fig. 609-5). Puede inducirse golpeando la eminencia tenar con un martillo de percusión de goma (miotonía por percusión) y puede detectarse observando el movimiento involuntario del pulgar a través de la palma de la mano. La miotonía también puede visualizarse en la lengua presionando el borde de un depresor de madera contra su superficie dorsal y observando un canal profundo que luego desaparece lentamente. La gravedad de la miotonía no es necesariamente paralela al grado de debilidad muscular, y los músculos con más debilidad con frecuencia tienen sólo una mínima miotonía. *La miotonía no es un espasmo muscular doloroso.* En la distrofia miotónica no hay mialgias.

El **habla** de los pacientes con distrofia miotónica con frecuencia muestra dificultades para la articulación y es disártrica debido a la afectación de los músculos de la cara, la lengua y la faringe. En ocasiones hay dificultades para la deglución. Los niños muy afectados tienen riesgo de sufrir neumonía por aspiración. En ocasiones se observa oftalmoplejía externa incompleta como consecuencia de la debilidad de la musculatura extraocular.

Debido a la afectación de la musculatura lisa del **tracto gastrointestinal** se produce un enlentecimiento del vaciamiento gástrico, una disminución del peristaltismo y estreñimiento. Algunos pacientes tienen encopresis por debilidad del esfínter anal. Las mujeres con distrofia miotónica pueden tener contracciones uterinas ineficaces o anormales durante el parto.

A diferencia de la mayoría de las distrofias musculares, la **afectación cardíaca** suele manifestarse como bloqueo cardíaco en el sistema de conducción de Purkinje y arritmias (y muerte súbita) más que como miocardiopatía, al contrario que la mayor parte de las demás distrofias musculares.

Las **anomalías endocrinas** implican a muchas glándulas y aparecen en cualquier momento durante la evolución de la enfermedad, de modo que debe hacerse una revisión del estado endocrinológico anualmente. El hipotiroidismo es frecuente, mientras que el hipertiroidismo es excepcional. La insuficiencia suprarrenal puede producir una crisis addisoniana incluso en la lactancia. La diabetes mellitus es frecuente en pacientes con distrofia miotónica; algunos niños tienen un trastorno de la liberación de insulina en lugar de una producción deficitaria de la misma. El inicio de la pubertad puede ser precoz o, más a menudo, tardío. La atrofia testicular y el déficit de testosterona son frecuentes en adultos y son responsables de una elevada incidencia de infertilidad masculina. La atrofia ovárica es rara. La alopecia frontal también es característica en varones afectados; con frecuencia comienza en la adolescencia.

Las **deficiencias inmunológicas** son frecuentes en la distrofia miotónica. El nivel plasmático de inmunoglobulina G es con frecuencia bajo.

En la distrofia miotónica se observan con frecuencia **cataratas.** Pueden ser congénitas o comenzar en cualquier momento durante la infancia o la vida adulta. Las cataratas precoces se detectan sólo mediante exploración con lámpara de hendidura; se recomienda la evaluación periódica por un oftalmólogo. Los potenciales evocados visuales con frecuencia son anormales en los niños con distrofia miotónica y no están relacionados con las cataratas. Éstas generalmente no suelen producir alteraciones visuales.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con distrofia miotónica tienen **deterioro intelectual,** pero el retraso mental grave es raro. El resto tienen una inteligencia media o en ocasiones por encima de la media. La epilepsia no es frecuente. La afectación cognitiva y el retraso mental pueden deberse a la acumulación del ARNm mutado de *DMPK* y al producto de la traducción del ARN aberrante en las neuronas corticales cerebrales. Existe una incidencia de autismo mayor de la esperada en niños con DM1.

Un pequeño número de lactantes nacidos de madres con distrofia miotónica sintomática padecen una **forma congénita** grave de distrofia miotónica. Hasta el momento actual, todos los pacientes con la forma congénita grave de la enfermedad han sido del tipo DM1. Pueden tener deformidades aisladas como pie zambo o contracturas congénitas más extensas de muchas articulaciones que afectan a todas las extremidades (artrogriposis múltiple congénita) e incluso a la columna cervical. Hay hipotonía y debilidad muscular generalizadas al nacimiento. La atrofia facial es notable. Algunos lactantes requieren nutrición enteral o ventilación asistida por debilidad de los músculos respiratorios o por apnea. Aquéllos que precisan ventilación mecánica durante menos de 30 días frecuentemente sobreviven, mientras que los que precisan ventilación más prolongada tienen una mortalidad del 25%. Los niños que precisan ventilación mecánica durante menos de 30 días tienen un mejor desarrollo motor y del lenguaje y mayores aptitudes en su vida cotidiana que los que requieren una ventilación más prolongada. Uno o ambos hemidiafragmas pueden estar afectados. El abdomen se distiende por el gas gástrico e intestinal debido al escaso peristaltismo ocasionado por la debilidad del músculo liso. La distensión abdominal compromete aún más la respiración. La incapacidad para el vaciamiento rectal puede complicar el problema.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

El EMG miotónico clásico no se detecta en los lactantes, pero puede encontrarse en los niños preescolares que comienzan a caminar o durante el inicio de la edad escolar. Los niveles séricos de CK y otras enzimas musculares pueden ser normales o estar sólo ligeramente elevados, del orden de unos cientos de unidades (nunca de miles).

Debe realizarse un ECG al año durante la primera infancia. La ecografía abdominal puede estar indicada en los lactantes afectados para valorar la función diafragmática, y puede ser necesario realizar radiografías de tórax y de abdomen y estudios con contraste de la motilidad gastrointestinal.

Debe realizarse una valoración endocrinológica para determinar la función tiroidea y de la corteza suprarrenal y verificar el metabolismo de los hidratos de carbono (prueba de tolerancia a la glucosa). Deben determinarse las inmunoglobulinas y, si es necesario, han de realizarse estudios inmunológicos.

DIAGNÓSTICO

La prueba diagnóstica primaria es el análisis del ADN en sangre para observar la expansión anormal del triplete CTG o de la repetición CCTG. También se puede realizar el diagnóstico prenatal. La biopsia muscular en los niños mayores muestra muchas fibras musculares con núcleos centrales y una atrofia selectiva de las fibras tipo I, pero las fibras con degeneración generalmente son escasas y están muy diseminadas, y existe poca o ninguna fibrosis del músculo. Las fibras intrafusales de los husos musculares también son anormales. En niños pequeños con la forma común de la enfermedad, la biopsia puede ser normal o, al menos, no mostrar necrosis de las fibras musculares, lo que contrasta con los hallazgos de la DMD. En la forma neonatal grave, la biopsia muscular revela una detención de la maduración en distintas fases del desarrollo en algunos pacientes y desproporción congénita del tipo de fibras musculares en otros. Es probable que la membrana sarcolémica de las fibras musculares no sólo tenga propiedades anormales de polarización eléctrica, sino que también sea incapaz de responder a las influencias tróficas de la neurona motora. La biopsia muscular generalmente no es necesaria para el diagnóstico, que, en los casos típicos, se basa en las manifestaciones clínicas, incluida la historia familiar. La **distrofia miotónica neonatal** debe diferenciarse de la amioplasia, de la distrofia muscular congénita con o sin expresión de merosina, de la miastenia grave congénita, de la atrofia muscular espinal y de la artrogriposis secundaria a oligohidramnios.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

GENÉTICA

El defecto genético de la distrofia miotónica se localiza en el cromosoma 19 en el locus 19q13. Consiste en una expansión del gen *DM* que codifica una serina-treonina cinasa *(DMPK),* con numerosas repeticiones del codón CTG. Las expansiones pueden ser desde 50 hasta >2.000 repeticiones del triplete, y el tamaño normal de los alelos de este gen oscila entre 5 y 37. Cuanto mayor sea la expansión, mayor será la gravedad de la expresión clínica; las mayores expansiones se observan en la forma neonatal grave. En raras ocasiones, la enfermedad no se asocia a repeticiones detectables, quizá por una corrección espontánea de una expansión previa, pero éste es un fenómeno que todavía no se comprende bien. Otro tipo de distrofia miotónica (miopatía miotónica proximal) es una entidad clínica ligada, al menos, a dos loci cromosómicos diferentes de los de la distrofia miotónica clásica, pero a un locus que comparte una patogenia única común originada por una mutación del ARNm. Los defectos en el corte y empalme del ARN explican la resistencia a la insulina en la distrofia miotónica, así como la miotonía.

La expresión clínica y genética puede ser diferente entre hermanos o entre un padre y un hijo afectados. En la forma neonatal grave de la enfermedad, la madre es el progenitor transmisor en el 94% de los casos, un hecho no explicado únicamente por la elevada frecuencia de infertilidad masculina. Se han comunicado varios casos de transmisión paterna. El análisis genético revela que estos neonatos afectados suelen tener mayor número de repeticiones del codón CTG que los pacientes con la forma clásica de la enfermedad, independientemente de que el transmisor sea la madre o el padre. La distrofia miotónica con frecuencia muestra un patrón de **anticipación,** de manera que cada generación sucesiva tiene mayor afectación clínica que la generación previa. Está disponible el diagnóstico genético prenatal de la distrofia miotónica.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento médico específico, pero se pueden tratar las complicaciones cardíacas, endocrinas, gastrointestinales y oculares. La fisioterapia y el tratamiento ortopédico de las contracturas pueden ser beneficiosos en la forma neonatal de la enfermedad. La miotonía puede mejorar con el ejercicio (fenómeno del calentamiento). El implante de un marcapasos debe considerarse para el bloqueo cardíaco y pueden estar indicados los fármacos antiarrítmicos, aunque raramente son necesarios en niños.

Se puede disminuir la miotonía y mejorar la función muscular mediante fármacos que aumentan el umbral de despolarización de las membranas musculares como la mexiletina, la fenitoína, la carbamazepina, la procainamida y el sulfato de quinidina. Estos fármacos también tienen efectos cardiotrópicos; por ello, se debe realizar una evaluación cardiológica antes de prescribirlos. La dosis de fenitoína y de carbamazepina es similar a la utilizada en la epilepsia (v. cap. 593.6); se deben mantener concentraciones séricas de 10-20 μg/ml de fenitoína y de 5-12 μg/ml de carbamazepina. Si la discapacidad del paciente se debe a debilidad muscular más que a la miotonía, estos fármacos no son útiles.

OTROS SÍNDROMES MIOTÓNICOS

La mayoría de los pacientes con miotonía tienen una distrofia miotónica. Sin embargo, la miotonía no es específica de esta enfermedad y aparece en otros trastornos más raros.

La **condrodistrofia miotónica (enfermedad de Schwartz-Jampel)** es una enfermedad congénita, poco frecuente, que se caracteriza por hipertrofia y debilidad muscular generalizadas. Las características fenotípicas dismórficas y el aspecto radiológico de los huesos largos recuerdan a la enfermedad de Morquio (v. cap. 88), pero no se detectan mucopolisacáridos anormales. Se acompaña de enanismo, anomalías articulares y blefarofimosis. Algunos pacientes son hijos de padres consanguíneos, lo que sugiere una herencia autosómica recesiva. En algunos casos de enfermedad de Schwartz-Jampel se ha demostrado la deficiencia de una proteína muscular denominada *perlecano,* un gran proteoglucano de heparán-sulfato de las membranas basales y el cartílago, que es codificado por el gen *SJS1,* y puede justificar la hiperexcitabilidad muscular y la condrodisplasia.

El EMG revela una actividad eléctrica continua en las fibras musculares idéntica a la miotonía o que recuerda mucho a ella. En la biopsia muscular se observan cambios miopáticos inespecíficos que pueden ser mínimos en algunos casos y acusados en otros. El sistema sarcotubular se encuentra dilatado.

La **miotonía congénita (enfermedad de Thomsen)** es una canalopatía (tabla 609-1) que se caracteriza por debilidad e hipertrofia muscular

Tabla 609-1 Canalopatías y trastornos relacionados

ENFERMEDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	HERENCIA	CROMOSOMA	GEN
CANALOPATÍAS DEL CLORO				
Miotonía congénita				
Enfermedad de Thomsen	Miotonía	Autosómica dominante	7q35	*CLC1*
Enfermedad de Becker	Miotonía y debilidad	Autosómica recesiva	7q35	*CLC1*
CANALOPATÍAS DEL SODIO				
Paramiotonía congénita	Paramiotonía	Autosómica dominante	17q13.1-13.3	*SCNA4A*
Parálisis periódica hiperpotasémica	Parálisis periódica con miotonía y paramiotonía	Autosómica dominante	17q13.1-13.3	*CNA4A*
Parálisis periódica hipopotasémica	Parálisis periódica	Autosómica dominante	17q13.1-13.3	*SCNA4A*
MIOTONÍAS AGRAVADAS POR POTASIO				
Miotonía fluctuante	Miotonía	Autosómica dominante	17q13.1-13.3	*SCNA4A*
Miotonía persistente	Miotonía	Autosómica dominante	17q13.1-13.3	*SCNA4A*
Miotonía con respuesta a acetazolamida	Miotonía	Autosómica dominante	17q13.1-13.3	*SCNA4A*
CANALOPATÍAS DEL CALCIO				
Parálisis periódica hipopotasémica	Parálisis periódica	Autosómica dominante	1q31-32	Receptor de dihidropiridina
Síndrome de Schwartz-Jampel (miotonía condrodistrófica)	Miotonía; rasgos dismórficos	Autosómica recesiva	1q34.1-36.1	*Perlecano*
Miopatía con contracciones musculares	Contracciones musculares, rigidez	Autosómica dominante	1q41	*Caveolina-3*
Síndrome de Anderson	Parálisis periódica, arritmia cardíaca, rasgos faciales característicos	Autosómica dominante	17q23	*KCNJ2-Kir2.1*
Enfermedad de Brody	Retraso de la relajación, no miotonía en el electromiograma	Autosómica recesiva	16p12	Calcio adenosina trifosfatasa
Hipertermia maligna	Retraso de la relajación inducida por la anestesia	Autosómica dominante	19q13.1	Receptor de rianodina

De Goldman L, Ausiello D: Cecil textbook of medicine, *22.ª ed., Filadelfia, 2004, WB Saunders.*

booksmedicos.org

generalizada, de forma que los niños afectados recuerdan a los culturistas. La miotonía es acusada y puede desarrollarse desde los 2-3 años de edad, más precozmente que en la distrofia miotónica. La enfermedad es clínicamente estable y aparentemente no progresiva durante muchos años. En la biopsia muscular se objetivan cambios patológicos mínimos y el EMG muestra miotonía. Se han descrito varias familias con herencia autosómica dominante (enfermedad de Thomsen) o recesiva (enfermedad de Becker, no confundir con la DMB o la DMD). En raras ocasiones, la distrofia miotónica y la miotonía congénita coexisten en la misma familia. La forma autosómica dominante y la autosómica recesiva de miotonía congénita han sido localizadas en el mismo locus 7q35. Este gen es importante para la integridad de los canales de cloruro de las membranas sarcolémicas y de los túbulos T.

La **paramiotonía** es una miotonía relacionada con la temperatura que se agrava con las temperaturas externas frías y mejora con las cálidas. Los pacientes tienen dificultades para nadar en agua fría o caminar si van vestidos inadecuadamente cuando hace frío. La *paramiotonía congénita* (enfermedad de Eulenburg) se debe a un defecto del gen situado en el locus 17q13.1-13.3, el mismo locus identificado en la parálisis periódica hiperpotasémica. A diferencia de la miotonía congénita, la paramiotonía es un trastorno del canal de sodio dependiente de voltaje causado por una mutación en la subunidad α. La distrofia miotónica también es una canalopatía del sodio (v. tabla 609-1).

En las canalopatías del sodio, el ejercicio produce un aumento de la miotonía, mientras que en las canalopatías del cloro el ejercicio la disminuye. Este hecho puede probarse con facilidad durante la exploración pidiendo a los pacientes que cierren los ojos con fuerza y los abran varias veces; esto se vuelve progresivamente más difícil en los trastornos de los canales del sodio y progresivamente más sencillo en los trastornos de los canales del cloro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.4 Distrofias musculares de cinturas

Harvey B. Sarnat

Las distrofias musculares de cinturas (LGMD) abarcan un grupo heterogéneo de miopatías hereditarias progresivas que afectan principalmente a los músculos de las cinturas pélvica y escapular (tabla 609-2). Los músculos distales finalmente también se atrofian y presentan debilidad. En algunas formas clínicas se desarrollan hipertrofia de las pantorrillas y contracturas en los tobillos, que inducen a confusión con la DMB. Actualmente se han descrito 16 formas genéticas de distrofia de cinturas, cada una con un locus genético específico que originará la deficiencia de una proteína diferente. Alguna de las enfermedades clasificadas se incluyen tradicionalmente en otros grupos, como los defectos de lamina A/C de la membrana nuclear (v. antes «Distrofia muscular de Emery-Dreifuss»), y algunas formas de distrofia muscular congénita. La LGMD1 denota una herencia autosómica dominante y la LGMD2 implica un rasgo autosómico recesivo, pero ningún término define la etiología genética. La LGMD2 consiste principalmente en un grupo de varias sarcoglucanopatías, una calpainopatía derivada de una mutación en el gen de la *calpaína-3 (CAPN3)* o disferlinopatías que incluyen a la miopatía de Miyoshi, que habitualmente no se hace sintomática hasta la edad adulta.

Las **manifestaciones clínicas** no suelen iniciarse antes de las edades intermedias o tardías de la infancia, e incluso pueden retrasarse hasta el inicio de la vida adulta. El dolor lumbar puede ser el síntoma de presentación debido a la postura lordótica secundaria a la debilidad de la musculatura glútea. El confinamiento a una silla de ruedas por lo general se produce hacia los 30 años de edad. La progresión clínica varía de una familia a otra, pero es uniforme en los mismos descendientes. Aunque siempre hay debilidad muscular de los flexores y extensores del cuello, los músculos faciales y linguales y otros músculos con inervación bulbar raramente están afectados. A medida que progresan la debilidad y la atrofia muscular, los reflejos de estiramiento muscular disminuyen. No suele haber afectación cardíaca y la función intelectual generalmente es normal. El **diagnóstico diferencial** de la distrofia muscular de cinturas se debe realizar con la atrofia muscular espinal juvenil (enfermedad de Kugelberg-Welander), la miastenia grave y las miopatías metabólicas.

El EMG y la biopsia muscular muestran signos confirmatorios de distrofia muscular, pero ninguno de ellos es específico para poder hacer el **diagnóstico** definitivo sin otros criterios clínicos. En algunos casos se observa una deficiencia de α-sarcoglucano (anteriormente denominado *adhalina*), una glucoproteína del sarcolema relacionada con la distrofina; este defecto específico puede observarse en la biopsia muscular mediante técnicas de inmunohistoquímica, así como en otras 3 formas de sarcoglucano también. La CK sérica suele estar elevada, pero la magnitud de la elevación varía de unas familias a otras. El ECG generalmente no está alterado.

En una forma autosómica dominante de LGMD se ha localizado un defecto genético en el brazo largo del cromosoma 5. Una forma autosómica recesiva se localiza en el brazo largo del cromosoma 15. Una proteína mutada del complejo sarcoglucano asociado a la distrofina es responsable de algunos casos de distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva (sarcoglucanopatía; LGMD tipos 2C, 2E y 2F). La mayoría de las sarcoglucanopatías se deben a mutaciones del α-sarcoglucano, pero existen LGMD por deficiencias del β-, γ- y δ-sarcoglucano. En el músculo liso normal, el α-sarcoglucano está reemplazado por ε-sarcoglucano y los demás son los mismos. En algunos casos también está implicada una mutación de distroglucano.

Otro grupo de LGMD (tipo 2B) está causado por mutaciones alélicas del gen de la disferlina *(DYSF),* otro gen que expresa una proteína

Tabla 609-2 Distrofias musculares de cinturas, autosómicas recesivas

TIPO	LOCALIZACIÓN	PRODUCTO GENÉTICO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
LGMD2A	15q	Calpaína-3	Comienzo a los 8-15 años, progresión variable
LGMD2B	2p13-16	Disferlina	Comienzo en la adolescencia, debilidad moderada; está afectado el mismo gen que en la miopatía de Miyoshi
LGMD2C	13q12	Sarcoglucano	Tipo Duchenne, distrofia muscular grave de la infancia autosómica recesiva (SCARMD1)
LGMD2D	17q12	α-Sarcoglucano (adhalina)	Tipo Duchenne, distrofia muscular grave de la infancia autosómica recesiva (SACARM2)
LGMD2E	4q12	β-Sarcoglucano	Fenotipo intermedio entre distrofia muscular de Duchenne y de Becker
LGMD2F	5q33-34	Sarcoglucano	Lentamente progresiva, retraso del crecimiento

LGMD, distrofia muscular de cinturas.
De Fenichel GM: Clinical pediatric neurology: a signs and symptoms approach, *5.ª ed., Filadelfia, 2005, Elsevier Saunders, pág. 176, tabla 7-5.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Campbell C, Sherlock R, Jacob P, et al: Congenital myotonic dystrophy: assisted ventilation duration and outcome, *Pediatrics* 113:811-816, 2004.

Day JW, Richater K, Jacobsen JP, et al: Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum, *Neurology* 60:657-664, 2003.

Echenne B, Bassez G: Congenital and infantile myotonic dystrophy, *Handb Clin Neurol* 113:1387-1393, 2013.

Echenne B, Rideau A, Roubertie A, et al: Myotonic dystrophy type 1 in childhood. Long-term evolution in patients surviving the neonatal period, *Eur J Paediatr Neurol* 12:210-223, 2008.

Ekström AB, Hakenäs-Plate L, Samuelsson L, et al: Autism spectrum conditions in myotonic dystrophy type 1: a study on 57 individuals with congenital and childhood forms, *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B:918-926, 2008.

Gadalla SM, Lund M, Pfeiffer RM, et al: Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy, *JAMA* 306:2480-2486, 2011.

Hilbert JE, Johnson NE, Moxley RT: New insights about the incidence, multisystem manifestations, and care of patients with congenital myotonic dystrophy, *J Pediatr* 163:12-14, 2013.

Hughes BM, Houge JS, Hsieh DT: Grip and percussion myotonia in myotonic dystrophy type 1, *J Pediatr* 164:1234, 2014.

Machuca-Tzili L, Brook JD, Hilton-Jones D: Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review, *Muscle Nerve* 32:1-8, 2005.

Modoni A, Silvestri G, Pomponi MG, et al: Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1, *Arch Neurol* 61:1943-1947, 2004.

Wahbi K, Meune C, Porcher R, et al: Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease, *JAMA* 307:1292-1301, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

esencial para la integridad estructural del sarcolema, aunque no está asociada al complejo glucoproteico de la distrofina. *DYSF* interacciona con la caveolina-3 o la calpaína-3 y la deficiencia de *DYSF* puede ser secundaria a una deficiencia en los productos de estos otros genes. Se han descrito defectos primarios de calpaína-3 (tipo 2A) en familias Amish y en familias de la isla francesa de Reunión y de Brasil. Se han demostrado formas autosómicas recesivas (miopatía de Miyoshi) y autosómicas dominantes. Ambos tipos son miopatías lentamente progresivas que comienzan en adolescentes o adultos jóvenes y pueden afectar tanto a los músculos distales como a los proximales. La miocardiopatía es rara. En las disferlinopatías se encuentra una elevación crónica de la CK sérica del orden de varios miles de unidades. El examen ultraestructural muestra un engrosamiento de la lámina basal sobre los defectos del sarcolema y sustitución del sarcolema por múltiples capas de pequeñas vesículas. Las fibras musculares en regeneración superan a las fibras degeneradas. Estos trastornos se denominaban antiguamente *hiperCKemia* o *miopatía con contracciones musculares,* y algunas veces esta última se confundía con miotonía. Una mutación autosómica recesiva del canal de cloro activado por calcio anoctamina-5 puede producir LGMD2.

Existe una superposición entre el grupo de las LGMD y las distrofias musculares congénitas, como el síndrome de Walker-Warburg por déficit de *POMT,* la distrofia muscular de Fukuyama por déficit de *FKRP* y la distrofia muscular tipo Ullrich por defecto de la subunidad VI del colágeno.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.5 Distrofia muscular facioescapulohumeral

Harvey B. Sarnat

Es probable que la distrofia muscular facioescapulohumeral, también conocida como **enfermedad de Landouzy-Dejerine,** no sea una entidad patológica única, sino un grupo de enfermedades con manifestaciones clínicas similares. La regla es que se transmita de forma autosómica dominante; con frecuencia se observa anticipación genética en varias generaciones de una misma familia, cuyos miembros más jóvenes están afectados a una edad más precoz que sus antecesores. Su frecuencia es de 1:20.000. El mecanismo genético en la distrofia facioescapulohumeral autosómica dominante implica deleciones integrales de una repetición en tándem de 3,3 kb (D4Z4) en la región subtelomérica del locus 4q35. Otros genes agrupados en el locus 4q35 están regulados al alza en fetos con una distrofia facioescapulohumeral. D4Z4 actúa como un aislante dependiente de laminas que exhibe actividades tanto potenciadoras del bloqueo como de barrera y desplaza al telómero hacia la periferia nuclear. Una repetición homóloga de 3,3 kb situada en la proximidad del locus subtelomérico 10q26, con una translocación cromosómica o una conversión de la secuencia entre estas dos regiones, posiblemente predispone a la redisposición del ADN y causa la distrofia facioescapulohumeral. Aproximadamente el 10% de las familias con este fenotipo no se asignan al locus 4q35.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La distrofia facioescapulohumeral se caracteriza por debilidad muscular precoz e intensa de los músculos faciales y de la cintura escapular. La debilidad muscular facial es diferente a la de la distrofia miotónica; en lugar de una forma en V invertida del labio superior, en la distrofia facioescapulohumeral la boca es redondeada y aparece contraída debido a la protrusión de los labios. La incapacidad para cerrar los ojos completamente durante el sueño es un signo frecuente de la debilidad muscular facial superior; algunos pacientes tienen debilidad de la musculatura extraocular, aunque la oftalmoplejía no suele ser completa. La distrofia facioescapulohumeral se ha asociado en raras ocasiones a un síndrome de Möbius. La debilidad muscular faríngea y de la lengua puede estar ausente y nunca es tan grave como la afectación facial. Puede asociarse hipoacusia, a veces subclínica, y vasculopatía retiniana (indistinguible de la enfermedad de Coats), sobre todo en los casos graves de distrofia facioescapulohumeral de inicio infantil precoz.

La **escápula alada** es un signo evidente, incluso en los lactantes. Se observa un aplanamiento o incluso una concavidad del contorno del deltoides, y los músculos bíceps y tríceps braquial presentan atrofia y debilidad. Los músculos de la cintura pélvica y los muslos también pierden finalmente fuerza y presentan atrofia, de modo que aparecen el signo de Gowers y una marcha en Trendelenburg. Las contracturas en las extremidades son raras. En ocasiones, la debilidad muscular en los dedos de las manos y en las muñecas es el primer síntoma. La debilidad de los músculos tibial anterior y peroneos puede producir un pie caído; esta complicación sólo se observa en casos avanzados con una intensa debilidad muscular. La lordosis lumbar y la cifoescoliosis son complicaciones frecuentes de la afectación de la musculatura axial. No es habitual observar seudohipertrofia de pantorrillas, pero se ha descrito en algún caso.

La distrofia muscular facioescapulohumeral también puede ser una enfermedad leve que origina una discapacidad mínima. Las manifestaciones clínicas pueden no producirse en la infancia y demorarse hasta edades intermedias de la vida adulta. Al contrario que en la mayoría de las restantes distrofias musculares, es frecuente que la debilidad sea asimétrica. Aproximadamente el 30% de los pacientes afectados son asintomáticos o muestran sólo una discreta escápula alada y disminución de los reflejos miotáticos, de lo que no son conscientes hasta que se realiza el examen neurológico.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los niveles séricos de CK y otras enzimas varían considerablemente. Oscilan desde valores normales o casi normales hasta elevaciones de varios miles de unidades. Debe realizarse un ECG, aunque suele ser normal. El EMG revela potenciales musculares miopáticos inespecíficos. Deben realizarse pruebas de diagnóstico molecular tanto en los casos individuales como en los familiares para consejo genético.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico mediante genética molecular es la confirmación más específica si la sospecha clínica es alta, con o sin antecedentes familiares de la enfermedad. La biopsia muscular permite distinguir más de una forma de distrofia facioescapulohumeral, lo que es compatible con la evidencia clínica de que el término *distrofia facioescapulohumeral* abarca varias enfermedades diferentes. La biopsia muscular y el EMG también ayudan a diferenciar la miopatía primaria de una enfermedad neurógena con una distribución similar de afectación muscular. Los hallazgos histopatológicos generales de la biopsia muscular consisten en una proliferación difusa de tejido conjuntivo entre las fibras musculares, intensa variación del tamaño de las fibras con muchas fibras musculares hipertróficas y atróficas, así como fibras aisladas que presentan signos de degeneración y regeneración. También se conoce una variante de distrofia muscular facioescapulohumeral de tipo «inflamatorio», caracterizada por infiltrados linfocitarios extensos en los fascículos musculares. A pesar de que esta forma recuerda a las miopatías inflamatorias, como la poliomiositis, no existen datos de que sea una enfermedad autoinmune, y los corticoides y los fármacos inmunosupresores no modifican la evolución clínica. El diagnóstico histopatológico preciso tiene importantes implicaciones terapéuticas. Si se encuentran infiltrados «inflamatorios» de células mononucleares en la biopsia muscular de un lactante menor de 2 años, deberá sospecharse una distrofia facioescapulohumeral o una distrofia muscular congénita, aunque esta última es menos frecuente.

TRATAMIENTO

La fisioterapia no es eficaz para aumentar la fuerza muscular ni para retrasar la progresión de la debilidad ni la atrofia muscular. El pie caído y la escoliosis pueden tratarse mediante medidas ortopédicas. Se puede fijar la escápula a la pared torácica mediante cirugía en casos seleccionados, lo que mejora la estabilidad del hombro y la abducción del brazo, pero pueden observarse algunas complicaciones, como una plexopatía braquial, un hombro congelado o una fractura de la escápula.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bolduc V, Marlow G, Boycott KM, et al: Recessive mutation in the putative calcium-activated chloride channel anoctamin-5 cause proximal LGMD2L and distal MMD3 muscular dystrophies, *Am J Hum Genet* 86:213-221, 2010.

Bonne G, Muchir A, Helbling-Leclerc A, et al: Clinical and genetical heterogeneity of laminopathies, *Acta Myol* 20:138-144, 2001.

Bushby KM, Beckmann JS: Pathogenesis in the non–sarcoglycan limb-girdle muscular dystrophies, *Neuromuscul Disord* 13:80-90, 2003.

Chelly J, Desguerre I: Progressive muscular dystrophies (limb girdle muscular dystrophy), *Handb Clin Neurol* 113:1343-1366, 2013.

Hara Y, Balci-Hayta B, Yoshida-Moriguchi T, et al: A dystroglycan mutation associated with limb-girdle muscular dystrophy, *N Engl J Med* 364(10):939-946, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Se puede mejorar la expresividad facial de estos pacientes mediante cirugía reparadora de los músculos de la cara, con injertos de fascia lata en el músculo cigomático y la porción cigomática del elevador común del ala de la nariz y del labio superior. El ejercicio de los músculos faciales puede ayudar a minimizar la atrofia secundaria por desuso. En el momento actual no se dispone de un tratamiento farmacológico efectivo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.6 Distrofias musculares congénitas

Harvey B. Sarnat

El término *distrofia muscular congénita* es confuso porque todas las distrofias musculares están genéticamente determinadas. Se utiliza para referirse a varias enfermedades diferentes que tienen la característica común de que el paciente tiene una afectación grave al nacer y paradójicamente siguen un curso clínico más benigno de lo que sugeriría el inicio precoz y los cambios histopatológicos en la biopsia muscular. Un factor diferenciador de las distrofias congénitas, al contrario que las otras distrofias musculares, es una asociación elevada a malformaciones cerebrales, particularmente trastornos del desarrollo cortical como lisencefalia/paquigiria y polimicrogiria, con frecuencia complicada con una epilepsia grave. La regla es que se hereden con carácter autosómico recesivo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En varias enfermedades clínicas y genéticamente distintas agrupadas bajo el término de *distrofias musculares congénitas,* los lactantes con frecuencia tienen contracturas o artrogriposis al nacer y presentan hipotonía generalizada. Presentan disminución de masa muscular en el tronco y las extremidades y no son capaces de sujetar la cabeza. Los músculos faciales pueden estar levemente afectados, pero no suele haber oftalmoplejía, debilidad faríngea ni alteración de la succión. Una minoría presenta disfagia grave y requiere alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía. Los reflejos de estiramiento muscular pueden ser hipoactivos o estar ausentes. La artrogriposis es frecuente en todas las formas de distrofia muscular congénita (v. cap. 608.10). La **distrofia muscular congénita tipo Ullrich** se asocia frecuentemente a contractura congénita de codos y se debe a un defecto en uno o en más de los tres genes del colágeno VI, cada uno de los cuales depende de un locus diferente.

Las distrofias musculares congénitas pueden clasificarse según el tipo de proteína alterada por las mutaciones genéticas específicas. Entre las enfermedades de las proteínas de la matriz extracelular se incluyen la deficiencia de merosina (mutación de *LAMA2* en el locus 6q22-q23) y la enfermedad de Ullrich (mutaciones de *COL6A1*, *-A2* y *-A3* en los loci 21q22 y 2q37). Una proteína del retículo endoplásmico (mutación de *SEPN1* en 1p35) es la base del síndrome de espina rígida. La glucosilación anómala del α-distroglucano produce el síndrome de Walker-Warburg (mutación de *POMT1* en 9q34), la enfermedad músculo-ojo-cerebro de Santavuori (mutación de *POMGnT1* en 1p32), la distrofia muscular de Fukuyama (mutación de *FCMD* en 8q31-33 y 9q31) y la distrofia muscular congénita con deficiencia secundaria de merosina (mutación de *FKRP* en 19q13). Los defectos de la glucosilación (distroglucanopatías) producen una migración defectuosa de los neuroblastos en el cerebro fetal y también pueden producir una miocardiopatía dilatada. La molécula de distroglucano interactúa tanto con las proteínas de la membrana plasmática (sarcolémica) como con las de la matriz extracelular y de la lámina basal no sólo en el músculo sino también en el cerebro, donde los distroglucanos defectuosos y la mala glucosilación producen una solución de continuidad en la membrana pial limitante, una glía limitante discontinua, dando lugar a una lisencefalia en empedrado y una heterotopia glioneuronal de células neuronales migradas en exceso durante la formación de la corteza cerebral.

La distrofia muscular congénita **tipo Fukuyama** es la segunda distrofia muscular más frecuente en Japón (después de la DMD); también se ha descrito en niños de origen holandés, alemán, escandinavo y turco. En la variedad de Fukuyama, suele acompañarse de miocardiopatía grave y malformaciones cerebrales asociadas a la afectación del músculo esquelético. Los signos y síntomas relacionados con estos órganos son importantes: cardiomegalia e insuficiencia cardíaca, retraso mental, convulsiones, microcefalia y retraso del desarrollo.

Otras formas de distrofia muscular congénita, diferentes de la enfermedad de Fukuyama, también se acompañan de **alteraciones neurológicas centrales.** La afectación cerebral y cognitiva es la característica más variable; un cerebro aparentemente normal y una inteligencia normal no excluyen el diagnóstico cuando existen otras manifestaciones que sugieren esta miopatía. Las malformaciones cerebrales observadas no son de un solo tipo y varían desde displasias graves (holoprosencefalia, lisencefalia) hasta procesos más leves (agenesia del cuerpo calloso, heterotopia focal de la corteza cerebral y alteraciones de la sustancia blanca subcortical e hipoplasia cerebelosa). Las crisis epilépticas son una complicación frecuente, tan precoces como en el período neonatal, y pueden incluir espasmos infantiles y otras formas de epilepsia infantil grave.

La distrofia muscular congénita se asocia de forma constante a disgenesia cerebral en el **síndrome de Walker-Warburg** y en la **enfermedad músculo-ojo-cerebro de Santavuori.** Los hallazgos neuropatológicos consisten en anomalías de la migración de los neuroblastos en la corteza cerebral, el cerebelo y el tronco del encéfalo. Los estudios indican una gran superposición genética entre las formas de distrofia muscular congénita tipo Walker-Warburg, Fukuyama y músculo-ojo-cerebro, que explica fenotipos mixtos y transicionales entre ellas; así, por ejemplo, el gen relacionado con la *fukutina (FKRP)* puede originar una presentación como Walker-Warburg o músculo-ojo-cerebro, o el gen *POMGnT1* puede ser responsable de fenotipos diferentes a la forma clásica de Walker-Warburg.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

El nivel sérico de CK generalmente está moderadamente elevado desde varios cientos hasta muchos miles de UI/l; en ocasiones sólo se encuentran incrementos que no son significativos. El EMG muestra características miopáticas inespecíficas. El estudio diagnóstico de todas las formas de distrofia muscular congénita debe incluir una valoración cardíaca y una prueba de imagen cerebral. La biopsia muscular es esencial para el diagnóstico, aunque si el índice de sospecha es elevado (p. ej., un defecto genético confirmado en un hermano), las pruebas genéticas específicas pueden evitar la biopsia muscular.

DIAGNÓSTICO

La biopsia muscular permite establecer el diagnóstico desde el período neonatal o en adelante. Existe una intensa proliferación del colágeno endomisial que envuelve las fibras musculares aisladas, incluso en el nacimiento, y las rodea en todo su contorno, como se observa también en la sección transversal, y actúa como una envoltura rígida, especialmente durante la contracción. El tejido conjuntivo y la grasa del perimisio también están aumentados y la organización fascicular del músculo puede estar alterada por la fibrosis. Los cultivos tisulares de fibroblastos intramusculares muestran un aumento de síntesis del colágeno, pero la estructura de éste es normal. Existe variabilidad del diámetro de las fibras musculares y muchas presentan núcleos centrales, fisuras miofibrilares y otras alteraciones citoestructurales. Se observan fibras diseminadas con degeneración y regeneración. No se observan signos inflamatorios ni inclusiones anormales.

En el 40% de los casos no se aprecia reactividad inmunohistoquímica para la merosina (cadena α_2 de la laminina) en la región del sarcolema que se expresa de forma normal en el resto (figs. 609-6 y 609-7). La merosina es una proteína que une la membrana sarcolémica de la fibra muscular a la lámina basal o membrana basal. La merosina también se expresa en el cerebro y en las células de Schwann. La presencia o ausencia de merosina no siempre se correlaciona con la gravedad de la miopatía ni predice su evolución, pero los casos que tienen déficit de merosina suelen presentar afectación cerebral y una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Broucqsault N, Morere J, Gaillard MC, et al: Dysregulation of 4q35- and muscle-specific genes in fetuses with a short D4Z4 array linked to facio-scapulo-humeral dystrophy, *Hum Mol Genet* 22:4206-4214, 2013.

Ottaviani A, Schluth-Bolard C, Gilson E, et al: D4Z4 as a prototype of CTCF and lamins-dependent insulator in human cells, *Nucleus* 1:30-36, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

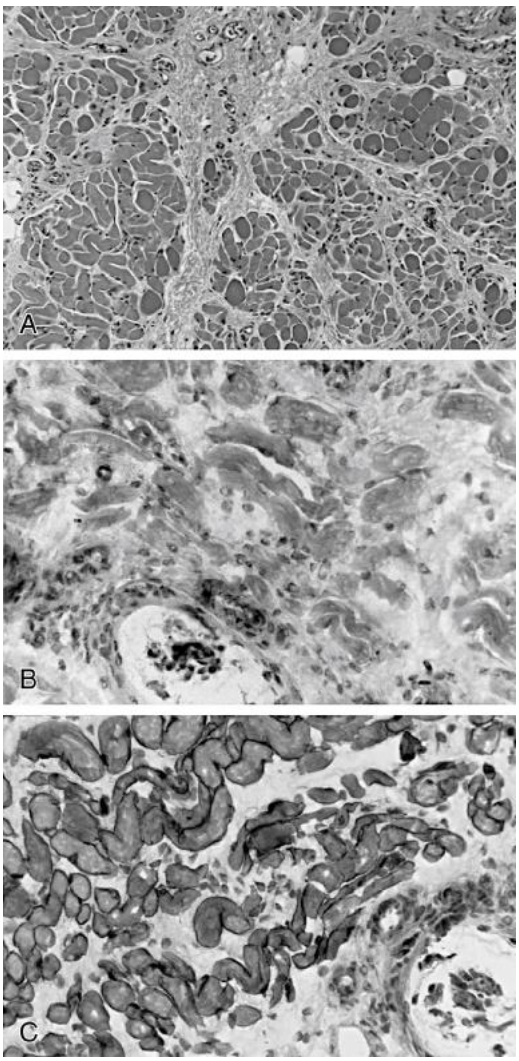

Figura 609-6 Biopsia del músculo cuádriceps femoral de una niña de 6 meses de edad con distrofia muscular congénita asociada a deficiencia de merosina (α_2-laminina). **A,** Histológicamente, el músculo está infiltrado por una gran proliferación de tejido conjuntivo colágeno; las fibras musculares varían de diámetro, pero las fibras necróticas son raras. **B,** No se observa tinción inmunohistoquímica para la merosina (α_2-laminina) en ninguna de las fibras, incluidas las fibras intrafusales del huso muscular observado en la parte inferior. **C,** La expresión de distrofina (dominio del bastón) es normal. Compárese con las figuras 609-2, 609-3 y 609-7.

miopatía más grave. La proteína adhalina (α-distroglucano) puede estar secundariamente disminuida en algunos casos. En la enfermedad de Ullrich hay una disminución selectiva o ausencia de colágeno VI por una mutación del gen *COL6A*. Puede haber de forma secundaria una disfunción mitocondrial.

TRATAMIENTO

Sólo se dispone de tratamiento de soporte. La ciclosporina A puede corregir la disfunción mitocondrial y la apoptosis en la miopatía por alteración del colágeno VI. Aunque actualmente no existe un tratamiento curativo para las distrofias musculares congénitas, se elaboró una guía de consenso sobre el estándar de los cuidados de soporte en un taller de trabajo especial en 2009 que se publicó al año siguiente. Cubre aspectos de varias especialidades que pueden estar implicadas, como neurología, neumología, gastroenterología, cardiología, ortopedia/rehabilitación y cuidados paliativos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

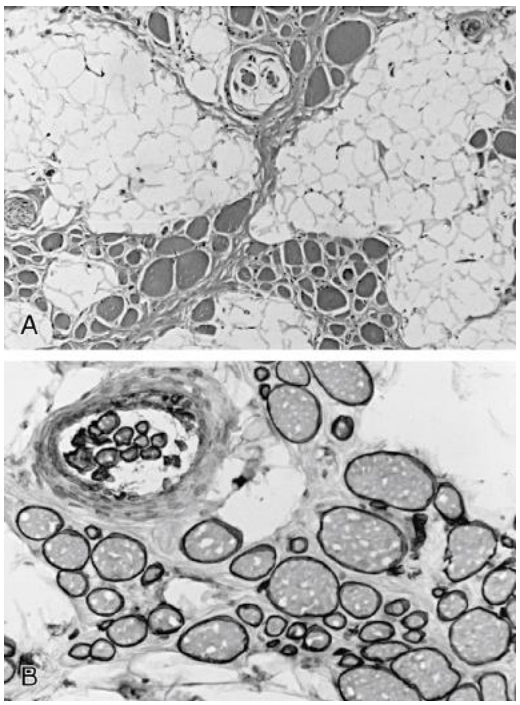

Figura 609-7 Biopsia del músculo cuádriceps femoral de una niña de 2 años de edad con distrofia muscular congénita. **A,** La estructura fascicular del músculo está gravemente alterada y el músculo está sustituido por grasa y tejido conjuntivo; se observan algunos pequeños grupos residuales de fibras de tamaño variable, incluido un huso muscular en la parte superior. **B,** La expresión de merosina es normal tanto en las fibras extrafusales de todos los tamaños como en las fibras intrafusales del huso. La gravedad de la miopatía no se relaciona con la presencia o ausencia de merosina en la distrofia muscular congénita. Compárese con la figura 609-6.

Capítulo **610**

Miopatías endocrinas y tóxicas

Harvey B. Sarnat

MIOPATÍAS TIROIDEAS

Véanse también los capítulos 563-568.

La **tirotoxicosis** produce debilidad y atrofia muscular proximal, así como cambios miopáticos en el electromiograma. La tiroxina se une a las miofibrillas y, cuando se encuentra en exceso, afecta a la función contráctil. El **hipertiroidismo** puede inducir también miastenia grave y parálisis periódica hipopotasémica; esta última afecta principalmente a varones de Asia oriental que poseen una predisposición genética. La mutación del gen *KCNJ18* puede ser responsable de la alteración del canal de potasio Kir2.6 en hasta un tercio de los casos. Los suplementos de potasio y el propranolol son útiles en el tratamiento de la parálisis periódica tirotóxica.

El **hipotiroidismo,** tanto congénito como adquirido, produce con frecuencia hipotonía y debilidad muscular de distribución proximal. Característicamente se acompaña de atrofia muscular, pero una forma de cretinismo, el síndrome de Kocher-Debré-Sémélaigne, se caracteriza por seudohipertrofia de los músculos debilitados. Los lactantes afectados pueden tener un aspecto hercúleo que recuerda a la miotonía congénita. El nivel sérico de creatina cinasa (CK) está elevado en la miopatía hipotiroidea y se normaliza tras el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

booksmedicos.org

Bibliografía

Beltrán-Valero de Bernabé D, Currier S, Steinbrecher A, et al: Mutations in the O-mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome, *Am J Hum Genet* 71(5):1033-1043, 2002.

de Bernabe DB, van Bokhoven H, van Beusekom E, et al: A homozygous nonsense mutation in the fukutin gene causes a Walker-Warburg syndrome phenotype, *J Med Genet* 40:845-848, 2003.

Jiménez-Mallebrera C, Maioli MA, Kim J, et al: A comparative analysis of collagen VI production in muscle, skin and fibroblasts from 14 Ullrich congenital muscular dystrophy patients with dominant and recessive COL6A mutations, *Neuromuscul Disord* 16:571-582, 2006.

Kirschner J: Congenital muscular dystrophies, *Handb Clin Neurol* 113:1377-1385, 2013.

Le Ber I, Martínez M, Campion D, et al: A non-DM1, non-DM2 multisystem myotonic disorder with frontotemporal dementia: Phenotype and suggestive mapping of the DM3 locus to chromosome 15q21-24, *Brain* 127:1979-1992, 2004.

Nadeau A, Kinali M, Main M, et al: Natural history of Ullrich congenital muscular dystrophy, *Neurology* 73:25-31, 2009.

Peat RA, Smith JM, Compton AG, et al: Diagnosis and etiology of congenital muscular dystrophy, *Neurology* 71:312-321, 2008.

Ruggieri V, Lubieniecki F, Meli F, et al: Merosin-positive congenital muscular dystrophy with mental retardation, microcephaly and central nervous system abnormalities unlinked to the Fukuyama muscular dystrophy and muscular-eye-brain loci: report of three siblings, *Neuromuscul Disord* 11:570-578, 2001.

Wang CH, Bonnemann CG, Rutkowski A, et al: Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies, *J Child Neurol* 25:1559-1581, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La biopsia muscular, en el hipotiroidismo agudo, revela cambios miopáticos, como necrosis de las fibras musculares y en ocasiones núcleos centrales. En el hipertiroidismo, la biopsia muscular muestra sólo cambios miopáticos moderados inespecíficos sin necrosis de las miofibrillas.

Las manifestaciones clínicas y las alteraciones anatomopatológicas de la miopatía hipertiroidea y de la miopatía hipotiroidea se resuelven después del tratamiento adecuado del trastorno tiroideo. Algunos síntomas sistémicos del hipertiroidismo, incluyendo los miopáticos, debilidad y oftalmoparesia, mejoran con la administración de β-bloqueantes.

La mayoría de los pacientes con **hiperparatiroidismo** primario (v. cap. 573) desarrollan debilidad muscular, fatigabilidad, fasciculaciones y atrofia, que son reversibles tras la extirpación del adenoma paratiroideo. Los niveles de CK séricos y la biopsia muscular son normales, pero el electromiograma puede mostrar signos miopáticos inespecíficos. Una minoría de pacientes desarrolla miotonía que podría confundirse con una distrofia miotónica.

MIOPATÍA INDUCIDA POR ESTEROIDES

Tanto la enfermedad de Cushing primaria como el síndrome de Cushing iatrogénico debido a la administración de corticoides exógenos pueden causar debilidad muscular proximal progresiva, simétrica e indolora, aumento de los niveles séricos de CK y alteraciones miopáticas en el electromiograma y en la biopsia muscular (v. cap. 577). Puede haber una pérdida selectiva de los filamentos de miosina. Los esteroides 9α-fluorados, como la dexametasona, la betametasona y la triamcinolona, son los que tienen más probabilidad de producir una *miopatía esteroidea*. La dexametasona altera la cantidad de ceramidas en los miotúbulos del músculo en desarrollo. En pacientes con dermatomiositis u otras miopatías tratadas con corticoides, puede ser difícil diferenciar una refractariedad de la enfermedad de una debilidad inducida por los esteroides, sobre todo si se han administrado durante mucho tiempo. La vitamina D es otro factor que altera el metabolismo muscular y en particular su sensibilidad a la insulina; la deficiencia de vitamina D puede acentuarse y contribuir a una miopatía esteroidea, especialmente en pacientes diabéticos tipo 2 y en la resistencia a la insulina.

Todos los pacientes que han recibido corticoides crónicamente desarrollan una atrofia reversible de las fibras musculares tipo II; éste es un *efecto de los esteroides,* pero no se considera una miopatía esteroidea si no progresa a una miopatía necrosante. El grupo de mayor riesgo en la edad pediátrica son los niños que requieren tratamiento con esteroides a largo plazo por asma, artritis reumatoide, dermatomiositis, lupus y otras enfermedades autoinmunes o inflamatorias, o que están recibiendo tratamiento para la leucemia u otras enfermedades hematológicas. Además de los esteroides, puede producirse una miopatía tóxica aguda o crónica por los fármacos y drogas enumerados en la tabla 610-1. Una entidad no completamente comprendida, conocida como miopatía del enfermo crítico, consiste en una debilidad progresiva de los pacientes con patologías generalizadas que permanecen en la unidad de cuidados intensivos; se asocia patológicamente a una pérdida selectiva de los miofilamentos gruesos (miosina); se piensa que son factores importantes la inmovilidad y el tratamiento esteroideo excesivo. En ocasiones se usan diversos esteroides de forma crónica en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne; en realidad pueden exagerar la debilidad debido a una miopatía esteroidea superpuesta al proceso distrófico (v. cap. 609).

El **hiperaldosteronismo** (síndrome de Conn) se acompaña de debilidad muscular episódica y reversible similar a la de la parálisis periódica. La miopatía proximal puede ser irreversible en los casos crónicos. Durante el ataque agudo puede haber una elevación de la CK sérica y en ocasiones incluso mioglobinuria. La hipertensión arterial es una manifestación frecuente y, en niños, debería considerarse un adenoma secretor de aldosterona en el diagnóstico diferencial de una hipertensión idiopática. El aldosteronismo primario hereditario se debe a una mutación en uno de los genes del canal del potasio *KCNJ5* y *GIRK4*.

El **exceso crónico de hormona del crecimiento** (a veces adquirida de forma ilícita por atletas adolescentes o como se observa en la acromegalia) produce atrofia de algunas miofibrillas e hipertrofia de otras, así como degeneración miofibrilar aislada. A pesar del aumento de la síntesis de proteínas inducido por la hormona del crecimiento, disminuye la excitabilidad sarcolémica por reducción de la actividad de la adenosina trifosfatasa miofibrilar, por lo que se produciría una disminución de fuerza, más que un incremento, a pesar del aumento de la masa muscular. Se ha utilizado terapéuticamente en la distrofia muscular tanto con un efecto positivo como con complicaciones. La *grelina* es una hormona intestinal que activa un receptor secretagogo de hormona del crecimiento y estimula la liberación de dicha hormona. Además de su efecto como una «hormona del hambre» que está implicada en la ingesta alimentaria y en el depósito de grasa, también previene la atrofia muscular mediante la miodiferenciación y la fusión de mioblastos.

Tabla 610-1 Miopatías tóxicas

INFLAMATORIA	**HIPERTERMIA MALIGNA**
Cimetidina	Halotano
D-Penicilamina	Etileno
Procainamida	Dietil éter
L-Triptófano	Metoxifluorano
L-DOPA	Cloruro de etilo
NECROSANTE NO INFLAMATORIA O VACUOLAR	Tricloroetileno
Agentes hipocolesterolemiantes	Galamina
Cloroquina	Succinilcolina
Colchicina	**MITOCONDRIAL**
Emetina	Zidovudina
Ácido ε-aminocaproico	**MIOTONÍA**
Labetalol	Ácido 2,4-*d*-clorofenoxiacético
Ciclosporina y tacrolimús	Ácido antraceno-9-carboxicíclico
Ácido isorretinoico (análogo de vitamina A)	Agentes hipocolesterolemiantes
Vincristina	Cloroquina
Alcohol	Ciclosporina
RABDOMIÓLISIS Y MIOGLOBINURIA	**PÉRDIDA DE MIOSINA**
Agentes hipocolesterolemiantes	Agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes
Alcohol	Glucocorticoides intravenosos
Heroína	
Anfetamina	
Tolueno	
Cocaína	
Ácido ε-aminocaproico	
Pentazocina	
Fenciclidina	

De Goldman L, Ausiello D: Cecil textbook of medicine, *22.ª ed., Filadelfia, 2004, Saunders, pág. 2399.*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **611**

Miopatías metabólicas

Harvey B. Sarnat

El diagnóstico diferencial de las miopatías metabólicas está reflejado en la tabla 611-1.

611.1 Parálisis periódicas (por alteraciones del potasio) y otras canalopatías musculares

Harvey B. Sarnat

La debilidad o parálisis muscular episódica y reversible conocida como **parálisis periódica** se asocia a alteraciones transitorias de la concentración sérica de potasio, generalmente a hipopotasemia, aunque en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Beuschlein F: Regulation of aldosterone secretion: from physiology to disease, *Eur J Endocrinol* 168:R85-R93, 2013.

Falhammar H, Thorén M, Calissendorff J: Thyrotoxic periodic paralysis: clinical and molecular aspects, *Endocrine* 43:274-284, 2013.

Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, et al: The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function and metabolism, *Endocr Rev* 34:33-83, 2013.

Latronico N, Tomelleri G, Filosto M: Critical illness myopathy, *Curr Opin Rheumatol* 24:616-622, 2012.

Mastaglia FL, Ojeda VJ, Sarnat HB, et al: Myopathies associated with hypothyroidism, *Aust N Z J Med* 18:799-806, 1988.

Pradhan G, Samson SL, Sun Y: Gherlin: much more than a hunger hormone, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 16:619-624, 2013.

Scholl UUI, Lifton RP: New insights into aldosterone-producing adenomas and hereditary aldosteronism: mutations in the K+ channel KCNJ5, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 22:141-147, 2013.

Shee CD: Risk factors for hydrocortisone myopathy in acute, severe asthma, *Respir Med* 84:229-233, 1990.

Zennaro MC, Rickard AJ, Boulkroun S: Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians, *Eur J Endocrinol* 169:R15-R25, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 611-1 Miopatías metabólicas y mitocondriales

DEFICIENCIAS DEL METABOLISMO DEL GLUCÓGENO
Tipo II: α-1,4-glucosidasa (maltasa ácida)
Tipo III: desramificante
Tipo IV: ramificante
Tipo V: fosforilasa (enfermedad de McArdle)*
Tipo VII: fosfofructocinasa (enfermedad de Tarui)*
Tipo VIII: fosforilasa B cinasa*
Tipo IX: fosfoglicerato cinasa*
Tipo X: fosfoglicerato mutasa*
Tipo XI: lactato deshidrogenasa*
DEFICIENCIAS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS
Carnitina palmitoil transferasa*
Deficiencia primaria sistémica/muscular de carnitina
Deficiencia secundaria de carnitina
Defectos de la β-oxidación
Medicamentos (ácido valproico)
DEFICIENCIAS DEL METABOLISMO DE LAS PURINAS
Deficiencia de mioadenilato desaminasa
MIOPATÍAS MITOCONDRIALES
Síndrome de Alpers-Huttenlocher
Oftalmoplejía externa crónica progresiva
Síndrome de Kearns-Sayre
Síndrome de Pearson
Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios tipo ictus (MELAS)
Encefalomiopatía mitocondrial neurogastrointestinal (MNGIE)
Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERFF)
Neuropatía óptica hereditaria de Leber
Síndrome de Leigh
Miopatía infantil y acidosis láctica

*La deficiencia puede producir intolerancia al ejercicio y mioglobinuria.

De Chinnery PF: Muscle Diseases. En Goldman L, Schafer AI, editores: Goldman's Cecil medicine, *24.ª ed., Filadelfia, 2012, Elsevier, tabla 429-7, pág. 2413.*

Tabla 611-2 Causas secundarias de parálisis periódica

HIPOPOTASÉMICA
Tirotóxica
Hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn)
Acidosis tubular renal (p. ej., síndrome de Fanconi)
Hiperplasia del aparato yuxtaglomerular (síndrome de Bartter)
Pérdidas gastrointestinales de potasio
Adenoma velloso
Abuso de laxantes
Tumores pancreáticos no secretores de insulina con diarrea
Esprúe no tropical
Intoxicación por bario
Diuréticos eliminadores de potasio
Anfotericina B
Regaliz
Corticoides
Toxicidad por tolueno
Ácido *p*-aminosalicílico
Carbenoxolona
HIPERPOTASÉMICA
Enfermedad de Addison
Hipoaldosteronismo
Suplementos excesivos de potasio
Diuréticos ahorradores de potasio
Insuficiencia renal crónica

De Chinnery PF: Muscle Diseases. En Goldman L, Schafer AI, editores: Goldman's Cecil medicine, *24.ª ed., Filadelfia, 2012, Elsevier, tabla 429-8, pág. 2415.*

ocasiones también a hiperpotasemia. Todas las formas familiares de parálisis periódica están causadas por mutaciones en los genes que codifican los canales iónicos dependientes de voltaje del músculo: canales de sodio, calcio y potasio. Las mutaciones en el canal de calcio (no de potasio) dependiente de voltaje *CACNA1S* son la etiología de la parálisis periódica hipopotasémica. Las causas no hereditarias de parálisis periódica están producidas por un grupo diverso de enfermedades que afectan al balance de potasio (tabla 611-2). Durante los ataques, las fibras musculares son eléctricamente inexcitables, aunque el sistema contráctil puede responder normalmente al calcio. El trastorno se hereda con carácter autosómico dominante. En algunos pacientes, las crisis están precipitadas por una comida rica en hidratos de carbono, la insulina, la adrenalina, incluyendo su liberación inducida por el estrés emocional, el hiperaldosteronismo o el hipertiroidismo, la administración de anfotericina B o la ingesta de regaliz. En la **parálisis periódica hiperpotasémica,** los genes defectuosos se encuentran en el locus 17q13.1-13.3, el mismo que el de la paramiotonía congénita, y se encuentran en el locus 1q31-32 en la **parálisis periódica hipopotasémica.**

Los ataques comienzan frecuentemente en la infancia, sobre todo en la forma hiperpotasémica; la enfermedad es casi siempre sintomática a los 10 años de edad y afecta a ambos sexos. La forma hipopotasémica, el síndrome de Andersen-Tawil y la paramiotonía congénita debutan en la infancia tardía o en la adolescencia. La parálisis periódica suele ser un fenómeno episódico; los pacientes son incapaces de moverse al despertar y gradualmente recuperan la fuerza muscular durante los minutos u horas siguientes. Los músculos que permanecen activos durante el sueño, como el diafragma, la musculatura ocular extrínseca (movimientos oculares rápidos) y el músculo cardíaco, no están afectados. Los pacientes se encuentran normales entre los ataques, pero durante la vida adulta las crisis se hacen más frecuentes y el trastorno causa una miopatía progresiva con debilidad muscular persistente incluso entre los ataques. La frecuencia habitual de los ataques en la infancia es de una vez a la semana. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con la parálisis periódica tirotóxica, la miotonía congénita y la paramiotonía congénita. La tríada que incluye parálisis periódica, ectopia cardíaca ventricular potencialmente fatal (por defecto en los canales Kir2.1 de repolarización terminal) y signos físicos característicos se conoce como **síndrome de Andersen-Tawil.**

Las alteraciones del potasio sérico sólo aparecen durante los episodios agudos y se acompañan de cambios de la onda T en el ECG. La hipopotasemia puede deberse a alteraciones del gradiente de calcio. La CK puede estar ligeramente elevada en esos momentos. Los niveles de fosfato plasmático frecuentemente disminuyen durante los períodos sintomáticos. No suelen observarse alteraciones en la biopsia muscular entre los ataques, pero durante las crisis puede evidenciarse una miopatía vacuolar. Los cambios anatomopatológicos en las parálisis periódicas son similares cuando la enfermedad se debe a un defecto en los canales del sodio o del potasio, lo que sugiere que pueden deberse a la parálisis recurrente más que a la canalopatía específica. Las vacuolas corresponden a retículo sarcoplásmico dilatado y a invaginaciones del espacio extracelular hacia el interior del citoplasma, y pueden estar llenas de glucógeno. La biopsia muscular no es esencial para el diagnóstico. No se produce hipoglucemia. Se ha demostrado la localización genética de la mayoría de las parálisis periódicas y se han caracterizado parcialmente algunos genes, pero muchos pacientes con un fenotipo clínico similar no presentan mutaciones en los genes identificados.

TRATAMIENTO

El mejor método terapéutico de la parálisis periódica hipopotasémica es la administración oral de potasio o zumos de frutas que contengan potasio. Se puede evitar, o al menos disminuir la frecuencia y gravedad de los episodios, reduciendo la ingesta de sodio y administrando a los niños en edad escolar una dosis de 125-250 mg de acetazolamida, 2 o 3 veces al día. También puede ser beneficioso en estos niños en edad escolar la administración de una dosis de 100-200 mg/día de espironolactona por vía oral.

OTRAS CANALOPATÍAS MUSCULARES

También se reconocen otros trastornos de los canales iónicos distintos a las bien documentadas canalopatías de potasio. Una rara **miotonía neonatal** grave es secundaria a una mutación en el gen *SCN4A* del canal de sodio dependiente de voltaje; no está relacionada con la distrofia miotónica neonatal, con la miotonía congénita ni con las miopatías

booksmedicos.org

miofibrilares infantiles. El mismo gen también es responsable del laringoespasmo episódico neonatal grave. La mexiletina es un tratamiento eficaz de la miotonía, aunque el pronóstico a largo plazo continúa siendo malo, con el fallecimiento a los 2 años de edad. Los bloqueantes de los canales de sodio, como carbamazepina, fenitoína y procainamida, son alternativas.

La neuromiotonía, una actividad muscular continua de origen neurógeno, puede estar producida por genes que codifican los canales de potasio o por anticuerpos dirigidos contra ellos, aunque es rara en la infancia. La **enfermedad de Schwartz-Jampel,** producida por un rasgo autosómico recesivo, consta de una rigidez muscular grave, miotonía, blefaroespasmo y condrodisplasia. Se hace sintomática en el primer año de vida y es lentamente progresiva hasta la mitad de la adolescencia, tras la cual se estabiliza. Ya no se considera una variante de distrofia miotónica y está producida por una mutación en el gen *HSPG2* que codifica perlecano, el principal proteoglucano de heparán sulfato de las membranas basales. Los bloqueantes de los canales de sodio pueden ser útiles.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

611.2 Hipertermia maligna

Harvey B. Sarnat

Véanse también los capítulos 61 y 608.4.

Este síndrome generalmente se hereda con carácter autosómico dominante. Aparece en todos los pacientes con enfermedad de los núcleos centrales *(central core),* pero no se limita a esta miopatía concreta. El gen defectuoso se encuentra en el locus 19q13.1 tanto en la enfermedad de los núcleos centrales como en la hipertermia maligna no asociada a esta miopatía específica. Al menos 15 mutaciones diferentes de este gen se han relacionado con hipertermia maligna. El gen codifica el receptor de rianodina, un canal tetramérico de liberación del calcio del retículo sarcoplásmico acoplado al canal de calcio dependiente de voltaje del túbulo transverso. Puede observarse raramente en algunos pacientes con enfermedad de Duchenne y otras distrofias musculares, en diversos tipos de miopatías, en algunos niños con escoliosis y como síndrome aislado no asociado a otra enfermedad muscular. Los niños afectados en ocasiones tienen una facies peculiar. Puede producirse a cualquier edad, incluso en recién nacidos prematuros cuyas madres han sido sometidas a anestesia general para la cesárea.

Los episodios agudos se desencadenan por la exposición a anestésicos generales y en ocasiones a anestésicos locales. Los pacientes desarrollan súbitamente fiebre muy alta, rigidez muscular y acidosis metabólica y respiratoria; el nivel sérico de CK puede elevarse hasta 35.000 UI/l. La mioglobinuria puede dar lugar a necrosis tubular e insuficiencia renal aguda.

La biopsia muscular obtenida durante un episodio de hipertermia maligna o poco tiempo después no está indicada pero muestra una necrosis muy diseminada de las fibras musculares conocida como **rabdomiólisis.** Entre los ataques, la biopsia muscular es normal a menos que exista una miopatía crónica subyacente.

Es importante reconocer a los pacientes con riesgo de presentar una hipertermia maligna, ya que los ataques pueden prevenirse administrando dantroleno sódico antes de la anestesia. Los pacientes de riesgo, como los hermanos de aquéllos que han tenido un episodio, pueden ser identificados mediante la prueba de la contractura con cafeína: una porción de músculo en fresco de la biopsia, bañada en suero salino, se conecta a un calibrador de esfuerzo y se expone a la cafeína y otros fármacos; un espasmo anormal es diagnóstico. Mediante técnicas inmunohistoquímicas en secciones congeladas de la biopsia muscular puede demostrarse el receptor responsable de este síndrome. En el 50% de los pacientes se demuestra el defecto genético del receptor de la rianodina; se dispone de métodos de diagnóstico molecular para este grupo de pacientes. El receptor también se puede visualizar en la biopsia muscular mediante técnicas inmunorreactivas. Otro gen candidato se encuentra en el locus 1q31.

Además de la hipertermia maligna condicionada genéticamente, algunos fármacos pueden inducir rabdomiólisis aguda con mioglobinuria y una potencial insuficiencia renal, pero esto suele suceder en pacientes con predisposición debido a otros trastornos metabólicos (miopatías mitocondriales). El ácido valproico puede inducir este proceso en niños con citopatías mitocondriales o con deficiencia de carnitina palmitoil transferasa.

611.3 Glucogenosis

Harvey B. Sarnat

Véase también el capítulo 81.1.

La **glucogenosis I** (enfermedad de Von Gierke) no es una verdadera miopatía, porque la enzima hepática deficitaria, la glucosa-6-fosfatasa, no suele estar presente en el músculo. No obstante, los niños con esta enfermedad presentan hipotonía y debilidad muscular leve por razones desconocidas.

La **glucogenosis II** (enfermedad de Pompe) es una deficiencia heredada de forma antosómica recesiva de α-glucosidasa (anteriormente conocida como maltasa ácida) que lisa las uniones glucosídicas α-1,4 y α-1,6. De las 12 glucogenosis conocidas, el tipo II es el único con una enzima deficitaria lisosomal. El gen defectivo se encuentra en el locus 17q23, y se han identificado más de 200 mutaciones distintas. Se describen dos formas clínicas. La forma del **lactante** es una miopatía generalizada grave con miocardiopatía. Los pacientes tienen cardiomegalia y hepatomegalia y presentan hipotonía y debilidad muscular generalizada. La CK sérica está muy elevada. La biopsia muscular revela una miopatía vacuolar con actividad enzimática lisosomal anormal de la fosfatasa ácida y alcalina. Con frecuencia se observa una citopatía mitocondrial secundaria, además de estructuras paracristalinas en las mitocondrias del músculo con el microscopio electrónico y disminución de la concentración de las enzimas de la cadena respiratoria en tejido muscular. Es habitual que el paciente fallezca durante la lactancia o infancia temprana; no obstante, la terapia de sustitución enzimática ha mejorado el pronóstico.

La forma **infantil tardía** o **del adulto** es una miopatía mucho más leve, sin cardiomegalia ni hepatomegalia. Puede no manifestarse clínicamente hasta el final de la infancia o el inicio de la vida adulta, o puede debutar con debilidad muscular e hipotonía incluso desde el período de lactante. Incluso más de la mitad de los pacientes diagnosticados de deficiencia de maltasa ácida en la edad adulta refieren dificultades de fuerza muscular desde la infancia. También se pueden observar alteraciones ultraestructurales demostrativas de una citopatía mitocondrial secundaria, como en la enfermedad de Pompe del lactante. La RM del músculo puede mostrar cambios distintivos que difieren de los de otras miopatías.

La CK sérica está muy elevada y los hallazgos en la biopsia muscular son diagnósticos incluso en fases presintomáticas. El diagnóstico de glucogenosis II se confirma mediante el análisis cuantitativo de la actividad de maltasa ácida en la biopsia muscular o hepática. Existe una forma leve, poco frecuente, de glucogenosis tipo II, en la que se ha encontrado una actividad de maltasa ácida muscular en el límite bajo de la normalidad, con descensos intermitentes a valores inferiores a los normales, pero los hallazgos en la biopsia muscular son similares aunque de menor intensidad. Otra forma es la **enfermedad de Danon,** transmitida con carácter recesivo ligado al cromosoma X y localizada en el locus Xq24, en la que la deficiencia primaria es de la proteína de la membrana lisosómica-2 (LAMP2) y que da lugar a miocardiopatía hipertrófica, miopatía proximal y discapacidad intelectual.

La **glucogenosis III** (enfermedad de Cori-Forbes), debida a la deficiencia de la enzima desramificante (amilo-1,6-glucosidasa), es la forma más frecuentemente diagnosticada de las glucogenosis y en general la menos grave. La hipotonía, la debilidad muscular, la hepatomegalia y la hipoglucemia en ayunas son frecuentes en el período de lactante, pero estos hallazgos a menudo se resuelven espontáneamente y los pacientes permanecen asintomáticos durante la infancia y la vida adulta. Otros desarrollan atrofia muscular distal lentamente progresiva, cirrosis hepática, hipoglucemia recurrente e insuficiencia cardíaca. En la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Fontaine B: Muscle channelopathies and related diseases, *Handb Clin Neurol* 113:1433-1436, 2013.

Gay S, Dupuis D, Faivre L, et al: Severe neonatal non-dystrophic myotonia secondary to a novel mutation of the voltage-gated sodium channel (SCN4A) gene, *Am J Med Genet A* 146:380-383, 2008.

Kullmann DM: Neurological channelopathies, *Annu Rev Neurosci* 33:151-171, 2010.

Nicole S, Davoine CS, Topaloglu H, et al: Perlecan, the major proteoglycan of basement membranes, is altered in patients with Schwartz-Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia), *Nat Genet* 26:480-483, 2000.

Venance SL, Cannon SC, Fialho D, et al: The primary periodic paralyses: diagnosis, pathogenesis and treatment, *Brain* 129:8-17, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

población inuit, la enfermedad puede tener un curso crónico más grave. En la biopsia muscular se observan cambios miopáticos leves como vacuolización de las fibras musculares.

La **glucogenosis IV** (enfermedad de Andersen) se produce por la deficiencia de enzima ramificante, que da lugar a la formación de una molécula anormal de glucógeno, la amilopectina, en el hígado, las células reticuloendoteliales y el músculo esquelético y cardíaco. Los signos habituales de afectación muscular son hipotonía, debilidad generalizada, atrofia y contracturas. La mayoría de los pacientes fallecen antes de los 4 años de edad debido a insuficiencia hepática o cardíaca. Se han descrito algunos casos sin manifestaciones neuromusculares.

La **glucogenosis V** (enfermedad de McArdle) se debe a un déficit de fosforilasa muscular que se hereda con carácter autosómico recesivo que se encuentra en el locus 11q13, codificado por el gen *PMGM*. La manifestación clínica característica es la intolerancia al ejercicio. El esfuerzo físico produce calambres, debilidad muscular y mioglobinuria, pero entre las crisis la fuerza muscular es normal. La CK sérica está elevada sólo durante el ejercicio. Un hallazgo clínico característico es que no se eleva el lactato sérico durante el ejercicio isquémico debido a la incapacidad para convertir el piruvato en lactato en condiciones anaerobias in vivo. Se puede observar la deficiencia de miofosforilasa en la biopsia muscular mediantes técnicas histoquímicas o bioquímicas. Algunos pacientes tienen un defecto en la fosforilasa-β-cinasa muscular dependiente de adenosín monofosfato, una enzima activadora de la fosforilasa. La deficiencia de fosforilasa muscular fue la primera enfermedad neuromuscular diagnosticada mediante RM espectroscópica, en la que se objetiva que el pH intramuscular no disminuye con el ejercicio y no se produce depleción de adenosina trifosfatasa, pero la concentración de fosfocreatina disminuye excesivamente. Esta técnica no invasiva puede ser de utilidad en algunos pacientes si el radiólogo tiene experiencia en esta enfermedad.

Existe una **forma neonatal,** poco frecuente, de **deficiencia de miofosforilasa** que se manifiesta por dificultades para la alimentación durante la lactancia y puede producir la muerte del paciente en los primeros meses de vida, o bien puede seguir una evolución lentamente progresiva con debilidad muscular similar a una distrofia muscular. El pronóstico a largo plazo es bueno. Los pacientes deben aprender a moderar sus actividades físicas, pero no desarrollan incapacidades miopáticas crónicas graves ni afectación cardíaca.

La **glucogenosis VII** (enfermedad de Tarui) se debe a la deficiencia de fosfofructocinasa muscular. Aunque este trastorno es más raro que la glucogenosis V, los síntomas de intolerancia al ejercicio, la evolución clínica y la incapacidad para convertir el piruvato en lactato son idénticos. La distinción se realiza por el estudio bioquímico en la biopsia muscular. Se transmite con carácter autosómico recesivo en el locus 1cenq32 y son particularmente prevalentes algunas mutaciones en la población judía askenazí.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

611.4 Miopatías mitocondriales

Harvey B. Sarnat

Véanse también los capítulos 87.4, 598.2capítulos 87.4 y 598.2.

Varias enfermedades que afectan al músculo, al cerebro y a otros órganos se asocian a anomalías estructurales y funcionales de las mitocondrias, y producen defectos del metabolismo celular aerobio, de la cadena de transporte de electrones y del ciclo de Krebs. Dado que las mitocondrias se encuentran en todas las células, excepto los eritrocitos maduros, se usa preferentemente el término **citopatía mitocondrial** para hacer énfasis en la naturaleza multisistémica de estas enfermedades. Las alteraciones estructurales se observan mejor mediante microscopia electrónica de la muestra de la biopsia muscular, que revela una proliferación de crestas de forma anómala con inclusiones apiladas o en espiral en las crestas que forman estructuras paracristalinas que ocupan el espacio entre crestas y están formadas por CK. Las biopsias musculares de neonatos, lactantes y niños pequeños muestran una afectación más grave de las células endoteliales de los capilares intramusculares que de las miofibrillas, al contrario de lo que sucede en adultos, aunque las estructuras paracristalinas endoteliales son globulares más que en forma de ladrillo como ocurre en las miofibrillas. El retículo endoplásmico está adherido de forma anómala a la mitocondria. Se observan alteraciones mitocondriales endoteliales similares en el cerebro en la enfermedad de Leigh y en otras encefalopatías mitocondriales infantiles. El estudio histoquímico de la biopsia muscular revela una acumulación anómala de la actividad enzimática oxidativa y fibras aisladas con pérdida de actividad de citocromo-*c* oxidasa y con aumento de los lípidos neutros dentro de las miofibrillas. Se observan fibras musculares rojas rasgadas en algunas miopatías mitocondriales, particularmente en aquéllas en las que existe una deficiencia combinada de los complejos I y IV de la cadena respiratoria. El acúmulo de este material membranoso bajo la membrana de la fibra muscular se observa mejor con tinciones especiales, como, por ejemplo, el tricrómico de Gomori modificado.

Estas características histoquímicas y los cambios ultraestructurales se observan con mayor frecuencia en las mutaciones puntuales del ARN mitocondrial de transferencia. Las grandes deleciones del ADN mitocondrial (ADNmt) de 5 o 7,4 kb (el único cromosoma mitocondrial sólo tiene 16,5 kb) se asocian a defectos de los complejos enzimáticos oxidativos de la cadena respiratoria si se ve afectado tan sólo un 2% de las mitocondrias, pero puede que en la biopsia muscular sólo se observen mínimos cambios o que no se detecten alteraciones inmunohistoquímicas ni morfológicas incluso con la microscopia electrónica; por ello, son necesarios estudios bioquímicos cuantitativos del tejido muscular para confirmar el diagnóstico. Como la mayoría de las subunidades de los complejos de la cadena respiratoria son codificadas más por ADN nuclear (ADNn) que por ADNmt, se puede observar con mayor frecuencia una herencia autosómica mendeliana en lugar de una herencia materna, como sucede con las mutaciones puntuales puras de ADNmt. El complejo II (succinato deshidrogenasa) es el único complejo enzimático en el que todas sus subunidades están codificadas por ADNmt. El lactato sérico está elevado en algunas enfermedades, siendo más característica la elevación del lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR), incluso si la concentración sérica es normal.

Se conocen varias enfermedades mitocondriales que pueden afectar fundamentalmente al músculo estriado o al músculo y al cerebro. Se pueden dividir en procesos que cursan con y sin fibras rojas rasgadas. Los que cursan con fibras rojas rasgadas son el síndrome de Kearns-Sayre, el síndrome MELAS (acrónimo inglés de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo ictus), el síndrome MERRF (acrónimo inglés de epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) y síndromes con oftalmoplejía progresiva externa, que se asocian a defectos combinados de los complejos I y IV de la cadena respiratoria. Los procesos que cursan sin fibras rojas rasgadas son la encefalopatía de Leigh y la atrofia óptica hereditaria de Leber, que se asocian a defectos aislados del complejo I o IV, aunque en niños es más común la deficiencia combinada de los complejos III y V. El **síndrome de Kearns-Sayre** se caracteriza por la tríada de oftalmoplejía externa progresiva, degeneración pigmentaria de la retina e inicio antes de los 20 años de edad. Con frecuencia se asocia bloqueo cardíaco, alteraciones cerebelosas y aumento de la concentración de proteínas en el LCR. Los potenciales evocados visuales son anormales. Los pacientes generalmente no presentan debilidad muscular en el tronco ni en las extremidades, ni disfagia. La mayoría de los casos son esporádicos.

La **oftalmoplejía externa progresiva crónica** puede aparecer aislada o asociarse a debilidad muscular en los miembros, disfagia y disartria. Algunos pacientes presentan afectación adicional del sistema nervioso central (SNC), cuadro que se denomina *oftalmoplejía plus*. En algunas familias se encuentra una herencia autosómica dominante, pero la mayor parte de los casos son esporádicos.

Los **síndromes MERRF** y **MELAS** son otros trastornos mitocondriales que afectan a los niños. El segundo se caracteriza por detención del crecimiento, vómitos episódicos, crisis comiciales y episodios cerebrales recurrentes que causan hemiparesia, hemianopsia o incluso ceguera cortical y demencia. La enfermedad se comporta como un trastorno degenerativo y los niños fallecen en unos pocos años.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bembi B, Cerini E, Danesino C, et al: Diagnosis of glycogenosis type II; management and treatment of glycogenosis type II, *Neurology* 71:S4-S11, 2008, S12-S36.

Dlamini N, Jan W, Norwood F, et al: Muscle MRI findings in siblings with juvenile-onset acid maltase deficiency (Pompe disease), *Neuromuscul Disord* 18:408-409, 2008.

Hagemans MLC, Winkel LPF, Van Doorn PA, et al: Clinical manifestations and natural course of late-onset Pompe disease in 54 Dutch patients, *Brain* 128: 671-677, 2005.

Marín-García J, Goldenthal MJ, Sarnat HB: Probing striated muscle mitochondrial phenotype in neuromuscular disorders, *Pediatr Neurol* 29:26-33, 2003.

Zimakas PJ, Rodd CJ: Glycogen storage disease type III in Inuit children, *CMAJ* 172:355-358, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Otros procesos «degenerativos» del SNC que también presentan miopatía con anomalías mitocondriales son la **encefalopatía necrosante subaguda de Leigh** (v. cap. 87.4) y la **enfermedad cerebrohepatorrenal (de Zellweger), principalmente una enfermedad peroxisomal con alteraciones mitocondriales secundarias** (v. cap. 86.2). Otra miopatía mitocondrial reconocida es el **déficit de citocromo-*c* oxidasa.** La **distrofia muscular oculofaríngea** también es fundamentalmente una miopatía mitocondrial.

El **síndrome de depleción mitocondrial neonatal** se caracteriza por un descenso grave de la actividad enzimática oxidativa en la mayoría o en la totalidad de los 5 complejos; además de debilidad muscular generalizada, los neonatos y lactantes pueden mostrar síntomas de afectación multisistémica y el síndrome se presenta de varias formas: miopática, encefalomiopática, hepatoencefalopática e intestinal encefalopática. Puede aparecer miocardiopatía y, en algunas ocasiones, lesiones cutáneas bullosas o edema generalizado. El **síndrome de Alpers** es genéticamente homogéneo y está producido por depleción del ADNmt y mutaciones en el gen *POLG1*. Se han identificado otros genes diversos, principalmente en las formas de inicio más tardío, de ahí que la depleción mitocondrial sea un síndrome y no una sola enfermedad. El **síndrome de Barth** es un trastorno mitocondrial recesivo ligado a X que se caracteriza por miocardiopatía, miopatía del músculo estriado, retraso en el crecimiento, neutropenia y concentraciones séricas y urinarias elevadas de ácido 3-metil-glutacónico.

Se sospecha que algunas enfermedades raras de las que sólo se han comunicado unos pocos casos pueden ser trastornos mitocondriales. También se reconocen actualmente defectos mitocondriales secundarios que ocurren en la evolución de enfermedades no mitocondriales, como miopatías inflamatorias autoinmunes, la enfermedad de Pompe y algunas malformaciones cerebrales, y también pueden ser inducidos por drogas y agentes tóxicos, por lo que la interpretación de alteraciones mitocondriales como defecto primario debería realizarse con cautela.

El ADNmt es diferente del ADN del núcleo celular y se hereda exclusivamente de la madre; las mitocondrias están presentes en el citoplasma del óvulo, pero no en la cabeza del espermatozoide, la única parte que penetra en el óvulo durante la fertilización. La frecuencia de mutaciones del ADNmt es 10 veces superior a la del ADNn. Cada complejo enzimático de la cadena respiratoria tiene subunidades codificadas o por el ADNmt o por el ADNn. Así, el complejo II (succinato deshidrogenasa, una enzima del ciclo de Krebs) tiene 4 subunidades, todas ellas codificadas en el ADNn; el complejo III (ubiquinol o citocromo-*b* oxidasa) tiene 9 subunidades y sólo una de ellas está codificada por el ADNmt y las 8 restantes dependen del ADNn; el complejo IV (citocromo-*c* oxidasa) tiene 13 subunidades, de las cuales sólo 3 están codificadas por el ADNmt. Por esta razón, las enfermedades mitocondriales pueden transmitirse con carácter autosómico recesivo y no sólo por transmisión materna, incluso aunque todas las mitocondrias se hereden de la madre.

En el síndrome de Kearns-Sayre se ha identificado una única deleción grande del ADNmt, pero se conocen otras variantes genéticas; en los síndromes MERRF y MELAS de miopatía mitocondrial existen mutaciones puntuales del ARN de transferencia.

INVESTIGACIONES

El estudio de las citopatías mitocondriales comienza con la determinación de lactato en suero. El ácido láctico no está aumentado en todas las citopatías mitocondriales, por lo que un resultado normal no es necesariamente tranquilizador; el lactato en líquido cefalorraquídeo está elevado en algunos casos en los que el lactato sérico es normal, particularmente si existen signos clínicos de encefalopatía. Con frecuencia en general está aumentado el ácido 3-metil-glutacónico en las citopatías mitocondriales, demostrado en más de 50 mutaciones genéticas diferentes y de ahí que sea un buen marcador de cribado; raramente aumenta en otras enfermedades metabólicas. Este producto también puede estar aumentado en orina. Deben medirse las enzimas hepáticas (transaminasas) en sangre. La evaluación cardíaca a menudo está justificada. La determinación de marcadores moleculares en sangre para las enfermedades con mutaciones puntuales de ADNmt conocidas identifica muchas de las citopatías mitocondriales que aparecen en la edad adulta o en la adolescencia, aunque con menos frecuencia en niños y aún menos en lactantes de corta edad. La RM cerebral puede mostrar lesiones hiperintensas en los ganglios basales y la espectroscopia por RM puede demostrar un pico de lactato aumentado. La biopsia muscular proporciona la mejor evidencia en todas las miopatías mitocondriales y debería incluir estudios histoquímicos de enzimas oxidativas, microscopia electrónica y análisis bioquímico de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria y de la coenzima Q10; también puede analizarse el ADNmt del tejido muscular. Muchos trastornos mitocondriales también pueden afectar a las células de Schwann y a los axones de los nervios periféricos y presentarse clínicamente con una neuropatía, de la que pueden medirse las velocidades de conducción sensitivas y motoras en pacientes seleccionados; sólo en raras ocasiones se requiere una biopsia del nervio sural si la neuropatía es el hallazgo predominante y el diagnóstico no es evidente a partir de otros estudios.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento eficaz de las citopatías mitocondriales, pero con frecuencia se utilizan empíricamente varios «cócteles» para intentar mejorar las deficiencias metabólicas. Éstos incluyen suplementos orales de carnitina, riboflavina, coenzima Q10, ácido ascórbico (vitamina C), vitamina E y otros antioxidantes. Aunque en algunas publicaciones aisladas se han observado resultados favorables, no se han publicado estudios controlados que demuestren su eficacia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

611.5 Miopatías lipídicas

Harvey B. Sarnat

Véase el capítulo 86.4.

Considerado como un órgano metabólico, el músculo esquelético es el órgano más importante para el metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga debido a su gran masa y a su elevada densidad de mitocondrias, donde se metabolizan los ácidos grasos. Son la fuente principal de energía para el músculo esquelético durante el ejercicio sostenido o el ayuno. Los trastornos hereditarios del metabolismo lipídico que causan miopatía progresiva constituyen un grupo de enfermedades musculares importantes, relativamente frecuentes y con frecuencia tratables. Se puede ver un aumento de lípidos en las fibras musculares de algunas miopatías mitocondriales y este hecho, que se observa con mayor frecuencia de lo que explicaría el azar, es un hallazgo característico de estas enfermedades. Dentro de los trastornos con fibras rojas rasgadas, el síndrome de Kearns-Sayre siempre cursa con aumento de lípidos neutros, mientras que los síndromes MERRF y MELAS no; este dato diferenciador puede ser de utilidad diagnóstica para el patólogo. Los ácidos grasos libres se convierten en acil-coenzima A mediante la acil-CoA sintetasa; los ácidos grasos de cadena larga resultantes son transportados al interior de la mitocondria, donde se produce la β-oxidación. Los trastornos en la utilización del combustible de los lípidos y los trastornos del almacenamiento de lípidos pueden dividirse en defectos en el transporte y oxidación de los ácidos grasos exógenos en el interior de la mitocondria y defectos en el catabolismo endógeno de los triglicéridos.

El **déficit de carnitina muscular** es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones del gen *SLC22A5,* que implica un transporte deficitario de carnitina de la dieta a través de la mucosa intestinal. La carnitina se obtiene de los alimentos, pero también se sintetiza en el hígado y los riñones a partir de lisina y metionina; es el transportador obligatorio de los ácidos grasos de cadena larga y media al interior de las mitocondrias del músculo.

Clínicamente puede manifestarse por exacerbaciones súbitas de debilidad muscular o puede simular una distrofia muscular progresiva con miopatía proximal generalizada y en ocasiones afectación facial, faríngea y cardíaca. Los síntomas generalmente comienzan al final de la infancia o en la adolescencia, pero pueden retrasarse hasta la edad adulta. La progresión es lenta, pero puede provocar la muerte.

La CK sérica está ligeramente elevada. La biopsia muscular muestra vacuolas llenas de lípidos en las fibras musculares junto con cambios

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Darin N, Oldfors A, Moslemi A-R, et al: Genotypes and clinical phenotypes in children with cytochrome-c-oxidase deficiency, *Neuropediatrics* 34:311-317, 2003.

Delonlay P, Rötig A, Sarnat HB: Respiratory chain deficiencies, *Handb Clin Neurol* 113:1651-1666, 2013.

DiMauro S, Hirano M, Schon EA: Mitochondrial medicine, Informa Oxfon 2006.

DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial disorders in the nervous system, *Annu Rev Neurosci* 31:91-123, 2008.

Dykens JA, Will Y, editors: *Drug-induced mitochondrial dysfunction*, Hoboken, NJ, 2008, Wiley.

Elpeleg O, Mandel H, Saada A: Depletion of the other genome-mitochondrial DNA depletion syndromes in humans, *J Mol Med* 80:389-396, 2002.

Finsterer J, Ahting U: Mitochondrial depletion syndromes in children and adults, *Can J Neurol Sci* 40:635-644, 2013.

Jeffries JL: Barth syndrome, *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 163:198-205, 2013.

Khan A, Trevenen CL, Wei X-C, et al: Alpers syndrome: the natural history of a case highlighting neuroimaging, neuropathology, and fat metabolism, *J Child Neurol* 27:636-640, 2012.

Nishino I, Yamamoto A, Sugie K, et al: Danon disease and related disorders, *Acta Myol* 20:120, 2001.

Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Casey R, et al: Endothelial ultrastructural alterations of intramuscular capillaries in infantile mitochondrial cytopathies, *Neuropathology* 32:617-627, 2012.

Sarnat HB, Marín-García J: Pathology of mitochondrial encephalomyopathies, *Can J Neurol Sci* 32:152-166, 2005.

Stickler DE, Valenstein E, Neiberger RE, et al: Peripheral neuropathy in genetic mitochondrial diseases, *Pediatr Neurol* 34:127-131, 2006.

Tesarova M, Mayr J, Wendlich L, et al: Mitochondrial DNA depletion in Alpers syndrome, *Neuropediatrics* 35:217-223, 2004.

Wortmann SB, Kluijtmans LA, Rodenburg RJ, et al: 3-methylglutaconic aciduria: lessons from 50 genes and 977 patients, *J Inherit Metab Dis* 36(6):913-921, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

inespecíficos sugestivos de una distrofia muscular. Las mitocondrias pueden ser normales o anormales. La determinación de carnitina en el tejido de biopsia muscular está reducida, pero el nivel sérico de carnitina es normal.

El **tratamiento** detiene la progresión de la enfermedad e incluso puede restablecer la fuerza muscular perdida si la enfermedad no está demasiado avanzada. Consiste en una dieta especial baja en ácidos grasos de cadena larga. Los corticoides pueden estimular el transporte de los ácidos grasos. El tratamiento específico con L-carnitina oral en grandes dosis supera la barrera intestinal en algunos casos. Algunos pacientes también mejoran cuando se administran suplementos de riboflavina y otros parecen mejorar con propranolol.

El **déficit de carnitina sistémico** es una enfermedad debida a la afectación de la síntesis renal y hepática de carnitina y no es una miopatía primaria. Los pacientes con esta enfermedad autosómica recesiva presentan una miopatía proximal progresiva y muestran cambios en la biopsia muscular similares a los de la deficiencia de carnitina muscular; sin embargo, el inicio de la debilidad muscular es más precoz y puede ser evidente al nacer. También puede existir una fibroelastosis endocárdica. Pueden aparecer episodios de encefalopatía hepática aguda que recuerdan al síndrome de Reye. La hipoglucemia y la acidosis metabólica complican los episodios agudos. La miocardiopatía puede ser la característica predominante en algunos casos y puede producir la muerte.

En los niños se producen infartos cerebrales y miopatía, particularmente cuando se acompaña de hipoglucemia. La edad promedio de presentación es de 9 años aproximadamente. La RM cerebral muestra cambios característicos relacionados con infartos múltiples de tamaños diversos.

La concentración de carnitina está disminuida en el suero, así como en el músculo y el hígado. La deficiencia de L-carnitina puede corregirse mediante la administración diaria de carnitina.

Puede aparecer un cuadro clínico similar como complicación del síndrome renal de Fanconi debido a la pérdida urinaria excesiva de carnitina o a pérdidas en la hemodiálisis crónica.

El **tratamiento** con L-carnitina mejora el mantenimiento de la glucosa sanguínea y de los niveles séricos de carnitina, pero no revierte la cetosis ni la acidosis ni mejora la capacidad para el ejercicio.

El **déficit de carnitina palmitoil transferasa (CPT) muscular** se manifiesta por episodios de rabdomiólisis, coma y elevación de la CK sérica que pueden ser indistinguibles de un síndrome de Reye. Es la causa identificada más frecuente de mioglobinuria recurrente en adultos, aunque la mioglobinuria no es una característica constante en todos los casos. La CPT transfiere los residuos acil-coenzima A de los ácidos grasos de cadena larga a la carnitina en la membrana mitocondrial externa para su transporte al interior de la mitocondria. La intolerancia al ejercicio y la mioglobinuria recuerdan a las glucogenosis V y VII. El grado de ejercicio que desencadena un ataque tiene una gran variabilidad individual y puede suceder con un simple paseo o con un esfuerzo agotador. La mioglobinuria es una característica inconstante. También puede aparecer hipoglucemia con el ayuno. Algunos pacientes sólo manifiestan mialgias al final de la adolescencia o en la vida adulta. La transmisión genética es autosómica recesiva, debido a un defecto del cromosoma 1 en el locus 1p32. La administración de ácido valproico puede precipitar una rabdomiólisis aguda con mioglobinuria en los pacientes con déficit de CPT; debería evitarse en el tratamiento de las crisis convulsivas o la migraña cuando coexistan. La *deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga* tiene una presentación clínica similar, aunque principalmente de inicio en el adulto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

611.6 Miopatía por déficit de vitamina E

Harvey B. Sarnat

El déficit de vitamina E (α-tocoferol, un antioxidante también importante en la formación mitocondrial de radicales superóxido) en animales de experimentación produce una miopatía progresiva que recuerda mucho a una distrofia muscular. En seres humanos con ausencia de ingesta adecuada de este antioxidante se reconocen una miopatía y una neuropatía. Los pacientes con malabsorción crónica, los sometidos a diálisis a largo plazo y los recién nacidos prematuros que no reciben suplementos de vitamina E son particularmente vulnerables. El tratamiento con altas dosis de vitamina E puede revertir el déficit. También existe una miopatía debida a hipervitaminosis E crónica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **612**

Trastornos de la transmisión neuromuscular y de las neuronas motoras

Harvey B. Sarnat

612.1 Miastenia grave

Harvey B. Sarnat

MIASTENIA GRAVE AUTOINMUNE

La miastenia grave es una enfermedad autoinmune crónica de bloqueo neuromuscular que se caracteriza por la rápida fatigabilidad del músculo estriado, especialmente de los músculos extraoculares y palpebrales y de los de la deglución. Debe distinguirse del síndrome miasténico congénito, un trastorno genético de los receptores sobre la membrana postsináptica de la unión neuromuscular, y de la miastenia inducida por toxinas como el botulismo (v. más abajo). La liberación de acetilcolina (ACh) en la hendidura sináptica por la terminación axonal es normal, pero la membrana muscular postsináptica (esto es, el *sarcolema*) o la *placa motora terminal* tiene una reactividad menor de lo normal. En la mayoría de los casos de miastenia autoinmune, la disminución del número de receptores disponibles de ACh se debe a la presencia de autoanticuerpos circulantes que se unen a dichos receptores.

Existe una forma poco habitual de miastenia grave que se hereda con carácter autosómico recesivo y no se asocia a autoanticuerpos anti-ACh en plasma. Una de las formas familiares consiste en la deficiencia de acetilcolinesterasa (AChE) en la placa motora terminal. La mayoría de las formas congénitas (familiares) son defectos postsinápticos. Los lactantes que nacen de madres con miastenia pueden sufrir un **síndrome miasténico neonatal transitorio** secundario al paso de anticuerpos anti- RACh a través de la placenta, diferente a los síndromes miasténicos congénitos (tablas 612-1 y 612-2).

Manifestaciones clínicas

En la miastenia grave autoinmune juvenil suelen observarse como signos más precoces y constantes una ptosis unilateral o bilateral, aunque habitualmente asimétrica, y algún grado de debilidad de la musculatura extraocular. La debilidad extraocular no está confinada a sólo uno o dos de los tres núcleos correspondientes en el tronco del encéfalo y es progresiva. Los niños mayores pueden quejarse de diplopía, y los niños pequeños pueden intentar mantener los ojos abiertos con los dedos o los pulgares cuando la ptosis es lo suficientemente importante como para impedir la visión. Las respuestas pupilares a la luz están conservadas. Con frecuencia se asocia disfagia y debilidad muscular facial, de forma que la dificultad para la alimentación suele ser el signo revelador de la enfermedad en los primeros meses de vida; en los casos graves puede producirse aspiración y obstrucción de la vía

booksmedicos.org

Bibliografía

D'Amico A, Bertini E: Metabolic neuropathies and myopathies, *Handb Clin Neurol* 113:1437-1455, 2013.

Deschauer M, Wieser T, Zierz S: Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency. Clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects, *Arch Neurol* 62:37-41, 2005.

Gregersen N, Andersen BS, Pedersen CB, et al: Mitochondrial fatty acid oxidation defects–remaining challenges, *J Inherit Metab Dis* 31:643, 2008.

Haack TB, Danhauser K, Haberberger B, et al: Exome sequencing identifies ACAD9 mutations as a cause of complex I deficiency, *Nat Genet* 42:1131-1134, 2010.

Kottlors M, Jaksch M, Ketelsen U-P, et al: Valproic acid triggers acute rhabdomyolysis in a patient with carnitine palmitoyltransferase type II deficiency, *Neuromuscul Disord* 11:757-759, 2001.

Tein I: Disorders of fatty acid oxidation, *Handb Clin Neurol* 113:1675-1688, 2013.

Thompson JE, Smith M, Castillo M, et al: MR in children with L-carnitine deficiency, *AJNR Am J Neuroradiol* 17:1585-1588, 1996.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chow CK: Vitamin E regulation of mitochondrial superoxide generation, *Biol Signals Recept* 10:112-124, 2001.

booksmedicos.org

Tabla 612-1 Clasificación de los síndromes miasténicos congénitos

DEFECTOS PRESINÁPTICOS
- Pobreza de vesículas sinápticas y liberación de quantos disminuida
- Síndromes miasténicos congénitos con apnea episódica (déficit de colina acetiltransferasa)
- Forma similar al síndrome de Lambert-Eaton

DEFECTOS SINÁPTICOS
- Deficiencia de acetilcolinesterasa en la placa terminal

DEFECTOS POSTSINÁPTICOS
- Deficiencia primaria del receptor de acetilcolina
- Expresión reducida del receptor como resultado de mutaciones del receptor de acetilcolina
- Expresión reducida del receptor debido a mutaciones de rapsina
- Expresión reducida del receptor con déficit de plectina
- Anomalía cinética primaria del receptor de acetilcolina con o sin déficit de receptor de acetilcolina
- Síndrome del canal lento
- Síndrome del canal rápido
- Mutaciones del canal de sodio
- Mutaciones de *Dok7*

De Muppidi S, Wolfe GI, Barhon RJ: Diseases of the neuromuscular junction. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editores: Swaiman's pediatric neurology, *5.ª ed, Filadelfia, 2012, Elsevier, cuadro 91-3.*

aérea. Puede ser prominente una dificultad para sostener la cabeza por debilidad de los músculos flexores del cuello. La afectación puede estar limitada a los músculos con inervación bulbar, pero la enfermedad en la mayoría de los casos es sistémica y hay debilidad de los músculos de las cinturas y de los músculos distales de las manos. No se acompaña de fasciculaciones musculares, mialgias ni síntomas sensitivos. Los reflejos de estiramiento muscular pueden estar disminuidos, pero casi nunca desaparecen. La miastenia ocular puede ser transitoria a lo largo del tiempo, aunque en algunos pacientes nunca progresa para afectar a músculos axiales o apendiculares. Este grupo representa aproximadamente el 25% de todos los pacientes con miastenia grave juvenil y es más frecuente en los niños de descendientes chinos y del sudeste asiático, lo que sugiere una predisposición genética.

La rápida fatigabilidad de los músculos es un síntoma característico de la miastenia grave, que la distingue de la mayoría de las enfermedades neuromusculares. La ptosis palpebral aumenta progresivamente cuando se pide a los pacientes que mantengan la mirada hacia arriba durante 30-90 segundos. Al paciente le es muy difícil mantener la cabeza levantada de la superficie de la camilla de exploración en decúbito supino y no puede superarse la gravedad durante más de unos segundos. La apertura y el cierre repetitivos de los puños producen una rápida fatiga en los músculos de la mano y los pacientes no pueden elevar los brazos durante más de 1-2 minutos debido a la fatiga de los deltoides. Los síntomas se acentúan al final del día o cuando el paciente está cansado. Pueden tener dificultades para la alimentación por disfagia y por fatigabilidad

Tabla 612-2 Características clínicas y electrodiagnósticas distintivas de los síndromes miasténicos congénitos

	Presináptico		Sináptico	Postsináptico			
	DÉFICIT DE COLINA ACETILTRANSFERASA	FORMA TIPO LEMS	DÉFICIT DE AChE	DÉFICIT PRIMARIO DE RACh	SMC DEL CANAL LENTO	SMC DEL CANAL RÁPIDO	MUTACIONES *DOK7*
Herencia autosómica dominante					X (la mayoría de mutaciones)		
Apnea episódica desencadenada por estrés	X						
Hipotonía neonatal e insuficiencia respiratoria	X	X	X (en casos graves)	X (en casos graves)			
Deformidades esqueléticas			X	X		X (en casos graves)	
Respuestas pupilares a la luz retrasadas			X				
Debilidad prominente de extensores de cuello, muñeca y dedos					X		
PMAC repetitivos tras un estímulo único			X		X		
Decremento progresivo tras ejercicio prolongado en la estimulación repetitiva	X			X			
Incremento marcado (>200%) en la estimulación repetitiva a frecuencias altas		X					
Mejoría del decremento con inhibidores de la AChE				X		X	
Mejoría clínica con inhibidores de la AChE						X	
Empeoramiento clínico con inhibidores de la AChE			X		X		X

AChE, acetilcolinesterasa; LEMS, síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton; PMAC, potenciales musculares de acción compuestos; RACh, receptor de acetilcolina; SMC, síndrome miasténico congénito.

De Muppidi S, Wolfe GI, Barhon RJ: Diseases of the neuromuscular junction. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editores: Swaiman's pediatric neurology, *5.ª ed, Filadelfia, 2012, Elsevier, tabla 91-3.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 612-3 Escala de las actividades de la vida diaria en la miastenia grave (MG-ADL)

GRADO	0	1	2	3
Hablar	Normal	Disartria intermitente o voz nasal	Disartria o voz nasal constante, aunque inteligible	Dificultad para comprender el habla
Masticar	Normal	Fatiga con alimentos sólidos	Fatiga con alimentos blandos	Sonda gástrica
Deglutir	Normal	Episodios raros de atragantamiento	Episodios frecuentes de atragantamiento que necesitan cambios dietéticos	Sonda gástrica
Respirar	Normal	Disnea de esfuerzo	Disnea de reposo	Dependiente del respirador
Dificultad para lavarse los dientes o peinarse	Ninguna	Esfuerzo extra, pero no precisa períodos de reposo	Necesita períodos de reposo	No puede hacer 1 de estas funciones
Dificultad para levantarse de una silla	Ninguna	Leve, a veces usa los brazos	Moderada, siempre usa los brazos	Grave, requiere ayuda
Visión doble	Ninguna	Ocurre, aunque no a diario	A diario, aunque no constante	Constante
Caída del párpado	Ninguna	Ocurre, aunque no a diario	A diario, aunque no constante	Constante
Puntuación total MG-ADL				

De Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP y cols.: Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology *52:1487-1489, 1999.*

muscular con la masticación. Revisar las actividades de la vida diaria ayuda a determinar la gravedad de los síntomas (tabla 612-3).

Si no se trata, la miastenia grave suele ser progresiva y puede poner en peligro la vida del paciente debido a la afectación de los músculos respiratorios y al riesgo de aspiración, especialmente cuando el niño tiene una infección concomitante de las vías respiratorias superiores. La miastenia grave familiar no suele ser progresiva.

Una **crisis miasténica** consiste en un aumento agudo o subagudo grave de la debilidad en pacientes con miastenia grave, generalmente precipitada por una infección intercurrente, cirugía o incluso estrés emocional. Puede requerir inhibidores de la colinesterasa intravenosos, inmunoglobulinas, plasmaféresis e incluso apoyo ventilatorio transitorio. Debe distinguirse de una **crisis colinérgica** secundaria a una sobredosis de fármacos anticolinesterásicos. Los efectos muscarínicos comprenden dolor cólico abdominal, diarrea, sudoración profusa, sialorrea, bradicardia, aumento de la debilidad y miosis. Las crisis colinérgicas sólo requieren tratamiento de soporte y la suspensión de dosis posteriores de fármacos colinérgicos, y se pasan en unas pocas horas; la dosis de reinicio de medicación debería reconsiderarse, salvo que el paciente haya tomado una sobredosis que no estaba prescrita.

Aproximadamente el 30% de los adolescentes afectados muestran elevaciones, aunque sólo se demuestran de forma ocasional anticuerpos anti-RACh en el plasma de niños prepúberes. Algunos con títulos negativos de AChE exhiben anticuerpos circulantes anti-tirosina cinasa muscular específica (MuSK). MuSK se localiza en la unión neuromuscular y parece esencial para el desarrollo fetal de esta unión. La miastenia por MuSK se produce habitualmente en niñas lactantes y preescolares y es frecuente una afectación bulbar grave con disfagia, aunque las características clínicas por sí solas no pueden distinguir entre estas 2 formas de enfermedad con anticuerpos distintos.

Los **niños que nacen de madres con miastenia** pueden sufrir insuficiencia respiratoria e incapacidad para la succión o la deglución, así como hipotonía y debilidad muscular generalizada. Pueden mostrar poca actividad motora espontánea durante varios días o incluso semanas. Algunos requieren ventilación asistida y alimentación enteral durante este período. Tras la desaparición de los anticuerpos anormales de la sangre y el tejido muscular, los lactantes recuperan la fuerza y no presentan un mayor riesgo de desarrollar miastenia más adelante en la infancia. Una minoría desarrolla una *secuencia de acinesia fetal* con contracturas articulares múltiples *(artrogriposis)* que se desarrollan in utero debido a la carencia de movimientos fetales. Habitualmente pueden demostrarse anticuerpos anti-RACh en la sangre materna, aunque a veces pueden no detectarse anticuerpos en la madre.

SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS

Se denominan **síndromes miasténicos congénitos** a un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas de la transmisión neuromuscular. La etiología y la patogenia de estos síndromes no están relacionadas ni con la miastenia neonatal transitoria producida por la transferencia placentaria de anticuerpos maternos ni con la miastenia grave autoinmune, a pesar del solapamiento de los síntomas clínicos. Los síndromes miasténicos congénitos son casi siempre trastornos permanentemente estáticos sin remisiones espontáneas (v. tablas 612-1 y 612-2). Se conocen diferentes formas genéticas, todas iniciadas en el nacimiento o en la infancia temprana con hipotonía, oftalmoplejía externa, ptosis, disfagia, llanto débil, debilidad facial, habitualmente fatigabilidad muscular precoz y, a veces, insuficiencia o fallo respiratorio, que suele ser precipitado por infecciones respiratorias leves. Los inhibidores de la colinesterasa suelen tener un efecto beneficioso, pero en algunas formas los síntomas y signos clínicos realmente empeoran. La mayoría de los síndromes miasténicos congénitos se heredan con carácter autosómico recesivo, pero el síndrome de canales lentos es autosómico dominante.

Las mutaciones responsables de los síndromes miasténicos congénitos se han identificado en 18 genes diferentes. Se conocen las mutaciones genéticas en menos de la mitad de los niños con síndromes miasténicos congénitos. De los defectos genéticos conocidos, se demuestran en el 85% de los casos defectos en la *rapsina* y la *downstream-of-kinase-7 (DOK7).* Se han identificado más de 60 mutaciones de defectos del receptor de acetilcolina. Los defectos sinápticos asociados a la lámina basal por mutaciones del gen *COLQ* que codifica la cola de colágeno del RACh representan otro 10% de los casos. Otro 5% de los casos son presinápticos, atribuidos a mutaciones en *ChAT,* que codifica la colina acetiltransferasa. Los anticuerpos anti-RACh y anti-MuSK generalmente, aunque no siempre, están ausentes en el suero, al contrario que en las formas autoinmunes de miastenia grave que afectan a niños más mayores y a adultos.

Se reconocen tres **síndromes miasténicos congénitos presinápticos,** todos autosómicos recesivos, algunos de los cuales tiene anticuerpos anti-MuSK. Estos niños muestran debilidad de la musculatura extraocular, faríngea y respiratoria, y más tarde desarrollan también debilidad de la cintura escapular. Los episodios de **apnea episódica** son un problema en la miastenia grave congénita. Otra forma sináptica está causada por la ausencia o deficiencia marcada de AChE de la placa motora terminal en la lámina basal sináptica; ésta fue la primera forma reconocida causada por una deficiencia enzimática en la unión neuromuscular. Las formas postsinápticas de miastenia congénita están causadas por mutaciones en los genes de las subunidades del receptor de ACh que alteran la respuesta sináptica a la ACh. Una anomalía en los canales del receptor de ACh, que

booksmedicos.org

se manifiesta por una elevada conductancia y un cierre excesivamente rápido, puede ser el resultado de una mutación puntual en una subunidad del receptor que afecta a un único aminoácido. Los niños con miastenia grave congénita no presentan crisis miasténicas y raramente muestran un nivel elevado de anticuerpos anti-ACh en el plasma.

OTRAS CAUSAS RARAS DE MIASTENIA

En ocasiones, la miastenia grave es secundaria a un hipotiroidismo, generalmente debido a **tiroiditis de Hashimoto.** También puede estar asociada a otras enfermedades vasculares del colágeno. En los niños con miastenia, a diferencia de lo que ocurre en los adultos, raramente se asocia a timomas; de la misma manera, tampoco se asocia a carcinomas pulmonares, que en adultos producen una forma única de miastenia, el **síndrome de Eaton-Lambert.** El síndrome de Eaton-Lambert es raro en niños, aunque se describe asociado a trastornos linfoproliferativos y a neuroblastomas. La miastenia grave postinfecciosa en niños es transitoria y generalmente suele observarse a las 2-5 semanas de la infección por varicela-zóster como una respuesta inmunológica.

Hallazgos de laboratorio y diagnóstico

La miastenia grave es una de las pocas enfermedades neuromusculares en las que el electromiograma (EMG) tiene mayor especificidad diagnóstica que la biopsia muscular. La estimulación repetitiva del nervio produce un *decremento de la respuesta;* la amplitud de los potenciales musculares disminuye rápidamente hasta que el músculo se vuelve refractario a nuevas estimulaciones. La velocidad de conducción nerviosa motora es normal. Este patrón del EMG típico es la correlación electrofisiológica de la fatigabilidad muscular observada clínicamente y se revierte tras administrar un inhibidor de la colinesterasa. El decremento miasténico puede estar ausente o ser difícil de observar en los músculos que no están afectados. Este hecho puede generar confusiones en los casos precoces o en pacientes que sólo muestran debilidad en los músculos extraoculares. Los estudios con microelectrodos de los potenciales y las corrientes de la placa terminal detectan si el defecto de transmisión es presináptico o postsináptico. Para la clasificación de los síndromes miasténicos congénitos, se requiere un estudio electrofisiológico especial que implica la estimación del número de receptores de ACh por placa terminal y el estudio in vitro de la función de la placa terminal. Este tipo de estudios, así como los registros de las propiedades cinéticas de los canales mediante la técnica de fijación de voltaje, se realizan en muestras de músculo intercostal, que incluyen tanto el origen como la inserción del músculo, pero sólo se llevan a cabo en centros especializados. Si la miastenia está limitada a la musculatura extraocular, al elevador del párpado y a los músculos faríngeos, el potencial evocado EMG de los músculos espinales y de las extremidades, diagnóstico cuando la enfermedad es generalizada, suele ser normal.

Los **anticuerpos anti-RACh** deben determinarse en el plasma, pero se detectan de forma irregular. Deberían buscarse anticuerpos anti-MuSK en niños que carezcan de anticuerpos circulantes contra el RACh, un hallazgo diagnóstico cuando están elevados, que define aún más la etiología. Muchos casos de miastenia grave congénita derivan del fallo en la síntesis o liberación de Ach a la membrana presináptica. En algunos casos existe una mutación del gen que media la enzima colina acetiltransferasa para la síntesis de ACh. En otros hay una deficiencia en la liberación de quantos de ACh que contienen las vesículas. El tratamiento de estos pacientes con inhibidores de la colinesterasa es inútil. Las determinaciones de anticuerpos anti-rapsina, *anti-Dok7, COLQ* y *ChAT* están disponibles en unos pocos laboratorios especializados.

También deben realizarse otras pruebas serológicas de enfermedad autoinmunitaria, como anticuerpos antinucleares y complejos inmunes anormales. Si éstos son positivos, es probable que exista una enfermedad autoinmunitaria generalizada que implique una vasculitis o que afecte a otros tejidos además del músculo. Siempre se debe examinar la función tiroidea. El nivel de creatina cinasa (CK) en el suero es normal en la miastenia grave.

No hay afectación cardíaca y no se observan alteraciones electrocardiográficas. Las radiografías de tórax revelan a menudo un crecimiento del timo, pero la hipertrofia no es sinónimo de timoma. Esto puede definirse mejor con una tomografía o una TC o RM del mediastino anterior si los hallazgos de la radiografía no son concluyentes, aunque estas modalidades de imagen no se recomiendan rutinariamente debido a la exposición a radiación y al riesgo anestésico, que es mayor en pacientes miasténicos que en niños normales.

El papel de la biopsia muscular convencional en la miastenia grave es limitado. No es necesaria en la mayor parte de los casos, pero aproximadamente un 17% de los pacientes muestran cambios inflamatorios, en ocasiones denominados *linforragias,* que algunos médicos interpretan como un trastorno inmunológico mixto de miastenia-polimiositis. La biopsia muscular en la miastenia grave muestra una atrofia inespecífica de las fibras musculares de tipo II similar a la que se observa en la atrofia por desuso, en la miopatía inducida por esteroides, en la polimialgia reumática y en otros muchos procesos. La ultraestructura de las placas motoras terminales muestra una reducción de los pliegues de la membrana; los receptores de ACh están localizados en estos pliegues postsinápticos, como se demuestra con la bungarotoxina (veneno de serpiente), que se une específicamente a los receptores de ACh.

Existe una **prueba clínica para la miastenia grave** que consiste en la administración de un inhibidor de la colinesterasa de acción rápida, normalmente cloruro de edrofonio. La ptosis y la oftalmoplejía mejoran en unos segundos y la fatigabilidad de otros músculos disminuye de forma significativa.

Recomendaciones sobre el uso de los inhibidores de la colinesterasa como prueba diagnóstica para la miastenia grave en lactantes y niños

En niños de 2 o más años de edad

- El niño debe tener una fatigabilidad muscular específica que pueda medirse, como ptosis palpebral, disfagia o incapacidad de los músculos cervicales para sujetar la cabeza. La debilidad muscular generalizada e inespecífica, sin déficit motor de los pares craneales, no es un criterio.
- Debe canalizarse una vía venosa que permita la administración de medicación en el caso de que se produzca una reacción adversa.
- Se recomienda la monitorización electrocardiográfica durante la prueba.
- Debe disponerse de una dosis de sulfato de atropina (0,01 mg/kg), preparada en una jeringa y lista para ser administrada por vía intravenosa durante la prueba del edrofonio, para bloquear los efectos muscarínicos agudos del inhibidor de la colinesterasa, fundamentalmente calambres abdominales y/o diarrea súbita por incremento del peristaltismo, secreciones broncotraqueales abundantes que pueden obstruir la vía respiratoria o, en muy pocos casos, arritmias cardíacas. Algunos médicos tratan a todos los pacientes con atropina antes de administrar el edrofonio, aunque esta práctica no es recomendable a menos que existan antecedentes de reacciones adversas en pruebas previas. La atropina puede hacer que las pupilas permanezcan fijas y dilatadas hasta 14 días después de una dosis única y que los efectos pupilares de la homatropina puedan durar entre 4 y 7 días.
- El cloruro de edrofonio se administra i.v. Inicialmente se da una dosis de prueba de 0,01 mg/kg para asegurarse de que el paciente no presenta una reacción alérgica ni es demasiado sensible a los efectos secundarios muscarínicos. En niños con un peso <30 kg, 0,1 mg/kg es la dosis máxima total administrada; en niños con un peso >30 kg, la dosis total administrada es de 0,2 mg/kg. Después de estas dosis de prueba se administran 0,01-0,02 mg cada 30-45 segundos, en la medida en que las dosis no excedan la dosis máxima recomendada. En adultos, la dosis media de edrofonio que muestra respuestas positivas es de aproximadamente 3,3 mg para la ptosis y de aproximadamente 2,6 mg para los síntomas oculomotores. Los efectos secundarios consisten en náuseas y vómitos; la sensación de mareo debida a la bradicardia (el antídoto es la atropina) y el broncoespasmo son efectos secundarios menos frecuentes. Estas dosis pueden administrarse por vía i.m. o subcutánea, aunque estas rutas no son recomendables porque los resultados son mucho más variables debido a lo impredecible de su absorción, lo que puede dar lugar a una prueba ambigua o falsamente negativa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- Los efectos deben observarse durante los 10 primeros segundos y desaparecen tras 120 segundos. Se debe cuantificar la debilidad muscular (p. ej., la distancia entre los párpados superior e inferior antes y después de la administración, el grado de oftalmoplejía externa y la capacidad para tragar un poco de agua).
- Los inhibidores de la colinesterasa de acción prolongada, como la piridostigmina, no suelen utilizarse para la valoración aguda de la debilidad muscular miasténica. Puede realizarse la prueba de prostigmina (como se explica a continuación), pero los resultados diagnósticos no son tan significativos como con la prueba de edrofonio.

En niños menores de 2 años de edad

- En el mejor de los casos, se debe poder medir la fatigabilidad muscular específica, como la ptosis palpebral, la disfagia o la incapacidad de los músculos cervicales para sostener la cabeza. En la debilidad muscular generalizada inespecífica sin déficit motor de los pares craneales, los resultados son más difíciles de valorar, pero en ocasiones sí puede constituir un criterio de evaluación.
- Debe canalizarse una vía venosa para la administración rápida de fármacos en el caso de que aparezcan efectos adversos con la medicación de la prueba.
- Se recomienda la monitorización electrocardiográfica durante la prueba.
- No se recomienda el pretratamiento con sulfato de atropina para bloquear los efectos muscarínicos de la medicación de la prueba, pero se debe tener preparado. Si es necesario, se debe administrar una dosis de 0,1 mg/kg por vía intravenosa.
- No se recomienda el uso de edrofonio en los lactantes, ya que su efecto es demasiado rápido como para hacer una valoración objetiva, y con este fármaco se ha observado una incidencia elevada de arritmias cardíacas agudas en los lactantes, especialmente en neonatos.
- Se administra una dosis de 0,04 mg/kg de metilsulfato de prostigmina (neostigmina) por vía i.m. Si el resultado es negativo o no es concluyente, puede administrarse otra dosis de 0,04 mg/kg 4 horas después de la primera (la dosis habitual es de 0,5-1,5 mg). El efecto máximo se observa tras los primeros 20-40 minutos. La prostigmina i.v. está contraindicada debido al riesgo de arritmias cardíacas, incluyendo fibrilación ventricular fatal, especialmente en lactantes de corta edad.
- Los inhibidores de la colinesterasa de acción prolongada administrados por vía oral, como la piridostigmina, no suelen ser tan efectivos para la valoración precisa de la debilidad miasténica porque el inicio y la duración de su acción son menos predecibles.

La prueba debe llevarse a cabo en el servicio de urgencias, en el área de hospitalización o en la unidad de cuidados intensivos; lo más importante es la preparación para tratar posibles complicaciones, como arritmias cardíacas o crisis colinérgicas, como se ha explicado previamente.

Tratamiento

Algunos pacientes con formas leves de miastenia grave no requieren tratamiento. Los **fármacos inhibidores de la colinesterasa** son los principales agentes terapéuticos. El metilsulfato de neostigmina (0,04 mg/kg) puede administrarse por vía i.m. cada 4-6 horas, pero la mayoría de los pacientes toleran el bromuro de neostigmina oral, 0,4 mg/kg cada 4-6 horas. Si la disfagia es uno de los problemas principales, el fármaco debe administrarse aproximadamente 30 minutos antes de las comidas para mejorar la deglución. La piridostigmina es una alternativa; la dosis requerida es aproximadamente cuatro veces superior a la de la neostigmina, pero puede tener una duración de acción un poco más prolongada. La sobredosis de inhibidores de la colinesterasa produce crisis colinérgicas; la atropina bloquea los efectos muscarínicos, pero no bloquea los efectos nicotínicos que producen una debilidad adicional del músculo esquelético. En los casos más raros de miastenia grave familiar causada por ausencia de AChE en la placa terminal, los inhibidores de la colinesterasa no son útiles y con frecuencia aumentan la debilidad muscular. Estos pacientes pueden tratarse con efedrina o con diaminopiridina; ambos fármacos potencian la liberación de ACh en los axones terminales.

Debido a la base autoinmunitaria de la enfermedad, el **tratamiento esteroideo** con prednisona a largo plazo puede ser eficaz. Debe considerarse la **timectomía** porque puede ser curativa. La timectomía es más eficaz en los pacientes con títulos altos de anticuerpos anti-RACh en el plasma y con síntomas de menos de 2 años de evolución. La timectomía es ineficaz en las formas congénita y familiar de miastenia grave. El tratamiento del hipotiroidismo generalmente evita la miastenia asociada sin la utilización de inhibidores de la colinesterasa ni esteroides.

Si se puede identificar la mutación genética específica en un paciente con alguno de los síndromes miasténicos congénitos, existen abordajes terapéuticos específicos que difieren de los tratamientos enumerados antes; éstos están bien descritos por Eyemard y cols. (2013).

La **plasmaféresis** es un tratamiento eficaz en algunos niños, particularmente en aquéllos que no responden a los corticoides, pero sólo proporciona una remisión temporal. En ocasiones, la **inmunoglobulina intravenosa** (IGIV) es beneficiosa, y se puede intentar este tratamiento antes de la plasmaféresis porque es menos invasivo. Tanto la plasmaféresis como la IGIV parecen ser más eficaces en pacientes con altos niveles circulantes de anticuerpos anti-RACh. Los pacientes refractarios pueden responder al rituximab, un anticuerpo monoclonal frente al antígeno CD20 de los linfocitos B.

Los *neonatos con miastenia grave transitoria por transmisión materna* sólo requieren inhibidores de la colinesterasa durante los primeros días o en ocasiones durante unas semanas, especialmente para mejorar su alimentación. Generalmente, no requieren otro tratamiento. En la miastenia grave congénita no debida a transferencia de anticuerpos maternos, es importante identificar el defecto molecular específico para establecer un tratamiento adecuado; en la tabla 612-4 está resumida la terapia específica para cada tipo.

Complicaciones

Los niños con miastenia grave no toleran los fármacos bloqueantes neuromusculares como la succinilcolina y el pancuronio, y pueden presentar parálisis durante semanas tras la administración de una única dosis. Los anestesiólogos deben hacer una valoración cuidadosa de los pacientes miasténicos que necesitan ser anestesiados, y estos anestésicos sólo deberían ser administrados por un facultativo/anestesiólogo experimentado. Además, ciertos antibióticos, como los aminoglucósidos (gentamicina y otros), pueden potenciar la miastenia, por lo que deben evitarse.

Pronóstico

Algunos pacientes presentan una remisión espontánea tras un período de meses o años; otros tienen una enfermedad permanente que se prolonga hasta la vida adulta. La inmunosupresión, la timectomía y el tratamiento del hipotiroidismo asociado pueden ser curativos. Los síndromes miasténicos congénitos determinados genéticamente pueden mostrar un empeoramiento inicial en la lactancia, aunque permanecen estáticos a lo largo de toda la infancia y en la edad adulta.

Otras causas de bloqueo neuromuscular

Las **sustancias químicas organofosforadas,** utilizadas frecuentemente como insecticidas, pueden causar un síndrome miasteniforme en niños expuestos a estos tóxicos (v. cap. 63).

El **botulismo** está causado por la ingestión de alimentos contaminados por la toxina de *Clostridium botulinum,* un bacilo grampositivo anaerobio formador de esporas (v. cap. 210). El mecanismo es la escisión por parte de la toxina botulínica de varias de las glucoproteínas estructurales de la pared (es decir, la membrana) de las vesículas sinápticas dentro de los terminales del axón. Entre estas glucoproteínas se incluyen la sinaptobrevina y la sinaptotagmina, aunque la sinaptobrevina es resistente. La miel es una fuente habitual de contaminación. El período de incubación es corto, de sólo unas pocas horas, y los síntomas comienzan con náuseas, vómitos y diarrea. A continuación se produce afectación de los pares craneales y aparece diplopía, disfagia, debilidad de la succión, debilidad muscular facial y ausencia de reflejo nauseoso. Después se desarrolla una hipotonía y debilidad muscular generalizada que puede ocasionar un fracaso respiratorio. El bloqueo neuromuscular se demuestra mediante EMG con estimulación repetitiva. El niño puede precisar

booksmedicos.org

Tabla 612-4 Tratamientos potenciales en los síndromes miasténicos congénitos

AChE	Efedrina 3 mg/kg/día divididos en 3 dosis; comenzar con 1 mg/kg; no disponible en varios países Si no se dispone de efedrina, 3,4-DAP 1 mg/kg/día dividido en 4 dosis, máximo 60 mg/día en adultos Evitar inhibidores de AChE
Deficiencia de AChR	Inhibidores de AChE: bromuro de piridostigmina 4-5 mg/kg/día divididos en 4-6 dosis Si es necesario, añadir 3,4-DAP 1 mg/kg/día dividido en 4 dosis, máximo 60 mg/día en adultos
Canal rápido de AChR	Inhibidores de AChE: bromuro de piridostigmina 4-5 mg/kg/día divididos en 4-6 dosis Si es necesario, añadir 3,4-DAP 1 mg/kg/día dividido en 4 dosis, máximo 60 mg/día en adultos
Canal lento de AChR	Sulfato de quinidina • Adultos: comenzar la 1.ª semana con 200 mg divididos en 3 dosis; aumentar gradualmente para mantener niveles séricos de 1-25 µg/ml • Niños: 15-60 mg/kg/día divididos en 4-6 dosis; no disponible en varios países Si no se dispone de sulfato de quinidina, fluoxetina 80-100 mg/día en adultos Evitar inhibidores de AChE
ChAT	Inhibidores de AChE: bromuro de piridostigmina 4-5 mg/kg/día divididos en 4-6 dosis Si es necesario, añadir 3,4-DAP 1 mg/kg/día dividido en 4 dosis, máximo 60 mg/día en adultos
Dok7	Efedrina 3 mg/kg/día divididos en 3 dosis; comenzar con 1 mg/kg; no disponible en varios países Si no se dispone de efedrina, 3,4-DAP 1 mg/kg/día dividido en 4 dosis, máximo 60 mg/día en adultos Evitar inhibidores de AChE
Laminina β2	Efedrina 3 mg/kg/día divididos en 3 dosis; comenzar con 1 mg/kg; no disponible en varios países Evitar inhibidores de AChE
MuSK	Inhibidores de AChE: bromuro de piridostigmina 4-5 mg/kg/día divididos en 4-6 dosis 3,4-DAP 1 mg/kg/día dividido en 4 dosis, máximo 60 mg/día en adultos
Rapsina	Inhibidores de AChE: bromuro de piridostigmina 4-5 mg/kg/día divididos en 4-6 dosis Si es necesario, añadir 3,4-DAP 1 mg/kg/día dividido en 4 dosis, máximo 60 mg/día en adultos

Modificada de Eyemard B, Hantai D, Estounet B: Congenital myasthenic syndromes, Handb Clin Neurol *113: 1469-1480, 2013.*

ventilación asistida durante varios días o semanas hasta que la toxina sea eliminada del organismo. No se dispone de una antitoxina específica. La guanidina, 35 mg/kg/24 horas, puede ser eficaz para la debilidad muscular extraocular y de los miembros, pero no para la afectación de la musculatura respiratoria.

La **parálisis causada por picadura de garrapata** es un trastorno de la liberación de ACh por las terminaciones axónicas debido a una neurotoxina que bloquea la despolarización. También afecta a las grandes fibras nerviosas mielínicas motoras y sensitivas. Esta toxina está producida por la garrapata de la madera o la garrapata del perro, insectos frecuentes en los Montes Apalaches y las Montañas Rocosas de Norteamérica. La garrapata introduce su cabeza en la piel, generalmente en el cuero cabelludo, y la producción de neurotoxina es máxima unos 5-6 días después. Los síntomas motores comprenden debilidad muscular, pérdida de coordinación y en ocasiones una parálisis ascendente que recuerda al síndrome de Guillain-Barré. Los reflejos de estiramiento muscular están abolidos. Los síntomas sensitivos consisten en parestesias y disestesias en la cara y las extremidades. El diagnóstico se confirma mediante el EMG y los estudios de conducción nerviosa, así como identificando la garrapata. La garrapata debe eliminarse por completo sin dejar la cabeza incrustada debajo de la piel. Los pacientes se recuperan completamente tras unas pocas horas o días.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

612.2 Atrofias musculares espinales

Harvey B. Sarnat

Las atrofias musculares espinales (AME) son trastornos degenerativos de las neuronas motoras que comienzan en la vida fetal y continúan progresando durante la lactancia y la infancia. La denervación progresiva del músculo se compensa parcialmente por la reinervación desde unidades motoras adyacentes, con lo que se crean así unidades motoras gigantes; tras la afectación de la neurona motora de la que depende la reinervación, las fibras musculares se atrofian. Las neuronas motoras de los nervios craneales III, IV y VI para los músculos extraoculares, así como las de la médula espinal sacra que inervan el músculo estriado de los esfínteres uretral y anal, están indemnes de forma selectiva Las neuronas motoras superiores (capa 5 de neuronas piramidales en la corteza cerebral) también permanecen normales.

La AME se clasifica en una forma grave del lactante, también conocida como **enfermedad de Werdnig-Hoffmann** o AME tipo 1; una forma infantil tardía de progresión más lenta o AME tipo 2, y una forma más crónica o forma juvenil, también denominada **enfermedad de Kugelberg-Welander** o AME tipo 3. Se ha descrito una forma fetal grave, generalmente letal durante el período perinatal, que se ha denominado AME tipo 0, en la que se observa degeneración de las neuronas motoras de la médula espinal en la mitad del período gestacional. Esta diferenciación clínica se basa en la edad de inicio, la gravedad de la debilidad muscular y la evolución; la biopsia muscular no distingue entre los tipos 1 y 2, mientras que el tipo 3 muestra un patrón de denervación y reinervación más típico en el adulto que en el niño. En el tipo 0 se pueden encontrar en la biopsia muscular hallazgos similares a una miopatía miotubular resultado de la detención de la maduración; también se pueden observar miotúbulos y otras fibras fetales inmaduras aisladas en las biopsias musculares de los pacientes con los tipos 1 y 2, pero no son predominantes. Aproximadamente el 25% de los pacientes tienen una forma tipo 1, el 50% un tipo 2 y el 25% un tipo 3; el tipo 0 es raro y representa menos del 1% de los casos. Algunos pacientes tienen una forma transicional entre los tipos 1 y 2 o entre los tipos 2 y 3 desde el punto de vista clínico. Existe una variante de la AME, denominada **enfermedad de Fazio-Londe,** que se caracteriza por una parálisis bulbar progresiva secundaria a degeneración de la neurona motora a nivel del tronco del encéfalo más que en la médula espinal, aunque los nervios craneales de los músculos extraoculares también están respetados en esta forma. Otras variantes están recogidas en la tabla 612-5.

Aunque las neuronas motoras de los sistemas simpático y parasimpático también resultan afectadas, no muestran signos clínicos hasta las últimas etapas. En las 3 formas de AME pueden observarse alteraciones autonómicas en el detrusor de la vejiga o en el músculo liso de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Eyemard B, Hantaï D, Estounet B: Congenital myasthenic syndromes, *Handb Clin Neurol* 113:1469-1480, 2013.

Felice KJ, DiMario F, Conway SR: Postinfectious myasthenia gravis: report of 2 cases, *J Child Neurol* 20:441-444, 2005.

Gadient P, Bolton J, Puri V: Juvenile myasthenia gravis: three case reports and a literature review, *J Child Neurol* 24:584-590, 2009.

Harper CM: Congenital myasthenic syndromes, *Semin Neurol* 24:111-123, 2004.

Jayawant S, Parr J, Vincent A: Autoimmune myasthenia gravis, *Handb Clin Neurol* 113:1465-1468, 2013.

Liew WKN, Jang PB: Update on juvenile myasthenia gravis, *Curr Opin Pediatr* 25:694-700, 2013.

Maselli RA, Kong DZ, Bowe CM, et al: Presynaptic congenital myasthenic syndrome due to quantal release deficiency, *Neurology* 57:279-289, 2001.

Meriggioli MN, Sanders DB: Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity, *Lancet Neurol* 8:475-490, 2009.

Milone M, Shen XM, Selcen D, et al: Myasthenic syndrome due to defects in rapsyn, *Neurology* 73:228-235, 2009.

Muller JS, Herczegfalvi A, Vilchez JJ, et al: Phenotypical spectrum of DOK7 mutations in congenital myasthenic syndromes, *Brain* 130:1497-1506, 2007.

Palace J, Lashley D, Newsom-Davis J, et al: Clinical features in a series of fast channel congenital myasthenia syndrome, *Neuromuscul Disord* 22:112-117, 2012.

Scherer K, Bedlack RS, Simel DL: Does this patient have myasthenia gravis? *JAMA* 293:1906-1914, 2005.

Schmidt C, Abicht A, Krampfl K, et al: Congenital myasthenic syndrome due to a novel missense mutation in the gene encoding choline acetyltransferase, *Neuromuscul Disord* 13:245-251, 2003.

VanderPluym J, Vajsar J, Jacob FD, et al: Clinical characteristics of pediatric myasthenia: a surveillance study, *Pediatrics* 132:e939-e943, 2013.

Vincent A, McConville J, Farrugia ME, et al: Seronegative myasthenia gravis, *Semin Neurol* 24:125-133, 2004.

Wargon I, Richard P, Kuntzer T, et al: Long-term follow-up of patients with congenital myasthenic syndrome caused by *COLQ* mutations, *Neuromuscul Disord* 22:318-324, 2012.

Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, et al: Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report, *J Pediatr* 143:674-677, 2003.

Zafeiriou DI, Pitt M, de Sousa C: Clinical and neurophysiological characteristics of congenital myasthenic syndromes presenting in early infancy, *Brain Dev* 26: 47-52, 2004.

Zinman L, Ng E, Bril V: IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis, *Neurology* 68:837-841, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 612-5 Variantes de atrofia muscular espinal: enfermedades de neurona del asta anterior progresivas o graves en período neonatal no ligadas al gen *SMN*

VARIANTE	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES
AME con dificultad respiratoria tipo 1 (SMARD1)	Al inicio, hipotonía leve, llanto débil, contracturas distales Dificultad respiratoria por parálisis diafragmática entre 1 y 6 meses, debilidad progresiva distal Autosómica recesiva, locus 11q13.2, gen: proteína de unión a la inmunoglobulina mu-2 (IGHMBP2)
Hipoplasia pontocerebelosa tipo 1	Artrogriposis, hipotonía, debilidad, déficits bulbares precoces; evolutivamente microcefalia, afectación extraocular, déficit cognitivo: hipoplasia pontocerebelosa Se desconoce el defecto molecular Probablemente autosómica recesiva
AME infantil ligada al X con fracturas óseas	Artrogriposis, hipotonía, debilidad, fracturas óseas congénitas, fracaso respiratorio Curso letal como las formas graves de AME tipo 1 La mayoría de casos ligados al X (X9/11.3-q11.2); algunos casos probablemente autosómicos recesivos
AME congénita con afectación predominante de miembros inferiores	Artrogriposis, hipotonía, debilidad, sobre todo a nivel distal de miembros inferiores al inicio No progresiva, pero produce una discapacidad grave Autosómica dominante o esporádica; locus 12q23-24

AME, atrofia muscular espinal; *SMN*, gen de supervivencia de la neurona motora.
De Volpe JJ: Neurology of the newborn, *5.ª ed., Filadelfia, 2008, Saunders Elsevier, tabla 18-7, pág. 775.*

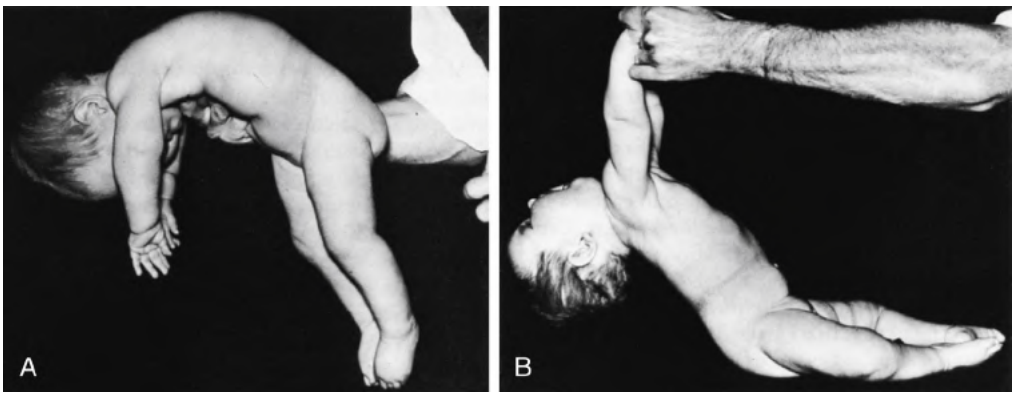

Figura 612-1 Atrofia muscular espinal tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffmann). Manifestaciones clínicas de debilidad muscular axial y de extremidades en un lactante de 6 semanas con hipotonía y debilidad graves desde el nacimiento. Obsérvese la marcada debilidad de las extremidades y del tronco al suspenderlo ventralmente **(A)** y del cuello al levantarlo para sentarlo **(B).** *(De Volpe JJ:* Neurology of the newborn, *4.ª ed., Filadelfia, 2001, WB Saunders, pág. 644.)*

esfínteres uretral y anal. En algunos pacientes con AME tipo 1 y dificultad respiratoria puede producirse una severa pérdida de regulación autonómica con colapso cardiovascular que provoque el fallecimiento o una lesión isquémica cerebral grave.

ETIOLOGÍA

La causa de la AME es genética como un rasgo mendeliano autosómico recesivo. Neuropatológicamente parece ser la continuación patológica de un proceso de muerte celular programada (apoptosis) que es normal durante la vida embrionaria. Existe un exceso de neuroblastos motores y otras neuronas que se generan a partir del neuroectodermo primitivo, pero sólo sobreviven la mitad y maduran para convertirse en neuronas. El resto de las células tiene un ciclo vital limitado y degeneran. Cuando el proceso que detiene la muerte celular fisiológica no consigue intervenir en un determinado estadio, la muerte neuronal puede continuar durante la vida fetal tardía y posnatal. El gen que regula la supervivencia de neurona motora *(SMN)* detiene la apoptosis de los neuroblastos motores. Al contrario que en la mayor parte de los genes que están conservados durante la evolución, el gen *SMN* es exclusivo en los mamíferos. Una función adicional del gen *SMN*, a nivel central y periférico, es transportar proteínas de unión al ARN al cono de crecimiento del axón, con lo que se asegura la transcripción de una adecuada cantidad de proteínas esenciales para el crecimiento axonal durante el desarrollo fetal y en la remodelación sináptica posnatal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas principales de la **AME tipo 1** son hipotonía grave (fig. 612-1), debilidad muscular generalizada, disminución de la masa muscular, ausencia de reflejos de estiramiento muscular, afectación de los músculos de la lengua, la cara y la mandíbula y preservación de los músculos extraoculares y de los esfínteres. El diagrama se ve afectado tardíamente. Los lactantes sintomáticos al nacer pueden tener dificultades respiratorias y dificultades para la alimentación. Las contracturas congénitas, que varían desde un simple pie zambo hasta artrogriposis generalizada, aparecen en un 10% de los recién nacidos gravemente afectados. Los lactantes se encuentran flácidos, con escaso movimiento, y son incapaces de superar la fuerza de la gravedad (v. fig. 607-1 en el cap. 607). Carecen de control cefálico. Más del 65% de los niños fallecen alrededor de los 2 años de edad y muchos mueren en el período de lactante.

En la **AME tipo 2,** los lactantes afectados suelen ser capaces de succionar y deglutir y la respiración es adecuada al inicio de la lactancia. Estos niños muestran debilidad muscular progresiva, pero muchos sobreviven hasta la edad escolar o incluso hasta una edad mayor, aunque tienen que estar confinados a una silla de ruedas y presentan graves discapacidades. Con la edad desarrollan una voz nasal y problemas de deglución. La escoliosis se convierte en una complicación fundamental en muchos pacientes con supervivencia prolongada. El reflujo gastroesofágico puede conducir a malnutrición o a aspiración con una obstrucción aguda de la vía aérea o neumonía.

booksmedicos.org

La **enfermedad de Kugelberg-Welander** es la **AME** más leve **(tipo 3)**, y los pacientes pueden no presentar síntomas durante el período de lactante. La debilidad muscular progresiva es de distribución proximal, con mayor afectación de los músculos de la cintura escapular. Los pacientes no pierden la marcha. Los síntomas de debilidad muscular bulbar son raros. Aproximadamente el 25% de los pacientes con esta forma de AME tienen hipertrofia muscular en lugar de atrofia, y puede confundirse fácilmente con una distrofia muscular. La supervivencia puede prolongarse hasta edades intermedias de la vida adulta. Las fasciculaciones son un signo clínico específico de denervación muscular. En niños delgados pueden observarse en el músculo deltoides, en el bíceps braquial y en ocasiones en el cuádriceps femoral, pero estos movimientos ondulantes involuntarios continuos pueden estar enmascarados cuando hay una gruesa capa de tejido adiposo subcutáneo. Las fasciculaciones se observan mejor en la lengua, donde apenas existe tejido celular subcutáneo entre la capa muscular y el epitelio. Cuando se contraen los músculos linguales intrínsecos, como al llorar o al protruir la lengua, las fasciculaciones son más difíciles de observar que cuando la lengua se encuentra relajada. Son frecuentes los calambres y las mialgias de los músculos apendiculares y axiales, especialmente en etapas más tardías, y pueden aparecer problemas miccionales, aunque los pacientes adolescentes pueden avergonzarse de decirlo salvo que el facultativo pregunte por ello directamente.

Los dedos extendidos de los niños con AME suelen mostrar un temblor característico debido a las fasciculaciones y la debilidad muscular. No debe confundirse con el temblor cerebeloso.

El corazón no se ve afectado en la AME. La inteligencia es normal y los niños suelen parecer más brillantes que sus compañeros sanos, debido a que el esfuerzo que no pueden dedicar a las actividades físicas lo dirigen a las intelectuales, y a menudo están más habituados al lenguaje de los adultos que al infantil por las repercusiones sociales de la enfermedad. El deterioro progresivo de la deambulación y el riesgo elevado de caídas y de fracturas de huesos largos o de la pelvis requieren finalmente el uso de una silla de ruedas; con frecuencia se necesita una silla de ruedas eléctrica porque la debilidad en las extremidades superiores no permite al paciente empujar manualmente las ruedas. La escoliosis progresiva es otra complicación seria y puede tener un efecto adverso posterior sobre la respiración.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

La CK sérica puede ser normal, pero suele estar ligeramente elevada en unos cientos de unidades. Una CK sérica de varios miles de unidades no es habitual. La placa de tórax en el inicio temprano de la enfermedad muestra costillas finas. La velocidad de conducción motora es normal, salvo en los estadios terminales de la enfermedad, donde se observa un ligero retraso, siendo una característica importante para diferenciar la AME de la neuropatía periférica. El EMG muestra potenciales de fibrilación y otros signos de denervación muscular. En ocasiones puede observarse una depleción secundaria de ADNmt en el músculo de pacientes con AME. La prueba genética molecular del gen *SMN* aporta la confirmación definitiva del diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

La prueba diagnóstica más simple y más definitiva es el estudio molecular en sangre para el gen *SMN*. La biopsia muscular se utilizó para el diagnóstico antes de que estuviera disponible el marcador genético a partir de muestras sanguíneas, y la biopsia muscular se usa ahora más selectivamente en pacientes que muestran hallazgos genéticos equívocos o negativos. La biopsia muscular en la lactancia revela un patrón característico de denervación perinatal que es diferente del patrón del músculo maduro. Existen grupos de fibras tipo I gigantes mezcladas con fascículos de fibras muy atróficas de ambos tipos histoquímicos (fig. 612-2). También se pueden ver fibras musculares inmaduras diseminadas que parecen miotúbulos. En la AME juvenil, el patrón puede ser más similar al del músculo adulto que ha sufrido muchos ciclos de denervación y reinervación. Los cambios neurógenos en el músculo también pueden visualizarse mediante EMG, pero en la infancia los resultados son menos concluyentes que la biopsia muscular. La biopsia de nervio sural sólo se realiza ocasionalmente en la actualidad, pero muestra leves cambios

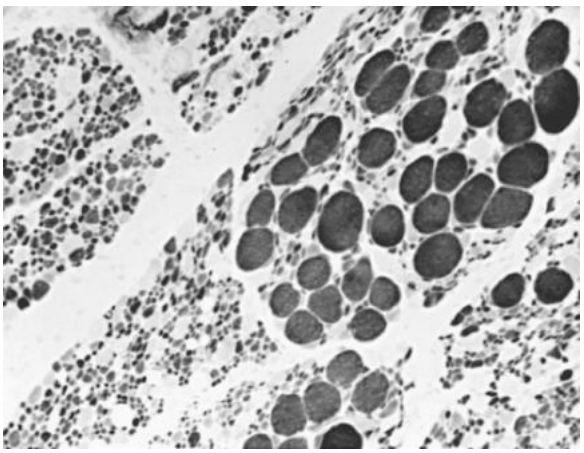

Figura 612-2 Biopsia muscular de un neonato con atrofia muscular espinal. Se observan grupos de fibras tipo I gigantes (teñidas de oscuro) en los fascículos del músculo y atrofia grave de ambos tipos histoquímicos de fibras. Éste es el patrón característico de la denervación muscular perinatal. Adenosina trifosfatasa miofibrilar preincubada a un pH de 4,6 (×400).

neuropáticos, y la velocidad de conducción nerviosa sensitiva puede estar retrasada; también puede verse hipertrofia y desmielinización de los axones. En la autopsia se observan cambios degenerativos leves en las neuronas sensitivas de los ganglios de las raíces dorsales y en los núcleos somatosensitivos del tálamo, pero estas alteraciones no se traducen clínicamente en forma de hipoestesia ni parestesias. Las lesiones neuropatológicas más pronunciadas son la extensa degeneración neuronal y gliosis en las astas ventrales de la médula espinal y en los núcleos motores del tronco del encéfalo, especialmente en el núcleo del hipogloso.

GENÉTICA

Se dispone de sondas de ADN para el diagnóstico molecular en muestras sanguíneas o en biopsias de tejido muscular o de vellosidades coriónicas para los casos sospechosos o para diagnóstico prenatal. La mayoría de los casos se heredan con carácter autosómico recesivo. La incidencia de AME es de 10-15/100.000 nacidos vivos y afecta a todos los grupos étnicos. Es la segunda enfermedad neuromuscular más frecuente después de la distrofia muscular de Duchenne. La incidencia de heterocigotos para la AME autosómica recesiva es de 1/50.

El locus genético para las tres formas frecuentes de AME se encuentra en el cromosoma 5 y se debe a una deleción en el locus 5q11-q13, lo que indica que son variantes de la misma enfermedad y no enfermedades diferentes. El gen *SMN1* tiene un peso molecular de 38 kDa y contiene 8 exones que abarcan 20 kb, con exones teloméricos y centroméricos que difieren sólo en 5 pb y dan lugar a un producto de transcripción que codifica 294 aminoácidos. *SMN1* está duplicado en un gen altamente homogéneo llamado *SMN2* y ambos genes se transcriben. *SMN2* permanece presente en todos los pacientes con AME, aunque no puede compensar completamente el defecto de *SMN1*. Sin embargo, una base molecular para la correlación entre el número de copias de *SMN2* y la gravedad clínica de la AME es la capacidad de *SMN2* para codificar una pequeña cantidad idéntica de la proteína *SMN*. La diferencia crítica entre los genes *SMN1* y *SMN2* es una transición de citosina (C) a timina (T) en el exón 7 de *SMN2*. Otro gen, el *gen inhibidor de la apoptosis neuronal (NAIP),* se localiza próximo al gen *SMN* y en muchos casos existe una duplicación invertida con dos copias de ambos genes, telomérica y centromérica. Las mutaciones o deleciones aisladas del gen *NAIP* no producen una AME clínica y generan habitualmente una isoforma no funcional que pierde los aminoácidos carboxi-terminales codificados por el exón 7. Las formas más leves de AME tienen más de 2 copias del gen *SMN2,* y los pacientes de comienzo tardío, con deleción en homocigosis del gen *SMN1,* tienen 4 copias del gen *SMN2*. Se ha mapeado un gen adicional de AME en el locus 11q13-q21 que puede ayudar a explicar algunas formas clínicas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

con fracaso respiratorio precoz. Se puede observar una expansión de nucleótidos en el 5-10% de los pacientes con AME, pero el mecanismo genético en la mayoría de los casos son deleciones o alteraciones en la unión de los exones 7 y 8. Otro par de genes adyacentes a los genes *SMN1* y *SMN2, SERF1* y *SERF2,* también pueden desempeñar un papel secundario. El producto del gen *SMN* modula el crecimiento axonal y la localización del ARN mensajero de β-actina en los conos de crecimiento de las neuronas motoras.

Se han descrito escasas familias con una herencia autosómica dominante y se ha comunicado una forma recesiva poco común ligada al cromosoma X. Se dispone de una prueba para los portadores mediante análisis de dosificación.

TRATAMIENTO

Ningún tratamiento médico es capaz de retrasar la progresión. El tratamiento de soporte incluye cuidados ortopédicos, con especial atención a la escoliosis y las contracturas articulares, fisioterapia suave y ayudas mecánicas para facilitar la alimentación y permitir que el niño sea lo más independiente posible. La mayor parte de los niños aprenden a utilizar el teclado de un ordenador con gran habilidad, pero no pueden utilizar un lapicero sin dificultad. En algunos casos se ha administrado ácido valproico porque incrementa la cantidad de proteína SMN2; la gabapentina y el fenilbutirato oral también podrían retrasar la progresión de la enfermedad, pero estos tratamientos no modifican el curso clínico en todos los pacientes. No está demostrado el beneficio de los antioxidantes. La terapia génica y la sustitución de las proteínas defectuosas son tratamientos teóricos y experimentales. Las estrategias de terapia genética potenciales incluyen una regulación al alza de la expresión del gen *SNM2,* prevenir el salto de exón 7 en la transcripción y la mejora en la estabilidad de la proteína que carece de la secuencia de aminoácidos codificada por el exón 7.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

612.3 Otras enfermedades de la neurona motora

Harvey B. Sarnat

Las enfermedades de la neurona motora diferentes de la AME son poco frecuentes en los niños. La *poliomielitis* solía ser una causa fundamental de discapacidad crónica, pero desde el empleo rutinario de la vacuna de la polio esta infección vírica ahora es poco común (v. cap. 249). Otros enterovirus, como los virus coxsackie y echo, o la vacuna de la polio con virus vivos también pueden causar una infección aguda en las neuronas motoras con síntomas y signos similares a la poliomielitis, aunque generalmente más leves. Las pruebas de la reacción en cadena de la polimerasa específica y los cultivos virales del líquido cefalorraquídeo son diagnósticos. También se puede producir una infección de la neurona motora por el virus del Nilo Occidental.

La **forma juvenil de la esclerosis lateral amiotrófica** es poco común. La pérdida de neuronas motoras superiores e inferiores es clínicamente evidente, a diferencia de la AME. La evolución es progresiva y causa la muerte.

Los **síndromes de Pena-Shokeir** y de **Marden-Walker** son degeneraciones progresivas de la neurona motora, asociadas a artrogriposis grave y anomalías congénitas de muchos sistemas orgánicos. Las **hipoplasias pontocerebelosas** son enfermedades degenerativas progresivas del sistema nervioso central que comienzan en la vida fetal; la forma tipo 1 también implica la degeneración de la neurona motora que recuerda a una AME, pero el gen *SMN* del cromosoma 5 es normal.

Las neuronas motoras se ven afectadas por varias enfermedades metabólicas del sistema nervioso, como la gangliosidosis (enfermedad de Tay-Sachs), la ceroidolipofuscinosis (enfermedad de Batten) y la glucogenosis II (enfermedad de Pompe), pero los signos de denervación pueden ser mínimos o estar solapados por la mayor afectación de otras partes del sistema nervioso central o del músculo.

Capítulo **613**

Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras

Harvey B. Sarnat

Las neuropatías hereditarias sensitivo-motoras (NHSM) son un grupo de enfermedades progresivas de los nervios periféricos (tabla 613-1). El componente motor suele dominar el cuadro clínico, pero en fases avanzadas también se manifiesta afectación sensitiva y autonómica. La biopsia del nervio sural solía ser el método diagnóstico más definitivo, pero al aumentar nuestros conocimientos sobre la genética molecular de este grupo de enfermedades, el diagnóstico puede confirmarse mediante pruebas genéticas menos invasivas. La electromiografía (EMG) continúa siendo un apoyo útil al diagnóstico clínico y ayuda a distinguir entre las formas **desmielinizantes** o **hipomielinizantes** y **axonales.**

La clasificación de las NHSM es difícil porque ningún criterio simple de unificación es capaz de incorporar todas las presentaciones clínicas y genéticas solapadas (v. tabla 613-1). En algunas neuropatías, un genotipo diverso de mutaciones de genes diferentes en loci cromosómicos distintos puede producir un fenotipo similar. Una clasificación identifica: I. Neuropatías hereditarias secundarias a enfermedades sistémicas; II. Neuropatías primarias como: IIa. Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras; IIb. Neuropatías hereditarias motoras distales; IIc. Neuropatías hereditarias sensitivas ± autonómicas; III. Neuropatías sindrómicas, incluidas las neuropatías hipomielinizantes congénitas, y IV. Neuropatía sensitiva hereditaria (enfermedad de Refsum).

613.1 Atrofia muscular peroneal (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, neuropatía hereditaria sensitivo-motora tipo IIa)

Harvey B. Sarnat

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth es la neuropatía hereditaria más frecuente y tiene una prevalencia global de 3,8/100.000. Se transmite con carácter autosómico dominante con una expresividad del 83%; el gen anormal se ha localizado en el locus 17p11.2. También se ha descrito una forma autosómica recesiva, pero es menos frecuente. El producto génico es la proteína 22 de la mielina periférica (PMP22). Una NHSM tipo I mucho menos común ligada al cromosoma X se debe a un defecto genético en el locus Xq13.1, que causa mutaciones en la proteína de unión conexina-32. Además, se han descrito otras formas clínicas (tabla 613-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los pacientes permanecen asintomáticos hasta el final de la infancia o el inicio de la adolescencia, pero en ocasiones los niños pequeños muestran dificultades en la marcha incluso desde los 2 años de edad. Los nervios perineales y tibiales son los que se ven afectados antes y con mayor gravedad. Los niños con este trastorno suelen describirse como torpes, se caen mucho o tropiezan con sus propios pies. La aplicación de la Cumberland Ankle Instability Tool-Youth es una forma de documentar y seguir objetivamente esta manifestación. El inicio de los síntomas puede demorarse hasta después de la 5.ª década.

Los músculos del compartimento anterior de las piernas se atrofian y éstas adquieren un aspecto típico en pata de cigüeña. La atrofia muscular se acompaña de debilidad muscular progresiva a la dorsiflexión del pie y finalmente pie caído. El proceso es bilateral, pero puede ser ligeramente asimétrico. Invariablemente se producirán pies cavos debido a la denervación de los músculos intrínsecos del pie, que desestabilizan más la marcha. La atrofia de los músculos de los antebrazos y las manos no suele ser tan grave como la de las extremidades inferiores, pero en los

El texto continúa en la página 3137

booksmedicos.org

Bibliografía

Berger A, Mayr JA, Meierhofer D, et al: Severe depletion of mitochondrial DNA in spinal muscular atrophy, *Acta Neuropathol* 105:245-251, 2003.

Chung BHY, Wong VCN, Ip P: Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status, *Pediatrics* 114:e548-e553, 2004.

Grizelj R, Vuković J: Tongue fasciculations in the newborn, *J Pediatr* 163:1526, 2013.

Grohmann K, Varon R, Stolz P, et al: Infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1), *Ann Neurol* 54:719-724, 2003.

Hardart MKM, Truog RD: Spinal muscular atrophy-type 1, *Arch Dis Child* 88: 848-850, 2003.

Kizilates SU, Talim B, Sel K, et al: Severe lethal spinal muscular atrophy variant with arthrogryposis, *Pediatr Neurol* 32:201-204, 2005.

Lunn MR, Wang CH: Spinal muscular atrophy, *Lancet* 371:2120-2132, 2008.

Mercuri E, Messina S, Kinali M, et al: Congenital form of spinal muscular atophy predominantly affecting the lower limbs: a clinical and muscle MRI study, *Neuromuscul Disord* 14:125-129, 2004.

Nadeau A, Anjou GD, Debray FG, et al: A newborn with spinal muscular atrophy type 0 presenting with a clinicopathological picture of centronuclear myopathy, *Can J Neurol Sci* 32(Suppl 1):S45, 2005.

Roper H, Quinlivan R: on Behalf of Workshop Participants: Implementation of "the consensus statement for the standard of care in spinal muscular atrophy" when applied to infants with severe type 1 SMA in the UK, *Arch Dis Child* 95:845-849, 2009.

Rossoll W, Jablonka S, Andreassi C, et al: Smn, the spinal muscular atrophy-determining gene product, modulates axon growth and localization of beta-actin mRNA in growth cones of motoneurons, *J Cell Biol* 163:801-812, 2003.

Sarnat HB, Trevenen CL: Motor neuron degeneration in a 20-week male fetus: spinal muscular atrophy type 0, *Can J Neurol Sci* 34:215-220, 2007.

Souchon F, Simard LR, Lebrun S, et al: Clinical and genetic study of chronic (types II and III) childhood onset spinal muscular atrophy, *Neuromuscul Disord* 6:419-424, 1996.

Toshihiro N, Takenouchi T, Fukushima H, et al: Catastrophic autonomic crisis with cardiovascular collapse in spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1, *J Child Neurol* 28:949-951, 2013.

Viollet L, Melki J: Spinal muscular atrophies, *Handb Clin Neurol* 113:1395-1411, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 613-1 Neuropatías periféricas hereditarias

ENFERMEDAD (N.º OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
CMT1 (DESMIELINIZANTE)			
CMT1 A-F (NHSM tipo I)	Autosómica dominante. Inicio 1.ª-4.ª década. Debilidad predominante distal, REM disminuidos, hipoestesia distal leve, hipertrofia de nervios común	Estudios de conducción motora y sensitiva retrasados. Estudios motores típicamente <38 m/s	
1A (118220)	La forma más común reconocida, observada a todas las edades (aunque más en adultos)		Duplicación o mutación puntual en *PMP22*
1B (118200)	Aproximadamente 5% del grupo CMT1		*MPZ*
1C (601098)	Inicio en la infancia, comienza con alteración en la marcha, luego debilidad y atrofia distal, hipertrofia nerviosa ocasional. Raramente, sordera precoz		*LITAF*
1D (607678)	Posible afectación de nervios craneales. Inicio en la infancia tardía o edad adulta joven		*EGR2*
1E (118300)	Asociada a sordera (29-45%)		*PMP22*
1F (607734)			*NEFL*
Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a las parálisis por presión (neuropatía tomaculosa) (162500)	Autosómica dominante. Mononeuropatía simple o múltiple recurrente frecuentemente relacionada con traumatismos	Descensos significativos de las velocidades de conducción sensitivas y motoras en los nervios afectados clínicamente, aunque también en nervios no afectados	Deleción en *PMP22*
Descensos asintomáticos en las VCN	A menudo es un grupo misceláneo. Detectada incidentalmente sin síntomas clínicos. Autosómica dominante	Velocidades de conducción reducidas moderadamente	*ARHGEF10*
CMT2 (AXONAL)			
CMT2 A-L (NHSM tipo II)	Autosómica dominante (A, B, D, E, F, G, I) Autosómica recesiva (BI, B2, H, K) Clínicamente similar al CMT tipo 1, excepto por inicio más tardío, ausencia de engrosamiento del nervio periférico y debilidad menos marcada	Velocidades de conducción nerviosa mayores que NHSM tipo I (>38 m/s) aunque ocasionalmente por debajo del rango normal	
2A1 (118210) 2A2 (609260)	CMT2A: debilidad distal prominente, debilidad proximal también presente en el 60%. Descrita atrofia óptica y afectación central. Forma principal relacionada con mutaciones en *MFN2*		2A1: *KIF1B* (una familia) 2A2: *MFN2*
2B (600882) 2B1 (605588)	CMT2B: hipoestesia grave: complicaciones frecuentes con infecciones, artropatía, amputaciones, úlceras en el pie, debilidad distal		2B: *RAB7* 2B1: *LMNA*
2B2 (605589)	Media de inicio, 34 años (familia de Costa Rica)		*?MED25*
2C (606071)	Afectación de cuerdas vocales, de diafragma y respiratoria, longevidad disminuida. Alélica con la AMEd congénita (600175) y la atrofia muscular escapuloperoneal (181405)		*TRP4* 12q23-q24 *TRP4*
2D (601472) (alélica a AMEd)	Predominio en miembros superiores		*GARS*
2E (607684) (1F dominante es alélica a CMT2E)	30% asociada a sordera, inicio infantil precoz con alteraciones de la marcha, hiperqueratosis ocasional, afectación sensitiva aumentada	Estudios de conducción nerviosa intermedios/lentos	*NEFL*
2F (606595)	Cambios tróficos en pies y rodillas		*HSPB1 (HSP27)*
2G (608591)	Edad de inicio 9-76 años, media de edad 20 años, gran familia española. También forma grave de inicio precoz		12q12-q13
2H (607731) 2H (alélico a CMT4A-CMT4C2 en la publicación original)	Afectación piramidal, afectación de cuerdas vocales	Estudios de conducción nerviosa intermedios/lentos	*GDAP1*
2I (607677)	CMT I y J: posible inicio tardío, alteraciones pupilares, dolor, hipoacusia, disfagia		*MPZ*
2J (607736)	Parálisis de cuerdas vocales, más grave la forma de inicio precoz		*MPZ*
2K (607831)	Debilidad ocasional proximal en piernas (como NHMd II), gran familia china, con edad de inicio a los 15-33 años. Escoliosis		*GDAP1*
2L (608673)			*HSPB8* 12q24
NHSM II con inicio en la infancia precoz (EOHMSN) Neuropatía axonal grave de inicio precoz (SEOAN)	Autosómica dominante o recesiva. Debilidad en los 1.os 5 años, progresión rápida de la debilidad, generalmente parálisis completa, por debajo de los codos y rodillas en la 2.ª década, REM ausentes, cambios sensitivos moderados en la mayoría de los casos. Proteínas en LCR normales. Atrofia óptica o espasticidad ocasional	Patrón axonal de polineuropatía axonal-degenerativa. PANS ausentes, sin respuesta a la estimulación en parálisis cerebral del nervio, miembros superiores normales o enlentecimiento leve. EMG: denervación	*MFN2; GDAP1* Heterogéneo

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 613-1 Neuropatías periféricas hereditarias *(cont.)*

ENFERMEDAD (N.° OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
Atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria tipo 1 (SMARD1)/neuropatía axonal grave infantil con insuficiencia respiratoria (SIANR) Alélica a NHMd6 AME1 (604320)	Autosómica recesiva. Inicio en la lactancia (3-6 m), insuficiencia respiratoria, debilidad distal progresiva, finalmente meseta. Sin recuperación	Conducción ausente en la mayoría de casos	*IGHMBP2*
Neuropatía hereditaria sensitiva y motora (NHSM-P) (tipo Okinawa)	Inicio en el adulto (después de los 30 años). Autosómica dominante. Debilidad de predominio proximal lentamente progresiva. Fasciculaciones de extremidades y tronco. Creatina cinasa elevada, hiperlipidemia, diabetes mellitus, pérdida eventual de deambulación, REM ausentes, alteraciones sensitivas. La mayoría de pacientes descritos en Japón	Neuropatía motora y sensitiva axonal. PANS, PAMC, VCNM y VCNS disminuidos o ausentes EMG: fasciculaciones, fibrilaciones y cuadro neuromiotónico precoz	3q13
CMT3* Y 4			
CMT3 (síndrome de Dejerine-Sottas) (145900)	Inicio 1.^{os} 2 años, discapacidad global menos grave que CMT4. Hipotonía, retraso motor al 1.^{er} año, mala coordinación, ataxia, debilidad distal (máxima en miembros inferiores), talla baja. Debilidad proximal en la 2.ª década, deformidades de pies y manos. Hipertrofia nerviosa. Pérdida sensitiva moderada a grave. Escoliosis. Afectación frecuente de nervios craneales, nistagmo, sordera y diplejía facial leve. Proteína elevadas en LCR	Velocidades de conducción motora habitualmente <10 m/s. PAS ausentes. EMG: denervación crónica	*PMP22, MPZ, PRX, EGR2, FIG4*
CMT4 (A-J) Autosómica recesiva	Cuadro clínico similar o discretamente más grave que en la forma CMT1, ataxia aumentada, arreflexia, escoliosis. Hipertrofia nerviosa rara	Enlentecimiento moderado en los estudios de conducción nerviosa	
4A (214400)	Inicio <2 años, familias tunecinas y marroquíes. Gravemente progresiva. Fenotipos europeos menos graves	25-35 m/s	*GDAP1*
4B1 (601382)	Oftalmoplejía, parálisis de cuerdas vocales, debilidad facial, bulbar (todas infrecuentes). Debilidad por debajo de 5 años, debilidad proximal y distal, REM ausentes	9-20 m/s	*MTMR2, (MPZ)*
4B2 (604563)	Inicio precoz: 1.ª década; a veces glaucoma y sordera. Registrada en Túnez, Japón y Turquía	15-30 m/s	*SBF2, MTMR13*
4C (601596)	Escoliosis de inicio precoz, más común en argelinos, glaucoma y neutropenia. 1.ª y 2.ª década	4-37 m/s	*SH3TC2 (KIAA1985)*
4D (601455) (NHSM-Lom)	Comunidad gitana cerrada; inicio <10 años. Sordera (en la 2.ª-3.ª década). Atrofia lingual	10-20 m/s	*NDRG1*
4E (605253)	Neuropatía hipomielinizante congénita	5-20 m/s	*ERG2/KROX 20, MPZ*
4F (145900)	Afectación grave en el nacimiento o a los 7 años; artrogriposis múltiple congénita común; dificultades respiratorias y de alimentación; a menudo fallecen jóvenes	<5 m/s	*PRX*
4G (605285)	Tipo ruso. Inicio 8-16 años. Origen, Bulgaria	30-35 m/s	10q22
4H (609311)	Aumentado en libaneses/turcos. Inicio lactancia a infancia (1-2 años). Retrasos en hitos motores. Escoliosis ocasional, debilidad distal aumentada, generalmente REM ausentes	<10 m/s o ausente	*FDG4*
4J (611228)	Inicio hacia los 5 años. Trastorno grave. Similitudes con la enfermedad de motoneurona	2-7 m/s; algunos casos más alta	*FIG4*
CCFDN (604168)	Catarata congénita, microcórnea, dismorfia facial, retraso mental, neuropatía periférica distal motora	19-33 m/s	*CTDP1*
PATOLOGÍA MIXTA (AXONAL Y DESMIELINIZANTE)			
CMT X CMT ligada al X X1 (302800)	Dominante ligada al X. Inicio 1.ª-2.ª década. Debilidad y atrofia progresiva de la musculatura apendicular distal, especialmente manos, más marcada en varones afectados que en mujeres portadoras	Estudio de conducción motora del nervio mediano <40 m/s (aunque más rápida que CMT1A). Enlentecimiento intermedio menos uniforme a lo largo de los nervios con dispersión más pronunciada	*GJB1*
X2 (302801)	Recesiva ligada al X. Inicio infantil raro, discapacidad intelectual, mujeres afectadas muy levemente	Mixto desmielinizante/axonal	Xp22.2
X3 (302802)	Recesiva ligada al X. ± Espasticidad. Mujeres no afectadas	Mixto desmielinizante/axonal	Xq26
X4 (310490)	Ligada al X (síndrome de Cowchock). Neuropatía grave, mujeres afectadas muy levemente. Casos aislados descritos. Inicio al nacimiento a infancia precoz. Lentamente progresivo. Muchos desarrollan sordera a los 5 años. Se observa habitualmente retraso mental. Atrofia óptica ocasional	Neuropatía axonal. Velocidades de conducción motora: retraso leve (33-56 m/s). Sensitivas muy alteradas. EMG: denervación, potencial de unidad motora grande y fasciculaciones	Xq24-26.1

booksmedicos.org

Tabla 613-1 Neuropatías periféricas hereditarias *(cont.)*

ENFERMEDAD (N.º OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
X5 (311070)	Ligada al X. Neuropatía leve a moderada, sordera, atrofia óptica. Alélico con los síndromes de Rosenberg-Chutorian (neuropatía óptico-acústica) y de Arts	Neuropatía axonal: cambios desmielinizantes leves	Xq21.32-q24 *PRPS1*
Formas intermedias de CMT	Los pacientes tienen estudios neurofisiológicos con hallazgos comprendidos entre alteraciones axonales y desmielinizantes	«Valores intermedios» 30-40m/s: más exactos en los nervios medianos motores. Algunas formas tienen estudios de conducción nerviosa normales (DI-CMTB)	
DI-CMTA	Familia italiana		10q24.1-q25.1
DI-CMTB (606482)	Familia americana		*DNM2*
DI-CMTC (608323)			*YARS*
DI-CMTD (607791)	Proteína cero de la mielina		*MPZ*
A: forma autosómica recesiva (608340)	Condiciones solapadas: CMT recesiva con mutaciones *GADP1:* (CMT2K y 4A) familia española y tunecina; descritas formas infantiles graves. También llamada forma autosómica recesiva DI-CMTA CMT con NF-L: (CMT1F y 2E)		Solapamiento: *GJB1* *NF-L* *GDAP1*
OTRAS NHSM Y SÍNDROMES HSM			
NHSM V/paraplejia espástica con NHSM tipo V/CMT5 (CMT con signos piramidales) (600631)	Herencia variable. Espasticidad en miembros inferiores que produce dificultad en la marcha y de puntillas. Forma autosómica recesiva asociada a retraso mental. Espasticidad marcada en miembros inferiores con poca debilidad, REM aumentados, respuestas plantares extensoras, pie cavo, a menudo amiotrofia distal. Campo en expansión con subformas múltiples, n = 37. No todas asociadas a neuropatía periférica CMT con signos piramidales: parte de NHSM V, aunque descrita sin espasticidad	PANS pequeños/ausentes. Estudios motores de tipo axonal	*SPG3A, SPAST, NIPA1, BSCL2, SPG4, SPG7, SPG20, SPG21, SPG30, PLP1* CMT con signos piramidales: *MFN2*
NHSM VI (alélica CMT2A)	Alteración visual debida a atrofia óptica. Formas dominantes y recesivas. Inicio en la 1.ª década. Debilidad distal, a menudo también afectación proximal. Menor afectación sensitiva. Escoliosis	No hay respuesta o conducción motora cercana a 45 m/s. A menudo los nervios sensitivos no pueden ser estimulados	*MFN2*
NHSM VII	NHSM con retinitis pigmentosa. Aumento de proteínas en el LCR. Generalmente de inicio en el adulto. Entidad rara descrita en pocas familias, principalmente de inicio adulto		
NEURONOPATÍAS HEREDITARIAS MOTORAS DISTALES (NHMD)			
NHMdI (182960)	Autosómica dominante. Inicio juvenil. Debilidad y atrofia distal	Estudios de conducción nerviosa normales, leve enlentecimiento ocasional. EMG neurógeno	*HSPB1* 7q34-q36
NHMdII (608634)	Autosómica dominante. Inicio adulto, debilidad y atrofia distal		*HSPB8, HSPB3*
NHMdIIjuv (158590)	(Alélica CMT2F, CMT2L)		*HSPB1*
NHMdIII	Autosómica recesiva. Inicio infantil a adulto. Debilidad y atrofia muscular lenta, progresiva, parálisis diafragmática variable		11q13.3
NHMdIV (607088) AME distal tipo 3	Autosómica recesiva. Inicio juvenil. Debilidad y atrofia muscular grave y parálisis diafragmática		11q13
NHMdV (600794)	(Alélica CMT2D) Autosómica dominante. Predominio en miembros superiores, a veces piramidalismo		*GARS*
NHMd tipo V (síndrome de Silver) (270685)	Autosómica dominante. Debilidad y atrofia prominente en músculos de la mano, espasticidad entre leve y grave de los miembros inferiores		*BSCL2*
NHMdVI (604320)	(Alélica AMERD1) Autosómica recesiva. Forma infantil grave con dificultad respiratoria		*IGHMBP2*
NHMdVIIA (158580)	Autosómica dominante. Inicio con parálisis de cuerdas vocales		*DCTN1*
NHMdVIIB (607641)	Autosómica dominante. Inicio con parálisis de cuerdas vocales y debilidad facial		2q14 Xq13-q21
NHMd ligada al X			
NHMd/ALS4 (602433)	Recesiva ligada al X. Inicio juvenil con debilidad y atrofia distal		*SETX*
NHMd-J (Jerash)	Autosómica dominante. Inicio precoz sintomático en la 2.ª década con signos de vía piramidal		9p21.1-p12
AME congénita distal (600175)	Autosómica recesiva. Inicio desde los 6-10 años con piramidalismo en 1 familia jordana NHM autosómica dominante distal congénita no progresiva con contracturas		12q23-q24

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 613-1 Neuropatías periféricas hereditarias *(cont.)*

ENFERMEDAD (N.° OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
Neuropatía periférica con agenesia del cuerpo calloso (enfermedad de Charlevoix o síndrome de Andermann) (218000)	Autosómica recesiva. Aumentada en poblaciones francocanadienses. Neuropatía axonal progresiva. Malformaciones del SNC: ausencia/hipoplasia del cuerpo calloso en la mayoría, inicio precoz, retraso del desarrollo, arreflexia, dismorfia. Más tarde aumento de la discapacidad motora, psicosis alucinatoria. Muerte hacia la 3.ª década	EMG: denervación. Neuropatía axonal	*SLC12A6 (KCC3)*
Neuralgia amiotrófica hereditaria (neuropatía del plexo braquial) (162100)	Autosómica dominante. Episodios de parálisis y debilidad muscular iniciada por dolor grave. Inicio desde el nacimiento o infancia tardía, aunque habitualmente en el adulto. Generalmente buena evolución, aunque algunos presentan disfunción residual. Episodios a menudo desencadenados por infecciones, inmunizaciones y estrés. Algunas agrupaciones familiares dismórficas con hipotelorismo	VCNM normales o levemente prolongadas distales al plexo braquial afectado	*SEPT9*
NEUROPATÍAS HEREDITARIAS SENSITIVAS Y AUTONÓMICAS			
NHS (NHSA) 1 (162400)	Tipo 1: autosómica dominante. Inicio 2.ª-5.ª década. Predomina la pérdida de la sensibilidad termoalgésica, preservación de la sensibilidad vibratoria, dolor lancinante, afectación motora distal variable	VCNM normales o en el límite bajo, alteración de la velocidad de conducción sensitiva de intensidad variable Tipo 1B: autosómica dominante. Predominantemente neuropatía sensitiva con tos y reflujo gastroesofágico, raramente úlceras. Inicio adulto más frecuente. Audición a menudo normal	*SPTLC1* *RAB7* 3p24-p22
NHS (NHSA) 2(A) (201300)	Autosómica recesiva. Inicio en la lactancia/infancia precoz: 1.ªs dos décadas. Acropatía mutilante. Con frecuencia fracturas no reconocidas. Pérdida sensitiva marcada que afecta a todas las modalidades cutáneas, más marcada distalmente en todas las extremidades. Disfunción autonómica menos marcada. REM ausentes o disminuidos	VCNM normales; PANS ausentes	*WNK1*
NHS (NHSA) 2B (223900)	Autosómica recesiva. Sensibilidad alterada, se desarrollan úlceras y artropatía en la infancia		*FAM134B*
NHS (NHSA) 3 (síndrome de Riley-Day, disautonomía familiar) (223900)	Autosómica recesiva. Historia de alteración neurológica y de dificultad para alimentarse desde el nacimiento. Fallo habitual en el lagrimeo. REM ausentes o reducidos. Reflejos corneales ausentes, hipotensión postural, labilidad. Indiferencia relativa al dolor, ausencia de papilas fungiformes en la lengua, ausencia de inflamación con histamina intradérmica. Inteligencia normal	Velocidades de conducción motoras discretamente por debajo de los valores control. Conducción sensitiva normal o disminuida	*IKBAP*
NHS (NHSA) 4 (insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, ICDA) (256800)	Autosómica recesiva. Inicio desde la lactancia, con frecuencia fiebre alta en las épocas de calor debido a anhidrosis en el tronco. Lesiones indoloras de extremidades y zona oral, a menudo por automutilación. Ausencia de sensibilidad dolorosa, tanto periférica como visceral, incapacidad para distinguir frío y calor. REM preservados. Retraso mental leve. Común la hiperactividad y labilidad emocional	Estudios de conducción nerviosa normales. Respuestas simpáticas cutáneas ausentes (test de histamina)	*NTRK1*
NHS (NHSA) 5 (608654)	Autosómica recesiva. Inicio en la vida temprana. Trastorno raro. Lesiones indoloras de las extremidades. Ausencia de sensibilidad termoalgésica en las extremidades con preservación de respuestas a estímulos táctiles y mecánicos. Preservación de la fuerza muscular y de los REM. Anhidrosis distal. Fracturas óseas y articulares; artropatía. Inteligencia normal	Estudios de conducción nerviosa motora y sensitiva normales	*NGFβ*

*El término CMT3 debería reservarse para las neuropatías hereditarias en las que la hipomielinización es la característica dominante. Esto incluiría a la neuropatía hipomielinizante congénita, la enfermedad de Dejerine-Sottas y la neuropatía amielinizante congénita.

AME, atrofia muscular espinal; AMEd, atrofia muscular espinal distal; CCFDN, catarata congénita, microcórnea, dismorfia facial, retraso mental, neuropatía periférica distal motora; CMT, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; DI, dominante intermedio; EMG, electromiografía; LCR, líquido cefalorraquídeo; NHM, neuropatía hereditaria motora; NHMd, neuropatía hereditaria motora distal; NHS, neuropatía hereditaria sensitiva; NHSA, neuropatía hereditaria sensitiva y autonómica; NHSM, neuropatía hereditaria sensitiva y motora; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man (herencia mendeliana humana online); PAMC, potencial de acción de unidad motora compuesto; PANS, potencial de acción nerviosa sensitivo; PAS, potencial de acción sensitivo; REM, reflejo de estiramiento muscular; VCNM, velocidad de conducción nerviosa motora; VCNS, velocidad de conducción nerviosa sensitiva.

De Wilmshurst JM, Ouvrier R: Hereditary peripheral neuropathies of childhood: an overview for clinicians, Neuromuscul Disord *21(11):763-775, 2011.*

booksmedicos.org

casos avanzados las contracturas de las muñecas y los dedos producen una mano en garra. La debilidad muscular proximal es una manifestación tardía y suele ser leve. Los músculos axiales no se ven afectados.

La enfermedad es lentamente progresiva durante toda la vida, pero en ocasiones los pacientes muestran un deterioro acelerado de las funciones en unos pocos años. La mayoría de los pacientes no pierden la marcha y tienen una esperanza de vida normal, aunque necesitan aparatos ortésicos para estabilizar los tobillos.

La afectación sensitiva afecta fundamentalmente a las grandes fibras nerviosas mielínicas que transportan la información propioceptiva y la sensibilidad vibratoria, pero el umbral para el dolor y la temperatura también aumenta. Algunos niños refieren pinchazos o quemazón en los pies, pero no suelen referir dolor. Como hay disminución de masa muscular, los nervios son más vulnerables a los traumatismos o la compresión. Las manifestaciones autonómicas pueden expresarse en forma de deterioro del control vasomotor con manchas o palidez en la piel de los pies y pies excesivamente fríos.

En muchos casos, los nervios se pueden palpar debido a su aumento de tamaño. Se pierden los reflejos de estiramiento muscular a nivel distal. Los nervios craneales no se ven afectados. El control esfinteriano se mantiene. La neuropatía autonómica no afecta al corazón, al tracto gastrointestinal ni a la vejiga. La inteligencia es normal. Una mutación puntual del gen *PMP22* origina una hipoacusia neurosensorial progresiva asociada, que generalmente es de inicio más tardío que la neuropatía periférica.

El **síndrome de Davidenkow** es una variante de la NHSM tipo I con una distribución escapuloperoneal.

HALLAZGOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

Las velocidades de conducción nerviosa motora y sensitiva están muy reducidas, en ocasiones hasta un 20% del tiempo de conducción normal. En los casos nuevos sin antecedentes familiares debe llevarse a cabo una exploración y estudios de conducción nerviosa en los dos padres.

La electromiografía (EMG) y la biopsia muscular no suelen ser necesarias para el diagnóstico, pero ambas muestran signos de denervación y reinervación. La CK sérica es normal. Las proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden estar elevadas, pero sin presencia de células.

La biopsia del nervio sural es diagnóstica. Se observa una disminución del número de fibras mielínicas de tamaño grande y medio, aumento del colágeno y unas **formaciones típicas en bulbo de cebolla** constituidas por el citoplasma de las células de Schwann que proliferan alrededor de los axones. Este hallazgo patológico se denomina **neuropatía hipertrófica intersticial.** También se producen una extensa desmielinización y remielinización segmentaria.

El diagnóstico genético molecular definitivo puede realizarse en sangre.

TRATAMIENTO

Es fundamental estabilizar los tobillos. En fases precoces se puede conseguir con unas botas rígidas que se extienden hasta la parte media de la pantorrilla, siendo de utilidad cuando el paciente tiene que caminar sobre superficies inestables como hielo, nieve o piedras. A medida que los dorsiflexores del pie se debilitan más, se pueden utilizar ortesis plásticas ligeras que se extienden por debajo del pie y alrededor del dorso del tobillo. Se llevan por dentro de los calcetines y no son visibles, por lo que son más estéticas para el paciente. Cuando el pie queda completamente caído, pueden requerirse ortesis externas hasta la pierna. La artrodesis del tobillo puede ser necesaria en algunos casos.

Hay que proteger las piernas de los traumatismos. En los casos avanzados, puede prevenirse la neuropatía compresiva durante el sueño colocando almohadas blandas debajo o entre la parte inferior de las piernas. Las parestesias urentes en los pies no son frecuentes, pero a menudo pueden controlarse con fenitoína, carbamazepina o gabapentina. No existe ningún tratamiento médico para detener o frenar la progresión.

613.2 Atrofia muscular peroneal (tipo axonal)

Harvey B. Sarnat

La atrofia muscular peroneal es una enfermedad clínicamente similar a la NHSM tipo I, pero su progresión es más lenta y la discapacidad es menor. El EMG muestra signos de denervación muscular. La biopsia del nervio sural revela una degeneración axonal en lugar de desmielinización y de los ovillos de las prolongaciones de las células de Schwann típicos del tipo I. El locus se encuentra en el cromosoma 1 en posición 1p35-p36; es una enfermedad diferente de la NHSM tipo I, aunque ambas se transmiten con carácter autosómico dominante. Hay una forma de neuropatía axonal motora de transmisión autosómica recesiva que puede imitar en gran medida a una atrofia muscular espinal.

613.3 Neuropatía hipomielinizante congénita y enfermedad de Dejerine-Sottas (neuropatía hereditaria sensitivo-motora tipo III)

Harvey B. Sarnat

La enfermedad de Dejerine-Sottas es una neuropatía hipertrófica intersticial, de transmisión autosómica dominante, clínicamente similar a la NHSM tipo I, pero más grave. Los síntomas se desarrollan en el período de lactante y progresan rápidamente, con hipotonía y dificultades respiratorias y de alimentación. Son frecuentes las anomalías pupilares, como la ausencia de reacción a la luz y la *pupila de Argyll Robertson*. La cifoescoliosis y los pies cavos complican cerca del 35% de los casos. Los nervios aumentan de tamaño y se hacen palpables a una edad precoz. La enfermedad de Dejerine-Sottas es una variante más lentamente progresiva, con un inicio generalmente antes de los 5 años.

También se conoce una forma autosómica recesiva de neuropatía hipomielinizante congénita y puede estar causada por varias mutaciones genéticas, incluidos *MTMR2, PMP22, EGR2* y *MPZ*. Los hallazgos clínicos más significativos son la hipotonía y el retraso del desarrollo en la lactancia. Muchos pacientes presentan una insensibilidad congénita al dolor. La afectación de los nervios craneales es inconstante, y la dificultad respiratoria y la disfagia son complicaciones raras. Los reflejos de estiramiento muscular están abolidos. Al menos la mitad de los casos pueden presentar **artrogriposis** al nacer.

Las formaciones en bulbo de cebolla observadas en las piezas de biopsia del nervio sural son más pronunciadas. También se observa hipomielinización. En la forma recesiva, la hipomielinización puede no estar acompañada de hipertrofia intersticial en todos los casos.

El locus genético en 17p11.2 es idéntico al de la NHSM tipo I o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Las mutaciones monoalélicas de *MPZ* (proteína cero de la mielina), *PMP22* o *EGR2* (respuesta 2 de crecimiento temprano) son las causas genéticas más frecuentes. Las diferencias clínicas y anatomopatológicas pueden ser variantes fenotípicas de la misma enfermedad, al igual que las distrofias musculares de Duchenne y de Becker. Se ha documentado de forma incompleta una forma autosómica recesiva de la enfermedad de Dejerine-Sottas.

613.4 Síndrome de Roussy-Lévy

Harvey B. Sarnat

El síndrome de Roussy-Lévy se define como una combinación de una NHSM tipo I y alteraciones cerebelosas que recuerdan a la ataxia de Friedreich, pero no asocia miocardiopatía.

613.5 Enfermedad de Refsum (neuropatía hereditaria sensitiva tipo IV) y enfermedad de Refsum infantil

Harvey B. Sarnat

Véase el capítulo 86.2.

La enfermedad de Refsum es un proceso autosómico recesivo poco frecuente debido a un bloqueo enzimático de la β-oxidación del ácido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

fitánico en ácido pristánico. El ácido fitánico es un ácido graso de cadena ramificada que deriva principalmente de fuentes dietéticas: espinacas, nueces y café. Los niveles de ácido fitánico están muy elevados en el plasma, el LCR y el tejido cerebral. El LCR muestra una disociación albúmino-citológica con una concentración de proteínas de 100-600 mg/dl. En estudios de ligamiento genético se han identificado 2 locus diferentes, el 10p13 y el 6q22-q24, que producen las mutaciones genéticas *PHYH* y *PEX7,* respectivamente. La forma infantil también puede estar producida por los genes *PEX1, PEX2* o *PEX26,* los cuales producen diferencias tanto clínicas como bioquímicas de la forma clásica e incluyen una dismorfia facial leve, retitinis pigmentosa, hipoacusia neurosensorial, hipercolesterolemia, hepatomegalia y fallo en el crecimiento. La acumulación de ácido fitánico en la enfermedad de Refsum infantil es secundaria a una trastorno peroxisomal, de ahí que la enfermedad de Refsum autosómica recesiva sea realmente una enfermedad distinta.

El comienzo clínico suele producirse entre los 4 y los 7 años de edad, con una neuropatía motora y sensitiva intermitente. También se desarrolla en grados diversos ataxia, hipoacusia neurosensorial progresiva, retinitis pigmentosa con pérdida de visión nocturna, ictiosis y disfunción hepática. La mayoría de los pacientes presentan malformaciones esqueléticas y afectación cardíaca, miocardiopatía y defectos de conducción, desde el nacimiento. Las velocidades de conducción nerviosa motora y sensitiva están retrasadas. La biopsia del nervio sural muestra una pérdida de axones mielinizados. El tratamiento consiste en una terapia dietética y plasmaféresis periódica. Con un tratamiento adecuado, la expectativa de vida de estos pacientes puede ser normal.

613.6 Enfermedad de Fabry

Harvey B. Sarnat

Véase el capítulo 86.4.

La enfermedad de Fabry es un trastorno poco habitual, de herencia autosómica recesiva ligada al cromosoma X, que se caracteriza por un almacenamiento de ceramida trihexosa debido a la deficiencia de la enzima ceramida trihexosidasa, que separa la galactosa terminal de la ceramida trihexosa (ceramida-glucosa-galactosa-galactosa); esto produce una acumulación tisular de esta trihexosa lipídica en las neuronas del SNC, las células de Schwann y las células perineurales, las células ganglionares del plexo mientérico, la piel, los riñones, las células endoteliales de los vasos sanguíneos y las células musculares lisas, el corazón, las glándulas sudoríparas, la córnea y la médula ósea. Se debe a una mutación sin sentido disruptiva de la estructura cristalográfica de la α-galactosidasa A.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas comienzan al final de la infancia o en la adolescencia, con episodios recurrentes de dolor urente y parestesias en los pies y en la parte inferior de las piernas. Estos episodios son tan intensos que los pacientes son incapaces de caminar; con frecuencia son precipitados por la fiebre o por la actividad física. No se observan deficiencias objetivas sensitivas ni motoras en la exploración neurológica, y los reflejos de estiramiento muscular son normales. Se observan lesiones cutáneas características en la región perineal, el escroto, las nalgas y la zona periumbilical en forma de telangiectasias planas o elevadas rojo-negruzcas que se conocen como **angioqueratomas corporis diffusum.** Puede existir hipohidrosis. Las opacidades corneales, las cataratas y la necrosis de la cabeza femoral son características inconstantes. Se puede observar tortuosidad de los vasos retinianos y de las arterias vertebral y basilar. La enfermedad es progresiva. La hipertensión y la insuficiencia renal generalmente no aparecen hasta el inicio de la vida adulta. Se producen accidentes cerebrovasculares recurrentes por afectación de la pared vascular. La muerte se produce generalmente en la 5.ª década debido a infarto cerebral o insuficiencia renal; a pesar de que tiene una elevada morbilidad en la infancia, no suele haber un fallo orgánico importante. Las mujeres heterocigotas portadoras suelen estar asintomáticas, pero en raras ocasiones están afectadas como los varones; se puede observar opacidad corneal en el 70-80% de los casos, pero es raro que haya cataratas.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

La velocidad de conducción nerviosa motora y sensitiva es normal o está ligeramente retrasada. Las fibras mielínicas gruesas no están afectadas. Las proteínas en el LCR son normales. Aparece proteinuria en fases precoces de la enfermedad.

A menudo se observan calcificaciones en el pulvinar del tálamo, demostradas mediante TC o RM, y estos son hallazgos de imagen específicos; se cree que están causados por hiperperfusión cerebral. Por el contrario, la tomografía de positrones muestra una velocidad del flujo cerebral reducida y una autorregulación alterada debido al almacenamiento de glucoesfingolípidos en las células endoteliales vasculares.

Las características anatomopatológicas se suelen detectar primero en la biopsia de piel o de nervio sural. La microscopia electrónica muestra glucoesfingolípidos cristalinos en forma de *cuerpos de cebra* en los lisosomas de las células endoteliales, en los miocitos lisos de las arteriolas y en las células de Schwann. Los nervios muestran una pérdida selectiva de fibras mielínicas de pequeño calibre, mientras que los axones de calibre medio y grande están relativamente respetados, lo que contrasta con la mayoría de las neuropatías axonales, en las que están más afectadas las fibras mielínicas gruesas.

Se puede determinar la actividad enzimática de la α-galactosidasa A en fibroblastos cutáneos, en leucocitos y en otros tejidos. Esta prueba permite la detección del estado de portador en las mujeres asintomáticas y proporciona un medio fiable de diagnóstico prenatal.

TRATAMIENTO

Véase el capítulo 86.4 para el tratamiento específico de la enfermedad de Fabry, incluida la sustitución enzimática.

El abordaje terapéutico de las neuropatías dolorosas abarca el tratamiento específico de la enfermedad y el tratamiento sintomático del dolor neuropático independientemente de la etiología. El dolor puede ser quemante o asociarse con parestesias, hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo doloroso) o alodinia (respuesta provocada por un estímulo no doloroso; v. cap. 62). El dolor neuropático puede tratarse con éxito con antidepresivos tricíclicos; los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son menos eficaces. Los anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, gabapentina, lamotrigina), así como los agentes analgésicos narcóticos y no narcóticos, también son efectivos. La terapia de sustitución enzimática ha mejorado a corto y largo plazo el pronóstico de la neuropatía clínica y también revierte el aumento de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral.

613.7 Neuropatía axonal gigante

Harvey B. Sarnat

La neuropatía axonal gigante es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente, con manifestaciones en la infancia temprana. Es una neuropatía periférica mixta, progresiva, con degeneración de la sustancia blanca central, similar a la de las leucodistrofias. La ataxia y el nistagmo van acompañados de signos de neuropatía periférica progresiva. La mayoría de los niños afectados tienen el cabello encrespado, con una variación microscópica en el diámetro y la torsión del tallo del pelo, como en la enfermedad de Menkes, por lo que el examen microscópico del cabello puede ser una herramienta diagnóstica útil cuando se sospecha esta enfermedad. El engrosamiento axonal focal se observa tanto en el sistema nervioso periférico como en el SNC, pero la vaina de mielina está intacta. La enfermedad consiste en una proliferación generalizada de los filamentos intermedios, incluidos los neurofilamentos de los axones, los filamentos gliales (es decir, las fibras de Rosenthal) del cerebro, la citoqueratina del pelo y la vimentina de las células de Schwann y los fibroblastos.

booksmedicos.org

Puede haber mutaciones con o sin alteración del marco de lectura en el gen *GAN*, con heterogeneidad alélica, en 16q24. Estas mutaciones originan una disminución en la síntesis de la proteína gigaxonina, un componente de la superfamilia BTB/kelch del citoesqueleto, fundamental para la unión de las proteínas intermedias y la membrana celular. La RM cerebral muestra alteraciones de sustancia blanca similares a las de las leucodistrofias, y la espectroscopia por resonancia magnética muestra elevación del cociente colina:creatina y minoinositol:creatina, con un cociente de *N*-acetil aspartato:creatina conservado, lo que indica desmielinización y proliferación glial sin pérdida axonal. La gigaxonina se expresa en una amplia variedad de tipos celulares de neuronas y se localiza en el aparato de Golgi y en el retículo endoplásmico.

El diagnóstico se realiza mediante el examen microscópico del cabello junto con la IRM y la espectroscopia por RM cerebrales; se confirma mediante biopsia del nervio sural y/o estudios genéticos moleculares del gen *GAN*, si estuvieran disponibles. Una mutación de *BAG3*, uno de los diversos genes asociados a la miopatía miofibrilar (v. cap. 608.5), también puede producir una neuropatía axonal gigante como otra etiología genética no asociada a la más frecuente del gen *GAN*.

613.8 Neuropatía tomaculosa (hipermielinizante); neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión

Harvey B. Sarnat

Esta neuropatía hereditaria se caracteriza por una hiperproducción redundante de mielina alrededor de los axones de forma segmentaria irregular, de modo que se forman protuberancias tomaculosas (en forma de salchicha) en las fibras mielínicas aisladas. Otras secciones del mismo nervio pueden mostrar disminución de mielina. Tales nervios son muy propensos a la parálisis por presión y los síntomas suelen iniciarse en la adolescencia; los pacientes presentan mononeuropatías recurrentes o intermitentes secundarias a traumatismos leves, o neuropatías por atrapamiento, como un síndrome del túnel del carpo, una parálisis peroneal e incluso un «calambre del escribiente». Se transmite como rasgo autosómico dominante y el defecto se ha identificado en los loci 17p11.2 y 17p12, con deleción de exones del gen *PMP22* (en algunos pacientes sólo microdeleciones). Duplicaciones del mismo locus 17p12 originan una enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A por mutación del gen de la proteína cero de la mielina *(MPZ)*. La biopsia del nervio sural es diagnóstica, pero deben realizarse preparaciones especiales de fibra aislada para mostrar de manera más específica las anomalías de la mielina. Una biopsia de piel o de conjuntiva también permite establecer el diagnóstico. Los estudios neurofisiológicos de la conducción del nervio periférico son anormales pero inespecíficos. Los estudios genéticos son definitivos.

El tratamiento es de mantenimiento, evitando traumatismos y la compresión prolongada del nervio mediante determinadas posturas al sentarse o recostarse. La liberación quirúrgica del nervio atrapado está indicada en alguna ocasión, particularmente del nervio cubital.

613.9 Leucodistrofias

Harvey B. Sarnat

Varias enfermedades degenerativas hereditarias de la sustancia blanca del SNC también causan neuropatía periférica. Las más importantes son la enfermedad de Krabbe (leucodistrofia de células globoides), la leucodistrofia metacromática y la adrenoleucodistrofia (v. caps. 86 y 599).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **614**

Neuropatías tóxicas

Harvey B. Sarnat

Muchas sustancias químicas (organofosforados), toxinas y fármacos pueden producir una neuropatía periférica (tabla 614-1). Los metales pesados son neurotoxinas bien conocidas. La intoxicación por plomo, especialmente cuando es crónica, causa principalmente una neuropatía que afecta de forma selectiva a los grandes nervios, como el nervio peroneo, radial o mediano, un trastorno conocido como **mononeuritis múltiple** (v. cap. 721). El arsénico produce parestesias urentes dolorosas y polineuropatía motora. La exposición a sustancias químicas industriales y agrícolas es una causa menos frecuente de neuropatía tóxica en niños que en adultos, pero los insecticidas son neurotóxicos tanto para los insectos como para los seres humanos y, si se utilizan pulverizadores en espacios cerrados, pueden ser inhalados e inducir letargo, vómitos, crisis y neuropatía, sobre todo si la exposición es prolongada o recurrente. Los niños y adolescentes que trabajan en países en vías de desarrollo también pueden tener riesgo. La intoxicación por pez globo, que es posible incluso cuando se ha cocinado el pescado, puede producir un cuadro que remeda al síndrome de Guillain-Barré. El abuso de etanol puede ser neurotóxico y afecta particularmente a los nervios ópticos, aunque la neuritis óptica no es una verdadera neuropatía periférica.

La causa más frecuente de neuropatías tóxicas en niños es por fármacos prescritos, aunque las drogas de abuso también pueden ser neurotóxicas. Los fármacos antimetabolitos e inmunosupresores, como la vincristina, el cisplatino y el paclitaxel, producen polineuropatías

Tabla 614-1 Neuropatías tóxicas y metabólicas

METALES	Metronidazol
Arsénico (insecticida, herbicida)	Nitrofurantoína
Mercurio (metálico, vapor)	Nucleósidos (agentes antirretrovirales ddC, ddI, d4T, otros)
Oro	Oro
Plomo (pintura, baterías, cerámica)	Óxido nitroso
Talio (raticidas)	Penicilamina
OCUPACIONAL/INDUSTRIAL	Pentamidina
Acrilamida (solución, precipitado)	Piridoxina (exceso)
Bifenilos policlorinados	Suramina
Cianuro	Tacrolimús
Diclorofenoxiacetato	Talidomida
Dimetilaminopropionitrilo	Taxanos (paclitaxel, docetaxal)
Disulfuro de carbono (disolvente)	Triptófano (síndrome mialgia-eosinofilia)
Hexacarbonos (pegamentos, disolventes)	Vincristina
Organofosforados (insecticidas, aditivos del petróleo)	**TRASTORNOS METABÓLICOS**
Óxido de etileno (gas de esterilización)	Enfermedad de Fabry
Tetraclorobifenilos	Enfermedad de Krabbe
Tricloroetileno	Enfermedad de Tangier
FÁRMACOS	Leucodistrofias
Amiodarona	Porfiria
Cisplatino	Tirosinemia
Cloranfenicol	Uremia
Cloroquina	**NEUROPATÍAS BIOLÓGICAS E INFECCIOSAS**
Colchicina	Difteria
Dapsona	Enfermedad de Lyme
Estatinas	Herpesvirus
Estilbamidina	Lepra
Etambutol	Rabia
Etanol	VIH
Fenitoína	Virus del Nilo Occidental
Hidralazina	
Isoniazida	

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Boyer O, Nevo F, Plaisier E, et al: INF2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease with glomerulopathy, *N Engl J Med* 365:2377-2388, 2011.

Bruno C, Bertini E, Federico A, et al: Clinical and molecular findings in patients with giant axonal neuropathy (GAN), *Neurology* 62:13-16, 2004.

Chance PF: Inherited focal, episodic neuropathies: hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and hereditary neuralgic amyotrophy, *Neuromolecular Med* 8:159-174, 2006.

Dierick I, Baets J, Irobi J, et al: Relative contribution of mutations in genes for autosomal dominant distal hereditary motor neuropathies: a genotype-phenotype correlation study, *Brain* 131:1217-1227, 2008.

Evgrafov OV, Mersiyanova I, Irobi J, et al: Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy, *Nat Genet* 36:602-606, 2004.

Fellgiebel A, Keller I, Marin D, et al: Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry's disease, *Neurology* 72:63-68, 2009.

Gordon N: Giant axonal neuropathy, *Dev Med Child Neurol* 46:717-719, 2004.

Houlden H, Reilly MM: Molecular genetics of autosomal-dominant demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease, *Neuromolecular Med* 8:43-62, 2006.

Jaffer F, Murphy SM, Scoto M, et al: BAG3 mutations: another cause of giant axonal neuropathy, *J Peripher Nerv Syst* 17:210-216, 2012.

Kim GH, Kim KM, Suh S, et al: Charcot-Marie-Tooth disease masquerading as acute demyelinating encephalomyelitis-like illness, *Pediatrics* 134:e270-e273, 2014.

Kovach MJ, Lin JP, Boyadjiev S, et al: A unique point mutation in the PMP22 gene is associated with Charcot-Marie-Tooth disease and deafness, *Am J Hum Genet* 64:1580-1593, 1999.

Landouré G, Zdebik AA, Martinez TL, et al: Mutations in TRPV4 cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2C, *Nat Genet* 42(2):170-174, 2010.

Landrieu P, Baets J, de Jonghe P: Hereditary motor-sensory, motor, and sensory neuropathies in childhood, *Handb Clin Neurol* 113:1413-1432, 2013.

Lupski JR, Reid JG, Gonzaga-Jauregui C, et al: Whole-genome sequencing in a patient with Charcot-Marine-Tooth neuropathy, *N Engl J Med* 362(13): 1181-1190, 2010.

Mandarakas M, Hiller CE, Rose KJ, et al: Measuring ankle instability in paediatric Charcot-Marie-Tooth disease, *J Child Neurol* 28:1456-1462, 2013.

Mendell JR, Sahenk Z: Painful sensory neuropathy, *N Engl J Med* 348:1243-1255, 2003.

Moore DF, Altarescu G, Ling GS, et al: Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement, *Stroke* 33:525-531, 2002.

Pleasure D: New treatments for denervating diseases, *J Child Neurol* 20:258-262, 2005.

Ries M, Gupta S, Moore DF, et al: Pediatric Fabry disease, *Pediatrics* 115:344-355, 2005.

Seithi PK, Khandelwal D, Sethi NK, et al: Hereditary infantile motor axonal neuropathy mimicking SMA: a case report, *J Pediatr Neurol* 7:175-179, 2009.

Smit LS, Roofthooft D, van Ruissen F, et al: Congenital hypomyelinating neuropathy, a long-term follow-up study in an affected family, *Neuromuscul Disord* 18:59-62, 2008.

Tachi N, Kozuka N, Ohya K, et al: Tomaculous neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease with myelin protein zero gene mutation, *J Neurol Sci* 153:106-109, 1997.

Taggart TF, Allen TR: Surgical treatment of a tomaculous neuropathy, *J R Coll Surg Edinb* 46:240-241, 2001.

Taioli F, Cabrini I, Cavallaro T, et al: Inherited demyelinating neuropathies with micromutations of peripheral myelin protein 22 gene, *Brain* 134(Pt 2):608-617, 2011.

Yagerman SE, Cross MB, Green DW, et al: Pediatric orthopedic conditions in Charcot-Marie-Tooth disease: a literature review, *Curr Opin Pediatr* 24:50-56, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

como complicación de la quimioterapia antineoplásica para neoplasias y trastornos inmunológicos, como la artritis juvenil idiopática. Esta causa «iatrogénica» suele ser una degeneración axonal más que una desmielinización primaria, al contrario que las neuropatías autoinmunes. La ingesta excesiva de vitaminas («megavitaminas») puede ser neurotóxica.

La uremia crónica se asocia a neuropatía y miopatía tóxicas. La neuropatía está causada por la elevada concentración de hormona paratiroidea circulante. Al descender los niveles séricos de hormona paratiroidea se produce la mejoría clínica y la normalización de la velocidad de conducción nerviosa. El daño axonal del nervio periférico, sobre todo de las fibras pequeñas, puede ser secundario a pérdida o disfunción mitocondrial en la neuropatías tóxicas. Los complejos de lípidos anómalos, generados en las células de Schwann por una respiración mitocondrial defectuosa, son capaces de dañar o de destruir los axones vecinos, una neuropatía tóxica mitocondrial secundaria. Las proteínas pequeñas de shock térmico pueden contribuir a una neuropatía tóxica.

Las neurotoxinas biológicas asociadas a la difteria, la enfermedad de Lyme, el virus del Nilo Occidental, la lepra, el virus herpes (parálisis de Bell) y la rabia también pueden producir debilidad o parálisis por afectación del nervio periférico o por afectación de la neurona del asta anterior. Las infecciones por VIH también producen neuropatía y esta infección es particularmente prevalente en niños de varios países africanos, incluidos aquéllos que emigran a países occidentales como refugiados. La parálisis por garrapatas, el botulismo y el envenenamiento paralítico por marisco provocan un bloqueo de la unión neuromuscular más que una verdadera neuropatía. Puede asociarse una neuropatía periférica en diferentes trastornos congénitos del metabolismo por deficiencias o toxicidad de metabolitos (v. parte XI y tabla 614-1).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **615**

Neuropatías autonómicas

Harvey B. Sarnat

Se puede observar afectación de las fibras nerviosas autonómicas poco mielinizadas o amielínicas en muchas neuropatías periféricas; las manifestaciones autonómicas generalmente son leves o subclínicas. Algunas neuropatías autonómicas son más sintomáticas y se produce una afectación del sistema nervioso autónomo de intensidad variable a nivel de los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, genitourinario, termorregulador, sudomotor y pupilomotor. La figura 615-1 muestra la clasificación de los trastornos autonómicos (disautonomías).

El diagnóstico diferencial está reflejado en las tablas 613-1 (en el cap. 613) y 615-1; la tabla 615-2 compara las neuropatías hereditarias sensitivas y autonómicas (NHSA) de inicio neonatal y en el lactante. Los tests funcionales del sistema nervioso autónomo están reflejados en la tabla 615-3. El tratamiento general de la disfunción autonómica adquirida incluye el tratamiento de la enfermedad primaria (lupus eritematoso sistémico, diabetes) y de las manifestaciones órgano-específicas sistémicas a largo plazo (tabla 615-4). Se pueden ver fluctuaciones agudas del sistema nervioso autónomo en el síndrome de Guillain-Barré. Las fluctuaciones rápidas de hipertensión o taquicardia cambiando a hipotensión o bradicardia deberían tratarse de forma cuidadosa con fármacos de vida media muy corta.

615.1 Disautonomía familiar

Harvey B. Sarnat

La disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day) es un trastorno autosómico recesivo frecuente en judíos del este de Europa, entre los cuales la incidencia es de 1/10.000-20.000, y se estima que el estado de portador es del 1%. Es raro en otros grupos étnicos, aunque es la NHSA más frecuente. El gen defectuoso se encuentra en el locus 9q31-q33. La disautonomía familiar se ha relacionado con la transcripción aberrante del gen *IKBKAP* (proteína asociada a la IκB cinasa), que origina una proteína truncada (v. tabla 615-2). Ésta y otras neuropatías autonómicas se denominan frecuentemente **neurocristopatías,** porque los tejidos alterados derivan en gran parte de la cresta neural.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Esta enfermedad del sistema nervioso periférico se caracteriza por la disminución del número de fibras nerviosas amielínicas de calibre fino que conducen la sensibilidad dolorosa, térmica y gustativa y que median las funciones autonómicas incluidos los barorreceptores. También hay pérdida de las grandes fibras nerviosas aferentes mielínicas que transmiten los impulsos desde los husos musculares y los órganos tendinosos de Golgi. El grado de alteración anatómica demostrable en los nervios periféricos y especialmente en los autonómicos es variable. La neuropatía óptica con pérdida predominante de las fibras papilomaculares puede alterar la agudeza visual. Las papilas fungiformes de la lengua (papilas gustativas) están ausentes o reducidas en número (fig. 615-2). Hay una disminución del número de células ganglionares parasimpáticas en los plexos mioentéricos. Hay una hiperperfusión tisular en vasos distales, a pesar de que existe hipoperfusión de órganos y extremidades.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son altamente variables entre individuos. La enfermedad se manifiesta en el lactante por dificultades para la succión y la deglución. Puede producirse neumonía por aspiración. Las dificultades para la alimentación continúan siendo un síntoma fundamental durante toda la infancia. Pueden aparecer crisis de vómitos y, de hecho, las náuseas, las arcadas y la hiperemesis (crisis disautonómicas) son los síntomas más incapacitantes en algunos niños. Además de la disfagia, la alteración de la motilidad esofágica puede contribuir a estos síntomas. Los niños pueden presentar episodios de somnolencia, así como de hipotonía. La sudoración excesiva y la aparición de pápulas eritematosas en la piel son frecuentes, especialmente durante las comidas o cuando el niño está inquieto. Los lactantes son vulnerables a un golpe de calor. El episodio de hiperhidrosis se debe más a la hipersensibilidad de los axones sudomotores presentes, a pesar de su reducción numérica, que a la secreción celular de las glándulas sudoríparas. Durante los primeros 5 años de vida son frecuentes los episodios de espasmos del sollozo seguidos de síncope. La hipertensión y la hipotensión arteriales episódicas pueden estar relacionadas con una pérdida de la modulación barorreceptora del impulso vasoconstrictor muscular, y una caída aguda de la presión sanguínea se manifiesta como hipotensión ortostática. Puede producirse una patología renal crónica y progresiva derivada de hipoperfusión renal. Las respuestas a la hipoxia están reducidas.

A medida que el niño crece, la insensibilidad al dolor se hace evidente y son frecuentes las lesiones traumáticas. La sensibilidad termoalgésica está disminuida, aunque no de forma tan grave como en otras NHSA (v. tabla 615-2). Las ulceraciones corneales son habituales, en parte debidas al resultado de una disminución de los reflejos corneales y quizás debido a la alacrimia (ausencia de lágrimas con el llanto emocional), que es un hallazgo universal. La aparición de los primeros dientes causa ulceraciones linguales, y en los niños más mayores, los traumatismos dentales y la mutilación de tejidos blandos orales pueden ser prominentes. La marcha se adquiere tardíamente, es torpe o parece atáxica debido a la deficiencia de retroacción sensitiva a partir de los husos musculares. La ataxia probablemente se relaciona más con dicha deficiencia y con la disfunción del nervio vestibular que con una afectación cerebelosa, aunque las sacadas oculares deficientes pueden indicar disfunción y atrofia cerebelosa. Los reflejos de estiramiento muscular están abolidos. La escoliosis o cifosis es una complicación importante en la mayoría de los pacientes y es progresiva en la mayoría de los casos. El exceso de flujo lagrimal con el llanto no se desarrolla normalmente hasta los 2-3 meses de edad, pero en los niños con disautonomía familiar puede estar muy disminuido o incluso no producirse. Hay una mayor incidencia de incontinencia urinaria. Se puede asociar bradicardia u otra arritmia cardíaca, y algunos pacientes pueden precisar un marcapasos cardíaco.

booksmedicos.org

Bibliografía

De Weerdt A, Claeys KG, De Jonghe P, et al: Tacrolimus-related polyneuropathy: case report and review of the literature, *Clin Neurol Neurosurg* 110:291-294, 2008.

Diezi M, Buclin T, Kuntzer T: Toxic and drug-induced peripheral neuropathies: updates on causes, mechanisms and management, *Curr Opin Neurol* 26:481-488, 2013.

Di Paolo G, Przedborski S: When Schwann cells conspire with mitochondria, neighboring axons are under attack by glia-derived neurotoxic lipids, *Neuron* 77:801-803, 2013.

Federal Drug Administration: FDA requires label changes to warn of risk for possibly permanent nerve damage from antibacterial fluoroquinolone drugs taken by mouth or by injection, Posted 8-15, 2013. Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM365078.pdf.

Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ: Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention, *Neuro-Oncol* 14(Suppl 4):iv45-iv54, 2012.

Kushlaf HA: Emerging toxic neuropathies and myopathies, *Psychiatr Clin North Am* 36:209-218, 2013.

Morrison B, Chaudhry V: Medication, toxic, and vitamin-related neuropathies, *Continuum (Minneap Minn)* 18:139-160, 2012.

Sindic CJ: Infectious neuropathies, *Curr Opin Neurol* 26:510-515, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

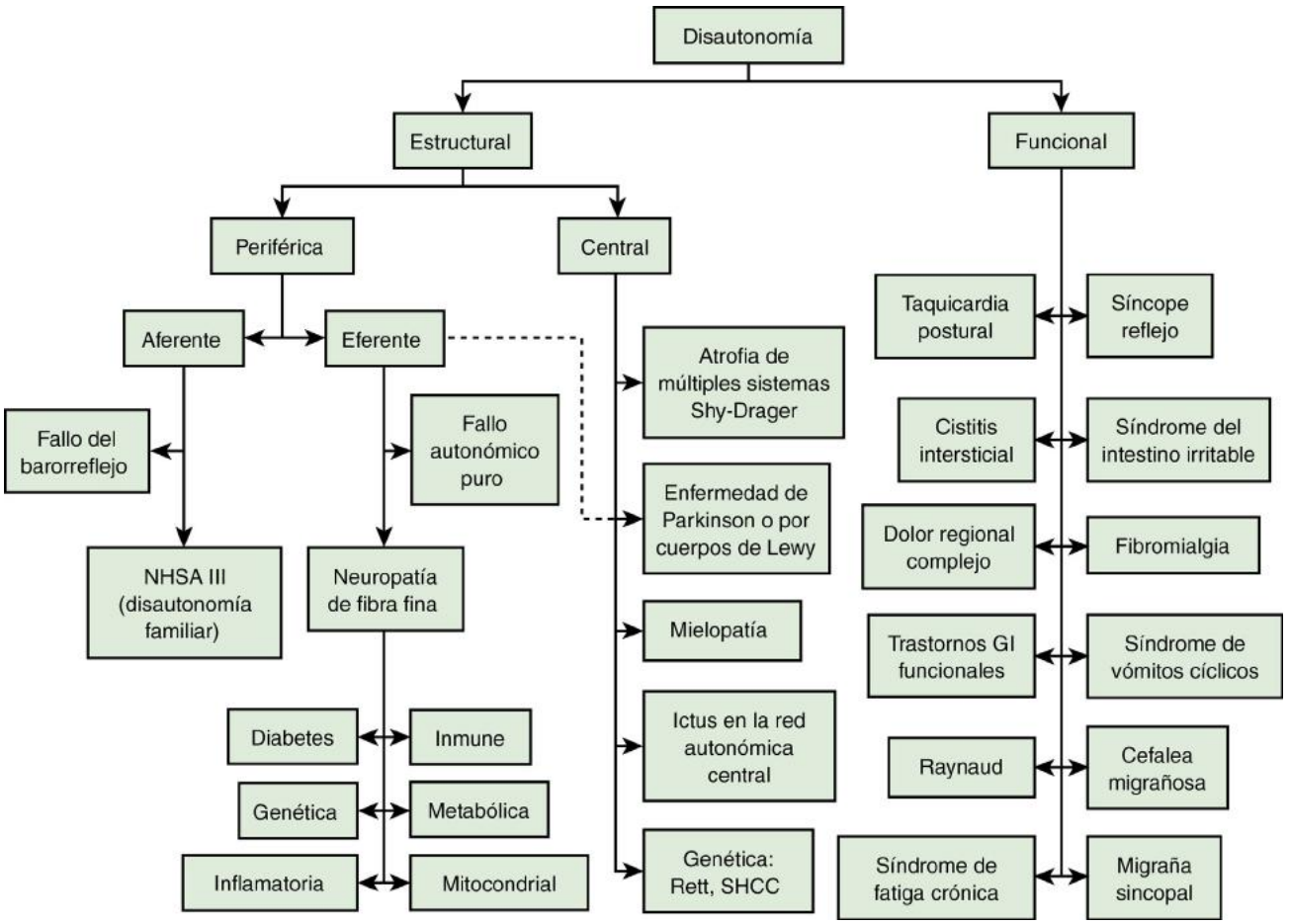

Figura 615-1 **Clasificación de los trastornos autonómicos o disautonomías.** La primera división conceptual es entre un trastorno estructural y funcional. La palabra «funcional» se usa en su auténtico significado de un trastorno de la función autonómica sin evidencia clara de un daño estructural en el sistema nervioso autónomo, similar al uso de la palabra «funcional» en los trastornos gastrointestinales funcionales, y sin implicación de una etiología psiquiátrica. En ausencia de cualquier evidencia de alteraciones estructurales consistentes, los trastornos funcionales no pueden localizarse claramente en el sistema nervioso. Por el contrario, los trastornos estructurales pueden dividirse aún más en aquellos localizados en los sistemas nerviosos central y periférico, tomando habitualmente el punto de división en el ganglio simpático. Finalmente, los trastornos del sistema nervioso periférico pueden dividirse aún más en función de si están involucrados principalmente los nervios aferentes o eferentes. Debería hacerse hincapié en que existe un solapamiento entre estos grupos; por ejemplo, la diabetes con frecuencia afectará a las fibras nerviosas aferentes, pero esta clasificación pone énfasis en la afectación predominante de fibras. Una *línea discontinua* une la enfermedad de Parkinson con un grupo periférico eferente, dado que se encuentran cuerpos de Lewy tanto en los ganglios parasimpáticos como simpáticos, alterando la función autonómica periférica. Véanse a continuación los trastornos específicos. *NHSA,* neuropatía hereditaria sensitiva y autonómica; *SHCC,* síndrome de hipoventilación central congénita. *(De Chelimsky T, Robertson D, Chelimsky G: Disorders of the autonomic nervous system. En Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC, editores:* Bradley's neurology in clinical practice, *6.ª ed., Filadelfia, 2012, WB Saunders, fig. 77-1, pág. 2018.)*

Tabla 615-1 Neuropatías autonómicas

Síndrome de Guillain-Barré (SGB) (v. cap. 616)
Autoinmune no síndrome de Guillain Barré
- Paraneoplásica (anticuerpos nucleares antineuronales tipo I)
- Síndrome de Eaton-Lambert
- Anticuerpos antirreceptores neuronales nicotínicos de acetilcolina
- Anticuerpos frente a canales de calcio tipo P/Q
- Otros autoanticuerpos
- Lupus eritematoso sistémico

Hereditarias
- Autosómica dominante tipo I
- Autosómica recesiva tipo II (enfermedad de Morvan)
- Autosómica recesiva tipo III (Riley-Day)
- Autosómica recesiva tipo IV (insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis)
- Tipo V, ausencia de dolor

Metabólicas
- Enfermedad de Fabry
- Diabetes mellitus
- Enfermedad de Tangier
- Porfiria

Infecciosas
- VIH
- Enfermedad de Chagas
- Botulismo
- Lepra
- Difteria

Otras
- Síndrome de la triple A (Allgrove)
- Neuropatía del indio navajo
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2b

Tóxicas (v. tabla 614-1 en el cap. 614)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 615-2 Características clínicas principales de las neuropatías hereditarias sensitivas y autonómicas tipos II, III y IV

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	NHSA TIPO II	NHSA TIPO III	NHSA TIPO IV
Inicio	Nacimiento	Nacimiento	Nacimiento
Síntomas iniciales (desde el nacimiento hasta los 3 años)	Problemas deglutorios Automutilación (65%) Desarrollo retrasado	Problemas deglutorios Neumonía aspirativa Presentación de nalgas (37%) Hipotermia Desarrollo retrasado	Fiebres Automutilación (88%)
Características únicas	No ensanche axonal Falta de papilas fungiformes Hipoacusia (30%)	No ensanche axonal Falta de papilas fungiformes Alacrimia	No ensanche axonal Anhidrosis Consanguineidad (50%)
Disfunción sensitiva			
Reflejos ostendinosos disminuidos	Frecuente (71%)	Casi constante (99%)	Infrecuente (9%)
Percepción del dolor	Ausente	Descenso leve a moderado	Ausente
Percepción de la temperatura	Descenso grave	Descenso leve a moderado	Ausente
Sentido vibratorio	Normal	Normal	Normal a descenso moderado
Autonómico			
Reflujo gastroesofágico	Frecuente (71%)	Frecuente (67%)	Poco común (24%)
Hipotensión postural	Poco común (25%)	Casi constante (99%)	Poco común (29%)
Hipertensión episódica	Rara	Frecuente	Rara
Características ectodérmicas			
Piel seca	No	No	Consistente
Fracturas	29%	40%	71%
Escoliosis	59%	85%	23%
Inteligencia			
CI <65	Común (38%)	Poco común (10%)	Común (33%)
Hiperactividad	Común (41%)	Poco común	Común (54%)

Definiciones de frecuencia: rara = <1%; infrecuente = <10%; poco común = <30%; común = 30-65%; frecuente = >65%.
De Axelrod FB, Gold-von Simson G: Hereditary sensory and autonomic neuropathies: types II, III, and IV, Orphanet J Rare Dis *2:39, 2007, tabla 2.*

Tabla 615-3 Pruebas de función autonómica

Las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo están afectadas en todas las pruebas de función autonómica
FUNCIÓN DEL SISTEMA PARASIMPÁTICO CARDÍACO
Variabilidad de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda (arritmia respiratoria sinusal); valoración respecto a las variables de tiempo y frecuencia
Respuesta de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva
Respuesta de la frecuencia cardíaca a la bipedestación
FUNCIÓN SIMPÁTICA ADRENÉRGICA
Respuesta de la presión arterial a la postura de bipedestación (levantándose o mesa basculante)
Respuesta de la presión arterial a la maniobra de Valsalva
Microneurografía
FUNCIÓN SIMPÁTICA COLINÉRGICA
Test termorregulador del sudor
Test cuantitativo del reflejo axonal sudomotor
Métodos de sudoración mediante presión
Respuesta simpática cutánea

De Freeman R: Autonomic peripheral neuropathy, Lancet *365:1259-1270, 2005.*

Tabla 615-4 Tratamiento de las neuropatías autonómicas

PROBLEMA	TRATAMIENTO
Hipotensión ortostática	Suplementos de sal y de volumen Fluorohidrocortisona (mineralocorticoide) Midodrina (α-agonista)
Gastroparesia	Agentes procinéticos (metaclopramida, domperidona, eritromicina)
Estreñimiento	Fibra, laxantes
Disfunción urinaria	Programar vaciamiento; sondaje vesical
Hiperhidrosis	Agentes anticolinérgicos (glucopirrolato, propantelina) Toxina botulínica intracutánea

Aproximadamente un 40% de los pacientes tienen crisis motoras generalizadas, algunas de las cuales se asocian a la hipoxia aguda durante los espasmos del sollozo, en ocasiones con fiebre elevada, pero la mayoría sin un fenómeno precipitante aparente. También tienen dificultades para controlar la temperatura corporal y pueden desarrollar tanto hipotermia como fiebre extrema. La función intelectual suele hallarse afectada, pero no está relacionada con la epilepsia. Estos niños suelen presentar labilidad emocional y dificultades de aprendizaje en la etapa escolar. Con frecuencia existe un retraso puberal, especialmente en niñas. Puede acompañarse de talla baja, pero se puede mejorar el ritmo de crecimiento de estos niños mediante tratamiento con hormona del crecimiento. El habla suele ser disártrica o nasal.

Después de los 3 años de edad comienzan las crisis autonómicas, generalmente con ataques de vómitos cíclicos que duran 24-72 horas o incluso hasta varios días. Las arcadas y los vómitos aparecen cada 15-20 minutos y se asocian a hipertensión, sudoración profusa, erupciones cutáneas, ansiedad e irritabilidad. Puede haber una distensión gástrica prominente que causa dolor abdominal y puede producir dificultad respiratoria. Las crisis de vómitos graves pueden complicarse con hematemesis. La activación de los receptores de dopamina puede explicar los vómitos y arcadas cíclicos.

El **síndrome de Allgrove** (síndrome de la triple A) es una variante clínica que suele aparecer durante la adolescencia e incluye alacrimia, acalasia con dificultades en la alimentación, disfunción autonómica con hipotensión ortostática, alteración en la variabilidad de la frecuencia

booksmedicos.org

Figura 615-2 **A,** Lengua normal con las papilas fungiformes presentes sobre la punta. **B,** Lengua disautonómica. Obsérvese la ausencia de papilas fungiformes altamente vascularizadas en la punta de la lengua, lo que confiere el aspecto de una lengua lisa. *(De Axelrod FB, Gold-von Simson G: Hereditary sensory and autonomic neuropathies: types II, III, and IV,* Orphanet J Rare Dis *2:39, 2007, fig. 4.)*

cardíaca, hiperreflexia, ataxia, debilidad muscular, polineuropatía sensitivomotora y una insuficiencia suprarrenal resistente a la hormona adrenocorticotropa (que se desarrolla en la 1.ª década). El gen *AAAS* (trastorno neurológico con alacrimia-acalasia-insuficiencia suprarrenal) se localiza en el cromosoma 12q13.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

La electrocardiografía muestra una prolongación del intervalo QT corregido que no se acorta con el ejercicio, lo que refleja la alteración de la regulación autonómica de la conducción cardíaca. Las radiografías de tórax muestran atelectasias y cambios pulmonares que recuerdan a la fibrosis quística. El nivel urinario de ácido vanilmandélico está reducido y el nivel de ácido homovanílico está aumentado. La concentración plasmática de dopamina β-hidroxilasa (la enzima que convierte la dopamina en adrenalina) está disminuida. La biopsia de nervio sural muestra un número reducido de fibras amielínicas. La electroencefalografía es útil para evaluar las crisis.

DIAGNÓSTICO

La administración intravenosa lenta de noradrenalina produce una respuesta presora exagerada. La respuesta hipotensora a la administración de metacolina está aumentada. La inyección intradérmica de fosfato de histamina al 1:1.000 no produce una zona de eritema y la respuesta de dolor local es mínima o no aparece. Como la piel de un lactante normal reacciona de forma más intensa a la histamina, debe utilizarse en ellos una dilución al 1:10.000. La instilación de metacolina al 2,5% en el saco conjuntival produce miosis en pacientes con disautonomía familiar, mientras que en una pupila normal no produce ningún efecto; éste es un signo inespecífico de denervación parasimpática de cualquier causa. En esta prueba se aplica metacolina sólo en un ojo y el otro sirve de control; las pupilas se comparan en intervalos de 5 minutos durante 20 minutos. La combinación de alacrimia, ausencia de papilas fungiformes, disminución de los reflejos rotulianos y un test de histamina anómalo con una descendencia judía askenazí es diagnóstica. Debido a la expresión variable y al solapamiento potencial con otras NHSA, debería realizarse el estudio genético para confirmar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento sintomático incluye una especial atención al sistema respiratorio y gastrointestinal para prevenir el riesgo de aspiraciones y de malnutrición, aplicación de colirios de metilcelulosa o lubricantes oculares tópicos para reemplazar a las lágrimas y prevenir la ulceración corneal, el tratamiento ortopédico de la escoliosis y los problemas articulares, así como antiepilépticos adecuados para la epilepsia. La clorpromazina es un antiemético eficaz y puede administrarse en forma de supositorios rectales durante las crisis autonómicas; no obstante, la clonidina puede ser más eficaz. También reduce la ansiedad y disminuye la presión arterial. El diazepam también ha sido efectivo en algunos casos. Deben prevenirse la deshidratación y los trastornos electrolíticos. Un abordaje más específico y prometedor es la administración de carbidopa, un inhibidor de la dopa-descarboxilasa, particularmente para la hiperemesis que es tan prominente y discapacitante en muchos pacientes. Los bloqueantes de los receptores de dopamina son fármacos alternativos para los vómitos cíclicos. También son útiles para la enuresis, otra complicación frecuente, y para aumentar la secreción lagrimal. La protección ante las lesiones es importante debido a la ausencia de dolor como mecanismo protector. En muchos casos, la escoliosis requiere tratamiento quirúrgico. Pueden ser necesarios fármacos antiepilépticos. Algunos niños pueden precisar un marcapasos cardíaco. En algunos casos es importante la monitorización de la presión arterial. Un abordaje genético prometedor es la administración de kinetina por vía oral, que corrige el defecto de corte y empalme, para regular la expresión de la transcripción del gen *IKBKAP*. Los compuestos específicos identificados a partir de células madre obtenidas de pacientes con disautonomía aportan una terapia potencial para rescatar la expresión de IKBKAP.

PRONÓSTICO

El 60% de los pacientes fallecen en la infancia antes de los 20 años, generalmente por insuficiencia respiratoria crónica o aspiración. Cuando el tratamiento se realiza en un centro familiarizado con las diversas complicaciones de estos pacientes, aumenta en gran medida su esperanza de vida; algunos han llegado a alcanzar los 40 años. Se puede prevenir el riesgo de aspiración con una funduplicatura, una gastrostomía y una sonda de alimentación. Las medidas más novedosas para controlar mejor la estabilidad vasomotora y los vómitos mejoran la calidad de vida, aunque todavía no se sabe si cambian la longevidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

615.2 Otras neuropatías autonómicas

Harvey B. Sarnat

INSENSIBILIDAD CONGÉNITA AL DOLOR CON ANHIDROSIS

La insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis es un trastorno autosómico recesivo NHSA tipo IV (v. tabla 615-2). El comienzo es en la lactancia. Los pacientes tienen episodios de fiebre extrema relacionados con las temperaturas ambientales calurosas porque no son capaces de transpirar. Las quemaduras y las lesiones traumáticas son frecuentes debido a la ausencia evidente de percepción del dolor. Se produce una mala curación de las fracturas, así como osteomielitis. La hipotonía neonatal mejora con la edad, pero pueden aparecer problemas de aprendizaje. La inteligencia es normal. La biopsia de nervio revela una ausencia casi completa de las fibras amielínicas que conducen los impulsos dolorosos y térmicos, así como las funciones autonómicas. Algunos casos de neuropatía hipomielinizante se manifiestan clínicamente como una insensibilidad congénita al dolor (v. cap. 613.3). El estudio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Axelrod FB, Chelimsky GG, Weese-Meyer DE: Pediatric autonomic disorders, *Pediatrics* 118:309-321, 2006.

Axelrod FB, Gold-von Simson G: Hereditary sensory and autonomic neuropathies: types II, III, and IV, *Orphanet J Rare Dis* 2:39, 2007.

Axelrod FB, Rolnitzky L, Gold-von Simson G, et al: A rating scale for the functional assessment of patients with familial dysautonomia (Riley Day syndrome), *J Pediatr* 161:1160-1165, 2012.

Freeman R: Autonomic peripheral neuropathy, *Lancet* 365:1259-1270, 2005.

Gold-Von Simson G, Rutkowski M, Berlin D, et al: Pacemakers in patients with familial dysautonomia—a review of experience with 20 patients, *Clin Auton Res* 15:15-20, 2005.

Kamboj MK, Axelrod FG, David R, et al: Growth hormone treatment in children with familial dysautonomia, *J Pediatr* 144:63-67, 2004.

Lee G, Ramírez CN, Kim H, et al: Large-scale screening using familial dysautonomia-induced pluripotential stem cells identifies compounds that rescue IKBKAP expression, *Nat Biotechnol* 30:1244-1248, 2012.

Macefield VG, Norcliffe-Kaufmann LJ, Axelrod FB, et al: Cardiac-locked bursts of muscle sympathetic nerve activity are absent in familial dysautonomia, *J Physiol* 591(Pt 3):689-700, 2013.

Mendoza-Santiesteban CE, Hedges TR III, Norcliffe-Kaufmann L, et al: Clinical neuro-ophthalmic findings in familial dysautonomia, *J Neuroophthalmol* 32: 23-26, 2012.

Norcliffe-Kaufmann LJ, Axelrod FB, Kaufmann H: Cyclic vomiting associated with excessive dopamine in Riley-Day syndrome, *J Clin Gastroenterol* 47:136-138, 2013.

Norcliffe-Kaufmann LJ, Axelrod FB, Kaufmann H: Developmental abnormalities, blood pressure variability and renal disease in Riley-Day syndrome, *J Hum Hypertens* 27:51-55, 2013.

Norcliffe-Kaufmann LJ, Martínez J, Axelrod FB, et al: Hyperdopaminergic crises in familial dysautonomia: a randomized trial of carbidopa, *Neurology* 80:1611-1617, 2013.

Rubin BY, Anderson SL: The molecular basis of familial dysautonomia: overview, new discoveries and implications for directed therapies, *Neuromolecular Med* 10:148-156, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

electrofisiológico mediante la respuesta cutánea simpática representa una prueba diagnóstica fiable en los casos asociados a una mutación del receptor TrKA para el factor de crecimiento nervioso.

DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA

La distrofia simpática refleja es una forma de causalgia local que suele afectar a una mano o un pie, pero que no se corresponde con la distribución anatómica de un nervio periférico (v. cap. 168.2). El paciente sufre dolor urente continuo e hiperestesia asociados a inestabilidad vasomotora en la zona afectada, lo que produce un aumento de la temperatura cutánea, eritema y edema debido a la vasodilatación y la hiperhidrosis. En la fase crónica aparece atrofia de los apéndices cutáneos, piel fría y húmeda, así como atrofia por desuso del músculo y el hueso subyacente. En ocasiones se ve afectada más de una extremidad. El dolor es discapacitante y se exacerba con el movimiento de la articulación asociada, aunque no se observan signos objetivos de artritis; la inmovilización proporciona cierto alivio. El antecedente más habitual es un traumatismo local, como una contusión, una laceración, un esguince o una fractura, que ha ocurrido días o semanas antes.

Se han propuesto varias teorías patogénicas para explicar este fenómeno. La más aceptada es la que supone una hiperactividad refleja de los nervios autonómicos en respuesta a la lesión, ya que el bloqueo simpático regional suele producir un alivio transitorio. La fisioterapia también es útil. Algunos casos se resuelven espontáneamente después de semanas o meses, pero otros pacientes permanecen con síntomas y requieren simpatectomía. En algunos casos se sospecha un componente psicogénico, pero éste es difícil de demostrar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **616**

Síndrome de Guillain-Barré

Harvey B. Sarnat

El síndrome de Guillain-Barré es un trastorno autoinmune a menudo considerado una polineuropatía postinfecciosa que afecta principalmente a los nervios motores, aunque en ocasiones también afecta a los nervios sensitivos y autónomos. Este síndrome afecta a personas de todas las edades y no es hereditario. La mayoría de los pacientes tienen una neuropatía desmielinizante, pero en algunos casos se demuestra una neuropatía axonal, sobre todo en China, México, Bangladesh y Japón.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La parálisis suele aparecer aproximadamente 10 días después de una infección gastrointestinal o respiratoria inespecífica. La infección original puede haber causado sólo síntomas gastrointestinales (especialmente por *Campylobacter jejuni,* pero también por *Helicobacter pylori*) o infección de las vías respiratorias (especialmente por *Mycoplasma pneumoniae*). El consumo de aves de corral poco cocinadas, leche no pasteurizada y agua contaminada son las fuentes principales de infecciones gastrointestinales. El virus del Nilo Occidental también puede producir un cuadro parecido al síndrome de Guillain-Barré, pero con mayor frecuencia origina una enfermedad de neurona motora similar a una poliomielitis. Se ha comunicado síndrome de Guillain-Barré tras la administración de vacunas frente a la rabia, la gripe y la polio (oral) y de la vacuna conjugada del meningococo, sobre todo del tipo C. Otros precursores infecciosos del síndrome de Guillain-Barré son la mononucleosis, la enfermedad de Lyme, el citomegalovirus y *Haemophilus influenzae* (para el síndrome de Miller-Fisher).

Entre los síntomas iniciales se incluyen hormigueo y parestesias, seguidos de debilidad. Puede haber dolor cervical, en la espalda, las nalgas y las piernas. La debilidad muscular suele comenzar en las extremidades inferiores y afecta progresivamente al tronco, los miembros superiores y finalmente a los músculos bulbares, un patrón conocido como **parálisis ascendente de Landry.** Los músculos proximales y distales están afectados de forma relativamente simétrica, pero en el 9% de los pacientes se encuentra cierta asimetría. El inicio es gradual y progresivo durante días o semanas; el proceso alcanza una meseta en 1-28 días. En fases iniciales puede haber dolor muscular espontáneo o tras la palpación, sobre todo en los casos de comienzo brusco. Los niños afectados se encuentran irritables. La debilidad muscular puede progresar hasta la incapacidad o negativa a caminar y después puede causar hasta una tetraplejía flácida. La gravedad máxima de la debilidad se alcanza habitualmente hacia la 4.ª semana tras el inicio. El diagnóstico diferencial de una debilidad muscular aguda está reflejado en la tabla 607-3 y el del síndrome de Guillen Barré, en la tabla 616-1.

En la mitad de los casos se produce **afectación bulbar.** Puede producirse una insuficiencia respiratoria. Con frecuencia, la disfagia y la debilidad muscular facial son signos de una insuficiencia respiratoria inminente. Dificultan la alimentación y aumentan el riesgo de aspiración. Los nervios faciales pueden estar afectados. Algunos pacientes jóvenes pueden presentar signos de meningitis o meningoencefalitis

Tabla 616-1 Diagnóstico diferencial del síndrome de Guillain-Barré en la infancia

LESIONES DE LA MÉDULA ESPINAL
Mielitis transversa aguda
Absceso epidural
Tumores
Poliomielitis (natural o virus vivo)
Enterovirus
Síndrome de Hopkins
Malformaciones vasculares
Infarto medular
Embolismo fibrocartilaginoso
Compresión medular por subluxación vertebral en relación con anomalías congénitas o traumatismos
Encefalomielitis aguda diseminada
Romboencefalitis de Bickerstaff para el síndrome de Miller-Fisher
NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS
Tóxicas
• Vincristina
• Pegamento esnifado
• Metales pesados: oro, arsénico, plomo, talio
• Pesticidas organofosforados
• Fluoroquinolonas
Infecciosas
• VIH
• Difteria
• Enfermedad de Lyme
Errores congénitos de metabolismo
• Enfermedad de Leigh
• Enfermedad de Tangier
• Porfiria
Polineuropatía/miopatía del enfermo crítico
Síndromes vasculíticos
Porfiria
Encefalomiopatía mitocondrial neurogastrointestinal
Deficiencia de CD59
TRASTORNOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR
Parálisis por picadura de garrapata
Miastenia grave
Botulismo
Hipercalcemia
Miopatías
Parálisis periódicas
Dermatomiositis
Miopatía/polineuropatía del enfermo crítico

De Agrawal S, Peake D, Whitehouse WP: Management of children with Guillain-Barré syndrome, Arch Dis Child Edu Pract Ed *92:161-168, 2007.*

booksmedicos.org

Bibliografía

England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al: Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review), *Neurology* 72:177-184, 2009.

Gold-Von Simson G, Goldberg JD, Rolnitzky LM, et al: Kinetin in familial dysautonomia carriers: implication for a new therapeutic strategy targeting mRNA splicing, *Pediatr Res* 65:341-346, 2009.

Milenkovic T, Zdravkovic D, Savic N, et al: Triple A syndrome: 32 years experience of a single centre (1977-2008), *Eur J Pediatr* 169:1323-1328, 2010.

Oaklander AL, Klein MM: Evidence of small-fiber polyneuropathy in unexplained juvenile-onset, widespread pain syndromes, *Pediatrics* 131:e1091-e1100, 2013.

van den Bosch GE, Baartmans MGA, Vos P, et al: Pain insensitivity syndrome misinterpreted as inflicted burns, *Pediatrics* 133:e1381-e1387, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

vírica. No suele haber afectación de la musculatura extraocular, pero existe una variante poco frecuente que se caracteriza por neuropatía oculomotora y de otros pares craneales grave desde el estadio inicial.

El **síndrome de Miller-Fisher (SMF)** consiste en oftalmoplejía externa aguda y ocasionalmente oftalmoplejía interna, ataxia y arreflexia. El 6.° nervio craneal es el que se ve afectado con mayor frecuencia en el SMF. En algunos casos, el SMF se precede o se sigue de papiledema y puede sugerir un diagnóstico de seudotumor; también puede observarse una neuritis óptica. Aunque se observa arreflexia en el SMF, los pacientes no presentan una debilidad significativa en las extremidades inferiores en comparación con el síndrome de Guillain-Barré. Se observan parestesias distales en el SMF. En el 20% de los casos se produce incontinencia o retención urinaria, pero suele ser transitoria. El síndrome de Miller-Fisher se solapa con la encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff, que también muestra muchas características del síndrome de Guillain-Barré con afectación de la neurona motora inferior.

Los reflejos de estiramiento muscular en el síndrome de Guillain-Barré desaparecen, normalmente de manera precoz durante la evolución, pero en ocasiones están conservados hasta estadios tardíos; la arreflexia es frecuente, aunque puede observarse hiporreflexia; el 10% presentan unos reflejos normales. Esta variabilidad puede causar confusión cuando se intenta realizar un diagnóstico precoz. El **sistema nervioso autónomo** también puede estar afectado en algunos casos. Aparece labilidad de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, hipotensión postural, episodios de bradicardia profunda y, en ocasiones, asistolia. La monitorización cardiovascular es importante. Algunos pacientes requieren la implantación de un marcapasos cardíaco venoso transitorio.

Los subtipos del síndrome de Guillain-Barré incluyen una polineuropatía inflamatoria aguda desmielinizante y una neuropatía axonal motora aguda; éstas se distinguen por los estudios de conducción nerviosa, la localización geográfica y el patrón de anticuerpos antigangliósidos (tabla 616-2). También existen formas localizadas, que incluyen un patrón de diplejía facial con parestesias y un patrón de debilidad faringo-cérvico-braquial.

Las **polirradiculoneuropatías crónicas inflamatorias desmielinizantes** (PCID, denominadas también *polineuritis crónicas inflamatorias recidivantes* o *polirradiculoneuropatías crónicas no remitentes*) son variantes crónicas del síndrome de Guillain-Barré que recurren de forma intermitente, o que no mejoran o progresan lenta e inexorablemente durante un período de meses o años. Cerca del 7% de los niños con síndrome de Guillain-Barré sufren una recaída aguda. Los pacientes suelen presentar debilidad muscular grave y pueden tener una tetraplejía flácida con o sin afectación de los músculos bulbares y respiratorios. Se observa hiporreflexia o arreflexia generalizada de forma casi universal. Hay afectación motora en el 94% de los casos, parestesias en el 64% y afectación de pares craneales en menos de un tercio de los pacientes. La participación autonómica y del esfínter vesical es variable. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) no se observa pleocitosis y el nivel de proteínas es normal o ligeramente elevado. La velocidad de conducción del nervio periférico y la biopsia del nervio sural están alteradas. Polimorfismos de repetición de nucleótidos en el gen *SH2D2A* se han asociado con una predisposición a la PCID.

El **síndrome de Guillain-Barré congénito** se describe en muy pocos casos y se caracteriza por hipotonía, debilidad muscular y arreflexia generalizada en un recién nacido que cumple todos los criterios electrofisiológicos y del LCR en ausencia de enfermedad neuromuscular materna. Puede no requerir tratamiento y existe una mejoría gradual durante los primeros meses, sin evidencia de enfermedad residual durante el primer año de vida. En un caso, la madre tenía una colitis ulcerosa tratada con prednisona y mesalazina desde el séptimo mes de gestación hasta el parto a término.

Tabla 616-2 Clasificación del síndrome de Guillain-Barré y trastornos relacionados y anticuerpos antigangliósidos característicos según la patología

TRASTORNO	ANTICUERPOS
Polirradiculoneuropatía aguda inflamatoria desmielinizante	Desconocidos
Neuropatía axonal aguda motora y sensitiva	GM_1, GM_{1b}, GD_{1a}
Neuropatía axonal aguda motora	GM_1, GM_{1b}, GD_{1a}, GalNac-GD_{1a}
Neuronopatía aguda sensitiva	GD_{1b}
PANDISAUTONOMÍA AGUDA	
Variantes regionales	
Síndrome de Fisher	GQ_{1b}, GT_{1a}
Orofaríngea	GT_{1a}
Solapamiento	
Solapamiento síndrome Fisher/Guillain-Barré	GQ_{1b}, GM_1, GM_{1b}, GD_{1a}, GalNac-GD_{1a}

De Hughes RAC: Treatment of Guillain-Barré syndrome with corticosteroids: lack of benefit? Lancet *363:181-182, 2004.*

HALLAZGOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

El estudio del LCR es esencial para el diagnóstico. Las proteínas en el LCR están elevadas hasta más de dos veces por encima del límite superior normal, el nivel de glucosa es normal y no existe pleocitosis. Se encuentran menos de 10 leucocitos/mm^3. Los resultados de los cultivos bacterianos son negativos y en los cultivos virales no se suelen aislar virus específicos. La disociación entre la elevación de las proteínas en el LCR y la ausencia de respuesta celular en un paciente con una polineuropatía aguda o subaguda es diagnóstica de síndrome de Guillain-Barré. La RM de la médula espinal puede estar indicada para descartar otros procesos como los reflejados en la tabla 616-1. Los hallazgos mediante RM incluyen un engrosamiento de las raíces nerviosas de la cola de caballo que se realza tras la administración de gadolinio. Estos hallazgos son muy específicos y se observan en más del 90% de los pacientes (fig. 616-1). Los hallazgos de neuroimagen en la PCID son similares, pero se aprecia un mayor realce de las raíces nerviosas de la columna (fig. 616-2).

La velocidad de conducción motora está muy retrasada y en muchos casos el tiempo de latencia de los nervios sensitivos está aumentado. El electromiograma muestra signos de denervación muscular aguda. *La creatina cinasa sérica es normal o puede estar ligeramente elevada*. Los anticuerpos antigangliósidos, principalmente anti-GM_1 y anti-GD_1, en ocasiones están elevados en el suero de pacientes con síndrome de Guillain-Barré, particularmente en los casos con neuropatía axonal más que en las formas desmielinizantes, y se sugiere que pueden intervenir en la propagación y/o en la recuperación de la enfermedad en algunos casos (v. tabla 616-1). La biopsia muscular no suele ser necesaria para el diagnóstico; las muestras son normales en estadios precoces y presentan signos de atrofia por denervación en los estadios crónicos. La biopsia del nervio sural muestra desmielinización segmentaria, inflamación focal y degeneración walleriana, pero tampoco es necesaria para el diagnóstico.

Las pruebas serológicas para demostrar la infección por *Campylobacter* y *Helicobacter* ayudan a establecer la causa cuando son positivas, pero no alteran el curso del tratamiento. Los resultados de los cultivos de heces casi siempre son negativos porque la infección es autolimitada y sólo dura unos 3 días, y la neuropatía es posterior a la gastroenteritis aguda.

TRATAMIENTO

Los pacientes en estadios precoces de esta enfermedad aguda deben ser ingresados en el hospital para su observación porque la parálisis ascendente puede afectar rápidamente a los músculos respiratorios durante las siguientes 24 horas. **Se debe** monitorizar el esfuerzo respiratorio (presión inspiratoria máxima en espirometría) para prevenir el fracaso y la parada respiratoria. Los pacientes con progresión lenta pueden someterse simplemente a observación para su estabilización hasta la remisión espontánea sin tratamiento. La parálisis ascendente rápidamente progresiva se trata con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) administrada durante 2, 3 o 5 días. Generalmente se recomienda un protocolo de IGIV a 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos, aunque algunos estudios sugieren que son más efectivas dosis mayores

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

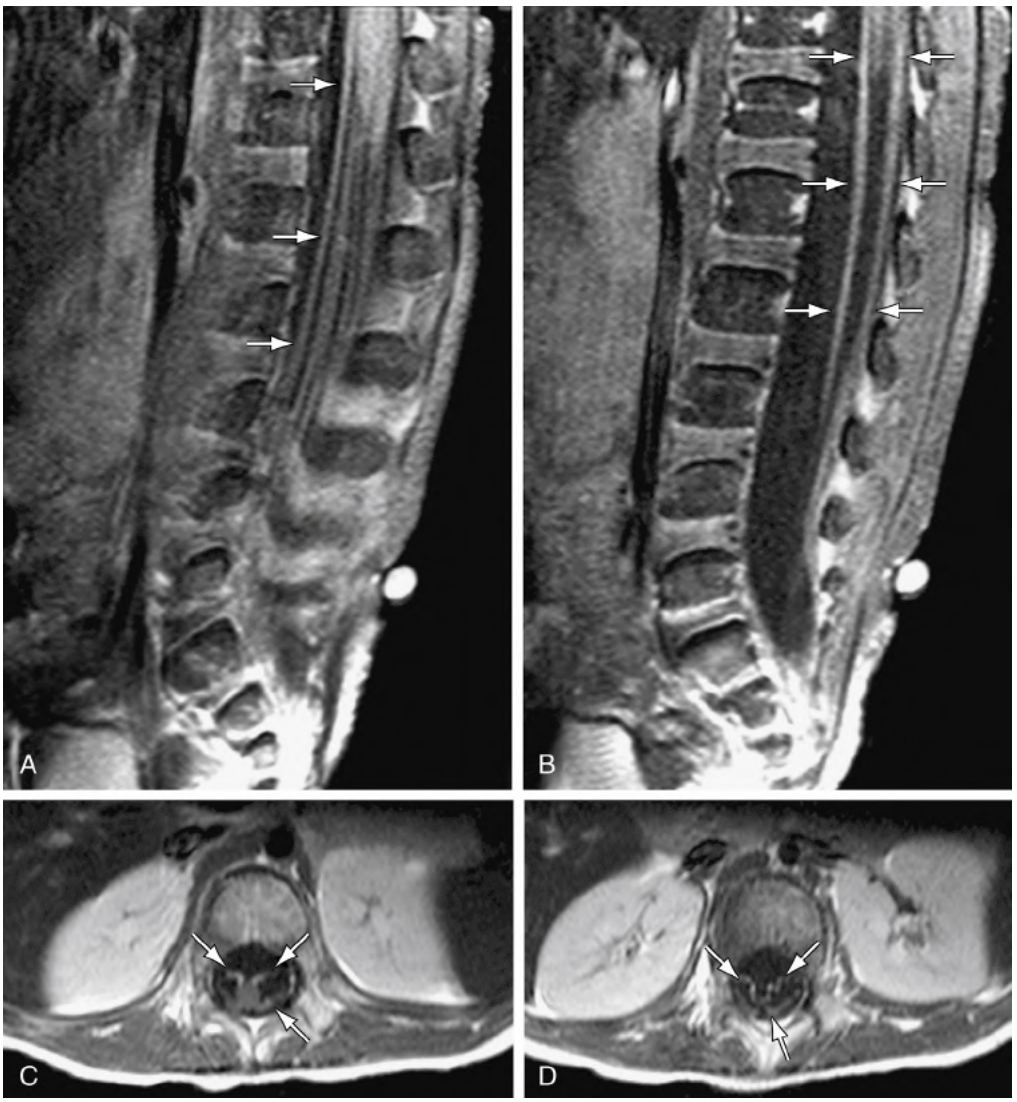

Figura 616-1 **Síndrome de Guillain-Barré.** Imágenes de la columna lumbar parasagital **(A)** y en la línea media **(B)** potenciadas en T1 con saturación grasa tras administración de gadolinio de un paciente que no podía caminar. **C** y **D,** Imágenes axiales potenciadas en T1 poscontraste a nivel del cono medular y de las raíces nerviosas lumbares proximales, respectivamente. Las imágenes muestran un extenso realce de las raíces nerviosas (*flechas* en **A-D**), en consonancia con los cambios del síndrome de Guillain-Barré. *(De Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *11.ª ed., Filadelfia, 2008, Mosby, fig. 65-6.)*

(1 g/kg/día durante 2 días consecutivos) y están relacionadas con una mejoría en el pronóstico. La plasmaféresis y/o los fármacos inmunosupresores constituyen una alternativa cuando la IGIV es ineficaz. Los esteroides no son eficaces. Es importante el tratamiento de soporte, la ventilación asistida, la prevención de las úlceras por decúbito en los niños con tetraplejía flácida, el soporte nutricional, la prevención de trombosis venosa profunda y el tratamiento de las infecciones bacterianas secundarias.

Las PCID, ya sean recurrentes-remitentes o no remitentes, pueden tratarse con esteroides orales o intravenosos en bolos, o con IGIV. La infusión de inmunoglobulinas subcutáneas puede ser una alternativa a la vía intravenosa. La plasmaféresis es otra opción terapéutica; en ocasiones es necesario realizar hasta 10 sesiones. La remisión en estos casos puede ser mantenida, pero las recaídas pueden aparecer al cabo de días, semanas o incluso muchos meses y generalmente responden a otro ciclo de plasmaféresis. Los esteroides y los fármacos inmunosupresores constituyen otra alternativa, pero su eficacia es menos predecible. La metilprednisolona, a altas dosis, administrada por vía intravenosa, es eficaz en algunos casos. El pronóstico en las formas crónicas del síndrome de Guillain-Barré es más reservado que en la forma aguda, y en muchos casos persisten discapacidades residuales significativas.

Incluso cuando se detecta una infección por *Campylobacter jejuni* mediante los cultivos de heces o las pruebas serológicas, el tratamiento de la infección no es necesario porque es una infección autolimitada y la utilización de antibióticos no altera la evolución de la polineuropatía.

La gabapentina es más eficaz que la carbamazepina para el tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré y reduce las necesidades de fentanilo. No obstante, ningún tratamiento farmacológico para el dolor neuropático de esta enfermedad es totalmente efectivo.

PRONÓSTICO

El curso clínico suele ser benigno y la recuperación espontánea comienza a las 2-3 semanas. La mayoría de los pacientes recuperan completamente la fuerza muscular, aunque algunos presentan debilidad residual. Los reflejos miotáticos generalmente son la última función que se recupera. La mejoría clínica habitualmente sigue un gradiente contrario al de la afectación, de modo que se resuelve antes la debilidad de los músculos bulbares que la de los músculos de las extremidades. La afectación de la musculatura bulbar y respiratoria puede provocar la muerte si el síndrome no es diagnosticado y tratado. Aunque el pronóstico suele ser bueno y la mayoría de los niños se recuperan por completo, hay

booksmedicos.org

Figura 616-2 Polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante (PCID) en un niño de 13 años con neuropatía periférica y alteración de la marcha. RM sagital de columna lumbar potenciada en T1 con saturación grasa a la derecha de la línea media **(A),** en la línea media **(B)** y a la izquierda de la línea media **(C).** *(De Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *11.ª ed., Filadelfia, 2008, Mosby, fig. 65-7.)*

tres signos clínicos que pueden predecir una evolución con secuelas: afectación de nervios craneales, intubación y máxima afectación en el momento de la presentación. La presencia de bloqueos de conducción en el estudio neurofisiológico es indicativa de buen pronóstico. El seguimiento a largo plazo de pacientes que se han recuperado de un síndrome de Guillain-Barré revela que muchos de ellos pueden tener pérdidas axonales permanentes, con o sin signos residuales de neuropatía crónica. La fatigabilidad precoz es uno de los síntomas crónicos más frecuentes, pero la fatigabilidad muscular no es tan rápida como en la miastenia grave. La mayoría de los pacientes con la forma axonal del síndrome de Guillain-Barré mejoran lentamente durante los primeros 6 meses y pueden finalmente caminar, aunque algunos necesitan años para recuperarse. Los estudios neurofisiológicos mediante electromiografía y los estudios de conducción nerviosa no predicen necesariamente la evolución a largo plazo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **617**

Parálisis de Bell

Harvey B. Sarnat

La parálisis de Bell es una parálisis unilateral aguda del nervio facial que no se acompaña de otras neuropatías de pares craneales ni de disfunción del tronco del encéfalo. Es un trastorno frecuente a cualquier edad, desde la infancia hasta la adolescencia, y generalmente se desarrolla de forma brusca unas 2 semanas después de una infección vírica sistémica. Se precede de una infección por el virus del herpes simple, el virus de la varicela-zóster o el virus de Epstein-Barr, la enfermedad de Lyme, el virus de la parotiditis, *Toxocara, Rickettsia, Mycoplasma* o VIH (tabla 617-1). El síndrome de Ramsay-Hunt (herpes zóster ótico) se asocia a vesículas en el conducto auditivo externo o en el pabellón auricular y a una parálisis facial ipsilateral. Se cree que la causa más habitual de la parálisis de Bell podría ser una infección primaria o una reactivación por herpes simple o por varicela-zóster (fig. 617-1). La enfermedad en ocasiones es una neuritis facial desmielinizante de mecanismo alérgico o inmunológico y de etiología postinfecciosa. También puede ser una neuropatía inflamatoria o tóxica focal y se ha asociado al tratamiento de una hepatitis C con ribavirina e interferón α. Las formas hereditarias son raras, aunque pueden asociarse a otras polineuropatías genéticas. Raramente se produce una parálisis facial en el contexto de hipertensión o de diabetes mellitus tipo 1 juvenil, la mayoría de las veces asociada a infecciones virales concomitantes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las porciones superior e inferior de la cara están paréticas y el ángulo de la boca aparece caído. Los pacientes son incapaces de cerrar el ojo del lado afectado y pueden desarrollar una queratitis por exposición durante la noche. Se pierde la sensibilidad gustativa de los dos tercios anteriores de la lengua en el lado afectado en cerca de la mitad de los casos; este hallazgo ayuda a establecer los límites anatómicos de la lesión como proximal o distal a la rama de la cuerda del tímpano del nervio facial. El paciente no sufre entumecimiento ni parestesias, pero sí puede aparecer un entumecimiento facial ipsilateral en unos pocos casos, probablemente debido a una lesión inmunológica viral (especialmente en el herpes) o posviral del territorio inervado por el trigémino y el facial. Un dolor retroótico puede preceder a la debilidad. Puede producirse una pérdida aguda de la audición en la parálisis facial asociada a infección por *Rickettsia*. Se han diseñado diversos sistemas de graduación para la parálisis de Bell, incluidos el de Sunnybrook, el de House-Brackmann y el de Yanagihara.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abdel-Salam F, Basu AP, Johnson S, et al: Suspected pheochromocytoma in a patient with Guillain-Barré syndrome, *Pediatrics* 131:e955-e958, 2013.

Agrawal S, Peake D, Whitehouse WP: Management of children with Guillain Barré syndrome, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 92:161-168, 2007.

Baker MG, Kvalsvig A, Zhang J, et al: Declining Guillain-Barré syndrome after campylobacteriosis control, New Zealand, 1988-2010, *Emerg Infect Dis* 18: 226-233, 2012.

Baxter R, Lewis N, Bakshi N, et al: Recurrent Guillain-Barré syndrome following vaccination, *Clin Infect Dis* 54:800-804, 2012.

DeWals P, Deceuninck G, Boucher RM, et al: Risk of Guillain-Barré syndrome following serogroup C meningococcal conjugate vaccine in Québec, Canada, *Clin Infect Dis* 46:e75-e77, 2008.

DeWals P, Deceuninck G, Toth E, et al: Risk of Guillain-Barré syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec, *JAMA* 308:175-180, 2012.

Dornonville de la Coeur C, Jakobsen J: Residual neuropathy in long-term population-based follow-up of Guillain-Barré syndrome, *Neurology* 64:246-253, 2005.

Flachenecker P: Autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome and multiple sclerosis, *J Neurol* 254(Suppl 2), 2007, 11/96-11/101.

Garone C, Tadesse S, Hirano M: Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, *Brain* 134:3326-3332, 2011.

Hadden RDM: Deterioration after Guillain-Barré syndrome: recurrence, treatment-related fluctuation or CIDP? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:3, 2009.

Hicks CW, Kay B, Worley SE, et al: A clinical picture of Guillain-Barré syndrome in children in the United States, *J Child Neurol* 25:1504-1510, 2010.

Hiraga A, Mori M, Ogawara K, et al: Recovery patterns and long-term prognosis for axonal Guillain-Barré syndrome, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:719-722, 2005.

Horneff G, Huppertz HI, Müller K, et al: Demonstration of *Borrelia burgdorferi* infection in a child with Guillain-Barré syndrome, *Eur J Pediatr* 152:810-812, 1993.

Hughes RA, Pritchard J, Hadden RD: Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome, *Cochrane Database Syst Rev* 2, 2013, CD008630.

Jackson AH, Barquis GD, Shah BL: Congenital Guillain-Barré syndrome, *J Child Neurol* 11:407-410, 1996.

Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, et al: Association between *Helicobacter pylori* infection and acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, *Eur J Neurol* 12:139-143, 2005.

Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, et al: Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome, *Ann Neurol* 66: 597-603, 2009.

Kuitwaard K, van Koningsveld R, Ruts L, et al: Recurrent Guillain-Barré syndrome, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:56-59, 2009.

Landaverde JM, Danovaro-Holliday MC, Trumbo SP, et al: Guillain-Barré syndrome in children aged <15 years in Latin America and the Caribbean: baseline rates in the context of the influenza A (H1N1) pandemic, *J Infect Dis* 201:746-750, 2010.

Latov N, Deng C, Dalakas MC, et al: Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, *Arch Neurol* 67(7):802-807, 2010.

Lee DH, Linker RA, Paulus W, et al: Subcutaneous immunoglobulin infusion: a new therapeutic option in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, *Muscle Nerve* 37:406-409, 2008.

Levin KH: Variants and mimics of Guillain-Barré syndrome, *Neurologist* 10:61-74, 2004.

Liu J, Wang LN, McNicol ED: Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barré syndrome, *Cochrane Database Syst Rev* 10, 2013, CD009950.

Mewasingh LD, Sékhara T, Dachy B, et al: Benign intracranial hypertension: atypical presentation of Miller Fisher syndrome? *Pediatr Neurol* 26:228-230, 2002.

Morrison KE, Davies PTG: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting with headache and papilledema, *Headache* 39:299-300, 1999.

Nevo Y, Ben-Zeev B, Tabib A, et al: CD59 deficiency is associated with chronic hemolysis and childhood relapsing immune-mediated polyneuropathy, *Blood* 121:129-135, 2013.

Notturno F, Pace M, De Angelis MV, et al: Susceptibility to chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy is associated with polymorphic GA repeat in the SH2D2A gene, *J Neuroimmunol* 197:124-177, 2008.

Nyati KK, Nyati R: Role of *Campylobacter jejuni* infection in the pathogenesis of Guillain-Barré syndrome: an update, *Biomed Res Int* 2013:852195, 2013.

Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al: Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: a critical update on clinical features and pathogenetic mechanism, *J Autoimmun* 39:27-33, 2012.

Pulitanó S, Viola L, Genovese O, et al: Miller-Fisher syndrome mimicking intracranial hypertension following head trauma, *Childs Nerv Syst* 21:473-476, 2005.

Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, et al: Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome, *Neurology* 74:1680-1686, 2010.

Ryan MM: Pediatric Guillain-Barré syndrome, *Curr Opin Pediatr* 25:689-693, 2013.

Schessl J, Koga M, Funakoshi K, et al: Prospective study on anti-ganglioside antibodies in childhood Guillain-Barré syndrome, *Arch Dis Child* 92:48-52, 2007.

Snyder LA, Rismondo V, Miller NR: The Fisher variant of Guillain-Barré syndrome (Fisher syndrome), *J Neuroophthalmol* 29:312-324, 2009.

Van Doom PA: Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS), *Presse Med* 42(6 Pt 2):e193-e201, 2013.

Van Koningsveld R, Schmitz PIM, van der Meche FGA, et al: Effect of methylprednisone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomized trial, *Lancet* 363:192, 2004.

Van Koningsveld R, Steyerberg E, Hughes RAC, et al: A clinical prognostic scoring system for Guillain Barré syndrome, *Lancet Neurol* 6:589-594, 2007.

Venance SL, Cannon SC, Fialho D, et al: The primary periodic paralyses: diagnosis, pathogenesis and treatment, *Brain* 129:8-17, 2006.

Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al: Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome, *Ann Neurol* 67:781-787, 2010.

Xiao J, Simard AR, Shi FD, et al: New strategies in the management of Guillain-Barré syndrome, *Clin Rev Allergy Immunol* 47:274-288, 2014.

Yuki N, Hartung HP: Guillain-Barré syndrome, *N Engl J Med* 366:2294-2304, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 617-1 Etiología de la parálisis facial periférica aguda

FRECUENTE	OTRAS ENFERMEDADES MENOS FRECUENTES
Idiopática	Traumatismos
Virus del herpes simple tipo 1*	Schwannoma del nervio facial
Virus de la varicela-zóster*	Tumor infiltrante
INFECCIONES MENOS FRECUENTES	Aneurisma o malformación vascular
Otitis media ± colesteatoma	Estenosis anómala de conducto del facial
Enfermedad de Lyme	Hipertensión
Virus de Epstein-Barr	Síndrome de Sjögren
Citomegalovirus	Diabetes mellitus, tipo 1
Parotiditis	Síndrome de Guillain-Barré
Virus herpes humano 6	Sarcoidosis
Vacuna de la gripe intranasal	Síndrome de Melkersson-Rosenthal†
Mycoplasma	Ribavirina
Toxocara	Interferón
Rickettsia	
SIDA/VIH	

*Implicado en la parálisis de Bell idiopática.
†Granulomas no caseificantes con edema facial (labios, párpados), parálisis facial alternante recurrente, antecedentes familiares, migrañas o cefaleas.

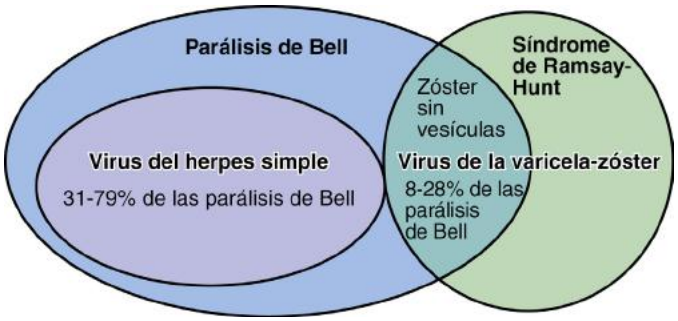

Figura 617-1 Implicación de los virus del herpes simple y de la varicela-zóster en la parálisis facial aguda. *(Modificado De Hato N, Murakami S, Gyo K: Steroid and antiviral treatment for Bell's palsy,* Lancet *371:1818–1820, 2008.)*

PRUEBAS DE IMAGEN DEL NERVIO FACIAL Y DE SU CANAL ÓSEO

La RM de alta resolución, sobre todo con reconstrucciones multiplanares, es capaz de visualizar el nervio facial dentro de su canal y determinar si existen anomalías óseas, aneurismas que lo comprimen, malformaciones vasculares o vainas nerviosas o tumores infiltrativos que pudieran explicar anatómicamente una parálisis. Pueden compararse los dos lados y, concretamente, puede examinarse el segmento laberíntico dentro del hueso petroso, en el que está el lugar más estrecho dentro del canal del nervio facial. También se ha utilizado la ultrasonografía del nervio facial, en parte como un método predictivo del pronóstico funcional en la parálisis de Bell. Más recientemente, la tractografía por tensor de difusión posibilita una representación tridimensional de los axones del nervio facial.

TRATAMIENTO

La prednisona oral (1 mg/kg/día durante una semana, con descenso gradual durante otra semana), iniciada en los primeros 3-5 días, es un tratamiento tradicional que mejora el pronóstico de este proceso; su eficacia se confirmó en un reciente estudio prospectivo a largo plazo en Reino Unido. Debido a que se han obtenido virus del herpes simple del líquido neural del nervio craneal 7, algunos autores recomiendan añadir aciclovir o valaciclovir a la terapia. Los agentes antivirales, utilizados de forma aislada, no son eficaces para disminuir el riesgo de secuelas (sincinesias, disfunción autonómica), pero añadidos a la prednisona pueden aportar un pequeño beneficio adicional. Si puede identificarse una infección específica como causa predisponente, está más justificado el tratamiento antiviral o antibacteriano específico. La descompresión quirúrgica del conducto facial, teóricamente empleada para proporcionar un mayor espacio al nervio facial edematoso, no es útil salvo que los estudios de imagen aporten evidencia de una compresión o de una lesión anatómica. La terapia láser tanto de baja como de alta intensidad ha sido utilizada con buenos resultados en algunos casos como una forma de fisioterapia. En algunos casos crónicos con mala recuperación se recomienda fisioterapia de los músculos faciales, aunque la eficacia de este tratamiento es incierta. Es fundamental la protección de la córnea con colirio de metilcelulosa o un lubricante ocular, sobre todo por las noches. En los adultos se ha utilizado toxina botulínica sobre los músculos faciales contralaterales normales con fines cosméticos para minimizar la asimetría aparente o para el tratamiento de la ptosis unilateral crónica, pero esto tiene escasa aplicación en los pacientes pediátricos.

PRONÓSTICO

El pronóstico es excelente. Más del 85% de los pacientes se recuperan espontáneamente sin debilidad muscular facial residual; otro 10% presentan debilidad facial leve como secuela, a menudo percibida tan sólo como una asimetría facial leve, y sólo un 5% continúan con debilidad muscular facial grave permanente. En los pacientes que no se recuperan en unas pocas semanas (crónicos), la exploración neurofisiológica del nervio facial ayuda a determinar el grado de neuropatía y de regeneración. En las formas crónicas deben considerarse otras causas de neuropatía facial, incluyendo tumores del nervio facial como schwannomas y neurofibromas, infiltración del nervio facial por células leucémicas o por un rabdomiosarcoma del oído medio, infartos o tumores del tronco del encéfalo y lesiones traumáticas del nervio facial.

El crecimiento nuevo del nervio puede estar mal dirigido y derivar en **sincinesias,** donde la activación de un grupo muscular puede producir la activación de otro grupo muscular inapropiado; el parpadeo puede derivar en sacudidas de la boca, sonreír puede producir un parpadeo y puede producirse lagrimeo (lágrimas de cocodrilo) al comer.

PARÁLISIS FACIAL AL NACIMIENTO

La parálisis facial al nacimiento es generalmente una neuropatía compresiva por la aplicación de fórceps durante el parto y se recupera espontáneamente en unos días o semanas en la mayor parte de los casos. La **ausencia congénita del músculo depresor angular de la comisura bucal** causa una asimetría facial, especialmente cuando el niño llora, y con frecuencia se asocia a otras anomalías congénitas, sobre todo del corazón. No es una lesión del nervio facial; sólo produce un defecto estético que no interfiere en la alimentación. Los lactantes con **síndrome de Möbius** pueden tener una parálisis facial bilateral o, en muy pocos casos, unilateral. Este síndrome suele estar causado por infartos calcificados simétricos del techo de la protuberancia y del bulbo raquídeo durante las fases intermedias de la gestación o la vida fetal tardía, aunque en raras ocasiones puede ser secundario a una anomalía del desarrollo del tronco del encéfalo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alayat MS, Elsodany AM, El Fiky AA: Efficacy of high and low level laser therapy in the treatment of Bell's palsy: a randomized double blind placebo-controlled trial, *Lasers Med Sci* 29(1):335-342, 2014.

Berg T, Jonsson L: Peripheral neuropathies: corticosteroids and antivirals in Bell's palsy, *Nat Rev Neurol* 9:128-129, 2013.

Biebl A, Lechner E, Hrocek K, et al: Facial nerve paralysis in children: is it as benign as supposed? *Pediatr Neurol* 49:178-181, 2013.

De Almeida JR, Khabori MA, Guyatt GH, et al: Combined corticosteroid and antiviral treatment for Bell palsy, *JAMA* 302:985-993, 2009.

De Ru JA, Van Benthem PP: Combination therapy of steroids and antivirals improves the recovery rate in patients with severe Bell's palsy, *Evid Based Med* 19(1):15, 2014.

Eidlitz-Markus T, Gilai A, Mimouri M, et al: Recurrent facial nerve palsy in pediatric patients, *Eur J Pediatr* 160:659-663, 2001.

Furuta Y, Ohtani F, Aizawa H, et al: Varicella-zoster virus reactivation is an important cause of acute peripheral facial paralysis in children, *Pediatr Infect Dis J* 24:97-101, 2005.

Gupta S, Mends F, Hagiwara M, et al: Imaging the facial nerve: a contemporary review, *Radiol Res Pract* 2013:248039, 2013.

Hadlock TA, Malo JS, Cheney ML, et al: Advances in surgical treatment of facial nerve paralysis in children, *JAMA* 305:2106-2107, 2011.

Hato N, Murakami S, Gyo K: Steroid and antiviral treatment for Bell's palsy, *Lancet* 371:1818-1820, 2008.

Karadima G, Kokotis P, Kalfakis N, et al: Bell's palsy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (HNPP): is there a common genetic background? *J Clin Neurosci* 20:1042, 2013.

Kim J: Contralateral botulinum toxin injection to improve facial asymmetry after acute facial paralysis, *Otol Neurotol* 34:3190-3324, 2013.

Loechelt BJ, Boulware D, Green M, et al: Epstein-Barr and other herpesvirus infections in patients with early onset type 1 diabetes treated with daclizumab and mycophenolate mofetil, *Clin Infect Dis* 56:248-254, 2013.

Madhok V, Falk G, Fahey T, Sullivan: Prescribe prednisolone alone for Bell's palsy diagnosed within 72 hours of symptom onset, *BMJ* 338:410-411, 2009.

Morales DR, Donnan PT, Daly F, et al: Impact of clinical trial findings on Bell's palsy management in general practice in the U.K. 2001-2012: interrupted time series regression analysis, *BMJ Open* 3(7):e003121, 2013.

Murai A, Kariya S, Tamura K, et al: The facial nerve canal in patients with Bell's palsy: an investigation by high-resolution computed tomography with multiplanar reconstruction, *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270:2035-2038, 2013.

Nilsson K, Wallménius K, Hartwig S, et al: Bell's palsy and sudden deafness associated with *Rickettsia* spp. infection in Sweden. A retrospective and prospective serological survey including PCR findings, *Eur J Neurol* 21(2): 206-214, 2014.

Steiner JF: Treatment of Bell palsy—translating uncertainty into practice, *JAMA* 302:1003-1004, 2009.

Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, et al: Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy, *N Engl J Med* 357:1598-1607, 2007.

Toulgoat F, Sarrazin JL, Benoudiba F, et al: Facial nerve: from anatomy to pathology, *Diagn Interv Imaging* 94(10):1033-1042, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Enfermedades oculares

PARTE XXIX

Capítulo **618**

Crecimiento y desarrollo

Scott E. Olitsky, Denise Hug, Laura S. Plummer, Erin D. Stahl, Michelle M. Ariss y Timothy P. Lindquist

El ojo del recién nacido normal a término representa aproximadamente el 65% del tamaño adulto. El crecimiento posnatal es máximo durante el primer año, se mantiene a un ritmo rápido pero decreciente hasta los 3 años y continúa a velocidad menor hasta la pubertad; a partir de entonces se producen pocos cambios. En general, las estructuras anteriores del ojo son relativamente más grandes al nacer y luego crecen de forma proporcional menos que las estructuras posteriores. Esto origina un cambio progresivo en la forma del globo, de manera que se hace más esférico.

En un recién nacido la esclerótica es fina y translúcida y tiene una coloración azulada. La córnea es bastante grande en el neonato (mide 10 mm de promedio) y alcanza el tamaño adulto (casi 12 mm) hacia los 2 años de edad o antes. Su curvatura tiende a aplanarse con la edad, dando lugar a un cambio progresivo en las propiedades refractivas del ojo. La córnea normal es perfectamente transparente, aunque en los prematuros puede presentar una turbidez opalescente transitoria. La cámara anterior del recién nacido es poco profunda y las estructuras angulares, importantes para mantener una presión intraocular normal, aún deben diferenciarse más después del nacimiento. El iris, típicamente de color azul o gris claro en los recién nacidos de raza blanca, experimenta un cambio progresivo de coloración al aumentar la pigmentación del estroma en los primeros 6 meses de vida. Las pupilas del neonato tienden a ser pequeñas y a menudo difíciles de dilatar, a consecuencia de la inmadurez del músculo dilatador de la pupila. Con frecuencia se observan vestigios de la **membrana pupilar** (cápsula vascular anterior) en la exploración oftalmoscópica, que forman líneas semejantes a telarañas en la abertura pupilar, sobre todo en neonatos pretérmino.

El cristalino del neonato es más esférico que el del adulto; su mayor potencia refractiva sirve para compensar la longitud relativamente corta del ojo infantil. El cristalino continúa creciendo a lo largo de la vida, y se añaden nuevas fibras a la periferia que empujan a las antiguas hacia el centro del cristalino. Con la edad el cristalino se va haciendo cada vez más denso y resistente a los cambios de forma propios de la acomodación.

El fondo de ojo del neonato está menos pigmentado que el del adulto; el patrón vascular coroideo es muy visible y el pigmento de la retina a menudo presenta un patrón de punteado fino. En algunos recién nacidos muy pigmentados el fondo de ojo muestra un lustre gris u opalescente. En el neonato las marcas maculares, sobre todo el reflejo luminoso foveal, están peor definidas y pueden ser difíciles de distinguir. La retina periférica se ve pálida o grisácea y sus vasos son inmaduros, sobre todo en prematuros. El color de la papila óptica varía entre rosa y ligeramente pálido, y en ocasiones grisáceo. Hacia los 4-6 meses el aspecto del fondo se asemeja al del ojo maduro.

En muchos recién nacidos se observan hemorragias retinianas superficiales. Suelen absorberse de forma rápida y rara vez dejan secuelas. La mayoría de las **hemorragias retinianas** de origen obstétrico desaparecen en el plazo de 2 semanas, la resolución completa se produce hacia las 4-6 semanas de vida. También puede haber hemorragias conjuntivales, que se reabsorben espontáneamente sin consecuencias.

En ocasiones se observan vestigios del sistema **vascular hialoideo primitivo,** como pequeños penachos o estructuras filiformes que se proyectan desde la papila (papila de Bergmeister) o como una fina banda que atraviesa el vítreo; a veces, sólo permanece un pequeño punto (punto de Mittendorf) en la superficie de la cápsula posterior del cristalino.

El ojo del recién nacido es algo **hipermétrope.** La tendencia general es que la hipermetropía aumente desde el nacimiento hasta los 7 años. Posteriormente el grado de hipermetropía tiende a disminuir con rapidez hasta los 14 años, por lo que puede llegar a desaparecer. Si el proceso continúa se presenta miopía. La hipermetropía sigue decreciendo, o la miopía aumenta, de forma más lenta hasta la tercera década de la vida. El estado refractivo en un momento dado depende del efecto de muchos factores: el tamaño del ojo, el estado del cristalino y la curvatura corneal.

Los neonatos suelen tener los ojos cerrados la mayor parte del tiempo, aunque pueden ver, reaccionar a los cambios de iluminación y fijar puntos contrastados. Se calcula que la agudeza visual del recién nacido se sitúa en torno a 20/400. Esta escasa visión se debe a la inmadurez de las múltiples capas de la fóvea. La retina se sigue desarrollando después del nacimiento y alcanza la madurez durante los primeros años de vida. Una de las respuestas más precoces frente a estímulos visuales definidos es el interés del bebé por la cara de su madre, sobre todo cuando come. Hacia las 2 semanas de edad el neonato muestra un interés más mantenido por los objetos grandes y hacia las 8-10 semanas puede seguir un objeto a lo largo de un arco de 180 grados. La agudeza mejora con rapidez y puede alcanzar valores de 20/30-20/20 hacia los 2-3 años de edad.

Muchos neonatos normales pueden tener una coordinación imperfecta de los movimientos y el alineamiento ocular durante las primeras semanas, aunque debe alcanzarse una coordinación adecuada hacia los 3-6 meses, y generalmente antes. La desviación persistente del ojo a los 6 meses de edad debe ser estudiada.

El llanto no suele acompañarse de lágrimas hasta después de 1-3 meses. Los bebés prematuros tienen menor secreción lagrimal refleja y basal, por lo que las medicaciones tópicas pueden concentrarse más y producir desecación rápida de la córnea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **619**

Exploración del ojo

Scott E. Olitsky, Denise Hug, Laura S. Plummer, Erin D. Stahl, Michelle M. Ariss y Timothy P. Lindquist

La exploración de los ojos es una parte rutinaria de las revisiones pediátricas para valorar el estado de salud, que comienzan en el período neonatal. Es fundamental el papel del médico de atención primaria en la detección de enfermedades oculares, ya sean evidentes o más insidiosas y asintomáticas. También pueden ser útiles los programas de cribado escolares o comunitarios para detectar estos problemas a una edad temprana. La Academia Americana de Oftalmología recomienda la revisión visual preescolar para reducir la incidencia de pérdida de visión prevenible (tabla 619-1). El proceso de cribado comienza con el pediatra durante las revisiones del niño sano. Cuando se sospeche una alteración ocular o un defecto de visión significativos el niño debe ser remitido al oftalmólogo. También deben ser valorados por el oftalmólogo los niños con alto riesgo, como aquéllos con antecedentes familiares de trastornos oftalmológicos o con ciertas enfermedades sistémicas o genéticas, como el síndrome de Down.

La exploración ocular básica, tanto si la realiza un pediatra como un oftalmólogo, debe incluir la determinación de la agudeza y del campo

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Bibliografía

Archer SM, Sondhi N, Helveston EM: Strabismus in infancy, *Ophthalmology* 96: 133-137, 1989.

Emerson MV, Pieramici DJ, Stoessel KM, et al: Incidence and rate of disappearance of retinal hemorrhage in newborns, *Ophthalmology* 108:33-39, 2001.

Isenberg SJ, Apt L, McCarty J: Development of tearing in preterm and term infants, *Arch Ophthalmol* 116:773-776, 1998.

Khodadoust AA, Ziai M, Biggs SL: Optic disc in normal newborns, *Am J Ophthalmol* 66:502-504, 1968.

Krishnamohan VK, Wheeler MB, Testa MA, et al: Correlation of postnatal regression of the anterior vascular capsule of the lens to gestational age, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 19:28-32, 1982.

Roarty JD, Keltner JL: Normal pupil size and anisocoria in newborn infants, *Arch Ophthalmol* 108:94-95, 1990.

Spieres A, Isenberg SJ, Inkelis SH: Characteristics of the iris in 100 neonates, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 26:28-30, 1989.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 619-1 Recomendaciones para las pruebas de cribado visuales

FUNCIÓN	PRUEBAS RECOMENDADAS	CRITERIOS DE DERIVACIÓN	COMENTARIOS
EDAD 3-5 AÑOS			
Agudeza visual lejana	Letras de Snellen Números de Snellen Prueba de la E iletrada Prueba HOTV	<4 de 6 correctos en la línea de 6 m con cualquier ojo a una distancia de 3 m monocularmente (es decir, <10/20 o 20/40), o Diferencia de dos líneas entre ambos ojos, incluso aunque superen el nivel requerido (es decir, 10/12,5 y 10/20 o 20/25 y 20/40)	Las pruebas se enumeran en orden decreciente de dificultad cognitiva; debe emplearse la primera prueba de la lista que el niño sea capaz de realizar; en general, debe usarse la prueba de la E iletrada o la HOTV entre los 3 y 5 años, y las letras o números de Snellen para 6 años o más Se recomienda una distancia de examen de 3 m para todas las pruebas de agudeza visual
	Pruebas con dibujos: -Figuras de Allen -Símbolos de Lea		Se prefiere una línea de optotipos a los optotipos aislados El ojo no explorado debe taparse con un oclusor sostenido por el examinador o con un parche adhesivo sobre el ojo; el examinador debe asegurarse de que no se puede mirar con el ojo no explorado
Alineamiento ocular	Prueba de oclusión alternante a 3 m o Prueba estéreo de E de puntos aleatorios a 40 cm (630 s de arco)	Cualquier movimiento ocular <4 de 6 correctas	
	Prueba del reflejo rojo simultáneo (prueba de Bruckner)	Cualquier asimetría del color, el tamaño o el brillo de la pupila	Se utiliza el oftalmoscopio directo para observar ambos reflejos rojos simultáneamente en una habitación oscura desde una distancia de 60-90 cm; también detecta defectos refractivos asimétricos
Transparencia de medios oculares (cataratas, tumores, etc.)	Reflejo rojo	Pupila blanca, manchas oscuras, reflejo ausente	Oftalmoscopia directa, habitación oscura Explore cada ojo por separado a 30-45 cm; el reflejo blanco indica un posible retinoblastoma
EDAD 6 AÑOS O MÁS			
Agudeza visual lejana	Letras de Snellen Números de Snellen Prueba de la E iletrada Prueba HOTV	<4 de 6 correctos en la línea de 4,5 m con cualquier ojo a una distancia de 3 m monocularmente (es decir, <10/15 o 20/30)	Las pruebas se enumeran en orden decreciente de dificultad cognitiva; debe emplearse la primera prueba de la lista que el niño sea capaz de realizar; en general, debe usarse la prueba de la E iletrada o la HOTV entre los 3 y 5 años y las letras o números de Snellen para 6 años o más
	Pruebas con dibujos -Figuras de Allen -Símbolos de Lea	Diferencia de dos líneas entre ambos ojos, incluso aunque superen el nivel requerido (es decir, 10/10 y 10/15 o 20/20 y 20/30)	Se recomienda una distancia de examen de 3 m para todas las pruebas de agudeza visual Se prefiere una línea de optotipos a los optotipos aislados El ojo no explorado debe taparse con un oclusor sostenido por el examinador o con un parche adhesivo sobre el ojo; el examinador debe asegurarse de que no se puede mirar con el ojo no explorado
Alineamiento ocular	Prueba de oclusión alternante a 3 m o Prueba estéreo de E de puntos aleatorios a 40 cm (630 s de arco)	Cualquier movimiento ocular <4 de 6 correctas	

visual, el estudio de las pupilas, la motilidad y el alineamiento ocular, un examen externo/facial general y, por último, la visualización de los medios transparentes y el fondo de ojo mediante oftalmoscopia. Si está indicado, el oftalmólogo llevará a cabo una biomicroscopia (examen con lámpara de hendidura), una refracción cicloplégica y una tonometría. En ciertas enfermedades puede ser necesario recurrir a procedimientos diagnósticos especiales, como la ecografía, la angiografía fluoresceínica, la electrorretinografía o los potenciales evocados visuales.

AGUDEZA VISUAL

Existen distintas formas de medir la agudeza visual en los niños. A la hora de elegir una se tendrá en cuenta la edad del niño y su grado de cooperación, así como las preferencias del examinador. La prueba de agudeza visual más habitual en lactantes es la valoración de su capacidad para fijar y seguir un objeto. Si se emplean objetos adecuados esta respuesta puede observarse hacia las 6 semanas de edad.

La prueba comienza sentando al niño en el regazo de su cuidador y moviendo lentamente hacia la derecha y la izquierda un objeto que

booksmedicos.org

despierte su interés visual, por lo general un juguete de colores vivos o una fuente de luz. El examinador debe observar si los ojos del bebé giran hacia el objeto y siguen su movimiento. Además puede ocluir un ojo del bebé con su dedo pulgar o con la palma de la mano para explorar cada ojo por separado. Aunque los objetos que emiten sonidos no representan estímulos puramente visuales, en la práctica los niños muestran más atención con juguetes que hacen ruido.

La cara humana es un mejor objeto de prueba que otro tipo de objetos. Esto puede ser aprovechado por el examinador moviendo su cara lentamente delante del bebé. Si no se consiguen movimientos de seguimiento adecuados debe repetirse la prueba empleando la cara del cuidador como estímulo. Debe recordarse que incluso los niños con mala visión son capaces de seguir un objeto grande sin dificultad aparente, sobre todo si sólo está afectado un ojo.

Suele ser posible determinar de forma más precisa la agudeza visual cuando el niño alcanza los 2,5-3 años. Los niños de esta edad se exploran mediante escalas de dibujos esquemáticos u otra prueba iletrada, como los símbolos de Allen o de Lea y la E iletrada. Debe estudiarse cada ojo por separado, procurando que el paciente no mire de reojo con el ojo tapado. Mientras pregunta el examinador debe sujetar el oclusor y observar al niño, animarle y darle confianza, ya que la prueba puede intimidar a algunos niños que teman una «mala nota» o un castigo en caso de equivocarse.

La **prueba de la E** iletrada, en la que el niño indica cómo está orientada esta letra, es la más empleada para determinar la agudeza visual en la edad preescolar. Las orientaciones a derecha o izquierda causan más confusión que las dirigidas arriba o abajo. Si se practica previamente esta prueba puede ser realizada por la mayoría de los niños de 3-4 años.

Hacia los 5-6 años pueden usarse los **optotipos de Snellen** para adultos, si el niño conoce las letras. Se suele aceptar como normal una agudeza de 20/40 en los niños de 3 años; a los 4 años es aceptable una visión de 20/30. Hacia los 5-6 años la mayoría de los niños alcanza una visión de 20/20.

El **nistagmo optocinético** (respuesta a una secuencia de objetos móviles, nistagmo de «la vía del tren») también puede usarse para valorar la visión, empleando objetivos de tamaño variado (bandas o puntos) o rotando un tambor (conocido como tambor optocinético) a distancias determinadas.

Los potenciales evocados visuales representan un método electrofisiológico para estudiar la respuesta a la luz y a estímulos visuales especiales, como rejillas calibradas o patrones en damero, que también puede usarse para valorar la función visual en casos seleccionados.

Las pruebas de mirada preferencial también se utilizan para determinar la visión en lactantes y niños que no pueden responder de forma verbal a las pruebas de agudeza estándar; se basan en observar si el bebé prefiere mirar un estímulo con patrón o sin él. Como requieren la presencia de un observador experimentado, su uso suele limitarse a protocolos de investigación con niños que aún no hablan.

VALORACIÓN DEL CAMPO VISUAL

Al igual que ocurre con la agudeza visual, la valoración de los campos visuales debe adaptarse a la edad y la capacidad del niño. El examen formal del campo (perimetría y escotometría) a menudo puede realizarse en niños en edad escolar. En los niños más pequeños y en la consulta del pediatra, a menudo el examinador debe limitarse a las técnicas de confrontación y de contar dedos en cada cuadrante del campo visual. En muchos de estos casos sólo puede valorarse el campo visual observando la reacción del niño frente a objetos familiares que se presentan en cada cuadrante del campo para cada ojo; resultan especialmente útiles objetos como el biberón del niño, su juguete favorito o una piruleta. En ocasiones estos métodos rudimentarios permiten detectar defectos campimétricos importantes, como la hemianopsia bitemporal por una lesión quiasmática o la hemianopsia homónima de una lesión cerebral.

ESTUDIO DE LA VISIÓN CROMÁTICA

El estudio de la visión cromática puede realizarse desde el momento en que el niño sea capaz de nombrar o trazar con el dedo los símbolos de la prueba, como números, formas u otros. Las herramientas más habituales son las láminas en color de Ishihara y las de Hardy Rand Rittler. Las pruebas de visión cromática no suelen ser necesarias en los niños pequeños, aunque a veces las piden los padres, sobre todo si al niño le cuesta aprender los colores o si existen antecedentes de discromatopsias en la familia. Es importante tener en cuenta que los niños con «visión cromática deficiente» no confunden los nombres de los colores y que la «ceguera para el color» es muy rara e incompatible con una visión normal; esta aclaración normalmente tranquiliza a los padres. Los defectos de la visión cromática son frecuentes en varones y raros en mujeres, ya que el gen implicado se transmite ligado al cromosoma X. La acromatopsia, que se observa muy esporádicamente, consiste en la ausencia completa de visión cromática asociada con agudeza visual reducida, nistagmo y fotofobia.

La discriminación cromática es una forma de valorar la intensidad de un tono, normalmente de rojo. Los pacientes describen la intensidad de rojo que observan en el objeto de prueba. La presencia de un cambio en la discriminación cromática (normalmente llamado «desaturación» cromática) puede indicar un trastorno del nervio óptico o de la retina.

EXAMEN DE LAS PUPILAS

La exploración pupilar incluye el estudio de la respuesta directa y consensual a la luz, a la acomodación (al enfocar un objeto cercano) y a la iluminación tenue, así como la comprobación del tamaño y la simetría de las pupilas en todas estas condiciones. Hay que procurar no confundir el reflejo fotomotor con la reacción de proximidad. El niño tiende de forma natural a mirar a la luz que se le acerca de manera directa, lo que induce un reflejo de proximidad, por lo que hay que intentar mantener la fijación en un objeto lejano. La prueba de la luz alternante es especialmente útil para detectar defectos aferentes prequiasmáticos unilaterales o asimétricos en niños (v. «Pupila de Marcus Gunn», cap. 622).

MOTILIDAD OCULAR

El estudio de la motilidad ocular comprueba el alineamiento y la función de los músculos extraoculares; para ello se hace que el niño siga con la vista un objeto en distintas direcciones de la mirada, llamadas posiciones cardinales. Las posiciones cardinales son aquéllas en las que actúa predominantemente un músculo extraocular, por lo que permiten identificar las posibles alteraciones en su función. Se comprobarán los movimientos de cada ojo de forma individual (ducciones) y de los dos ojos a la vez (versiones o movimientos conjugados y convergencia).

El alineamiento se puede valorar de dos formas distintas: la primera consiste en observar la simetría de los reflejos luminosos corneales y la segunda en ocluir cada ojo de forma alternante y observar si se producen cambios en la fijación del ojo no ocluido (v. el comentario sobre las pruebas de oclusión para el estrabismo en el cap. 623).

VISIÓN BINOCULAR

Uno de los principales objetivos del tratamiento de la ambliopía y de la cirugía del estrabismo es lograr una visión binocular. Del mismo modo que existen numerosos métodos para valorar la agudeza visual, también existen muchas formas de comprobar el grado de visión binocular. Quizá la prueba más empleada sea la de Titmus, en la que se le presentan varias imágenes tridimensionales al niño mientras lleva unas gafas polarizadas. El nivel de dificultad con que se distinguen estas imágenes se correlaciona con el grado de visión binocular.

EXAMEN EXTERNO

El examen externo empieza con una inspección general con buena iluminación de la cara, prestando atención a las órbitas y los párpados: se debe reparar en el tamaño, la forma y la simetría de las órbitas; la posición y el movimiento de los párpados, y la posición y simetría de los globos oculares. Si se usa este método para mirar los ojos y los párpados pueden detectarse asimetrías orbitarias, masas palpebrales, proptosis **(exoftalmos)** y pulsaciones anómalas. La palpación también resulta útil para detectar masas orbitarias o palpebrales. Con frecuencia se pueden detectar los dermoides orbitarios y los hemangiomas capilares mediante un examen externo.

Se estudiará el sistema lagrimal, observando si hay signos de deficiencia o rebosamiento de lágrimas **(epífora),** así como eritema y tumefacción en la zona del saco o la glándula lagrimal. La glándula lagrimal se localiza en la órbita superotemporal, por debajo de la ceja. El sistema de drenaje lagrimal, que comprende el saco lagrimal, se encuentra en la pared medial de la órbita, en el punto en que los párpados se continúan con el puente nasal. Cuando se sospeche una obstrucción se apretará sobre el saco para comprobar si existe reflujo. También se estudiará la presencia y posición de los puntos lagrimales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los párpados y la conjuntiva se inspeccionarán para detectar lesiones focales, cuerpos extraños o signos inflamatorios, así como posible pérdida o desviación de pestañas. Si es preciso pueden evertirse los párpados de esta forma: 1) se pide al paciente que mire hacia abajo; 2) se sujetan las pestañas del párpado superior con los dedos índice y pulgar; 3) se coloca una sonda, un bastoncillo de algodón o el pulgar de la otra mano sobre el borde superior del tarso, y 4) se tira del párpado hacia abajo y afuera, doblándolo sobre el instrumento que se utiliza como palanca. Es frecuente que los cuerpos extraños se alojen en la concavidad que queda justo por encima del borde palpebral y que sólo se vean si se evierte el párpado por completo.

Luego se valorará el segmento anterior del ojo con una iluminación focal oblicua, observando el brillo y la transparencia de la córnea, la profundidad y la transparencia de la cámara anterior y las características del iris. La transiluminación del segmento anterior puede detectar opacidades y zonas de atrofia o hipopigmentación en el iris; esto último es importante si se sospecha albinismo ocular. Si es preciso puede usarse colorante de fluoresceína para diagnosticar abrasiones, ulceraciones y cuerpos extraños.

BIOMICROSCOPIA (EXPLORACIÓN CON LÁMPARA DE HENDIDURA)

La exploración con lámpara de hendidura permite examinar a gran aumento diversas estructuras oculares y proporciona un corte óptico a través de los medios transparentes del ojo: córnea, humor acuoso, cristalino y vítreo. Las lesiones pueden ser identificadas y localizadas según su profundidad en el ojo; la resolución es suficiente para detectar células inflamatorias individuales en el humor acuoso y en la parte anterior del vítreo. Con el uso de lentes y prismas especiales también pueden examinarse con la lámpara de hendidura el ángulo de la cámara anterior y los componentes del fondo de ojo. La biomicroscopia es fundamental en los traumatismos y en los casos en que se sospecha iritis. También contribuye al diagnóstico de muchas enfermedades metabólicas y genéticas infantiles.

EXPLORACIÓN DEL FONDO DE OJO (OFTALMOSCOPIA)

La forma ideal de practicar la oftalmoscopia es con la pupila bien dilatada, a menos que existan contraindicaciones neurológicas o de otro tipo. Se recomiendan midriáticos de acción corta, como la tropicamida al 0,5-1% y la fenilefrina al 2,5%. Ambas son seguras en la mayoría de los niños, aunque hay que ser consciente de la posibilidad de efectos adversos sistémicos. En bebés muy pequeños, sobre todo si son menores de 6 meses, puede ser recomendable emplear colirios más diluidos. Empezando con las estructuras más características del fondo, la papila y la mácula, se continúa examinando los cuatro cuadrantes en forma sistemática, siguiendo los grandes vasos hasta la periferia. En esta parte de la exploración se deben buscar hemorragias retinianas, alteraciones vasculares o signos de uveítis posterior. También hay que fijarse en el color, la excavación y el contorno del nervio óptico. En caso de hallar alteraciones se suelen solicitar estudios de imagen como una tomografía computarizada (TC) o una resonancia magnética (RM), o bien otras pruebas diagnósticas como la perimetría automatizada (v. «Valoración del campo visual» antes). Puede verse la periferia media de la retina si se pide al niño que mire hacia arriba, abajo, derecha e izquierda, aunque siempre quedará parte sin explorar cuando se utiliza un oftalmoscopio directo o manual. Para examinar la periferia extrema debe usarse un oftalmoscopio indirecto y resulta imprescindible una dilatación pupilar completa.

REFRACCIÓN

La refracción sirve para determinar la capacidad de enfoque del ojo, es decir, el grado de hipermetropía, miopía o astigmatismo. La retinoscopia permite medir de manera objetiva la corrección necesaria y puede realizarse a cualquier edad, incluso en el neonato. En los niños pequeños es mejor llevarla a cabo bajo cicloplejía, inducida con colirio de ciclopentolato al 1% en la consulta del oftalmólogo. Con muchos niños en edad escolar puede refinarse subjetivamente la refracción preguntando al paciente qué potencias y ejes de lentes correctoras prefiere. La refracción y la medición de la agudeza visual con las lentes correctoras adecuadas son esenciales para determinar si un paciente presenta defectos visuales o ambliopía. Las cámaras de fotorrefracción son empleadas por parte del personal auxiliar para pruebas de detección de defectos visuales en niños preverbales, aunque la precisión y la utilidad práctica de estos dispositivos siguen siendo investigadas.

TONOMETRÍA

Es el método usado para comprobar la presión intraocular y puede realizarse con un instrumento portátil o por el método de aplanamiento con la lámpara de hendidura. Otras alternativas son la tonometría de rebote, la neumotonometría y la tonometría electrónica. Cuando es necesario medir con precisión la presión intraocular en un niño que no colabora debe hacerse bajo sedación o anestesia general. La presión puede valorarse de forma aproximada palpando el globo ocular con los dedos índices juntos colocados sobre el párpado superior encima del tarso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **620**

Anomalías refractivas y de la acomodación

Scott E. Olitsky, Denise Hug, Laura S. Plummer, Erin D. Stahl, Michelle M. Ariss y Timothy P. Lindquist

La **emetropía** es el estado en que los rayos de luz paralelos se enfocan en la retina del ojo en reposo (sin acomodar). Esta situación óptica ideal es frecuente, pero también la opuesta o ametropía. Existen tres tipos principales de **ametropía: hipermetropía, miopía** y **astigmatismo** (fig. 620-1). La mayoría de los niños tiene una hipermetropía fisiológica al nacer, pero un número importante, sobre todo prematuros, son miopes, a menudo con cierto grado de astigmatismo. Con el crecimiento el estado refractivo tiende a cambiar y debe ser revisado con periodicidad.

La medición del estado refractivo del ojo (refracción) puede llevarse a cabo de forma objetiva o subjetiva. El método objetivo consiste en enfocar un rayo de luz de un retinoscopio sobre la retina del paciente. Utilizando lentes de distinta potencia que se colocan delante del ojo se intenta neutralizar el reflejo luminoso de la retina (observado a través de la pupila), con lo que se obtiene una refracción bastante precisa. La refracción objetiva puede realizarse a cualquier edad, ya que no es necesaria la colaboración del paciente. En los lactantes y niños es mejor hacerlo tras instilar gotas que produzcan midriasis (dilatación de la pupila) y cicloplejía (relajación de la acomodación); los colirios más empleados son la tropicamida, el ciclopentolato y el sulfato de atropina. El método subjetivo consiste en colocar lentes delante del ojo y pedir al paciente que diga con cuáles ve más nítidas las letras de la cartilla. Este método depende de la capacidad de discriminación y comunicación del paciente, aunque puede usarse en algunos niños para determinar la mejor corrección óptica.

HIPERMETROPÍA

Si los rayos de luz paralelos se enfocan por detrás de la retina del ojo en estado de reposo (sin acomodación) se dice que hay hipermetropía. Esto puede deberse a que el diámetro anteroposterior del ojo es corto o a una baja potencia refractiva de la córnea o el cristalino.

En la hipermetropía, la potencia refractiva adicional necesaria para enfocar los objetos, tanto lejanos como cercanos, se obtiene mediante el mecanismo de la acomodación. Si el esfuerzo acomodativo necesario para el enfoque se encuentra dentro de la amplitud de acomodación del niño la visión será clara. Si existe un alto grado de hipermetropía que requiera un esfuerzo acomodativo mayor la visión puede ser borrosa y el niño sufrirá molestias oculares, cefalea o fatiga visual (astenopía). Con frecuencia el paciente guiña o se frota los ojos o no manifiesta interés por la lectura. Si el malestar inducido es demasiado grande el niño no se esforzará en

booksmedicos.org

Bibliografía

Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Section on Ophthalmology. American Association of Certified Orthoptists; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Academy of Ophthalmology: Eye examination in infants, children, and young adults by pediatricians, Pediatrics 111:902-907, 2003.

Donahue SP, Johnson TM, Ottar W, et al: Sensitivity of photoscreening to detect high-magnitude amblyogenic factors, *J AAPOS* 6:86-91, 2002.

Fulton A: Screening preschool children to detect visual and ocular disorders, *Arch Ophthalmol* 110:1553-1554, 1992.

Isenberg SJ: Clinical application of the pupil examination in neonates, *J Pediatr* 118:650-652, 1991.

Salcido AA, Bradley J, Donahue SP: Predictive value of photoscreening and traditional screening of preschool children, *J AAPOS* 9:114-120, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

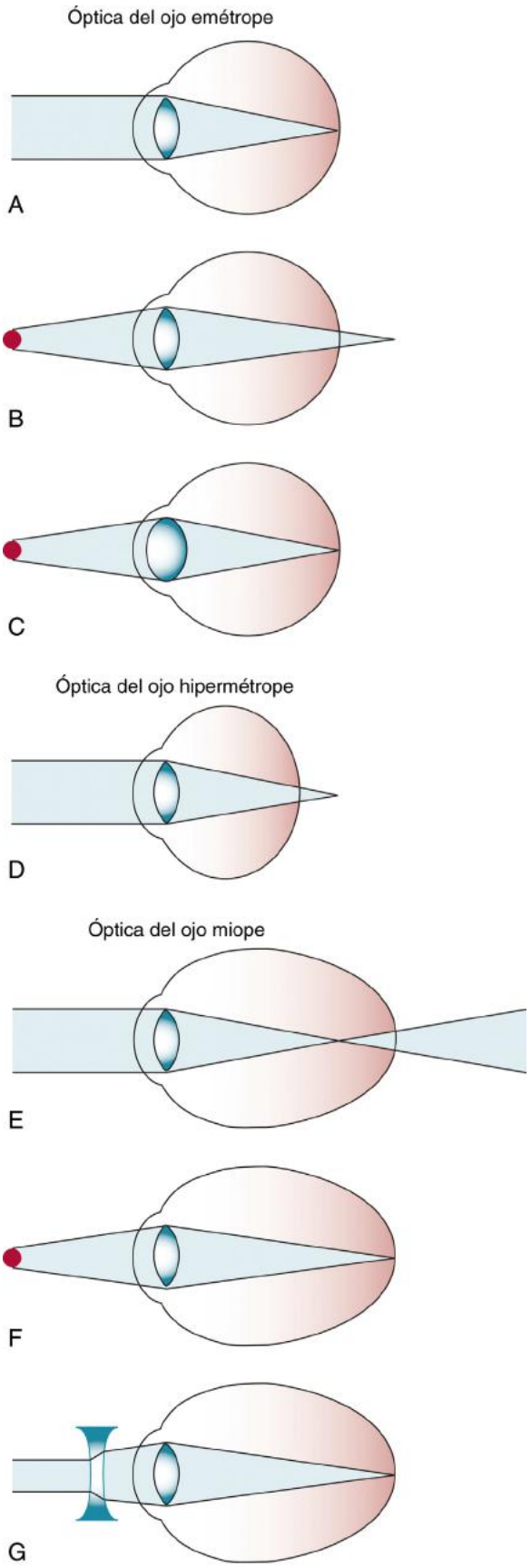

Figura 620-1 Esquema de la óptica ocular. **A, B** y **C,** Ojos emétropes. **D,** Ojos hipermétropes. **E, F** y **G,** Ojos miopes. **A,** En los ojos emétropes los rayos paralelos procedentes de un objeto lejano se enfocan en los fotorreceptores. **B,** Al observar un objeto más cercano la imagen se enfoca por detrás de los fotorreceptores. Se puede llevar la imagen hacia delante y enfocarla en los fotorreceptores mediante el proceso de acomodación, es decir, aumentar la potencia óptica del cristalino **(C).** En la hipermetropía **(D)** el ojo es demasiado corto, por lo que la imagen de un objeto lejano se sitúa por detrás de los fotorreceptores y puede enfocarse mediante la acomodación. Los ojos miopes son demasiado largos **(E),** por lo que la imagen de un objeto lejano se encuentra por delante de los fotorreceptores y no se puede enfocar mediante la acomodación. Al observar objetos más cercanos la imagen se desplaza hacia atrás, acercándose a los fotorreceptores, de manera que a una distancia determinada (el punto lejano), que se relaciona de forma inversa con el grado de miopía, la imagen queda enfocada **(F).** Entonces se pueden enfocar los objetos cercanos mediante la acomodación. La corrección óptica de la miopía utiliza lentes cóncavas (o divergentes), que enfocan la imagen sobre los fotorreceptores **(G).** Las lentes de contacto funcionan de una forma parecida, mientras que la cirugía refractiva reduce la potencia corneal para enfocar la imagen de los objetos lejanos. Para una potencia corneal idéntica los ojos miopes tienen una mayor longitud axial que los ojos emétropes, siendo sus cámaras anterior y vítrea más profundas. El cristalino de los miopes tiende a ser más delgado y de menor potencia que el de los emétropes. *(De Morgan IG, Ohno-Matusi K, Saw SM: Myopia.* Lancet *379:1739-1746, 2012, fig. 1, pág. 1740.)*

enfocar y puede sufrir una ambliopía bilateral (ambliopía ametrópica). También puede asociarse con endotropia (v. comentario sobre el estrabismo convergente y la endotropia acomodativa en el cap. 623). Si está indicado se prescribirán lentes convexas (gafas o lentes de contacto) con la potencia suficiente para proporcionar una visión clara y confortable. Incluso los niños muy hipermétropes pero con buena visión llevarán las gafas sin problemas porque éstas eliminan la necesidad de acomodación excesiva para ver bien. También están indicadas las gafas en los niños preverbales con hipermetropía alta para prevenir la aparición de endotropia o ambliopía. Los niños con grados normales de hipermetropía no suelen necesitar corrección en la mayoría de los casos.

MIOPÍA

En la miopía los rayos paralelos de luz se enfocan por delante de la retina. Esto puede deberse a que el ojo tiene un diámetro anteroposterior largo o a una elevada potencia de refracción en la córnea o el cristalino. El síntoma principal es la visión borrosa de los objetos lejanos. El punto remoto de visión nítida varía de forma inversa al grado de miopía; cuando ésta aumenta se acerca el punto remoto. Así, por ejemplo, con una dioptría de miopía el punto remoto se sitúa a 1 m del ojo, mientras que con tres dioptrías se encuentra a 33 cm. En consecuencia, los niños miopes tienden a acercarse los objetos y los libros, prefieren sentarse cerca de la pizarra y pueden mostrar falta de interés por las actividades al aire libre. Es frecuente que entrecierren los ojos, ya que la agudeza visual mejora al reducirse la abertura palpebral, lo que se conoce como efecto estenopeico.

La miopía es poco habitual en los lactantes y niños pequeños. Es más frecuente en bebés pretérmino o con antecedentes de **retinopatía del prematuro.** También existe cierta tendencia hereditaria a la miopía, por lo que se debe revisar a los hijos de padres miopes a edades tempranas. La incidencia de miopía aumenta durante los años escolares, sobre todo entre los 10 y 20 años. El grado de miopía también aumenta con la edad durante la etapa de crecimiento.

Se prescriben lentes cóncavas (gafas o lentes de contacto) de la potencia adecuada para proporcionar una visión nítida y confortable. Suele ser necesario cambiarlas periódicamente, desde cada pocos meses hasta cada 1-2 años. Se ha postulado que la acomodación excesiva durante las tareas cercanas puede favorecer la progresión de la miopía. Basándose en esta teoría algunos médicos son partidarios del uso de agentes cicloplégicos o gafas bifocales, de hipocorregir deliberadamente la miopía o de retirar las gafas para el trabajo de cerca, en un intento de retrasar así la progresión de la miopía, aunque no se ha comprobado de manera científica que estos tratamientos sean eficaces.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Desde 1995 está aprobada la corrección de la miopía en adultos mediante láser excímero. El láser se aplica al estroma corneal para modificar la forma de la córnea y así variar su potencia refractiva. El LASIK (del inglés *laser-assisted in situ keratomileusis* [queratomileusis in situ con láser]) consiste en crear, mediante un microquerátomo o un láser de femtosegundo, un colgajo epitelial-estromal, por debajo del cual se practica la ablación del tejido corneal. Posteriormente se vuelve a colocar en su sitio el colgajo, que adopta la forma corneal modificada. En la queratectomía fotorrefractiva (PRK) se retira manualmente el epitelio corneal mediante alcohol para exponer la capa de Bowman y el estroma, tras lo cual se aplica el láser excímero. El defecto creado en el epitelio se regenera en 4-10 días. La mejoría visual suele ser notable y se mantiene estable con el tiempo. Los riesgos aumentan con grados altos de miopía (más de 10 dioptrías) y consisten en visión de luces con radios o halos y distorsión o multiplicación de la imagen (sobre todo por la noche). No está aprobado el uso de la cirugía refractiva en los pacientes pediátricos, pero se ha utilizado fuera de indicación para tratar algunas formas de ambliopía y en ciertos casos de miopía y astigmatismo, normalmente mediante PRK.

En la mayoría de los casos la miopía no se debe a alteraciones patológicas del ojo y se denomina miopía simple o fisiológica. Algunos niños pueden sufrir miopía patológica, una enfermedad rara producida por una longitud axial anormal del globo ocular. Suele asociarse con adelgazamiento de la esclerótica, la coroides y la retina, y a menudo existe cierto déficit visual no corregible. En ocasiones se producen desgarros o roturas en la retina por su adelgazamiento progresivo, que desembocan a veces en la aparición de un desprendimiento de retina. La miopía también puede deberse a otras anomalías oculares, como el queratocono, la ectopia del cristalino, la ceguera nocturna estacionaria congénita o el glaucoma, y es un rasgo importante del síndrome de Stickler, un trastorno genético del tejido conjuntivo que afecta a la visión, la audición y al desarrollo facial y esquelético.

ASTIGMATISMO

En el astigmatismo los distintos meridianos del ojo tienen una potencia refractiva diferente. La mayor parte de los casos se deben a irregularidades de la curvatura corneal, aunque otros se producen por alteraciones del cristalino. Los grados leves de astigmatismo son muy frecuentes y puede que no ocasionen síntomas. Cuando este trastorno es más acusado puede aparecer una distorsión de la visión. Para lograr una imagen nítida el paciente con astigmatismo acomoda o guiña los ojos para conseguir un efecto estenopeico. Puede haber síntomas de malestar ocular, cefalea o fatiga. Si está indicado se prescribirán lentes correctoras cilíndricas o esferocilíndricas. Las gafas pueden llevarse de forma constante o a ratos, según el grado de astigmatismo y la intensidad de los síntomas asociados. En algunos casos se emplean lentes de contacto.

Los bebés y los niños con irregularidades corneales por traumatismos, ptosis o hemangiomas periorbitarios o palpebrales tienen mayor riesgo de astigmatismo y ambliopía asociada.

ANISOMETROPÍA

Este cuadro se produce cuando cada ojo tiene un estado refractivo diferente; si no se corrige puede que un ojo esté siempre desenfocado, lo cual ocasiona ambliopía. Es fundamental detectar y corregir de forma precoz la anisometropía para lograr un desarrollo visual normal en ambos ojos.

ACOMODACIÓN

Durante la acomodación el músculo ciliar se contrae, se relajan las fibras suspensorias del cristalino y éste se hace más esférico, aumentando su potencia. La amplitud de acomodación es mayor durante la infancia y disminuye gradualmente con los años. La disminución fisiológica de la capacidad acomodativa debida a la edad se denomina presbicia.

Los trastornos de la acomodación son raros en la infancia. En ocasiones se encuentra presbicia prematura en niños pequeños. La causa más frecuente de parálisis de la acomodación en niños es el uso deliberado o inadvertido de sustancias ciclopléjicas tópicas o sistémicas, incluidos los fármacos o agentes tóxicos anticolinérgicos y las plantas o sus derivados con estos efectos. Entre las causas neurógenas de parálisis acomodativa se encuentran las lesiones que afectan al nervio motor ocular común (III par craneal) en cualquier parte de su recorrido. El diagnóstico diferencial incluye tumores, enfermedades degenerativas, lesiones vasculares, traumatismos y causas infecciosas. Los trastornos sistémicos que pueden provocar deterioro de la acomodación son el botulismo, la difteria, la enfermedad de Wilson, la diabetes mellitus y la sífilis. La pupila tónica de Adie también origina en ocasiones una deficiencia acomodativa después de algunas enfermedades víricas (v. cap. 622). Los defectos aparentes de la acomodación son a veces de origen psicógeno; es frecuente que un niño finja que no puede leer y se compruebe que tiene una agudeza visual y una capacidad para enfocar normales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **621**

Trastornos de la visión

Scott E. Olitsky, Denise Hug, Laura S. Plummer, Erin D. Stahl, Michelle M. Ariss y Timothy P. Lindquist

El déficit visual grave (visión corregida inferior a **6/60**) y la ceguera infantiles pueden tener diversas etiologías y deberse a múltiples defectos de cualquier estructura o función a lo largo de las vías visuales (tabla 621-1). La incidencia global es de aproximadamente 2,5 casos cada 100.000 niños, siendo mayor en países en vías de desarrollo, recién nacidos de bajo peso y durante el primer año de vida. Las causas más comunes tienen lugar durante los períodos prenatal y perinatal, soliendo afectar a las vías visuales cerebrales, el nervio óptico y la retina. Entre las causas prenatales destacan las enfermedades genéticas autosómicas recesivas (las más frecuentes), autosómicas dominantes y ligadas al cromosoma X, así como la hipoxia y las cromosomopatías. Entre las causas perinatales/neonatales se incluyen trastornos como la retinopatía del prematuro, cuadros hipóxico-isquémicos e infecciones. El déficit visual grave de aparición en niños más mayores puede deberse a tumores del sistema nervioso central o la retina, infecciones, hipoxia-isquemia, traumatismos, enfermedades neurodegenerativas o artritis juvenil idiopática.

AMBLIOPÍA

Consiste en la disminución de agudeza visual unilateral o bilateral que se produce en niños visualmente inmaduros como resultado de la falta de una imagen nítida proyectada en la retina. La imagen retiniana borrosa puede ser secundaria a una desviación ocular **(ambliopía estrábica),** a un defecto refractivo diferente en ambos ojos **(ambliopía anisometrópica),** a un gran defecto de refracción bilateral **(ambliopía ametrópica)** o a una opacidad de los medios transparentes en el eje visual **(ambliopía por privación).**

En condiciones normales la agudeza visual progresa con rapidez en la primera infancia. Cualquier factor que dificulte la formación de una imagen retiniana nítida durante esta fase precoz del desarrollo puede producir ambliopía. Este trastorno sólo se instaura durante este período crítico del desarrollo, antes de que madure visualmente la corteza, en la primera década de la vida. Cuanto más joven es el niño mayor riesgo tiene de sufrir ambliopía.

El **diagnóstico** de ambliopía se establece cuando una exploración oftalmológica completa demuestra una reducción de agudeza que no puede explicarse por alteraciones orgánicas. Si los antecedentes y la exploración ocular no parecen apoyar este diagnóstico en un niño con mala visión se considerarán otras causas (neurológicas, psicológicas). La ambliopía suele ser asintomática, lo que puede dificultar su detección hasta que al niño le toque pasar el cribado de la visión, retrasando el diagnóstico hasta la edad escolar. Esto plantea un problema, ya que la ambliopía es más resistente al tratamiento cuanto mayor es el niño, corrigiéndose más rápidamente en niños pequeños, cuyo sistema visual es más inmaduro. Así, la clave para corregir la ambliopía de forma satisfactoria radica en la detección y el tratamiento precoces.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bastawrous A, Silvester A, Batterbury M: Laser refractive eye surgery, *BMJ* 342:d2345, 2011.

Brown NP, Koretz JF, Bron AJ: The development and maintenance of emmetropia, *Eye (Lond)* 13:83-92, 1999.

Ding X, Wang D, Huang Q, et al: Distribution and heritability of peripheral eye length in Chinese children and adolescents: the Guangzhou Twin Eye Study, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:1048-1053, 2013.

French AN, Morgan IG, Burlutsky G, et al: Prevalence and 5- to 6-year incidence and progression of myopia and hyperopia in Australian schoolchildren, *Ophthalmology* 120(7):1482-1491, 2013.

Kleinstein RN, Sinnott LT, Jones-Jordan LA, et al: New cases of myopia in children, *Arch Ophthalmol* 130:1274-1279, 2012.

Klimek DL, Cruz OA, Scott WE, et al: Isoametropic amblyopia due to high hyperopia in children, *J AAPOS* 8:310-313, 2004.

Kuo A, Sinatra RB, Donahue SP: Distribution of refractive error in healthy infants, *J AAPOS* 7:174-177, 2003.

Larsson EK, Rydberg AC, Holmstrom GE: A population-based study of the refractive outcome in 10-year-old preterm and full-term children, *Arch Ophthalmol* 121:1430-1436, 2003.

Mayer DL, Hansen RM, Moore BD, et al: Cycloplegic refractions in healthy children aged 1 through 48 months, *Arch Ophthalmol* 119:1625-1628, 2001.

Morgan IG, Ohno-Matusi K, Saw SM: Mypoia, *Lancet* 379:1739-1746, 2012.

Paysse EA, Coats DK, Hussein MA, et al: Long-term outcomes of photorefractive keratectomy for anisometropic amblyopia in children, *Ophthalmology* 113: 169-176, 2006.

Sakimoto T, Rosenblatt MI, Azar DT: Laser eye surgery for refractive errors, *Lancet* 369:1432-1447, 2006.

Ton Y, Wysenbeek YS, Spierer A: Refractive error in premature infants, *J AAPOS* 8:534-538, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 621-1 Causas de déficit visual grave o ceguera en la infancia

CONGÉNITA
Hipoplasia o aplasia del nervio óptico
Displasia septoóptica
Coloboma óptico
Hidrocefalia congénita
Hidranencefalia
Porencefalia
Microencefalia
Encefalocele, sobre todo occipital
Anomalía de dondiego de día (síndrome de *morning glory*)
Aniridia
Microftalmía/anoftalmía
Anomalía de Peters
Anomalía de Rieger
Membrana pupilar persistente
Glaucoma
Cataratas
Vítreo primario hiperplásico persistente

FACOMATOSIS
Esclerosis tuberosa
Neurofibromatosis (asociación frecuente con glioma óptico)
Síndrome de Sturge-Weber
Enfermedad de von Hippel-Lindau

TUMORES
Retinoblastoma
Glioma óptico
Meningioma perióptico
Craneofaringioma
Glioma cerebral
Astrocitoma
Tumores posteriores e intraventriculares complicados con hidrocefalia
Seudotumor cerebral

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS
Enfermedad cerebral por almacenamiento
Gangliosidosis, sobre todo la enfermedad de Tay-Sachs, variante de Sandhoff, gangliosidosis generalizada
Otras lipidosis y lipofuscinosis ceroides, sobre todo enfermedades de comienzo tardío, como las de Jansky-Bielschowsky y la de Batten-Mayou-Spielmeyer-Vogt
Mucopolisacaridosis, sobre todo los síndromes de Hurler y de Hunter
Leucodistrofias (enfermedades desmielinizantes), sobre todo la leucodistrofia metacromática y la enfermedad de Canavan
Esclerosis desmielinizante (enfermedades mielinoclásticas), sobre todo la enfermedad de Schilder y la neuromielitis óptica de Devic
Tipos especiales: enfermedad de Dawson, enfermedad de Leigh, síndrome de Bassen-Kornzweig, enfermedad de Refsum
Degeneraciones retinianas: retinitis pigmentosa y sus variantes y el tipo congénito de Leber
Atrofias ópticas: tipo autosómico recesivo congénito, tipos autosómicos dominantes infantil y congénito, enfermedad de Leber y atrofias asociadas con ataxias hereditarias (de Behr, de Marie y de Sanger-Brown)

PROCESOS INFECCIOSOS E INFLAMATORIOS
Encefalitis, sobre todo síndromes de infección prenatal por *Toxoplasma gondii*, citomegalovirus, virus de la rubéola, *Treponema pallidum*, herpes simple
Meningitis, aracnoiditis
Coriorretinitis
Endoftalmitis
Tracoma
Queratitis
Uveítis

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS
Leucemia con afectación del sistema nervioso central

TRASTORNOS VASCULARES Y CIRCULATORIOS
Conectivopatías
Malformaciones arteriovenosas: hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea
Oclusión central de la retina

TRAUMATISMOS
Contusión o avulsión de nervios ópticos, quiasma, globo, córnea
Contusión o laceración cerebral
Hemorragia intracerebral, subaracnoidea o subdural
Desprendimiento de retina
Lesión por láser

FÁRMACOS Y TÓXICOS
Quinina
Etambutol
Metanol
Muchos otros

OTROS
Retinopatía del prematuro
Esclerocórnea
Reacción de conversión
Neuritis óptica
Osteopetrosis

Modificada de Kliegman R: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *Filadelfia, 1996, WB Saunders.*

El **tratamiento** suele consistir inicialmente en eliminar cualquier opacidad de los medios o prescribir las gafas adecuadas, para que pueda formarse una imagen nítida en la retina de ambos ojos. Luego se tapará el ojo sano (terapia de oclusión) o se dificultará su visión mediante gafas *(fogging)* o gotas (terapia de penalización), con el fin de estimular el desarrollo visual en el ojo más afectado. La oclusión puede conseguir una mejoría más rápida de la visión, aunque algunos niños toleran mejor la penalización con atropina. El mejor tratamiento para cada paciente debe elegirse de forma individualizada. Hay que explicar claramente la finalidad del tratamiento y supervisarlo con atención. Para evitar la ambliopía por privación en el ojo mejor es fundamental que el oftalmólogo controle al paciente con oclusión, sobre todo en los niños muy pequeños. En muchos casos hay que tranquilizar y apoyar a la familia durante el tratamiento. Aunque históricamente se consideraba la oclusión a tiempo completo como el mejor método para tratar los casos de ambliopía profunda, diversos estudios prospectivos han demostrado que algunos niños pueden lograr resultados similares con oclusiones a tiempo parcial o mediante el uso de colirio de atropina. Históricamente se aceptaba que los niños mayores no respondían al tratamiento de la ambliopía, pero los estudios recientes sugieren que se puede mejorar la visión en los niños considerados visualmente maduros con ambliopía, sobre todo de origen refractivo o anisometrópico, si se indica el tratamiento correcto.

DIPLOPÍA

La diplopía o visión doble casi siempre se debe a un mal alineamiento de los ejes visuales. Si la diplopía es de origen binocular desaparece al tapar uno de los ojos. Los niños afectados a menudo guiñan, se tapan un ojo con la mano o adoptan posturas anormales de la cabeza (giros o inclinaciones) para aliviar la sensación molesta. Estos comportamientos son importantes indicios de diplopía, sobre todo en niños que aún no hablan. *La aparición de este trastorno en cualquier niño requiere un estudio inmediato, ya que en ocasiones indica un problema serio, como hipertensión intracraneal, un tumor cerebral, una infección (enfermedad de Lyme), migraña, síndrome de Guillain-Barré o un tumor orbitario.*

La diplopía monocular es el resultado de luxaciones del cristalino, cataratas, ojo seco o ciertas alteraciones en los medios transparentes o la mácula. En este tipo de diplopía la oclusión del ojo que no la presenta no mejora los síntomas. *A menudo la diplopía monocular tiene un origen psicológico.*

SUPRESIÓN

En presencia de un estrabismo se produce diplopía porque se enfoca la misma imagen en dos zonas diferentes de la retina. En el niño visualmente inmaduro ocurre en ocasiones un proceso cortical que elimina la alteración de la visión doble. Este proceso activo se denomina *supresión*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y sólo tiene lugar en niños. Aunque la supresión elimina el molesto síntoma de la diplopía, es la percepción de una segunda imagen la que actúa como estímulo para mantener los ojos alineados correctamente. Una vez que aparece supresión puede hacerse constante un estrabismo intermitente o recidivar a edades más avanzadas un estrabismo tratado con éxito en la infancia.

AMAUROSIS

La amaurosis es la ausencia parcial o completa de visión, aunque el término suele reservarse para deterioros profundos, con ceguera total o casi total. Cuando este trastorno existe desde el nacimiento en el diagnóstico diferencial deben tenerse en cuenta posibles malformaciones congénitas, lesiones por infecciones, anoxia o hipoxia gestacionales o perinatales, traumatismos perinatales y enfermedades genéticas que pueden afectar al ojo o a las vías visuales. A menudo el motivo de la amaurosis se determina con facilidad mediante una exploración oftalmológica, por ejemplo si hay microftalmía acusada, opacificación corneal, cataratas densas, cicatrices coriorretinianas, defectos maculares, displasia retiniana o hipoplasia intensa del nervio óptico. Otras veces no se detecta una retinopatía en la exploración oftalmológica inicial o bien el defecto no radica en el ojo sino en el cerebro. En tales casos pueden ser especialmente útiles los estudios neurorradiológicos (RM o TC) y electrofisiológicos (electrorretinografía).

La amaurosis que se presenta en un niño con visión previa plantea problemas diferentes. En ausencia de una enfermedad ocular evidente (catarata, coriorretinitis, retinoblastoma, retinitis pigmentosa) deben tenerse en cuenta muchos trastornos neurológicos y sistémicos que pueden afectar a las vías visuales. La amaurosis de instauración rápida indica en ocasiones encefalopatía (hipertensión), procesos infecciosos o parainfecciosos, vasculitis, migraña, leucemia, intoxicaciones o traumatismos. También puede deberse a una enfermedad desmielinizante aguda que afecte a los nervios ópticos, el quiasma o el encéfalo. En algunos casos la pérdida brusca de visión es causada por una hipertensión craneal, una hidrocefalia que progresa con rapidez o por el fallo de una derivación quirúrgica. El deterioro visual más progresivo sugiere un tumor o una enfermedad neurodegenerativa. En los niños con pérdida progresiva de visión hay que descartar la existencia de un glioma del nervio óptico y el quiasma o de un craneofaringioma.

Las **manifestaciones clínicas** de la pérdida de visión varían según la edad y la capacidad del niño, el modo de instauración, la lateralidad y la gravedad del defecto. En ocasiones el primer indicio de amaurosis en un lactante es el **nistagmo** o el **estrabismo,** pudiendo pasar desapercibido durante cierto tiempo el deterioro visual. En los niños muy pequeños la timidez, la torpeza o los cambios de conducta pueden ser los primeros indicios. El retraso escolar o la indiferencia por las actividades del colegio son signos habituales en niños mayores. Los niños en edad escolar a menudo intentan disimular su trastorno y, en casos de progresión muy lenta, pueden no darse cuenta de la gravedad del problema; por el contrario, otros niños detectan y comunican muy pronto pequeñas alteraciones en su visión.

Cualquier indicio de pérdida de visión obliga a una revisión oftalmológica a fondo. Para poder evaluar completamente y averiguar la causa de la amaurosis infantil suele ser necesaria una investigación a fondo que incluya exámenes neurológicos, pruebas electrofisiológicas, estudios de neuroimagen y, en ocasiones, análisis metabólicos y genéticos. Además, deben atenderse los problemas educativos, sociales y emocionales que puedan surgir.

NICTALOPÍA

La nictalopía o ceguera nocturna se caracteriza por visión defectuosa cuando disminuye la iluminación. En general se debe a alteraciones de la función de los bastones, sobre todo en el tiempo de adaptación a la oscuridad y en el umbral perceptivo. La ceguera nocturna congénita estacionaria puede heredarse de forma autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al sexo y se asocia en ocasiones con miopía y nistagmo. Puede que al niño le cueste demasiado irse a dormir a una habitación oscura, lo que en ocasiones se confunde con un problema de conducta. La ceguera nocturna progresiva suele indicar una degeneración vitreorretiniana, de la retina o la coroides primaria o secundaria (v. cap. 630); también se asocia con hipovitaminosis A o fármacos retinotóxicos como la quinina.

TRASTORNOS PSICÓGENOS

Los problemas visuales de origen psicógeno son frecuentes en los niños en edad escolar, en quienes encontramos tanto reacciones de conversión como simulaciones voluntarias. El paciente suele referir una disminución de agudeza visual en uno o ambos ojos. Otra forma habitual es la contracción del campo visual. En ciertos casos se manifiesta por diplopía o poliopía (v. caps. 22 y 25).

Los datos más importantes para el diagnóstico son las reacciones emocionales poco apropiadas, la gesticulación excesiva, los resultados inconstantes en la exploración y la facilidad de sugestión. Es fundamental realizar una exploración oftalmológica completa para diferenciar entre trastornos visuales orgánicos y funcionales.

Los niños afectados suelen reaccionar bien si se les tranquiliza y se les sugestiona de manera positiva. Ciertos casos requieren atención psiquiátrica. De cualquier forma, hay que apoyar al paciente y evitar los castigos.

DISLEXIA

Se trata de la incapacidad para leer de forma correcta a pesar de tener un nivel intelectual normal. A menudo se habla indistintamente de *dislexia* o *discapacidad lectora*. La mayoría de los disléxicos también tiene problemas en la escritura. La dislexia es un trastorno primario de la lectura que debe diferenciarse de los problemas secundarios a una discapacidad intelectual, carencias ambientales o educativas y enfermedades físicas sistémicas u otras enfermedades orgánicas cerebrales u oculares. Como no hay ninguna prueba estándar para la dislexia el diagnóstico suele hacerse mediante la comparación de la capacidad lectora con la inteligencia y el nivel de lectura esperable. La dislexia es un trastorno del lenguaje que no se asocia con defectos oculares o de agudeza visual ni con problemas de motilidad o alineamiento ocular. Aunque se recomienda una exploración oftalmológica en todos los niños con dificultades para la lectura con el fin de diagnosticar y corregir cualquier problema de visión asociado, como defecto refractivo, ambliopía o estrabismo, el tratamiento oftalmológico no consigue mejorar la dislexia del desarrollo (v. cap. 34).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **622**

Anomalías de la pupila y el iris

Scott E. Olitsky, Denise Hug, Laura S. Plummer, Erin D. Stahl, Michelle M. Ariss y Timothy P. Lindquist

ANIRIDIA

El término *aniridia* no es correcto porque suele existir tejido iridiano, aunque sea hipoplásico (fig. 622-1). Dos tercios de los casos se heredan de modo autosómico dominante con un alto grado de penetrancia. El otro tercio corresponde a casos esporádicos atribuibles a mutaciones nuevas. La enfermedad es bilateral en el 98% de los pacientes con independencia del modo de transmisión y aparece en aproximadamente 1 de cada 50.000 individuos. La causa consiste en la mutación del gen *PAX6* en la región cromosómica 11p3.

La aniridia es un trastorno panocular, no un problema aislado del iris. Con frecuencia existe hipoplasia macular y del nervio óptico que originan visión reducida y nistagmo sensorial. La agudeza visual suele ser de 20/200 en la mayoría de los pacientes, aunque en ocasiones puede ser mejor. A menudo se encuentran otras malformaciones oculares que afectan a la córnea o el cristalino. La córnea puede ser pequeña y a veces se forma un infiltrado celular (pannus) en las capas superficiales de

booksmedicos.org

Bibliografía

Dutton G, Cleary M: Should we be screening for and treating amblyopia? *Br Med J* 327:1242-1243, 2003.

Friedman DI: Pearls: diplopia, *Semin Neurol* 30:54-65, 2010.

Gunton KB: Advances in amblyopia: what have we learned from PEDIG trials? *Pediatrics* 131:540-547, 2013.

Habib M, Giraud K: Dyslexia, *Handb Clin Neurol* 111:229-235, 2013.

Holmes JM, Clarke MP: Amblyopia, *Lancet* 367:1343-1351, 2006.

Olitsky SE, Nelson LB: Reading disorders in children, *Pediatr Clin North Am* 50: 213-224, 2003.

Pediatric Eye Disease Investigator Group: A randomized trial of atropine vs. patching for treatment of moderate amblyopia in children, *Arch Ophthalmol* 120:268-278, 2002.

Pediatric Eye Disease Investigator Group: A randomized trial of prescribed patching regimens for treatment of severe amblyopia in children, *Ophthalmology* 110:2075-2087, 2003.

Pediatric Eye Disease Investigator Group: A randomized trial of patching regimens for treatment of moderate amblyopia in children, *Arch Ophthalmol* 121:603-611, 2003.

Pediatric Eye Disease Investigator Group: Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years, *Arch Ophthalmol* 123:437-447, 2005.

Pediatric Eye Disease Investigator Group: Stability of visual acuity improvement following discontinuation of amblyopia treatment in children aged 7 to 12 years, *Arch Ophthalmol* 125:655-659, 2007.

Rahl JS, Cable N: Severe visual impairment and blindness in children in the UK, *Lancet* 362:1359-1364, 2003.

Shaywitz SE, Shaywitz BA: The science of reading and dyslexia, *J AAPOS* 7:158-166, 2003.

Simons K: Amblyopia characterization, treatment, and prophylaxis, *Surv Ophthalmol* 50:123-166, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 622-1 Aniridia parcial en un sujeto con un linaje autosómico dominante. *(De Hoyt CS, Taylor D, editores:* Pediatric ophthalmology and strabismus, *4.ª ed., Filadelfia, 2013, Elsevier Saunders, fig. 32.22, pág. 304.)*

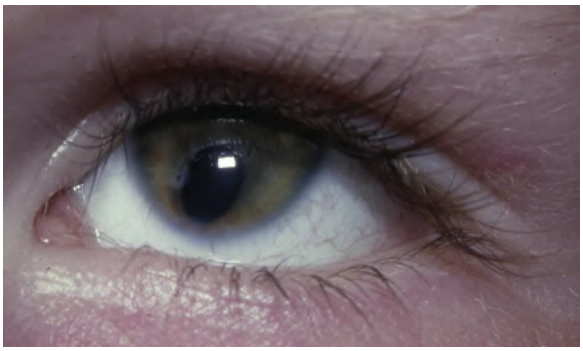

Figura 622-2 Coloboma («pupila en cerradura»). *(De Hoyt CS, Taylor D, editores:* Pediatric ophthalmology and strabismus, *4.ª ed., Filadelfia, 2013, Elsevier Saunders, fig. 38.11, pág. 372.)*

la periferia corneal, que se manifiesta clínicamente por una opacificación grisácea. Las anomalías del cristalino incluyen formación de cataratas y luxación total o parcial. Hasta el 75% de los sujetos con aniridia padecerá **glaucoma.**

Una quinta parte de los pacientes con aniridia **esporádica** desarrollará **un tumor de Wilms** (v. cap. 499.1).

El gen de la aniridia se relaciona muy estrechamente con el gen del tumor de Wilms; la asociación se debe a deleciones en esta región. Es especialmente interesante la asociación de aniridia, malformaciones genitourinarias, retraso mental y una deleción parcial en el brazo corto del cromosoma 11. Entre los sujetos afectados es más habitual la aparición de un tumor de Wilms. Se cree que sólo los pacientes con aniridia esporádica presentan riesgo de desarrollar un tumor de Wilms, aunque también se ha observado en un paciente con aniridia familiar. El tumor de Wilms suele aparecer antes del quinto año de vida, por lo que debe realizarse un cribado mediante ecografía renal en estos niños cada 3-6 meses hasta que cumplan los 5 años, en caso de presentar una deleción en la región 11p13.

COLOBOMA DE IRIS

Consiste en un defecto del desarrollo que puede presentarse como un defecto sectorial del iris, un agujero en su parénquima o una muesca en el borde pupilar (fig. 622-2). Los colobomas simples se transmiten a menudo de forma autosómica dominante y en ocasiones ocurren aislados o asociados con otras anomalías. El coloboma se forma cuando la hendidura embrionaria no se cierra por completo y, debido a la localización anatómica de ésta, siempre se localiza en la parte inferior, de manera que el iris adopta un aspecto de ojo de cerradura. El coloboma del iris puede ser la manifestación externa de un defecto más extenso en el cierre de la hendidura embrionaria que afecte también al fondo de ojo y al nervio óptico; en estos casos la visión puede estar gravemente afectada. Por tanto, todos los niños con coloboma del iris deben someterse a una exploración oftalmológica completa.

MICROCORIA

La microcoria (miosis congénita) se presenta como una pupila pequeña que no reacciona a la luz ni a la acomodación y que se dilata poco o nada con midriáticos. Puede ser unilateral o bilateral. En los casos bilaterales el grado de miosis puede diferir entre ambos ojos. El globo ocular puede ser por lo demás normal o mostrar otras anomalías del segmento anterior. La microcoria congénita suele transmitirse con un patrón autosómico dominante, aunque también aparece de forma esporádica.

MIDRIASIS CONGÉNITA

En este trastorno la pupila está dilatada, no se contrae apenas con la luz o la mirada cercana y responde mínimamente a los agentes mióticos. El iris es por lo demás normal y los niños afectados suelen estar sanos. Hay que descartar traumatismos, midriasis farmacológica o trastornos neurológicos. Muchos casos aparentes de midriasis congénita muestran anomalías estructurales en el iris central y se consideran una forma de aniridia.

DISCORIA Y CORECTOPIA

Se habla de discoria cuando la pupila tiene una forma anormal y de corectopia cuando tiene una posición anormal. Pueden ocurrir simultánea o aisladamente de forma congénita o adquirida.

La corectopia congénita suele ser bilateral y simétrica, y rara vez se trata de una anomalía aislada, ya que va acompañada de luxación del cristalino (ectopia del cristalino y la pupila). Ambas estructuras suelen estar desplazadas en direcciones opuestas. La ectopia de cristalino y pupila se hereda con patrón autosómico recesivo y es frecuente la consanguinidad. Se asocia a mutaciones en *ADAMTSL4,* que codifica una glucoproteína secretada en muchas partes del ojo y que se une a las microfibrillas de fibrilina-1, acelerando la biogénesis de dichas microfibrillas.

Cuando es adquirida, la alteración pupilar suele deberse a traumatismos o inflamación intraocular. El prolapso del iris tras una perforación ocular produce un pico pupilar que apunta a la herida. Las sinequias posteriores (adherencias del iris al cristalino) son frecuentes en las inflamaciones del segmento anterior de cualquier causa.

ANISOCORIA

Hay anisocoria cuando las pupilas tienen diferente tamaño, y puede deberse a trastornos locales o neurológicos. Por regla general, si la desigualdad es más acusada con iluminación brillante o en la mirada de cerca existe un defecto en la contracción pupilar y la pupila mayor es la anormal. Si la anisocoria aumenta con iluminación tenue existe un defecto de dilatación y la pupila más miótica es la patológica. Las causas neurológicas de anisocoria (lesiones parasimpáticas o simpáticas) deben diferenciarse de problemas locales como sinequias (adherencias), defectos congénitos del iris (colobomas, aniridia) y efectos farmacológicos. El **síndrome de Horner** es una importante causa de anisocoria (v. más adelante). Puede haber una anisocoria central aislada en niños por lo demás sanos.

PUPILA FIJA Y DILATADA

El diagnóstico diferencial de la midriasis arreactiva incluye la oftalmoplejía interna por una lesión central o periférica, la pupila de Hutchinson por herniación transtentorial, la pupila tónica, el bloqueo farmacológico y la iridoplejía secundaria a traumatismo ocular.

La causa más común de midriasis arreactiva es la instilación intencionada o accidental de un agente cicloplégico, sobre todo atropina y sustancias similares. Las lesiones centrales, como el pinealoma, causan en ocasiones oftalmoplejía interna en niños. Como la superficie externa del nervio motor ocular común transporta las fibras responsables de la contracción pupilar, la compresión de este nervio en su trayecto intracraneal puede ocasionar oftalmoplejía interna, incluso antes de que aparezcan ptosis o defectos de la motilidad ocular. Aunque la migraña oftalmopléjica es una causa frecuente de parálisis del III par con afectación pupilar en niños, también debe tenerse en cuenta el aneurisma intracraneal en el diagnóstico diferencial. La **pupila inflada** de la herniación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

transtentorial por hipertensión craneal suele ser unilateral y ocurrir en pacientes graves. La prueba de la pilocarpina sirve para diferenciar la iridoplejía neurológica del bloqueo farmacológico. En el primer caso la pupila dilatada se contrae al cabo de unos minutos de instilar 1-2 gotas de pilocarpina al 0,5-1%; si la pupila se ha dilatado con atropina la pilocarpina no producirá ningún efecto. Como la pilocarpina es un fármaco de acción prolongada no debe emplearse en situaciones agudas en las que deban vigilarse estrechamente los signos pupilares. Debido a la respuesta consensuada de la pupila a la luz ni siquiera la ceguera completa de un ojo causará una dilatación pupilar unilateral.

PUPILA TÓNICA

Se trata típicamente de una pupila dilatada que reacciona mal a la luz (la respuesta puede ser muy lenta o prácticamente nula), responde poco y con lentitud a la acomodación y se vuelve a dilatar de forma lenta y tónica. Estas características se explican por la hipersensibilidad colinérgica del esfínter tras una desnervación periférica (posganglionar) con reinervación imperfecta. Un aspecto típico de la pupila tónica es la sensibilidad a agentes colinérgicos diluidos. La instilación de pilocarpina al 0,125% produce una contracción significativa de la pupila afectada sin apenas variaciones en la otra pupila. Este trastorno suele ser unilateral.

Puede aparecer una pupila tónica tras la fase aguda de una iridoplejía parcial o completa. También se produce por traumatismos oculares u orbitarios, o se asocia a intoxicaciones o infecciones. La pupila tónica es poco habitual en la niñez y se debe en general a procesos infecciosos (sobre todo síndromes víricos) o traumatismos. Los lactantes y niños con disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day) también pueden presentar signos de pupila tónica, aunque se ha discutido la importancia de este hallazgo. Asimismo, se ha descrito pupila tónica en niños pequeños con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. La asociación de pupila tónica con disminución de los reflejos tendinosos profundos en mujeres jóvenes se denomina **síndrome de Adie.**

PUPILA DE MARCUS GUNN

Este defecto pupilar aferente relativo indica un problema de conducción asimétrico anterior al quiasma. Se pone de manifiesto mediante la prueba de la luz alternante, que permite comparar las respuestas pupilares directas y consensuadas en ambos ojos. Mientras los pacientes fijan la vista en un objeto lejano (para controlar la acomodación) se dirige una luz brillante de forma alternativa a cada ojo. En presencia de una lesión aferente estarán disminuidas la reacción fotomotora directa en el ojo afectado y la consensuada en el otro ojo. Cuando se mueve la luz al ojo mejor o sano ambas pupilas reaccionan de manera normal (se contraen). Al volver a iluminar el ojo afectado ambas pupilas se dilatarán parcialmente, reflejando el defecto de conducción. Se trata de una prueba muy sensible y útil para detectar enfermedades del nervio óptico y la retina, aunque sólo es anormal si hay una diferencia «relativa» entre las propiedades conductoras de los nervios ópticos. Por tanto, los pacientes con neuropatías ópticas bilaterales y simétricas no presentarán defecto pupilar aferente. En algunos niños con ambliopía puede encontrarse un leve defecto aferente.

SÍNDROME DE HORNER

Los principales signos de parálisis oculosimpática (síndrome de Horner) son miosis, ptosis leve y enoftalmos aparente ipsilaterales, con discreta elevación del párpado inferior en el lado afectado debida a la leve ptosis. Los pacientes también presentan a veces menor sudoración facial, aumento de la amplitud de acomodación y descenso transitorio de la presión intraocular. Si la parálisis de las fibras simpáticas oculares se produce antes de los 2 años de edad puede ocurrir una heterocromía de iris con hipopigmentación en el lado afectado (fig. 622-3).

La parálisis oculosimpática puede deberse a lesiones (tumores, traumatismos, infartos) del mesencéfalo, el tronco del encéfalo, la médula espinal superior, el cuello, la fosa craneal media o la órbita. La parálisis oculosimpática congénita, a menudo asociada con parálisis braquial de Klumpke, es relativamente frecuente, aunque los signos oculares, sobre todo la anisocoria, pueden pasar desapercibidos durante años. También hay casos de síndrome de Horner en niños sometidos a cirugía torácica. El síndrome de Horner congénito se asocia también con anomalías

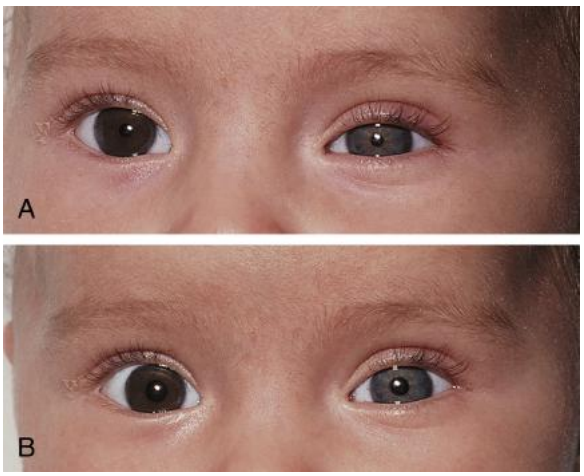

Figura 622-3 Síndrome de Horner congénito izquierdo en el que se observa ptosis palpebral superior e inferior y heterocromía de iris, siendo el ojo afectado el de color más claro. **A,** Bajo una luz intensa y **(B)** a oscuras. *(De Hoyt CS, Taylor D, editores:* Pediatric ophthalmology and strabismus, *4.ª ed., Filadelfia, 2013, Elsevier Saunders, fig. 63.9, pág. 661.)*

vertebrales y quistes enterógenos. En algunos bebés y niños el síndrome de Horner es el signo de presentación de un tumor mediastínico o cervical, sobre todo un neuroblastoma. También pueden existir causas menos frecuentes de síndrome de Horner, como lesiones vasculares, durante la infancia. En muchos casos no es posible identificar la causa del síndrome de Horner congénito. De forma esporádica este trastorno puede tener una asociación familiar.

Cuando no esté clara la causa del síndrome de Horner se deben realizar estudios como pruebas de imagen craneales, cervicales y torácicas, así como la determinación de catecolaminas en orina de 24 horas. En ocasiones es útil la observación de fotografías e informes antiguos para establecer la edad de comienzo del síndrome de Horner.

La prueba de la cocaína sirve para diagnosticar la parálisis oculosimpática; una pupila normal se dilatará a los 20-45 minutos de la instilación de 1-2 gotas de cocaína al 4%, mientras que la pupila miótica en la parálisis oculosimpática se dilatará poco o nada. En algunos casos existe una hipersensibilidad por desnervación a la fenilefrina diluida; 1-2 gotas de una solución al 1% hará que se dilate la pupila afectada, pero no la normal. Por otra parte, la instilación de hidrobromuro de hidroxianfetamina al 1% dilatará la pupila sólo en caso de que la neurona simpática posganglionar esté intacta.

REACCIÓN PUPILAR PARADÓJICA

Algunos niños muestran una contracción paradójica de la pupila en la oscuridad. Al apagar la luz se produce una rápida contracción inicial, pero luego las pupilas se van dilatando con lentitud. La respuesta a la estimulación luminosa directa y el reflejo de proximidad son normales. No se conoce bien el mecanismo, pero la contracción pupilar paradójica en penumbra podría deberse a anomalías retinianas o del nervio óptico. Este fenómeno se ha observado en niños con ceguera nocturna estacionaria congénita, albinismo, retinitis pigmentosa, amaurosis congénita de Leber y enfermedad de Best. También se ha descrito en pacientes con anomalías del nervio óptico, neuritis óptica, atrofia óptica y, posiblemente, en ambliopes. Por ello, los niños que presenten una contracción paradójica de la pupila a la oscuridad deben ser sometidos a una exploración oftalmológica minuciosa.

MEMBRANA PUPILAR PERSISTENTE

La involución de la membrana pupilar y la cápsula vascular anterior del cristalino suele completarse durante el quinto o sexto mes de desarrollo fetal. Es frecuente observar algunos vestigios de membrana pupilar en los recién nacidos, sobre todo prematuros. Estas membranas son bandas no pigmentadas de vasos obliterados que cruzan la pupila y

booksmedicos.org

pueden anclarse de manera secundaria en el cristalino o la córnea. Estos vestigios tienden a atrofiarse con el tiempo y no suelen representar problema alguno. No obstante, en algunos casos queda una cantidad considerable de este tejido que tapa la pupila y dificulta la visión. En casos raros los elementos vasculares son permeables y su rotura puede causar hipema.

Hay que plantearse el tratamiento para evitar la ambliopía en bebés con una membrana pupilar persistente tan extensa que dificulte la visión en los primeros meses de vida. En algunos casos es suficiente una terapia con midriáticos y oclusión, pero en otros debe recurrirse a la cirugía para lograr una abertura pupilar suficiente.

HETEROCROMÍA

En la heterocromía los dos iris son de diferente color (heterocromía iridium) o bien una porción de un iris presenta un color diferente del resto (heterocromía iridis). La heterocromía aislada puede heredarse con patrón autosómico dominante. La heterocromía congénita en ocasiones forma parte del síndrome de Waardenburg, un trastorno autosómico dominante caracterizado principalmente por desplazamiento lateral de los cantos internos y los puntos lagrimales, alteraciones pigmentarias (en general un mechón blanco central y parches cutáneos de hipopigmentación) e hipoacusia. También puede haber cambio del color del iris por traumatismos, hemorragias, inflamación intraocular (iridociclitis, uveítis), tumores intraoculares (sobre todo retinoblastoma), la presencia de un cuerpo extraño intraocular, glaucoma, atrofia de iris, parálisis oculosimpática (síndrome de Horner), melanosis ocular, cirugía intraocular previa y ciertos fármacos para el tratamiento del glaucoma.

OTRAS LESIONES DEL IRIS

Los nódulos bien definidos del iris, o **nódulos de Lisch,** son frecuentes en los pacientes con neurofibromatosis (v. cap. 596.1). Representan hamartomas melanocíticos del iris y varían desde áreas pigmentadas poco elevadas hasta excrecencias esféricas prominentes. Los nódulos no interfieren con la visión. Los nódulos de Lisch se encuentran en el 92-100% de los individuos con neurofibromatosis mayores de 5 años y su identificación con la lámpara de hendidura ayuda a completar los criterios para confirmar el diagnóstico de esta enfermedad.

En la leucemia (v. cap. 495) puede haber infiltración del iris, a veces con **hipopión** o acumulación de leucocitos en la cámara anterior que puede anunciar una recidiva o la afectación del sistema nervioso central.

El **xantogranuloma juvenil** (nevoxantoendotelioma; v. cap. 670) del ojo se presenta como una masa o placa carnosa de color amarillento en el iris, en general asociada con hipema espontáneo (hemorragia en la cámara anterior), glaucoma o enrojecimiento ocular con signos de uveítis. En todos los lactantes o niños con hipema espontáneo deben buscarse lesiones cutáneas de xantogranuloma. En muchos casos la lesión ocular responde a los corticoides tópicos.

LEUCOCORIA

Consiste en la presencia de una pupila blanca, también llamada reflejo de ojo de gato. Los principales diagnósticos que hay que descartar en cualquier niño con leucocoria son la catarata, el vítreo primario hiperplásico persistente, la retinopatía del prematuro cicatricial, el desprendimiento de retina y la retinosquisis, la granulomatosis por larvas y el retinoblastoma (fig. 622-4). También deben tenerse en cuenta la endoftalmitis, la hemorragia vítrea organizada, la oftalmopatía leucémica, la retinopatía exudativa (como en la enfermedad de Coats) y otras enfermedades menos frecuentes, como el meduloepitelioma, la gliosis retiniana masiva, el seudotumor retiniano de la enfermedad de Norrie, el llamado seudoglioma del síndrome de Bloch-Sulzberger, la displasia retiniana y las lesiones retinianas de las facomatosis. También puede haber un reflejo blanco en los colobomas del fondo de ojo, las cicatrices coriorretinianas grandes y la mielinización ectópica de las fibras nerviosas de la retina. La leucocoria debe ser derivada de manera inmediata al oftalmólogo para un estudio completo.

A menudo se llega al diagnóstico mediante una exploración directa del ojo con oftalmoscopia y biomicroscopia. También pueden ser útiles la ecografía y las pruebas radiológicas. En ocasiones sólo se alcanza el diagnóstico mediante el estudio anatomopatológico.

Figura 622-4 Leucocoria. Reflejo pupilar blanco en un niño con retinoblastoma.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **623**

Trastornos del movimiento y alineamiento oculares

Scott E. Olitsky, Denise Hug, Laura S. Plummer, Erin D. Stahl, Michelle M. Ariss y Timothy P. Lindquist

ESTRABISMO

El estrabismo o desalineamiento de los ojos es uno de los problemas oftalmológicos más frecuentes en niños y afecta aproximadamente al 4% de los menores de 6 años. Este trastorno puede producir pérdida de visión (ambliopía) y tener efectos psicológicos importantes. La detección y el tratamiento precoces son fundamentales para evitar el deterioro visual permanente. De los niños con estrabismo el 30-50% sufre ambliopía. La restauración del alineamiento correcto del eje visual debe lograrse en fases precoces del desarrollo visual para que estos niños adquieran una visión binocular normal. El término estrabismo significa «desviar la mirada o mirar torcido». Hay muchos términos relacionados que conviene conocer.

La **ortoforia** es el estado de equilibrio ocular perfecto, en el que el aparato oculomotor consigue que los ojos estén coordinados y alineados en todas las posiciones de la mirada para cualquier distancia. Incluso cuando se interrumpe la fusión, como al ocluir un ojo, los individuos ortofóricos mantienen un alineamiento perfecto. La ortoforia es infrecuente, porque la mayoría de los sujetos tienen una pequeña desviación latente (heteroforia).

La **heteroforia** es la tendencia latente a desviar un ojo. Esta desviación latente se controla en general gracias a los mecanismos fusionales que mantienen la visión binocular y evitan la diplopía. El ojo se desvía sólo en ciertas circunstancias, como fatiga, enfermedad y estrés, o en las pruebas que impiden la fusión normal (como cuando se tapa un ojo). Si el grado de heteroforia es grande puede originar síntomas molestos, como diplopía transitoria, cefaleas o astenopía (fatiga visual). Es habitual encontrar en los individuos normales cierto grado de heteroforia que suele ser asintomática.

La **heterotropia** es el desalineamiento ocular constante. Se produce por la incapacidad de los mecanismos fusionales para controlar la desviación. Las tropias pueden ser alternantes y afectar a ambos ojos, o bien ser unilaterales. En la tropia alternante no hay preferencia para fijar con uno u otro ojo: los dos se desvían con igual frecuencia. La visión suele ser normal en ambos ojos porque se usan alternativamente. La tropia unilateral es una situación más grave porque es siempre un ojo el desviado. El ojo no desviado se convierte en dominante, por lo que el otro puede sufrir pérdida de visión o ambliopía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chandra A, Aragon-Martin JA, Hughes K, et al: A genotype-phenotype comparison of ADAMTSL4 and FBN1 in isolated ectopia lentis, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:4889-4896, 2012.

Cross HE: Ectopia lentis et pupillae, *Am J Ophthalmol* 88:381-384, 1979.

Frank JW, Kushner BJ, France TD: Paradoxic pupillary phenomenon: A review of patients with pupillary constriction to darkness, *Arch Ophthalmol* 106:1564-1566, 1988.

Greenwald MJ, Folk ER: Afferent pupillary defects in amblyopia, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 20:63-67, 1983.

Jeffery AR, Ellis FJ, Repka MX, et al: Pediatric Horner syndrome, *J AAPOS* 2: 159-167, 1998.

Loewenfeld IE: Simple, central" anisocoria: A common condition seldom recognized, *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 83:832, 1977.

Lopez J, Fisher PG: The eyes have it: the significance of unilateral ptosis, *J Pediatr* 160:703-704, 2012.

Maloney WF, Younge BR, Moyer NJ: Evaluation of the causes and accuracy of pharmacologic localization in Horner syndrome, *Am J Ophthalmol* 90:394-402, 1980.

Miller NR, Newman NJ, Biousse V, et al: *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology: The Essentials*, Philadelphia, 2008, Lippincott, Williams & Wilkins, pp 299-301.

Rennie IG: Don't it make my blue eyes brown: heterochromia and other abnormalities of the iris, *Eye (Lond)* 26:29-50, 2012.

Thompson HS: Segmental palsy of the iris sphincter in Adie's syndrome, *Arch Ophthalmol* 96:1615-1620, 1978.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En el estrabismo es frecuente describir el tipo de desviación, ya que esto orienta sobre las causas y las posibilidades terapéuticas. Los prefijos *endo-*, *exo-*, *hiper-* e *hipo-* se añaden a los términos *foria* y *tropia* para definir el tipo de desviación. Las endoforias y las endotropias son desviaciones hacia dentro o convergentes, mientras que en las exoforias y exotropias los ojos se desvían hacia fuera o divergen. En las hiperdesviaciones e hipodesviaciones el ojo se desvía hacia arriba o abajo, respectivamente. En casos de estrabismo unilateral se puede incluir el ojo desviado en la descripción (p. ej., endotropia izquierda).

Diagnóstico

Se pueden usar muchas técnicas diagnósticas para valorar el alineamiento y los movimientos de los ojos en los casos de estrabismo. En el niño con estrabismo o cualquier otro trastorno ocular es obligatorio determinar la agudeza visual. La disminución de visión en un ojo requiere descartar un estrabismo u otras anomalías, que podrían pasarse por alto en una exploración superficial. Incluso las desviaciones estrábicas de pocos grados de magnitud, inapreciables a simple vista, producen en ocasiones ambliopía y una pérdida de visión importante.

Las pruebas de los reflejos luminosos corneales son quizá las más rápidas y fáciles en el diagnóstico del estrabismo. Resultan especialmente útiles en niños que no colaboran o con mala fijación ocular. Para realizar la **prueba de los reflejos corneales de Hirschberg** el examinador proyecta una luz sobre la córnea de ambos ojos de manera simultánea mientras el niño mira hacia ella. Se compara entonces la situación del reflejo luminoso en la córnea de cada ojo. Si los ojos están alineados los reflejos son simétricos y, debido a la relación entre la córnea y la mácula, ligeramente nasales al centro de la pupila. Si existe estrabismo el reflejo es asimétrico y se ve descentrado en un ojo. El método de Krimsky se basa en colocar prismas delante de uno o ambos ojos para alinear los reflejos luminosos corneales. La potencia del prisma necesario para alinearlos indica el grado de desviación. Aunque se trata de una prueba rutinaria sencilla, el estudio de los reflejos luminosos cornales puede pasar por alto un estrabismo de ángulo pequeño o intermitente.

Las **pruebas de oclusión** *(cover tests)* para el estrabismo requieren la atención y colaboración del niño, una movilidad ocular adecuada y una visión razonablemente buena en los dos ojos. Si falla cualquiera de estas condiciones los resultados de estas pruebas pueden no ser válidos. Estas pruebas incluyen la de tapar-destapar *(cover-uncover)* y la de oclusión alternante. En la primera de ellas el niño mira un objeto alejado, preferiblemente a 6 m. En los pacientes mayores de 3 años suele recurrirse a una escala de optotipos, mientras que para los niños más pequeños se emplea un juguete de colores vivos o que emita ruido y llame su atención. Mientras el niño mira el objeto de fijación el examinador le tapa un ojo y observa el movimiento del otro. Si no ocurre ningún movimiento no hay desviación aparente de ese ojo. Después de examinar un ojo se repite la prueba para el otro. En la prueba de oclusión alternante el examinador tapa y destapa cada ojo con rapidez, pasando de un lado a otro. Si el niño tiene cualquier desviación ocular el ojo se mueve rápidamente al pasar el oclusor al otro ojo. Tanto la prueba de tapar-destapar como la de oclusión alternante deben realizarse para cerca y lejos, con y sin gafas. La prueba de tapar-destapar diferencia las tropias o desviaciones manifiestas de las desviaciones latentes o forias.

Manifestaciones clínicas y tratamiento

La clasificación etiológica del estrabismo es compleja y debe distinguirse el tipo de desviación según la causa, y existen formas concomitantes e incomitantes.

Estrabismo concomitante

Es el tipo más habitual. No suele haber defectos en los músculos extraoculares. El grado de desviación es más o menos constante en las diversas posiciones de la mirada.

El **seudoestrabismo** (seudoendotropia) es uno los motivos de consulta pediátrica más frecuente en lactantes. Se caracteriza por un estrabismo aparente, aunque los ejes visuales están alineados de manera correcta. Este aspecto se debe a un puente nasal ancho y plano, a pliegues epicantales prominentes o a una distancia interpupilar estrecha. El observador ve en la zona nasal menos esclerótica blanca de lo normal y el ojo parece estar desviado hacia la nariz, sobre todo cuando el niño mira de lado. Los padres a menudo refieren que cuando su hijo mira de lado el ojo se le esconde. La seudoendotropia puede diferenciarse del verdadero estrabismo porque los reflejos luminosos corneales son simétricos en ambos ojos y la prueba de tapar-destapar no detecta movimiento de refijación. Una vez confirmada la seudoendotropia hay que tranquilizar a los padres y explicarles que se corregirá con el tiempo, porque al crecer el niño el puente nasal se hace más prominente y desplaza los pliegues epicantales, con lo que la esclerótica nasal se equipara a la cantidad visible en la parte lateral. Lo que termina desapareciendo es la desviación aparente del ojo. Muchos padres creen que sus hijos tienen realmente una endotropia pero que se curará sola; como los niños con seudoestrabismo pueden padecer más adelante un verdadera endotropia hay que advertir a los padres y pediatras que si la desviación aparente no mejora conviene revisar al paciente.

Las **endodesviaciones** constituyen el tipo más frecuente de estrabismo en los niños y representan más del 50% de todas las desviaciones oculares. El término *endotropia congénita* es confuso, porque son pocos los niños con este diagnóstico que realmente nacen con estrabismo. Se denominan así los casos de estrabismo diagnosticados antes de los 6 meses de edad, por lo que algunos autores prefieren hablar de **endotropia del lactante.**

Muchos niños presentan endotropia del lactante entre los 2-4 meses de edad (desalineaciones neonatales) que se resuelven de forma espontánea en la mayoría de los casos. Las que se resuelven sin tratamiento suelen hacerlo a las 10-12 semanas de vida y consisten en desviaciones intermitentes o variables, mientras que aquellas que requieren una intervención activa son la presencia de endotropia persistente (10 semanas-6 meses de vida), endotropia constante (40 dioptrías prismáticas [DP]), un error refractivo ≤ + 3 dioptrías de hipermetropía y ausencia de prematuridad, retrasos del desarrollo, meningitis, nistagmo, alteraciones oculares y estrabismo incomitante o paralítico. En la figura 623-1 se detalla la forma de evaluar al paciente.

Por regla general, el ángulo de las endodesviaciones congénitas es grande y constante (fig. 623-2). Como la desviación es grande, a menudo existe fijación cruzada, es decir, que el niño mira a la derecha con su ojo izquierdo y a la izquierda con el derecho. En la fijación cruzada el paciente tiende a no alejar los ojos de la nariz (abducción), lo que puede simular una parálisis bilateral del VI par. Puede demostrarse que hay abducción con la maniobra de la cabeza de muñeca o tapando un ojo durante un período breve. Los niños con endotropia congénita tienen defectos de refracción con la misma frecuencia que los niños normales de la misma edad. En esto se diferencian del alto grado de hipermetropía típico de la endotropia acomodativa. La **ambliopía** es bastante habitual en los niños con endotropia congénita.

El objetivo principal del tratamiento de la endotropia congénita es eliminar o reducir en lo posible la desviación. En teoría esto conllevaría una visión normal en cada ojo, alineamiento ocular y desarrollo de visión binocular. El tratamiento precoz tiene más posibilidades de conseguir visión binocular, que sirve para mantener el alineamiento ocular a largo plazo. Una vez que se ha tratado la ambliopía asociada se realiza una intervención quirúrgica para alinear los ojos. Incluso aunque éstos se alineen de manera satisfactoria con una operación, es normal que aparezcan con posterioridad desviaciones verticales en estos niños, sobre todo hiperfunción del músculo oblicuo inferior y desviación vertical disociada. En la primera de ellas la hiperfunción del músculo oblicuo inferior produce una elevación del ojo más próximo a la nariz en la mirada lateral (fig. 623-3). En la desviación vertical disociada un ojo se desplaza con lentitud hacia arriba sin que el otro se mueva. En ambas desviaciones puede ser necesaria una nueva operación.

Es importante que los padres comprendan que aunque la primera intervención quirúrgica tenga éxito puede ser sólo el primer paso del tratamiento. Como muchos niños pueden presentar nuevas desviaciones o ambliopía con posterioridad deben ser vigilados estrechamente durante todo el período de maduración visual.

La *endotropia acomodativa* se define como una «desviación convergente de los ojos asociada con la activación del reflejo de acomodación

booksmedicos.org

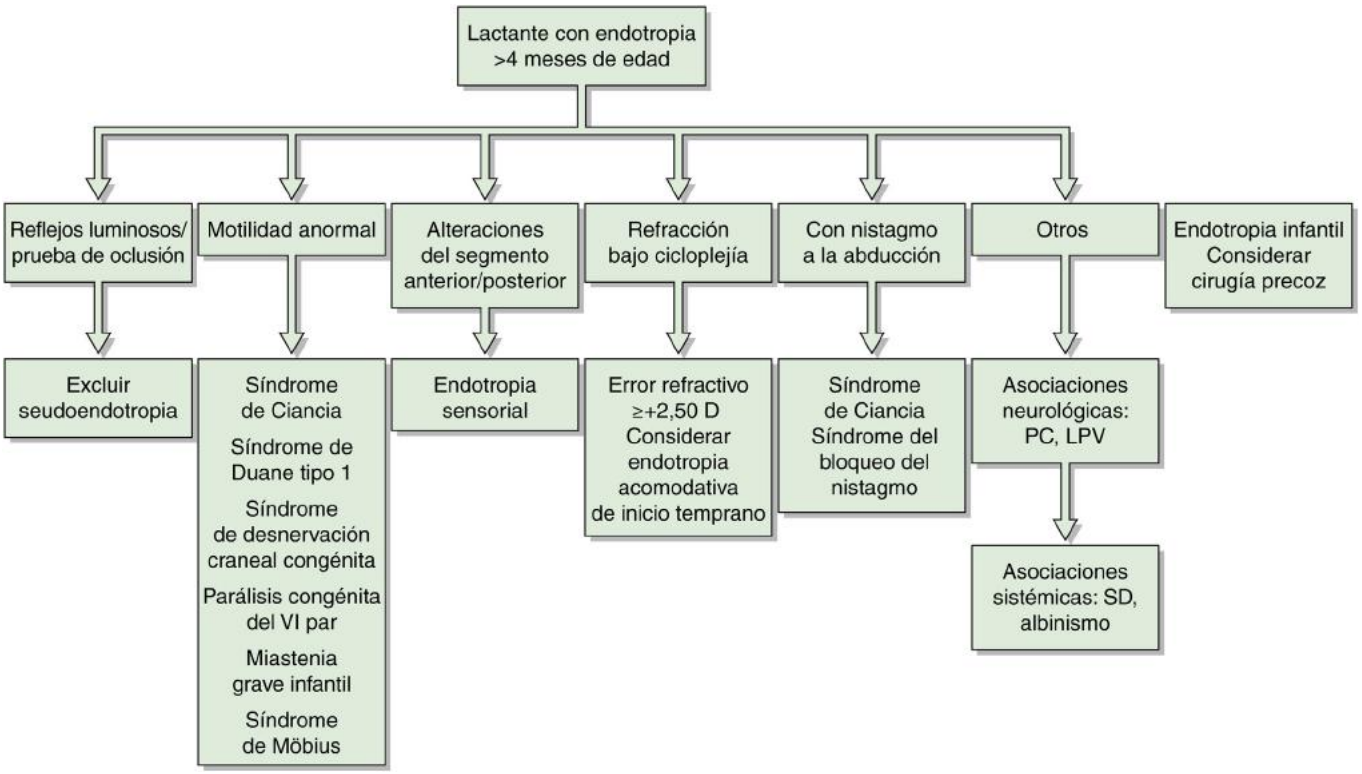

Figura 623-1 **Estudio de un lactante >4 meses de edad con endotropia.** LPV, leucomalacia periventricular; PC, parálisis cerebral; SD, síndrome de Down. *(De Hoyt CS, Taylor D, editores:* Pediatric ophthalmology and strabismus, *4.ª ed., Filadelfia, 2013, Elsevier Saunders, fig. 74.4, pág. 767.)*

Figura 623-2 **Endotropia congénita.** Obsérvese el gran ángulo de desviación.

(de enfoque)». Suele ocurrir en niños de 2-3 años con estrabismo adquirido intermitente o constante. Hay ambliopía en la mayoría de los casos.

En el mecanismo de la endotropia acomodativa intervienen la hipermetropía no corregida, la acomodación y la convergencia acomodativa. La imagen enfocada por un ojo hipermétrope es borrosa. Si el grado de hipermetropía no es muy acusado esta borrosidad puede eliminarse mediante la acomodación (enfoque del cristalino). La acomodación está estrechamente ligada a la convergencia (movimiento de los ojos hacia la nariz). Si el defecto hipermetrópico del niño es alto y el grado de convergencia asociada con cada unidad de esfuerzo acomodativo también es posible que el paciente sufra endotropia.

Para tratar la endotropia acomodativa se prescribe inicialmente la corrección hipermetrópica completa. Estas gafas suprimen la necesidad

Figura 623-3 Hiperfunción del músculo oblicuo inferior.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 623-4 Endotropia acomodativa. Control de la desviación con lentes correctoras.

de acomodar y eliminan así la endotropia (fig. 623-4). Aunque muchos padres se preocupan porque creen que sus hijos se resistirán a llevar gafas, los beneficios de la visión binocular y el menor esfuerzo necesario para ver con nitidez suponen un estímulo para usarlas y las gafas suelen ser bien aceptadas. En ocasiones la corrección hipermetrópica completa consigue alinear los ojos en la mirada lejana, pero queda una desviación residual de cerca, que puede observarse o tratarse con lentes bifocales o cirugía.

Es importante advertir a los padres de los niños con endotropia acomodativa que el estrabismo puede empeorar aparentemente cuando no se llevan puestas las gafas prescritas. Los padres suelen decir que antes de llevar gafas el niño tenía una desviación pequeña, pero que se ha hecho más grande al quitarse las gafas, y a veces creen que las gafas han aumentado el estrabismo. Este aparente empeoramiento se debe a que el niño sigue acomodando para enfocar de forma adecuada cuando se quita las gafas y este esfuerzo acomodativo aumenta la endotropia.

La mayoría de los niños mantiene los ojos derechos tras el tratamiento inicial. Como la hipermetropía suele disminuir con los años, los pacientes pueden prescindir de las gafas y seguir con los ojos alineados. En algunos pacientes persiste una endodesviación residual, incluso con las gafas puestas (endotropia no acomodativa), sobre todo si ha pasado cierto tiempo entre la aparición de la endotropia acomodativa y el tratamiento. En otros el estrabismo puede controlarse al principio con las gafas y luego empeorar a pesar de las lentes (deterioro). Está indicada la cirugía para el componente no acomodativo de la endotropia o si se produce deterioro con el fin de recuperar la visión binocular.

Las **exodesviaciones** constituyen el segundo tipo más frecuente de desalineamiento. La desviación divergente puede ser intermitente o constante; la exotropia intermitente es la más habitual en la infancia. Se caracteriza por una desviación hacia fuera de un ojo, en general cuando el niño mira a lo lejos, que se hace más frecuente con la fatiga o las enfermedades. La exposición a una luz brillante puede causar un cierre reflejo del ojo exotrópico. Como los ojos pueden mantenerse derechos al principio durante la mayoría del tiempo, la agudeza visual suele ser buena en ambos ojos y la visión binocular normal.

La edad de comienzo de la exotropia intermitente varía, aunque suele situarse entre los 6 meses y los 4 años. La decisión de intervenir quirúrgicamente se basa en la magnitud y la frecuencia de la desviación. Si ésta es pequeña y poco frecuente parece razonable observar su evolución. Si la exotropia es grande o aumenta su frecuencia, está indicada la cirugía para mantener una visión binocular normal.

La exotropia constante en raras ocasiones es congénita. Ciertas enfermedades neurológicas o anomalías de la órbita ósea, como la enfermedad de Crouzon, se asocian con estrabismo divergente. La exotropia a edades avanzadas de la vida representa en ocasiones el deterioro de una exotropia intermitente infantil. La cirugía puede restaurar la visión binocular incluso en los casos de larga evolución.

Estrabismo incomitante

Cuando existe una paresia o parálisis de algún músculo se produce un desequilibrio muscular en el que la desviación ocular varía según la dirección de la mirada. Las paresias musculares de comienzo reciente se caracterizan por síntomas de diplopía que empeora en una dirección y por la presencia de una desviación ocular que aumenta en el campo de acción del músculo parético; su magnitud es mayor cuando el niño fija con el ojo afectado. Es importante diferenciar la paresia o parálisis en un músculo extraocular de las desviaciones concomitantes porque las formas incomitantes de estrabismo a menudo se asocian con traumatismos, enfermedades sistémicas o anomalías neurológicas.

Parálisis del III par

En los niños las parálisis del III par suelen ser congénitas. Esta forma congénita se asocia a menudo con anomalías embriológicas o traumatismos obstétricos. Las parálisis adquiridas del III par en un niño pueden ser un signo ominoso de problemas neurológicos como neoplasias o aneurismas intracraneales. También se deben en ocasiones a causas menos graves, como infecciones, traumatismos cefálicos, síndromes posvirales o migraña.

La parálisis del III par, sea congénita o adquirida, suele producir exotropia. En esta situación la exotropia se acompaña de hipotropia o desviación hacia abajo del ojo afectado, así como de ptosis parcial o completa del párpado superior. Esta desviación típica se debe a la acción no contrarrestada de los músculos restantes, el recto lateral y el oblicuo superior. Si se ve afectada la rama interna del III par también habrá dilatación pupilar. Los movimientos oculares en dirección nasal, superior e inferior suelen estar limitados. Además, en los casos congénitos o traumáticos de parálisis del III par, los hallazgos clínicos y el tratamiento pueden variar de forma considerable si las fibras regeneradas se dirigen erróneamente (regeneración aberrante). Este tipo de regeneración se caracteriza por movimientos anómalos y paradójicos del párpado, el ojo y la pupila, como por ejemplo elevación del párpado, miosis o depresión del globo al intentar aducir el ojo.

Parálisis del IV par

Estas parálisis pueden ser congénitas o adquiridas. Como este nervio tiene un largo trayecto intracraneal es muy susceptible a los traumatismos craneoencefálicos. No obstante, en los niños las parálisis del IV par son más a menudo congénitas que traumáticas. Esta parálisis produce debilidad del músculo oblicuo superior, que origina desviación hacia arriba del ojo o hipertropia. Como el músculo antagonista oblicuo inferior no es contrarrestado el ojo afectado se eleva cuando mira hacia la nariz. Los niños presentan por regla general una inclinación de la cabeza hacia el hombro del lado opuesto a la parálisis, con descenso del mentón y cara girada hacia el lado sano. Esta posición aleja el ojo del área de máxima acción del músculo afectado, por lo que consigue reducir la desviación y la diplopía asociada. El tortícolis prolongado puede inducir asimetría facial. Como la posición anormal de la cabeza mantiene el alineamiento ocular del niño la ambliopía es rara. Al no existir alteraciones en los músculos cervicales, los intentos de corregir el tortícolis mediante ejercicios y cirugía del cuello son ineficaces. La parálisis del oblicuo superior puede ser difícil de reconocer porque a veces las desviaciones cefálica y ocular son mínimas. Debe llevarse a cabo una operación sobre los músculos oculares para mejorar el alineamiento ocular y eliminar la posición cefálica anormal.

Parálisis del VI par

Estas parálisis ocasionan un estrabismo acusado con incapacidad para mover el ojo hacia fuera. Los niños presentan a menudo giro de la cabeza hacia el músculo paralizado, ya que esta posición les permite conservar

booksmedicos.org

la visión binocular. La endotropia es mayor cuando el ojo se mueve hacia el músculo afectado.

Las parálisis congénitas del VI par son raras. La limitación en la mirada lateral en un bebé suele asociarse con otros trastornos, como la endotropia congénita o el síndrome de retracción de Duane. En los recién nacidos pueden ocurrir paresias transitorias del VI par, que suelen desaparecer de forma espontánea antes de 6 semanas; estas paresias parecen deberse a la hipertensión craneal asociada con el trabajo de parto.

Las parálisis adquiridas del VI par en la infancia son en ocasiones un signo ominoso, ya que este nervio es susceptible a los aumentos de presión intracraneal asociados con hidrocefalia y tumores intracraneales. Otras causas de lesión del VI par en niños incluyen los traumatismos, las malformaciones vasculares, la meningitis y el síndrome de Gradenigo. En lactantes y niños mayores puede haber una parálisis benigna del VI par, indolora y adquirida, que suele estar precedida por un proceso febril o una infección de la vía respiratoria superior, y en ocasiones es recurrente. En general la parálisis se recupera por completo. Aunque no es infrecuente, hay que descartar otras causas de parálisis aguda del VI par antes de establecer este diagnóstico.

Síndromes con estrabismo

Las formas especiales de estrabismo presentan características clínicas poco habituales. La mayoría se deben a anomalías estructurales de los músculos extraoculares o los tejidos adyacentes. La mayoría de estos síndromes estrábicos dan lugar a desviaciones incomitantes.

Déficit monocular de la elevación

El déficit monocular de la elevación, tanto en abducción como en aducción, se refiere a la incapacidad de elevar el ojo (anteriormente denominada doble parálisis de los elevadores). Puede representar una paresia de ambos músculos elevadores, el recto superior y el oblicuo inferior, o una restricción de la elevación a causa de una fibrosis del recto inferior. Cuando el niño fija con el ojo no parético, el ojo afectado se encuentra hipotrópico y el párpado superior parece ptósico. La fijación con el ojo parético ocasiona hipertropia del ojo sano y elimina la ptosis (fig. 623-5). Como la ptosis aparente en realidad es secundaria al estrabismo, la corrección de la hipotropia corrige la seudoptosis.

Síndrome de Duane

Este trastorno congénito de la motilidad ocular se caracteriza por la retracción del globo al aducir. Se atribuye a la ausencia del núcleo del VI par y a la inervación anómala del músculo recto lateral, que produce la contracción simultánea de los músculos rectos medial y lateral al intentar la aducción del ojo afectado. Dentro del espectro de este síndrome el paciente presenta a veces déficit de abducción o de aducción, así como elevación o depresión del ojo afectado al intentar aducirlo. Puede haber endotropia, exotropia o los ojos pueden estar relativamente alineados. Muchos pacientes presentan una posición compensadora de la cabeza para mantener una visión única. En algunos casos aparece ambliopía. La cirugía está indicada en ocasiones para mejorar el alineamiento ocular o para reducir un tortícolis acusado. El síndrome de Duane suele ocurrir de forma esporádica. A veces se hereda con patrón autosómico dominante. Suele presentarse de manera aislada, aunque en ocasiones se asocia con otras anomalías oculares o sistémicas.

Síndrome de Möbius

Los hallazgos típicos del síndrome de Möbius son la paresia facial congénita y la debilidad de la abducción. La parálisis facial es por lo común bilateral, con frecuencia asimétrica e incompleta y tiende a respetar la mitad inferior de la cara y el platisma. Pueden aparecer ectropión, epífora y queratopatía por exposición. El defecto de abducción puede ser unilateral o bilateral. Es frecuente la endotropia. Se desconoce la causa, aunque podría tratarse de un desarrollo defectuoso de los núcleos de los pares craneales, una hipoplasia muscular o una combinación de factores centrales y periféricos. Se ha informado de algunos casos familiares. Entre las posibles malformaciones congénitas asociadas se incluyen ptosis, parálisis palatina y lingual, sordera, defectos de los músculos linguales y pectorales, micrognatia, sindactilia, dedos supernumerarios o ausencia de manos, pies, dedos o dedos gordos del pie. Está indicada la corrección quirúrgica de la endotropia y hay que tratar la posible ambliopía.

Síndrome de Brown

En este síndrome está restringida total o parcialmente la elevación del ojo en la posición de aducción (fig. 623-6). Es habitual que se asocie con una desviación hacia abajo del ojo afectado en aducción y puede haber un tortícolis compensador. El síndrome de Brown aparece a consecuencia de una limitación del movimiento del tendón del oblicuo superior a su paso por la tróclea. Se pueden observar casos congénitos y adquiridos. Puede haber casos de síndrome de Brown adquirido después de traumatismos orbitarios que afecten a la región de la tróclea o tras cirugía de senos. También se asocia con procesos inflamatorios, sobre todo sinusitis y artritis reumatoide infantil.

El síndrome de Brown inflamatorio adquirido responde en ocasiones a los antiinflamatorios no esteroideos o los corticoides. La cirugía es útil en algunos casos seleccionados de síndrome de Brown.

Síndrome de Parinaud

Este epónimo denomina una parálisis de la mirada vertical, aislada o asociada con paresia pupilar o parálisis nuclear del III par. Indica una lesión del tegmento mesencefálico. Los signos oftalmológicos incluyen parálisis de la mirada vertical, disociación de las respuestas pupilares a la luz y la proximidad, parálisis pupilomotora generalizada, corectopia, discoria, trastornos acomodativos, retracción palpebral patológica, ptosis, paresia de músculos extraoculares y parálisis de convergencia. Algunos casos muestran espasmos de la convergencia, nistagmo de convergencia-retracción y nistagmo vertical, sobre todo al intentar la mirada vertical. La combinación de estos signos se denomina síndrome del acueducto de Silvio.

La causa principal de parálisis de la mirada vertical con signos mesencefálicos asociados en los niños son los tumores de la epífisis o del tercer ventrículo. El diagnóstico diferencial incluye también traumatismos y

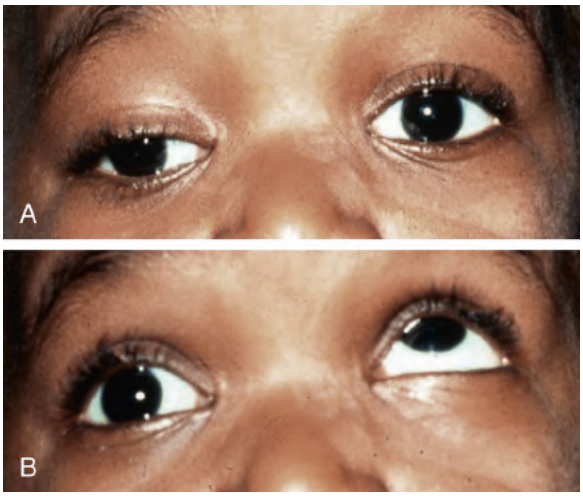

Figura 623-5 Parálisis doble de elevadores del ojo derecho. Obsérvese cómo desaparece la ptosis aparente cuando se fija con el ojo afectado.

Figura 623-6 Síndrome de Brown del ojo derecho.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

enfermedades desmielinizantes. En los niños con hidrocefalia el deterioro de la mirada vertical y la retracción palpebral patológica conforman el signo de la puesta de sol. A veces se encuentra en recién nacidos sanos una alteración transitoria supranuclear de la mirada.

APRAXIA OCULOMOTORA CONGÉNITA

Este trastorno congénito de la mirada conjugada se caracteriza por un defecto en la mirada horizontal voluntaria, movimientos compensadores en resorte de la cabeza y conservación de los movimientos oculares de seguimiento lento y reflejo. Otros posibles hallazgos son ausencia de la fase rápida (de refijación) del nistagmo optocinético y desviación obligada de los ojos en sentido opuesto cuando se gira el cuerpo. Los niños afectados en general son incapaces de mirar con rapidez a los lados de forma voluntaria cuando se les llama o de ver un objeto de localización excéntrica, aunque sí pueden seguir un objeto que se mueve con lentitud hacia los lados. Para compensar este defecto en los movimientos oculares intencionados, los niños giran bruscamente la cabeza para llevar los ojos a la posición deseada y suelen parpadear varias veces para intentar cambiar la fijación. Los signos tienden a atenuarse con los años.

Se desconoce la patogenia de la apraxia oculomotora congénita. Podría deberse a un retraso en la mielinización de las vías motoras oculares. En algunos pacientes se han encontrado anomalías estructurales del sistema nervioso central, como agenesia del cuerpo calloso y el vermis cerebeloso, porencefalia, hamartoma del orificio de Monro y macrocefalia. Muchos niños con apraxia oculomotora congénita sufren retrasos en el desarrollo motor y cognitivo.

NISTAGMO

El nistagmo (oscilaciones rítmicas de uno o ambos ojos) se debe a alteraciones en cualquiera de los tres mecanismos básicos que regulan la posición y los movimientos oculares: la fijación, la mirada conjugada y el mecanismo vestibular. Además, existe un nistagmo fisiológico que puede ponerse de manifiesto con los estímulos apropiados (tabla 623-1).

El **nistagmo sensorial congénito** se asocia generalmente con anomalías oculares que producen descenso de agudeza visual; entre los trastornos que producen nistagmo de aparición precoz destacan el albinismo, la aniridia, la acromatopsia, las cataratas congénitas, las maculopatías congénitas y la atrofia óptica congénita. En ocasiones el nistagmo se hereda con patrón dominante o ligado al cromosoma X sin anomalías oculares evidentes.

El **nistagmo motor idiopático congénito** se caracteriza por oscilaciones horizontales en resorte que dependen de la mirada; así, el nistagmo es más acusado en algunas posiciones de la mirada que en otras, y bate en la dirección de la mirada. No hay defectos anatómicos oculares que expliquen este nistagmo y la agudeza visual suele ser casi normal. Puede haber un punto nulo en el que el nistagmo se atenúa y la visión mejora; es típico que la cabeza adopte una posición compensadora, girando hacia la posición de menor nistagmo. Se desconoce el origen de este nistagmo congénito en resorte que, en ocasiones, es hereditario. Pueden operarse los músculos oculares para eliminar la posición anormal de la cabeza haciendo coincidir el punto de mejor visión con la mirada al frente.

El **nistagmo adquirido** requiere un estudio a fondo inmediato. Son especialmente preocupantes el nistagmo inducido por la mirada y el nistagmo parético, que se asocian con enfermedades cerebelosas, troncoencefálicas o cerebrales.

El **nistagmo de convergencia** o **retracción** es el movimiento repetitivo de los ojos hacia la órbita o en convergencia. Suele asociarse con una parálisis de la mirada vertical en el contexto de un síndrome de Parinaud (del acueducto de Silvio), de origen neoplásico, vascular o inflamatorio. En los niños el nistagmo de retracción sugiere principalmente un pinealoma o hidrocefalia.

En las figuras 623-7 y 623-8 se muestra una estrategia diagnóstica para el nistagmo.

El **espasmo salutatorio** *(spasmus nutans)* es un tipo especial de nistagmo infantil adquirido (v. también cap. 597). En su forma completa se caracteriza por la **tríada** de nistagmo pendular, cabeceos y tortícolis. El nistagmo típico es muy fino, rápido, horizontal y pendular, a menudo asimétrico o incluso unilateral. Suele aparecer durante el primer o segundo año de vida. Los diversos componentes de la tríada pueden presentarse a edades diferentes. En muchos casos la enfermedad es benigna y autolimitada, y suele durar pocos meses o varios años. Se desconoce la causa de este tipo clásico de espasmo salutatorio, que suele desaparecer espontáneamente. Algunos niños con signos parecidos tienen un tumor cerebral subyacente, sobre todo gliomas ópticos hipotalámicos y quiasmáticos, por lo que es recomendable una exploración neurológica y radiológica completa y un seguimiento cuidadoso de los lactantes y niños con nistagmo.

Tabla 623-1 Patrones específicos de nistagmo

PATRÓN	DESCRIPCIÓN	TRASTORNOS ASOCIADOS
Nistagmo latente	Nistagmo en resorte conjugado hacia el ojo que ve	Defectos de visión congénitos, aparece al ocluir un ojo
Nistagmo latente manifiesto	Fase rápida hacia el ojo que ve	Estrabismo, nistagmo idiopático congénito
Alternante periódico	Ciclos horizontales u horizontales-rotatorios que cambian de dirección	Causado por enfermedades visuales o neurológicas
Nistagmo en balancín	Elevación e intorsión de un ojo asociadas con descenso y extorsión del otro	Suele asociarse con defectos del quiasma óptico
Nistagmo de retracción	Los ojos se retraen hacia la órbita o convergen	Causado por presión sobre el tegmento mesencefálico (síndrome de Parinaud)
Nistagmo inducido por la mirada	Nistagmo en resorte en la dirección de la mirada	Causado por fármacos, lesiones troncoencefálicas o disfunción laberíntica
Nistagmo parético	Nistagmo que bate para mantener la mirada excéntrica	Enfermedad cerebelosa
Nistagmo hacia abajo	Fase rápida hacia abajo	Lesiones de la fosa posterior, fármacos
Nistagmo hacia arriba	Fase rápida hacia arriba	Lesiones del troncoencéfalo y el cerebelo; algunas enfermedades visuales
Nistagmo vestibular	Batidas horizontales-torsionales u horizontales	Disfunción del sistema vestibular
Nistagmo asimétrico o monocular	Nistagmo vertical pendular	Enfermedades de la retina y las vías visuales
Espasmo salutatorio *(spasmus nutans)*	Nistagmo pendular fino y rápido	Tortícolis, cabeceos; idiopático o por gliomas de la vía visual

De Kliegman R: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *Filadelfia, 1996, WB Saunders.*

booksmedicos.org

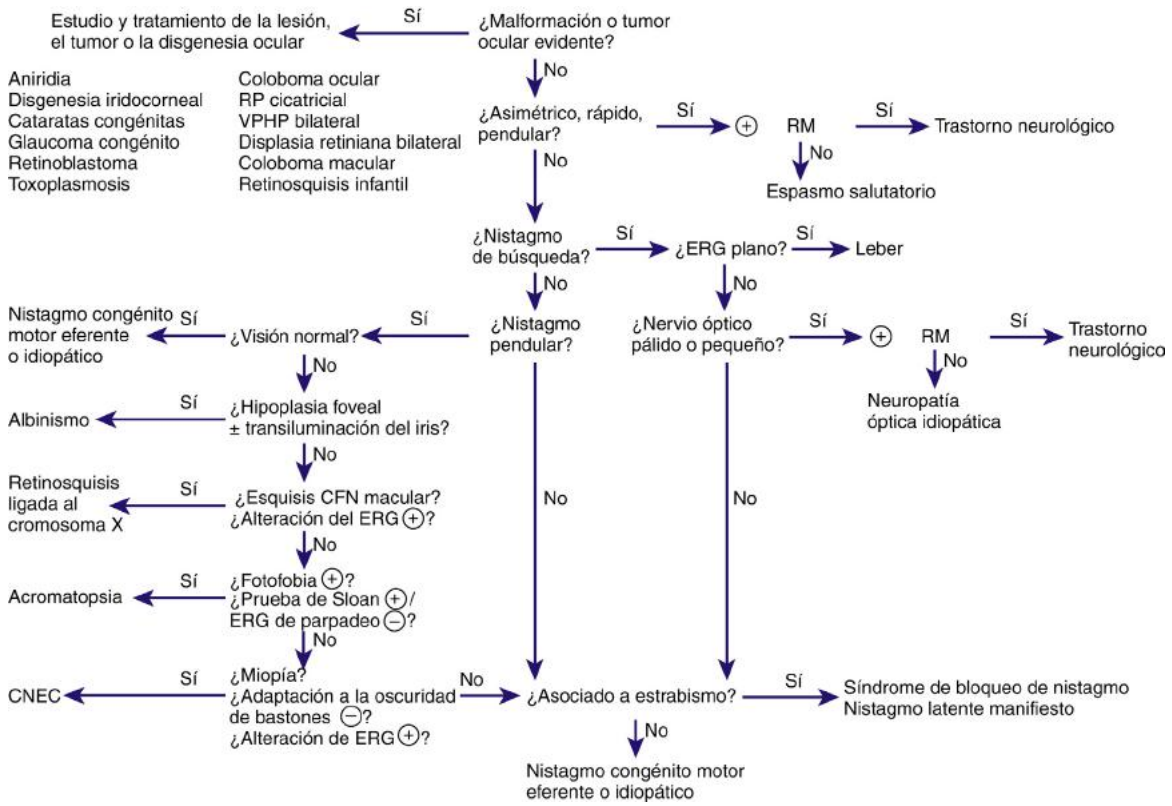

Figura 623-7 Algoritmo para el estudio de un lactante con nistagmo. ⊕, positivo; ⊖, negativo; CFN, capa de fibras nerviosas; CNEC, ceguera nocturna estacionaria congénita; ERG, electrorretinograma; RP, retinopatía del prematuro; VPHP, vítreo primario hiperplásico persistente. *(De Nelson LB: Harley's pediatric ophthalmology, 4.ª ed., Filadelfia, 1998, WB Saunders, pág. 470.)*

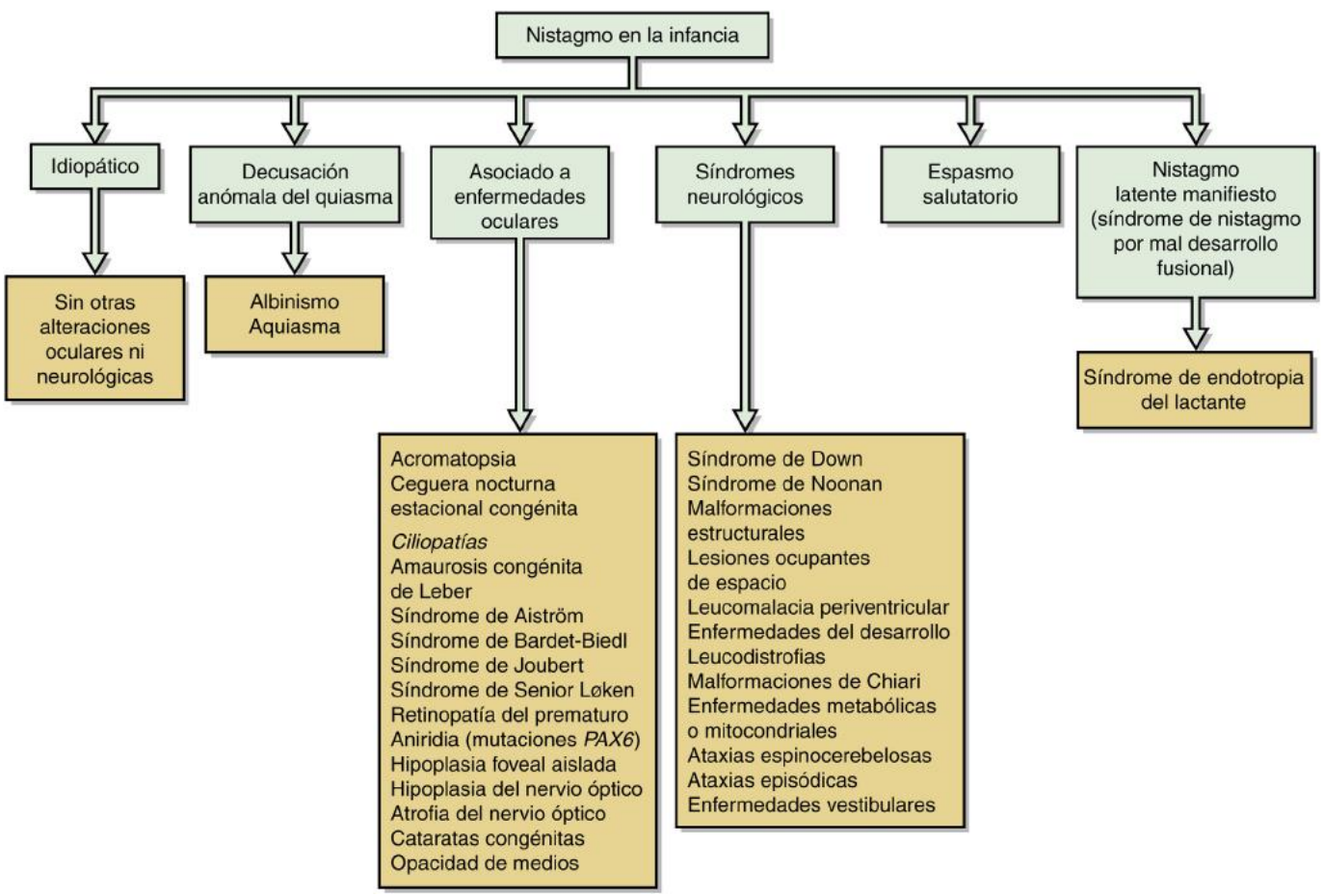

Figura 623-8 Clasificación del nistagmo según las enfermedades asociadas. *(De Hoyt CS, Taylor D, editores:* Pediatric ophthalmology and strabismus, *4.ª ed., Filadelfia, 2013, Elsevier Saunders, fig. 89.2, pág. 910.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 623-2 Patrones específicos de movimientos oculares no nistágmicos

PATRÓN	DESCRIPCIÓN	TRASTORNOS ASOCIADOS
Opsoclonía	Movimientos conjugados multidireccionales de frecuencia y amplitud variables	Hidrocefalia, lesiones troncoencefálicas y cerebelosas, neuroblastoma, síndrome paraneoplásico
Dismetría ocular	Sacádico excesivo en la fijación rápida	Disfunción cerebelosa
Aleteo *(flutter)* ocular	Oscilaciones horizontales en la mirada al frente, a veces al parpadear	Lesión cerebelosa, hidrocefalia o neoplasia del sistema nervioso central
Balanceo *(bobbing)* ocular	Batida hacia abajo desde la posición primaria, se mantiene unos segundos y vuelve	Lesión de la protuberancia
Mioclonía ocular	Oscilaciones pendulares rítmicas a uno y otro lado de los ojos, con movimientos sincrónicos de músculos no oculares	Lesión del núcleo rojo, el núcleo olivar inferior y el núcleo dentado ipsilateral

De Kliegman R: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *Filadelfia, 1996, WB Saunders.*

OTROS MOVIMIENTOS OCULARES ANORMALES

Existen otros tipos de movimientos oculares anormales que deben diferenciarse del nistagmo verdadero, sobre todo la opsoclonía, la dismetría ocular y el aleteo ocular *(flutter)* (tabla 623-2).

Opsoclonía

La opsoclonía y los movimientos conjugados atáxicos son movimientos oculares espontáneos, arrítmicos, multidireccionales y caóticos. Los ojos parecen estar agitados, con ataques de movimientos conjugados de dirección y amplitud variables. La opsoclonía suele asociarse con encefalitis infecciosa o autoinmune y puede ser el primer signo de un neuroblastoma u otros tumores en el contexto de un síndrome paraneoplásico.

Dismetría oculomotora

Este trastorno es semejante a la dismetría de las extremidades. Los individuos afectados presentan falta de precisión para realizar los movimientos de refijación, que se caracterizan por un sacádico excesivo (o insuficiente) con varias oscilaciones correctoras a uno y otro lado al mirar de un punto a otro. La dismetría oculomotora es un signo de lesiones del cerebelo o de las vías cerebelosas.

Oscilaciones aleteantes

Consisten en oscilaciones horizontales intermitentes a uno y otro lado que pueden ocurrir de forma espontánea o al cambiar la fijación. Son típicas de las enfermedades cerebelosas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **624**

Anomalías de los párpados

Scott E. Olitsky, Denise Hug, Laura S. Plummer, Erin D. Stahl, Michelle M. Ariss y Timothy P. Lindquist

PTOSIS

En la blefaroptosis el párpado superior está por debajo de su nivel normal. La ptosis congénita suele deberse a una distrofia localizada del músculo elevador cuyas fibras estriadas han sido reemplazadas por tejido fibroso. La alteración puede ser unilateral o bilateral y a veces familiar, transmitiéndose con patrón dominante.

Los padres con frecuencia refieren que el ojo de su hijo parece más pequeño a causa del descenso palpebral. El surco palpebral, donde se insertan normalmente las fibras del elevador bajo la superficie cutánea, está poco pronunciado o ausente. Como el músculo ha sido reemplazado por tejido fibroso, el párpado no puede descender por completo en la mirada hacia abajo (retraso palpebral). Si la ptosis es pronunciada el niño a menudo intenta elevar el párpado subiendo las cejas o adoptando una posición de cabeza con el mentón levantado para mantener la visión binocular. La **ptosis mandibular de Marcus Gunn** supone el 5% de las ptosis infantiles. En este síndrome existe una sincinesia anormal entre los pares craneales III y V que hace que el párpado se eleve con los movimientos de la mandíbula. Al masticar o succionar el niño abre mucho el ojo, fenómeno que resulta a veces más ostensible que la misma ptosis.

Aunque la ptosis en los niños a menudo es un hallazgo aislado, también se asocia con otros trastornos oculares o sistémicos. Entre estos últimos se encuentran la miastenia grave, la distrofia muscular y el botulismo; las enfermedades oculares incluyen la ptosis mecánica secundaria a tumores palpebrales, el síndrome de blefarofimosis, el desarrollo defectuoso del complejo elevador-recto superior y la parálisis congénita o adquirida del III par. Se observa una ptosis leve en el síndrome de Horner (v. cap. 622). Por tanto, debe realizarse una exploración oftalmológica y general completa en los niños con ptosis.

La ptosis puede provocar **ambliopía** secundaria a la oclusión del eje visual por el párpado (por privación) o al astigmatismo inducido (anisometrópica). Si aparece ambliopía debe tratarse antes que la ptosis.

El **tratamiento** de la ptosis infantil está indicado para corregir una posición anormal de la cabeza, mejorar el campo visual, evitar la ambliopía y restaurar el aspecto normal de los párpados. El momento de la intervención depende del grado de ptosis, de su repercusión funcional y estética, de la presencia de posturas compensadoras, de los deseos paternos y de la opinión del cirujano. La técnica quirúrgica varía según el grado de función del músculo elevador del párpado. Puede recurrirse a una resección de dicho músculo en niños con función moderada o buena. En los pacientes con función mala o ausente suele ser necesaria una suspensión frontal. Esta técnica consiste en colgar el tarso palpebral del músculo frontal con un material de suspensión, lo que permite que el paciente eleve mejor el párpado contrayendo la ceja y el músculo frontal. Después de la intervención quirúrgica no debe descuidarse la posible ambliopía, por lo que debe realizarse un seguimiento estrecho.

PLIEGUES EPICANTALES

Estos pliegues cutáneos verticales u oblicuos se extienden a cada lado del puente de la nariz desde la ceja o la región palpebral, cubriendo el canto interno. Aparecen en mayor o menor medida en todos los niños pequeños y se hacen menos ostensibles con el tiempo. Pueden tener una anchura tal que cubran la parte medial del ojo, simulando un estrabismo (seudoendotropia). Los pliegues epicantales forman parte de muchos síndromes, incluidas cromosomopatías (trisomías) y alteraciones de genes individuales.

LAGOFTALMOS

En esta enfermedad es difícil o imposible cerrar los párpados por completo sobre el ojo. Puede ser paralítico, a causa de una parálisis facial que afecte al músculo orbicular, o espástico, como en la tirotoxicosis.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abroms AD, Mohney BG, Rush DP, et al: Timely surgery in intermittent and constant exotropia for superior sensory outcome, *Am J Ophthalmol* 131:111-116, 2001.

Hertle RW: Nystagmus in infancy and childhood: characteristics and evidence for treatment, *Am Orthopt J* 60:48-58, 2010.

Holmes JM, Mutyala S, Maus TL, et al: Pediatric third, fourth, and sixth nerve palsies: A population-based study, *Am J Ophthalmol* 127:388-392, 1999.

Ing M: Early surgical alignment for congenital esotropia, *Ophthalmology* 90: 132-135, 1983.

Kakisaka Y, Hino-Fukuyo N, Miyazaki H, et al: Infantile tullio phenomenon, *J Pediatr* 162:880, 2013.

Lambert SR, Lynn M, Sramek J, et al: Clinical features predictive of successfully weaning from spectacles those children with accommodative esotropia, *J AAPOS* 7:7-13, 2003.

Mohney BG, Huffaker RK: Common forms of childhood exotropia, *Ophthalmology* 110:2093-2096, 2003.

Morris RJ, Scott WE, Dickey CF: Fusion after surgical alignment of longstanding strabismus in adults, *Ophthalmology* 100:135-137, 1993.

Olitsky SE, Nelson LB: Strabismus disorders. In Nelson LB, Olitsky SE, editors: *Harley's Pediatric Ophthalmology*, ed 5, Philadelphia, 2005, Lippincott Williams & Wilkins, pp 143-192.

Pediatric Eye Disease Investigator Group: Spontaneous resolution of early-onset esotropia: Experience of the Congenital Esotropia Observational Study, *Am J Ophthalmol* 133:109-118, 2002.

Strominger M: Nystagmus. In Nelson LB, Olitsky SE, editors: *Harley's Pediatric Ophthalmology*, ed 5, Philadelphia, 2005, Lippincott Williams & Wilkins, pp 475-507.

Yam JC, Chong GS, Wu PK, et al: Preoperative factors predicting the surgical response of bilateral lateral rectus recession surgery in patients with infantile exotropia, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 50:245-250, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Puede ser estructural si existe retracción o acortamiento de los párpados por cicatrices o atrofia tras quemaduras u otras enfermedades. Por ejemplo, los niños con diversos tipos de craneostosis pueden presentar un lagoftalmos problemático. Los lactantes con membrana de colodión en ocasiones presentan un lagoftalmos transitorio, debido al efecto restrictivo de la membrana sobre los párpados. El lagoftalmos puede ser consecuencia de una proptosis o un buftalmos (agrandamiento corneal debido a la presencia de elevación de la presión intraocular), en los que los párpados, aunque sean normales, no pueden cubrir por completo el globo agrandado o protuberante. Existe en ocasiones cierto grado de lagoftalmos fisiológico durante el sueño, aunque el lagoftalmos funcional en un paciente debilitado o inconsciente puede suponer un problema.

En pacientes con lagoftalmos la exposición del ojo puede originar desecación, infección, ulceración corneal o perforación, con la consiguiente pérdida de visión o incluso del globo ocular. Por tanto, es fundamental proteger el ojo mediante lágrimas artificiales, pomadas oftálmicas o cámaras húmedas. Deben evitarse los parches de gasa, ya que pueden causar abrasiones corneales. En ciertos casos se requiere un cierre quirúrgico de los párpados (tarsorrafia) para proteger el ojo a largo plazo.

RETRACCIÓN PALPEBRAL

La retracción patológica del párpado puede ser miógena o neurógena. La retracción miógena del párpado superior se presenta en la tirotoxicosis, en la que se asocia con 3 signos clínicos: la mirada atónita (signo de Dalrymple), el parpadeo infrecuente (signo de Stellwag) y el retraso del párpado superior al mirar hacia abajo (signo de von Graefe).

La retracción neurógena de los párpados aparece a veces en lesiones del mesencéfalo anterior. La retracción palpebral forma parte del síndrome del acueducto de Silvio. En los niños a menudo es signo de hidrocefalia. Puede asociarse con meningitis. En el síndrome de ptosis mandibular de Marcus Gunn existe una retracción paradójica del párpado. También se observa al intentar mover el ojo tras la recuperación de una parálisis del III par si se ha producido una regeneración aberrante de las fibras oculomotoras.

La mirada de asombro y la retracción palpebral fisiológica o refleja («se salen los ojos») de los lactantes, a diferencia de la retracción palpebral patológica, ocurre en respuesta a la reducción súbita de la iluminación o como una reacción de sorpresa.

ECTROPIÓN, ENTROPIÓN Y EPIBLÉFARON

El **ectropión** es la eversión del borde palpebral, que en ocasiones produce rebosamiento de lágrimas (epífora) con la consiguiente maceración cutánea del párpado, inflamación de la conjuntiva expuesta o queratopatía superficial por exposición. Con frecuencia se debe a cicatrización por inflamaciones, quemaduras o traumatismos, o bien a debilidad del músculo orbicular después de una parálisis facial; estas formas pueden corregirse quirúrgicamente. Es fundamental proteger la córnea. También puede producirse ectropión en niños con desarrollo defectuoso del ligamento cantal externo, como ocurre en el síndrome de Down.

El **entropión** es la inversión del borde palpebral, que origina a veces molestias y lesiones corneales por la desviación hacia dentro de las pestañas (triquiasis). Una causa importante es la cicatrización secundaria a inflamaciones como el tracoma o el síndrome de Stevens-Johnson. También existe una rara forma congénita. La corrección quirúrgica es eficaz en muchos casos.

El **epiblépharon** es frecuente en niños y en ocasiones se confunde con el entropión. Se caracteriza por un enrollamiento cutáneo por debajo de las pestañas del párpado inferior que hace que éstas se dirijan verticalmente y contacten con la córnea (fig. 624-1). A diferencia del entropión, el borde palpebral no está rotado hacia el globo. El epiblépharon suele desaparecer de manera espontánea. Si empieza a producirse cicatrización corneal puede ser necesaria la corrección quirúrgica.

BLEFAROESPASMO

Este cierre espástico o repetitivo de los párpados puede deberse a enfermedades que irriten la córnea, la conjuntiva o el nervio facial; a fatiga o defecto de refracción no corregido, o ser un tic normal. Hay que realizar una exploración oftalmológica completa para descartar causas patológicas, como triquiasis, conjuntivitis, queratitis o cuerpos extraños.

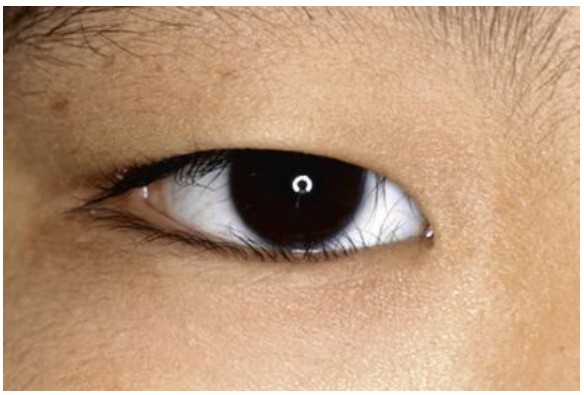

Figura 624-1 Epiblépharon.

Puede eliminarse mediante inyección local de toxina botulínica, aunque hay que repetirla con frecuencia.

BLEFARITIS

Esta inflamación de los bordes palpebrales se caracteriza por eritema, costras y escamas acompañados de síntomas de irritación, quemazón y prurito. La enfermedad suele ser bilateral y crónica o recurrente. Los dos tipos principales son el **estafilocócico** y el **seborreico.** En la blefaritis estafilocócica es normal la ulceración del borde palpebral, se caen las pestañas y aparecen a menudo conjuntivitis o queratitis superficial. En la blefaritis seborreica las escamas suelen ser grasas, el borde del párpado está menos enrojecido y en general no hay ulceraciones. A menudo existen cuadros de tipo mixto.

En el **tratamiento** de ambas formas es importante limpiar bien los bordes palpebrales con un paño o un bastoncillo de algodón húmedo para eliminar las escamas y las costras. La blefaritis estafilocócica se trata con un antibiótico antiestafilocócico aplicado directamente sobre el borde palpebral. Cuando el niño tiene seborrea es importante tratar al mismo tiempo el cuero cabelludo.

La pediculosis palpebral puede producir un cuadro clínico de blefaritis. Los piojos se eliminan con pomada oftálmica de vaselina aplicada al borde palpebral y las pestañas. Las liendres deben retirarse mecánicamente de las pestañas. Debe recordarse que la pediculosis puede considerarse una enfermedad de transmisión sexual. La afectación palpebral por el virus del molusco contagioso también puede producir blefaritis.

ORZUELO

La infección de las glándulas del párpado puede ser aguda o subaguda y se caracteriza por tumefacción dolorosa y enrojecimiento localizados. El agente habitual es *Staphylococcus aureus*. Cuando se infecta una glándula de Meibomio la lesión se denomina orzuelo interno; el absceso es mayor y con la punta hacia la piel o la superficie conjuntival. Si la infección se localiza en una glándula de Zeis o de Moll (orzuelo externo) el absceso suele ser más pequeño y superficial y con la punta en el borde palpebral.

El **tratamiento** consiste en la aplicación frecuente de compresas calientes y, si es necesario, en la incisión y el drenaje quirúrgicos. Además, a menudo se usan antibióticos tópicos. Si no se trata la infección puede progresar a celulitis palpebral u orbitaria, que requiere el uso de antibióticos sistémicos.

CHALAZIÓN

El chalazión es la inflamación granulomatosa de una glándula de Meibomio que se caracteriza por la presencia de un nódulo firme e indoloro en los párpados superior o inferior. Esta lesión tiende a ser crónica y se diferencia del orzuelo interno por la ausencia de signos inflamatorios agudos. Aunque muchos chalaziones se resuelven de manera espontánea puede ser necesario extirparlos si su crecimiento ocasiona distorsión visual (por el astigmatismo inducido al presionar sobre el globo) o plantea problemas estéticos. Los pacientes que sufren chalaziones frecuentes o que presentan alteraciones corneales importantes por una blefaritis subyacente pueden mejorar con eritromicina o azitromicina sistémica a dosis bajas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

COLOBOMA PALPEBRAL

Este defecto del párpado varía desde una pequeña indentación o muesca de su borde libre hasta un gran defecto que afecta a casi todo el párpado. Si el defecto es extenso puede ocasionar ulceración y opacidades corneales a causa de la exposición. Se recomienda la corrección quirúrgica precoz del defecto palpebral. Con frecuencia se asocia con otras deformidades, como quistes dermoides o dermolipomas del globo ocular, que a veces están situados en la posición correspondiente al defecto palpebral. Los colobomas palpebrales también se asocian con malformaciones faciales mayores, como en la disostosis mandibulofacial (síndrome de Franceschetti o de Treacher Collins).

TUMORES DEL PÁRPADO

Muchos tumores palpebrales se originan en estructuras superficiales (epitelio y glándulas sebáceas). Los nevos pueden aparecer en la primera infancia y la mayoría son de la unión. Los nevos compuestos tienden a desarrollarse en la época prepuberal y los nevos dérmicos en la pubertad. Los tumores epiteliales malignos (basaliomas, carcinomas de células basales, carcinomas epidermoides) son raros en la infancia, aunque en ocasiones se observan en el síndrome del nevo de células basales y en las lesiones malignas de la xerodermia pigmentosa y el síndrome de Rothmund-Thomson.

Otros tumores palpebrales se originan en estructuras más profundas (tejidos nerviosos, vasculares y conjuntivos). Los hemangiomas capilares son especialmente frecuentes en niños (fig. 624-2). Muchos tienden a regresar de manera espontánea, aunque a veces presentan un crecimiento explosivo durante los primeros meses. En muchos casos el mejor tratamiento de estos hemangiomas consiste en observar su involución espontánea (v. cap. 650). En caso de lesiones de expansión rápida, que pueden causar ambliopía por obstrucción del eje visual o astigmatismo inducido, debe valorarse el tratamiento con corticoides, con interferón o quirúrgico. Se ha demostrado que el propranolol sistémico es un tratamiento eficaz que no presenta los riesgos asociados al uso de corticoides. Entre otras opciones terapéuticas se encuentran los corticoides, ya sean sistémicos o mediante inyección directa, y la escisión quirúrgica. El *nevus flammeus* (mancha de vino tinto) es un hemangioma que no involuciona y se presenta de forma aislada o asociado con otros signos del síndrome de Sturge-Weber. Los pacientes afectados deben ser revisados por el riesgo de glaucoma. Los linfangiomas del párpado son tumores firmes congénitos o muy precoces que tienden a aumentar lentamente de tamaño durante la etapa de crecimiento. La afectación conjuntival asociada, caracterizada por una masa quística, sinuosa y transparente, facilita el diagnóstico. En algunos casos puede haber afectación orbitaria. El **tratamiento** es la escisión quirúrgica.

Los neuromas plexiformes del párpado son típicos de niños con neurofibromatosis, que se presenta a menudo como una ptosis que puede adoptar forma de S. Los párpados pueden verse afectados por otros tumores, como el retinoblastoma, el neuroblastoma y el rabdomiosarcoma de la órbita, enfermedades que se estudian en otros capítulos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **625**

Enfermedades del sistema lagrimal

Scott E. Olitsky, Denise Hug, Laura S. Plummer, Erin D. Stahl, Michelle M. Ariss y Timothy P. Lindquist

LA PELÍCULA LAGRIMAL

La película lagrimal que baña el ojo en realidad es una estructura compleja compuesta por tres capas. La capa más interna de mucina es segregada por las células caliciformes y epiteliales de la conjuntiva y por las células acinares de la glándula lagrimal. Sirve para estabilizar la lágrima y facilitar su adherencia a la conjuntiva y la córnea. La capa acuosa intermedia constituye el 98% de la película lagrimal y es producida por las glándulas lagrimales principal y accesorias. Contiene varios electrólitos, proteínas y anticuerpos. La capa lipídica más externa procede principalmente de las glándulas sebáceas de Meibomio del párpado y retrasa la evaporación de la película lagrimal. Las lágrimas se drenan medialmente a través de los puntos del borde palpebral y fluyen por los canalículos hacia el saco lagrimal, desde donde pasan al conducto nasolagrimal hasta llegar a la nariz (fig. 625-1). Los recién nacidos prematuros tienen menor secreción de lágrima, lo que puede ocultar una posible obstrucción del conducto nasolagrimal y favorecer la concentración de las medicaciones tópicas. La producción lagrimal alcanza los niveles adultos aproximadamente cuando el niño está a término.

Figura 624-2 Hemangioma capilar del párpado. *(Cortesía de la Dra. Amy Nopper y el Dr. Brandon Newell.)*

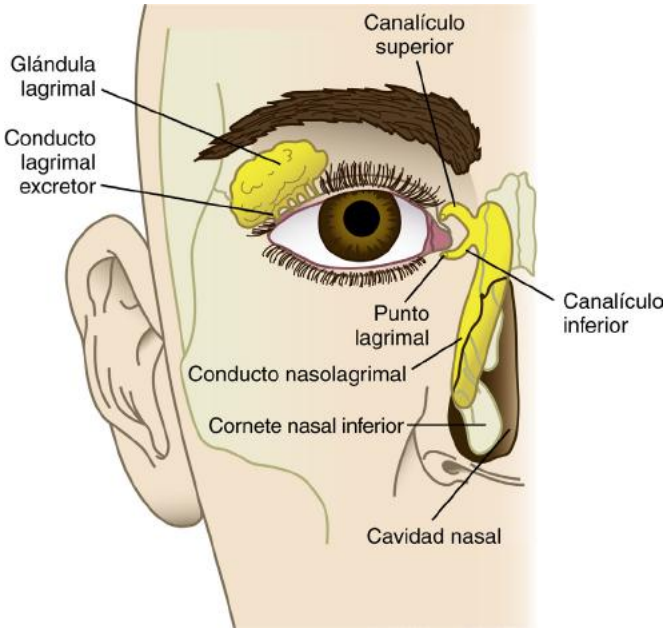

Figura 625-1 El sistema lagrimal.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dray JP, Leibovitch I: Congenital ptosis and amblyopia: A retrospective study of 130 cases, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 39:222-225, 2002.

Gusek-Schneider GC, Martus P: Stimulus deprivation amblyopia in human congenital ptosis: A study of 100 patients, *Strabismus* 8:261-270, 2000.

Meisler DM, Raizman MB, Traboulsi EI: Oral erythromycin treatment for childhood blepharokeratitis, *J AAPOS* 4:379-380, 2000.

Parikh SR, Darrow DH, Grimmer JF, et al: Propranolol use for infantile hemangiomas: American Society of Pediatric Otolaryngology Vascular Anomalies Task Force practice patterns, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139:153-156, 2013.

Plager DA, Snyder SK: Resolution of astigmatism after surgical resection of capillary hemangiomas in infants, *Ophthalmology* 104:1102-1106, 1997.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DACRIOESTENOSIS

La obstrucción congénita del conducto nasolagrimal (OCCNL) o dacrioestenosis es el trastorno lagrimal más frecuente y aparece hasta en el 20% de los neonatos. Suele deberse a una falta de canalización de las células epiteliales que forman el conducto nasolagrimal cuando penetra en la fosa nasal (válvula de Hasner). Los signos de OCCNL pueden estar presentes al nacer o demorarse hasta que se alcanza una producción normal de lágrima. Entre ellos se encuentra el aumento del menisco lagrimal, el rebosamiento de lágrimas hacia el párpado y la mejilla y el reflujo del material mucoide que se forma en el saco lagrimal. Puede haber eritema o maceración cutáneos por la irritación de las lágrimas y las secreciones o por frotamiento. Si el bloqueo es completo estos signos pueden ser acusados y continuos. Si la obstrucción es parcial el conducto nasolagrimal será capaz de drenar la secreción basal de lágrimas, aunque aparecerá o aumentará la epífora en los períodos de mayor producción lagrimal (exposición al frío, viento o luz del sol) o de mayor cierre del extremo distal del conducto (edema de la mucosa nasal).

Los lactantes que presentan un mayor riesgo de OCCNL son aquéllos con trisomía 21, síndrome EEC (ectrodactilia, displasia ectodérmica y hendiduras orofaciales), síndrome branquio-óculo-facial, displasias craneometafisarias o craneodiafisarias, síndrome LADD (lacrimo-aurículo-dento-digital), síndrome CHARGE (coloboma, alteraciones cardíacas, atresia de coanas, retraso, alteraciones genitales y del pabellón auricular) y síndrome de Goldenhar.

Los bebés con OCCNL pueden sufrir infección e inflamación aguda del saco lagrimal **(dacriocistitis),** de los tejidos circundantes **(pericistitis)** o, rara vez, celulitis periorbitaria. En la dacriocistitis la región del saco está tumefacta, enrojecida y sensible, y los pacientes presentan en ocasiones signos sistémicos de infección, como fiebre e irritabilidad.

El **tratamiento** primario de la obstrucción no complicada del conducto nasolagrimal es un régimen de masajes nasolagrimales, en general 2-3 veces al día, acompañados de limpieza de los párpados con agua templada. Se emplearán antibióticos tópicos para el control de la secreción mucopurulenta. Si la piel se encuentra macerada puede aplicarse una pomada oftálmica suave en los párpados. La mayoría de los casos de OCCNL desaparecen espontáneamente, el 96% antes del primer año de edad. En aquellos niños en los que no suceda esto puede sondarse el conducto nasolagrimal en la consulta bajo anestesia tópica, con una tasa de curaciones cercana al 80%. Algunos oftalmólogos proceden a la intubación del sistema nasolagrimal en el mismo acto quirúrgico, ya que se ha demostrado que esta técnica mejora el resultado de la intervención.

La dacriocistitis aguda o la celulitis requieren un tratamiento inmediato con antibióticos sistémicos. En tales casos suele estar indicado algún tipo de tratamiento quirúrgico definitivo.

El **dacriocistocele** (mucocele) es una presentación poco habitual de obstrucción proximal y distal al saco lagrimal. Los mucoceles pueden detectarse al nacer o poco después como una masa azulada subcutánea, justo por debajo del tendón del canto interno (fig. 625-2). El tratamiento inicial del dacriocistocele suele ser conservador, mediante masaje/descompresión digital del saco lagrimal. Si el dacriocistocele no se resuelve con el tratamiento conservador puede ser beneficioso el sondaje quirúrgico. En ocasiones la porción intranasal del conducto nasolagrimal se distiende, produciendo compromiso respiratorio. Un estudio reciente observó que el 9,5% de los lactantes con dacriocistocele presentaba compromiso respiratorio relacionado con esta enfermedad. Estos lactantes se benefician del sondaje precoz. Otra complicación asociada con el dacriocistocele es la dacriocistitis/celulitis. Estas complicaciones precisan la administración de antibióticos sistémicos y a menudo la hospitalización del paciente. En el estudio antes mencionado el 65% de los lactantes con dacriocistocele sufrió una dacriocistitis/celulitis. Tras la mejoría de la celulitis, en caso de que no se produzca la resolución espontánea, se debe proceder al sondaje del sistema nasolagrimal.

Figura 625-2 Dacriocistocele por debajo del canto interno del ojo derecho.

La epífora de los bebés y los niños no siempre se debe a obstrucción nasolagrimal, sino que también puede ser signo de glaucoma, inflamación intraocular o irritación externa por una abrasión corneal o un cuerpo extraño.

ALÁCRIMA Y «OJO SECO»

La alácrima hace referencia a un amplio espectro de enfermedades que cursan con una secreción lagrimal ausente o reducida. En ocasiones cursa con secreción lagrimal basal normal pero con ausencia de llanto emocional. Las etiologías pueden dividirse en síndromes que pueden tener asociaciones patológicas o ser hereditarios. Entre los síndromes asociados se encuentran la disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day), la displasia ectodérmica anhidrótica, el síndrome de la triple A (síndrome de Allgrove). Como ejemplo de las asociaciones patológicas puede mencionarse la aplasia de núcleos de nervios craneales y la aplasia/hipoplasia de la glándula lagrimal. Los fármacos que tengan efectos secundarios anticolinérgicos también pueden reducir la producción lagrimal. Se han descrito casos de alácrima congénita aislada autosómica dominante y autosómica recesiva. La presentación de los pacientes con alácrima es variable, desde casos asintomáticos hasta casos que cursan con fotofobia, sensación de cuerpo extraño, dolor ocular y pérdida de visión. Los síntomas, en caso de existir, se presentan a menudo en etapas tempranas de la vida. Como la sequedad ocular puede ser grave pueden producirse lesiones corneales graves y la posterior pérdida de visión. El objetivo del tratamiento consiste en minimizar la irritación corneal, la cicatrización corneal y la pérdida de visión. La lubricación ocular enérgica se utiliza para evitar dichas secuelas.

Las alteraciones adquiridas de cualquier capa de la película lagrimal pueden producir ojo seco. Entre los trastornos adquiridos que habitualmente se acompañan de una película lagrimal escasa o inestable se encuentran el síndrome de Sjögren, el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, la hipovitaminosis A, las infecciones víricas de la glándula lagrimal, el penfigoide ocular, el tracoma, las causticaciones, las radiaciones, el tratamiento del acné con isotretinoína, la enfermedad de injerto contra huésped y la disfunción de glándulas de Meibomio. La exposición del ojo debida a un mal cierre palpebral o a otras situaciones patológicas puede producir un ojo seco grave con gran rapidez. Entre los trastornos que pueden dar lugar a dicha exposición se encuentran la ictiosis, el xeroderma pigmentoso y ciertos síndromes que cursan con craneosinostosis, como los de Crouzon, Apert o Pfeiffer. Cualquier deficiencia de lágrima puede causar ulceración, cicatrización o infección de la córnea. El **tratamiento** consiste en la corrección de la enfermedad subyacente cuando sea posible y la instilación frecuente de lubricantes oculares. En algunos casos es útil la oclusión de los puntos lagrimales. En los casos graves puede ser necesaria una tarsorrafia para proteger la córnea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **626**

Enfermedades de la conjuntiva

Scott E. Olitsky, Denise Hug, Laura S. Plummer, Erin D. Stahl, Michelle M. Ariss y Timothy P. Lindquist

CONJUNTIVITIS

La conjuntiva reacciona frente a una gran variedad de agentes bacterianos o víricos, alérgenos, irritantes, toxinas o enfermedades sistémicas. Las conjuntivitis son frecuentes en la infancia y pueden ser infecciosas o no. El diagnóstico diferencial del ojo rojo incluye lesiones de la conjuntiva y de otras partes del ojo (tabla 626-1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course: Section 8 External Disease and Cornea 2011-2012. 65-75.

Frick KD, Hariharan L, Repka MX, et al: Cost-effectiveness of 2 approaches to managing nasolacrimal duct obstruction in infants, *Arch Ophthalmol* 129: 603-609, 2011.

Hegab SM, al-Mutawa SA: Congenital hereditary autosomal recessive alacrima, *Ophthalmic Genet* 17(1):35-38, 1996.

Huebner A, Yoon SJ, Ozkinay F, et al: Triple A;1; syndrome—clinical aspects and molecular genetics, *Endocr Res* 26:751-759, 2000.

Kushner BJ: Congenital nasolacrimal system obstruction, *Arch Ophthalmol* 100: 597-600, 1982.

MacEwen CJ, Young JD: Epiphora during the first year of life, *Eye (Lond)* 5:596-600, 1991.

Mondino BJ, Brow SI: Hereditary congenital alacrima, *Arch Ophthal* 94(9): 1478-1484, 1976.

Pediatric Eye Disease Investigator Group: Primary treatment of nasolacrimal duct obstruction with probing in children younger than 4 years, *Ophthalmology* 115(3):577-584, 2008.

Pediatric Eye Disease Investigator Group: Primary treatment of nasolacrimal duct obstruction with nasolacrimal duct intubation in children younger than 4 years of age, *J AAPOS* 12(5):445-450, 2008.

Pediatric Eye Disease Investigator Group: A random trial comparing the cost-effectiveness of 2 approaches for treating unilateral nasolacrimal duct obstruction, *Arch Ophthalmol* 130:1525-1533, 2012.

Schnall BM, Christian CJ: Conservative treatment of congenital dacryocele, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 33:219-222, 1996.

Wong RK, VanderVeen DK: Presentation and management of congenital dacryocystocele, *Pediatrics* 122(5):1108-1112, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 626-1 Ojo rojo

ENFERMEDAD	ETIOLOGÍA	SIGNOS Y SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
Conjuntivitis bacteriana	*Haemophilus influenzae, Haemophilus aegyptius, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis*	Secreción mucopurulenta unilateral o bilateral, visión normal, fotofobia	Antibióticos tópicos, ceftriaxona parenteral para gonococo y *H. influenzae*
Conjuntivitis bacteriana hiperaguda	*Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis*	Inyección y edema conjuntival (quemosis), sensación arenosa	
Conjuntivitis vírica	Adenovirus, virusECHO, virus Coxsackie, virus del herpes simple	Como arriba; puede ser hemorrágica, unilateral	Autolimitada
Conjuntivitis neonatal	*Chlamydia trachomatis,* gonococo, química (nitrato de plata), *S. aureus*	Folículos o papilas en la conjuntiva palpebral; como arriba	Ceftriaxona para gonococo y eritromicina para *C. trachomatis*
Conjuntivitis alérgica	Exposición a pólenes estacionales o alérgenos	Prurito, quemosis bilateral (edema) más acusada que el eritema, papilas tarsales	Antihistamínicos, estabilizadores de mastocitos tópicos o inhibidores de prostaglandinas, corticoides
Queratitis	Herpes simple, adenovirus, *S. pneumoniae, S. aureus, Pseudomonas, Acanthamoeba,* química	Dolor intenso, edema corneal, opacificación, eritema límbico, hipopión, cataratas, antecedente de uso de lentes de contacto en las infecciones por amebas	Antibióticos específicos para infecciones bacterianas/fúngicas; queratoplastia, aciclovir para herpes
Endoftalmitis	*S. aureus, S. pneumoniae, Candida albicans,* asociada con cirugía o traumatismos	Comienzo agudo, dolor, pérdida de visión, edema, quemosis, enrojecimiento; hipopión y turbidez vítrea	Antibióticos
Uveítis anterior (iridociclitis)	AJI, postinfecciosa con artritis y exantema, sarcoidosis, enfermedad de Behçet, enfermedad de Kawasaki, enfermedad inflamatoria intestinal	Unilateral/bilateral; eritema, inyección ciliar, pupila irregular, adherencias del iris; dolor, fotofobia, miosis, mala visión	Corticoides tópicos, más tratamiento de la enfermedad primaria
Uveítis posterior (coroiditis)	Toxoplasmosis, histoplasmosis, *Toxocara canis*	Ausencia de signos de eritema, disminución de visión	Terapia específica para cada patógeno
Episcleritis/escleritis	Enfermedad autoinmune idiopática (p. ej., LES, púrpura de Henoch-Schönlein)	Dolor localizado, eritema intenso, unilateral; vasos sanguíneos más dilatados que en la conjuntivitis; la escleritis puede causar perforación del globo	La episcleritis es autolimitada; corticoides tópicos para acelerar la resolución
Cuerpo extraño	Exposición laboral	Unilateral, hiperemia, sensación de arenilla; visible o de tamaño microscópico	Irrigación, retirada; comprobar si hay ulceración
Blefaritis	*S. aureus, Staphylococcus epidermidis,* seborreica, bloqueo del conducto lagrimal, molusco contagioso (raro), *Phthirus pubis, Pediculus capitis*	Bilateral, irritación, picor, hiperemia, costras, afecta a los bordes palpebrales	Antibióticos tópicos, compresas calientes, higiene palpebral
Dacriocistitis	Obstrucción del saco lagrimal: *S. aureus, H. influenzae,* neumococo	Dolor, sensibilidad, eritema y exudados en el área del saco lagrimal (inferomedial al canto interno); lagrimeo (epífora); posible celulitis orbitaria	Antibióticos sistémicos y tópicos; drenaje quirúrgico
Dacrioadenitis	*S. aureus, Streptococcus,* CMV, sarampión, VEB, enterovirus, traumatismos, sarcoidosis, leucemia	Dolor, sensibilidad, edema, eritema sobre la zona de la glándula (temporal en párpado superior); fiebre, leucocitosis	Antibióticos sistémicos; drenaje de abscesos orbitarios
Celulitis orbitaria (celulitis retroseptal)	Sinusitis paranasal: *H. influenzae, S. aureus, S. pneumoniae,* estreptococos Traumatismos: *S. aureus* Hongos: *Aspergillus, Mucor* spp. en inmunodeficientes	Rinorrea, quemosis, pérdida de visión, dolor a los movimientos oculares, proptosis, oftalmoplejía, fiebre, edema palpebral, leucocitosis	Antibióticos sistémicos; drenaje de abscesos orbitarios
Celulitis orbitaria (celulitis preseptal)	Traumatismos: *S. aureus,* estreptococos Bacteriemia: neumococo, estreptococos, *H. influenzae, S. aureus*	Eritema cutáneo, calor, visión normal, mínima afectación orbitaria; fiebre, leucocitosis, aspecto tóxico	Antibióticos sistémicos

AJI, artritis juvenil idiopática; CMV, citomegalovirus; LES, lupus eritematoso sistémico; VEB, virus de Epstein-Barr.
De Behrman R, Kliegman R: Nelson's essentials of pediatrics, *3.ª ed., Filadelfia, 1998, W B Saunders.*

booksmedicos.org

Oftalmía neonatal

La oftalmía neonatal es una forma de conjuntivitis que se presenta en bebés de menos de 4 semanas de edad. Es la enfermedad ocular más frecuente en recién nacidos. Su virulencia y pronóstico varían según el agente etiológico. Por ejemplo, la instilación de nitrato de plata suele producir una conjuntivitis leve y autolimitada, mientras que *Neisseria gonorrhoeae* y *Pseudomonas* pueden ocasionar perforación corneal, ceguera y fallecimiento. El riesgo de conjuntivitis neonatal depende de la frecuencia de infecciones maternas, de las medidas profilácticas, de las circunstancias del parto y de la exposición posnatal a microorganismos.

Epidemiología

La conjuntivitis en el período neonatal suele adquirirse durante el parto vaginal y refleja las enfermedades de transmisión sexual prevalentes en la comunidad. En 1880 el 10% de los niños europeos sufría conjuntivitis gonocócica al nacer. La oftalmía neonatal fue la principal causa de ceguera durante ese período. La epidemiología de esta afección cambió de forma espectacular a partir de 1881, cuando Crede informó de que la instilación de nitrato de plata al 2% en los ojos de los recién nacidos disminuía la incidencia de oftalmía gonocócica del 10% al 0,3%.

Durante el siglo XX la incidencia de conjuntivitis gonocócica neonatal se redujo en los países industrializados gracias a la generalización de la profilaxis con nitrato de plata, así como por el diagnóstico y tratamiento prenatal de la gonorrea materna. En la actualidad la incidencia de oftalmía neonatal por gonococo en Estados Unidos es de 0,3 casos/1.000 nacidos vivos, mientras que *Chlamydia trachomatis* se ha convertido en la causa más frecuente, con una incidencia de 8,2 casos/1.000 nacidos vivos.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de las diversas formas de oftalmía neonatal son demasiado inespecíficas para permitir un diagnóstico correcto. Aunque el momento de aparición y los signos clínicos resultan bastante típicos para cada etiología pueden solaparse de forma considerable, por lo que el médico no debe basarse sólo en los hallazgos clínicos. Con independencia de la causa, este trastorno se caracteriza por enrojecimiento y quemosis (edema) de la conjuntiva, edema palpebral y secreción, que puede ser purulenta.

La conjuntivitis neonatal puede producir ceguera. La infección se asocia en ocasiones con manifestaciones sistémicas que requieren tratamiento. Por tanto, todo recién nacido que desarrolle signos de conjuntivitis debe ser sometido de inmediato a un estudio completo para determinar el agente causante de la infección y el tratamiento adecuado.

La inflamación por colirio de nitrato de plata suele comenzar 6-12 horas después del nacimiento y desaparece hacia las 24-48 horas. El período normal de incubación para la conjuntivitis por *N. gonorrhoeae* es de 2-5 días y para *C. trachomatis* de 5-14 días. La infección gonocócica puede estar presente al nacer o aplazarse más de 5 días por el efecto parcial de la profilaxis ocular. También puede presentarse en lactantes por inoculación desde los dedos contaminados de los adultos. El momento de aparición de la conjuntivitis por otras bacterias es muy variable.

La conjuntivitis gonocócica empieza con inflamación leve y secreción serosanguinolenta. Antes de 24 horas la secreción se hace densa y purulenta y aparece edema palpebral a tensión y quemosis acusada. Si se retrasa el tratamiento la infección puede extenderse a las capas profundas de la conjuntiva y la córnea. Entre sus complicaciones se encuentran la ulceración y perforación corneal, la iridociclitis, las sinequias anteriores y, rara vez, la panoftalmía. La conjuntivitis por *C. trachomatis* (blenorrea de inclusión) varía desde una inflamación leve hasta una tumefacción intensa de los párpados con abundante secreción purulenta. El proceso afecta sobre todo a las conjuntivas tarsales y suele respetar la córnea. La conjuntivitis por *Staphylococcus aureus* u otros organismos es parecida a la causada por clamidias. La conjuntivitis por *Pseudomonas aeruginosa* es poco frecuente, se adquiere en la sala de neonatología y puede ser grave. Se caracteriza por la aparición a los 5-18 días de edema, eritema palpebral, secreción purulenta, formación de pannus, endoftalmitis, sepsis, shock y fallecimiento.

Diagnóstico

En las conjuntivitis que aparecen después de 48 horas debe descartarse una causa infecciosa. Hay que realizar una tinción de Gram y un cultivo de la secreción purulenta. Si se sospecha un origen vírico debe enviarse el exudado en medio de cultivo tisular para aislamiento de virus. En la conjuntivitis por clamidia el diagnóstico se realiza mediante tinción de Giemsa y examen de los frotis conjuntivales para detectar las típicas inclusiones intracitoplásmicas en las células epiteliales mediante aislamiento de los organismos de un frotis conjuntival por medio de técnicas especiales de cultivo tisular o con pruebas para antígenos o ADN de clamidia. El diagnóstico diferencial de la oftalmía neonatal incluye la dacriocistitis por obstrucción congénita del conducto nasolagrimal con distensión del saco (dacriocistocele; v. cap. 625).

Tratamiento

En los recién nacidos con sospecha de oftalmía gonocócica que presentan los típicos diplococos gramnegativos intracelulares en la tinción de Gram debe iniciarse de inmediato el tratamiento con una dosis de ceftriaxona de 50 mg/kg/día, sin pasar de 125 mg. Además, debe irrigarse el ojo con suero salino cada 10-30 minutos y aumentar de forma gradual a intervalos de 2 horas hasta que desaparezca la secreción purulenta. Un régimen alternativo consiste en cefotaxima (100 mg/kg/día i.v. o i.m. cada 12 horas durante 7 días, o 100 mg/kg en dosis única). El tratamiento se prolongará si existe sepsis o afectación extraocular (meningitis, artritis). La conjuntivitis neonatal secundaria a clamidias se trata con eritromicina oral (50 mg/kg/día en 4 dosis) durante 2 semanas. Así, además de curar la conjuntivitis se evita la posterior neumonía por clamidias. La conjuntivitis neonatal por *Pseudomonas* se trata con antibióticos sistémicos, incluido un aminoglucósido, junto a irrigación con suero salino y pomada oftálmica de gentamicina. La conjuntivitis estafilocócica se trata mediante meticilina parenteral e irrigación con suero salino.

Pronóstico y prevención

Antes de la instauración de la profilaxis oftálmica tópica al nacer la oftalmía gonocócica era una causa frecuente de ceguera o lesión ocular permanente. Si se aplica de manera correcta esta forma de profilaxis es muy eficaz, a menos que la infección ya esté presente al nacer. Se instilan directamente en los ojos gotas de eritromicina al 0,5% o nitrato de plata al 1% empleando contenedores monodosis de cera o plástico. No es necesario lavar con suero salino tras aplicar el nitrato de plata. Éste no es eficaz en caso de infección activa y su uso puede ser limitado frente a *Chlamydia*. Otro agente profiláctico eficaz es la povidona yodada (solución al 2%), especialmente útil en los países en vías de desarrollo.

La identificación y el tratamiento de las infecciones gonocócicas maternas forman parte de los cuidados prenatales estándar. Los recién nacidos de madres con gonococia no tratada deben recibir una dosis única de 50 mg/kg (máximo de 125 mg) de ceftriaxona por vía i.v. o i.m., además de profilaxis tópica. Esta dosis será algo menor en bebés prematuros. Debe emplearse penicilina (50.000 unidades) si el gonococo aislado en la madre es sensible a este antibiótico.

Ni la profilaxis ni el tratamiento tópicos impiden la neumonía afebril que aparece en el 10-20% de los recién nacidos expuestos a *C. trachomatis*. Aunque la conjuntivitis por clamidias a menudo es autolimitada la neumonía puede tener consecuencias graves. Es importante que los bebés con infección por clamidia reciban tratamiento sistémico. El tratamiento con eritromicina de las embarazadas colonizadas impide la infección neonatal.

Conjuntivitis purulenta aguda

Se caracteriza por hiperemia conjuntival (bilateral en el 50-75% de los casos) más o menos generalizada, edema, exudado mucopurulento, párpados pegados al despertar y dolor o molestias oculares variables. Suele deberse a infecciones bacterianas. En caso de existir picor o adenopatía preauricular no son demasiado importantes; el pico máximo estacional tiene lugar entre diciembre y abril. La conjuntivitis bacteriana es más común en los niños pequeños (<5 años), mientras que la vírica es más habitual entre adultos. Las causas más frecuentes son *Haemophilus influenzae* no tipificables (60-80%) (asociado con otitis media ipsolateral), neumococos (20%) y estafilococos (5-10%). La conjuntivitis bacteriana purulenta, sobre todo si se debe a neumococo o *H. influenzae,* puede ocurrir en brotes epidémicos. El raspado y el cultivo conjuntival ayudan a identificar el agente específico. Estas formas habituales de conjuntivitis purulenta aguda suelen responder

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 626-2 Antibióticos tópicos utilizados para tratar las conjuntivitis bacterianas: posología en adultos

FÁRMACO	POSOLOGÍA
Bacitracina, ungüento	Aplicar 1 cm de pomada cada 3-4 horas
Ciprofloxacino, solución oftálmica al 0,3%	1-2 gotas cada 15 min × 6 h, luego cada 30 min × 18 h, luego cada 1 h × 1 día y por último cada 4 h × 12 días*
Gatifloxacino, solución oftálmica al 0,3%	1 gota cada 2 h hasta un máximo de 8 gotas/día × 2 días y luego 1 gota 4 veces/día × 5 días
Gentamicina, solución oftálmica al 0,3% o ungüento	Ungüento: 1 cm 2-3 veces/día Solución: 1-2 gotas cada 4 horas
Levofloxacino, solución oftálmica al 0,5%	1-2 gotas cada 2 h × 2 días respetando las horas de sueño y luego cada 4 h × 5 días respetando las horas de sueño
Moxifloxacino, solución oftálmica al 0,5%	1 gota 3 veces/día × 7 días
Neomicina/polimixina B/gramicidina, solución oftálmica	1-2 gotas cada 4 h × 7-10 días
Ofloxacino, solución oftálmica al 0,3%	1-2 gotas cada 2-4 h × 2 días y luego 1-2 gotas 4 veces/día × 5 días
Polimixina B y trimetoprima, solución oftálmica	1 gota cada 3 h × 7-10 días
Sulfacetamida, solución oftálmica al 10% o ungüento	Ungüento: 1 cm cada 3-4 h y antes de acostarse × 7 días Solución: 1-2 gotas cada 2-3 h × 7-10 días
Tobramicina, solución oftálmica al 0,3%	1-2 gotas cada 4 h

*Sobrepasa la dosis recomendada por el fabricante.
De Bope ET, Kellerman RD, editores: Conn's current therapy, *Filadelfia, 2014, Elsevier/Saunders, tabla 2, pág. 321.*

bien al tratamiento con paños templados e instilación de colirio antibiótico, que permite acortar la duración de la enfermedad y adelantar el regreso a la escuela. Los antibióticos tópicos que se pueden usar son aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina), quinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino, moxifloxacino) y combinaciones de antibióticos con cloranfenicol (tabla 626-2). La fiebre purpúrica brasileña por *Haemophilus aegyptius* se manifiesta como conjuntivitis y sepsis. La **conjuntivitis bacteriana hiperaguda** producida por una infección gonocócica o meningocócica requiere tratamiento antibiótico sistémico, no tópico. Se deberá derivar al paciente al oftalmólogo en caso de que aparezcan síntomas de alarma, como pérdida visual, secreción purulenta intensa, afectación corneal, cicatrización conjuntival, afectación cutánea-conjuntival (síndrome de Stevens-Johnson), síntomas recurrentes, dolor intenso, infección por virus del herpes simple, fotofobia intensa o en caso de que el paciente sea usuario de lentes de contacto (cosméticas o graduadas).

Conjuntivitis vírica

Suele caracterizarse por secreción acuosa. A menudo se encuentran folículos (pequeños agregados de linfocitos) en la conjuntiva palpebral. La afectación suele ser unilateral y se asocia a adenopatías preauriculares. Es más frecuente su aparición en verano y en niños mayores (>5 años). La conjuntivitis por adenovirus es bastante habitual, con afectación ocasional de la córnea, así como faringitis o neumonía. También pueden observarse brotes de conjuntivitis por enterovirus, normalmente de tipo hemorrágico. La conjuntivitis hemorrágica aguda por enterovirus CA24 o 70 puede ser epidémica y se caracteriza por ojos rojos, hinchados y dolorosos con secreción acuosa hemorrágica. La conjuntivitis es frecuente en viriasis sistémicas, como los exantemas infantiles, sobre todo el sarampión. La conjuntivitis vírica suele ser autolimitada.

Queratoconjuntivitis epidémica

Se debe al adenovirus tipo 8 y se transmite por contacto directo. Debuta con sensación de cuerpo extraño bajo los párpados, picor y quemazón. Rápidamente aparecen edema (quemosis) y fotofobia, con grandes folículos ovalados sobre la conjuntiva. A menudo hay adenopatía preauricular y formación de seudomembranas en la conjuntiva. En ocasiones se desarrollan infiltrados corneales subepiteliales que causan visión borrosa; aunque suelen desaparecer pueden afectar de forma permanente a la agudeza visual. Las complicaciones corneales son más raras en niños que en adultos. Los niños presentan a veces faringitis o infección respiratoria alta asociada. Aunque a menudo se prescriben colirios antibacterianos no suelen estar indicados. No existe ningún tratamiento médico para aliviar los síntomas o acortar la duración de la enfermedad. Debe insistirse en la prevención del contagio. En el 95% de los pacientes existen virus en replicación 10 días después de la aparición de los síntomas.

La **fiebre faringoconjuntival** se manifiesta con fiebre elevada, faringitis, conjuntivitis bilateral y adenopatía preauricular, y es altamente contagiosa.

Conjuntivitis membranosa y seudomembranosa

Estos tipos de conjuntivitis se presentan en diversas enfermedades. La conjuntivitis membranosa típica es la diftérica; se acompaña de un exudado rico en fibrina que se forma sobre la superficie conjuntival y atraviesa el epitelio, por lo que cuesta trabajo arrancar la membrana y deja áreas cruentas sangrantes. En la conjuntivitis seudomembranosa la capa de exudado fibrinoso es superficial y a menudo se pela con facilidad, quedando una superficie lisa. Este tipo aparece en numerosas infecciones bacterianas o víricas: estafilocócica, neumocócica, estreptocócica, por clamidias y queratoconjuntivitis epidémica. También se presenta en la conjuntivitis vernal y en el síndrome de Stevens-Johnson.

Conjuntivitis alérgica

Suele asociarse con prurito intenso, secreción acuosa transparente y edema conjuntival (quemosis). Suele ser estacional (primavera-verano). Los paños fríos y los antihistamínicos tópicos mejoran los síntomas. También resultan útiles los estabilizadores del mastocito y los inhibidores de las prostaglandinas. En casos seleccionados pueden emplearse corticoides tópicos con supervisión de un oftalmólogo, pero no deben utilizarse durante períodos prolongados.

Conjuntivitis vernal

Suele empezar en la edad prepuberal y recurrir durante varios años. La atopia parece influir en su aparición, aunque la patogenia no está clara. Los síntomas habituales son prurito muy intenso y lagrimeo.

booksmedicos.org

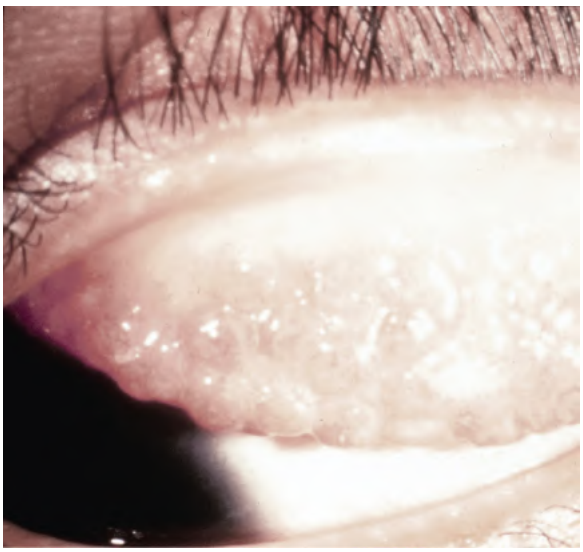

Figura 626-1 Conjuntivitis vernal.

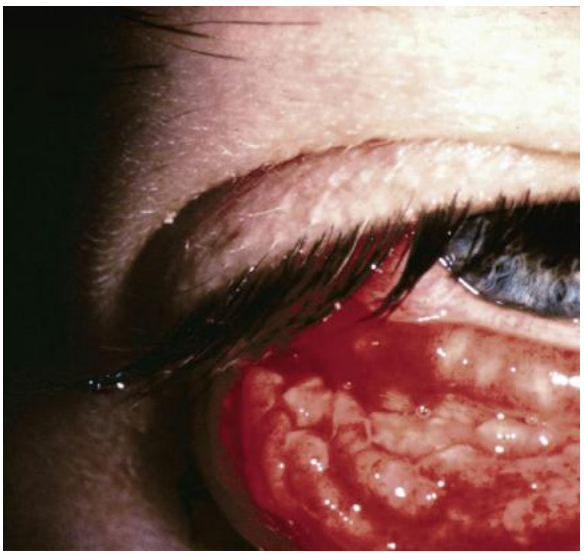

Figura 626-2 Granulomas conjuntivales en el síndrome oculoglandular de Parinaud.

Son típicas las grandes papilas aplanadas en adoquinado sobre las conjuntivas palpebrales (fig. 626-1). Con frecuencia aparecen hebras de exudado y seudomembranas lechosas en la conjuntiva. En ocasiones se presentan pequeñas lesiones elevadas de la conjuntiva bulbar junto al limbo (forma límbica). Los frotis conjuntivales pueden mostrar abundantes eosinófilos. El tratamiento con corticoides tópicos y compresas frías alivia los síntomas. Debe recurrirse a los estabilizadores del mastocito o a los inhibidores de prostaglandinas para conseguir el control a largo plazo. Hay que evitar el uso prolongado de corticoides tópicos.

Síndrome oculoglandular de Parinaud

Representa una forma de la enfermedad por arañazo de gato y se debe a *Bartonella henselae,* que se transmite entre gatos por la picadura de pulgas (v. cap. 209). Los gatitos tienen más probabilidad de infectarse que los animales adultos. Los seres humanos pueden contagiarse cuando les araña un gato. Además, las bacterias pueden pasar desde la saliva del gato a su piel cuando se lame. Las bacterias pueden depositarse en la conjuntiva al tocarse los ojos después de acariciar al gato. Los signos típicos de la infección son la adenopatía y la conjuntivitis. Pueden formarse granulomas conjuntivales (fig. 626-2). La evolución suele ser autolimitada, pero en algunos casos pueden emplearse antibióticos.

Conjuntivitis química

Puede producirse si penetra en el saco conjuntival una sustancia irritante (como la conjuntivitis aguda benigna causada por nitrato de plata en los recién nacidos). Otras sustancias frecuentes son productos de limpieza doméstica, aerosoles, humo y polución industrial. Los álcalis tienden a adherirse a los tejidos conjuntivales y lesionarlos durante horas o días. Los ácidos precipitan las proteínas de los tejidos, por lo que su efecto lesivo es inmediato. En cualquier caso, es fundamental la irrigación copiosa inmediata. Pueden quedar lesiones tisulares graves, incluso con pérdida del ojo, sobre todo en las quemaduras por álcalis.

Otras enfermedades conjuntivales

La hemorragia subconjuntival se manifiesta en forma de manchas de color rojo intenso u oscuro sobre la conjuntiva bulbar y se debe a traumatismos o inflamaciones. A menudo es espontánea. También se asocia con estornudos o tos intensa. En raras ocasiones refleja una discrasia sanguínea. Las hemorragias subconjuntivales son autolimitadas y no precisan tratamiento.

La **pinguécula** es una masa blanco-amarillenta levemente elevada sobre la conjuntiva bulbar, por lo común en la región interpalpebral. Se debe a degeneración hialina elastótica de la conjuntiva. No requiere tratamiento, salvo por motivos estéticos, en cuyo caso es suficiente con su extirpación simple.

El **pterigión** es una lesión conjuntival carnosa de forma triangular que puede extenderse sobre la córnea. Aparece de forma típica en la región interpalpebral nasal. Los hallazgos anatomopatológicos son similares a los de la pinguécula. La aparición del pterigión está relacionada con la exposición a luz ultravioleta, por lo que es más frecuente en personas que viven cerca del ecuador. Conviene extirparlo si se extiende demasiado sobre la córnea, aunque son frecuentes las recidivas.

El quiste **dermoide** y el **dermolipoma** constituyen lesiones benignas de aspecto similar. Son tumoraciones lisas, elevadas, redondas u ovaladas y de color entre blanco-amarillento y rosa carnoso. Su localización habitual es el cuadrante superior externo del globo, aunque también son frecuentes sobre el limbo o cerca de él. El dermolipoma está compuesto de tejido adiposo y conjuntivo. Los quistes dermoides también pueden contener tejido glandular, folículos pilosos y pelos. Se extirpan por motivos estéticos. Los dermolipomas están conectados con frecuencia a los músculos extraoculares, lo que imposibilita su extracción completa sin afectar a la movilidad ocular.

El **nevo conjuntival** es una pequeña lesión elevada de pigmentación variable entre salmón pálido y marrón oscuro. Suele ser benigno, aunque se recomienda vigilarlo por si crece o aparecen cambios que sugieran su malignización.

El **simbléfaron** es una adherencia cicatricial entre la conjuntiva palpebral y el globo, que suele afectar al párpado inferior. Aparece tras operaciones o traumatismos, sobre todo quemaduras con lejía, ácidos o metales fundidos. Se trata de una complicación grave del síndrome de Stevens-Johnson. Puede dificultar el movimiento del ojo e incluso causar diplopía. Deben romperse las adherencias y evitar que se peguen las superficies cruentas mientras cicatrizan. A veces se precisan injertos de mucosa oral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Atik B, Thanh TTK, Luong VQ, et al: Impact of annual targeted treatment of infectious trachoma and susceptibility to reinfection, *JAMA* 296:1488-1497, 2006.

Azari AA, Barney NP: Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment, *JAMA* 310:1721-1728, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Outbreak of bacterial conjunctivitis at a college—New Hampshire, January–March, 2002, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51:205-208, 2002.

Centers for Disease Control and Prevention: Adenovirus-associated epidemic keratoconjunctivitis outbreaks–four states, 2008-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 32:637-640, 2013.

Everitt HA, Little PS, Smith PWF: A randomised controlled trial of management strategies for acute infective conjunctivitis in general practice, *BMJ* 333:321-324, 2006.

Gower EW: Solving the trachoma elimination puzzle, one piece at a time, *Lancet* 379:102-103, 2012.

O'Brien TP: Allergic conjunctivitis: an update on diagnosis and management, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 13:543-549, 2013.

Rietveld RP, ter Riet G, Bindels PJE, et al: Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: Cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms, *BMJ* 329:206-208, 2004.

Sauer A, Bourcier T: French Study Group for Contact Lenses Related Keratitis, *Acta Ophthalmol* 89:e439-e442, 2011.

Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck CP, et al: Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis (review), *Cochrane Database Syst Rev*(9):CD001211, 2012.

Shiuey Y, Ambati BK, Adamis AP, the Viral Conjunctivitis Study Group: A randomized, double-masked trial of topical ketorolac versus artificial tears for treatment of viral conjunctivitis, *Ophthalmology* 107:1512-1517, 2000.

Williams L, Malhotra Y, Murante B, et al: A single-blinded randomized clinical trial comparing polymyxin B-trimethoprim and moxifloxacin for treatment of acute conjunctivitis in children, *J Pediatr* 162:857-861, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 627

Anomalías de la córnea

Scott E. Olitsky, Denise Hug, Laura S. Plummer, Erin D. Stahl, Michelle M. Ariss y Timothy P. Lindquist

MEGALOCÓRNEA

Es una enfermedad simétrica y no progresiva caracterizada por aumento de la córnea (>12 mm de diámetro) y del segmento anterior en ausencia de signos de hipertensión ocular previa o simultánea en el segmento anterior. A menudo existe miopía alta que puede producir pérdida de visión. En la vida adulta es frecuente que se complique con la aparición de opacidades en el cristalino. Se han descrito todos los patrones de herencia, aunque el más habitual es el recesivo ligado al sexo y, por tanto, es más frecuente en varones. Entre las anomalías sistémicas que pueden asociarse con megalocórnea se incluyen el síndrome de Marfan, la craneosinostosis y el síndrome de Alport. Se desconoce la causa del agrandamiento de la córnea y la cámara anterior, aunque es posible que se deba a un defecto de crecimiento del cáliz óptico o a un glaucoma congénito abortivo. Se ha identificado la región del cromosoma X responsable de este trastorno.

La megalocórnea debe distinguirse del agrandamiento corneal patológico causado por el glaucoma. Cualquier aumento progresivo del tamaño de la córnea, sobre todo si se asocia con fotofobia, lagrimeo o turbidez corneal, requiere un estudio oftalmológico inmediato.

MICROCÓRNEA

La microcórnea, o microftalmía anterior, es una córnea anormalmente pequeña en un ojo por lo demás normal. Puede ser familiar, con transmisión más a menudo dominante que recesiva, aunque por lo general las córneas pequeñas se observan en ojos microftálmicos o con un desarrollo anormal. Se asocia con colobomas, microfaquia, catarata congénita, glaucoma y aniridia.

QUERATOCONO

Es una enfermedad de patogenia incierta caracterizada por adelgazamiento y protrusión progresivos de la córnea central, que adopta una forma cónica. Aunque se han descrito casos familiares la mayoría son esporádicos. Es un trastorno ocular muy frecuente con una incidencia de 1 por cada 2.000 adultos. Se han propuesto como factores etiológicos el frotarse los ojos y el uso de lentes de contacto, aunque no hay pruebas inequívocas. La incidencia es mayor en personas con atopia, síndrome de Down, síndrome de Marfan y retinitis pigmentosa.

La mayoría de los casos son bilaterales, aunque pueden ser asimétricos. El trastorno suele presentarse y progresar con rapidez durante la adolescencia y ralentizarse cuando se completa el crecimiento. En ocasiones se estira la membrana de Descemet más allá de su punto de elasticidad y esto produce una rotura aguda de la membrana con edema súbito e intenso de la córnea (hidropesía aguda, fig. 627-1) y disminución de visión. El edema corneal desaparece al cubrir las células endoteliales el área lesionada y, aunque puede quedar cierta cicatrización corneal, la agudeza visual suele ser mejor que antes de la hidropesía. Entre las manifestaciones del queratocono se incluyen también el signo de Munson (abombamiento del párpado inferior al mirar hacia abajo) y el anillo de Fleischer (depósito de hierro en el epitelio que rodea la base del cono). La primera línea de tratamiento son las gafas y las lentes de contacto para corregir la distorsión visual producida por el queratocono. Los últimos estudios sugieren que es posible detener la progresión del queratocono mediante un procedimiento de entrecruzamiento *(cross-linking)* del colágeno corneal utilizando riboflavina y luz ultravioleta. Si la córnea llega a estar tan abombada que impida el uso de lentes de contacto es preciso realizar un trasplante de córnea para recuperar la visión.

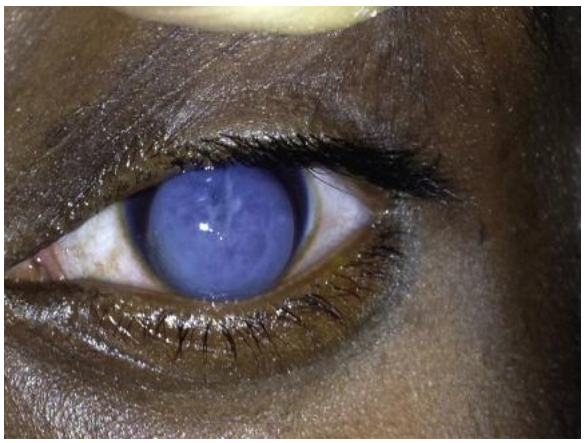

Figura 627-1 Hidropesía corneal aguda secundaria a queratocono con edema corneal importante.

OPACIDADES CORNEALES NEONATALES

La pérdida de la transparencia normal de la córnea en los recién nacidos puede ser secundaria a causas hereditarias intrínsecas o a factores ambientales extrínsecos (tabla 627-1).

ESCLEROCÓRNEA

En la esclerocórnea la córnea transparente normal es reemplazada por un tejido parecido a la esclerótica. En vez de una córnea claramente delimitada se forma un tejido blanco desflecado, a menudo mal definido y vascularizado en la córnea periférica, de manera que parece mezclarse y proceder de la esclerótica. La córnea central suele ser más transparente, pero puede producirse la sustitución total de la córnea por esclerótica. La curvatura corneal a menudo es más plana, similar a la de la esclerótica. Entre las posibles anomalías asociadas se encuentran el aplanamiento de la cámara anterior, anomalías del iris y microftalmía. Esta enfermedad suele ser bilateral. En aproximadamente el 50% de los casos se ha descrito un patrón de herencia dominante o recesiva. Se han comunicado casos de esclerocórnea asociados con numerosas alteraciones sistémicas, como deformidad de extremidades, defectos craneofaciales y trastornos genitourinarios. En la esclerocórnea difusa, sobre todo si es bilateral, debe valorarse la realización de un trasplante de córnea precoz para intentar conseguir cierto grado de visión.

La esclerocórnea se puede considerar un trastorno de opacidad corneal congénita con córnea plana si produce una escleralización periférica, o bien un trastorno de esclerocórnea total, como la anomalía de Peters.

ANOMALÍA DE PETERS

La anomalía de Peters consiste en una opacidad corneal central (leucoma) presente al nacer (fig. 627-2). A menudo se asocia con adherencias iridocorneales que se extienden desde el collarete del iris hasta el borde de la opacidad corneal. Aproximadamente el 50% de los pacientes presenta otras anomalías oculares, como cataratas, glaucoma y microcórnea. Es bilateral hasta en el 80% de los casos y en el 60% se asocia con malformaciones sistémicas (síndrome de Peters plus) como estatura corta, retrasos del desarrollo, características faciales dismórficas y malformaciones cardíacas, genitourinarias y del sistema nervioso central. Algunos investigadores han dividido la anomalía de Peters en 2 tipos: una forma mesodérmica o neuroectodérmica (tipo I), que no se asocia con alteraciones del cristalino, y una forma ectodérmica superficial (tipo II), que sí lo hace. Los hallazgos histológicos incluyen ausencia focal de la membrana de Descemet y el endotelio en la región de la opacidad. La anomalía de Peters puede deberse a migración y diferenciación incompletas de las células precursoras del endotelio y la membrana de Descemet del centro de la córnea, o a una separación defectuosa entre el cristalino y la córnea primitivos durante la embriogenia.

booksmedicos.org

Tabla 627-1 Diagnóstico diferencial de las opacidades corneales en neonatos

DIAGNÓSTICO	LATERALIDAD	OPACIDAD	PRESIÓN INTRAOCULAR	OTRAS ANOMALÍAS OCULARES	EVOLUCIÓN NORMAL	HERENCIA
Esclerocórnea	Unilateral o bilateral	Vascularizada, se mezcla con la esclerótica, más transparente en el centro	Normal (o elevada)	Córnea plana	No progresiva	Esporádica
Desgarros endoteliales y en la membrana de Descemet						
Traumatismo obstétrico	Unilateral	Edema difuso	Normal	Posible hipema, equimosis periorbitaria	Mejoría espontánea antes de 1 mes	Esporádica
Glaucoma infantil	Bilateral	Edema difuso	Elevada	Megalocórnea, fotofobia y lagrimeo, ángulo anormal	Progresiva si no se trata	Autosómica recesiva
Úlceras						
Queratitis por herpes simple	Unilateral	Difusa con defecto epitelial geográfico	Normal	Ninguna	Progresiva	Esporádica
Rubéola congénita	Bilateral	Edema disciforme o difuso, sin ulceración ostensible	Normal o elevada	Microftalmos, catarata, moteado del epitelio pigmentario	Estable, puede aclararse	Esporádica
Exposición neurotrófica	Unilateral o bilateral	Úlcera central	Normal	Anomalías palpebrales, neuropatía sensorial congénita	Progresiva	Esporádica
Metabólicas (rara vez presentes al nacer) (mucopolisacaridosis IH, IS; mucolipidosis tipo IV)*	Bilateral	Turbidez difusa, más densa periféricamente	Normal	Escasas	Progresiva	Autosómica dominante
Defecto corneal posterior	Unilateral o bilateral	Turbidez difusa central o leucoma vascularizado	Normal o elevada	Síndrome de clivaje de la cámara anterior	Estable, a veces aclaramiento precoz o vascularización	Esporádica, autosómica recesiva
Distrofia endotelial						
Distrofia endotelial hereditaria congénita	Bilateral	Edema corneal difuso, engrosamiento corneal acusado	Normal	Ninguna	Estable	Autosómica dominante o recesiva
Distrofia polimorfa posterior	Bilateral	Turbidez difusa, espesor corneal normal	Normal	En ocasiones sinequias anteriores periféricas	Lentamente progresiva	Autosómica dominante
Distrofia estromal hereditaria congénita	Bilateral	Opacidades estromales desflecadas en copos; espesor corneal normal	Normal	Ninguna	Estable	Autosómica dominante
Dermoide	Unilateral o bilateral	Masa blanca vascularizada, pelo, arco lipídico	Normal	Ninguna	Estable	Esporádica

*Mucopolisacaridosis IH (síndrome de Hurler); mucopolisacaridosis IS (síndrome de Scheie).
De Nelson LB, Calhoun JH, Harley RD: Pediatric ophthalmology, *3.ª ed., Filadelfia, 1991, WB Saunders, pág. 210.*

DISTROFIAS CORNEALES

Se trata de trastornos hereditarios poco frecuentes que pueden aparecer durante la infancia o al comienzo de la vida adulta, con afectación bilateral (aunque la gravedad puede ser asimétrica) y que empeoran con el tiempo. En la mayoría de los casos se heredan de forma autosómica dominante con una expresión variable; la mutación más habitual se produce en *TGFB1*, que se asocia con la distrofia corneal granular tipo 1 y 2, así como con la distrofia corneal reticular. La distrofia endotelial congénita hereditaria es un trastorno que se hereda tanto de forma autosómica recesiva *(SLC4A11)* como dominante (gen desconocido); la forma recesiva está presente al nacer y es más grave.

DERMOIDES

Los dermoides epibulbares son coristomas. Suelen estar presentes en el nacimiento y aumentar de tamaño con el tiempo. Se localizan por lo general en el cuadrante temporal inferior. Suelen sobrepasar el limbo y extenderse hacia la córnea periférica (fig. 627-3). Rara vez están totalmente confinados en la conjuntiva o la córnea. Los dermoides

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 627-2 Anomalía de Peters. Opacidad central en un paciente con anomalía de Peters.

Figura 627-3 Dermoide límbico. Lesión temporal inferior en un paciente con síndrome de Goldenhar.

epibulbares (o limbares) pueden afectar a la visión si invaden el eje visual o favorecen la aparición de astigmatismo, con el consiguiente riesgo de ambliopía.

El dermoide suele observarse como una masa redondeada u oval y circunscrita de color gris o amarillo-rosáceo, con superficie seca, de la que pueden asomar pelos cortos. Aunque a veces sólo afecta a las capas superficiales de la córnea es frecuente que abarque todo su espesor. Entre las anomalías oculares asociadas pueden encontrarse colobomas palpebrales y del iris, microftalmía y defectos retinianos y coroideos. En el 30% de los casos se asocian con anomalías sistémicas, sobre todo defectos del desarrollo del primer arco branquial (anomalías vertebrales, disostosis de los huesos faciales, anomalías dentales y del pabellón auditivo y síndrome de Goldenhar). Existen dermoides epibulbares en el 75% de los casos de síndrome de Goldenhar.

QUERATITIS DENDRÍTICA

La infección de la córnea por el virus del herpes simple da lugar a una lesión característica del epitelio corneal, conocida como dendrita, con un patrón ramificado que puede demostrarse mediante tinción con fluoresceína. El episodio agudo se acompaña de dolor, fotofobia y lagrimeo, blefaroespasmo e hiperemia conjuntival. El tratamiento específico suele consistir en el desbridamiento mecánico del epitelio corneal afectado, con el fin de eliminar la fuente de infección y el estímulo antigénico para la inflamación del estroma adyacente. El tratamiento médico se basa en el uso de trifluridina, ganciclovir tópico o aciclovir sistémico. Además, pueden emplearse agentes ciclopléjicos para aliviar el dolor por el espasmo del músculo ciliar. El tratamiento antivírico tópico intensivo resulta a veces tóxico para la córnea, por lo que debe evitarse. La infección recidivante y la afectación estromal profunda pueden producir cicatrización corneal y pérdida de visión.

El uso de corticoides tópicos exacerba la infección herpética superficial del ojo y desemboca en ocasiones en una perforación corneal; por tanto, deben evitarse los colirios con combinaciones de corticoides y antibióticos para tratar el ojo rojo, salvo que existan indicaciones específicas para su uso y se vigile de manera cercana al paciente.

Los recién nacidos de madres infectadas por herpes simple deben ser explorados cuidadosamente para detectar signos de afectación ocular. El herpes ocular en los neonatos debe ser tratado con aciclovir intravenoso.

ÚLCERAS CORNEALES

Los signos y síntomas habituales consisten en turbidez corneal focal o difusa, hiperemia, edema palpebral, dolor, fotofobia, lagrimeo y blefaroespasmo. Es frecuente que exista hipopión (pus en la cámara anterior). Las úlceras corneales requieren tratamiento inmediato. Suelen deberse al uso de lentes de contacto y a lesiones traumáticas que se infectan de manera secundaria. Son muchos los organismos capaces de infectar la córnea. Uno de los más problemáticos es *Pseudomonas aeruginosa,* que produce a veces una rápida destrucción del tejido estromal con la consiguiente perforación corneal. *Neisseria gonorrhoeae* también es especialmente peligrosa. Las úlceras tórpidas pueden deberse a hongos, a menudo asociados con el uso de lentes de contacto. En cualquier caso, deben realizarse raspados de la córnea para identificar el agente infeccioso y determinar el mejor tratamiento. Aunque suele requerirse una terapia tópica intensiva para salvar el ojo, en ocasiones también se precisa antibioterapia sistémica. La perforación y la cicatrización secundarias a ulceraciones corneales son una causa importante de ceguera en todo el mundo y representan el 10% de los casos en Estados Unidos.

Las úlceras corneales sin causa aparente en bebés y niños pequeños deben hacer pensar en defectos sensitivos, como los síndromes de Riley-Day o Goldenhar-Gorlin, o en trastornos metabólicos como la tirosinemia (fig. 627-4). También pueden aparecer úlceras corneales a consecuencia de deficiencias vitamínicas graves, como las observadas en la fibrosis quística.

FLICTÉNULAS

Son pequeñas lesiones amarillentas y levemente elevadas que suelen localizarse en el limbo corneal; pueden invadir la córnea y extenderse hacia el centro. A menudo se encuentra una pequeña úlcera corneal en el borde de avance de la lesión, con un fascículo de vasos sanguíneos detrás de la cabeza de la lesión. Aunque antes se creían causadas por infección tuberculosa sistémica, en la actualidad sabemos que la queratoconjuntivitis flictenular representa una reacción de hipersensibilidad retardada frente a diversos antígenos. En niños se debe por lo común a reacciones de hipersensibilidad a cepas no patógenas de estafilococos que se encuentran en el borde palpebral. El tratamiento suele consistir en eliminar el trastorno subyacente, como blefaritis estafilocócica o meibomitis, y suprimir la respuesta inmune con corticoterapia tópica. A veces persiste un pannus y una cicatrización estromal superficiales después del tratamiento.

QUERATITIS INTERSTICIAL

Se denomina así a una inflamación no ulcerante del estroma corneal. Existen diversas causas de queratitis intersticial (QI), que pueden ser bacterianas, víricas, parasitarias e inflamatorias. En Estados Unidos la mayoría de los casos de QI se deben a infecciones por virus del herpes y a sífilis congénita. Aunque los signos corneales pueden desaparecer con el tiempo persisten los «vasos fantasma», que representan los cambios vasculares previos, y parches cicatriciales en la córnea como estigmas permanentes de la enfermedad.

El **síndrome de Cogan** es una QI no luética asociada con pérdida de audición y síntomas vestibulares. Aunque se desconoce su causa, parece deberse a una vasculitis sistémica. Es necesario su tratamiento inmediato para impedir la sordera irreversible. Tanto las alteraciones

booksmedicos.org

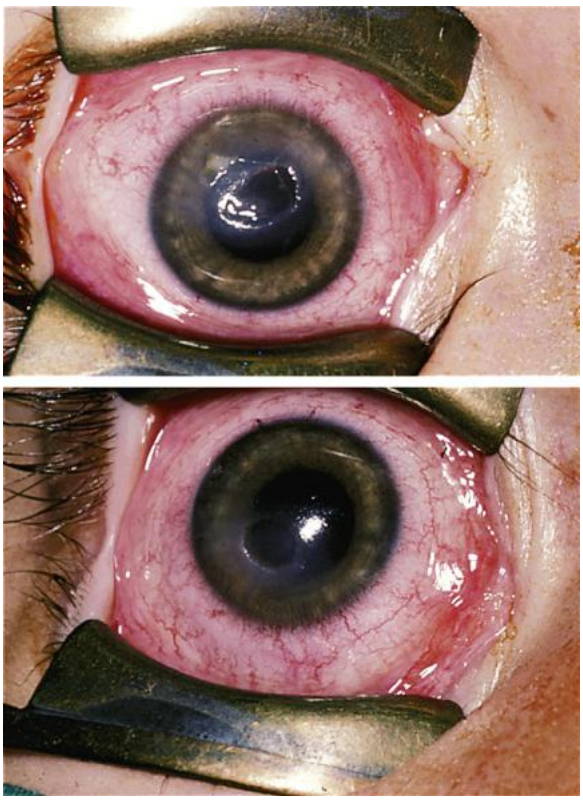

Figura 627-4 Síndrome de Riley-Day. Este niño presenta una combinación de insensibilidad corneal y ojo seco, y ha sido tratado con lubricantes tópicos durante varios meses sin éxito. Se produjo una buena respuesta a la tarsorrafia bilateral junto con ungüentos lubricantes. Más tarde se ocluyeron los puntos lagrimales, lo que permitió una humectación ocular suficiente como para poder revertir la tarsorrafia. *(De Hoyt CS, Taylor D, editores:* Pediatric ophthalmology and strabismus, *4.ª ed., Filadelfia, 2013, Elsevier Saunders, fig. 33-9, pág. 315.)*

corneales como la afectación auditiva responden en ocasiones a agentes inmunosupresores.

MANIFESTACIONES CORNEALES DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Diversas enfermedades sistémicas producen alteraciones típicas en la córnea durante la infancia. En la cistinosis (v. cap. 85.4) se depositan cristales policromáticos refringentes por toda la córnea. También puede haber depósitos corneales que inducen turbidez variable en algunas mucopolisacaridosis (MPS; v. cap. 88), sobre todo la MPS IH (Hurler), la MPS IS (Scheie), la MPS I H/S (complejo Hurler-Scheie), la MPS IV (Morquio), la MPS VI (Maroteaux-Lamy) y, en ocasiones, la MPS VII (Sly). Pueden aparecer depósitos corneales en pacientes con gangliosidosis GM_1 (generalizada) (v. cap. 86.4). En la enfermedad de Fabry se observan opacidades finas que irradian con un patrón en remolino o abanico y que permiten la identificación de los portadores (v. cap. 86.4). También se observa a veces un patrón de opacidades en remolino en el síndrome de Bloch-Sulzberger (incontinencia pigmentaria; v. cap. 596.7). En la enfermedad de Wilson (v. cap. 357.2) el signo corneal característico es el anillo de Kayser-Fleischer, un anillo marrón-dorado en la córnea periférica secundario a alteraciones en la membrana de Descemet. Los recién nacidos con colestasis pueden presentar anillos corneales pigmentados. El hipoparatiroidismo autoinmune se asocia con alteraciones corneales, y en los pacientes con hipercalcemia (v. cap. 570) se forma en ocasiones una queratopatía en banda. Puede haber una queratitis transitoria en el sarampión y, a veces, en la rubéola (v. cap. 247).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **628**

Anomalías del cristalino

Scott E. Olitsky, Denise Hug, Laura S. Plummer, Erin D. Stahl, Michelle M. Ariss y Timothy P. Lindquist

CATARATAS

Una catarata es cualquier opacidad del cristalino (fig. 628-1). Algunas son clínicamente banales, mientras que otras degradan mucho la función visual. La incidencia de catarata neonatal es de aproximadamente 2-13/10.000 nacidos vivos. Un estudio epidemiológico sobre cataratas neonatales publicado en 2003 sugiere que aproximadamente en el 60% de los casos las cataratas se presentan como trastorno aislado, en el 22% se incluyen en algún síndrome y en el resto se asocian a otros defectos congénitos graves no relacionados. Las cataratas son más comunes en los recién nacidos con bajo peso. Los lactantes con un peso igual o inferior a 2.500 g poseen una probabilidad 3-4 veces superior de sufrir cataratas neonatales. Con frecuencia se asocian con otras enfermedades oculares o sistémicas.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las cataratas en bebés y niños incluye una gran variedad de trastornos congénitos, procesos infecciosos e inflamatorios, enfermedades metabólicas y lesiones tóxicas o traumáticas (tabla 628-1). Las cataratas también aparecen de forma secundaria a procesos intraoculares, como retinopatía del prematuro, vítreo primario hiperplásico persistente, desprendimiento de retina, retinitis pigmentosa y uveítis. Por último, un porcentaje de las cataratas infantiles son hereditarias (fig. 628-2).

Anomalías congénitas

Las interferencias en las fases precoces del desarrollo embrionario pueden producir diversas opacidades congénitas del cristalino. Son frecuentes los puntos aislados o las placas blancas de la cápsula del cristalino, que a veces afectan a la región subcapsular adyacente. Las opacidades pequeñas de la cápsula posterior se asocian con persistencia de vestigios del sistema vascular hialoideo primitivo (como la frecuente mancha de Mittendorf), mientras que las de la cápsula anterior pueden ir acompañadas de restos de la membrana pupilar o de la envoltura vascular del cristalino. Las cataratas congénitas de este tipo suelen ser estacionarias y rara vez afectan a la visión, aunque en ocasiones pueden progresar.

Prematuridad

En algunos recién nacidos pretérmino se observa un tipo especial de alteración en el cristalino que se denomina catarata de la prematuridad, que consiste en un racimo de diminutas vacuolas que se distribuyen por las suturas en Y del cristalino. Se observan mediante un oftalmoscopio, sobre todo si la pupila está bien dilatada. No se conoce con exactitud

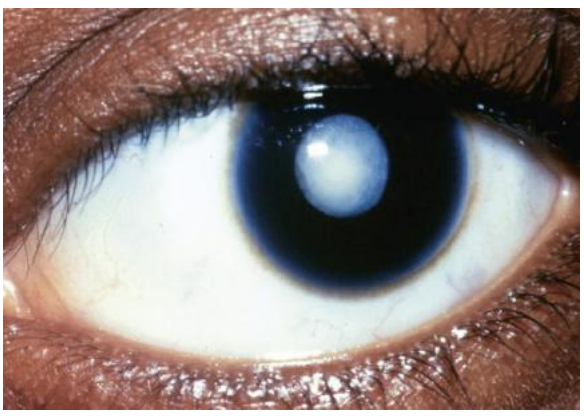

Figura 628-1 Leucocoria secundaria a catarata.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Beauchamp GR, Gillette TE, Friendly DS: Phlyctenular keratoconjunctivitis, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 18:22-28, 1981.

Comer RM, Daya SM, O'Keefe M: Penetrating keratoplasty in infants, *J AAPOS* 5:285-290, 2001.

Dana MR, Moyes AL, Gomes JA, et al: The indications for and outcome in pediatric keratoplasty, *A multicenter study, Ophthalmology* 102:1129-1138, 1995.

Mackey DA, Buttery RG, Wise GM, et al: Description of X-linked megalocornea with identification of the gene locus, *Arch Ophthalmol* 109:829-833, 1991.

Mohandessan MM, Romano PE: Neuroparalytic keratitis in Goldenhar-Gorlin syndrome, *Am J Ophthalmol* 85:111-113, 1978.

Nischal KK: Congenital corneal opacities–a surgical approach to nomenclature and classification, *Eye (Lond)* 21:1326-1337, 2007.

Nischal KK: A new approach to the classification of neonatal corneal opacities, *Curr Opin Ophthalmol* 23:344-354, 2012.

Reidy JJ: Congenital corneal opacities, *Ophthalmol Clin North Am* 2:199-213, 1996.

Traboulsi EI, Maumenee IH: Peters' anomaly and associated congenital malformations, *Arch Ophthalmol* 110:1739-1742, 1992.

Yang LL, Lambert SR, Fernhoff PM, et al: Peters' anomaly: Associated congenital malformations and etiology, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36:S41, 1995.

Yang LL, Lambert SR, Lynn MJ, et al: Long-term results of corneal graft survival in infants and children with Peters anomaly, *Ophthalmology* 106:833-848, 1999.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 628-1 Diagnóstico diferencial de las cataratas

VARIANTES ADQUIRIDAS
Membrana pupilar persistente (remanente de la vasculatura embrionaria del cristalino)
Prematuridad (vacuolas de las suturas en Y) con o sin retinopatía del prematuro
Punto de Mittendorf (remanente de la arteria hialoidea)

TRASTORNOS GENÉTICOS
Herencia mendeliana simple
Autosómica dominante (más frecuente)
Autosómica recesiva
Ligada al cromosoma X

Defectos cromosómicos mayores
Síndrome de Turner (45X)
Síndromes de deleción (11p13, 18p, 18q)
Síndromes de duplicación (3q, 20p, 10q)
Trisomías (13, 18, 21)

Trastornos genéticos multisistémicos
Anomalía de Peters (opacificación corneal con disgenesia iridocorneal)
Displasia ectodérmica
Displasia ectodérmica hipohidrótica (dentición anormal, hipohidrosis, hipotricosis)
Displasia espondiloepifisaria (enanismo, tronco corto)
Distrofia miotónica
Enfermedad de Apert (craneosinostosis, sindactilia)
Enfermedad de Conradi (condrodisplasia punteada)
Enfermedad de Crouzon (sinostosis craneofacial)
Ictiosis (trastorno con queratinización y piel escamosa y gruesa)
Incontinencia pigmentaria (anomalías dentales, retraso mental, lesiones cutáneas)
Síndrome de Alport (sordera, nefropatía)
Síndrome de Alström (sordera neural, diabetes mellitus)
Síndrome cerebrooculo-facial
Síndrome de Cockayne (envejecimiento precoz, fotosensibilidad cutánea)
Síndrome de Hallermann-Streiff (microftalmos, nariz afilada pequeña, atrofia cutánea e hipotricosis)
Síndrome de Lowe (síndrome oculocerebrorrenal: hipotonía, nefropatía)
Síndrome de Marfan
Síndrome de Marinesco-Sjögren (ataxia cerebelosa, hipotonía)
Síndrome de Meckel-Gruber (displasia renal, encefalocele)
Síndrome de Rieger (displasia de iris, distrofia miotónica)
Síndrome de Rothmund-Thomson (poiquilodermia: atrofia cutánea)
Síndrome de Rubinstein-Taybi (dedos gordos anchos y grandes, retraso mental)
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (sindactilia de dedo gordo, hipospadias, retraso mental)
Síndrome de Sotos (gigantismo cerebral)
Síndrome de Werner (envejecimiento precoz en la 2.ª década de la vida)
Síndrome del carcinoma de células basales nevoides (autosómico dominante, basalioma infantil)
Síndrome uña-rótula (disfunción renal, uñas displásicas, rótula hipoplásica)

Errores innatos del metabolismo
Abetalipoproteinemia (ausencia de quilomicrones, degeneración retiniana)
Deficiencia de galactocinasa
Enfermedad de Fabry (deficiencia de α-galactosidasa A)
Enfermedad de Niemann-Pick (deficiencia de esfingomielinasa)
Enfermedad de Refsum (deficiencia de α-hidrolasa de ácido fitánico)
Enfermedad de Wilson (acumulación de cobre que produce cirrosis y síntomas neurológicos)
Galactosemia (deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil transferasa)
Homocistinemia (subluxación del cristalino, retraso mental)
Lipofuscinosis ceroidea neuronal infantil
Manosidosis (deficiencia de α-manosidasa ácida)
Síndrome de Zellweger

ENDOCRINOPATÍAS
Diabetes mellitus
Hipocalcemia (hipoparatiroidismo)
Hipoglucemia

INFECCIONES CONGÉNITAS
Gripe
Infección perinatal por herpes simple
Infección por citomegalovirus
Poliomielitis
Rubéola
Sarampión
Sífilis
Toxoplasmosis
Varicela-zóster

ANOMALÍAS OCULARES
Aniridia
Coloboma
Disgenesia mesodérmica
Lenticono posterior
Membrana pupilar persistente
Microftalmía
Retinitis pigmentosa
Sistema vascular hialoideo primitivo
Vasculatura fetal persistente

OTROS TRASTORNOS
Artritis idiopática juvenil
Dermatitis atópica
Fármacos (corticoides)
Radiación
Retinopatía del prematuro
Traumatismos

IDIOPÁTICA

su patogenia, pero en la mayoría de los casos desaparecen espontáneamente, a menudo al cabo de pocas semanas.

Herencia mendeliana

Muchas cataratas no asociadas con otras enfermedades son hereditarias. El modo de herencia más habitual es autosómico dominante, con penetrancia y expresividad variables. Es menos frecuente la herencia autosómica recesiva, aunque a veces se encuentra en poblaciones con tasas altas de consanguinidad. La herencia ligada al cromosoma X es relativamente rara en cataratas no asociadas a otras enfermedades.

Síndromes infecciosos congénitos

Las cataratas en recién nacidos y niños a menudo se deben a infecciones prenatales. Puede haber opacidades del cristalino en cualquiera de los síndromes infecciosos congénitos más importantes (toxoplasmosis, citomegalovirus, sífilis, rubéola, herpes simple), así como asociadas con otras infecciones perinatales, como el sarampión, la poliomielitis, la gripe, la varicela-zóster y la vacuna.

Trastornos metabólicos

Las cataratas son una manifestación importante de muchas enfermedades metabólicas, sobre todo ciertos trastornos de los hidratos de carbono, los aminoácidos, el calcio y el cobre. En cualquier recién nacido con cataratas debe descartarse una **galactosemia** (v. cap. 87.2). En la galactosemia infantil clásica, por deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil transferasa, la catarata es habitualmente de tipo zonular, con turbidez u opacificación de una o más capas perinucleares del cristalino, aunque a menudo también puede afectarse el núcleo. En las fases iniciales la catarata tiene un aspecto típico en gota de aceite que se detecta mejor con la pupila dilatada por completo y progresa hacia una opacificación completa del cristalino en el plazo de pocas semanas. El tratamiento precoz (dieta sin galactosa) es capaz de revertir estas alteraciones.

booksmedicos.org

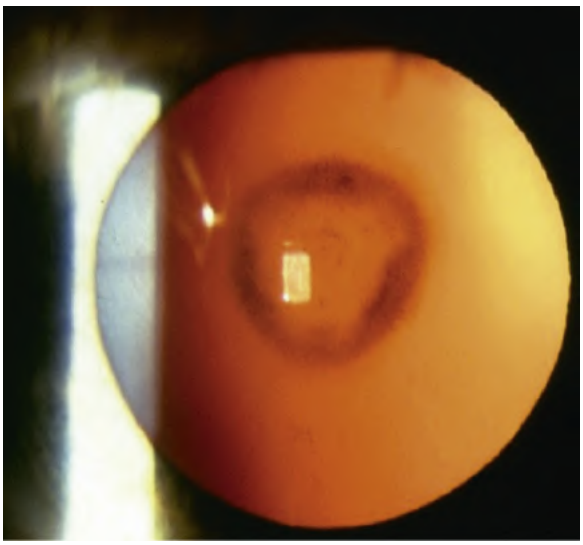

Figura 628-2 Catarata lamelar central.

En la **deficiencia de galactocinasa** las cataratas son la única manifestación clínica. Suelen ser zonulares y aparecen en los primeros meses o años de vida, o bien en niños mayores.

En los niños con diabetes mellitus de comienzo juvenil son raras las opacidades del cristalino. Algunos desarrollan opacidades en copo de nieve y vacuolas del cristalino. Otros sufren cataratas que progresan con rapidez, a veces en cuestión de días, sobre todo durante la adolescencia. Pueden ir precedidas de la aparición súbita de miopía por cambios en la densidad óptica del cristalino. Se observan opacidades congénitas del cristalino en hijos de madres diabéticas y prediabéticas (v. cap. 107.1)

La hipoglucemia neonatal también se asocia en ocasiones con cataratas precoces, al igual que la hipoglucemia cetósica.

La relación entre cataratas e hipocalcemia ha sido establecida con claridad. En los pacientes con hipoparatiroidismo se observan diversos tipos de opacidades del cristalino (v. cap. 570).

El **síndrome oculocerebrorrenal de Lowe** se asocia con cataratas en recién nacidos. Los niños varones afectados a menudo presentan densas cataratas bilaterales al nacer, que a veces se asocian con glaucoma y pupilas mióticas. En las mujeres heterocigóticas son frecuentes las opacidades puntiformes del cristalino.

La típica catarata en girasol de la **enfermedad de Wilson** rara vez se observa en niños. Se producen diversos tipos de opacidades del cristalino en niños con algunas de las formas de esfingolipidosis, mucopolisacaridosis y mucolipidosis, sobre todo la enfermedad de Niemann-Pick, la mucosulfatidosis, la enfermedad de Fabry y la aspartilglucosaminuria (v. cap. 86).

Defectos cromosómicos

Pueden aparecer diversos tipos de opacidades del cristalino asociados con ciertas cromosomopatías, como las trisomías 13, 18 y 21, el síndrome de Turner y algunos síndromes de deleción (11p13, 18p, 18q) y duplicación (3q, 20p, 10q).

Fármacos, toxinas y traumatismos

De los diversos fármacos y agentes tóxicos capaces de producir cataratas los más importantes en el grupo de edad pediátrica son los corticoides. Las cataratas esteroideas típicamente son opacidades subcapsulares posteriores. Su incidencia y gravedad varían en función de la dosis, el modo de administración, la duración del tratamiento y la susceptibilidad individual, aunque todavía no se conoce con exactitud la patogenia de este tipo de cataratas. El efecto sobre la visión depende de la extensión y densidad de la opacidad. En muchos casos la agudeza sólo se encuentra mínima o moderadamente reducida. En ocasiones estas cataratas revierten. Todos los niños con tratamientos prolongados con corticoides deben someterse a revisiones oculares periódicas.

Los traumatismos oculares son una de las principales causas de cataratas en los niños (fig. 628-3). La opacificación del cristalino puede ser consecuencia de una lesión contusa o penetrante. Además, las cataratas pueden representar una manifestación clave de posibles malos tratos.

Figura 628-3 Catarata difusa asociada a traumatismo romo.

La formación de cataratas tras la exposición a radiaciones depende de la dosis y la duración. Las investigaciones en adultos han mostrado una incidencia del 50% tras dosis de 15 Gy en el cristalino. La aparición suele ser tardía.

Otros trastornos

La lista de síndromes y enfermedades multisistémicas asociadas con opacidades del cristalino y otras anomalías oculares es muy extensa (v. tabla 628-1).

Tratamiento

El tratamiento de las cataratas que degradan de manera significativa la visión incluye los siguientes pasos: 1) eliminación quirúrgica del material del cristalino para conseguir un eje visual ópticamente transparente; 2) corrección del defecto refractivo afáquico resultante mediante gafas, lentes de contacto o implante de una lente intraocular, y 3) corrección de la ambliopía por privación sensorial asociada. Como a veces no es posible el uso de gafas en niños operados de cataratas puede ser necesario, desde un punto de vista médico, emplear lentes de contacto para la rehabilitación visual. El implante de lentes intraoculares se ha convertido en el principal método para lograr la rehabilitación visual en los niños a partir de los 2 años de edad. Se está llevando a cabo un ensayo clínico multicéntrico que intenta determinar los resultados visuales en niños muy pequeños tratados con lente de contacto en lugar de implantarles una lente intraocular. Después de 1 año los niños aleatorizados al grupo de implantación de lente intraocular presentaban más complicaciones intraoperatorias, efectos adversos y necesidad de reintervención, de forma estadísticamente significativa. Se midió la agudeza visual mediante rejillas de contraste al cabo de 1 año; el 86% de los pacientes del grupo de la lente de contacto y el 77% del grupo del implante intraocular alcanzaron una visión de 20/200 o mejor. Al analizar la agudeza visual media entre los grupos se observó que era mejor en el grupo de la lente de contacto, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. El resultado final medido en el estudio será la comparación de la agudeza visual a los 4,5 años de edad. El tratamiento de la ambliopía suele ser el paso más laborioso y difícil en la rehabilitación visual de los bebés o niños con cataratas. No todas las cataratas precisan ser intervenidas quirúrgicamente. Las cataratas que no produzcan síntomas visuales de importancia deben ser controladas mediante revisiones para detectar cambios y descartar la aparición de ambliopía en los niños.

Pronóstico

El pronóstico depende de muchos factores, como la naturaleza de la catarata, la enfermedad de base, la edad de comienzo, el momento de la operación, la duración y gravedad de la ambliopía asociada y la presencia de cualquier otra anomalía ocular (p. ej., microftalmía, lesiones retinianas, atrofia óptica, glaucoma, nistagmo y estrabismo). La ambliopía persistente es la causa más habitual de mala recuperación visual tras cirugía de catarata en niños. En los niños operados de catarata se producen a veces complicaciones y alteraciones secundarias, como secuelas inflamatorias, membranas secundarias, glaucoma, desprendimiento de retina y cambios en la longitud axial del ojo. Hay que tener en cuenta todos estos factores a la hora de planificar el tratamiento.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

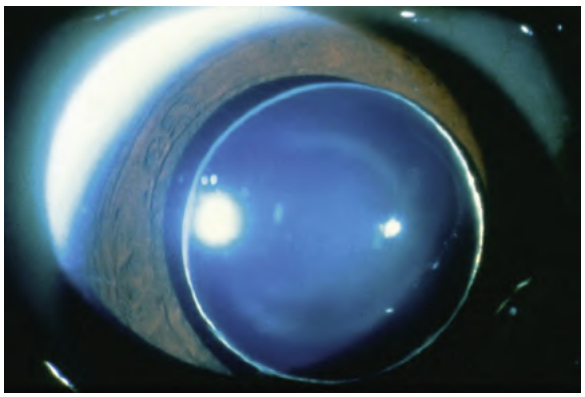

Figura 628-4 Dislocación completa del cristalino a la cámara anterior en el síndrome de Weill-Marchesani.

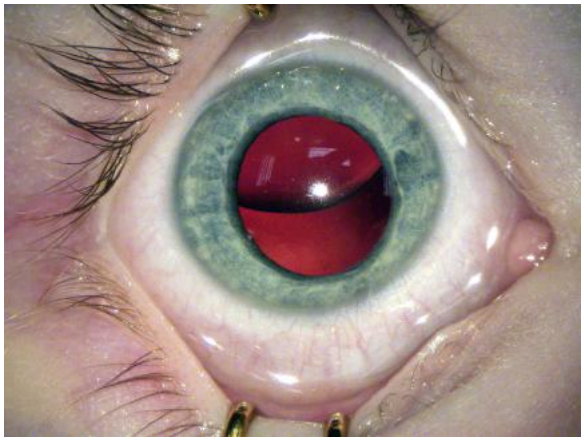

Figura 628-5 **Síndrome de Marfan.** Subluxación superior del cristalino. *(De Hoyt CS, Taylor D:* Pediatric ophthalmology and strabismus, *4.ª ed., Filadelfia, 2013, Elsevier Saunders, fig. 35.9A, pág. 333.)*

Ectopia del cristalino

En general el cristalino está suspendido detrás del diafragma del iris por las fibras zonulares del cuerpo ciliar. Las anomalías de este sistema suspensorio por defectos congénitos, enfermedades o traumatismos producen en ocasiones inestabilidad o desplazamiento del cristalino. Los desplazamientos se clasifican en luxaciones, que consisten en el desplazamiento completo del cristalino (también conocido como dislocación; fig. 628-4) y subluxaciones o desplazamientos parciales (fig. 628-5). Se manifiestan como visión borrosa, a menudo secundaria a alteraciones refractivas como miopía, astigmatismo o hipermetropía afáquica. Algunos pacientes presentan diplopía (visión doble). Un signo importante de desplazamiento es la iridodonesis o temblor del iris por falta de soporte. Además, la cámara anterior puede estar más profunda de lo normal. A veces se observa la región ecuatorial («el borde») del cristalino desplazado en la abertura pupilar, lo que en ocasiones origina una semiluna negra en la prueba del reflejo rojo. Además, la diferencia entre las porciones fáquica y afáquica se aprecia al enfocar el fondo de ojo.

Diagnóstico diferencial

La causa más importante de luxación del cristalino son los traumatismos. También puede desplazarse por enfermedades oculares, como uveítis, tumores intraoculares, glaucoma congénito, miopía magna, megalocórnea o aniridia, así como asociarse a catarata. También existen formas hereditarias de ectopia del cristalino y casos asociados con trastornos sistémicos.

El desplazamiento hereditario del cristalino que no se acompaña de anomalías sistémicas se denomina ectopia simple del cristalino y suele transmitirse con patrón autosómico dominante. El cristalino está, en general, desplazado hacia arriba y al lado temporal. La ectopia puede estar presente al nacer o aparecer más adelante. Otra forma de luxación hereditaria es la ectopia del cristalino y la pupila (v. cap. 622). En esta enfermedad están desplazados el cristalino y la pupila, por lo común en direcciones opuestas; suele ser un trastorno bilateral, con una simetría casi especular entre ambos ojos. La ectopia del cristalino y la pupila es una enfermedad autosómica recesiva, aunque se ha informado de familias con expresividad variable en las que se solapa con la ectopia simple del cristalino.

Entre los **trastornos sistémicos** asociados con desplazamiento del cristalino se encuentran el síndrome de Marfan, la homocistinuria, el síndrome de Weill-Marchesani y la deficiencia de sulfito-oxidasa. Se produce ectopia del cristalino en casi el 80% de los pacientes con síndrome de Marfan; aproximadamente en el 50% de los pacientes con síndrome de Marfan la ectopia se hace evidente hacia los 5 años de edad. El desplazamiento casi siempre se produce hacia arriba y al lado temporal, de modo bilateral y un tanto simétrico. En la homocistinuria el cristalino suele estar desplazado hacia abajo y algo nasalmente. Esta subluxación del cristalino aparece a edades tempranas, a menudo antes de los 5 años. En el síndrome de Weill-Marchesani el desplazamiento en general es hacia abajo y adelante, y el cristalino tiende a ser pequeño y redondeado.

La ectopia del cristalino se asocia en ocasiones con otras enfermedades, como el síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de Sturge-Weber, la enfermedad de Crouzon, el síndrome de Klippel-Feil, la oxicefalia y la disostosis mandibulofacial. También se ha descrito un síndrome de herencia dominante que incluye blefaroptosis, miopía magna y ectopia del cristalino.

Tratamiento y pronóstico

El desplazamiento del cristalino genera a menudo importantes problemas ópticos, aunque en otros casos se desarrollan complicaciones más graves, como glaucoma, uveítis, desprendimiento de retina o catarata. El tratamiento debe individualizarse según el tipo de desplazamiento, su etiología y la presencia de trastornos oculares o sistémicos. En muchos pacientes puede prescribirse una corrección óptica con gafas o lentes de contacto. La manipulación del diafragma iridiano con colirios midriáticos o mióticos mejora la visión en algunos casos. En casos seleccionados el tratamiento de elección es la extracción quirúrgica del cristalino. La posible ambliopía asociada debe tratarse de manera precoz. Además, en los niños con ectopia del cristalino hay que adoptar precauciones para evitar traumatismos en el ojo.

Microesferofaquia

El término microesferofaquia designa un cristalino pequeño y redondeado que se presenta como una anomalía aislada (probablemente autosómica recesiva) o asociada con otras alteraciones oculares, como ectopia del cristalino, miopía o desprendimiento de retina (posiblemente autosómico dominante). La microesferofaquia también puede formar parte de trastornos sistémicos, como los síndromes de Marfan, Weill-Marchesani y Alport, la disostosis mandibulofacial y el síndrome de Klinefelter.

Lenticono anterior

Es una rara enfermedad bilateral en la que la cápsula anterior del cristalino se adelgaza, haciendo que el cristalino protruya centralmente. Puede ir acompañada de opacidades del cristalino u otras anomalías oculares y es un rasgo destacado del síndrome de Alport. La mayor curvatura del área central causa miopía alta. Puede producirse la rotura espontánea de la cápsula anterior, lo que requeriría tratamiento quirúrgico de modo precoz.

Lenticono posterior

El lenticono posterior, más frecuente que el anterior, se caracteriza por una prominencia oval o redondeada en la cápsula y la corteza posteriores del cristalino que afecta a su porción central. En fases iniciales se aprecia una imagen en gota de aceite con la prueba del reflejo rojo. Aparece en bebés y niños pequeños y tiende a aumentar con el tiempo. En general, el material del cristalino dentro y alrededor de la protuberancia tiende a opacificarse. El lenticono posterior suele ocurrir como una anomalía ocular aislada y unilateral, aunque puede ser bilateral. Por lo común es esporádico, aunque en algunos casos se ha sugerido una herencia autosómica dominante o ligada al cromosoma X. Los bebés o niños con lenticono posterior pueden requerir corrección óptica, terapia para la ambliopía y cirugía si hay catarata progresiva.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Anteby I, Isaac M, BenEzra D: Hereditary subluxated lenses: visual performances and long-term follow-up after surgery, *Ophthalmology* 110:1344-1348, 2003.

Bhatti TR, Dott M, Yoon PW, et al: Descriptive epidemiology of infantile cataracts in metropolitan Atlanta, GA, 1968-1998, *Arch Pediatr Adolesc Med* 157:341-347, 2003.

Fallaha N, Lambert SR: Pediatric cataracts, *Ophthalmol Clin North Am* 14:479-492, 2001.

Peterseim MW, Wilson ME: Bilateral intraocular lens implantation in the pediatric population, *Ophthalmology* 107:1261-1266, 2000.

Plager DA, Lynn MJ, Buckley EG, et al: Complications, adverse events and additional intraocular surgery one year after cataract surgery in the Infant Aphakia Treatment Study, *Ophthalmology* 118(12):2330-2334, 2011.

Plager DA, Yang S, Neely D, et al: Complications in the first year following cataract surgery with and without IOL in infants and older children, *J AAPOS* 6:9-14, 2002.

Russell HC, McDougall V, Dutton GN: Congenital cataract, *BMJ* 342:d3075, 2011.

Russell-Eggit IM: Non-syndromic posterior lenticonus a cause of childhood cataract: evidence for x-linked inheritance, *Eye (Lond)* 14(Pt 6):861-863, 2000.

SanGiovanni JP, Chew EY, Reed GF, et al: Infantile cataract in collaborative perinatal project: prevalence and risk factors, *Arch Ophthalmol* 120(11):1559-1565, 2002.

Tesser RA, Hess DB, Buckley EG: Pediatric cataracts and lens anomalies. In Nelson LB, Olitsky SE, editors: *Harley's Pediatric Ophthalmology*, ed 5, Philadelphia, 2005, Lippincott Williams & Wilkins, pp 255-284.

The Infant Aphakia Treatment Study Group: A randomized clinical trial comparing contact lens to intraocular lens correction of monocular aphakia during infancy: grating acuity and adverse events at age 1 year, *Arch Ophthalmol* 128(7):810-818, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 629

Trastornos de la capa uveal

Scott E. Olitsky, Denise Hug, Laura S. Plummer, Erin D. Stahl, Michelle M. Ariss y Timothy P. Lindquist

UVEÍTIS (IRITIS, CICLITIS, CORIORRETINITIS)

La capa uveal (la cubierta vascular interna del ojo, formada por iris, cuerpo ciliar y coroides) se ve afectada por procesos inflamatorios en diversas enfermedades sistémicas, infecciosas o no, y en respuesta a factores exógenos, como traumatismos o agentes tóxicos (tabla 629-1). La inflamación puede afectar de manera preferente a alguna parte de la úvea o bien a su totalidad.

La **iritis** se presenta aislada o asociada con inflamación del cuerpo ciliar (iridociclitis) o la pars plana (pars planitis). Los síntomas típicos de la uveítis anterior aguda son el dolor, la fotofobia y el lagrimeo, aunque la inflamación puede instaurarse de forma insidiosa sin apenas sintomatología. Entre los signos de uveítis anterior se incluyen hiperemia conjuntival, sobre todo en la región perilímbica (inyección ciliar), y presencia de células y proteínas (turbidez) en el humor acuoso (fig. 629-1). También puede haber depósitos inflamatorios en la superficie posterior de la córnea (precipitados queráticos) y congestión del iris. Los casos más crónicos presentan cambios corneales degenerativos (queratopatía en banda), opacidades del cristalino (catarata), glaucoma y deterioro visual. A menudo no se identifica una causa para la uveítis anterior, aunque en niños deben descartarse principalmente enfermedades reumáticas, sobre todo artritis oligoarticular, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Reiter y sarcoidosis. La iritis es en ocasiones secundaria a queratopatías, como queratitis herpéticas o úlceras bacterianas o fúngicas, o a abrasiones o cuerpos extraños corneales. Las iritis e iridociclitis traumáticas son frecuentes en niños.

Tabla 629-1 Uveítis en la infancia

UVEÍTIS ANTERIOR
Artritis reumatoide juvenil (oligoarticular)
Sarcoidosis
Traumatismos
Tuberculosis
Enfermedad de Kawasaki
Colitis ulcerosa
Enfermedad de Crohn
Postinfecciosa (entérica o genital) con artritis y eritema
Por espiroquetas (sífilis, leptospira)
Brucelosis
Iridociclitis heterocrómica (de Fuchs)
Vírica (herpes simple, herpes zóster)
Espondilitis anquilosante
Síndrome de Stevens-Johnson
Síndrome articular, cutáneo y neurológico crónico infantil (CINCA)
Fiebre mediterránea familiar
Síndrome de hiperinmunoglobulina D
Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral
Síndrome de Muckle-Wells
Síndrome de Blau
Psoriasis
Esclerosis múltiple
Neutropenia cíclica
Enfermedad granulomatosa crónica
Enfermedad linfoproliferativa asociada al cromosoma X
Vasculitis hipocomplementémica
Idiopática
Fármacos
UVEÍTIS POSTERIOR (COROIDITIS, PUEDE AFECTAR A LA RETINA)
Parásitos (toxoplasmosis, toxocariasis)
Sarcoidosis
Enfermedad por arañazo de gato
Tuberculosis
Vírica (rubéola, herpes simple, VIH, citomegalovirus, virus del Nilo Occidental)
Panencefalitis esclerosante subaguda
Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis
Idiopática
UVEÍTIS ANTERIOR Y/O POSTERIOR
Oftalmía simpática (traumatismo en el otro ojo)
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (síndrome uveo-otocutáneo: poliosis, vitíligo, sordera, acúfenos, uveítis, meningitis aséptica, retinitis)
Síndrome de Behçet
Enfermedad de Lyme

La **iridociclitis** que aparece en niños con artritis merece mención aparte, ya que, a diferencia de la mayoría de las uveítis anteriores, rara vez produce dolor, fotofobia o hiperemia conjuntival. La pérdida de visión puede pasar desapercibida hasta que ya ha tenido lugar una lesión grave e irreversible. Debido a esta ausencia de síntomas y a la gran incidencia de uveítis, estos niños deben someterse a revisiones oftalmológicas periódicas. Las recomendaciones para la detección selectiva oftalmológica se basan en 3 factores que predisponen a los niños con artritis a sufrir una uveítis:

1. Tipo de artritis.
2. Edad de comienzo de la artritis.
3. Presencia o no de anticuerpos antinucleares (ANA).

La tabla 629-2 ha sido creada por la Academia Americana de Pediatría para los niños con artritis juvenil idiopática sin iridociclitis conocida.

La **coroiditis** o inflamación de la parte posterior de la úvea se asocia de forma invariable con lesión de la retina; cuando hay afectación evidente de ambas estructuras se habla de coriorretinitis. Las causas de uveítis posterior son abundantes, y entre ellas destacan la toxoplasmosis, la histoplasmosis, la infección por citomegalovirus, la sarcoidosis, la sífilis, la tuberculosis y la toxocariasis (fig. 629-2). Según su etiología, los signos inflamatorios pueden ser difusos o focales. A menudo existe también una reacción vítrea. En muchos casos quedan cicatrices coriorretinianas atróficas delimitadas por pigmento, a menudo con deterioro visual. Entre las complicaciones secundarias se encuentran el desprendimiento de retina, el glaucoma y la ptisis.

La **panoftalmitis** es la inflamación que afecta a todas las partes del ojo. A menudo es purulenta, en general como consecuencia de lesiones perforantes o septicemia. Produce dolor intenso, congestión acusada del ojo, inflamación de los tejidos orbitarios adyacentes y los párpados y pérdida de visión. En muchas ocasiones se pierde el globo a pesar del tratamiento intensivo de la infección y la inflamación. A veces es necesaria la enucleación o la evisceración del ojo.

La **oftalmía simpática** es una rara reacción inflamatoria que afecta al ojo sano después de una lesión perforante del otro. Puede aparecer semanas, meses o incluso años después del traumatismo, probablemente a causa de un fenómeno de hipersensibilidad. Puede producirse pérdida de visión del ojo no traumatizado (simpatizante). La extracción del ojo perforado impide el desarrollo de oftalmía simpática, aunque no detiene la progresión de la enfermedad una vez iniciada. Por tanto, debe plantearse la enucleación precoz de los ojos sin esperanza de recuperación visual tras un traumatismo grave.

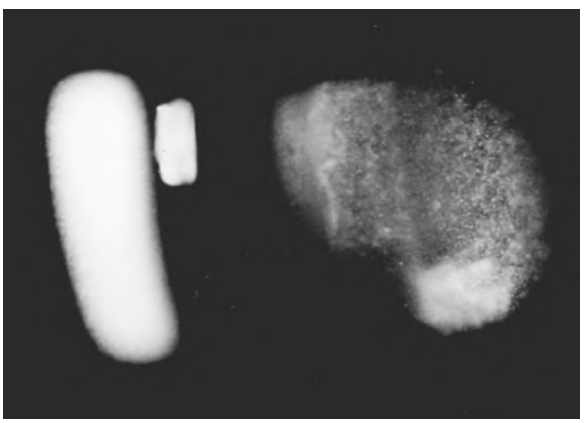

Figura 629-1 Células y turbidez en la cámara anterior. La turbidez representa exudación de proteínas. *(Cortesía de Peter Buch, CRA.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

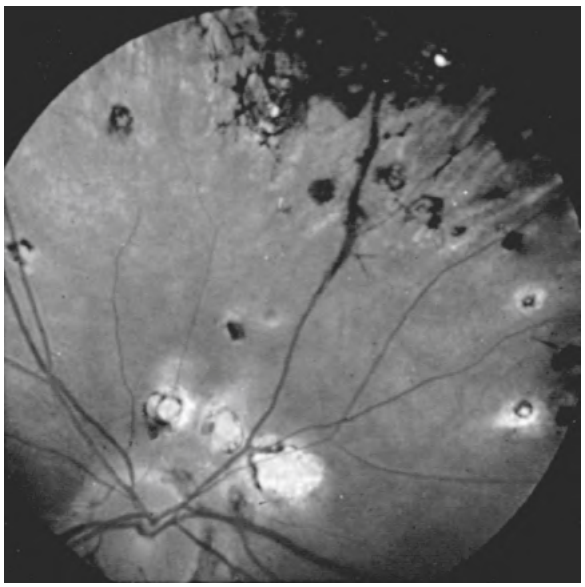

Figura 629-2 Cicatrices focales atróficas y pigmentadas por coriorretinitis.

Tabla 629-2 Recomendaciones para la exploración de niños con AJI sin iridociclitis conocida

	EDAD DE INICIO	
SUBTIPO DE AJI	**≤6 años**	**>6 años**
OLIGOARTICULAR O POLIARTICULAR		
ANA positivos		
Duración <4 años	Cada 3 meses	Cada 6 meses
Duración de 4-7 años	Cada 6 meses	Anualmente
Duración >7 años	Anualmente	Anualmente
ANA negativos		
Duración <4 años	Cada 6 meses	Anualmente
Duración de 4-7 años	Anualmente	Anualmente
Duración >7 años	Anualmente	Anualmente
Sistémica	Anualmente, con independencia de la duración	Anualmente, con independencia de la duración

AJI, artritis juvenil idiopática; ANA, anticuerpo antinuclear.

Tratamiento

Los diversos tipos de inflamación intraocular se tratan según sus factores etiológicos sistémicos subyacentes. Cuando se sospecha o confirma una causa infecciosa debe emplearse una terapia antimicrobiana o antivírica sistémica adecuada. En algunos casos está indicada la inyección intravítrea de antibióticos.

Es importante eliminar la inflamación intraocular para reducir el riesgo de pérdida de visión grave, que puede ser permanente. Sin tratamiento el proceso inflamatorio puede provocar la aparición de queratopatía en banda (depósito cálcico en la córnea), cataratas, glaucoma y lesión retiniana irreversible. La inflamación anterior puede responder a la corticoterapia tópica; en casos seleccionados se emplean corticoides tópicos o sistémicos. Las uveítis posteriores a menudo requieren tratamiento sistémico. El uso de corticoides tópicos y sistémicos puede originar aparición de glaucoma y cataratas. Para reducir la necesidad de corticoterapia tópica y sistémica a menudo se recurre a los inmunosupresores sistémicos en pacientes que requieran tratamientos prolongados; entre los inmunosupresores más empleados se encuentran el metotrexato, la ciclosporina y los inhibidores del factor de necrosis tumoral. En casos recalcitrantes puede ser necesario usar varios fármacos. Los agentes ciclopléjicos, sobre todo la atropina, sirven para reducir la inflamación y evitar las adherencias del iris al cristalino (sinequias posteriores), sobre todo en las uveítis anteriores. La formación de sinequias posteriores extensas puede dar lugar a un glaucoma agudo por cierre angular.

Puede ser necesario el tratamiento quirúrgico en aquellos pacientes que sufran glaucoma secundario al proceso inflamatorio de base o a la corticoterapia. Debe aplazarse la cirugía de catarata hasta que la inflamación haya estado controlada durante un período de tiempo. La cirugía de catarata en niños con antecedentes de uveítis prolongada comporta un riesgo importante. No hay unanimidad sobre la conveniencia de usar lentes intraoculares en estos pacientes.

La **pars planitis** es una forma idiopática poco frecuente de uveítis intermedia caracterizada por la afectación de la cámara anterior, la presencia de condensaciones y celularidad en el vítreo anterior y vasculitis retiniana periférica. La edad promedio de presentación es a los 9 años. Suele ser bilateral y se observa con mayor frecuencia en varones. El signo de presentación habitual es la pérdida de visión indolora. El pronóstico es bueno cuando se instaura el tratamiento médico adecuado en las etapas iniciales de la enfermedad.

Los **síndromes de enmascaramiento** a veces pueden simular una inflamación intraocular. El retinoblastoma, la leucemia, los cuerpos extraños intraoculares retenidos, el xantogranuloma infantil y los desprendimientos de retina periféricos pueden producir signos similares a los de las uveítis. Hay que pensar siempre en estos síndromes cuando se estudie a un paciente con sospecha de uveítis o si no responde como se espera al tratamiento antiinflamatorio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **630**

Trastornos de la retina y el vítreo

Scott E. Olitsky, Denise Hug, Laura S. Plummer, Erin D. Stahl, Michelle M. Ariss y Timothy P. Lindquist

RETINOPATÍA DEL PREMATURO

La retinopatía del prematuro (RP) es una compleja enfermedad de la vasculatura retiniana inmadura en neonatos pretérmino. Puede ser aguda (fases iniciales) o crónica (fases tardías). Las manifestaciones clínicas van desde cambios leves y en general transitorios en la retina periférica hasta una grave proliferación vascular progresiva, con cicatrización y riesgo de ceguera por desprendimiento de retina. La RP incluye todos los estadios de la enfermedad y sus secuelas. El término antiguo de fibroplasia retrolental sólo describe los estadios cicatriciales.

Patogenia

La angiogenia retiniana empieza a las 16 semanas de gestación y progresa desde la papila óptica hasta la periferia, y alcanza el límite externo de la retina (ora serrata) en torno a las 36 semanas en el lado nasal y a las 40 semanas en el temporal. Las alteraciones de este proceso originan diversos cambios clínicos y anatomopatológicos. Lo primero que se observa en la fase aguda es la interrupción de la vasculogenia. Más que una transición gradual entre la retina vascularizada y avascular aparece una terminación abrupta de los vasos que se manifiesta por una línea en la retina. Esta línea puede crecer hasta formar una cresta compuesta por células mesenquimatosas y endoteliales. Más adelante se reanuda la división y diferenciación celular y prosigue la vascularización retiniana, o se produce una proliferación anormal de vasos por fuera del plano de la retina, hacia el vítreo y sobre la superficie retiniana. La cicatrización y tracción consiguientes en ocasiones dan lugar a un desprendimiento.

No se conocen completamente los factores de riesgo asociados con la RP, aunque los más importantes son la prematuridad y la inmadurez retiniana al nacer. Según algunos autores también pueden intervenir la oxigenación, la dificultad respiratoria, la apnea, la bradicardia, las

booksmedicos.org

Bibliografía

BenEzra D, Cohen E: Cataract surgery in children with chronic uveitis, *Ophthalmology* 107:1255-1260, 2000.

Ferrini W, Aubert V, Balmer A, et al: Anterior uveitis and cataract after rubella vaccination: a case report of a 12-month-old girl, *Pediatrics* 132:e1035-e1037, 2013.

Holland GN, Stiehm ER: Special considerations in the evaluation and management of uveitis in children, *Am J Ophthalmol* 135:867-878, 2003.

Kadayifcilar S, Eldem B, Tumer B: Uveitis in childhood, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 40:335-340, 2003.

Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, et al: Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis, *Arch Ophthalmol* 129:545-553, 2011.

McCluskey P, Powell RJ: The eye in systemic inflammatory diseases, *Lancet* 364:2125-2133, 2004.

Oren B, Sehgal A, Simon JW, et al: The prevalence of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, *J AAPOS* 5:2-4, 2001.

Patel H, Goldstein D: Pediatric uveitis, *Pediatr Clin North Am* 50:125-136, 2003.

Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL: Ocular complications of pediatric uveitis, *Ophthalmology* 111:2299-2306, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cardiopatías, las infecciones, la hipercapnia, la acidosis, la anemia y la necesidad de transfusiones. En general, cuanto menor sea el peso al nacer y más debilitado esté el niño mayor será el riesgo de RP.

La patogenia básica de la RP sigue sin conocerse bien. La exposición a un ambiente extrauterino con el obligado aumento en la concentración de oxígeno inspirado da lugar a lesión celular, quizá mediada por radicales libres. Al progresar la enfermedad se produce hipoxia periférica y se forman en la retina no vascularizada factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Estos factores estimulan una vasculogenia anormal y puede producirse neovascularización. Debido a la mala función pulmonar existe un estado de hipoxia retiniana relativa que aumenta la expresión de VEGF, lo que, en bebés susceptibles, puede dar lugar a crecimiento fibrovascular anormal. Esta neovascularización puede dar lugar a cicatrización y pérdida de visión.

Clasificación

La clasificación internacional actual de la RP describe la localización, extensión y gravedad de la enfermedad. Para definir la localización se divide la retina en tres zonas concéntricas, centradas en el nervio óptico (fig. 630-1). La zona I, posterior o interna, se extiende hasta el doble de la distancia entre la papila y la mácula, o sea 30 grados alrededor del nervio óptico. La zona II o intermedia ocupa desde el límite externo de la zona I hasta la ora serrata en el lado nasal y el ecuador anatómico temporal. La zona III o externa es la semiluna restante que abarca desde el borde externo de la zona II hasta la ora serrata en el lado temporal. La extensión se indica mediante el número de horas de reloj afectadas.

Las fases y la gravedad del proceso patológico se clasifican en 5 estadios. El estadio 1 se caracteriza por una línea de demarcación que separa la retina vascularizada y avascular. Esta línea se sitúa en el plano de la retina y se ve algo aplanada y blanca. A menudo se observan ramificaciones o arcos anormales de los vasos retinianos que se dirigen a la línea. El estadio 2 se caracteriza por una cresta que procede del crecimiento de la línea de demarcación, que aumenta en altura, anchura y volumen y sale del plano de la retina. Su color varía entre el blanco y el rosa. Los vasos abandonan en ocasiones el plano de la retina al penetrar en la cresta. El estadio 3 se caracteriza por la presencia de la cresta y el desarrollo de tejido fibrovascular extrarretiniano (fig. 630-2*A*). El estadio 4 tiene como característica un desprendimiento de retina subtotal causado por tracción del tejido proliferativo hacia el vítreo o tangencial. Este estadio se subdivide en 2 fases: a) desprendimiento de retina subtotal que no afecta a la mácula y b) desprendimiento de retina subtotal que sí la afecta. El estadio 5 constituye el desprendimiento total de retina.

Cuando las fases activas de la RP se acompañan de alteraciones vasculares en la retina posterior se habla de *enfermedad plus* (v. fig. 630-2*B* y *C*). Los pacientes presentan dilatación y tortuosidad en los vasos retinianos, a menudo asociadas con ingurgitación del iris, rigidez pupilar y turbidez vítrea.

Manifestaciones clínicas y pronóstico

En más del 90% de los niños con riesgo la evolución conduce a una resolución y regresión espontáneas, sin apenas efectos residuales ni alteración visual. Menos del 10% de los niños progresan hacia una enfermedad grave, con vasoproliferación extrarretiniana significativa, cicatrización, desprendimiento de retina y deterioro de visión.

Algunos niños con RP abortiva o involucionada conservan la línea de demarcación, con vascularización deficiente en la retina periférica o ramificación anormal, tortuosidad o rectificación de los vasos retinianos. En ocasiones quedan alteraciones pigmentarias retinianas, tracción sobre la retina (la denominada «papila arrastrada»), ectopia macular, pliegues o roturas retinianas. En otros se produce un desprendimiento de retina total, que a menudo adopta una configuración en embudo. El cuadro clínico se caracteriza entonces por una membrana retrolental que origina leucocoria (reflejo blanco en la pupila). Algunos pacientes desarrollan catarata, glaucoma y signos inflamatorios. El estadio final es el de un ojo ciego y doloroso o una ptisis degenerativa. El espectro de la RP también incluye miopía, a menudo progresiva y de magnitud considerable, en lactantes. También aumenta la incidencia de anisometropía, estrabismo, ambliopía y nistagmo.

Diagnóstico

Se recomienda que el oftalmólogo realice de manera sistemática un cribado entre todos los recién nacidos con riesgo. Se debe realizar una exploración retiniana a los recién nacidos con menos de 1.500 g al nacer o los nacidos antes de la 32.ª semana de gestación, así como a recién nacidos seleccionados con un peso al nacer entre 1.500 y 2.000 g o una edad gestacional superior a 32 semanas con una evolución clínica inestable, incluidos los que precisen soporte cardiorrespiratorio y aquellos casos considerados de riesgo por el pediatra o el neonatólogo encargado. El momento de realizar la primera exploración para la detección selectiva de la RP depende de la edad del lactante. La tabla 630-1 fue creada a partir de un estudio basado en la evidencia del ensayo multicéntrico sobre crioterapia para la RP. La exploración es estresante para los prematuros debilitados y las gotas midriáticas pueden producir efectos secundarios, por lo que hay que vigilar de cerca a los niños durante y después del examen. Algunos neonatólogos y oftalmólogos aconsejan el uso de tetracaína tópica y/o sucrosa por vía oral para reducir las molestias y el estrés al lactante. El seguimiento dependerá de los hallazgos iniciales y los factores de riesgo, aunque la siguiente revisión suele hacerse a las 2 semanas, o incluso antes.

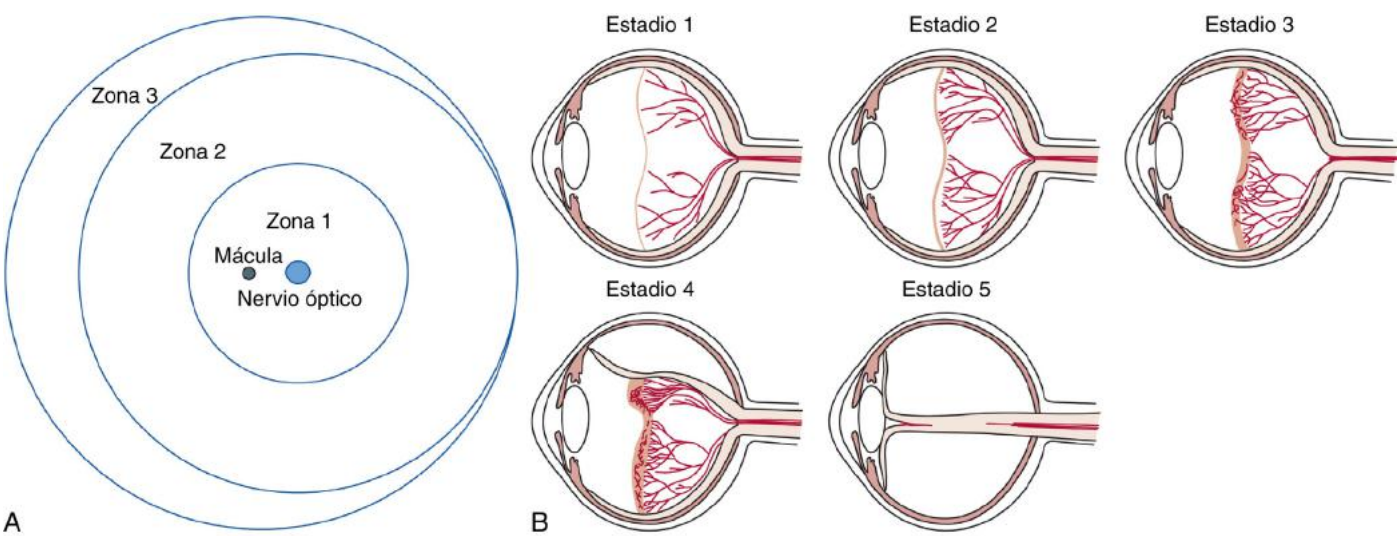

Figura 630-1 La retina se divide en tres zonas (**A,** el diagrama muestra un ojo derecho); la extensión o gravedad de la retinopatía en estas zonas se clasifica en estadios **(B).** El estadio 1 se caracteriza por una delgada línea de demarcación entre la retina vascular y la avascular, el estadio 2 por una cresta, el estadio 3 por la presencia de proliferación fibrovascular extrarretiniana, el estadio 4 por un desprendimiento de retina parcial y el estadio 5 por un desprendimiento de retina total. En el estadio 3 la neovascularización extrarretiniana puede llegar a ser tan grave como para provocar un desprendimiento de retina (estadios 4-5), que habitualmente desemboca en ceguera. (**B** *cortesía de Lisa Hård. De Hellström A, Smith LEH, Dammann O: Retinopathy of prematurity,* Lancet *382:1445-1454, 2013, fig. 3, pág. 1450.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

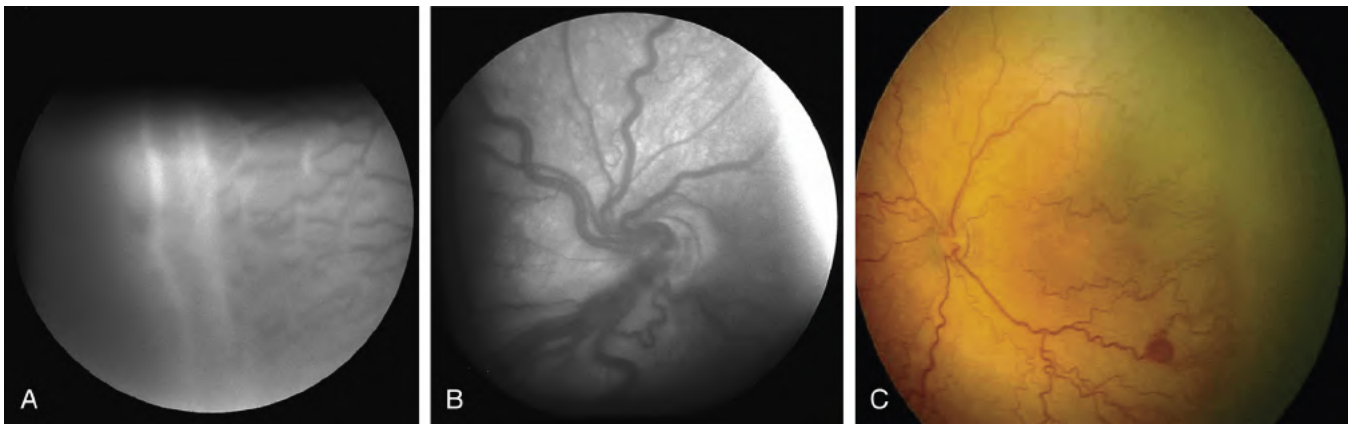

Figura 630-2 Retinopatía del prematuro (RP). **A,** En el estadio 3 existe una cresta y tejido vascular extrarretiniano. **B,** Dilatación y tortuosidad de los vasos retinianos en la enfermedad plus de la RP activa en la zona I. **C,** RP con enfermedad plus en la zona I.

Tabla 630-1 Momento de la primera exploración ocular en función de la edad gestacional al nacer

EDAD GESTACIONAL AL NACER	EDAD PARA LA PRIMERA EXPLORACIÓN EN SEMANAS	
	POSMENSTRUAL	CRONOLÓGICA
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32	36	4

Tratamiento

En casos seleccionados la crioterapia o la fotocoagulación con láser de la retina avascular reducen las complicaciones más graves de la RP progresiva. Los avances en la cirugía vitreorretiniana han conseguido resultados esperanzadores en la reaplicación de la retina de niños con desprendimiento total de retina (estadio 5 de la RP), aunque los resultados visuales a menudo son decepcionantes. El estudio Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Study halló una mejoría en los resultados anatómicos y visuales derivada de la redefinición del umbral de tratamiento. También demostró la importancia de la enfermedad plus y de la presencia de afectación de la retina posterior para decidir cuándo tratar la RP. Este estudio también concluyó que el láser es la **modalidad terapéutica de elección.** Debe realizarse la ablación de la retina periférica en cualquier ojo con RP de tipo 1. Está indicado el seguimiento de todo ojo con RP de tipo 2; se planteará el tratamiento si el tipo 2 progresa a tipo 1 o si aparece RP umbral.

Se están llevando a cabo ensayos clínicos que utilizan propranolol e inyecciones intravítreas de antagonistas del VEGF para evaluar su eficacia y riesgos.

Prevención

La prevención de la RP depende sobre todo de la prevención de partos prematuros y sus problemas asociados (v. caps. 95 y 97.2). Sin embargo, se ha estudiado la implicación de otros posibles factores con el objeto de reducir la aparición de RP entre los prematuros. Algunos estudios han considerado que la luz ambiental podría ser un posible agente sobre el que actuar, pero el estudio LIGHT-ROP estableció rotundamente que la reducción de la luz ambiental no tenía impacto alguno sobre la RP. La asociación entre la RP y la saturación de oxígeno ha sido estudiada durante décadas. Las investigaciones recientes se han centrado en mantener a los lactantes muy prematuros con saturaciones de oxígeno lo suficientemente bajas como para reducir el riesgo de RP y lo suficientemente altas como para optimizar la supervivencia.

PERSISTENCIA DE LA VASCULATURA FETAL

La persistencia de la vasculatura fetal (PVF), denominada antiguamente vítreo primario hiperplásico persistente, incluye un espectro de manifestaciones causadas por la persistencia de diversas estructuras del sistema vascular hialoideo fetal y el tejido fibrovascular asociado.

Patogenia

Durante el desarrollo ocular la arteria hialoidea se extiende desde la papila óptica hasta la superficie posterior del cristalino; manda ramas al vítreo y se ramifica para formar la parte posterior de la cápsula vascular del cristalino. La porción posterior del sistema hialoideo en general involuciona hacia el séptimo mes de vida fetal y la porción anterior hacia el octavo. A menudo se observan en personas sanas pequeños vestigios de este sistema, como un penacho de tejido sobre la papila (papila de Bergmeister) o un apéndice tisular sobre la cápsula posterior del cristalino (mancha de Mittendorf). Si los restos son más extensos y causan complicaciones se habla de PVF. Se han descrito dos formas principales, la PVF anterior y la PVF posterior, aunque existe gran variabilidad y pueden darse formas mixtas o intermedias.

Manifestaciones clínicas

La característica clínica más habitual de la PVF anterior es la presencia de una placa de tejido vascularizado sobre la superficie posterior del cristalino en un ojo microftálmico o algo más pequeño de lo normal. La enfermedad suele ser unilateral y aparece a veces en recién nacidos sin otras alteraciones ni antecedentes de prematuridad. El tejido fibrovascular tiende a contraerse de forma gradual, elongando los procesos ciliares y aplanando la cámara anterior. El cristalino es generalmente más pequeño de lo normal y, aunque puede estar transparente, con frecuencia se forma una catarata y puede hincharse o absorber líquido. Pueden existir vasos grandes o anormales en el iris y anomalías en el ángulo de la cámara anterior. Con el tiempo la córnea puede opacificarse.

La PVF anterior suele detectarse en la primera semana o mes de vida. Los signos de presentación más frecuentes son leucocoria (reflejo pupilar blanco), estrabismo y nistagmo. La evolución es en general progresiva, con mal pronóstico. Las principales complicaciones son hemorragia intraocular espontánea, tumefacción del cristalino por rotura de la cápsula posterior y glaucoma. El ojo finalmente puede sufrir deterioro. El espectro de la PVF posterior incluye la presencia de velos fibrogliales alrededor de la papila óptica y la mácula, membranas y penachos vítreos que se proyectan a partir de la papila óptica y que contienen restos de la

booksmedicos.org

arteria hialoidea, y pliegues retinianos meridionales. Puede producirse un desprendimiento de retina traccional. La visión puede encontrarse deteriorada, pero se suele conservar el globo ocular.

Tratamiento

El objetivo de la cirugía es evitar complicaciones, conservar el ojo con un aspecto estético aceptable y, en ocasiones, mantener la visión. El tratamiento quirúrgico suele consistir en aspirar el cristalino y extirpar el tejido anormal. Si se logra conservar algo de visión es necesario corregir los defectos de refracción y tratar intensamente la ambliopía. En ocasiones debe enuclearse el ojo por la imposibilidad de distinguir entre esta masa blanquecina y un retinoblastoma. La ecografía y la TC constituyen herramientas diagnósticas muy valiosas.

RETINOBLASTOMA

Véase también el capítulo 502.

El retinoblastoma (fig. 630-3) es el tumor intraocular maligno primario más frecuente en la infancia. Ocurre en aproximadamente 1 de cada 15.000 nacimientos y se diagnostican 250-300 casos nuevos al año en Estados Unidos. Hay casos hereditarios y no hereditarios, sin predilección por sexo ni raza. La forma hereditaria aparece antes y suele ser bilateral y multifocal, mientras que la esporádica en general es unilateral y unifocal. El 15% de los casos unilaterales son hereditarios. Los casos bilaterales suelen presentarse antes que los unilaterales. Los tumores unilaterales suelen ser grandes en el momento de su diagnóstico. La edad promedio de diagnóstico es de 15 meses para los casos bilaterales y de 27 meses para los unilaterales. No es común que se diagnostique un retinoblastoma después de los 3 años de edad. Rara vez se descubre el tumor en el momento del nacimiento, durante la adolescencia o incluso en adultos.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del retinoblastoma varían en función de la fase en que se detecte el tumor. El signo inicial en la mayoría de los pacientes es un reflejo pupilar blanco (leucocoria), que se debe a la luz reflejada por el tumor blanquecino. El segundo signo de presentación más frecuente es el estrabismo. Otros signos menos habituales son el seudohipopión (células tumorales sedimentadas por delante del iris) debido a siembra tumoral en la cámara anterior, el hipema (sangre en la cámara anterior) por neovascularización del iris, la hemorragia vítrea o signos de celulitis orbitaria. En la exploración el tumor se ve como una masa blanca, a veces pequeña y algo plana y otras veces grande y protuberante. Puede tener aspecto nodular. En ocasiones se observa turbidez o siembras tumorales en el vítreo.

El gen del retinoblastoma es un gen recesivo supresor que se localiza en la región 13q14 del cromosoma 13. Debido a la naturaleza hereditaria del retinoblastoma, los parientes de los niños afectados deben ser sometidos a una exploración oftalmológica completa y recibir consejo genético. Los hermanos o hijos de los pacientes afectados deben ser remitidos al oftalmólogo poco después de nacer, para poder estudiar la retina periférica sin necesidad de anestesia.

Diagnóstico

Suele establecerse mediante oftalmoscopia por parte de un oftalmólogo experimentado. Las pruebas complementarias, como la TC o la

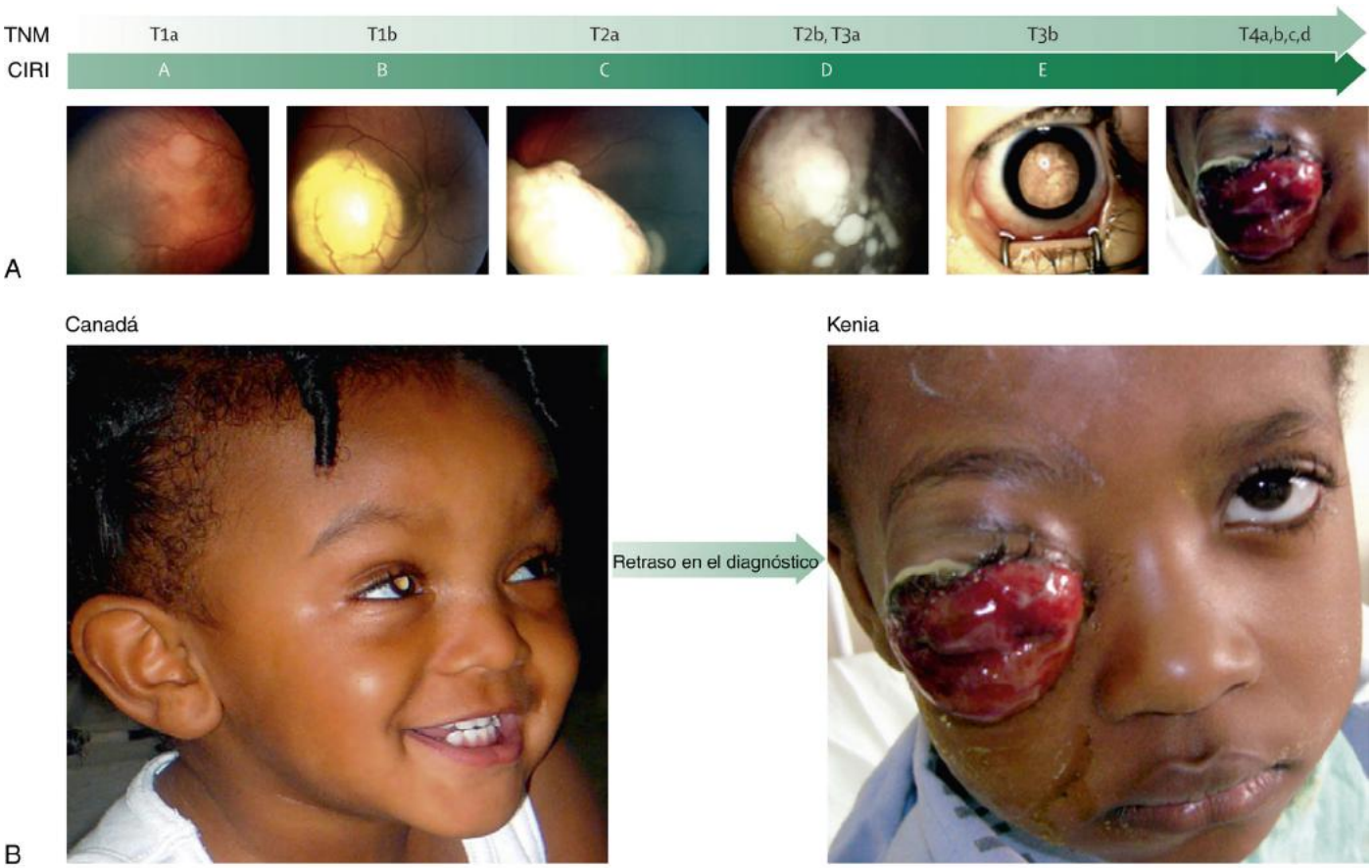

Figura 630-3 Progresión del retinoblastoma: desde pequeños tumores intrarretinianos hasta una afectación orbitaria masiva con probable extensión cerebral. Progresión del retinoblastoma **(A)** a partir de la fase de pequeños tumores intrarretinianos que pueden tratarse con láser y crioterapia (TNM T1a, CIRI A) hasta un retinoblastoma orbitario masivo que probablemente se extiende al cerebro (TNM T4a-b). La diferente edad al diagnóstico registrada en Canadá y en Kenia podría suponer la diferencia entre una posible curación y una muerte segura **(B).** El niño canadiense con leucocoria fue diagnosticado gracias a una fotografía que le hizo su hermana con el teléfono móvil de su madre, mostrada en la imagen de la izquierda. CIRI, Clasificación Internacional del Retinoblastoma Intraocular; TNM, estadiaje del cáncer según el tamaño del tumor, la extensión a los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis. *(De Dimaras H KP, Kimani K, Dimba EAO y cols.: Retinoblastoma,* Lancet *379:1436-1444, 2012, fig. 1, pág. 1438.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ecografía, pueden ayudar a confirmar el diagnóstico y demostrar calcificaciones intratumorales. La RM puede detectar mejor la presencia de un pineoblastoma (retinoblastoma trilateral). En ocasiones no se llega a un diagnóstico definitivo y debe enuclearse el ojo para evitar la posibilidad de metástasis mortales. Como la biopsia favorece a veces la diseminación del tumor, en la mayoría de los casos no es posible confirmar histológicamente el diagnóstico sin enucleación. Por tanto, puede estar indicado extirpar un ojo ciego en el que se sospeche retinoblastoma.

Tratamiento

Varía en función de la localización y tamaño del tumor y de su condición de unilateral o bilateral. Los tumores avanzados pueden tratarse mediante enucleación. Otras posibles modalidades terapéuticas son el uso de radioterapia externa, la braquiterapia con placas radiactivas, el láser o la crioterapia y la quimioterapia. En la última década se ha producido un cambio importante en el tratamiento del retinoblastoma. La quimiorreducción (quimioterapia sistémica) seguida de tratamientos locales (como láser, crioterapia y braquiterapia) ha reducido considerablemente el uso de la irradiación con haz externo y es una técnica capaz de conservar más la visión. Aquellos niños irradiados durante el primer año de vida poseen una probabilidad 2-8 veces superior de desarrollar cánceres secundarios en comparación con los irradiados después del año de vida. Los pacientes tratados mediante irradiación suelen desarrollar tumores cerebrales y sarcomas cefálicos y cervicales. La irradiación también puede causar cataratas.

Los tumores secundarios no oculares son frecuentes en los pacientes con mutaciones germinales y se estima que se presentan con una incidencia del 1% por año de vida. Los tumores secundarios más frecuentes son el sarcoma osteogénico del cráneo y de los huesos largos; el riesgo es mayor entre los pacientes tratados con radioterapia. También pueden aparecer neoplasias malignas en los pulmones, cerebro, partes blandas y piel.

El pronóstico de los niños con retinoblastoma depende del tamaño y la extensión del tumor. Si están confinados al ojo la mayoría de los tumores pueden curarse. El pronóstico de supervivencia a largo plazo es malo si el tumor se ha extendido a la órbita o a lo largo del nervio óptico.

RETINITIS PIGMENTOSA

Se trata de una degeneración retiniana progresiva que se caracteriza por alteraciones pigmentarias, adelgazamiento arteriolar, cierto grado de atrofia óptica y deterioro de visión progresivo. La dispersión y agregación del pigmento retiniano origina diversos cambios oftalmoscópicos, desde una granularidad o moteado del epitelio pigmentario de la retina hasta los típicos agregados focales en forma de espículas óseas (fig. 630-4). Otros posibles hallazgos oculares son la catarata subcapsular, el glaucoma y el queratocono.

El deterioro de la visión nocturna o de la adaptación a la oscuridad suele ser la primera manifestación clínica. La pérdida progresiva de visión periférica, que a menudo da lugar a un escotoma anular o una contracción concéntrica del campo progresiva, es bastante frecuente. Puede haber pérdida de visión central. La función retiniana, medida mediante un electrorretinograma (ERG), está típicamente reducida. El trastorno se hereda con patrón autosómico recesivo, autosómico dominante o ligado al cromosoma X. Los niños con retinitis pigmentosa autosómica recesiva presentan más probabilidades de sufrir síntomas a edades más tempranas (media de edad 10,7 años). Los pacientes con formas autosómicas dominantes suelen presentar síntomas en la segunda década de la vida. Sólo existe tratamiento de apoyo.

La **amaurosis congénita de Leber** es una forma especial de retinitis pigmentosa en la cual las alteraciones retinianas tienden a ser pleomórficas, con trastornos pigmentarios, adelgazamiento arteriolar y atrofia óptica en grado variable. La retina puede tener un aspecto normal en la primera infancia, aunque poco después del nacimiento existe un claro deterioro de la visión, nistagmo y reacciones pupilares reducidas. El ERG es anormal de forma precoz, lo que confirma el diagnóstico. La causa de la forma autosómica recesiva es la deficiencia de la proteína de 65 kDa específica del epitelio pigmentario de la retina. El tratamiento de reposición genético (inyección subretiniana) representa en la actualidad una opción prometedora para los pacientes con amaurosis congénita de Leber retiniana.

El **síndrome de Usher,** un trastorno autosómico recesivo, es la forma más corriente de retinitis pigmentosa con sordera neurosensorial, con una incidencia de 1 caso por cada 25.000 personas. El síndrome de Usher tipo 1 aparece al nacimiento con una pérdida auditiva profunda y falta de equilibrio; la pérdida visual comienza en la adolescencia y avanza más lentamente. Los pacientes con la forma tipo 3 de la enfermedad tienen una audición normal al nacer pero desarrollan sordera y ceguera nocturna al llegar a la pubertad. Hasta el momento actual se han localizado 11 locus genéticos: 5 para el tipo 1, 3 para el tipo 2 y 1 para el tipo 3.

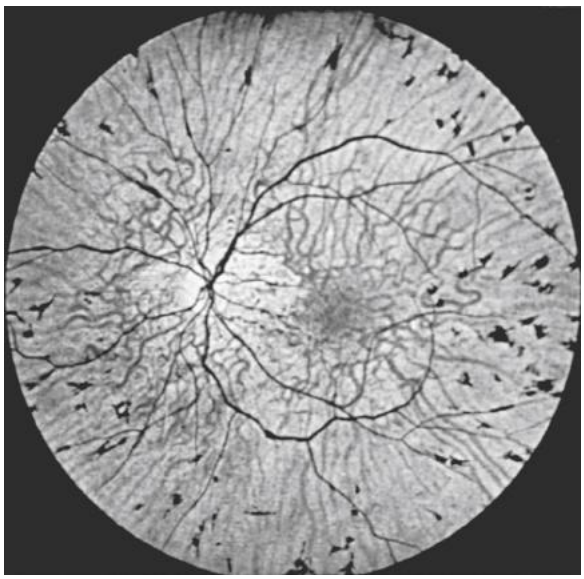

Figura 630-4 Retinitis pigmentosa.

La retinitis pigmentosa debe diferenciarse de otras degeneraciones retinianas pigmentarias, similares desde el punto de vista clínico, secundarias a diversas enfermedades metabólicas, procesos neurodegenerativos o síndromes multisistémicos. Así, podemos citar las alteraciones retinianas progresivas de las mucopolisacaridosis (sobre todo los síndromes de Hurler, Hunter, Scheie y Sanfilippo; v. cap. 88) y ciertas gangliosidosis de comienzo tardío (enfermedades de Batten-Mayou, Spielmeyer-Vogt y Jansky-Bielschowsky; v. caps. 86.4 y 599.2), la degeneración retiniana progresiva asociada con oftalmoplejía externa progresiva (síndrome de Kearns-Sayre; v. cap. 598.2) y la seudorretinitis pigmentosa de los síndromes de Laurence-Moon y Bardet-Biedl. Las manifestaciones retinianas de la abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig; v. cap. 86) y la enfermedad de Refsum (v. cap. 86.2) son similares a las de la retinitis pigmentosa. Es importante diagnosticar estas dos últimas enfermedades en un paciente con presunta retinitis pigmentosa, ya que existe tratamiento para ellas. También se ha descrito la asociación de retinitis pigmentosa y sordera congénita, como ocurre en el síndrome de Usher.

ENFERMEDAD DE STARGARDT *(FUNDUS FLAVIMACULATUS)*

Esta retinopatía autosómica recesiva se caracteriza por una degeneración macular lentamente progresiva con deterioro visual. Suele comenzar a los 8-14 años de edad y a menudo los niños afectados reciben el diagnóstico erróneo de pérdida de visión funcional. El reflejo foveal desaparece o se torna grisáceo, surgen puntos pigmentarios en el área macular y al final se produce despigmentación y atrofia coriorretiniana en la mácula. También puede haber hemorragias maculares. Algunos pacientes presentan además puntos blancos o amarillos más allá de la mácula o cambios pigmentarios en la periferia; en estos casos se habla de *fundus flavimaculatus.* En la actualidad se sabe que la enfermedad de Stargardt y el fundus flavimaculatus son dos entidades diferentes que forman parte del espectro de la misma enfermedad. A menudo la agudeza visual central está reducida, en general hasta 20/200, aunque no se produce ceguera total. Los hallazgos del ERG son variables. La enfermedad no se asocia con alteraciones del sistema nervioso central y debe distinguirse de las maculopatías secundarias a algunas enfermedades metabólicas neurodegenerativas. Se ha identificado la mutación genética responsable de la distrofia macular de Stargardt.

booksmedicos.org

DEGENERACIÓN VITELIFORME DE BEST

Esta distrofia macular se caracteriza por una típica lesión disciforme subretiniana de color amarillo o anaranjado en la mácula, que se parece a la yema de un huevo frito. Suele diagnosticarse a los 3-15 años de edad, con un promedio de 6 años. En ese momento la visión por lo general es normal. La enfermedad puede progresar y entonces la lesión en yema de huevo termina por degenerar («huevos revueltos») causando pigmentación, atrofia coriorretiniana y pérdida de visión. El trastorno suele ser bilateral y no se asocia con anomalías sistémicas. Su herencia por lo común es autosómica dominante. Se ha identificado el gen de la distrofia macular viteliforme *(VMD2)* y se dispone de pruebas de ADN. En la degeneración macular viteliforme la respuesta del ERG es normal, mientras que el electrooculograma está disminuido en los pacientes afectados y en los portadores, por lo que esta última prueba resulta útil para el diagnóstico y el consejo genético.

MANCHA ROJO CEREZA

Debido a las especiales características histológicas de la mácula, algunos procesos patológicos de la retina producen un signo visible oftalmoscópicamente que se denomina mancha rojo cereza, consistente en un punto rojo oscuro en el centro de la mácula rodeado por un halo blanco-grisáceo o amarillento que lo resalta (fig. 630-5). Este halo se debe a la pérdida de transparencia de la capa de células ganglionares de la retina a causa de edema y/o acumulación de lípidos. Como en la fóvea no hay células ganglionares se opacifica la retina en torno a ella, mientras que la fóvea transmite el color rojo normal de la coroides subyacente. La mancha rojo cereza es típica de ciertas esfingolipidosis, sobre todo la enfermedad de Tay-Sachs (GM_2 de tipo 1), la variante de Sandhoff (GM_2 de tipo 2) y la gangliosidosis generalizada (GM_1 de tipo 1). También se observan estas alteraciones maculares, aunque de forma menos ostensible, en algunos casos de leucodistrofia metacromática (lipidosis de sulfátidos), en ciertas formas neuronopáticas de la enfermedad de Niemann-Pick, en la galactosialidosis y en algunas mucolipidosis. La mancha rojo cereza de estas enfermedades neurodegenerativas debe distinguirse de la que se produce por isquemia retiniana secundaria a vasoespasmo, contusión ocular u oclusión de la arteria central de la retina (v. caps. 86.4 y 599).

FACOMAS

Véase también el capítulo 596.

Estas lesiones constituyen la carta de presentación de los trastornos hamartomatosos. En la enfermedad de Bourneville (esclerosis tuberosa) la lesión ocular típica es una masa quística multinodular, amarilla y refringente que crece en la papila o la retina y cuyo aspecto se ha comparado muchas veces con el de una mora verde (fig. 630-6). Son igualmente muy características de esta enfermedad, y más frecuentes, las lesiones retinianas planas de color blanco o amarillento, cuyo tamaño varía desde pequeños puntos hasta grandes lesiones con un diámetro similar al de la papila. Estas lesiones son proliferaciones astrocíticas benignas. Rara vez aparecen facomas retinianos similares en la enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis). En la enfermedad de von Hippel-Lindau (angiomatosis cerebelorretiniana) la lesión típica del fondo es un hemangioblastoma, que suele observarse como una masa globular rojiza con una arteria y una vena grandes que entran y salen de la lesión. En el síndrome de Sturge-Weber (angiomatosis encefalofacial) la alteración del fondo es un hemangioma coroideo, que puede conferir una coloración oscura al área afectada del fondo y que se observa mejor mediante angiografía con fluoresceína.

Figura 630-5 Mancha rojo cereza en un caso de enfermedad de Tay-Sachs. El hecho de que el área parafoveal tenga muchas células ganglionares retinianas y la fóvea carezca de ellas hace que ésta conserve su coloración roja anaranjada, pero la retina que la rodea presenta un tono blanquecino. Esto da lugar a la mancha rojo cereza en la mácula. *(De Cheng KP, Biglan AW: Ophthalmology. En Zitelli BJ, McIntire S, Nowalk AJ, editores: Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, 6.ª ed., Filadelfia: Saunders, 2012, fig. 19-102.)*

RETINOSQUISIS

La retinosquisis hereditaria congénita, también denominada retinosquisis infantil ligada al sexo, es una distrofia vitreorretiniana bilateral con una tendencia bimodal en cuanto a la edad de presentación. En el primer grupo aparece un cuadro de estrabismo y nistagmo a una media de edad de 1,5-2 años, y es el grupo más gravemente afectado. El segundo grupo se presenta a los 6-7 años con mala visión. Se caracteriza por una división de la retina en dos capas. El hallazgo oftalmoscópico típico en los varones afectados es una elevación de la capa retiniana interna, sobre todo en el cuadrante temporal inferior del fondo, a menudo con agujeros redondos u ovales visibles en la capa interna. La esquisis de la fóvea es prácticamente patognomónica y aparece en casi el 100% de los pacientes. Desde el punto de vista oftalmoscópico se ve en fases iniciales como finas estrías pequeñas en la membrana limitante interna. Estas estrías se irradian hacia fuera con una configuración petaloide o radial. En ocasiones puede haber desprendimiento de retina evidente o hemorragia vítrea.

La pérdida de visión puede ser leve o intensa; la agudeza visual empeora a veces con el tiempo, aunque a menudo se conserva una buena visión. Las mujeres portadoras son asintomáticas, aunque los estudios de ligamiento resultan útiles para detectarlas.

DESPRENDIMIENTO DE RETINA

El desprendimiento de retina es la separación de las capas externas de la retina y el epitelio pigmentario retiniano (EPR) subyacente. Al comienzo de la embriogenia la retina y el EPR están separados; se unen durante el desarrollo ocular y se mantienen adheridos por la acción de diversos mecanismos fisiológicos. Ciertos procesos patológicos hacen que la retina y el EPR vuelvan a su estado de separación previo y se origine un desprendimiento de retina. El desprendimiento es en ocasiones congénito, aunque lo común es que aparezca de forma secundaria a otras anomalías o traumatismos oculares. Se han descrito tres tipos de desprendimiento de retina, cualquiera de los cuales puede ocurrir en niños. El desprendimiento regmatógeno se debe a una rotura en la

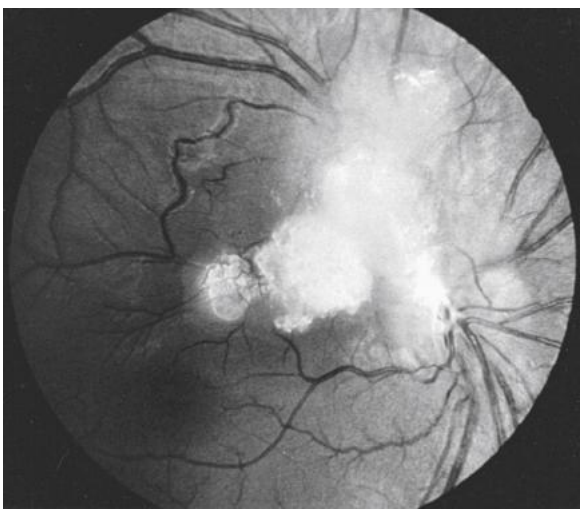

Figura 630-6 Facoma retiniano por esclerosis tuberosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

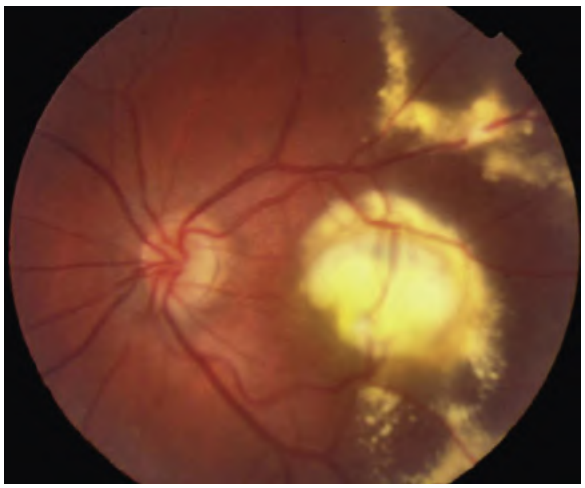

Figura 630-7 Enfermedad de Coats con exudación retiniana masiva.

retina que permite que penetre líquido en el espacio subretiniano. En los niños se asocia por lo general con traumatismos (como malos tratos) o bien es secundario a miopía, RP o cirugía de catarata congénita. El desprendimiento de retina traccional se produce cuando existen membranas vitreorretinianas que tiran de la retina. Aparece en la diabetes, la anemia falciforme y la RP. El desprendimiento de retina exudativo se produce cuando la exudación supera a la reabsorción, y se observa en la enfermedad de Coats, en el retinoblastoma y en la inflamación ocular.

El signo de presentación del desprendimiento de retina en un lactante o niño puede ser pérdida de visión, estrabismo o nistagmo secundarios o leucocoria. Además del examen directo del ojo en ocasiones se requieren otras pruebas diagnósticas, como la ecografía y la neuroimagen (TC, RM) para establecer la causa del desprendimiento y el tratamiento adecuado. Para conservar la visión es fundamental el tratamiento inmediato.

ENFERMEDAD DE COATS

Esta retinopatía exudativa de causa desconocida se caracteriza por telangiectasias de los vasos retinianos, con extravasación de plasma que forma exudados intrarretinianos y subretinianos, así como por hemorragias y desprendimiento de retina (fig. 630-7). El trastorno suele ser unilateral. Afecta principalmente a varones y suele aparecer en la primera década de vida. La enfermedad no es hereditaria y casi siempre se da en niños sanos. Los signos de presentación más frecuentes son visión borrosa, leucocoria y estrabismo. En ocasiones se desarrolla rubeosis del iris, glaucoma y catarata. Puede ser beneficioso el **tratamiento** con fotocoagulación o crioterapia.

VITREORRETINOPATÍA EXUDATIVA FAMILIAR

Se trata de una vasculopatía retiniana progresiva de etiología desconocida, aunque los hallazgos clínicos y angiográficos sugieren que se debe a un desarrollo vascular aberrante. En la mayoría de los casos destaca la avascularidad de la retina periférica temporal, con interrupción abrupta de la red capilar retiniana en la región ecuatorial. La zona avascular a menudo tiene un patrón en cuña o en forma de V en el meridiano temporal y no es raro encontrar en ella proliferación glial o atrofia retinocoroidea bien delimitada. Existe ramificación excesiva de las arterias y venas retinianas, dilatación capilar, formación de cortocircuitos arteriovenosos, neovascularización y exudación de los vasos del límite de la retina vascularizada. Suelen formarse adherencias vitreorretinianas en el borde periférico de la retina vascular. Con frecuencia se produce tracción, arrastre de la retina con desplazamiento temporal de la mácula, pliegues retinianos falciformes y desprendimiento de retina. En ocasiones aparece exudación intrarretiniana o subretiniana, hemorragias retinianas y hemorragias vítreas recurrentes; también puede complicarse con cataratas y glaucoma y se produce una pérdida de visión de intensidad variable. La vitreorretinopatía exudativa familiar (VEF) suele ser bilateral y transmitirse con un patrón autosómico dominante de penetrancia incompleta. Los parientes asintomáticos a menudo presentan una zona de retina periférica avascular.

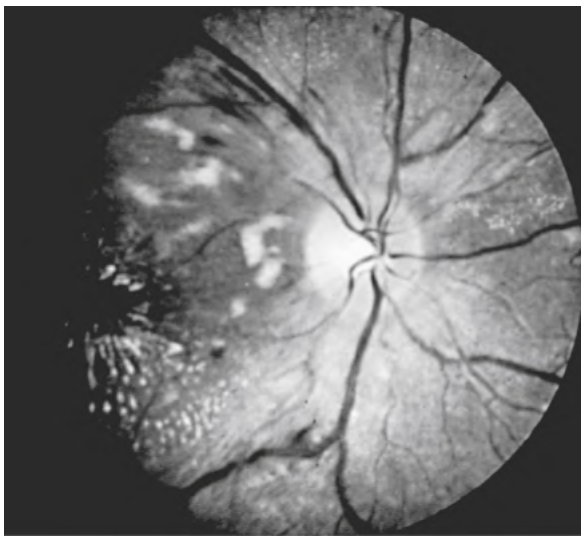

Figura 630-8 Retinopatía hipertensiva.

Los hallazgos de la VEF pueden ser similares a los de la RP en fase cicatricial, pero a diferencia de ésta, la neovascularización de la VEF parece que se desarrolla años después del nacimiento, y la mayoría de los pacientes con VEF no tiene antecedentes de prematuridad, oxigenoterapia, lesiones o infecciones prenatales o posnatales, ni anomalías congénitas. La VEF también debe distinguirse de la enfermedad de Coats, la angiomatosis retiniana, la uveítis periférica y otros trastornos del segmento posterior.

RETINOPATÍA HIPERTENSIVA

En las fases iniciales de la hipertensión no se observan alteraciones retinianas. Los primeros signos oftalmoscópicos suelen ser la constricción generalizada y el estrechamiento irregular de las arteriolas. Otras alteraciones son el edema retiniano, las hemorragias en llama, los focos blancos algodonosos (infartos de la capa de fibras nerviosas retinianas) y el edema de papila (fig. 630-8). Estos signos son reversibles si se controla la presión arterial en fases iniciales, pero la hipertensión de larga evolución puede dar lugar a cambios irreversibles. El engrosamiento de la pared vascular puede conferirle un aspecto en hilo de cobre o de plata. Los signos de retinopatía hipertensiva en un niño deben hacer pensar al médico en nefropatías, feocromocitoma, conectivopatías y trastornos cardiovasculares, sobre todo coartación aórtica.

RETINOPATÍA DIABÉTICA

Los cambios retinianos de la diabetes mellitus se clasifican en no proliferativos y proliferativos. La retinopatía diabética no proliferativa se caracteriza por microaneurismas retinianos, dilatación venosa, hemorragias retinianas y exudados. Los microaneurismas se ven como pequeños puntos rojos. Las hemorragias pueden ser en punto y en borrón, por sangrado intrarretiniano profundo, o en astilla o llama, si afectan a las capas superficiales de la retina. Los exudados tienden a ser profundos y de aspecto céreo. También se producen en ocasiones infartos en la capa de fibras superficiales llamados cuerpos citoides o focos blancos algodonosos, así como edema retiniano. Estos signos pueden aparecer y desaparecer. Se localizan sobre todo en el polo posterior, alrededor de la papila y la mácula, en la zona visible con oftalmoscopio directo. La afectación macular puede causar pérdida de visión.

La retinopatía proliferativa es la forma más grave y se caracteriza por neovascularización y proliferación de tejido fibrovascular sobre la retina y hacia el vítreo. La neovascularización puede aparecer sobre la papila, en otras zonas de la retina o en el iris y el ángulo de la cámara anterior (rubeosis del iris) (fig. 630-9). La tracción sobre los neovasos puede causar hemorragia y cicatrización posterior. Las complicaciones de la retinopatía diabética proliferativa peligrosas para la visión son las hemorragias retinianas y vítreas, la cicatrización, la tracción y el desprendimiento de retina. La neovascularización del iris puede dar lugar a glaucoma secundario si no se trata de forma urgente.

booksmedicos.org

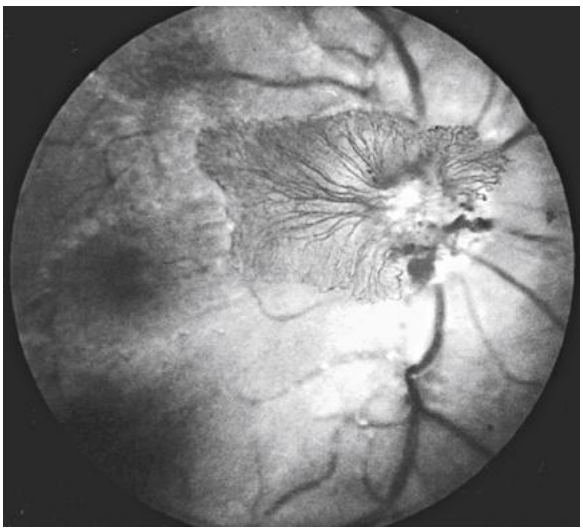

Figura 630-9 Retinopatía diabética proliferativa con neovascularización de la papila.

La retinopatía diabética produce alteración y falta de perfusión de los capilares retinianos, isquemia retiniana y neovascularización, pero su patogenia no se ha aclarado por completo, tanto en lo que respecta al mecanismo fisiopatológico primario (vasos retinianos frente a tejido neuronal-glial circundante) como a los factores bioquímicos específicos. Cuanto mejor es el control metabólico a largo plazo, más se reduce el riesgo de retinopatía diabética.

Clínicamente, la prevalencia y evolución de la retinopatía se relacionan con la edad del paciente y la duración de la enfermedad. Es raro detectar cambios microvasculares antes de la pubertad, y a partir de los 15 años de edad aumenta de manera significativa su prevalencia. La incidencia de retinopatía es baja durante los primeros 5 años de enfermedad y luego se incrementa de forma progresiva: después de 10 años es considerable el riesgo de retinopatía proliferativa y el mayor riesgo de pérdida de visión se da después de 15 años o más.

La Asociación Americana de Pediatría ha propuesto recomendaciones acerca de las revisiones oftalmológicas. Si la diabetes no está bien controlada se recomienda una exploración inicial a los 9 años de edad. En caso contrario se recomienda una exploración inicial 3 años después de llegar a la pubertad, seguida de revisiones anuales.

Además de la retinopatía, los pacientes con diabetes mellitus de comienzo juvenil padecen en ocasiones una neuropatía óptica caracterizada por tumefacción papilar y visión borrosa. También pueden desarrollar cataratas, incluso a edades tempranas, a veces con una progresión rápida.

Tratamiento

El edema macular es la principal causa de pérdida de visión en los diabéticos. Se emplea la fotocoagulación para disminuir el riesgo de empeoramiento visual en pacientes con edema macular.

La retinopatía proliferativa produce una pérdida de visión más acusada y puede originar ceguera completa e incluso pérdida del ojo. Los pacientes con enfermedad proliferativa que presentan ciertas características de alto riesgo deben someterse a fotocoagulación panretiniana para preservar su visión central. La neovascularización del iris también se trata mediante fotocoagulación panretiniana para detener la evolución a glaucoma neovascular.

En los pacientes con hemorragia vítrea refractaria o desprendimiento de retina traccional se requiere a veces una vitrectomía y otras intervenciones intraoculares. En la actualidad se está investigando la utilidad de avances recientes, como las bombas de infusión de insulina y los trasplantes pancreáticos, para prevenir complicaciones oculares (v. cap. 589).

ENDOCARDITIS BACTERIANA SUBAGUDA

Aparece retinopatía en el 40% de los casos de endocarditis bacteriana subaguda en algún momento de la enfermedad. Estas lesiones consisten en hemorragias, a veces con centro blanco (manchas de Roth), edema papilar y, rara vez, oclusión embólica de la arteria central de la retina.

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS

En las anemias primarias y secundarias se produce en ocasiones una retinopatía en forma de hemorragias y focos blancos algodonosos que afectan a la visión si se localizan en el área macular. Las hemorragias pueden ser tenues y desflecadas o densas y prerretinianas. En la policitemia vera las venas retinianas son oscuras, dilatadas y tortuosas, y también pueden observarse hemorragias retinianas y edema retiniano y papilar. En la leucemia las venas están típicamente dilatadas, con constricciones en forma de salchicha; durante las fases agudas son frecuentes las hemorragias, sobre todo con centro blanco, y los exudados. En los trastornos falciformes pueden verse alteraciones oftalmoscópicas, como tortuosidad vascular, oclusiones arteriales y venosas, «parches salmón», depósitos refringentes, lesiones pigmentadas, anastomosis arteriovenosas y neovascularización (corales marinos), que puede producir hemorragia vítrea y desprendimiento de retina. Las personas que sufran las hemoglobinopatías por hemoglobina falciforme C o β-talasemia con hemoglobina falciforme tienen mayor riesgo de sufrir retinopatía que aquéllas con la forma homocigótica de hemoglobina S. Parece que la anemia más intensa de estos últimos pacientes les protege de sufrir oclusiones vasculares en la retina.

RETINOPATÍAS TRAUMÁTICAS

Pueden aparecer alteraciones retinianas en los pacientes que sufren traumatismos en otras partes del cuerpo. Está muy bien documentada la aparición de hemorragias retinianas en lactantes maltratados (fig. 630-10; v. cap. 40); se han descrito hemorragias retinianas, subretinianas, subhialoideas y vítreas en bebés y niños pequeños con traumatismos craneoencefálicos no fortuitos. A menudo no existen signos de traumatismo directo en el ojo, la región periocular ni la cabeza. Estos casos se producen a veces por el zarandeo violento del niño, y en ocasiones quedan lesiones retinianas permanentes.

En los pacientes con traumatismos torácicos o craneales puede producirse una angiopatía retiniana conocida como **retinopatía de Purtscher.** Se caracteriza por hemorragias retinianas, focos blancos algodonosos, posible tumefacción papilar y pérdida de visión. No está clara su patogenia, aunque hay indicios de obstrucción arteriolar. En ocasiones aparece una seudorretinopatía de Purtscher en ciertos trastornos no traumáticos, como la pancreatitis aguda, el lupus eritematoso y el parto.

FIBRAS NERVIOSAS MIELINIZADAS

La mielinización de las fibras del nervio óptico finaliza en general a nivel de la papila, aunque en algunos individuos hay una mielinización ectópica en las fibras nerviosas de la retina. Esta alteración suele estar adyacente a la papila, aunque también puede afectar a zonas más periféricas de la retina. El cuadro oftalmoscópico típico es el de un parche blanco focal con bordes desflecados o aspecto de escoba. Como no suele afectarse la mácula el pronóstico visual es bueno; la única alteración es un escotoma

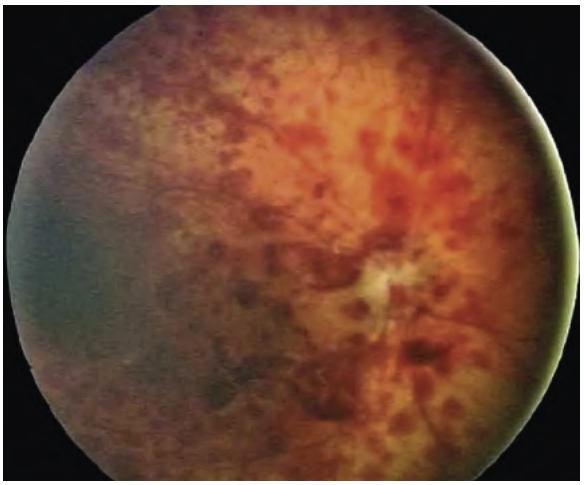

Figura 630-10 Síndrome del bebé zarandeado (neurotraumatismo infligido). Incontables hemorragias retinianas en múltiples capas que se extienden hasta la periferia extrema.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

relativo o absoluto correspondiente a las áreas de mielinización ectópica. No obstante, la mielinización unilateral extensa se asocia con miopía ipsilateral, ambliopía y estrabismo. Si existe miopía alta o ambliopía debe prescribirse corrección óptica e instaurarse una terapia oclusiva. Por causas desconocidas este trastorno es más frecuente en pacientes con disostosis craneofacial, oxicefalia, neurofibromatosis y síndrome de Down.

COLOBOMA DEL FONDO

El término *coloboma* describe un defecto en forma de agujero, muesca o fisura. El coloboma del fondo típico se debe al cierre deficiente de la hendidura embrionaria, que deja un hueco en la retina, el EPR y la coroides; la esclerótica se vuelve así directamente visible. El defecto puede ser extenso y abarcar el nervio óptico, el cuerpo ciliar y el iris, e incluso el cristalino, o estar localizado en una o más porciones de la hendidura. El aspecto habitual es el de un área blanca en forma de cuña bien delimitada que se extiende inferonasalmente por debajo de la papila, a veces englobándola. En ocasiones existe ectasia o formación de un quiste en el área del defecto. Los colobomas más pequeños se ven como uno o múltiples defectos coriorretinianos o como pigmentación anormal en la línea de la hendidura embrionaria. Los colobomas pueden afectar a uno o ambos ojos. Suele haber un escotoma que se corresponde con el defecto coriorretiniano y la agudeza visual puede estar reducida, sobre todo si el defecto afecta a la papila o la mácula.

Los colobomas del fondo ocurren a veces de forma aislada como defectos esporádicos o hereditarios. Los colobomas aislados se transmiten en general con un patrón autosómico dominante con penetrancia y expresividad muy variables. Los parientes de los sujetos afectados deben recibir consejo genético. Los colobomas también se asocian con otras anomalías, como microftalmía, glioneuroma del ojo, ciclopía o encefalocele. Aparecen en niños con diversas cromosomopatías, como trisomía 13, trisomía 18, triploidía, síndrome de ojo de gato y deleción 4p-. También forman parte de muchos trastornos multisistémicos, como la asociación CHARGE (*C,* coloboma; *H,* cardiopatía *[heart disease]; A,* atresia de coanas; *R,* retraso del crecimiento y el desarrollo o anomalías del sistema nervioso central; *G,* anomalías genéticas o hipogonadismo; *E,* malformaciones auditivas o hipoacusia *[ear anomalies]*), los síndromes de Joubert, Aicardi, Meckel, Warburg y Rubinstein-Taybi, el nevo sebáceo lineal, los síndromes de microftalmía de Goldenhar y Lenz y la hipoplasia dérmica focal de Goltz.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **631**

Trastornos del nervio óptico

Scott E. Olitsky, Denise Hug, Laura S. Plummer, Erin D. Stahl, Michelle M. Ariss y Timothy P. Lindquist

APLASIA DEL NERVIO ÓPTICO

Esta anomalía congénita rara y típicamente unilateral se caracteriza por ausencia del nervio óptico, de las células ganglionares retinianas y de los vasos sanguíneos de la retina. Suele haber una vaina de duramadre rudimentaria unida a la esclerótica en la posición normal, aunque no contiene tejido nervioso. La aplasia del nervio óptico aparece generalmente de forma esporádica en personas por lo demás sanas.

HIPOPLASIA DEL NERVIO ÓPTICO

La hipoplasia del nervio óptico es una enfermedad no progresiva que se caracteriza por un número escaso de axones nerviosos, con normalidad de los elementos mesodérmicos y del tejido glial de soporte. En los casos típicos la cabeza del nervio óptico es pequeña y pálida, con un halo peripapilar pálido o pigmentado (signo del doble anillo).

Esta anomalía se asocia con defectos visuales y campimétricos de gravedad variable, desde ceguera hasta una visión normal o casi normal. Puede asociarse con anomalías sistémicas, sobre todo del sistema nervioso central (SNC). Son muy diversos los defectos del SNC que acompañan a la hipoplasia del nervio óptico, desde hidranencefalia o anencefalia hasta lesiones más focales compatibles con la vida, aunque también puede haber casos de hipoplasia unilateral o bilateral del nervio óptico sin defectos concomitantes.

La hipoplasia del nervio óptico es la principal característica de la **displasia septoóptica de De Morsier,** un trastorno congénito en el que se asocian anomalías de estructuras de la línea media del encéfalo con hipoplasia del nervio, el quiasma y las cintillas ópticas; típicamente se encuentra agenesia del septo pelúcido, agenesia parcial o completa del cuerpo calloso y malformación del fórnix, con una cisterna quiasmática grande. Los pacientes pueden sufrir anomalías hipotalámicas y defectos endocrinos, desde panhipopituitarismo hasta deficiencia aislada de hormona del crecimiento, hipotiroidismo o diabetes insípida. La hipoglucemia y las convulsiones neonatales son signos de presentación importantes en los niños afectados.

La RM es la técnica de elección para detectar anomalías del SNC en pacientes con hipoplasia del nervio óptico. Durante la RM debe prestarse especial atención al infundíbulo hipofisario, donde puede hallarse ectopia de la hipófisis posterior. La ectopia hipofisaria posterior se observa en la RM como una ausencia del infundíbulo con un punto brillante anormal en el área del infundíbulo superior. Esta anomalía aparece en aproximadamente el 15% de los pacientes y sugiere deficiencia de las hormonas de la hipófisis posterior, por lo que deben realizarse estudios endocrinológicos. En los pacientes con hipoplasia del nervio óptico debe vigilarse atentamente la función endocrinológica. La causa de este trastorno sigue sin conocerse.

Los niños con **leucomalacia periventricular** muestran una forma atípica de hipoplasia del nervio óptico. Las papilas tienen un diámetro normal con una excavación grande. Esta forma de hipoplasia del nervio óptico se debe a degeneración transináptica de los axones ópticos causada por lesión bilateral primaria de las radiaciones ópticas (leucomalacia periventricular).

COLOBOMA DEL NERVIO ÓPTICO

Los colobomas del nervio óptico pueden ser unilaterales o bilaterales. La agudeza visual varía desde normal hasta la ceguera completa. El coloboma se forma debido al cierre incompleto de la hendidura embrionaria. El defecto puede producir una excavación papilar parcial o total (fig. 631-1). También puede haber colobomas coriorretinianos y del iris.

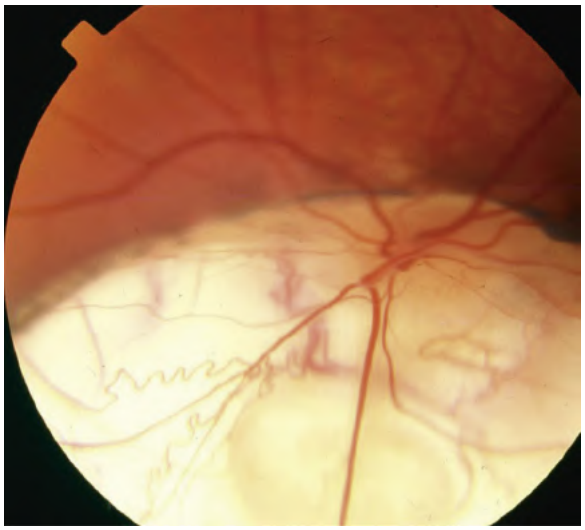

Figura 631-1 Coloboma del nervio óptico.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abramson DH, Frank CM, Susman M, et al: Presenting signs of retinoblastoma, *J Pediatr* 132:505-508, 1998.

Bonner C, El-Amraoui A: Usher syndrome (sensorineural deafness and retinitis pigmentosa): pathogenesis, molecular diagnosis and therapeutic approaches, *Curr Opin Neurol* 25:42-49, 2012.

Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, et al: The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge, *Acta Ophthalmol* 92(1):2-20, 2014.

Chang M, McLean IW, Merritt JC: Coats' disease: A study of 62 histologically confirmed cases, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 21:163-168, 1984.

Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity, *Arch Ophthalmol* 123:311-318, 2005.

Dass AB, Trese MT: Surgical results of persistent hyperplastic primary vitreous, *Ophthalmology* 106:280-284, 1999.

Di Fiore J, Kaffashi F, Loparo K, et al: The relationship between patterns of intermittent hypoxia and retinopathy of prematurity in preterm infants, *Pediatr Res* 72:606-612, 2012.

Dimaras H, Kimani K, Dimba EAO, et al: Retinoblastoma, *Lancet* 379:1436-1444, 2012.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Study Group: Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report 1, *Arch Ophthalmol* 103:1796-1806, 1985.

Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial, *Arch Ophthalmol* 121:1684-1696, 2003.

Fierson WM: Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity, *Pediatrics* 131:189-195, 2013.

Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P, et al: Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives, *J Pediatr* 163:1570-1577, 2013.

George ND, Yates JR, Moore AT: Clinical features in affected males with x-linked retinoschisis, *Arch Ophthalmol* 114:274-280, 1996.

Hartnett ME, Penn JS: Mechanisms and management of retinopathy of prematurity, *N Engl J Med* 367:2515-2524, 2012.

Hellström A, Smith LEH, Dammann O: Retinopathy of prematurity, *Lancet* 382:1445-1454, 2013.

Jacobson SG, Cideciyan AV, Ratnakaram R, et al: Gene therapy for Leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years, *Arch Ophthalmol* 130:9-24, 2012.

Kim JW, Abramson DH, Dunkel IJ: Current management strategies for intraocular retinoblastoma, *Drugs* 67(15):2173-2185, 2007.

Koenekoop RK: Successful RPE65 gene replacement and improved visual function in humans, *Ophthalmic Genet* 29(3):89-91, 2008.

Mactier H, McCulloch DL, Hamilton R, et al: Vitamin A supplementation improves retinal function in infants at risk of retinopathy of prematurity, *J Pediatr* 160: 954-959, 2012.

Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ: for the BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity, *N Engl J Med* 364(7):603-615, 2011.

Miyakulo H, Hashimoto K, Miyakulo S: Retinal vascular pattern in familial exudative vitreoretinopathy, *Ophthalmology* 91:1524-1530, 1984.

Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, for the Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group: et al: Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity, *N Engl J Med* 338:1572-1576, 1998.

Screening Examinations of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity, Pediatrics 117:572-576, 2006.

Sears JE, Pietz J, Sonnie C, et al: A change in oxygen supplementation can decrease the Incidence of ROP, *Ophthalmology* 116(3):513-518, 2009.

Shields CL, Gorry T, Shields JA: Outcome of eyes with unilateral sporadic retinoblastoma based on the initial external findings by the family and the pediatrician, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 41:143-149, 2004.

Suvarna JC, Hajela SA: Cherry-red spot, *J Postgrad Med* 54:54-57, 2008.

Watts P, Maguire S, Kwok T, et al: Newborn retinal hemorrhages: a systematic review, *J AAPOS* 17:70-78, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los colobomas del nervio óptico pueden verse en numerosas anomalías oculares y sistémicas, como la asociación CHARGE (*C,* coloboma; *H,* cardiopatía *[heart disease]; A,* atresia de coanas; *R,* retraso del crecimiento y el desarrollo y/o anomalías del sistema nervioso central; *G,* anomalías genéticas y/o hipogonadismo; *E,* malformaciones auditivas *[ear anomalies]* y/o hipoacusia).

ANOMALÍA PAPILAR DE DONDIEGO DE DÍA *(MORNING GLORY)*

Este término describe una malformación congénita del nervio óptico caracterizada por una papila grande y excavada en forma de embudo con un reborde elevado, de manera que su aspecto recuerda al dondiego de día. Existe tejido glial blanquecino en la parte central de la papila. Los vasos retinianos son anormales, surgen de la periferia papilar y atraviesan radialmente el reborde rosáceo elevado. Suele haber moteado pigmentado del área peripapilar. La mayoría de los casos son unilaterales y las mujeres se ven afectadas dos veces más que los varones. La agudeza visual está en general muy reducida. Se ha establecido una asociación entre esta anomalía y los encefaloceles basales en pacientes con alteraciones de la línea media. También se han observado anomalías de la circulación carotídea en pacientes con este trastorno papilar. La enfermedad de Moyamoya puede ser un hallazgo asociado.

PAPILA INCLINADA

En esta anomalía congénita el eje vertical de la papila tiene una orientación oblicua, de forma que la porción temporal superior de la cabeza del nervio es más prominente y anterior que la porción nasal inferior. Los vasos retinianos emergen de la parte temporal superior de la papila más que de la zona nasal. A menudo se observa una semiluna o cono peripapilar y puede encontrarse astigmatismo miópico o defectos campimétricos asociados. Es importante la identificación clínica de este síndrome para evitar confusiones, debido a su aspecto y a los campos visuales, con el papiledema o tumores intracraneales.

DRUSAS DEL NERVIO ÓPTICO

Las drusas son cuerpos globulares acelulares que parecen proceder de derivados axoplásmicos de fibras nerviosas desintegradas. Las drusas pueden permanecer enterradas dentro del nervio, haciendo que se eleve la papila (lo que puede confundirse con un papiledema), o estar parcial o totalmente expuestas, viéndose como cuerpos refringentes en la superficie papilar. Se asocian con defectos del campo visual y con hemorragias espontáneas en la capa de fibras nerviosas peripapilares. A veces se heredan con un patrón autosómico dominante. La ecografía B puede ayudar a identificar los casos en los que se sospechen drusas en la exploración clínica (fig. 631-2).

PAPILEDEMA

El término *papiledema* se reserva para describir la tumefacción de la cabeza del nervio óptico secundaria a aumento de la presión intracraneal (PIC). Sus manifestaciones clínicas consisten en borramiento edematoso de los límites de la papila, repleción o elevación de la cabeza del nervio óptico, obliteración parcial o completa de la excavación papilar, congestión capilar e hiperemia de la cabeza del nervio, ingurgitación venosa generalizada, pérdida del latido venoso espontáneo, hemorragias en la capa de fibras nerviosas y exudados peripapilares (v. fig. 590-1 en el cap. 590). En ocasiones el edema se extiende a la mácula y adopta una forma de abanico o estrella. También pueden verse pliegues concéntricos en la retina peripapilar (líneas de Paton). Pueden producirse oscurecimientos transitorios de la visión, de pocos segundos de duración y asociados con cambios de postura. Sin embargo, la visión suele ser normal en el papiledema agudo. Por lo general, cuando se normaliza la PIC desaparece el papiledema en forma gradual a lo largo de 6-8 semanas. Sin embargo, el papiledema crónico por aumento prolongado de la PIC produce en ocasiones lesión permanente de fibras nerviosas, cambios atróficos en la papila, cicatrización macular y pérdida de visión.

Se cree que la *fisiopatología* del papiledema es del siguiente modo: elevación de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) subaracnoideo intracraneal, elevación de la presión del LCR en la vaina del nervio óptico, elevación de la presión tisular en el nervio óptico, estasis del flujo axoplásmico y tumefacción de las fibras nerviosas en la cabeza del nervio óptico, y cambios vasculares secundarios, con los típicos signos oftalmoscópicos de estasis venosa. En bebés y niños con aumento de la PIC pueden presentarse otros signos neuroftalmológicos, como parálisis del VI par con la consiguiente endotropia, retracción palpebral, paresia de la mirada superior, desviación tónica hacia abajo de los ojos y nistagmo convergente.

La **etiología** del papiledema en la infancia suele corresponder a tumores intracraneales e hidrocefalia obstructiva, hemorragia intracraneal, edema cerebral traumático, meningoencefalitis y encefalopatía tóxica, y ciertos trastornos metabólicos. Cualquiera que sea la causa, en ocasiones se modifican los signos papilares de hipertensión intracraneal por la distensibilidad del cráneo infantil. En ausencia de enfermedades asociadas con cierre precoz de las suturas y obliteración precoz de la fontanela (craneosinostosis, enfermedad de Crouzon y síndrome de Apert), los niños con aumento de PIC pueden no desarrollar papiledema.

El **diagnóstico diferencial** incluye cambios estructurales de la papila (seudopapiledema, seudoneuritis, drusas y fibras mielinizadas), con los que puede confundirse, y la tumefacción papilar por hipertensión y diabetes mellitus. A menos que la mácula esté afectada por hemorragias o edema retiniano, la conservación de una buena visión central y la ausencia de defecto pupilar aferente (pupila de Marcus Gunn) sirven para diferenciar el papiledema agudo del edema de la cabeza del nervio óptico en la neuritis óptica aguda.

El papiledema es una urgencia neurológica. Puede ir acompañado de otros signos de hipertensión intracraneal, como cefaleas, náuseas y vómitos. Deben realizarse pruebas de neuroimagen; si no se detectan masas intracraneales se procederá a una punción lumbar con medición de la presión del LCR.

NEURITIS ÓPTICA

Se denomina así a cualquier inflamación, desmielinización o degeneración del nervio óptico con deterioro de su función. El proceso suele ser agudo, con pérdida de visión de progresión rápida. El comienzo de los síntomas visuales puede verse precedido o acompañado de dolor al mover el globo o a la palpación. Hay disminución de agudeza visual, alteraciones de la sensibilidad al contraste y la visión cromática, defecto pupilar aferente relativo y normalidad de la mácula y la retina periférica.

Cuando se ve afectada la porción retrobulbar del nervio sin signos oftalmoscópicamente visibles de inflamación en la papila se aplica el término de *neuritis óptica retrobulbar*. En la *papilitis* o *neuritis óptica intraocular* existen signos oftalmoscópicos de inflamación en la cabeza del nervio. Si se ven afectadas la retina y la papila se habla de *neurorretinitis.*

En la infancia la neuritis óptica puede aparecer como una enfermedad aislada o ser la manifestación de una enfermedad neurológica o sistémica. Puede ser secundaria a enfermedades inflamatorias (lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, enfermedad de Behçet, neuritis óptica autoinmunitaria), infecciones (tuberculosis, sífilis, enfermedad

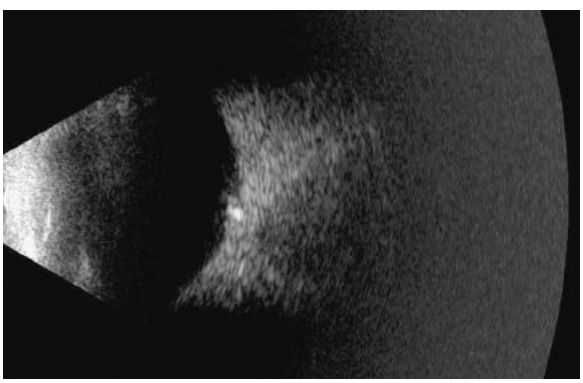

Figura 631-2 Drusas del nervio óptico observadas en una ecografía B.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de Lyme, meningitis, encefalitis vírica, infección por VIH, así como enfermedad postinfecciosa) o a trastornos tóxicos o nutricionales (metanol, etambutol, hipovitaminosis B_{12}). También puede representar uno de los diversos trastornos desmielinizantes infantiles (v. cap. 600). Aunque un porcentaje significativo de adultos que sufren un episodio de neuritis óptica terminan por desarrollar otros síntomas de esclerosis múltiple (EM), el riesgo parece ser bajo en los niños con este trastorno (riesgo de EM del 19% a los 20 años). Las características que sugieren un mayor riesgo de EM son una agudeza visual de percepción de luz o peor, dolor periocular, aspecto normal del nervio óptico en la fase aguda, ausencia de alteraciones retinianas y anomalías en la RM que sugieran una enfermedad desmielinizante. La neuritis óptica bilateral en niños se asocia con encefalomielitis aguda diseminada o **neuromielitis óptica (NMO o enfermedad de Devic).** La NMO se caracteriza por rápida pérdida visual grave y bilateral acompañada de mielitis transversal y paraplejía. En la RM puede apreciarse la afectación del tronco del encéfalo y en ocasiones de la corteza cerebral. La prueba diagnóstica de elección para el síndrome de Devic es la determinación de la inmunoglobulina G específica de la NMO, un autoanticuerpo dirigido contra la acuaporina 4 (un transportador de moléculas de agua). La neuritis óptica también es en ocasiones secundaria a una toxina o droga exógena, como sucede en la intoxicación por plomo, o una complicación del tratamiento prolongado con dosis altas de cloranfenicol o vincristina. Suele ser necesaria una investigación neuropediátrica y oftalmológica exhaustiva, que incluya estudios como la RM y la punción lumbar. La NMO idiopática se asocia con anticuerpos antiacuaporina 4, conocidos también como anticuerpos NMO.

En la mayoría de los casos de neuritis óptica la visión empieza a mejorar al cabo de 1-4 semanas y se normaliza después de varias semanas o meses. La evolución depende de la etiología. Aunque la visión central puede recuperarse por completo, es frecuente encontrar defectos permanentes en otras funciones visuales, como la sensibilidad al contraste, la visión cromática, la sensación de brillo y la percepción del movimiento. Pueden aparecer recurrencias de la neuritis óptica, sobre todo, aunque no siempre, en pacientes que padecerán EM.

Un **ensayo terapéutico** ha demostrado que la metilprednisolona intravenosa a dosis elevada acelera la recuperación visual en adultos jóvenes y puede prevenir la aparición de EM en sujetos con riesgo. No deben emplearse corticoides por vía oral porque se asocian con un aumento significativo de la tasa de recurrencias de la neuritis óptica. Se desconoce hasta qué punto estos resultados pueden extrapolarse a la neuritis óptica infantil. El eculizumab, un inhibidor del factor C5 del complemento, ha demostrado reducir hasta cierto punto las recurrencias en pacientes con NMO.

NEUROPATÍA ÓPTICA DE LEBER

Esta entidad se caracteriza por pérdida repentina de la visión central en la 2.ª o 3.ª década de la vida, y afecta sobre todo a varones jóvenes. Se observa una típica microangiopatía telangiectásica peripapilar, no sólo en la fase presintomática de los ojos afectados, sino también en un gran número de familiares asintomáticos vinculados por la línea materna. La hiperemia papilar y el edema indican la fase aguda de pérdida visual. Por lo general un ojo se ve afectado antes que el otro. También hay defectos del campo visual y la visión cromática. Con el paso del tiempo suele instaurarse atrofia óptica progresiva y pérdida de visión. La angiopatía tortuosa se hace menos ostensible. Aunque la función visual por lo común se mantiene estable después de la pérdida inicial, por lo general se puede producir una recuperación considerable o incluso completa en hasta el 30% de los sujetos afectados. Esta recuperación puede tardar años o décadas desde el episodio inicial de pérdida visual. La angiopatía peripapilar, la ausencia de mejoría a corto plazo y el grado de simetría permiten distinguir la mayoría de los casos de enfermedad de Leber de la neuritis óptica de la EM.

La neuropatía óptica de Leber se hereda de la madre y su causa radica en la codificación defectuosa de las proteínas citoplasmáticas por parte del ADN mitocondrial. Se han descrito múltiples mutaciones puntuales en dicho ADN mitocondrial que conducen al desarrollo de la enfermedad. Debido a la naturaleza mitocondrial del trastorno, también pueden encontrarse alteraciones miocárdicas y de músculos esqueléticos, así como anomalías electrocardiográficas, en los individuos afectados.

ATROFIA ÓPTICA

Este término se refiere a la degeneración de los axones del nervio óptico, con la correspondiente pérdida de función. Los signos oftalmoscópicos de atrofia óptica son palidez papilar y pérdida de sustancia en la cabeza del nervio óptico, a veces con aumento de la excavación. El defecto de visión asociado depende de la naturaleza y el sitio de la alteración o lesión primaria.

La atrofia óptica es la expresión común de gran variedad de procesos patológicos congénitos o adquiridos. Puede ser de origen traumático, inflamatorio, degenerativo, neoplásico o vascular; los tumores intracraneales y la hidrocefalia son las principales causas de este trastorno en niños. En ocasiones la atrofia óptica progresiva es hereditaria. La **atrofia óptica infantil de herencia dominante** es una lesión heredodegenerativa relativamente leve que tiende a progresar durante la infancia y la adolescencia. La **atrofia óptica congénita autosómica recesiva** es un trastorno raro presente al nacer o poco después, con un defecto de visión en general profundo. La **atrofia óptica de Behr** es hereditaria y se asocia con hipertonía de las extremidades, hiperreflexia tendinosa profunda, ataxia cerebelosa leve, cierto grado de retraso mental y posible oftalmoplejía externa. Afecta principalmente a niños de entre 3 y 11 años. Algunas formas de atrofia óptica heredodegenerativa se asocian con sordera neurosensorial, como ocurre en niños con diabetes mellitus insulinodependiente de comienzo juvenil. En ausencia de una causa evidente la atrofia óptica infantil obliga a un estudio etiológico exhaustivo.

GLIOMA DEL NERVIO ÓPTICO

El glioma del nervio óptico, más correctamente denominado **astrocitoma pilocítico infantil,** es el tumor más frecuente del nervio óptico en niños. Este tumor neuroglial puede desarrollarse en la porción intraorbitaria, intracanalicular o intracraneal del nervio y afecta con frecuencia al quiasma.

El tumor es un hamartoma citológicamente benigno que suele ser estacionario o de progresión lenta. Las principales *manifestaciones clínicas* de los tumores de la porción intraorbitaria del nervio son pérdida de visión unilateral, proptosis y desviación del ojo; puede aparecer atrofia óptica o congestión papilar. Hay que sospechar afectación quiasmática si existen defectos de la visión o el campo visual compatibles (es frecuente la hemianopsia bitemporal), aumento de la PIC, papiledema o atrofia óptica, disfunción hipotalámica, disfunción hipofisaria y, en ocasiones, nistagmo o estrabismo. Los astrocitomas pilocíticos infantiles son más frecuentes en los pacientes con neurofibromatosis.

El **tratamiento** de los gliomas ópticos en la actualidad es controvertido. Lo mejor suele ser la observación periódica con radiografías repetidas (preferiblemente con RM). El tratamiento debe reservarse a los pacientes sintomáticos o con gliomas del nervio óptico con signos de progresión en los estudios radiográficos. Puede ser aconsejable la resección quirúrgica si el tumor está confinado a la porción intraorbitaria, intracanalicular o prequiasmática del nervio óptico en un paciente con proptosis deformante y pérdida de visión completa o casi total del ojo afectado. Si se ve afectado el quiasma no suele estar indicado operar y en ocasiones se requiere radioterapia o quimioterapia.

NEUROPATÍAS ÓPTICAS TRAUMÁTICAS

El nervio óptico puede lesionarse por traumatismos tanto directos como indirectos. El traumatismo directo se produce en heridas orbitarias penetrantes con sección o contusión del nervio. Las contusiones orbitarias también causan pérdida visual grave si la fuerza del impacto se transmite al canal óptico e interrumpen la irrigación de la porción intracanalicular del nervio. No se ha podido demostrar la eficacia del tratamiento con corticoides a dosis elevadas; de hecho, se ha demostrado que tratamientos similares presentan un alto riesgo relativo de mortalidad si se administran a pacientes que han sufrido un traumatismo craneoencefálico grave.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Atkins EJ, Biousse V, Newman NJ: Optic neuritis, *Semin Neurol* 27:211-220, 2007.

Auw-Haedrich C, Staubach F, Witschel H: Optic disk drusen, *Surv Ophthalmol* 47:515-532, 2002.

Balcer LJ: Optic neuritis, *N Engl J Med* 354:1273-1280, 2006.

Benavente E, Paira S: Neuromyelitis Optica-AQP4: an update, *Curr Rheumatol Rep* 13:496-505, 2011.

Birkebaek NH, Patel L, Wright NB, et al: Endocrine status in patients with optic nerve hypoplasia: Relationship to midline central nervous system abnormalities and appearance of the hypothalamic-pituitary axis on magnetic resonance imaging, *J Clin Endocrinol Metab* 88:5281-5286, 2003.

El-Dairi MA, Ghasia F, Bhatti MT: Pediatric optic neuritis, *Int Ophthalmol Clin* 52:29-48, 2012.

Garcia-Filion P, Fink C, Geffner ME, et al: Optic nerve hypoplasia in North America: a re-appraisal of perinatal risk factors, *Acta Ophthalmol* 88(5):527-534, 2010.

Hickman SJ, Dalton CM, Miller DH, et al: Management of acute optic neuritis, *Lancet* 360:1953-1962, 2002.

Massaro M, Thorarensen O, Liu GT, et al: Morning glory disc anomaly and moyamoya vessels, *Arch Ophthalmol* 116:253-254, 1998.

Optic Neuritis Study Group: Visual function 5 years after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial, *Arch Ophthalmol* 115:1545-1552, 1997.

Repka MX, Miller NR: Optic atrophy in children, *Am J Ophthalmol* 106:191-193, 1988.

Rostasy K, Mader S, Schanda K, et al: Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis, *Arch Neurol* 69:752-756, 2012.

Skarf B, Hoyt CS: Optic nerve hypoplasia in children: Association with anomalies of the endocrine and CNS, *Arch Ophthalmol* 102:62-67, 1984.

Weiss AH, Beck RW: Neuroretinitis in childhood, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 26:198-203, 1989.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 632

Glaucoma infantil

Scott E. Olitsky, Denise Hug, Laura S. Plummer, Erin D. Stahl, Michelle M. Ariss y Timothy P. Lindquist

Glaucoma es un término general que se emplea para designar la lesión del nervio óptico con pérdida campimétrica causada o relacionada con el aumento de la presión intraocular. Se clasifica según la edad de presentación y las alteraciones oculares o sistémicas asociadas. El glaucoma que empieza durante los 3 primeros años de vida se denomina infantil (congénito) y el que se inicia a los 3-10 años juvenil.

En el glaucoma primario la causa es una anomalía aislada del sistema de drenaje del ojo (malla trabecular). Más del 50% de los casos infantiles se tratan de glaucomas primarios. En el glaucoma secundario existen otras alteraciones oculares o sistémicas, incluso aunque el defecto congénito de la malla trabecular sea similar. La incidencia del glaucoma primario infantil es del 0,03% (tabla 632-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de glaucoma infantil incluyen la tríada clásica de epífora (lagrimeo), fotofobia (sensibilidad a la luz) y blefaroespasmo (apretón de párpados; fig. 632-1), atribuibles a irritación corneal, aunque este complejo sintomático sólo aparece en aproximadamente un 30% de los casos. Otros posibles signos son edema corneal, agrandamiento corneal y ocular e hiperemia conjuntival (fig. 632-2).

Tabla 632-1 Glaucomas infantiles primarios y secundarios

I. GLAUCOMAS PRIMARIOS
- A. Glaucoma congénito de ángulo abierto
  1. Congénito
  2. Infantil
  3. Detección tardía
- B. Glaucoma juvenil autosómico dominante
- C. Glaucoma por cierre angular primario
- D. Asociado a anomalías sistémicas
  1. Síndrome de Sturge-Weber
  2. Neurofibromatosis tipo 1 (NF-1)
  3. Síndrome de Stickler
  4. Síndrome oculocerebrorrenal (de Lowe)
  5. Síndrome de Rieger
  6. Síndrome hepatocerebrorrenal
  7. Síndrome de Marfan
  8. Síndrome de Rubinstein-Taybi
  9. Glaucoma infantil asociado con retraso mental y parálisis
  10. Displasia oculodentodigital
  11. Glaucoma de ángulo abierto asociado con microcórnea y ausencia de senos frontales
  12. Mucopolisacaridosis
  13. Trisomía 13
  14. Cutis marmorata telangiectasia congénita
  15. Síndrome de Warburg
  16. Síndrome de Kniest (displasia esquelética)
  17. Síndrome de Michel
  18. Hemiatrofia no progresiva
- E. Asociado a anomalías oculares
  1. Glaucoma congénito con anomalías del iris y pupilares
  2. Aniridia
     a. Glaucoma congénito
     b. Glaucoma adquirido
  3. Melanosis ocular congénita
  4. Esclerocórnea
  5. Disgenesia iridotrabecular
  6. Anomalía de Peters
  7. Disgenesia iridotrabecular y ectropión uveal
  8. Distrofia polimorfa posterior
  9. Hipertensión venosa epiescleral idiopática o familiar
  10. Estafiloma corneal anterior
  11. Microcórnea congénita con miopía
  12. Distrofia endotelial hereditaria congénita
  13. Hipoplasia estromal del iris hereditaria congénita

II. GLAUCOMAS SECUNDARIOS
- A. Glaucoma traumático
  1. Glaucoma agudo
     a. Contusión angular
     b. Hipema
     c. Glaucoma de células fantasma
  2. Glaucoma tardío con recesión angular
  3. Fístula arteriovenosa
- B. Secundario a neoplasia intraocular
  1. Retinoblastoma
  2. Xantogranuloma infantil
  3. Leucemia
  4. Melanoma
  5. Melanocitoma
  6. Rabdomiosarcoma de iris
  7. Nevos agresivos de iris
- C. Secundario a uveítis
  1. Glaucoma de ángulo abierto
  2. Glaucoma por bloqueo angular
     a. Cierre angular por sinequias
     b. Iris bombé con bloqueo pupilar
- D. Glaucoma inducido por el cristalino
  1. Subluxación-dislocación y bloqueo pupilar
     a. Síndrome de Marfan
     b. Homocistinuria
  2. Esferofaquia y bloqueo pupilar
  3. Glaucoma facolítico
- E. Secundario a cirugía de catarata congénita
  1. Bloqueo de malla trabecular por material cristaliniano (agudo o subagudo)
  2. Bloqueo pupilar
  3. Glaucoma crónico de ángulo abierto asociado con defectos angulares
- F. Glaucoma corticoideo
- G. Secundario a rubeosis
  1. Retinoblastoma
  2. Enfermedad de Coats
  3. Meduloepitelioma
  4. Vitreorretinopatía exudativa familiar
- H. Glaucoma por cierre angular secundario
  1. Retinopatía del prematuro
  2. Microftalmía
  3. Nanoftalmía
  4. Retinoblastoma
  5. Vítreo primario hiperplásico persistente
  6. Membrana pupilar congénita iris-cristalino
- I. Glaucoma asociado con hipertensión venosa
  1. Fístula carótido-cavernosa o dural
  2. Orbitopatía
- J. Secundario a rubéola materna
- K. Secundario a infección intraocular
  1. Toxoplasmosis aguda recidivante
  2. Iritis herpética aguda

De Nelson LB: Harley's pediatric ophthalmology, *4.ª ed., Filadelfia, 1998, WB Saunders, pág. 294.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

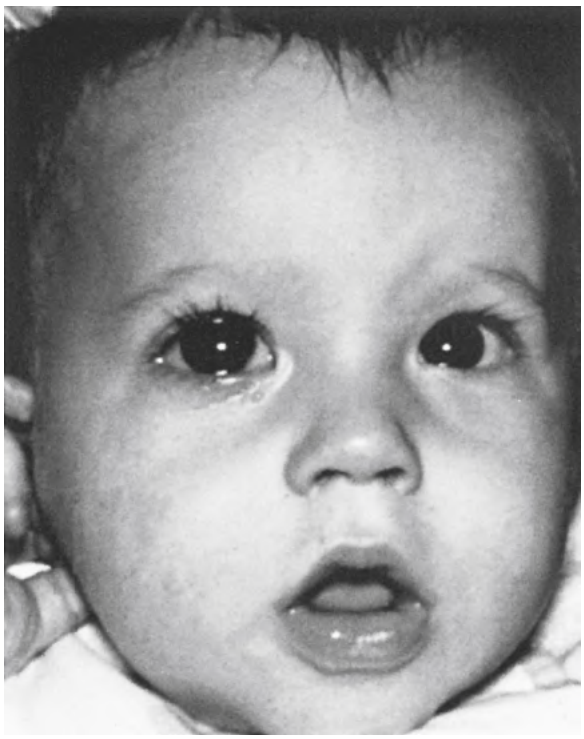

Figura 632-1 Lagrimeo provocado por el glaucoma. Obsérvese el diámetro corneal aumentado del ojo derecho. *(De Nelson LB:* Harley's pediatric ophthalmology, *4.ª ed., Filadelfia, 1998, WB Saunders, pág. 285.)*

Figura 632-2 Glaucoma infantil. La córnea del ojo izquierdo está agrandada y edematosa.

La esclerótica y la córnea son más elásticas en la primera infancia que a edades más avanzadas. Por tanto, el aumento de la presión intraocular (PIO) produce expansión del globo, incluida la córnea, y la formación de buftalmos («ojo de buey»). Si la córnea sigue agrandándose aparecen desgarros en la membrana basal del endotelio (membrana de Descemet) que pueden originar cicatrización corneal permanente. Estas roturas en la membrana de Descemet (estrías de Haab) se ven como líneas edematosas horizontales que cruzan o se curvan sobre la córnea central. Es raro detectarlas después de los 3 años de edad o en córneas con diámetro <12 mm. La córnea también está edematosa y con nebulosidad y hay aumento de PIO. El edema corneal ocasiona lagrimeo y fotofobia. Debe descartarse un glaucoma en los niños con sospecha de obstrucción nasolagrimal si existe cualquiera de estos signos o síntomas.

Los niños con glaucoma unilateral suelen diagnosticarse antes por la ostensible diferencia de tamaño entre las córneas de ambos ojos. Si la enfermedad es bilateral los padres pueden pasar por alto el aumento del diámetro corneal, e incluso considerar atractivos esos ojos grandes, por lo que no acuden a consulta hasta que aparecen otros síntomas.

En la exploración ocular puede detectarse excavación de la papila óptica. El nervio óptico del lactante se distiende con facilidad si existe exceso de presión. Se produce con rapidez una profunda excavación central que puede desaparecer en el momento de normalizarse la presión.

Algunos lactantes y niños con glaucoma precoz tienen alteraciones congénitas más extensas del segmento anterior del ojo. Las neurocristopatías comprenden un espectro de enfermedades producidas por desarrollo embriológico anormal del segmento anterior. Suelen ser bilaterales y afectar al iris, la córnea y el cristalino. Otras anomalías oculares que se asocian con glaucoma infantil son la aniridia, la catarata, la esferofaquia y la ectopia del cristalino. El glaucoma también puede ser secundario a vítreo primario hiperplásico persistente o a retinopatía del prematuro.

Otras causas importantes de glaucoma en la edad pediátrica son los traumatismos y las hemorragias, las inflamaciones y los tumores intraoculares. Entre las enfermedades sistémicas asociadas con glaucoma infantil y juvenil se encuentran el síndrome de Sturge-Weber (v. cap. 596.3), la neurofibromatosis (v. cap. 596.1), el síndrome de Lowe, el síndrome de Marfan (v. cap. 702), la rubéola congénita (v. caps. 109.6 y 247) y diversas cromosomopatías (v. cap. 81).

El glaucoma aparece con frecuencia en niños con antecedentes de cataratas congénitas. Hasta el 25% de los niños intervenidos por esta causa a edades tempranas sufrirá glaucoma. No se conoce la etiología del glaucoma afáquico, aunque parece deberse a una deformidad coexistente de la cámara anterior. Los niños tratados de cataratas deben ser vigilados estrechamente por el riesgo de esta complicación que puede amenazar la visión.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico del glaucoma infantil se basa en la identificación de sus signos y síntomas. Una vez establecido éste debe iniciarse el tratamiento sin demora. A diferencia del glaucoma del adulto, en el que la medicación suele ser la primera opción terapéutica, en el glaucoma infantil el tratamiento es fundamentalmente quirúrgico. Los procedimientos empleados intentan normalizar el ángulo de la cámara anterior (goniotomía y trabeculotomía), crear un sitio de salida del humor acuoso (trabeculectomía y dispositivos de drenaje) o reducir la producción de humor acuoso (ciclocrioterapia y ciclofotocoagulación). Muchos niños a menudo requieren varias operaciones para reducir y mantener su PIO a niveles adecuados, y en ocasiones es necesario un tratamiento médico posterior a largo plazo. Los pacientes con múltiples anomalías oculares o glaucoma afáquico suelen requerir más operaciones para alcanzar y mantener un control adecuado de la PIO. Aunque la visión puede deteriorarse por lesión glaucomatosa del nervio óptico o cicatrización corneal, la causa más frecuente de pérdida visual en estos niños es la ambliopía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **633**

Anomalías orbitarias

Scott E. Olitsky, Denise Hug, Laura S. Plummer, Erin D. Stahl, Michelle M. Ariss y Timothy P. Lindquist

HIPERTELORISMO E HIPOTELORISMO

El hipertelorismo es la separación excesiva de los ojos o el aumento de la distancia interorbitaria. Esta característica puede ocurrir como una variante morfogenética, una deformidad primaria o un fenómeno secundario asociado con otras anomalías congénitas, como en el caso del meningocele o del encefalocele frontal y de las hendiduras faciales. A menudo se acompaña de estrabismo, por lo general exotropia, y a veces de atrofia óptica.

El hipotelorismo describe la distancia interorbitaria estrecha, que puede ocurrir como una variante morfogenética aislada o asociarse con otras anomalías, como epicanto u holoprosencefalia, o ser secundaria a distrofias craneales, como la escafocefalia.

EXOFTALMOS Y ENOFTALMOS

La protrusión del ojo se denomina exoftalmos o proptosis y es un indicador habitual de afectación orbitaria. Puede deberse a órbitas poco profundas, como en muchas malformaciones craneofaciales, o a

booksmedicos.org

Bibliografía

Beck AD, Freedman S, Kammer J, et al: Aqueous shunt devices compared with trabeculectomy with mitomycin-C for children in the first two years of life, *Am J Ophthalmol* 136:994-1000, 2003.

Chen TC, Walton DS, Bhatia LS: Aphakic glaucoma after congenital cataract surgery, *Arch Ophthalmol* 122:1819-1825, 2004.

Morad Y, Donaldson CE, Kim YM, et al: The Ahmed drainage implant in the treatment of pediatric glaucoma, *Am J Ophthalmol* 135:821-829, 2003.

Neely DE, Plager DA: Endocyclophotocoagulation for management of difficult pediatric glaucomas, *J AAPOS* 5:221-229, 2001.

Sidoti PA, Belmonte SJ, Liebmann JM, et al: Trabeculectomy with mitomycin-C in the treatment of pediatric glaucomas, *Ophthalmology* 107:422-429, 2000.

Simon JW, Mehta N, Simmons ST, et al: Glaucoma after pediatric lensectomy/vitrectomy, *Ophthalmology* 98:670-674, 1991.

Yonekawa Y, VanderVeen DK, Shah AS: Congenital glaucoma, *J Pediatr* 163:301, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

aumento del tejido intraorbitario por trastornos neoplásicos, vasculares e inflamatorios. Produce complicaciones oculares como queratopatía por exposición, trastornos oculomotores y atrofia óptica con pérdida de visión.

El desplazamiento posterior o hundimiento del ojo en la órbita se llama enoftalmos. Se observa en fracturas orbitarias o en atrofias del tejido orbitario.

INFLAMACIÓN ORBITARIA

Las inflamaciones de la órbita pueden ser primarias o secundarias a enfermedades sistémicas. La inflamación orbitaria idiopática **(seudotumor orbitario)** representa una amplia variedad de entidades clínicas. Los síntomas en el momento de la presentación incluyen dolor, tumefacción palpebral, proptosis, enrojecimiento ocular y fiebre. La inflamación puede afectar a un músculo extraocular aislado (miositis) o a toda la órbita. El síndrome del vértice de la órbita es una enfermedad grave que puede afectar también al seno cavernoso y comprimir o desplazar al nervio óptico. Es frecuente confundir la inflamación orbitaria con una celulitis orbitaria, aunque se distinguen por la ausencia de sinusitis asociada, por el aspecto en la TC y por la falta de mejoría con antibióticos sistémicos. El seudotumor orbitario puede asociarse a lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, miastenia grave y linfoma. El **tratamiento** consiste en corticoides sistémicos a dosis altas. A menudo los síntomas mejoran espectacularmente poco después de iniciar el tratamiento. La afectación bilateral, la uveítis asociada, la tumefacción papilar o la recurrencia de la inflamación no son raras en la población pediátrica. Puede requerirse inmunosupresores o radiaciones ionizantes en los casos resistentes o recurrentes.

La **oftalmopatía tiroidea** (v. también cap. 563) parece deberse a un mecanismo inmunitario que produce inflamación y depósito de mucopolisacáridos y colágeno en los músculos extraoculares y la grasa orbitaria. La afectación de los músculos extraoculares puede causar estrabismo restrictivo. La retracción palpebral y el exoftalmos en ocasiones dan lugar a exposición corneal, con infección o perforación. La afectación de la órbita posterior puede comprimir el nervio óptico. El tratamiento de la oftalmopatía tiroidea puede consistir en el uso de corticoides sistémicos, radioterapia orbitaria, cirugía palpebral, cirugía de estrabismo o descompresión orbitaria para eliminar los síntomas y proteger la visión. El grado de afectación orbitaria a menudo es independiente del estado de la enfermedad sistémica.

Otros trastornos sistémicos que causan inflamaciones orbitarias son el linfoma (v. cap. 496), la sarcoidosis (v. cap. 165), la amiloidosis (v. cap. 164), la poliarteritis nodosa (v. cap. 167.3), el lupus eritematoso sistémico (v. cap. 158), la dermatomiositis (v. cap. 159), la granulomatosis de Wegener (v. cap. 167) y el xantogranuloma infantil (v. cap. 507).

TUMORES DE LA ÓRBITA

Son varios los tumores que pueden ocurrir dentro de la órbita o sus alrededores durante la infancia. Entre los benignos los más comunes son las lesiones vasculares (sobre todo hemangiomas) (fig. 633-1) y los dermoides. Entre las neoplasias malignas las más frecuentes son el rabdomiosarcoma, el linfosarcoma y el neuroblastoma metastásico. Los gliomas del nervio óptico (v. cap. 631) se dan con más frecuencia en pacientes con neurofibromatosis y pueden presentarse con mala visión o proptosis. El retinoblastoma (v. cap. 502) puede extenderse a la órbita si se detecta tarde o no se trata. Los teratomas son tumores raros que suelen crecer rápidamente tras el nacimiento y se asocian a proptosis explosivas.

Los efectos de los tumores orbitarios varían según su localización y su patrón de crecimiento. Los signos principales son proptosis, resistencia a la retropulsión del globo y deterioro de los movimientos oculares. Puede detectarse una masa palpable. Otros signos importantes son ptosis, congestión papilar, atrofia óptica y pérdida de visión. Los soplos y las pulsaciones visibles del globo constituyen indicios importantes de lesiones vasculares.

El estudio de los tumores orbitarios se basa en la ecografía, la RM y la TC. En los niños con masas orbitarias también debe descartarse el seudotumor. En casos especiales puede requerirse una biopsia incisional o escisional de la lesión.

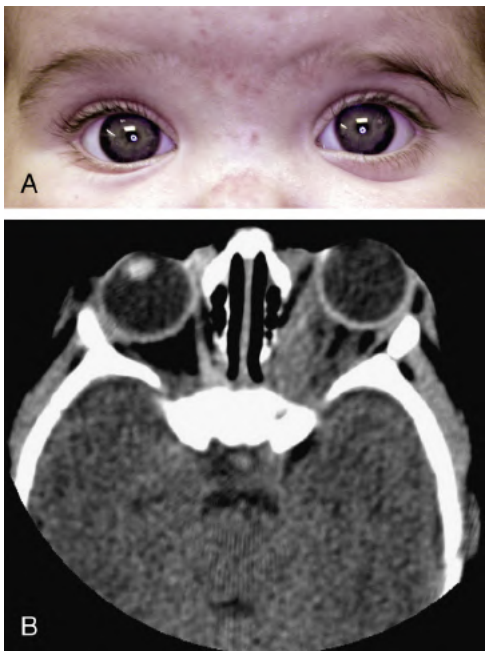

Figura 633-1 Hemangioma orbitario. **A,** Obsérvese la proptosis. **B,** TC. *(Cortesía de la Dra. Amy Nopper y el Dr. Brandon Newell.)*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **634**

Infecciones de la órbita

Scott E. Olitsky, Denise Hug, Laura S. Plummer, Erin D. Stahl, Michelle M. Ariss y Timothy P. Lindquist

Las infecciones orbitarias son frecuentes en la infancia. Es importante poder distinguir las diferentes formas de infección que ocurren en la órbita para conseguir un diagnóstico y tratamiento precoces que eviten la pérdida de visión o la extensión de la infección a las estructuras intracraneales vecinas (tabla 634-1).

DACRIOADENITIS

La dacrioadenitis o inflamación de la glándula lagrimal es rara en la infancia. Puede aparecer en la parotiditis (en cuyo caso suele ser aguda y bilateral y se resuelve en pocos días o semanas) o la mononucleosis infecciosa. *Staphylococcus aureus* puede producir una dacrioadenitis purulenta. La dacrioadenitis crónica se asocia a ciertas enfermedades sistémicas, sobre todo sarcoidosis, tuberculosis y sífilis. Algunas enfermedades generales pueden causar hipertrofia de las glándulas lagrimales y salivales (síndrome de Mikulicz).

DACRIOCISTITIS

La dacriocistitis es una infección del saco lagrimal. Para que aparezca suele ser necesario que exista una obstrucción nasolagrimal. La dacriocistitis aguda se presenta con enrojecimiento y edema sobre la zona del saco lagrimal (fig. 634-1). Se trata con paños calientes y antibióticos sistémicos. Esto servirá para controlar la infección, pero suele ser necesario un tratamiento definitivo de la obstrucción para reducir el riesgo de recidiva.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Gorospe L, Royo A, Berrocal T, et al: Imaging of orbital disorders in pediatric patients, *Eur Radiol* 13:2012-2026, 2003.

Ohtsuka K, Hashimoto M, Suzuki Y: A review of 244 orbital tumors in Japanese patients during a 21-year period: Origins and locations, *Jpn J Ophthalmol* 49:49-55, 2005.

Shields JA, Shields CL, Scartozzi R: Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1, *Ophthalmology* 111:997-1008, 2004.

Yuen SJA, Rubin PAD: Idiopathic orbital inflammation, *Arch Ophthalmol* 121:491-499, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 634-1 Dacriocistitis en un niño previamente tratado por obstrucción del conducto nasolagrimal.

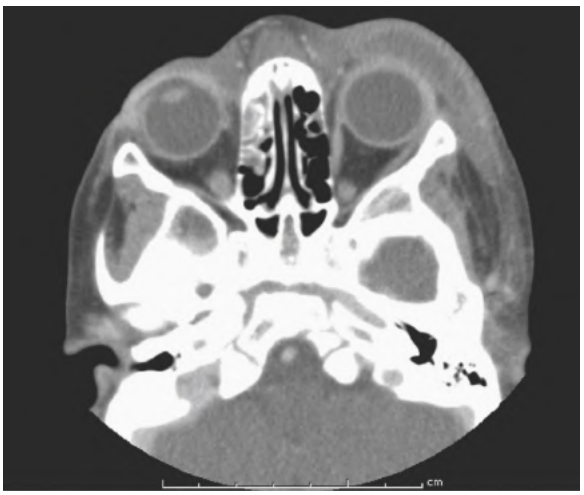

Figura 634-2 TC de un paciente con celulitis preseptal.

Tabla 634-1 Clasificación de Chandler de las complicaciones orbitarias de la sinusitis. Descripción clínica

CLASE DE CHANDLER	ESTADIO	DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN CLÍNICA
I	Edema inflamatorio	Edema y eritema palpebral Movimientos extraoculares normales Agudeza visual normal
II	Celulitis orbitaria	Edema difuso de los contenidos orbitarios sin formación de absceso diferenciado
III	Absceso subperióstico	Acumulación de exudados purulentos* por debajo del periostio de la lámina papirácea Desplazamiento del globo ocular hacia abajo/lateralmente
IV	Absceso orbitario	Acumulación purulenta dentro de la órbita* Proptosis Quemosis Oftalmoplejía Pérdida de visión
V	Trombosis del seno cavernoso	Hallazgos oculares bilaterales Postración Meningismo

*El aspecto radiográfico de un absceso orbitario o subperióstico observado en la TC es el de una masa que capta contraste en el espacio extraconal o intraconal, posiblemente con áreas de cavitación, ya que el material purulento no puede determinarse en la TC.

De Rudloe TF, Harper M, Prabhu SP y cols.: Acute periorbital infections: who needs emergent imaging? Pediatrics *125:e719–e726, 2010.*

La dacriocistitis puede aparecer en recién nacidos como complicación de un dacriocistocele congénito (v. cap. 625). En caso de existir se recomienda la administración de antibióticos sistémicos y presión digital para descomprimirlo. La obstrucción del sistema nasolagrimal puede solucionarse una vez que desaparece la infección. Si no se produce la resolución espontánea se debe considerar el sondaje en un período corto de tiempo. El dacriocistocele puede acompañarse de un quiste intranasal. En este caso puede ser necesario realizar una marsupialización del quiste en el momento del sondaje.

CELULITIS PRESEPTAL

La inflamación de los párpados y los tejidos periorbitarios sin signos de auténtica afectación orbitaria (como proptosis o limitación de los movimientos oculares) suele denominarse celulitis periorbitaria o preseptal. Es frecuente en niños pequeños y puede deberse a bacteriemia, sinusitis, traumatismos, heridas infectadas o abscesos palpebrales o de la región periorbitaria (p. ej., piodermia, orzuelos, conjuntivitis, dacriocistitis, picaduras de insectos). Los pacientes pueden presentar edema palpebral; a veces es tan intenso que resulta difícil explorar el globo ocular. Antes de la introducción de la vacuna frente al *Haemophilus influenzae* de tipo B la bacteriemia por este germen era la causa más frecuente de celulitis preseptal (facial) pediátrica. Los estreptococos del grupo A, *S. aureus* y los neumococos son agentes etiológicos comunes. La exploración clínica mostrará ausencia de proptosis, movilidad ocular normal y función pupilar conservada. En la TC se observará edema palpebral por delante del tabique orbitario (fig. 634-2). Es esencial la antibioterapia y el seguimiento cuidadoso de los posibles signos de sepsis y de progresión local.

CELULITIS ORBITARIA

Este trastorno consiste en la inflamación de los tejidos de la órbita, con proptosis, limitación de los movimientos oculares, edema conjuntival (quemosis) e inflamación y tumefacción palpebral, pudiendo llegar a afectarse la visión (v. tabla 634-1). La edad promedio de presentación está en torno a los 7 años, aunque puede aparecer entre los 10 meses y los 18 años. Los pacientes suelen encontrarse mal, con síntomas de toxicidad sistémica, fiebre y leucocitosis (v. también cap. 194).

La celulitis orbitaria puede verse después de la infección directa de la órbita por heridas, el depósito metastásico de gérmenes por bacteriemia o, **más a menudo,** por propagación directa o venosa de infecciones de estructuras contiguas como los párpados, la conjuntiva, el globo ocular, la glándula lagrimal, el saco nasolagrimal o, **sobre todo,** los senos paranasales. En ocasiones un tumor primario o metastásico de la órbita produce un cuadro clínico de celulitis orbitaria. La causa más común de este trastorno en la infancia es la sinusitis paranasal. La extensión de la infección desde los senos hacia la órbita es más frecuente en los niños debido a que la pared de los senos y los tabiques óseos son más finos, los huesos son más porosos, las líneas suturales se encuentran abiertas y los agujeros vasculares son más grandes. La extensión de la infección también se ve facilitada por las comunicaciones venosas y linfáticas entre los senos y las estructuras adyacentes, lo que permite el flujo en cualquier dirección, facilitando la tromboflebitis retrógrada. Entre los organismos patogénicos más frecuentes se encuentran *S. aureus,* incluidas cepas resistentes a meticilina, cepas de estreptococos *(Streptococcus anginosus)* y de *Haemophilus*.

El riesgo de complicaciones es elevado. La pérdida visual puede ser secundaria a la oclusión de arterias retinianas o neuritis óptica causadas por la elevación de la presión orbitaria. Estas complicaciones son más frecuentes en caso de existir un absceso orbitario. Si la infección se extiende desde la órbita hasta la cavidad craneal puede producir trombosis del seno cavernoso, meningitis o empiema epidural o subdural y abscesos cerebrales. Otras posibles complicaciones son la atrofia óptica, la queratitis por exposición y la isquemia retiniana o coroidea. En el

booksmedicos.org

diagnóstico diferencial deben considerarse la inflamación orbitaria idiopática, la miositis, la sarcoidosis, la vasculitis granulomatosa, la leucemia, el linfoma, los trastornos histiocíticos, el rabdomiosarcoma, la rotura de quistes dermoides, los traumatismos y los cuerpos extraños orbitarios.

La celulitis orbitaria debe diagnosticarse con rapidez y tratarse de forma intensiva. Suele ser necesario hospitalizar al niño y administrarle antibióticos sistémicos. Debe realizarse TC de la órbita y del sistema nervioso central circundante en todos los pacientes, preferiblemente con contraste intravenoso para detectar abscesos subperiósticos, abscesos orbitarios o extensión intracraneal. La administración de antibióticos parenterales debe iniciarse de modo inmediato; se recomienda comenzar con vancomicina y cefotaxima (o ceftriaxona); algunos profesionales añaden metronidazol. Si no hay mejoría o progresan los signos puede ser necesario drenar el seno. La presencia de un absceso subperióstico u orbitario (figs. 634-3 y 634-4) requiere el drenaje urgente de la órbita. La presentación y la evolución clínica en cada paciente determinarán la necesidad y el momento de realizar el drenaje del absceso.

Los niños menores de 9 años que presenten un **absceso subperióstico** medial pueden ser controlados de forma inicial con antibióticos intravenosos de forma empírica, que suelen ser suficientes para resolver el absceso. Hay que revisarlos con frecuencia (cada 6 horas hasta que se observe mejoría) para descartar signos de empeoramiento visual o alteraciones pupilares. En la mayoría de los casos la fiebre desaparece a las 48 horas, y la exploración mejora a las 72 horas. Si existen alteraciones pupilares, pérdida visual o no se observa mejoría es necesario drenar el absceso subperióstico. Muchos profesionales recomiendan el drenaje rutinario de los abscesos subperiósticos en niños mayores de 9 años. Si existe un **absceso orbitario** en presencia de una exploración física normal se recomienda drenar y administrar antibióticos en el momento del diagnóstico. El empleo de corticoides o de anticoagulantes en la trombosis del seno cavernoso y/o de la vena oftálmica superior es un tema controvertido.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

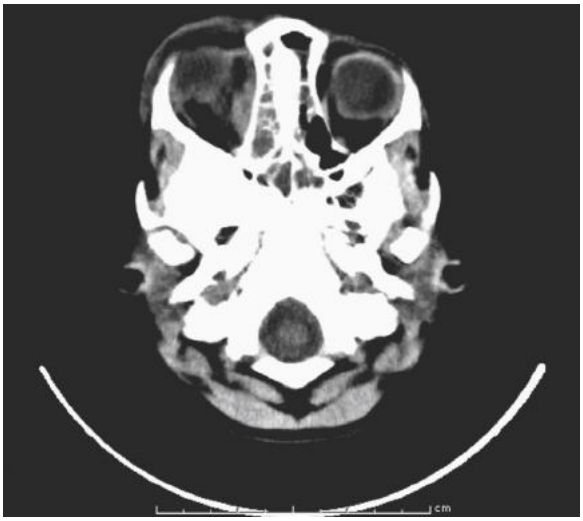

Figura 634-3 TC que muestra un absceso subperióstico en la pared medial de la órbita.

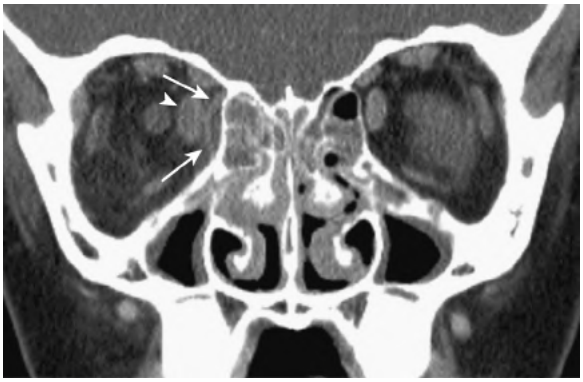

Figura 634-4 Absceso subperióstico en una niña de 9 años. La proyección coronal de la tomografía computarizada con contraste muestra una pequeña acumulación de líquido con baja atenuación y refuerzo capsular, compatible con un absceso *(flechas)* en la cara medial de la órbita, con un efecto de masa sobre el músculo recto medial *(cabeza de flecha)*, que se encuentra engrosado. Se observa una enfermedad de ambos senos etmoidales con infiltración de la grasa retroorbitaria derecha. *(De Coley BD, editor:* Caffey's Pediatric diagnostic imaging, *12.ª ed., vol. 1, Filadelfia, 2013, Elsevier Saunders, fig. 8-17, pág. 80.)*

Capítulo **635**

Traumatismos oculares

Scott E. Olitsky, Denise Hug, Laura S. Plummer, Erin D. Stahl, Michelle M. Ariss y Timothy P. Lindquist

Aproximadamente el 30% de las cegueras infantiles se debe a traumatismos. Los niños y adolescentes sufren un número desproporcionado de traumatismos oculares. Los varones de 11-15 años son los más vulnerables y sus lesiones superan a las de las chicas en una proporción de 4 a 1. La mayoría de las lesiones se relacionan con deportes, piedras, palos, petardos, balas de pintura, balines de aire comprimido y otros proyectiles. Los proyectiles de alta velocidad y los petardos causan lesiones oculares y orbitarias especialmente devastadoras. Buena parte de los traumatismos son evitables (v. cap. 5.1). Puede afectarse cualquier parte de la órbita o el globo ocular (fig. 635-1).

EQUIMOSIS Y EDEMA DE LOS PÁRPADOS

La equimosis y el edema palpebral son signos frecuentes tras una contusión (fig. 635-2). Estos cuadros son autolimitados, se reabsorben de forma espontánea y pueden tratarse con analgésicos y compresas de hielo. Ante una equimosis periorbitaria se debe explorar cuidadosamente el ojo y las estructuras adyacentes para descartar lesiones más graves, como fracturas de huesos orbitarios, hemorragia intraocular o rotura del globo.

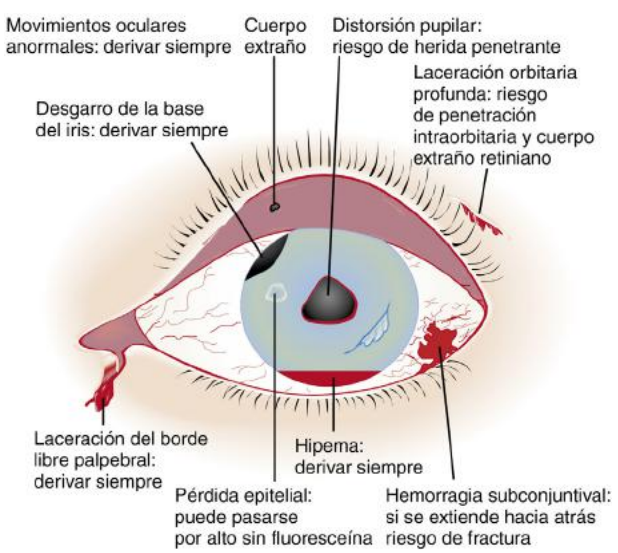

Figura 635-1 Traumatismos oculares. *(De Khaw PT, Shah P, Elkington AR: Injury to the eye,* BMJ *2004;328:36-38.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ambati BK, Ambati J, Azar N, et al: Periorbital and orbital cellulitis before and after the advent of *Haemophilus influenzae* type B vaccination, *Ophthalmology* 107:1450-1453, 2000.

Brook I: Microbiology and antimicrobial treatment of orbit and intracranial complications of sinusitis in children and their management, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 73:1183-1186, 2009.

Garcia GH, Harris GJ: Criteria for nonsurgical management of subperiosteal abscess of the orbit: Analysis of outcomes 1988-1998, *Ophthalmology* 107:1454-1456, 2000.

Greenberg MF, Pollard ZF: Medical treatment of pediatric subperiosteal orbital abscess secondary to sinusitis, *J AAPOS* 2:351-355, 1998.

Nageswaran S, Woods CR, Benjamin DK Jr, et al: Orbital cellulitis in children, *Pediatr Infect Dis J* 25:695-699, 2006.

Peña MT, Preciado D, Orestes M, et al: Orbital complications of acute sinusitis, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139:223-227, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 635-2 Equimosis palpebral y hemorragia subconjuntival.

Figura 635-3 Laceración del borde libre palpebral.

LACERACIONES PALPEBRALES

Las laceraciones palpebrales pueden ser simples o complejas. Entre los hallazgos importantes durante la exploración de una laceración palpebral se encuentran la profundidad de la laceración, su localización y la presencia de afectación del canalículo. La mayor parte de las laceraciones palpebrales pueden ser suturadas por el profesional de atención primaria, pero deben ser evaluadas por un oftalmólogo si son profundas, afectan al borde palpebral o al canalículo. El músculo elevador es responsable de la elevación del párpado superior y se dispone profundo a la piel y al músculo orbicular de los párpados. Si existe afectación del músculo elevador y no se reconoce durante la reparación inicial puede producirse una ptosis palpebral. Por tanto, la presencia de grasa orbitaria en la laceración indica que existe compromiso de la piel, el músculo orbicular de los párpados y el músculo elevador, por lo que la reparación del tabique orbitario debe ser meticulosa para evitar la ptosis. La afectación del borde libre palpebral (fig. 635-3) también requiere una reparación cuidadosa para evitar cuadros de malposición palpebral o formación de muescas. Estas complicaciones pueden dar lugar en el futuro a problemas de la superficie ocular que resulten en cicatrización corneal y pérdida de visión. Las laceraciones que afectan al canalículo requieren intubación del sistema nasolagrimal además de la reparación de la laceración palpebral para evitar cuadros de epífora en el futuro. Una reparación primaria correcta de la laceración palpebral a menudo consigue un resultado mejor que el de una reparación secundaria más tardía. Al igual que en el resto de lesiones palpebrales se debe realizar una exploración detallada del ojo y de los tejidos adyacentes.

EROSIONES CORNEALES SUPERFICIALES

Cuando el epitelio corneal se araña, se ulcera o se arranca queda expuesta la capa basal del epitelio y los nervios corneales superficiales. Esto origina dolor, lagrimeo, fotofobia y disminución de visión. Las erosiones corneales se detectan examinando la córnea con una luz azul tras instilar colorante de fluoresceína (fig. 635-4). Lo ideal es hacerlo con una lámpara de hendidura, aunque en niños pequeños puede recurrirse a un oftalmoscopio directo con filtro azul o a una lámpara de Wood portátil.

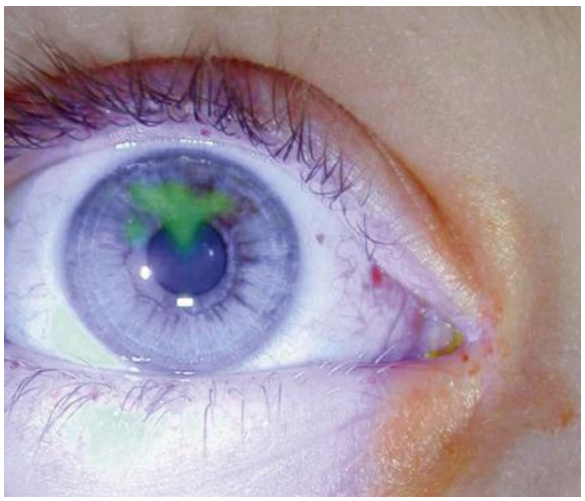

Figura 635-4 Erosión corneal visible mediante tinción fluoresceínica.

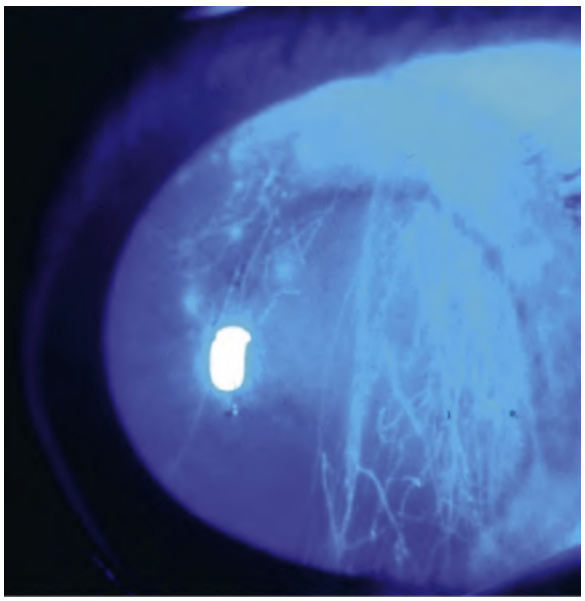

Figura 635-5 Erosiones corneales lineales de orientación vertical causadas por un cuerpo extraño bajo el párpado superior.

El **tratamiento** de la erosión corneal debe favorecer la curación y aliviar el dolor. Las erosiones se tratan mediante aplicaciones frecuentes de pomada antibiótica tópica hasta que cicatrice por completo el epitelio. El uso de parches semicompresivos no acelera la curación ni disminuye el dolor. Además, un parche mal colocado puede incluso raspar la córnea. Los ciclopléjicos tópicos (clorhidrato de ciclopentolato al 1%) alivian el dolor por espasmo ciliar en pacientes con erosiones grandes. No deben recetarse anestésicos tópicos porque retrasan la curación epitelial e inhiben el reflejo natural de parpadeo.

CUERPOS EXTRAÑOS EN LA SUPERFICIE OCULAR

Esta situación suele producir malestar agudo, lagrimeo e inflamación. La mayoría de los cuerpos extraños se detectan mediante un examen con buena iluminación a gran aumento (fig. 635-5); puede servir un oftalmoscopio directo enfocado con una lente muy positiva (+10 o +12). En muchos casos es necesaria una exploración con lámpara de hendidura, sobre todo si la partícula está profunda o es metálica. Algunos cuerpos extraños conjuntivales tienden a quedarse bajo el párpado superior y producen la sensación de cuerpo extraño corneal al mover el párpado; también pueden producir erosiones corneales orientadas de forma vertical (fig. 635-6). Este tipo de erosiones debe hacer sospechar

booksmedicos.org

Figura 635-6 Cuerpo extraño corneal superficial.

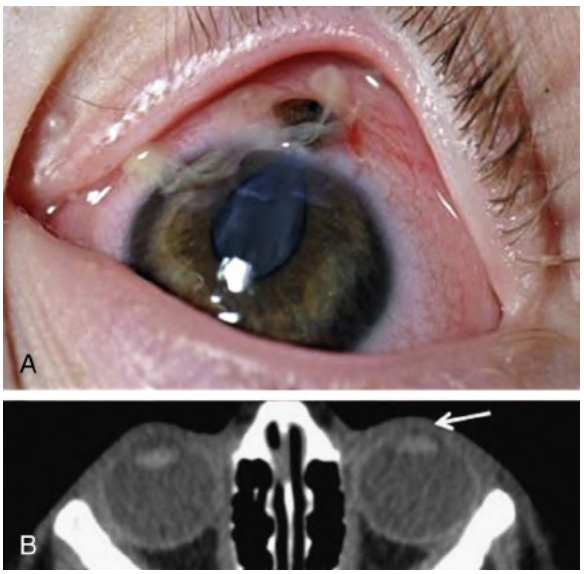

Figura 635-7 **A,** Fotografía externa de una lesión perforante con distorsión pupilar en pico debida al prolapso del iris a través de la esclerótica, cámara anterior estrecha y catarata traumática. **B,** En la TC se observa una cámara anterior del ojo izquierdo estrecha en comparación con la del ojo derecho, pero sin indicios de cuerpo extraño intraocular. *(De Hwang RY, Schoenberer SD: Imaging a peaked pupil in a traumatic open globe Injury. J Pediatr 163:1517, 2013, figs. A y B, pág. 1517.)*

la presencia de un cuerpo extraño y a veces resulta necesario evertir el párpado (v. cap. 619). Si se sospecha un cuerpo extraño y no se consigue encontrarlo debe revisarse al paciente. Si la historia sugiere una lesión por una partícula a gran velocidad está indicado realizar una radiografía para descartar un cuerpo extraño intraocular.

Para extraer el cuerpo extraño conviene instilar una gota de anestésico tópico. Muchos cuerpos extraños se eliminan irrigando o pasando con suavidad un bastoncillo de algodón humedecido. Los cuerpos extraños enclavados o los localizados en el centro de la córnea deben ser tratados por el oftalmólogo. Tras extraer un cuerpo extraño puede quedar un defecto epitelial, que se trata igual que las erosiones corneales. Los cuerpos extraños metálicos pueden dar lugar a la formación de óxido en la córnea, por lo que se recomienda que sean revisados por un oftalmólogo 1 o 2 días después de la extracción, ya que si se ha producido un anillo de óxido debe ser tratado.

HIPEMA

El hipema consiste en la presencia de sangre en la cámara anterior del ojo. Se produce por traumatismos contusos o penetrantes y constituye una situación que puede afectar a la visión. El hipema se ve como un nivel líquido de color rojo claro u oscuro entre la córnea y el iris, o como una turbidez difusa del humor acuoso. Los niños con hipema presentan pérdida aguda de visión con o sin dolor. El tratamiento consiste en instaurar las medidas necesarias para minimizar las secuelas que pueden afectar la visión, como el resangrado, el glaucoma y la tinción hemática corneal. Es necesario guardar reposo en cama con el cabecero elevado 30 grados. Se debe colocar un escudo ocular (sin oclusión) en el ojo afectado y se debe instilar un colirio ciclopléjico para inmovilizar el iris. Además, se deben administrar corticoides tópicos o sistémicos para minimizar la inflamación intraocular. Si el paciente presenta náuseas se debe considerar el uso de antieméticos. Se debe evitar el uso de aspirina o cualquier antiinflamatorio no esteroideo. Para asegurar el cumplimiento del tratamiento, en raras ocasiones puede ser necesario hospitalizar y sedar a algunos niños. Si la presión intraocular se encuentra elevada se deben emplear medicaciones hipotensoras tópicas y sistémicas. Si el tratamiento médico no consigue el control tensional puede ser necesario evacuar de manera quirúrgica el coágulo para minimizar el riesgo de pérdida de visión permanente.

Los pacientes con anemia o rasgo falciforme tienen más riesgo de pérdida aguda de visión secundaria a la elevación de la presión intraocular o al infarto del nervio óptico y pueden precisar tratamientos más enérgicos. Las personas con antecedentes de hipema traumático tienen mayor incidencia de glaucoma a edades más avanzadas, por lo que deben someterse a revisiones periódicas de por vida.

PERFORACIÓN OCULAR

Los traumatismos contusos, perforantes o penetrantes de la córnea o la esclerótica son los traumatismos oculares que poseen mayor potencial de producir pérdida de visión (fig. 635-7). Este cuadro se conoce como perforación ocular. Una perforación ocular es una urgencia oftalmológica verdadera que precisa una exploración precoz y detallada, así como la reparación inmediata para minimizar la pérdida de visión. La pérdida de visión permanente puede deberse a cicatrización corneal, pérdida de los contenidos intraoculares o infección. En la evaluación se debe obtener una historia clínica detallada que incluya el momento y el mecanismo de la lesión, así como una prueba de agudeza visual y una exploración del ojo. Una herida corneal de espesor completo a menudo se acompaña de prolapso del iris a través de la herida. En caso de que lo anterior no sea evidente de modo inmediato, una pupila irregular o en pico puede indicar la presencia de una laceración de espesor completo. La afectación escleral puede ser más difícil de identificar debido a las estructuras suprayacentes. La parte más delgada de la esclerótica se localiza en la unión corneoescleral (el limbo) e inmediatamente por detrás de la inserción de los músculos rectos. Cuando la perforación ocular se debe a un traumatismo contuso éstas son las áreas afectadas con mayor frecuencia. La conjuntiva puede no encontrarse afectada, pero puede existir una hemorragia subconjuntival que oculte la visualización. En estos casos se deben buscar signos como el aplanamiento de la cámara anterior, la hipotensión ocular o la presencia de pigmento en la zona afectada. Si se diagnostica una perforación ocular se debe interrumpir la exploración, colocar inmediatamente un escudo ocular y remitir al paciente a un oftalmólogo para minimizar las lesiones oculares.

TRAUMATISMO DEL NERVIO ÓPTICO

El nervio óptico puede verse lesionado por traumatismos tanto contusos como penetrantes. La lesión puede aparecer en cualquier punto entre el globo ocular y el quiasma. La lesión traumática del nervio óptico, con independencia de su etiología o su localización, produce pérdida de visión y defecto pupilar. El traumatismo directo de la porción intraorbitaria del nervio óptico puede causar transección, transección parcial o hemorragia en la vaina del nervio óptico. Las fracturas que afectan a la base del cráneo pueden producir lesiones en las porciones intracraneales del nervio óptico. Las decisiones terapéuticas son difíciles debido a que no existen recomendaciones aceptadas universalmente y el pronóstico visual es malo. El tratamiento médico consiste en la observación y el uso de corticoides a dosis elevadas, aunque no se ha demostrado que los corticoides mejoren los resultados visuales y sí se ha demostrado que aumentan el riesgo de mortalidad en pacientes con traumatismos craneoencefálicos graves. Las intervenciones quirúrgicas consisten en la descompresión de la vaina del nervio óptico en los casos que cursen con hemorragias en las vainas del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

nervio. Si la compresión del nervio óptico es secundaria a la hemorragia orbitaria se debe realizar una cantotomía y cantólisis lateral de modo precoz para aliviar la presión intraorbitaria. La descompresión del canal óptico puede realizarse si existe compresión del nervio óptico por parte de fragmentos óseos. La descompresión del canal óptico es una técnica controvertida en ausencia de compresión ósea directa.

QUEMADURAS QUÍMICAS

Las quemaduras químicas de la córnea y los anejos oculares constituyen una de las lesiones oculares más urgentes. Las quemaduras por álcalis suelen ser más destructivas que las producidas por ácidos, ya que reaccionan con la grasa para formar jabones, lo que daña las membranas celulares y favorece la penetración del álcali en el ojo. Los ácidos causan por lo general un daño tisular menos grave y más localizado. El epitelio corneal ofrece una protección moderada frente a los ácidos débiles; se producen lesiones leves siempre que el pH no sea inferior a 2,5. Los ácidos más potentes precipitan las proteínas tisulares, creando una barrera física que limita su penetración.

Las quemaduras leves por ácidos o álcalis se caracterizan por hiperemia y edema conjuntival, así como por leves erosiones del epitelio corneal. El estroma corneal puede estar levemente edematoso y en la cámara anterior se observa una reacción proteica y celular de leve a moderada. Con los ácidos fuertes la córnea y la conjuntiva se opacifican y blanquean con rapidez. En ocasiones el epitelio corneal se desprende dejando un estroma relativamente transparente, lo que puede disimular la gravedad de la quemadura. Las quemaduras graves por álcalis se caracterizan por opacificación corneal.

El **tratamiento urgente** de las causticaciones consiste en la irrigación copiosa inmediata con agua o suero salino. Debe realizarse un desbridamiento local con retirada de partículas extrañas mientras se mantiene la irrigación. Si se desconoce la naturaleza del agente químico puede usarse una tira medidora de pH para determinar si es básico o ácido. La irrigación debe continuarse al menos durante 30 minutos o hasta gastar 2 litros de líquido si la quemadura es leve y durante 2-4 horas o hasta 10 litros en casos graves. Al final de la irrigación el pH debe hallarse en un intervalo normal (7,3-7,7) y debe volver a medirse a la media hora para asegurarse de que no ha variado. El objetivo del tratamiento es minimizar las secuelas que pueden dar lugar a pérdida de visión, como la cicatrización conjuntival, la cicatrización/opacificación corneal, el glaucoma, la catarata y la ptisis.

FRACTURAS ORBITARIAS

La órbita es la estructura ósea que rodea al ojo. Ante un traumatismo se puede fracturar cualquiera de estos huesos. Las zonas fracturadas con menos frecuencia son las paredes lateral y superior, aunque la fractura orbitaria superior es la de mayores consecuencias, por la posibilidad de que se produzcan lesiones intracraneales. La pared orbitaria medial es muy propensa a sufrir fracturas debido a que la lámina papirácea es fina. El punto de fractura más frecuente en los traumatismos contusos quizá sea el suelo orbitario. Este tipo de fracturas a menudo se denominan fracturas por estallido *(blow out)*. En ocasiones la fractura puede actuar como una trampilla que atrapa los contenidos orbitarios en el punto de fractura.

El paciente a menudo refiere dolor y el antecedente de un traumatismo periorbitario reciente. La diplopía, el edema palpebral, la restricción de los movimientos oculares o la hipoestesia pueden estar o no presentes. Los síntomas oculares pueden asociarse a náuseas y a bradicardia en caso de atrapamiento del recto inferior en la fractura. Se debe realizar una exploración oftalmológica completa, que incluya la valoración de la agudeza visual, la exploración de las pupilas para comprobar el alineamiento ocular, la motilidad ocular, el segmento anterior y el fondo de ojo, así como el contexto en que se ha producido la fractura, ya que a menudo existen lesiones oculares acompañantes. El diagnóstico de fractura se sospecha en presencia de una mala alineación ocular, restricción de los movimientos o enoftalmos (ojo hundido). El diagnóstico se verifica mediante TC.

El tratamiento médico consiste en la aplicación de compresas heladas a la órbita y en la elevación del cabecero de la cama durante las primeras 24-48 horas. En ocasiones se recomienda administrar antibióticos de amplio espectro durante 14 días, debido a la exposición de los contenidos orbitarios a la cavidad sinusal. En las fracturas de la pared medial se debe indicar al paciente que no debe sonarse la nariz para evitar el enfisema orbitario y la posterior compresión del nervio óptico.

Se debe considerar la consulta neuroquirúrgica en las fracturas del techo orbitario. Las indicaciones del tratamiento quirúrgico de las fracturas orbitarias son la diplopía en posición primaria de la mirada o en la mirada inferior que dure 2 semanas, el enoftamos o la fractura de una superficie superior de la mitad del suelo orbitario. El atrapamiento de músculos extraoculares a menudo requiere tratamiento quirúrgico precoz debido a que los pacientes afectados presentan dolor, náuseas y vómitos importantes difíciles de controlar. Raramente un músculo extraocular atrapado puede activar el reflejo oculocardíaco, lo que requiere reparación urgente de la fractura.

HERIDAS ORBITARIAS PENETRANTES

Estas lesiones deben ser exploradas minuciosamente para descartar lesiones del globo ocular, el nervio óptico, el contenido orbitario o el cerebro. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que haya cuerpos extraños retenidos. Con frecuencia se acompañan de hemorragia o infección orbitaria; estas lesiones se consideran urgencias oftalmológicas.

MALOS TRATOS INFANTILES

Véase el capítulo 40.

Los malos tratos infantiles son una causa importante de lesiones oculares y orbitarias. Las manifestaciones son muy variadas y pueden ayudar a detectar esta situación. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que no sean accidentales los traumatismos que cursan con equimosis o laceración palpebral, hemorragia ocular o periocular, catarata o luxación del cristalino, desprendimiento de retina o fractura de la órbita en niños. El neurotraumatismo infligido (síndrome del bebé zarandeado) se produce tras movimientos violentos, no accidentales, repetitivos y sin restricción de la cabeza y el cuello, con o sin contusión craneal, en niños normalmente menores de 3 años. El neurotraumatismo infantil infligido representa en torno al 10% de todos los casos de malos tratos infantiles y comporta una mortalidad de hasta el 25%. La detección de los malos tratos no sólo es importante para tratar las lesiones diagnosticadas, sino también para prevenir futuros malos tratos o incluso la muerte del paciente. Las manifestaciones oculares son numerosas y pueden ser importantes para identificar este síndrome. La hemorragia retiniana es el hallazgo oftalmológico más frecuente y puede localizarse a cualquier nivel de la retina. El patrón de hemorragias ayuda a distinguir este trastorno de otras causas de hemorragias retinianas o lesiones fortuitas (fig. 635-8). Puede haber hemorragias retinianas sin lesiones intracraneales asociadas.

TRAUMATISMOS POR PETARDOS

Las lesiones causadas por petardos son de las más graves que se presentan en niños. Al menos un 20% de las consultas urgentes producidas por manipulación de petardos se debe a traumatismos oculares. En Estados Unidos la mayoría de estas lesiones tienen lugar cerca del Día de la Independencia y se producen a pesar de la supervisión por adultos.

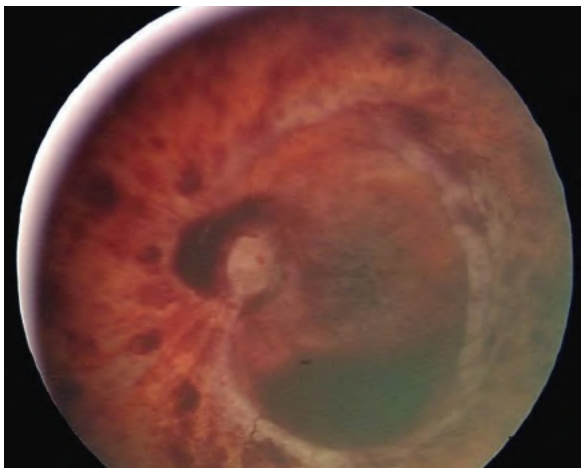

Figura 635-8 Hemorragias retinianas por malos tratos en un niño.

booksmedicos.org

Figura 635-9 Lesiones producidas por láser en el ojo izquierdo. **A,** Fotografía en color del fondo del ojo izquierdo en la que se aprecia un agujero macular. Obsérvense los cambios producidos en el epitelio pigmentario de la retina. **B,** Fotografía infrarroja del fondo de ojo izquierdo. **C,** Tomografía de coherencia óptica (OCT) del ojo izquierdo en la que se muestra el agujero macular. *(De Petrou P, Patwary S, Banerjee PJ y cols.: Bilateral macular hole from a handheld laser pointer,* Lancet *383:1780, 2014.)*

TRAUMATISMOS OCULARES DEPORTIVOS Y SU PREVENCIÓN

Aunque las lesiones deportivas ocurren en todos los grupos de edad, los niños y adolescentes participan más a menudo que los adultos en deportes de alto riesgo. El mayor número de niños que los practican, su inmadurez atlética y la mayor probabilidad de que usen protecciones oculares poco apropiadas dan cuenta de la desproporcionada incidencia de lesiones oculares deportivas en estos pacientes (v. caps. 688 y 693).

Los deportes con mayor riesgo de lesiones oculares son aquéllos en los que no puede usarse protección ocular, como el boxeo, la lucha y las artes marciales. También son de alto riesgo los deportes con movimiento rápido de pelotas, bates, bastones, raquetas, discos o flechas (béisbol, hockey, lacrosse, deportes con raquetas o tiro con arco), o aquéllos en los que existe contacto físico agresivo (fútbol americano y baloncesto). Si consideramos su alto riesgo y la frecuencia con que se practican, el mayor porcentaje de lesiones oculares tiene lugar en el baloncesto y el béisbol.

Existen protectores oculares específicos para casi todos los deportes. Para el baloncesto, los deportes de raqueta u otras actividades recreativas que no requieran un casco o una máscara se recomiendan gafas moldeadas de policarbonato que se sujetan a la cabeza con una banda elástica. Para el hockey, el fútbol americano, el lacrosse y el béisbol (bateadores) hay cascos especiales con protección facial y viseras. Los niños también deberían llevar gafas protectoras bajo el casco. En el béisbol deben usarse gafas protectoras y cascos para batear, recoger y correr a las bases, mientras que para el resto de las posiciones basta con el uso de gafas.

LESIONES RETINIANAS POR PUNTEROS LÁSER

Los punteros láser de mano, comercializados para encender cigarrillos o con otros fines, pueden provocar daños retinianos importantes si su potencia alcanza o supera los 150 mW. Si una persona mira directamente a la luz puede producirse una lesión foveal directa antes de que tenga tiempo de parpadear. Los principales síntomas son visión borrosa central (foveal) y reducción de la agudeza visual. Entre las posibles lesiones retinianas se encuentran la rotura retiniana, el edema subretiniano y los agujeros maculares (fig. 635-9), que normalmente requieren reparación quirúrgica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine and Fitness, American Academy of Ophthalmology Committee on Eye Safety and Sports Ophthalmology: Protective eyewear for young athletes, Pediatrics 98:311-313, 1996.

Buys YM, Levin AV, Enzenauer RW, et al: Retinal findings after head trauma in infants and young children, *Ophthalmology* 99:1718-1723, 1992.

Centers for Disease Control and Prevention: Serious eye injuries associated with fireworks—United States, 1990-1994, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 44:449-452, 1995.

Crouch ER Jr, Crouch ER: Management of traumatic hyphema: therapeutic options, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 36:238-250, 1999.

Dhoot DS, Xu D, Srivastave S: High-powered laser pointer injury resulting in macular hole formation, *J Pediatr* 164:668, 2014.

Egbert JE, May K, Kersten RC, et al: Pediatric orbital floor fracture: Direct extraocular muscle involvement, *Ophthalmology* 107:1875-1879, 2000.

Forbes BJ, Christian CW, Judkins AR, et al: Inflicted childhood neurotrauma (shaken baby syndrome): Ophthalmic findings, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 41:80-88, 2004.

Hwang RY, Schoenberger SD: Imaging a peaked pupil in a traumatic open globe injury, *J Pediatr* 163:1517, 2013.

Khaw PT, Shah P, Elkington AR: Injury to the eye, *BMJ* 328:36-38, 2004.

Kivlin JD, Simons KB, Lazoritz S, et al: Shaken baby syndrome, *Ophthalmology* 107:1246-1254, 2000.

Lane K, Penne RB, Bilyk JR: Evaluation and management of pediatric orbital fractures in primary care setting, *Orbit* 26(3):183-191, 2007.

Michael JG, Hug D, Dowd MD: Management of corneal abrasion in children: A randomized clinical trial, *Ann Emerg Med* 40:67-72, 2002.

Morad Y, Avni I, Benton SA, et al: Normal computerized tomography of brain in children with shaken baby syndrome, *J AAPOS* 8:445-450, 2004.

Petrou P, Patwary S, Banerjee PJ, et al: Bilateral macular hole from a handheld laser pointer, *Lancet* 383:1780-1781, 2014.

Smith GA, Knapp JF, Barnett TM, et al: The rocket's red glare, the bombs bursting in air: Fireworks-related injuries to children, *Pediatrics* 98:1-9, 1996.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El oído

PARTE XXX

Capítulo 636

Consideraciones generales y evaluación

Joseph Haddad Jr. y Sarah Keesecker

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las enfermedades del oído y del hueso temporal suelen manifestarse con uno o varios de los siguientes ocho signos y síntomas clínicos.

La **otalgia** se suele asociar con inflamaciones del oído externo o medio, pero puede ser un dolor reflejo de trastornos de los dientes, de la articulación temporomandibular o de la faringe. En los lactantes, el que éstos se tiren o se froten un oído, junto con dificultad para dormir e irritabilidad general, en especial cuando se asocia con fiebre, puede ser el único signo del dolor de oídos. Si solamente se tiran de los oídos, ello no es una indicación diagnóstica de enfermedad otológica.

La **otorrea purulenta** es un signo de otitis externa, otitis media (OM) con perforación de la membrana timpánica (MT), supuración del oído medio a través de un tubo transtimpánico permeable o, en pocas ocasiones, por un seno de una hendidura branquial. El exudado sanguinolento puede deberse a inflamación aguda o crónica (por lo general, con presencia de tejido de granulación y/o un tubo de drenaje), traumatismo, neoplasia, presencia de un cuerpo extraño o existencia de discrasias sanguíneas. Una secreción clara sugiere una perforación de la MT con derrame seroso en el oído medio o, menos frecuentemente, una fístula de líquido cefalorraquídeo a través de un defecto (congénito o traumático) en el conducto auditivo externo o en el oído medio.

La **pérdida de audición (hipoacusia)** está causada por enfermedades del oído externo o medio (hipoacusia de conducción) o por patologías del oído interno, de estructuras retrococleares o de las vías auditivas centrales (hipoacusia neurosensorial). La causa más frecuente de hipoacusia en los niños es la OM.

La **hinchazón** en la zona del oído suele deberse a inflamación (otitis externa, pericondritis, mastoiditis), a traumatismos (hematoma), a la presencia de quistes benignos o a una neoplasia.

El **vértigo** es un tipo específico de mareo, que se define como toda ilusión o sensación de movimiento. El **mareo** hace referencia a una alteración de la orientación en el espacio y es menos específico que el vértigo. Éste es un síntoma poco frecuente en los niños; a menudo es necesario preguntar directamente tanto al niño como a los padres acerca del equilibrio, ya que no es una información que ofrezcan de manera espontánea. La causa más frecuente de mareo en los niños pequeños es una enfermedad de la trompa de Eustaquio-oído medio, aunque el vértigo verdadero también puede deberse a una laberintitis, a la existencia de una fístula perilinfática entre el oído interno y el medio causada por un traumatismo o por un defecto congénito del oído interno, un colesteatoma de la mastoides o del oído medio, una neuronitis vestibular, un vértigo paroxístico benigno, enfermedad de Ménière o enfermedad del sistema nervioso central. Los niños mayores pueden describir una sensación de que la habitación gira a su alrededor; los niños pequeños pueden manifestar el desequilibrio sólo mediante caídas al suelo, traspiés al andar o torpeza de movimientos.

El **nistagmo** puede ser unidireccional, horizontal o espasmódico. Su origen es vestibular y suele asociarse con el vértigo.

Los **acúfenos** pocas veces se describen espontáneamente por los niños, pero son frecuentes, en especial en los pacientes con una alteración de la trompa de Eustaquio-oído medio, o en los que presentan hipoacusia neurosensorial. Los niños suelen describir esta afección si se les pregunta por ella de forma directa, incluidas la lateralidad y la calidad del ruido.

PARÁLISIS FACIAL

El nervio facial puede estar dehiscente a lo largo de su recorrido por el oído medio hasta en un 50% de los pacientes. Las infecciones que cursan con inflamación local (más frecuente en la OM aguda) pueden ocasionar una parálisis transitoria del mismo, que también puede aparecer por enfermedad de Lyme, colesteatomas, parálisis de Bell, síndrome de Ramsay Hunt (herpes zóster ótico), fracturas, neoplasias o infección del hueso temporal. La parálisis facial congénita puede deberse a un traumatismo obstétrico o a una anomalía congénita del VII nervio craneal, a un síndrome como el de Moebius o el CHARGE (coloboma, defectos cardíacos [del inglés, *heart*], atresia de coanas, retraso del crecimiento, hipoplasia genital y anomalías del oído [del inglés, *ear*]) o puede asociarse con otras anomalías de los nervios craneales y con alteraciones craneofaciales.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Una exploración completa, prestando especial atención a la cabeza y al cuello, puede poner de manifiesto la presencia de un trastorno que predisponga o se asocie con enfermedades del oído en los niños. El aspecto facial y las características del habla pueden dar pistas en cuanto a la existencia de una posible anomalía del oído o de la audición. Muchas de las anomalías craneofaciales, como la fisura palatina, la disostosis mandibulofacial (síndrome de Treacher Collins) y la trisomía 21 (síndrome de Down), se asocian a trastornos del oído y de la trompa de Eustaquio. La respiración bucal y la hiponasalidad pueden indicar una obstrucción intranasal o posnasal. La **hipernasalidad** es un signo de incompetencia velofaríngea. La exploración de la cavidad bucofaríngea puede revelar la presencia de una fisura palatina o de una hendidura submucosa (generalmente asociada a una úvula bífida), las cuales predisponen a la OM con derrame. Un tumor nasofaríngeo con obstrucción nasal y de la trompa de Eustaquio puede asociarse con una OM.

La posición del paciente para la exploración del oído, la nariz y la faringe depende de su edad, la capacidad de colaboración, el entorno de la consulta y la preferencia del médico. Se puede examinar al niño en una camilla de exploración o en el regazo de sus padres. La presencia de uno de los padres o de un ayudante suele ser necesaria para impedir que el niño se mueva y facilitar la exploración (fig. 636-1). El uso de una mesa de exploración puede ser deseable para los niños algo más mayores pero que no colaboran, o al realizar ciertos procedimientos tales como exploraciones con microscopio o timpanocentesis. Se puede envolver al niño con una sábana o utilizar una tabla de estilo bebé indio para minimizar los movimientos. La exploración en el regazo de sus padres es adecuada y preferible en la mayoría de los lactantes y de los niños pequeños; un progenitor puede ayudar sujetando con una mano los brazos y las muñecas del niño cruzados sobre el propio abdomen de éste y con la otra la cabeza contra su propio pecho y, en caso necesario, puede sujetar las piernas del niño entre sus rodillas. Para evitar traumatismos en el oído del niño por posibles movimientos de éste, se debe apoyar firmemente la mano con la que se sostiene el otoscopio contra la cabeza o la cara del niño, de manera que el aparato se mueva a la vez que la cabeza. La tracción de la oreja del niño hacia arriba y hacia afuera permite que el conducto auditivo externo esté más recto, lo que posibilita una mejor visualización y exposición del tímpano.

En la exploración del oído se deben examinar primero el pabellón auricular y el conducto auditivo externo, en busca de algún signo de infección que más tarde pueda ser de utilidad al evaluar las complicaciones de la OM. Por ejemplo, una otitis externa puede deberse a una OM aguda secretora, mientras que una inflamación del área retroauricular puede indicar la presencia de una periostitis o de un absceso subperióstico procedente de las celdillas mastoideas. Debe anotarse la existencia, o no, de apéndices u orificios en la piel de la zona preauricular, ya que los niños que los presentan suelen tener una mayor incidencia de hipoacusia neurosensorial; los apéndices auriculares pueden causar una infección crónica.

El **cerumen** es una secreción protectora, ceruminosa e hidrófoba que recubre el conducto auditivo externo y que puede interferir en la exploración del oído. La extracción del cerumen suele realizarse con un cabezal quirúrgico

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

del otoscopio, que permite el paso de un asa de alambre o de una cureta roma bajo control visual directo. Otros métodos son la irrigación cuidadosa del conducto auditivo externo con agua templada (irrigar sólo si la MT está intacta) o la instilación de una solución diluida de agua oxigenada en el conducto auditivo externo (también sólo con una MT intacta) durante unos minutos para reblandecer la cera y facilitar así su extracción mediante succión o irrigación. Algunos de los preparados comerciales (condensado de oleato del polipéptido de trolamina) pueden producir dermatitis en el conducto auditivo externo si se emplean de forma prolongada, y sólo deben usarse bajo supervisión médica.

La inflamación del conducto auditivo externo acompañada de dolor a menudo indica la existencia de otitis externa. Entre las anomalías del conducto auditivo externo se encuentran la estenosis (frecuente en niños con trisomía 21), las exostosis óseas, la otorrea y la presencia de cuerpos extraños. El colesteatoma del oído medio se puede manifestar en el conducto auditivo externo mediante un drenaje intermitente de un líquido fétido, asociado en ocasiones con la presencia de detritus de color blanco; el colesteatoma del conducto auditivo externo puede aparecer como una masa en forma de perla blanca en la piel del conducto. La presencia de detritos blancuzcos o grises en el conducto sugiere la existencia de una otitis externa fúngica. El conducto externo del recién nacido está lleno de vérnix caseosa, de consistencia blanda y de color amarillento pálido, que suele desaparecer poco después del nacimiento.

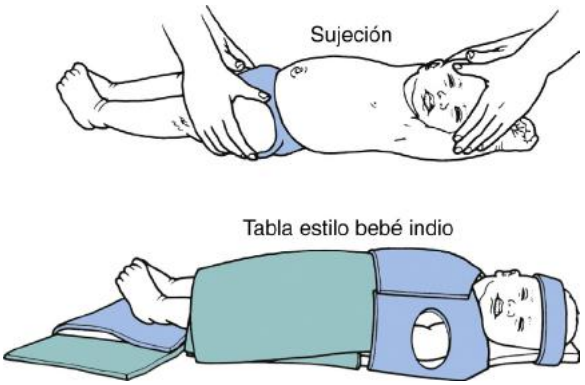

Figura 636-1 Métodos de inmovilización de un niño pequeño para la exploración y para intervenciones como la timpanocentesis o la miringotomía. *(De Bluestone CD, Klein JO: Otitis media in infants and children, 2.ª ed., Filadelfia, 1995, WB Saunders, pág. 91.)*

La MT y su movilidad se valoran mejor mediante el uso de un otoscopio neumático. La MT normal se encuentra en posición neutra; una MT abombada puede deberse a un aumento de presión de aire en el oído medio, con o sin la existencia de pus o derrame a ese nivel; en caso de tímpano abombado la visión del martillo y del annulus puede ser difícil. La retracción de la MT suele indicar presiones negativas en el oído medio, aunque también puede deberse a una enfermedad previa del oído medio con fijación de los huesecillos, de los ligamentos de éstos o de la MT. Cuando hay retracción, el martillo es más prominente y el yunque puede verse mejor por detrás del martillo.

La MT normal tiene un aspecto de papel encerado de color plateado-grisáceo (fig. 636-2). Cuando es de color blanco o amarillento puede indicar la existencia de un derrame en el oído medio. Una MT enrojecida como único síntoma puede no representar ninguna enfermedad, ya que es posible que los vasos sanguíneos estén congestionados como consecuencia de llanto, estornudos o por sonarse la nariz. La MT normal es translúcida, y permite ver a su través los puntos de referencia del oído medio: yunque, promontorio, nicho de la ventana redonda y, a menudo, el nervio cuerda del tímpano. Cuando existe un derrame en el oído medio, se puede observar un nivel hidroaéreo o la presencia de burbujas a través del tímpano (fig. 636-2). La imposibilidad de visualizar las estructuras del oído medio indica la existencia de un tímpano opaco, por lo general a causa de un engrosamiento del mismo, de un derrame del oído medio, o de ambas cosas. La evaluación del reflejo luminoso no suele ser útil, puesto que el oído medio que presenta derrame refleja la luz igual que el normal.

La **movilidad de la MT** es un parámetro útil para evaluar la presión en el oído medio y la presencia o ausencia de líquido en él (v. fig. 636-2). Para realizar una otoscopia neumática con éxito se debe usar un espéculo del tamaño adecuado para conseguir un buen cierre del conducto auditivo externo y permitir el movimiento de aire en el mismo. Un anillo de goma alrededor de la punta del espéculo puede ser de utilidad a la hora de conseguir un cierre más hermético del conducto auditivo externo. La presión normal en el oído medio se refleja en una posición neutra de la MT, así como en su respuesta tanto a la presión negativa como a la positiva con movimientos bruscos de la MT.

La retracción del tímpano se produce con más frecuencia como respuesta a una presión negativa en el oído medio; incluso cuando ésta es moderada no se observa retracción al aplicar una presión positiva en el conducto auditivo externo (v. fig. 636-1). Sin embargo, la presión negativa que se origina al soltar el anillo de goma del otoscopio neumático puede dar lugar a que la MT vuelva a su posición neutra. La retracción timpánica puede aparecer tanto cuando hay líquido en el oído medio como cuando no lo hay, y si este líquido está mezclado con aire el tímpano puede conservar parte de su movilidad. Es más difícil que se produzca un movimiento hacia fuera de la MT cuando existe una marcada presión negativa en el oído medio o derrame en el mismo.

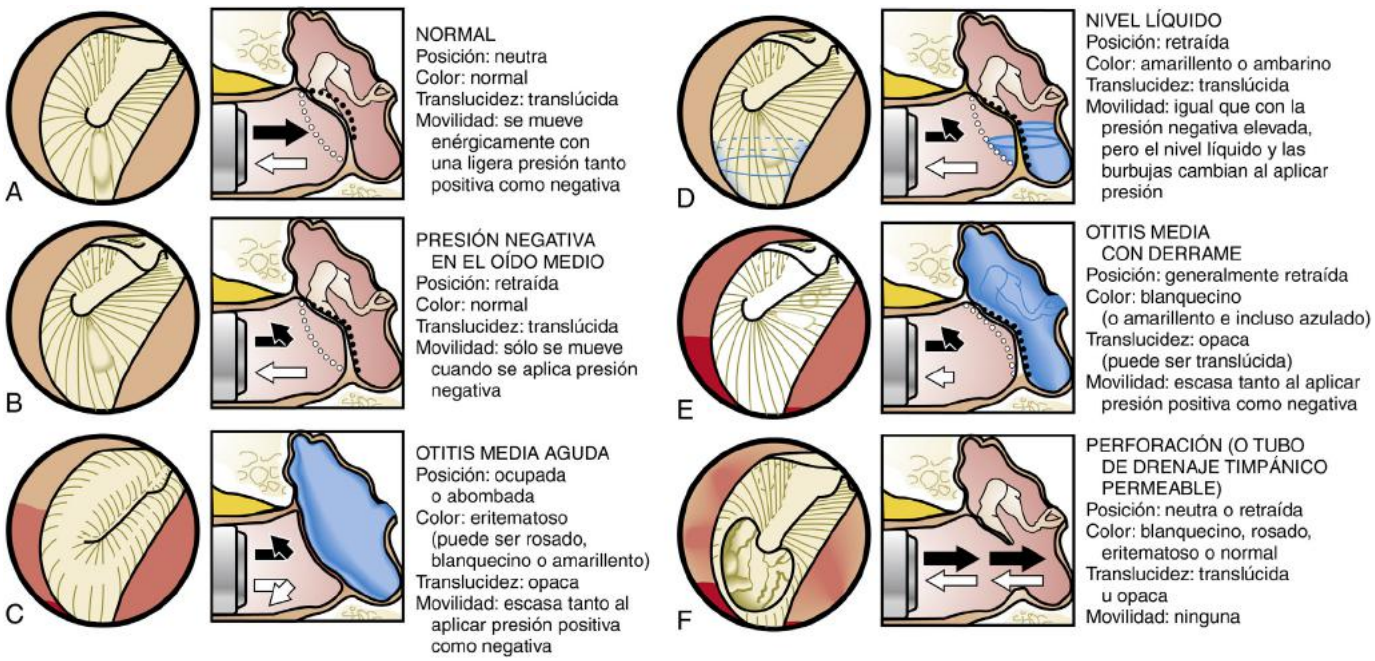

Figura 636-2 **A-F,** Exploración otoscópica de los trastornos frecuentes del oído medio. *(De Bluestone CD, Klein JO: Otitis media in infants and children, 3.ª ed., Filadelfia, 2001, WB Saunders, pág. 131.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

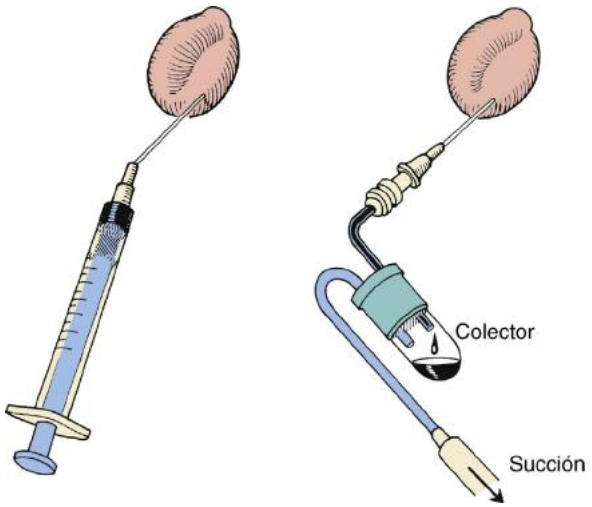

Figura 636-3 La timpanocentesis puede realizarse con una aguja acoplada a una jeringuilla de tuberculina *(izquierda)* o mediante un dispositivo tipo colector de Alden-Senturia (Storz Instrument Co, San Luis). *(De Bluestone CD, Klein JO: Otitis media in infants and children, 2.ª ed., Filadelfia, 1995, WB Saunders, pág. 127.)*

La MT abombada se mueve en respuesta a la aplicación de presión positiva, pero no de presión negativa, si la presión en el oído medio es positiva. El abombamiento de la MT con una presión positiva en el oído medio sin derrame es frecuente en lactantes de corta edad que lloran durante la exploración otoscópica, en los lactantes mayores y niños que tienen la nariz obstruida, y en los estadios iniciales de la OM aguda. Cuando el sistema de celdillas mastoideas del oído medio está ocupado por derrame, y el aire existente en éstas es escaso o nulo, la movilidad de la MT se ve muy limitada o no existe en respuesta tanto a la presión positiva como a la negativa.

La **timpanocentesis,** o aspiración del oído medio, es el método definitivo para comprobar la presencia y el tipo de derrame existente en el oído medio. Se realiza introduciendo, a través de la parte inferior de la MT, una aguja de punción lumbar del calibre 18 conectada a una jeringa o a un sistema de recogida (fig. 636-3). Antes de la timpanocentesis y de la toma de cultivos del aspirado del oído medio se debe proceder a tomar muestras de cultivo del conducto auditivo externo y a la limpieza con alcohol; en primer lugar se toman cultivos del conducto externo, que son útiles para determinar si los microorganismos que aparecen en las muestras del oído medio son contaminantes procedentes del oído externo o si se trata de verdaderos patógenos.

Entre otros estudios diagnósticos adicionales del oído y de la función auditiva se incluyen la evaluación audiométrica, la audiometría de impedancia (timpanometría), la reflectometría acústica y las pruebas específicas de la función de la trompa de Eustaquio. Los estudios de diagnóstico por imagen, que incluyen la TC y la RM, a menudo aportan más información sobre las posibles anomalías anatómicas y la extensión del proceso inflamatorio o neoplásico. La evaluación específica de la funcionalidad laberíntica debe realizarse en la valoración de niños en quienes se sospeche la existencia de un trastorno vestibular (v. cap. 641).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **637**

Hipoacusia

Joseph Haddad Jr. y Sarah Keesecker

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La hipoacusia neurosensorial bilateral se clasifica en leve (20-30 dB), moderada (30-50 dB), grave (50-70 dB) o profunda (>70 dB). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor de 360 millones de personas (el 5% de la población mundial, incluyendo 32 millones de niños) tienen una hipoacusia discapacitante. Otros 364 millones de personas tienen una hipoacusia leve. La mitad de estos casos podrían haberse prevenido. En Estados Unidos, la incidencia media de hipoacusia neonatal es de 1,1 por cada 1.000 lactantes; la tasa en los distintos estados varía de 0,22 a 3,61 por 1.000. Entre los niños y los adolescentes, la tasa de hipoacusia de grado leve o mayor es del 3,1%, y es mayor entre los latinoamericanos, los afroamericanos y las personas de familias con menores ingresos.

El comienzo de la hipoacusia en los niños puede ocurrir en cualquier momento de la infancia. Cuando se consideran las hipoacusias de menor intensidad, o las hipoacusias conductivas transitorias que frecuentemente acompañan a las enfermedades del oído medio en los niños pequeños, el número de niños afectados se incrementa sustancialmente.

TIPOS DE HIPOACUSIA

El origen de la hipoacusia puede ser periférico o central. La de tipo periférico puede ser conductiva, neurosensorial o mixta. La **hipoacusia conductiva (HC)** suele deberse a una disfunción de la transmisión del sonido a través del oído externo o medio, o a una transducción anómala de la energía sonora en actividad nerviosa en el oído interno y en el VIII nervio craneal. La HC es el tipo más común en los niños, y aparece cuando se impide físicamente la transmisión del sonido en el oído externo y/o medio. Son causas comunes de HC en el *conducto auditivo externo* la atresia o estenosis, el cerumen impactado o los cuerpos extraños. En el *oído medio* pueden causar una HC la perforación de la membrana timpánica (MT), la discontinuidad o fijación de la cadena osicular, la otitis media (OM) con derrame, la otosclerosis y el colesteatoma.

Las lesiones o alteraciones en el desarrollo de las estructuras del oído interno pueden causar **hipoacusia neurosensorial (HNS).** Éstas incluyen la destrucción de las células ciliadas por el ruido, una enfermedad o agentes ototóxicos, malformaciones cocleares, fístula perilinfática de la membrana de la ventana oval o redonda y lesiones del ramo acústico del VIII par craneal. Una pérdida auditiva combinada, conductiva y neurosensorial se considera una **hipoacusia mixta.**

Los déficits auditivos originados a lo largo de las vías del sistema nervioso central (SNC) auditivo desde el VIII par proximal hasta la corteza cerebral se consideran generalmente **hipoacusias centrales** (o **retrococleares**). Los tumores o las enfermedades desmielinizantes del octavo nervio y del ángulo pontocerebeloso pueden producir déficits auditivos, pero respetan el oído externo, medio e interno. Estas causas de hipoacusia son infrecuentes en los niños. Otras formas de déficits auditivos centrales, que se denominan **trastornos del procesamiento auditivo central,** incluyen aquellas que dificultan, incluso a los niños con audición normal, escuchar selectivamente en presencia de ruido, combinar correctamente la información de ambos oídos, procesar el habla cuando está un poco distorsionada e integrar la información auditiva cuando se aporta más rápidamente, aunque sean capaces de procesarla cuando se hace a velocidad lenta. Estos déficits se pueden manifestar como falta de atención, problemas escolares o de conducta. Se dispone de estrategias para hacer frente a estos trastornos en los niños más mayores, y la identificación y la documentación de los trastornos del procesamiento auditivo central son a menudo valiosas para que los padres y profesores efectúen los ajustes necesarios para mejorar el aprendizaje.

ETIOLOGÍA

La mayoría de las HC son adquiridas, y la presencia de líquido en el oído medio es la causa más común. Las causas congénitas incluyen anomalías del pabellón auricular, el conducto auditivo externo, la MT y los huesecillos. Con menos frecuencia, el colesteatoma congénito y otras masas del oído medio pueden presentarse como HC. La perforación de la MT (por traumatismo u OM), la discontinuidad osicular (por infección, colesteatoma o traumatismo), la timpanoesclerosis, el colesteatoma adquirido o la existencia de masas en el conducto auditivo externo o en el oído medio (histiocitosis de células de Langerhans, tumores de glándulas salivales, glomus o rabdomiosarcoma) también pueden presentarse como una HC. Dentro de las enfermedades infrecuentes que afectan al oído medio y al hueso temporal que pueden cursar con HC se incluyen la otosclerosis, la osteopetrosis, la displasia fibrosa y la osteogénesis imperfecta.

La HNS puede ser congénita o adquirida. Las causas de HNS adquirida incluyen factores genéticos, infecciosos, autoinmunitarios, anatómicos, traumáticos, ototóxicos e idiopáticos (tablas 637-1, 637-2, 637-3 y 637-4). Los factores de riesgo conocidos suponen alrededor del 50% de los casos de HNS moderada o profunda.

booksmedicos.org

Bibliografía

Johnson KC: Audiologic assessment of children with suspected hearing loss, *Otolaryngol Clin North Am* 35:711-732, 2002.

McDivitt K: The pediatric tympanic membrane: see it, describe it, treat it, *ORL Head Neck Nurs* 21:14-17, 2003.

Neilan RE, Roland PS: Otalgia, *Med Clin North Am* 94:961-971, 2010.

Rothman R, Owens T, Simel DL: Does this child have acute otitis media? *JAMA* 290:1633-1640, 2003.

Shaikh N, Hoberman A, Kaleida PH, et al: Videos in clinical medicine. Diagnosing otitis media–otoscopy and cerumen removal, *N Engl J Med* 362:e62, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 637-1 Indicadores asociados con hipoacusia

INDICADORES ASOCIADOS CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL Y/O CONDUCTIVA
Recién nacidos (0-28 días de vida), cuando no se disponga de cribado universal
Antecedentes familiares de hipoacusia neurosensorial infantil hereditaria
Infección intrauterina (citomegalovirus, rubéola, sífilis, herpes simple o toxoplasmosis)
Anomalías craneofaciales, tales como anomalías morfológicas del pabellón auricular o del conducto auditivo externo, apéndices o senos auriculares y anomalías del hueso temporal
Peso al nacer <1.500 g
Hiperbilirrubinemia con una concentración sérica que requiera exanguinotransfusión
Medicamentos ototóxicos (aminoglucósidos y otros) utilizados en múltiples ciclos o combinados con diuréticos de asa
Meningitis bacteriana
Puntuación en la escala de Apgar de 0-4 en el primer minuto o de 0-6 a los 5 minutos
Ventilación mecánica durante 5 días o más; oxigenación con membrana extracorpórea
Estigmas u otros signos asociados a un síndrome en el que se conoce su asociación con hipoacusia neurosensorial y/o conductiva; mechón de pelo blanco frontal
Lactantes (29 días-2 años de vida), cuando aparezcan ciertos trastornos médicos que requieran una repetición del cribado
Los progenitores/cuidadores sospechan problemas auditivos, del habla o el lenguaje y/o un retraso del desarrollo
Meningitis bacteriana y/u otras infecciones asociadas a hipoacusia neurosensorial
Traumatismo craneal asociado a pérdida del conocimiento o a una fractura craneal
Estigmas u otros signos asociados a un síndrome en el que se conoce su asociación con hipoacusia neurosensorial y/o conductiva; neurofibromatosis, osteopetrosis y síndromes de Usher Hunter, Waardenburg, Alport, Pendred, o Jervell y Lange-Nielsen
Medicaciones ototóxicas, tales como los fármacos quimioterápicos y los aminoglucósidos (y otros) utilizados en ciclos múltiples o en combinación con diuréticos de asa
Otitis media con derrame recidivante o persistente durante al menos 3 meses
Displasia esquelética
Lactantes (29 días-3 años de vida) que requieran una monitorización periódica de la audición
Algunos neonatos y lactantes pueden pasar el cribado inicial, pero requieren una monitorización periódica de la audición para detectar hipoacusias neurosensoriales o conductivas de inicio tardío. Los lactantes con estos indicadores requieren una evaluación auditiva al menos cada 6 meses hasta los 3 años de edad, y después a los intervalos adecuados
INDICADORES ASOCIADOS A HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL DE INICIO TARDÍO
Antecedentes familiares de hipoacusia hereditaria infantil
Infección intrauterina (citomegalovirus, rubéola, sífilis, herpes simple o toxoplasmosis)
Neurofibromatosis de tipo 2 y trastornos neurodegenerativos
Síndrome de Cogan (vasculitis: queratitis, uveítis, vértigo, artritis, dermatitis)
INDICADORES ASOCIADOS A HIPOACUSIA CONDUCTIVA
Otitis media serosa persistente o recurrente
Deformidades anatómicas y otros trastornos que afecten a la función de la trompa de Eustaquio
Trastornos neurodegenerativos

Nota: a todas las edades, las preocupaciones de los padres sobre la hipoacusia deben tenerse muy en cuenta, incluso en ausencia de factores de riesgo.
Adaptada de la American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing: Joint Committee on Infant Hearing 1994 position statement, Pediatrics *95:152, 1995.*

Tabla 637-2 Tipos frecuentes de hipoacusia neurosensorial no sindrómica hereditaria

LOCUS	GEN	FENOTIPO AUDITIVO
DFN3	*POU3F4*	Hipoacusia conductiva debida a fijación del estribo que simula una otosclerosis; HNS progresiva sobreimpuesta
DFNA1	*DIAPH1*	Hipoacusia en tonos graves que comienza en la primera década y que progresa a todas las frecuencias hasta provocar un perfil audiométrico plano con una hipoacusia profunda en todo el rango auditivo
DFNA2	*KCNQ4* *GJB3*	Hipoacusia neurosensorial simétrica de inicio en la primera década y que progresa en todas las frecuencias Hipoacusia neurosensorial simétrica en tonos agudos que comienza en la tercera década
DFNA3	*GJB2* *GJB6*	Hipoacusia neurosensorial de altas frecuencias moderada a intensa, progresiva, de inicio en la infancia Hipoacusia neurosensorial de altas frecuencias moderada a intensa, progresiva, de inicio en la infancia
DFNA6, 14 y 38	*WFS1*	Hipoacusia en tonos graves de inicio precoz; alrededor del 75% de las familias en las que existe una segregación dominante de este perfil auditivo tiene una mutación de aminoácido *(missense)* en el dominio C-terminal de la wolframina
DFNA8 y 12	*TECTA*	Hipoacusia bilateral estable de inicio precoz, que afecta sobre todo a frecuencias medias y agudas
DFNA10	*EYA4*	Hipoacusia progresiva que se inicia en la segunda década en forma de perfil auditivo plano con una ligera caída que se acrecienta con la edad
DFNA11	*MYO7A*	Audiograma ascendente que afecta a frecuencias bajas y medias a edades tempranas y después afecta a todas las frecuencias a medida que aumenta la edad
DFNA13	*COL11A2*	Hipoacusia neurosensorial congénita de tonos medios que presenta una progresión con la edad en todo el rango auditivo
DFNA15	*POU4F3*	Hipoacusia neurosensorial progresiva bilateral que comienza en la segunda década
DFNA20 y 26	*ACTG1*	Hipoacusia neurosensorial progresiva bilateral que comienza en la segunda década; con la edad, la hipoacusia se incrementa, con caídas del umbral en todas las frecuencias, aunque en la mayoría de los casos se mantiene una configuración descendente
DFNA22	*MYO6*	Hipoacusia poslocutiva moderada a intensa, lentamente progresiva

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 637-2 Tipos frecuentes de hipoacusia neurosensorial no sindrómica hereditaria *(cont.)*

LOCUS	GEN	FENOTIPO AUDITIVO
DFNB1	*GJB2, GJB6*	La hipoacusia varía de leve a profunda. El genotipo más frecuente (35delG/35delG) se asocia a una HNS intensa o profunda en alrededor del 90% de los niños afectados; se observa una hipoacusia intensa o profunda sólo en el 60% de los niños que son heterocigotos compuestos portadores de un alelo 35delG y de cualquier otra variante alélica del gen *GJB2* que cause una HNS; en los niños portadores de dos mutaciones de aminoácido del gen *GJB2* que causen una HNS no se observa una hipoacusia intensa o profunda
DFNB3	*MYO7A*	Hipoacusia neurosensorial intensa a profunda
DFNB4	*SLC26A4*	La DFNB4 y el síndrome de Pendred (v. tabla 637-3) son alélicos. La hipoacusia DFNB4 se asocia a una dilatación del acueducto vestibular y puede ser unilateral o bilateral. En las frecuencias agudas la hipoacusia es intensa o profunda; en las frecuencias graves el grado de hipoacusia varía ampliamente. El inicio puede ser congénito (prelocutivo), pero también es frecuente que sea poslocutivo progresivo
DFNB7 y 11	*TMC1*	Hipoacusia prelocutiva intensa a profunda
DFNB9	*OTOF*	La hipoacusia relacionada con el gen *OTOF* se caracteriza por 2 fenotipos: hipoacusia prelocutiva no sindrómica y, en menos casos, neuropatía auditiva no sindrómica sensible a la temperatura. La hipoacusia no sindrómica es congénita, bilateral e intensa a profunda
DFNB12	*CDH23*	Dependiendo del tipo de mutación, las mutaciones recesivas de *CDH23* pueden causar una hipoacusia no sindrómica o un síndrome de Usher tipo 1 (USH1), que se caracteriza por hipoacusia, arreflexia vestibular y pérdida de visión debida a retinitis pigmentaria
DFNB16	*STRC*	Hipoacusia neurosensorial autosómica recesiva no sindrómica de inicio precoz
mtDNA 1555A > G	*12S rRNA*	El grado de hipoacusia varía de leve a profundo, pero suele ser simétrico; las frecuencias agudas se hallan afectadas de forma preferente; puede producirse una hipoacusia rápidamente evolutiva después de un tratamiento con aminoglucósidos

HNS, hipoacusia neurosensorial.
Adaptada de Smith RJH, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children, Lancet *365:879–890, 2005.*

Tabla 637-3 Tipos frecuentes de hipoacusia neurosensorial sindrómica

SÍNDROME	GEN	FENOTIPO
DOMINANTE		
Waardenburg (WS1)	*PAX3*	Los criterios diagnósticos mayores son: distopia de los cantos, hipoacusia congénita, heterocromía de los iris, mechón blanco, familiar de primer grado afectado. Alrededor del 60% de los niños afectados tiene una hipoacusia congénita; en el 90% la hipoacusia es bilateral.
Waardenburg (WS2)	*MITF,* otros	Los criterios diagnósticos mayores son los mismos que en el WS1, pero sin distopia de los cantos. Alrededor del 80% de los niños afectados tiene una hipoacusia congénita; en el 90% la hipoacusia es bilateral.
Branquiootorrenal	*EYA1*	Los criterios diagnósticos son: hipoacusia (98%), hoyuelos preauriculares (85%) y anomalías branquiales (70%), renales (40%) y del oído externo (30%). La hipoacusia puede ser conductiva, neurosensorial o mixta. Su grado varía de leve a profundo.
Síndrome CHARGE	*CHD7*	Atresia de coanas, colobomas, malformación cardíaca, retraso, hipoplasia genital, anomalías de las orejas, hipoacusia. Puede causar hipoacusia neurosensorial o mixta. Puede ser autosómica dominante o haber casos aislados.
Síndrome de Goldenhar	Desconocido	Parte del espectro de microsomía hemifacial. Hipoplasia facial, anomalías de las orejas, hemivértebras, disfunción de la glándula parótida. Puede causar hipoacusia conductiva o mixta. Puede ser autosómico dominante o esporádico.
RECESIVO		
Síndrome de Pendred	*SLC26A4*	Los criterios diagnósticos son: hipoacusia neurosensorial congénita, no progresiva e intensa o profunda en muchos casos, pero puede ser de inicio tardío y progresiva, dilatación bilateral del acueducto vestibular con o sin hipoplasia coclear y anomalías en la prueba de descarga de perclorato o bocio.
Síndrome de Alport	*COL4A3, COL4A4* y *COL4A5*	Nefritis, hipoacusia, defectos del cristalino, retinitis. Puede causar hipoacusia neurosensorial bilateral en el rango de 2.000-8.000 Hz. La hipoacusia se desarrolla gradualmente y no suele estar presente en la primera infancia.
Síndrome de Usher tipo 1 (USH1)	*USH1A, MYO7A, USH1C, CDH23, USH1E, PCDH15, USH1G*	Los criterios diagnósticos son: hipoacusia congénita bilateral profunda, arreflexia vestibular y retinitis pigmentaria (que no suele diagnosticarse hasta que la visión en túnel y la nictalopia son lo suficientemente graves para advertirse).
Síndrome de Usher tipo 2 (USH2)	*USH2A, USH2B, USH2C,* otros	Los criterios diagnósticos son: hipoacusia congénita bilateral leve o intensa y retinitis pigmentaria; la hipoacusia puede percibirse como progresiva a lo largo del tiempo, porque la percepción del habla disminuye a medida que la pérdida visual interfiere con la labiolectura inconsciente.
Síndrome de Usher tipo 3 (USH3)	*USH3*	Los criterios diagnósticos son: hipoacusia neurosensorial poslocutiva progresiva, retinitis pigmentaria de inicio tardío y alteración variable de la función vestibular.

Adaptada de Smith RJH, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children, Lancet *365:879–890, 2005.*

booksmedicos.org

Tabla 637-4 Patógenos infecciosos implicados en la hipoacusia neurosensorial infantil

INFECCIONES CONGÉNITAS
Citomegalovirus
Toxoplasma gondii
Treponema pallidum
Virus de la coriomeningitis linfocítica
Virus de la rubéola
INFECCIONES ADQUIRIDAS
Borrelia burgdorferi
Enterovirus no poliovirus
Haemophilus influenzae
Neisseria meningitidis
Plasmodium falciparum
Streptococcus pneumoniae
Virus de la parotiditis
Virus del sarampión
Virus Epstein-Barr
Virus Lassa
Virus varicela-zóster

De Smith RJH, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children, Lancet *365:879–890, 2005.*

La **HNS súbita** en un niño previamente sano es infrecuente, pero puede deberse a OM o a otras enfermedades del oído medio, como la autoinmunidad. Por lo general, estas causas se evidencian mediante la anamnesis y la exploración física. La pérdida súbita de audición sin que existan causas obvias suele deberse a una complicación vascular que afecta al aparato o nervio coclear, como una embolia o trombosis (secundaria a afecciones protrombóticas), o un proceso autoinmunitario. Otras causas son la fístula perilinfática, los fármacos, los traumatismos y el primer episodio de un síndrome de Ménière. En los adultos, la HNS súbita suele ser idiopática y unilateral; se puede asociar a acúfenos y vértigo. Las causas identificables de HNS súbita son las infecciones (virus de Epstein-Barr, virus varicela-zóster, virus herpes simple), las lesiones vasculares de la cóclea, el hídrops endolinfático y las enfermedades inflamatorias autoinmunitarias. En la mayoría de los pacientes con HNS súbita, no se descubre ninguna etiología y se denomina **HNS súbita idiopática.**

Causas infecciosas

La causa infecciosa más común de HNS congénita es el **citomegalovirus (CMV),** que infecta a uno de cada 100 recién nacidos en Estados Unidos (v. caps. 255 y 638). De éstos, 6.000-8.000 lactantes anuales tendrán manifestaciones clínicas, incluyendo alrededor de un 75% con HNS. La infección congénita por CMV exige una atención especial, porque se asocia con hipoacusia tanto en sus formas sintomáticas como en las asintomáticas, y esta hipoacusia puede ser progresiva. Algunos niños con infección congénita por CMV presentan una pérdida de la audición residual de forma súbita a la edad de 4-5 años. Otras causas infecciosas congénitas mucho menos frecuentes que originan HNS son la toxoplasmosis y la sífilis. La infección congénita por CMV, la toxoplasmosis y la sífilis pueden cursar también con la aparición de una HNS de inicio tardío, que aparece meses o años después del nacimiento. La rubéola, en su día la causa vírica más común de HNS congénita, es ahora muy infrecuente debido a la eficacia de los programas de vacunación. La infección prenatal por el virus herpes simple es poco habitual, y es muy infrecuente que la hipoacusia sea su única manifestación.

Otras infecciones posnatales causantes de HNS son la sepsis estreptocócica del grupo B en los recién nacidos y la meningitis bacteriana a cualquier edad. *Streptococcus pneumoniae* es la causa más común de meningitis bacteriana que produce HNS después del período neonatal y su frecuencia ha disminuido con la administración rutinaria de la vacuna antineumocócica combinada. *Haemophilus influenzae* de tipo b, que fue la causa más común de meningitis causante de HNS, es ahora poco habitual debido a la vacuna conjugada contra *H. influenzae* de tipo b. Otras infecciones poco frecuentes que pueden provocar HNS son la enfermedad de Lyme, la infección por parvovirus B19 y la varicela. La parotiditis, la rubéola y el sarampión, antiguamente causas frecuentes de HNS en los niños, ahora son poco habituales debido a los programas de vacunación.

Causas genéticas

Las causas genéticas de HNS son probablemente responsables de hasta un 50% de los casos (v. tablas 637-2 y 637-3). Estos trastornos se pueden asociar con otras anomalías, pueden formar parte de un síndrome conocido, o bien pueden existir aisladas. La HNS se asocia a menudo con anomalías de los oídos y de los ojos, y con trastornos de los sistemas metabólico, musculoesquelético, dermatológico, renal y nervioso.

Las hipoacusias de tipo **autosómico dominante** representan alrededor del 10% de todos los casos de HNS infantil. El síndrome de Waardenburg (tipos I y II) y los síndromes branquiootorrenales representan dos de los tipos sindrómicos autosómicos dominantes más comunes de HNS. Los tipos de HNS se codifican con un código de 4 letras y un número del siguiente modo: **DFN** = hipoacusia (*deafness* en inglés), A = dominante, B = recesiva y el número = orden de descubrimiento, por ejemplo, DFNA 13. Las enfermedades autosómicas dominantes adicionales a las que se acaban de citar son: DFNA 1-18, 20-25, 30, 36, 38 y las mutaciones en el gen de la cristalina *(CRYM).*

La HNS genética **autosómica recesiva,** tanto sindrómica como no sindrómica, representa alrededor del 80% de todos los casos infantiles de HNS. El síndrome de Usher (tipos 1, 2 y 3: todos asociados con ceguera, retinitis pigmentaria), el síndrome de Pendred y los síndromes de Jervell y de Lange-Nielsen (una forma del síndrome Q-T largo) son tres de los tipos sindrómicos autosómicos recesivos más frecuentes de HNS. Otros trastornos autosómicos recesivos son: síndrome de Alström, síndrome de Bartter de tipo 4, déficit de biotinidasa y DFNB 1-18, 20-23, 26-27, 29-33, 35-40, 42, 44, 46, 48, 49, 53 y 55.

Mientras que los niños con un síndrome fácil de identificar o con anomalías del oído externo pueden ser considerados de alto riesgo de padecer hipoacusia y ser, por tanto, controlados adecuadamente, los niños no sindrómicos presentan mayor dificultad diagnóstica. Se han identificado mutaciones de los genes de la conexina 26 y 30 en pacientes con hipoacusias autosómicas tanto recesivas (DFNB 1) como dominantes (DFNA 3), así como en pacientes no sindrómicos esporádicos, con HNS. Hasta el 50% de las HNS no sindrómicas pueden relacionarse con una mutación de la conexina 26. Las mutaciones del gen *GJB2* colocalizadas con los loci DFNA 3 y DFNB 1 en el cromosoma 13, se asocian con una susceptibilidad autosómica no sindrómica a padecer hipoacusia y con hasta un 30% de hipoacusia congénita esporádica grave o profunda y con un 50% de hipoacusia autosómica recesiva no sindrómica. Además, las mutaciones del gen *GJB6* se asocian con alrededor del 5% de los casos de hipoacusia no sindrómica recesiva. Los trastornos ligados al sexo que se asocian a HNS representan el 1-2% de casos e incluyen la enfermedad de Norrie, el síndrome dígito-oto-palatino, la hipoacusia de Nance y el síndrome de Alport. Las anomalías cromosómicas, tales como las trisomías 13 y 15, la trisomía 18 y la trisomía 21, también se pueden acompañar de discapacidad auditiva. Las pacientes con síndrome de Turner tienen monosomía para la totalidad o para una parte de un cromosoma X y pueden presentar HC, HNS o mixta, que puede ser progresiva. Las anomalías genéticas mitocondriales también pueden ocasionar HNS (v. tabla 637-2).

Muchas causas genéticas de hipoacusia, tanto sindrómica como no sindrómica, no se expresan hasta un cierto tiempo tras el parto. Los síndromes de Alport, Alström, Down y Hunter-Hurler, así como la enfermedad de von Recklinghausen son enfermedades genéticas en las que la HNS es una manifestación tardía.

Causas físicas

La agenesia o las malformaciones de las estructuras cocleares, tales como las anomalías de Scheibe, Mondini (fig. 637-1), Alexander y Michel, así como la dilatación de los acueductos vestibulares (que pueden asociarse al síndrome de Pendred) y las anomalías de los conductos semicirculares, pueden ser genéticas. Estas anomalías aparecen probablemente antes de la octava semana de gestación y son consecuencia de una detención del desarrollo normal, de un desarrollo aberrante o de ambos. Muchas de estas anomalías también se han descrito asociadas a otras alteraciones congénitas, como infecciones intrauterinas (CMV y rubéola). Estas anomalías son bastante frecuentes; hasta en un 20% de los niños con HNS se ven alteraciones del hueso temporal evidentes o leves con TC de alta resolución o con RM.

Las afecciones, las enfermedades o los síndromes en los que existen anomalías craneofaciales pueden asociarse con HC y, posiblemente, con HNS. Los síndromes de Pierre Robin, Treacher Collins, Klippel-Feil,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

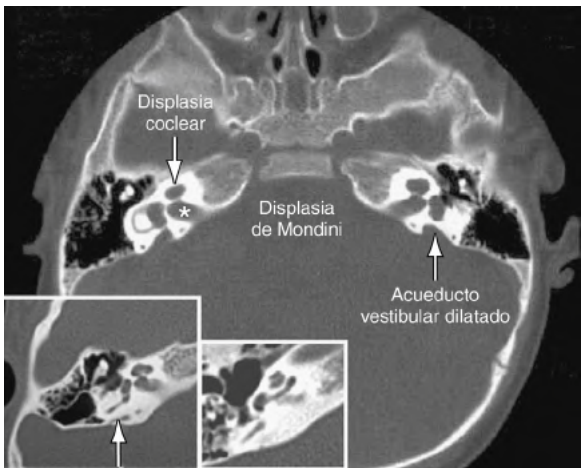

Figura 637-1 Displasia de Mondini en una TC del hueso temporal de un niño con síndrome de Pendred. En este corte se observa tanto la dilatación del acueducto vestibular como la displasia coclear. En el recuadro mayor correspondiente a un hueso temporal normal se observa un acueducto vestibular mucho menor *(flecha)*. La cóclea tiene un aspecto normal y en el recuadro menor, correspondiente a un corte axial más bajo, puede contarse con claridad el número previsible de espiras cocleares. *Conducto auditivo interno. *(De Smith RJH, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children, Lancet 365:879–890, 2005.)*

Crouzon y branquiootorrenal y la osteogénesis imperfecta a menudo se asocian a hipoacusia. Las anomalías congénitas causantes de HNS presentan malformaciones de los huesecillos y de las estructuras del oído medio, así como atresia del conducto auditivo externo.

La HNS también puede ser secundaria a la exposición a tóxicos, productos químicos y antibióticos. En las fases iniciales del embarazo el embrión es especialmente vulnerable a los efectos de las sustancias tóxicas. Los medicamentos ototóxicos, tales como los aminoglucósidos, diuréticos del asa y agentes quimioterápicos (p. ej., el cisplatino) también pueden causar HNS. La HNS congénita también se puede producir de forma secundaria a la exposición a estos fármacos, así como a la talidomida y a los retinoides. Ciertas sustancias químicas, como la quinina, el plomo y el arsénico, pueden provocar hipoacusia tanto prenatal como posnatal.

Los traumatismos, entre los que se incluyen las fracturas del hueso temporal, la conmoción laberíntica, el traumatismo craneal, los traumatismos iatrogénicos (cirugía, oxigenación con membrana extracorpórea), las radiaciones y el ruido también pueden causar HNS. Otras causas menos frecuentes de HNS en los niños son las enfermedades inmunitarias (sistémicas o limitadas al oído interno), las anomalías metabólicas y los tumores del hueso temporal.

CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA AUDITIVA

Estas consecuencias dependen de la naturaleza y del grado de la hipoacusia, así como de las características individuales del niño. La hipoacusia puede ser unilateral o bilateral, conductiva, neurosensorial o mixta; leve, moderada, grave o profunda; de aparición brusca o paulatina; estable, progresiva o fluctuante; y afectar a una parte o a la totalidad del espectro auditivo. Otros factores, como la inteligencia, el estado físico y médico (incluyendo la existencia de síndromes acompañantes), el apoyo familiar, la edad de aparición, la edad en el momento de su identificación y la precocidad en su tratamiento, afectan también a la repercusión de la hipoacusia en el niño.

La mayoría de los niños con deficiencia auditiva presenta algún resto auditivo útil. Solamente el 6% de los niños con deficiencia auditiva presenta una hipoacusia bilateral profunda. Cuando la hipoacusia aparece a muy temprana edad puede afectar al desarrollo del habla y del lenguaje, al desarrollo social y emocional, a la conducta, a la atención y al rendimiento académico. Algunos casos de deficiencia auditiva son mal diagnosticados debido a que los niños tienen suficiente capacidad auditiva para responder a los sonidos ambientales y pueden aprender algo de habla y de lenguaje, pero cuando se enfrentan al ambiente del aula su rendimiento no es completo.

Incluso las hipoacusias leves o unilaterales pueden tener consecuencias nocivas en el desarrollo de un niño pequeño y en su rendimiento escolar. Los niños con tales deficiencias auditivas tienen mayores dificultades cuando las condiciones en las que escuchan son desfavorables (p. ej., ruido de fondo y malas condiciones acústicas), como puede ocurrir cuando están en la clase. El hecho de que la escuela sea un entorno auditivo-verbal no es así entendido por aquellos que infravaloran el impacto de la deficiencia auditiva en el aprendizaje. Se debería considerar la existencia de hipoacusia en cualquier niño con dificultades del habla y del lenguaje, con un rendimiento por debajo de la media, mala conducta o falta de atención en la escuela (tabla 637-5).

Los niños con deficiencia auditiva moderada, grave o profunda y aquéllos con otras discapacidades suelen recibir su educación en clases o escuelas para niños con necesidades especiales. El tratamiento auditivo y las alternativas sobre los modos de comunicación y educación para los niños con discapacidad auditiva deben ser individualizados, porque estos niños no forman un grupo homogéneo. Es esencial un planteamiento en equipo para el tratamiento de cada caso individual, ya que cada niño y cada familia presentan necesidades y capacidades diferentes.

CRIBADO AUDITIVO

La discapacidad auditiva puede tener gran influencia en el desarrollo de un niño y, dado que la identificación temprana mejora su pronóstico, se han recomendado los programas de cribado de forma encarecida y generalizada. El National Center for Hearing Assessment and Management estima que la detección y el tratamiento al nacer de la hipoacusia ahorra 400.000 dólares por cada niño en costes de educación especial; el coste del cribado es de unos 8-50 dólares por niño. Los datos obtenidos en el programa de cribado neonatal en Colorado sugieren que, si los niños con deficiencia auditiva son identificados y tratados a los 6 meses de edad (salvo los que presentan un trastorno bilateral profundo), desarrollarán el mismo nivel de lenguaje que los niños normoacúsicos de su edad. Esto supone un respaldo concluyente para establecer programas sistemáticos de cribado de problemas auditivos en todos los recién nacidos. La Academia Americana de Pediatría respalda el objetivo del cribado universal de la hipoacusia en los lactantes antes de los 3 meses de edad, con una intervención apropiada no más tarde de los 6 meses de edad. Las tasas de cribado neonatal en Estados Unidos han aumentado significativamente; los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades estiman que de los alrededor de 4 millones de lactantes nacidos en Estados Unidos en 2009, en el 97% se realizó un cribado auditivo.

Hasta que los programas de cribado sistemáticos se establezcan de forma universal, muchos hospitales continuarán utilizando otros criterios para detectar la hipoacusia. En algunos se emplean los criterios de alto riesgo (v. tabla 637-1) para decidir en qué niños debe efectuarse el cribado, mientras que en otros se realizan a todos aquellos niños que requieren cuidados intensivos; otros hospitales utilizan ambos planteamientos. El problema que aparece con el uso de los criterios de alto riesgo es que el 50% de los trastornos auditivos no se identifican, ya que, aunque estos niños los padezcan, no reúnen ninguno de dichos criterios o desarrollan la hipoacusia tras el período neonatal.

Las técnicas recomendadas de cribado de la hipoacusia son tanto la prueba de otoemisiones acústicas (OEA) como la de potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo (PEAT). Esta última consiste en una respuesta electrofisiológica evocada auditiva que muestra una gran correlación con la audición, y ha sido empleada con éxito y de forma rentable en los estudios de cribado en recién nacidos y para identificar el grado y el tipo de la hipoacusia. La prueba de OEA se ha utilizado también satisfactoriamente en la mayoría de los programas de cribado neonatal, ya que es rápida, fácil de realizar, barata y proporciona una indicación muy sensible de la existencia de hipoacusia. Sus resultados son relativamente fáciles de interpretar: las OEA están ausentes si la audición está por debajo de los 30-40 dB, independientemente de la causa. Los niños que no superan la prueba de OEA se evalúan mediante PEAT para su valoración definitiva. Algunos métodos de detección, tales como la observación de las respuestas conductuales frente a fuentes de sonido no calibradas, el empleo de sistemas automatizados o la cuna de respuesta auditiva (en la que los movimientos del niño en respuesta al ruido se registran mediante sensores) no se recomiendan.

Muchos niños sufren un deterioro de la audición después del período neonatal y, por tanto, no se les identifica en los programas de cribado neonatal. A menudo los siguientes estudios de detección de la hipoacusia no se realizan hasta que los niños están en la guardería o en la edad de enseñanza preescolar. Por consiguiente, los médicos de atención primaria y los pediatras deberían

booksmedicos.org

estar atentos a los signos y síntomas de deficiencia auditiva en la infancia, de forma que aquellos niños que presenten un trastorno auditivo y no hayan sido detectados adecuadamente puedan ser identificados lo antes posible. La figura 637-2 muestra las recomendaciones de cribado posneonatal.

IDENTIFICACIÓN DE LA DEFICIENCIA AUDITIVA

Las consecuencias de un trastorno auditivo son máximas en el niño que todavía no ha desarrollado el lenguaje; por ello, la identificación, el diagnóstico, la descripción y el tratamiento deberían comenzar lo antes posible. En general, los lactantes con antecedentes prenatales o perinatales que impliquen un riesgo (v. tabla 637-2), o aquellos que no hayan superado un estudio de cribado de los problemas de audición, deben ser objeto de un seguimiento estrecho por parte de un audiólogo clínico experimentado hasta que se obtenga una valoración fiable de su capacidad auditiva. Los pediatras deben alentar a las familias a colaborar en el plan de seguimiento. Los lactantes que al nacer pertenecen a grupos de riesgo, pero a los que no se les ha aplicado un estudio de detección de la hipoacusia en el período neonatal (a menudo por traslado de un centro hospitalario a otro), deberían someterse a un estudio de este tipo a los 3 meses de edad.

Tabla 637-5 Discapacidad auditiva en función del umbral medio de audición del oído mejor

UMBRAL MEDIO (dB) A 500-2.000 Hz (ANSI)	DESCRIPCIÓN	CAUSAS COMUNES	QUÉ PUEDE OÍRSE SIN AMPLIFICACIÓN	GRADO DE DISCAPACIDAD (SI NO SE TRATA EN EL PRIMER AÑO DE VIDA)	NECESIDADES PROBABLES
0-15	Límites normales	Hipoacusia conductiva	Todos los sonidos del habla	Ninguno	Ninguna
16-25	Hipoacusia ligera	Otitis media, perforación de la MT, timpanoesclerosis, disfunción tubárica, algunas HNS	Los sonidos vocálicos se aprecian claramente, pueden no apreciarse los sonidos consonánticos	Disfunción auditiva leve en el aprendizaje del lenguaje Dificultad en la percepción de algunos sonidos del habla	Considerar la necesidad de prótesis auditiva, labiolectura, entrenamiento auditivo, logopedia, tratamiento quirúrgico apropiado, asientos preferentes
26-30	Leve	Otitis media, perforación de la MT, timpanoesclerosis, disfunción tubárica intensa, HNS	Sólo se oyen algunos sonidos del habla, los pronunciados con mayor intensidad	Disfunción en el aprendizaje auditivo Leve retraso del lenguaje Problemas leves del habla Falta de atención	Prótesis auditiva Labiolectura Entrenamiento auditivo Logopedia Tratamiento quirúrgico apropiado
31-50	Hipoacusia moderada	Otitis crónica, anomalías del conducto auditivo externo y del oído medio, HNS	No se aprecian la mayor parte de los sonidos del habla en una conversación normal	Problemas del habla Retraso del lenguaje Disfunción de aprendizaje Falta de atención	Todas las anteriores, además de considerarse necesaria una situación especial en el aula
51-70	Hipoacusia grave	HNS o mixta debido a la combinación de un trastorno del oído medio con afectación neurosensorial	No se aprecia ningún sonido del habla en una conversación normal	Problemas del habla graves Retraso del lenguaje Disfunción del aprendizaje Falta de atención	Todas las anteriores; probable asignación a clases especiales
71+	Hipoacusia profunda	HNS o mixta	No se aprecia el habla ni otros sonidos	Problemas graves del habla Retraso del lenguaje Disfunción de aprendizaje Falta de atención	Todas las anteriores; probable asignación a clases o escuelas de educación especial

ANSI, American National Standards Institute; HNS, hipoacusia neurosensorial; MT, membrana timpánica.
Modificada de Northern JL, Downs MP: Hearing in children, *4.ª ed., Baltimore, 1991, Williams & Wilkins.*

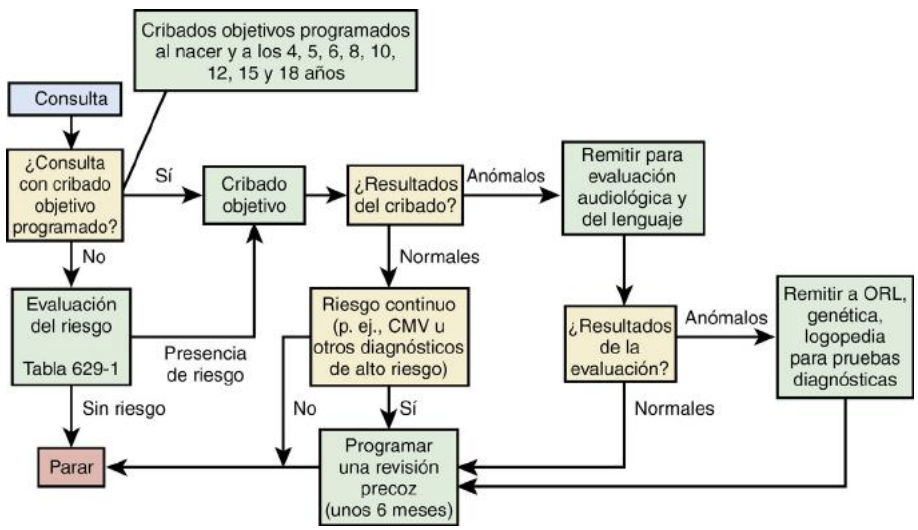

Figura 637-2 Algoritmo para la evaluación auditiva en la consulta. CMV, citomegalovirus; ORL, otorrinolaringología. *(De Harlor AD Jr, Bower C: Clinical report—hearing assessment in infants and children: recommendations beyond neonatal screening, Pediatrics 124:1252–1263, 2009, fig. 1, pág. 1254.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 637-6 Criterios para la solicitud de una evaluación audiológica

EDAD (MESES)	NORMAS PARA LA DERIVACIÓN DE LOS NIÑOS CON UN RETRASO DEL «HABLA»
12	Ausencia de balbuceo o de imitación vocal
18	Ausencia de uso de palabras sueltas
24	Vocabulario de palabras sueltas de 10 palabras o menos
30	Menos de 100 palabras; sin combinaciones de dos palabras; ininteligible
36	Menos de 200 palabras; sin uso de frases telegráficas; claridad <50%
48	Menos de 600 palabras; sin uso de frases simples; claridad ≤80%

De Matkin ND: Early recognition and referral of hearing-impaired children, Pediatr Rev 6:151–156, 1984. Reproducida con autorización de Pediatrics.

Tabla 637-7 Directrices para la solicitud de consulta en niños con sospecha de hipoacusia

EDAD (MESES)	DESARROLLO NORMAL
0-4	Debe alertarse con los sonidos intensos, tranquilizarse con la voz materna y cesar momentáneamente su actividad cuando el sonido se le presenta a un nivel conversacional
5-6	Debe localizar correctamente el sonido que se le presenta en un plano horizontal, comenzar a imitar sonidos con su propio repertorio del habla o al menos vocalizar recíprocamente con un adulto
7-12	Debe localizar correctamente el sonido presentado en cualquier plano Debe responder a su nombre, incluso cuando se le habla en voz baja
13-15	Debe señalar hacia un ruido inesperado o hacia objetos o personas que le son familiares cuando se le pide
16-18	Debe ser capaz de seguir indicaciones sencillas sin gestos o pistas visuales; se le puede enseñar a dirigirse hacia un juguete que le interese situado en la línea media cuando se le presenta un sonido
19-24	Debe señalar las partes del cuerpo cuando se le pide; a la edad de 21-24 meses se le puede enseñar a realizar una audiometría de juego

De Matkin ND: Early recognition and referral of hearing-impaired children, Pediatr Rev 6:151–156, 1984.

Los niños con trastornos auditivos que nacen con factores de riesgo y aquellos que son sometidos a estudios de cribado de la hipoacusia neonatal suponen sólo una parte de la población pediátrica con deficiencias auditivas. A menudo, los niños con sordera congénita debida a una herencia autosómica recesiva o a una infección congénita subclínica no son identificados hasta la edad de 1-3 años. Por lo general, cuanto más grave es la deficiencia auditiva, más temprana es la edad de su identificación, pero ésta suele realizarse más tarde de la edad necesaria para que el resultado sea óptimo. Los niños con una audición normal han desarrollado un amplio lenguaje a la edad de 3-4 años (tabla 637-6) y muestran conductas que reflejan una función auditiva normal (tabla 637-7). Si no se cumplen estos criterios existen razones para realizar una evaluación audiológica. La preocupación de los padres respecto a la audición y cualquier retraso del desarrollo del habla y del lenguaje debe alertar al pediatra, porque esta preocupación de los padres suele preceder en 6-12 meses a la identificación formal y al diagnóstico de la deficiencia auditiva.

VALORACIÓN AUDIOLÓGICA CLÍNICA

Incluso en los niños más pequeños se puede realizar una valoración de la función auditiva. Cuando se sospecha un trastorno auditivo en un niño pequeño se pueden obtener estimaciones fiables y válidas de la función auditiva. Las estrategias eficaces de tratamiento para los niños con deficiencias auditivas dependen de una identificación precoz y una evaluación continuada que defina la magnitud de la función auditiva. La colaboración entre el pediatra y los especialistas en otras áreas, como la audiología, la logopedia, la educación y el desarrollo infantil, es necesaria para obtener un desarrollo auditivo-verbal óptimo. El tratamiento del niño con un déficit auditivo consiste en la consideración (y a veces la adaptación) de un dispositivo amplificador, usando un sistema de **frecuencia modulada** en clase, el seguimiento de las capacidades auditivas y de escucha, el asesoramiento a los padres y familiares, la información a los maestros y las relaciones con los organismos públicos.

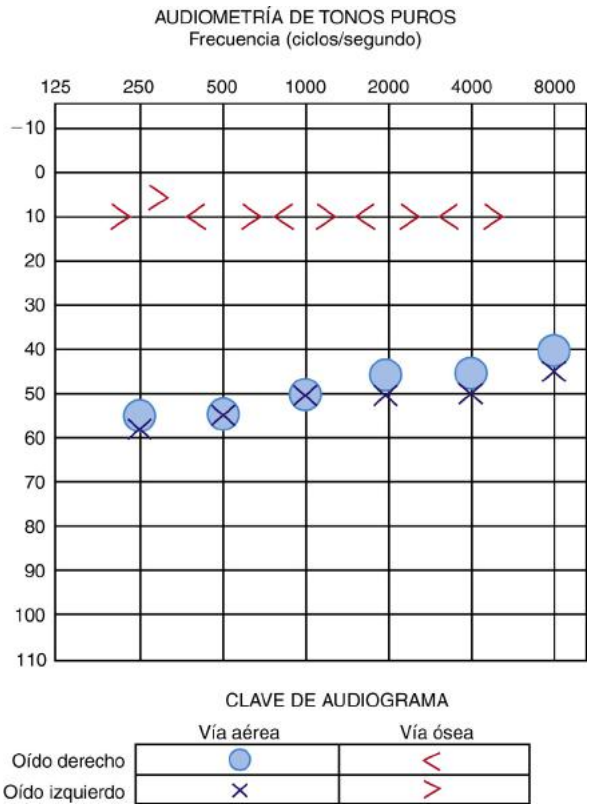

Figura 637-3 Audiometría que muestra una hipoacusia conductiva bilateral.

Audiometría

La técnica de la evaluación audiológica varía en función de la edad o del grado de desarrollo del niño, el motivo del estudio, el estado otológico del niño, así como de sus antecedentes. La audiometría proporciona la descripción fundamental de la sensibilidad auditiva (fig. 637-3). Los umbrales auditivos se evalúan en función de la frecuencia usando tonos puros (ondas sinusales) a intervalos de octavas desde 250 hasta 8.000 Hz. Se suelen utilizar auriculares cuando sea adecuado según la edad, y la audición se evalúa de forma independiente para cada oído. Las **señales para el estudio de la conducción por vía aérea** se presentan mediante auriculares (o altavoces) y se utilizan para obtener una información relativa a la sensibilidad del sistema auditivo. Estos mismos sonidos de prueba se pueden ofrecer al oído mediante un vibrador que se coloca en la cabeza, generalmente sobre la mastoides. Se considera que estas señales se conducen por vía ósea, ya que los huesos del cráneo transmiten las vibraciones como energía sonora directamente hasta el oído interno sin pasar por el oído externo y medio. En un oído normal, los umbrales de conducción aérea y ósea son iguales, y lo mismo ocurre en aquellos que presentan una HNS. Por el contrario, en las HC, los umbrales de las vías aérea y ósea difieren. A esta separación se la denomina **hiato (o *gap*) aéreo-óseo,** e indica la parte de la hipoacusia que es atribuible a una disfunción del oído externo y/o medio. En las hipoacusias mixtas, tanto el umbral de la vía ósea como el de la vía aérea son anómalos, y existe también un hiato aéreo-óseo.

Umbral de reconocimiento del habla

Otra medida útil para describir la función auditiva es el **umbral de reconocimiento del habla (URH),** que es la intensidad más baja a la que se obtiene

booksmedicos.org

un resultado de aproximadamente el 50% de respuestas correctas tras una batería de reconocimiento de palabras espondeas. Las palabras espondeas son palabras bisílabas o frases que se pronuncian con la misma fuerza en cada sílaba (p. ej., ping-pong, zig-zag, tic-tac). El oyente debe estar familiarizado con todas las palabras empleadas en la prueba para que el resultado de la misma sea válido. El URH se correspondería con el promedio de los umbrales de tonos puros para las frecuencias 500, 1.000 y 2.000 Hz, es decir, con el umbral medio para tonos puros (UMTP). El URH es la prueba pertinente como indicador del potencial del niño para el desarrollo y uso del habla y del lenguaje; también sirve para controlar la validez de una determinada prueba, ya que los niños con una hipoacusia no orgánica (p. ej., los simuladores) pueden presentar una discrepancia entre ambos umbrales.

La batería básica de pruebas auditivas concluye con una valoración de la capacidad del niño para comprender palabras monosilábicas cuando se le presentan con un nivel cómodo de intensidad. Los resultados obtenidos en estas pruebas de inteligibilidad de la palabra hablada son útiles para el diagnóstico diferencial del deterioro auditivo, y proporcionan además una medida de los resultados del niño cuando se le presenta el habla con unos niveles de intensidad similares a los del entorno que le rodea.

Audiometría de juego

Las pruebas auditivas dependen de la edad del niño: para niños con un nivel de desarrollo correspondiente o superior a los 5-6 años de edad pueden utilizarse los métodos convencionales. En los niños de 2,5 a 5 años de edad puede usarse la audiometría de juego. Las respuestas en este tipo de audiometría suelen ser actividades motoras condicionadas asociadas con un juego, como tirar las piezas de juegos de construcción dentro de un cubo, insertar anillas o completar un rompecabezas. Esta técnica se puede emplear para obtener una audiometría fiable en el niño en edad preescolar. Para aquellos que no sean capaces o no quieran repetir claramente las palabras durante la determinación del URH y las pruebas de inteligibilidad, se pueden usar imágenes para señalar la respuesta.

Audiometría de refuerzo visual

En los niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 2,5 años se utiliza con frecuencia la **audiometría de refuerzo visual (ARV).** En esta técnica se observa si el niño gira la cabeza como respuesta a la activación de un juguete animado (mecánico) que actúa como reforzador. Si los niños están correctamente condicionados, al proporcionar sonidos asociados cuando se muestra el juguete visual, la ARV puede proporcionar una estimación fiable de la sensibilidad auditiva para tonos y sonidos del habla. En la mayoría de las aplicaciones de la ARV los sonidos se presentan mediante altavoces en un campo sonoro, de forma que no se obtiene una información *específica de cada oído* por separado. A menudo la valoración de un niño pequeño se diseña para descartar una hipoacusia que pudiera llegar a afectar al desarrollo del habla y del lenguaje. Cuando se obtienen como resultado niveles normales de respuesta en campo libre, esta prueba indica que el niño presenta suficiente capacidad auditiva para lograr tal desarrollo, a pesar de que es posible que el grado de audición en ambos oídos sea diferente.

Audiometría de observación conductual

La **audiometría de observación conductual** usada como estrategia de cribado en niños menores de 5 meses, se limita a respuestas no condicionadas y reflejas ante sonidos de prueba complejos (sin especificidad de frecuencia), como el ruido, el habla o la música presentados mediante el empleo de señales calibradas procedentes de un altavoz o fuentes de sonido no calibradas. Los niveles de respuesta pueden variar ampliamente en un mismo lactante y entre los distintos niños, y no suelen representar una estimación fiable de la sensibilidad auditiva.

La evaluación de un niño con sospecha de hipoacusia no se completa hasta que se obtienen para cada oído los umbrales para tonos puros y el URH (es decir, una audiometría fiable). La audiometría de observación conductual y la ARV en pruebas realizadas con sonidos en campo libre ofrecen una estimación de la sensibilidad auditiva en el *oído mejor*.

Pruebas de inmitancia acústica

Constituyen un elemento habitual en la batería de pruebas audiológicas clínicas y dentro de ellas se incluye la timpanometría. Son una técnica de evaluación objetiva muy útil que proporciona información sobre el estado del oído medio. La timpanometría puede realizarse en la consulta del médico y es de gran ayuda para el diagnóstico y el tratamiento de la OM con derrame (OMD), que es una causa frecuente de hipoacusia leve a moderada en los niños pequeños.

Timpanometría

Esta técnica proporciona una gráfica de la capacidad del oído medio para transmitir (admitancia o distensibilidad) o impedir el paso de la energía sonora (impedancia) en función de la presión del aire existente en el conducto auditivo externo. Debido a que la mayoría de los instrumentos para medir la inmitancia miden en realidad la admitancia acústica, se utilizará aquí el término *admitancia*. Los principios se aplican con independencia de cuáles sean las unidades de medida utilizadas.

Se introduce una sonda en la entrada del conducto auditivo externo, de forma que se obtenga un cierre hermético del mismo. La sonda varía la presión del aire, emite un tono y mide el nivel de presión del sonido en el conducto auditivo a través del dispositivo acoplado. La presión del sonido medida en el conducto auditivo en comparación con la intensidad conocida de la señal de la sonda se emplea para estimar la admitancia acústica del conducto auditivo y del sistema del oído medio. La admitancia puede expresarse en una unidad denominada milimho (mmho) o como volumen de aire (ml) con una admitancia acústica equivalente. La prueba se realiza de forma que se pueda estimar el volumen de aire encerrado entre el extremo de la sonda y la MT. La admitancia acústica de este volumen de aire se resta de la admitancia total obtenida, para conseguir así una medida de la admitancia del sistema del oído medio por separado. La estimación del volumen del conducto auditivo tiene también una utilidad diagnóstica, ya que un volumen anormalmente elevado es compatible con una abertura en la MT (p. ej., debida a una perforación o por un tubo transtimpánico de ventilación).

Con la eliminación de la admitancia de la masa de aire del conducto auditivo externo se supone que la restante refleja de manera exacta la admitancia de la totalidad del sistema del oído medio. Su valor está controlado en gran parte por la dinámica de la MT. Las anomalías de ésta pueden determinar la forma de los timpanogramas y ocultar la existencia de alteraciones al otro lado del tímpano. Además, la frecuencia del tono de la sonda, la velocidad y la dirección del cambio de presión del aire, así como la presión del aire con la cual se inicia el timpanograma pueden influir en los resultados.

Cuando la presión del aire en el conducto auditivo es igual a la existente en el oído medio, el funcionamiento del sistema del oído medio es óptimo. Así, la presión del conducto auditivo a la cual se obtiene el mayor flujo de energía (admitancia) debe reflejar de modo razonable la presión del aire que existe en el espacio del oído medio. Esta presión se determina mediante el establecimiento del **máximo de admitancia (pico)** en el timpanograma y la obtención de su valor sobre el eje *x*. El valor sobre el eje *y* del pico del timpanograma es una estimación del pico de admitancia basada en la timpanometría de admitancia (tabla 637-8). Este valor máximo se denomina a veces **admitancia acústica estática,** aunque su valoración se realice mediante una medida dinámica.

Tabla 637-8 Valores normales de admitancia máxima estática para niños y adultos usando un tono de 226 Hz en la sonda

		Velocidad de variación de la presión del aire	
GRUPO DE EDAD	**ADMITANCIA (ml)**	**≤50 daPa/s***	**200 daPa/s†**
Niños (3-5 años)	Límite inferior	0,30	0,36
	Mediana	0,55	0,61
	Límite superior	0,90	1,06
Adultos	Límite inferior	0,56	0,27
	Mediana	0,85	0,72
	Límite superior	1,36	1,38

*La medida del volumen del conducto auditivo externo se basa en la admitancia en el extremo más bajo del timpanograma.

†La medida del conducto auditivo externo se basa en la admitancia en el extremo más bajo del timpanograma para niños y en +200 daPa para adultos.

daPa, decaPascales.

Adaptada de Margolis RH, Shanks JE: Tympanometry: basic principles of clinical application. En Rintelman WS, editor: Hearing assessment, *2.ª ed., Austin, 1991, PRODED, págs. 179–245.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Timpanometría en la otitis media con derrame

Los niños que tienen OMD presentan con frecuencia unos valores máximos de admitancia reducidos o unos máximos de presión timpanométrica muy negativos (v. fig. 640-5*C* en cap. 640). Sin embargo, para el diagnóstico de la existencia de derrame, la medida timpanométrica que presenta mayor sensibilidad y especificidad es la forma del timpanograma, más que su presión o admitancia máximas. A esta forma se le llama a veces gradiente timpanométrico o anchura, y mide el grado de redondez o la **forma de pico** del timpanograma. Cuanto más redondeado sea el pico (o «plano» en el caso de ausencia del mismo), mayor es la probabilidad de que exista un derrame (v. fig. 640-5*B* en cap. 640). Es esencial conocer qué instrumento se ha utilizado, ya que algunos calculan automáticamente el gradiente, pero otros no.

Prueba del reflejo acústico

La **prueba del reflejo acústico** forma parte también de la batería de pruebas de inmitancia. Cuando existe un funcionamiento correcto del oído medio, la admitancia de la MT se modifica con la activación de los músculos del estribo y tensor del tímpano. En los oídos sanos, el reflejo estapedial aparece tras la exposición a sonidos intensos. Los instrumentos de admitancia están diseñados para presentar señales de activación del reflejo (tonos puros de distintas frecuencias o ruido), tanto para el oído ipsilateral como contralateral, mientras se determina la admitancia. Los cambios muy pequeños de admitancia que guardan una relación temporal con las presentaciones de la señal se consideran el resultado de los reflejos de los músculos del oído medio. La ausencia de cambios de admitancia puede ocurrir cuando la hipoacusia es suficiente para impedir que la señal llegue al grado de intensidad necesario para provocar el reflejo, o cuando existe un trastorno del oído medio que afecte a la capacidad del oído para determinar una pequeña variación en la admitancia. Por lo general, los reflejos están ausentes en aquellas HC con un sistema de transmisión anómalo; por tanto, la prueba del reflejo acústico es una prueba útil en el diagnóstico diferencial de los trastornos auditivos. También se emplea para la valoración de las HNS y de la integridad de los componentes neurológicos del arco reflejo, incluidos los nervios craneales VII y VIII.

Potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo (PEAT)

La prueba de PEAT se usa para el cribado de problemas auditivos en recién nacidos, para confirmar una hipoacusia en niños pequeños, para obtener una información específica de cada oído en niños pequeños y para evaluar la audición en niños que, por cualquier motivo, no colaboran en los métodos de las pruebas conductuales. También tiene un papel destacado en el diagnóstico de la disfunción auditiva y de los trastornos del sistema nervioso auditivo. La prueba de PEAT es un registro a distancia de las descargas eléctricas mínimas de múltiples neuronas. Por tanto, el estímulo debe ser capaz de provocar la descarga simultánea del gran número de neuronas involucradas. Se deben usar estímulos que tengan un inicio muy rápido, como clics o ráfagas de tonos. Por desgracia, el inicio rápido necesario para crear una respuesta auditiva evocada del tronco del encéfalo que sea medible provoca también que la energía se propague en varias frecuencias, con lo que se reduce la especificidad de la respuesta frente a la frecuencia.

El resultado de los PEAT no se altera por la sedación ni por la anestesia general. En los lactantes y niños de entre 4 meses y 4 años se realiza rutinariamente una sedación para minimizar las interferencias eléctricas causadas por la actividad muscular durante la prueba. Los PEAT también se pueden realizar en el quirófano, mientras el niño está anestesiado para otra intervención quirúrgica. Los niños menores de 4 meses pueden dormir durante un período lo bastante prolongado tras las tomas para permitir la realización de los PEAT.

Los PEAT se registran en forma de 5 a 7 ondas. Las ondas I, III y V se pueden obtener de manera uniforme en todos los grupos de edad; las ondas II y IV aparecen de forma menos constante. La latencia de cada onda (tiempo que transcurre entre el inicio del estímulo y la aparición del pico de la onda) aumenta, y la amplitud disminuye con las reducciones de la intensidad del estímulo o el volumen; la latencia también disminuye a medida que aumenta la edad, de forma que las ondas precoces alcanzan unos valores de latencia propios de la edad adulta antes que las ondas tardías.

Los PEAT tienen dos aplicaciones principales en pediatría. En primer lugar, como prueba audiométrica, informan sobre la capacidad del sistema auditivo periférico para transmitir la información al nervio auditivo y más allá del mismo. En segundo lugar, para el diagnóstico diferencial o el seguimiento de las enfermedades del SNC. Para su utilidad audiométrica, el objetivo se centra en encontrar la mínima intensidad del estímulo que proporcione unos PEAT observables. La representación gráfica de la latencia en relación con la intensidad de las diversas ondas también es de utilidad en el diagnóstico diferencial de los trastornos auditivos. Una ventaja que se obtiene con la prueba de PEAT en la valoración auditiva es que permite estimar los umbrales específicos para cada oído en lactantes y en pacientes difíciles de explorar. Los umbrales obtenidos mediante PEAT con estímulos de tipo clic se correlacionan mejor con los umbrales de la AOC para las frecuencias más altas (1.000-4.000 Hz); la sensibilidad para las frecuencias bajas requiere estímulos diferentes (como ráfagas de tonos o clics filtrados) o el uso de enmascaramiento, aunque ninguna de estas medidas aísla en todos los casos la región de baja frecuencia de la cóclea, lo que puede afectar a su interpretación.

La prueba de PEAT no evalúa «la audición». Refleja las respuestas eléctricas auditivas neuronales que se pueden correlacionar con los umbrales auditivos conductuales, pero un resultado normal sólo sugiere que el sistema auditivo, hasta el nivel del mesencéfalo, responde al estímulo empleado. A la inversa, el no poder provocar unos PEAT indica un trastorno en la respuesta sincrónica del sistema, pero no significa que el niño «no oiga». La respuesta conductual al sonido es normal en casos en los que no se pueden obtener PEAT, como ocurre en las neuropatías desmielinizantes. La prueba se puede emplear para inferir si existe un trastorno del sistema auditivo y a qué nivel se localiza.

Las hipoacusias que son súbitas, progresivas o unilaterales son indicaciones para la realización de PEAT. Aunque se cree que las diferentes ondas reflejan la actividad en niveles cada vez más rostrales del sistema auditivo, no se ha determinado con precisión cuáles son los generadores nerviosos de la respuesta. Cada onda de PEAT que aparece tras las ondas precoces es, probablemente, el resultado de una descarga nerviosa a muchos niveles del sistema, y cada nivel del sistema probablemente contribuya también a producir varias ondas. Los estímulos en forma de clics de alta intensidad se utilizan para los estudios neurológicos. Se examina la morfología de la respuesta y las latencias de las ondas e interondas, comparándolas a los patrones de referencia para cada edad. El retraso o la ausencia de las ondas en la prueba de PEAT tiene, a menudo, una relevancia diagnóstica.

Las respuestas evocadas auditivas del tronco, así como otras respuestas eléctricas, son extremadamente complejas y difíciles de interpretar. Muchos factores, como el diseño de los equipos y su calibración, el entorno, el grado y la configuración de la hipoacusia, así como las características propias del paciente, pueden influir en la calidad del registro. Por tanto, la medición y la interpretación de la actividad electrofisiológica y su posible relación con la audición deben quedar a cargo de audiólogos cualificados para evitar el riesgo de que conclusiones falsas o equivocadas puedan afectar a la asistencia del paciente.

Otoemisiones acústicas

Durante la audición normal, las OEA se originan en las células ciliadas de la cóclea y se pueden percibir mediante un proceso de amplificación sensible. Se desplazan desde la cóclea, a través del oído medio, hasta el conducto auditivo externo, donde pueden detectarse mediante el empleo de micrófonos en miniatura. Las OEA evocadas transitorias (OEAET) se pueden usar para comprobar la integridad de la cóclea. En el período neonatal, el registro de las OEA puede realizarse durante el sueño natural y las OEAET se pueden utilizar como prueba de cribado en lactantes y niños con un nivel de hipoacusia de 30 dB de pérdida. La realización de esta prueba es menos laboriosa y menos complicada que la de PEAT y más sensible que las pruebas auditivas conductuales realizadas a los niños pequeños. Las OEAET están reducidas o ausentes en presencia de varias disfunciones del oído medio e interno. Así, están ausentes en los pacientes que tienen una hipoacusia superior a 30 dB, por lo que no se pueden usar en estos casos para determinar el umbral auditivo; detectan más bien si existe capacidad auditiva por encima de los 30-40 dB. Algunas enfermedades, como la OM o anomalías congénitas de las estructuras del oído medio, reducen la transferencia de las OEAET, y pueden indicar erróneamente la existencia de un trastorno auditivo de origen coclear. Si se sospecha una hipoacusia por la ausencia de OEA, se deben explorar los oídos para descartar la existencia de alguna alteración y realizar entonces unos PEAT para confirmar e identificar el tipo, el grado y la lateralidad de dicha hipoacusia.

booksmedicos.org

Tabla 637-9 Calendario recomendado de vacunación antineumocócica para personas con implantes cocleares

EDAD A LA QUE SE ADMINISTRÓ LA PRIMERA DOSIS DE PCV13 (MESES)*	SERIE INICIAL DE PCV13	DOSIS ADICIONAL DE PCV13	DOSIS DE PPV23
2-6	3 dosis a intervalos de 2 meses†	1 dosis a los 12-15 meses de edad‡	Indicada a partir de los 24 meses de edad§
7-11	2 dosis a intervalos de 2 meses†	1 dosis a los 12-15 meses de edad‡	Indicada a partir de los 24 meses de edad§
12-23	2 dosis a intervalos de 2 meses¶	No indicada	Indicada a partir de los 24 meses de edad§
24-59	2 dosis a intervalos de 2 meses¶	No indicada	Indicada§
≥60	No indicada‖	No indicada‖	Indicada

*Está indicado un calendario con un número reducido de la vacuna conjugada antineumocócica de 13 valencias total (PCV13) si el niño comienza de forma tardía la vacunación o si ésta es incompleta. Los niños con un período de interrupción de las vacunas deberían vacunarse según el calendario de actualización (v. cap. 182).
†Para los niños vacunados antes del año de edad el intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas.
‡La dosis adicional debería administrarse a partir de las 8 semanas después de haber completado la serie primaria.
§Los niños menores de 5 años deberían completar la serie PCV13 primero; la vacuna polisacárida antineumocócica de 23 valencias debería administrarse a niños a partir de 24 meses de edad al menos 8 semanas después de la última dosis de PCV13 (v. cap. 182). (Comité Asesor sobre Prácticas de Vacunación de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Preventing pneumococcal disease among infants and young children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP], *MMWR Recomm Rep* 49[RR-9]:1–35, 2000, y Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine [PCV13] and recommendations for use among children—Advisory Committee on Inmunization Practices [ACIP], 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59(9);258–261, 2010.)
¶El intervalo mínimo entre dosis es de 8 semanas.
‖La PCV13 no suele recomendarse en niños a partir de los 5 años.
PCV, vacuna neumocócica conjugada; PPV, vacuna neumocócica polisacárida.
Del Comité Asesor sobre Prácticas de Vacunación de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Pneumococcal vaccination for cochlear implant candidates and recipients: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, MMWR Morb Mortal Wkly Rep *52(31):739–740, 2003.*

Reflectometría acústica

En esta prueba, un instrumento portátil se coloca cerca de la entrada del conducto auditivo del niño y se emite un sonido de 80 dB de intensidad y cuya frecuencia varía entre 2.000 y 4.500 Hz, en un período de tiempo de 100 milisegundos. El instrumento mide el nivel total de sonido reflejado y transmitido. Algunos médicos encuentran útil este dispositivo como ayuda para indicar la presencia o ausencia de líquido en el oído medio, y se ha comercializado una versión para los padres como sistema de seguimiento del derrame líquido en el oído medio. El instrumento no proporciona ninguna información sobre la audición, pero se debe proceder a una evaluación audiométrica si sugiere la presencia crónica de derrame.

TRATAMIENTO

La aplicación del cribado auditivo universal en numerosos países ha permitido que el diagnóstico precoz y el tratamiento de la hipoacusia infantil sean unas medidas frecuentes. Se puede evaluar la hipoacusia incluso en niños muy pequeños, y debería hacerse si los progenitores sospechan un problema. Cualquier niño con un factor de riesgo conocido para padecer una hipoacusia debería evaluarse en los primeros 6 meses de vida.

Una vez que se identifica la existencia de una hipoacusia es necesario realizar una evaluación completa del desarrollo, así como del habla y del lenguaje del niño. En todas las etapas de la evaluación, el tratamiento o la rehabilitación se necesita asesorar e implicar a los padres. Una HC se puede corregir a menudo mediante el tratamiento de un derrame del oído medio (p. ej., mediante la inserción de tubos transtimpánicos de ventilación) o la corrección quirúrgica del mecanismo de transmisión que se encuentre alterado. Los niños con HNS deben ser valorados por un audiólogo pediátrico por si necesitan usar una prótesis auditiva. Estos dispositivos de ayuda auditiva pueden ser adaptados a niños incluso de tan sólo 2 meses. Las pruebas convincentes obtenidas en el programa de cribado de la hipoacusia de Colorado indican que el diagnóstico y la amplificación antes de los 6 meses de edad marcan una gran diferencia en las capacidades lingüísticas y del habla en los niños afectados, en comparación con los casos en los que dicho diagnóstico y la adaptación de prótesis se realizan después de esa edad. En estos niños es necesario realizar pruebas audiológicas repetidas para verificar de forma fiable el grado de hipoacusia y realizar un reajuste en el empleo de la prótesis auditiva.

En los lactantes y niños pequeños que padecen una hipoacusia profunda congénita o prelocutiva se pueden adaptar **implantes cocleares multicanal** (v. fig. 637-4). Estos implantes soslayan la lesión del órgano de Corti y producen una estimulación del nervio auditivo mediante un micrófono externo y un procesador de señal que digitaliza los estímulos auditivos, convirtiéndolos en impulsos de radiofrecuencia. La implantación coclear antes de los 2 años de edad (e incluso antes del año) mejora la audición y el habla, y permite que más del 90% de los niños se integren en la enseñanza convencional. La mayoría de ellos desarrolla una percepción auditiva y unas habilidades de lenguaje oral adecuadas para su edad.

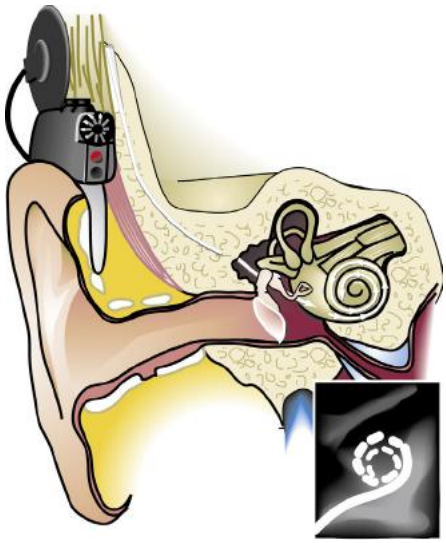

Figura 637-4 **Todos los implantes cocleares comparten los componentes esenciales, consistentes en el micrófono, el procesador del lenguaje y la bobina transmisora, que aparecen en posición retroauricular en este diagrama.** El micrófono/procesador del lenguaje capta los sonidos ambientales y los convierte en señales codificadas digitalizadas, que se envían a la bobina transmisora para que los transmita a través de la piel hasta el dispositivo implantado en el cráneo. El dispositivo interno convierte el código en señales electrónicas, que se trasmiten a la serie de electrodos insertados en la cóclea. El recuadro muestra el aspecto radiográfico de la serie de electrodos de estimulación. *(Reproducida con autorización de MED-EL Corporation, Innsbruck, Austria. De Smith RJH, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children, Lancet 365:879–890, 2005.)*

Una complicación grave de los implantes cocleares es una incidencia excesivamente elevada de meningitis neumocócica. Todos los niños en quienes se realice un implante coclear deben vacunarse con la vacuna neumocócica polivalente PCV13 (tabla 637-9).

Existe una gran controversia sobre cuál es el mejor enfoque educativo para los niños con una hipoacusia significativa. Dado que vivimos en un mundo en el que predomina el lenguaje hablado, algunos autores han recomendado un enfoque únicamente auditivo y oral para la rehabilitación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

auditiva. Sin embargo, debido a que los niños con deficiencia auditiva suelen desarrollar sus capacidades de comunicación con lentitud, muchos autores recomiendan una técnica de comunicación total que, dependiendo de las necesidades individuales de cada niño, emplea una mezcla de lenguaje de signos, labiolectura, prótesis auditivas y el habla. El programa adecuado para cada niño depende del paciente, de la familia y de los recursos disponibles.

El tratamiento de la **HNS súbita idiopática** es controvertido y ha consistido en prednisona oral, perfusión de dexametasona intratimpánica (también denominada transtimpánica) o una combinación de ambas; puede que la última combinación sea la más útil, aunque los datos no son concluyentes.

CONSEJO GENÉTICO

Las familias de los niños diagnosticados de una HNS, o de un síndrome asociado con una HNS y/o una HC, deberían considerar el consejo genético, mediante el que se les informará de la probabilidad de que se produzca un diagnóstico similar en futuros embarazos. El genetista también puede ayudar en la evaluación y en la realización de pruebas adicionales en los pacientes con hipoacusia para establecer el diagnóstico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 638

Malformaciones congénitas

Joseph Haddad Jr. y Sarah Keesecker

El oído externo y medio, que se originan del primer y segundo arcos y surcos branquiales, se desarrollan a lo largo de la pubertad, pero el oído interno, que procede del otocisto, alcanza el tamaño y la forma del adulto a mediados del desarrollo fetal. De los huesecillos, el martillo y el yunque se derivan del primer y segundo arcos branquiales, mientras que el estribo procede del segundo arco y de la cápsula ótica. Los huesecillos alcanzan la forma y el tamaño de la edad adulta en la 15.ª semana del embarazo en el caso del martillo y el yunque, y el estribo lo hace en la 18.ª semana. Aunque el pabellón auricular, el conducto auditivo externo y la membrana timpánica (MT) continúan creciendo después del nacimiento, las anomalías congénitas de estas estructuras se producen durante la primera mitad de la gestación. Las malformaciones del oído externo y medio se pueden asociar con anomalías renales graves, disostosis mandibulofacial, microsomía hemifacial y otras malformaciones craneofaciales. Las anomalías del nervio facial se pueden asociar a cualquiera de las anomalías congénitas del oído y del hueso temporal. Las que aparecen en el oído externo y medio también pueden asociarse con anomalías del oído interno y producir tanto una hipoacusia conductiva (HC) como neurosensorial (HNS).

Los problemas congénitos del oído pueden ser leves y tener una repercusión esencialmente estética, o graves, en cuyo caso afectan al aspecto y a la función. Cualquier niño que nazca con una malformación del pabellón auricular, del conducto auditivo externo o de la MT debe ser sometido a una evaluación audiológica completa en el período neonatal. Las pruebas de imagen son necesarias para realizar la evaluación y aplicar el tratamiento; en los pacientes con otras anomalías craneofaciales, un enfoque multidisciplinario con otros especialistas puede ayudar a orientar el tratamiento.

MALFORMACIONES DEL PABELLÓN AURICULAR

Las malformaciones graves del oído externo son poco comunes, pero las deformidades leves son frecuentes. Las anomalías aisladas del oído externo aparecen en alrededor del 1% de los niños. La existencia de una depresión en forma de *sinus* inmediatamente por delante del hélix y por encima del trago puede corresponder a un quiste o una fístula con revestimiento epidérmico. Estas anomalías son bastante frecuentes, con una incidencia de aproximadamente 8 de cada 1.000 niños, y pueden aparecer de forma unilateral, bilateral y familiar. Sólo requieren extirpación quirúrgica en caso de presentar infecciones repetidas. Los apéndices cutáneos accesorios, que aparecen con una incidencia de 1-2/1.000 nacidos vivos, se pueden extirpar por motivos estéticos mediante la simple ligadura si están fijados por un pedículo fino; pero si éste es ancho o contiene cartílago, este defecto debe corregirse quirúrgicamente. Una oreja excesivamente prominente o en «asa» se origina por la falta de curvatura del cartílago que forma el antihélix. Se puede mejorar su aspecto estético en el período neonatal aplicando un armazón rígido (a veces se usa alambre de estaño) que se fija mediante tiras de esparadrapo a la oreja, debiéndolo llevar colocado durante semanas o meses. La corrección estética mediante otoplastia se puede realizar en niños a partir de los 5 años, ya que en ese momento la oreja ha alcanzado alrededor del 80% del tamaño de la del adulto.

El término **microtia** puede referirse tanto a anomalías mínimas del tamaño, la forma y la localización de la oreja y del conducto auditivo externo, como a anomalías mayores con la existencia tan sólo de pequeños restos de piel y cartílago y la ausencia total del orificio externo del conducto auditivo; la **anotia** indica la ausencia total del pabellón y del conducto auditivo. La microtia puede tener una predisposición genética o ambiental. Se han identificado varias formas hereditarias de microtia que presentan una herencia mendeliana autosómica dominante o recesiva. Además, se han descrito algunas formas secundarias a aberraciones cromosómicas. La mayoría de los genes responsables que se han identificado son genes homeobox. Los oídos micróticos presentan, por lo general, una situación más anterior e inferior que las orejas normales, y la localización y función del nervio facial también pueden ser anómalas. La corrección quirúrgica de la microtia se indica tanto por razones estéticas como funcionales, ya que los niños que conservan restos auriculares pueden llevar gafas, prótesis auditivas o pendientes y sentir que tienen un aspecto más normal. Cuando la microtia es muy marcada, en algunos pacientes se puede optar por la creación y adaptación de una oreja protésica, que estéticamente es muy parecida a la real. Las técnicas quirúrgicas para corregir la microtia grave suponen la realización de procedimientos en varias fases, que incluyen el tallado y el trasplante de injertos de cartílago costal autólogo y la realización de colgajos de tejidos blandos locales. La reconstrucción estética del pabellón auricular se acostumbra a hacer entre los 5 y los 7 años, y se realiza antes de la reparación de la atresia del conducto auditivo en los niños que precisan esta corrección quirúrgica.

ESTENOSIS Y ATRESIA CONGÉNITAS DEL CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO

La estenosis o la atresia del conducto auditivo externo a menudo se asocia con malformaciones del pabellón auricular y del oído medio. Las malformaciones pueden presentarse de forma aislada o formar parte de un síndrome genético. Por ejemplo, el conducto auditivo presenta estenosis en la trisomía 21 y la estenosis o atresia del conducto auditivo externo es frecuente en el síndrome branquiooculofacial, donde causa HC. Estos niños deben ser sometidos a una evaluación audiométrica lo antes posible. La mayoría de los niños que presentan una HC significativa secundaria a una atresia bilateral usan prótesis auditivas de conducción ósea durante los primeros años de vida. La TC y la RM del hueso temporal son muy útiles para el diagnóstico, la evaluación y la planificación quirúrgica. Los casos leves de estenosis del conducto auditivo no requieren la realización de una ampliación quirúrgica, excepto cuando el paciente desarrolle una otitis externa crónica o una impactación considerable de cerumen que afecte a la audición.

La cirugía reconstructiva del conducto auditivo y del oído medio para tratar la atresia se indica generalmente en niños mayores de 5 años con deformidades bilaterales que producen una HC significativa. El propósito de esta cirugía reconstructiva es mejorar la audición hasta el punto de que el niño no necesite el uso de una prótesis auditiva, o lograr un conducto y un pabellón auricular que permitan al niño beneficiarse del uso de una prótesis auditiva de conducción aérea. Los resultados auditivos en la plastia de la atresia oscilan de buenos a excelentes. Es necesaria la constatación mediante TC de la existencia de un espacio adecuado en el oído medio y en la mastoides, así como la existencia de huesecillos para la realización de la cirugía reconstructiva, además de tener en cuenta la posición del nervio facial, que en estos niños presenta a menudo una localización anómala (fig. 638-1). El uso de prótesis auditivas osteointegradas es una alternativa segura, fiable y de bajo riesgo a la plastia de la atresia y los resultados auditivos suelen ser excelentes. Las prótesis auditivas osteointegradas también pueden ser útiles para la rehabilitación de los resultados no óptimos de la plastia de la atresia. Estos aparatos están aprobados por la Food and Drug Administration estadounidense para su implantación quirúrgica en niños a partir de 5 años; antes de esta edad pueden utilizarse

booksmedicos.org

Bibliografía

Avettand-Fenoël V, Marlin S, Vauloup-Fellous C, et al: Congenital cytomegalovirus is the second most frequent cause of bilateral hearing loss in young French children, *J Pediatr* 162:593-599, 2013.

Baranano CF, Sweitzer RS, Mahalak ML, et al: The management of myringotomy tubes in pediatric cochlear implant recipients, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136(6):557-560, 2010.

Battelino S, Repic Lampret B, Zargi M, et al: Novel connexin 30 and connexin 26 mutational spectrum in patients with progressive sensorineural hearing loss, *J Laryngol Otol* 126:763-769, 2012.

Biernath KR, Reefhuis J, Whitney CG, et al: Bacterial meningitis among children with cochlear implants beyond 24 months after implantation, *Pediatrics* 117:284-289, 2006.

Bitner-Glindzicz M, Rahman S: Ototoxicity caused by aminoglycosides, *BMJ* 335:784-785, 2007.

Bonnet C, El-Amraoui A: Usher syndrome (sensorineural deafness and retinitis pigmentosa): pathogenesis, molecular diagnosis and therapeutic approaches, *Curr Opin Pediatr* 25:42-49, 2012.

Brownstein Z, Avraham KB: Deafness genes in Israel: implications for diagnostics in the clinic, *Pediatr Res* 66:128-134, 2009.

Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V, et al: Sudden hearing loss and MTHFR 677C > T/1298A > C gene polymorphisms, *Genet Med* 7:206-208, 2005.

Centers for Disease Control and Prevention: Summary of 2009 National CDC EHDI Data http://www.cdc.gov/ncbddd/hearingloss/2009-data/2009_ehdi_hsfs_summary_508_ok.pdf

Chang RKR, Lan YT, Silka MJ, et al: Genetic variants for long QT syndrome among infants and children from a statewide newborn hearing screening program cohort, *J Pediatr* 164:590-595, 2014.

Choi KY, Schimmenti LA, Jurek AM, et al: Detection of cytomegalovirus DNA in dried blood spots of Minnesota infants who do not pass newborn hearing screening, *Pediatr Infect Dis J* 28:1095-1098, 2009.

Declau F, Boudewyns A, Van den Ende J, et al: Etiologic and audiologic evaluations after universal neonatal hearing screening: analysis of 170 referred neonates, *Pediatrics* 121:1119-1126, 2008.

Fellinger J, Holzinger D, Pollard R: Mental health of deaf people, *Lancet* 379:1037-1044, 2012.

Fugazzola L, Cerutti N, Mannavola D, et al: Differential diagnoses between Pendred and pseudo-Pendred syndromes: clinical, radiologic, and molecular studies, *Pediatr Res* 51:479-484, 2002.

Gates GA, Miyamoto RT: Cochlear implants, *N Engl J Med* 349:421-423, 2003.

Harlor AD Jr, Bower C: Clinical report—hearing assessment in infants and children: recommendations beyond neonatal screening, *Pediatrics* 124:1252-1263, 2009.

Hinson JT, Fantin VR, Schönberger J, et al: Missense mutations in the BCS1L gene as a cause of Björnstad syndrome, *N Engl J Med* 356:809-819, 2007.

Huang XY, Tay GS, Wansaicheong GKL, et al: Preauricular sinus, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133:65-68, 2007.

Ioannis P, Georgios K, Alexandra K, et al: Pseudohypacusis: the most frequent etiology of sudden hearing loss in children, *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266:1857-1861, 2009.

Kimani JW, Buchman CA, Booker JK, et al: Sensorineural hearing loss in a pediatric population, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136(10):999-1004, 2010.

Korver AMH, Konings S, Dekker FW, et al: Newborn hearing screening vs later hearing screening and developmental outcomes in children with permanent childhood hearing impairment, *JAMA* 304(15):1701-1708, 2010.

Krai A, O'Donoghue GM: Profound deafness in childhood, *N Engl J Med* 363(15):1438-1450, 2010.

Lovett RES, Kitterick PT, Hewitt CE, et al: Bilateral or unilateral cochlear implantation for deaf children: an observational study, *Arch Dis Child* 95:107-112, 2010.

Mac Ardle B, Bitner-Glindzicz M: Investigation of the child with permanent hearing impairment, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 95:14-23, 2010.

Marti R, Nascomento A, Colomer J, et al: Hearing loss in a patient with the myopathic form of mitochondrial DNA depletion syndrome and a novel mutation in the TK2 gene, *Pediatr Res* 68:151-154, 2010.

Mehra S, Eavey RD, Keamy DG Jr: The epidemiology of hearing impairment in the United States: newborns, children, and adolescents, *Otolaryngol Head Neck Surg* 140:461-472, 2009.

Mencía A, Modamio-Høybjør S, Redshaw N, et al: Mutations in the seed region of human miR-96 are responsible for nonsyndromic progressive hearing loss, *Nat Genet* 41:609-613, 2009.

Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening—a silent revolution, *N Engl J Med* 354:2151-2164, 2006.

Nikolopoulos TP, Archbold SM, O'Donoghue GM: Does cause of deafness influence outcome after cochlear implantation in children? *Pediatrics* 118:1350-1356, 2006.

Nikolopoulos TP, Dyar D, Archbold S, et al: Development of spoken language grammar following cochlear implantation in perlingually deaf children, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130:629-633, 2004.

Niparko JK, Tobey EA, Thal DJ, et al: Spoken language development in children following cochlear implantation, *JAMA* 303:1498-1506, 2010.

Olusanya BO, Somefun AO, Swanepoel de W: The need for standardization of methods for worldwide infant hearing screening: a systematic review, *Laryngoscope* 118:1830-1836, 2008.

O'Malley MR, Haynes DS: Sudden hearing loss, *Otolaryngol Clin North Am* 41:633-649, 2008.

Pagnini I, Zannin ME, Vittadello F, et al: Clinical features and outcome of Cogan syndrome, *J Pediatr* 160:303-307, 2012.

Piccirillo JF: Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss, *JAMA* 305:2114-2115, 2011.

Quintanilla-Dieck MD, Artunduaga M, Eavey RD: Intentional exposure to loud music: the second MTV.com survey reveals an opportunity to educate, *J Pediatr* 155:550-555, 2009.

Rabinowitz PM: Hearing loss and personal music players, *BMJ* 341:57-58, 2010.

Ramsden RT: Prognosis after cochlear implantation, *BMJ* 328:419-420, 2004.

Roth D, Hildesheimer M, Bardenstein S, et al: Preauricular skin tags and ear pits are associated with permanent hearing impairment in newborns, *Pediatrics* 122:e884-e890, 2008.

Rubin LG, Papsin B, Committee on Infectious Diseases and Section on Otolaryngology—Head and Neck Surgery: Policy statement—cochlear implants in children: surgical site infections and prevention and treatment of acute otitis media and meningitis, *Pediatrics* 126:381-391, 2010.

Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, et al: Sudden sensorineural hearing loss, *Lancet* 375:1203-1211, 2010.

Schultz JM, Yang Y, Caride AJ, et al: Modification of human hearing loss by plasma-membrane calcium pump PMCA2, *N Engl J Med* 352:1557-1564, 2005.

Sekhar DL, Rhoades JA, Longenecker AL, et al: Improving detection of adolescent hearing loss, *Arch Pediatr Adolesc Med* 165:1094-1100, 2011.

Shargorodsky J, Curhan SG, Curhan GC, et al: Change in prevalence of hearing loss in US adolescents, *JAMA* 304:772-778, 2010.

Sharma A, Ruscetta MN, Chi DH: Ophthalmologic findings in children with sensorineural hearing loss, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135:119-123, 2009.

Shearer AE, Smith RJH: Genetics: advances in genetic testing for deafness, *Curr Opin Pediatr* 24:679-686, 2012.

Svrakic M, Pathak S, Goldofsky E, et al: Diagnostic and prognostic utility of measuring tumor necrosis factor in the peripheral circulation of patients with immune-mediated sensorineural hearing loss, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 138:1052-1058, 2012.

Thomas MA, Der Kaloustian VM, Tewfik TL: Connexin mutation testing of children with nonsyndromic, autosomal recessive sensorineural hearing loss, *J Otolaryngol* 33:189-192, 2004.

Tunkel DE, Kerbavaz R, Smith B, et al: Hearing screening in children with skeletal dysplasia, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137:1236-1239, 2011.

US Preventive Services Task Force: Universal screening for hearing loss in newborns: US Preventive Services Task Force recommendation statement, *Pediatrics* 122:143-148, 2008.

Venail F, Sicard M, Piron JP, et al: Reliability and complications of 500 consecutive cochlear implantations, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:1276-1281, 2008.

Venail F, Vieu A, Artieres F, et al: Educational and employment achievements in perlingually deaf children who receive cochlear implants, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136:366-372, 2010.

Vogel I, Brug J, van der Ploeg CPB, et al: Strategies for the prevention of MP3-induced hearing loss among adolescents: expert opinions from a Delphi study, *Pediatrics* 123:1257-1262, 2009.

Waltzman SB, Roland T Jr: Cochlear implantation in children younger than 12 months, *Pediatrics* 16:487-493, 2005.

Watkin PM, Baldwin M: Identifying deafness in early childhood: requirements after the newborn hearing screen, *Arch Dis Child* 96:62-66, 2011.

Wei BPC, Clark GM, O'Leary SJ, et al: Meningitis after cochlear implantation, *BMJ* 335:1058, 2007.

Wilkins A, Prabhu SP, Huang L, et al: Frequent association of cochlear nerve canal stenosis with pediatric sensorineural hearing loss, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 138:383-388, 2012.

Wolf B, Spencer R, Gleason T: Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency, *Pediatrics* 140:242-246, 2002.

Yelverton JC, Dominguez LM, Chapman DA, et al: Risk factors associated with unilateral hearing loss, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139:59-63, 2013.

Young NM, Reilly BK, Burke L: Limitations of universal newborn hearing screening in early identification of pediatric cochlear implant candidates, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137:230-234, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

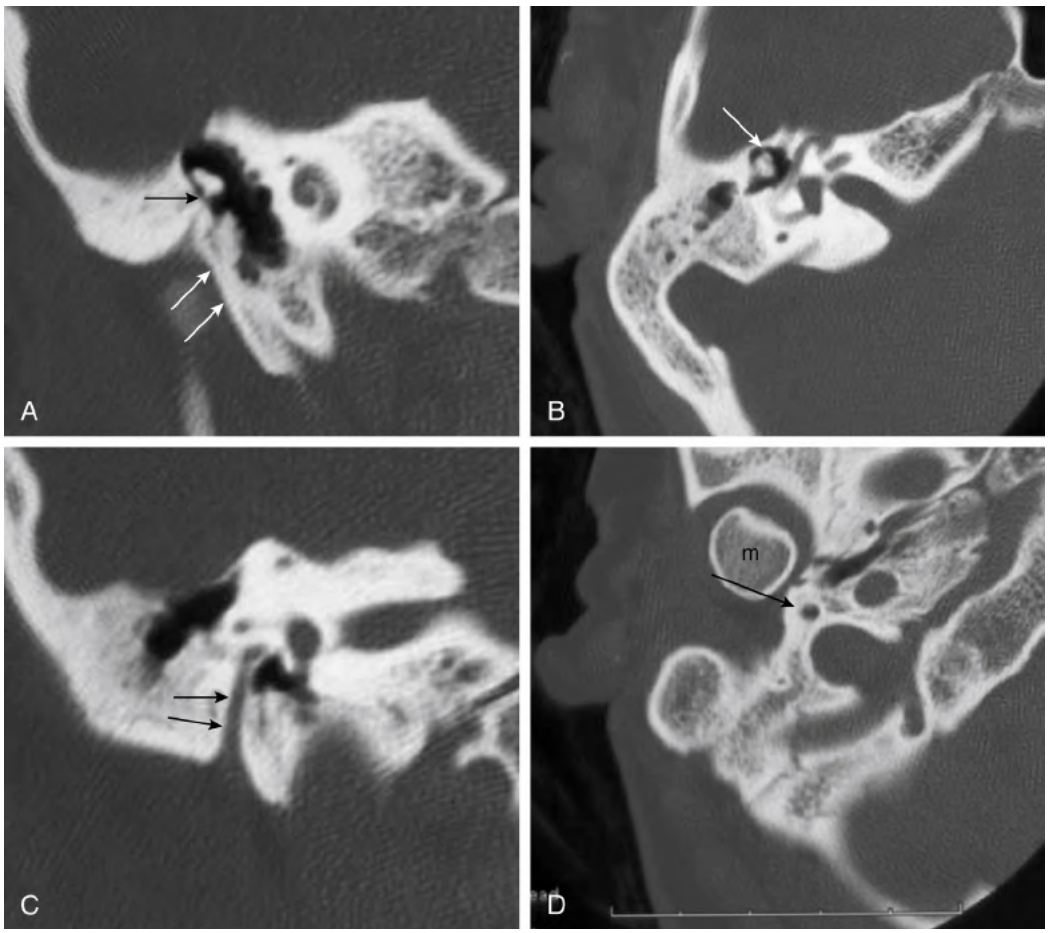

Figura 638-1 Atresia del conducto auditivo externo en TC. **A,** Corte coronal del oído derecho que muestra la ausencia de conducto auditivo externo y una lámina gruesa atrésica de hueso *(flechas blancas)*. El cuello del martillo está rotado y fusionado con la porción superior de la placa atrésica *(flecha negra)*. **B,** Corte axial a través del ático que muestra una masa osicular fusionada *(flecha)*. **C,** Corte coronal más posterior que **A** donde se observa el segmento mastoideo del nervio facial en una situación más anterior de lo normal *(flechas)*. **D,** Corte axial más inferior que **B** donde se observa el segmento mastoideo anteroposterior del nervio facial a nivel anterior *(flecha)*. Obsérvese la relación anormalmente estrecha con el cóndilo mandibular. *(De Faerber EN, Booth TN, Swartz JD. Temporal bone and ear. En Slovis TL, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, 11.ª ed., Filadelfia, 2008, Mosby, fig. 44-7, pág. 584.)*

con una cinta elástica alrededor de la cabeza. Los inconvenientes son una estética no muy buena (una prótesis auditiva osteointegrada consta de un tornillo de titanio visible y una prótesis auditiva que se encaja sobre él) y suele requerirse un cuidado de la herida frecuente.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL OÍDO MEDIO

Los niños pueden presentar anomalías congénitas del oído medio como un defecto aislado o asociadas a otras anomalías del hueso temporal, especialmente del conducto auditivo y de pabellón, o como parte de un síndrome. Los niños afectados suelen padecer una HC, pero pueden presentar formas mixtas de HC y de HNS. La mayoría de las malformaciones afecta a los huesecillos, especialmente al yunque. Otras anomalías menos comunes del oído medio, como la persistencia de la arteria estapedial, un bulbo de la yugular procidente y las anomalías de la forma y el volumen de la cavidad aérea del oído medio y de la mastoides, plantean problemas para el cirujano. Dependiendo del tipo de anomalía y de la presencia de otras alteraciones asociadas se puede considerar la corrección quirúrgica para mejorar la audición.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL OÍDO INTERNO

La identificación y clasificación de las anomalías congénitas del oído interno se han conseguido gracias a los avances en las técnicas de imagen, especialmente TC y RM. Se calcula que hasta un 20% de los niños con HNS puede presentar anomalías anatómicas identificables con TC o RM. Las malformaciones congénitas del oído interno se suelen asociar con una HNS de grado variable, desde leve hasta profunda. Estas malformaciones pueden aparecer de forma aislada o en asociación con otros síndromes, anomalías genéticas o alteraciones estructurales de la cabeza y el cuello. Los acueductos vestibulares dilatados se han identificado en asociación con HNS en los estudios de imagen; aunque no existe tratamiento para esta afección, puede asociarse con una HNS progresiva en algunos niños, por lo que su diagnóstico puede tener un valor pronóstico.

La **fístula perilinfática congénita** de la membrana de las ventanas oval o redonda se puede presentar como una HNS, fluctuante o progresiva, con o sin vértigo, y se asocia con frecuencia a anomalías congénitas del oído interno. La exploración del oído medio puede ser necesaria para confirmar el diagnóstico, ya que no existe ninguna prueba diagnóstica no quirúrgica que sea fiable. Las fístulas perilinfáticas pueden requerir su reparación para prevenir la posible diseminación de una infección desde el oído medio hasta el laberinto, para estabilizar una hipoacusia y para aliviar el cuadro de vértigo cuando éste existe.

COLESTEATOMA CONGÉNITO

El colesteatoma congénito (alrededor del 2% de todos los colesteatomas) es una lesión quística no neoplásica destructiva que aparece generalmente como una estructura quística, blanquecina y redondeada por dentro de una MT íntegra. Los quistes se localizan con mayor frecuencia en la porción anterosuperior del oído medio, aunque pueden presentarse también en otras localizaciones, incluida la propia MT o la piel del conducto auditivo. Los niños afectados no suelen tener antecedentes previos de otitis media. Una teoría común para explicar su patogenia sería que el quiste deriva de un resto congénito de tejido epitelial que persistiría más allá de la 33.ª semana de gestación, cuando normalmente debería desaparecer. Otras teorías incluyen la metaplasia epidermoide del oído medio, la entrada de epitelio epidermoide al interior del oído medio a través de un tímpano no íntegro, implantes ectodérmicos entre los restos del primer y segundo arcos branquiales, y restos epidermoides del líquido amniótico. La existencia de un colesteatoma congénito o adquirido debe sospecharse cuando se vea una bolsa de retracción

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

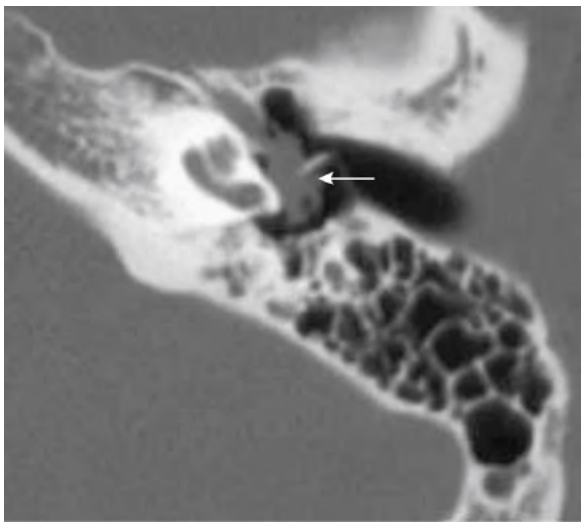

Figura 638-2 Colesteatoma congénito. TC axial del oído izquierdo que muestra una masa de tejidos blandos *(flecha)* en el oído medio. Esta masa se había detectado por otoscopia detrás de una membrana intacta. *(De Faerber EN, Booth TN, Swartz JD. Temporal bone and ear. En Slovis TL, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, 11.ª ed., Filadelfia, 2008, Mosby, fig. 44-31, pág. 598.)*

profunda, restos de queratina, una otorrea crónica, un tejido de granulación endoaural o la existencia de una masa por detrás de la MT o englobándola. Los restos de queratina del colesteatoma, además de actuar como un tumor benigno que provoca la destrucción local del hueso, constituyen un excelente medio de cultivo y pueden constituir un foco de infección causante de una otitis media crónica. Las posibles complicaciones son la erosión osicular con hipoacusia, la erosión ósea dentro del oído interno con aparición de vértigo o la exposición de la duramadre que da lugar a meningitis o abscesos cerebrales. El colesteatoma se debería extirpar quirúrgicamente tras una evaluación auditiva y una TC (fig. 638-2), junto con un tratamiento antibiótico apropiado. Suele recomendarse una reintervención a los 6-9 meses de la cirugía primaria para evitar una recidiva del proceso. Un estadio inicial más avanzado de la enfermedad, la erosión de los huesecillos, así como un colesteatoma que contacta o envuelve los huesecillos se asocian con una mayor probabilidad de colesteatoma residual. Además, una enfermedad más extensa en la cirugía inicial se asocia con resultados auditivos peores. Las tasas de recidiva varían y se relacionan con la extensión de la afectación en el momento de la cirugía. En una serie de casos extensa, las tasas de recidiva fueron las siguientes: el 14% cuando la enfermedad se limitaba a un cuadrante, el 33% cuando había más de un cuadrante afectado, pero con los huesecillos y la mastoides libres, el 41% si había afectación osicular y el 67% si había afectación mastoidea. La tasa de recidiva global puede ser de hasta el 57%. El colesteatoma congénito es una enfermedad agresiva y su extirpación quirúrgica precoz asociada a un seguimiento estrecho ayudará a evitar una lesión permanente del oído medio e interno.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **639**

Otitis externa

Joseph Haddad Jr. y Sarah Keesecker

En los lactantes, los dos tercios externos del conducto auditivo son cartilaginosos y el tercio interno es óseo, mientras que en el niño mayor y en el adulto el tercio externo es cartilaginoso y los dos tercios internos son óseos. En la porción ósea el epitelio es más delgado que en la cartilaginosa, no existe tejido subcutáneo y el epitelio está fuertemente adherido al periostio subyacente; los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y las glándulas apocrinas son escasos o ausentes. En la porción cartilaginosa la piel tiene una dermis y un tejido subcutáneo bien desarrollados y contiene folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas apocrinas. La alta viscosidad de las secreciones de las glándulas sebáceas y las secreciones acuosas y pigmentadas de las glándulas apocrinas de la porción más externa del conducto auditivo se combinan con las células de descamación superficial de la piel para formar el **cerumen,** que es una capa protectora cérea que repele el agua.

La flora normal del conducto auditivo externo se compone principalmente de bacterias aerobias e incluye los estafilococos coagulasa-negativos (v. cap. 181.3), *Corynebacterium* (difteroides) (v. cap. 187), *Micrococcus* y, ocasionalmente, *Staphylococcus aureus* (v. cap. 181.1), estreptococos viridans (v. cap. 185) y *Pseudomonas aeruginosa* (v. cap. 205.1). Tanto la **humedad excesiva** (debido a la natación, el baño, o la excesiva humedad ambiental) como la **sequedad** (piel del conducto auditivo seca y escasez de cerumen), así como la presencia de otras enfermedades dermatológicas (como infección previa, eczema y otras formas de dermatitis) y los traumatismos (producidos con el dedo, por un cuerpo extraño o por el uso de bastoncillos de los oídos), hacen que la piel del conducto auditivo externo sea vulnerable a la infección por la flora normal o por bacterias exógenas.

ETIOLOGÍA

La otitis externa (también llamada **oído del nadador,** aunque puede ocurrir en ausencia de natación) se debe en la mayoría de las ocasiones a *P. aeruginosa,* pero también se pueden aislar *S. aureus, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae,* estreptococos, estafilococos coagulasa-negativos, difteroides y hongos como *Candida* y *Aspergillus*. La otitis externa se debe a la irritación crónica y la maceración debida a una humedad excesiva en el conducto auditivo. La pérdida del cerumen protector puede influir, al igual que los traumatismos, pero la impactación de cerumen con retención de agua también puede provocar infecciones. La inflamación del conducto auditivo debida a infecciones por virus herpes, virus varicela-zóster y otros exantemas cutáneos, así como el eczema, puede predisponer también a la aparición de otitis externa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma predominante es el inicio rápido de dolor agudo (otalgia), generalmente intenso, que se acentúa con la manipulación de la oreja o la presión sobre el trago y el movimiento mandibular. La gravedad del dolor y la sensibilidad (trago, oreja o ambos) pueden ser desproporcionadas respecto al grado de inflamación, debido a que la piel del conducto auditivo externo está estrechamente adherida al pericondrio y periostio subyacentes. El prurito suele aparecer antes que el dolor, y generalmente es característico de una inflamación crónica del conducto o de una otitis externa aguda en fase de resolución. La hipoacusia conductiva (HC) puede deberse al edema de la piel y de la membrana timpánica (MT), a secreciones serosas o purulentas, o al engrosamiento de la piel del conducto que aparece asociada a la otitis externa crónica.

El edema del conducto auditivo externo, el eritema y la otorrea espesa y grumosa son signos destacados de la enfermedad aguda. El cerumen suele ser blanco y de consistencia blanda, en contraposición a su color amarillo habitual y su consistencia firme. El conducto auditivo suele estar tan sensible e inflamado que no se puede visualizar adecuadamente en su totalidad, ni tampoco la MT, por lo que se debe posponer el examen otoscópico completo hasta que la inflamación aguda disminuya. Si se logra visualizar la MT puede aparecer tanto con un aspecto normal como opaca; su movilidad puede ser normal o, si la MT está engrosada, la movilidad puede estar reducida en respuesta a las presiones positivas y negativas.

Otros hallazgos físicos pueden incluir la existencia de ganglios linfáticos palpables y dolorosos a la palpación en la región periauricular, así como eritema y tumefacción de la oreja y de la piel periauricular. Pocas veces están presentes otros síntomas como parálisis facial, anomalías de otros nervios craneales, vértigo y/o hipoacusia neurosensorial. Si esto ocurre, es probable que se trate de una **otitis externa necrosante (maligna).** Esta infección invasiva que afecta al hueso temporal y a la base del cráneo requiere un cultivo inmediato, antibióticos intravenosos y estudios de imagen para evaluar la extensión de la enfermedad. Puede ser necesario intervenir quirúrgicamente con el fin de obtener muestras para su cultivo o desbridar el tejido desvitalizado. *P. aeruginosa* (v. cap. 205.1) es el microorganismo que con más frecuencia provoca la otitis externa necrosante. Por fortuna, esta enfermedad es poco habitual en los niños y se observa únicamente asociada a inmunosupresión o malnutrición grave. En adultos se asocia a la diabetes mellitus.

booksmedicos.org

Bibliografía

Carter MT, et al: Middle and inner ear malformations in mutation-proven branchio-oculo-facial (BOF) syndrome: Case series and review of the literature, *Am J Med Genet A* 158A:1977-1981, 2012.

Davids T, Gordon KA, Clutton D, et al: Bone-anchored hearing aids in infants and children younger than 5 years, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133:51-55, 2007.

El-Bergermy MA, et al: Congenital auditory meatal atresia: a numerical review, *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266:501-506, 2009.

Mylanus EA, Rotteveel LJ, Leeuw RL: Congenital malformation of the inner ear and pediatric cochlear implantation, *Otol Neurotol* 25:308-317, 2004.

Nevoux J, et al: Childhood cholesteatoma, *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 127:143-150, 2010.

Ozgen B, Oguz KK, Atas A, et al: Complete labyrinthine aplasia: clinical and radiologic findings with review of the literature, *AJNR Am J Neuroradiol* 30:774-780, 2009.

Potsic WP, Korman SB, Samadi DS, et al: Congenital cholesteatoma: 20 years' experience at The Children's Hospital of Philadelphia, *Otolaryngol Head Neck Surg* 126:409, 2002.

van Wijk MP, Breugem CC, Kon M: Non-surgical correction of congenital deformities of the auricle: a systematic review of the literature, *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 62:727-736, 2009.

Yellon RF: Atresiaplasty versus BAHA for congenital aural atresia, *Laryngoscope* 121:2-3, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

La otitis externa difusa puede confundirse con la **forunculosis,** la **otitis media (OM)** y con la **mastoiditis.** Los forúnculos aparecen en la porción pilosa (más externa) del conducto auditivo; la forunculosis suele causar una tumefacción localizada del conducto limitada a un solo cuadrante, mientras que la otitis externa se asocia con una tumefacción concéntrica y afecta a la totalidad del conducto. En la OM el tímpano puede estar perforado, intensamente retraído o abultado e inmóvil; la audición suele estar afectada. Si el oído medio está supurando a través de una MT perforada o de un tubo de timpanostomía, puede producirse una otitis externa secundaria; pero si la MT no es visible debido a la otorrea o a la tumefacción del conducto, puede ser difícil distinguir una OM aguda con otorrea de una otitis externa aguda. El dolor que se produce con la manipulación del pabellón auricular y la linfadenitis llamativa no son características habituales de la OM, y su hallazgo ayuda a realizar el diagnóstico diferencial. En algunos pacientes con otitis externa, el edema periauricular es tan extenso que la oreja se desplaza hacia delante, creando una situación que se puede confundir con una mastoiditis aguda y un absceso subperióstico. En la **mastoiditis** el pliegue retroauricular está borrado, mientras que en la otitis externa este pliegue suele estar mejor conservado. En la mastoiditis aguda es común la existencia de antecedentes de OM y de hipoacusia, la sensibilidad a la palpación se percibe sobre la mastoides y no con la movilización del pabellón, y el examen otoscópico puede mostrar un abultamiento de la pared posterior del conducto auditivo externo.

La otalgia referida puede deberse a una enfermedad de los senos paranasales, los dientes, la faringe, la glándula parótida, el cuello y tiroides, así como a los nervios craneales (neuralgia del trigémino) (virus herpes simple, virus varicela-zóster).

TRATAMIENTO

Los preparados óticos tópicos que contienen ácido acético con o sin hidrocortisona, o neomicina (activa contra microorganismos grampositivos y algunos gramnegativos, sobre todo especies de *Proteus*), polimixina (activa contra bacilos gramnegativos, fundamentalmente especies de *Pseudomonas*) e hidrocortisona, son muy eficaces en el tratamiento de la mayoría de las formas de otitis externa aguda. *Otros preparados en forma de gotas óticas (p. ej., ofloxacino, ciprofloxacino con hidrocortisona o dexametasona) son preferibles y no contienen antibióticos potencialmente ototóxicos.* Si el edema del conducto es muy marcado puede que deba remitirse al paciente al especialista para su limpieza y que inserte en su interior una mecha. Se suele recomendar el uso de gotas óticas de antibiótico y corticoide. Se puede insertar una mecha en el conducto auditivo y aplicar las gotas tópicas sobre ella 3 veces al día durante 24-48 horas. La mecha se puede retirar a los 2-3 días, momento en el que el edema del conducto auditivo suele haber mejorado notablemente y tanto él como la MT se visualizan mejor. Se continúa con los antibióticos por vía tópica mediante instilación directa. Cuando el dolor es muy intenso puede ser necesaria la administración de analgésicos por vía oral (p. ej., ibuprofeno o codeína) durante unos días. En los pacientes con otitis externa grave o recidivante debe realizarse una evaluación cuidadosa en busca de trastornos subyacentes. En la figura 639-1 se muestra un ejemplo de enfoque terapéutico de la otitis externa aguda.

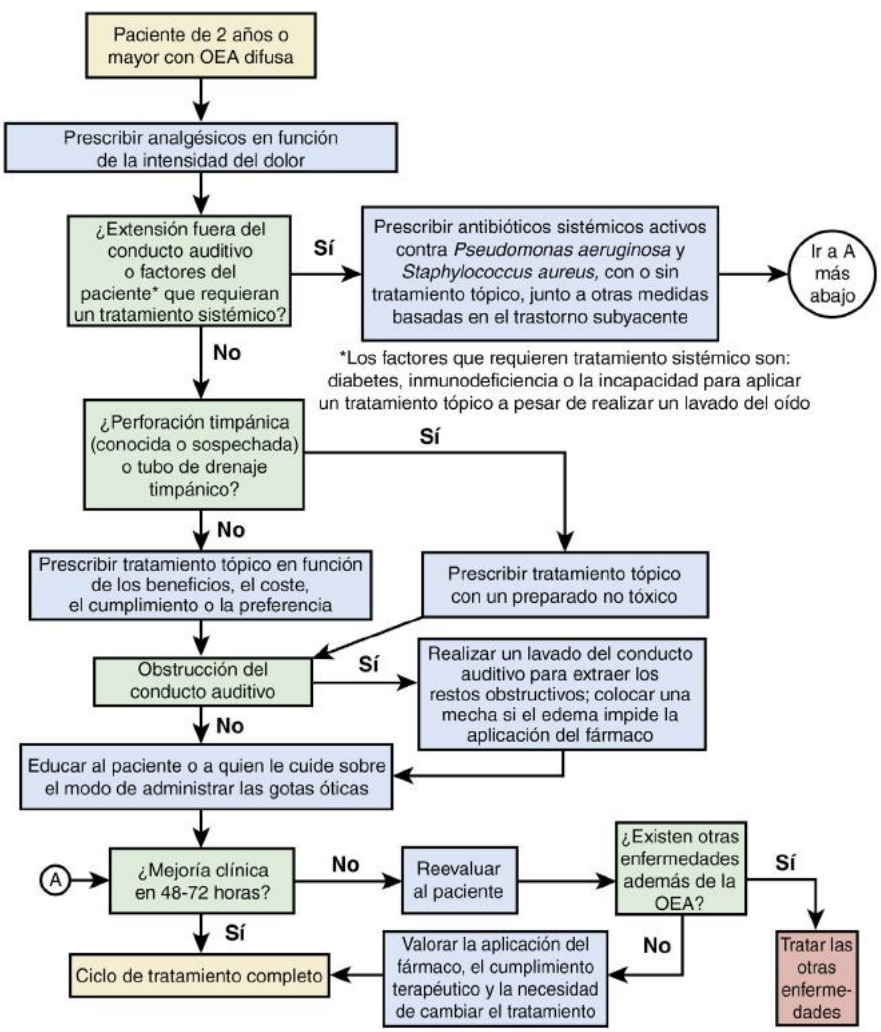

Figura 639-1 Algoritmo terapéutico de la otitis externa aguda (OEA). *(De Rosenfeld RM, Brown L, Cannon CR y cols.: Clinical practice guideline: acute otitis externa, Otolaryngol Head Neck Surg 134:S4–S23, 2006. Copyright 2006 American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, Inc.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Cuando disminuye el proceso inflamatorio, la limpieza del conducto mediante aspiración, o con un bastoncillo de algodón para eliminar los detritos, mejora la eficacia de la medicación tópica. En las infecciones subagudas y crónicas la limpieza periódica del conducto es esencial. En los casos de otitis externa aguda grave asociada a linfadenitis y fiebre puede estar indicada la administración de antibióticos por vía oral o parenteral; se debe hacer un cultivo del conducto auditivo y modificar entonces el tratamiento antibiótico empírico, si es necesario, basándose en la sensibilidad del microorganismo cultivado. La infección micótica **(otomicosis)** del conducto auditivo externo se caracteriza por detritos algodonosos de color blanco, sobre los que a veces se ven esporas negras. Su tratamiento consiste en la limpieza y aplicación de soluciones antifúngicas, como cotrimazol o nistatina; otros agentes antifúngicos son el acetato de cresilo al 25%, el violeta de genciana al 2% y el timerosal al 1:1.000.

PREVENCIÓN

Puede ser necesaria una prevención de la otitis externa en los pacientes con tendencia a las recidivas, especialmente los niños que practican natación. La profilaxis más eficaz consiste en la instilación de alcohol diluido o ácido acético (al 2%) inmediatamente después de nadar o del baño. Durante un episodio agudo de otitis externa los pacientes no deben practicar natación y los oídos deben estar protegidos del agua durante el baño. Se puede utilizar un secador de pelo para eliminar la humedad del oído después de nadar como método de prevención.

OTRAS ENFERMEDADES DEL OÍDO EXTERNO

Forunculosis

Está producida por *S. aureus* y afecta únicamente al tercio externo del conducto auditivo externo que está recubierto de pelo. Las formas leves se tratan con antibióticos activos contra *S. aureus* por vía oral. Si se produce un absceso pueden ser necesarios su incisión y drenaje.

Celulitis aguda

La celulitis aguda del pabellón auricular y del conducto auditivo externo suele deberse a *Streptococcus* del grupo A, y ocasionalmente a *S. aureus*. La piel está eritematosa, caliente e indurada, sin un borde claramente definido. Puede haber fiebre y aparecer, o no, un exudado en el conducto auditivo. La administración de penicilina G o de penicilina resistente a la penicilinasa por vía parenteral constituye el tratamiento de elección.

Pericondritis y condritis

La pericondritis es la infección que afecta a la piel y al pericondrio del cartílago de la oreja; la extensión de esta infección al cartílago se denomina **condritis.** También se puede ver afectado el conducto auditivo, especialmente en su porción lateral. La pericondritis precoz puede ser difícil de diferenciar de una celulitis debido a que ambas se caracterizan por tener la piel enrojecida, edematosa y muy sensible. La principal causa de pericondritis/condritis y celulitis son los traumatismos (accidentales o iatrogénicos, bien sea por laceración o contusión), incluyendo los *piercings* en la oreja (especialmente si se atraviesa el cartílago). El microorganismo que se aísla con más frecuencia en las pericondritis y condritis es *P. aeruginosa,* aunque también se pueden encontrar otros patógenos gramnegativos y, ocasionalmente, grampositivos. El tratamiento se basa en la administración de antibióticos sistémicos, a menudo por vía parenteral; a veces también es necesario realizar un tratamiento quirúrgico para el drenaje de los abscesos o la extirpación de la piel o el cartílago desvitalizados. En caso de infección es obligatorio retirar todo tipo de joyas del pabellón auricular.

Dermatosis

Varias dermatosis (p. ej., seborreica, de contacto, eczematoide infecciosa o neurodermatosa) causan con frecuencia inflamación del conducto auditivo externo. En estas afecciones el rascado y la introducción de microorganismos infecciosos pueden provocar una otitis externa aguda.

La **dermatitis seborreica** se caracteriza por presentar escamas grasas que se descaman y desmenuzan cuando se separan de la epidermis, y es habitual la existencia de alteraciones asociadas en el cuero cabelludo, la frente, las mejillas, las cejas, las áreas retroauriculares y la concha.

La **dermatitis de contacto** de la oreja o del conducto auditivo puede estar producida por los pendientes, así como por el uso de medicaciones tópicas como la neomicina, que puede producir eritema, vesiculación, edema y supuración. También pueden producir una dermatitis de contacto la hiedra venenosa, el roble y el zumaque. Los productos para el cuidado del cabello también se encuentran dentro de los factores implicados como agentes causales en personas sensibles.

La **dermatitis eczematoide infecciosa** está producida por una infección purulenta del conducto auditivo externo, del oído medio o de la mastoides. Este drenaje purulento infecta la piel del conducto, la oreja o ambos. La lesión puede ser exudativa, eritematosa o costrosa.

La **dermatitis atópica** aparece en niños con antecedentes personales o familiares de alergia. El pabellón auricular, en especial el pliegue retroauricular, aparece engrosado, descamativo y excoriado.

La **neurodermatitis** se reconoce porque la epidermis de la concha y del orificio del conducto auditivo presenta un intenso prurito y tiene un aspecto eritematoso y engrosado.

El **tratamiento** de estas dermatosis depende del tipo, pero debería consistir en la aplicación de la medicación apropiada por vía tópica, la eliminación del foco infeccioso o de contacto cuando sea posible su identificación y el control de cualquier afección dermatológica subyacente. Además de los antibióticos tópicos (o antifúngicos en su caso), los esteroides tópicos son útiles si se sospecha una dermatitis de contacto, atópica o eczematoide.

Virus herpes simple

Véase el capítulo 252.

La infección por este virus puede presentarse en forma de vesículas en el pabellón y en los labios. Estas lesiones se van haciendo secas y costrosas con el tiempo y se pueden confundir con el impétigo. La aplicación tópica de una disolución de peróxido de carbamida al 10% en glicerol anhidro es útil para mejorar la sintomatología. El **síndrome de Ramsay Hunt** (herpes zóster ótico) se puede presentar con vesículas herpéticas en el conducto auditivo y en la oreja, junto con parálisis del nervio facial y dolor. También se pueden ver afectados otros nervios craneales, especialmente el VIII. El tratamiento recomendado en la actualidad para el herpes zóster ótico lo constituyen los agentes antivirales sistémicos, como el aciclovir, junto con corticoides. Se calcula que, al menos, un 50% de los pacientes con un síndrome de Ramsay Hunt no consigue una recuperación completa de la función de su nervio facial.

Miringitis bullosa

Esta afección se suele asociar a infecciones agudas de las vías respiratorias altas, y aparece como una infección del oído acompañada de un dolor más intenso de lo habitual. En la exploración otoscópica se pueden apreciar vesículas hemorrágicas o serosas (bullas) en la MT. Esta enfermedad es a veces difícil de diferenciar de una OM aguda, ya que una gran ampolla se puede confundir con un abombamiento de la MT. Los microorganismos causales son los mismos que en el caso de la OM aguda, e incluyen tanto a las bacterias como a los virus. Su tratamiento consiste en el empleo de antibióticos empíricos y analgésicos. En los casos de dolor muy intenso se puede añadir al ibuprofeno o a la codeína la instilación de gotas otológicas con un anestésico tópico, que aliviarán al paciente. La incisión de las ampollas, aunque no es necesaria, mejora rápidamente el dolor.

Exostosis y osteomas

Las exostosis representan una hiperplasia benigna del pericondrio y del hueso subyacente. Las que afectan al conducto auditivo externo aparecen con frecuencia en las personas que suelen nadar en agua fría. Las exostosis tienen una base ancha de implantación y a menudo son múltiples y bilaterales. Los osteomas constituyen crecimientos óseos benignos en el conducto auditivo y su causa es desconocida (v. cap. 501.2). Normalmente son únicos, y se implantan mediante un pedículo fino a la sutura timpanoescamosa o a la sutura timpanomastoidea. Ambas formaciones aparecen con más frecuencia en varones, y son más comunes las exostosis que los osteomas. Su tratamiento quirúrgico está indicado cuando las masas de gran tamaño provocan la impactación del cerumen, la obstrucción del conducto auditivo o hipoacusia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alter SJ, et al: Common childhood bacterial infections, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 41:256-283, 2011.

Haddad J Jr: Care of the draining ear in children, *Emerg Pediatr* 8:75, 1995.

Majumdar S, Wu K, Bateman ND, et al: Diagnosis and management of otalgia in children, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 94:33-36, 2009.

Nussinovitch M, Rimon A, Volovitz B, et al: Cotton-tip applicators as a leading cause of otitis externa, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 68:433-435, 2004.

Pankhanis M, Judd O, Ward A: Otorrhoea, *BMJ* 342:d2299, 2011.

Roland PS, Belcher BP, Bettis R, Cipro HC Study Group: et al: A single topical agent is clinically equivalent to the combination of topical and oral antibiotic treatment for otitis externa, *Am J Otolaryngol* 29(4):255-261, 2008.

Roland PS, Eaton DA, Gross RD, et al: Randomized, placebo-controlled evaluation of Cerumenex and Murine earwax removal products, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130:1175-1177, 2004.

Roland PS, Stroman DW: Microbiology of acute otitis externa, *Laryngoscope* 112:1166-1177, 2002.

Rosenfeld RM, Brown L, Cannon CR, et al: Clinical practice guideline: acute otitis externa, *Otolaryngol Head Neck Surg* 134:S4-S23, 2006.

Rosenfeld RM, Schwartz SR, Cannon CR, et al: Clinical practice guideline: acute otitis externa executive summary, *Otolaryngol Head Neck Surg* 150:161-168, 2014.

Siddiq MA, Samra MJ: Otalgia, *BMJ* 336:276-277, 2008.

Van Balen FAM, Smit WM, Zuithoff PA, et al: Clinical efficacy of three common treatments in acute otitis externa in primary care: randomized controlled trial, *BMJ* 327:1201-1203, 2003.

Wall GM, Stroman DW, Roland PS, et al: Ciprofloxacin 0.3%/dexamethasone 0.1% sterile otic suspension for the topical treatment of ear infections, *Pediatr Infect Dis J* 28:141-144, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 640

Otitis media

Joseph E. Kerschner y Diego Preciado

El término **otitis media (OM)** engloba 2 categorías principales: infección aguda, que recibe la denominación de **otitis media aguda (OMA)** o supurativa, y la inflamación acompañada de derrame en el oído medio (DOM), llamada **OM no supurativa** o **secretora,** u **otitis media con derrame (OMD).** Estos dos tipos principales de OM están interrelacionados: a la infección aguda le suele suceder una inflamación residual y un derrame que, a su vez, predispone a los niños a una infección recidivante. El DOM es una característica tanto de la OMA como de la OMD y es una manifestación de la inflamación subyacente de la mucosa del oído medio. El DOM provoca la hipoacusia de conducción (HC) asociada con la OM, que oscila de 0 hasta 50 dB de hipoacusia.

Las cifras máximas de incidencia y prevalencia de OM se producen durante los 2 primeros años de vida. Más del 80% de los niños habrá tenido al menos un episodio de OM a los 3 años. La OM es la causa más frecuente de consultas pediátricas en Estados Unidos y figura de manera significativa en el diagnóstico diferencial de la fiebre. Suele ser la única o la principal razón para la indicación de practicar una miringotomía con inserción de tubos de timpanostomía o una adenoidectomía, que son las intervenciones quirúrgicas que con mayor frecuencia se realizan en los lactantes y niños pequeños. La OM también es la causa más frecuente de hipoacusia en la infancia. La OM tiene una tendencia a la cronicidad y la recidiva. Cuanto antes sufra un niño en su vida el primer episodio de otitis, mayor será el grado de problemas posteriores en forma de frecuencia de las recidivas, gravedad y persistencia de derrame en el oído medio.

Puede ser difícil establecer un diagnóstico exacto de OMA en lactantes y niños pequeños (tabla 640-1). Los síntomas pueden no ser evidentes, sobre todo en lactantes de corta edad y en los estadios crónicos de la enfermedad. La visualización precisa de la membrana timpánica y de la cavidad timpánica puede ser difícil debido a la anatomía, a la colaboración del paciente o al bloqueo por el cerumen, cuya extracción puede ser muy complicada y laboriosa. Las anomalías del tímpano pueden ser muy sutiles y difíciles de apreciar. Debido a estas dificultades se realizan frecuentemente tanto sobrediagnósticos como infradiagnósticos.

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha demostrado que varios factores influyen en la aparición de una OM, como la edad, el sexo, la raza, los antecedentes genéticos, el nivel socioeconómico, la lactancia materna, el grado de exposición al humo del tabaco, el grado de exposición a otros niños, la presencia o ausencia de alergia respiratoria, la estación del año y el estado de vacunación antineumocócica. Los niños con ciertos tipos de anomalías craneofaciales congénitas son especialmente propensos a padecer una OM.

Edad

La edad de inicio de la OM es un factor predictivo importante del desarrollo de OM recidivante y crónica, de modo que cuanto más precoz sea la edad de inicio, mayor será el riesgo de presentar estas dificultades más adelante en la vida. El desarrollo de al menos un episodio de OM se describe en el 63-85% de los niños a los 12 meses y en el 66-99% a los 24 meses. El porcentaje de días con DOM es del 5-27% durante el primer año de vida y del 6-18% durante el segundo. Los porcentajes fueron más altos a los 6-20 meses de vida. Después de los 2 años la incidencia y la prevalencia de OM disminuyen progresivamente, aunque la enfermedad sigue siendo relativamente común durante los primeros años escolares. Dentro de las posibles causas de esta mayor incidencia que se observa en lactantes y niños pequeños se encuentran la inmadurez del sistema inmunitario y unos factores tubáricos desfavorables, tanto estructurales como funcionales.

Sexo

Los datos epidemiológicos sugieren que la incidencia de OM es mayor en niños que en niñas, aunque en algunos estudios no se han observado diferencias relacionadas con el sexo en cuanto a la aparición de OM.

Raza

La OM es especialmente prevalente y grave entre los nativos americanos, los inuit y los niños australianos indígenas. Los estudios que comparan la incidencia de OM en niños de raza blanca con los de raza negra han ofrecido resultados contradictorios.

Antecedentes genéticos

Es habitual observar que las enfermedades del oído medio presentan una tendencia a concentrarse en determinadas familias, y existen numerosos estudios que han propuesto que la OM tiene un componente hereditario. El grado de concordancia en la incidencia de la OM es mucho mayor en los gemelos monocigóticos que entre los dicigóticos.

Nivel socioeconómico

La pobreza se ha considerado durante mucho tiempo como un factor que contribuye de forma significativa tanto al desarrollo como a la gravedad de la OM. Existen varios elementos que contribuyen a esta relación, entre los que se sugieren el hacinamiento, las condiciones higiénicas limitadas, la alimentación deficiente, el acceso limitado a la asistencia sanitaria y los escasos recursos para el cumplimiento de las prescripciones médicas.

Lactancia materna frente a leche artificial

La mayoría de los estudios que han examinado esta cuestión han encontrado un efecto protector de la lactancia materna frente a la OM. Este

Tabla 640-1 Tratamientos para la otalgia en la otitis media aguda

MODALIDAD TERAPÉUTICA	COMENTARIOS
Paracetamol, ibuprofeno	Analgesia eficaz para el dolor leve o moderado. Fácilmente disponible. Tratamiento analgésico principal en la OMA
Remedios caseros (no existen estudios controlados que evalúen directamente su eficacia) Distracción Aplicación externa de calor o frío Gotas de aceite en el conducto auditivo externo	Pueden tener una eficacia limitada
Benzocaína, procaína, lidocaína (tópica)	Beneficio adicional, pero breve sobre el paracetamol en pacientes mayores de 5 años
Agentes de naturopatía	Comparable a las gotas de ametocaína/fenazona en pacientes mayores de 6 años
Agentes de homeopatía	No existen estudios controlados que evalúen directamente el dolor
Analgesia opiácea con codeína o análogos	Eficaz para el dolor moderado o intenso. Requiere prescripción; riesgo de depresión respiratoria, alteración del nivel de consciencia, molestias digestivas y estreñimiento
Timpanostomía/miringotomía	Requiere habilidad y conlleva un riesgo potencial

De Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, y cols. The diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics *131:e964-e999, 2013, tabla 3.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

efecto protector puede adquirir mayor importancia en el caso de los niños con desventajas socioeconómicas. El efecto protector es atribuible a la leche en sí misma y no a la mecánica de la lactancia.

Exposición al humo del tabaco
La exposición al humo del tabaco se considera un factor de riesgo evitable significativo en el desarrollo de OM. Los estudios que han examinado medidas objetivas para determinar la exposición pasiva de los lactantes al humo del tabaco, como los niveles de cotinina, han identificado de forma constante una relación significativa entre dicho humo y la OM.

Exposición a otros niños
Muchos estudios han establecido que existe una relación positiva y marcada entre la incidencia de OM y el grado de exposición repetida a otros niños (medida sobre todo por el número de otros niños implicados), tanto en el hogar como en la guardería. En conjunto, pero de forma independiente, el nivel socioeconómico familiar y el grado de exposición a otros niños constituyen los dos factores de riesgo identificables principales para el desarrollo de OM.

Estación del año
De acuerdo con el patrón de aparición de las infecciones de las vías respiratorias altas en general, las cifras más altas de incidencia de OM se observan durante los meses fríos y las menores durante los meses cálidos. En la OM es probable que estos hallazgos dependan en gran medida de la asociación significativa entre OM y enfermedades respiratorias virales.

Anomalías congénitas
La OM es universal entre los lactantes con hendiduras palatinas no corregidas y también es muy prevalente entre los niños que presentan un paladar hendido submucoso, otras anomalías craneofaciales y el síndrome de Down (v. cap. 81.2). La característica común en estas anomalías congénitas es una deficiencia del funcionamiento de la trompa de Eustaquio, que predispone a estos niños a las enfermedades del oído medio.

Estado vacunal
Véase «Inmunoprofilaxis» más adelante.

Otros factores
El uso del chupete se ha asociado con una mayor incidencia de OM y de su recidiva, aunque el efecto es escaso. Ni la edad materna ni la estación del año en la que nace el niño parecen influir en la aparición de OM una vez que se tienen en cuenta otros factores demográficos. Se dispone de muy pocos datos sobre la asociación de la OM con la alimentación mediante biberón en decúbito.

ETIOLOGÍA
Otitis media aguda
Se pueden aislar bacterias patógenas en el exudado del oído medio mediante técnicas de cultivo estándar en la mayoría de los casos de OMA bien documentada. Hay tres patógenos que predominan en la OMA: *Streptococcus pneumoniae* (v. cap. 182), *Haemophilus influenzae* no tipificable (v. cap. 194) y *Moraxella catarrhalis* (v. cap. 196). La incidencia global de estos microorganismos ha variado con el uso de la vacuna neumocócica conjugada. En los países donde se usa esta vacuna, *H. influenzae* no tipificable superó inicialmente a *S. pneumoniae* como el patógeno más frecuente y se encontraba en el 40-50% de los casos. Sin embargo, con el tiempo, los serotipos de *S. pneumoniae* no cubiertos por la vacuna conjugada han emergido y *S. pneumoniae* vuelve a superar a *Haemophilus influenzae* no tipificable como el patógeno más frecuente en muchos estudios. *M. catarrhalis* representa la mayor parte del resto de casos. Otros patógenos son estreptococos del grupo A (v. cap. 183), *Staphylococcus aureus* (v. cap. 181) y microorganismos gramnegativos. En los recién nacidos y en los lactantes muy pequeños hospitalizados se encuentran con mucha frecuencia *S. aureus* y microorganismos gramnegativos, mientras que en los pacientes del entorno ambulatorio la distribución de los patógenos en estos lactantes de corta edad es similar a la de los más mayores. Las técnicas moleculares para identificar los patógenos bacterianos no cultivables han sugerido la relevancia de otras especies bacterianas como *Alloiococcus otitidis*.

Los virus respiratorios también se pueden encontrar en los exudados del oído medio de niños con OMA de forma aislada o, como ocurre en la mayoría de los casos, en asociación con bacterias patógenas. De estos virus, los rinovirus y el virus respiratorio sincitial son los que se encuentran más a menudo. La OMA es una complicación habitual en los niños que desarrollan una bronquiolitis; sin embargo, el aspirado procedente del oído medio contiene normalmente bacterias patógenas, lo que indica que el virus respiratorio sincitial pocas veces (o ninguna) es la única causa de sus OMA. Cuando se utilizan mediciones más precisas de las bacterias viables que las técnicas de cultivo estándar (p. ej., análisis de reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) puede demostrarse una tasa mucho mayor de patógenos bacterianos. Sigue sin confirmarse si los virus por sí solos pueden causar la OMA en cualquier circunstancia o si su papel se limita a preparar el medio para la invasión bacteriana y, quizá también, amplificar el proceso inflamatorio e interferir en la resolución de la infección bacteriana. Los patógenos virales tienen una influencia negativa sobre la función de la trompa de Eustaquio y pueden alterar la función inmunitaria local, incrementar la adherencia bacteriana y modificar la dinámica farmacocinética, lo que reduce la eficacia de los antibióticos.

Otitis media con derrame
Los patógenos que se encuentran típicamente en la OMA también se pueden recoger en alrededor del 30% de los niños con OMD cuando se usan técnicas de cultivo estándar. Sin embargo, en varios estudios realizados con reacción en cadena de la polimerasa en niños con OMD se ha descubierto la existencia de ADN bacteriano y/o ARN vírico viable en los derrames líquidos del oído medio en una proporción mucho mayor de estos niños. Estos estudios sugieren que los pacientes con OMD no tienen derrames estériles, como se pensaba con anterioridad. Se ha demostrado la presencia de biopelículas de bacterias patógenas en la mucosa del oído medio y en el tejido adenoideo en la mayoría de los niños con OM crónica. Las biopelículas constan de bacterias agregadas y adherentes, incluidas en una matriz extracelular, que permite la protección contra los antimicrobianos, y su presencia puede contribuir a la persistencia de los patógenos y a la refractariedad de la OM crónica al tratamiento antibiótico (v. cap. 171).

PATOGENIA
Un proceso patológico multifactorial, el perfil de riesgo y las interacciones entre el huésped y el patógeno se han identificado como elementos que desempeñan papeles importantes en la patogenia de la OM. Diversos factores, como las alteraciones del aclaramiento mucociliar debido a la exposición repetida a virus que tiene lugar en las guarderías o a la exposición al humo del tabaco pueden inclinar la balanza de la patogenia en el caso de patógenos de OM menos virulentos a su favor, sobre todo en niños con una predisposición del huésped especial.

Factores anatómicos
Los pacientes con anomalías craneofaciales significativas que afectan a la función de la trompa de Eustaquio tienen una mayor incidencia de OM. Durante la patogenia de OM la trompa de Eustaquio presenta una menor eficacia a la hora de ventilar el espacio del oído medio.

En circunstancias normales la trompa se cierra pasivamente y se abre por la contracción del músculo tensor del velo del paladar. En relación con el oído medio, la trompa parece tener tres funciones principales: ventilación, protección y drenaje. La mucosa del oído medio depende de un aporte continuo de aire desde la nasofaringe, que le llega a través de la trompa de Eustaquio. La interrupción de este proceso ventilatorio por la existencia de una obstrucción tubárica desencadena una compleja respuesta inflamatoria que incluye la aparición de una metaplasia secretora, una afectación del sistema de transporte mucociliar y un derrame de líquido en el interior de la cavidad timpánica. Las mediciones de la función tubárica han demostrado que dicha función es subóptima durante los episodios de OM, con mayores presiones de apertura.

La obstrucción tubárica puede deberse a un bloqueo extraluminal por un tejido linfoide nasofaríngeo hipertrófico, o un tumor, o bien por una obstrucción intraluminal por el edema inflamatorio de la mucosa de la trompa, sobre todo como consecuencia de una infección viral de las vías respiratorias altas. La disminución paulatina de la distensibilidad de la pared de la trompa de Eustaquio que se produce con el aumento de la edad puede ayudar a comprender la disminución progresiva de la

booksmedicos.org

incidencia de OM que se observa cuando los niños crecen. Las funciones de protección y de drenaje de la trompa también pueden estar implicadas en la patogenia de la OM. Por tanto, si la trompa de Eustaquio está abierta o es excesivamente distensible, puede que no proteja al oído medio contra el reflujo de secreciones nasofaríngeas infecciosas, mientras que el trastorno de la función de aclaramiento mucociliar puede contribuir tanto al establecimiento como a la persistencia de la infección. La trompa de los lactantes y de los niños pequeños, que es más corta y presenta una orientación más horizontal, incrementa la probabilidad de reflujo desde la nasofaringe y dificulta el drenaje gravitatorio pasivo a través de la trompa.

En poblaciones especiales de pacientes con anomalías craneofaciales existe una mayor incidencia de OM, que se ha asociado con las anomalías de la función tubárica. En niños con una hendidura palatina, en quienes la OM es un hallazgo casi universal, uno de los principales factores subyacentes en la aparición de la inflamación crónica del oído medio parece ser el trastorno del mecanismo de apertura de la trompa de Eustaquio. Entre los posibles factores se incluyen los cambios musculares, los factores de distensibilidad tubárica y el funcionamiento valvular velofaríngeo deficiente, que puede alterar las relaciones aerodinámicas e hidrodinámicas en la nasofaringe y en las porciones proximales de la trompa de Eustaquio. En los niños con otras anomalías craneofaciales o con síndrome de Down, la alta prevalencia de OM se atribuye a la presencia de anomalías tubáricas estructurales y/o funcionales. La evaluación histológica de la trompa de Eustaquio en estos pacientes demuestra tales anomalías.

Factores del huésped

La eficacia del sistema inmunitario de un niño en respuesta a las agresiones bacterianas y víricas de la vía respiratoria superior y del oído medio durante la primera infancia probablemente sea el principal factor que determine cuáles son los niños propensos a la otitis. Lo más probable es que la maduración del sistema inmunitario durante la primera infancia sea el elemento principal que permite la reducción de la incidencia de OM a medida que los niños crecen. En algunos niños con OMA recidivantes se observa una deficiencia de inmunoglobulina (Ig) A, pero su relevancia es cuestionable, ya que la deficiencia de IgA también aparece de forma no poco frecuente en niños sin OMA recidivante. La deficiencia selectiva de subclases de IgG (a pesar de tener unas cifras normales de IgG total en el suero) también se puede encontrar en niños con OMA recidivante, asociada con infecciones pulmonares y sinusales también recidivantes; es probable que ésta sea la causa subyacente de la susceptibilidad ante las infecciones. Los niños con infección por el VIH tienen episodios recidivantes y difíciles de tratar de OMA en el 1.º y 2.º años de vida. Los niños que padecen OM recidivante no asociada a infección recidivante en otras localizaciones pocas veces tienen una inmunodeficiencia fácil de identificar. La prueba de que inmunodeficiencias leves intervienen en la patogenia de la OMA recidivante la aportan los estudios que implican a la respuesta de anticuerpos contra varios tipos de infección y de inmunización, por la observación de que la lactancia materna, en contra de la leche artificial, confiere una cierta protección contra la aparición de OM en lactantes con hendidura palatina y por los estudios en los que los niños pequeños con OMA recidivante consiguen un cierto grado de protección mediante la administración intramuscular de inmunoglobulinas polisacáridas bacterianas o de inmunoglobulinas policlonales por vía intravenosa. Estas evidencias, junto con la disminución demostrada de la incidencia de infecciones de las vías respiratorias superiores y de OM a medida que el sistema inmunitario infantil madura, indican la relevancia del sistema inmunitario innato del niño en la patogenia de la OM (v. cap. 124).

Patógenos virales

Aunque la OM puede aparecer y, por supuesto, persistir en ausencia de una infección aparente de las vías respiratorias, la mayoría de los episodios, si no todos, se inician por una infección vírica o bacteriana de las vías respiratorias altas. En un estudio realizado en niños que iban a la guardería, la OMA se observó en alrededor del 30-40% de los niños con enfermedades respiratorias provocadas por virus sincitial respiratorio (v. cap. 260), virus de la gripe (v. cap. 258) o adenovirus (v. cap. 262), y en alrededor del 10-15% de los niños que padecían enfermedades respiratorias causadas por virus parainfluenza (v. cap. 259), rinovirus (v. cap. 263) o enterovirus (v. cap. 250). La infección vírica de las vías respiratorias altas provoca una liberación de citocinas y de mediadores de la inflamación, algunos de los cuales pueden producir una disfunción de la trompa de Eustaquio.

Los virus respiratorios también pueden favorecer la colonización y la adherencia bacterianas en la nasofaringe y debilitar las defensas inmunitarias del huésped contra la infección bacteriana.

Alergia

Las evidencias de que la alergia respiratoria es un factor etiológico principal de la OM no son convincentes, aunque en los niños que tienen alergia y OM parece posible que la otitis pueda agravarse por la alergia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y los signos de la OMA son muy variables, sobre todo en los lactantes y en los niños pequeños. En éstos pueden existir signos de otalgia, que suele manifestarse por irritabilidad, cambios en los hábitos de sueño o de alimentación y, en ocasiones, porque el niño se lleva las manos a las orejas o se da tirones de ellas. Sin embargo, el tirarse de la oreja *por sí solo* tiene poca sensibilidad y especificidad. También puede haber fiebre, que en ocasiones puede ser el único signo. La rotura de la membrana timpánica (MT) con otorrea purulenta es infrecuente. Asimismo, existen síntomas sistémicos y de afectación de las vías respiratorias altas, aunque a veces el niño está asintomático y la OMA se descubre en un reconocimiento médico rutinario. La OMD no se suele acompañar de una sintomatología muy llamativa, pero suele asociarse a una hipoacusia, que puede manifestarse como alteraciones de los patrones del habla, pero a menudo no se detecta si es unilateral o leve, sobre todo en los niños más pequeños. La OMD también puede asociarse a alteraciones del equilibrio o a desequilibrio, y los niños más mayores pueden referir molestias leves o una sensación de plenitud en el oído (v. cap. 636).

EXPLORACIÓN DEL TÍMPANO

Otoscopia

Se dispone de dos tipos de cabezales de otoscopio: el **quirúrgico** u **operatorio** y el **diagnóstico** o **neumático.** El cabezal quirúrgico incorpora una lente que gira sobre un arco amplio y una fuente abierta de luz, permitiendo el acceso fácil de los instrumentos del examinador al conducto auditivo externo y a la MT. El empleo del cabezal quirúrgico es óptimo para la extracción de cerumen o restos del conducto auditivo externo bajo observación directa, y es necesario para realizar satisfactoriamente una timpanocentesis o miringotomía. El cabezal diagnóstico incorpora una lente mayor, una fuente cerrada de luz y un resalte o tetón donde se acopla un manguito de goma terminado en una perilla. Cuando un espéculo colocado en el cabezal se encaja ajustadamente dentro del conducto auditivo, se forma una cámara aérea hermética que comprende la cavidad aérea del cabezal del otoscopio, el manguito y la perilla de goma, el espéculo y la porción proximal del conducto auditivo externo. Aunque la exploración del oído en los niños pequeños es un procedimiento relativamente invasivo que suele chocar con la falta de colaboración del paciente, puede mejorarse si se realiza con el mínimo dolor posible. La porción externa del conducto auditivo contiene piel pilosa, grasa subcutánea y cartílago, que permiten colocar el espéculo con unas molestias relativamente escasas. La porción más cercana al tímpano está compuesta de hueso y sólo está recubierta por piel, sin estructuras anexiales ni grasa subcutánea; si se empuja el espéculo demasiado dentro y se coloca en esta zona se suele causar una abrasión cutánea y dolor. Para disminuir estas molestias y mejorar el ajuste del espéculo consiguiendo un sellado hermético del conducto, se pueden usar espéculos con la punta de goma o espéculos plásticos con la punta recubierta de una funda de goma, lo que facilita la otoscopia neumática.

El aprendizaje de la técnica de la otoscopia neumática es fundamental para poder valorar los oídos infantiles, así como para establecer un diagnóstico preciso de OMA. Si se observa a través del otoscopio mientras se presiona y se suelta de forma alternativa y con suavidad la pera de goma, se puede calcular el grado de movilidad de la MT como respuesta tanto a la presión positiva como a la negativa, lo que proporciona una evaluación esencial sobre la existencia de líquido en el oído medio, que es un signo patognomónico de la OMA y la OMD (fig. 640-1). Con ambos tipos de cabezal otoscópico es esencial una iluminación potente para conseguir la visualización adecuada de la MT.

Limpieza del conducto auditivo externo

En muchos niños se produce una «autolimpieza», debido a la migración de la epidermis cutánea del conducto auditivo. La limpieza del cerumen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

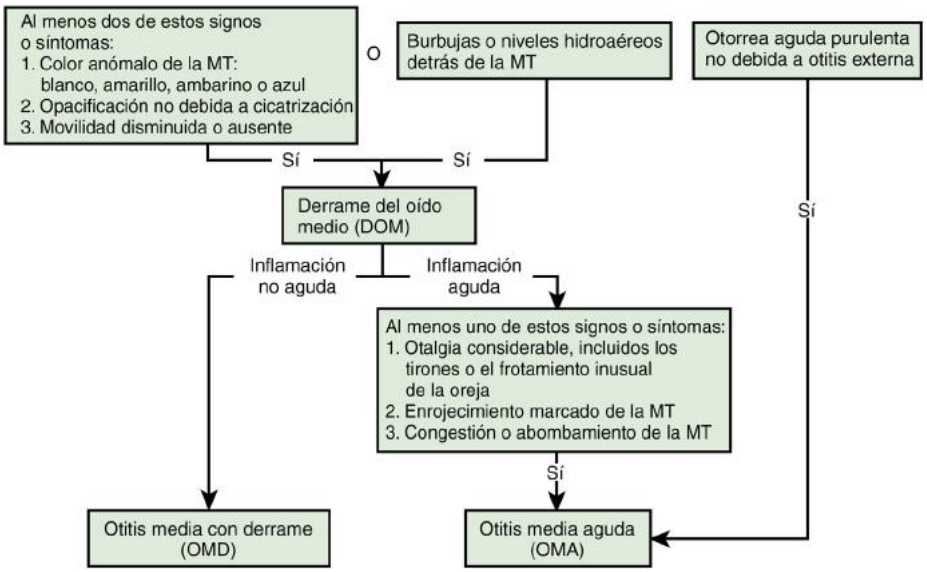

Figura 640-1 Algoritmo para diferenciar entre una otitis media aguda y una otitis media con derrame. MT, membrana timpánica.

con bastoncillos de algodón por parte de los progenitores suele complicar la impactación del cerumen al empujarlo y compactarlo en la profundidad del conducto. Si el cerumen impide visualizar la MT, se debería extraer. Esto puede realizarse mediante observación directa con una luz frontal o a través del cabezal quirúrgico del otoscopio, empleando una cucharilla de oído o por aspiración suave usando una cánula de aspiración de oído del n.° 5 o del n.° 7 de French. Durante la realización de estas maniobras es muy conveniente la contención del lactante o del niño pequeño en decúbito prono, girando su cabeza hacia la izquierda o hacia la derecha según el oído que se vaya a limpiar. En los niños suficientemente mayores para colaborar, lo cual suele ocurrir alrededor de los 5 años, la limpieza del conducto auditivo se suele conseguir más fácilmente y de forma menos traumática mediante el lavado que por extracción mecánica, siempre que se tenga la seguridad de que no existe una perforación de la MT.

Hallazgos otoscópicos en el tímpano

Las características esenciales de la MT consisten en su contorno, el color, la translucidez, los cambios estructurales (si existen) y su movilidad. La MT se divide anatómicamente en la pars tensa y la pars flaccida. La pars tensa incluye los dos tercios inferiores del tímpano por debajo de la apófisis lateral del martillo. Su contorno es **ligeramente cóncavo;** las anomalías pueden consistir en congestión o abombamiento, o por el contrario, en una retracción extrema. El color normal de la pars tensa es **gris perla** y la pars flaccida es ligeramente más vascular. El eritema puede ser un signo de inflamación o infección, pero salvo que sea intenso, cuando aparece aislado puede deberse al llanto del niño o a una hiperemia vascular. Una blancura anómala puede estar provocada tanto por fibrosis como por la presencia de derrame en el interior de la cavidad del oído medio; este derrame también puede conferir al tímpano un color ambarino, amarillo pálido o (en menos ocasiones) azulado. En pocas ocasiones, un área blanquecina focal persistente puede ser indicativa de un colesteatoma congénito en el oído medio. En condiciones normales la membrana es translúcida, aunque puede considerarse normal cierto grado de opacidad en los primeros meses de la vida; después, la opacificación denota bien fibrosis o, más frecuentemente, la presencia de un derrame subyacente. Los cambios estructurales son las cicatrices, las perforaciones y las bolsas de retracción. Las retracciones o perforaciones, sobre todo en el cuadrante posterosuperior, o pars flaccida, de la MT pueden ser un signo de la formación de un colesteatoma. De todas las características visibles de la MT, la movilidad es la más sensible y específica para determinar la presencia o ausencia de DOM. La movilidad no suele ser un fenómeno de «todo o nada». La ausencia total de movilidad se observa en caso de perforación de la MT, que puede producirse después de un aumento sustancial de la presión en el oído medio asociado a un derrame. Cuando no existe una perforación, el hallazgo más común en caso de DOM es una afectación notable de la movilidad. El abombamiento de la MT es el hallazgo más específico de OMA (97%), pero su especificidad es menor (51%) (fig. 640-2).

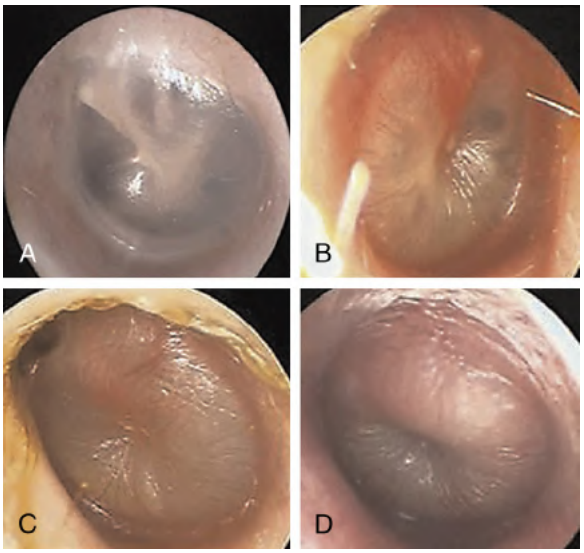

Figura 640-2 Ejemplos de una membrana timpánica normal **(A)** y de un abombamiento leve **(B),** moderado **(C)** e intenso **(D)** de la membrana timpánica debido a derrame en el oído medio. *(Por cortesía de Alejandro Hoberman, MD.)*

Diagnóstico

Las directrices de 2013 de la Academia Americana de Pediatría para el diagnóstico de OMA son más restrictivas que las previas (2004). Las directrices de 2004 utilizaban una definición basada en tres componentes: 1) inicio agudo de síntomas, 2) presencia de DOM y 3) signos de inflamación aguda del oído medio. La Academia Americana de Pediatría consideró en 2013 que esta definición carecía de la precisión suficiente, por lo que podría incluir casos de OMD y/o que se estableciese el diagnóstico de OMA sin visualizar la MT.

El diagnóstico de OMA según las directrices de 2013 debería realizarse en los niños que presenten:

- Un abombamiento moderado o intenso de la MT u otorrea de inicio reciente no causada por otitis externa.
- Un abombamiento leve de la MT y otalgia o eritema intenso de reciente aparición (<48 h).

El **diagnóstico de OMA *no*** debe realizarse en niños sin DOM.

La OMA y la OMD pueden evolucionar de la una a la otra sin una clara diferencia en los hallazgos físicos; hasta cierto punto es arbitrario cualquier esquema para establecer una diferenciación entre ellas. Sin embargo, dado que actualmente las resistencias bacterianas están aumentando, la distinción entre OMA y OMD es relevante a la hora de establecer el

booksmedicos.org

Figura 640-3 Aspecto de la MT en una otitis media aguda.

Figura 640-4 Aspecto de la MT en la otitis media con derrame.

tratamiento, porque la OMD sin infección aguda no requiere tratamiento antibiótico. Una otorrea purulenta de reciente aparición es indicativa de una OMA; por tanto, la dificultad para diferenciar clínicamente estas dos afecciones se limita a los casos en los que no existe otorrea purulenta. Tanto la OMA sin otorrea como la OMD se acompañan de signos físicos de DOM, como son la presencia de, al menos, dos de las tres anomalías de la MT siguientes: una coloración blanca, amarilla, ambarina o (en menos ocasiones) azulada, una opacificación mayor que la producida por la fibrosis y una movilidad disminuida o ausente. Por otro lado, en la OMD se visualizan por detrás del tímpano tanto niveles hidroaéreos como burbujas de aire perfiladas por pequeñas cantidades de líquido, lo cual a menudo es indicativo de una resolución inminente (fig. 640-3).

Para apoyar el diagnóstico de OMA en lugar de OMD en un niño que presenta un derrame líquido en el oído medio, debe existir además una congestión o un abombamiento bien definidos de la MT, con o sin eritema acompañante, o, como mínimo, el DOM debe estar acompañado de una otalgia con repercusión clínica marcada. A menos que sea intenso, el eritema como único hallazgo es insuficiente. El eritema sin otras anomalías de la MT puede estar producido por el llanto o por hiperemia vascular. En la OMA el martillo puede estar oculto y el tímpano puede presentar un aspecto abombado, parecido al de una rosquilla con una depresión central en lugar de un orificio (v. fig. 640-3). En pocas ocasiones la MT puede estar oculta bajo una ampolla superficial o tener un aspecto adoquinado. La miringitis bullosa es una manifestación física de la OMA y no una entidad etiológicamente independiente. Pasados unos días desde su comienzo, la congestión de la membrana puede disminuir, incluso aunque la infección continúe todavía presente.

En la OMD el abombamiento de la MT puede ser escaso, ausente, o puede aparecer el tímpano retraído (fig. 640-4); tampoco existe eritema o puede ser muy leve, pero puede incrementarse con el llanto del niño o con el traumatismo superficial sobre el conducto auditivo externo provocado durante la limpieza de cerumen del mismo.

Tanto antes como después de haber padecido episodios de OM, y en otras ocasiones sin estos antecedentes, la MT puede estar retraída como consecuencia de una presión aérea negativa en el oído medio. Es posible que la causa sea una difusión más rápida del aire desde la cavidad del oído medio que su restitución a través de la trompa de Eustaquio. La retracción leve suele ser autolimitada, aunque en algunos niños se acompaña de una leve hipoacusia conductiva. Una retracción más intensa es más preocupante, como se discute más adelante en la sección correspondiente a las secuelas de la OM.

Otitis media asociada a conjuntivitis

La aparición simultánea de conjuntivitis purulenta y eritematosa con una OM ipsilateral es una presentación bien conocida, que se debe en la mayoría de los niños a *H. influenzae* no tipificable.

La enfermedad suele estar presente en varios miembros de la familia y afecta a niños pequeños y a lactantes. Los antibióticos oculares tópicos son ineficaces. Dada la prevalencia actual de microorganismos resistentes, esta asociación clínica puede ser importante a la hora de escoger el antibiótico, optando por antibióticos orales (v. más adelante) que sean eficaces contra formas resistentes de *H. influenzae* no tipificables.

Otitis media purulenta asintomática

En pocas ocasiones, en una exploración de rutina, algunos niños que no tienen fiebre, irritabilidad ni ningún otro signo evidente de infección, mostrarán un DOM purulento evidente y abombamiento de la MT. Aunque es una presentación infrecuente de OM «aguda», el abombamiento de la MT y la purulencia evidente del derrame requerirán un tratamiento antimicrobiano.

Timpanometría

La timpanometría, también denominada **prueba de inmitancia acústica,** es una prueba simple, rápida y no traumática que, si se realiza de forma correcta, ofrece una evidencia objetiva de la presencia o ausencia de DOM. El timpanograma proporciona información sobre la **distensibilidad de la MT** en términos electroacústicos que se puede considerar como un equivalente aproximado de la movilidad de la MT que se percibe visualmente durante la otoscopia neumática. La absorción del sonido por parte de la MT varía inversamente con su rigidez, y la rigidez de la membrana es mínima, y por consiguiente su admitancia es mayor cuando la presión de aire que actúa sobre las dos superficies (la presión del aire del oído medio y la presión del aire en el conducto auditivo externo) es igual. En palabras sencillas, todas aquellas situaciones que tiendan a aumentar la rigidez de la MT (por ejemplo, la fibrosis o una acumulación de líquido en el oído medio) reducen su distensibilidad, lo que se registra como un aplanamiento de la curva del timpanograma. Un oído medio relleno con líquido suele tener una MT muy poco distensible, por lo que su gráfica timpanométrica es aplanada.

Los **timpanogramas** se pueden agrupar en tres categorías (fig. 640-5). Se considera que los trazados que se caracterizan por un gradiente relativamente pronunciado (p. ej., el valor máximo en forma de ángulo agudo) y una presión del aire del oído medio (localización del valor máximo en términos de presión aérea) que se aproxima a la presión atmosférica (fig. 640-5*A*) (curva de tipo A) indican un estado normal del oído medio. Los registros caracterizados por una gráfica baja o ausente suelen denominarse curvas «planas» o de tipo B (fig. 640-5*B*) y suele considerarse que estas curvas indican la presencia de una anomalía del oído medio que está provocando una disminución de la distensibilidad timpánica. La presencia de un derrame líquido en el oído medio es la anomalía que con mayor frecuencia produce esta alteración en los lactantes y niños pequeños. Las curvas que se caracterizan por presentar hallazgos intermedios, como cierta disminución de la curva, a veces asociada a un gradiente suave (valor máximo en forma de ángulo obtuso), o un pico de presión aérea negativa en el oído medio (a menudo denominado tipo «C»),

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

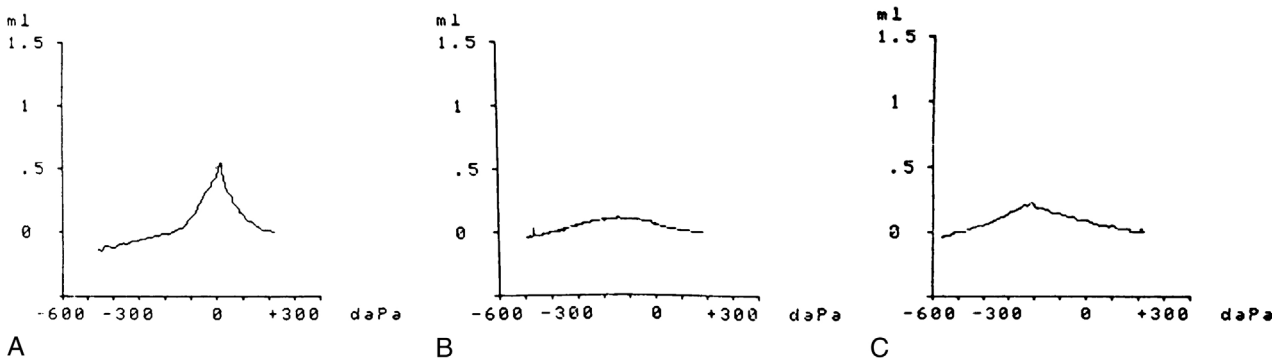

Figura 640-5 Timpanogramas obtenidos con un equipo Grason-Stadler GSI 33 Middle Ear Analyzer que muestran **(A)** una admitancia elevada, con un gradiente pronunciado (es decir, un valor máximo en forma de ángulo agudo), y la presión aérea del oído medio próxima a la presión atmosférica (0 decaPascales [daPa]), **(B)** una admitancia baja con una presión aérea en el oído medio indeterminada y **(C)** cierta disminución de la admitancia, con un gradiente suave y la presión aérea del oído medio notablemente negativa.

o combinaciones de estos rasgos (fig. 640-5*C*) pueden, o no, estar asociadas a la presencia de un DOM, y deben considerarse como no diagnósticas o equívocas respecto a la OM. Sin embargo, los timpanogramas de tipo C sugieren una disfunción tubárica y la existencia de una patología activa en el oído medio, por lo que requieren seguimiento.

Al interpretar un timpanograma se debe observar la medición de volumen que ofrece. La respuesta timpanométrica de tipo B debe analizarse en el contexto del volumen registrado. Un trazado plano con un volumen «bajo» (≤1 ml) suele reflejar sólo el volumen del conducto auditivo externo, lo que corresponde a un DOM, que impide el movimiento de un tímpano intacto. Un trazado plano con un volumen alto (>1 ml) suele reflejar el volumen del conducto auditivo y del espacio del oído medio, lo que corresponde a una perforación (o a la existencia de un tubo de timpanostomía permeable) de la MT. En los niños con tubos de timpanostomía, un timpanograma plano con un volumen <1 ml sugerirá que el tubo está obstruido o no funciona, así como la existencia de líquido en el oído medio, mientras que un timpanograma plano con un volumen >1 ml sugerirá que el tubo está permeable.

Aunque la timpanometría es bastante sensible a la hora de detectar un DOM, puede verse limitada por la falta de colaboración del paciente, la habilidad del profesional que realiza la prueba y la edad del niño (cuanto más pequeños menos fiable es el resultado). El uso de la timpanometría puede ser útil para el cribado en la consulta, puede complementar la exploración de los pacientes poco colaboradores y puede ayudar a identificar a los pacientes que requieren una atención adicional debido a que sus timpanogramas son anómalos. La timpanometría también se puede utilizar para confirmar, afinar o aclarar los hallazgos otoscópicos dudosos, para objetivar el seguimiento de los pacientes con una enfermedad conocida del oído medio y para validar un diagnóstico otoscópico de DOM. Aunque la timpanometría pudiera predecir la probabilidad de DOM, no podría distinguir el derrame de la OMD del que aparece en la OMA.

PREVENCIÓN

Las medidas generales para prevenir la OM que han sido respaldadas por varias investigaciones son la evitación de la exposición a personas con infección respiratoria, las estrategias de vacunación adecuada contra neumococos y la gripe, evitar los ambientes con humo del tabaco y emplear la lactancia materna.

INMUNOPROFILAXIS

La vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PCV7) reduce sólo en un 6-8% el número global de episodios de OMA, pero con un 57% de reducción de los episodios específicos de serotipo. Se ha observado una reducción del 9-23% en los niños con antecedentes de episodios frecuentes y un 20% de disminución del número de niños a los que se les iba a practicar una inserción de tubos de timpanostomía. Una vacuna 13-valente antineumocócica conjugada de polisacárido-proteína (PCV13) fue autorizada por la FDA en 2010. La PCV13 contiene los 7 serotipos incluidos en la vacuna PCV7 (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) y 6 serotipos adicionales (serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A). Los efectos de la PCV13 sobre la incidencia de OMA reducen el estado de portador nasofaríngeo de neumococo, incluidos los serotipos 19A, 7F y 6C, en los niños pequeños (menores de 2 años) con OMA. Dado que el serotipo 19A es especialmente invasivo, se espera que el efecto de la PCV13 sobre la reducción de la OMA complicada sea considerable. Los primeros datos indican una reducción significativa del número de casos de mastoiditis neumocócica invasivas desde la introducción de la PCV13. Con el uso generalizado de la PCV13, será necesario continuar la vigilancia para detectar otros serotipos emergentes, que también están demostrando cada vez mayor resistencia. Aunque la vacuna de la gripe también proporciona cierto grado de protección contra la OM, el tiempo relativamente limitado durante el cual los individuos e incluso las comunidades están expuestos al virus de la gripe limita la eficacia de la vacuna a la hora de disminuir ampliamente la incidencia de OM. La limitación de la OM es sólo una parte del beneficio que proporcionan las vacunas contra los virus de la gripe y el neumococo. El apoyo a estos programas de vacunación requiere que se comprenda el beneficio preventivo contra la OM junto con los otros beneficios.

TRATAMIENTO

Tratamiento de la otitis media aguda

La OMA puede ser muy dolorosa. Tanto si se emplean antibióticos como si no para el tratamiento, el dolor debe evaluarse y tratarse si está presente (v. tabla 640-1).

Los episodios individuales de OMA se han tratado tradicionalmente con antibióticos. La preocupación en cuanto al incremento de las resistencias bacterianas ha estimulado a algunos autores a recomendar restringir el tratamiento antibiótico en algunos casos (o en la mayoría de ellos) hasta que los síntomas persistan durante 2-3 días o empeoren (tabla 640-2). Existen tres factores que abogan en favor de tratar sistemáticamente con antibióticos a los niños que padecen una OMA documentada con los criterios diagnósticos citados con anterioridad (v. «Diagnóstico» antes). En primer lugar, las bacterias patógenas provocan la mayoría de los casos. En segundo lugar, la mejoría sintomática y la resolución de la infección se producen más rápido y de forma más constante con antibióticos que sin ellos (incluso aunque la mayoría de los casos no tratados también acaben por resolverse). En tercer lugar, el tratamiento antibiótico precoz y adecuado puede evitar el desarrollo de complicaciones supurativas. La disminución que se ha observado en dichas complicaciones en los últimos cincuenta años se atribuye probablemente, al menos en parte, al hábito extendido de emplear los antibióticos para el tratamiento de la OMA. En Holanda, donde el tratamiento inicial con antibióticos se aplaza habitualmente en la mayoría de los niños mayores de 6 meses, y donde sólo alrededor del 30% de los niños con OMA recibe antibióticos, la incidencia de mastoiditis aguda, aunque es baja (en los niños menores de 14 años se sitúa en 3,8 por 100.000 personas-años), parece ligeramente superior que las tasas de otros países con tasas de prescripción de antibióticos en aproximadamente 1-2 episodios por 100.000 personas-años. Los grupos en otros países donde el tratamiento conservador de la OMA es el tratamiento estándar en los niños menores de 6 meses, como Dinamarca, describen cifras de mastoiditis aguda similares a las de Holanda (4,8 por 100.000 personas-años).

booksmedicos.org

Tabla 640-2 Recomendaciones para el tratamiento inicial de la otitis media aguda no complicada*

EDAD	OTORREA CON OMA*	OMA UNILATERAL O BILATERAL* CON SÍNTOMAS GRAVES†	OMA BILATERAL* SIN OTORREA	OMA UNILATERAL* SIN OTORREA
6 meses a 2 años	Tratamiento antibiótico	Tratamiento antibiótico	Tratamiento antibiótico	Tratamiento antibiótico u observación adicional
≥2 años	Tratamiento antibiótico	Tratamiento antibiótico	Tratamiento antibiótico u observación adicional	Tratamiento antibiótico u observación adicional‡

*Sólo se aplica a niños con OMA bien documentada con una certeza elevada del diagnóstico.
†Un niño con aspecto tóxico, otalgia persistente durante más de 48 h, fiebre ≥39°C en las 48 h previas o si hay dudas sobre el acceso al seguimiento después de la consulta.
‡Este plan de tratamiento inicial permite tomar las decisiones de forma compartida con la familia del niño para las categorías en las que sea adecuada la observación adicional. Si se ofrece la observación, se debe instaurar un mecanismo para asegurar el seguimiento y comenzar los antibióticos si el niño empeora o si no mejora en 48-72 h tras el inicio de la OMA.
NOTA: Para los lactantes menores de 6 meses, si se sospecha una OMA se deben administrar antibióticos.
De Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T y cols. The diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics *131:e964–e999, 2013, tabla 4.*

Tabla 640-3 Antibióticos recomendados para el tratamiento (inicial o diferido) y para pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento inicial

Tratamiento antibiótico inicial inmediato o diferido		Tratamiento antibiótico tras 48-72 h de fracaso del tratamiento antibiótico inicial	
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA RECOMENDADO	**TRATAMIENTO ALTERNATIVO (SI ALERGIA A PENICILINA)**	**TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA RECOMENDADO**	**TRATAMIENTO ALTERNATIVO**
Amoxicilina (80-90 mg/kg/día en 2 dosis divididas)	Cefdinir‡ (14 mg/kg/día en 1 o 2 dosis)	Amoxicilina-clavulánico* (90 mg/kg/día de amoxicilina, con 6,4 mg/kg/día de clavulánico en 2 dosis divididas)	Ceftriaxona (50 mg i.m. o i.v. durante 3 días, en días alternos hasta la mejoría clínica; máx. 3 dosis) Clindamicina (30-40 mg/kg/día en 3 dosis divididas), con o sin cefalosporina de tercera generación
o	Cefuroxima‡ (30 mg/kg/día en 2 dosis divididas)	o	Fracaso del segundo antibiótico
Amoxicilina-clavulánico* (90 mg/kg/día de amoxicilina, con 6,4 mg/kg/día de clavulánico [proporción amoxicilina:clavulánico, 14:1] en 2 dosis divididas) o Ceftriaxona (50 mg i.m. o i.v. durante 3 días, en días alternos hasta la mejoría clínica; máx. 3 dosis)	Cefpodoxima‡ (10 mg/kg/día en 2 dosis divididas) Ceftriaxona‡ (50 mg i.m. o i.v. al día durante 1 o 3 días)	Ceftriaxona (50 mg i.m. o i.v. durante 3 días, en días alternos hasta la mejoría clínica o durante un máximo de 3 dosis)	Clindamicina (30-40 mg/kg/día en 3 dosis divididas) con o sin cefalosporina de tercera generación Timpanocentesis† Consulta con especialista†

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.
*Se puede considerar en pacientes que han recibido amoxicilina en los 30 días previos o que tengan un síndrome de otitis-conjuntivitis.
†Realizar timpanocentesis/drenaje si se tiene experiencia con el procedimiento, o consultar con un otorrinolaringólogo para su realización. Si la timpanocentesis muestra una bacteria multirresistente, consultar con un especialista en enfermedades infecciosas.
‡Es muy improbable que el cefdinir, la cefuroxima, la cefpodoxima y la ceftriaxona se asocien con reactividad cruzada con la alergia a la penicilina debido a que sus estructuras químicas son diferentes.
De Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T y cols. The diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics *131:e964–e999, 2013, tabla 5.*

Dado que la mayoría de los episodios de OM se resuelve espontáneamente, la Academia Americana de Pediatría ha publicado unas directrices de consenso para ayudar a los médicos a considerar un período de «actitud expectante» o de observación antes de tratar la OMA con antibióticos (tablas 640-2 y 640-3; fig. 640-6). El aspecto fundamental de estas directrices es que debe asegurarse un seguimiento estrecho de los pacientes para valorar la falta de resolución espontánea o el empeoramiento de los síntomas, y que los pacientes deben recibir la medicación analgésica adecuada (paracetamol o ibuprofeno) durante el período de observación. Cuando se aplica una actitud expectante en pacientes con OMA deben tenerse en cuenta la certeza diagnóstica, la edad del paciente y la gravedad de la enfermedad. En los pacientes de menos edad (<2 años) se recomienda tratar todos los casos de diagnóstico confirmado de OMA. En los niños muy pequeños (<6 meses) deben tratarse incluso los casos sospechosos de OMA, debido al mayor potencial de morbilidad significativa de las complicaciones infecciosas. En los niños de 6-24 meses, en quienes el diagnóstico de OMA es dudoso, pero que presentan una enfermedad grave (fiebre >39°C, otalgia intensa o aspecto tóxico), también se recomienda el uso de antibióticos. Sin embargo, los niños de este grupo de edad en quienes el diagnóstico es cuestionable o la enfermedad no es grave pueden observarse durante 2-3 días con un seguimiento estrecho. En los niños mayores de 2 años podría considerarse la observación en todos los episodios de OM no grave o en aquéllos de diagnóstico dudoso, reservando el tratamiento antibiótico para los episodios confirmados y graves de OMA. La información procedente de Finlandia sugiere que la espera expectante o la estrategia de tratamiento diferido no empeoran la recuperación de la OMA, ni aumentan las tasas de complicaciones. Sin embargo, la espera expectante puede asociarse con un empeoramiento transitorio del estado del niño y con una duración global mayor de los síntomas.

El diagnóstico preciso es el aspecto fundamental del tratamiento de la OM. En estudios que han utilizado criterios estrictos para el diagnóstico de OMA, el beneficio del tratamiento antimicrobiano es mayor. Además, diversas subpoblaciones de pacientes obtienen un beneficio claramente mayor del tratamiento antimicrobiano oral que otras. *Los niños pequeños, los que tienen otorrea y aquéllos con OMA bilateral obtienen un beneficio significativamente mayor del tratamiento antimicrobiano en comparación con los niños mayores, los que no tienen otorrea o los que presentan una OMA unilateral.*

Resistencia bacteriana

Los niños con mayor riesgo de albergar bacterias resistentes son los menores de 2 años, que están de manera habitual en contacto con grupos grandes de otros niños (sobre todo en guarderías), o que han recibido recientemente un tratamiento antibiótico. La resistencia bacteriana es un problema relacionado especialmente con la OM. El desarrollo de cepas bacterianas resistentes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

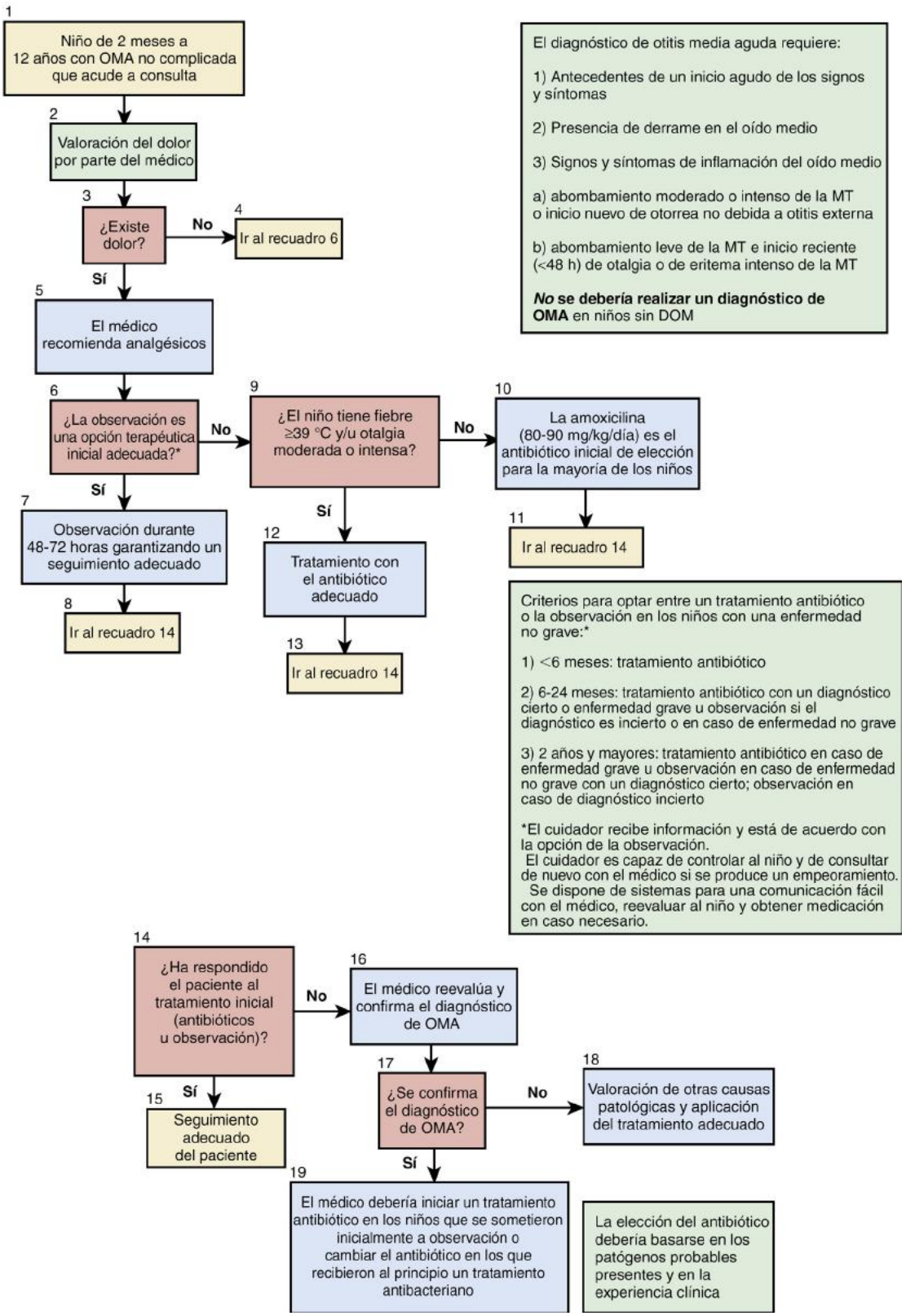

Figura 640-6 Tratamiento de la otitis media aguda. *(Del Subcommittee on Management of Acute Otitis Media: Diagnosis and management of acute otitis media, Pediatrics 113:1451–1465, 2004.)*

y su rápida propagación se ha fomentado y facilitado por la presión selectiva producida por el uso extendido de los antibióticos, cuya indicación más común para su empleo en los niños ha sido la OM. Además, muchas cepas de cada una de las bacterias patógenas que provocan frecuentemente OMA son resistentes a ciertos fármacos antibióticos que se emplean de forma habitual.

Aunque las tasas de resistencia a los antibióticos varían entre los distintos países, en Estados Unidos alrededor del 40% de las cepas de *H. influenzae* no tipificable, y casi todas las de *M. catarrhalis*, son resistentes a las aminopenicilinas (p. ej., ampicilina y amoxicilina). En la mayoría de los casos la resistencia se atribuye a la producción de

booksmedicos.org

β-lactamasa, y se puede superar mediante la combinación de amoxicilina con un inhibidor de la β-lactamasa (ácido clavulánico) o mediante el empleo de un antibiótico estable frente a la β-lactamasa. Sin embargo, algunas cepas ocasionales de *H. influenzae* no tipificable que no son productoras de β-lactamasa son también resistentes a las aminopenicilinas y a otros antibióticos β-lactámicos, debido a alteraciones en sus proteínas fijadoras de la penicilina. Se debe señalar que las tasas de resistencia bacteriana en los países del norte de Europa donde el uso de antibióticos es menor son comparativamente mucho más bajas (resistencia por β-lactamasa en el 6-10% de cepas) que en Estados Unidos.

En Estados Unidos alrededor del 50% de las cepas de *S. pneumoniae* no son sensibles a la penicilina, repartiéndose de igual manera aproximadamente entre las cepas con resistencia intermedia y las cepas resistentes a la penicilina (más difíciles de tratar aún). En los niños que acuden a guarderías la incidencia de resistencias es mucho mayor. La resistencia de *S. pneumoniae* a las penicilinas y otros antibióticos β-lactámicos no está mediada por la producción de β-lactamasas, sino por alteraciones en las proteínas fijadoras de la penicilina. Este mecanismo de resistencia puede ser superado, sin embargo, si se logra alcanzar unas elevadas concentraciones de antibióticos β-lactámicos en el lugar de la infección durante un intervalo de tiempo suficiente. Muchas cepas resistentes a la penicilina de *S. pneumoniae* también lo son a otros antibióticos, como las sulfamidas, los macrólidos y las cefalosporinas. Por lo general, a medida que aumenta la resistencia a la penicilina también lo hace la resistencia a otras clases de antibióticos. La resistencia a los macrólidos, incluida la azitromicina y la claritromicina, por parte de *S. pneumoniae* ha aumentado con rapidez, de modo que estos antibióticos son mucho menos eficaces para tratar la OMA. Un mecanismo de resistencia a los macrólidos también provoca resistencias a la clindamicina, que de otro modo sería eficaz en general contra las cepas resistentes de *S. pneumoniae.* A diferencia de la resistencia a los antibióticos β-lactámicos, la resistencia a los macrólidos no se puede superar mediante el incremento de la dosis.

Tratamiento antibiótico de elección

La amoxicilina continúa siendo el fármaco de elección en muchos casos para el tratamiento de la OMA no complicada, debido a su historial excelente de seguridad, la eficacia relativa, su sabor agradable y su bajo coste. En especial, la amoxicilina es el antibiótico más eficaz dentro de los disponibles por vía oral contra las cepas de *S. pneumoniae* tanto sensibles como no sensibles a la penicilina. Aumentando la dosis habitual de 40-45 mg/kg/24 horas hasta 80-90 mg/kg/24 horas suele lograrse la eficacia contra las cepas con resistencia intermedia y contra algunas resistentes a la penicilina. Estas dosis más elevadas se pueden emplear, sobre todo, en los niños menores de 2 años, en los que ya han sido tratados con fármacos β-lactámicos y en los que han estado expuestos al contacto con muchos otros niños, ya que éstos son los que presentan la prevalencia más elevada de cepas no sensibles de *S. pneumoniae*. Una limitación para el empleo de amoxicilina viene dada por el hecho de que puede inactivarse por las β-lactamasas producidas por muchas cepas de *H. influenzae* no tipificable y por la mayoría de *M. catarrhalis*. Los episodios de OMA provocados por estos microorganismos patógenos suelen resolverse espontáneamente. Las alergias a las penicilinas deben clasificarse en hipersensibilidad de tipo 1 (urticaria o anafilaxia) y reacciones de tipo no 1 (exantema). En los niños con una reacción de tipo no 1 y en quienes la reactividad cruzada a las cefalosporinas no suponga un problema, el tratamiento inicial con cefdinir puede ser una alternativa adecuada. En los niños con una reacción de tipo 1 o con sensibilidad conocida a las cefalosporinas hay muchas menos opciones. La resistencia a la trimetoprima-sulfametoxazol por parte de numerosas cepas tanto de *H. influenzae* no tipificable como de *S. pneumoniae* y los altos índices de fracaso clínico notificados en niños con OMA tratados inicialmente con esta asociación contraindican su empleo. De forma similar, el aumento de las tasas de resistencia a los macrólidos es un factor en contra de la eficacia de la azitromicina. Aunque las quinolonas no están aprobadas por la FDA para su uso en niños, muchos clínicos las han utilizado en esta población de pacientes. El tratamiento alternativo precoz en estos pacientes alérgicos con tubos de timpanostomía puede reducir la gravedad de su enfermedad y el uso de antimicrobianos tópicos.

Duración del tratamiento

Generalmente, se establece que la duración del tratamiento de la OMA debe ser de 10 días, y la mayoría de los estudios de eficacia que analizan el tratamiento antibiótico en la OMA ha usado esta duración como referencia. Los estudios que comparan tratamientos de duración corta y larga indican que los de ciclo corto suelen ser inadecuados en los niños menores de 6 años, sobre todo en los menores de 2 años. Por tanto, para la mayoría de los episodios y en la mayoría de los niños, se recomienda que el tratamiento proporcione unas concentraciones tisulares de antibiótico durante, al menos, 10 días. Un tratamiento de más de 10 días de duración puede ser necesario para los niños que sean muy pequeños, que padezcan episodios graves o cuya experiencia previa en relación con la OM haya sido problemática.

Seguimiento

Los objetivos principales del seguimiento son evaluar el resultado del tratamiento y diferenciar entre una respuesta inadecuada al mismo y una recidiva precoz. Por consiguiente, el intervalo apropiado para las revisiones debe individualizarse. La revisión en un plazo de varios días es aconsejable en los lactantes de corta edad con episodios graves o en los niños de cualquier edad que presenten otalgia continua. La revisión a las 2 semanas es apropiada para los lactantes o niños pequeños que han padecido recidivas frecuentes. En ese momento, no es probable que la MT haya recuperado su aspecto normal, pero debe ser evidente una mejoría sustancial en su aspecto. En el niño que únicamente presente un episodio esporádico de OMA con una mejoría rápida de la sintomatología es suficiente realizar la revisión al cabo de 1 mes de la exploración inicial. En los niños mayores, incluso, puede no ser necesaria dicha revisión. La presencia continuada de DOM después de un episodio de OMA por sí sola no es una indicación para un tratamiento adicional o con antibióticos de segunda elección. Sin embargo, el DOM persistente sí requiere un seguimiento adicional para garantizar que se resuelve y que no provoca una hipoacusia persistente ni otras complicaciones.

Respuesta deficiente al tratamiento de elección

La OMA es, esencialmente, una infección que se produce en un espacio cerrado, y su resolución depende tanto de la erradicación del microorganismo agresor como de la restauración de la ventilación del oído medio. Los factores que contribuyen a una respuesta insuficiente al tratamiento de elección, además de una eficacia antibiótica inadecuada, son el mal cumplimiento del régimen terapéutico, la concurrencia o intercurrencia de una infección vírica, la persistencia de una disfunción de la trompa de Eustaquio y una ventilación insuficiente del oído medio, la reinfección a partir de otros focos del organismo o a partir de una erradicación insuficiente de los patógenos del oído medio, y la inmadurez o la alteración de las defensas del huésped. La identificación de la formación de una biopelícula en el oído medio de niños con OM crónica también indica que, en algunos casos, es probable que la erradicación con el tratamiento antibiótico estándar sea insatisfactoria. A pesar de estos numerosos factores potenciales, el cambio a un medicamento alternativo o de segunda elección parece justificado cuando no ha existido una mejoría adecuada de los síntomas o del estado del oído medio, reflejado por el aspecto de la MT, o cuando la persistencia de una rinorrea purulenta indica que el antibiótico que se está empleando tiene una eficacia inferior a la óptima. También se pueden emplear los medicamentos de segunda elección de forma apropiada cuando la OMA se presenta en un niño que ya está recibiendo antibióticos, en niños inmunodeprimidos o en los que presenten síntomas graves y cuya experiencia previa con la OM haya sido problemática.

Tratamiento de segunda línea

Cuando se comprueba que el tratamiento de la OMA con antibióticos de primera elección ha sido inadecuado se dispone de varias alternativas de segunda elección (v. tabla 640-3). Los fármacos elegidos como tratamiento de segunda elección deben ser eficaces contra las cepas de *H. influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis* productoras de β-lactamasas, así como contra las cepas sensibles y la mayoría de las no sensibles de *S. pneumoniae*. Solamente 4 fármacos reúnen estos requisitos: amoxicilina-clavulánico, cefdinir, cefuroxima axetilo y ceftriaxona por vía intramuscular. Dado que la amoxicilina en dosis elevadas (80-90 mg/kg/24 horas) es eficaz contra la mayoría de las cepas de *S. pneumoniae* y que al añadir el ácido clavulánico se amplía su espectro antibacteriano hasta incluir a las bacterias productoras de β-lactamasa, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico en dosis altas es especialmente adecuada

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

como fármaco de segunda línea para el tratamiento de la OMA. La formulación del fármaco con una proporción de amoxicilina-clavulánico de 14:1 contiene el doble de amoxicilina que la de proporción 7:1 disponible anteriormente. La diarrea, sobre todo en los lactantes y en los niños pequeños, es un efecto adverso frecuente, pero quizá se puede mejorar en algunos casos si el niño toma yogures con cultivos activos, y no suele ser lo bastante grave como para tener que suprimir el tratamiento. El cefdinir ha demostrado una eficacia terapéutica amplia, suele tolerarse bien en cuanto a su sabor y puede usarse en una sola toma diaria. La posibilidad de utilizarlo también en la mayoría de los niños con reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 leves es otro factor añadido a la hora de escogerlo como fármaco de segunda línea. Tanto la cefuroxima axetilo como la ceftriaxona intramuscular presentan limitaciones destacadas para su empleo en los niños pequeños. La suspensión de cefuroxima axetilo que se encuentra disponible actualmente tiene un sabor desagradable y su aceptación es baja. Los tratamientos con ceftriaxona implican tanto el dolor de la inyección intramuscular como un precio considerable, y la inyección debe ser repetida una o dos veces a intervalos de 2 días para lograr el grado de eficacia deseado. Sin embargo, el uso de ceftriaxona es apropiado en casos graves de OMA cuando el tratamiento por vía oral no es factible, o en casos altamente seleccionados tras el fracaso terapéutico con antibióticos de segunda línea administrados por vía oral (p. ej., amoxicilina-clavulánico o cefuroxima axetilo), o cuando se encuentra *S. pneumoniae* altamente resistente en el aspirado procedente de una timpanocentesis diagnóstica.

La claritromicina y la azitromicina presentan únicamente una actividad limitada contra las cepas no sensibles de *S. pneumoniae* y contra las cepas productoras de β-lactamasa de *H. Influenzae* no tipificable. El empleo de los macrólidos también parece ser un factor destacado en el incremento del índice de resistencias a dichos fármacos por parte de estreptococos del grupo A y *S. pneumoniae*. La clindamicina es activa contra la mayoría de las cepas de *S. pneumoniae,* incluidas las cepas resistentes, pero no es activa contra *H. influenzae* no tipificable o *M. catarrhalis.*

Otros antibióticos que se han usado de forma tradicional en el tratamiento de la OMA tienen una falta de eficacia tan marcada contra los microorganismos resistentes que su uso pocas veces supera a los posibles efectos secundarios o complicaciones de los fármacos. Entre ellos hay que indicar el cefprozilo, el cefaclor, el loracarbef, la cefixima, la trimetoprima-sulfametoxazol y la eritromicina-sulfisoxazol. La cefpodoxima ha demostrado tener una eficacia razonable en algunos estudios, pero suele tolerarse mal debido a su sabor desagradable.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

En los niños que han padecido episodios frecuentes de OMA, la profilaxis antibiótica con dosis subterapéuticas de una aminopenicilina o una sulfamida se ha usado en el pasado para proteger contra las recidivas de OMA (aunque no de OMD). Sin embargo, debido al aumento de la incidencia de microorganismos resistentes y a la contribución del uso de antibióticos a la resistencia bacteriana, el riesgo de la profilaxis antibiótica mantenida supera claramente a los beneficios posibles.

Miringotomía y timpanocentesis

La miringotomía es un tratamiento usado desde hace mucho tiempo para la OMA, pero pocas veces es necesaria en los niños que están recibiendo antibióticos. Dentro de las **indicaciones para la miringotomía** en los niños con OMA se incluyen la otalgia grave y refractaria, la hiperpirexia, las complicaciones de la OMA, como la parálisis facial, la mastoiditis, la laberintitis o la infección del sistema nervioso central, y la inmunodepresión de cualquier causa. La miringotomía debería considerarse como tratamiento de tercera línea en los pacientes en quienes han fracasado dos ciclos de antibióticos para un episodio de OMA. En los niños con OMA en los que la respuesta clínica ante un tratamiento enérgico con antibióticos de segunda elección no ha sido satisfactoria están indicadas tanto la timpanocentesis diagnóstica como la miringotomía, para permitir la identificación del microorganismo causal y su perfil de sensibilidad. Cualquiera de los procedimientos puede ser, además, útil para conseguir el alivio de la otalgia. La timpanocentesis con cultivo del aspirado del oído medio también está indicada como parte del estudio de la sepsis en los lactantes muy pequeños con OMA y en los que presenten signos sistémicos de enfermedad, como fiebre, vómitos o letargo, y cuya causa no parezca corresponder únicamente a una infección del oído medio. La práctica de la timpanocentesis es mucho más fácil si se emplea un aspirador diseñado especialmente para ello. Los estudios en los que se describe el uso de criterios individualizados estrictos para el diagnóstico de OMA y que incluyen la timpanocentesis en la consulta con cultivo bacteriano seguido de un tratamiento antimicrobiano guiado por el cultivo demuestran una reducción significativa de la frecuencia de episodios recidivantes de OMA y de cirugía de colocación de tubos de timpanostomía. Sin embargo, muchos médicos de atención primaria no se sienten seguros a la hora de realizar este procedimiento, se pueden producir complicaciones y muchos progenitores pueden considerar que este procedimiento es traumático. A menudo, los niños que requieren esta intervención tienen unos antecedentes lo bastante sugestivos de OM recidivante para requerir que se plantee la colocación de tubos de timpanostomía, de modo que el procedimiento se puede realizar bajo anestesia general.

Recidiva precoz después del tratamiento

La recidiva de la OMA después de su resolución aparente puede deberse tanto a una erradicación incompleta de la infección en el oído medio o en las vías respiratorias altas como a una reinfección por la misma bacteria o por otro microorganismo o cepa bacteriana. Un tratamiento reciente con antibióticos también predispone a los pacientes a una mayor incidencia de microorganismos resistentes, lo que debe tenerse en cuenta al escoger el tratamiento, siendo, por lo general, aconsejable iniciarlo con un agente de segunda línea (v. tabla 640-3).

Miringotomía e inserción de tubos de drenaje

Cuando existe una OMA recidivante a pesar de un tratamiento médico adecuado, se debe plantear un tratamiento quirúrgico de la OMA con inserción de tubos de drenaje. Este procedimiento es eficaz para reducir la incidencia de OMA en pacientes con OM recidivante, y puede reducir de forma significativa la calidad de vida en los pacientes con OMA recidivante. Los factores de cada paciente concreto, tales como el perfil de riesgo, la gravedad de los episodios de OMA, el desarrollo y la edad del niño, la presencia de antecedentes de reacciones adversas a fármacos, la existencia de problemas médicos concurrentes y los deseos de los progenitores, influirán a la hora de decidir cuándo derivar al niño para este procedimiento. En pacientes que tengan 3 episodios de OMA en un período de 6 meses, o 4 episodios en un período de 12 meses con uno de ellos en los 6 meses previos, debería plantearse un posible tratamiento quirúrgico de la OMA del niño con los progenitores. Además, a menudo los pacientes con OMA recidivante pueden tener OMD persistente entre los episodios, con la hipoacusia asociada, que puede añadirse a la indicación para la colocación de los tubos de timpanostomía.

Otorrea por el tubo de drenaje

Aunque los tubos de timpanostomía suelen reducir la incidencia de OMA en la mayoría de los niños, los pacientes que tienen estos tubos aún pueden desarrollar una OMA. Una ventaja de dichos tubos en los niños con OMA recidivante es que si se produce un episodio de OMA con un tubo funcionante colocado, estos pacientes tendrán una otorrea purulenta por el tubo. Por definición, en los niños con tubos de timpanostomía funcionantes y sin otorrea, la OMA bacteriana no es la causa de fiebre ni de cambios conductuales y no debería tratarse con antibióticos. Cuando se produce una otorrea a través de un tubo de timpanostomía, debe considerarse la aplicación de un tratamiento ótico tópico como medida de primera línea. Si el tubo está colocado y funciona adecuadamente, la infección puede drenar, la infección suele asociarse a un dolor inapreciable y la posibilidad de que se produzca una complicación grave por un episodio de OMA es extremadamente remota. Las gotas óticas actuales de quinolonas aprobadas por la Food and Drug Administration estadounidense para utilizarlas en la cavidad del oído medio en los niños se componen de ciprofloxacino/dexametasona y ofloxacino. Su aplicación tópica permite utilizarlas en concentraciones mayores de antibiótico de lo que se toleraría por vía oral y cubren de forma excelente incluso las cepas más resistentes de los patógenos comunes del oído medio, así como *S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Debido a la elevada tasa de éxito de estos preparados tópicos, su amplio espectro, la menor probabilidad de que contribuyan a la aparición de microorganismos resistentes, la relativa facilidad de administración, la falta de efectos secundarios significativos y su carencia de ototoxicidad se convierten en la primera elección para la otorrea por los tubos de drenaje. Los antibióticos

booksmedicos.org

orales deberían reservarse, por lo general, para los casos de otorrea por los tubos de drenaje que tengan otros síntomas sistémicos asociados, para los pacientes que presenten dificultades para tolerar el uso de preparados tópicos o, posiblemente, para los pacientes en quienes haya fracasado un intento de aplicar las gotas óticas tópicas. A pesar de estas ventajas del tratamiento ótico tópico, los datos de los estudios han indicado que, en comparación con los otorrinolaringólogos, los médicos de atención primaria son menos propensos a prescribir gotas óticas tópicas como tratamiento de primera línea en la otorrea por los tubos de timpanostomía. Debido a la relativa facilidad para obtener líquido para su cultivo, y a la posibilidad de desarrollar una otitis fúngica, que ha aumentado con el uso de gotas óticas tópicas de quinolonas de amplio espectro, en los pacientes en quienes fracase el tratamiento tópico también debería realizarse un cultivo para descartar el desarrollo de una otitis fúngica. Se dispone de otros preparados óticos, pero tienen un cierto riesgo de ototoxicidad o no han sido aprobados para su uso en el oído medio. Sin embargo, muchos de estos preparados se utilizaban ampliamente antes de la aparición de las actuales gotas de quinolonas, y solían considerarse razonablemente seguros y eficaces. En todos los casos de otorrea por los tubos de drenaje se debe cuidar la higiene del oído, es decir, la limpieza de las secreciones del conducto auditivo externo, así como evitar su contaminación por agua. En los casos donde exista una secreción muy espesa y abundante, el tratamiento tópico puede inhibirse porque la medicación no logra llegar al sitio de la infección. En estas circunstancias puede ser bastante útil aspirar y eliminar las secreciones (a menudo, remitiendo al niño al otorrinolaringólogo). Cuando los niños con otorrea por el tubo de drenaje no mejoran satisfactoriamente con el tratamiento ambulatorio convencional pueden ser necesarias la extracción del tubo y/o la hospitalización para recibir el tratamiento antibiótico por vía parenteral.

TRATAMIENTO DE LA OTITIS MEDIA CON DERRAME

El tratamiento de la OMD depende de la comprensión de su historia natural y de las posibles complicaciones y secuelas. La mayoría de los casos de OMD se resuelven sin tratamiento en un plazo de 3 meses. Para distinguir entre persistencia y recidiva se debe llevar a cabo una exploración mensual hasta la resolución del proceso, y hay que evaluar la audición si el derrame ha estado presente durante más de 3 meses. Cuando la OMD persiste más de 3 meses, se debe valorar la derivación a un otorrinolaringólogo. En los niños pequeños, esta derivación es necesaria para evaluar los niveles auditivos. En los niños mayores (por lo general, mayores de 4 años), y dependiendo de la experiencia en la consulta del médico de atención primaria, se puede realizar un cribado auditivo en dicha consulta. Todos los niños en quienes no se logre realizar un cribado auditivo en la consulta de atención primaria deben remitirse al otorrinolaringólogo. A la hora de valorar la decisión de remitir al paciente para una interconsulta, el clínico debe intentar determinar el impacto de la OMD en el niño. Aunque la hipoacusia puede ser una preocupación esencial, la OMD provoca una serie de dificultades adicionales en los niños que también deben tenerse en cuenta: predisposición a OMA recidivantes, dolor, alteraciones del equilibrio y acúfenos. Entre las secuelas a largo plazo en las que se ha demostrado una asociación con la OMD se encuentran las alteraciones patológicas en el oído medio, la atelectasia de la MT y la formación de bolsas de retracción, la OM adhesiva, la formación de colesteatomas y la discontinuidad de la cadena osicular, así como la hipoacusia conductiva y neurosensorial. También se han observado efectos adversos a largo plazo, tanto sobre el habla y el lenguaje como en el desarrollo cognitivo y psicosocial. Este impacto se relaciona con la duración del derrame existente, con su carácter unilateral o bilateral, con el grado de hipoacusia subyacente y con otros factores del desarrollo y sociales que afecten al niño. Al considerar el impacto de la OMD sobre el desarrollo es fundamental tener en cuenta el cuadro global que presenta el niño. Aunque es improbable que una OMD que provoque una hipoacusia unilateral leve tenga efectos negativos a largo plazo en un niño por lo demás sano y con un desarrollo normal, incluso una hipoacusia leve en un niño con otros retrasos del desarrollo o del habla puede agravar estas dificultades (tabla 640-4). Como mínimo, un niño con una OMD que persista más de 3 meses requiere una monitorización estrecha de sus niveles auditivos mediante una evaluación audiológica realizada por expertos, la evaluación de los hitos del desarrollo, incluyendo la valoración del habla y el lenguaje, y que se preste atención a su incidencia de OMA recidivante.

Tabla 640-4 Factores sensoriales, físicos, cognitivos o conductuales que aumentan el riesgo de padecer dificultades del desarrollo (retraso o trastorno) en los niños con OMD

Hipoacusia permanente independiente de la OMD
Sospecha o diagnóstico de retraso o trastorno del habla y el lenguaje
Trastorno del espectro autista y otros trastornos generalizados del desarrollo
Síndromes (p. ej., Down) o trastornos craneofaciales que asocian retrasos cognitivos, del habla y del lenguaje
Ceguera o déficit visual no corregible
Fisura palatina con o sin síndrome asociado
Retraso del desarrollo

De la American Academy of Family Physicians; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media with Effusion: Otitis media with effusion, Pediatrics 113(5):1412–1429, 2004, tabla 3, pág. 1416.

Variables que influyen en las indicaciones terapéuticas de la otitis media con derrame

Las variables relacionadas con el paciente que influyen en las decisiones terapéuticas de la OMD son, entre otras, la edad del niño, la frecuencia y gravedad de los episodios previos de OMA y el intervalo de tiempo desde el último episodio, el desarrollo actual del habla y el lenguaje, la presencia o ausencia de antecedentes de reacciones adversas a los medicamentos, la concurrencia de problemas médicos o de factores de riesgo, como la asistencia a guarderías, así como los deseos de los padres. Al considerar el tratamiento quirúrgico de la OMD mediante tubos de drenaje se observa un beneficio especial en los pacientes con OMD persistente salpicada por episodios de OMA, pues los tubos suelen resolver ambos trastornos. Las variables relacionadas con la enfermedad que la mayoría de los otorrinolaringólogos tienen en cuenta en el tratamiento de la OMD son si el derrame es unilateral o bilateral, la cantidad aparente de derrame, la duración (si se conoce), el grado de hipoacusia, la presencia o ausencia de otros síntomas posiblemente relacionados (como los acúfenos, el vértigo o los trastornos del equilibrio) y la presencia o ausencia de rinorrea mucopurulenta o purulenta que, si dura más de 2 semanas, sugiere que una infección nasofaríngea o sinusal concurrente contribuye a perpetuar el compromiso de la ventilación del oído medio.

Tratamiento médico

En algunos estudios, los antibióticos han demostrado una cierta eficacia en la resolución de la OMD, posiblemente porque ayudan a erradicar una infección nasofaríngea, una infección asintomática del oído medio o ambas. Los efectos más significativos de los antibióticos en la OMD se han demostrado con duraciones del tratamiento de 4 semanas y 3 meses. Sin embargo, en la era actual de resistencia a los antibióticos, el pequeño beneficio potencial del tratamiento antibiótico se ve superado por sus posibles efectos negativos, y no se recomienda. En su lugar, el tratamiento se debe limitar a los casos en los que existan evidencias de una infección bacteriana asociada de las vías respiratorias altas o una infección no tratada del oído medio. Con esta intención, se debe emplear el medicamento de mayor espectro disponible, tal como se recomienda en el tratamiento de la OMA.

Es probable que la eficacia de los corticoides en el tratamiento de la OMD sea, en el mejor de los casos, sólo a corto plazo. La relación riesgo/beneficio de estos fármacos iría en contra de su utilización. Las combinaciones de antihistamínicos-descongestivos no son eficaces en el tratamiento de los niños con OMD. Los antihistamínicos o los descongestivos solos y los agentes mucolíticos probablemente no sean eficaces. El perfil de riesgo de los descongestivos y los antihistamínicos en los niños sugiere que no están indicados en el tratamiento de la OMD. El tratamiento antialérgico, incluido con antihistamínicos, puede ser útil en los niños con OMD problemáticas que presenten también evidencias de alergias ambientales en las vías respiratorias altas, pero los datos que evalúan específicamente esta población de pacientes no son concluyentes. Los ensayos aleatorizados controlados recientes no respaldan el uso de aerosoles de esteroides intranasales tópicos para tratar las manifestaciones de disfunción de la trompa de Eustaquio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La insuflación de las trompas de Eustaquio mediante la maniobra de Valsalva u otros medios no ha demostrado tener eficacia a largo plazo, pero es improbable que cause un perjuicio significativo. Otras terapias «alternativas», como la manipulación espinal, no han demostrado hasta el momento ser eficaces ni están indicadas en los niños con OMD.

Miringotomía e inserción de tubos de timpanostomía

Cuando la OMD persiste a pesar de un amplio período de espera expectante (por lo general 3-6 meses, o quizá más en niños con derrame unilateral), se plantea la duda de la intervención quirúrgica. La miringotomía sola, sin inserción de tubo de timpanostomía, permite la evacuación del DOM y a veces puede ser eficaz, pero a menudo, debido a que la incisión cicatriza antes de que se haya normalizado la función de la mucosa del oído medio, el derrame se vuelve a acumular rápidamente. Si se añade la inserción del tubo, se ofrece la probabilidad de que la ventilación del oído medio se mantenga durante, al menos, el tiempo que el tubo permanezca en posición y funcionante. La eficacia de los tubos de timpanostomía tiene una duración variable, dependiendo de su diseño. Los tubos que están diseñados para una duración más corta (6-12 meses) tienen un impacto menor en los espacios del oído medio no enfermos en los niños. Algunos estudios en los que se comparó la eficacia de los tipos de tubos de timpanostomía, incluidos los tubos de acción más corta, frente a la espera expectante, son menos útiles a la hora de evaluar las diferencias entre estas estrategias. Los tubos que mantienen su eficacia durante un tiempo algo mayor (12-18 meses) suelen ser más apropiados para la mayoría de los niños en quienes se colocan tubos. Con independencia del tipo, la colocación de tubos de timpanostomía revierte de modo casi uniforme la hipoacusia conductiva asociada con la OMD. Los episodios ocasionales de obstrucción de la luz del tubo y la extrusión prematura del mismo pueden limitar la eficacia de los tubos de timpanostomía, que además pueden asociarse a otorrea. Sin embargo, la colocación de los tubos de drenaje suele ser bastante eficaz para lograr la resolución de la OMD en los niños. Los tubos de timpanostomía suelen extrudirse por sí mismos, pero de forma ocasional requieren su extracción quirúrgica tras estar varios años colocados. Entre las secuelas que aparecen tras la extrusión del tubo se encuentra la perforación timpánica residual, la timpanoesclerosis, la fibrosis atrófica localizada o difusa del tímpano (que puede predisponer al desarrollo de atelectasia, de una bolsa de retracción, o de ambas), la hipoacusia conductiva residual y el colesteatoma. Por fortuna, las secuelas más graves son infrecuentes. El DOM puede recidivar tras la extrusión de los tubos, sobre todo en los niños más pequeños. Sin embargo, la mayoría de los niños sin anomalías craneofaciales subyacentes sólo requiere 1 juego de tubos de timpanostomía, de modo que los cambios del desarrollo mejoran la salud del oído medio y resuelven la OMD crónica cuando se produce la extrusión de los tubos. Dado que incluso la OMD previamente persistente suele resolverse de forma espontánea en los meses estivales, también puede plantearse una actitud expectante en la estación veraniega en la mayoría de los niños con OMD que por lo demás estén sanos. Por último, al considerar el tratamiento quirúrgico de la OMD en los niños, sobre todo en los que tengan una enfermedad e hipoacusia bilaterales, se ha demostrado que la colocación de tubos de timpanostomía proporciona una mejoría significativa de su calidad de vida.

Adenoidectomía

En los niños a los que se les ha practicado una inserción de tubos y en los que, tras la extrusión de los mismos, la OM sigue siendo un problema, la adenoidectomía es eficaz hasta cierto punto para reducir el riesgo de recidivas posteriores tanto de OMA como de OMD. Esta eficacia parece ser independiente del tamaño de las adenoides, y probablemente esté motivada por la eliminación de un foco infeccioso de la nasofaringe, así como de una zona de formación de biopelícula, de inflamación crónica que influye en la función de la trompa de Eustaquio y en la diseminación recidivante de la infección al oído medio a través de la trompa de Eustaquio. En los niños más pequeños con OMA recidivante y en los que previamente no se han insertado tubos de timpanostomía, no se suele recomendar la adenoidectomía junto con la inserción de tubos de drenaje, a menos que exista una obstrucción respiratoria nasal significativa o una rinosinusitis recidivante, en cuyo caso podría considerarse la realización de la adenoidectomía.

Complicaciones de la otitis media aguda

La mayoría de las complicaciones de la OMA consisten en la propagación de la infección a las estructuras colindantes o cercanas, el paso a la cronicidad o ambas. Las complicaciones supuradas son relativamente infrecuentes en los niños de países desarrollados, pero son más habituales en los niños de países más desfavorecidos, cuya atención médica es limitada. Las complicaciones de la OMA se pueden clasificar en intratemporales e intracraneales.

Complicaciones intratemporales

La extensión directa pero limitada de la OMA puede causar varias complicaciones dentro de la región local del oído y del hueso temporal, tales como dermatitis, perforación de la MT, OM crónica supurada (OMCS), mastoiditis, hipoacusia, parálisis del nervio facial, formación de un colesteatoma y laberintitis.

Dermatitis infecciosa

Es una infección de la piel del conducto auditivo externo debida a la contaminación producida por la otorrea purulenta procedente del oído medio. La piel suele aparecer eritematosa, edematosa y sensible. Su tratamiento consiste en una limpieza apropiada, combinada con antibióticos sistémicos y gotas otológicas tópicas, como en el caso del tratamiento apropiado de la OMA y de la otorrea por el tubo de drenaje.

Perforación de la membrana timpánica

La rotura de la MT puede producirse tanto con episodios de OMA como de OMD. Aunque la lesión de la membrana debida a estos episodios suele cicatrizar de forma espontánea, en un pequeño número de casos pueden producirse perforaciones crónicas que requerirán un tratamiento quirúrgico posterior.

Otitis media crónica supurada

Consiste en la persistencia de la infección del oído medio con otorrea a través de una perforación de la MT. La enfermedad se inicia con un episodio de OMA con rotura del tímpano. Las celdillas aéreas de la mastoides siempre están implicadas. Los microorganismos etiológicos más comunes son *P. aeruginosa* y *S. aureus*. Sin embargo, los patógenos bacterianos típicos de la OMA también pueden ser la causa, sobre todo en los niños más pequeños o en los meses invernales. El tratamiento se pauta en función de los resultados de las investigaciones microbiológicas. Si no existe un colesteatoma asociado, probablemente se consiga la resolución mediante el tratamiento con antibióticos por vía parenteral combinado con una limpieza ótica frecuente, pero en los casos refractarios puede ser necesario realizar una timpanomastoidectomía.

Mastoiditis aguda

Desde el punto de vista técnico, todos los casos de OMA se acompañan de mastoiditis debido a la inflamación contigua asociada de las celdillas aéreas mastoideas. Sin embargo, los signos o síntomas de infección mastoidea no están presentes al comienzo del curso clínico de la enfermedad, y el proceso inflamatorio suele ser fácilmente reversible, de forma paralela a la OMA, en respuesta al tratamiento antibiótico. La propagación de la infección hacia el periostio suprayacente, pero sin afectar al hueso, constituye lo que se denomina **mastoiditis aguda con periosteítis.** En estos casos, los signos de mastoiditis, como el eritema y la tumefacción del área retroauricular, que a menudo se acompaña de protrusión y desplazamiento anterior e inferior del pabellón auricular (fig. 640-7 y tabla 640-5), suelen estar presentes. La instauración rápida del tratamiento, que consiste en practicar una miringotomía y la administración parenteral de antibióticos, consigue la mayoría de las veces una resolución satisfactoria.

En la osteítis mastoidea aguda, o **mastoiditis coalescente,** la infección progresa hasta causar la destrucción de las trabéculas óseas de la mastoides. Es frecuente, pero no constante, la presencia de signos y síntomas francos de mastoiditis. En la **petrositis** aguda, la infección se extiende más hasta afectar la porción petrosa del hueso temporal. El dolor ocular por irritación del ramo oftálmico del quinto nervio craneal es un síntoma destacado. La parálisis del sexto nervio se produce más tarde y sugiere la extensión adicional de la infección a lo largo de la base del cráneo.

booksmedicos.org

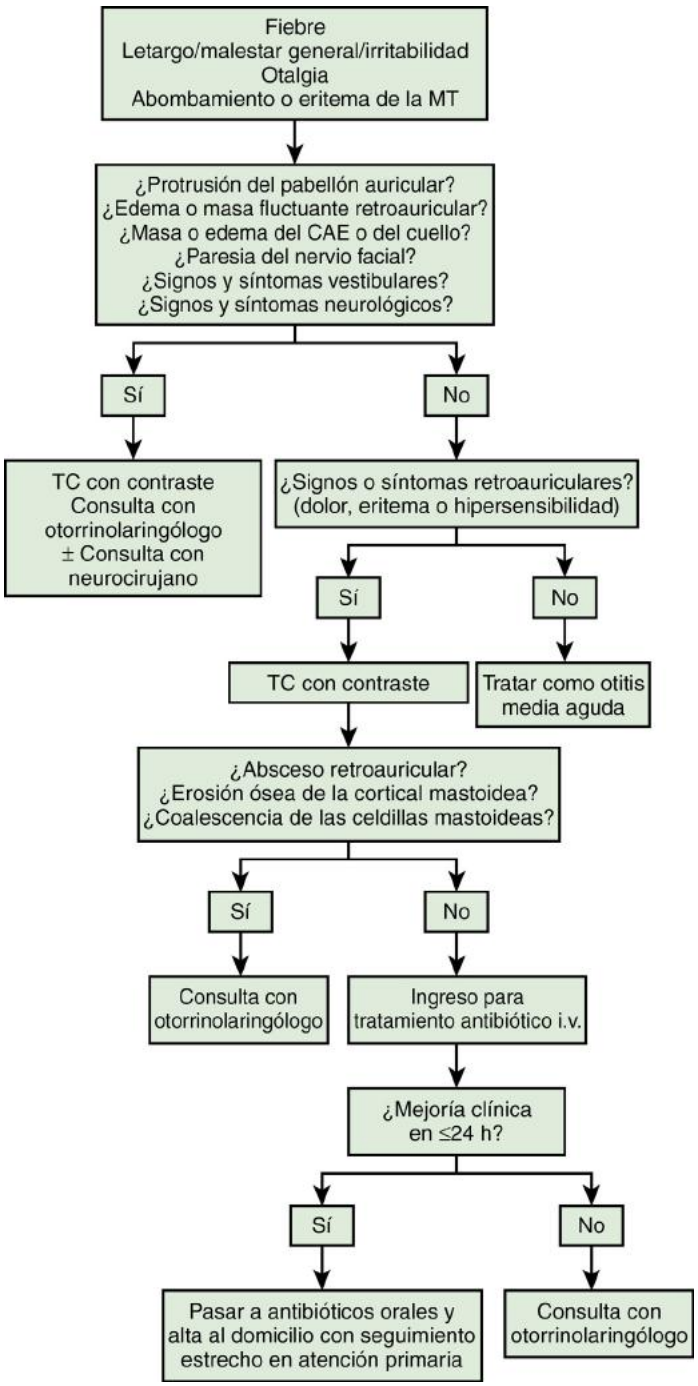

Figura 640-7 Algoritmo diagnóstico y terapéutico para los casos de sospecha de mastoiditis aguda. *(De Lin HW, Shargorodsky J, Gopen Q. Clinical strategies for the management of acute mastoiditis in the pediatric population. Clin Pediatr (Phila) 49(2):110–115, 2010, fig. 5.)*

Se denomina **síndrome de Gradenigo** a la tríada formada por OM supurada, parálisis del músculo recto lateral y dolor orbitario ipsilateral. En pocas ocasiones la infección mastoidea se extiende hasta los músculos del cuello que se insertan en la punta de la mastoides, dando lugar a un absceso en el cuello que se denomina **absceso de Bezold.**

Cuando se sospecha una mastoiditis o ya se ha diagnosticado clínicamente, se puede plantear la realización de una TC del hueso temporal para definir mejor la naturaleza y la extensión del proceso. La destrucción ósea de la mastoides debe diferenciarse de la veladura simple de las celdillas aéreas de la mastoides que suele observarse en los casos no complicados de OM. Los microorganismos que con más frecuencia son los causantes de todas las formas de mastoiditis aguda son *S. pneumoniae,* estreptococos del grupo A y *H. influenzae* no tipificable. *P. aeruginosa* también es un agente causal, sobre todo en los pacientes con OMCS. Los niños que padecen una osteítis mastoidea aguda suelen precisar tratamiento antibiótico por vía parenteral y mastoidectomía, con una extensión quirúrgica acorde con la extensión del proceso patológico. Los casos precoces de osteítis mastoidea pueden responder a la miringotomía y a antibióticos parenterales. Siempre que sea posible, la elección del régimen antibiótico debe basarse en los hallazgos del análisis microbiológico de los cultivos.

Cada una de las variantes de la mastoiditis puede aparecer también en forma subaguda o crónica, por lo que presentan una sintomatología menos llamativa. La mastoiditis crónica se acompaña siempre de una OMCS, y aunque en ocasiones pueda responder al tratamiento conservador recomendado para ella, en la mayoría de los casos también será necesaria una mastoidectomía.

Parálisis facial

El nervio facial atraviesa el hueso del oído medio y la mastoides, por lo que puede verse afectado por la infección adyacente. La parálisis facial es una complicación infrecuente de la OMA y suele resolverse tras la realización de una miringotomía y el tratamiento con antibióticos por vía parenteral. La parálisis facial en presencia de OMA requiere atención urgente, porque una infección prolongada puede provocar una parálisis facial permanente que puede tener un efecto devastador sobre el niño. La parálisis facial en un lactante o niño requiere una exploración completa e inequívoca de la MT y del espacio del oído medio. Cualquier dificultad en la exploración requiere una consulta urgente con un otorrinolaringólogo. Si en la exploración se observa una anomalía del oído, también se requiere una derivación urgente a un otorrinolaringólogo. Si la parálisis facial aparece en un niño que presenta una osteítis mastoidea o una OMCS, se debe realizar una mastoidectomía urgente.

Colesteatoma

El colesteatoma es una masa de aspecto quístico que aparece en el oído medio, recubierta por un epitelio escamoso estratificado y que contiene epitelio descamado y/o queratina (v. cap. 638; fig. 640-8).

El **colesteatoma adquirido** se presenta más frecuentemente como una complicación de una OM crónica de larga evolución. Sin embargo, también puede originarse a partir de una bolsa de retracción de la MT o como consecuencia de una implantación epitelial en la cavidad del oído medio tras una perforación traumática del tímpano o la inserción de un tubo de timpanostomía. El colesteatoma tiende a crecer progresivamente provocando reabsorción ósea, a menudo avanza hacia la cavidad mastoidea y puede llegar a extenderse a la cavidad intracraneal, poniendo incluso en peligro la vida del paciente. El colesteatoma adquirido suele presentarse como una otorrea crónica en un paciente con antecedentes de enfermedad del oído. Se debe sospechar la existencia de un colesteatoma cuando la exploración otoscópica muestre un área de retracción de la MT o una perforación con residuos caseosos blancos persistentes que recubren dicha zona. Además de la otorrea procedente de esta zona, la identificación de tejido de granulación o de un pólipo junto con estos antecedentes y la forma de presentación deberían hacer sospechar un colesteatoma. La localización más frecuente donde se desarrollan los colesteatomas es en la pars flaccida (porción superior de la MT). La mayoría de los pacientes también tiene una hipoacusia conductiva en la evaluación audiológica. Si se sospecha un colesteatoma debe consultarse de inmediato con el otorrinolaringólogo. Un retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede tener consecuencias graves a largo plazo, tales como la necesidad de un tratamiento quirúrgico más amplio, una hipoacusia permanente, una lesión del nervio facial, daños en el laberinto con pérdida de la función del equilibrio, así como una extensión intracraneal. Para tratar el colesteatoma es preciso realizar cirugía timpanomastoidea.

El colesteatoma congénito es una afección infrecuente que suele identificarse en los pacientes más jóvenes (fig. 640-9). Se cree que su etiología corresponde a una implantación epitelial en el espacio del oído medio durante el desarrollo otológico intrauterino. El colesteatoma congénito aparece en la mayoría de los casos en el cuadrante anterosuperior de la MT, pero puede observarse en cualquier parte. Estos colesteatomas tienen un aspecto otoscópico de opacidad blanquecina delimitada en el espacio del oído medio. A diferencia de los pacientes con colesteatomas adquiridos, no suele haber antecedentes de OM o de enfermedad crónica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 640-5 Diagnóstico diferencial de la afectación retroauricular en la mastoiditis aguda con periosteítis/absceso

ENFERMEDAD	Signos y síntomas retroauriculares				INFECCIÓN DEL CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO	DERRAME EN EL OÍDO MEDIO
	PLIEGUE*	ERITEMA	MASA	HIPERSENSIBILIDAD		
Mastoiditis aguda con periosteítis	Puede estar ausente	Sí	No	Habitualmente	No	Habitualmente
Mastoiditis aguda con absceso subperióstico	Ausente	Posible	Sí	Sí	No	Habitualmente
Periosteítis de la oreja con extensión retroauricular	Intacto	Sí	No	Habitualmente	No	No
Otitis externa con extensión retroauricular	Intacto	Sí	No	Habitualmente	Sí	No
Linfadenitis retroauricular	Intacto	No	Sí (circunscrita)	Posible	No	No

*Pliegue retroauricular entre la oreja y la zona retroauricular.
De Bluestone CD, Klein JO, editores: Otitis media in infants and children, 3.ª ed., Filadelfia, 2001, WB Saunders, pág. 333.

Figura 640-8 **Colesteatoma secundario a una bolsa de retracción del cuadrante posterosuperior.** La rama larga del yunque está erosionada, lo que deja al tímpano adherido a la cabeza del estribo *(E)*. Existe derrame en el oído medio y del ático salen restos escamosos. *(De Isaacson G: Diagnosis of pediatric cholesteatoma, Pediatrics 120:603–608, 2007, fig. 9, pág. 607.)*

del oído, episodios previos de otorrea ni cambios de la anatomía de la MT, como perforación o retracción. A semejanza del colesteatoma adquirido, muchos pacientes tienen un cierto grado de hallazgos anómalos en la evaluación audiológica, a menos que se detecte muy pronto. El colesteatoma congénito también requiere resección quirúrgica.

Laberintitis

Se produce excepcionalmente y se debe a la propagación de la infección desde el oído medio y/o la mastoides hasta el oído interno (v. cap. 641). Los focos habituales suelen ser un colesteatoma o una OMCS. Los síntomas y signos de la laberintitis consisten en vértigo, acúfenos, náuseas, vómitos, hipoacusia, nistagmo y torpeza motriz. El tratamiento debe ser precoz y dirigirse hacia la causa subyacente con el fin de preservar la función del oído interno y evitar la extensión de la infección.

COMPLICACIONES INTRACRANEALES

Como complicación de una infección aguda o crónica del oído medio o de la mastoides, bien sea por extensión directa, propagación hematógena o tromboflebitis, se puede producir una meningitis, un absceso epidural o subdural, una encefalitis focal, un absceso cerebral (v. caps. 603 y 604), una trombosis del seno sigmoide (también denominada *trombosis del seno lateral*), así como una hidrocefalia otítica. Casi siempre existe una destrucción del hueso adyacente a la duramadre, y puede estar presente un colesteatoma. La presencia de cualquier síntoma sistémico en un niño con una infección del oído medio o de la mastoides, como fiebre alta en picos, cefalea o letargo de grado extremo, así como el hallazgo durante la exploración física de meningismo o de cualquier otro signo de afectación del sistema nervioso central, debe hacer sospechar rápidamente la existencia de una complicación intracraneal.

Ante esta sospecha se debe practicar una punción lumbar, pero solamente tras haber realizado estudios de imagen en los que se pueda asegurar que no existe un efecto masa o una hidrocefalia. Para identificar el microorganismo causante, además del estudio del líquido cefalorraquídeo, se procederá al cultivo del exudado del oído medio obtenido mediante timpanocentesis. Esta identificación servirá de orientación en la elección del antibiótico que se deberá utilizar. La miringotomía debería realizarse para permitir el drenaje del oído medio. Es preferible asociar la colocación de un tubo de timpanostomía para permitir la descompresión continua de la «infección a presión» que es el fenómeno causal de la diseminación intracraneal de la infección.

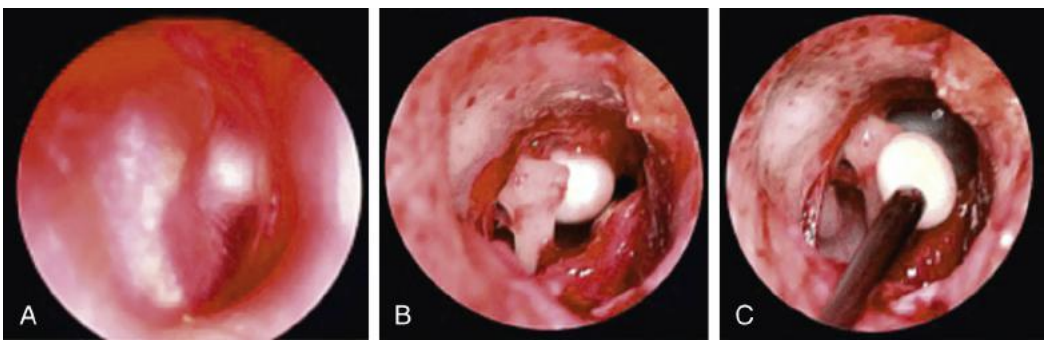

Figura 640-9 **A,** Colesteatoma congénito del cuadrante anterosuperior. **B,** El tímpano se ha rechazado hacia abajo para mostrar una lesión esférica blanquecina. **C,** Extirpación de la lesión. *(De Isaacson G: Diagnosis of pediatric cholesteatoma, Pediatrics 120:603–608, 2007, fig. 3, pág. 605.)*

booksmedicos.org

El tratamiento de las complicaciones intracraneales de la OM requiere una consulta urgente con el otorrinolaringólogo y, a menudo, con el neurocirujano, antibióticos intravenosos, el drenaje quirúrgico de cualquier absceso y una timpanomastoidectomía en pacientes con mastoiditis coalescente.

La trombosis del seno sigmoide puede complicarse por la diseminación de trombos infectados, produciendo infartos sépticos en otros órganos. Su identificación precoz y la amplia disponibilidad de la RM, que facilita el diagnóstico, hacen que esta complicación sea excepcional. Puede que se requiera una mastoidectomía incluso en ausencia de osteítis o de mastoiditis coalescente, sobre todo en caso de propagación o embolización de trombos infectados. En ausencia de mastoiditis coalescente, la trombosis del seno suele poder tratarse con colocación de un tubo de drenaje y la administración de antibióticos por vía intravenosa. También se puede plantear el uso de tratamiento anticoagulante en caso de trombosis del seno sigmoide; sin embargo, debe consultarse con un otorrinolaringólogo antes de comenzar esta medicación, para coordinar la posible necesidad de una intervención quirúrgica antes de la anticoagulación.

La **hidrocefalia otítica,** que es una forma del **seudotumor cerebral** (v. cap. 605), es un trastorno infrecuente que consiste en una elevación de la presión intracraneal sin dilatación de los ventrículos cerebrales y que aparece asociada a una OM crónica o a una mastoiditis. Esta afección se asocia con frecuencia a la trombosis del seno lateral y en su fisiopatología se puede implicar una obstrucción por trombos de las venas intracraneales que drenan en el cuello, lo que causa una elevación de la presión venosa cerebral y, como consecuencia, un incremento de la presión del líquido cefalorraquídeo. Los síntomas son los propios de la hipertensión intracraneal. Además de la existencia evidente de una OM, los signos son la parálisis de uno o ambos músculos rectos laterales y edema de papila con o sin pérdida de la agudeza visual. El diagnóstico se puede confirmar mediante RM. El tratamiento consiste en el empleo de antibióticos y fármacos que reduzcan la presión intracraneal, como la acetazolamida o la furosemida, la mastoidectomía, las punciones lumbares repetidas y las derivaciones lumboperitoneal y ventriculoperitoneal. La hidrocefalia otítica no tratada puede producir pérdida de visión secundaria a una atrofia óptica.

SECUELAS FÍSICAS

Las secuelas físicas de la OM consisten en una serie de anomalías estructurales del oído medio como consecuencia de una inflamación de larga evolución. En la mayoría de los casos estas secuelas son el resultado de una infección grave y/o crónica, pero en otros también pueden ser debidas a la inflamación presumiblemente no infecciosa de la OMD de larga evolución. Estas secuelas pueden aparecer de forma aislada o interrelacionadas, dando lugar a combinaciones diferentes.

La **timpanoesclerosis** consiste en la formación de unas placas blanquecinas en la MT y depósitos nodulares en las capas submucosas del oído medio. Este cambio supone una hialinización con depósito de cristales de calcio y fosfato. En pocas ocasiones puede cursar con una hipoacusia conductiva. En los países desarrollados la causa más frecuente de timpanoesclerosis es probablemente la inserción de tubos de timpanostomía.

La **atelectasia** de la MT es un término descriptivo que se aplica tanto a la retracción intensa del tímpano producida por una presión negativa elevada en el oído medio, como a la pérdida de la rigidez que da lugar a un prolapso medial, supuestamente como consecuencia de una retracción de larga evolución o de una inflamación grave o crónica. Una **bolsa de retracción** sería un área de atelectasia localizada. La atelectasia suele ser transitoria y por lo general asintomática, pero una bolsa de retracción profunda puede dar lugar a la erosión de los huesecillos, a una otitis adhesiva y servir como punto de partida para el origen de un colesteatoma. En las bolsas de retracción profundas, y en los casos poco frecuentes de atelectasias que se acompañan de síntomas como otalgia, acúfenos o hipoacusia conductiva, el tratamiento indicado es la inserción de un tubo de drenaje y, en ocasiones, una timpanoplastia. Los pacientes con atelectasia persistente y bolsas de retracción deberían derivarse a un otorrinolaringólogo.

La **OM adhesiva** consiste en la proliferación de tejido fibroso en la mucosa del oído medio, que puede dar lugar a su vez a una retracción intensa de la MT, hipoacusia conductiva, un trastorno del movimiento de los huesecillos, discontinuidad osicular y colesteatoma. La hipoacusia conductiva es susceptible de corrección quirúrgica.

El **granuloma de colesterol** es una afección infrecuente en la que la MT aparece de color azul oscuro, reflejando la presencia de un líquido de este color en el oído medio. Estos granulomas son quistes benignos infrecuentes que se desarrollan en el hueso temporal. Son masas expansivas que contienen líquidos, lípidos y cristales de colesterol rodeados por un revestimiento fibroso. Por lo general, requieren su extirpación quirúrgica. La inserción de un tubo de timpanostomía por sí sola no proporcionará una mejoría satisfactoria. Esta lesión debe diferenciarse del líquido azulado presente en el oído medio, que también puede observarse de forma excepcional en pacientes con el cuadro más frecuente de OMD.

Una **perforación crónica** se puede producir tras una rotura espontánea de la MT durante un episodio de OMA o por un traumatismo, pero en más ocasiones es una secuela de una OMCS o el resultado de un fracaso de cicatrización de la MT tras la extrusión de un tubo de timpanostomía. Las perforaciones crónicas suelen acompañarse de hipoacusia conductiva. Se recomienda la reparación quirúrgica de una perforación de la MT para restaurar la audición, evitar la infección debida a la contaminación por agua en el espacio del oído medio y prevenir la formación de un colesteatoma. Una perforación crónica casi siempre es susceptible de repararse quirúrgicamente, por lo general cuando el niño no haya padecido OM durante un largo período de tiempo.

La **hipoacusia conductiva permanente** (v. cap. 637) puede deberse a cualquiera de las afecciones que se acaban de describir. Es infrecuente que pueda aparecer una hipoacusia neurosensorial permanente asociada a una OM aguda o crónica, y en estos casos se debe a la propagación de la infección o de productos inflamatorios a través de la membrana de la ventana redonda, o como consecuencia de una laberintitis supurada.

POSIBLES SECUELAS EN EL DESARROLLO

La hipoacusia permanente en los niños tiene un impacto negativo considerable sobre el desarrollo, en especial al causar un retraso del habla y el lenguaje. El grado en el que la OM influye en el desarrollo a largo plazo en los niños es difícil de valorar, y existen estudios contradictorios al respecto. Sin embargo, lo más probable es que el impacto sobre el desarrollo sea significativo en los niños con un mayor nivel de hipoacusia, con una hipoacusia prolongada durante más tiempo o con hipoacusias bilaterales, así como en los niños que presenten otros trastornos del desarrollo o factores de riesgo de un retraso del desarrollo (v. tabla 640-4).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **641**

El oído interno y las enfermedades del laberinto óseo

Joseph Haddad Jr. y Sarah Keesecker

La función y la anatomía del oído interno se pueden ver afectadas por factores genéticos. Los microorganismos infecciosos, como los virus, las bacterias y los protozoos, también pueden alterar su función, sobre todo debido a secuelas de una infección congénita o de una meningitis bacteriana. Otros procesos adquiridos de la cápsula laberíntica son la otosclerosis, la osteopetrosis, la histiocitosis de células de Langerhans, la displasia fibrosa y otros tipos de displasia ósea. Todas estas afecciones pueden producir hipoacusia tanto conductiva (HC) como neurosensorial (HNS), así como disfunción vestibular. El uso de las vacunas de las que se dispone en la actualidad reduce el riesgo de meningitis bacteriana y de la hipoacusia neurosensorial asociada.

VIRUS

La causa más frecuente de hipoacusia neurosensorial (HNS) infantil es la infección congénita por el citomegalovirus (CMV) (v. cap. 255). Aunque la patogenia de la hipoacusia no se ha esclarecido, existe evidencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alpert HR, Behm I, Connolly GN, et al: Smoke-free households with children and decreasing rates of paediatric clinical encounters for otitis media in the United States, *Tob Control* 20(3):207-211, 2011.

Anthonsen K, Høstmark K, Hansen S, et al: Acute mastoiditis in children. A 10-year retrospective and validated multicenter study, *Pediatr Infect Dis J* 32:436-440, 2013.

Asher E, Dagan R, Greenberg D, et al: Persistence of pathogens despite clinical improvement in antibiotic-treated acute otitis media is associated with clinical and bacteriologic relapse, *Pediatr Infect Dis J* 27:296-300, 2008.

Bakhos D, Trijolet JP, Moriniére S, et al: Conservative management of acute mastoiditis in children, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137:346-350, 2011.

Bales CD, Sobol S, Wetmore R, et al: Lateral sinus thrombosis as a complication of otitis media: 10-year experience at the Children's Hospital of Philadelphia, *Pediatrics* 123:709-713, 2009.

Barkai G, Leibovitz E, Givon-Lavi N, et al: Potential contribution by nontypable *Haemophilus influenzae* in protracted and recurrent acute otitis media, *Pediatr Infect Dis J* 28:466-470, 2009.

Berkun Y, Nir-Paz R, Ami AB, et al: Acute otitis media in the first two months of life: characteristics and diagnostic difficulties, *Arch Dis Child* 93:690-694, 2008.

Bolt P, Barnett P, Babl FE, et al: Topical lignocaine for pain relief in acute otitis media: results of a double-blind placebo-controlled randomized trial, *Arch Dis Child* 93:40-44, 2008.

Brook I, Gober AE: Bacteriology of spontaneously draining acute otitis media in children before and after the introduction of pneumococcal vaccination, *Pediatr Infect Dis J* 28:640-642, 2009.

Casey JR, Adlowitz DG, Pichichero ME: New patterns in the otopathogens causing acute otitis media six to eight years after introduction of pneumococcal conjugate vaccine, *Pediatr Infect Dis J* 29:304-309, 2010.

Casey JR, Block SL, Hedrick J, et al: Comparison of amoxicillin/clavulanic acid high dose with cefdinir in the treatment of acute otitis media, *Drugs* 72(15):1991-1997, 2012.

Clegg AJ, Loveman E, Gospodarevskaya E, et al: The safety and effectiveness of different methods of earwax removal: a systematic review and economic evaluation, *Health Technol Assess* 14(28):1-192, 2010.

Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, et al: Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children, *JAMA* 304(19):2161-2168, 2010.

Dagan R, Schneider S, Givon-Lavi N, et al: Failure to achieve early bacterial eradication increases clinical failure rate in acute otitis media in young children, *Pediatr Infect Dis J* 27:200-206, 2008.

Farbound A, Skinner R, Pratap R: Otitis media with effusion ("glue ear"), *BMJ* 342:d3770, 2011.

Gluth MB, McDonald DR, Weaver AL, et al: Management of eustachian tube dysfunction with nasal steroid spray: a prospective, randomized, placebo-controlled trial, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137(5):449-455, 2011.

Grossman Z, Silverman BG, Porter B, et al: Implementing the delayed antibiotic therapy approach significantly reduced antibiotics consumption in Israeli children with first documented acute otitis media, *Pediatr Infect Dis J* 29:595-599, 2010.

Haggard M: Ventilation (tympanostomy) tubes for otitis media with effusion, *BMJ* 337:885-886, 2008.

Hammaren-Malmi S, Saxen H, Tarkkanen J, et al: Adenoidectomy does not significantly reduce the incidence of otitis media in conjunction with the insertion of tympanostomy tubes in children who are younger than 4 years: a randomized trial, *Pediatrics* 116:185-189, 2005.

Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al: Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age, *N Engl J Med* 364(2):105-115, 2011.

Isaacson G: Diagnosis of pediatric cholesteatoma, *Pediatrics* 120:603-608, 2007.

Jensen RG, Koch A, Homøe P: Long-term tympanic membrane pathology dynamics and spontaneous healing in chronic suppurative otitis media, *Pediatr Infect Dis J* 31(2):139-144, 2012.

Kadhim AL, Spilsbury K, Semmens JB, et al: Adenoidectomy for middle ear effusion: a study of 50,000 children over 24 years, *Laryngoscope* 117:427-433, 2007.

Kalu SU, Ataya RS, McCormick DP, et al: Clinical spectrum of acute otitis media complicating upper respiratory tract viral infection, *Pediatr Infect Dis J* 30(2):95-99, 2011.

Kaur R, Adlowitz DG, Casey JR, et al: Simultaneous assay for four bacterial species including *Alloiococcus otitidis* using multiplex-PCR in children with culture negative acute otitis media, *Pediatr Infect Dis J* 29(8):741-745, 2010.

Kaur R, Casey J, Pichichero M: Relationship with original pathogen in recurrence of acute otitis media after completion of amoxicillin/clavulanate: bacterial relapse or new pathogen, *Pediatr Infect Dis J* 32:1159-1162, 2013.

Kerschner JE: Bench and bedside advances in otitis media, *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 16:543-547, 2008.

Klein JO: Is acute otitis media a treatable disease? *N Engl J Med* 364(2):168-169, 2011.

Koch A, Homøe P, Pipper C, et al: Chronic suppurative otitis media in a birth cohort of children in Greenland, *Pediatr Infect Dis J* 30(1):25-29, 2011.

Kozyrskyj A, Klassen TP, Moffatt M, et al: Short-course antibiotics for acute otitis media, *Cochrane Database Syst Rev*(9):CD001095, 2010.

Laine MK, Tähtinen PA, Ruuskanen O, et al: Symptoms or symptom-based scores cannot predict acute otitis media at otitis-prone age, *Pediatrics* 125:e1154-e1161, 2010.

Le Monnier A, Jamet A, Carbonnelle E, et al: *Fusobacterium necrophorum* middle ear infections in children and related complications, *Pediatr Infect Dis J* 27:613-617, 2008.

Leibovitz E, Asher E, Piglansky L, et al: Is bilateral acute otitis media clinically different than unilateral acute otitis media? *Pediatr Infect Dis J* 26:589-592, 2007.

Leibovitz E, Serebro M, Givon-Levi N, et al: Epidemiologic and microbiologic characteristics of culture-positive spontaneous otorrhea in children with acute otitis media, *Pediatr Infect Dis J* 28:381-384, 2009.

Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al: The diagnosis and management of acute otitis media, *Pediatrics* 131:e964-e999, 2013.

Noel GJ, Blumer JL, Pichichero ME, et al: A randomized comparative study of levofloxacin versus amoxicillin/clavulanate for treatment of infants and young children with recurrent or persistent acute otitis media, *Pediatr Infect Dis J* 27:483-489, 2008.

Nuorti JP, Whitney CG, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of pneumococcal disease among infants and children-use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 59(RR–11):1-18, 2010.

Ongkasuwan J, Valdez TA, Hulten KG, et al: Pneumococcal mastoiditis in children and the emergence of multidrug-resistant serotype 19A isolates, *Pediatrics* 122:34-39, 2008.

Paradise JL, Hoberman A, Rockette HE, et al: Treating acute otitis media in young children, *Pediatr Infect Dis J* 32:745-747, 2013.

Pichichero ME, Casey JR, Almudevar A: Reducing the frequency of acute otitis media by individualized care, *Pediatr Infect Dis J* 32(5):473-478, 2013.

Poetker DM, Lindstrom DR, Patel NJ, et al: Ofloxacin otic drops vs neomycin-polymyxin B otic drops as prophylaxis against early postoperative tympanostomy tube otorrhea, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132(12):1294-1298, 2006.

Porat N, Amit U, Givon-Lavi N, et al: Increasing importance of multidrug-resistant serotype 6A *Streptococcus pneumoniae* clones in acute otitis media in southern Israel, *Pediatr Infect Dis J* 29:126-130, 2010.

Purzycki A, Thompson E, Argenta L, et al: Incidence of otitis media in children with deformational plagiocephaly, *J Craniofac Surg* 20:1407-1411, 2009.

Roland PS, Smith TL, Schwartz SR, et al: Clinical practice guideline: cerumen impaction, *Otolaryngol Head Neck Surg* 139:S1-S21, 2008.

Rosenfeld RM, Schwartz SR, Pynnonen MA, et al: Clinical practice guideline: tympanostomy tubes in children–executive summary, *Otolaryngol Head Neck Surg* 149:8-16, 2013.

Siegel RM: Acute otitis media guidelines, antibiotic use, and shared medical decision-making, *Pediatrics* 125:384-386, 2010.

Simpson SA, Lewis R, van der Voort J, et al: Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children, *Cochrane Database Syst Rev*(5):CD001935, 2011.

Smith N, Greinwald J Jr: To tube or not to tube: indications for myringotomy with tube placement, *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 19(5):363-366, 2011, doi:.

Sridhara SK, Brietzke SE: The "spoke sign": an otoscopic diagnostic aid for detecting otitis media with effusion, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 138:1059-1063, 2012.

Stockmann C, Ampofo K, Hersh AL, et al: Seasonality of acute otitis media and the role of respiratory viral activity in children, *Pediatr Infect Dis J* 32:314-319, 2013.

Tahtinen PA, Laine MK, Huovinen P, et al: A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media, *N Engl J Med* 364(2):116-126, 2011.

Tähtinen PA, Laine MK, Ruuskanen O, et al: Delayed versus immediate antimicrobial treatment for acute otitis media, *Pediatr Infect Dis J* 31(12):1227-1232, 2012.

Tapiainen T, Kujala T, Renko M, et al: Effect of antimicrobial treatment of acute otitis media on the daily disappearance of middle ear effusion a placebo-controlled trial, *JAMA Pediatr* 168:635-641, 2014.

Thanaviratananich S, Laopaiboon M, Vatanasapt P: Once or twice daily versus three time daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media, *Cochrane Database Syst Rev*(12):CD004975, 2013.

Uitti JM, Laine MK, Tähtinen PA, et al: Symptoms and otoscopic signs in bilateral and unilateral acute otitis media, *Pediatrics* 131(2):e398-e405, 2013.

Van Dongen TMA, van der Heijden GJMG, Venekamp RP, et al: A trial of treatment for acute otorrhea in children with tympanostomy tubes, *N Engl J Med* 370:723-733, 2014.

van Zon A, van der Heijden GJ, van Dongen TM, et al: Antibiotics for otitis media with effusion in children, *Cochrane Database Syst Rev*(9):CD009163, 2012.

Wallace IF, Berkman ND, Lohr KN, et al: Surgical treatments for otitis media with effusion: a systematic review, *Pediatrics* 133:296-311, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

histológica de infección en las celdillas del endolaberinto tanto coclear como vestibular. El factor predictivo más potente de hipoacusia diferida parece ser la presencia de síntomas al nacer; la excreción viral prolongada también puede ser un factor de riesgo. En un estudio a gran escala, los niños que pasaron las pruebas audiológicas iniciales pero que tenían síntomas relacionados con el CMV al nacer tenían alrededor de 6 veces más probabilidades de desarrollar hipoacusia que los que estaban asintomáticos. Se puede estabilizar (o incluso revertir) la hipoacusia, si se utiliza el ganciclovir en lactantes muy pequeños con infección congénita por CMV. La administración de ganciclovir durante 6 semanas mejoró los resultados auditivos en recién nacidos con infecciones congénitas sintomáticas por CMV que afectaban al sistema nervioso central.

Otras causas virales de HNS son la rubéola congénita, así como los casos adquiridos de parotiditis (v. cap. 248), rubéola (v. cap. 247), sarampión (v. cap. 246) y la quinta enfermedad, provocada por el parvovirus B-19 (v. cap. 251). Muchos otros virus se asocian de forma ocasional con HNS. Hasta en el 50% de los casos, la hipoacusia, que normalmente es bilateral y asimétrica, progresa y empeora en el curso de semanas a años.

Antes de la introducción de una vacuna eficaz la rubéola era responsable de hasta un 60% de los casos identificados de HNS infantil. La vacunación que se ha llevado a cabo en la mayoría de los países desarrollados ha reducido la tasa de rubéola en más del 97%. De la misma manera, el sarampión y la parotiditis son actualmente causas infrecuentes de HNS en Estados Unidos debido al éxito de los programas de vacunación.

La encefalitis producida por el herpes simple también se puede asociar a HNS, que es más frecuente en los niños con infección congénita provocada por virus herpes. El aciclovir y otros agentes antivirales pueden mejorar la hipoacusia y otras manifestaciones de afectación del sistema nervioso central (v. cap. 245).

TOXOPLASMOSIS

Véase el capítulo 290.

Toxoplasma gondii es un protozoo que puede causar HNS congénita. Alrededor de 1-10 por cada 10.000 nacidos vivos en Estados Unidos, 1 por cada 3.000 niños nacidos vivos en Francia y 1 por cada 770 nacidos vivos en el sudeste de Brasil nacen anualmente con toxoplasmosis congénita; aproximadamente, el 25% de los pacientes no tratados presenta HNS. Si la infección materna se diagnostica durante el período fetal, el tratamiento médico puede evitar algunas manifestaciones clínicas, incluida la HNS infantil.

MENINGITIS BACTERIANA

Desde la introducción de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae* (v. cap. 182) y *Neisseria meningitidis* (v. cap. 191) se han convertido en las causas principales de meningitis bacteriana en los niños de Estados Unidos. La hipoacusia aparece con más frecuencia en la meningitis producida por *S. pneumoniae,* con una incidencia estimada del 15-20%. Alrededor del 60% de estas hipoacusias son bilaterales, aunque suelen ser asimétricas. Si la hipoacusia se presenta a la vez que la meningitis, y especialmente si es grave o profunda, existen pocas probabilidades de una mejoría significativa. Sin embargo, si la hipoacusia se desarrolla después de que el niño ingrese para recibir el tratamiento y no es grave, es posible que se produzca una estabilización o mejoría. También se ha descrito la progresión tardía de la HNS en algunos niños varios años después de padecer una meningitis. En Estados Unidos, y en muchos otros países desarrollados, la meningitis bacteriana es una de las causas principales de sordera profunda que conducen a la implantación coclear en los niños. La RM con contraste de gadolinio podría utilizarse para detectar la laberintitis meningítica y, por tanto, para predecir qué pacientes tienen un riesgo elevado de hipoacusia posmeningítica. La RM con gadolinio tenía una sensibilidad del 87% y una especificidad del 100% para predecir qué oídos desarrollarían una HNS permanente. Se espera que la introducción de la vacuna conjugada antineumocócica produzca una reducción de HNS debida a meningitis neumocócica, aunque las cepas neumocócicas no sensibles a la vacuna parecen asociarse con unas tasas de hipoacusia equivalentes a las que son sensibles.

Los estudios muestran una tendencia favorable en la evolución y en los resultados tras la administración de dexametasona para la hipoacusia y otros déficits neurológicos asociados a la meningitis bacteriana (v. cap. 603.1), aunque su eficacia, especialmente para los casos de meningitis producidos por *S. pneumoniae* y *N. meningitidis,* generalmente no ha alcanzado una significación estadística debido al número reducido de casos incluidos en los ensayos. En un metaanálisis de 2.029 pacientes de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de dexametasona para la meningitis bacteriana, se observó que la dexametasona adyuvante no parece disminuir significativamente la mortalidad o la discapacidad neurológica, pero sí reduce la hipoacusia en los supervivientes. Se ha demostrado que la dexametasona reduce la hipoacusia grave asociada con la meningitis producida por *H. influenzae* tipo b con independencia del momento de administración de la dexametasona (antes o a la vez que los antibióticos frente a la administración posterior) o del antibiótico empleado. En la meningitis neumocócica puede que la dexametasona sólo sea beneficiosa cuando se administre de forma precoz y sólo para la protección contra la hipoacusia grave.

SÍFILIS

Véase el capítulo 218.

La sífilis congénita, provocada por *Treponema pallidum,* puede producir HNS en el 3-38% de los niños afectados. La incidencia exacta es difícil de comprobar, ya que puede que la hipoacusia no aparezca hasta la adolescencia o incluso hasta la edad adulta. Cuando se diagnostica esta enfermedad, el tratamiento con antibióticos y corticoides puede mejorar la hipoacusia.

OTRAS ENFERMEDADES DEL OÍDO INTERNO

La **laberintitis** (denominada también **neuritis vestibular**) puede ser una complicación de la extensión directa de la infección desde una otitis media aguda o crónica o una mastoiditis, pero también puede complicar una meningitis bacteriana mediante la entrada de microorganismos en el laberinto a través del conducto auditivo interno, el conducto endolinfático, el conducto perilinfático, los canales vasculares o por diseminación hematógena. Las manifestaciones clínicas de la neuritis vestibular pueden consistir en la aparición súbita de vértigo rotatorio, desequilibrio, inestabilidad postural (marcha apoyándose en los muebles) con caída hacia el lado afectado, otalgia profunda, náuseas, vómitos y nistagmo horizontal (en ocasiones rotatorio) espontáneo.

El mareo puede durar unos días, pero los problemas de equilibrio, sobre todo después de los movimientos rápidos de la cabeza hacia el oído afectado, pueden durar meses. La neuritis vestibular suele ser unilateral y no se asocia a otros déficits neurológicos; la hipoacusia subjetiva es infrecuente en la neuritis vestibular. Si existe hipoacusia, se debe descartar una HNS idiopática, así como una laberintitis clásica (nervios vestibular y coclear). El tratamiento de la neuritis vestibular puede incluir prednisona y ejercicios de rehabilitación vestibular. Los episodios recidivantes deben sugerir otro diagnóstico, como la migraña vestibular o el vértigo posicional paroxístico benigno.

En los niños, la laberintitis viral suele asociarse a hipoacusia. La laberintitis aguda supurada, que se caracteriza por la aparición brusca y grave de estos síntomas, precisa un tratamiento antibiótico intensivo. Los sedantes vestibulares (dimenhidrinato 1-2 mg/kg) también se pueden utilizar en la fase aguda, pero no deberían administrarse durante más de 3 días. Si es secundaria a otitis media, puede que se precise la realización de cirugía otológica para extirpar un colesteatoma subyacente o drenar el oído medio y la mastoides, además del empleo de antibióticos. La laberintitis serosa aguda que se caracteriza por un cuadro clínico más leve de vértigo e hipoacusia, también puede aparecer de forma secundaria a una infección del oído medio, y suele responder bien a los antibióticos y los corticoides, con mejoría tanto del vértigo como de la audición. La laberintitis crónica, que se asocia sobre todo con la presencia de un colesteatoma, cursa con HNS y disfunción vestibular que se van desarrollando con el tiempo, y es necesaria la extirpación quirúrgica del colesteatoma. La laberintitis crónica puede también ser secundaria, aunque en menos ocasiones, a una otitis media de larga evolución. En estos casos, la HNS evoluciona despacio y suele empezar en las frecuencias más altas, y posiblemente con disfunción vestibular. Además, y en más ocasiones, los niños que presentan un derrame crónico en el oído medio se muestran inestables y sin equilibrio, pero esta situación mejora de inmediato cuando se resuelve dicho derrame.

El vértigo y el mareo son frecuentes en los niños mayores y adolescentes. El **vértigo paroxístico** benigno es frecuente y se caracteriza por períodos cortos de vértigo o mareos de segundos a unos pocos minutos de duración

booksmedicos.org

y se asocia con desequilibrio y nistagmo; la presencia de acúfenos o de hipoacusia es inusual. La **migraña basilar/vestibular** es una causa común de episodios de vértigo o mareo y se asocia con cefalea (50-70% de los pacientes), nistagmo rotatorio u oscilante y sensibilidad al ruido y la luz brillante (v. cap. 595.1). El **vértigo posicional paroxístico benigno** es menos frecuente en los niños pequeños y más habitual con el crecimiento hasta la edad adulta. Las partículas se forman en los conductos semicirculares (canalolitiasis), sobre todo en el conducto posterior; los síntomas se producen con los cambios de posición de la cabeza y pueden durar segundos o minutos. El vértigo y el nistagmo se pueden demostrar con los cambios de posición (pasar de sentado a tumbado con la cabeza girada a la derecha o izquierda). El tratamiento consiste en maniobras de reposicionamiento canalicular para desplazar los restos desde los conductos al utrículo.

La **otosclerosis,** que es una enfermedad autosómica dominante que afecta únicamente al hueso temporal, provoca un crecimiento óseo anómalo que puede provocar la fijación del estribo en la ventana oval, lo que causa una hipoacusia progresiva. En una serie de Norteamérica, la otosclerosis se observó en el 0,6% de los huesos temporales de niños menores de 5 años y en el 4% de los de 5-18 años. La hipoacusia suele ser de tipo conductivo al principio, pero más adelante se puede producir una HNS. Las niñas y mujeres de raza blanca se ven afectadas con mayor frecuencia, y la otosclerosis aparece en adolescentes o en mujeres adultas jóvenes, a menudo asociada con el embarazo. La cirugía correctiva para sustituir el estribo por una prótesis móvil suele ser satisfactoria.

La **osteogénesis imperfecta** es una enfermedad sistémica que puede afectar tanto al oído medio como al interno (v. cap. 701). La hipoacusia está presente en alrededor del 20% de los niños pequeños y hasta en el 90% de los adultos que padecen esta enfermedad. La hipoacusia suele ser conductiva debido a las anomalías de los huesecillos, pero también se puede producir una HNS si se ven afectadas otras áreas de la cápsula ótica. La hipoacusia puede deberse a otosclerosis clínica o coclear, a fractura o atrofia de los huesecillos y/o a degeneración coclear secundaria a un mecanismo no identificado. Se ha demostrado una asociación entre la densidad mineral ósea y la hipoacusia en la osteogénesis imperfecta, lo que sugiere que los pacientes con menor densidad mineral ósea son más susceptibles a las microfracturas, lo que puede dar lugar al componente de hipoacusia conductiva. Si la hipoacusia es suficientemente grave, la adaptación de una prótesis auditiva es una alternativa preferible a la corrección quirúrgica del estribo que se encuentra fijado, ya que la estapedectomía en los niños que presentan osteogénesis imperfecta puede ser muy difícil técnicamente, y tanto la enfermedad como la hipoacusia pueden ser progresivas.

La **osteopetrosis** es una displasia esquelética muy infrecuente que puede afectar al hueso temporal, incluyendo el oído medio y los huesecillos, lo que causa una hipoacusia moderada o grave, generalmente conductiva. También puede aparecer una parálisis facial recidivante como consecuencia de un depósito excesivo de hueso; después de cada recidiva, la función del nervio facial que se recupera es menor (v. cap. 699).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **642**

Lesiones traumáticas del oído y del hueso temporal

Joseph Haddad Jr. y Sarah Keesecker

PABELLÓN Y CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO

Los traumatismos auriculares son frecuentes en ciertos deportes. El hematoma es una acumulación de sangre entre el pericondrio y el cartílago que puede producirse después de un traumatismo del pabellón, y es especialmente común en los adolescentes que practican lucha o boxeo. El drenaje precoz de un hematoma puede evitar una lesión irreversible. Para evitar el desarrollo de una pericondritis, que puede dar lugar a la pérdida de cartílago y a una deformación de «oreja en coliflor», es necesaria su aspiración inmediata mediante una aguja, y en los casos en que el hematoma sea muy extenso o recidivante se debe proceder a su incisión y drenaje, colocando a continuación un apósito compresivo. Se deben utilizar cascos deportivos adecuados durante las actividades en las que pueda producirse un traumatismo craneal.

La **congelación** del pabellón debe tratarse mediante el recalentamiento rápido de la oreja expuesta con irrigación o compresas calientes.

Los **cuerpos extraños** en el conducto auditivo externo son frecuentes en la infancia. Por lo general, se pueden extraer en la consulta sin necesidad de anestesia general si el niño es lo suficientemente maduro para comprenderlo y cooperar y si se le inmoviliza de forma correcta, si se usa una luz frontal adecuada, un otoscopio con cabezal quirúrgico o un microscopio otológico para la visualización del objeto y si se utiliza un instrumental apropiado como las pinzas de cocodrilo, las asas de alambre o las curetas romas de cerumen, o un dispositivo de aspiración, según cómo sea la forma del objeto. Para la extracción de objetos muy pequeños se puede emplear la irrigación suave del conducto auditivo externo con agua o suero salino a temperatura corporal, pero únicamente si la membrana timpánica (MT) se encuentra íntegra. El intento de extraer un objeto en un niño inquieto, con una visualización escasa o con medios inadecuados tiene como resultado un niño aterrorizado con un conducto auditivo tumefacto y hemorrágico, lo que hace necesaria la anestesia general para extraer el objeto. Los cuerpos extraños difíciles, sobre todo aquellos de gran tamaño que están enclavados más profundamente o asociados a tumefacción del conducto auditivo, se extraen mejor por un otorrinolaringólogo y/o bajo anestesia general. Las pilas de botón deben ser extraídas urgentemente, ya que liberan un líquido básico que puede producir una grave destrucción tisular. Los insectos que se introducen en el conducto auditivo externo deben matarse previamente con aceite mineral o lidocaína, y entonces se extraen bajo exploración otomicroscópica.

Después de que se haya extraído un cuerpo extraño del conducto auditivo externo, se debe inspeccionar cuidadosamente la MT para identificar la existencia de una posible perforación traumática o un derrame de oído medio preexistente. Si un cuerpo extraño ha producido una inflamación aguda del conducto, se debe instaurar el tratamiento ya descrito para la otitis externa aguda (v. cap. 639).

MEMBRANA TIMPÁNICA Y OÍDO MEDIO

La perforación traumática de la MT se produce generalmente como consecuencia de una compresión externa brusca (p. ej., una bofetada) o de la penetración de un cuerpo extraño (p. ej., un palillo o un bastoncillo de algodón). La perforación puede ser lineal o estrellada, y aparece con más frecuencia en la porción anterior de la pars tensa cuando está provocada por una compresión. Si está producida por un cuerpo extraño puede aparecer en cualquier cuadrante de la MT. La administración de antibióticos por vía sistémica o los tratamientos óticos tópicos no son necesarios si no existe una otorrea purulenta. Las perforaciones timpánicas traumáticas suelen cicatrizar de forma espontánea, pero se debe evaluar y seguir la audición del paciente para verificar que se ha producido una cicatrización espontánea. Si no se produce la cicatrización en el curso de varios meses, se debe indicar su reparación quirúrgica mediante un injerto. Mientras exista una perforación puede producirse una otorrea por la entrada de agua desde el conducto auditivo externo al oído medio, como ocurre durante la natación o el baño, por lo que se deben tomar las medidas apropiadas. Las perforaciones producidas por cuerpos extraños penetrantes tienen menos probabilidades de curación que las provocadas por compresión. La exploración audiométrica revela una hipoacusia conductiva (HC), con una diferencia aérea-ósea mayor cuanto más grande sea la perforación. Está indicada una exploración quirúrgica inmediata si la lesión se acompaña de uno o varios de los siguientes signos o síntomas: vértigo, nistagmo, acúfenos intensos, hipoacusia moderada o intensa u otolicuorrea. En el momento de la exploración es necesario revisar los huesecillos, sobre todo el estribo, ya que se han podido luxar o fracturar. En la exploración también se buscan objetos agudos que hayan podido penetrar a través de la ventana oval o redonda. Tanto si el estribo se ha subluxado o se ha luxado dentro de la ventana oval como si ésta o la ventana redonda han sido atravesadas, se produce una hipoacusia neurosensorial (HNS). Los niños no deberían tener acceso a los bastoncillos de algodón, pues son una causa frecuente de traumatismo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Brown ED, Chau JK, Atashband S, et al: A systematic review of neonatal toxoplasmosis exposure and sensorineural hearing loss, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 73(5):707-711, 2009.

Chau J, Atashband S, Chang E, et al: A systematic review of pediatric sensorineural hearing loss in congenital syphilis, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 73(6):787-792, 2009.

Goudakos JK, Markou KD, Psillas G, et al: Corticosteroids and vestibular exercises in vestibular neuritis single-blind randomized clinical trial, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140:434-440, 2014.

Jahn K, et al: Vertigo and dizziness in childhood–update on diagnosis and management, *Neuropediatrics* 42:129-134, 2011.

Kaski D, Bronstein AM: Making a diagnosis in patients who present with vertigo, *BMJ* 345:e5809, 2012.

Kim JS, Oh SY, Lee SH, et al: Randomized clinical trial for geotropic horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo, *Neurology* 79:700-707, 2012.

Kim JS, Zee DS: Benign paroxysmal positional vertigo, *N Engl J Med* 370:1138-1146, 2014.

Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al: Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial, *J Pediatr* 143:16-25, 2003.

Kopelovich JC, Germiller JA, Laury AM, et al: Early prediction of postmeningitic hearing loss in children using magnetic resonance imaging, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137:441-447, 2011.

Rajasingham CR, Bonsu BK, Chapman JI, et al: Serious neurologic sequelae in cases of meningitis arising from infection by conjugate vaccine-related and nonvaccine-related serogroups of *Streptococcus pneumoniae*, *Pediatr Infect Dis J* 27(9):771-775, 2008.

Rosenthal LS, Fowler KB, Boppana SB, et al: Cytomegalovirus shedding and delayed sensorineural hearing loss: results from longitudinal follow-up of children with congenital infection, *Pediatr Infect Dis J* 28(6):515-520, 2009.

Salomone R, Riskalla PE, Vicente Ade O, et al: Pediatric otosclerosis: case report and literature review, *Braz J Otorhinolaryngol* 74(2):303-306, 2008.

Santos F, McCall AA, Chien W, et al: Otopathology in osteogenesis imperfecta, *Otol Neurotol* 33:1562-1566, 2012.

Strupp M, Zingler VC, Arbusow V, et al: Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis, *N Engl J Med* 351:354-360, 2004.

Swinnen FK, De Leenheer EM, Goemaere S, et al: Association between bone mineral density and hearing loss in osteogenesis imperfecta, *Laryngoscope* 122:401-408, 2012.

van de Beek D, et al: Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data, *Lancet Neurol* 9:254-263, 2010.

von Brevern M, Seelig T, Radtke A, et al: Short-term efficacy of Epley's manoeuvre: a double-blind randomized trial, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:980-982, 2006.

Whitley RJ: The use of antiviral drugs during the neonatal period, *Clin Perinatol* 39:69-81, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

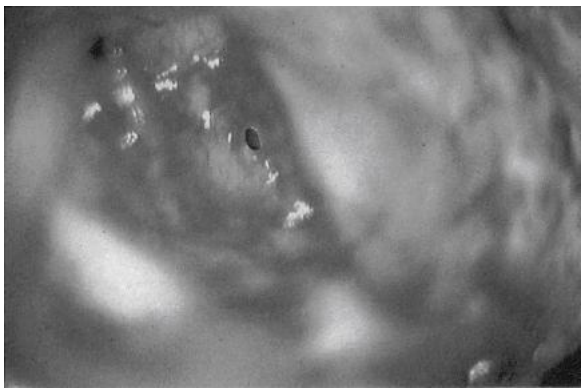

Figura 642-1 Imagen intraoperatoria de una fístula perilinfática traumática de la ventana oval. *(De Kim SH, Kazahaya K, Handler SD. Traumatic perilymphatic fistulas in children: etiology, diagnosis and management. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 60(2):147–153, 2001, fig. 2.)*

ótico. El contacto con objetos de pequeño tamaño debería limitarse a los momentos en los que los progenitores puedan supervisar al niño.

La **fístula perilinfática (FPL)** puede deberse a un barotraumatismo o a un aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo. Debe sospecharse en el niño que desarrolla una HNS súbita o vértigo después de un esfuerzo físico, tras bucear a gran profundidad, viajar en avión, tocar un instrumento de viento o sufrir un traumatismo craneal grave. La fístula se sitúa característicamente en la ventana oval (fig. 642-1) o redonda, y puede asociarse a anomalías congénitas de estas estructuras o a una anomalía anatómica de la cóclea o de los conductos semicirculares. Las FPL a veces se cierran espontáneamente, pero se recomienda una reparación quirúrgica inmediata de la fístula para controlar el vértigo y detener la progresión de la HNS, aunque incluso la cirugía practicada a tiempo no suele solucionarla. No existe ninguna prueba fiable para el diagnóstico de una FPL, por lo que la exploración del oído medio es necesaria tanto para el diagnóstico como para su tratamiento.

FRACTURAS DEL HUESO TEMPORAL

Los niños son especialmente propensos a las fracturas de la base del cráneo, que suelen afectar al hueso temporal. Se debe sospechar un traumatismo del hueso temporal en los traumatismos craneales y se ha de evaluar el estado del oído y de la audición. Estas fracturas pueden ser longitudinales (70-80%), transversas y mixtas. Las fracturas longitudinales (fig. 642-2) se suelen manifestar por hemorragia a través de una laceración del conducto auditivo externo o de la MT, equimosis retroauricular **(signo de Battle), hemotímpano** (acumulación de sangre tras una MT íntegra), HC (debida a una perforación timpánica, hemotímpano o lesión osicular), aparición tardía de una parálisis facial (que suele mejorar de forma espontánea) y otolicuorrea o rinolicuorrea transitoria (debida al líquido cefalorraquídeo que desciende a través de la trompa de Eustaquio). Las fracturas transversales del hueso temporal tienen un pronóstico más grave que las longitudinales, y generalmente se asocian con una parálisis facial de aparición inmediata. Esta parálisis del nervio facial puede mejorar si está producida por edema, pero suele indicarse su descompresión quirúrgica cuando no existe evidencia de recuperación clínica y los estudios del nervio facial ofrecen resultados desfavorables. Si el nervio facial se ha seccionado, la descompresión quirúrgica y la anastomosis ofrecen la posibilidad de cierta recuperación funcional. Las fracturas transversales también presentan signos y síntomas asociados a la pérdida de función coclear y vestibular, como HNS grave, vértigo, nistagmo, acúfenos, náuseas y vómitos, así como hemotímpano, en pocas ocasiones hemorragia a través del conducto auditivo externo, y otolicuorrea, tanto en el conducto auditivo como por detrás de la MT, y que puede salir por la nariz a través de la trompa de Eustaquio.

Si se sospecha la existencia de una fractura del hueso temporal o ésta se aprecia en las radiografías, se debe realizar una exploración cuidadosa de la oreja y del conducto auditivo, ya que en estos casos son frecuentes las laceraciones o avulsiones de los tejidos blandos. La extracción enérgica de los coágulos sanguíneos presentes en el conducto auditivo externo o la práctica de una timpanocentesis no están indicadas, debido a que la extracción de coágulos puede hacer que los huesecillos se luxen o que se reabra una fístula de líquido cefalorraquídeo. La eficacia de la administración profiláctica de antibióticos para evitar una meningitis en pacientes con fracturas de la base del cráneo y otolicuorrea o rinolicuorrea no se puede determinar, porque los estudios realizados hasta el momento adolecen de numerosos sesgos. Si el paciente está afebril y el drenaje no es turbio se indica una actitud expectante sin antibióticos. La intervención quirúrgica se reserva para los niños que requieran la reparación de una MT perforada que no cicatrice espontáneamente, los que hayan sufrido una luxación de la cadena osicular o quienes necesiten una descompresión del nervio facial. También puede aparecer una HNS tras recibir un golpe en la cabeza sin una fractura evidente del hueso temporal (conmoción laberíntica).

Figura 642-2 TC axial de alta resolución de una fractura longitudinal no complicada (flechas). Se observa un hematoma. El trazo de la fractura se ha marcado. *(De Schubiger O, Valavanis A, Stuckman G y cols.: Temporal bone fractures and their complications: examination with high resolution CT. Neuroradiology 28:93–99, 1986.)*

TRAUMATISMO ACÚSTICO

Se produce por la exposición a un sonido de intensidad elevada (p. ej., fuegos artificiales, disparos, música alta, maquinaria pesada) y se manifiesta inicialmente por una disminución transitoria del umbral auditivo (que se evidencia sobre todo en la frecuencia de 4.000 Hz en la exploración audiométrica) y acúfenos. Si el sonido es de 85-140 dB la pérdida suele ser transitoria (p. ej., después de un concierto de rock), pero tanto la hipoacusia como los acúfenos se pueden hacer permanentes con la exposición crónica al ruido; las frecuencias de 3.000-6.000 Hz son las más frecuentemente afectadas. Los ruidos bruscos, extremadamente fuertes (>140 dB) y de corta duración, con componentes de máxima intensidad (p. ej., disparos, bombas) pueden provocar una hipoacusia permanente después de una exposición única. La hipoacusia inducida por el ruido se debe a interacciones entre los genes y el entorno. Las medidas preventivas comprenden la protección de los oídos y evitar la exposición crónica al ruido de intensidad elevada. La hipoacusia debida a la exposición crónica al ruido se debería poder prevenir completamente. Los padres deberían ser advertidos de los peligros de los traumatismos acústicos debidos tanto al entorno como al uso de auriculares, y deberían tomar medidas para minimizar la exposición. La administración de dosis altas de esteroides durante 1-2 semanas es una alternativa para tratar la hipoacusia relacionada con un traumatismo acústico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Fasunla AJ, Ogunleye OO, Ijaduola TG: Healthcare givers' skill and foreign bodies in the ears of children in the tropics, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 71:191-195, 2007.

Hough JVD, Stuart WD: Middle ear injuries in skull trauma, *Laryngoscope* 78:899-937, 1968.

Matsuda Y, Kurita T, Ueda Y, et al: Effect of tympanic membrane perforation on middle-ear sound transmission, *J Laryngol Otol* 123(Suppl 31):81-89, 2009.

Osman EZ, Swift A: Management of foreign bodies in the ears and upper aerodigestive tract, *Br J Hosp Med (Lond)* 68(11):M189-M191, 2007.

Pawelczyk M, Van Laer L, Fransen E, et al: Analysis of gene polymorphisms associated with K ion circulation in the inner ear of patients susceptible and resistant to noise-induced hearing loss, *Ann Hum Genet* 73(Pt 4):411-421, 2009.

Saraiya PV, Aygun N: Temporal bone fractures, *Emerg Radiol* 16:255-265, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo **643**

Tumores del oído y del hueso temporal

Joseph Haddad Jr. y Sarah Keesecker

Dentro de los tumores benignos del conducto auditivo externo se engloban los osteomas y la displasia fibrosa monostótica y poliostótica. Los osteomas aparecen como masas óseas en el conducto auditivo y se deben extirpar únicamente si afectan a la audición o si producen una otitis externa. Desde el punto de vista clínico pueden confundirse con las exostosis (v. cap. 501.2). Las masas que aparecen en el hueso mastoideo, como los quistes del primer arco branquial, quistes dermoides y lipomas, se pueden confundir con tumores mastoideos primarios; las pruebas de imagen pueden ayudar a establecer el diagnóstico y el plan terapéutico.

El granuloma eosinófilo, que puede aparecer aislado o formando parte de una histiocitosis sistémica de células de Langerhans (v. cap. 507), se debe sospechar en los pacientes que presenten otalgia, otorrea (a veces hemorrágica), hipoacusia, existencia de un tejido anómalo en el oído medio o en el conducto auditivo externo, junto con hallazgos radiológicos de una lesión destructiva bien delimitada en el hueso temporal. El diagnóstico definitivo se establece mediante biopsia. El tratamiento depende de la localización de la lesión y de la histología. En función de su localización se puede tratar mediante escisión quirúrgica, legrado o radiación local. Si la lesión forma parte de la presentación sistémica de una histiocitosis de células de Langerhans está indicada la quimioterapia junto con el tratamiento local (cirugía con o sin radioterapia). Es necesario un seguimiento a largo plazo tanto si la lesión del hueso temporal es única como si forma parte de una enfermedad multisistémica.

Los síntomas y los signos del rabdomiosarcoma (v. cap. 500) que se origina en el oído medio o en el conducto auditivo externo comprenden la aparición de una masa o un pólipo en dichas localizaciones, otorragia, otorrea, otalgia, parálisis facial e hipoacusia. También se pueden ver afectados otros nervios craneales. El diagnóstico se basa en la biopsia, pero la extensión del proceso se determina mediante TC y RM del hueso temporal y los huesos faciales, de la base del cráneo y del cerebro (fig. 643-1). El tratamiento se basa, generalmente, en una combinación de quimioterapia, radioterapia y cirugía.

El linfoma no Hodgkin (v. cap. 496.2) y la leucemia (v. cap. 495) también pueden afectar al hueso temporal, aunque de forma infrecuente. Las neoplasias primarias del oído medio son muy poco comunes en la edad pediátrica, pero pueden encontrarse casos de carcinoma adenoide quístico, adenocarcinoma y carcinoma epidermoide. Dentro de los tumores benignos del hueso temporal deben citarse los tumores glómicos. Los signos y síntomas iniciales de las neoplasias nasofaríngeas más frecuentes (como el angiofibroma, el rabdomiosarcoma y el carcinoma epidermoide) se pueden asociar con la aparición insidiosa de una otitis media crónica con derrame (a menudo unilateral), por lo que es necesario un elevado grado de sospecha para diagnosticar estos tumores precozmente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

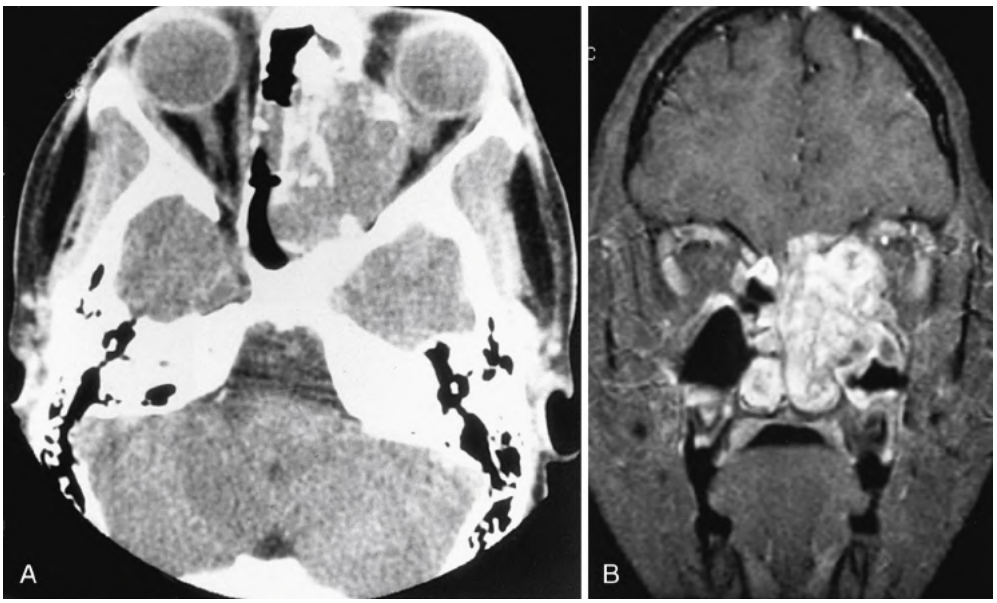

Figura 643-1 Rabdomiosarcoma en un niño de 2 años que presenta una gran masa en la nariz. **A,** La TC craneal muestra la destrucción de la nariz y de la lámina papirácea; se observa una gran masa de tejidos blandos. **B,** La RM muestra realce de la masa. *(De Slovis T, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, 11.ª ed., Filadelfia, 2008, Mosby, pág. 560.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abbas A, Awan S: Rhabdomyosarcoma of the middle ear and mastoid: a case report and review of the literature, *Ear Nose Throat J* 84:780-784, 2005.

Gibson SE, Prayson RA: Primary skull lesions in the pediatric population: a 25-year experience, *Arch Pathol Lab Med* 131:761-766, 2007.

Viswanatha B: Characteristics of osteoma of the temporal bone in young adolescents, *Ear Nose Throat J* 90(2):72-79, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La piel

PARTE XXXI

Capítulo 644

Morfología de la piel

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

EPIDERMIS

La epidermis madura es un epitelio estratificado compuesto en su mayor parte por queratinocitos. La función de la epidermis es la protección de la piel contra los agentes ambientales externos gracias a sus funciones de barrera física, química e inmunológica y la prevención de la pérdida de agua. El proceso de diferenciación epidérmico da lugar a la formación de una barrera funcional contra el mundo externo. La epidermis consta de cuatro capas histológicas bien diferenciadas, que se describen a continuación desde la más profunda hasta la más superficial. La primera capa o capa basal se compone de células columnares que descansan sobre la unión dermoepidérmica. Los queratinocitos basales se encuentran unidos a la unión dermoepidérmica mediante hemidesmosomas. La unión de los queratinocitos basales entre sí y a las células de la capa espinosa se realiza mediante desmosomas, uniones de oclusión, bandas adherentes y uniones comunicantes. El papel de los queratinocitos basales es el de proporcionar una fuente continua de queratinocitos para la diferenciación epidérmica normal, así como un reservorio de células para reparar las lesiones epidérmicas. La segunda capa es la espinosa, constituida por 3-4 capas de células que reciben el mismo nombre. Su función es la síntesis de queratina, que da origen a la red de filamentos intermedios de queratina. La tercera capa es la granulosa, que consta de 2-3 filas de células de aspecto granular. Las células granulares contienen gránulos de queratohialina y laminares, que contienen los componentes de proteínas y lípidos que constituyen la capa cornificada. La cuarta capa o capa córnea consta de múltiples capas de células muertas muy compactadas. Las células muertas se componen principalmente de queratinas unidas por puentes disulfuro y entrelazadas por filagrinas. Los espacios intercelulares están compuestos por lípidos hidrófobos, principalmente ceramidas, colesterol y ácidos grasos, que se comportan como una barrera eficaz contra la pérdida de agua y sal y también contra la permeación de sustancias hidrosolubles. Conforme se va reponiendo la capa córnea, la capa más antigua o superficial se elimina siguiendo un proceso muy ordenado. El proceso normal de diferenciación epidérmica desde las células basales hasta la descamación del estrato córneo dura 28 días.

La epidermis contiene además otros tres tipos celulares. Los **melanocitos** son células que forman pigmento, por lo que son responsables del color de la piel y proporcionan protección contra la radiación ultravioleta. Los melanocitos epidérmicos derivan de la cresta neural y migran a la piel durante el período embrionario. Se sitúan en la epidermis interfolicular y en los folículos pilosos. Los melanocitos producen organelas intracelulares (melanosomas) que contienen melanina y que son transferidos a través de las dendritas a los queratinocitos para proteger el núcleo de éstos de las lesiones por radiación ultravioleta. Las células de **Merkel** son receptores mecanosensoriales de adaptación lenta de tipo I, que se diferencian dentro de la epidermis a partir de células progenitoras epidérmicas y que se encargan de la sensación del tacto. Las células de **Langerhans** son células dendríticas del sistema mononuclear fagocítico que se identifican mediante microscopia electrónica por una organela específica, los gránulos de Birbeck. Estas células derivan de la médula ósea e intervienen en las reacciones inmunitarias de la piel al actuar activamente en la presentación y el procesamiento de los antígenos.

La unión de la epidermis y la dermis constituye la membrana basal. Se trata de una estructura compleja en cuya formación intervienen células epidérmicas y mesenquimales. La unión dermoepidérmica se extiende desde la membrana plasmática de las células basales hasta la zona más superior de la dermis. Ultraestructuralmente, la membrana basal es una estructura trilaminar, formada por una lámina lúcida, adyacente a la membrana plasmática de las células basales, una lámina densa central y la lámina sub-basal en el lado dérmico de la lámina densa. Hay numerosas estructuras en esta zona que anclan la epidermis a la dermis. La membrana plasmática de las células basales contiene unas placas electrodensas que se conocen como hemidesmosomas; los tonofilamentos se distribuyen por el interior de estas células hasta fijarse a estas estructuras. Los **hemidesmosomas** se componen de los antígenos del penfigoide bulloso de 180 y 230 kDa (BP180 [colágeno de tipo XVII] y BP230, respectivamente), las integrinas $\alpha_6\beta_4$ y $\alpha_3\beta_1$, y la plectina. Los filamentos de anclaje se originan en la membrana plasmática, cerca de los hemidesmosomas, y se insertan en la lámina densa. Las fibrillas de anclaje, compuestas sobre todo por colágeno tipo VII, se extienden desde la lámina densa hasta la zona más superficial de la dermis, donde forman un bucle a través de las fibrillas de colágeno antes de reinsertarse en la lámina densa.

DERMIS

La dermis proporciona a la piel la mayor parte de sus propiedades mecánicas. La dermis forma una estructura de soporte, fibrosa, firme y flexible entre la epidermis y la grasa subcutánea. La célula predominante en la dermis es un fibroblasto con forma fusocelular, responsable de la síntesis de fibras de colágeno elásticas y mucopolisacáridos. También se identifican histiocitos fagocíticos, mastocitos y leucocitos móviles. En la dermis hay vasos sanguíneos, linfáticos, estructuras nerviosas, glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas, folículos pilosos, glándulas sebáceas y músculo liso. Desde el punto de vista morfológico, la dermis se puede dividir en dos capas: la papilar superficial, que se sitúa entre las crestas interpapilares de la epidermis, y la reticular profunda, que se encuentra por debajo de la dermis papilar. La capa papilar es menos densa y más celular, en tanto que la reticular parece más compacta debido a la existencia de una red de fibras de colágeno y elásticas entrelazadas.

La matriz extracelular de la dermis está constituida por fibras de colágeno y elásticas inmersas en una sustancia fundamental amorfa. El colágeno aporta fuerza y estabilidad a la dermis, mientras que las fibras elásticas la dotan de elasticidad. La sustancia fundamental gelatinosa sirve de soporte a los componentes fibrilares y celulares y es un lugar de almacenamiento de una parte importante del agua corporal.

TEJIDO CELULAR SUBCUTÁNEO

El **panículo,** o tejido celular subcutáneo, consta de células adiposas y tabiques fibrosos que lo dividen en lóbulos y lo anclan a la fascia y el periostio subyacentes. En esta capa también hay vasos sanguíneos y nervios; además, actúa como un almacén de lípidos, un aislante para mantener el calor corporal y un amortiguador de los traumatismos.

ANEJOS CUTÁNEOS

Los anejos cutáneos derivan de agregados de células epidérmicas que se especializan durante las etapas precoces del desarrollo embrionario. Durante el tercer mes de vida fetal surgen pequeños esbozos (yemas epiteliales primarias) que forman los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y apocrinas y los lugares de fijación del músculo erector del pelo. Las glándulas sudoríparas ecrinas derivan de componentes epidérmicos aislados que surgen en el segundo mes de vida fetal y que se acaban de formar en el quinto mes. La formación de las uñas se inicia en el tercer mes de vida intrauterina.

Folículos pilosos

La unidad pilosebácea incluye el folículo piloso, la glándula sebácea, el músculo erector del pelo y, en regiones como las axilas, la glándula apocrina. Los folículos pilosos se distribuyen por toda la piel, exceptuando las palmas, las plantas, los labios y el glande del pene. Cada folículo se extiende

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

desde la superficie de la epidermis hasta la dermis profunda. El folículo piloso se divide en cuatro segmentos: el infundíbulo, que se extiende desde la superficie cutánea hasta la desembocadura del conducto sebáceo; el istmo, que se extiende desde la apertura del conducto sebáceo hasta la protuberancia; el folículo inferior entre la protuberancia y el bulbo piloso; y el bulbo piloso. La protuberancia se encuentra en la inserción del músculo erector del pelo y es un foco de células progenitoras epidérmicas. El bulbo es la parte del pelo donde las células de la matriz y la papila dérmica se encargan de la formación y el mantenimiento del pelo. El pelo en crecimiento se compone del cuerpo del pelo, constituido por queratinocitos muertos, y de unas vainas radiculares interna y externa de sostén.

El crecimiento del pelo humano es cíclico, con períodos alternantes de crecimiento (fase anágena), transición (fase catágena) y reposo (fase telógena). La duración de la fase anágena oscila entre meses y años. Al nacer, todos los pelos se encuentran en esta fase. La actividad posterior no es sincrónica, de manera que existe un patrón aleatorio global de crecimiento y caída. En cualquier momento aproximadamente un 85% de los pelos se encuentra en fase anágena. El pelo del cuero cabelludo suele crecer en torno a 1 cm/mes.

Existen diferentes tipos de pelo: lanugo, pelo terminal y vello. El lanugo es un pelo fino y corto, que se cae dentro del útero y se sustituye por vello en la semana 36-40 de gestación. El vello es corto, suave, a menudo no pigmentado, y se distribuye por el resto del cuerpo. El pelo terminal es largo y grueso, y se encuentra en el cuero cabelludo, la barba, las cejas, las pestañas, las axilas y la zona púbica. Durante la pubertad, el estímulo de las hormonas andrógenas hace que el vello de la región púbica, axilar y de la barba sea sustituido por pelo terminal.

Glándulas sebáceas

Las glándulas sebáceas están presentes en todas las regiones, excepto en las palmas, las plantas y el dorso de los pies y son más numerosas en la cara, la zona superior del tórax y la espalda. Sus conductos se abren a los folículos pilosos, salvo en los labios, el prepucio y los labios menores, donde se abren directamente a la superficie mucosa. Estas glándulas holocrinas son estructuras saculares que suelen estar ramificadas y lobuladas y constituidas por una capa basal proliferativa de pequeñas células planas periféricas a una masa central de células lipídicas. Estas últimas se desintegran según avanzan por el conducto y forman la secreción lipídica que se conoce como sebo. El sebo consta de triglicéridos, ésteres de ceras, escualenos y ésteres de colesterol. El objetivo de la producción de sebo parece relacionarse con la función de barrera hidrófoba de la piel. Las glándulas sebáceas dependen de la estimulación hormonal y se activan por los andrógenos durante la pubertad. Los andrógenos maternos estimulan las glándulas sebáceas fetales, y su secreción lipídica, junto con las células descamadas del estrato córneo, conforman la vérnix caseosa.

Glándulas apocrinas

Las glándulas apocrinas se localizan en las axilas, la aréola, las zonas perianal y genital y la región periumbilical. Son estructuras tubulares largas y espirales que secretan continuamente un líquido lechoso inodoro en respuesta a estímulos adrenérgicos, normalmente como consecuencia del estrés emocional. La biotransformación bacteriana de los componentes del sudor apocrino (ácidos grasos, tioalcoholes y esteroides) explica el desagradable olor que se asocia a la sudoración. Las glándulas apocrinas permanecen inactivas hasta la pubertad; en esa etapa aumentan de tamaño y comienzan su secreción en respuesta a la actividad andrógena. El extremo secretor de la glándula está formado por una capa simple de células, rodeadas por una capa de células mioepiteliales contráctiles. El conducto se encuentra revestido por una doble capa de células cúbicas y se abre al complejo pilosebáceo. Las glándulas apocrinas no participan en la termorregulación, pero sí se hallan afectadas en algunas enfermedades.

Glándulas sudoríparas ecrinas

Las glándulas sudoríparas ecrinas están distribuidas por toda la superficie corporal y son más abundantes en las palmas y las plantas. En la piel con pelo responden a estímulos térmicos y actúan regulando la temperatura corporal al secretar agua a la superficie corporal para su evaporación; por otro lado, las glándulas sudoríparas de las palmas y las plantas responden fundamentalmente a estímulos psicofisiológicos.

Cada glándula ecrina consta de un extremo secretor localizado en la dermis reticular o el tejido celular subcutáneo y un conducto secretor que se abre a la superficie cutánea. Los poros sudoríparos se pueden identificar en los pliegues epidérmicos de las palmas y los dedos de las manos con una lupa, mientras que no son visibles en otras localizaciones. En la capa simple de células que forman el extremo secretor hay dos tipos celulares: células oscuras pequeñas y células claras grandes. Estas células se apoyan en una capa de células mioepiteliales contráctiles y una membrana basal. Las glándulas están inervadas por fibras nerviosas simpáticas, aunque el mediador farmacológico del sudor es la acetilcolina en lugar de la adrenalina. El sudor de estas glándulas contiene agua, sodio, potasio, calcio, cloruro, fósforo, lactato y pequeñas cantidades de hierro, glucosa y proteínas. La composición varía con el grado de sudoración, pero siempre es hipotónica en los niños normales.

Uñas

Las uñas son unas estructuras epidérmicas, especializadas en la protección, que forman unas láminas convexas, traslúcidas, bien ajustadas y adheridas firmemente a la superficie dorsal distal de los dedos de las manos y de los pies. La lámina ungueal, que se forma a partir de una matriz metabólicamente activa de células que se multiplican y se sitúan por debajo del pliegue ungueal posterior, está constituida por queratinocitos anucleados. El ritmo de crecimiento ungueal es relativamente lento; se tarda 6 meses en conseguir un recrecimiento completo de la uña de los dedos de las manos, mientras que las de los pies tarda 12-18 meses. La lámina ungueal está limitada por los pliegues ungueales lateral y posterior; un eponiquio delgado (la cutícula) se proyecta desde el pliegue posterior sobre una zona blanquecina en forma de semicírculo que se denomina lúnula. El eponiquio sirve como una barrera aislante para proteger la matriz germinal de la lámina ungueal. El color rosado por debajo de la uña refleja el lecho vascular subyacente. La salud de la uña depende de varios factores, incluida la nutrición, la hidratación, la infección/irritación local y la enfermedad sistémica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **645**

Evaluación del paciente

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Aunque existen numerosas enfermedades de la piel que se reconocen fácilmente mediante la inspección simple, la anamnesis y la exploración física se precisan a menudo para efectuar una valoración más exacta. La exploración cutánea se debería realizar con una iluminación adecuada. Además de la superficie cutánea que recubre toda la superficie corporal, se deberían explorar todas las membranas mucosas (la conjuntiva, la orofaringe, la mucosa nasal, la mucosa anogenital), el pelo y las uñas cuando sea adecuado. Se deben apreciar el color, la turgencia, la textura, la temperatura y la hidratación de la piel, así como el crecimiento, la textura, el calibre y el lustre del pelo y las uñas. Las lesiones cutáneas se deben palpar, observar y clasificar según su morfología, tamaño, color, textura, firmeza, configuración, localización y distribución. También se debe decidir si los cambios son los propios de la lesión *primaria* o si el aspecto clínico se ha alterado por factores *secundarios,* tales como infecciones, traumatismos o tratamientos.

Las lesiones primarias se clasifican como máculas, pápulas, manchas, placas, nódulos, tumores, vesículas, ampollas, pústulas, habones y quistes. Una **mácula** es una alteración en el color de la piel que no se puede palpar. Cuando la lesión es >1 cm de diámetro se utiliza el término **mancha.** Las **pápulas** son lesiones sólidas palpables <1 cm de diámetro. Las **placas** son lesiones palpables de más 1 cm de diámetro y tienen una superficie plana. Los **nódulos** son lesiones palpables mayores de 1 cm de superficie redondeada. La palabra **tumor** se puede emplear para un nódulo grande que se sospecha neoplásico. Las **vesículas** son lesiones sobreelevadas, rellenas de líquido y <1 cm de diámetro; cuando son mayores se denominan **ampollas.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, et al: Structure and function of the epidermis related to barrier properties, *Clin Dermatol* 30(3):257-262, 2012.

Hashmi S, Marinkovich MP: Molecular organization of the basement membrane zone, *Clin Dermatol* 29(4):398-411, 2011.

Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R: The hair follicle as a dynamic miniorgan, *Curr Biol* 19(3):R132-R142, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las **pústulas** contienen material purulento. Los **habones** son lesiones palpables, sobreelevadas, con una superficie plana, de tamaño, duración y forma variables, que representan acumulaciones de líquido dérmico. Los **quistes** son lesiones bien delimitadas de pared gruesa; están recubiertos de una epidermis normal y contienen líquido o un material semisólido.

Las lesiones primarias pueden convertirse en secundarias o pueden aparecer lesiones secundarias en zonas donde no existían lesiones primarias previamente. Las lesiones primarias suelen ser más útiles en el diagnóstico que las secundarias. Entre las lesiones secundarias figuran escamas, púrpura, petequias, úlceras, erosiones, excoriaciones, fisuras, costras y cicatrices. Las **escamas** son capas de células del estrato córneo comprimidas que permanecen en la superficie cutánea. La **púrpura** es consecuencia de una hemorragia en la piel y tiene un color rojo-púrpura; puede ser plana o palpable. Las **petequias** son púrpuras pequeñas menores de 2-3 mm. Las **erosiones** consisten en pérdidas focales de la epidermis y curan sin dejar cicatriz. Las **úlceras** se extienden a la dermis y tienden a curar dejando cicatriz. Las lesiones ulceradas secundarias al rascado suelen adoptar una forma lineal o angular y se denominan **excoriaciones.** Las **fisuras** se producen porque la piel se agrieta o resquebraja. Las **costras** son acumulaciones retenidas y secas de sangre, suero, pus y restos epiteliales en la superficie de una lesión exudativa. Las **cicatrices** son lesiones terminales que pueden ser delgadas, deprimidas y atróficas, elevadas e hipertróficas o planas y flexibles. La **liquenificación** consiste en el engrosamiento de la piel, con acentuación de las líneas normales, producido por una irritación crónica (frotamiento, rascado) o inflamación.

Puede estar indicado realizar uno o más procedimientos diagnósticos complementarios cuando el diagnóstico no está claro después de una exploración minuciosa.

BIOPSIA CUTÁNEA

La biopsia cutánea se precisa de forma ocasional para el diagnóstico. La biopsia en sacabocados *(punch)* es un método sencillo, relativamente indoloro, que suele aportar una muestra de tejido adecuada para el diagnóstico si se biopsia la lesión apropiada. Es importante seleccionar una lesión primaria reciente y bien formada. El lugar que se biopsia debe tener poco riesgo de lesionar estructuras dérmicas subyacentes. Tras la limpieza cutánea, la piel se anestesia mediante una inyección intradérmica de lidocaína al 1-2%, con o sin adrenalina, con una aguja de 27 o 30 G. El sacabocados, de 3 o 4 mm de diámetro, se presiona firmemente contra la piel y se gira hasta que alcanza la profundidad deseada. El cilindro tiene que contener las 3 capas de la piel (epidermis, dermis y tejido celular subcutáneo). Luego debe extraerse con suavidad con unas pinzas o una aguja y separarse con unas tijeras de iris. La hemorragia se contiene mediante presión firme o mediante sutura. La muestra se ha de introducir en una solución de formol al 10% para que se pueda procesar de forma adecuada.

LÁMPARA DE WOOD

La lámpara de Wood emite radiación ultravioleta a una longitud de onda de 365 nm. La exploración, que se realiza en una habitación oscura, es útil para acentuar los cambios de pigmentación y detectar la fluorescencia en algunas lesiones infecciosas. A menudo resulta más sencillo visualizar áreas definidas de alteración del pigmento con una lámpara de Wood, sobre todo cuando los cambios pigmentarios son epidérmicos. Las lesiones hiperpigmentadas aparecen más oscuras y las hipopigmentadas (p. ej., las que se encuentran en la **esclerosis tuberosa**) son más claras que la piel circundante. En la base de cada tallo piloso infectado se aprecia una fluorescencia azul-verdosa en las infecciones por ectotrix, como la tiña de la cabeza causada por especies de *Microsporum*. Las escamas y las costras pueden verse de una coloración amarillo claro, pero esto no se traduce en la presencia de una infección micótica. Las lesiones cutáneas provocadas por dermatofitos (tiña corporal) no muestran fluorescencia; las máculas de la tiña versicolor presentan una fluorescencia dorada bajo la lámpara de Wood. El **eritrasma,** una infección intertriginosa producida por *Corynebacterium minutissimum,* puede manifestar una fluorescencia rosa-anaranjada, mientras que la originada por *Pseudomonas aeruginosa* es amarillo-verdosa.

PREPARACIÓN CON HIDRÓXIDO DE POTASIO

La preparación con hidróxido de potasio (KOH) supone un método rápido y fiable para detectar elementos micóticos, tanto de levaduras como de dermatofitos. Las lesiones con escamas se deben raspar en su borde activo para recoger de forma óptima micelios y esporas. Hay que quitar el techo de las vesículas y ampollas y colocarlo en un porta para examinarlo. En la tiña de la cabeza, los pelos infectados se deben arrancar del folículo; las escamas del cuero cabelludo no suelen contener micelios. Se añaden a la muestra unas gotas de KOH al 20%. Como suele existir dimetil sulfóxido en solución con KOH, resulta innecesario calentar la muestra. Cuando se emplea KOH sin dimetil sulfóxido, se calienta lentamente la muestra sobre una lámpara de alcohol o una placa caliente hasta que el KOH empieza a burbujear; de forma alternativa, se puede dejar a temperatura ambiente un tiempo suficiente (alrededor de 10-20 minutos) para que se disuelva la queratina. La preparación se examina bajo luz de baja intensidad para detectar elementos micóticos.

TINCIÓN DE TZANCK

La tinción de Tzanck es útil para el diagnóstico de algunas infecciones causadas por los virus herpes simple o varicela-zóster y para la detección de células acantolíticas en el pénfigo. Se debe romper una vesícula intacta y reciente y extraer el líquido. La base y el techo de la vesícula se raspan cuidadosamente con una hoja de bisturí del número 15, evitando que salga una cantidad importante de sangre; el material se extiende en un porta de vidrio transparente y se seca al aire. Se prefiere la tinción de Giemsa, aunque también se puede utilizar la de Wright. Las células baloniformes y células gigantes multinucleadas son diagnósticas de la infección por virus herpes; las células epidérmicas acantolíticas son características del pénfigo.

La fluorescencia directa y la reacción en cadena de la polimerasa han sustituido en gran medida a los frotis de Tzanck para el diagnóstico de las infecciones por virus herpes simple y varicela-zóster. Ambas son rápidas, sensibles y específicas, aunque la segunda lo es todavía más. Cuando se obtienen muestras para realizar estas pruebas, las vesículas deberían romperse antes de recoger la muestra con la torunda.

ESTUDIOS DE INMUNOFLUORESCENCIA

Los estudios de inmunofluorescencia de la piel se pueden emplear para detectar anticuerpos fijados a los componentes cutáneos y complemento; algunas enfermedades presentan patrones de fijación específicos y característicos (tabla 645-1). La inmunofluorescencia directa detecta autoanticuerpos ligados a antígenos cutáneos en la piel, mientras que la inmunofluorescencia indirecta identifica los autoanticuerpos circulantes presentes en el suero. Las muestras de biopsia cutánea para inmunofluorescencia directa se tienen que obtener de lugares afectados, excepto en las enfermedades en que se precisa piel perilesional o sana. Se obtiene una biopsia en sacabocados y el tejido se coloca en un medio de transporte especial o se congela inmediatamente en nitrógeno líquido para su transporte o almacenamiento. Se realizan cortes finos con un criostato y se incuban con anticuerpos contra antígenos específicos marcados con fluoresceína.

El suero de los pacientes se puede examinar mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta empleando como sustrato cortes de piel humana normal, labio de cobaya o esófago de mono. El sustrato se incuba en suero fresco o congelado con anticuerpos contra globulina humana marcados con fluoresceína. Si el suero contiene anticuerpos contra componentes del epitelio, se puede apreciar una tinción específica en el microscopio de fluorescencia. Mediante diluciones seriadas se puede calcular el título de anticuerpos circulantes.

645.1 Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

Algunas enfermedades presentan unas manifestaciones cutáneas características, que a menudo son el signo inicial de la enfermedad y pueden facilitar la evaluación de algunos pacientes médicos complejos (tabla 645-2).

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Lupus eritematoso

El lupus eritematoso (LE; v. cap. 158) es una enfermedad inflamatoria autoinmunitaria idiopática que puede presentar una afectación multisistémica o estar limitada a la piel. Los subtipos de lupus cutáneo específicos que afectan

booksmedicos.org

Tabla 645-1 Hallazgos de inmunofluorescencia en las enfermedades cutáneas de mecanismo inmunitario

ENFERMEDAD	PIEL AFECTADA	PIEL SANA	IF DIRECTA	IF INDIRECTA	ANTICUERPOS CIRCULANTES
Dermatitis herpetiforme	Negativo	Positivo	IgA granular ± C en dermis papilar	Ninguno	Anticuerpos IgA antiendomisio y antitransglutaminasa
Penfigoide ampolloso	Positivo	Positivo	IgG lineal y banda de C en MB, ocasionalmente IgM, IgA, IgE	IgG contra MB	IgG anti-BP180 y anti-BP230
Pénfigo (todas las variantes)	Positivo	Positivo	IgG en los espacios intercelulares de la epidermis entre los queratinocitos	IgG contra el espacio intercelular entre los queratinocitos	IgG antidesmogleína 1 y 3 (pénfigo vulgar y foliáceo). IgA antidesmocolina 1 (pénfigo IgA)
Dermatitis ampollosa IgA lineal (dermatitis ampollosa crónica de la infancia)	Positivo	Positivo	IgA lineal en la MB, ocasionalmente C	Título bajo, raro IgA, anti-BP180	Ninguno
Lupus eritematoso discoide	Positivo	Negativo	IgG, IgM, IgA y C3 lineales en la MB (banda lúpica)	Ninguno	ANA negativos en general
Lupus eritematoso sistémico	Positivo	Variable; exposición al sol, 30-50%; sin exposición al sol, 10-30%	IgG, IgM, IgA y C3 lineales en la MB (banda lúpica)	Ninguno	ANA Anti-Ro (SSA), anti-La (SSB) Anti-RNP Anti-ADNdc Anti-Sm
Púrpura de Henoch-Schönlein	Positivo	Positivo	IgA alrededor de las paredes vasculares	Ninguno	Ninguno

ADNdc, ácido desoxirribonucleico de doble cadena; ANA, anticuerpos antinucleares; BP, penfigoide ampolloso; C, complemento; IF, inmunofluorescencia; Ig, inmunoglobulina; MB, membrana basal en la unión dermoepidérmica; RNP, ribonucleoproteína; Sm, Smith; SSA/SSB, síndrome de Sjögren A/B.

a niños son el LE cutáneo agudo, el LE cutáneo subagudo, el LE cutáneo crónico (incluido el LE discoide, que se comenta en «Lupus eritematoso discoide») y el LE neonatal (comentado en «Lupus eritematoso neonatal»).

Lupus eritematoso sistémico

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica que puede ser multisistémica. Para diagnosticarla deben cumplirse 4 de los 11 criterios diagnósticos (v. cap. 158). Tres de los criterios son hallazgos cutáneos. El criterio 1 es el clásico eritema malar o «en mariposa» (fig. 645-1). Debe diferenciarse de otras causas de «enrojecimiento facial», entre las que destacan la dermatitis seborreica, la dermatitis atópica y la rosácea. El criterio 2 son las lesiones de lupus discoide. El criterio 3 es la erupción papular o macular eritematosa fotosensible (fig. 645-2). Otros hallazgos cutáneos asociados, pero no diagnósticos, son las lesiones purpúricas, la *livedo reticularis,* las úlceras mucosas, el fenómeno de Raynaud, la urticaria y la alopecia no cicatricial.

El estudio histológico del LE muestra diversos grados de atrofia epidérmica, tapones en los folículos pilosos y una degeneración vacuolar en una unión dermoepidérmica inflamada. En la piel lesional hay depósito de inmunoglobulinas (IgM, IgG) y complemento, lo que ayuda a confirmar el diagnóstico. En la mayoría de los pacientes con LES se encuentran depósitos inmunitarios en la piel sana no expuesta al sol (prueba de la banda lúpica), aunque el uso clínico de esta prueba se ha abandonado en gran medida en favor de las pruebas serológicas.

Las lesiones cutáneas suelen responder al tratamiento del LES con fármacos sistémicos. El más empleado es la hidroxicloroquina oral, pero muchos otros tratamientos sistémicos resultan eficaces, incluidos los inmunosupresores clásicos y biológicos. Los corticosteroides tópicos de potencia baja o intermedia, los inhibidores de la calcineurina tópicos y la inyección intralesional de corticosteroides pueden plantearse como tratamiento complementario.

Lupus eritematoso neonatal

El LE neonatal (v. cap. 158.1) se manifiesta al nacer o durante las primeras semanas de vida en forma de placas anulares, eritematosas y descamativas, que se localizan típicamente en la cabeza, el cuello y la zona superior del tronco (fig. 645-3). También son frecuentes las telangiectasias. Las lesiones pueden empeorar o desencadenarse por la luz ultravioleta. La transferencia pasiva de anticuerpos maternos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB a través de la placenta produce lesiones cutáneas transitorias, aunque la mayor parte de los niños nacen de madres sin un diagnóstico reumatológico conocido. La concentración de anticuerpos disminuye a los 6 meses, lo que generalmente conlleva una desaparición de las lesiones. En el 30% de los lactantes afectados aparece un bloqueo cardíaco congénito, pero sólo el 10% presenta anomalías cutáneas y cardíacas. Las manifestaciones extracutáneas no cardíacas, tales como anemia, trombocitopenia y hepatopatía colestásica, son menos frecuentes. Es frecuente que el LE neonatal se confunda con un eccema del lactante, una dermatitis seborreica o una tiña corporal. Las lesiones cutáneas se suelen tratar de forma conservadora dada la naturaleza transitoria del LE neonatal, y es importante evitar el sol de forma estricta y usar protección solar. Si fuera preciso, se podrían emplear corticosteroides tópicos de potencia baja o intermedia. Se deberían evitar los fármacos sistémicos. Está indicado valorar la presencia de anticuerpos antinucleares maternos.

Lupus eritematoso discoide

El LE discoide (LED) es poco frecuente en la primera infancia y suele presentarse en la adolescencia tardía. Los hallazgos cutáneos característicos consisten en placas eritematosas, descamativas, atróficas crónicas en la piel fotoexpuesta (fig. 645-4), que suelen curar dejando cicatriz y alteraciones de la pigmentación. Entre las manifestaciones extracutáneas figuran la afectación de la mucosa nasal y oral, los ojos y las uñas. El diagnóstico diferencial se debe hacer con otras dermatosis fotosensibles, como la erupción polimorfa solar, la erupción primaveral juvenil y la dermatomiositis juvenil (DMJ). Existe una superposición entre el LES y el LED, con características histopatológicas comunes y exacerbaciones con la exposición solar; la mayoría de los pacientes con LED tiene unas pruebas de laboratorio normales y no experimenta progresión a la enfermedad sistémica.

El tratamiento de primera línea del LED son corticosteroides tópicos de potencia baja o intermedia. Otras opciones tópicas son los inhibidores de la calcineurina, los retinoides y el R-salbutamol tópico. La inyección intralesional de corticosteroides también es eficaz en las lesiones localizadas graves. La hidroxicloroquina oral se emplea como fármaco de primera línea en la enfermedad cutánea grave o como fármaco de segunda línea cuando las lesiones no se controlan con fármacos tópicos o locales. Es importante evitar de forma estricta la luz ultravioleta.

Dermatomiositis juvenil

Los hallazgos cutáneos característicos suelen ser el signo de presentación de la DMJ (v. cap. 159). Aparece una erupción mal definida,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 645-2 Características de los signos cutáneos de las enfermedades sistémicas

ENFERMEDAD	EDAD DE COMIENZO	LESIONES CUTÁNEAS	DISTRIBUCIÓN	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	SÍNTOMAS/SIGNOS ASOCIADOS	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Lupus eritematoso sistémico	Cualquiera	Placas eritematosas; púrpura palpable; *livedo reticularis;* fenómeno de Raynaud; púrpura trombocitopénica y no trombocitopénica	Fotodistribución; eritema facial malar	Panel de ANA Anti-ADN bicatenario Leucopenia/linfopenia Trombocitopenia Concentraciones de complemento Análisis de orina	Artritis Nefritis Cerebritis Serositis	Dermatitis seborreica Dermatitis atópica Dermatomiositis juvenil
Lupus eritematoso discoide	Cualquiera	Placas anulares descamativas; atrofia; alteraciones de la pigmentación	Fotodistribución	ANA	Cicatrices	Lupus cutáneo subagudo Erupción polimorfa lumínica Dermatomiositis juvenil
Lupus eritematoso neonatal	Recién nacido	Placas anulares, eritematosas, descamativas	Cabeza/cuello	ANA Anti-Ro (SSA), anti-La (SSB)	Bloqueo cardíaco Trombocitopenia	Tiña de la cabeza Dermatitis atópica Dermatitis seborreica
Dermatomiositis juvenil	Cualquiera	Máculas eritematosas violáceas descamativas; pápulas aisladas sobre los nudillos	Periocular; hombros; zona extensora de las extremidades; nudillos; palmas	ANA AST ALT Aldolasa Creatina cinasa Lactato deshidrogenasa	Debilidad muscular proximal Calcificaciones Vasculopatía	Dermatitis atópica Dermatitis alérgica de contacto Lupus eritematoso
Púrpura de Henoch-Schönlein	Niños y adolescentes	Pápulas y placas purpúricas	Glúteos; extremidades inferiores	Análisis de orina Urea/creatinina Biopsia cutánea	Dolor abdominal Artritis	Vasculitis Exantema medicamentoso Edema hemorrágico del lactante Exantema vírico
Enfermedad de Kawasaki	Lactantes, niños	Placas maculopapulosas eritematosas o urticariformes; eritema, edema y descamación en partes acras e ingles	Difusa	Leucocitosis VSG PCR Trombocitosis	Lengua en fresa Conjuntivitis Linfadenopatías Complicaciones cardiovasculares	Síndrome vírico Exantema medicamentoso Infección estafilocócica/estreptocócica
Enfermedad inflamatoria intestinal	Niños y adolescentes	Aftas, eritema nudoso; pioderma gangrenoso; tromboflebitis	Úlceras orales; fisuras perianales	Biopsia cutánea	Dolor abdominal Diarrea Cólico Artritis Conjuntivitis	Síndrome de Behçet Vasculitis Colitis por *Yersinia*
Síndrome de Sweet	Cualquiera	Placas eritematosas y edematosas infiltradas	Difusa	Biopsia cutánea Leucocitosis VSG	Fiebre Síndrome seudogripal Conjuntivitis	Infección Urticaria Eritema multiforme Vasculitis urticariforme
Enfermedad injerto contra huésped	Cualquiera	Aguda: eritema, pápulas, vesículas, ampollas	Cabeza y cuello; palmas/plantas; difusa	Biopsia cutánea Función hepática	Fiebre Mucositis Hepatitis	Exantema medicamentoso Exantema infeccioso
Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)	Cualquiera	Eritema; placas y máculas urticariformes	Difusa	Función hepática Eosinofilia Linfocitosis atípica	Edema perioral Linfadenopatías Fiebre Hepatitis	Síndrome de Stevens-Johnson Exantema infeccioso
Reacción similar a la enfermedad del suero	Cualquiera	Placas edematosas, purpúricas	Acral; difusa	Ninguna	Fiebre Linfadenopatías Artritis, nefritis	Enfermedad de Kawasaki Urticaria

ALT, alanina aminotransferasa; ANA, anticuerpos antinucleares; AST, aspartato aminotransferasa; PCR, proteína C reactiva; SSA/SSB, síndrome de Sjögren A/B; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Figura 645-1 Eritema malar del lupus eritematoso sistémico.

Figura 645-2 Eritema fotosensible del lupus eritematoso sistémico.

Figura 645-3 Placa anular del lupus eritematoso neonatal.

eritematosa-violácea, descamativa y escasamente pruriginosa en las regiones fotoexpuestas como la cara, la zona superior del tronco y la cara extensora de las extremidades. El eritema en **heliotropo** es una afectación periocular circunscrita que afecta a los párpados, y puede conferir un aspecto de «ojos de mapache», sobre todo en los niños pequeños. Las características pápulas sobre los nudillos y otras articulaciones **(pápulas de Gottron)** ayudan a sospechar el diagnóstico en ausencia de debilidad muscular asociada (fig. 645-5). Otras características cutáneas son las telangiectasias en los pliegues ungueales y los bordes gingivales, la hiperqueratosis palmar («manos de mecánico»), las úlceras secundarias a vasculopatía o calcinosis de base, la lipodistrofia y un exantema poiquilodérmico (alteraciones de la

Figura 645-4 Placa eritematosa con descamación del lupus eritematoso discoide.

Figura 645-5 Pápulas de Gottron en un paciente con dermatomiositis juvenil.

pigmentación y telangiectasias) en la cintura escapular («signo del chal»). La afectación cutánea puede preceder a la sistémica, que se caracteriza principalmente por debilidad muscular y dolor. Hay que realizar el diagnóstico diferencial con la dermatitis atópica, otras enfermedades del tejido conjuntivo, el liquen plano, las reacciones medicamentosas y los exantemas infecciosos. Las lesiones cutáneas presentan atrofia epidérmica y degeneración vacuolar de la unión dermoepidérmica, a menudo parecidas a las del LE. La DMJ es diferente de la forma del adulto tanto en sus manifestaciones como en el pronóstico. Los pacientes pediátricos tienen con mayor frecuencia una vasculopatía gastrointestinal y calcificaciones cutáneas, y la DMJ no es un fenómeno paraneoplásico, como sucede en los adultos. Una forma clínica poco frecuente, que se denomina **dermatomiositis amiopática,** afecta de forma exclusiva a la piel, pero no al músculo.

Las lesiones cutáneas se benefician del tratamiento inmunosupresor sistémico, que se comenta en detalle en el capítulo 159. Las opciones adicionales de tratamiento para la enfermedad cutánea localizada incluyen los corticosteroides e inhibidores de la calcineurina tópicos. En los casos publicados ha resultado difícil tratar la calcinosis cutánea de la DMJ con diversos fármacos y no existe consenso sobre el tratamiento. Es fundamental la fotoprotección y evitación estricta del sol para prevenir las exacerbaciones cutáneas.

Esclerosis sistémica

La esclerosis sistémica se manifiesta habitualmente con afectación de las partes acras (esclerodactilia, úlceras, telangiectasias del pliegue ungueal o fenómeno de Raynaud) y otros cambios faciales (nariz afilada, arrugas de la piel perioral o «facies de esclerodermia») (v. cap. 160). Los síndromes de solapamiento, como la **enfermedad mixta del tejido conjuntivo,** pueden presentar algunas características físicas y de laboratorio de esclerodermia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 645-6 Púrpura en la parte inferior de la pierna en un caso de púrpura de Henoch-Schönlein.

VASCULITIS

Las vasculitis (v. cap. 167.1) constituyen un amplio grupo de enfermedades que se superponen considerablemente con las enfermedades del tejido conjuntivo. La inflamación por mecanismo inmunitario de vasos sanguíneos de diversos tamaños puede deberse a una enfermedad inflamatoria subyacente, infecciones, fármacos o neoplasias malignas. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes figuran lesiones cutáneas **purpúricas palpables no trombocitopénicas,** artritis, fiebre, mialgias, astenia y pérdida de peso, así como una elevación de la velocidad de sedimentación globular. Las localizaciones de afectación extracutánea incluyen las articulaciones, los pulmones, los riñones y el sistema nervioso central.

Púrpura de Henoch-Schönlein (vasculitis mediada por inmunoglobulina A)

La púrpura de Henoch-Schönlein (v. cap. 167.1) es una vasculitis que se manifiesta en niños de edad escolar con lesiones purpúricas palpables en áreas declive, sobre todo en los glúteos y las extremidades inferiores (fig. 645-6). El **edema hemorrágico infantil** (**EHI;** denominado también edema hemorrágico agudo del lactante) comparte algunas características clínicas con la púrpura de Henoch-Schönlein, pero aparece en lactantes y niños que comienzan a caminar. El edema hemorrágico del lactante se caracteriza por la aparición súbita de edema delimitado con pápulas y placas purpúricas en el tronco y las extremidades, pero a diferencia de la púrpura de Henoch-Schönlein suele afectar a la cara y no hay compromiso de otros órganos. La púrpura de Henoch-Schönlein también debe diferenciarse de las enfermedades infecciosas que producen lesiones cutáneas purpúricas, tales como la meningococemia, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y los exantemas víricos purpúricos, como los ocasionados por enterovirus, así como de la artritis reumatoide juvenil y otras vasculitis. El diagnóstico se confirma mediante el hallazgo de vasculitis de pequeño vaso con presencia en la inmunofluorescencia de IgA en las paredes de los vasos sanguíneos. Las lesiones cutáneas se suelen tratar de forma conservadora y se resuelven solas en 3-4 semanas. El tratamiento sistémico se analiza en detalle en el capítulo 167.1.

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki (v. cap. 166) es un diagnóstico clínico que se basa en manifestaciones cutáneas y extracutáneas en niños menores de 5 años. El exantema de la enfermedad de Kawasaki puede ser polimorfo y se presenta de diversas maneras, como placas maculopapulares o morbiliformes o con menos frecuencia urticariales en el tronco y las extremidades. La afectación precoz con eritema y descamación de la región inguinal/perineal puede constituir una pista inicial para realizar el diagnóstico. El edema y la descamación de las partes acras también son características prominentes, aunque suelen ocurrir de forma tardía. Las características mucocutáneas clásicas incluyen labios eritematosos cuarteados, conjuntivitis no purulenta, que suele respetar el limbo, y placas linguales («lengua en fresa blanca»), que se descaman y dan lugar a placas eritematosas denudadas con papilas prominentes («lengua en fresa»). Las características extracutáneas son fiebre alta, adenopatías cervicales, artritis y en ocasiones enfermedad digestiva o cardíaca. El tratamiento de primera línea incluye aspirina e inmunoglobulina intravenosa, como se comenta en el capítulo 166.

Enfermedad de Behçet

La enfermedad de Behçet (v. cap. 161) es un trastorno multisistémico caracterizado por úlceras orales y genitales y afectación ocular (uveítis, iridociclitis recidivante) en niños mayores y adultos. La estomatitis aftosa recurrente está presente en casi todos los pacientes, y es el síntoma de presentación más frecuente. Las úlceras genitales pueden simular aftas, pueden aparecer en el pene, el escroto o la vulva, y son especialmente dolorosas en las mujeres. Las úlceras perianales son más frecuentes en los niños que en los adultos. Otros hallazgos cutáneos consisten en foliculitis, lesiones purpúricas, eritema nudoso y formación de pústulas después de una venopunción o un traumatismo de la piel **(patergia).** El diagnóstico diferencial de las lesiones orales engloba la estomatitis aftosa recurrente, el herpes simple y los síndromes oculocutáneos menos habituales (p. ej. síndrome MAGIC [úlceras orales y genitales con inflamación del cartílago]). Las biopsias cutáneas muestran una vasculitis no granulomatosa en vasos de todos los tamaños. Las lesiones orales pueden responder a gargarismos y enjuagues con corticoides, antihistamínicos, antibióticos y analgésicos. Las lesiones cutáneas se tratan con corticosteroides tópicos, anestésicos tópicos, como el sucralfato, y fármacos sistémicos, como se comenta en el capítulo 161.

ENFERMEDADES DIGESTIVAS

Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal incluye la colitis ulcerosa (v. cap. 336.1) y la enfermedad de Crohn (v. cap. 336.2). Las lesiones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal se clasifican en específicas o reactivas. Las manifestaciones específicas presentan los mismos rasgos histológicos y mecanismo patológico que las lesiones de la enfermedad inflamatoria intestinal de base e incluyen úlceras aftosas, fístulas y fisuras perianales y enfermedad de Crohn metastásica (se comenta más adelante). Las manifestaciones cutáneas reactivas se producen de forma secundaria a una reactividad cruzada de los antígenos de mecanismo inmunitario entre los componentes intestinales y cutáneos; entre ellas se cuentan el eritema nudoso y el pioderma gangrenoso.

Hasta el 30% de los pacientes con **colitis ulcerosa** presenta manifestaciones cutáneas. A menudo aparecen úlceras aftosas, que pueden empeorar en paralelo con las exacerbaciones digestivas. El eritema nudoso, que surge hasta en el 10% de los pacientes, se manifiesta en forma de nódulos eritematosos calientes, que se encuentran a menudo en la parte distal de las extremidades inferiores. El pioderma gangrenoso es un proceso ulceroso focal, con unos bordes inflamados y «socavados» característicos y un fondo purulento. En los pacientes con colitis ulcerosa es más frecuente que se produzcan tromboflebitis.

La **enfermedad de Crohn** se manifiesta clásicamente como fisuras y papilomas, abscesos y fístulas perianales; que pueden ser los signos de presentación. Puede observarse un aspecto en «empedrado» de la mucosa oral. Al igual que en la colitis ulcerosa, las aftas, el eritema nudoso y el pioderma gangrenoso aparecen con mayor frecuencia y pueden mejorar con el tratamiento de la enfermedad subyacente. En el estudio histopatológico se aprecian granulomas no caseificantes, y cuando éstos se encuentran en la piel no contigua con el intestino se denomina **enfermedad de Crohn metastásica.** Las lesiones metastásicas son nódulos o placas únicos o múltiples y localizados que pueden surgir en la zona perianal, perioral o en cualquier otra superficie cutánea, incluidas las cicatrices y las ileostomías. En la mayor parte de los casos de enfermedad cutánea asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal, el tratamiento del proceso de base mejora las secuelas cutáneas. La azatioprina, un tratamiento habitual, aumenta el riesgo de cáncer de piel distinto del melanoma.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS

La enfermedad cutánea asociada a las neoplasias malignas puede cursar de maneras muy distintas, que incluyen tanto las metástasis como los cuadros paraneoplásicos no malignos. Las metástasis cutáneas se manifiestan como nódulos firmes y pueden encontrarse en cualquier localización. Los patrones de reacción paraneoplásicos suelen ser característicos y pueden facilitar el diagnóstico del tumor maligno de base. Hay algunos

booksmedicos.org

Figura 645-7 Cuadro clínico de un síndrome de Sweet idiopático. *(De Prat L, Bouaziz JD, Wallach D, y cols.: Neutrophilic dermatoses as systemic diseases.* Clin Dermatol *32:376–388, 2014, fig. 1.)*

síndromes genéticos que conllevan un mayor riesgo de presentar neoplasias malignas y pueden tener signos cutáneos que inducen a pensar en ellos inicialmente. Otros hallazgos cutáneos que pueden reflejar la presencia de una neoplasia maligna subyacente son prurito, ictiosis, acantosis nigricans, urticaria, pénfigo y eritrodermia.

Síndrome de Sweet

Conocido también como **dermatosis neutrófila febril aguda,** el síndrome de Sweet (v. cap. 169) adopta varias formas, que incluyen una clásica (que suele ser idiopática o asociada a una infección, fig. 645-7), asociada a malignidad, vinculada a inmunodeficiencias e inducida por fármacos; la patogenia de estas tres formas no está clara. El síndrome de Sweet asociado a los tumores malignos suele aparecer con neoplasias hematológicas, sobre todo la **leucemia mieloide aguda.** Aparece de forma abrupta antes, durante o después del tumor y se caracteriza por placas o nódulos edematosos, eritematosos y dolorosos, que pueden ser pustulosos o dianiformes y que suelen asociarse a fiebre, anemia y leucocitosis. Las úlceras orales son más frecuentes en el síndrome de Sweet asociado a tumores malignos que en otras variantes de la enfermedad y también pueden aparecer manifestaciones extracutáneas que afectan a distintos sistemas orgánicos. El diagnóstico se confirma por la presencia de un infiltrado neutrófilo denso sin evidencia de vasculitis. En el diagnóstico diferencial se incluyen otras dermatosis neutrofílicas parecidas al pioderma gangrenoso, celulitis, eritema multiforme, enfermedad de Behçet y eritema nudoso. El tratamiento de primera línea del síndrome de Sweet asociado a tumores malignos o no son los glucocorticoides orales (prednisona 1-2 mg/kg/día durante 2-4 semanas) combinados con corticosteroides tópicos o intralesionales de alta potencia. Los fármacos sistémicos orientados a ahorrar corticosteroides son la colchicina y la dapsona.

Eritema necrolítico migratorio (síndrome del glucagonoma)

El eritema necrolítico migratorio es un eritema migratorio característico que con frecuencia se traduce en la presencia de una neoplasia subyacente, habitualmente un tumor pancreático de células α. Aparecen placas eritematosas policíclicas en el tronco, las extremidades y las ingles asociadas a glositis y queilitis. Las lesiones suelen ser dolorosas y pruriginosas y coalescen con el tiempo y pueden aclararse en la parte central con formación de vesículas, costras y descamación periférica. La biopsia cutánea muestra necrólisis superficial con infiltrados perivasculares. Las concentraciones elevadas de glucagón, la hiperglucemia y la hipoaminoacidemia confirman el diagnóstico y la resección del tumor consigue la resolución de la erupción. Otros tratamientos del eritema necrolítico migratorio son los análogos de la somatostatina (octreótido) y el soporte nutricional; sin embargo, estas medidas no influyen en la carga tumoral de base.

REACCIONES CUTÁNEAS EN EL CONTEXTO DE LA INMUNOSUPRESIÓN

En el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos hay que considerar las reacciones medicamentosas, las infecciones y la enfermedad injerto contra huésped (EICH); las características cutáneas e histológicas pueden ser similares.

Reacciones medicamentosas

La mayoría de las reacciones medicamentosas consiste en una erupción morbiliforme o exantemática leve de escasa significación clínica. Debido a la gran cantidad de fármacos que toman los pacientes inmunodeprimidos puede resultar difícil identificar el fármaco responsable. Los datos que ayudan a sospechar la participación de una medicación son el momento de aparición del exantema en relación con la exposición, la distribución y extensión, los síntomas asociados y los datos de laboratorio. Los exantemas medicamentosos suelen aparecer en el tronco entre 7 y 10 días después de la exposición, se extienden hacia la periferia y se asocian a prurito, y con menor frecuencia a fiebre, artralgias y linfadenopatías. La eosinofilia respalda el diagnóstico de exantema medicamentoso, aunque puede estar ausente en el contexto de la mielosupresión. Algunos fármacos que suelen provocar reacciones cutáneas son las penicilinas, las sulfamidas, las cefalosporinas, los antiinflamatorios no esteroideos, los antiepilépticos y, a veces, los aminoglucósidos. Las erupciones medicamentosas pueden resolverse a pesar de continuar administrando el fármaco responsable o pueden progresar a una afectación más grave. Está indicado realizar una minuciosa anamnesis farmacológica, eliminar todas las medicaciones sospechosas que no sean imprescindibles o cambiar a fármacos de una clase diferente y tratar el prurito con emolientes, esteroides tópicos, antihistamínicos y fármacos antipruriginosos. Las biopsias cutáneas no suelen ser útiles para distinguir los exantemas producidos por fármacos de los infecciosos; sin embargo, cuando la EICH está suficientemente avanzada puede presentar hallazgos histopatológicos definitorios.

Enfermedad injerto contra huésped

La EICH (v. cap. 137), además de la afectación extracutánea característica en forma de fiebre, mucositis, diarrea y hepatitis, puede tener una expresión cutánea florida. Puede producirse de forma tanto aguda como crónica. La **EICH aguda** aparece en un 20-70% de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos en función de las diferencias de histocompatibilidad. Puede confundirse con una reacción medicamentosa o un exantema infeccioso, porque suele iniciarse como un exantema maculopapular eritematoso inespecífico (morbiliforme) localizado que después se generaliza. Algunas características que pueden indicar la presencia de una EICH aguda son el momento de aparición de la erupción (habitualmente entre 1 y 3 semanas después del trasplante, en el momento de la reconstitución hematopoyética), la afectación inicial de la cabeza y el cuello, incluidas las orejas, y la extensión posterior al tronco, las extremidades, las palmas y las plantas. En los casos graves de EICH aguda se produce necrólisis, formación de ampollas y eritrodermia. La **EICH crónica** tiene lugar en alrededor del 65% de los supervivientes a largo plazo de los trasplantes, que pueden haber sufrido o no una EICH aguda. Las manifestaciones cutáneas de la EICH crónica son características, con predominio de placas escleróticas descamativas con cambios en la pigmentación y pápulas parecidas a un liquen plano en el tronco y las extremidades distales (fig. 645-8). Las áreas de esclerosis muestran tendencia a sufrir contracturas y a la aparición de heridas crónicas. La afectación del pelo, las uñas y la mucosa oral es más frecuente en la EICH crónica. El tratamiento de primera línea de la EICH incluye glucocorticoides

Figura 645-8 Erupción liquenoide en una enfermedad de injerto contra huésped crónica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sistémicos y otros inmunosupresores, complementados con corticosteroides tópicos de potencia intermedia o alta. En la enfermedad leve los corticosteroides tópicos o los inhibidores de la calcineurina tópicos pueden ser eficaces de forma aislada. El tratamiento de segunda línea incluye la fototerapia (UVB o UVA1 de banda estrecha) y la fotoféresis extracorpórea. Todos los pacientes con EICH se benefician de la protección solar, el uso de emolientes y los antipruriginosos tópicos u orales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

645.2 Reacciones medicamentosas multisistémicas

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

Véase también el capítulo 152.

La mayor parte de las reacciones cutáneas que se deben al uso de fármacos sistémicos suele estar limitada a la piel y se resuelve sin dejar secuelas tras suspender el fármaco responsable (tabla 645-3). Las reacciones cutáneas más graves pueden ser potencialmente mortales, por lo que su reconocimiento rápido resulta vital (v. cap. 654). La genética y, sobre todo, la raza parecen influir de forma importante en la aparición de reacciones farmacológicas multisistémicas, sobre todo a los antiepilépticos.

EXANTEMA MEDICAMENTOSO CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS (SÍNDROME DRESS)

El síndrome DRESS, o exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos, se llama también síndrome de hipersensibilidad a fármacos o síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos. Suele apreciarse entre 1 y 6 semanas después de la exposición inicial a antiepilépticos (carbamacepina, fenobarbital, difenilhidantoína, lamotrigina) u otros fármacos (alopurinol, minociclina, sulfamidas [dapsona, sulfasalacina] u otros antibióticos) y a menudo se manifiesta con la tríada de **fiebre, exantema** y **hepatitis.** El exantema se localiza inicialmente en la cabeza, la parte superior del tronco y los brazos. Es frecuente que aparezca un exantema difuso con pápulas pruriginosas morbiliformes, aunque puede encontrarse cualquier morfología (fig. 645-9). La exfoliación precoz, como la que aparece en la necrólisis epidérmica tóxica, es poco frecuente. Si existe afectación de las mucosas suele ser leve. El edema periocular prominente, las linfadenopatías cervicales, la faringitis y el malestar generalizado acompañan a esta llamativa erupción cutánea. *Puede aparecer eosinofilia (≥500/μl) y linfocitosis atípica, aunque no siempre se encuentran.* La hepatitis, que puede oscilar desde una mínima elevación de las transaminasas hepáticas hasta una insuficiencia

Tabla 645-3 Erupciones medicamentosas en pacientes pediátricos

ERUPCIÓN	FÁRMACOS RELACIONADOS MÁS COMUNES	PATRÓN DE LAS LESIONES	AFECTACIÓN DE MUCOSAS
Urticaria	Penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas, aspirina/AINE, medios de contraste, inhibidores de TNF	Habones eritematosos y pruriginosos	Ninguna
Angioedema	Aspirina/AINE, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Edema de la dermis profunda y del tejido celular subcutáneo	Puede estar presente
Reacción similar a la enfermedad del suero	Cefalosporinas, penicilinas, minociclina, bupropión, sulfamidas	Placas anulares urticariales	Ninguna
Exantemática	Cualquier fármaco	Máculas y/o pápulas eritematosas	Ninguna
Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)	Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina, alopurinol, sulfamidas, dapsona, minociclina	Edema; máculas y/o pápulas eritematosas; en ocasiones vesículas o ampollas	Puede estar presente
Liquenoide	Captopril, enalapril, β-bloqueantes, sales de oro, hidroclorotiazida, hidroxicloroquina, penicilamina, griseofulvina, tetraciclina, carbamazepina, fenitoína, AINE	Pápulas aplanadas y placas rojo-violáceas no confluentes	Puede estar presente
Exantema fijo medicamentoso	Sulfamidas, ibuprofeno, paracetamol, tetraciclinas, seudoefedrina, barbitúricos, lamotrigina, metronidazol, penicilina	Lesión única o en número escaso; placas eritematosas, hiperpigmentadas	Rara
Pustulosa (pustulosis exantemática aguda generalizada)	β-lactámicos, macrólidos, clindamicina, terbinafina, antagonistas de los canales de calcio, antipalúdicos	Pústulas y pápulas pequeñas generalizadas	Rara
Acneiforme	Corticoides, andrógenos, litio, yodo, fenitoína, isoniazida, tetraciclina, vitaminas del grupo B, azatioprina	Predominio de pápulas y pústulas inflamatorias foliculares	Ninguna
Seudoporfiria	AINE, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, tetraciclinas, furosemida	Ampollas en zonas fotoexpuestas y fragilidad cutánea	Ninguna
Vasculitis	Penicilinas, AINE, sulfamidas, cefalosporinas	Pápulas purpúricas, de predominio en extremidades inferiores; urticaria, ampollas hemorrágicas, necrosis digital, pústulas, úlceras	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica	Sulfamidas, anticonvulsivantes, AINE, alopurinol, dapsona	Lesiones en diana, ampollas, necrosis epidérmica con despegamiento cutáneo	Presente
Lupus inducido por fármacos	Minociclina, procainamida, hidralazina, isoniazida, penicilamina, carbamacepina, clorpromazina, infliximab	Es raro que tenga manifestaciones cutáneas, aunque puede presentar urticaria, vasculitis, eritema	Rara

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; TNF, factor de necrosis tumoral.

Adaptada de Paller AS, Mancini AJ, editores: Hurwitz clinical pediatric dermatology, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, Elsevier/Saunders, pág. 526.*

booksmedicos.org

Bibliografía

Boos MD, McMahon P, Castelo-Soccio L: Acute onset of a hemorrhagic rash in an otherwise well-appearing infant, *J Pediatr* 161:1175, 2012.

da Silva JA, Mesquita Kde C, Igreja AC, et al: Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates, *An Bras Dermatol* 88(1):9-22, 2013.

Gray PEA, Bock V, Ziegler DS, et al: Neonatal Sweet syndrome: a potential marker of serious systemic illness, *Pediatrics* 129:e1353-e1359, 2012.

McCammack E, Haggstrom AN: Cutaneous manifestations of connective tissue disease, *Adolesc Med State Art Rev* 22(1):35-53, 2011.

Prat L, Bouaziz JD, Wallach D, et al: Neutrophilic dermatoses as systemic diseases, *Clin Dermatol* 32:376-388, 2014.

Scheer HS, Weibel L: Sudden purpuriform rash in an infant, *JAMA* 309:2159-2160, 2013.

Shah KR, Boland CR, Patel M, et al: Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part I, *J Am Acad Dermatol* 68(2):189e1-189e21, 2013.

Thrash B, Patel M, Shah KR, et al: Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II, *J Am Acad Dermatol* 68(2):211e1-211e33, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 645-9 Niño de 9 años con parálisis cerebral y convulsiones en tratamiento con carbamazepina. Diecisiete días después del inicio del tratamiento presenta fiebre, exantema, linfadenopatía y nefritis, como parte de un síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos. *(De Schachner LA, Hansen RC, editores:* Pediatric dermatology, *3.ª ed., Filadelfia, 2003, Mosby, pág. 1269.)*

hepática franca, se puede acompañar de nefritis intersticial, neumonitis, miocarditis, shock y encefalitis; la mortalidad de estas complicaciones se aproxima a un 10%. Como resultado de la síntesis de anticuerpos antimicrosomales dirigidos contra las peroxidasas tiroideas que intervienen en el metabolismo de los fármacos, puede aparecer tiroiditis e hipotiroidismo de forma tardía meses después.

La patogenia propuesta para el síndrome DRESS asociado a los antiepilépticos se relaciona con un defecto hereditario en la vía de la epóxido hidrolasa que produce la acumulación de metabolitos tóxicos con la consiguiente activación linfocitaria. La reactivación de los virus herpes, sobre todo el virus herpes humano 6, también se asocia con frecuencia a un síndrome DRESS por un mecanismo patógeno desconocido. El diagnóstico diferencial comprende el síndrome de Stevens-Johnson, el exantema vírico, el síndrome de activación macrofágica, el síndrome hemofagocítico y la EICH en el contexto clínico apropiado. El síndrome DRESS se suele diferenciar de otras reacciones medicamentosas porque aparece más tarde tras la exposición al fármaco y tiene una evolución más persistente. Además de los antiepilépticos, las sulfamidas pueden provocar un cuadro sintomático similar con la primera exposición debido a anomalías en la vía de la glutatión s-transferasa.

La suspensión del fármaco es la medida terapéutica esencial. Las pruebas de transformación de linfocitos y las pruebas con parche permiten identificar el fármaco responsable cuando existen múltiples fármacos sospechosos posibles. El tratamiento sintomático del prurito y el dolor se realiza con emolientes y corticosteroides tópicos de potencia intermedia o alta (dos veces al día durante 1 semana). Se necesitan corticosteroides orales en presencia de una afectación hepática o renal rápidamente progresiva o grave. Se debe informar acerca del mayor riesgo que conlleva el empleo de una medicación similar y el riesgo en los hermanos. El síndrome DRESS puede asociarse a recaídas, tanto en la piel como en otros órganos, tras suspender la medicación y apreciarse una mejoría inicial, por lo que se necesita un seguimiento estrecho durante varios meses.

Figura 645-10 La pustulosis exantemática aguda generalizada se caracteriza por la aparición aguda de fiebre y eritema generalizado con numerosas pústulas no foliculares, sutiles, pequeñas y estériles. Las pústulas aparecen pocos días después de iniciar el tratamiento y se resuelven en menos de 15 días con descamación posterior. *(De Habif TP, editor:* Clinical dermatology, *4.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby, pág. 490.)*

REACCIONES SIMILARES A LA ENFERMEDAD DEL SUERO

Las reacciones similares a la enfermedad del suero (RSES) se presentan como placas anulares, urticariformes, de bordes bien definidos con tendencia a confluir; suelen mostrar un tinte morado en el centro. Además, suele aparecer eritema/edema en las partes acras, artritis/artralgias, linfadenopatías y fiebre. A diferencia de una enfermedad del suero verdadera (v. cap. 150), los inmunocomplejos circulantes y la vasculitis con afectación multisistémica están típicamente ausentes. El diagnóstico diferencial debe incluir la enfermedad de Kawasaki, enfermedades del tejido conjuntivo, la urticaria anular aguda y el síndrome DRESS. Las RSES suelen verse tras administrar diversos fármacos (sobre todo cefaclor y otros antibióticos), además de después de algunas infecciones y vacunas. La causa de las RSES relacionadas con fármacos es desconocida, aunque se sospecha la participación de un metabolito tóxico. A diferencia del síndrome DRESS, las RSES suelen aparecer después de exposiciones repetidas al fármaco. Se recomienda la suspensión de la medicación y el tratamiento sintomático con antihistamínicos y analgésicos orales. Los glucocorticoides sistémicos están indicados en la afectación articular grave o los exantemas extensos.

PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA AGUDA GENERALIZADA

La pustulosis exantemática aguda generalizada es una enfermedad habitualmente desencadenada por fármacos (sobre todo aminopenicilinas, macrólidos, sulfamidas), que aparece horas o días después de la exposición al fármaco y que se caracteriza por la presencia de numerosas pústulas no foliculares estériles con una base de edema y eritema, que típicamente se inician en la cara y regiones intertriginosas (fig. 645-10). Son frecuentes la neutrofilia y la fiebre, mientras que la eosinofilia es menos habitual que en el síndrome DRESS. El exantema puede picar o escocer; la afectación de mucosas es rara y normalmente leve. La afectación visceral no es común, y en caso de aparecer suele ser de forma asintomática. Siempre está indicado realizar un frotis de las pústulas para descartar una infección en presencia de leucocitosis, fiebre y exantema pustuloso. El tratamiento consiste en la retirada de la medicación causante y en ofrecer alivio sintomático con vendas húmedas, emolientes y corticosteroides tópicos de potencia intermedia (aplicación dos veces al día durante 1 semana).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alexander T, Iglesia E, Park Y, et al: Severe DRESS syndrome managed with therapeutic plasma exchange, *Pediatrics* 131:e945-e949, 2013.

Heelan K, Shear NH: Cutaneous drug reactions in children: an update, *Paediatr Drugs* 15:493-503, 2013.

Yang CY, Dao RL, Lee TJ, et al: Severe cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs in Asians, *Neurology* 77:2025-2033, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 646

Principios terapéuticos

Stephen R. Humphrey y Beth A. Drolet

Para realizar un tratamiento correcto de las enfermedades cutáneas se precisa la diferenciación entre lesiones primarias y secundarias, un diagnóstico específico y el conocimiento del curso natural de la enfermedad. Cuando el diagnóstico no está claro, resulta preferible errar por aplicar un tratamiento poco agresivo que administrar uno demasiado potente.

Con respecto a los fármacos tópicos, es tan importante el vehículo como el principio activo. Las **lesiones exudativas** agudas responden mejor a las compresas húmedas, seguido de las lociones o las cremas. Para las lesiones **secas, engrosadas** y descamativas o cuando se trata una dermatitis de contacto posiblemente debida a un componente de un tratamiento tópico, se prefiere una base de pomada, dado que contribuye a ocluir y mantener húmeda la zona afectada. En el cuero cabelludo y otras zonas pilosas son más útiles los geles y las soluciones porque se absorben con más rapidez. El lugar donde se encuentran las lesiones tiene mucha importancia, dado que el vehículo más deseable puede no ser estética o funcionalmente apropiado, como una pomada en la cara o las manos. Las preferencias del paciente también intervienen en la elección del vehículo, ya que cuando el paciente no acepta la medicación no se conseguirá un buen cumplimiento. Las pomadas suelen picar menos y son menos irritantes. Se han desarrollado sistemas de dispensación de espumas estéticamente aceptables, y el número de productos y tipos de preparados disponibles está en aumento.

La mayoría de las **lociones** son combinaciones de agua y aceite con una consistencia que permite su vertido. Después de que se evapore el agua, la pequeña cantidad de aceite que permanece recubre la piel. Algunas lociones para agitar son suspensiones de agua y un polvo insoluble; según se evapora el agua y enfría la piel, ésta se cubre de una delgada película de polvo. Las **cremas** son emulsiones viscosas de aceite y agua que no se pueden verter (tienen más aceite que las lociones). Las **pomadas** contienen aceite y una pequeña cantidad de agua o carecen de ella; el tacto es graso, lubrican la piel seca, atrapan el agua y son útiles en cura oclusiva. Las pomadas sin agua no suelen precisar conservantes, dado que los microorganismos requieren agua para sobrevivir. Por eso, las pomadas contienen la menor cantidad y concentración de ingredientes, reduciendo así el riesgo de sensibilización de la piel.

El tratamiento debe ser lo más sencillo posible y se han de aportar instrucciones por escrito sobre la frecuencia y la duración de la aplicación. El médico debe familiarizarse con una o dos preparaciones de cada categoría y aprender a utilizarlas adecuadamente. Se debe evitar la prescripción de fármacos inespecíficos que puedan contener productos sensibilizantes. Algunos preparados, como los antihistamínicos tópicos y los anestésicos sensibilizantes, nunca están indicados.

APÓSITOS HÚMEDOS

Los apósitos húmedos enfrían y secan la piel por la evaporación y la limpian al eliminar las costras y los exudados que producen mayor irritación si permanecen sobre la piel. Estos apósitos disminuyen el prurito, la sensación de quemazón y los hormigueos, y están indicados en las dermatitis húmedas o exudativas acompañadas de inflamación aguda. Aunque a la solución se le pueden añadir varias sustancias astringentes y antisépticas, las compresas con agua corriente, fría o tibia son igual de eficaces. Los apósitos de múltiples capas de Kerlix, gasa o algodón suave se pueden saturar con agua y empaparse tan a menudo como sea preciso. Las compresas se aplican durante 10-20 minutos al menos cada 4 horas y habitualmente se mantienen durante 24-48 horas.

También se pueden empapar calzoncillos largos de algodón en agua para a continuación escurrirlos todo lo que se pueda antes de ponérselos al niño. Por último, se cubren con un pijama seco, preferiblemente un pijama con pies. El niño debe dormir de este modo durante toda la noche. Este sistema puede mantenerse cada noche durante 1 semana.

Los apósitos o vendajes húmedos con corticosteroides tópicos pueden emplearse también en los casos de dermatitis más graves (p. ej., dermatitis atópica). Con este método se aplica una capa delgada del corticoide tópico sobre el área afectada, que luego se cubre de unos apósitos húmedos calientes durante entre 30 minutos y 1 hora 2-3 veces al día. Este método resulta especialmente eficaz en niños con una dermatitis extensa y grave.

ACEITES DE BAÑO, COLOIDES Y JABONES

Los aceites de baño ofrecen pocas ventajas en el tratamiento de los niños. Aportan un efecto hidratante escaso y aumentan el riesgo de lesiones durante el baño. El aceite de baño puede lubricar la superficie de la bañera y hacer que un adulto o niño se caiga al introducirse en ella. Se pueden prescribir soluciones de baño con alquitrán, que pueden ser útiles para la psoriasis y la dermatitis atópica. Los coloides, como los polvos de almidón y la avena coloidal, ejercen un efecto calmante y antipruriginoso en algunos casos cuando se añaden al agua del baño. Los aceites de avena contienen aceite mineral y derivados de lanolina que hidratan la piel cuando está seca. También pueden lubricar la superficie de la bañera. Los jabones de baño habituales pueden resultar irritantes y secar la piel cuando el paciente tiene piel seca o dermatitis. Los jabones sintéticos son mucho menos irritantes. Los jabones y limpiadores inodoros se toleran mucho mejor y tienen menos riesgo de irritar la piel. Cuando la piel presenta una inflamación aguda se recomienda no utilizar jabón.

LUBRICANTES

Los lubricantes, en forma de loción, crema y pomada, se pueden emplear como hidratantes para el tratamiento de la piel seca y como vehículo de productos tópicos como corticoides y queratolíticos. En general, las pomadas son los emolientes más eficaces. Hay numerosos preparados comerciales. Algunas personas no toleran las pomadas, mientras que otras están sensibilizadas a determinados componentes del lubricante; algunos de los conservantes que se utilizan en las cremas son también sensibilizantes. Estos preparados se pueden utilizar varias veces al día si es preciso y se toleran. Su efecto máximo se logra cuando se aplican sobre la piel seca 2 o 3 veces al día. Las lociones que contienen mentol y alcanfor en un vehículo emoliente pueden emplearse para controlar el prurito y la sequedad, pero el uso de hidratantes además de estos productos consigue reducir mejor la sequedad cutánea.

CHAMPÚS

Existen algunos champús especiales que contienen azufre, ácido salicílico, zinc y sulfuro de selenio, que resultan útiles para los trastornos descamativos del cuero cabelludo, como la dermatitis seborreica o la psoriasis. Los champús que contienen alquitrán resultan útiles en estos procesos. La mayoría de los champús también contienen productos tensioactivos y detergentes. Los champús se deben utilizar tan a menudo como sea necesario para controlar la descamación. Se ha de explicar al paciente que tiene que dejar la espuma del champú en contacto con el cuero cabelludo durante 5-10 minutos antes de aclararlo bien.

LOCIONES PARA AGITAR

Las lociones para agitar resultan útiles como antipruriginosos; contienen una suspensión de polvo en un vehículo líquido. Para lubricar se puede agregar un aceite dispersable en agua. Estas preparaciones pueden ser eficaces en las dermatitis exudativas combinadas con apósitos húmedos. A medida que se evapora la loción se produce enfriamiento y los polvos depositados sobre la piel absorben la humedad.

POLVOS

Los polvos son higroscópicos y actúan como productos absorbentes en zonas con exceso de humedad. Cuando están secos disminuyen la fricción entre dos superficies. Son más útiles en las zonas intertriginosas y entre los dedos de los pies, lugares en donde la fricción y el movimiento pueden originar maceración y abrasión. Los polvos gruesos pueden formar una pasta sobre la piel; por tanto, los polvos tienen que ser partículas de pequeño tamaño e inertes, a no ser que se incorpore un principio activo en la formulación. El uso de polvos con una base de almidón sobre la piel inflamada o cuarteada puede servir como un buen entorno para el crecimiento de gérmenes, de forma que debería evitarse.

PASTAS

Las pastas contienen un polvo fino en un vehículo de pomada; en la actualidad no se prescriben con demasiada frecuencia; en determinadas situaciones pueden ser eficaces para proteger una piel vulnerable o dañada.

booksmedicos.org

La pasta densa de óxido de zinc es blanda e inerte, y se puede aplicar en la zona de la dermatitis del pañal para evitar una mayor irritación. La pasta de óxido de zinc se aplica en una capa gruesa que recubre completamente la piel y se retira con mayor facilidad con aceites minerales que con agua y jabón.

QUERATOLÍTICOS

Los productos que contienen urea son hidrófilos; hidratan el estrato córneo y consiguen que la piel sea más flexible. Además, dado que la urea rompe los enlaces de hidrógeno y la queratina de la epidermis, resulta eficaz en el tratamiento de las enfermedades descamativas. Se encuentran concentraciones de urea al 10-40% en numerosas lociones y cremas comerciales, que se pueden aplicar una o dos veces al día, según se tolere. El ácido salicílico es un queratolítico muy eficaz, que se puede incorporar en diversos vehículos en concentraciones que pueden alcanzar el 6% y se puede aplicar 2 o 3 veces al día. No se debe utilizar en los lactantes de corta edad ni para tratar superficies extensas o piel desnuda; la absorción percutánea puede producir salicilismo. Los α-hidroxiácidos, en especial el ácido láctico y el ácido glicólico, están disponibles en numerosos preparados comerciales o se pueden incorporar en un vehículo de pomada en concentraciones de hasta el 12%. Algunas cremas contienen urea y ácido láctico. Los α-hidroxiácidos son útiles para tratar los trastornos queratinizantes y se pueden aplicar una o dos veces al día. Algunos pacientes se quejan de sensación de quemazón con su uso; en este caso se debe disminuir la frecuencia de aplicación.

COMPUESTOS CON ALQUITRÁN

Los alquitranes se obtienen del carbón bituminoso, el esquisto, el petróleo (alquitrán de carbón) y la madera. Son antipruriginosos y astringentes y parece que favorecen la queratinización normal. Se utilizan en el eczema crónico y la psoriasis; su eficacia aumenta cuando, tras retirar el alquitrán, la zona afectada se expone a la luz UV. El alquitrán no se debe utilizar en las lesiones inflamatorias agudas. A menudo ensucia y no es aceptado porque mancha y deja olor. Se puede incorporar en champús, aceites de baño, lociones y pomadas. En los pacientes pediátricos se puede utilizar una preparación con detergente carbónico al 2-5% en un vehículo de crema o pomada. El gel de alquitrán y el alquitrán en aceite corporal suave son unos productos aceptables estéticamente que producen una mínima pigmentación de la piel y los tejidos. El alquitrán también se puede añadir a un vehículo junto con corticoides tópicos. La frecuencia de aplicación oscila entre 1 y 3 veces al día, dependiendo de la tolerancia. Muchos niños no aceptan los preparados de alquitrán debido al olor y su tinción característicos.

ANTIMICÓTICOS

Los antimicóticos están disponibles como polvos, lociones, cremas y pomadas para el tratamiento de las infecciones por dermatofitos y levaduras. La nistatina, la naftifina y la anfotericina B son específicos para *Candida albicans* e ineficaces contra otras enfermedades por hongos. El tolnaftato es eficaz contra los dermatofitos pero no contra las levaduras. El espectro de acción de la ciclopiroxolamina incluye dermatofitos, *Malassezia furfur* y *C. albicans*. Los azoles (clotrimazol, econazol, ketoconazol, miconazol, oxiconazol y sulconazol) tienen un espectro amplio similar. La butenafina tiene también un espectro amplio similar y además tiene efecto antiinflamatorio. La terbinafina presenta mayor actividad contra los dermatofitos, pero menor contra las levaduras, que los azoles. En la mayoría de las infecciones por hongos se deben aplicar los antimicóticos tópicos 1-2 veces al día. Todos ellos tienen un bajo potencial sensibilizante; los aditivos, como conservantes y estabilizantes, pueden provocar una dermatitis alérgica de contacto. Las pomadas compuestas de ácido benzoico al 6% y ácido salicílico al 3% son potentes queratolíticos que también se han utilizado para el tratamiento de las infecciones por dermatofitos. Suelen producir reacciones irritativas.

ANTIBIÓTICOS TÓPICOS

Los antibióticos tópicos se han utilizado durante muchos años para tratar las infecciones cutáneas localizadas. Sin embargo, con excepción de la mupirocina, el ácido fusídico y la retapamulina, su eficacia ha sido cuestionada. El vehículo preferido es la pomada (excepto en el tratamiento del acné vulgar; v. cap. 669) y no se recomienda, en general, su combinación con otros fármacos tópicos, como los corticoides. Siempre que sea posible, se debe identificar y tratar específicamente el microorganismo responsable. Los antibióticos de uso habitual en preparados sistémicos deben evitarse como consecuencia del riesgo de resistencias bacterianas. Hay que recordar el potencial sensibilizante de algunos antibióticos tópicos, como la neomicina y la nitrofurazona, y evitarlos siempre que se pueda. La mupirocina, el ácido fusídico y la retapamulina son los antibióticos tópicos más eficaces en el momento actual y son tan eficaces como la eritromicina oral en el tratamiento del impétigo leve o moderado. La polisporina y la bacitracina no son tan eficaces.

CORTICOIDES TÓPICOS

Los corticoides tópicos son potentes antiinflamatorios y antipruriginosos eficaces. Resultan útiles en el tratamiento de numerosas enfermedades cutáneas. Los corticoides se pueden dividir en 7 tipos diferentes, en función de su potencia (tabla 646-1), pero por motivos prácticos se clasificarán en 4 categorías: de potencia baja, mediana, elevada y muy elevada. Las preparaciones de baja potencia incluyen la hidrocortisona, la desonida y el butirato de hidrocortisona. Entre los compuestos de potencia mediana se encuentran la amcinonida, la betametasona, la flurandrenolida, la fluocinolona, el furoato de mometasona y la triamcinolona. Los corticoides tópicos de potencia elevada son la fluocinonida y la halcinonida. El dipropionato de betametasona y el propionato de clobetasol son preparaciones extremadamente potentes y se deben prescribir con cuidado. Algunos de estos compuestos se formulan en diferentes potencias según su eficacia clínica y el grado de vasoconstricción. El médico que utiliza esteroides tópicos debe familiarizarse con las preparaciones de cada clase.

Todos los corticoides se pueden encontrar en diferentes vehículos, como cremas, pomadas, soluciones, geles y aerosoles. Algunos se encuentran disponibles en forma de espuma. La absorción se potencia en pomadas y geles, pero el vehículo debe seleccionarse en función del tipo de enfermedad y la localización de la lesión. La frecuencia de aplicación se determina por la potencia del preparado, la localización dentro del cuerpo y la gravedad de las lesiones. Suele ser suficiente aplicar una capa fina de fármaco 2 veces al día. Entre los efectos secundarios locales figuran atrofia cutánea, estrías, telangiectasias, erupciones acneiformes, púrpura, hipopigmentación y aumento del vello. Con el uso

Tabla 646-1 Potencia de los glucocorticoides tópicos

CLASE 1: POTENCIA MUY ELEVADA
Dipropionato de betametasona 0,05%, gel, pomada
Propionato de clobetasol 0,05%, crema, pomada
Propionato de halobetasol 0,05%, crema, pomada
CLASE 2: POTENCIA ELEVADA
Dipropionato de betametasona 0,05%, crema
Desoximetasona 0,05% y 0,25%, crema, pomada, gel
Fluocinonida 0,05% crema, pomada, gel
CLASE 3: POTENCIA MEDIA-ELEVADA
Dipropionato de betametasona 0,05%, crema
Valerato de betametasona 0,1%, pomada
Propionato de fluticasona 0,005%, pomada
Furoato de mometasona 0,1%, pomada
Acetónido de triamcinolona 0,5%, crema
CLASE 4: POTENCIA MEDIA
Desoximetasona 0,05%, crema
Acetónido de fluocinolona 0,025%, pomada
Acetónido de triamcinolona 0,1%, pomada
CLASE 5: POTENCIA MEDIA-BAJA
Valerato de betametasona 0,1%, crema/loción
Acetónido de fluocinolona 0,025%, crema
Propionato de fluticasona 0,05%, crema
Acetónido de triamcinolona 0,1%, crema/loción
CLASE 6: POTENCIA BAJA
Desonida 0,05%, crema
CLASE 7: POTENCIA MUY BAJA
Productos tópicos con hidrocortisona, dexametasona, flumetasona, metilprednisolona y prednisolona

De Weston WL, Lane AT, Morelli JG: Color textbook of pediatric dermatology, *4.ª ed., St. Louis, 2007, Mosby, pág. 418.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

prolongado de corticoides tópicos de potencia elevada o muy elevada pueden producirse efectos secundarios sistémicos tales como el retraso del crecimiento, las cataratas y la supresión de la función suprarrenal.

Se debería tener en consideración el grosor relativo de la piel a la hora de elegir la clase de esteroides (v. tabla 646-1). La piel fina, como la situada en los párpados, la cara, la ingle y los genitales, absorberá una cantidad importante de fármaco en comparación con la piel gruesa de las palmas y las plantas. Una cantidad de fármaco que ocupe la yema del dedo de un adulto es suficiente para cubrir un área del tamaño de la palma de una persona adulta y se corresponderá aproximadamente a medio gramo de compuesto. Conocer la zona que se desea tratar y qué clase de fármaco se debe prescribir puede reducir los posibles efectos secundarios.

En algunas circunstancias se pueden aplicar corticoides intralesionales (quistes de acné, queloides, placas de psoriasis, alopecia areata, reacciones persistentes a picaduras de insectos). Este método de administración sólo deben utilizarlo médicos con experiencia.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS TÓPICOS

Los fármacos antiinflamatorios inhibidores de la calcineurina que inhiben la activación de las células T pueden emplearse en lugar de los corticoides tópicos para el tratamiento de la dermatitis atópica y de otras enfermedades inflamatorias. Entre estos agentes se encuentran el pimecrolimús y el tacrolimús. Estos fármacos no presentan los efectos adversos secundarios de los corticoides tópicos. La queja más frecuente es la sensación de hormigueo tras su aplicación, que se puede reducir mezclando el fármaco con una pomada, como la vaselina, en las aplicaciones iniciales. Su potencia es similar a la de los corticoides de mediana potencia. Deben emplearse con precaución debido a que la evidencia de algunos experimentos con animales y casos clínicos publicados han alertado acerca del mayor riesgo de padecer linfoma.

FILTROS SOLARES

Los filtros solares son de 2 tipos: 1) los que absorben todas las longitudes de onda del espectro UV y visible, como el óxido de zinc y el dióxido de titanio, y 2) un grupo heterogéneo de productos químicos que absorben selectivamente energía de varias longitudes de onda en el espectro UV. Además del espectro de radiación del que protegen, hay que considerar otros factores, como la aceptación estética, el potencial sensibilizante, la retención en la piel durante el baño o la sudoración, la frecuencia de aplicación requerida y el precio. Entre los ingredientes de los filtros solares se encuentran el ácido paraaminobenzoico (PABA) con etanol, los ésteres de PABA, los cinamatos y la benzofenona. Estos compuestos bloquean la transmisión de la mayoría de los UVB solares y algunas longitudes de onda de UVA. La avobenzona y el ecamsule son más eficaces para bloquear los UVA. Algunos filtros solares también contienen antioxidantes. Existen barras labiales protectoras que absorben la radiación UVB. A cada filtro se le asigna un factor de protección solar (FPS). El FPS se define como el tiempo que tarda en aparecer una quemadura solar leve con el filtro solar con respecto al necesario sin el filtro. Para evitar las quemaduras en la mayoría de los individuos de piel clara se precisa un FPS mínimo de 15, aunque lo habitual es recomendar el uso de un FPS de 30. Cuanto mayor es el FPS, mayor es la protección contra la radiación UVB. Los filtros solares no incluyen ningún método de medida de la eficacia para bloquear los UVA. La eficacia de estos productos depende de que se sigan cuidadosamente las instrucciones de uso. Los filtros solares químicos se deben aplicar al menos 30 minutos antes de la exposición solar para permitir su penetración en la epidermis y de nuevo al llegar al lugar de exposición y posteriormente cada hora cuando se está expuesto a la luz solar directa. La mayoría de los pacientes con exantemas fotosensibles requieren filtros que absorban las longitudes de onda UVB y UVA (v. cap. 656).

Aunque los filtros solares protegen contra la radiación y disminuyen el desarrollo de nevos, aportan una protección incompleta contra toda la radiación UV perjudicial. La medida fundamental de fotoprotección es evitar la exposición solar durante el mediodía (desde las 10 de la mañana hasta las 4 de la tarde). La ropa, los sombreros y permanecer a la sombra aportan protección adicional contra el sol.

TRATAMIENTO CON LÁSER

El tratamiento con láser de colorante pulsado específico para lesiones vasculares se emplea fundamentalmente para el tratamiento de las malformaciones (manchas en vino de Oporto). También pueden tratarse con láser las arañas vasculares, los granulomas piogénicos faciales pequeños, los hemangiomas superficiales y ulcerados y las verrugas. Los láseres de colorante pulsado específicos para lesiones vasculares producen una luz que se absorbe fácilmente por la oxihemoglobina, dando lugar a un proceso de fototermólisis selectiva de las lesiones vasculares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **647**

Enfermedades neonatales

Kari L. Martin

Algunas lesiones evanescentes poco importantes del recién nacido, en especial si son floridas, originan preocupaciones innecesarias. La mayoría de las entidades son relativamente habituales, benignas y transitorias, y no precisan tratamiento.

HIPERPLASIA SEBÁCEA

A menudo se encuentran diminutas pápulas blanco-amarillentas difusas en la frente, la nariz, el labio superior y las mejillas de un recién nacido a término; representan glándulas sebáceas hiperplásicas (fig. 647-1). Estas pápulas diminutas disminuyen de tamaño de forma gradual y desaparecen por completo en las primeras semanas de vida.

MILIOS

Los milios son quistes de inclusión epidérmicos que contienen láminas de material queratinizado. Estas lesiones son quistes firmes de 1-2 mm de diámetro y de un color blanco perlado opalescente. Pueden aparecer a cualquier edad, pero en los neonatos suelen estar distribuidos por la cara y las encías y en la línea media del paladar, donde se denominan **perlas de Epstein.** En la mayoría de los lactantes se desprenden de forma espontánea y no precisan tratamiento; en los que surgen sobre cicatrices o lugares de traumatismos en niños mayores, se debe eliminar la cubierta suavemente y extraer el contenido con una aguja fina.

AMPOLLAS POR SUCCIÓN

Son ampollas superficiales solitarias o diseminadas presentes en las extremidades superiores de los lactantes al nacer que parecen estar inducidas por la succión vigorosa de la parte afectada en el útero. Las localizaciones más habituales son las zonas radiales de los antebrazos, el pulgar y el dedo índice. Estas ampollas se resuelven rápidamente sin secuelas y se tienen

Figura 647-1 Hiperplasia sebácea. Recién nacido con diminutas pápulas blanco-amarillentas en la nariz.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dabade TS, Davis DMR, Wetter DA, et al: Wet dressing therapy in conjunction with topical corticosteroids is effective for rapid control of severe pediatric atopic dermatitis: Experience with 218 patients over 30 years at Mayo Clinic, *J Am Acad Dermatol* 67(1):100-106, 2012.

Devillers AC, Oranje AP: Efficacy and safety of "wet-wrap" dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature, *Br J Dermatol* 154:579-585, 2006.

Gelmetti C: Local antibiotics in dermatology, *Dermatol Ther* 21:187-195, 2008.

Gonzalez S, Fernandez-Lorente M, Gilaberta-Calzada Y: The latest on skin photoprotection, *Clin Dermatol* 26:614-626, 2008.

Long CC, Finlay AC: The finger-tip unit–a new practical measure, *Clin Exp Dermatol* 16(6):444-447, 1991.

Quatrano NA, Dinulos JG: Current principles of sunscreen use in children, *Curr Opin Pediatr* 25:122-129, 2013.

Zhang AY, Camp WL, Elewski BE: Advances in topical and systemic antifungals, *Dermatol Clin* 25:166-183, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 647-2 Niña recién nacida con eritema/*livedo reticularis* en las piernas, el brazo derecho y las mejillas. *(De Pleimes M, Gottler S, Weibel L: Characteristic congenital reticular erythema: cutis marmorata telangiectatica congenital.* J Pediatr *163:604, 2013, fig. 1.)*

que distinguir de los callos de succión, que se encuentran en los labios durante los primeros meses de vida, y que se deben a una combinación de edema intracelular e hiperqueratosis. El diagnóstico se confirma al observar cómo el neonato succiona la zona afectada.

CUTIS MARMÓREA

Cuando un recién nacido se expone a bajas temperaturas ambientales aparece un patrón vascular reticulado, entrelazado, eritematoso o azulado y evanescente en casi toda la superficie cutánea. Estos cambios vasculares representan una acentuación de la respuesta fisiológica vasomotora y desaparecen con la edad, aunque algunas veces se pueden ver en niños mayores. La **cutis marmórea telangiectásica congénita** es clínicamente semejante, pero las lesiones son más intensas y persistentes, pueden ser segmentarias y pueden asociarse a pérdida de tejido dérmico, atrofia epidérmica y úlceras (fig. 647-2). Las extremidades inferiores se suelen afectar por la atrofia en el miembro afectado. En 3-5 años se produce un aclaramiento gradual del eritema lívido, pero la asimetría de los miembros es permanente.

CAMBIO DE COLOR EN ARLEQUÍN

El cambio de color en arlequín es un fenómeno vascular raro, muy llamativo, que aparece en el período neonatal inmediato y se observa con mayor frecuencia en los lactantes de bajo peso al nacer. Es probable que refleje un desequilibrio en los mecanismos de regulación del sistema autónomo vascular. Cuando el neonato se coloca de lado se distinguen dos mitades longitudinales en la superficie cutánea, una mitad superior pálida y otra inferior de color rojo oscuro. El cambio de color sólo dura unos minutos y en ocasiones sólo afecta a una zona del tronco o la cara. La modificación de la postura del niño resuelve este patrón. La actividad muscular produce un enrojecimiento generalizado y corrige los cambios de coloración. Se pueden producir episodios repetidos, pero esto no indica que exista un desequilibrio permanente del sistema autónomo.

NEVO SIMPLE (MANCHA SALMÓN)

El nevo simple es una pequeña mácula vascular, de color rosa pálido y mal definida, que suele aparecer en la glabela, los párpados, el labio superior y la zona de la nuca en el 30-40% de los recién nacidos normales. Estas lesiones, que representan una **ectasia vascular** localizada, persisten durante varios meses y pueden ser más visibles cuando el niño llora o se expone a cambios en la temperatura ambiental. La mayoría de las lesiones de la cara desaparecen completamente, pero no así las lesiones que ocupan toda la parte central de la frente. Las lesiones de la parte posterior del cuello y la zona occipital persisten a menudo. Las lesiones faciales no se deben confundir con una mancha en vino de Oporto, que es una lesión permanente y que puede estar asociada al síndrome de Sturge-Weber. El nevo simple suele ser simétrico, con lesiones en ambos párpados o ambos lados de la línea media. La mancha en vino de Oporto suele ser de mayor tamaño y unilateral y acaba habitualmente en la línea media (v. cap. 650).

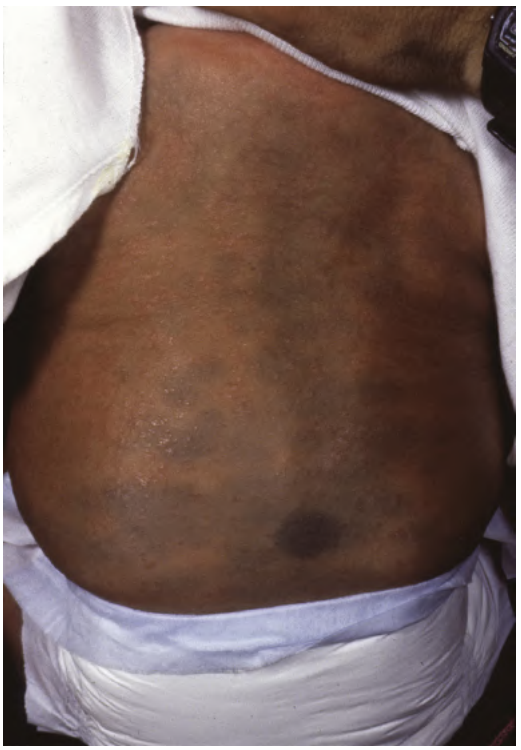

Figura 647-3 Mancha mongólica extensa en la espalda de un recién nacido. *(Por cortesía del departamento docente del Fitzsimons Army Medical Center.)*

MELANOCITOSIS DÉRMICA (MANCHAS MONGÓLICAS)

Las melanocitosis dérmicas son lesiones maculares azuladas o grisáceas de bordes irregulares; aparecen con mayor frecuencia en la región presacra, pero también se pueden encontrar en la zona posterior de los muslos, las piernas, la espalda y los hombros (fig. 647-3). Estas manchas pueden ser únicas o múltiples y suelen afectar a zonas extensas. La incidencia de estas lesiones es muy variable según la raza y es más frecuente en lactantes de origen afroamericano, asiático e hispano (25-80% según el estudio) y menos en lactantes blancos (alrededor del 6%). La coloración característica de estas máculas se debe a la localización dérmica de melanocitos con melanina (melanocitosis en la dermis media), que se supone quedan atrapados durante su migración desde la cresta neural a la epidermis. Estas manchas suelen aclararse durante los primeros años de vida, debido al oscurecimiento de la piel superficial a las mismas. No se produce degeneración maligna. El aspecto característico y la aparición congénita distinguen estas manchas de los hematomas que se aprecian en los niños maltratados. En raros casos las manchas mongólicas se asocian al síndrome de Hurler o gangliosidosis GM_1 de tipo 1.

ERITEMA TÓXICO

El eritema tóxico es una erupción benigna, autolimitada, evanescente y presente en alrededor del 50% de los recién nacidos a término; los lactantes pretérmino se ven afectados con menor frecuencia. Son pápulas o pústulas firmes, blanco-amarillentas, de 1 a 2 mm de diámetro con un halo eritematoso (fig. 647-4). A veces, la única manifestación consiste en un eritema moteado. Las lesiones pueden aparecer en pequeño número o ser numerosas y pueden estar agrupadas en varios sitios o dispersas por la mayor parte del cuerpo. Las palmas y las plantas suelen respetarse. La incidencia máxima tiene lugar en el 2.° día de vida, pero pueden seguir apareciendo lesiones durante los primeros días, de modo que el exantema surge y desaparece repetidamente. A veces, en los niños prematuros, el inicio se retrasa unos días o semanas. Las pústulas se forman por debajo del estrato córneo o más profundas en la epidermis y representan colecciones de eosinófilos que también se acumulan alrededor de la zona superior de los folículos pilosebáceos. En los frotis del contenido intralesional teñidos con la tinción de Wright se observan **eosinófilos.** Los cultivos son estériles.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 647-4 Eritema tóxico en el tronco de un recién nacido.

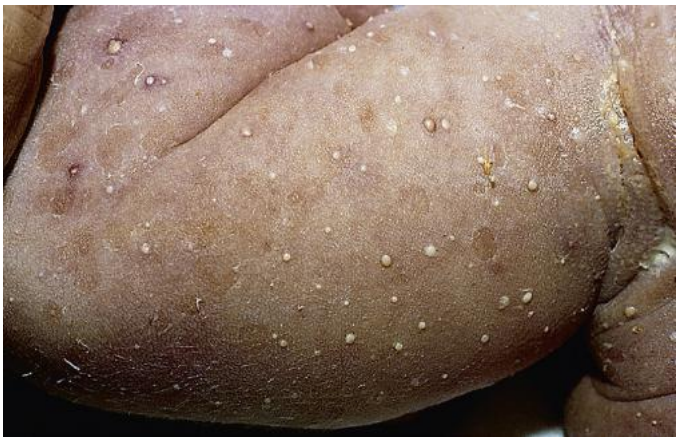

Figura 647-5 Melanosis pustulosa transitoria del neonato. Múltiples pápulas presentes al nacimiento en el brazo de un lactante. *(De Weston WL, Lane AT, Morelli JG, editores:* Color textbook of pediatric dermatology, *3.ª ed., Filadelfia, 2002, Mosby, pág. 331.)*

La etiología del eritema tóxico es desconocida. Las lesiones pueden asemejarse a las de pioderma, candidiasis, herpes simple, melanosis pustulosa transitoria del neonato y miliaria, aunque se diferencia por el característico infiltrado de eosinófilos y la ausencia de microorganismos en el frotis teñido. El curso es breve y no precisa tratamiento. La incontinencia pigmentaria y la foliculitis pustulosa eosinofílica (FPE) también tienen un infiltrado de eosinófilos, aunque se pueden distinguir del eritema tóxico por su distribución, histología y cronicidad.

MELANOSIS PUSTULOSA TRANSITORIA DEL NEONATO

La melanosis pustulosa, que es más frecuente entre los lactantes afroamericanos que entre los blancos, es una dermatosis transitoria, benigna, autolimitada y de etiología desconocida, que se caracteriza por la presencia de tres tipos de lesiones: 1) pústulas superficiales evanescentes, 2) pústulas rotas con un collarete de escamas finas, a veces con una mácula hiperpigmentada central, y 3) máculas hiperpigmentadas (fig. 647-5). Estas lesiones están presentes al nacer y se pueden encontrar uno o varios tipos de ellas en una distribución profusa o dispersa. Las pústulas representan la fase precoz de la enfermedad y es raro que duren más de 2-3 días; las máculas hiperpigmentadas persisten al menos durante 3 meses. Las localizaciones más habituales son la zona anterior del cuello, la frente y la zona inferior de la espalda, aunque también se pueden ver en el cuero cabelludo, el tronco, las extremidades, las palmas y las plantas.

En la fase activa se aprecia una pústula intracorneal o subcorneal rellena de **leucocitos polimorfonucleares,** restos celulares y, en ocasiones, eosinófilos. Las máculas se caracterizan por un incremento de la melanización de las células epidérmicas. Los cultivos y los frotis sirven para distinguir estas pústulas de las del eritema tóxico y el pioderma, dado que las lesiones de la melanosis pustulosa no contienen bacterias ni agregados de eosinófilos densos. No precisa tratamiento.

ACROPUSTULOSIS DEL LACTANTE

La acropustulosis infantil suele comenzar a los 2-10 meses de edad, aunque en ocasiones se ven lesiones al nacer. Los varones muy oscuros están más predispuestos, pero puede afectar a lactantes de cualquier raza y sexo. La etiología es desconocida.

Las lesiones se inician como pápulas eritematosas nítidas que en 24 horas se hacen vesiculopustulosas y posteriormente se convierten en costras antes de cicatrizar. Son muy pruriginosas. Las localizaciones preferentes son las palmas de las manos y las plantas y las zonas laterales de los pies, donde pueden aparecer lesiones profusas. Se pueden encontrar lesiones menos numerosas en el dorso de las manos y los pies, los tobillos y las muñecas. A veces aparecen pústulas en el resto del cuerpo. Cada episodio dura 7-14 días, período en que siguen surgiendo grupos de pústulas. Tras una remisión de 2-4 semanas se produce un nuevo episodio. Este patrón cíclico continúa durante alrededor de 2 años; la resolución permanente se suele preceder de un alargamiento de los intervalos de remisión entre los períodos de actividad. Los lactantes con acropustulosis están, por lo demás, sanos.

Los frotis con tinción de Wright del contenido intralesional muestran abundantes neutrófilos y, en ocasiones, un predominio de eosinófilos. En la histología se aprecian pústulas neutrófilas subcorneales bien delimitadas, con o sin eosinófilos.

El **diagnóstico diferencial** en los neonatos comprende la melanosis pustulosa transitoria del recién nacido, el eritema tóxico, los milios, la candidiasis cutánea y la pustulosis estafilocócica. En los lactantes mayores y los niños que comienzan a andar hay que considerar también la escabiosis, el eczema dishidrótico, la psoriasis pustulosa, la dermatosis pustulosa subcorneal y la enfermedad de mano, pie y boca. En los casos dudosos se puede realizar un ensayo terapéutico contra la escabiosis.

El **tratamiento** en los lactantes está dirigido a disminuir las molestias. Los corticoides tópicos y los antihistamínicos orales disminuyen la intensidad del prurito y la irritabilidad del lactante. La dapsona (2 mg/kg/24 horas por vía oral administrada dos veces al día) se ha mostrado eficaz, pero tiene efectos secundarios potencialmente graves (en especial, anemia hemolítica y metahemoglobinemia) y se ha de emplear con precaución.

FOLICULITIS PUSTULOSA EOSINÓFILA

La foliculitis pustulosa eosinófila se define como brotes recurrentes de papulopústulas foliculares, pruriginosas y confluentes que aparecen en la cara, el tronco y las extremidades. El 50% de los pacientes tiene una eosinofilia periférica con recuento de eosinófilos mayor del 5%, y en torno al 30% presenta leucocitosis (>10.000 leucocitos/mm^3).

Los lactantes constituyen <10% de los casos de foliculitis pustulosa eosinófila. Los aspectos clínicos e histológicos se asemejan mucho a la forma de los adultos inmunocompetentes, con pequeñas diferencias. En los lactantes las lesiones son más prominentes en el cuero cabelludo, aunque también pueden surgir en el tronco y las extremidades y en ocasiones se encuentran en las palmas y las plantas. En los lactantes no se ve el clásico aspecto anular y policíclico con extensión centrífuga. En los adultos se aprecia un infiltrado eosinófilo que invade las glándulas sebáceas y la vaina externa de la raíz de los folículos pilosos, lo que provoca, a menudo, espongiosis. Sin embargo, en la mayoría de los lactantes el infiltrado de eosinófilos es perifolicular, sin espongiosis de la vaina externa de la raíz. Debido a las ligeras diferencias clínicas y en la evolución que existen entre la foliculitis eosinófila en los adultos inmunocompetentes, los adultos inmunodeprimidos y los lactantes, se ha propuesto que la foliculitis pustulosa eosinófila se podría **subclasificar** en tres formas: clásica, asociada al VIH e infantil. El **diagnóstico diferencial** engloba el eritema tóxico neonatal, la acropustulosis infantil, la psoriasis pustulosa localizada, la foliculitis pustulosa y la melanosis pustulosa transitoria del neonato.

Los corticoides tópicos de potencia elevada y muy elevada son el tratamiento más efectivo (v. tabla 646-1 en cap. 646).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Hackbart BA, Arita JH, Pinho RS, et al: Mongolian spots are not always a benign sign, *J Pediatr* 162:1070, 2013.

Hernández-Martín A, Nuño-González A, Colmenero I, et al: Eosinophilic pustular folliculitis of infancy: a series of 15 cases and review of the literature, *J Am Acad Dermatol* 68:150-155, 2013.

Kanada KN, Merin MR, Munden A, et al: A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature, *J Pediatr* 161(2):240-245, 2012.

O'Connor NR, McLaughlin MR, Ham P: Newborn skin: part 1. Common rashes, *Am Fam Physician* 77:47-52, 2008.

Pleimes M, Gottler S, Weibel L: Characteristic congenital reticular erythema: cutis marmorata telangiectatica congenital, *J Pediatr* 163:604, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo **648**

Defectos cutáneos

Kari L. Martin

FOSITAS CUTÁNEAS

Las fositas cutáneas sobre las prominencias óseas y en la región sacra, a veces asociadas a pliegues y fóveas, pueden aparecer en niños normales o relacionarse con síndromes dismórficos. Las fositas cutáneas se pueden desarrollar en el útero como consecuencia de la interposición de tejido entre una zona ósea prominente y la pared uterina, lo que hace que disminuya la formación de tejido subcutáneo.

Las fositas pueden estar presentes sobre zonas de **hueso hipoplásico.** Las fositas cutáneas bilaterales localizadas cerca del acromion habitualmente son un hallazgo aislado, pero también se ven asociadas a la deleción del brazo largo del cromosoma 18. Las fositas tienden a surgir sobre la rótula en la rubéola congénita, en las caras externas de las rodillas y los codos en el síndrome del vientre en ciruela pasa, en la región pretibial en el enanismo campomélico y en forma de H en la barbilla en el síndrome de la cara silbante.

Las fositas sacras son frecuentes y suelen ser un hallazgo aislado. Pueden aparecer en múltiples síndromes o asociadas a la espina bífida oculta y la diastomielia. Las asociadas a una masa u otro estigma cutáneo (vello, aplasia cutánea, lipomas, hemangiomas) deben hacer pensar en una **disrafia raquídea** subyacente (v. cap. 591). La ecografía durante los 3 primeros meses de vida, antes de que se produzca la osificación de los elementos posteriores de la columna lumbar, es un método incruento y coste-efectivo que permite valorar cualquier anomalía raquídea lumbosacra asociada en los lactantes con una fosita sacra aislada. *A pesar de todo, la RM vertebral estaría indicada en pacientes con un alto grado de sospecha de disrafia raquídea.*

PIEL REDUNDANTE

Se deben distinguir los pliegues laxos de la piel de los defectos congénitos del tejido elástico o el colágeno, como el síndrome de cutis laxa, el síndrome de Ehlers-Danlos o el seudoxantoma elástico. La piel redundante en la zona posterior del cuello es frecuente en los síndromes de Turner, Noonan, Down y Klippel-Feil y en la monosomía 1p36; en los lactantes con trisomía 18 y con enanismo de extremidades cortas se aprecian pliegues de piel más generalizados.

BANDAS DE CONSTRICCIÓN AMNIÓTICAS

En 1/10.000-45.000 lactantes sanos aparecen bandas de constricción parciales o completas en las extremidades o los dedos. Tales bandas son consecuencia de una rotura primaria del amnios y la posterior formación de bandas amnióticas fibrosas no distensibles, que atrapan partes fetales, en especial las extremidades. Se cree que se trata de un fenómeno esporádico, con un riesgo de recurrencia insignificante. La formación de bandas de tejido constrictivas se asocia a traumatismos abdominales, amniocentesis y defectos hereditarios del colágeno, como el síndrome de Ehlers-Danlos y la osteogénesis imperfecta.

Las bandas adhesivas afectan a la zona craneofacial y se asocian a defectos graves, como encefalocele y hendiduras faciales. Estas bandas se deben a la fusión de tejidos fetales con una membrana amniótica intacta. Los defectos craneofaciales no parecen estar causados por bandas amnióticas constrictivas, sino que son consecuencia de una secuencia de trastornos vasculares, con o sin adherencia cefaloamniótica (v. cap. 108).

El **complejo de extremidades-pared corporal** tiene lugar por una interrupción vascular durante el desarrollo inicial que afecta a numerosas estructuras embrionarias; incluye al menos 2 de las 3 características siguientes: exencefalia o encefalocele con hendiduras faciales, toracosquisis o abdominosquisis y defectos en las extremidades.

FÍSTULAS Y DEPRESIONES PREAURICULARES

Las depresiones y las fístulas que se localizan por delante del pabellón auricular pueden deberse a la fusión imperfecta de los tubérculos del 1.er y 2.° arco branquial. Estas anomalías pueden ser unilaterales o bilaterales, a veces

Figura 648-1 Trago accesorio situado en la mejilla, a lo largo de la línea mandibular.

familiares, y son más frecuentes entre las mujeres y los individuos de origen afroamericano; en ocasiones se asocian a otras anomalías en los oídos y la cara. Las depresiones preauriculares están presentes en el **síndrome de displasia branquiootorrenal** (gen *EYA-1*), una enfermedad autosómica dominante que consta de malformaciones del oído externo, fístulas branquiales, hipoacusia y anomalías renales. Cuando los trayectos fistulosos se infectan de manera crónica se pueden formar quistes de retención que drenan de forma intermitente; estas lesiones pueden precisar su escisión.

TRAGO ACCESORIO

Un trago accesorio aparece habitualmente como una pápula única y pedunculada del color de la piel normal en la región preauricular, por delante del trago. Con menor frecuencia son múltiples, unilaterales o bilaterales, y se localizan en la región preauricular, la mejilla a lo largo de la mandíbula (fig. 648-1) o la zona lateral del cuello por delante del músculo esternocleidomastoideo. A diferencia del resto del pabellón auricular, que se forma a partir del 2.° arco branquial, el trago y los tragos accesorios derivan del primero. El trago accesorio puede aparecer como un defecto aislado o en el contexto de un síndrome cromosómico del 1.er arco branquial que comprende anomalías de los oídos y la cara, como fisura palatina, labio leporino o hipoplasia mandibular. En el **síndrome oculoauriculovertebral (síndrome de Goldenhar)** aparece un trago accesorio de forma constante. Se trata mediante escisión quirúrgica.

QUISTES Y FÍSTULAS DE LAS HENDIDURAS BRANQUIALES Y EL CONDUCTO TIROGLOSO

En el cuello se pueden formar quistes y fístulas en el trayecto de la 1.ª, 2.ª, 3.ª o 4.ª hendidura branquial, como resultado del cierre incompleto durante la vida embrionaria. Los quistes de la 2.ª hendidura branquial son los más habituales. Estas lesiones pueden ser unilaterales o bilaterales (2-3%) y se pueden abrir a la superficie cutánea o drenar a la faringe. La infección secundaria es una indicación para administrar tratamiento antibiótico sistémico. Estas anomalías se pueden heredar con un carácter autosómico dominante.

Las fístulas y los quistes **del conducto tirogloso** son defectos semejantes localizados en la línea media del cuello o cerca de ésta; se pueden extender hasta la base de la lengua. Un signo patognomónico es la movilización vertical de la masa cuando se deglute o saca la lengua. En casi el 50% de los niños afectados, el quiste o la fístula aparece como una masa infectada en la línea media de la región cervical superior. Los quistes de la base de la lengua se deben diferenciar del tiroides lingual no descendido mediante una gammagrafía. A diferencia de los quistes branquiales, un quiste del conducto tirogloso se suele manifestar tras una infección respiratoria alta (v. cap. 563).

PEZONES SUPERNUMERARIOS

Los pezones accesorios únicos o múltiples pueden distribuirse de forma unilateral o bilateral en la línea que discurre desde el pliegue axilar anterior hasta la zona inguinal. Son más frecuentes entre los niños

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de origen afroamericano (3,5%) que entre los de raza blanca (0,6%). Pueden o no tener aréola y pueden confundirse con nevos congénitos. Se extirpan por razones estéticas. En estos niños pueden aparecer en raras ocasiones anomalías renales o de las vías urinarias y alteraciones hematológicas (v. cap. 551).

APLASIA CUTÁNEA CONGÉNITA (AUSENCIA CONGÉNITA DE PIEL)

La ausencia congénita de la piel suele apreciarse en el cuero cabelludo en forma de úlceras únicas (70%) o múltiples, no inflamatorias, bien delimitadas, ovales o circulares y de 1-2 cm de diámetro (tabla 648-1). El aspecto de las lesiones varía según el momento en que se producen durante el desarrollo intrauterino. Las que se forman en etapas precoces de la gestación pueden cicatrizar antes del parto y aparecer como cicatrices atróficas y fibróticas, con alopecia asociada, mientras que los defectos más recientes se manifiestan como una úlcera. La mayoría aparece en el vértice del cuero cabelludo, inmediatamente lateral a la línea media, pero también se pueden encontrar en la cara, el tronco y las extremidades, localizaciones en las que a menudo son simétricas y se suelen asociar a muerte intrauterina del feto gemelar **(feto papiráceo).** La profundidad y el tamaño de la úlcera es variable. Es posible que sólo estén afectadas la epidermis y la dermis superficial, lo que produce una cicatriz o alopecia mínima, o el defecto se puede extender a la dermis profunda, el tejido celular subcutáneo y, de forma más excepcional, al periostio, el cráneo y la duramadre. Las lesiones pueden verse rodeadas por un círculo de pelo (fig. 648-2).

El diagnóstico se realiza a partir de los hallazgos físicos que indican una interrupción intrauterina del desarrollo de la piel. Las lesiones se pueden confundir con traumatismos en el cuero cabelludo ocasionados por electrodos o con traumatismos obstétricos. La mayor parte de los casos son esporádicos, pero se describen casos autosómicos recesivos y dominantes; algunos se deben a mutaciones de *BMS1,* una guanosina trifosfatasa ribosómica.

Tabla 648-1 Clasificación de Freiden de la aplasia cutánea congénita

GRUPO	DEFINICIÓN	HERENCIA
1	Afectación aislada del cuero cabelludo; puede asociarse a defectos aislados	AD
2	ACC del cuero cabelludo con defectos por reducción de los miembros (síndrome de Adams-Oliver); puede asociarse a encefalocele	AD
3	ACC del cuero cabelludo con nevus epidérmico	Esporádica
4	ACC que cubre una disrafia raquídea oculta, una espina bífida o un meningoencefalocele	Esporádica
5	ACC con infartos placentarios y/o feto papiráceo	Esporádica
6	ACC con epidermólisis ampollosa	AD o AR
7	ACC localizada en las extremidades sin formación de ampollas; suele afectar a áreas pretibiales y dorso de manos y pies	AD o AR
8	ACC causada por teratógenos (p. ej., varicela, herpes, metimazol)	Esporádica
9	ACC asociada a síndromes malformativos (trisomía 13, deleción 4p−, deleción Xp22.1, displasia ectodérmica, síndrome de Johanson-Blizzard, síndrome de Adams-Oliver)	Variable

ACC, aplasia cutánea congénita; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.

Modificada de Frieden IJ: Aplasia cutis congenital: a clinical review and proposal for classification. J Am Acad Dermatol *14:646-660, 1986.*

Aunque la mayor parte de los individuos con aplasia cutánea congénita carece de otras alteraciones, estas lesiones se pueden asociar a otras anomalías físicas aisladas o con síndromes malformativos, como los síndromes de Opitz, Adams-Oliver, oculocerebrocutáneo, Johanson-Blizzard, 4p(−), síndromes de microdeleción de X-p22, trisomías del 13-15 y defectos del cromosoma 16-18 (v. tabla 648-1). La aplasia cutánea congénita también se puede encontrar relacionada con una malformación embrionaria evidente u oculta, como mielomeningocele, gastrosquisis, onfalocele o disrafia raquídea. Si se encuentra asociada a un feto papiráceo parece que se debe a episodios isquémicos o trombóticos en la placenta y el feto. La vesiculación o la fragilidad cutánea y la ausencia o deformidad de las uñas asociada a aplasia cutánea congénita es una forma de manifestación reconocida de la **epidermólisis ampollosa.**

Las complicaciones importantes son poco frecuentes y se suelen asociar a lesiones extensas y estrelladas en el cuero cabelludo de la línea media parietal. Entre ellas figuran la hemorragia, la infección secundaria local y la meningitis. Si el defecto es pequeño se suele recuperar sin problemas con una epitelización gradual y formación de una cicatriz alopécica atrófica en un período de varias semanas. Los defectos óseos de pequeño tamaño suelen cerrarse espontáneamente en el primer año de vida. Los defectos extensos o numerosos del cuero cabelludo pueden necesitar reparación, pero se debe tener cuidado porque las estructuras venosas anormales subyacentes pueden complicar la reparación quirúrgica. Los defectos del tronco y las extremidades, a pesar de que son de gran tamaño, suelen epitelizar y formar cicatrices atróficas, que se pueden revisar posteriormente.

DISPLASIAS DÉRMICAS FACIALES FOCALES

Las displasias dérmicas faciales focales son un grupo infrecuente de trastornos que se caracterizan por la presencia de lesiones bitemporales o preauriculares, que recuerdan a cicatrices o a la aplasia congénita de la piel. El síndrome de Brauer (DDFF1) se hereda como rasgo autosómico dominante y se asocia típicamente a unas alteraciones faciales leves. La DDFF2 (síndrome de Brauer-Setleis) y la DDFF3 (síndrome de Setleis) se asocian a una piel periorbitaria adelgazada y arrugada, con distiquiasis y/o ausencia de pestañas, pliegue epicántico, aplanamiento del puente nasal, labios grandes y redundancia de la piel facial. La DDFF2 se asocia como rasgo autosómico dominante y la DDFF3 de forma recesiva y se debe a mutaciones de *TWIST2*. La DDFF4 no se asocia a otras alteraciones cutáneas, puede tener una herencia autosómica dominante y recesiva y se debe a mutaciones de *CYP26C1*.

HIPOPLASIA DÉRMICA FOCAL (SÍNDROME DE GOLTZ)

La hipoplasia dérmica focal es un raro trastorno congénito mesoectodérmico y ectodérmico, que se caracteriza por una displasia del tejido conjuntivo en la piel y el esqueleto. Esta enfermedad se transmite de forma autosómica dominante ligada al cromosoma X y está causada por mutaciones del gen *PORCN*. Se manifiesta en forma de numerosos

Figura 648-2 Aplasia cutánea congénita. Lesión solitaria en el vértice del cuero cabelludo con un círculo de pelo perilesional.

booksmedicos.org

Figura 648-3 Hiperpigmentación reticulada en el cuello de un paciente con disqueratosis congénita.

papilomas blandos de tonalidad marrón. Otros hallazgos cutáneos consisten en lesiones atróficas lineales, hipopigmentación e hiperpigmentación reticuladas, telangiectasias, ausencia congénita de la piel, angiofibromas que aparecen como excrecencias verrugosas y papilomas en los labios, la lengua, la región perioral, la vulva, el ano y las zonas inguinal, axilar y periumbilical. También se encuentran con menor frecuencia alopecia parcial, alteraciones de la sudoración y distrofia ungueal. Entre los defectos óseos más frecuentes figuran la sindactilia, la clinodactilia, la polidactilia y la escoliosis. La **osteopatía estriada** corresponde a delgadas líneas paralelas verticales que se ven en la radiografía de las metáfisis de los huesos largos de los pacientes con esta enfermedad; es un hallazgo muy característico, aunque no patognomónico, de la hipoplasia dérmica focal. También hay numerosas anomalías oculares, y las más habituales son los colobomas, el estrabismo, el nistagmo y la microftalmia. Asimismo, son frecuentes la estatura baja, los defectos dentales, las anomalías de las partes blandas y los patrones de dermatoglifos peculiares. A veces se constatan trastornos cognitivos.

DISQUERATOSIS CONGÉNITA (SÍNDROME DE ZINSSER-ENGMAN-COLE)

La disqueratosis congénita es un síndrome familiar infrecuente que se presenta con la tríada clásica de hiperpigmentación reticulada de la piel (fig. 648-3), uñas distróficas y leucoplasia en las mucosas, asociado con alteraciones hematológicas e inmunitarias. Los pacientes con disqueratosis congénita también muestran signos de envejecimiento prematuro y una mayor incidencia de cánceres, en especial carcinoma de células escamosas. La disqueratosis congénita puede presentar un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X (gen *DKC-1*), autosómico dominante (genes *hTERC* y *TINF2*) o autosómico recesivo (gen *NOLA3*). El inicio tiene lugar en la infancia, normalmente como una **distrofia ungueal.** Las uñas se tornan atróficas y aparecen surcos longitudinales, que progresa al pterigium y a la pérdida completa de la uña. Los cambios cutáneos suelen surgir después del comienzo de los ungueales y se manifiestan como una pigmentación reticulada gris-marrón, atrofia y telangiectasias, sobre todo en el cuello, la cara y el tórax. También es característico que haya hiperhidrosis e hiperqueratosis de las palmas y las plantas, escasez de pelo en el cuero cabelludo y aparición de ampollas con facilidad en las manos y los pies. A veces se producen otras manifestaciones, como blefaritis, ectropión y epifora, debidas a la atresia de los conductos lagrimales. La leucoqueratosis oral puede dar lugar a un carcinoma epidermoide. Las mucosas conjuntival, uretral y genital también pueden verse afectadas. La infección, las neoplasias, la fibrosis pulmonar y la insuficiencia de la médula ósea son comunes, y la muerte suele producirse antes de los 40 años.

CUTIS VERTICIS GYRATA

La cutis verticis gyrata es una alteración infrecuente del cuero cabelludo, más habitual en los varones, que puede estar presente al nacer o desarrollarse durante la adolescencia. En el cuero cabelludo aparecen pliegues convexos, sobreelevados, de 1-2 cm de grosor, que suelen seguir el eje frontooccipital. A diferencia de la piel laxa que se encuentra en otros procesos, por lo general, estos pliegues no pueden aplanarse mediante tracción. Los casos primarios de cutis gyrata pueden asociarse a discapacidad intelectual, retinitis pigmentaria, sordera neurosensorial y aplasia del tiroides. La cutis gyrata secundaria puede ser consecuencia de inflamación crónica, tumores, nevos y acromegalia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **649**

Displasias ectodérmicas

Kari L. Martin

Las displasias ectodérmicas (DE) son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por un conjunto de hallazgos que incluyen 2 o más defectos de los siguientes: los dientes, la piel y los anejos, incluidos el pelo, las uñas y las glándulas ecrinas y sebáceas. Aunque se han descrito más de 150 DE, la mayoría son raras.

DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOHIDRÓTICA

El síndrome conocido como displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH) se manifiesta con la tríada de ausencia parcial o completa de las glándulas sudoríparas, anomalías de la dentición e hipotricosis. En la actualidad se han reconocido 4 tipos de DEH (tabla 649-1). La DEH-1, recesiva ligada al cromosoma X, es la más frecuente.

Los varones afectados con la DEH-1 no presentan sudación y pueden sufrir episodios de fiebre elevada en ambientes calurosos, que pueden diagnosticarse erróneamente como episodios de fiebre de origen desconocido. Esto es especialmente frecuente en la lactancia, cuando aún no resultan evidentes las alteraciones faciales. El diagnóstico a estas edades puede realizarse a través de la prueba del almidón-yodo o la biopsia del cuero cabelludo o de las palmas de las manos. La prueba más sensible y específica (100%) es la biopsia del cuero cabelludo. La cara típica se caracteriza por una frente prominente, hipoplasia malar, aplanamiento del puente nasal, columela hueca, labios gruesos evertidos, piel periorbitaria hiperpigmentada con arrugas y orejas prominentes de inserción baja (fig. 649-1). La piel de todo el cuerpo es seca, con arrugas finas e hipopigmentada, a menudo con un patrón venoso marcado. La descamación extensa de la piel en el recién nacido es una clave clínica para realizar el diagnóstico. La escasez de glándulas sebáceas es responsable de la sequedad cutánea. El pelo del cuero cabelludo es escaso, fino y ligeramente pigmentado; las cejas y las pestañas son escasas o están ausentes. El resto del vello corporal también es escaso o ausente. El crecimiento del vello sexual es normal. Una característica constante es la anodoncia o hipodoncia con unos dientes cónicos muy

Tabla 649-1 Cuatro tipos reconocidos de displasia ectodérmica anhidrótica

TIPO	HERENCIA	DEFECTO GENÉTICO
DE-1	Recesiva ligada al X	Ectodisplasina A *(EDA)*
DE-2	Autosómica recesiva	Receptor de ectodisplasina A anhidrótica *(EDAR)* Gen asociado a *EDAR* mortal *(EDARADD)*
DE-3	Autosómica dominante	*EDAR* *EDARADD*
DE-anhidrótica con defecto inmunitario	Recesiva ligada al X Autosómica dominante	*IκK-γ (NEMO)* *NFκB-IA*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Belliard C, Guillet G, Vabres P, et al: Bi-acromial dimples: a series of seven cases, *Pediatr Dermatol* 22:412-414, 2005.

Kirwan M, Dokal I: Dyskeratosis congenita: a genetic disorder of many faces, *Clin Genet* 73:103-112, 2008.

Krathen MS, Rosenback M, Yan AC, et al: Focal preauricular dermal dysplasia: report of 2 cases and a review of the literature, *Pediatr Dermatol* 25:344-348, 2008.

Marneros AG: BMS1 is mutated in aplasia cutis congenita, *PLoS Genet* 9(6):e1003573, 2013.

McGovern M, Mulligan S, Carney O, et al: Ultrasound investigation of sacral dimples and other stigmata of spinal dysraphism, *Arch Dis Child* 98(10):784-786, 2013.

Slavotinek AM, Mehrotra P, Nazarenko I, et al: Focal facial dermal dysplasia, type IV, is caused by mutations in CYP26C1, *Hum Mol Genet 15* 22(4):696-703, 2013.

Tempark T, Shwayder TA: Aplasia cutis congenital with fetus papyraceus: report and review of the literature, *Int J Dermatol* 51:1419-1426, 2012.

Turkyilmaz Z, Karabulut R, Bayazit YA, et al: Congenital neck masses in children and their embryologic and clinical features, *B-ENT* 4:7-18, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 649-1 Displasia ectodérmica hipohidrótica que se caracteriza por orejas puntiagudas, pelo fino, hiperpigmentación periorbitaria, hipoplasia mesofacial y dientes cónicos. *(Por cortesía del departamento docente del Fitzsimons Army Medical Center.)*

separados (fig. 649-1). Pueden observarse alteraciones oftalmológicas y otorrinolaringológicas secundarias a la disminución de la producción lagrimal y salival. La incidencia de atopia en estos niños es elevada. El reflujo gastroesofágico es un hallazgo común y puede desempeñar un papel en el retraso del crecimiento, que se observa en un 20% de los casos. El desarrollo sexual suele ser normal. Históricamente la tasa de mortalidad infantil ha sido del 30%. Las manifestaciones clínicas son inexistentes o variables en las mujeres portadoras de una DEH ligada a X.

La DE hipohidrótica con defectos inmunitarios presenta hallazgos similares en cuanto a la sudación y al desarrollo de la piel y las uñas, asociados a **disgammaglobulinemia.** La elevada mortalidad observada se debe a las infecciones recurrentes.

El **tratamiento** de los niños con DEH incluye la protección de la exposición a temperaturas ambientales elevadas. La evaluación precoz de los dientes es necesaria para poder elaborar prótesis por motivos estéticos y permitir una nutrición adecuada. El uso de lágrimas artificiales evita el daño de la córnea en los pacientes con defectos en el lagrimeo. La alopecia puede hacer necesario el uso de una peluca por motivos estéticos.

DISPLASIA ECTODÉRMICA HIDRÓTICA (SÍNDROME DE CLOUSTON)

Las características más evidentes de la de hidrótica, enfermedad autosómica dominante, son las uñas distróficas, hipoplásicas o ausentes, el pelo ralo y la hiperqueratosis palmoplantar. La conjuntivitis y la blefaritis son frecuentes. La dentición y la sudación siempre son normales. En algunos individuos afectados se ha comprobado una ausencia de cejas y pestañas, así como hiperpigmentación sobre las rodillas, los codos y los nudillos. Las mutaciones del gen *GJB6,* que codifica la proteína de las uniones estrechas conexina 30, son las responsables de esta enfermedad. Se ha descrito una enfermedad similar asociada con sordera en pacientes con mutaciones del gen *GJB2,* que codifica la proteína conexina 26.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **650**

Trastornos vasculares

Kari L. Martin

Casi todas las lesiones vasculares de la infancia pueden dividirse en malformaciones y tumores vasculares (tabla 650-1). Las malformaciones vasculares son errores del desarrollo de la formación de los vasos sanguíneos. Las malformaciones no remiten, sino que aumentan lentamente de tamaño. Se clasifican en función del vaso predominante en la lesión. Los trastornos genéticos pueden causar malformaciones en las arterias, los capilares, las venas o los linfáticos. Los tumores vasculares presentan una hiperplasia y proliferación de células endoteliales.

MALFORMACIONES VASCULARES

Malformación capilar (mancha en vino de Oporto)

Las manchas en vino de Oporto están presentes al nacer. Esta malformación vascular consta de capilares dérmicos dilatados maduros. Las lesiones son máculas, bien delimitadas, rosas o violáceas y de tamaño notablemente variable (fig. 650-1). Las localizaciones más frecuentes son la cabeza y el cuello y la mayoría de las lesiones son unilaterales. Se pueden afectar las membranas mucosas. Conforme el niño crece, la mancha en

Tabla 650-1 Sistema de clasificación de la ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies)

MALFORMACIÓN VASCULAR	TUMOR VASCULAR
Malformaciones de flujo lento	Hemangioma del lactante
Malformación capilar	Hemangioma congénito
Malformación venosa	Hemangioma congénito rápidamente involutivo
Malformación linfática	Hemangioma congénito no involutivo
Malformaciones de flujo rápido	Hemangioendotelioma kaposiforme
Malformación arterial	Angioma en penacho
Malformación arteriovenosa	Hemangioendotelioma fusiforme
Fístula arteriovenosa	Hemangioendotelioma epitelioide
Malformaciones vasculares combinadas	Otros hemangioendoteliomas infrecuentes
	Angiosarcoma
	Tumores vasculares adquiridos: granuloma piógeno

Figura 650-1 **Malformación capilar.** Mácula rosada en la mejilla de un lactante.

booksmedicos.org

Bibliografía

Baris HN, Zlotogorski A, Peretz-Amit G, et al: A novel GJB6 mutation in hidrotic ectodermal dysplasia 2 (Clouston syndrome) broadens its genotypic basis, *Br J Dermatol* 159:1373-1376, 2008.

Gunadi MK, Ohta M, et al: Two novel mutations in the ED1 gene in Japanese families with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia, *Pediatr Res* 65:453-457, 2009.

Lu PD, Schaffer JV: Hypohidrotic ectodermal dysplasia, *Dermatol Online J* 14:22, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

vino de Oporto se torna más oscura y adquiere una consistencia más dura; asimismo, a veces aparecen zonas elevadas que sangran espontáneamente.

Las verdaderas manchas en vino de Oporto se deben diferenciar de los **nevos simples,** que a diferencia de éstas se corresponden con una lesión relativamente transitoria y que se suele localizar en la línea media (v. cap. 647). Cuando una mancha en vino de Oporto se localiza en la región lateral de la cara en la frente y el párpado superior, se debe considerar la posibilidad de un **síndrome de Sturge-Weber** (glaucoma, angioma venoso leptomeníngeo, convulsiones, hemiparesia contralateral a la lesión facial, calcificaciones intracraneales) (v. cap. 596.3). Es importante la detección precoz del glaucoma para evitar un daño ocular permanente. Las MC también pueden ser un componente del síndrome de Klippel-Trenaunay y, con menor frecuencia, de otros síndromes, tales como los de Cobb (malformaciones arteriovenosas raquídeas, mancha en vino de Oporto), Proteus, Beckwith-Wiedemann y Bonnet-Dechaume-Blanc. En ausencia de otras anomalías asociadas, la morbilidad de estas lesiones puede consistir en una imagen negativa de sí mismo, hipertrofia de las estructuras subyacentes y hemorragia traumática. A diferencia de las lesiones unilaterales presentes en el síndrome de Sturge-Weber, las *MC frontofaciales* mediales son bilaterales y afectan a la frente, la glabela, los párpados superiores, la nariz, el filtrum nasal y el labio superior. Estas lesiones pueden ser familiares, completas (con afectación de las 7 regiones) o incompletas y se asocian a otras MC en el occipucio, el cuello o la región lumbosacra. Los casos atípicos se asocian a los síndromes de Beckwith-Wiedemann y de Rubinstein-Taybi.

El **tratamiento** más eficaz de las MC es el láser de colorante pulsado. Este tratamiento se dirige a la hemoglobina intralesional y evita quemar el tejido normal circundante. Después de este tratamiento la textura y la pigmentación de la piel suelen ser normales, sin dejar cicatrices. El tratamiento puede comenzar en la lactancia cuando la superficie afectada es más pequeña, pudiendo ser ventajoso tratar durante el 1.er año de vida. Aunque es un tratamiento bastante efectivo, puede existir un nuevo oscurecimiento de la mancha pasados 10 años de la terapia. También puede utilizarse el enmascaramiento con cosméticos.

Angioqueratoma circunscrito

Se han descrito varias formas de angioqueratoma. Estas lesiones se caracterizan por ectasias de los vasos linfáticos superficiales y los capilares con hiperqueratosis de la epidermis suprayacente. El angioqueratoma circunscrito es un trastorno poco frecuente correspondiente a una lesión solitaria o lesiones múltiples que se manifiestan como una placa o placas de pápulas o nódulos rojo-azuladas cubiertas por una costra. La localización predilecta son los miembros. Si se desea tratamiento, el tratamiento de elección sería la resección quirúrgica.

Malformaciones venosas

Las malformaciones venosas comprenden las malformaciones venosas aisladas y combinadas. Las malformaciones venosas aisladas se presentan con un espectro que varía desde los nódulos que contienen una masa de vénulas (fig. 650-2) hasta anomalías venosas grandes y difusas que pueden constar de un componente superficial que recuerda a las venas varicosas y/o malformaciones venosas más profundas. La mayor parte de las malformaciones venosas son esporádicas, aunque existen también formas hereditarias. Éstas y hasta un 40% de las esporádicas se deben a mutaciones de *TIE2*. El tratamiento se reserva para las lesiones sintomáticas o dolorosas. La escisión quirúrgica resulta más adecuada para las lesiones nodulares superficiales o pequeñas y la escleroterapia o la ablación con láser se reserva para las lesiones más grandes o difusas. La coagulopatía intravascular localizada puede ser problemática en estos casos por el flujo lento crónico. Esto ocasiona episodios trombóticos dolorosos y riesgo de progresión a una coagulopatía intravascular diseminada sistémica.

Cutis marmórea telangiectásica congénita

La cutis marmórea telangiectásica congénita es una anomalía vascular benigna formada por capilares y venas superficiales dilatadas que está presente al nacer. Afecta a zonas de la piel en forma de una mancha reticulada roja o violácea que se asemeja a la cutis marmórea fisiológica, pero es más pronunciada y bastante constante (fig. 650-3). Las lesiones pueden estar limitadas a una única extremidad y una zona del tronco o pueden ser generalizadas. Estas lesiones se hacen más evidentes durante los cambios de temperatura ambiental, la actividad física o el llanto. En algunos casos, el tejido celular subcutáneo subyacente está atrófico y se produce ulceración con bandas reticuladas. De forma excepcional, existen defectos del desarrollo óseo y otras anomalías congénitas. No está indicado ningún tratamiento específico. Los casos leves en los que sólo existen alteraciones vasculares pueden presentar una mejoría gradual. La cutis marmórea telangiectásica congénita puede asociarse a MC, síndrome de Adams-Oliver, persistencia del conducto arterioso y otras malformaciones. Se debe distinguir de la MC reticulada y de la cutis marmórea fisiológica.

Síndrome del nevo azul en tetina de goma

El nevo azul en tetina de goma es un síndrome poco frecuente, que cursa con numerosas malformaciones venosas en la piel, las mucosas y el tubo digestivo. Las lesiones típicas son azul-purpúricas y elásticas y su tamaño oscila desde pocos milímetros hasta varios centímetros. En ocasiones producen dolor o hipersensibilidad. En ocasiones los nódulos existen desde el nacimiento, aunque en general progresan durante la infancia. Pueden seguir apareciendo lesiones durante toda la vida. También pueden producirse lesiones azuladas irregulares y grandes, que producen desfiguración del paciente. Las lesiones, que con poca frecuencia afectan al hígado, el bazo y el sistema nervioso central además de la piel y el tubo digestivo, no sufren una involución espontánea. Las hemorragias digestivas de repetición secundarias a lesiones del tubo digestivo pueden ser causa de anemia grave. El tratamiento paliativo consiste en resecar el intestino afectado.

SÍNDROMES DE KLIPPEL-TRENAUNAY Y PARKES-WEBER

El término síndrome de Klippel-Trenaunay se ha utilizado de forma histórica para describir una malformación vascular compleja mixta asociada a

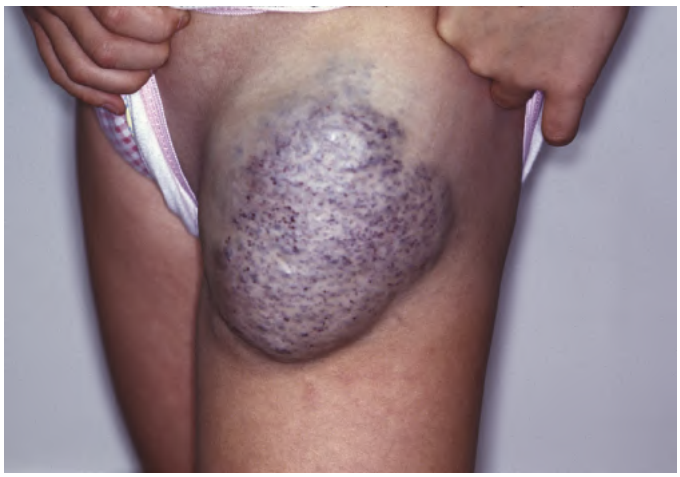

Figura 650-2 Malformación venosa nodular en la pierna de un adolescente.

Figura 650-3 Patrón moteado de la cutis marmórea telangiectásica congénita en la mano derecha.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 650-4 Hipertrofia del brazo y la mano derecha de un adolescente con síndrome de Klippel-Trenaunay.

Figura 650-5 Malformación arteriovenosa (MAV) asociada a una mancha en vino de Oporto en el cuero cabelludo de un recién nacido.

hipertrofia ósea y de partes blandas (fig. 650-4). La anomalía está presente al nacer y suele afectar a una extremidad inferior, aunque puede afectar a más de una, y a zonas del tronco o la cara. El crecimiento de las partes blandas puede ser gradual y afectar a toda la extremidad, a una zona de ésta o a varios dedos. La lesión vascular más frecuente es una malformación capilar, generalmente localizada en la zona hipertrofiada. El sistema venoso profundo puede estar ausente o hipoplásico. Puede haber vesículas venosas o lesiones linfáticas vesiculares en la superficie de la malformación. Las varicosidades venosas de pared gruesa suelen aparecer ipsilaterales a la malformación vascular después de que el niño comience a caminar. Cuando existe una malformación arteriovenosa (MAV) asociada se denomina síndrome de Parkes-Weber.

Estos trastornos se pueden confundir con un **síndrome de Maffucci** o, cuando la lesión vascular superficial es mínima, con una **enfermedad de Milroy.** Se puede complicar con dolor, inflamación de la extremidad y celulitis. Otras complicaciones menos frecuentes son la tromboflebitis, las luxaciones articulares, la hematuria secundaria a angiomas que afectan al aparato urinario, la hemorragia rectal debida a lesiones del tubo digestivo, lesiones pulmonares y malformaciones de los vasos linfáticos. Para ver la extensión de la anomalía se puede realizar una RM, pero la corrección o la paliación quirúrgica resultan a menudo difíciles. La escleroterapia o la ablación endovenosa con láser pueden resultar beneficiosas cuando el componente dominante en la malformación es venoso. Está indicado realizar exploraciones radiológicas de las vísceras y los huesos cuando la exploración clínica hace sospechar que están afectadas. Entre las medidas de apoyo se incluyen los apósitos compresivos de las varices; el tratamiento quirúrgico puede ser beneficioso en pacientes seleccionados. Las diferencias en la longitud de las extremidades inferiores se tratan con dispositivos ortopédicos para evitar la aparición de deformidades de la columna vertebral. La cirugía ósea correctora puede ser necesaria cuando existe una diferencia significativa en la longitud de las extremidades inferiores.

MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

Las MAV consisten en conexiones directas entre la arteria y la vena que cortocircuitan el lecho capilar (fig. 650-5). Las MAV cutáneas son muy infrecuentes. Es frecuente observar los cambios cutáneos al nacimiento, pero suelen ser sutiles con una mácula rojo-rosada. Con el tiempo se incrementa la coloración de las lesiones y éstas suelen producir un engrosamiento de la piel y el tejido circundante. Se diagnostican por la palpación del pulso arterial. Algunas MAV son progresivas y pueden ocasionar una morbilidad importante, e incluso mortalidad, por lo cual resulta clave un diagnóstico precoz y una evaluación por un equipo multidisciplinario experto.

MALFORMACIONES LINFÁTICAS

Véase el capítulo 489.

FACOMATOSIS PIGMENTOVASCULAR

La facomatosis pigmentovascular es una enfermedad rara que se caracteriza por la asociación de una malformación capilar y lesiones melanocíticas. Típicamente, la malformación capilar es muy extensa y las lesiones pigmentarias asociadas pueden consistir en melanocitosis dérmica (mancha mongólica), manchas café con leche o un nevo moteado. Las lesiones cutáneas no pigmentadas pueden ser nevos anémicos y epidérmicos. Las anomalías sistémicas son infrecuentes.

NEVO ANÉMICO

Aunque está presente al nacer, el nevo anémico puede no ser detectable hasta la primera infancia. Este nevo está formado por máculas o placas pálidas aisladas o numerosas, bien delimitadas, que se ven con mayor frecuencia en el tronco, aunque también se encuentran en el cuello y las extremidades. Estos nevos pueden simular placas de vitíligo, leucodermia o defectos nevoides de la pigmentación, pero se pueden distinguir con rapidez por su respuesta a la presión. En la piel normal la presión provoca una línea eritematosa y un enrojecimiento de la piel circundante, mientras que la piel del nevo anémico permanece pálida. También pueden diagnosticarse mediante diascopia, en la cual la presión cutánea con un porta de cristal oscurecerá los bordes del nevo anémico. Aunque la vascularización cutánea tiene un aspecto histológico normal, los vasos sanguíneos dentro del nevo no responden a la inyección de vasodilatadores. Se ha postulado que la palidez persistente representa una vasoconstricción adrenérgica localizada y mantenida.

TUMORES VASCULARES

Entre los tumores vasculares se encuentran los hemangiomas del lactante, los angiomas en penacho, los hemangioendoteliomas kaposiformes, los hemangiomas congénitos rápidamente involutivos y los hemangiomas congénitos no involutivos.

Hemangioma del lactante

Los hemangiomas del lactante (HL) son tumores vasculares benignos proliferativos de endotelio vascular que pueden estar presentes al nacer o, más frecuentemente, volverse aparentes en los 2 primeros meses de vida. Suelen aumentar de tamaño y sufrir una involución espontánea. Los HL constituyen el tumor más frecuente en los lactantes y se presentan en el 5% de los recién nacidos. Los factores de riesgo incluyen prematuridad, bajo peso al nacer, sexo femenino y raza blanca. Los HL deben clasificarse como superficiales, profundos o mixtos. No deben emplearse los términos *en fresa* o *cavernoso* para describir los hemangiomas. El marcador inmunohistoquímico GLUT-1 se expresa de forma específica en los HL y ayuda a diferenciarlos del resto de los tumores vasculares. Los HL superficiales son lesiones bien circunscritas, de color rojo brillante, prominentes, compresibles y que pueden aparecer en cualquier zona del cuerpo (figs. 650-6 y 650-7). Aunque algunas veces están presentes al nacer, suelen surgir en los primeros 2 meses de vida y van precedidos por una marca eritematosa o azul o una zona pálida, que después presenta un patrón telangiectásico fino antes de la fase de crecimiento. El signo inicial puede consistir en una úlcera del periné o el labio. La cara, el cuero cabelludo, la espalda y la zona anterior del tórax son las zonas más afectadas y las lesiones pueden ser solitarias o múltiples. La localización facial puede ser frontotemporal, maxilar, mandibular o frontonasal. Los HL

booksmedicos.org

Figura 650-6 Hemangioma superficial en la rodilla derecha.

Figura 650-7 Hemangioma de gran tamaño con úlcera central y componente costroso.

Figura 650-8 Hemangioma torácico profundo.

más profundos son más difusos y menos definidos que los superficiales. Las lesiones son quísticas, firmes o compresibles, y la piel suprayacente puede presentar una coloración normal o azulada (fig. 650-8).

La mayoría de los HL son mixtos y poseen componentes superficiales y profundos. Los HL tienen una fase de expansión rápida, seguida de un período estable y, finalmente, de una involución espontánea. La regresión se puede prever cuando la lesión adquiere zonas grises pálidas centrales. La evolución de una lesión determinada es impredecible, pero alrededor

Tabla 650-2 Complicaciones de los hemangiomas y su tratamiento

HALLAZGO CLÍNICO	TRATAMIENTO RECOMENDADO
Ulceración/maceración grave	Lavado dos veces al día Compresas con bicarbonato sódico diluido ± Láser de colorante pulsado con lámpara de destellos ± Corticoides orales o propranolol ± Antibióticos por vía sistémica según antibiograma para las infecciones
Hemorragia (sin FKM)	Gelfoam, surgifoam o propranolol Compresión ± embolización
Hemangioma con secuelas oftalmológicas	Tratamiento oclusivo dirigido por oftalmólogos Corticoides intralesionales u orales o propranolol
Hemangioma subglótico	Corticoides orales, propranolol ± láser de titanil fosfato potásico (KtP) Traqueotomía si es necesaria
FKM	Corticoides, ácido aminocaproico, vincristina, interferón α ± embolización
Hemangioma hepático de alto flujo	Corticoides o interferón ± embolización

FKM, fenómeno de Kasabach-Merritt.
De Blei F: Vascular anomalies: from bedside to bench and back again, Curr Prob Pediatr Adolesc Health *32:72–93, 2002.*

del 60% de las lesiones alcanza la máxima involución a la edad de 5 años y el 90-95% a los 9 años. La involución espontánea no está relacionada con el tamaño o la localización, pero las lesiones labiales parecen tener mayor tendencia a persistir. Entre las complicaciones figuran el trastorno de una función vital, la ulceración, la infección secundaria y una desfiguración permanente (tabla 650-2). La localización de la lesión puede dificultar una función vital (p. ej., en el párpado interferir la visión, en la uretra la micción, en la vía respiratoria la respiración). Los HL con distribución «en la zona de la barba» se pueden asociar a afectación de la vía respiratoria superior o subglótica. El estridor puede señalar la presencia de una lesión traqueobronquial. Los HL viscerales de gran tamaño se pueden complicar con un hipotiroidismo coexistente debido a la presencia de yodotironina desyodasa de tipo 3, y en este grupo de edad los síntomas pueden ser difíciles de detectar. En la tabla 650-3 se exponen otras señales clínicas de alerta.

En el paciente habitual con un HL sin complicaciones graves ni un crecimiento excesivo que produzca destrucción tisular y alteraciones morfológicas graves, el tratamiento consiste en la observación expectante. Dado que la mayoría de las lesiones se resuelve de forma espontánea, es raro que esté indicado realizar tratamiento. Los padres necesitan tranquilización y apoyo continuados. Después de la resolución espontánea en numerosos pacientes persisten defectos estéticos, como telangiectasias, áreas hipopigmentadas, depósitos fibroadiposos y cicatrices en los casos en los que la lesión se hubiera ulcerado. Las telangiectasias residuales pueden tratarse con láser colorante pulsado. Otros defectos se pueden eliminar o reducir al mínimo mediante una reparación de cirugía plástica prudente, si se desea.

En los raros casos en que se precisa intervención, la aplicación tópica de una solución de timolol (gel al 0,5%, dosis máxima 0,5 mg/día) resulta eficaz, sobre todo en HL superficiales, no ulcerativos y no mucosos. De momento parece que el timolol tópico es una alternativa muy segura a la mera observación en los HL superficiales. La solución de timolol se puede emplear con cuidado en el tratamiento de un HL ulcerado mediante oclusión o sin ella.

Cuando el paciente tiene un HL desfigurante, que pone en riesgo la vida o la vista, o ulcerado y no responde a otros tratamientos, el propranolol oral es el primer tratamiento. Los HL responden típicamente deteniendo el crecimiento y mostrando signos de involución precoces a las dos semanas de comenzar el tratamiento. Las dosis varían desde 1-3 mg/kg/día. Algunos autores recomiendan comenzar el tratamiento hospitalario con propranolol de los lactantes menores de 8 semanas de edad gestacional o que sufren

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 650-3 Señales clínicas de alerta asociadas a hemangiomas

HALLAZGO CLÍNICO	EXPLORACIONES RECOMENDADAS
Hemangioma facial que afecta a una zona importante de la cara	Buscar PHACES (defectos de la fosa posterior, hemangioma, anomalías arteriales, anomalías cardíacas, anomalías oculares *[eye]* y defectos esternales): RM para hemangiomas orbitarios ± malformaciones de la fosa craneal posterior Exploración cardíaca y oftalmológica Explorar malformaciones de la línea media: rafe supraumbilical, atresia esternal, fisura palatina y anomalías tiroideas
Hemangiomas cutáneos distribuidos por la zona de la barba	Explorar hemangiomas de la vía respiratoria, en especial si hay estridor
Hemangioma periocular	RM de la órbita Exploración oftalmológica
Lesión vascular de la línea media paravertebral	Ecografía o RM para valorar la presencia de espina bífida oculta
Hemangiomatosis (múltiples hemangiomas cutáneos pequeños)	Valorar la presencia de hemangiomas parenquimatosos, especialmente hepáticos/sistema nervioso central Sangre oculta en heces
Hemangiomas de gran tamaño, especialmente hepáticos	Eco-Doppler RM Estudio de la función tiroidea
Frémito y/o soplo asociado a hemangioma	Considerar la exploración cardíaca y el ecocardiograma para descartar la inversión diastólica del flujo en la aorta RM para valorar la extensión y las características del flujo
Inclinación de la cabeza	Explorar la localización exacta de la lesión y considerar la evaluación fisioterápica
Retraso de los hitos del crecimiento	Considerar los efectos secundarios de los corticoides (miopatía, relacionados con el peso) Considerar los efectos secundarios del interferón (especialmente diplejía espástica)
Síndrome LUMBAR	RM vertebral, riñones

LUMBAR, hemangiomas del lactante de la parte inferior del cuerpo y otros defectos cutáneos, malformaciones y úlceras urogenitales, mielopatía, deformidades óseas, malformaciones anorrectales y malformaciones arteriales y renales.

De Blei F: Vascular anomalies: from bedside to bench and back again, Curr Prob Pediatr Adolesc Health *32:67–102, 2002.*

comorbilidades. La dosis inicial es 1 mg/kg/día en 3 dosis y se debe controlar la presión arterial y la frecuencia cardíaca 1 y 2 horas después de cada dosis. Cuando se tolera esta dosis, se puede incrementar a 2 mg/kg/día cada 8 horas. Para poder iniciar el tratamiento ambulatorio es preciso un buen apoyo social y fácil acceso a un hospital. La dosis inicial y la monitorización son parecidas a las empleadas durante el ingreso hospitalario; si la dosis se tolera durante 3-7 días, se podría incrementar a 1,5 mg/kg/día cada 8 horas. Si se tolera esta dosis a los 3-7 días, se podría incrementar la dosis a 2 mg/kg/día cada 8 horas. *En todos los caso se debería administrar propranolol al menos 6 horas después de la última dosis.* Entre los riesgos de este tratamiento se encuentran la hipoglucemia, la bradicardia, la hipotensión, el reflujo gastroesofágico o el deterioro de una enfermedad previa, hiperpotasemia y broncoespasmo/sibilancias. A pesar de todo es raro que se describan efectos secundarios de propranolol en el tratamiento de los HL. Cuando los pacientes reciben inhibidores de CYP2D6 (cimetidina, amiodarona, fluoxetina, quinidina, ritonavir) o de CPY1A2 (cimetidina, ciprofloxacino, isoniacida, ritonavir, teofilina) aumenta la concentración de propranolol, mientras que los inductores del metabolismo hepático de fármacos reducen dichas concentraciones (rifampicina, difenilhidantoína, fenobarbital).

En los pacientes que no toleran el propranolol o cuyo HL no responde tras un par de semanas de tratamiento, se pueden administrar corticosteroides sistémicos por vía oral. Después de un tratamiento, durante aproximadamente 2-4 semanas se puede ver una detención del crecimiento y a veces regresión. Al obtener una respuesta la dosis debe disminuirse de forma gradual, aunque la mayor parte de los pacientes necesitan tratamiento hasta aproximadamente el año de edad.

La inyección intralesional de corticoides en manos de un médico con experiencia también puede inducir una involución rápida de un HL localizado, aunque existen riesgos de ulceración, atrofia tisular y ceguera si se administra cerca de la órbita. Algunos oncólogos utilizan vincristina para tratar algunos HL significativos. El tratamiento con interferón α puede ser efectivo, pero se ha descrito diplejía espástica en el 10% de los casos. Tras la introducción del propranolol se ha reducido el uso de estos tratamientos.

En los pacientes con grandes HL segmentarios en la cara, se debería valorar un síndrome PHACES. Las siglas **PHACES** significan defectos de la fosa **p**osterior, como la malformación de Dandy-Walker o hipoplasia cerebelosa; **h**emangioma del lactante segmentario grande facial; anomalías **a**rteriales cerebrovasculares como aneurismas y accidentes isquémicos cerebrovasculares, **c**oartación de aorta, anomalías oculares *(**eye**)*. Es menos frecuente encontrar defectos **e**sternales, como depresiones, cicatrices o rafe supraumbilical). Resulta importante valorar el riesgo de un PHACE en los niños para detectar cualquier malformación asociada y también antes de comenzar el tratamiento sistémico, que podría estar indicado según el tamaño y la localización de los HL típicamente asociados a este síndrome. Los niños afectados por PHACE con malformaciones arteriales cervicales e intracraneales tienen un aumento del riesgo de accidente cerebral vascular y es clave que sean atendidos en un centro especializado por parte de un equipo multidisciplinar experto.

Hemangioma del lactante multifocal

La hemangiomatosis neonatal difusa (o hemangiomatosis neonatal benigna) es un término histórico para describir un trastorno en el que existen múltiples lesiones vasculares numerosas o multifocales de amplia distribución (fig. 650-9). Antes se agrupaban dentro de este fenotipo clínico varios diagnósticos diferentes y se recogía una mortalidad elevada, de hasta un 60-80%. Un análisis más detallado permite definir que este grupo de trastornos incluye diversas entidades diferentes, que es importante diferenciar

Figura 650-9 Hemangiomatosis neonatal cutánea (y hepática) diseminada. *(De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB:* Textbook of neonatal dermatology, *2.ª ed., Filadelfia, 2008, Saunders, pág. 359.)*

booksmedicos.org

dado que el pronóstico y la estrategia de tratamiento son distintos. Los HL multifocales pueden afectar a la piel y a los órganos viscerales, pero cuando en la biopsia se observa positividad para GLUT-1, el pronóstico es relativamente bueno con baja morbilidad y respuesta al propranolol sistémico, igual que sucede en los HL solitarios cutáneos. La **linfangioendoteliomatosis multifocal** (denominada también angiomatosis cutaneovisceral) también cursa con muchos tumores vasculares en la piel y las vísceras, pero estas lesiones no expresan GLUT-1 y se complican con una trombocitopenia grave y hemorragias digestivas, con una elevada mortalidad. Por eso es clave un diagnóstico exacto de los pacientes que consultan con tumores vasculares multifocales para iniciar el tratamiento adecuado.

Hemangioendotelioma kaposiforme

Los hemangioendoteliomas kaposiformes (HEK) son tumores vasculares infrecuentes, que pueden poner en peligro la vida. Los casos iniciales se describieron como HL con púrpura y coagulopatía, pero actualmente se han clasificado como HEK. Este cuadro cursa clínicamente como una placa firme roja a púrpura en la parte lateral del cuello, la axila, el tronco o las extremidades. Pueden aparecer tumores viscerales. En ocasiones las lesiones pueden disminuir de tamaño con el tiempo, pero es poco frecuente que se resuelvan por completo. El **angioma en penacho,** que durante un tiempo se consideró un tumor distinto dentro del espectro clínico del HEK, se incluye ahora bajo el término global HEK (fig. 650-10). La principal complicación de estos tumores es la aparición del fenómeno de Kasabach-Merritt (FKM), que puede ser mortal; por eso es clave establecer un diagnóstico y tratamiento precoces. Es infrecuente encontrar lesiones retroperitoneales o intratorácicas sin lesiones cutáneas, pero a menudo se asocian a FKM.

Fenómeno de Kasabach-Merritt

El FKM es una combinación potencialmente mortal de un HEK de crecimiento rápido, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y una coagulopatía de consumo aguda o crónica. Las manifestaciones clínicas suelen ser evidentes durante las etapas precoces de la lactancia. La lesión vascular suele ser cutánea y raramente se localiza en las vísceras. La trombocitopenia asociada puede precipitar una hemorragia que se acompaña de equimosis, petequias y un rápido crecimiento del tamaño de la lesión vascular. Puede aparecer una anemia grave como resultado de la hemorragia o la hemólisis microangiopática. El recuento plaquetario suele ser bajo, pero la médula ósea contiene un número elevado de megacariocitos normales o inmaduros. La trombocitopenia se ha atribuido al secuestro o la destrucción aumentada de las plaquetas en el interior de la lesión. Es relativamente frecuente que aparezca hipofibrinogenemia y concentraciones bajas de factores de la coagulación (v. cap. 484.6).

El **tratamiento** incluye la escisión quirúrgica de las lesiones pequeñas, aunque a menudo se complica por la coagulopatía. Otros tratamientos farmacológicos incluyen los esteroides sistémicos asociados o no a vincristina, que son la primera línea de tratamiento en la mayor parte de los casos. Se han empleado también antiagregantes, antifibrinolíticos y otros quimioterápicos con resultados variables. Se están realizando en este momento ensayos sobre sirolimús en pacientes con HEK, y los casos iniciales han resultado prometedores. La mortalidad de los pacientes que tienen un FKM es importante.

Granuloma piógeno (hemangioma capilar lobular)

Un granuloma piógeno (GP) consiste en una pequeña pápula sésil o pedunculada, roja y brillante, en la que se suele distinguir un collarete epitelial (fig. 650-11). La superficie puede ser exudativa y costrosa o estar completamente epitelizada. Los GP tienen un crecimiento inicial rápido, se pueden ulcerar y sangran fácilmente ante los traumatismos, ya que están formados por un tejido de granulación exuberante. Son relativamente frecuentes en los niños, en especial en la cara, los brazos y las manos. Los que se localizan en los dedos o las manos pueden aparecer como nódulos subcutáneos. Los GP suelen brotar en zonas de lesión, aunque a menudo no se puede descubrir el antecedente traumático.

Los GP son benignos, pero también molestos porque sangran fácilmente con los traumatismos y pueden recidivar si se extirpan de un modo incompleto. Tras la extirpación quirúrgica incompleta de GP de la espalda, en especial de la región interescapular, han aparecido numerosas pápulas satélites. Las lesiones pequeñas pueden remitir después de la cauterización con nitrato de plata; las lesiones de mayor tamaño precisan escisión y electrocoagulación de la base del granuloma. Las lesiones pequeñas (<5 mm) pueden tratarse con éxito mediante láser con colorante pulsado.

Angioqueratoma de Mibelli

El angioqueratoma de Mibelli se caracteriza por pápulas y nódulos de 1 a 8 mm rojos, violáceos o negros, descamativos, verrugosos y ocasionalmente costrosos, que aparecen en el dorso de los dedos de las manos y los pies, en las rodillas y los codos. Es menos frecuente la afectación de las palmas, las plantas de los pies y las orejas. En muchos casos el inicio se precede de sabañones o congelación. Estos nódulos pueden sangrar después de una herida e involucionar en respuesta al traumatismo. Pueden tratarse con éxito mediante crioterapia, electrocoagulación, escisión o ablación con láser.

Angioma en araña

Una araña vascular (nevos arácneos) consta de una arteria nutricia central, con numerosos vasos dilatados radiales y una zona periférica eritematosa, que varía desde unos milímetros hasta varios centímetros de diámetro (fig. 650-12). Si se ejerce presión sobre el vaso central, la lesión se blanquea; en las lesiones de gran tamaño, el carácter pulsátil de las mismas pone de manifiesto el origen arterial de la lesión. Las arañas vasculares se asocian a enfermedades en las que aumentan las concentraciones de estrógenos circulantes, como la cirrosis y el embarazo, pero también se aprecian hasta en el 15% de los niños normales en edad preescolar y el 45% de los niños en edad escolar. Las localizaciones predilectas son el dorso de las manos, los antebrazos, la nariz, la región infraocular, los labios y las orejas. Las lesiones a menudo remiten espontáneamente después de la pubertad. Si se opta por tratar, el láser con colorante pulsado es el método de elección, ya que el 90% de las lesiones desaparece con un único tratamiento.

Figura 650-10 Angioma en penacho nodular en el muslo izquierdo.

Figura 650-11 Granuloma piógeno en la mejilla izquierda.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 650-12 Telangiectasia en araña con componente arteriolar central visible.

Figura 650-13 **Telangiectasia hemorrágica hereditaria.** Se encuentran telangiectasias en los labios, la mucosa oral y nasal, la piel y la conjuntiva. La epistaxis es la manifestación más frecuente de esta enfermedad. Pueden necesitarse transfusiones de sangre. *(De Habif TP:* Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy, *4.ª ed, Filadelfia, 2004, Mosby, fig. 23-22, pág. 831.)*

Síndrome de Maffucci

La asociación de hemangiomas fusiformes y **encondromas nodulares** en las zonas cartilaginosas metafisarias o diafisarias de los huesos largos se conoce como síndrome de Maffucci. El síndrome de Maffucci se produce por mutaciones somáticas en mosaico de los genes *IDH1* e *IDH2*. Las lesiones vasculares son habitualmente masas subcutáneas azul-violáceas blandas, compresibles y asintomáticas que crecen de forma proporcional con el niño y se estabilizan en la vida adulta. También se pueden afectar las membranas mucosas o las vísceras. El inicio tiene lugar en la infancia. Las lesiones óseas pueden producir deformidades en las extremidades y fracturas patológicas. La transformación maligna de los encondromas (condrosarcomas, angiosarcomas) y la aparición de neoplasias malignas primarias (ováricas, fibrosarcomas, gliomas o tumores pancreáticos) son posibles complicaciones (v. cap. 501).

Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler-Weber)

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) se hereda con carácter autosómico dominante y tiene dos formas. En la THH-1 el gen defectuoso codifica la endoglina *(ENG),* una glucoproteína de membrana de las células endoteliales, que se une al factor de crecimiento transformador-β. La THH-2 está causada por mutaciones en el gen *ACVRL1* (cinasa 2 parecida al receptor de tipo 2 de la activina A) y se asocia a un aumento del riesgo de afectación hepática e hipertensión pulmonar. Los niños afectados pueden tener epistaxis recurrentes antes de que se detecten las anomalías cutáneas y mucosas. Las lesiones mucocutáneas, que suelen aparecer en la pubertad, son máculas, pápulas o arañas vasculares de 1-4 mm, bien delimitadas y de coloración rojo-violáceo, cada una de ellas compuesta por una red densa de vasos telangiectásicos tortuosos (fig. 650-13). La mucosa nasal, los labios y la lengua suelen estar afectados, mientras que la piel de la cara, las orejas, las palmas y los lechos ungueales lo están con menos frecuencia. También pueden aparecer ectasias vasculares en la conjuntiva, la laringe, la faringe, el tubo digestivo, la vejiga, la vagina, los bronquios, el cerebro y el hígado.

La complicación más grave de la THH consiste en una hemorragia masiva que puede provocar una anemia grave. El sangrado puede derivar de la nariz, la boca, el tubo digestivo, el aparato genitourinario o los pulmones; a menudo, la única manifestación es la epistaxis, que ocurre en el 80% de los casos. Alrededor del 15-20% de los pacientes con MAV de los pulmones presenta accidentes cerebrovasculares debidos a abscesos embólicos (fig. 650-14). Los individuos con THH tienen concentraciones normales de los factores de la coagulación y unas vías de la coagulación intactas. En ausencia de complicaciones graves, la esperanza de vida de una persona con THH es normal. Las lesiones locales se pueden extirpar temporalmente con cauterización química o electrocoagulación. En las localizaciones críticas, como los pulmones o el tubo digestivo, se puede precisar una cirugía más drástica. El bevacizumab, un fármaco inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular, ha resultado eficaz como tratamiento de los pacientes con una THH que sufren un alto gasto cardíaco secundario a la presencia de MAV hepáticas.

Ataxia telangiectasia

Véase el capítulo 597.1.

La ataxia telangiectasia se transmite de forma autosómica recesiva y se debe a una mutación del gen *ATM*. Las telangiectasias características aparecen hacia los 3 años de edad, en principio en la conjuntiva bulbar y después en el puente nasal, la zona malar, el oído externo, el paladar duro, la zona anterosuperior del tórax y las fosas antecubitales y poplíteas. Otros estigmas cutáneos consisten en manchas café con leche, canas prematuras y cambios esclerodermatosos. También puede cursar con ataxia cerebelosa progresiva, deterioro neurológico, infecciones pulmonares y neoplasias malignas.

Angioqueratoma corporal difuso (enfermedad de Fabry)

Véase el capítulo 86.4.

El angioqueratoma corporal difuso es un error congénito del metabolismo de los glucolípidos (α-galactosidasa), que se transmite de modo recesivo ligado al cromosoma X y que tiene una penetrancia completa en los varones y variable en las mujeres portadoras. Los angioqueratomas aparecen antes de la pubertad y se localizan con abundancia en los genitales, las caderas, los glúteos, los muslos y las regiones umbilical e inguinal. Son pápulas de 0,1 a 3 mm de color entre rojo y azul negruzco

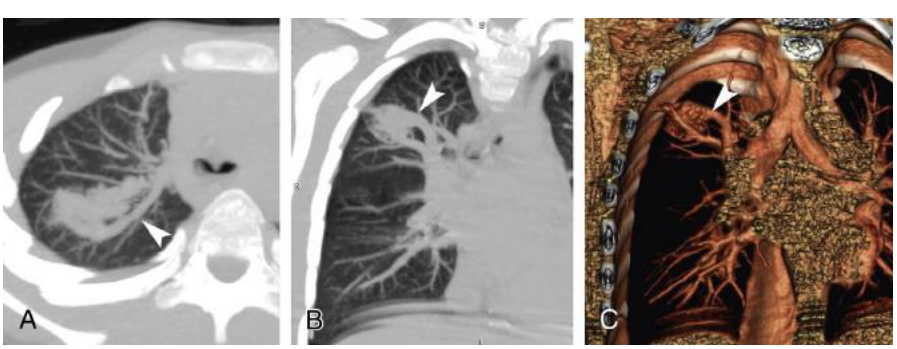

Figura 650-14 TC torácica espiral multicorte que muestra dos grandes malformaciones arteriovenosas pulmonares en el segmento posterior del lóbulo superior derecho *(punta de flecha).* **A,** Proyección de intensidad máxima axial. **B,** Proyección de intensidad máxima coronal. **C,** Reconstrucción de volumen tridimensional. *(De Giordano P, Lenato GM, Suppressa P y cols.: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: arteriovenous malformations in children.* J Pediatr *163:179–186, 2013, fig. 1, pág. 182.)*

booksmedicos.org

que pueden tener una superficie hiperqueratósica. En las mucosas y la conjuntiva se ven telangiectasias. En el microscopio óptico, los angioqueratomas se aprecian como espacios vasculares revestidos de endotelio, dilatados y llenos de sangre. En los macrófagos dérmicos, los fibrocitos y las células endoteliales existen depósitos granulares lipídicos.

Otras manifestaciones clínicas son episodios recurrentes de fiebre y dolor muy intenso, cianosis y enrojecimiento de las partes acras de las extremidades, parestesias de las manos y los pies, opacidades corneales detectables mediante la lámpara de hendidura e hipohidrosis. La afectación renal y cardíaca suele ser la causa de muerte. El defecto bioquímico radica en un déficit de la enzima lisosómica α-galactosidasa, con acumulación de trihexósidos de ceramida en los tejidos, en especial en el endotelio vascular, y excreción por la orina (v. el tratamiento en el cap. 86.4). Se han descrito lesiones cutáneas similares en otras lisosomopatías, déficit de α-L-fucosidasa y en la sialidosis, una tesaurismosis por déficit de neuraminidasa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **651**

Nevos cutáneos

Kari L. Martin

Los nevos son lesiones cutáneas que se caracterizan histopatológicamente por la agrupación de células bien diferenciadas que se localizan en condiciones normales en la piel. Los nevos vasculares se describen en el capítulo 650. Los nevos melanocíticos se subdividen en 2 amplias categorías: los que surgen después del nacimiento (nevos adquiridos) y los que ya están presentes al nacer (nevos congénitos).

NEVOS MELANOCÍTICOS ADQUIRIDOS

Los nevos melanocíticos son agrupaciones benignas de células névicas melanocíticas que se producen como resultado de la alteración y la proliferación de melanocitos en la unión dermoepidérmica.

Epidemiología

El número de nevos melanocíticos adquiridos aumenta de forma gradual durante la infancia y más lentamente al comienzo de la vida adulta. Su número se estabiliza en la tercera o cuarta década de la vida y más adelante disminuye lentamente. El número medio de nevos melanocíticos en un adulto varía en función de factores genéticos, del color de la piel y de la exposición solar. Cuanto mayor es el número de nevos, mayor es el riesgo de contraer un **melanoma,** aunque la mayor parte de ellos se originan de novo. La exposición solar durante la infancia, en especial de manera intermitente e intensa en los individuos con piel clara y la propensión a las quemaduras y la aparición de efélides, más que a broncearse, constituye un determinante importante del número de nevos melanocíticos que aparecen. En los niños pelirrojos, a pesar de tener una piel clara y ser propensos a las quemaduras solares y al desarrollo de efélides, aparecen menos nevos que en el resto de niños. La inmunodepresión y la administración de quimioterapia también se han relacionado con un mayor número de nevos.

Manifestaciones clínicas

Los nevos nevocelulares tienen una evolución bien definida y se clasifican como **de la unión, compuestos** o **dérmicos,** según la localización de las células del nevo en la piel. En la infancia, más del 90% de los nevos son de la unión; la proliferación de los melanocitos tiene lugar en la unión dermoepidérmica y se forman nidos de células. Los nevos de la unión aparecen en cualquier lugar del cuerpo y manifiestan diferentes intensidades de color marrón. Son relativamente pequeños, planos y de forma variable. Las células del nevo tienen una forma cuboidea o epitelioide y se agrupan en nidos en el lado epidérmico de la membrana basal. Aunque algunos de ellos, en especial los de las palmas, las plantas y los genitales, permanecen como nevos de la unión a lo largo de la vida, la mayoría se convierte en nevos compuestos a medida que los melanocitos emigran a la dermis papilar para formar nidos tanto en la unión dermoepidérmica como en la dermis. Cuando los melanocitos de la unión dejan de proliferar, los nidos de melanocitos sólo permanecen en la dermis, lo que da lugar a un nevo intradérmico. Al madurar, los nevos compuestos e intradérmicos se pueden sobreelevar, adquirir forma de cúpula, hacerse verrugosos o pedunculados. Las lesiones ligeramente elevadas suelen ser compuestas. Las que están muy elevadas son intradérmicas con mayor frecuencia. Con la edad, los nidos de melanocitos de la dermis remiten y el nevo desaparece gradualmente.

Figura 651-1 Nevos en eclipse (con reborde) en el cuero cabelludo.

Pronóstico y tratamiento

Los nevos pigmentados adquiridos son lesiones benignas, aunque existe un pequeño porcentaje que experimenta transformación maligna. Los cambios que deben hacer sospechar esta transformación y que son indicación de escisión y estudio histológico son el crecimiento rápido, la aparición de lesiones satélites, la variación del color, en especial en tonos de rojo, marrón, gris, negro y azul, la incontinencia pigmentaria, los bordes escotados e irregulares, los cambios en la textura, tales como descamación, erosión, ulceración e induración y las adenopatías regionales. La mayoría de estas alteraciones se deben a irritación, infección o maduración; el oscurecimiento y el aumento gradual de tamaño y la elevación se producen, en condiciones normales, durante la adolescencia, y no son motivo de preocupación. Dos cambios benignos frecuentes son los nevos clónicos (lunares «en huevo frito») y los nevos en eclipse. Los nevos clónicos son de color marrón claro y poseen un centro elevado más oscuro, que representa un cambio clonal de un subgrupo de células névicas de la lesión. Los nevos en eclipse son planos y de color marrón claro, con un reborde de color marrón oscuro. Se observan principalmente en el cuero cabelludo (fig. 651-1). Se debe tener en cuenta la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de un melanoma y los deseos de los padres de extirpar el nevo. Si existen dudas sobre la naturaleza benigna de un nevo, la extirpación es una intervención ambulatoria sencilla y segura que puede estar justificada para aliviar la ansiedad.

NEVO MELANOCÍTICO ATÍPICO

Un nevo melanocítico atípico puede encontrarse tanto en un **contexto familiar de propensión a la aparición de melanomas con carácter autosómico dominante** (síndrome del lunar-melanoma familiar, síndrome del nevo displásico, síndrome del nevo BK) como de forma esporádica. Sólo el 2% de los melanomas pediátricos aparece en individuos con este síndrome familiar y en el 10% de ellos surge un melanoma antes de los 20 años. El melanoma maligno se ha descrito en niños con síndrome del nevo displásico a edades tan tempranas como los 10 años. En los pacientes con síndrome del nevo displásico y 2 familiares con melanoma, el riesgo de melanoma es prácticamente del 100%. El término *síndrome del lunar atípico* describe las lesiones en los individuos sin antecedentes familiares autosómicos dominantes de melanoma, pero con más de 50 nevos, algunos de ellos atípicos. Se calcula que el riesgo de que surja un melanoma a partir de un nevo displásico a lo largo de la vida es del 5-10%.

Los nevos atípicos tienden a ser grandes (5-15 mm) y redondeados u ovales. Tienen bordes irregulares, una coloración heterogénea y algunas zonas de la lesión están elevadas. Se sitúan con mayor frecuencia en la zona posterior del tronco, lo que indica que la exposición intermitente e intensa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abate MV, Davanzo R, Bibalo C, et al: RICH (rapidly involuting congenital hemangioma): not only a definition of wealth, *J Pediatr* 161:365, 2012.

Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, et al: Propranolol vs. prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140:323-330, 2014.

Bayer ML, Grommelt PC, Blei F, et al: Congenital cardiac, aortic arch, and vascular bed anomalies in PHACE syndrome (from the international PHACE syndrome registry), *Am J Cardiol* 112:1948-1952, 2013.

Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ, et al: Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study, *Pediatr Dermatol* 29(1):28-31, 2012.

Chan H, McKay C, Adams S, et al: RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds, *Pediatrics* 131(6):e1739-e1747, 2013.

Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF: Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy, *Pediatrics* 131:99-108, 2013.

Croteau SE, Liang MG, Kozakewich HP, et al: Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals, *J Pediatr* 162:142-147, 2013.

Dompmartin A, Vikkula M, Boon LM: Venous malformation: update on aetiopathogenesis, diagnosis and management, *Phlebology* 25(5):224-235, 2010.

Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al: Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference, *Pediatrics* 131(1):128-140, 2013.

Drolet BA, Pope E, Juern AM, et al: Gastrointestinal bleeding in infantile hemangioma: a complication of segmental, rather than multifocal, infantile hemangiomas, *J Pediatr* 160:1021-1026, 2012.

Drolet BA, Trenor CC, 3rd, Brandão LR, et al: Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma, *J Pediatr* 163(1):285-291, 2013.

Dupis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, et al: Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output, *JAMA* 307:948-954, 2012.

Funk T, Prok L, Brown LD, et al: Multifocal vascular tumors and fetal hydrops, *J Pediatr* 164:1214-1218, 2014.

Giordano P, Lenato GM, Suppressa P, et al: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: arteriovenous malformations in children, *J Pediatr* 163:179-186, 2013.

Glick ZR, Frieden IJ, Garzon MC: Diffuse neonatal hemangiomatosis: an evidence-based review of case reports in the literature, *J Am Acad Dermatol* 67(5):898-903, 2012.

Haggestrom AN, Skillman S, Garzon MC, et al: clinical spectrum and risk of PHACE syndrome in cutaneous and airway hemangiomas, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137:680-687, 2011.

Hammill AM, Wentzel MS, Gupta A, et al: Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children, *Pediatr Blood Cancer* 57:1018-1024, 2011.

Holland KE, Drolet BA: Approach to the patient with an infantile hemangioma, *Dermatol Clin* 31(2):289-301, 2013.

Lou Y, Peng WJ, Cao Y, et al: The effectiveness of propranolol in treating infantile hemangiomas: A meta-analysis including 35 studies, *Br J Clin Pharmacol* 78:44-57, 2014.

Maguiness SM, Hoffman WY, McCalmont TH, et al: Early white discoloration of infantile hemangioma, *Arch Dermatol* 14(11):1235-1239, 2010.

Pansuriya TC, van Eijk R, d'Adamo P: Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome, *Nat Genet* 43(12):1256-1261, 2011.

Patrick LM, Oh C, Bauman N, et al: Rapid involuting congenital hemangioma in the setting of PHACE association, *Pediatrics* 133:e1777-e1780, 2014.

Saint-Jean M, Léauté-Labreze C, Mazereeuw-Hautier J, et al: Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas, *J Am Acad Dermatol* 64(5):827-832, 2011.

Sillard L, Léauté-Labreze C, Mazereeuw-Hautier J, et al: Medical fronto-facial capillary malformations, *J Pediatr* 158:836-841, 2011.

The Medical Letter: Oral propranolol (Hemangeol) for infantile hemangioma, *Med Lett Drugs Ther* 56:61-62, 2014.

Tollefson MM, Frieden IJ: Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us, *Pediatrics* 130:e314-e320, 2012.

Uebelhoer M, Boon LM, Vikkula M: Vascular anomalies: from genetics toward models for therapeutic trials, *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a009688, 2012.

Warner C, Dinulos JG: Core concepts in congenital melanocytic nevi and infantile hemangiomas, *Curr Opin Pediatr* 26:130-135, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

a la radiación solar interviene en su aparición. También pueden verse en zonas no expuestas al sol, como las mamas, los glúteos y el cuero cabelludo. Los nevos atípicos no suelen aparecer hasta la pubertad, aunque se han visto lesiones en el cuero cabelludo en etapas más precoces. Muestran una proliferación anómala de melanocitos intraepidérmicos atípicos, infiltrado linfocítico, fibroplasia y angiogenia. Para identificar a estos individuos resulta útil una biopsia con el fin de documentar los cambios displásicos en el estudio histológico. En los niños inmunodeprimidos o tratados con quimioterapia o radioterapia, se deben extirpar los nevos atípicos dudosos. La quimioterapia se asocia a la formación de un mayor número de nevos melanocíticos, pero no se ha relacionado directamente con la aparición de melanomas. También se deben extirpar los nevos situados en localizaciones difíciles de observar, como el cuero cabelludo. Los niños con nevos atípicos deben someterse a una revisión completa de la piel cada 6-12 meses. En estos niños, las fotografías de los lunares resultan de utilidad para realizar el seguimiento de los cambios névicos. Los padres deben ser informados sobre la importancia de la protección solar y de evitar el sol, así como buscar los signos precoces del melanoma de forma periódica, aproximadamente cada 3-4 meses.

NEVO MELANOCÍTICO CONGÉNITO

Los nevos melanocíticos congénitos están presentes en alrededor del 1% de los recién nacidos. Estos nevos se dividen según el tamaño en: nevos congénitos gigantes cuando son >20 cm de diámetro (tamaño en el adulto) u ocupan >5% de la superficie corporal, nevos congénitos pequeños si son <1,5 cm de diámetro y nevos intermedios cuando están situados entre ambos tamaños. Los nevos congénitos se caracterizan por la presencia de células névicas en la zona inferior de la dermis reticular, entre los haces de colágeno, alrededor de los anejos cutáneos, los nervios y los vasos en la dermis inferior, y en ocasiones se extienden a la grasa subyacente. Suelen tener mutaciones de *NRAS,* pero no las mutaciones de *BRAF* que se encuentran típicamente en los nevos melanocíticos habituales. A menudo, su identificación no resulta fácil porque tienen características histológicas de nevos intradérmicos, compuestos o de la unión. Algunos nevos no presentes al nacer muestran características histopatológicas de los nevos congénitos, pero no deben ser considerados congénitos. Además, los nevos congénitos pueden ser difíciles de distinguir clínicamente de otras estructuras hiperpigmentadas, lo que se añade a la dificultad de los padres para identificar los nevos que estaban presentes al nacer. El diagnóstico diferencial clínico incluye la melanocitosis dérmica, las manchas café con leche y los hamartomas de músculo liso.

Las localizaciones predilectas de los nevos congénitos pequeños son la zona inferior del tronco, la zona superior de la espalda, los hombros, el tórax y la región proximal de las extremidades. Las lesiones pueden ser planas, elevadas, verrugosas o nodulares y mostrar varias intensidades de marrón, azul o negro. Dada la dificultad para identificar los nevos congénitos pequeños con certeza, los datos respecto a su potencial maligno son controvertidos y probablemente exagerados. La verdadera incidencia de evolución al melanoma de los nevos congénitos, en especial de los de tamaño pequeño o mediano, es desconocida. La extirpación de todos los nevos congénitos pequeños no está justificada, porque la aparición de un melanoma sobre nevos congénitos pequeños es excepcional antes de la pubertad. A la hora de decidir sobre la extirpación o no hay que tener en cuenta numerosos factores, tales como la localización y la posibilidad de control clínico, la cicatriz que quedará, la existencia de otros factores de riesgo de melanoma y la presencia de características clínicas atípicas.

Los **nevos pigmentados congénitos gigantes** (<1/20.000 nacimientos) aparecen con mayor frecuencia en la zona posterior del tronco (fig. 651-2), si bien pueden verse también en la cabeza o las extremidades. Estos nevos son especialmente importantes por su relación con la melanocitosis leptomeníngea (melanocitosis neurocutánea) y su predisposición a que se formen melanomas malignos. La afectación leptomeníngea es más habitual cuando el nevo está localizado en la cabeza o la línea media del tronco, en especial si se asocia a nevos melanocíticos «satélites» múltiples (>20 lesiones). Las células del nevo en las leptomeninges y el parénquima cerebral pueden causar un aumento de la presión intracraneal, hidrocefalia, convulsiones, discapacidad intelectual y déficits motores, y también pueden evolucionar a melanomas. Una neoplasia maligna se identifica mediante un estudio citológico cuidadoso del líquido cefalorraquídeo para detectar células con melanina. Aproximadamente en el 30% de los individuos con un nevo congénito gigante se aprecia una melanosis leptomeníngea asintomática en la RM. Se ha estimado que la incidencia global de melanoma maligno que surge en un nevo congénito gigante es de alrededor del 5-10%, pero es más probable que sea del 1-2% aproximadamente. La media de edad al diagnóstico de los melanomas que derivan de un nevo congénito gigante es de 7 años. La mortalidad se aproxima al 100%. El riesgo de melanoma es mayor en los pacientes en los que el tamaño estimado del nevo para la edad adulta supera los 40 cm, cuando las lesiones afectan al tronco y en presencia de lesiones satélite. El tratamiento de los nevos congénitos gigantes es fuente de polémica y en él deben intervenir los padres, los pediatras, los dermatólogos y los cirujanos plásticos. Si el nevo se encuentra en la cabeza o sobre la columna, una RM puede detectar una **melanosis del sistema nervioso;** cuando está presente, la escisión de la lesión cutánea resulta inútil. En ausencia de melanosis nerviosa, la extirpación precoz y la reparación con ayuda de expansores de tejido o injertos pueden reducir las secuelas del nevo y la potencial formación de un melanoma, aunque a costa de numerosas intervenciones que pueden ser desfigurantes. Es posible que las células que invaden el tejido celular subcutáneo no sean extirpadas. Las biopsias al azar de un nevo no aportan ventajas, pero sí está indicada la biopsia de un nódulo que ha crecido recientemente. Se recomienda realizar un seguimiento cada 6 meses durante 5 años y cada 12 meses posteriormente. Las fotografías seriadas de los nevos contribuyen a detectar cambios.

Figura 651-2 Nevo melanocítico congénito «en bañador» de gran tamaño.

MELANOMA

El melanoma maligno constituye el 1-3% de todas las neoplasias malignas pediátricas y aproximadamente el 2% de todos los melanomas aparece antes de los 20 años. La incidencia de melanoma continúa aumentando. Éste es 7 veces más frecuente en la segunda década de la vida que en la primera. Surge principalmente en los individuos de raza blanca, en la cabeza y el tronco de los varones y en las extremidades de las mujeres. Entre los factores de riesgo para su formación figuran la presencia de síndrome del lunar atípico-melanoma familiar o xeroderma pigmentario, un número elevado de nevos melanocíticos adquiridos o nevos atípicos, pelo rubio y piel clara, exposición al sol excesiva, en especial cuando es intensa e intermitente; antecedentes personales o familiares (familiares de primer grado) de melanoma, nevo congénito gigante e inmunodepresión. En los niños previamente sanos, la radiación UV es responsable de la mayoría de los melanomas. Menos del 5% de los melanomas de la infancia surge sobre nevos congénitos gigantes o en individuos con síndrome del lunar atípico-melanoma familiar. En cerca del 40-50% de las ocasiones el melanoma se forma en un lugar donde no existía un nevo. La mortalidad se relaciona con el grosor del tumor y el grado de invasión de la piel. La mortalidad global alcanza aproximadamente el 40%, con independencia de que surja en niños o adultos.

Debido a la ausencia de un tratamiento eficaz del melanoma, la prevención y la detección precoz son las medidas más eficaces. Hay que insistir en evitar la exposición solar intensa del mediodía, entre las 10 de la mañana y las 3 de la tarde, usar ropa protectora como sombreros, manga larga y pantalones y emplear filtros solares. La detección precoz incluye las exploraciones clínicas y las fotografías frecuentes de los pacientes con

booksmedicos.org

riesgo (síndrome del nevo displásico) y la actuación inmediata ante cambios súbitos en los nevos (tamaño, forma, color, inflamación, hemorragia o costras y sensibilidad). La **regla ABCD** (asimetría, irregularidades del borde, cambios de color, diámetro >6 mm), que es una herramienta de detección selectiva útil en los adultos, puede no serlo tanto en los niños.

NEVO CON HALO

El nevo con halo aparece fundamentalmente en niños y adultos jóvenes, sobre todo en la espalda (fig. 651-3). El desarrollo de la lesión puede coincidir con la pubertad o el embarazo. Es frecuente que varios nevos pigmentados desarrollen un halo de forma simultánea. Suele evolucionar hacia la desaparición del nevo central al cabo de varios meses y la zona despigmentada con frecuencia vuelve a pigmentarse. La extirpación y el examen histopatológico de la lesión sólo están indicados cuando la naturaleza de la lesión central ofrece dudas. En un nevo melanocítico adquirido aparece en ocasiones una zona periférica de despigmentación durante un período de días o semanas. Existe un infiltrado inflamatorio denso de linfocitos e histiocitos además de las células névicas. El halo pálido refleja la desaparición de los melanocitos. Este fenómeno se ha visto en nevos congénitos, nevos azules, nevos de Spitz, nevos displásicos, neurofibromas y melanomas malignos primarios y secundarios, y en algunos casos de poliosis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada y anemia perniciosa. Los sujetos con vitíligo tienen una mayor incidencia de nevos con halo. Los individuos con nevos con halo presentan anticuerpos circulantes contra el citoplasma de los melanocitos y las células névicas.

NEVO DE SPITZ (NEVO DE CÉLULAS FUSIFORMES Y EPITELIOIDES)

El nevo de Spitz suele aparecer durante las primeras dos décadas de la vida como una pápula rosada o roja, lisa, cupuliforme, dura y sin pelo en la cara, los hombros o las extremidades superiores (fig. 651-4). La mayoría es <1 cm de diámetro, pero pueden alcanzar tamaños de hasta 3 cm. De forma excepcional, se encuentra un grupo de lesiones múltiples. Entre las lesiones aparentemente similares están los granulomas piógenos, los hemangiomas, los nevos nevocelulares, el xantogranuloma juvenil y el carcinoma basocelular, si bien la histología permite distinguirlos. El nevo de Spitz puede ser difícil de diferenciar histopatológicamente del melanoma maligno, ya que la atipia nuclear es una característica frecuente, en especial tras la recurrencia local del nevo. La dificultad reside en el hecho de que muchos otros tipos clínicos de nevos melanocíticos poseen un aspecto histológico similar. La recurrencia local después de la extirpación tiene lugar en más del 5% de los casos. Cuando un nevo despierta sospechas clínicas de que pueda tratarse de un melanoma, se debe efectuar una extirpación completa de la lesión. Si los márgenes de escisión de un nevo de Spitz son positivos, se amplía la extirpación para evitar dificultades en la interpretación histopatológica de la lesión en el futuro.

Figura 651-3 Nevo con halo bien desarrollado.

Figura 651-4 Nevo de Spitz rojo con forma de cúpula.

NEVO LENTIGINOSO ZOSTERIFORME (LENTIGOS AGMINADOS)

El nevo lentiginoso zosteriforme es una agrupación unilateral, lineal y en forma de banda de numerosas máculas marrones o negras de 2-10 mm en la cara, el tronco o las extremidades. Este nevo puede estar presente al nacer o aparecer durante la infancia. Se aprecia un número elevado de melanocitos en las crestas interpapilares alargadas de la epidermis.

NEVO PLANO (NEVO LENTIGINOSO MOTEADO)

El nevo plano *(nevus spilus)* consiste en una mancha marrón plana, en cuyo interior hay elementos melanocíticos más oscuros, planos o elevados (fig. 651-5). El tamaño es muy variable y puede surgir en cualquier zona del cuerpo. El color del componente macular puede variar de marrón claro a oscuro y el número de lesiones más oscuras puede ser escaso o abundante. Es raro al nacer y suele observarse al final de la lactancia o el comienzo de la infancia. Las zonas más oscuras del nevo suelen estar presentes al inicio y tienden a aumentar en número de forma gradual con el tiempo. Las máculas más oscuras representan células névicas distribuidas por la unión o la dermis; esta mancha tiene un número aumentado de melanocitos en la epidermis que siguen un patrón lentiginoso. El potencial maligno de estos nevos no está claro; se encuentra con mayor frecuencia en los pacientes con melanomas que en los controles equiparables. Este nevo no precisa extirpación, a no ser que existan características atípicas o cambios clínicos recientes.

NEVO DE OTA Y NEVO DE ITO

El **nevo de Ota** es más frecuente en las mujeres y los pacientes asiáticos y afroamericanos. Es una mancha permanente compuesta por máculas azules, negras y marrones que confluyen parcialmente. Con el tiempo se puede extender y oscurecer. De modo ocasional, algunas zonas del nevo se pueden elevar. El nevo macular se asemeja a la melanocitosis dérmica más frecuente de la parte inferior de la espalda y la nalga en coloración y aparece unilateralmente en la zonas inervadas por la primera y la segunda ramas del trigémino. El nevo de Ota se diferencia de la melanocitosis

Figura 651-5 Nevo plano *(nevus spilus)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

dérmica más frecuente no sólo por su distribución, sino también porque tiene una coloración heterogénea y no uniforme. Ambos cuadros son tipos de melanocitosis de la dermis media. El nevo de Ota también presenta una concentración mayor de melanocitos dérmicos dendríticos y alargados, que se localizan en la zona superior en vez de en la inferior de la dermis. Este nevo está presente a veces al nacer; en otras ocasiones aparece durante la primera y segunda década de la vida. En algunos casos se encuentra una afectación parcheada de la conjuntiva, el paladar duro, la faringe, la mucosa nasal, la mucosa bucal o la membrana timpánica. La transformación maligna es excepcionalmente rara. El tratamiento con láser es eficaz para disminuir la pigmentación, pero puede resultar impredecible.

El **nevo de Ito** se localiza en las zonas supraclavicular, escapular y deltoidea. Este nevo tiende a presentar una distribución más difusa y menos moteada que el nevo de Ota. También es una forma de melanocitosis de la dermis media. Los únicos tratamientos disponibles son el enmascaramiento con cosméticos y el láser.

NEVO AZUL

El nevo azul común es una pápula aislada, asintomática, lisa, cupuliforme, azul o azul-grisácea y <10 mm de diámetro que se sitúa en la zona dorsal de las manos y los pies. En raras ocasiones puede formar grandes placas. Casi siempre es adquirido, a menudo durante la infancia, y es más frecuente en las mujeres. En el microscopio se caracteriza por un grupo de melanocitos fusiformes intensamente pigmentados en la dermis. Este nevo es benigno.

El nevo azul celular tiene típicamente un diámetro de 1-3 cm y aparece con mayor frecuencia en los glúteos y la región sacrococcígea. Además de los grupos de melanocitos dendríticos dérmicos muy pigmentados, en la dermis se ven islotes celulares compuestos por células fusiformes de gran tamaño que pueden extenderse al tejido celular subcutáneo. Puede observarse una histología continua del nevo azul al nevo azul celular. Un nevo combinado es la asociación de un nevo azul y un nevo melanocítico suprayacente.

La coloración azul-grisácea de estos nevos es un efecto óptico producido por la melanina dérmica. Las longitudes de onda largas de la radiación visible penetran en la dermis profunda y son absorbidas por la melanina; las longitudes de onda cortas de la luz azul no pueden penetrar profundamente, por lo que se reflejan hacia el observador.

NEVO DESPIGMENTADO (NEVO ACRÓMICO)

Los nevos despigmentados suelen estar presentes al nacer; son placas o estrías de máculas hipopigmentadas localizadas, a menudo con bordes extraños e irregulares (fig. 651-6). Clínicamente, se parecen a la hipomelanosis de Ito, salvo en que son más localizados y con frecuencia unilaterales. Las lesiones pequeñas pueden parecerse a las máculas en hoja de fresno de la esclerosis tuberosa. Los nevos despigmentados representan un defecto focal en la transferencia de los melanosomas a los queratinocitos.

NEVOS EPIDÉRMICOS

Los nevos epidérmicos pueden estar presentes al nacer o formarse en los primeros meses o años de vida. Afectan a ambos sexos por igual y suelen aparecer de forma esporádica. Los nevos epidérmicos son lesiones hamartomatosas que se caracterizan por la hiperplasia de la epidermis o los anejos en una zona localizada de la piel.

Los nevos epidérmicos se clasifican en diferentes variantes, según su morfología y extensión y la estructura epidérmica que predomine. Un nevo epidérmico puede aparecer inicialmente como una mancha con alteraciones en la coloración, ligeramente descamativa, que se torna lineal, gruesa, verrugosa e hiperpigmentada a medida que madura. La denominación de *sistematizado* se refiere a lesiones difusas o extensas y la ictiosis *hystrix* indica una distribución extensa y bilateral (fig. 651-7). Los tipos morfológicos engloban los papilomas pigmentados, a menudo de distribución lineal, las estrías hiperqueratósicas unilaterales, que suelen afectar a una extremidad y quizá a una zona del tronco, las placas hiperpigmentadas aterciopeladas y las lesiones hiperqueratósicas marmóreas o ensortijadas sobre placas localizadas o zonas extensas del cuerpo siguiendo las líneas de Blaschko. Una variante es el nevo verrugoso inflamatorio lineal, que es muy pruriginoso y tiende a producir eritema y formar escamas y costras. Muchos contienen mutaciones de *RAS*.

El patrón histológico evoluciona según madura el nevo epidérmico, pero en todos los estadios es evidente algún grado de hiperplasia epidérmica. En una lesión concreta puede predominar uno u otro anejo dérmico. Estos nevos deben diferenciarse del liquen estriado, el linfangioma circunscrito, las manchas en papel de lija de la esclerosis tuberosa, el nevo piloso congénito, la poroqueratosis lineal, el liquen plano lineal, la psoriasis lineal, el estadio verrugoso de la incontinencia pigmentaria y el nevo sebáceo (de Jadassohn). Los queratolíticos, como el ácido retinoico o el ácido salicílico, presentan una eficacia moderada para reducir la descamación y controlar el prurito, pero el tratamiento definitivo precisa la extirpación de todo el grosor de la epidermis; la recurrencia es la norma si se realiza una escisión superficial. Una alternativa es dejar el nevo intacto. Los nevos epidérmicos se asocian ocasionalmente a otras anomalías de la piel y las partes blandas, los ojos y los sistemas nervioso, cardiovascular, osteomuscular y genitourinario. En estos casos se denomina síndrome del nevo epidérmico. Este síndrome no es una entidad clínica bien diferenciada. Entre los síndromes bien definidos que implican la

Figura 651-6 Nevo despigmentado abdominal de gran tamaño.

Figura 651-7 Nevo epidérmico (tipo ictiosis hystrix).

booksmedicos.org

presencia de un nevo epidérmico asociado a otros defectos congénitos figuran el **síndrome de Proteus** y el **síndrome CHILD** (hemidisplasia congénita con eritrodermia ictiosiforme y defectos en las extremidades).

Nevo sebáceo (de Jadassohn)

El nevo sebáceo es una placa relativamente pequeña, bien delimitada, oval o lineal, elevada, amarillo-anaranjada, normalmente sin pelo y que aparece en la cabeza y el cuello de los lactantes (fig. 651-8). Aunque la lesión se caracteriza histopatológicamente por la abundancia de glándulas sebáceas, están presentes todos los elementos de la piel. En las etapas precoces de la infancia suele ser plano y poco apreciable. Con el crecimiento, normalmente durante la adolescencia, la lesión se torna verrugosa y sobreelevada, con grandes nódulos gomosos. Los cambios clínicos se corresponden con el patrón histológico que se caracteriza por un grado variable de hiperqueratosis, hiperplasia de la epidermis, folículos pilosos mal formados y, a menudo, glándulas sebáceas profusas y presencia de glándulas apocrinas ectópicas. Los nevos sebáceos se producen por mutaciones somáticas en mosaico de *HRAS* y *KRAS*. La alteración de estos oncogenes contribuye a explicar la incidencia del 14% en la aparición de tumores sobre estas lesiones durante toda la vida del paciente. La mayor parte de ellos son benignos (tricoblastomas, siringocistoadenoma papilífero, triquilemomas), pero pueden aparecer también carcinomas basocelulares. El *tratamiento de elección* consiste en la extirpación total antes de la adolescencia. Los nevos sebáceos asociados a anomalías del sistema nervioso central, óseas y oculares representan una variante del síndrome del nevo epidérmico.

Nevo de Becker (melanosis de Becker)

El nevo de Becker aparece sobre todo en varones, durante la infancia o la adolescencia, inicialmente como una mancha hiperpigmentada. La lesión suele tener hipertricosis, limitada a la zona de hiperpigmentación, y evoluciona a una placa hiperpigmentada unilateral, ligeramente engrosada e irregular. Las localizaciones más habituales son la zona superior del torso y el brazo (fig. 651-9). El nevo muestra un número aumentado de melanocitos basales y una hiperplasia epidérmica variable. La melanosis de Becker se suele asociar a un hamartoma de músculo liso, que puede manifestarse como ligeras elevaciones papulosas perifoliculares o una ligera induración. Si se golpea esta lesión se induce la contracción del músculo liso y el vello se eriza (signo seudo-Darier). Este nevo es benigno, no tiene riesgo de malignización y, de forma excepcional, se asocia a otras anomalías.

NEVO COMEDÓN

El nevo comedón es un nevo organoide poco frecuente, de origen epitelial, formado por placas lineales de folículos taponados que se asemejan a comedones; puede estar presente al nacer o aparecer durante la infancia. Los tapones córneos representan restos de queratina en el interior de folículos pilosebáceos malformados y dilatados. Las lesiones suelen ser unilaterales y pueden surgir en cualquier localización. Se ha asociado a otras malformaciones congénitas, incluidos defectos óseos, anomalías cerebrales y cataratas. Aunque las lesiones son asintomáticas, algunos individuos presentan una inflamación recurrente, con formación de quistes, fístulas y cicatrices. No existe un tratamiento eficaz, excepto la extirpación completa; se puede conseguir cierta mejoría en las lesiones de gran extensión con la aplicación regular de preparados de ácido retinoico.

NEVO DE TEJIDO CONJUNTIVO

El nevo de tejido conjuntivo es un hamartoma de colágeno, elastina y glucosaminoglucanos de la matriz dérmica extracelular. Puede aparecer como un defecto aislado o como manifestación de una enfermedad asociada. Este nevo surge en cualquier localización, pero es más frecuente en la espalda, los glúteos, los brazos y los muslos. Pueden ser placas del color de la piel, de color marfil o amarillas, de 2-15 cm de diámetro, compuestas por numerosas pápulas diminutas o nódulos agrupados que pueden ser difíciles de apreciar debido a los sutiles cambios de coloración. Las placas tienen una consistencia gomosa o guijarrosa a la palpación. Los hallazgos en la biopsia son variables e incluyen aumento y degeneración o fragmentación del colágeno dérmico, el tejido elástico o la sustancia fundamental. En la esclerosis tuberosa aparecen lesiones semejantes que se denominan manchas en papel de lija (de chagrín); sin embargo, estas manchas sólo tienen cantidades excesivas de colágeno. La asociación de numerosas pápulas pequeñas de tejido conjuntivo con osteopoiquilosis se denomina dermatofibrosis lenticular diseminada **(síndrome de Buschke-Ollendorf).**

HAMARTOMA DE MÚSCULO LISO

El hamartoma de músculo liso es una anomalía del desarrollo que se forma por una hiperplasia del músculo liso asociado a los folículos pilosos (músculo erector del pelo). Suele ser evidente al nacer o poco después como una placa de color carne o ligeramente pigmentada con hipertricosis en la superficie, localizada en el tronco o las extremidades (fig. 651-10). Algunas

Figura 651-9 Nevo de Becker en el hombro de un varón adolescente.

Figura 651-8 Nevo sebáceo amarillo-anaranjado en el cuero cabelludo.

Figura 651-10 Hamartoma de músculo liso de gran tamaño en la nalga.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

veces se puede conseguir una elevación transitoria o un movimiento en forma de ondas de la lesión, provocada por la contracción de los haces musculares si se golpea la superficie (signo seudo-Darier). Los hamartomas de músculo liso se pueden confundir con nevos congénitos pigmentados; la diferenciación es importante porque no tienen riesgo de degenerar en un melanoma maligno, por lo que no es necesario extirparlos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **652**

Lesiones hiperpigmentadas

Anna M. Juern y Beth A. Drolet

TRASTORNOS DE PIGMENTACIÓN

La pigmentación normal precisa la migración de los melanoblastos desde la cresta neural hasta la unión dermoepidérmica, los procesos enzimáticos formadores de pigmento, los componentes estructurales que contienen el pigmento (melanosomas) y la transferencia del pigmento a los queratinocitos adyacentes. El oscurecimiento del color de la piel puede ser generalizado o localizado y puede deberse a diferentes defectos en cualquiera de estos elementos. Algunas de estas alteraciones son una manifestación de enfermedades sistémicas, otras representan un defecto generalizado o focal del desarrollo o defectos genéticos y otras son inespecíficas y secundarias a una inflamación cutánea.

EFÉLIDES (PECAS)

Las efélides son máculas de color marrón claro u oscuro, redondeadas, ovaladas o de morfología irregular, bien delimitadas, que normalmente miden menos de 3 mm de diámetro y aparecen en zonas expuestas al sol, como la cara, la región superior de la espalda, los brazos y las manos. La exposición solar induce su formación, en especial durante el verano, y pueden aclararse o desaparecer durante el invierno. Se producen como consecuencia de un aumento de la melanogenia inducido por el sol y del transporte de los melanosomas desde los melanocitos hasta los queratinocitos, pero sin aumento del número de melanocitos. Son más frecuentes en los individuos pelirrojos y de cabello claro, y comienzan a aparecer durante la edad preescolar. En la histología se observa un incremento del pigmento de melanina en las células basales epidérmicas, que tienen unas prolongaciones dendríticas más numerosas y de mayor tamaño que los melanocitos de la piel más clara de alrededor. La ausencia de proliferación de melanocitos o de aumento de las crestas interpapilares epidérmicas las diferencia de los lentigos. Las pecas se han identificado como un factor de riesgo de neoplasias inducidas por radiación UV y también de melanoma, independiente de los nevos melanocíticos.

LENTIGOS

Los lentigos suelen confundirse con efélides o nevos de la unión. Son máculas pequeñas (<3 cm), redondeadas y de color marrón oscuro que aparecen en cualquier parte del cuerpo de forma precoz. Son más frecuentes en las personas de piel oscura que clara. No están relacionadas con la exposición solar y se mantienen de forma permanente. En la histología se aprecian unas crestas interpapilares epidérmicas alargadas y de forma roma, con un número aumentado de melanocitos y un depósito epidérmico denso de melanina. No se encuentran nidos de melanocitos. Son lesiones benignas y, cuando son escasas, se deben considerar un fenómeno normal. Se ven más frecuentemente en el labio inferior.

La **lentiginosis eruptiva/generalizada (lentiginosis profusa)** se caracteriza por la presencia de innumerables máculas pigmentadas pequeñas que están presentes al nacer o surgen durante la infancia. No se asocia a otras anomalías y las membranas mucosas están respetadas. El **complejo de Carney** es un síndrome autosómico dominante caracterizado por múltiples lentigos y neoplasias, como: mixomas cutáneos, cardíacos (auriculares) y mamarios; schwanomas melanocíticos psamomatosos; nevos azules epitelioides cutáneos y mucosos; adenomas hipofisarios productores de hormona de crecimiento; y tumores de células de Sertoli testiculares. Los componentes del complejo de Carney se han descrito previamente como síndromes NAME (nevos, mixoma auricular, neurofibroma mixoide, efélides) y LAMB (lentigos, mixomas auriculares, mixomas mucocutáneos, nevos azules). Se heredan de modo autosómico dominante y se producen por una mutación inactivadora del gen *PPKAR1*.

Figura 652-1 Lentigos múltiples en el síndrome LEOPARD (*l*entigos asociados a anomalías en el *e*lectrocardiograma, hipertelorismo *o*cular, estenosis *p*ulmonar, *a*nomalías genitales [criptorquidia, hipogonadismo, hipospadias], *r*etraso del crecimiento y sordera [*deafness*] neurosensorial).

El **síndrome de los lentigos múltiples** (LEOPARD) es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por *l*entigos generalizados, de distribución simétrica (fig. 652-1), asociados a anomalías en el *e*lectrocardiograma, hipertelorismo *o*cular, estenosis *p*ulmonar, *a*nomalías genitales (criptorquidia, hipogonadismo, hipospadias), *r*etraso del crecimiento y sordera (d*eafness*) neurosensorial (tipo 1, gen *PTPN11;* tipo 2, gen *RAF1*). Otras características son la miocardiopatía hipertrófica obstructiva y el tórax en embudo o en quilla.

El **síndrome de Peutz-Jeghers** se caracteriza por la presencia de máculas melanóticas en los labios y las mucosas y por poliposis gastrointestinal (GI). Se hereda de un modo autosómico dominante (gen *STK11*). El comienzo se aprecia durante la lactancia o la primera infancia, momento en el que aparecen máculas pigmentadas en los labios y la mucosa bucal. Las máculas suelen ser de unos pocos milímetros de tamaño, aunque pueden alcanzar 1-2 cm. También pueden surgir máculas en el paladar, las encías, la lengua y la mucosa vaginal. Las lesiones cutáneas se pueden observar en la nariz, las manos y los pies, alrededor de la boca, los ojos y el ombligo y como bandas longitudinales o hiperpigmentación difusa de las uñas. Las máculas pigmentadas suelen aclararse en los labios y la piel durante la pubertad y la vida adulta, pero no desaparecen de las superficies mucosas. Las máculas de la mucosa bucal son la característica más constante de esta enfermedad; en ciertas familias, algunos miembros sólo manifiestan cambios de la pigmentación. También de forma esporádica aparecen variaciones de la pigmentación similares durante la vida adulta en individuos sin afectación intestinal.

La poliposis suele afectar al yeyuno y el íleon, aunque también puede localizarse en el estómago, el duodeno, el colon y el recto (v. cap. 345). Algunas complicaciones frecuentes son el dolor abdominal episódico, la diarrea, las melenas y la invaginación. Los pacientes tienen un mayor riesgo de tumores del tubo digestivo y en otra localización a edades jóvenes. Se ha descrito la aparición de neoplasias malignas digestivas en alrededor del 2-3% de los casos; el riesgo relativo de una neoplasia maligna digestiva a lo largo de la vida es de 13. El riesgo relativo de sufrir neoplasias malignas no digestivas, como tumores de ovario, cuello uterino y testiculares, es de 9. El síndrome de Peutz-Jeghers se debe diferenciar de otros síndromes relacionados con la aparición de lentigos múltiples (síndrome de Laugier-Hunziker), de las efélides comunes, del síndrome de Gardner y del síndrome de Cronkhite-Canada, una enfermedad que se caracteriza por poliposis GI, alopecia, onicodistrofia y pigmentación difusa de las palmas, la superficie palmar de los dedos de las manos y el dorso de éstas. El tratamiento de las máculas melanóticas de Peutz-Jeghers no es necesario o indicado, pero se puede realizar con diversos láseres y ha sido satisfactorio en algunos casos por motivos estéticos.

booksmedicos.org

Bibliografía

Cordoro KM, Gupta D, Frieden IJ, et al: Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children, *J Am Acad Dermatol* 68(6):913-925, 2013.

Gupta M, Berk DR, Gray C, et al: Morphologic features and natural history of scalp nevi in children, *Arch Dermatol* 146(5):506-511, 2010.

Hafner C, Toll A, Gantner S, et al: Keratinocytic epidermal nevi are associated with mosaic RAS mutations, *J Med Genet* 49(4):249-253, 2012.

Kazakov DV, Calonie E, Zelger B, et al: Sebaceous carcinoma arising in nevus sebaceous of Jadassohn: a clinicopathological study of five cases, *Am J Dermatopathol* 29:242-248, 2007.

Kinsler VA, Thomas AC, Ishida M, et al: Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS, *J Invest Dermatol* 133(9):2229-2236, 2013.

Levinsohn JL, Tian LC, Boyden LM, et al: Whole-exome sequencing reveals somatic mutations in HRAS and KRAS, which cause nevus sebaceous, *J Invest Dermatol* 133(3):827-830, 2013.

Reed D, Kudchadkar R, Zager JS, et al: Controversies in the evaluation and management of atypical melanocytic proliferations in children, adolescents, and young adults, *J Natl Compr Canc Netw* 11(6):679-686, 2013.

Vourc'h-Jourdain M, Martin L, Barbarot S, et al: Large congenital melanocytic nevi: therapeutic management and melanoma risk: a systematic review, *J Am Acad Dermatol* 68(3):493-498, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MANCHAS CAFÉ CON LECHE

Las manchas café con leche son lesiones maculares bien delimitadas, con hiperpigmentación uniforme, cuya intensidad varía con la pigmentación normal de cada individuo: en los de raza blanca tienen un color bronceado o marrón claro, mientras que en los niños negros son de un color marrón oscuro (figs. 652-2 y 652-3). Su tamaño es muy variable y pueden ser grandes y cubrir una parte significativa del tronco o una extremidad. Por lo general, los bordes son lisos, aunque algunos tienen formas muy irregulares. Las lesiones se caracterizan por un aumento del número de melanocitos y la melanina en la epidermis, pero carecen de las crestas interpapilares con forma de mazo típicas de los lentigos. En niños normales pueden aparecer entre 1 y 3 manchas de color café con leche; alrededor del 10% de los niños normales tiene estas manchas, que pueden estar presentes al nacer o desarrollarse durante la infancia.

Las manchas café con leche de gran tamaño, asimétricas y con bordes irregulares son características de los pacientes con síndrome de Albright (**síndrome de McCune-Albright;** gen *GNAS1*) (v. cap. 562.6). Esta enfermedad incluye displasia fibrosa poliostótica, que provoca fracturas espontáneas, pubertad precoz y numerosas endocrinopatías hiperfuncionantes. La hiperpigmentación macular puede existir desde el nacimiento o surgir más tarde, durante la infancia (v. fig. 652-3). La pigmentación suele ser más extensa en el lado con afectación ósea más grave.

Neurofibromatosis de tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen)

Las manchas (máculas) café con leche constituyen la marca cutánea más habitual de este síndrome neurocutáneo autosómico dominante conocido como neurofibromatosis tipo 1 (*NF-1*, gen neurofibromina) (v. fig. 652-2; también cap. 596.1). Los criterios para realizar el diagnóstico comprenden la presencia de 5 o más manchas café con leche >5 mm de diámetro en los pacientes prepuberales o de 6 o más manchas café con leche >15 mm de diámetro en los niños pospuberales. Las numerosas manchas café con leche suelen dar un aspecto pecoso a las áreas no expuestas al sol, como las axilas (signo de Crowe), la región inguinal y submamaria y bajo el mentón. Las manchas café con leche también pueden aparecer en la NF-1 segmentaria, que se debe a mosaicismos somáticos derivados de mutaciones poscigóticas del gen *NF-1*, de forma que las manifestaciones clínicas de la NF-1 sólo afectan a un segmento corporal localizado. Otra variante de la NF-1 es la neurofibromatosis raquídea hereditaria, un trastorno infrecuente que suele cursar con múltiples máculas café con leche y múltiples neurofibromas en la raíz raquídea simétricos, pero sin presencia típicamente de otros rasgos de la NF-1. Las lesiones también se asocian a otros trastornos, incluidas otras variantes de neurofibromatosis, pero en este caso las manchas café con leche no son un rasgo importante del cuadro (tabla 652-1).

Figura 652-2 Múltiples manchas café con leche en un niño con neurofibromatosis tipo 1. *(De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB:* Textbook of neonatal dermatology, *Filadelfia, 2001, WB Saunders, pág. 372.)*

Tabla 652-1 Otros síndromes asociados a máculas café con leche

GRADO DE ASOCIACIÓN	SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	GEN O LOCUS
Fuerte	Neurofibromatosis de tipo 2	Neuromas del acústico, schwannomas, neurofibromas, meningiomas, opacidad lenticular subcapsular posterior juvenil; aparecen manchas café con leche, pero no son un criterio diagnóstico	*NF-2*
	Café con leche familiar múltiple	Múltiples manchas café con leche sin otros rasgos de NF-1	?
	Síndrome de Legius (parecido a NF-1)	Múltiples manchas café con leche y pecas en los pliegues cutáneos sin otros rasgos de NF-1	*SPRED1*
	Síndrome de McCune-Albright	Café con leche segmentarias, pubertad precoz, otras endocrinopatías, displasia fibrosa poliostótica	*GNAS1*
	Síndrome por deficiencia constitucional de reparación de errores	Múltiples manchas café con leche, pólipos adenomatosos de colon, tumores malignos múltiples, como adenocarcinoma de colon, glioblastoma, meduloblastoma y linfoma	*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*
	Síndrome de cromosomas en anillo	Múltiples manchas café con leche, microcefalia, retraso mental, talla baja, malformaciones esqueléticas	Cromosomas 7, 11, 12, 15, 17
	Síndrome LEOPARD/lentigos múltiples	Manchas café con leche, café solo, lentigos, defectos de conducción cardíaca, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, malformaciones genitourinarias, retraso del crecimiento, hipoacusia	*PTPN11*
	Síndrome de Cowden (síndrome de hamartomas múltiples)	Triquilemomas faciales, aspecto empedrado de la mucosa oral, predisposición a los tumores de tejidos blandos (lipomas, neuromas), pólipos digestivos, enfermedad fibrosa quística de la mama y carcinoma de mama, adenoma y carcinoma de tiroides	*PTEN*
	Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Triquilemomas faciales, papilomas orales, máculas genitales pigmentadas, pólipos digestivos, macrocefalia, malformaciones vasculares, retraso mental	*PTEN*

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 652-1 Otros síndromes asociados a máculas café con leche *(cont.)*

GRADO DE ASOCIACIÓN	SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	GEN O LOCUS
Débil	Ataxia-telangiectasia	Ataxia cerebelosa, telangiectasias cutáneas y oculares, inmunodeficiencia, hipogonadismo, predisposición a tumores malignos linforreticulares	*ATM*
	Síndrome de Bloom	Fotosensibilidad, inmunodeficiencia, enfermedad pulmonar crónica, criptorquidia, talla baja, sindactilia, susceptibilidad a los tumores malignos	*RECQL3*
	Anemia de Fanconi	Fracaso medular, múltiples malformaciones congénitas, predisposición a los tumores malignos, retraso mental, microcefalia	*FANCA, FANCB* (posibles), *FANCC, FANCD* locus en el cromosoma 3, *FANCE* locus en el cromosoma 6, *FANCF, FANCG, FANCH* (posible)
	Síndrome de Russell-Silver	Talla baja, asimetría craneofacial y corporal, bajo peso al nacer, microcefalia, cara triangular, clinodactilia del quinto dedo, malformaciones cardíacas congénitas	?
	Esclerosis tuberosa	Angiofibromas faciales, colagenomas cutáneos, convulsiones, retraso mental, máculas hipomelanóticas, fibromas periungueales, nódulos subependimarios, astrocitoma de células gigantes subependimario, rabdomioma cardíaco, linfangiomiomatosis pulmonar, angiomiolipoma renal, hamartomas retinianos	*TSC1, TSC2*
	Síndrome de Turner	Talla baja, linfedema, malformación cardíaca congénita, deformidad en valgo	Alteraciones del cromosoma X (cariotipo XO o deleción Xp)
	Síndrome de Noonan	Dismorfia facial, estenosis de la válvula pulmonar, cuello alado, pectus excavatum, retraso mental, talla baja, criptorquidia, neoplasias malignas hematológicas	*PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS*
	Síndrome de neuromas mucosos múltiples (MEN) 1	Adenoma de paratiroides, adenoma hipofisario, adenoma de células de los islotes pancreáticos, lipoma, pápulas gingivales, angiofibromas faciales, colagenomas	*MENIN*
	Síndrome MEN 2B	Neuromas mucosos, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides, adenoma de paratiroides, hábito marfanoide	*RET*
	Síndrome de Johanson-Blizzard	Talla baja, retraso del crecimiento, microcefalia, hipoacusia neurosensitiva, malformaciones dentales, malformaciones cardíacas congénitas, insuficiencia exocrina pancreática, ano imperforado, malformaciones genitourinarias, retraso mental, hipotiroidismo	*UBR1*
	Enanismo microcefálico osteodisplásico primordial de tipo II	Talla baja, microcefalia, retraso del crecimiento intrauterino, cara dismórfica, malformaciones esqueléticas, retraso del desarrollo, pubertad precoz	*PCNT2*
	Síndrome de rotura Nijmegen	Talla baja, retraso del crecimiento, microcefalia, paladar hendido/labio leporino, cara dismórfica, bronquiectasias, sinusitis, disgammaglobulinemia con infecciones urinarias y digestivas de repetición, retraso mental, inestabilidad espontánea de cromosomas, predisposición a tumores malignos	*NBS1*
	Síndrome de Rubinstein-Taybi	Talla baja, microcefalia, cara dismórfica, malformaciones cardíacas congénitas, malformaciones del esternón, malformaciones esqueléticas, retraso mental	*CREBBP, EP300*
	Síndrome de Kabuki	Retraso del crecimiento posnatal, microcefalia, cara dismórfica, malformaciones cardíacas congénitas, malabsorción, estenosis anal, malformaciones genitourinarias, displasia congénita de cadera, hirsutismo, retraso mental	?

De Shah KN: The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules. Pediatr Clin North Am *57(5):1131–1153, 2010, tabla 2.*

booksmedicos.org

Figura 652-3 Múltiples manchas café con leche irregulares en un niño con síndrome de McCune-Albright. *(De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB:* Textbook of neonatal dermatology, *Filadelfia, 2001, WB Saunders, pág. 373.)*

INCONTINENCIA PIGMENTARIA (ENFERMEDAD DE BLOCH-SULZBERGER)

Véase el capítulo 596.7.

CAMBIOS PIGMENTARIOS POSTINFLAMATORIOS

Como consecuencia de una inflamación cutánea puede aparecer tanto hiperpigmentación como hipopigmentación. Las alteraciones de la pigmentación suelen deberse a una reacción inflamatoria grave, pero también pueden ser ocasionadas por una dermatitis leve. Los niños de piel oscura tienen mayor tendencia a presentar estos cambios que los de piel clara. Aunque la pigmentación alterada puede persistir durante semanas o meses, los pacientes deben ser informados de que las lesiones suelen ser temporales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **653**

Lesiones hipopigmentadas

Sheila S. Galbraith

ALBINISMO

Los diferentes tipos de albinismo oculocutáneo (AOC) congénito son consecuencia de una deficiencia parcial o completa en la síntesis de melanina en la piel, el pelo y los ojos a pesar de existir un número, una estructura y una distribución normal de los melanocitos. Pueden dividirse en dos clases principales: aquéllos en los que existe una función anómala de la proteína que participa en la formación y la transferencia de la melanina y aquéllos con defectos en los melanosomas (tabla 653-1). La tirosinasa es una enzima que contiene cobre y cataliza múltiples pasos de la biosíntesis de melanina (v. cap. 85.2). Las variantes tirosinasa-positivas se caracterizan por el oscurecimiento del bulbo piloso cuando se incuba con tirosina.

Tabla 653-1 Genes asociados a hipopigmentación

ENFERMEDAD	DEFECTO GENÉTICO
ALBINISMO OCULOCUTÁNEO	
AOC1	Tirosinasa
AOC2	Proteína P
AOC3	*TRP-1*
AOC4	*MATP*
HERMANSKY-PUDLAK	
Tipo 1	HPS-1 de ratón (oreja pálida)
Tipo 2	Subunidad HPS-2 b3A de AP3
Tipo 3	HPS-3 de ratón (cacao)
Tipo 4	HPS-4 de ratón (oreja clara)
Tipo 5	HPS-5 KIAA107
Tipo 6	HPS-6 de ratón (ojo color rubí)
Tipo 7	HPS-7 DTNBP1
Tipo 8	HPS-8 Bloc153
CHÉDIAK-HIGASHI	*CHS1/LYST*
PIEBALDISMO	Receptor C-KIT SLUG heterocigoto
WAARDENBURG	
Tipo 1	PAX-3 heterocigoto
Tipo 2a	*MITF*
Tipo 2b	Cromosoma 1p
Tipo 2c	Cromosoma 8p23
Tipo 2d	*SNAIL*
Tipo 2e	*SOX10*
Tipo 3	PAX-3 homocigoto
Tipo 4	*SOX10* Endotelina 3 Receptor de endotelina B

El **AOC tipo 1 (AOC1)** se caracteriza por una actividad muy reducida o ausente de la tirosinasa. El AOC1A es la forma más grave y se manifiesta con ausencia de pigmento visible en el pelo, la piel y los ojos (fig. 653-1). Los pacientes presentan fotofobia, nistagmo, agudeza visual defectuosa, pelo blanco y piel blanca. Los iris son azul-grisáceos bajo luz oblicua y de un color rosa intenso con luz reflejada. El AOC1B o albinismo mutante amarillo está presente al nacer y cursa con pelo blanco, piel rosada y ojos grises. Este tipo es especialmente prevalente en las comunidades amish. El pelo se torna progresivamente amarillo-rojizo, la piel se broncea ligeramente con la exposición al sol y el iris acumula algo de pigmento marrón, lo que produce una mejoría de la agudeza visual. La fotofobia y el nistagmo están presentes, aunque son leves. El AOCST es un tipo de albinismo sensible a la temperatura. La tirosinasa anómala posee una actividad reducida a 35-37°C. Por tanto, las regiones corporales más frías, como las extremidades y la cabeza, se pigmentan en cierto grado, mientras que otras zonas permanecen despigmentadas.

El espectro del **AOC2** oscila desde la casi normalidad hasta procesos muy semejantes al albinismo de tipo 1. Es la forma de albinismo más frecuente en el mundo. Al nacer la melanina es escasa o está ausente, pero el pigmento, en especial de color rojo-amarillo, se acumula durante la infancia y produce una coloración pajiza o marrón clara de la piel en los individuos de raza blanca. Pueden aparecer nevos pigmentados. Con la edad tiene lugar una mejoría progresiva de la agudeza visual y el nistagmo. Los sujetos negros pueden tener una piel de tonalidad amarillo-marrón, efélides oscuras en las zonas expuestas al sol y una coloración marrón del iris. El **AOC marrón** es una variante alélica de AOC2. Los síndromes de Prader-Willi y Angelman, que cursan con hipopigmentación, presentan deleciones que incluyen al gen del AOC2.

El **AOC3** (albinismo tipo Rufous) se observa principalmente en pacientes de ascendencia africana. Se caracteriza por pelo pelirrojo, piel marrón rojiza, nevos pigmentados, pecas, ojos marrones o marrón-rojizo, nistagmo, fotofobia y disminución de la agudeza visual.

El **AOC4** es un tipo de AOC raro, con hallazgos clínicos similares a los del AOC2.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Boikos SA, Stratakis CA: Carney complex: the first 20 years, *Curr Opin Oncol* 19:24-29, 2007.

McGarrity TJ, Amos C: Peutz-Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations, *Cell Mol Life Sci* 63:2135-2144, 2006.

Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B: Leopard syndrome, *Orphanet J Rare Dis* 3:13, 2008.

Shah KN: The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules, *Pediatr Clin North Am* 57(5):1131-1153, 2010.

Warner C, Dinulos JG: Core concepts in congenital melanocytic nevi and infantile hemangiomas, *Curr Opin Pediatr* 26:130-135, 2014.

Williams VC, Lucas J, Babcock MA, et al: Neurofibromatosis type 1 revisited, *Pediatrics* 123:124-133, 2009.

Zacharin M: The spectrum of McCune Albright syndrome, *Pediatr Endocrinol Rev*:412-418, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 653-1 Piel y pelo claros en un caso de albinismo oculocutáneo tipo 1 (AOC1).

El **síndrome de Cross-McKusick-Breen** es un albinismo tirosinasa-positivo con anomalías oculares, alteraciones cognitivas, espasticidad y atetosis. El defecto genético no ha sido identificado.

Debido a la ausencia de la protección normal que confiere una cantidad adecuada de melanina epidérmica, las personas con albinismo están predispuestas a la aparición de queratosis actínicas y carcinomas cutáneos secundarios al daño de la piel por la radiación ultravioleta (UV). Se deben utilizar ropas protectoras y filtros solares de amplio espectro durante la exposición solar (v. cap. 656).

Albinismo oculocutáneo con anomalías melanosomales

Véase la tabla 653-1.

El **síndrome de Hermansky-Pudlak** es un conjunto de trastornos genéticos que se heredan con carácter autosómico recesivo y se caracterizan por AOC, acumulación de material ceroide en los lisosomas y tiempo de hemorragia prolongado. En la actualidad se han identificado en los ratones 16 locus génicos distintos que producen fenotipos mutantes para el color del pelo asociado a defectos plaquetarios; en los humanos se han identificado 8.

El síndrome de **Chédiak-Higashi** (v. cap. 130) es otra alteración genética asociada con disfunción de las organelas relacionadas con los lisosomas. Los pacientes con síndrome de Chédiak-Higashi padecen hipopigmentación cutánea, ocular y del pelo, tiempos de hemorragia prolongados y facilidad para sufrir equimosis, infecciones recurrentes, alteraciones en la función de las células *natural killer* y neuropatía periférica. El síndrome de Chédiak-Higashi está producido por mutaciones en el gen *CHS1/LYST,* que es un gen regulador de tráfico lisosomal.

ANOMALÍAS DE LA MIGRACIÓN DE LOS MELANOBLASTOS

Véase la tabla 653-1.

Piebaldismo

El piebaldismo es una enfermedad congénita autosómica dominante que se caracteriza por la existencia de manchas amelanóticas bien delimitadas,

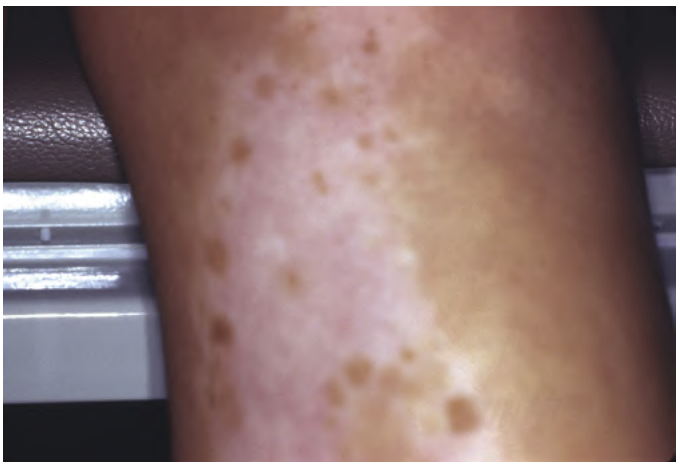

Figura 653-2 Mácula despigmentada con islas de hiperpigmentación en el piebaldismo.

que aparecen con mayor frecuencia en la frente, la zona anterior del cuero cabelludo (origina un mechón blanco sobre la frente), la región anterior del tronco, los codos y las rodillas. En las zonas amelanóticas puede haber islotes de pigmentación normal o más oscura de lo normal (fig. 653-2). Estas placas se deben a una ausencia localizada permanente de melanocitos como consecuencia de una deficiencia del protooncogén *KIT,* que codifica el receptor de superficie celular transmembrana tirosina cinasa. El patrón de despigmentación se debe a una migración defectuosa de los melanocitos desde la cresta neural durante el desarrollo. La razón por la que el piebaldismo es un trastorno localizado y no generalizado sigue siendo desconocida. El piebaldismo se debe diferenciar del vitíligo, que es progresivo y no suele ser congénito, del nevo despigmentado y del síndrome de Waardenburg.

Síndrome de Waardenburg

El síndrome de Waardenburg también se presenta al nacimiento como áreas localizadas de despigmentación en la piel y el pelo. Existen cuatro tipos de síndrome de Waardenburg. La característica principal del síndrome de Waardenburg tipo 1 es el mechón de cabello blanco, que se observa en el 20-60% de los pacientes. Sólo en un 15% de los pacientes se observan áreas de piel despigmentada. La sordera aparece en el 9-37% de los casos, la heterocromía del iris en el 20% y la conjunción de las cejas (sinofridia) en el 17-69% de los afectados. La distopia cantal (p. ej., hipertelorismo) se observa en todos los pacientes con síndrome de Waardenburg tipo 1. El síndrome de Waardenburg tipo 2 es similar al tipo 1, excepto porque en los pacientes con el tipo 2 no se observa distopia cantal y presentan una mayor incidencia de sordera. El síndrome de Waardenburg tipo 3 o síndrome de Klein-Waardenburg es similar al tipo 1, excepto porque los pacientes también sufren alteraciones en las extremidades. El síndrome de Waardenburg tipo 4 también se conoce como síndrome de Shah-Waardenburg. Los pacientes con este tipo del síndrome presentan la enfermedad de Hirschprung, pero es poco frecuente encontrar distopia cantal.

Complejo de la esclerosis tuberosa (genes *TSC1, TSC2*)

Véase el capítulo 596.2 para la exposición completa de este complejo.

Hipomelanosis de Ito

La hipomelanosis de Ito es una enfermedad cutánea congénita infrecuente, que afecta a niños de ambos sexos y se puede asociar a defectos en diversos órganos y sistemas. No existen datos de una transmisión genética; se han descrito mosaicismos y translocaciones cromosómicas. Actualmente, la hipomelanosis de Ito se considera un término descriptivo y no un diagnóstico definitivo. Resulta más descriptivo el término de hipomelanosis a lo largo de las líneas de Blaschko o en mosaico.

Las lesiones cutáneas suelen estar presentes al nacer, aunque pueden aparecer a lo largo de los 2 primeros años de vida. Son semejantes a una imagen en negativo de las que se ven en la incontinencia pigmentaria y consisten en máculas extrañas, hipopigmentadas, distribuidas sobre la superficie cutánea

booksmedicos.org

Figura 653-3 Estrías hipopigmentadas marmóreas en el abdomen de un paciente con hipomelanosis de Ito.

en forma de haces, estrías y manchas de bordes bien delimitados, que siguen las líneas de Blaschko (fig. 653-3). Las palmas, las plantas y las membranas mucosas están respetadas. La hipopigmentación no se modifica a lo largo de la infancia, pero va desapareciendo durante la vida adulta. El grado de despigmentación varía desde lesiones hipopigmentadas hasta acrómicas. Los cambios pigmentarios no se preceden de lesiones inflamatorias ni vesiculosas, como ocurre en la incontinencia pigmentaria. Las zonas de hipopigmentación presentan menos melanocitos y más pequeños, así como un número disminuido de gránulos de melanina en las células de la capa basal. No existen células inflamatorias ni incontinencia pigmentaria.

La mayor parte de los pacientes con una hipomelanosis en mosaico no tienen malformaciones asociadas, aunque en pocas ocasiones se produce la afectación de otros órganos. Las anomalías que se asocian con mayor frecuencia afectan al sistema nervioso central e incluyen discapacidad intelectual (70%), convulsiones (40%), microcefalia (25%) e hipotonía muscular (15%). El sistema musculoesquelético es el segundo sistema más afectado en frecuencia y se manifiesta con escoliosis y deformidades torácicas y de las extremidades. En el 25% de los casos se observan defectos oftalmológicos leves (estrabismo, nistagmo) y el 10% cursa con defectos cardíacos. Estas incidencias están probablemente sobrestimadas, ya que los pacientes con afectación cutánea aislada con frecuencia no consultan. El diagnóstico diferencial comprende el nevo despigmentado sistematizado, que es una leucodermia estable sin manifestaciones sistémicas acompañantes. La diferenciación de la incontinencia pigmentaria, en especial en el cuarto estadio de hipopigmentación, es importante para el consejo genético, ya que la incontinencia pigmentaria, a diferencia de la hipomelanosis de Ito, es una enfermedad hereditaria.

Vitíligo

Epidemiología y etiología

El vitíligo es una despigmentación macular que se asocia a destrucción de melanocitos. Este trastorno representa el punto final resultante de una compleja interacción entre factores ambientales, genéticos e inmunológicos. Se han postulado diversas teorías sobre su naturaleza (autoinmune, genética, autocitotóxica, neural). En la mayoría de las poblaciones la prevalencia es del 0,5%.

Definitivamente hay un componente de **autoinmunidad** en el vitíligo. El 80% de los pacientes con enfermedad activa presenta un anticuerpo dirigido a un antígeno de superficie de los melanocitos pigmentados. Se cree que estos anticuerpos son citotóxicos para los melanocitos. Además, existe una correlación entre la actividad de la enfermedad y los niveles séricos de anticuerpos antimelanocito. También se han relacionado con la patogénesis del vitíligo linfocitos T $CD8^+$ específicos contra los melanocitos. Los anticuerpos y los linfocitos T reconocen una amplia variedad de enzimas y estructuras proteicas de los melanocitos.

La epidemiología genética del vitíligo forma parte de una diátesis autoinmune y autoinflamatoria más amplia, genéticamente determinada. El 15-20% de los pacientes con vitíligo generalizado tiene uno o más familiares de primer grado afectados. En estas familias el patrón genético sugiere una herencia poligénica y multifactorial. En otros pacientes la enfermedad aparece de forma esporádica.

Varios expertos creen que la causa de la destrucción de los melanocitos en el vitíligo es una anomalía celular endógena. Se ha sugerido que los melanocitos son destruidos debido al acúmulo de un precursor tóxico de la síntesis de la melanina y/o a la ausencia de protección frente al peróxido de hidrógeno y otros radicales libres del oxígeno. Algunas pruebas de experimentos in vitro indican que algunos de estos metabolitos pueden ser letales para los melanocitos. Otros creen que ciertos factores neuroquímicos lesionan los melanocitos y causan despigmentación. Esta teoría podría explicar el patrón de afectación en el vitíligo segmentario, que tiene lugar a lo largo de un dermatomo.

Manifestaciones clínicas

Existen dos subgrupos de vitíligo, el generalizado (no segmentario) y el segmentario, que probablemente sean dos enfermedades bien diferenciadas (tabla 653-2). El vitíligo generalizado (85-90% de los casos) se puede dividir en extenso (tipo A) y localizado (tipo B). La presentación del vitíligo tiene lugar antes de los 18 años en alrededor del 50% de todos los pacientes, y el 25% presenta despigmentación antes de los 8 años. La mayoría de los niños presenta la forma generalizada, pero el tipo segmentario es más común entre los niños que entre los adultos. Los pacientes con la forma generalizada suelen presentar un patrón de máculas y manchas blancas notablemente simétrico (fig. 653-4); los bordes pueden estar ligeramente hiperpigmentados. Las manchas suelen localizarse en las regiones acras y/o perioriificiales. En ocasiones, casi toda la superficie cutánea se despigmenta.

Existen diversos tipos de vitíligo localizado. Uno de ellos es el fenómeno del nevo con halo, en el que se observan anillos de despigmentación alrededor de la periferia de lunares benignos. El encanecimiento prematuro del pelo del cuero cabelludo también ha sido considerado como una forma de vitíligo localizado. En el vitíligo segmentario, las áreas despigmentadas se distribuyen casi a lo largo de un dermatomo. Este tipo de vitíligo tiene un inicio y una progresión rápidos en un área localizada sin despigmentación en otras zonas.

En los pacientes con vitíligo se pueden presentar ciertas **enfermedades autoinmunitarias** como la enfermedad de Addison, la tiroiditis de Hashimoto, la anemia perniciosa, la diabetes mellitus, el hipoparatiroidismo y el síndrome autoinmunitario poliglandular con deficiencia selectiva de IgA. Otras enfermedades con una posible etiología inmune, como la alopecia areata y la morfea, también pueden observarse en los pacientes con vitíligo.

Tabla 653-2 Hallazgos típicos del vitíligo segmentario y no segmentario

VITÍLIGO SEGMENTARIO	VITÍLIGO NO SEGMENTARIO
Con frecuencia comienza en la infancia	Puede comenzar en la infancia, pero es más habitual un inicio más tardío
Tiene un inicio rápido y una estabilización posterior	Es progresivo, cursa con brotes
Afecta al pelo en fases iniciales	Afecta al pelo en fases tardías
No suele acompañarse de otras enfermedades autoinmunitarias	Con frecuencia se asocia a antecedentes personales o familiares de autoinmunidad
Habitualmente afecta a la cara	Suele aparecer en zonas sensibles a la presión o el roce o en zonas expuestas a traumatismos
Normalmente responde a injerto autólogo, con repigmentación estable	Con frecuencia hay recaída local tras un injerto autólogo
Puede ser difícil de diferenciar de un nevo despigmentado, especialmente en casos de inicio precoz	

De Taïeb A, Picardo M: Vitiligo, N Engl J Med *360:160-168, 2009.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 653-4 Áreas despigmentadas, simétricas y de bordes bien definidos de vitíligo.

El **síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada** se manifiesta con vitíligo asociado a uveítis, disacusia, meningoencefalitis y despigmentación de la piel, el cuero cabelludo, las cejas y las pestañas. En el **síndrome de Alezzandrini** el vitíligo se asocia con degeneración tapetorretiniana y sordera.

El estudio con microscopia óptica de las lesiones tempranas revela cambios inflamatorios leves. Con el paso del tiempo se observan cambios degenerativos en los melanocitos, que conducen a su total desaparición.

El diagnóstico diferencial del vitíligo debe realizarse con otras causas de leucodermia adquirida generalizada. Los dos dilemas diagnósticos más frecuentes son la tiña versicolor y la hipopigmentación postinflamatoria.

Tratamiento

Las áreas localizadas de vitíligo pueden responder a la aplicación tópica de esteroides potentes, tacrolimús o pimecrolimús. En los pacientes con una afectación más extensa, el tratamiento de elección se realiza con radiación UVB de banda estrecha (UVB311). En todas las formas de vitíligo la respuesta al tratamiento es lenta, y puede tardar meses o años. En los pacientes reacios al tratamiento puede utilizarse el enmascaramiento con cosméticos. Todas las áreas con vitíligo son susceptibles al daño solar, por lo que se debe tener cuidado para minimizar su exposición a los rayos solares. En un pequeño porcentaje de casos puede producirse una remisión espontánea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **654**

Enfermedades vesiculoampollosas

Joel C. Joyce

Numerosas enfermedades se caracterizan por la aparición de lesiones vesiculoampollosas, pero su etiología, edad de inicio y tipo de lesiones varían notablemente. La morfología y la distribución de la ampolla suele aportar pistas visuales sobre la localización de la lesión en la piel. Las ampollas que se sitúan en la **epidermis** tienen paredes delgadas, son relativamente flácidas y se rompen con facilidad. Las **subepidérmicas** son tensas, con paredes gruesas y más duraderas. Algunas enfermedades se pueden diagnosticar mediante biopsia de las ampollas dado que el plano de separación de la piel y otros hallazgos asociados, como la naturaleza del infiltrado inflamatorio, son característicos. Otros métodos diagnósticos, como la inmunofluorescencia (IF) y la microscopia electrónica, ayudan a distinguir los trastornos vesiculoampollosos con unos signos histológicos muy parecidos (tabla 654-1).

Tabla 654-1 Lugares de formación de las ampollas y estudios diagnósticos para los trastornos vesiculoampollosos

ENFERMEDAD	PLANO DE SEPARACIÓN DE LA AMPOLLA	ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
Acrodermatitis enteropática	IE	Niveles de Zn
Candidiasis	SC	Tinción KOH, cultivo
Dermatitis herpetiforme	SE	Estudios de inmunofluorescencia directa
Dermatofitosis	IE	Tinción KOH, cultivo
Dermatosis por inmunoglobulina A lineal	SE	Estudios de inmunofluorescencia directa
EA de la unión (letal)	SE (en la unión)	Microscopia electrónica; inmunofluorescencia
EA de las manos y los pies	IE	Microscopia electrónica; inmunofluorescencia
EA distrófica dominante	SE	Microscopia electrónica; inmunofluorescencia
EA distrófica recesiva	SE	Microscopia electrónica; inmunofluorescencia
EA simple	IE	Microscopia electrónica; inmunofluorescencia
Eczema dishidrótico	IE	Estudio histológico rutinario
Eritema multiforme	SE	Estudio histológico rutinario
Eritema tóxico	SC, IE	Extensión para ver eosinófilos
Escabiosis	IE	Raspado
Hiperqueratosis epidermolítica	IE	Estudio histológico rutinario
Impétigo ampolloso	CG	Extensión, cultivo
Incontinencia pigmentaria	IE	Extensión para ver eosinófilos Estudio histológico rutinario
Mastocitosis	SE	Estudio histológico rutinario
Melanosis pustulosa neonatal	SC, IE	Extensión para ver células
Miliaria cristalina	IC	Estudio histológico rutinario

booksmedicos.org

Bibliografía

Berker N, Ozdamar Y, Soykan E, et al: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children: a report of a case and a review of the literature, *Ocul Immunol Inflamm* 15:351-357, 2007.

Gronskov K, Ek J, Brondum-Nielsen K: Oculocutaneous albinism, *Orphanet J Rare Dis* 2:43, 2007.

Huggins RH, Schwartz RA, Janniger CJ: Childhood vitiligo, *Cutis* 79:277-280, 2007.

Hurford MT, Sebastiano C: Hermansky-Pudlak syndrome: report of a case and review of the literature, *Int J Clin Exp Pathol* 1:550-554, 2008.

Janiua SA, Khachemoune A, Guidbakke KK: Piebaldism: a case report and a concise review of the literature, *Cutis* 80:411-414, 2007.

Kaplan J, De Domenico I, Ward DM: Chediak-Higashi syndrome, *Curr Opin Hematol* 15:22-29, 2008.

Karaman A, Aliagaoglu C: Waardenbur syndrome type 1, *Dermatol Online J* 30:21, 2006.

LePoole IC, Luiten RM: Autoimmune etiology of generalized vitiligo, *Curr Dir Autoimmun* 10:237-243, 2008.

Lio PA: Little white spots: an approach to hypopigmented macules, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 93:98-102, 2008.

Spritz RA: The genetics of generalized vitiligo, *Curr Dir Autoimmun* 10:244-257, 2008.

Taïeb A, Picardo M: Vitiligo, *N Engl J Med* 360:160-168, 2009.

Westerhof W, d'Ischia M: Vitiligo puzzle: the pieces fall in place, *Pigment Cell Res* 20:345-359, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 654-1 Lugares de formación de las ampollas y estudios diagnósticos para los trastornos vesiculoampollosos *(cont.)*

ENFERMEDAD	PLANO DE SEPARACIÓN DE LA AMPOLLA	ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
Necrólisis epidérmica tóxica	SE	Estudio histológico rutinario
Pénfigo foliáceo	CG	Estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta Extensión de Tzanck
Pénfigo vulgar	Suprabasal	Estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta Extensión de Tzanck
Penfigoide ampolloso	SE (en la unión)	Estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta
Picadura de insecto	IE	Estudio histológico rutinario
Síndrome de Kindler	IE,SE	Microscopia electrónica; inmunotinción
Síndrome de la piel escaldada por estafilococo	CG	Estudio histológico rutinario
Vesículas víricas	IE	Extensión de Tzanck para las infecciones por virus herpes Estudios de inmunofluorescencia directa para las infecciones por virus herpes simple y varicela-zóster Cultivo Estudio histológico rutinario

CG, capa granulosa; EA, epidermólisis ampollosa; IC, intracórnea; IE, intraepidérmica; KOH, hidróxido de potasio; SC, subcórnea; SE, subepidérmica.

654.1 Eritema multiforme

Joel C. Joyce

ETIOLOGÍA

Entre los numerosos factores implicados en la etiología del eritema multiforme (EM), la infección por el virus herpes simple (VHS) es el más frecuente. La infección por *Mycoplasma pneumoniae* está implicada, sobre todo en niños y adultos jóvenes, pero puede resultar difícil distinguirla del síndrome de Stevens-Johnson y de la denominada mucositis asociada a *M. pneumoniae* (v. más adelante). El VHS labial y, con menor frecuencia, el VHS genital se ha relacionado con el 60-70% de los casos de EM, y se cree que son el desencadenante de casi el total de los episodios de EM recurrente, a menudo en asociación con la exposición solar. En las lesiones cutáneas del EM se encuentran presentes antígenos y ADN del VHS, pero están ausentes en la piel sana. La presencia de los antígenos humanos leucocitarios (HLA) A33, B62, B35, DQw3 (DQB1*0301 separado) y DR53 se asocia a un aumento del riesgo de EM inducido por VHS, en particular de la forma recurrente. La mayoría de los pacientes padece un único episodio autolimitado de EM. Las lesiones recurrentes del EM inducido por VHS suelen aparecer, típicamente, 10-14 días después del inicio de la lesión de VHS recurrente y presentan un aspecto similar en los distintos episodios, aunque muchos varían en frecuencia y duración en un paciente dado. En los sujetos susceptibles, no todos los episodios de VHS recurrente evolucionan a un EM.

El EM inducido por fármacos es menos frecuente (<10% de los pacientes) y puede asociarse a los antiinflamatorios no esteroideos, como paracetamol, sulfamidas y otros antibióticos. El diagnóstico diferencial de EM secundario a fármacos incluye la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de hipersensibilidad farmacológico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El EM presenta numerosas manifestaciones morfológicas en la piel, que varían desde máculas, pápulas, vesículas, ampollas eritematosas o placas urticariformes hasta manchas de eritema confluente. La erupción aparece habitualmente en pacientes de edades comprendidas entre los 10 y los 40 años (la incidencia máxima se describe en varones de la segunda década) y suele ser asintomática, aunque puede haber sensación de quemazón o prurito. El diagnóstico de EM se establece por el hallazgo de la lesión clásica: pápulas con forma de rosquilla o diana (en escarapela o iris) con un borde externo eritematoso, un anillo interior pálido y un centro más oscuro violáceo o necrótico (que en ocasiones forma ampollas y se erosiona; figs. 654-1 y 654-2).

El EM se caracteriza por una erupción brusca y simétrica, que se suele localizar en la superficie extensora de las extremidades superiores; las lesiones son relativamente escasas en la cara, el tronco y las piernas. Las lesiones pueden afectar a palmas y plantas. A menudo se inicia como máculas eritematosas o placas urticariformes que se extienden centrífugamente para formar lesiones de hasta 2 cm de diámetro con un centro más oscuro o necrótico. Las lesiones de un episodio concreto aparecen a lo largo de 72 horas y permanecen fijas en su localización (duración media: 7 días). Pueden verse lesiones orales, con predilección por el borde bermellón de los labios y la mucosa bucal, pero el resto de las superficies mucosas está respetado. El EM puede debutar inicialmente como lesiones urticariformes, pero a diferencia de lo que sucede en la urticaria, una lesión de EM concreta no desaparece en 24 h. Generalmente no hay síntomas prodrómicos. El pronóstico es favorable con una morbilidad a largo plazo limitada. Las lesiones se resuelven sin secuelas al cabo de unas 2 semanas, aunque en los individuos de piel oscura pueden quedar alteraciones en la pigmentación de la zona afectada por las lesiones a largo plazo. No se produce evolución a un síndrome de Stevens-Johnson. Muchos autores diferencian entre el EM menor (sobre todo lesiones cutáneas típicas o dianiformes atípicas que afectan a menos del 10% de la superficie corporal sin afectación mucosa o con una afectación mucosa limitada, que con frecuencia se limita a un lugar, como la boca) y el EM mayor (mismo patrón de afectación cutánea asociado al EM menor más afectación de dos o más mucosas con una afectación oral más grave). El EM mayor y el síndrome de Stevens-Johnson se consideran entidades diferentes.

Figura 654-1 Pápulas fijas de poca evolución con una zona oscura central en el dorso de la mano de un niño con eritema multiforme debido al virus del herpes simple. *(De Weston WL, Lane AT, Morelli J:* Color textbook of pediatric dermatology, *3.ª ed., St. Louis, 2002, Mosby, pág. 156.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 654-2 Lesiones en «diana» o «iris» con una zona central oscura característica en las palmas de un niño con eritema multiforme debido al virus del herpes simple. *(De Weston WL, Lane AT, Morelli J:* Color textbook of pediatric dermatology, *3.ª ed., St. Louis, 2002, Mosby, pág. 156.)*

Patogenia

La patogenia del EM no está clara, pero es posible que una respuesta inmunitaria celular a un estímulo antigénico lesione los queratinocitos. El gen *Pol1* del VHS que se expresa en las lesiones del EM recidivante inducido por VHS activa/aumenta la expresión del factor de transcripción SP1 y citocinas antiinflamatorias. Estas citocinas liberadas por las células mononucleares activas y los queratinocitos pueden contribuir a la muerte de las células epidérmicas y los síntomas constitucionales.

Anatomía patológica

Los signos microscópicos son variables, pero pueden ayudar a establecer el diagnóstico. Las lesiones iniciales muestran un ligero edema intercelular, algunos queratinocitos disqueratósicos y vacuolización de la capa basal de la epidermis y un infiltrado linfohistiocítico perivascular con edema en la dermis superior. Las lesiones más evolucionadas muestran una acentuación de estas características y se aprecia exocitosis linfocítica y un intenso infiltrado perivascular e intersticial de mononucleares en el tercio superior de la dermis. En los casos graves toda la epidermis se torna necrótica.

Diagnóstico diferencial

En el **diagnóstico diferencial** del EM se engloban el penfigoide ampolloso (PA), el pénfigo, la dermatosis IgA lineal, la enfermedad injerto contra huésped, la erupción fija medicamentosa, los exantemas medicamentosos ampollosos, la urticaria, las infecciones víricas como el VHS, los síndromes de artritis reactiva, la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de Sweet, la enfermedad de Behçet, las vasculitis alérgicas, el eritema anular centrífugo, la erupción polimorfa medicamentosa y la panarteritis nudosa. El EM que afecta inicialmente a la mucosa oral puede confundirse con el síndrome de Stevens-Johnson, el penfigoide ampolloso, el pénfigo vulgar, el liquen plano vesiculoampolloso o erosivo, el síndrome de Behçet, la estomatitis aftosa recurrente y la gingivoestomatitis herpética primaria. Una reacción similar a la enfermedad del suero por cefaclor (y otros antibióticos) también presenta lesiones semejantes al EM; aunque las lesiones pueden tener un centro oscuro o violáceo, en la mayoría de los casos de reacciones similares a la enfermedad del suero inducidas por cefaclor son pruriginosas, transitorias y migratorias, y probablemente se trata de una urticaria y no de un verdadero EM.

Tratamiento

El tratamiento del EM es de soporte. Los emolientes tópicos, los antihistamínicos y los antiinflamatorios no esteroideos sistémicos no modifican el curso de la enfermedad, pero aportan alivio sintomático. En los pacientes con afectación grave de las mucosas se pueden emplear opioides para controlar el dolor y es clave una higiene oral diligente. No hay estudios prospectivos controlados que respalden el uso de corticoides en el tratamiento. El aciclovir oral profiláctico durante 6 meses puede ser eficaz para controlar los episodios recurrentes de EM asociado a VHS. Cuando se suspende el aciclovir, tanto el VHS como el EM pueden recurrir, aunque los episodios son menos frecuentes y más moderados. En los casos recidivantes que no responden al tratamiento antivírico se pueden emplear fármacos orientados a reducir las dosis de corticosteroides, que reducen la frecuencia de recidivas, entre los cuales se incluyen azatioprina, micofenolato mofetilo y dapsona. Se recomienda una monitorización analítica adecuada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

654.2 Síndrome de Stevens-Johnson

Joel C. Joyce

ETIOLOGÍA

Algunos fármacos, como las sulfamidas, los antiinflamatorios no esteroideos, los antibióticos y los anticonvulsivos, son los que con mayor frecuencia desencadenan el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET; v. más adelante) se encuentran en el mismo espectro. Se dice que el paciente tiene un SSJ cuando se halla afectado menos del 10% de la superficie corporal, que sufre un síndrome de solapamiento SSJ-NET cuando se halla afectada un área corporal del 10-30% y una NET si se halla afectado más del 30%. La **NET** es el trastorno más grave dentro del espectro clínico de esta enfermedad y se asocia a una notable toxicidad constitucional con extensa necrólisis mucosa y de más del 30% de la superficie corporal. Los antígenos leucocitarios humanos (HLA)-B*1502 y HLA-B*5801 están implicados en el desarrollo de estos trastornos en individuos chinos Han que recibían carbamazepina y en pacientes japoneses que recibían alopurinol, respectivamente.

Las infecciones, sobre todo en niños, también se asocian al SSJ, aunque la idea actual considera que la mayor parte de los casos de SSJ clásico son secundarios a fármacos. Algunos términos como «**mucositis asociada a *M. pneumoniae***» o «**SSJ atípico**» han producido dificultades diagnósticas y para la clasificación. Los individuos, que son típicamente niños o adultos jóvenes, que con frecuencia presentan síntomas respiratorios altos por una infección por *M. pneumoniae,* presentan grados variables de ulceración y erosión mucosa (típicamente de la boca, aunque también de otras mucosas), pero no tienen afectación cutánea (a diferencia de lo que sucede en el SSJ-NET tradicional) y se encuentra evidencia de infección por *M. pneumoniae* típicamente en el estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa. Además del tratamiento de soporte que se comenta luego, los individuos afectados se benefician del tratamiento antibiótico contra *M. pneumoniae*. La morbilidad es típicamente menos grave que para la enfermedad del espectro del SSJ-NET.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones cutáneas del SSJ suelen comenzar como máculas eritematosas que se necrosan de una forma rápida y variable en el centro, dando lugar a vesículas, ampollas y zonas cutáneas desnudas en la cara, el tronco y las extremidades. Las lesiones cutáneas son más generalizadas que en el EM y se acompañan de afectación de **dos o más superficies mucosas,** como los ojos, la cavidad oral, la vía respiratoria superior o el esófago, el tubo digestivo y la mucosa anogenital (fig. 654-3). Los signos iniciales suelen consistir en sensación de quemazón, edema y eritema en los labios y la mucosa bucal; después surgen ampollas, úlceras y costras hemorrágicas. Las lesiones se pueden preceder de síntomas seudogripales de la vía respiratoria superior. El dolor de las úlceras mucosas suele ser intenso, mientras que la piel molesta mínimamente o es indolora en el SSJ, al contrario de lo que ocurre en la NET. Pueden aparecer úlceras corneales, uveítis anterior, panoftalmitis, bronquitis, neumonitis, miocarditis, hepatitis, enterocolitis, poliartritis, hematuria y necrosis tubular aguda, que conduce a insuficiencia renal. Las ampollas y erosiones cutáneas diseminadas conllevan una notable pérdida de líquidos y un riesgo elevado de sobreinfección bacteriana y sepsis. Las lesiones aparecen en brotes y la curación completa puede tardar 4-6 semanas; las cicatrices oculares y el deterioro visual, así como las estenosis esofágica, bronquial, vaginal, uretral o anal, pueden ser permanentes. Entre las anomalías de laboratorio inespecíficas del SSJ figuran leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular y, ocasionalmente, de las transaminasas hepáticas y disminución de la albúmina sérica.

booksmedicos.org

Bibliografía

Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al: Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study, *Arch Dermatol* 138(8):1019-1024, 2002.

Federal Drug Administration: FDA warns of rare acetaminophen risk, August 2013. Available at: http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm363010.htm.

Gober MD, Laing JM, Burnett JW, et al: The herpes simplex virus gene Pol expressed in herpes-associated erythema multiforme lesions upregulates/activates SP1 and inflammatory cytokines, *Dermatology* 215:97-106, 2007.

Lamoreux MR, Sternbach MR, Hsu WT: Erythema multiforme, *Am Fam Physician* 74:1883-1888, 2006.

Schalock PC, Dinulos JG, Pace N, et al: Erythema multiforme due to *Mycoplasma pneumoniae* infection in two children, *Pediatr Dermatol* 23(6):546-555, 2006.

Schneider G, Kachroo S, Jones N, et al: A systematic review of validated methods for identifying erythema multiforme major/minor/not otherwise specified, Stevens-Johnson Syndrome, or toxic epidermal necrolysis using administrative and claims data, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 21(Suppl 1):236-239, 2012.

Sokumbi O, Wetter DA: Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist, *Int J Dermatol* 51:889-902, 2012.

Wetter DA, Davis MDP: Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at the Mayo Clinic, 2000 to 2007, *J Am Acad Dermatol* 62:45-53, 2010.

Williams PM, Conklin RJ: Erythema multiforme: a review and contrast from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, *Dent Clin North Am* 49:67-76, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 654-3 Ampollas presentes en la conjuntiva **(A)** y en la boca **(B)** en el síndrome de Stevens-Johnson. **C,** La erosión, ulceración y necrosis en la cavidad oral interfieren con la alimentación. Las lesiones genitales provocan disuria y dificultan la micción. *(De Habif TP, editor: Clinical dermatology, 4.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby, pág. 631.)*

Patogenia

La patogenia se establece por la existencia de linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos específicos contra fármacos, con apoptosis de queratinocitos desencadenada por perforinas, granzima B y granulisinas. A este proceso le sigue la extensa propagación de la apoptosis asociada a la interacción del sistema Fas-ligando de Fas. Recientemente se ha prestado atención al papel que desempeñan los macrófagos/monocitos en el desarrollo del SSJ/NET a través de las vías de transmisión de señales del factor de necrosis tumoral α, el ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL) y el inductor débil de apoptosis del factor de necrosis tumoral (TWEAK). Es probable que muchos pacientes afectados tengan una predisposición genética de base todavía no reconocida.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del SSJ incluye NET, urticaria, mucositis asociada a *M. pneumoniae,* síndrome de DRESS (reacción cutánea a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos) (v. cap. 645.2) y otras reacciones a medicamentos y los exantemas víricos, incluida la enfermedad de Kawasaki. El SSJ se ha descrito en raros casos de pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Tratamiento

El tratamiento del SSJ es de soporte y sintomático. Hay que suspender lo antes posible la administración de los fármacos potencialmente responsables. Se debe consultar con el oftalmólogo, ya que las secuelas oculares, como las cicatrices corneales, pueden producir una pérdida visual La aplicación de membrana amniótica criopreservada en la superficie ocular durante la fase aguda de la enfermedad puede reducir la destrucción asociada y las secuelas a largo plazo. El tratamiento tópico precoz con esteroides puede reducir también las secuelas oculares. Las lesiones orales se tratan con enjuagues bucales y aplicaciones de glicerina. Las lesiones vaginales se vigilan estrechamente y se tratan para evitar las estenosis o adherencias. Los anestésicos tópicos (difenhidramina, diclonina, lidocaína viscosa) pueden aliviar el dolor, en especial cuando se aplican antes de comer. Las erosiones se limpian con compresas de suero salino o solución de Burrow. El tratamiento con antibióticos es apropiado para la infección bacteriana secundaria documentada. Se puede precisar el ingreso en una unidad de cuidados intensivos, líquidos i.v., soporte nutricional, piel de carnero o cámaras hidráulicas, compresas diarias con solución salina o de Burrow, gasas de parafina o apósitos con gel coloidal (Hidrogel) en las zonas erosionadas, compresas de suero salino sobre los párpados, los labios o la nariz, analgesia y sondaje urinario (cuando sea necesario). Se tienen que valorar a diario los signos de infección y las lesiones oculares, que son la principal causa de morbilidad a largo plazo. Los antibióticos sistémicos están indicados cuando existe una infección urinaria o cutánea o se sospecha la existencia de bacteriemia (*Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*), ya que la infección es la primera causa de muerte. No se requieren antibióticos sistémicos de forma profiláctica. Aunque a veces se aconsejan los corticoides en casos precoces y graves de SSJ, no existe ningún estudio prospectivo doble ciego que haya evaluado su eficacia. La mayoría de los autores desaconseja su uso debido a los casos descritos en los que aumenta la morbimortalidad (sepsis), aunque no se han realizado ensayos clínicos definitivos en niños. Se debe considerar la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) (1,5-2,0 g/kg/día durante 3 días) en las fases iniciales. Una dosis total superior a 2 g/kg ha demostrado un mejor resultado en niños comparados con adultos, aunque sin significación estadística. Otros regímenes de tratamiento inmunosupresor no han demostrado claros beneficios o éxitos en múltiples estudios controlados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

654.3 Necrólisis epidérmica tóxica

Joel C. Joyce

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La patogenia de la NET no está clara, pero podría intervenir un fenómeno de hipersensibilidad que lesiona fundamentalmente la capa de células basales de la epidermis. El daño epidérmico parece deberse a una apoptosis de los queratinocitos (v. cap. 654.2). Esta enfermedad se desencadena por muchos de los mismos factores que se creen responsables del SSJ, en especial fármacos como sulfamidas, amoxicilina, fenobarbital, hidantoína y alopurinol. La NET se define por 1) formación generalizada de ampollas y eritema morbiliforme o confluente, asociado a sensibilidad cutánea; 2) ausencia de lesiones en diana; 3) inicio súbito y generalización en 24-48 horas, y 4) signos histológicos de necrosis de todo el grosor de la epidermis y un infiltrado dérmico mínimo o ausente. Estos criterios clasifican la NET como un trastorno diferente del EM.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pródromos consisten en fiebre, malestar general, molestias cutáneas localizadas y eritema difuso. La inflamación de los párpados, la conjuntiva, la boca y los genitales puede preceder a las lesiones cutáneas. Pueden aparecer ampollas flácidas, pero no es una característica prominente. Sí es característica la pérdida de todo el grosor de la epidermis en grandes láminas (v. fig. 654-4). El **signo de Nikolsky** (despegamiento de la epidermis cuando se ejerce una ligera presión tangencial) está presente, pero sólo en las zonas de eritema (fig. 654-4). La curación tiene lugar al cabo de 14 días o más. La cicatrización, en especial en los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Atkinson TP, Boppana S, Theos A, et al: Stevens-Johnson syndrome in a boy with macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, *Pediatrics* 127:e1605-e1609, 2011.

Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al: Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study, *Arch Dermatol* 138(8):1019-1024, 2002.

Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS: Clinical classification of cases of Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and erythema multiforme, *Arch Dermatol* 129:92-96, 1993.

Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, et al: Stevens-Johnson and toxic epidermal necrolysis, *Autoimmun Rev* 7:598-605, 2008.

Cavalcante EG, Guissa VR, Jesus AA, et al: Stevens-Johnson syndrome in a juvenile systemic lupus erythematosus patient, *Lupus* 20:1439-1441, 2011.

Chung WH, Chang WC, Lee YS, et al: Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions, *JAMA* 312:525-534, 2014.

Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al: Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *Nat Med* 14:1343-1350, 2008.

Ciralsky JB, Sippel KC, Gregory DG: Current ophthalmologic treatment strategies for acute and chronic Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *Curr Opin Pediatr* 24:321-328, 2013.

de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Duong T, et al: Bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *Medicine (Baltimore)* 89(1):28-36, 2010.

Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langner A, Carleton B, et al: A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children, *J Popul Ther Clin Pharmacol* 18:e121-e133, 2011.

Ferrel PB, McLeod HL: Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations, *Pharmacogenomics* 9:1543-1546, 2008.

Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, et al: Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children, *Pediatrics* 128:723-728, 2011.

Gregory DG: The ophthalmologic management of acute Stevens-Johnson syndrome, *Ocul Surf* 6:87-95, 2008.

Hazin R, Ibrahimi OA, Hazin MT, et al: Stevens-Johnson syndrome: pathogenesis, diagnosis and management, *Ann Med* 40:129-138, 2008.

Huang YC, Li YC, Chen TJ: The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis, *Br J Dermatol* 167(2):424-432, 2012.

Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al: HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptic and allopurinol related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *Pharmacogenomics* 9:1617-1622, 2008.

Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, et al: Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis, *Pediatrics* 123:e297-e304, 2009.

Ravin KA, Rappaport LD, Zuckerbraun NS, et al: *Mycoplasma pneumoniae* and atypical Stevens-Johnson syndrome: a case series, *Pediatrics* 119(4):e1002-e1005, 2007.

Rock N, Belli D, Bajwa N: Erythema bullous multiforme: a complication of mycoplasma pneumonia infection, *J Pediatr* 164:421, 2014.

Sauteue PMM, Gansser-Kälin U, Lautenschlager S, et al: Fuchs syndrome associated with mycoplasma pneumonia (Stevens-Johnson syndrome without skin lesions), *Pediatr Dermatol* 28:474-476, 2011.

Schalock PC, Thyssen JP, Dinulos JG: *Mycoplasma pneumoniae*-associated mucositis: by any other name is not so sweet, *Pediatr Dermatol* 29(3):392, 2012.

Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, et al: Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications, *Ophthamology* 116:685-690, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

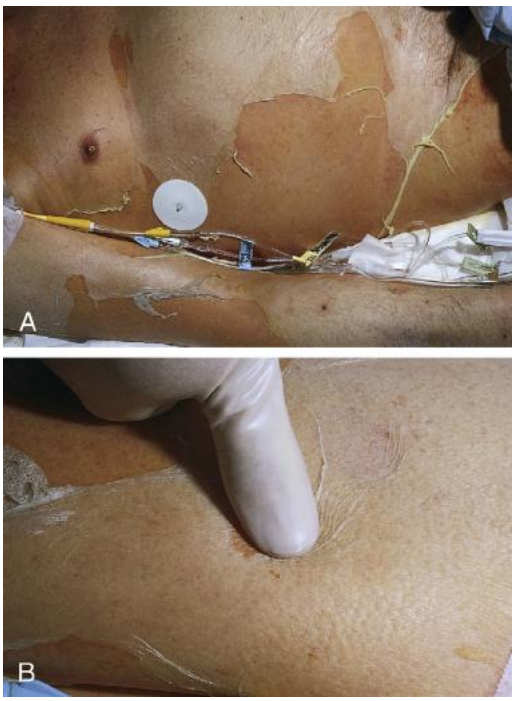

Figura 654-4 **A,** Se desprenden grandes láminas de epidermis completa. **B,** La NET comienza con un eritema difuso y caliente. En pocas horas la piel se hace dolorosa y se despega de la dermis (signo de Nikolsky). *(De Habif TP, editor:* Clinical dermatology, *4.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby, pág. 633.)*

ojos, puede ocasionar opacidad corneal. El curso es implacablemente progresivo y se puede complicar con deshidratación grave, desequilibrios hidroelectrolíticos, shock, infección secundaria localizada y septicemia. También se pueden perder las uñas y el pelo. Entre la morbilidad a largo plazo figuran alteraciones pigmentarias de la piel, problemas oculares (ausencia de lágrimas, cicatrices conjuntivales, pérdida de las pestañas) y estenosis de las superficies mucosas. El **diagnóstico diferencial** se debe hacer con el síndrome de la piel escaldada por estafilococos, en el que las ampollas son intraepidérmicas, la enfermedad injerto contra huésped, las quemaduras químicas, los exantemas medicamentosos, el síndrome del shock tóxico y el pénfigo. Puede resultar difícil emplear el estudio histopatológico de la piel para diferenciar el SSJ-NET de otros trastornos parecidos que cursan con ampollas, aunque la necrosis epidérmica de espesor completo temprana suele indicar una peor evolución clínica.

El **síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivos** (síndrome de DRESS; v. cap. 645.2) es una reacción multisistémica que aparece aproximadamente de 4 semanas a 3 meses después de comenzar un tratamiento con el fármaco responsable. El exantema cutáneo corresponde a una erupción morbiliforme rojo-rosada asociada a edema facial, adenopatías, fiebre, enfermedad hepática, renal y pulmonar, eosinofilia, linfocitosis atípica y leucocitosis.

TRATAMIENTO

Es esencial identificar el factor desencadenante específico. Dado que la mayor parte de los casos están inducidos por fármacos, se debe suspender su administración tan pronto como sea posible. El tratamiento es similar al de los grandes quemados y puede ser preferible realizarlo en una unidad de quemados (v. cap. 75). Debe incluir el aislamiento estricto, el tratamiento hidroelectrolítico cuidadoso, el uso de camas hidráulicas y cultivos diarios. Está indicada la antibioterapia sistémica cuando existen datos o sospecha de una infección secundaria. El cuidado de la piel debe consistir en limpieza con suero salino isotónico o solución de Burrow. Los apósitos biológicos o con gel coloidal (Hidrogel) alivian el dolor y disminuyen la pérdida de líquido. A menudo se precisan opiáceos para tratar el dolor. Puede ser necesario el cuidado de la boca y los ojos, de igual modo que en el EM grave. Debido al mecanismo inmune, se han empleado los glucocorticoides sistémicos y la IGIV con éxito aparente. Sin embargo, este tratamiento sigue siendo controvertido, aunque la tendencia a reducir la morbimortalidad en los niños que reciben IGIV a dosis altas está bien demostrada (v. cap. 654.2).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

654.4 Trastornos mecanoampollosos

Joel C. Joyce

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA

El término general epidermólisis ampollosa (EA) engloba un grupo heterogéneo de enfermedades ampollosas congénitas y hereditarias. Se diferencian en su gravedad y pronóstico, características clínicas e histológicas y patrones de herencia, pero todas tienen en común la formación de ampollas por un traumatismo y su exacerbación en ambientes calurosos. Las enfermedades se pueden dividir en 3 grandes categorías, con múltiples subcategorías: EA simple (EAS), EA de la unión (EAU) y EA distrófica (EAD) (tabla 654-2). El **síndrome de Kindler,** que asocia poiquilodermia y fotosensibilidad, así como tendencia a la aparición de ampollas, también se considera una forma independiente de EA. La epidermólisis ampollosa adquirida es una enfermedad autoinmunitaria que produce anticuerpos contra la cadena α del colágeno de tipo VII. Las madres afectadas pueden pasar el autoanticuerpo al feto y producir lesiones parecidas en el recién nacido, aunque transitorias.

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA SIMPLE

La EAS es una enfermedad autosómica dominante que no deja cicatrices. El defecto en los tipos más frecuentes de EAS radica en la queratina 5 o 14, que constituye los filamentos intermedios de los queratinocitos basales. La ampolla intraepidérmica es consecuencia de la citólisis de las células basales. Hay numerosas variantes raras con defectos que también provocan ampollas intraepidérmicas.

En la **EAS generalizada (antes Koebner),** las ampollas suelen estar presentes al nacer o durante el período neonatal. Las localizaciones predilectas son las manos, los pies, los codos, las rodillas, las piernas y el cuero cabelludo. Las lesiones intraorales son mínimas, es raro que las uñas se tornen distróficas y crecen de nuevo incluso cuando se desprenden, y la dentición es normal. Las ampollas curan sin cicatriz o ésta es mínima y sin milios. La principal complicación es la infección secundaria. La tendencia a formar ampollas disminuye con la edad y el pronóstico a largo plazo es bueno. Las ampollas se deben drenar mediante punción, pero la cubierta se deja intacta para proteger la piel subyacente. Las erosiones se deben recubrir con un apósito semipermeable.

La **EAS localizada (antes Weber-Cockayne)** afecta principalmente a las manos y los pies, y suele manifestarse cuando el niño comienza a caminar; el inicio se puede retrasar incluso hasta la pubertad o el comienzo de la vida adulta, cuando se utiliza calzado más pesado o los pies se someten a mayores traumatismos. Las ampollas suelen estar limitadas a las manos y los pies (fig. 654-5); es raro que surjan en otras localizaciones como la zona dorsal de los brazos y la región pretibial. Esta enfermedad varía desde una incapacidad leve hasta ser invalidante en los momentos de exacerbación grave.

La **EAS de Dowling-Meara** (herpetiforme) se caracteriza por las ampollas agrupadas que recuerdan a las del herpes simple (fig. 654-6). Durante la lactancia las ampollas pueden ser grandes y extensas, y afectar a las membranas mucosas; también pueden desprenderse las uñas, formarse milios y producirse alteraciones leves de la pigmentación, sin cicatrices. Después de los primeros meses de vida, las temperaturas elevadas no parecen exacerbar la formación de ampollas. Puede observarse hiperqueratosis e hiperhidrosis de las palmas y las plantas, aunque suelen mejorar con la edad.

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA DE LA UNIÓN

La **EAU de Herlitz** es una enfermedad autosómica recesiva potencialmente mortal. Las ampollas aparecen al nacer o durante el período neonatal, en especial en la zona perioral, el cuero cabelludo, las piernas, la zona del pañal y el tórax. Ocasionalmente las uñas se hacen distróficas y entonces con frecuencia se pierden de forma permanente. La afectación de las membranas mucosas puede ser grave, y en muchos de los niños

booksmedicos.org

Bibliografía

Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al: Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study, *Arch Dermatol* 138(8):1019-1024, 2002.

Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS: Clinical classification of cases of Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and erythema multiforme, *Arch Dermatol* 129:92-96, 1993.

Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langner A, Carleton B, et al: A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children, *J Popul Ther Clin Pharmacol* 18:e121-e133, 2011.

Endorf FW, Cancio LC, Gibran NS: Toxic epidermal necrolysis: clinical guidelines, *J Burn Care Res* 29:706-712, 2008.

Huang YC, Li YC, Chen TJ: The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis, *Br J Dermatol* 167(2):424-432, 2012.

Konda S, Fernandez AP, Berman B, et al: Toxic epidermal necrolysis in the setting of systemic lupus erythematous, *Int J Dermatol* 50:1270-1275, 2011.

Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, et al: Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis, *Pediatrics* 123:e297-e304, 2009.

Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW: Toxic epidermal necrolysis: part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis, *J Am Acad Dermatol* 69(2):173e1-173e13, 2013.

Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW: Toxic epidermal necrolysis: part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, prevention, and treatment, *J Am Acad Dermatol* 69(2):187e1-187e16, 2013.

Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Guegan S, et al: Prognostic value of histologic features of toxic epidermal necrolysis, *J Am Acad Dermatol* 68(2):e29-e35, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 654-2 Presentación clínica y diagnóstico de algunos subtipos de epidermólisis ampollosa en el período neonatal

SUBTIPO DE EA (HERENCIA HABITUAL)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		DIAGNÓSTICO
	Cutánea	Extracutánea	
EA simple-generalizada (AD)	Formación de ampollas leve o moderada, a menudo generalizadas Cicatrices poco frecuentes, milios	Formación ocasional de ampollas en mucosas	ME: separación intrabasal IF: BPAG1 (BP230), BP-180 (BPAG2, colágeno XVII), integrina $\alpha_6\beta_4$, laminina 1, laminina 332, colágeno tipo IV, colágeno tipo VII (antígeno EBA) en la base de la ampolla
EA simple-localizada (AD)	Formación de ampollas leve, a menudo localizada, en ocasiones en los primeros 24 meses, pero a menudo no hasta etapas tardías de la lactancia o en la infancia Cicatrices poco frecuentes, milios	Afectación de mucosas poco frecuente	ME: separación en el espesor del estrato basal IF: igual que la EA simple-generalizada
EA simple-Dowling-Meara (AD)	Formación de ampollas moderada o grave, de inicio generalizado, que acaban agrupándose (herpetiforme); milios; distrofia ungueal, desprendimiento	Leve formación de ampollas en mucosas	ME: separación en el espesor del estrato basal, grupos de filamentos de queratina IF: igual que la EA simple-generalizada
EA de la unión, tipo no-Herlitz (AR)	Formación de ampollas moderada; cicatrices atróficas; distrofia ungueal	Leve formación de ampollas en mucosas; hipoplasia del esmalte	ME: separación en el espesor de la lámina lúcida; reducción variable de hemidesmosomas IF: ausencia de tinción con 19-DEJ-1 (unceína); tinción variable con GB3 y otros anticuerpos contra la laminina 332, incluidos el 46 y K140; BPAG1 (BP230), BP180 (BPAG2, colágeno tipo XVII), integrina $\alpha_6\beta_4$ en el techo de la ampolla; laminina 1, colágeno tipo IV, colágeno tipo VII (antígeno EBA) en la base de la ampolla
EA de la unión, tipo Herlitz (AR)	Formación de ampollas grave generalizada; mala cicatrización; tejido de granulación; cicatrices; distrofia ungueal	Grave formación de ampollas en mucosas; frecuente afectación GI; afectación laríngea con obstrucción de la vía aérea; afectación urológica	ME: separación en el espesor de la lámina lúcida; reducción importante o ausencia de hemidesmosomas, placas densas sub-basales ausentes IF: ausencia de tinción con 19-DEJ-1 (unceína), GB3 y otros anticuerpos contra la laminina 332, incluidos el 46 y K140; BPAG1 (BP230) y BP180 (BPAG2, colágeno tipo XVII) en el techo de la ampolla; laminina 1, colágeno tipo IV, colágeno tipo VII (antígeno EBA) en la base de la ampolla
EA de la unión-atresia pilórica (AR)	Formación de ampollas grave	Polihidramnios; atresia pilórica; afectación urológica: obstrucción vesicouretral, hidronefrosis	ME: separación en el espesor de la lámina lúcida y membrana intraplasmática; hemidesmosomas pequeños IF: BPAG1 (BP230) y BP180 (BPAG2, colágeno tipo XVII) en el techo de la ampolla; laminina 1, colágeno tipo IV y colágeno tipo VII en la base de la ampolla Ausencia de tinción con 19-DEJ-1 (unceína), integrina $\alpha_6\beta_4$ ausente o reducida
EA distrófica dominante (AD)	Formación de ampollas leve o moderada (pero puede ser más grave en neonatos) Milios, cicatrices Distrofia ungueal	Leve formación de ampollas en mucosas	ME: separación bajo la lámina densa; reducción variable de las fibrillas de anclaje IF: BPAG1 (BP230), BPAG2 (BP180, colágeno tipo XVII), integrina $\alpha_6\beta_4$, laminina 1, colágeno tipo IV en la parte superior de la ampolla Tinción para el colágeno tipo VII (antígeno EBA) normal, variable o ausente
EA distrófica recesiva Hallopeau-Siemens (AR)	Formación de ampollas grave Milios, cicatrices	Grave formación de ampollas en mucosas; frecuente afectación GI; afectación urológica	ME: separación bajo la lámina densa; ausencia de las fibrillas de anclaje IF: BPAG1 (BP230) BP-180 (BPAG2, colágeno tipo XVII), integrina $\alpha_6\beta_4$, laminina 1, colágeno tipo IV en la parte superior de la ampolla Tinción para el colágeno tipo VII (antígeno EBA) variable o ausente

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; EA, epidermólisis ampollosa; EBA, epidermólisis ampollosa adquirida; GI, gastrointestinal; IF, inmunohistoquímica y hallazgos del mapeado de antígenos mediante inmunofluorescencia; ME, microscopia electrónica.

Modificada de Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB: Textbook of neonatal dermatology, *Filadelfia, 2001, WB Saunders, pág. 159.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 654-5 Ampolla grande en el pie de un paciente con epidermólisis ampollosa simple localizada (Weber-Cockayne).

Figura 654-6 Vesículas agrupadas sobre una base eritematosa en una epidermólisis ampollosa simple de Dowling-Meara.

Figura 654-7 Tejido de granulación y ausencia de cicatrización en la epidermólisis ampollosa de la unión.

Figura 654-8 Cicatriz con formación de milios sobre la rodilla en la epidermólisis ampollosa distrófica dominante.

afectados se ha descrito la ulceración del epitelio respiratorio, digestivo y genitourinario, aunque es menos frecuente que en la EAD recesiva grave. La curación es lenta y aparecen granulomas vegetantes que pueden persistir durante mucho tiempo. Las placas grandes, húmedas y erosionadas (fig. 654-7) actúan como una puerta de entrada para las bacterias, y la septicemia es una de las causas de mortalidad más frecuentes. En las zonas de ampollas recurrentes puede producirse una atrofia leve. Es característica la dentición defectuosa con pérdida precoz de los dientes como resultado de caries agresivas. Casi siempre presentan retraso del crecimiento y anemia resistente. Además de la infección, otras causas habituales de muerte son la caquexia y la insuficiencia circulatoria. La mayoría de los pacientes muere durante los 3 primeros años de vida.

La **EAU no-Herlitz** engloba a un grupo heterogéneo de enfermedades. La formación de ampollas puede ser grave en el período neonatal, dificultando la diferenciación con la EAU tipo Herlitz. Pueden apreciarse todos los hallazgos observados en el tipo Herlitz, pero suelen ser más leves. La **EAU no-Herlitz generalizada (antes EA generalizada benigna atrófica)** se incluye como una variante de la EAU no-Herlitz. Otra variante de la EAU no-Herlitz se asocia con **atresia pilórica.**

En el estudio con microscopia óptica de todos los tipos de EAU se aprecia una ampolla subepidérmica y el microscopio electrónico muestra que el plano de separación se encuentra en la lámina lúcida, entre la membrana plasmática de las células basales y la lámina basal. En las microfotografías electrónicas se aprecia que los hemidesmosomas están ausentes o muy disminuidos en la **EAU de Herlitz** y en algunas **EAU no-Herlitz.** El defecto se localiza en la laminina 332 (antes laminina 5 o epiligrina), una glucoproteína que se asocia a los filamentos de anclaje localizados por debajo de los hemidesmosomas. En la EAU no-Herlitz los defectos también se han descrito en otros componentes de los hemidesmosomas, como el colágeno de tipo XVII (BP180). En la **EAU con atresia pilórica** el defecto se localiza en la integrina $\alpha_6\beta_4$.

El **tratamiento** de la EAU es de soporte. La dieta tiene que aportar las calorías necesarias y se administran suplementos de hierro. Las infecciones requieren un tratamiento precoz. Si el paciente no responde al tratamiento con hierro o eritropoyetina se deben administrar transfusiones de concentrados de hematíes. Es clave seguir de forma estricta los regímenes de cuidado de las heridas. Los injertos cutáneos de tejido artificial (piel artificial que deriva de queratinocitos y fibroblastos humanos) pueden ser beneficiosos.

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA DISTRÓFICA

Todas las formas de EAD son consecuencia de mutaciones en el colágeno VII, un componente esencial de las fibrillas de anclaje que unen la membrana basal y la epidermis suprayacente a la dermis. En todos los tipos de EAD la ampolla es subepidérmica. El tipo y la localización de la mutación determinan la gravedad del fenotipo.

La **EAD dominante** es el tipo de EAD más frecuente. El espectro de la EAD dominante es variado. Las ampollas pueden estar presentes al nacer y a menudo son limitadas y se presentan de modo característico sobre las prominencias óseas acrales. Las lesiones curan con rapidez, con formación de cicatrices blandas y arrugadas, milios y alteraciones de la pigmentación (fig. 654-8). Las anomalías ungueales y la pérdida de las uñas son frecuentes. En muchos casos la formación de ampollas es leve, provoca una restricción escasa de la actividad y no influye en el crecimiento y el desarrollo. La afectación de las mucosas suele ser mínima.

booksmedicos.org

Figura 654-9 Cicatrización grave de las manos y las rodillas en la epidermólisis ampollosa distrófica recesiva.

Figura 654-10 Deformidad en manopla de la epidermólisis ampollosa distrófica recesiva.

La **EAD recesiva grave generalizada (antes EAD recesiva de Hallopeau-Siemens)** es la forma más incapacitante de EA, aunque el espectro clínico es variable. Algunos pacientes tienen ampollas, cicatrices y milios de predominio en las manos, los pies, los codos y las rodillas (fig. 654-9). Otros presentan erosiones y ampollas extensas al nacer que comprometen seriamente su cuidado y alimentación. La afectación de las mucosas es frecuente y puede impedir la nutrición, incluso en los niños mayores, cuyo crecimiento puede estar retrasado. Durante la infancia, la calidad de vida se puede ver comprometida por las erosiones y estenosis esofágicas, cicatrices de la mucosa bucal, contracturas en flexión de las articulaciones secundarias a la cicatrización de los tejidos, desarrollo de carcinomas epidermoides cutáneos y fusión de los dedos (fig. 654-10). Los carcinomas escamosos y las infecciones son las principales causas de morbilidad y mortalidad.

Aunque la piel se torna menos sensible a los traumatismos con la edad en los pacientes con EAD recesiva, las deformidades progresivas e irreversibles complican el tratamiento y el pronóstico global es desfavorable. Se deben evitar los alimentos que traumaticen la mucosa bucal o esofágica. Si se forman cicatrices esofágicas se administra una dieta semilíquida y pueden ser necesarias las dilataciones del esófago. La escisión de las estenosis o la interposición de colon pueden ser precisas para mejorar la obstrucción esofágica. En los lactantes, la afectación orofaríngea grave puede requerir dispositivos de alimentación especiales como tubos de gastrostomía. Para reducir la morbilidad se trata la anemia con hierro, se administra antibioterapia intermitente para las infecciones secundarias y se realizan intervenciones quirúrgicas periódicas para liberar los dedos. Los vendajes de nueva generación, que incluyen vendajes no adhesivos elaborados en silicona, son clave del tratamiento y el mantenimiento diario de la barrera cutánea para reducir los traumatismos sobre la piel y fomentar la cicatrización. Los injertos de piel artificial con queratinocitos y fibroblastos pueden ser beneficiosos. Se está tratando de realizar un tratamiento génico transdérmico con fibroblastos alógenos y aporte de colágenos funcionales. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos también puede ser beneficioso, igual que la inducción de las células madre pluripotenciales.

SÍNDROME DE KINDLER

El síndrome de Kindler, que se suele considerar un subtipo especial de EA, muestra rasgos de EA, como la aparición de ampollas congénitas, y también de poiquilodermia congénita, como se observa en los síndromes de Rothmund-Thomson y Bloom (v. cap. 656), que incluyen fotosensibilidad, poiquilodermia congénita y atrofia cutánea progresiva. Las ampollas suelen aparecer en áreas acras durante la lactancia o primera infancia y se producen por traumatismos. La fotosensibilidad puede cursar como un aumento de la sensibilidad a las quemaduras solares. Tanto la formación de ampollas como la fotosensibilidad pueden mejorar mucho con la edad, pero los cambios de poiquilodermia pueden ser progresivos. Se han descrito cambios esclerodermoides y las alteraciones de las uñas de manos y pies además de alteraciones dentales.

El síndrome de Kindler es autosómico recesivo y se debe a mutaciones del gen *KIND1* (llamado también *FERMT1*), que codifica la kindlina 1, una proteína que parece regular las interacciones entre la matriz extracelular y los filamentos de actina. Se ha demostrado que las ampollas se producen en el seno de la epidermis, en la zona de la membrana basal y por debajo de esta última. Dado que es frecuente confundir el síndrome de Kindler con una EA, al menos inicialmente, se puede confirmar el diagnóstico mediante microscopia electrónica, tinción con anticuerpos contra la kindlina 1 de la piel o detección de mutaciones del gen *KIND1*.

El **tratamiento** es parecido al descrito antes para la EA y se centra en reducir los traumatismos sobre la piel, un cuidado meticuloso de las heridas y el tratamiento de las infecciones cutáneas. Además, las medidas de evitar el sol resultan beneficiosas, porque pueden reducir la velocidad de aparición de la poiquilodermia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

654.5 Pénfigo

Joel C. Joyce

PÉNFIGO VULGAR

Etiología y patogenia

El pénfigo vulgar (PV) es un trastorno ampollo autoinmune infrecuente causado por anticuerpos circulantes contra la desmogleína III que provocan despegamiento suprabasal y, como consecuencia, formación de ampollas. La desmogleína III es una glucoproteína de 30 kDa que se une a la placoglobina, una proteína de los desmosomas. Las desmogleínas son una subfamilia de las cadherinas, unas moléculas de adherencia celular.

Manifestaciones clínicas

El PV suele aparecer por primera vez en forma de úlceras orales dolorosas, que puede ser el único signo de la enfermedad durante semanas o meses. Posteriormente, surgen ampollas flácidas grandes sobre piel no eritematosa, con mayor frecuencia en la cara, el tronco, las zonas de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abrams ML, Smidt A, Benjamin L, et al: Congenital epidermolysis bullosa acquisita, *Arch Dermatol* 147:337-341, 2011.

Fine JD, Eady RA, Bauer EA, et al: The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB, *J Am Acad Dermatol* 58:931-950, 2008.

Fine JD, Mellerio JE: Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues, *J Am Acad Dermatol* 61(3):367-384, 2009.

Fine JD, Mellerio JE: Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs, *J Am Acad Dermatol* 61(3):387-402, 2009.

Has C, Sparta G, Kiritsi D, et al: Integrin α3 mutations with kidney, lung, and skin disease, *N Engl J Med* 366:1508-1514, 2012.

Ida JB, Azizkhan RG, Lucky AW, et al: Upper airway complications of junctional epidermolysis bullosa, *J Pediatr* 160:657-661, 2012.

Lai-Cheong JE, McGrath JA: Kindler syndrome, *Dermatol Clin* 28(1):119-124, 2010.

Siegel DH, Ashton GH, Penagos HG, et al: Loss of kindlin-1, a human homolog of Caenorhabditis elegans actin-extracellular-matrix linker protein UNC-112, causes Kindler syndrome, *Am J Hum Genet* 73(1):174-187, 2003.

Tolar J, Wagner JE: Allogenic blood and bone marrow cells for the treatment of severe epidermolysis bullosa: repair of the extracellular matrix, *Lancet* 382:1214-1222, 2013.

Uitto J, Christiano AM, McLean WH, et al: Novel molecular therapies for heritable skin disorders, *J Invest Dermatol* 132(1 Pt 2):820-828, 2012.

Wagner JE, Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, et al: Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa, *N Engl J Med* 363(7):629-638, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

presión, las ingles y las axilas. El **signo de Nikolsky** está presente. La rotura de las lesiones y su aumento de tamaño en la periferia provocan zonas dolorosas y desnudas con escasa tendencia a curar. Cuando se produce la curación no deja cicatriz, pero es frecuente que persista una hiperpigmentación. En los lugares donde se han roto las ampollas, en especial en los pliegues cutáneos, aparecen lesiones granulomatosas malolientes y verrugosas; cuando ese patrón es muy pronunciado, resulta más adecuado denominar a esta entidad *pénfigo vegetante*. Debido a que puede provocar con rapidez malnutrición, deterioro y muerte, es esencial el diagnóstico precoz. El **PV neonatal** aparece durante la vida intrauterina por el paso transplacentario de anticuerpos maternos antidesmogleína a partir de mujeres con PV activo, aunque también puede ocurrir cuando la madre está en remisión. Los títulos maternos elevados antes del parto y el aumento de la actividad de la enfermedad materna se correlacionan con un pronóstico fetal desfavorable e incluso con su fallecimiento.

Anatomía patológica

La biopsia de una ampolla pequeña y reciente mostrará una ampolla suprabasal (intraepidérmica) con células epidérmicas acantolíticas sueltas que han perdido las uniones intercelulares y, por consiguiente, su contacto entre sí. La tinción de inmunofluorescencia con anticuerpos IgG origina un patrón característico de inmunofluorescencia directa («alambre de gallinero»), tanto de la piel afectada como de la sana. En muchos casos, el título de anticuerpos IgG contra la desmogleína en suero se correlaciona con el curso clínico de la enfermedad, por lo que las determinaciones seriadas tienen valor predictivo.

Diagnóstico diferencial

El PV se debe distinguir del EM, el PA, el SSJ y la NET.

Tratamiento

La enfermedad se trata inicialmente con metilprednisolona por vía sistémica a 1-2 mg/kg/día. Para el mantenimiento se han utilizado azatioprina, ciclofosfamida y metotrexato. La administración de IGIV en ciclos puede resultar beneficiosa en los pacientes que no responden a los corticoides. Se puede llegar a conseguir un excelente control de la enfermedad, pero las recaídas son frecuentes. Se ha empleado con éxito en niños.

PÉNFIGO FOLIÁCEO

Etiología y patogenia

El pénfigo foliáceo está causado por anticuerpos circulantes contra una zona de 50 kDa de una glucoproteína desmosómica de 160 kDa, la desmogleína I, que provoca despegamiento subcorneal que desencadena erosiones superficiales. Es una enfermedad extremadamente rara que se caracteriza por la aparición de ampollas subcorneales; el lugar de separación en la epidermis es más alto que en el PV.

Manifestaciones clínicas

Las ampollas son superficiales y se rompen con rapidez, formando erosiones rodeadas de eritema que curan dejando costras y descamación (fig. 654-11). El **signo de Nikolsky** está presente. Las lesiones se localizan en el cuero cabelludo, la cara, el cuello y la zona superior del tronco. Las lesiones de las mucosas son mínimas o están ausentes. Suele haber prurito, dolor y una sensación de quemazón. El curso clínico es variable, aunque en general es más benigno que el PV. El ***fogo selvagem*** **(pénfigo foliáceo endémico)** es endémico en algunas regiones de Brasil y es idéntico al pénfigo foliáceo tanto clínica como histopatológica e inmunológicamente. Recientemente se ha demostrado que los anticuerpos contra la desmogleína 1 de los pacientes con *fogo selvagem* reaccionan de forma cruzada con las proteínas de la saliva de la mosca de la arena (especie *Lutzomyia*), lo que sugiere un estímulo ambiental para esta enfermedad autoinmune.

Anatomía patológica

El hallazgo de una ampolla acantolítica intraepidérmica en las capas altas de la epidermis es diagnóstico de pénfigo. Resulta imprescindible seleccionar una ampolla de poco tiempo de evolución. La tinción de IF con anticuerpos IgG revela un patrón característico de tinción intercelular similar al del PV pero más elevado en la epidermis.

Figura 654-11 Erosiones superficiales del pénfigo foliáceo.

Diagnóstico diferencial

Cuando las lesiones son generalizadas, la erupción puede simular una dermatitis exfoliativa o cualquier enfermedad ampollosa crónica, mientras que las placas eritematosas localizadas recuerdan a la dermatitis seborreica, la psoriasis, el impétigo, el eczema o el lupus eritematoso.

En la enfermedad localizada, los corticoides tópicos de potencia muy elevada aplicados dos veces al día pueden ser suficientes para conseguir la remisión. Cuando el trastorno es generalizado, la remisión a largo plazo se obtiene habitualmente administrando tratamiento con metilprednisolona por vía sistémica (1 mg/kg/día). A veces se utiliza dapsona (25-100 mg/día).

PENFIGOIDE AMPOLLOSO

Etiología y patogenia

El PA está causado por anticuerpos circulantes contra los antígenos del PA, de 230 y 180 kDa, lo que desencadena ampollas subepidérmicas. La proteína de 230 kDa (BP230) forma parte de los hemidesmosomas, mientras que el antígeno de 180 kDa (BP180, conocido actualmente como colágeno de tipo XVII) se localiza tanto en el hemidesmosoma como en la zona superior de la lámina lúcida y es una proteína colágena transmembranosa.

Manifestaciones clínicas

Las ampollas del PA aparecen en brotes sobre una piel normal, eritematosa, eczematosa o urticariforme. Suelen localizarse en las zonas de flexión de las extremidades, las axilas, las ingles y la región central del abdomen. Los lactantes suelen tener afectadas las palmas, las plantas y la cara con mayor frecuencia que los niños mayores. Las lesiones varían notablemente en tamaño, son tensas y están llenas de un líquido seroso que puede ser hemorrágico o turbio. Las lesiones orales surgen con menor frecuencia y son menos graves que en el PV. Las lesiones se pueden acompañar de prurito, sensación de quemazón y edema subcutáneo, pero es raro que existan síntomas constitucionales.

Anatomía patológica

El material de la biopsia tiene que tomarse de una ampolla de poco tiempo de evolución que haya surgido sobre una zona eritematosa. En la histopatología se aprecian una ampolla subepidérmica y un infiltrado inflamatorio en la dermis, en el que predominan los eosinófilos. En la ampolla o la piel perilesional se puede ver mediante IF directa una banda de Ig (normalmente IgG) y C3. En alrededor del 70% de los pacientes, la IF indirecta es positiva y se demuestran anticuerpos IgG contra la membrana basal; los títulos no se correlacionan con el curso clínico.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Es raro que aparezca PA en los niños, pero ha de tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de cualquier enfermedad ampollosa crónica. En el **diagnóstico diferencial** hay que considerar el EM ampolloso, el pénfigo, la dermatosis IgA lineal, los exantemas medicamentosos ampollosos, la

booksmedicos.org

dermatitis herpetiforme (DH), la infección por herpes simple y el impétigo ampolloso; todos ellos se pueden diferenciar por la evaluación histológica, los estudios de IF y los cultivos. Las ampollas del PA son tensas y grandes y se pueden distinguir de las del PV, que son más pequeñas y flácidas.

Tratamiento

El PA localizado se puede controlar con corticoides tópicos de potencia muy elevada aplicados dos veces al día. Cuando la enfermedad es generalizada suele precisar tratamiento con metilprednisolona por vía sistémica (1 mg/kg/día). Es poco frecuente que se precise tratamiento con otros inmunosupresores, como azatioprina o micofenolato mofetilo. Los casos refractarios se han tratado con rituximab, pero la enfermedad suele remitir de forma permanente en un año en la mayor parte de los niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

654.6 Dermatitis herpetiforme

Joel C. Joyce

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

En la dermatitis herpetiforme (DH) los anticuerpos IgA se dirigen contra la transglutaminasa epidérmica (transglutaminasa 3). El 100% de los pacientes con DH padece una enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca), aunque la mayoría están asintomáticos y tienen escasos síntomas gastrointestinales (v. cap. 338.2). La gravedad de la enfermedad cutánea y la respuesta a la dieta exenta de gluten no se correlacionan con la gravedad de la inflamación intestinal. En el 70-90% de los casos de DH se encuentran anticuerpos contra el endomisio del músculo liso. El 90% de los pacientes con DH expresa HLA-DQ2. Los pacientes con DH que no presentan HLA-DQ2 frecuentemente expresan HLA-DQ8.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DH se caracteriza por pápulas y vesículas agrupadas, simétricas, intensamente pruriginosas, tensas, eritematosas y punzantes. La erupción es polimorfa e incluye lesiones eritematosas, urticariformes, papulosas, vesiculosas y ampollosas. Las localizaciones predilectas son las rodillas, los codos, los hombros, los glúteos, la frente y el cuero cabelludo; las mucosas suelen estar respetadas. En las palmas y las plantas pueden surgir lesiones hemorrágicas. Cuando el prurito es intenso es posible que el único signo visible consista en excoriaciones (fig. 654-12).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En las papilas dérmicas hay ampollas subepidérmicas compuestas predominantemente de neutrófilos. La presencia de IgA granular en el estudio de inmunofluorescencia directa a nivel de la zona superior de las papilas dérmicas es diagnóstica.

Figura 654-12 Excoriaciones múltiples alrededor de los codos en la dermatitis herpetiforme.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La DH puede parecerse a otras enfermedades ampollosas crónicas, así como a escabiosis, urticaria papulosa, picaduras de insectos, dermatitis de contacto y eczema papuloso.

TRATAMIENTO

Los pacientes con DH responden en semanas o meses a la dieta exenta de gluten. La administración por vía oral de dapsona (0,5-2,0 mg/kg/día en dos o tres dosis) alivia rápidamente el prurito, pero debe utilizarse con precaución debido a los posibles efectos secundarios (metahemoglobinemia, hemólisis y síndrome de hipersensibilidad [síndrome por sulfonas]). Puede que la dapsona sola no alivie la inflamación intestinal de la enfermedad celíaca. Las medidas antipruriginosas locales también resultan útiles. La biopsia de yeyuno está indicada para diagnosticar la enteropatía sensible al gluten, puesto que las manifestaciones cutáneas pueden preceder a la malabsorción. La enfermedad es crónica y debe mantenerse la dieta sin gluten o la dapsona de forma indefinida para evitar recaídas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

654.7 Dermatosis por inmunoglobulina A lineal (dermatosis ampollosa crónica de la infancia)

Joel C. Joyce

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La dermatosis IgA lineal es un trastorno heterogéneo en el que existen anticuerpos dirigidos contra múltiples antígenos. Está causada por anticuerpos circulantes IgA, habitualmente contra LABD97 y LAD-1, que son proteínas de degradación de BP180 (colágeno tipo XVII). Esta dermatosis también puede presentarse como una erupción medicamentosa. La mayoría de los casos de dermatosis IgA lineal de origen medicamentoso se relaciona con la vancomicina, aunque se han visto implicados los anticonvulsivantes, la ampicilina, la ciclosporina y el captopril.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es una dermatosis rara, más habitual en la primera década de la vida, con una incidencia máxima durante la edad preescolar. Las lesiones consisten en múltiples ampollas grandes, tensas y rellenas de un líquido claro o hemorrágico, de distribución simétrica. Las ampollas suelen acumularse en grupos y aparecen sobre una base normal o eritematosa urticariforme. Las zonas predilectas son los genitales y los glúteos (fig. 654-13), la zona perioral y el cuero cabelludo. Las ampollas, con forma de huevo frito o en collar de perlas, pueden adoptar una disposición anular o en roseta en torno a una costra central (fig. 654-14). Se pueden formar placas eritematosas de bordes delimitados por ampollas que afectan extensiones importantes. El prurito puede estar ausente o ser muy intenso, y puede o no haber síntomas constitucionales.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las ampollas subepidérmicas están rellenas de un infiltrado mixto de células inflamatorias. Se pueden ver abscesos de neutrófilos en la zona superior de las papilas dérmicas, que son indistinguibles de los de la DH. El infiltrado puede tener muchos eosinófilos, lo que remeda al PA. Para conseguir un diagnóstico definitivo de dermatosis IgA lineal se precisan estudios de IF directa, en los que la piel lesional o perilesional muestra un depósito lineal de IgA y a veces de IgG y C3 en la unión dermoepidérmica. Los estudios de microscopia inmunoelectrónica localizan los inmunorreactantes en la sublámina densa, aunque también se ha constatado un patrón combinado en la sublámina densa y la lámina lúcida.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Mediante estudios histológicos y de IF, la erupción se puede distinguir del pénfigo, el PA, la DH y el EM. Las tinciones de Gram y los cultivos descartan el diagnóstico de impétigo ampolloso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, et al: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus, *J Am Acad Dermatol* 60:595-603, 2009.

Fuertes I, Guilabert A, Mascaro JM, et al: Rituximab in childhood pemphigus vulgaris: a long-term follow-up case and review of the literature, *Dermatology* 221(1):13-16, 2010.

Fuertes I, Luelmo J, Leal L, et al: Refractory childhood pemphigoid successfully treated with rituximab, *Pediatr Dermatol* 30(5):e96-e97, 2013.

Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, et al: A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus, *N Engl J Med* 357:545-552, 2009.

Lavirgen AIL, Bernabeu-Wittel J, Dominguez-Cruz J, et al: Neonatal pemphigus foliaceus, *J Pediatr* 161:768, 2012.

Qian Y, Jeong JS, Maldonado M, et al: Cutting edge: Brazilian pemphigus foliaceus anti-desmoglein 1 autoantibodies cross-react with sand fly salivary LJM11 antigen, *J Immunol* 189:1535-1539, 2012.

Razzaque Ahmed A, Spigelman Z, Cavacini LA, et al: Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin, *N Engl J Med* 355:1772-1778, 2006.

Schmidt E, Zillikens D: Pemphigoid diseases, *Lancet* 381:320-332, 2013.

Yazganoglu KD, Baykal C, Kucukoglu R: Childhood pemphigus vulgaris: five cases in 16 years, *J Dermatol* 33:846-849, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS: Clinical, pathologic and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience, *Int J Dermatol* 46:910-919, 2007.

Jakes AD, Bradley S, Donlevy L: Dermatitis herpetiformis, *BMJ* 348:g2557, 2014.

Templet JT, Welsh JP, Cusack CA: Childhood dermatitis herpetiformis: a case report and review of the literature, *Cutis* 80:473-476, 2007.

Zone JJ: Skin manifestations of celiac disease, *Gastroenterology* 128:S87-S91, 2005.

booksmedicos.org

Figura 654-13 Erosiones sobre una base eritematosa tras la pérdida del techo de una ampolla en la dermatosis IgA lineal.

Figura 654-14 Ampollas en roseta alrededor de una costra central, típicas de la dermatosis IgA lineal (dermatosis bullosa crónica de la infancia).

TRATAMIENTO

Muchos casos de dermatosis IgA lineal responden favorablemente a la dapsona oral (v. tratamiento de la DH) o la sulfapiridina. También se han empleado otros antibióticos, como eritromicina y dicloxacilina, pero la respuesta a menudo es transitoria. Los niños que no responden a la dapsona se pueden beneficiar del tratamiento con metilprednisolona por vía oral (1 mg/kg/día) o con una combinación de estos fármacos. La evolución normal es de 2-4 años, aunque algunos niños manifiestan una enfermedad persistente o recurrente; típicamente no hay secuelas a largo plazo. En ocasiones muy infrecuentes se produce una nefropatía IgA como complicación

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **655**

Enfermedades eczematosas

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

Las enfermedades cutáneas eczematosas son un amplio grupo de erupciones cutáneas que se caracterizan por eritema, edema y prurito. Las lesiones agudas muestran eritema, descamación, exudación y formación de microvesículas en la epidermis. Las lesiones crónicas suelen estar engrosadas, son secas y descamativas, con marcas toscas de la piel (liquenificación) y alteraciones de la pigmentación. En los niños surgen muchos tipos de eczema, de los que el más frecuente es la **dermatitis atópica** (v. cap. 145), aunque en la infancia también son relativamente comunes la dermatitis seborreica, la dermatitis irritativa o alérgica de contacto, el eczema numular y el eczema palmoplantar agudo (dishidrosis).

Una vez que se establece el diagnóstico de eczema es importante clasificarlo de una forma más específica para tratarlo adecuadamente. Los datos pertinentes de la anamnesis a menudo aportan la clave. En algunos casos, el curso posterior y las características del exantema permiten su clasificación. Los cambios histológicos son relativamente inespecíficos, pero todos los tipos de dermatitis eczematosa se caracterizan por la existencia de edema intraepidérmico, que se denomina espongiosis.

655.1 Dermatitis de contacto

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

Este tipo de eczema, conocido como dermatitis de contacto, se puede subdividir en dermatitis irritativa, en la que como resultado de daños inespecíficos de la piel se produce una inflamación inmediata, y dermatitis alérgica de contacto, en la que el mecanismo es una reacción de hipersensibilidad retardada. La dermatitis irritativa es más habitual en los niños, en especial durante los primeros años de vida. La frecuencia de las reacciones alérgicas aumenta cuando madura el sistema inmune.

DERMATITIS IRRITATIVA DE CONTACTO

La **dermatitis irritativa de contacto** puede ser consecuencia del contacto prolongado o repetitivo con varios irritantes físicos, químicos o mecánicos, tales como saliva, heces, orina, perfumes, detergentes, tintes, henna, plantas, orugas, materiales abrasivos y el roce.

Puede resultar difícil diferenciar la dermatitis irritativa de contacto de la dermatitis atópica o la dermatitis alérgica de contacto. Para encontrar claves sobre el factor etiológico es necesario realizar una anamnesis minuciosa y considerar la localización de las lesiones, la edad del niño y las sustancias con las que han podido entrar en contacto. La tendencia a presentar dermatitis irritativa varía de forma considerable entre los niños; algunos responden a una agresión mínima, lo que dificulta la identificación del agente responsable mediante la anamnesis. Los niños con una dermatitis atópica tienen más tendencia a desarrollar una dermatitis irritativa por contacto como factor exacerbante. La dermatitis irritativa de contacto suele resolverse cuando se retira el estímulo y tras un tratamiento temporal con corticoides tópicos (v. cap. 646). La educación del paciente y los padres respecto a las causas de la dermatitis de contacto es crucial para que el tratamiento sea satisfactorio.

La **dermatitis asociada a la sequedad cutánea** se debe a procesos de humedad-sequedad repetitivos, como sucede al morderse los labios (fig. 655-1), chuparse el pulgar, lavarse con frecuencia las manos o sudar en exceso. La piel afectada está eritematosa y con fisuras localizadas en el área de exposición. El tratamiento de la dermatitis asociada a la sequedad cutánea se inicia eliminando esta conducta lesiva de humedad-desecación. Las cremas hidratantes aplicadas cada 12 horas reducen la pérdida de agua transepidérmica y recuperan los lípidos de la piel, mejorando la hidratación. Se suele necesitar un corticoide tópico para tratar la inflamación.

booksmedicos.org

Bibliografía

Fortuna G, Marinkovich MP: Linear immunoglobulin A bullous dermatosis, *Clin Dermatol* 30(1):38-50, 2012.

Ho JC, NG PL, Tan SH, et al: Childhood linear IgA bullous disease triggered by amoxicillin-clavulanic acid, *Pediatr Dermatol* 24:e40-e43, 2007.

Johnson EF, Jacobs MH, Smidt AC: Annular vesiculobullous eruption in a healthy young man, *JAMA* 310:2559, 2013.

Nanda A, Dvorak R, Al-Sabah H, et al: Linear IgA disease of childhood: an experience from Kuwait, *Pediatr Dermatol* 23:443-447, 2006.

Onodera H, Mohm MC Jr, Yoshinda A, et al: Drug-induced linear IgA bullous dermatosis, *J Dermatol* 32:759-764, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 655-1 Dermatitis irritativa de contacto perioral debida al hábito de chuparse los labios.

Figura 655-2 Lesión rojiza descamativa de la dermatosis plantar juvenil.

La **dermatosis plantar juvenil** afecta fundamentalmente a niños prepúberes con hiperhidrosis, que emplean calzado sintético oclusivo. Puede aparecer prurito o dolor en las superficies de carga de los pies, que adquieren un aspecto fisurado o brillante (fig. 655-2). La dermatosis plantar juvenil suele mejorar mediante la aplicación inmediata de una crema emoliente cuando se quitan los zapatos y calcetines o inmediatamente después del baño. Los casos con inflamación intensa pueden necesitar un corticoide tópico de potencia intermedia o alta durante un corto período de tiempo (1-2 semanas).

DERMATITIS DEL PAÑAL

La **dermatitis del pañal** es cualquier exantema que aparece en la región del pañal, aunque la más frecuente es la dermatitis irritativa del pañal. El aumento del pH en esta región y la actividad sinérgica de las enzimas urinarias y fecales contribuyen a la inflamación, que rompe la barrera cutánea normal y aumenta la sensibilidad a otros irritantes y gérmenes. Otros factores que contribuyen son la oclusión, el rozamiento y el uso de toallitas de limpieza y otros preparados tópicos. Una defecación frecuente o demasiado suelta predispone al lactante al desarrollo de dermatitis del pañal, que cursa con eritema y descamación, a menudo con lesiones papulovesiculosas o ampollosas, fisuras y erosiones (fig. 655-3) y que pueden adoptar un patrón salteado o confluente. Los pliegues genitocrurales suelen estar respetados, porque las áreas cóncavas quedan relativamente protegidas. Puede cursar con pápulas planas e hipertróficas crónicas y nódulos infiltrantes. La **infección por cándidas** representa típicamente un proceso secundario y se caracteriza por una piel dolorosa, de color rojo intenso, con numerosas pústulas de 1-2 mm y pápulas satélite, con afectación de áreas cóncavas y convexas. Las molestias pueden ser notables debido a la inflamación intensa. Cuando los eczemas son persistentes o

Figura 655-3 Dermatitis del pañal erosiva, grave.

recalcitrantes, a pesar de las medidas terapéuticas habituales, hay que considerar la posibilidad de que exista dermatitis alérgica de contacto, dermatitis seborreica, psoriasis, candidiasis, dermatitis atópica, maltrato infantil y otras enfermedades más raras, como histiocitosis de células de Langerhans, deficiencias nutricionales y acrodermatitis enteropática.

La dermatitis del pañal suele responder a tratamientos sencillos; algunos lactantes tienen predisposición a padecer dermatitis del pañal y el tratamiento se puede complicar. El daño debido al exceso de humedad de la piel y al contacto prolongado con las heces y la orina se evita cambiando con frecuencia el pañal y también con períodos de descanso en los que se deja de emplear el pañal. La piel se debe limpiar con un paño mojado en agua templada y escurrido. Se debe evitar el lavado excesivo porque puede dar lugar a la aparición de resquebrajamiento cutáneo y a un empeoramiento de la dermatitis. Existen pañales que contienen materiales superabsorbentes que ayudan a mantener un ambiente relativamente seco. El tratamiento de primera línea de la dermatitis del pañal consiste en la aplicación de una barrera protectora (ungüento o crema) que contenga vaselina u óxido de zinc en cada cambio de pañal. El sucralfato tópico es una barrera eficaz con cierta actividad antibacteriana, que se puede emplear en casos recalcitrantes. Los corticoides no halogenados de baja potencia, como la hidrocortisona al 2,5%, pueden emplearse durante períodos de tiempo cortos (3-5 días). Está indicado el tratamiento con un fármaco tópico contra las cándidas en caso de existir una infección secundaria por este germen. Se considera en general que los fármacos tópicos con triamcinolona-nistatina y dipropionato de betametasona-clotrimazol son inadecuados para la dermatitis del pañal en lactantes por la elevada potencia del corticoide. Cuando se emplean múltiples fármacos tópicos, el último que se debe aplicar es la barrera protectora. Cuando la dermatitis del pañal no responde a la prevención y el tratamiento típico, se deben plantear otras causas no asociadas al pañal.

DERMATITIS ALÉRGICA DE CONTACTO

La **dermatitis alérgica de contacto** es frecuente en niños y se debe plantear en todos los casos de niños con un eczema recalcitrante. Se trata de una reacción de hipersensibilidad mediada por linfocitos T, que se desencadena por el contacto de un antígeno con la superficie cutánea. El antígeno penetra en la piel, donde se conjuga con una proteína cutánea y el complejo hapteno-proteína se transporta a los ganglios linfáticos regionales por las células de Langerhans presentadoras de antígenos. En los ganglios se desencadena una respuesta inmunológica primaria que se generaliza, debido probablemente a la diseminación de linfocitos T sensibilizados. La sensibilización precisa varios días y, cuando tiene lugar un nuevo estímulo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

antigénico, se manifiesta como una dermatitis alérgica de contacto. Si se encuentran demasiados antígenos y entran en la circulación también se puede producir una reacción generalizada, como sucede por consumo. Una vez que ha sucedido la sensibilización, cada nuevo contacto antigénico desencadena una respuesta inflamatoria a las 8-12 horas; la sensibilización contra un antígeno concreto suele durar muchos años.

La dermatitis alérgica de contacto aguda es una dermatitis eczematosa, eritematosa, intensamente pruriginosa. En los casos agudos puede ser edematosa y vesiculoampollosa. La enfermedad crónica tiene las características de un eczema de larga evolución: liquenificación, descamación, fisuras y alteraciones de la pigmentación. La distribución de la lesión suele dar pistas para el diagnóstico. Los sensibilizantes que se transportan por vía aérea suelen afectar a áreas expuestas, como la cara y los brazos. La bisutería, los agentes tópicos, los zapatos, las ropas, los tatuajes de henna, las plantas e incluso los protectores para el asiento del váter provocan dermatitis en las zonas donde contactan.

La **dermatitis por plantas del género *Rhus*** (hiedra venenosa, zumaque venenoso y encina venenosa), una respuesta al alergeno de la planta urushiol, es la variante más frecuente de dermatitis alérgica de contacto. A menudo es vesiculoampollosa y se identifica por la disposición lineal de las vesículas en los lugares donde las hojas de las plantas han contactado con la piel (fig. 655-4). Cuando se rompen las vesículas cutáneas el líquido de las mismas no disemina la erupción; el antígeno retenido en la piel, en la ropa o bajo las uñas de los dedos puede iniciar nuevas placas de dermatitis si no se retira mediante el lavado con agua y jabón. La dermatitis llamada «mancha negra» por hiedra venenosa es una variante rara debida a la oxidación del urushiol concentrado que se queda sobre la piel y se manifiesta como pápulas pequeñas no confluentes de color negro brillante (similares a esmalte) rodeadas de edema y eritema. El antígeno también puede ser transportado por animales en su pelaje. La sensibilización a una planta conlleva una reacción cruzada con las otras. La resolución espontánea ocurre en 1-3 semanas y la complicación más frecuente es la infección bacteriana secundaria por la flora normal de la piel. Evitar la exposición y lavarse de forma exhaustiva tras exponerse son las claves de la prevención. Las cremas de barrera y los compuestos de arcilla orgánica, como bentoquatam, pueden ser eficaces cuando se aplican antes de una exposición anticipada.

La **dermatitis por níquel** aparece por el contacto con la bisutería, los cierres metálicos de las prendas de vestir o incluso los teléfonos móviles. El cierre de los pantalones con frecuencia produce dermatitis periumbilical (fig. 655-5). Algunos niños son extremadamente sensibles al níquel y, a veces, pequeñas cantidades que se encuentran en joyas de oro desencadenan las lesiones. La localización más frecuente de las lesiones causadas por joyas son los lóbulos de la orejas en relación con pendientes que contienen níquel. La realización temprana de las perforaciones de las orejas aumenta el riesgo de sensibilización y se recomienda no hacerla hasta los 10 años de edad. Las pruebas de parche para detectar la sensibilidad al níquel son poco fiables en lactantes y niños menores de 1 año y sólo se deberían realizar ante una elevada sospecha clínica.

La **dermatitis por calzado** afecta habitualmente al dorso o las plantas de los pies y los dedos y respeta los espacios interdigitales; por lo general es simétrica. Otras formas de dermatitis alérgica de contacto, a diferencia de la dermatitis irritativa, no suelen afectar a las palmas ni a las plantas. Los alergenos más comunes son los antioxidantes y los aceleradores del caucho del calzado, los adhesivos y las sales de cromo presentes en los tintes del cuero o el calzado. La sudación excesiva con frecuencia desprende estas sustancias de su fuente.

Las prendas de vestir contienen numerosos sensibilizantes, entre los que figuran tintes, fijadores para los tintes, cierres, terminados de fábrica, fibras, resinas y sustancias de limpieza. Existe la posibilidad de que los tintes se fijen poco a la ropa y se desprendan a la superficie con el sudor, porque pueden estar parcialmente tratados con resinas de formaldehído. Las prendas elásticas son una causa frecuente de dermatitis y se han publicado casos de alergia por contacto a la «etiqueta» de tinta de las prendas infantiles sin etiqueta. La exposición a otros objetos elaborados en tela, como los asientos de seguridad infantiles para el coche, pueden inducir también reacciones parecidas a las descritas con las prendas de vestir.

Los fármacos tópicos y los cosméticos pueden pasar desapercibidos como alergenos, en especial cuando se han utilizado para tratar una dermatitis preexistente. Los fármacos responsables con mayor frecuencia son la neomicina, los antihistamínicos tópicos, los anestésicos tópicos, los perfumes, los corticoides tópicos, la oxibenzona y el ococrileno en los protectores solares químicos, los conservantes, los colorantes en los tatuajes temporales y la etilenediamina, un estabilizante que está presente en muchos productos.

Figura 655-4 Lesiones lineales por hiedra venenosa.

Figura 655-5 Dermatitis crónica periumbilical por níquel.

booksmedicos.org

Todos los cosméticos pueden producir una dermatitis facial; la afectación de los párpados es característica de la sensibilización al esmalte de uñas.

Muchos antibióticos tópicos contienen neomicina sulfato en su fórmula y es frecuente que los niños se expongan a edades tempranas. Es una de las causas más frecuentes de dermatitis por contacto alérgica y el uso combinado de productos que contienen neomicina y otros antibióticos, antifúngicos o corticoides puede inducir una correactividad a estas sustancias no relacionadas químicamente.

El diagnóstico de la dermatitis alérgica por contacto se suele basar en la anamnesis; sin embargo, las pruebas con parche pueden ser útiles, sobre todo en niños mayores. La base fundamental del tratamiento de la dermatitis alérgica por contacto es identificar el agente responsable y evitarlo. El tratamiento de primera línea de una erupción aguda son los ungüentos de corticoides de potencia media tópicos, durante 2-3 semanas y también el control sintomático mediante vendajes húmedos y antihistamínicos sedantes que faciliten el sueño. Se emplean corticoides sistémicos cuando se ve afectado más del 10% de la piel (0,5-1 mg/kg de prednisona durante 7-10 días, que se reducen en 7-10 días más). Los cuadros de dermatitis alérgica por contacto más crónicos se tratan con corticoides tópicos de potencia baja o intermedia. La terapia mediante desensibilización sólo está indicada en ocasiones excepcionales. El diagnóstico diferencial de la dermatitis por contacto incluye la dermatitis atópica, la dermatitis por contacto irritativa y las dermatofitosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

655.2 Eczema numular

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

El eczema numular se caracteriza por la aparición de placas eczematosas con una forma similar a monedas, intensamente pruriginosas, que suelen afectar a las superficies extensoras de las extremidades (fig. 655-6), los glúteos y los hombros, respetando la cara. Las placas son relativamente pequeñas, húmedas, vesiculosas, ligeramente descamativas y a veces exudativas; cuando se hacen crónicas son gruesas y liquenificadas y pueden aclararse en el centro. La etiología no está clara, aunque posiblemente represente una forma atípica de una dermatitis atópica. Los brotes suelen ser esporádicos, aunque pueden precipitarse por xerosis, irritantes, alergenos o infecciones ocultas por estafilococos. A menudo se confunden con la tiña del cuerpo, pero las placas del eczema numular carecen de un borde elevado y bien delimitado, no hay hongos en la preparación con hidróxido de potasio (KOH) y con frecuencia sangran o supuran cuando se rascan. El tratamiento de primera línea incluye emolientes, vendajes húmedos y corticoides tópicos de potencia elevada. Los apósitos impregnados de esteroides pueden tratar y simultáneamente actuar como barrera de protección de estas placas eczematosas circunscritas. La administración de un antihistamínico oral, sobre todo uno sedante, puede ser de ayuda durante la noche. Los antibióticos están indicados cuando existe infección secundaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Figura 655-6 Placa vesiculosa pequeña de dermatitis numular.

655.3 Pitiriasis alba

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

La pitiriasis alba se da fundamentalmente en niños y produce placas hipopigmentadas, mal delimitadas, redondas u ovales (fig. 655-7). Pueden presentar un eritema leve y una ligera descamación. Las lesiones surgen en la cara, el cuello, la zona superior del tronco y las partes proximales de los brazos y son más llamativas en las zonas de piel más oscura o cuando la piel circundante se pone morena. El prurito es mínimo o está ausente. La etiología es desconocida, pero las lesiones parecen empeorar con la sequedad y a menudo se consideran una forma leve de eczema. La pitiriasis alba suele diagnosticarse erróneamente como un vitíligo, una tiña versicolor o una tiña del cuerpo. Las lesiones mejoran y empeoran, pero al final desaparecen y la pigmentación normal suele tardar meses en recuperarse. La aplicación de un hidratante o emoliente puede mejorar la enfermedad; si el prurito es molesto se puede aplicar un corticoide tópico de baja potencia o un inhibidor de la calcineurina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

655.4 Liquen simple crónico

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

El liquen simple crónico es un trastorno secundario de la piel producido por un rascado excesivo. Se caracteriza por una placa crónica, pruriginosa, eczematosa y bien delimitada, que suele estar liquenificada e hiperpigmentada (fig. 655-8). Todas las áreas afectadas son accesibles al rascado y las localizaciones más frecuentes son la zona posterior del cuello, los genitales, el dorso de los pies, las muñecas y los tobillos. Aunque el inicio puede ser

Figura 655-7 Lesiones hipopigmentadas parcheadas de bordes difusos características de la pitiriasis alba.

Figura 655-8 Placa engrosada de liquen simple crónico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Caterpillar-associated rashes in children–Hillsborough County, Florida, 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:209-211, 2012.

Coenraads PJ: Hand eczema, *N Engl J Med* 367:1829-1836, 2012.

Ip N, Hoddes J: Henna tattoo: infection or allergy? *Lancet* 383:1436-1437, 2014.

Kind F, Hofmeier KS, Bircher AJ: Irritant contact dermatitis from a black henna tattoo without sensitization to para-phenylendiamine, *Pediatrics* 131:e1974-e1976, 2013.

Lee PW, Elsaie ML, Jacob SE: Allergic contact dermatitis in children: common allergens and treatment: a review, *Curr Opin Pediatr* 21(4):491-498, 2009.

Modi GM, Doherty CB, Katta R, et al: Irritant contact dermatitis from plants, *Dermatitis* 20:63-78, 2009.

Ravanfar P, Wallace JS, Pace NC: Diaper dermatitis: a review and update, *Curr Opin Pediatr* 24(4):472-479, 2012.

Visser MJ, Landeck L, Campbell LE, et al: Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis, *Br J Dermatol* 168:326-332, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Pugliarello S, Cozzi A, Gisondi P, et al: Phenotypes of atopic dermatitis, *J Dtsch Dermatol Ges* 9(1):12-20, 2011.

booksmedicos.org

Bibliografía

Jadotte YT, Janniger CK: Pityriasis alba revisited: perspectives on an enigmatic disorder of childhood, *Cutis* 87(2):66-72, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

una lesión transitoria, como una picadura de insecto, el traumatismo por la fricción y el rascado son los responsables de la persistencia de la placa. Para conseguir la curación es necesario controlar el prurito y a veces cubrir la lesión para evitar el rascado. A menudo un corticoide tópico de alta potencia bajo oclusión es útil. El tratamiento de segunda línea incluye añadir gel de ácido salicílico al 6% al corticoide tópico.

655.5 Eczema palmoplantar agudo (eczema dishidrótico, dishidrosis, pónfolix)

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

El eczema palmoplantar agudo es una enfermedad ampollosa recurrente, a veces estacional, de las manos y los pies; se observa en todos los grupos de edad, aunque es infrecuente durante la lactancia. La patogenia es desconocida, aunque los posibles factores predisponentes incluyen los antecedentes de atopia, la exposición a alergenos o irritantes por contacto o el tratamiento con inmunoglobulinas i.v. La enfermedad se caracteriza por brotes recurrentes de pequeñas vesículas profundas que recuerdan a la tapioca, intensamente pruriginosas y que pueden coalescer en ampollas tensas (fig. 655-9). Las localizaciones predilectas son las palmas, las plantas y las zonas laterales de los dedos de las manos y los pies. Las lesiones primarias no son inflamatorias y están rellenas de un líquido claro que, a diferencia del sudor, tiene un pH fisiológico y contiene proteínas. Es frecuente la maceración e infección secundaria por rascado. La fase crónica se caracteriza por placas engrosadas y fisuradas, que ocasionan molestias considerables y distrofia ungueal. Muchos pacientes presentan hiperhidrosis, pero esta asociación puede ser casual. El diagnóstico se hace a partir de las manifestaciones clínicas. Este trastorno se puede confundir con la dermatitis alérgica de contacto, que suele afectar a las zonas dorsales en lugar de las palmares, y con la dermatofitosis, que se distingue mediante una preparación con KOH de la cubierta de una vesícula y con cultivos adecuados.

El eczema palmoplantar agudo responde a vendajes húmedos, uso liberal de emolientes y aplicación de ungüento de corticoide tópico potente dos veces al día durante 2-4 semanas. La piel que tiene exudación se beneficia si se sumerge dos veces al día en una solución astringente como el subacetato de aluminio. El tratamiento de segunda línea es el ungüento de tacrolimús al 0,1% tópico. La enfermedad grave puede necesitar corticoides orales que se reducen durante 2 semanas o incluso tratamiento con UVA psoraleno. El control del estadio crónico es difícil; los lubricantes que contienen un queratolítico suave, junto con un corticoide fluorado tópico potente, pueden ser de utilidad. La infección bacteriana secundaria se trata de forma sistémica con un antibiótico adecuado. Los pacientes tienen que ser informados de que la recurrencia es probable y de que deben proteger las manos y los pies de los factores perjudiciales, como el exceso de sudor, los productos químicos, los jabones ásperos y el clima adverso. Desafortunadamente, es imposible prevenir las recurrencias o predecir su frecuencia.

Figura 655-9 Lesiones vesiculosas palmares de un eczema dishidrótico con ampollas de gran tamaño.

655.6 Dermatitis seborreica

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA

La dermatitis seborreica es una enfermedad inflamatoria crónica, más frecuente durante la infancia y la adolescencia, con un curso paralelo a la distribución, el tamaño y la actividad de las glándulas sebáceas. La causa es desconocida, al igual que la función de las glándulas sebáceas en esta enfermedad. Se ha implicado a *Malassezia furfur* como agente etiológico, aunque no está claro si la dermatitis se debe a la acción del propio hongo, de sus productos metabólicos o a una respuesta exagerada del huésped. En la adolescencia la dermatitis seborreica ocurre típicamente tras la pubertad, lo que sugiere la posible implicación de las hormonas sexuales.

También se desconoce si la dermatitis seborreica infantil y la del adolescente son la misma entidad o enfermedades diferentes. No existen pruebas que demuestren que los niños que padecen dermatitis seborreica infantil sufrirán dermatitis seborreicas en la adolescencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esta enfermedad puede empezar en el primer mes de vida y típicamente se resuelve de forma espontánea al año. La descamación difusa o focal y las costras en el cuero cabelludo a veces se denominan costra láctea (fig. 655-10) y pueden constituir la manifestación inicial y a veces la única. Se observa una dermatitis papuloeritematosa, grasienta y descamativa, en general no pruriginosa en los lactantes, que afecta a la cara, el cuello, las zonas retroauriculares, las axilas, el ombligo y la zona del pañal. La dermatitis puede ser parcheada y focal o generalizada y afectar a casi todo el cuerpo (fig. 655-11). Son habituales los cambios de pigmentación postinflamatorios, en especial en los lactantes negros. Cuando la descamación es considerable, la enfermedad se parece a la psoriasis y, a veces, es difícil distinguirla de ésta. La posibilidad de que coexista dermatitis atópica se debe considerar cuando existe una dermatitis húmeda aguda con prurito, y los dos cuadros a menudo son clínicamente indistinguibles en las fases iniciales. Una dermatitis similar a la seborreica, con diarrea crónica y retraso del crecimiento puede reflejar una alteración sistémica del sistema inmunitario. Un patrón seborreico crónico, que responde inadecuadamente al tratamiento, puede ser resultado de una infiltración por histiocitos cutáneos en los lactantes con histiocitosis de células de Langerhans. La dermatitis seborreica es una manifestación cutánea frecuente del SIDA en los adultos jóvenes y se caracteriza por la aparición de escamas gruesas y grasientas en el cuero cabelludo, así como de placas eritematosas hiperqueratósicas extensas en la cara, el tórax y los genitales.

Durante la adolescencia, la dermatitis seborreica se encuentra más localizada y puede estar limitada al cuero cabelludo y las zonas intertriginosas. También se puede ver una blefaritis marginal y afectación del conducto auditivo externo. Las alteraciones del cuero cabelludo pueden variar desde una descamación generalizada hasta costras localizadas

Figura 655-10 Costra láctea en un lactante.

booksmedicos.org

Figura 655-11 Dermatitis seborreica generalizada.

gruesas, grasientas y amarillentas con eritema subyacente. La pérdida de pelo es frecuente y puede haber o no un prurito intenso. Cuando la dermatitis es grave, el eritema y la descamación aparecen en la línea de implantación del pelo, las zonas mediales de las cejas y los pliegues nasolabiales y retroauriculares. En las axilas, la región inguinal, la línea interglútea y el ombligo pueden surgir placas eritematosas descamativas. En las extremidades, las placas seborreicas pueden ser más eczematosas y menos eritematosas y delimitadas. A diferencia de la dermatitis seborreica del lactante, la que afecta a los adolescentes no suele ser autorresolutiva y evoluciona de forma crónica recidivante.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial comprende la psoriasis, la dermatitis atópica, la dermatofitosis, las alteraciones histiocíticas y la candidiasis. Es frecuente que haya infecciones bacterianas y candidiasis secundarias.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la dermatitis seborreica del lactante suele ser conservador, dado el carácter autolimitado del proceso. Los emolientes, el aceite hidratante para niños, los champús suaves no farmacológicos y el uso suave de un cepillo para eliminar la descamación suelen ser medidas eficaces. Las lesiones persistentes pueden tratarse con corticoides tópicos de baja potencia cuando se inflaman (aplicación una vez diaria durante una semana) y con un antifúngico tópico (p. ej., crema de ketoconazol al 2% dos veces diarias). Los champús antifúngicos, como el de ketoconazol al 2%, se deben emplear con cuidado porque pueden ser irritantes.

El tratamiento de primera línea de los niños y adolescentes con dermatitis seborreica del cuero cabelludo son los champús antifúngicos que se deben aplicar varias veces a la semana e incluso de forma diaria (sulfuro de selenio, ketoconazol, ciclopirox, piritiona de zinc, ácido salicílico o alquitrán). En las lesiones inflamadas pueden aplicarse corticoides tópicos de potencia intermedia, como champús de fluocinolona al 0,01%, que se puede aplicar una vez diaria durante 2-4 semanas. Las lesiones localizadas fuera del cuero cabelludo pueden tratarse con una crema de corticoide tópico (baja potencia para las lesiones faciales y potencia media en otras áreas) y también con antifúngicos tópicos, como crema de ketoconazol al 2% o champú de ketoconazol al 2% como jabón corporal. El tratamiento de segunda línea de la dermatitis seborreica incluye los inhibidores de la calcineurina tópicos y agentes queratolíticos, como la urea. Los casos graves en adultos pueden mejorar con antifúngicos orales; sin embargo, no se han realizado estudios en niños. Cuando se consigue controlar la enfermedad aguda, los champús antifúngicos aplicados una vez a la semana son eficaces para reducir el riesgo de recaída.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **656**

Fotosensibilidad

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

El término fotosensibilidad hace referencia a una reacción cutánea cuantitativa o cualitativamente anómala a la luz solar o artificial por la radiación UV. El espectro de la luz UV contiene UVA (320-400 nm de longitud de onda), UVB (290-320 nm de longitud de onda) y UVC (100-290 nm de longitud de onda). La radiación transmitida de menos de 300 nm se absorbe en gran medida en la epidermis, mientras que la que tiene una longitud de onda mayor se transmite a través de la dermis tras una absorción variable por la melanina epidérmica. La sensibilidad de los niños a la radiación UV es variable, según el tipo de piel (es decir, la cantidad de pigmento; tabla 656-1).

REACCIÓN POR QUEMADURA SOLAR AGUDA

La quemadura solar es la reacción de fotosensibilidad que se ve con mayor frecuencia en los niños. La quemadura solar está producida principalmente por la radiación UVB. La luz solar contiene mucha más radiación UVA que UVB, pero se precisa una mayor cantidad de radiación UVA que de UVB para ocasionar una quemadura solar. El bronceado inmediato se debe a que la radiación UVA induce un oscurecimiento fotooxidativo de la melanina existente y su transferencia desde los melanocitos a los queratinocitos. Este efecto se prolonga habitualmente durante unas horas y no es fotoprotector. Los efectos provocados por los UVB surgen entre 6 y 12 horas después de la exposición inicial y alcanzan su valor máximo a las 24 horas. Entre ellos cabe citar enrojecimiento, dolor, edema y formación de ampollas (fig. 656-1). Las quemaduras solares graves producen síntomas sistémicos, como fiebre, náuseas y cefalea. Las especies reactivas de oxígeno generadas por los UVB inducen lesiones en la membrana de los queratinocitos y están involucradas en la patogenia de la quemadura solar. Una parte de la vasodilatación que

Tabla 656-1 Fototipos cutáneos

TIPO DE PIEL DE FITZPATRICK	ANTECEDENTES DE QUEMADURAS SOLARES Y BRONCEADOS
I	Siempre se quema con facilidad; no se broncea
II	Normalmente se quema; se broncea mínimamente
III	A veces se quema; bronceado gradual de tonalidad marrón claro
IV	Raramente se quema; siempre se broncea
V	Se quema muy raramente; se broncea con intensidad de tonalidad marrón oscuro
VI	Nunca se quema; pigmentación negra

Figura 656-1 Quemadura solar. Eritema grave, bien delimitado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dessinioti C, Katsambas A: Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies, *Clin Dermatol* 31(4):343-351, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

se ve en el eritema inducido por UVB está mediada por las prostaglandinas E_2, E_3 y F_{2A}. Otras citocinas inflamatorias inducidas por UVB incluyen las interleucinas 1, 6 y 8 y el factor de necrosis tumoral α. Las quemaduras solares agudas son un proceso autolimitado, que se resuelve en una semana con descamación sin dejar cicatriz. La síntesis de melanina diferida como consecuencia de la radiación UVB comienza 2-3 días después de la exposición solar y dura entre varios días y unas cuantas semanas. Esta síntesis diferida de melanina implica la formación de nueva melanina en los melanocitos, la transferencia de melanina desde los melanocitos a los queratinocitos, el aumento de tamaño y la arborización de los melanocitos y la activación de los melanocitos quiescentes. Este efecto reduce la sensibilidad de la piel a presentar eritema inducido por radiación UV. La intensidad de la protección que se consigue depende del tipo de piel de cada persona. Entre los efectos adicionales y las posibles complicaciones de la exposición solar figuran el incremento del grosor del estrato córneo, así como la recurrencia o exacerbación del herpes simple labial, el lupus eritematoso y muchas otras enfermedades (tabla 656-2).

Las quemaduras solares agudas se tratan de forma conservadora con compresas frías, aloe vera y loción de calamina. Los analgésicos orales, como el ibuprofeno y el paracetamol, pueden reducir el eritema y el dolor. Los corticosteroides tópicos sólo resultan útiles en la fase aguda y en general no se deberían emplear como tratamiento de las quemaduras solares cuando se ha producido el máximo nivel de eritema. Los preparados que contienen anestésicos tópicos son relativamente ineficaces y potencialmente perjudiciales, ya que pueden producir una dermatitis de contacto. Un emoliente suave es eficaz en la fase descamativa.

Las secuelas a largo plazo de la exposición solar crónica e intensa no se observan a menudo en los niños, pero la mayoría de los individuos recibe más del 50% de la dosis UV de toda su vida antes de los 20 años. Por tanto, los pediatras desempeñan un papel esencial en la educación de los pacientes y sus padres sobre los efectos perjudiciales, el riesgo de malignización y los daños cutáneos irreversibles que derivan de la exposición prolongada al sol y las radiaciones bronceadoras. El envejecimiento prematuro, la elastosis senil, las queratosis actínicas, los carcinomas espinocelulares y basocelulares y los melanomas aparecen con mayor frecuencia en la piel dañada por el sol. En especial, las quemaduras solares con ampollas durante la infancia y la adolescencia aumentan significativamente el riesgo de melanoma maligno. La mejor protección contra la radiación solar consiste en evitarla. Entre estas medidas se incluyen reducir el tiempo de exposición al sol del mediodía (de 10 de la mañana a 3 de la tarde), protegerse en la sombra y usar ropa protectora y sombreros de ala ancha. La protección se puede potenciar mediante un amplio abanico de productos que sirven de filtros solares. Los filtros solares físicos (óxido de zinc, dióxido de titanio) bloquean la radiación UV, mientras que los protectores químicos (ácido para-aminobenzoico [PABA], ésteres de PABA, salicilatos, benzofenonas, avobenzona, cinamatos, ecamsule) absorben la radiación perjudicial. La mayor parte de las pantallas solares químicas sólo resultan eficaces para las longitudes de onda del UVB, pero las benzofenonas y los dibenzoilmetanos aportan protección contra UVA y UVB; el ecamsule es una pantalla solar contra UVA. Los estabilizadores como el octocrileno y el 2,6-dietilnaftalato aumentan el tiempo de función de las pantallas solares químicas. Las pantallas solares de amplio espectro son productos combinados que absorben el UVA y el UVB y se debería recomendar a las familias que empleen los productos que vienen etiquetados como de «amplio espectro» con un factor de protección solar (FPS) de al menos 30 y que los vuelvan a aplicar de forma generosa al menos cada 2 horas mientras estén en el exterior y siempre después de nadar. Los lactantes menores de 6 meses no deberían ser expuestos a la luz solar directa, aunque se les pueden aplicar pantallas solares físicas con un FPS de 15 sobre regiones pequeñas de la piel cuando no sea posible evitar la exposición solar. El FPS se define como la dosis mínima de luz solar necesaria para producir un eritema cutáneo tras aplicar un filtro solar, dividido por la dosis requerida sin la utilización del filtro. El FPS se aplica sólo a la protección contra radiación UVB. No existe un sistema de medida para la protección contra los UVA en EE.UU., salvo la clasificación como «amplio espectro».

Tabla 656-2 Reacciones cutáneas ante la luz solar

QUEMADURA SOLAR

Erupciones fotoalérgicas por fármacos:
- Fármacos sistémicos entre los que figuran tetraciclinas, psoralenos, clorotiazidas, sulfamidas, barbitúricos, griseofulvina, tiazidas, quinidina y fenotiazinas
- Fármacos tópicos como derivados del alquitrán, psoralenos, salicilanilidas halogenadas (jabones), aceites de perfumes (p. ej., aceite de bergamota), filtros solares (p. ej., ácido para-aminobenzoico [PABA], cinamatos, benzofenonas)

Erupciones fototóxicas por fármacos:
- Fármacos sistémicos: ácido nalidíxico, furosemida, antiinflamatorios no esteroideos (naproxeno, piroxicam) y dosis altas de fármacos que producen erupciones fotoalérgicas
- Los fármacos tópicos incluyen 5-fluorouracilo, furocumarinas (lima, limón, zanahoria, perejil, apio, eneldo, nabo) y dosis altas de fármacos que producen erupciones fotoalérgicas

Enfermedades genéticas con fotosensibilidad:
- Xeroderma pigmentario
- Síndrome de Bloom
- Síndrome de Cockayne
- Síndrome de Rothmund-Thomson
- Tricotiodistrofia
- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
- Síndrome de Kindler

Errores congénitos del metabolismo:
- Protoporfirias, porfirias
- Enfermedad de Hartnup y pelagra

Enfermedades infecciosas asociadas a fotosensibilidad:
- Infección recurrente por herpes simple
- Exantemas víricos (fotodistribución marcada; p. ej., varicela)

Enfermedades cutáneas exacerbadas o desencadenadas por la luz:
- Liquen plano
- Enfermedad de Darier
- Lupus eritematoso incluido el neonatal
- Dermatomiositis
- Psoriasis
- Eritema multiforme
- Dermatitis atópica
- Enfermedad de Hailey-Hailey

Protección deficiente debido a ausencia de pigmento:
- Vitíligo
- Albinismo oculocutáneo
- Fenilcetonuria
- Síndrome de Chédiak-Higashi
- Síndrome de Hermansky-Pudlak
- Síndrome de Waardenburg
- Piebaldismo

REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD

Los fotosensibilizantes asociados a una longitud de onda concreta (típicamente UVA) de la luz provocan una dermatitis que se puede clasificar como una reacción fototóxica o fotoalérgica. El contacto de la piel con el producto fotosensibilizante puede ser externo o interno (por vía enteral o parenteral) o bien puede ser sintetizado por el huésped en respuesta a la administración de un fármaco.

Las **reacciones fotoalérgicas** únicamente aparecen en un pequeño porcentaje de las personas expuestas al fotosensibilizante y la luz y precisan de un intervalo de sensibilización. La dermatitis surge a las 24 horas de la reexposición al fotosensibilizante y la luz. La dermatitis fotoalérgica consiste en una reacción de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T en la que el fármaco actúa como hapteno, se combina con una proteína cutánea y forma la sustancia antigénica. Las reacciones fotoalérgicas tienen una morfología variable y pueden ocurrir en localizaciones parcialmente cubiertas y en piel expuesta a la luz. Algunos de los fármacos y productos químicos principales que ocasionan reacciones de hipersensibilidad se enumeran en la tabla 656-2. Los fotoalergenos más frecuentes son sustancias químicas presentes en las pantallas solares.

Las **reacciones fototóxicas** aparecen en todos los individuos que acumulan una cantidad apropiada de un fármaco o una sustancia química fotosensibilizante en la piel. La radiación UV excita al agente a un estado capaz de producir lesiones celulares o tisulares mediante la formación de especies reactivas del oxígeno. No se precisa sensibilización previa. La dermatitis surge horas después de la exposición a una radiación de longitud de onda de 285-450 nm. Las lesiones se limitan a las zonas expuestas al sol y a menudo confieren el aspecto de una quemadura

booksmedicos.org

exagerada, aunque también pueden ser urticariformes o ampollosas. Se produce hiperpigmentación postinflamatoria. Todos los fármacos que causan reacciones fotoalérgicas también pueden producir dermatitis fototóxicas cuando se administran en cantidades suficientemente altas. Varios fármacos y contactantes más provocan reacciones fototóxicas (v. tabla 656-2). A veces resulta difícil distinguir la fototoxicidad por contacto de las dermatitis de contacto por las sustancias tóxicas de la yedra o el roble venenoso, aunque en éstas el prurito es un síntoma muy destacado, a diferencia de la sensación urente que predomina en la fotodermatitis. La hiperpigmentación postinflamatoria se desarrolla rápidamente y puede ser el signo de presentación. El contacto con plantas que contienen furocumarina produce un cuadro denominado **fitofotodermatitis.** La variante más frecuente de esta entidad en niños se debe al zumo de lima, que produce una hiperpigmentación con un patrón lineal en áreas expuestas al sol y que se debe a gotas del zumo o contacto con las manos manchadas.

El diagnóstico de las reacciones fotosensibles causadas por fármacos o sustancias químicas se basa en un alto índice de sospecha combinado con una distribución compatible y el antecedente de la aplicación o ingestión de un fotosensibilizante conocido. Las pruebas de fotosensibilidad o parches son útiles cuando se dispone de ellas. El tratamiento de primera línea de la fotoalergia y la fotosensibilidad incluye suspender el agente responsable y aplicar buenas normas de protección solar, incluida la evitación del sol. Las reacciones fotoalérgicas se tratan igual que la dermatitis por contacto con aplicación de un corticoide tópico para aliviar el prurito. En las reacciones graves puede requerirse el tratamiento con corticoides sistémicos durante 2-3 semanas. Las reacciones fototóxicas se tratan igual que las quemaduras, con medidas para aumentar la comodidad, como compresas frías, emolientes y analgésicos orales.

PORFIRIAS

Véase el capítulo 91.

Las porfirias son un grupo de enfermedades congénitas o adquiridas provocadas por anomalías en una enzima específica de la vía de biosíntesis del grupo hemo. Algunas cursan con fotosensibilidad como una característica constante. La patogenia de la fotosensibilidad en la porfiria depende del depósito de un exceso de porfirinas en la piel; la radiación UV excita a estas moléculas y produce lesiones celulares y tisulares mediante la producción de especies reactivas del oxígeno. Los signos y síntomas pueden ser insignificantes durante el invierno, cuando la exposición solar es mínima.

La **porfiria eritropoyética congénita (enfermedad de Günther)** es una enfermedad rara autosómica recesiva, que afecta a la enzima uroporfirinógeno III sintasa. Puede producir hidropesía fetal, pero es más típico que debute durante los primeros meses de vida como anemia hemolítica y una sensibilidad extrema a la luz, la cual induce lesiones ampollosas graves y repetitivas que producen cicatrices mutilantes (fig. 656-2). En las zonas expuestas al sol aparecen con frecuencia **hiperpigmentación,** hiperqueratosis, vesículas y fragilidad, además de diversos cambios ungueales. El tratamiento con luz de un neonato afectado que presenta ictericia puede inducir de forma inadvertida las manifestaciones cutáneas. Otras características adicionales consisten en **hirsutismo** en las zonas de afectación leve, **alopecia** cicatricial en las regiones muy afectadas, orina de color rosado o rojizo, dientes marrones (eritrodoncia), esplenomegalia y úlceras corneales. La analítica revela cantidades elevadas de uroporfirina I y coproporfirina I en la orina, el plasma y los eritrocitos y de coproporfirina I en las heces. Los dientes y la orina de los pacientes afectados muestran una fluorescencia rojo-rosada bajo la lámpara de Wood como consecuencia de la presencia de porfirinas. Los hallazgos cutáneos de la **porfiria hepatoeritropoyética** recuerdan mucho a los de la porfiria eritropoyética congénita; este cuadro es muy poco frecuente y suele debutar en la primera infancia. Se comenta de forma más detallada en el capítulo 91.

La **protoporfiria eritropoyética** puede heredarse con un carácter autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado a X y suele afectar a la enzima ferroquelatasa (FECH). Los síntomas se desarrollan en la primera infancia y se manifiesta como dolor intenso, sensación de hormigueo o prurito unos 30 minutos después de la exposición al sol y se sigue de eritema, edema, urticaria o síntomas sistémicos leves; estas manifestaciones agudas se resuelven por completo en pocos días. La ausencia de vesículas diferencia la protoporfiria eritropoyética de las demás porfirias cutáneas. Entre los cambios ungueales se encuentran la opacificación de la lámina ungueal, la onicólisis, el dolor y la sensibilidad. La exposición recurrente a la radiación solar produce una dermatitis eczematosa crónica sutil con una piel engrosada y liquenificada, en especial sobre las articulaciones de los dedos de las manos (fig. 656-3*A*) y ligeras cicatrices en la cara (fig. 656-3*B*). No se produce pigmentación, hipertricosis, fragilidad cutánea ni mutilaciones. Son frecuentes los cálculos biliares; sin embargo, la afectación hepática grave se describe en menos de un 5% de los casos. Se detecta la protoporfirina en el plasma, los eritrocitos y las heces.

Las longitudes de onda de la luz responsable de las reacciones cutáneas en la porfiria están en el orden de los 400 nm (luz UVA). Los cristales de las ventanas, incluidas las ventanillas de los coches, que transmiten longitudes de onda >320 nm y no son protectores y las luces fluorescentes domésticas pueden resultar patógenas. Los pacientes deben evitar la exposición solar directa, llevar ropas protectoras y utilizar filtros solares que bloqueen la luz UVA de forma eficiente. Los beta-carotenos orales también aportan ciertos beneficios fotoprotectores. Los síntomas cutáneos de la porfiria son típicamente constantes durante toda la vida, y las infecciones secundarias por bacterias suelen complicar la evolución

Figura 656-2 Ulceraciones costrosas en un lactante con porfiria eritropoyética congénita.

Figura 656-3 Protoporfiria eritropoyética. **A,** Engrosamiento eritematoso sobre las articulaciones de las falanges metacarpianas. **B,** Costras y cicatrices lineales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

del proceso. No parece que las porfirias cutáneas aumenten el riesgo de desarrollar tumores cutáneos malignos. Las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la **porfiria eritropoyética congénita** y la **protoporfiria eritropoyética** se resumen en el capítulo 91.

MILIO COLOIDE

El milio coloide es una enfermedad rara y asintomática que aparece en la cara (nariz, labio superior y zona superior de las mejillas) y se puede extender al dorso de las manos y el cuello. Se manifiesta como una erupción difusa de pápulas pequeñas de color marfil o amarillo, firmes y agrupadas. Las lesiones aparecen antes de la pubertad sobre una piel que, salvo por esto, es normal, a diferencia de la variante del adulto que surge sobre piel dañada por el sol. El inicio puede ocurrir tras una quemadura solar aguda o la exposición solar a largo plazo. La mayoría de los casos alcanzan la gravedad máxima en torno al tercer año y permanecen estables posteriormente, aunque la enfermedad puede remitir de forma espontánea después de la pubertad. En general no se necesita tratamiento.

HIDROA VACCINIFORME

La hidroa vacciniforme es una enfermedad vesiculoampollosa de etiología poco clara, aunque se ha relacionado con las infecciones crónicas o latentes por el virus de Epstein-Barr o los trastornos linfoproliferativos. Comienza en la primera infancia y puede remitir en la pubertad. La incidencia máxima tiene lugar en la primavera y el verano. Pocas horas después de la exposición solar aparecen unas máculas eritematosas pruriginosas en los pabellones auriculares, la nariz, los labios, las mejillas y el dorso de las manos y los antebrazos. Las lesiones evolucionan para formar pápulas dolorosas y pruriginosas, así como vesículas y ampollas hemorrágicas, que recuerdan a las vesículas de la varicela. Se pueden umbilicar, ulcerar y formar costras, que terminar por curarse dejando cicatrices deprimidas y telangiectasias. Los rasgos asociados son infrecuentes, aunque incluyen fiebre, malestar e hipersensibilidad a las picaduras de mosquito, conjuntivitis y otros síntomas oculares. La erupción se debe diferenciar de la protoporfiria eritropoyética, en la que son raras las vesículas. Se han reproducido sus lesiones típicas mediante la exposición repetida a radiación UVA o UVB. El tratamiento de primera línea incluye evitar el sol, pantallas solares de amplio espectro y otras costumbres para protegerse del sol. Otros posibles tratamientos incluyen corticoides tópicos de potencia intermedia para las lesiones inflamadas y ciclos cortos de UVB de banda estrecha (UVB-BE), beta-carotenos, hidroxicloroquina o antivirales, como el aciclovir.

URTICARIA SOLAR

La urticaria solar es una enfermedad rara inducida por la radiación UV o la luz visible. Este trastorno está mediado por anticuerpos de tipo inmunoglobulina E contra un fotoalergeno anormal presente en los pacientes afectados (tipo 1) o a un fotoalergeno normal de la piel (tipo II), lo que provoca una degranulación de los mastocitos y liberación de histamina. Las lesiones urticariales clásicas son habones pruriginosos eritematosos en la piel expuesta al sol (fig. 656-4), que aparecen entre 5 y 10 minutos después de la exposición solar y desaparece en 24 horas. Las reacciones graves que afectan a regiones extensas de la piel pueden asociarse a síntomas sistémicos o anafilaxia. El diagnóstico se establece con la anamnesis o mediante pruebas de fotosensibilidad. El tratamiento de primera línea incluye antihistamínicos H_1 orales asociados a protección o evitación de la exposición solar. Las opciones terapéuticas en segunda línea incluyen corticosteroides tópicos u orales, fotodesensibilización con UVB-BE, omalizumab o inmunoglobulinas intravenosas.

Figura 656-4 Urticaria tras 5 minutos de exposición a radiación ultravioleta A artificial.

ERUPCIÓN POLIMORFA LUMÍNICA

La erupción polimorfa lumínica (EPL) es una reacción de fotosensibilidad frecuente, que aparece más a menudo en las mujeres. El primer episodio acontece típicamente durante la primavera tras el primer episodio de exposición solar prolongada de la temporada. El inicio de la erupción se retrasa varias horas o días respecto a la exposición solar y dura desde días hasta semanas. La EPL suele resolverse cuando se mantiene la exposición solar durante la primavera y el verano. Las zonas afectadas tienden a ser simétricas y son características para cada paciente, e incluyen algunas, pero no todas, las zonas de piel expuestas o poco cubiertas de la cara, el cuello, la zona superior del tórax y la región distal de las extremidades. Las lesiones presentan diferentes morfologías, pero suelen ser pápulas o papulovesículas eritematosas, agrupadas, de 2 a 5 mm y pruriginosas o placas edematosas >5 cm de diámetro. Estas lesiones no dejan cicatrices. Una variante de EPL denominada **erupción primaveral juvenil** afecta de forma típica a las orejas de los chicos afectados cada primavera, y otra llamada **EPL papulosa puntiforme** se caracteriza por lesiones puntiformes que afectan a personas de piel oscura. La mayoría de los casos suponen sensibilidad a la radiación UVA, si bien algunos son inducidos por UVB. Posiblemente la EPL se deba a una reacción de hipersensibilidad tardía a un antígeno fotoinducido de la piel en pacientes con una predisposición genética. Las pruebas de fotoexposición y la biopsia cutánea (que muestra espongiosis epidérmica e infiltrados linfocitarios superficiales y profundos) ayudan en el diagnóstico. Entre las medidas terapéuticas figuran la prevención, que se basa en la evitación del sol, las ropas protectoras y los filtros solares de amplio espectro. Los corticoides tópicos (de baja potencia para las lesiones faciales y de potencia alta para todas las demás localizaciones) pueden emplearse para las erupciones leves. Los abordajes de segunda línea incluyen la fototerapia profiláctica con UVB-BE o hidroxicloroquina a principios de la primavera y glucocorticoides sistémicos en ciclos cortos para los brotes graves.

PRURIGO ACTÍNICO

El prurigo actínico, que se suele clasificar como una variante de EPL, es una fotodermatitis crónica familiar que se hereda de modo autosómico dominante y es más frecuente en los indígenas de América del Norte y Sudamérica. Los antígenos leucocitarios comunes (HLA) DRB1*0407 (60-70%) y DRB1*0401 (20%) se asocian fuertemente al prurigo actínico. La mayor parte de las pacientes son mujeres y sensibles a la radiación UVA. El primer episodio suele tener lugar en la primera infancia entre varias horas y 2 días después de una exposición solar intensa. Las lesiones papulonodulares son muy pruriginosas, eritematosas y costrosas. Las áreas predilectas son la cara (fig. 656-5),

Figura 656-5 Pápulas excoriadas eritematosas del prurigo actínico.

booksmedicos.org

el labio inferior, la zona distal de las extremidades y, en los casos graves, los glúteos. Las lesiones de la cara pueden curar con cicatrices deprimidas o lineales. Las lesiones se cronifican a menudo, sin períodos de curación total y se convierten en placas eczematosas liquenificadas que, de manera secundaria, se pueden infectar. Entre las características asociadas que distinguen esta enfermedad de otras fotoerupciones y de la dermatitis atópica destacan la queilitis, la conjuntivitis y la alopecia traumática de la mitad externa de la cejas. El prurigo actínico es una enfermedad crónica que suele persistir durante la vida adulta, aunque puede mejorar de forma espontánea al final de la segunda década de la vida. Evitar la exposición solar, las ropas protectoras y los filtros solares de amplio espectro ayuda a prevenir la erupción. Los corticoides tópicos de potencia intermedia o alta y los antihistamínicos mitigan el prurito y la inflamación. Las erupciones agudas graves pueden necesitar glucocorticoides orales. El tratamiento con UVB-BE desde la primavera mejora la tolerancia a la luz solar durante el verano, aunque puede inducir los síntomas en algunos casos. La talidomida a dosis de 50-100 mg/día es muy efectiva, pero su uso está limitado por la toxicidad, sobre todo las malformaciones congénitas graves cuando se administra a gestantes.

SÍNDROME DE COCKAYNE

El síndrome de Cockayne es un infrecuente trastorno autosómico recesivo. Debuta al año de edad y se caracteriza por la aparición de eritema facial con una distribución en mariposa después de la exposición solar. Entre las características tardías destacan la pérdida del panículo adiposo y la formación de una piel delgada, atrófica e hiperpigmentada, sobre todo en la cara. Otros rasgos asociados son enanismo, microcefalia, retraso mental, demencia progresiva, facies característica (aspecto envejecido, nariz puntiaguda, ojos hundidos, orejas grandes y prominentes), extremidades largas, manos y pies desproporcionadamente grandes, fríos y cianóticos, caries dentales, marcha inestable con temblor, limitación de la movilidad articular, sordera progresiva, cataratas, degeneración retiniana, atrofia óptica, disminución de la sudoración y de la formación de lágrimas y aparición prematura de canas. Las complicaciones incluyen diabetes y alteraciones hepáticas o renales. Se produce una desmielinización extensa y difusa del sistema nervioso central y periférico y los pacientes suelen morir por una vasculopatía ateromatosa o por infecciones (sobre todo neumonías) antes de la tercera década. Existen dos tipos de síndrome de Cockayne. El tipo I (gen *CSA*) es menos grave que el tipo II (gen *CSB*). Los pacientes pueden tener un solapamiento entre síndrome de Cockayne y xeroderma pigmentoso, que fenotípicamente es más similar a los pacientes con síndrome de Cockayne. La fotosensibilidad del síndrome de Cockayne es consecuencia de una capacidad disminuida para reparar el daño generado por la radiación UV mediante la escisión de nucleótidos, especialmente en las regiones de transcripción activas del ADN. La etiología de los rasgos neurológicos y de otro tipo no está clara, aunque algunas evidencias sugieren una mitocondriopatía. Este síndrome se diferencia de la progeria (v. cap. 90) por la presencia en el síndrome de Cockayne de fotosensibilidad y las anomalías oculares y del xeroderma pigmentoso en que los pacientes con síndrome de Cockayne no desarrollan cánceres cutáneos. El diagnóstico se establece con pruebas genéticas y mediante la realización de distintas pruebas sobre los cultivos de fibroblastos. La clave del tratamiento de la fotosensibilidad en el síndrome de Cockayne es evitar el sol de forma estricta y medidas protectoras.

XERODERMA PIGMENTOSO

El xeroderma pigmentoso es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente que se origina por un defecto en la reparación tras la escisión de los nucleótidos. Se han identificado ocho grupos genéticos, cada uno de los cuales se diferencia por un defecto en la reparación del ADN (xeroderma pigmentoso A a G) o en la replicación del ADN lesionado (xeroderma pigmentoso V [variante]). La longitud de onda de la luz que provoca los daños del ADN oscila entre los 280 nm y los 340 nm. Las alteraciones cutáneas se aprecian primero durante la etapa de lactante o la primera infancia en las zonas expuestas al sol, aunque las lesiones pueden aparecer en otros lugares, incluido el cuero cabelludo. Las lesiones de la piel consisten en eritema, descamación, ampollas, costras, efélides (pecas), telangiectasias, queratosis (fig. 656-6), carcinomas basocelulares y espinocelulares y melanomas malignos. Es interesante que, aunque la mayor parte de los pacientes sufren reacciones por quemadura solar aguda exageradas tras una exposición UV mínima, hasta la mitad de los pacientes no las sufren y pueden presentar

Figura 656-6 Despigmentación y queratosis actínica en un niño con xeroderma pigmentoso.

Figura 656-7 Poiquilodermia en el brazo de un lactante con síndrome de Rothmund-Thomson.

en su lugar una aparición progresiva de pecas. Esta diferencia en la presentación depende del subtipo genético. Entre las manifestaciones oculares figuran fotofobia, lagrimeo, blefaritis, simblefaron, queratitis, opacidad corneal, tumores palpebrales y posibilidad de evolución a ceguera. Aproximadamente el 20% de los pacientes presenta anomalías neurológicas, como deterioro cognitivo y sordera neurosensorial.

Esta enfermedad es sumamente mutilante y la esperanza de vida de los pacientes se encuentra a menudo disminuida. Las familias afectadas deben recibir consejo genético. El xeroderma pigmentoso se puede detectar en cultivos celulares de líquido amniótico o el análisis del ADN de muestras de vellosidades coriónicas. Este diagnóstico se puede confirmar también mediante pruebas en fibroblastos cutáneos en cultivo o estudios genéticos tras el nacimiento. Los niños afectados deben protegerse completamente del sol, utilizar prendas protectoras, gafas y filtros solares opacos de amplio espectro. La luz emitida por algunos fluorescentes y la luz que pasa a través de los cristales de las ventanas (incluidas las ventanillas de los coches) también resultan perjudiciales, por lo que se recomienda usar filtros en ellas. Es imprescindible detectar y extirpar precozmente las neoplasias malignas y se puede emplear isotretinoína oral para prevenir los cánceres de piel distintos del melanoma. Existe solapamiento entre los distintos subtipos de xeroderma pigmentoso y el síndrome de Cockayne y la tricotiodistrofia.

SÍNDROME DE ROTHMUND-THOMSON

El síndrome de Rothmund-Thomson también se conoce como poiquilodermia congénita, debido a las anomalías tan llamativas que surgen en la piel (fig. 656-7). Se hereda de modo autosómico recesivo. En aproximadamente el 65% de los pacientes se encuentran mutaciones del gen *RECQL4,* que codifica una ADN helicasa implicada en la reparación y replicación del ADN y los telómeros. El resto de mutaciones que dan lugar al síndrome de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Rothmund-Thomson son desconocidas. Los cambios cutáneos se aprecian a edades tan tempranas como los 3 meses de edad y debutan en la cara. Se forman placas eritematosas y edematosas con una distribución en alas de mariposa y que también afectan a la frente, los pabellones auriculares, el cuello, la zona dorsal de las manos, las regiones extensoras de los brazos y los glúteos. Éstas se sustituyen gradualmente por poiquiloderma (placas reticuladas, atróficas, hiperpigmentadas e hipopigmentadas y telangiectásicas). Un tercio de los pacientes desarrolla una hiperqueratosis palmoplantar. En muchos casos existe hipersensibilidad a la luz y la exposición al sol induce la formación de ampollas. Sin embargo, las zonas afectadas no se correlacionan estrictamente con las fotoexpuestas. Es frecuente que se acompañe de estatura baja, manos y pies pequeños, cejas, pestañas, vello púbico y axilar escasos, pelo ralo, fino y con canas prematuras o alopecia, uñas distróficas, diversas malformaciones esqueléticas y dentarias e hipogonadismo. Pueden presentar cataratas a una edad temprana. En la mayoría de los casos el desarrollo mental es normal. En las zonas expuestas al sol pueden aparecer queratosis y, más adelante, carcinomas espinocelulares extensos. La asociación más temida es con el osteosarcoma, que se presenta sólo en los pacientes con síndrome de Rothmund-Thomson y mutaciones *RECQL4*. Las pruebas genéticas facilitan el diagnóstico. El tratamiento de las lesiones dermatológicas consiste en evitar el sol y usar cremas protectoras, y se ha demostrado que las lesiones telangiectásicas responden al tratamiento con láser con colorante pulsado. Cuando no se desarrollan tumores malignos, la esperanza de vida es normal.

SÍNDROME DE BLOOM

El síndrome de Bloom se hereda con carácter autosómico recesivo y es más frecuente entre los judíos askenazíes. Se debe a una mutación del gen *BLM/RECQL3,* que codifica una ADN helicasa. Los pacientes son sensibles a la radiación UV y su tasa de roturas cromosómicas y de intercambios entre cromátidas hermanas se encuentra aumentada. Durante la lactancia se forma un eritema y telangiectasias en alas de mariposa en la cara tras la exposición solar. Puede aparecer una erupción ampollosa en los labios y un eritema telangiectásico en las manos y los antebrazos. Las manchas café con leche y las máculas hipopigmentadas son otras posibles manifestaciones. El retraso del crecimiento intrauterino conduce a una estatura baja y una facies característica, con una nariz y pabellones auriculares prominentes y una cara pequeña y estrecha. La inteligencia es de normal a normal baja. Todos los pacientes padecen inmunodeficiencia, que puede manifestarse como infecciones óticas o pulmonares recurrentes. La malabsorción digestiva, el reflujo gastroesofágico y el hipogonadismo son comunes. En los niños afectados hay una tendencia inhabitual a presentar tanto neoplasias malignas linforreticulares como tumores sólidos (sobre todo cutáneos), que pueden producir la muerte durante la infancia o los primeros años de la edad adulta. El diagnóstico se suele confirmar mediante el análisis de intercambio de cromátidas hermanas. Las únicas medidas eficaces para reducir la enfermedad cutánea son evitar el sol y protegerse del mismo.

ENFERMEDAD DE HARTNUP

Véase el capítulo 85.5.

La enfermedad de Hartnup es un error congénito del metabolismo infrecuente con herencia autosómica recesiva. Los aminoácidos neutros, como el triptófano, no se transportan a través del epitelio ciliado del intestino y los riñones, debido a una mutación del gen *SLC6A19,* que codifica el transportador, lo que ocasiona un déficit en la síntesis de nicotinamida y un **síndrome pelagroide** fotoinducido. La orina contiene cantidades aumentadas de aminoácidos monoamino monocarboxílicos, lo que distingue esta enfermedad de la pelagra de origen dietético. Los signos cutáneos, que preceden a los neurológicos, suelen aparecer durante los primeros meses de vida en forma de erupción eczematosa, a veces vesiculoampollosa, en la cara y las extremidades con una fotodistribución en guantes y calcetines. Puede haber hiperpigmentación e hiperqueratosis que empeoran por la exposición a la radiación solar. A veces surgen brotes episódicos desencadenados por episodios febriles, exposición solar, estrés emocional y carencias nutricionales. En la mayoría de los casos el desarrollo mental es normal, pero algunos pacientes manifiestan inestabilidad emocional y ataxia cerebelosa episódica. Los síntomas neurológicos son completamente reversibles. La administración de nicotinamida y la protección de la luz solar conllevan una mejoría de los síntomas cutáneos y neurológicos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **657**

Enfermedades de la epidermis

657.1 Psoriasis

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La psoriasis es una enfermedad autoinmune inflamatoria caracterizada por inflamación y proliferación de queratinocitos. En la dermis se produce la activación de las células dendríticas por autoantígenos y liberan citocinas, como el interferón γ, el factor de necrosis tumoral e interleucina 12 (IL-12), IL-17, IL-22 e IL-23, que reclutan a los linfocitos T. Cuando estos se activan, liberan citocinas que inducen una proliferación y diferenciación anormal de los queratinocitos epidérmicos, con el consiguiente aumento de la producción de citocinas, que contribuye a la perpetuación de este ciclo. La psoriasis tiene una base genética compleja y multifactorial. El principal gen implicado en la psoriasis *(PSORS1)* es el antígeno leucocitario humano (HLA) CW*0602, que codifica una proteína del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I implicada en el reconocimiento de los autoantígenos. Se han identificado muchos otros genes de susceptibilidad para la psoriasis.

Los factores que contribuyen a la aparición/rebrote de la enfermedad en algunos pacientes son las infecciones bacterianas y víricas, los traumatismos, el estrés emocional o físico, el consumo de tabaco o la exposición pasiva al humo del mismo y algunos fármacos. Existe asociación entre la psoriasis y la obesidad infantil a nivel mundial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se trata de una enfermedad cutánea crónica y frecuente, que se hace evidente por primera vez durante las dos primeras décadas de la vida. La **psoriasis en placas,** que es la forma más frecuente (>80%), se caracteriza por pápulas eritematosas que confluyen formando placas de bordes bien delimitados e irregulares. Si no se alteran por el tratamiento aparece una escama gruesa plateada o blanco-amarillenta (que recuerda a la mica) (fig. 657-1*A*). La retirada de la escama puede provocar un sangrado punteado **(signo de Auspitz).** El fenómeno de **Koebner** consiste en la aparición de nuevas lesiones en los lugares de traumatismos y es una característica muy útil para el diagnóstico. Las lesiones surgen en cualquier localización, aunque los sitios predilectos son el cuero cabelludo, las rodillas, los codos, la zona umbilical, la zona superior del pliegue interglúteo, los genitales y el conducto auditivo. La afectación ungueal es un signo diagnóstico útil y se caracteriza por depresiones puntiformes en la lámina ungueal, un despegamiento de ésta (onicólisis), una coloración subungueal amarillo-marrón y una acumulación de restos subungueales (fig. 657-1*B*). Las placas suelen ser asintomáticas, pero el prurito es más frecuente en niños que en adultos.

La **psoriasis en gotas** es una variante que predomina en los niños y se caracteriza por la aparición aguda de muchas lesiones pequeñas ovales o redondeadas menores de 1,5 cm, que morfológicamente son idénticas a las placas de psoriasis de mayor tamaño (fig. 657-1*C*). Las localizaciones más afectadas son el tronco, la cara y las zonas proximales de las extremidades. El inicio tiene lugar frecuentemente tras una **infección estreptocócica,** como la faringitis; se deben obtener cultivos faríngeos y títulos serológicos. La psoriasis en gotas también se ha visto después de una infección estreptocócica perianal, infecciones víricas, quemaduras solares y suspensión de un tratamiento con corticoides por vía sistémica o inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) α. La evolución varía desde una resolución espontánea hasta una enfermedad crónica.

La **psoriasis pustulosa** es una enfermedad autoinflamatoria multisistémica caracterizada por episodios recidivantes caracterizados por fiebre de aparición brusca, con malestar, afectación extracutánea y un exantema eritematopustuloso difuso. Puede asociarse en algunos pacientes a una psoriasis en placas y está implicada una producción no regulada de citocinas como consecuencia de mutaciones del gen de la IL-36Ra.

booksmedicos.org

Bibliografía

Boniol M, Autier P, Boyle P, et al: Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis, *BMJ* 345:e4757, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Sunburn and sun protective behaviors among adults aged 18-29 years–United States, 2000-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:317-322, 2012.

Chang HJ: Skin fragility and blister formation, *JAMA* 306:767-768, 2011.

Chantorn R, Lim HW, Shwayder TA: Photosensitivity disorders in children: part I, *J Am Acad Dermatol* 67:1093e1-e11018, 2012.

Ferrari A, Bisogno G, Cecchetto G, et al: Cutaneous melanoma in children and adolescents: the Italian rare tumors in pediatric age project experience, *J Pediatr* 164:375-382, 2014.

Grossberg AL: Update on pediatric photosensitivity disorders, *Curr Opin Pediatr* 25:474-479, 2013.

Moyer VA, US Preventive Services Task Force: Behavioral counseling to prevent skin cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement, *Ann Intern Med* 157:1-8, 2012.

Olsen CM, Green AC: More evidence of harms of sunbed use, particularly for young people, *BMJ* 345:e6101, 2012.

Pluta RM, Burke AE, Golub RM: Melanoma, *JAMA* 305:2368, 2011.

Quatrano NA, Dinulos JG: Current principles of sunscreen use in children, *Curr Opin Pediatr* 25:122-128, 2013.

Wong JR, Harris JK, Rodriguez-Galindo C, et al: Incidence of childhood and adolescent melanoma in the United States: 1973-2009, *Pediatrics* 131:846-854, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 657-1 **A,** Placas crónicas de psoriasis. **B,** Distrofia ungueal psoriásica. **C,** Psoriasis en gotas con una distribución extensa por el tronco.

La psoriasis es infrecuente en lactantes, pero puede ser grave y recalcitrante y plantea dificultades diagnósticas. El exantema del pañal psoriásico es una presentación frecuente en niños menores de 2 años. Otras formas infrecuentes son la eritrodermia psoriásica, la psoriasis pustulosa localizada o generalizada, la psoriasis lineal, la psoriasis palmoplantar y la psoriasis inversa (que afecta a las regiones del intertrigo).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas. En el diagnóstico diferencial de las lesiones en placas hay que incluir la dermatitis numular, la tiña del cuerpo, la dermatitis seborreica, los síndromes de artritis postinfecciosas y la pitiriasis rubra pilaris. Las lesiones del cuero cabelludo se confunden con la dermatitis seborreica, la dermatitis atópica o la tiña de la cabeza. Las lesiones iniciales pueden afectar la zona del pañal y ser semejantes a la dermatitis seborreica, la dermatitis eczematosa del pañal, la infección perianal por estreptococos o la candidiasis. La psoriasis en gotas puede confundirse con exantemas virales, sífilis secundaria, pitiriasis rosada y pitiriasis liquenoide crónica (PLC). La psoriasis ungueal debe distinguirse de la onicomicosis, el liquen plano y otras causas de onicodistrofia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Cuando hay dudas en el diagnóstico el examen histopatológico de las lesiones no tratadas puede ser útil. Los cambios característicos de la psoriasis incluyen paraqueratosis, acantólisis, crestas alargadas, infiltrado de neutrófilos en la epidermis, que en ocasiones conforman microabscesos, vasos dilatados en la dermis e infiltrados de linfocitos en la dermis.

TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico depende de la edad del niño, el tipo de psoriasis, las localizaciones afectadas y la extensión de la enfermedad. Se tiene que evitar, en la medida de lo posible, todo traumatismo físico o químico de la piel para prevenir las lesiones causadas por la respuesta de Koebner. El tratamiento de la psoriasis debe considerarse como un proceso que consta de cuatro niveles.

El **primer nivel** consiste en la aplicación de **tratamiento tópico.** Los fármacos tópicos de primera línea para el cuerpo incluyen emolientes, análogos de la vitamina D (calcipotrieno o calcitriol, aunque este último causa menos irritación en niños) y preparaciones de corticoides de potencia intermedia a alta (v. cap. 646). Existe un compuesto comercial que contiene calcipotrieno y dipropionato de betametasona (un corticoide tópico de alta potencia) y que se fabrica en forma de ungüento y solución. El compuesto menos potente que sea eficaz debe aplicarse dos veces al día. Las opciones tópicas de segunda línea para las lesiones corporales incluyen retinoides (tazaroteno), compuestos con alquitrán, antralina y queratolíticos (ácido salicílico o urea). Las lesiones faciales o intertriginosas pueden tratarse con corticoides tópicos de baja potencia y/o análogos de vitamina D o inhibidores de calcineurina como fármacos ahorradores de corticoides. En las lesiones del cuero cabelludo, las aplicaciones de solución salina y fenol, seguidas de un champú de alquitrán, son eficaces para desprender las escamas. Cuando la descamación disminuye se puede utilizar un corticoide de potencia elevada o muy elevada en espuma, solución, loción o gel. Las lesiones ungueales son difíciles de tratar de forma tópica y el primer abordaje es un corticoide tópico de potencia alta en el pliegue ungueal proximal.

El **segundo nivel** es la **fototerapia.** La radiación UVB de banda estrecha (311 nm; UVB-BE) es la principal forma de tratamiento con UVB empleada en la infancia. Cuando se encuentre disponible debería emplearse sola o combinada con alquitrán («tratamiento de Goeckerman») en los niños mayores con cuadros graves que no hayan respondido al tratamiento tópico exclusivo. La radiación con láser UVB de excímeros (308 nm) puede utilizarse en el tratamiento de placas localizadas resistentes. La exposición a la luz solar suele ser eficaz en los casos de psoriasis menos graves.

El **tratamiento sistémico** constituye el **tercer nivel,** que no suele ser necesario salvo en niños con psoriasis grave y generalizada. El metotrexato (0,2-0,7 mg/kg una vez a la semana) es el fármaco sistémico de primera línea en niños; otras opciones son los retinoides orales (0,5-1,0 mg/kg/día) y la ciclosporina (3-5 mg/kg/día). Los retinoides orales pueden

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

combinarse con la fototerapia con cuidado, aunque puede ser necesario reducir las dosis por los efectos fotosensibilizantes de la medicación.

El **cuarto nivel** de tratamiento es la **terapia biológica,** que incluye los inhibidores del TNF-α, como el etanercept, el infliximab y el adalimumab, y el inhibidor de los linfocitos T alefacept. El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano que impide la interacción entre las IL-12 e IL-23 y sus receptores en la superficie celular. Los fármacos contra IL-17 y su receptor también han demostrado cierta eficacia. Los estudios realizados con estos fármacos en adultos han demostrado eficacia en el tratamiento de la psoriasis crónica moderada y grave y de la artritis psoriásica, pero la experiencia en niños es limitada. Se están estudiando algunas moléculas pequeñas nuevas que inhiben la respuesta inflamatoria, entre otras los agonistas del receptor de la A3 adenosina, los inhibidores de la cinasa Janus y los inhibidores de la fosfodiesterasa 4.

PRONÓSTICO

El pronóstico es mejor en los niños que presentan una enfermedad limitada. La psoriasis es una enfermedad para toda la vida que se caracteriza por un curso con remisiones y exacerbaciones. Como complicación extracutánea destacan la artritis y diversos trastornos oculares. Las enfermedades metabólicas y cardiovasculares también son más frecuentes en los pacientes con psoriasis. Por ejemplo, se ha observado correlación entre el aumento del grado de obesidad y el síndrome metabólico asociado (hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertensión) y la gravedad de la psoriasis. Los pacientes con psoriasis muestran también una mayor frecuencia de accidente cerebral vascular, infarto de miocardio y otras enfermedades vasculares en épocas posteriores de la vida adulta. Un mecanismo propuesto para esta asociación es el estado proinflamatorio inducido por la psoriasis y por estos trastornos, aunque no está claro el sentido de la causalidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

657.2 Pitiriasis liquenoide

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

En el término pitiriasis liquenoide se incluye un espectro de trastornos, que van desde la pitiriasis liquenoide aguda (PLA) hasta la pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (PLEVA; enfermedad de Mucha-Habermann) y la PLC. La denominación de pitiriasis liquenoide como aguda o crónica hace referencia más al aspecto morfológico de las lesiones que a la duración de la enfermedad. No existe correlación entre el tipo de lesión al inicio y la duración de la enfermedad. Muchos pacientes manifiestan lesiones agudas y crónicas de forma simultánea y, ocasionalmente, se aprecia una transición de las lesiones de una a otra forma. Una variante poco frecuente, la enfermedad de Mucha-Habermann ulceronecrótica febril (EMHUNF) es un subtipo de PLEVA más grave y que puede amenazar la vida.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Hay dos teorías principales acerca de la etiología de la pitiriasis liquenoide. La primera defiende la aparición de una hipersensibilidad ante una infección en individuos genéticamente predispuestos. La segunda afirma que representa una proliferación monoclonal de linfocitos T en un contexto de discrasia de los linfocitos T cutáneos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La pitiriasis liquenoide es más frecuente entre la segunda y tercera década de la vida; aproximadamente el 30% de los casos surge antes de los 20 años. La erupción global persiste durante meses o años y al final muestra tendencia a la remisión.

La **PLC** debuta de forma gradual con numerosas pápulas generalizadas de color pardo o rojizo, de 3-5 mm, que están cubiertas por una escama grisácea delgada (fig. 657-2). Las lesiones pueden ser asintomáticas o provocar un mínimo prurito y ocasionalmente se tornan vesiculosas, hemorrágicas, costrosas o sobreinfectadas. Cada pápula se aplana en 2-6 semanas y adquiere una coloración marrón y finalmente deja una mácula hiperpigmentada o hipopigmentada. Es poco frecuente que deje cicatriz. Se suelen encontrar diversos estadios de las lesiones en el tronco y las extremidades y en general respetan la cara, las palmas y las plantas, el cuero cabelludo y las mucosas.

Figura 657-2 Placas extensas con escamas finas de pitiriasis liquenoide crónica.

Figura 657-3 Lesión necrótica con halo eritematoso de pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda.

La **PLEVA** se manifiesta con la aparición súbita de numerosas pápulas con un centro vesiculopustuloso y posteriormente purpúrico, cubiertas de una costra hemorrágica o necrótica adherida oscura y rodeadas de un halo eritematoso (fig. 657-3). Puede haber síntomas constitucionales, tales como fiebre, malestar, cefalea y artralgias durante 2-3 días tras el inicio. Las lesiones se distribuyen de forma difusa por el tronco y las extremidades, como en la PLC. Cada lesión cura en unas pocas semanas, dejando a veces una cicatriz varioliforme; los brotes sucesivos de pápulas dan lugar al característico aspecto polimorfo con lesiones en diferentes estadios de evolución.

La **EMHUCFA** se manifiesta como fiebre y nódulos ulceronecróticos de hasta unos pocos centímetros de diámetro, que se distribuyen habitualmente en la parte anterior del tronco y las superficies flexoras de las extremidades superiores. Pueden aparecer ampollas hemorrágicas, úlceras mucosas, artritis, miocardiopatía, vasculitis, molestias abdominales y sobreinfección de las lesiones cutáneas por *Staphylococcus aureus*. Las lesiones ulceronecróticas curan en pocas semanas dejando cicatrices hipopigmentadas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En el estudio histológico la PLC muestra una capa córnea engrosada y paraqueratósica, espongiosis epidérmica, un infiltrado perivascular superficial de macrófagos y linfocitos de predominio CD8, que se puede extender a la epidermis, y en la dermis papilar un pequeño número de eritrocitos extravasados.

booksmedicos.org

Bibliografía

Garcia-Perez ME, Stevanovic T, Poubelle PE: New therapies under development for psoriasis treatment, *Curr Opin Pediatr* 25:480-487, 2013.

Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al: Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis, *N Engl J Med* 365:620-628, 2011.

Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, et al: Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study, *JAMA Dermatol* 149(2):166-176, 2013.

Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al: Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis, *N Engl J Med* 366:1181-1189, 2012.

Shah KN: Diagnosis and treatment of pediatric psoriasis: current and future, *Am J Clin Dermatol* 14:195-213, 2013.

van de Kerkhof PCM: Apremilast: a step forward in the treatment of psoriasis, *Lancet* 380:708-709, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las anomalías histológicas apreciadas en la PLEVA y la EMHUNFA reflejan una naturaleza más grave. Se ve edema intercelular e intracelular en la epidermis, que puede derivar en una degeneración de los queratinocitos. Otras características consisten en un infiltrado mononuclear denso perivascular, tumefacción de las células endoteliales y extravasación de eritrocitos en la epidermis y la dermis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de la pitiriasis liquenoide hay que considerar la psoriasis en gotas, la pitiriasis rosada, los exantemas medicamentosos, la sífilis secundaria, los exantemas víricos, la papulosis linfomatoide y el liquen plano. El curso crónico de la pitiriasis liquenoide ayuda a descartar la pitiriasis rosada, los exantemas víricos y algunos exantemas medicamentosos. Para distinguirla del resto de enfermedades en el diagnóstico diferencial resulta útil una biopsia cutánea.

TRATAMIENTO

En general, la pitiriasis liquenoide se debe considerar una enfermedad benigna que no influye en la salud del niño. Cuando el paciente está asintomático, un lubricante para retirar la descamación excesiva constituye todo el tratamiento necesario. Cuando se necesita tratamiento, los fármacos de primera línea son antibióticos antiinflamatorios orales, como eritromicina (30-50 mg/kg/día durante 2-3 meses). Los esteroides tópicos (de potencia intermedia, aplicados dos veces al día) y los inhibidores de la calcineurina tópicos pueden ayudar a controlar el prurito y la inflamación, pero no modifican el curso de la enfermedad. La fototerapia (UVB-BE) es la segunda línea de tratamiento. El metotrexato debería reservarse para los casos con síntomas graves. La infrecuente EMHUNFA debe ser tratada dentro del hospital; inicialmente puede requerir el uso de corticoides sistémicos, metotrexato, inmunoglobulina intravenosa o ciclosporina y cuando se consigue estabilizar o mejorar al paciente se puede cambiar a algunos de los tratamientos descritos antes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

657.3 Queratosis pilosa

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

La queratosis pilosa es una erupción papulosa relativamente frecuente que se produce por la formación de tapones de queratina en los folículos pilosos. Muestra una herencia autosómica dominante con una penetración variable. Las zonas típicas de afectación son las caras extensoras de las extremidades superiores y los muslos, las mejillas y los glúteos. Las lesiones son parecidas a la piel de gallina; son pápulas foliculares, descamativas y no inflamatorias que no tienden a confluir. En general son asintomáticas, aunque pueden ser pruriginosas. A veces, la irritación de los tapones foliculares ocasiona un eritema que rodea las pápulas queratósicas (fig. 657-4). Un subgrupo de pacientes presenta queratosis pilosa asociada con telangiectasias faciales y uleritema ofriógenes, un trastorno cutáneo poco frecuente que se caracteriza por la presencia de pápulas queratósicas e inflamatorias faciales, las cuales pueden producir cicatrices, atrofia y alopecia. Las lesiones de la queratosis pilosa se asocian y acentúan con la piel seca, por lo que son más evidentes durante el invierno. La queratosis pilosa es más frecuente en los pacientes con dermatitis atópica y durante la infancia y el inicio de la edad adulta, y tienden a desaparecer en la tercera década de vida. El tratamiento es opcional. Entre las medidas orientadas a mejorar el prurito destaca la hidratación de la piel con emolientes suaves. Las aplicaciones regulares de crema de urea al 10-40% o una crema o loción de un α-hidroxiácido como el ácido láctico pueden mejorar el aspecto de la queratosis pilosa, pero pueden agravar el prurito y la irritación. El tratamiento puede mejorar el proceso, pero no curarlo.

Figura 657-4 Tapones foliculares queratósicos rodeados de eritema en la queratosis pilosa.

657.4 Liquen espinuloso

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

El liquen espinuloso es un trastorno infrecuente que aparece principalmente en niños y es más habitual en los varones. La etiología es desconocida. Las lesiones son placas irregulares y bien delimitadas de tapones foliculares queratósicos a modo de espinas. Las placas aparecen en cualquier localización del cuerpo y a menudo se distribuyen de manera simétrica por el tronco, los codos, las rodillas y las superficies extensoras de las extremidades. Aunque a veces son eritematosas o pruriginosas, las lesiones suelen tener el mismo color de la piel y son asintomáticas.

El tratamiento no suele ser necesario. En los pacientes a los que les preocupe el defecto estético se pueden prescribir hidratantes con urea (10-40%), que suelen ser eficaces para aplanar las proyecciones. En general, las placas desaparecen espontáneamente tras varios meses o años.

657.5 Pitiriasis rosada

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología de la pitiriasis rosada es desconocida, aunque se sospecha la intervención de un virus, y existe un debate sobre el papel de los herpesvirus humanos 6, 7 y 8 en este proceso. Un dato a favor del origen infeccioso es la tendencia a aparecer en cúmulos de casos, aunque el exantema en sí mismo no es contagioso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es una erupción benigna y habitual que aparece con mayor frecuencia en los niños y adultos jóvenes. Aunque se puede preceder de pródromos, como fiebre, malestar, artralgias y faringitis, es raro que los niños se quejen de estos síntomas. El **medallón heráldico** suele preceder al exantema generalizado y puede encontrarse en cualquier región del cuerpo. Su tamaño suele ser superior al de las demás lesiones y varía entre 1 y 10 cm de diámetro y presenta una forma anular y un borde elevado con escamas finas y adherentes. Aproximadamente 5-10 días después de su aparición comienza una erupción simétrica y generalizada que afecta al tronco y la zona proximal de las extremidades (fig. 657-5). En la forma inversa de pitiriasis rosada se produce una afectación preferencial de la cara, el cuero cabelludo y la zona distal de las extremidades. Las lesiones surgen en brotes durante varios días. Las lesiones típicas son ovales o redondeadas, <1 cm de diámetro, ligeramente elevadas y de coloración entre rosada y marrón. La lesión desarrollada está cubierta por una escama que confiere a la piel un aspecto arrugado. Algunas lesiones se aclaran centralmente, lo que provoca una descamación en collarete, adherida sólo en la periferia. Entre las variantes infrecuentes figuran lesiones papulosas (más frecuente en niños de raza negra), vesiculosas, urticariformes, hemorrágicas, anulares de gran tamaño y mucosas. El eje longitudinal de cada lesión se alinea siguiendo las líneas cutáneas; esta característica hace que en la espalda adquiera un patrón denominado **en árbol de Navidad.** Este seguimiento de las líneas de la piel es más apreciable en los pliegues axilares anterior y posterior y las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Lam J, Pope E: Pediatric pityriasis lichenoides and cutaneous T-cell lymphoma, *Curr Opin Pediatr* 19:441-445, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 657-5 Medallón heráldico rodeado de lesiones de pitiriasis rosada.

regiones supraclaviculares. Las lesiones suelen ser asintomáticas, pero pueden presentar un prurito entre leve e intenso. La erupción dura entre 2 y 12 semanas y se resuelve sola. Cuando se resuelve, puede dejar una hiperpigmentación o hipopigmentación postinflamatoria intensa, sobre todo en personas de piel oscura. Estos cambios desaparecen en las semanas o meses siguientes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El medallón heráldico se puede confundir con la tiña corporal, un error que se puede evitar si se realiza un examen al microscopio de una preparación del raspado de las lesiones con hidróxido de potasio. La erupción generalizada es parecida a numerosas enfermedades, entre las que la sífilis secundaria es la más importante. Los exantemas medicamentosos, los exantemas víricos, la psoriasis en gotas, la PLC y la dermatitis numular también se confunden con la pitiriasis rosada.

TRATAMIENTO

El tratamiento no es necesario en los pacientes con pitiriasis rosada que están asintomáticos. Si la descamación es llamativa puede resultar suficiente la aplicación de un emoliente suave. El prurito se puede controlar con lociones hidratantes que contengan mentol o alcanfor o con un antihistamínico oral para favorecer la sedación, en especial durante la noche, momento en el que el prurito puede ser molesto. En algunos casos se precisa un corticoide tópico de potencia intermedia para aliviar el prurito. La exposición a la luz natural y la fototerapia con UVB-BE pueden reducir la duración y gravedad de la enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

657.6 Pitiriasis rubra pilaris

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología de la pitiriasis rubra pilaris es desconocida. Durante la infancia se han visto casos hereditarios de transmisión autosómica dominante o recesiva, aunque la mayoría son esporádicos. Algunos estudios indican que el TNF-α está implicado en el desarrollo de la enfermedad, pero otras hipótesis alternativas sobre posibles factores causales incluyen una alteración del metabolismo de la vitamina A, traumatismos, infecciones, inmunosupresión y exposición a la luz UV.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esta infrecuente dermatosis inflamatoria muestra una variabilidad bien reconocida en la presentación y evolución clínica. A menudo tiene un inicio insidioso con eritema y descamación difusa del cuero cabelludo, que resulta indistinguible de la dermatitis seborreica, y con hiperqueratosis palmoplantar gruesa (fig. 657-6*A*). También son frecuentes las

Figura 657-6 Pitiriasis rubra pilaris. **A,** Hiperqueratosis palmar anaranjada. **B,** Lesiones en el codo.

lesiones en los codos y las rodillas (fig. 657-6*B*) y algunos pacientes desarrollan una eritrodermia generalizada. La lesión primaria característica es una pápula firme, cupuliforme, diminuta y de coloración rosada a rojiza que tiene un tapón queratósico central ubicado en un folículo piloso. Estas pápulas confluyen formando grandes placas anaranjadas eritematosas y bien delimitadas, recubiertas por una zona de descamación, en cuyo interior se aprecian zonas de piel normal. Las pápulas típicas en el dorso de las primeras falanges son palpables con facilidad. En la cavidad oral se pueden encontrar placas o pápulas grises, que se parecen a las del liquen plano. En las uñas hay cambios distróficos que se parecen a los de la psoriasis. Las lesiones suelen provocar prurito. En los niños el pronóstico de resolución final es relativamente bueno.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre el diagnóstico diferencial cabe citar la ictiosis, la dermatitis seborreica, la queratodermia palmoplantar y la psoriasis.

HISTOLOGÍA

La biopsia cutánea contribuye a diferenciar esta enfermedad de la psoriasis y la dermatitis seborreica. Muestra tapones foliculares, acantosis epidérmica, infiltrados perivasculares, un patrón en damero de ortoqueratosis y paraqueratosis y una granulosa intacta.

TRATAMIENTO

Es difícil evaluar los diferentes regímenes terapéuticos debido a que la pitiriasis rubra pilaris tiene un curso caprichoso, con exacerbaciones y remisiones. La aplicación de lubricantes resulta útil en los casos leves. Los fármacos tópicos, como corticosteroides de potencia media a alta, los queratolíticos (urea, ácido salicílico), los análogos de vitamina D (calcipotrieno), los retinoides (tazaroteno, tretinoína) y el alquitrán se pueden administrar combinados con fármacos sistémicos en la enfermedad diseminada o como monoterapia en la forma localizada. Cuando se necesita un tratamiento adicional, se administran retinoides orales (isotretinoína 1 mg/kg/día o acitretina 0,5 mg/kg/día) como fármacos de primera línea y el metotrexato se reserva como fármaco de segunda línea. Entre las opciones de tercera línea destacan los inhibidores biológicos de TNF-α, la ciclosporina, la azatioprina y la fototerapia con UVB-BE.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Browning JC: An update on pityriasis rosea and other similar childhood exanthems, *Curr Opin Pediatr* 21:481-485, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Klein A, Landthaler M, Karrer S: Pityriasis rubra pilaris: a review of diagnosis and treatment, *Am J Clin Dermatol* 11:157-170, 2010.

booksmedicos.org

657.7 Enfermedad de Darier (queratosis folicular)

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La enfermedad de Darier es un trastorno genético poco frecuente que se hereda de forma autosómica dominante y se debe a mutaciones del gen *ATP2A2*. Este gen codifica una bomba de calcio celular, cuya disfunción determina la pérdida de adhesión entre las células epidérmicas y una queratinización anormal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio tiene lugar habitualmente al final de la infancia. Las lesiones típicas consisten en pápulas verrugosas pequeñas, firmes y de color carnoso, que no siempre presentan una distribución folicular. En último término, adquieren unas costras grasientas, amarillentas y malolientes, que confluyen para formar grandes placas vegetantes de tonalidad marrón-grisácea (fig. 657-7). Normalmente se hallan afectados el cuero cabelludo, la cara, el cuello, los hombros, el tórax, la espalda, las axilas, las flexuras de las extremidades y las ingles con una distribución simétrica. En la mucosa labial, la lengua, la mucosa bucal, la faringe, la laringe y la vulva aparecen pápulas, fisuras, costras y úlceras. La hiperqueratosis palmoplantar y la distrofia ungueal con hiperqueratosis subungueal y la presencia de bandas longitudinales rojas y blancas son características variables. Puede haber prurito intenso, infección secundaria, olor pestilente y agravamiento de las lesiones con la exposición solar. Se han reconocido varios estímulos que exacerban el proceso: sudor, exposición a la luz UV, calor, roce e infecciones. Por eso, la enfermedad de Darier sigue un curso crónico recidivante, que suele empeorar en el verano.

HISTOLOGÍA

Los signos histológicos son diagnósticos. La hiperqueratosis con formación de tapones de queratina, la separación intraepidérmica (acantólisis) con formación de hendiduras suprabasales y células epidérmicas disqueratósicas son rasgos característicos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La enfermedad de Darier se puede confundir principalmente con la dermatitis seborreica, las verrugas planas juveniles o la enfermedad de Hailey-Hailey.

TRATAMIENTO

El tratamiento es inespecífico y se inicia con emolientes y evitando los estímulos desencadenantes. El tratamiento de primera línea de los casos leves/localizados incluye corticoides de potencia baja a media; el tratamiento de segunda línea son los retinoides tópicos. Otros tratamientos posibles incluyen fármacos queratolíticos tópicos (urea, ácido láctico), lavados con antisépticos (triclosán, gluconato de clorhexidina o blanqueamiento) o inhibidores de la calcineurina. La enfermedad más grave/generalizada se trata con isotretinoína o acitretina oral (0,5-1 mg/kg/día durante 3-4 meses). Las infecciones secundarias se deben tratar de forma adecuada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

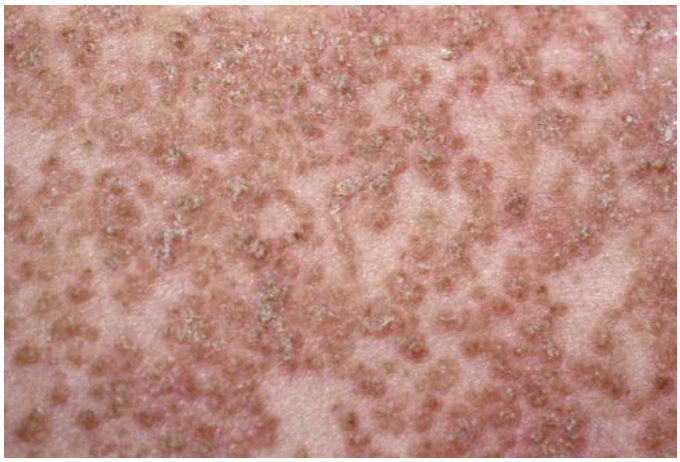

Figura 657-7 Pápulas coalescentes en una gran placa en la espalda de un paciente con enfermedad de Darier.

657.8 Liquen nítido

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología del liquen nítido es desconocida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se trata de una erupción papulosa crónica y benigna que se caracteriza por la aparición de diminutas pápulas (1-2 mm) firmes, brillantes, de superficie plana y tamaño uniforme. Con frecuencia las pápulas son del color de la piel normal, aunque pueden ser rosadas o rojizas. En los individuos de raza negra suelen estar hipopigmentadas (fig. 657-8). Entre las localizaciones predilectas figuran los genitales, el abdomen, el tórax, los antebrazos, las muñecas y las zonas internas de los muslos. Las lesiones pueden ser escasas o numerosas y formar placas extensas; si se examinan cuidadosamente se pueden ver pápulas de distribución lineal en un trayecto de rascado (fenómeno de Koebner), lo que constituye un dato útil para el diagnóstico dado que aparece únicamente en algunas enfermedades. El liquen nítido se presenta en todos los grupos de edad y su etiología es desconocida. Los pacientes suelen estar asintomáticos y no hay manifestaciones constitucionales, aunque el prurito puede ser grave. Las lesiones se pueden confundir con las del liquen plano, y ambos procesos pueden coexistir.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La queratosis pilosa generalizada también se confunde con el liquen nítido, pero la localización folicular de las pápulas y la ausencia del fenómeno de Koebner en la primera permiten su distinción. Las verrugas planas, cuando son pequeñas y de tamaño uniforme, recuerdan en algunas ocasiones al liquen nítido.

HISTOLOGÍA

Aunque el diagnóstico es clínico, a veces está indicado realizar una biopsia. Las pápulas del liquen nítido constan de nidos bien delimitados de linfocitos e histiocitos en la zona superior de la dermis, abrazados por unas crestas interpapilares epidérmicas con forma de garra.

TRATAMIENTO

El curso del liquen nítido se prolonga durante meses o años, aunque las lesiones tienden a involucionar completamente. No se necesita tratamiento, pero pueden emplearse corticoides tópicos de potencia intermedia o elevada para el prurito.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Figura 657-8 Pápulas uniformes, ligeramente hipopigmentadas, del liquen nítido.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Cooper SM, Burge SM: Darier's disease: epidemiology, pathophysiology, and management, *Am J Clin Dermatol* 4:97-105, 2003.

Sehgal VN, Srivastava G: Darier's (Darier-White) disease/keratosis follicularis, *Int J Dermatol* 44:184-192, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Tilly JJ, Drolet BA, Esterly NB: Lichenoid eruptions in children, *J Am Acad Dermatol* 51:606-624, 2004.

booksmedicos.org

657.9 Liquen estriado

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Se cree que el liquen estriado se produce por una combinación de predisposición genética con un patrón en mosaico (siguiendo las líneas de Blaschko) y un desencadenante infeccioso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El liquen estriado es una erupción benigna y autolimitada que consiste en una banda lineal continua o discontinua de pápulas con una distribución que sigue las líneas de Blaschko. La lesión esencial consiste en una pápula hipopigmentada o rosada, de superficie plana y cubierta de una fina escama. Estas pápulas confluyen formando múltiples bandas o placas. Las pápulas se van sustituyendo de forma gradual por máculas hipopigmentadas, que pueden ser la lesión inicial en algunos casos. La erupción evoluciona a lo largo de días o semanas en un niño por lo demás sano, permanece estable durante semanas o meses y desaparece sin secuelas habitualmente en 2 años. Suelen ser asintomáticas, aunque algunos niños refieren prurito. Cuando están afectados el pliegue ungueal proximal y la matriz puede haber distrofia ungueal (fig. 657-9).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El liquen estriado se puede confundir con otras enfermedades. La placa inicial, hasta que adquiere la forma lineal, se parece a una de eczema papuloso o un liquen nítido. El liquen plano lineal y la psoriasis lineal se suelen acompañar de lesiones individuales típicas en otras localizaciones. El nevo epidérmico lineal es una lesión permanente que a menudo se torna más hiperqueratósica e hiperpigmentada que las del liquen estriado.

TRATAMIENTO

El tratamiento no es necesario y en general no resulta muy eficaz. Cuando el prurito constituye un problema en un paciente con un liquen estriado, se puede mitigar con un corticoide tópico de potencia intermedia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

657.10 Liquen plano

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El liquen plano se produce como resultado de una agresión a la piel por linfocitos T citotóxicos. La causa es desconocida, pero la granzima B, la perforina y la granulisina se encuentran elevadas de manera importante en la piel afectada de liquen plano. Puede existir una predisposición genética y otros estímulos desencadenantes propuestos incluyen la exposición a metales, algunos fármacos, las hepatopatías, las vacunas (sobre todo la de la hepatitis B) y las infecciones (sobre todo por virus de la hepatitis C).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es una enfermedad infrecuente en los niños pequeños y más aún en los mayores. Se observa con mayor frecuencia en niños del subcontinente indio y de origen afroamericano. La forma clásica de liquen plano es el subtipo más frecuente en niños y suele debutar de forma eruptiva aguda. Las lesiones erupcionan de forma explosiva, muy parecida a un exantema vírico, y se diseminan hasta afectar a la mayor parte de la superficie corporal. La lesión elemental es una pápula poligonal violácea bien delimitada, con unas líneas delgadas blancas finas en la superficie (líneas de Wickham) o escamas. Las pápulas pueden confluir para formar grandes placas (fig. 657-10). Son intensamente pruriginosas y el rascado desencadena la aparición de nuevas pápulas (fenómeno de Koebner), de manera que se aprecian líneas de lesiones. Las localizaciones predilectas son las caras flexoras de las muñecas, los antebrazos, las zonas internas de los muslos y los tobillos.

También hay formas de liquen plano hipertrófico, lineal, ampolloso, atrófico, anular, folicular, erosivo, ulceroso y actínico en niños. Las lesiones típicas de las mucosas son pápulas blanquecinas puntiformes, que coalescen para formar patrones reticulados y enrejados en la mucosa oral. Es frecuente encontrar úlceras erosivas en la mucosa oral, que también pueden afectar al tubo digestivo. La afectación ungueal puede ocasionar distrofia ungueal. La enfermedad puede persistir durante meses o años, si bien es más habitual que las formas eruptivas agudas desaparezcan definitivamente. Finalmente se resuelve por sí misma. Tras la resolución de las lesiones suele quedar una hiperpigmentación intensa durante un período prolongado.

HISTOLOGÍA

Los hallazgos histopatológicos son específicos. Se observa hiperqueratosis, acantosis irregular, hipergranulosis en forma de cuña, queratinocitos apoptóticos en la parte inferior de la epidermis y superior de la dermis y degeneración de células basales con un infiltrado linfocitario en banda en la unión dermoepidérmica. Con frecuencia se ve incontinencia pigmentaria. Está indicado realizar una biopsia cuando el diagnóstico no está claro.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en aliviar el prurito y disminuir las lesiones cutáneas. El tratamiento de primera línea con un corticoide tópico de alta potencia aplicado dos veces al día es eficaz para la enfermedad localizada en el tronco o las extremidades; las lesiones de la cara o los genitales pueden tratarse con esteroides de potencia baja o intermedia. Otras alternativas a los corticoides tópicos son los inhibidores de la calcineurina o los análogos de la vitamina D. Las lesiones más gruesas pueden necesitar inyecciones de corticoides intralesionales. A menudo se añaden antihistamínicos orales (hidroxicina) para el prurito. Se emplea un ciclo corto de glucocorticoides sistémicos o fototerapia (UVB-BE) como abordaje de segunda línea para los casos poco frecuentes que

Figura 657-9 Liquen estriado con distrofia ungueal.

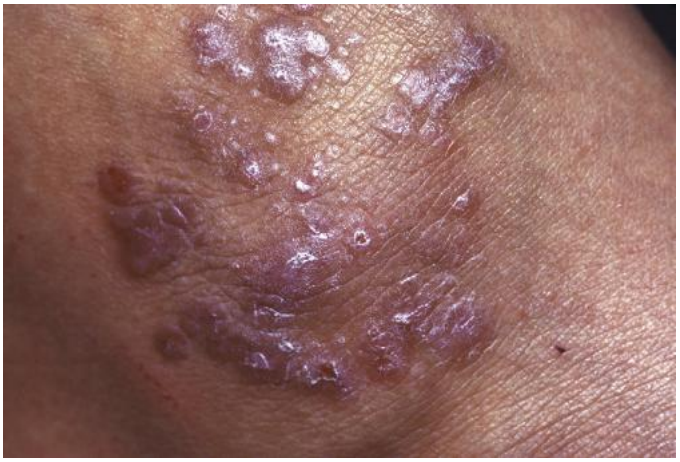

Figura 657-10 Pápulas violáceas, poligonales y planas del liquen plano.

booksmedicos.org

Bibliografía

Tilly JJ, Drolet BA, Esterly NB: Lichenoid eruptions in children, *J Am Acad Dermatol* 51:606-624, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sufren lesiones diseminadas intratables. Otros fármacos eficaces son los retinoides orales (acitretina), la dapsona, el metronidazol, la griseofulvina y el metotrexato.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

657.11 Poroqueratosis

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La poroqueratosis es un trastorno de la queratinización epidérmica. La etiología es desconocida excepto en la forma actínica diseminada que es secundaria a la exposición solar crónica. Puede estar implicada la susceptibilidad genética con una transmisión autosómica dominante y la inmunosupresión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las poroqueratosis es una enfermedad rara, crónica y progresiva de la queratinización. La lesión típica es una pápula o placa atrófica con un reborde de hiperqueratosis circundante, que se denomina lámina cornoide. Se han definido numerosas formas: placas solitarias, poroqueratosis lineal, lesiones hiperqueratósicas palmoplantares, lesiones eruptivas diseminadas y poroqueratosis actínica superficial. La **poroqueratosis clásica de Mibelli** es más habitual en los varones y surge en la infancia. Las localizaciones predominantes son las extremidades, la cara, los genitales, las mucosas, las palmas y las plantas. La lesión primaria consiste en una pápula queratósica pequeña que crece periféricamente, de manera que el centro se deprime y el borde forma una pared elevada o collarete (fig. 657-11). La configuración de la placa puede ser redondeada, ovalada o policíclica. El borde elevado está dividido por un pequeño surco por el que asoman diminutas proyecciones cornificadas. La zona central atrófica es amarillenta, gris o marrón y esclerótica, lisa y seca, mientras que el borde hiperqueratósico es gris oscuro, marrón o negro. La **poroqueratosis lineal** es más frecuente también en la infancia y sigue típicamente la distribución de las líneas de Blaschko. La enfermedad es lentamente progresiva, así como relativamente asintomática, aunque algunos pacientes refieren prurito o dolor. En los casos crónicos se ha descrito la degeneración maligna hacia un **carcinoma espinocelular.**

HISTOLOGÍA

La biopsia cutánea se considera innecesaria en general, pero muestra la característica lámina cornoide (un tapón de células del estrato córneo con núcleos retenidos) que es la responsable del reborde lineal constante de estas lesiones. Falta la capa granulosa por debajo de la lámina cornoide.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial se engloban las verrugas, los nevos epidérmicos, el liquen plano, el granuloma anular, la tiña corporal, el eczema numular, la pitiriasis rosada y la elastosis perforante serpiginosa.

TRATAMIENTO

Ningún tratamiento es uniformemente eficaz, de forma que las decisiones terapéuticas dependen sobre todo del tamaño de la lesión, la localización, los síntomas y las preferencias del paciente. La mayor parte de las lesiones son asintomáticas y no necesitan ninguna intervención; sin embargo, cuando es preciso tratamiento, se han empleado opciones farmacológicas (retinoides tópicos, 5-fluorouracilo tópico, imiquimod tópico o retinoides orales [exclusivamente en casos graves]), tratamientos destructivos (crioterapia con nitrógeno líquido, electrodesecación y curetaje o diversos tipos de láser) y extirpación quirúrgica. En general se debe empezar probando fármacos tópicos menos agresivos. Siempre se debería recomendar una buena protección solar para reducir el riesgo de malignización.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

657.12 Síndrome de Gianotti-Crosti (acrodermatitis papulosa)

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La patogenia del síndrome de Gianotti-Crosti, también conocido como acrodermatitis papulosa, no está aclarada, pero se ha postulado que se deba a una reacción inmunológica a infecciones víricas o inmunizaciones. Históricamente se ha asociado sobre todo a la infección por el virus de Epstein-Barr, el virus de la hepatitis B (principalmente en países que no aplican programas de vacunación generales durante la infancia), el virus coxsackie A16 y el virus parainfluenza, además de otras muchas vacunaciones infantiles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La erupción característica es benigna y afecta principalmente a niños menores de 5 años aproximadamente una semana después de una enfermedad viral. Los casos suelen ser esporádicos, pero se han descrito epidemias. Las lesiones cutáneas son pápulas de pequeño tamaño, monomorfas, de color rojo pardo o cobrizo, firmes y con un tamaño de entre 1 y 10 mm (fig. 657-12), aunque existe una variabilidad importante de las lesiones entre distintos pacientes. A menudo, las pápulas parecen vesículas, aunque cuando se abren no se obtiene líquido. A veces se tornan hemorrágicas. En las extremidades se pueden ver pápulas en distribución lineal **(fenómeno de Koebner)** tras un traumatismo local

Figura 657-11 Gran placa de poroqueratosis de Mibelli con borde elevado y centro hundido.

Figura 657-12 Múltiples pápulas rojizas y planas del síndrome de Gianotti-Crosti.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Sharma A, Białynicki-Birula R, Schwartz RA, et al: Lichen planus: an update and review, *Cutis* 90:17-23, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Sertznig P, von Felbert V, Megahed M: Porokeratosis: present concepts, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26:404-412, 2012.

booksmedicos.org

menor. Las pápulas aparecen en brotes y pueden ser muy abundantes y coalescer formando placas, lo que determina una erupción simétrica en la cara, las orejas, las nalgas y los miembros, incluidas las palmas y plantas. El tronco está relativamente respetado, al igual que el cuero cabelludo y las mucosas. En ocasiones la erupción se acompaña de febrícula y malestar, con pocos síntomas constitucionales más. En la exploración física se detectan adenopatías generalizadas y hepatomegalia (en los casos con viremia de hepatitis B); es típica la ausencia de ictericia a pesar de la elevación de enzimas hepáticas. La erupción se resuelve espontáneamente, aunque puede tardar hasta 2 meses. Puede persistir cierta pigmentación residual, pero no cicatrices.

HISTOLOGÍA
La biopsia cutánea en el síndrome de Gianotti-Crosti es inespecífica y se caracteriza por un infiltrado mononuclear perivascular dérmico, una tumefacción del endotelio capilar y espongiosis y paraqueratosis epidérmica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
El síndrome de Gianotti-Crosti se puede confundir con otros exantemas víricos, el eritema infeccioso, el liquen plano, el eritema multiforme y la púrpura de Henoch-Schönlein.

TRATAMIENTO
Las lesiones son típicamente asintomáticas y se resuelven de forma espontánea, por lo que no necesitan tratamiento. Cuando existe, se puede aliviar el prurito aplicando emolientes o una loción de calamina. Los corticoides tópicos de potencia intermedia pueden aliviar el prurito, pero no modifican la evolución de la enfermedad. Los antihistamínicos sedantes a la hora de acostarse también pueden ser útiles.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

657.13 Acantosis nigricans

Brianne Z. Dickey y Yvonne E. Chiu

Véase también el capítulo 47.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA
Las lesiones cutáneas pueden ser genéticas por mutaciones en los genes de los receptores de los factores de crecimiento de fibroblastos o adquirida como manifestación de resistencia a la insulina. En los casos familiares, la acantosis nigricans se hereda de forma autosómica dominante y se desarrolla en la lactancia. La resistencia a la insulina, con hiperinsulinismo compensador, puede hacer que la insulina se una y active los receptores del factor de crecimiento seudoinsulínico, lo que estimula el crecimiento epidérmico. Las causas frecuentes de resistencia a la insulina en niños son la obesidad y la diabetes mellitus, y más del 60% de los niños con un índice de masa corporal superior al 98% presenta acantosis nigricans. En las formas paraneoplásicas (infrecuentes en los niños), los factores de crecimiento secretados por el tumor inducen la acantosis nigricans.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS
La acantosis nigricans se caracteriza por la aparición de placas hiperqueratósicas, hiperpigmentadas y aterciopeladas simétricas con una exageración de las líneas de la piel en áreas de intertrigo. Las localizaciones más frecuentes son la parte posterior del cuello y las axilas (fig. 657-13), aunque también se describen en los pliegues inframamarios, las ingles, la zona interna de los muslos y la región anogenital. Antes de aparecer estas placas, los pacientes perciben que la piel afectada está como «sucia», pero no consiguen limpiarla. Las lesiones cutáneas son asintomáticas salvo que se maceren e infecten de forma secundaria. La acantosis nigricans es más frecuente en niños afroamericanos, nativos americanos e hispanos. La gravedad clínica y las características histopatológicas de la acantosis nigricans se correlacionan de forma positiva con el grado de hiperinsulinismo y obesidad.

Figura 657-13 Hiperpigmentación aterciopelada axilar en acantosis nigricans.

HISTOLOGÍA
Las alteraciones histológicas fundamentales son papilomatosis e hiperqueratosis en lugar de acantosis o un exceso de formación de pigmento. Puede identificarse un ligero infiltrado inflamatorio dérmico.

TRATAMIENTO
El tratamiento trata de controlar el trastorno subyacente. La acantosis nigricans en los niños obesos se asocia a factores de riesgo de alteraciones en la homeostasis de la glucosa, por lo que se debe asesorar a las familias sobre las causas y las consecuencias de dichas alteraciones para motivarles a modificar su estilo de vida a fin de disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus. En los pacientes obesos con acantosis nigricans, la reducción del peso debe ser el objetivo principal. La aparición de lesiones cutáneas responde mal al tratamiento médico local; algunos pacientes se benefician del uso de queratolíticos tópicos (crema de urea al 40% o crema de lactato de amonio al 12%) y de fármacos que inhiben la proliferación de queratinocitos (análogos de la vitamina D tópicos).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 658

Trastornos de la queratinización

Kari L. Martin

ALTERACIONES DE LA CORNIFICACIÓN
Las alteraciones mendelianas de la cornificación **(ictiosis)** son un grupo destacado de enfermedades hereditarias, que se caracterizan clínicamente por patrones de descamación e histopatológicamente por hiperqueratosis. Se distinguen por su modo de herencia, características clínicas, defectos asociados y hallazgos histológicos (tabla 658-1). En este momento se está realizando un gran esfuerzo para clasificar mejor la correlación entre genotipo y fenotipo de estas enfermedades.

BEBÉ COLODIÓN
El bebé colodión no es una entidad única sino un fenotipo neonatal que aparece con mayor frecuencia en bebés que mostrarán **ictiosis laminar** (IL) o **eritrodermia ictiosiforme** congénita. Más raramente, un bebé colodión evoluciona a otras formas de ictiosis o a la enfermedad de Gaucher y, en un pequeño número, se convierten en bebés sanos sin ningún tipo de enfermedad cutánea crónica.

booksmedicos.org

Bibliografía

Brandt O, Abeck D, Gianotti R, et al: Gianotti-Crosti syndrome, *J Am Acad Dermatol* 54:136-145, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Kapoor S: Diagnosis and treatment of Acanthosis nigricans, *Skinmed* 8:161-164, 2010.

booksmedicos.org

Tabla 658-1 Trastornos de la cornificación que suelen presentarse en las primeras semanas de vida

TRASTORNO	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	MUTACIÓN	MÉTODO DE DIAGNÓSTICO VISUAL
Ictiosis arlequín	AR	Escama gruesa, tipo armadura, con fisuras	*ABCA12*	Clínico
Bebé colodión	AR generalmente	Membrana colodión brillante	Varias	Clínico
Ictiosis recesiva ligada al cromosoma X	Recesiva ligada al X	Membrana colodión Pueden existir alteraciones genitales	Sulfatasa esteroidea	Sulfato de colesterol plasmático
Ictiosis laminar	AR generalmente	Membrana colodión	Transglutaminasa 1 *ABCA12* *CYP4F22*	Clínico
Eritrodermia ictiosiforme congénita	AR	Membrana colodión	Transglutaminasa 1 *ALOX12B* *ALOXE3*	Clínico
Ictiosis epidermolítica	AD	Escamas y ampollas	Queratinas 1, 10, 2e	Clínico e histológico
Ictiosis hystrix	AD	Placas de hiperqueratosis	Queratina 1, *GJB2*	Clínico
Descamación cutánea familiar	AR	Descamación superficial	Desconocida	Clínico e histológico
Síndrome de Sjögren-Larsson	AR	Engrosamiento cutáneo variable Retraso mental, del desarrollo Diplejía espástica Convulsiones «Puntos brillantes»	*FAD*	Clínico y cultivo de fibroblastos para *FAD*
Enfermedad por depósito de lípidos neutros	AR	Membrana colodión o eritrodermia ictiosiforme	*CGI58*	Frotis sanguíneo para neutrófilos polimorfonucleares vacuolados
Síndrome de Netherton	AR	Eritrodermia ictiosiforme	*SPINK 5*	Clínico; examen del pelo en la infancia tardía
		Pelo ralo, a menudo retraso del desarrollo	Desconocida	Clínico y microscopia del pelo, contenido de sulfuro en el pelo
Tricotiodistrofia	AR	Membrana colodión Pelo quebradizo	*XPB* *XPD*	
Síndrome KID (queratitis con ictiosis y sordera)	Puede ser AD o AR	Piel curtida, eritroqueratodermatosa o gruesa, con pápulas punteadas	*GJB2*	Clínico; potenciales evocados auditivos
Síndrome CHILD (hemidisplasia congénita con eritrodermia ictiosiforme y defectos en las extremidades)	Dominante ligada al X	Alopecia Descamación cerosa, unilateral, amarillenta Hemidisplasia Defectos en las extremidades	*NSDHL*	Clínico
Síndrome de Conradi-Hünermann	Dominante ligada al X	Escama psoriasiforme, gruesa, sobre eritroderma, dispuesta a lo largo de las líneas de Blaschko Acortamiento proximal de las extremidades	*ARSE*	Clínico
Ictiosis folicular	Recesiva ligada al X, generalmente	Hiperqueratosis folicular marcada Alopecia Fotofobia	*MBTPS2*	Clínico
Síndrome CHIME (colobomas oculares, defectos cardíacos, dermatosis ictiosiforme, retraso mental y alteraciones auriculares)	AR	Placas eritematosas ictiósicas Defectos cardíacos, cara típica Colobomas retinianos	Desconocida	Clínico
Enfermedad de Gaucher	AR	Membrana colodión Hepatoesplenomegalia	β-glucocerebrosidasa	Clínico; cultivos de fibroblastos

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; FAD, aldehído deshidrogenasa grasa.
De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB: Textbook of neonatal dermatology, *Filadelfia, 2001, WB Saunders, pág. 277.*

En el momento del nacimiento, los bebés colodión se encuentran recubiertos por una membrana gruesa y tensa semejante a un pergamino oleoso o colodión (fig. 658-1), que se desprende más adelante. Los neonatos afectados tienen ectropión, pabellones auriculares y nariz aplanados y labios fijos en configuración anular. El pelo puede estar ausente o perforar el recubrimiento córneo anormal. La membrana se rompe con los movimientos respiratorios iniciales y poco después del nacimiento se empieza a descamar en forma de grandes láminas. Un entorno muy húmedo y la aplicación de lubricantes no oclusivos facilita el desprendimiento de la membrana. El desprendimiento total puede tardar varias semanas y en algunas zonas se puede formar una nueva membrana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 658-1 Aspecto típico de un bebé colodión.

Figura 658-2 Escamas sobre la región tibial anterior en la ictiosis vulgar.

La morbilidad y la mortalidad neonatal se deben a infecciones cutáneas, neumonía aspirativa (de material escamoso), hipotermia o deshidratación hipernatrémica por la pérdida transcutánea excesiva de líquidos como resultado del aumento de la permeabilidad de la piel. La evolución es impredecible y el pronóstico exacto depende de la identificación de la ictiosis asociada de base.

ICTIOSIS FRECUENTES

Ictiosis vulgar

Etiología y patogenia

La ictiosis vulgar (IV) se debe a mutaciones autosómicas dominantes o recesivas en el gen de la filagrina. Ésta es un filamento-agregado proteico que condensa los filamentos de queratina del citoesqueleto, provocando el colapso de las células granulares en las clásicas células escamosas aplanadas. Las mutaciones en la filagrina conducen a la ausencia o reducción importante de gránulos de queratohialina.

Manifestaciones clínicas

La IV constituye el trastorno de la queratinización **más frecuente,** con una incidencia aproximada de 1/250 nacidos vivos. El inicio suele tener lugar en el primer año de vida. En la mayoría de los casos es leve, y sólo se aprecia una ligera aspereza de la superficie cutánea. La descamación es más importante en las caras extensoras de las extremidades, en especial en las piernas (fig. 658-2). Las flexuras están respetadas y el abdomen, el cuello y la cara se encuentran relativamente libres de enfermedad. No es raro observar **queratosis pilosa,** en especial en los brazos y los muslos, pliegues acentuados e hiperqueratosis de las palmas y las plantas y atopia. La descamación es más pronunciada durante los meses de invierno y puede desaparecer completamente si el tiempo es caluroso.

Figura 658-3 Respeto de la fosa antecubital en la ictiosis ligada al cromosoma X.

No existen alteraciones asociadas en el pelo, los dientes, las mucosas u otros órganos.

Tratamiento

La descamación disminuye con la aplicación diaria de emolientes o lubricantes que contengan urea (10-40%), ácido salicílico o un α-hidroxiácido, por ejemplo ácido láctico (5-12%).

Ictiosis ligada al cromosoma X

Etiología y patogenia

La ictiosis ligada al cromosoma X (ILX) supone un déficit de sulfatasa esteroidea que hidroliza el sulfato de colesterol y otros esteroides sulfatados a colesterol. El sulfato de colesterol se acumula en el estrato córneo y en el plasma. En la epidermis este acúmulo provoca una desorganización de las capas lipídicas intercelulares, lo cual induce un defecto de la barrera y retrasa la degradación de los corneodesmosomas, que tiene como resultado una retención de corneocitos.

Manifestaciones clínicas

Al nacer puede existir exfoliación, pero habitualmente comienza a los 3-6 meses de vida. La descamación es más pronunciada en los laterales del cuello, la parte inferior de la cara, las regiones preauriculares, la zona anterior del tronco y las extremidades, en especial las inferiores. Las flexuras del codo (fig. 658-3) y la rodilla suelen estar respetadas, pero en ocasiones presentan una afectación leve. Las palmas y las plantas pueden estar ligeramente engrosadas, aunque habitualmente están respetadas. La enfermedad empeora de modo progresivo en gravedad y extensión. No existe queratosis pilosa ni una mayor incidencia de atopia. En la infancia tardía o la adolescencia aparecen opacidades corneales profundas que no interfieren en la visión y que son marcadores útiles de la enfermedad, ya que pueden estar presentes en las mujeres portadoras. Algunos pacientes presentan deleciones de mayor tamaño en el cromosoma X que engloban genes vecinos, generando *síndromes de deleción de genes contiguos*. Entre ellos están el **síndrome de Kallmann** (gen *KAL1*), que consiste en hipogonadismo hipogonadotropo y anosmia, la **condroplasia punteada ligada al cromosoma X** (gen *ARSE*), la **talla baja** y el **albinismo ocular.** La tasa de cáncer de testículo puede estar elevada en pacientes en los que coexiste el síndrome de Kallmann. También hay un mayor riesgo de trastorno de déficit de atención e hiperactividad y autismo a causa de un defecto en el gen contiguo de la neuroligina 4.

La actividad enzimática reducida de la sulfatasa esteroidea se puede detectar en fibroblastos, queratinocitos y leucocitos y, de modo prenatal, en amniocitos y células de vellosidades coriónicas. En las familias afectadas, un varón con la enfermedad se puede detectar mediante un análisis de restricción enzimática del ADN celular de vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados o por hibridación in situ, que identifica las deleciones del gen de la sulfatasa esteroidea prenatalmente en las células de las vellosidades coriónicas. Una deficiencia de sulfatasa esteroidea placentaria en las madres portadoras puede dar lugar a unas

booksmedicos.org

concentraciones urinarias y séricas bajas de estriol, un parto prolongado y una insensibilidad del útero a la oxitocina y las prostaglandinas.

Tratamiento

La aplicación diaria de emolientes y lubricantes con urea (10-40%) suele ser eficaz. Otras formas alternativas de tratamiento son el ácido láctico o glicólico (5-12%) en una base emoliente y el propilenglicol (40-60%) en agua con oclusión durante la noche.

ICTIOSIS CONGÉNITAS AUTOSÓMICAS RECESIVAS (ICAR)

Ictiosis en arlequín

Etiología y patogenia

La ictiosis en arlequín (IA) está producida por mutaciones en el gen *ABCA12.* Las mutaciones de este gen provocan una deficiencia en el trasporte de lípidos y la actividad de *ABCA12* es necesaria para la producción de ceramidas de cadena larga, las cuales son esenciales para el desarrollo normal de la barrera cutánea.

Manifestaciones clínicas

Al nacer se aprecian en toda la superficie corporal unas placas córneas secundarias a un destacado engrosamiento y agrietamiento de la piel, lo que produce deformidades faciales y contracturas de los dedos. El ectropión y la quemosis graves originan un oscurecimiento de las órbitas, mientras que la nariz y los pabellones auriculares se aplanan y los labios se evierten y abren. El pelo y las uñas pueden estar ausentes. La movilidad de las articulaciones está restringida y las manos y los pies están fijos e isquémicos. Los neonatos afectados manifiestan dificultad respiratoria, succión inadecuada e infecciones cutáneas graves. La IA suele ser siempre mortal en el período neonatal, aunque con la administración de retinoides orales más pacientes sobreviven (aproximadamente un 80%) más allá de la lactancia y padecen una ictiosis grave similar a la ictiosis lamelar o la eritrodermia ictiosiforme congénita cuando llegan a adolescentes o adultos. El pronóstico de los que tienen un genotipo heterocigoto compuesto es mejor.

Tratamiento

El tratamiento inicial consiste en la administración de líquidos abundantes para evitar la deshidratación por la pérdida de agua transepidérmica y el uso de una incubadora con humidificación, pomadas emulsificantes, una higiene cuidadosa y retinoides orales (1 mg/kg/día). El diagnóstico prenatal se ha conseguido mediante fetoscopia, biopsia de la piel del feto y examen microscópico de células del líquido amniótico.

Ictiosis laminar y eritrodermia ictiosiforme congénita (eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollosa)

La ictiosis laminar (IL) y la eritrodermia ictiosiforme congénita (EIC; eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollosa; ICAR distinta de la IA) son los tipos más comunes de ictiosis que se heredan de forma autosómica recesiva. Ambos están presentes al nacer o poco tiempo después. La mayoría de los lactantes con estos tipos de ictiosis presenta eritrodermia y descamación; pero casi todos los bebés colodión acaban por padecer una de estas formas de ictiosis.

Etiología y patogenia

Se han identificado seis genes como causa de ICAR distinta de IA, el gen *TGM* (que codifica la transglutaminasa), el *ABCA12,* el *NIPAL4* (denominado también *ICHTHYIN*), el *CYP4F22* y los genes de las lipooxigenasas *ALOX12B* y *ALOXE3.* Las mutaciones de la transglutaminasa producen alteraciones en la cubierta córnea, mientras que los defectos de *ABCA12* provocan alteraciones en el transporte de los lípidos y los de *CYP4F22* producen gránulos laminares anormales. Posiblemente las lipooxigenasas intervienen en la formación de la barrera epidérmica porque afectan al metabolismo de los lípidos.

Manifestaciones clínicas

Después de desprenderse la membrana colodión, en caso de estar presente, la ictiosis lamelar evoluciona formando grandes escamas rectangulares oscuras, de bordes despegados y centro adherido. La descamación suele ser prominente y afecta a la superficie corporal en su totalidad, incluidas las flexuras (fig. 658-4). Con frecuencia la cara está muy afectada, con ectropión y orejas pequeñas y aplastadas. Las palmas y las plantas suelen ser hiperqueratósicas. El pelo puede ser escaso y fino, pero los dientes y las mucosas son normales. A diferencia de la eritrodermia ictiosiforme congénita, existe poco eritema.

Figura 658-4 Escamas generalizadas de la ictiosis laminar.

Figura 658-5 Eritema y descamación importante en la eritrodermia ictiosiforme congénita.

En la eritrodermia ictiosiforme congénita, la eritrodermia tiende a persistir y la descamación, aunque generalizada, es más fina y blanquecina que en la ictiosis laminar (fig. 658-5). La hiperqueratosis es especialmente evidente en torno a las rodillas, los codos y los tobillos. Las palmas y las plantas presentan una hiperqueratosis uniforme. Los pacientes tienen un pelo ralo, alopecia cicatricial y distrofia ungueal. En ninguna de las variantes se forman ampollas.

Tratamiento

El prurito puede ser intenso y responde escasamente al tratamiento antipruriginoso. El aspecto poco atractivo del niño y el mal olor generado por la colonización bacteriana de las escamas maceradas da lugar a problemas psicológicos graves. El ambiente húmedo en invierno y el aire acondicionado en verano disminuyen las molestias. La aplicación frecuente y en abundancia de emolientes y queratolíticos, tales como ácido láctico o glicólico (5-12%), urea (10-40%), tazaroteno (gel al 0,1%) y ácido retinoico (crema al 0,1%), puede reducir la descamación, aunque si se aplican sobre piel fisurada provocan escozor. Los retinoides orales (1 mg/kg/día) ejercen un efecto beneficioso, pero no modifican el defecto subyacente, por lo que se deben administrar de modo indefinido. Los efectos a largo plazo de estos fármacos (efectos teratógenos y toxicidad ósea) pueden limitar su utilidad. El ectropión precisa una valoración oftalmológica y, a veces, reconstrucción plástica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ICTIOSIS QUERATINOPÁTICAS

Ictiosis epidermolítica (eritrodermia ictiosiforme ampollosa congénita; hiperqueratosis epidermolítica)

Etiología y patogenia

La ictiosis epidermolítica (IE) es una enfermedad autosómica dominante, que aparece como consecuencia de defectos en la queratina 1 o 10. Estas queratinas son necesarias para la formación de los filamentos intermedios de queratina en las células de las capas suprabasilares de la epidermis.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas comienzan al nacer con ampollas diseminadas y erosiones sobre una eritrodermia generalizada (fig. 658-6). En los neonatos puede haber una formación de ampollas recurrente y generalizada, lo que puede hacer que el diagnóstico se confunda con otras enfermedades ampollosas. Con el tiempo, la formación de ampollas cesa, desaparece el eritema y se desarrolla una hiperqueratosis generalizada. Las escamas son pequeñas, duras y verrugosas. En las flexuras articulares (fosas axilar, poplítea y antecubital), el cuello y las caderas se forman surcos hiperqueratósicos paralelos. La **queratodermia palmoplantar** (QPP) se asocia a defectos en la queratina 1. El pelo, las uñas, la mucosa y las glándulas sudoríparas son normales. El mal olor secundario a infección bacteriana es frecuente y precisa tratamiento antibiótico.

Histopatología

Los hallazgos histopatológicos son diagnósticos en la IE y consisten en hiperqueratosis, degeneración de la capa granulosa con un mayor número de gránulos de queratohialina, zonas claras en torno al núcleo y límites celulares indistinguibles de las células de la epidermis superior. En el microscopio electrónico, los filamentos intermedios de queratina forman agregados y numerosos desmosomas están unidos a un único queratinocito en lugar de conectar a queratinocitos adyacentes. Existen formas localizadas de la enfermedad que se parecen a los nevos epidérmicos o la QPP, pero que se distinguen de éstas por las alteraciones histológicas características de la IE.

Tratamiento

El tratamiento de la IE es difícil. La morbilidad se incrementa en el período neonatal debido a la prematuridad, la sepsis y los desequilibrios hidroelectrolíticos. La colonización bacteriana de las escamas maceradas produce un olor desagradable característico que se puede controlar mediante el uso de limpiadores antibacterianos. Normalmente se precisa el uso de antibióticos orales de forma intermitente. Los queratolíticos suelen ser mal tolerados. Los retinoides orales (1 mg/kg/día) originan mejorías significativas. El diagnóstico prenatal en las familias afectadas es posible mediante el examen del ADN extraído de células de vellosidades coriónicas o amniocitos, dado que se conoce la mutación específica en el progenitor afectado.

Figura 658-6 Erosiones superficiales e hiperqueratosis en la hiperqueratosis epidermolítica.

OTRAS ICTIOSIS NO SINDRÓMICAS

Eritroqueratodermia variable

Etiología y patogenia

La eritroqueratodermia variable (EQV) es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en la conexina 31 y 30.3. Las conexinas son proteínas que forman las uniones comunicantes entre las células, las cuales permiten el transporte y la señalización entre células epidérmicas vecinas.

Manifestaciones clínicas

La EQV suele presentarse en los primeros meses de vida, progresa durante la infancia y se estabiliza en la adolescencia. Se caracteriza por la presencia de dos tipos de manifestaciones: placas hiperqueratósicas bien delimitadas (fig. 658-7*A*) y eritema transitorio figurado (fig. 658-7*B*). Las lesiones suelen tener una distribución generalizada pero escasa; las localizaciones más habituales son la cara, los glúteos, las axilas y las caras extensoras de las extremidades. Las palmas y las plantas pueden estar engrosadas, pero el pelo, los dientes y las uñas son normales.

Tratamiento

Se han descrito casos en los que el tratamiento tópico con gel de tazaroteno al 0,1% y retinoides orales (1 mg/kg/día) ha sido efectivo para el tratamiento de la EQV.

Eritroqueratodermia simétrica progresiva

Etiología y patogenia

La eritroqueratodermia simétrica progresiva es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en el gen que codifica la loricrina. Ésta es un componente fundamental de la cubierta epidérmica de las células cornificadas.

Manifestaciones clínicas

Este trastorno aparece durante la infancia en forma de grandes placas hiperqueratósicas, eritematosas, fijas, de bordes geográficos y ligeramente descamativas, y las zonas afectadas predominantemente son las extremidades, los glúteos, la cara, los tobillos y las muñecas. La característica que distingue este trastorno de la EQV es la ausencia de variación en el eritema.

Figura 658-7 Eritroqueratodermia variable. **A,** Placas fijas de hiperqueratosis. **B,** Lesiones eritematosas migratorias.

booksmedicos.org

Tratamiento
La eritroqueratodermia simétrica progresiva es un trastorno muy poco frecuente, pero hay casos con buena respuesta a los retinoides tópicos y orales (1 mg/kg/día).

ICTIOSIS SINDRÓMICAS

Síndrome de Sjögren-Larsson

Etiología y patogenia
El síndrome de Sjögren-Larsson es un error congénito del metabolismo que se hereda con carácter autosómico recesivo y consiste en una alteración de la oxidación de los alcoholes grasos a causa del déficit de la lipoaldehído deshidrogenasa *(ALDH3A2),* la cual es un componente del complejo enzimático de la lipoalcohol-nicotinamida adenina dinucleótido oxidorreductasa.

Manifestaciones clínicas
El cuadro clínico del síndrome de Sjögren-Larsson consiste en ictiosis, alteraciones cognitivas y espasticidad. La ictiosis es generalizada, pero se acentúa en las flexuras y la zona inferior del abdomen. Se manifiesta con eritrodermia, descamación fina, grandes escamas en forma de placas e hiperqueratosis de coloración oscura. El grado de descamación varía mucho de un paciente a otro. La mayoría de los pacientes presenta **hiperqueratosis palmoplantar.** Los cambios cutáneos pueden ser idénticos a los otros tipos de ictiosis, por lo que el diagnóstico puede retrasarse a menudo hasta la aparición de los síntomas neurológicos. Son frecuentes el prurito intenso y la hipohidrosis. Un signo oftalmológico importante es la visualización de manchas brillantes en la zona de la fóvea. La mitad de los casos tiene degeneración retiniana primaria. Antes del año de edad se suele apreciar un retraso del desarrollo motor y del lenguaje y durante los 3 primeros años de vida se tornan evidentes una diplejía o tetraplejía espástica, epilepsia y discapacidad intelectual. Algunos pacientes caminan con la ayuda de muletas, pero la mayoría están confinados a una silla de ruedas. Este defecto se puede demostrar en fibroblastos cutáneos cultivados de los pacientes y los portadores y, de forma prenatal, en los cultivos de células de vellosidades coriónicas y amniocitos de los fetos afectados. Un abordaje diagnóstico más fácil consiste en la elevación urinaria del leucotrieno B4.

Tratamiento
El tratamiento es similar al de las otras formas de ictiosis; los inhibidores de la 5-lipooxigenasa se han utilizado para aliviar el prurito.

Síndrome de Netherton

Etiología y patogenia
El síndrome de Netherton es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente debida a mutaciones en el gen *SPINK 5,* que codifica un inhibidor de serina proteasa *(LEKT1).*

Manifestaciones clínicas
El síndrome de Netherton se caracteriza por ictiosis (normalmente lineal circunfleja, pero en ocasiones de los tipos laminar o congénita de la eritrodermia ictiosiforme), tricorrexis invaginada y otros defectos del tallo piloso y diátesis atópica. Este trastorno se manifiesta en los primeros meses de vida como eritema generalizado y descamación. El tronco y los miembros muestran eritema difuso y lesiones hiperqueratósicas serpiginosas, policíclicas y migratorias superpuestas (fig. 658-8), algunas de ellas con un borde doble característico de las escamas. En las fosas antecubital y poplítea tiende a persistir la hiperqueratosis y la liquenificación. En la cara y el cuero cabelludo persisten el eritema y la descamación. Se han descrito varias alteraciones del tallo piloso en los pacientes con síndrome de Netherton, la más frecuentemente es la tricorrexis invaginada.

La ictiosis aparece en los primeros 10 días de vida y puede ser especialmente intensa alrededor de los ojos, la boca y la zona perineal. La eritrodermia se intensifica a menudo tras las infecciones. Los lactantes pueden tener retraso del crecimiento, infecciones bacterianas y candidiásicas recurrentes, elevación de las cifras séricas de inmunoglobulina (Ig) E y deshidratación hipernatrémica. Las manifestaciones alérgicas más frecuentes consisten en urticaria, angioedema, dermatitis atópica y asma. El pelo del cuero cabelludo es ralo y corto, y se rompe fácilmente (fig. 658-9); las cejas, las pestañas y el vello corporal también son anómalos. Las anomalías características del pelo pueden identificarse mediante microscopia óptica; en el recién nacido, la anomalía se identifica mejor en el pelo de la ceja.

Figura 658-8 Lesiones hiperqueratósicas, eritematosas, serpiginosas en la ictiosis lineal circunfleja.

Figura 658-9 Pelo muy corto en el cuero cabelludo y escamas gruesas en el síndrome de Netherton.

Tratamiento
Debido a la naturaleza inflamatoria de la enfermedad cutánea, los antihistamínicos orales y los corticoides tópicos, de igual forma que se utilizan en la dermatitis atópica, son útiles en el síndrome de Netherton.

Síndrome de Refsum
Véanse los capítulos 86.2 y 613.5.

Etiología y patogenia
Existen dos tipos de síndrome de Refsum. La forma clásica es autosómica recesiva y está causada por mutaciones en el gen *PAHX* que provocan un aumento del ácido fitánico. Las formas infantiles del síndrome de Refsum también se heredan de forma autosómica recesiva y están producidas por mutaciones en los genes *PEX1, PEX2* o *PEX26.* Son trastornos peroxisomales que conducen a un aumento de los ácidos grasos de cadena muy larga, ácido dihidroxicolestanoico y trihidroxicolestanoico, ácido pipecólico y ácido fitánico.

Manifestaciones clínicas
El síndrome de Refsum es una enfermedad multisistémica que se torna sintomática en la segunda o tercera década de la vida. La ictiosis puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ser generalizada, es relativamente leve y se parece a la ictiosis vulgar; también puede estar localizada en las palmas y las plantas. Las características más importantes son polineuritis crónica con parálisis progresiva y ataxia, retinitis pigmentaria, anosmia, sordera, anomalías óseas y alteraciones electrocardiográficas. Esta enfermedad se diagnostica mediante el análisis de los lípidos de la sangre o la piel, que muestra unas concentraciones elevadas de ácido fitánico.

La forma infantil comienza de manera precoz, y además de los cambios que se ven en la forma clásica, los pacientes presentan hepatomegalia, alteración en el perfil de los ácidos biliares, retraso psicomotor y alteraciones cognitivas.

Tratamiento

El ácido fitánico deriva exclusivamente de la clorofila de la dieta. La dieta exenta de alimentos con este ácido de por vida conlleva una mejoría clínica en el síndrome de Refsum clásico.

Condrodisplasia punteada

Véase el capítulo 86.2.

Etiología y patogenia

La condrodisplasia punteada (CDP) es una enfermedad clínica y genéticamente heterogénea. La forma mejor caracterizada es la CDP dominante ligada al cromosoma X, también conocida como **síndrome de Conradi-Hünermann.** También hay una forma recesiva ligada al cromosoma X debida a mutaciones en el gen *ARSE*. La condrodisplasia rizomiélica punteada tipo 1 es un trastorno autosómico recesivo debido a mutaciones en el gen *PEX7,* que codifica el receptor peroxisomal de señalización tipo 2 *(PTS2)*. La CDP puede estar provocada también por el déficit materno de vitamina K o por teratogenia por warfarina.

Manifestaciones clínicas

Este grupo heterogéneo de enfermedades se caracteriza por ictiosis y anomalías óseas. Casi todos los pacientes con la variante dominante ligada al cromosoma X y aproximadamente el 25% de los afectados por la recesiva presentan manifestaciones cutáneas, que oscilan desde una forma grave de eritema y descamación generalizados hasta una hiperqueratosis leve. La **condrodisplasia rizomiélica punteada** se asocia a cataratas, hipertelorismo, atrofia del nervio óptico, acortamiento desproporcionado de la zona proximal de las extremidades, retraso psicomotor, retraso del crecimiento y espasticidad; la mayor parte de los pacientes afectados muere en la infancia. Los pacientes con la forma dominante ligada al cromosoma X tienen un acortamiento variable y asimétrico de las extremidades y una erupción ictiosiforme característica al nacer. Siguiendo un patrón arremolinado se distribuyen por todo el cuerpo unas placas queratinizadas, firmemente adheridas, gruesas y amarillentas. La erupción se resuelve durante la lactancia y puede reemplazarse por una atrofodermia folicular o una alopecia parcheada.

Otras características adicionales, presentes en todas las variantes, son las cataratas y las anomalías faciales con nariz en silla de montar y prominencia frontal. El defecto patognomónico, que se denomina **condrodisplasia punteada,** consiste en la existencia de un punteado epifisario en el esqueleto cartilaginoso. Este defecto, que se ve en diferentes contextos y enfermedades hereditarias, se asocia a menudo a defectos de los peroxisomas y en la síntesis del colesterol, y desaparece aproximadamente a los 3-4 años de edad.

OTROS SÍNDROMES CON ICTIOSIS

Otros síndromes raros que cursan con ictiosis como característica constante son: la queratitis con ictiosis y sordera (**síndrome KID,** gen de la conexina 26), la ictiosis con pelo defectuoso que presenta un patrón en banda bajo la luz polarizada y un bajo contenido en azufre **(tricotiodistrofia),** numerosos defectos de la sulfatasa, enfermedad por depósito de lípidos neutros con ictiosis (**síndrome de Chanarin-Dorfman,** gen *CGI58*) y **síndrome CHILD** (fig. 658-10; hemidisplasia congénita con eritrodermia ictiosiforme y defectos de las extremidades; gen *NSDHL*).

Queratodermia palmoplantar

La hiperqueratosis excesiva de las palmas y las plantas puede aparecer como una manifestación localizada o generalizada de una enfermedad cutánea hereditaria congénita o ser consecuencia de trastornos cutáneos

Figura 658-10 Extremidad displásica y erupción ictiosiforme en el síndrome CHILD (hemidisplasia congénita con eritrodermia ictiosiforme y defectos de extremidades).

Figura 658-11 Queratodermia palmar con cambios epidermolíticos en la biopsia.

crónicos como psoriasis, eczema, pitiriasis rubra pilaris, lupus eritematoso o síndrome de artritis postinfecciosa.

Hiperqueratosis palmoplantar difusa (Unna-Thost, Vorner)

Los tipos Unna-Thost y Vorner de QPP, aunque clínicamente son inseparables, se consideraban como dos entidades distintas. Se distinguían histológicamente por la presencia (tipo Vorner) o ausencia (tipo Unna-Thost) de hiperqueratosis epidermolítica. Forman parte del espectro de una misma enfermedad, producida por mutaciones en la queratina (genes *KRT1* y *KRT9*). Es una enfermedad autosómica dominante que aparece en los primeros meses de vida con un eritema que progresa gradualmente para formar placas hiperqueratósicas, descamativas y de bordes bien definidos en las palmas (fig. 658-11) y las plantas. Los bordes de las placas a menudo permanecen enrojecidos; las placas se pueden extender a lo largo de las caras laterales de las manos y los pies y sobre la zona dorsal de las muñecas y los talones. Suele haber hiperhidrosis, pero el pelo, los dientes y las uñas son normales. Las formas estriadas (genes *KRT1, DSP, DSG1*) y punteadas de hiperqueratosis palmar y plantar representan entidades distintas.

Mal de Meleda (gen *SLURP-1*)

El mal de Meleda es una rara enfermedad autosómica recesiva de evolución progresiva que se caracteriza por la aparición de eritema y escamas gruesas en las palmas, los dedos de las manos, las plantas y las caras flexoras de las muñecas, las rodillas y los codos. También puede haber hiperhidrosis, engrosamiento ungueal o coiloniquia y eczema.

booksmedicos.org

Queratodermia palmoplantar de Vohwinkel (queratodermia mutilante)

La QPP de Vohwinkel es una enfermedad autosómica dominante progresiva con hiperqueratosis en panal de abeja en las palmas y las plantas (respetando los surcos); queratosis en forma de estrella de mar y lineal en el dorso de las manos, los dedos, los pies y las rodillas, y constricciones de los dedos semejantes al ainhum, que a veces condicionan autoamputaciones. Esta enfermedad puede cursar con grados variables de alopecia. Se han identificado dos formas. La QPP de Vohwinkel con ictiosis se debe a mutaciones en el gen de la loricrina, y la QPP de Vohwinkel con hipoacusia se debe a mutaciones en el gen de la conexina 26.

Síndrome de Papillon-Lefèvre (gen de la catepsina C)

El síndrome de Papillon-Lefèvre es una forma autosómica recesiva de hiperqueratosis eritematosa de las palmas y las plantas, que a veces, en las etapas tardías de la infancia, se extiende a la zona dorsal de las manos y los pies, los codos y las rodillas. La QPP puede ser difusa, estriada o punteada. Este síndrome se caracteriza por inflamación periodontal que conlleva la pérdida de los dientes a la edad de 4-5 años si no se trata.

Otros síndromes

La queratodermia de las palmas y las plantas también es característica de algunas variantes de ictiosis y displasia ectodérmica. El **síndrome de Richner-Hanhart** es una queratodermia palmoplantar focal autosómica recesiva que cursa con úlceras corneales, deterioro mental progresivo y una deficiencia de la tirosina aminotransferasa, que produce tirosinemia. La **paquioniquia congénita** se transmite con carácter autosómico dominante con expresividad variable. La forma tipo I clásica **(síndrome de Jadassohn-Lewandowski),** se debe a mutaciones en el gen de la queratina 16. Las principales características de este síndrome consisten en onicogrifosis, QPP, hiperqueratosis folicular, en especial en los codos y las rodillas, y leucoqueratosis oral. La distrofia ungueal es el rasgo más llamativo y puede estar presente al nacer o aparecer en las primeras etapas de la vida. Las uñas son gruesas y tubulares y se proyectan hacia arriba en su borde libre para formar un techo cónico sobre una masa subungueal de restos queratósicos. La inflamación repetida ocasiona un desprendimiento de la uña. La característica más constante en estos pacientes es la queratodermia de las palmas y las plantas. Otras manifestaciones asociadas son la hiperhidrosis y la formación de ampollas y erosiones en las palmas y las plantas. Algunos pacientes presentan un defecto selectivo de la inmunidad celular relacionado con el reconocimiento y procesamiento de *Candida*. En algunas ocasiones resulta útil extirpar quirúrgicamente las uñas y la matriz ungueal.

Tratamiento

El tratamiento de la QPP es el mismo con independencia de la etiología. En los casos leves el tratamiento con emolientes puede ser suficiente. Los agentes queratolíticos, como las cremas de ácido salicílico, ácido láctico o urea pueden ser necesarios. Los retinoides orales son el tratamiento de elección para los casos graves que no responden al tratamiento tópico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **659**

Enfermedades de la dermis

Sheila S. Galbraith

QUELOIDE

Etiología y patogenia

Los queloides suelen ser consecuencia de traumatismos y son frecuentes tras perforaciones de las orejas, quemaduras, escaldaduras e intervenciones quirúrgicas. El queloide resultante es más grande que la zona de traumatismo cutáneo inicial. Algunos individuos están predispuestos a la formación de queloides. La tendencia familiar (dominante o recesiva) o la presencia de material extraño en las heridas parecen desempeñar algún papel etiopatogénico. *Los queloides son una característica poco frecuente del síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de Rubinstein-Taybi y la paquidermoperiostosis*. Los queloides aparecen como resultado de la curación anormal de una herida con formación de fibrosis, debido a que el tejido de reparación y los mecanismos de control y regulación de la regeneración se han perdido. La producción de colágeno es 20 veces superior a la que se observa en la cicatrización normal y la proporción de colágeno I/colágeno III es anormalmente elevada. En los queloides, los valores tisulares del factor de crecimiento tumoral β (TGF-β) y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) están aumentados; los fibroblastos son más sensibles a sus efectos y hay una disminución de su tasa de degradación.

Figura 659-1 Queloide en el lóbulo de la oreja tras la perforación de la misma.

Manifestaciones clínicas

Un *queloide* es un crecimiento de tejido conjuntivo bien delimitado, denso y benigno que se forma en la dermis tras un traumatismo. Las lesiones son firmes, elevadas, rosadas y de consistencia elástica; en ocasiones son dolorosas o pruriginosas. Las localizaciones predilectas son la cara, los lóbulos de las orejas (fig. 659-1), el cuello, los hombros, la zona superior del tronco, el esternón y la parte distal de las extremidades inferiores. Tanto en los queloides como en las cicatrices hipertróficas el colágeno nuevo se sintetiza durante un período más prolongado que en las heridas que cicatrizan con normalidad.

Histología

Un queloide consiste en fibras de colágeno hialinizado dispuestas en remolinos y entrelazadas.

Diagnóstico diferencial

Los queloides deben diferenciarse de las *cicatrices hipertróficas,* que permanecen limitadas al lugar de lesión y experimentan una involución gradual con el tiempo.

Tratamiento

Los queloides de poco tiempo de evolución pueden disminuir de tamaño cuando se inyecta una suspensión de triamcinolona intralesional (10-40 mg/ml) cada 4 semanas. A veces se precisa una mayor concentración de la suspensión. Los queloides de gran tamaño o de evolución prolongada pueden requerir una escisión quirúrgica seguida de inyecciones intralesionales de corticoides. La extirpación aislada está contraindicada debido al riesgo de recurrencia en la misma localización, aunque los queloides del lóbulo de la oreja responden bien a la extirpación quirúrgica, los vendajes compresivos y los corticoides intralesionales. Algunos pacientes mejoran con la aplicación de parches con gel de silicona sobre el queloide varias horas al día durante unas semanas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dyer JA, Spraker M, Williams M: Care of the newborn with ichthyosis, *Dermatol Ther* 26(1):1-15, 2013.

Fischer J: Autosomal recessive congenital ichthyosis, *J Invest Dermatol* 129:1319-1321, 2009.

Hernández-Martin A, Aranegui B, Martin-Santiago A, et al: A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris, *J Am Acad Dermatol* 69(4):544-549, 2013.

Lai-Cheong JE, Elias PM, Paller AS: Pathogenesis-based therapies in ichthyoses, *Dermatol Ther* 26(1):46-54, 2013.

Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al: Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009, *J Am Acad Dermatol* 63(4):607-641, 2010.

Rajopat S, Moss C, Mellerio J, et al: Harlequin ichthyosis: a review of clinical and molecular findings in 45 cases, *Arch Dermatol* 147:681-686, 2011.

Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, et al: Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease, *J Cell Sci* 122(Pt 9):1285-1294, 2009.

Thyssen JP, Godoy-Gijon E, Elias PM: Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease, *Br J Dermatol* 168(6):1155-1166, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 659-2 Estrías en la espalda de un adolescente.

Figura 659-3 Lesión anular con borde papuloso elevado y centro hundido, característica del granuloma anular.

ESTRÍAS CUTÁNEAS POR DISTENSIÓN

Etiología y patogenia

La formación de estrías es frecuente en la adolescencia. Las causas más habituales son el crecimiento rápido, el embarazo, la obesidad, la enfermedad de Cushing y el tratamiento prolongado con corticoides. La patogenia es desconocida, pero se piensa que el proceso fundamental es debido a una alteración de las fibras elásticas.

Manifestaciones clínicas

Se trata de bandas delgadas, deprimidas y eritematosas de piel atrófica que se tornan finalmente en plateadas, opalescentes y lisas. Aparecen con mayor frecuencia en las zonas sometidas a distensión, como la región lumbar (fig. 659-2), los glúteos, los muslos, las mamas, el abdomen y los hombros.

Diagnóstico diferencial

Las estrías por distensión se parecen a las cicatrices atróficas.

Tratamiento

No hay estudios controlados sobre el tratamiento de las estrías; sin embargo, éstas tienden espontáneamente a hacerse menos llamativas con el transcurso del tiempo.

ATROFIA INDUCIDA POR CORTICOIDES

Etiología y patogenia

El tratamiento con corticoides, tanto por vía tópica como oral, origina atrofia cutánea. Esto es especialmente frecuente cuando se utilizan corticoides tópicos de potencia elevada o muy elevada bajo oclusión o en zonas intertriginosas durante períodos prolongados. Existe una disminución del crecimiento de los queratinocitos, pero la maduración epidérmica se encuentra acelerada, lo cual provoca adelgazamiento de la epidermis y del estrato córneo. También se encuentran disminuidos el crecimiento y la función de los fibroblastos, lo cual desencadena cambios en la dermis. El mecanismo supone la inhibición de la síntesis del colágeno de tipo I, otras proteínas no colágenas y el contenido total de proteínas de la piel, y una reducción progresiva de los proteoglucanos y glucosaminoglucanos dérmicos.

Manifestaciones clínicas

La piel afectada es delgada, frágil, lisa y semitransparente, con telangiectasias, venas prominentes y pérdida de las marcas cutáneas normales.

Histología

En el estudio histopatológico se advierte un adelgazamiento de la epidermis. Los espacios entre las fibras de colágeno y las elásticas son más pequeños, lo que da lugar a una dermis más compacta pero adelgazada.

Tratamiento

El mejor tratamiento es la prevención, haciendo un uso correcto de los corticoides tópicos para evitar sus efectos adversos.

GRANULOMA ANULAR

Etiología y patogenia

La etiología del granuloma anular es desconocida. Algunos casos, en especial la forma generalizada, se asocian a diabetes mellitus o a uveítis anterior. Sin embargo, la mayoría de los casos aparece en niños sanos.

Manifestaciones clínicas

Es una dermatosis frecuente que aparece predominantemente en niños y adultos jóvenes. Los niños afectados suelen estar sanos. Las lesiones típicas surgen como pápulas eritematosas, firmes y de superficie lisa. Crecen gradualmente y forman placas anulares, con un borde papuloso y una zona central normal, ligeramente atrófica o con alteraciones de la coloración de hasta varios centímetros de diámetro. Las lesiones aparecen en cualquier localización corporal, pero las mucosas están respetadas. Las localizaciones preferentes son el dorso de las manos (fig. 659-3) y los pies. La forma papulosa diseminada es rara en los niños. El granuloma anular subcutáneo suele aparecer en el cuero cabelludo y las extremidades, sobre todo en la zona pretibial. Estas lesiones consisten en nódulos firmes, normalmente indoloros a la palpación y del color de la piel normal. El granuloma anular perforante se caracteriza por la aparición de un centro amarillento en algunas de las lesiones papulosas superficiales como resultado de la eliminación transepidérmica del colágeno alterado.

Diagnóstico diferencial

Las lesiones anulares se confunden a menudo con la tiña corporal debido al borde de avance elevado. Se diferencian en que no hay descamación. Otra variante del trastorno, las lesiones papulosas, se parecen a los nódulos reumatoides, en especial cuando se encuentran agrupadas en los dedos y los codos.

Histología

Las lesiones del granuloma anular constan de un granuloma con una zona central de colágeno necrótico, depósitos de mucina y un infiltrado periférico en empalizada de linfocitos, histiocitos y células gigantes de cuerpo extraño. Este patrón recuerda al de la necrobiosis lipoídica y el nódulo reumatoide, aunque algunas diferencias sutiles permiten su distinción.

Tratamiento

Las lesiones persisten durante meses o años y lo habitual es que tenga lugar una resolución espontánea sin lesiones residuales; el 50% de las lesiones desaparece antes de 2 años. La aplicación de un corticoide tópico de potencia elevada o muy elevada o de inyecciones intralesionales de corticoides (5-10 mg/ml) acelera la involución; sin embargo, también es habitual adoptar una actitud expectante.

NECROBIOSIS LIPOÍDICA

Etiología y patogenia

La causa de la necrobiosis lipoídica es desconocida, pero entre el 50% y el 75% de los pacientes presenta **diabetes mellitus;** la necrobiosis lipoídica sólo aparece en el 0,3% de todos los diabéticos.

booksmedicos.org

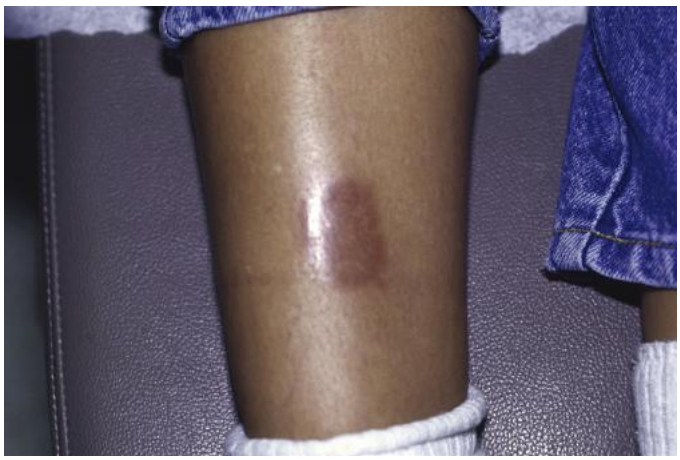

Figura 659-4 Placa esclerótica amarillenta de la necrobiosis lipoídica en la región pretibial.

Figura 659-5 Placa perivaginal de color marfil con hemorragia.

Manifestaciones clínicas

Esta enfermedad se manifiesta con pápulas eritematosas que evolucionan a placas escleróticas, de forma irregular y bordes bien delimitados, amarillentas, con telangiectasias centrales y un borde violáceo. Es frecuente la aparición de descamación, costras y úlceras. Las lesiones surgen con mayor frecuencia en las regiones pretibiales (fig. 659-4). Lo habitual es que una lesión dada se extienda lentamente a lo largo de los años, si bien puede haber períodos prolongados de latencia o curación completa con formación de cicatrices.

Histología

En toda la piel se aprecian zonas mal definidas de colágeno necrobiótico, aunque fundamentalmente en la dermis inferior, que se asocian a depósitos de mucina. Alrededor de las zonas de colágeno desordenadas hay un infiltrado granulomatoso linfohistiocítico dispuesto en empalizada. Algunas lesiones son característicamente más granulomatosas, con zonas limitadas de necrobiosis del colágeno.

Diagnóstico diferencial

La necrobiosis lipoídica se debe diferenciar clínicamente de los xantomas, la morfea, el granuloma anular, el eritema nodoso y el mixedema pretibial.

Tratamiento

Las lesiones persisten a pesar del buen control de la diabetes y pueden mejorar mínimamente tras la aplicación tópica de esteroides de alta potencia o la inyección local de corticoides. También se ha utilizado la pentoxifilina.

LIQUEN ESCLEROSO

Etiología y patogenia

La etiología del liquen escleroso es desconocida. Varios estudios han identificado la presencia de autoanticuerpos contra la glucoproteína de la matriz proteica extracelular 1 (ECM-1). Sin embargo, aún está investigándose el papel exacto de estos anticuerpos.

Manifestaciones clínicas

El liquen escleroso se presenta inicialmente como pápulas de color marfil, brillantes e induradas, a menudo con un halo violáceo. La superficie muestra orificios de los conductos pilosebáceos o de las glándulas sudoríparas muy dilatados, que a menudo contienen tapones córneos amarillentos o pardos. Las pápulas confluyen para formar placas irregulares de tamaño variable, que pueden presentar ampollas hemorrágicas en sus bordes. En los estadios avanzados, la atrofia da lugar a una placa deprimida con una superficie arrugada. Esta enfermedad aparece con mayor frecuencia en las niñas que en los niños. Las localizaciones predilectas en las niñas son la piel vulvar (fig. 659-5), perianal y perineal. Cuando la afectación es extensa aparece una placa atrófica y esclerótica en forma de reloj de arena, que puede originar un estrechamiento de los labios y una estenosis del introito. En alrededor del 20% de los casos la secreción vaginal precede a las lesiones vulvares. En los niños se ven afectados con frecuencia el prepucio y el pene, y se asocia habitualmente a fimosis; la mayoría de los niños con esta enfermedad no están circuncidados. Otras localizaciones a menudo afectadas son la zona superior del tronco, el cuello, las axilas, las caras flexoras de las muñecas y zonas en torno al ombligo y los ojos. El prurito puede ser intenso.

Diagnóstico diferencial

En los niños, el liquen escleroso se confunde con frecuencia con la morfea focal (v. cap. 160), con la que puede coexistir. En la zona genital puede atribuirse erróneamente a malos tratos sexuales.

Histología

La biopsia resulta diagnóstica, ya que revela hiperqueratosis con tapones foliculares, degeneración hidrópica de la capa de células basales, un infiltrado linfocítico dérmico en banda, colágeno homogeneizado y adelgazamiento de las fibras elásticas en la dermis superior.

Tratamiento

El liquen escleroso vulvar que aparece en la infancia con frecuencia mejora durante la pubertad pero no suele desaparecer, y los síntomas pueden reaparecer a lo largo de la vida. Es necesario el seguimiento a largo plazo por riesgo de carcinoma espinocelular. Los corticoides tópicos superpotentes mitigan el prurito y favorecen la desaparición de las lesiones, incluidas las de la zona genital. También se han empleado preparaciones tópicas de tacrolimús y pimecrolimús. Se desconoce cómo la respuesta al tratamiento afecta al riesgo de malignidad a largo plazo.

MORFEA

Etiología y patogenia

La morfea es un trastorno esclerosante de la dermis y el tejido celular subcutáneo de causa desconocida.

Manifestaciones clínicas

La morfea se caracteriza por áreas de eritema circunscrito, solitario, múltiple o lineal, que evolucionan a placas induradas, escleróticas y atróficas (fig. 659-6) con curación posterior con cambios de la pigmentación. Aparece con más frecuencia en niñas. Los tipos más comunes de morfea son en placas y lineal. Puede afectar a cualquier parte de la superficie cutánea. Cuando está limitada a la región frontal del cuero cabelludo, la frente y la línea media facial en forma de banda lineal se denomina **en golpe de sable.** Cuando se localiza en una mitad de la cara se llama **atrofia hemifacial progresiva.** Estas formas de morfea conducen a un mal pronóstico porque se asocian a atrofia musculoesquelética, la cual puede ser estéticamente desfigurante. La morfea lineal que aparece sobre regiones articulares puede producir limitación a la movilidad (fig. 659-7). La morfea panesclerótica es una variable grave y discapacitante poco frecuente.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la morfea incluye el granuloma anular, la necrobiosis lipoídica, el liquen escleroso y el estadio tardío de la enfermedad de Lyme (acrodermatitis crónica atrófica).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 659-6 Placa hiperpigmentada eritematosa en una morfea incipiente.

Figura 659-7 Morfea lineal con afectación del tobillo.

Histología
En la morfea se observan engrosamiento y esclerosis de la dermis con degeneración del colágeno.

Tratamiento
La morfea tiene tendencia a persistir, con una expansión gradual durante 3-5 años hasta que cesa espontáneamente la fase inflamatoria. En las formas menos graves de la enfermedad se ha utilizado el calcipotrieno tópico asociado o no a corticoides tópicos de potencia elevada o muy elevada o a tacrolimús tópico. En las distintas formas de morfea lineal y morfea en placas grave, la fototerapia con radiación ultravioleta A-1 (UVA-1), o el metotrexato con o sin pulsos de glucocorticoides orales o intravenosos pueden frenar la progresión y acortar la evolución de la enfermedad. No hay estudios comparativos que orienten a una terapia de elección. En la morfea lineal que afecta a zonas articulares es necesaria la fisioterapia para mantener la movilidad articular. La alteración de la pigmentación que aparece tras la inflamación persiste durante años.

ESCLEREDEMA (ESCLEREDEMA DEL ADULTO, ESCLEREDEMA DE BUSCHKE)
Etiología y patogenia
La causa del escleredema es desconocida. Existen tres formas de la enfermedad. El tipo 1 (55% de los casos) está precedido por una enfermedad febril, a menudo relacionada con una infección de vías respiratorias altas o bajas (sobre todo estreptocócica). El tipo 2 (25%) se asocia a paraproteinemias, como el mieloma múltiple. El tipo 3 (20%) aparece en pacientes con diabetes mellitus.

Manifestaciones clínicas
El 50% de los pacientes con escleredema tiene menos de 20 años y casi siempre desarrolla el tipo 1. El inicio del tipo 1 es súbito, con un edema indurado en la cara y el cuello que se propaga rápidamente hacia el tórax y los brazos con una distribución en jersey; el abdomen y las extremidades inferiores suelen estar respetados. La cara adquiere un aspecto céreo, semejante a una máscara. Las zonas afectadas están induradas y leñosas al tacto, no dejan fóvea y no están bien delimitadas de la piel normal. La piel que la recubre presenta un color normal y no es atrófica.

La instauración de los tipos 2 y 3 de escleredema puede ser insidiosa. La afectación sistémica es infrecuente, pero suele asociarse a los tipos 2 y 3 y consiste en engrosamiento de la lengua, disartria, disfagia, disminución del movimiento ocular y articular y derrame pleural, pericárdico y peritoneal. También se han constatado alteraciones electrocardiográficas. Las pruebas de laboratorio no resultan útiles.

Diagnóstico diferencial
El escleredema debe distinguirse de otros cuadros como esclerodermia (v. cap. 160), morfea, mixedema, triquinosis, dermatomiositis, esclerema neonatal y necrosis de la grasa subcutánea.

Histología
La biopsia cutánea revela un aumento del grosor dérmico como resultado de la presencia de haces de colágeno hinchados y homogéneos, separados entre sí por grandes espacios interfibrosos. En la dermis se identifican mayores cantidades de mucopolisacáridos mediante tinciones especiales.

Tratamiento
En el tipo 1 de escleredema la fase activa de la enfermedad dura entre 2 y 8 semanas; la resolución espontánea y completa suele tener lugar al cabo de 6 meses a 2 años. Es raro que haya brotes recurrentes. Los tipos 2 y 3 tienen un curso lentamente progresivo. No existe un tratamiento específico.

PROTEINOSIS LIPOIDEA (ENFERMEDAD DE URBACH-WIETHE, HIALINOSIS CUTÁNEA Y MUCOSA)
Etiología y patogenia
La proteinosis lipoidea es una enfermedad autosómica recesiva que se produce por mutaciones en el gen *ECM-1,* que codifica la proteína ECM-1 (proteína de la matriz extracelular). Esta proteína tiene un papel funcional en la organización estructural de la dermis por su unión al perlecán, la metaloproteasa de la matriz (MMP) 9 y la fibulina. La patogenia supone una infiltración de material hialino en la piel, la cavidad oral, la laringe y los órganos internos.

Manifestaciones clínicas
La proteinosis lipoidea puede ser apreciada inicialmente durante la lactancia en forma de ronquera. Las lesiones cutáneas aparecen durante la infancia y son pápulas y nódulos amarillentos que confluyen para formar placas. En los bordes de los párpados aparecen nódulos perlados que constituyen la manifestación clínica más característica. Las lesiones aparecen también en la cara, los antebrazos, el cuello, los genitales, el dorso de los dedos y el cuero cabelludo, donde originan una alopecia parcheada. Se encuentran depósitos similares en los labios, bajo la superficie de la lengua, el istmo de las fauces, la úvula, la epiglotis y las cuerdas vocales. La lengua aumenta de tamaño y se nota dura a la palpación. Los pacientes pueden ser incapaces de sacar la lengua. En la cara surgen cicatrices atróficas similares a las de la viruela. En los lugares de fricción, como los codos y las rodillas, se observan nódulos hipertróficos e hiperqueratósicos; las palmas pueden estar engrosadas de forma difusa. La enfermedad progresa hasta el comienzo de la vida adulta, pero el pronóstico es bueno. Aunque no está siempre presente, un dato patognomónico consiste en la calcificación simétrica de las zonas laterales de la silla turca en la región temporal media, que es identificable en las radiografías. La afectación de la laringe conlleva un compromiso respiratorio, en especial durante la lactancia, y puede precisar una traqueostomía. Entre las anomalías asociadas figuran alteraciones de la dentición, epilepsia y parotiditis recurrente como consecuencia de la infiltración del conducto de Stenon. Puede afectar casi a cualquier órgano.

Histología
El patrón histológico distintivo de la proteinosis lipoidea incluye una dilatación de los vasos sanguíneos dérmicos y un infiltrado de material

booksmedicos.org

hialino extracelular, eosinófilo y homogéneo a lo largo de las paredes capilares y en torno a las glándulas sudoríparas. El engrosamiento de la dermis se debe al depósito, en la zona superior de la dermis, de material hialino dispuesto en haces homogéneos. El infiltrado parece contener tanto lípidos como mucopolisacáridos.

Tratamiento
No existe un tratamiento específico.

ATROFIA MACULAR (ANETODERMIA)
Etiología y patogenia
La anetodermia se caracteriza por zonas bien delimitadas de piel laxa asociadas a una pérdida de sustancia dérmica. Esta enfermedad puede no relacionarse con un trastorno subyacente (atrofia macular primaria) o aparecer después de procesos cutáneos inflamatorios. La atrofia macular secundaria se puede deber a la destrucción directa de la elastina de la piel o elastólisis con base inmunológica, especialmente a la presencia de anticuerpos antifosfolípido, que se relacionan con trastornos autoinmunes. En estos casos, la elastólisis puede estar causada por la liberación de elastasas por las células inflamatorias.

Manifestaciones clínicas
Las lesiones tienen un tamaño variable de 0,5 a 1 cm de diámetro y, cuando son inflamatorias, pueden ser eritematosas en su inicio. Posteriormente se convierten en zonas adelgazadas, arrugadas y de coloración blanco-azulada o hipopigmentadas. Las lesiones a menudo hacen prominencia a modo de bolsas que, a la palpación, se introducen en el tejido celular subcutáneo debido a la atrofia dérmica. Las localizaciones predilectas son el tronco, los muslos, los brazos y, con menor frecuencia, el cuello y la cara. Las lesiones no se modifican a lo largo de la vida; a menudo continúan apareciendo nuevas lesiones durante años.

Histología
En el estudio histopatológico, todos los tipos de atrofia macular muestran una pérdida focal de tejido elástico, una alteración que puede no apreciarse a no ser que se utilicen tinciones especiales.

Diagnóstico diferencial
Las lesiones de anetodermia a veces simulan a las de la morfea, el liquen escleroso, la hipoplasia dérmica focal, las cicatrices atróficas o las lesiones terminales de las enfermedades ampollosas crónicas.

Tratamiento
No existe tratamiento eficaz.

CUTIS LAXA (DERMATOMEGALIA, ELASTÓLISIS GENERALIZADA)
Etiología y patogenia
La cutis laxa abarca un grupo de enfermedades heterogéneas relacionadas con alteraciones en el tejido elástico. Puede presentar una herencia autosómica recesiva (tipo I: genes de la *fibulina 5* y la *fibulina 4* y tipo II: gen *ATP6V0A2*), autosómica dominante (genes de la *fibulina 5* y *elastina*), ligada al cromosoma X *(ATPasa transportadora-Cu^{2+}, alfa polipéptido)* o ser adquirida. Se han comunicado casos de cutis laxa adquirida después de procesos febriles, enfermedades cutáneas inflamatorias, como lupus eritematosos o eritema multiforme, amiloidosis, urticaria, angioedema y reacciones de hipersensibilidad a penicilina, así como en hijos de madres que recibieron penicilamina.

Manifestaciones clínicas
Puede haber pliegues generalizados de piel laxa o los cambios pueden ser leves y de extensión limitada, parecidos a la anetodermia. Los pacientes con cutis laxa grave tienen unos rasgos faciales característicos, entre los que se incluye un aspecto envejecido, una papada flácida (aspecto de sabueso) (fig. 659-8), una nariz aguileña con aletas nasales evertidas, una columela corta, un labio superior alargado y los párpados inferiores evertidos. La piel también es laxa en el resto del cuerpo y se asemeja a un traje mal ajustado. No se acompaña de hiperelasticidad ni de hipermovilidad de las articulaciones, como ocurre en el síndrome de Ehlers-Danlos. Muchos niños tienen un llanto ronco, probablemente debido a la laxitud de las cuerdas vocales. La resistencia a la tensión de la piel es normal.

Figura 659-8 Pliegues colgantes de piel en un lactante con cutis laxa.

La forma dominante de la enfermedad puede manifestarse a cualquier edad y suele ser benigna. Cuando está presente durante la lactancia se puede asociar a retraso del crecimiento intrauterino, laxitud ligamentosa y retraso en el cierre de las fontanelas. También se asocia a enfisema pulmonar y manifestaciones cardiovasculares leves. Los pacientes con la *forma recesiva* más habitual de la enfermedad son propensos a complicaciones graves, tales como hernias múltiples, prolapso rectal, atonía diafragmática, divertículos del aparato digestivo o genitourinario, cor pulmonale, enfisema, neumotórax, estenosis periférica de la arteria pulmonar y dilatación aórtica. Entre las características faciales cabe citar la inclinación inferior de las hendiduras palpebrales, una nariz ancha y plana y orejas grandes. También se puede asociar a anomalías óseas, caries dentales, retraso del crecimiento y retraso del desarrollo. A menudo la esperanza de vida está acortada.

También pueden observarse cambios cutáneos parecidos a la cutis laxa asociados a muchos otros síndromes como el síndrome de De Barsy, el síndrome de Lenz-Majewski, el enanismo hiperostótico, el síndrome SCARF (anomalías **e**squeléticas, **c**utis laxa craneostenótica, genitales **a**mbiguos, **r**etraso mental y anomalías **f**aciales), el síndrome de la piel arrugada y el síndrome de Costello.

Histología
En el estudio histológico el tejido elástico se encuentra reducido en la dermis, con fragmentación, distensión y agrupamiento de las fibras elásticas.

Tratamiento
El tratamiento de la cutis laxa es sintomático.

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS
El síndrome de Ehlers-Danlos (SED) engloba un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas del tejido conjuntivo. Los niños afectados parecen normales al nacer, pero aparece hiperelasticidad cutánea, fragilidad de la piel y los vasos sanguíneos, retraso en la cicatrización de las heridas e hipermovilidad articular (fig. 659-9). El defecto principal radica en una deficiencia cuantitativa del colágeno fibrilar. Otras características consisten en disfunción autónoma (tipos con hipermovilidad) caracterizados por dolor musculoesquelético recurrente o crónico, intolerancia ortostática, disfunción sudomotora y trastornos gastrointestinales (gastroparesia, diarrea, estreñimiento). Las características disautonómicas pueden exacerbarse por medicación vasoactiva. Además, los pacientes con SED muestran una mayor incidencia de malformaciones de Chiari de tipo 1, debido quizás a la hipermovilidad de las articulaciones occipitoatloidea y atloidoaxoidea o por un soporte de tejido conectivo deficiente. Los síntomas de impresión basilar derivados de la herniación pueden contribuir a la morbilidad del SED. En los pacientes con malformación de Chiari de tipo 1 puede presentar también siringomielia distal a la malformación. Las complicaciones pulmonares pueden consistir en neumotórax, hemoptisis, enfermedad pulmonar ampollosa y traqueomalacia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 659-9 Hiperextensibilidad articular en el síndrome de Ehlers-Danlos clásico.

Clasificación

El síndrome de Ehlers-Danlos se ha reclasificado en 6 formas clínicas y en un grupo no clasificado (tabla 659-1).

Clásico (genes *COL5A1, COL5A2, COL1A1;* antiguo SED tipo I-grave, SED tipo II-leve)

Esta enfermedad autosómica dominante se caracteriza por un parto prematuro secundario a rotura de membranas, hiperelasticidad y fragilidad cutánea, facilidad para la formación de equimosis, hipermovilidad articular generalizada y grave, escoliosis y prolapso de la válvula mitral. Los traumatismos insignificantes pueden originar heridas profundas, que dejan cicatrices anchas, atróficas y papiráceas. Otras manifestaciones cutáneas consisten en seudotumores moluscoides sobre los puntos de presión debido a la acumulación de tejido conjuntivo y pápulas piezogénicas (herniación grasa en la dermis) (fig. 659-10). La esperanza de vida no está acortada.

Hipermóvil (gen *COL3A1;* antiguo SED tipo III)

Es una enfermedad que se hereda de modo autosómico dominante y que se manifiesta como una hipermovilidad articular grave generalizada y manifestaciones cutáneas mínimas. El dolor musculoesquelético es frecuente y puede surgir una artrosis prematura.

Vascular (gen *COL3A1;* antiguo SED tipo IV-arterial equimótico)

Esta forma autosómica dominante muestra el mayor adelgazamiento dérmico de todas. Como consecuencia, la red venosa subyacente es muy notoria. La piel tiene una hiperextensibilidad mínima y las articulaciones no tienen exceso de movilidad, excepto, en algunos casos, durante la infancia. La morbilidad aumentada y la esperanza de vida acortada son consecuencia de la prematuridad, las equimosis extensas por traumatismos, la alta incidencia de queloides, la rotura intestinal, en especial del colon, la rotura uterina durante el embarazo, la rotura de los grandes vasos, la disección aórtica aneurismática y los accidentes cerebrovasculares. Se debe aconsejar evitar el embarazo y las actividades que producen un aumento de la presión intracraneal debido a una maniobra de Valsalva, tales como tocar la trompeta, así como disminuir los traumatismos cutáneos. El celiprolol, un antagonista β_1 y agonista β_2 (vasodilatador) puede reducir los accidentes vasculares.

Tabla 659-1 Síndrome de Ehlers-Danlos

TIPO	NOMBRE ANTERIOR	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS*	HERENCIA	OMIM†	DEFECTO MOLECULAR
Clásico	SED I y II	Hipermovilidad articular; hiperextensibilidad cutánea; cicatrices atróficas; piel lisa y aterciopelada; esferoides subcutáneos	AD	130000 130010	Estructura del colágeno de tipo V por mutaciones en *COL5A1, COL5A2*
Hipermovilidad	SED III	Hipermovilidad articular; cierta hiperextensibilidad cutánea, con o sin textura lisa y aterciopelada	AD AR	130020 225320	? Tenascina-X *(TNX)*
Vascular	SED IV	Piel delgada; facilidad para aparición de hematomas; nariz ceñida; acrogeria; rotura de arterias de calibre grande y mediano, útero e intestino grueso	AD	130050 (225350) (225360)	Déficit de colágeno de tipo III *(COL3A1)*
Cifoescoliótica	SED VI	Hipermovilidad articular; rotura progresiva congénita; escoliosis; fragilidad de esclerótica con rotura del globo ocular; fragilidad tisular, dilatación aórtica, PVM	AR	225400	Déficit de lisil hidroxilasa
Artrocalasis	SED VII A	Hipermovilidad articular grave, con subluxaciones, luxación congénita de cadera; hiperextensibilidad cutánea; fragilidad tisular	AD	130060	Ausencia de escisión del grupo amino terminal del procolágeno de tipo I por mutaciones en *COL1A1* o *COL1A2*
Dermatosparaxis	SED VII C	Fragilidad cutánea grave; disminución de la elasticidad cutánea; facilidad de aparición de hematomas; hernias; rotura prematura de membranas fetales	AR	225410	Ausencia de escisión del grupo amino terminal del procolágeno de tipo I por déficit de peptidasa
Tipos no clasificados	SED V	Rasgos clásicos	LX	305200	?
	SED VIII	Rasgos clásicos y enfermedad periodontal	AD	130080	?
	SED X	Rasgos clásicos leves, PVM	?	225310	?
	SED XI	Inestabilidad articular	AD	147900	?
	SED IX	Rasgos clásicos; cuernos occipitales	LX	309400	Alélico a síndrome de Menkes
	SED, forma progeroide	Rasgos clásicos y envejecimiento prematuro	AR	130700	Déficit de galactosiltransferasa I

*En orden de importancia diagnóstica.
†Entradas en Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). Disponible en: http://omim.org/
AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; LX, ligado al cromosoma X; PVM, prolapso de la válvula mitral; SED, síndrome de Ehlers-Danlos.
En Pyeritz RD: Inherited diseases of connective tissue. En Goldman L, Schafer AI, editores: Goldman's Cecil medicine, *24.ª ed., Filadelfia, 2012, Elsevier, tabla 268-2.*

booksmedicos.org

Figura 659-10 Pápulas piezogénicas en las caras mediales de los talones en un paciente de 41 años con síndrome de Ehlers-Danlos *(arriba)* y en su hija de 2 años *(abajo). (En Poppe H, Hamm H: Piezogenic papules in Ehlers-Danlos syndrome.* J Pediatr *163:1788,2013.)*

Cifoescoliosis (deficiencia de lisil hidroxilasa [gen *PLOD*]; antiguo SED tipo VI)

Los pacientes con este trastorno autosómico recesivo manifiestan hiperextensibilidad articular, hipotonía, cifoescoliosis, fragilidad corneal, hiperelasticidad cutánea y fragilidad ósea. El diagnóstico prenatal es posible mediante la determinación de la actividad de la lisil hidroxilasa en los amniocitos. El diagnóstico también se confirma al detectar un descenso de actividad de la lisil hidroxilasa en los cultivos de fibroblastos dérmicos.

Artrocalasia (gen *COLA1A*, tipo A; gen *COL1A2*, tipo B; antiguo SED tipo VIIA y artrocalasia múltiple congénita-B)

El tipo A es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por talla baja, hiperextensibilidad articular llamativa y luxaciones e hiperelasticidad y formación de equimosis moderadas en la piel. El tipo B se hereda con carácter autosómico dominante y se caracteriza por hiperelasticidad cutánea y una notable hipermovilidad articular.

Dermatosparaxis (peptidasa-*N* colágeno tipo 1; antiguo SED tipo VIIC)

Esta enfermedad autosómica recesiva incluye rotura prematura de las membranas, retraso en el cierre de las fontanelas, fragilidad y laxitud cutánea, facilidad para la formación de equimosis, retraso del crecimiento, extremidades cortas, hernia umbilical y cara característica con micrognatia, papada y párpados prominentes y tumefactos.

Diagnóstico diferencial

El síndrome de Ehlers-Danlos se ha confundido con la cutis laxa, pero las características de estas dos enfermedades son bastante diferentes. La piel de los pacientes con cutis laxa cuelga en pliegues redundantes, mientras que en el síndrome de Ehlers-Danlos es hiperextensible y retorna a su sitio cuando se estira. Debido a la marcada fragilidad cutánea en el síndrome de Ehlers-Danlos, los traumatismos leves producen equimosis, hemorragias y cicatrización defectuosa con cicatrices atróficas en papel de fumar, que son más notorias en la frente y las extremidades inferiores y sobre las zonas de presión. Las intervenciones quirúrgicas conllevan un gran riesgo y es habitual la dehiscencia de las heridas.

La hipermovilidad articular se aprecia en otros trastornos del tejido conjuntivo (fig. 659-11) y se puntúa de 1 a 9 según la escala de Beighton (tabla 659-2) y puede valorarse por la anamnesis (tabla 659-3).

La figura 659-12 muestra la metodología inicial para el diagnóstico del SED.

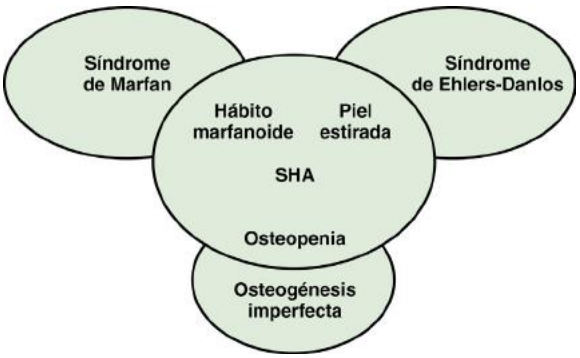

Figura 659-11 **Diagrama de Venn que ilustra las características solapadas entre los 4 trastornos congénitos del tejido conjuntivo.** El síndrome de hipermovilidad articular (SHA) mantiene una posición central compartiendo características con el síndrome de Marfan, la osteogénesis imperfecta y el síndrome de Ehlers-Danlos, y se considera una forma benigna vulgar de los 3 trastornos hereditarios del tejido conjuntivo «todo en uno». *(En Halim A, Grahame R: Joint hypermotility.* Best Pract Res Clin Rheumatol *17:989-1004, 2003, fig. 1.)*

Tabla 659-2 Escala de hipermovilidad de Beighton de nueve puntos

Capacidad para:	DERECHA	IZQUIERDA
1. Flexión dorsal pasiva de la quinta articulación metacarpofalángica hasta ≥90°	1	1
2. Oposición del pulgar hasta la cara volar del antebrazo homolateral	1	1
3. Hiperextensión del codo a ≥10°	1	1
4. Hiperextensión de la rodilla a ≥10°	1	1
5. Colocar las manos planas sobre el suelo sin doblar las rodillas	1	
	Total: 9	

Puede ganarse un punto para cada lado para las maniobras 1-4, de modo que la puntuación de hipermovilidad tendrá un máximo de 9 puntos si todo es positivo.
En Hakim A, Grahame R: Joint hypermobility. Best Pract Res Clin Rheumatol *17:989–1004, 2003, tabla 1.*

Tabla 659-3 Cuestionario de cinco preguntas para identificar hipermovilidad

1. ¿Puede (o ha podido) colocar sus manos planas sobre el suelo sin doblar las rodillas?
2. ¿Puede (o ha podido) doblar el pulgar para tocarse el antebrazo?
3. ¿Cuándo era niño entretenía a sus amigos contorneando su cuerpo en formas extrañas o podía abrirse de piernas por completo?
4. ¿Cuándo era niño o adolescente se luxó el hombro o la rótula en más de una ocasión?
5. ¿Se considera extremadamente flexible?

Una respuesta afirmativa en 2 o más de las preguntas sugiere hipermovilidad, con una sensibilidad del 80-85% y una especificidad del 80-90%.
En Hakim A, Grahame R: Joint hypermobility. Best Pract Res Clin Rheumatol *17:989–1004, 2003, tabla 3.*

SEUDOXANTOMA ELÁSTICO

Etiología y patogenia

El seudoxantoma elástico (SXE) es un trastorno primario del tejido elástico. Una clara mayoría de los casos son debidos a mutaciones en el gen *ABCC6*. La alteración principal en el SXE es una acumulación de tejido mineralizado en la piel, la membrana de Brunch de la retina y la pared vascular. Se ha sugerido la existencia de otras formas de SXE aunque es un tema en debate actualmente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

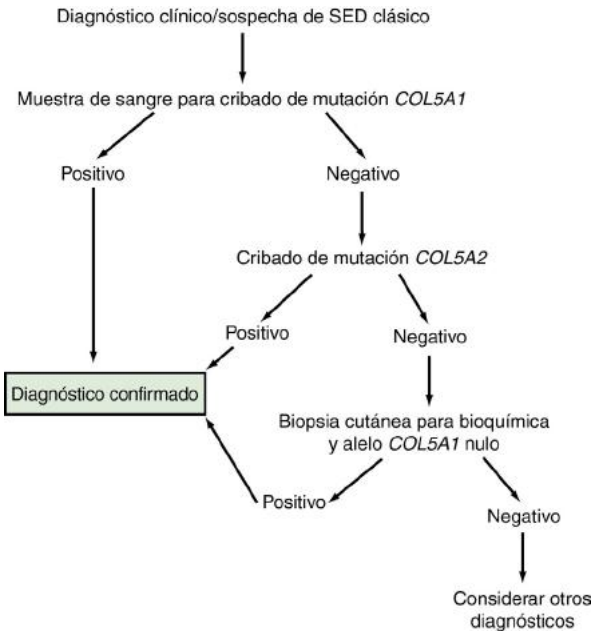

Figura 659-12 Diagrama de flujo para el diagnóstico del síndrome de Ehlers-Danlos de tipo clásico. *(En Paepe A, Malfait F: The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces.* Clin Genet *82:1-11, 2012, fig. 3.)*

Manifestaciones clínicas

La aparición de las manifestaciones cutáneas suele tener lugar durante la infancia, pero las alteraciones provocadas por las lesiones iniciales son sutiles y pueden pasar desapercibidas. Las **lesiones cutáneas abollonadas** características (en «**piel de pollo desplumado**») son pápulas amarillentas, de 1-2 mm de tamaño y asintomáticas, que se disponen siguiendo un patrón lineal o reticulado o confluyen en placas. Las localizaciones preferidas son las zonas de flexión del cuello (fig. 659-13), los pliegues axilares e inguinales, el ombligo, los muslos y las fosas antecubitales y poplíteas. Según las lesiones se tornan más pronunciadas, la piel adquiere una textura aterciopelada y cae en forma de pliegues laxos y sin elasticidad. La cara suele estar respetada. Las lesiones mucosas afectan a los labios, la cavidad bucal, el recto y la vagina. Los tejidos conjuntivos de las capas media e íntima de los vasos sanguíneos, la membrana de Bruch del ojo, el endocardio o el pericardio pueden verse afectados, lo que ocasiona alteraciones de la visión, estrías angioides en la membrana de Bruch, claudicación intermitente, oclusión cerebral y coronaria, hipertensión arterial y hemorragia digestiva, uterina o a partir de las mucosas. Las mujeres con SXE presentan un mayor riesgo de abortos durante el primer trimestre del embarazo. La afectación arterial se suele manifestar durante la vida adulta, aunque se han visto casos de claudicación y angina durante la infancia.

Anatomía patológica

El estudio histopatológico muestra fibras elásticas fragmentadas, tumefactas y agrupadas en los tercios medio e inferior de la dermis. Estas fibras son positivas para tinciones de calcio. El colágeno alrededor de las fibras elásticas anómalas está disminuido y separado en pequeñas fibras. La calcificación aberrante de las fibras elásticas de la lámina elástica interna de las arterias en el SXE produce un estrechamiento de la luz del vaso.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento eficaz, pero el láser puede contribuir a evitar las hemorragias retinianas. El uso de captadores de fosfato por vía oral se ha mostrado prometedor para disminuir la calcificación de las fibras elásticas.

ELASTOSIS PERFORANTE SERPIGINOSA

Etiología y patogenia

La elastosis perforante serpiginosa (EPS) se caracteriza por una extrusión de las fibras elásticas alteradas a través de la epidermis. La anomalía principal radica probablemente en la elastina dérmica, lo que provoca una respuesta celular que conlleva en último término la extrusión de las fibras elásticas anómalas.

Figura 659-13 Placa confluente de piel abollonada en el seudoxantoma elástico.

Manifestaciones clínicas

Es una enfermedad cutánea rara en la que aparecen pápulas queratósicas, firmes, de 1-3 mm de diámetro y del color de la piel, que se agrupan adoptando un patrón arqueado o anular en las zonas posterolaterales del cuello y las extremidades (fig. 659-14) y, en ocasiones, en la cara y el tronco. El inicio suele observarse en la infancia o la adolescencia. La pápula es una zona circunscrita de hiperplasia epidérmica que se comunica con la dermis subyacente por un conducto estrecho. Las fibras elásticas de la dermis superior, en especial de las papilas dérmicas, están aumentadas en cantidad y tamaño. Alrededor del 30% de los casos se asocia a osteogénesis imperfecta, síndrome de Marfan, SXE, SED, síndrome de Rothmund-Thomson, esclerodermia, acrogeria y síndrome de Down. También ha surgido en relación con el tratamiento con penicilamina.

Histología

La histopatología muestra una epidermis hiperplásica con extrusión de fibras elásticas anormales y un infiltrado linfocitario superficial.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EPS se realiza con la tiña corporal, el granuloma anular perforante, la colagenosis perforante reactiva, el liquen plano, la erupción serpiginosa y la poroqueratosis de Mibelli.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento eficaz; sin embargo, las lesiones son asintomáticas y desaparecen de forma espontánea.

COLAGENOSIS PERFORANTE REACTIVA

Etiología y patogenia

El proceso fundamental en la colagenosis perforante reactiva (CPR) es la eliminación transepidérmica del colágeno alterado. Se ha descrito una forma familiar autosómica recesiva.

Manifestaciones clínicas

La CPR suele aparecer en la primera infancia en forma de pequeñas pápulas en las zonas dorsales de las manos y los antebrazos, los codos, las rodillas y a veces en la cara y el tronco. A lo largo de varias semanas las pápulas aumentan de tamaño hasta alcanzar 5-10 mm, se tornan umbilicadas y aparecen tapones queratósicos en el centro (fig. 659-15). Cada lesión se cura espontáneamente en 2-4 meses, dejando una mácula hipopigmentada o una cicatriz. Las lesiones pueden recurrir en forma de brotes, presentar un fenómeno de Koebner lineal y aparecer en respuesta a temperaturas bajas o traumatismos superficiales, como abrasiones, picaduras de insectos y acné.

Histología

El colágeno de la dermis papilar se encuentra englobado por una proliferación de la epidermis en forma de copa. El cráter central contiene células inflamatorias picnóticas, así como restos queratínicos.

Diagnóstico diferencial

La EPS y la enfermedad de Kyle se asemejan a la CPR.

booksmedicos.org

Figura 659-14 Placa queratósica arqueada en la elastosis perforante serpiginosa.

Figura 659-15 Pápulas hiperqueratósicas de la colagenosis perforante reactiva.

Tratamiento

La CPR se resuelve espontáneamente en 6-8 semanas. Los retinoides tópicos favorecen la resolución del proceso.

XANTOMAS

Véase el capítulo 86.

ENFERMEDAD DE FABRY

Véase el capítulo 86.

MUCOPOLISACARIDOSIS

Véase el capítulo 88.

En varias de las mucopolisacaridosis aparece una piel gruesa, con falta de elasticidad y tosca, sobre todo en las extremidades, e hirsutismo generalizado como características típicas pero inespecíficas. Las telangiectasias en la cara, los antebrazos, el tronco y las piernas se han constatado en los síndromes de Scheie y Morquio. En algunos pacientes con enfermedad de Hunter surgen papulonódulos característicos de color marfil, firmes, con una superficie áspera y que se agrupan en placas simétricas en la zona superior del tronco (fig. 659-16), los brazos y los muslos. El inicio de estas lesiones infrecuentes tiene lugar durante la primera década de la vida y se ha comprobado su desaparición espontánea.

MASTOCITOSIS

Etiología y patogenia

El término mastocitosis engloba un espectro de enfermedades que oscilan desde nódulos cutáneos solitarios hasta una infiltración difusa de la piel asociada a afectación de otros órganos (tabla 659-4). Todas ellas se caracterizan por la presencia de agregados de mastocitos en la dermis. Existen 4 tipos de mastocitosis: mastocitoma solitario, urticaria pigmentosa (dos formas), mastocitosis cutánea difusa y telangiectasia macular eruptiva perstans. Las dos formas de urticaria pigmentosa son la variante de la infancia, que se resuelve sin secuelas, y la forma que se asocia a una mutación en el gen del factor de células precursoras (la más frecuente es la mutación del gen *D816V*) que puede comenzar en la infancia o en la edad adulta. El factor de células precursoras (factor de crecimiento de los mastocitos), que pueden secretan los queratinocitos, estimula la proliferación de los mastocitos y aumenta la síntesis de melanina por los melanocitos. Las manifestaciones locales y sistémicas de la enfermedad son consecuencia, al menos parcialmente, de la liberación de histamina y heparina de los gránulos de los mastocitos. Aunque los mastocitos contienen cantidades significativas de heparina, es raro que aparezcan alteraciones de la coagulación. La respuesta de enrojecimiento parece que está mediada por la prostaglandina D_2 vasodilatadora o sus metabolitos. Las concentraciones de triptasa sérica se encuentran elevadas a menudo.

Figura 659-16 Pápulas de color marfil en la zona superior del tronco en el síndrome de Hunter.

Tabla 659-4 Clasificación de la mastocitosis

Mastocitosis cutáneas:
1. Urticaria pigmentosa:
(a) Tipo infantil clásico
(b) Crónica con mutaciones del factor de células precursoras
2. Mastocitosis cutánea difusa
3. Mastocitoma cutáneo
4. Telangiectasia macular eruptiva perstans
Mastocitosis sistémica (sin enfermedad hematológica no derivada de mastocitos asociada o leucemia de mastocitos):
1. Mastocitosis sistémica de evolución lenta
2. Mastocitosis sistémica latente
Mastocitosis sistémica con hematológica no derivada de mastocitos asociada:
1. Síndrome mieloproliferativo
2. Síndrome mielodisplásico
3. Leucemia mieloide aguda
4. Linfoma no hodgkiniano
Mastocitosis sistémica agresiva
Leucemia de mastocitos
Sarcoma de mastocitos
Mastocitoma extracutáneo

Adaptada de Valent PHH, Li CY, Longley BJ y cols. World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues, *Lyon, Francia, 2001, IARC Press; y Carter MC, Metcalfe DD: Paediatric mastocytosis,* Arch Dis Child *86:315–319, 2002, tabla 3.*

Manifestaciones clínicas

Los **mastocitomas solitarios** son lesiones aisladas de 1-5 cm de diámetro. Pueden estar presentes al nacer o surgir en la lactancia en cualquier localización. Las lesiones se manifiestan como habones o ampollas evanescentes y recurrentes. Con el tiempo aparece en la misma localización una placa infiltrada,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 659-17 Mastocitoma solitario con formación parcial de ampollas.

Figura 659-18 Lesiones papulosas hiperpigmentadas de urticaria pigmentosa.

de consistencia elástica, rosada, amarillenta o parduzca (fig. 659-17). La superficie adquiere un aspecto abollonado, con una textura en piel de naranja, y la hiperpigmentación puede ser notoria. El roce o el traumatismo del nódulo pueden provocar una zona de eritema alrededor (signo de Darier) como resultado de la liberación local de histamina; en raras ocasiones, pueden apreciarse signos sistémicos de la liberación de histamina.

La **urticaria pigmentosa** es la forma más habitual de mastocitosis. En la primera forma, la urticaria pigmentosa infantil clásica, las lesiones pueden estar presentes al nacer, pero es más frecuente que se manifiesten en brotes de los primeros meses a los 2 años de edad. Tras los 3-4 años de edad es raro que aparezcan lesiones nuevas. En algunos casos, las lesiones ampollosas o urticariformes iniciales desaparecen, pero recurren en las mismas localizaciones y finalmente se tornan fijas e hiperpigmentadas. En otras ocasiones la lesión inicial ya está hiperpigmentada. La formación de vesículas suele desaparecer a los 2 años. Cada una de las lesiones tiene un tamaño variable entre unos milímetros y varios centímetros y consisten en máculas, pápulas o nódulos. Su color varía desde el amarillo-parduzco al marrón chocolate y a menudo tienen unos bordes mal definidos (fig. 659-18). Las lesiones nodulares de mayor tamaño, como los mastocitomas solitarios, presentan una superficie en piel de naranja característica. Las lesiones de la urticaria pigmentosa pueden ser escasas o numerosas y a menudo se distribuyen simétricamente. En ocasiones, las palmas, las plantas y la cara están respetadas, al igual que las mucosas. El frotamiento enérgico de las lesiones desencadena la aparición rápida de eritema y habones; también es frecuente la presencia de dermografismo en la piel normal interpuesta. Los niños afectados pueden tener un prurito intenso. Los síntomas sistémicos y locales de la liberación de histamina, como hipotensión, síncope, cefalea, enrojecimiento episódico, taquicardia, sibilancias, cólicos y diarrea, aparecen más a menudo en los tipos de mastocitosis más graves. El enrojecimiento es con diferencia el síntoma observado con mayor frecuencia.

El segundo tipo de urticaria pigmentosa puede presentarse en cualquier momento desde la lactancia hasta la edad adulta. Este tipo no desaparece y pueden surgir nuevas lesiones a lo largo de la vida. Se asocia a mutaciones en el gen del factor de células precursoras. Los pacientes con este tipo de mastocitosis pueden sufrir afectación sistémica.

La **mastocitosis sistémica** se caracteriza por un mayor número de mastocitos en tejidos diferentes a la piel. Aparece en el 5-10% de los pacientes con mastocitosis secundarias a mutaciones del factor de células precursoras y es más habitual en los adultos que en los niños. Las lesiones óseas pueden ser asintomáticas, pero se detectan en las radiografías como zonas osteoporóticas u osteoscleróticas, en especial en el esqueleto axial. La afectación del tubo digestivo origina dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, esteatorrea y meteorismo. Los infiltrados de las mucosas se detectan mediante estudios con bario o una biopsia del intestino delgado. También pueden formarse úlceras pépticas. Se ha descrito hepatoesplenomegalia como consecuencia del infiltrado de mastocitos y fibrosis, así como una proliferación de mastocitos en los ganglios linfáticos, los riñones, la grasa perisuprarrenal y la médula ósea. En el 30% de los pacientes se constatan anomalías en la sangre periférica, como anemia, leucocitosis y eosinofilia. Puede cursar con leucemia de mastocitos.

Figura 659-19 Ampollas extensas en la mastocitosis cutánea difusa.

La **mastocitosis cutánea difusa** se caracteriza por una afectación difusa de la piel, en lugar de por lesiones hiperpigmentadas aisladas. Los pacientes afectados suelen ser normales al nacer y durante los primeros meses de vida muestran las características de la enfermedad. Con poca frecuencia la enfermedad cursa con un prurito intenso y generalizado en ausencia de cambios cutáneos visibles. La piel aparece engrosada y con una coloración rosada o amarillenta, y puede tener un tacto blando y una textura en piel de naranja. Las alteraciones de la superficie son más llamativas en las flexuras. La formación recurrente de ampollas (fig. 659-19), el prurito intratable y los episodios de enrojecimiento son frecuentes, al igual que la afectación sistémica.

La **telangiectasia macular eruptiva perstans** es otra variante que consta de máculas telangiectásicas hiperpigmentadas que se localizan habitualmente en el tronco. Estas lesiones no forman habones cuando se rozan. Esta forma de la enfermedad aparece principalmente en adolescentes y adultos.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del mastocitoma solitario comprende el impétigo ampolloso recurrente, el herpes simple, los nevos melanocíticos congénitos y el xantogranuloma juvenil.

La urticaria pigmentosa se confunde con exantemas medicamentosos, alteraciones pigmentarias postinflamatorias, xantogranuloma juvenil, nevos pigmentados, efélides, xantomas, urticaria crónica, picaduras de insectos e impétigo ampolloso. La mastocitosis cutánea difusa se puede confundir con la hiperqueratosis epidermolítica.

La telangiectasia macular eruptiva perstans debe distinguirse de otras causas de telangiectasia.

booksmedicos.org

Tabla 659-5 Agentes farmacológicos y estímulos físicos que pueden exacerbar la liberación de mediadores de los mastocitos en pacientes con mastocitosis

ESTÍMULOS INMUNOLÓGICOS
Venenos (veneno de abeja mediado por IgE)
Anafilotoxinas derivadas del complemento
Péptidos biológicos (sustancia P, somatostatina)
Polímeros (dextrano)
ESTÍMULOS NO INMUNOLÓGICOS
Estímulos físicos (calor, frío, fricción, traumatismos, luz solar)
Fármacos
Ácido acetilsalicílico y analgésicos no esteroideos relacionados*
Tiamina
Ketorolaco trometamina
Alcohol
Vancomicina
Dextrometorfano
Narcóticos (codeína, morfina)*
Contrastes radiológicos (yodados)
ASPECTOS EMOCIONALES
Ansiedad
Privación de sueño
Estrés

*Problemático en más del 10% de los pacientes.
De Carter MC, Metcalfe DD: Paediatric mastocytosis, Arch Dis Child *86:315–319, 2002, tabla 4.*

Pronóstico

La involución espontánea ocurre en todos los pacientes con mastocitomas solitarios y con urticaria pigmentosa infantil clásica. La incidencia de manifestaciones sistémicas en estos pacientes es muy baja. La aparición continuada de lesiones pasados los 4 años de edad implica la cronificación de la enfermedad y la existencia de mutaciones del gen del factor de células precursoras, así como un mayor riesgo de sufrir afectación sistémica.

Tratamiento

Los mastocitomas solitarios habitualmente no requieren tratamiento. Las lesiones con formación de ampollas cutáneas se pueden tratar con corticoides tópicos de potencia muy elevada en cada episodio de ampollas.

En la urticaria pigmentosa los episodios de enrojecimiento se precipitan por los baños excesivamente calientes, el frotamiento enérgico de la piel y algunos fármacos, tales como la codeína, el ácido acetilsalicílico, la morfina, la atropina, el ketorolaco, el alcohol, la tubocurarina, los contrastes radiológicos con yodo y la polimixina B (tabla 659-5). Se recomienda evitar estos factores desencadenantes; hay que destacar que si se toman las precauciones adecuadas, se puede realizar de forma segura una anestesia general.

En los pacientes sintomáticos se puede hacer un tratamiento paliativo con antihistamínicos. Los antagonistas de los receptores H_1 (hidroxicina) son los fármacos de primera elección para los signos sistémicos de liberación de histamina. Cuando los antagonistas H_1 no son eficaces, se utilizan los antagonistas de los receptores H_2 para controlar el prurito o la hipersecreción gástrica. Los esteroides tópicos de potencia muy elevada son eficaces para controlar el eritema y la formación de ampollas. Los fármacos estabilizadores de los mastocitos por vía oral, como el cromoglicato sódico o el ketotifeno, también resultan eficaces para tratar la diarrea, los dolores abdominales y algunos síntomas sistémicos, como la cefalea y las mialgias.

Para los pacientes con mastocitosis cutánea difusa el tratamiento es el mismo que para la urticaria pigmentosa, pero se inicia de forma más precoz. La fototerapia con radiación ultravioleta de banda estrecha (UVB o UVA-1) o psoralenos con UVA (PUVA) puede ser necesaria para controlar los síntomas.

Las lesiones de la telangiectasia macular eruptiva perstans se pueden tratar con láser de colorante pulsado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 660

Enfermedades del tejido celular subcutáneo

JiaDe Yu y Beth A. Drolet

Las enfermedades que afectan al tejido celular subcutáneo se caracterizan habitualmente por necrosis o inflamación, o ambas. Aparecen como un fenómeno primario o como una respuesta secundaria a varios estímulos o enfermedades. Los criterios diagnósticos más importantes están relacionados con la morfología y la distribución de las lesiones, los síntomas asociados, los datos de laboratorio, la histopatología y la historia natural y los factores exógenos que las pueden desencadenar.

ATROFIA INDUCIDA POR CORTICOIDES

La inyección intradérmica o subcutánea de corticoides puede producir una atrofia profunda que se acompaña de alteraciones superficiales de la pigmentación y telangiectasias (fig. 660-1). Estos cambios surgen aproximadamente unas 2 semanas después de la inyección y pueden durar varios meses.

660.1 Paniculitis y eritema nodoso

JiaDe Yu

La inflamación del tejido subcutáneo fibroadiposo afecta principalmente al lobulillo graso o a los tabiques que los compartimentalizan. Entre las paniculitis lobulillares que no afectan a los vasos subcutáneos figuran la paniculitis postesteroidea, el lupus eritematoso profundo, la paniculitis pancreática, el déficit de α_1-antitripsina, la necrosis grasa subcutánea del recién nacido, el escleredema neonatal, la paniculitis inducida por el frío, la sarcoidosis subcutánea y la paniculitis facticia. La paniculitis lobulillar con vasculitis se observa en el eritema indurado y, a veces, como una manifestación de la enfermedad de Crohn (v. cap. 336.2). Una inflamación que predomina en los tabiques, respetando los vasos, se aprecia en el eritema nodoso (tabla 660-1 y fig. 660-2), la necrobiosis lipoídica, la esclerosis sistémica progresiva (v. cap. 160) y el granuloma anular subcutáneo (v. cap. 659). La paniculitis septal con inflamación de los vasos aparece fundamentalmente en la vasculitis leucocitoclástica y la panarteritis nodosa (v. cap. 167).

ERITEMA NODOSO

Etiología y patogenia

La etiología es desconocida en el 30-50% de los casos de eritema nodoso en niños; otras posibles causas aparecen en la tabla 660-1. Las etiologías

Figura 660-1 Atrofia grasa localizada con eritema suprayacente tras la inyección de un corticoide.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ahmad N, Evans P, Lloyd-Thomas AB: Anesthesia in children with mastocytosis—a case based review, *Paediatr Anaesth* 19:97-107, 2009.

Ayres JG, Pope FM, Reidy JF, et al: Abnormalities of the lungs and thoracis cage in the Ehler-Danlos syndrome, *Thorax* 40:300-305, 1985.

Beers WH, Once A, Moore TL: Scleredema adultorum of Buschke: a case report and review of the literature, *Semin Arthritis Rheum* 35:355-359, 2006.

Bergen AA, Plomp AS, Hu X, et al: ABCC6 and pseudoxanthoma elasticum, *Pflugers Arch* 453:685-691, 2007.

Brooke BS: Celiprolol therapy for vascular Ehlers-Danlos syndrome, *Lancet* 376:1443-1444, 2010.

Castells M, Metcalfe DD, Escribano L: Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children, *Am J Clin Dermatol* 12:259-270, 2011.

Castori M, Camerota F, Celletti C, et al: Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome: a pilot study on 21 patients, *Am J Med Genet A* 152A:556-564, 2010.

Chan I, Liu L, Hamida T, et al: The molecular basis of lipoid proteinosis: mutations in extracellular matrix protein 1, *Exp Dermatol* 16:881-890, 2007.

Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, et al: Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients, *J Am Acad Dermatol* 59:385-396, 2008.

Cyr PR: Diagnosis and management of granuloma annulare, *Am Fam Physician* 74:1729-1734, 2006.

De Paepe A, Malfait F: The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces, *Clin Genet* 82:1-11, 2012.

De Wandele I, Calders P, Peersman W, et al: Autonomic symptom burden in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: a comparative study with two other EDS types, fibromyalgia, and healthy controls, *Semin Arthritis Rheum* 2014. pii: S0049-0172(14)00107-3.

De Wandele I, Rombaut L, Leybaert L, et al: Dysautonomia and its underlying mechanisms in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome, *Semin Arthritis Rheum* 44:93-100, 2014.

De Wandele I, Rombaut L, Malfait F, et al: Clinical heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome, *Res Dev Disabil* 34:873-881, 2013.

Hakim A, Grahame R: Joint hypermobility, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17:989-1004, 2003.

Hetzer R, Walter EMBD, Meyer R, et al: Isolated giant aortic aneurysm in an infant: Ehlers-Danlos syndrome type IV, *Ann Thorac Surg* 86:632-641, 2008.

Hodak E, David M: Primary anetoderma and antiphospholipid antibodies—review of the literature, *Clin Rev Allergy Immunol* 32:162-166, 2007.

Ko JH, Shih YC, Huang YH, et al: Pseudoxanthoma elasticum, *Lancet* 381:585, 2013.

LaMont LE, Doyle SM: Orthopedic aspects of collagen disorders, *Curr Opin Pediatr* 26:79-84, 2014.

Lee JK, Whittaker SJ, Enns RA, et al: Gastrointestinal manifestations of systemic mastocytosis, *World J Gastroenterol* 14:7005-7008, 2008.

Li SC, Torok KS, Pope E, et al: Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma, *Arthritis Care Res* 64:1175-1185, 2012.

Ma HY, Hsieh WS: Disseminated skin manifestations in a neonate with incontinentia pigmenti, *J Pediatr* 169:510, 2011.

Martin L, Maitre F, Bonicel P, et al: Heterozygosity for a single mutation in the ABCC6 gene may closely mimic PXE, *Arch Dermatol* 144:301-306, 2008.

Metcalfe DD: Mast cells and mastocytosis, *Blood* 112:946-956, 2008.

Milhorat TH, Bolognese PA, Nishikawa M, et al: Syndrome of occipitoatlantoaxial hypermobility, cranial settling, and Chiari malformation type 1 in patients with hereditary disorders of connective tissue, *J Neurosurg Spine* 7:601-609, 2007.

Morren MA, Hoppé A, Renard M, et al: Imatinib mesylate in the treatment of diffuse cutaneous mastocytosis, *J Pediatr* 162:205-207, 2013.

Ong KT, Perdu J, De Backer J, et al: Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blind-endpoints trial, *Lancet* 376:1476-1484, 2010.

Oyama N, Chan I, Neill SM, et al: Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus, *Lancet* 362:118-123, 2003.

Parapia LA, Jackson C: Ehlers-Danlos syndrome—a historical review, *Br J Haematol* 141:32-35, 2008.

Poppe H, Hamm H: Piezogenic papules in Ehlers-Danlos syndrome, *J Pediatr* 163:1788, 2013.

Schoepe S, Schake H, May E, et al: Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy, *Exp Dermatol* 15:406-420, 2006.

Torrelo A, Alvarez-Twose I, Escribano L: Childhood mastocytosis, *Curr Opin Pediatr* 24:480-486, 2012.

Vearrier D, Buka RL, Roberts B, et al: What is the standard of care in the evaluation of elastosis perforans serpiginosa? A survey of pediatric dermatologists, *Pediatr Dermatol* 23:219-224, 2006.

Wolfram D, Tzankov A, Pulzl P, et al: Hypertrophic scars and keloids—a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management, *Dermatol Surg* 35:171-181, 2009.

Yoo JY, Blum RR, Singer GK, et al: A randomized controlled trial of oral phosphate binders in the treatment of pseudoxanthoma elasticum, *J Am Acad Dermatol* 65:341-348, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 660-1	Etiología del eritema nodoso
VIRUS	Epstein-Barr, hepatitis B, parotiditis
HONGOS	Coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis, esporotricosis
BACTERIAS Y OTROS MICROORGANISMOS INFECCIOSOS	Estreptococos del grupo A*, tuberculosis*, *Yersinia*, enfermedad por arañazo de gato, lepra, leptospirosis, tularemia, micoplasma, enfermedad de Whipple, linfogranuloma venéreo, psitacosis, brucelosis
OTRAS	Sarcoidosis, enfermedad intestinal inflamatoria*, anticonceptivos orales con estrógenos*, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Behçet, acné grave, enfermedad de Hodgkin, linfoma, sulfamidas, bromuros, síndrome de Sweet, embarazo, idiopática*

*Frecuentes.

Figura 660-2 Nódulos eritematosos de bordes poco definidos, dolorosos a la palpación, en una adolescente con eritema nodoso. *(De Weston AL, Lane AT, Morelli JG:* Color textbook of pediatric dermatology, *3.ª ed., St. Louis, 2002, Mosby, pág. 212.)*

más frecuentes en los niños son: infección por estreptococos del grupo A, gastroenteritis por *Yersinia enterocolitica*, medicamentos (cefalosporinas, penicilinas, macrólidos) y enfermedades inflamatorias (enfermedad inflamatoria intestinal); en adultos jóvenes se debe descartar la sarcoidosis.

Manifestaciones clínicas

El eritema nodoso es una reacción de hipersensibilidad eritematosa nodular que aparece típicamente como lesiones múltiples en la superficie externa de los brazos y en el área pretibial (localización más frecuente) y más raramente en otras zonas de la piel que tienen tejido graso subcutáneo. Las lesiones tienen un tamaño variable, entre 1 y 6 cm, son simétricas y ovales con el diámetro mayor paralelo al eje de la extremidad. Al inicio son brillantes o rojo mate y evolucionan a un color pardo o violeta; se muestran induradas y dolorosas y no suelen ulcerarse (v. fig. 660-2). Las lesiones iniciales suelen resolverse en 1-2 semanas, pero siguen apareciendo nuevas lesiones durante 2-6 semanas. Pueden surgir nuevos brotes semanas o meses después. Antes de los brotes o en la fase inicial pueden surgir también manifestaciones sistémicas como fiebre, malestar general, artralgias (50-90%) y artritis con factor reumatoide negativo.

Histología

Una paniculitis septal con engrosamiento de los tabiques con un infiltrado de células inflamatorias compuesto por neutrófilos en la fase aguda. Los monocitos y los histiocitos predominan en el eritema nodoso crónico.

Tratamiento

El tratamiento incluye el manejo de la enfermedad subyacente y el control de los síntomas con antiinflamatorios no esteroideos. También se han utilizado salicilatos, soluciones sobresaturadas de yoduro potásico por vía oral, colchicina, inyecciones intraintestinales de corticoides y, en los casos graves, resistentes o recurrentes, los corticoides orales. Las formas idiopáticas son autolimitadas. Los casos prolongados o recurrentes pueden justificar un estudio adicional con antiestreptolisina O/desoxirribonucleasa B, hemograma completo, cultivo faríngeo, derivado proteico purificado, análisis QuantiFERON-TB gold, radiografía de tórax, velocidad de sedimentación eritrocitaria y proteína C reactiva.

PANICULITIS POSTESTEROIDEA

Etiología y patogenia

El mecanismo de la reacción inflamatoria en la grasa es desconocido.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los casos de paniculitis postesteroidea se han descrito en niños. Se observa en niños que recibieron dosis altas de corticoides. Una o dos semanas después de suspender el fármaco aparecen numerosos nódulos subcutáneos, habitualmente en las mejillas, aunque pueden aparecer en otras localizaciones. Los nódulos tienen un tamaño variable de 0,5 a 4 cm, son eritematosos o del color de la piel y pueden ser pruriginosos o dolorosos.

Histología

Se observa una paniculitis lobular con un infiltrado mixto de linfocitos, histiocitos y neutrófilos. También se pueden encontrar de forma dispersa adipocitos hinchados con cristales eosinofílicos afilados. La epidermis, la dermis y los septos fibrosos del tejido adiposo son normales. No hay vasculitis.

Tratamiento

La paniculitis postesteroidea no precisa tratamiento dado que las lesiones remiten de forma espontánea a lo largo de varios meses sin dejar cicatrices.

LUPUS ERITEMATOSO PROFUNDO (PANICULITIS DEL LUPUS ERITEMATOSO)

Etiología y patogenia

Se desconoce qué factor determina que unos pacientes desarrollen lupus eritematoso profundo y otros lupus eritematoso sistémico. Esta variante de lupus eritematoso es rara en niños. Los estudios recientes muestran que sólo el 2-5% de los pacientes con lupus eritematoso profundo tiene lupus eritematoso sistémico asociado. El promedio de edad de inicio en los casos pediátricos es de 9,8 años.

Manifestaciones clínicas

El lupus eritematoso profundo se manifiesta con placas o nódulos violáceos, únicos o múltiples, firmes, con bordes bien definidos y de entre 1 y 3 cm de diámetro; las localizaciones más frecuentes son la cara y la zona proximal de las extremidades. Esta enfermedad puede aparecer en pacientes con lupus eritematoso sistémico o discoide y puede preceder o seguir a otras lesiones cutáneas. La piel que la recubre suele ser normal, pero también puede ser eritematosa, atrófica, poiquilodérmica o hiperqueratósica (fig. 660-3). Cuando curan suelen dejar unas depresiones poco profundas, o en raras ocasiones aparecen unas zonas de color rosa claro de anetodermia.

booksmedicos.org

Figura 660-3 Nódulo profundo de lupus profundo con lesión hiperqueratósica suprayacente de lupus eritematoso discoide.

Histología
Los cambios histopatológicos son característicos y permiten hacer el diagnóstico en ausencia de otras lesiones cutáneas de lupus eritematoso. La paniculitis se caracteriza por un denso infiltrado de linfocitos y células plasmáticas. La necrosis del lobulillo graso es característica. En la dermis aparece un infiltrado linfocitario denso perivascular y periapendicular. En la unión dermoepidérmica se pueden identificar cambios liquenoides. Puede ser difícil distinguirla histopatológicamente del linfoma de células T similar a la paniculitis subcutánea. La banda lúpica y los anticuerpos antinucleares suelen ser positivos.

Tratamiento
Los nódulos tienden a persistir y se ulceran con frecuencia. Está justificado un seguimiento a largo plazo ante posibles afectaciones sistémicas. No se ha alcanzado un consenso sobre la utilidad de realizar pruebas de laboratorio. Los anticuerpos antinucleares solamente son positivos en un pequeño grupo de pacientes. En pocos casos aparece una neutropenia leve, leucopenia y una elevación leve de las pruebas funcionales hepáticas. La hidroxicloroquina (2-5 mg/kg/día) es el **tratamiento de elección** del lupus eritematoso profundo. Los corticoides intralesionales pueden empeorar la lipoatrofia residual. Los inmunodepresores están indicados únicamente para el tratamiento de otras manifestaciones graves del lupus eritematoso sistémico. Es importante evitar la exposición solar y los traumatismos.

DÉFICIT DE α_1-ANTITRIPSINA
Etiología y patogenia
Los pacientes con déficit de α_1-antitripsina tienen una deficiencia homocigótica grave o, más raramente, una deficiencia parcial del inhibidor de las proteasas α_1-antitripsina, que inhibe la actividad de la tripsina y la elastasa, las serina proteasas, la colagenasa, el factor VIII y la calicreína (v. cap. 393). La paniculitis aparece con el déficit grave de α_1-antitripsina o el subtipo Z.

Manifestaciones clínicas
Se puede manifestar como zonas semejantes a celulitis o nódulos eritematosos y dolorosos en el tronco o la zona proximal de las extremidades (v. cap. 393). Los nódulos tienden a ulcerarse de manera espontánea y a supurar un líquido oleoso amarillento. La paniculitis se puede asociar con otras manifestaciones de la enfermedad, como enfisema panacinar, hepatitis no infecciosa, cirrosis, vasculitis cutánea persistente, urticaria inducida por el frío o angioedema adquirido. El diagnóstico se fundamenta en una concentración disminuida de α_1-antitripsina sérica.

Histología
Se encuentra un infiltrado linfocitario extenso de localización septal y lobular con necrosis del tejido adiposo.

Tratamiento
El tratamiento de la paniculitis que aparece en el déficit de α_1-antitripsina forma parte del tratamiento general de este trastorno (v. cap. 393).

PANICULITIS PANCREÁTICA
Etiología y patogenia
La etiopatogenia de la paniculitis pancreática parece multifactorial, con participación de una liberación de las enzimas lipolíticas lipasa, tripsina y amilasa a la circulación, lo que lesiona la membrana del adipocito y origina lipólisis intracelular. No existe correlación entre la paniculitis y la concentración sérica de enzimas pancreáticas.

Manifestaciones clínicas
La paniculitis pancreática aparece más frecuentemente en las regiones pretibiales, los muslos o los glúteos como nódulos eritematosos y dolorosos, que pueden ser fluctuantes y a veces supuran una sustancia oleosa amarillenta. Afecta con mayor frecuencia a varones alcohólicos, pero también aparece en caso de pancreatitis secundaria a colelitiasis o traumatismo abdominal, con rotura de un seudoquiste pancreático, con adenocarcinoma pancreático o con carcinoma de células acinares pancreáticas. Entre los síntomas asociados figuran poliartritis (síndrome PPP [paniculitis-pancreatitis- poliartritis]). Casi el 65% de los pacientes no presenta alteraciones abdominales o éstas son leves, lo cual dificulta el diagnóstico.

Histología
Los cambios microscópicos consisten en la aparición de numerosos focos de necrosis grasa que contienen células fantasma con paredes gruesas y sin núcleo. Alrededor del área de necrosis grasa se ve un infiltrado inflamatorio polimorfo.

Tratamiento
Se debe tratar la alteración pancreática primaria. La artritis puede ser crónica y responder mal a antiinflamatorios no esteroideos y a corticoides orales.

NECROSIS GRASA SUBCUTÁNEA
Etiología y patogenia
La causa de la necrosis grasa subcutánea es desconocida. La enfermedad en los lactantes puede ser consecuencia de un daño isquémico por varias complicaciones perinatales, como preeclampsia materna, traumatismo obstétrico, asfixia e hipotermia prolongada. El enfriamiento de la totalidad del cuerpo debido a una encefalopatía neonatal está asociándose cada vez más a necrosis grasa subcutánea. La predisposición se ha atribuido a diferencias en la composición del tejido celular subcutáneo entre los recién nacidos y los lactantes mayores, los niños y los adultos. La grasa neonatal solidifica a temperaturas relativamente altas debido a su concentración relativamente mayor de ácidos grasos saturados con elevado punto de fusión, como el ácido palmítico y el ácido esteárico.

Manifestaciones clínicas
Es una enfermedad inflamatoria del tejido adiposo que aparece en las primeras 4 semanas de vida en recién nacidos a término o postérmino. Las lesiones típicas consisten en placas o nódulos asintomáticos, de consistencia elástica o firme, eritematosos o violáceos y localizados en las mejillas, los glúteos, la espalda, los muslos o los brazos (fig. 660-4). Las lesiones pueden ser localizadas o extensas y en general son asintomáticas, aunque durante la fase aguda resultan dolorosas. Las lesiones que no se complican involucionan de forma espontánea a lo largo de varias semanas o meses, normalmente sin dejar cicatriz ni atrofia. Los depósitos de calcio a veces tienen lugar sobre zonas de necrosis grasa, lo cual puede ocasionar una rotura y un drenaje de material líquido. Estas áreas pueden cicatrizar con atrofia. Una complicación rara pero potencialmente mortal es la **hipercalcemia.** Ésta se manifiesta entre el mes y los 6 meses de edad (en una revisión, el promedio de edad al inicio era de 6,7 semanas) en forma de letargo, dificultad para la alimentación, vómitos, fallo de medro, irritabilidad, convulsiones, acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma o insuficiencia renal. El origen de la hipercalcemia es desconocido, pero una hipótesis aceptada es que los macrófagos presentes producen 1,25-dihidroxivitamina D_3, que, a su vez, aumenta la captación de calcio. A los lactantes con necrosis grasa subcutánea se les debe realizar seguimiento durante varios meses para monitorizar una hipercalcemia tardía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 660-4 Infiltrado nodular rojo-violáceo en la piel del tórax producido por una necrosis grasa subcutánea.

Histología
Las alteraciones histológicas son diagnósticas y consisten en necrosis de la grasa, un infiltrado celular granulomatoso compuesto de linfocitos, histiocitos y células gigantes multinucleadas y fibroblastos y unas hendiduras dispuestas radialmente de triglicéridos cristalizados en los adipocitos y las células gigantes multinucleadas. Es frecuente encontrar depósitos de calcio en las zonas de necrosis grasa.

Diagnóstico diferencial
La necrosis grasa subcutánea se confunde con el esclerema neonatal, la paniculitis, la celulitis o los hematomas.

Tratamiento
Debido a que estas lesiones de la necrosis grasa subcutánea son autolimitadas, no se precisa tratamiento cuando no existen complicaciones. La aspiración con aguja de las lesiones fluctuantes puede evitar la rotura y la posterior formación de cicatrices pero raramente es necesaria. El tratamiento de la hipercalcemia pretende aumentar la excreción renal de calcio mediante hidratación y administración de furosemida (1-2 mg/kg/día), así como limitar el aporte de calcio y vitamina D con la dieta. Los corticoides (0,5-1 mg/kg/día) disminuyen la absorción intestinal de calcio y la alteración del metabolismo de la vitamina D. El pamidronato (0,25-0,5 mg/kg/día) se ha utilizado en formas graves.

ESCLEREMA NEONATAL
Etiología y patogenia
Aunque la causa del esclerema neonatal es desconocida, se han propuesto cuatro teorías sobre su patogenia. Se postula que el esclerema neonatal puede aparecer por el endurecimiento de la grasa subcutánea debido a la disminución de la temperatura corporal por un shock circulatorio, un defecto en las enzimas lipolíticas o en el transporte de lípidos, asociado a una enfermedad sistémica grave o una forma especial de edema que afecta al tejido conjuntivo de soporte de los adipocitos.

Manifestaciones clínicas
Es una enfermedad infrecuente del tejido adiposo que aparece de forma súbita en recién nacidos pretérmino graves como zonas difusas, indu-radas, leñosas y de coloración blanco-amarillenta. Comienza en las piernas y las nalgas y después progresa rápidamente a otras áreas, respetando las palmas y las plantas. La piel afectada adquiere una consistencia pétrea y fría que no deja fóvea. La cara adquiere la expresión de una máscara, y la movilidad de las articulaciones se puede ver comprometida debido a la falta de flexibilidad de la piel.

Histología
Los cambios histológicos del esclerema neonatal consisten en un aumento del tamaño de los adipocitos y un engrosamiento de los tabiques de tejido conjuntivo. A diferencia de la necrosis grasa subcutánea, un trastorno con el que se confunde con frecuencia, no hay necrosis grasa, inflamación, células gigantes ni cristales de calcio.

Tratamiento
El esclerema neonatal casi siempre se asocia a enfermedades graves, como sepsis, cardiopatías congénitas, anomalías congénitas múltiples o hipotermia. La aparición de esclerema en un lactante comprometido se considera un signo de mal pronóstico. La evolución depende de la respuesta al tratamiento de la enfermedad subyacente.

PANICULITIS POR FRÍO
Etiología y patogenia
El mecanismo patogénico de la paniculitis por frío es similar al de la necrosis grasa subcutánea, de modo que existe una mayor tendencia de la grasa de los lactantes a solidificarse en comparación con la de los niños mayores y los adultos, debido a un mayor porcentaje de ácidos grasos saturados en el tejido celular subcutáneo de los lactantes. Las lesiones aparecen en los lactantes después de la exposición prolongada al frío, en especial en las mejillas, o tras la aplicación de un objeto frío como un cubito, una bolsa de hielo o un polo durante un período prolongado.

Manifestaciones clínicas
Varias horas o días después de la exposición en las superficies expuestas (cara, brazos, piernas) surgen placas o nódulos eritematosos o violáceos, indurados y mal definidos, que persisten durante 2-3 semanas y curan sin dejar cicatriz.

Histología
El estudio histológico muestra un infiltrado de linfocitos e histiocitos alrededor de los vasos sanguíneos en la unión entre la dermis y el tejido celular subcutáneo y en los lóbulos grasos; hacia el tercer día algunas de las células grasas del tejido subcutáneo se rompen y confluyen en estructuras quísticas.

Diagnóstico diferencial
La paniculitis por frío se puede confundir con la celulitis facial causada por *Haemophilus influenzae* tipo b. Se diferencia de ésta porque la zona está fría al tacto y el paciente se encuentra afebril y con aspecto sano.

Tratamiento
No es necesario ningún tratamiento para la paniculitis por frío ya que se resuelve de manera espontánea. Es frecuente que recurran las lesiones, por lo que es importante la educación de los padres acerca de cómo tratar a estos pacientes.

SABAÑONES (PERNIO)
Etiología y patogenia
El vasoespasmo de las arteriolas debido a la exposición al frío húmedo, que provoca hipoxemia e infiltrado mononuclear perivascular, parece ser el responsable de los sabañones. Esta enfermedad se ha visto asociada a crioglobulinas, lupus eritematoso con anticuerpos antifosfolípidos, anorexia nerviosa y complexión delgada.

Manifestaciones clínicas
Este trastorno se caracteriza por placas y nódulos edematosos, entre eritematosos y violáceos, y simétricos en las zonas expuestas al frío, típicamente en las partes acras (zonas distales de las manos y los pies, las orejas y la cara; v. cap. 76). Las lesiones aparecen 12-24 horas después de la exposición al frío y se acompañan de prurito, sensación de quemazón o dolor. Es raro que se formen ampollas o se ulceren.

Histología
El estudio histológico revela edema cutáneo importante y un infiltrado linfocitario de células T en la dermis papilar y reticular, perivascular y periapendicular.

Diagnóstico diferencial
El fenómeno de Raynaud tiene un curso más agudo que los sabañones, con cambios de coloración característicos y sin lesiones crónicas. La congelación por una exposición extrema al frío es dolorosa e implica congelación del tejido con necrosis.

booksmedicos.org

Tratamiento

La mayoría de los casos de sabañones se resuelve de forma espontánea, pero pueden durar 2-3 semanas. El tratamiento de elección es la prevención. El nifedipino (0,25-0,5 mg/kg 3 veces al día, dosis máxima 10 mg/dosis) se puede emplear en casos graves. Los casos inusuales o persistentes de perniosis en niños pueden justificar un estudio diagnóstico adicional con título de anticuerpos, crioglobulinas, hemograma completo y crioaglutininas.

PANICULITIS FACTICIA

Etiología y patogenia

La paniculitis facticia es consecuencia de la inyección subcutánea por el mismo paciente o por una persona cercana de una sustancia extraña, de las que las más frecuentes son materiales orgánicos como la leche o las heces, fármacos como opiáceos o pentazocina o materiales oleosos como aceites minerales o parafina y povidona sintética.

Manifestaciones clínicas

En la paniculitis facticia se aprecian placas, úlceras o nódulos indurados que experimentan licuefacción y drenan material.

Histología

Los hallazgos histopatológicos son variables, según la sustancia que se haya inyectado, pero comprenden la existencia de cristales birrefringentes, quistes oleosos rodeados de fibrosis e inflamación y una reacción inflamatoria aguda con necrosis grasa. Los vasos están respetados de forma característica.

Tratamiento

El tratamiento de la paniculitis facticia debe abordar la razón fundamental por la que el paciente lleva a cabo conductas autolesivas. En los niños pequeños podría considerarse la posibilidad de un síndrome de Münchausen por poderes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

660.2 Lipodistrofia

JiaDe Yu

Hay varias enfermedades infrecuentes asociadas a pérdida de grasa de distribución parcial o generalizada, familiares o adquiridas. La pérdida de tejido adiposo en ciertas localizaciones suele acompañarse de distribución grasa y de la consiguiente hipertrofia adiposa en otras localizaciones. La magnitud de la pérdida o expansión grasa guarda relación con el grado de anomalías clínicas o metabólicas.

LIPODISTROFIA PARCIAL

La lipodistrofia parcial puede ser un trastorno familiar o adquirido. La pérdida del tejido adiposo no se precede de una fase inflamatoria y el examen histopatológico muestra únicamente una ausencia de grasa subcutánea.

Existen 5 tipos de lipodistrofia parcial familiar (LDPF):

- El **tipo 1 (LDPF1-Köbberling)** se caracteriza por la pérdida del tejido adiposo confinada a las extremidades y la región glútea. La distribución de la grasa de la cara, el cuello y el tronco puede ser normal o verse aumentada. Puede cursar con hiperlipemia, diabetes mellitus insulinorresistente y xantomas eruptivos. El gen es desconocido, pero sólo afecta a las mujeres.
- El **tipo 2 (LDPF2-Dunnigan)** es la variante más frecuente de LDPF y se debe a mutaciones en el gen de la *laminina A/C* que conducen a una muerte prematura de los adipocitos. La distribución de la grasa es normal en la infancia, pero en la pubertad comienza la atrofia. La lipodistrofia afecta al tronco, la región glútea y las extremidades. El tejido adiposo se acumula en la cara y el cuello y también puede observarse en las axilas, la espalda, los labios mayores y la región infraabdominal. La enfermedad cursa con hipertrigliceridemia y diabetes mellitus insulinorresistente, pero los niveles de colesterol y de lipoproteínas de alta densidad se encuentran reducidos. Puede afectar tanto a los varones como a las mujeres, pero el diagnóstico puede ser más difícil en los varones debido a la morfología corporal.
- El **tipo 3 (LDPF3)** se debe a mutaciones en el gen del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas *(PPARG)* que inhibe la diferenciación de los adipocitos. La lipodistrofia se observa en las extremidades y en la región glútea. La enfermedad cursa con diabetes mellitus insulinorresistente, amenorrea primaria, acantosis nigricans, hipertensión e infiltración grasa del hígado.
- Los **tipos 4 (LPDF4) y 5 (LPDF5)** se deben a mutaciones en *AKT2* y *Perilipina-1 (PLIN1),* respectivamente. Ambos tipos se caracterizan por pérdida de grasa subcutánea, sobre todo en las extremidades.

La **lipodistrofia parcial adquirida** (síndrome de Barraquer-Simons) está producida por mutaciones en el gen *LMNB2*. La enfermedad afecta más frecuentemente a las mujeres. La pérdida de grasa comienza en la infancia o la adolescencia y progresa en dirección cefalotroncal, comenzando por la cara y respetando las extremidades inferiores. El exceso de grasa se observa en las caderas y las piernas, en especial en las mujeres. Los niveles de complemento C3 se encuentran reducidos en casi todos los pacientes por la presencia del factor nefrítico C3 estabiliza la C3 convertasa, lo que permite la activación sin oposición de la vía alternativa del complemento y la reducción de los niveles de C3. Pueden presentarse una glomerulonefritis proliferativa membranosa y otras enfermedades autoinmunitarias. La diabetes mellitus insulinorresistente es rara.

LIPODISTROFIA GENERALIZADA

La lipodistrofia generalizada también puede ser congénita o adquirida.

Existen 4 tipos de lipodistrofia generalizada congénita:

- El **tipo 1 (lipodistrofia congénita tipo 1 de Berardinelli-Seip [LCBS1])** es un trastorno autosómico recesivo producido por mutaciones en el gen de la 1-acilglicerol-3-fosfato-*O*-aciltransferasa *(AGPAT2).*
- El **tipo 2 (lipodistrofia congénita tipo 2 de Berardinelli-Seip [LCBS2])** también se hereda con carácter autosómico recesivo y se debe a mutaciones en el gen de la seipina.
- El **tipo 3 *(CAV1)*** se hereda con carácter autosómico recesivo y está producido por mutaciones en el gen de la caveolina 1.
- El **tipo 4 *(PTRF)*** es autosómico recesivo y se debe a mutaciones en el gen de la polimerasa I y del factor de liberación del producto de la transcripción. Además del fenotipo clásico de la lipodistrofia generalizada congénita, estos pacientes también presentan distrofia muscular y anomalías de la conducción cardíaca (prolongación del QT).

La lipodistrofia marcada aparece al nacer o en las etapas iniciales de la lactancia. Cursa con diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, acantosis nigricans e hipertrofia muscular. Los tipos 1 y 2 de lipodistrofia generalizada congénita son los más frecuentes, y la LCBS2 presenta un fenotipo más grave, con una pérdida extensa de grasa, miocardiopatía, deterioro intelectual y muerte prematura aproximadamente en el 15% de los casos.

La **lipodistrofia generalizada adquirida** es más común en las mujeres. La enfermedad asociada más frecuentemente es la dermatomiositis juvenil (78%). El 17% de los pacientes presenta una paniculitis que precede a la pérdida de grasa. Más de la mitad de los pacientes presenta otras complicaciones, como acantosis nigricans, hiperpigmentación, hepatomegalia, hipertensión, distensión abdominal e hiperlipemia.

La **lipoatrofia localizada** puede ser idiopática o secundaria a inyecciones subcutáneas de fármacos, presión y paniculitis. A diferencia de la lipodistrofia parcial o generalizada, la lipoatrofia localizada afecta a una parte pequeña del cuerpo y no se acompaña de trastornos metabólicos. La lipoatrofia localizada idiopática se manifiesta con una atrofia anular de los tobillos; una depresión semicircular en banda de 2-4 cm de diámetro en los muslos, en el abdomen y/o la zona superior de la ingle o como una placa azulada y deprimida que se extiende centrífugamente, con un borde eritematoso. La **lipoatrofia insulínica** suele aparecer de 6 meses a 2 años después del inicio del tratamiento con altas dosis de insulina. En el lugar de la inyección se observa un hoyuelo o una depresión bien delimitada, en el lugar de la inyección o más allá de éste. La biopsia muestra una disminución notable o una ausencia del tejido subcutáneo, sin inflamación ni fibrosis. En algunos pacientes aparece hipertrofia clínica. En estos casos, el colágeno de la dermis intermedia se sustituye por células grasas hipertróficas en los cortes histológicos. En un estudio se ha visto que los adipocitos expuestos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention: Outbreak of erythema nodosum of unknown cause—New Mexico, November 2007–January 2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:1347-1351, 2009.

Fraga J, Garcia-Diez A: Lupus erythematosus panniculitis, *Dermatol Clin* 26:453-463, 2008.

Fregonese L, Stolk J: Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences, *Orphanet J Rare Dis* 19(16), 2008.

Guissa VR, Trudes G, Jesus AA, et al: Lupus erythematosus panniculitis in children and adolescents, *Acta Reumatol Port* 37:82-85, 2012.

Kerstan A, Goebeier M, Schmidt E, et al: Lupus erythematosus profundus in an 8-year old child, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21:132-133, 2007.

Kwon EJ, Emanuel PO, Gribetz CH, et al: Poststeroid panniculitis, *J Cutan Pathol* 34(Suppl 1):64-67, 2007.

Lombardi G, Cabana R, Bollani L, et al: Effectiveness of pamidronate in severe neonatal hypercalcemia caused by subcutaneous fat necrosis: a case report, *Eur J Pediatr* 168:625-627, 2009.

Narváez J, Bianchi MM, Santo P, et al: Pancreatitis, panniculitis and polyarthritis, *Semin Arthritis Rheum* 47:1814-1819, 2008.

Oza V, Treat J, Cook N, et al: Subcutaneous fat necrosis as a complication of whole-body cooling for birth asphyxia, *Arch Dermatol* 146(8):882-885, 2010.

Quesada-Cortes A, Campos-Munoz L, Daiz-Diaz RM, et al: Cold panniculitis, *Dermatol Clin* 26:458-459, 2008.

Sanmartin O, Requena C, Requena L: Factitial panniculitis, *Dermatol Clin* 26:519-527, 2008, viii.

Simon TD, Soep J, Hollister JR: Pernio in pediatrics, *Pediatrics* 116:e472-e475, 2005.

Strohm B, Hobson A, Brocklehurst P, et al: Subcutaneous fat necrosis after moderate therapeutic hypothermia in neonates, *Pediatrics* 128:e450-e452, 2011.

Tzvi-Behr S, Megged O, Schlesinger Y, et al: Subcutaneous fat necrosis, *J Pediatr* 163:300, 2013.

Weingartner JS, Zedek DC, Burkhart CN, et al: Lupus erythematosus panniculitis in children: report of three cases and review of previously reported cases, *Pediatr Dermatol* 29:169-176, 2012.

Woods AG, Cederholm CK: Subcutaneous fat necrosis and whole-body cooling therapy for neonatal encephalopathy, *Adv Neonatal Care* 12(6):345-348, 2012.

Zeb A, Darmstadt GL: Sclerema neonatorum: a review of nomenclature, clinical presentation, histological features, differential diagnosis and management, *J Perinatol* 28:453-460, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

crónicamente a concentraciones altas de insulina desarrollan resistencia a la misma, dando lugar a lipólisis y atrofia. Las lesiones también se pueden evitar modificando con frecuencia los lugares de inyección.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 661

Enfermedades de las glándulas sudoríparas

Kari L. Martin

Las glándulas ecrinas se localizan prácticamente en toda la superficie cutánea y, mediante la evaporación de agua en forma de sudor consiguen enfriar el organismo. Estas glándulas no tienen relación anatómica con los folículos pilosos y secretan una cantidad relativamente elevada de sudor acuoso inodoro. Por otro lado, las glándulas sudoríparas apocrinas presentan una distribución limitada a las axilas, la zona anogenital, las mamas y las glándulas ceruminosas del oído, las glándulas de Moll palpebrales y zonas limitadas de la cara y el cuero cabelludo. El conducto de cada glándula apocrina desemboca en el folículo pilosebáceo a la altura del infundíbulo y secreta una pequeña cantidad de un líquido complejo y viscoso, que al ser alterado por microorganismos origina un olor corporal característico. Algunas enfermedades de estos dos tipos de glándulas sudoríparas son semejantes desde el punto de vista patogenético, mientras que otras son exclusivas de uno de ellos.

ANHIDROSIS

La anhidrosis neuropática es consecuencia de una alteración de la vía nerviosa que conecta el centro que controla la sudación en el cerebro y los nervios periféricos eferentes que activan la sudación. Las enfermedades de esta categoría, caracterizadas por una anhidrosis generalizada, comprenden tumores del hipotálamo y lesiones del suelo del tercer ventrículo. Las lesiones de la protuberancia y el bulbo raquídeo producen anhidrosis en la zona facial o cervical homolateral y anhidrosis homolateral o contralateral en el resto del cuerpo. Las neuropatías periféricas o segmentarias secundarias a lepra, amiloidosis, diabetes mellitus, neuritis alcohólica o siringomielia se asocian a anhidrosis de la piel inervada. Algunos trastornos autónomos también se relacionan con una alteración de la función de las glándulas sudoríparas ecrinas.

A la altura de las glándulas sudoríparas, algunos fármacos anticolinérgicos (como la atropina y la escopolamina) paralizan las glándulas sudoríparas. La intoxicación aguda por barbitúricos o diazepam produce necrosis de estas glándulas, lo que origina anhidrosis con o sin eritema y ampollas. Los pacientes con **displasia ectodérmica anhidrótica** o **ausencia localizada congénita de glándulas sudoríparas** presentan una ausencia de glándulas ecrinas por toda la piel y sólo están presentes en algunas localizaciones, respectivamente. Las enfermedades infiltrantes o destructivas que ocasionan una atrofia de las glándulas sudoríparas por presión o cicatrización engloban la esclerodermia, la acrodermatitis crónica atrófica, la radiodermitis, las quemaduras, el síndrome de Sjögren, el mieloma múltiple y el linfoma. La obstrucción de las glándulas sudoríparas se observa en la miliaria y otros procesos inflamatorios e hiperqueratósicos, como ictiosis, psoriasis, liquen plano, pénfigo, poroqueratosis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica. La oclusión del orificio sudoríparo también tiene lugar con los compuestos tópicos de sales de aluminio o zirconio, formaldehído y glutaraldehído.

Hay diversas enfermedades que cursan con anhidrosis por un mecanismo desconocido, tales como deshidratación, sobredosis tóxica de plomo, arsénico, talio, flúor o morfina; uremia; cirrosis; enfermedades endocrinas como la enfermedad de Addison, diabetes mellitus, diabetes insípida e hipertiroidismo; y enfermedades hereditarias como la enfermedad de Fabri y el síndrome de Franceschetti-Jadassohn, que combinan características de incontinencia pigmentaria y displasia ectodérmica anhidrótica, insensibilidad congénita al dolor con un síndrome de anhidrosis y la anhidrosis familiar con neurolaberintitis.

La anhidrosis puede ser completa, pero en muchos casos lo que clínicamente parece una anhidrosis consiste en realidad en una **hipohidrosis** originada por la anhidrosis de muchas, aunque no todas, las glándulas ecrinas. En ocasiones existe una hiperhidrosis localizada compensadora de las glándulas sudoríparas que permanecen funcionantes, en especial en la diabetes mellitus y la miliaria. La complicación más importante de la anhidrosis es la **hipertermia,** que se ve principalmente en la displasia ectodérmica anhidrótica y en neonatos pretérmino o a término, por lo demás sanos, con unas glándulas ecrinas inmaduras.

HIPERHIDROSIS

Etiología y patogenia

La hiperhidrosis consiste en una sudación excesiva más allá de los niveles fisiológicos necesarios para el control de la temperatura. Aparece en el 3% de la población, y casi la mitad tiene hiperhidrosis axilar. Las numerosas enfermedades asociadas a una producción aumentada de sudor ecrino se pueden clasificar en las provocadas por un mecanismo nervioso, que conlleva una anomalía de la vía que conecta el centro regulador nervioso y la glándula sudorípara, y las que no están mediadas neurológicamente, sino que ocurren por un efecto directo sobre la glándula sudorípara (tabla 661-1).

Manifestaciones clínicas

La edad promedio de aparición de la hiperhidrosis es entre los 14 y los 25 años. El exceso de sudación puede ser continuo o aparecer como respuesta a estímulos emocionales. En los casos graves el sudor puede gotear de forma constante de las manos.

Tabla 661-1 Causas de hiperhidrosis

CORTICALES	Cardiovasculares:
Emocional	Insuficiencia cardíaca
Disautonomía familiar	Shock
Eritrodermia ictiosiforme congénita	Vasomotoras
Epidermólisis ampollosa	Lesión por frío
Síndrome de uña-rótula	Fenómeno de Raynaud
Síndrome de Jadassohn-Lewandowsky	Artritis reumatoide
Paquioniquia congénita	Neurológicas:
Queratodermia palmoplantar	Abscesos
Accidente cerebrovascular	Disautonomía familiar
HIPOTALÁMICAS	Postencefalitis
Fármacos/drogas:	Tumores
Alcohol	Otras:
Antipiréticos	Síndrome de Chédiak-Higashi
Ciprofloxacino	Compensadora
Cocaína	Fenilcetonuria
Eméticos	Linfoma
Insulina	Vitíligo
Opiáceos (incluida abstinencia)	**BULBARES**
Ejercicio	Sudación gustativa fisiológica
Infección:	Encefalitis
Disminución de la fiebre	Granulosis rubra nasi
Enfermedad crónica	Siringomielia
Metabólicas:	Lesión del tronco simpático torácico
Debilidad	**MEDULARES**
Diabetes mellitus	Sección medular
Feocromocitoma	Siringomielia
Hiperfunción hipofisaria	**VARIACIONES DEL FLUJO SANGUÍNEO**
Hipertiroidismo	Síndrome de Maffucci
Hipoglucemia	Fístula arteriovenosa
Obesidad	Síndrome de Klippel-Trenaunay
Porfiria	Tumor glómico
Embarazo	Síndrome del nevo azul elástico
Raquitismo	
Síndrome carcinoide	
Escorbuto infantil	

booksmedicos.org

Bibliografía

Garg A, Agarwal AK: Lipodystrophies: disorders of adipose tissue biology, *Biochim Biophys Acta* 1791:507-513, 2009.

Garg A: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders, *J Clin Endocrinol Metab* 96:3313-3325, 2011.

Hegele RA, Joy TR, Al-Attar SA, et al: Lipodystrophies: windows on adipose biology and metabolism, *J Lipid Res* 48:1433-1444, 2007.

Milan G, Murano I, Costa S, et al: Lipoatrophy induced by subcutaneous insulin infusion: ultrastructural analysis and gene expression profiling, *J Clin Endocrinol Metab* 95:3126-3132, 2010.

Pope E, Janson A, Khambalia A, et al: Childhood acquired lipodystrophy: a retrospective study, *J Am Acad Dermatol* 55:947-950, 2006.

Serrao VV, Feio AB: Localized abdominal idiopathic lipodystrophy, *Dermatol Online J* 15:15, 2008.

Vantyghem MC, Balavoine AS, Douillard C, et al: How to diagnose a lipodystrophy syndrome, *Ann Endocrinol (Paris)* 73:170-189, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tratamiento

El exceso de sudación de las palmas y las plantas (hiperhidrosis volar) y la sudación axilar responden al tratamiento con cloruro de aluminio al 20% en etanol anhidro aplicado en oclusión durante varias horas, el tratamiento iontoforético (sólo en palmas y plantas), la inyección de toxina botulínica, los anticolinérgicos orales o, en los casos graves y refractarios, la simpatectomía cervicotorácica o lumbar. Se han publicado casos de un tratamiento satisfactorio de la anhidrosis con tecnología de microondas, pero los estudios son a pequeña escala y carecen de controles.

MILIARIA

Etiología y patogenia

La miliaria es consecuencia de la retención del sudor en un conducto sudoríparo ecrino obstruido. El tapón de queratina no se forma hasta los estadios finales de la enfermedad y, por tanto, no parece ser la causa primaria de la obstrucción del conducto sudoríparo. Se cree que la obstrucción inicial se debe a la tumefacción de las células epidérmicas del conducto, probablemente por retención de agua. La presión retrógrada ocasiona la rotura del conducto y el sudor sale a la epidermis o a la dermis. La erupción se desencadena con frecuencia por el calor y el clima húmedo, pero también por la fiebre elevada. Los lactantes con demasiada ropa pueden manifestar estas lesiones en espacios interiores, incluso durante el invierno.

Manifestaciones clínicas

La **miliaria cristalina** se manifiesta con vesículas del tamaño de la cabeza de un alfiler, de contenido claro, no inflamatorias y asintomáticas, que aparecen súbitamente de manera profusa sobre extensas superficies corporales; cuando curan dejan una descamación indurada (fig. 661-1). Este tipo de miliaria surge más habitualmente en los recién nacidos debido a la relativa inmadurez y la apertura diferida del conducto sudoríparo, así como a la tendencia a cuidar a los lactantes en ambientes cálidos y húmedos. Esto también sucede en los ancianos con hiperpirexia.

La **miliaria rubra** es una erupción menos superficial, que se caracteriza por la presencia de papulovesículas diminutas y eritematosas que originan una sensación punzante. Tales lesiones suelen localizarse en las zonas de oclusión o en las flexuras, como el cuello, las ingles y las axilas, donde la fricción puede intervenir en su patogenia. La piel afectada puede macerarse y erosionarse. Las lesiones de miliaria rubra son extrafoliculares.

Los brotes repetidos dan lugar a una **miliaria profunda,** que se debe a la rotura del conducto sudoríparo en zonas más profundas de la piel, a la altura de la unión dermoepidérmica. La miliaria rubra extensa y grave o la miliaria profunda provocan alteraciones de la regulación del calor. Las lesiones de miliaria rubra se pueden infectar, en especial en los lactantes desnutridos o debilitados, lo que origina una **periporitis estafilógena,** que supone la extensión de este proceso desde el conducto sudoríparo hasta el interior de la glándula sudorípara.

Histología

En el estudio histológico de la miliaria cristalina se aprecia una vesícula intracórnea o subcórnea en comunicación con el conducto sudoríparo, mientras que en la miliaria rubra se advierten zonas focales de espongiosis y formación de vesículas espongióticas en la proximidad de conductos sudoríparos que habitualmente presentan tapones de queratina.

Figura 661-1 Vesículas superficiales con contenido claro de miliaria cristalina.

Diagnóstico diferencial

Se diferencia de otras enfermedades ampollosas por el contenido claro de las lesiones, la superficialidad de las vesículas y la ausencia de inflamación. La miliaria rubra a veces se confunde o superpone con otras que surgen en la zona del pañal, tales como candidiasis y foliculitis.

Tratamiento

Todas las formas de miliaria responden llamativamente al enfriamiento del paciente mediante la regulación de la temperatura ambiental y la retirada del exceso de ropa; la administración de antipiréticos también resulta beneficiosa en los pacientes con fiebre. Los fármacos tópicos suelen ser ineficaces y pueden agravar la erupción.

BROMHIDROSIS

El excesivo olor que caracteriza la bromhidrosis es consecuencia de una alteración de las glándulas sudoríparas ecrinas o apocrinas. La bromhidrosis apocrina aparece después de la pubertad como resultado de la formación de ácidos grasos de cadena corta y amoníaco por la acción de difteroides anaerobios sobre el sudor apocrino axilar. La bromhidrosis ecrina está ocasionada por una degradación microbiológica del estrato córneo que se ha ablandado por un exceso de sudor ecrino. Las plantas de los pies y las zonas intertriginosas son las localizaciones más afectadas. La hiperhidrosis, el clima caluroso, la obesidad, el intertrigo y la diabetes mellitus son factores predisponentes. Entre los **tratamientos** útiles cabe citar el lavado con jabones germicidas, la aplicación tópica de eritromicina o clindamicina y de sales de aluminio o zirconio. Es fundamental tratar cualquier grado de hiperhidrosis asociada.

HIDROSADENITIS SUPURATIVA

Etiología y patogenia

La hidrosadenitis supurativa es una enfermedad que afecta a las zonas cutáneas dotadas de glándulas apocrinas. La etiopatogenia de la hidrosadenitis supurativa genera polémica. En la actualidad se cree que es un trastorno inflamatorio primario del folículo piloso y no exclusivamente de las glándulas apocrinas. Se considera una parte de la tétrada de obstrucción folicular, junto con el acné conglobata, la celulitis disecante del cuero cabelludo y el sinus pilonidal. La evolución natural de la enfermedad supone una dilatación progresiva que tiene lugar por debajo de la obstrucción, lo que causa la rotura del conducto, inflamación y formación de trayectos fistulosos y cicatrices destructivas.

Manifestaciones clínicas

La hidrosadenitis supurativa es una enfermedad inflamatoria y crónica de las unidades foliculares de las axilas, la zona anogenital y, a veces, el cuero cabelludo, las zonas posteriores de las orejas, las mamas en las mujeres y la región periumbilical. El debut de las manifestaciones clínicas, precedido en ocasiones de prurito o molestias, habitualmente tiene lugar durante la pubertad o el inicio de la vida adulta. Se aprecian nódulos eritematosos y dolorosos, únicos o múltiples, abscesos profundos y cicatrices contraídas en las zonas cutáneas con glándulas apocrinas. Cuando la enfermedad es grave y crónica se forman trayectos fistulosos, úlceras y bandas fibróticas gruesas y lineales. La hidrosadenitis supurativa tiende a persistir durante muchos años, con períodos de recaídas y remisiones parciales. Entre las complicaciones figuran celulitis, úlceras y abscesos socavados que perforan estructuras adyacentes, formando fístulas a la uretra, la vejiga, el recto o el peritoneo. En algunos casos aparecen episodios de artritis inflamatoria.

Histología

Las lesiones iniciales muestran un tapón de queratina en el conducto apocrino o en el orificio del folículo piloso y una distensión quística del folículo. El proceso en general, aunque no necesariamente, se extiende a la glándula apocrina. Las alteraciones tardías se caracterizan por una inflamación en la glándula apocrina y alrededor de la misma. Los anejos cutáneos pueden obliterarse por cicatrices.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Diagnóstico diferencial

Las lesiones de poco tiempo de evolución se confunden a menudo con quistes epidérmicos infectados, forúnculos, escrofuloderma, actinomicosis, enfermedad por arañazo de gato, granuloma inguinal o linfogranuloma venéreo. La localización estrictamente limitada a zonas corporales en que existen glándulas apocrinas debe señalar el diagnóstico de hidrosadenitis. Cuando la afectación se limita a la región anogenital resulta difícil de diferenciar de la enfermedad de Crohn.

Tratamiento

El tratamiento conservador supone el abandono del hábito tabáquico, la pérdida de peso y evitar la irritación de la zona afectada. Pueden ser de ayuda la aplicación de compresas calientes y los antisépticos tópicos o los jabones antibacterianos. Para los casos leves de inicio reciente, el tratamiento de elección es la clindamicina tópica al 1%. En los casos más graves se debe iniciar tratamiento con doxiciclina (100 mg 2 veces al día) o minociclina (100 mg 2 veces al día). Algunos pacientes requieren tratamiento intermitente o a largo plazo con antibióticos. El tratamiento combinado con clindamicina y rifampicina es útil en algunos pacientes. Los retinoides orales (1 mg/kg/día) durante 5-6 meses pueden ser efectivos. Los anticonceptivos orales, que contienen una proporción elevada de estrógenos:progesterona y un progestágeno de baja acción andrógena, son otra alternativa. La ablación del vello con láser ha demostrado su utilidad en algunos estudios. Los inmunosupresores sistémicos (infliximab, adalimumab, ciclosporina) y los medicamentos dirigidos al metabolismo de la glucosa y al síndrome metabólico (metformina) han sido de utilidad. Se pueden precisar medidas quirúrgicas para lograr el control o la curación, sobre todo en los casos localizados y recalcitrantes.

ENFERMEDAD DE FOX-FORDYCE

Etiología y patogenia

La causa de la enfermedad de Fox-Fordyce es desconocida.

Manifestaciones clínicas

Es más frecuente en mujeres y aparece entre la pubertad y la tercera década de la vida en forma de prurito axilar. El prurito empeora por el estrés emocional y los estímulos que inducen la sudación apocrina. En las zonas pruriginosas surgen pápulas foliculares y cupuliformes, del color de la piel normal o ligeramente hiperpigmentadas.

Histología

En el estudio histológico se observan tapones de queratina en las zonas distales del conducto apocrino, rotura de la porción intraepidérmica del conducto apocrino, formación de microvesículas paraductales y acantosis paraductal.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Fox-Fordyce es difícil. Algunos pacientes mejoran con anticonceptivos orales y corticoides o ácido retinoico por vía tópica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **662**

Alteraciones del pelo

Kari L. Martin

Las alteraciones del pelo en los lactantes y los niños pueden corresponder a anomalías intrínsecas del crecimiento del pelo, defectos bioquímicos o metabólicos subyacentes, dermatosis inflamatorias o anomalías estructurales del tallo del pelo. El crecimiento excesivo y anómalo del pelo se denomina hipertricosis o hirsutismo. La **hipertricosis** es el crecimiento excesivo del pelo en localizaciones inadecuadas; el hirsutismo es un crecimiento del pelo que sigue un patrón masculino dependiente de los andrógenos en las mujeres. La **hipotricosis** consiste en un crecimiento deficiente del pelo. Se denomina *alopecia* a la pérdida del pelo, ya sea parcial o completa. La alopecia se clasifica como no cicatricial o cicatricial; este último tipo es raro en los niños y, cuando está presente, suele ser consecuencia de enfermedades inflamatorias de larga evolución o no tratadas, como piodermia o tiña de la cabeza.

Tabla 662-1 Causas y enfermedades asociadas a hipertricosis

FACTORES INTRÍNSECOS
Formas raciales y familiares como orejas peludas, codos peludos, pelo intrafalángico o hirsutismo generalizado
FACTORES EXTRÍNSECOS
Traumatismo local Desnutrición Anorexia nerviosa Dermatosis inflamatorias de larga evolución Fármacos: diazóxido, fenitoína, corticoides, ciclosporina, andrógenos, anabolizantes, hexaclorobenceno, minoxidil, psoralenos, penicilamina, estreptomicina
HAMARTOMAS O NEVOS
Nevo melanocítico congénito pigmentado, nevo piloso, nevo de Becker, hamartoma de músculo liso congénito, nevo en «cola de ciervo» asociado a diastematomielia
ENFERMEDADES ENDOCRINAS
Tumores ováricos virilizantes, síndrome de Cushing, acromegalia, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, tumores suprarrenales, disgenesias gonadales, seudohermafroditismo masculino, tumores no endocrinos secretores de hormonas, síndrome del ovario poliquístico
ENFERMEDADES CONGÉNITAS Y GENÉTICAS
Hipertricosis lanuginosa, mucopolisacaridosis, leprechaunismo, lipodistrofia generalizada congénita, síndrome de Lange, trisomía 18, síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome de Bloom, hemihipertrofia congénita, fibromatosis gingival con hipertricosis, síndrome de Winchester, diabetes lipoatrófica (síndrome de Lawrence-Seip), síndrome hidantoínico fetal, fetopatía alcohólica, porfiria eritropoyética congénita o variegata (zonas fotoexpuestas), porfiria cutánea tarda (zonas fotoexpuestas), síndrome de Cowden, síndrome de Seckel, síndrome de Gorlin, trisomía 3q parcial, síndrome de Ambras

HIPERTRICOSIS

La hipertricosis es infrecuente en los niños y puede ser localizada o generalizada y permanente o transitoria. Sus etiologías son numerosas, algunas de las cuales se enumeran en la tabla 662-1.

HIPOTRICOSIS Y ALOPECIA

Algunas de las enfermedades asociadas a hipotricosis y alopecia se recogen en la tabla 662-2. Es raro que una alopecia verdadera sea congénita; sin embargo, a menudo se relaciona con dermatosis inflamatorias, factores mecánicos, fármacos, infecciones, endocrinopatías, trastornos nutricionales o alteraciones en el ciclo del pelo. Cualquier alteración inflamatoria del cuero cabelludo, como la dermatitis atópica o seborreica, si es suficientemente grave, puede originar una alopecia parcial; cuando la enfermedad subyacente se trata de forma adecuada, el crecimiento del pelo vuelve a ser normal, a no ser que el folículo piloso se haya dañado de forma permanente.

La caída de pelo en la infancia puede dividirse en las siguientes cuatro categorías: congénita difusa, congénita localizada, adquirida difusa y adquirida localizada.

La caída de pelo adquirida localizada es el tipo más frecuente en la infancia. Los tres trastornos observados con mayor frecuencia son la alopecia traumática, la alopecia areata y la tiña de la cabeza (tablas 662-3 y 662-4).

ALOPECIA TRAUMÁTICA (ALOPECIA POR TRACCIÓN, ARRANCAMIENTO DEL PELO, TRICOTILOMANÍA)

Alopecia por tracción

La alopecia por tracción es frecuente y se ve en casi el 20% de las niñas escolares afroamericanas. Surge como consecuencia del traumatismo de los folículos pilosos por trenzas o coletas tensas, cintas o gomas del pelo,

booksmedicos.org

Bibliografía

Benson RA, Palin R, Holt PJE, et al: Diagnosis and management of hyperhidrosis, *BMJ* 347:28-31, 2013.

Chia KY, Tey HL: Approach to hypohidrosis, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 27(7):799-804, 2013.

Collier F, Smith RC, Morton CA: Diagnosis and management of hidradenitis suppurativa, *BMJ* 346:f2121, 2013.

De Campos JR, Hashmonai M, Licht PB, et al: Treatment options for primary hyperhidrosis, *Am J Clin Dermatol* 13(2):139, 2012.

Perera E, Sinclair R: Hyperhidrosis and bromhidrosis—a guide to assessment and management, *Aust Fam Physician* 42(5):266-269, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pinzas o rulos (fig. 662-1). Existe mayor riesgo de alopecia por tracción si el trauma capilar está combinado con productos químicos para alisar el pelo. Es característico que aparezcan pelos rotos y pápulas foliculares inflamatorias en placas circunscritas en los bordes del cuero cabelludo; también puede haber adenopatías regionales. Los niños y los padres deben recibir consejos para evitar los dispositivos que traumatizan el pelo y, en caso necesario, modificar el estilo del peinado. Si no es así, se puede producir una cicatrización de los folículos pilosos.

Tabla 662-2 Enfermedades asociadas a alopecia e hipotricosis

Alopecia total congénita: atriquia con pápulas, síndrome de Moynahan
Alopecia localizada congénita: aplasia cutis, alopecia triangular, nevo sebáceo
Hipotricosis hereditaria: síndrome de Marie-Unna, hipotricosis con distrofia macular juvenil, hipotricosis tipo Mari, ictiosis con hipotricosis, hipoplasia de pelo y cartílago, síndrome de Hallermann-Streiff, síndrome tricorrinofalángico, displasia ectodérmica «pura» tipo cabello-uña y otras displasias ectodérmicas
Alopecia difusa de origen endocrino: insuficiencia adenohipofisaria, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hipertiroidismo
Alopecia de origen nutricional: marasmo, kwashiorkor, ferropenia, deficiencia de zinc (acrodermatitis enteropática), enteropatía sensible al gluten, deficiencia de ácidos grasos esenciales, deficiencia de biotinidasa
Alteraciones del ciclo del pelo: efluvio telógeno
Alopecia tóxica: efluvio anágeno
Alopecia autoinmunitaria: alopecia areata
Alopecia traumática: alopecia por tracción, tricotilomanía
Alopecia cicatricial: lupus eritematoso sistémico, liquen plano piloso, seudopelada, esclerodermia (en corte de sable), dermatomiositis, infección (querión, favus, tuberculosis, sífilis, foliculitis, leishmaniasis, herpes zóster, varicela), acné queloidal, mucinosis folicular, sarcoidosis
Alteraciones del tallo del pelo: monilétrix, *pili annulati*, *pili torti*, tricorrexis invaginata, tricorrexis nodosa, síndrome del pelo lanoso, enfermedad de Menkes, tricotiodistrofia, síndrome tricodentoóseo, síndrome del pelo imposible de peinar (pelo en fibra de vidrio, pelos triangulares y canaliculares)

Arrancamiento del pelo

El arrancamiento del pelo en la infancia suele tratarse de un proceso reactivo agudo relacionado con el estrés emocional o con un hábito (sobre todo en niños pequeños). También puede observarse en la tricotilomanía (trastorno obsesivo-compulsivo) y formando parte de trastornos psiquiátricos más graves, sobre todo en adolescentes.

Tricotilomanía

Etiología y patogenia. Los criterios diagnósticos de tricotilomanía engloban una caída de pelo visible y atribuible al arrancamiento; tensión psíquica acumulada antes del arrancamiento; sensación gratificante o liberación de la tensión tras el arrancamiento, y exclusión de alucinaciones, delirios o enfermedad cutánea inflamatoria como posibles causas.

Manifestaciones clínicas. La tracción, el arrancamiento y el retorcimiento compulsivos del pelo dan lugar a zonas irregulares de alopecia incompleta, principalmente en el vértice y las regiones occipital y parietal del cuero cabelludo. A veces también se traumatizan las cejas, las pestañas y el vello corporal. Algunas placas de alopecia presentan una distribución lineal. El pelo que queda en las zonas de caída muestra

Figura 662-1 Alopecia por tracción.

Tabla 662-3 Datos de la anamnesis útiles para el diagnóstico de los trastornos del pelo

DATOS DE LA HISTORIA CLÍNICA	EFLUVIO TELÓGENO	TRICOTILOMANÍA	TIÑA DE LA CABEZA	ALOPECIA AREATA
¿Las lesiones pican?	Negativo	Negativo	Positivo	Normalmente negativo
¿Los puntos afectados van cambiando?	Negativo	A veces positivo	Negativo	A veces positivo
¿El pelo se cae a mechones?	Positivo	Negativo	Negativo	Normalmente negativo
¿Padece ansiedad o trastorno obsesivo-compulsivo?	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo

De Lio PA: What's missing from this picture? An approach to alopecia in children, Arch Dis Child Ed *92:193–198, 2007.*

Tabla 662-4 Datos de la exploración física útiles para el diagnóstico de los trastornos del pelo

HALLAZGOS FÍSICOS	EFLUVIO TELÓGENO	TRICOTILOMANÍA	TIÑA DE LA CABEZA	ALOPECIA AREATA
¿Hay cicatrices?	Negativo	Negativo	Habitualmente negativo	Negativo
¿Hay pelos en signo de exclamación?	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
¿Existe un patrón irregular con mezcla de pelos largos y cortos?	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
¿Se observan descamación, pústulas o querión?	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
¿La prueba de tracción del pelo es positiva?	Positivo	Negativo	Negativo	Habitualmente negativo
¿Existen punteado o surcos en las uñas?	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

De Lio PA: What's missing from this picture? An approach to alopecia in children, Arch Dis Child Ed *92:193–198, 2007.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 662-2 Arrancamiento del pelo. Los pelos rotos muestran diferentes longitudes.

Figura 662-3 Hemorragias y costras secundarias al arrancamiento del pelo.

Figura 662-4 Placa circular de alopecia areata con cuero cabelludo de aspecto normal.

Figura 662-5 Alopecia total: pérdida de la totalidad del pelo del cuero cabelludo.

diferentes longitudes (fig. 662-2) y típicamente tiene un extremo final romo debido a la rotura. El cuero cabelludo suele encontrarse normal, aunque pueden observarse hemorragias, costras (fig. 662-3) y foliculitis crónica. La tricofagia, con aparición de **tricobezoares,** puede complicar esta enfermedad.

Diagnóstico diferencial. En el diagnóstico diferencial hay que considerar el arrancamiento del pelo reactivo agudo, la tiña de la cabeza y la alopecia areata (tablas 662-3 y 662-4).

Histología. Entre las anomalías histológicas destacan la coexistencia de folículos normales y dañados, hemorragia perifolicular, atrofia de algunos folículos y transformación del pelo a fase catágena. En los estadios evolucionados aparece fibrosis perifolicular. El traumatismo repetido a largo plazo ocasiona una lesión irreversible y alopecia permanente.

Tratamiento. La tricotilomanía se encuentra muy relacionada con el trastorno obsesivo-compulsivo en algunos niños. Cuando es secundaria a un **trastorno obsesivo-compulsivo,** resulta útil la administración de clomipramina 50-150 mg/día o fluoxetina 40-80 mg/día, sobre todo cuando se combina con intervenciones conductistas (v. cap. 24). La *N*-acetilcisteína también puede ser útil.

ALOPECIA AREATA

Etiología y patogenia

La alopecia areata es un trastorno autoinmunitario impulsado por linfocitos T que produce una alopecia no cicatrizante. Su etiología es desconocida. Se cree que aparece en individuos genéticamente predispuestos, en los que la pérdida del privilegio inmune del folículo piloso permite la reacción de linfocitos T contra los folículos pilosos anágenos, que tiene como consecuencia la ausencia de crecimiento del pelo.

Manifestaciones clínicas

Se caracteriza por una caída rápida y completa del pelo en placas redondeadas u ovaladas en el cuero cabelludo (fig. 662-4) y otras partes del cuerpo. En la alopecia total se pierde la totalidad del pelo del cuero cabelludo (fig. 662-5), mientras que en la alopecia universal se halla afectado todo el pelo del cuero cabelludo y el cuerpo. Su incidencia a lo largo de la vida es del 0,1-0,2% de la población. Más de la mitad de los pacientes afectados son menores de 20 años.

La piel que se encuentra en las placas alopécicas es normal. La alopecia areata se asocia a atopia y a alteraciones ungueales como punteado (fig. 662-6), estrías longitudinales y leuconiquia. También pueden aparecer algunas **enfermedades autoinmunitarias,** tales como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, colitis ulcerosa, miastenia grave, enfermedades vasculares del colágeno y vitíligo. En los pacientes con síndrome de Down existe una mayor incidencia de alopecia areata (5-10%).

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de la alopecia areata hay que considerar la tiña de la cabeza, la dermatitis seborreica, la tricotilomanía, la alopecia traumática y el lupus eritematoso (tablas 662-3 y 662-4).

booksmedicos.org

Figura 662-6 Punteado ungueal múltiple en la alopecia areata.

Figura 662-7 Alopecia areata: patrón en ofiasis.

Histología
En la biopsia de las zonas activas se encuentra un infiltrado perifolicular inflamatorio de células redondas.

Tratamiento
La evolución es impredecible, pero lo habitual es la resolución espontánea en 6-12 meses, en especial cuando se manifiesta con pequeñas placas estables de alopecia. Las recurrencias son frecuentes. El inicio a una edad joven, la caída de pelo extensa o prolongada y los episodios numerosos suelen ser signos de mal pronóstico. Es más difícil que desaparezcan la alopecia universal, la alopecia total y la alopecia ofiasis (fig. 662-7), un tipo de alopecia areata en la que la pérdida de pelo es circunferencial. El tratamiento resulta difícil de evaluar dada su evolución errática e impredecible. El uso de corticoides tópicos de potencia elevada o muy elevada es eficaz en algunos casos. También se estimula el crecimiento local de pelo con la inyección intradérmica de corticoides (triamcinolona 5 mg/ml) cada 4-6 semanas, pero esta modalidad terapéutica no es útil en los niños pequeños o en pacientes con caída de pelo extensa. Los corticoides sistémicos (prednisona 1 mg/kg/día) se han asociado a buenos resultados; sin embargo, la curación permanente es dudosa y los efectos secundarios de los corticoides administrados de forma crónica por vía oral son un inconveniente importante. Algunos pacientes pueden mantener un crecimiento del pelo cambiando a un inmunosupresor de acción larga adecuado, como metotrexato. Entre los tratamientos adicionales que resultan útiles en ocasiones cabe citar la terapia de contacto breve con antralina, el minoxidil tópico y la sensibilización de contacto con dibutiléster de ácido escuárico o difenciprona. En general, los padres y los pacientes se tranquilizan al saber que se suele producir la remisión espontánea. El crecimiento del pelo nuevo es de un calibre más fino y un color más claro inicialmente, aunque cabe esperar la repoblación con pelo terminal normal.

CAÍDA DE PELO ADQUIRIDA DIFUSA
Efluvio telógeno
El efluvio telógeno se manifiesta con una caída súbita de grandes cantidades de pelo, a menudo con su cepillado, peinado o lavado. La caída difusa del pelo del cuero cabelludo se debe a la conversión prematura de pelos en crecimiento, o en fase anágena, que habitualmente constituyen el 80-90% del pelo, en pelos en reposo, o en fase telógena. La caída se aprecia entre 6 semanas y 3 meses después de la causa precipitante, entre las que figuran el parto, episodios febriles, intervenciones quirúrgicas, hemorragias agudas y donación de sangre, pérdida de peso intensa y rápida, suspensión de tratamiento con corticoides en dosis altas o anticonceptivos orales y estrés psicológico. El efluvio telógeno también explica la caída del pelo en los lactantes durante los primeros meses de vida; la fricción con las sábanas de la cama, en especial en los lactantes con atopia y prurito, agrava el problema. No existe una reacción inflamatoria, los folículos pilosos están intactos y al microscopio se advierten bulbos telógenos en los pelos desprendidos. Dado que es raro que se afecte más del 50% del pelo del cuero cabelludo, la alopecia no suele ser grave. Los padres tienen que ser tranquilizados informándoles de que el crecimiento normal del pelo se recuperará en aproximadamente unos 3-6 meses.

Alopecia tóxica (efluvio anágeno)
El efluvio anágeno consiste en una inhibición aguda, intensa y difusa del crecimiento de los folículos anágenos que conduce a una caída de más del 80-90% del pelo del cuero cabelludo. El pelo se torna distrófico y el tallo se rompe en las zonas estrechadas. La caída es difusa, rápida (1-3 semanas después del tratamiento) y temporal, de modo que se recupera el crecimiento cuando se suspende el producto responsable. Entre las causas de efluvio anágeno se encuentran la irradiación, los quimioterápicos, como antimetabolitos, alquilantes e inhibidores de la mitosis, el talio, el tiouracilo, la heparina, los dicumarínicos, el ácido bórico y la hipervitaminosis A.

CAÍDA DE PELO CONGÉNITA DIFUSA
La caída del pelo congénita difusa se define como un pelo escaso de distribución difusa y carácter congénito, relacionado con la hipoplasia del folículo capilar o con defectos estructurales del tallo piloso.

Defectos estructurales del pelo
Los defectos estructurales del tallo piloso pueden ser congénitos, reflejar una alteración bioquímica conocida o relacionarse con hábitos de acicalamiento perjudiciales. Todos ellos se confirman mediante el estudio microscópico de los pelos afectados, en especial con microscopia electrónica de barrido o de transmisión, aunque muchos pueden verse mediante un tricograma simple en la consulta.

Tricorrexis nodosa
La tricorrexis nodosa congénita es un trastorno autosómico dominante. El pelo es seco, quebradizo y deslustrado, con nódulos grisáceos-blanquecinos espaciados irregularmente en el tallo. Microscópicamente, los nodos adquieren el aspecto de dos pinceles entrelazados (fig. 662-8*A*). Este defecto se origina en la fractura del tallo piloso en los puntos donde hay nódulos como consecuencia de la fragmentación de las células de la corteza del pelo. La tricorrexis nodosa también se ha observado en algunos lactantes con síndrome de Menkes, tricotiodistrofia, citrulinemia y aciduria argininosuccínica.

Tricorrexis nodosa adquirida
La tricorrexis nodosa adquirida es la forma más frecuente de rotura del pelo y presenta dos variantes. Los defectos proximales se encuentran con mayor frecuencia en los niños de raza afroamericana, que no refieren alopecia, sino una falta de crecimiento del pelo. El pelo es corto y se aprecian hendiduras longitudinales, nodos y nódulos blanquecinos en su zona alta. La facilidad para la rotura se demuestra mediante una tracción suave del tallo. Pueden existir antecedentes familiares. El problema puede deberse a una combinación de predisposición genética y traumatismos mecánicos acumulados por el peinado o cepillado vigoroso, métodos para estirar el pelo y «permanentes». Se tiene que aconsejar a los pacientes que eviten los métodos de acicalamiento dañinos. Se deben utilizar cepillos blandos de cerdas naturales y peines con los dientes separados. La enfermedad es autolimitada y suele resolverse en 2-4 años si el paciente evita los hábitos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

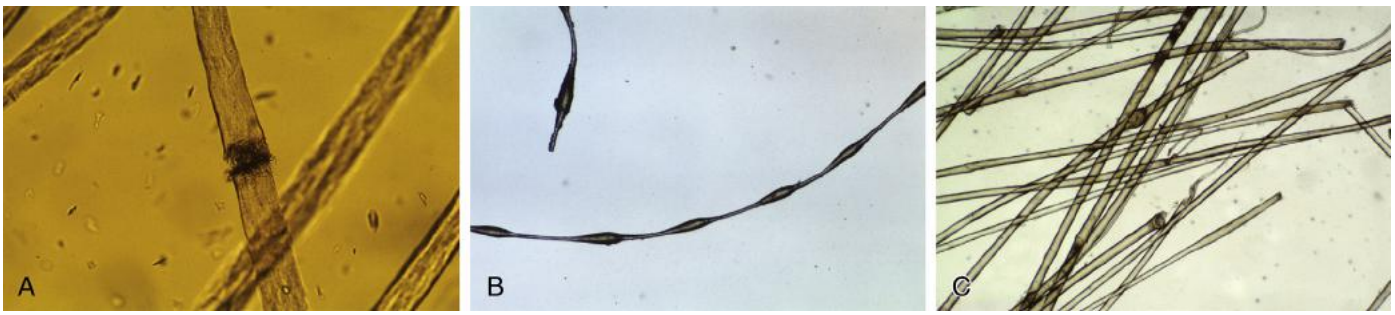

Figura 662-8 **A,** Imagen microscópica de la fractura del pelo en la tricorrexis nodosa. **B,** Pelo arrosariado en monilétrix. **C,** Anomalía del pelo en forma de copa en el síndrome de Netherton.

perjudiciales. La tricorrexis nodosa distal surge con más frecuencia en los niños blancos o asiáticos. La zona distal del tallo está adelgazada, rugosa y debilitada y hay nódulos blancos a lo largo del tallo que a veces se confunden con liendres. El examen del pelo muestra unos defectos en «brocha» y zonas de excesiva fragilidad y rotura. También pueden verse afectadas zonas localizadas del bigote o la barba. Este proceso mejora evitando el acicalamiento traumático, cortando regularmente las puntas afectadas y mediante el uso de cremas suavizantes para evitar los enredos.

Pili torti

Los pacientes con *pili torti* presentan un pelo brillante, quebradizo y tosco de diferentes longitudes en el cuero cabelludo. Existe un defecto estructural en el que el tallo está estriado y adelgazado a intervalos irregulares y se retuerce en su eje en diferentes grados. No se debe confundir con las angulaciones mínimas que se producen en los pelos normales. La curvatura del folículo piloso aparentemente hace que el tallo piloso se aplane y rote. El defecto genético en el *pili torti* aislado es desconocido y se han observado casos con herencia autosómica dominante o recesiva. Entre los **síndromes** que cursan con anomalías del tallo piloso de tipo *pili torti* y otras anomalías cutáneas o sistémicas figuran el síndrome del pelo ensortijado de Menkes, el síndrome de Björnstad (*pili torti* con sordera; gen *BCS1L*), así como la displasia ectodérmica múltiple.

Síndrome del pelo ensortijado de Menkes (tricopoliodistrofia)

Los varones con síndrome del pelo ensortijado de Menkes, una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, nacen de una madre no afectada y después de un embarazo normal. Entre los problemas neonatales cabe citar hipotermia, hipotonía, alimentación deficiente, convulsiones y fallo de medro. Al nacer, el pelo es normal o escaso, pero se sustituye por pelo corto, fino, quebradizo y de coloración clara con posibles características de tricorrexis nodosa, *pili torti* o monilétrix. La piel está hipopigmentada, las mejillas son redondeadas y el puente nasal deprimido. En la primera infancia se aprecia un retraso psicomotor progresivo. La causa del síndrome de Menkes radica en una mutación del gen *ATP7A* que codifica una proteína adenosina trifosfatasa transportadora del cobre. La enfermedad se debe a una distribución inadecuada del cobre en el cuerpo. La absorción de cobre a través del borde en cepillo del intestino delgado está incrementada, pero su transporte desde estas células al plasma es defectuoso, lo que ocasiona unos depósitos corporales totales de cobre bajos. La administración parenteral de cobre resulta efectiva si se inicia en los primeros 2 meses de vida.

Monilétrix

Este defecto del tallo piloso conocido como monilétrix se hereda de modo autosómico dominante con una edad de inicio, una gravedad y un curso variables. Se han identificado mutaciones en las queratinas HB1, HB3 y HB6 del pelo en los casos autosómicos dominantes y en los casos recesivos se han observado mutaciones en la desmogleína 4. El pelo parece seco, deslustrado y quebradizo y se fractura espontáneamente o ante traumatismos mínimos. Puede verse afectado el pelo de las cejas, las pestañas, el vello corporal y púbico y del cuero cabelludo. El monilétrix puede estar presente al nacer, aunque es más frecuente que el pelo sea normal en ese momento y se sustituya durante los primeros meses de vida por pelos anómalos; a veces, la enfermedad tiene su primera manifestación durante la infancia. Pueden aparecer pápulas foliculares en la nuca y el occipucio y, en ocasiones, por todo el cuero cabelludo. Confiere un aspecto característico con pelos cortos, frágiles y con adelgazamientos periódicos que surgen de tapones foliculares córneos. También puede haber queratosis pilosa y coiloniquia de los dedos de las manos y los pies. En el microscopio se aprecia un patrón típico en rosario y regular del tallo piloso con nudos elípticos separados por espacios internodulares más estrechos (fig. 662-8*B*). No todos los pelos presentan nudos, pero tanto los pelos normales como los anómalos se pueden romper. Se debe aconsejar al paciente que manipule el cabello con cuidado para reducir al mínimo la rotura. El tratamiento es en general ineficaz.

Tricotiodistrofia

El pelo es desigual, corto, quebradizo y ralo en la tricotiodistrofia. Se puede afectar el pelo del cuero cabelludo, las cejas o las pestañas. Microscópicamente, el pelo se ve aplanado, con pliegues y con un diámetro variable, surcos longitudinales y engrosamientos en forma de nodos que se parecen a los de la tricorrexis nodosa. En el microscopio polarizado se observan bandas oscuras y claras alternativas. El pelo anormal tiene un contenido en cistina <50% respecto al normal debido a una reducción y una alteración en la composición de las proteínas de matriz ricas en azufre. La tricotiodistrofia puede aparecer como un hallazgo aislado o asociarse a síndromes complejos con retraso intelectual, estatura baja, ictiosis, distrofia ungueal, caries dentales, cataratas, disminución de la fertilidad, anomalías neurológicas, anomalías óseas e inmunodeficiencia (gen *TTDN1*). Algunos pacientes tienen fotosensibilidad y unos mecanismos de reparación del ADN alterados, de forma semejante a lo que sucede en los grupos B y D del xeroderma pigmentario; no está aumentada la incidencia de cáncer de piel. Los pacientes con tricotiodistrofia tienden a parecerse entre sí, ya que muestran retrognatia, orejas prominentes, voz ronca y personalidad sociable y abierta. La tricosquisis, una fractura perpendicular del tallo piloso, es característica de muchos de los síndromes asociados a tricotiodistrofia. La rotura perpendicular del tallo del pelo también se ha descrito en otras anomalías del pelo, en especial el monilétrix.

Tricorrexis invaginata (pelo en caña de bambú)

La tricorrexis invaginata se caracteriza por la presencia de pelo corto, ralo, frágil y que parece que no crece; se asocia principalmente al síndrome de Netherton (v. cap. 658). Se ha descrito también en otras dermatosis ictiosiformes. La porción distal del pelo se invagina en la porción proximal con forma de copa, lo que da lugar a un engrosamiento nudoso frágil (fig. 662-8*C*).

Pili annulati

El *pili annulati* se caracteriza por bandas claras y oscuras alternas en el tallo del pelo. Cuando se mira el pelo al microscopio óptico, las zonas brillantes con la luz refleja aparecen oscuras con la luz transmitida como consecuencia de agregados focales de cavidades llenas de aire anormales dentro del tallo piloso. El pelo no es frágil. El defecto puede ser esporádico o de herencia autosómica dominante. El *pseudopili annulati* es una variante del pelo rubio normal; se produce un efecto óptico por la refracción y reflexión de la luz en zonas del tallo parcialmente retorcidas y aplanadas, que da la impresión de bandas.

Enfermedad del pelo lanoso

La enfermedad del pelo lanoso se manifiesta al nacer como un pelo compacto, rizado y anómalo en niños que no son de raza negra. Se han descrito formas con herencia autosómica dominante o autosómica

booksmedicos.org

Figura 662-9 Pelo rubio plateado, desordenado, en el síndrome del pelo imposible de peinar.

recesiva (gen *PKRY5*). El nevo del pelo lanoso es una forma esporádica y sólo afecta a una zona delimitada del cuero cabelludo. El pelo afectado es fino, muy rizado y de color claro y crece muy poco. En el microscopio el pelo afectado es oval y muestra rotaciones de 180 grados sobre su eje.

Síndrome del pelo imposible de peinar (pelo en fibra de vidrio)

El pelo de los pacientes con el síndrome del pelo imposible de peinar parece desordenado, a menudo es rubio o plateado (fig. 662-9) y se rompe debido a los esfuerzos repetidos e inútiles de controlarlo. La enfermedad probablemente se hereda con carácter autosómico dominante. Las cejas y las pestañas son normales. Una característica constante es la existencia de una depresión longitudinal en el tallo piloso y la mayoría de los folículos y tallos son triangulares (pelos triangulares y canaliculares). Sin embargo, la forma del pelo varía a lo largo del tallo, lo que impide su alisamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **663**

Trastornos de las uñas

Kari L. Martin

En el caso de los niños, las anomalías ungueales pueden ser manifestaciones de una enfermedad cutánea generalizada, una enfermedad cutánea localizada en la zona periungueal, una enfermedad sistémica, fármacos, traumatismos o infecciones bacterianas o micóticas localizadas (tabla 663-1). Las anomalías de las uñas también son frecuentes en algunas enfermedades congénitas (tabla 663-2).

ANOMALÍAS DE LA FORMA O EL TAMAÑO UNGUEAL

La **anoniquia** consiste en la ausencia de la lámina ungueal, habitualmente como resultado de una enfermedad congénita o traumatismos. Aparece como un hallazgo aislado o se asocia a otras malformaciones de los dedos. La **coiloniquia** es un aplanamiento y concavidad de la lámina ungueal con pérdida del contorno normal, lo que da lugar a una forma en cuchara de la uña (fig. 663-1). La coiloniquia surge como un rasgo autosómico dominante o se relaciona con anemia ferropénica, síndrome de Plummer-Vinson o hemocromatosis. La lámina ungueal es relativamente delgada durante los primeros 1-2 años de vida y, por consiguiente, puede presentar una forma de cuchara en niños por lo demás normales.

La **displasia congénita de las uñas** es una enfermedad autosómica dominante que se manifiesta al nacer en forma de estrías longitudinales y adelgazamiento de la lámina ungueal. Se acompaña de platoniquia y coiloniquia que pueden superar los pliegues laterales y afectar a todas las uñas de las manos y los pies.

El **síndrome uña-rótula** es una enfermedad autosómica dominante en la que las uñas presentan el 30-50% de su tamaño normal y a menudo tienen una lúnula triangular o piramidal. Las uñas de los pulgares siempre se encuentran afectadas, aunque a veces sólo lo está la mitad cubital de la uña, que incluso falta. Las uñas desde el índice al meñique muestran una afectación progresivamente menor. La rótula también es más pequeña de lo normal y origina inestabilidad de la rodilla. Pueden aparecer espículas a partir de la zona posterior de los huesos ilíacos, hiperextensión de las articulaciones, laxitud cutánea y anomalías renales. El síndrome de uña-rótula es consecuencia de mutaciones en el gen del factor de transcripción *LMX1B*.

Tabla 663-1 Uña blanca o alteraciones del lecho ungueal

ENFERMEDAD	APARIENCIA CLÍNICA
Anemia	Blanca de forma difusa
Cirrosis	Uñas de Terry: la mayor parte de la uña, pequeña zona distal rosada (v. fig. 663-3)
Deficiencia de zinc	Blanca de forma difusa
Enfermedad de Darier	Líneas blancas longitudinales
Fiebre alta (varias enfermedades)	Líneas blancas transversales
Hipoalbuminemia	Líneas de Muehrcke: bandas transversales pareadas estacionarias
Hipocalcemia	Blanca de forma variable
Intoxicación por arsénico	Líneas de Mees: líneas blancas transversales
Leuconiquia congénita (autosómica dominante; patrón variado)	Síndrome de leuconiquia, nudillos almohadillados, sordera; hallazgo aislado; parcialmente blanca
Leuconiquia punctata	Manchas blancas comunes
Malnutrición	Blanca de forma difusa
Pelagra	Blanca lechosa de forma difusa
Tiña y levaduras	Patrón variable
Toxicidad por talio (veneno para roedores)	Blanca de forma variable
Traumatismo	Manicura repetida: estriaciones transversales
Uñas mitad y mitad	Zona proximal blanca, zona distal rosada; azoemia

De Habif TP, editor: Clinical dermatology, *4.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby, pág. 887.*

Tabla 663-2 Enfermedades congénitas con defectos ungueales

Uñas grandes	Paquioniquia congénita, síndrome de Rubinstein-Taybi, hemihipertrofia
Uñas pequeñas o ausentes	Displasias ectodérmicas, síndrome uña-rótula, disqueratosis congénita, hipoplasia dérmica focal, hipoplasia de cartílago-pelo, síndrome de Ellis-van Creveld, síndrome de Larsen, epidermólisis ampollosa, incontinencia pigmentaria, síndrome de Rothmund-Thomson, síndrome de Turner, membrana poplítea, trisomía 13, trisomía 18, síndrome de Apert, síndrome de Gorlin-Pindborg, deleción del brazo largo del cromosoma 21, síndrome otopalatodigital, fetopatía alcohólica, síndrome hidantoínico fetal, síndrome de la cara de duende, anoniquia, acrodermatitis enteropática
Otras	Alineamiento congénito defectuoso de las uñas de los dedos gordos de los pies, desprendimiento distrófico familiar de las uñas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Cheng AS, Bayliss SJ: The genetics of hair shaft disorders, *J Am Acad Dermatol* 59:1-22, 2009.

Gilhar A, Etzioni A, Paus R: Alopecia areata, *N Engl J Med* 366:1515-1524, 2012.

Hankinson A, McMillan H, Miller J: Attitudes and perceptions of school-aged children toward alopecia areata, *JAMA Dermatol* 149(7):877-879, 2013.

Harries MJ, Sun J, Paus R, et al: Management of alopecia areata, *BMJ* 341:242-246, 2010.

Huang KP, Mullangi S, Guo Y, et al: Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States, *JAMA Dermatol* 149(7):789-794, 2013.

Mirmirani P, Huang KP, Price VH: A practical, algorithmic approach to diagnosing hair shaft disorders, *Int J Dermatol* 50(1):1-12, 2011.

Orgaz-Molina J, Fernandez-Pugnaire MA, Giron-Prieto M: A scalp disorder: dermatoscopy as a useful diagnostic tool, *J Pediatr* 162:876-877, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 663-1 Uñas en cuchara (coiloniquia). En la mayoría de los casos es una variante de la normalidad. *(De Habif TP, editor:* Clinical dermatology, *4.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby, pág. 885.)*

Figura 663-2 Acropaquias. Las falanges distales están aumentadas de tamaño y con forma redondeada y bulbosa. La uña aumenta de tamaño y se hace curva, dura y engrosada. *(De Habif TP, editor:* Clinical dermatology, *4.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby, pág. 885.)*

Consúltese el capítulo 658 para la descripción de la **paquioniquia congénita.**

La **deformidad por tic** se presenta como una depresión en el centro de la uña con numerosos surcos horizontales que se extienden a lo largo de la uña. Se suelen afectar uno o ambos pulgares y habitualmente es consecuencia del frotamiento y pinzamiento crónico de la uña con un dedo adyacente.

Las **acropaquias** (uñas hipocráticas) se caracterizan por una tumefacción distal del dedo, un aumento del ángulo entre la lámina ungueal y el pliegue ungueal proximal (ángulo de Lovibond) >180 grados, y una sensación esponjosa cuando se aprieta hacia abajo y hacia afuera la articulación interfalángica debido a un aumento del tejido fibrovascular entre la matriz y la falange (fig. 663-2). La patogenia es desconocida. Las acropaquias acompañan a enfermedades de numerosos órganos, incluidos los aparatos respiratorio, cardiovascular (enfermedad cardíaca cianótica), digestivo (enfermedad celíaca, enfermedad intestinal inflamatoria) y hepático (hepatitis crónica), y también aparecen en individuos sanos como un hallazgo familiar o idiopático.

CAMBIOS DE LA COLORACIÓN UNGUEAL

La **leuconiquia** representa una opacidad blanca de la lámina ungueal que la afecta en su totalidad o muestra una configuración punteada o estriada (v. tabla 663-1). La lámina ungueal permanece lisa y sin daños.

Figura 663-3 Uñas de Terry. El lecho ungueal es blanco y sólo hay una zona estrecha de color rosado en la parte distal. *(De Habif TP, editor:* Clinical dermatology, *4.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby, pág. 885.)*

Figura 663-4 Decoloración verdosa/negruzca del borde de la uña secundaria a infección por *Pseudomonas*.

La leuconiquia puede ser traumática o asociarse a infecciones, como la lepra y la tuberculosis, dermatosis, como el liquen plano y la enfermedad de Darier, neoplasias malignas, como la enfermedad de Hodgkin, anemia e intoxicación por arsénico (líneas de Mees). La leuconiquia de todas las uñas es una enfermedad autosómica dominante rara que se observa junto con quistes epidérmicos y cálculos renales. La existencia de unas bandas paralelas blancas en parejas que no cambian de posición con el crecimiento de la uña y que, por tanto, reflejan alteraciones del lecho ungueal, se asocia a la hipoalbuminemia y se denominan líneas de Muehrcke. Cuando la zona proximal de la uña es blanquecina y el 20-50% distal es rojizo, rosado o marrón, se habla de uñas mitad y mitad o de Lindsay; este trastorno se observa sobre todo en pacientes con nefropatías, pero también puede ser una variante de la normalidad. Las uñas blancas de la **cirrosis** o uñas de Terry (fig. 663-3) se caracterizan por un aspecto en vidrio esmerilado blanquecino de la totalidad o el borde proximal de la uña y una zona distal rosada normal de 1-2 mm; este hallazgo se asocia a hipoalbuminemia.

La **pigmentación negra** de toda la lámina ungueal o en forma de bandas lineales (melanoniquia estriada) es frecuente en individuos afroamericanos (90%) y asiáticos (10-20%), pero es rara en los de raza blanca (<1%). Lo más frecuente es que el pigmento sea melanina, que está sintetizada por los melanocitos de un nevo de la unión situado en la matriz ungueal o el lecho ungueal y no conlleva consecuencia alguna. Cuando la pigmentación se extiende o modifica se realiza una biopsia para descartar la malignización.

Las uñas negro-azuladas o verdosas aparecen por una infección por *Pseudomonas* (fig. 663-4), en especial cuando se asocian a onicólisis o paroniquia crónica. Esta coloración se debe a la presencia de restos y al pigmento piocianina de las bacterias.

El **síndrome de las uñas amarillas** cursa con uñas amarillentas engrosadas, excesivamente curvadas, de crecimiento lento y sin lúnula. En la

booksmedicos.org

Figura 663-5 Onicólisis distal secundaria a uso de tetraciclinas orales y exposición a luz ultravioleta.

Figura 663-6 Líneas de Beau. Alteración ungueal longitudinal.

mayoría de los casos se ven afectadas todas las uñas. Entre las enfermedades sistémicas asociadas destacan las bronquiectasias, la bronquitis recurrente, el quilotórax y el edema focal de las extremidades y la cara. Se cree que las manifestaciones de este síndrome se deben a una hipoplasia de los vasos linfáticos, lo que supone un drenaje linfático insuficiente.

Las **hemorragias en astilla** suelen ser resultado de traumatismos mínimos, aunque también se han asociado a endocarditis bacteriana subaguda, vasculitis, histiocitosis de células de Langerhans, artritis reumatoide grave, úlcera péptica, hipertensión arterial, glomerulonefritis crónica, cirrosis, escorbuto, triquinosis, neoplasias malignas y psoriasis.

SEPARACIÓN UNGUEAL

La **onicólisis** indica una separación de la lámina ungueal del lecho ungueal distal. Entre las causas más frecuentes figuran traumatismos, exposición a largo plazo a la humedad, hiperhidrosis, cosméticos, psoriasis, infecciones micóticas (onicólisis distal), dermatitis atópica o de contacto, porfiria, fármacos (bleomicina, vincristina, retinoides, indometacina, clorpromacina) y fototoxicidad inducida por tetraciclinas (fig. 663-5) o cloranfenicol.

Las **líneas de Beau** son surcos transversos en la lámina ungueal (fig. 663-6) que representan una interrupción temporal de la formación de dicha lámina. Estas líneas aparecen unas semanas después del acontecimiento responsable de la alteración del crecimiento de la uña. En la mayoría de los lactantes de 4-6 semanas aparece una única cresta transversal en el pliegue ungueal proximal que avanza distalmente con el crecimiento de la uña. Esta línea refleja alteraciones metabólicas después del parto. A otras edades, las líneas de Beau indican traumatismos periódicos o detenciones episódicas de la matriz ungueal secundarias a enfermedades sistémicas, como la enfermedad mano-pie-boca, el sarampión, la parotiditis, la neumonía o el déficit de zinc. La **onicomadesis** consiste en una exageración de las líneas de Beau, que da lugar a la separación proximal del lecho ungueal (fig. 663-7).

Figura 663-7 Onicomadesis. Separación del lecho ungueal proximal.

Figura 663-8 Distrofia de todas las uñas en la traquioniquia.

CAMBIOS UNGUEALES ASOCIADOS CON ENFERMEDADES CUTÁNEAS

Las anomalías ungueales se relacionan especialmente con otras enfermedades. Las más características de la **psoriasis** son el punteado, la onicólisis, la coloración amarilla-marrón y el engrosamiento. En el liquen plano se aprecian pápulas violáceas en el pliegue ungueal proximal y el lecho ungueal, leuconiquia, surcos longitudinales, adelgazamiento de toda la lámina ungueal y formación de pterigion, que es una adherencia anómala de la cutícula a la lámina ungueal o, cuando la placa está destruida focalmente, al lecho ungueal. En los síndromes de artritis reactiva postinfecciosa se observa una induración eritematosa e indolora de la base del pliegue ungueal, descamación paraqueratósica subungueal y engrosamiento, opacificación o estriación de la lámina ungueal. Las dermatitis que afecten a los pliegues ungueales originan distrofia, rugosidad y punteado tosco de las uñas. Las anomalías ungueales aparecen con mayor frecuencia en la dermatitis atópica que en otras dermatitis que afectan a las uñas. En la enfermedad de Darier se observan estrías rojas o blancas que se extienden longitudinalmente atravesando la lúnula. Se puede ver una muesca en forma de V en el lugar en el que la estría alcanza la zona distal de la uña. También puede haber una leuconiquia total. En la alopecia areata se aprecian filas transversales de fositas diminutas. En los casos graves toda la superficie de la uña es rugosa. Los pacientes con acrodermatitis enteropática presentan surcos transversos (líneas de Beau) y distrofia ungueal como consecuencia de la dermatitis periungueal.

TRAQUIONIQUIA (DISTROFIA DE LAS 20 UÑAS)

La traquioniquia se caracteriza por estriación longitudinal, punteado, fragilidad, adelgazamiento, engrosamientos distales y un descoloramiento opalescente de todas las uñas (fig. 663-8). Los pacientes no presentan otras enfermedades cutáneas ni sistémicas ni otros defectos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 663-9 Decoloración, hiperqueratosis e irregularidades de las uñas secundarias a una infección por dermatofitos.

ectodérmicos. A veces se asocia a alopecia areata, por lo que algunos autores afirman que la traquioniquia puede constituir una respuesta inmunológica anómala frente a la matriz ungueal. Los estudios histopatológicos indican que puede tratarse de una manifestación del liquen plano, de psoriasis o de una inflamación espongiótica (eczematosa) de la matriz ungueal. La enfermedad se debe diferenciar de las infecciones micóticas, la psoriasis, las alteraciones ungueales de la alopecia areata y la distrofia ungueal secundaria a eczema. Es raro que el eczema y las infecciones micóticas lesionen todas las uñas simultáneamente. Esta enfermedad es autolimitada y acaba remitiendo durante la vida adulta.

INFECCIONES UNGUEALES

La **infección por hongos** de las uñas se ha clasificado en cuatro tipos. La *onicomicosis superficial blanca* se manifiesta como una coloración difusa o moteada blanquecina de la superficie de los dedos de los pies. Suele estar causada por *Trichophyton mentagrophytes,* que invade la lámina ungueal. El microorganismo puede rasparse de la lámina ungueal con un bisturí, pero el **tratamiento** es mejor si se añade un antimicótico azólico tópico. La *onicomicosis subungueal distal* se traduce en focos de onicólisis bajo la lámina ungueal distal o a lo largo del surco ungueal lateral, lo que se sigue de hiperqueratosis y una coloración amarillo-marrón. El proceso se extiende proximalmente, lo que origina un engrosamiento de la lámina ungueal, con irregularidades (fig. 663-9) y separación del lecho ungueal. *Trichophyton rubrum* y, a veces, *T. mentagrophytes* infectan los dedos de los pies, mientras que las uñas de las manos casi siempre se ven afectadas por *T. rubrum,* que se asocia a descamación superficial de la superficie plantar y, a menudo, de una de las manos. Los dermatofitos se encuentran más fácilmente en la zona más proximal del lecho ungueal o cercanos a la porción ventral de las láminas ungueales. Los **tratamientos tópicos,** como la laca de ciclopirox al 8% o de amorolfina al 5%, pueden resultar efectivos para las infecciones ungueales solitarias. El efinaconazol tópico al 10% también puede ser eficaz; el tratamiento con láser es una alternativa segura al tratamiento oral. Dada su larga semivida en la uña, el itraconazol oral puede ser eficaz cuando se administra en pulsos (1 semana de cada 3-4 meses). La dosis depende del peso. La terbinafina diaria oral también es bastante eficaz. Estos fármacos son superiores a la griseofulvina, la fluconazol o el ketoconazol. Los riesgos, de los que el principal es la hepatotoxicidad, y el coste del tratamiento por vía oral se minimizan con el uso de tratamiento en pulsos.

La *onicomicosis subungueal blanca proximal* aparece cuando el microorganismo, en general *T. rubrum,* entra en la uña a través del pliegue ungueal proximal, lo que da lugar a zonas blanco-amarillentas en la superficie inferior a la lámina ungueal. La superficie de la uña está respetada. Este trastorno se observa casi exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos y es una manifestación bien reconocida del SIDA. El tratamiento incluye terbinafina oral o itraconazol.

La *onicomicosis candidiásica* afecta a la totalidad de la lámina ungueal en pacientes con una candidiasis mucocutánea crónica. También se ve con frecuencia en el SIDA. El microorganismo, en general *Candida albicans,* penetra por el borde distal o a través de los pliegues ungueales laterales, afecta rápidamente a todo el grosor de la lámina ungueal y produce engrosamiento, irregularidades y deformidad de la lámina. Los antimicóticos azólicos tópicos son suficientes para el tratamiento de la onicomicosis candidiásica en los pacientes inmunocompetentes, mientras que en los pacientes inmunodeprimidos es necesario administrar antimicóticos orales. En la tabla 663-3 se resume el diagnóstico diferencial de la onicomicosis.

Tabla 663-3 Diagnóstico diferencial de la onicomicosis

Psoriasis
• Como en la onicomicosis: onicólisis, hiperqueratosis subungueal, hemorragias en astilla, leuconiquia, distrofia
• Punteado
• Signo de la gota de aceite (decoloración translúcida rojo-amarillenta visible en el lecho ungueal)
• Otras características cutáneas de psoriasis, antecedentes familiares de psoriasis
Liquen plano
• Enfermedades cutáneas en otras localizaciones
• Lámina ungueal delgada y surcada
• Pterigio dorsal; cicatriz en la cara proximal de la uña
Traumatismos
• La lámina ungueal puede parecer anormal
• El lecho ungueal debe ser normal
• Onicólisis distal con traumatismos repetidos
• Una sola uña afectada, forma de la uña cambiada, alteración homogénea del color de la uña
Eccema
• Uñas con dobleces irregulares y surcos
• Signos cutáneos de eccema
Síndrome de la uña amarilla
• Lámina ungueal con decoloración verde-amarillenta
• Las uñas son duras con curvatura longitudinal elevada
• Las uñas pueden descamarse y ser dolorosas
• Asociaciones con bronquiectasis, linfedema y sinusitis crónica
Onicosquizia laminar (fisuras laminares)
• Antecedentes de empapado repetido en agua
• Normalmente la porción distal de la uña
Carcinoma epidermoide periungueal/enfermedad de Bowens
• Uña única, cambios verrugosos en el pliegue ungueal, rezumamiento por el borde ungueal
Melanoma maligno
• Decoloración negruzca de la lámina y el lecho ungueal
• El pigmento puede extenderse al pliegue ungueal
• Puede asociarse a sangrado
Quiste mixoide (mucoso)
• Quiste en la base de la uña, fosita ungueal que se extiende a lo largo de toda la uña
Alopecia areata
• Punteados, crestas longitudinales, fragilidad
• Pérdida de pelo

De Eisman S, Sinclair R: Fungal nail infection: diagnosis and management. BMJ *348:g1800, 2014.*

INFLAMACIÓN PARONIQUIAL

La inflamación paroniquial puede ser aguda o crónica y suele afectar a 1 o 2 de los pliegues de las uñas de las manos. La **paroniquia aguda** se manifiesta con eritema, calor, edema y dolor del pliegue ungueal proximal y con frecuencia está producida por estafilococos, estreptococos o cándidas (fig. 663-10). Se puede tratar con baños templados y antibióticos orales; en algunos casos se precisa su incisión y drenaje. La aparición de una paroniquia crónica se observa tras la inmersión prolongada en agua (fig. 663-11), como sucede en caso de succión de algún dedo de la mano o el pulgar, exposición a irritantes, traumatismo del pliegue ungueal o enfermedades tales como el fenómeno de Raynaud, enfermedades vasculares del colágeno y la diabetes. La inflamación del pliegue ungueal proximal se sigue de su separación de la lámina ungueal subyacente y supuración. Los cuerpos extraños que se introducen en la dermis del pliegue ungueal actúan como un nido de inflamación e infección por *Candida* y flora bacteriana mixta. Para el tratamiento correcto de la paroniquia crónica se requiere una combinación de evitación de los factores predisponentes, secado meticuloso de las manos y tratamiento tópico con antimicóticos,

booksmedicos.org

Figura 663-10 Paroniquia aguda secundaria a *Staphylococcus aureus*.

Figura 663-11 Paroniquia crónica con eritema y separación del pliegue ungueal lateral.

antibióticos y corticoides tópicos de potencia elevada durante períodos prolongados.

Las **uñas encarnadas** aparecen cuando el borde lateral de la uña, incluidas las espículas que se han separado de la lámina ungueal, penetra en las partes blandas del pliegue ungueal lateral. En el contexto agudo cursa con eritema, edema y dolor, y afecta con mayor frecuencia a las zonas laterales de los dedos gordos de ambos pies. Los episodios recurrentes pueden conllevar la formación de tejido de granulación. Entre los factores predisponentes cabe citar 1) el alineamiento congénito defectuoso (en especial de los dedos gordos); 2) la compresión de los lados de los dedos por zapatos ajustados, en especial cuando los dedos gordos son demasiado largos y los pliegues laterales son prominentes, y 3) el recorte inapropiado de las uñas en forma curva en lugar de recta. El **tratamiento** comprende el uso de zapatos adecuados, permitir que la uña crezca más allá del borde libre antes de recortarlas rectas, baños con agua templada, antibióticos orales cuando hay celulitis en el pliegue ungueal lateral y, en los casos recurrentes graves, aplicación de nitrato de plata en el tejido de granulación, avulsión de la uña o la escisión de la zona lateral de la uña seguida de matricectomía.

TUMORES PARONIQUIALES

Entre los tumores de la región paroniquial figuran los granulomas piógenos, los quistes mucosos, las exostosis subungueales y los nevos de la unión. Los fibromas periungueales que aparecen durante las etapas tardías de la infancia deben hacer pensar en la posibilidad de una esclerosis tuberosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **664**

Enfermedades de las mucosas

Michelle L. Bayer y Beth A. Drolet

Las mucosas se encuentran afectadas en trastornos congénitos, genodermatosis, infecciones, enfermedades cutáneas agudas y crónicas, y tumores benignos y malignos.

QUEILITIS ANGULAR

La queilitis angular (boqueras) (fig. 664-1) se caracteriza por inflamación y fisuras de los ángulos de la boca, asociada a menudo a erosión, maceración y costras. Las grietas y los acúmulos de humedad en los ángulos de la boca predisponen a los niños a desarrollar queilitis angular. Los niños que se lamen continuamente los labios o con un exceso de salivación o babeo asociado a deficiencias neurológicas, con implantes ortodóncicos o que respiran por la boca también tienen más riesgo. La dermatitis de contacto o atópica asociada a la pasta de dientes, mascar chicle, colutorios o productos estéticos también son causas frecuentes. Las carencias nutricionales suponen una causa menos frecuente. Se puede aportar protección mediante la aplicación frecuente de una pomada suave, como vaselina. La candidiasis debe tratarse con un antimicótico apropiado y la dermatitis de contacto perioral con un corticoide tópico de potencia baja en pomada y el uso frecuente de vaselina o de un emoliente similar. La corrección de los factores predisponentes de base (cuando sea posible) evitará las recurrencias.

ESTOMATITIS AFTOSA (AFTAS)

La estomatitis aftosa se caracteriza por úlceras dolorosas únicas o múltiples que aparecen en la mucosa labial (fig. 664-2), bucal o lingual y la mucosa sublingual, palatina o gingival (v. cap. 315). Las lesiones surgen inicialmente como pápulas eritematosas e induradas que se erosionan rápidamente para formar úlceras necróticas, bien delimitadas, con un exudado fibrinoso grisáceo y un halo eritematoso. Las aftas pequeñas tienen un diámetro de 2-10 mm y curan espontáneamente en 7-10 días. Las úlceras aftosas grandes son >10 mm de diámetro, tardan 10-30 días en curar y pueden dejar cicatrices. Un tercer tipo de úlceras aftosas presenta un aspecto herpetiforme, con una cantidad escasa o numerosa de lesiones de 1-2 mm, agrupadas, que tienden a confluir formando placas y que curan en 7-10 días. Aproximadamente el 30% de los pacientes con lesiones recurrentes tiene antecedentes familiares de la enfermedad (v. cap. 315 para el diagnóstico diferencial).

La etiología de la estomatitis aftosa es multifactorial. Constituye una manifestación oral de diversas enfermedades. La alteración de la regulación local de la inmunidad celular, después de la activación y acumulación de linfocitos T citotóxicos, contribuye a la rotura localizada

Figura 664-1 Queilitis angular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Eekhof JA, Van Wijk B, Knuistingh Neven A, et al: Interventions for ingrowing toenails, *Cochrane Database Syst Rev* 18(4):CD001541, 2012.

Eisman S, Sinclair R: Fungal nail infection: diagnosis and management, *BMJ* 348:g1800, 2014.

Elewski BE, Rich P, Pollak R, et al: Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: two phase III multicenter, randomized, double-blind studies, *J Am Acad Dermatol* 68:600-608, 2013.

Friedlander SF, Chan YC, Chan YH, et al: Onychomycosis does not always require systemic treatment for a cure: a trial using topical therapy, *Pediatr Dermatol* 30:316-322, 2013.

Gregoriou S, Agryriou G, Larios G, et al: Nail disorders and systemic disease: what the nails tell us, *J Fam Pract* 57:509-514, 2008.

The Medical Letter: Laser treatment of onychomycosis, *Med Lett Drugs Ther* 55:15-16, 2013.

Shah KN, Rubin AI: Nail disorders as signs of pediatric systemic disease, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 42(8):204-211, 2012.

Tully AS, Trayes KP, Studdiford JS: Evaluation of nail abnormalities, *Am Fam Physician 15;* 85(8):779-787, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 664-2 Ulceración aftosa del labio inferior.

Figura 664-3 Mucocele del labio inferior.

de la mucosa. Un error de concepto muy frecuente es que la estomatitis aftosa es una manifestación de la infección por el virus del herpes simple. La infección recurrente por herpes permanece localizada en los labios y es raro que sobrepase la unión mucocutánea. La afectación de la mucosa oral sólo tiene lugar en la primoinfección.

El tratamiento de la estomatitis aftosa es sintomático. La mayor parte de los casos leves no precisa tratamiento. El alivio del dolor, en especial antes de comer, se logra con anestésicos tópicos como lidocaína viscosa o enjuagues con una solución combinada de elixir de difenhidramina, lidocaína viscosa y un antiácido oral. Se deben evitar los alimentos y las bebidas calientes tras el uso de anestésicos tópicos. Un corticoide tópico asociado a un producto adherente de la mucosa ayuda a reducir la inflamación; los enjuagues con tetraciclina tópica también aceleran la curación. En los casos graves y debilitantes se administra tratamiento sistémico con corticoides, colchicina, dapsona o talidomida.

ENFERMEDAD (MANCHAS) DE FORDYCE

Las manchas (gránulos) de Fordyce son pápulas asintomáticas, diminutas (1-3 mm), blanco-amarillentas y situadas en el borde bermellón de los labios y la mucosa bucal. Son un hallazgo clínico frecuente y representan una variante anatómica de las glándulas sebáceas. Pueden aparecer en cualquier sexo desde la lactancia hasta la edad adulta y hacerse más notorias durante la pubertad debido a la influencia de los andrógenos. No precisan tratamiento.

PERLAS DE EPSTEIN (QUISTES GINGIVALES DEL RECIÉN NACIDO)

Las perlas de Epstein son quistes blancos que contienen queratina en la mucosa palatina o alveolar que aparecen aproximadamente en el 80% de los neonatos. Son quistes de inclusión piramidales que se forman cuando se fusionan el paladar blando y duro y son análogas a la milia facial. Suelen ser asintomáticas y se desprenden a las pocas semanas; no precisan tratamiento.

MUCOCELE

Los quistes mucosos de retención son pápulas indoloras, azuladas, fluctuantes y tensas de 2-10 mm, situadas en los labios (fig. 664-3), la lengua, el paladar o la mucosa bucal. La sección traumática del conducto de una glándula salival menor provoca una retención submucosa de moco. Los que están localizados en el suelo de la boca se conocen como ránulas cuando afectan a los conductos de la glándula submaxilar o sublingual. Son frecuentes las variaciones del tamaño y la lesión puede desaparecer tras su rotura traumática. La recurrencia se evita extirpando quirúrgicamente el depósito de moco y la glándula asociada.

LENGUA FISURADA

La lengua fisurada (lengua escrotal o lingua plicata) es una anomalía frecuente del desarrollo de la lengua. Los niños tienen numerosos pliegues con surcos profundos en la zona dorsal de la lengua, lo que

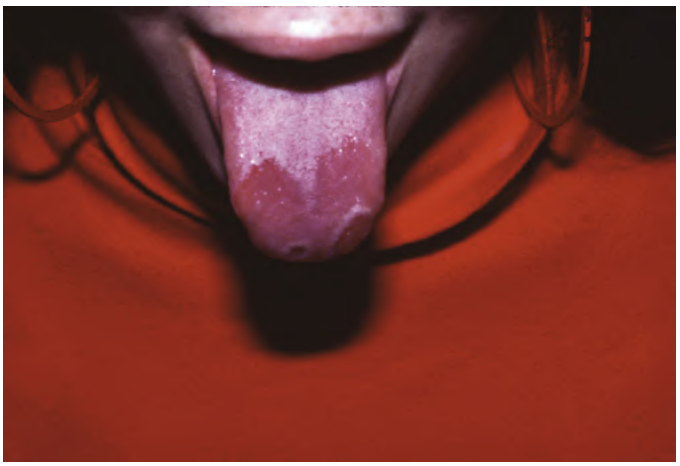

Figura 664-4 Lengua geográfica.

confiere un aspecto en empedrado. Puede observarse en el síndrome de Melkersson-Rosenthal y en el síndrome de Down y a menudo se asocia a la lengua geográfica. Las partículas y los restos de comida pueden quedar atrapados en las fisuras, lo que ocasiona irritación, inflamación y halitosis. Se recomienda una limpieza cuidadosa de la boca con un enjuague bucal y un cepillo de cerdas suaves.

LENGUA GEOGRÁFICA (GLOSITIS MIGRATORIA BENIGNA)

La lengua geográfica consiste en placas eritematosas, únicas o múltiples, bien delimitadas, irregulares, lisas, rodeadas de un borde serpentiginoso blanco amarillento, situadas en el dorso de la lengua. El inicio es rápido y el patrón puede variar en horas o días. Las placas lisas se corresponden a papilas filiformes atróficas y los bordes elevados representan papilas hipertróficas (fig. 664-4). La etiología sigue siendo desconocida. Las lesiones suelen ser asintomáticas, pero a veces se acompañan de una sensación leve de quemazón o sensibilidad a comidas calientes y picantes, o a alimentos fríos. No se precisa más tratamiento que tranquilizar al paciente.

LENGUA PILOSA NEGRA

La lengua pilosa negra consiste en un recubrimiento oscuro del dorso de la lengua producido por la hiperplasia y el alargamiento de las papilas filiformes. El sobrecrecimiento de bacterias y hongos cromógenos, los residuos pigmentados atrapados que se adhieren a la placa microbiana y la queratina desprendida son responsables de la coloración oscura. Los cambios suelen iniciarse en la zona posterior de la lengua y se extienden hacia la parte anterior en el dorso de la lengua. Es más frecuente en los adultos, aunque también se observa durante la adolescencia. Entre

booksmedicos.org

los factores predisponentes se encuentran la higiene oral deficiente, la ausencia de alimentación oral, el tratamiento con antibióticos sistémicos como las tetraciclinas (que facilitan el crecimiento de especies de *Candida*) y el tabaquismo. Como tratamiento resulta suficiente con mejorar la higiene bucal y cepillar la lengua con un cepillo de cerdas suaves.

LEUCOPLASIA VELLOSA ORAL

La leucoplasia vellosa oral aparece aproximadamente en el 25% de los pacientes con SIDA, pero es rara en la población pediátrica. Suele manifestarse como un engrosamiento blanquecino hirsuto y arrugado en los bordes laterales de la lengua que no puede desprenderse frotando. En ocasiones se extiende hasta la superficie ventral de la lengua, el suelo de la boca, los pilares amigdalinos y la faringe. La enfermedad se debe al virus de Epstein-Barr, que está presente en las capas superiores del epitelio afectado. Estas placas no tienen potencial maligno. Este trastorno aparece principalmente en pacientes infectados por el VIH, pero también se ve en personas inmunodeprimidas por otros procesos, como trasplantes de órganos, leucemias, quimioterapia o el uso a largo plazo de corticoides inhalados. La enfermedad suele ser asintomática y no precisa tratamiento.

GINGIVITIS ULCEROSA NECROSANTE AGUDA (ESTOMATITIS DE VINCENT, GINGIVITIS POR FUSOESPIROQUETAS, BOCA DE TRINCHERA)

La gingivitis ulcerosa necrosante aguda se manifiesta con úlceras dolorosas en sacabocados, necrosis y hemorragias de las papilas interdentarias. Las úlceras están recubiertas por una seudomembrana blanco-grisácea. Las lesiones se pueden extender y afectar a la mucosa bucal, los labios, la lengua, las amígdalas y la faringe y se asocian a dolor dental, mal sabor, febrícula y adenopatías. Es más frecuente en la segunda o tercera década de la vida, en especial en el contexto de una higiene dental deficiente, una nutrición deficiente, tabaquismo o estrés.

NOMA

El noma es una forma grave de estomatitis gangrenosa fusoespirilar que aparece fundamentalmente en niños desnutridos de 2-5 años que han padecido previamente una enfermedad, como sarampión, escarlatina, tuberculosis, neoplasias malignas o inmunodeficiencias. Su prevalencia es mayor en África, pero también aparece en Asia y Latinoamérica. Se han descrito casos esporádicos asociados a cuadros de inmunodeficiencia en países desarrollados. Se manifiesta como una pápula roja, indurada en el borde alveolar, que se sigue de ulceración y destrucción gangrenosa mutilante del tejido de la zona oronasal. Esta enfermedad también afecta al cuero cabelludo, el cuello, los hombros, el periné y la vulva. El noma neonatal surge en el primer mes de vida en forma de lesiones gangrenosas en los labios, la nariz, la boca y la zona anal. Los lactantes afectados suelen ser pequeños para la edad gestacional, desnutridos, prematuros y, con frecuencia, presentan una sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*. El tratamiento consta de soporte nutricional, desbridamiento conservador de las partes blandas necróticas, antibióticos empíricos de amplio espectro como penicilina y metronidazol y, en el caso del noma neonatal, antibióticos antipseudomonas (v. cap. 46).

SÍNDROME DE COWDEN (SÍNDROME DE HAMARTOMAS MÚLTIPLES)

El síndrome de Cowden es una enfermedad autosómica dominante producida por una mutación de pérdida de función en el gen supresor tumoral *PTEN*. Las lesiones mucocutáneas suelen manifestarse en la segunda o tercera década de la vida. Los papilomas orales son pápulas lisas de 1-3 mm, de color blanco o rosado, en las mucosas palatina, gingival, bucal y labial que confluyen dando un aspecto en empedrado. También aparecen numerosas pápulas de color carnoso en la cara, en especial en torno a la boca, la nariz y las orejas. Estas pápulas suelen ser tricolemomas, una neoplasia benigna del folículo piloso. Entre los hallazgos asociados cabe citar pápulas queratósicas acrales, adenoma tiroideo, bocio, pólipos gastrointestinales, nódulos mamarios fibroquísticos y carcinomas de mama o tiroides.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 665

Infecciones bacterianas cutáneas

665.1 Impétigo

Anna M. Juern y Beth A. Drolet

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El impétigo es la infección cutánea más frecuente en niños en todo el mundo. Hay dos formas clásicas de impétigo: ampolloso y no ampolloso.

Staphylococcus aureus es el microorganismo responsable con mayor frecuencia de impétigo no ampolloso en EE.UU.; el estreptococo β-hemolítico del grupo A (EBHGA) se relaciona con la aparición de algunas lesiones. Los tipos de estafilococos que provocan un impétigo no ampolloso son diversos, pero no suelen ser del fagogrupo 2, el cual se asocia al síndrome de la piel escaldada y del shock tóxico. En general, los estafilococos se extienden desde la nariz hasta la piel normal y la infectan. Por otro lado, cuando se trata de EBHGA, la piel se coloniza una media de 10 días antes de surgir el impétigo. La piel actúa como origen de los EBHGA y es probablemente el lugar más importante de diseminación del impétigo. Las lesiones de impétigo no ampolloso en las que crecen estafilococos en el cultivo no se distinguen clínicamente de aquéllas en las que crece EBHGA en cultivo puro.

El impétigo ampolloso siempre está causado por cepas de *S. aureus* productor de toxinas exfoliativas. Las toxinas estafilocócicas exfoliativas (ETA, ETB, ETD) producen ampollas en la epidermis superficial mediante la hidrólisis de la desmogleína 1 humana, lo cual genera una vesícula subcorneal. Éste es también el antígeno diana de los autoanticuerpos en el pénfigo foliáceo (v. caps. 181 y 183).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Impétigo no ampolloso

Más del 70% de los casos corresponde a **impétigo no ampolloso.** Las lesiones comienzan habitualmente en la piel de la cara o las extremidades que se ha lesionado previamente. Las lesiones que preceden más a menudo al impétigo no ampolloso son picaduras de insectos, abrasiones, laceraciones, varicela, escabiosis, pediculosis y quemaduras. Inicialmente se forma una vesícula o pústula diminuta que rápidamente evoluciona para formar una placa con costras melicéricas, que suele tener <2 cm de diámetro (fig. 665-1). La infección se extiende a otras partes del cuerpo a través de los dedos, la ropa y las toallas. Las lesiones se acompañan de un dolor escaso o nulo y eritema circundante, y los síntomas constitucionales suelen estar ausentes. En algunas ocasiones hay prurito, en más del 90% de los casos se observan linfadenopatías regionales y en alrededor del 50% se detecta leucocitosis.

Figura 665-1 Numerosas lesiones costrosas y supurativas de impétigo.

booksmedicos.org

Bibliografía

Altenburg A, Zouboulis CC: Current concepts in the treatment of recurrent aphthous stomatitis, *Skin Therapy Lett* 13:1-4, 2008.

Bischoff EW, Uijen A, van der Wel M: Aphthous ulcers, *BMJ* 339:345-346, 2009.

Brocklehurst P, Tickle M, Glenny AM, et al: Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers), *Cochrane Database Syst Rev* (9):CD005411, 2012.

Enwonwu CO: Noma—the ulcer of extreme poverty, *N Engl J Med* 354(3):221-224, 2006.

Gonsalves WC, Chi AC, Neville BW: Common oral lesions: part 1. Superficial mucosal lesions, *Am Fam Physician* 75:501-507, 2007.

Hello M, Barbarot S, Bastuji-Garin S, et al: Use of thalidomide for severe recurrent aphthous stomatitis: a multicenter cohort analysis, *Medicine (Baltimore)* 89(3):176-182, 2010.

Nico MM, Park JH, Lourenco SV: Mucocele in pediatric patients: analysis of 36 children, *Pediatr Dermatol* 25:308-311, 2008.

Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al: Cowden syndrome and the *PTEN* hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria, *J Natl Cancer Inst* 105(21):1607-1616, 2013.

Piperi E, Omile J, Pambuccian S, et al: Oral hairy leukoplakia in HIV-negative patients: report of 10 cases, *Int J Surg Pathol* 18(3):177-183, 2008.

Rioboo-Crespo Mdel R, Planells-del Pozo P, Rioboo-García R: Epidemiology of the most common oral mucosal diseases in children, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 10(5):376-387, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Impétigo ampolloso

El impétigo ampolloso es una infección que aparece predominantemente en lactantes y niños pequeños. Aparecen ampollas flácidas y transparentes en la piel de la cara, los glúteos, el tronco, el periné y las extremidades. El **impétigo ampolloso neonatal** puede comenzar en la zona del pañal. La rotura de las ampollas sucede con facilidad y deja una zona erosionada, superficial y húmeda, con un delgado ribete de escamas. No suele haber eritema alrededor de las lesiones ni adenopatías. A diferencia del impétigo no ampolloso, las lesiones del impétigo ampolloso son una manifestación local del síndrome de la piel escaldada por estafilococos y aparecen sobre piel sana.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del **impétigo no ampolloso** engloba infecciones víricas (herpes simple, varicela-zóster), micóticas (tiña corporal, querión), picaduras de artrópodos e infestaciones parasitarias (escabiosis, pediculosis de la cabeza), todas las cuales se pueden impetiginizar.

El diagnóstico diferencial del **impétigo ampolloso** en los neonatos engloba la epidermólisis ampollosa, la mastocitosis ampollosa, la infección herpética y el inicio del síndrome de la piel escaldada por estafilococos. En los niños mayores, en especial si las lesiones no responden al tratamiento, deben plantearse la dermatitis alérgica de contacto, las quemaduras, el eritema multiforme, la dermatosis inmunoglobulina (Ig) A lineal, el pénfigo y el penfigoide ampolloso.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones potenciales, pero infrecuentes, del impétigo ampolloso y no ampolloso figuran la osteomielitis, la artritis séptica, la neumonía y la septicemia. En los niños por lo demás sanos, con lesiones localizadas, es muy raro que se obtengan hemocultivos positivos. En los pacientes con impétigo no ampolloso se ha descrito celulitis en alrededor del 10% de los casos, si bien es raro que aparezca en la forma ampollosa. En ocasiones, tras una infección estreptocócica, aparecen linfangitis, linfadenitis supurativa, psoriasis en gotas y escarlatina. No existe correlación entre el número de lesiones y la afectación clínica de los vasos linfáticos o la aparición de celulitis en los pacientes con impétigo estreptocócico.

Las infecciones por cepas nefritógenas de EBHGA originan una **glomerulonefritis postestreptocócica aguda** (v. cap. 511.1). El aspecto clínico de las lesiones de impétigo no permite predecir el desarrollo de la glomerulonefritis postestreptocócica. El grupo de edad más afectado corresponde a los escolares de entre 3 y 7 años. El período medio de latencia entre el inicio del impétigo y la aparición de la glomerulonefritis postestreptocócica es de 18-21 días, que es mayor que el de 10 días tras una faringitis. La glomerulonefritis postestreptocócica aparece de forma epidémica después de infecciones faríngeas o cutáneas. Las epidemias asociadas a impétigo se han relacionado con los grupos M 2, 49, 53, 55, 56, 57 y 60. Las cepas de EBHGA que se han asociado a impétigo endémico en EE.UU. tienen un escaso o nulo potencial de provocar glomerulonefritis. No se ha comprobado la aparición de fiebre reumática aguda como consecuencia del impétigo.

TRATAMIENTO

La decisión de cómo tratar el impétigo depende del número de lesiones y de su localización. En la enfermedad localizada, el tratamiento tópico con mupirocina al 2% y retapamulina al 1% 2-3 veces al día durante 10-14 días es aceptable en el caso de la enfermedad localizada por *S. aureus*.

Se debe prescribir un tratamiento sistémico con antibióticos orales en los pacientes con estreptococos o afectación extensa de infecciones estafilocócicas, en caso de lesiones cercanas a la boca, donde la medicación tópica puede ser chupada, y ante la existencia de datos de afectación profunda, como celulitis, forúnculos, abscesos o linfadenitis supurativa. La cefalexina a 25-50 mg/kg/día en 3-4 dosis divididas durante 7-10 días, es una excelente opción para el tratamiento inicial. No existen datos que indiquen que un ciclo de 10 días sea superior a uno de 7 días. La aparición de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) determina que si no existe una respuesta clínica satisfactoria tras 7 días, se deba tomar un cultivo y administrar un antibiótico adecuado según el resultado del estudio de resistencias durante 7 días más. En caso de sospecharse SARM, estaría indicada la administración de clindamicina, doxiciclina o trimetoprima-sulfametoxazol.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

665.2 Infecciones del tejido celular subcutáneo

Anna M. Juern y Beth A. Drolet

El dato más importante en las infecciones de las partes blandas es si son *no necrotizantes* o *necrotizantes,* así como sin son *purulentas* o *no purulentas* (v. fig. 665-1). Las primeras responden bien al tratamiento antibiótico aislado, mientras que las últimas precisan un desbridamiento quirúrgico rápido de todos los tejidos desvitalizados además del tratamiento antibiótico. Las infecciones necrotizantes de partes blandas son potencialmente mortales y se caracterizan por una rápida destrucción del tejido local y toxicidad sistémica. La necrosis tisular la distingue de la celulitis. En la celulitis, un proceso infeccioso inflamatorio afecta el tejido celular subcutáneo sin destruirlo. Las infecciones necrotizantes de partes blandas se caracterizan por presentar pocos signos cutáneos iniciales con respecto a la rapidez y al grado de destrucción del tejido celular subcutáneo.

CELULITIS

Etiología

La celulitis se caracteriza por una infección e inflamación del tejido conjuntivo laxo, con una afectación limitada de la dermis y una epidermis relativamente respetada. Una herida en la piel por un traumatismo previo, una intervención quirúrgica o una lesión cutánea subyacente predispone a la aparición de celulitis. Ésta también es más frecuente en los individuos con estasis linfática, diabetes mellitus o inmunodepresión.

Streptococcus pyogenes (estreptococo del grupo A) y *S. aureus* son los microorganismos etiológicos más habituales. En los pacientes inmunodeprimidos o diabéticos hay numerosas bacterias y hongos que pueden participar, entre los que destacan *Pseudomonas aeruginosa, Aeromonas hydrophila* y a veces otras enterobacterias, especies de *Legionella, Mucorales,* en especial especies de *Rhizopus, Mucor* y *Absidia,* y *Cryptococcus neoformans*. Los niños con síndrome nefrótico recidivante pueden manifestar una celulitis por *Escherichia coli*. En los niños de entre 3 meses y 5 años, *Haemophilus influenzae* tipo b fue una causa importante de celulitis facial en el pasado, pero su incidencia ha descendido significativamente desde que se implantó la vacunación contra este microorganismo.

Manifestaciones clínicas

La celulitis se caracteriza clínicamente como una zona edematosa, caliente, eritematosa y dolorosa. Los bordes laterales tienden a estar mal definidos, puesto que se trata de un proceso que afecta a las zonas profundas de la piel, sobre todo al tejido celular subcutáneo y a la dermis. Si se presiona puede aparecer fóvea. Aunque en un paciente no se distingue con certeza, la celulitis causada por *S. aureus* tiende a ser más localizada y supurativa, mientras que la debida a *S. pyogenes* (estreptococo del grupo A) tiende a extenderse más rápidamente y se acompaña de linfangitis. Es frecuente que existan adenopatías regionales y signos y síntomas constitucionales, como fiebre, tiritona y malestar. Las complicaciones de la celulitis son frecuentes e incluyen abscesos subcutáneos, bacteriemia, osteomielitis, artritis séptica, tromboflebitis, endocarditis y fascitis necrosante. La infección por *S. pyogenes* también se puede seguir de linfangitis o glomerulonefritis.

Diagnóstico

En el 25% de los casos de celulitis, el aspirado del lugar de inflamación, la biopsia cutánea y los hemocultivos permiten identificar el microorganismo responsable. Los hemocultivos suelen ser negativos en los pacientes inmunocompetentes con una infección leve o moderada. Si el origen de la celulitis es evidente, como una abrasión o una úlcera, el rendimiento para localizar el microorganismo responsable es de aproximadamente un 30%. Cuando el aspirado se toma de la zona más inflamada, se identifica el microorganismo con mayor frecuencia que si se aspira del borde de avance. La baja tasa de aislamiento radica principalmente en el escaso número de microorganismos que están presentes en la lesión. *La ecografía se usa en caso de sospechar un absceso subcutáneo asociado.*

El diagnóstico diferencial debe abarcar una reacción alérgica inmunitaria exuberante a picaduras de insectos, y en particular de mosquitos (síndromes de insectos zancudos) (v. cap. 146). Estos síndromes suelen caracterizarse por una tumefacción desproporcionada al eritema; suele haber prurito, pero

booksmedicos.org

Bibliografía

Bernard P: Management of common bacterial infections of the skin, *Curr Opin Infect Dis* 21:122-128, 2008.

Chen AE, Carroll KC, Diener-West M: Randomized controlled trial of cephalexin versus clindamycin for uncomplicated pediatric skin infections, *Pediatrics* 127(3):e573-e580, 2011.

Parish LC, Parish JL: Retapamulin: a new topical antibiotic for the treatment of uncomplicated skin infections, *Drugs Today (Barc)* 44:91-102, 2008.

Schachner LA: Treatment of uncomplicated skin infections in the pediatric and adolescent populations, *J Drugs Dermatol* 4:s30-s33, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

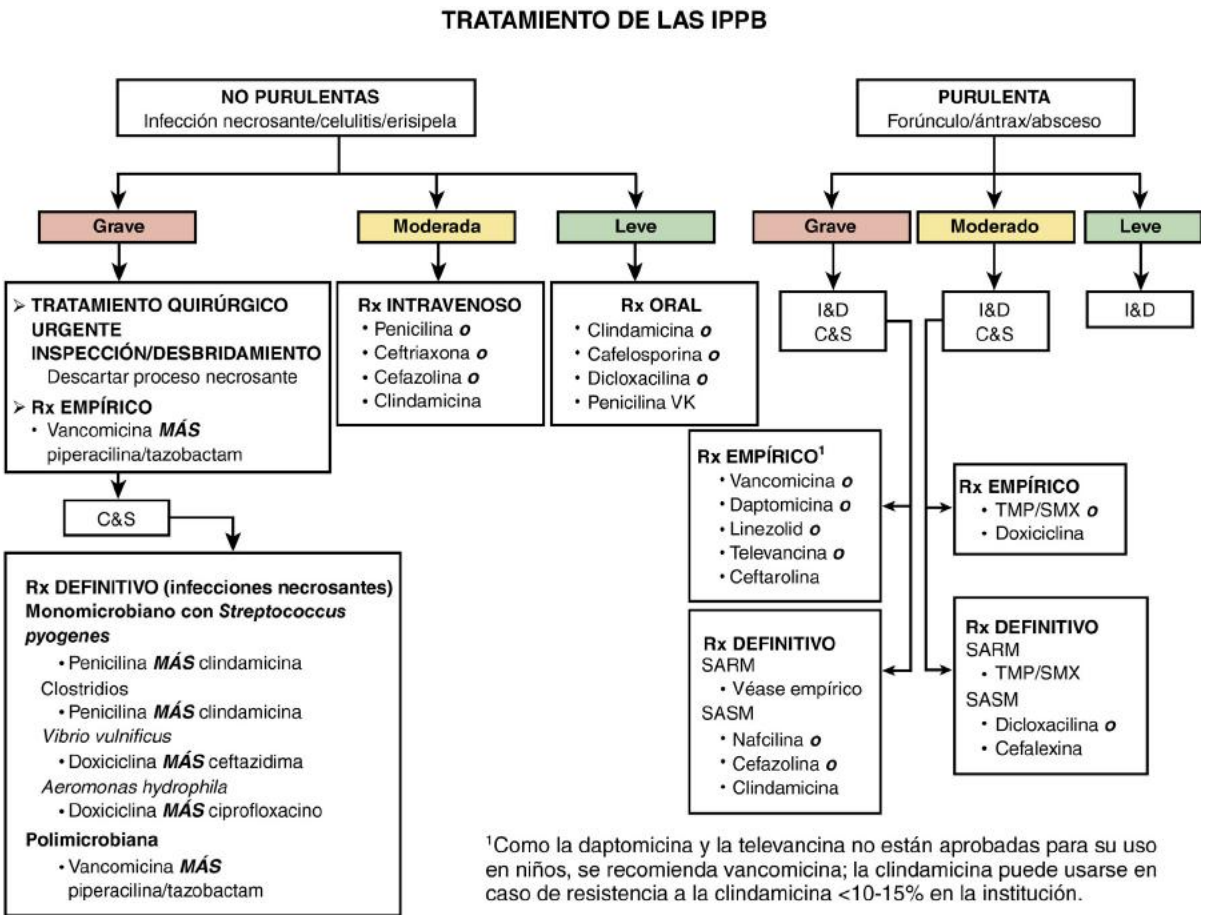

Figura 665-2 Infecciones purulentas de piel y partes blandas (IPPB). *Infección leve:* en caso de IPPB purulenta está indicado la incisión y el drenaje. *Infección moderada:* pacientes con infección purulenta con signos sistémicos de infección. *Infección grave:* pacientes en los que fracasa la incisión y el drenaje más antibióticos orales o aquéllos con signos sistémicos de infección, como temperatura >38 °C, taquicardia (frecuencia cardíaca >90 lpm), taquipnea (frecuencia respiratoria >24 respiraciones/min) o recuento anormal de leucocitos (<12.000 o <400 células/μl) o pacientes inmunodeprimidos. **IPPB no purulentas**. *Infección leve:* celulitis típica/erisipela sin focos de purulencia. *Infección moderada:* celulitis típica/erisipela con signos sistémicos de infección. *Infección grave:* pacientes en los que ha fracasado el tratamiento antibiótico y aquéllos con signos sistémicos de infección (definida como infección purulenta) o aquellos que están inmunodeprimidos, o aquéllos con signos clínicos de infección más profunda, como ampollas, descamación cutánea, hipotensión o signos de disfunción orgánica. Tres fármacos nuevos, oritavancina, tedizolid y dalbavancina, también son eficaces en las IPPB, incluidos los casos con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. C & S, cultivo y sensibilidad; I & D, incisión y drenaje; Rx, tratamiento; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; TMP/SMX, trimetoprima-sulfametoxazol. *(Modificado de Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF y cols.: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America.* Clin Infect Dis *59:147–159, 2014, fig. 1.)*

normalmente no duele a la palpación. Además, la paniculitis por frío puede aparecer como una tumefacción eritematosa, habitualmente indolora, tras la exposición al frío, como ir en trineo o comer un helado (v. cap. 660.1).

Tratamiento

El tratamiento empírico de la celulitis tiene que estar dirigido por la historia de la enfermedad, la localización y la gravedad de la celulitis y la edad y el estado inmunitario del paciente (fig. 665-2). En un neonato con celulitis se debe investigar a fondo la existencia de sepsis e iniciar el tratamiento intravenoso empírico con un antibiótico antiestafilocócico resistente a las β-lactamasas, como meticilina o vancomicina, y un aminoglucósido como gentamicina o una cefalosporina como cefotaxima. El tratamiento de la celulitis en un lactante o un niño menor de 5 años debe cubrir *S. pyogenes* y *S. aureus,* así como *H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae.* Entre las exploraciones complementarias se tienen que incluir hemocultivos y, cuando el lactante es menor de 1 año y existen datos de toxicidad sistémica o no se puede realizar una exploración adecuada, se debe practicar una punción lumbar. En la mayoría de los casos de celulitis de una extremidad, independientemente de la edad, *S. aureus* y *S. pyogenes* son la causa, y es muy raro que haya bacteriemia en un niño con buen aspecto. En caso de sospechar sepsis se deben obtener hemocultivos.

Si no hay fiebre, adenopatías ni otros signos constitucionales (recuento de leucocitos <15.000), el tratamiento de la celulitis de una extremidad se inicia por vía oral de manera ambulatoria con una penicilina resistente a las penicilinasas, como dicloxacilina o cloxacilina, o una cefalosporina de primera generación como cefalexina o, si se sospecha un SARM, con clindamicina. Si no se aprecia mejoría o la enfermedad progresa significativamente en las primeras 24-48 horas de tratamiento, se precisa tratamiento por vía parenteral. En caso de fiebre, adenopatías o signos constitucionales, se debe iniciar el tratamiento por vía parenteral. La oxacilina y la nafcilina son eficaces en la mayoría de los casos, aunque cuando la afectación sistémica es significativa se tiene que considerar la adición de clindamicina o vancomicina. La FDA ha aprobado tres nuevos fármacos para las infecciones de la piel y otras estructuras cutáneas. Dalbavancina (administración intravenosa una vez por semana; activa contra SARM; *S. pyogenes* y enterococos resistentes a vancomicina y *S. aureus*), tedizolid (por vía oral o intravenosa cada 12 horas, activo contra SARM, *S. pyogenes, Staphylococcus* coagulasa negativos) y oritavancina (por vía intravenosa; activo contra SARM, *S. pyogenes*). Una vez que hayan disminuido notablemente el eritema, el calor, el edema y la fiebre, se ha de completar un ciclo de tratamiento de 10 días de modo ambulatorio. La inmovilización y la elevación de la extremidad afectada, en especial al inicio del tratamiento, ayudan a disminuir la inflamación y el dolor. *Si hay abscesos subcutáneos, deben drenarse.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

FASCITIS NECROSANTE

Etiología

La fascitis necrosante consiste en una infección del tejido celular subcutáneo que afecta a la capa profunda de la fascia superficial y que respeta en gran medida la epidermis adyacente, la fascia profunda y el músculo.

Existen relativamente pocos microorganismos con la suficiente virulencia para originar una fascitis necrosante cuando actúan independientemente. La mayoría (55-75%) de los casos de fascitis necrosante son de naturaleza polimicrobiana (fascitis necrosante sinérgica), con una media de aislamiento de 4 microorganismos diferentes. Las bacterias que se aíslan con mayor frecuencia en la fascitis necrosante polimicrobiana son *S. aureus,* especies de estreptococos, especies de *Klebsiella, E. coli* y anaerobios.

El resto de los casos y la mayor parte de las infecciones fulminantes, asociadas a síndrome del shock tóxico y a una elevada letalidad, están causadas habitualmente por *S. pyogenes* (estreptococos del grupo A) (v. cap. 183). La fascitis necrosante estreptocócica puede aparecer en ausencia de un cuadro de síndrome del shock tóxico, es potencialmente mortal y se asocia a una importante morbilidad. La fascitis necrosante se debe en ocasiones a *S. aureus, Clostridium perfringens, Clostridium septicum, P. aeruginosa,* especies de *Vibrio,* en especial *Vibrio vulnificus,* y hongos del orden de los Mucorales, sobre todo especies de *Rhizopus, Mucor* y *Absidia*. También se ha descrito en raras ocasiones como consecuencia de una infección por estreptococos de un grupo diferente al A, como los grupos B, C, F o G, *S. pneumoniae* o *H. influenzae* tipo b.

No es posible distinguir clínicamente si la infección se debe a un microorganismo u otro, o a una combinación de microorganismos, aunque la **crepitación** indica la presencia de *Clostridium* spp. o bacilos gramnegativos, como *E. coli, Klebsiella, Proteus* o *Aeromonas*.

Manifestaciones clínicas

La fascitis necrosante puede aparecer en cualquier localización. Las infecciones polimicrobianas tienen tendencia a localizarse en el tronco y la zona perineal. La incidencia de fascitis necrosante es mayor en caso de inmunodepresión sistémica o local, como sucede en los pacientes con diabetes mellitus, neoplasias o vasculopatía periférica, así como en los pacientes sometidos a cirugía de forma reciente, los consumidores de drogas intravenosas o los que están siguiendo un tratamiento inmunodepresor, en especial con corticoides. La infección también afecta a individuos sanos tras heridas punzantes pequeñas, abrasiones o laceraciones, traumatismos contusos, intervenciones quirúrgicas, en especial en el abdomen, los aparatos digestivo o genitourinario, o el periné o la inyección subdérmica.

Se ha constatado un resurgimiento de las infecciones necrotizantes de partes blandas y fulminantes por *S. pyogenes,* que aparecen en personas previamente sanas. La celulitis necrotizante por estreptococo se localiza de forma clásica en las extremidades. Puede haber antecedente de traumatismo reciente o cirugía en la zona afectada. La fascitis necrosante por *S. pyogenes* también puede aparecer tras la sobreinfección de lesiones de varicela. Estos niños presentan un inicio, un recrudecimiento o una persistencia de fiebre alta y signos de afectación sistémica después del 3.er o 4.° día de varicela. En los neonatos con frecuencia son factores predisponentes la onfalitis y la balanitis tras la circuncisión.

La fascitis necrosante tiene un inicio brusco caracterizado por inflamación, eritema, dolor y calor local. Suele haber fiebre, y el dolor espontáneo a la palpación y los signos constitucionales son desproporcionados con respecto a los signos cutáneos, en especial con afectación de la fascia y del músculo. No suelen existir linfangitis ni linfadenitis. La infección se extiende siguiendo el plano de la fascia superficial e inicialmente hay pocos signos cutáneos que anticipen la naturaleza grave y la extensión de la necrosis subcutánea que está teniendo lugar. Las alteraciones cutáneas aparecen a lo largo de 24-48 horas a medida que los vasos se trombosan y surge isquemia cutánea. Entre los hallazgos clínicos iniciales figuran un eritema mal definido y edema, que se extiende más allá de la zona eritematosa. De los signos adicionales destacan la formación de ampollas que se llenan de un líquido de color pajizo y después azulado o hemorrágico, y el oscurecimiento de los tejidos afectados desde rojo a violáceo y azul. Debido a la isquemia y a la necrosis se produce anestesia cutánea y por último una franca gangrena tisular y esfacelos. Algunos signos indican una enfermedad avanzada y un pronóstico ominoso, tales como la formación de vesículas o ampollas, equimosis, crepitación, anestesia y necrosis. Los niños con lesiones de varicela no muestran inicialmente signos de sobreinfección por *S. pyogenes* invasor, como eritema o tumefacción. La fascitis necrosante se puede acompañar de una importante afectación sistémica, incluidos shock, insuficiencia orgánica y muerte. En este contexto, la evolución de la enfermedad puede ser rápida, sobreviniendo la muerte en horas. Los pacientes con afectación de la fascia superficial o profunda y del músculo tienden a presentar una enfermedad más aguda y grave y que avanza más rápidamente que aquéllos en los que la infección se encuentra limitada a los tejidos subcutáneos por encima de la fascia. En las extremidades puede surgir un **síndrome compartimental** que se manifiesta con edema firme, dolor con el movimiento y disminución de la sensibilidad distal y los pulsos. Se trata de una urgencia quirúrgica.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la fascitis necrosante se realiza por la exploración quirúrgica, que debe realizarse tan pronto como se sospecha el diagnóstico. La fascia y el tejido subcutáneo necróticos son grises y ofrecen poca resistencia a la exploración con un objeto romo. Aunque la TC y la RM ayudan a identificar la extensión y los planos tisulares afectados, estas técnicas no deben demorar la intervención quirúrgica. Las muestras de biopsia incisional congeladas obtenidas al inicio de la infección colaboran en el tratamiento al disminuir el tiempo que se precisa para confirmar el diagnóstico y ayudar a definir los márgenes de afectación. Resulta especialmente útil la tinción de Gram del tejido si se detectan cadenas de cocos grampositivos, que son indicativos de una infección por *S. pyogenes*.

Tratamiento

Las medidas de soporte precoces, el desbridamiento quirúrgico y la administración parenteral de antibióticos son obligatorios en la fascitis necrosante. El tejido desvitalizado se extirpa hasta conseguir que los bordes sangren; está indicado repetir esta exploración cada 24-36 horas para confirmar que no existe tejido necrótico. Puede ser preciso repetir este procedimiento en diversas ocasiones hasta que deja de formarse tejido desvitalizado. También es imprescindible realizar un cuidado diario meticuloso de la herida.

El tratamiento antibiótico por vía parenteral se debe iniciar tan pronto como sea posible con fármacos de amplio espectro contra todos los patógenos potenciales. El tratamiento empírico inicial se realiza con vancomicina, linezolid, daptomicina o quinupristina para cubrir organismos grampositivos y con piperacilina-tazobactam para cubrir microorganismos mixtos aerobios-anaerobios. El tratamiento posterior se debe basar en la sensibilidad de los organismos aislados. La penicilina y la clindamicina están indicadas para los casos de fascitis necrosante por estreptococos del grupo A. Algunos centros emplean terapia con oxígeno hiperbárico, si bien no debería demorar la reanimación y el desbridamiento quirúrgico.

Pronóstico

La letalidad conjunta en niños y adultos con fascitis necrosante y síndrome de shock tóxico por *S. pyogenes* es de hasta el 60%. La muerte es menos frecuente en los niños y en los casos no complicados por un síndrome del shock tóxico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

665.3 Síndrome de la piel escaldada por estafilococos (enfermedad de Ritter)

Anna M. Juern y Beth A. Drolet

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El síndrome de la piel escaldada por estafilococos está producido predominantemente por estafilococos del fagogrupo 2, en especial las cepas 71 y 55, que están presentes en zonas localizadas de infección. El foco de infección puede ser la nasofaringe y, con menor frecuencia, el ombligo, las vías urinarias, una abrasión superficial, las conjuntivas y la sangre. Las manifestaciones clínicas de este síndrome están mediadas por la diseminación hematógena en ausencia de anticuerpos específicos contra las toxinas estafilocócica epidermolítica o exfoliativa A o B. Las toxinas han reproducido la enfermedad en modelos animales y seres humanos voluntarios. La disminución del aclaramiento renal de las toxinas puede ser responsable de que la enfermedad sea más frecuente en los lactantes y

booksmedicos.org

Bibliografía

Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, et al: Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection, *N Engl J Med* 370:2169-2178, 2014.

Halilovic J, Heintz BH, Brown J: Risk factors for clinical failure in patients hospitalized with cellulitis and cutaneous abscess, *J Infect* 65:128-134, 2012.

King E, Chun R, Sulman C: Pediatric cervicofacial necrotizing fasciitis, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 138:372-375, 2012.

Kroshinsky D, Grossman ME, Fox LP: Approach to the patient with presumed cellulites, *Semin Cutan Med Surg* 26:168-178, 2007.

Lio PA: The many faces of cellulitis, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 94:50-54, 2009.

Malone JR, Durica SR, Thompson DM, et al: Blood cultures in the evaluation of uncomplicated skin and soft tissue infections, *Pediatrics* 132:454-459, 2013.

Marin JR, Dean AJ, Bilker WB, et al: Emergency ultrasound-assisted examination of skin and soft tissue infections in the pediatric emergency department, *Acad Emerg Med* 20:545-553, 2013.

Phoenix G, Das S, Joshi M: Diagnosis and management of cellulitis, *BMJ* 345:e4955, 2012.

Prokocimer P, De Anda C, Fang E, et al: Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections, *JAMA* 309:559-568, 2013.

Sarani B, Strong M, Pascual J, et al: Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature, *J Am Coll Surg* 208:279-288, 2009.

Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 59:147-159, 2014.

Sultan HY, Boyle AA, Sheppard N: Necrotising fasciitis, *BMJ* 344:e2865, 2012.

The Medical and Letter: Two new drugs for skin and skin structure infections, *Med Lett Drugs Ther* 56:73-76, 2014.

US Food and Drug Administration: FDA approves Orbactiv to treat skin infections. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm408475.htm.

Zabielinski M, McLeod MP, Aber C, et al: Trends and antibiotic susceptibility patterns of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* in an outpatient dermatology facility, *JAMA Dermatol* 149:427-432, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 665-3 Signo de Nikolsky. Con una leve presión del pulgar la piel se arruga, se desplaza y se separa de la dermis. *(De Habif TP, editor: Clinical dermatology, 4.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby.)*

niños pequeños, así como la falta de protección por anticuerpos antitoxina. La toxina epidermolítica A es termoestable y está codificada por los genes bacterianos. La toxina epidermolítica B es termolábil y está codificada por un plásmido de 37,5 kb. La localización del plano de escisión de la ampolla es subcorneal. La toxina epidermolítica parece causar el despegamiento de la capa granulosa mediante la unión a la desmogleína I en los desmosomas. Las ampollas intactas son estériles de forma constante, a diferencia de las del impétigo ampolloso; no obstante, se debe obtener muestra para cultivo de todas las zonas con sospecha de infección localizada y hemocultivos con el fin de identificar el origen de la síntesis de las toxinas epidermolíticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de la piel escaldada por estafilococos aparece predominantemente en lactantes y niños menores de 5 años, y las manifestaciones clínicas oscilan entre un impétigo ampolloso localizado y una afectación cutánea generalizada con compromiso sistémico. El inicio del exantema puede precederse de malestar, fiebre, irritabilidad y una extrema sensibilidad de la piel. Aparece un **eritema escarlatiniforme** de forma difusa que es más llamativo en las flexuras y las zonas periorificiales. Las conjuntivas se inflaman y a veces se tornan purulentas. La piel eritematosa y brillante adquiere rápidamente un aspecto arrugado y, en los casos graves, se observan ampollas estériles y flácidas y erosiones difusas. El eritema en torno a la boca es especialmente notorio, al igual que las costras y fisuras de distribución radial en torno a los ojos, la boca y la nariz. En este estadio se pueden separar zonas de la epidermis si se frota suavemente la superficie cutánea (signo de Nikolsky; fig. 665-3). A medida que se van desprendiendo grandes láminas de epidermis aparecen zonas denudadas, húmedas y brillantes, en un principio en las flexuras y posteriormente en la mayor parte de la superficie corporal (fig. 665-4). Esto se complica con infecciones cutáneas secundarias, sepsis y desequilibrios hidroelectrolíticos. La fase descamativa comienza 2-5 días después del eritema cutáneo; la curación tiene lugar sin cicatrización en 10-14 días. Los pacientes pueden manifestar faringitis, conjuntivitis y erosiones superficiales de los labios, pero la mucosa intrabucal está respetada. Algunos pacientes tienen un aspecto grave, pero, salvo por la notable sensibilidad de la piel, se encuentran relativamente cómodos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una presunta forma **abortiva** se manifiesta por eritrodermia difusa, escarlatiniforme y dolorosa, más acentuada en las flexuras, pero que no progresa a la formación de ampollas. En estos pacientes el signo de Nikolsky está ausente. Aunque el exantema es similar al de la escarlatina estreptocócica, no se acompaña de lengua en fresa ni de petequias en el paladar. El síndrome de la piel escaldada por estafilococos se confunde con otras enfermedades ampollosas y exfoliativas, como el impétigo ampolloso, la epidermólisis ampollosa, la hiperqueratosis epidermolítica, el pénfigo, los exantemas medicamentosos, el eritema multiforme y la necrólisis epidérmica tóxica inducida por fármacos. La necrólisis epidérmica tóxica se diferencia a menudo por el antecedente de consumo farmacológico, la presencia del

Figura 665-4 Lactante con síndrome de la piel escaldada por estafilococos.

signo de Nikolsky únicamente en las zonas de eritema, la ausencia de costras periorales, la necrosis de todo el espesor de la epidermis y el plano de escisión de la ampolla situado en la zona inferior de la epidermis.

HISTOLOGÍA

En la biopsia de piel se identifica la escisión subcórnea en la capa granulosa. La ausencia de infiltrado inflamatorio es característica. Las alteraciones histológicas son idénticas a las observadas en el pénfigo foliáceo y la dermatosis pustulosa subcórnea.

TRATAMIENTO

Se debe administrar tratamiento sistémico, por vía oral cuando la afectación es localizada, o parenteral, con una penicilina semisintética resistente a las penicilinasas o vancomicina en casos de SARM. Para inhibir la síntesis de proteínas bacterianas (toxina) se debe añadir clindamicina. La piel se tiene que hidratar y limpiar cuidadosamente. La aplicación de un emoliente proporciona hidratación y disminuye el malestar. Los antibióticos tópicos no son necesarios. En los recién nacidos, o en los lactantes y niños con infección grave, la hospitalización es obligatoria, prestando atención al tratamiento hidroelectrolítico, las medidas para controlar las infecciones, el tratamiento del dolor y un cuidado meticuloso de las heridas con aislamiento de contacto. En los casos particularmente graves, es preciso el ingreso en una unidad de cuidados intensivos o de quemados. La recuperación suele ser rápida, pero la morbilidad puede aumentar como consecuencia de pérdidas de líquido excesivas, desequilibrios electrolíticos, defectos en la regulación de la temperatura, neumonía, sepsis y celulitis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

665.4 Ectima

Anna M. Juern y Beth A. Drolet

Véanse también los capítulos 181, 183 y 205.

El ectima se parece en su inicio y aspecto al impétigo no ampolloso, pero evoluciona a una infección más profunda y crónica. La lesión inicial es una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bourayou R, Le Sache N, Kone-Paut I: Positive Nikolsky sign due to staphylococcal scaled skin syndrome, *J Pediatr* 159:868, 2011.

Howell ER, Phillips CM: Cutaneous manifestations of *Staphylococcus aureus* disease, *Skinmed* 6:274-279, 2007.

Paller AS, Mancini AJ: *Hurwitz clinical pediatric dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence*, ed 4, Philadelphia, 2011, WB Saunders, pp 321-347.

Stanley JR, Amagai A: Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded skin, *N Engl J Med* 355:1800-1810, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

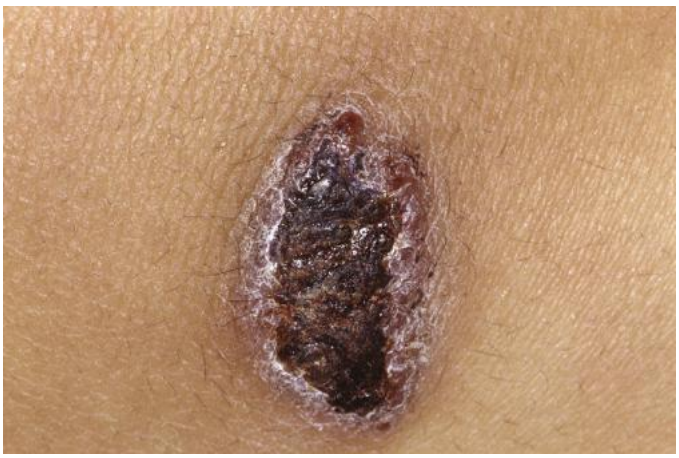

Figura 665-5 Costra seca y muy adherente en ectima.

Figura 665-6 Lesión vegetante de gran tamaño de pioderma vegetante.

vesícula o vesiculopústula con una base eritematosa que se extiende a la dermis para formar una úlcera de bordes elevados. La úlcera se oscurece por una costra seca y muy adherente (fig. 665-5) que contribuye a la persistencia de la infección y la formación de cicatrices. Las lesiones se extienden por autoinoculación, alcanzan los 4 cm y aparecen con mayor frecuencia en las piernas. Entre los factores predisponentes están las lesiones pruriginosas, como las picaduras de insectos, la escabiosis o la pediculosis, que se someten a rascado con frecuencia, la higiene deficiente y la desnutrición. Algunas complicaciones consisten en linfangitis, celulitis y, con menor frecuencia, glomerulonefritis postestreptocócica. El microorganismo responsable suele ser el EBHGA; en la mayoría de las lesiones también se cultiva *S. aureus,* aunque se trata probablemente de un patógeno secundario. Las costras se deben reblandecer con compresas templadas y retirar. Está indicado realizar un tratamiento antibiótico sistémico, como en el impétigo. La mayoría de las lesiones responde a penicilina.

El **ectima gangrenoso** consiste en una úlcera necrótica cubierta por una escara de color negro-grisáceo. Suele ser un signo de sepsis por *P. aeruginosa* y aparece en pacientes inmunodeprimidos. La neutropenia es un factor de riesgo para ectima gangrenoso. Afecta a más del 6% de los pacientes con infección sistémica por *P. aeruginosa,* pero también puede ser una infección cutánea primaria producida por inoculación directa. La lesión comienza como una mácula eritematosa o purpúrica, que evoluciona a la formación de una vesícula y posteriormente se ulcera; está rodeada por un ribete de piel rosada a violácea. La úlcera en sacabocados presenta bordes elevados, con una costra central densa, negra y deprimida. Puede haber una o varias lesiones. Los pacientes con bacteriemia suelen tener lesiones en las zonas apocrinas. También aparecen lesiones clínicamente similares como consecuencia de la infección por otros microorganismos, como *S. aureus, A. hydrophila, Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Burkholderia cepacia, Serratia marcescens, Aspergillus* spp., Mucorales, *E. coli* y *Candida* spp. Existe invasión bacteriana de la adventicia y la media de las venas de la dermis, pero las arterias están respetadas; no existe afectación de la íntima ni de la luz. Se deben obtener hemocultivos y biopsias cutáneas para cultivo, así como comenzar, tan pronto como sea posible, un tratamiento sistémico empírico con antibióticos de amplio espectro que cubran *Pseudomonas* (p. ej., aminoglucósidos y una penicilina antipseudomona).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

665.5 Otras infecciones cutáneas bacterianas

Anna M. Juern y Beth A. Drolet

PIODERMA DE TIPO BLASTOMICOSIS (PIODERMA VEGETANTE)

El pioderma de tipo blastomicosis es una reacción cutánea muy llamativa a una infección bacteriana que aparece principalmente en niños desnutridos e inmunodeprimidos. Los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia en las lesiones son *S. aureus* y estreptococos del grupo A, pero

Figura 665-7 **Blastomicosis cutánea.** Placa eritematosa, verrugosa y costrosa en la barbilla de un niño de 15 años con síntomas respiratorios y dolor óseo. *(De Paller AS, Mancini AJ, editores:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, Elsevier, fig. 14-13.)*

se han encontrado muchos más, entre ellos *P. aeruginosa, Proteus mirabilis,* difteroides, *Bacillus* spp. y *C. perfringens*. Se observan placas hiperplásicas y costrosas en las extremidades, a veces por la confluencia de numerosos abscesos costrosos, purulentos y del tamaño de la cabeza de un alfiler (fig. 665-6). Se pueden ulcerar y formar trayectos fistulosos, así como surgir nuevas lesiones en lugares alejados del sitio de inoculación. Es frecuente que aparezcan adenopatías regionales, pero no suele acompañarse de fiebre. En el examen histológico se aprecia una hiperplasia seudoepiteliomatosa y abscesos compuestos de neutrófilos o eosinófilos, o de ambos. No suele haber células gigantes. El **diagnóstico diferencial** comprende infecciones micóticas profundas, en especial la blastomicosis (fig. 665-7) y la infección por tuberculosis y micobacterias atípicas. Se tiene que descartar la presencia de una inmunodeficiencia subyacente y la selección del antibiótico depende del antibiograma, ya que la respuesta a los antibióticos es, a menudo, deficiente.

DACTILITIS AMPOLLOSA DISTAL

La dactilitis ampollosa distal es una infección ampollosa superficial de las almohadillas grasas palmares del pulpejo de los dedos de las manos (fig. 665-8). Suele hallarse afectado más de un dedo, al igual que las superficies palmares de las falanges proximales, las palmas y los dedos de los pies. Las ampollas están llenas de un líquido purulento acuoso que contiene polimorfonucleares y, habitualmente, cocos grampositivos dispuestos en cadenas. Los pacientes a menudo no tienen antecedentes de traumatismo y no suele haber síntomas sistémicos. La glomerulonefritis postestreptocócica no se ha descrito después de la dactilitis ampollosa distal. La infección se debe con

booksmedicos.org

Bibliografía

Goolamali SI, Fogo A, Killian L, et al: Ecthyma gangrenosum: an important feature of pseudomonal sepsis in a previously well child, *Clin Exp Dermatol* 34:e180-e182, 2008.

Paller AS, Mancini AJ: *Hurwitz clinical pediatric dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence*, ed 4, Philadelphia, 2011, WB Saunders, pp 321-347.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 665-8 **Dactilitis ampollosa.** Edema y ampolla tensa en el dedo pulgar de una niña de 7 años. En el cultivo del contenido de la ampolla se aisló *S. aureus* en lugar del germen más frecuentemente asociado, el estreptococo β-hemolítico del grupo A (EBHGA). *(De Paller AS, Mancini AJ, editores:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, Elsevier, fig. 14-14.)*

Figura 665-9 **Dermatitis perianal estreptocócica.** Eritema rojo brillante con una superficie húmeda e inflamada. *(De Paller AS, Mancini AJ, editores:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *3.ª ed., Filadelfia, 2006, Elsevier, fig. 17-38.)*

mayor frecuencia a estreptococos del grupo A, pero también se ha visto en infecciones por *S. aureus*. Si no se trata, las ampollas se agrandan y extienden a la zona paroniquial. La infección responde a la incisión y el drenaje y a un ciclo de 10 días de administración sistémica de una cefalosporina.

DERMATITIS INFECCIOSA PERIANAL

La dermatitis infecciosa perianal aparece con mayor frecuencia en los niños (70% de los casos) que en las niñas, con edades comprendidas entre los 6 meses y los 10 años en forma de una dermatitis perianal (90%) y prurito (80%; fig. 665-9). La incidencia de dermatitis infecciosa perianal se desconoce de forma precisa, pero oscila entre 1/2.000 a 1/218 pacientes atendidos en la consulta. El exantema es superficial, eritematoso, bien delimitado, no indurado y confluye desde el ano hacia fuera. En el momento agudo

Figura 665-10 **Foliculitis.** Pústulas foliculares múltiples.

(<6 semanas) suele ser rojo brillante, exudativo y sensible al tacto. En este estadio puede haber una seudomembrana blanca. A medida que se torna más crónico, la erupción perianal consta de fisuras dolorosas, una secreción mucosa seca o placas psoriasiformes con costras amarillentas periféricas. En las niñas el exantema perianal se asocia a vulvovaginitis. En los niños puede estar afectado el pene. Aproximadamente el 50% de los pacientes tiene dolor rectal, que se suele describir como quemazón en el interior del ano durante la defecación, y el 33% heces teñidas con estrías de sangre. Es frecuente observar una retención de las heces como un mecanismo de respuesta a la infección. Los pacientes pueden tener una psoriasis en gotas. Aunque exista induración local o edema, los síntomas constitucionales como fiebre, cefalea y malestar están ausentes, lo que indica que no existe afectación subcutánea, como sucede en la celulitis. Es frecuente el contagio familiar de la dermatitis infecciosa perianal, especialmente cuando diferentes miembros de la familia se bañan juntos o utilizan la misma agua.

La dermatitis infecciosa perianal está causada habitualmente por EBHGA, pero también puede tener como origen *S. aureus*. Se tiene que realizar el cultivo tanto del caso índice como de los familiares y se recomiendan cultivos de seguimiento para documentar la curación bacteriológica después del tratamiento.

El **diagnóstico diferencial** de la dermatitis infecciosa perianal incluye psoriasis, dermatitis seborreica, candidiasis, infestación por oxiuros, malos tratos sexuales y enfermedad inflamatoria intestinal.

En la dermatitis infecciosa perianal por EBHGA el tratamiento con un ciclo de 7 días de cefuroxima (20 mg/kg/día en dos dosis) es superior al tratamiento con penicilina. También se usa la pomada tópica de mupirocina 2-3 veces al día. Cuando se aísla *S. aureus* el tratamiento se debe apoyar en el estudio de resistencias.

ERISIPELA

Véase el capítulo 183.

FOLICULITIS

La foliculitis es una infección superficial del folículo piloso cuya causa más habitual es *S. aureus* (impétigo de Bockhart). Las lesiones suelen ser pequeñas pústulas cupuliformes, con una base eritematosa, y localizadas en el orificio de salida del conducto pilosebáceo (fig. 665-10). El crecimiento del pelo está respetado y las lesiones curan sin dejar cicatriz. Entre los sitios afectados con mayor frecuencia figuran el cuero cabelludo, los glúteos y las extremidades. Algunos factores favorecedores son la higiene deficiente, la maceración, la supuración de heridas y abscesos y el rasurado de las piernas. La foliculitis también surge como consecuencia del tratamiento con alquitrán o vendajes oclusivos. El ambiente húmedo favorece la proliferación bacteriana. En los pacientes infectados por el VIH *S. aureus* produce placas eritematosas, que confluyen con pústulas satélites en las zonas intertriginosas, y placas violáceas compuestas de pústulas foliculares superficiales en el cuero cabelludo, las axilas o las ingles. En el **diagnóstico diferencial** se debe incluir la infección por *Candida,* que ocasiona pápulas foliculares satélites y pústulas alrededor de placas eritematosas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de intertrigo, y por *Malassezia furfur,* que causa pápulas eritematosas de 2-3 mm, perifoliculares y pruriginosas y pústulas en la espalda, el tórax y las extremidades, en especial en los pacientes con diabetes mellitus o que están en tratamiento con corticoides o antibióticos. El diagnóstico se realiza mediante el examen con hidróxido de potasio de una muestra de raspado de las lesiones. La detección de *Malassezia* puede precisar una biopsia de piel, que demuestra acumulaciones de levaduras e hifas ramificadas cortas (imagen de «macarrones con albóndigas») localizadas en orificios foliculares dilatados y entremezclados con restos de queratina.

En los casos leves sólo se precisa tratamiento antibiótico tópico (p. ej., loción o solución de clindamicina al 1% dos veces al día), mientras que en los más graves se requiere tratamiento sistémico con dicloxacilina o cefalexina. En los casos que no mejoran con el tratamiento se debe recoger una muestra para cultivo. En la foliculitis crónica recurrente, la aplicación diaria de peróxido de benzoílo al 5% en forma de gel o jabón facilita la resolución del cuadro.

La **sicosis (foliculitis) de la barba** es una forma de foliculitis inflamatoria recurrente, más grave y más profunda, ocasionada por *S. aureus* y que afecta a toda la profundidad del folículo. Aparecen pápulas y pústulas eritematosas foliculares en el mentón, el labio superior y los ángulos de la mandíbula, principalmente en varones jóvenes de raza negra. Las pápulas confluyen en placas y curan con cicatriz. Los individuos afectados son con frecuencia portadores de *S. aureus*. El **tratamiento** con compresas calientes de suero salino y antibióticos tópicos como mupirocina suele disminuir la infección. Las formas más extensas y recalcitrantes precisan tratamiento con antibióticos sistémicos resistentes a las β-lactamasas, así como erradicar *S. aureus* de los lugares donde se porta.

La **foliculitis de la bañera caliente (pseudomónica)** es atribuible a *P. aeruginosa,* en especial del serotipo O-11. Aparece tras la exposición a bañeras de agua caliente/bañeras de burbujas y piscinas con agua escasamente clorada, así como a toboganes contaminados o a esponjas. Las lesiones consisten en pápulas y pústulas pruriginosas o nódulos eritematosos o violáceos profundos que aparecen entre 8 y 48 horas después de la exposición y que son más numerosos en las zonas cubiertas por el traje de baño (fig. 665-11). Los pacientes, en ocasiones, tienen fiebre, malestar y adenopatías. El microorganismo se puede cultivar en el pus. Las lesiones suelen resolverse de forma espontánea en 1-2 semanas, a menudo dejando una pigmentación postinflamatoria. En los adolescentes con síntomas constitucionales se debe considerar el uso de antibióticos sistémicos (ciprofloxacino). Los niños inmunodeprimidos son propensos a las complicaciones de la foliculitis por *Pseudomonas* (celulitis), por lo que deben evitar los baños calientes.

FORÚNCULOS Y ABSCESOS

Etiología

El microorganismo responsable habitualmente es *S. aureus,* que penetra en la piel perifolicular lesionada. Entre las situaciones que predisponen a la formación de forúnculos destacan la obesidad, la hiperhidrosis, la maceración, la fricción y la existencia previa de una dermatitis. La forunculosis también es más frecuente en los pacientes con ferropenia, diabetes, desnutrición, infección por el VIH u otras inmunodeficiencias. La forunculosis recurrente se asocia al estado de portador de *S. aureus* en las narinas, las axilas o el periné, o el contacto cercano con algún familiar portador. Otras bacterias u hongos pueden producir, en algunos casos, forúnculos o ántrax.

Los abscesos de SARM extrahospitalarios también pueden complicar una foliculitis. Las infecciones por SARM extrahospitalarias suelen afectar a niños y adultos jóvenes, sobre todo deportistas en los que la infección se propaga por el contacto piel con piel. La infección también puede propagarse por condiciones de hacinamiento, al compartir productos de higiene corporal y cuando están comprometidas las barreras cutáneas. Pueden aparecer en cualquier localización, pero sobre todo en el tercio inferior del abdomen, las nalgas y las piernas. Los abscesos, que son una manifestación frecuente del SARM extrahospitalario, deben cortarse y drenarse. En caso de necesitar antibióticos orales, se recomiendan aquellos eficaces contra SARM como trimetoprima-sulfametoxazol (8-12 mg de trimetoprima/kg/día en dosis divididas cada 12 horas) o clindamicina (10-20 mg/kg/día en dosis divididas cada 8 horas). Para disminuir la colonización y por tanto la reinfección, se han recomendado baños de lejía para los pacientes y mupirocina intranasal en los pacientes y los familiares.

Manifestaciones clínicas

Esta lesión folicular procede de una foliculitis preexistente o surge inicialmente como un nódulo perifolicular, doloroso y eritematoso ubicado más profundamente. Aunque las lesiones son inicialmente induradas se siguen de necrosis central y supuración, lo que provoca la rotura y secreción de una zona central compuesta de tejido necrótico y la destrucción del folículo (fig. 665-12). La curación deja una cicatriz. Entre los sitios más afectados figuran las zonas pilosas de la cara, el cuello, las axilas, los glúteos y las ingles. El dolor puede ser intenso si la lesión se sitúa en una zona donde la piel está relativamente fija, como el conducto auditivo externo o el cartílago nasal. Los pacientes con forúnculos no suelen tener clínica constitucional, aunque en ocasiones sobreviene una bacteriemia. En raros casos, las lesiones del labio superior o la mejilla causan una trombosis del seno cavernoso. La infección de un grupo de folículos contiguos, con varios puntos de drenaje, acompañada de cambios inflamatorios en el tejido conjuntivo circundante se denomina **ántrax.** Éste se asocia a fiebre, leucocitosis y bacteriemia.

Tratamiento

El tratamiento del forúnculo y el ántrax consiste en lavados regulares con jabones antibióticos (clorhexidina) y el uso de ropas poco ajustadas para minimizar los factores predisponentes a la formación de forúnculos. La aplicación frecuente de compresas húmedas calientes facilita el drenaje de las lesiones. Las de gran tamaño se pueden drenar a través de una pequeña incisión. El ántrax y los forúnculos grandes o numerosos se tratan con antibióticos sistémicos seleccionados según el estudio de resistencias.

Figura 665-11 Pápulas y pústulas de la foliculitis de la bañera caliente.

Figura 665-12 Rotura y salida de pus de un forúnculo.

booksmedicos.org

Figura 665-13 Erosiones superficiales de la capa córnea en la queratólisis punteada.

QUERATÓLISIS PUNTEADA

La queratólisis punteada es más frecuente en los climas tropicales y subtropicales húmedos, en especial en personas que tienen los pies húmedos durante períodos prolongados, por ejemplo, debido a hiperhidrosis, al uso de botas durante mucho tiempo o a la inmersión en agua. Aparece con mayor frecuencia en varones jóvenes desde el inicio de la adolescencia hasta el final de la tercera década de la vida. Las lesiones son erosiones superficiales de 1-7 mm y de forma irregular situadas en la capa córnea de las plantas de los pies, sobre todo en las zonas que cargan peso (fig. 665-13). Es evidente una coloración marrón de las zonas afectadas. Hay una variante infrecuente que se manifiesta como placas engrosadas y eritematosas o violáceas, además de las típicas lesiones punteadas. La enfermedad suele acompañarse de mal olor y es dolorosa en alrededor del 50% de los casos. Los microorganismos responsables más frecuentes son las especies de *Corynebacterium (Kytococcus) sedentarius*. Es fundamental el tratamiento de la hiperhidrosis asociada con productos de cloruro de aluminio fuertes o una pomada de formaldehído al 40% en vaselina. Si se evita la humedad y la maceración, tiene lugar una resolución lenta y espontánea de la infección. El tratamiento habitual consiste en eritromicina tópica o sistémica e imidazoles tópicos en crema.

ERITRASMA

El eritrasma es una infección superficial crónica y benigna producida por *Corynebacterium minutissimum*. Los factores predisponentes comprenden el calor, la humedad, la obesidad, la maceración de la piel, la diabetes mellitus y la higiene deficiente. Aproximadamente el 20% de los pacientes presenta afectación de los espacios interdigitales de los pies. Otras localizaciones frecuentes son las zonas intertriginosas húmedas, como las ingles y las axilas. En ocasiones se ven afectadas las regiones inframamaria y perianal. La enfermedad se caracteriza por la presencia de placas ligeramente descamativas, marrón-rojizas, bien delimitadas y de bordes irregulares. El único síntoma constante es un leve prurito. *C. minutissimum* representa un complejo de microorganismos relacionados que producen porfirinas que son fluorescentes a la luz ultravioleta, adoptando una tonalidad rojo brillante. El diagnóstico se realiza rápidamente y el eritrasma se diferencia de la infección por dermatofitos y la tiña versicolor mediante la exploración bajo la lámpara de Wood. Un baño realizado en las 20 horas previas a este examen puede retirar las porfirinas hidrosolubles. La tinción del raspado de piel teñido con azul de metileno o tinción de Gram muestra formas cocobacilares filamentosas y pleomorfas.

El **tratamiento** se puede realizar con eritromicina tópica, clindamicina, miconazol o un ciclo de 10-14 días con eritromicina oral o una tetraciclina oral.

ERISIPELOIDE

El erisipeloide es una infección cutánea rara producida por la inoculación de *Erysipelothrix rhusiopathiae* a partir de animales, pájaros, peces o sus productos contaminados. La forma cutánea localizada es más frecuente y se caracteriza por placas eritematosas o violáceas bien delimitadas en forma de diamante situadas en el lugar de inoculación. Los síntomas locales no suelen ser intensos, y son infrecuentes los síntomas constitucionales; las lesiones se resuelven espontáneamente tras varias semanas, aunque pueden recurrir en la misma localización o en otras semanas o meses después. La forma cutánea difusa se presenta con lesiones en numerosas zonas del cuerpo además de en el lugar de inoculación. También es autolimitada. La forma sistémica se debe a una diseminación hematógena, se acompaña de síntomas constitucionales y puede originar endocarditis, artritis séptica, infartos y abscesos cerebrales, meningitis y derrame pulmonar. El diagnóstico se confirma con la biopsia cutánea, que muestra microorganismos grampositivos, y con el cultivo. El **tratamiento** de elección es penicilina o eritromicina por vía parenteral.

TUBERCULOSIS CUTÁNEA

Véanse los capítulos 215 y 217.

La infección cutánea por tuberculosis está extendida a escala mundial, sobre todo en asociación con la infección por el VIH, la desnutrición y las malas condiciones sanitarias. La tuberculosis cutánea primaria es rara en EE.UU. Todas las formas de afectación cutánea están causadas por *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis* y, a veces, por el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), una forma de vacuna atenuada de *M. bovis*. Las manifestaciones que ocasiona un microorganismo dado son indistinguibles de las que produce otro. Después de la invasión de la piel, la micobacteria se multiplica intracelularmente en los macrófagos, lo que da lugar a una enfermedad progresiva, o es controlada por el sistema inmunitario del huésped.

La tuberculosis cutánea primaria (chancro tuberculoso) aparece cuando *M. tuberculosis* o *M. bovis* alcanzan la piel o las mucosas a través de un traumatismo en un individuo previamente no infectado sin inmunidad contra el microorganismo. Los lugares predilectos son la cara, las extremidades inferiores y los genitales. La lesión inicial aparece 2-4 semanas después de la introducción del microorganismo en el tejido dañado. Se observa una pápula rojiza-marrón, que aumenta de tamaño gradualmente para formar una úlcera poco profunda, firme y bien delimitada. Pueden existir abscesos satélites. Algunas lesiones adquieren una costra, parecida a la del impétigo, mientras que otras presentan bordes elevados y verrugosos. La lesión primaria también se puede manifestar como una úlcera indolora en la conjuntiva, la encía o el paladar y, a veces, una paroniquia aguda indolora. Varias semanas después de la lesión primaria pueden aparecen adenopatías regionales indoloras, que se pueden acompañar de linfangitis, linfadenitis o perforación de la superficie cutánea, lo que provoca un **escrofuloderma.** Las lesiones sin tratar curan dejando cicatriz en aproximadamente 12 meses, pero se pueden reactivar, originar un lupus vulgar o, más raramente, progresar a la forma miliar aguda. Por tanto, está indicado el tratamiento antituberculoso (v. cap. 215).

En la lesión cutánea y las adenopatías se pueden cultivar *M. tuberculosis* o *M. bovis,* pero la tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes de cortes histológicos, en especial si la infección está bien controlada, no suele poner de manifiesto el microorganismo. El **diagnóstico diferencial** debe hacerse con numerosas enfermedades, entre ellas chancro sifilítico, infecciones profundas por hongos o micobacterias atípicas, lepra, tularemia, enfermedad por arañazo de gato, esporotricosis, nocardiosis, leishmaniasis, reacciones a sustancias extrañas como zirconio, berilio, seda o nailon de las suturas, talco y almidón, acné rosácea papuloso y lupus miliar diseminado facial.

El **escrofuloderma** es consecuencia del crecimiento, la formación de un absceso frío y la rotura de un ganglio linfático, más a menudo en las cadenas cervicales, y que se extiende a la piel suprayacente desde el foco de infección tuberculosa subyacente. Se pueden observar úlceras lineales o serpiginosas y fístulas disecantes con trayectos subcutáneos que se conectan con nódulos blandos. La curación espontánea puede tardar años y a veces deja cicatrices queloideas de aspecto cordonal. También puede surgir un lupus vulgar. Las lesiones también tienen como origen una articulación, un tendón, un hueso o el epidídimo subyacente infectado. El **diagnóstico diferencial** engloba los gomas sifilíticos, las micosis profundas, la actinomicosis y la hidrosadenitis supurativa. La evolución es poco activa y no suele haber síntomas constitucionales. Está indicado realizar tratamiento antituberculoso (v. cap. 215).

La inoculación cutánea directa del bacilo tuberculoso en un individuo previamente infectado, con una inmunidad entre moderada y alta, produce inicialmente una pequeña pápula con inflamación circundante. La **tuberculosis verrucosa cutis** (tuberculosis verrugosa) surge cuando la pápula se torna hiperqueratósica y verrugosa y numerosas pápulas adyacentes confluyen o una única pápula se extiende periféricamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

para formar una placa de color rojo-marrón o violácea, exudativa, costrosa y verrugosa. La extensión irregular de los bordes de la placa origina un borde serpiginoso. En los niños, las lesiones aparecen con mayor frecuencia en las extremidades inferiores después de un traumatismo y contacto con material infectado, como esputo o tierra. Los ganglios linfáticos regionales rara vez se hallan afectados. La curación espontánea con cicatriz atrófica tiene lugar lentamente, a lo largo de meses o años. La curación también es gradual con el tratamiento antituberculoso.

El **lupus vulgar** es una forma infrecuente, crónica y progresiva de tuberculosis cutánea que se aprecia en individuos con una sensibilidad a la tuberculina moderada o alta inducida por una infección previa. La incidencia es mayor en climas fríos y húmedos, en especial en las mujeres. El lupus vulgar es consecuencia de la extensión directa desde articulaciones o ganglios linfáticos subyacentes, de diseminación hematógena o linfática o, más raramente, de inoculación cutánea de vacuna BCG. Con mayor frecuencia sigue a una adenitis cervical o a una tuberculosis pulmonar. Aproximadamente el 33% de los casos se precede de escrofuloderma y el 90% se manifiesta en la cabeza y el cuello, más a menudo en la nariz o la mejilla. La afectación del tronco es inhabitual. Es típico que aparezca una lesión solitaria que consiste en una pápula blanda y rojiza-marrón, que tiene un color de jarabe de manzana cuando se examina con el diascopio. La extensión periférica de la pápula o, a veces, la confluencia de varias pápulas forman una lesión irregular, de tamaño y forma variables. Pueden aparecer una o múltiples lesiones, tales como nódulos o placas planas y serpiginosas, hipertróficas y verrugosas o de aspecto edematoso. La curación espontánea se observa en el centro y las lesiones reaparecen característicamente en la zona atrófica. Es habitual que se cronifiquen y que las placas persistan y progresen durante muchos años. En el 40% de los casos de lupus vulgar hay adenopatías y el 10-20% presenta una infección pulmonar, ósea o articular. Las masas vegetantes y las úlceras en la mucosa nasal, bucal o conjuntival, el paladar, las encías o la orofaringe causan grandes deformidades. Puede degenerar en un carcinoma epidermoide, con un potencial relativamente elevado de metastatizar, habitualmente después de varios años de enfermedad. Si se produce una disminución temporal de la inmunidad, especialmente tras el sarampión (lupus exantemático), aparecen numerosas lesiones en localizaciones distantes como consecuencia de la diseminación hematógena de un foco latente de infección. El examen histológico revela granulomas tuberculoides con caseificación; es extremadamente difícil demostrar los microorganismos. El **diagnóstico diferencial** comprende sarcoidosis, infecciones por micobacterias atípicas, blastomicosis, cromoblastomicosis, actinomicosis, leishmaniasis, sífilis terciaria, lepra, liquen plano hipertrófico, psoriasis, lupus eritematoso, linfocitoma y enfermedad de Bowen. Las lesiones pequeñas se pueden extirpar. El tratamiento antituberculoso habitualmente impide la diseminación e induce la involución.

La **tuberculosis de los orificios** aparece en las mucosas y la piel perioricial después de la autoinoculación de micobacterias desde lugares de infección progresiva. Es un signo de una enfermedad interna avanzada y denota mal pronóstico. Las lesiones consisten en nódulos amarillentos o rojos y dolorosos, que forman úlceras en sacabocados con inflamación y edema de la mucosa circundante. El **tratamiento** se basa en identificar el origen de la infección e iniciar tratamiento antituberculoso.

Es raro que la **tuberculosis miliar** (tuberculosis hematógena primaria) se manifieste en la piel, es más frecuente encontrarla en los lactantes y en los inmunodeprimidos después de quimioterapia o infección por sarampión o VIH. Las lesiones son grupos de máculas, pápulas o vesículas eritematosas o purpúricas distribuidas de forma simétrica y diminutas. Se pueden ulcerar, drenar, formar costras y trayectos fistulosos o gomas subcutáneos, sobre todo en niños desnutridos con una inmunidad deficiente. Es frecuente que existan signos y síntomas constitucionales y reacciones leucemoides o anemia aplásica. El bacilo tuberculoso se identifica fácilmente en las lesiones activas. Se puede predecir un curso fulminante, por lo que está indicado iniciar un tratamiento antituberculoso intensivo.

Los abscesos tuberculosos metastásicos **(gomas tuberculosos)** únicos o múltiples aparecen en las extremidades y el tronco, debido a la diseminación hematógena desde un foco primario de infección durante un período en que disminuye la inmunidad, en especial en los niños desnutridos e inmunodeprimidos. Se observan nódulos fluctuantes, indoloros y eritematosos que se ulceran y forman fístulas.

La **vacunación con BCG** característicamente produce una pápula unas 2 semanas después de la vacunación. La pápula aumenta de tamaño, se suele ulcerar 2-4 meses después y cura lentamente dejando cicatriz. En aproximadamente 1-2 por millón de vacunaciones tienen lugar complicaciones por BCG, tales como linfadenitis regional, lupus vulgar, escrofuloderma y formación de abscesos subcutáneos.

Las **tubercúlides** son reacciones cutáneas que manifiestan características tuberculosas en la histología, pero que no contienen micobacterias detectables. Las lesiones aparecen en un huésped que suele tener una reactividad tuberculínica entre moderada e intensa y antecedentes de tuberculosis en otros órganos y que habitualmente responde al tratamiento antituberculoso. La etiología de las tubercúlides se desconoce. La mayoría de los pacientes tiene buena salud y no presenta un foco evidente de enfermedad en el momento en que aparecen. La más frecuente es la tubercúlide papulonecrótica. Surgen acumulaciones recurrentes de pápulas eritematosas, asintomáticas, firmes, estériles y de distribución simétrica en las caras extensoras de las extremidades, el dorso de las manos y los pies y los glúteos. Las pápulas evolucionan a la formación de una ulceración central que a veces cura, dejando una cicatriz bien delimitada, circular y deprimida. La duración de las lesiones es variable, aunque suelen desaparecer rápidamente después del tratamiento de la primoinfección. El liquen escrofuloso es otra forma de tubercúlide que se caracteriza por la aparición de pápulas rosadas o rojizas, a menudo foliculares, del tamaño de la cabeza de un alfiler, asintomáticas y agrupadas, que forman placas circulares, principalmente en el tronco. Curan sin dejar cicatriz.

La infección por **micobacterias atípicas** desencadena lesiones cutáneas en los niños. *Mycobacterium marinum* se localiza en el agua salada, el agua dulce y en peces infectados. En EE.UU. se suele adquirir a partir de acuarios de peces tropicales y en piscinas. La abrasión traumática de la piel actúa como puerta de entrada. Aproximadamente 3 semanas después de la inoculación se aprecia una única pápula eritematosa que aumenta de tamaño lentamente para formar un nódulo violáceo o, a veces, una placa verrugosa (fig. 665-14). La lesión se rompe en ocasiones y forma una úlcera costrosa o un absceso supurativo. Los nódulos eritematosos esporotricoides a lo largo de los vasos linfáticos también pueden supurar y drenar. Las lesiones son frecuentes en los codos, las rodillas y los pies de los nadadores y en las manos y los dedos en las personas con infecciones adquiridas en los acuarios. Los signos y síntomas sistémicos están ausentes. Los ganglios linfáticos regionales pueden aumentar ligeramente de tamaño, pero no se rompen. Es raro que estas infecciones se diseminen, pero puede ocurrir en los huéspedes inmunodeprimidos. La biopsia de una lesión bien formada revelará un infiltrado granulomatoso con arquitectura tuberculoide. Las opciones de tratamiento son tetraciclina, doxiciclina, minociclina, claritromicina y rifampicina más etambutol. La aplicación de calor en los lugares afectados es un tratamiento coadyuvante útil (v. cap. 217).

Mycobacterium kansasii ocasiona principalmente afectación pulmonar; es raro que haya afectación cutánea, que suele tener lugar en los huéspedes inmunodeprimidos. Lo más común es que aparezcan nódulos

Figura 665-14 Placa verrugosa, violácea, de infección por *Mycobacterium marinum*.

booksmedicos.org

esporotricoides tras la inoculación de piel traumatizada. Las lesiones evolucionan a placas ulceradas, costrosas o verrugosas. El microorganismo es relativamente sensible a los antituberculosos, que se deben elegir en función del antibiograma.

Mycobacterium scrofulaceum causa linfadenitis cervical (escrofuloderma) en niños pequeños, típicamente en las zonas submandibulares. Los ganglios aumentan de tamaño a lo largo de varias semanas, se ulceran y drenan. La reacción local no es dolorosa y está bien delimitada, los síntomas constitucionales están ausentes y no suele haber signos de afectación pulmonar ni de otros órganos. Otras micobacterias atípicas tienen manifestaciones similares, incluidas el complejo *Mycobacterium avium, Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium fortuitum*. El **tratamiento** se realiza mediante extirpación y la administración de fármacos antituberculosos (v. cap. 217).

Mycobacterium ulcerans produce un nódulo subcutáneo indoloro (úlcera de Buruli) después de la inoculación de piel lesionada. La mayoría de las infecciones afecta a niños en bosques tropicales húmedos. El nódulo suele ulcerarse, presenta unos bordes mal delimitados y se extiende a zonas extensas, a menudo en una extremidad. Es característica la necrosis local del tejido subcutáneo que origina una paniculitis septal. La úlcera persiste durante meses o años antes de que cure espontáneamente dejando una cicatriz y a veces linfedema. Los síntomas constitucionales y las linfadenopatías están ausentes. El diagnóstico se realiza mediante el cultivo del microorganismo a 32-33 °C. El **tratamiento de elección** es la escisión precoz de la lesión. El tratamiento con calor local y fármacos orales beneficia a algunos pacientes.

El complejo *M. avium* consta de más de 20 subtipos y provoca habitualmente una infección pulmonar crónica. En ocasiones origina linfadenitis cervical y osteomielitis y rara vez aparecen pápulas o úlceras purulentas en las piernas por inoculación primaria. Las lesiones cutáneas pueden ser un signo precoz de la infección diseminada. Las lesiones pueden adquirir diversas formas, entre ellas pápulas eritematosas, pústulas, nódulos, abscesos, úlceras, paniculitis y diseminación esporotricoide por los linfáticos. Para el tratamiento, véase el capítulo 217.

El complejo *M. fortuitum* produce enfermedad en un huésped inmunocompetente, habitualmente por inoculación cutánea primaria después de una lesión traumática, inyección o intervención quirúrgica. A las 4-6 semanas de la inoculación se forma un nódulo, un absceso o celulitis. En el huésped inmunodeprimido pueden surgir numerosos nódulos subcutáneos, romperse y drenar. El **tratamiento** se basa en la identificación del microorganismo y la realización de antibiogramas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **666**

Micosis cutáneas

Anna M. Juern y Beth A. Drolet

TIÑA VERSICOLOR

La tiña versicolor es una infección micótica inocua del estrato córneo, frecuente y crónica, que está producida por la levadura dimorfa *Malassezia globosa*. Anteriormente se utilizaron los sinónimos *Pityrosporum ovale* y *Pityrosporum orbiculare* para denominar al microorganismo responsable.

Etiología

M. globosa forma parte de la flora indígena, especialmente en la forma de levadura, y se encuentra en zonas de la piel ricas en producción sebácea y forma parte de la florea cutánea normal. La proliferación de formas filamentosas tiene lugar en situaciones patológicas. Entre los factores predisponentes figuran el ambiente cálido y húmedo, el exceso de sudación, la oclusión, las concentraciones de cortisol plasmático elevadas, la inmunodepresión, la desnutrición y la predisposición genética. La enfermedad prevalece en adolescentes y adultos jóvenes.

Figura 666-1 Máculas hiperpigmentadas, bien delimitadas, de diferentes tamaños y situadas en el tronco, características de la tiña versicolor.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones de la tiña versicolor tienen un color muy variable. En la raza blanca suelen ser típicamente rojizas-marrones, mientras que en la negra pueden ser hipopigmentadas o hiperpigmentadas. Las máculas habituales están cubiertas por una fina escama. A menudo comienzan en las zonas perifoliculares y van aumentando de tamaño para confluir en placas. Las localizaciones más frecuentes son el cuello, la zona superior del tórax, la espalda y los brazos (fig. 666-1). En los adolescentes las lesiones en la cara son comunes y en ocasiones surgen en los antebrazos, el dorso de las manos y el pubis. Son asintomáticas o ligeramente pruriginosas. Las zonas afectadas no se broncean después de la exposición solar. Hay una variante papulopustulosa perifolicular que aparece en la espalda, la zona anterior del tórax y, a veces, en las extremidades.

Diagnóstico diferencial

El examen con lámpara de Wood muestra una fluorescencia amarillenta-dorada. La preparación con hidróxido de potasio (KOH) del raspado de piel es diagnóstica, al revelar grupos de esporas de pared gruesa y numerosas hifas anguladas, cortas y gruesas, que confieren un aspecto en «macarrones y albóndigas». La biopsia cutánea con cultivo y tinción especial para hongos (p. ej., ácido peryódico de Schiff) a menudo es necesaria para llegar al diagnóstico en los casos de afectación fundamentalmente folicular. Mediante estudio microscópico, en el orificio folicular dilatado se ven los microorganismos y restos de queratina.

La tiña versicolor se tiene que distinguir de las infecciones por dermatofitos, la dermatitis seborreica, la pitiriasis alba y la sífilis secundaria. Puede parecerse a los trastornos pigmentarios no descamativos, como los cambios de pigmentación postinflamatorios, en especial cuando el paciente ha retirado las escamas frotándose. La foliculitis por *M. globosa* debe diferenciarse de otras formas de foliculitis.

Tratamiento

Numerosos fármacos se han mostrado útiles para tratar esta enfermedad. Sin embargo, el microorganismo responsable, un saprofito normal en los seres humanos, no se erradica de la piel y el proceso recurre en los individuos predispuestos. En el tratamiento tópico adecuado se emplea uno de los siguientes productos: champú de selenio al 2% aplicado durante 10 minutos antes de aclararlo durante 2 semanas; champú de ketoconazol al 2% 3 veces por semana durante 1 mes o una sola aplicación diaria durante 3 días; y pulverizador de terbinafina una o dos veces al día durante 1-2 semanas. Pueden utilizarse cremas antimicóticas; sin embargo, son poco prácticas cuando la zona afectada es muy grande. El tratamiento oral puede ser conveniente y se puede realizar con ketoconazol o fluconazol, 400 mg, repetidos al cabo de 1 semana, o itraconazol, 200 mg/24 horas durante 5-7 días. Los episodios recurrentes responden rápidamente a estos fármacos. Como terapia de mantenimiento se puede aplicar champú de sulfuro de selenio o de ketoconazol al 2% por la noche una vez a la semana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bhambri S, Bhambri A, Del Rosso JQ: Atypical mycobacterial infections, *Dermatol Clin* 27:63-73, 2009.

Blaise G, Nikkels AF, Hermanns-Le T, et al: *Corynebacterium*-associated skin infections, *Int J Dermatol* 47:884-890, 2008.

Boyd AS, Ritchie C, Fenton JS: Cutaneous *Erysipelothrix rhusiopathiae* (erysipeloid) infection in an immunocompromised child, *Pediatr Dermatol* 31(2):232-235, 2014.

Handog EB, Gabriel TG, Pineda RT: Management of cutaneous tuberculosis, *Dermatol Ther* 21:154-161, 2008.

Meury SN, Erb T, Schaad UB, et al: Randomized, comparative efficacy trial of oral penicillin versus cefuroxime for perianal streptococcal dermatitis, *J Pediatr* 153:799-802, 2008.

Rallis E, Koumantaki-Mathioudaki E: Treatment of *Mycobacterium marinum* cutaneous infections, *Expert Opin Pharmacother* 8:2965-2978, 2007.

Sawalka SS, Phiske MM, Jerajanji HR: Blastomycosis-like pyoderma, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 73:117-119, 2007.

Scheinfeld NS: Is blistering distal dactylitis a variant of bullous impetigo? *Clin Exp Dermatol* 32:314-316, 2007.

Walsh DS, Portaels F, Meyers WM: Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* infection), *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102:969-978, 2008.

Yu Y, Cheng AS, Wang L, et al: Hot tub folliculitis or hot hand-foot syndrome caused by *Pseudomonas aeruginosa*, *J Am Acad Dermatol* 57:596-600, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DERMATOFITOSIS

Las dermatofitosis están causadas por un grupo de hongos filamentosos muy relacionados, que muestran tendencia a invadir el estrato córneo, el pelo y las uñas. Los 3 principales géneros responsables de las infecciones son *Trichophyton, Microsporum* y *Epidermophyton*.

Etiología

Trichophyton spp. provocan lesiones en todos los tejidos queratinizados, tales como la piel, las uñas y el pelo; *Trichophyton rubrum* es el dermatofito patógeno más frecuente. *Microsporum* spp. suelen invadir el pelo, mientras que *Epidermophyton* spp. invaden la piel intertriginosa. Las infecciones por dermatofitos se denominan con la palabra **tiña** seguida del término en latín del lugar anatómico al que afectan. Los dermatofitos también se clasifican atendiendo al hábitat natural y el lugar donde se han adquirido. Los hongos que se adquieren a partir de la tierra se denominan *geofílicos.* Infectan a los seres humanos de forma esporádica e inducen una reacción inflamatoria. Los que se contraen a partir de animales son *zoofílicos.* La transmisión puede ser por contacto directo o indirecto a través del pelo o ropas del animal infectado. El animal infectado suele estar asintomático. Los dermatofitos que se adquieren de los seres humanos se denominan *antropofílicos.* Estas infestaciones pueden ser crónicas de bajo grado o agudas inflamatorias. Las infecciones por *Epidermophyton* sólo se transmiten por seres humanos, mientras que las especies de *Trichophyton* y *Microsporum* se pueden adquirir tanto de fuentes humanas como de otro tipo.

Epidemiología

Las defensas del huésped tienen una influencia importante en la gravedad de la infección. La enfermedad tiende a ser más grave en los individuos con diabetes mellitus, neoplasias linfáticas, inmunodepresión y estados en los que existen concentraciones plasmáticas elevadas de cortisol, como el síndrome de Cushing. Algunos dermatofitos, sobre todo las especies zoofílicas, tienden a producir inflamaciones más graves y supurativas en los seres humanos. La mayoría de las personas que se infectan adquiere un cierto grado de resistencia a la reinfección y esto puede estar relacionado con una respuesta de hipersensibilidad retardada. No se ha demostrado ninguna relación entre la concentración de anticuerpos y la resistencia a la infección. La frecuencia y gravedad de la infección también dependen de la localización geográfica, la predisposición genética del huésped y la virulencia de la cepa de dermatofito. Entre los factores locales adicionales que predisponen a la infección se incluyen el traumatismo de la piel, la hidratación de la piel y la maceración, la oclusión y la temperatura elevada.

En ocasiones, una erupción cutánea secundaria que se denomina dermatofítide o reacción de tipo «ide» aparece en individuos sensibilizados y se ha atribuido a antígenos micóticos circulantes derivados de la primoinfección. La erupción se caracteriza por un grupo de pápulas (fig. 666-2) y vesículas y, en ocasiones, pústulas estériles. También hay lesiones urticariformes simétricas y una erupción maculopapulosa más generalizada. Las reacciones de tipo «ide» se asocian con mayor frecuencia a la tiña de los pies, aunque también se aprecian en la tiña de la cabeza.

Figura 666-2 Reacción tipo «ide». Erupción papulosa facial asociada con una infección grave (tiña) en la mano.

Tiña de la cabeza

Manifestaciones clínicas

La tiña de la cabeza es una infección por dermatofitos del cuero cabelludo ocasionada con mayor frecuencia por *Trichophyton tonsurans,* a veces por *Microsporum canis* y mucho menos a menudo por otras especies de *Microsporum* y *Trichophyton*. Es especialmente frecuente en los niños de raza negra de 4-14 años. En las infecciones por *Microsporum* y algunos *Trichophyton,* las esporas se distribuyen en forma de vaina en torno al tallo piloso **(ectotrix),** mientras que *T. tonsurans* produce una infección del tallo del pelo (endotrix). Las infecciones de tipo **endotrix** pueden continuar más allá de la fase anágena del crecimiento del pelo y alcanzan la telógena, y son más crónicas que las provocadas por microorganismos ectotrix que sólo persisten durante la fase anágena. *T. tonsurans* es una especie antropofílica que se adquiere, con frecuencia, por el contacto con pelos infectados y células epiteliales que están en las superficies de butacas de salas de cine o teatro, sombreros y peines. Las esporas de los dermatofitos también se transportan por el aire a zonas cercanas y se han demostrado altas cifras de portadores en compañeros de escuela y familiares no infectados. *Microsporum canis* es una especie zoofílica que se contrae a partir de los gatos y los perros.

La presentación clínica de la tiña de la cabeza varía con el microorganismo infeccioso. Las infecciones de tipo endotrix, como las producidas por *T. tonsurans,* dan lugar a un patrón conocido como «tiña de puntos negros», que se caracteriza inicialmente por la aparición de muchas placas circulares pequeñas de alopecia en las que los pelos están rotos en un punto cercano al folículo piloso (fig. 666-3). Otra variante clínica se manifiesta con una descamación difusa y una mínima caída de pelo secundaria. Se parece mucho a la dermatitis seborreica, la psoriasis o la dermatitis atópica (fig. 666-4). *T. tonsurans* también origina una alopecia crónica y

Figura 666-3 Tiña de puntos negros en la que los pelos se rompen cerca del cuero cabelludo.

Figura 666-4 Tiña de la cabeza que recuerda a una dermatitis seborreica.

booksmedicos.org

Figura 666-5 Linfadenopatía asociada con tiña de la cabeza.

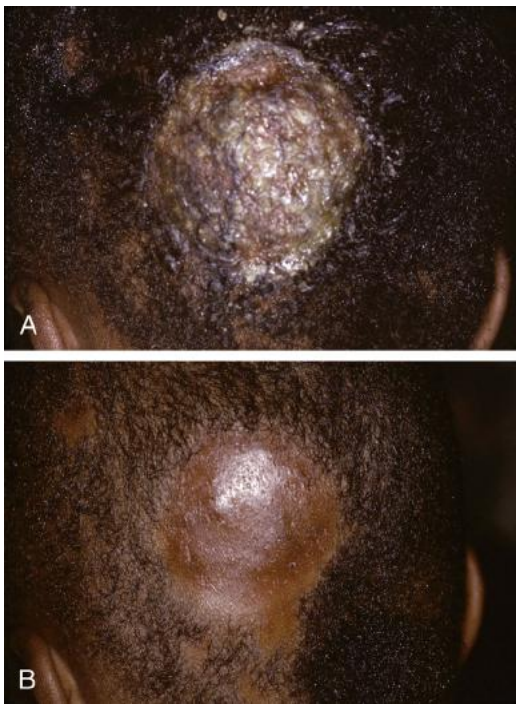

Figura 666-6 **A,** Querión. Masa granulomatosa blanda en el cuero cabelludo. **B,** Cicatriz tras querión.

más difusa. Las linfadenopatías son frecuentes (fig. 666-5). Una respuesta inflamatoria grave produce una masa granulomatosa, blanda y elevada **(querión),** que tiene pústulas salpicadas en su superficie (fig. 666-6*A*). Es frecuente que se acompañe de fiebre, dolor y adenopatías regionales y puede producir una cicatrización con alopecia permanente (fig. 666-6*B*). El microorganismo zoofílico *M. canis* o el geofílico *Microsporum gypseum* también provocan querión. El patrón que produce *Microsporum audouinii,* la causa más habitual de tiña de la cabeza en los años cuarenta y cincuenta, se caracteriza inicialmente por una pequeña pápula en la base del folículo piloso. La infección se extiende periféricamente, formando una placa eritematosa y descamativa circular **(culebrilla),** en la que el pelo se torna quebradizo y se rompe. Se forman numerosas placas de alopecia y los pacientes refieren un prurito intenso. La infección por *M. audouinii* ya no es frecuente en EE.UU. El **favus** es una forma crónica de tiña de la cabeza rara en EE.UU., que está causada por el hongo *Trichophyton schoenleinii*. Comienza con unas pápulas rojizo-amarillentas localizadas en la apertura del folículo piloso. Las pápulas se extienden y confluyen para formar placas costrosas, cupuliformes y amarillentas, con una fluorescencia verde bajo la lámpara de Wood.

Diagnóstico diferencial

La tiña de la cabeza se confunde con dermatitis seborreica, psoriasis, alopecia areata, tricotilomanía y algunas enfermedades distróficas del pelo. Cuando la inflamación es notable, como sucede en el querión, se ha de considerar la posibilidad de una infección bacteriana primaria o secundaria. En los adolescentes, la alopecia parcheada y moteada que se asocia a la sífilis secundaria se asemeja a una tiña de la cabeza. Si se han producido cicatrices, se tiene que hacer el diagnóstico diferencial con el lupus eritematoso discoide y el liquen plano piloso.

Entre los métodos diagnósticos más importantes para las infecciones por dermatofitos cabe citar el examen de los pelos infectados con la lámpara de Wood, el estudio al microscopio de las preparaciones con KOH de material infectado y la identificación del microorganismo responsable en el cultivo. Los pelos infectados por *Microsporum* spp. muestran una fluorescencia azul-verdosa brillante. La mayoría de los pelos infectados por *Trichophyton* carece de fluorescencia.

El examen al microscopio de una preparación con KOH de pelo infectado del borde activo de la lesión muestra pequeñas esporas alrededor del tallo piloso en las infecciones por *Microsporum* y cadenas de esporas en el interior del tallo en las originadas por *T. tonsurans.* Los hongos no se suelen ver en las escamas. Se puede obtener un diagnóstico etiológico específico mediante el cultivo de los pelos infectados en medio de Sabouraud con sustancias que inhiben el crecimiento de otros microorganismos. Esta identificación puede precisar 2 semanas o incluso más.

Tratamiento

El tratamiento recomendado de todas las formas de tiña de la cabeza consiste en la administración oral de griseofulvina microcristalina (20-25 mg/kg/24 horas o 10-15 mg/kg/día si se usa la forma de tamaño ultramicroscópica). La absorción de griseofulvina se potencia con las comidas grasas y deberían recomendarse. Puede ser necesario mantenerlo durante 8-12 semanas y sólo se debe finalizar cuando el cultivo de hongos sea negativo. El tratamiento mantenido durante 1 mes tras haber logrado un cultivo negativo reduce el riesgo de sufrir recidivas. Las reacciones adversas de la griseofulvina son raras, pero comprenden náuseas, vómitos, cefalea, discrasias sanguíneas, fototoxicidad y hepatotoxicidad. La terbinafina también es efectiva a una dosis de 3-6 mg/kg/24 horas durante 4-6 semanas o también en terapia pulsátil, aunque su actividad es limitada contra *M. canis*. La formulación de gránulos orales de terbinafina está aprobada por la FDA para la tiña del pelo en los niños de 4 años en adelante. El itraconazol oral puede usarse en casos de resistencia, intolerancia o alergia a griseofulvina. El itraconazol se administra durante 4-6 semanas a una dosis de 3-5 mg/kg/24 horas con alimentos. Se prefieren las cápsulas al jarabe, que puede ocasionar diarrea. El itraconazol no está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de las infecciones por dermatofitos en la población pediátrica. El tratamiento tópico por sí solo resulta ineficaz, pero es importante como coadyuvante, dado que disminuye la suelta de esporas. Es frecuente que en la familia existan portadores asintomáticos. Una de cada 3 familias cuenta con, al menos, un portador entre sus miembros. Por tanto, se tiene que efectuar un tratamiento del paciente y de los potenciales portadores con un champú esporicida para acelerar la resolución clínica. Los lavados vigorosos con un preparado de sulfuro de selenio al 2,5%, piritiona de zinc o ketoconazol resultan útiles. No es necesario rasurar el cuero cabelludo.

Tiña corporal

Manifestaciones clínicas

La tiña corporal o infección de la piel lampiña, excluidas las palmas, las plantas y las ingles, puede ser producida por la mayoría de las especies de dermatofitos, aunque los más prevalentes son *T. rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes.* En los niños también son frecuentes las infecciones por *M. canis*. La tiña corporal se puede adquirir por contacto directo con una persona infectada o por contacto con escamas o pelos depositados en superficies del entorno. Las infecciones por *M. canis* suelen contraerse a partir de mascotas infectadas.

La lesión clínica más típica es una pápula o placa seca, ligeramente eritematosa, elevada y descamativa que se extiende centrífugamente y se aclara en el centro para formar la lesión anular característica que justifica la denominación de herpes circinado (fig. 666-7). A veces,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 666-7 Placa anular de tiña del cuerpo con aclaramiento central.

Figura 666-8 Tiña del cuerpo con mínimo aclaramiento central.

una placa con bordes de avance se extiende sobre grandes zonas. Otra variante se manifiesta con pústulas agrupadas. La mayoría de las lesiones se resuelve espontáneamente en varios meses, pero algunas se tornan crónicas. El aclaramiento central no siempre se produce (fig. 666-8) y hay diferencia en la respuesta del huésped, lo que da lugar a una variabilidad importante en las manifestaciones clínicas; por ejemplo, lesiones granulomatosas que se denominan **granuloma de Majocchi** debido a la entrada del microorganismo siguiendo el folículo piloso hasta la dermis, lo que ocasiona una foliculitis y perifoliculitis micótica (fig. 666-9), y lesiones parecidas al querión que se conocen como tiña profunda. El granuloma de Majocchi es más frecuente tras el tratamiento inadecuado con corticoides tópicos, en especial de los de mayor potencia.

Diagnóstico diferencial

Muchas lesiones cutáneas, tanto infecciosas como no infecciosas, se deben diferenciar de las provocadas por la tiña corporal. Entre las que se confunden con mayor frecuencia destacan el granuloma anular, el eczema numular, la pitiriasis rosada, la psoriasis, la dermatitis seborreica, el eritema crónico migratorio y la tiña versicolor. El examen al microscopio de una preparación con KOH y los cultivos siempre deben realizarse cuando se considere la posibilidad de una infección micótica. La tiña corporal no suele mostrar fluorescencia con la lámpara de Wood.

Tratamiento

La tiña corporal suele responder al tratamiento con un antimicótico tópico (p. ej., imidazoles, terbinafina, naftifina) dos veces al día durante 2-4 semanas. En las enfermedades graves o extensas se puede administrar un ciclo de tratamiento oral con griseofulvina microcristalina durante

Figura 666-9 Pápulas y pústulas foliculares en granuloma de Majocchi tras el uso de un corticoide tópico de gran potencia.

4 semanas. El itraconazol ha dado buenos resultados en numerosos casos con un ciclo de tratamiento oral de 1-2 semanas. No se debería usar la combinación de corticoides tópicos/preparaciones antimicóticas, ya que puede agravar o cronificar la infección.

Tiña inguinal

Manifestaciones clínicas

La tiña inguinal es una infección de la ingle que aparece más frecuentemente en varones adolescentes y suele estar producida por especies antropofílicas, *Epidermophyton floccosum* o *Trichophyton rubrum,* aunque a veces también por las especies zoofílicas de *T. mentagrophytes*.

La lesión clínica inicial se trata de una placa eritematosa pequeña, elevada y descamativa, situada en la zona interna del muslo. Se extiende periféricamente, a menudo formando numerosas vesículas diminutas en el borde de avance. A veces hay placas bilaterales, irregulares, de bordes definidos y con un centro descamativo e hiperpigmentado. En algunos casos, en especial en las infecciones por *T. mentagrophytes,* la reacción inflamatoria es más intensa y la infección se extiende más allá de la zona inguinal. El escroto y los labios no suelen estar afectados, lo que es importante para distinguirla de la candidiasis. El prurito puede ser intenso inicialmente, pero cede a medida que disminuye la reacción inflamatoria. La sobreinfección bacteriana altera el aspecto clínico y puede existir eritrasma o candidiasis. La tiña inguinal prevalece en las personas obesas y en las personas que tienen una sudación excesiva y llevan ropas ajustadas.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la tiña inguinal se confirma mediante cultivo y la demostración de hifas tabicadas en la preparación con KOH de muestras de raspado epidérmico. La tiña inguinal se debe diferenciar del intertrigo, la dermatitis alérgica de contacto, la candidiasis y el eritrasma. Cuando existe una reacción inflamatoria grave se ha de excluir una sobreinfección bacteriana.

Tratamiento

Los pacientes deben recibir el consejo de llevar ropa interior de algodón no ajustada. El **tratamiento tópico** con un imidazol, dos veces al día durante 3-4 semanas, se recomienda en las infecciones graves, especialmente porque estos fármacos son eficaces en las infecciones mixtas por *Candida* y dermatofitos.

Tiña del pie

Manifestaciones clínicas

La tiña del pie (pie de atleta), una infección de los espacios interdigitales de los pies y las plantas, es poco frecuente en los niños pequeños, pero puede aparecer en los varones preadolescentes y adolescentes. Los microorganismos etiológicos más frecuentes son *T. rubrum, T. mentagrophytes* y *E. floccosum*.

booksmedicos.org

Figura 666-10 Tiña del pie interdigital.

Figura 666-12 Tiña del pie vesículo-ampollosa.

Figura 666-11 Tiña del pie difusa, mínimamente eritematosa.

Figura 666-13 Uña hiperqueratósica en la onicomicosis.

A menudo están afectados los espacios interdigitales laterales (3.° a 4.° y 4.° a 5.° espacios interdigitales) y los surcos subdigitales, que aparecen fisurados, con maceración y desprendimiento de la piel de alrededor (fig. 666-10). Es frecuente el dolor intenso, el prurito y un olor desagradable persistente. Las lesiones pueden tornarse crónicas. Este tipo de infecciones favorece el sobrecrecimiento de la flora bacteriana, como *Kytococcus sedentarius, Brevibacterium epidermidis* y microorganismos gramnegativos. Con menor frecuencia aparece una hiperqueratosis difusa crónica con un eritema mínimo en la planta del pie (fig. 666-11). En muchos casos están afectados los dos pies y una mano. Este tipo de infección es más refractaria al tratamiento y tiende a recurrir. Un tipo vesiculoso e inflamatorio de reacción surge en la infección por *T. mentagrophytes*. Esta infección es más frecuente en los niños pequeños. Estas lesiones afectan a cualquier zona del pie, incluida la superficie dorsal, y suelen estar bien delimitadas. Las pápulas iniciales evolucionan a vesículas y ampollas que pueden convertirse en pústulas (fig. 666-12). Existen numerosos factores que predisponen a la infección, como el calzado oclusivo y el tiempo cálido y húmedo. La tiña del pie se puede transmitir en las duchas y las piscinas.

Diagnóstico diferencial

La tiña del pie se tiene que diferenciar de la maceración simple y el despegamiento de la piel de los espacios interdigitales, que es habitual en los niños. La infección por *Candida albicans* y otras bacterias (eritrasma) puede confundirse o coexistir con una tiña del pie primaria. La dermatitis de contacto, la dermatitis vesicular del pie, la dermatitis atópica y la dermatitis plantar juvenil también son similares a la tiña del pie. En el examen con microscopio de una preparación con KOH o en el cultivo se pueden ver los micelios.

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones leves se efectúa con medidas simples como evitar el calzado oclusivo, el secado cuidadoso entre los dedos de los pies después del baño y el uso de polvos antimicóticos absorbentes, como el undecilenato de zinc. El tratamiento tópico con un imidazol es curativo en la mayoría de los casos. Estos fármacos también resultan eficaces para tratar la infección por *Candida*. Pueden requerirse numerosas semanas de tratamiento y las infecciones crónicas de bajo grado, en especial las causadas por *T. rubrum,* pueden ser refractarias. En los casos refractarios la curación se puede lograr con griseofulvina oral, pero son frecuentes las recidivas.

Tiña de las uñas

Manifestaciones clínicas

La tiña de las uñas (onicomicosis) es una infección por dermatofitos de la lámina ungueal. Aparece con mayor frecuencia en los pacientes con tiña del pie, pero también lo hace como una infección primaria. Su causa son numerosas especies de dermatofitos, de los que los más frecuentes son *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*.

La forma más superficial de tiña de las uñas (es decir, onicomicosis superficial blanca) se debe a *T. mentagrophytes*. Se manifiesta por placas blancas únicas o numerosas irregulares en la superficie de la uña, sin inflamación paroniquial ni infección profunda asociadas. *T. rubrum* ocasiona una forma más invasiva de infección subungueal que se inicia en el borde distal lateral de la uña y que a menudo se precede de una paroniquia leve. Las capas medias y ventrales de la lámina ungueal y quizá el lecho ungueal son las localizaciones de la infección. La uña inicialmente adquiere una coloración amarillenta y lentamente se torna gruesa, quebradiza y se separa del lecho ungueal (fig. 666-13). En la infección avanzada la uña es marrón oscura o negra y se puede romper o desprender.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Diagnóstico diferencial

La tiña de las uñas se tiene que diferenciar de otras enfermedades distróficas de las uñas. Las alteraciones por traumatismos, la psoriasis, el liquen plano, el eczema y la traquioniquia pueden confundirse con este proceso. Las uñas infectadas por *C. albicans* presentan muchas características que permiten diferenciarla, en especial una tumefacción paroniquial llamativa. Una lámina delgada tomada de la uña infectada, preferiblemente de las zonas profundas, se debe examinar al microscopio con KOH y cultivarse. Se precisan varias tomas para demostrar los hongos. El examen histológico de los fragmentos recortados de las uñas con tinciones especiales para dermatofitos puede resultar diagnóstico.

La larga semivida del itraconazol en las uñas ha originado prometedores ensayos de tratamiento con ciclos cortos intermitentes (doble dosis de la normal durante 1 semana cada mes durante 3-4 meses). La terbinafina oral también se utiliza para el tratamiento de las onicomicosis. La terbinafina una vez al día durante 12 semanas es más eficaz que el itraconazol en tratamiento pulsátil. La griseofulvina y la aplicación de micostáticos tópicos sobre el lecho de la uña suelen ser ineficaces y no se recomiendan.

Tiña negra palmar

La tiña negra palmar es una infección micótica superficial rara, pero característica, que aparece principalmente en niños y adolescentes. Está producida por el hongo dimorfo *Phaeoannellomyces werneckii,* que origina una coloración negro-grisácea de la palma. La lesión característica consiste en una mácula hiperpigmentada bien definida. La descamación y el eritema son raros y las lesiones son asintomáticas. La tiña negra se confunde a menudo con un nevo de la unión, un melanoma o tinción de la piel por productos de contacto. El tratamiento se realiza con antimicóticos imidazólicos. *También pueden usarse productos queratolíticos, como ácido salicílico, 1-2 veces al día.*

INFECCIONES POR *CANDIDA* (CANDIDOSIS, CANDIDIASIS Y MONILIASIS)

Véase el capítulo 234.

Las levaduras dimorfas del género *Candida* son ubicuas en el ambiente, pero *C. albicans* es la que habitualmente provoca candidiasis en los niños. Esta levadura no forma parte de la flora natural de la piel, pero es un microorganismo transitorio frecuente en la piel y puede colonizar el tubo digestivo y la vagina humanos como un saprofito. Hay ciertas condiciones ambientales, entre las que destacan la temperatura y la humedad, que se asocian a una mayor frecuencia de aislamiento de *C. albicans* de la piel. Muchas especies de bacterias inhiben el crecimiento de *C. albicans,* y una alteración de la flora normal por el uso de antibióticos puede favorecer el sobrecrecimiento de esta levadura.

La candidiasis mucocutánea crónica se asocia a un grupo diverso de inmunodeficiencias primarias (tabla 666-1). Se caracteriza por infecciones crónicas o recurrentes por *Candida* de la cavidad oral, el esófago, los genitales, las uñas y la piel. También puede verse como una infección adquirida en pacientes con infección por VIH, y durante tratamientos inmunosupresores.

Candidiasis oral (muguet)

Véase el capítulo 234.

Candidiasis vaginal

Véanse los capítulos 120 y 234.

C. albicans se encuentra en la vagina del 5-10% de las mujeres y la candidiasis vaginal no es rara en las niñas adolescentes. Numerosos factores predisponen a esta infección, entre ellos el tratamiento antibiótico, el tratamiento con corticoides, la diabetes mellitus, el embarazo y el uso de anticonceptivos orales. La infección se manifiesta por placas blanquecinas caseosas sobre una base eritematosa en la mucosa vaginal y por una secreción blanco-amarillenta densa. La infección puede ser relativamente leve o producir una inflamación y descamación de los genitales externos y la piel circundante muy llamativas, que progresan a vesiculación y ulceración. Las pacientes suelen describir un prurito intenso y sensación de quemazón en la zona vaginal. Antes de que se inicie el tratamiento se tiene que confirmar el diagnóstico mediante un examen microscópico o cultivo. La infección se erradica mediante la administración de óvulos vaginales, supositorios, cremas o espumas de nistatina o imidazol. Cuando estos productos no son eficaces, la administración de una dosis de 150 mg de fluconazol resulta efectiva.

Candidiasis cutánea congénita

Véase el capítulo 234.

Dermatitis del pañal candidiásica

La dermatitis del pañal candidiásica es un problema habitual en los lactantes y, aunque relativamente benigno, a menudo es frustrante debido a su tendencia a recidivar. Los lactantes predispuestos suelen tener *C. albicans* en el intestino, y la piel caliente, húmeda y ocluida de la zona del pañal ofrece un entorno óptimo para su crecimiento. La dermatitis atópica, seborreica o irritativa de contacto suele servir de puerta de entrada para la levadura.

La manifestación clínica inicial es una placa intensamente eritematosa, confluente, con un borde festoneado y bien delimitado. Está formado por la confluencia de numerosas pápulas y vesiculopústulas. Las pústulas satélites, que se localizan en la piel adyacente, constituyen una característica de la infección candidiásica localizada. La piel perianal, los pliegues inguinales, el periné y la zona inferior del abdomen suelen estar afectadas (fig. 666-14). En los varones se puede afectar todo el escroto y el pene con una balanitis erosiva de la piel perimeatal. En las niñas las lesiones se pueden encontrar en la mucosa vaginal y los labios. En algunos lactantes el proceso es generalizado, con lesiones eritematosas distantes a la zona del pañal. En otros casos, la afectación difusa representa una reacción de tipo «ide» micótica (hipersensibilidad).

El **diagnóstico diferencial** de la dermatitis del pañal candidiásica comprende otras lesiones en la zona del pañal que pueden coexistir con la infección candidiásica. Por esta razón, es importante confirmar el diagnóstico mediante una preparación con KOH o cultivo.

El **tratamiento** consiste en aplicar una crema imidazólica 2 veces al día. La combinación de un corticoide y un antimicótico está justificada cuando la inflamación es intensa y puede dar lugar a confusión si el diagnóstico no está bien establecido. El corticoide no se debe prolongar durante más de algunos días. La protección de la zona del pañal mediante la aplicación de una capa gruesa de pasta de óxido de zinc cubriendo el preparado anticandidiásico puede ser beneficiosa; la pasta se retira más fácilmente con aceite mineral que con agua y jabón. Las reacciones micóticas de tipo «ide» suelen ceder gradualmente con el tratamiento de la dermatitis del pañal o se pueden tratar con un corticoide suave. Cuando las recidivas de la candidiasis del pañal son frecuentes, resulta útil prescribir un ciclo de tratamiento oral contra *Candida* para disminuir la población de levaduras en el tubo digestivo. Algunos lactantes son huéspedes receptivos de *C. albicans* y pueden readquirir el microorganismo a partir de un adulto colonizado.

Intertrigo candidiásico

El intertrigo candidiásico aparece con mayor frecuencia en las axilas y las ingles, en el cuello (fig. 666-15), bajo las mamas y los pliegues colgantes de grasa abdominal, el ombligo y la zona interglútea. Las lesiones típicas consisten en extensas zonas húmedas, denudadas y eritematosas con un borde irregular, macerado y descamativo. Las lesiones satélites son características y están formadas por pequeñas vesículas o pústulas sobre una base eritematosa. Con el tiempo, las lesiones candidiásicas intertriginosas se convierten en placas liquenificadas, secas y descamativas. Las lesiones aparecen en la piel sometida a irritación y maceración. La sobreinfección candidiásica se observa con mayor frecuencia en el contexto de trastornos que provocan una sudación excesiva, especialmente en los niños obesos y en los que padecen enfermedades subyacentes como la diabetes mellitus. Una enfermedad parecida, la candidiasis interdigital, aparece con frecuencia en personas que tienen las manos inmersas en agua constantemente. Se aprecian fisuras entre los dedos y tienen centros rojos y denudados, con una franja de epitelio blanco alrededor. El calzado oclusivo provoca lesiones

booksmedicos.org

Tabla 666-1 Inmunodeficiencias primarias que subyacen en las infecciones micóticas

ENFERMEDAD	INFECCIONES ASOCIADAS	FENOTIPO INMUNOLÓGICO	GEN, TRANSMISIÓN
CMC			
IDCG	Bacterias, virus, hongos, micobacterias	Ausencia de linfocitos T, con o sin linfopenia de linfocitos B y/o células NK	>30 genes: *IL2RG*, ligado al X; *JAK3*, autosómico recesivo; *RAG1*, autosómico recesivo; *RAG2*, autosómico recesivo; *ARTEMIS*, autosómico recesivo; *ADA*, autosómico recesivo; *CD3*, autosómico recesivo, etc.
IDC		Defecto de linfocitos T	
Déficit de CD25	Virus y bacterias		*IL2RA*, autosómico recesivo
NEMO o déficit de iκBγ	Bacterias piógenas, micobacterias, virus		*NEMO* o *IKBG* ligado al X
Mutación de GOF IκBα			*IKBA*, autosómico dominante
Déficit de DOCK8	Virus, bacterias y hongos		*DOCK8*, autosómico recesivo
Déficit de TCR-α	Virus y bacterias		*TCRA*, autosómico recesivo
Déficit de CRACM1	Virus, micobacterias, bacterias y hongos		*CRACM1*, autosómico recesivo
Déficit de MST1/STK4	Virus y bacterias		*MST1/STK4*, autosómico recesivo
Déficit de CMH de clase II	Virus, bacterias y hongos		*CIITA, RFXANK, RFXC, RFXAP*, todos autosómicos recesivos
Linfopenia idiopática CD4	*Pneumocystis, Cryptococcus*, virus	Linfocitos T CD4 <300 células/mm^3	*UNC119*, autosómico dominante, *MAGT1* ligado al X, *RAG1*, autosómico recesivo
CMC SINDRÓMICA			
Déficit de interleucina-12Rβ1 e interleucina-12p40	*Mycobacteria, Salmonella*	Déficit de interleucina-17 productora de linfocitos T	*IL12RB1*, autosómico recesivo; *IL12B*, autosómico recesivo
Déficit de STAT3 (autosómica dominante-SHIE)	*Staphylococcus aureus, Aspergillus*	Hiperinmunoglobulina E, déficit de interleucina-17 productora de linfocitos T	*STAT3*, autosómico dominante
APECED/APS-1	No	Anti-interleucina-17A neutralizadora, anti-interleucina-17F y/o autoanticuerpos anti-interleucina-22	*AIRE*, autosómico recesivo
Déficit de CARD9	Dermatofitos, *Candida*, abscesos cerebrales	Déficit de interleucina-17 productora de linfocitos T	*CARD9*, autosómico recesivo
ECMC			
Déficit completo de interleucina-17RA	*S. aureus*	Sin respuesta de interleucina-17	*IL17RA*, autosómico recesivo
Déficit parcial de interleucina-17F	*S. aureus*	Deterioro de interleucina-17F, función de interleucina-17A/F	*IL17F*, autosómico dominante
Mutaciones de GOF STAT1	Bacterias, virus, hongos, micobacterias	Interleucina-17 productora de linfocitos T escasa	*STAT1*, autosómico dominante

AIRE, regulador autoinmunitario; APECED, poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica autoinmunitaria; APS-1, síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria de tipo 1; CARD9, proteína 9 que contiene dominio de reclutamiento de caspasa; CMC, candidiasis mucocutánea crónica; CMH, complejo mayor de histocompatibilidad; CRACM1, modulador de calcio 1 de liberación activada del calcio; ECMC, enfermedad de candidiasis mucocutánea crónica; GOF, ganancia de función; IDC, inmunodeficiencia combinada; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; IκBα, inhibidor del factor nuclear del gen polipeptídico ligero potenciador en los linfocitos B, alfa; IκBγ, inhibidor del factor nuclear del gen polipeptídico potenciador en los linfocitos B, gamma; MST1, estimulador 1 de los macrófagos; NEMO, modulador esencial del factor κB nuclear; NK, *natural killer* (citolíticos); SHIE, síndrome de hiperinmunoglobulina E; STAT, transductor de señal y activador de la transcripción; STK4, proteína cinasa de serina/treonina 4; TCR, receptor de linfocitos T.

En Lanternier F, Cypowyj S, Picard, C y cols.: Primary immunodeficiencies underlying fungal infections. Curr Opin Pediatr *25:736–747, 2013.*

similares entre los dedos de los pies. El tratamiento es el mismo que en otras infecciones por *Candida*.

Candidiasis perianal

La dermatitis perianal aparece en zonas de piel irritadas como consecuencia de la oclusión, la humedad constante, la higiene deficiente, las fisuras anales y el prurito debido a infestaciones por oxiuros. Pueden sobreinfectarse por *C. albicans*, especialmente en niños que están recibiendo antibióticos orales o corticoides. La piel afectada se torna eritematosa, macerada y excoriada y las lesiones son idénticas a las del intertrigo candidiásico o la dermatitis candidiásica del pañal. La aplicación de un antimicótico tópico asociado a una mejoría de la higiene suele ser eficaz. La enfermedad subyacente, como una infestación por oxiuros, también debe tratarse (v. cap. 293).

Paroniquia y oniquia candidiásicas

Véase el capítulo 663.

Granuloma candidiásico

Se trata de una respuesta rara a una infección invasiva de la piel por *Candida*. Las lesiones se manifiestan como placas costrosas y verrugosas y proyecciones córneas en el cuero cabelludo, la cara y la zona distal de las extremidades. Los pacientes afectados presentan un defecto único o múltiple en los mecanismos inmunitarios y los granulomas a menudo son resistentes al tratamiento tópico. Se puede precisar un tratamiento anticandidiásico sistémico para paliar o erradicar la infección.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Andrews MD, Burns M: Common tinea infections in children, *Am Fam Physician* 15:1415-1420, 2008.

Elewski BE, Caceres HW, DeLeon L, et al: Terbinafine hydrochloride oral granules versus oral griseofulvin suspension in children with tinea capitis: results of two randomized, investigator-blinded, multicenter, international, controlled trial, *J Am Acad Dermatol* 59:41-54, 2008.

Grover C, Arora P, Manchanda V: Comparative evaluation of griseofulvin, terbinafine and fluconazole in the treatment of tinea capitis, *Int J Dermatol* 51:455-458, 2012.

Kisand K, Peterson P: Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy and other primary immunodeficiency diseases help to resolve the nature of protective immunity against chronic mucocutaneous candidiasis, *Curr Opin Pediatr* 25:715-721, 2013.

Lanternier F, Cypowyj S, Picard C, et al: Primary immunodeficiencies underlying fungal infections, *Curr Opin Pediatr* 25:736-747, 2013.

Moriarty B, Hay R, Morris-Jones R: The diagnosis and management of tinea, *BMJ* 345:e4380, 2012.

Paller AS, Mancini AJ: *Hurwitz clinical pediatric dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence*, ed 4, Philadelphia, 2011, WB Saunders, pp 390-415.

Panackal AA, Halpern EF, Watson AJ: Cutaneous fungal infections in the United States: analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) and National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS), 1995-2004, *Int J Dermatol* 48:704-712, 2009.

The Medical Letter: Luliconazole cream (Luzu) for tinea infections, *Med Lett Drugs Ther* 56:50-51, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 666-14 Placa eritematosa confluente causada por una infección candidiásica.

Figura 666-15 Intertrigo candidiásico cervical.

Figura 667-1 Pápulas verrugosas en el dorso de la mano.

Figura 667-2 Verruga periungueal con alteración del crecimiento de la uña.

Capítulo **667**

Infecciones cutáneas víricas

Anna M. Juern y Beth A. Drolet

VERRUGA

Etiología

El virus del papiloma humano (VPH) origina un espectro de enfermedades que oscila desde las verrugas (verrugas vulgares) hasta el carcinoma epidermoide de la piel y las mucosas, incluida la laringe (v. cap. 390.2). Los virus del papiloma humano se clasifican por género, especie y tipo. En la actualidad se conocen más de 200 tipos y se ha secuenciado por completo el genoma de alrededor de 100. La incidencia de todos los tipos de verrugas es superior en los niños y adolescentes. El VPH se propaga por contacto directo y autoinoculación, aunque también se transmite a través de fómites y entre familiares. Las manifestaciones clínicas de la infección aparecen a partir del mes de la inoculación y dependen del tipo de VPH, del tamaño del inóculo, del sistema inmunitario del huésped y de la localización anatómica.

Manifestaciones clínicas

En el 5-10% de los niños aparecen verrugas cutáneas. Las **verrugas comunes** (o vulgares), causadas con mayor frecuencia por los tipos 2 y 4 del VPH, afectan principalmente a los dedos y el dorso de las manos (fig. 667-1), la zona paroniquial, la cara, las rodillas y los codos. Son pápulas bien delimitadas con una superficie rugosa, queratósica e irregular. Cuando se retira la superficie, a menudo se aprecian numerosos puntos negros que representan asas capilares dérmicas trombosadas. Las **verrugas periungueales** suelen ser dolorosas y se pueden extender por debajo de la lámina ungueal, separándola del lecho ungueal (fig. 667-2). Las **verrugas plantares,** aunque semejantes a las comunes, están producidas por el VPH de tipo 1 y suelen ser planas debido a la constante presión que ejerce el peso corporal. Cuando las verrugas plantares se vuelven hiperqueratósicas (fig. 667-3) pueden doler. Asimismo, surgen lesiones similares en las palmas (verrugas palmares). Están bien definidas, a menudo con un anillo de callo grueso. A veces se puede retirar la superficie hiperqueratósica para identificar los límites de la verruga. Varias verrugas contiguas (VPH de tipo 4) se pueden unir para formar una gran placa, lo que se denomina verruga en mosaico. Las verrugas planas, provocadas por los VPH de tipos 3 y 10, son pápulas ligeramente elevadas y mínimamente hiperqueratósicas que suelen tener un diámetro <3 mm y presentan un color variable entre rosado y marrón. Pueden ser numerosas en la cara, los brazos y el dorso de las manos y las rodillas. La distribución de varias lesiones siguiendo la línea de un traumatismo cutáneo ayuda a realizar el diagnóstico (fig. 667-4). Las lesiones se diseminan por la zona de la barba y por las piernas como consecuencia del afeitado y por la línea de implantación del pelo por el peinado. La **epidermodisplasia verruciforme** (genes *EVER1, EVER2*), ocasionada principalmente por los VPH de tipos 5 y 8 (papilomavirus-β, especie 1), se manifiesta en forma de muchas pápulas verrugosas difusas. También

booksmedicos.org

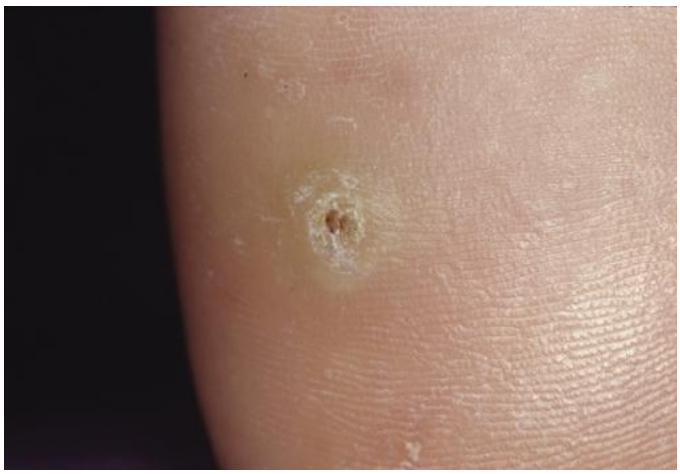

Figura 667-3 Verruga plantar hiperqueratósica.

Figura 667-4 Múltiples verrugas planas faciales con lesiones que siguen la línea de un traumatismo.

pueden estar implicados los tipos 9, 12, 14, 15, 17, 25, 36, 38, 47 y 50. Se cree que la herencia presenta un carácter tanto autosómico dominante como recesivo, pero también se ha postulado una forma recesiva ligada al cromosoma X. Las verrugas progresan a un **carcinoma epidermoide** en el 10% de los pacientes con epidermodisplasia verruciforme.

La infección **genital por el VPH** aparece en adolescentes sexualmente activos y suele deberse a los VPH tipos 6 y 11. Los **condilomas acuminados** (verrugas mucosas) son lesiones papilomatosas, carnosas y húmedas que aparecen en la mucosa perianal (fig. 667-5), los labios, el introito vaginal y el rafe perineal, así como en el cuerpo, la corona y el glande del pene. A veces obstruyen el meato uretral o el introito vaginal. Al estar localizados en las zonas intertriginosas pueden ser húmedos y friables. Si no se tratan, los condilomas proliferan y confluyen, formando en ocasiones grandes masas en forma de coliflor. Las lesiones también surgen en los labios, las encías, la lengua y las conjuntivas. Las verrugas genitales en los niños aparecen tras la inoculación durante el nacimiento a partir de un canal del parto infectado, como resultado de abusos sexuales o debido a una diseminación accidental a partir de verrugas cutáneas. Una proporción importante de las verrugas genitales infantiles contienen tipos de VPH que se aíslan en las verrugas cutáneas. La infección por el VPH del cuello uterino es un factor de riesgo importante de carcinoma, en especial cuando la infección se debe a los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 59, 67, 68 o 70. En la actualidad se dispone de vacuna contra los tipos 6, 11, 16 y 18. Los papilomas laríngeos (respiratorios) contienen los mismos tipos de VPH que los anogenitales. Se cree que la transmisión tiene lugar a partir de madres con infección genital por el VPH a los neonatos que aspiran virus infecciosos durante el nacimiento o pueden desarrollar papilomatosis laríngea.

Figura 667-5 Condilomas acuminados en la zona perianal de un niño en edad preescolar.

Histología

Los diversos tipos de verrugas comparten los cambios básicos de hiperplasia de las células de la epidermis y vacuolización de los queratinocitos espinosos, que contienen inclusiones basófilas intranucleares (partículas víricas). Las verrugas se limitan a la epidermis y carecen de «raíces». Los individuos con defectos en la inmunidad celular son especialmente propensos a padecer infecciones por el VPH. En respuesta a la infección aparecen anticuerpos, si bien su efecto protector parece escaso.

Diagnóstico diferencial

Las verrugas comunes se confunden con frecuencia con los moluscos contagiosos. Las verrugas palmares y plantares son difíciles de distinguir de la queratosis punteada, los callos y los clavos. A diferencia de los callos, las verrugas carecen de las marcas normales de la piel. Las verrugas planas juveniles a veces tienen similitudes con el liquen plano, el liquen nítido, los angiofibromas, los siringomas, los milios y el acné. Los condilomas acuminados se asemejan a los condilomas planos de la sífilis secundaria.

Tratamiento

Hay diversas formas eficaces de tratar las verrugas. Más del 65% de las verrugas desaparece de forma espontánea en 2 años. Las verrugas son lesiones epidérmicas que no dejan cicatriz a no ser que se utilice tratamiento quirúrgico o se traten de una forma agresiva. Las lesiones hiperqueratósicas, (verrugas comunes, plantares y palmares) responden mejor al tratamiento si se retiran los restos queratósicos con un bisturí hasta que aparecen los capilares trombosados; si se raspa más profundamente aparece hemorragia. El tratamiento es más eficaz cuando se realiza de manera regular y frecuente (cada 2-4 semanas).

Las verrugas comunes se pueden eliminar aplicando nitrógeno líquido o mediante láser de colorante pulsado. La aplicación diaria de ácido salicílico en colodión flexible o bastón es un método lento pero indoloro que resulta eficaz en algunos casos. Las verrugas palmares y plantares pueden tratarse con emplastos de ácido salicílico al 40% aplicados durante 5 días seguidos, con un período de 2 días de descanso entre aplicaciones. Después de eliminar el emplasto y tras la inmersión prolongada en agua caliente, es fácil retirar los restos hiperqueratósicos con una lima esmerilada o una piedra pómez. Los condilomas responden mejor a la aplicación semanal de podofilina al 25% en tintura de benzoína. La medicación se debe dejar sobre las verrugas durante 4-6 horas y después retirarla con el baño. Las verrugas queratinizadas cerca de los genitales (glúteos) no responden a la podofilina. El imiquimod (crema al 5%), aplicado 3 veces a la semana, también resulta beneficioso. Este producto está indicado para las verrugas genitales, pero también es útil en otras localizaciones. Para las verrugas no genitales el imiquimod debe aplicarse diariamente. La cimetidina (30-40 mg/kg/día) se ha utilizado en los niños con verrugas múltiples que no responden a otros tratamientos. También puede utilizarse la inmunoterapia con antígenos de cándida o tricofito intralesionales, sobre todo cuando las lesiones son numerosas o resistentes a otras terapias probadas. La inmunoterapia se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

realiza normalmente en la consulta y suelen necesitarse varios tratamientos cada mes (al menos 3-4). En todos los tipos de tratamiento se ha de proteger cuidadosamente la piel normal circundante para no irritarla.

MOLUSCO CONTAGIOSO

Etiología

El poxvirus que ocasiona el molusco contagioso es un virus grande de ADN bicatenario que se replica en el citoplasma de las células epiteliales del huésped. Los tres tipos no se pueden diferenciar por el aspecto clínico, la localización de las lesiones ni la edad o el sexo del paciente. El tipo 1 es el responsable de la mayoría de las infecciones. La enfermedad se adquiere mediante el contacto directo con una persona infectada o por fómites y se extiende por autoinoculación. Los niños de 2 a 6 años por lo demás sanos y los sujetos inmunodeprimidos son los afectados con mayor frecuencia. El período de incubación es mayor de 2 semanas.

Manifestaciones clínicas

Aparecen pápulas independientes, perladas, del color de la piel normal, cupuliformes y de superficie lisa, con un tamaño de 1-5 mm. Es típico que presenten una umbilicación central a través de la cual se puede exprimir un tapón de material caseoso. Las pápulas surgen en cualquier localización del cuerpo, pero los sitios más afectados son la cara, los párpados, el cuello, las axilas y los muslos (fig. 667-6). Se pueden encontrar agrupados en los genitales o las ingles de los adolescentes y asociarse a otras enfermedades venéreas en los individuos sexualmente activos. Las lesiones en los niños suelen afectar a la zona genital, aunque en la mayoría de los casos no se adquieren por transmisión sexual. Las pápulas se pueden acompañar de un eritema leve circundante o una dermatitis eczematosa (fig. 667-7). En los pacientes con SIDA, las lesiones tienden a ser grandes y numerosas, en especial en la cara. En los niños con leucemia y otras inmunodeficiencias también se aprecian lesiones exuberantes. Los niños con dermatitis atópica están predispuestos a presentar una afectación extensa en las zonas de dermatitis. En las zonas con una lesión de molusco contagioso puede observarse una erupción pustulosa (fig. 667-8). No se trata de una infección bacteriana secundaria, sino de una reacción inmunológica al poxvirus, por lo que no debe ser tratada con antibióticos. En la resolución de este tipo de lesiones es frecuente observar cicatrices atróficas.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial del molusco contagioso se deben incluir el tricoepitelioma, el carcinoma basocelular, las glándulas sebáceas ectópicas, los siringomas, el hidrocistoma, el queratoacantoma y el disqueratoma verrugoso. En los individuos con SIDA, la criptococosis puede ser clínicamente indistinguible del molusco contagioso. Es raro que la coccidioidomicosis, la histoplasmosis o la infección por *Penicillium marneffei* se manifiesten con lesiones similares a la del molusco en pacientes inmunodeprimidos.

Histología

La epidermis es hiperplásica e hipertrófica, se extiende a la dermis subyacente y se proyecta sobre la superficie de la piel. El tapón central de material caseoso, compuesto por células cargadas de virus, se puede extraer y examinar en el microscopio. La identificación de una masa redondeada y cupuliforme de células homogéneas, a menudo con lóbulos, resulta diagnóstica. En la mayoría de los infectados se encuentran anticuerpos específicos contra el virus del molusco contagioso, pero su significado inmunológico es incierto. En la defensa del huésped se cree que es importante la inmunidad celular.

Tratamiento

El molusco contagioso es una enfermedad autolimitada. La duración media del episodio es de 6-9 meses. Sin embargo, las lesiones pueden persistir durante años, diseminarse a localizaciones distantes y transmitirse a otras personas. Se tiene que aconsejar a los infectados que no compartan baños ni toallas hasta que la infección se haya resuelto. La infección se puede extender rápidamente y surgir cientos de lesiones en niños con dermatitis atópica o inmunodeficiencias. La inmunoterapia con antígeno de cándida o tricofito es el tratamiento más frecuente en la actualidad. Se repite cada 4 semanas hasta la resolución del cuadro. Si las lesiones tienen un número limitado, dependiendo de la edad del paciente, pueden tratarse mediante crioterapia con nitrógeno líquido. En los niños más pequeños puede aplicarse cantaridina a las lesiones, seguida de la oclusión con una tirita para evitar la extensión no deseada del agente vesicante. En el punto de aplicación se formará una ampolla, y la lesión de molusco contagioso se elimina junto a la misma. La cantaridina no debe utilizarse en la cara. El molusco facial es estéticamente molesto para los niños y los padres; el imiquimod aplicado tópicamente puede ser beneficioso, si no irrita demasiado. El molusco es una enfermedad epidérmica y no se debe tratar de modo agresivo debido al riesgo de dejar cicatrices.

Figura 667-6 Pápulas agrupadas de molusco contagioso.

Figura 667-7 Molusco contagioso rodeado de dermatitis.

Figura 667-8 **Molusco inflamado.** Pápula costrosa en la localización de un molusco previo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bavinck JNB, Eekhof JAH, Bruggink SC: Treatments for common and plantar warts, *BMJ* 342:d3119, 2011.

Bruggink SC, Eekhof JAH, Egberts PF, et al: Warts transmitted in families and schools: a prospective cohort, *Pediatrics* 131:928-934, 2013.

Bruggink SC, Eekhof JAH, Egberts PF, et al: Natural course of cutaneous warts among primary schoolchildren: a prospective cohort study, *Ann Fam Med* 11:437-444, 2013.

Butala N, Siegfried E, Weissler A: Molluscum BOTE sign: a predictor of imminent resolution, *Pediatrics* 131:e1650-e1653, 2013.

Cockayne S, Hewitt C, Hicks K, et al: Cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verrucae): a randomized controlled trial, *BMJ* 342:d3271, 2011.

Gewirtzman A, Bartlett B, Tyring S: Epidermodysplasia verruciformis and human papilloma virus, *Curr Opin Infect Dis* 21:141-146, 2008.

Lio P: Warts, molluscum and things that go bump on the skin: a practical guide, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 92:119-124, 2007.

Lynch MD, Cliffe J, Morris-Jones R: Management of cutaneous viral warts, *BMJ* 348:g3339, 2014.

Mohebbipour A, Saleh P, Goldust M, et al: Comparison of oral ivermectin vs. lindane lotion 1% for the treatment of scabies, *Clin Exp Dermatol* 38:719-723, 2013.

Pandey S, Wilmer EN, Morrell DS: Examining the efficacy and safety of squaric acid therapy for treatment of recalcitrant warts in children, *Pediatr Dermatol*, 2014 [E-pub ahead of print].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo **668**

Picaduras de artrópodos e infestaciones

668.1 Picaduras de artrópodos

Anna M. Juern y Beth A. Drolet

Las picaduras de artrópodos son un problema frecuente en los niños y en ocasiones plantean problemas diagnósticos. A veces, el paciente no es consciente de la etiología de la lesión o niega haber sido picado, lo que dificulta la interpretación de la erupción. En estos casos, el conocimiento de los hábitos, el ciclo vital y los signos clínicos de las plagas de artrópodos más habituales en los seres humanos ayudan a realizar un diagnóstico correcto (tabla 668-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tipo de reacción que aparece después de la picadura de un artrópodo depende de la especie de insecto y del grupo de edad y reactividad del huésped humano. Los artrópodos causan lesiones en un huésped por diversos mecanismos, entre ellos el traumatismo mecánico, como la laceración por una picadura de una mosca tsetsé; la invasión de los tejidos del huésped, como en la miasis; una dermatitis de contacto, como sucede en la exposición repetida a los antígenos de la cucaracha; las reacciones granulomatosas a partes retenidas de la boca; la transmisión de enfermedades sistémicas; la inyección de sustancias citotóxicas, irritantes o farmacológicamente activas, como hialuronidasa, proteasas, peptidasas y fosfolipasas presentes en el veneno inyectado, y la inducción de anafilaxia. La mayoría de las reacciones a picaduras de artrópodos depende de la formación de anticuerpos contra sustancias antigénicas que contienen la saliva o el veneno. El tipo de reacción viene determinada, principalmente, por el grado de exposición previa al mismo artrópodo o a una especie relacionada. Cuando una persona resulta picada por primera vez no presenta ninguna reacción. En ocasiones se aprecia una reacción petequial inmediata tras la picadura de un mosquito. Después de picaduras repetidas, se desarrolla sensibilidad, lo que produce una pápula pruriginosa (fig. 668-1) aproximadamente a las 24 horas de la picadura. Esta reacción es la más frecuente en los niños pequeños. Con la exposición prolongada y repetida aparece un habón varios minutos después de la picadura, que se sigue a las 24 horas de la formación de una pápula, una vesícula o una ampolla. En los adolescentes y adultos puede formarse sólo un habón sin que se siga de la aparición de una pápula. Por tanto, los adultos que viven en la misma casa que los niños afectados pueden carecer de lesiones. Finalmente, cuando una persona se hace insensible a la picadura no manifiesta reacción alguna. Este estado de arreactividad se mantiene únicamente si el individuo continúa recibiendo picaduras de forma regular. Las personas en las que aparece una urticaria papular están en la fase transicional entre el

Figura 668-1 Pápulas pruriginosas tras picaduras por chinches.

Tabla 668-1 Picaduras de chinches y otros artrópodos: características clínicas y epidemiológicas principales*

ARTRÓPODO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN EL EXAMEN	LOCALIZACIÓN	CRONOLOGÍA DEL PRURITO	CONTEXTO
Chinches	3-4 picaduras en una línea o una curva	Áreas expuestas	Matutino	Viajes
Pulgas	3-4 picaduras en una línea o una curva	Piernas y nalgas	Diurno	Propietarios de mascotas o ambiente rural
Mosquitos	Pápulas urticariformes inespecíficas	En cualquier sitio	*Anopheles* spp. por la noche; *Culex* spp. por la noche; *Aedes* spp. por el día	Distribución mundial
Piojos de la cabeza	Piojo vivo en la cabeza asociado a lesiones pruriginosas rascadas	Cuero cabelludo, orejas y cuello	En cualquier momento	Niños, padres o contacto con niños
Piojos del cuerpo	Pápulas excoriadas e hiperpigmentación; el piojo vive dentro de la ropa	Espalda	En cualquier momento	Personas sin hogar, países en vías de desarrollo
Sarcoptes scabiei (sarna)	Vesículas, túneles, nódulos y lesiones secundarias inespecíficas	Espacios interdigitales, antebrazos, mamas, genitales	Nocturno	Transmisión sexual, núcleos familiares o instituciones
Garrapatas	Eritema migratorio o úlcera	En cualquier sitio	Asintomático	Propietarios de mascotas o senderistas
Pyemotes X ventricosus	Signo del cometa, un trayecto macular eritematoso lineal	Bajo la ropa	En cualquier momento cuando está dentro de su hábitat	Personas expuestas a muebles contaminados por carcoma (*Pediculoides ventricosus* es un parásito de la carcoma)
Arañas	Necrosis (infrecuente)	Cara y brazos	Dolor inmediato sin prurito	Ambiente rural

*Es difícil diagnosticar una picadura. El diagnóstico se fundamenta en una serie de argumentos, ninguno de los cuales es específico por sí mismo; es la asociación de elementos lo que es sugestivo. Cualquier picadura de artrópodo puede ser totalmente asintomática.

De Bernardeschi C, Le Cleach L, Delaunay P, Chosidow O: Bed bug infestation. BMJ *346:f138, 2013.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

desarrollo de una reacción fundamentalmente papulosa retardada y la aparición de una reacción urticariforme inmediata.

Las picaduras de artrópodos se aprecian como lesiones solitarias, numerosas o profusas, dependiendo de los hábitos de alimentación del microorganismo responsable. Las pulgas tienden a picar al huésped numerosas veces en una zona localizada, mientras que los mosquitos atacan al huésped al azar en lugares dispersos. La reacción de hipersensibilidad retardada contra una picadura de insecto, que predomina en los sujetos jóvenes y que no han tenido contacto anterior, se caracteriza por pápulas firmes y persistentes que se hiperpigmentan y que a menudo están excoriadas y presentan costras. El prurito puede ser leve o intenso, así como transitorio o persistente. Suele observarse un punto central, que desaparece con el tiempo o al rascar la lesión. La reacción de hipersensibilidad inmediata cursa con la aparición de un habón eritematoso evanescente. Cuando el edema es llamativo, el habón presenta una vesícula diminuta en su superficie. Algunos escarabajos producen una lesión ampollosa por la acción de la cantaridina y diversos insectos, como escarabajos y arañas, originan nódulos hemorrágicos y úlceras. Las picaduras en las extremidades inferiores tienen mayor tendencia a ser graves o persistentes o a hacerse ampollosas que las localizadas en cualquier otro sitio. Entre las complicaciones de las picaduras de artrópodos figuran la aparición de impétigo, foliculitis, celulitis, linfangitis y reacciones de hipersensibilidad anafiláctica grave, en especial tras la picadura de algunos himenópteros. Las anomalías histológicas son variables según el artrópodo, el tiempo de evolución de la lesión y la reactividad del huésped. Las lesiones urticariformes agudas tienden a mostrar una vesiculación central en la que hay numerosos eosinófilos. Las pápulas se acompañan a menudo de edema dérmico y un infiltrado inflamatorio perivascular mixto, superficial y profundo, que suele contener eosinófilos. A veces, sin embargo, el infiltrado celular dérmico es tan denso que hace sospechar la presencia de un linfoma. Muchos niños pequeños presentan un edema cutáneo extenso no eritematoso ni doloroso (síndrome del «mosquito») tras una picadura de mosquito que debe distinguirse de una celulitis (la cual se manifiesta con dolor y eritema) y responde al tratamiento con antihistamínicos orales. Las partes de la boca que quedan retenidas inducen una reacción granulomatosa de cuerpo extraño.

La **urticaria papulosa** aparece principalmente en la primera década de la vida. Puede ocurrir en cualquier época del año. Las especies responsables más habituales son moscas, ácaros, chinches, mosquitos, niguas y piojos de animales. Los afectados por urticaria papulosa tienen lesiones transicionales en diferentes estadios de evolución entre pápulas de inicio retardado y habones de aparición inmediata. La lesión más característica es una pápula edematosa rojiza-marrón (fig. 668-2). Una lesión concreta suele comenzar como un habón que se sustituye por una pápula. Una picadura puede inducir una reacción de tipo «ide» en zonas localizadas a distancia de picaduras quiescentes en forma de máculas eritematosas, pápulas o placas urticariformes. Después de una o dos estaciones, la reacción progresa de esta forma transitoria a otra urticariforme de hipersensibilidad inmediata.

Figura 668-2 Pápulas rojizo-marronáceas en la urticaria papulosa.

Algunas de las picaduras de artrópodos más habituales son las debidas a pulgas humanas, de perros o de gatos (familia Pulicidae). Los huevos, que se suelen localizar en zonas polvorientas y grietas en el suelo, dan lugar a larvas que forman capullos. El estado de capullo puede durar más de 1 año; la pulga eclosiona en respuesta a las vibraciones de los pasos y justifica las infestaciones que suelen tener los propietarios de una construcción que se ha abierto recientemente. Las pulgas del perro adulto pueden vivir sin ingerir sangre durante unos 60 días. Los ataques por pulgas son más frecuentes cuando no pueden atacar a su huésped habitual; las pulgas de los perros y los gatos son más voraces y problemáticas cuando se adquieren en zonas donde suele estar la mascota que cuando se entra en contacto directo con ella. Las picaduras de pulgas tienden a agruparse de forma lineal o irregular en las extremidades inferiores. Con frecuencia no se ven las pulgas en el cuerpo de la mascota. Para el diagnóstico de las picaduras de pulgas resulta útil el examen de restos de material del lugar donde duerme el animal. Estos restos se recogen sacudiendo el lugar donde duerme dentro de una bolsa de plástico y examinando el contenido en busca de pulgas o sus huevos, larvas o heces.

TRATAMIENTO

El tratamiento se centra en aliviar el prurito con antihistamínicos orales y compresas frías. También pueden emplearse corticoides tópicos de potencia elevada. Los antihistamínicos tópicos son potentes sensibilizantes y no tienen cabida en el tratamiento de las reacciones a picaduras de insectos. Cuando se producen numerosas reacciones graves, en especial en torno a los ojos, se puede utilizar un ciclo corto de esteroides sistémicos. Los repelentes de insectos que contienen *N,N*-dietil-3-metilbenzamida (DEET) ofrecen una protección moderada contra mosquitos, pulgas, moscas y garrapatas, pero son relativamente ineficaces contra avispas, abejas y abejorros. Para ser eficaz, el DEET debe aplicarse sobre la piel expuesta y la ropa. La protección más eficaz contra mosquitos, piojos corporales y otros artrópodos que se alimentan de sangre consiste en el uso de ropas impregnadas con DEET y permetrina. Estas medidas no son eficaces contra los mosquitos *Phlebotomus* que transmiten la leishmaniasis. Debido a esta toxicidad potencial, debe optarse por la dosis más pequeña de DEET eficaz. Otros repelentes de insectos son picaridina (moscas, mosquitos, garrapatas), IR3535 (mosquitos), aceite de limón, eucalipto (mosquitos) y citronela (mosquitos). En la tabla 668-2 se enumeran los métodos para eliminar las chinches de la cama.

Se tiene que realizar un esfuerzo para identificar y erradicar el organismo responsable. Se deben explorar cuidadosamente las mascotas. Se deben descontaminar los espacios existentes entre las plantas de los

Tabla 668-2 Educación del paciente para eliminar las chinches

Detección
- Buscar insectos de color marrón no más grandes que las semillas de una pera en el colchón, el sofá y las cortinas y en lugares oscuros de la habitación (especialmente en grietas de las paredes, hendiduras de colchones de muelles y en el mobiliario)
- Buscar manchas negras en los colchones o rastros de sangre en las sábanas

Eliminación
- Contactar con una compañía de tratamiento de plagas
- Lavar la ropa a 60°C o congelar la ropa delicada, pasar la aspiradora y limpiar la casa antes de la visita de la empresa de plagas
- Colaborar con los profesionales que se encargan de las infestaciones de chinches para aumentar la eficacia de la erradicación

Prevención
- Examinar cuidadosamente el mobiliario de segunda mano para garantizar la ausencia de chinches antes de comprarlo para que no contamine nuestra casa
- Al dormir en hoteles, incluso en establecimientos de gama alta, levantar el colchón en busca de chinches o manchas negras
- No dejar el equipaje en lugares oscuros, cerca de mobiliario o cerca de la cama. Antes de acostarse, cerrar las maletas y colocarlas en el baño, en la bañera o en la ducha

De Bernardeschi C, Le Cleach L, Delaunay P, Chosidow O: Bed bug infestation. BMJ *346:f138, 2013.*

booksmedicos.org

edificios, los aleros y otras zonas de la casa o exteriores frecuentados por animales y aves. También se tienen que descontaminar los rodapiés, las grietas, los colchones, las alfombras, los muebles y las zonas donde duermen los animales. Entre los compuestos eficaces para liberar las casas de pulgas cabe citar el lindano, los piretroides y los tiocianatos orgánicos. Las mascotas infestadas con pulgas se tratan con polvos que contengan rotenona, piretroides, malatión o metoxicloro. El lufenurón, un producto que impide la reproducción de las moscas, es eficaz para animales en formulaciones oral e inyectable. El fipronil es eficaz como producto tópico para la prevención de la infestación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

668.2 Escabiosis (sarna)

Anna M. Juern y Beth A. Drolet

La escabiosis está producida por la formación de túneles y la liberación de sustancias tóxicas o antigénicas por la hembra del ácaro *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*. El factor más importante que determina el contagio es el contacto físico extenso y duradero con una persona afectada. Las personas con mayor riesgo son los niños y la pareja sexual de un individuo afectado. En raras ocasiones se transmite a través de fómites, dado que el ácaro muere en 2-3 días fuera de la superficie cutánea.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La hembra adulta del ácaro mide aproximadamente 0,4 mm de longitud, tiene 4 pares de patas y un cuerpo hemiesférico marcado por surcos transversales, espinas marrones y espículas en la superficie dorsal. El macho tiene la mitad del tamaño de la hembra y una morfología semejante. Después de la impregnación de la superficie cutánea, una hembra grávida exuda sustancias queratolíticas y excava en el estrato córneo, formando a menudo un túnel superficial en 30 minutos. Va progresando gradualmente a 0,5-5 mm/24 horas en el límite del estrato granuloso. Deposita de 10 a 25 huevos ovales y numerosas bolitas de heces marrones (escíbalos) a diario. Cuando el depósito de huevos ha finalizado muere en el interior del túnel al cabo de 4-5 semanas. Los huevos eclosionan en 3-5 días, liberando larvas que se mueven por la superficie cutánea para formar ninfas. En aproximadamente 2-3 semanas alcanzan la madurez. Se produce el apareamiento y la hembra grávida invade la piel para completar el ciclo vital.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En un huésped inmunocompetente la escabiosis se precede de un prurito intenso, especialmente durante la noche. El primer signo de la infestación consiste con frecuencia en pápulas eritematosas de 1-2 mm, algunas de ellas excoriadas, costrosas o descamativas. La lesión clásica de la escabiosis son los túneles alargados (fig. 668-3), aunque en los lactantes pueden no verse. En éstos es relativamente frecuente observar ampollas y pústulas. La erupción también puede estar formada por habones, pápulas, vesículas y una dermatitis eczematosa superpuesta (fig. 668-4). En los lactantes se suelen afectar las palmas, las plantas, la cara y el cuero cabelludo. En los niños mayores y los adolescentes el cuadro clínico es similar al de los adultos, en quienes las localizaciones más habituales son los espacios interdigitales, las zonas flexoras de las muñecas, los pliegues axilares anteriores, los tobillos, los glúteos, el ombligo y la zona del cinturón, las ingles y los genitales en los varones y las aréolas en las mujeres. La cabeza, el cuello, las palmas y las plantas suelen estar respetadas. En una variante menos frecuente denominada escabiosis nodular predominan los nódulos rojizo-marrones, localizados a menudo en las zonas cubiertas, como las axilas, las ingles y los genitales. Otras características que ayudan al diagnóstico son la ausencia de lesiones faciales, la existencia de otros miembros de la familia afectados,

Figura 668-3 Túneles clásicos en la escabiosis.

Figura 668-4 **A,** Escabiosis difusa en un lactante. La cara está respetada. Las lesiones son más numerosas alrededor de las axilas, el pecho y el abdomen. **B,** Sarna. La infestación de las palmas y las plantas es frecuente en los lactantes. Todas las vesículas se han roto. *(De Habif TP, editor: Clinical dermatology, 4.ª ed., Filadelfia, 2004, Mosby, figs. 15-8 y 15-9.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bernardeschi C, Le Cleach L, Delaunay P, et al: Bed bug infestation, *BMJ* 346:f138, 2013.

Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini R: *Dermatology*, ed 3, Philadelphia, 2012, Saunders.

Hernandez RG, Cohen BA: Insect bite-induced hypersensitivity and the SCRATCH principles: a new approach to papular urticaria, *Pediatrics* 118:e189-e196, 2006.

Raza N, Lodhi MS, Ahmed S, et al: Clinical study of papular urticaria, *J Coll Physicians Surg Pak* 18:147-150, 2008.

The Medical Letter: Insect repellents, *Med Lett Drugs Ther* 54:75-76, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

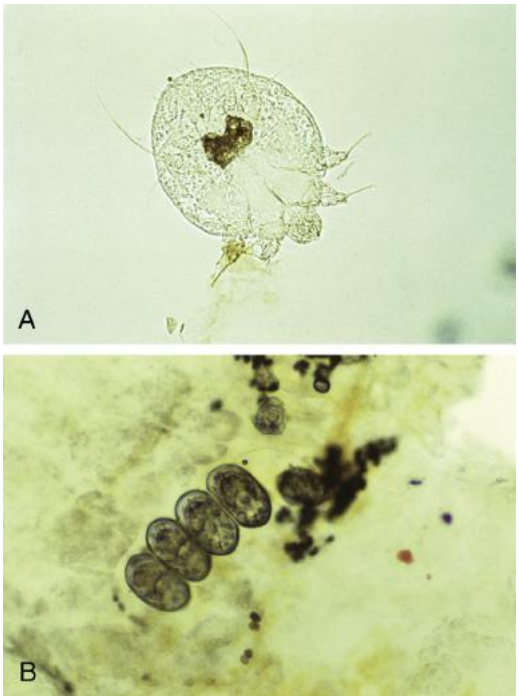

Figura 668-5 **A,** Ácaro de escabiosis humana obtenido mediante raspado. **B,** Huevos y escíbalos en la escabiosis.

la mala respuesta tras la aplicación de antibióticos tópicos y la mejoría transitoria con el tratamiento con corticoides tópicos. Si no se trata puede evolucionar a una dermatitis eczematosa, impétigo, ectima, foliculitis, forunculosis, celulitis, linfangitis y una reacción de tipo «ide». Se ha descrito en los niños una glomerulonefritis a partir de lesiones de escabiosis impetiginizadas. En algunas zonas tropicales la sarna es la principal causa de piodermia. La infestación inicial se sigue de un período de latencia de alrededor de 1 mes. El prurito puede estar ausente y las lesiones pueden ser poco evidentes en los contactos con quienes son portadores asintomáticos. En la reinfestación, sin embargo, la reacción contra los antígenos del ácaro se manifiesta al cabo de horas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la escabiosis se puede realizar a partir de la clínica, pero se confirma mediante la identificación microscópica de los ácaros (fig. 668-5*A*), los huevos y los escíbalos (fig. 668-5*B*) en los restos epiteliales. El raspado es más rentable cuando se obtiene de los túneles o las pápulas recientes. Un método fiable consiste en aplicar una gota de aceite mineral en la lesión seleccionada, rasparla con una hoja de bisturí del n.° 15 y transferir el aceite y el raspado a un porta de vidrio.

El diagnóstico diferencial depende del tipo de lesión presente. Los túneles son prácticamente patognomónicos de escabiosis humana. Las lesiones papulovesiculosas se confunden con la urticaria papulosa, la escabiosis canina, la varicela, los exantemas víricos, los exantemas medicamentosos, la dermatitis herpetiforme y la foliculitis. Las lesiones eczematosas se parecen a la dermatitis atópica y la dermatitis seborreica y se puedan sospechar enfermedades ampollosas de la infancia infrecuentes en los niños con lesiones predominantemente ampollosas. La escabiosis nodular se puede confundir con la urticaria pigmentosa y la histiocitosis de células de Langerhans. El examen histológico de la escabiosis nodular revela un infiltrado perivascular, profundo y denso de linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y células mononucleares atípicas, que puede recordar a neoplasias linfáticas malignas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección de la escabiosis es la aplicación de crema de permetrina al 5% sobre toda la superficie corporal, desde el cuello hacia abajo, insistiendo en las zonas más afectadas, que es además el tratamiento habitual. La escabiosis se localiza con frecuencia por encima del cuello en los lactantes (menores de 2 años), por lo que también precisan tratamiento del cuero cabelludo. La medicación se tiene que dejar sobre la piel durante 8-12 horas. Si es necesario, se vuelve a aplicar la semana siguiente durante otras 8-12 horas. Otras alternativas terapéuticas incluyen el lindano al 1% en crema o loción, la pomada de azufre al 5-10% y la loción o la crema de crotamitón al 10%. En las infestaciones graves o en los pacientes inmunodeprimidos puede usarse ivermectina oral a una dosis de 200 µg/kg por dosis, 2 dosis por vía oral separadas 2 semanas (uso no prescrito). También se ha usado una sola dosis de ivermectina (200 µg/kg) en pacientes inmunocompetentes, observándose una mejoría (curación) en el 60% a las 2 semanas y el 89% a las 4 semanas del tratamiento.

La transmisión de los ácaros es poco probable tras 24 horas de tratamiento. El prurito, que es consecuencia de la hipersensibilidad contra el ácaro, permanece durante muchos días y se alivia mediante un corticoide tópico. Cuando el prurito persiste durante más de 2 semanas después del tratamiento y aparecen nuevas lesiones, el paciente tiene que volver a ser explorado en busca de ácaros. Los nódulos son muy resistentes al tratamiento y pueden tardar varios meses en desaparecer. Se ha de tratar a toda la familia y a los cuidadores del niño infestado. Se tienen que lavar con agua caliente y secar con mucho calor las prendas de vestir, las ropas de cama y las toallas. La ropa y otros artículos (como animales de peluche) que no pueden lavarse pueden limpiarse en seco o almacenarse en bolsas entre 3 días y 1 semana, ya que el ácaro morirá al separarse del huésped humano.

SARNA NORUEGA

La variante noruega de la escabiosis humana es muy contagiosa y aparece principalmente en individuos con retraso mental o físico, en especial los que residen en instituciones y padecen síndrome de Down, los pacientes con disminución de la sensibilidad cutánea (lepra, espina bífida), los pacientes con una enfermedad sistémica grave (leucemia, diabetes) y los inmunodeprimidos (infectados por el VIH). Los individuos afectados se encuentran infestados por numerosos ácaros que habitan en las escamas y las costras de la piel y el cuero cabelludo. Las uñas se tornan gruesas y distróficas. Los restos subungueales están poblados por numerosos ácaros. La infestación se acompaña a menudo de linfadenopatías generalizadas y eosinofilia. Existe una ortoqueratosis y una paraqueratosis masivas con numerosos ácaros, hiperplasia epidérmica psoriasiforme, focos de espongiosis y abscesos neutrófilos. Se cree que este proceso representa una respuesta inmunitaria defectuosa del huésped contra el organismo. El tratamiento es difícil y precisa medidas estrictas de aislamiento, retirar las escamas gruesas y aplicaciones repetidas, pero cuidadosas, de permetrina al 5% en crema. La ivermectina (200-250 µg/kg) se ha empleado con éxito como tratamiento en dosis única en los casos refractarios, sobre todo en los infectados por el VIH. Puede ser necesario administrar una segunda dosis pasada una semana. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense no ha aprobado este fármaco para el tratamiento de la escabiosis.

SARNA CANINA

La sarna canina está causada por *S. scabiei* var. *canis,* el ácaro del perro asociado a la sarna. En los seres humanos la erupción, que se suele adquirir al abrazar un cachorro infestado, se manifiesta con pápulas diminutas, vesículas y habones y placas eczematosas excoriadas. No hay túneles, dado que el ácaro no suele habitar el estrato córneo humano. El exantema es pruriginoso y tiene predilección por los brazos, el tórax y el abdomen, las zonas que suelen contactar con los perros. El inicio es rápido y suele aparecer 1-10 días después de la exposición, probablemente como resultado de una reacción de hipersensibilidad a los antígenos del ácaro. Es raro recoger ácaros o huevos de raspados de la piel humana. La enfermedad es autolimitada porque el ser humano no es un huésped adecuado. Suele ser suficiente con bañarse y cambiarse de ropa. Es necesario apartar o tratar al animal infestado. Resulta útil el tratamiento sintomático del prurito. En raras ocasiones se identifica el ácaro en las muestras de raspados de la piel del niño afectado; en estos casos, se erradica mediante el mismo tratamiento que se utiliza en la escabiosis humana.

OTROS TIPOS DE SARNA

Otros ácaros producen lesiones en los seres humanos, entre ellos la nigua o el ácaro de la cosecha *(Eutrombicula alfreddugesi),* que suele vivir en la hierba, los arbustos, las viñas y los tallos de los cereales. La larva tiene una boca en forma de gancho, lo que le permite adherirse a la piel, sin hacer

booksmedicos.org

túneles, para obtener sangre con que alimentarse, más frecuentemente de las piernas. Los ácaros de las aves afectan a quienes están en contacto estrecho con pollos y aves de corral. Los seres humanos a veces se ven afectados por los ácaros de las aves que han infestado un nido situado en una ventana, un ático, las ventilaciones de la calefacción o el aire acondicionado. La forma de afectación cutánea es variable y se pueden encontrar grupos de pápulas, habones y vesículas en las muñecas, el cuello, el tórax, el ombligo y los pliegues axilares anteriores. Es habitual que se lleve a cabo una investigación exhaustiva antes de localizar el origen de la dermatitis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

668.3 Pediculosis

Anna M. Juern y Beth A. Drolet

Hay tres tipos de piojos que son parásitos obligados del ser humano: el piojo del cuerpo o la ropa *(Pediculus humanus corporis),* el de la cabeza *(Pediculus humanus capitis)* y el del pubis o ladilla *(Phthirus pubis)*. Sólo el piojo del cuerpo actúa como vector de enfermedades (tifus, fiebre de las trincheras, fiebre recurrente). Los piojos del cuerpo y la cabeza tienen unas características físicas similares. Su longitud aproximada es de 2-4 mm. El piojo del pubis presenta una longitud de sólo 1-2 mm y es más ancho que largo, lo que le da un aspecto de cangrejo. La hembra vive aproximadamente 1 mes y deposita 3-10 huevos diarios en el ser humano. El piojo del cuerpo suele dejar los huevos en el interior o cerca de las costuras de la ropa. El huevo o liendre se encuentran en el pelo o las fibras de la ropa, pero no directamente sobre el cuerpo. Los huevos eclosionan en 1-2 semanas y precisan otra semana para madurar. Una vez que el huevo eclosiona, la liendre permanece unida al pelo como un saco vacío de quitina. Las larvas recién eclosionadas mueren a no ser que obtengan alimento en 24 horas y cada pocos días a partir de entonces. Tanto las ninfas como los adultos se alimentan de sangre humana, inyectan sus jugos salivales en el huésped y depositan su materia fecal en la piel. Los síntomas de la infestación no aparecen inmediatamente, sino que precisan la sensibilización del individuo. El síntoma más característico de todos los tipos de pediculosis es el prurito.

La **pediculosis del cuerpo** es rara en los niños excepto en condiciones de higiene deficiente, especialmente en los climas más fríos en los que la ropa no se cambia con demasiada frecuencia. El parásito se transmite principalmente a través de prendas de vestir o ropa de cama contaminada. La lesión principal consiste en una pequeña mácula o pápula eritematosa, muy pruriginosa, con un punto hemorrágico central que se localiza en los hombros, el tronco o los glúteos. Entre las lesiones que pueden acompañar figuran excoriaciones, habones y placas eczematosas, que se pueden infectar secundariamente. La infestación masiva se ha asociado a síntomas constitucionales como fiebre, malestar general y cefalea. La infestación crónica da lugar a la «piel del vagabundo», que se manifiesta como placas liquenificadas, descamativas e hiperpigmentadas, localizadas sobre todo en el tronco. El piojo se encuentra en la piel sólo de manera transitoria cuando se está alimentando. El resto del tiempo se localiza en las costuras de la ropa. Las liendres se unen firmemente a las fibras de la ropa y son viables durante más de 1 mes. Éstas eclosionan cuando encuentran el calor del cuerpo del huésped en el momento en que se vuelve a poner la ropa. El tratamiento consiste en mejorar la higiene y lavar con agua caliente toda las prendas de vestir y ropas de cama infestadas. Una temperatura uniforme de 65 °C, seca o húmeda, durante 15-30 minutos, destruye todos los huevos y piojos. Otra opción es dejar la ropa guardada a 25-30 °C durante 2 semanas.

La **pediculosis de la cabeza** es una infestación muy pruriginosa producida por el piojo en el cuero cabelludo. Es la forma más frecuente de piojos en afectar a los niños, en particular los de 3-12 años. Los modos de transmisión más importantes son el contacto cabeza con cabeza y los fómites. Durante los meses de verano en numerosas zonas de EE.UU. y durante todo el año en los trópicos, la transmisión de los piojos tiene lugar al compartir peines, cepillos o toallas. Los huevos son traslúcidos y miden 0,5 mm, se encuentran cerca de la zona proximal del tallo piloso y se adhieren a uno de los lados del pelo (fig. 668-6). Una liendre no se puede desplazar ni extraer del tallo piloso con los dedos. Cuando se produce un traumatismo por el rascado y piodermia secundaria, aparecen lesiones en el cuero cabelludo y linfadenopatías cervicales y occipitales. La

Figura 668-6 Liendres intactas en un pelo humano.

pediculosis no provoca alopecia, pero sí la puede producir la piodermia secundaria. El piojo de la cabeza es una de las causas principales de piodermias del cuero cabelludo, en especial en los ambientes tropicales. Los piojos no son siempre visibles, pero las liendres se detectan en el pelo, más a menudo en la zona occipital y sobre las orejas y raramente en la barba o el vello púbico. En el cuello y los pabellones auriculares se puede apreciar una dermatitis. También puede aparecer una reacción de tipo «ide», que consiste en pápulas y placas eritematosas localizadas principalmente en el tronco. Por razones desconocidas, el piojo de la cabeza no suele infestar a los sujetos afroamericanos, lo cual está relacionado probablemente con el diámetro, la forma o la naturaleza ensortijada de los tallos de sus pelos (lo que condiciona que el piojo tenga más dificultades para sujetarse al tallo).

Debido a la resistencia de los piojos de la cabeza a los piretroides, el malatión al 0,5% en isopropanol es el tratamiento de elección; se aplica sobre el pelo seco hasta que el pelo y el cuero cabelludo estén húmedos y se deja durante 12 horas. Puede ser necesaria una nueva aplicación a los 7-9 días del tratamiento inicial. Este producto es inflamable, por lo que se debe tener cuidado y evitar las llamas. El malatión, al igual que el champú de lindano, no está indicado para su uso en neonatos o lactantes. Otros medicamentos aprobados para el tratamiento de los piojos de la cabeza difíciles de tratar son el spinosad (en niños mayores de 4 años), la loción de benzil alcohol (en mayores de 6 meses) y la ivermectina (tabla 668-3). Todos los que compartan la vivienda deben tratarse al mismo tiempo. Las liendres se pueden retirar con un peine de cerdas finas después de aplicar una toalla húmeda al cuero cabelludo durante 30 minutos. Las prendas de vestir y la ropa de cama se tienen que lavar en agua muy caliente o mediante lavado en seco; los cepillos y peines se deben cambiar o recubrirse con una sustancia que destruya los piojos durante 15 minutos y después lavarlos en agua hirviendo. Los niños pueden acudir al colegio tras el tratamiento inicial.

La **pediculosis del pubis** se transmite por contacto de piel con piel o sexual con un individuo infestado; la posibilidad de contraer el piojo en un contacto sexual es del 95%. La infestación se suele encontrar en adolescentes, aunque los niños pequeños pueden adquirir el piojo del pubis en las pestañas. El paciente experimenta prurito entre moderado e intenso y puede manifestar una piodermia secundaria debido al rascado. Las excoriaciones tienden a ser más superficiales y la infección secundaria es menos frecuente que en la pediculosis del cuerpo. Las máculas cerúleas son manchas grisáceas, normalmente <1 cm de diámetro, que surgen en la zona del pubis y el tórax, el abdomen y los muslos. Se pueden ver a simple vista, con una lupa o al microscopio liendres traslúcidas ovales, firmemente adheridas al tallo del pelo (v. fig. 668-6). Cuando se desplazan los dedos por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Boralevi F, Diallo A, Miquel J, et al: Clinical phenotype of scabies by age, *Pediatrics* 133:e910-e916, 2014.

Goddard J, deShazo R: Bed bugs *(Cimex lectularius)* and clinical consequences of their bites, *JAMA* 301:1358-1366, 2009.

Guldbakke KK, Khachemoune A: Crusted scabies: a clinical review, *J Drugs Dermatol* 5:221-227, 2006.

Heukelbach J, Feldmeier H: Scabies, *Lancet* 367:1767-1774, 2006.

Karthikeyan K: Scabies in children, *Arch Dis Child* 92:ep65-ep69, 2007.

Leone PA: Scabies and pediculosis pubis: an update of treatment regimens and general review, *Clin Infect Dis* 44(Suppl 3):S153-S159, 2007.

Mohebbipour A, Saleh P, Goldust M, et al: Comparison of oral ivermectin vs. lindane lotion 1% for the treatment of scabies, *Clin Exp Dermatol* 38:719-723, 2013.

Paller AS, Mancini AJ, Hurwitz S: *Hurwitz clinical pediatric dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence*, ed 4, Philadelphia, 2011, Elsevier, pp 416-435.

Strong M, Johnstone PW: Interventions for treating scabies, *Cochrane Database Syst Rev* (18):CD000320, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 668-3 Fármacos para los piojos de la cabeza

FÁRMACO	RESISTENCIA	LÍMITES DE EDAD O DE PESO APROBADOS POR LA FDA	DOSIS Y ADMINISTRACIÓN	COSTE[a]/TAMAÑO
Ivermectina al 0,5% en loción	No[b]	6 meses	Aplicar en el pelo seco y el cuero cabelludo durante 10 min y después aclarar	257,88$/4 oz
Ivermectina en comprimidos[c]	No	15 kg	200-400 µg/kg v.o. una vez; repetir 7-10 días más tarde	9,97[d]
Spinosad al 0,9% en suspensión	No[b]	4 años	Aplicar sobre el pelo seco durante 10 min, aclarar después; repetir 7 días más tarde si fuera necesario	219,00/4 oz
Benzil alcohol al 5% en loción	No	6 meses	Aplicar sobre el pelo seco durante 10 min, aclarar después; repetir 7 días más tarde	52,62/8 oz
Piretrinas con piperonil butóxido en champú[e,f]	Sí	2 años	Aplicar sobre el pelo seco durante 10 min, a continuación champú; repetir 7-10 días más tarde	12,49/8 oz 19,99/8 oz[g]
Permetrina al 1% en crema para aclarar[e]	Sí	2 meses	Aplicar en el pelo lavado con champú y secado con una toalla durante 10 min, aclarar después; repetir 7 días más tarde	18,49/4 oz 19,99/4 oz[g]
Malatión al 0,5% en loción	No en EE.UU.	6 años	Aplicar en el pelo seco durante 8-12 horas[h], lavar luego con champú; repetir 7-9 días más tarde si fuera necesario	152,67/2 oz 160,46/2 oz

[a]Costes de adquisición al por mayor. Fuente: PricePointRx. Reproducida con autorización por FDB, Inc. Todos los derechos reservados. Copyright 2012. www.firstdatabank.com/support/drug-pricing-policy.aspx. Los precios reales pueden ser mayores. La cantidad necesaria puede variar.
[b]Producto nuevo en el mercado: actualmente no hay informes de resistencia.
[c]No aprobado por la FDA para el tratamiento de los piojos del pelo. Stromectol está disponible en compromidos de 3 mg.
[d]Coste de una dosis para un niño de 30 kg a la dosis más baja.
[e]Disponible sin receta.
[f]Productos que contienen benzil alcohol como vehículo pueden ser más eficaces.
[g]Costes según drugstore.com.
[h]Una o dos aplicaciones de 20 min también han sido eficaces (Meinking TL, Vicaria M, Eyerdam DH, y cols.: Efficacy of a reduced application time of Ovide lotion (0,5% malathion) compared to Nix creme rinse (1% permethrin) for the treatment of head lice, Pediatr Dermatol 21:670–674, 2004.)
De The Medical Letter: Ivermectin (Sklice) topical lotion for head lice. Med Lett Drugs Ther *54:61–62, 2012.*

el pelo infestado se aprecia una sensación de raspado como consecuencia de las liendres adheridas. El piojo adulto es más difícil de detectar que los del cuerpo o la cabeza dado su bajo nivel de actividad y su cuerpo más pequeño y traslúcido. Debido a que el piojo del pubis puede desplazarse o transferirse a otros sitios a través de fómites, el pelo terminal del tronco, los muslos, las axilas, la barba y las pestañas se deben explorar para detectar liendres. Se tiene que considerar la coexistencia de otras enfermedades venéreas. El tratamiento se realiza con la aplicación durante 10 minutos de piretrina. A los 7-10 días se precisa un nuevo tratamiento. El lindano en forma de champú, que requiere una aplicación de 10 minutos, es un tratamiento alternativo, pero el lindano en crema y loción no se recomienda. La infestación de las pestañas se trata con la aplicación de vaselina durante 3-5 veces cada 24 horas durante 8-10 días. Las prendas de vestir, las toallas y la ropa de cama pueden estar contaminadas con pelos que llevan liendres, por lo que se tienen que lavar o realizar una limpieza en seco meticulosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

668.4 Erupción del bañista de mar

Anna M. Juern y Beth A. Drolet

La erupción del bañista de mar consiste en una dermatosis muy pruriginosa constituida por pápulas inflamatorias que aparecen aproximadamente 12 horas después del baño en agua salada, en especial en los lugares del cuerpo cubiertos por el bañador. La erupción se ha descrito principalmente relacionada con baños en las aguas de Florida y el Caribe. Las lesiones, que pueden ser pústulas, vesículas y placas urticariformes, son más numerosas en los individuos que se dejan el bañador puesto durante un tiempo prolongado tras salir del agua. La erupción se puede acompañar de síntomas sistémicos, tales como cansancio, malestar, fiebre, escalofríos, náuseas y cefalea. En una de las series más extensas, alrededor del 40% de los niños menores de 16 años presentó fiebre. La duración del prurito y la erupción cutánea es de 1-2 semanas. Las lesiones constan de un infiltrado perivascular superficial y profundo de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. La erupción parece deberse a una reacción de hipersensibilidad al veneno de larvas de la medusa en dedal *(Linuche unguiculata)*. El tratamiento es en gran medida sintomático. Los corticoides tópicos potentes producen alivio en algunos casos.

Capítulo **669**

Acné

Sheila S. Galbraith

ACNÉ VULGAR

El acné, en especial en la forma comedoniana, afecta al 80% de los adolescentes.

Patogenia

Las lesiones de acné vulgar se originan en los folículos sebáceos, que son glándulas sebáceas grandes multilobuladas que drenan sus productos en el conducto folicular. La lesión inicial del acné es el microcomedón, que progresa a un comedón. Un comedón consiste en un saco folicular dilatado, revestido de epitelio y relleno de material queratinizado en láminas, lípidos y bacterias. Un comedón abierto, conocido como **punto negro,** tiene un orificio pilosebáceo que permite visualizar el tapón. Este tipo de comedón presenta menos tendencia a inflamarse que el cerrado o punto blanco, que sólo tiene un pequeño orificio de apertura. Una pápula inflamatoria o nódulo se forma a partir de un comedón que se ha roto y excreta el contenido folicular a la dermis subyacente, lo que induce una respuesta inflamatoria neutrófila. Cuando la reacción inflamatoria no está abierta

booksmedicos.org

Bibliografía

Ameen M, Arenas R, Villanueva-Reyes J, et al: Oral ivermectin for treatment of pediculosis capitis, *Pediatr Infect Dis J* 29(11):991-993, 2010.

Burgess IF, Brunton ER, Burgess NA: Single application of 4% dimethicone liquid gel versus two applications of 1% permethrin crème rinse for treatment of head louse infestation: a randomised controlled trial, *BMC Dermatol* 13:1-7, 2013, 5.

Chosidow O, Giraudeau B, Cottrell J, et al: Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice, *N Engl J Med* 362(10):896-904, 2010.

Currie BJ, McCarthy JS: Permethrin and ivermectin for scabies, *N Engl J Med* 362(8):717-724, 2010.

Food and Drug Administration: FDA approves head lice treatment for children and adults. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm240302.htm.

Frankowski BL, Bocchini JA Jr, Council on School Health, Committee on Infectious Diseases: Clinical report: head lice, *Pediatrics* 126:392-403, 2010.

Hazan L, Berg JE, Bowman JP, et al: Pharmacokinetics and safety of 0.5% ivermectin lotion for head louse infestations, *Pediatr Dermatol* 30:323-328, 2013.

Jahnke C, Bauer E, Hengge UR, et al: Accuracy of diagnosis of pediculosis capitis, *Arch Dermatol* 145:309-313, 2009.

Lebwohl M, Clark L, Levitt J: Therapy for head lice based on life cycle, resistance, and safety considerations, *Pediatrics* 119:965-974, 2007.

Leone PA: Scabies and pediculosis pubis: an update of treatment regimens and general review, *Clin Infect Dis* 44(Suppl 3):S153-S159, 2007.

Meinking TL, Villar ME, Vicaria M, et al: The clinical trials supporting benzyl alcohol lotion 5% (Ulesfia): a safe and effective topical treatment for head lice (pediculosis humanus capitis), *Pediatr Dermatol* 27(1):19-24, 2010.

Pariser DM, Meinking TL, Bell M, et al: Topical 0.5% ivermectin lotion for treatment of head lice, *N Engl J Med* 367:1687-1693, 2012.

The Medical Letter: Spinosad (Natroba) topical suspension for head lice, *Med Lett Drugs Ther* 53:50-51, 2011.

The Medical Letter: Ivermectin (Sklice) topical lotion for head lice, *Med Lett Drugs Ther* 61-62:54, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 669-1 Acné principalmente comedoniano en una niña de 7 años.

Figura 669-2 Pápulas y pústulas inflamatorias.

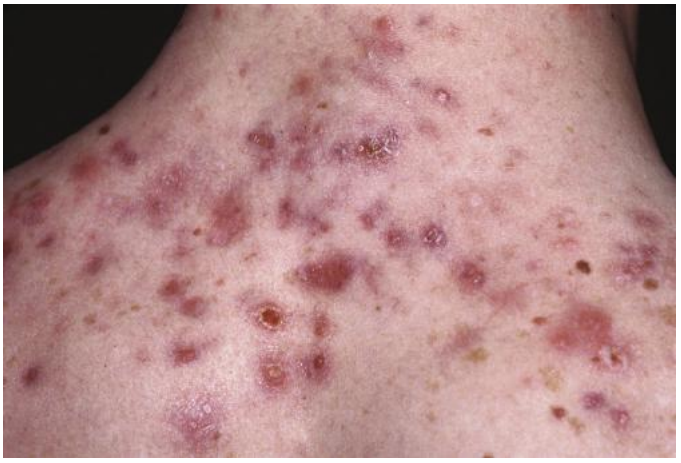

Figura 669-3 Acné nódulo-quístico grave.

a la superficie aparece una pápula o pústula. Si el infiltrado inflamatorio se encuentra en la dermis profunda se forma un nódulo. La supuración y, a veces, una reacción de células gigantes contra la queratina y el pelo son el motivo de que surjan lesiones nódulo-quísticas. Estas lesiones no son verdaderos quistes, sino masas licuadas de restos inflamatorios.

Las principales alteraciones patogénicas en el acné son 1) la queratinización anómala del epitelio folicular, que produce impactación de las células queratinizadas en la luz del folículo, 2) el aumento de la secreción de sebo por la glándula sebácea, 3) la proliferación de *Propionibacterium acnes* en el folículo y 4) la inflamación. El acné comedoniano (fig. 669-1), sobre todo en la zona centrofacial, constituye con frecuencia el primer signo de maduración puberal. Durante la pubertad, las glándulas sebáceas aumentan de tamaño y se incrementa la secreción sebácea en respuesta a la mayor actividad de los andrógenos, principalmente de origen suprarrenal. La mayor parte de los pacientes con acné no presenta alteraciones endocrinas importantes. Es probable que la mayor respuesta del sebocito a los andrógenos influya a la hora de determinar la gravedad del acné en un paciente dado. Los sebocitos y los queratinocitos foliculares contienen 5α-reductasa y 3β y 17-β-hidroxilesteroide deshidrogenasa, que son capaces de metabolizar andrógenos. Un número significativo de mujeres con acné (25-50%), en especial en caso de acné papulopustuloso leve, percibe que éste empeora alrededor de 1 semana antes de la menstruación.

La secreción sebácea recién formada está compuesta de una mezcla de triglicéridos, ésteres céreos, escualeno y ésteres de esterol. Las bacterias foliculares normales producen lipasas que hidrolizan los triglicéridos de la secreción sebácea a ácidos grasos libres. Los de cadena media (C8-C14) actúan como iniciadores de la reacción inflamatoria. La secreción sebácea también actúa como un sustrato favorable para la proliferación de las bacterias. *P. acnes* parece ser el principal responsable de la formación de ácidos grasos libres. La densidad de *P. acnes* en la superficie cutánea no se correlaciona con la gravedad del acné. Sí hay correlación entre la reducción en el recuento de *P. acnes* y una mejoría en el acné vulgar. Es probable que las proteasas, hialuronidasas y enzimas hidrolíticas bacterianas den lugar a material extracelular biológicamente activo que aumente la permeabilidad del epitelio folicular. Los factores quimiotácticos liberados por las bacterias intrafoliculares atraen a neutrófilos y monocitos. Las enzimas lisosómicas de los neutrófilos, liberadas en el proceso de fagocitación de las bacterias, destruyen aún más la integridad de la pared folicular y potencian la reacción inflamatoria.

Manifestaciones clínicas

El acné vulgar se caracteriza por cuatro tipos básicos de lesiones: comedones abiertos y cerrados, pápulas, pústulas (fig. 669-2) y lesiones nódulo-quísticas (fig. 669-3 y tabla 669-1). Uno o más tipos de lesiones pueden ser los predominantes. En la forma más leve, que con frecuencia se observa en el inicio de la adolescencia, las lesiones están limitadas a comedones en la zona centrofacial. Las lesiones también afectan al tórax, la zona superior de la espalda y las regiones deltoideas. Cuando existen lesiones de predominio en la frente, en especial comedones cerrados, se suele relacionar con el uso prolongado de preparados grasos para el pelo (acné por cosméticos) (fig. 669-4). En los varones se aprecia con frecuencia una llamativa afectación del tronco. Las lesiones a menudo curan dejando un eritema o una hiperpigmentación postinflamatoria. Según la gravedad, la profundidad y la duración de las lesiones pueden quedar cicatrices punteadas, atróficas o hipertróficas. Es raro que el acné plantee dudas diagnósticas, aunque a

Tabla 669-1 Clasificación del acné

GRAVEDAD	DESCRIPCIÓN
Leve	Los comedones (lesiones no inflamatorias) son las lesiones principales. Pueden existir pápulas y pústulas, pero son pequeñas y en número escaso (generalmente <10)
Moderado	Número moderado de pápulas y pústulas (10-40) y comedones (10-40). También puede existir afectación leve del tronco
Moderadamente grave	Numerosas pápulas y pústulas (40-100), generalmente con muchos comedones (40-100) y lesiones inflamadas, nodulares, más profundas y de mayor tamaño, ocasionales (hasta 5). Las extensas áreas afectadas son la cara, el tórax y la espalda
Grave	Acné nódulo-quístico y acné conglobata con numerosas lesiones pustulosas o nodulares, dolorosas, de gran tamaño, junto a numerosas pápulas, pústulas y comedones de menor tamaño

De James WD: Clinical practice: acne, N Engl J Med *352:1463–1472, 2005.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

veces las verrugas planas, la foliculitis y otros tipos de acné (inducidos por fármacos: glucocorticoides, esteroides anabolizantes, sales de oro, dactinomicina, isoniazida, litio, fenitoína, progesteronas) se confunden con el acné vulgar. El diagnóstico diferencial abarca la sarcoidosis, los angiofibromas, la queratosis pilar, el cloracné, la rosácea y los fibrofoliculomas.

Tratamiento

No existen datos de que el tratamiento precoz, con excepción de la isotretinoína, altere el curso del acné. Éste se puede controlar y se puede evitar la aparición de cicatrices, pero el tratamiento de mantenimiento se debe prolongar hasta que la enfermedad ceda espontáneamente. El tratamiento se debe individualizar y se ha de intentar prevenir la formación de microcomedones mediante la reducción de la hiperqueratosis folicular, la producción de secreción sebácea y la población de *P. acnes* en los orificios foliculares y la síntesis de ácidos grasos libres. El control inicial se consigue a las 6-8 semanas, en función de la gravedad del acné (tabla 669-2 y fig. 669-5). También es importante controlar la repercusión emocional, potencialmente grave, del acné en los adolescentes.

El pediatra tiene que ser consciente de que con frecuencia existe una escasa correlación entre la gravedad del acné y las consecuencias psicosociales, sobre todo en los adolescentes. Dado que el adolescente se preocupa por su aspecto, se debe ofrecer tratamiento aun a los más jóvenes en los que el acné es leve, ya que esto puede mejorar su autoestima.

Dieta

No existen datos que respalden que la ingestión de un tipo de alimento desencadene brotes de acné. Cuando un paciente está convencido de que cierto alimento empeora el acné resulta prudente evitarlo.

Figura 669-4 Acné por cosméticos a lo largo de la línea de inserción del pelo.

Tabla 669-2 Regímenes de tratamiento habituales para el acné

ACNÉ COMEDONIANO
Retinoide tópico *o*
Ácido azelaico *o*
Ácido salicílico
ACNÉ PAPULOPUSTULOSO LEVE
Retinoide tópico *más*
Peróxido de benzoílo *o*
Peróxido de benzoílo/antibiótico tópico *o*
Peróxido de benzoílo/antibiótico oral
ACNÉ PAPULOPUSTULOSO GRAVE O NODULAR
Retinoide tópico *más*
Peróxido de benzoílo y antibiótico oral *o*
Isotretinoína 1 mg/kg/día

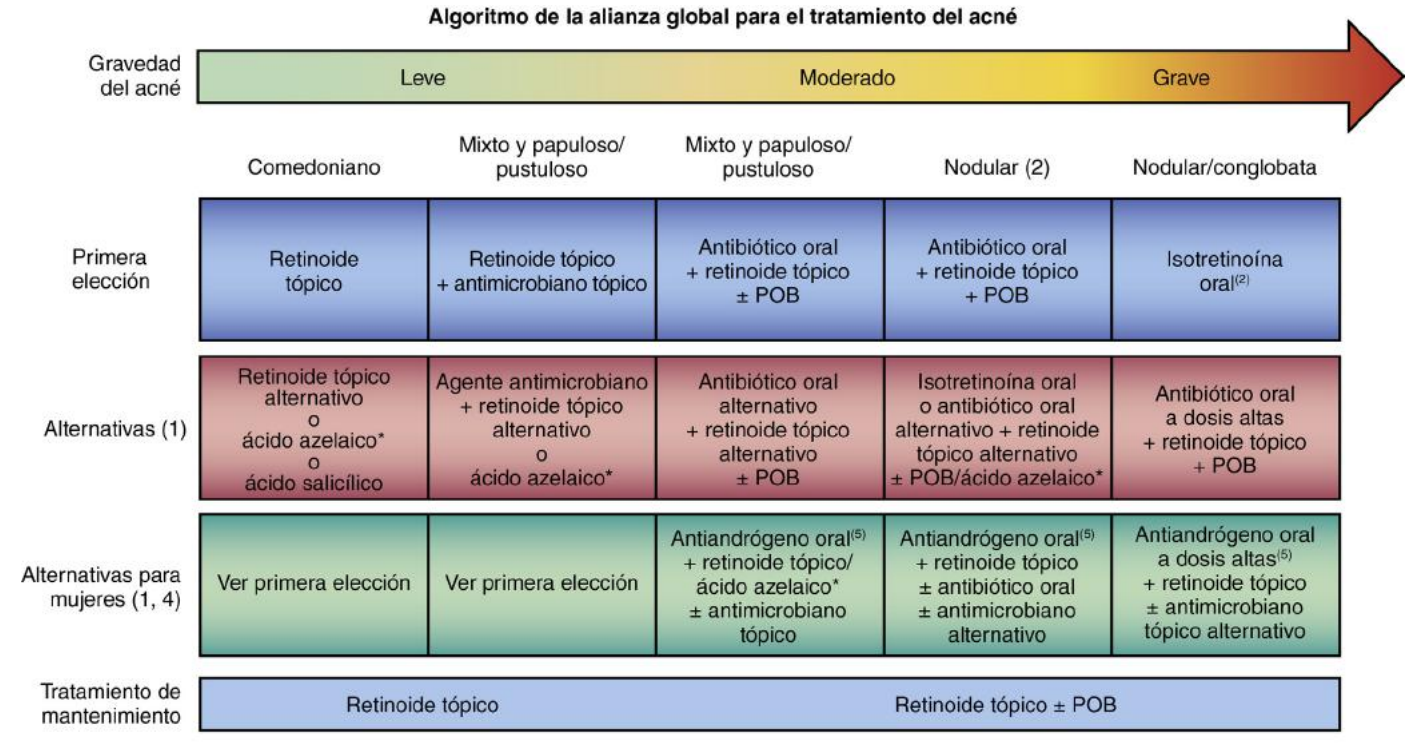

1. Considerar eliminación de los comedones con medidas físicas. 2. Nódulos pequeños (<0,5 cm). 3. Segundo curso en caso de recaída. 4. En el embarazo las opciones son limitadas. 5. Para la exposición completa ver Gollnick H y cols. JAAD. 2003.49 (Supl):1-37.

Figura 669-5 Algoritmo de tratamiento del acné. POB, peróxido de benzoílo. *(De Thiboutot D, Gollnick H; Global Alliance to Improve Acne y cols.: New insights into the management of acne: an update from the global alliance to improve outcomes in acne,* J Am Acad Dermatol *60:S1–S50, 2009.)*

booksmedicos.org

Clima

El clima parece influir en el acné de modo que se produce mejoría en el verano y el empeoramiento es más frecuente en el invierno. La remisión en el verano puede estar relacionada, en parte, con la relativa ausencia de estrés. La tensión emocional y el cansancio parecen exacerbar el acné en muchos casos; el mecanismo no está claro, aunque se ha propuesto que tiene que ver con un aumento de la respuesta corticosuprarrenal.

Limpieza

La limpieza con jabón y agua retira los lípidos de la superficie y confiere a la piel un aspecto menos graso, si bien no existen datos que apoyen que los lípidos de superficie intervengan en la formación del acné. Mediante el lavado sólo se consigue secar y descamar la superficie, y casi cualquier jabón suave o astringente puede ser adecuado. El lavado repetitivo puede ser perjudicial, porque irrita y agrieta la piel. Los compuestos limpiadores que contienen abrasivos y queratolíticos, como azufre, resorcinol y ácido salicílico, pueden retirar temporalmente la secreción sebácea de la superficie cutánea. Tienen un efecto secante y descamativo y suprimen las lesiones de modo limitado. Sin embargo, no evitan la formación de microcomedones. No existen pruebas de que los preparados con alcohol o hexaclorofeno disminuyan el acné, ya que las bacterias de superficie no intervienen en la patogenia. Los cosméticos y los productos capilares grasos se deben suspender dado que pueden exacerbar un acné preexistente y provocar un mayor taponamiento de los poros foliculares. La manipulación y la expresión de las lesiones faciales sólo consiguen romper las lesiones intactas y originar una inflamación localizada.

Tratamiento tópico

Todas las preparaciones tópicas se deben utilizar durante 6-8 semanas antes de que se pueda valorar su eficacia. Para el acné leve se pueden emplear retinoides en monoterapia, aunque con frecuencia son más eficaces en combinación. Una combinación popular y eficaz consiste en el uso de gel de peróxido de benzoílo por la mañana y un retinoide por la noche.

Retinoides. Los retinoides tópicos son el **tratamiento de primera elección** del acné vulgar. Los retinoides tópicos ejercen numerosas acciones, como la inhibición de la formación y del número de microcomedones, la reducción de los comedones maduros, la reducción de las lesiones inflamatorias y la producción de la descamación normal del epitelio folicular. Los retinoides deben aplicarse diariamente a todas las áreas afectadas. Los principales efectos secundarios de los retinoides son la irritación y la sequedad. No todos los pacientes toleran inicialmente el uso diario de un retinoide. Es prudente comenzar el tratamiento a días alternos o cada 3 días e incrementar lentamente la frecuencia de aplicación, según sea la tolerancia. Los retinoides disponibles son la tretinoína, el adapaleno y el tarazoteno (tabla 669-3). Todos son aproximadamente igual de eficaces, aunque el adapaleno es menos irritante y el tarazoteno es ligeramente más irritante pero más efectivo.

Peróxido de benzoílo. El peróxido de benzoílo es principalmente un agente antimicrobiano. La ventaja que presenta sobre los antibióticos tópicos es que no aumenta las resistencias antimicrobianas. Se encuentra disponible en múltiples formulaciones y concentraciones. La formulación en gel es la preferida debido a su mejor estabilidad y a la liberación más consistente del ingrediente activo. Las lociones y las cremas limpiadoras resultan útiles para tratar superficies extensas como el tórax o la espalda. Al igual que con los retinoides, los principales efectos adversos son la irritación y la sequedad. El peróxido de benzoílo también puede decolorar la ropa.

Antibióticos tópicos. Los antibióticos tópicos están indicados para el tratamiento del acné inflamatorio. La clindamicina es el que se utiliza con mayor frecuencia, aunque no es tan eficaz como los antibióticos administrados por vía oral. No debería utilizarse como monoterapia ya que no inhibe la formación de microcomedones y posee la capacidad de inducir la aparición de bacterias resistentes. La irritación y la sequedad son, por lo general, menores que con los retinoides o el peróxido de benzoílo. Los antibióticos tópicos deben utilizarse en combinación con otros productos. La más frecuente es peróxido de benzoílo/clindamicina. La combinación tretinoína/clindamicina también se puede usar.

Ácido azelaico. La crema de ácido azelaico al 20% posee propiedades antimicrobianas y queratolíticas moderadas. También puede facilitar la resolución rápida de la hiperpigmentación postinflamatoria.

Tabla 669-3 Medicaciones para el tratamiento del acné

MEDICAMENTO	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS	OTRAS CONSIDERACIONES
AGENTES TÓPICOS			
Retinoides			
Tretinoína	Una aplicación por la noche, disponible al 0,025-0,1%**	Irritación (eritema y descamación)	Disponible en formulación genérica
Adapaleno	Una aplicación al día, por la noche o por la mañana; al 0,01-0,3%**	Mínima irritación	Genérico disponible al 0,1%
Tazaroteno*	Una aplicación por la noche; 0,05-0,1%**	Irritación	Hay datos limitados que indican que el tazaroteno es más eficaz que el resto
Antimicrobianos			
Peróxido de benzoílo, solo o con zinc, 2,5-10%	Una o dos aplicaciones al día	El peróxido de benzoílo puede decolorar las prendas de vestir y la ropa de cama	Disponible sin receta médica; las concentraciones al 2,5-5% son igual de eficaces y producen menos sequedad que la concentración al 10%
Clindamicina, eritromicina†	Una o dos aplicaciones al día	Propensión a resistencias	Más efectivos para lesiones inflamatorias (mejor que para comedones); cuando se usan en monoterapia las resistencias son un problema
Asociación de peróxido de benzoílo y clindamicina o eritromicina Asociación de tretinoína y clindamicina	Una o dos aplicaciones al día		La asociación es más eficaz que los antibióticos tópicos en monoterapia; se reduce la aparición de resistencias; el uso de productos individuales en asociación es más barato y parece igual de eficaz

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 669-3 Medicaciones para el tratamiento del acné *(cont.)*

MEDICAMENTO	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS	OTRAS CONSIDERACIONES
Otros agentes tópicos			
Ácido azelaico, sulfacetamida sódica-azufre, ácido salicílico[†]	Una o dos aplicaciones al día	Bien tolerados	Tratamientos alternativos o complementarios eficaces
ANTIBIÓTICOS ORALES[‡]			
Tetraciclina[§]	250-500 mg una o dos veces al día	Molestias gastrointestinales, seudotumor cerebral	Barato; posología limitada por la necesidad de tomarlos con el estómago vacío
Doxiciclina[§]	50-100 mg una o dos veces al día	Fototoxicidad, seudotumor cerebral, esofagitis, molestias gastrointestinales	La dosis de 20 mg sólo es antiinflamatoria; datos limitados respecto a su eficacia
Minociclina[§]	50-100 mg una o dos veces al día	Hiperpigmentación de dientes, mucosa bucal y piel; reacciones tipo lupus con tratamientos crónicos, seudotumor cerebral, DRESS	
Trimetoprima-sulfametoxazol	Una dosis (160 mg de trimetoprima, 800 mg de sulfametoxazol) cada 12 horas	Necrólisis epidérmica tóxica y erupciones alérgicas	La trimetoprima puede utilizarse sola a dosis de 300 mg/12 horas; escasa información disponible
Eritromicina[†]	250-500 mg cada 12 horas	Trastornos gastrointestinales	Las resistencias son problemáticas, por consenso se cree que su eficacia es limitada
AGENTES HORMONALES[¶]			
Espironolactona[§]	50-200 mg en dosis divididas	Irregularidades menstruales, mastodinia	Las dosis más elevadas son más eficaces, pero se acompañan de más efectos adversos; es mejor administrarla junto a anticonceptivos orales
Anticonceptivos orales con estrógenos	Diariamente	Entre los posibles efectos adversos se incluye el tromboembolismo	
RETINOIDES ORALES			
Isotretinoína[‖]	0,5-1,0 mg/kg/día en dosis divididas	Defectos congénitos; es esencial seguir el programa de prevención del embarazo indicado por el fabricante, incluyendo dos pruebas iniciales de embarazo negativas; hipertrigliceridemia, elevación de los resultados de las pruebas de función hepática; alteraciones de la visión nocturna, hipertensión intracraneal benigna, sequedad labial, ocular, nasal, de la mucosa bucal y cutánea, las infecciones estafilocócicas secundarias y las artralgias y los trastornos del estado de ánimo son posibles efectos adversos comunes o importantes; se deben realizar pruebas de laboratorio mensuales para controlar los perfiles lipídicos y la función hepática hasta que la dosis se estabilice	El índice de recidivas es superior si el paciente es menor de 16 años al inicio del tratamiento, si el acné es muy grave y afecta el tronco, o si el fármaco se emplea en mujeres adultas
Absórica (agente similar a isotretinoína)	0,5-1 mg/kg/día dos veces al día	Los mismos que la isotretinoína	Las mismas que la isotretinoína

*El tazaroteno es un fármaco de categoría X en el embarazo: contraindicado en embarazadas.
[†]La clindamicina, la eritromicina y el ácido azelaico son fármacos de categoría B en el embarazo: no hay evidencia de riesgo en humanos.
[‡]Los antibióticos orales están indicados para el acné moderado o grave, el acné en el tórax, la espalda o los hombros, y en pacientes con enfermedad inflamatoria en los que las asociaciones tópicas han fallado o no se toleran.
[§]Este fármaco pertenece a la categoría D en el embarazo: hay pruebas positivas de riesgo en el embarazo.
[¶]Los agentes hormonales sólo se emplean en pacientes de sexo femenino.
[‖]La isotretinoína es un fármaco de categoría X en el embarazo: contraindicado en embarazadas. Sólo debe utilizarse en pacientes con acné grave que no responden a la asociación de tratamiento tópico y oral.
**En crema o gel.
DRESS; exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos.
Modificada de James WD: Clinical practice: acne, N Engl J Med *352:1463–1472, 2005.*

booksmedicos.org

Tratamiento sistémico

Los antibióticos, en especial la tetraciclina y sus derivados (v. tabla 669-3), están indicados en el tratamiento de los pacientes que no han respondido a las medicaciones tópicas, que tienen un acné papulopustuloso inflamatorio moderado a grave o noduloquístico o presentan tendencia a formar cicatrices. La tetraciclina y sus derivados actúan reduciendo el crecimiento y el metabolismo de *P. acnes*. También poseen propiedades antiinflamatorias. En la mayoría de los adolescentes, el tratamiento se administra dos veces al día, durante al menos 6-8 semanas, seguido de un descenso gradual hasta encontrar la dosis mínima eficaz. El fármaco debería administrarse siempre asociado con un retinoide tópico y con peróxido de benzoílo tópico, pero no con antibióticos tópicos. La absorción de la tetraciclina es inhibida por la comida, la leche, los suplementos de hierro, el gel de hidróxido de aluminio y las sales de calcio y magnesio. Se debe tomar con el estómago vacío 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. La minociclina y la doxiciclina pueden tomarse con las comidas. Los efectos adversos de la tetraciclina y sus derivados son raros. Entre los efectos secundarios de la tetraciclina figuran candidiasis vaginal, en especial en los que toman tetraciclinas a la vez que anticonceptivos orales, irritación gastrointestinal, reacciones fototóxicas, incluidas onicólisis y coloración marrón de las uñas, úlceras de esófago, inhibición del crecimiento fetal y tinción de los dientes en crecimiento, por lo que no se puede emplear durante el embarazo ni en los menores de 8 años. La doxiciclina es el derivado de tetraciclina más fotosensibilizante y es el que con mayor frecuencia provoca esofagitis. En raras ocasiones la minociclina puede producir mareos, hipertensión intracraneal, coloración azulada de la piel y las mucosas, hepatitis y un síndrome similar al lupus, así como una reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos. Una posible complicación del uso prolongado de antibióticos sistémicos consiste en la proliferación de microorganismos gramnegativos, sobre todo *Enterobacter, Klebsiella, Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa,* que da lugar a una foliculitis grave y refractaria.

En las mujeres con acné y anomalías hormonales cuyo acné no responde al tratamiento con antibióticos, o que no son candidatas al tratamiento con isotretinoína, se tiene que valorar el tratamiento hormonal. Los anticonceptivos orales constituyen la forma principal de tratamiento hormonal. La espironolactona también ha demostrado ser eficaz.

La isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico) está indicada para el acné nódulo-quístico moderado a grave o grave que no haya respondido al tratamiento convencional. La dosis recomendada es de 0,5-1,0 mg/kg/24 horas. En EE.UU. el ciclo habitual dura 16-20 semanas. Al final de un ciclo de isotretinoína el 70-80% de los casos está curado, el 10-20% precisa tratamiento convencional tópico y oral para mantener un control adecuado y el 10-20% recae y necesita un nuevo ciclo de isotretinoína. Las dosis <0,5 mg/kg/24 horas, o la dosis acumulada <120 mg/kg, se asocian a mayores cifras de fracaso del tratamiento y recaída. Si la enfermedad no está en remisión 2 meses después del primer ciclo de isotretinoína, se debe considerar un segundo ciclo. La isotretinoína reduce el tamaño y la secreción de las glándulas sebáceas, normaliza la queratinización folicular, evita la formación de nuevos microcomedones, disminuye la población de *P. acnes* y ejerce un efecto antiinflamatorio.

El uso de isotretinoína tiene numerosos efectos secundarios. Es muy **teratógena** y está **absolutamente contraindicada** en el embarazo. Se tiene que evitar el embarazo hasta 6 semanas después de suspender el tratamiento. Se requieren 2 o 3 métodos anticonceptivos y pruebas mensuales de embarazo. *La preocupación sobre posibles gestaciones a pesar del aviso ha llevado a iniciar programas de registro, iPLEDGE* (*www.ipledgeprogram.com*), *que precisan la colaboración del personal médico y la realización de cuidadosos controles ante la posibilidad de embarazo antes de prescribir isotretinoína*. Muchos pacientes experimentan queilitis, xerosis, epistaxis periódicas y blefaroconjuntivitis. Es frecuente que aumenten los valores de triglicéridos y colesterol séricos. Es importante descartar la preexistencia de alteraciones hepáticas o hiperlipidemia antes de comenzar el tratamiento y volver a valorar las pruebas de laboratorio 4 semanas después de iniciarlo. Aunque son menos frecuentes, otros efectos secundarios son artralgias, mialgias, fragilidad transitoria del pelo, paroniquia, aumento de la susceptibilidad a las quemaduras solares, formación de granulomas piógenos y colonización de la piel por *Staphylococcus aureus,* que ocasiona impétigo, infección secundaria de dermatitis y foliculitis del cuero cabelludo. Es raro que aparezcan lesiones hiperostóticas en la columna vertebral después de más de 1 ciclo de isotretinoína. La utilización concomitante de tetraciclina e isotretinoína está contraindicada porque ambos fármacos, sobre todo cuando se utilizan juntos, pueden producir hipertensión intracraneal benigna. Aunque no se ha confirmado una relación causa-efecto, los cambios de humor de origen farmacológico y los casos de depresión y/o suicidio obligan a valorar la existencia de una situación psicológica adecuada antes del tratamiento con isotretinoína y durante el mismo.

Tratamiento quirúrgico

La inyección intralesional de una dosis baja (3-5 mg/ml) de un glucocorticoide de potencia media (p. ej., triamcinolona), con una aguja de calibre 30 G en una jeringa de tuberculina, acelera la curación de las lesiones nódulo-quísticas individuales dolorosas. La dermoabrasión o exfoliación con láser para minimizar las cicatrices se deben valorar sólo después de que el proceso esté controlado. El tratamiento de las cicatrices se describe en la figura 669-6.

El papel del láser de colorante pulsado en el tratamiento del acné inflamatorio es controvertido y no concluyente.

ACNÉ INDUCIDO POR FÁRMACOS

Los pacientes puberales y pospuberales que están recibiendo tratamiento con corticoides sistémicos están predispuestos a presentar un acné inducido por esteroides. Se trata de una foliculitis monomorfa que aparece principalmente en la cara, el cuello, el tórax (fig. 669-7), los hombros, la parte superior de la espalda, los brazos y, más raramente, en el cuero cabelludo. El inicio tiene lugar unas 2 semanas después de comenzar el tratamiento con esteroides. Las lesiones son pequeñas pápulas eritematosas o pústulas que pueden ser profusas y que se encuentran en el mismo estadio de desarrollo. Pueden aparecer comedones, pero es raro que haya lesiones nódulo-quísticas o cicatrices. A veces existe prurito. Aunque el acné esteroideo es relativamente refractario si se mantiene la medicación, la erupción responde al uso de tretinoína y gel de peróxido de benzoílo.

Otros **fármacos** que provocan **lesiones acneiformes** en individuos vulnerables son la isoniazida, la fenitoína, el fenobarbital, la trimetadiona, el carbonato de litio, los andrógenos (esteroides anabolizantes) y la vitamina B_{12}.

ACNÉ POR HALÓGENOS

La administración de fármacos que contienen yoduro y bromuro o, más raramente, la ingestión de grandes cantidades de productos con vitaminas y minerales o «alimentos sanos» con yodo, como el kelp, pueden inducir un acné por halógenos. Estas lesiones son a menudo muy inflamatorias. La suspensión del producto desencadenante y los preparados tópicos adecuados suelen conseguir buenas respuestas terapéuticas.

CLORACNÉ

El cloracné es consecuencia de un contacto externo, una inhalación o una ingestión de hidrocarburos aromáticos halogenados, como bifenilos polihalogenados, naftalenos polihalogenados y dioxinas. Las lesiones son fundamentalmente comedonianas. Es poco frecuente que aparezcan lesiones inflamatorias, aunque pueden surgir pápulas, pústulas, nódulos y quistes. La curación deja cicatrices atróficas o hipertróficas. La cara, la zona retroauricular, el cuello, las axilas, los genitales y el tórax son las zonas afectadas con mayor frecuencia. La nariz suele estar respetada. En los casos de exposición intensa hay hallazgos asociados tales como hepatitis, síntesis de porfirinas, formación de ampollas en la piel expuesta al sol, hiperpigmentación, hipertricosis e hiperhidrosis palmoplantar. El tratamiento con retinoides tópicos u orales puede resultar eficaz; el peróxido de benzoílo y los antibióticos suelen ser ineficaces.

ACNÉ NEONATAL

Aproximadamente el 20% de los neonatos normales presenta acné en el primer mes de vida. En las mejillas y la frente predominan pápulas y pústulas inflamatorias (fig. 669-8); no hay comedones. La causa del acné neonatal es desconocida, pero se ha atribuido a una reacción inflamatoria a especies de *Pityrosporum* en lugar de ser un acné verdadero; por tanto, se ha propuesto el término pustulosis cefálica neonatal. Otras teorías son

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

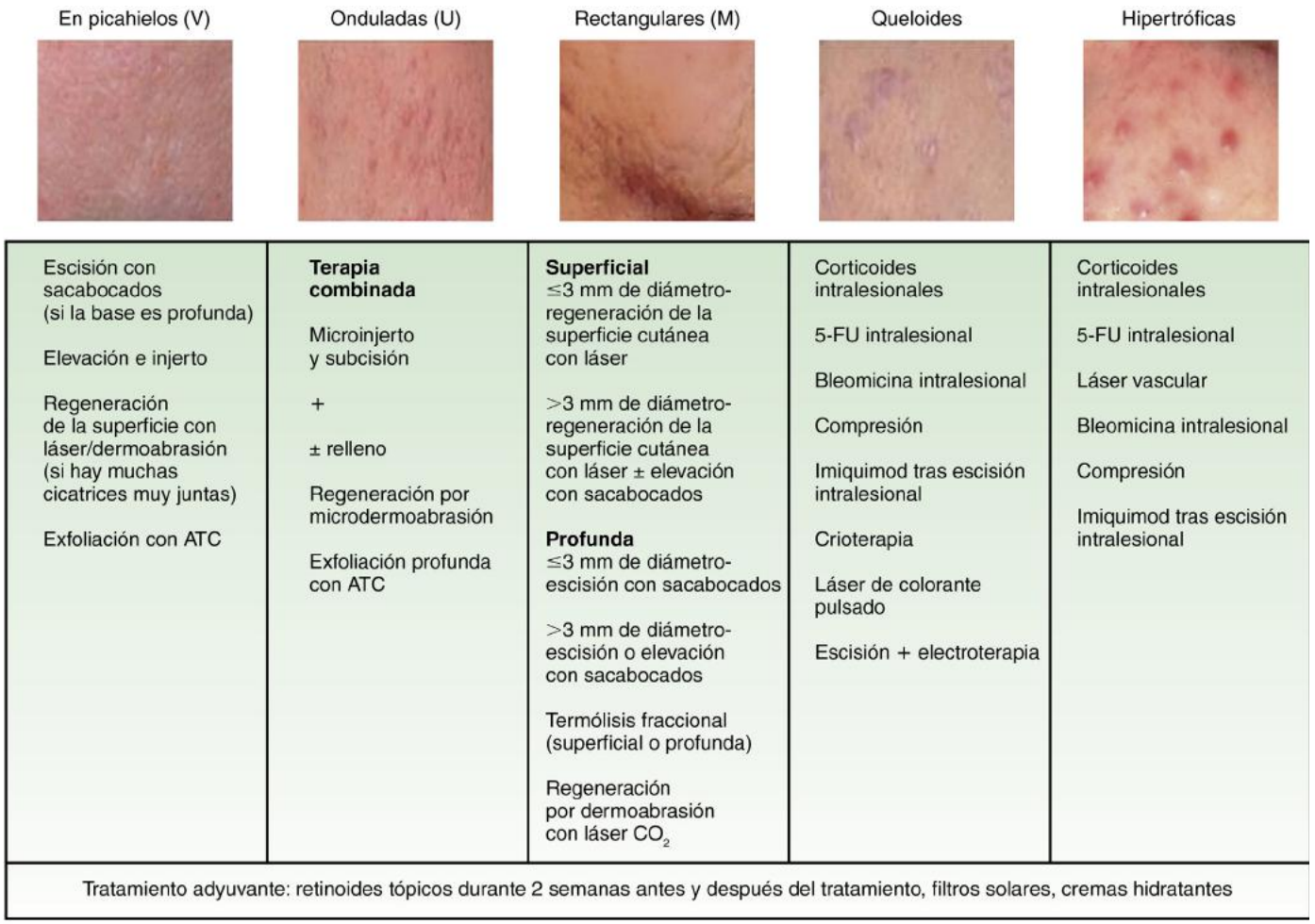

Figura 669-6 Opciones terapéuticas para la cicatrices por acné. ATC, ácido tricloroacético, CO_2, dióxido de carbono; FU, fluorouracilo. *(De Thiboutot D, Gollnick H; Global Alliance to Improve Acne y cols.: New insights into the management of acne: an update from the global alliance to improve outcomes in acne,* J Am Acad Dermatol *60:S1–S50, 2009.)*

Figura 669-7 Erupción papulosa monomorfa del acné por esteroides.

Figura 669-8 Acné comedoniano en un neonato.

la transferencia placentaria de andrógenos maternos, unas glándulas suprarrenales neonatales hiperactivas y una respuesta hipersensible del órgano diana a las hormonas andrógenas. La erupción involuciona espontáneamente a lo largo de varios meses. El **tratamiento** no suele ser necesario. Si se desea, las lesiones se pueden tratar con antimicóticos tópicos y/o peróxido de benzoílo.

ACNÉ DEL LACTANTE

El acné del lactante suele aparecer tras el primer año de vida y es más habitual en los niños que en las niñas. Las lesiones son más numerosas, pleomorfas, graves y persistentes que las del acné neonatal (fig. 669-9). En la cara predominan los comedones abiertos y cerrados. Con frecuencia aparecen pápulas y pústulas, pero sólo en ocasiones se encuentran lesiones nódulo-quísticas.

booksmedicos.org

Figura 669-9 Acné inflamatorio del lactante.

En el 10-15% de los casos se aprecian cicatrices punteadas. El curso puede ser relativamente breve o las lesiones persisten durante muchos meses o años, aunque suelen desaparecer a la edad de 4 años. El uso de peróxido de benzoílo y tretinoína tópica suele aclarar la erupción en unas semanas. En ocasiones puede precisarse la utilización de eritromicina oral. Un niño con acné refractario justifica la búsqueda de una fuente de andrógenos, como un tumor virilizante o una hiperplasia suprarrenal congénita.

ACNÉ TROPICAL

Una forma grave de acné aparece en los climas tropicales y se cree debida al intenso calor y la humedad. La hidratación del orificio del conducto pilosebáceo incrementa el bloqueo del conducto. Los afectados tienden a tener antecedentes de acné en la adolescencia que estaba quiescente en el momento de la erupción. Las lesiones suelen aparecer en toda la espalda, el tórax, los glúteos y los muslos y predominan las pápulas supurativas y los nódulos. Se puede complicar con una infección secundaria por *S. aureus*. La erupción es refractaria al tratamiento si no se elimina el factor ambiental.

ACNÉ CONGLOBATA

El acné conglobata es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva que afecta principalmente a varones, es más frecuente en la raza blanca que en la negra y empieza durante la adolescencia. Los pacientes tienen antecedentes de acné vulgar. La lesión esencial es el nódulo, aunque a menudo existe una mezcla de comedones con numerosas pápulas, pústulas, nódulos, quistes, abscesos y disección subcutánea con formación de fístulas con varios conductos. Es característica la aparición de cicatrices graves. La cara está relativamente respetada, pero se ven afectados la espalda y el tórax, los glúteos, el abdomen, los brazos y los muslos. El proceso inflamatorio se puede acompañar de síntomas constitucionales y anemia. En los cultivos de las lesiones se aprecian con frecuencia estafilococos coagulasa-positivos y estreptococos β-hemolíticos, si bien no parecen intervenir en la etiopatogenia. El acné conglobata aparece a veces asociado a hidrosadenitis supurativa y celulitis disecante del cuero cabelludo (como la tríada de oclusión folicular) y se puede complicar por una artritis erosiva y una espondiloartritis anquilosante. Los estudios endocrinológicos no aportan ningún dato. El tratamiento habitual del acné suele ser ineficaz. Puede precisarse un tratamiento sistémico con corticoides para suprimir la intensa actividad inflamatoria. El tratamiento más eficaz es la isotretinoína, pero en algunos pacientes provoca un empeoramiento después de su inicio.

ACNÉ FULMINANTE (ACNÉ ULCEROSO FEBRIL AGUDO)

El acné fulminante se caracteriza por el inicio súbito de lesiones acneiformes ulceradas, extensas, inflamatorias y dolorosas en la espalda y el tórax de varones adolescentes. Lo que es característico es la tendencia de los grandes nódulos a formar placas ulceradas, costrosas, exudativas y necróticas. Las lesiones suelen respetar la cara y curan dejando cicatriz. En la mayoría de los pacientes existen antecedentes de acné papulopustuloso leve o nodular. Es frecuente que se acompañe de síntomas y signos constitucionales, entre ellos fiebre, debilidad, artralgias, mialgias, pérdida de peso y leucocitosis. Los hemocultivos son estériles. A veces aparecen lesiones pretibiales de **eritema nodoso.** En la clavícula, el esternón y las placas epifisarias de crecimiento pueden surgir **lesiones osteolíticas;** los huesos afectados presentan un aspecto normal, una ligera esclerosis o un engrosamiento cuando curan. En caso de mialgias, artralgias y fiebre se pueden utilizar salicilatos. En primer lugar se administran corticoides (1 mg/kg de prednisona). Una semana después se añade isotretinoína (0,5-1 mg/kg). La dapsona puede ser eficaz cuando no se puede emplear isotretinoína. La dosis de corticoides se va disminuyendo a lo largo de 6 semanas aproximadamente. A no ser que existan datos de infección secundaria, no está indicada la utilización de antibióticos. Si se compara con el acné conglobata, el acné fulminante se presenta en pacientes más jóvenes, tiene un inicio más súbito, se asocia más a menudo a síntomas constitucionales y lesiones ulcerocostrosas y no se acompaña de comedones ni afecta a la cara tan a menudo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **670**

Tumores cutáneos

Kari L. Martin

Véanse también los capítulos 506.2 y 596.

QUISTE EPIDÉRMICO DE INCLUSIÓN (QUISTE EPIDERMOIDE)

Los quistes epidermoides son los nódulos más frecuentemente observados en los niños. Este quiste es un nódulo bien delimitado, cupuliforme, firme, que se mueve libremente y tiene el color de la piel (v. fig. 670-1), que presenta a menudo una depresión o un punto central que corresponde a un poro dilatado y taponado de un folículo pilosebáceo. Los quistes epidérmicos aparecen con mayor frecuencia en la cara, el cuello, el tórax y la zona superior de la espalda y pueden inflamarse de forma periódica e infectarse secundariamente, en especial cuando se asocian a acné vulgar. La pared del quiste se puede romper e inducir una reacción inflamatoria en la dermis. Dicha pared deriva del infundíbulo folicular. La cavidad está rellena de un material queratinizado con una consistencia caseosa. Los quistes epidérmicos surgen por la oclusión de los folículos pilosebáceos, la implantación de células epidérmicas en la dermis como consecuencia de una lesión que penetra en la epidermis o de restos de células epidérmicas. En el síndrome de Gardner y el síndrome del carcinoma basocelular nevoide se aprecian múltiples quistes epidérmicos. Está indicada la extirpación del quiste con toda la pared y su contenido, sobre

Figura 670-1 Quiste del color de la piel en la región frontal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Azoulay L, Oraichi D, Berard A: Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study, *Br J Dermatol* 157:1240-1248, 2007.

Bernier V, Weill FX, Hirigoyen V, et al: Skin colonization by *Malassezia* species in neonates: a prospective study and relationship with neonatal cephalic pustulosis, *Arch Dermatol* 138:215-218, 2002.

Blasiak RC, Starney BS, Burkhart CN, et al: High-dose isotretinoin treatment and the rate of retrial, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris, *JAMA Dermatol* 149:1392-1398, 2013.

Dawson AL, Dellavalle R: Acne vulgaris, *BMJ* 346:f2634, 2013.

Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al: Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of acne, *Pediatrics* 131(Suppl 3):S163-S186, 2013.

Krakowski AC, Stendardo S, Eichenfield LF: Practical considerations in acne treatment and the clinical impact of topical combination therapy, *Pediatr Dermatol* 25:S1-S14, 2008.

Magin P, Sullivan J: Suicide attempts in people taking isotretinoin for acne, *BMJ* 341:c5866, 2010.

Neudorfer M, Goldshtein I, Shamai-Lubovitz O, et al: Ocular adverse effects of systemic treatment with isotretinoin, *Arch Dermatol* 148:803-808, 2012.

Purdy S, de Berker D: Acne, *BMJ* 333:949-953, 2006.

The Medical Letter: Adapalene-benzoyl peroxide (Epiduo) for acne, *Med Lett Drugs Ther* 51:31-32, 2009.

The Medical Letter: Clindamycin-tretinoin (Veltin gel) for acne, *Med Lett Drugs Ther* 52:102-103, 2010.

The Medical Letter: Absorica for acne, *Med Lett Drugs Ther* 55:8, 2013.

Thiboutot D, Gollnick H, Global Alliance to Improve Acne, et al: New insights into the management of acne: an update from the global alliance to improve outcomes in acne, *J Am Acad Dermatol* 60:S1-S50, 2009.

Williams HC, Dellavalle RP, Garner S: Acne vulgaris, *Lancet* 379:361-370, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

todo cuando el quiste se infecta de forma recurrente. Un quiste fluctuante e infectado se debe tratar con antibióticos o corticoides intralesionales. Cuando se resuelve la inflamación el quiste se extirpa.

MILIO

El milio es un quiste subepidérmico de queratina, perlado, blanco o amarillento, firme y de 1-2 mm de diámetro. Los milios que aparecen en los recién nacidos se explican en el capítulo 647. Los milios secundarios aparecen asociados a enfermedades ampollosas subepidérmicas, tras dermoabrasión u otras lesiones cutáneas. Consisten en quistes de retención producidos por la hiperproliferación de un epitelio lesionado e histológicamente son indistinguibles de los milios primarios. Los que surgen después de ampollas suelen derivar de los conductos de las glándulas sudoríparas ecrinas, aunque también pueden hacerlo del folículo piloso, el conducto sebáceo o la epidermis. Sólo se diferencian de un quiste epidermoide por su menor tamaño y su localización superficial.

FIBROFOLICULOMA

Estas lesiones suelen aparecer en la adolescencia tardía o en adultos jóvenes, y se caracterizan por múltiples pápulas cupuliformes de color blanco en la nariz, las mejillas y el cuello, y a veces en el tronco o las orejas (fig. 670-2). Se asocian al síndrome canceroso familiar de Birt-Hogg-Dubé, un trastorno autosómico dominante secundario a una mutación en el gen de la foliculina *(FLCN)*. Se asocia a quistes pulmonares, neumotórax, carcinoma de células renales y otros tumores benignos o malignos.

QUISTE PILAR (QUISTE TRIQUILÉMICO)

El quiste pilar puede ser clínicamente indistinguible de los quistes epidermoides. Consiste en un nódulo liso, firme, móvil y predomina en el cuero cabelludo (fig. 670-3). En ocasiones aparece en la cara, el cuello o el tronco. Estos quistes se pueden inflamar y, a veces, supuran y se ulceran. La pared del quiste está compuesta de células epiteliales con uniones intercelulares poco claras. La capa de células periféricas de la pared está dispuesta en empalizada, un dato que no se ve en los quistes epidérmicos. No se aprecia capa granulosa. La cavidad quística contiene un material queratinizado eosinófilo homogéneo y en el 25% de los casos se observa calcificación. La tendencia a presentar quistes pilares se hereda de un modo autosómico dominante. Suele existir más de un quiste en el mismo paciente. En el síndrome de Gardner suelen aparecer numerosos quistes pilares o epidermoides, tumores desmoides, fibromas, lipomas y osteomas asociados a poliposis o adenocarcinoma de colon. Los quistes pilares se pueden separar fácilmente de la dermis.

PILOMATRICOMA

Es el segundo tipo de nódulo observado con mayor frecuencia en los niños. El pilomatricoma es un tumor benigno que aparece como un nódulo dérmico profundo o subcutáneo, firme, solitario, de 3 mm a 30 mm y localizado en la cabeza, el cuello y las extremidades superiores. La epidermis suprayacente suele ser normal. El tumor puede localizarse más superficialmente, lo que confiere a la piel suprayacente una coloración azul-rojiza (fig. 670-4). Se pueden encontrar pilomatricomas múltiples en los pacientes con distrofia miotónica, síndrome de Gardner, síndrome de Rubinstein-Taybi y síndrome de Turner. En general, los pilomatricomas no son hereditarios. En el estudio histológico se aprecian islotes de células epiteliales de formas irregulares e incluidas en un estroma celular. En el 75% de los tumores se encuentran depósitos de calcio. Los pilomatricomas son consecuencia de mutaciones en la betacatenina.

TRICOEPITELIOMA

El tricoepitelioma es una pápula lisa, redondeada, firme, del color de la piel normal y de 2-8 mm que deriva de folículos pilosos inmaduros. Los tricoepiteliomas suelen aparecer como lesiones únicas en la cara durante la infancia o al inicio de la vida adulta. Los tricoepiteliomas múltiples se heredan como un rasgo autosómico dominante (tipo 1, gen *CYLD;* tipo 2, gen *9p21* actualmente sin identificar), aparecen en la infancia o la pubertad y gradualmente surgen nuevas lesiones en los pliegues nasofaciales, la nariz, la frente y el labio superior y, en ocasiones, el cuero cabelludo, el cuello y la zona superior del tronco. Al microscopio, estos tumores benignos se caracterizan por quistes queratinizados compuestos por un centro completamente queratinizado rodeado de células basófilas que adoptan un patrón adenoideo. El tratamiento tópico con imiquimod puede resultar eficaz. La única alternativa terapéutica es su extirpación quirúrgica.

QUISTES ERUPTIVOS DEL VELLO

Los quistes eruptivos del vello son pápulas de 1 a 3 mm, asintomáticas, foliculares, del color de la piel normal, blandas y situadas en el tórax (fig. 670-5). Pueden hacerse costrosas o umbilicadas. Los folículos pilosos

Figura 670-3 Quiste pilar en la región anterior del cuero cabelludo.

Figura 670-2 Múltiples pápulas blanquecinas cupuliformes en la nariz y las mejillas de un portador de la mutación *FLCN* de 31 años. *(De Menko FH, van Steensel MAM, Giraud S y cols.: Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management.* Lancet *10:1199–1206, 2009, fig. 1.)*

Figura 670-4 **Pilomatricoma.** Tumor firme con coloración azulada de la piel suprayacente.

booksmedicos.org

Figura 670-5 **Quistes eruptivos del vello.** Pápulas múltiples en el tórax.

Figura 670-7 **Dermatofibroma.** Variante nodular rojizo-marronácea.

Figura 670-6 **Siringomas.** Pápulas amarillas múltiples próximas al ojo.

de vello anómalo se ocluyen en el infundíbulo, lo que origina una retención del pelo y una dilatación quística de la zona proximal del folículo. La mayoría de los casos son crónicos, pero se ha descrito su remisión espontánea.

ESTEATOCISTOMA MÚLTIPLE

El esteatocistoma múltiple es una enfermedad autosómica dominante (gen *KRT17*) que se suele iniciar en la adolescencia o al comienzo de la vida adulta en forma de numerosos quistes blandos o firmes que están adheridos a la piel subyacente y que oscilan de 3 mm a 3 cm de diámetro. Cuando se puncionan drenan un material oleoso o caseoso. Las localizaciones predilectas son la región esternal, las axilas, los brazos y el escroto. La pared del quiste tiene numerosos pliegues y en el lado de la luz hay una capa córnea eosinófila, gruesa y homogénea, y carece de capa granulosa. En la pared del quiste se aprecian lóbulos de glándulas sebáceas aplanados, y en la cavidad quística existe lanugo.

SIRINGOMA

Los siringomas son tumores benignos que consisten en pápulas blandas, pequeñas, del color de la piel normal o marrón-amarillentas y aparecen en la cara, en especial en la zona periorbitaria (fig. 670-6). Otras localizaciones frecuentes son las axilas, la región umbilical y el pubis. A menudo aparecen durante la pubertad y son más habituales en las mujeres. Los siringomas eruptivos aparecen en brotes en la zona anterior del tronco durante la infancia o la adolescencia. Un siringoma deriva de la zona intraepitelial del conducto de la glándula sudorípara. Sólo tienen importancia estética. Las lesiones escasas se pueden extirpar, pero a menudo son demasiado numerosas para poder llevarlo a cabo.

FIBROMA DIGITAL INFANTIL

El fibroma digital infantil es un nódulo firme, liso y eritematoso o del color de la piel localizado en el dorso o la superficie lateral de la falange distal del dedo de la mano o el pie. Más del 80% de estos tumores aparecen en la lactancia. Pueden existir al nacer. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y aparecen como tumores «que se besan» en dedos opuestos. En general, son asintomáticas, pero pueden provocar deformidades en flexión en los dedos. Clínicamente, las lesiones son semejantes a fibromas, leiomiomas, angiofibromas, fibroqueratoma digital adquirido, dedo accesorio o quistes mucosos. El diagnóstico se confirma al encontrar numerosos fibroblastos fusiformes que contienen pequeños cuerpos de inclusión citoplásmicos densos, redondos y eosinófilos compuestos por microfilamentos de actina. En torno al 75% de los pacientes presenta recurrencias locales después de la extirpación simple. Dado que el tumor no metastatiza y puede remitir espontáneamente en 2-3 años, se recomienda adoptar una actitud expectante. Cuando hay alteraciones funcionales o deformidades en flexión del dedo se debe extirpar el tumor.

DERMATOFIBROMA (HISTIOCITOMA)

El dermatofibroma es un tumor dérmico benigno pedunculado, nodular (fig. 670-7) o plano y que suele ser bien delimitado y firme, aunque a veces es blando a la palpación. La piel suprayacente habitualmente está hiperpigmentada, puede ser brillante o queratósica y presenta una hendidura cuando se aprieta el tumor. Los dermatofibromas tienen un tamaño que oscila entre 0,5 mm y 10 mm, aparecen con mayor frecuencia en las extremidades y suelen ser asintomáticos, aunque pueden ser pruriginosos. Están compuestos de fibroblastos, colágeno joven y maduro, capilares e histiocitos en diferentes proporciones, formando un nódulo en la dermis de bordes mal definidos. La etiología es desconocida, pero los traumatismos, como la picadura de un insecto o la foliculitis, parecen inducir una fibroplasia reactiva. El diagnóstico diferencial engloba los quistes epidérmicos, el xantogranuloma juvenil, las cicatrices hipertróficas y el neurofibroma. Los dermatofibromas se pueden extirpar o no tratar de acuerdo con las preferencias del paciente. En general, persisten de forma indefinida.

XANTOGRANULOMA JUVENIL

El xantogranuloma juvenil consiste en una pápula o un nódulo (fig. 670-8) firme, cupuliforme, amarillento, rosado o anaranjado y de tamaño variable, entre unos 5 mm y 4 cm. La media de edad de aparición

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 670-8 Xantogranuloma juvenil. Pápula naranja solitaria.

es a los 2 años. Estos nódulos son 10 veces más frecuentes en la raza blanca que en la negra. Las localizaciones más habituales son el cuero cabelludo, la cara y la zona superior del tronco; pueden aparecer lesiones numerosas o aisladas. En la mucosa oral surgen lesiones nodulares. En el estudio histológico, la lesión madura se caracteriza por un infiltrado dérmico de histiocitos cargados de lípidos, mezclados con células inflamatorias y células gigantes de Touton. Las lesiones son clínicamente similares a la urticaria pigmentosa papulonodular, los dermatofibromas y los xantomas de la hiperlipoproteinemia, pero se diferencian de todos ellos por los hallazgos histológicos.

Los lactantes afectados están casi siempre sanos y los valores sanguíneos de los lípidos no están elevados. En el 20% de los niños con xantogranulomas juveniles se observan manchas café con leche. A veces hay infiltrados xantogranulomatosos en los tejidos oculares. Este proceso puede conducir a la formación de glaucoma, hipema, uveítis, heterocromía del iris, iritis o proptosis aguda. Debe preocupar la posibilidad de afectación intraocular cuando aparecen a una edad inferior a 2 años, hay lesiones múltiples o la localización es periocular. Parece haber una asociación entre el xantogranuloma juvenil, la neurofibromatosis y la leucemia en la infancia, más a menudo con la leucemia mielocítica crónica juvenil. No es preciso extirpar estas lesiones benignas de xantogranuloma juvenil dado que la mayoría remite de forma espontánea en los primeros años de vida. Puede apreciarse pigmentación residual y atrofia.

LIPOMA

Los lipomas son acumulaciones benignas de tejido graso en el tronco, el cuello o las zonas proximales de las extremidades. Se trata de masas subcutáneas blandas, compresibles y lobuladas. En el síndrome de Gardner surgen lesiones múltiples. A veces se complican con atrofia, calcificación, licuefacción o cambios xantomatosos. Un lipoma consta de células grasas normales rodeadas por una delgada cápsula de tejido conjuntivo. Representan un defecto estético que se puede extirpar. Los lipomas múltiples, que son idénticos a los que aparecen de forma aislada, se heredan de forma autosómica dominante y aparecen en torno a la tercera década de vida en los pacientes con lipomatosis múltiple familiar. Los lipomas pueden ser intraabdominales, intramusculares o subcutáneos. La lipomatosis congénita se manifiesta en los primeros meses de vida como grandes masas grasas subcutáneas en el tórax, que se extienden hasta el músculo esquelético. La lipomatosis congénita también constituye una manifestación del síndrome de Proteus (sobrecrecimiento/hiperplasia cutánea, tejido conjuntivo, mutación en *AKT1*). Los angiolipomas se manifiestan en forma de numerosos nódulos subcutáneos dolorosos en los brazos y el tronco.

El **síndrome CLOVES** (sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos y escoliosis/anomalías esqueléticas vertebrales) suele ser un trastorno esporádico con una masa lipomatosa asimétrica en el tronco presente en el momento de nacer. Otros rasgos consisten en macrodactilia, malformaciones vasculares (flujo bajo), nevo epidérmico lineal y anomalías renales. El diagnóstico diferencial abarca los síndromes de Proteus, Klippel-Trenaunay y Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

EPITELIOMA BASOCELULAR (CARCINOMA BASOCELULAR)

El carcinoma basocelular es raro en los niños sin factores predisponentes, tales como el síndrome del carcinoma basocelular nevoide, el xeroderma pigmentario, el nevo sebáceo de Jadassohn, la toma de arsénico o la exposición a radiaciones. Las lesiones son pápulas rosadas, perladas, telangiectásicas y lisas que van creciendo con lentitud y pueden sangrar o ulcerarse. Las localizaciones habituales son la cara, el cuero cabelludo y la parte superior de la espalda. El diagnóstico diferencial comprende el granuloma piógeno, el nevo melanocítico, los quistes de inclusión epidérmicos, los comedones cerrados, los dermatofibromas y los tumores de anejos. Dependiendo de la localización y las enfermedades asociadas, se puede realizar electrocoagulación y curetaje o extirpación simple del carcinoma basocelular con buenas tasas de curación. Cuando el tumor es recurrente, >2 cm de diámetro, se localiza en sitios anatómicos problemáticos, como la zona centrofacial o las orejas, o es de un tipo histológico agresivo, el tratamiento más apropiado consiste en la cirugía de Mohs con control microscópico.

SÍNDROME DEL CARCINOMA BASOCELULAR NEVOIDE (SÍNDROME DEL NEVO BASOCELULAR, SÍNDROME DE GORLIN)

El síndrome del carcinoma basocelular nevoide es un trastorno autosómico dominante debido a mutaciones en los genes *PTCH1* y *PTCH2* («parcheados»). Estos genes supresores tumorales forman parte de la vía de señalización del hedgehog y son importantes para determinar los patrones embrionarios y el destino de las células de numerosas estructuras del embrión en desarrollo. La mutación de los genes parcheados humanos provoca una alteración de la regulación de numerosos genes que intervienen en la organogenia y la carcinogenia. Por tanto, este síndrome incluye un amplio espectro de defectos que afectan a la piel, los ojos, el sistema nervioso central, el sistema endocrino y los huesos. Las características predominantes son la aparición precoz de carcinomas basocelulares y quistes mandibulares. Aproximadamente el 20% de los que presentan un carcinoma basocelular antes de los 19 años padece este síndrome. Los carcinomas basocelulares surgen entre la pubertad y los 35 años, aparecen en brotes de tumores de tamaño, color y número variables, que son difíciles de distinguir de otras lesiones cutáneas. Entre las localizaciones preferidas figuran la piel periorbitaria, la nariz, las zonas malares y el labio superior, pero también se observan en el tronco y las extremidades y no están limitadas a las zonas expuestas al sol. Pueden ulcerarse, sangrar, formar costras y producir invasión local. Entre los hallazgos cutáneos asociados cabe citar quistes de milio, quistes epidérmicos, lesiones pigmentadas, hirsutismo y depresiones palmoplantares.

La cara de los pacientes con este síndrome se caracteriza por un abombamiento temporoparietal y crestas supraorbitarias prominentes, una raíz nasal ancha, hipertelorismo o distopia de las comisuras y prognatismo. En la mayoría de los pacientes aparecen quistes queratinizados (queratoquistes odontogénicos) en el maxilar y la mandíbula. Tienen un tamaño que oscila entre pocos milímetros y varios centímetros, y pueden originar un desarrollo anómalo de los dientes y ocasionar dolor, inflamación de la mandíbula, deformidad facial, erosión ósea, fracturas espontáneas y fístulas supurantes. En el 60% de los casos hay defectos óseos, tales como desarrollo anómalo de las costillas, espina bífida, cifoescoliosis y braquimetacarpalismo; entre las anomalías oculares figuran cataratas, glaucoma, coloboma, estrabismo y ceguera en el 25% de las ocasiones. Algunos varones tienen hipogonadismo, con testículos ausentes o no descendidos. También se han descrito malformaciones renales. Algunas manifestaciones neurológicas consisten en calcificaciones de la hoz cerebral, convulsiones, retraso mental, agenesia parcial del cuerpo calloso, hidrocefalia y sordera nerviosa. La incidencia de meduloblastoma, ameloblastoma de la cavidad oral, fibrosarcoma de la mandíbula, teratoma, cistoadenoma, fibroma cardíaco, fibroma ovárico y rabdomioma de inicio en la vida fetal es más elevada en pacientes con síndrome del carcinoma basocelular nevoide.

booksmedicos.org

El **tratamiento** de estos pacientes precisa la colaboración de varios especialistas según los diferentes problemas clínicos. Los carcinomas basocelulares no se deben tratar con radioterapia. La mayoría de los carcinomas basocelulares presenta un curso clínico benigno y a veces es imposible extirparlos todos. Aquéllos con un patrón de crecimiento agresivo y los localizados en la zona centrofacial se tienen que extirpar precozmente. El tratamiento incluye cirugía, cirugía de Mohs con control microscópico, ablación por láser, crioterapia, terapia fotodinámica, imiquimod tópico al 5% y retinoides orales (0,5-1 mg/kg/día). El vismodegib, que inhibe a la proteína alisada en la vía hedgehog, es una terapia dirigida disponible en el caso de carcinomas basoceculares irresecables. Está indicado el consejo genético.

SÍNDROME DEL NEUROMA MUCOSO (NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO IIB)

El síndrome del neuroma mucoso es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por un hábito asténico o marfanoide con escoliosis, tórax en embudo, pie cavo e hipotonía muscular. Este síndrome se debe a mutaciones del dominio de la tirosina cinasa del gen *RET*. Los pacientes tienen labios gruesos y prognatismo de las partes blandas, que hacen que se parezca a la acromegalia. Los neuromas mucosos o neurofibromas múltiples aparecen como nódulos pedunculados o sésiles rosados en el tercio anterior de la lengua, las comisuras de los labios y la mucosa bucal y la conjuntiva palpebral. Otros hallazgos frecuentes consisten en diversos defectos oftalmológicos y ganglioneuromatosis intestinal con diarrea recurrente. En estos pacientes se observa una alta incidencia de carcinoma medular de tiroides que se asocia a concentraciones elevadas de calcitonina, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. Es necesario realizar pruebas de cribado periódicas para descartar la presencia de tumores malignos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Figura 671-1 **A,** Erupción periorificial. **B,** Erupción en el área del pañal. Los hallazgos cutáneos son típicos de la deficiencia de zinc, en este caso debida a bajos niveles de zinc en la leche materna. *(De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB:* Textbook of neonatal dermatology, *Filadelfia, 2001, WB Saunders, fig. 14-14.)*

Capítulo **671**

Dermatosis nutricionales

Joel C. Joyce

ACRODERMATITIS ENTEROPÁTICA

La acrodermatitis enteropática es una enfermedad autosómica recesiva rara secundaria a la incapacidad de absorber cantidades suficientes de zinc de la dieta. El defecto genético se encuentra en el gen del transportador específico de zinc intestinal, *SLC39A4*. Los signos y síntomas iniciales suelen aparecer durante los primeros meses de vida, a menudo cuando se pasa de la lactancia materna a la leche de vaca. La erupción cutánea consiste en lesiones vesiculoampollosas, eczematosas, secas, descamativas o psoriasiformes de distribución simétrica en las zonas perioral, acras y perineal (fig. 671-1), así como en las mejillas, las rodillas y los codos (fig. 671-2). El pelo a menudo tiene una tonalidad rojiza peculiar y es habitual la alopecia de intensidad variable. Entre las manifestaciones oculares cabe citar fotofobia, conjuntivitis, blefaritis y distrofia corneal detectable en el examen con lámpara de hendidura. Algunas manifestaciones asociadas son diarrea crónica, estomatitis, glositis, paroniquia, distrofia ungueal, retraso del crecimiento, irritabilidad, retraso en la cicatrización de las heridas, infecciones bacterianas intercurrentes y sobreinfección por *Candida albicans*. Está alterada la función de los linfocitos y la eliminación de los radicales libres. Sin tratamiento el curso es crónico e intermitente, pero lentamente progresivo. Cuando la enfermedad es leve, sólo resulta evidente un cierto retraso del crecimiento y el desarrollo.

El **diagnóstico** se realiza a partir del conjunto de hallazgos clínicos y la determinación de unas cifras plasmáticas bajas de zinc. Un valor sérico menor de 50 µg/dl es sugestivo, pero no diagnóstico, de acrodermatitis enteropática. Los valores de fosfatasa alcalina, una enzima dependiente del zinc, también pueden estar disminuidos. Los cambios histopatológicos de la piel no son específicos, e incluyen paraqueratosis y palidez de la zona superior de la epidermis. La variedad de las manifestaciones de este síndrome puede deberse al hecho de que el zinc interviene en numerosas vías metabólicas, entre ellas las del cobre, las proteínas, los ácidos grasos esenciales y las prostaglandinas. El zinc también se incorpora en numerosas metaloenzimas.

El **tratamiento** de elección consiste en compuestos orales de zinc. La reposición de los individuos con acrodermatitis enteropática se realiza con 3 mg/kg/día de zinc elemental en sulfato, acetato o gluconato de zinc diarios (es decir, 220 mg de sulfato de zinc contienen 50 mg de zinc elemental). El gluconato de zinc se asocia a menos riesgos de molestias digestivas. La concentración plasmática de zinc se debe monitorizar cada 3-6 meses para individualizar las dosis. El tratamiento hace desaparecer rápidamente las manifestaciones de la enfermedad. Un síndrome semejante a la acrodermatitis enteropática se ha observado en pacientes con un déficit de zinc secundario al tratamiento prolongado con nutrición parenteral sin suplementos de zinc o a síndromes de malabsorción crónica. Un exantema similar al de la acrodermatitis enteropática también se ha observado en lactantes alimentados con leche materna baja en zinc y en los que padecen la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, aciduria orgánica, acidemia metilmalónica, déficit de biotinidasa, déficit de ácidos grasos esenciales, malnutrición proteica grave (p. ej., kwashiorkor) y fibrosis quística. En los individuos con déficit de zinc adquirido debe reponerse este elemento con 0,5-1 mg/kg/día de zinc elemental, además de tratar la causa subyacente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alomari AI: Characteristics of a distinct syndrome that associates complex truncal overgrowth, vascular, and acral anomalies: a descriptive study of 18 cases of CLOVES syndrome, *Clin Dysmorphol* 18:1-7, 2009.

Berk DR, Bayliss SJ: Milia: a review and classification, *J Am Acad Dermatol* 59:1050-1063, 2008.

Efron PA, Chen MK, Glavin FL, et al: Pediatric basal cell carcinoma: case reports and literature review, *J Pediatr Surg* 43:2277-2280, 2008.

Geeraert P, Williams JS, Brownell I: Targeting the hedgehog pathway to treat basal cell carcinoma, *J Drugs Dermatol* 12(5):519-523, 2013.

Gorlin RJ: Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome, *Genet Med* 6:530-539, 2004.

Kurek KC, Luks VL, Ayturk UM, et al: Somatic mosaic activating mutations in PIK3CA cause CLOVES syndrome, *Am J Hum Genet* 90:1108-1115, 2012.

Laskin WB, Miettinen M, Fetsch JF: Infantile digital fibroma/fibromatosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 tumors from 57 patients with long-term follow-up, *Am J Surg Pathol* 33:1-13, 2009.

Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, et al: A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the proteus syndrome, *N Engl J Med* 365:611-618, 2011.

Lo Muzio L: Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome), *Orphanet J Rare Dis* 3:32, 2008.

Menko FH, van Steensel MAM, Giraud S, et al: Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management, *Lancet* 10:1199-1206, 2009.

Pires-Fraga MF, Mello D, Jorge D, et al: Congenital infiltrating lipomatosis, *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 62:e561-e564, 2009.

Price HN, Zaenglein AL: Diagnosis and management of benign lumps and bumps of childhood, *Curr Opin Pediatr* 19:420-424, 2007.

Raue F, Frank-Raue K: Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2: implications for clinical management, *Hormones (Athens)* 8:23-28, 2009.

Sapp JC, Turner JT, van de Kamp JM, et al: Newly delineated syndrome of congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE syndrome) in seven patients, *Am J Med Genet A* 143A:2944-2958, 2007.

Van der Geer S, Ostertag JU, Krekels GA: Treatment of basal cell carcinomas in patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23:308-313, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 671-2 **A,** Dermatitis por déficit de zinc con lesiones psoriasiformes en los tobillos. **B,** Lesiones similares en los codos.

DEFICIENCIA DE ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

La deficiencia de ácidos grasos esenciales ocasiona una dermatitis descamativa y generalizada, compuesta por placas engrosadas, eritematosas y descamativas. Los afectados pueden manifestar además fallo de medro, retraso del crecimiento, alopecia, trombocitopenia y cicatrización defectuosa de las heridas. Estas lesiones se han inducido experimentalmente en animales alimentados con una dieta sin grasas, y se han observado en pacientes con malabsorción grave crónica, como en el síndrome del intestino corto y en los que mantienen una dieta o una alimentación parenteral sin grasa. En el plasma existe un déficit de ácido linoleico (18:2 n-6) y ácido araquidónico (20:4 n-6) y un metabolito anormal, el ácido 5,8,11-eicosatrienoico (20:3 n-9). Las alteraciones en la proporción trieno:tetraeno son diagnósticas (cociente ácido araquidónico/ácido eicosatrienoico mayor de 0,4 o cociente ácido linoleico/ácido araquidónico mayor de 2,3). La capa córnea de la piel contiene grietas en el examen microscópico, la función de barrera de la piel está alterada y la pérdida de agua transepidérmica se encuentra incrementada. La aplicación tópica de ácido linoleico, que está presente en las semillas del girasol y los aceites de alazor, puede disminuir las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la piel. También puede considerarse una terapia oral o parenteral, o ambas. Se debe aportar una alimentación adecuada.

KWASHIORKOR

La carencia grave de proteínas y aminoácidos esenciales asociada a un consumo calórico adecuado produce kwashiorkor, en especial en el momento en que se pasa de la lactancia materna a una dieta basada en maíz, arroz (o leche de arroz) y judías (v. cap. 46). Los niños pueden ser alimentados con estas dietas restringidas por motivos culturales o por un diagnóstico erróneo por parte de los padres o de los médicos de posibles alergias alimentarias. El hallazgo cutáneo clásico es una descamación cutánea fina, rojo-marronácea y difusa (signo del esmalte descascarillado). En los casos graves se aprecian erosiones y fisuras lineales (fig. 671-3). Las uñas son delgadas y frágiles y el pelo es ralo, fino y despigmentado, a veces con una «imagen en bandera» que consiste en bandas alternantes claras y oscuras que reflejan períodos alternantes de nutrición adecuada e inadecuada. Las manifestaciones cutáneas se parecen mucho a las de la acrodermatitis enteropática; sin embargo, el edema de las extremidades y la cara («cara de luna») y un abdomen sobresaliente («panzudo») son características que se observan uniformemente en el kwashiorkor. Las concentraciones séricas de zinc son a menudo deficientes y, en algunos casos, las lesiones cutáneas del kwashiorkor curan más rápidamente cuando se aplica zinc de forma tópica.

Figura 671-3 Erosiones y descamación en el kwashiorkor.

FIBROSIS QUÍSTICA

Véase el capítulo 403.

Existe desnutrición proteicocalórica en el 5-10% de los pacientes con fibrosis quística. En los lactantes con fibrosis quística y desnutrición es raro el exantema, pero puede aparecer a la edad de 6 meses. Las lesiones iniciales son pápulas eritematosas descamativas que progresan a lo largo de 1-3 meses para formar placas descamativas extensas. El exantema es más pronunciado en torno a la boca y el periné y en las extremidades (inferiores > superiores). Puede haber alopecia, pero las mucosas y las uñas no están afectadas.

PELAGRA

Véase el capítulo 49.

La pelagra se manifiesta con edema, eritema y quemadura de la piel expuesta al sol de la cara, el cuello y las zonas dorsales de las manos, los antebrazos y los pies. Las lesiones de pelagra también pueden desencadenarse por quemaduras, presión, fricción e inflamación. La erupción de la cara suele tener una distribución en mariposa, y la dermatitis que rodea el

booksmedicos.org

cuello se ha denominado «collar de Casal». Aparecen ampollas y escamas y la piel se torna seca, rugosa, engrosada, agrietada e hiperpigmentada. Las infecciones cutáneas pueden ser inusualmente graves. La pelagra afecta a los individuos que tienen una ingestión o una absorción insuficiente de niacina o triptófano. La administración de isoniazida, 6-mercaptopurina o 5-fluorouracilo también ocasiona pelagra. La enfermedad de Hartnup (v. cap. 85), causada por una mutación en *SLC6A19* que codifica un transportador de aminoácidos neutros, es un trastorno autosómico recesivo infrecuente que debuta en la lactancia con un «síndrome similar a la pelagra» como resultado de una absorción deficiente de triptófano. Los pilares del tratamiento son los suplementos de nicotinamida y la evitación del sol.

ESCORBUTO (DÉFICIT DE VITAMINA C O ÁCIDO ASCÓRBICO)

Véase el capítulo 50.

El escorbuto cursa inicialmente con hiperqueratosis folicular y enrollamiento del pelo de los brazos, la espalda, los glúteos y las extremidades inferiores. Otros rasgos son eritema y hemorragia perifolicular, en especial en las piernas, así como grandes áreas de hemorragia, inflamación, encías eritematosas, estomatitis y hematomas subperiósticos. Los factores de riesgo más comunes son el alcoholismo, un bajo nivel socioeconómico y enfermedades psiquiátricas que conducen a una nutrición inadecuada. El mejor método para confirmar el diagnóstico clínico del escorbuto es el tratamiento con suplementos de vitamina C.

DÉFICIT DE VITAMINA A

Véase el capítulo 48.1.

El déficit de vitamina A se manifiesta inicialmente con una alteración de la adaptación de la visión a la oscuridad. Las anomalías cutáneas comprenden xerosis e hiperqueratosis e hiperplasia de la epidermis, sobre todo en torno a los folículos pilosos y las glándulas sebáceas. En los casos graves, la descamación es muy notoria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alvares M, Kao L, Mittal V, et al: Misdiagnosed food allergy resulting in severe malnutrition in an infant, *Pediatrics* 132(1):e229-e332, 2013.

Azevedo PM, Gavassone-Dias MF, Avelleira JC, et al: Acrodermatitis enteropathica in a full term breast-fed infant: case report and literature review, *Int J Dermatol* 47:1056-1057, 2008.

Gehrig KA, Dinulos JGH: Acrodermatitis due to nutritional deficiency, *Curr Opin Pediatr* 22:107-112, 2010.

Heath ML, Sidbury R: Cutaneous manifestations of nutritional deficiency? *Curr Opin Pediatr* 18:417-422, 2006.

Leger D: Scurvy: reemergence of nutritional deficiencies, *Can Fam Physician* 54:1403-1406, 2008.

Marcason W: Can cutaneous application of vegetable oil prevent an essential fatty acid deficiency, *J Am Diet Assoc* 107:1262, 2007.

Patel AB, Prabhu AS: Hartnup disease, *Indian J Dermatol* 53:31-32, 2008.

Sheu J, Huang JT: Erythematous scaly plaques and papules in a 9-month-old infant, *J Pediatr* 163:1222, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Trastornos de los huesos y las articulaciones

PARTE XXXII

Sección 1

Problemas ortopédicos

Capítulo 672

Crecimiento y desarrollo

Keith D. Baldwin, Lawrence Wells y John P. Dormans

Estadísticamente, la normalidad se define por el 95% de una población que entra dentro de dos desviaciones típicas de la media para una medida determinada. Estadísticamente normal no debe confundirse con ideal, ni para los padres ni para cualquier otra persona. La tabla 672-1 enumera los términos utilizados para describir algunas de las desviaciones de la normalidad. Las anomalías congénitas se pueden dividir en alteraciones de la formación y en alteraciones de la presentación o posturales. Las de la formación incluyen las anomalías producidas por malformaciones, displasia o alteraciones que no se resolverán de forma espontánea (v. cap. 108). Las alteraciones posturales engloban las deformaciones producidas por causas mecánicas, incluyendo las deformidades posicionales intrauterinas que generalmente se resuelven de forma espontánea con el paso del tiempo.

POSICIÓN INTRAÚTERO

La posición intraútero produce contracturas musculares y articulares transitorias, y afecta a la alineación torsional de los huesos largos, sobre todo de las extremidades inferiores. Los neonatos a término sanos presentan una contractura en flexión de las caderas y rodillas de 20-30 grados, que desaparece hacia los 4-6 meses de edad. La cadera del neonato está en rotación externa hasta los 80-90 grados y tiene la rotación interna limitada a aproximadamente 0-10 grados. La pierna presenta a menudo una rotación interna (torsión tibial interna). También puede estar distorsionada la cara, mientras que la columna y las extremidades superiores están menos afectadas por la posición intraútero. Por tanto, los efectos de esta posición son de origen fisiológico y se resuelven a los 3-4 meses de edad.

Tabla 672-1 Terminología para las desviaciones

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Congénita	Anomalía que está presente en el momento del nacimiento
Deformación	Estructura que se ha formado normalmente pero es obligada a cambiar de forma por la acción de fuerzas mecánicas
Deformidad	Parte del cuerpo con forma alterada respecto a la normalidad, fuera del rango normal
Del desarrollo	Desviación que se produce con el tiempo; podría no observarse o no estar presente en el momento del nacimiento
Disrupción	Cuando una estructura que se está desarrollando normalmente detiene su desarrollo o es destruida o eliminada
Displasia	Tejido que se ha formado anormalmente o incorrectamente
Malformación	Estructura que se ha formado de forma incorrecta; fallo de diferenciación o de desarrollo embrionario que da lugar a estructuras anormales o ausentes

CRECIMIENTO Y DESARROLLO

El conocimiento del crecimiento y el desarrollo ayuda a formular estrategias terapéuticas diseñadas para preservar o restaurar el potencial de crecimiento normal. El crecimiento no es algo constante y está sujeto a numerosas variables, incluyendo las genéticas, nutricionales, endocrinas, mecánicas y la edad fisiológica. El crecimiento también es distinto entre dos regiones anatómicas e incluso entre dos huesos de la misma región anatómica.

La formación del hueso u osificación tiene lugar de dos formas diferentes. En la **osificación endocondral,** las células mesenquimales experimentan condrogénesis para formar cartílago que madura para convertirse en hueso. La mayoría de los huesos del esqueleto axial y apendicular se forman de este modo. En la osificación **intramembranosa,** los osteoblastos se forman por diferenciación directa de las células mesenquimales en hueso. Los huesos planos del cráneo y la clavícula son ejemplos de este patrón de formación.

CENTROS DE OSIFICACIÓN

Al inicio del período fetal, los condrocitos en el tercio medio de la diáfisis de los huesos largos forman los centros **primarios** de crecimiento desde los cuales crecerá el hueso. Los centros de osificación **secundarios** aparecen en las condroepífisis, especialmente en el período posnatal. Dirigen la formación del hueso a lo largo del crecimiento, sobre todo el desarrollo de las articulaciones. Los centros de osificación que aparecen de forma constante en el nacimiento a término son los del fémur distal, la tibia proximal, el calcáneo y el astrágalo.

Localización anatómica: términos descriptivos

Los **huesos largos típicos se dividen en** fisis, epífisis, metáfisis, diáfisis y anillo pericóndrico (fig. 672-1). La fisis es el cartílago de crecimiento localizado en los extremos del hueso. La epífisis es generalmente un centro de osificación secundario que contribuye al desarrollo articular. La metáfisis es el hueso adyacente a la fisis en el lado opuesto a la articulación. La diáfisis es la parte central de los huesos largos. El anillo pericóndrico contribuye al crecimiento por aposición.

El cartílago articular también contribuye al crecimiento de la epífisis. El anillo pericóndrico que rodea a la fisis, así como el pericondrio en torno a la epífisis y el periostio que rodea a la metáfisis y diáfisis del hueso, contribuyen al crecimiento por aposición o circunferencial. Los

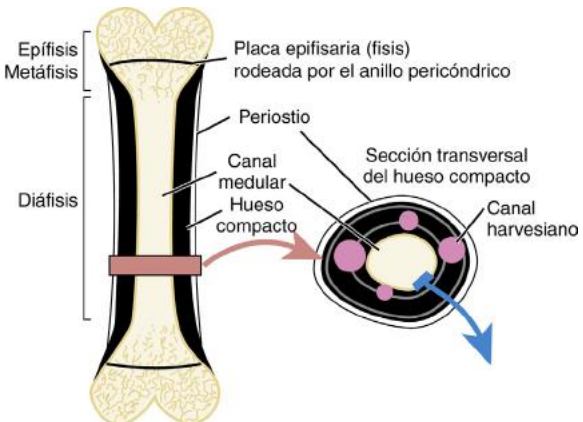

Figura 672-1 Diagrama que muestra las divisiones típicas de los huesos largos.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

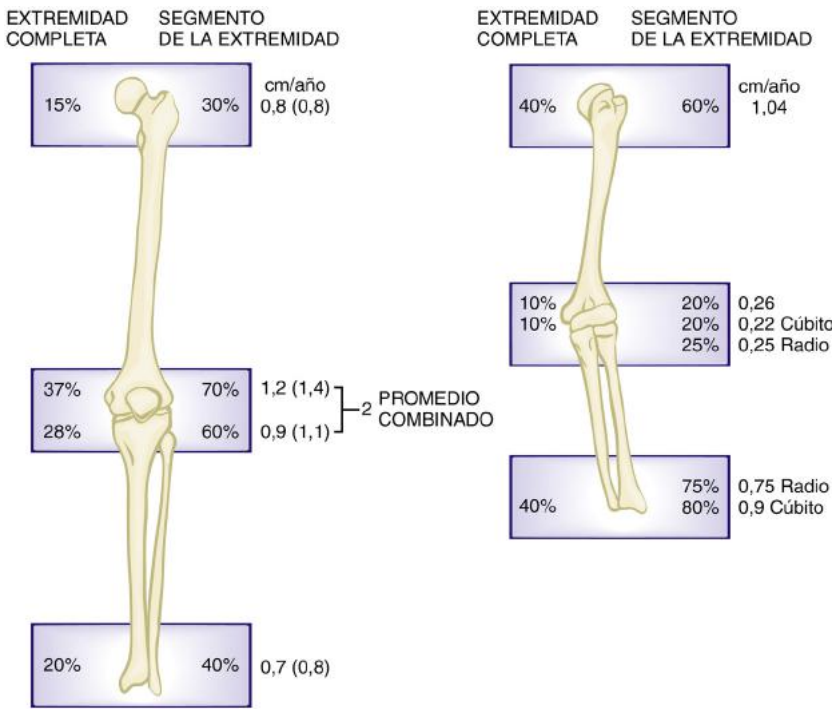

Figura 672-2 Contribución (%) de cada fisis a la longitud total de las extremidades. *(De Morrissy R, Weinstein S, editores:* Lowell and Winter's pediatric orthopedics, *5.ª ed., Filadelfia 2001, Lippincott Willams & Wilkins.)*

Tabla 672-2 Consideraciones sobre el crecimiento esquelético

- La estatura anormal puede valorarse como «proporcionada» o «desproporcionada» en base a la comparación de la altura sentado con la altura subisquiática (extremidades inferiores).
- Normalmente la envergadura de los brazos es casi igual a la altura de pie.
- La cabeza es desproporcionadamente grande al nacimiento y la proporción entre altura de la cabeza y altura total es de aproximadamente 1:4 al nacimiento y cambia a 1:7,5 en la madurez esquelética.
- Las extremidades inferiores constituyen aproximadamente el 15% de la altura al nacimiento y el 30% al alcanzar la madurez esquelética.
- La velocidad de crecimiento y de aumento de altura no es constante y varía con los brotes de crecimiento.
- A la edad de 5 años habitualmente se dobla la altura al nacimiento y el niño tiene aproximadamente un 60% de la altura adulta. A los 9 años, el niño tiene alrededor del 80% de su altura final. Durante la pubertad, la altura de pie aumenta aproximadamente 1 cm/mes.
- Para determinar el potencial de crecimiento futuro es más importante la edad ósea que la cronológica.

huesos sin fisis (pelvis, escápula, carpo, tarso) crecen por aposición de hueso desde el periostio y pericondrio que los rodea. Otros huesos (metacarpianos, metatarsianos, falanges y vértebras) crecen por combinación tanto de la osificación endocondral como perióstica.

Hitos importantes en el crecimiento y el desarrollo

En la tabla 672-2 se recogen algunas consideraciones importantes respecto al crecimiento musculoesquelético.

Patrones de crecimiento en las extremidades superiores e inferiores

La extremidad superior crece longitudinalmente, principalmente desde la fisis proximal del húmero y la distal del cubito y radio. En la extremidad inferior, la mayor parte del crecimiento longitudinal se produce en torno a la rodilla, en las fisis distal del fémur y proximal de la tibia (fig. 672-2).

En la articulación de la cadera, el cotilo se forma por convergencia de 3 centros de osificación primarios: ilion, isquion y pubis.

Tabla 672-3 Hitos funcionales

HITO	CONSEGUIDO A LA EDAD DE
Control de la cabeza	3-6 meses
Sedestación	6-9 meses
Gateo	8 meses
Intentar ponerse en pie	8-12 meses
Caminar	12-18 meses

MADURACIÓN FUNCIONAL/DE LA MARCHA

La movilidad funcional se desarrolla en los niños de una manera predecible (tabla 672-3). La falta de adquisición de los hitos funcionales es una indicación para remitir al paciente a un neurólogo para determinar si existe un problema en el sistema nervioso central. La maduración del sistema nervioso central contribuye de forma significativa al desarrollo de la marcha. En la deambulación precoz (a los 8-15 m), el niño presenta habitualmente una marcha con base de sustentación amplia con hiperflexión de las caderas y rodillas, y con un contacto inicial con el talón. A la edad de 2 años, la base de sustentación se reduce, comienza el balanceo recíproco de los brazos y el contacto inicial con el talón con una mayor longitud y amplitud del paso. Los patrones cinemáticos del adulto suelen empezar a establecerse durante el tercer año de edad, y los parámetros de tiempo y distancia alcanzan los valores del adulto a los 7 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ballock RT, O'Keefe RJ: The biology of the growth plate, *J Bone Joint Surg Am* 85:715-726, 2003.

Davids JR: Normal gait and assessment of gait disorders. In Morrissy R, Weinstein S, editors: *Lovell and Winter's pediatric orthopedics*, ed 5, Philadelphia, 2001, Lippincott Williams & Wilkins.

Dimeglio A: Growth in pediatric orthopedics. In Weinstein S, Flynn JM, editors: *Lovell and Winter's pediatric orthopedics*, ed 7, Philadelphia, 2013, Lippincott Williams & Wilkins, pp 33-62.

Engström P, Tedroff K: The prevalence and course of idiopathic toe-walking in 5-year-old children, *Pediatrics* 130:279-284, 2012.

Frick SL: Normal growth and development in pediatric orthopedics. In Dormans JP, editor: *Pediatric orthopedics: core knowledge in orthopedics*, Philadelphia, 2005, Mosby, pp 1-14.

Ogden J: Anatomy and physiology of skeletal development. In Catterall A, editor: *Skeletal injury in the child*, ed 3, New York, 2000, Springer-Verlag, pp 1-37.

Song KM, Little DG: Peak height velocity as a maturity indicator for males with idiopathic scoliosis, *J Pediatr Orthop* 20:286-288, 2000.

Spiegel DA, Dormans JP: Neuromuscular disorders. In Dormans JP, editor: *Core knowledge in orthopaedics: pediatric orthopaedics*, Philadelphia, 2005, Elsevier, pp 418-453.

Westh RN, Menelaus MB: A simple calculation for the timing of the epiphyseal arrest, *J Bone Joint Surg Br* 63:117-119, 1981.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 673

Evaluación del niño

Keith D. Baldwin, Lawrence Well y John P. Dormans

En la evaluación del niño con alteraciones ortopédicas es fundamental tanto una historia detallada como una exploración física en profundidad. La familia y los conocidos del niño son fuentes importantes de información, especialmente en los niños más pequeños. Dependiendo de la naturaleza y gravedad del problema, puede ser necesario apoyar el diagnóstico clínico con técnicas de imagen y, en ocasiones, pruebas complementarias.

ANAMNESIS

Una historia exhaustiva debe incluir detalles acerca del período prenatal, perinatal y posnatal. La historia prenatal debe contener información acerca de la salud de la madre, incluyendo el consumo de tabaco, drogas o narcóticos, alcohol, toma de vitaminas, diabetes, rubéola e infecciones de transmisión sexual. La historia prenatal y perinatal del niño debe incluir información acerca de la duración de la gestación, duración del parto, tipo de parto (espontáneo o inducido), presentación del feto, signos de insuficiencia respiratoria durante el parto, necesidad de oxígeno después del parto, peso y talla al nacer, puntuación de Apgar, tono muscular al nacer, historia nutricional y duración de la hospitalización. En los niños mayores y en jóvenes es importante registrar la presencia o retraso en la aparición de los hitos del desarrollo de la postura, deambulación, habilidades, actividades sociales y habla. Las preguntas ortopédicas específicas deben centrarse en la sintomatología articular, muscular, del esqueleto axial y apendicular. Debe obtenerse información acerca del dolor o de otros síntomas en cualquiera de estas áreas (tabla 673-1). La historia familiar puede proporcionar pistas acerca de posibles alteraciones genéticas. También puede tener importancia a la hora de establecer las expectativas del futuro desarrollo del niño y permitir las intervenciones adecuadas en su caso.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física ortopédica debe incluir una exploración en profundidad del sistema musculoesquelético, así como una exploración neurológica completa. La exploración debe incluir la inspección, palpación y valoración de la movilidad, estabilidad y marcha. En una exploración neurológica básica se debe incluir la exploración de la sensibilidad, función motora y exploración de los reflejos en relación a la edad y al desarrollo del niño. La exploración física ortopédica requiere un conocimiento básico de la anatomía en lo referente a rango de movilidad, alineación y estabilidad. Muchos procesos musculoesqueléticos frecuentes pueden ser diagnosticados exclusivamente con una historia y una exploración física. Actualmente se ha adaptado y evaluado una herramienta de cribado que ha demostrado ser útil en adultos para su uso en niños, la prueba de marcha, brazos, piernas y columna vertebral (pGALS, del inglés *pediatric gait, arms, legs, spine*), cuyos componentes se enumeran en la figura 673-1.

Inspección

La exploración inicial del niño comienza con la inspección. El médico debe emplear para ésta las pautas enumeradas en la tabla 673-2.

Palpación

La palpación de la región afectada incluye la valoración de la temperatura local y el calor, dolor a la palpación, presencia de inflamación o de una masa, signos de espasticidad o contracturas, deformidades óseas o articulares, valoración de los ejes anatómicos del miembro y, finalmente, la exploración de la longitud de los miembros.

Las **contracturas** son pérdidas de la movilidad de una articulación de causa congénita o adquirida y están producidas por fibrosis de las partes blandas periarticulares o por afectación de los músculos que cruzan la articulación. Las contracturas congénitas son frecuentes en la **artrogriposis** (v. cap. 682). La espasticidad es un aumento patológico en el tono asociado a hiperreflexia y es frecuente en la parálisis cerebral.

Las **deformidades** óseas o articulares son deformidades o posturas fijas anómalas de causa adquirida o congénita. Es importante valorar el tipo de deformidad, su localización y el grado de la misma durante la exploración física. También es importante valorar si la deformidad es fija o puede ser corregida pasiva o activamente y si se asocia a espasmo muscular, dolor a la palpación local o dolor a la movilización. Dependiendo del plano de la deformidad, se puede definir como **varo** (alejándose de la línea media) o **valgo** (con el vértice hacia la línea media), o deformidad en **recurvatum** (curvatura hacia atrás) o en **flexión** (plano sagital). En el esqueleto axial, especialmente en la columna, la deformidad se define como escoliosis, cifosis, hiperlordosis y cifoescoliosis.

Tabla 673-1 Características del dolor y síntomas de presentación

Localización: dolor localizado en un segmento en particular o en un área mayor.
Intensidad: habitualmente en una escala de dolor de 1-10.
Calidad: el dolor tumoral habitualmente es constante, progresivo y con frecuencia está presente por la noche. El dolor por la noche sugiere especialmente un osteoma osteoide. El dolor en la inflamación e infección suele ser continuo.
Inicio: agudo y relacionado con un traumatismo específico o insidioso. El dolor agudo y el antecedente de traumatismos se asocian con más frecuencia con fracturas.
Duración: transitorio, durando sólo minutos, o de horas o días de duración. El dolor de una duración superior a 3-4 semanas sugiere un grave problema subyacente.
Progresión: estable, en aumento o en disminución.
Radiación: el dolor que irradia a las extremidades, superiores o inferiores, o con sintomatología de insensibilidad, hormigueos o debilidad precisa estudio apropiado.
Factores agravantes: relacionado con actividades como nadar, bucear o alguna posición en particular.
Factores que alivian: ¿se alivia el dolor con reposo, calor y/o medicamentos? Patologías como las espondilosis, enfermedad de Scheuermann, espondiloartropatía inflamatoria, tirones musculares o exceso de uso mejoran con el reposo en cama.
Marcha y postura: alteraciones asociadas al dolor.

Tabla 673-2 Normas para la inspección de un niño con un problema musculoesquelético

- El paciente debe estar *cómodo con una exposición adecuada y una buena iluminación* (si no se podrían pasar por alto hallazgos físicos importantes). Los lactantes o niños pequeños pueden explorarse en el regazo de sus padres, de forma que se sienten más seguros y es más probable que cooperen.
- Es importante inspeccionar cómo se mueve el paciente por la habitación antes y durante la exploración, así como durante las diferentes maniobras. También se debe comprobar el *equilibrio, la posición y el patrón de marcha.*
- Los hallazgos de la *exploración general* deben incluir la inspección en busca de erupciones cutáneas, manchas café con leche, placas de pelo, hoyuelos, quistes o evidencia de defectos vertebrales de la línea media que puedan indicar problemas subyacentes graves que precisen revisión.
- Se ha de observar el *hábito corporal general*, incluyendo signos de caquexia, palidez y deficiencias nutricionales.
- Observar cualquier asimetría de la columna, deformidades axiales o apendiculares, descompensación del tronco y evidencia de espasmo o contracturas musculares. La prueba de *inclinarse hacia delante* es útil para evaluar la asimetría y el movimiento de la columna vertebral.
- Es esencial realizar y documentar una *meticulosa exploración neurológica.* Se deben explorar y registrar las pruebas motoras, sensitivas y los reflejos.
- Se debe anotar cualquier *dismetría de las extremidades*, así como la posible *atrofia muscular.*
- También debe anotarse en todos los casos el arco de movilidad de todas las articulaciones, su estabilidad y cualquier evidencia de hiperlaxitud, pulsaciones periféricas y linfadenopatías.

booksmedicos.org

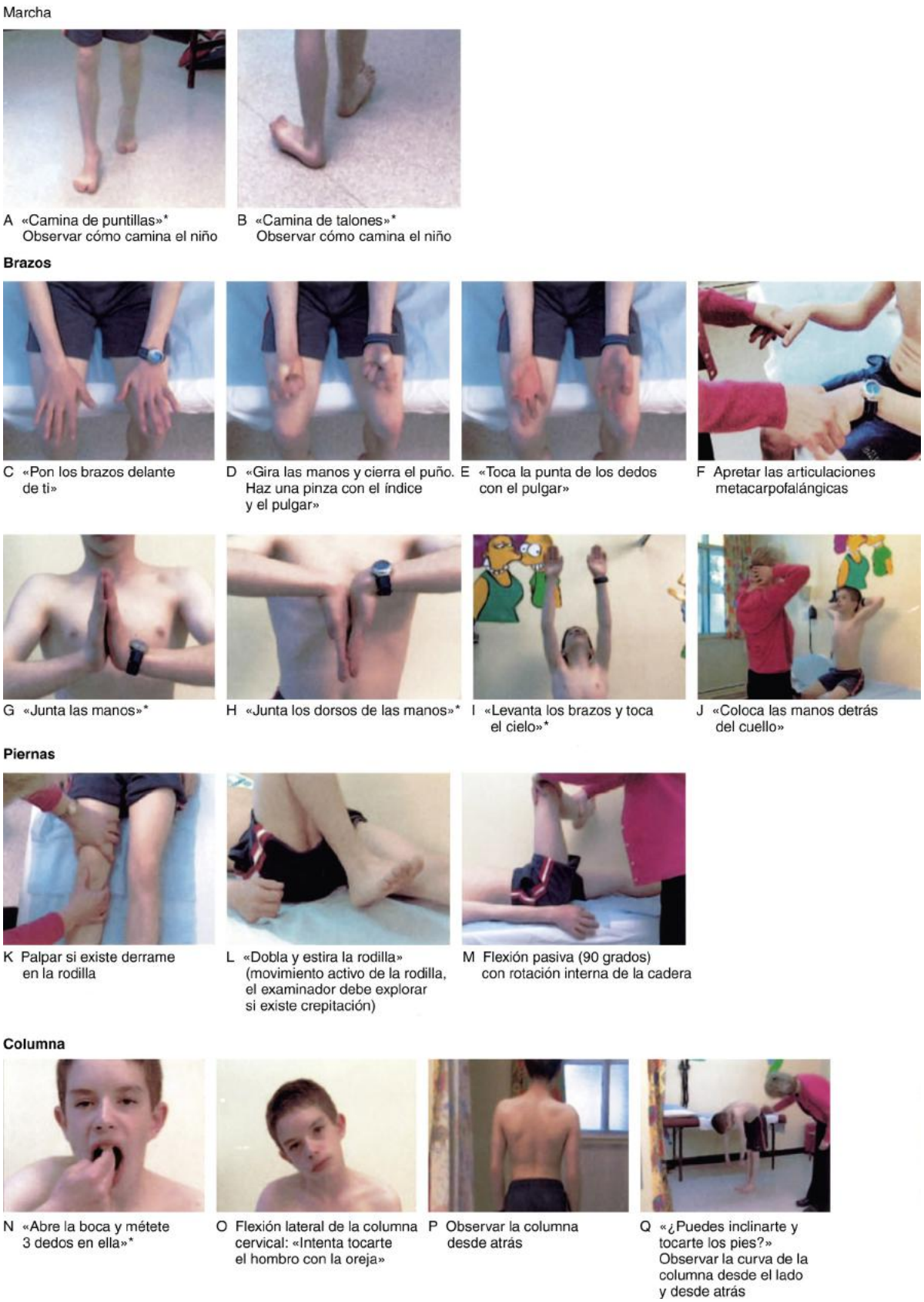

Figura 673-1 Componentes de la prueba de cribado pGALS *(pediatric gait, arms, legs, spine)*, con ilustraciones de los movimientos. Preguntas de cribado: 1) ¿Nota algún dolor o rigidez en las articulaciones, músculos o espalda? 2) ¿Tiene alguna dificultad para vestirse sin ayuda? 3) ¿Tiene alguna dificultad para subir y bajar escaleras? *Adiciones y enmiendas a la prueba original de marcha, brazos, piernas y columna del adulto. *(De Foster HE, Kay LJ, Friswell M y cols.: Musculoskeletal screening examination [pGALS] for school-age children based on the adult GALS screen,* Arthritis Rheum *55:709-716, 2006.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Arco de movilidad

Es importante valorar y registrar el arco de movilidad activa y pasiva de las articulaciones, y compararlo con el del lado opuesto. La evaluación objetiva se debe realizar de forma ideal con un goniómetro, registrando los valores.

Aquí se muestran distintos términos para indicar la dirección del movimiento articular:

Abducción: alejándose de la línea media.
Aducción: hacia la línea media.
Flexión: movimiento de flexión desde el punto de partida.
Extensión: movimiento desde la flexión hacia el punto de partida.
Supinación: rotación del antebrazo para colocar la palma hacia arriba.
Pronación: rotación del antebrazo para colocar la palma hacia abajo.
Inversión: torsión del retropié hacia dentro.
Eversión: torsión del retropié hacia afuera.
Flexión plantar: Alejar los dedos de los pies del cuerpo, dirigiéndolos hacia el suelo.
Dorsiflexión: Aproximar los dedos de los pies hacia el cuerpo, dirigiéndolos hacia el techo.
Rotación interna: giro hacia dentro en dirección al eje del cuerpo.
Rotación externa: giro hacia fuera alejándose del eje del cuerpo.

Evaluación de la marcha

Los niños comienzan a caminar típicamente entre los 8 y los 16 meses. En las primeras etapas la marcha se caracteriza por un paso corto, de cadencia rápida, y una velocidad lenta con una amplia base de sustentación. El ciclo de la marcha es una secuencia única de funciones que comienzan con el apoyo de talón, despegue de los dedos, balanceo y apoyo del talón. Los 4 puntos describen 1 ciclo de marcha que incluye 2 fases: la fase de apoyo y la de balanceo. La de apoyo es el período durante el cual el pie está en contacto con el suelo. La fase de balanceo es la parte del ciclo de la marcha durante el cual el miembro progresa hacia delante sin contacto con el suelo (v. cap. 672). La marcha normal es un proceso simétrico y uniforme. Una desviación de la norma indica la posibilidad de una anormalidad y debe poner en marcha su estudio.

Para el desarrollo de la marcha y la progresión normal de los hitos del desarrollo es necesaria la maduración neurológica. La marcha del niño va cambiando con el desarrollo neurológico. Los niños pequeños caminan normalmente con una mayor flexión de caderas y rodillas, los brazos flexionados y una base de sustentación más amplia que los niños mayores. Conforme se desarrolla el sistema nervioso en dirección cefalocaudal aumenta la eficiencia y armonía de la marcha. Las características de la marcha de un niño de 7 años son similares a las del adulto. En circunstancias en las que existen trastornos neurológicos (parálisis cerebral), se altera el delicado control de la marcha, lo que se asocia a la presencia de reflejos patológicos y movimientos anormales.

Las desviaciones del patrón normal de marcha aparecen en numerosos trastornos ortopédicos. Las enfermedades que producen debilidad muscular (p. ej., espina bífida, distrofia muscular), espasticidad (p. ej., parálisis cerebral) o contracturas (p. ej., artrogriposis) también producen alteraciones en la marcha. Otras causas de trastornos de la misma incluyen cojera, dolor, anomalías torsionales (anteversión y retroversión femoral), marcha en equino, artropatías y dismetrías (tabla 673-3).

COJERA

Los primeros pasos para la identificación del problema subyacente a una cojera son una historia y exploración clínica exhaustivas. La cojera puede clasificarse como **dolorosa (antiálgica)** o indolora y el diagnóstico diferencial puede ir desde causas benignas a graves (infecciones de la cadera, tumores). En la cojera dolorosa, la fase de apoyo se acorta conforme el niño reduce el tiempo de apoyo sobre la extremidad dolorosa. En la cojera no dolorosa, que indica una debilidad de la musculatura proximal o una inestabilidad de la cadera, la fase de apoyo es igual en ambas extremidades, pero el niño se inclina o desplaza el centro de gravedad hacia la extremidad afectada para equilibrarse. Si el trastorno es bilateral, se produce una marcha de ánade. La marcha de Trendelenburg está producida por alteraciones que debilitan los abductores de la cadera. Cuando existe debilidad de los abductores, a menudo se puede provocar un signo de Trendelenburg en el apoyo unipodal.

Los trastornos que suelen asociarse a una alteración de la marcha varían dependiendo de la edad del paciente. El diagnóstico diferencial de la cojera varía en cada grupo de edad (tabla 673-4) o mecanismo (tabla 673-5). Los trastornos neurológicos, especialmente de la médula espinal o de los nervios periféricos, también pueden producir cojera o dificultad para caminar. Las marchas antiálgicas se deben con más frecuencia a un traumatismo, infección o fracturas patológicas. La marcha de Trendelenburg está causada, por lo general, por trastornos congénitos, adquiridos o musculares. En algunos casos la cojera también puede estar causada por una enfermedad no esquelética, como torsión testicular, hernia inguinal o apendicitis.

Tabla 673-3 Causas de marcha anormal

Cojera
Dolor
Variaciones torsionales
Caminar de puntillas
Alteraciones de las articulaciones
Dismetrías de las piernas
Trastornos neuromusculares

Tabla 673-4 Causas frecuentes de cojera según la edad

ANTIÁLGICA	TRENDELENBURG	DISMETRÍA DE LAS PIERNAS
NIÑOS PEQUEÑOS (1-3 AÑOS)		
Infección Artritis séptica Cadera Rodilla Osteomielitis Discitis Traumatismo oculto Fractura tibial espiroidea accidental Neoplasia	Luxación de cadera (DDC) Enfermedad neuromuscular Parálisis cerebral Poliomielitis	–
INFANCIA (4-10 AÑOS)		
Infección Artritis séptica Cadera Rodilla Osteomielitis Discitis Sinovitis transitoria, cadera ELCP Coalición del tarso Trastorno reumatológico ARJ Trauma Neoplasia	Luxación de cadera (DDC) Enfermedad neuromuscular Parálisis cerebral Poliomielitis	+
ADOLESCENCIA (+11 AÑOS)		
ECF Trastorno reumatológico ARJ Trauma: fractura, sobrecarga Coalición del tarso Neoplasia		+

–, ausente; +, presente; ARJ, artritis reumatoide juvenil; DDC, displasia de desarrollo de la cadera; ECF, epifisiólisis de la cabeza femoral; ELCP, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

De Thompson GH: Gait disturbances. En Kliegman RM, editor: Practical strategies of pediatric diagnosis and therapy. *Filadelfia: WB Saunders; 1996. págs. 757-78.*

booksmedicos.org

Tabla 673-5 Diagnóstico diferencial de la cojera

MARCHA ANTIÁLGICA
Congénita
Coalición del tarso
Adquirida
Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes
Epifisiólisis de la cabeza femoral
Traumatismos
Esguinces, distensiones, contusiones
Fracturas
Ocultos
Fractura espiroidea accidental de tibia (fractura de los primeros pasos)
Malos tratos
Neoplasia
Benigna
- Quiste óseo unicameral
- Osteoma osteoide

Maligna
- Sarcoma osteogénico
- Sarcoma de Ewing
- Leucemia
- Neuroblastoma
- Tumores medulares

Infecciosa
Artritis séptica
Artritis reactiva
Osteomielitis
- Aguda
- Subaguda

Discitis
Reumatológica
Artritis reumatoide juvenil
Sinovitis monoarticular de la cadera (sinovitis transitoria)

TRENDELENBURG
Adquirida
Displasia adquirida de la cadera
Dismetría de extremidades inferiores
Neuromuscular
Parálisis cerebral
Poliomielitis

De Thompson GH: Gait disturbances. En Kliegman RM, editor: Practical strategies of pediatric diagnosis and therapy. *Filadelfia: WB Saunders; 1996. págs. 757-78.*

DOLOR DE ESPALDA

Los niños tienen con frecuencia una alteración esquelética específica como origen del dolor. Las causas más frecuentes de dolor de espalda en los niños son los traumatismos, la espondilólisis, la espondilolistesis y las infecciones. La lista de causas más frecuentes de dolor de espalda en niños se muestra en la tabla 679-2. Es importante recalcar que las lesiones tumorales y seudotumorales es frecuente que pasen desapercibidas a menos que se realice una valoración clínica en profundidad y unos estudios complementarios adecuados. Las causas no ortopédicas de dolor de espalda incluyen las infecciones del tracto urinario, las nefrolitiasis y las neumonías.

EVALUACIÓN NEUROLÓGICA

La exploración neurológica forma parte de la exploración musculoesquelética (v. cap. 590). El estudio debe incluir la valoración de los hitos del desarrollo, la fuerza muscular, la exploración sensitiva, el tono muscular y los reflejos profundos. La exploración neurológica debe también incluir la valoración de la columna en busca de presencia de deformidades como la escoliosis y la cifosis, así como la movilidad de la columna. Las caderas y los pies también deben ser examinados de forma específica, junto con las anomalías de torsión de la extremidad inferior, que son mucho más comunes en la población con trastornos neurológicos. Puede ser necesaria una exploración específica de los nervios periféricos.

Conforme madura el sistema nervioso, el desarrollo de la corteza cerebral normalmente inhibe los reflejos rudimentarios que suelen estar presentes al nacimiento (v. cap. 590). Por tanto, la persistencia de estos reflejos más allá de una determinada edad indica la existencia de un trastorno neurológico. Los reflejos profundos que se exploran habitualmente incluyen el bicipital, el tricipital, el rotuliano y el aquíleo. Se debe reflejar también la presencia de signos de primera motoneurona. A menudo se utiliza la escala de Ashworth para clasificar el grado de espasticidad (tabla 673-6). El control motor de las extremidades superiores a menudo se gradúa y estos grados son útiles tanto para el diagnóstico como para el pronóstico. El arco de movilidad pasivo debe evaluarse para determinar las contracturas (tabla 673-7). Se debe recoger la existencia de disminución de la fuerza muscular localizada o difusa. En todos los casos de enfermedades neuromusculares es imperativa una valoración exhaustiva y graduación de la fuerza muscular.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

Las radiografías simples son el primer paso en la valoración de la mayoría de los trastornos musculoesqueléticos. Entre las técnicas de imagen adicionales se incluyen técnicas especiales tales como la gammagrafía ósea, la ecografía la RM, la TC y la tomografía por emisión de positrones.

Radiología simple

Las radiografías simples son el primer paso y consisten en una proyección anteroposterior y lateral de la parte afectada con 1 articulación por encima y otra por debajo. En casos difíciles pueden ser de ayuda las radiografías comparativas del lado sano, pero no siempre resulta necesario. Es importante para el médico conocer las distintas variables de la normalidad en el esqueleto inmaduro. Diversas sincondrosis pueden ser tomadas por fracturas. Incluso en pacientes con radiografías simples «normales» pero con dolor o síntomas persistentes pueden ser necesarias pruebas de imagen adicionales.

Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea ofrece información fisiológica más que anatómica y se basa en la emisión de energía por parte del isótopo que se ha administrado al paciente. Entre sus indicaciones se incluye la artritis séptica precoz o la osteomielitis, la necrosis avascular, los tumores (osteoma osteoide), las metástasis, las fracturas de estrés y ocultas, y los casos de malos tratos.

La gammagrafía ósea corporal total (tecnecio-99) es útil para diagnosticar lesiones óseas (inflamatorias, tumorales, fracturas de estrés) y es de ayuda para valorar la actividad biológica de las lesiones óseas primarias.

Tabla 673-6 Escala de Ashworth de la espasticidad

0	No hay un aumento en el tono muscular
1	Leve aumento en el tono muscular, por lo general una resistencia mínima al final del arco de movilidad
2	Tono moderado en todo el arco de movilidad
3	Importante aumento en el tono; es difícil realizar de forma pasiva el arco de movilidad
4	Rigidez en flexión o extensión

Tabla 673-7 Escala clínica del control motor de las extremidades superiores

GRADO	DEFINICIÓN
Grado 1	Hipotonía, ningún movimiento voluntario
Grado 2	Hipertonía, ningún movimiento voluntario
Grado 3	Flexión o extensión global en respuesta a un estímulo
Grado 4	El paciente puede iniciar el movimiento, pero produce una flexión o extensión global
Grado 5	Movimiento voluntario lento; un movimiento rápido o forzado produce una acción global
Grado 6	Control voluntario de articulaciones o músculos específicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las fases vasculares arterial y venosa permiten inferir la vascularización del tumor. Las gammagrafías con galio e indio tienen una alta sensibilidad para las infecciones locales. La gammagrafía con cloruro de talio 201 tiene una sensibilidad mayor del 90% y una precisión del 80-90% para diagnosticar los tumores malignos óseos y de partes blandas.

Ecografía

La ecografía es útil para valorar lesiones sospechosas llenas de líquido como los quistes poplíteos y los derrames articulares de la cadera. Las indicaciones principales de la ecografía son: estudios fetales de las extremidades y la columna vertebral, incluyendo el diagnóstico de anomalías congénitas como la disostosis espondilocostal, fracturas que sugieren osteogénesis imperfecta, displasia adquirida de la cadera, derrames articulares, disrafismo medular *neonatal* oculto, cuerpos extraños en las partes blandas y quistes poplíteos de la rodilla.

Resonancia magnética

La resonancia magnética es la **técnica de elección** para delimitar con exactitud la extensión anatómica de la mayoría de las lesiones musculoesqueléticas (en especial las lesiones de partes blandas). La RM evita el uso de radiación ionizante y por ello no produce ningún efecto perjudicial. Genera unas imágenes anatómicas excelentes del sistema musculoesquelético, incluyendo partes blandas, médula ósea, médula espinal y encéfalo. Es especialmente útil para determinar la extensión de las lesiones de partes blandas, infecciones, y traumatismos. Los planos anatómicos quedan perfectamente delimitados permitiendo una evaluación más precisa de la lesión o de la invasión del tumor hacia estructuras adyacentes. Se pueden visualizar las estructuras cartilaginosas y permite diferenciar entre sus distintas formas (el cartílago articular de la rodilla se puede distinguir del fibrocartílago del menisco). La RM es útil también para visualizar las articulaciones no osificadas en los niños tales como el hombro, el codo y las caderas en los niños más pequeños.

Angiografía por resonancia magnética

La angiorresonancia ha sustituido prácticamente a la angiografía en la evaluación preoperatoria de las lesiones vasculares y de los tumores óseos. La angiorresonancia Permite una buena visualización del árbol vascular periférico y de la neovascularización en pacientes con tumores óseos primarios.

Tomografía computarizada

La TC ha facilitado el estudio de numerosos trastornos musculoesqueléticos. Con la TC es posible obtener imágenes coronales, sagitales y axiales, incluyendo la reconstrucción tridimensional que puede resultar útil para valorar lesiones complejas del esqueleto axial y apendicular. Permite la visualización en detalle de la anatomía ósea y de su relación con las estructuras adyacentes. Algunos de los trastornos musculoesqueléticos pediátricos que se benefician del estudio con TC son la coalición del tarso, el escafoides accesorio, las infecciones, los arrestos fisarios, los osteomas osteoides, las seudoartrosis, los tumores de hueso y de partes blandas, las espondilólisis y las espondilolistesis.

La TC es superior a la RM para valorar la afectación ósea y la destrucción de la cortical (incluso los cambios muy sutiles), incluyendo las calcificaciones, la osificación y las fracturas (en especial si se sospecha una fractura articular desplazada).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En ocasiones son necesarios distintos análisis para el estudio de un niño con una alteración musculoesquelética. Entre éstos se incluyen el recuento hematológico completo, la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva, la serología para enfermedad de Lyme y hemocultivos o cultivos de la herida, líquido articular, periostio o hueso en caso de procesos infecciosos como la artritis séptica o la osteomielitis. El factor reumatoide, los anticuerpos antinucleares y el HLA-B27 pueden ser necesarios en caso de sospecha de enfermedad inflamatoria. La determinación de creatinfosfocinasa, aldolasa, aspartato aminotransferasa y distrofina puede estar indicada en caso de sospecha de enfermedades del músculo estriado, como la distrofia muscular de Duchenne.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **674**

El pie y los dedos

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

Las anomalías que afectan a las estructuras óseas y articulares de los pies pueden ser congénitas, del desarrollo, neuromusculares, inflamatorias, o adquiridas. Los problemas del pie y/o dedos de los pies pueden estar asociados con diversas enfermedades y síndromes del tejido conectivo; los síndromes por sobrecarga se observan con frecuencia en los deportistas jóvenes. Los síntomas pueden incluir dolor y desgaste anormal del calzado; las consultas por problemas estéticos son comunes. El pie se puede dividir en **antepié** (dedos y metatarsianos), **mediopié** (cuneiformes, escafoides y cuboides) y **retropié** (astrágalo y calcáneo). Aunque la articulación tibioastragalina (tobillo) proporciona la flexión plantar y la dorsiflexión, la subastragalina (entre astrágalo y calcáneo) tiene una disposición oblicua y aporta la inversión y la eversión. La inversión es una combinación de flexión plantar y varo, mientras que la eversión supone una dorsiflexión y valgo. La articulación subastragalina es especialmente necesaria para caminar por terreno irregular. La inversión de la articulación transversa del tarso (Chopart) bloquea el mediopié para proporcionar una base estable sobre la que realizar el despegue durante el ciclo de la marcha. La eversión de la articulación transversa del tarso desbloquea el **retropié** para favorecer la acomodación durante el apoyo del talón en el ciclo de la marcha. Las articulaciones astragaloescafoidea y calcaneocuboidea conectan el mediopié con el retropié.

674.1 Metatarso aducto

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

El metatarso aducto consiste en la aducción del antepié en relación al retropié. Cuando el antepié está supinado y aducto, la deformidad se denomina *metatarso varo* (fig. 674-1). Este trastorno es común en recién nacidos y está producido, con más frecuencia, por el modelado intrauterino; la deformidad es bilateral en el 50% de los casos. Al igual que en otras deformidades en relación a la posición intraútero, debe realizarse siempre una cuidadosa exploración de la cadera y del cuello en busca de otras anomalías asociadas a la posición intrauterina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El antepié está en aducto (en ocasiones supinado), mientras que el mediopié y el retropié son normales. El borde lateral del pie es convexo y la base del quinto metatarsiano es prominente. El arco de movilidad del tobillo y de la articulación subastragalina es normal. Se debe registrar tanto la magnitud de la deformidad como el grado de flexibilidad.

Figura 674-1 Imagen clínica de un metatarso aducto con un pie contralateral normal.

booksmedicos.org

Bibliografía

Beebe AC, Kerpsack JM: Pediatric musculoskeletal examination. In Dormans JP, editor: *Pediatric orthopedics: core knowledge in orthopedics*, Philadelphia, 2005, Mosby, pp 15-35.

Ey EH: Medical imaging of common orthopedic conditions in childhood, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 41(1):29-32, 2011.

Foster HE, Kay LJ, Friswell M, et al:: Musculoskeletal screening examination (pGALS) for school-age children based on the adult GALS screen, *Arthritis Rheum* 55(5):709-716, 2006.

Herring JA: Imaging. In Herring JA, editor: *Tachdjian's pediatric orthopedics*, ed 3, Philadelphia, 2002, WB Saunders, pp 127-168.

Herring JA: The limping child. In Herring JA, editor: *Tachdjian's pediatric orthopedics*, ed 3, Philadelphia, 2002, WB Saunders, pp 83-94.

Herring JA: The orthopedic examination: a comprehensive overview. In Herring JA, editor: *Tachdjian's pediatric orthopedics*, ed 3, Philadelphia, 2002, WB Saunders, pp 25-61.

Hosalkar HS, Garg S, Pollack A, et al: The diagnostic accuracy of MRI vs. CT imaging for osteoid osteoma in children, *Clin Orthop* 433:171-177, 2005.

Hosalkar HS, Moroz L, Drummond DS, et al: Neuromuscular disorders of infancy and childhood and arthrogryposis. In Dormans JP, editor: *Pediatric orthopedics: core knowledge in orthopedics*, Philadelphia, 2005, Mosby, pp 454-482.

Jones DHA, Hosalkar HS, Jones S: The orthopaedic management of osteogenesis imperfecta, *Curr Orthop* 16:374-388, 2002.

Nemeth B: The diagnosis and management of common childhood orthopedic disorders, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 41(1):2-28, 2011.

Staheli LT: Normative data in pediatric orthopaedics, *J Pediatr Orthop* 16:561-562, 1996.

Sutherland DH, Olsten R, Cooper L, et al: The development of gait, *J Bone Joint Surg Am* 62:336-353, 1980.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Cuando el pie se observa por su superficie plantar, una línea trazada por el medio del talón y paralela al mismo debe, en condiciones normales, cruzar el 2.° dedo. La flexibilidad se explora estabilizando el retropié y el mediopié en posición neutral con una mano y aplicando presión sobre la cabeza del primer metatarsiano con la otra. Si la deformación se corrige ejerciendo una presión leve esto indica que la deformidad es flexible. En el niño que ha iniciado la marcha, la presencia de un metatarso aducto no corregido puede producir una marcha con los dedos hacia dentro y un desgaste anormal del calzado. En un grupo de pacientes también existe una deformidad en aducción dinámica del primer dedo (hallux varus), que suele ser más evidente durante la marcha. Esta condición suele mejorar espontáneamente y no requiere tratamiento.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

No es necesario realizar radiografías de un modo rutinario en lactantes. En los niños más mayores con deformidad residual se deben realizar radiografías anteroposterior (AP) y lateral en carga o en carga simulada. La radiografía AP muestra una aducción de los metatarsianos a nivel de la articulación tarsometatarsiana y un aumento del ángulo intermetatarsiano entre el primer y el segundo metatarsianos.

TRATAMIENTO

El tratamiento del metatarso aducto depende de la rigidez de la deformidad; la mayoría de los niños responde al tratamiento conservador. En las deformidades que son flexibles y se pueden sobrecorregir en abducción mediante manipulación pasiva se puede adoptar una actitud expectante. Estos pies que se corrigen solamente hasta la posición neutral se pueden beneficiar de ejercicios de estiramiento que se pueden enseñar a los padres en la consulta. En un niño que camina los padres pueden intentar también intercambiar el calzado derecha-izquierda. Si esto no es eficaz se puede prescribir un calzado ortopédico que corrija la deformidad de manera que mantenga el pie en abducción. Este calzado se debe llevar continuamente (22 h/día), y se revisa a las 4-6 semanas. Si se produce una mejoría, se continúa con el mismo tratamiento. Si no mejora, se debe considerar la colocación de yesos seriados. Cuando se realizan estiramientos en un pie con metatarso aducto, se debe tener la precaución de mantener el retropié en una posición neutral o en ligero varo para evitar crear un retropié valgo. Los pies que no se pueden corregir hasta la posición neutral se pueden beneficiar de la aplicación de yesos seriados; los mejores resultados se consiguen cuando el tratamiento se inicia antes de los 8 meses de edad. Además de los estiramientos de partes blandas, el objetivo es modificar el crecimiento de las fisis y estimular la remodelación que lleve a una corrección permanente. Una vez que se han recuperado la flexibilidad y la alineación, se recomienda habitualmente el uso de calzado ortopédico o de plantillas durante un período adicional. El hallux varus dinámico generalmente mejora de forma espontánea y no requiere tratamiento activo.

El tratamiento quirúrgico puede estar indicado en un pequeño grupo de pacientes con deformidades residuales sintomáticas que no han respondido a los tratamientos previos. La cirugía normalmente se demora hasta que el niño tiene 4-6 años de edad. La preocupación estética es frecuente, y el dolor y la incapacidad para usar determinado calzado puede, en ocasiones, llevar al paciente a considerar el tratamiento quirúrgico. Entre las opciones del tratamiento quirúrgico se encuentran las liberaciones de partes blandas o las osteotomías. La osteotomía (del mediopié o de múltiples metatarsianos) es más probable que consiga la restauración definitiva de la alineación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

674.2 Pie calcaneovalgo

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

El pie calcaneovalgo, un hallazgo común en el recién nacido, es secundario a la posición intrauterina. Se caracteriza por una excesiva dorsiflexión y eversión en el retropié, y el antepié puede estar en abducción. Se puede asociar a una torsión tibial externa (v. cap. 675).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El niño suele presentar un pie en dorsiflexión y eversión, y en ocasiones el dorso del pie o de los dedos entra en contacto con la cara anterolateral de la pierna (fig. 674-2). La presencia de una depresión en la piel puede ser indicativa de la reducción de la grasa subcutánea en la parte dorsolateral del tobillo. Suele haber una limitación en la flexión plantar y en la inversión. Al igual que en otras deformidades por la posición intraútero, se debe realizar una cuidadosa exploración de la cadera, y en caso de duda se debe llevar a cabo un estudio ecográfico de la misma. Al comparar el riesgo de una displasia del desarrollo de la cadera (DDC) con otras deformidades congénitas del pie, el pie calcaneovalgo congénito es el que se asocia con más frecuencia, ya que el 19,4% de los pacientes también tienen una DDC. El pie calcaneovalgo se puede confundir con un astrágalo vertical congénito y en raras ocasiones se puede asociar a una torsión posteromedial de la tibia. La deformidad en calcaneovalgo también se puede observar en pacientes más mayores, típicamente en casos de desequilibrio neuromuscular con debilidad o parálisis del tríceps sural (polio, mielomeningocele).

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

No suele ser necesario el estudio radiológico, pero se debe realizar en caso de que la deformidad no se corrija espontáneamente o con el tratamiento precoz. Una radiografía AP y lateral junto con una radiografía lateral con el pie en flexión plantar máxima pueden ayudar al diagnóstico diferencial entre el calcaneovalgo y el astrágalo vertical congénito o el astrágalo oblicuo congénito. La valoración de la posición del astrágalo en relación con el escafoides tanto en la radiografía lateral como en la radiografía lateral con flexión plantar máxima confirma la presencia de un astrágalo vertical u oblicuo congénitos. En caso de sospechar una torsión posteromedial de la tibia, es necesario realizar una proyección

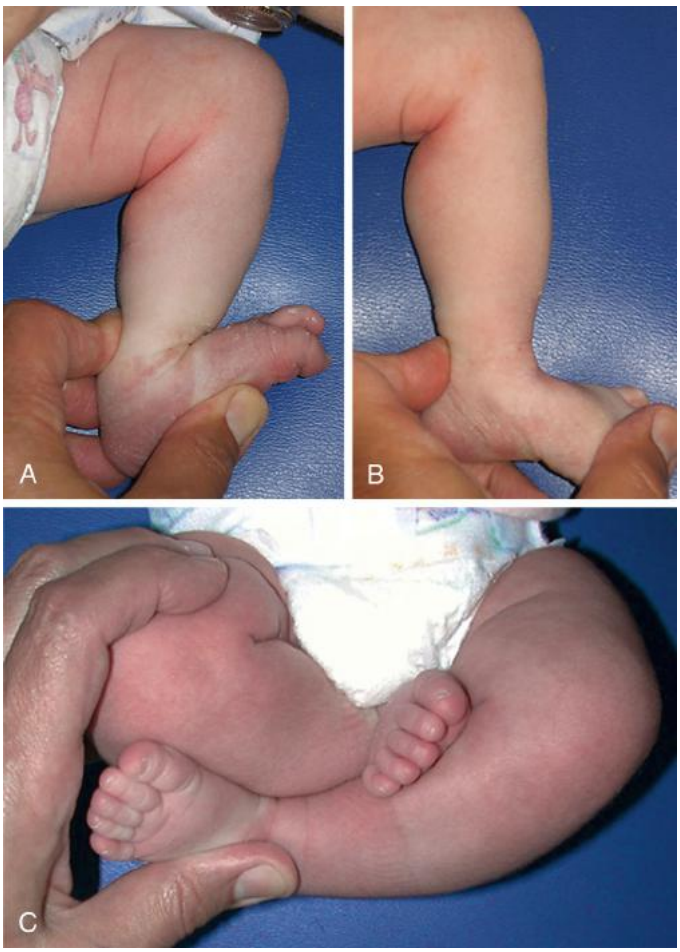

Figura 674-2 Imagen clínica de un pie calcaneovalgo **(A)** que se corrige de forma pasiva **(B)** debido a la posición intrauterina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Herzenberg JE, Burghardt RD: Resistant metatarsus adductus: prospective randomized trial of casting versus orthosis, *J Orthop Sci* 19:250-256, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

AP y lateral de la tibia y el peroné. En la torsión posteromedial de la tibia, la deformidad se encuentra en la tibia con el vértice de la deformidad situado en posición posterior y medial. Las tres condiciones pueden confundirse clínicamente con los pies calcáneo valgos.

TRATAMIENTO

Los casos leves de calcaneovalgo en los que existe un arco de movilidad pasiva normal al nacimiento no precisan de tratamiento; suelen resolverse en las primeras semanas de vida. En los casos con cierta restricción de la movilidad se recomienda un programa de estiramientos suaves, haciendo hincapié en la flexión plantar y en la inversión. En casos con mayores limitaciones, se puede valorar la colocación de yesos progresivos para restablecer la alineación y la movilidad. Los yesos son raramente necesarios para el tratamiento del pie calcaneovalgo. El tratamiento de los casos asociados a una torsión posteromedial de la tibia es similar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

674.3 Pie equinovaro (pie zambo)

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

Pie zambo (equinovaro) es el término que se emplea para describir una deformidad que consiste en una mala alineación del complejo calcáneo-astrágalo-escafoideo. Los componentes de esta deformidad se pueden recordar mejor empleando el mnemónico **CAVE** (cavo, aducto, varo, equino). Aunque se trata fundamentalmente de una deformidad del retropié, existe una flexión plantar (cavo) del primer radio y aducción del antepié/mediopié respecto al retropié. Éste se halla en varo y equino. El pie zambo puede ser postural, congénito asociado a diversas alteraciones subyacentes (neuromusculares o sindrómicas) o a una displasia focal del tejido musculoesquelético distal a la rodilla.

El **pie zambo posicional o postural** es un pie normal que se ha mantenido en mala posición intraútero y es flexible en la exploración al nacimiento. El **pie zambo congénito** puede ser idiopático o sindrómico. Existe un espectro de gravedad, pero el asociado a una enfermedad neuromuscular o a un síndrome es típicamente más rígido y más difícil de tratar. El pie zambo es también extremadamente frecuente en los pacientes con mielodisplasia o artrogriposis, y otros síndromes cromosómicos como la trisomía del 18 y el síndrome de deleción del cromosoma 22q11 (cap. 81).

Se observa en aproximadamente 1 de cada 1.000 nacimientos y probablemente se trate de un trastorno multifactorial debido a una herencia poligénica. El riesgo es de aproximadamente 1 de cada 4 si uno de los padres y un hermano lo padecen. Es más frecuente en varones (2:1) y es bilateral en el 50% de los casos. La anatomía patológica consiste tanto en alteraciones de la morfología del tarso (desviación plantar y medial de la cabeza y cuello del astrágalo) y una relación anormal entre los huesos del tarso en los tres planos del espacio, así como una contractura asociada de las partes blandas de la cara plantar y medial del pie.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se debe realizar una exploración física completa para descartar la coexistencia de enfermedades musculoesqueléticas o neuromusculares. Hay que explorar la columna en busca de signos de disrafismo oculto. La exploración del niño con pie zambo muestra un cavo y aducto del antepié y un varo y equino del retropié (fig. 674-3). El grado de flexibilidad varía y todos los pacientes presentan una atrofia de la pantorrilla. En algunos casos se observa torsión tibial interna, acortamiento de la longitud del pie y dismetría (acortamiento del miembro ipsilateral). Aunque clásicamente no se asocia con la DDC (v. cap. 678), hay una mayor asociación del pie zambo con la DDC que en la población general.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

En el pie zambo idiopático no se recomienda realizar radiografías AP y lateral. En los pies artrogripóticos o sindrómicos las radiografías pueden ser útiles y deben ser realizadas con el pie en la posición de máxima corrección. Se pueden obtener múltiples mediciones radiológicas para describir la mala alineación entre los huesos del tarso. El escafoides no se osifica hasta los 3-6 años de edad, por lo que la interpretación de la radiografía se debe basar en la alineación entre los segmentos del pie y del antepié con el retropié. Un hallazgo radiológico frecuente es el «paralelismo» entre las líneas trazadas a través del eje del astrágalo y el calcáneo en la radiografía lateral, indicativo del varo del retropié. Las radiografías pueden ser especialmente útiles en niños mayores con deformidades residuales o recurrentes que son difíciles de valorar.

TRATAMIENTO

El tratamiento conservador es el indicado inicialmente en todos los niños tan pronto como sea posible después del nacimiento. Entre las técnicas empleadas están los vendajes funcionales, la manipulación y yesos seriados, y el tratamiento funcional. Históricamente, un porcentaje

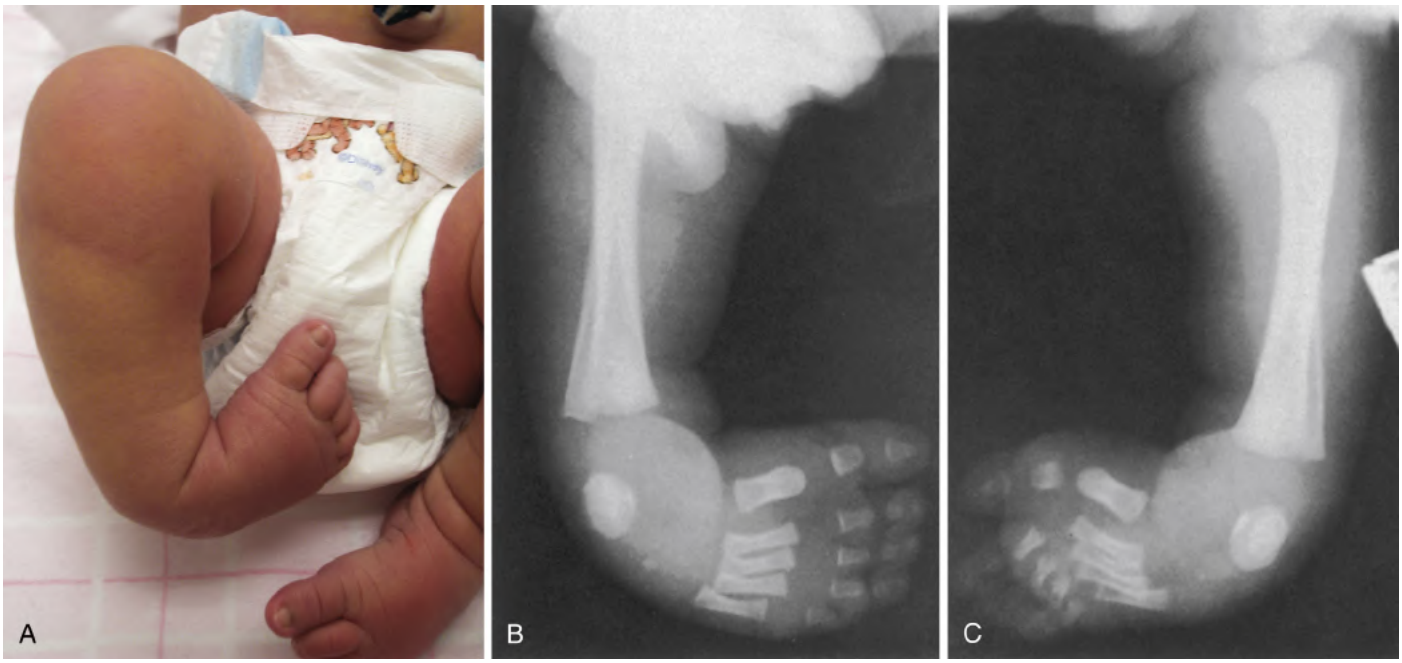

Figura 674-3 Pie equino varo en un recién nacido. **A,** Aspecto clínico de un pie zambo no tratado. **B** y **C,** Aspecto radiológico inicial de un pie zambo bilateral no tratado. *(En Herring JA:* Tachdjian's pediatric orthopaedics, *5.ª ed., Filadelfia, 2014, WB Saunders, fig. 23-42, pág. 791.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Paton RW, Choudry Q: Neonatal foot deformities and their relationship to developmental dysplasia of the hip. An 11-year prospective longitudinal, observational study, *J Bone Joint Surg Br* 91(5):655-658, 2009.

Sankar WN, Weiss J, Skaggs DL: Orthopaedic conditions in the newborn, *J Am Acad Orthop Surg* 17(2):112-122, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

significativo de los pacientes tratados con manipulación y yesos requirió una liberación quirúrgica de partes blandas, que se realizaba habitualmente entre los 3 y los 12 meses de edad. Aunque muchos de los pies mantienen la alineación después de la intervención quirúrgica, un porcentaje significativo de los pacientes ha precisado procedimientos quirúrgicos adicionales para tratar las deformidades residuales o recurrentes. A largo plazo la rigidez es un hallazgo habitual. Mientras que el dolor es infrecuente en la infancia y la adolescencia, durante la edad adulta el pie puede volverse sintomático. Estas conclusiones han despertado un considerable interés en técnicas menos invasivas para el tratamiento de la deformidad.

El método de Ponseti para tratar el pie zambo, que en la actualidad es el método de tratamiento inicial de elección, consiste en una técnica específica de manipulación y de yesos seriados, y se puede considerar más un método mínimamente invasivo que conservador. El orden de la corrección sigue el mnemónico **CAVE.** Se realizan cambios semanales del yeso; habitualmente son necesarios de 5 a 10. La deformidad más difícil de corregir es el equino de retropié, y aproximadamente el 90% de los pacientes requerirá una tenotomía percutánea del tendón de Aquiles de forma ambulatoria. Después de la tenotomía se coloca un yeso inguinopédico con el pie en dorsiflexión y abducción máxima (hasta 70 grados) durante 3 a 4 semanas; después se comienza con el uso de ortesis. Se coloca una de éstas en abducción durante 3 meses de forma permanente y sólo por la noche durante 3-5 años. Un pequeño grupo de pacientes (hasta el 20%) con una deformidad dinámica recurrente en supinación precisará de la transferencia del tibial anterior a la segunda cuña para evitar la recidiva. Aunque la mayor parte de los pacientes requerirán alguna intervención quirúrgica, éstas suelen ser mínimas en comparación con la liberación quirúrgica amplia, que exige el alargamiento y/o la liberación de músculos y tendones alrededor del tobillo y la capsulotomía de las principales articulaciones para recolocar el pie. Los resultados del método de Ponseti son excelentes incluso a los 40 años de seguimiento. A pesar de la inmovilización con yeso, los niños no tienen mucha disfunción o retraso en la consecución de los hitos motores normales. Es fundamental seguir el programa de uso de ortesis, siendo frecuentes las recurrencias si no se emplean de la forma recomendada. El tratamiento funcional o «método francés» consiste en manipulaciones diarias (supervisadas por un fisioterapeuta) y el uso de vendajes funcionales, así como el uso de ortesis dinámicas mientras el niño duerme. Aunque los resultados son prometedores, el tratamiento generalmente se realiza con el paciente ingresado ya que necesita manipulación especializada. Su puesta en funcionamiento de forma ambulatoria puede ser compleja, aunque con igual buen resultado. No está claro si llegará a popularizarse en Estados Unidos. Estos métodos mínimamente invasivos tienen mejores resultados cuando se inician desde el nacimiento o durante los primeros meses de vida y con un buen cumplimiento con las férulas tras cada manipulación. Como hay diferentes grados de gravedad en el pie zambo idiopático, se han propuesto sistemas de clasificación basados en la rigidez y la magnitud de la deformidad.

La realineación quirúrgica agresiva mantiene una clara indicación en el tratamiento del pie zambo, especialmente en la minoría de pies zambos congénitos en los que ha fracasado el tratamiento conservador o el mínimamente invasivo, y en los pies zambos sindrómicos y neuromusculares rígidos. En tales casos, los tratamientos conservadores, como el de Ponseti, podrían ser útiles para reducir la magnitud de la corrección quirúrgica. Entre los gestos quirúrgicos más frecuentes se incluyen la artrólisis de las articulaciones afectadas (realineamiento de los huesos del tarso), el alargamiento de los elementos miotendinosos posteromediales acortados y habitualmente la estabilización con agujas en la posición corregida. El método «a la carta» permite al cirujano aplicar estos principios ajustados a las características únicas de cada deformidad. En los niños más mayores con pies zambos no tratados o en aquellos en los que queda una deformidad residual, pueden ser necesarios procedimientos sobre el hueso (osteotomías) además de las técnicas de partes blandas. La triple artrodesis se reserva como técnica de rescate en pies deformados y dolorosos en adolescentes y adultos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

674.4 Astrágalo vertical congénito

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

El astrágalo vertical congénito es una deformidad infrecuente del pie en la que el mediopié se encuentra luxado dorsalmente sobre el retropié y el tobillo está fijo en equino. Los casos se dividen casi por igual entre casos idiopáticos y secundarios a trastornos o síndromes neuromusculares subyacentes. Entre las causas neurológicas se incluyen la mielodisplasia, el anclaje de la médula espinal y la agenesia sacra. Otros cuadros asociados incluyen la artrogriposis, el síndrome de Larsen, el síndrome del pterigio múltiple y las anomalías cromosómicas (trisomía 13, 15, 18: v. cap. 81). Dependiendo de la edad en el momento del diagnóstico, el diagnóstico diferencial puede incluir un pie calcaneovalgo, un astrágalo oblicuo (la articulación astragaloescafoidea se reduce pasivamente), el pie plano laxo con retracción del tendón de Aquiles y la coalición tarsal. Están en curso estudios genéticos debido a la presencia de una morfología muscular anormal en las biopsias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El astrágalo vertical congénito también se ha descrito como **pie en mecedora** (fig. 674-4) o pie en zapatilla persa. La superficie plantar del pie es convexa y la cabeza del astrágalo hace prominencia a través del borde medial del mediopié. La parte anterior del pie se encuentra en dorsiflexión (luxado dorsalmente sobre el retropié) y abducida en relación al retropié, y éste se encuentra en valgo relativo. Existe una retracción asociada de las partes blandas anterolaterales (tibial anterior, extensores de los dedos) y posterior (tendón de Aquiles, tendones peroneos). La deformidad es típicamente rígida. Se precisa una exploración física en profundidad para diagnosticar cualquier alteración neurológica y/o musculoesquelética.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

Cuando se sospecha el diagnóstico se deben realizar radiografías AP, lateral y en flexión plantar y en dorsiflexión lateral máximas. La proyección en flexión plantar permite determinar si la subluxación o luxación dorsal del mediopié sobre el retropié se puede reducir pasivamente. La proyección en dorsiflexión lateral confirma la contractura en equino del tobillo. Aunque el escafoides no se osifica hasta los 3-6 años de edad, se pueden valorar las relaciones entre el astrágalo y el primer metatarsiano.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial consiste en manipulaciones seriadas y colocación de yesos, y se debe comenzar poco después del nacimiento. El método de enyesado de Ponseti «inverso» es particularmente útil para corregir las deformidades en dorsiflexión y valgo. Entonces, la reducción abierta y la fijación con agujas pueden estabilizar la parte media del pie permitiendo la tenotomía simultánea del tendón de Aquiles y la inmovilización en dorsiflexión con yesos para corregir el equino del tobillo.

En casos recalcitrantes las deformidades opuestas de la parte media del pie y del retropié hacen que sea difícil el tratamiento conservador. Inicialmente, se trata de reducir la luxación dorsal del antepié/mediopié sobre el retropié. Una vez que se ha conseguido esto, se debe prestar atención a relajar la contractura del retropié. Estas deformidades son habitualmente rígidas y es precisa una intervención quirúrgica en la mayoría de los casos. En tales casos, la colocación de yesos ayuda a relajar la retracción de las partes blandas. La cirugía se realiza habitualmente entre los 6 y los 12 meses de edad, efectuándose una liberación de partes blandas en uno o dos tiempos. Uno de los gestos consiste en la liberación/alargamiento de las partes blandas anteriores retraídas junto con una reducción abierta de la articulación astragaloescafoidea, mientras que otro consiste en una liberación posterior con alargamiento de las unidades musculotendinosas retraídas. Se suele realizar una estabilización con agujas de Kirschner para mantener la alineación. Se coloca un yeso postoperatorio durante un período variable de tiempo; los pacientes suelen necesitar utilizar una ortesis durante un tiempo prolongado, dependiendo de la causa subyacente. Entre las técnicas para tratar las deformidades recurrentes o residuales se incluyen la artrodesis subastragalina y la triple artrodesis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Carroll NC: Clubfoot in the twentieth century: where we were and where we may be going in the twenty-first century, *J Pediatr Orthop B* 21(1):1-6, 2012.

Dobbs MB, Gurnett CA: Genetics of clubfoot, *J Pediatr Orthop B* 21(1):7-9, 2012.

Gray K, Pacey V, Gibbons P, et al: Interventions for congenital talipes equinovarus (clubfoot), Cochrane Database Syst Rev (4):CD008602, 2012.

Hsu LP, Dias LS, Swaroop VT: Long-term retrospective study of patients with idiopathic clubfoot treated with posterior medial-lateral release, *J Bone Joint Surg* 95(5):e271-e278, 2013.

Paton RW, Choudry Q: Neonatal foot deformities and their relationship to developmental dysplasia of the hip. An 11-year prospective longitudinal, observational study, *J Bone Joint Surg Br* 91(5):655-658, 2009.

Richards BS, Faulks S, Rathjen KE, et al: A comparison of two nonoperative methods of idiopathic clubfoot correction: the Ponseti method and the French functional (physiotherapy) method, *J Bone Joint Surg* 90(11):2313-2321, 2008.

Sala DA, Chu A, Lehman WB, et al: Achievement of gross motor milestones in children with idiopathic clubfoot treated with Ponseti method, *J Pediatr Orthop* 33(1):55-58, 2013.

Sankar WN, Weiss J, Skaggs DL: Orthopaedic conditions in the newborn, *J Am Acad Orthop Surg* 17(2):112-122, 2009.

Singh AK, Roshan A, Ram S: Outpatient taping in the treatment of idiopathic congenital talipes equinovarus, *Bone Joint J* 95-B(2):271-278, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Angsanuntsukh C, Oto M, Holmes L Jr, et al: Congenital vertical talus in multiple pterygium syndrome, *J Pediatr Orthop* 31(5):564-569, 2011.

Merrill LJ, Gurnett CA, Connolly AM, et al: Skeletal muscle abnormalities and genetic factors associated related to congenital vertical talus, *Clin Orthop Relat Res* 469(4):1167-1174, 2011.

Sankar WN, Weiss J, Skaggs DL: Orthopaedic conditions in the newborn, *J Am Acad Orthop Surg* 17(2):112-122, 2009.

booksmedicos.org

Figura 674-4 **Astrágalo vertical congénito. A,** Pronación del antepié. **B,** Valgo del talón. **C,** Ausencia de un arco, deformidad en mecedora. **D**, Elevación de los dedos laterales de los pies y tendones peroneos tensos. *(De Herring JA:* Tachdjian's pediatric orthopaedics, *5.ª ed., Filadelfia, 2014, WB Saunders, fig. 23-67, pág. 821.)*

674.5 Pie plano laxo (pie plano flexible)

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

Los pies planos son un diagnóstico muy frecuente; se ha estimado que hasta un 23% de la población puede estar afectada, dependiendo de los criterios diagnósticos. Se han identificado tres tipos de pies planos: flexible, flexible con contractura del tendón de Aquiles y pie plano rígido. El pie plano describe la presencia de una alteración en la forma del pie asociada a varias modificaciones en las relaciones entre los huesos del tarso. Existe una eversión del complejo subastragalino. El retropié está en valgo. Existe un colapso del mediopié a nivel de las articulaciones escafocuneana o astragaloescafoidea. El antepié esta abducido en relación al retropié, la cabeza del astrágalo está descubierta y protruye en el borde medial y plantar del mediopié/retropié. Aunque el pie plano laxo supone una causa frecuente de preocupación para los padres, los niños raramente tienen síntomas. El pie plano es frecuente en neonatos y niños pequeños, y se asocia a la laxitud ligamentosa fisiológica. Se suele corregir cuando se desarrolla el arco longitudinal entre los 5 y los 10 años de edad. El pie plano es menos frecuente en sociedades en las que los niños no utilizan calzado. En niños generalmente se recomienda el uso de una plantilla flexible. El pie plano laxo que persiste en la adolescencia y edad adulta se suele asociar a **laxitud ligamentosa familiar** y suele encontrarse en otros miembros de la familia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la exploración los pacientes presentan de forma típica un arco longitudinal normal en descarga o cuando el niño se pone de puntillas, pero el arco desaparece en bipedestación. El retropié se desplaza en valgo y se evidencia el colapso del mediopié. Se observa con frecuencia una laxitud ligamentosa generalizada. Se debe valorar el arco de movilidad tanto a nivel de la subastragalina como del tobillo y siempre es normal en los pacientes con pie plano laxo. Al valorar el arco de movilidad del tobillo, el pie debe colocarse en inversión mientras se explora la dorsiflexión. Si el pie está en posición neutral o evertido, la dorsiflexión se puede producir a nivel del mediopié, enmascarando una contractura del tendón de Aquiles.

booksmedicos.org

En caso de existir una limitación de la movilidad subastragalina, no se trata de un pie plano laxo/flexible y se deben sospechar otros diagnósticos como una coalición tarsiana o una artritis reumatoide juvenil. En ocasiones puede existir dolor a la palpación o hiperqueratosis bajo la cabeza del astrágalo por su zona medial. Hay que valorar el calzado, que puede mostrar un desgaste excesivo en su zona medial.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

No está indicado el estudio radiológico de rutina en el pie plano laxo asintomático. Si se realizan radiografías con fines diagnósticos es necesario realizar radiografías en carga (AP y lateral) para valorar la deformidad. En la AP se observa un aumento del ángulo entre el eje longitudinal del astrágalo y el calcáneo, indicativo de un valgo de talón excesivo. La proyección lateral muestra una alteración de las relaciones normales de las líneas del eje largo del astrágalo y del primer metatarsiano, con colapso a nivel de la articulación astragaloescafoidea o de la escafocuneana que produce un aplanamiento del arco longitudinal medial (fig. 674-5).

TRATAMIENTO

Si bien la historia natural del pie plano laxo sigue siendo desconocida, existen pocas pruebas que sugieran que sea causa de problemas o trastornos funcionales a largo plazo. Por ello, el tratamiento se reserva para el pequeño grupo de pacientes sintomáticos.

Los pacientes pueden presentar dolor en el retropié, un desgaste excesivo del calzado o fatiga después de grandes caminatas. Estos pacientes se pueden beneficiar del uso de plantillas de soporte de arco interno. Los casos más graves, asociados generalmente a trastornos subyacentes del tejido conjuntivo como el síndrome de Ehler-Danlos (v. cap. 659) o el síndrome de Down (v. cap. 81), se pueden beneficiar del uso de plantillas a medida como la ortesis UCBL (University of California Biomechanics Laboratory), que proporciona un mejor control del retropié y evita el colapso del arco. Si bien la plantilla puede aliviar los síntomas, no hay pruebas que sugieran algún tipo de cambio permanente en la forma del pie o en la alineación de los huesos del tarso.

Los pacientes con un pie plano laxo y un acortamiento del tendón de Aquiles deben ser tratados con ejercicios de estiramiento. Muchas veces los pacientes se remiten a fisioterapia para asegurar que los ejercicios de estiramiento se realizan de forma adecuada. En ocasiones, es necesario realizar un alargamiento quirúrgico del músculo. En los pocos pacientes en los que persiste el dolor se puede considerar la indicación quirúrgica.

El alargamiento de la columna lateral resulta interesante porque aborda todos los componentes de la deformidad. La técnica consiste en una osteotomía del calcáneo con colocación de un injerto trapezoidal de hueso. Es necesario alargar el tendón de Aquiles y con frecuencia asociar una osteotomía en flexión plantar de la primera cuña. Este procedimiento preserva la movilidad de las articulaciones del retropié, al contrario que las artrodesis subastragalinas o la triple artrodesis. Si bien la artrodesis del retropié puede corregir la deformidad de forma adecuada, la transferencia de las cargas a las articulaciones adyacentes puede dar lugar a largo plazo a cambios articulares degenerativos dolorosos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Figura 674-5 Radiografía lateral en carga que muestra las características de un pie plano.

674.6 Coalición tarsiana

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

La coalición tarsiana, también conocida como **pie plano peroneo espástico,** se caracteriza por un pie plano rígido doloroso y un espasmo de los peroneos (parte lateral de la pantorrilla) sin que exista una espasticidad verdadera. Representa una fusión congénita o un fallo de la segmentación entre 2 o más huesos del tarso. Cualquier proceso que altere el deslizamiento normal y los movimientos de rotación en la articulación subastragalina puede dar un cuadro clínico similar a una coalición tarsiana. Entre sus causas podemos encontrar malformaciones congénitas, enfermedades inflamatorias o artritis, infecciones, tumores y traumatismos.

La coalición tarsiana más frecuente se produce en la carilla articular astragalocalcánea medial (subastragalina) y entre el calcáneo y el escafoides (calcaneoescafoidea). La coalición puede ser fibrosa, cartilaginosa u ósea. La coalición tarsiana aparece aproximadamente en un 1% de la población general y parece heredarse de forma autosómica dominante con una penetración casi completa. Aproximadamente un 60% de las coaliciones calcaneoescafoideas y un 50% de las coaliciones de la carilla medial astragaloescafoidea son bilaterales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente el 25% de los pacientes presentarán síntomas, sobre todo durante la segunda década de la vida. Aunque el pie plano y la restricción de la movilidad subastragalina pueden estar presentes desde la primera infancia, la aparición de los síntomas puede correlacionarse con la restricción adicional que supone la calcificación de la barra cartilaginosa. A menudo se producen «esguinces de tobillo» recurrentes que acompañan a los síntomas de presentación. El momento de la osificación es distinto en cada coalición: astragaloescafoidea (3-5 años de edad), calcaneoescafoidea (8-12 años de edad), astragalocalcánea (12-16 años de edad). Es frecuente el dolor en el retropié, especialmente en el seno del tarso y también bajo la cabeza del astrágalo. Los síntomas están relacionados con la actividad y suelen aumentar con la carrera o marcha prolongada, especialmente sobre superficies irregulares. Puede existir dolor a la palpación sobre el lugar de la coalición y/o dolor a la movilización de la articulación subastragalina. El aplanamiento del pie se observa tanto en carga como en descarga. Existe una restricción de la movilidad de la subastragalina.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

Se realizan radiografías AP y lateral en carga, y oblicuas del pie (tabla 674-1). La coalición calcaneoescafoidea se aprecia mejor en las radiografías oblicuas (fig. 674-6). En la proyección lateral puede haber una elongación de la apófisis anterior del calcáneo, conocida como *«signo del oso hormiguero»*. La coalición astragalocalcánea se observa mejor en la proyección de Harris (axial) del talón. En la radiografía lateral se puede observar un pinzamiento de la faceta posterior de la articulación subastragalina, o una línea en C a lo largo del borde medial de la cúpula astragalina y en el reborde inferior del sustentaculum tali

Tabla 674-1 Signos radiológicos secundarios asociados a las coaliciones tarsianas

Signo del pico del astrágalo
Estrechamiento de la carilla subastragalina posterior
Redondeamiento y aplanamiento de la apófisis lateral del astrágalo
Hipoplasia del astrágalo, acortamiento del cuello del astrágalo
Signo de la nariz anterior
Articulación del tobillo en enartrosis
Signo de la C continua
Deformidad en pie plano
Alteración de la morfología del escafoides (ensanchado o afilamiento externo)
Alteración de la morfología del sustentaculum tali (aumentado de tamaño u ovoide en la proyección lateral)

De Slovis TL, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, *11.ª ed., vol. 2, Filadelfia, 2008, Mosby, pág. 2604.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dare DM, Dodwell ER: Pediatric flatfoot: cause, epidemiology, assessment, and treatment, *Curr Opin Pediatr* 26:93-100, 2014.

Evans AM: The flat-footed child- to treat or not to treat: what is the clinical to do? *J Am Podiatr Med Assoc* 98:386-393, 2008.

Giannini BS, Ceccarelli F, Benedetti MG, et al: Surgical treatment of flexible flatfeet in children: a four-year follow-up study, *J Bone Joint Surg Am* 83:78-79, 2001.

Jane MacKenzie A, Rome K, Evans AM: The efficacy of nonsurgical interventions for pediatric flexible flat foot: a critical review, *J Pediatr Orthop* 32(8):830-834, 2012.

Lin CJ, Lai KA, Kuan TS, et al: Correlating factors and clinical significance of flexible flatfeet in preschool children, *J Pediatr Orthop* 21:378-382, 2001.

Mosca VS: Flexible flatfoot and skewfoot, *J Bone Joint Surg Am* 77:1937-1945, 1995.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 674-6 Radiografía oblicua del pie que muestra una coalición tarsiana calcáneo-escafoidea.

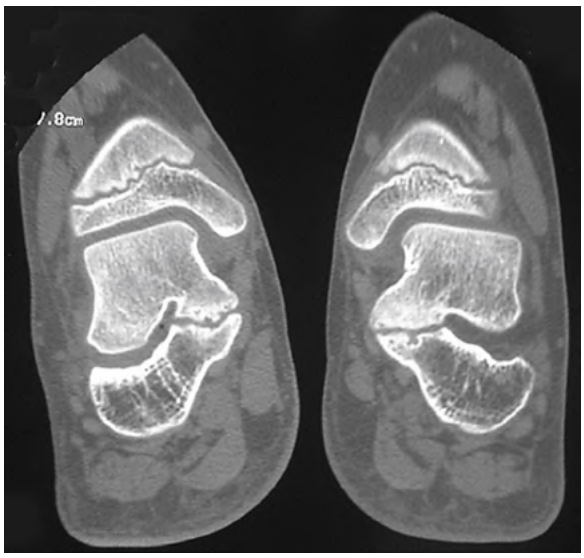

Figura 674-7 TC del complejo calcaneoastragalino que muestra una coalición tarsiana astrágalo-calcánea (subastragalina).

(signo de la C). Este «signo de la C» se forma por el sustentaculum tali del calcáneo en continuidad con la coalición. En la proyección lateral con frecuencia se aprecia un pico en la parte anterior del astrágalo, que está producido por una alteración en la distribución de las fuerzas. Este hallazgo no implica la presencia de cambios degenerativos. En pacientes con coaliciones cartilaginosas se puede observar una irregularidad en el hueso subcondral, en contraste con los puentes óseos bien formados en los casos de coaliciones óseas.

Para diagnosticar coaliciones fibrosas pueden ser necesarios estudios de imagen adicionales. Mientras que las radiografías simples pueden ser diagnósticas, la técnica de imagen de elección cuando se sospecha una coalición tarsiana es la TC (fig. 674-7). Además de confirmar el diagnóstico, ésta ayuda a determinar el grado de afectación articular en pacientes con coaliciones astragalocalcáneas. Aunque es poco frecuente, es posible encontrar más de una coalición tarsiana en el mismo paciente. Sólo en los niños pequeños, la RM puede ser más eficaz para identificar la coalición o para hacer un diagnóstico diferencial del dolor del pie. La RM tiene la ventaja de que no expone a la radiación, pero requiere más tiempo y puede necesitar sedación.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las coaliciones tarsianas sintomáticas varía dependiendo de su tipo y extensión, edad del paciente y la presencia y magnitud de los síntomas. Sólo es necesario tratar las coaliciones sintomáticas, y el tratamiento inicial consiste en restricción de la actividad y la administración de antiinflamatorios no esteroideos, con o sin el uso de plantillas. Puede ser necesario inmovilizar con un yeso corto para deambulación durante 4 o 6 semanas en pacientes más sintomáticos.

En los pacientes con dolor crónico a pesar de un tratamiento conservador adecuado se debe considerar la indicación quirúrgica, y entre las opciones se incluyen la resección de la coalición, las osteotomías y las artrodesis. En la coalición calcaneoescafoidea, la resección de la barra con interposición del extensor común corto de los dedos ha tenido buenos resultados. Con frecuencia está presente de forma asociada un valgo del retropié y una contractura del tríceps sural. En estos pacientes se puede obtener de forma más fiable un alivio del dolor resecando la coalición, corrigiendo el valgo del retropié mediante una osteotomía de alargamiento del calcáneo con injerto de hueso de banco, y un alargamiento del tríceps. Cuando la afectación articular es extensa y/o existen cambios degenerativos, la mejor opción es la triple artrodesis; sin embargo, raramente es necesaria en adolescentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

674.7 Pie cavo

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

El pie cavo es una deformidad que consiste en una flexión plantar del antepié o mediopié sobre el retropié y que puede afectar a toda la parte anterior del pie o sólo a la columna medial. Da lugar a una elevación del arco longitudinal medial (fig. 674-8). Con frecuencia se desarrollará una deformidad del retropié para compensar la alteración primaria del antepié. Aunque existen casos familiares de pie cavo, la mayoría de los pacientes que presentan esta deformidad tienen un trastorno neurológico subyacente. El objetivo inicial es diagnosticar (y tratar) esa causa subyacente. Los diagnósticos pueden incluir anomalías de la medula espinal (disrafismo oculto, anclaje de la médula, polio, mielodisplasias, etc.) y de los nervios periféricos (neuropatías motoras y sensitivas [v. cap. 613] tales como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth [CMT], la enfermedad de Dejerine-Sottas o la enfermedad de Refsum). Mientras que un pie cavo unilateral es más frecuente en alteraciones medulares ocultas, la afectación bilateral es más sugestiva de una afectación nerviosa o muscular subyacente. El pie cavo se suele asociar a alteraciones del retropié. Dos tercios de los pacientes con CMT presentan pie cavo varo, mientras que el 80% de los pies cavo varos se producen en pacientes con neuropatías sensitivas y motoras hereditarias (CMT), presentando el 80% de los pacientes con CMT pie cavo varo y un 65% de los pacientes con pie cavo varo padeciendo CMT. En pacientes con neuropatías motoras y sensitivas, la debilidad muscular y el desequilibrio muscular dan lugar a una flexión plantar del primer radio y la columna medial. Para obtener un pie plantígrado, el retropié debe rotar hasta el varo. En el equinocavo, el retropié está en equino, mientras que en el calcaneocavo (habitualmente observado en casos de polio y mielodisplasia), el retropié está en talo (dorsiflexión excesiva).

Figura 674-8 Imagen clínica de un pie cavo.

booksmedicos.org

Bibliografía

Crim J: Imaging of tarsal coalitions, *Radiol Clin North Am* 46(6):1017-1026, 2008.

Guignard D, Journeau P, Mainard-Simard L, et al: Child calcaneonavicular coalitions: MRI diagnostic value in a 19-case series, *Orthop Traumatol Surg Res* 97(1):67-72, 2011.

Mosca VS, Bevan WP: Talocalcaneal tarsal coalitions and the calcaneal lengthening osteotomy: the role of deformity correction, *J Bone Joint Surg* 94(17):1584-1594, 2012.

Nalaboff KM, Schweitzer ME: MRI of tarsal coalitions: frequency, distribution, and innovative signs, *Bull NYU Hosp Jt Dis* 66(1):14-21, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Se debe identificar cualquier causa subyacente, ya que esto también ayuda a establecer el trastorno específico y a determinar la estrategia adecuada de tratamiento. En las deformidades leves, los ejercicios de estiramiento mediante fisioterapia o férulas progresivas de la fascia plantar y de los músculos contraídos con ejercicios para fortalecer la musculatura debilitada pueden retrasar la progresión. Puede ser necesaria una ortesis pie-tobillo para estabilizar el pie y facilitar la deambulación.

El tratamiento quirúrgico está indicado en las deformidades progresivas o sintomáticas que no han respondido al tratamiento conservador o en el pie que ya no es candidato a tratamiento con ortesis. Los procedimientos específicos recomendados dependen del grado de la deformidad y del diagnóstico subyacente. En enfermedades neuromusculares progresivas es común la recurrencia de la deformidad y pueden ser necesarias intervenciones adicionales para mantener el pie plantígrado. Se debe informar a la familia de la historia de la enfermedad y de las expectativas de la cirugía. El objetivo de la cirugía es restaurar la movilidad y alineación, y mejorar el equilibrio muscular. En deformidades leves puede ser suficiente una liberación de la fascia plantar, a menudo combinada con una transferencia tendinosa. En pacientes con deformidades óseas fijas del antepié, mediopié y/o del retropié pueden ser necesarias una o más osteotomías para conseguir una buena alineación. La triple artrodesis (calcaneocuboidea, astragaloescafoidea y subastragalina) puede ser necesaria en deformidades graves del pie (o deformidades recurrentes) en pacientes de más edad. La utilización prolongada de ortesis generalmente es útil para prevenir las recurrencias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

674.8 Osteocondrosis/apofisitis

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

Las **osteocondrosis** son necrosis óseas avasculares idiopáticas que pueden afectar a los huesos del tarso. Aunque son raras pueden afectar al escafoides tarsiano **(enfermedad de Köhler)** o a la cabeza del segundo o tercer metatarsianos **(enfermedad de Freiberg)** (fig. 674-9). Suelen ser procesos autolimitados que producen dolor con la actividad que, en ocasiones, puede llegar a ser incapacitante. El tratamiento depende de los síntomas y suele incluir una restricción de la actividad. El diagnóstico se hace a menudo por la historia y la exploración, junto con la presencia de hallazgos radiográficos concordantes. El escafoides es particularmente sensible ya que es el último hueso del tarso en osificarse, lo que puede llevar a que sea comprimido por los huesos osificados adyacentes. En los pacientes con la enfermedad de Köhler, el tratamiento conservador con un botín de escayola durante 6-8 semanas puede proporcionar un alivio sintomático significativo. Los pacientes con la enfermedad de Freiberg pueden mejorar con un yeso o con modificaciones en el calzado, como un calzado con tacón invertido, suelas rígidas o barras retrocapitales.

En ocasiones se observan cambios degenerativos y colapso de la cabeza de los metatarsianos durante las distintas fases de curación, y en ciertos casos es necesaria alguna intervención quirúrgica. Entre las técnicas empleadas se encuentran el desbridamiento articular, los injertos óseos, la osteotomía de reorientación, la escisión subtotal o completa de la cabeza del metatarsiano y la artroplastia.

Las **apofisitis** consisten en la inflamación de la inserción tendinosa de un determinado músculo por esfuerzos en tensión repetidos y suelen ser más frecuentes durante los períodos de crecimiento rápido. Estos esfuerzos dan lugar a microfracturas en la inserción fibrocartilaginosa, asociadas a inflamación. La apofisitis calcánea **(enfermedad de Sever)** es la causa más frecuente de talalgia en los niños; el tratamiento consiste en la modificación de la actividad, antiinflamatorios no esteroideos, ejercicios de estiramiento del tendón de Aquiles, así como el uso de taloneras y plantillas de soporte de arco. La **enfermedad de Iselin** consiste en una apofisitis de la base del 5.° metatarsiano donde se inserta el peroneo lateral corto, y es bastante menos frecuente. A pesar de que la necesidad de realizar radiografías en los niños con dolor en el talón es controvertida, se debe considerar realizarlas cuando los síntomas sean unilaterales o el paciente no responda al tratamiento. Con frecuencia los síntomas se resuelven con un periodo de reposo (6-8 semanas) y la abstención del deporte, aunque la recurrencia es frecuente hasta la madurez, cuando se cierran las apófisis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

674.9 Heridas punzantes en el pie

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

La mayoría de las heridas punzantes en el pie pueden ser tratadas de forma adecuada en el servicio de urgencias. El **tratamiento** consiste en una irrigación profusa y una dosis de recuerdo de toxoide antitetánico, cuando sea necesario; muchos médicos recomiendan antibióticos. Siguiendo este protocolo, la mayoría cura sin complicación. Cierto número de pacientes puede desarrollar celulitis, generalmente causada por *Staphylococcus aureus,* que precisará de antibioterapia intravenosa con o sin drenaje quirúrgico. Si persisten los signos de infección se deben investigar más a fondo. La infección profunda es muy rara y se puede asociar a artritis séptica u osteomielitis. Los microorganismos más frecuentes son *S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa;* el tratamiento consiste en un desbridamiento quirúrgico amplio seguido de un período corto (10-14 días) de antibioterapia sistémica. Aunque las radiografías simples permiten detectar fragmentos de metal u otros cuerpos extraños radiopacos, puede ser necesaria la ecografía (u otras técnicas avanzadas de imagen como la TC o la RMN) para detectar objetos radiotransparentes como el vidrio, el plástico o la madera. No es necesaria la exploración rutinaria de las heridas para extraer el cuerpo extraño, aunque sí en caso de que produzca síntomas o de que se sospeche una infección. El dolor y/o los trastornos de la marcha son más frecuentes en los objetos superficiales en la planta del pie.

Una situación especial es la punción por un clavo a través de un calzado de goma o una zapatilla de deporte. Esta situación presenta un elevado riesgo de infección por *Pseudomonas* y se debe valorar la posibilidad

Figura 674-9 Radiografías de una enfermedad de Köhler **(A)** y de una lesión de Freiberg **(B).**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Wicart P: Cavus foot, from neonates to adolescents, *Orthop Traumatol Surg Res* 98(7):813-828, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Atanda A Jr, Shah SA, O'Brien K: Osteochondrosis: common causes of pain in growing bones, *Am Fam Physician* 83(3):258-291, 2011.

Kean JR: Foot problems in the adolescent, *Adolesc Med State Art Rev* 18(1):182-191, 2007.

Kose O: Do we really need radiographic assessment for the diagnosis of non-specific heel pain (calcaneal apophysitis) in children? *Skeletal Radiol* 39(4):359-361, 2010.

Rachel JN, Williams JB, Sawyer JR, et al: Is radiographic evaluation necessary in children with a clinical diagnosis of calcaneal apophysitis (Sever disease), *J Pediatr Orthop* 31(5):548-550, 2011.

booksmedicos.org

de realizar un lavado y desbridamiento en profundidad bajo anestesia general, seguido de antibioterapia sistémica durante 10-14 días. También se puede quedar atrapado un cuerpo extraño de la suela de goma.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

674.10 Deformidades de los dedos del pie

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

HALLUX VALGUS (JUANETE) JUVENIL

El hallux valgus juvenil es más frecuente en mujeres (unas 10 veces) y aunque no son frecuentes los antecedentes familiares, se asocia típicamente a una laxitud ligamentosa familiar. La etiología es multifactorial y entre los factores importantes se incluyen los genéticos, la laxitud ligamentosa, el pie plano, el uso de calzado de punta estrecha y, en ocasiones, la espasticidad (parálisis infantil).

Manifestaciones clínicas

Existe una prominencia de la primera articulación metatarsofalángica (MTF) y a menudo hay eritema y un callo producido por la irritación crónica. El primer dedo está desviado en valgo y generalmente en pronación con un antepié aplanado. También es frecuente el pie plano con o sin contractura del tendón de Aquiles. Si bien la principal preocupación suele ser la estética, los pacientes pueden presentar dolor en la primera articulación MTF y/o problemas de desgaste del calzado.

Evaluación radiográfica

Se obtienen radiografías AP y lateral del pie en carga. En la proyección AP las mediciones que se realizan habitualmente son el ángulo entre el primer y el segundo metatarsiano (ángulo intermetatarsiano normal: <10 grados), y entre el primer metatarsiano y la falange proximal (ángulo del hallux normal: <25 grados). También hay que valorar la orientación de la articulación del primer metatarsiano y la primera cuña. En la radiografía lateral, las relaciones angulares entre el astrágalo y el primer metatarsiano permiten identificar el colapso del mediopié asociado al pie plano. Las radiografías son más útiles para la planificación quirúrgica que para el diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento conservador del juanete del adolescente consiste principalmente en modificaciones del calzado. Es importante que éste sea suficientemente ancho en el antepié. Los pacientes deben evitar el uso de calzado estrecho con tacón alto. También se pueden recomendar modificaciones en el calzado, como la pala blanda, refuerzos en el bunio y cazoleta de talón. Cuando existe un pie plano, puede ser útil una plantilla para restablecer el arco longitudinal medial. Si hay una contractura del tendón de Aquiles, se recomiendan ejercicios de estiramiento del mismo. El valor de las férulas nocturnas sigue sin estar demostrado.

El tratamiento quirúrgico se reserva para aquellos pacientes con dolor persistente e incapacitante en los que ha fracasado el tratamiento conservador. No se recomienda la cirugía exclusivamente por motivos estéticos. La cirugía se demora hasta la madurez esquelética para reducir el riesgo de recurrencia o sobrecorrección. La radiología es fundamental para la planificación preoperatoria para valorar tanto la magnitud de la deformidad (ángulo del hallux, ángulo intermetatarsal, ángulo articular metatarsal distal) como la alteración asociada, como la oblicuidad de la articulación metatarsocuneana. El tratamiento quirúrgico suele consistir en una liberación de partes blandas y en un reequilibrado a nivel de la primera articulación MTF, y una osteotomía simple o doble del primer metatarsiano para reducir la anchura del pie y realinear las articulaciones de la columna medial del antepié. La artrodesis de la primera articulación MTF puede estar indicada en pacientes con espasticidad para evitar la recidiva.

DEDOS EN TIRABUZÓN

El dedo en tirabuzón está producido por una contractura del flexor largo de los dedos, y existe una flexión a nivel de las articulaciones MTF e interfalángica (IF) asociada a una desviación medial del dedo. Éste suele quedar debajo del contiguo, y afecta más al 4.° y 5.° dedo. La deformidad raramente es sintomática y no requiere tratamiento activo (estiramientos, ferulización, vendajes). La mayor parte de los casos mejoran con el tiempo y algunos de ellos se resuelven por completo. En los raros casos que se asocien a dolor o irritación crónica de la piel, puede estar indicada la tenólisis del flexor largo de los dedos a nivel de la articulación interfalángica distal cuando el niño es mayor.

QUINTO DEDO SUPRADUCTO

El varo congénito del 5.° dedo, o 5.° dedo supraducto, consiste en una dorsiflexión y aducción de dicho dedo. Éste aparece típicamente superpuesto sobre el 4.° dedo. Existe también una deformidad rotatoria del dedo y la uña suele mirar hacia fuera. La deformidad suele ser bilateral y puede ser de base genética. Suele producir molestias, que incluyen dolor en el dorso del dedo por el roce con el calzado.

El tratamiento conservador no es efectivo. En pacientes sintomáticos se han descrito numerosas posibilidades de reconstrucción. Entre sus características comunes se incluyen la liberación del tendón extensor retraído y de la cápsula articular MTF (dorsal, dorsomedial o completa). También se ha asociado esta liberación a una extirpación parcial de la falange proximal y la creación de una sindactilia entre el 4.° y el 5.° dedos.

POLIDACTILIA

La polidactilia es la malformación congénita más frecuente en los dedos, aparece en 2 de cada 1.000 nacidos y es bilateral en un 50% de los casos. Puede ser preaxial (dedo gordo) o postaxial (5.° dedo), y ocasionalmente uno de los dedos centrales está duplicado. Se encuentran anomalías asociadas en un 10% de las polidactilias preaxiales y en un 20% de las postaxiales. Un tercio de los pacientes también presenta polidactilia en la mano. Entre las enfermedades que se pueden asociar a la polidactilia se incluyen el síndrome de Ellis-Van Creveld (displasia condroectodérmica), el déficit longitudinal de tibia y el síndrome de Down. El dedo supernumerario puede ser rudimentario o estar completo, y las radiografías del pie permiten determinar su anatomía y valorar las posibles anomalías óseas asociadas.

El tratamiento está indicado por motivos estéticos y para permitir el uso de calzado normal. Consiste en la extirpación del dedo supernumerario y se suele realizar entre el 9.° y el 12.° mes de edad. Los dedos rudimentarios pueden ser extirpados más precozmente, pero no deben ser «estrangulados» con un hilo.

SINDACTILIA

La sindactilia consiste en una fusión de los dedos, que puede ser completa (hasta la punta de los dedos) o incompleta, y las uñas pueden estar fusionadas. Suelen existir antecedentes familiares y afecta con mayor frecuencia al 3.er y 4.° dedos. Las molestias son extremadamente raras y no suele haber problemas estéticos. El tratamiento sólo es necesario en un subgrupo de casos en los que existe una polidactilia asociada (fig. 674-10). En tales supuestos se extirpa el dedo lateral y la

Figura 674-10 Aspecto clínico de una polisindactilia que afecta al dedo gordo.

booksmedicos.org

Bibliografía

Haverstock BD: Puncture wounds of the foot, *Clin Podiatr Med Surg* 29(2):311-322, 2012, ix.

Niall DM, Murphy PG, Fogarty EE, et al: Puncture wound related *Pseudomonas* infections of the foot in children, *Ir J Med Sci* 166(2):98-101, 1997.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

piel sobrante permite la cobertura de la herida. Si la sindactilia no afecta al dedo supernumerario, puede simplemente observarse. En el síndrome de Apert puede existir una sindactilia compleja.

DEDO EN MARTILLO

El dedo en martillo consiste en una deformidad en flexión de la articulación interfalángica proximal (IFP) con o sin afectación de la distal (IFD), y la articulación MTF puede estar en hiperextensión. Esta deformidad puede distinguirse del dedo en tirabuzón por la ausencia de rotación. Suele afectar al segundo dedo y puede aparecer un callo doloroso sobre el dorso del dedo por roce con el calzado. El tratamiento conservador raramente es efectivo, y en los casos sintomáticos se recomienda la cirugía. En la mayoría de los casos es suficiente una liberación de los tendones flexores. Algunos autores recomiendan una transferencia del tendón flexor al extensor. En los casos más graves con una rigidez estructurada, especialmente en pacientes más mayores, puede ser precisa una resección parcial o total de la falange proximal y una artrodesis de la articulación IFP.

DEDO EN MAZA

El dedo en maza consiste en una contractura de la articulación IFD y está producido por una contractura congénita del tendón del flexor largo de los dedos. Los pacientes pueden desarrollar callos dolorosos sobre la superficie plantar del pulpejo. Dado que el tratamiento conservador suele ser ineficaz, en pacientes con molestias persistentes se recomienda el tratamiento quirúrgico. En las deformidades flexibles en pacientes jóvenes se recomienda la liberación del tendón flexor largo de los dedos. En deformidades más rígidas en pacientes de más edad puede ser necesaria una resección de la cabeza de la falange media o una artrodesis de la articulación IFD.

DEDO EN GARRA

El dedo en garra consiste en la hiperextensión de la articulación MTF y una flexión de las articulaciones IFP e IFD, asociadas a menudo a una subluxación dorsal de la articulación MTF. En la mayoría de los casos existe una causa neurológica subyacente, como la enfermedad de CMT. La etiología suele ser un desequilibrio muscular, y se recluta a los extensores para suplir la función de un músculo tibial anterior debilitado. En caso de requerir tratamiento, éste es quirúrgico. Se suele realizar una transferencia del extensor largo de los dedos (o hallucis) al cuello del metatarsiano junto con una capsulotomía dorsal de la articulación MTF y una artrodesis de la articulación IFP (IF del dedo gordo).

BANDAS ANULARES

Las bandas de tejido amniótico asociadas al síndrome de disrupción amniótica (rotura precoz de la bolsa amniótica, síndrome de las bandas constrictivas congénito, síndrome de los anillos constrictivos) pueden quedar entrelazadas en las extremidades dando origen a un espectro de problemas, desde la amputación intrauterina (fig. 674-11) hasta un anillo constrictivo en el dedo (fig. 674-12) (v. cap. 108). Estos anillos, si son muy profundos, pueden producir un compromiso del flujo arterial o venoso. A pesar de que la viabilidad del dedo no suele ser preocupante, el edema por alteración del retorno venoso puede llegar a ser un problema importante. El tratamiento de las bandas anulares suele consistir en la observación; sin embargo, puede ser necesaria la liberación circunferencial urgente de una banda si hay una obstrucción del flujo arterial o de forma electiva para aliviar la congestión venosa.

MACRODACTILIA

La macrodactilia consiste en un aumento del tamaño de los dedos y puede aparecer de forma aislada o asociada a una variedad de trastornos como el síndrome de Proteus (fig. 674-13), la neurofibromatosis, la esclerosis tuberosa y el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber. Este trastorno está producido por una desregulación del crecimiento y se produce una hiperplasia de los tejidos (óseo, nervioso, linfático, vascular,

Figura 674-12 Síndrome de bandas constrictivas con afectación del pie.

Figura 674-11 Síndrome de bandas constrictivas con amputación congénita.

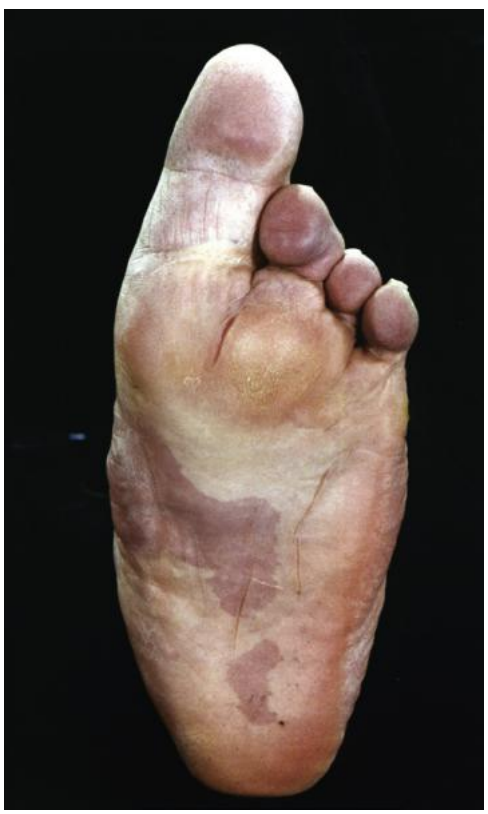

Figura 674-13 Macrodactilia del dedo gordo en un caso de síndrome de Proteus.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

fibroadiposo). La macrodactilia de los dedos puede aparecer de forma aislada (gigantismo localizado) o con aumento de tamaño de todo el pie. Además de las preocupaciones sobre el aspecto estético, el paciente puede tener dificultades para llevar calzado normal.

El tratamiento es la observación, cuando sea posible. El tratamiento quirúrgico es complejo y las complicaciones son frecuentes. Cuando sólo está afectado un dedo, la mejor solución puede ser la extirpación del radio (incluyendo el metatarsiano). En casos más graves es necesaria una resección de los tejidos afectados. Con frecuencia se lleva a cabo una epifisiodesis del hueso subyacente. Son frecuentes la rigidez y los problemas de la herida. La tasa de recurrencia es elevada y puede ser necesaria más de una resección de tejido. Los pacientes puede que elijan la amputación si el proceso no puede ser controlado con procedimientos menos agresivos.

EXOSTOSIS SUBUNGUEAL

La exostosis subungueal es una tumoración de hueso normal que aflora en la superficie dorsal y medial del dedo, por debajo de la uña. La etiología es desconocida, pero puede estar en relación con traumatismos menores y repetidos. Suele afectar con mayor frecuencia al dedo gordo. Los pacientes suelen presentar molestias y la uña suele estar levantada. La lesión puede objetivarse en las radiografías simples, e histológicamente consiste en una masa de hueso normal con una cubierta fibrocartilaginosa. El tratamiento de las lesiones sintomáticas es la extirpación y la tasa de recurrencia ronda el 10%.

UÑA ENCARNADA

Las uñas encarnadas son relativamente frecuentes en los niños y jóvenes, y suelen afectar a los márgenes medial o lateral del dedo gordo. Entre los síntomas se encuentran la inflamación crónica y las molestias y en algunos casos puede existir una infección recurrente. Se debe enseñar a los padres para que corten rectas las uñas de los pies en la parte distal de la uña, en lugar de trazando una curva hacia la parte interna de los bordes de la uña. Si las medidas conservadoras, incluyendo las modificaciones del calzado, los baños calientes y un corte de uñas adecuado, no controlan los síntomas, se debe considerar la posibilidad de resecar una porción de la uña.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

674.11 Pie doloroso

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

La tabla 674-2 muestra el diagnóstico diferencial del pie doloroso en cada edad. Además de la historia y de la exploración física, las radiografías simples son de gran utilidad para establecer el diagnóstico. En ocasiones serán precisas técnicas de imagen más sofisticadas como la TC o la RM.

Tabla 674-2 Diagnóstico diferencial del dolor de pie por grupos de edad

0-6 AÑOS	6-12 AÑOS	12-20 AÑOS
Problemas de calzado	Problemas de calzado	Problemas de calzado
Cuerpo extraño	Enfermedad de Sever	Fracturas de estrés
Fracturas	Entesopatía (ARJ)	Cuerpos extraños
Osteomielitis	Cuerpo extraño	Uña encarnada
Leucemia	Escafoides accesorio	Metatarsalgia
Heridas penetrantes	Coalición tarsal	Fascitis plantar
Extracción de sangre	Sarcoma de Ewing	Osteocondrosis (necrosis avascular)
Dactilitis	Pie plano laxo	Freiberg
Artritis reumatoide juvenil (ARJ)	Trauma (esguinces, fracturas) Heridas penetrantes	Köhler Tendinitis aquílea Trauma (esguinces) Papilomas plantares Coalición tarsal

674.12 Calzado

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

En los niños más pequeños se recomienda calzado que ajuste bien, con suela flexible. Esta recomendación está basada en parte en los estudios que sugieren que el desarrollo del arco longitudinal parece ser mejor en las sociedades que no utilizan calzado y que el pie plano es más común en niños que utilizan calzado. En niños y adolescentes deportistas es útil un calzado bien acolchado para absorber los golpes y reducir el riesgo de padecer lesiones por sobreuso. Por lo demás, las modificaciones en el calzado se suelen reservar para alteraciones en la alineación entre segmentos del pie o para tratar las anomalías sintomáticas (como la dismetría). Existen numerosas modificaciones disponibles en el mercado.

Como regla general, los zapatos protegen el pie de temperaturas anormales, así como de las superficies rugosas y de los objetos afilados, pero no se ha demostrado que sean útiles para el desarrollo normal del pie. El calzado que no se ajusta de forma adecuada puede crear problemas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 675 Deformidades torsionales y angulares

675.1 Desarrollo normal del miembro inferior

Keith D. Baldwin y Lawrence Wells

Los pediatras deben comprender el desarrollo normal del miembro inferior de forma que puedan reconocer situaciones patológicas durante las exploraciones rutinarias y dirigidas. Durante la 7.ª semana de vida intrauterina el miembro inferior experimenta una rotación interna llevando el dedo gordo hacia la línea media. La articulación de la cadera se forma en torno a la semana 11; el fémur proximal y el acetábulo se desarrollan hasta el cierre de las fisis en la adolescencia. Al nacer, el cuello del fémur está rotado hacia delante unos 40 grados. Esta rotación anterior se denomina anteversión (el ángulo entre el eje del cuello del fémur y el eje transcondíleo). El aumento de la anteversión aumenta la rotación interna de la cadera. La anteversión femoral se reduce a unos 15-20 grados a la edad de 8-10 años. Condiciones como la parálisis cerebral, que asocian espasticidad de las extremidades inferiores, pueden dar lugar a la persistencia de la anteversión fetal, lo que resulta en deformidades torsionales de la extremidad inferior y alteraciones de la marcha. El segundo factor que determina la rotación del miembro es la tibia. Los niños pequeños pueden presentar una rotación interna de la tibia de 30 grados y al alcanzar la madurez la rotación queda entre 5 grados de rotación interna y 15 grados de rotación externa (fig. 675-1). Una excesiva rotación interna de la tibia se denomina *torsión tibial interna*. Esta es muy común, y aunque preocupante para los padres, muy rara vez requiere tratamiento. En la mayoría de los casos de torsión tibial interna sólo está indicada la observación. La torsión tibial es la diferencia angular entre el eje de la rodilla y el transmaleolar. Una rotación interna o externa de ± 2 desviaciones estándar (DE) de la media se considera anormal y, por tanto, se debe considerar una deformidad. La tercera fuente de anomalías de la rotación (axial) de la extremidad inferior procede del pie. El metatarso aducto puede causar que los dedos de los pies apunten hacia adentro, lo que se puede evaluar mirando si el borde medial del pie es recto.

Las deformidades torsionales pueden ser simples, afectando a un solo segmento, o complejas, afectando a múltiples segmentos. Las deformidades complejas pueden ser aditivas (la torsión tibial interna y la torsión femoral interna lo son) o compensatorias (la torsión tibial externa y la torsión femoral interna son compensatorias).

El ángulo tibiofemoral al nacimiento es de 10-15 grados de varo fisiológico. La alineación cambia a 0 grados a los 18 meses, y un valgo fi-

booksmedicos.org

Bibliografía

Coughlin MJ: Less toe abnormalities, *Instr Course Lect* 52:421-444, 2003.

Kim YH, Noonan KJ: What's new in pediatric orthopaedics? *J Bone Joint Surg Am* 91:743-751, 2009.

Lokiec F, Ezra E, Krasin D, et al: A simple and efficient surgical technique for subungual exostosis, *J Pediatr Orthop* 21:76-79, 2001.

Shirzad K, Kiesau CD, DeOrio JK, et al: Lesser toe deformities, *J Am Acad Orthop Surg* 19:505-514, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Kurup HV, Clark CIM, Dega RK: Footwear and orthopaedics, *Foot Ankle Surg* 18(2):79-83, 2012.

Mauch M, Grau S, Krauss I, et al: A new approach to children's footwear based on foot type classification, *Ergonomics* 52(8):999-1008, 2009.

Wolf S, Simon J, Patikas D, et al: Foot motion in children's shoes: a comparison of barefoot walking with shod walking in conventional and flexible shoes, *Gait Posture* 27(1):51-59, 2008.

booksmedicos.org

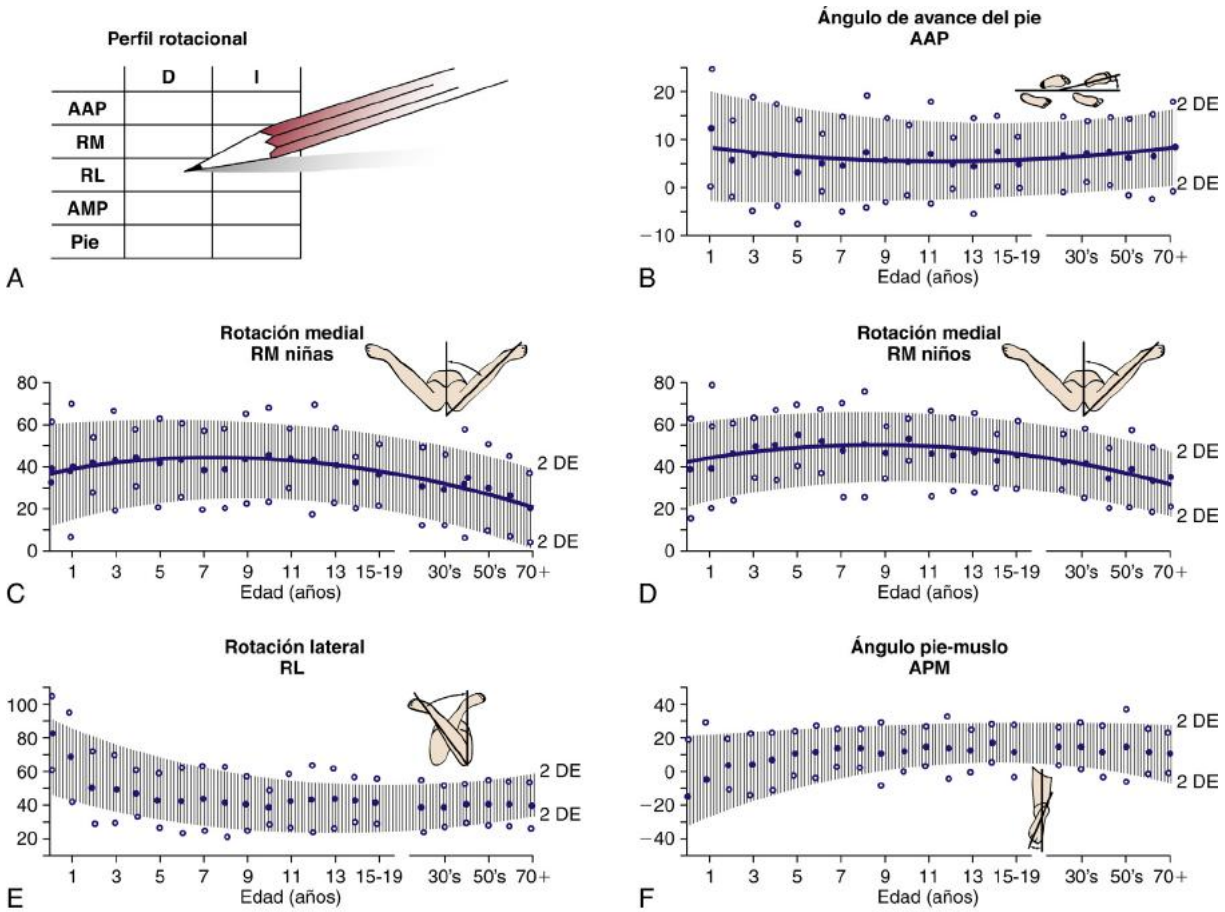

Figura 675-1 **A-F,** En este gráfico se muestra el perfil rotacional desde el nacimiento hasta la madurez. En todas las gráficas se incluyen 2 desviaciones estándar de la media del ángulo de avance del pie (AAP) de la rotación interna y externa (en niños y niñas), y del ángulo pie-muslo (APM). *(De Morrissey RT, Weinstein SL, editores:* Lovell and Winter's pediatric orthopaedics, *3.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 1990.)*

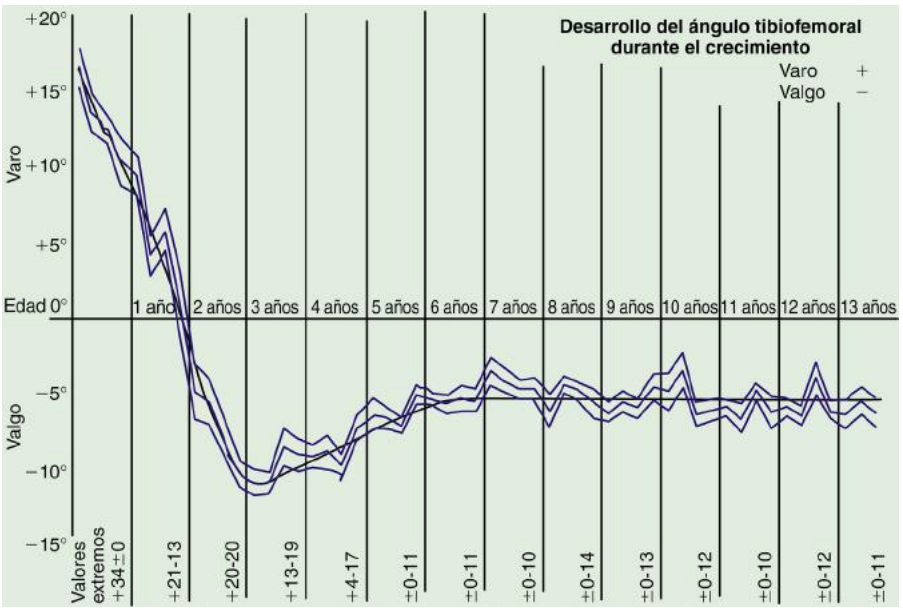

Figura 675-2 Esta gráfica muestra la alineación frontal de la rodilla con la edad. *(De Salenius P, Vanka E: The development of the tibiofemoral angle in children.* J Bone Joint Surg Am *57:259-261; 1975.)*

siológico de hasta 12 grados se alcanza entre los 3-4 años de edad. El valgo normal de 7 grados se alcanza entre los 5-8 años de edad (fig. 675-2). La persistencia de un varo más allá de los 2 años de edad puede ser patológica y se puede ver en condiciones como la enfermedad de Blount. Globalmente, el 95% de los genu varo y genu valgo fisiológicos del desarrollo se resuelve con el crecimiento. La persistencia de un genu varo o valgo en la adolescencia se considera patológica y es preciso realizar una valoración más a fondo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arazi M, Ogun TC, Memik R: Normal development of the tibiofemoral angle in children: a clinical study of 590 normal subjects from 3 to 17 years of age, *J Pediatr Orthop* 21:264-267, 2001.

Cahuzac JP, Vardon D, Sales de Gauzy J: Development of the clinical tibiofemoral angle in normal adolescents: a study of 427 normal subjects from 10 to 16 years of age, *J Bone Joint Surg Br* 77:729-732, 1995.

Heath CH, Staheli LT: Normal limits of knee angle in white children—genu varum and genu valgum, *J Pediatr Orthop* 13:259-262, 1993.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

675.2 Evaluación

Keith D. Baldwin y Lawrence Wells

En la evaluación de los problemas relacionados con la extremidad, la historia debe recoger la aparición, progresión, limitaciones funcionales, tratamientos previos, signos de trastornos neuromusculares y cualquier antecedente familiar significativo.

La exploración debe incluir una valoración del perfil torsional exacto y 1) el ángulo de avance del pie, 2) la anteversión femoral, 3) la versión tibial mediante el ángulo muslo-pie y 4) la exploración de la aducción o abducción del pie.

ÁNGULO DE AVANCE DEL PIE

La posición del miembro durante la marcha se expresa a través del ángulo de avance del pie y representa la diferencia angular entre el eje del pie con la dirección de la marcha del niño. Su valor suele medirse pidiendo al niño que camine en el pasillo de marcha (fig. 675-3). A la rotación interna del pie se le asigna un valor negativo y a la externa uno positivo. El valor normal del ángulo de avance del pie en niños y adolescentes es de 10 grados (rango de −3 a 20 grados). El ángulo de avance del pie sólo sirve para establecer si existe una marcha con el pie hacia dentro o hacia fuera.

ANTEVERSIÓN FEMORAL

La medida de la rotación de la cadera con el niño en decúbito prono, las caderas en flexión neutra o en extensión, los muslos juntos y las rodillas a 90 grados de flexión valora de forma indirecta la anteversión (fig. 675-4). Se exploran las dos caderas a la vez. La rotación interna de la pierna ipsilateral produce una rotación interna de la cadera, mientras que la rotación de la contralateral produce una rotación externa. Una anteversión excesiva aumenta la rotación interna y, viceversa, la retroversión aumenta la rotación externa. El grado de anteversión se puede estimar más o menos palpando el trocánter mayor de la cadera mientras gira internamente la extremidad. El punto de máxima prominencia del trocánter mayor corresponde a la anteversión femoral.

ROTACIÓN TIBIAL

La rotación tibial se mide empleando el ángulo transmaleolar. El ángulo transmaleolar es el ángulo entre el eje longitudinal del muslo y una línea perpendicular al eje entre el maléolo interno y externo (fig. 675-5). En ausencia de deformidades del pie, es preferible usar el ángulo entre el muslo y el pie (fig. 675-6). Se mide con el niño en decúbito prono. El ángulo está formado por los ejes longitudinales del muslo y del pie. Mide la rotación en la tibia y el retropié. A la rotación interna se le asigna un valor negativo y a la externa un valor positivo. La rotación interna indica una torsión tibial interna mientras que una rotación externa indica una torsión tibial externa. Los niños pequeños presentan un valor medio de −5 grados (rango de −35 a 40 grados) como consecuencia de la posición normal intrauterina. En el niño mayor y en el adulto, la media del ángulo entre el muslo y el pie es de 10 grados (rango de −5 a 30 grados).

Figura 675-4 Medición de la anteversión mediante la rotación interna **(A)** y rotación externa **(B)** de la cadera.

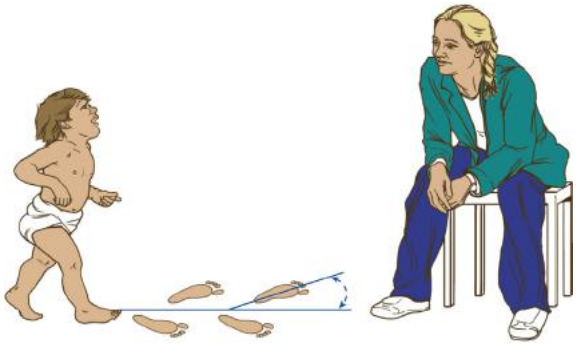

Figura 675-3 Ángulo de avance del pie. El eje largo del pie se compara con la dirección de la marcha. Si el eje largo del pie se dirige hacia fuera, el ángulo es positivo. Si el pie se dirige hacia dentro, el ángulo es negativo e indica marcha con los dedos hacia dentro. *(De Thompson GH: Gait disturbances. En Kliegman RM, editor:* Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy. *Filadelfia: WB Saunders; 2004.)*

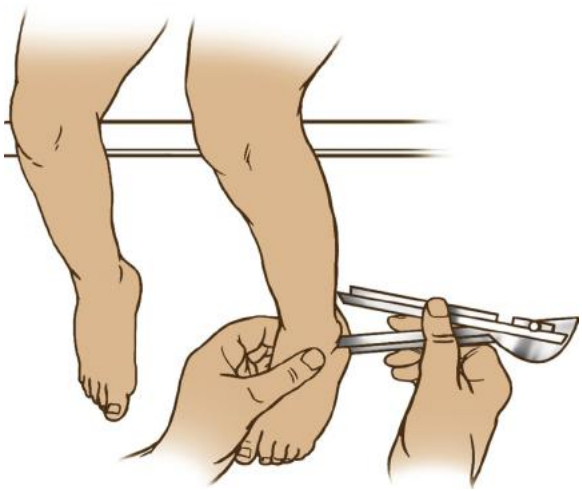

Figura 675-5 El ángulo transmaleolar se mide con el paciente sentado en el borde de la mesa y con los cóndilos femorales alineados con el borde de la misma. El ángulo entre la línea trazada entre los maléolos interno y externo y el borde de la mesa debe ser aproximadamente de 30 grados hacia fuera. *(De Bleck EE:* Orthopaedic management in cerebral palsy. *Londres: MacKeith Press; 1987, pág. 55.)*

booksmedicos.org

Figura 675-6 Ángulo muslo-pie.

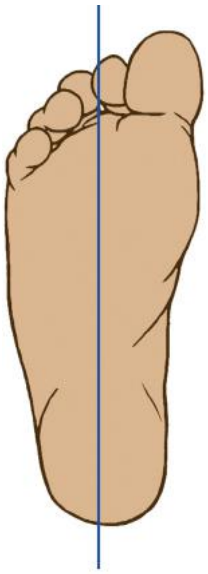

Figura 675-7 Esquema de la bisectriz del talón.

FORMA Y POSICIÓN DEL PIE

Debe explorarse el pie en busca de deformidades tanto en decúbito prono como en bipedestación. La bisectriz del talón (BT) se emplea para valorar las deformidades en aducción y abducción del pie. La BT es la línea que divide el talón en dos mitades iguales a lo largo del eje longitudinal (fig. 675-7). Normalmente se dirige al segundo dedo. Cuando la BT queda medial al segundo dedo, el antepié está en abducción, y cuando queda lateral al segundo dedo, el antepié está en aducción. Otros problemas de las extremidades inferiores, como en varo o el valgo del talón, también pueden dificultar la evaluación de los diferentes problemas del plano axial.

Asimismo es importante descartar en todos los niños con alteraciones la displasia de cadera y los trastornos neuromusculares (parálisis infantil).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

675.3 Deformidades torsionales

Keith D. Baldwin y Lawrence Wells

TORSIÓN FEMORAL INTERNA

La anteversión femoral excesiva es la deformidad más común que se presenta en forma de **marcha con los pies hacia adentro.** Es más frecuente en niñas que en niños (2:1) en el grupo de edad de 3-6 años de edad. La etiología de la torsión femoral es controvertida. Algunos piensan que es congénita y resulta de la persistencia de la anteversión femoral infantil, mientras que otros creen que es adquirida de forma secundaria a una mala sedestación. Algunos niños tienen la costumbre de sentarse en posición de W o de dormir boca abajo. En exploración, la mayor parte de los niños con esta deformidad presenta una **laxitud ligamentosa generalizada**. La exploración de la marcha muestra que toda la pierna está rotada hacia dentro. La rotación interna de la cadera es superior a 70 grados y, como consecuencia de ello, la rotación externa está limitada a 10-20 grados. Las rótulas apuntan hacia adentro cuando los pies están rectos y se aprecia una torsión tibial externa compensatoria de la tibia. El grado de anteversión se puede estimar más o menos palpando el trocánter mayor de la cadera mientras se gira internamente la extremidad. El punto de máxima prominencia del trocánter mayor corresponde a la anteversión femoral.

El diagnóstico se realiza mediante la exploración física, pero la TC permite obtener medidas objetivas, lo cual rara vez es necesario. El tratamiento habitual es la observación y la corrección de los malos hábitos de sedestación. La torsión habitualmente se corrige con el crecimiento a los 8-10 años de edad. Algunas de las indicaciones del tratamiento quirúrgico son las deformidades persistentes, deformidades inestéticas, afectación funcional, anteversión mayor de 45 grados y limitación de la rotación externa más allá de la neutralidad. La cirugía implica una osteotomía de desrotación del fémur pero no suele ser necesario realizarla.

TORSIÓN TIBIAL INTERNA

La torsión tibial interna (medial) se manifiesta en forma de marcha con el **pie hacia dentro** y se suele asociar a metatarso varo congénito, genu valgo o anteversión femoral. Este trastorno se presenta habitualmente durante el segundo año de edad. Normalmente al nacimiento el maléolo interno queda por detrás del maléolo externo, pero en la edad adulta esta relación se invierte, presentando la tibia una rotación externa de 15 grados. El tratamiento es esencialmente la observación y tranquilizar a los pacientes, pues es previsible su resolución espontánea con el crecimiento y desarrollo normales. Pero no se produce una mejoría significativa hasta que el niño no comienza a levantarse solo y a caminar de forma independiente. A partir de ese momento se puede apreciar una corrección en edades tan tempranas como los 4 años y en ciertos niños a los 8-10 años de edad. Las deformidades persistentes con afectación funcional se tratan mediante una osteotomía supramaleolar, que no suele ser necesaria.

TORSIÓN FEMORAL EXTERNA

La torsión femoral externa puede ser consecuencia de una **epifisiólisis de la cabeza femoral;** la radiología de la cadera es una prueba muy accesible en niños mayores de 10 años. La retrotorsión femoral idiopática suele ser bilateral. Se asocia a una marcha con los **pies hacia fuera** y una mayor incidencia de artrosis degenerativa. La exploración clínica de la torsión femoral externa muestra un aumento de la rotación externa de la cadera y una limitación de la rotación interna. La cadera muestra una rotación externa de hasta 70-90 grados, mientras que la rotación interna es sólo de 0-20 grados. Cuando se diagnostica una epifisiólisis de la cabeza femoral, el tratamiento es fundamentalmente quirúrgico. En ocasiones, una retroversión femoral persistente tras una epifisiólisis de la cabeza femoral puede producir trastornos funcionales por una marcha con el pie hacia fuera muy pronunciada y dificultades para mantener las rodillas juntas en sedestación. Esto último puede resultar especialmente incómodo en chicas adolescentes. En estos casos podría estar indicada una osteotomía de Southwick o una realineación quirúrgica.

TORSIÓN TIBIAL EXTERNA

La torsión tibial externa es menos frecuente que la interna y con frecuencia se asocia a un **pie calcaneovalgo.** Puede ser compensatoria a una anteversión femoral persistente, idiopática o secundaria a una retracción

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ruwe PA, Gage JR, Ozonoff MB, et al: Clinical determination of femoral anteversion: a comparison of established techniques, *J Bone Joint Surg Am* 74:820-830, 1992.

Thompson GH: Gait disturbances. In Kliegman RM, editor: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2003, WB Saunders, pp 823-843.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de la cintilla iliotibial. El crecimiento normal produce una rotación externa, por lo que la torsión tibial externa puede empeorar con el tiempo. Clínicamente, la rótula mira hacia fuera cuando el pie está recto. El ángulo muslo-pie y el ángulo transmaleolar están aumentados. Se puede asociar a una inestabilidad y dolor femoropatelar. Con el crecimiento se puede corregir parcialmente, pero en los niños con deformidades muy marcadas está indicada una osteotomía supramaleolar, que se suele realizar entre los 10 y 12 años.

METATARSO ADUCTO

El metatarso aducto (v. cap. 674.1) se caracteriza por una aducción del antepié y una inversión del metatarso. En un 10-15% de los casos se asocian a displasia de cadera. El pronóstico es bueno y la mayoría mejora con tratamiento conservador. La magnitud de la deformidad se valora con la bisectriz del talón. El pie, que es flexible y completamente corregible, responde a los ejercicios de estiramientos. Los que no son completamente corregibles se tratan con yesos sucesivos. En las deformidades rígidas que no se corrigen con estiramientos se realiza una capsulotomía medial de la primera articulación metatarsocuneana y una liberación de partes blandas en torno a los 2 años de edad. Las osteotomías de la base de los metatarsianos pueden realizarse después de los 6 años de edad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

675.4 Deformidades en el plano coronal

Heith D. Baldwin y Lawrence Wells

El genu varo y el genu valgo son deformidades frecuentes de la rodilla en los niños. En la figura 675-2 se muestran los valores normales de los ángulos de la rodilla. La incurvación de la tibia es frecuente en el primer año de edad, el genu varo es habitual durante el segundo año de edad y el genu valgo es más frecuente entre los 3 y los 4 años.

GENU VARO

El genu varo fisiológico es una combinación torsional frecuente que es secundaria a la posición intrauterina (fig. 675-8). Lo habitual es que se corrija espontáneamente con el crecimiento y desarrollo normales. La persistencia del varo más allá del segundo año de edad puede ser patológico. Entre sus diferentes causas se encuentren las enfermedades metabólicas del hueso (déficit de vitamina D, raquitismo, hipofosfatasia), epifisiodesis asimétricas (traumáticas, infecciosas, tumorales, enfermedad de Blount), displasias óseas (enanismo, displasia metafisaria) y enfermedades congénitas y neuromusculares (tabla 675-1). Hay que diferenciar el genu varo fisiológico de la enfermedad de Blount (tabla 675-2). También hay que distinguir el genu varo fisiológico del raquitismo y de las displasias esqueléticas. El raquitismo se asocia a las alteraciones óseas clásicas con metáfisis ensanchadas y desflecadas y ensanchamiento de las fisis (v. cap. 51).

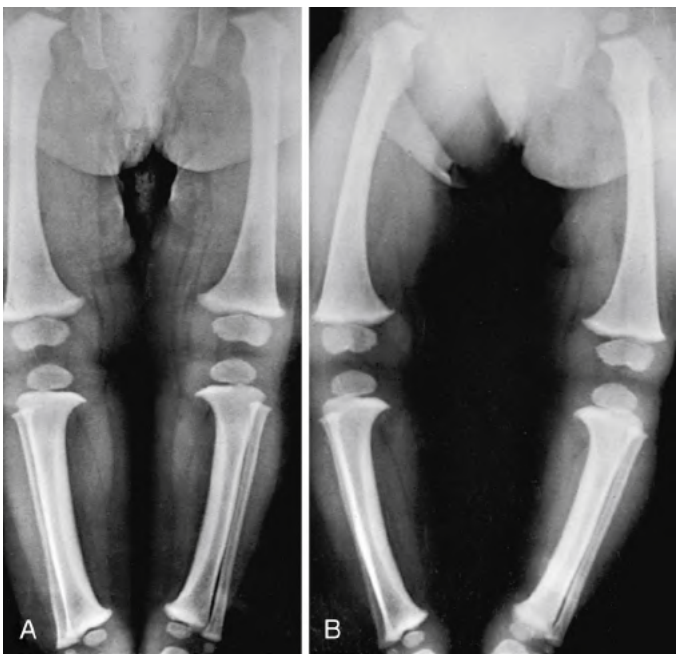

Figura 675-8 **A,** En posición acostada, la tibia y el fémur están arqueados pero las piernas no tienen un aspecto arqueado. **B,** En posición erecta durante la carga y con los tobillos juntos, las piernas están arqueadas. *(De Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *11.ª ed. Filadelfia: Mosby; 2008.)*

TIBIA VARA

La tibia vara idiopática, o **enfermedad de Blount,** es un trastorno del crecimiento producido por una osificación endocondral anormal de la parte medial de la epífisis proximal de la tibia que produce una angulación en varo y una rotación interna de la tibia (fig. 675-9). La incidencia es mayor en afroamericanos y en niños pequeños con sobrepeso con familiares afectados que comenzaron a caminar de forma precoz. Se ha clasificado en tres tipos dependiendo de la edad de aparición: infantil (1-3 años de edad), juvenil (4-10 años de edad) y adolescente (11 años o más). Las formas juvenil y adolescente se suelen agrupar dentro del término tibia vara tardía. La causa exacta de la tibia vara se desconoce, aunque se cree que depende de un crecimiento anormal debido a un peso excesivo.

Tabla 675-1 Clasificación del genu varo

FISIOLÓGICO
CRECIMIENTO ASIMÉTRICO
Tibia vara (enfermedad de Blount)
• Infantil
• Juvenil
• Adolescente
Displasia fibrocartilaginosa focal
Arresto fisario
Traumático
Infeccioso
Tumor
ENFERMEDADES METABÓLICAS
Déficit de vitamina D (raquitismo nutricional)
Raquitismo resistente a la vitamina D
Hipofosfatasia
DISPLASIAS ESQUELÉTICAS
Displasia metafisaria
Acondroplastia
Encondromatosis

Modificada de Thompson GH: Angular deformities of the lower extremities. En Chapman MW, editor: Operative orthopedics, *2.ª ed. Filadelfia: JB Lippincott; 1993. Tab 222-1, pág 3132.*

Tabla 675-2 Diagnóstico diferencial del genu varo

GENU VARO FISIOLÓGICO	ENFERMEDAD DE BLOUNT
Deformidad leve y simétrica	Angulación aguda y asimétrica
Ángulo metafisodiafisario <11 grados	Ángulo metafisodiafisario >11 grados
Fisis proximal de la tibia normal	Inclinación medial de la epífisis Ensanchamiento de la fisis Fragmentación de la metáfisis
Sin decoaptación lateral	Con decoaptación lateral

booksmedicos.org

Bibliografía

Lincoln TL, Suen PW: Common rotational variations in children, *J Am Acad Orthop Surg* 11(5):312-320, 2003.

Staheli LT: Rotational problems in children, *Instr Course Lect* 43:199-209, 1994.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

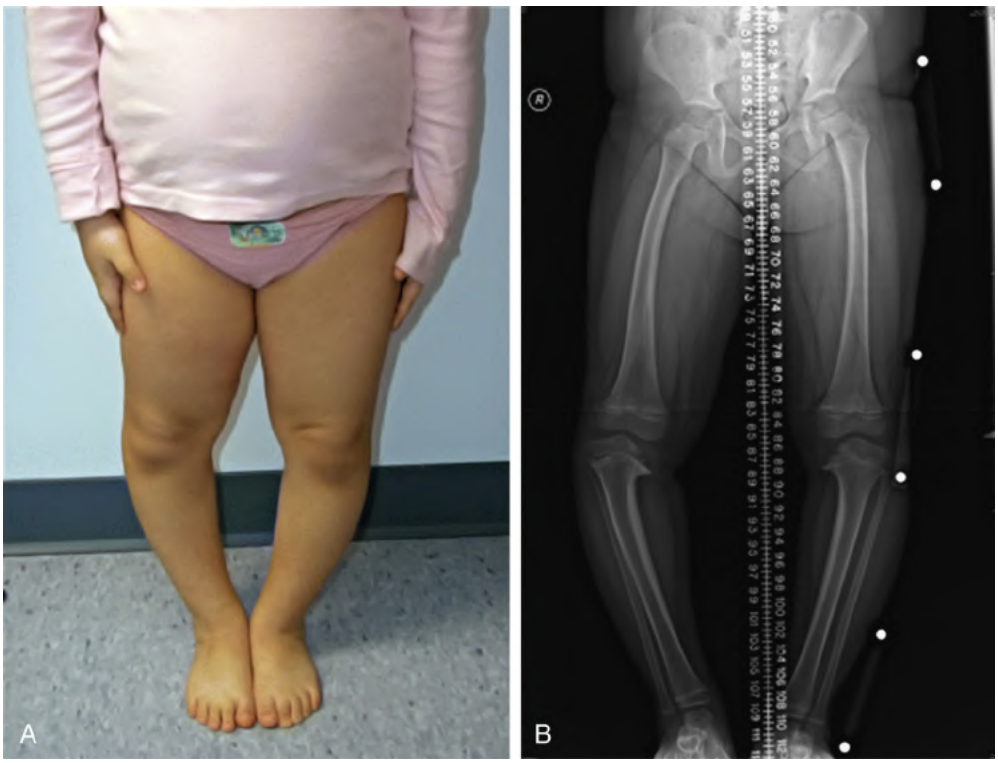

Figura 675-9 Fotografía clínica **(A)** y radiografía anteroposterior en bipedestación **(B)** de una niña de 5 años con enfermedad de Blount de inicio precoz bilateral. *(De Sabharwal S: Blount disease,* J Bone Joint Surg Am *91:1758-1776; 2009.)*

La forma infantil de la tibia vara es la más frecuente; entre sus características están su mayor frecuencia en niñas de raza negra, la afectación bilateral en el 80% de los casos, la presencia de un pico metafisario medial prominente, torsión tibial interna y dismetría. Las características de las formas juvenil y adolescente (aparición tardía) incluyen predominancia por niños varones de raza negra, una altura normal o mayor de lo normal, afectación bilateral aproximadamente en un 50% y deformidad en varo lentamente progresiva. La principal molestia es el dolor en vez de la deformidad, no existe un pico metafisario medial palpable, torsión tibial interna mínima, discreta laxitud del ligamento colateral medial y dismetría leve. El grupo infantil es el que tiene mayor potencial de progresión.

Se debe realizar una radiografía anteroposterior en bipedestación de ambas piernas con las rótulas hacia delante y un radiografía lateral (fig. 675-10). Son preferibles las radiografías en carga porque muestran el mayor grado de deformidad clínica. Se puede medir el ángulo metafisodiafisario que resulta útil para distinguir entre el genu varo fisiológico y la tibia vara precoz (fig. 675-11). Langeskiöld la ha clasificado en 6 grados atendiendo a su aspecto radiológico (fig. 675-12). La clasificación se realiza en base a los hallazgos de fragmentación de la epífisis, presencia de un pico medial en la epífisis, hundimiento del platillo tibial interno y la presencia de una barra ósea. En ocasiones, puede ser necesaria la artrografía, la TC tridimensional o la RM para valorar el menisco, la superficie articular de la tibia proximal incluyendo la caída posteromedial o la integridad de la fisis proximal de la tibia.

El **tratamiento** se basa en la edad de aparición de la enfermedad, la edad del niño y la naturaleza de su presentación (primaria o recurrente). En los niños menores de 3 años y en estadio Langeskiöld menor de 3, el uso de ortesis es efectivo y puede evitar la progresión en un 50% de los niños. Se recomienda probar el tratamiento ortopédico durante un año como máximo. Si no se obtiene una corrección completa tras

Figura 675-10 Radiografía anteroposterior de ambas rodillas en la enfermedad de Blount.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

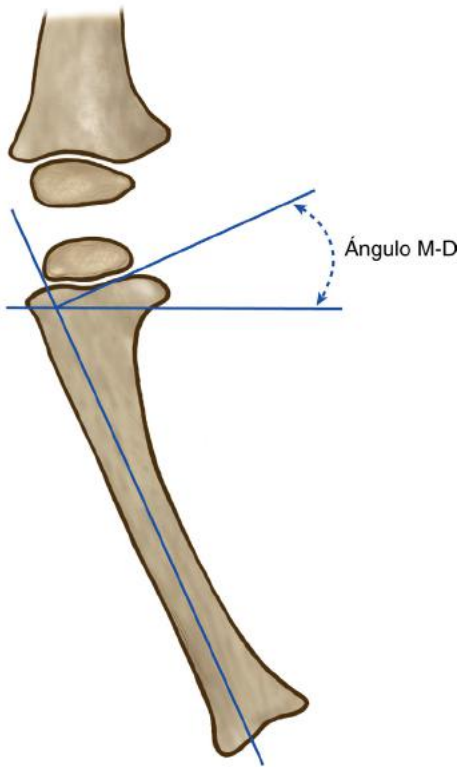

Figura 675-11 Ángulo metafiso-diafisario (M-D). Trace una línea en la radiografía a través de la fisis proximal de la tibia. Dibuje otra a lo largo de la cortical externa de la tibia. Por último, dibuje una perpendicular a la línea diafisaria como se muestra en el diagrama. *(De Morrissey RT, Weinstein SL, editors:* Lovell and Winter's pediatric orthopaedics, *3.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 1990.)*

un año o si se observa progresión en este período, podría estar indicada la osteotomía. Las otras indicaciones del tratamiento quirúrgico son la edad mayor de 4 años, el estadio de Langeskiöld >3 y las deformidades graves. El procedimiento de elección es la osteotomía proximal de tibia valguizante con osteotomía diafisaria de peroné. En la tibia vara tardía también es necesaria la corrección para restablecer el eje mecánico de la rodilla. La elevación del platillo medial con corrección de la caída posteromedial también se ha empleado para el tratamiento de las recidivas.

GENU VALGO

El valgo normal se alcanza a los 4 años de edad. Variaciones de hasta 15 grados de valgo son posibles hasta la edad de 6 años, por lo que hay muchas posibilidades de alcanzar el valgo fisiológico hasta esa edad. La distancia intermaleolar con las rodillas juntas es de menos de 2 cm, mientras que en el valgo grave puede medir hasta más de 10 cm. Entre los trastornos que pueden producir un valgo están las enfermedades del metabolismo óseo (raquitismo, osteodistrofia renal), displasias esqueléticas, epifisiodesis traumáticas, tumores e infecciones. El aumento del valgo de rodillas produce una desviación lateral del eje mecánico con elongación de las estructuras mediales de la rodilla que produce dolor. Las deformidades mayores de 15 grados y que aparecen después de los 6 años de edad no es probable que se corrijan con el crecimiento y precisan de tratamiento quirúrgico. En el esqueleto inmaduro está indicada la hemiepifisiodesis epifisaria medial de tibia o la colocación de grapas (crecimiento dirigido) para corregir la deformidad. Alcanzada la madurez esquelética, son necesarias las osteotomías en el centro de rotación de la angulación y generalmente se localizan en el fémur distal. Para la planificación preoperatoria es preciso realizar una telerradiografía anteroposterior con la pierna en carga.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

675.5 Deformidades angulares congénitas de la tibia y el peroné

Keith D. Baldwin y Lawrence Wells

INCURVACIÓN POSTEROMEDIAL DE LA TIBIA

La causa de la incurvación posteromedial de la tibia es desconocida. Se suele asociar a un pie calcaneovalgo y, en raras ocasiones, a un valgo secundario de la tibia. Esta incurvación es potencialmente corregible con el crecimiento, por lo que no está indicada la cirugía precoz. Sin embargo, a pesar de la corrección de la angulación, queda un acortamiento residual de la tibia y el peroné. La inhibición media del crecimiento es de un 12-13% (rango 5-27%). La dismetría media alcanzada la madurez es de 4 cm (rango de 3-7 cm). El diagnóstico se confirma en las radiografías que muestran un angulación posteromedial sin otras anomalías óseas. La deformidad en calcaneovalgo del pie mejora con estiramientos o con modificaciones en el calzado y, en ocasiones, con ortesis pie-tobillo. Las dismetrías potenciales de menos de 4 cm se tratan mediante una epifisiodesis de la pierna normal a la edad adecuada. Las dismetrías de más de 4 cm requieren una combinación de epifisiodesis contralateral y alargamiento ipsilateral. Puede ser necesaria una osteotomía para corregir el valgo distal y se puede realizar en la misma intervención de corrección de la dismetría.

INCURVACIÓN ANTEROMEDIAL DE LA TIBIA (HEMIMELIA POSTAXIAL)

La **hemimelia peronea** es la causa más común de incurvación anteromedial de la tibia. Puede existir un déficit del peroné que puede ser completo o parcial y tanto proximal como distal. Se asocia a deformidades del fémur, tibia, tobillo y pie. El fémur es corto y presenta una hipoplasia del cóndilo externo que produce inestabilidad rotuliana y genu valgo. La tibia presenta una incurvación anteromedial con un menor potencial de crecimiento. Las claves del tratamiento son la estabilidad del tobillo y las deformidades del pie. El tobillo tiene una forma de articulación esférica (enartrosis) con inestabilidad lateral. Las deformidades del pie se caracterizan por la ausencia de los dedos laterales, pie equinocavovaro y colación tarsal.

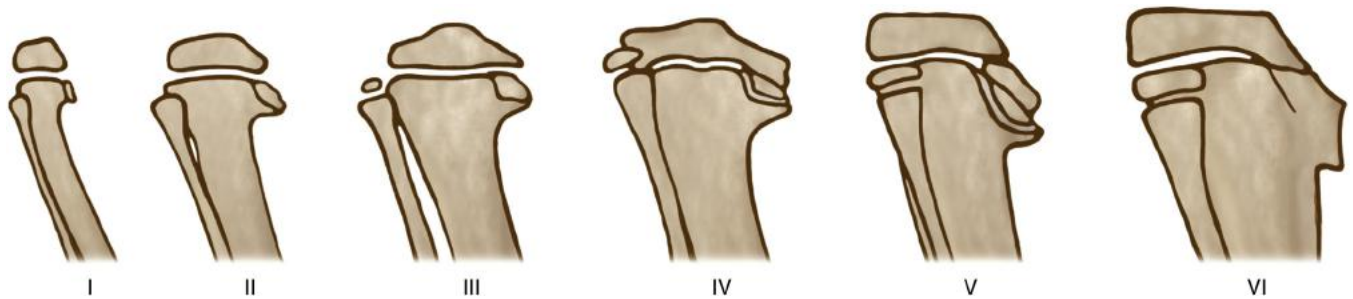

Figura 675-12 Descripción de los estadios de la enfermedad de Blount infantil. *(De Langeskiöld A: Tibia vara [osteochondrosis deformans tibiae]: a survey of 23 cases,* Acta Chir Scand 1952; *103:1.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Cheema JI, Grissom LE, Harcke HT: Radiographic characteristics of lower-extremity bowing in children, *Radiographics* 23(4):871-880, 2003.

Davids JR, Blackhurst DW, Allen BL Jr: Radiographic evaluation of bowed legs in children, *J Pediatr Orthop* 21:257-263, 2001.

Do TT: Clinical and radiographic evaluation of bowlegs, *Curr Opin Pediatr* 13:42-46, 2001.

Doyle BS, Volk G, Smith CI: Infantile Blount's disease: long-term follow-up of surgically treated patients at skeletal maturity, *J Pediatr Orthop* 16:469-476, 1996.

Feldman MD, Schoenecker PL: Use of metaphyseal-diaphyseal angle in the evaluation of bowed legs, *J Bone Joint Surg Am* 75:1602-1609, 1993.

Henderson RC, Kemp GJ, Greene WB: Adolescent tibia vara: alternatives for operative treatment, *J Bone Joint Surg Am* 74:342-350, 1992.

Henderson RC, Kemp GJ, Hayes PRL: Prevalence of late-onset tibia vara, *J Pediatr Orthop* 13:255-258, 1993.

Johnston CE II: Infantile tibia vara, *Clin Orthop* 255:13-23, 1990.

Sabharwal S: Blount disease, *J Bone Joint Surg Am* 91:1758-1776, 2009.

Stevens PM, Maguire M, Dales MD, et al: Physeal stapling for idiopathic genu valgum, *J Pediatr Orthop* 19:645-649, 1999.

Thompson GH: Angular deformities of the lower extremities in children. In Chapman MW, editor: *Operative orthopedics*, ed 3, Philadelphia, 2001, JB Lippincott, pp 4287-4335.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Se han descrito varias opciones quirúrgicas y el tratamiento se ajusta a las necesidades individuales y a las expectativas de los padres. En las deformidades graves de los pies es mejor llevar a cabo una amputación de Syme o de Boyd, con prostetización precoz, incluso al año de edad. En los pies que pueden ser salvables, la dismetría se puede tratar mediante epifisiodesis de la pierna contralateral o alargamiento de la ipsilateral.

INCURVACIÓN ANTEROLATERAL DE LA TIBIA

La incurvación anterolateral de la tibia se asocia a seudoartrosis congénita de la misma. El 50% de los pacientes padece neurofibromatosis, si bien sólo el 10% de los pacientes con neurofibromatosis la padece. La seudoartrosis típicamente se localiza en el tercio medio y distal de la tibia. Boyd la ha clasificado dependiendo de la gravedad de la deformidad atendiendo a la presencia de cambios quísticos y displásicos. El tratamiento de este cuadro es muy frustrante, con malos resultados. Se ha recomendado el uso de ortesis precozmente para prevenir las fracturas; sin embargo, no ha tenido buen resultado. Se han descrito numerosas intervenciones para conseguir la consolidación, tales como el aporte de injerto en una o dos capas con osteosíntesis estable, enclavado endomedular con o sin injerto óseo y el método de Ilizarov. Con la aparición de la microcirugía se han empleado los injertos de peroné vascularizado con resultados diversos. Debido a las escasas posibilidades de consolidación y a la dismetría considerable que produce, puede ser preferible una amputación por debajo de la rodilla con rehabilitación precoz. Es importante, en cualquier caso, no tratar de corregir la angulación mediante osteotomías.

DEFICIENCIA LONGITUDINAL DE LA TIBIA

Esta alteración tiene una herencia autosómica dominante y se ha clasificado en cuatro tipos dependiendo de la parte deficitaria de la tibia. Las otras anomalías asociadas son las deformidades del pie, la displasia de cadera y el sinfalangismo en las manos. El tratamiento depende de la epífisis proximal de la tibia y del mecanismo funcional del cuádriceps. En la deformidad tipo Ia, la epífisis proximal de la tibia está ausente y se recomienda una desarticulación de la rodilla y prostetización. En el tipo Ib y II, la epífisis proximal de la tibia existe y el tratamiento consiste en una amputación precoz de Syme, seguido de una sinostosis en la tibia y el peroné, y el uso de una prótesis por debajo de la rodilla. El tipo III es infrecuente y el tratamiento consiste en una amputación de Syme y la prostetización. La deformidad tipo IV se asocia a una diastasis que requiere de técnicas de estabilización del tobillo y una corrección de la dismetría en una fase posterior.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **676**

Dismetría de miembros inferiores

Richard S. Davidson

Una discrepancia en las longitud de las piernas puede deberse a varias condiciones congénitas o adquiridas (tabla 676-1). Aunque hasta el 25% de la población puede tener una diferencia de más de 1 cm, sólo un pequeño porcentaje tiene una diferencia de 2 cm. La principal consecuencia es la asimetría de la marcha. En estos pacientes se observa un aumento en el movimiento vertical de la pelvis, y consumen más energía durante la deambulación. Aunque puede desarrollarse una pequeña curvatura lumbar compensatoria, hay pocas pruebas que sugieran que la dismetría ocasione dolor de espalda, escoliosis estructural, o artrosis. El objetivo del tratamiento es que la diferencia de longitud en la madurez esquelética sea <2-2,5 cm, y se dispone de diversos métodos de tratamiento para lograr este objetivo. El conocimiento de la etiología subyacente, junto con un seguimiento regular para evaluar el crecimiento de las extremidades y la madurez esquelética, permite al médico que trata al paciente hacer un pronóstico de la discrepancia en la madurez esquelética y planificar el tratamiento. Un subgrupo de pacientes presentará anomalías viscerales o musculoesqueléticas asociadas, que deben ser identificadas y tratadas.

Tabla 676-1 Causas de dismetría

CAUSAS CONGÉNITAS
Defectos del crecimiento
Deficiencia focal femoral proximal
Seudoartrosis congénita de tibia
Hemimelia peronea (v. fig. 676-8)
Tumores/enfermedades óseas
Displasia esquelética
Exostosis múltiple hereditaria
Neurofibromatosis
Encondromatosis (enfermedad de Ollier)
Osteogénesis imperfecta
Vascular
Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber
Síndrome de Russell-Silver
Varias
Coxa vara congénita
Síndrome de Proteus
CAUSAS ADQUIRIDAS
Traumatismos
Fracturas acabalgadas
Fracturas epifisarias con lesiones de la placa de crecimiento
Del desarrollo
Displasia del desarrollo de la cadera
Neoplásicas
Tumores malignos
Tumores epifisarios
Neurológicas
Mielodisplasia
Parálisis cerebral
Infecciones/enfermedades inflamatorias
Artritis séptica de cadera
Osteomielitis
Artritis reumatoide
Varias
Coxa vara adquirida
Oblicuidad pélvica fija en la escoliosis

DIAGNÓSTICO Y HALLAZGOS CLÍNICOS

La asimetría de la marcha es el motivo de consulta más frecuente. La pierna más larga a menudo se mantiene flexionada durante la bipedestación estática, para nivelar la pelvis. El diagnóstico se realiza mediante la exploración y unas radiografías especiales que ayudan a cuantificar la diferencia existente y a predecir cuál será la discrepancia en la madurez. La diferencia de longitud puede deberse a hipoplasia, hiperplasia, o deformidad angular (discrepancia estructural), a una contractura de partes blandas en las caderas, las rodillas, o tobillos (acortamiento aparente o funcional), o a una combinación de estas condiciones. Otros factores que contribuyen incluyen la subluxación o luxación de la cadera, una disminución en la altura del pie (congénita o neuromuscular) o trastornos estructurales de la pelvis. Se requiere una exploración minuciosa para identificar todos los factores que contribuyen a la discrepancia. La contractura muscular de la cadera también crea la apariencia de una desigualdad en la longitud de las piernas. Por ejemplo, para apoyarse en una cadera en abducción, el paciente debe elevar la cadera contralateral y la pelvis, por lo que la pierna contralateral parece corta.

Hay varios métodos clínicos para medir la longitud del miembro. Nuestra preferencia consiste en realizar un examen en bipedestación, colocando bloques de diferentes tamaños debajo de la pierna corta hasta que la pelvis esté nivelada (fig. 676-1). Un método alternativo es medir la longitud de cada pierna con el paciente en decúbito supino mediante las pruebas Galiazzi y Alis. El método tradicional que utiliza una cinta métrica es muy inexacto debido a, por ejemplo, los puntos de medición utilizados, la atrofia muscular y el movimiento de los pacientes. También se debe valorar el arco de movilidad de la cadera, la rodilla y el tobillo para identificar cualquier causa de la aparente discrepancia. Una contractura fija de la cadera en 10 grados de abducción (o aducción) creará una dismetría aparente de 2 a 3 cm. Del mismo modo, una contractura en flexión de la cadera y/o de la rodilla creará un acortamiento aparente de la extremidad, mientras que una contractura en equino del tobillo generará un alargamiento aparente de la extremidad. Una escoliosis lumbar rígida (contractura suprapélvica) creará una oblicuidad pélvica y una discrepancia asociada en la longitud del miembro. Una vez cuantificada, una dismetría debe ser seguida a intervalos regulares hasta la madurez. Generalmente se realizan evaluaciones a intervalos de 6 a 12 meses.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Wallach DM, Davidson RS: Pediatric lower limb disorders. In Dormans JP, editor: *Core knowledge in orthopaedics: pediatric orthopaedics*, Philadelphia, 2005, Mosby, pp 197-223.

Wallach DM, Davidson RS: Pediatric lower limb disorders. In Dormans JP, editor: *Pediatric orthopaedics and sports medicine: the requisites in pediatrics*, Philadelphia, 2005, Mosby, pp 246-272.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 676-1 Exploración con bloques colocados por debajo de la pierna más corta hasta nivelar la pelvis.

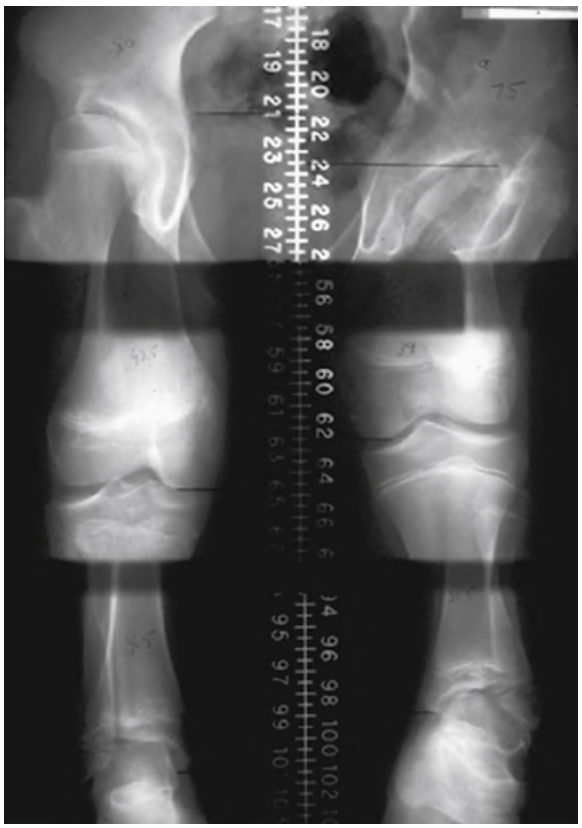

Figura 676-2 Escanograma para demostrar la discrepancia de longitud exacta de las piernas.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

La evaluación radiológica complementa el examen clínico; normalmente se emplean ambos para tomar decisiones respecto al tratamiento. Se dispone de cinco técnicas diferentes. La ***telerradiografía*** es una única radiografía de ambas extremidades inferiores (en bipedestación) y requiere un chasis largo. Se coloca una regla en la película, y se hacen mediciones directas con un error de ampliación del 6%. Una ventaja es que permite evaluar las deformidades angulares. Su principal indicación es en niños pequeños. Desafortunadamente, ya que se utiliza una única exposición para toda la extremidad y el tobillo es menos denso que la cadera, puede ser difícil de «ver» toda la pierna. Además, debido a que la fuente de rayos X se localiza a nivel de la rodilla y se proyecta hacia arriba hasta la cadera y hacia abajo, hasta el tobillo, este método proyecta la cadera y el tobillo sobre la regla haciendo que la extremidad parezca más larga de lo que realmente es, sobre todo en pacientes obesos. La ***ortorradiografía*** consta de 3 exposiciones separadas de las caderas, las rodillas y los tobillos sobre un chasis largo. El paciente se sitúa en decúbito supino, y se coloca una regla en el chasis para medir la longitud del hueso. Sin embargo, el paciente debe permanecer inmóvil durante las 3 exposiciones, lo que es a menudo difícil de lograr en los niños más pequeños. Debido a que el haz de rayos X se apunta hacia la cadera, la rodilla y el tobillo en cada una de las 3 exposiciones, la medición de la longitud es correcta y cada una de las 3 articulaciones se expone de forma correcta. Las radiografías abarcan desde la parte superior de la pelvis hasta la parte media del fémur, desde la parte media del fémur hasta la parte media de la tibia, y desde la parte media de la tibia hasta por debajo del pie para cada una de las 3 exposiciones, respectivamente, lo que permite la evaluación de la deformidad angular únicamente en el plano frontal. El ***escanograma*** también consiste en exposiciones separadas de las caderas, las rodillas y los tobillos en un chasis con una regla radiográfica; se utiliza una placa del tamaño de una radiografía de tórax (fig. 676-2). No hay error de ampliación; los pacientes deben permanecer quietos durante las 3 exposiciones y las deformidades angulares no pueden ser evaluadas. Mientras que la ***TC*** es una técnica precisa, la evaluación lleva mucho tiempo, y no está disponible en la mayoría de los centros. Además, el radiólogo debe normalizar el eje de la pierna al tamaño de pantalla para medir con precisión las extremidades. Otra técnica, llamada ***EOS,*** emplea un escáner 3D de dosis bajas (radiación de 1/7 a 1/10) de radiación pero requiere un radiólogo experto para alinear correctamente las extremidades para las mediciones digitales. Independientemente de la técnica es fundamental que las rótulas señalen hacia delante, que las mediciones se realicen en el plano de la extremidad, y que se utilice el mismo método en las mediciones seriadas que deben compararse.

En presencia de deformidades en flexión o extensión, cada hueso debe ser radiografiado de forma individual con una regla de manera que el haz de rayos X sea perpendicular al hueso y la regla paralela al hueso.

Además de la cuantificación de la discrepancia, es esencial determinar la edad esquelética (edad ósea). Para estimar la edad ósea normalmente en cada visita se realiza una radiografía anteroposterior de la mano y la muñeca y se compara con los estándares del Atlas de Greulich y Pyle. Aunque se dispone de técnicas más precisas la mayoría consumen más tiempo y son poco prácticas para ser aplicadas de forma rutinaria. El rango de variabilidad cuando se utiliza un atlas es de aproximadamente 9 meses por lo que el método es más preciso cuando se han recogido múltiples datos.

TRATAMIENTO

Las opciones de tratamiento incluyen la observación, un alza o una ortesis en el calzado, un procedimiento de acortamiento de la extremidad (acortamiento agudo y fijación interna frente a acortamiento gradual mediante detención del crecimiento o crecimiento guiado), un procedimiento de alargamiento de extremidades (mediante fijación interna o externa), o una combinación de estos métodos. A menudo se corrigen de forma simultánea las deformidades. En las deficiencias congénitas (fémur, tibia, peroné) en las que la desigualdad de longitud de las extremidades probablemente necesitará más de 3 alargamientos (más de 20 cm), una amputación temprana del pie puede ser la mejor opción para lograr un resultado funcional óptimo. Además de la magnitud de la discrepancia prevista en la madurez esquelética, son consideraciones importantes tanto la estatura adulta prevista (estimada a partir de los miembros de la familia) como los deseos del paciente y la familia.

Las discrepancias de hasta 2,5 cm se pueden tratar mediante observación o un alza en el zapato. Puede colocarse hasta 1 cm dentro del calzado, y hasta 5 cm pueden ser añadidos por fuera del zapato. No se

booksmedicos.org

requiere la corrección completa de la dismetría, y la altura de la elevación debe ser ajustada en base a la marcha y el confort del paciente. Se puede utilizar un dispositivo ortopédico como medida temporal antes del tratamiento definitivo. Para dismetrías masivas una prótesis «pie en pie» constituye una alternativa razonable hasta se pueda alcanzar la longitud del miembro o en pacientes que no pueden o no desean someterse a una corrección quirúrgica.

Para los pacientes con una discrepancia entre 2 y 5 cm, se puede realizar una **epifisiodesis** a pacientes con esqueleto inmaduro, y un acortamiento agudo a pacientes esqueléticamente maduros. La epifisiodesis consiste en un cese temporal o permanente del crecimiento de una o más fisis. Es más frecuente realizar una detención permanente del crecimiento, siempre y cuando se disponga de suficientes datos que permitan pronosticar con exactitud cuándo realizar el procedimiento. Aproximadamente el 65% del crecimiento de la extremidad inferior se produce en el fémur distal (37%, 9 mm/año) y en la tibia proximal (28%, 6 mm/año). Los varones suelen crecer hasta los 16 años de edad, mientras que las mujeres crecen hasta los 14 años de edad. De esta forma, la realización de una epifisiodesis tanto del fémur distal como de la tibia proximal en un paciente con 3 años de crecimiento potencial consigue aproximadamente 4,5 cm de corrección. Las técnicas utilizadas para determinar el momento de la epifisiodesis son el método Menelaus, el método de Green y Anderson, el gráfico de la línea recta de Moseley, y el método multiplicador (figs. 676-3 a 676-5). La técnica quirúrgica más común es la epifisiodesis percutánea, en la que la fisis es lesionada con un taladro y una cucharilla bajo control radioscópico. Este es un procedimiento ambulatorio con pocas complicaciones. La colocación de placas y tornillos o simplemente tornillos a través de la fisis es una alternativa, pero por lo general requiere una segunda intervención para retirar el material de síntesis. En pacientes en los que no se dispone de datos suficientes o en aquellos en los que el diagnóstico subyacente está asociado con un patrón de crecimiento no predecible, se puede considerar una técnica reversible, como la utilización de grapas, placas, y/o tornillos. Una vez que se ha igualado la longitud, se puede retirar el material de síntesis, lo que permite que se reanude el crecimiento. Cuando el paciente no tiene la madurez esquelética o si se considera apropiado esperar hasta la madurez antes del tratamiento, el acortamiento agudo puede ser la mejor opción. El acortamiento agudo se realiza normalmente en el fémur (se han descrito varias técnicas), dado el mayor riesgo de complicaciones (síndrome compartimental, problemas neurovasculares) asociadas con el acortamiento de la tibia y el peroné.

Para dismetrías >5 cm, el alargamiento de la extremidad corta es el procedimiento de elección. Una excepción sería una discrepancia secundaria al sobrecrecimiento de una extremidad, en la que se prefiere el acortamiento del miembro a fin de preservar las proporciones del cuerpo, para lo cual se prefiere un acortamiento agudo o gradual de la extremidad anormal. Los pacientes con dismetrías esperadas superiores a 8-10 cm a menudo requieren uno o más procedimientos de alargamiento (con varios años de diferencia), con o sin una epifisiodesis. La técnica utilizada con más frecuencia para el alargamiento de las extremidades implica la colocación de un fijador externo, ya sea un fijador en anillo, como el dispositivo de Ilizarov, o un fijador monolateral (Fig. 676-6). Se realiza una osteotomía en la unión metafiso-diafisaria y se consigue el alargamiento gradualmente mediante distracción en la corticotomía. La tasa habitual de alargamiento es de 1 mm/día. Se necesita utilizar el fijador un mínimo de tres meses, precisando aproximadamente un mes por cada centímetro de longitud ganado. Puede ser necesario utilizar el fijador más tiempo en caso de que el hueso sea patológico o en caso de enfermedades metabólicas que afectan a la formación del hueso. Se puede ganar un máximo del 15 al 25% de la longitud original del hueso en cada tratamiento. Una ventaja del fijador circular o de los fijadores externos multiaxiales es su capacidad para corregir deformidades angulares coexistentes al mismo tiempo. Los avances tecnológicos han permitido el desarrollo de clavos intramedulares de alargamiento y compresión impulsados por imanes externos. Éstos pueden proporcionar una mayor satisfacción del paciente y reducir las complicaciones.

Las complicaciones incluyen la infección del tracto de las agujas o tornillos del fijador (la más común), la infección de la herida, la hipertensión, la subluxación articular, las contracturas musculares, la consolidación prematura, el retardo de consolidación, los problemas relacionados con el implante y las fracturas después de la retirada del implante. Por último, la amputación precoz y protetización pueden proporcionar la mejor función a largo plazo en pacientes con una previsión de discrepancia que supere los 18 a 20 cm, sobre todo cuando coexisten

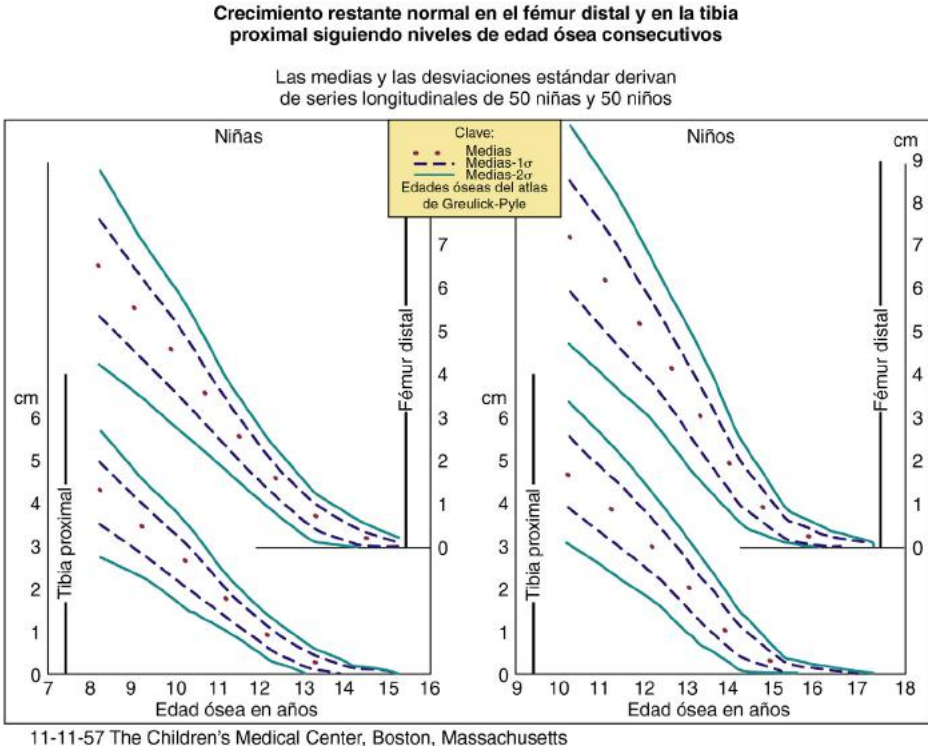

Figura 676-3 Gráficos de potencial de crecimiento para niñas y niños. Las tablas de potencial de crecimiento son diferentes en niñas y niños. La corrección a realizar se basa en el crecimiento de la pierna más corta. Para utilizar correctamente el gráfico, se debe calcular la discrepancia en la madurez, y el porcentaje de retraso en el crecimiento de la pierna más corta. *(Reproducida de Anderson M, Green WT, Messner MB: Growth and predictions of growth in lower extremities.* J Bone Joint Surg Am *45:1-4, 1963.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

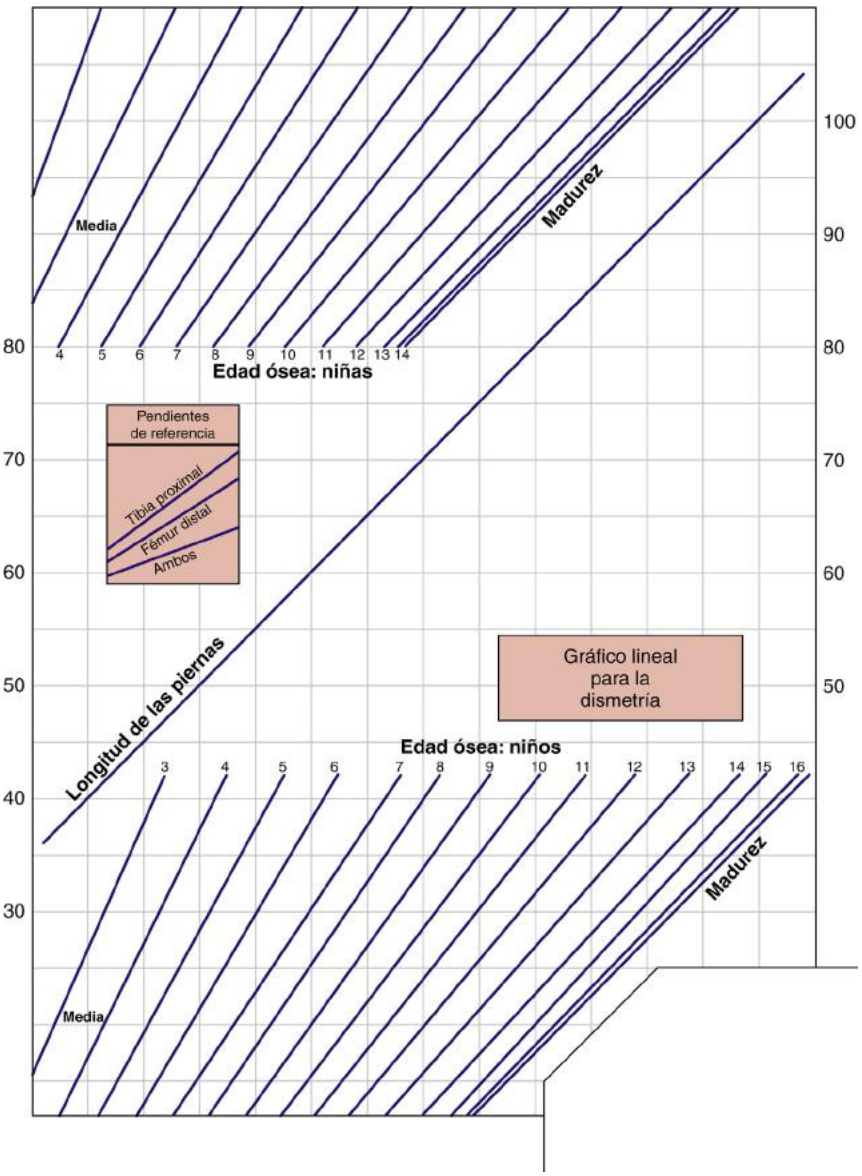

Figura 676-4 Gráfico de la línea recta de Moseley para la evaluación de las desigualdades en la longitud de las piernas. Permite correlacionar simultáneamente la pierna normal, la pierna corta y la edad ósea del niño. Pronostica con precisión las longitudes de cada extremidad con la madurez esquelética. La pendiente de referencia se utiliza como guía para determinar cuándo se debe realizar el tratamiento adecuado. (*De Moseley CF: A straight-line graph for leg-length discrepancies.* J Bone Joint Surg Am *59:174-179, 1977.*)

Multiplicadores para niños y niñas (Paley y cols. 1999)

Niños		Niñas	
Edad	Multiplicador	Edad	Multiplicador
0	5,08	0	4,63
0,4	4,01	0,3	4,01
1	3,24	1	2,97
1,3	2,99	2	2,39
2	2,59	3	2,05
3	2,23	3,3	2,00
4	2,00	4	1,83
5	1,83	5	1,66
6	1,68	6	1,53
7	1,57	7	1,43
8	1,47	8	1,33
9	1,38	9	1,26
10	1,31	10	1,19
11	1,24	11	1,13
12	1,18	12	1,07
13	1,12	13	1,03
14	1,07	14	1,00
15	1,03	15	1,00
16	1,01	16	1,00
17	1,00		
18	1,00		

Fórmulas para la predicción de la dismetría

Dismetría prenatal (congénita)
$\Delta_m = \Delta \times M$

Dismetría posnatal (del desarrollo)
$\Delta_m = \Delta + I \times G$

$\text{Inhibición} \approx I = 1 - \frac{S - S^{\bullet}}{L - L^{\bullet}}$

$\text{Crecimiento restante} = G = L(M - 1)$

Δ_m = Dismetría en la madurez

Δ = Dismetría actual

L & S = Longitud actual de la pierna larga y de la pierna corta

$L^{\bullet}$ & $S^{\bullet}$ = Longitud de la pierna larga y de la pierna corta en cualquier otro momento desde que se inició la dismetría

Figura 676-5 Multiplicador de Paley. Éste es un método sencillo para determinar la discrepancia de longitud de las piernas (LLD) en la madurez. Este método es aplicable para los trastornos de acortamiento en los que el retraso del crecimiento es constante *(De Paley D, Bhave A, Herzenberg JE, Bowen JR: Multiplier methods for predicting limb-length discrepancy.* J Bone Joint Surg Am *82;1432-1446, 2000.)*

booksmedicos.org

Figura 676-6 Dispositivo de Ilizarov en el que se aprecia el alargamiento óseo mediante osteogénesis por distracción.

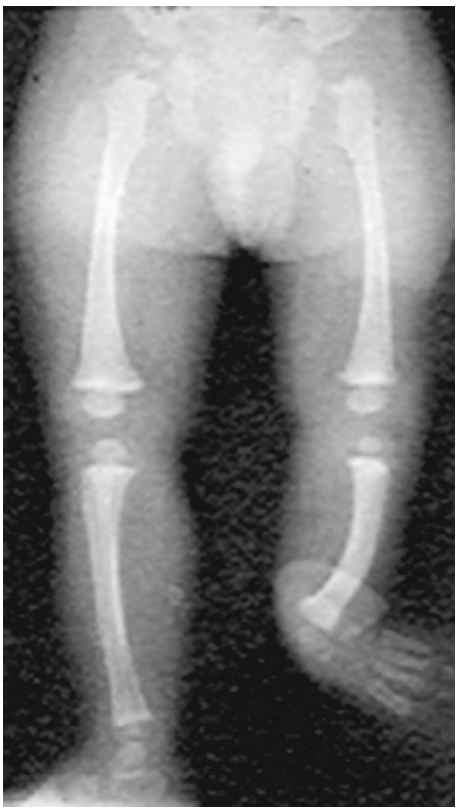

Figura 676-8 Radiografía anteroposterior de una hemimelia de peroné con dismetría.

deformidades o deficiencias del pie ipsilateral (figs. 676-7 y 676-8). La alternativa serían múltiples procedimientos reconstructivos durante la infancia y la adolescencia. El impacto de los múltiples procedimientos en el desarrollo psicosocial del niño también debe tenerse en cuenta al formular el plan de tratamiento en estos casos complejos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Figura 676-7 **Prótesis de extensión.** Discrepancia en la longitud de la pierna **(A)** y compensación con la prótesis de extensión **(B).**

Capítulo **677**

La rodilla

Eric J. Sarkissian y J. Todd R. Lawrence

DESARROLLO NORMAL DE LA RODILLA

La rodilla, una articulación sinovial principal, se forma entre el 3.er y el 4.° mes de desarrollo fetal. Sus centros de osificación secundarios del fémur distal se forman entre el 6.° y el 9.° mes de desarrollo fetal y en el 1.er mes posnatal en la tibia proximal. El centro de osificación rotuliano aparece entre los 2 y los 4 años en niñas y entre los 3 y los 5 años en niños.

ANATOMÍA Y ARCO DE MOVILIDAD

La rodilla es la articulación más grande del cuerpo y actúa principalmente como una bisagra modificada. El fémur distal tiene forma de leva ya que los cóndilos femorales medial y lateral tienen formas ligeramente diferentes. Esto permite que durante la flexión de la rodilla se produzca un movimiento de deslizamiento posterior del fémur sobre la meseta tibial. Esto también permite cerca de 8° a 12° de rotación a través del arco de flexión y extensión. El arco de movilidad normal de la rodilla es desde la posición neutra (totalmente recta) a 140° de flexión. En muchos niños puede ser normal un aumento de la laxitud de los ligamentos, incluyendo una hiperextensión de hasta 10° a 15°. La mayoría de las actividades se pueden realizar en el arco de flexión de 0° a 70°.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Anderson M, Messner M, Green W: Distribution of lengths of the normal femur and tibia in children from one to eighteen years of age, *J Bone Joint Surg* 46:1197-1202, 1964.

Coppola C, Maffulli N: Limb shortening for the management of leg length discrepancy, *J R Coll Surg Edinb* 44:46-54, 1999.

Escott BG, Ravi B, Weatherman AC, et al: EOS low-dose radiography: a reliable and accurate assessment of lower-limb lengths, *J Bone Joint Surg Am* 95:e1831-e1837, 2013.

Gabriel KR, Crawford AH, Roy DR, et al: Percutaneous epiphysiodesis, *J Pediatr Orthop* 14:358-362, 1994.

Gruelich WW, Pyle SI: *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*, ed 2, Stanford, CA, 1959, Stanford University Press.

Horton GA, Olney BW: Epiphysiodesis of the lower extremity: Results of the percutaneous technique, *J Pediatr Orthop* 16:180-182, 1996.

Little DG, Nigo L, Aiona MD: Deficiencies of current methods for the timing of epiphysiodesis, *J Pediatr Orthop* 16:173-179, 1996.

Menelaus MB: Correction of leg length discrepancy by epiphyseal arrest, *J Bone Joint Surg Br* 48:336-339, 1996.

Moseley CF: Leg length discrepancy. In Morrissey RT, Weinstein SL, editors: *Lovell and Winter's pediatric orthopaedics*, Philadelphia, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, pp 1105-1150.

Paley D, Bhave A, Herzenberg JE, et al: Multiplier method for predicting limb-length discrepancy, *J Bone Joint Surg Am* 82:1432-1446, 2000.

Pritchett JW: Comparison of methods for prediction of lower-extremity growth, *J Bone Joint Surg Am* 83:1108-1110, 2001.

Seeley MK, Umberger BR, Clasey JL, et al: The relation between mild leg-length inequality and able-bodied gait asymmetry, *J Sports Sci Med* 9(4):572-579, 2010.

Stanitski DF, Bullard M, Armstrong P, et al: Results of femoral lengthening using the Ilizarov technique, *J Pediatr Orthop* 15:224-231, 1995.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La rodilla se compone de tres articulaciones: *femoro-rotuliana, femoro-rotibial* y *tibioperonea*. Los ligamentos cruzados anterior y posterior, así como los ligamentos colaterales medial y lateral, estabilizan la rodilla durante el movimiento. Los meniscos medial y lateral soportan la carga ante fuerzas de compresión, lo que ayuda a redistribuir las presiones desde el fémur distal más redondeado a la tibia proximal más plana. El ligamento femoro-rotuliano medial es el principal restrictor estático contra el desplazamiento lateral de la rótula. También hay varias bolsas alrededor de la rodilla que amortiguan y reducen la fricción sobre los tendones que cruzan la articulación de la rodilla.

677.1 Menisco lateral discoide

Eric J. Sarkissian y J. Todd R. Lawrence

El menisco lateral discoide (MLD) es una variación anatómica congénita del menisco lateral que puede ser asintomática o causar el síndrome clásico de la rodilla «con chasquidos». Debido a los casos asintomáticos, la verdadera incidencia es difícil de determinar, pero se estima que ocurre en el 3 al 5% de los niños y adolescentes. Hasta el 25% de los casos de MLD pueden ser bilaterales. Anteriormente se pensaba que era el resultado de un fracaso en la secuencia embrionaria de degeneración de la parte central del menisco, aunque posteriormente se ha demostrado que los meniscos discoideos no son fases previas en el desarrollo de meniscos normales.

Anatómicamente, el menisco normal (fig. 677-1*A*) está unido a lo largo de su periferia y en sus extremos (en los extremos anterior y posterior de la C) a la tibia. Durante el movimiento de la rodilla, el menisco se desplaza en dirección anterior y posterior para acompañar el movimiento en el que el cóndilo femoral lateral rueda sobre la tibia, que se produce con la flexión de la rodilla. Sin embargo, con un MLD, el tejido meniscal atrapado entre las superficies articulares se empuja en dirección anterior conforme se flexiona la rodilla. Estas fuerzas anormales, con el tiempo, producen desgarros en el tejido meniscal o en sus inserciones posteriores, generando un desplazamiento meniscal anterior excesivo durante la flexión de la rodilla. Esto produce un sonido al flexionar la rodilla, por lo general entre los 90° y 120° de flexión de la rodilla conforme el menisco se extruye en dirección anterior, y un fuerte chasquido o ruido metálico cuando se extiende la rodilla, por lo general en los últimos 30° de extensión, conforme el menisco se vuelve a reducir entre las superficies articulares.

Hay 3 tipos de MLD, de acuerdo con la **clasificación de Watanabe**, ampliamente utilizada. El tipo I, o **completo, es el que produce síntomas con más frecuencia,** y se caracteriza por un menisco lateral engrosado que cubre por completo la superficie tibial (v. fig. 677-1*B*). Siempre hay tejido meniscal interpuesto entre las superficies articulares. El **tipo II,** o incompleto, es de tamaño variable y cubre un porcentaje menor de la superficie tibial (v. fig. 677-1*C*) en comparación con el tipo completo. Aunque pueden sufrir distensiones o roturas con el tiempo, se cree que tanto el MLD completo como el incompleto se desarrollan con unas inserciones periféricas normales. El tipo III, o tipo ligamento de Wrisberg, es un menisco lateral que carece de inserciones periféricas posteriores. En lugar de ello se estabiliza posteriormente por un ligamento meniscofemoral muy desarrollado, o ligamento de Wrisberg, que fija el cuerno posterior del menisco lateral a la superficie lateral del cóndilo femoral medial (v. fig. 677-1*D*). Como resultado, el MLD tipo ligamento de Wrisberg es extremadamente móvil. Aunque su forma no es necesariamente discoide, la hipermovilidad de la porción posterior del menisco permite que se extruya en sentido anterior con la flexión y regrese a su posición con la extensión, como es característico de las otras variantes de MLD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los tipos completo e incompleto de MLD pueden ser asintomáticos, especialmente si tienen unas inserciones periféricas estables. Un MLD sintomático en la primera infancia está producido generalmente por una rotura de menisco o por la ausencia de las inserciones periféricas que permiten la extrusión anterior durante la flexión y la reducción con la extensión, ocasionando el **chasquido de rodilla clásico.** Estos pacientes pueden presentar clínica de forma tan precoz como los 2 años de edad, pero lo hacen con más frecuencia pasados los 6 años de edad; la mayoría de los pacientes inician los síntomas durante la adolescencia. Conforme estos pacientes aumentan de peso con el brote de crecimiento de la adolescencia, aumentan las cargas estáticas y dinámicas sobre el tejido, a menudo con la práctica de deportes de alto nivel. La degeneración de la porción central del MLD con la carga de peso directa hace que el menisco sea muy susceptible a las lesiones y las roturas, produciendo dolor en la parte lateral e inflamación de la rodilla. En estos pacientes a menudo no se aprecia el chasquido clásico.

Los niños más pequeños no suelen presentar antecedentes de ningún traumatismo o evento desencadenante agudo y se quejan de un chasquido en la rodilla con hinchazón ocasional. Los niños mayores y los adolescentes a menudo pueden recordar un evento desencadenante

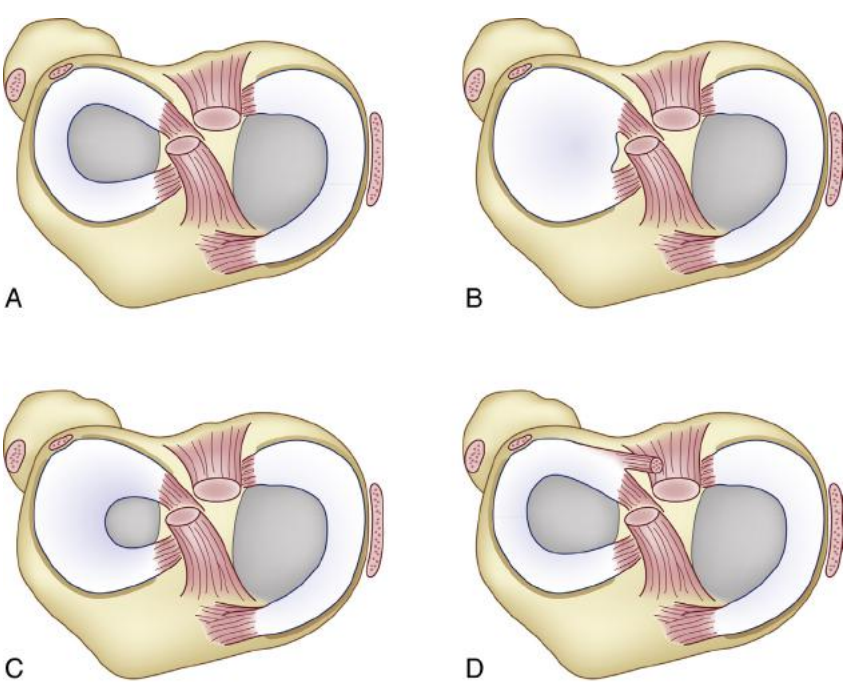

Figura 677-1 Anatomía del menisco normal y variantes discoides. **A,** El menisco externo normalmente tiene forma de C con inserciones circunferenciales y en sus extremos. **B,** Menisco lateral discoide completo o tipo I, que cubre todo el platillo tibial y sus inserciones son normales. **C,** Menisco lateral discoide tipo II, o incompleto, que cubre parcialmente el platillo tibial y también tiene inserciones normales. **D,** El tipo III, o tipo ligamento de Wrisberg, parece similar en forma a un menisco lateral normal, pero carece de suficientes inserciones posteriores, lo que resulta en un menisco hipermóvil. El ligamento de Wrisberg asegura el cuerno posterior del menisco a la cara lateral del cóndilo femoral medial.

booksmedicos.org

y a veces presentan un chasquido mecánico, pero con más frecuencia presentan dolor en la interlínea articular lateral e inflamación de rodilla. La exploración puede mostrar un derrame leve y dolor a la palpación sobre la interlínea articular lateral. Con la flexión de la rodilla a veces se puede apreciar un chasquido con una ligera protuberancia a lo largo de la parte anterior de la interlínea articular lateral conforme el menisco se extruye en dirección anterior. A medida que la rodilla se coloca de nuevo en extensión, aproximadamente 20° a 30° antes de alcanzar la extensión completa, se puede apreciar cómo se reduce el menisco de nuevo en la articulación y desaparece la protuberancia en la interlínea articular lateral.

Es necesario un alto índice de sospecha basándose en los hallazgos de la historia y la exploración. Si se considera este diagnóstico se deben obtener proyecciones anteroposterior y lateral estándar de rodilla, y la proyección axial de rótula de Merchant así como una proyección posteroanterior con la rodilla flexionada 45° (túnel). Las radiografías de rodilla pueden mostrar un ensanchamiento de la cara lateral de la articulación de la rodilla, el aplanamiento del cóndilo femoral lateral resultando en una apariencia cuadrada, y una concavidad en la parte lateral de la meseta tibial. Debido a que estos hallazgos son muy inespecíficos, si la historia o los hallazgos de la exploración sugieren la existencia de un MLD, se debe realizar una resonancia magnética, que proporciona un diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO

Los pacientes sin síntomas o en los que se encuentra un MLD de forma casual, sin evidencia de rotura o de inestabilidad del menisco se tratan de forma conservadora, únicamente con observación. Se les debe instruir sobre los síntomas a tener en cuenta, pero a menudo no es necesario restringir la actividad. Si el dolor de rodilla o los síntomas mecánicos limitan la actividad o se produce una rotura de menisco se debe valorar la intervención quirúrgica. A menudo se realiza una **meniscectomía parcial** de remodelación consistente en la resección artroscópica de la parte central con el objetivo de obtener un menisco con un aspecto anatómico normal (fig. 677-2). Las restantes roturas que afectan al reborde meniscal se reparan o se escinden. Si el menisco también es inestable se repara según corresponda. Si las roturas se extienden hasta la periferia del menisco, a veces puede ser necesario realizar una **meniscectomía total,** es decir, la escisión completa del menisco. Esto dejaría las superficies articulares sin protección y puede conducir a una artrosis precoz, por lo que es preferible tratar las roturas en un MLD tan pronto como se desarrollan y antes de que se extiendan a la periferia.

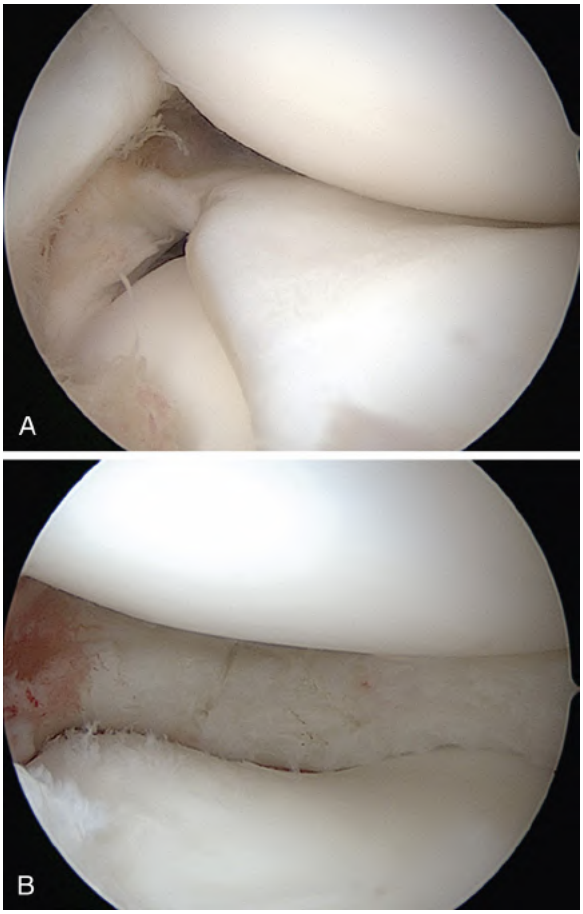

Figura 677-2 Tratamiento quirúrgico del menisco lateral discoide. Imágenes artroscópicas de un menisco lateral discoide completo antes **(A)** y después **(B)** de una meniscectomía parcial.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

677.2 Quiste poplíteo (quiste de Baker)

Eric J. Sarkissian y J. Todd R. Lawrence

Los quistes poplíteos o **quistes de Baker** son masas quísticas llenas de un material gelatinoso que se desarrollan en la fosa poplítea, la depresión poco profunda situada en la parte posterior de la rodilla. Se consideran raros en los niños. Se producen con mayor frecuencia en la región de la cabeza medial del gemelo y del semimembranoso. Se presentan como bolsas independientes llenas de líquido o por medio de una hernia a través de la cápsula articular posterior de la rodilla en esta misma localización. Histológicamente, los quistes se clasifican como fibrosos, sinoviales, inflamatorios, o de transición. Por lo general, los quistes poplíteos se resuelven espontáneamente, aunque el proceso puede tardar varios años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes suelen presentar una masa por detrás de la rodilla que puede ser bastante grande en el momento de presentación. Generalmente no hay síntomas de que pueda existir una lesión interna de la rodilla. La exploración revela una masa firme en el hueco poplíteo, a menudo situada medialmente y distal al pliegue poplíteo. La masa generalmente es más evidente cuando se extiende la rodilla. La transiluminación del quiste durante la exploración es una prueba diagnóstica simple. Las radiografías de la rodilla son normales y se deben obtener para identificar otras lesiones, como osteocondromas, osteocondritis disecante y tumores malignos. El diagnóstico puede confirmarse mediante ecografía, resonancia magnética, o aspiración. La ecografía diferencia una masa sólida de una lesión quística. En presencia de un derrame de rodilla, debe considerarse la posibilidad de una resonancia magnética de la rodilla para evaluar una posible patología intraarticular que podría estar causando el derrame, como una rotura de menisco o un MLD. Estos niños también deben ser evaluados en busca de *otras patologías* que pueden causar derrames de rodilla recurrentes o intermitentes, incluyendo la enfermedad de Lyme, la artritis idiopática juvenil u otros procesos autoinmunes. La presencia de una masa sólida detectada en la ecografía o en la resonancia magnética exige la realización de pruebas diagnósticas adicionales y una posible biopsia.

TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos, los quistes poplíteos sólo necesitan observación porque a menudo se resuelven espontáneamente. El reposo y la elevación de la pierna son beneficiosos para favorecer el drenaje del líquido acumulado dentro del quiste. En caso necesario, la aspiración puede reducir el tamaño del quiste y una inyección de corticosteroides puede reducir la inflamación. Los quistes suelen reaparecer después de la aspiración. La extirpación quirúrgica de un quiste poplíteo está indicada sólo cuando los síntomas son limitantes y no se han resuelto después de varios meses.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bellisari G, Samora W, Klingele K: Meniscus tears in children, *Sports Med Arthrosc* 19(1):50-55, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Neubauer H, Morbach H, Schwarz T, et al: Popliteal cysts in paediatric patients: clinical characteristics and imaging features on ultrasound and MRI, *Arthritis* 2011:751593, 2011.

booksmedicos.org

677.3 Osteocondritis disecante

Eric J. Sarkissian y J. Todd R. Lawrence

La osteocondritis disecante (OCD) es un proceso patológico localizado en el hueso subcondral que afecta secundariamente al cartílago articular suprayacente y puede progresar a la separación y fragmentación del cartílago. La causa precisa de la OCD no está clara, aunque la causa más probable son los microtraumatismos repetitivos. En su etiología también se ha implicado a la genética y a la isquemia. El trastorno se diagnostica con creciente frecuencia en niños y adolescentes, probablemente y, en gran parte, como consecuencia del aumento de la participación deportiva en los atletas jóvenes. En la rodilla, la OCD afecta más comúnmente a la cara lateral del cóndilo femoral medial. El cóndilo femoral lateral y la rótula también pueden verse afectados, así como otras articulaciones distintas de la rodilla, como el codo o el tobillo. La lesión anatomopatológica característica incluye un área de necrosis avascular en el hueso subcondral, el segmento de hueso situado justo por debajo de la superficie articular, y diversos grados de isquemia y fibrosis del cartílago hialino suprayacente. El fracaso tanto del hueso como de la superficie del cartílago para regenerarse por completo se asocia con un mayor riesgo para el desarrollo de artrosis precoz.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El motivo de consulta más común es un **dolor en la rodilla vago o profundo** que se puede localizar a lo largo de la interlínea articular medial o lateral. Si el fragmento osteocondral se vuelve inestable, el paciente también puede desarrollar **síntomas mecánicos,** como enganches o bloqueos. Los resultados de la exploración incluyen derrame, dolor a la palpación en los cóndilos femorales, atrofia del cuádriceps y disminución del arco de movilidad.

Dado que la mayoría de las lesiones se encuentran en la cara posterior del cóndilo femoral, para evaluar la presencia de una OCD a menudo se requiere una radiografía posteroanterior con la rodilla flexionada 45° (proyección del túnel). Muchos de estos pacientes también tienen cierto grado de dolor relacionado con la rótula, siendo necesario realizar una radiografía axial de rótula (proyección de Merchant). Por lo tanto, la evaluación radiográfica estándar del dolor de rodilla no traumático en adolescentes debería incluir rutinariamente las proyecciones anteroposterior, lateral, del túnel, y de Merchant de la rodilla. Una lesión precoz puede aparecer como una pequeña imagen radiolúcida en la superficie articular. Una lesión más avanzada puede mostrar un segmento bien delimitado del hueso subcondral con una línea radiotransparente que señala su separación del cóndilo. En niños menores de 10 años, las irregularidades en el centro de osificación de la epífisis en desarrollo pueden ser difíciles de distinguir de una OCD.

La RMN es útil para determinar el tamaño de la OCD, la integridad del cartílago articular y la presencia de cuerpos libres. La presencia de líquido entre el fragmento y el hueso subcondral sugiere que la lesión es inestable y con alto riesgo de desprendimiento. Cualquier señal lineal a través del cartílago articular o el desplazamiento del fragmento también indica una lesión potencialmente inestable. En cualquier lesión aparentemente inestable, ya sea por los síntomas y signos del paciente o por el aspecto en las pruebas de imagen se debe realizar una artroscopia para evaluar el estado de la lesión.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la OCD juvenil incluye el tratamiento conservador y quirúrgico, basando las decisiones terapéuticas en muchos factores, incluyendo el estado de crecimiento y madurez esquelética del paciente, la presencia de síntomas, el tamaño de la lesión, y si la lesión parece íntegra (in situ) y estable o si hay cualquier indicio que sugiera inestabilidad. La inmadurez esquelética (es decir, una edad más joven), una lesión de tamaño más pequeño y la ausencia de síntomas mecánicos o de dolor se asocian a una mayor probabilidad de curación de la OCD con el tratamiento conservador. Las lesiones inestables no suelen curarse con tratamiento conservador.

Por lo tanto, los pacientes jóvenes con lesiones estables, como lo demuestra una superficie articular intacta en las pruebas de imagen (fig. 677-3*A*), se considera que tienen una probabilidad aceptable de curación y, a menudo se tratan inicialmente de forma conservadora con un período de descarga e inmovilización, seguido de un período de estricta restricción de la actividad y fisioterapia durante 3 a 6 meses. La evolución de la OCD se controla con radiografías, generalmente a intervalos de aproximadamente 3 meses, hasta que se observe la curación de la lesión. Si no se confirma radiográficamente la curación en 3 a 6 meses, a menudo se considera la intervención quirúrgica. Debido a la baja tasa de curación en pacientes con esqueleto maduro, incluso las lesiones intactas en esta población de pacientes por lo general no se tratan de forma conservadora, sino que se recomienda la cirugía.

Aunque el tratamiento conservador puede tener éxito en las lesiones in situ, el tratamiento quirúrgico a menudo es más eficaz e induce la curación a un ritmo más rápido. En consecuencia, los pacientes con frecuencia optan por una intervención quirúrgica precoz. En las lesiones estables e in situ, el tratamiento quirúrgico implica la evaluación artroscópica de la articulación seguida de la realización de perforaciones transarticulares o retroarticulares para estimular la cicatrización ósea mediante la creación de canales en el hueso subcondral que permiten que se produzca la revascularización. Ambas técnicas tienen una eficacia comparable para producir a corto plazo resultados satisfactorios para el paciente y la curación radiográfica.

Las lesiones más avanzadas con edema por debajo del fragmento, formación de quistes subcondrales y un desprendimiento parcial

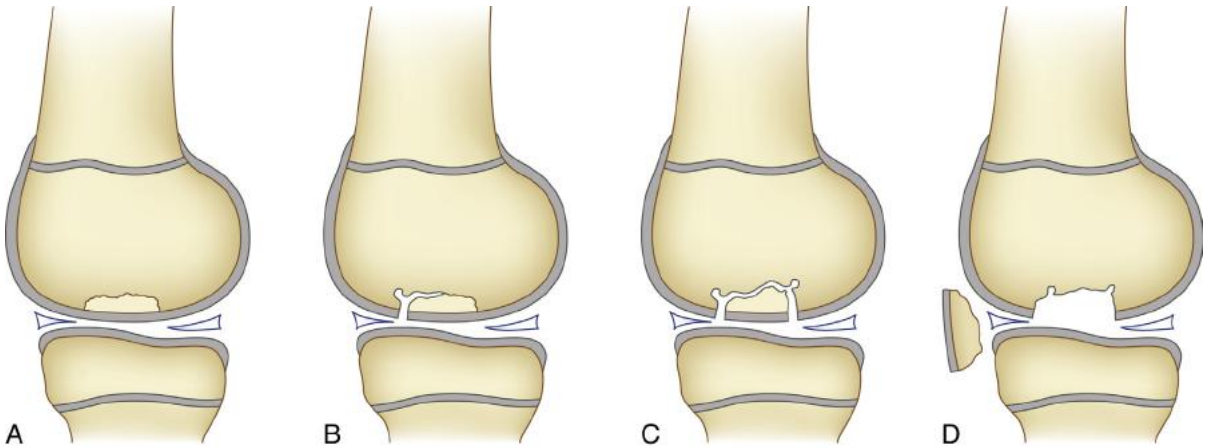

Figura 677-3 El espectro de la osteocondritis disecante (OCD) de rodilla. **A,** Una lesión estable e intacta, sin lesión del cartílago articular suprayacente. **B,** Una OCD con líquido por debajo del fragmento, formación de quistes subcondrales y fragmento parcialmente desinsertado. **C,** Lesión inestable pero localizada con líquido debajo del fragmento, quistes subcondrales múltiples, y desinserción completa del fragmento. **D,** Una OCD totalmente desinsertada resultando en un cuerpo libre dentro de la articulación de la rodilla.

booksmedicos.org

(v. fig. 677-3*B*) o completo (v. fig. 677-3*C*) del fragmento son potencialmente recuperables mediante artroscopia. El tratamiento consiste en la perforación o fijación con posibilidad de añadir injerto óseo. Las lesiones pueden progresar para convertirse en inestables y desprenderse en el espacio articular (v. fig. 677-3*D*). En este tipo de lesiones no recuperables normalmente se extrae el cuerpo libre, y se repara o reconstruye el cartílago. En el postoperatorio, los pacientes realizan fisioterapia para recuperar fuerza y arco de movilidad, con un retorno gradual a los niveles de actividad basal. El tratamiento de la OCD de forma precoz y eficaz a menudo previene los síntomas recurrentes en la edad adulta y reduce el riesgo de artrosis de inicio temprano.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

677.4 Enfermedad de Osgood-Schlatter y síndrome de Sinding-Larsen-Johansson

Eric J. Sarkissian y J. Todd R. Lawrence

En los pacientes con esqueleto inmaduro, el tubérculo tibial es una prolongación de la epífisis tibial proximal. Como el fémur crece rápidamente en longitud, los pacientes suelen desarrollar un exceso de tensión muscular a través de la articulación de la rodilla, sobre todo del cuádriceps. Durante la actividad estos pacientes también desarrollan de forma preferente patrones de movimiento que someten a las rodillas a estrés en lugar de distribuir las cargas a través de otras articulaciones de la extremidad inferior. Los microtraumatismos por tracción repetitiva sostenida durante la actividad deportiva o durante otras actividades atléticas generan lesiones por tracción en los puntos débiles del mecanismo extensor de la rodilla, cuando la tensión excede la capacidad del esqueleto en desarrollo para reparar el daño.

El **síndrome de Sinding-Larsen-Johansson** es una periostitis de inserción en el polo inferior de la rótula. La **enfermedad de Osgood-Schlatter (OS)** es una irritación del tendón rotuliano en su inserción en el tubérculo tibial o una apofisitis por tracción de la placa de crecimiento del tubérculo tibial. Estas entidades suelen presentarse durante los periodos de crecimiento relativamente acelerado. El síndrome de Sinding-Larsen-Johansson tiende a ocurrir en una población de pacientes un poco más joven, mientras que la enfermedad de OS se presenta en pacientes mayores, estando los más sintomáticos entre las edades de 10 y 15 años. Estas condiciones son más comunes en los niños físicamente muy activos. Sin embargo, conforme aumenta el número y la intensidad del deporte femenino, la incidencia en niñas parece estar en aumento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El dolor anterior de rodilla, localizado muy específicamente en el polo inferior de la rótula (síndrome de Sinding-Larsen-Johansson) o sobre el tubérculo tibial (enfermedad de OS) es la queja más común de los pacientes. En la enfermedad de OS también puede aparecer inflamación así como, por último, una prominencia fija y creciente en el tubérculo tibial, aunque también puede ser parte del motivo de consulta inicial (fig. 677-4). Normalmente no hay ningún evento desencadenante traumático agudo. El dolor se agrava con las actividades deportivas, pero a menudo puede persistir con las actividades diarias e incluso en reposo. La exploración revela dolor a la palpación en el tubérculo tibial y en la porción distal del tendón rotuliano (enfermedad de OS). El diagnóstico se hace generalmente por la clínica, aunque las radiografías pueden revelar la fragmentación del tubérculo tibial y la inflamación de las partes blandas (fig. 677-5).

TRATAMIENTO

En la mayoría de los pacientes, el síndrome de Sinding-Larsen-Johansson y la enfermedad de OS son procesos autolimitados y se resuelven con el descanso. Los pacientes son tratados con una pauta de tratamiento progresiva hasta que estén libre de dolor con la actividad. Si con las actividades diarias normales no presentan dolor, pueden mantener este nivel de actividad durante 2 semanas adicionales. En casos más severos, se necesita una ortesis de inmovilización de rodilla o incluso descarga con muletas hasta que el paciente se sienta cómodo. Se aconseja a los pacientes que mantengan el nivel de actividad durante 1 a 2 semanas antes de intentar avanzar. Se restringen los deportes y otras actividades dinámicas hasta que el paciente permanezca libre de dolor a la palpación durante al menos 2 semanas. Durante este período de descanso, tratar algunos de los factores que contribuyen al cuadro, como la tirantez muscular, puede ayudar a prevenir la recurrencia cuando se reanude la actividad. Se puede realizar un protocolo de estiramientos autodirigido concentrándose en el cuádriceps y en los isquiotibiales. Algunos pacientes y los casos resistentes pueden beneficiarse de la instrucción formal en estos ejercicios por un fisioterapeuta.

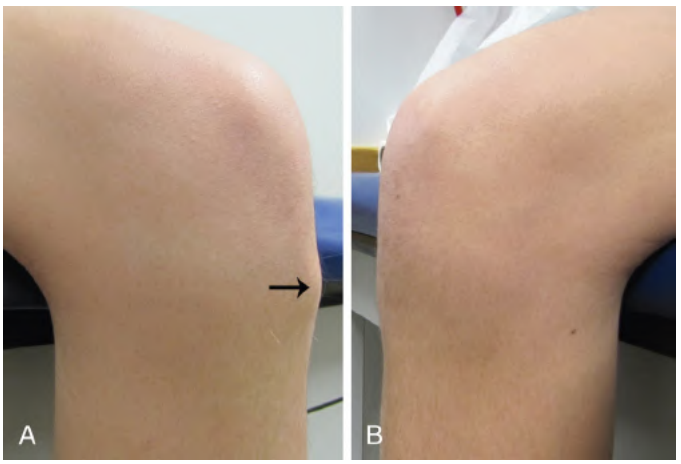

Figura 677-4 Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Osgood-Schlatter. Aumento de la prominencia de la tuberosidad tibial, indicada por la *flecha* **(A)** en una apofisitis por tracción de la rodilla en un varón de 15 años de edad, comparada con la apariencia normal de la tuberosidad tibial **(B)** en la rodilla contralateral no afectada.

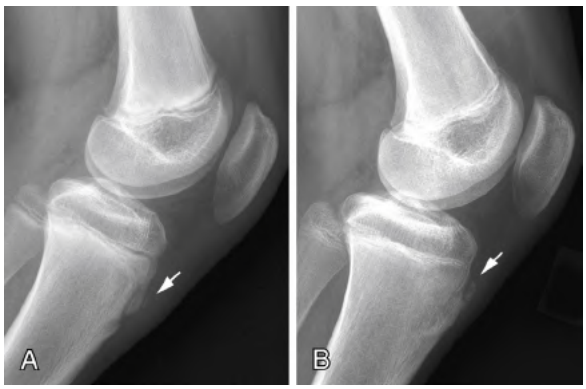

Figura 677-5 Hallazgos radiológicos de la enfermedad de Osgood-Schlatter. **A,** Radiografía lateral de la rodilla de un varón de 13 años de edad que muestra una lengüeta de neoformación ósea *(flecha)* en el tubérculo tibial. **B,** Radiografía lateral del mismo niño a los 15 años de edad que muestra la fragmentación característica *(flecha)* del tubérculo tibial.

Es importante tranquilizar a los pacientes y a los padres, ya que algunos temen que la inflamación del tubérculo pueda ser un signo de malignidad. Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos, sin embargo, de que probablemente la prominencia del tubérculo tibial no se resuelva. Las infiltraciones locales con dextrosa hiperosmolar pueden mejorar los resultados en pacientes con enfermedad recalcitrante. En pacientes pediátricos rara vez es necesario extirpar los fragmentos óseos del tubérculo, pero puede ser necesario en adultos jóvenes con síntomas incapacitantes persistentes. Las complicaciones son poco frecuentes e incluyen el cierre anticipado de la tuberosidad tibial con recurvatum o hiperextensión, deformidad y, en raras ocasiones, una rotura del tendón rotuliano o una fractura por avulsión del tubérculo tibial. Aunque raras, estas complicaciones pueden tener consecuencias significativas a largo plazo y, por lo tanto, se debe recomendar de inmediato a los pacientes que eviten realizar actividad con dolor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chambers HG, Shea KG, Anderson AF, et al: American Academy of Orthopaedic Surgeons. Diagnosis and treatment of osteochondritis dissecans, *J Am Acad Orthop Surg* 19(5):297-306, 2011.

Gunton MJ, Carey JL, Shaw CR, et al: Drilling Juvenile Osteochondritis Dissecans: Retro- or Transarticular? *Clin Orthop Relat Res* 471(4):1144-1151, 2013.

Pascual-Garrido C, Moran CJ, Green D, et al: Osteochondritis dissecans of the knee in children and adolescents, *Curr Opin Pediatr* 25:46-51, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Atanda A Jr, Shah SA, O'Brien K: Osteochondrosis: common causes of pain in growing bones, *Am Fam Physician* 83(3):285-291, 2011.

Topol GA, Podesta LA, Reeves KD, et al: Hyperosmolar dextrose injection for recalcitrant Osgood-Schlatter disease, *Pediatrics* 128:e1121-e1128, 2011.

Weiler R, Ingram M, Wolman R: Osgood-Schlatter disease, *BMJ* 343:d4535, 2011.

booksmedicos.org

677.5 Síndrome de dolor femororrotuliano

Eric J. Sarkissian y J. Todd R. Lawrence

También conocido como síndrome de dolor anterior de rodilla, el síndrome de dolor femoropatelar (SDFP) es una de las causas más comunes de dolor de rodilla, sobre todo en las adolescentes. Anteriormente, se creía que el SDFP era debido a un trastorno de la superficie articular de la rótula, de ahí la denominación previa de condromalacia rotuliana. Existen datos crecientes que indican que el dolor anterior de rodilla es frecuente incluso cuando el cartílago articular de la rótula es normal, lo que resulta en una denominación más adecuada de la enfermedad. La etiología exacta del dolor de rodilla sigue siendo desconocida y probablemente multifactorial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El síntoma más común es dolor debajo o cerca de la rótula. De forma característica, subir y bajar escaleras, actividad que somete a la rótula a altas cargas de compresión, agrava el dolor. La posición de cuclillas, correr y otras actividades físicas intensas también exacerban el dolor anterior de rodilla. Otro síntoma frecuente es el dolor cuando el paciente se sienta con la rodilla flexionada durante un período prolongado de tiempo, el denominado signo de la butaca. Usualmente no hay antecedentes de traumatismos, aunque a veces existe una caída previa con la rodilla flexionada. Puede haber una flexión involuntaria o una sensación de que la rodilla *va a fallar,* pero no suele haber una inestabilidad de rodilla franca. La ocupación articular no es común y si está presente es necesario realizar investigaciones complementarias. El dolor suele aliviarse con la extensión de la rodilla.

El examen físico revela únicamente dolor a la palpación en la parte medial o lateral de la rótula. A menudo también causa dolor aplicar presión sobre la rótula y desplazarla distalmente hacia la parte superior del surco troclear manteniendo la rodilla extendida y el cuádriceps relajado, la prueba denominada **cepillo rotuliano.** Un componente importante de la exploración es que esta maniobra reproduzca el dolor del paciente. Se debe valorar el arco de movilidad activa y pasiva, la alineación de la extremidad inferior, la estabilidad ligamentosa de la rodilla, el desplazamiento de la rótula, y la marcha para identificar causas evidentes de mala alineación o una rótula inestable. Estos pacientes a menudo tienen un exceso de tensión en el cuádriceps, y en los tendones de los isquiotibiales y en el Aquiles, así como debilidad de la musculatura de la cadera y falta de equilibrio general. La posición en cuclillas sobre una extremidad a menudo puede poner de relieve la debilidad de cadera y los problemas de equilibrio y alineación que contribuyen a esta condición. Las radiografías de rutina de la rodilla, incluyendo las proyecciones anteroposterior, lateral, del túnel (posteroanterior con 45° de flexión de la rodilla) y de Merchant (axial de rótula) suelen ser normales, pero son útiles para descartar otras etiologías. Se deben considerar las radiografías de la cadera en los casos sospechosos para descartar patología de la cadera, como una epifisiólisis de la cabeza femoral, que en los adolescentes también puede manifestarse como dolor mal definido de rodilla. Para la evaluación generalmente no es necesaria una resonancia magnética, pero se debe considerar en cualquier paciente con antecedentes de síntomas mecánicos o derrame.

TRATAMIENTO

Se utilizan varios métodos de tratamiento no quirúrgico para abordar el SDFP. La base del tratamiento es la fisioterapia mantenida, con ejercicios de estiramiento y fortalecimiento de toda la extremidad, incluyendo los ejercicios de fortalecimiento del cuádriceps de arco corto, ejercicios de fortalecimiento de la cadera y del núcleo y ejercicios diseñados para mejorar el equilibrio y la posición corporal global durante las actividades dinámicas. Ningún régimen particular parece demostrar resultados superiores a los demás. Los programas de ejercicio domiciliario pueden ser eficaces para pacientes disciplinados y adecuadamente motivados, pero se debe considerar la fisioterapia formal en casos resistentes o en pacientes que pueden no tener la motivación o recursos para cumplir con un programa autodirigido. En combinación con la fisioterapia a menudo se utilizan dispositivos ortopédicos, incluyendo los vendajes funcionales rotulianos, las rodilleras, ortesis de rodilla a medida, o incluso plantillas. Sin embargo, no existen pruebas de que el uso de estos dispositivos sea útil a largo plazo. No está justificado el tratamiento con inyecciones de toxina botulínica, fármacos antiinflamatorios no esteroides, o tratamiento con ultrasonidos. La mayoría de los casos de SDFP se resuelven espontáneamente en un período de años. Rara vez es necesaria la evaluación artroscópica de la articulación de la rodilla y de la articulación femororrotuliana.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

677.6 Inestabilidad femororrotuliana

Eric J. Sarkissian y J. Todd R. Lawrence

La estabilidad de la articulación femororrotuliana depende del equilibrio entre los restrictores estáticos y las fuerzas dinámicas que actúan sobre la rótula. Éstos incluyen los ligamentos y la anatomía del surco patelofemoral, que sirven para equilibrar las fuerzas dinámicas del cuádriceps y de la posición de la extremidad. Durante la flexión de la rodilla, la tracción del cuádriceps tiende a aplicar una fuerza global de desplazamiento lateral sobre la rótula. El ángulo Q se refiere al ángulo que existe entre el tendón rotuliano y la línea de tracción del cuádriceps. Las caderas más anchas y el valgo de rodillas (extremidades en X) aumentan el ángulo Q y, por lo tanto, la fuerza lateral aplicada sobre la rótula. En extensión, los restrictores estáticos, incluyendo los ligamentos mediales, principalmente el ligamento patelofemoral medial, son los responsables de guiar la rótula a lo largo del surco troclear en el fémur distal. La tracción del vasto medial oblicuo es el único freno dinámico. Una vez en la tróclea, la congruencia ósea se convierte en el principal restrictor de las fuerzas musculares laterales netas.

Los factores que contribuyen a la inestabilidad femororrotuliana son muy diversos e incluyen la insuficiencia del vasto medial, la laxitud ligamentosa, un surco troclear poco profundo, la hipoplasia del cóndilo, la rótula alta o una mala alineación que ocasiona el aumento del ángulo Q, como el genu valgo, la torsión femoral interna, o la torsión tibial externa.

La **luxación femororrotuliana aguda** es la lesión aguda más frecuente de la rodilla en niños y adolescentes y, a menudo, se produce tras un esfuerzo repentino en valgo durante una actividad deportiva, aunque puede ser el resultado de un traumatismo directo. La **subluxación femororrotuliana recurrente** se produce cuando existe más de un episodio de subluxación rotuliana sin una luxación franca. La mala alineación lateral del mecanismo del cuádriceps es el factor etiológico más común. La **luxación habitual de rótula** describe la luxación patelar que se produce cada vez que se flexiona la rodilla. Se asocia a menudo a una rodilla displásica con contractura de la parte lateral del mecanismo del cuádriceps. Varios síndromes se asocian a inestabilidad rotuliana, incluyendo el síndrome de Down (v. cap. 81), el síndrome de Turner (v. cap. 81), el síndrome de Kabuki y el síndrome de Rubinstein-Taybi.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En una luxación rotuliana aguda, los pacientes recuerdan el episodio agudo y la sensación de que su rótula estaba fuera de su posición. Para reducir la rótula suele ser suficiente con extender la rodilla pero a veces esta situación necesita atención médica. El derrame articular suele ser casi inmediato después de la lesión y apreciable durante la exploración. La rótula puede presentar un desplazamiento lateral cuando la rodilla está totalmente extendida o situarse más elevada de lo normal con la rodilla ligeramente flexionada. Es frecuente el dolor a lo largo de la parte medial de la rodilla, desde la parte medial de la rótula hasta al epicóndilo medial del fémur. Se debe comprobar el desplazamiento lateral de la rótula con la rodilla ligeramente flexionada mediante la **prueba de aprehensión** rotuliana. En la fase aguda habrá mayor desplazamiento y dolor, así como una sensación de inseguridad. Otro componente importante de la exploración es el deslizamiento rotuliano, aunque puede que no sea posible en la fase aguda debido al dolor. El **signo de la J** se refiere al trayecto en forma de J invertida que realiza la rótula desde una posición de partida de subluxación lateral con un desplazamiento

booksmedicos.org

Bibliografía

Al-Hakim W, Jaiswal PK, Khan W, et al: The non-operative treatment of anterior knee pain, *Open Orthop J* 6:320-326, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

medial brusco conforme se encarrila en el surco femoral al comienzo de la flexión de la rodilla. También es importante evaluar el patrón de torsión del paciente para descartar posibles anomalías de la rotación del fémur o la tibia.

Las radiografías de un paciente con inestabilidad rotuliana deben incluir las proyecciones anteroposterior, lateral y de Merchant (obtenida con la rodilla en 45° de flexión y con el haz de los rayos X en dirección craneocaudal a través de la rodilla) de la rótula. Se deben examinar cuidadosamente las radiografías en busca de fracturas ocultas. En presencia de un derrame importante de rodilla, síntomas mecánicos, luxación femororrotuliana traumática aguda, o cuando existen dudas diagnósticas, es necesario investigar más en profundidad, estando justificada una resonancia magnética para evaluar la presencia de cuerpos libres o lesiones cartilaginosas. La RM es capaz de detectar patrones de contusión ósea típicos de la luxación femororrotuliana localizados en la carilla rotuliana medial y en el cóndilo femoral externo. También se puede observar una rotura del ligamento patelofemoral medial, sobre todo en los casos de luxación femororrotuliana aguda.

TRATAMIENTO

En la luxación femororrotuliana aguda y en la subluxación rotuliana recurrente se recomienda inicialmente el tratamiento conservador, a menos que en las pruebas de imagen se detecte una fractura osteocondral o patología intraarticular adicional. Aunque la fisioterapia precoz también ha demostrado tener éxito, un breve período de inmovilización de 4 a 6 semanas con la rodilla en extensión completa puede ayudar a la cicatrización de los restrictores mediales de la rodilla después de una luxación traumática inicial. Después, la utilización de una ortesis de estabilización de rótula suele mejorar los síntomas. El éxito del tratamiento se consigue normalmente con la fisioterapia formal, dirigida a mejorar el tono muscular extensor, en particular el vasto medial oblicuo, la posición del cuerpo relacionada con la actividad y el fortalecimiento de los músculos de la cadera y del núcleo. La tasa de nuevos episodios de luxación después del primer episodio de luxación traumática de rótula oscila del 15 al 44%.

Si el paciente no mejora después del tratamiento conservador, la persistencia de los episodios de subluxación o luxación patelar son indicaciones para una intervención quirúrgica dirigida a tratar la inestabilidad femororrotuliana. Los pacientes con cuerpos libres, fracturas osteocondrales o lesiones condrales son candidatos a una intervención quirúrgica precoz. Existen muchos tipos diferentes de procedimientos quirúrgicos para prevenir la excursión lateral de la rótula. Éstos incluyen el realineamiento proximal de la rótula, el realineamiento distal de la inserción del tendón rotuliano, la liberación lateral, la reconstrucción del ligamento patelofemoral medial, o técnicas de crecimiento guiado. El tipo de abordaje quirúrgico debe ser individualizado para cada paciente en función de la lesión anatomopatológica que contribuye a las subluxaciones o luxaciones recurrentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

677.7 Rotura del ligamento cruzado anterior

Eric J. Sarkissian y J. Todd R. Lawrence

La reconstrucción del ligamento cruzado anterior (LCA) en el niño se ha vuelto más frecuente conforme han aumentado de forma considerable en los últimos años las roturas del LCA en pacientes con esqueleto inmaduro. El aumento de la participación en deportes y de la intensidad del entrenamiento y la competición, la participación en varios equipos, una mayor conciencia y mejores métodos de diagnóstico se consideran factores que contribuyen a la creciente importancia de las lesiones del LCA en niños y adolescentes.

También se sabe que las mujeres tienen un mayor riesgo de lesión del LCA que los varones. Esta diferencia parece que está causada principalmente por los patrones de activación neuromuscular insuficientes en las mujeres, lo que condiciona un aumento de los aterrizajes con las **rodillas en valgo** o en X, y por tanto una mayor tendencia a caer o parar en una posición que favorece la lesión. Varios programas de prevención de lesiones del LCA en niños muestran beneficios no sólo en la reducción de la tasa de lesiones, sino también en el aumento de la fuerza y el rendimiento deportivo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de las roturas del LCA se producen como resultado de una lesión sin contacto. Los pacientes pueden experimentar una sensación de chasquido asociada al inicio agudo de dolor de rodilla. Más tarde aparece inflamación, limitación del arco de movilidad y a veces una sensación de inestabilidad. Después de la lesión inicial, los pacientes pueden tener sorprendentemente muy poco dolor. En la exploración, el signo del cajón anterior o la prueba de Lachman pueden indicar una mayor traslación anterior de la tibia. La prueba de Lachman se lleva a cabo mediante la aplicación de una fuerza en dirección anterior sobre la tibia proximal, con el fémur estabilizado y la rodilla flexionada 20° a 30°. Se valora el grado de traslación y el punto final del recorrido. Se considera que la prueba es positiva cuando existe un aumento del recorrido y no se aprecia el punto final. Para confirmar el diagnóstico también se puede realizar la prueba del *pivot shift,* pero rara vez es positiva en el paciente consciente. Se lleva a cabo flexionando suavemente la rodilla mientras se sujeta únicamente la pierna. Se fuerza ligeramente el valgo y se aplica rotación interna, lo que aumenta el resalte.

Se realizan radiografías de la rodilla incluyendo las proyecciones anteroposterior, lateral, del túnel (posteroanterior con 45° de flexión de rodilla), y de Merchant (rotuliana) para evaluar otras posibles lesiones frecuentes en pacientes pediátricos y adolescentes, tales como fracturas por avulsión de la espina tibial u OCD. En las lesiones traumáticas, también pueden ser útiles las radiografías oblicuas interna y externa. En última instancia, la RM de rodilla puede confirmar la presencia de una rotura intrasustancia del LCA, así como patología meniscal o condral. La valoración artroscópica es el patrón oro para el diagnóstico y tratamiento.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la lesión del LCA en esta población de pacientes puede ser un reto, siendo importante diferenciar la gravedad de la rotura del LCA. Las roturas incompletas del LCA pueden ser tratadas sin cirugía, por lo que es importante que el paciente y la familia comprendan y estén dispuestos a seguir un protocolo de utilización de ortesis y restricción de la actividad para optimizar los resultados. En las roturas completas del LCA, debido al riesgo de lesiones progresivas de la rodilla si se retrasa la estabilización, en la actualidad se recomienda la reconstrucción quirúrgica en pacientes en los que, tras una extensa entrevista con ellos y su familia sobre los riesgos y beneficios, son física, mental y emocionalmente conscientes del problema. En función de la madurez esquelética del paciente se utilizan técnicas de tunelización epifisarias, parcialmente transfisiarias o técnicas de reconstrucción transfisiarias tradicionales, para reducir al mínimo el riesgo de alteraciones del crecimiento a través de la fisis femoral distal y de la fisis tibial proximal.

Dependiendo de la técnica utilizada para la reconstrucción y del tratamiento de las posibles lesiones meniscales asociadas, se limita la carga de peso y se usa una ortesis durante las primeras 4 a 6 semanas postoperatorias. Tras la cirugía se realiza fisioterapia continua hasta que la fuerza y las pruebas funcionales son similares a las de la extremidad contralateral no afectada. Se realizan las visitas de seguimiento y las radiografías rutinarias para controlar el progreso y la presencia de signos de distorsión del crecimiento. Los pacientes regresan a la actividad deportiva por lo general a los 9 meses después de la operación, como mínimo) y se controlan de forma anual a partir de entonces hasta la madurez esquelética.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Hennrikus W, Pylawka T: Patellofemoral instability in skeletally immature athletes, *J Bone Joint Surg Am* 95(2):176-183, 2013.

Hensler D, Sillanpaa PJ, Schoettle PB: Medial patellofemoral ligament: anatomy, injury and treatment in the adolescent knee, *Curr Opin Pediatr* 26:70-78, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Lawrence JT, Argawal N, Ganley TJ: Degeneration of the knee joint in skeletally immature patients with a diagnosis of an anterior cruciate ligament tear: is there harm in delay of treatment? *Am J Sports Med* 39:2582-2587, 2011.

Milewski MD, Beck NA, Lawrence JT, et al: Anterior cruciate ligament reconstruction in the young athlete: a treatment algorithm for the skeletally immature, *Clin Sports Med* 30:801-810, 2011.

Shea KG, Grimm NL, Ewing CK, et al: Youth sports anterior cruciate ligament and knee injury epidemiology: who is getting injured? In what sports? When? *Clin Sports Med* 30:691-706, 2011.

booksmedicos.org

Capítulo 678

La cadera

Wudbhav N. Sankar, B. David Horn, Lawrence Wells y John P. Dormans

Anatómicamente, la articulación de la cadera es una enartrosis entre la cabeza femoral y el acetábulo. La articulación de la cadera es clave en la extremidad inferior y sus demandas funcionales exigen estabilidad y flexibilidad.

CRECIMIENTO Y DESARROLLO

La cadera comienza a desarrollarse en torno a la séptima semana de gestación, cuando aparece un repliegue en el mesénquima del primordio del miembro. Estas células precartilaginosas se diferencian para dar lugar a una **cabeza del fémur** y un **acetábulo** cartilaginosos completamente formados en torno a la undécima semana de gestación (v. cap. 8). Al nacimiento el acetábulo neonatal está completamente compuesto de cartílago con un fino reborde de fibrocartílago que se denomina **labrum.**

El cartílago hialino del acetábulo rico en células se continúa con el cartílago trirradiado que divide e interconecta los tres componentes óseos de la pelvis (**ilion, isquion** y **pubis**). La forma cóncava de la articulación de la cadera queda condicionada a la presencia de una cabeza femoral esférica.

Diversos factores determinan la profundidad del acetábulo, incluyendo el crecimiento intersticial en el interior del cartílago acetabular, el crecimiento aposicional bajo el pericondrio y el de los huesos adyacentes (ilion, isquion y pubis). En el neonato, todo el fémur proximal es una estructura cartilaginosa con la forma de la cabeza femoral y ambos trocánteres. Las tres áreas principales de crecimiento son la fisis, el cartílago de crecimiento del trocánter mayor y el istmo del cuello femoral. Entre el cuarto y el séptimo mes de vida aparece el núcleo de osificación del fémur proximal (en el centro de la cabeza femoral). Este núcleo de osificación sigue creciendo, junto con su primordio cartilaginoso, hasta la vida adulta, momento en el que sólo queda una fina capa de cartílago. Durante el período de crecimiento el grosor del cartílago que rodea al núcleo óseo se reduce gradualmente, al igual que el grosor del cartílago acetabular. El crecimiento del fémur proximal se ve influido por las fuerzas musculares, las fuerzas transarticulares producidas por la carga, el trofismo de la articulación, la vascularización y el tono muscular. Las alteraciones de estos factores pueden llevar a profundos cambios en el desarrollo del fémur proximal.

VASCULARIZACIÓN

La vascularización de la cabeza del fémur es compleja y presenta un patrón cambiante conforme crece el fémur proximal. Éste recibe su aporte arterial de los vasos intraóseos (fundamentalmente de la arteria circunfleja femoral medial) y extraóseos (fig. 678-1). Los **vasos retinaculares** (extraóseos) se disponen en la superficie del cuello femoral pero son intracapsulares debido a que entran por la periferia de la epífisis. Esto hace que la vascularización sea vulnerable al daño por una artritis séptica, traumatismos, trombosis y otras vasculopatías. La interrupción de esta tenue vascularización puede dar lugar a necrosis avascular de la cabeza femoral y a una deformidad permanente de la cadera.

678.1 Displasia del desarrollo de la cadera

Wudbhav N. Sankar, B. David Horn, Lawrence Wells y John P. Dormans

El término displasia del desarrollo de la cadera (DDC) hace referencia a un espectro de patologías de la articulación de la cadera inmadura. La DDC, anteriormente conocida como *luxación congénita de la cadera,* describe con más precisión la presentación variable del trastorno, que abarca displasias leves, así como luxaciones francas.

CLASIFICACIÓN

La **displasia** acetabular hace referencia a las alteraciones morfológicas y del desarrollo del acetábulo. La **subluxación** de la cadera se define como el contacto parcial entre la cabeza de fémur y el acetábulo. La **luxación** de cadera hace referencia a la ausencia de contacto entre las superficies articulares de la cadera. La displasia de desarrollo de la cadera se clasifica en dos grandes grupos: la **típica** y la **teratológica.** La DDC típica aparece en individuos por lo demás normales o sin enfermedad genética o síndrome definido. La luxación de cadera teratológica suele tener una causa identificable, como la artrogriposis, y aparece antes del nacimiento.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Aunque la causa sigue siendo desconocida, la ruta final en el desarrollo de la DDC es un aumento de la laxitud de la articulación, que no consigue mantener una articulación femoroacetabular estable. Este aumento de laxitud probablemente es el resultado de una combinación de factores hormonales, mecánicos y genéticos. En un 12-33% de los pacientes existen antecedentes familiares. La DDC es más frecuente en mujeres (80%), lo que se cree debido a la mayor susceptibilidad de éstas a las hormonas femeninas de la madre, como la relaxina que aumenta la laxitud ligamentosa. Aunque sólo un 2-3% de todos los niños nace en presentación podálica, la incidencia de DDC en estos pacientes es del 16 al 25%.

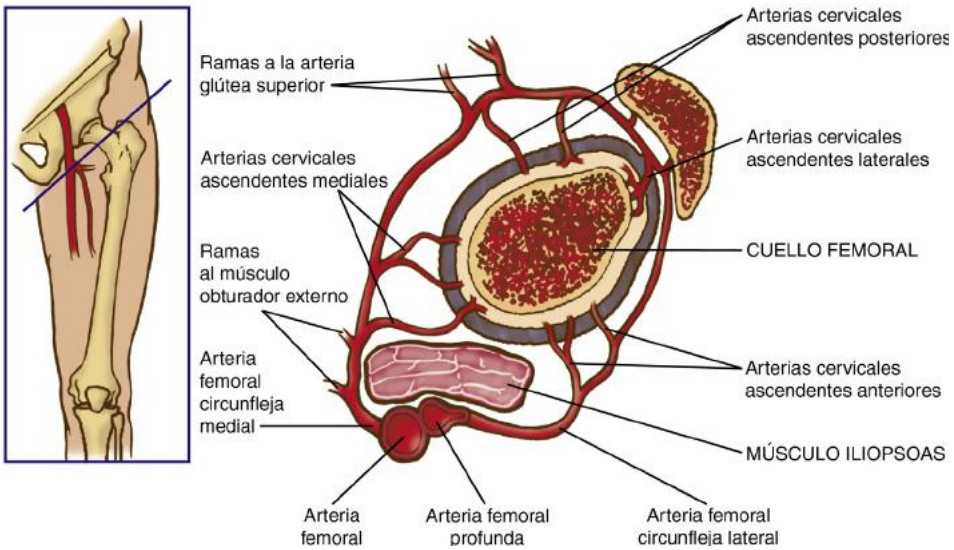

Figura 678-1 Diagrama esquemático de la vascularización del fémur proximal.

booksmedicos.org

Cualquier proceso que se asocie a un menor espacio intrauterino y, en consecuencia, a una menor libertad de movimientos del feto, se puede asociar a DDC. Entre estas situaciones se encuentra el oligohidramnios, un elevado peso al nacer y la primiparidad. La elevada tasa de asociación de la DDC con otras *anomalías por modelaje intrauterino,* tales como el tortícolis y el metatarso aducto, apoya la teoría de que el «fenómeno de apelotonamiento» juega un papel en su patogenia. Suele afectar a la cadera izquierda; en la posición fetal más común, éste es el lado que queda en aducción forzada por el sacro de la madre.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la mayor parte de estudios de detección selectiva en el recién nacido indica que cierto grado de inestabilidad es detectable en entre uno de cada 100 y uno de cada 250 niños, la frecuencia de caderas luxadas o luxables es mucho menor, siendo de 1 de cada 1.000 recién nacidos vivos.

Existen unas marcadas diferencias geográficas y raciales en la incidencia de DDC. La incidencia dependiendo de la geografía oscila desde 1,7 de cada 1.000 niños en Suecia y 75 de cada 1.000 en la antigua Yugoslavia a 188,5 de cada 1.000 en un distrito de Manitoba, Canadá. La incidencia de DDC en recién nacidos en China y África es de cerca del 0%, mientras que en recién nacidos blancos la incidencia de displasia de cadera es de un 1% y la de luxación de un 0,1%. Estas diferencias pueden ser el resultado de factores ambientales, como el manejo de los recién nacidos, más que a una predisposición genética. En las culturas africanas y asiáticas se acostumbra a llevar a los niños cargados sobre el cuerpo con un chal, de forma que las caderas quedan en flexión y abducción, y con libertad de movimientos. Esto mantiene las caderas en la posición de máxima estabilidad y es lo que más favorece el modelaje dinámico del acetábulo en desarrollo por parte de la cabeza femoral cartilaginosa. Por otro lado, los niños de las tribus nativas de Norteamérica y de las culturas de Europa del Este, que presentan una incidencia relativamente alta de DDC, han sido envueltos con ropajes estrechos que mantienen sus caderas en extensión. Esta posición aumenta la tensión de la unidad miotendinosa del psoas y puede favorecer el desplazamiento y la eventual luxación de la cadera en dirección superolateral.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la DDC se pueden desarrollar diversos cambios anatómicos secundarios que pueden impedir la reducción. Se pueden hipertrofiar tanto el tejido graso del fondo del acetábulo, conocido como **pulvinar,** como el ligamento redondo, bloqueando la reducción de la cabeza femoral. El ligamento acetabular transverso también suele estar hipertrofiado, lo que estrecha de forma efectiva la apertura del acetábulo. Además, el acortamiento del tendón del iliopsoas hace que esté tenso frente a la cadera, creando una deformidad en la cápsula articular en reloj de arena, lo que limita el acceso al acetábulo. Con el tiempo, la cabeza femoral luxada hace presión sobre el reborde acetabular y el labrum, produciendo que este último se pliegue hacia dentro y se haga más grueso.

La forma de una cabeza femoral y un acetábulo normales depende de la reducción concéntrica entre los dos. Cuanto más tiempo permanece luxada la cadera, más probable es que el acetábulo se desarrolle de forma anormal. Sin una cabeza femoral que proporcione un patrón, el acetábulo se hará menos profundo, con un techo acetabular oblicuo y un engrosamiento de la pared medial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En neonatos

La DDC en neonatos es asintomática y debe detectarse mediante maniobras específicas. La exploración física se debe realizar en un entorno confortable y templado con el niño desnudo en decúbito supino, sobre una mesa de exploración plana.

La maniobra de provocación de **Barlow** explora la inestabilidad potencial de una cadera no luxada. El examinador aduce la cadera flexionada y empuja suavemente el muslo hacia atrás con intención de luxar la cabeza femoral (fig. 678-2). Cuando la maniobra es positiva, se puede sentir cómo la cadera se desliza fuera del acetábulo. Conforme el examinador relaja la presión, se puede notar cómo la cabeza se reduce de nuevo dentro del acetábulo.

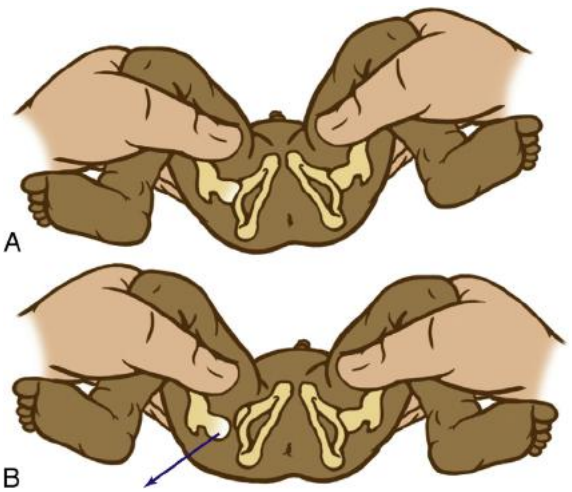

Figura 678-2 El test de provocación de Barlow se realiza con las caderas y rodillas del niño flexionadas. **A,** Se sujetan suavemente las piernas del niño, con la cadera en aducción, el examinador aplica una fuerza en dirección posterior. **B,** Este test es positivo en la cadera luxable.

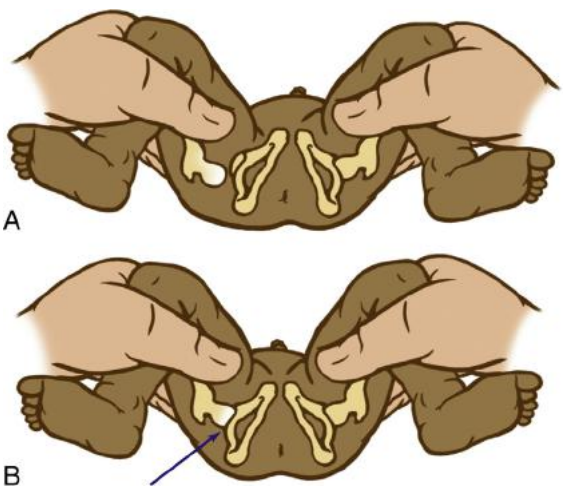

Figura 678-3 La maniobra de Ortolani se basa en la entrada y salida de la cabeza femoral en el acetábulo. **A,** El examinador sujeta el muslo del niño y abduce suavemente la cadera a la vez que levanta el trocánter mayor con dos dedos. **B,** Cuando el test es positivo, la cabeza femoral se reducirá en el acetábulo con un «clank» palpable al abducir la cadera.

La maniobra de **Ortolani** es la opuesta a la de Barlow: el examinador trata de reducir la cadera luxada (fig. 678-3). El examinador agarra el muslo del niño entre el pulgar y el índice y, con el 4.° y 5.° dedo, levanta el trocánter mayor mientras abduce simultáneamente la cadera. Cuando la maniobra es positiva, la cabeza femoral se reducirá en el acetábulo con un suave «clank» que es palpable pero habitualmente no audible. Debe ser una maniobra suave, no forzada.

El **clic de cadera** es el sonido agudo (o sensación) que se percibe en los últimos grados de abducción durante la exploración de la DDC con las maniobras de Barlow y Ortolani. Clásicamente, el clic de cadera se diferencia del «clank» que se percibe cuando la articulación de la cadera entra y sale de su sitio. Los clics de cadera suelen estar causados por el ligamento redondo o, en ocasiones, por la fascia lata o el tendón del psoas y no son indicativos de alteración grave de la cadera.

En lactantes

Cuando el niño alcanza los 2-3 meses de vida, las partes blandas comienzan a tensarse y las maniobras de Ortolani y de Barlow ya no son fiables. En este grupo de edad, el explorador debe buscar otros hallazgos físicos específicos, incluyendo una limitación de la abducción de la cadera,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 678-4 Asimetría de los pliegues del muslo en una niña con displasia de desarrollo de la cadera.

Figura 678-5 Signo de Galeazzi positivo en un caso de displasia de desarrollo de la cadera no tratado.

un acortamiento aparente del muslo, localización más proximal del trocánter mayor, asimetría de los pliegues glúteos o del muslo (fig. 678-4) y la posición de la cadera. El signo más representativo de una luxación de cadera en este grupo de edad es la limitación de la abducción.

El acortamiento del muslo, o **signo de Galeazzi,** se aprecia mejor colocando ambas caderas a 90 grados de flexión y comparando la altura de las rodillas en busca de asimetrías (fig. 678-5). La asimetría de pliegues glúteos y muslos puede aparecer en un 10% de los lactantes normales, pero su aparición se asocia a la DDC. Otra maniobra útil es la **maniobra de Klisic,** en la que el examinador coloca el 3.er dedo en el trocánter mayor y el índice de la misma mano sobre la espina ilíaca anterosuperior. En una cadera normal, una línea imaginaria trazada entre ambos dedos apunta al ombligo. En las caderas luxadas el trocánter está elevado y la línea apunta a medio camino entre el ombligo y el pubis (fig. 678-6).

En niños que caminan

En niños que han comenzado a caminar, el motivo de consulta suele ser que la familia ha observado la cojera del niño, una marcha de ánade o una dismetría. El lado afectado es más corto que la extremidad normal y el niño camina sobre la punta del pie en el lado afectado. El signo de Trendelenburg es positivo en el lado afectado y suele observarse una marcha en Trendelenburg. Al igual que en los niños pequeños, se observa una limitación de la abducción del lado afectado y las rodillas están a diferente nivel cuando se flexionan (signo de Galeazzi). Es frecuente también que el motivo de consulta sea la hiperlordosis que aparece secundariamente a la alteración en la biomecánica de la cadera.

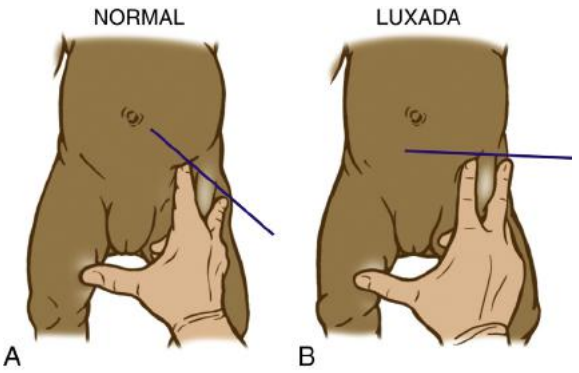

Figura 678-6 Maniobra de Klisic. **A,** En una cadera normal, la línea imaginaria trazada a través de la punta del dedo índice colocado sobre la cresta ilíaca del paciente y la punta del 3.er dedo colocada en el trocánter mayor del paciente debe apuntar al ombligo. **B,** En una cadera luxada, esta línea trazada entre la punta de ambos dedos cae por debajo del ombligo debido a que el trocánter mayor está anormalmente elevado.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Ecografía

Puesto que para la evaluación de las estructuras cartilaginosas la ecografía es superior a las radiografías simples, es el método diagnóstico de elección para la DDC antes de que aparezca el núcleo de osificación de la cabeza femoral (4-6 meses). Sin embargo, durante el período neonatal precoz (0-4 semanas) se prefiere la exploración física a la ecografía, ya que en este grupo de edad existe una alta incidencia de falsos positivos con la ecografía. Además de estudiar las relaciones estáticas del fémur con el acetábulo, la ecografía proporciona información dinámica sobre la estabilidad de la articulación de la cadera. La ecografía se puede utilizar para monitorizar el desarrollo acetabular, especialmente en lactantes con arnés de Pavlik; esta técnica de imagen permite minimizar el número de radiografías realizadas y puede permitir la detección precoz de los fracasos terapéuticos.

En la técnica de Graf se coloca el transductor sobre el trocánter mayor, lo que permite la visualización del ilion, el acetábulo óseo, el labrum y la epífisis (fig. 678-7). El ángulo formado por la línea del ilion y una línea tangencial al techo óseo del acetábulo se denomina ángulo α y representa la profundidad del acetábulo. Se consideran normales los valores superiores a 60 grados, mientras que los inferiores a 60 grados implican una displasia acetabular. El **ángulo β** está formado por una línea tangencial al labrum y la línea del ilion; éste representa el techo cartilaginoso del acetábulo. El ángulo **β** normal es inferior a 55 grados; a medida que la cabeza femoral se subluxa, aumenta el ángulo β. Otra prueba útil es evaluar la posición del centro de la cabeza comparada con la línea vertical del ilion. Si la línea del ilion cae lateral al centro de la cabeza, se considera la epífisis reducida. Si la línea cae medial al centro de la cabeza, la epífisis no está cubierta y está subluxada o luxada.

Existe controversia sobre si debe realizarse el cribado de DDC con ecografía. Aunque en Europa se realiza de forma rutinaria, los metaanálisis indican que los datos son insuficientes para dar recomendaciones claras. En los Estados Unidos recomendaciones actuales consisten en realizar en todos los recién nacidos una exploración física en busca de inestabilidad de la cadera. En los niños que presentan hallazgos sospechosos de DDC se debe realizar seguimiento con ecografía. La mayoría de los autores está de acuerdo en que en los lactantes con factores de riesgo de DDC (posición podálica, antecedentes familiares, tortícolis) se debe realizar el cribado mediante ecografía independientemente de los hallazgos en la exploración clínica.

Radiografía simple

El estudio mediante radiografías simples se recomienda una vez que la fisis proximal del fémur se calcifica, habitualmente en torno a los 4-6 meses de edad. En niños de esta edad, la radiología simple ha demostrado ser más efectiva, menos costosa y menos dependiente del explorador que la ecografía. La radiografía anteroposterior de la pelvis

booksmedicos.org

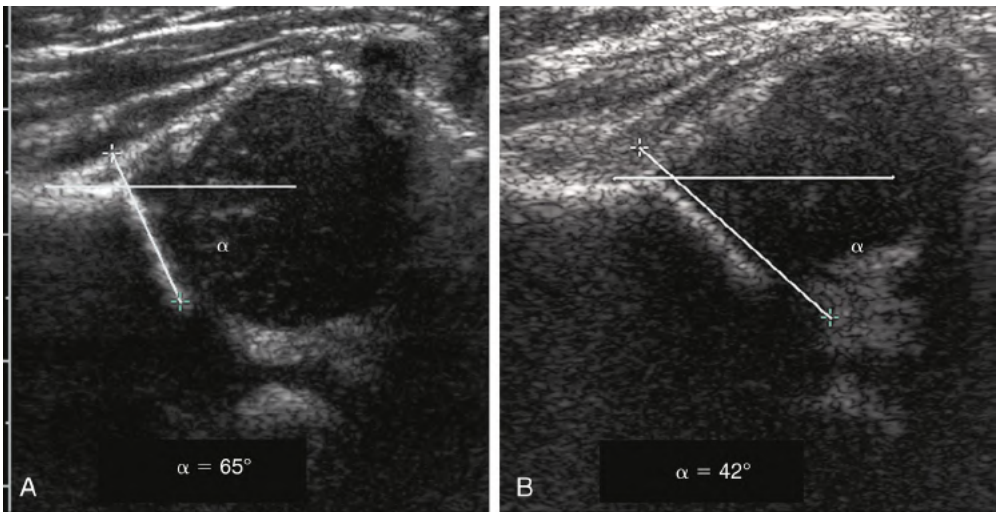

Figura 678-7 **A,** Imágenes de una ecografía de un niño normal. El ángulo α es >60 grados. Observe que una línea trazada tangencial al ilion cae lateral al centro de la cabeza femoral. **B,** En este niño con displasia de desarrollo de la cadera, la cadera izquierda muestra un ángulo α de 42 grados, y una línea tangencial al ilion muestra que dentro del acetábulo está contenida <50% de la cabeza femoral.

Figura 678-8 **A-C,** Mediciones radiográficas útiles para evaluar la DDC. La línea de Hilgenreiner se traza a través de los cartílagos trirradiados. La línea de Perkins es perpendicular a la línea de Hilgenreiner en el borde lateral del acetábulo. El núcleo de osificación de la cabeza femoral debe localizarse en el cuadrante inferomedial de la intersección de estas dos líneas. La línea de Shenton se arquea a lo largo de la metáfisis femoral y se continúa suavemente por el margen interno del pubis. En un niño con DDC, esta línea está formada por dos arcos separados y se dice que está «rota». El índice acetabular es el ángulo entre una línea trazada a lo largo del borde del acetábulo y la línea de Hilgenreiner; en los recién nacidos normales, su media es de 27,5 grados y disminuye con la edad.

se puede interpretar con ayuda de diversas líneas clásicas descritas (fig. 678-8).

La **línea de Hilgenreiner** es una línea horizontal trazada por la parte superior del cartílago trirradiado (área clara en el fondo del acetábulo). La **línea de Perkins** es una línea vertical a través del borde lateral del acetábulo osificado, dibujada en perpendicular a la línea de Hilgenreiner. El núcleo de osificación de la cabeza femoral debe estar situado en el cuadrante inferomedial de la intersección de estas dos líneas. La **línea de Shenton** es una línea curva que discurre desde la parte medial del cuello femoral hasta el borde inferior de la rama superior del pubis. En un niño con caderas normales, esta línea es una curva continua. En niños con subluxación o luxación de la cadera esta línea está formada por dos arcos separados y se dice que está «rota».

El **índice acetabular** es el ángulo formado por la línea de Hilgenreiner y una trazada desde el fondo del acetábulo hasta el margen lateral osificado del techo del acetábulo. Este ángulo mide el desarrollo del techo óseo del acetábulo. En el recién nacido, el índice acetabular puede medir hasta 40 grados; a los 4 meses en niños sanos, debe ser menor de 30 grados. En niños mayores, el **ángulo centro-borde** es una medida útil de la posición de la cadera. Este ángulo está formado por la unión de la línea de Perkins y otra línea que conecta el margen lateral del acetábulo con el centro de la cabeza femoral. En niños de entre 6 y 13 años de edad es normal un ángulo mayor de 19 grados, mientras que en niños de 14 años o más se considera normal un ángulo mayor de 25 grados.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la DDC son mantener la reducción concéntrica de la cabeza en el interior del acetábulo con el objeto de proporcionar las condiciones óptimas para el desarrollo normal tanto de la cabeza femoral como del acetábulo. Cuanto más tardío sea el diagnóstico de la DDC, más difícil resulta conseguir estos objetivos, menor es el potencial de remodelación del acetábulo y del fémur proximal, y más complejos son los tratamientos necesarios.

Recién nacidos y lactantes de menos de 6 meses

Los recién nacidos con caderas positivas con la maniobra de Barlow (reducidas pero luxables) o de Ortolani (luxadas pero reducibles) se deben tratar por lo general con un arnés de Pavlik tan pronto como se realice el diagnóstico. El tratamiento de los recién nacidos con displasia de menos de 4 semanas de edad está menos definido. Una proporción importante de estas caderas se normalizarán en 3-4 semanas; en consecuencia, antes de tomar la decisión sobre el tratamiento muchos médicos prefieren volver a explorar a estos recién nacidos unas semanas después. Un estudio sobre 128 recién nacidos con las caderas levemente displásicas en base a los resultados de la ecografía (ángulo alfa entre 43 y 50 grados) que fueron asignados de forma aleatoria para recibir tratamiento con una férula de abducción inmediata o seguir una vigilancia ecográfica activa desde el nacimiento y colocando un dispositivo de Frejka en caso de que posteriormente fuera necesario el tratamiento no mostró diferencias en los hallazgos radiológicos a los 6 años de edad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 678-9 Fotografía de un arnés de Pavlik.

Los pañales triples y los de abducción no tienen ningún papel en el tratamiento de la DDC en el recién nacido; suelen ser inefectivos y dan a la familia una falsa sensación de seguridad. *La displasia, la subluxación o la luxación acetabulares se pueden tratar con el arnés de Pavlik.* Aunque se dispone de otro tipo de ortesis (férula de von Rosen, férula de Frejka), el arnés de Pavlik sigue siendo el método de tratamiento más extendido (fig. 678-9). Si una cadera con una maniobra de Ortolani positiva se mantiene ininterrumpidamente en un arnés de Pavlik durante seis semanas, se resuelven un 95% de las inestabilidades de cadera. Después de los 6 meses de edad, los fracasos del tratamiento con el arnés de Pavlik son >50% debido a las dificultades para contener a un niño cada vez más activo y que empieza a gatear. Son necesarios múltiples reajustes y exploraciones para asegurarse de que el arnés se emplea y encaja correctamente. Las correas anteriores del arnés deben ajustarse para que mantengan la cadera en flexión (por lo general unos 90 a 100 grados); se evita una flexión excesiva debido al riesgo de parálisis del nervio femoral. Las correas posteriores están diseñadas para favorecer la abducción. Habitualmente se ajustan para que permitan una aducción hasta neutro, ya que la aducción forzada por el arnés puede dar lugar a una necrosis avascular de la epífisis femoral.

Si en las exploraciones y ecografías de seguimiento no se observa una reducción concéntrica de la cadera tras 3-4 semanas de tratamiento con el arnés de Pavlik, se debe abandonar el arnés. Su uso continuado más allá de este período en una cadera con luxación persistente puede producir la «enfermedad del arnés de Pavlik», o desgaste de la cara posterior del acetábulo, que puede hacer que la reducción definitiva sea menos estable.

Niños de 6 meses a 2 años

Los principales objetivos del tratamiento cuando el diagnóstico se realiza de forma tardía son obtener y mantener la reducción de la cadera sin dañar la cabeza femoral. La **reducción cerrada** se realiza en quirófano bajo anestesia general. Se moviliza la cadera para valorar el arco de movilidad en el que permanece reducida. Este arco se compara con el mayor arco de movilidad para determinar la «zona segura» (fig. 678-10). La artrografía realizada en el momento de la reducción es útil para valorar la profundidad y la estabilidad de la reducción (fig. 678-11). La reducción se mantiene con un yeso bien moldeado en «posición humana» con las caderas en moderada flexión y abducción. Después del procedimiento se puede emplear la TC de corte único o la RM para confirmar la reducción. Doce semanas después de la reducción cerrada se retira el yeso; en este momento se suele utilizar una ortesis de abducción para favorecer el remodelamiento adicional del acetábulo. La incapacidad para obtener una cadera mediante reducción cerrada indica la necesidad de una

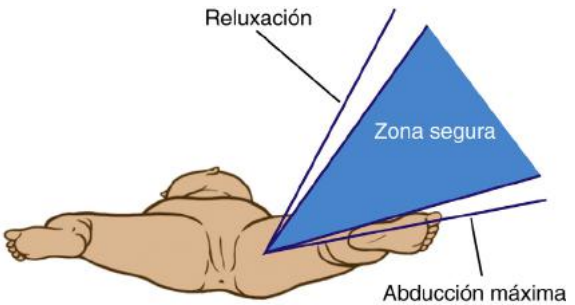

Figura 678-10 Diagrama de la zona segura de Ramsey.

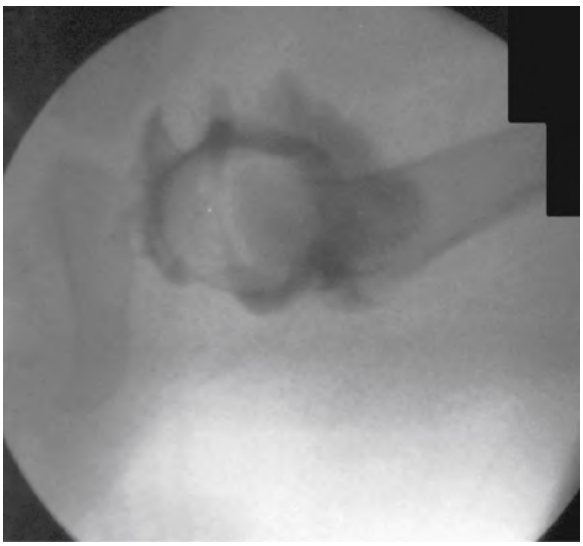

Figura 678-11 Artrografía de una cadera reducida para evaluar la estabilidad de la reducción.

reducción abierta. En pacientes menores de 2 años es raro que sea necesario un procedimiento secundario sobre el fémur o el acetábulo. El potencial de desarrollo del acetábulo después de la reducción cerrada o abierta es excelente y persiste hasta 4-8 años después de la intervención.

Niños mayores de 2 años

En los niños de 2-6 años con luxación de cadera suele ser necesaria la reducción abierta. En este grupo de edad se suele realizar una osteotomía femoral de acortamiento para disminuir la presión sobre el fémur proximal y reducir al mínimo el riesgo de osteonecrosis. Puesto que en estos niños de mayor edad el potencial de desarrollo del acetábulo está marcadamente reducido, se suele realizar una osteotomía pélvica junto a la reducción abierta. En el postoperatorio se inmovilizan los pacientes con un yeso durante 6-12 semanas.

COMPLICACIONES

La complicación más grave de la DDC es la **necrosis avascular** de la epífisis femoral. La reducción de la cabeza femoral bajo presión o en una abducción extrema puede producir una oclusión de los vasos epifisarios y una necrosis parcial o total de la cabeza femoral. La revascularización suele ser precoz, pero la fisis sufre un daño irreversible que lleva a posibles trastornos del crecimiento y desarrollo posteriores. La cadera es más vulnerable a esta complicación antes de los 4-6 meses de edad, cuando se desarrolla el núcleo de osificación. El tratamiento, como se ha indicado previamente, va dirigido a minimizar esta complicación. Empleando tratamientos adecuados, la incidencia de DDC se reduce un 5-15%. Otras complicaciones de la DDC incluyen la reluxación, la subluxación residual, la displasia acetabular y las complicaciones postoperatorias, incluidas las infecciones de la herida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bracken J, Tran T, Ditchfield M: Developmental dysplasia of the hip: controversies and current concepts, *J Paediatr Child Health* 48(11):963-972, 2012.

Bruras KR, Aukland SM, Markestad T, et al: Newborns with sonographically dysplastic and potentially unstable hips: 6-year follow-up of an RCT, *Pediatrics* 127:e661-e666, 2011.

Dezateux C, Rosendahl K: Developmental dysplasia of the hip, *Lancet* 369:1541-1552, 2007.

Dogruel H, Atalar H, Yavuz OY, et al: Clinical examination versus ultrasonography in detecting developmental dysplasia of the hip, *Int Orthop* 32(3):415-419, 2008.

Guille JT, Pizzutillo PD, MacEwen GD: Developmental dysplasia of the hip from birth to six months, *J Am Acad Orthop Surg* 8:232-242, 2000.

Haynes DJ: Developmental dysplasia of the hip: etiology, pathogenesis and examination and physical findings in the newborn, *Instr Course Lect* 50:535-540, 2001.

Hennrikus WL: Developmental dysplasia of the hip: diagnosis and treatment in children younger than 6 months, *Pediatr Ann* 28:740-746, 1999.

Laborie LB, Engesaeter IO, Lehmann TG, et al: Screening strategies for hip dysplasia: Long-term outcome of a randomized controlled trial, *Pediatrics* 132:492-501, 2013.

Lehmann HP, Hinton R, Morello P, et al: American Academy of Pediatrics. Developmental dysplasia of the hip practice guideline: technical report, *Pediatrics* 105:1-25, 2000.

Lowry CA, Donoghue VB, Murphy JF: Auditing hip ultrasound screening of infants at increased risk of developmental dysplasia of the hip, *Arch Dis Child* 90:579-581, 2005.

Mahan ST, Katz JN, Kim YJ: To screen or not to screen? A decision analysis of the utility of screening for developmental dysplasia of the hip, *J Bone Joint Surg Am* 91:1705-1719, 2009.

Moseley CF: Developmental hip dysplasia and dislocation: management of the older child, *Instr Course Lect* 50:547-553, 2001.

Roovers EA, Boere-Boonekamp MM, Castelein RM, et al: Effectiveness of ultrasound screening for developmental dysplasia of the hip, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90:F25-F30, 2005.

Roy DR: Current concepts in Legg-Calvé-Perthes disease, *Pediatr Ann* 28:748-752, 1999.

Sewell MD, Rosendahl K, Eastwood DM: Developmental dysplasia of the hip, *BMJ* 339:1242-1248, 2009.

Shorter D, Hong T, Osborn DA: Screening programmes for developmental dysplasia of the hip in newborn infants, *Cochrane Database Syst Rev* (9):CD004595, 2011.

U.S. Preventive Services Task Force: Screening for developmental dysplasia of the hip: recommendation statement, *Pediatrics* 117:898-902, 2006.

West S, Witt J: Bilateral developmental dysplasia of the hips, *BMJ* 342:d2152, 2011.

Willis RB: Developmental dysplasia of the hip: assessment and treatment before walking age, *Instr Course Lect* 50:541-545, 2001.

Woolacott NF, Puhan MA, Steurer J, et al: Ultrasonography in screening for developmental dysplasia of the hip in newborns: systematic review, *BMJ* 330:1413-1415, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

678.2 Sinovitis transitoria de cadera (sinovitis tóxica)

Wudbhav N. Sankar, B. David Horn, Lawrence Wells y John P. Dormans

La sinovitis transitoria, o sinovitis tóxica de cadera, es una artritis reactiva que es una de las causas más frecuentes de dolor de cadera en niños pequeños.

ETIOLOGÍA

La causa de la sinovitis transitoria es incierta. Se ha descrito como una patología inflamatoria inespecífica o como una sinovitis inmunológica posvírica ya que tiende a aparecer tras una enfermedad vírica reciente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la sinovitis transitoria de cadera puede aparecer en todos los grupos de edad, es más prevalente en niños de entre 3 y 8 años de edad, con una media de 6 años. Aproximadamente el 70% de los niños afectados presenta una infección inespecífica del tracto respiratorio superior 7-14 días antes de la aparición de los síntomas. Esta presentación aguda de los síntomas consiste típicamente en dolor en la ingle, en la cara anterior del muslo o en la rodilla, por dolor referido de la cadera. Estos niños suelen ser capaces de cargar peso sobre la extremidad afectada y caminan con una cojera dolorosa. La cadera no se mantiene en flexión, abducción o rotación externa a menos que exista un derrame significativo. Además, suelen estar afebriles o tener una febrícula menor de 38 °C.

DIAGNÓSTICO

La sinovitis transitoria es un diagnóstico clínico pero las pruebas de laboratorio y radiológicas pueden ser útiles para descartar otras patologías más graves. En la sinovitis transitoria, las pruebas de laboratorio −velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva sérica y recuento de leucocitos− son relativamente normales, pero en ocasiones se observa una elevación leve de la velocidad de sedimentación globular. También se pueden realizar radiografías AP y lateral de Lauenstein («en rana»), que generalmente son normales. La ecografía es preferible a las radiografías, y además con frecuencia muestra un derrame articular.

La patología más importante que se debe descartar antes de confirmar el diagnóstico de sinovitis transitoria es la artritis séptica. Los niños con artritis séptica suelen tener un aspecto más enfermo que aquellos con sinovitis transitoria. El dolor asociado a la artritis séptica es más grave y los niños con frecuencia se niegan a caminar o mover lo más mínimo la cadera. La combinación de fiebre alta, negarse a caminar y elevación de la velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva sérica y recuento de leucocitos debe hacer pensar en el diagnóstico de artritis séptica. Si el cuadro clínico hace sospechar artritis séptica, se debe realizar una artrocentesis guiada por ecografía de la cadera para realizar el diagnóstico definitivo (v. cap. 685). Una excepción a estos criterios es la artritis séptica de cadera debido a *Kingella kingae*, que puede tener una inflamación mínima y cursar sin fiebre o con fiebre leve (v. el capítulo 685). Puede ser necesaria una RM para detectar una osteomielitis asociada.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la sinovitis transitoria de cadera es sintomático. Entre las recomendaciones habituales se incluyen la restricción de actividades y la descarga hasta que desaparezcan los síntomas. La administración de antiinflamatorios y analgésicos puede acortar la duración del dolor. La mayoría de los niños se recupera completamente al cabo de tres semanas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

678.3 Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Wudbhav N. Sankar, B. David Horn, Lawrence Wells y John P. Dormans

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (ELCP) es un trastorno de la cadera de origen desconocido producido por la interrupción temporal del flujo sanguíneo al núcleo de osificación de la epífisis proximal del fémur que condiciona una osteonecrosis y una deformidad de la cabeza del fémur.

ETIOLOGÍA

Aunque la etiología subyacente permanece desconocida, la mayoría de los autores está de acuerdo en que la vía final en el desarrollo de la ELCP es la disrupción del aporte vascular a la epífisis femoral, lo que da lugar a isquemia y osteonecrosis. Se han propuesto como factores etiológicos la infección, los traumatismos y la sinovitis transitoria, pero ninguno de ellos ha sido confirmado. Se han identificado factores que se asocian a trombofilia, un aumento en la predisposición a padecer trombosis e hipofibrinólisis y una menor capacidad de trombólisis. En las alteraciones de los mecanismos de la coagulación pueden jugar algún papel las mutaciones del factor V de Leiden, los déficits de proteína C y S, y la presencia de anticoagulante lúpico, anticuerpos cardiolipina, antitripsina y activador del plasminógeno. Se cree que estas alteraciones de la cascada de la coagulación producen un aumento de la viscosidad de la sangre y del riesgo de trombosis venosa. La dificultad para el retorno venoso lleva a un aumento de la presión intraósea, lo que a su vez dificulta el influjo arterial, produciendo isquemia y muerte celular.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la ELCP en Estados Unidos es de 1 de cada 1.200 niños siendo 4 a 5 veces más frecuente en los varones que en las niñas. La incidencia mayor se produce entre los 4 y los 8 años de edad. Es bilateral en aproximadamente el 10% de los casos, pero las caderas presentan habitualmente distintos grados de colapso. La menor incidencia de la enfermedad se observa en personas del este de Asia y la más alta en la raza blanca.

PATOGENIA

Los cambios patológicos iniciales de la cabeza femoral son el resultado de la isquemia y la necrosis; los cambios posteriores están producidos por el proceso de reparación. El curso de la enfermedad puede tener 4 estadios, aunque se han descrito variaciones. El estadio **inicial** de la enfermedad, que a menudo dura 6 meses, se caracteriza por sinovitis, irritación de la articulación y necrosis precoz de la cabeza femoral. A continuación, la revascularización conduce a una reabsorción mediada por osteoclastos del segmento necrótico. El hueso necrótico es sustituido por tejido fibrovascular más que por hueso nuevo, lo que compromete la integridad estructural de la epífisis femoral. El segundo estadio es el de **fragmentación,** que suele durar 8 meses. Durante este estadio, la epífisis femoral empieza a colapsarse, habitualmente por la parte externa, y comienza a extrudir del acetábulo. El estadio de **cicatrización,** que dura aproximadamente 4 años, comienza con la neoformación ósea en la región subcondral. La reosificación empieza en el centro y se expande en todas las direcciones. El grado de deformidad de la cabeza femoral depende de la gravedad y la magnitud del colapso que se produce. El estadio final es el **residual,** que comienza después de que se ha reosificado toda la cabeza femoral. Aún se producirá un moderado remodelado de la cabeza femoral hasta que el niño alcanza la madurez esquelética. La ELCP con frecuencia produce daño en la metáfisis femoral proximal, lo que conduce a un cuello corto *(coxa brevis)* e hipertrofia del trocánter.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma de presentación más común es la cojera de duración variable. El dolor, en caso de existir, suele estar relacionado con la actividad y puede localizarse en la ingle o referido a la parte anteromedial del muslo o a la rodilla. *Si no se piensa que el dolor de muslo o de rodilla en niños puede ser secundario a alteraciones de la cadera, puede producirse un retraso en el diagnóstico.* Con menor frecuencia, la presentación de la enfermedad puede ser mucho más aguda y asociarse a imposibilidad para la marcha.

La marcha antiálgica (una cojera que se caracteriza por acortamiento de la fase de apoyo en la extremidad afectada para aliviar el dolor producido por la carga) puede ser especialmente llamativa después de una actividad física intensa y al final del día. La movilidad de la cadera, especialmente la rotación interna y la abducción, está limitada. En las fases iniciales de la enfermedad, la limitación de la abducción es secundaria a la sinovitis y a la contractura muscular de los aductores; sin embargo, con el tiempo y con la aparición de deformidades, la limitación de la abducción puede ser permanente. Existe la posibilidad de una ligera contractura en flexión de la cadera de unos 10-20 grados. Puede evidenciarse una atrofia de los músculos del muslo, pantorrilla o nalga debida al dolor. También se puede observar una aparente dismetría

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Caird MS, Flynn JM, Leung YL, et al: Factors distinguishing septic arthritis from transient synovitis of the hip in children, *J Bone Joint Surg Am* 88:1251-1257, 2006.

Gough-Palmer A, McHugh K: Investigating hip pain in a well child, *BMJ* 334:1216-1220, 2007.

Kochar MS, Mandiga R, Zurakowski D, et al: Validation of a clinical prediction rule for the differentiation between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children, *J Bone Joint Surg Am* 86:1629-1635, 2004.

Kocher MS, Zurakowski D, Kasser JR: Differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children: an evidence-based clinical prediction algorithm, *J Bone Joint Surg Am* 81:1662-1670, 1999.

Perry DC, Bruce C: Evaluating the child who presents with an acute limp, *BMJ* 341:444-449, 2010.

Taekema HC, Landham PR, Maconochine I: Distinguishing between transient synovitis and septic arthritis in the limping child: how useful are clinical prediction tools? *Arch Dis Child* 94:167-168, 2009.

Yagupsky P, Dubnov-Raz G, Gene A, et al: Differentiating *Kingella kingae* septic arthritis of the hip from transient synovitis in young children, *J Pediatr* 165:985-989, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de la extremidad por una contractura en aducción o un acortamiento verdadero del lado afecto por el colapso de la cabeza femoral.

DIAGNÓSTICO

La herramienta diagnóstica para la ELCP son las radiografías simples. Las radiografías anteroposterior (en posición de rana) y lateral de Lauenstein permiten diagnosticar, estadificar, dar un pronóstico y realizar el seguimiento de la enfermedad (fig. 678-12). Es importante cuando se valora la progresión estudiar la evolución radiológica y compararla con las radiografías previas para estimar la fase del proceso de reparación y determinar el grado de afectación epifisaria.

En el estadio inicial de ELCP, los cambios radiológicos incluyen la disminución del tamaño del centro de osificación, lateralización de la cabeza femoral con ensanchamiento del espacio articular medial, una fractura subcondral e irregularidades en la fisis. En el estadio de fragmentación, la epífisis tiene un aspecto fragmentado y existen áreas dispersas de aumento de radiotransparencia y de aumento de densidad radiológica. Durante el estadio de reosificación, la densidad ósea vuelve a la normalidad por la formación de hueso nuevo (reticular). El estadio residual está marcado por la reosificación de la cabeza femoral, la remodelación gradual de la forma de la cabeza hasta la madurez ósea y la remodelación del acetábulo.

Además de estos cambios radiográficos, se han comunicado varios signos radiográficos clásicos que describen una «cabeza en riesgo» de deformidad grave. Se asocia a mal pronóstico la extrusión lateral de la epífisis, una horizontalización de la fisis, calcificación lateral a la epífisis, subluxación de la cadera y una V radiotransparente en la cara lateral de la fisis (signo de Gage).

En ausencia de cambios en las radiografías simples, especialmente en las fases precoces de la enfermedad, la RM es útil para diagnosticar el infarto precoz y determinar el grado de alteración de la perfusión. Durante las fases de remodelación y residual, la RM es muy útil para definir la anatomía anormal y determinar la extensión de la lesión intraarticular. La artrografía puede mostrar un aplanamiento de la cabeza femoral y el fenómeno de abducción en bisagra de la pierna. La tabla 678-1 describe el diagnóstico diferencial.

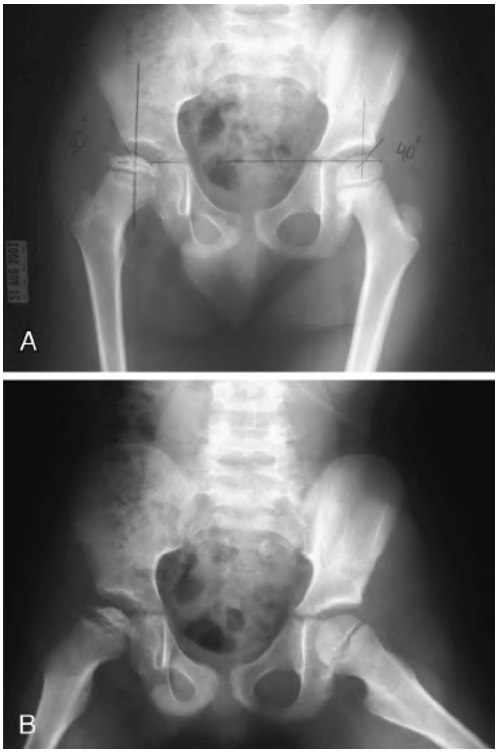

Figura 678-12 **A,** Radiografía anteroposterior de la pelvis mostrando una fragmentación de la epífisis de la cadera derecha, característica de la fase de fragmentación de la ELCP. **B,** La proyección lateral «en rana» muestra una fractura subcondral, un aumento de la densidad de la cabeza y cierto colapso.

CLASIFICACIÓN

Catterall propuso una clasificación en 4 grupos, basándose en la magnitud de la afectación de la cabeza femoral y una serie de signos de «cabeza en riesgo». Las caderas en el grupo I presentan una afectación anterior de un 25%, sin presencia de secuestros (una isla de hueso muerto dentro de la epífisis) y sin alteraciones metafisarias. Las caderas del grupo II presentan una afectación de un 50%, con una clara demarcación entre los segmentos afectados y el sano. Pueden existir quistes metafisarios. Las del grupo III muestran una afectación del 75% con secuestros de gran tamaño. En el grupo IV está afectada toda la cabeza. El uso del sistema de clasificación de Catterall ha disminuido debido al importante grado de variabilidad interobservador.

La clasificación del **pilar lateral de Herring** es el sistema de clasificación radiológico más ampliamente empleado para ayudar en el tratamiento y pronóstico durante la fase activa de la enfermedad (fig. 678-13). A diferencia del sistema de Catteral, la clasificación de Herring tiene un alto grado de fiabilidad interobservador. La clasificación se basa en la evolución radiológica durante la fase precoz de fragmentación. El sistema de clasificación del pilar lateral de la ELCP tiene en cuenta la forma de la epífisis de la cabeza femoral en la radiografía anteroposterior de la cadera. Ésta se divide en 3 secciones o pilares. El pilar lateral está constituido por el 15-30% lateral de la anchura de la cabeza, el pilar central aproximadamente el 50% y el pilar medial por el 20-35% de la anchura de la cabeza. El grado de afectación del pilar lateral puede subdividirse en 3 grupos. En el grupo A, el pilar lateral es radiográficamente normal. En el grupo B, presenta alguna radiolucencia pero se mantiene >50% de la altura del mismo. En el grupo C, el pilar lateral es más radiotransparente que en el grupo B y la altura remanente es de menos del 50%.

Tabla 678-1 Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

OTRAS CAUSAS DE NECROSIS AVASCULAR
Anemia falciforme
Otras hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia)
Leucemia mieloide crónica
Corticoides
Secuelas de una luxación traumática de cadera
Tratamiento de la displasia del desarrollo de la cadera
Artritis séptica
DISPLASIAS EPIFISARIAS
Displasia epifisaria múltiple
Displasia espondiloepifisaria
Mucopolisacaridosis
Hipotiroidismo
OTROS SÍNDROMES
Osteocondromatosis
Metacondromatosis
Síndrome de Schwartz-Jampel
Síndrome tricorrinofalángico
Síndrome de Maroteaux-Lamy
Síndrome de Martsolf

En Kim HKW, Herring JA: Legg-Calvé-Perthes Disease. En Herring JA, editor: Tachdjian's pediatric orthopaedics, 5.ª ed. Filadelfia, 2014, WB Saunders, cuadro 17-6, pág. 613.

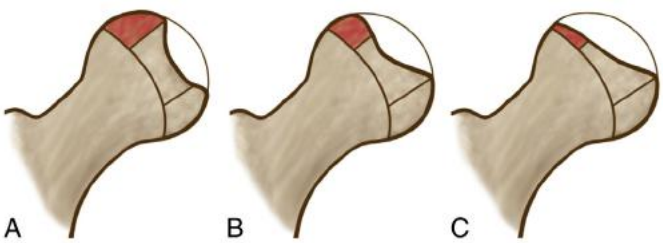

Figura 678-13 Clasificación del pilar lateral de la ELCP. **A,** No existe afectación del pilar lateral. **B,** Se mantiene más de un 50% de la altura del pilar lateral. **C,** Se mantiene menos de un 50% de la altura del pilar lateral.

booksmedicos.org

Herring ha añadido al sistema de clasificación un grupo intermedio B/C para describir a los pacientes con un colapso aproximado del pilar lateral del 50%.

HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

Los niños que desarrollan signos y síntomas de ELCP antes de los 6 años de edad tienden a recuperarse con pocos problemas residuales. Los pacientes mayores de 9 años de edad en el momento de la presentación suelen tener mal pronóstico. La causa de esta diferencia es que en los niños más pequeños el potencial de remodelación de la cabeza femoral es mayor. La extensión de la afectación de la cabeza femoral y la duración de la enfermedad son factores adicionales asociados a un peor pronóstico. Las caderas clasificadas como del grupo III y IV de Catterall y con pilar lateral del grupo C tienen un peor pronóstico.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la ELCP es mantener una cabeza esférica, bien cubierta con un arco de movilidad de la cadera lo más normal posible. Aunque aún existe controversia sobre el tratamiento más adecuado, la mayoría de los autores están de acuerdo en que el enfoque general del manejo de estos pacientes debe estar guiado por el principio de contención. Éste se basa en el hecho de que mientras que la cabeza femoral está en un estado de fragmentación, y por lo tanto reblandecida, lo mejor es mantenerla en su totalidad en el acetábulo; de este modo, el acetábulo actúa de molde para la cabeza femoral en regeneración. En caso contrario, si no se consigue contener la cabeza, se permite su deformación, dando lugar a extrusión y pinzamiento del extremo externo del acetábulo. Para que sea satisfactoria, la contención debe iniciarse de forma precoz mientras la cabeza es aún moldeable; una vez ha cicatrizado la cabeza, la recolocación de la epífisis femoral no ayudará a la remodelación y, de hecho, pueden empeorar los síntomas.

Las opciones iniciales para manejar los síntomas incluyen la limitación de la actividad, la carga protegida y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. La contención «conservadora» se puede lograr mediante el uso de un yeso de Petrie para restaurar la abducción y para dirigir la cabeza femoral hacia el fondo del acetábulo. Los yesos de Petrie son dos yesos largos pelvipédicos que están conectados por una barra y pueden ser útiles para mantener las caderas en abducción y rotación interna (la mejor posición de contención). Los yesos se colocan generalmente realizando después una artrografía para confirmar la contención y una tenotomía de los tendones aductores. Después de 6 semanas, se puede aplicar una ortesis de abducción con soporte de peso limitado. Varios estudios antiguos no apoyaron la eficacia del tratamiento con yeso y ortesis a largo plazo como método de contención, pero una serie posterior de gran tamaño ha encontrado excelentes resultados con esta forma de tratamiento.

La contención quirúrgica puede ser abordada desde el lado femoral, el acetabular o desde ambos lados de la articulación. La intervención más frecuente es la osteotomía varizante del fémur proximal. Las osteotomías pélvicas en la ELCP se dividen en 3 categorías: las osteotomías rotatorias del acetábulo, los procedimientos de techado y las osteotomías de medialización de Chiari. Cualquiera de estos procedimientos se puede combinar con una osteotomía varizante del fémur proximal cuando la gran deformidad de la cabeza no puede ser contenida por una osteotomía aislada de la pelvis.

Una vez que la epífisis ha cicatrizado, el tratamiento se desplaza desde la contención al tratamiento de la deformidad residual. Los pacientes con abducción en bisagra o incongruencia articular podrían beneficiarse de una osteotomía femoral proximal en valgo. La coxa brevis y la hipertrofia del trocánter mayor pueden tratarse mediante una osteotomía femoral proximal. Esto ayuda a restaurar la relación longitud-tensión del mecanismo abductor y puede aliviar la fatiga de los abductores. Los pacientes con pinzamiento femoroacetabular por irregularidades de la cabeza femoral pueden beneficiarse de una osteoplastia o extirpación del labio de la prominencia responsable.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

678.4 Epifisiólisis de la cabeza femoral

Wudbhav N. Sankar, B. David Horn, Lawrence Wells y John P. Dormans

La epifisiólisis de la cabeza femoral (ECF) es un trastorno de la cadera que afecta a adolescentes, habitualmente entre los 10 y los 16 años, y consiste en fracaso de la metáfisis y el desplazamiento de la epífisis de la cabeza femoral respecto al cuello.

CLASIFICACIÓN

La ECF se puede clasificar temporalmente según la aparición de los síntomas (aguda, crónica, aguda sobre crónica); funcionalmente, de acuerdo con la capacidad del paciente de soportar carga (estable o inestable), o morfológicamente, de acuerdo con la extensión del desplazamiento de la epífisis femoral en relación al cuello (leve, moderada o grave), según se aprecia en las radiografías o en la TC.

La ECF **aguda** es la que aparece en un paciente con síntomas prodrómicos de 3 semanas o menos y debe diferenciarse de la epifisiólisis traumática pura en una cadera previamente normal (una verdadera epifisiólisis tipo I de Salter-Harris; v. cap. 683). El paciente con una epifisiólisis aguda suele tener síntomas prodrómicos de dolor en la ingle, muslo o rodilla y suele referir algún antecedente traumático menor (un giro o caída) que normalmente no es lo suficientemente violento como para producir una lesión de esta gravedad.

La ECF **crónica** es la forma de presentación más frecuente. Típicamente, se trata de adolescentes que presentan una historia de varios meses de evolución de molestias indefinidas en la ingle o tercio inferior del muslo y cojera. Las radiografías muestran una migración posterior e inferior de la cabeza de magnitud variable con remodelación del cuello del fémur en la misma dirección.

Los niños con ECF **aguda sobre crónica** pueden tener características de ambos extremos del espectro. Los síntomas prodrómicos pueden tener más de tres semanas de duración con una exacerbación brusca del dolor. Las radiografías muestran una remodelación del cuello femoral y un desplazamiento adicional de la epífisis femoral más allá del punto de remodelación del cuello del fémur.

La clasificación de la estabilidad distingue a los pacientes según su capacidad de caminar y es más útil a la hora de predecir el pronóstico y establecer la planificación terapéutica. La ECF se considera **estable** cuando el niño puede caminar con o sin muletas. Un niño con una ECF **inestable** es incapaz de caminar con o sin ayudas para la marcha. Los pacientes con ECF inestable tienen una prevalencia mucho mayor de osteonecrosis (hasta de un 50%) en comparación con la ECF estable (cerca del 0%). Esto se debe probablemente a la lesión vascular producida en el episodio de deslizamiento inicial.

La ECF se puede clasificar también según el grado de desplazamiento de la epífisis femoral en relación al cuello. En los grados leves, el ángulo entre la cabeza y el cuello es menor de 30 grados, en los moderados es de 30-60 grados, y en los graves es mayor de 60 grados, en comparación con el lado contralateral sano.

ETIOPATOGENIA

La ECF está producida con mayor probabilidad por una combinación de factores mecánicos y endocrinos. En la mayoría de los casos de ECF, el plano de separación se produce a través de la zona hipertrófica de la fisis. Durante la pubertad normal, la fisis adquiere una orientación más vertical, lo que modifica las fuerzas mecánicas de compresión a cizallamiento. Además, en los adolescentes la zona hipertrófica aumenta de tamaño debido a los niveles elevados de hormonas circulantes. El ensanchamiento de la fisis disminuye el umbral para el fallo mecánico. La osificación normal depende de diversos factores, tales como hormonas tiroideas, vitamina D y calcio. En consecuencia, no es sorprendente que se produzca una mayor incidencia de ECF en niños con patologías médicas como hipotiroidismo, hipopituitarismo y osteodistrofia renal. La obesidad, uno de los principales factores de riesgo de ECF, afecta tanto a la carga mecánica sobre la fisis como al nivel de hormonas circulantes. La combinación de factores endocrinos da lugar a un fallo gradual de la fisis, lo que permite el desplazamiento posterior e inferior de la cabeza femoral en relación con el cuello del fémur.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Hamer AJ: Pain in the hip and knee, *BMJ* 328:1067-1069, 2004.

Herring JA, Neustadt JB, Williams JJ, et al: The lateral pillar classification of Legg-Calvé-Perthes disease, *J Pediatr Orthop* 12:143-150, 1992.

Liu YF, Chen WM, Lin YF, et al: Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head, *N Engl J Med* 352:2294-2301, 2005.

Perry DC, Green DJ, Bruce CE, et al: Abnormalities of vascular structure and function in children with Perthes disease, *Pediatrics* 130:e126-e131, 2012.

Perry DC, Machin DM, Pope D, et al: Racial and geographic factors in the incidence of Legg-Calvé-Perthes' disease: a systematic review, *Am J Epidemiol* 175(3):159-166, 2012.

Rich MM, Schoenecker PL: Management of Legg-Calvé-Perthes disease using an A-frame orthosis and hip range of motion: a 25-year experience, *J Pediatr Orthop* 33:112-119, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de ECF es de 2 por 100.00 en la población general. La incidencia oscila entre 0,2 por 100.000 en la parte este de Japón y 10,08 por 100.000 en el nordeste de Estados Unidos. Existe una mayor incidencia de ECF en afroamericanos y polinesios. La obesidad es el factor de riesgo más claramente relacionado con la ECF; aproximadamente el 65% de los pacientes se encuentra por encima del percentil 90 en las gráficas de peso-edad. Afecta con mayor frecuencia a varones que a mujeres y a la cadera izquierda más que a la derecha. Se ha publicado una tasa de bilateralidad de hasta un 60%, cerca de la mitad de los cuales la pueden presentar en el momento del diagnóstico inicial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paciente clásico con ECF es un niño afroamericano obeso de 11-16 años. La presentación en las niñas suele ser más precoz, entre los 10 y los 14 años. Los pacientes con ECF crónica y estable suelen presentarse después de semanas o meses de síntomas. Los pacientes por lo general presentan algún grado de cojera y tienen la extremidad inferior en rotación externa. La exploración física de la cadera afectada muestra una limitación de la rotación interna, abducción y flexión. Con frecuencia, el explorador observa que, cuando se flexiona la cadera afectada, el muslo tiende a adoptar una rotación externa creciente conforme aumenta la flexión (fig. 678-14). La mayoría de los pacientes presenta síntomas en la región inguinal, pero en raras ocasiones indica solamente dolor en la parte interna de la rodilla, que puede tratarse de un dolor referido a través del nervio obturador. En los niños que muestran dolor en la rodilla y no se les realizan técnicas de imagen adecuadas de la cadera, es frecuente que no se efectúe el diagnóstico o que sea tardío. Los pacientes con ECF inestable suelen tener una presentación que lleva a urgencias. Estos niños de forma típica no dejan que se les explore la movilidad de la cadera en ningún grado; de forma similar a una fractura de cadera, la extremidad estará acortada, en abducción y con rotación externa.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Generalmente, los únicos estudios de imagen precisos para hacer el diagnóstico son las proyecciones AP y lateral de Lauenstein («en rana»). Puesto que aproximadamente el 25% de los pacientes tiene una epifisiólisis contralateral en el momento de la presentación inicial, es fundamental que el médico evalúe de forma meticulosa ambas caderas. Entre los hallazgos radiográficos habituales se incluyen el ensanchamiento e irregularidades en la fisis, una disminución de la altura de la epífisis en el centro del acetábulo, un área en media luna de aumento de densidad en la parte proximal del cuello del fémur y el «signo de Steel», que corresponde a la imagen de doble densidad creada por el desplazamiento anterior del cuello femoral que se superpone sobre la cabeza femoral. En un niño sano, la línea de Klein, que es la línea recta trazada a lo largo de la cortical superior del cuello del fémur en la radiografía anteroposterior, intersecta la parte lateral de la epífisis femoral superior. Conforme aumenta el desplazamiento de la epífisis en la ECF, la línea de Klein termina por no tocar la epífisis proximal (fig. 678-15). Aunque algunos de estos hallazgos radiográficos pueden ser sutiles, la mayor parte de los diagnósticos se puede realizar fácilmente en la vista lateral «en rana», que muestra el característico desplazamiento posterior e inferior de la epífisis en relación con el cuello femoral (fig. 678-16).

TRATAMIENTO

En cuanto se haya realizado el diagnóstico, debe ingresarse al niño en el hospital inmediatamente y ponerlo en reposo en cama. Si se permite que el niño vuelva a casa sin tratamiento definitivo, aumenta el riesgo de que una ECF estable se convierta en una inestable y que se desplace aún más. En los niños con presentaciones atípicas (menores de 10 años, hábito corporal delgado) se deben realizar analíticas para descartar una patología endocrina subyacente.

El objetivo del tratamiento es evitar la progresión de la epifisiólisis y estabilizar (p. ej., cerrar) la fisis. Aunque en el pasado se han utilizado diversas formas de tratamiento, incluidos yesos completos, actualmente el tratamiento de referencia de la ECF es la fijación in situ con un tornillo grueso (fig. 678-17). El término «in situ» implica que no se realiza ninguna maniobra para reducir el desplazamiento entre la epífisis y el cuello del fémur, ya que hacerlo aumenta el riesgo de osteonecrosis. El tornillo se coloca habitualmente de forma percutánea y bajo control por fluoroscopia. En el postoperatorio se permite a los pacientes el apoyo parcial con muletas durante 4-6 semanas, resumiendo a continuación las actividades normales de forma gradual. Se deben realizar exploraciones radiográficas seriadas, monitorizar a los pacientes y comprobar que la fisis se está cerrando y que la epifisiólisis es estable. Después de que haya cicatrizado la estabilización inicial, los pacientes con deformidades residuales graves pueden ser candidatos a una osteotomía femoral proximal para corregir la deformidad, reducir el pinzamiento y mejorar el arco de movilidad.

Un 20-40% de niños desarrollará en algún momento una ECF, por lo que muchos cirujanos ortopédicos aconsejan la fijación profiláctica con tornillo de la cadera contralateral (normal) en los pacientes con ECF. Se deben sopesar los beneficios de prevención de una posible epifisiólisis frente a los riesgos de realizar una cirugía potencialmente innecesaria. Varios estudios recientes han intentado analizar modelos de decisión para la fijación profiláctica, pero aún existe controversia sobre el tratamiento más adecuado.

Figura 678-14 Rotación externa progresiva con la flexión: signo rodilla-axila.

Figura 678-15 Trazado de la línea de Klein.

booksmedicos.org

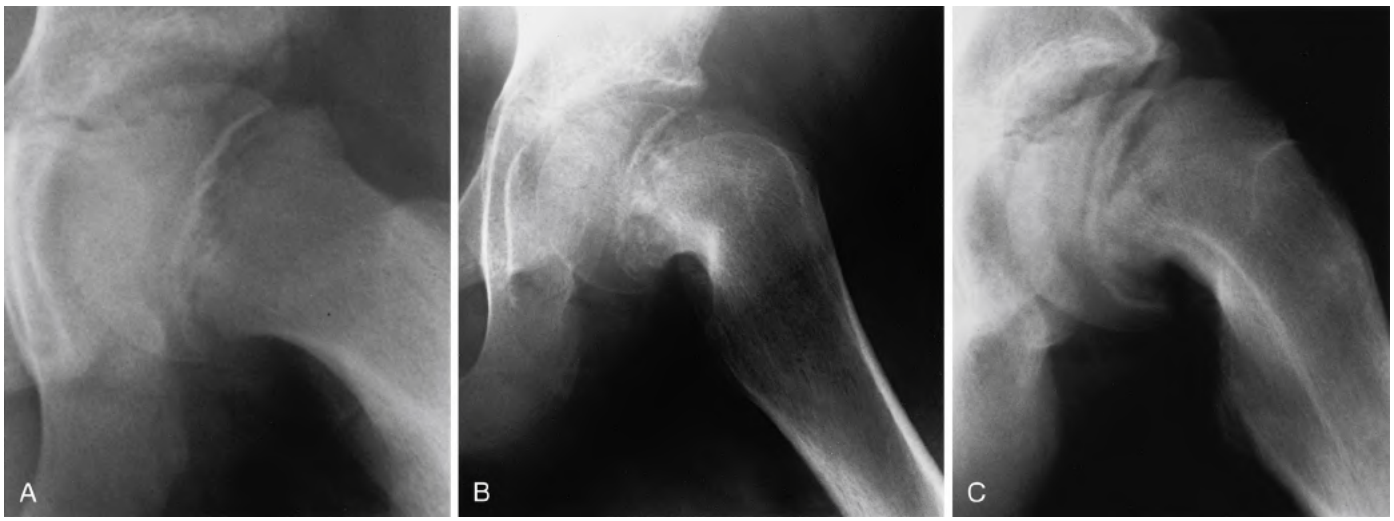

Figura 678-16 Aspecto radiológico de una epifisiólisis de la cabeza femoral (ECF) al diagnóstico. **A,** Aparición de una ECF aguda en una proyección lateral «en rana». El desplazamiento de la epífisis es sugerente de una epifisiólisis tipo I de Salter-Harris de la fisis femoral superior. No se observan cambios adaptativos secundarios en el cuello femoral. **B,** Proyección lateral «en rana» de un paciente con molestias en el muslo de muchos meses de evolución y un deslizamiento crónico de la epífisis. Predominan los cambios adaptativos en el cuello femoral, y la epífisis está centrada sobre el cuello femoral adaptado. **C,** Radiografías laterales «en rana» de un paciente con una epifisiólisis aguda de cabeza femoral sobre una deformidad crónica. El paciente llevaba varios meses con dolor vago en el muslo, con una repentina exacerbación grave de ese dolor. El desplazamiento agudo de la epífisis es evidente. A diferencia de la ECF aguda (véase **A**), también existen cambios de remodelación adaptativa secundaria en el cuello femoral, con respecto al cual la epífisis se ha desplazado de forma aguda. *(De Herring JA: Slipped capital femoral epiphysis. En Herring JA, editor:* Tachdjian's pediatric orthopaedics, *5.ª ed., Filadelfia, 2014, WB Saunders, fig. 18-1, pág. 632.)*

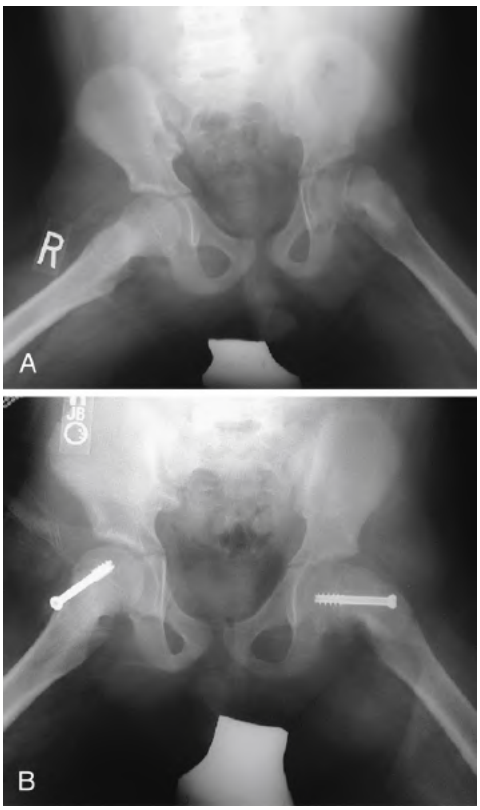

Figura 678-17 Radiografías preoperatoria **(A)** y postoperatoria **(B)** que demuestran una fijación in situ en un caso de epifisiólisis de la cabeza femoral.

COMPLICACIONES

Las dos complicaciones más graves de la ECF son la osteonecrosis y la condrólisis. La osteonecrosis, o necrosis avascular, suele ser producida por la lesión de los vasos retinaculares. Esto puede ocurrir como consecuencia del traumatismo inicial, especialmente en epifisiólisis inestable, por la manipulación forzada de una ECF aguda o inestable, por la compresión por el hematoma intracapsular o por lesión directa durante la cirugía. También pueden producirse formas parciales de osteonecrosis después de la fijación interna; esto se puede deber a la lesión de los vasos sanguíneos intraepifisarios. La condrólisis, por otra parte, consiste en la degeneración aguda del cartílago articular de la cadera. Si bien no se conocen las causas de esta complicación, se cree que se asocian a las epifisiólisis más graves, que son más frecuentes en afroamericanos y en mujeres, y que pueden ocurrir por la protrusión de las agujas o tornillos por fuera de la cabeza del fémur.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **679**

La columna

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

Las anomalías de la columna vertebral pueden ser el resultado de diversas causas, incluyendo causas congénitas, de desarrollo y traumáticas. Además de las deformidades de la columna, el dolor de espalda es cada vez más frecuente en la infancia y la adolescencia, y se requiere una evaluación diagnóstica reflexiva para establecer el diagnóstico y reducir al mínimo la sobreutilización de los recursos sanitarios. Las deformidades más comunes son la escoliosis y la cifosis. El diagnóstico precoz es importante, ya que un subconjunto de pacientes pueden ser candidatos para las estrategias «preventivas», como los corsés. Un tratamiento precoz puede reducir potencialmente el número de pacientes que requieren cirugía o al menos reducir la magnitud o riesgos del tratamiento quirúrgico si es que es necesario.

La escoliosis puede ser debida a deformidades óseas congénitas, puede ser idiopática, incluyendo la escoliosis idiopática infantil, juvenil, o del adolescente, o puede estar asociada a diversas condiciones subyacentes, incluyendo enfermedades neuromusculares, enfermedades del tejido conectivo y síndromes genéticos (tabla 679-1). El pediatra es a menudo el primero en diagnosticar estas condiciones. Estar familiarizado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Azzopardi T, Sharma S, Bennet GC: Slipped capital femoral epiphysis in children aged less than 10 years, *J Pediatr Orthop B* 19:13-18, 2010.

Loder RT, Dietz FR: What is the best evidence for the treatment of slipped capital femoral epiphysis? *J Pediatr Orthop* 32(Suppl 2):S158-S165, 2012.

Novais EN, Millis MB: Slipped capital femoral epiphysis: prevalence, pathogenesis, and natural history, *Clin Orthop Relat Res* 470(12):3432-3438, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 679-1 Clasificación de las deformidades espinales

ESCOLIOSIS
Idiopática
Infantil
Juvenil
Adolescente
Congénita
Defecto de formación
  Vértebra en cuña
  Hemivértebras
Defecto de segmentación
  Barra unilateral
  Vértebra bloque
  Mixta
Neuromuscular
Enfermedades neuropáticas
  Neurona motora superior
  Parálisis cerebral
  Degeneración espinocerebelosa (ataxia de Friedreich, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth)
  Siringomielia
  Tumor medular
  Traumatismo medular
  Neurona motora inferior
  Poliomielitis
  Atrofia muscular espinal
Miopatías
Distrofia muscular de Duchenne
Artrogriposis
Otras distrofias musculares
Síndromes
Neurofibromatosis
Síndrome de Marfan
Compensatoria
Dismetría

CIFOSIS
Cifosis postural (flexible)
Enfermedad de Scheuermann
Cifosis congénita
  Defecto de formación
  Defecto de segmentación
  Mixta

Adaptada de Terminology Committee, Scoliosis Research Society: A glossary of scoliosis terms. Spine (Phila Pa 1976) *1:57, 1976.*

con la exploración, así como con la historia natural y las opciones de tratamiento, ayudará al pediatra para no sólo establecer un diagnóstico precoz, sino también para proporcionar asesoramiento básico para el paciente y su familia sobre el diagnóstico, el pronóstico en general y la necesidad de derivar el paciente a otro especialista y/o la necesidad de realizar otras pruebas.

Mientras que los padres y las familias se preocupan principalmente por las anomalías estéticas resultantes, el médico que realiza el diagnóstico de un paciente con una deformidad de columna vertebral debe considerar cuidadosamente tanto las posibles causas subyacentes que requieran tratamiento como el pronóstico del paciente a largo plazo. Si en un paciente con escoliosis idiopática del adolescente la curva sobrepasa cierta magnitud, probablemente continuará progresando en la edad adulta y puede requerir tratamiento quirúrgico. La progresión de las curvaturas en pacientes con patología neuromuscular puede resultar en insuficiencia respiratoria, además de una pérdida de equilibrio durante la sedestación. Además, mientras que la mayoría de los pacientes con una cifosis torácica excesiva tienen curvas flexibles benignas y no requieren ningún tratamiento activo, un subconjunto tendrá una deformidad progresiva o rígida que puede requerir tratamiento. Los padres y el paciente deben comprender la deformidad, cómo puede progresar y las complicaciones potenciales asociadas con el diagnóstico. La tabla 679-1 presenta una clasificación de las anomalías vertebrales comunes.

CURVAS NORMALES DE LA COLUMNA VERTEBRAL

La columna vertebral tiene curvas que son anatómicamente normales en el plano lateral (sagital). La lordosis cervical (convexa en dirección anterior), la cifosis torácica (convexa posteriormente) y la lordosis lumbar son regiones biomecánicamente ventajosas, ya que mantienen las relaciones del cuerpo con respecto a la fuerza de gravedad, lo cual es importante para mantener el equilibrio. Estas curvaturas también ayudan a conservar la energía, reduciendo al mínimo la cantidad de actividad muscular necesaria para mantener una postura erguida.

Las alteraciones de estas curvaturas normales, denominadas *desequilibrios en el plano sagital*, se pueden medir en una radiografía sagital de la columna vertebral. Una línea vertical, o *línea de plomada*, trazada desde el centro de la séptima vértebra cervical normalmente debe pasar a través del ángulo posterosuperior del sacro. Los trastornos que afectan la alineación sagital incluyen la hipercifosis torácica y la hiperlordosis lumbar. Aunque la escoliosis es una deformidad tridimensional, se describe más frecuentemente como una curvatura lateral de la columna vertebral en el plano frontal (coronal).

679.1 Escoliosis idiopática

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

DEFINICIÓN

La palabra *escoliosis* tiene su origen en la palabra griega *skolios*, que significa doblado o curvado. Médicamente reconocida durante siglos, Hipócrates describió la escoliosis en su tratado *Sobre las articulaciones*. La escoliosis es una deformidad tridimensional compleja de la columna que se define en el plano coronal como una curva de al menos 10 grados, medida por el método de Cobb, en una radiografía **posteroanterior (PA)** de la columna vertebral. La deformidad también incluye la rotación de las vértebras y la mala alineación en el plano sagital, tal como una lordosis apical segmentaria en curvas torácicas.

ETIOLOGÍA

La etiología de la escoliosis idiopática permanece desconocida; es probable que la causa sea multifactorial con componentes genéticos, hormonales, celulares, anatómicos y funcionales.

Se ha propuesto cierta asociación genética, habiéndose sugerido patrones de herencia dominante ligada a sexo, autosómica dominante y poligénica. La implicación genética se ha basado en estudios en gemelos, que demuestran una tasa de concordancia del 73% para la **escoliosis idiopática del adolescente (EIA)** en gemelos monocigóticos en comparación con una tasa de concordancia del 36% en los gemelos dicigóticos.

La EIA es 2 a 10 veces más común en mujeres que en varones. Los investigadores han intentado explicar esta diferencia como un efecto genético: se ha planteado la hipótesis de que los varones no son tan susceptibles a los genes implicados como las mujeres. Por lo tanto, los varones afectados deben heredar un mayor número de genes de susceptibilidad para tener un fenotipo escoliótico. Los varones pasarían más genes de susceptibilidad a sus hijos y, por lo tanto, tendrán más hijos afectados. Esta predicción poligénica se conoce como el efecto Carter; los padres con EIA *transmiten* la enfermedad al 80% de sus hijos, pero las madres con EIA *transmiten* la enfermedad a sólo el 56% de sus hijos.

Ciertos polimorfismos en el gen del receptor de estrógenos están vinculados a un aumento de la progresión de la curva y a un mayor riesgo de requerir tratamiento quirúrgico. El análisis genético también puede ser capaz de determinar la progresión de la curva, aunque los datos relativos a la eficacia y validez de éste son limitados.

Ciertos factores endocrinos pueden tener un posible papel en la patología de la enfermedad. Se han observado niveles más bajos de melatonina en plasma en pacientes con curvaturas progresivas. También se han detectado niveles anormales de la hormona de crecimiento y del factor de crecimiento-1 similar a la insulina. La leptina, la hormona responsable de la sensación de saciedad, presenta niveles más bajos en los pacientes con EIA.

Las estructuras celulares pueden estar implicadas en el proceso de la enfermedad. Existen niveles elevados de calmodulina, un regulador de las propiedades contráctiles del músculo, en las plaquetas de los pacientes con EIA progresiva.

Las RM cerebrales en pacientes con EIA han descubierto que el cerebelo de los pacientes afectados está hipertrofiado en áreas que afectan a las vías somatosensoriales, al control motor y a la respuesta a la estimulación visual. Estas áreas de hipertrofia pueden ser una compensación de los trastornos del equilibrio resultantes de la mala alineación de la columna vertebral. Otros estudios han detectado una disminución en los volúmenes cerebrales regionales y en la materia blanca en el cuerpo calloso y en la cápsula interna en los pacientes con EIA en comparación con adolescentes sanos. También se ha observado que las niñas con EIA tienen un agujero occipital mayor. La importancia de estos hallazgos sigue siendo poco clara.

booksmedicos.org

Las evaluaciones funcionales de los pacientes con EIA han detectado anomalías en la propiocepción, el equilibrio postural, la función somatosensorial, los potenciales evocados somatosensoriales y la electromiografía. Los pacientes con EIA tienen diferencias en los potenciales vestibulares miogénicos evocados, lo que sugiere que la disfunción del sistema de otolitos puede jugar un papel en la enfermedad. Aproximadamente un tercio de las niñas con EIA tienen osteopenia en estudios de absorciometría dual de rayos X de, y de éstas, el 80% tendrá osteopenia toda la vida. La osteopenia está asociada a un mayor riesgo de progresión de la curva. No obstante, es difícil determinar qué resultados son primarios o causales, y cuáles son secundarios a la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia global de la escoliosis idiopática en pacientes con esqueleto inmaduro oscila entre el 1 y el 3% de la población. La mayoría de las curvas son leves y no requieren tratamiento, con sólo un 0,5% superior a 20 grados y un 0,3% superior a 30 grados. Mientras que las curvas iguales o menores de 10 grados ocurren por igual en varones y mujeres, las que necesitan una intervención se producen en una proporción mujeres/varones 7:1.

CLASIFICACIÓN

La escoliosis idiopática se clasifica según la edad de inicio. La **escoliosis infantil** es poco frecuente y comprende entre el 0,5% y el 4% de todos los casos de escoliosis idiopática. En ella se incluyen los pacientes con curvas vertebrales diagnosticadas desde el nacimiento hasta los 3 años de edad. La escoliosis juvenil representa del 8% al 16% de los casos de escoliosis idiopática y afecta a los niños de edad comprendida entre 3 y 10 años. La EIA afecta a pacientes a partir de 11 años de edad, y constituye del 70 al 80% de todos los casos de escoliosis idiopática.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Al evaluar a un paciente con una curvatura vertebral estructural, se requiere una historia clínica y una exploración detalladas, porque la escoliosis idiopática es un diagnóstico de exclusión. Todas las demás causas potenciales, incluyendo las malformaciones congénitas de los huesos, las enfermedades neuromusculares y del tejido conectivo, y los tumores, deben ser excluidas cuidadosamente.

Los pacientes a menudo consultan después de que su médico de atención primaria detecte la deformidad, en un programa de cribado escolar, o porque ellos (o sus familiares o amigos) han notado una alteración estética. Cabe señalar que los programas de cribado escolar son cuestionados, ya que algunos autores afirman que éstos no modifican los resultados de los pacientes que requieren una intervención, dan lugar a visitas médicas y radiografías innecesarias, y no son rentables. Tanto la British Orthopaedic Association como el U.S. Preventive Services Task Force han emitido recomendaciones en contra del examen de rutina por las razones anteriormente comentadas. Sin embargo, haciendo referencia a la necesidad de la identificación precoz de la escoliosis para reducir el riesgo de las complicaciones quirúrgicas frecuentes en la corrección de las grandes curvas diagnosticadas de forma tardía, la Scoliosis Research Society, una organización internacional de cirujanos de columna, todavía aboga por los programas de detección escolar.

El dolor de espalda habitualmente no es un motivo primario de consulta de los pacientes con escoliosis, aunque cuando se les pregunta, un tercio de los adolescentes con escoliosis idiopática refiere algún grado de molestia en la espalda en algún momento. Para poner este hallazgo en perspectiva, aproximadamente el 35% de los adolescentes sanos se quejan de episodios de dolor y malestar lumbar. Sin embargo, si un paciente consulta por dolor importante de espalda asociado a una curvatura, se debe realizar un examen físico cuidadoso, revisar las radiografías de la columna y evaluar otras causas de dolor, incluyendo la espondilosis, la espondilolistesis, la médula anclada o una siringomielia, hernias discales o tumores como el osteoma osteoide o tumor medulares (v. cap. 679.5 más adelante).

EXPLORACIÓN FÍSICA

Se valora al paciente en bipedestación, tanto desde el frente como desde el lateral, para identificar cualquier asimetría en la pared torácica, el tronco y/o los hombros.

El examen se centra inicialmente en la espalda. La primera alteración observada durante la exploración con escoliosis es la asimetría de la pared torácica posterior cuando el paciente se inclina hacia delante.

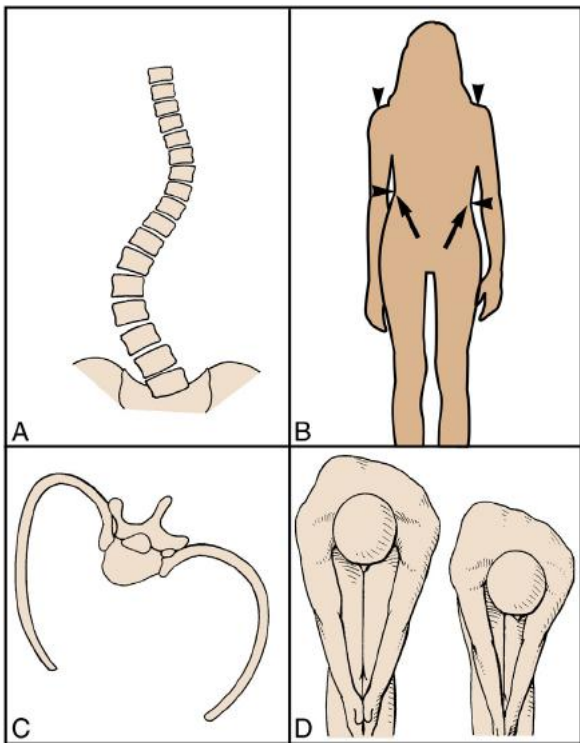

Figura 679-1 Cambios estructurales en la escoliosis idiopática. **A,** A medida que aumenta la curvatura, se desarrollan alteraciones en la configuración tanto en las regiones primarias como en las regiones de las curvas compensatorias. **B,** La asimetría de altura de los hombros, la cintura y la distancia del codo al flanco son hallazgos comunes. **C,** La rotación vertebral y el desplazamiento posterior asociado de las costillas en el lado convexo de la curva son responsables de la deformidad característica de la pared torácica en los pacientes con escoliosis. **D,** En el examen de detección escolar para la escoliosis, el paciente se inclina hacia delante. Cualquier asimetría costal, incluso aunque sea de pequeño grado, es obvia. *(De Scoles PV: Spinal deformity in childhood and adolescence. En Behrman RE, Vaughn VC III, editors:* Nelson textbook of pediatrics, *update 5, Filadefia, 1989, WB Saunders.)*

Esta prueba, llamada prueba de flexión anterior de Adams (fig. 679-1) se realiza colocando un escoliómetro en el vértice de la deformidad con el paciente inclinado hacia delante 45 grados. Se ha sugerido que una inclinación mayor o igual a 7 grados constituye el límite para remitir el paciente al cirujano ortopédico. La escoliosis es una deformidad tridimensional. Los pacientes desarrollan una joroba costal posterior en el lado convexo de la curva vertebral como resultado del componente rotacional de la deformidad. La pared anterior del tórax puede ser prominente en la concavidad de la curva como resultado de la rotación de las costillas hacia el exterior. Otros hallazgos asociados pueden incluir la elevación del hombro, un desplazamiento lateral del tronco o una dismetría aparente. Una curva lumbar también puede compensar una dismetría primaria, con el vértice hacia la pierna más corta.

A continuación, se examina al paciente desde el lado para evaluar el grado de cifosis y lordosis. La parte superior de la columna torácica normalmente tiene una curva cifótica suave, ligeramente redondeada con el vértice en la región torácica media. La columna cervical y la porción inferior de la columna lumbar tienen curvas cóncavas o lordóticas. La magnitud de estos contornos sagitales varía con la edad y entre los individuos de la misma edad. Los niños tienen menos lordosis cervical y más lordosis lumbar que los adultos o adolescentes. Cuando se examina a un paciente con escoliosis idiopática, un hallazgo frecuente es la pérdida de la cifosis torácica normal, dando lugar a lo que se llama una lordosis torácica relativa. Un hallazgo benigno común en la columna torácica de adolescentes normales es una columna flexible con un perfil redondeado o cifosis postural. Esta deformidad se puede corregir voluntariamente cuando el paciente extiende su columna vertebral. Esto es diferente de la angulación hacia delante aguda, brusca o intensa, en la región torácica o toracolumbar, que es indicativa de una deformidad cifótica patológica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

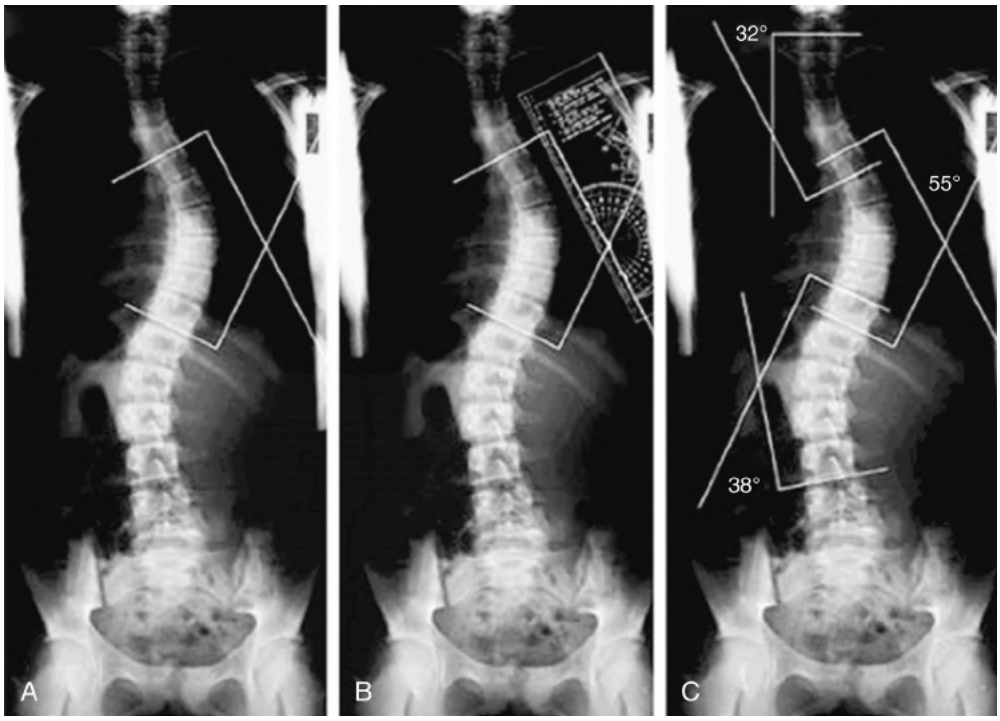

Figura 679-2 **A-C,** Medición de los ángulos de Cobb. *(De Morrissy, RT, Weinstein, SL:* Lovell & Winter's pediatric orthopaedics, *6.ª ed., Filadefia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.)*

El componente final es un examen neurológico minucioso, ya que la escoliosis puede estar asociada con un diagnóstico neurológico subyacente. Se deben comprobar los reflejos abdominales superficiales, los reflejos de las extremidades, la fuerza muscular, y explorar en busca de clonus. Es necesario un alto índice de sospecha en pacientes con escoliosis idiopática infantil y juvenil porque el 20% presentan una anomalía intraespinal asociada, como la médula anclada o la siringomielia. La sospecha de afectación neurológica se eleva aún más ante la presencia de dolor de espalda o síntomas neurológicos, manchas café con leche, un hoyuelo sacro, alteraciones cutáneas en la línea media tales como un parche de pelo o una mancha cutánea, o una deformidad unilateral del pie.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

En la valoración inicial de los pacientes con hallazgos clínicos sugestivos de una deformidad de la columna se recomienda la realización de radiografías en bipedestación de alta calidad, PA y lateral, de toda la columna vertebral. En la radiografía PA se determina el grado de curvatura por el método de Cobb, que mide el ángulo entre las vértebras superior e inferior que delimitan la curva (fig. 679-2). Se traza una línea a través del platillo vertebral superior de cada vértebra, y se mide el ángulo entre líneas perpendiculares a éstas.

Está indicado realizar una RM de columna cuando se sospecha una causa subyacente de la escoliosis, tal como anomalías de la médula espinal, en función de la edad (curvas infantiles o juveniles), hallazgos anormales en la historia y la exploración y características radiológicas atípicas. Los hallazgos radiográficos atípicos pueden incluir ciertos patrones de la curva como una curva torácica izquierda, curvas torácicas dobles, o curvas torácicas altas. Otras anomalías radiológicas incluyen ensanchamiento del canal medular y erosiones o displasias en el cuerpo vertebral o en las costillas. En la radiografía lateral, un aumento de la cifosis torácica o una ausencia de lordosis segmentaria pueden ser indicativos de una alteración neurológica subyacente.

HISTORIA NATURAL

La decisión de tratar al paciente se basa en la historia natural de la escoliosis idiopática. Sorprendentemente, la escoliosis idiopática infantil puede resolverse espontáneamente en el 20 al 90% de los casos. Los pacientes con escoliosis infantil que tienen retraso en el desarrollo, curvas que se presentan después del primer año de edad, y curvas de mayor magnitud son más propensos a progresar. También se puede utilizar un parámetro radiológico, llamado *ángulo de Mehta*, para predecir la progresión de la curva. En esta determinación se examina la vértebra situada en el vértice de la curva torácica. Se mide el ángulo formado por una línea perpendicular al platillo vertebral y la línea que pasa por el centro de la costilla. Se mide el lado convexo y el cóncavo, y se calcula la *diferencia del ángulo costovertebral* restando la medición del lado convexo del lado cóncavo. Una curva con una diferencia del ángulo costovertebral <20 grados se resolverá en aproximadamente el 80% de los casos, mientras que una curva con una diferencia del ángulo costovertebral >20 grados progresará en más del 80% de los casos. Las curvas que se resuelven normalmente lo hacen antes de los 2 años de edad.

Hay varios factores que afectan a la tasa de progresión de la curva en pacientes con EIA. Las curvas son más propensas a progresar en los pacientes con un importante potencial de crecimiento e inmadurez esquelética, lo que significa que las placas de crecimiento o fisis permanecen abiertas permitiendo el continuo crecimiento esquelético. Los hallazgos asociados con un importante potencial de crecimiento son la menor edad, el estado premenarquia, un estadio I o II de Tanner y el signo de Risser (una medición radiológica del grado de osificación de la cresta ilíaca) de 0 o 1. Otros factores que afectan a la progresión son la magnitud de la curva, el patrón de la curva, y el sexo del paciente. Hay una relación entre la progresión de la curva vertebral y las mediciones tridimensionales del acuñamiento, la rotación axial y la torsión vertebrales, lo que permite pronosticar mejor qué curvas tienen más riesgo. En general, las mujeres son más propensas que los varones a tener curvaturas progresivas. Las niñas más jóvenes, antes de la menarquia, con curvas entre 20 grados y 30 grados, tienen un riesgo significativamente mayor de progresión que las niñas 2 años después de la aparición de la menarquia con curvas similares, lo que demuestra la importancia de la edad en la progresión. En el grupo de mayor edad es poco probable que las curvas progresen mientras que en niñas premenárquicas con la misma curva es probable que progresen. Las curvas torácicas <30 grados rara vez progresan después de la madurez esquelética, mientras que las >45-50 grados pueden progresar aproximadamente 1 grado por año a lo largo de toda la vida.

Funcionalmente, las curvas más pequeñas no ocasionan muchos problemas clínicos. Las curvaturas torácicas idiopáticas superiores a 60-70 grados pueden asociarse a alteraciones de las pruebas de función pulmonar, y las curvas de mayor magnitud pueden provocar un deterioro cardiopulmonar clínicamente significativo e incluso *cor pulmonale* en las curvas severas. Los estudios a largo plazo demuestran que los pacientes con escoliosis pueden presentar dolor crónico de espalda, aunque no hay una conexión definitiva entre el dolor y la magnitud o localización de la curva.

booksmedicos.org

Además, casi el 70% de los pacientes con dolor presentan síntomas de baja o moderada intensidad, que no interfieren con las actividades normales.

TRATAMIENTO

El tratamiento con corsé puede prevenir la progresión de la curva en un número significativo de pacientes con EIA y es más eficaz cuando se establece un diagnóstico precoz. La tasa de éxito depende de la cantidad de crecimiento restante; los pacientes con escoliosis infantil o juvenil son mucho más propensos a requerir un procedimiento quirúrgico que aquellos con EIA. El cumplimiento del protocolo recomendado para la utilización del corsé influirá en el resultado. Aunque se han recomendado varias pautas para la utilización del corsé, entre 12 y 23 horas al día, el corsé generalmente se usa 16 o más horas por día especialmente cuando el paciente está en posición vertical. En la población adolescente la adherencia al tratamiento puede ser complicada. Se recomienda el corsé como tratamiento de los pacientes con esqueleto inmaduro con curvas >30 grados en la primera visita, o en pacientes en seguimiento que han desarrollado una progresión de su curvatura más allá de 25 grados. El corsé es ineficaz en curvas >45 grados. El corsé se utiliza hasta el cese del crecimiento en los varones, pero en las mujeres algunos autores consideran que puede retirarse el corsé pasados 1,5 años desde la menarquia, con un Risser de 4 o más y/o cuando la paciente ha crecido menos de 1 cm a lo largo de los 6 meses anteriores.

El tratamiento quirúrgico consiste en la artrodesis o fusión vertebral y por lo general se recomienda en pacientes con esqueleto inmaduro con curvas progresivas >45 grados y pacientes con esqueleto maduro con curvas >50 grados. Los objetivos de la cirugía son detener la progresión de la deformidad, mejorar la estética, y lograr una columna vertebral equilibrada, todo ello fusionando el menor número de niveles vertebrales posible.

Los implantes, incluyendo tornillos pediculares, alambres sublaminares y ganchos, se conectan a dos barras longitudinales (fig. 679-3). Éstos se utilizan para aplicar fuerzas mecánicas a la columna que corrijan la deformidad, tanto en el plano frontal como en el lateral. El proceso incluye la decorticación de las vértebras y la adición de injerto óseo para obtener la artrodesis. La corrección mantiene también el equilibrio frontal y sagital normal de la columna.

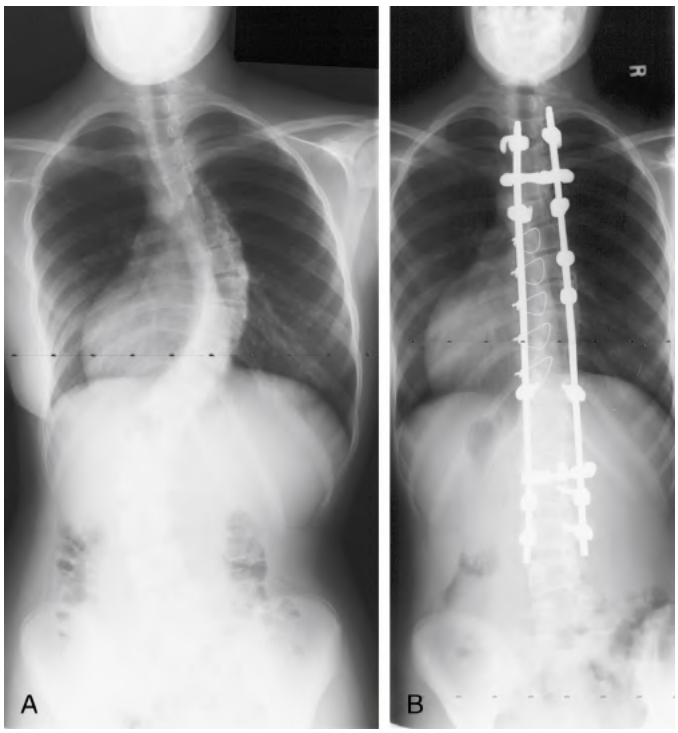

Figura 679-3 **A,** Radiografía posteroanterior en bipedestación preoperatoria de una joven de 14 años con inmadurez esquelética y que desarrolló una escoliosis torácica derecha de 68 grados y lumbar izquierda de 53 grados. El tronco está desplazado a la derecha y el hombro izquierdo está ligeramente deprimido. **B,** Debido al riesgo de progresión futura, se trató mediante una artrodesis vertebral posterior instrumentada desde T3 a L3 con corrección de la curva torácica derecha a 20 grados y de la curva lumbar izquierda a 10 grados. Se restauró el equilibrio coronal, manteniendo la altura del hombro.

En la mayoría de los casos, los implantes vertebrales mantienen la corrección sin necesidad de utilizar un dispositivo ortopédico postoperatorio.

La mayoría de los procedimientos se realizan vía posterior utilizando tornillos pediculares de fijación que permiten una excelente corrección, especialmente del componente rotacional de la deformidad. En las curvas más rígidas a menudo se añaden osteotomías posteriores para mejorar la flexibilidad y mejorar el grado de corrección. Las liberaciones vertebrales anteriores que requieren una toracotomía se realizan con poca frecuencia. Los procedimientos torácicos y toracolumbares anteriores violan la pared torácica y muchas veces el diafragma, y la función pulmonar puede tardar hasta 2 años en volver a los valores normales. A pesar de que se pueden utilizar técnicas toracoscópicas para llevar a cabo la liberación vertebral anterior con o sin instrumentación y artrodesis, su uso es limitado. Los pacientes con patologías tales como la neurofibromatosis (v. cap. 596.1) y el mielomeningocele (v. cap. 591.4) tienen mayor probabilidad de desarrollar una seudoartrosis en la zona de fusión, por lo que en estos grupos además de la artrodesis posterior se considera la realización de una fusión anterior. Los pacientes más jóvenes, en los que el cartílago trirradiado permanece abierto, están en riesgo de sufrir un efecto cigüeñal, consistente en una deformidad progresiva con pérdida de corrección como consecuencia del crecimiento mantenido de la parte anterior de la columna vertebral, después de una artrodesis posterior. Tradicionalmente, estos pacientes se trataban mediante una artrodesis anterior simultánea para eliminar el potencial de crecimiento; sin embargo, la rigidez de las instrumentaciones basadas en tornillos pediculares hace que no sea necesario este tiempo quirúrgico adicional. Se puede considerar una artrodesis anterior instrumentada en curvas idiopáticas toracolumbares y lumbares, aunque para evitar la necesidad de cirugía anterior se utiliza con mayor frecuencia el abordaje posterior con osteotomías y tornillos pediculares de fijación. La artrodesis vertebral posterior se ha asociado a una degeneración acelerada de los niveles no artrodesados. Muchos pacientes permanece asintomáticos, pero los efectos a largo plazo siguen siendo desconocidos.

Se están evaluando varias técnicas emergentes para el tratamiento de la escoliosis idiopática. Éstas incluyen los nuevos abordajes a la columna vertebral, los intentos de preservar el crecimiento potencial en los pacientes más jóvenes, e incluso tratamientos especializados para preservar la vida en pacientes jóvenes con curvas tan graves que pueden ocasionar un riesgo vital secundario a un volumen pulmonar insuficiente. Hay técnicas capaces de corregir las curvas sin limitar el potencial de crecimiento e incluso para modular el crecimiento vertebral y prevenir futuras artrodesis quirúrgicas. El distractor torácico **VEPTR** (acrónimo ingles de **costilla protésica vertical expansible de titanio**) aprobado por la FDA es útil en niños pequeños con síndrome de insuficiencia torácica causado por curvas graves que ocasionan una enfermedad pulmonar restrictiva, a menudo asociado a una alta tasa de mortalidad (v. cap. 679.2 más adelante). El dispositivo que se aplica a la pared torácica puede agrandar el tórax y corregir la escoliosis sin ejercer efectos adversos sobre el crecimiento somático, probablemente provocando el crecimiento pulmonar. Después de la implantación, se alarga dos veces al año con una cirugía menor. En estos pacientes con escoliosis muy grave tratados con VEPTR las tasas de supervivencia a largo plazo son favorables. El dispositivo consigue y mantiene la corrección sin artrodesar la columna, lo que permite el desarrollo alveolar y maximiza la altura del tronco antes de la fusión vertebral definitiva.

También se han utilizado **barras de crecimiento** en los niños pequeños con escoliosis. Estos dispositivos tienen puntos de fijación en los extremos proximal y distal de la deformidad, con barras expansibles colocadas por vía subcutánea, que abarcan toda la longitud de la deformidad. Al igual que el distractor torácico VEPTR, las barras de crecimiento requieren operaciones menores adicionales para alargar las barras dos veces al año hasta la madurez esquelética o la artrodesis vertebral definitiva.

El **grapado intervertebral** es una técnica experimental que intenta modificar dinámicamente el crecimiento vertebral en individuos inmaduros con curvas más pequeñas. Las grapas se colocan a través de un abordaje ya sea abierto o toracoscópico a través del espacio del disco intervertebral (zona de crecimiento) en el lado convexo de la curva. Esta técnica mantiene la columna en una posición corregida y limita el crecimiento en el lado convexo, evitando la progresión de la curva y obteniendo la corrección gracias al crecimiento en el lado cóncavo. Queda por ver si esta técnica tendrá un papel en el tratamiento de los pacientes con escoliosis idiopática.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Adobor RD, et al: School screening and point prevalence of adolescent idiopathic scoliosis in 4000 Norwegian children aged 12 years, *Scoliosis* 6:23, 2011.

Altaf F, Gibson A, Dannawi A, et al: Adolescent idiopathic scoliosis, *BMJ* 346:f1585, 2013.

Carragee EJ, Lehman RA Jr: Spinal bracing in adolescent idiopathic scoliosis, *N Engl J Med* 369:1558-1560, 2013.

Dede O, Demirkiran G, Yazici M: 2014 update on the "growing spine surgery" for young children with scoliosis, *Curr Opin Pediatr* 26:57-63, 2014.

Do T, Fras C, Burke S, et al: Clinical value of routine preoperative magnetic resonance imaging in adolescent idiopathic scoliosis: A prospective study of three hundred and twenty-seven patients, *J Bone Joint Surg Am* 83:577-579, 2001.

Dobbs M, Lenke LG, Szymanski DA, et al: Prevalence of neural axis abnormalities in patients with infantile idiopathic scoliosis, *J Bone Joint Surg Am* 84:2230-2234, 2002.

Goldberg CJ, Moore DP, Fogarty EE, et al: Adolescent idiopathic scoliosis: The effect of brace treatment on the incidence of surgery, *Spine (Phila Pa 1976)* 26:42-47, 2001.

Herring JA: *Tachdjian's pediatric orthopaedics*, ed 5, Philadelphia, 2014, Saunders/Elsevier.

Hresko MT: Idiopathic scoliosis in adolescents, *N Engl J Med* 368:834-841, 2013.

Inoue M, Minami S, Nakata Y, et al: Prediction of curve progression in idiopathic scoliosis from gene polymorphic analysis, *Stud Health Technol Inform* 91:90-96, 2002.

Kepler CK, Meredith DS, Green DW, et al: Long-term outcomes after posterior spine fusion for adolescent idiopathic scoliosis, *Curr Opin Pediatr* 24:68-75, 2012.

Kruse LM, Buchan JG, Gurnett CA, et al: Polygenic threshold model with sex dimorphism in adolescent idiopathic scoliosis: the Carter effect, *J Bone Joint Surg Am* 94(16):1485-1491, 2012.

Lenke LJ, Betz RR, Harms J, et al: Adolescent idiopathic scoliosis, A new classification to determine the extent of spinal arthrodesis, *J Bone Joint Surg Am* 83:1169-1181, 2001.

Little DG, Song KM, Katz D, et al: Relationship of peak height velocity to other maturity indicators in idiopathic scoliosis in girls, *J Bone Joint Surg Am* 82:685-693, 2000.

Lykissas MG, Crawford AH, Jain VV: Complications of surgical treatment of pediatric spinal deformities, *Orthop Clin North Am* 44(3):357-370, 2013.

Miller NH: Idiopathic scoliosis: cracking the genetic code and what does it mean? *J Pediatr Orthop* 31:S49-S52, 2011.

Nault ML, Mac-Thiong JM, Roy-Beaudry M, et al: Three-dimensional spine parameters can differentiate between progressive and nonprogressive patients with AIS at the initial visit: a retrospective analysis, *J Pediatr Orthop* 33:618-623, 2013.

Pollak L, Shlamkovic N, Minewicz A, et al: Otolith dysfunction as a possible cause for the development of idiopathic scoliosis, *J Pediatr Orthop* 33:293-297, 2013.

Shi L, Wang D, Hui SC, et al: Volumetric changes in cerebellar regions in adolescent idiopathic scoliosis compared with healthy controls, *Spine J* 13(12):1904-1911, 2013.

Song KM, Little DG: Peak height velocity as a maturity factor for males with idiopathic scoliosis, *J Pediatr Orthop* 20:286-288, 2000.

Sponseller PD: Sizing up scoliosis, *JAMA* 289:608-609, 2003.

Sponseller PD: Bracing for adolescent idiopathic scoliosis in practice today, *J Pediatr Orthop* 31:S53-S60, 2011.

Sun X, Wu T, Liu Z, et al: Osteopenia predicts curve progression of adolescent idiopathic scoliosis in girls treated with brace treatment, *J Pediatr Orthop* 33:366-371, 2013.

Ueno M, Takaso M, Nakazawa T, et al: A 5-year epidemiological study on the prevalence rate of idiopathic scoliosis in Tokyo: school screening of more than 250,000 children, *J Orthop Sci* 16:1-6, 2011.

Wang WJ: Top theories for the etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis, *J Pediatr Orthop* 31:S14-S27, 2011.

Weinstein SL, Dolan LA, Spratt KF, et al: Health and function of patients with untreated idiopathic scoliosis, *JAMA* 289:559-567, 2003.

Weinstein SL, Dolan LA, Wright JG, et al: Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis, *N Engl J Med* 369:1512-1521, 2013.

Yim AP, Yeung HY, Sun G, et al: Abnormal skeletal growth in adolescent idiopathic scoliosis is associated with abnormal quantitative expression of melatonin receptor, MT2, *Int J Mol Sci* 14:6345-6358, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

679.2 Escoliosis congénita

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

DEFINICIÓN

La escoliosis congénita es una deformidad de la columna que resulta de un desarrollo óseo anormal de la columna vertebral. El crecimiento vertebral asimétrico como resultado de una o más anomalías vertebrales conduce a la curvatura espinal. La(s) malformación(es) está(n) presente(s) al nacimiento, pero pueden no llegar a ser clínicamente evidentes hasta más tarde conforme el crecimiento progresa.

ETIOLOGÍA

Aunque la causa subyacente de la escoliosis congénita sigue siendo desconocida, el desarrollo embrionario de la columna vertebral comienza en la quinta semana de gestación. Se produce una disrupción del proceso de desarrollo normal, lo que ocasiona un crecimiento anormal de una o más vértebras.

CONDICIONES ASOCIADAS

La disrupción durante el desarrollo generalmente no está limitada únicamente a la columna vertebral: es muy común que los niños con escoliosis congénita tengan malformaciones asociadas en otros órganos y sistemas, que deben ser descartadas. Casi el 60% de los pacientes con escoliosis congénita tienen otras malformaciones del desarrollo.

Se identifican anomalías genitourinarias en el 20-40% de los niños con escoliosis congénita, incluyendo agenesia renal unilateral, duplicación ureteral, riñón en herradura y anomalías genitales. Aproximadamente el 2% de estos pacientes tienen una uropatía obstructiva silente que puede ser potencialmente mortal. Se debe realizar precozmente una ecografía renal a todos los niños con escoliosis congénita, y pueden ser necesarios también otros estudios, como la TC o la RM.

Se identifican anomalías cardíacas en el 10-25% de los pacientes. Se debe realizar una exploración cardíaca minuciosa. Algunos médicos recomiendan una ecocardiografía de rutina.

En aproximadamente el 15-40% de los pacientes se identifican anomalías intraespinales. El término general que se aplica a este tipo de lesiones es disrafismo espinal (v. caps. 591 y 606). Entre los ejemplos se incluyen diastematomielia, médula espinal hendida, lipomas intraespinales, quistes aracnoideos, teratomas, senos dermoides, bandas fibrosas y filum terminale tenso. Los hallazgos cutáneos que pueden verse en pacientes con disrafismo espinal cerrado incluyen parches pilosos, hoyuelos o manchas cutáneas, seno dérmico y hemangiomas. Los lactantes con estas anomalías cutáneas sobre la columna vertebral pueden beneficiarse de una ecografía para descartar un disrafismo espinal oculto. La RM está indicada en los bebés, aunque previamente se difería en pacientes mayores antes hasta la aparición de una indicación clínica, como la médula anclada, que puede presentarse como dolor de espalda o de la pierna, atrofia de la pantorrilla, deformidad progresiva unilateral del pie (especialmente cavovarus), y alteraciones de la función intestinal o de la vejiga.

CLASIFICACIÓN

La escoliosis congénita se clasifica por el tipo de anomalía del desarrollo: o bien una falta de formación o bien un fallo de segmentación. Además, las deformidades se describen por las características anatómicas de la vértebra afectada. Los fracasos de la formación resultan en vértebras en cuña o en hemivértebras. Los fracasos de la segmentación resultan en barras unilaterales o en bloques vertebrales. Por último, algunos casos de escoliosis congénita son el resultado de una combinación de fracaso de la formación y de fracaso de la segmentación (fig. 679-4). Una o más anomalías óseas pueden ocurrir de forma aislada o en combinación.

HISTORIA NATURAL

El riesgo de progresión depende del potencial de crecimiento de cada anomalía, que puede variar considerablemente. Se requiere un estrecho seguimiento radiológico. La progresión de estas curvas es más pronunciada durante los períodos de crecimiento rápido asociados a los primeros 2-3 años de vida y durante el estirón de la adolescencia.

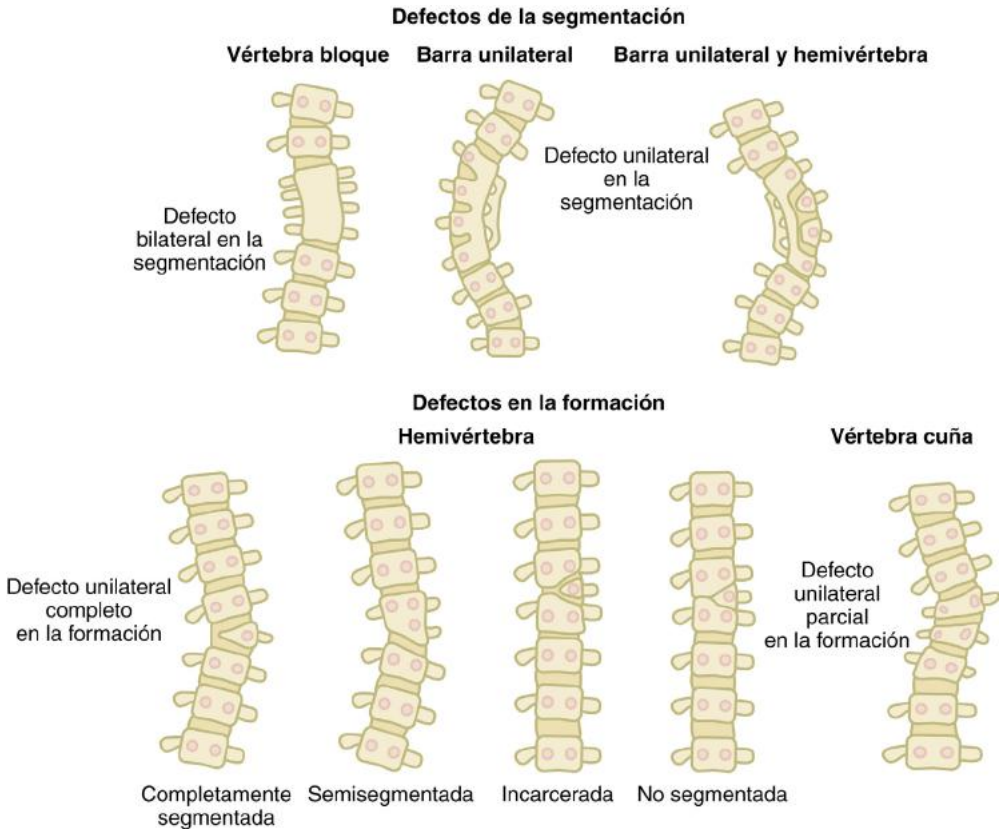

Figura 679-4 Defectos de la segmentación y de la formación que pueden ocurrir durante el desarrollo de la columna vertebral. *(De McMaster MJ: Congenital scoliosis. En Weinstein SL, editor:* The pediatric spine: principles and practice, *2.ª ed., Filadefia, 2001, Lippincott Williams & Wilkins, pág. 163.)*

booksmedicos.org

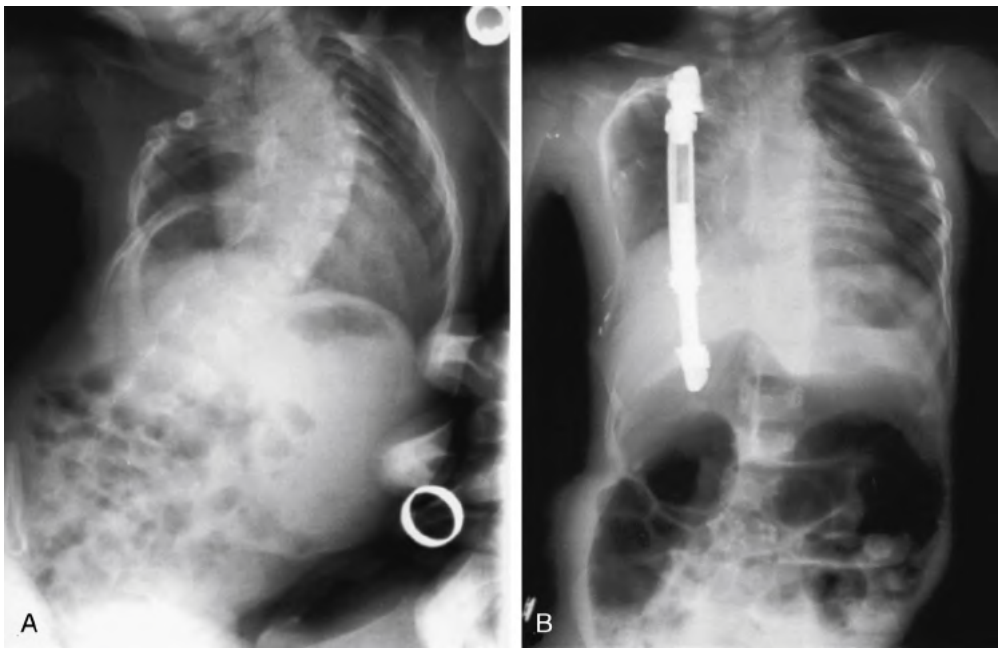

Figura 679-5 **A,** Radiografía anteroposterior preoperatoria de un niño de 7 meses de edad con escoliosis congénita y fusión costal. Una reconstrucción tridimensional de una TC del tórax estimó que el volumen pulmonar del niño era de 173,2 mm^3. **B,** Radiografía anteroposterior después de la implantación de una costilla protésica vertical expansible de titanio y la realización de varias expansiones a lo largo de 33 meses. El volumen pulmonar mide ahora 330,3 mm^3, lo que constituye un aumento del 90,7%. *(De Gollogly S, Smith JT, Campbell RM: Determining lung volume with three-dimensional reconstructions of CT scan data: a pilot study to evaluate the effects of expansion thoracoplasty on children with severe spinal deformities.* J Pediatr Orthop *23:323-328, 2004.)*

Las características anatómicas de la vértebra malformada juegan un papel significativo en la progresión de la deformidad. La forma más grave de escoliosis congénita es una barra no segmentada unilateral con una hemivértebra contralateral. En esta anomalía, la columna vertebral está fusionada en el lado de la barra no segmentada pero también tiene un centro de crecimiento en el otro lado, a nivel de la hemivértebra. Esta combinación de deformidades óseas de la columna ocasiona una curva rápidamente progresiva. Como resultado, todos los pacientes afectados por lo general requieren estabilización quirúrgica. Una barra unilateral no segmentada también se asocia a una progresión significativa y en la mayoría de los casos requerirá una intervención quirúrgica. Una hemivértebra aislada debe ser seguida de cerca, y muchas, pero no todas, se asociarán a una deformidad progresiva que necesite una intervención quirúrgica. Por el contrario, un bloque vertebral aislado tiene poco potencial de crecimiento y rara vez requiere tratamiento.

TRATAMIENTO

El diagnóstico precoz y el tratamiento temprano de las curvas progresivas son esenciales. Para la mayoría de las curvas congénitas no está indicado el tratamiento con corsé debido a su carácter estructural, excepto en raros casos para tratar curvas adicionales no asociadas a la anomalía congénita. El tratamiento de las curvas progresivas es la artrodesis vertebral. Una vez que se identifica una anomalía ósea que es probable que progrese, se realiza la cirugía antes de que ocurra la progresión, lo que previene el desarrollo o una progresión inevitable de la deformidad de la columna. Si ya se ha desarrollado la deformidad, es difícil de lograr la corrección quirúrgica y el riesgo de complicaciones neurológicas es alto.

A menudo se requiere una fusión vertebral tanto anterior como posterior. Otros procedimientos que se emplean en pacientes seleccionados incluyen la artrodesis vertebral posterior aislada. En algunas deformidades se puede realizar una hemiepifisiodesis de la convexidad, fusionando solamente un lado de la columna vertebral para permitir cierta corrección de la deformidad conforme se produce el crecimiento en el lado no afectado de la curva. En casos seleccionados se puede extirpar por completo una hemivértebra, junto con la artrodesis de un segmento corto de la columna vertebral, a través de un abordaje posterior y se puede obtener una mejor corrección y equilibrio de la columna vertebral.

Cabe señalar que la cirugía en estos pacientes jóvenes, sindrómicos no está exenta de riesgos. Un estudio reciente encontró una tasa de complicaciones de casi el 85% y una tasa de mortalidad de >15% en los pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico en todos los tipos de escoliosis de inicio precoz, incluyendo aquellos con escoliosis congénita, así como otros síndromes asociados que producen escoliosis de aparición precoz.

SÍNDROME DE INSUFICIENCIA TORÁCICA

Cuando están implicados múltiples niveles de la columna torácica en presencia de fusiones costales, una deformidad tridimensional progresiva de la pared torácica puede perjudicar el desarrollo y la función del pulmón. Este desarrollo se denomina **síndrome de insuficiencia torácica.** Como resultado del síndrome de insuficiencia torácica, la pared torácica no puede mantener la respiración normal lo que ocasiona una disminución de la esperanza de vida.

Se puede producir el síndrome de insuficiencia torácica en pacientes con varias entidades patológicas definidas como el síndrome de Jarcho-Levin (displasia espondilocostal o espondilotorácica; v. cap. 108) y el síndrome de Jeune (distrofia torácica asfixiante; v. cap. 417.3), así como los pacientes con deformidades vertebrales severas. Estos difíciles casos están siendo tratados con una técnica llamada toracoplastia de expansión, en la cual se expande gradualmente la caja torácica a lo largo del tiempo alargando de forma progresiva la pared torácica en la concavidad de la deformidad vertebral (o en algunos casos a ambos lados de la columna vertebral). El procedimiento consiste en una toracostomía en cuña de apertura, seguida de la colocación de una costilla protésica vertical expansible de titanio. A continuación, el implante se alarga a intervalos regulares (fig. 679-5). El objetivo principal es corregir gradualmente la deformidad de la pared torácica para mejorar la función pulmonar y, como objetivo secundario, la corrección de la deformidad vertebral asociada. Esta técnica actualmente no está aprobada por la FDA para el tratamiento de la escoliosis en ausencia de insuficiencia torácica, y estudios adicionales ayudarán a refinar y posiblemente ampliar las indicaciones de esta nueva técnica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Basu PS, Elsebaie H, Noordeen MH: Congenital spinal deformity: A comprehensive assessment at presentation, *Spine (Phila Pa 1976)* 27:2255-2259, 2002.

Campbell RM, Hell-Vocke AK: Growth of the thoracic spine in congenital scoliosis after expansion thoracoplasty, *J Bone Joint Surg Am* 85:409-420, 2003.

Campbell RM, Smith MD, Mayes TC, et al: The characteristics of thoracic insufficiency syndrome associated with fused ribs and congenital scoliosis, *J Bone Joint Surg Am* 85:399-408, 2003.

Deviren V, Bervin S, Smith JA, et al: Excision of hemivertebrae in the management of congenital scoliosis involving the thoracic and thoracolumbar spine, *J Bone Joint Surg Br* 83:496-500, 2001.

Gollogly S, Smith JT, Campbell RM: Determining lung volume with three-dimensional reconstructions of CT scan data, *J Pediatr Orthop* 24:323-328, 2004.

Herring JA: *Tachdjian's pediatric orthopaedics*, ed 5, Philadelphia, 2014, Saunders/Elsevier.

Kim YJ, Otsuka NY, Flynn JM, et al: Surgical treatment of congenital kyphosis, *Spine (Phila Pa 1976)* 26:2251-2257, 2001.

McMaster MJ, Singh H: The surgical management of congenital kyphosis and kyphoscoliosis, *Spine (Phila Pa 1976)* 26:2146-2154, 2001.

Phillips JH, Knapp DR Jr, Herrera-Soto J: Mortality and morbidity in early-onset scoliosis surgery, *Spine (Phila Pa 1976)* 38(4):324-327, 2013.

Shen H, Wang Z, Liu J, et al: Abnormalities associated with congenital scoliosis: A retrospective study of 226 Chinese surgical cases, *Spine* 38:814-818, 2013.

Smith JT, Gollogly S, Dunn HK: Simultaneous anterior-posterior approach through a costotransversectomy for the treatment of congenital kyphosis and acquired kyphoscoliotic deformities, *J Bone Joint Surg Am* 87:2281-2289, 2005.

Suh SW, Sarwark JF, Vora A, et al: Evaluating congenital spine deformities for intraspinal anomalies with magnetic resonance imaging, *J Pediatr Orthop* 21:525-531, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

679.3 Escoliosis neuromuscular, síndromes genéticos y escoliosis compensatoria

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

ESCOLIOSIS NEUROMUSCULAR

La escoliosis se observa con frecuencia en niños con enfermedades neuromusculares, como la parálisis cerebral, la distrofia muscular y otras miopatías, la atrofia muscular espinal, la ataxia de Friedreich, el mielomeningocele, la poliomielitis y la artrogriposis. Los niños con lesiones de la médula espinal también tienen alto riesgo de desarrollar una curvatura progresiva. La etiología y la historia natural de estos pacientes difieren de la escoliosis idiopática y de la escoliosis congénita. La mayoría de los casos se producen por debilidad y/o desequilibrio de la musculatura del tronco. La espasticidad también puede contribuir a la génesis de las curvas vertebrales. En algunos casos, como el mielomeningocele, pueden además estar presentes anomalías vertebrales congénitas, lo que contribuye aún más al desarrollo de la curva.

Como sería de esperar, la escoliosis neuromuscular es más común en los pacientes con un mayor grado de deterioro neurológico, por lo general los que no tienen la capacidad de caminar, y pueden no tener un control adecuado del tronco. Se diagnostica en más del 70% de los pacientes con parálisis cerebral que no pueden caminar (v. cap. 598.1), y en más del 90% de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne (v. cap. 609.1).

El diagnóstico se sospecha en la exploración física. En los pacientes no deambulantes, el patrón de la curva más común es una curva toracolumbar o lumbar en forma de C (fig. 679-6). Esta curva se asocia típicamente a oblicuidad pélvica. En contraste, los pacientes ambulatorios con diagnósticos tales como la ataxia de Friedreich pueden tener patrones de curva más similares a los de la escoliosis idiopática.

En los pacientes que deambulan, la exploración es similar al examen físico descrito anteriormente para la escoliosis idiopática. En los que no deambulan, se inspecciona la espalda con el paciente sentado en posición vertical. Debe registrarse cualquier asimetría. Estos pacientes a menudo necesitan apoyarse en sus manos para mantener la posición vertical. Si se observa cualquier asimetría progresiva en la curva, se solicitan proyecciones PA y lateral en sedestación. Dado que el tratamiento profiláctico no altera la historia natural de la enfermedad, es conveniente establecer el diagnóstico por la clínica y obtener las radiografías si se observa que la curva progresa.

El curso clínico de los pacientes con escoliosis neuromuscular depende de la gravedad de la afectación neuromuscular, así como de la naturaleza de la enfermedad subyacente. Las enfermedades progresivas se asocian a menudo con curvas progresivas. Las consecuencias de una escoliosis progresiva en los pacientes con patología neuromuscular implican tanto a la función, especialmente al equilibrio en sedestación y de pie, así como a la facilidad para la higiene y el cuidado personal. Puede esperarse una disfunción pulmonar con la deformación gradual de la caja torácica y del eje vértebro-pélvico, así como con el colapso de la columna vertebral que causa que la pelvis comprima la caja torácica. Se ve afectada la función del diafragma, y los cambios en el volumen torácico y en la arquitectura de la pared torácica, sin duda, exacerban la disfunción pulmonar producida por la debilidad muscular subyacente. La función pulmonar puede ser difícil de documentar en algunos pacientes, especialmente en aquellos con parálisis cerebral severa. Además, los pacientes que inicialmente conservaban cierta capacidad para caminar pueden perderla por completo con el avance de la escoliosis. Las curvas asociadas a oblicuidad pélvica producen presiones asimétricas durante la sedestación, que pueden limitar la capacidad del paciente para permanecer sentado y en raras ocasiones, causar úlceras de decúbito. Los pacientes también pueden experimentar dolor debido a la presión de la caja torácica sobre la cresta ilíaca.

Figura 679-6 La imagen muestra una curva larga en forma de C con la convexidad hacia el lado izquierdo y oblicuidad pélvica significativa, un patrón de curva visto a menudo en pacientes con escoliosis neuromuscular. *(De Pruthi S: Scoliosis. In Coley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *12.ª ed., Filadefia, 2013, WB Saunders, eFig. 135-10B.)*

El tratamiento de la escoliosis neuromuscular depende de la edad del paciente, del diagnóstico subyacente, y de la magnitud de la deformidad. El objetivo es lograr o mantener la columna recta sobre una pelvis nivelada, especialmente en pacientes que están en silla de ruedas, e intervenir de forma precoz antes de que la magnitud y la rigidez de la curva alcancen gran severidad. En contraste con la escoliosis idiopática y congénita, las curvas neuromusculares a menudo continúan progresando después de la madurez esquelética. En general, las curvas de más de 40 a 50 grados seguirán empeorando con el tiempo. El tratamiento con corsé no modifica la historia natural de la escoliosis neuromuscular, y los apoyos estándar utilizados para la escoliosis idiopática son mal tolerados por los pacientes neuromusculares. Una ortesis vertebral no rígida puede mejorar el equilibrio en sedestación y facilitar los cuidados, aunque no impide la progresión de la curvatura.

En general, se recomienda una artrodesis vertebral a los pacientes con curvaturas progresivas >40-50 grados. Las indicaciones difieren en función del diagnóstico subyacente. Por ejemplo, a los pacientes con distrofia muscular de Duchenne se les recomienda la cirugía cuando sus curvas avanzan más allá de 20 a 30 grados, realizándose de esta forma la cirugía antes de que la disminución prevista en la función pulmonar o cardíaca comprometa su capacidad para tolerar la intervención. Los pacientes ambulatorios con curvaturas similares a las observadas en la escoliosis idiopática son tratados siguiendo principios similares. Los pacientes que no tienen la capacidad de deambular y que presentan oblicuidad pélvica se suelen tratar mediante una artrodesis vertebral desde la columna torácica superior a la pelvis, de forma similar a la descrita en la sección de escoliosis idiopática. Tras esta intervención no es necesario utilizar corsé. En pacientes con cuadriplejia espástica que no tienen capacidad de deambular que no pueden caminar se deben individualizar las decisiones de tratamiento, basándose en la pérdida de la función, el potencial de mejorar la higiene o el cuidado personal, y los deseos de la familia y/o los cuidadores. Aunque las complicaciones son relativamente frecuentes en comparación con los pacientes con curvas no producidas por enfermedades neuromusculares, la literatura disponible sugiere que la mayoría de los pacientes se benefician en términos de función y facilidad para los cuidados. Para identificar mejor a los pacientes con riesgo de complicaciones, un estudio reciente encontró que los pacientes que no pueden caminar y aquellos con curvas de 60 grados o más tenían un riesgo significativamente mayor de complicaciones postoperatorias graves, incluyendo íleo, neumonía, infección y problemas de la herida. Debido a los riesgos implicados y a las posibles complicaciones, en una situación ideal esta cirugía debe realizarse en centros con gran experiencia.

SÍNDROMES Y TRASTORNOS GENÉTICOS

Los ejemplos representativos de este grupo diverso de enfermedades incluyen la neurofibromatosis, la osteogénesis imperfecta, las enfermedades del tejido conectivo como el síndrome de Marfan (v. cap. 702), el síndrome de Ehlers-Danlos (v. cap. 659), y el síndrome de Prader-Willi (v. cap. 81), entre muchos otros. Durante las visitas a su médico de atención primaria éste debe explorar de forma rutinaria la columna vertebral de estos pacientes. Al igual que en otros tipos de escoliosis, el seguimiento y el tratamiento se basan en la edad del paciente, el grado de deformidad, si se ha documentado la progresión, y el diagnóstico subyacente.

booksmedicos.org

ESCOLIOSIS COMPENSATORIA

La dismetría es un diagnóstico clínico común y por lo general se asocia con una pequeña curvatura lumbar compensadora (v. cap. 676). Ésta es una de las causas de falsos positivos en los exámenes de detección. Los pacientes con desigualdad en la longitud de las piernas pueden tener una inclinación pélvica hacia la extremidad más corta y posteriormente pueden desarrollar una curva lumbar asociada. El vértice de la curva apunta hacia la pierna más corta. Hay pocos datos que sugieran que una pequeña curva lumbar compensadora sitúe al paciente en riesgo de progresión o de dolor de espalda. Sin embargo, los niños con dismetría también pueden tener escoliosis idiopática o congénita. Se puede obtener una radiografía en bipedestación con un bloque debajo del pie de la extremidad más corta, lo que corrige la diferencia de longitud de las piernas y nivela la pelvis. Si la curvatura desaparece cuando se corrige la dismetría, se trata de una curva compensadora. Una alternativa es una radiografía PA con el paciente sentado.

En los trastornos neuromusculares como la poliomielitis o la parálisis cerebral, una contractura en aducción o abducción de la cadera, que se describe como una contractura infrapélvica fija, puede tener una escoliosis lumbar compensadora asociada para mantener el equilibrio en bipedestación. Para los pacientes que deambulan, una contractura fija de 10 grados se traducirá en una discrepancia aparente de 3 cm en la longitud de las piernas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

679.4 Cifosis

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

La columna torácica normal tiene de 20 a 50 grados de cifosis medida desde T3 a T12. Esto se mide utilizando el método de Cobb sobre una radiografía lateral en bipedestación de la columna dorsolumbar. Una cifosis torácica por encima del rango normal se denomina hipercifosis. Estos pacientes pueden presentar problemas estéticos y/o dolor de espalda. Una cifosis postural flexible puede ser hipercorregida de forma voluntaria o mediante ajustes posturales, mientras que una cifosis rígida no puede ser corregida pasivamente. Las causas de la cifosis rígida incluyen, entre otras, la enfermedad de Scheuermann y la cifosis congénita. La tabla 679-2 enumera las condiciones asociadas a hipercifosis.

La evaluación y el tratamiento dependen del diagnóstico subyacente, del grado de deformidad y de su flexibilidad, de si la deformidad es progresiva, y de si existen síntomas.

CIFOSIS FLEXIBLE (CIFOSIS POSTURAL)

La cifosis postural es una preocupación estética común y más a menudo es reconocida por los familiares y amigos del paciente. Los adolescentes con cifosis postural pueden corregir la curvatura de manera voluntaria. Una radiografía lateral en bipedestación mostrará un aumento de la cifosis aunque no hay cambios patológicos en las vértebras involucrados. No hay pruebas que sugieran que la cifosis postural progrese a una deformidad estructural. Aunque a veces los pacientes refieren malestar o dolor leve, no hay pruebas de que esta entidad provoque síntomas o alteraciones a largo plazo en la función o en la calidad de vida. La base del tratamiento es tranquilizar al paciente. Se puede considerar la fisioterapia para el malestar muscular, aunque no hay datos que sugieran que se pueda obtener una alteración permanente en la alineación. Ni los corsés ni la cirugía juegan un papel en el tratamiento de esta entidad.

Tabla 679-2 Condiciones asociadas a hipercifosis

- Traumatismo que ocasiona fracturas vertebrales
- Infecciones vertebrales de origen bacteriano, tuberculosis y enfermedades fúngicas
- Enfermedades metabólicas como la osteogénesis imperfecta u osteoporosis
- Iatrogénica (laminectomía, radioterapia vertebral)
- Enfermedades neuromusculares
- Neoplasias
- Congénita/del desarrollo
  - Trastornos del colágeno, como el síndrome de Marfan
  - Displasias como la neurofibromatosis, la acondroplasia y las mucopolisacaridosis

CIFOSIS ESTRUCTURAL

Enfermedad de Scheuermann

La enfermedad de Scheuermann es la forma más común de hipercifosis estructural y se define por un acuñamiento en una radiografía lateral de más de 5 grados en 3 o más cuerpos vertebrales consecutivos en el vértice de la deformidad. Además, el vértice de la cifosis torácica se sitúa por debajo de lo esperado. Otros hallazgos radiológicos incluyen irregularidades de los platillos vertebrales y nódulos de Schmorl, que son hernias del disco vertebral hacia la superficie del cuerpo vertebral. La etiología continúa siendo desconocida pero más probablemente se debe a la influencia de las fuerzas mecánicas en un individuo genéticamente susceptible. Muestras histológicas tomadas de pacientes con enfermedad de Scheuermann muestran un patrón desordenado de osificación endocondral. Sin embargo, no queda claro si estos hallazgos son el resultado primario de un proceso patológico genético o metabólico, o simplemente el resultado secundario a una sobrecarga mecánica. La incidencia publicada varía desde el 0,4 hasta el 10%, afectando a los niños 3 veces más frecuentemente que a las niñas.

Exploración física y manifestaciones clínicas

Se debe examinar al paciente desde un lado. Se aprecia una hipercifosis de la columna torácica típicamente asociada con un contorno agudo. El vértice de la deformidad a menudo se localiza en la columna torácica inferior. Los pacientes no son capaces de corregir la deformidad de forma voluntaria. El dolor es una queja relativamente común. Es típicamente leve y se localiza cerca del vértice de la cifosis. Los síntomas son intermitentes, rara vez severos, y en ocasiones limitan ciertas actividades. Los síntomas neurológicos no son frecuentes.

Evaluación radiológica

El protocolo de imagen estándar incluye las radiografías PA y lateral en bipedestación (fig. 679-7). Para la vista lateral se recomienda una técnica

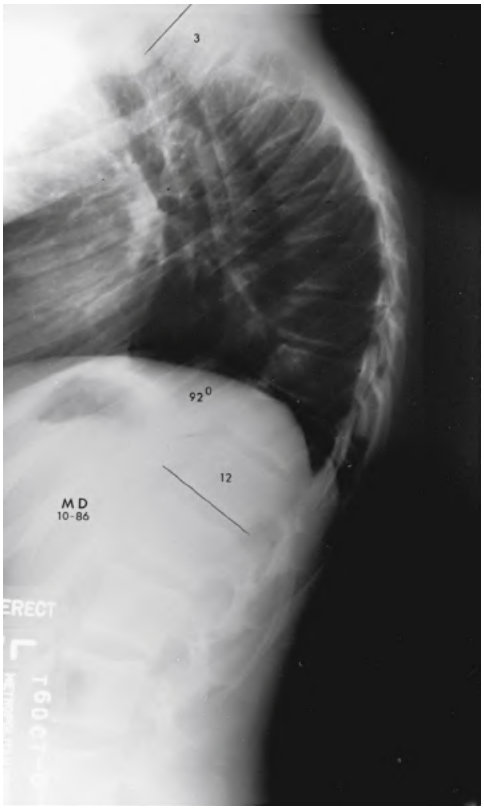

Figura 679-7 Radiografía lateral en bipedestación de un niño de 14 años con una cifosis de Scheuermann grave. La cifosis mide 92 grados entre T3 y T12. Se observa el acuñamiento de las vértebras en T6, T7, T8 y T9. La cifosis torácica normal es menor o igual a 40 grados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Jones KB, Sponseller PD, Shindle MK, et al: Longitudinal parental perceptions of spinal fusion for neuromuscular spine deformity in patients with totally involved cerebral palsy, *J Pediatr Orthop* 23:143-149, 2003.

Spiegel DA, Flynn JM, Stasikelis PJ, et al: Curve patterns in Chiari I malformation and/or syringomyelia, *Spine (Phila Pa 1976)* 28:2139-2146, 2003.

Westerlund LE, Gill SS, Jjarosz TS, et al: Posterior-only unit rod instrumentation and fusion for neuromuscular scoliosis, *Spine (Phila Pa 1976)* 26:1984-1989, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

específica y estandarizada en la que los brazos están cruzados sobre el pecho. Además de los hallazgos diagnósticos indicados anteriormente, es frecuente apreciar una escoliosis leve. Con menor frecuencia, se puede identificar una espondilolistesis en la radiografía lateral.

Historia natural

El tratamiento depende de la edad del paciente, del grado de deformidad y de si existen síntomas. Durante la adolescencia los pacientes con cifosis de Scheuermann pueden tener más dolor de espalda que los otros adolescentes, pero esto a menudo mejora después de la madurez esquelética. Con respecto al dolor de espalda, varios estudios no han encontrado ninguna diferencia entre los pacientes con Scheuermann y los controles, mientras que otros han observado una mayor incidencia de dolor continuo de espalda. La autoestima de los pacientes, la participación en las actividades de la vida diaria y las actividades recreativas, y el nivel de la educación no son diferentes de los de la población general. Las deformidades cifóticas mayores de 90 grados son más propensas a ser estéticamente inaceptables, sintomáticas y progresivas. Las deformidades que sobrepasan los 100 grados pueden estar asociadas a una disfunción pulmonar restrictiva.

Tratamiento

Debido a que hay pocas pautas claras para el tratamiento, las decisiones terapéuticas deben ser individualizadas. Los pacientes esqueléticamente inmaduros con deformidad leve pueden beneficiarse de un programa de ejercicios de hiperextensión, pero los efectos de esta estrategia en el alivio del dolor y la alineación de la columna, o la historia natural, siguen sin conocerse. Los pacientes con un potencial de crecimiento de más de 1 año y una cifosis de más de 55 a 60 grados pueden beneficiarse de un corsé. En las curvas con el vértice por encima de T7 se recomienda un corsé de Milwaukee, que se extiende hasta el cuello, mientras que las curvas con un vértice por debajo de este nivel a menudo se pueden tratar mediante una ortesis toracolumbar. El corsé debe ser usado hasta 23 horas al día. También se puede considerar la aplicación de yesos seriados o el establecimiento de un programa de estiramientos para ganar flexibilidad antes de la colocación de la ortesis. El objetivo del corsé es prevenir la progresión. Con poca frecuencia se puede conseguir una mejoría permanente en la alineación. Los pacientes con madurez esquelética, con poco o ningún dolor y estética aceptable no necesitan tratamiento. Se puede considerar una artrodesis vertebral en los escasos pacientes con una deformidad progresiva >70-80 grados que no están satisfechos con su apariencia estética o que tienen dolor de espalda persistente a pesar de las medidas no quirúrgicas. Generalmente se realiza una artrodesis vertebral posterior instrumentada desde la columna torácica superior a la columna lumbar media, con osteotomías de la columna vertebral para favorecer el acortamiento posterior cuando se corrige la deformidad aplicando fuerzas de compresión. Algunos cirujanos han recomendado una liberación vertebral anterior (discectomías y artrodesis), además de la artrodesis posterior; sin embargo, este procedimiento se realiza con menos frecuencia debido a los mayores riesgos neurológicos de esta técnica combinada ya que se alarga la columna vertebral durante la corrección.

CIFOSIS CONGÉNITA

La cifosis congénita se debe a anomalías congénitas de las vértebras. En el fallo de formación anterior (tipo I), no se forma una porción del cuerpo vertebral. Habitualmente se identifica una cifosis después del nacimiento, y hay un alto riesgo de progresión y disfunción neurológica. La disfunción de la médula espinal comúnmente resulta de la compresión en el vértice de la deformidad. El segundo tipo de cifosis congénita implica un fallo de la segmentación anterior, en la que se fusionan 2 vértebras (tipo II). Los elementos posteriores de la columna siguen creciendo, pero la columna anterior no, resultando en una cifosis de progresión variable y un riesgo mucho menor de disfunción neurológica. Los pacientes deben ser seguidos de cerca, y en un número significativo de casos se requiere tratamiento. Al igual que en la escoliosis congénita, se deben descartar anomalías de otros sistemas orgánicos.

El tratamiento depende del tipo de malformación, del grado de deformidad y de si están presentes síntomas neurológicos. La ortesis es ineficaz, y el tratamiento quirúrgico es la única opción para las curvas progresivas. Debido a que la historia natural de las deformidades de tipo I es tan pobre, generalmente se realiza una artrodesis vertebral poco después de hacer el diagnóstico. Los objetivos quirúrgicos son prevenir o tratar las deformidades cifóticas, evitar el deterioro neurológico, al tiempo que se maximiza el crecimiento vertebral en la medida de lo posible. Esto normalmente implica alguna forma de artrodesis vertebral, que puede incluir componentes anteriores y/o posteriores, con o sin resección del remanente vertebral, y con o sin instrumentación. Idealmente, sólo se fusiona un segmento corto de la columna vertebral para tratar de maximizar la altura del tronco. Las deformidades causadas por un fallo en la segmentación anterior también requieren estabilización espinal en algunos casos, pero la progresión es típicamente más lenta, y los pacientes a menudo son controlados durante años para determinar si se requiere estabilización quirúrgica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

679.5 Dolor de espalda en los niños

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

Con una prevalencia en toda la vida >70%, sólo el resfriado común afecta a los individuos con mayor frecuencia que el dolor de espalda. El dolor de espalda es un síntoma frecuente en el paciente pediátrico y adolescente, que afecta aproximadamente al 35% de los adolescentes. El dolor de espalda puede ser una manifestación física de factores psicosociales en los adolescentes, al igual que en los adultos. Tradicionalmente, en el paciente pediátrico con dolor de espalda se consideraba justificado realizar una evaluación clínica agresiva dado que la probabilidad de establecer un diagnóstico específico era alta. La literatura reciente sugiere que la incidencia del dolor de espalda en niños y adolescentes va en aumento, mientras que la proporción de pacientes con una patología diagnosticable está disminuyendo. De hecho, una gran cohorte reciente no fue capaz de encontrar ningún diagnóstico concreto en el 76% de los pacientes. Estas tendencias complican la determinación del enfoque adecuado para el diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico diferencial es amplio (tabla 679-3). Dada la posibilidad de que exista una patología grave, debe realizarse una historia completa y una exploración minuciosa en todos los pacientes con dolor de espalda, realizando un estudio diagnóstico adecuado de los hallazgos de interés.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Una anamnesis cuidadosa y completa es muy importante. Es necesario identificar la localización, el carácter y la duración de los síntomas. Se debe buscar cualquier antecedente de traumatismo agudo o actividades físicas repetitivas. Hay que identificar a los pacientes con alto riesgo debido a actividades deportivas, incluyendo delanteros de rugby y gimnastas, que tienen una alta incidencia de espondilólisis (v. cap. 679.6). Los síntomas compatibles con una etiología neoplásica o infecciosa incluyen dolor constante o incesante, que no se alivia con el reposo, y que despierta al paciente del sueño. La fiebre, los escalofríos o los síntomas constitucionales de pérdida de peso o malestar general son síntomas de alerta adicionales para procesos infecciosos o neoplásicos.

El examen físico incluye una evaluación musculoesquelética y neurológica completa. El paciente debe ser desvestido de manera adecuada para la exploración. Se inspecciona al paciente desde la parte posterior y desde el lateral, para identificar cualquier alteración en la alineación en el plano frontal o sagital. Se evalúa la amplitud de movimiento en flexión, extensión y flexión lateral. El dolor con la extensión sugiere patología localizada en los elementos posteriores de la columna vertebral, como una espondilólisis. La flexión anterior exacerba el dolor vinculado a trastornos de la parte anterior de la columna vertebral (cuerpo vertebral o disco), como una hernia de disco o una discitis. Para evaluar flexión de la columna en los niños más pequeños se les puede pedir que recojan un objeto del suelo.

La palpación revelará cualquier área circunscrita de dolor en los elementos posteriores o los músculos e identificará los espasmos musculares.

Como el dolor de espalda puede ser referido, debe realizarse una exploración abdominal, y también debe considerarse una evaluación ginecológica. La patología de la articulación sacroilíaca también puede imitar el dolor lumbar bajo. Se debe comprobar el dolor en esta articulación mediante la compresión de las alas ilíacas o aplicando rotación externa a la cadera (prueba de Faber).

booksmedicos.org

Bibliografía

Boseker EH, Moe JH, Winter RB, et al: Determination of "normal" thoracic kyphosis: a roentgenographic study of 121 "normal" children, *J Pediatr Orthop* 20:796-798, 2000.

Herring JA: *Tachdjian's pediatric orthopaedics*, ed 5, Philadelphia, 2014, Saunders/Elsevier.

Papegelopoulos PJ, Klassen RA, Peterson HA, et al: Surgical treatment of Scheuermann's disease with segmental compression instrumentation, *Clin Orthop* 386:139-149, 2001.

Poolman RW, Been HD, Ubags LH: Clinical outcome and radiographic results after operative treatment of Scheuermann's disease, *Eur Spine J* 11:561-569, 2002.

Ristolainen L, Kettunen JA, Heliövaara M, et al: Untreated Scheuermann's disease: a 37-year follow-up study, *Eur Spine J* 21:819-824, 2012.

Tsirikos AI, Jain AK: Scheuermann's kyphosis; current controversies, *J Bone Joint Surg Br* 93:857-864, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 679-3 Diagnóstico diferencial del dolor de espalda

INFLAMATORIAS/INFECCIOSAS
Discitis
Osteomielitis vertebral (piógena, tuberculosa)
Absceso epidural vertebral
Pielonefritis
Pancreatitis
Absceso del psoas
REUMATOLÓGICAS
Artritis idiopática juvenil pauciarticular
Síndrome de Reiter
Espondilitis anquilosante
Artritis psoriásica
DEL DESARROLLO
Espondilólisis
Espondilolistesis
Enfermedad de Scheuermann
Escoliosis
TRAUMÁTICAS (AGUDA VERSUS REPETITIVA)
Anomalías de la cadera y la pelvis
Hernia de disco
Síndromes por sobreuso
Fracturas vertebrales por sobrecarga
Inestabilidad de la columna cervical superior
NEOPLÁSICAS
Tumores vertebrales
Benignos
Granuloma eosinófilo
Quiste óseo aneurismático
Osteoma osteoide
Osteoblastoma
Malignos
Sarcoma osteogénico
Leucemia
Linfoma
Tumor metastásico
De la médula espinal, de los ganglios y de las raíces
Tumor intramedular de la médula espinal
De la cadena simpática
Ganglioneuroma
Ganglioneuroblastoma
Neuroblastoma
OTRAS
Patología intraabdominal o pélvica
Después de una punción lumbar
Reacción de conversión
Osteoporosis juvenil

Se debe realizar una exploración neurológica cuidadosa, incluyendo la evaluación de la fuerza muscular, la sensibilidad, la propiocepción y los reflejos. Se evalúa una posible mielopatía mediante la realización de la prueba de Babinski, valorando la presencia de hiperreflexia, y comprobando si existe un clonus mantenido o con más de 3 sacudidas. Se debe estudiar el reflejo abdominal superficial acariciando suavemente la piel en cada uno de los cuatro cuadrantes que rodean el ombligo. Normalmente, el ombligo se moverá hacia el área estimulada. Una exploración normal incluye la simetría en la respuesta a ambos lados de la línea media, incluso si no se puede obtener el reflejo en ningún lado. Un examen anormal sugiere la presencia de una anomalía sutil de la función de la médula espinal, más comúnmente siringomielia. Se debe realizar la prueba de elevación de la pierna recta para comprobar la tensión de la raíz nerviosa causada por una hernia de disco, una espondilolistesis u otra patología. Esta prueba debe reproducir los síntomas neurológicos distales a la rodilla.

TOMA DE DECISIONES MÉDICAS

Una historia detallada y un examen físico son los componentes más importantes de la evaluación inicial, y deben centrarse en la identificación de *signos de alarma* y diferenciar entre el dolor de espalda mecánico y no mecánico. Hallazgos compatibles con una etiología no mecánica, justifican una evaluación más agresiva y/o la derivación precoz del paciente (tabla 679-4).

Tabla 679-4 Hallazgos compatibles con una etiología no mecánica que justifican una evaluación más profunda

- Antecedentes de traumatismo
- Dolor que despierta al paciente del sueño
- Dolor constante que no se alivia con el reposo
- Síntomas constitucionales o sistémicos: fiebre, escalofríos, malestar general, pérdida de peso
- Cualquier disfunción neurológica incluyendo debilidad, entumecimiento, dolor radicular, alteraciones de la marcha, o alteraciones intestinales y vesicales
- Anomalías en la alineación vertebral
- Dolor óseo a la palpación o existencia de un escalón vertebral
- Dolor significativo con las pruebas de provocación (flexión o extensión de la columna)
- Prueba de elevación de la pierna recta positiva con síntomas neurológicos por debajo de la rodilla
- Examen neurológico anormal

Los pacientes con dolor de espalda mecánico y síntomas relacionados con la actividad y que mejoran con el reposo se tratan normalmente con reposo o restricción de la actividad y analgésicos no narcóticos. Puede considerarse la fisioterapia para fortalecer el núcleo. Se pide al paciente que regrese a la consulta pasadas 4-6 semanas para ver la evolución. La realización de radiografías simples normalmente depende del criterio del facultativo aunque, si no hay signos de alarma, se debe considerar retrasar las radiografías hasta la cita de seguimiento debido a los efectos adversos acumulativos de la exposición a la radiación. Los pacientes que presentan hallazgos preocupantes o los que no han mejorado después de 6 semanas de tratamiento conservador son objeto de un estudio más detallado.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA Y DE LABORATORIO

Cuando se indican pruebas diagnósticas complementarias, las pruebas de imagen iniciales de elección son las proyecciones posteroanterior y lateral de la región afectada de la columna. Algunos médicos también solicitan radiografías oblicuas de la columna lumbar cuando consideran la posibilidad de una espondilólisis. Si las radiografías simples son normales, se consideran las técnicas de imagen avanzadas incluyendo la gammagrafía ósea de tres fases con tecnecio, la tomografía de emisión por fotón único (SPECT) si se sospecha espondilólisis, la TC para ver detalles óseos, y la RM para ver las partes blandas y el canal medular. Cada una tiene sus ventajas y desventajas, y no se dispone de recomendaciones basadas en pruebas para guiar el diagnóstico del dolor de espalda en la población pediátrica.

Cuando existen signos sistémicos o síntomas constitucionales, debe realizarse un hemograma con fórmula, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva. En ciertos casos, se indican pruebas de laboratorio para detectar enfermedades inflamatorias, como la artritis idiopática juvenil, las espondiloartropatías seronegativas y la espondilitis anquilosante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

679.6 Espondilólisis y espondilolistesis

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

La *espondilólisis* representa un defecto en la porción interarticular, el segmento óseo que conecta las facetas articulares superior e inferior de la vértebra. Se cree que es el resultado de esfuerzos de hiperextensión repetitivos, en los que las fuerzas de compresión se transmiten desde la faceta articular inferior de la vértebra superior a la pars interarticularis de la vértebra inferior. Una fractura por estrés, unilateral o bilateral, puede progresar a una espondilólisis. En muchos casos, esta fractura de estrés no consolida, lo que resulta en la formación de una falsa articulación o seudoartrosis, que permite el movimiento a través de esta zona ósea donde normalmente no debería existir movimiento.

La *espondilólisis* es frecuente en los atletas que participan en actividades repetitivas de hiperextensión vertebral, especialmente gimnastas,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Balague F, Dudler J, Nordin M: Low-back pain in children, *Lancet* 361:1403-1404, 2003.

Bhangle SD, Sapru S, Panush RS: Back pain made simple: an approach based on principles and evidence, *Cleve Clin J Med* 76(7):393-399, 2009.

Bhatia NN, Chow G, Timon SJ, et al: Diagnostic modalities for the evaluation of pediatric back pain, *J Pediatr Orthop* 28:230-233, 2008.

Feldman DS, Hedden DM, Wright JG: The use of bone scan to investigate back pain in children and adolescents, *J Pediatr Orthop* 20:790-795, 2000.

Jones GT, Macfarlane GJ: Epidemiology of low back pain in children and adolescents, *Arch Dis Child* 90:312-316, 2005.

Miller R, Beck NA, Sampson NR, et al: Imaging modalities for low back pain in children: a review of spondyloysis and undiagnosed mechanical back pain, *J Pediatr Orthop* 33:282-288, 2013.

Miller P, Kendrick D, Bentley E, et al: Cost-effectiveness of lumbar spine radiography in primary care patients with low back pain, *Spine (Phila Pa 1976)* 27(20):2291-2297, 2002.

Parisini P, DiSilvestre M, Greggi T, et al: Lumbar disc excision in children and adolescents, *Spine (Phila Pa 1976)* 26:1997-2000, 2001.

Speed C: Low back pain, *BMJ* 328:1119-1121, 2004.

Watson KD, Papageorgiou AC, Jones GT, et al: Low back pain in schoolchildren: the role of the mechanical and psychosocial factors, *Arch Dis Child* 88:12-17, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

delanteros de rugby, levantadores de pesas y luchadores. Aproximadamente el 4,8% de toda la población infantil se ve afectada, por lo que es la causa más común de dolor de espalda en los adolescentes cuando se puede establecer el diagnóstico. Los pacientes con excesiva lordosis en la columna lumbar pueden estar predispuestos a desarrollar una espondilólisis, y también se ha sugerido un componente genético. La lesión es más común en L5, pero también puede ser identificada en los niveles lumbares superiores.

La *espondilolistesis* representa un deslizamiento hacia delante de una vértebra sobre otra y también se identifica en aproximadamente el 4-5% de la población. Existen múltiples causas de espondilolistesis, incluyendo la displásica/congénita, la ístmica (tras una fractura por estrés de la pars interarticularis), la traumática, y la neoplásica. En los niños y adolescentes, los tipos más comunes son la displásica y la ístmica. Entre 5% y el 15% de los pacientes con espondilólisis desarrollará espondilolistesis.

La espondilolistesis se valora en una radiografía lateral en bipedestación de la unión lumbosacra de acuerdo con (1) el porcentaje de traslación en dirección anterior de una vértebra sobre la otra (2) la rotación de las vértebras implicadas en el plano sagital (ángulo de deslizamiento), y (3) la posición relativa del sacro durante la postura erguida. Por ejemplo, un deslizamiento de grado 1 en L5 sobre S1 tiene un desplazamiento anterior de L5 de menos del 25% de la anchura del cuerpo vertebral de S1. Del mismo modo, el deslizamiento del grado 2 es del 25-50%, del grado 3 del 50-75%, y del grado 4 del 75-100%. La *espondiloptosis,* o grado 5, describe el desplazamiento completo de un cuerpo vertebral con respecto al nivel inferior. Tanto el ángulo de deslizamiento, que muestra el grado en que la vértebra superior está flexionada hacia delante con respecto a la vértebra subyacente, como la verticalidad del sacro, tienen un efecto significativo en el equilibrio sagital o relación del eje sagital de carga de peso con respecto a los segmentos corporales. Las alteraciones del equilibrio sagital pueden estar asociadas a una flexión compensadora de las rodillas durante la deambulación, contracturas y/o espasmos de los isquiotibiales, y dolor de espalda.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La espondilólisis puede en ocasiones ser asintomática y ser diagnosticada incidentalmente en las imágenes obtenidas por otras razones. Por lo general, sin embargo, cursa con dolor lumbar mecánico que puede irradiarse a los glúteos, con o sin espasmo de los músculos isquiotibiales. Los síntomas neurológicos son raros en los pacientes con espondilólisis. Sin embargo, los pacientes con espondilolistesis pueden experimentar síntomas neurológicos debido a la compresión de las raíces nerviosas, lo que causa radiculopatía o incluso un síndrome de cola de caballo, una urgencia quirúrgica en la que se ve afectada la función del intestino y de la vejiga.

EXPLORACIÓN

Los pacientes con espondilólisis suelen tener molestias con la extensión o la hiperextensión de la columna. Las pruebas de provocación pueden incluir mantener la columna vertebral extendida durante 10 a 20 segundos para ver si se reproduce el dolor de espalda. Puede haber malestar a la palpación de la apófisis espinosa de la vértebra involucrada. Los pacientes con grados más altos de espondilolistesis presentan una pérdida de la lordosis lumbar, aplanamiento de las nalgas en la inspección visual y un sacro vertical debido a la rotación posterior de la pelvis. Se puede palpar un escalón entre las apófisis espinosas de las vértebras involucradas. La contractura de los isquiotibiales se valora midiendo el ángulo poplíteo. Con la cadera flexionada a 90 grados se extiende totalmente la cadera contralateral para nivelar la pelvis. A continuación, se extiende la rodilla de forma pasiva y se determina el ángulo poplíteo, que representa el ángulo entre el muslo (vertical) y el eje de la pierna. Las apófisis espinosas implicadas pueden doler a la palpación. Es esencial un examen neurológico minucioso y completo.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

La evaluación inicial de la región lumbar debe incluir proyecciones anteroposterior y lateral de alta calidad. Algunos autores también prefieren obtener radiografías oblicuas, que demuestran el clásico hallazgo del «terrier escocés». Un estudio sugiere que la obtención de 4 proyecciones no ofrece mayor precisión diagnóstica que 2 radiografías. Si también existen hallazgos sugestivos de escoliosis o hipercifosis se obtienen telerradiografías PA y lateral en bipedestación (figs. 679-8 y 679-9). En los pacientes con radiografías simples normales una SPECT puede ayudar a diagnosticar una espondilólisis durante la etapa más temprana, la reacción de estrés, antes de que se produzca la fractura por sobrecarga o se establezca la seudoartrosis. Una tomografía computarizada con cortes delgados puede proporcionar información adicional para establecer la presencia de un defecto de la pars interarticularis. La RM está indicada en presencia de signos o síntomas de cola de caballo o de participación de la raíz nerviosa.

TRATAMIENTO

El paciente asintomático con espondilólisis no requiere tratamiento. Los pacientes con dolor se tratan inicialmente mediante modificación de la actividad, fisioterapia para fortalecer el núcleo y analgésicos no

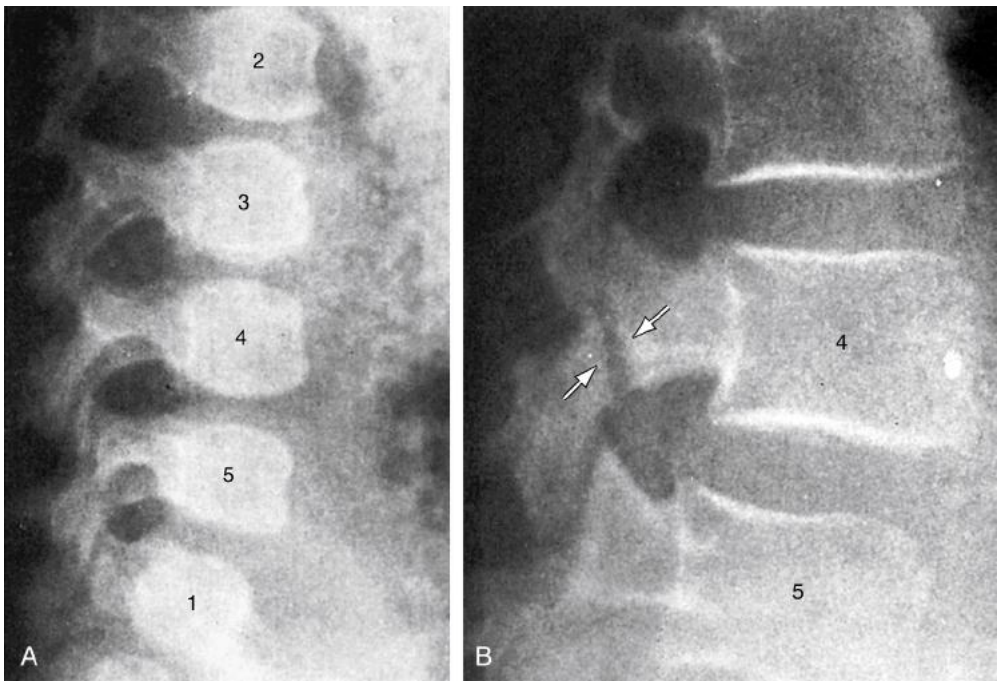

Figura 679-8 **A,** Columna vertebral normal a los 9 meses de edad. **B,** Espondilólisis en la vértebra L4 a los 10 años de edad. *(De Silverman FN, Kuhn JP:* Essentials of Caffey's pediatric x-ray diagnosis, *Chicago, 1990, Year Book Medical Publishers, pág. 94)*

booksmedicos.org

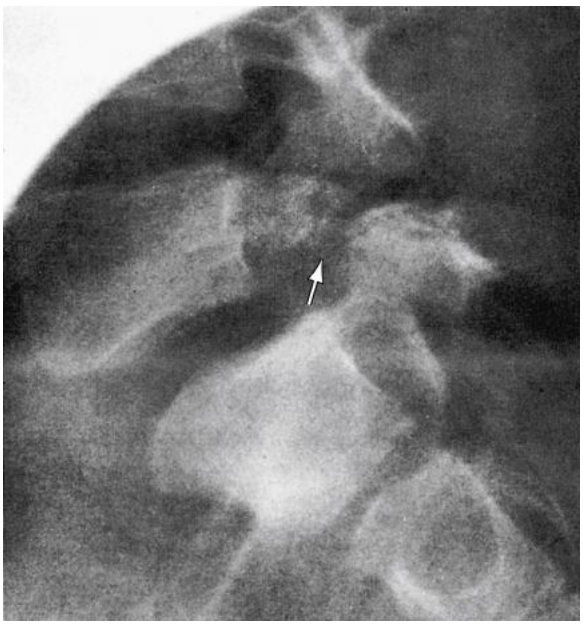

Figura 679-9 Defecto en la pars interarticularis *(flecha)* del arco vertebral de L5 (espondilólisis) que ha permitido que el cuerpo de L5 se deslice hacia delante (espondilolistesis) sobre el cuerpo de S1. *(De Silverman FN, Kuhn JP:* Essentials of Caffey's pediatric x-ray diagnosis, *Chicago, 1990, Year Book Medical Publishers, pág. 95.)*

narcóticos. El uso de una ortesis lumbosacra con inmovilización de la columna vertebral en ligera flexión para descomprimir los elementos posteriores puede conducir a una resolución más rápida de los síntomas. Esta ortesis se usa típicamente durante 3-4 meses. Debe restringirse la participación en deportes u otras actividades que exacerben el dolor hasta que los síntomas hayan desaparecido.

La mayoría de los pacientes experimentan una resolución de sus síntomas a pesar de que la espondilólisis se cura en sólo un pequeño número de pacientes. Puede ser necesaria la cirugía en caso de dolor de espalda crónico refractario cuando las medidas conservadoras han fracasado. En aquellos pacientes con espondilólisis en L5, está indicado realizar una artrodesis vertebral posterior de L5 a S1 ya que la movilidad a este nivel está relativamente limitada con respecto a la observada en los niveles superiores de la columna vertebral. Para los casos poco frecuentes en los que el defecto se localiza en niveles más elevados de la columna lumbar, se deben consideran técnicas quirúrgicas de reparación de la seudoartrosis sin artrodesis.

Las recomendaciones para el tratamiento de la espondilolistesis dependen de la edad del paciente, la presencia de dolor o de síntomas neurológicos, y el grado de deformidad. Para las lesiones de bajo grado con un deslizamiento <50%, el tratamiento es similar al de la espondilólisis. Dado que en un subgrupo de pacientes con esqueleto inmaduro se puede producir un deslizamiento progresivo, los pacientes deben ser seguidos hasta la madurez esquelética. Las recomendaciones para el calendario de seguimiento, y si se deben obtener radiografías de rutina en cada consulta de seguimiento, difieren entre individuos e instituciones. Los autores suelen seguir a los pacientes asintomáticos de forma anual con una proyección lateral en bipedestación de la unión lumbosacra.

En las espondilolistesis de bajo grado (traslación <50%) con síntomas persistentes a pesar de medidas no quirúrgicas, se recomienda una artrodesis vertebral posterior in situ. También se recomienda la cirugía a los pacientes con esqueleto inmaduro con un deslizamiento de alto grado (traslación >50%) en base a la probabilidad de progresión del deslizamiento. El abordaje quirúrgico para los deslizamientos de alto grado varía entre cirujanos e instituciones. El principio fundamental es estabilizar el segmento inestable de la columna vertebral y evitar complicaciones neurológicas. Los componentes típicos de estos complejos procedimientos incluyen: 1) la descompresión posterior de las raíces de los nervios L5 y S1 (laminectomía y escisión de la seudoartrosis); 2) artrodesis vertebral posterior instrumentada L5-S1; 3) discectomía L5-S1 y colocación de un soporte en la columna anterior (dispositivo intersomático –jaula– transforaminal o aloinjerto de peroné desde el sacro a L5), y 4) reducción del deslizamiento situando las caderas en extensión o mediante una «reducción instrumentada» utilizando los implantes vertebrales. El riesgo de complicaciones neurológicas es mayor cuando se intenta una reducción instrumentada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

679.7 Infección de la columna

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

La *espondilitis,* que significa inflamación de las vértebras, está producida con más frecuencia por procesos infecciosos o autoinmunes. Tanto la *discitis* como la *osteomielitis vertebral* se incluyen dentro del espectro de las **espondilitis infecciosas.** La mayoría de las causas de espondilitis infecciosa son el resultado de la siembra hematógena en las estructuras osteoarticulares. La discitis implica la infección bacteriana del espacio discal y se ve generalmente en niños menores de 5 años de edad. Por el contrario, la osteomielitis vertebral ocurre con mayor frecuencia en niños mayores y adolescentes, y afecta al cuerpo vertebral. Las diferencias en la localización anatómica del foco infeccioso se relacionan con el desarrollo vascular de la columna vertebral. Los pacientes del grupo de edad más joven tienen canales vasculares entre la placa terminal vertebral y el espacio discal, lo que explica la prevalencia de la discitis. En los niños mayores estos canales se han cerrado, y la infección permanece en la vértebra, provocando la osteomielitis.

Staphylococcus aureus (v. cap. 181) es el organismo más común que causa infecciones de la columna vertebral. Otros organismos, menos comunes incluyen *Kingella kingae,* estreptococos del grupo A, *Bartonella henselae, Salmonella* y *Escherichia coli*. Los cultivos de sangre tienen una sensibilidad de sólo un 30%. La biopsia percutánea o abierta del espacio discal es positiva únicamente en el 50-85% de las veces. El diagnóstico diferencial debe incluir la tuberculosis de la columna vertebral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se requiere un alto índice de sospecha para establecer el diagnóstico de espondilitis infecciosa. Los pacientes pueden experimentar dolor de espalda, dolor abdominal, fiebre o malestar general. La fiebre es menos común y puede estar presente en sólo el 30% de los pacientes. Los niños pequeños pueden desarrollar una cojera, o se niegan a caminar o sentarse. En un esfuerzo por reducir el dolor asociado con el movimiento de la columna, el niño mantiene la columna vertebral en una posición rígida. También puede haber espasmo muscular paravertebral. Es frecuente el dolor localizado sobre la apófisis espinosa afectada. Puede haber una inclinación del tronco cuando se observa al paciente desde delante o desde detrás, y puede haber una pérdida de lordosis lumbar cuando se observa desde el lateral. Las manifestaciones neurológicas son raras y, si están presentes, sugieren que puede existir un absceso epidural. Los espacios L3-4 o L4-5 son los más afectados en las discitis.

La flexión de la columna comprime los elementos anteriores de la columna vertebral y provocará un aumento del dolor. Una forma sencilla de obtener esta prueba de provocación es pedirle al niño que recoja un objeto del suelo. Aunque el recuento de leucocitos puede permanecer normal, la velocidad de sedimentación globular se eleva en el 80% de los casos, y también se eleva la proteína C-reactiva.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

El hallazgo radiológico más precoz es la pérdida de la lordosis lumbar. Los rasgos característicos de las radiografías simples son el estrechamiento del espacio discal, o la pérdida de altura del disco, y la irregularidad de las placas terminales en las vertebras adyacentes. Sin embargo, estos resultados no se desarrollan hasta 2-3 semanas después de la aparición de los síntomas. El diagnóstico puede establecerse más precozmente utilizando la gammagrafía ósea con tecnecio o la RM, aunque la RM es la prueba de imagen más sensible y específica para diagnosticar la osteomielitis e identificar si existen abscesos y/o compresión neural (fig. 679-10).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Beck NA, Miller R, Baldwin K, et al: Do oblique views add value in the diagnosis of spondylolysis in adolescents? *J Bone Joint Surg Am* 95(1-7):e65, 2013.

Grzegorzewski A, Kumar SJ: In situ posterolateral spine arthrodesis for grades III, IV, and V spondylolisthesis in children and adolescents, *J Pediatr Orthop* 20:506-511, 2000.

Herring JA: *Tachdjian's pediatric orthopaedics*, ed 5, Philadelphia, 2014, Saunders/Elsevier.

Lenke LG, Bridwell KW: Evaluation and surgical treatment of high-grade isthmic dysplastic spondylolisthesis, *Instr Course Lect* 52:525-532, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

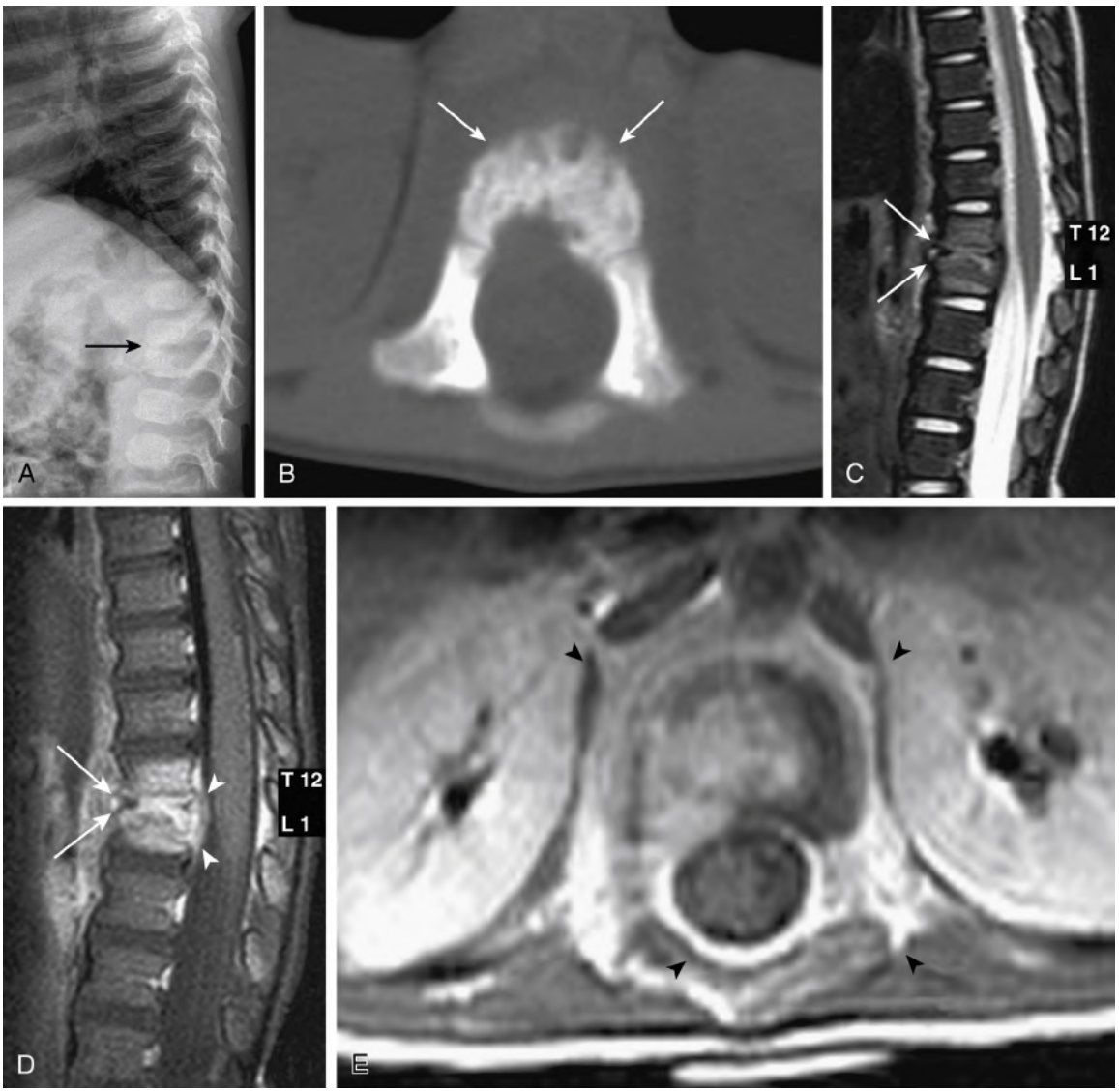

Figura 679-10 Niña de 15 meses con trastornos de la marcha y sospecha de masa intravertebral que presentaba una discitis/osteomielitis. La radiografía lateral de la columna muestra un estrechamiento del espacio discal intervertebral T12-L1 (*flecha* en **A**). Una TC axial sin contraste con ventana ósea muestra una irregularidad de las placas terminales vertebrales (*flechas* en **B**). Una imagen sagital en T2 **(C),** una imagen sagital potenciada en T1 con saturación grasa poscontraste **(D),** y una imagen axial potenciada en T1 poscontraste **(E)** de la unión toracolumbar demuestran la pérdida de altura del espacio intervertebral T12-L1 con una prolongación de las placas terminales adyacentes en la imagen potenciada en T2 (*flechas* en **C**), con la correspondiente potenciación anormal en las mismas regiones (*flechas* en **D**), y una potenciación de las partes blandas adyacentes similar a una masa (*puntas de flecha* en **E**). Se aprecia un engrosamiento/elevación y aumento de la señal del ligamento longitudinal posterior (*puntas de flecha* en **D**). *(De Pollock AN, Henesch SM: Infections of the spine and spinal cord. En Cooley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *12.ª ed., Filadefia, 2013, WB Saunders, fig. 44-6, pág. 465.)*

TRATAMIENTO

Una vez que el diagnóstico se sospecha clínicamente, el tratamiento incluye las medidas sintomáticas y la administración de antibióticos antiestafilocócicos empíricos. Deben obtenerse hemocultivos **antes** de la administración de los antibióticos. Puede ser necesario modificar los antibióticos si los hemocultivos son positivos. Las medidas sintomáticas incluyen reposo y analgésicos, y también puede considerarse la colocación de una ortesis vertebral. El curso típico de antibióticos es 4-6 semanas; se puede pasar de la vía intravenosa al tratamiento oral después de varios días de mejoría del curso clínico. Se suele reservar la biopsia con aguja del espacio discal guiada por TC para los pacientes que no responden a los antibióticos empíricos. Rara vez se requiere tratamiento quirúrgico, y las indicaciones incluyen establecer el diagnóstico en pacientes que no responden a los antibióticos empíricos, y en aquellos en los que se identifica un absceso y/o afectación neurológica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

679.8 Hernia discal/deslizamiento de la lámina apofisaria del cuerpo vertebral

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

La hernia del disco intervertebral es el resultado de una rotura en la capa externa del disco vertebral, llamada *anillo fibroso*, que entonces permite la protrusión del *núcleo pulposo* interno. A veces, puede romperse un fragmento libre del disco y comprimir las raíces nerviosas o la médula espinal. También se puede observar un abultamiento del anillo sin rotura, lo que resulta en dolor de espalda y en ocasiones síntomas radiculares. Los síntomas se producen por compresión mecánica directa y/o una respuesta inflamatoria local.

El deslizamiento de la lámina apofisaria vertebral, también llamado fractura del anillo apofisario posterior, está producido por un traumatismo y sólo se encuentra en el esqueleto inmaduro. Un pequeño fragmento de material óseo u osteocartilaginoso del ángulo posterior

booksmedicos.org

Bibliografía

Brown R, Hussain M, McHugh K, et al: Discitis in young children, *J Bone Joint Surg Br* 83:106-211, 2001.

Early S, Kay R, Tolo V: Childhood diskitis, *J Am Acad Orthop Surg* 11:413-420, 2003.

Fernandez M, Carroll CL, Baker CJ: Discitis and vertebral osteomyelitis in children: an 18-year review, *Pediatrics* 105:1299-1304, 2000.

Garron E, Veihweger E, Launay F, et al: Nontuberculous spondylodiscitis in children, *J Pediatr Orthop* 22:321-328, 2002.

Nussinovitch M, Sokolover N, Volovitz B, et al: Neurologic abnormalities in children presenting with diskitis, *Arch Pediatr Adolesc Med* 156:1052-1054, 2002.

Spencer SJ, Wilson NI: Childhood discitis in a regional children's hospital, *J Pediatr Orthop B* 21(3):264-268, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de la apófisis del cuerpo vertebral se avulsiona y puede causar una compresión mecánica directa de la médula espinal y/o de las raíces nerviosas, de forma similar a una hernia de disco. Tanto la hernia de disco como la separación del anillo apofisario pueden causar dolor lumbar, síntomas radiculares (compresión o irritación de la raiz nerviosa), y/o compresión de la médula espinal.

ETIOLOGÍA

La etiología es desconocida, pero las actividades que predisponen a ambas condiciones incluyen levantar objetos pesados, actividades repetitivas de carga axial y, en ocasiones, lesiones traumáticas, como una caída. Aproximadamente el 30-60% de los pacientes con hernias discales sintomáticas tienen antecedentes de un traumatismo o de una lesión relacionada con el deporte. Otras asociaciones incluyen la degeneración preexistente del disco, las malformaciones congénitas y los factores genéticos o ambientales. También hay una posible asociación entre la degeneración del disco y el virus herpes, lo que añade la posibilidad de una etiología infecciosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la hernia de disco intervertebral o del deslizamiento de la apófisis vertebral en adolescentes son similares a los síntomas de la hernia de disco del adulto. El síntoma principal es el dolor lumbar, presente en casi el 90% de los pacientes. Más del 30% de los pacientes refieren síntomas radiculares o dolor irradiado de tipo ciático en las piernas. El dolor de espalda a menudo empeora al toser, con la maniobra de Valsalva, o con la sedestación. El dolor puede disminuir al estar de pie o con la extensión de la espalda. Es necesario indagar acerca de si existe pérdida de peso, fiebre u otros síntomas constitucionales para descartar una etiología infecciosa o neoplásica.

En la exploración, son frecuentes tanto el espasmo muscular paravertebral como la rigidez vertebral generalizada. Los pacientes pueden inclinarse hacia el lado no afectado para aumentar el tamaño del foramen neural afectado y, con ello, aliviar parcialmente los síntomas. Esto se traduce en una *escoliosis reactiva*, no en una verdadera curva vertebral, que mejora una vez que se resuelven los síntomas. Aunque en la mayoría de los pacientes no existen signos evidentes de compromiso neurológico, la prueba de elevación de la pierna extendida suele ser positiva, causando dolor radicular que desciende por la pierna afectada. El dolor también se ve agravado por la flexión de la columna.

Es fundamental realizar una evaluación neurológica completa, valorando la sensibilidad al tacto ligero, al pinchazo y a la propiocepción. Se debe comprobar la fuerza muscular y los reflejos. Es crítico evaluar el entumecimiento perineal, o *anestesia en silla de montar*. Este hallazgo, junto con cambios en la función intestinal o vesical, que también es esencial preguntar específicamente en la anamnesis, es indicativo de un síndrome de cauda equina, una emergencia quirúrgica en la que se comprimen o se lesionan las raíces de los nervios del extremo caudal de la médula espinal.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Las radiografías muestran a menudo pérdida de la lordosis lumbar, que es el resultado de un espasmo muscular, y algunas veces una escoliosis lumbar leve. Otros hallazgos radiológicos incluyen cambios degenerativos y pérdida de altura del disco intervertebral. La RM es el mejor estudio de imagen para establecer el diagnóstico de una hernia de disco. La TC es especialmente útil para visualizar un fragmento parcialmente osificado asociado con una apófisis deslizada.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial es conservador en la gran mayoría de los pacientes –incluso si existen síntomas o hallazgos de radiculopatía–. El tratamiento se centra en el descanso, la modificación de la actividad, los antiinflamatorios no esteroideos y la fisioterapia. Una ortesis puede proporcionar alivio sintomático adicional. No se recomienda reposo absoluto en cama. Si los síntomas persisten después de aproximadamente 6 semanas de tratamiento se puede plantear al paciente una **infiltración epidural de corticoides;** las pruebas sugieren que se produce un alivio más rápido del dolor a corto plazo, pero ninguna diferencia en el resultado a largo plazo. Sin embargo, si los pacientes eligen someterse a una inyección epidural de corticoides, deben recibir solamente una, aunque la primera infiltración no proporcione ningún alivio. Es poco probable que las infiltraciones múltiples proporcionen un mayor alivio que una única infiltración, y exponen a los pacientes a riesgos adicionales de infección, fibrosis y lesión neural. Si un paciente experimenta un alivio sustancial con una infiltración epidural de esteroides, con recurrencia posterior de los síntomas, puede considerarse la posibilidad de una nueva infiltración después de realizar una exploración completa y descartar cualquier nueva patología.

Se debe considerar el tratamiento quirúrgico cuando las medidas conservadoras han fracasado o cuando existe o se está desarrollando un déficit neurológico grave como el síndrome de cola de caballo. Desafortunadamente, los niños y adolescentes responden de manera menos favorable que los adultos al tratamiento no quirúrgico, y un porcentaje significativo requerirá una intervención quirúrgica. Aunque los pacientes con hernia de disco pueden mejorar con la reducción de la respuesta inflamatoria local alrededor de la raíz del nervio, y también conforme el material discal reduce su volumen y se contrae debido a la pérdida de agua, lo que elimina la compresión mecánica, los pacientes con separaciones sintomáticas del anillo apofisario tienen un fragmento óseo que es el responsable de los síntomas, y en ellos es mucho menos probable que se produzca la mejoría espontánea.

La técnica quirúrgica implica la escisión de una pequeña zona de la lámina vertebral a través de un abordaje posterior, que se denomina **laminotomía,** lo que permite la exposición de los elementos neurales y del disco subyacente. Se eliminan los fragmentos sueltos. Un abombamiento discal también se puede abrir quirúrgicamente para descomprimir el área de compresión de los elementos neurales, aunque es desaconsejable realizar una discectomía completa. El abordaje quirúrgico es similar en el caso de una apófisis vertebral deslizada, en el que también deben ser eliminados los fragmentos de hueso y cartílago. Esto a menudo requiere una laminotomía bilateral para abordar completamente la lesión.

Los resultados iniciales son excelentes en la mayoría de los pacientes. Hasta un tercio de los pacientes pueden tener hernias recurrentes y dolor lumbar o dolor en las piernas con el seguimiento a largo plazo. Estas recurrencias se tratan inicialmente de forma conservadora. Cuando hay inestabilidad, por ejemplo una espondilolistesis, puede ser necesaria una artrodesis vertebral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

679.9 Tumores

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

El dolor de espalda puede ser el motivo de consulta más frecuente en niños que tienen un tumor que afecta a la columna vertebral o a la médula espinal. Otros síntomas asociados pueden incluir debilidad de las extremidades inferiores, escoliosis y pérdida de control de los esfínteres. La mayoría de los tumores son benignos (v. cap. 501), incluyendo osteoma osteoide, osteoblastoma, quiste óseo aneurismático y granuloma eosinófilo. Los tumores malignos que afectan a la columna vertebral pueden ser óseos, como el osteosarcoma o el sarcoma de Ewing. Pueden afectar a la médula espinal y a los nervios simpáticos o parasimpáticos, en el caso de ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma o neuroblastoma. Los tumores de otras localizaciones primarias también pueden metastatizar a la columna vertebral.

Además de las radiografías simples de alta calidad, otras técnicas de imagen útiles incluyen la gammagrafía ósea, que ayuda a la localización y la identificación de otras lesiones; la RM, que es útil para identificar la extensión a partes blandas y la compresión neurológica; y la TC, que ofrece un excelente detalle óseo.

Por lo general se requiere una biopsia para establecer el diagnóstico. El tratamiento de los tumores de la columna vertebral puede requerir un enfoque multidisciplinario. Estos casos idealmente deben ser manejados en centros con experiencia en la atención de pacientes con estas lesiones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Beales DJ, Smith AJ, O'Sullivan PB, et al: Low back pain and comorbidity clusters at 17 years of age: a cross-sectional examination of health-related quality of life and specific low back pain impacts, *J Adolesc Health* 50:509-516, 2012.

El Barzouhi A, Vleggeert-Lankamp CLAM, Lyclame áNijeholt GJ, et al: Magnetic resonance imaging in follow-up assessment of sciatica, *N Engl J Med* 368:999-1006, 2013.

Epidural corticosteroid injections for lumbar and cervical radiculopathy, *Med Lett Drugs Ther* 54:5-6, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 680

El cuello

680.1 Tortícolis

Patrick O'Toole y David A. Spiegel

La tortícolis, que significa literalmente *cuello torcido*, no es un diagnóstico, sino más bien una manifestación de diversas posibles enfermedades subyacentes (tabla 680-1).

TORTÍCOLIS MUSCULAR CONGÉNITA

Típicamente diagnosticada durante la infancia, la **tortícolis muscular congénita (TMC)** es la contractura del músculo esternocleidomastoideo, lo que ocasiona la inclinación de la cabeza y del cuello hacia el lado del músculo contraído, con rotación hacia el lado contralateral. En la mayoría de los casos (75%) afecta al músculo esternocleidomastoideo derecho, haciendo que la cara y la barbilla del paciente apunten hacia el lado izquierdo.

Se considera que la TMC es el resultado de una deformación intrauterina y es más común en los primeros embarazos y en aquellos con síndrome de compresión uterina o disminución del volumen de líquido amniótico. La TMC puede estar asociada a la presencia de una masa palpable (tejido fibroso) dentro de la sustancia del músculo esternocleidomastoideo en aproximadamente el 50% de los casos. La masa desaparece durante los primeros meses de vida y se sustituye por una banda fibrosa. La información obtenida a partir de biopsias musculares e imágenes de resonancia magnética ha llevado a la opinión de que una lesión muscular producida por compresión y/o estiramiento podría crear una zona de isquemia localizada dando lugar a fibrosis y posterior contractura: un síndrome compartimental intramuscular. En raras ocasiones la TMC puede estar causada por una aplasia muscular hereditaria. Los hallazgos asociados a la TMC incluyen plagiocefalia, asimetría facial y deformidades músculo-esqueléticas posicionales como metatarso aducto (15%) y pie calcáneo valgo. Se puede identificar una displasia de cadera en el 8-20% de los casos de TMC.

Aunque no se han establecido protocolos para el cribado en pacientes con una exploración normal de cadera, hasta el 15% de los pacientes con TMC tiene displasia del desarrollo de la cadera en la ecografía de cribado, algunos de los cuales requieren tratamiento. Debería considerarse la realización ya sea de una ecografía (a las 4 semanas de edad) o de una radiografía simple de las caderas (4-6 meses de edad).

Un programa de estiramiento muscular tiene éxito en más del 90% de los pacientes con TMC, especialmente cuando el tratamiento se inicia dentro de los tres primeros meses de vida. Aunque no se han establecido unas recomendaciones firmes para obtener imágenes de la columna cervical, puede considerarse la posibilidad de realizar radiografías anteroposterior y lateral de la columna cervical, cuando están ausentes las características clínicas típicas asociadas a la TMC o si la deformidad no responde al tratamiento, dado que la tortícolis en los lactantes puede ser el resultado de anomalías congénitas vertebrales. Se considera la liberación quirúrgica del esternocleidomastoideo en pacientes con deformidad persistente que no responde al tratamiento conservador. El músculo puede ser liberado en su inserción en la clavícula (desinserción unipolar) o se puede liberar tanto su origen como su inserción (desinserción bipolar). No hay acuerdo sobre el momento más adecuado para la liberación quirúrgica, pero el tratamiento quirúrgico normalmente se retrasa hasta después de los 18 meses de edad, y algunos autores incluso sugieren esperar hasta que el niño se acerque a la edad escolar. Aunque el arco de movilidad puede mejorar después de la liberación quirúrgica incluso durante la adolescencia, la remodelación de la asimetría facial y la plagiocefalia puede ser menos predecible en pacientes después de la lactancia. El tratamiento quirúrgico restablece una función adecuada y una estética aceptable en más del 90% de los pacientes. Sin embargo, con el diagnóstico precoz y el tratamiento médico, la cirugía sólo debería ser necesaria en una minoría de casos.

Tabla 680-1 Diagnóstico diferencial de la tortícolis

CONGÉNITA
Tortícolis muscular
Deformación posicional
Anomalías vertebrales (fallo de la segmentación, de la formación o de ambas)
Fusión atlantooccipital unilateral
Síndrome de Klippel-Feil
Ausencia unilateral del esternocleidomastoideo
Pterigión Colli
TRAUMATISMO
Lesión muscular (músculos cervicales)
Subluxación atlantooccipital
Subluxación atlantoaxial
Subluxación C2-C3
Subluxación rotatoria
Fracturas (C1, otras)
INFLAMACIÓN
Linfadenitis cervical
Absceso retrofaríngeo
Osteomielitis vertebral o discitis cervical
Artritis idiopática juvenil
Síndrome de Grisel (subluxación rotatoria no traumática de la articulación atlantoaxial causada por inflamación)
Neumonía del lóbulo superior
NEUROLÓGICA
Alteraciones visuales (nistagmo, paresia del oblicuo superior o del recto lateral)
Reacciones farmacológicas con distonia oculógira (fenotiazinas, haloperidol, metoclopramida)
Tumor medular cervical
Tumor de fosa posterior
Neurinoma del acústico
Siringomielia
Enfermedad de Wilson
Distonía muscular deformante
OTRAS
Calcificación aguda del disco cervical
Síndrome de Sandifer (reflujo gastroesofágico, hernia de hiato)
Tortícolis paroxística benigna
Tumores óseos (granuloma eosinofílico, osteoma osteoide)
Tumor de partes blandas
Psicógena

OTRAS CAUSAS DE TORTÍCOLIS

La evaluación de la tortícolis es más compleja cuando los hallazgos típicos asociados a la TMC están ausentes, no se observa la respuesta clínica habitual, o cuando la tortícolis se presenta a una edad más tardía. Además de una historia y un examen físico detallados, puede ser útil consultar con un oftalmólogo y/o un neurólogo. Se deben realizar radiografías simples y, en algunos casos, puede ser necesario obtener una resonancia magnética del cerebro y de la columna cervical.

El diagnóstico diferencial es amplio (v. tabla 680-1). La **tortícolis neurogénica** es poco común y se produce como resultado de tumores de la fosa posterior o del tronco cerebral, siringomielia (v. cap. 606.3), y malformación de Arnold-Chiari (v. cap. 591.11). Además de la exploración neurológica, para establecer el diagnóstico es necesaria una resonancia magnética de la columna vertebral y del cerebro. La **tortícolis paroxística del lactante** también es poco común y puede ser el resultado de una disfunción vestibular. Los episodios pueden durar de minutos a días, y la deformidad puede alternar de lado. La condición es autolimitada, y no se requiere un tratamiento específico aparte de descartar otras causas tratables.

La tortícolis también puede verse asociada a discitis u osteomielitis vertebral, artritis idiopática juvenil, calcificación de disco cervical, problemas visuales como nistagmo congénito o paresia de los músculos oblicuo superior o recto lateral, tumores óseos benignos o malignos, y en pacientes con parálisis cerebral y reflujo gastroesofágico crónico (síndrome de Sandifer).

El **desplazamiento rotatorio atlantoaxial** representa un espectro de deformidades rotatorias que van desde la subluxación hasta la luxación

booksmedicos.org

franca entre el atlas (C1) y el axis (C2), y se puede describir mejor como una rigidez patológica en el arco de movilidad articular. En algunos casos hay una mala alineación fija entre C1 y C2 (fijación rotatoria atlantoaxial) que se traduce en una pérdida del 50% de rotación cervical. La mala alineación es a menudo reductible al principio, pero puede llegar a ser irreductible y fija después de semanas o meses. Como tal, el diagnóstico y el tratamiento oportuno son esenciales. El desplazamiento rotatorio atlantoaxial puede ser diagnosticado después de la infección o inflamación de los tejidos de las vías respiratorias altas, del cuello y/o de la faringe **(síndrome de Grisel),** después de lesiones traumáticas (por lo general de menor importancia), y como una complicación de procedimientos quirúrgicos en la orofaringe, oído, o nariz. El diagnóstico se establece mediante una tomografía computarizada con rotación dinámica, en la que las imágenes axiales se obtienen a través de la columna cervical superior con la cabeza girada al máximo hacia la derecha y hacia la izquierda. Si el paciente es visto a los pocos días del inicio de los síntomas, se puede intentar la administración de analgésicos y el empleo de un collarín blando. Los pacientes con síntomas que persisten más de una semana a menudo son ingresados en el hospital para administrar analgésicos y relajantes musculares, y para aplicar durante un período tracción cervical. Si con esto no se consigue reducir el desplazamiento, se puede utilizar una tracción mediante halo. Si se puede reducir la articulación, los pacientes generalmente se inmovilizan durante al menos 6 semanas en un halo-chaleco. Los pacientes con una deformidad fija pueden requerir una fusión atlantoaxial posterior para estabilizar la articulación. La mayoría de los niños con síndrome de Grisel mejoran con el tratamiento de soporte (antiinflamatorios no esteroideos, relajantes musculares) y el tratamiento de la infección en cabeza y cuello.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

680.2 Síndrome de Klippel-Feil

Patrick O'Toole y David A. Spiegel

El síndrome de Klippel-Feil (SKF) incluye la tríada clásica de implantación baja de la línea posterior del pelo, cuello corto y disminución del arco de movilidad cervical. Estos hallazgos clínicos están presentes en menos del 50% de los pacientes con SKF. Los pacientes tienen una fusión congénita (fallo de la segmentación) de uno o más segmentos de movimiento cervicales en la unión craneocervical o en la columna vertebral subaxial y, a menudo, se asocian anomalías congénitas de la columna cervical y de otros sistemas orgánicos (fig. 680-1). Los problemas clínicos son más comunes en los adultos e incluyen dolor y/o síntomas neurológicos producidos por inestabilidad y/o estenosis vertebral. La incidencia se ha estimado en 1: 40.000-42.000 nacimientos; no se diagnostican todos los pacientes con esta entidad.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Se cree que la etiología es esporádica cuando el SKF aparece de manera aislada, pero se han propuesto varios genes candidatos en pacientes con anomalías asociadas. Los hallazgos cervicales asociados incluyen sinostosis occipitocervical, anomalías de la odontoides y la impresión basilar (migración proximal de la vértebra C2). Otras asociaciones incluyen la **deformidad de Sprengel** (elevación congénita de la escápula), escoliosis congénita, anomalías genitourinarias (25-35%), sordera neurosensorial (5%), y cardiopatía congénita (10,5%). Las anomalías renales incluyen duplicidad del sistema colector, aplasia renal y riñón en herradura. Las anomalías de la columna cervical que se observan en pacientes con SKF también pueden encontrarse en el síndrome de Goldenhar, en el síndrome de Mohr, en la asociación VACTERL (defectos vertebrales, ano imperforado, cardiopatía congénita, fístula traqueoesofágica, defectos renales y de las extremidades) y en el síndrome alcohólico fetal.

Tradicionalmente, la clasificación del SKF se ha basado en la distribución anatómica de las fusiones cervicales y en la cinemática de la columna cervical en flexión y extensión. Conforme se dispone de más información sobre la genética de esta enfermedad, el sistema de clasificación ha incorporado estos hallazgos. KF 1 implica una fusión en C1 con o sin un nivel de fusión más caudal (autosómica recesiva) y se asocia con anomalías graves. KF 2 consiste en una fusión de C2 y C3 con o sin una fusión más caudal (autosómica dominante con penetrancia del 100%). KF 3 es una fusión aislada caudal a C3 (autosómica dominante o recesiva). KF 4 (dominante ligada al cromosoma X) es sinónimo de **síndrome Wildervanck,** que consiste en sinostosis cervical congénita asociada a sordera y la **anomalía Duane** (un tipo raro de estrabismo congénito).

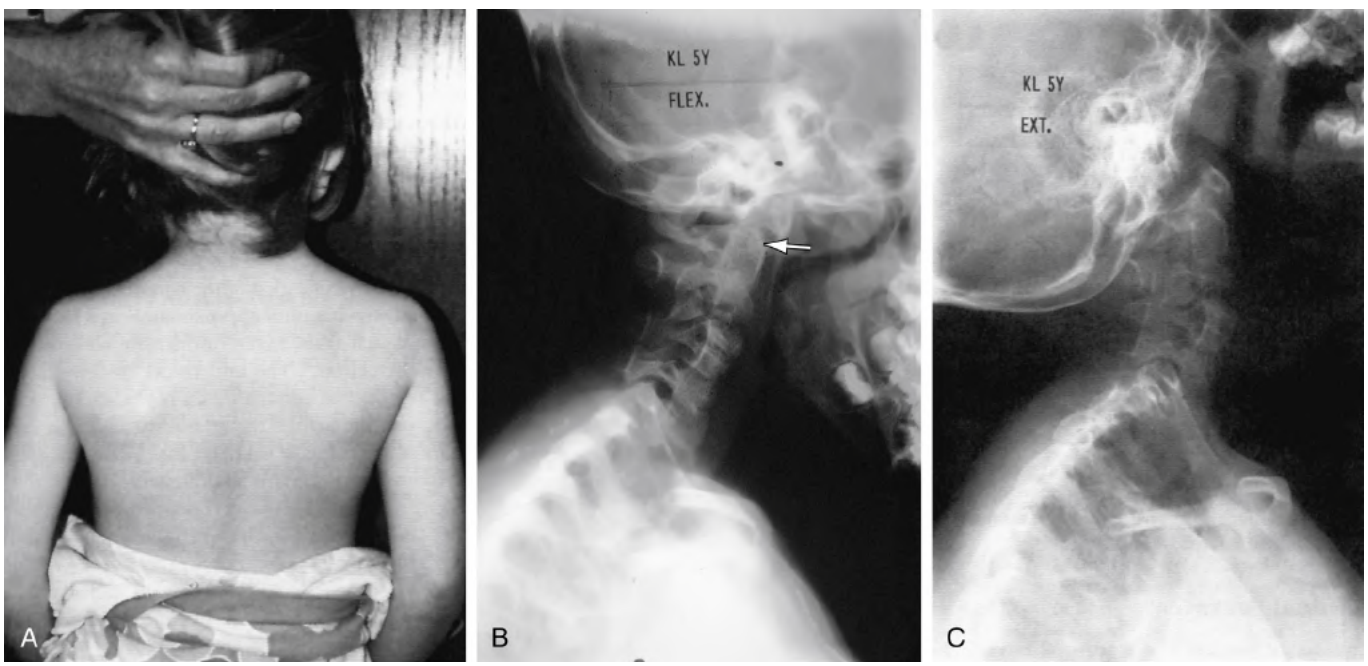

Figura 680-1 Aspecto clínico de una niña de 5 años con síndrome de Klippel-Feil. **A,** Se observa cuello corto y nacimiento bajo de la línea del pelo. **B** y **C,** Las radiografías de la columna cervical (**B,** flexión; **C,** extensión) muestran la fusión congénita y signos de inestabilidad vertebral *(flecha). (De Drummond DS: Pediatric cervical instability. En Weisel SE, Boden SD, Wisnecki RI, editores:* Seminars in spine surgery, *Filadelfia, 1996, WB Saunders, págs. 292-309.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Adams SB Jr, Flynn JM, Hosalkar HS: Torticollis in an infant caused by hereditary muscle aplasia, *Am J Orthop* 32:556-558, 2003.

Cheng JC, Tang SP, Chen TM, et al: The clinical presentation and outcome of treatment of congenital muscular torticollis in infants—a study of 1086 cases, *J Pediatr Surg* 35:1091-1096, 2000.

Cheng JC, Wong MW, Tang SP, et al: Clinical determinants of the outcome of manual stretching in the treatment of congenital muscular torticollis in infants: A prospective study of eight hundred and twenty-one cases, *J Bone Joint Surg Am* 83:679-687, 2001.

Collins A, Jankovic J: Botulinum toxin injection for congenital muscular torticollis presenting in children and adults, *Neurology* 67:1083-1085, 2006.

Gupta AK, Roy DR, Conlon ES: Torticollis secondary to posterior fossa tumors, *J Pediatr Orthop* 16:505-507, 1996.

Hosalkar HS, Gill IS, Gujar P, et al: Familial torticollis with polydactyly: manifestation in three generations, *Am J Orthop* 30:656-658, 2001.

Kim SN, Shin YB, Kim W, et al: Screening for the coexistence of congenital muscular torticollis and developmental dysplasia of hip, *Ann Rehabil Med* 35:485-490, 2011.

Klippel M, Feil A: The classic: A case of absence of cervical vertebrae with the thoracic cage rising to the base of the cranium (cervical thoracic cage), *Clin Orthop Relat Res* 109:3-8, 1975.

Mezue WC, Taha ZM, Bashir EM: Fever and acquired torticollis in hospitalized children, *J Laryngol Otol* 116:280-284, 2002.

Osiro S, Tiwari KJ, Matusz P, et al: Grisel's syndrome: a comprehensive review with focus on pathogenesis, natural history, and current treatment options, *Childs Nerv Syst* 28:821-825, 2012.

Park HK, Kang EY, Lee SH, et al: The utility of ultrasonography for the diagnosis of developmental dysplasia of hip joint in congenital muscular torticollis, *Ann Rehabil Med* 37:26-32, 2013.

Snyder EM, Coley BD: Limited value of plain radiographs in infant torticollis, *Pediatrics* 118:e1779-e1784, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El SKF está presente al nacer, pero no suele ser clínicamente evidente hasta la segunda o tercera décadas, cuando los pacientes consultan por dolor, pérdida de movilidad, y/o síntomas neurológicos. Teniendo en cuenta que las mismas tensiones fisiológicas se aplican a un número más reducido de segmentos vertebrales móviles, los pacientes presentan riesgo de desarrollar hipermovilidad y, a menudo, inestabilidad, especialmente en los segmentos de movimiento adyacentes a las vértebras fusionadas. Los síntomas de presentación pueden ser debilidad o torpeza. Es esencial realizar una anamnesis completa, que incluya los antecedentes familiares y neonatales, y una exploración por sistemas detallada.

EXPLORACIÓN

Se requiere un examen musculoesquelético y neurológico minucioso, teniendo en cuenta la asociación a anomalías en los sistemas musculoesquelético y visceral. La escoliosis está presente en más del 50% de los pacientes con SKF, y también pueden identificarse anomalías congénitas en otras regiones de la columna vertebral. El examen neurológico se centra en la identificación de signos de radiculopatía o mielopatía. La compresión de la médula espinal (mielopatía) puede ser consecuencia de la estenosis o de la inestabilidad, y puede dar lugar a síntomas y signos de la motoneurona superior como hiperreflexia, signo de Babinski, y clonus sostenido, considerándose patológico cuando se producen más de 3 contracciones. La compresión de la raíz nerviosa (radiculopatía) puede deberse a estenosis y se identifica, respectivamente, por debilidad o disminución de la sensibilidad en los músculos o dermatomas inervados por una raíz nerviosa en particular.

INVESTIGACIÓN RADIOLÓGICA

La evaluación radiológica inicial debe incluir proyecciones anteroposterior, lateral y oblicua de la columna cervical. El hallazgo característico es una fusión congénita de dos o más vértebras (fallo de segmentación); sin embargo, pueden estar afectadas varias vértebras. Debido a que pueden existir anomalías congénitas en más de una región de la columna vertebral, de forma rutinaria deben obtenerse radiografías de la columna torácica y lumbosacra. Las proyecciones laterales de la columna cervical en flexión y en extensión pueden ayudar a identificar los segmentos con excesiva movilidad. Una vez establecido el diagnóstico se debe remitir al paciente a un cirujano ortopédico. En estos pacientes debe realizarse una TC y una RM de la columna para caracterizar con precisión las anomalías óseas y también para identificar cualquier patología neurológica coexistente. De forma rutinaria se realiza una ecografía renal, pudiendo estar indicadas pruebas adicionales.

TRATAMIENTO

Los 3 patrones comúnmente asociados a inestabilidad incluyen: 1) la fusión C2-C3 con sinostosis occipitocervical, 2) la fusión extensa a través de múltiples niveles con una unión occipitocervical anormal, y 3) la fusión de dos segmentos separados por un espacio articular móvil. Con frecuencia se puede controlar el dolor mediante restricción de la actividad, inmovilización intermitente, u otras modalidades no quirúrgicas. Los pacientes con síntomas crónicos y/o con inestabilidad con síntomas y/o signos neurológicos positivos, o que se perciben con un mayor riesgo de deterioro neurológico, son candidatos a tratamiento quirúrgico. Las opciones quirúrgicas incluyen la descompresión de una raíz(s) nerviosa o de la médula espinal, y/o la artrodesis como tratamiento de la inestabilidad vertebral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

680.3 Anomalías cervicales e inestabilidades

Patrick O'Toole y David A. Spiegel

Pueden aparecer una o más anomalías de la unión craneovertebral y/o de la columna cervical inferior de forma aislada o en asociación a otras condiciones, incluyendo síndromes genéticos, displasias esqueléticas, trastornos del tejido conectivo y trastornos metabólicos. Estas anomalías pueden ser congénitas, como resultado de una mutación en los genes homeobox, o del desarrollo. Aunque la mayoría de anomalías permanecen asintomáticas y no son diagnosticadas, un subconjunto situará al paciente en riesgo de lesión neurológica como resultado de la inestabilidad o de la estenosis del canal vertebral. Las causas de inestabilidad de la columna cervical que se hallan con más frecuencia en los niños pueden ser categorizadas etiológicamente (tabla 680-2). En los pacientes con condiciones en las que se sabe que existen alteraciones que afectan a la columna cervical se debe realizar una evaluación completa, incluyendo anamnesis, exploración y un examen radiológico inicial.

Tabla 680-2 Causas de inestabilidad cervical pediátrica

CAUSAS	SUBTIPOS
Congénitas	Defectos cráneo-occipitales (vértebra occipital, impresión basilar, displasias occipitales, hipoplasia del cóndilo, occipitalización del atlas) Defectos atlantoaxiales (aplasia del arco del atlas, aplasia de la apófisis odontoides) Anomalías subaxiales (fallo de la segmentación y/o de la fusión, espina bífida, espondilolistesis) Trastornos sindrómicos (p. ej., síndrome de Down, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de deleción 22q11.2, síndrome de Larsen, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos)
Adquiridas	Traumatismos Infección (piógena/granulomatosa) Tumores (incluyendo neurofibromatosis) Condiciones inflamatorias (p. ej., artritis idiopática juvenil) Osteocondrodisplasias (p. ej., acondroplasia, displasia diastrófica, displasia metatrópica, displasia espondiloepifisaria) Enfermedades por depósito (p. ej., mucopolisacaridosis) Trastornos metabólicos (raquitismo) Varios (incluyendo la osteogénesis imperfecta, posquirúrgica)

Los pacientes pueden referir dolor cervical y/o síntomas neurológicos. Los síntomas radiculares incluyen dolor, debilidad y entumecimiento en la distribución de una raíz nerviosa; los síntomas mielopáticos pueden incluir debilidad generalizada, trastornos de la marcha, aumento de la fatiga con la deambulación, torpeza de las extremidades superiores, y alteraciones en la función intestinal o de la vejiga. Los hallazgos físicos pueden incluir una restricción de la movilidad cervical, dolor y/o espasmos cervicales, y alteraciones neurológicas.

La columna cervical superior tiene flexión y extensión limitadas. Aproximadamente el 50% de la rotación cervical se produce en la articulación atlantoaxial (C1-C2). Los principales restrictores de la movilidad de la columna cervical superior son las partes blandas (ligamentos y cápsulas articulares) en lugar de los elementos óseos, y el movimiento excesivo o la inestabilidad pueden poner en riesgo al tejido nervioso y causar lesiones por compresión del tronco encefálico o de la médula espinal. Las anomalías en la unión craneovertebral incluyen la fusión congénita del occipital a C1 (occipitalización del atlas), impresión e invaginación basilar (migración proximal de la vértebra C2 como resultado de la disminución de la resistencia ósea o con huesos de resistencia normal, respectivamente), y vértebras accesorias. La aplasia o hipoplasia del atlas o del axis puede dar lugar a la inestabilidad atlantoaxial.

OS ODONTOIDEUM

El *os odontoideum* es la anomalía más común de la odontoides (diente) y radiográficamente aparece como un osículo de forma ovalada, bien corticalizado que se sitúa en posición cefálica al cuerpo del axis. Hay una discontinuidad en la porción media del diente, y la porción superior del diente se desplaza junto con el arco de C1, estrechando el espacio disponible para la médula espinal y colocando a la médula espinal en riesgo de lesión. El cuerpo del diente tiene un origen mesenquimal y se origina de la primera vértebra cervical, con posterioridad se separa y se fusiona a la vértebra C2. Está formado por 2 centros de osificación separados, uno a cada lado de la línea media, que se fusionan y son visibles al nacimiento. Se han propuesto tres etiologías: (1) que el *os odontoideum* representa una falta de unión de una fractura de la apófisis odontoides; (2) que el *os odontoideum* representa una lesión de la placa

booksmedicos.org

Bibliografía

Clarke RA, Catalan G, Diwan AD, et al: Heterogeneity in Klippel-Feil syndrome: a new classification, *Pediatr Radiol* 28:967-974, 1998.

Hensinger RN, Lang JE, MacEwen GD: Klippel-Feil syndrome: a constellation of associated anomalies, *J Bone Joint Surg Am* 56:1246-1253, 1974.

Klippel M, Feil A: The classic: a case of absence of cervical vertebrae with the thoracic cage rising to the base of the cranium (cervical thoracic cage), *Clin Orthop Relat Res* 109:3-8, 1975.

Pizzutillo PD, Woods M, Nicholson L, et al: Risk factors in Klippel-Feil syndrome, *Spine (Phila Pa 1976)* 19:2110-2116, 1994.

Thomsen MN, Schneider U, Weber M, et al: Scoliosis and congenital anomalies associated with Klippel-Feil syndrome types I-III, *Spine (Phila Pa 1976)* 22(4):396-401, 1997.

Tracy MR, Dormans JP, Kusumi K: Klippel-Feil syndrome: clinical features and current understanding of etiology, *Clin Orthop Relat Res* 424:183-190, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de crecimiento que se produce en el primero año de vida; y (3) que el *os odontoideum* representa una malformación congénita del propio diente. La etiología más aceptada es que se produce una fractura del diente y posteriormente se desarrolla una seudoartrosis.

Los síntomas y los hallazgos físicos varían con la localización de la compresión o del atrapamiento. En una gran serie, la edad promedio de presentación fue de 18,9 años. El síntoma de presentación más frecuente fue el dolor cervical seguido de parestesias de las extremidades superiores e inferiores, mientras que la tortícolis, la rigidez de cuello, las alteraciones de la marcha y la cefalea eran síntomas poco comunes en la presentación. El examen neurológico puede revelar una combinación de signos de neurona motora superior e inferior. Algunos pacientes son totalmente asintomáticos y la anomalía se descubre de forma casual en una radiografía lateral de la columna cervical.

La evaluación radiológica comienza con las proyecciones anteroposterior, lateral y con boca abierta (proyección de odontoides), que pueden ser complementadas con radiografías laterales en flexión y extensión. La TC permite ver mejor los detalles óseos y es útil para definir la anomalía. La RM, que incluya imágenes dinámicas en flexión y extensión, es mejor para evaluar el impacto neurológico. El tratamiento sintomático puede ser útil; sin embargo, los pacientes con inestabilidad cervical y/o compresión neurológica requieren descompresión quirúrgica con o sin estabilización.

SÍNDROME DE DOWN

La hiperlaxitud ligamentosa es un rasgo característico del síndrome de Down y puede ocasionar hipermovilidad o inestabilidad en las articulaciones atlantooccipital o atlantoaxial en el 10-30% de los pacientes (v. cap. 81). Estos pacientes también pueden tener anomalías congénitas o del desarrollo de la columna cervical como occipitalización del atlas, hipoplasia del arco del atlas, invaginación basilar, y *os odontoideum*.

A pesar de que la historia natural de este espectro de alteraciones sigue siendo desconocida, un subgrupo de pacientes puede desarrollar o estar en riesgo significativo de desarrollar disfunción neurológica. El diagnóstico clínico de la disfunción neurológica puede ser difícil, y los hallazgos sutiles, como la disminución de la tolerancia al ejercicio y las alteraciones de la marcha, incluida una mayor tendencia a tropezar o caer, pueden ser los primeros signos de mielopatía. Además de la exploración neurológica, centrada en la presencia de signos de las vías largas, son necesarias pruebas de imagen (radiografías simples, RM) para evaluar a los pacientes con sospecha de afectación neurológica.

Todos los pacientes requieren el cribado mediante anamnesis y exploración (a intervalos regulares), y al menos una serie de radiografías de la columna vertebral cervical, incluyendo una proyección lateral en flexión y extensión. Las radiografías simples son la prueba de imagen inicial utilizada para evaluar la hipermovilidad o la inestabilidad. La distancia atlanto-dental (DAD) se utiliza para evaluar la relación entre C1 y C2 (articulación atlantoaxial) y se mide como el espacio existente entre la odontoides y el arco anterior de C1 (DAD) en las radiografías laterales en posición neutra, en flexión y en extensión (fig. 680-2). Aunque la DAD debe ser de 3 mm o menos en la población sin síndrome de Down, una DAD normal en los niños con síndrome de Down es <4,5 mm. Se diagnostica hipermovilidad cuando existe una DAD entre 4,5 y 10 mm, mientras que una DAD >10 mm representa inestabilidad y conlleva un riesgo significativo de lesión neurológica. En pacientes con inestabilidad radiológica está indicada la RM para detectar afectación neurológica. Las recomendaciones para la vigilancia de la columna cervical en los niños con síndrome de Down siguen siendo variadas. Se deben realizar evaluaciones clínicas rutinarias que incluyan una exploración neurológica; las indicaciones para la repetición de los estudios de imagen en ausencia de síntomas o hallazgos clínicos no se han definido. La vigilancia ayuda a definir el nivel más adecuado de actividad física y permite identificar el pequeño subgrupo de pacientes con hiperlaxitud o inestabilidad progresivas. Aunque las recomendaciones específicas varían entre los diferentes Estados, exigen exámenes clínicos y radiológicos antes de participar en las Olimpiadas Especiales. Los pacientes con radiografías normales sin síntomas neurológicos pueden ser autorizados a participar por completo en la actividad. En aquellos con hipermovilidad se deben restringir los deportes de contacto y otras actividades de alto riesgo que aumentan el riesgo de traumatismos en la columna cervical. Los pacientes con inestabilidad C1-C2 con o sin hallazgos neurológicos son candidatos para una artrodesis atlantoaxial. Los riesgos de una complicación mayor en las artrodesis cervicales posteriores en esta población son extremadamente altos e incluyen muerte, deterioro neurológico y seudoartrosis con o sin la reabsorción del injerto.

Aunque en más del 50% de los niños con síndrome de Down existe hipermovilidad de la articulación atlantooccipital, la mayoría de los pacientes no desarrollan inestabilidad o síntomas neurológicos. Las relaciones en esta articulación son difíciles de medir con fiabilidad en las radiografías simples y se requiere una resonancia magnética en flexión y en extensión para evaluar cualquier hallazgo radiológico cuestionable, sobre todo en presencia de síntomas. La afectación de la columna vertebral subaxial es menos común y por lo general se encuentra en la población adulta de pacientes con síndrome de Down, en los que las alteraciones y/o la inestabilidad degenerativas pueden ocasionar dolor, radiculopatía y/o mielopatía.

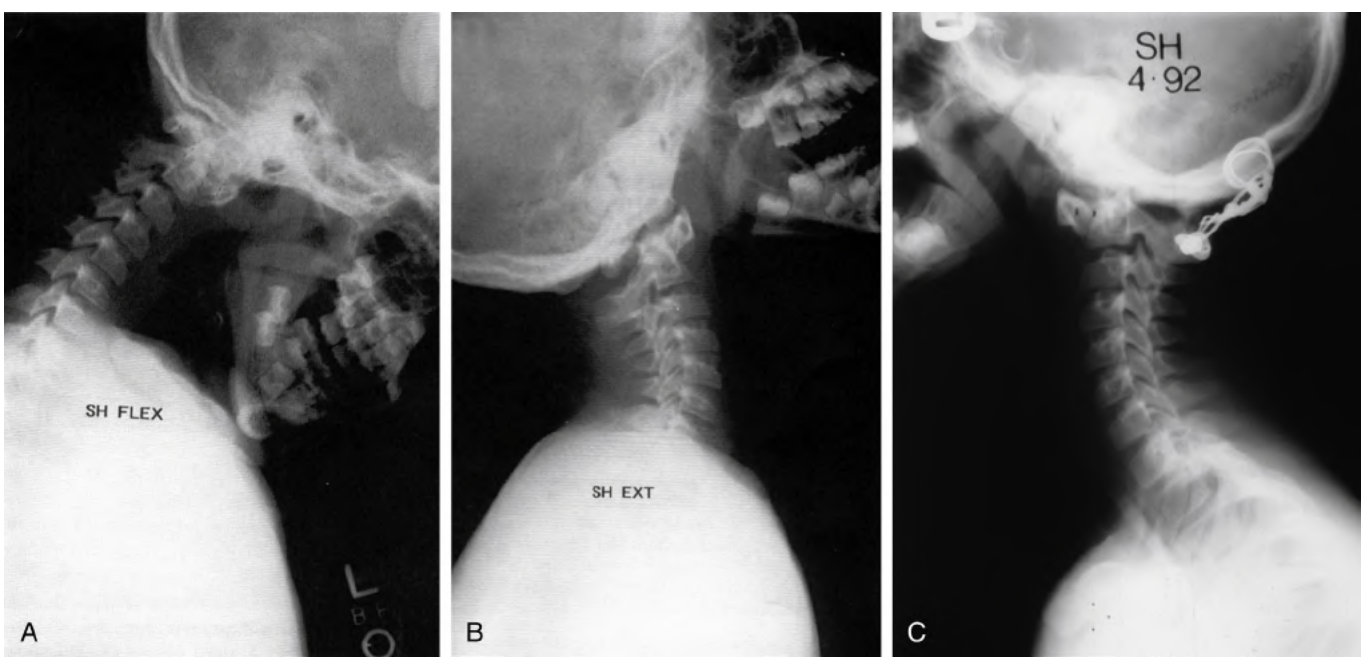

Figura 680-2 Radiografías en flexión **(A)** y extensión **(B)** de un caso de síndrome de Down que muestran hipermovilidad atlantooccipital y subluxación. **C,** La inestabilidad y los síntomas se aliviaron con una artrodesis occipitoaxial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 680-3 Radiografías de la columna cervical en un niño con síndrome de deleción 22q11.2 que muestra signos de platibasia, e inestabilidad occipitocervical y atlantoaxial. **A,** Radiografía lateral neutra. **B,** Flexión. **C,** Extensión. *(De Drummond DS: Pediatric cervical instability. En Weisel SE, Boden SD, Wisnecki RI, editores:* Seminars in spine surgery, *Filadelfia, 1996, WB Saunders, págs. 292-309.)*

SÍNDROME DE DELECIÓN 22q11.2

La anomalía cromosómica consistente en la deleción 22q11.2 es un síndrome genético frecuente, con una prevalencia global de 1 de cada 5.950 nacimientos, y abarca un amplio espectro de anomalías. Hay rasgos faciales característicos, paladar hendido y anomalías cardíacas. Las anomalías de la columna cervical son también características fenotípicas comunes de este síndrome.

En todos los pacientes se observa al menos una variante del desarrollo del occipital o de la columna cervical. Las variantes observadas en el occipital incluyen la platibasia (aplanamiento anormal de la base del cráneo) y la impresión basilar. Las variantes en la anatomía de C1 incluyen forma dismórfica, apertura del arco posterior y occipitalización; las variaciones en el axis incluyen diente dismórfico y la deformidad denominada «C2 *swoosh*» (inclinación en dirección craneal de la lámina y la espinosa de C2). En estos pacientes se observan diversas fusiones vertebrales cervicales, siendo la más común a nivel de C2-C3. En más de la mitad de estos pacientes se aprecia mayor movilidad segmentaria en la columna cervical, y en más de un tercio de los pacientes la movilidad está aumentada en más de un nivel. Debido a la frecuente aparición de variantes de la columna cervical superior en el síndrome de deleción 22q11.2 (fig. 680-3), se recomienda la realización de pruebas de imagen avanzadas de la columna cervical superior y un seguimiento regular para aclarar el curso clínico de estos pacientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **681**

Miembro superior

Robert B. Carrigan

HOMBRO

La articulación del hombro es una articulación esférica (enartrosis). Aunque similar a la de la cadera, el hombro tiene un arco de movilidad mucho mayor porque la cabeza humeral es mucho mayor en relación con la glena, así como a la presencia de la movilidad escapulotorácica adicional. El hombro coloca a la mano en la superficie de una esfera teórica en el espacio, cuyo centro se encontraría en la articulación glenohumeral.

Parálisis braquial obstétrica

Véase también el capítulo 99.7.

Se pueden producir lesiones del plexo braquial antes o durante el parto, habitualmente como resultado de un mecanismo de tracción y a menudo asociadas a macrosomía fetal y distocia de hombros. La incidencia es de 1-3 por cada 1.000 recién nacidos vivos. La gravedad de la lesión puede oscilar entre neuroapraxia y la ruptura completa del nervio o avulsión de las raíces nerviosas de la médula espinal. Es más frecuente la afectación de las raíces superiores (C5 y C6) del plexo braquial que una parálisis completa del plexo braquial (C5-T1). La afectación aislada del plexo inferior (C8 y D1) es muy rara. El aspecto clínico de la parálisis obstétrica del plexo braquial C5-C6 (parálisis de Erb-Duchenne) es la posición de «propina del camarero». El brazo se mantiene en posición de aducción y rotación interna del hombro, extensión del codo y flexión de la muñeca.

Tratamiento

La terapia física debe ser instaurada rápidamente tras la lesión del plexo braquial para mantener un arco de movilidad pasivo e incentivar el uso del brazo. La ausencia de signos de recuperación del bíceps para el 3.er mes de vida, o la presencia de signos persistentes de paresia en el 5º mes de vida, deben hacer sospechar una lesión nerviosa más severa. La RM y las pruebas de electrodiagnóstico no son siempre fiables para el diagnóstico de la lesión nerviosa en este contexto, por lo que está indicada la exploración quirúrgica y el injerto del plexo braquial.

Después de la recuperación neurológica completa o incompleta puede producirse una displasia y luxación del hombro (análogas a la displasia del desarrollo de la cadera). Esto ocurre como resultado de desequilibrios musculares en el hombro. En la parálisis de Erb típica el niño puede tener una contractura persistente en rotación interna del hombro, como consecuencia del desequilibrio producido por la debilidad de los abductores y de los rotadores externos y de la fortaleza de los aductores y de los rotadores internos. Los lactantes y niños mayores pueden necesitar una reducción artroscópica o una reducción abierta de las contracturas del hombro. Los niños mayores con paresia residual en abducción y rotación externa son buenos candidatos a transposiciones musculares. Las osteotomías se reservan para niños con articulaciones gravemente deformadas y déficit funcional por la contractura en rotación interna persistente del hombro (fig. 681-1).

Deformidad de Sprengel

La deformidad de Sprengel, o elevación congénita de la escápula, es una alteración del desarrollo que incluye una escápula alta y una movilidad escapulotorácica limitada. La escápula se origina en la embriogénesis precoz a un nivel posterior a la 4.ª vértebra cervical, pero desciende durante el desarrollo hasta debajo de la 7.ª vértebra cervical. El descenso incompleto, unilateral o bilateral, da lugar a la deformidad de Sprengel. Su gravedad depende de la ubicación de la escápula y las anomalías asociadas. En los casos leves, la escápula simplemente está rotada, con una prominencia palpable o visible que corresponde al ángulo superomedial de la escápula en la región del músculo trapecio. La funcionalidad generalmente es adecuada. En los casos moderados, la ubicación de la escápula es más alta en el cuello y está unida a la columna por medio de un ligamento escapulovertebral anormal o, incluso, por una formación ósea. La movilidad del hombro, sobre todo la abducción, está limitada.

booksmedicos.org

Bibliografía

Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al: A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population, *Pediatrics* 112(1 Pt1):101-107, 2003.

Copley LA, Dormans JP: Cervical spine disorders in infants and children, *J Am Acad Orthop Surg* 6:204-214, 1998.

Dai L, Yuan W, Ni B, et al: Os odontoideum: etiology, diagnosis and management, *Surg Neurol* 53:106-109, 2000.

Drummond DS, Hosalkar HS: Treatment of cervical instability. In Clark CR, editor: *The cervical spine*, ed 4, The Cervical Spine Research Society, 2005, pp 427-447.

Fielding JW, Hensinger RN, Hawkins RJ: Os odontoideum, *J Bone Joint Surg Am* 62(3):376-383, 1980.

Guille JT, Sherk HH: Congenital osseous anomalies of the upper and lower cervical spine in children, *J Bone Joint Surg Am* 84:277-288, 2002.

Kim HJ: Cervical spine anomalies in children and adolescents, *Curr Opin Pediatr* 25:72-77, 2013.

Malik V, Verma RU, Joshi V, et al: An evidence-based approach to the 12-min consultation for a child with Down's syndrome, *Clin Otolaryngol* 37(4):291-296, 2012.

Martinez-Lage JF, Morales T, Fernandez Cornejo V: Inflammatory C2-3 subluxation: a Grisel's syndrome variant, *Arch Dis Child* 88:628-629, 2003.

McHugh BJ, Grant RA, Zupon AB, et al: Congenital os odontoideum arising from the secondary ossification center without prior fracture, *J Neurosurg Spine* 17(6):594-597, 2012.

McKay SD, Al-Omari A, Tomlinson LA, et al: Review of cervical spine anomalies in genetic syndromes, *Spine (Phila Pa 1976)* 37(5):E269-E277, 2012.

McRae DL, Barnum AS: Occipitalization of the atlas, *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 70(1):23-46, 1953.

Pang D, Li V: Atlantoaxial rotatory fixation: part III of a prospective study of the clinical manifestation, diagnosis, management, and outcome of children with atlantoaxial rotatory fixation, *Neurosurgery* 57:952-972, 2005.

Ricchetti ET, States L, Hosalkar HS, et al: Radiographic study of the upper cervical spine in the 22q11.2 deletion syndrome, *J Bone Joint Surg Am* 86:1751-1760, 2004.

Segal LS, Drummond DS, Zarotti RM, et al: Complications of posterior arthrodesis of the cervical spine in patients who have Down syndrome, *J Bone Joint Surg Am* 73(10):1547-1554, 1991.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

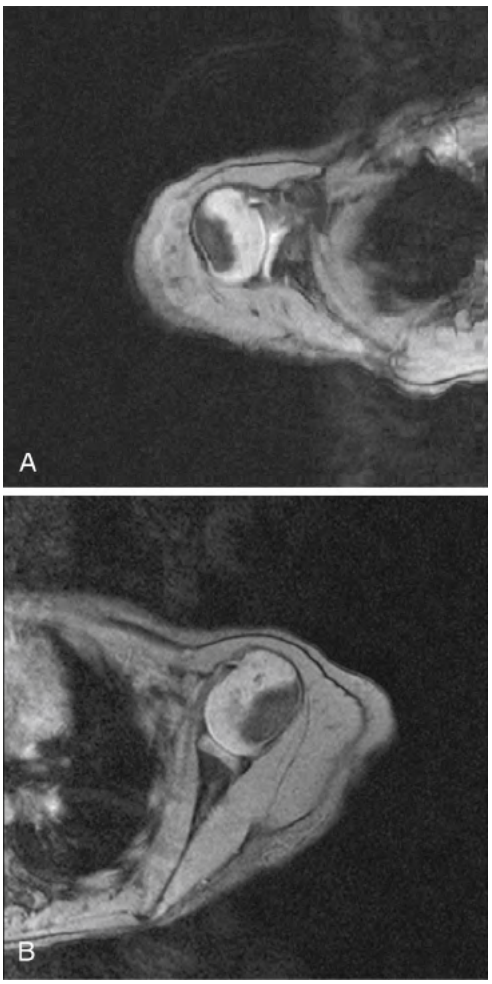

Figura 681-1 **A,** RM de hombro que muestra una displasia glenohumeral tras una parálisis del plexo braquial periparto. **B,** Comparación con la RM del hombro contralateral no afectado.

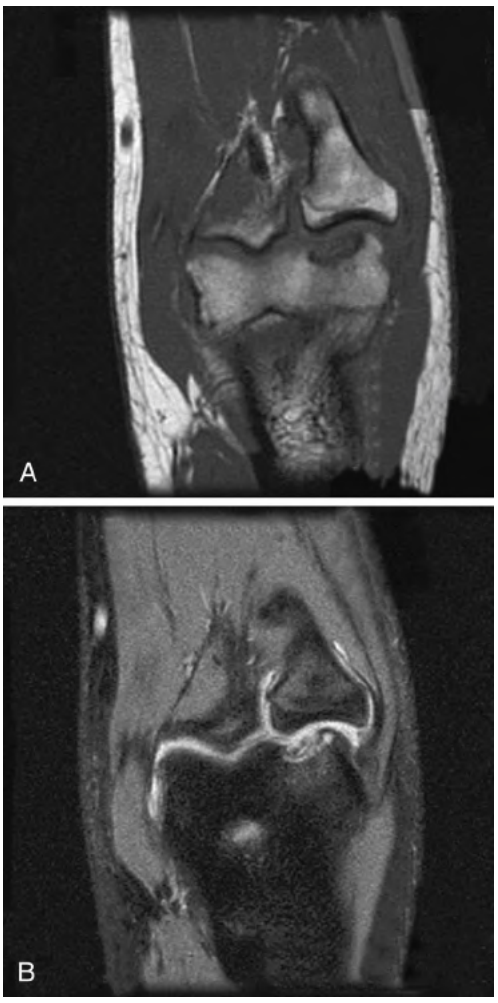

Figura 681-2 Imágenes de RM coronales T1 **(A)** y T2 **(B)** del codo en las que se observa una enfermedad de Panner.

En los casos graves, la escápula es pequeña y se sitúa en la parte posterior del cuello, que puede tener una membrana alar. La mayoría de los pacientes tiene asociadas anomalías del sistema musculoesquelético, especialmente en la columna, por lo que la exploración de ésta es importante.

Tratamiento

En los casos leves, el tratamiento no suele ser necesario, aunque se puede resecar el prominente y antiestético ángulo superomedial de la escápula. En casos más graves, la reparación quirúrgica para equilibrar la musculatura paraescapular puede mejorar significativamente tanto estética como funcionalmente.

CODO

El codo es la articulación más congruente del cuerpo. Su estabilidad depende de esta congruencia ósea, así como de los ligamentos colaterales medial y lateral. Mientras que el hombro coloca la mano a lo largo de la superficie de una esfera teórica, el codo la coloca dentro de esa esfera. La flexión y extensión del codo se produce en la articulación humerocubital mientras que la pronación y la supinación se producen gracias a la articulación radiocubital.

Enfermedad de Panner

La enfermedad de Panner se produce por la interrupción de la vascularización del cartílago articular y del hueso subcondral del capitellum (fig. 681-2). Se da habitualmente en niños de 5-13 años. Los síntomas iniciales son dolor lateral en el codo, pérdida de movilidad y, en los casos avanzados, síntomas mecánicos en el codo (cuerpos libres).

El mecanismo lesional puede ser impactación o sobrecarga de la articulación, como se ve en deportes como gimnasia y béisbol. También puede ser idiopático. Las radiografías del codo pueden ser normales, aunque a veces se puede observar una pequeña zona radiotransparente en el hueso subcondral del capitellum. La RM es la técnica de imagen de elección cuando se sospecha una lesión del capitellum. Puede mostrar la extensión de la afectación del hueso subcondral, así como la integridad del cartílago articular.

Tratamiento

El tratamiento suele ser conservador. Las opciones iniciales de tratamiento son el reposo, las modificaciones de la actividad y la educación del paciente. En los casos en los que existen fragmentos de cartílago y cuerpos libres, está indicada la artroscopia del codo para eliminar los cuerpos libres. Cuando el defecto del cartílago en el cóndilo humeral es grande y sintomático, se pueden considerar los procedimientos utilizados para restaurar el cartílago articular. Estos procedimientos incluyen las perforaciones del hueso subcondral (microfracturas) para facilitar la cicatrización del cartílago y el autoinjerto osteocondral.

Deficiencia longitudinal del radio

Los defectos longitudinales radiales del antebrazo comprenden un espectro de patologías y enfermedades que dan lugar a hipoplasia o ausencia del radio (tabla 681-1). Este proceso se conocía previamente como *mano zamba radial* aunque la denominación ha cambiado a *deficiencia longitudinal radial,* que caracteriza mejor la patología. Las características clínicas consisten en una extremidad de menor tamaño, acortada, con la mano y la muñeca en una excesiva desviación radial. Existe una ausencia parcial o completa de las estructuras radiales del antebrazo y la mano (fig. 681-3).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 681-1 Síndromes comúnmente asociados a ausencia de radio

SISTEMA	CONDICIÓN
Cardíaco	Síndrome de Holt-Oram Asociación VACTERL Displasia ventriculorradial
Craneofacial	Síndrome acrorrenal-ocular Craneosinostosis-aplasia radial (síndrome de Baller-Gerold) Labio/paladar hendido Displasia oculoauriculovertebral (síndrome de Goldenhar) Síndrome oro-facio-digital (síndrome Juberg-Hayward) Síndrome de Roberts-SC focomelia Síndrome de Treacher Collins Displasia oculorradial (síndrome de Duane) Síndrome de Möbius Microsomía hemifacial
Cromosómico	Trisomías 13, 17 y 18 Deleciones 4q y 14q
Cutáneo	Síndrome de Rothmund-Thomson (poiquilodermia cutánea)
Esquelético	Costilla cervical-defecto de radio radial (síndrome de Funston) Displasia costovertebral-sinostosis humerorradial (síndrome Keutel) Síndrome de Klippel-Feil Asociación VACTERL
Hematológico	Síndrome de trombocitopenia-ausencia de radio Anemia de Fanconi Anemia-pulgar trifalángico (síndrome de Aase-Smith)
Renal	Aplasia renorradial (síndrome de Sofer)
Retraso del desarrollo	Síndrome de Lange
Teratogénico	
Otros	Síndrome IVIC (Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas)

VACTERL, anomalías vertebrales, atresia anal, anomalías cardíacas, fístula traqueoesofágica y/o atresia esofágica, agenesia y displasia renal, y defectos en las extremidades.

Adaptada de Gupta A, Kay SPJ, Scheker LR, editores: The growing hand: diagnosis and management of the upper extremity in children, *St Louis, 2000, Mosby, pág. 147.*

La deficiencia longitudinal del radio puede variar desde leve a grave y se ha clasificado en cuatro tipos (tabla 681-2). Los defectos longitudinales radiales se pueden asociar a otros síndromes como el de Holt-Oram y la anemia de Fanconi (v. tabla 681-1).

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la deficiencia longitudinal radial son la centralización de la mano y la muñeca en el antebrazo, y mantener una adecuada movilidad del pulgar y de los dedos largos. Inmediatamente desde el nacimiento se debe animar a los padres a realizar estiramientos pasivos de la muñeca y la mano del paciente para alargar la contractura de los tejidos radiales. En este período, los yesos y las férulas seriados no son efectivos debido al pequeño tamaño del antebrazo.

La cirugía para la corrección de la deformidad de la muñeca sigue siendo controvertida. Históricamente, en los niños con una buena movilidad del codo, se realizaba la centralización de la muñeca sobre el antebrazo. Sin embargo, a menudo se observa la recurrencia de la deformidad. Por esta razón, algunos cirujanos han optado por abandonar este procedimiento.

Cuando se considera un procedimiento de centralización, la planificación preoperatoria comienza con una cuidadosa exploración del paciente; se debe estudiar la función del pulgar y del codo antes de la cirugía. Ésta se suele realizar cuando el niño tiene 1 año de edad. Existen diferentes técnicas quirúrgicas para llevar a cabo la corrección de la desviación radial, así como la centralización de la muñeca. Entre estas técnicas están la liberación abierta, la plicatura capsular y el reequilibrio tendinoso. También se han descrito técnicas con fijación externa.

Tabla 681-2 Clasificación de la deficiencia longitudinal radial

TIPO	CARACTERÍSTICAS
I	Radio corto Desviación radial menor de la mano
II	Radio hipoplásico con crecimiento anormal en los extremos proximal y distal Desviación radial moderada de la mano
III	Ausencia parcial del radio Desviación radial grave de la mano
IV	Ausencia completa del radio Tipo más frecuente

Adaptada de Bayne LG, Klug MS: Long-term review of the surgical treatment of radial deficiencies, J Hand Surg Am *12(2):169-179, 1987.*

Pronación dolorosa (codo de niñera)

La pronación dolorosa es más una subluxación ligamentosa que una subluxación o luxación de la cabeza radial. La extremidad proximal del radio, o cabeza radial, está anclada al cúbito proximal por el ligamento anular, que la envuelve como un cinturón desde el cúbito, alrededor de la cabeza radial y termina en el cúbito. Si el radio se tracciona distalmente, el ligamento anular puede deslizarse en el extremo proximal fuera de la cabeza radial y dentro de la articulación entre la cabeza radial y el húmero (fig. 681-4). La lesión se produce típicamente al aplicar una tracción longitudinal al brazo, que ocurre cuando un niño cogido de la mano se cae o cuando se le levanta por la mano. La lesión suele ocurrir en niños que están empezando a andar y es rara en mayores de 5 años. La subluxación del ligamento anular produce dolor inmediato y limitación de la supinación. La flexión y extensión del codo no están limitadas y no suele haber inflamación. El diagnóstico se hace por la anamnesis y la exploración, ya que las radiografías suelen ser normales.

Tratamiento

El ligamento anular se reduce rotando el antebrazo en supinación mientras se mantiene presionada la cabeza radial. Se nota un clic o chasquido típico. El niño recupera la supinación activa inmediatamente y normalmente tiene un alivio inmediato del dolor. No es necesaria la inmovilización, pero puede haber luxaciones recurrentes del ligamento anular, y los padres deben evitar actividades que supongan una tracción de los codos. Los padres pueden aprender las maniobras de reducción para episodios recurrentes para evitar acudir a los servicios de urgencias o a la consulta de pediatría. La recurrencia de la subluxación es rara más allá de los 5 años de edad. Las subluxaciones irreductibles tienden a reducirse espontáneamente con una resolución gradual de los síntomas a lo largo de los días o semanas; es rara la indicación quirúrgica.

MUÑECA

La muñeca está formada por los dos huesos del antebrazo y los ocho huesos del carpo. Permite la flexión, la extensión y la desviación radial y cubital en las articulaciones radiocarpiana y mediocarpiana. En la muñeca, la pronación y la supinación se producen en la articulación radiocubital distal. La muñeca es una articulación compleja con numerosas inserciones ligamentosas y de partes blandas. Tiene una cinemática compleja que permite amplios arcos de movilidad, pero cuando se altera esa cinemática puede producirse una disfunción importante.

Deformidad de Madelung

La deformidad de Madelung es una anomalía de la muñeca que se caracteriza por angulaciones radial y palmar de la parte distal del radio (fig. 681-5). La causa subyacente de esta deformidad es la detención del crecimiento de los lados palmar y cubital de la metáfisis distal del radio. También se han implicado lesiones óseas de la metáfisis y un ligamento radiosemilunar anormal (ligamento de Vicker). La deformidad puede ser bilateral y afecta con más frecuencia a las niñas que a los niños.

booksmedicos.org

Figura 681-3 Espectro de fenotipos de la displasia del radio. **A,** Radio tipo 1 con un pulgar hipoplásico. **B,** Radio de tipo IV con ausencia del pulgar. **C,** Radiografía de un radio de tipo IV. **D** y **E,** Deficiencia focomélica radial. *(De Ho C: Disorders of the upper extremity. En Herring JA, editor:* Tachdjian's pediatric orthopaedics, *5.ª ed., Filadelfia, 2014, WB Saunders, fig. 15-72, pág. 391.)*

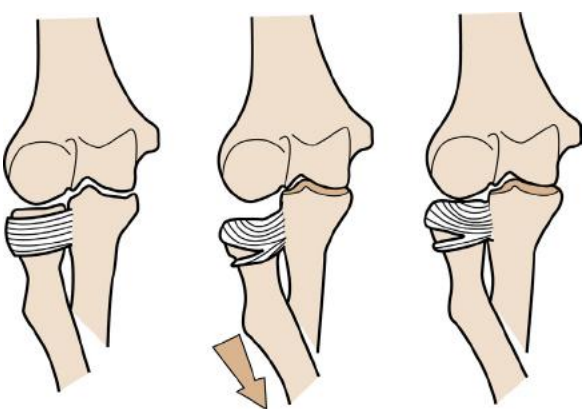

Figura 681-4 Patología de la pronación dolorosa. El ligamento anular se desgarra parcialmente cuando se tracciona del brazo. La cabeza radial se desplaza en sentido distal y, cuando cede la tracción, el ligamento vuelve a la articulación. *(De Rang M:* Children's fractures, *2.ª ed., Filadelfia, 1983, JB Lippincott, pág. 193.)*

Figura 681-5 Radiografía de un adolescente con deformidad de Madelung.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tratamiento

El tratamiento de la deformidad de Madelung suele ser conservador, con observación. Las deformidades leves se pueden vigilar hasta la madurez esquelética. En las deformidades de moderadas a graves que producen dolor o una limitación de la función puede estar indicada la cirugía. El tratamiento quirúrgico de la deformidad de Madelung suele estar motivado por el aspecto estético. Los pacientes y sus familiares suelen estar preocupados por la angulación palmar de la muñeca, así como por la prominencia resultante del cúbito distal.

Existen múltiples opciones para el tratamiento quirúrgico de la deformidad de Madelung. En los pacientes que aún no han alcanzado la madurez esquelética, la primera opción suele ser la extirpación de los tejidos blandos que producen la retracción (ligamento de Vicker) y la fisiodesis o arresto fisario (injerto con tejido adiposo de cualquier lesión ósea que se aprecie en la fisis). En el caso de pacientes con madurez esquelética y deformidad de Madelung, se puede considerar la realización de una osteotomía. Para conseguir el resultado deseado se pueden utilizar osteotomías en cuña de cierre dorsal, en cúpula, y de acortamiento cubital, aisladas o en combinación.

Las consideraciones a largo plazo en la deformidad de Madelung se relacionan con la incongruencia de la articulación radiocubital distal y la resultante aparición prematura de artrosis de ésta.

Ganglión

Como toda articulación sinovial, la muñeca está lubricada por líquido sinovial, producido por la membrana sinovial de la articulación, y que se mantiene dentro de la articulación por la cápsula articular. Un defecto en la cápsula puede permitir una fuga de líquido de la articulación hacia los tejidos blandos, dando lugar al ganglión. El término *quiste* no es correcto, ya que esta colección extraarticular de líquido no tiene paredes propias. El defecto en la cápsula se puede producir por un traumatismo, aunque es una causa rara de esta lesión. El líquido normalmente sale de la articulación escafolunar, dando lugar a un ganglión de la muñeca. Pueden producirse gangliones en otras localizaciones, como en la cara volar de la muñeca o en la palma, como resultado de fuga de líquido desde la vaina de los tendones flexores. Los gangliones en niños no suelen ser dolorosos, y si aparece dolor, puede no estar causado por el quiste. El diagnóstico suele ser evidente en la exploración física, sobre todo si es transparente a la transiluminación. La tenosinovitis extensora y la musculatura anómala pueden simular quistes sinoviales, pero el estudio radiológico simple o la RM no suelen ser necesarios. La ecografía es un método efectivo y no invasivo para confirmar el diagnóstico y tranquilizar al paciente y la familia.

Tratamiento

En lo referente al tratamiento de los gangliones en los niños, se deben tener en cuenta las vocales (AEIOU).

Aspiración: La aspiración simple del líquido tiene una alta tasa de recurrencia y es dolorosa para los niños debido a que para aspirar el líquido gelatinoso es necesaria una aguja de gran calibre. Sin embargo, esto puede ser razonable en aquellos niños mayores que prefieren que se intente descomprimir el quiste antes de considerar la cirugía.

Escisión: La escisión quirúrgica, incluyendo la escisión del pedículo de conexión del ganglión con la articulación de la que se origina, tiene una alta tasa de éxito, aunque el ganglión puede reaparecer.

Inyección: La aspiración del ganglión y la inyección simultánea de un corticosteroide ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las recidivas en niños.

Observación: Hasta el 80% de los gangliones en niños menores de 10 años de edad se resuelven espontáneamente en el primer año tras su aparición. Si el ganglión es doloroso o molesto y el niño es mayor de 10 años de edad, puede estar justificado el tratamiento.

Ultrasonidos: Cuando los padres del niño están preocupados por la aparición de una masa y quieren que se realicen pruebas de imagen para confirmar el diagnóstico, la ecografía es una prueba no invasiva que permite la confirmación diagnóstica.

MANO

La mano y los dedos permiten manipulaciones complejas y delicadas. Para que se puedan producir estos complejos movimientos es preciso un intrincado equilibrio entre los músculos flexores y extensores extrínsecos y los intrínsecos. Las anomalías congénitas de la mano y de la extremidad superior presentan una incidencia inmediatamente por detrás de los defectos cardiovasculares y, al igual que las anomalías cardíacas, si no se identifican y tratan adecuadamente, pueden producir consecuencias a largo plazo.

Camptodactilia

La camptodactilia consiste en una contractura en flexión no traumática, habitualmente progresiva, de la articulación interfalángica proximal. Suele afectar con más frecuencia al anular y al meñique. En dos tercios de los casos es bilateral. La etiología de la camptodactilia es múltiple. Se han ofrecido diferentes hipótesis como causa de esta anomalía, y ésta se puede clasificar en tres tipos (tabla 681-3).

Tratamiento

El tratamiento inicial es conservador. Las contracturas leves de menos de 30 grados suelen ser bien toleradas y no precisan tratamiento. Los tratamientos de elección para prevenir la progresión de las contracturas son el uso de yesos seriados y las férulas estáticas y dinámicas. Esto se debe realizar hasta que el niño alcance la madurez esquelética.

El tratamiento quirúrgico estará limitado al tratamiento de las contracturas graves. Durante la cirugía se liberan todas las estructuras que producen contracturas o son anómalas. Los resultados de la liberación de las contracturas en la camptodactilia son heterogéneos; con frecuencia suele producirse una pérdida de flexión como resultado de un intento de mejorar la extensión.

Clinodactilia

La clinodactilia consiste en una deformidad angular del dedo en el plano coronal distal a la articulación metacarpofalángica. El hallazgo que se observa con más frecuencia es una leve desviación radial del meñique a nivel de la articulación interfalángica distal. Esto suele deberse a una falange media triangular o trapezoidal. En algunos casos, se produce una barra epifisaria longitudinal por una alteración de la fisis de la falange media. Se cree que esta barra es la causa subyacente de la formación de la «falange delta» que se suele observar en la clinodactilia. La clinodactilia también se ha observado en otros dedos, incluidos el pulgar (fig. 681-6) y el anular.

Tratamiento

Con frecuencia el tratamiento de la clinodactilia suele ser la observación y no quirúrgico. En las deformidades graves y en las que afectan al pulgar puede estar indicada la cirugía. Ésta es técnicamente exigente. Los procedimientos que se realizan con más frecuencia para la corrección de las deformidades angulares que se observan en la clinodactilia son extirpación de las barras, osteotomías de corrección y extirpación de la placa de crecimiento. Los resultados suelen ser buenos y, cuando se realiza un procedimiento adecuado, las recurrencias son poco frecuentes.

Polidactilia

La polidactilia o duplicación de un dedo puede producirse como una deformidad preaxial (afecta al pulgar) o postaxial (al meñique) (tabla 681-4; fig. 681-7). Ambas tienen un componente hereditario y genético. La duplicación del pulgar es más frecuente en blancos y asiáticos, y suele ser unilateral, mientras que la duplicación del meñique se produce con más frecuencia en afroamericanos y puede ser bilateral. La transmisión suele seguir un patrón autosómico dominante y se ha relacionado con defectos de genes localizados en el cromosoma 2.

Tabla 681-3 Clasificación de la camptodactilia

Tipo	Características
I	Congénita, sin diferencias de sexo, sólo meñique
II	Adquirida entre los 7-11 años de edad; habitualmente progresiva
III	Contractura importante, grave, bilateral y asociada a otros síndromes musculoesqueléticos

Adaptada de Kozin SH: Pediatric hand surgery. En Beredjiklian PK, Bozentka DJ, editores: Review of hand surgery, *Filadelfia, 2004, WB Saunders, págs. 223-245.*

booksmedicos.org

Tabla 681-4	Síndromes asociados a polidactilia
Síndrome de Carpenter	
Síndrome de Ellis-van Creveld	
Síndrome de Meckel-Gruber	
Polisindactilia	
Trisomía 13	
Síndrome orofaciodigital	
Síndrome de Rubinstein-Taybi	

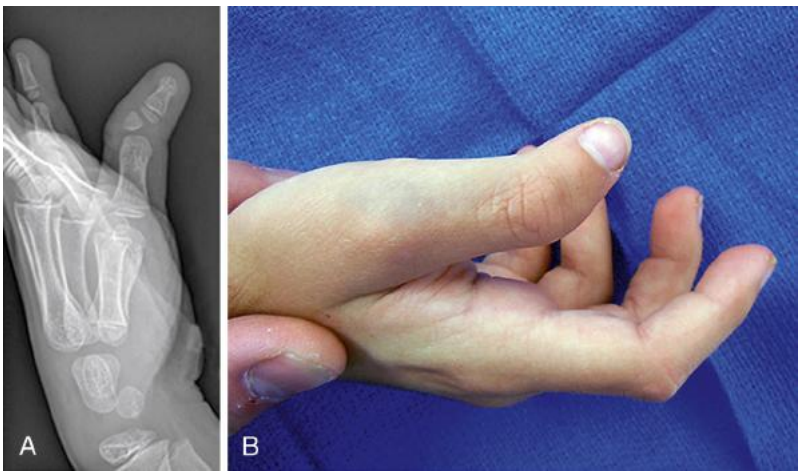

Figura 681-6 Clinodactilia del pulgar.

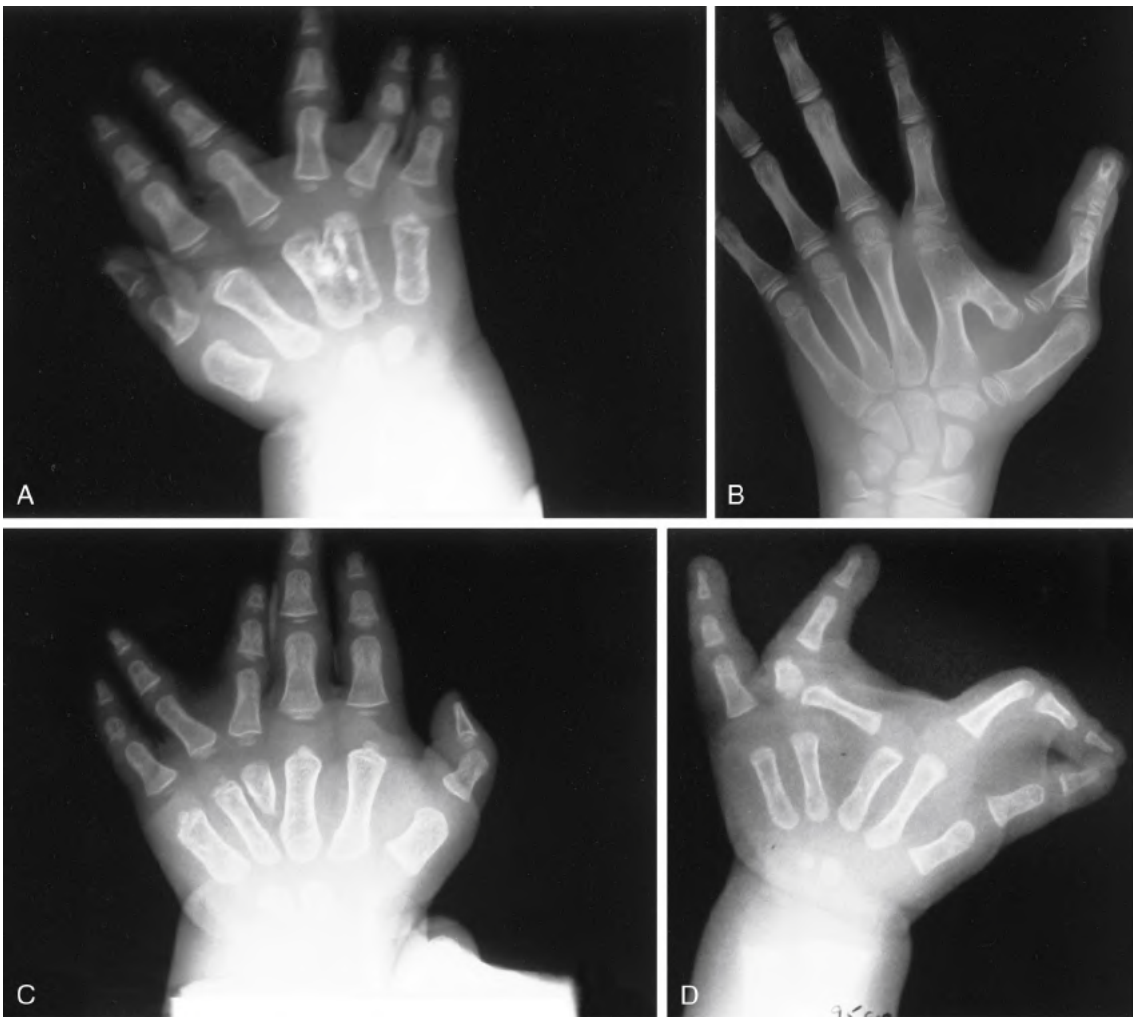

Figura 681-7 **Se reconoce la existencia de varios tipos de polidactilia central.** La polidactilia central del tipo I se caracteriza por la ausencia de fijación esquelética de una masa de partes blandas. (No se proporciona ningún ejemplo de este tipo inusual.) **A,** Polidactilia central del tipo IIA: duplicación en un metacarpiano o falange común sin sindactilia. **B,** Polidactilia central del tipo IIB: duplicación en un metacarpiano o falange común con sindactilia de dígitos adyacentes, que a menudo se manifiesta como un dedo extra escondido dentro de una sindactilia. **C,** Polidactilia central del tipo III. Una duplicación completa, incluyendo el metacarpiano, es una anomalía rara. **D,** Polidactilia central en relación con mano hendida. *(De Ho C: Disorders of the upper extremity. En Herring JA, editor:* Tachdjian's pediatric orthopaedics, *5.ª ed., Filadelfia, 2014, WB Saunders, fig. 15-99, pág. 416.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 681-5 Clasificación de la duplicación del pulgar de Wassel

TIPO	CARACTERÍSTICAS
I	Falange distal bífida
II	Duplicación de la falange distal
III	Falange proximal bífida
IV	Duplicación de la falange proximal
V	Metacarpiano bífido
VI	Duplicación del metacarpiano
VII	Componente trifalángico

Adaptada de Wassel, HD: The results of surgery for polydactyly of the thumb. A review, Clin Orthop *125:175-193, 1969.*

La duplicación del pulgar se subdivide en base al grado de duplicación. En la tabla 681-5 se enumeran los siete tipos. La duplicación del 5.° dedo se ha subdividido adicionalmente en dos tipos: el tipo A consiste en un dedo bien formado, y el tipo B es un dedo supernumerario pequeño a menudo poco desarrollado.

Tratamiento

La duplicación del pulgar y del meñique se trata habitualmente mediante la extirpación del dedo supernumerario. Las opciones de tratamiento varían de acuerdo al grado de afectación. Los dedos menos formados se pueden tratar mediante ligadura con sutura. Los bien formados precisan procedimientos reconstructivos que preservan estructuras importantes como los ligamentos colaterales y los pliegues ungueales (fig. 681-8).

Hipoplasia del pulgar

La hipoplasia del pulgar es una anomalía que supone un desafío tanto para el paciente como para el cirujano. El pulgar representa aproximadamente el 40% de la función de la mano. Un pulgar con una función por debajo de la óptima puede limitar de forma importante la función del paciente a medida que va creciendo. La hipoplasia del pulgar puede variar entre leve con un ligero acortamiento y musculatura poco desarrollada y una ausencia completa del pulgar (fig. 681-9). Las radiografías suelen ser útiles para determinar las alteraciones óseas. El hallazgo más importante en la exploración física es la presencia o ausencia de una articulación carpometacarpiana estable. Este hecho es útil a la hora de planificar el tratamiento quirúrgico.

Tratamiento

Cuando el pulgar tiene una articulación carpometacarpiana estable, se aconseja la reconstrucción. Los elementos principales en la reconstrucción del pulgar incluyen la reconstrucción del ligamento colateral cubital de la articulación metacarpofalángica, transferencias tendinosas para mejorar la abducción del pulgar y procedimientos para profundizar la primera comisura.

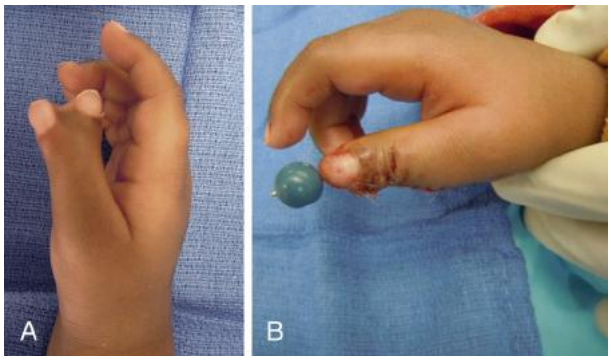

Figura 681-8 Fotografía preoperatoria **(A)** y postoperatoria **(B)** de una duplicación del pulgar Wassel II.

Cuando no existe una articulación carpometacarpiana estable o existe una ausencia completa del pulgar, el tratamiento definitivo consiste en la **pulgarización** (construcción quirúrgica de un pulgar a partir de un dedo largo). La pulgarización es un procedimiento complejo que consiste en rotar el índice junto con su pedículo neurovascular para formar un pulgar. Este procedimiento se suele realizar alrededor del año de vida y puede continuarse con procedimientos subsecuentes para profundizar la primera comisura o aumentar la abducción (fig. 681-10).

Sindactilia

La falta de separación de los dedos individuales durante el desarrollo produce la sindactilia. Ésta es una de las anomalías de la extremidad superior que se encuentra con más frecuencia (tabla 681-6). Se observa en 0,5-1.000 recién nacidos vivos. La sindactilia se puede clasificar en simple (dedos unidos sólo por la piel), complicada (unión por huesos y ligamentos), completa (fusión hasta la punta del dedo, incluyendo las uñas) o incompleta (sólo membrana interdigital).

Figura 681-9 Ausencia congénita del pulgar.

Figura 681-10 Fotografía postoperatoria tras la pulgarización.

booksmedicos.org

Tabla 681-6 Síndromes asociados a sindactilia

Síndrome de Apert	Trisomía 21
Síndrome de Carpenter	Síndrome fetal por hidantoína
Síndrome de Lange	Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
Síndrome de Holt-Oram	Pancitopenia de Fanconi
Síndrome orofaciodigital	Trisomía 13
Polisindactilia	Trisomía 18

Tratamiento

La separación de los dedos unidos se debería realizar antes del 2.° año de vida. Los dedos más radiales o cubitales se deben dividir antes (3-6 meses) debido a la posibilidad de distorsión del crecimiento de dedos de longitud diferente. En el caso de dedos de un tamaño similar, como el anular y el medio, se puede esperar hasta que el niño sea mayor para considerar la separación. Para conseguir el mejor resultado estético y funcional posible se deben utilizar técnicas de reconstrucción de la comisura y de los pliegues ungueales, así como técnicas apropiadas de injertos de piel (fig. 681-11).

Lesiones digitales

Los niños pequeños muestran fascinación por los quicios de las puertas domésticas, las puertas de los coches y otros espacios estrechos, lo que hace que los traumatismos de falange distal sean bastante comunes. La lesión puede ser desde un simple hematoma subungueal hasta la amputación completa de una parte de la falange. Debe solicitarse estudio radiológico simple para descartar fracturas. Las epifisiólisis asociadas a lesiones del lecho ungueal se consideran **fracturas abiertas** con un alto riesgo de osteomielitis, detención del crecimiento y deformidad si no se tratan enseguida con desbridamiento quirúrgico y reducción.

Figura 681-11 Imágenes pre y postoperatorias de una sindactilia incompleta simple.

Las fracturas conminutas del penacho de la falange distal son muy frecuentes y no requieren un tratamiento específico aparte del de la lesión de partes blandas.

El tratamiento de las lesiones de partes blandas depende del tipo de lesión. Sólo deben utilizarse suturas reabsorbibles para la aproximación, ya que la retirada de los puntos en el dedo de un niño pequeño puede precisar sedación o anestesia general. Si hay hematoma subungueal pero la uña es normal y no hay fracturas desplazadas, no se debe extirpar la uña para reparar el lecho subungueal. Si hay rotura o avulsión de la uña, deberá ser extirpada, y el lecho ungueal y la piel reparados con suturas reabsorbibles, y la uña (o un fragmento de aluminio no adhesivo si no hay uña) debe ser recolocada bajo la cutícula en el perioniquio para evitar la sinequia de la cicatriz con el lecho ungueal, que impediría el crecimiento de la uña.

Si la amputación de la falange es completa, el tratamiento depende del nivel de la amputación y de la edad del niño. Las amputaciones distales de la piel y el tejido subcutáneo en niños menores de 2 años pueden recolocarse como un injerto con una alta tasa de supervivencia. Amputaciones similares en niños mayores pueden cicatrizar sin sustitución de la piel siempre que el hueso no esté expuesto y el área amputada sea pequeña. Hay multitud de técnicas de cobertura del muñón amputado con afectación de la parte media de la uña. Las amputaciones a nivel del extremo proximal de la uña o más proximales deben ser derivadas inmediatamente a un centro de reimplantes para considerar una reimplantación mediante microcirugía. Cuando se derive al paciente, en principio, todas las partes amputadas deben guardarse, envolverse en una gasa humedecida en suero salino, meterse en una bolsa impermeable e introducir ésta en hielo. El hielo nunca deberá contactar directamente con las partes amputadas, ya que podría producirse una lesión osmótica y térmica grave.

Pulgar y dedo en resorte

Los tendones flexores del pulgar y de los dedos pasan a través de túneles fibrosos que forman una serie de poleas en la cara volar de los dedos. Por razones desconocidas, estos túneles pueden hacerse más estrechos justo por debajo de la primera polea, la más proximal. Un engrosamiento del tendón subyacente impide el deslizamiento del mismo por la polea. En los niños, el dedo más comúnmente afectado es el pulgar. Clásicamente se creía que era un problema congénito, pero estudios de detección selectiva en neonatos no han hallado ningún caso en recién nacidos. A la edad de 1 año la incidencia de pulgar en resorte es de aproximadamente de 3 por 1.000 niños. Es rara la asociación con traumatismos, y no suele ser doloroso. La función total no suele estar afectada. La presentación típica del pulgar en resorte es la incapacidad para la extensión completa de la articulación interfalángica. Se puede palpar un nódulo en el tendón del flexor largo del pulgar en la parte volar de la base de la articulación metacarpofalángica. Otros trastornos pueden simular un pulgar en resorte, incluida la deformidad del pulgar en palma de la parálisis cerebral. Hallazgos similares en los dedos (índice a meñique) son mucho menos comunes y pueden asociarse a procesos inflamatorios como la artritis reumatoide juvenil (fig. 681-12).

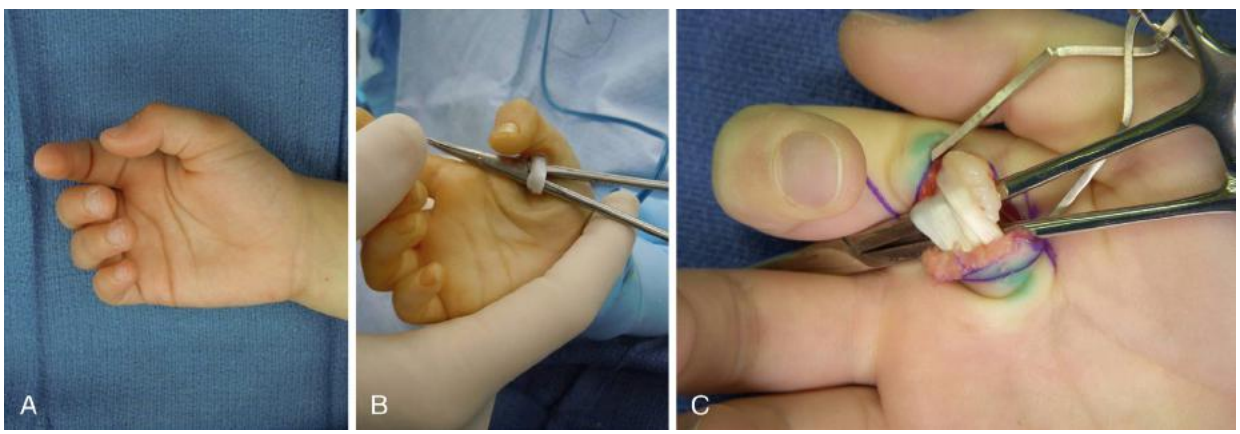

Figura 681-12 **A,** Aspecto clínico del pulgar en resorte en un niño de 2 años. Se aprecia la postura en flexión de la articulación interfalángica. **B,** Imagen intraoperatoria del tendón flexor después de la liberación de la polea A1. **C,** Imagen intraoperatoria del aumento de volumen del tendón desencadenante del resorte del dedo índice.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tratamiento

El pulgar en resorte puede resolverse espontáneamente en un 30% de los niños si se diagnostica en el primer año de vida. Por encima de esta edad, la resolución espontánea es rara. La infiltración de corticoides, a pesar de ser efectiva en adultos, no lo es en niños, en los que hay riesgo de lesión de los nervios digitales próximos. El tratamiento quirúrgico de la primera polea es curativo y suele realizarse a los 1-3 años de vida. El tratamiento del resto de los dedos en resorte incluye la evaluación y el tratamiento de cualquier proceso inflamatorio subyacente y, en algunos casos, la descompresión de la vaina tendinosa del flexor y la posible escisión parcial del tendón flexor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **682**

Artrogriposis

Helen M. Horstmann, Christine M. Conroy y Richard S. Davidson

La **artrogriposis múltiple congénita** se refiere a un grupo heterogéneo de anomalías musculares, neurológicas y del tejido conectivo que se presentan con dos o más contracturas articulares al nacer, así como debilidad muscular. Se asocia a una contracción anormal de las fibras musculares, dando lugar a una movilidad reducida con una disminución del arco de movilidad activo y pasivo. La artrogriposis no es un diagnóstico específico, sino un término descriptivo con diversas etiologías y características clínicas complejas, incluyendo múltiples contracturas congénitas de diversas articulaciones de las extremidades. Se asocia a 200-300 trastornos diferentes que incluyen malformaciones, alteraciones de la función y déficits neurológicos.

Aproximadamente el 1% de todos los nacimientos muestran alguna forma de contracturas de las articulaciones que van de pie zambo unilateral a las contracturas globales y paralizantes debidas a la amioplasia. Se ha comunicado una incidencia global de artrogriposis de 1 en cada 5.000-10.000 recién nacidos vivos con igual proporción entre los sexos.

Aunque los niños con artrogriposis tienen muchos otros problemas, como micrognatia, dificultades de nutrición y alteraciones de la succión, aquí nos centramos en los problemas ortopédicos observados con frecuencia en este grupo de niños. En ausencia de lesiones del sistema nervioso central, muchos niños tienen una inteligencia normal.

ETIOLOGÍA

En los seres humanos, las causas tanto intrínsecas como extrínsecas de artrogriposis se clasifican en 6 grupos (fig. 682-1), que incluyen múltiples trastornos (tabla 682-1).

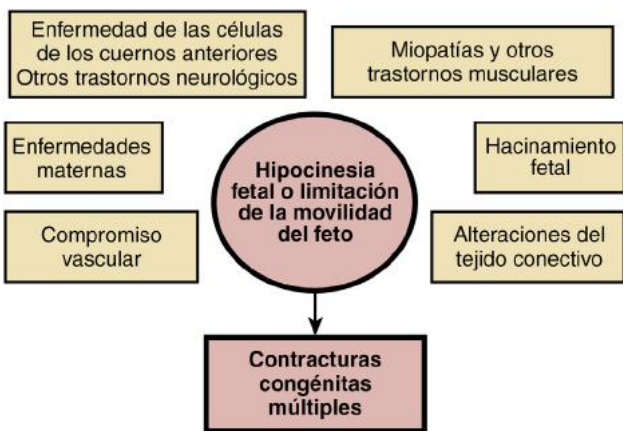

Figura 682-1 Etiología de la artrogriposis. *(Modificado de Hall JG: Arthrogryposis multiplex congenital: Etiology, genetics, classification, diagnostic approach, and general aspects. J Pediatr Orthop B 6:159-166, 1996.)*

Tabla 682-1 Etiologías asociadas a artrogriposis

ARTROGRIPOSIS CAUSADA POR TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO
• Deficiencia focal de las células del asta anterior
• Deficiencia generalizada de las células del asta anterior
• Trastorno estructural o lesión cerebral
• Localización incierta
(Se excluyen las condiciones espásticas)
SÍNDROMES DE ARTROGRIPOSIS DISTAL
• Tipo I distal dominante
• Tipo IIa distal dominante (síndrome de Gordon)
• Tipo IIe distal
• Dismorfia digitotalar
• Trismus pseudocamptodactilia
• Distribución distal, tipo no especificado
SÍNDROMES DE PTERIGIÓN
• Síndrome de pterigión múltiple
• Síndrome de pterigión múltiple letal
• Síndrome de pterigión poplíteo
• Ptosis, escoliosis, pterigión
• Síndrome de pterigión antecubital (Liebenberg)
MIOPATÍAS
• Distrofia muscular de Emery-Dreifuss
• Hipotonía, miopatía, contracturas leves
ANOMALÍAS DE LAS ARTICULACIONES Y DEL TEJIDO ADYACENTE
• Aracnodactilia contractural congénita
• Síndrome de Freeman-Sheldon
• Laxitud o hipertonía con luxación intrauterina y contracturas
• Síndrome de Larsen
• Displasia espondiloepimetafisaria con laxitud articular
• Trisomía del 18, posición de nalgas prolongada con luxación de cadera bilateral
• Hermanos con húmero bífido, hipertelorismo, y luxación de caderas y rodillas
TRASTORNOS ESQUELÉTICOS
• Displasia diastrófica
• Displasia parastremática
• Displasia de Kniest
• Displasia metatrópica
• Displasia campomélica
• Síndrome de Schwartz
• Síndrome alcohólico fetal con sinostosis
• Osteogénesis imperfecta con contracturas/flexo
FACTORES INTRAUTERINOS/MATERNOS
• Síndrome alcohólico fetal con contracturas
• Infecciones
• Lupus eritematoso sistémico materno no tratado
• Restricción fetal intrauterina
• Deformidad (presión)
• Pérdida de líquido amniótico
• Embarazos múltiples
• Tumores intrauterinos
• Disrupción (bandas)
VARIOS
• Pseudotrisomía del 18 con contracturas
• Síndrome de pseudotalidomida de Roberts
• Sordera con contracturas distales
• Asociación VACTERL
• Anomalías y contracturas múltiples no especificadas en otra categoría
• ARC
MONOARTICULAR
• Campomelia
• Sinfalangismo
• Dedo en resorte

ARC, artrogriposis, acidosis tubular renal, colestasis; VACTERL, defectos vertebrales, ano imperforado, cardiopatía congénita, fístula traqueoesofágica, defectos renales y de las extremidades.

Modificada de Mennen U, Van Heest A, Ezaki MB, et al. Arthrogryposis multiplex congenita. J Hand Surg Br 30:5:468-474, 2005. Copyright 2005 The British Society for Surgery of the Hand.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ali M, Jackson T, Rayan GM: Closing wedge osteotomy of abnormal middle phalanx for clinodactyly, *J Hand Surg [Am]* 34(5):914-918, 2009.

Altergott C, Garcia FJ, Nager AL: Pediatric fingertip injuries, *Pediatr Emerg Care* 24:148-152, 2008.

Colberg RE, Sánchez CF, Lugo-Vicente H: Aspiration and triamcinolone acetonide injection of wrist synovial cysts in children, *J Pediatr Surg* 43(11):2087-2090, 2008.

Garcia-Mata S, Hidalgo-Ovejero A: Efficacy of reduction maneuvers for "pulled elbow" in children: a prospective study of 115 cases, *J Pediatr Orthop* 34(4):432-436, 2014.

Kenniston JA, Beredjiklian PK, Bozentka DJ: Osteochondritis dissecans of the capitellum in fraternal twins: case report, *J Hand Surg [Am]* 33:1380-1383, 2008.

Kozin SH: Pollicization: the concept, technical details, and outcome, *Clin Orthop Surg* 4(1):18-35, 2012.

Lahiri A, Lester R: Hand anomalies in Russell Silver syndrome, *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 62(4):462-465, 2009.

Manske PR, Goldfarb CA: Congenital failure of formation of the upper limb, *Hand Clin* 25(2):157-170, 2009.

Pill SG, Ganley TJ, Flynn JM, et al: Osteochondritis dissecans of the capitellum: arthroscopic-assisted treatment of large, full-thickness defects in young patients, *Arthroscopy* 19(2):222-225, 2003.

Roje Z, Roje Z, Ninkovic´ M, et al: Reconstruction of the hand in Apert syndrome: two case reports and a literature review of updated strategies for diagnosis and management, *Acta Chir Plast* 54(1):13-18, 2012.

Ty JM, James MA: Failure of differentiation: part II (arthrogryposis, camptodactyly, clinodactyly, Madelung deformity, trigger finger, and trigger thumb), *Hand Clin* 25(2):195-213, 2009.

Wafa AM: Hourglass dorsal metacarpal island flap: a new design for syndactylized web reconstruction, *J Hand Surg [Am]* 33(6):905-908, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Anomalías neurológicas

Las anomalías neurológicas están presentes en el 70-80% de los casos, siendo una de las causas más comunes de artrogriposis. La lesión parcheada de las células del asta anterior de la médula puede conducir a la característica postura de los miembros de la artrogriposis. Diversos trastornos neurológicos, como la atrofia muscular espinal y las enfermedades del asta anterior, incluyendo la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, se asocian a artrogriposis; sin embargo, el tipo de lesión anatomopatológica del asta anterior por lo general no es el del síndrome de atrofia muscular espinal (enfermedad de Werdnig-Hoffman). Otros trastornos neurológicos menos comunes incluyen la miastenia neonatal y la distrofia miotónica.

Anomalías musculares

Estas raras anomalías afectan a la función y la estructura de los músculos. Algunas enfermedades musculares asociadas a artrogriposis son las distrofias musculares, las distrofias musculares congénitas (central core, nemalínica, centronuclear), la miositis intrauterina y las enfermedades mitocondriales.

Limitación del espacio intrauterino

Con una frecuencia inferior al 0,1%, la restricción uterina rara vez es una causa primaria de artrogriposis. Las anomalías uterinas maternas en ocasiones pueden aumentar las contracturas de las extremidades en fetos con artrogriposis ya existente. Otras causas conocidas son la falta de líquido amniótico y los tumores intrauterinos, como los fibromas, que pueden restringir el espacio uterino, evitando el movimiento del feto.

Anomalías del tejido conectivo

Cuando los tendones, los huesos, las articulaciones y el revestimiento articular se desarrollan de forma atípica, la disminución de los movimientos fetales provoca contracturas congénitas. Las enfermedades como la displasia diastrófica y el enanismo metatrópico se deben a un desarrollo inadecuado del tejido conectivo. Éstos son diagnósticos específicos que ocasionan una limitación de la movilidad aunque no una auténtica artrogriposis distal. En otros casos, los individuos que carecen de un movimiento articular normal presentan una afectación articular distal debido a que, aunque el tejido conectivo se desarrolla con normalidad, no se inserta en la localización correcta en torno a un hueso o una articulación.

Enfermedades maternas

Enfermedades maternas, como la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus, la miastenia gravis, la hipertermia materna, las infecciones, los fármacos y los traumatismos, se asocian a una mayor incidencia de artrogriposis. En aproximadamente el 10% de los neonatos nacidos de madres con miastenia gravis, los anticuerpos maternos entran en la circulación fetal a través de la placenta, causando una miastenia gravis transitoria; esto inhibe los receptores de acetilcolina fetales, lo que conduce a la lesión de la musculatura del feto.

Compromiso vascular intrauterino

Un aporte vascular inadecuado al feto causa hipoxia fetal, que ocasiona la muerte de las células del asta anterior, lo que disminuye la función neurológica y muscular, resultando en acinesia fetal y contracturas articulares secundarias. Se han observado contracturas congénitas múltiples después de un sangrado durante el embarazo o después de un intento fallido de interrupción del embarazo.

CLASIFICACIÓN

Una forma práctica de hacer un diagnóstico diferencial consiste en dividir la artrogriposis múltiple congénita en subgrupos en función de los signos, síntomas y causas. Los trastornos que afectan principalmente a las extremidades, como la **amioplasia** y la **artrogriposis distal** son los subgrupos más comunes (tabla 682-2). Los trastornos que afectan a las extremidades *y* a otras partes de la economía representan por lo general una forma de *pterigium múltiple*, que se caracteriza por la formación de membranas en forma de red que se extienden a través de las articulaciones, y que afectan a la capacidad del niño para la extensión, causando una flexión rígida. Los trastornos que afectan a las extremidades y cursan con disfunción neurológica son causados por alteraciones del sistema nervioso central, del sistema nervioso periférico, o por lesión o ausencia de las células del asta anterior.

La **amioplasia,** también conocida como *artrogriposis clásica,* es un trastorno simétrico esporádico que causa la sustitución fibrótica de los músculos. Los síntomas incluyen hombros en rotación interna y aducción, codos extendidos, antebrazos en pronación, dedos y muñecas en flexión, luxación de caderas, pies zambos con graves contracturas y rodillas en extensión. Los músculos implicados son hipoplásicos y fibróticos. A menudo los pacientes tienen hemangiomas en el tercio medio de la cara. La inteligencia es habitualmente normal (figs. 682-2 y 682-3).

La **artrogriposis distal** es un trastorno autosómico dominante que afecta de forma primaria a las articulaciones distales de las extremidades. En las extremidades superiores es característica la superposición medial de los dedos, los puños cerrados, la desviación cubital de los dedos, la camptodactilia y la hipoplasia. Los miembros inferiores muestran pie zambo, pie calcáneo valgo, astrágalo vertical o metatarso varo (fig. 682-4).

Se han clasificado diez tipos de artrogriposis distal en función de la presencia de rasgos específicos comunes.

Tabla 682-2 Etiquetas actuales y números OMIM para los síndromes de artrogriposis distal

SÍNDROME	NÚMERO DE OMIM
Artrogriposis distal tipo 1	108120
Artrogriposis distal tipo 2A (síndrome de Freeman-Sheldon)	193700
Artrogriposis distal tipo 2B (síndrome de Sheldon-Hall)	601680
Artrogriposis distal tipo 3 (síndrome de Gordon)	114300
Artrogriposis distal tipo 4 (escoliosis)	609128
Artrogriposis distal tipo 5 (oftalmoplejía, ptosis)	108145
Artrogriposis distal tipo 6 (pérdida auditiva neurosensorial)	108200
Artrogriposis distal tipo 7 (trismo-pseudocamptodactilia)	158300
Artrogriposis distal tipo 8 (síndrome de pterigión múltiple autosómico dominante)	178110
Artrogriposis distal tipo 9 (aracnodactilia contractural congénita)	121050
Artrogriposis distal tipo 10 (contracturas plantares congénitas)	187370

De Bamshad M, Van Heest AE, Pleasure D: Arthrogryposis: a review and update. J Bone Joint Surg Am 91 Suppl 4:40-46, 2009, tabla 1, pág. 43.

Figura 682-2 Niño con rigidez de codos, muñecas y dedos, luxación de cadera izquierda, rodillas rígidas en valgo y pies zambos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 682-3 Niño con rigidez de codos, muñecas y dedos, luxación de cadera izquierda, pies zambos y micrognatia.

Figura 682-4 Niño con pies zambos, rigidez de rodillas, luxación de caderas, rigidez de dedos y hemangioma facial.

TRATAMIENTO DE LOS PROBLEMAS ORTOPÉDICOS DE LA ARTROGRIPOSIS

Cuando un niño nace con artrogriposis, la presencia de muchas articulaciones rígidas o luxadas plantea dudas referentes al momento y mejores opciones de tratamiento. De forma característica el niño puede tener los codos rígidos, las caderas y las rodillas luxadas, las rodillas hiperextendidas o en flexo, y pie zambo (fig. 682-5). La rigidez y deformidad necesitan ser abordadas de forma agresiva mediante una combinación de modalidades. El equipo clínico debe incluir fisioterapeutas, técnicos ortopédicos y cirujanos ortopédicos.

Inicialmente, los ejercicios pasivos de arco de movilidad y la utilización razonable de férulas dirigidas y complementadas por fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales ayudarán a abordar las diversas deformidades. La utilización de férulas y yesos se pueden complementar mediante un programa

Figura 682-5 Niño con codos, muñecas y rodillas rígidas, y pies zambos.

Figura 682-6 Lactante con férulas de extensión de las articulaciones metatarsofalángicas, muñecas y rodillas.

de vendajes funcionales que se puede enseñar a la familia para que puedan modificarlos con frecuencia y aprovechar la mejora del arco de movilidad. La habilidad de los terapeutas y/o de los técnicos ortopédicos para construir férulas y dispositivos ortopédicos adecuados utilizando termoplásticos, neopreno, velcro, y otros materiales puede ser sencilla pero eficaz (fig. 682-6).

El objetivo terapéutico y ortopédico para el niño con deformidades artrogripóticas de las extremidades es obtener la mayor movilidad articular y optimizar la posición de las articulaciones para que desempeñen su función. En las extremidades inferiores, el pie necesita ser plantígrado. Las rodillas deben tener una movilidad óptima para que el niño

booksmedicos.org

Figura 682-7 Pies zambos en niño con artrogriposis.

pueda sentarse y permanecer en pie. Las caderas deben ser estabilizadas especialmente si éste tiene potencial para caminar. En las extremidades superiores, en los casos en los que existe una rigidez extrema, los objetivos deben incluir posicionar uno de los brazos para la alimentación y el otro para la higiene personal. La realización de actividades con ambas manos requiere cierta simetría, lo que puede ser un objetivo complejo en pacientes con contracturas extremas y fuerza muscular limitada.

Aunque la escoliosis es frecuente, por lo general no se convierte en un problema hasta la adolescencia.

PROBLEMAS DEL PIE

El **pie zambo** es la deformidad más frecuente en la artrogriposis (fig. 682-7). Un pie zambo tiene un componente de equino del retropié, varo del mediopié y aducción del antepié. Los pies en la artrogriposis tienen poca probabilidad de mejorar aunque se siguen utilizando los métodos tradicionales de tratamiento. Los yesos se aplican poco después del nacimiento empleando el método de Ponseti. Los yesos se cambian semanalmente hasta alcanzar una meseta, momento en el que se hace necesario alargar el tendón de Aquiles. También se encuentran otras deformidades que necesitan tratamiento, como el astrágalo vertical, con un planteamiento similar aunque con otras técnicas.

La persistencia de la rigidez a menudo hace necesaria una liberación más completa de las partes blandas. Esto se realiza normalmente en torno a la edad de 6 a 12 meses y se continúa con 3 meses más de inmovilización con yeso y férulas adicionales, según sea necesario, sobre todo cuando el pie está creciendo. Cuando no se corrigen las deformidades en la primera infancia, pueden ser necesarias cirugías óseas adicionales más adelante. Algunos de los planteamientos implican osteotomías en cuña, alargamiento de la columna lateral, resección de la esponjosa o talectomía. Para la corrección tardía de las deformidades residuales se utiliza un fijador circular de Ilizarov o un fijador externo monolateral multiaxial, con o sin osteotomías.

Los niños con deformidades importantes necesitan a menudo utilizar ortesis de pie y tobillo durante gran parte de su vida para evitar la recurrencia de la deformidad y aumentar la base de apoyo debido a la debilidad de los músculos de las piernas. El objetivo del tratamiento es la obtención de un pie plantígrado, libre de dolor y estable. En la artrogriposis es previsible e inevitable que se produzca una rigidez del pie.

PROBLEMAS DE LA RODILLA

Los problemas de la rodilla, incluyendo la deformidad en extensión o flexión, la subluxación, y la rigidez, responden bien a la fisioterapia y ferulización. El flexo de rodilla es más común en la artrogriposis. En raras ocasiones puede ser estructuralmente complejo y asociarse a membranas cutáneas conocidas como pterigión, que son resistentes al tratamiento conservador y requieren Z plastias de alargamiento. En el caso de una contractura en flexo, la musculatura del cuádriceps es a menudo deficiente y débil. En las contracturas de rodilla a veces no es suficiente el tratamiento con yesos y férulas. Con frecuencia es necesario realizar un alargamiento de los isquiotibiales con liberaciones adicionales de la cápsula posterior de la rodilla.

En el caso de la hiperextensión (recurvatum) de rodilla, el cuádriceps es a veces fibrótico y débil, a pesar de que aparentemente es más potente que los isquiotibiales. El tratamiento con yesos y férulas debe comenzar poco después del nacimiento, pudiendo realizarse al mismo tiempo que la corrección mediante yesos del pie zambo siguiendo los principios de Ponseti. Si el tratamiento con yesos y fisioterapia fracasan, se puede conseguir el alargamiento del cuádriceps mediante la liberación de los vientres medial-lateral, con desinserción proximal del recto femoral, el alargamiento del cuádriceps, ya sea por vía percutánea o mediante un procedimiento miniabierto, que puede minimizar la fibrosis.

La rigidez de larga evolución puede ocasionar un aplanamiento de la superficie articular, con disminución permanente del arco de movilidad. El reposicionamiento del arco de movilidad puede mejorar la sedestación o la bipedestación, una elección que deben realizar el paciente, la familia y el médico. La utilización de férulas durante el seguimiento puede ayudar a compensar la debilidad de los músculos fibróticos de las piernas.

PROBLEMAS DE CADERA

Las luxaciones teratológicas de cadera son comunes dentro del espectro de la artrogriposis y por lo general requieren reducción abierta de la cadera. Las caderas de un niño con menor participación de las extremidades superiores y caderas más flexibles que no presentan una rigidez patológica *pueden* responder al tratamiento precoz con un arnés de Pavlik. La hiperextensión de la rodilla a menudo se puede tratar con fisioterapia y yesos seriados. Es necesaria una vigilancia cuidadosa de la cadera durante la flexión de la rodilla dado que la tensión del cuádriceps y de los flexores de cadera puede empujar la cadera hacia una luxación posterior. Una vez que se ha obtenido cierto grado de flexión de la rodilla, el arnés de Pavlik puede ser útil para mejorar la flexión de la rodilla y mantener la estabilidad de la cadera en el lactante. Muy a menudo las caderas son rígidas y no reductibles de forma cerrada. En estos casos suele ser necesaria la reducción abierta con reconstrucción pélvica y osteotomía femoral, por lo general al año de edad. Existe cierta controversia sobre la reducción de las luxaciones de cadera bilaterales, ya que por su alto índice de fracaso pueden dar lugar a una asimetría de la pelvis, dolor, dismetría y rigidez. Si un niño tiene poco potencial de deambulación, puede obtener resultados razonables si se acepta la luxación bilateral de cadera y situando las caderas en una posición que permita la sedestación. Las decisiones terapéuticas deben tomarse en conjunto con la familia, y deben ser dirigidas por un cirujano ortopédico pediátrico de cadera.

Deambulación

Como era de esperar, caminar es más difícil para los niños con artrogriposis debido a la debilidad muscular y a la limitación de la movilidad articular. Los niños con artrogriposis que caminan tienen niveles de actividad más bajos y dan menos pasos que sus compañeros. No es sorprendente que los adultos con artrogriposis distal presenten fatiga muscular y dolor de esfuerzo, tal y como se observó en un estudio.

PROBLEMAS EN LAS EXTREMIDADES SUPERIORES

Si mediante ferulización y un programa de ejercicios no se obtiene unas extremidades superiores con una función óptima, el tratamiento quirúrgico puede mejorar la función de los brazos del niño con artrogriposis. Un niño típico con participación artrogripótica de las extremidades superiores presenta brazos en rotación interna, codos en extensión, muñecas en flexión, y pulgar flexus aductus (*clasp thumb* o pulgar en palma) (v. figs. 682-2 y 682-3).

El tratamiento está orientado a optimizar el uso de los brazos y las manos sobre todo para actividades críticas de la vida diaria, como la alimentación y el aseo personal. La fisioterapia para mejorar el movimiento articular se inicia inmediatamente después del nacimiento. Los fisioterapeutas pediátricos especializados en mano deben dirigir el programa de movilidad. La fisioterapia se potencia mediante el uso de férulas de manera que serán necesarios tratamientos quirúrgicos menos agresivos. El codo es el elemento crítico que ajusta la longitud del brazo, permitiendo que el brazo alcance lo necesario para el aseo personal o para acercar la comida a la boca. En caso necesario, la falta de estos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

movimientos puede ser compensada por adaptaciones en los cubiertos y modificación de otros elementos, incluyendo prolongadores del brazo con posibilidad de agarrar.

Cirugía de la extremidad superior

La corrección quirúrgica de las contracturas de las extremidades superiores artrogripóticas debe iniciarse después de 1 a 3 meses de edad y debe estar finalizada a los 12 meses para que el niño pueda optimizar su desarrollo motor. Esto permite una mejora de los resultados, optimizando la remodelación plástica del crecimiento articular. Los procedimientos en un único tiempo producen los mejores resultados. Los retrasos en la cirugía resultan en más problemas de adherencias intraarticulares así como en incongruencias articulares irreductibles.

Hombro

Debido a la capacidad de rotación del hombro, la osteotomía desrotatoria del húmero sólo es necesaria de forma ocasional. Esto se hace generalmente en la infancia tardía.

Codo

Un codo rígido que no responde a la fisioterapia requiere una intervención quirúrgica, comenzando por la liberación de partes blandas y una liberación capsular. La capsulotomía posterior del codo combinada con un alargamiento en VY o en Z del tríceps permite mejorar la flexión del codo. Puede ser necesario alargar el tríceps. La transferencia muscular al antebrazo puede permitir la flexión activa del codo. En cada niño es necesaria una evaluación individual de los posibles músculos utilizables para la transferencia. El más frecuentemente disponible es el tríceps. Un codo con cierto grado de flexión es extremadamente importante para la función del brazo. El uso del tríceps puede generar una flexión de codo excesivamente potente que genere una contractura en flexo.

Muñeca

La deformidad en flexión de la muñeca mejora con un equilibrado de las partes blandas, así como con carpectomías parciales. Las carpectomías necesitan ser trapezoidales, con mayor resección del dorso y del lado radial para equilibrar la contractura en flexión de la muñeca, así como la tendencia a la desviación cubital. La aducción del pulgar puede requerir una liberación del aductor con una plastia del oponente. Para mejorar la función en el pulgar flexus aductus son útiles las trasferencias, como la transferencia del extensor propio del índice al extensor largo del pulgar.

La rigidez de los dedos y las contracturas de muñeca a menudo responden a la fisioterapia y al tratamiento mediante férulas, sin necesidad de cirugía.

Escoliosis

La escoliosis es frecuente en los niños con artrogriposis, aunque la incidencia observada, entre el 28% y el 66%, probablemente esté sesgada al alza en los diversos estudios, ya que refleja la experiencia de los cirujanos de columna. La escoliosis puede ser congénita o paralítica. La escoliosis suele ir acompañada de contracturas de cadera asociadas a luxación de cadera y lordosis lumbar compensadora. Las curvas <30 grados pueden ser tratadas inicialmente con un corsé toracolumbar (TLSO). Por encima de los 40 grados está justificada la artrodesis vertebral.

Estadificación quirúrgica

En el Children's Hospital of Filadelfia, el tratamiento quirúrgico de los miembros inferiores por lo general comienza distalmente y se extiende en dirección proximal. Los pies se corrigen alrededor de los 6 meses de edad, las rodillas alrededor de los 8 meses de edad y las caderas alrededor de 12 meses, ya que a menudo es necesaria una osteotomía pélvica para estabilizar correctamente las caderas.

Las extremidades superiores se corrigen durante la lactancia cuando el niño es asistido precozmente. Los fisioterapeutas y los terapeutas ocupacionales son una parte fundamental del equipo para optimizar la función antes y después de la cirugía. Pueden ser necesarias cirugías adicionales para optimizar la función de las extremidades superiores e inferiores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **683**

Fracturas frecuentes

Keith D. Baldwin, Lawrence Wells y John P. Dormans

Los traumatismos son una causa principal de mortalidad y discapacidad en niños mayores de un año (v. cap. 5.1). Numerosos factores hacen que las fracturas del esqueleto inmaduro sean diferentes de las que afectan al maduro. La anatomía, biomecánica y fisiología del esqueleto pediátrico son diferentes de las de los adultos. Esto supone patrones de fracturas diferentes (fig. 683-1), dificultades para su diagnóstico y técnicas de manejo específicas para preservar el crecimiento y la funcionalidad.

En las radiografías se observan líneas epifisarias, rarefacción, líneas densas de crecimiento, fracturas congénitas y seudofracturas que pueden interpretarse como fracturas. Aunque la mayoría de las fracturas en niños pueden consolidar bien sin tratamiento específico, algunas pueden evolucionar desastrosamente si son tratadas por manos inexpertas. Las diferencias en el esqueleto pediátrico predisponen a los niños a lesiones diferentes de las de los adultos. Las diferencias más importantes en el esqueleto pediátrico son la presencia de cartílago periostal, fisis y un periostio más grueso, más resistente y más osteogénico que produce un nuevo hueso (denominado *callo*) en más cantidad y más rápidamente. El hueso pediátrico es menos denso y más poroso. La baja densidad debida al bajo contenido mineral y la mayor porosidad, es el resultado de un aumento en el número de conductos haversianos y canales vasculares. Estas diferencias suponen un módulo de elasticidad y una menor resistencia a la flexión. El hueso en los niños puede ceder en tensión o en compresión; dado que las líneas de fractura no se propagan como en los adultos, el riesgo de fracturas conminutas es menor. Por lo tanto, el hueso pediátrico se puede aplastar, astillar y romper de forma incompleta, en oposición al hueso adulto que por lo general se rompe como el vidrio pudiendo sufrir fracturas conminutas.

Una enseñanza común es que las lesiones articulares, la luxación y las lesiones ligamentosas no son frecuentes en niños. Aunque esto es cierto en general, los estudios mediante resonancia magnética muestran que las lesiones de los ligamentos en las lesiones de tobillo pueden no ser tan inusuales como se pensaba. Es más probable el daño a la fisis contigua. Los procesos mamilares interdigitados y el anillo pericondral aumentan la resistencia de la fisis. Biomecánicamente, las fisis no son tan fuertes como los ligamentos o la metáfisis ósea. La fisis es más resistente a la tracción y menos a las fuerzas de torsión. El periostio está unido débilmente a la diáfisis ósea y está firmemente fijo a la fisis. El periostio suele lesionarse en todas las fracturas, pero es menos probable que se produzca una fractura circunferencial completa debido a su débil unión a la diáfisis. El periostio intacto actúa como una bisagra o funda que limita la magnitud del desplazamiento de la fractura y permite su reducción y el mantenimiento de la reducción. El grueso periostio puede también suponer un impedimento para la reducción cerrada, sobre todo si la fractura lo ha perforado, o en la reducción de la fisis desplazada.

683.1 Características típicas de las fracturas pediátricas

Keith D. Baldwin, Lawrence Wells y John P. Dormans

REMODELACIÓN ÓSEA

El remodelado es la tercera y última fase del proceso biológico de consolidación de las fracturas, precedido por una fase inflamatoria y otra reparadora. Se produce por una combinación de aposición de hueso en la concavidad de la deformidad, resorción de la convexidad y crecimiento fisario asimétrico. Por esta razón, la precisión de la reducción es algo menos importante que en los adultos (fig. 683-2). Los tres factores principales para el potencial de corrección angular son la edad ósea, la distancia a la articulación y la orientación respecto al eje articular.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bamshad M, Van Heest AE, Pleasure D: Arthrogryposis: a review and update, *J Bone Joint Surg Am* 91(Suppl 4):40-46, 2009.

Bevan WP, Hall JG, Bamshad M, et al: Arthrogryposis multiplex congenita (amyoplasia): an orthopaedic perspective, *J Pediatr Orthop* 27(5):594-600, 2007.

Boehm S, Limpaphayom N, Alaee F, et al: Early results of Ponseti method for the treatment of clubfoot in distal arthrogryposis, *J Bone Joint Surg Am* 90(7): 1501-1507, 2008.

Dalton P, Clover L, Wallerstein R, et al: Fetal arthrogryposis and maternal serum antibodies, *Neuromuscul Disord* 16(8):481-491, 2006.

Dillion E, Bjornson K, Jaffe K, et al: Ambulatory activity in youth with arthrogryposis, *J Pediatr Orthop*:214-217, 2009.

Dimitraki M, Tsikouras P, Bouchlariotou S, et al: Prenatal assessment of arthrogryposis. A review of the literature, *J Matern Fetal Neonatal Med* 24:32-36, 2011.

Drummond DS, Mackenzie DA: Scoliosis in arthrogryposis multiplex congenital, *Spine (Phila 1976)* 3(2):146-151, 1978.

Hall JG: Arthrogryposis associated with unsuccessful attempts at termination of pregnancy, *Am J Med Genet* 63:292-300, 1996.

Hall JG: Uterine structural anomalies and arthrogryposis—death of an urban legend, *Am J Med Genet A* 161A:82-88, 2012.

Hall JG, Reed SD, Rosenbaum KN, et al: Limb pterygium syndrome: a review and report of eleven patients, *Am J Med Genet* 12:337-409, 1982.

Hoff JM, Loane M, Gilhus NE, et al: Arthrogryposis multiplexa congenita: an epidemiologic study of nearly 9 million births in 24 EUROCAT registers, *Eur JObstet Gynecol Reprod Biol* 159:347-350, 2011.

Kalampokas E, Kalampokas T, Sofoudis C, et al: Diagnosing arthrogryposis multiplex congenital: A review, *ISRN Obstet Gynecol*:1-6, 2012.

Kimber E, Tajsharghi H, Kroksmark AK, et al: Distal arthrogryposis: clinical and genetic findings, *Acta Paediatr* 101:877-887, 2012.

Mennen U, Van Heest A, Ezaki MB, et al: Arthrogryposis multiplex congenital, *J Hand Surg* 30(5):468-474, 2005.

Rink BD: Arthrogryposis: A review and approach to prenatal diagnosis, *Obstet Gynecol Surv* 66(6):369-377, 2011.

Shah NR, Limpaphayom N, Dobbs MB: A minimally invasive treatment protocol for congenital dislocation of the knee, *J Pediatr Orthop* 29(7):720-725, 2009.

VanHeest AE, Waters PM, Simmons BP: Surgical treatment of arthrogryposis of the elbow, *J Hand Surg* 23A:1063-1070, 1998.

Yingsakmongkol W, Kumar SJ: Scoliosis in arthrogryposis multiplex congenital: results after nonsurgical and surgical treatment, *J Pediatr Orthop* 20(5):656-661, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

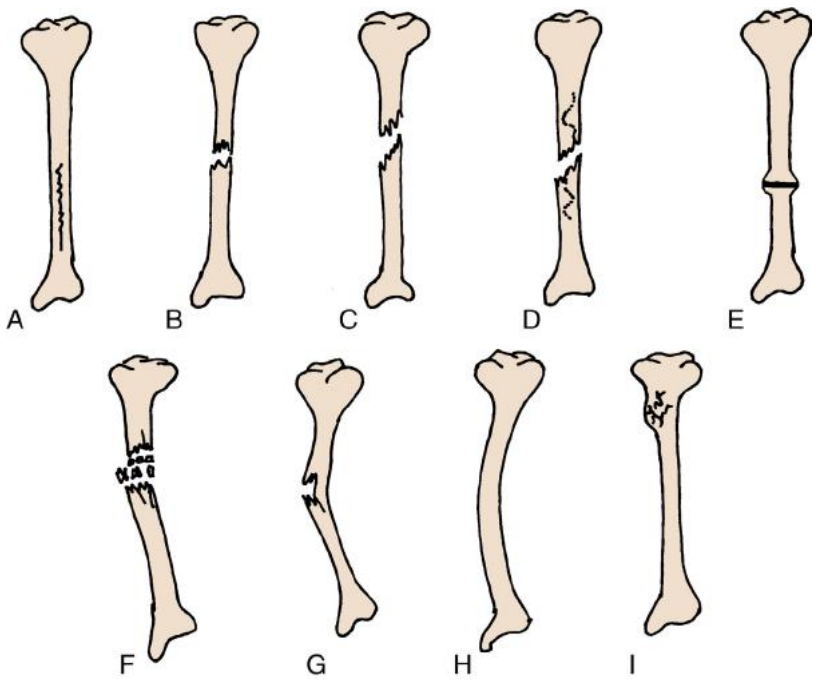

Figura 683-1 Ilustración de los patrones de fractura. **A,** Línea de fractura longitudinal paralela al eje del hueso. **B,** Línea de fractura transversal perpendicular al eje del hueso. **C,** Línea de fractura oblicua que forma un ángulo con el eje del hueso. **D,** Línea de fractura espiroidea con trazo curvilíneo alrededor del eje del hueso. **E,** Extremos de la fractura impactados y comprimidos entre sí. **F,** Fragmentación o conminución del hueso en tres o más partes. **G,** Incurvación del hueso en tallo verde con fractura incompleta del lado convexo. **H,** Incurvación por deformación plástica del hueso. **I,** Fractura en rodete. *(De White N, Sty R: Radiological evaluation and classification of pediatric fractures.* Clin Pediatr Emerg Med *3:94-105, 2002.)*

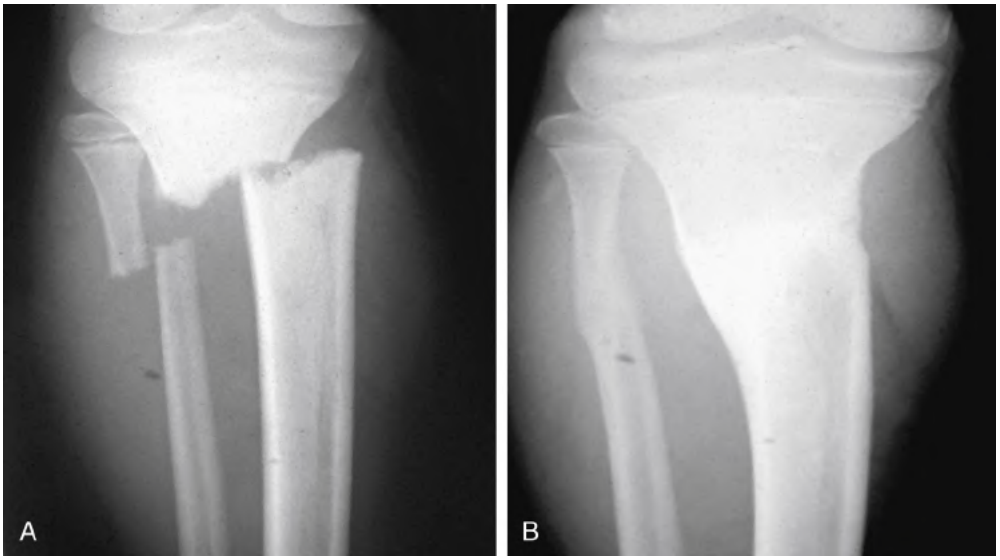

Figura 683-2 El remodelado en los niños suele ser amplio, como en esta fractura de tibia proximal **(A)** y en la revisión 1 año después **(B).** *(De Dormans JP:* Pediatric orthopedics: introduction to trauma, *Filadelfia, 2005, Mosby, pág. 38.)*

Es menos probable la remodelación en la deformidad rotacional y si hay una angulación en un plano distinto al eje articular. La remodelación es mejor cuando la fractura se produce cerca de la fisis, cuando el niño tiene más potencial de crecimiento restante, tiene menos deformidad que remodelar, y se encuentra junto a una fisis en rápido crecimiento (p. ej., el húmero proximal). La remodelación ocurre típicamente durante los meses siguientes a la lesión y hasta la madurez esquelética, que se produce en niñas entre los 13 y los 15 años de edad y en niños entre los 14 y los 17 años de edad.

SOBRECRECIMIENTO

El sobrecrecimiento se debe a una estimulación de la fisis por la hiperemia asociada a la consolidación de la fractura. Es llamativo en los huesos largos, como el fémur. La aceleración del crecimiento suele presentarse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 683-3 **A,** Líneas de detención del crecimiento de Harris a cada lado del fémur apuntando en dirección al centro en el fémur, lo que indica una detención del crecimiento central. **B,** Imagen correspondiente de RM que muestra la detención del crecimiento central. *(**A** Cortesía de Keith D. Baldwin, MD, MPH, Children's Hospital of Filadelfia.)*

desde los 6 meses hasta 1 año, siguiente a la lesión. Las fracturas femorales en niños menores de 10 años suelen producir un sobrecrecimiento de 1-3 cm. Si se utiliza un fijador externo o un yeso puede ser preferible aponer el hueso en bayoneta para compensar el sobrecrecimiento esperado. Este fenómeno de sobrecrecimiento producirá longitudes iguales, o casi iguales, en los miembros al finalizar la remodelación de la fractura si el acortamiento de la fractura es menor de 2 cm. Después de los 10 años de edad, el sobrecrecimiento deja de ser un problema, por lo que se recomienda una alineación anatómica. En las lesiones de la fisis, la estimulación crónica del crecimiento longitudinal se asocia con el uso de implantes o de material de osteosíntesis.

DEFORMIDAD PROGRESIVA

Las lesiones de la fisis pueden complicarse con deformidades progresivas del crecimiento. La causa más común es el cierre parcial o completo de la lámina epifisaria. Esto puede ser común en fracturas del cúbito distal, fémur distal y tibia proximal. Una RM puede ser útil para diagnosticar el porcentaje de cierre de la fisis después de una lesión. Se pueden observar las líneas de detención del crecimiento de Harris en el contexto de un crecimiento asimétrico, y apuntan hacia la zona de la detención del crecimiento (fig. 683-3).Como consecuencia, puede producirse una deformidad angular o un acortamiento, o ambos. La detención parcial del crecimiento puede ser periférica, central o combinada. La magnitud de la deformidad depende de la fisis afectada y del potencial de crecimiento residual.

CONSOLIDACIÓN RÁPIDA

Las fracturas en los niños consolidan más rápidamente que en los adultos como resultado del mayor potencial de crecimiento y de la existencia de un periostio más grueso y activo en el niño. Según se va alcanzando la madurez, la velocidad de consolidación disminuye y se hace similar a la del adulto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

683.2 Patrones de fracturas pediátricas

Keith D. Baldwin, Lawrence Wells y John P. Dormans

Los diferentes tipos de fracturas pediátricas son el reflejo de las características del esqueleto de los niños. La mayoría de las fracturas pediátricas pueden tratarse mediante técnicas cerradas y no dan problemas de consolidación.

Figura 683-4 La deformidad plástica es una incurvación en el lado de compresión sin líneas de fractura visibles. *(Cortesía del Dr. John Flynn, Children's Hospital of Filadelfia.)*

DEFORMACIÓN PLÁSTICA

La deformación plástica es exclusiva de los niños. Es más común en el cúbito y ocasionalmente en el peroné. La fractura se produce por una fuerza que da lugar a un fallo microscópico del lado más tenso del hueso y no se propaga al lado cóncavo. El lado cóncavo del hueso también muestra lesiones microscópicas por compresión. El hueso sufre una angulación por encima de su límite elástico, pero esta energía no es suficiente para producir una fractura. Por eso, radiológicamente no se aprecia un trazo de fractura (fig. 683-4). La deformación plástica es permanente, y es de esperar que en un niño de 4 años con el crecimiento se corrijan las incurvaciones del cúbito menores de 20 grados.

FRACTURA EN RODETE O *TORUS*

El fallo por compresión del hueso se produce en la unión de la metáfisis y la diáfisis, sobre todo en el radio distal (fig. 683-5). Esta lesión se denomina *torus* porque recuerda la franja más ancha alrededor de la base de una columna griega clásica. Son intrínsecamente estables y consolidan en 3-4 semanas con inmovilización simple.

FRACTURA EN TALLO VERDE

Estas fracturas se producen cuando el hueso se dobla, con fracaso en el lado a tensión (convexo) del hueso. La línea de fractura no se propaga al lado cóncavo del hueso (fig. 683-6). Éste muestra defectos microscópicos con deformación plástica. Es necesario completar la fractura del hueso por el lado cóncavo si la deformación plástica mantiene la deformidad.

FRACTURAS COMPLETAS

Las fracturas que se propagan a través de todo el hueso se llaman *fracturas completas*. Éstas se clasifican como espiroideas, transversales u oblicuas, dependiendo de la dirección de las líneas de fractura. Una

booksmedicos.org

Bibliografía

Beaty JH, Kasser JR, editors: *Rockwood and Wilkins' fractures in children*, ed 7, Philadelphia, 2009, Lippincott Williams and Wilkins.

Endele D, Jung C, Bauer G, et al: Value of MRI in diagnosing injuries after ankle sprains in children, *Foot Ankle Int* 33(12):1063-1068, 2012.

Flynn JM, Kolze EA: Upper extremity injuries. In Dormans JP, editor: *Pediatric orthopaedics: core knowledge in orthopaedics*, Philadelphia, 2005, Mosby, pp 47-84.

Flynn JM, Nagda S: Upper extremity injuries. In Dormans JP, editor: *The requisites in pediatrics: pediatric orthopaedics and sports medicine*, Philadelphia, 2005, Mosby, pp 21-48.

ed 4, Green NE, Swiontkowski MF, editors: *Skeletal trauma in children*, vol 3, Philadelphia, 2009, WB Saunders.

Olney RC, Mazur JM, Pike LM, et al: Healthy children with frequent fractures: how much evaluation is needed? *Pediatrics* 121:890-897, 2008.

Overly F, Steele DW: Common pediatric fractures and dislocations, *Clin Pediatr Emerg Med* 3:106-117, 2002.

Poolman RW: Adjunctive non-invasive ways of healing bone fractures, *BMJ* 338:611-612, 2009.

Salter RB, Harris WR: Injuries involving the epiphyseal plate, *J Bone Joint Surg Am* 45:587-622, 1963.

Thompson GH, Haber LL: Upper extremity fractures in the pediatric patients. In Fitzgerald RH Jr, Kaufer H, Malkani A, editors: *Orthopaedics*, St. Louis, 2002, Mosby, pp 484-494.

Wren TAL, Shepherd JA, Kalkwarf HJ, et al: Racial disparity in fracture risk between white and nonwhite children in the United States, *J Pediatr* 161:1035-1040, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

fuerza rotacional suele producir las fracturas espirales, y la reducción es sencilla debido a la presencia de una funda perióstica intacta. Las fracturas oblicuas se localizan en la diáfisis formando unos 30 grados respecto al eje del hueso, y son intrínsecamente inestables. Las fracturas transversas se producen por una fuerza sobre 3 puntos y se reducen fácilmente utilizando el periostio intacto del lado cóncavo.

EPIFISIÓLISIS

Las lesiones de la epífisis afectan a la lámina de crecimiento. Siempre existe la posibilidad de la deformidad, y por tanto es necesaria la observación a largo plazo. La fisis distal radial es la más comúnmente afectada. Salter y Harris (SH) clasificaron las lesiones epifisarias en 5 grupos (tabla 683-1 y fig. 683-7). Esta clasificación ayuda a predecir el resultado de la lesión y ofrece guías para el planteamiento del tratamiento. Las fracturas de tipos I y II de SH suelen ser manejadas por técnicas de reducción cerrada y no requieren una alineación perfecta, ya que tienden a remodelar con el crecimiento. Las fracturas tipo II de SH en la epífisis femoral distal precisan una reducción anatómica (menos de 2 mm de desplazamiento). Las epifisiólisis de tipos III y IV de SH afectan a la superficie articular y requieren una reducción anatómica para prevenir la incongruencia articular y realinear las capas de crecimiento de la fisis. Las fracturas de tipo V de SH no suelen diagnosticarse inicialmente, sino a posteriori por alteraciones del crecimiento. Otras lesiones de la epífisis son las sufridas por avulsión de la espina tibial y de inserciones musculares en la pelvis. Las fracturas osteocondrales también se pueden incluir entre las lesiones epifisarias pero que no afectan a la lámina de crecimiento.

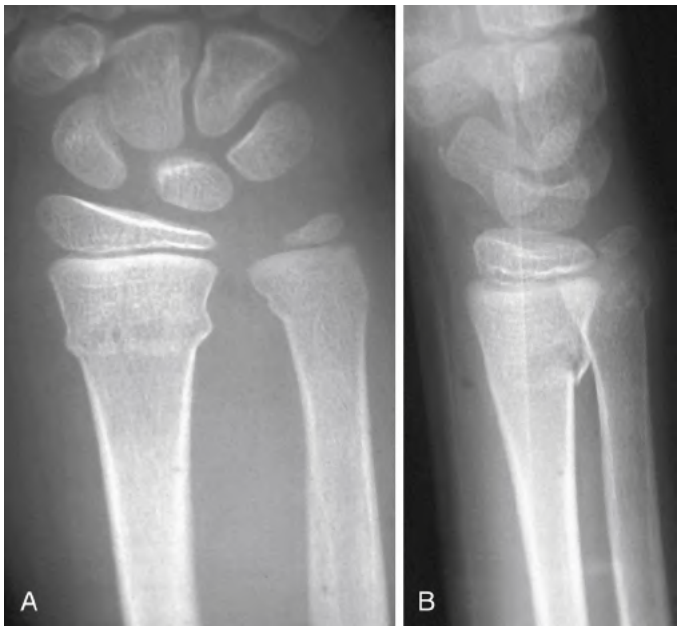

Figura 683-5 La fractura en rodete es una fractura parcial por compresión: radiografías de radio distal anteroposterior **(A)** y lateral **(B).** *(De Dormans JP:* Pediatric orthopedics: introduction to trauma, *Filadelfia, 2005, Mosby, pág. 37.)*

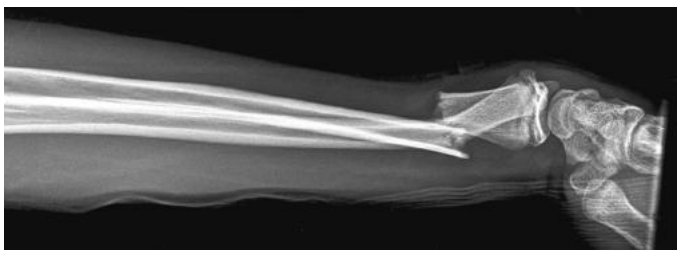

Figura 683-6 Esta fractura desplazada del radio distal se asocia a una fractura de cúbito en tallo verde (fracaso completo en el lado de tracción con insuficiencia microscópica en el lado de compresión).

MALTRATO INFANTIL

Véase también el capítulo 40.

Las fracturas son la segunda manifestación más común de maltrato infantil después de las lesiones cutáneas (hematomas, quemaduras/abrasiones). El traumatólogo ve el 30-50% de los niños que han sufrido abusos físicos. Debe sospecharse en niños que todavía no caminan que presentan fracturas de los huesos largos de los miembros inferiores. No hay patrones o tipos patognomónicos de fracturas por maltrato infantil, y los traumatismos no casuales pueden ocasionar cualquier tipo de fractura. Son sospechosas de lesión no accidentales las fracturas de fémur en niños que todavía no andan (menores de 18 meses de edad), de la metáfisis distal del fémur, de arcos costales posteriores, de la apófisis espinosa de la escápula y del húmero proximal. Las fracturas que se producen sin testigos o que se asocian a una historia sospechosa o cambiante también merecen ser investigadas. Se debe investigar todo el esqueleto. Una serie ósea completa (en oposición a una «bebegrafía») es esencial en caso de sospecha de maltrato infantil para ver si existen otras fracturas en diferentes fases de consolidación. Radiológicamente, algunas enfermedades sistémicas pueden simular maltrato como la osteogénesis imperfecta, osteomielitis, enfermedad de Caffey y fracturas de estrés. Muchos hospitales tienen un equipo multidisciplinar para evaluar y tratar a pacientes víctimas de maltrato infantil. Estos equipos son fundamentales para participar de forma precoz y preferentemente en el área de urgencias, ya que surgen dificultades en la gestión de estos temas

Tabla 683-1 Clasificación de Salter y Harris

TIPO DE SALTER Y HARRIS	CARACTERÍSTICAS
I	Separación a través de la fisis, que habitualmente afecta a columnas de células degenerativas o de cartílago hipertrófico
II	Fractura a través de la fisis, pero que se extiende a la metáfisis
III	Fractura a través de una parte de la fisis, que se extiende a la epífisis y dentro de la articulación
IV	Fractura a través de metáfisis, fisis y epífisis
V	Lesión por compresión de la fisis

Figura 683-7 Clasificación de las epifisiólisis de Salter y Harris, tipos I-V.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

con gran carga emocional en un entorno clínico. Es obligatorio declarar estos casos a las agencias de protección de menores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

683.3 Fracturas de la extremidad superior

Keith D. Baldwin, Lawrence Wells y John P. Dormans

FRACTURAS DE FALANGES

Los diferentes patrones de fractura en falanges de los niños incluyen las epifisiólisis, las fracturas diafisarias y las fracturas del penacho de la falange distal. El mecanismo de lesión es un golpe directo sobre el dedo o el atrapamiento en una puerta (v. cap. 681). Las lesiones por aplastamiento de la falange distal suelen asociarse a una conminución severa del hueso subyacente (fractura del penacho), avulsión del lecho ungueal y lesión significativa de partes blandas. En el manejo de estas lesiones es importante la administración de antibióticos, de profilaxis antitetánica y realizar una abundante irrigación. El dedo en martillo es la incapacidad de extender la falange distal, y se produce por un traumatismo en hiperextensión. Consiste en una fractura por avulsión de la fisis de la falange distal. El tratamiento consiste en colocar una férula digital en extensión durante 3-4 semanas. Las lesiones fisarias de las falanges media y proximal se inmovilizan también con férula. Las fracturas diafisarias pueden ser oblicuas, espirales o transversas. Las deformidades angular y rotacional se exploran con el dedo en flexión. Se debe solicitar al paciente que flexione los dedos apretando el puño. Todos los dedos deben apuntar hacia el escafoides. Si no lo hacen, se sospecha de una mala rotación, incluso aunque en la radiografía la fractura parezca mínimamente desplazada. Cualquier defecto en la rotación o deformidad angular precisa la corrección para mantener una función adecuada de la mano. En estos casos se realiza una reducción cerrada y osteosíntesis, si son inestables.

FRACTURAS DEL ANTEBRAZO

Las fracturas de la muñeca y el antebrazo son muy frecuentes en niños, ya que suponen casi la mitad de todas las fracturas del esqueleto inmaduro. El mecanismo de lesión más frecuente es la caída sobre la mano extendida. Un 80% de las fracturas de antebrazo afecta al radio y el cúbito distal, un 15% al tercio medio y el resto son fracturas más raras del tercio proximal y de la diáfisis radial o cubital. La mayoría de las fracturas del antebrazo son fracturas en rodete o en tallo verde. La fractura en rodete es una fractura impactada, con una mínima tumefacción o hemorragia de partes blandas. El mejor tratamiento es un yeso corto (por debajo del codo) y suelen consolidar en 3-4 semanas. Las fracturas en rodete de la muñeca también se pueden tratar de forma satisfactoria con una férula de quita y pon. Las fracturas en tallo verde impactadas del antebrazo tienden a ser intrínsecamente estables (no existe solución de continuidad de la cortical) y se pueden tratar con un vendaje almohadillado sin necesidad de yeso.

El tratamiento de las fracturas diafisarias puede ser más complicado porque los límites de la reducción aceptables son mucho más estrechos que para las fracturas distales de radio. Una consolidación viciosa de una fractura diafisaria del antebrazo puede llevar a la pérdida permanente de la prono-supinación, con limitaciones funcionales significativas. Esto es particularmente cierto cuando los fragmentos presentan una mala rotación. Las fracturas diafisarias son vulnerables a una mala alineación rotatoria debido a la inserción de los grupos musculares pronadores y supinadores. Esta mala alineación es particularmente difícil de evaluar debido a que la deformidad está en el plano axial y se evalúa con una radiografía anteroposterior (AP) y una radiografía lateral (fig. 683-8). El examen físico se focaliza en la lesión de partes blandas y en descartar cualquier afectación neurovascular. Las radiografías AP y lateral del antebrazo y muñeca confirman el diagnóstico. Las fracturas desplazadas y anguladas requieren reducción cerrada bajo anestesia general o sedación consciente. Se inmovilizan en un yeso incluyendo el codo al menos durante 6 semanas. Tanto las fracturas en niños mayores como en adolescentes (<10 años de edad) deben seguirse estrictamente, ya que se puede producir una pérdida de la reducción. La pérdida de la reducción y las fracturas inestables requieren reducción abierta y fijación interna. La fijación se puede realizar mediante agujas intramedulares o placas, con resultados equivalentes.

Figura 683-8 Fractura de antebrazo con mala alineación rotacional que inicialmente estaba bien alineada pero que sufrió una pérdida de reducción en el yeso. Se aprecia que la estiloides radial es visible, pero la tuberosidad del bíceps no lo es. Ambas deberían estar a 180 grados una de otra. Estos puntos de referencia a veces son difíciles de apreciar en niños, pero eran visibles en otras proyecciones en este niño.

FRACTURAS DEL HÚMERO DISTAL

Las fracturas cercanas al codo reciben mayor atención ya que precisan de un tratamiento más agresivo para conseguir un buen resultado. Muchas lesiones son intraarticulares, implican al cartílago de crecimiento y pueden dar lugar a una consolidación viciosa o a una seudoartrosis. Como el húmero distal se desarrolla a partir de varios centros de osificación, éstos pueden ser interpretados como fracturas por ojos inexpertos. Una cuidadosa evaluación radiológica es parte esencial del diagnóstico y manejo de las lesiones del húmero distal. Para detectar lesiones sutiles es fundamental explorar de forma minuciosa la existencia de inflamación y dolor a la palpación en las partes blandas. Son comunes las epifisiólisis de la epífisis humeral distal (fractura transcondílea), las fracturas supracondíleas del húmero distal y las epifisiólisis del cóndilo lateral o del epicóndilo medial. El mecanismo de lesión es la caída sobre el brazo en extensión. En la exploración se debe buscar la localización y extensión de la tumefacción de partes blandas, descartando lesiones neurovasculares, especialmente la afectación del nervio interóseo anterior o la aparición de un síndrome compartimental. La fractura transcondílea en neonatos debe levantar sospechas de abuso infantil. Para confirmar el diagnóstico se precisan las radiografías AP y lateral de la extremidad afectada. Si la fractura no es visible pero hay una alteración de las relaciones entre el húmero y el radio y el cúbito o existe un signo de la almohadilla grasa posterior, se debe sospechar una fractura transcondílea o una fractura oculta. Se necesitan estudios de imagen como las radiografías oblicuas, la TC, la RM y la ecografía. Las fracturas supracondíleas desplazadas pueden estar asociadas a lesiones neurovasculares concomitantes (fig. 683-9) o, raramente, a un síndrome compartimental. La lesión

booksmedicos.org

Bibliografía

Baldwin K, Pandya NK, Wolfgruber H, et al: Femur fractures in the pediatric population: Abuse or Accidental Trauma, *Clin Orthop Relat Res* 469(3):798-804, 2011.

Baldwin KD, Scherl SA: *Instr Course Lect* 62:399-403, 2013.

Bandyopandhyay S, Yen K: Non-accidental fractures in child maltreatment syndrome, *Clin Pediatr Emerg Med* 3:145-152, 2002.

Davidson JS, Brown DJ, Barnes SN, et al: Simple treatment for torus fractures of the distal radius, *J Bone Joint Surg Br* 83:1173-1175, 2001.

Della-Giustina K, Della-Giustina DA: Emergency department evaluation and treatment of pediatric orthopedic injuries, *Emerg Med Clin North Am* 17:895-922, 1999.

Dickinson E, Limmer D, O'Keefe MF, et al: *Emergency Care*, ed 11, Englewood Cliffs, NJ, 2008, Prentice Hall, 848–852.

Drendel AL, Gorelick MH, Weisman SJ, et al: A randomized clinical trial of ibuprofen versus acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain, *Ann Emerg Med* 54:553-560, 2009.

ed 4, Green NE, Swiontkowski MF, editors: *Skeletal trauma in children*, vol 3, Philadelphia, 2009, WB Saunders.

Jadhav SP, Swischuk LE: Commonly missed subtle skeletal injuries in children: a pictorial review, *Emerg Radiol* 15(6):391-398, 2008.

Kemp AM, Dunstan F, Harrison S, et al: Patterns of skeletal fractures in child abuse: systematic review, *BMJ* 337:a1518, 2008.

Olney RC, Mazur JM, Pike LM, et al: Healthy children with frequent fractures: how much evaluation is needed? *Pediatrics* 121:890-897, 2008.

Pandya NK, Baldwin K, Wolfgruber H, et al: Child abuse and orthopaedic injury patterns: analysis at a level 1 pediatric trauma center, *J Pediatr Orthop* 29(6): 618-625, 2009.

Plint AC, Perry JJ, Correll R, et al: A randomized, controlled trial of removable splinting versus casting for wrist buckle fractures in children, *Pediatrics* 117: 691-697, 2006.

Poolman RW: Adjunctive non-invasive ways of healing bone fractures, *BMJ* 338:611-612, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

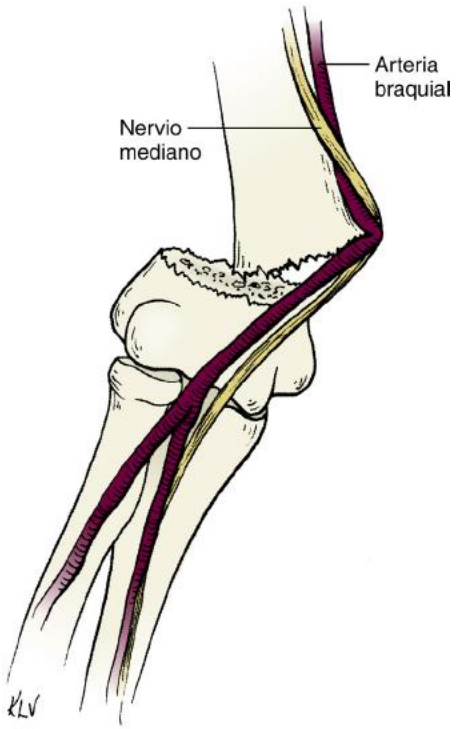

Figura 683-9 Fractura supracondílea de húmero tipo III (en extensión) desplazada posterolateralmente. El fragmento proximal está desplazado anteromedialmente. Por lo tanto están en riesgo la arteria braquial y el nervio mediano a este nivel. *(De Herring JA, Ho C: Upper extremity injuries. En Herring JA, editor:* Tachdjian's pediatric orthopaedics, *5.ª ed., Filadelfia, 2014, WB Saunders, fig. 33-36, pág. 1268.)*

neurológica también puede aparecer en el postoperatorio. Es necesaria una exploración neurológica minuciosa de la mano antes y después de la cirugía para documentar y tratar la lesión del nervio. La lesión nerviosa preoperatoria requiere el tratamiento inmediato de la fractura.

En general, las fracturas de húmero distal requieren de una buena reducción de la alineación anatómica para prevenir las deformidades y permitir un crecimiento y desarrollo normales. El método preferido son las reducciones cerradas, aisladamente o asociadas a fijación percutánea. La reducción abierta está indicada en fracturas en las que no es posible la reducción cerrada, en fracturas con compromiso vascular tras la reducción cerrada, en fracturas abiertas o en fracturas intraarticulares, sobre todo en los niños mayores. Las reducciones inadecuadas pueden ocasionar pérdida de movilidad, cúbito varo, cúbito valgo y consolidaciones viciosas o inestabilidades de codo. La rigidez de codo no es tan común como en las fracturas de los adultos, pero puede ocurrir en las fracturas graves o en las fracturas intraarticulares.

FRACTURAS DEL HÚMERO PROXIMAL

Las fracturas del húmero proximal suponen menos del 5% de las registradas en los niños. Suelen producirse por caídas sobre el brazo extendido. El patrón de fractura tiende a variar con el grupo de edad. En niños menores de 5 años se produce una fractura grado I de SH, entre 5-10 años se dan fracturas metafisarias y en niños mayores de 11 años de edad se registran fracturas tipo II de SH. La exploración debe incluir una evaluación neurológica exhaustiva, sobre todo del nervio axilar. El diagnóstico se hace por una radiografía AP del hombro. Para descartar las luxaciones se obtiene una proyección axilar. Muchos niños tienen demasiado dolor para tolerar esta proyección. En este caso, se puede obtener una proyección axilar de Velpeau mientras que el brazo se mantiene en un cabestrillo. Las lesiones tipo I de SH no precisan reducción, ya que tienen una excelente capacidad de remodelación, y una simple inmovilización con cabestrillo durante 2-3 semanas es suficiente. El húmero proximal contribuye al 80% del crecimiento del húmero. Las fracturas metafisarias no suelen requerir reducción a no ser que la angulación sea mayor de 50 grados. Estas fracturas pueden tratarse por reducción cerrada con inmovilización adecuada. Las fracturas tipo II de SH con una angulación menor de 30 grados y un desplazamiento de <50% se tratan con cabestrillo. Las fracturas desplazadas se deben tratar con reducción cerrada y posterior estabilización si son inestables. Ocasionalmente se requiere una reducción abierta si un fragmento de la fractura perfora a través de un ojal en el deltoides o por la interposición del tendón del bíceps. La mayor parte del crecimiento longitudinal de la extremidad se produce en la fisis proximal del húmero. Además, la articulación glenohumeral es capaz de una gran amplitud de movimiento. Como tal, esta zona es muy tolerante a la deformidad. Las indicaciones para la reducción abierta son raras. Sin embargo, conforme los adolescentes se aproximan a la edad adulta, estas fracturas tienen menos capacidad de remodelación.

FRACTURAS DE LA CLAVÍCULA

Las fracturas neonatales se producen por traumatismo directo durante el parto, la mayoría a consecuencia de una pelvis estrecha o una distocia de hombros. Pueden pasar desapercibidas inicialmente y manifestarse como una seudoparálisis. Las fracturas en la infancia son resultado de caídas sobre el hombro afectado o traumatismo directo sobre la clavícula. La localización más común de fractura es la unión del tercio medio y distal de la clavícula. El diagnóstico se hace por el dolor. Es importante realizar una exploración neurovascular en profundidad para detectar cualquier **lesión del plexo braquial** asociada. Es importante evaluar la función del bíceps ya que es un indicador pronóstico para la función futura.

La radiografía AP de la clavícula demuestra la fractura y puede verse una superposición de los fragmentos. Las lesiones de la fisis se producen en la fisis medial o en la lateral y pueden ser difíciles de distinguir de las luxaciones de articulaciones acromioclavicular o esternoclavicular. Más adelante puede ser precisa la imagen por TC para definir la lesión. Las lesiones de la fisis clavicular posteromedial son particularmente problemáticas debido a su proximidad a los grandes vasos y la tráquea. Es necesaria una reducción cerrada o abierta con un equipo de cirugía cardíaca/torácica alertado. La reducción se puede retrasar si no hay signos de compromiso vascular o respiratorio.

El tratamiento de la mayoría de las fracturas consiste en la colocación de un vendaje en forma de 8 o de un cabestrillo simple. El vendaje en ocho facilitará la separación de los hombros minimizando la superposición de los fragmentos fracturarios. En los adultos existen pruebas de que las fracturas que se acortan o desplazadas producen una pérdida de fuerza del hombro si no se realiza una reducción y fijación anatómicas. Muchos centros están ampliando esa indicación a los adolescentes mayores, aunque actualmente los datos no son tan evidentes como en los adultos. Si la fractura amenaza la integridad de la piel, o se trata de una fractura abierta o con compromiso neurovascular, está indicada la cirugía. Las epifisiólisis se tratan con un cabestrillo simple sin tratar de reducirlas. Con frecuencia no se obtiene una alineación anatómica, pero tampoco es necesario. La consolidación es rápida, normalmente en 3-6 semanas. En niños delgados generalmente se puede ver la tumoración palpable del callo. La remodelación completa se produce en 6-12 meses. Normalmente se consigue la recuperación completa de la movilidad y función del hombro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

683.4 Fracturas del miembro inferior

Keith D. Baldwin, Lawrence Wells y John P. Dormans

FRACTURAS DE CADERA

Las fracturas de cadera suponen menos del 1% de las fracturas en niños. Estas lesiones son resultado de traumatismos de alta energía y se asocian con frecuencia a lesiones torácicas, craneales o abdominales. El tratamiento de las fracturas de cadera en niños entraña una tasa de complicaciones de hasta el 60%, una tasa de necrosis avascular total del 50% y una tasa de consolidación viciosa de hasta el 30%. El aporte sanguíneo único a la cabeza femoral es la causa de la alta tasa de necrosis avascular. Las fracturas se clasifican según la clasificación de Delbet en epifisiólisis, fracturas transcervicales, fracturas basicervicales y fracturas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Appleboam A, Reuben AD, Benger JR, et al: Elbow extension test to rule out elbow fracture: multicentre, prospective validation and observational study of diagnostic accuracy in adults and children, *BMJ* 338:31-34, 2009.

Baldwin K, Morrison MJ 3rd, Tomlinson LA, et al: Both bone forearm fractures in children and asolescents, which fixation strategy is superior–plates or nails? A systematic Review and meta-analysis of observational studies, *J Orthop Trauma* 28(1):e8-e14, 2014.

Bohm ER, Bubbar V, Hing KY, et al: Above- and below-the-elbow plaster casts for distal forearm fractures in children, *J Bone Joint Surg Am* 88:1-8, 2006.

Davidson JS, Brown DJ, Barnes SN, et al: Simple treatment for torus fractures of the distal radius, *J Bone Joint Surg Br* 83:1173-1175, 2001.

Della-Giustina K, Della-Giustina DA: Emergency department evaluation and treatment of pediatric orthopedic injuries, *Emerg Med Clin North Am* 17:895-922, 1999.

Green NE, Swiontkowski MF, editors: *Skeletal trauma in children*, vol 3, ed 4, Philadelphia, 2009, WB Saunders.

Jadhav SP, Swischuk LE: Commonly missed subtle skeletal injuries in children: a pictorial review, *Emerg Radiol* 15(6):391-398, 2008.

Kropman RHJ, Bemelman M, Segers MJM, et al: Treatment of compacted greenstick forearm fractures in children using bandage or cast therapy: a prospective randomized trial, *J Trauma* 68:425-428, 2010.

Ladenhauf HN, Schaffert M, Bauer J: The displaced supracondylar humerus fracture: indications for surgery and surgical options: a 2014 update, *Curr Opin Pediatr* 26:64-69, 2014.

Skaggs DL, Mirzayan R: The posterior fat pad sign in association with occult fracture of the elbow in children, *J Bone Joint Surg Am* 81:1429-1433, 1999.

Soto F, Fiesseler F, Morales J, et al: Presentation, evaluation, and treatment of clavicle fractures in preschool children presenting to an emergency department, *Pediatr Emerg Care* 25:744-747, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 683-10 Fractura espiroidea de la tibia en un niño de 3 años (fractura del gateo). El mecanismo fue una caída con torsión.

pertrocantéreas. El manejo fundamental incluye una reducción anatómica urgente (abierta o cerrada), fijación interna estable (evitando la fisis si es posible) y la colocación de una espica de yeso. El tratamiento urgente se asociada a una menor tasa de necrosis avascular y a mejores resultados globales. También se ha defendido la descompresión capsular para disminuir la presión global sobre los vasos epifisarios, y se ha demostrado experimentalmente. Los resultados clínicos han sido variables.

FRACTURAS DEL NIÑO QUE COMIENZA A ANDAR

El rango de edad de estas fracturas oscila entre 1 y 4 años (fig. 683-10). La lesión suele ocurrir tras una torsión aparentemente leve o una caída y no suele ser presenciada. Los niños de esta edad no son capaces de expresar con claridad el mecanismo lesional o describir bien la localización de la lesión. Las radiografías no suelen mostrar fractura; el diagnóstico se hace por la exploración física. El signo clásico es el rechazo a cargar peso, que puede manifestarse elevando la extremidad afectada o por una queja exagerada. Las proyecciones AP y lateral de tibia y peroné pueden mostrar una fractura espiroidea no desplazada en la metáfisis distal de la tibia. Una proyección oblicua puede ser útil ya que a veces la línea de fractura sólo se ve en una de las 3 proyecciones. Se deben determinar los reactantes de fase aguda para descartar procesos infecciosos si el diagnóstico es dudoso. Las gammagrafías óseas se emplearon en el pasado pero implican una gran cantidad de radiación para el niño. La fractura se trata con un yeso inguinopédico durante unas 3 semanas.

FRACTURAS DE LA TIBIA PROXIMAL

Las fracturas de la tibia proximal pueden ser lesiones fisarias, lesiones metafisarias o lesiones por avulsión de las espinas o de la tuberosidad tibial. Las lesiones fisarias pueden ser aisladas o formar parte de una fractura de la tuberosidad tibial. Si el segmento distal se desplaza en dirección posterior puede afectar a la trifurcación de los vasos poplíteos. Es necesaria una minuciosa exploración neurovascular tanto antes como después de la reducción. Es preferible realizar una reducción anatómica y una estabilización con agujas en las fracturas inestables o en las epifisiólisis tipos III o IV desplazadas de Salter-Harris.

Las fracturas metafisarias de la tibia proximal, o la denominada fractura de Cozen, son más comunes en el grupo de edad de 3-6 años. Dan lugar a una deformidad en valgo tardía incluso si reduce anatómicamente. Esta deformidad se remodela en 1-2 años, pero puede causar gran angustia a los padres y los médicos responsables del tratamiento.

Las fracturas de la eminencia tibial son fracturas de la prominencia ósea en la que se inserta el ligamento cruzado anterior. El mecanismo de lesión es similar a la de una rotura del ligamento cruzado anterior en un adulto. Las fracturas desplazadas requieren reducción quirúrgica y fijación. Ésta se puede hacer de forma abierta o artroscópica.

Tabla 683-2 Fracturas de diáfisis femoral: opciones de tratamiento en función de la edad

OPCIONES DE TRATAMIENTO	0-2 AÑOS	3-5 AÑOS	6-10 AÑOS	>11 AÑOS
Yeso	X	X		
Tracción y yeso		X	X	X
Clavo endomedular		X	X	X
Fijador externo		X*	X*	X*
Tornillos o placa		X	X	X

*Fractura abierta.

Modificada de Wells L: Trauma related to the lower extremity. En Dormans JP, editor: Pediatric orthopaedics: core knowledge in orthopaedics, *Filadelfia, 2005, Mosby, pág. 93.*

Las fracturas de la tuberosidad tibial son frecuentes en los pacientes con síndrome de Osgood-Schlatter. Se debe tener cuidado y vigilar el posible desarrollo de un síndrome compartimental ya que la lesión se asocia a lesiones de la arteria tibial recurrente anterior. La lesión puede ser tratada sin cirugía si la fractura está desplazada menos de 2 mm y el paciente no tiene ninguna pérdida de la extensión (raro). En caso contrario, es preferible la reducción abierta y la fijación interna.

FRACTURAS DE LA DIÁFISIS DE TIBIA Y PERONÉ

Las fracturas de tibia son las más frecuentes del miembro inferior en niños. Suelen producirse por una lesión directa. Muchas fracturas tibiales se asocian a fractura de peroné, y la edad promedio de presentación es de 8 años. El niño suele presentar dolor, inflamación y deformidad de la pierna afectada, y es incapaz de apoyar peso sobre la misma. En la evaluación es importante la exploración neurovascular distal. Las radiografías AP y lateral deben incluir la rodilla y el tobillo. El tratamiento estándar es la reducción cerrada e inmovilización. La mayor parte de las fracturas consolidan sin complicaciones, y en los niños suelen tener resultados excelentes. Las fracturas abiertas requieren una irrigación profusa y desbridamiento, y tratamiento con antibióticos. La tibia es un hueso subcutáneo. Una pérdida grave de partes blandas puede requerir una consulta con cirugía plástica. La fijación externa o bien la fijación interna junto con una cobertura simultánea de partes blandas son estrategias de tratamiento alternativas para minimizar la infección. Las fracturas de tibia se asocian a síndrome compartimental. Es necesaria la vigilancia para evitar resultados desastrosos en el contexto de un síndrome compartimental no diagnosticado. Ante el diagnóstico de síndrome compartimental está indicado realizar una fasciotomía con carácter urgente. A menudo son necesarias varias intervenciones para cerrar, o tapar las heridas de la fasciotomía.

FRACTURAS DE LA DIÁFISIS FEMORAL

Las fracturas del fémur son frecuentes en los niños. Pueden afectar a cualquier grupo de edad, desde la infancia temprana hasta la adolescencia. El mecanismo de lesión varía desde lesiones por torsión de baja energía hasta lesiones por accidentes a gran velocidad. Se debe sospechar maltrato infantil ante fracturas de fémur en niños menores de 2 años. Es necesaria una exploración física minuciosa para descartar otras lesiones y valorar el estado neurovascular. En caso de traumatismo de alta energía, cualquier signo de inestabilidad hemodinámica debe obligar al examinador a buscar otros puntos de sangrado. La fractura se visualiza en las radiografías AP y lateral de fémur. También debe solicitarse una radiografía AP de pelvis para descartar fracturas pélvicas asociadas. El tratamiento de fracturas diafisarias difiere con la edad, según se describe en la tabla 683-2.

FRACTURAS TRIPLANAS Y DE TILLAUX

Estos patrones de fractura se registran al final del período de crecimiento y se producen por la diferencia de resistencia en la interfaz entre el hueso y la fisis, y por el cierre asimétrico de la fisis tibial. Las fracturas triplanas o triplanares se denominan así porque la lesión tiene componentes coronales, sagitales y transversos (fig. 683-11). La fractura de Tillaux es una avulsión de la cara anterolateral de la epífisis distal tibial. Es necesario analizar la geometría de la fractura por radiografías, TC y reconstrucción tridimensional. La fractura triplana incluye la

booksmedicos.org

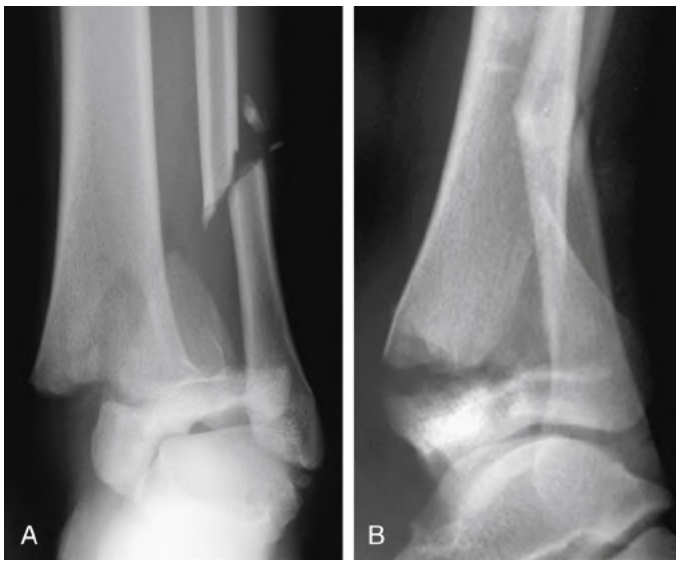

Figura 683-11 La fractura triplanar es una fractura de transición: radiografías anteroposterior **(A)** y lateral **(B).** *(De Dormans JP:* Pediatric orthopedics: introduction to trauma, *Filadelfia, 2005, Mosby, pág. 38.)*

superficie articular y, por tanto, se necesita una reducción anatómica. Tras la reducción se estabiliza mediante fijación interna. La fractura de Tillaux se trata mediante reducción cerrada. Se recomienda realizar una reducción abierta si persiste un escalón intraarticular residual.

FRACTURAS METATARSIANAS

Las fracturas de los metatarsianos son comunes en niños. Suelen producirse por traumatismo directo en el dorso del pie. Los traumatismos de alta energía o fracturas múltiples de la base de los metatarsianos se asocian a una inflamación importante. Se debe mantener un alto índice de sospecha de síndromes compartimentales del pie, siendo necesaria la medición de las presiones compartimentales cuando haya duda. El diagnóstico se obtiene mediante radiografías AP, laterales y oblicuas del pie. Muchas de las fracturas pueden tratarse por métodos cerrados con una bota de yeso. El apoyo se permite según la tolerancia. Las fracturas desplazadas pueden requerir reducción cerrada o abierta con fijación interna. Suele ser suficiente la fijación mediante agujas de Kirschner finas percutáneas. Si aumenta la presión compartimental, será necesaria la liberación completa de todos los compartimentos del pie.

FRACTURAS DE LOS DEDOS DEL PIE

Las fracturas de los dedos pequeños del pie son frecuentes y generalmente secundarias a golpes directos. Suelen ocurrir cuando el niño camina descalzo. Los dedos presentan tumefacción, equimosis y dolor. Puede haber una deformidad leve. El diagnóstico es radiológico. La existencia de hemorragia se puede asociar a la presencia de una fractura abierta. Los dedos pequeños no suelen precisar reducción cerrada, a menos que la fractura esté muy desplazada. Si es necesario, la reducción puede lograrse mediante tracción longitudinal del dedo. Por lo general no se requiere la inmovilización con escayola. El vendaje imbricado con esparadrapo del dedo fracturado a otro dedo adyacente estable (sindactilia) suele conseguir una alineación satisfactoria y un alivio de los síntomas. Puede ser aconsejable el uso de muletas y caminar de talones durante unos días hasta la disminución de la inflamación de partes blandas y del dolor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

683.5 Tratamiento quirúrgico

Keith D. Baldwin, Lawrence Wells y John P. Dormans

Es necesaria la cirugía en el 4-5% de las fracturas pediátricas. Las indicaciones más comunes para el tratamiento quirúrgico en niños y adolescentes son epifisiólisis desplazadas, fracturas intraarticulares desplazadas, fracturas inestables, fracturas en el niño politraumatizado, fracturas abiertas, incapacidad de obtener una reducción adecuada en niños mayores, incapacidad para mantener una reducción adecuada y fracturas patológicas.

Tabla 683-3 Indicaciones frecuentes para la fijación externa en fracturas pediátricas

Fracturas abiertas grados II-III
Fracturas asociadas a quemaduras extensas
Fracturas con pérdida de sustancia que requieren cobertura mediante colgajos libres (microvasculares) o injertos de piel
Fracturas que requieren distracción, como las que presentan pérdida significativa de hueso
Fracturas inestables de pelvis
Fracturas en niños con traumatismo craneal y espasticidad asociados
Fracturas asociadas a reparación o reconstrucción vascular o nerviosa

El objetivo del tratamiento quirúrgico es conseguir una reducción anatómica y una estabilidad suficiente. La fijación rígida no es necesaria como en los adultos para iniciar una movilización precoz. En caso de estabilidad relativa se puede suplementar con una inmovilización externa. Las fracturas de tipos III y IV de SH requieren reducción anatómica, y si son inestables, se realiza una fijación interna (utilizando agujas de Kirschner no roscadas; si es posible, evitando la fisis). Están contraindicados los intentos de reducción múltiples de las epifisiólisis porque se puede causar un daño permanente en las células germinales de la fisis.

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

Es importante tener un cuidado exquisito con la piel y las partes blandas. Otras indicaciones para la reducción abierta y la fijación interna son las fracturas inestables de columna, fracturas ipsilaterales del fémur, lesiones neurovasculares que requieran reparación y, en ocasiones, fracturas abiertas del fémur y la tibia. La reducción cerrada con fijación mínimamente invasiva se usa específicamente para fracturas supracondíleas del húmero distal y de las falanges. Un fracaso en la reducción anatómica cerrada es indicación de reducción abierta. Las técnicas percutáneas tales como la fijación intramedular y la fijación mínimamente invasiva con placas de osteosíntesis también son cada vez más populares.

Conforme los niños se hacen mayores y más similares a los adultos, las técnicas se vuelven más similares a las técnicas utilizadas en adultos. El ejemplo clásico de esto es la fractura de la diáfisis femoral. Los recién nacidos pueden ser tratados con un vendaje suave o con un arnés de Pavlik; los niños pequeños pueden beneficiarse de un yeso pelvipédico; los niños mayores a menudo se pueden tratar con clavos flexibles. Los adolescentes con frecuencia se pueden tratar con una fijación intramedular rígida similar a la utilizada en adultos.

En la tabla 683-3 se resumen las principales indicaciones para la fijación externa. Las ventajas de la fijación externa incluyen inmovilización rígida de las fracturas, acceso a las heridas para su seguimiento y movilización precoz para el tratamiento de otras lesiones y facilitar el transporte del paciente para llevar a cabo técnicas diagnósticas y terapéuticas. Las complicaciones más frecuentes de la fijación externa son las infecciones del trayecto de los tornillos, la osteomielitis y la refractura tras la retirada del material.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

683.6 Complicaciones de las fracturas en los niños

Keith D. Baldwin, Lawrence Wells y John P. Dormans

Las complicaciones de las fracturas en los niños pueden ser el resultado de la lesión en sí, del tratamiento o de los efectos tardíos de la lesión en el crecimiento y el desarrollo de la extremidad.

La fractura en sí puede causar la detención del crecimiento; esto es más común en la tibia proximal, en el fémur distal y en el cúbito distal. Las fracturas de cadera pueden causar necrosis avascular o cierre prematuro de la fisis. Una alineación inaceptable puede causar pérdida de movimiento o mala alineación de las extremidades. La consolidación de la fractura puede causar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Baldwin K, Hsu JE, Wenger DR, et al: Treatment of femur fractures in school-aged children using elastic stable intramedullary nailing: a systematic review, *J Pediatr Orthop B* 20(5):303-308, 2011.

Boutis K, Willan AR, Babyn P, et al: A randomized, controlled trial of a removable brace versus casting in children with low-risk ankle fractures, *Pediatrics* 119:e1256-e1263, 2007.

Brousil J, Hunter JB: Femoral fractures in children, *Curr Opin Pediatr* 25:52-56, 2013.

Cummings RJ: Paediatric femoral fracture, *Lancet* 365:1116-1117, 2005.

Flynn JM, Garner MR, Jones KJ, et al: The treatment of low-energy femoral shaft fractures: a prospective study comparing the "walking spica": with the traditional spica cast, *J Bone Joint Surg Am* 93(23):2196-2202, 2011.

Green NE, Swiontkowski MF, editors: *Skeletal trauma in children*, vol 3, ed 4, Philadelphia, 2009, WB Saunders.

Horn DB, Wells L, Tamai J: Lower extremity fractures. In Dormans JP, editor: *The requisites in pediatrics: pediatric orthopaedics and sports medicine*, Philadelphia, 2005, Mosby, pp 49-92.

Kim SJ, Shin YW, Yang KH, et al: A multi-center, randomized, clinical study to compare the effect of safety of autologous cultured osteoblast (Ossron) injection to treat fractures, *BMC Musculoskelet Disord* 10:20, 2009.

Loud KJ, Micheli LJ, Bristol S, et al: Family history predicts stress fracture in active female adolescents, *Pediatrics* 120:e364-e372, 2007.

Louie KW: Management of open fractures of the lower limb, *BMJ* 339:b5092, 2009.

Malanga GA, Ramirez-Del Toro JA: Common injuries of the foot and ankle in the child and adolescent athlete, *Phys Med Rehabil Clin N Am* 19(2):347-371, 2008, ix.

Patel S, Haddad F: Triplane fractures of the ankle, *Br J Hosp Med (Lond)* 70(1):34-40, 2009.

Wells L, Millman JE: Trauma related to the lower extremity. In Dormans JP, editor: *Pediatric orthopaedics: core knowledge in orthopaedics*, Philadelphia, 2005, Mosby, pp 85-115.

Wright JG, Wang EEL, Owen JL, et al: Treatments for paediatric femoral fractures: a randomized trial, *Lancet* 365:1153-1162, 2005.

Yeranosian M, Horneff JG, Baldwin K, et al: Factors affecting the outcome of fractures of the femoral neck in children and adolescents: A systematic review, *Bone Joint J* 95-B(1):135-142, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Green NE, Swiontkowski MF, editors: *Skeletal trauma in children*, vol 3, ed 4, Philadelphia, 2009, WB Saunders.

booksmedicos.org

protuberancias estéticamente desagradables o curvas en la extremidad. Las lesiones en las extremidades pueden causar compromiso neurovascular o síndrome compartimental. Las seudoartrosis son raras en los niños.

El tratamiento puede complicar las fracturas. La inmovilización con yeso puede resultar en úlceras por presión, ya sea debido a una inadecuada protección de las prominencias óseas o porque el paciente introduce objetos en el interior del yeso. Los yesos que están demasiado apretados pueden causar un compromiso neurovascular. Los pacientes pueden sufrir quemaduras al utilizar la sierra de yesos para retirar yesos demasiado duros. Un yeso aplicado de forma incorrecta puede facilitar el desplazamiento de la fractura. Un incorrecto seguimiento de las fracturas puede resultar en fracturas consolidadas en mala posición. El tratamiento quirúrgico puede complicarse por la pérdida de sangre, el compromiso neurovascular, los daños iatrogénicos sobre la fisis y las complicaciones relacionadas con el material de síntesis tales como la infección o la rotura del material.

Los efectos tardíos del trauma pueden deberse a un cierre parcial o total de la fisis. Esto puede conducir a una deformidad angular o a un acortamiento de la extremidad. Las deformidades angulares se pueden tratar mediante hemiepifisiodesis u osteotomía. La distrofia simpática refleja es otro efecto tardío mal entendido del traumatismo, pero puede ser debilitante. Para el manejo de esta condición es muy útil la fisioterapia y la terapia ocupacional. Para evitar esta complicación existen algunas pruebas de que la vitamina C puede ser útil en la fase aguda en lesiones de alto riesgo.

Capítulo **684**

Osteomielitis

Sheldon L. Kaplan

Las infecciones de los huesos en la infancia son relativamente frecuentes. El diagnóstico precoz de la osteomielitis en pacientes jóvenes es de importancia crítica; la instauración inmediata de los tratamientos médico y quirúrgico apropiados antes de que se produzca una diseminación de la infección, reduce al mínimo el riesgo de lesión permanente. El riesgo es mayor si está lesionada la fisis (placa de crecimiento del hueso).

ETIOLOGÍA

Las bacterias son los patógenos más frecuentes en las infecciones esqueléticas agudas. *Staphylococcus aureus* (v. cap. 181.1) es el microorganismo más frecuente en la osteomielitis en todos los grupos de edad, incluidos los neonatos. En algunas comunicaciones, más del 50% de las cepas aisladas de niños con osteomielitis son de *S. aureus* resistente a meticilina adquirida en la comunidad (SARM-AC). En los Estados Unidos el clon USA300 de *S. aureus* es el SARM-AC aislado con más frecuencia y produce trombosis venosa profunda en niños con osteomielitis aguda con más frecuencia que otros clones de *S. aureus* o que otras bacterias por causas que aún no se conocen.

En neonatos también son frecuentes las infecciones por estreptococos del grupo B (v. cap. 184) y por bacilos entéricos gramnegativos (*Escherichia coli,* v. cap. 200); los estreptococos del grupo A (v. cap. 183) constituyen <10% de todos los casos. Después de los 6 años de edad, la mayoría de las osteomielitis está causada por *S. aureus,* estreptococos o *Pseudomonas aeruginosa* (v. cap. 205). Las infecciones por *Pseudomonas* están relacionadas casi exclusivamente con heridas punzantes en el pie, con inoculación directa de *P. aeruginosa* desde la plantilla del zapato al hueso o cartílago, que provoca una osteocondritis. *Salmonella* spp. (v. cap. 198) y *S. aureus* son las dos causas más comunes de osteomielitis en niños con anemia falciforme (v. cap. 462.1). *Streptococcus pneumoniae* (v. cap. 182) es la que produce con más frecuencia osteomielitis en niños menores de 24 meses y en aquellos con anemia de células falciformes, pero su frecuencia ha disminuido debido a las vacunas conjugadas de neumococos. *Bartonella henselae* (v. cap. 209.2) puede producir osteomielitis de cualquier hueso, pero especialmente en las vértebras y los huesos de la pelvis.

Kingella kingae (v. cap. 193) puede ser la segunda causa más frecuente de osteomielitis en niños menores de 5 años en algunas regiones. Este microorganismo, se encuentra cada vez más como agente causal de osteomielitis y artritis séptica, especialmente cuando se emplea la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa. Aproximadamente el 90% de las infecciones diagnosticadas por *K. kingae* se produce en niños pequeños.

Las lesiones penetrantes pueden producir una infección por micobacterias atípicas (v. cap. 217), *Pseudomonas* o *S. aureus*. Estos organismos, así como estafilococos coagulasa-negativos o las bacterias entéricas gramnegativas pueden causar infección ósea sobre materiales implantados como instrumentaciones vertebrales o cualquier implante ortopédico. Las infecciones por hongos suelen suceder en el transcurso de una enfermedad multisistémica diseminada; en ocasiones, las osteomielitis por *Candida* (v. cap. 234) son complicaciones ocasionales de una infección de la sangre en neonatos con o sin catéteres vasculares permanentes.

La etiología microbiana se confirma en aproximadamente el 60% de las osteomielitis. Los hemocultivos son positivos en alrededor del 50% de los pacientes. El tratamiento antibiótico previo y el efecto inhibidor del material purulento sobre el crecimiento bacteriano podrían explicar estas bajas cifras de crecimiento bacteriano.

EPIDEMIOLOGÍA

La media de edad de los niños con infecciones musculoesqueléticas es de unos 6 años. Estas infecciones son más frecuentes en los niños que en las niñas; la conducta de los niños puede predisponer a accidentes traumáticos. Parece que no existe predilección por ninguna raza, pero sí una mayor incidencia de estas infecciones en los pacientes con anemia de células falciformes.

La mayoría de las infecciones en niños por lo demás sanos es de origen hematógeno. Los traumatismos leves cerrados constituyen un antecedente frecuente en los casos de osteomielitis en alrededor del 30% de los pacientes. La infección ósea también puede producirse tras una lesión penetrante o tras fracturas abiertas. Las infecciones secundarias a intervenciones ortopédicas se asocian con poca frecuencia a la implantación de dispositivos quirúrgicos. El deterioro de las defensas del huésped aumenta también el riesgo de infección esquelética. En la tabla 684-1 se enumeran otros factores de riesgo.

PATOGENIA

La anatomía y circulación peculiar de los extremos de los huesos largos condicionan la predilección de la localización de las bacterias transmitidas

Tabla 684-1 Microorganismos aislados en pacientes con osteomielitis y su asociación a cuadros clínicos

ASOCIACIÓN CLÍNICA MÁS FRECUENTE	MICROORGANISMO
Microorganismo frecuente en cualquier tipo de osteomielitis	*Staphylococcus aureus* (sensible o resistente a meticilina)
Infección asociada a cuerpo extraño	Estafilococos coagulasa-negativos, otra flora cutánea, micobacterias atípicas, hongos
Frecuente en infecciones nosocomiales	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Candida* spp.
Úlceras por decúbito	*S. aureus,* estreptococos, gérmenes entéricos gramnegativos y/o bacterias anaerobias; son frecuentes las infecciones polimicrobianas
Anemia falciforme	*Salmonella* spp., *S. aureus* o *Streptococcus pneumoniae*
Exposición a gatos	*Bartonella henselae*
Mordeduras humanas o animales	*Pasteurella multocida* o *Eikenella corrodens*
Pacientes inmunocomprometidos	*Aspergillus* spp., *Candida albicans* o *Mycobacteria* spp.
Poblaciones con alta prevalencia de tuberculosis	*Mycobacterium tuberculosis*
Poblaciones en las que estos patógenos son endémicos	*Brucella* spp., *Coxiella burnetti,* hongos hallados en zonas geográficas específicas (coccidioidomicosis, blastomicosis, histoplasmosis)

Modificada de Lew DP, Waldvogel FA: Osteomielitis, Lancet *364:369-379, 2004.*

booksmedicos.org

protuberancias estéticamente desagradables o curvas en la extremidad. Las lesiones en las extremidades pueden causar compromiso neurovascular o síndrome compartimental. Las seudoartrosis son raras en los niños.

El tratamiento puede complicar las fracturas. La inmovilización con yeso puede resultar en úlceras por presión, ya sea debido a una inadecuada protección de las prominencias óseas o porque el paciente introduce objetos en el interior del yeso. Los yesos que están demasiado apretados pueden causar un compromiso neurovascular. Los pacientes pueden sufrir quemaduras al utilizar la sierra de yesos para retirar yesos demasiado duros. Un yeso aplicado de forma incorrecta puede facilitar el desplazamiento de la fractura. Un incorrecto seguimiento de las fracturas puede resultar en fracturas consolidadas en mala posición. El tratamiento quirúrgico puede complicarse por la pérdida de sangre, el compromiso neurovascular, los daños iatrogénicos sobre la fisis y las complicaciones relacionadas con el material de síntesis tales como la infección o la rotura del material.

Los efectos tardíos del trauma pueden deberse a un cierre parcial o total de la fisis. Esto puede conducir a una deformidad angular o a un acortamiento de la extremidad. Las deformidades angulares se pueden tratar mediante hemiepifisiodesis u osteotomía. La distrofia simpática refleja es otro efecto tardío mal entendido del traumatismo, pero puede ser debilitante. Para el manejo de esta condición es muy útil la fisioterapia y la terapia ocupacional. Para evitar esta complicación existen algunas pruebas de que la vitamina C puede ser útil en la fase aguda en lesiones de alto riesgo.

Capítulo **684**

Osteomielitis

Sheldon L. Kaplan

Las infecciones de los huesos en la infancia son relativamente frecuentes. El diagnóstico precoz de la osteomielitis en pacientes jóvenes es de importancia crítica; la instauración inmediata de los tratamientos médico y quirúrgico apropiados antes de que se produzca una diseminación de la infección, reduce al mínimo el riesgo de lesión permanente. El riesgo es mayor si está lesionada la fisis (placa de crecimiento del hueso).

ETIOLOGÍA

Las bacterias son los patógenos más frecuentes en las infecciones esqueléticas agudas. *Staphylococcus aureus* (v. cap. 181.1) es el microorganismo más frecuente en la osteomielitis en todos los grupos de edad, incluidos los neonatos. En algunas comunicaciones, más del 50% de las cepas aisladas de niños con osteomielitis son de *S. aureus* resistente a meticilina adquirida en la comunidad (SARM-AC). En los Estados Unidos el clon USA300 de *S. aureus* es el SARM-AC aislado con más frecuencia y produce trombosis venosa profunda en niños con osteomielitis aguda con más frecuencia que otros clones de *S. aureus* o que otras bacterias por causas que aún no se conocen.

En neonatos también son frecuentes las infecciones por estreptococos del grupo B (v. cap. 184) y por bacilos entéricos gramnegativos (*Escherichia coli,* v. cap. 200); los estreptococos del grupo A (v. cap. 183) constituyen <10% de todos los casos. Después de los 6 años de edad, la mayoría de las osteomielitis está causada por *S. aureus,* estreptococos o *Pseudomonas aeruginosa* (v. cap. 205). Las infecciones por *Pseudomonas* están relacionadas casi exclusivamente con heridas punzantes en el pie, con inoculación directa de *P. aeruginosa* desde la plantilla del zapato al hueso o cartílago, que provoca una osteocondritis. *Salmonella* spp. (v. cap. 198) y *S. aureus* son las dos causas más comunes de osteomielitis en niños con anemia falciforme (v. cap. 462.1). *Streptococcus pneumoniae* (v. cap. 182) es la que produce con más frecuencia osteomielitis en niños menores de 24 meses y en aquellos con anemia de células falciformes, pero su frecuencia ha disminuido debido a las vacunas conjugadas de neumococos. *Bartonella henselae* (v. cap. 209.2) puede producir osteomielitis de cualquier hueso, pero especialmente en las vértebras y los huesos de la pelvis.

Kingella kingae (v. cap. 193) puede ser la segunda causa más frecuente de osteomielitis en niños menores de 5 años en algunas regiones. Este microorganismo, se encuentra cada vez más como agente causal de osteomielitis y artritis séptica, especialmente cuando se emplea la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa. Aproximadamente el 90% de las infecciones diagnosticadas por *K. kingae* se produce en niños pequeños.

Las lesiones penetrantes pueden producir una infección por micobacterias atípicas (v. cap. 217), *Pseudomonas* o *S. aureus*. Estos organismos, así como estafilococos coagulasa-negativos o las bacterias entéricas gramnegativas pueden causar infección ósea sobre materiales implantados como instrumentaciones vertebrales o cualquier implante ortopédico. Las infecciones por hongos suelen suceder en el transcurso de una enfermedad multisistémica diseminada; en ocasiones, las osteomielitis por *Candida* (v. cap. 234) son complicaciones ocasionales de una infección de la sangre en neonatos con o sin catéteres vasculares permanentes.

La etiología microbiana se confirma en aproximadamente el 60% de las osteomielitis. Los hemocultivos son positivos en alrededor del 50% de los pacientes. El tratamiento antibiótico previo y el efecto inhibidor del material purulento sobre el crecimiento bacteriano podrían explicar estas bajas cifras de crecimiento bacteriano.

EPIDEMIOLOGÍA

La media de edad de los niños con infecciones musculoesqueléticas es de unos 6 años. Estas infecciones son más frecuentes en los niños que en las niñas; la conducta de los niños puede predisponer a accidentes traumáticos. Parece que no existe predilección por ninguna raza, pero sí una mayor incidencia de estas infecciones en los pacientes con anemia de células falciformes.

La mayoría de las infecciones en niños por lo demás sanos es de origen hematógeno. Los traumatismos leves cerrados constituyen un antecedente frecuente en los casos de osteomielitis en alrededor del 30% de los pacientes. La infección ósea también puede producirse tras una lesión penetrante o tras fracturas abiertas. Las infecciones secundarias a intervenciones ortopédicas se asocian con poca frecuencia a la implantación de dispositivos quirúrgicos. El deterioro de las defensas del huésped aumenta también el riesgo de infección esquelética. En la tabla 684-1 se enumeran otros factores de riesgo.

PATOGENIA

La anatomía y circulación peculiar de los extremos de los huesos largos condicionan la predilección de la localización de las bacterias transmitidas

Tabla 684-1 Microorganismos aislados en pacientes con osteomielitis y su asociación a cuadros clínicos

ASOCIACIÓN CLÍNICA MÁS FRECUENTE	MICROORGANISMO
Microorganismo frecuente en cualquier tipo de osteomielitis	*Staphylococcus aureus* (sensible o resistente a meticilina)
Infección asociada a cuerpo extraño	Estafilococos coagulasa-negativos, otra flora cutánea, micobacterias atípicas, hongos
Frecuente en infecciones nosocomiales	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Candida* spp.
Úlceras por decúbito	*S. aureus,* estreptococos, gérmenes entéricos gramnegativos y/o bacterias anaerobias; son frecuentes las infecciones polimicrobianas
Anemia falciforme	*Salmonella* spp., *S. aureus* o *Streptococcus pneumoniae*
Exposición a gatos	*Bartonella henselae*
Mordeduras humanas o animales	*Pasteurella multocida* o *Eikenella corrodens*
Pacientes inmunocomprometidos	*Aspergillus* spp., *Candida albicans* o *Mycobacteria* spp.
Poblaciones con alta prevalencia de tuberculosis	*Mycobacterium tuberculosis*
Poblaciones en las que estos patógenos son endémicos	*Brucella* spp., *Coxiella burnetti,* hongos hallados en zonas geográficas específicas (coccidioidomicosis, blastomicosis, histoplasmosis)

Modificada de Lew DP, Waldvogel FA: Osteomielitis, Lancet *364:369-379, 2004.*

booksmedicos.org

por la sangre. En la metáfisis, las arterias nutricias se ramifican en capilares sin anastomosis bajo la fisis, que forman un asa aguda antes de entrar en los sinusoides venosos que drenan en la médula ósea. El flujo sanguíneo en esta región es lento y proporciona un ambiente ideal para la siembra de bacterias. Cuando se ha establecido un foco bacteriano, los fagocitos emigran hacia él y producen un exudado inflamatorio (absceso metafisario). La generación de enzimas proteolíticas, radicales de oxígeno tóxicos y citocinas provoca una disminución de la presión parcial de oxígeno, un descenso del pH, osteólisis y destrucción tisular. Al progresar el exudado inflamatorio, el aumento de presión se extiende a través del espacio metafisario poroso vía el sistema haversiano y los canales de Volkmann hacia el espacio subperióstico. El material purulento bajo el periostio puede levantar la membrana perióstica de la superficie ósea, lo que deteriora todavía más la vascularización de la cortical y la metáfisis.

En recién nacidos y lactantes pequeños hay vasos sanguíneos transfisarios que conectan la metáfisis y la epífisis, por lo que es frecuente que el pus de la metáfisis entre en el espacio articular. Esta diseminación a través de la fisis puede alterar el crecimiento y provocar deformidad del hueso o de la articulación. Durante la última parte del primer año de vida se forma la fisis y se cierran los vasos sanguíneos transfisarios. Puede producirse una diseminación a la articulación después de formarse la fisis en aquellas articulaciones en las que la metáfisis es intraarticular (p. ej., cadera, tobillo, hombro y codo), y el pus subperióstico se vierte al espacio articular.

Al final de la infancia, el periostio es más adherente, lo que favorece la descompresión del pus a través del periostio. Cuando la placa de crecimiento se cierra al final de la adolescencia, la osteomielitis hematógena comienza con más frecuencia en la diáfisis y puede diseminarse a todo el canal intramedular. La artritis séptica adyacente a un foco de osteomielitis también se observa en los niños mayores con osteomielitis por *S. aureus*, que puede estar relacionada con la inoculación hematógena simultánea del hueso y del espacio articular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas de las infecciones esqueléticas dependen de la edad del paciente. Los primeros signos y síntomas suelen ser poco llamativos y no específicos. Los neonatos pueden presentar una **seudoparálisis** o dolor con el movimiento de la extremidad afectada (p. ej., cambios del pañal). La mitad de ellos no presenta fiebre y puede tener un aspecto saludable. Los lactantes de más edad y los niños presentan con más frecuencia dolor, fiebre y signos de localización como edema, eritema y calor. Si está afectada la extremidad inferior, la mitad de los pacientes presenta cojera o se niega a andar.

El dolor a la palpación sobre un hueso largo puede ser un hallazgo bastante significativo. Los edemas y eritemas locales en la osteomielitis pueden indicar que la infección se ha propagado fuera de la metáfisis al espacio subperióstico, lo que representa una respuesta inflamatoria secundaria de las partes blandas. La osteomielitis de la pelvis se puede manifestar con hallazgos poco pronunciados como dolor de la cadera, muslo o abdominal. En la osteomielitis vertebral se presenta dolor lumbar con o sin dolor a la palpación sobre las apófisis espinosas vertebrales.

La osteomielitis se localiza con más frecuencia en los huesos largos (tabla 684-2); el fémur y la tibia están afectados con frecuencia similar y entre ambos suponen la mitad de todos los casos. Los huesos de la extremidad superior están afectados en un 25% de los casos, y los huesos planos, con menos frecuencia.

Por lo general, se ve afectado únicamente un hueso o articulación, aunque hasta en el 20% de los niños con infecciones por *S. aureus* se pueden producir varios focos de osteomielitis. En los recién nacidos, en casi la mitad de los casos están implicados dos o más huesos. Los niños con síntomas subagudos y hallazgos focales en la zona metafisaria (por lo

Tabla 684-2 Localización de la osteomielitis en el niño

HUESO	PORCENTAJE (%)	HUESO	PORCENTAJE (%)
Fémur	23-28	Carpo	<1
Tibia	20-26	Costillas	<1
Húmero	8-13	Metacarpo	<1
Radio	5-6	Cuboides	<1
Falanges de los dedos	2-4	Cuñas	<1
Pelvis	5-9	Orificio piriforme	<1
Calcáneo	4-6		
Cúbito	5-6	Olécranon	<1
Metatarsianos	~2	Maxilar superior	<1
Vértebras	2-4	Mandíbula	<1
Sacro	~2	Escápula	<1
Clavícula	1-2	Esternón	<1
Cráneo	~1	Pie	1

Modificada de Gafur OA, Copley LA, Hollmig ST y cols.: The impact of the current epidemiology of pediatric musculoskeletal infection on evaluation and treatment guidelines, J Pediatr Orthop *28(7):777–785, 2008.*

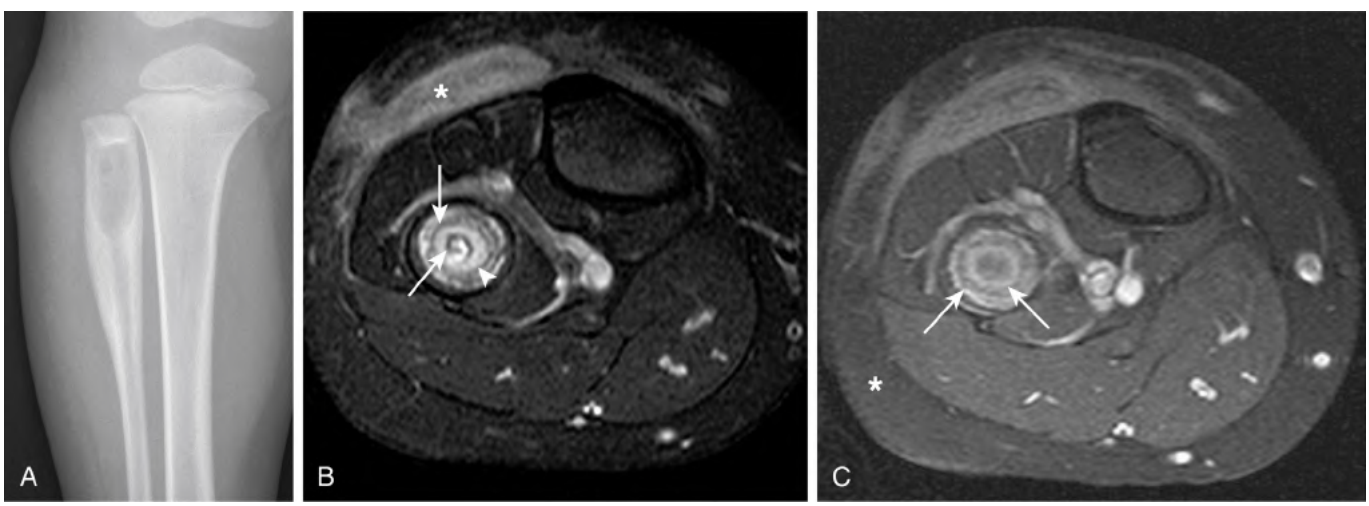

Figura 684-1 **A,** Radiografía en la que se observa una lesión lítica en el peroné proximal con una periostitis gruesa en láminas. Imagen axial con saturación grasa potenciada en T2 **(B)** e imagen axial con saturación grasa con gadolinio potenciada en T1 **(C)** resonancia magnética en la que se observa un absceso de Brodie con borde esclerótico exterior *(asterisco)* y con tejido de granulación en su interior que capta contraste *(punta de flecha)*. Observe que la parte central del absceso no capta contraste y contiene un pequeño secuestro *(flechas)* que sólo se ve en la secuencia con saturación grasa potenciada en T2. *(De Kan JH, Azouz EM: Musculoskeletal infections. En Coley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *12.ª ed., Filadelfia, 2013, WB Saunders, fig. 138-15, pág. 1477.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

general de la tibia) podrían tener un **absceso de Brodie,** con radiolucencia y hueso reactivo circundante. Típicamente el contenido del absceso de Brodie es estéril (fig. 684-1).

Algunos pacientes con trombosis venosa profunda adyacente desarrollan una embolia pulmonar séptica y presentan mayor gravedad que los pacientes con un inicio más insidioso.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la osteomielitis es clínico. **Se deben obtener hemocultivos en todos los casos en que se sospeche una osteomielitis.** Dependiendo de los resultados de las técnicas de imagen (v. más adelante), la aspiración o la biopsia de un absceso óseo o subperióstico con tinción de Gram, cultivo y posiblemente estudio anatomopatológico óseo ofrecen las muestras óptimas para cultivo para confirmar el diagnóstico. A menudo estas muestras son extraídas por el radiólogo intervencionista o en el momento del drenaje quirúrgico por el cirujano ortopédico. La inoculación directa de las muestras clínicas en frascos de hemocultivos para aerobios puede mejorar la detección de *K. kingae,* especialmente si se mantienen los cultivos durante una semana. Para identificar *K. kingae,* la mejor técnica puede ser la reacción en cadena de la polimerasa, que permite la detección incluso hasta 6 días desde el inicio del tratamiento antibiótico.

No existen pruebas de laboratorio específicas para la osteomielitis. El recuento y fórmula de leucocitos, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (CRP) suelen estar elevadas en niños con infecciones óseas, pero son inespecíficos y no sirven para distinguir entre infección esquelética y otros procesos inflamatorios. El recuento de leucocitos y la VSG pueden ser normales durante los primeros días de la infección, y esto no excluye el diagnóstico de infección esquelética. No obstante, la mayoría de los niños con osteomielitis hematógena aguda presentan elevación de la VSG y/o la CRP. La monitorización de la elevación de la VSG y la CRP puede ser útil para controlar la respuesta al tratamiento e identificar complicaciones.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Los estudios radiológicos son importantes en la evaluación de la osteomielitis. Las radiografías convencionales, RM, ecografía, TC y gammagrafía pueden contribuir al diagnóstico. Las radiografías simples se usan a menudo para la evaluación inicial y para descartar otras causas, como traumatismos o cuerpos extraños. La elección de la gammagrafía o de la RM en primer lugar depende de la edad, localización y presentación clínica.

Radiografías simples

A las 72 horas del inicio de los síntomas de osteomielitis, las radiografías simples del foco con técnica de partes blandas, comparadas si es necesario con las de la extremidad opuesta, pueden mostrar el desplazamiento de los planos musculares profundos de la metáfisis adyacente causado por el edema de los tejidos profundos. Los cambios óseos líticos no son visibles en la radiografía hasta que se destruye el 30-50% de la matriz ósea. Los huesos largos tubulares no presentan cambios líticos hasta los 7-14 días del comienzo de la infección. En los huesos planos e irregulares puede tardar todavía más.

Tomografía computarizada y resonancia magnética

La TC puede demostrar las anomalías óseas y de partes blandas, y es ideal para detectar gas en dichas partes. En determinados niños que no pueden estar quietos ni tolerar la sedación, la TC es una modalidad de diagnóstico por imagen muy válida. **La RM es más sensible que la TC o la gammagrafía en la osteomielitis aguda y es la mejor técnica de imagen para la identificación de abscesos y para diferenciar entre infección ósea o de partes blandas.** La RM aporta un detalle anatómico preciso del pus subperióstico y de la acumulación de restos purulentos en la médula ósea y en la metáfisis para una posible intervención quirúrgica. En la osteomielitis aguda, los restos purulentos y el edema tienen una baja intensidad de señal (color oscuro) en las imágenes potenciadas en T1, mientras que la grasa aparece de color claro (figs. 684-2 y 684-3). En las imágenes en T2, el aspecto es el opuesto. La señal de la grasa puede reducirse con técnicas de supresión de la grasa para mejorar la visión. La administración de gadolinio realza las imágenes de la RM. La celulitis y las fístulas aparecen como áreas con intensidad de señal elevada en las imágenes potenciadas en T2. La RM en secuencia STIR es una modalidad de imagen rápida en la osteomielitis (fig. 684-4). La RM también puede demostrar una artritis séptica contigua o aislada, piomiositis o trombosis venosa.

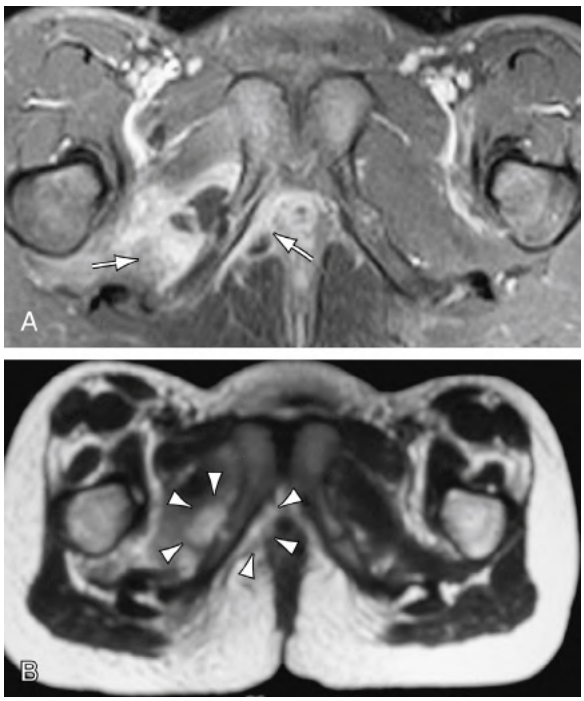

Figura 684-2 RM de una niña de 8 años de edad con osteomielitis pélvica hematógena aguda. **A,** Imágenes de RM axial ponderada en T1 realzada con contraste con saturación grasa que muestran una colección líquida sin realce adyacente a la sincondrosis del pubis inflamada. **B,** La colección líquida aparece hiperintensa en la imagen ponderada en T2 correspondiente *(puntas de flecha)*. Además, se observa un realce de contraste en el músculo obturador interno adyacente *(flecha),* que indica osteomielitis pélvica hematógena aguda complicada con formación de absceso adyacente y con inflamación de tejidos blandos. *(De Weber-Chrysochoou C, Corti N, Goetschel P y cols.: Pelvic osteomyelitis: a diagnostic challenge in children,* J Pediatr Surg *42:553-557, 2007.)*

Gammagrafía

La gammagrafía puede ser de utilidad ante la sospecha de infecciones óseas, especialmente de forma precoz en el curso de infecciones y/o cuando se sospechan focos múltiples o una localización poco habitual, como en la pelvis. El bifosfonato metileno de tecnecio-99 (Tc^{99m}), que se acumula en las regiones con aumento del recambio óseo, es el agente de elección para la gammagrafía (exploración ósea en tres fases). La osteomielitis produce un aumento de la vascularización, inflamación e incremento de la actividad osteoblástica, lo que eleva la concentración de Tc^{99m}. Cualquier zona de aumento del flujo sanguíneo o inflamación puede producir un incremento de la captación de Tc^{99m} en la primera y segunda fases, pero la osteomielitis produce una elevación de la captación de Tc^{99m} en la tercera fase (4-6 h). La exploración en tres fases con Tc^{99m} tiene una sensibilidad (84-100%) y una especificidad (70-96%) excelentes en la osteomielitis hematógena y puede detectar la osteomielitis a las 24-48 horas del comienzo de los síntomas. La sensibilidad es mucho menor en los recién nacidos debido a la escasa mineralización del hueso. Las ventajas son una sedación pocas veces necesaria, un coste inferior y la posibilidad de obtener imágenes de todo el esqueleto para detectar focos múltiples.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La circunstancia clínica más frecuente es distinguir la osteomielitis de la celulitis o el trauma (accidental o malos tratos). La miositis y la piomiositis también pueden presentarse de forma similar a la osteomielitis con fiebre, extremidades calientes e inflamadas, y cojera; el dolor a la palpación en la zona de partes blandas afectada suele ser más difuso que el que se observa en la osteomielitis aguda. No obstante, la distinción clínica entre miositis y piomiositis de la osteomielitis puede ser difícil.

booksmedicos.org

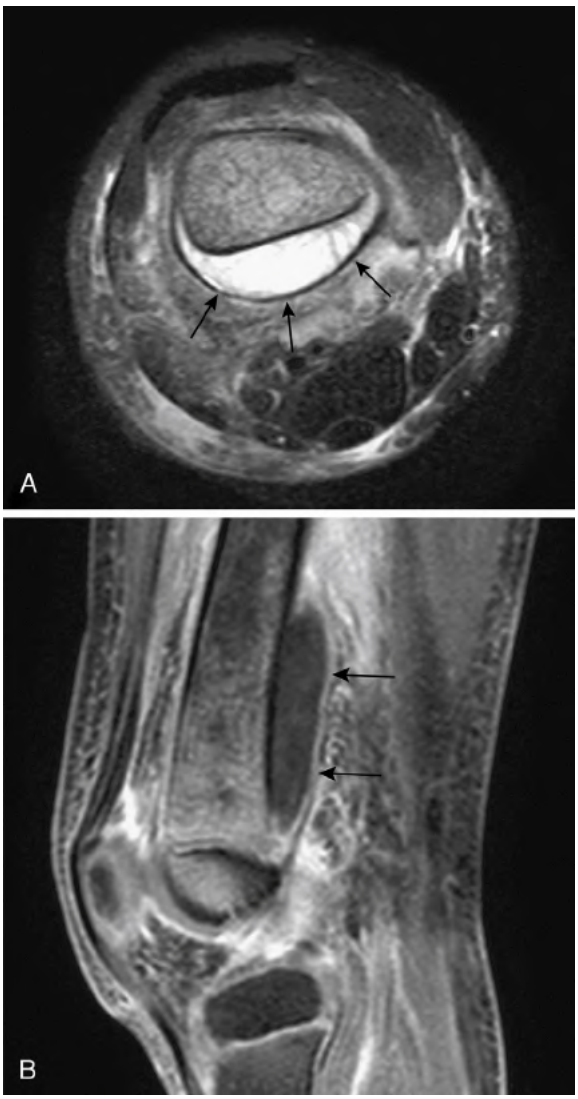

Figura 684-3 Osteomielitis aguda del fémur distal en un niño de 5 años . **A,** Imagen axial de RM con saturación grasa potenciada en T2 que muestra un gran absceso subperióstico *(flechas)* en la cara posterior del fémur. Dentro del hueso se ve un aumento de la señal, sin edema de las partes blandas adyacentes. **B,** Imagen sagital de RM potenciada en T1 con saturación grasa con gadolinio que muestra la extensión longitudinal del absceso subperióstico con realce de la pared *(flechas). (De Kan JH, Azouz EM: Musculoskeletal infections. En Coley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *12.ª ed., Filadelfia, 2013, WB Saunders, fig. 138-13, pág. 1476*

Con frecuencia en la RM se observa miositis y piomiositis en la zona adyacente a la osteomielitis, aunque pueden producirse de forma aislada. La piomiositis con más frecuencia suele estar causada por *S. aureus,* seguida por los estreptococos del grupo A. Los músculos pélvicos son una zona frecuente de piomiositis y pueden simular una osteomielitis de la pelvis. La RM es el estudio más adecuado para identificar y localizar la piomiositis pélvica (fig. 684-5). El absceso del iliopsoas se puede manifestar con dolor en el muslo, cojera y fiebre, y debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la osteomielitis. El absceso del iliopsoas puede ser primario (hematógeno: *S. aureus*) o secundario a infección del hueso *(S. aureus),* riñón *(E. coli)* o intestino (*E. coli*, *Bacteroides* spp.) adyacentes. En los pacientes con infección por VIH se ha observado la infección por *Mycobacterium tuberculosis.* En cualquier niño que presente fiebre, cojera y reactantes inflamatorios elevados con imágenes óseas negativas y una aspirado de la cadera negativo, se debe descartar piomiositis.

En el diagnóstico diferencial de osteomielitis pélvica se deben considerar apendicitis, infección del tracto urinario y patología ginecológica.

Figura 684-4 Imagen coronal de RM en secuencia STIR que muestra edema en la médula ósea con apariencia de «sal y pimienta» y reacción perióstica *(flecha). (De Kan JH, Azouz EM: Musculoskeletal infections. En Coley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *12.ª ed., Filadelfia, 2013, WB Saunders, fig. 138-14, pág. 1477.)*

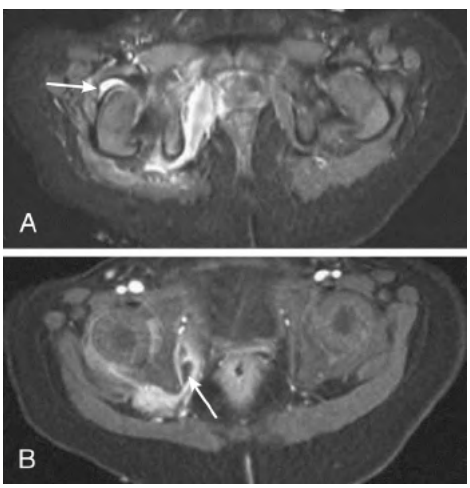

Figura 684-5 **A,** Imagen axial de RM en secuencia STIR que muestra una elevación de la señal en el músculo obturador interno izquierdo. **B,** La RM en secuencia rápida de gradiente multiplanar muestra un pequeño absceso *(flecha).* Este niño tenía una piomiositis por *Staphylococcus aureus* y respondió al tratamiento con antibióticos por vía intravenosa. *(De Karmazyn B, Loder RT, Kleiman MB, et. al: The role of pelvic magnetic resonance in evaluating nonhip sources of infection in children with acute nontraumatic hip pain.* J Pediatr Orthop *27:158-164, 2007, fig. 1, pág. 160.)*

Los niños con leucemia suelen presentar dolor óseo o articular como síntoma en la fase precoz. El neuroblastoma con afectación ósea puede confundirse con osteomielitis. También hay que tener en cuenta los tumores óseos primarios, pero no suele haber fiebre ni otros signos de enfermedad excepto en el sarcoma de Ewing. En los pacientes con anemia falciforme puede ser muy difícil la distinción entre una infección ósea y un infarto óseo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

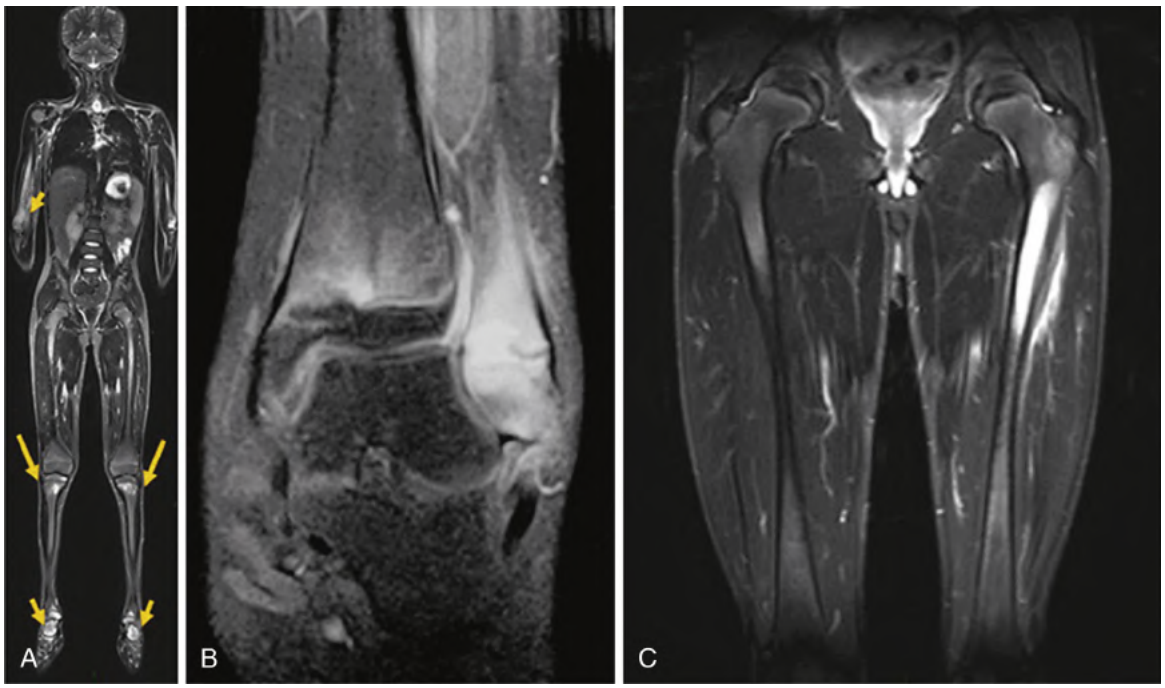

Figura 684-6 RM en un paciente con osteomielitis multifocal crónica recurrente. **A,** Imagen, de cuerpo completo que muestra múltiples focos de osteomielitis, algunos de los cuales se distribuyen de forma simétrica. **B,** Imagen del tobillo que muestra lesiones inflamatorias metafisarias y epifisarias. **C,** Imagen del fémur izquierdo que muestra la afectación de la diáfisis con reacción de partes blandas. *(De Wipff J, Adamsbaum C, Kahan A, Job-Deslandre C: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis.* Joint Bone Spine *78:555-560, 2011, fig. 3, pág. 557.)*

La **osteomielitis multifocal crónica recurrente (OMCR)** es una enfermedad ósea apirógena, estéril, inflamatoria del hueso que se considera un trastorno autoinflamatorio (v. cap. 163). También se asocia a antecedentes familiares de enfermedad autoinmune; el paciente puede presentar también otras enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Crohn, el síndrome de Sweet, la psoriasis y la pustulosis palmoplantar. La OMCR en los niños tiene muchas similitudes con la sinovitis, el acné, la pustulosis, la hiperostosis y la osteítis vistas en adultos. Además, la OMCR tiene similitudes con el síndrome de Majeed, un trastorno autosómico recesivo que cursa con anemia microcítica diseritropoyética y con una deficiencia del antagonista de los receptores de interleucina-1, una enfermedad autoinflamatoria autosómica recesiva.

En contraste con la osteomielitis infecciosa, la OMCR es multifocal, recurrente, y puede afectar a huesos no típicos de la osteomielitis (columna vertebral, pelvis, clavícula, mandíbula, calcáneo). Las radiografías simples revelan lesiones osteolíticas o esclerosas; el estudio diagnóstico de elección es una RM de todo el cuerpo con secuencias STIR (fig. 684-6), seguido de la gammagrafía ósea.

El dolor en la OMCR suele ser insidioso, de predominio nocturno; la fiebre no siempre está presente. La edad promedio de inicio es de 10 años. La VSG y la CRP pueden estar elevadas, pero no son tan altas como en la osteomielitis bacteriana. El dolor por lo general responde a fármacos no esteroideos o, en casos más graves, un ciclo corto de prednisona.

TRATAMIENTO

El tratamiento óptimo de las infecciones esqueléticas requiere la colaboración entre pediatras, cirujanos ortopédicos infantiles y radiólogos. Es fundamental obtener material para cultivo (sangre, absceso perióstico, hueso) antes de administrar los antibióticos. La mayoría de los pacientes con osteomielitis presenta una patología insidiosa que no supone una amenaza vital, por lo que de forma ideal se debe obtener material para cultivos, incluso aunque se produzca un retraso de unas horas antes de iniciar el tratamiento con antibióticos.

Tratamiento antibiótico

El tratamiento antibiótico empírico inicial está basado en el conocimiento de las bacterias patógenas más frecuentes a diferentes edades, en los resultados de la tinción de Gram del material aspirado y en otras consideraciones adicionales. En neonatos se recomienda una penicilina antiestafilocócica, como la nafcilina o la oxacilina (150-200 mg/kg/24 h i.v. divididos en dosis cada 6 h) y una cefalosporina de amplio espectro, como la cefotaxima (150-225 mg/kg/24 h i.v. divididos en dosis cada 8 h), para cubrir *S. aureus* susceptible a meticilina, estreptococos del grupo B y bacilos gramnegativos. En caso de sospecha de infección por estafilococos resistentes a la meticilina, se sustituye la nafcilina por la vancomicina. Si el recién nacido es un prematuro de bajo peso o portador de un catéter vascular central, hay que valorar la posibilidad de bacterias nosocomiales (gérmenes entéricos gramnegativos, *Pseudomonas,* o *S. aureus*) u hongos *(Candida).* En lactantes y en niños, los patógenos principales son *S. aureus* y estreptococos.

Un factor importante que tiene influencia al seleccionar el tratamiento empírico es la tasa de resistencia a la meticilina entre las cepas de *S. aureus* aisladas en la comunidad. **Cuando *S. aureus resistente a meticilina* (SARM) constituye ≥10% de las cepas de *S. aureus* aisladas en la comunidad, se sugiere un antibiótico efectivo frente a SARM-AC en el régimen antibiótico empírico inicial.** La vancomicina (60 mg/kg/24 h i.v. divididos en dosis cada 6 h) es el tratamiento de referencia para las infecciones invasivas por SARM, especialmente en los niños muy graves. También se recomienda la clindamicina (40 mg/kg/24 h divididos en dosis cada 8 h) cuando la tasa de la resistencia en la comunidad es ≤10% de las cepas de *S. aureus* aisladas en la comunidad, cuando el niño no está en estado crítico y cuando la bacteriemia no es una preocupación o se sabe que los cultivos son negativos. La cefazolina (100 mg/kg/24 h i.v. divididos en dosis cada 8 h) o la nafcilina (150-200 mg/kg/24 h i.v. divididos en dosis cada 6 h) son los agentes de elección para el tratamiento parenteral de la osteomielitis producida por *S. aureus* sensible a meticilina. La penicilina es el tratamiento de primera línea para la osteomielitis causada por cepas sensibles de *S. pneumoniae,* así como de estreptococos del grupo A. La cefotaxima o la ceftriaxona se recomiendan para las cepas de neumococos resistentes a la penicilina y para la mayoría de *Salmonella* spp.

Las situaciones especiales obligan a cambiar estas pautas habituales de selección empírica del antibiótico. En los pacientes con anemia de células falciformes que presentan osteomielitis, las bacterias entéricas gramnegativas *(Salmonella)* son frecuentes, así como *S. aureus,* por lo que debe utilizarse una cefalosporina de amplio espectro, como la cefotaxima (150-225 mg/kg/24 h i.v. divididos en dosis cada 8 h) junto a la vancomicina o la clindamicina. La clindamicina (40 mg/kg/24 h i.v. divididos en dosis cada 6 h) es una

booksmedicos.org

alternativa eficaz en los pacientes alérgicos a β-lactámicos. Además de una buena actividad antiestafilocócica, este fármaco presenta buena actividad contra los anaerobios y es útil para el tratamiento de infecciones secundarias a lesiones penetrantes o fracturas compuestas. En los pacientes inmunodeprimidos suele iniciarse un tratamiento combinado con vancomicina y ceftazidima o piperacilina-clavulánico y aminoglucósido. *K. kingae* suele responder a antibióticos β-lactámicos, tales como la cefotaxima. Aunque no está clara la eficacia de tratar la osteomielitis producida por *B. henselae,* se puede considerar la azitromicina asociada a la rifampicina.

Cuando se identifica el patógeno, se hacen los ajustes requeridos en el tratamiento antibiótico si es necesario. Si no se identifica y el estado del paciente mejora, se mantiene el tratamiento con el antibiótico seleccionado de forma empírica. Actualmente, esta selección es más complicada debido a la presencia de cepas aisladas de SARM en la comunidad. Si no se identifica el patógeno y el estado del paciente no mejora, hay que valorar una nueva aspiración o biopsia para cultivo y la posibilidad de una causa no infecciosa.

La duración del tratamiento antibiótico debe individualizarse según el microorganismo aislado y la evolución clínica. En las infecciones causadas por *S. aureus* o bacilos gramnegativos, la duración mínima debe ser 21-28 días, siempre que el paciente tenga una resolución rápida de los signos y síntomas (entre 5-7 días) y la VSG y la CRP se hayan normalizado. Puede ser necesario mantener el tratamiento 4-6 semanas. En las infecciones por estreptococos del grupo A, *S. pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* tipo b, la duración del tratamiento puede ser menor. En la osteocondritis por *Pseudomonas* hay que mantener el tratamiento antibiótico 7-10 días después del legrado quirúrgico exhaustivo del tejido infectado. Los pacientes inmunodeprimidos requieren por lo general un tratamiento más prolongado, así como aquellos con infección por hongos o micobacterias.

Cuando la situación del paciente mejore y el niño esté sin fiebre durante más de 48-72 horas, puede cambiarse la vía intravenosa por la vía oral para administrar el antibiótico. Para el tratamiento por vía oral con antibióticos β-lactámicos para la infección estafilocócica o estreptocócica susceptible, se puede utilizar cefalexina (80-100 mg/kg/24 h divididos en dosis cada 8 h) o clindamicina (30-40 mg/kg/24 h divididos en dosis cada 8 h) por vía oral para completar el tratamiento en niños con SARM-AC o en pacientes con alergia grave conocida que no pueden tolerar los antibióticos β-lactámicos. La administración por vía oral disminuye el riesgo de infecciones nosocomiales relacionado con el tratamiento intravenoso prolongado, es más cómoda para el niño y permite realizar el tratamiento fuera del hospital si el paciente es colaborador. Para completar el tratamiento se puede utilizar tratamiento antibiótico intravenoso ambulatorio a través de un catéter venoso central en el domicilio, como alternativa; sin embargo, la posibilidad de complicaciones relacionadas con el catéter, como infecciones o problemas mecánicos, puede llevar a reingresos o visitas al servicio de urgencias.

En los niños con trombosis venosa como complicación de la osteomielitis se suelen administrar anticoagulantes bajo la supervisión del hematólogo hasta que se resuelve el trombo.

Tratamiento quirúrgico

Cuando se obtiene pus mediante aspiración metafisaria o subperióstica o se sospecha en base a los hallazgos de la RM, suele estar indicado el drenaje quirúrgico. La intervención quirúrgica también está indicada a menudo tras una lesión penetrante y cuando es posible que exista un cuerpo extraño. En determinados casos, puede estar indicado el drenaje mediante catéter por los radiólogos intervencionistas.

El tratamiento de la osteomielitis crónica consiste en la extirpación quirúrgica de las fístulas y secuestros, si existen. El tratamiento antibiótico se mantiene durante varios meses o más, hasta que existan signos clínicos y radiológicos de curación. En la mayoría de los casos de osteomielitis crónica no son útiles ni la CRP ni la VSG.

Fisioterapia

La función principal de la fisioterapia es preventiva. Si el niño permanece en cama con una extremidad en flexión, puede desarrollar una limitación de la extensión en pocos días. Hay que mantener la extremidad afectada en extensión con sacos de arena, férulas o, si fuera necesario, escayola. La escayola está indicada también cuando existe riesgo de una fractura patológica. Después de 2-3 días, cuando el dolor es menor, se inician los ejercicios pasivos del arco de movilidad, que se mantienen hasta que el niño recupera sus actividades cotidianas. En los casos no tratados oportunamente con contracturas en flexión es necesaria una fisioterapia prolongada.

PRONÓSTICO

Cuando se ha drenado el pus y se ha iniciado el tratamiento antibiótico oportuno, la mejoría de los signos y síntomas es rápida. La ausencia de mejoría o el empeoramiento a las 72 horas requiere una revisión del tratamiento antibiótico, de la necesidad de tratamiento quirúrgico o del diagnóstico. Los reactantes de fase aguda pueden ser indicadores útiles. La CRP sérica se normaliza de forma característica a los 7 días de comenzar el tratamiento, mientras que la VSG aumenta durante 5-7 días, y a continuación desciende de forma progresiva, para sufrir un descenso brusco a los 10-14 días. Si esto no ocurre así, hay que sospechar que el tratamiento no es el adecuado. En menos del 10% de los pacientes se produce una recidiva de la enfermedad o una infección crónica tras el tratamiento.

Como los niños están en una fase dinámica de crecimiento, las secuelas de las infecciones esqueléticas pueden aparecer meses o años después. Por esta razón es necesario un seguimiento a largo plazo con atención especial al arco de movilidad de las articulaciones y a la longitud del hueso. Aunque no disponemos de datos definitivos sobre el impacto de un retraso del tratamiento, parece que el comienzo del tratamiento médico y quirúrgico en menos de 1 semana desde el comienzo de los síntomas logra mejores resultados que si éste se instaura más tarde.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **685**

Artritis séptica

Sheldon L. Kaplan

Sin un diagnóstico precoz y sin la instauración precoz del tratamiento médico y quirúrgico apropiado, la artritis séptica en lactantes y niños puede producir una lesión de la sinovial, del cartílago adyacente y del hueso, y causar una incapacidad permanente.

ETIOLOGÍA

Históricamente, *Haemophilus influenzae* tipo b (v. cap. 194) era el responsable de más de la mitad de los casos de artritis séptica en lactantes y niños pequeños. Desde el desarrollo de la vacuna conjugada, actualmente es una causa infrecuente; *Staphylococcus aureus* (v. cap. 181.1) es ahora el agente causal más frecuente en todos los grupos de edad. *S. aureus* resistente a meticilina constituye una alta proporción (>25%) de las cepas de *S. aureus* aisladas en la comunidad en muchas áreas de los Estados Unidos y en el resto del mundo. Los estreptococos del grupo A (v. cap. 183) y *Streptococcus pneumoniae* (neumococos; v. cap. 182) han sido históricamente los agentes causantes del 10-20%; *S. pneumoniae* es más probable en los 2 primeros años de vida, pero su frecuencia ha disminuido desde la introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas. *Kingella kingae* se identifica con relativa frecuencia con la mejora de los medios de cultivo y con la reacción en cadena de la polimerasa en los niños de menos de 5 años de edad (v. cap. 193 y 684). En adolescentes sexualmente activos, el gonococo (v. cap. 192) es una causa relativamente frecuente de artritis séptica y tenosinovitis generalmente de las pequeñas articulaciones o en forma de monoartritis de grandes articulaciones (rodilla). *Neisseria meningitidis* (v. cap. 191) puede provocar una artritis séptica que se produce en los primeros días de la enfermedad o una artritis reactiva que se suele ver de forma típica varios días después de que se han iniciado los antibióticos. Los estreptococos del grupo B (v. cap. 184) son una causa importante de artritis séptica en neonatos.

Las infecciones fúngicas suelen formar parte de enfermedades multisistémicas diseminadas; la artritis por *Candida* puede ser una de las complicaciones de las candidiasis sistémicas en neonatos con o sin catéteres endovasculares. Las artritis virales primarias son infrecuentes, pero las artritis son frecuentes en numerosos síndromes virales (parvovirus, sarampión, vacunas de rubéola con virus vivos), lo que sugiere una patogenia inmunológica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arnold JC, Cannavino CR, Ross MK, et al: Acute bacterial osteoarticular infections: eight-year analysis of C-reactive protein for oral step-down therapy, *Pediatrics* 130:e821-e828, 2012.

Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, et al: Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis. Emergence of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus, *J Pediatr Orthop* 26:703-708, 2006.

Belthur MV, Birchansky SB, Verdugo AA, et al: Pathologic fractures in children with acute *Staphylococcus aureus* osteomyelitis, *J Bone Joint Surg Am* 94:34-42, 2012.

Berger E, Saunders N, Wang L, et al: Sickle cell disease in children, *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:251-255, 2009.

Bernard L, Dinh A, Ghout I, et al: Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial, *Lancet*, 2014 [Epub ahead of print].

Bertrand SL, Lincoln ED, Prohaska MG: Primary pyomyositis of the pelvis in children: a retrospective review of 8 cases, *Orthopedics* 34:e832-e840, 2011.

Borzutzky A, Stern S, Reiff A, et al: Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis, *Pediatrics* 130:e1190-e1197, 2012.

Bouchoucha S, Benghachame F, Trifa M, et al: Deep venous thrombosis associated with acute hematogenous osteomyelitis in children, *Orthop Traumatol Surg Res* 96:890-893, 2010.

Chen CJ, Chiu CH, Lin TY, et al: Experience with linezolid therapy in children with osteoarticular infections, *Pediatr Infect Dis J* 26:985-988, 2007.

Chometon S, Benito Y, Chaker M, et al: Specific real-time polymerase chain reaction places *Kingella kingae* as the most common cause of osteoarticular infections in young children, *Pediatr Infect Dis J* 26:377-381, 2007.

Connolly LP, Connolly SA, Druback LA, et al: Acute hematogenous osteomyelitis of children: assessment of skeletal scintigraphy-based diagnosis in the era of MRI, *J Nucl Med* 43:1310-1316, 2002.

Dodwell ER: Osteomyelitis and septic arthritis in children: current concepts, *Curr Opin Pediatr* 25:58-63, 2013.

Espinosa CM, Davis MM, Gilsdorf JR: Anaerobic osteomyelitis in children, *Pediatr Infect Dis J* 30:422-423, 2011.

Ferguson PJ, Sandu M: Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis, *Curr Rheumatol Rep* 14:130-141, 2012.

Gafur OA, Copley LA, Hollmig ST, et al: The impact of the current epidemiology of pediatric musculoskeletal infection on evaluation and treatment guidelines, *J Pediatr Orthop* 28:777-785, 2008.

Gray PEA, McMullan B, Ziegler JB: Getting to the bones of the matter, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 95:178-182, 2010.

Hajjaji N, Hocqueloux L, Kerdraon R, et al: Bone infection in cat-scratch disease: a review of the literature, *J Infect* 54:417-421, 2007.

Holling ST, Lawson BA, Copley AB, et al: Deep venous thrombosis associated with osteomyelitis in children, *J Bone Joint Surg Am* 89:1517-1523, 2007.

Ibia EO, Imoisili M, Pikis A: Group A: β-hemolytic streptococcal osteomyelitis in children, *Pediatrics* 112:e22-e26, 2003.

Jacobs RF, McCarthy RE, Elser JM: *Pseudomonas* osteochondritis complicating puncture wounds of the foot in children: a 10-year evaluation, *J Infect Dis* 160:657-661, 1989.

Jones HY, Harrison JW, Bates J, et al: Radiologic classification of chronic hematogenous osteomyelitis in children, *J Pediatr Orthop* 29:822-827, 2009.

Ju KL, Zurakowski D, Kocher MS: Differentiating between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children, *J Bone Joint Surg Am* 93:1693-1701, 2011.

Kaplan SL: Osteomyelitis in children, *Infect Dis Clin North Am* 19:787-797, 2005.

Karmazyn B, Loder RT, Kleiman MB, et al: The role of pelvic magnetic resonance in evaluating nonhip sources of infection in children with acute nontraumatic hip pain, *J Pediatr Orthop* 27:158-164, 2007.

Lemaître C, Ferroni A, Doit C, et al: Pediatric osteoarticular infections caused by *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31:2773-2781, 2012.

López VN, Ramos JM, Meseguer V, et al: Microbiology and outcomes of iliopsoas abscess in 124 patients, *Medicine (Baltimore)* 88:120-130, 2009.

Maraqa NF, Gomez MM, Rathore MH: Outpatient parenteral antimicrobial therapy in osteoarticular infections in children, *J Pediatr Orthop* 22:506-510, 2002.

Marschall J, Bhavan KP, Olsen MA, et al: The impact of prebiopsy antibiotics on pathogen recovery in hematogenous vertebral osteomyelitis, *Clin Infect Dis* 52:867-872, 2010.

Martinez-Aguilar G, Hammerman WA, Mason EO Jr, et al: Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *S. aureus* in children, *Pediatr Infect Dis J* 22:593-598, 2003.

Messina AF, Namtu K, Guild M, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for children with acute osteomyelitis, *Pediatr Infect Dis J* 30:1019-1021, 2011.

Mitha A, Boulry N, Nectoux E, et al: Community-acquired bone and joint infections in children: a 1-year prospective epidemiologic study, *Arch Dis Child*, 2014 [Epub ahead of print].

Nguyen S, Pasquet A, Legout L, et al: Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections, *Clin Microbiol Infect* 15:1163-1169, 2009.

Pääkkönen M, Kalio MJT, Kallio PE, et al: Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections, *Clin Orthop Relat Res* 468:861-866, 2009.

Pannaraj PS, Hulten KG, Gonzalez BE, et al: Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection, *Clin Infect Dis* 43:953-960, 2006.

Peltola H, Pääkkönen M: Acute osteomyelitis in children, *N Engl J Med* 370:352-360, 2014.

Peltola H, Paakkonen M, Kallio P, et al: Short-versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood, *Pediatr Infect Dis J* 29(12):1123-1128, 2010.

Ruebner R, Keren R, Coffin S, et al: Complications of central venous catheters used for the treatment of acute hematogenous osteomyelitis, *Pediatrics* 117:1210-1215, 2006.

Saavedra-Lozano J, Mejías A, Ahmed N, et al: Changing trends in acute osteomyelitis in children: impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, *J Pediatr Orthop* 28:569-575, 2008.

Saigal G, Azouz EM, Abdenour G: Imaging of osteomyelitis with special reference to children, *Semin Musculoskelet Radiol* 8:255-265, 2004.

Schaub RL, Rodkey ML: Deep vein thrombosis and septic pulmonary emboli with MRSA osteomyelitis in a pediatric patient, *Pediatr Emerg Care* 28:911-912, 2012.

Shields D, Robinson P, Crowley TP: Iliopsoas anscess—a review and update on the literature, *Int J Surg* 10:466-469, 2012.

Umans H, Haramati N, Flusser G: The diagnostic role of gadolinium enhanced MRI in distinguishing between acute medullary bone infarct and osteomyelitis, *Magn Reson Imaging* 18:255-262, 2000.

Weber-Chrysochoou C, Corti N, Goetschel P, et al: Pelvic osteomyelitis: a diagnostic challenge in children, *J Pediatr Surg* 42:553-557, 2007.

Williams DJ, Deis JN, Tardy J, et al: Culture-negative osteoarticular infections in the era of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pediatr Infect Dis J* 30:523-525, 2011.

Wipff J, Adamsbaum C, Kahan A, et al: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, *Joint Bone Spine* 78:555-560, 2011.

Yagupsky P, Porsch E, St Geme JW 3rd: *Kingella kingae:* an emerging pathogen in young children, *Pediatrics* 127(3):557-565, 2011.

Yeo A, Ramachandran M: Acute haematogenous osteomyelitis in children, *BMJ* 348:28-32, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La etiología microbiana se confirma en aproximadamente el 65% de las artritis sépticas. El tratamiento antibiótico previo y el efecto inhibidor del líquido sinovial sobre el crecimiento bacteriano explican estas cifras. Además, algunos casos tratados como artritis bacterianas son, en realidad, artritis reactivas postinfecciosas (gastrointestinales o genitourinarias) (v. cap. 157) y no infecciones primarias. La enfermedad de Lyme produce una artritis más similar a la de un cuadro reumático y no típicamente infeccioso.

EPIDEMIOLOGÍA

La artritis séptica es más frecuente en los niños pequeños. En la mitad de los casos afecta a niños de 2 años y en las tres cuartas partes de todos los casos, a niños de 5 años. Los neonatos y adolescentes son grupos de riesgo de la artritis gonocócica.

La mayoría de las infecciones en niños por lo demás sanos son de origen hematógeno. Las artritis sépticas pueden producirse tras una lesión penetrante o una intervención quirúrgica como la artroscopia, cirugía protésica, infiltración intraarticular de corticoides y cirugía ortopédica, aunque es muy infrecuente. Los pacientes inmunocomprometidos y los que padecen artropatías reumáticas también presentan un mayor riesgo de infecciones articulares.

PATOGENIA

La artritis séptica es con más frecuencia el resultado de la siembra hematógena del espacio sinovial. Con menos frecuencia, los microorganismos entran en el espacio articular mediante inoculación directa o extensión desde un foco contiguo. La membrana sinovial tiene una vascularización abundante y carece de membrana basal, lo que representa un ambiente ideal para la siembra hematógena. La presencia de endotoxinas bacterianas dentro del espacio articular estimula la producción de citocinas (factor de necrosis tumoral α, interleucina 1) dentro de la articulación, desencadenando una cascada inflamatoria. Las citocinas estimulan la quimiotaxis de los neutrófilos a la articulación, donde los neutrófilos liberan enzimas proteolíticas y elastasas, que producen lesión del cartílago. Las enzimas proteolíticas liberadas por las células sinoviales y los condrocitos contribuyen también a la destrucción del cartílago y de la sinovial. La hialuronidasa bacteriana descompone el ácido hialurónico del líquido sinovial, lo que disminuye la viscosidad del mismo y deteriora su capacidad lubricante y protectora del cartílago articular. Puede producirse una lesión del cartílago por un aumento de la fricción, sobre todo en las articulaciones de carga. El aumento de presión dentro del espacio articular por la acumulación de material purulento puede comprometer el aporte vascular e inducir una necrosis del cartílago por presión. La destrucción del cartílago y de la sinovial se debe a una combinación de enzimas proteolíticas y factores mecánicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las artritis sépticas son monoarticulares. Los primeros signos y síntomas suelen ser poco llamativos, especialmente en neonatos. La artritis séptica en neonatos y niños pequeños se suele asociar a osteomielitis adyacente debido a la extensión transfisaria de la infección, aunque se puede ver una osteomielitis contigua a una articulación infectada a cualquier edad (v. cap. 684).

Los niños más mayores presentan con más frecuencia fiebre, dolor y signos de localización como inflamación, eritema y calor en la articulación afectada. Si está afectada la extremidad inferior, los niños suelen presentar cojera o se niegan a andar.

El eritema y el edema de la piel y las partes blandas que cubren el foco de infección aparecen antes en la artritis séptica que en la osteomielitis, debido a que la sinovial infectada abultada suele ser más superficial mientras que la metáfisis es más profunda. La artritis séptica de cadera es una excepción por la localización en profundidad de la articulación.

En las articulaciones de las extremidades inferiores se producen el 75% de los casos de artritis séptica (v. tabla 685-1). En aproximadamente el 25% afecta al codo, muñeca y hombro, y rara vez a las pequeñas articulaciones. La artritis séptica de cadera, hombro, codo y tobillo en niños de más edad se puede asociar a una osteomielitis adyacente en el fémur proximal, el húmero proximal, el radio proximal y la tibia distal, debido a que la metáfisis es intraarticular.

Tabla 685-1 Distribución anatómica de la artritis séptica

HUESO	PORCENTAJE (%)	HUESO	PORCENTAJE (%)
Rodilla	~40	Interfalángicas	<1
Cadera	22-40	Metatarso	<1
Tobillo	4-13	Sacroilíaca	<1
Codo	8-12	Acromioclavicular	<1
Muñeca	1-4	Metacarpo	<1
Hombro	~3	Dedos del pie	~1

Modificada de Gafur OA, Copley LA, Hollmig ST y cols.: The impact of the current epidemiology of pediatric musculoskeletal infection on evaluation and treatment guidelines, J Pediatr Orthop *28:777-785, 2008.*

DIAGNÓSTICO

En todos los casos de sospecha de artritis séptica se deben obtener hemocultivos. La aspiración de la articulación para una tinción de Gram y cultivo es la técnica diagnóstica definitiva cuando la anamnesis y la exploración física indican una probabilidad elevada de artritis séptica y proporcionan la muestra óptima para confirmar el diagnóstico. La aspiración es fácil en la mayoría de las articulaciones grandes, pero la cadera plantea problemas técnicos, por lo que la ayuda de la ecografía facilita la aspiración. La aspiración de pus del hueso o de la articulación proporciona la mejor muestra para el cultivo bacteriológico. Si se sospecha un gonococo, hay que realizar también cultivo cervical, anal y de garganta. Además de la rápida inoculación en medios de cultivo sólidos, el uso de frascos de hemocultivos puede mejorar la identificación de *K. kingae*. La reacción en cadena de la polimerasa es posiblemente la técnica más sensible para la detección de *K. kingae* en el líquido articular.

El análisis del líquido sinovial para recuento celular y fórmula, proteínas y glucosa tiene una utilidad limitada porque las enfermedades inflamatorias no infecciosas, como la fiebre reumática y la artritis reumatoide, pueden producir también una reacción exuberante con aumento del número de células y proteínas y disminución de la glucosa. No obstante, los recuentos celulares >50.000-100.000 células/mm^3 suelen indicar un proceso infeccioso. Las características del líquido sinovial en la artritis séptica pueden sugerir una infección, pero no son suficientemente específicas para descartarla. Cuando la aspiración articular es negativa, se debe excluir una piomiositis, especialmente de los músculos pélvicos, mediante una resonancia magnética (v. cap. 684).

El recuento y la fórmula leucocitaria, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (CRP) suelen estar elevados en los niños con infecciones articulares, pero son inespecíficos y no sirven para distinguir entre infección esquelética y otros procesos inflamatorios. El recuento de leucocitos y la VSG pueden ser normales durante los primeros días de la infección, y esto no excluye el diagnóstico de infección esquelética. La monitorización de la elevación de la VSG y la CRP puede ser útil para controlar la respuesta al tratamiento y para identificar complicaciones. En un estudio sobre artritis séptica por *S. aureus*, las características de riesgo de un foco de osteomielitis contiguo a una artritis séptica incluyeron una PCR > 10 mg/dl en el momento del ingreso, hemocultivos positivos o más de 2 días de fiebre después del ingreso.

Evaluación radiológica

Los estudios radiológicos son importantes en la evaluación de la osteomielitis y la artritis séptica. Las radiografías convencionales, ecografía, TC, RM y gammagrafía pueden contribuir al diagnóstico (fig. 685-1).

Radiografías simples

Las radiografías simples de la artritis séptica pueden mostrar un ensanchamiento de la cápsula articular, edema de partes blandas y obliteración de las líneas grasas normales. Las radiografías simples de la cadera pueden revelar el desplazamiento medial del músculo obturador en la pelvis (signo obturador), el desplazamiento lateral u obliteración de las líneas grasas glúteas y la elevación de la línea de Shenton con un arco más amplio.

booksmedicos.org

Figura 685-1 RM de artritis séptica estafilocócica de la cadera izquierda, con colección líquida entre los planos de los músculos glúteos. Las *flechas* indican la colección líquida. *(De Matthews CJ, Weston VC, Jones A y cols.: Bacterial septic arthritis in adults,* Lancet *2010; 375:846-854.)*

Ecografía

La ecografía es útil para detectar un derrame articular y una acumulación de líquido en las partes blandas y la región subperióstica. Es muy sensible para detectar el derrame articular, sobre todo en la articulación de la cadera, donde las radiografías simples pueden ser normales en más del 50% de los casos de artritis séptica de cadera. La ecografía puede ser útil para guiar la aspiración de la cadera.

Resonancia magnética y tomografía computarizada

Tanto la RM como la TC pueden ser útiles para la detección de derrame articular en pacientes con sospecha de infecciones osteoarticulares. La RM puede ser útil para descartar la presencia de osteomielitis.

Gammagrafía

Las técnicas de imagen con radionucleótidos en comparación con las radiografías son más sensibles para ofrecer evidencias que apoyen el diagnóstico de artritis séptica; la gammagrafía puede ser positiva a los dos días del inicio de los síntomas. La gammagrafía en tres fases con tecnecio-99m muestra una captación simétrica a ambos lados de la articulación, limitada a las estructuras óseas adyacentes a ésta. La gammagrafía es útil también para la evaluación de la articulación sacroilíaca.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la artritis séptica depende de la articulación o articulaciones afectadas y de la edad del paciente. En la cadera hay que descartar la sinovitis transitoria (tóxica), la piomiositis, la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, el desprendimiento epifisario de la cabeza femoral, el absceso del psoas, la osteomielitis femoral proximal pélvica o vertebral, así como la discitis. En la rodilla, la osteomielitis femoral distal o tibial proximal, la artritis reumatoide pauciarticular y el dolor referido desde la cadera deben considerarse. El dolor en la rodilla o en el muslo puede ser referido desde la cadera. Otros trastornos, como traumatismos, celulitis, piomiositis, anemia de células falciformes, hemofilia y púrpura de Henoch-Schönlein, pueden confundirse con una artritis séptica. Cuando están afectadas varias articulaciones hay que tener en cuenta la enfermedad del suero, enfermedades colágeno-vasculares, fiebre reumática y púrpura de Henoch-Schönlein. La artritis es una de las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal. La artritis reactiva tras diferentes infecciones bacterianas (gastrointestinales o genitales) y parasitarias, faringitis estreptocócica o hepatitis vírica puede simular una artritis infecciosa (v. cap. 157).

TRATAMIENTO

El tratamiento óptimo de la artritis séptica requiere la colaboración entre pediatras, cirujanos ortopédicos infantiles y radiólogos para el mayor beneficio del paciente.

Tratamiento antibiótico

El tratamiento antibiótico empírico inicial está basado en el conocimiento de las bacterias patógenas más frecuentes a diferentes edades, en los resultados de la tinción de Gram del material aspirado y en otras consideraciones adicionales. En neonatos se recomienda una penicilina antiestafilocócica, como la nafcilina o la oxacilina (150-200 mg/kg/24 h i.v. cada 6 horas) y una cefalosporina de amplio espectro, como la cefotaxima (150-225 mg/kg/24 h i.v. cada 8 horas), para cubrir *S. aureus,* estreptococos del grupo B y bacilos gramnegativos. Cuando existe la posibilidad de un *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), es preferible utilizar vancomicina en vez de nafcilina u oxacilina. Si el recién nacido es un prematuro de bajo peso o es portador de un catéter vascular central, hay que valorar la posibilidad de que existan bacterias nosocomiales (*S. aureus*, gérmenes entéricos gramnegativos, o *Pseudomonas aeruginosa*) o bien hongos *(Candida)*.

En niños con artritis séptica, la antibioterapia empírica para cubrir *S. aureus,* estreptococos y *K. kingae* puede consistir en cefazolina (100-150 mg/kg/24 h cada 8 h) o nafcilina (150-200 mg/kg/24 h cada 6 h).

En las zonas donde se observa resistencia a la meticilina en ≥10% de las cepas de *S. aureus* aislado en la comunidad (SARM-AC), estaría indicado un antibiótico eficaz frente a éste. La clindamicina (40 mg/kg i.v. divididos cada 8 h) y la vancomicina (15 mg/kg i.v. cada 6 h) son buenas alternativas para el tratamiento de las infecciones por SARM-AC. En los pacientes inmunodeprimidos suele iniciarse un tratamiento combinado con vancomicina y ceftazidima o con penicilinas de amplio espectro e inhibidores de las β-lactamasas con un aminoglucósido. En un estudio se observó que el tratamiento adyuvante con dexametasona durante 4 días asociado al tratamiento antibiótico era beneficioso en niños con artritis séptica, pero no se ha estudiado en niños con artritis séptica, por SARM-AC.

Cuando se identifica el patógeno, se hacen los ajustes requeridos en el tratamiento antibiótico si es necesario. Si no se identifica y el estado del paciente mejora, se mantiene el tratamiento con el antibiótico seleccionado de forma empírica. Si no se identifica el patógeno y el estado del paciente no mejora, hay que valorar una nueva aspiración o biopsia para cultivo y la posibilidad de una causa no infecciosa.

La duración del tratamiento antibiótico debe individualizarse según el microorganismo aislado y la evolución clínica. Para estreptococos, neumococos y *K. kingae* suele ser suficiente un tratamiento de 10 a 14 días; para *S. aureus* e infecciones por gramnegativos puede ser necesario un período más prolongado. El final del tratamiento se debe basar en la normalización de la VSG y de la CRP y en la recuperación clínica. En determinados pacientes, obtener una radiografía simple de la articulación antes de finalizar el tratamiento puede proporcionarnos una evidencia (habitualmente la formación de hueso perióstico nuevo) de una zona contigua no observada previamente de osteomielitis que indicaría la prolongación del tratamiento antibiótico. Cuando el paciente lleva 48-72 horas sin fiebre y mejora clínicamente, podría considerarse el cambio a antibióticos orales para completar el tratamiento.

Tratamiento quirúrgico

La infección de la cadera se considera una emergencia quirúrgica por la vulnerabilidad de la vascularización de la cabeza femoral. En otras articulaciones diferentes de la cadera puede ser conveniente la artrocentesis diaria del líquido sinovial; por lo general, es suficiente con una o dos. Si continúa acumulándose líquido después de 4-5 días, es necesario realizar una artrotomía o una artroscopia. En el momento de la cirugía hay que lavar la articulación con suero fisiológico. No deben administrarse antibióticos en la articulación porque pueden ser nocivos para el tejido sinovial y con su administración sistémica se alcanzan niveles adecuados en el líquido sinovial.

PRONÓSTICO

Cuando se ha drenado el pus y se ha iniciado el tratamiento antibiótico oportuno, la mejoría de los signos y síntomas es rápida. La ausencia de mejoría o el empeoramiento a las 72 horas requiere una revisión del tratamiento antibiótico, de la necesidad de tratamiento quirúrgico o del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

diagnóstico. Los reactantes de fase aguda pueden ser indicadores útiles. Si éstos no se normalizan tras el ciclo habitual, hay que sospechar que el tratamiento no es el adecuado. En menos del 10% de los pacientes se produce una recidiva de la enfermedad o una infección crónica tras el tratamiento.

Como los niños están en una fase dinámica de crecimiento, las secuelas de las infecciones esqueléticas pueden aparecer meses o años después. Por esta razón, es necesario un seguimiento a largo plazo con atención especial al arco de movilidad de las articulaciones y a la longitud del hueso. Aunque no disponemos de datos definitivos sobre el impacto de un retraso del tratamiento, parece que el comienzo del tratamiento médico y quirúrgico en menos de 1 semana desde el comienzo de los síntomas logra mejores resultados que si el tratamiento se instaura más tarde.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 2

Medicina del deporte

Capítulo 686

Epidemiología y prevención de lesiones

Gregory L. Landry

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan la práctica de una actividad física de moderada a intensa de forma regular para los adolescentes. La actividad física tiene efectos favorables sobre la hipertensión, la obesidad y las cifras de lípidos en sangre en los jóvenes y se asocia a una reducción de la incidencia de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, osteoporosis y cáncer de colon y mama en los adultos.

Los pediatras deben promover la actividad física entre sus pacientes, especialmente en aquellos con escasa actividad corporal y participación en deportes, incluidos los niños con necesidades especiales de atención sanitaria (v. cap. 717) y los que pertenecen a grupos de nivel socioeconómico bajo. Los médicos tienen la responsabilidad de autorizar y aconsejar sobre la conveniencia de realizar dichas actividades y del diagnóstico y rehabilitación de las lesiones.

Alrededor de 30 millones de niños y adolescentes participan en actividades deportivas organizadas en Estados Unidos. Aproximadamente se producen unos 3 millones de lesiones al año que llevan a dejar temporalmente la actividad deportiva. Las muertes en el deporte son raras, siendo la mayor parte de ellas no traumáticas causadas por cardiopatía (v. cap. 436). Sin embargo, aproximadamente el 30% de las lesiones potencialmente mortales en los niños atendidas en urgencias están relacionadas con la práctica de actividades deportivas. Globalmente, la frecuencia y gravedad de las lesiones deportivas aumentan con la edad y con el desarrollo puberal, con una mayor velocidad, fuerza e intensidad de la competición.

La identificación de los mecanismos de lesión y la implantación de reglas para reducir la probabilidad de estos mecanismos, incluida la penalización de los deportes peligrosos, han reducido el número de lesiones. La incidencia de lesiones ha disminuido también gracias a la retirada de posibles peligros del entorno, como los trampolines en la gimnasia y las bases estacionarias (frente a las separadas) del sófbol, y modificando la incidencia de lesiones por el calor en los torneos de fútbol mediante la instauración de descansos para beber agua y la reducción del tiempo de juego. El uso de protectores puede reducir la frecuencia de lesiones dentales. Una razón habitual de que se vuelva a sufrir la misma lesión es la falta de rehabilitación de lesiones antiguas, ya que la rehabilitación adecuada reduce la incidencia de lesiones. El entrenamiento de pretemporada en los deportistas de instituto, con énfasis en la velocidad, agilidad, salto y flexibilidad, se asocia con una menor incidencia de lesiones en el fútbol y de lesiones graves de rodilla en las deportistas. No se ha demostrado que los ejercicios de estiramiento o los masajes reduzcan la incidencia de lesiones o molestias musculares, pero el uso de los vendajes funcionales del tobillo es especialmente útil para evitar nuevas lesiones. Una forma de implementar algunas de estas estrategias de prevención y de identificar las lesiones sin una recuperación adecuada y los problemas de salud que pueden afectar la participación en actividades deportivas es la exploración previa a la práctica deportiva o visita de no contraindicación.

Tabla 686-1 Objetivos de la exploración previa a la práctica deportiva

- Determinación del estado general de salud del deportista
- Declaración de los defectos que pueden limitar la participación
- Detección de condiciones que pueden predisponer al deportista a la lesión
- Determinación del nivel óptimo de rendimiento
- Clasificación de los deportistas de acuerdo a las características individuales
- Cumplimiento de los requisitos legales y de las exigencias de las compañías de seguros para los programas deportivos organizados
- Evaluación de la estatura y nivel de maduración de los deportistas más jóvenes
- Mejora de la condición física y del rendimiento
- Proporciona a los estudiantes la posibilidad de competir con condiciones de salud fisiológicas o patológicas que pueden impedir la autorización habitual
- Proporciona la oportunidad de aconsejar a los jóvenes y de dar respuestas a sus preguntas referentes a la salud
- Entrada del atleta en el sistema de medicina del deporte local y establecimiento de una relación médico-paciente mantenida

De Sanders B, Blackburn TA, Boucher B: Preparticipation screening-the sports physical therapy perspective. Int J Sports Phys Ther *8(2):180-193, 2013, Tabla 1.*

EXPLORACIÓN PREVIA A LA PRÁCTICA DEPORTIVA

La exploración previa a la práctica deportiva consiste en una anamnesis y una exploración física dirigidas, donde se incluye una exploración musculoesquelética específica. Identifica los problemas más probables en el 1-8% de los deportistas y excluye del deporte a menos del 1%. La exploración previa a la práctica deportiva no sustituye la evaluación anual completa, que se dirige a conductas potencialmente peligrosas para los adolescentes, como la actividad sexual, el consumo de drogas y la violencia, y evalúa las ideas de suicidio y la depresión, y se ocupa de la prevención en sentido más amplio. La tabla 686-1 identifica los objetivos de la exploración previa a la práctica deportiva. Si es posible, la exploración previa a la práctica deportiva debe combinarse con la visita de salud anual completa con énfasis en los aspectos preventivos (v. caps. 5 y 16).

Los requisitos sobre la frecuencia idónea de la exploración previa a la práctica deportiva varían en las diferentes regiones, que puede ser anual o hasta que se produzca el paso a otro nivel escolar (primaria, secundaria, instituto). En el deportista joven por lo demás sano debe efectuarse una evaluación anual como mínimo. La exploración previa a la práctica deportiva debe realizarse 3-6 semanas antes de comenzar la práctica deportiva.

Anamnesis y exploración física

Los componentes esenciales de la exploración previa a la práctica deportiva son la anamnesis y las exploraciones médicas y musculoesqueléticas dirigidas. Los problemas identificados precisan una investigación más completa (tablas 686-2 y 686-3). En ausencia de síntomas no es necesario realizar análisis de laboratorio.

El 75% de los hallazgos significativos es identificado por la anamnesis. Es importante entregar un cuestionario estandarizado a los padres y al deportista, ya que el joven deportista puede desconocer u olvidar aspectos importantes. El cuestionario debe incluir preguntas sobre problemas médicos, quirúrgicos, cardíacos, pulmonares, neurológicos, dermatológicos, visuales, psicológicos, musculoesqueléticos y menstruales, así como sobre trastornos por calor, medicamentos, alergias, vacunas y dieta. Los problemas identificados con más frecuencia son las **lesiones que no han seguido rehabilitación.** Está indicada una investigación de las lesiones previas como pruebas diagnósticas, tratamiento y estado funcional presente.

El texto continúa en la pág. 3471

booksmedicos.org

Bibliografía

Amit U, Dagan R, Yagupsky P: Prevalence of pharyngeal carriage of *Kingella kingae* in young children and risk factors for colonization, *Pediatr Infect Dis J* 32:191-193, 2013.

Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, et al: Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis. Emergence of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus, *J Pediatr Orthop* 26:703-708, 2006.

Basmaci R, Lorrot M, Bidet P, et al: Comparison of clinical and biologic features of *Kingella kingae* and *Staphylococcus aureus* arthritis at initial evaluation, *Pediatr Infect Dis J* 30:902-904, 2011.

Carrillo-Marquez M, Hulten KG, Hammerman WA, et al: USA300 is the predominant genotype causing *Staphylococcus aureus* septic arthritis in children, *Pediatr Infect Dis J* 28:1076-1080, 2009.

Ceroni D, Cherkaoui A, Combescure C, et al: Differentiating osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* from those due to typical pathogens in young children, *Pediatr Infect Dis J* 30:906-908, 2011.

Ceroni D, Dubois-Ferriere V, Cherkaoui A, et al: Detection of *Kingella kingae* osteoarticular infections in children by oropharyngeal swab PCR, *Pediatrics* 131:e230-e235, 2012.

Cheer K, Pearce S: Osteoarticular infection of the symphysis public and sacroiliac joints in active young sportsmen, *BMJ* 340:362-364, 2010.

Deanehan JK, Kimia AA, Tanny SPT, et al: Distinguishing Lyme from septic knee monoarthritis in Lyme disease—endemic areas, *Pediatrics* 131:e695-e701, 2013.

Dubnov-Raz G, Scheuerman O, Chodick G, et al: Invasive *Kingella kingae* infections in children: clinical and laboratory characteristics, *Pediatrics* 122:1305-1309, 2008.

Harel L, Prais D, Bar-On E, et al: Dexamethasone therapy for septic arthritis in children, *J Pediatr Orthop* 31(2):211-215, 2011.

Howard A, Wilson M: Septic arthritis in children, *BMJ* 341:776-777, 2010.

Kang SN, Sanghera T, Mangwani J, et al: The management of septic arthritis in children, *J Bone Joint Surg Br* 91:1127-1133, 2009.

Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, et al: Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, *Pediatr Infect Dis J* 32:203-207, 2013.

Kocher MS, Zurakowski D, Kasser JR: Differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children: an evidence-based clinical prediction algorithm, *J Bone Joint Surg* 81:1662-1670, 1999.

Matthews CJ, Weston VC, Jones A, et al: Bacterial septic arthritis in adults, *Lancet* 375:846-854, 2010.

Nelson JD: Bugs, drugs and bones: a pediatric infectious disease specialist reflects on management of musculoskeletal infections, *J Pediatr Orthop* 19:141-142, 1999.

Odio CM, Ramirez T, Arias G, et al: Double blind, randomized, placebo-controlled study of dexamethasone therapy for hematogenous septic arthritis in children, *Pediatr Infect Dis J* 22:883-888, 2003.

Pääkkönen M, Peltola H: Bone and joint infections, *Pediatr Clin North Am* 60:425-436, 2013.

Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, et al: Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 day of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis, *Clin Infect Dis* 48:1201-1210, 2009.

Ross JJ, Hu LT: Septic arthritis of the pubic symphysis, *Medicine (Baltimore)* 82:340-345, 2003.

Saavedra-Lozano J, Mejías A, Ahmed N, et al: Changing trends in acute osteomyelitis in children: impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, *J Pediatr Orthop* 28:569-575, 2008.

Schirtliff ME, Mader JT: Acute septic arthritis, *Clin Microbiol Rev* 15:527-554, 2002.

Sultan J, Hughes PJ: Septic arthritis or transient synovitis of the hip in children, *J Bone Joint Surg Br* 92:1289-1293, 2010.

Taekema HC, Landham PR, Maconochie I: Towards evidence based medicine for paediatricians. distinguishing between transient synovitis and septic arthritis in the limping child: how useful are clinical prediction tools? *Arch Dis Child* 94:167-168, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 686-2 Exploración previa a la participación deportiva

COMPONENTE DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA	ENFERMEDAD A DETECTAR
Signos vitales	Hipertensión, cardiopatía, bradicardia o taquicardia
Altura y peso	Obesidad, trastornos de la alimentación, malabsorción
Agudeza visual y tamaño de las pupilas	Ceguera legal, ausencia de un ojo, anisocoria, ambliopía
Ganglios linfáticos	Enfermedades infecciosas, tumores malignos
Cardíaca (en bipedestación y en decúbito)	Soplos cardíacos, cirugía previa, arritmias
Pulmonar	Asma de esfuerzo de repetición, enfermedad pulmonar crónica
Abdomen	Organomegalia, masas abdominales
Piel	Enfermedades infectocontagiosas (impétigo, herpes, estafilococos, estreptococos)
Genitourinario	Varicocele, criptorquidia, tumores, hernias
Musculoesqueléticos	Lesiones agudas y crónicas, alteraciones físicas (escoliosis)

Tabla 686-3 Problemas de salud y participación en actividades deportivas

ENFERMEDAD	PUEDE PARTICIPAR	EXPLICACIÓN
Inestabilidad atlantoaxial (inestabilidad de la articulación entre la primera y la segunda vértebras cervicales)	Sí, con reservas	Es precisa una evaluación individualizada del atleta (especialmente si el deportista tiene síndrome de Down o artritis reumatoide juvenil con afectación cervical) para evaluar el riesgo de lesión medular durante la participación en deportes, especialmente si se utiliza un trampolín
Trastorno hemorrágico	Sí, con reservas	Es precisa una evaluación individual del atleta
Diabetes mellitus	Sí	Se puede participar en todos los deportes con una atención adecuada y los ajustes apropiados de la dieta (especialmente la ingesta de carbohidratos), glucemia, hidratación y tratamiento con insulina Hay que monitorizar la glucemia cada 30 minutos durante el ejercicio continuo y 15 minutos después de finalizar el ejercicio, y al irse a la cama
Trastornos de la conducta alimentaria	Sí, con reservas	Los pacientes con estos problemas precisan una evaluación médica y psicológica antes de la participación
Fiebre	No	Un aumento de la temperatura central puede indicar una patología médica (infección o enfermedad) que suele manifestarse por un aumento del metabolismo y de la frecuencia cardíaca basales. En consecuencia, durante el régimen habitual de ejercicios del deportista la fiebre puede dar lugar a una mayor acumulación de calor, disminución de la tolerancia al mismo, favorecer los trastornos por calor y aumentar el trabajo cardiopulmonar, reducir la capacidad máxima de ejercicio e incrementar el riesgo de hipertensión debido a una alteración del tono vascular y deshidratación. En pocas ocasiones la fiebre es una manifestación de miocarditis o de otras infecciones que hacen que el ejercicio sea peligroso
Trastornos por calor	Sí, con reservas	Debido a la mayor probabilidad de recidiva es necesario realizar una evaluación individualizada para determinar la presencia de factores y comportamientos predisponentes y establecer la estrategia de prevención que incluye una suficiente aclimatación (al entorno y para ejercer intensidad y duración), acondicionamiento, hidratación e ingesta de sal, así como otras medidas efectivas para mejorar la tolerancia al calor y reducir el riesgo de lesión por el mismo (p. ej., equipo de protección y configuración de los uniformes)
Infección por virus de la inmunodeficiencia humana	Sí	Debido a que aparentemente supone un mínimo riesgo para los demás, el deportista puede practicar todos los deportes que su estado de salud le permita (especialmente si la carga viral es indetectable o muy baja) En todos los atletas es necesario cubrir las lesiones cutáneas y respetar las precauciones universales durante el manejo de sangre o fluidos corporales con sangre visible Determinados deportes (como la lucha libre y el boxeo) pueden crear situaciones que favorezcan la transmisión vírica (posiblemente hemorragias más erosiones cutáneas); en los atletas con carga vírica detectable se deje aconsejar evitar dichos deportes de alto contacto
Neoplasia maligna	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada del deportista
Trastornos musculoesqueléticos	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada del deportista
Miopatías	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada del deportista
Obesidad	Sí	Debido al riesgo de trastornos por calor, las personas obesas precisan una hidratación y aclimatación adecuadas (al entorno y a la intensidad y duración del ejercicio), hidratación suficiente y posibles modificaciones de la actividad y de la recuperación durante la competición y el entrenamiento
Receptor de un trasplante de órgano (y pacientes que toman fármacos inmunosupresores)	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada antes de practicar deportes con contacto, colisión o contacto limitado Además del posible riesgo de infecciones, algunos fármacos (p. ej., prednisona) aumentan la tendencia a la formación de hematomas

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 686-3 Problemas de salud y participación en actividades deportivas *(cont.)*

ENFERMEDAD	PUEDE PARTICIPAR	EXPLICACIÓN
Infecciones de la piel tales como herpes simple, molluscum contagiosum, verrugas, infecciones estafilocócicas y estreptocócicas (furúnculos, carbunco, impétigo, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [celulitis y/o abscesos]), sarna y tiñas	Sí, con reservas	Mientras el paciente es contagioso no se permite la participación en gimnasia con colchonetas, artes marciales, lucha ni otros deportes con colisión, contacto o contacto limitado
Esplenomegalia	Sí, con reservas	El paciente con esplenomegalia aguda debe evitar todos los deportes debido al riesgo de rotura En el caso de una esplenomegalia crónica es necesario realizar una evaluación individualizada antes de participar en deportes con colisión, contacto o contacto limitado
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES		
Carditis (inflamación del corazón)	No	La carditis puede provocar una muerte súbita durante el ejercicio
Hipertensión (presión arterial elevada)	Sí, con reservas	Los atletas con hipertensión >5 mmHg por encima del percentil 99 para su edad, sexo y altura deben evitar el levantamiento de peso y potencia, el culturismo y el entrenamiento de potenciación Aquellos con hipertensión mantenida (percentil >95 para su edad, sexo y altura) deben someterse a evaluación El informe del National High Blood Pressure Education Program Working Group ha definido la prehipertensión y la hipertensión en estadios 1 y 2 en niños y adolescentes menores de 18 años
Cardiopatía congénita (defectos cardíacos estructurales presentes al nacer)	Sí, con reservas	Se recomienda la consulta con un cardiólogo Aquellos que presenten formas leves pueden participar al completo; aquellos con formas moderadas o graves, o sometidos a cirugía, precisan una evaluación. La 36.ª Conferencia de Bethesda definió la enfermedad leve, moderada y grave para las lesiones cardíacas más frecuentes
Soplo cardíaco	Sí, con reservas	Si el soplo es inocente (no indica cardiopatía) se permite la participación completa. En caso contrario, es necesario realizar una evaluación (consulte cardiopatía congénita y prolapso de la válvula mitral)
Arritmia (ritmo cardíaco irregular)		
Síndrome de QT largo	Sí, con reservas	Se recomienda la consulta con un cardiólogo. Las personas sintomáticas (dolor torácico, síncope, mareo, disnea u otros síntomas de arritmia) o con signos de insuficiencia mitral durante la exploración física necesitan evaluación; los demás pueden participar sin limitación
Arritmias ventriculares malignas	Sí, con reservas	
Síndrome de Wolff-Parkinson-White sintomático	Sí, con reservas	
Bloqueo cardíaco avanzado	Sí, con reservas	
Historia familiar de muerte súbita o antecedentes de episodio cardíaco inesperado	Sí, con reservas	
Implantación de desfibrilador cardioversor	Sí, con reservas	
Enfermedad cardíaca estructural o adquirida		
Miocardiopatía hipertrófica	No cualificado	Se recomienda la consulta con un cardiólogo. La 36.ª Conferencia de Bethseda presentó recomendaciones detalladas. La mayoría de las patologías conllevan un riesgo significativo de muerte súbita de origen cardíaco asociado a ejercicio físico intenso. En la miocardiopatía hipertrófica se precisa una evaluación meticulosa y repetida, ya que las manifestaciones de la enfermedad pueden cambiar durante la etapa final de la adolescencia. El síndrome de Marfan con un aneurisma aórtico también puede producir muerte súbita durante el ejercicio físico intenso. En los atletas que han recibido quimioterapia con antraciclinas puede existir un aumento del riesgo de problemas cardíacos debido a los efectos cardiotóxicos de los fármacos, por lo que en esta población se ha de tener precaución con el entrenamiento de resistencia aeróbica; puede permitirse el entrenamiento de fuerza que evite contracciones isométricas. Se precisa una evaluación individual
Trastornos de las arterias coronarias	No cualificado	
Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho	No cualificado	
Fiebre reumática aguda con carditis	No cualificado	
Síndrome de Ehlers-Danlos, forma vascular	No cualificado	
Síndrome de Marfan	Sí, con reservas	
Prolapso valvular mitral	Sí, con reservas	
Uso de antraciclina	Sí, con reservas	
Vasculitis, enfermedad vascular	Sí, con reservas	
Enfermedad de Kawasaki (vasculitis de las arterias coronarias)	Sí, con reservas	Se recomienda la consulta con un cardiólogo. Es precisa una evaluación individual en base a la actividad de la enfermedad, cambios patológicos y régimen médico
Hipertensión pulmonar	Sí, con reservas	
OJOS		
Deportista con un solo ojo funcional	Sí, con reservas	El deportista con un solo ojo funcional tiene una agudeza visual corregida menor del 20/40 en el ojo con menos agudeza. Estos deportistas sufrirían una incapacidad significativa si el mejor ojo presentara una lesión grave, igual que aquellos que ya han perdido un ojo. Específicamente, en los atletas con un solo ojo no se recomienda el boxeo ni las artes marciales de contacto, ya que en estos casos la protección ocular no es práctica ni está permitida. Algunos deportistas sometidos a cirugía ocular o con una lesión ocular grave pueden tener un riesgo elevado de lesión por la debilidad del tejido ocular. El uso de protectores oculares aprobados por la American Society for Testing and Materials y de otro material de protección puede permitir la participación en la mayoría de los deportes, pero debe evaluarse de modo individual
Pérdida de un ojo	Sí, con reservas	
Desprendimiento de retina o historia familiar de desprendimiento de retina a edad joven	Sí, con reservas	
Miopía elevada	Sí, con reservas	
Enfermedades del tejido conjuntivo, como enfermedad de Marfan o síndrome de Stickler	Sí, con reservas	
Antecedente de cirugía intraocular o de lesión ocular grave	Sí, con reservas	
Conjuntivitis, infecciosa	No	Los atletas con conjuntivitis infecciosa no deben participar en natación

booksmedicos.org

Tabla 686-3 Problemas de salud y participación en actividades deportivas *(cont.)*

ENFERMEDAD	PUEDE PARTICIPAR	EXPLICACIÓN
GASTROINTESTINAL		
Síndromes de malabsorción (enfermedad celíaca o fibrosis quística)	Sí, con reservas	Se precisa una evaluación individualizada del atleta de posible malnutrición general o de déficits específicos que puedan producir trastornos de la coagulación u otros defectos; con el tratamiento apropiado se pueden tratar de forma adecuada estos déficits para permitir las actividades normales
Síndrome de intestino corto u otros trastornos que precisen un apoyo nutricional especializado, tales como nutrición parenteral o enteral	Sí, con reservas	Se precisa una evaluación individualizada del atleta para deportes de colisión, contacto o de contacto limitado En caso de catéteres venosos centrales o permanentes podría ser necesario tener en cuenta consideraciones especiales para las actividades y preparación para las posibles urgencias producidas por traumatismos inesperados a los dispositivos
Hepatitis, infecciosa (principalmente hepatitis C)	Sí	Todos los atletas deberán recibir vacunación para la hepatitis B antes de participar. El deportista puede practicar todos los deportes que su estado de salud le permita debido a que el riesgo de contagio es mínimo Es necesario cubrir las lesiones cutáneas y respetar las precauciones universales durante el manejo de sangre o fluidos corporales con sangre visible
Hepatomegalia	Sí, con reservas	Si se trata de un aumento de tamaño agudo hay que evitar el deporte debido al riesgo de rotura Si se trata de un aumento de tamaño crónico es necesario realizar una evaluación individual antes de practicar deportes con contacto, colisión o contacto limitado Los pacientes con enfermedad hepática crónica pueden presentar cambios en la función hepática que afecten a su estado de ánimo, estado mental, coagulación y estado nutricional
Diarrea, infecciosa	No cualificado	A menos que sea leve y el atleta esté completamente hidratado no se debe participar, ya que la diarrea puede aumentar el riesgo de deshidratación y de trastornos por el calor (v. fiebre)
GENITOURINARIO		
Ausencia de un riñón	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individual antes de practicar deportes con contacto, colisión o contacto limitado Los equipos de protección pueden reducir el riesgo de lesión al riñón que permanece lo suficiente como para permitir la participación en la mayoría de los deportes, siempre que la protección permanezca colocada durante la actividad
Ausencia de un ovario	Sí	El riesgo de lesión grave del ovario restante es mínimo
Embarazo y posparto	Sí, con reservas	Se precisa una evaluación individual del atleta A medida que avanza el embarazo serán precisas modificaciones de las rutinas habituales de ejercicio; se deben evitar las actividades con alto riesgo de caídas o de traumatismos abdominales Durante el embarazo también se deben evitar el buceo y las actividades que suponen riesgo de mal de altura Tras el parto, los cambios fisiológicos y morfológicos del embarazo tardan 4-6 semanas en volver al nivel de antes del embarazo
Ausencia de un testículo o criptorquidia	Sí	En ciertos deportes es necesario el uso de un protector especial
TRASTORNOS NEUROLÓGICOS		
Parálisis cerebral	Sí, con reservas	Se precisa una evaluación de la capacidad funcional del atleta para realizar las actividades específicas del deporte
Antecedentes de traumatismo craneoencefálico o medular grave, incluyendo craneotomías, hematoma epidural, hematoma subdural, hemorragia intracerebral, síndrome de segundo impacto, malformación vascular y fractura cervical	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada para los deportes de colisión, contacto o contacto limitado
Antecedentes de concusión simple (traumatismo craneoencefálico leve), concusiones simples múltiples y/o concusiones complejas	Sí, con reservas	Se precisa una evaluación individual del atleta Los estudios aconsejan un enfoque conservador en el manejo de las concusiones, que incluye no participar en actividades atléticas mientras se presenten síntomas o cuando se detecten déficits de juicio o cognitivos, seguido de un retorno gradual a las actividades plenas
Cefalea recurrente	Sí	Se precisa una evaluación individual del atleta
Trastorno convulsivo controlado	Sí	El riesgo de un ataque durante el ejercicio es mínimo
Trastorno convulsivo mal controlado	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada en el caso de los deportes con contacto, colisión o contacto limitado Hay que evitar los siguientes deportes sin contacto: tiro con arco, tiro con arma de fuego, natación, levantamiento de peso o potencia, o deportes de altura, ya que si se produce un ataque existe un riesgo grave para la persona o para los acompañantes

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 686-3 Problemas de salud y participación en actividades deportivas *(cont.)*

ENFERMEDAD	PUEDE PARTICIPAR	EXPLICACIÓN
Plexopatía recidivante (quemazón o parestesias) y neuroapraxia cervical con defectos persistentes	Sí, con reservas	Es precisa una evaluación individual del paciente para deportes con colisiones, contacto o contacto limitado; para volver a la práctica una referencia importante es la recuperación de la fuerza normal
TRASTORNOS PULMONARES		
Compromiso pulmonar, como fibrosis quística	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individual, pero en general puede practicarse cualquier deporte si la oxigenación es adecuada durante una prueba de ejercicio Los pacientes con fibrosis quística precisan una buena aclimatación e hidratación para reducir el riesgo de enfermedad por calor
Asma	Sí	Con información y medicación adecuadas sólo los deportistas con asma grave deben modificar su participación En aquellos que utilizan inhaladores se recomienda tener un plan de acción por escrito y el uso diario de un medidor de flujo espiratorio máximo En los atletas con asma el buceo puede ser peligroso
Infección aguda del tracto superior	Sí, con reservas	La obstrucción de las vías respiratorias altas puede alterar la función pulmonar Es necesario realizar una evaluación individualizada, excepto en el caso de enfermedad leve (v. fiebre)
TRASTORNOS REUMATOLÓGICOS		
Artritis reumatoide juvenil	Sí, con reservas	En los atletas con artritis reumatoide juvenil sistémica o pauciarticular e historia de afectación de la columna cervical es preciso realizar radiografías de C1 y C2 para evaluar el riesgo de lesión medular cervical En los atletas con artritis sistémica o asociada a HLA-B27 es preciso realizar una evaluación cardiovascular de las posibles complicaciones cardíacas durante el ejercicio En los pacientes con micrognatia (mordida abierta y exposición de dientes) es útil el uso de protectores de mordida Cuando existe uveítis hay un mayor riesgo de lesión ocular traumática; se recomienda una evaluación por el oftalmólogo En los atletas con visión reducida se deben seguir las directrices para los atletas con función de un solo ojo
Dermatomiositis juvenil, miositis idiopática Lupus eritematoso sistémico Fenómeno de Raynaud	Sí, con reservas Sí, con reservas Sí, con reservas	Los atletas con dermatomiositis juvenil o lupus eritematoso sistémico con afectación cardíaca precisan valoración por el cardiólogo antes de iniciar la participación. Los atletas que reciben tratamiento sistémico con corticoides presentan un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas y de necrosis avascular, que debe evaluarse antes de otorgar el permiso; los pacientes que reciben fármacos inmunosupresores presentan un mayor riesgo de infecciones graves. Cuando la miositis está en fase activa se deben evitar las actividades deportivas. En los atletas con miositis idiopática y otras miopatías, la rabdomiólisis durante el ejercicio intenso puede producir lesión renal. En la dermatomiositis juvenil y el lupus eritematoso sistémico existe fotosensibilidad, por lo que es preciso el uso de protección solar en las actividades al aire libre. Cuando existe fenómeno de Raynaud la exposición al frío puede suponer riesgo para las manos y pies
ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES		
Anemia de células falciformes	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada En general, si el estado de la enfermedad lo permite, pueden practicarse todos los deportes, excepto los que implican un esfuerzo muy intenso, colisión y contacto. Hay que evitar el calentamiento excesivo, la deshidratación y el frío La participación en actividades a altitud elevada, especialmente en los que no están aclimatados, también puede presentar riesgo de crisis falciforme
Rasgo falciforme	Sí	Los atletas con rasgo falciforme no presentan aumento del riesgo de muerte súbita o de otros problemas médicos durante la participación en actividades atléticas en condiciones ambientales normales; sin embargo, cuando se realiza el ejercicio en condiciones extremas de calor y humedad o a elevada altitud, en algunos casos raros se han producido esas complicaciones catastróficas Los atletas con rasgo falciforme, al igual que todos los atletas, se deben aclimatar de forma progresiva al ambiente y a la intensidad y duración de las actividades y deberían hidratarse lo suficientemente para reducir el riesgo de patologías por calor relacionadas con la actividad y/o de rabdomiólisis De acuerdo con las directrices de tratamiento de los National Institutes of Health, el rasgo falciforme no es una contraindicación para la participación en actividades de competición de atletismo y no son precisas pruebas de detección selectivas antes de la participación Se precisan más estudios para una evaluación completa de los posibles riesgos y beneficios de los programas de cribado de rasgo falciforme en los atletas

Esta tabla está diseñada para su uso por personal sanitario y no sanitario. «Es necesario realizar una evaluación» significa que un médico con el conocimiento y la experiencia adecuados debe evaluar la seguridad de un deporte concreto para una persona con una enfermedad determinada. A no ser que se especifique otra cosa, esto se debe a la variabilidad de la gravedad del trastorno, al riesgo de lesión secundaria a deportes específicos o a ambas cosas.

De Rice SG; the Council on Sports Medicine and Fitness, American Academy of Pediatrics: Medical conditions affecting sports participation, Pediatrics *121:841-848, 2008.*

booksmedicos.org

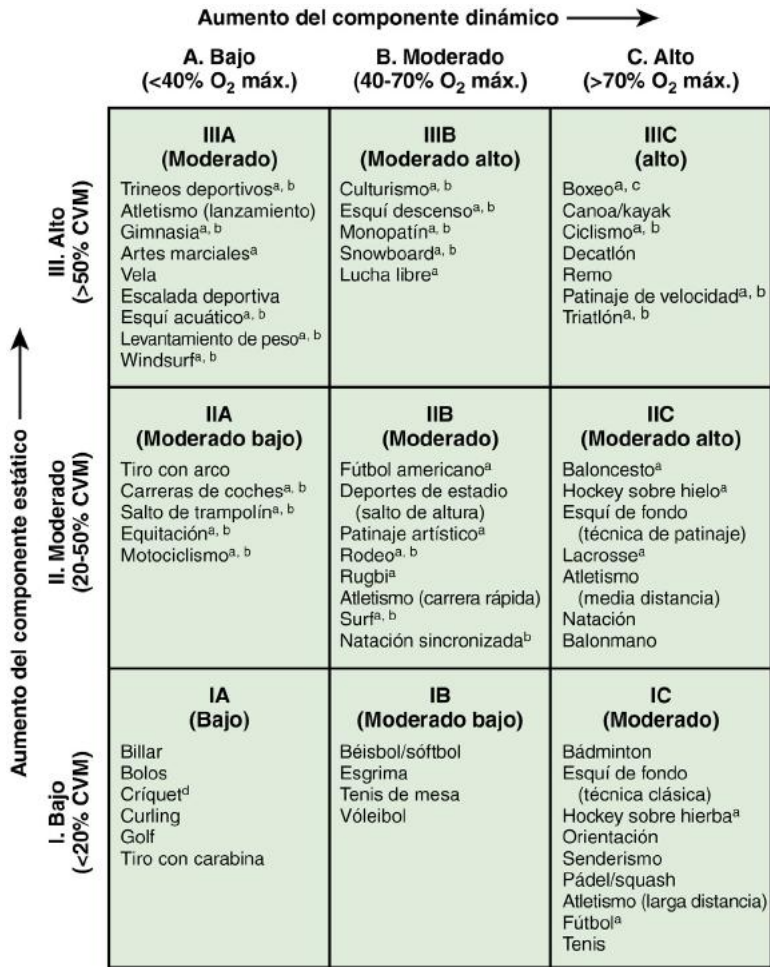

Figura 686-1 Clasificación de los deportes según las demandas cardiovasculares (en base a la combinación de componentes estático y dinámico). Esta clasificación está basada en el pico máximo de los componentes estático y dinámico que se consigue durante la competición. Los valores más altos se pueden conseguir durante la competición. El aumento del componente dinámico se define en términos del porcentaje estimado de captación máxima de oxígeno (O_2 máx.) que se consigue y da lugar a un aumento del gasto cardíaco. El incremento del componente estático está relacionado con el porcentaje estimado de contracción voluntaria máxima (CVM) que se alcanza y da lugar a un aumento de la carga de la presión arterial. En el cuadro IA se muestran las actividades con las menores demandas cardiovasculares totales (gasto cardíaco y presión arterial) y las que presentan las demandas más elevadas se muestran en el cuadro IIIC. Los cuadros IIA y IB presentan actividades con demandas cardiovasculares totales bajas a moderadas; los cuadros IIIA, IIB y IC presentan actividades con demandas cardiovasculares totales moderadas; y en los cuadros IIIB y IIC se presentan demandas cardiovasculares totales altas-moderadas. Estas categorías progresan por el gráfico diagonalmente, desde abajo a la izquierda hacia arriba a la derecha. [a]Peligro de colisión corporal. [b]Aumento del riesgo de síncope. [c]La Academia Americana de Pediatría recomienda evitar la participación. [d]La Academia Americana de Pediatría clasifica el críquet en el cuadro IB (bajo componente estático y alto componente dinámico). *(De Mitchell JH, Haskell W, Snell P y cols.: 36th Bethesda conference. Task force 8: classification of sports.* J Am Coll Cardiol *45:1364-1367, 2005.)*

La **muerte súbita** durante la práctica deportiva puede estar causada por una enfermedad cardíaca no identificada, como la miocardiopatía hipertrófica o de otro tipo (v. cap. 439), anomalías de los vasos coronarios (v. cap. 432.2) o una rotura de la aorta en el síndrome de Marfan (v. cap. 702). En muchos casos no se sospecha cardiopatía subyacente y la muerte súbita es la manifestación inicial de la cardiopatía (v. cap. 436). Sin embargo, de manera retrospectiva, en aproximadamente el 25-50% de los casos existían síntomas previos: mareos, dolor torácico, síncope, palpitaciones, falta de aire, y/o una historia familiar de muerte súbita precoz. No se recomienda realizar radiografías de tórax, electrocardiogramas ni ecocardiogramas (ECO) como métodos de diagnóstico prospectivo. Si se **sospecha** una cardiopatía, por el antecedente de un síncope, presíncope, palpitaciones, disnea excesiva durante el ejercicio, un antecedente familiar de miocardiopatía hipertrófica, una prolongación del QT o un síndrome de Marfan, debe completarse la evaluación con un electrocardiograma de 12 derivaciones, un ECO, un Holter o incluso un monitor de captura y una prueba de esfuerzo con monitorización ECG. Las recomendaciones sobre la práctica deportiva en presencia de una cardiopatía deben consultarse con el cardiólogo.

En la tabla 686-3 se recogen las **contraindicaciones y limitaciones** para la práctica deportiva en ciertas enfermedades según la Academia Americana de Pediatría. En la figura 686-1 se clasifican los diferentes deportes según el grado de esfuerzo y en la tabla 686-4 según el tipo de contacto. Hay pacientes que pueden desear participar en deportes en contra del consejo médico y de hecho esto ha sucedido así en el caso de los deportes profesionales. La sección 504(a) de la *Rehabilitation Act* de 1973 prohíbe la discriminación de los deportistas discapacitados si tienen las capacidades/habilidades necesarias para practicar un deporte de competición. Este aspecto fue confirmado en la *Americans with Disabilities Act* de 1990. Un deportista aficionado no tiene el derecho absoluto de decidir su participación en deportes de competición. La participación en estos deportes se considera un privilegio y no un derecho. La *Knapp v Northwestern University* señaló que «las decisiones médicas difíciles sobre problemas médicos complejos pueden tomarlas los médicos responsables ejerciendo un juicio prudente (que será necesariamente conservador cuando las pruebas científicas sean controvertidas o inexistentes), basándose en las recomendaciones de consultores especialistas o en las directrices establecidas por un grupo de expertos».

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Advisory Committee Physical Activity: Guidelines Advisory Committee Report 2008 to the Secretary of Health and Human Services. Part A: executive summary, *Nutr Rev* 67:114-120, 2009.

American Academy of Pediatrics, Section on Cardiology and Cardiac Surgery Policy Statement:: Pediatric Sudden Cardiac Arrest, *Pediatrics* 129(4):e1094-e1102, 2012.

American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American Medical Society for Sports Medicine, et al: *PPE Preparticipation physical evaluation monograph*, ed 4, Elk Grove Village, IL, 2010, American Academy of Pediatrics.

Anderson SJ: Sports injuries, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 35:105-176, 2005.

Brenner JS: Council on Sports Medicine and Fitness: Overuse injuries, overtraining, and burnout in child and adolescent athletes, *Pediatrics* 119:1242-1245, 2007.

Brooks JHM, Erith SJ: Warm-up programmes in sport, *BMJ* 338:61-62, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention: Nonfatal sports and recreation heat illness treated in hospital emergency departments–United States, 2001-2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:977-980, 2011.

Knowles SB: Is there an injury epidemic in girls' sports? *Br J Sports Med* 44:38-44, 2010.

Meehan WP, Mannix R: A substantial proportion of life-threatening injuries are sport-related, *Pediatr Emerg Care* 29:624-627, 2013.

Olsen OE, Myklebust G, Engebretsen L, et al: Exercises to prevent lower limb injuries in youth sports: cluster randomized controlled trial, *BMJ* 330:449-452, 2005.

Rice SG: Council on Sports Medicine and Fitness, American Academy of Pediatrics: Medical conditions affecting sports participation, *Pediatrics* 121:841-848, 2008.

Sharma S, Estes NMA III, Vetter VL, et al: Cardiac screening before participation in sports, *N Engl J Med* 369:2049-2053, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 686-4 Clasificación de los deportes según contacto

CONTACTO O COLISIÓN	SIN CONTACTO
Artes marciales	Tiro con arco
Balonmano	Bádminton
Boxeo*	Culturismo
Fútbol	Bolos
Fútbol americano	Canoa o kayak (aguas tranquilas)
Hockey sobre hielo†	Remo
Hockey sobre hierba	Curling
Lacrosse	Baile
Lucha libre	• Ballet
Rodeo	• Moderno
Rugby	• Jazz
Salto de trampolín	Eventos de campo
Saltos de esquí	• Lanzamiento de disco
Waterpolo	• Lanzamiento de jabalina
CONTACTO LIMITADO	• Lanzamiento de peso
Animador deportivo	Golf
Balonmano	Senderismo orientación‡
Béisbol	Marcha atlética
Canoa-kayak (aguas bravas)	Tiro con rifle
Ciclismo	Salto de comba
Esgrima	Carrera
Eventos de campo	Vela
• Salto de altura	Buceo
• Salto con pértiga	Natación
Hockey sala	Tenis de mesa
Fútbol americano (variedad pañuelo)	Tenis
Gimnasia	Atletismo en pista
Balonmano	Levantamiento de pesas
Equitación	
Racquetball	
Patinaje	
• Sobre hielo	
• En línea	
• Sobre ruedas	
Esquí	
• De fondo	
• De montaña	
• Acuático	
Skateboarding	
Snowboarding	
Sófbol	
Squash	
Ultimate frisbee	
Voleibol	
Windsurf o surf	

*La Academia Americana de Pediatría recomienda evitar este deporte.

†La Academia Americana de Pediatría recomienda limitar la cantidad de contactos corporales permitidos para los jugadores de hockey de 15 años o menores con el fin de reducir las lesiones.

‡Carrera (competición) en la que los competidores usan un mapa y una brújula para hallar el camino en un territorio desconocido.

De la American Academy of Pediatrics, Committee on Sports Medicine and Fitness: Medical conditions affecting sports participation, Pediatrics *107:1205, 2001.*

Capítulo **687**

Tratamiento de las lesiones musculoesqueléticas

Kevin P. Murphy y Aaron M. Karlin

MECANISMO DE LESIÓN

Lesiones agudas

La mayoría de las lesiones musculoesqueléticas son esguinces, distensiones y contusiones. Un **esguince** es la lesión de un ligamento o cápsula articular. La mayoría de los esguinces son de grado I-III. Un esguince de *grado I* se define como un daño leve a un ligamento o ligamentos sin inestabilidad de la articulación afectada. Un esguince de *grado II* se considera una rotura parcial del ligamento, que se elonga hasta el punto de que queda laxo. *Un grado III es una rotura completa del ligamento con inestabilidad de la articulación afectada.* Una **distensión** es una lesión en un músculo o tendón y también se clasifican de I-III. Las distensiones musculares de *grado I* implican la interrupción de sólo unas pocas fibras musculares, el dolor es leve a moderado y el arco de movilidad y la fuerza son normales o casi normales. Las distensiones de *grado II* representan un desgarro parcial más importante del músculo y con frecuencia implican la disminución del arco de movilidad y fuerza. Las distensiones de *grado III* se definen como una rotura completa de la unidad musculotendinosa. Una **contusión** es una lesión por aplastamiento en cualquier tejido blando. La historia de la lesión es especialmente útil en la evaluación de un traumatismo musculoesquelético. Las lesiones más graves, que indican un trastorno interno, pueden tener signos y síntomas agudos como hinchazón inmediata, deformidad, entumecimiento o debilidad con «fallo articular», un chasquido sordo y doloroso, un bloqueo mecánico de la articulación, o inestabilidad.

Lesiones por sobrecarga

Estas lesiones están causadas por microtraumatismos repetitivos que superan la velocidad de reparación del organismo. Pueden afectar a músculos, tendones, huesos, bolsas sinoviales, cartílagos y nervios. Pueden producirse en cualquier deporte, pero son más frecuentes en los que consisten en un movimiento repetitivo (p. ej., natación, carrera, tenis y gimnasia). Los factores pueden considerarse extrínsecos (errores de entrenamiento, material o superficie de trabajo inadecuados) e intrínsecos (anatomía del atleta y enfermedades médicas). Los errores de entrenamiento son el factor que se identifica con más frecuencia. Al comienzo del programa de entrenamiento los deportistas pueden incumplir la «regla del 10%»: no aumentar la duración o la intensidad del entrenamiento más de un 10% por semana. Los factores intrínsecos son la biomecánica anormal (dismetría de miembros inferiores, pies planos, pies cavos, coalición tarsiana, talón en valgo, torsión tibial externa y anteversión femoral), desequilibrio muscular, falta de flexibilidad y problemas de salud (falta de preparación, defectos nutricionales, amenorrea y obesidad). Hay que preguntar al deportista por las características del entrenamiento. Los corredores deben informar sobre el calzado, ortesis o rodilleras, superficie de carrera, kilometraje semanal o tiempo de carrera semanal, velocidad o entrenamiento en cuestas, así como lesiones previas y rehabilitación. Cuando se identifican los factores causales pueden evitarse o modificarse de forma que tras la rehabilitación el deportista no cometa los mismos errores y no sufra una recaída.

En los deportistas que realizan un entrenamiento intenso que provoca una lesión por uso excesivo (p. ej., escolares que practican múltiples deportes) no siempre es necesario restringir todo tipo de deporte. El tratamiento consiste en una reducción de la carga de trabajo (reposo relativo) combinado con un programa de rehabilitación diseñado para que pueda reanudar su actividad lo antes posible reduciendo al mínimo el riesgo de recaída. La identificación temprana de una lesión por sobrecarga requiere una menor modificación del programa de entrenamiento.

Los objetivos del tratamiento son el control del dolor y la contractura para rehabilitar la flexibilidad, fuerza, potencia y déficits propioceptivos (tabla 687-1). En muchas lesiones por sobrecarga el papel de la inflamación en el proceso es mínimo. En las lesiones tendinosas el término *tendinitis* ha quedado obsoleto ya que la histopatología de los tendones muestra una escasa o nula inflamación. En su lugar hay evidencia de lesiones microscópicas al tejido. Muchas de estas entidades se denominan ahora más correctamente **tendinosis** y, cuando el tejido del tendón es cicatricial y está muy alterado, **tendinopatía.** En el tratamiento de la tendinosis la medicación antiinflamatoria está menos indicada excepto como un analgésico.

EVALUACIÓN INICIAL DE LA EXTREMIDAD LESIONADA

Inicialmente, el explorador debe determinar el estado de los pulsos periféricos y la velocidad de relleno capilar, así como la función motora y sensitiva para descartar una lesión vasculonerviosa. Las prioridades son mantener la estabilidad vascular y esquelética.

Los criterios para la asistencia inmediata y una consulta rápida con el especialista son el compromiso vascular, el compromiso neurológico y la fractura abierta. La herida debe cubrirse con compresas empapadas

booksmedicos.org

Tabla 686-4 Clasificación de los deportes según contacto

CONTACTO O COLISIÓN	SIN CONTACTO
Artes marciales	Tiro con arco
Balonmano	Bádminton
Boxeo*	Culturismo
Fútbol	Bolos
Fútbol americano	Canoa o kayak (aguas tranquilas)
Hockey sobre hielo†	Remo
Hockey sobre hierba	Curling
Lacrosse	Baile
Lucha libre	• Ballet
Rodeo	• Moderno
Rugby	• Jazz
Salto de trampolín	Eventos de campo
Saltos de esquí	• Lanzamiento de disco
Waterpolo	• Lanzamiento de jabalina
CONTACTO LIMITADO	• Lanzamiento de peso
Animador deportivo	Golf
Balonmano	Senderismo orientación‡
Béisbol	Marcha atlética
Canoa-kayak (aguas bravas)	Tiro con rifle
Ciclismo	Salto de comba
Esgrima	Carrera
Eventos de campo	Vela
• Salto de altura	Buceo
• Salto con pértiga	Natación
Hockey sala	Tenis de mesa
Fútbol americano (variedad pañuelo)	Tenis
Gimnasia	Atletismo en pista
Balonmano	Levantamiento de pesas
Equitación	
Racquetball	
Patinaje	
• Sobre hielo	
• En línea	
• Sobre ruedas	
Esquí	
• De fondo	
• De montaña	
• Acuático	
Skateboarding	
Snowboarding	
Sófbol	
Squash	
Ultimate frisbee	
Voleibol	
Windsurf o surf	

*La Academia Americana de Pediatría recomienda evitar este deporte.

†La Academia Americana de Pediatría recomienda limitar la cantidad de contactos corporales permitidos para los jugadores de hockey de 15 años o menores con el fin de reducir las lesiones.

‡Carrera (competición) en la que los competidores usan un mapa y una brújula para hallar el camino en un territorio desconocido.

De la American Academy of Pediatrics, Committee on Sports Medicine and Fitness: Medical conditions affecting sports participation, Pediatrics *107:1205, 2001.*

Capítulo **687**

Tratamiento de las lesiones musculoesqueléticas

Kevin P. Murphy y Aaron M. Karlin

MECANISMO DE LESIÓN

Lesiones agudas

La mayoría de las lesiones musculoesqueléticas son esguinces, distensiones y contusiones. Un **esguince** es la lesión de un ligamento o cápsula articular. La mayoría de los esguinces son de grado I-III. Un esguince de *grado I* se define como un daño leve a un ligamento o ligamentos sin inestabilidad de la articulación afectada. Un esguince de *grado II* se considera una rotura parcial del ligamento, que se elonga hasta el punto de que queda laxo. *Un grado III es una rotura completa del ligamento con inestabilidad de la articulación afectada.* Una **distensión** es una lesión en un músculo o tendón y también se clasifican de I-III. Las distensiones musculares de *grado I* implican la interrupción de sólo unas pocas fibras musculares, el dolor es leve a moderado y el arco de movilidad y la fuerza son normales o casi normales. Las distensiones de *grado II* representan un desgarro parcial más importante del músculo y con frecuencia implican la disminución del arco de movilidad y fuerza. Las distensiones de *grado III* se definen como una rotura completa de la unidad musculotendinosa. Una **contusión** es una lesión por aplastamiento en cualquier tejido blando. La historia de la lesión es especialmente útil en la evaluación de un traumatismo musculoesquelético. Las lesiones más graves, que indican un trastorno interno, pueden tener signos y síntomas agudos como hinchazón inmediata, deformidad, entumecimiento o debilidad con «fallo articular», un chasquido sordo y doloroso, un bloqueo mecánico de la articulación, o inestabilidad.

Lesiones por sobrecarga

Estas lesiones están causadas por microtraumatismos repetitivos que superan la velocidad de reparación del organismo. Pueden afectar a músculos, tendones, huesos, bolsas sinoviales, cartílagos y nervios. Pueden producirse en cualquier deporte, pero son más frecuentes en los que consisten en un movimiento repetitivo (p. ej., natación, carrera, tenis y gimnasia). Los factores pueden considerarse extrínsecos (errores de entrenamiento, material o superficie de trabajo inadecuados) e intrínsecos (anatomía del atleta y enfermedades médicas). Los errores de entrenamiento son el factor que se identifica con más frecuencia. Al comienzo del programa de entrenamiento los deportistas pueden incumplir la «regla del 10%»: no aumentar la duración o la intensidad del entrenamiento más de un 10% por semana. Los factores intrínsecos son la biomecánica anormal (dismetría de miembros inferiores, pies planos, pies cavos, coalición tarsiana, talón en valgo, torsión tibial externa y anteversión femoral), desequilibrio muscular, falta de flexibilidad y problemas de salud (falta de preparación, defectos nutricionales, amenorrea y obesidad). Hay que preguntar al deportista por las características del entrenamiento. Los corredores deben informar sobre el calzado, ortesis o rodilleras, superficie de carrera, kilometraje semanal o tiempo de carrera semanal, velocidad o entrenamiento en cuestas, así como lesiones previas y rehabilitación. Cuando se identifican los factores causales pueden evitarse o modificarse de forma que tras la rehabilitación el deportista no cometa los mismos errores y no sufra una recaída.

En los deportistas que realizan un entrenamiento intenso que provoca una lesión por uso excesivo (p. ej., escolares que practican múltiples deportes) no siempre es necesario restringir todo tipo de deporte. El tratamiento consiste en una reducción de la carga de trabajo (reposo relativo) combinado con un programa de rehabilitación diseñado para que pueda reanudar su actividad lo antes posible reduciendo al mínimo el riesgo de recaída. La identificación temprana de una lesión por sobrecarga requiere una menor modificación del programa de entrenamiento.

Los objetivos del tratamiento son el control del dolor y la contractura para rehabilitar la flexibilidad, fuerza, potencia y déficits propioceptivos (tabla 687-1). En muchas lesiones por sobrecarga el papel de la inflamación en el proceso es mínimo. En las lesiones tendinosas el término *tendinitis* ha quedado obsoleto ya que la histopatología de los tendones muestra una escasa o nula inflamación. En su lugar hay evidencia de lesiones microscópicas al tejido. Muchas de estas entidades se denominan ahora más correctamente **tendinosis** y, cuando el tejido del tendón es cicatricial y está muy alterado, **tendinopatía.** En el tratamiento de la tendinosis la medicación antiinflamatoria está menos indicada excepto como un analgésico.

EVALUACIÓN INICIAL DE LA EXTREMIDAD LESIONADA

Inicialmente, el explorador debe determinar el estado de los pulsos periféricos y la velocidad de relleno capilar, así como la función motora y sensitiva para descartar una lesión vasculonerviosa. Las prioridades son mantener la estabilidad vascular y esquelética.

Los criterios para la asistencia inmediata y una consulta rápida con el especialista son el compromiso vascular, el compromiso neurológico y la fractura abierta. La herida debe cubrirse con compresas empapadas

booksmedicos.org

Tabla 687-1 Estadificación de las lesiones por sobrecarga

GRADO	SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
I	Dolor sólo tras la actividad No interfiere con el rendimiento o la intensidad Edema generalizado Desaparece antes de la siguiente sesión	Modificación de la actividad, considerar entrenamiento cruzado, programa de rehabilitación domiciliaria
II	Dolor mínimo durante la actividad No interfiere con el rendimiento Dolor más localizado a la palpación	Modificación de la actividad, entrenamiento cruzado, programa de rehabilitación domiciliaria
III	El dolor interfiere con la actividad y el rendimiento Área definida de dolor Suele desaparecer entre sesiones	Modificación significativa de la actividad, muy recomendado el entrenamiento cruzado, programa de rehabilitación domiciliaria y fisioterapia ambulatoria
IV	Dolor con actividades cotidianas El dolor no desaparece entre sesiones Notable interferencia con el rendimiento y la intensidad del entrenamiento	Interrumpir la actividad de forma temporal, sólo entrenamiento cruzado, analgesia oral, programa de rehabilitación domiciliaria y fisioterapia intensiva ambulatoria
V	El dolor interfiere con las actividades cotidianas Signos de lesión del tejido (p. ej., edema) Síntomas crónicos o recidivantes	Interrupción prolongada de la actividad, sólo entrenamiento cruzado, analgesia oral, programa de rehabilitación domiciliaria y fisioterapia intensiva ambulatoria

en suero fisiológico, conviene colocar un vendaje almohadillado y una férula en la extremidad lesionada. En las zonas de hemorragia activa hay que aplicar compresión manual. Los criterios adicionales son un corte profundo sobre una articulación, una luxación irreductible, una rotura grado III (completa) de una unidad musculotendinosa y las fracturas desplazadas y anguladas (según el hueso afectado, el grado de desplazamiento y angulación, y el estado vasculonervioso de la extremidad).

TRANSICIÓN DEL TRATAMIENTO INMEDIATO A LA VUELTA AL DEPORTE

La rehabilitación de una lesión musculoesquelética debe comenzar el mismo día en que se produce.

Fase 1

No aumentar la gravedad de la lesión, controlar el edema y el dolor, y reducir al mínimo la pérdida de fuerza y flexibilidad. Se deben aplicar los principios **PRHiCE** (**P**rotección, **R**eposo, **Hi**elo, **C**ompresión y **E**levación). Las muletas, las férulas neumáticas para los esguinces de tobillo, los cabestrillos para las lesiones de los brazos y las vendas elásticas (10-20 cm) para compresión son un material útil para la consulta. El hielo se puede aplicar directamente sobre la zona lesionada, según tolerancia, durante 20 minutos seguidos, tres o cuatro veces al día hasta que el edema ceda. La compresión impide que la hemorragia continúe y que el edema progrese, pero no debe impedir la perfusión. La elevación de la extremidad favorece el retorno venoso y mejora el edema. La analgesia puede lograrse con antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol.

Los ejercicios isométricos de fortalecimiento y de arco de movilidad deben iniciarse tan pronto como sea posible hacerlo sin dolor ya que éste inhibe la contracción muscular completa. Si el dolor y el desuso consiguiente persisten días o semanas se produce una atrofia muscular. La información sobre la naturaleza de la lesión y los ejercicios de rehabilitación incluye recomendaciones por escrito y dibujos para demostrar la utilidad de los ejercicios.

Fase 2

Mejora de la potencia y del arco de movilidad (es decir, flexibilidad) al tiempo que las estructuras curan. Cuando la potencia y la flexibilidad mejoran y las actividades cotidianas no provocan dolor se retiran los elementos de protección del paciente. A continuación puede mejorarse la flexibilidad con un programa de estiramiento específico que se mantiene durante 15-20 segundos con 3-5 repeticiones una o dos veces al día. El fisioterapeuta o el entrenador pueden ayudar mucho en este proceso. Puede ser necesario usar elementos de protección durante la práctica deportiva durante algunos meses. La natación, la carrera acuática y la bicicleta estática son buenos ejercicios aeróbicos que permiten descansar la extremidad lesionada o usarla sin dolor al tiempo que se mantiene el estado de forma cardiovascular.

Fase 3

Lograr una potencia y flexibilidad normales en las estructuras lesionadas y mantener o mejorar el estado de forma cardiovascular. La potencia y la resistencia mejoran en circunstancias controladas con el uso de cintas elásticas e incluso máquinas de ejercicio seguido de pesas. El entrenamiento de la sensibilidad propioceptiva permite al deportista recuperar la sensibilidad cinestésica crítica para la función y estabilidad articulares.

Fase 4

Vuelta al ejercicio o a la competición sin limitaciones. Cuando el deportista ha alcanzado una flexibilidad, potencia, propiocepción y resistencia casi normales, puede comenzar los ejercicios específicos de su deporte. El deportista debe hacer la transición del programa de rehabilitación a la rehabilitación funcional apropiada para su deporte. No es adecuada la rehabilitación mediante participación en deportes de sustitución; es mejor una recuperación funcional progresiva escalonada mediante un programa de juego/actividad completa. Por ejemplo, la recuperación de un jugador de baloncesto de una lesión de tobillo debe comenzar por un programa de andar-carrera-aceleración-corte antes de volver a la competición. Si presenta dolor en cualquier fase de esta secuencia, el deportista debe parar, aplicarse frío, evitar la carrera durante 1-2 días, continuar los ejercicios de tobillo, reanudar la carrera con menor intensidad y avanzar de modo progresivo.

Reposo relativo y recomendaciones para reanudar la actividad deportiva

Reposo relativo significa que el deportista puede hacer lo que quiera siempre que las estructuras lesionadas no sufran durante o en las 24 horas siguientes a la actividad. Si no se hace así, es posible que se produzca un retraso en la recuperación.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO

El dolor musculoesquelético como síntoma de presentación puede estar causado por traumatismos, procesos reumatológicos, infecciosos, hematológicos, psicológicos, congénitos y oncológicos. Los síntomas como fatiga, pérdida de peso, erupción cutánea, molestias articulares múltiples, fiebre, enfermedad reciente o crónica y persistencia del dolor a pesar del tratamiento conservador sugieren un diagnóstico diferente de los traumatismos deportivos. La posibilidad de maltrato a menores como una etiología no debe pasarse por alto y afecta a todos los estratos socioeconómicos. La incongruencia entre la anamnesis y los hallazgos de la exploración física deben llevarnos a ampliar la evaluación. Una revisión normal de los sistemas con el antecedente de un traumatismo compatible con los hallazgos físicos señala una etiología deportiva.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Carter CW, Micheli LJ: Training the child athlete: physical fitness, health and injury, *Br J Sports Med* 45:880-885, 2011.

Gergley JC: Acute effect of passive static stretching on lower-body strength in moderately trained men, *J Strength Cond Res* 4:973-977, 2013.

Gottschalk AW, Andrish JT: Epidemiology of sports injury in pediatric athletes, *Sports Med Arthrosc* 19:2-6, 2011.

Hoang QB, Mortazavi M: Pediatric overuse injuries in sports, *Adv Pediatr* 59:359-383, 2012.

LaBella CR, Huxford MR, Grissom J, et al: Effect of neuromuscular warm-up on injuries in female soccer and basketball athletes in urban public high schools, *Arch Pediatr Adolesc Med* 165:1033-1040, 2011.

Lloyd RS, Faigenbaum AD, Stone MH, et al: Position statement on youth resistance training: the 2014 international consensus, *Br J Sports Med* 48:498-505, 2014.

Micheo W: Musculoskeletal, sports, and occupational medicine. *Rehabilitation medicine quick reference series*, New York, 2011, Demos Medical.

Murphy KP: Benign mechanical back pain of childhood. In Nelson MR, editor: *Pediatrics; rehabilitation medicine quick reference*, New York, 2011, Demos Medical.

Murphy KP, Wunderlich CA, Pico EL, et al: Orthopedic & musculoskeletal conditions. In Alexander MA, Matthews BJ, editors: *Pediatric rehabilitation principles and practice*, ed 4, New York, 2010, Demos Medical.

Simic L, Sarabon N, Markovic G: Does pre-exercise static stretching inhibit maximal muscular performance? A meta-analytical review, *Scand J Med Sci Sports* 23:131-148, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

687.1 Lesiones del cartílago de crecimiento

Kevin P. Murphy y Aaron M. Karlin

Aproximadamente el 20% de las lesiones deportivas pediátricas atendidas en los servicios de urgencias es una fractura. El 25% de estas fracturas afecta a la fisis (v. cap. 683). El crecimiento de los huesos largos se produce en tres zonas y es susceptible a las lesiones. El hueso inmaduro puede sufrir una lesión aguda en la **epífisis** (fracturas de Salter-Harris, v. cap. 683.2), la **superficie articular** (fractura osteocondral) o la **apófisis** (fracturas por avulsión). Los niños varones sufren el doble de fracturas epifisarias que las niñas. La incidencia máxima de estas fracturas se produce durante la velocidad máxima de crecimiento (niñas: 12 ± 2,5 años de edad; niños: 14 ± 2 años de edad). La fisis es un cartílago de crecimiento de compresión y es responsable del crecimiento longitudinal del hueso. La apófisis es una prominencia ósea donde se inserta un tendón y es un cartílago de crecimiento de tracción. Las epífisis son los extremos proximal y distal de los huesos largos y están recubiertas de cartílago articular.

Las **lesiones fisarias** del radio distal se producen con mayor frecuencia en el niño o en el adolescente debido a la aplicación de una fuerza excesiva sobre la extremidad superior. Las lesiones de esta naturaleza se pueden ver en los deportistas incluyendo los que participan en gimnasia, animación deportiva, patinaje sobre hielo, hockey y levantamiento de pesas. Los mecanismos de lesión incluyen caídas sobre la mano extendida o la dorsiflexión y carga axial repetitiva a través del radio distal (v. cap. 693). Se puede ver dolor crónico en la muñeca hasta en el 79% de las gimnastas jóvenes, en particular las gimnastas entre las edades de 12 y 14 años. Con la carga axial repetitiva se puede inducir una isquemia metafisaria temporal que impida la calcificación del cartílago y ocasione que la fisis se ensanche. Con el ensanchamiento de la fisis radial distal, se pueden producir microfracturas. Las manifestaciones clínicas incluyen dolor en la parte radial y dorsal de la muñeca en particular con las actividades que implican hiperextensión pasiva y activa, y que se alivia con la suspensión de la actividad desencadenante. A menudo se observa sensibilidad o dolor focal alrededor de la circunferencia del radio distal. El diagnóstico diferencial incluye fracturas de los metacarpianos, fractura del escafoides y, en el niño mayor, tenosinovitis de De Quervain. Siempre debe tenerse en cuenta en un niño con una muñeca hinchada y dolorosa la posibilidad de una artritis idiopática juvenil, sin excluir la existencia de una neoplasia o un proceso infeccioso. Las radiografías de la muñeca pueden ser útiles sobre todo cuando se comparan con la extremidad contralateral. Las radiografías pueden mostrar ensanchamiento de la fisis con cambios quísticos que afectan al segmento metafisario, epífisis distal puntiaguda y en etapas posteriores, varianza cubital positiva. La gammagrafía ósea puede ser útil para las fracturas por estrés, seguida posteriormente, si es necesario, de resonancia magnética. Se siguen los principios **PRHiCE** junto con el tratamiento del dolor con analgésicos no narcóticos. Las epifisiólisis tipos I y II de Salter-Harris pueden ser tratadas con reducción cerrada e inmovilización. En un deportista con una varianza cubital positiva significativa puede ser necesaria una osteotomía de acortamiento. Las lesiones fisarias en la rodilla (fémur distal, tibia proximal) son raras. Los trastornos del crecimiento tras una lesión de la placa de crecimiento dependen de la localización y de la parte de la epífisis fracturada. Estos factores influyen en la probabilidad de formación de una barra fisaria con detención del crecimiento. Las zonas que más contribuyen al crecimiento longitudinal en las extremidades superiores son el húmero proximal y el cúbito/radio distal, mientras que en las extremidades inferiores son el fémur distal y la tibia/peroné proximal. Las lesiones de estas regiones tienen más probabilidad de causar un trastorno del crecimiento que las lesiones epifisarias en los otros extremos de estos huesos largos. El tipo de fractura fisaria en relación con el riesgo de alteración del crecimiento se describe mediante el sistema de clasificación de Salter-Harris (v. tabla 683-1). Las lesiones tipo I son las que producen menos alteraciones del crecimiento, y las de grado V son las que se asocian con mayor frecuencia a alteraciones del crecimiento.

La **osteocondritis disecante** (OCD) afecta al hueso subcondral y al cartílago que lo recubre (v. cap. 677.3). En las necrosis avasculares el hueso subcondral y el cartílago articular se pueden aplanar, reblandecer o desprenderse en fragmentos. La etiología es desconocida, pero puede estar relacionada con traumatismos repetidos en algunos casos. Esta entidad afecta más frecuentemente a la rodilla (cara lateral del cóndilo femoral medial en el 70% de los pacientes, cóndilo femoral lateral en el 20%) afectando a la rótula en el 10%. Otras articulaciones en las que se identifican lesiones de OCD son el tobillo (astrágalo) y el codo (por lo general en la epífisis humeral medial, cóndilo [capitellum]) y la cabeza radial. La OCD afecta a los deportistas en la segunda década de la vida. La presentación clínica más frecuente es un dolor vago mal localizado en la rodilla. Rara vez existe un antecedente traumático agudo reciente. Algunas lesiones pueden ser asintomáticas (diagnosticadas en radiografías rutinarias), mientras que otras se manifiestan por derrame articular, dolor, limitación de movilidad y síntomas mecánicos (bloqueos, chasquidos, crepitación). La actividad suele empeorar el dolor.

Figura 687-1 Osteocondritis disecante en el codo. *(De Anderson SJ: Sports injuries.* Curr Prob Pediatr Adolesc Health *35:105-176, 2005.)*

La exploración física puede que no muestre ningún hallazgo específico. En ocasiones se observa dolor a la palpación profunda sobre el cóndilo afectado, sobre todo al palparlo con la rodilla en flexión. El diagnóstico se suele realizar con las radiografías simples (fig. 687-1). Puede obtenerse una proyección del túnel ya que muestra mejor los dos tercios posteriores del cóndilo femoral. El tratamiento de la osteocondritis disecante sigue siendo controvertido. Las lesiones no desplazadas a menudo pueden ser tratadas de forma sintomática con o sin modificación de la actividad o inmovilización. Los fragmentos libres a menudo requieren la extracción quirúrgica. Se pueden utilizar técnicas de perforación que son útiles para estimular la formación de hueso nuevo y la cicatrización, y tras la reducción de los fragmentos móviles a su lecho de origen. Pueden producirse secuelas a largo plazo hasta en el 25% de los pacientes con lesiones atípicas, edad avanzada, derrame y lesiones de gran tamaño.

Las **fracturas por avulsión** se producen cuando una contracción muscular forzada separa la apófisis del hueso. Son más frecuentes alrededor de la cadera (fig. 687-2) y su tratamiento es conservador. Las fracturas agudas de otras apófisis (en la rodilla y codo) precisan consulta urgente con el cirujano ortopédico. El aumento crónico de las fuerzas de tracción musculares sobre las apófisis de inserción puede provocar microtraumatismos repetitivos y dolor en la apófisis. Las regiones afectadas con más frecuencia son la rodilla (enfermedad de Osgood-Schlatter y de Sinding-

booksmedicos.org

Figura 687-2 Avulsión de la espina ilíaca anteroinferior. *(De Anderson SJ: Lower extremity injuries in youth sports.* Pediatr Clin North Am *49:62-641, 2003.)*

Figura 687-3 Apofisitis del calcáneo (enfermedad de Sever). *(De Anderson SJ: Sports injuries.* Curr Prob Pediatr Adolesc Health *35:105-176, 2005.)*

Larsen-Johansson), el tobillo (enfermedad de Sever) (fig. 687-3) y el epicóndilo medial (codo de las ligas menores). La apofisitis por tracción de la rodilla y el tobillo puede tratarla el pediatra de atención primaria. El objetivo terapéutico principal es reducir al mínimo la intensidad y frecuencia del dolor. Son apropiados los ejercicios que aumentan la fuerza, flexibilidad y resistencia de los músculos que se insertan en la apófisis, con el principio del reposo relativo. Los síntomas pueden durar 12-24 meses si no se aplica tratamiento. Al ralentizarse el crecimiento los síntomas desaparecen.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

687.2 Lesiones del hombro

Kevin P. Murphy y Aaron M. Karlin

El dolor del hombro asociado a síntomas que se irradian por el brazo debe hacer sospechar la posibilidad de una lesión concomitante del cuello. *El dolor y la hipersensibilidad en el cuello o la limitación del arco de movilidad cervical requieren una inmovilización de la columna cervical con traslado del deportista para una evaluación completa.* Si no existe dolor en el cuello ni hipersensibilidad ni limitación de la movilidad de la columna cervical, la lesión probablemente se localiza en el hombro.

FRACTURAS DE LA CLAVÍCULA

La fractura de clavícula es una de las lesiones más frecuentes del hombro. La lesión suele ser producida por una caída sobre la cara lateral del hombro, sobre el brazo en extensión o por traumatismo directo. Aproximadamente el 80% de las fracturas se produce en el tercio medio de la clavícula. En los niños pequeños, en lugar de una fractura evidente puede existir una deformidad plástica de la clavícula, que se debe tratar de la misma manera. El tratamiento es conservador, incluyendo el empleo de un cabestrillo para comodidad y protección. El tiempo de consolidación es más corto que en los adultos, generalmente 4-6 semanas. Se recomienda un periodo adicional de 2-3 semanas de protección frente a las actividades de contacto/colisión después de la consolidación clínica y radiológica para evitar la repetición de la lesión. Si no existe desplazamiento, la mayoría de las fracturas sin desplazar del tercio medio y lateral se pueden tratar de forma similar a las fracturas del tercio medio. Las fracturas desplazadas del tercio lateral y medial deben ser remitidas al cirujano ortopédico debido a la elevada incidencia de artrosis acromioclavicular (lateral) y epifisiólisis (medial). La osteolisis clavicular distal es probablemente una lesión por sobrecarga asociada a la disolución y reabsorción lenta del hueso. La causa de la lesión es incierta, y aparece de forma más frecuente asociada a una reacción o fractura de estrés en una zona de carga considerable. Esta lesión se observa con frecuencia en levantadores de peso, y puede aparecer en los niños mayores. Puede ser útil el tratamiento conservador incluyendo limitación de la actividad, hielo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos e infiltraciones de corticoides. Puede ser útil agarrar la barra a mayor distancia del levantador. Para aquellos que no están dispuestos a modificar la actividad de levantamiento o con síntomas persistentes a pesar del tratamiento conservador, la cirugía puede ser muy eficaz, consistiendo en la extirpación del extremo distal de la clavícula (aproximadamente 1 cm) sin pérdida de fuerza y con probable recuperación completa de la actividad.

LUXACIÓN ACROMIOCLAVICULAR

La luxación acromioclavicular (AC) se suele producir cuando el deportista sufre un traumatismo directo sobre el acromion con el húmero en aducción, empujando al acromion en dirección medial e inferior. La fuerza se dirige hacia la articulación AC y los ligamentos coracoclaviculares debido a la estabilidad inherente de la articulación esternoclavicular. Los pacientes presentan dolor a la palpación sobre la articulación AC, dolor al levantar el brazo por encima del nivel del hombro, y pueden presentar un resalte evidente entre el tercio distal de la clavícula y el acromion (fig. 687-4).

Las lesiones AC **tipo I** son un esguince aislado del ligamento AC permaneciendo intacto el manguito perióstico. No hay deformidad visible y las radiografías son normales. El dolor se provoca al realizar la aducción

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Davis KW, Gill KG: Upper extremity injuries in young athletes, *Semin Musculoskelet Radiol* 16:269-279, 2012.

Grady MF, Goodman A: Common lower extremity injuries in the skeletally immature athlete, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 40:170-183, 2010.

Micheo W: Musculoskeletal, sports, and occupational medicine. *Rehabilitation medicine quick reference series*, New York, 2011, Demos Medical.

Murphy KP, Wunderlich CA, Pico EL, et al: Orthopedic & musculoskeletal conditions. In Alexander MA, Matthews BJ, editors: *Pediatric rehabilitation principles and practice*, ed 4, New York, 2010, Demos Medical.

Patel DR: Stress fractures: diagnosis and management in the primary care setting, *Pediatr Clin North Am* 57:819-827, 2010.

Rauck RC, LaMont LE, Doyle SM: Pediatric upper extremity stress injuries, *Curr Opin Pediatr* 25:40-44, 2013.

Wood AM, Robertson GA, Rennie L, et al: The epidemiology of sports-related fractures in adolescents, *Injury* 41:834-838, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

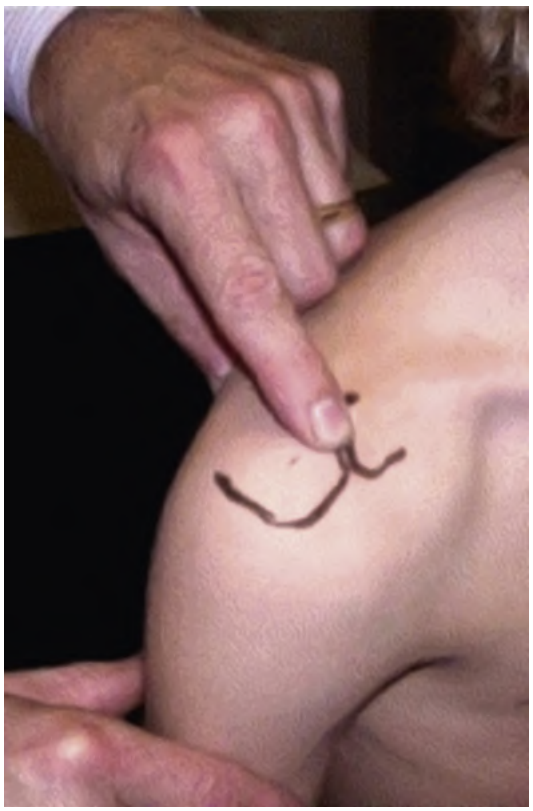

Figura 687-4 Palpación de la articulación acromioclavicular. *(De Anderson SJ: Sports injuries.* Curr Prob Pediatr Adolesc Health *35:105-176, 2005.)*

del brazo por delante del tórax. Las lesiones de **tipo II** afectan a los ligamentos AC y coracoclaviculares, además de una interrupción parcial del manguito perióstico. Las radiografías pueden mostrar un ligero ensanchamiento de la articulación AC, aunque la distancia entre la clavícula y la apófisis coracoides no varía en comparación con el otro hombro. El tratamiento de las lesiones AC tipo I y tipo II es conservador, no siendo necesaria la cirugía, y consiste en hielo, antiinflamatorios no esteroideos y un cabestrillo para inmovilizar y controlar el dolor agudo. Para prevenir la rigidez articular residual se incorporan de forma precoz los ejercicios de movimiento de hombro y los ejercicios de fortalecimiento del manguito de los rotadores, deltoides y trapecio, una vez que mejora el dolor. Puede ser útil un periodo corto de fisioterapia si pasadas 2-4 semanas de la lesión existe una limitación del arco de movilidad. Se plantea el retorno a la actividad deportiva cuando el paciente ya no tiene dolor sobre la articulación AC, presenta un arco de movilidad completo indoloro, tiene la fuerza suficiente para proporcionar una protección funcional ante una colisión o caída, y puede realizar las actividades necesarias en su deporte. Por lo general, el tiempo de retorno a la actividad después de una lesión AC tipo I es de 1-2 semanas, y 2-4 semanas para el tipo II.

La lesión **tipo III** es más grave y además de una rotura de los ligamentos AC y coracoclaviculares, y la rotura del manguito perióstico implica una inestabilidad de la clavícula distal debido a la desinserción de la fascia deltotrapezial. Las radiografías generalmente muestran un desplazamiento superior de la clavícula distal con respecto a la coracoides del 25 al 100%. El tratamiento de las lesiones AC de tipo III es controvertido, aunque muchas pueden ser tratadas sin cirugía de forma similar a la descrita a las lesiones AC de los tipos I y II si no hay lesiones de la cobertura cutánea o compromiso neurovascular de la extremidad lesionada. Se debe informar al paciente que esta lesión probablemente ocasione una deformidad notable, para determinar si esto es aceptable. No suele ser necesaria la cirugía en las lesiones AC de tipo III y principalmente por razones estéticas. Las lesiones AC **tipos IV, V y VI** representan una gravedad progresiva de las lesiones ligamentosas y fasciales con un desplazamiento clavicular de localización variada. Estas lesiones deben ser referidas a la consulta del cirujano ortopédico para su reparación quirúrgica.

LUXACIÓN ANTERIOR

El mecanismo habitual de lesión es el contacto con otro jugador con el hombro en abducción de 90° y en rotación externa forzada. Un ejemplo de esto último es el jugador de fútbol americano que choca con otro jugador sólo con el brazo. Los pacientes se quejan de dolor intenso y de que su hombro «se ha salido de su sitio» o «se ha desplazado». Los pacientes con luxación anterior presentan un hueco en la región inferior del acromion y un abultamiento en la región anterior del hombro causado por el desplazamiento anterior de la cabeza humeral. Hay que comprobar la sensibilidad en la región lateral del deltoides (nervio axilar) y en la superficie extensora del antebrazo proximal (nervio musculocutáneo).

La reducción de una luxación de hombro debe hacerse de forma rápida, suponiendo que no exista crepitación (que pueda sugerir dudas respecto a una posible fractura). Se han descrito numerosos métodos seguros para la reducción cerrada incluyendo la técnica de tracción contra-tracción, la maniobra Stimson, y la maniobra de abducción. Las radiografías posreducción son útiles y pueden mostrar una fractura impactada de la parte posterior y lateral de la cabeza humeral (lesión de Hill-Sachs). Las lesiones en las partes blandas circundantes, incluyendo la cápsula anterior y el rodete, se evalúan mejor por resonancia magnética, a menudo acompañada de la introducción de contraste intraarticular. Una vez reducida, el tratamiento inicial de una luxación incluye colocar al paciente un cabestrillo para mayor comodidad y protección. La duración de la inmovilización es controvertida y puede durar desde unos pocos días a 4-6 semanas. El riesgo más importante después de una luxación traumática aguda es la recurrencia. La mayoría de los profesionales de la medicina deportiva recomiendan la realización de ejercicios de movimiento y fortalecimiento activo en función de la tolerancia del paciente. La rehabilitación se centra en el fortalecimiento progresivo de los músculos del manguito de los rotadores, deltoides y de los músculos periescapulares, con grados crecientes de abducción y rotación externa. El fortalecimiento de los músculos del manguito de los rotadores es extremadamente importante, ya que son los estabilizadores dinámicos de la articulación glenohumeral, fundamentales para prevenir futuras luxaciones. Los ejercicios pliométricos pueden incorporarse también cerca del final de la rehabilitación para mejorar la función propioceptiva en preparación para el retorno a la actividad deportiva. Los pacientes pueden volver a jugar cuando la fuerza, la flexibilidad y la propiocepción sean iguales al del otro hombro, hasta un grado en que sean capaces de proteger el hombro y realizar actividades específicas del deporte sin dolor. Se debe considerar la cirugía en los casos de luxaciones recurrentes o en aquellos individuos que no logran curarse adecuadamente después de la rehabilitación prolongada. Además, se puede considerar la reparación quirúrgica temprana en los deportistas que participan en deportes de contacto o colisión dado que tienen mayores tasas de recurrencia.

LESIONES DEL MANGUITO DE LOS ROTADORES

El manguito de los rotadores incluye el supraespinoso, el infraespinoso, el redondo menor y el subescapular. La función de estos músculos es rotar el húmero y estabilizar la cabeza del húmero contra la cavidad glenoidea. El supraespinoso es el que se lesiona con más frecuencia debido a lesiones agudas causadas por un traumatismo o debido a tendinosis crónica por el uso excesivo.

Específicamente, la *tendinosis del manguito de los rotadores* se caracteriza por dolor con los movimientos por encima de la cabeza, como al lanzar, levantar o coger objetos por encima de la cabeza. El dolor suele estar mal localizado en la zona del hombro, aunque puede ser referido sobre el deltoides. La aparición del dolor es a menudo insidiosa y frecuentemente se asocia a un aumento en la frecuencia o duración de las actividades de lanzamiento o levantamiento por encima de la cabeza. El dolor empeora con estas u otras actividades pero con frecuencia persiste en reposo; existe dolor por la noche en los casos más severos. La exploración de la fuerza del manguito frecuentemente produce dolor y en algunos casos puede observarse una debilidad respecto al hombro sano. La tendinosis del supraespinoso produce dolor a la abducción activa contra resistencia en la que el paciente abduce el hombro 90°, con una flexión de unos 30° por delante del plano parasagital, y rota internamente el húmero.

El **tratamiento** de la tendinosis del manguito de los rotadores incluye el reposo relativo del deporte o las actividades que causan dolor, el frío y el uso de analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos.

booksmedicos.org

El fortalecimiento del manguito y de los músculos estabilizadores de la escápula, las modificaciones de la técnica y el fortalecimiento de los músculos del tronco son importantes componentes de la rehabilitación, frecuentemente supervisada por un fisioterapeuta. En el deportista joven, el dolor en el manguito de los rotadores se debe con mayor frecuencia a la inestabilidad glenohumeral y no al *síndrome de pinzamiento subacromial,* más frecuente en adultos y causado por el atrapamiento del manguito de los rotadores por las estructuras óseas situadas por encima del mismo. Como resultado, el tratamiento centrado únicamente en los estiramientos puede empeorar los síntomas. El retorno a la actividad deportiva con frecuencia incluye un incremento gradual de la carga sobre el manguito de los rotadores, a medida que el paciente reanuda sus actividades previas, como un programa de intervalos de lanzamientos en el béisbol.

Las *roturas del rodete glenoideo* pueden aparecer de forma igualmente insidiosa como la tendinosis del manguito de los rotadores o asociarse a una luxación traumática aguda. Con frecuencia se manifiesta como dolor en la articulación glenohumeral y se puede asociar a una sensación de chasquido o enganche en el hombro. Esto con frecuencia se puede reproducir durante la exploración. Una de las lesiones más frecuentes es la lesión del *rodete s*uperior *a*nterior y *p*osterior (*s*uperior *rodete a*nterior and *p*osterior, **SLAP**). Los deportistas lanzadores tienen un riesgo particular. Se cree que el mecanismo de lesión tiene relación con una lesión por tracción de la cabeza larga del bíceps en su inserción en la parte superior del rodete glenoideo producida durante el ciclo de lanzamiento. Las radiografías suelen ser normales. La artroRM es la mejor técnica para estudiar la patología del rodete glenoideo.

La *fractura por sobrecarga del húmero proximal* (epifisiólisis) es una causa poco frecuente de dolor en la región proximal del hombro que debemos sospechar cuando el dolor del hombro no responde al tratamiento habitual. El deportista joven (placas epifisarias abiertas) que realiza movimientos repetitivos con el brazo por encima de la cabeza, como en el béisbol, tenis o natación sin antecedentes de traumatismo, puede presentar un dolor profundo en el hombro de comienzo progresivo. Se aprecia dolor a la palpación sobre el húmero proximal, y el diagnóstico se confirma al detectar un ensanchamiento de la placa epifisaria en las radiografías simples o mediante gammagrafía ósea o por el edema fisario en la RM. El tratamiento es el reposo durante 6-8 semanas.

Las patologías no relacionadas con el deporte que se deben considerar en el niño con hombro doloroso incluyen la deformidad de Sprengel. Esta deformidad afecta a la escápula, que no desciende desde la región cervical a la altura de la 1.ª a 5.ª costillas. Los niños presentan con frecuencia un acortamiento de la línea del cuello y carecen de la movilidad normal de la escápula sobre el tórax. La malposición de la glenoides puede causar una limitación de la flexión hacia delante y la abducción del hombro. Hasta en el 50% de los casos existe una barra omovertebral. Esta barra conecta el ángulo superomedial de la escápula con la columna cervical, y está formada por tejido fibrocartilaginoso o hueso. Otras alteraciones regionales pueden incluir escoliosis con escápula prominente en el lado convexo, alteraciones costales y síndrome de Kilppel-Feil. La escápula alada siempre debe hacer sospechar una distrofia muscular, especialmente escapulotorácica. Los antecedentes familiares pueden ser muy útiles. Los tumores óseos primarios (v. cap. 501) frecuentes en las extremidades superiores incluyen sarcoma de Ewing de la escápula y sarcoma osteogénico del húmero proximal, además de osteoblastomas y condroblastomas frecuentes en las diáfisis y epífisis de los huesos largos. Las manifestaciones iniciales más frecuentes del osteosarcoma son el dolor, disfunción del miembro superior e inflamación. Se puede observar una presentación similar en el sarcoma de Ewing, acompañada de pérdida de peso y fiebre. Los síntomas que no responden al tratamiento conservador requieren un estudio más detallado y consulta con el especialista.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

687.3 Lesiones del codo

Kevin P. Murphy y Aaron M. Karlin

LESIONES AGUDAS

La articulación que se luxa con más frecuencia en la infancia es el codo. La subluxación de la cabeza radial, o «codo de niñera», constituye la mayor parte de éstas y se analiza con mayor profundidad en el capítulo 681. La luxación posterior es el siguiente tipo de luxación de codo más frecuente, siendo su mecanismo una caída de espaldas sobre el brazo extendido con el codo en extensión. La luxación puede ser completa o incompleta, que se denomina «apoyada», quedando la tróclea subluxada y situada en la parte superior de la apófisis coronoides. Con frecuencia se rompe el ligamento colateral cubital junto con otros componentes de la cápsula articular del codo. También pueden existir fracturas del olécranon (en más del 80% de los casos) o del epicóndilo medial. Se aprecia una deformidad obvia, con el olécranon desplazado y prominente por detrás del húmero distal. Es importante realizar una exploración minuciosa de los pulsos distales radial y cubital para evaluar la integridad vascular debido a la posibilidad de que exista una lesión de la arteria braquial. También debe evaluarse la sensibilidad de la extremidad distal debido a la posible lesión de los nervios radial, mediano y cubital. La lesión se debe reducir tan pronto como sea posible antes de que se produzca una inflamación y espasmo muscular significativos que puedan complicar el procedimiento. Se aplica tracción longitudinal al antebrazo ejerciendo presión suave hacia arriba sobre el húmero distal para que la apófisis coronoides supere la tróclea. Si no se puede reducir el codo, se debe inmovilizar el brazo con una férula acolchada y un cabestrillo y se debe trasladar al paciente a un centro de urgencias.

Figura 687-5 Desplazamiento de la almohadilla grasa con derrame articular (signo de la almohadilla grasa) que indica la presencia de una fractura. *(De Gomez JE: Upper extremity injuries in youth sports.* Pediatr Clin North Am *49:593-626, 2002.)*

Las *fracturas supracondíleas de húmero* pueden producirse por el mismo mecanismo de lesión que las luxaciones de codo y pueden ser difíciles de distinguir de una luxación posterior debido a la importante inflamación alrededor del codo. Éstas también pueden complicarse con una lesión concomitante de la arteria braquial y, en menor medida, de los nervios mediano, radial y cubital. La lesión se produce normalmente en la primera década de la vida, que se asocia a un pico de hiperlaxitud en la articulación del codo en los niños entre las edades de 5 y 8 años. Después de estas fracturas puede desarrollarse un síndrome compartimental agudo (fig. 687-5). Estas fracturas deben ser derivadas a la consulta del traumatólogo y se analizan con más profundidad en el capítulo 683.

Un traumatismo directo en el codo puede causar sangrado e inflamación en la bolsa olecraneana, dando lugar a una *bursitis del olécranon*. Rara vez es necesaria la aspiración y esta lesión puede ser manejada con hielo, vendaje compresivo y analgesia (RICE). Una almohadilla protectora del codo proporciona comodidad durante la actividad y previene nuevas lesiones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Davis KW, Gill KG: Upper extremity injuries in young athletes, *Semin Musculoskelet Radiol* 16:269-279, 2012.

Hermans J, Luine JJ, Meuffels DE, et al: Does this patient with shoulder pain have rotator cuff disease? The rational clinical examination systematic review, *JAMA* 310:837-847, 2013.

Hoang QB, Mortazavi M: Pediatric overuse injuries in sports, *Adv Pediatr* 59:359-383, 2012.

Holmgren T, Hallgren HB, Oberg B, et al: Effect of specific exercise strategy on need for surgery in patients with subacromial impingement syndrome: randomized controlled study, *BMJ* 344:e787, 2012.

Jancosko JJ, Kazanjian JE: Shoulder injuries in the throwing athlete, *Phys Sportsmed* 40(1):84-90, 2012.

Krabak BJ, Alexander E, Henning T: Shoulder and elbow Injuries in the adolescent athlete, *Phys Med Rehabil Clin N Am* 19(2):271-285, viii, 2008.

Leonard J, Hutchinson MR: Shoulder injuries in skeletally immature throwers: review and current thoughts, *Br J Sports Med* 44:306-310, 2010.

Mariscalco MW, Saluan P: Upper extremity injuries in the adolescent athlete, *Sports Med Arthrosc* 19(1):17-26, 2011.

Micheo W: Musculoskeletal, sports, and occupational medicine. *Rehabilitation medicine quick reference series*, New York, 2011, Demos Medical.

Murphy KP, Wunderlich CA, Pico EL, et al: Orthopedic & musculoskeletal conditions. In Alexander MA, Matthews BJ, editors: *Pediatric rehabilitation principles and practice*, ed 4, New York, 2010, Demos Medical.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Lesiones crónicas

Las lesiones por uso excesivo se producen principalmente en los deportes de lanzamiento y en los que requieren una flexión o extensión repetitiva de la muñeca, o en aquellos que precisan el apoyo en carga sobre las manos (gimnasia). El «codo de las ligas menores» es un término amplio que engloba diferentes problemas del codo.

En el **lanzamiento por encima de la cabeza** se producen fuerzas en valgo en la región medial, con apertura de la articulación y de compresión en la región lateral del codo.

El **dolor en la región medial** del codo es un síntoma frecuente en los lanzadores jóvenes, debido a las sobrecargas repetidas en valgo de los músculos flexores y pronadores y de su inserción en el epicóndilo medial. En preadolescentes, que todavía tienen núcleos de osificación secundarios en maduración, es probable una *apofisitis por tracción del epicóndilo medial*. Los pacientes presentan dolor a la palpación sobre el epicóndilo medial; el dolor empeora con la sobrecarga en valgo o con la flexión y pronación de la muñeca contra resistencia. En los casos más graves puede existir dolor en la muñeca. Las radiografías pueden mostrar ensanchamiento de la placa de crecimiento en la apófisis medial en comparación con el codo sano. El tratamiento consiste en evitar el lanzamiento durante 4-6 semanas, el fortalecimiento sin dolor y el estiramiento del grupo flexor/pronador, seguido de 1-2 semanas en un programa de lanzamiento funcional progresivo con rehabilitación. La incorporación de ejercicios de fortalecimiento central y ejercicios de estabilización escapular, así como abordar una mecánica de lanzamiento adecuada (para reducir la carga sobre el codo medial), son componentes importantes de la rehabilitación. Esta enfermedad requiere reposo debido al riesgo de seudoartrosis de la apófisis y de dolor crónico. Si el dolor es agudo hay que pensar en una *fractura por avulsión del epicóndilo medial*. En cualquier lanzador con dolor agudo en el codo se deben realizar radiografías (fig. 687-6). Si el epicóndilo medial está avulsionado se debe consultar con el cirujano ortopédico.

En adultos jóvenes con las apófisis fusionadas la estructura vulnerable es el *ligamento colateral cubital* (LCC). Los esguinces/roturas del LCC son comunes en deportes que requieren de lanzamientos de alta velocidad o actividades con los brazos por encima de la cabeza. El dolor en la parte medial del codo que empeora durante la fase de aceleración del lanzamiento es común. También se describe con frecuencia una sensación de «apertura» del codo durante el lanzamiento. A la exploración existe dolor focal a la palpación sobre el LCC. Puede apreciarse una laxitud adicional con el estrés en valgo del codo cuando se flexiona a 30 y/o 90 grados. Las radiografías generalmente son normales. La artro-RM o la ecografía son a menudo necesarias para evaluar la integridad del LCC. Las roturas parciales pueden ser tratadas con un período de reposo de los lanzamientos (2-4 semanas), seguido por rehabilitación cuidadosa progresiva como se comentó anteriormente en el apartado de dolor en la región medial del codo. Si hay una rotura completa, está indicada la reparación quirúrgica si el deportista quiere seguir realizando lanzamientos.

La *epicondilitis medial* (codo de golfista) es otra causa común de dolor en la región medial del codo en el individuo con apófisis fusionadas. Comúnmente está causada por el uso excesivo de los grupos musculares flexores-pronadores en su origen en el epicóndilo humeral medial. Esto ocurre con frecuencia en los deportes o actividades con flexión repetitiva de la muñeca. Se observa dolor sobre el epicóndilo medial que se exacerba con la extensión pasiva de la muñeca o la flexión resistida de la muñeca. El tratamiento incluye reposo de la actividad desencadenante, hielo, estiramiento y fortalecimiento de los flexores de la muñeca, cinchas antebraquiales, coderas y analgesia. La disfunción del nervio cubital puede ser una complicación de la sobrecarga en valgo y puede ocurrir con cualquiera de los diagnósticos previamente discutidos. Debe evaluarse una parestesia o debilidad motora persistente en la distribución del nervio cubital mediante estudios electromiográficos y de conducción nerviosa.

La **compresión lateral del codo** durante el movimiento de lanzamiento puede causar problemas en la articulación radiocapitelar. La *enfermedad de Panner* es una osteocondrosis del capitellum que aparece a los 7-12 años de edad (fig. 687-7). La osteocondritis disecante (OCD) del cóndilo aparece a los 13-16 años (v. fig. 687-1). Estas dos entidades pueden representar un espectro continuo de la misma enfermedad. Aunque los pacientes con ambos trastornos presentan dolor en la región lateral del codo de comienzo insidioso que empeora con el lanzamiento,

Figura 687-6 Epicondilitis medial. (*De Anderson SJ: Sports injuries.* Curr Prob Pediatr Adolesc Health 35:105-176, 2005.)

Figura 687-7 Enfermedad de Panner. Obsérvese la fragmentación del capitellum humeral y el aplanamiento de la superficie articular *(flecha). (Por cortesía de Ralph J. Curtis, MD. De Gomez JE: Upper extremity injuries in youth sports.* Pediatr Clin North Am *49:593-626, 2002.)*

booksmedicos.org

los que presentan OCD tienen síntomas mecánicos (chasquido y bloqueo) y, con más frecuencia, disminución del arco de movilidad. Los pacientes con enfermedad de Panner no tienen síntomas mecánicos y suelen presentar un arco de movilidad normal. El pronóstico de la enfermedad de Panner es excelente, y el tratamiento consiste en reposo relativo (no lanzamiento), inmovilización breve y nuevas radiografías a las 6-12 semanas para confirmar la remodelación ósea. En la OCD, las radiografías muestran una lesión más focal en el cóndilo humeral que lleva a un aplanamiento y potencialmente fragmentación. La RM puede ser muy útil en el diagnóstico precoz y en la estadificación de la lesión. Ante una OCD es necesaria consultar con el traumatólogo ya que el tratamiento depende de la gravedad de la lesión y la fragmentación.

La *epicondilitis lateral* (codo de tenista), la lesión por sobrecarga más frecuente en adultos, es relativamente infrecuente en niños y adolescentes. Se trata de una tendinosis de la inserción de los músculos extensores en su origen en el epicóndilo humeral lateral que comúnmente se encuentra en las personas que realizan actividades que requieren agarre repetitivo o prolongado. Se observa dolor sobre el epicóndilo lateral que se exacerba con la flexión pasiva de la muñeca o la extensión resistida de la muñeca. El tratamiento incluye reposo relativo, analgesia y ejercicios de estiramiento y fortalecimiento específicos para el codo y antebrazo. El equipamiento inadecuado (p. ej. tamaño del agarre inadecuado o raqueta excesivamente tensada) y los fallos de técnica pueden contribuir al inicio de los síntomas. La reanudación del juego debe ser gradual y progresiva para prevenir la reaparición de la lesión.

Las lesiones del codo se pueden minimizar, pero no necesariamente prevenirse, mediante la realización de ejercicios de estiramiento y de fortalecimiento pretemporada. Es necesario resaltar la importancia de fortalecer la musculatura central y la estabilización escapular para la prevención de las lesiones del codo y hombro en el deportista de lanzamiento. La consideración más importante para la prevención de las lesiones del codo en lanzadores es limitar el número de lanzamientos y recomendar a los jugadores, entrenadores y deportistas que cesen en la actividad en cuanto comiencen a tener dolor en el codo. Si éste persiste hay que buscar consejo médico. Se ha recomendado que los lanzadores jóvenes tengan un límite específico según edad del número de lanzamientos que pueden realizar, incluyendo el número de lanzamientos por partido y por semana, así como mantener el número de días de descanso apropiados entre los partidos. Una buena regla general es que el número máximo de lanzamientos por partido debe ser de, aproximadamente, seis veces la edad del lanzador en años.

Otros problemas menos comunes que causan dolor en el codo son la neuropatía/subluxación cubital, la tendinitis bicipital o tricipital (distal), la apofisitis del olécranon y los cuerpos libres. Las lesiones no relacionadas con el deporte que deben ser consideradas en el niño con un codo doloroso incluyen condiciones congénitas, como la displasia radial, incluyendo la sinostosis radiocubital, y la parálisis leve persistente del plexo braquial. El codo no es una localización rara para las artritis inflamatorias, incluyendo artritis idiopática juvenil, sepsis, hemofilia y enfermedad de células falciformes. Las neoplasias a considerar incluyen osteoblastomas y condroblastomas, comunes en las diáfisis y epífisis de los huesos largos, además de osteosarcoma. Como siempre, en el niño con síntomas persistentes que no responde al tratamiento conservador, es necesario profundizar en el diagnóstico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

687.4 Lesiones de espalda

Kevin P. Murphy y Aaron M. Karlin

ESPONDILÓLISIS, ESPONDILOLISTESIS Y SÍNDROME FACETARIO

Espondilólisis

La **espondilólisis,** una causa frecuente de dolor en deportistas, es una fractura de la *pars interarticularis* (v. cap. 679.6). Puede producirse a cualquier nivel vertebral, pero es más probable en el nivel L4 o L5. Nunca se ha encontrado una espondilólisis completa en el recién nacido. Su frecuencia aumenta entre las edades de 5,5 y 6,5 años hasta un 5%, cercano a la frecuencia de 5,8% observada en la población blanca. En adolescentes con dolor de espalda su incidencia es de un 13-47%. Aparte de la hiperextensión aguda que causa una fractura aguda, el mecanismo de lesión es un defecto congénito o hipoplasia de la *pars,* que empeora con la carga lumbar en extensión, o una fractura por sobrecarga debida a una carga repetitiva en extensión. El ballet, el levantamiento de peso, la gimnasia y el fútbol son ejemplos de actividades físicas en las que se produce una carga repetitiva en extensión de la columna lumbar. Sin embargo, puede producirse con cualquier actividad que se acompañe de una carga repetitiva en extensión, como la natación.

Los pacientes presentan a menudo dolor insidioso. No obstante, puede haber una lesión precipitante tal como una caída o una hiperextensión brusca. El dolor se reproduce mediante extensión lumbar, puede irradiar a las nalgas y, eventualmente, puede afectar a las actividades de la vida diaria. El reposo o la posición en decúbito alivian el dolor.

A la exploración el dolor aparece en hiperextensión en bipedestación, especialmente con la carga monopodal *(prueba de la hiperextensión sobre una sola pierna).* Se puede observar una limitación de la flexión por contractura de los isquiotibiales. La exploración neurológica debe ser normal. Existe un dolor localizado a la palpación profunda justo lateral a la apófisis espinosa en el lado afectado, generalmente en L4 o L5.

El diagnóstico se confirma por el hallazgo de un defecto en la *pars* detectado en una radiografía oblicua de la columna lumbar. El defecto se ve con dificultad en las proyecciones anteroposterior y lateral. La tomografía por emisión de fotón único es necesaria para confirmar el diagnóstico si las radiografías son normales. Una TC puede ayudar a identificar el grado de afectación del hueso y, en ocasiones, valorar la consolidación.

El **tratamiento** incluye el alivio del dolor y restricción de actividades, y rehabilitación consistente en fortalecimiento del tronco y de los isquiotibiales y estiramientos de los flexores de la cadera. El uso temporal de una ortesis toracolumbosacra puede ser beneficioso en las fracturas de estrés espondilolíticas que no consolidan tras tratamientos conservadores alternativos.

Espondilolistesis y síndrome facetario

La espondilólisis, la espondilolistesis y el síndrome facetario son lesiones en posición posterior a los elementos vertebrales. La *espondilolistesis* se produce cuando, debido a la existencia de un defecto bilateral de la *pars,* tiene lugar un desplazamiento o deslizamiento anterior de una vértebra respecto a la vértebra inferior (v. cap. 679.6). El *síndrome facetario* tiene una presentación y hallazgos en la exploración física similares a la espondilólisis. Está producido por una inestabilidad o lesión de la carilla articular inferior, posterior a la *pars interarticularis* y en la interfase de los procesos articulares inferior y superior. El síndrome facetario se puede diagnosticar mediante la identificación de alteraciones facetarias en la TC o por exclusión, por lo que se precisan una radiografía y una gammagrafía no diagnósticas para descartar la espondilólisis.

El **tratamiento** de las lesiones de los elementos posteriores es conservador y se dirige a reducir la actividad de carga repetitiva en extensión, a menudo durante 2-3 meses. Para la recuperación funcional del deportista motivado puede ser muy útil una adecuada mecánica corporal, las directrices posturales, el fortalecimiento de la musculatura central y las rutinas de estabilización lumbopélvica. Caminar, nadar y montar en bicicleta pueden ser ejercicios apropiados también durante la fase de rehabilitación. En raras ocasiones puede estar indicada la artrodesis vertebral segmentaria en el deportista con espondilolistesis e inestabilidad segmentaria que continúa siendo sintomática a pesar de haber recibido tratamiento conservador adicional.

HERNIA DE DISCO, ESGUINCE Y CONTUSIÓN LUMBAR

La lesión del disco intervertebral en los niños y los deportistas jóvenes es infrecuente. A diferencia de los déficits motores y sensoriales selectivos frecuentemente observados en los adultos con hernia de disco, los deportistas menores de 20 años presentan dolor o sensibilidad a lo largo del nervio ciático con menos frecuencia. Los hallazgos de la exploración física son mínimos, pero pueden consistir en dolor con la flexión anterior y la inclinación lateral. En un atleta joven con una lesión discal es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Coombes BK, Bisset L, Brooks P, et al: Effect of corticosteroid injection, physiotherapy, or both on clinical outcomes in patients with unilateral lateral epicondylalgia, *JAMA* 309:461-469, 2013.

Fleisig GS, Andrews JR: Prevention of elbow injuries in youth baseball pitchers, *Sports Health* 4(5):419-424, 2012.

Greiwe RM, Saifi C, Ahmad CS: Pediatric sports elbow injuries, *Clin Sports Med* 29(4):677-703, 2010.

Krabak BJ, Alexander E, Henning T: Shoulder and elbow Injuries in the adolescent athlete, *Phys Med Rehabil Clin N Am* 19(2):271-285, viii, 2008.

Krogh TP, Fredberg U, Stengaard-Pedersen K, et al: Treatment of lateral epicondylitis with platelet-rich plasma, glucocorticoid, or saline, *Am J Sports Med* 41:625-635, 2013.

Mariscalco MW, Saluan P: Upper extremity injuries in the adolescent athlete, *Sports Med Arthrosc* 19(1):17-26, 2011.

Micheo W: Musculoskeletal, sports, and occupational medicine. *Rehabilitation medicine quick reference series*, New York, 2011, Demos Medical.

Murphy KP, Wunderlich CA, Pico EL, et al: Orthopedic & musculoskeletal conditions. In Alexander MA, Matthews BJ, editors: *Pediatric rehabilitation principles and practice*, ed 4, New York, 2010, Demos Medical.

Orchard J, Kountouris A: The management of tennis elbow, *BMJ* 342:d2687, 2011.

Southard JA, Benson EC: Elbow injuries: getting kids back in the game, *J Fam Pract* 60:568-592, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

muy poco frecuente encontrar un signo de Lasègue positivo ni déficits neurológicos. Puede existir dolor a la palpación de la apófisis espinosa a nivel del disco herniado. Puede estar presente una sensación de dolor generalizado en la región lumbar o en la parte superior de los glúteos. La RM suele confirmar el diagnóstico clínico. Si la hernia es pequeña y el dolor no es incapacitante, el tratamiento de elección es conservador con analgesia y fisioterapia. No suele ser necesaria la cirugía.

En el atleta más joven puede verse **una distensión o una contusión lumbar aguda** y por lo general se asocia a una actividad desencadenante a menudo fuera de la rutina normal. La exploración revela sensibilidad en las partes blandas paravertebrales y laterales, que a menudo se desencadena al repetir el mecanismo de la lesión. La distensión torácica y lumbar en el niño en edad escolar se asocia con obesidad, falta de condición física, historia familiar positiva, y actividad recreativa mal supervisada y equipada. Hasta un 20% de los jóvenes han experimentado dolor de espalda en algún momento de su vida (menores de 15 años de edad). En edad escolar la mochila se está convirtiendo rápidamente en la causa más común de dolor de espalda de naturaleza benigna en niños. Hasta el 74% de los escolares que portan mochilas experimentan dolor. El dolor de espalda es más común con una mochila pesada (mayor del 10 al 20% del peso corporal), sexo femenino, índice de masa corporal elevado, y la mochila colgada sobre un solo hombro.

El **tratamiento** es conservador e incluye analgesia, liberaciones miofasciales, masaje y fisioterapia según tolerancia. La historia natural de un esguince lumbar agudo en adultos indica que el 50% mejora en 1 semana, el 80% en 1 mes y el 90% en 2 meses, con independencia del tratamiento. La historia del dolor de espalda en los deportistas jóvenes es probablemente similar cuando se eliminan los factores y/o las actividades desencadenantes obvias, como se ha discutido anteriormente.

SACROILEÍTIS

La **sacroileítis** se presenta como dolor sobre las articulaciones sacroilíacas; generalmente crónico, pero en ocasiones asociado a un antecedente traumático. Los pacientes presentan una **prueba de Patrick** positiva, que consiste en colocar el pie del lado afectado sobre la rodilla contralateral (cadera flexionada a 90°), estabilizar la cresta ilíaca contralateral y rotar externamente la cadera sobre el lado afectado (presionando la rodilla hacia abajo y hacia el lateral). Puede producirse una mejoría de los síntomas con los ejercicios de elevación de las rodillas al pecho, y puede existir una inclinación pélvica subsecuente. Está indicada una radiografía de las articulaciones sacroilíacas y, si resulta positiva, se recomienda investigar la presencia de una enfermedad reumática (espondilitis anquilosante [v. cap. 156], artritis reumatoide juvenil [v. cap. 155], colitis ulcerosa [v. cap. 336]).

El **tratamiento** consiste en reposo relativo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y fisioterapia. La espondilitis anquilosante es más probable si el dolor comienza antes de los 40 años, si existe rigidez matutina que mejora con la actividad y si el dolor aumenta de forma progresiva y dura más de 3 meses.

OTRAS CAUSAS

Las posibles causas de lumbalgia no relacionadas con el deporte son numerosas e incluyen infección (osteomielitis, discitis) y neoplasia. Éstas deben considerarse en pacientes con fiebre, pérdida de peso, otros signos constitucionales, o la falta de respuesta al tratamiento inicial. La osteomielitis de la región lumbar o de la pelvis a menudo, pero no siempre, se asocia a fiebre. La enfermedad de Scheuermann se debe tener en cuenta, siendo más común en varones y adolescentes jóvenes, y es necesario distinguirla del dorso curvo postural sintomático y de la cifosis congénita descompensada. La enfermedad de Scheuermann atípica o apofisitis toracolumbar puede progresar y convertirse en el equivalente pediátrico de una fractura de compresión del adulto. Los tumores benignos de la columna vertebral incluyen osteoma osteoide que cursa con dolor focalizado nocturno intenso, no relacionado con la actividad y que casi siempre se alivia con aspirina o antiinflamatorios no esteroideos. El osteoblastoma, el granuloma eosinófilo, el quiste óseo aneurismático y la displasia fibrosa son otros tumores benignos que deben ser excluidos. Los tumores vertebrales malignos incluyen el sarcoma de Ewing (aspecto radiológico en capas de cebolla) y el sarcoma osteogénico (patrón radiológico en rayos de sol), ambos asociados al triángulo de Codman. Los tumores metastásicos de la columna vertebral incluyen neuroblastoma, tumores de la médula espinal, la leucemia y el linfoma. El tumor de Wilms también puede metastatizar en la columna vertebral y se asocia a hemihipertrofia. Siempre debe tenerse en cuenta el dolor referido a la columna vertebral. Las entidades que pueden cursar con dolor referido incluyen pielonefritis, osteodistrofia renal, neumonía, endocarditis, colecistitis, litiasis renal, pancreatitis, megacolon, estreñimiento/íleo, hernia de hiato/reflujo, enfermedad inflamatoria pélvica y crisis de células falciformes. El embarazo es siempre una consideración en la mujer con edad apropiada. El dolor psicógeno y la fibromialgia se pueden ver en los niños. En la columna vertebral el maltrato infantil puede presentarse más frecuentemente como lesiones de partes blandas que como fracturas. Hasta en el 30% de los niños maltratados se pueden ver fracturas costales posteriores y fracturas de las apófisis espinosas. Puede ser útil realizar una serie ósea, mostrando múltiples lesiones en diferentes etapas de curación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

687.5 Lesiones de la cadera y de la pelvis

Kevin P. Murphy y Aaron M. Karlin

Las lesiones de la cadera y la pelvis suponen un porcentaje pequeño de las lesiones deportivas, pero pueden ser graves y precisan un diagnóstico inmediato. Los trastornos pueden presentarse con dolor en la rodilla sin hallazgos en la exploración.

En los niños, la *sinovitis transitoria* es la causa más frecuente. Suele presentarse como una cojera de inicio agudo, con rechazo del niño a apoyar la pierna afectada y con dolor a la movilidad en la exploración. Puede haber un antecedente de traumatismo leve. Es una enfermedad autolimitada que suele resolverse en 48-72 horas.

La *enfermedad de Legg-Calvé-Perthes* (necrosis avascular de la cabeza femoral) también se presenta en la infancia con inicio insidioso de cojera y coxalgia (v. cap. 678.3).

Hasta que el esqueleto madura (tabla 687-2) los deportistas jóvenes son susceptibles de sufrir lesiones apofisarias (p. ej., la espina ilíaca

Tabla 687-2 Edad de aparición y de fusión de las apófisis en la cadera y pelvis

APÓFISIS	APARICIÓN (AÑOS)	FUSIÓN (AÑOS)	GRUPO DE MÚSCULOS RELACIONADOS
EIAI	13-15	16-18	Cuádriceps
EIAS	13-15	21-25	Sartorio
Trocánter menor	11-12	16-17	Iliopsoas
Trocánter mayor	2-3	16-17	Glúteos
Tuberosidad isquiática	13-15	20-25	Isquiotibiales
Cresta ilíaca	13-15	21-25	Oblicuos del abdomen Dorsal ancho

EIAI, espina ilíaca anteroinferior; EIAS, espina ilíaca anterosuperior.

De Waite BL, Krabak BJ: Examination and treatment of pediatric injuries of the hip and pelvis, Phys Med Rehabil Clin North Am *19:305-318, ix, 2008.*

booksmedicos.org

Bibliografía

Colvin AC, Lynn A: Sports-Related Injuries in the Young Female Athlete, *Mt Sinai J Med* 77:307-314, 2010.

Jones GT, Macfarlane GJ: Epidemiology of low back pain in children and adolescents, *Arch Dis Child* 90:312-316, 2005.

Murphy KP: Benign mechanical back pain of childhood. In Nelson MR, editor: *Pediatrics; rehabilitation medicine quick reference*, New York, 2011, Demos Medical.

Murphy KP, Wunderlich CA, Pico EL, et al: Orthopedic & musculoskeletal conditions. In Alexander MA, Matthews BJ, editors: *Pediatric rehabilitation principles and practice*, ed 4, New York, 2010, Demos Medical.

Patel DR: Stress fractures: diagnosis and management in the primary care setting, *Pediatr Clin North Am* 57:819-827, 2010.

Standaert CJ: Low back pain in the adolescent athlete, *Phys Med Rehabil Clin N Am* 19(2):287-304, ix, 2008.

Wood AM, Robertson GA, Rennie L, et al: The epidemiology of sports-related fractures in adolescents, *Injury* 41:834-838, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

anterosuperior). La *apofisitis* suele estar causada por una sobrecarga o por traumatismo directo. Las *fracturas por avulsión* se producen en adolescentes que practican deportes que requieren cambios de velocidad explosivos (v. fig. 687-2). Los músculos largos se contraen y ejercen una fuerza superior a la resistencia de la inserción muscular en la apófisis. La susceptibilidad biomecánica de la pelvis permite que se produzca la separación en la región cartilaginosa entre las apófisis y el hueso adyacente. Las localizaciones más frecuentes en las fracturas por avulsión son la espina ilíaca anterosuperior (músculo sartorio y tensor de la fascia lata), espina ilíaca anteroinferior (músculo recto femoral), trocánter menor (iliopsoas), tuberosidad isquiática (isquiotibiales) y cresta ilíaca (músculos abdominales). Los síntomas incluyen dolor localizado y derrame, con disminución de la fuerza y movilidad. Las radiografías bilaterales son importantes con el fin de permitir la comparación para evaluar el desplazamiento, en su caso, del fragmento fracturario. Un desplazamiento significativo o la presencia de un gran fragmento pueden requerir la consulta con el traumatólogo. El **tratamiento** inicial incluye hielo, analgesia, reposo y ejercicios de movilización sin dolor. A veces se necesitan muletas para la deambulación. No suele estar indicada la cirugía, ya que la mayoría de estas fracturas consolida bien incluso si el fragmento es grande o están desplazadas. Los traumatismos directos sobre la cadera y la pelvis producen hematomas subperiósticos muy dolorosos *(hip pointers)*. Estas lesiones son más frecuentes alrededor de la espina ilíaca anterosuperior y la cresta ilíaca. Se puede apreciar una disminución del arco de movilidad activo de la cadera provocado por la contractura de la musculatura local, como los flexores y los abductores de la cadera. El tratamiento sintomático consiste en reposo, hielo, analgesia y protección para evitar la refractura.

La *epifisiólisis de la cabeza femoral* suele aparecer a los 11-15 años durante el pico de crecimiento lineal (v. cap. 678.4).

La *fractura por sobrecarga del cuello femoral* puede manifestarse por coxalgia inespecífica y progresiva en atletas de deportes de resistencia. Las chicas que sufren la tríada de la atleta están especialmente en riesgo. Este diagnóstico debería tenerse siempre en cuenta en la corredora con dolor inespecífico del muslo. En la exploración puede haber dolor con el estiramiento pasivo de los flexores de la cadera y con la rotación de la cadera. Si en las radiografías no se observa una reacción perióstica que oriente a una fractura por sobrecarga puede ser necesario realizar una RM o una gammagrafía. En las fracturas por sobrecarga del cuello femoral es necesario consultar con el especialista por su tendencia a la seudoartrosis y a desplazarse con traumatismos leves o con la carga. Estas fracturas conllevan un mayor riesgo de necrosis avascular de la cabeza femoral.

La *osteopatía de pubis* es una inflamación de la sínfisis del pubis que puede estar causada por un excesivo balanceo de la pelvis de lado a lado. Puede verse en atletas de cualquier deporte de carrera y es más frecuente en deportes que requieren un mayor uso de los músculos aductores, como hockey sobre hielo, fútbol americano y patinaje en línea. Los atletas debutan típicamente con dolor difuso en la ingle que puede ser unilateral o bilateral. En la exploración física hay dolor en la sínfisis y, en ocasiones, en los aductores proximales. La prueba de fuerza de aducción produce molestias. Los signos radiológicos (irregularidad, esclerosis, ensanchamiento de la sínfisis del pubis con osteólisis) pueden no aparecer hasta 6-8 semanas después del inicio de los síntomas, pero la gammagrafía y la RM son más sensibles para identificar los cambios iniciales. Puede ser necesario mantener reposo relativo durante 6-12 semanas. Algunos pacientes requieren inyección de corticoides como terapia adyuvante.

Las *fisuras del reborde acetabular* se producen en la cadera de forma parecida a las fisuras que aparecen en el rodete glenoideo del hombro. En pacientes atléticos pueden observarse antecedentes de traumatismos y de dolor agudo en la parte anterior de la cadera asociados a clics y a sensación de bloqueo. El diagnóstico clínico es difícil, así que la artrografía mediante RM puede resultar de utilidad.

El *síndrome de la cadera en resorte* se debe a que la unidad miotendinosa del iliopsoas roza sobre la eminencia ileopectínea de la pelvis, la cápsula anterior de la cadera o la cintilla iliotibial (CIT) sobre el trocánter mayor. La falta de flexibilidad en estos músculos resulta en chasquidos, a medida que la unidad musculotendinosa se desliza sobre las prominencias óseas asociadas. Suele presentarse en bailarines de ballet y en corredores. Aparece como una lesión aguda o por sobreuso (lo más habitual). Los pacientes atléticos presentan un clic con o sin dolor en la cadera, normalmente localizado lateral o anterior y profundo a la articulación. La exploración a menudo reproduce los síntomas. Normalmente no son necesarias las radiografías. Suele existir debilidad de la musculatura central lo que puede ocasionar una movilidad excesiva de la cintura pelviana, lo que contribuye a un mayor deslizamiento del músculo tenso sobre la prominencia ósea. El **tratamiento** implica analgesia, reposo relativo, valoración biomecánica, flexibilización de la musculatura central y ejercicios de estiramiento y flexibilidad de las partes blandas afectadas. El paciente puede volver a su actividad normal a medida que lo tolere.

Las lesiones más comunes de las partes blandas de la región de la cadera y la pelvis incluyen los esguinces y la tendinosis de los flexores de la cadera (la ingle) y de los isquiotibiales, además de las contusiones del cuádriceps y la bursitis trocantérea. La hernia del deportista también debe tenerse en cuenta en el atleta con dolor de esfuerzo insidioso en la ingle que empeora con las maniobras de Valsalva. El dolor puede irradiar hacia la cara anterior del muslo, la región inguinal, el recto, el periné y/o el escroto. El dolor a la palpación profunda puede, o no, estar presente. La flexión contra resistencia de la cadera y/o sentadillas pueden desencadenar el dolor. La RM, la TC y la gammagrafía ósea pueden ser útiles para descartar otros diagnósticos, pero por lo general son negativas en la hernia deportiva. Los pacientes que continúan con síntomas a pesar del tratamiento conservador pueden ser candidatos para la cirugía. La reparación quirúrgica puede tener éxito en el 95% de los casos si se identifican lesiones anatómicas. Al igual que en cualquier niño o adolescente con dolor en la cadera o la pelvis, deben considerarse entidades no relacionadas con el deporte. El diagnóstico diferencial también puede incluir la displasia epifisaria, la displasia congénita o del desarrollo de cadera recurrente o no diagnosticada, diferentes causas de necrosis avascular, incluyendo anemia de células falciformes, enfermedad de Gaucher, artritis reumatoide y otros trastornos del colágeno, incluyendo el tratamiento con corticoides. La luxación traumática de cadera es relativamente rara en los niños, pero no debe pasarse por alto. Las discrepancias de longitud en las piernas pueden ser sintomáticas en la cadera en un niño sin otras alteraciones. Los tumores más comunes en las extremidades inferiores incluyen osteosarcoma junto con osteoblastoma, quiste óseo aneurismático y displasia fibrosa (más común en la pelvis). Los tumores que metastatizan a las extremidades inferiores incluyen neuroblastoma y linfomas de varios tipos, sin excluir la infiltración leucémica de la articulación con artralgia. Siempre debe tenerse en cuenta el maltrato infantil en un paciente joven con dolor musculoesquelético, sin importar el nivel socioeconómico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

687.6 Lesiones de la rodilla

Kevin P. Murphy y Aaron M. Karlin

El dolor de rodilla es frecuente en los adolescentes. Las lesiones agudas de rodilla que causan incapacidad inmediata suelen deberse a fractura, luxación de la rótula, lesión del ligamento cruzado anterior (LCA) o rotura de menisco. El mecanismo de lesión suele ser un traumatismo con apoyo en carga. Si la rodilla se hincha de forma inmediata (en pocas horas desde la lesión), la inflamación probablemente esté causada por una hemartrosis y se trate de una lesión más grave. La lesión más probable cuando existe hemartrosis es una rotura del **LCA.** Esta lesión (poco frecuente en niños menores de 12 años) está producida generalmente por un traumatismo directo, al aterrizar de un salto tras perder el equilibrio, en un cambio rápido de dirección durante la carrera, o tras una hiperextensión. A menudo existe inestabilidad, pero puede ser difícil de detectar en presencia de tumefacción significativa. Las niñas tienen más del doble de probabilidades que los niños de sufrir una rotura del LCA, siendo una lesión de fútbol un escenario común. A menudo, estas lesiones están asociadas con una avulsión de la espina tibial anterior. La mayoría de los deportistas con una rotura del LCA significativa necesitan consultar con el traumatólogo para valorar una posible reconstrucción del LCA. La insuficiencia crónica del LCA puede aumentar el riesgo de lesión meniscal y de disfunción articular progresiva. En niños menores de 12 años y adolescentes se han realizado con éxito reconstrucciones preservando la fisis con un riesgo mínimo de detención del crecimiento o deformidad angular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Grady MF, Goodman A: Common lower extremity injuries in the skeletally immature athlete, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 40:170-183, 2010.

Micheo W: Musculoskeletal, sports, and occupational medicine. In *Rehabilitation medicine quick reference series*, New York, 2011, Demos Medical.

Murphy KP: Benign mechanical back pain of childhood. In Nelson MR, editor: *Pediatrics; rehabilitation medicine quick reference*, New York, 2011, Demos Medical.

Murphy KP, Wunderlich CA, Pico EL, et al: Orthopedic & musculoskeletal conditions. In Alexander MA, Matthews BJ, editors: *Pediatric rehabilitation principles and practice*, ed 4, New York, 2010, Demos Medical.

Smith DV, Bernhardt DT: Hip Injuries in young athletes, *Curr Sports Med Rep* 9:278-283, 2010.

Waite BL, Krabak BJ: Examination and treatment of pediatric injuries of the hip and pelvis, *Phys Med Rehabil Clin N Am* 19:305-318, ix, 2008.

Wood AM, Robertson GA, Rennie L, et al: The epidemiology of sports-related fractures in adolescents, *Injury* 41:834-838, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las lesiones del **ligamento cruzado posterior** se producen por un golpe directo sobre la tibia proximal, como en una caída de rodillas en el voleibol o una lesión contra el salpicadero del coche. Estas lesiones son raras y normalmente no necesitan tratamiento quirúrgico.

Las **lesiones del ligamento colateral medial** se deben a un valgo forzado producido por un golpe en la cara externa de la rodilla. Las lesiones *aisladas del ligamento colateral lateral* son poco frecuentes y pueden deberse a diferentes varos forzados de la rodilla. Dado que son extraarticulares, las lesiones del ligamento colateral lateral no producen mucho derrame y generalmente son menos incapacitantes. Las lesiones aisladas de los ligamentos colaterales por lo común no requieren tratamiento quirúrgico y se tratan mediante medidas conservadoras y rehabilitación apropiada.

Las **roturas meniscales** generalmente se producen por los mismos mecanismos que las lesiones del LCA. Con frecuencia se asocian a menos hemartrosis, importante dolor en la línea articular y a aumento del dolor con la flexión máxima de la rodilla. La RM a menudo proporciona el diagnóstico; el tratamiento conservador, incluyendo el **RICE** suele ser suficiente en las lesiones más pequeñas. Está indicada la consulta con el traumatólogo en las roturas más grandes, que no se resuelven con tratamiento conservador y que causan una disfunción significativa, alterando la calidad de vida. Una rotura meniscal aislada en un niño menor de 10 años de edad es inusual, siendo necesaria la cirugía sólo si fracasan las medidas conservadoras. La elección es a menudo la reparación del menisco en lugar de la resección quirúrgica debido al mayor potencial para la cicatrización del cartílago en niños. Las lesiones fisarias tienden a predominar en los pacientes más jóvenes, mientras que los adolescentes con un esqueleto más maduro tienden a sufrir lesiones del ligamento colateral medial. Siempre debe tenerse en cuenta el menisco discoide (variante anatómica que cubre el platillo tibial lateral), sobre todo en niños menores de 12 años.

Las **luxaciones de la rótula** se producen con más frecuencia como consecuencia de una lesión sin contacto por contracción forzada del cuádriceps para extender la rodilla con la pierna en rotación externa. Esta lesión es la segunda causa más frecuente de hemartrosis. La luxación de rótula es casi siempre lateral y se acompaña de una rotura de los estabilizadores rotulianos mediales, con un hematoma de crecimiento rápido. Los episodios recurrentes de inestabilidad rotuliana se asocian con menor inflamación. Las luxaciones de rótula se asocian a menudo con genu valgo, torsión tibial externa, e hiperlaxitud ligamentosa generalizada. Los ejercicios para fortalecer el cuádriceps, particularmente el vasto interno, y la utilización de ortesis centradoras de rótula pueden ser útiles. La inestabilidad recurrente puede requerir una intervención quirúrgica. En los casos más difíciles puede ser útil la estabilización quirúrgica del alerón medial y la liberación del retináculo lateral.

TRATAMIENTO INICIAL DE LAS LESIONES AGUDAS DE LA RODILLA

El médico debe buscar un derrame y deformidades evidentes. Si están presentes, debe evaluar la exploración neurovascular y está indicado trasladar al paciente a un servicio de urgencias. Si no hay una deformidad evidente y la exploración neurovascular es normal, debe realizar las maniobras iniciales como la extensión pasiva completa y una sobrecarga suave en valgo y varo con la rodilla en extensión. Siempre es útil la comparación con la rodilla no lesionada para evaluar el grado de laxitud y el arco de movilidad. Se debe comprobar la capacidad del paciente para contraer el cuádriceps. La presencia de dolor con la contracción del cuádriceps o la incapacidad para contraer este músculo implican una lesión del aparato extensor. La presencia de dolor en la parte medial de la rótula o del retináculo, o por encima del tubérculo aductor se asocia a luxación de rótula (generalmente lateral). El dolor a punta de dedo puede indicar una fractura o una lesión de la estructura subyacente. Las roturas de menisco generalmente se manifiestan como sensibilidad a lo largo de la línea de la articulación, que se acentúa con la flexión de la rodilla, a menudo más allá de los 90 grados. El dolor o la limitación de la flexión o de la extensión al rotar la tibia implica una lesión meniscal. La lesión del ligamento se manifiesta como dolor o laxitud con la maniobra adecuada (fig. 687-8).

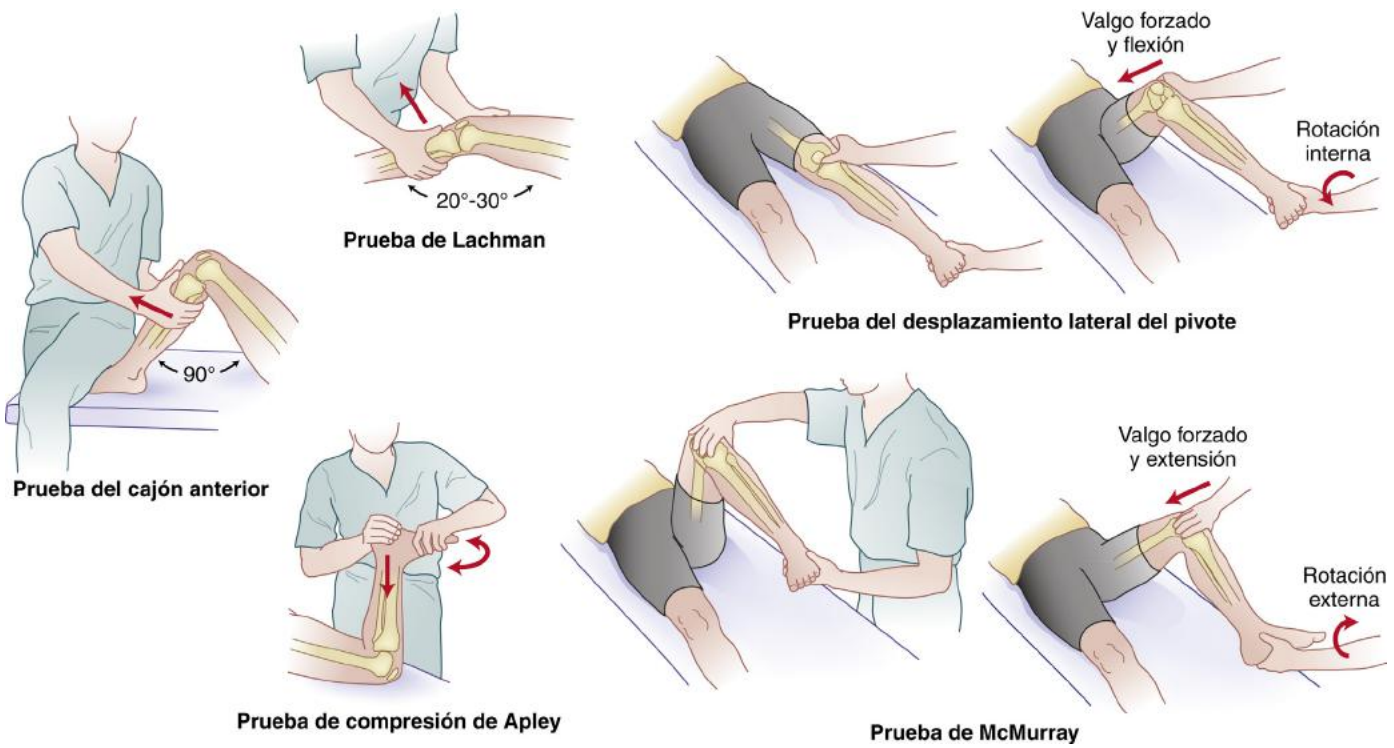

Figura 687-8 Las maniobras de exploración son la prueba de Lachman, cajón anterior, desplazamiento lateral del pivote, compresión de Apley y prueba de McMurray (se muestra la pierna derecha). La prueba de Lachman, efectuada para detectar lesiones del ligamento cruzado anterior (LCA), se realiza con el paciente en supino y la rodilla flexionada 20-30°. La prueba del cajón anterior detecta lesiones del LCA y se realiza con el paciente en supino y la rodilla en 90° de flexión. La prueba del desplazamiento lateral del pivote se realiza con el paciente en supino, la cadera flexionada 45° y la rodilla en extensión completa. Se aplica rotación interna a la tibia mientras se flexiona la rodilla a 40° con sobrecarga en valgo (empujando sobre la cara lateral de la rodilla en dirección medial). La prueba de compresión de Apley, usada para evaluar la integridad meniscal, se efectúa con el paciente en pronación y la rodilla del explorador sobre la cara posterior del muslo del paciente. Se aplica rotación externa a la tibia mientras se ejerce una fuerza hacia abajo sobre ésta. La prueba de McMurray, usada para evaluar la integridad meniscal, se lleva a cabo con el paciente en supinación y el explorador a un lado de la rodilla afectada.

booksmedicos.org

Si un paciente no puede apoyar en carga sin dolor o tiene signos clínicos de inestabilidad, o presenta importante inflamación u otro hallazgo preocupante hay que inmovilizar la rodilla, proporcionar muletas y obtener radiografías simples. Si existe luxación de rótula se puede lograr la reducción con la extensión activa asistida suave de la rodilla. Los inmovilizadores con la pierna extendida no aportan soporte estructural y se utilizan únicamente por comodidad, siendo necesario recordar al paciente que tenga cuidado con la carga. Puede estar indicado utilizar una ortesis desrrotatoria articulada para estabilizar las lesiones con afectación del LCA y del ligamento colateral medial. El miembro inferior debe mantenerse elevado con vendaje elástico compresivo (RICE).

LESIONES CRÓNICAS

Síndrome de sobrecarga femororrotuliana

El **síndrome de sobrecarga femororrotuliana (SSFR)** es la causa más frecuente de dolor crónico en la región anterior de la rodilla. El SSFR también se conoce como *síndrome de dolor femororrotuliano* o *disfunción femororrotuliana* (v. cap. 677.5). Es un diagnóstico de exclusión que se emplea para describir el dolor de rodilla anterior que no presenta otra lesión identificable. Puede existir condromalacia asociada a reblandecimiento del cartílago articular por debajo de la superficie rotuliana. Este dolor a menudo es difícil de localizar. Los pacientes suelen indicar un área difusa en la parte anterior de la rodilla o pueden sentir dolor proveniente de la parte posterior de la rótula. Es frecuente el dolor bilateral, que empeora al subir escaleras, al estar sentado mucho tiempo o al agacharse en cuclillas o correr. No hay antecedentes de inflamación significativa, ya que esto podría indicar lesiones más graves. Es habitual referir antecedentes de cambio de actividad como modificaciones del entrenamiento o de la superficie sobre la que se practica el deporte, aumento del régimen de entrenamiento o la realización de nuevos ejercicios.

En la exploración debe incluirse una valoración de la marcha y de la situación estática para la alineación de miembros inferiores, musculatura e hiperpronación del mediopié. Debe valorarse la flexibilidad de los isquiotibiales, de la cintilla iliotibial (CIT) y de los gastrocnemios, ya que el esfuerzo aumenta en la articulación femororrotuliana cuando estas estructuras se tensan. El arco de movilidad de la cadera también debe evaluarse para descartar lesiones a este nivel. La presencia de dolor o hipersensibilidad rotuliana medial o de la articulación femororrotuliana confirma el diagnóstico en ausencia de derrame significativo y otros signos positivos. El SSFR es un diagnóstico clínico para el que no suelen necesitarse pruebas de imagen.

El **tratamiento** se centra en la evaluación y en mejorar la flexibilidad, fuerza y las anomalías de la marcha. En presencia de hiperpronación del mediopié (tobillo valgo) el uso de calzado nuevo o de soportes del arco puede mejorar la mecánica femororrotuliana y disminuir el dolor. También puede emplearse crioterapia y analgesia. Es fundamental disminuir la actividad global o el entrenamiento en las fases iniciales de la rehabilitación, junto con la limitación de la flexión por encima de 60 grados en lo posible. Los ejercicios de fortalecimiento de cuádriceps de arco corto pueden ser útiles (extensión activa de la rodilla con o sin resistencia entre 0 y 30 grados de flexión de la rodilla). Los vendajes funcionales que ayudan a mejorar el deslizamiento de la rótula en el surco troclear pueden ser útiles con ayuda de un fisioterapeuta deportivo.

Enfermedad de Osgood-Schlatter

La **enfermedad de Osgood-Schlatter** es una apofisitis por tracción que se produce en la inserción del tendón rotuliano en la tuberosidad tibial (v. cap. 677.4). Dado que se relaciona con un sobreuso del aparato extensor esta enfermedad se **trata** como el SSFR, con adición de una almohadilla que protege la tuberosidad tibial de los traumatismos directos. Los vendajes funcionales del tubérculo tibial pueden proporcionar comodidad, junto con el uso de rodilleras adecuadamente ajustadas. A menudo también se prescriben fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Puede ser mejor el fortalecimiento sin dolor de las partes blandas en carga utilizando más técnicas de cadena cinética cerrada. Se aplican los principios RICE. Es importante informar a los pacientes y a los padres de que la resolución suele ser lenta, siendo necesario a menudo 12-18 meses. Las complicaciones son raras y pueden incluir la detención del crecimiento con recurvatum y rotura o avulsión del tendón rotuliano/tubérculo tibial.

Otras lesiones crónicas

La **enfermedad de Sinding-Larsen-Johansson** es una apofisitis por tracción que se produce en el polo inferior de la rótula. Se presenta sobre todo en jugadores de voleibol y baloncesto. El **tratamiento** es similar al del SSFR y al de la enfermedad de Osgood-Schlatter.

La tendinopatía rotuliana (rodilla del saltador) está producida por microtraumatismos repetitivos del tendón rotuliano que normalmente afecta al polo inferior de la rótula. En aproximadamente el 10% de los casos se ve afectado el tendón cuadricipital por encima de la rótula. Se asocia a los deportes de salto, pero también puede presentarse en corredores. El **tratamiento** es similar al del SSFR. En este tipo de lesión lo más importante es el descanso relativo, ya que el dolor crónico puede asociarse a cambios irreversibles a nivel del tendón.

El **síndrome de fricción de la CIT** es la causa más frecuente de dolor lateral crónico de rodilla. Por lo general no se asocia con tumefacción ni inestabilidad. Se debe a la fricción de la CIT sobre la parte lateral de la rodilla y termina produciendo una bursitis. Puede haber dolor a la palpación sobre la CIT en su trayecto sobre el cóndilo femoral lateral o en su inserción en el tubérculo de Gerdy, sobre el platillo tibial lateral. Con la prueba de Ober se observa tensión excesiva en la CIT. Para realizar esta prueba el paciente se coloca en decúbito lateral y se realiza la extensión de la cadera superior con la rodilla flexionada. El examinador sujeta el tobillo en el aire y, si la rodilla se mueve inferiormente, implica la presencia de una CIT flexible y una prueba de Ober negativa. Si la rodilla y la pierna permanecen en el aire, se debe a una CIT hipertensa y la prueba de Ober se considera positiva. Los **principios terapéuticos** son similares a los del SSFR, excepto por la insistencia en mejorar la potencia, flexibilidad y resistencia de la CIT.

Otras lesiones de partes blandas que deben ser excluidas incluyen bursitis prerrotuliana y de la pata de ganso, plicas y el síndrome de Hoffa. La bolsa de la pata de ganso se encuentra justo debajo del tendón conjunto del sartorio, recto interno y semitendinoso en su inserción en la parte medial de la tibia proximal. En el síndrome de Hoffa, la almohadilla de grasa situada debajo de la rótula y por detrás del ligamento rotuliano se atrapa generando dolor anterior con la extensión de la rodilla. Estas entidades son generalmente más comunes en los adolescentes, los pacientes con genu recurvatum, y los corredores de larga distancia. De nuevo, deben considerarse entidades no relacionadas con el deporte, en cualquier niño con una rodilla dolorosa, especialmente en un niño menor de 12 años. Éstas incluyen condiciones tales como la osteocondritis disecante (v. cap. 677.3), que es más común en la cara lateral del cóndilo femoral medial. La artritis inflamatoria e infecciosa, el quiste de Baker (v. cap. 677.2), y el dolor en la cadera referido a la rodilla son otros posibles diagnósticos. Los tumores más comunes en la articulación de la rodilla incluyen el sarcoma osteogénico (fémur distal y tibia proximal), histiocitosis X en la diáfisis, y granuloma eosinofílico en la epífisis de los huesos largos. Los tumores metastásicos a las extremidades inferiores incluyen neuroblastoma y linfomas de varios tipos. Como con cualquier otra lesión musculoesquelética evidente en un niño que no responde al tratamiento conservador, es obligatorio realizar un estudio diagnóstico en profundidad en busca de patología alternativa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

687.7 Dolor en la pierna: periostitis tibial, fracturas de estrés y síndrome compartimental crónico

Kevin P. Murphy y Aaron M. Karlin

Las lesiones por estrés de los huesos de los miembros inferiores se producen por una progresión desde una lesión leve (periostitis tibial) hasta una fractura de estrés. Todos se producen por un mecanismo de sobrecarga.

La **periostitis tibial,** también conocida como *síndrome de sobrecarga tibial medial,* comienza con dolor en la tibia medial o en ambas tibias y es la fractura por sobrecarga más frecuente de los miembros inferiores. El dolor aparece inicialmente hacia el final del ejercicio, y si se continúa la práctica deportiva sin rehabilitación el dolor empeora y se produce antes en el período de ejercicio. Hay un dolor difuso entre el tercio y la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

the Section of Orthopaedics:: AAP Council on Sports Medicine and Fitness and the Section of Orthopaedics: Anterior cruciate ligament injuries: diagnosis, treatment and prevention, *Pediatrics* 133:e1437-e1450, 2014.

Bellisari G, Samora W, Klingele K: Meniscus tears in children, *Sports Med Arthrosc* 19:50-55, 2011.

De Carlo M, Armstrong B: Rehabilitation of the knee following sports injury, *Clin Sports Med* 29(1):81-106, 2010.

Frobell RB, Roos EM, Roos HP, et al: A randomized trial of treatment for acute anterior cruciate ligament tears, *N Engl J Med* 363:331-342, 2010.

Kodali P, Islam A, Andrish J: Anterior knee pain in the young athlete: diagnosis and treatment, *Sports Med Arthrosc* 19(1):27-33, 2011.

Kramer DE, Pace JL: Acute traumatic and sports-related osteochondral injury of the pediatric knee, *Orthop Phys Ther Clin N Am* 43:227-236, 2012.

Kruse LM, Gray BL, Wright RW: Anterior cruciate ligament reconstruction rehabilitation in the pediatric population, *Clin Sports Med* 30:817-824, 2011.

Ladenhauf HN, Graziano J, Marx RG: Anterior cruciate ligament prevention strategies: are they effective in young athletes—current concepts and review of literature, *Curr Opin Pediatr* 25:64-71, 2013.

LaBotz M: Patellofemoral syndrome: diagnostic pointers and individualized treatment, *Phys Sportsmed* 32:7, 2004.

Levy BA, Krych AJ, Dahm DL, et al: Treating ACL injuries in young moderately active adults, *BMJ* 346:f963, 2013.

Macmull S, Skinner JA, Bentley G, et al: Treating articular cartilage injuries of the knee in young people, *BMJ* 340:587-592, 2010.

Micheo W: Musculoskeletal, sports, and occupational medicine. *Rehabilitation medicine quick reference series*, New York, 2011, Demos Medical.

Milewski MD, Beck NA, Lawrence JT, et al: Anterior cruciate ligament reconstruction in the young athlete: a treatment algorithm for the skeletally immature, *Clin Sports Med* 30:801-810, 2011.

Murphy KP, Wunderlich CA, Pico EL, et al: Orthopedic & musculoskeletal conditions. In Alexander MA, Matthews BJ, editors: *Pediatric rehabilitation principles and practice*, ed 4, New York, 2010, Demos Medical.

Spindler KP, Wright RW: Anterior cruciate ligament tear, *N Engl J Med* 359:2135-2142, 2008.

Teh J, Kambouroglou G, Newton J: Investigation of acute knee injury, *BMJ* 344:e3167, 2012.

Van Linschoten R, van Middelkoop M, Berger MY, et al: Supervised exercise therapy versus usual care for patellofemoral pain syndrome: an open label randomized controlled trial, *BMJ* 339:1010-1013, 2009.

Vaquero J, Vidal C, Cubillo A: Intra-articular traumatic disorders of the knee in children and adolescents, *Clin Orthop* 432:97-106, 2005.

Walden M, Atroshi I, Magnusson H, et al: Prevention of acute knee injuries in adolescent female football players: cluster randomized controlled trial, *BMJ* 344:e3042, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mitad distal de la tibia medial. Cualquier dolor local o difuso de la tibia proximal es sospechoso de fractura por estrés. Las fracturas por estrés suelen ser dolorosas durante todo el ejercicio. La periostitis puede distinguirse habitualmente de la **fractura por estrés tibial** en que el dolor es más focalizado (2-5 cm) y más intenso. La periostitis y las fracturas de estrés suponen distintos grados de la misma lesión de estrés de la tibia y se cree que están relacionadas con la tracción del sóleo sobre la tibia. Se requiere la contracción excéntrica de la parte medial del sóleo para controlar la pronación desde el contacto inicial hasta la etapa media del apoyo durante la carrera. Esta contracción aumenta las solicitaciones sobre el origen fascial del sóleo, posiblemente a través de las fibras de Sharpey, lo que causa la lesión del periostio tibial y de las inserciones fibrocartilaginosas.

El diagnóstico puede hacerse por la historia y la exploración física. Los hallazgos de las radiografías simples de la tibia son normales en la periostitis tibial y las fracturas de estrés tibial durante las primeras 2 semanas tras la lesión. Posteriormente, si existe una fractura de estrés, las radiografías pueden mostrar la reacción perióstica. La sensibilidad de la radiología simple aumenta obteniendo 4 proyecciones de la tibia: anteroposterior, lateral y ambas oblicuas. La gammagrafía ósea es la prueba más sensible para diagnosticar fracturas de estrés; demuestra una discreta captación alrededor de la fractura de estrés. Ante una periostitis tibial se puede apreciar un aumento de la captación, pero con un patrón fusiforme a lo largo de la superficie periostal. Si la gammagrafía es normal, el diagnóstico es probablemente una periostitis tibial o un síndrome compartimental crónico. La RM ha sustituido a la gammagrafía en muchos centros médicos al ser la herramienta diagnóstica más sensible para las fracturas de estrés en huesos largos.

El tratamiento de la periostitis y las fracturas de estrés tibial son similares, e incluye reposo relativo, corrección de los errores del entrenamiento y la corrección de los desequilibrios musculares y de la alineación mecánica anormal. En pacientes hiperpronadores pueden ser útiles las ortesis o un cambio de calzado. Puede mantenerse la forma física con actividades en descarga como natación, ciclismo y aquagym. Con la periostitis, después de 7-10 días se autoriza a los pacientes a iniciar la marcha-trote. Si el dolor empeora se requieren 2-3 días sin dolor antes de reanudar el programa. Puede utilizarse hielo diariamente y analgesia para el control del dolor. Pueden ser útiles los estiramientos de los flexores plantares e isquiotibiales y el fortalecimiento de los flexores dorsales del tobillo. Los vendajes funcionales para reforzar las inserciones de las partes blandas han sido útiles en algunos pacientes cuando han sido aplicados por un terapeuta deportivo con experiencia. Se recomienda un período libre de dolor de 7-10 días antes de empezar con los ejercicios. En los pacientes con dolor en reposo que no responden al tratamiento debe sospecharse una fractura de estrés.

El **síndrome compartimental crónico** se produce en atletas que practican deportes de carrera, habitualmente durante un período de entrenamiento fuerte. Está producido por hipertrofia muscular y aumento de la presión intracompartimental con el ejercicio. Típicamente se produce un período libre de dolor de unos 10 minutos al principio del entrenamiento antes del inicio de un dolor de tipo pulsátil difícil de localizar. Dura de minutos a horas tras el ejercicio y cede con hielo y elevación. En los casos típicos hay parestesias en el pie asociadas a la elevación de la presión en el compartimento muscular correspondiente. El compartimento más frecuentemente afectado es el anterolateral con compresión del nervio peroneo, seguido por el compartimento posterior profundo. La exploración física en la consulta suele ser normal, pero con una debilidad del extensor de flexor largo del hallux (compartimento anterolateral) y una sensibilidad disminuida entre el 1.er y 2.° dedo. Las radiografías, la gammagrafía ósea y la RM son negativas y se utilizan para descartar otras entidades. La prueba de elección es la medición de la presión compartimental. El tratamiento consiste en reducción de la actividad, medicación antiinflamatoria, ortesis (hiperpronación), estiramientos del tendón de Aquiles, fortalecimiento ligero de la musculatura distal, optimización del calzado y modalidades alternativas de entrenamiento (natación, ciclismo y aquagym). La crioterapia y el calor superficial pueden ser útiles. Si persisten los síntomas a pesar del tratamiento conservador, puede ser necesaria una fasciotomía (con una tasa de éxito de hasta el 90% de los casos).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

687.8 Lesiones del tobillo

Kevin P. Murphy y Aaron M. Karlin

Las lesiones del tobillo son las lesiones deportivas agudas más frecuentes. Aproximadamente el 85% de estas lesiones son esguinces, de los que el 85% son lesiones por inversión (pie apoyado con la región lateral del peroné que se acerca al suelo), el 5% lesiones por eversión (pie apoyado con la región del maléolo medial que se acerca al suelo) y el 10%, combinadas.

EXPLORACIÓN Y ESCALA DE GRAVEDAD DE LA LESIÓN

En los casos en los que es evidente una fractura o luxación, la prioridad es la evaluación neurovascular con el menor movimiento posible. Si no existe una deformidad evidente, el paso siguiente es la inspección de edema, equimosis y variantes anatómicas. Los puntos clave de la palpación dolorosa son el peroné en toda su longitud, el maléolo medial y lateral, la base del quinto metatarsiano, la región anterior, medial y lateral de la interlínea articular, el escafoides y el complejo del tendón de Aquiles. Puede ser útil evaluar el arco de movilidad activa (el propio paciente) en extensión, flexión, inversión y eversión y contra una leve resistencia.

Las pruebas de provocación intentan evaluar la integridad de los ligamentos. En un paciente con un tobillo marcadamente hinchado y doloroso, realizar estas pruebas es difícil debido al espasmo muscular y a la defensa involuntaria. Es más útil en el campo antes de que haya sangrado profuso y edema. La prueba del cajón anterior evalúa el desplazamiento anterior del astrágalo y la competencia del ligamento peroneoastragalino anterior. La prueba de la inversión forzada explora la competencia de los ligamentos peroneoastragalino anterior y peroneocalcáneo (fig. 687-9). En la fase aguda, la integridad de los ligamentos tibioperoneos y de la sindesmosis se explora con la prueba de compresión de la sindesmosis. El dolor que aparece al comprimir el miembro inferior implica lesión de la membrana interósea y de la sindesmosis entre tibia y peroné, y se debe sospechar un esguince más alto o una lesión más grave. Los deportistas con esta lesión no pueden cargar nada de peso y también tienen dolor con la rotación externa del pie. A veces, los tendones peroneos se luxan del surco peroneal al sufrir un esguince de tobillo. Para valorar la inestabilidad de los tendones peroneos, el examinador ha de empujar desde la parte posterior de los tendones a la vez que el paciente realiza una flexión plantar resistida, y el tendón saltará hacia delante. Si se sospechan tanto una lesión importante de la sindesmosis como una luxación aguda de peroneos está indicada la exploración quirúrgica.

RADIOGRAFÍAS

Cuando el paciente presenta dolor en la región de los maléolos, no puede apoyar en carga, o se queja de dolor a la palpación localizado sobre la tibia distal posterior o el peroné es necesario obtener radiografías en proyección anteroposterior, lateral y de la mortaja. Las reglas de Ottawa del tobillo ayudan a determinar qué paciente precisa una radiografía (fig. 687-10).

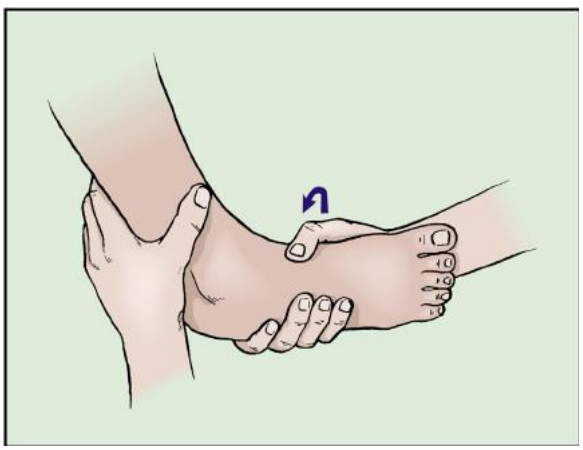

Figura 687-9 Prueba de inclinación con sobrecarga en inversión para la inestabilidad de tobillo. *(De Hergenroeder AC: Diagnosis and treatment of ankle sprains. A review,* Am J Dis Child *144:809-814, 1990.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Carter CW, Micheli LJ: Training the child athlete: physical fitness, health and injury, *Br J Sports Med* 45:880-885, 2011.

Grady MF, Goodman A: Common lower extremity injuries in the skeletally immature athlete, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 40:170-183, 2010.

Micheo W: Musculoskeletal, sports, and occupational medicine. *Rehabilitation medicine quick reference series*, New York, 2011, Demos Medical.

Murphy KP, Wunderlich CA, Pico EL, et al: Orthopedic & musculoskeletal conditions. In Alexander MA, Matthews BJ, editors: *Pediatric rehabilitation principles and practice*, ed 4, New York, 2010, Demos Medical.

Murphy KP: Benign mechanical back pain of childhood. In Nelson MR, editor: *Pediatrics; rehabilitation medicine quick reference*, New York, 2011, Demos Medical.

Patel DR: Stress fractures: diagnosis and management in the primary care setting, *Pediatr Clin North Am* 57:819-827, 2010.

Seto CK, Statuta SM, Solari IL: Pediatric running injuries, *Clin Sports Med* 29:499-511, 2010.

Wood AM, Robertson GA, Rennie L, et al: The epidemiology of sports-related fractures in adolescents, *Injury* 41:834-838, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

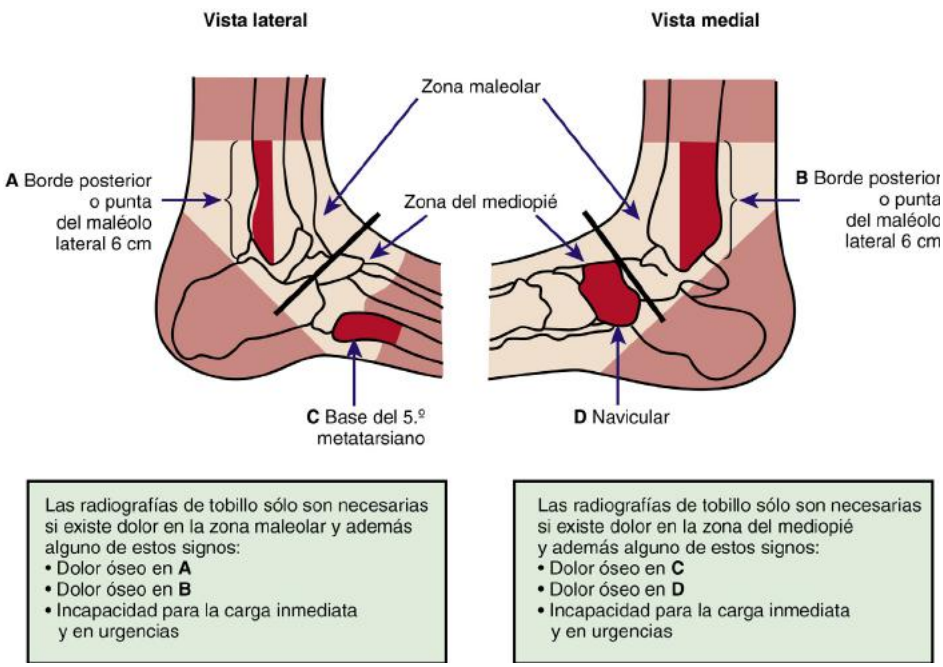

Figura 687-10 Reglas de Ottawa para el tobillo. *(De Bachmann LM, Kolb E, Koller MT y cols.: Accuracy of Ottawa ankle rules to exclude fractures of the ankle and mid-foot; systematic review,* BMJ *326:417-419, 2003.)*

Debe obtenerse una serie radiológica del pie (proyecciones anteroposterior, lateral y oblicua) cuando el paciente presenta dolor en el mediopié o dolor a la palpación sobre el escafoides o el 5.° metatarsiano. Es importante distinguir la fractura por avulsión de la región proximal del 5.° metatarsiano (fractura de la bailarina) de la fractura de Jones de la región proximal del 5.° metatarsiano (una imagen radiolúcida a unos 2 cm del extremo proximal). La primera se trata más como un esguince de tobillo, mientras que la segunda tiene un riesgo elevado de seudoartrosis y requiere una consulta con el especialista. La lesión del ligamento deltoideo en la cara medial del tobillo (más rara) debe plantear la cuestión de una posible fractura proximal del peroné. En esta circunstancia es necesario obtener radiografías de la tibia proximal. Las *fracturas de la cúpula del astrágalo* se manifiestan como un esguince de tobillo que no mejora. Las radiografías iniciales pueden mostrar anomalías sutiles. Cualquier sospecha en las radiografías iniciales de la cúpula del astrágalo justifica la consulta al traumatólogo y más estudios de imagen. En la adolescencia temprana se debe observar cuidadosamente la epífisis tibial. Las fracturas no desplazadas Salter III pueden ser sutiles y necesitan ser reconocidas pronto y derivadas precozmente al especialista.

TRATAMIENTO INICIAL DE LOS ESGUINCES DE TOBILLO

Los esguinces de tobillo necesitan ser **tratados** mediante **RICE,** que debe mantenerse durante las primeras 48-72 horas tras la lesión para minimizar el sangrado y el edema. Para las lesiones de tobillo esto puede implicar el uso de muletas y vendaje elástico, aunque otros métodos de compresión, como una férula de tobillo, pueden funcionar igualmente bien. Esto permite una carga precoz con protección y se puede retirar para la rehabilitación. Es importante comenzar el programa de rehabilitación lo antes posible.

Rehabilitación

Debe comenzarse el mismo día de la lesión; en pacientes con dolor al movimiento pueden iniciarse la movilidad y el fortalecimiento isométrico. La intervención en la fase precoz incluye restauración del arco de movilidad funcional, fortalecimiento con énfasis en la musculatura peronea y entrenamiento propioceptivo temprano. La intervención tardía incluye actividades de equilibrio de más alto nivel, ejercicios de propiocepción avanzados y entrenamiento de resistencia. Para determinar cuándo un atleta está preparado para correr debe haberse alcanzado un arco de movilidad completa y una fuerza casi completa comparada con el lado no lesionado. Se pide al deportista que, sosteniéndose solamente sobre el lado sano, salte 8-10 veces si es posible. Cuando esto se consigue sin dolor sobre el lado lesionado, entonces el atleta puede empezar a correr. Comenzará con carrera y progresará de forma gradual en velocidad y finalmente velocidad máxima; los atletas deben parar si tienen dolor o cojera. Por último, antes de reanudar la actividad deportiva, el atleta deber ser capaz de esprintar y cambiar cómodamente de dirección sobre el tobillo lesionado. La realización de tareas relacionadas con el deporte también es útil para determinar cuándo se está preparado para volver a jugar.

Las lesiones recidivantes de tobillo son más probables en los pacientes que no han realizado una rehabilitación completa. Los esguinces de tobillo son menos frecuentes en los deportistas que usan calzado más alto. El vendaje funcional del tobillo con esparadrapo puede proporcionar soporte funcional, pero se afloja con el uso y no todos los atletas disponen de él. Muchos consideran que las tobilleras con cordones son más útiles para prevenir las recurrencias. Estabilizan más que los vendajes funcionales y se pueden apretar repetidamente durante el curso de la práctica o del juego. La mayoría de los médicos deportivos recomiendan su uso por tiempo indefinido para ayudar a prevenir más esguinces. Se debe considerar la cirugía para la inestabilidad mecánica crónica con laxitud del complejo ligamentoso lateral cuando fracasan tratamientos más conservadores. Las fracturas distales del peroné Salter-Harris Grado I necesitan una cuidadosa consideración, sobre todo en el niño menor de 12 años de edad. Las placas fisarias generalmente son el eslabón más débil en la cadena musculoesquelética y tienden a deslizarse o separarse antes de que se desgarren las partes blandas circundantes y/o los ligamentos en esta población más joven. La denominada «fractura del niño que gatea» también debe tenerse en cuenta especialmente en los menores de 8 años. El mecanismo propuesto implica una fuerza de cizallamiento sin desplazamiento debido a que el periostio es relativamente fuerte en comparación con el hueso elástico de los niños más pequeños. Las radiografías adicionales pueden ser poco evidentes (una línea oblicua espiral tenue) o incluso normales. Después de 1 o 2 semanas se desarrolla el callo. Esta entidad puede ser confundida con osteomielitis, sinovitis transitoria y/o incluso abuso de menores. La «fractura del niño que gatea» ocurre generalmente en el tercio inferior de la tibia, mientras que la lesión no accidental afecta típicamente a los dos tercios superiores o diáfisis de la tibia. Otras entidades más raras que se deben descartar incluyen el *os fibulare,* un centro secundario de osificación congénito no fusionado del peroné distal. Éste se puede observar en pacientes más jóvenes con esguinces de tobillo recurrentes, especialmente cuando aumenta su peso corporal y su actividad durante los primeros años académicos. Las coaliciones tarsales se pueden ver también en presencia de esguinces de tobillo en niños más pequeños, siendo las más frecuentes la astragalocalcánea y la calcaneoescafoidea. Los esguinces musculares y/o las tendinosis más comunes siguen siendo más frecuentes en los niños mayores y adolescentes, incluyendo las que afectan a los peroneos, tibial posterior y gemelos/Aquiles. El síndrome del túnel tarsiano también es más frecuente en el adolescente/adulto más joven y se puede asociar a dolor en la parte medial del tobillo con ardor u hormigueo en la planta del pie.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Anderson RB, Hunt KJ, McCormick JJ: Management of common sports related injuries about the foot and ankle, *J Am Acad Orthop Surg* 18(9):546-556, 2010.

Bachmann LM, Kolb E, Koller MT, et al: Accuracy of Ottawa ankle rules to exclude fractures of the ankle and mid-foot; systematic review, *BMJ* 326:417-419, 2003.

Bessen T, Clark R, Shakib S, et al: A multifaceted strategy for implementation of the Ottawa ankle rules in two emergency departments, *BMJ* 339:b3056, 2009.

Boutis K, Grootendorst P, Willan A, et al: Effect of the low risk ankle rule on the frequency of radiography in children with ankle injuries, *CMAJ* 185(15):E731-E738, 2013.

Grady MF, Goodman A: Common lower extremity injuries in the skeletally immature athlete, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 40:170-183, 2010.

Lyrtzis C, Natsis K, Papadopoulous C, et al: Efficacy of paracetamol versus diclofenac for grade II ankle sprains, *Foot Ankle Int* 32:571-575, 2011.

Micheo W: Musculoskeletal, sports, and occupational medicine. *Rehabilitation medicine quick reference series*, New York, 2011, Demos Medical.

Murphy KP, Wunderlich CA, Pico EL, et al: Orthopedic & musculoskeletal conditions. In Alexander MA, Matthews BJ, editors: *Pediatric rehabilitation principles and practice*, ed 4, New York, 2010, Demos Medical.

Nielsen RO, Buist I, Parner ET, et al: Foot pronation is not associated with increased injury risk in novice runners wearing a neutral shoe: a 1-year prospective cohort study, *Br J Sports Med* 48:440-447, 2014.

Seto CK, Statuta SM, Solari IL: Pediatric running injuries, *Clin Sports Med* 29:499-511, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

687.9 Lesiones del pie

Kevin P. Murphy y Aaron M. Karlin

Las **fracturas por estrés de los metatarsianos** pueden producirse en atletas que practican carrera. La semiología es un dolor insidioso con la actividad que va empeorando. La exploración muestra hipersensibilidad de la parte media de la diáfisis del metatarsiano, sobre todo del 2.° o 3.er metatarsiano. La reacción perióstica puede no verse en las radiografías hasta 2 o 3 semanas después de haber comenzado el dolor. El **tratamiento** consiste en reposo relativo durante 6-8 semanas. Un calzado con un buen soporte del arco puede reducir el estrés de los metatarsianos.

El dolor vago del pie en corredores puede ser debido a una **fractura de estrés del hueso navicular o escafoides.** A diferencia de otras fracturas, ésta no se localiza bien a la exploración. La presencia de hipersensibilidad alrededor del escafoides debe hacer sospechar una fractura de estrés. Estas fracturas tardan muchas semanas en visualizarse en las radiografías simples, así que se debe solicitar una gammagrafía ósea o una RM para llegar al diagnóstico. Dado el alto riesgo de defectos de consolidación de estas fracturas, el **tratamiento** habitual consiste en inmovilización y descarga durante 8 semanas. La consolidación se debe documentar con una TC tras el período de inmovilización.

La **enfermedad de Sever** (apofisitis del calcáneo) se localiza en la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo y cursa con dolor durante la actividad (v. fig. 687-3). Es más frecuente en varones (2:1), con afectación bilateral frecuente y generalmente debuta a los 8-13 años. Se observa hipersensibilidad en la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo, sobre todo con la prueba de compresión del talón (*squeeze test* positivo). La enfermedad de Sever se asocia con acortamiento del tendón Aquiles e hiperpronación del mediopié que aumenta el estrés en los flexores plantares del pie. El **tratamiento** consiste en reposo relativo, hielo, masaje, estiramiento y fortalecimiento del tendón de Aquiles. Es importante en los atletas con enfermedad de Sever la corrección de la hiperpronación del mediopié con ortesis, soportes del arco o calzado apropiado. Si el pie es neutral o hay una leve hiperpronación, unas alzas de 1/4 en el talón pueden ayudar a descargar el tendón de Aquiles y su inserción. Con un manejo óptimo los síntomas mejoran en 4-8 semanas. Normalmente, si no hay cojera durante la actividad atlética, se puede permitir jugar a los atletas jóvenes con enfermedad de Sever.

La **fascitis plantar** es una lesión por sobreuso que acaba por degenerar la aponeurosis plantar. Es rara en niños prepuberales, siendo más probable en adolescentes o adultos jóvenes. Los atletas refieren dolor en el talón con la actividad que empeora con los primeros pasos del día o tras varias horas sin carga. Hay dolor en la tuberosidad medial del calcáneo. Es beneficioso el reposo relativo evitando la carga de peso. Los atletas sufren fascitis plantar cuando el soporte del arco del calzado no es el adecuado. El dolor disminuye cambiando los zapatos o utilizando un soporte semirrígido. También ayuda el estiramiento de la pantorrilla y la fascia plantar asistido a veces con el tratamiento mediante ultrasonidos. Algunos pacientes pueden beneficiarse del uso de férulas nocturnas, aunque puede dificultarles el sueño. Mientras no exista cojera el atleta puede seguir participando. La recuperación completa suele verse a los 6 meses. Los corticoides y la terapia con ondas de choque se reservan para casos graves o crónicos.

La **fractura de estrés del calcáneo** se ve en el adolescente mayor o en el adulto joven que participa en deportes de carrera. Cursa con talalgia con cualquier actividad que suponga cargar peso. La exploración física revela dolor al presionar el calcáneo. Después de 2-3 semanas de dolor es posible visualizar la esclerosis en las radiografías anteroposterior y lateral. En algunos casos puede ser necesaria una gammagrafía ósea o una RM para resolver el diagnóstico. El calcáneo es una localización poco común para las fracturas de estrés, se asocia con osteopenia (mujeres amenorreicas). El **tratamiento** consiste en reposo de carrera y otras actividades con carga durante al menos 8 semanas. Raramente se precisa la inmovilización.

El **pie plano** puede ser flexible o rígido. El pie plano flexible suele ser asintomático, por lo menos en los primeros años y es el tipo más común en los niños. La utilización de suplementos debajo del escafoides o suplementos mediales puede ser útil para obtener un apoyo plantígrado. La progresión en deportistas sin tratamiento puede generar hallux valgus compensatorio, pie plano valgo y deformidad secundaria de los dedos con prominencia del bunion. Con la progresión se puede desarrollar dolor junto con contractura de la musculatura peronea. El pie plano rígido es una deformidad congénita asociada a otras anomalías en el 50% de los casos. Está producido por la no individualización de los huesos del tarso, quedando unidos 2 o más huesos del tarso por un puente cartilaginoso u óseo (coalición). Las coaliciones astragalocalcáneas son más sintomáticas entre los 8 y los 12 años de edad, mientras que las coaliciones escafocalcáneas son más sintomáticas entre 12 y 16 años de edad. Los síntomas son insidiosos con dolor agudo ocasional en el arco, tobillo y mediopié, a veces provocado con actividades relacionadas con el deporte. El retropié con frecuencia no se alinea en su posición normal en varo al ponerse de puntillas. Los pacientes están predispuestos a sufrir esguinces de tobillo secundarios a la limitada movilidad subastragalina, y la sobrecarga de la articulación subastragalina y articulaciones intertarsianas con frecuencia produce dolor. La TC es diagnóstica y el tratamiento inicial es conservador mediante un yeso y/o ortesis suropédicas y reposo. En el caso de fracaso del tratamiento conservador, generalmente es necesaria una intervención quirúrgica. Los pies cavos rígidos también se pueden asociar a metatarsalgia, dedos en garra y atrofia muscular intrínseca, todo lo cual puede aparecer en el deportista joven. Ante un pie cavo, es necesario tener en cuenta posibles patologías neurológicas subyacentes, como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, disrafismo espinal, ataxia de Friedrich o tumores de la columna. Pueden ser útiles dispositivos ortopédicos a medida. Los antecedentes familiares pueden ser críticos. La prueba del bloque de Coleman puede ayudar a determinar la flexibilidad del retropié y a diferenciar el pie plano rígido del flexible. La liberación quirúrgica de la fascia plantar es el tratamiento estándar para todos los procedimientos del pie cavo. Se debe considerar la posibilidad de un escafoides accesorio o la presencia de sesamoiditis en todos los pies sintomáticos, especialmente aquellos con componentes rígidos. Estas condiciones son más comunes en el adolescente o en el adulto joven y pueden exacerbarse con las actividades deportivas.

Otras condiciones que deben ser descartadas incluyen el esguince y/o luxación de Lisfranc, más común en el fútbol u otros deportes que aplican importantes cargas en las articulaciones del mediopié y del antepié y en las gimnastas que utilizan la barra de equilibrio. La articulación de Lisfranc es la articulación metatarsotarsiana de los 3 huesos cuneiformes y el cuboides con la parte proximal de los 5 metatarsianos. El esguince de la articulación metatarsofalángica del dedo gordo se puede ver, sobre todo en los niños mayores y/o en los adolescentes que corren en superficies artificiales o sintéticas. Por lo general, implica la hiperextensión de la primera articulación metatarsofalángica, debido a la distensión de los ligamentos que rodean a la articulación a menudo durante la práctica del fútbol o del fútbol americano.

La apofisitis de Iselin es una apofisitis que se produce en la tuberosidad del quinto metatarsiano. La apófisis en esta localización aparece entre los 9 y 14 años y se encuentra dentro de la inserción del tendón del peroneo lateral corto. Esta condición puede ser un factor que predispone a la fractura de la bailarina (v. cap. 687.8). Las osteocondrosis (v. cap. 674.8) del pie que siempre se deben considerar incluyen a la enfermedad de Freiberg, que implica el colapso de la cabeza articular y del hueso subcondral, por lo general del segundo metatarsiano. La enfermedad de Kohler se debe a una osificación irregular del escafoides tarsiano y cursa con dolor localizado y una mayor densidad. La enfermedad de Freiberg es más común en las niñas entre las edades de 12 y 15 años, mientras que la enfermedad de Kohler se produce en los individuos más jóvenes, 2-9 años, y es con frecuencia reversible con tratamiento conservador incluyendo ortesis y yeso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **688**

Lesiones traumáticas cerebrales relacionadas con el deporte (conmoción cerebral)

Christopher W. Liebig y Joseph A. Congeni

La conmoción cerebral se define como una perturbación transitoria de la función cerebral producida por un traumatismo y que implica un proceso fisiopatológico complejo. La conmoción cerebral puede ser

booksmedicos.org

Bibliografía

Anderson RB, Hunt KJ, McCormick JJ: Management of common sports related injuries about the foot and ankle, *J Am Acad Orthop Surg* 18(9):546-556, 2010.

Asplund CA, Best TM: Achilles tendon disorders, *BMJ* 346:f1262, 2013.

Hupperets MDW, Verhagen EALM, van Mechelen W: Effect of unsupervised home based proprioceptive training on recurrences of ankle sprain: randomized controlled trial, *BMJ* 339:276-278, 2009.

Lamb SE, Marsh JL, Hutton JL, et al: Mechanical supports for acute, severe ankle sprain: a pragmatic, multicentre, randomized controlled trial, *Lancet* 373:575-581, 2009.

Malanga GA, Ramirez-Del Toro JA: Common injuries of the foot and ankle in the child and adolescent athlete, *Phys Med Rehabil Clin N Am* 19(2):347-371, ix, 2008.

Mayer D: The injured ankle and foot, *BMJ* 339:400-401, 2009.

Micheo W: Musculoskeletal, sports, and occupational medicine. *Rehabilitation medicine quick reference series*, New York, 2011, Demos Medical.

McMillian A, Landorf KB, Gilheany MF, et al: Ultrasound guided corticosteroid injection for plantar fasciitis: randomized controlled trial, *BMJ* 344:e3260, 2012.

Murphy KP, Wunderlich CA, Pico EL, et al: Orthopedic & musculoskeletal conditions. In Alexander MA, Matthews BJ, editors: *Pediatric rehabilitation principles and practice*, ed 4, New York, 2010, Demos Medical.

Nilsson-Helander K, Silbernagel KG, Thomee R, et al: Acute Achilles tendon rupture, *Am J Sports Med* 38(11):2186-2193, 2010.

Orchard J: Plantar fasciitis, *BMJ* 345:e6603, 2012.

Pihlajamäki H, Hietaniemi K, Paavola M, et al: Surgical versus functional treatment for acute ruptures of the lateral ligament complex of the ankle in young men, *J Bone Joint Surg Am* 92:2367-2374, 2010.

Van Rijn RM, van Ochten J, Luijsterburg PAJ, et al: Effectiveness of additional supervised exercises compared with conventional treatment alone in patients with acute lateral ankle sprains: systematic review, *BMJ* 341:c5688, 2010.

Verhagen EA: Neuromuscular training after acute lateral ankle sprain, *BMJ* 341:c5722, 2010.

Wright MP, Michelson JD: Lisfranc injuries, *BMJ* 347:f4561, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

causada ya sea por un traumatismo directo en la cabeza, la cara, el cuello o en otras partes del cuerpo que transmite una fuerza «impulsiva» a la cabeza, ya sea por una fuerza lineal o rotatoria. La conmoción cerebral es un tipo de lesión incluido en la lesión cerebral traumática leve; es importante comunicar este hecho a las familias y a los pacientes ya que la palabra «conmoción» se ha utilizado de forma no intencional e incorrecta para transmitir a algunas familias que no se ha producido una lesión cerebral, lo que resulta en un seguimiento inadecuado de la lesión.

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se producen en los Estados Unidos al menos 1,6-3,8 millones de conmociones cerebrales en la práctica deportiva de competición y otras actividades recreativas. Este número es probable que represente sólo una fracción de la verdadera incidencia, ya que los deportistas ocultan sus síntomas para continuar participando en la actividad deportiva y debido a la mala comprensión de sus síntomas. Desde 1997 a 2007, las visitas a los servicios de urgencias debido a una conmoción a causa de la práctica deportiva se duplicó en el grupo de edad de 8-13 años; en el grupo de 14-19 años, la incidencia se ha incrementado en más del 200%. Las actividades incluyen fútbol, ciclismo, hockey sobre hielo, lacrosse, fútbol, hockey sobre hierba, baloncesto y traumatismos durante el juego.

FISIOPATOLOGÍA

El proceso fisiopatológico tras una conmoción cerebral se describe mejor como una «crisis energética» tras una cascada neurometabólica. En modelos animales, estos eventos iónicos y metabólicos, junto con la lesión axonal microscópica, ocasionan una utilización desesperada de la glucosa para comenzar el proceso de curación. El aumento de la demanda de energía coincide con una disminución del flujo sanguíneo cerebral, lo que resulta en menos energía disponible para otros procesos cerebrales y un verdadero desajuste entre la oferta y la demanda de energía.

EVALUACIÓN DEL DEPORTISTA LESIONADO

Las herramientas de evaluación más actuales son la SCAT3 (Sport Concussion Assessment Tool) y, en niños de 5-12 años, la Child-SCAT3, disponible en: http://bjsm.bmj.com/content/47/5/259.citation; http://bjsm.bmj.com/content/47/5/263.citation.

Estas pruebas incluyen la escala de coma de Glasgow, la presencia y duración de la pérdida de conciencia, la memoria de la actividad deportiva («¿Quién fue el último en marcar?» «¿Contra quién jugaste la semana pasada?»), la memoria/orientación general (fecha, día de la semana, estación del año), la memoria a corto plazo (se enumeran 3 palabras y se solicita al paciente que las repita), la concentración (se enumeran dígitos: 5-8-3, y se pide al paciente que los repita hacia atrás o que haga 7 series), pruebas de equilibrio (estancia monopodal, bipodal o en tándem), coordinación dedo-nariz, y pruebas cognitivas (repetición de una lista de palabras).

Los signos y síntomas de conmoción cerebral se incluyen en cuatro categorías: física, cognitiva, emocional y alteraciones del sueño (tabla 688-1), siendo el síntoma más común la cefalea. La pérdida transitoria de la conciencia ocurre en menos del 10% de las conmociones cerebrales y no se correlaciona con la gravedad de la lesión. La evaluación puede ser un reto, ya que puede que se identifiquen varios, o solamente uno, de los síntomas que se mencionan. Por otra parte, los pacientes con trastornos preexistentes de su salud mental, como la depresión o el trastorno por déficit de atención/hiperactividad pueden experimentar exacerbaciones de los síntomas, lo que hace que sean más difíciles de controlar.

Durante años ha sido difícil de determinar un patrón oro para la evaluación ante la sospecha de contusión. Es particularmente difícil la evaluación en el terreno de juego donde el simple reconocimiento de la lesión puede ser más difícil para el personal médico. La evaluación inicial sobre el terreno debe incluir la estabilización de la columna cervical, las pruebas neurológicas en las cuatro extremidades y la evaluación ABC (vía aérea, respiración, circulación). En segundo lugar, la discusión de los síntomas del deportista con una herramienta de evaluación sobre el terreno aceptada (SCAT3 o Child-SCAT3), siendo necesario completarlas con las pruebas de equilibrio ya que la coordinación sensorial y los sistemas vestibulares también se ven afectados por la conmoción cerebral. Cuando esté disponible, puede compararse el rendimiento de referencia previo a la lesión con la prueba después de la lesión. Dada la variabilidad en la presentación de la conmoción cerebral, se recomienda al personal médico errar por el lado de la seguridad: en caso de duda se retira al deportista de la competición. Si se sospecha una conmoción cerebral, el deportista debe ser retirado prohibiendo su participación en el día de la lesión. La evaluación con pruebas neuropsicológicas proporciona otra medida objetiva de la función cerebral.

Tabla 688-1 Escala de los síntomas posconmoción

Cefalea	0	1	2	3	4	5	6
Náuseas	0	1	2	3	4	5	6
Vómitos	0	1	2	3	4	5	6
Alteraciones del equilibrio	0	1	2	3	4	5	6
Mareo	0	1	2	3	4	5	6
Fatiga	0	1	2	3	4	5	6
Dificultad para conciliar el sueño	0	1	2	3	4	5	6
Sueño excesivo	0	1	2	3	4	5	6
Insomnio	0	1	2	3	4	5	6
Somnolencia	0	1	2	3	4	5	6
Sensibilidad a la luz	0	1	2	3	4	5	6
Sensibilidad al ruido	0	1	2	3	4	5	6
Irritabilidad	0	1	2	3	4	5	6
Tristeza	0	1	2	3	4	5	6
Nerviosismo	0	1	2	3	4	5	6
Emotividad	0	1	2	3	4	5	6
Insensibilidad	0	1	2	3	4	5	6
Sensación de «lentitud mental»	0	1	2	3	4	5	6
Sensación de «torpeza»	0	1	2	3	4	5	6
Dificultad para concentrarse	0	1	2	3	4	5	6
Dificultad para recordar	0	1	2	3	4	5	6
Problemas visuales	0	1	2	3	4	5	6

Escala: 0, asintomático; 3, moderado; 6, grave.

Uso de la escala de síntomas posconmoción: El deportista debe completar el formulario, por sí mismo, rodeando con un círculo un valor subjetivo para cada síntoma. Este formulario se puede utilizar en cada encuentro para seguir el progreso hacia la resolución de los síntomas. Muchos deportistas pueden tener algunos de estos síntomas en su situación basal, como dificultad de concentración en el paciente con trastorno por déficit de atención o tristeza en un deportista con una depresión subyacente. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar el formulario. Los deportistas no necesitan una puntuación total de 0 para volver a jugar si antes de sufrir la conmoción cerebral ya tenían síntomas. Esta escala no ha sido validada para determinar la gravedad de la conmoción cerebral.

De Halstead ME, Walter KD, Council on Sports Medicine and Fitness. Sport-related concussion in children and adolescents. Pediatrics *126(3):597-615, 2010.*

Las pruebas neurocognitivas computarizadas pueden ser más útiles para quienes están familiarizados con la prueba y cuando los deportistas realizaron una prueba de referencia. La conmoción carece de cambios estructurales en las pruebas de imagen convencionales (RM y TC), lo que limita su utilidad en la evaluación. Se deben utilizar pruebas de neuroimagen si existe sospecha de lesión intracerebral. Los avances en la neuroimagen funcional han mostrado resultados positivos, pero se necesitan más investigaciones antes de que se pueda recomendar su utilización clínica. Las pruebas de imagen pueden estar indicadas ante una posible lesión cervical asociada (v. cap. 689). La TC puede estar indicada en caso de pérdida prolongada de la conciencia, alteración persistente del estado mental, déficits neurológicos focales, sospecha de una fractura de cráneo, o signos de deterioro clínico.

MANEJO Y TRATAMIENTO

Fase inicial

El manejo de una conmoción cerebral también sigue evolucionando y se basa principalmente en el control de los síntomas mientras se protege al deportista de actividades que puedan retardar su recuperación. Iniciar un plan de manejo que consiste en el descanso físico y cognitivo completo es primordial. Los síntomas pueden ser seguidos utilizando una escala de síntomas posconmoción (v. tabla 688-1), con la que es más probable que el deportista informe de sus síntomas. Los pacientes con una conmoción cerebral a menudo se quejan de un aumento de los síntomas con las actividades cognitivas tales como lectura, videojuegos, música, e incluso los mensajes de texto. Con frecuencia tienen dificultades para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 688-2 Protocolo para el reinicio progresivo de la práctica deportiva

ETAPA DE REHABILITACIÓN	EJERCICIO FUNCIONAL EN CADA ETAPA DE REHABILITACIÓN	OBJETIVO DE CADA ETAPA
1. Ninguna actividad	Los síntomas limitan el descanso físico y cognitivo	Recuperación
2. Ejercicios aeróbicos ligeros	Caminar, nadar o bicicleta estática con una intensidad de menos del 70% de la máxima frecuencia cardíaca permitida Sin entrenamiento de resistencia	Aumento de la frecuencia cardíaca
3. Ejercicios específicos del deporte	Ejercicios de patinaje en el hockey sobre hielo, carrera en el fútbol Sin actividades que puedan suponer impactos en la cabeza	Añadir movimiento
4. Entrenamiento sin contacto	Progresión de ejercicios de entrenamiento más complejos, p. ej., pases en el fútbol y en el hockey sobre hielo Puede comenzar el entrenamiento de resistencia de forma progresiva	Aumento de la actividad física, de coordinación y cognitiva
5. Entrenamiento de contacto completo	Tras el alta médica, participación en las actividades de entrenamiento normales	Restaurar la confianza y evaluar las habilidades funcionales por parte del entrenador
6. Reinicio de la actividad competitiva	Práctica deportiva normal	

De McCrory P, Meeuwise WH, Aubry M y cols. Consensus statement on concussion in sport: the 4th International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2012. Br J Sports Med *47:250-258, 2013.*

asistir a la escuela, centrarse en las tareas escolares, y mantenerse al día con las tareas. Se desaconseja la realización de exámenes estandarizados mientras el deportista se recupera de una conmoción cerebral ya que se pueden obtener puntuaciones más bajas de lo esperado.

El reposo cognitivo puede incluir una reducción en las horas de escuela, disminuir la carga de trabajo, o incluso ausencia con retorno gradual a la escuela. El control de los síntomas puede ser difícil, ya que no existe un tratamiento farmacológico basado en evidencias para ofrecer al deportista. Sin embargo, se considera el tratamiento farmacológico en aquéllos con retraso en la recuperación y síntomas específicos. La terapia vestibular, que consiste en ejercicios de equilibrio y oculomotores, ha mostrado resultados en la lucha contra el mareo y vértigo. La duración del descanso ha sido motivo de controversia, pero un ensayo aleatorio controlado sugiere que descansar durante 1-2 días en comparación con 5 días da lugar a un **menor** número de días con síntomas después de la conmoción y una recuperación **más rápida**.

Reinicio de la práctica deportiva

Ningún deportista debe reiniciar el deporte hasta estar clínica y completamente asintomático en reposo y sin el uso de medicamentos. Dicho reinicio en cada deportista debe ser individualizado y basarse en el ritmo al que se produce la recuperación, con la mayoría de los jóvenes totalmente recuperados en 1-3 semanas, aunque algunos pueden requerir 1-2 meses, sobre todo aquellos que han tenido conmociones cerebrales repetidas. Los deportistas más jóvenes pueden necesitar más tiempo para recuperarse de los síntomas y hasta alcanzar su situación neurocognitiva basal que los atletas de mayor edad. Un protocolo de retorno a la actividad deportiva proporciona una guía estructurada en la que los deportistas progresan en forma gradual, a condición de que el deportista permanezca asintomático durante 24 horas en cada uno de los pasos (tabla 688-2). Si no reaparecen los síntomas, el atleta debe esperar 5 días completos para completarlo y volver a jugar. Si reaparecen los síntomas, se recomienda al deportista que descanse hasta permanecer asintomático durante 24 horas, reanudándose la actividad en la etapa asintomática anterior. En esta coyuntura es importante tener en cuenta los factores individuales que se sospeche que puedan prolongar la recuperación o aumentar la susceptibilidad del paciente. Las mujeres pueden tener mayor riesgo de sufrir una conmoción cerebral, mayor gravedad y mayor duración de la recuperación.

Después de sufrir una conmoción cerebral, un niño tiene 2-6 veces más probabilidades de sufrir otra conmoción cerebral. Este riesgo es mayor mientras el niño se recupera de la lesión inicial, dando lugar a una lesión rara, pero catastrófica, conocida como **síndrome del segundo impacto.** En esta lesión, vista con más frecuencia en niños deportistas, un impacto leve puede provocar inflamación cerebral y muerte. La existencia de conmociones cerebrales previas y repetidas se puede asociar a una recuperación más lenta de la faceta cognitiva y de los síntomas emocionales, físicos y de las alteraciones del sueño que la de los que han experimentado una o ninguna conmoción cerebral. Aquéllos con múltiples conmociones cerebrales pueden experimentar un efecto acumulativo que resulta en una dificultad para la atención y la concentración. El síndrome de síntomas prolongados de conmoción o posconmoción es otra complicación cuya característica principal son síntomas de conmoción que persisten más allá del límite de tiempo esperable. Aún no se han determinado las causas y las correlaciones, por lo que este diagnóstico es difícil de establecer.

PREVENCIÓN

A pesar de la continua investigación y de los avances tecnológicos, los equipos de protección personal no han disminuido la gravedad o la incidencia de la conmoción cerebral en deportes de equipo. Por lo tanto, debe insistirse en que los educadores deportivos, entrenadores, funcionarios y padres de familia se adhieran a los cambios normativos. La legislación relacionada con la conmoción cerebral puede llegar a ser el método más eficaz para el manejo y la prevención de conmoción cerebral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **689**

Lesiones de la columna cervical

Joseph A. Congeni y John H. Lockhart

La actividad deportiva ha superado a los accidentes automovilísticos como la primera causa de lesiones de la columna cervical en los jóvenes mayores de 9 años de edad. El fútbol americano, el hockey y la lucha libre tienen la incidencia más alta en los Estados Unidos; a nivel internacional, el rugby tiene una incidencia casi tan alta. La columna vertebral cervical normal tiene una curva lordótica, que le permite absorber y disipar las fuerzas de choque. Cuando el cuello se flexiona hacia delante, la columna vertebral se endereza y pierde esta propiedad de amortiguación. En esta posición de flexión, la carga axial aplica la fuerza a la parte superior de la cabeza, y la transmite a través de la columna vertebral.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alsalaheen BA, Mucha A, Morris LO, et al: Vestibular rehabilitation for dizziness and balance disorders after concussion, *J Neurol Phys Ther* 34:87-93, 2010.

Bakhos LL, Lockhart GR, Myers R, et al: Emergency department visits for concussion in young child athletes, *Pediatrics* 126:e550-e556, 2010.

Blinman TA, Houseknecht E, Snyder C, et al: Postconcussive symptoms in hospitalized pediatric patients after mild traumatic brain injury, *J Pediatr Surg* 44(6):1223-1228, 2009.

Blume H, Hawash K: Subacute concussion-related symptoms and postconcussion syndrome in pediatrics, *Curr Opin Pediatr* 24:724-730, 2012.

Brown NJ, Mannix RC, O'Brien MJ, et al: Effect of cognitive activity level on duration of post-concussion symptoms, *Pediatrics* 133:e299-e304, 2014.

Centers for Disease Control:: Nonfatal traumatic brain injuries related to sports and recreation activities among persons aged ≤19 years–United States, 2001-2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:1337-1342, 2011.

Collins MW, Iverson GL, Lovell MR, et al: On-field predictors of neuropsychological and symptom deficit following sports-related concussion, *Clin J Sport Med* 13(4):222-229, 2003.

Collins M, Lovell MR, Iverson GL, et al: Examining concussion rates and return to play in high school football players wearing newer helmet technology: a three-year prospective cohort study, *Neurosurgery* 58(2):275-286, 2006.

Colvin JD, Thurm C, Pate BM, et al: Diagnosis and acute management of patients with concussion at children's hospitals, *Arch Dis Child* 98:934-938, 2013.

Committee on Sports-Related Concussions in Youth: Sports-related concussions in youth: Improving the science, changing the culture, Institute of Medicine of the National Academies Report Brief, October 2013. Washington, DC, 2014, National Academies Press.

DeMatteo CA, Hanna SE, Mahoney WJ, et al: My child doesn't have a brain injury, he only has a concussion, *Pediatrics* 125:327-334, 2010.

Dick RW: Is there a gender difference in concussion incidence and outcomes? *Br J Sports Med* 43(Suppl 1):i46-i50, 2009.

Eisenberg MA, Andrea J, Meehan W, et al: Time interval between concussions and symptom duration, *Pediatrics* 132:8-17, 2013.

Field M, Collins MW, Lovell MR, et al: Does age play a role in recovery from sports-related concussion? A comparison of high school and collegiate athletes, *J Pediatr* 142:546-553, 2003.

Giza CC, Hovda DA: The neurometabolic cascade of concussion, *J Athl Train* 36:228-235, 2001.

Giza CC, Kutcher JS, Barth J, et al: Summary of evidence-based guideline update: Evaluation and management of concussion in sports. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology* 80:2250-2257, 2013.

Guerriero RM, Proctor MR, Mannix R, et al: Epidemiology, trends, assessment an management of sport-related concussion in United States high schools, *Curr Opin Pediatr* 24:696-701, 2012.

Halstead ME, McAvoy K, Devore CD, et al: Returning to learning following a concussion, *Pediatrics* 132:948-957, 2013.

Halstead ME, Walter KD: Council on Sports Medicine and Fitness. Sport-related concussion in children and adolescents, *Pediatrics* 126(3):597-615, 2010.

Harmon KG, Drezner JA, Gammons M, et al: American Medical Society for Sports Medicine Position Statement: Concussion in Sport, *Clin J Sport Med* 23:1-18, 2013.

Helmy A, Agarwal M, Hutchinson PJ: Concussion and sport, *BMJ* 347:f5748, 2013.

Jotwani V, Harmon KG: Postconcussion syndrome in athletes, *Curr Sports Med Rep* 9(1):21-26, 2010.

Kaut KP, DePompei R, Kerr J, et al: Reports of head injury and symptom knowledge among college athletes: implications for assessment and educational intervention, *Clin J Sport Med* 13:213-221, 2003.

Kontos AP, Elbin RJ, Fazio-Sumrock VC, et al: Incidence of sports-related concussion among youth football players ahed 8-12 years, *J Pediatr* 163:717-720, 2013.

Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM: The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview, *J Head Trauma Rehabil* 21:375-378, 2006.

Lau BC, Kontos AP, Collins MW, et al: Which on-field signs/symptoms predict protracted recovery from sport-related concussion among high school football players? *Am J Sports Med* 39:2311-2318, 2011.

Lee MA, Perriello VA: Adolescent concussions: management guidelines for schools, *Conn Med* 73(3):171-173, 2009.

Maugans TA, Farley C, Altaye M, et al: Pediatric sports-related concussion produces cerebral blood flow alterations, *Pediatrics* 129:28-37, 2012.

McAllister TW, Flashman LA, Maerlender A, et al: Cognitive effects of one season of head impacts in a cohort of collegiate contact sport athletes, *Neurology* 78:1777-1784, 2012.

McCrea M, Guskiewicz K, Randolph C, et al: Incidence, clinical course, and predictors of prolonged recovery time following sport-related concussion in high school and college athletes, *J Int Neuropsychol Soc* 19:22-33, 2013.

McCrory P, Meeuwise W, Aubry M, et al: Consensus statement on concussion in sport: the 4th International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2012, Br J Sports Med 47:250-258, 2013.

Meehan WP III, d'Hemecourt P, Collinc C, et al: Computerized neurocognitive testing for the management of sport-related concussions, *Pediatrics* 129:38-44, 2012.

Moser R, Schatz P: Enduring effects of concussions in young athletes, *Arch Clin Neuropsychol* 17:91-100, 2002.

Moser RS, Glatts C, Schatz P: Efficacy of immediate and delayed cognitive and physical rest for treatment of sports-related concussion, *J Pediatr* 161:922-926, 2012.

Moser RS, Schatz P: A case for mental and physical rest in youth sports concussion: it's never too late, *Front Neurol* 3(171):1-7, 2012.

Newcombe VFJ: Cognitive deficits and mild traumatic brain injury, *BMJ* 346:f1522, 2013.

Schatz P, Moser RS, Covassin T, et al: Early indicators of enduring symptoms in high school athletes with multiple previous concussions, *Neurosurgery* 68(6):1562-1567, 2011.

Shahim P, Tegner Y, Wilson DH, et al: Blood biomarkers for brain injury in concussed professional ice hockey players, *JAMA Neurol* 71:684-692, 2014.

Singh R, Meier TB, Kuplicki R, et al: Relationship of collegiate football experience and concussion with hippocampal volume and cognitive outcomes, *JAMA* 311:1883-1888, 2014.

Taverez MM, Atabaki SM, Teach SJ: Acute evaluation of pediatric patients with minor traumatic brain injury, *Curr Opin Pediatr* 24:307-313, 2012.

Taylor AM: Neuropsychological evaluation and management of sport-related concussion, *Curr Opin Pediatr* 24:717-723, 2012.

Thomas DG, Apps JN, Hoffmann RG, et al: Benefits of strict rest after acute concussion: a randomized controlled trial, *Pediatrics* 135(2), 2015, e-pub Jan 2015. doi: 10.1542/peds.2014-0966.

Yuh EL, Mukherjee P, Lingsma HF, et al: Magnetic resonance imaging improves 3-month outcome prediction in mild traumatic brain injury, *Ann Neurol* 73:224-235, 2013.

Zuckerman SL, Lee YM, Odom MJ, et al: Recovery from sports-related concussion: days to return to neurocognitive baseline in adolescents versus young adults, *Surg Neurol Int* 3:130, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

LESIONES DE LAS PARTES BLANDAS

La lesión más frecuente como consecuencia de un traumatismo en la cabeza y el cuello afecta a los músculos, los tendones y las estructuras ligamentosas. A pesar de que las distensiones, esguinces y contusiones son comunes, se requiere un examen y evaluación adecuados para descartar lesiones más graves. Incluso en ausencia de anomalías óseas, la columna cervical puede volverse inestable debido a la lesión de las partes blandas.

La laxitud vertebral se produce cuando se lesionan la mayoría de los restrictores ligamentosos. Cuando se compara con la vértebra adyacente, el desplazamiento horizontal debe ser de menos de 3,5 mm, y el desplazamiento angular de menos de 11 grados en las radiografías simples en flexión y extensión. Sin embargo, los deportistas más jóvenes tienen mayor laxitud basal siendo estos criterios menos aplicables, y además la contracción muscular puede enmascarar la inestabilidad aguda. Si existe sospecha de subluxación, aunque sea ínfima, se debe colocar un collarín cervical rígido y repetir las radiografías a las 2-4 semanas, una vez que haya disminuido la inflamación y el espasmo.

Las lesiones del disco son poco frecuentes en los pacientes pediátricos. En el diagnóstico diferencial de cualquier dolor cervical se debe considerar la rotura del anillo y la hernia discal (v. cap. 679.8).

LESIONES DE COLUMNA EN LOS PLACAJES DEPORTIVOS

Esta entidad clínica se caracteriza por cambios progresivos en la columna cervical secundarios a una forma incorrecta de placaje. Los hallazgos en la radiografía simple consisten en: 1) estrechamiento del canal medular cervical, 2) pérdida o inversión de la lordosis cervical fisiológica, y 3) presencia de lesiones menores óseas o ligamentosas postraumáticas previas. Aunque los cambios en las reglas referentes a los choques en deportes de contacto han limitado los placajes con flexión forzada del cuello, esta entidad persiste.

Muchos expertos sostienen que esta condición debería descalificar al deportista de volver a jugar. Otros argumentan que si la fisioterapia y la rehabilitación son capaces de corregir la lordosis y se corrige la técnica indebida, entonces los deportistas no estarían en una situación de alto riesgo de lesión y podrían reanudar la actividad. No se dispone de datos y son necesarias más investigaciones para dar una respuesta definitiva.

FRACTURAS CERVICALES

Cualquier traumatismo cervical significativo debe ser considerado grave hasta que se descarte la gravedad mediante una adecuada exploración y las correspondientes pruebas de imagen. Aunque muchas fracturas cervicales son estables, un manejo o una evaluación inadecuados podrían terminar con resultados catastróficos. **Hasta que el paciente sea evaluado correctamente, debe ser inmovilizado y tratado como si sufriese una fractura cervical inestable.**

CALAMBRES

Los calambres o sensación de descargas eléctricas son lesiones unilaterales de los nervios periféricos que ocurren en algún lugar entre la raíz nerviosa cervical y el plexo braquial. Se han propuesto tres mecanismos: lesiones por estiramiento o tracción, lesiones por compresión y lesiones por traumatismo directo. La presentación típica es un episodio transitorio de dolor unilateral en una extremidad superior, con o sin parestesias. Los síntomas de las raíces C5 y C6, y del tronco superior son los más comunes. Se debe realizar una exploración minuciosa en busca de debilidad, especialmente para la abducción y rotación externa del hombro, y para la flexión del codo.

La columna cervical debe tener un arco de movilidad completo indoloro y ausencia de dolor a la palpación. La prueba de compresión de Spurling, una maniobra consistente en la inclinación de la cabeza, que cuando es positiva diferencia la radiculopatía cervical de otras causas de dolor en las extremidades superiores, puede o no, ser positiva. La prueba tiene una sensibilidad de sólo el 30%, pero su especificidad es del 93%.

Se puede reanudar la actividad deportiva el mismo día si el examen es tranquilizador. Esto requiere una resolución completa de los síntomas y un arco de movilidad y fuerza normales. Si existen múltiples episodios de calambres, síntomas bilaterales, o los síntomas persisten durante más de una hora, se debe realizar una evaluación adicional antes de reanudar las actividades físicas.

Tabla 689-1 Tabla Return to Play

AUSENCIA DE CONTRAINDICACIÓN PARA REINICIAR LA ACTIVIDAD DEPORTIVA	
Fracturas antiguas consolidadas incluyendo:	Fractura C1 o C2 consolidada con arco de movilidad normal de la columna cervical. Fractura subaxial consolidada sin deformidad en el plano sagital Fractura asintomática de la apófisis espinosa de C7 por avulsión
Condiciones congénitas	Klippel-Feil (anomalía de un único nivel que no sea la articulación C0/C1) Espina bífida oculta
Condiciones degenerativas/ posquirúrgicas	Enfermedad discal cervical (sin cambios en el estado neurológico basal) Artrodesis cervical anterior de un único nivel con/sin instrumentación Laminotomía cervical posterior a uno o varios niveles
Calambres recurrentes	Menos de 3 episodios de duración menor de 24 horas Debe tener un arco de movilidad cervical completo Sin déficit neurológico persistente
Tetraparesia transitoria	Episodio único Arco de movilidad cervical completo Examen neurológico normal No inestabilidad radiológica Reserva de médula normal (evidenciada mediante RM)
CONTRAINDICACIÓN RELATIVA PARA REINICIAR LA ACTIVIDAD DEPORTIVA	
Calambres/ quemazón	Síntomas prolongados de calambres/quemazón Tres o más calambres
Tetraparesia transitoria	Tetraparesia transitoria de más de 24 horas Más de 1 episodio con síntomas de cualquier duración
Posquirúrgica	Artrodesis cervical consolidada de 2 niveles Artrodesis cervical posterior con/sin instrumentación
CONTRAINDICACIÓN ABSOLUTA PARA REINICIAR LA ACTIVIDAD DEPORTIVA	
Tetraparesia transitoria y uno o más de:	Mielopatía cervical Malestar cervical continuo Arco de movilidad reducido Déficit neurológico añadido tras el traumatismo
Intervenciones quirúrgicas	Artrodesis C1-C2 Laminectomía cervical Artrodesis cervical anterior o posterior de tres niveles
Lesiones de partes blandas	Laxitud ligamentosa asintomática (más de 11 grados de deformidad cifótica) Hipermovilidad C1/C2 con un espacio entre el arco anterior del atlas y la apófisis odontoides mayor de 3,5 mm (adulto) y mayor de 4 mm (niño), p. ej., síndrome de Down (v. cap. 680) Hernia cervical sintomática
Otras condiciones incluidas:	Lesiones de la columna del defensor de fútbol americano Anomalía de Klippel-Feil multinivel (v. cap. 680) Fractura subaxial consolidada con cifosis sagital, alteración del plano coronal, u ocupación del canal Espondilitis anquilosante Artritis reumatoide con alteraciones medulares Anomalías medulares (edema medular, compresión, etc.) Síndrome de Arnold-Chiari Invaginación basilar Asimilación occipital-C1 (occipitalización o unión) Estenosis de canal (anchura de canal menor de 13 mm entre C3 y C7)

Adaptada de Cantu R, Li YM, Abdulhamid M, Chin LS: Return to play after cervical spine injury in sports. Curr Sports Med Rep *12:14-17, 2013.*

TETRAPARESIA TRANSITORIA

La tetraparesia transitoria es un episodio neurológico temporal que incluye síntomas sensoriales, con o sin cambios motores. La tetraparesia transitoria también se conoce como *neuroapraxia medular cervical, síndrome de ardor de manos, conmoción espinal o conmoción de la médula*. La tetraparesia transitoria se puede dividir en 3 tipos: plejía (pérdida completa de la función motora), paresia (debilidad motora) y parestesia (sólo síntomas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sensoriales). También hay un sistema de clasificación en 3 grados: grado 1, con síntomas que duran menos de 15 minutos, grado 2, cuando los síntomas duran de 15 minutos a 24 horas, y grado 3, si los síntomas persisten más de 24 horas. La tetraparesia transitoria debe diferenciarse de un episodio de calambre o descarga eléctrica, y el deportista debe ser retirado de la actividad y considerarse la posibilidad de una lesión medular.

Los mecanismos de lesión incluyen la hiperextensión, la hiperflexión y la carga axial. Anatómicamente, cuando el cuello se hiperflexiona o hiperextiende, el canal medular se estrecha hasta en un 30%, lo que aumenta la probabilidad de lesión medular.

El síndrome de ardor de manos es la presentación más común. El deportista tiene intensas parestesias en ambas extremidades superiores. Esto sugiere un síndrome medular central e incluye ardor, hormigueo y pérdida de sensibilidad. Es necesario aplicar medidas de protección cervical completa para evitar la progresión de la lesión deportiva.

La evaluación debe comenzar con radiografías simples en flexión y extensión si la columna es estable. Puede utilizarse la TC si se sospecha una fractura cervical. Se debe realizar una RM para evaluar alteraciones intrínsecas de la médula o una compresión medular o radicular en desarrollo. La estenosis de canal se expone más adelante.

La reanudación de la actividad deportiva en la tetraparesia transitoria es motivo de debate y no hay datos para apoyarla. Algunos autores sostienen, de forma conservadora, que un único episodio es una contraindicación para volver a realizar deportes de contacto, mientras que otros están de acuerdo con la utilización de la tabla Return to Play (tabla 689-1) para determinar las contraindicaciones absolutas y relativas de la reanudación de la actividad. Si se permite que el deportista vuelva a jugar y se produce un segundo episodio de tetraparesia transitoria, es necesario repetir todo el proceso diagnóstico.

ESTENOSIS DE CANAL CONGÉNITA

La estenosis congénita del canal medular cervical predispone a un deportista a un mayor riesgo de lesión medular. Esta entidad puede ser un hallazgo casual durante la evaluación de otras patologías. Está siendo evaluada la utilidad como prueba diagnóstica del índice de Torg, la relación entre la anchura del cuerpo vertebral y la anchura del canal en la radiografía lateral (el punto de corte para la normalidad es de 0,7 o 0,8, dependiendo del contexto clínico). Alternativamente, se puede utilizar para definir la estenosis una anchura de canal menor de 13 mm entre C3 y C7, siendo su valor «normal» de más de 15 mm.

Figura 689-1 Resonancia magnética (imagen sagital) que muestra una contusión medular (edema en la parte central de la médula). *(De Krabak BJ, Kanarek SL: Cervical spine pain in the competitive athlete.* Phys Med Rehabil Clin N Am *22:459-471, 2011, fig. 2.)*

La *estenosis funcional* se puede evaluar en una RM dinámica en flexión y extensión para ver si disminuye el espacio medular con el movimiento. La flexión o la extensión de la columna cervical causa el estrechamiento del canal debido a la posición relativa de la vértebra y del ligamento. Si la causa de la compresión es una lesión discal o una hipertrofia ligamentosa, el diámetro medido puede ser irrelevante. Esta disminución del «espacio de reserva» que rodea a la médula espinal sitúa al deportista en mayor riesgo de sufrir lesiones en comparación con la misma fuerza aplicada sobre una columna vertebral normal.

LESIÓN MEDULAR

La lesión de la médula espinal es la complicación más temida de los traumatismos cervicales y se clasifica en cuatro entidades. La hemorragia y la sección se consideran irreversibles y se asocian a lesión medular completa, mientras que la contusión y el edema (fig. 689-1) se considera que tienen un mayor potencial de recuperación. Para prevenir las lesiones secundarias se ha propuesto el tratamiento mediante hipotermia y corticoides. Estas lesiones graves deben ser manejadas por médicos con experiencia en esta área.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **690**

Lesiones por calor

Gregory L. Landry

Las lesiones por calor suponen la tercera causa de muerte asociada a la práctica deportiva en la enseñanza secundaria en EE.UU. Consisten en una secuencia de signos clínicos y síntomas que pueden ser desde leves (estrés por calor) hasta fatales (golpe de calor) (v. cap. 70). Los niños son más vulnerables a las lesiones por calor que los adultos porque tienen una mayor superficie corporal en relación al índice de masa corporal y producen más calor por kilogramo de peso corporal durante la actividad. La tasa de sudor es menor en niños y la temperatura a la que comienza la sudoración es más alta. Los niños tardan más en aclimatarse a ambientes más cálidos y húmedos (normalmente 8-12 días consecutivos de 30-45 minutos de exposición). Los niños también tienen un mecanismo de la sed menos acentuado que los adultos y pueden no consumir suficiente líquido durante el ejercicio para prevenir la deshidratación.

Generalmente se utilizan tres categorías para clasificar las lesiones por calor: **calambres por calor, agotamiento por calor** y **golpe de calor** (tabla 690-1). No obstante, los síntomas de la lesión por calor se solapan y

Tabla 690-1 El espectro de la enfermedad por calor

Calambres por calor y deshidratación: regreso al juego de forma cautelosa
Calambres musculares
Sed
Fatiga
Mareo
Sudoración
Enrojecimiento facial
Agotamiento por calor: retirar del juego
Mareos
Taquicardia
Cefalea
Náuseas
Vómitos
Pérdida de coordinación
Sudoración profusa
Temperatura central inferior a 40 °C (104 °F)
Golpe de calor: emergencia médica, llamar al 112
Temperatura central de 40 °C (104 °F) o superior
Piel seca y caliente
Fallo multiorgánico
Delirio
Convulsiones
Signos vitales anormales

De Merkel DL, Molony JT Jr. Medical sports injuries in the youth athlete: emergency management. Int J Sports Phys Ther *7:242-251, 2012, tabla 4.*

booksmedicos.org

Bibliografía

Aebli N, Wicki AG, Rüegg TB, et al: The Torg-Pavlov ratio for the prediction of acute spinal cord injury after a minor trauma to the cervical spine, *Spine J* 13(6):605-612, 2013.

Cantu RC, Li YM, Abdulhamid M, et al: Return to play after cervical spine injury in sports, *Curr Sports Med Rep* 12(1):14-17, 2013.

Chao S, Pacella M, Torg J: The pathomechanics, pathophysiology and prevention of cervical spinal cord and brachial plexus injuries in athletics, *Sports Med* 40(1):59-75, 2010.

Clark AJ, Auguste KI, Sun PP: Cervical spinal stenosis and sports-related cervical cord neurapraxia, *Neurosurg Focus* 31(5):E7, 2011.

Concannon LG, Harrast MA, Herring SA: Radiating upper limb pain in the contact sport athlete: an update on transient quadriparesis and stingers, *Curr Sports Med Rep* 11(1):28-34, 2012.

Dorshimer GW, Kelly M: Cervical Pain in the athlete: common conditions and treatment, *Prim Care* 32(1):231-243, 2005.

Ferrari R: Rewriting the book on whiplash, *Lancet* 381:514-515, 2013.

Jagannathan J, Dumont AS, Prevedello DM, et al: Cervical spine injuries in pediatric athletes: mechanisms and management, *Neurosurg Focus* 21(4):E6, 2006.

Kepler CK: Injuries and abnormalities of the cervical spine and return to play criteria, *Clin Sports Med* 31:499-508, 2012.

Krabak BJ, Kanarek SL: Cervical spine pain in the competitive athlete, *Phys Med Rehabil Clin N Am* 22(3):459-471, viii, 2011.

Tilty L, Babineau J, Fenster D, et al: Blunt cervical spine injury in children, *Curr Opin Pediatr* 24:301-306, 2012.

Torg JS, Sennett B, Pavlov H, et al: Spear tackler's spine. An entity precluding participation in tackle football and collision activities that expose the cervical spine to axial energy inputs, *Am J Sports Med* 21(5):640-649, 1993.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Índice de calor °F (°C)													
	Humedad relativa (%)												
Temperatura °F (°C)	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
110 (47)	136 (58)												
108 (43)	130 (54)	137 (58)											
106 (41)	124 (51)	130 (54)	137 (58)										
104 (40)	119 (48)	124 (51)	131 (55)	137 (58)									
102 (39)	114 (46)	119 (48)	124 (51)	130 (54)	137 (58)								
100 (38)	109 (43)	114 (46)	118 (48)	124 (51)	129 (54)	136 (58)							
98 (37)	105 (41)	109 (43)	113 (45)	117 (47)	123 (51)	128 (53)	134 (57)						
96 (36)	101 (38)	104 (40)	108 (42)	112 (44)	116 (47)	121 (49)	126 (52)	132 (56)					
94 (34)	97 (36)	100 (38)	103 (39)	106 (41)	110 (43)	114 (46)	119 (48)	124 (51)	129 (54)	135 (57)			
92 (33)	94 (34)	96 (36)	99 (37)	101 (38)	105 (41)	108 (42)	112 (44)	116 (47)	121 (49)	126 (52)	131 (55)		
90 (32)	91 (33)	93 (34)	95 (35)	97 (36)	100 (38)	103 (39)	106 (41)	109 (43)	113 (45)	117 (47)	122 (50)	127 (53)	132 (56)
88 (31)	88 (31)	89 (32)	91 (33)	93 (34)	95 (35)	98 (37)	100 (38)	103 (39)	106 (41)	110 (43)	113 (45)	117 (47)	121 (49)
86 (30)	85 (29)	87 (31)	88 (31)	89 (32)	91 (33)	93 (34)	95 (35)	97 (36)	100 (38)	102 (39)	105 (41)	108 (42)	112 (44)
84 (29)	83 (28)	84 (29)	85 (29)	86 (30)	88 (31)	89 (32)	90 (32)	92 (33)	94 (34)	96 (36)	98 (37)	100 (38)	103 (39)
82 (28)	81 (27)	82 (28)	83 (28)	84 (29)	84 (29)	85 (29)	86 (30)	88 (31)	89 (32)	90 (32)	91 (33)	93 (34)	95 (35)
80 (27)	80 (27)	80 (27)	81 (27)	81 (27)	82 (28)	82 (28)	83 (28)	84 (29)	84 (29)	85 (29)	86 (30)	86 (30)	87 (31)

Categoría	Índice de calor	Posibles trastornos por calor en personas de grupos de alto riesgo
Peligro extremo	Igual o superior a 130 °F (54 °C)	Probabilidad de golpe de calor o de insolación
Peligro	105-129 °F (41-54 °C)	Probabilidad de insolación, calambres musculares y/o agotamiento por calor. Posibilidad de golpe de calor con exposición y/o actividad física prolongadas
Precaución extrema	90-105 °F (32-41 °C)	Posibilidad de insolación, calambres musculares y/o agotamiento por calor con exposición y/o actividad física prolongadas
Precaución	80-90 °F (27-32 °C)	Posibilidad de fatiga con exposición y/o actividad física prolongadas

Tabla de referencia del índice de calor proporcionada por el National Weather Service, Tulsa, Oklahoma, EE.UU.
Nota: la exposición plena al sol puede aumentar los valores del Índice de calor hasta unos 7 °C.

Figura 690-1 Índice de golpe de calor. *(De Jardine DS: Heat illness and heat stroke,* Pediatr Rev *28:249-258, 2007.)*

agravan según aumenta la temperatura central. Los **calambres por calor** son la lesión por calor más común y suelen aparecer en la deshidratación leve y/o depleción salina, afectando preferentemente a músculos de la pantorrilla e isquiotibiales. Tienden a aparecer en actividades prolongadas, cuando se ha alcanzado la fatiga muscular y la pérdida de agua y sodio empeoran. Responden a rehidratación oral con soluciones con electrólitos y estiramientos suaves. El atleta puede volver a entrenar cuando haya recuperado la capacidad funcional normal. El **síncope por calor** es un desvanecimiento después de un ejercicio prolongado atribuido a una disminución del tono vasomotor y depleción de volumen intravascular, y responde a fluidos, enfriamiento y reposo en decúbito. El **edema por calor** es un edema leve de manos y pies durante la exposición inicial al calor; se resuelve con la aclimatación. La **tetania por calor** consiste en hormigueos o espasmos causados por una hiperventilación secundaria al calor. Responde al traslado a un entorno más fresco y a la disminución de la frecuencia respiratoria (o inspirando el aire exhalado en una bolsa).

El **agotamiento por calor** es una lesión moderada con temperatura central de 37,7-39,4 °C (100-103 °F). La capacidad deportiva está claramente afectada, pero la disfunción del sistema nervioso central, de existir, es leve. Se manifiesta como cefalea, náuseas, vómitos, mareo, ortostatismo, debilidad, piloerección y posible síncope. El **tratamiento** incluye el traslado a un entorno fresco, enfriar el cuerpo con ventiladores, retirar el exceso de ropa y colocar hielo en las ingles y las axilas. Si el paciente no es capaz de tolerar la rehidratación oral, están indicados los fluidos intravenosos. Los pacientes deberán ser monitorizados, incluyendo temperatura rectal, buscando signos de golpe de calor. Si no se alcanza una mejoría rápida se recomienda el traslado a un servicio de urgencias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El **golpe de calor** es una situación grave que se manifiesta por alteraciones del sistema nervioso central y potenciales lesiones tisulares. Es una emergencia médica; la *tasa de mortalidad es del 50%*. El golpe de calor por ejercicio se caracteriza por sudoración profusa y se relaciona con el esfuerzo intenso, mientras que el golpe de calor «clásico» con piel seca y caliente se produce en personas mayores o enfermos crónicos y es de instauración lenta (días). La temperatura rectal suele ser mayor de 40 °C (104 °F). Hay lesiones importantes en corazón, cerebro, hígado, riñones y músculos, con posibles consecuencias fatales si no se trata. El **tratamiento** consiste en el enfriamiento inmediato del cuerpo en su totalidad mediante inmersión en agua fría. Se debe monitorizar de forma continua la vía aérea, la ventilación, la circulación, la temperatura central y el estado del sistema nervioso central. Hay que suspender el enfriamiento rápido una vez que la temperatura central sea de aproximadamente 38,3-38,9 °C (101-102 °F). Un aporte de fluidos por vía intravenosa a ritmo de 800 ml/m^2 en la primera hora con suero salino fisiológico o solución Ringer lactato mejora el volumen intravascular y la capacidad corporal de disipar calor. Es preciso el traslado inmediato a un servicio de urgencias. Se necesitará una autorización del médico antes de retornar al ejercicio.

La deshidratación es común a todas las lesiones; en consecuencia, las medidas para prevenir la deshidratación previenen a su vez la lesión por calor. La sed no es un indicador adecuado del estado de hidratación, porque comienza al 2-3% de deshidratación. Los atletas deben ser advertidos de que deben hidratarse bien antes del ejercicio, y que deberían beber agua cada 20 minutos durante el mismo (150 cc para los que pesan 40 kg, 250 cc para 60 kg y 300-350 cc para los de más de 60 kg). Se debe recomendar a los entrenadores que faciliten el acceso al agua fría. Durante un partido de fútbol americano, los descansos programados cada 20-30 minutos sin el casco, para disipar el calor, pueden disminuir la cantidad de calor acumulada. Se deben programar los partidos y las competiciones a primera hora de la mañana o a última hora de la tarde para evitar la parte más calurosa del día. Se han publicado guías de actuación sobre la modificación de la actividad en relación a la temperatura y humedad (fig. 690-1). La ropa adecuada, como pantalón corto y camiseta, y no llevar casco pueden ayudar a mejorar la disipación del calor. Puede ser útil medir el peso corporal antes y después del ejercicio para determinar la cantidad de líquido que es necesario reponer (235 cc por cada 450 g de peso perdido).

El agua es apropiada para la mayoría de los individuos que practican ejercicio durante menos de 1 hora, aunque existe evidencia de que los niños beben más agua cuando ésta tiene sabores. Los líquidos con electrólitos y carbohidratos son más importantes para individuos que hacen ejercicio durante más de 1 hora. Las pastillas de sales no deberían ser usadas por muchos individuos por su riesgo de producir hipernatremia y retardo en el vaciado gástrico. Pueden ser útiles en un individuo con una alta tasa de sudoración o calambres recurrentes por calor. El ejercicio prolongado (carrera de maratón) con rehidratación exclusivamente con agua supone un riesgo de hiponatremia para el atleta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **691**

Atletas femeninas: problemas menstruales y riesgo de osteopenia

Gregory L. Landry

El entrenamiento físico en mujeres jóvenes puede afectar de forma adversa a la función reproductiva y el estado de mineralización ósea, combinado con una restricción calórica, merecen una especial consideración (v. caps. 28 y 116).

La mayor parte de la masa ósea se adquiere durante la segunda década (v. cap. 707). Aproximadamente el 60-70% de la masa ósea en el adulto está determinada genéticamente, y en el resto influyen tres factores controlables: ejercicio, aporte de calcio y esteroides sexuales, básicamente estrógenos. El ejercicio promueve la mineralización ósea en la mayoría de las mujeres jóvenes y es, por tanto, altamente recomendable. En mujeres con trastornos de la conducta alimentaria y en aquéllas que hacen ejercicio hasta el extremo de la pérdida ponderal excesiva con amenorrea u oligomenorrea, la práctica del mismo puede ser perjudicial para el contenido mineral del hueso, resultando en una reducción del contenido mineral óseo u **osteopenia.**

En concreto, es la mineralización ósea la afectada negativamente por la amenorrea (la ausencia de menstruación durante 3 o más meses consecutivos). En esto influyen también los patrones de alimentación anormal, o «trastornos de la conducta alimentaria». Cuando todos ocurren a la vez, trastornos de la conducta alimentaria, amenorrea y osteoporosis, constituyen la **tríada de la atleta femenina.** En las visitas de control de salud y las exploraciones físicas preparticipación se debe prestar especial atención a la detección selectiva de los componentes de la tríada.

Las alteraciones menstruales (tales como la **amenorrea**) se producen por la supresión de la secreción hipotalámica pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas (v. cap. 116.1). Se considera que la amenorrea se produce por la disminución de la disponibilidad de energía, definida como un ingesta menos el gasto energético. Se cree que la disponibilidad de energía por debajo de un umbral de 30 kcal/kg/día de masa corporal magra da lugar a trastornos menstruales. También parece ser que los balances energéticos negativos disminuyen los niveles de leptina, lo que afecta tanto al estado nutricional como al sistema reproductivo. Otras causas a descartar son el embarazo (v. cap. 118), tumores hipofisarios, trastornos tiroideos, síndrome del ovario poliquístico (v. cap. 552), uso de anabolizantes androgénicos (v. caps. 114 y 692) y efectos colaterales de otros fármacos.

El estado de hipoestrogenismo de la amenorrea predispone a la atleta a la osteopenia, con riesgo de fracturas de estrés, especialmente en la columna y las extremidades inferiores. Si pasa desapercibida, la pérdida de masa ósea es parcialmente irreversible a pesar del retorno de la menstruación, terapia estrogénica o suplementos de calcio. El cribado rutinario por densitometría no está recomendado, pero puede ayudar al seguimiento y retorno a la actividad en los casos más graves.

La ovulación y menstruación normales pueden ser reversibles en atletas con amenorrea. Esto suele implicar una disminución de la carga de ejercicio o un aumento de la ingesta calórica, o ambas. En cualquier caso, muchas atletas son reacias a disminuir su entrenamiento, y se deben considerar otros métodos. El consejo nutricional es fundamental para ayudar a la atleta a desarrollar un plan para aumentar las calorías. Se debe vigilar el aporte de calcio, con el objetivo de alcanzar los 1.500 mg diarios. Si la amenorrea persiste 6 o más meses se recomienda el tratamiento hormonal.

Hay tres trastornos de la conducta alimentaria que pueden presentarse en el contexto de la amenorrea. La anorexia nerviosa se manifiesta como peso menor del 85% del peso ideal con evidencia de inanición con síntomas de bradicardia, hipotermia e hipotensión o taquicardia ortostática. La bulimia nerviosa se manifiesta como episodios recurrentes (por lo menos una vez por semana) de atracones con una sensación de falta de control sobre la ingesta durante el episodio, con episodios recurrentes de conductas compensatorias. La tercera categoría, «trastornos inespecíficos de la conducta alimentaria», incluye los trastornos que no cumplen los criterios de las dos entidades anteriores. Con los criterios diagnósticos revisados de la bulimia y la anorexia de la quinta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* se prevé que muchas mujeres jóvenes que previamente fueron diagnosticadas como «trastornos inespecíficos de la conducta alimentaria» recibirán un diagnóstico específico de anorexia o bulimia. Los signos de un trastorno de la conducta alimentaria son la pérdida de peso, restricción del alimento, depresión, fatiga y empeoramiento del rendimiento deportivo, y preocupación por las calorías y el peso. La atleta puede evitar situaciones que impliquen consumo de comida, o esconder la comida y deshacerse de ella. Signos y síntomas incluyen la depleción grasa, desgaste muscular, empeoramiento de la bradicardia respecto a la basal, hipotensión ortostática, estreñimiento, intolerancia al frío, hipotermia, problemas de motilidad gástrica y, en algunos casos, lanugo (v. cap. 28). Las anomalías electrolíticas pueden llevar a arritmias cardíacas. Los problemas psiquiátricos (depresión [v. cap. 26], ansiedad [v. cap. 25], riesgo suicida [v. cap. 27]) son de alta incidencia en esta población.

booksmedicos.org

Bibliografía

Almond CSD, Shin AY, Fortescue EB: Hyponatremia among runners in the Boston marathon, *N Engl J Med* 15:1150-1156, 2005.

Boden BP, Breit I, Beachler JA, et al: Fatalities in high school and college football players, *Am J Sports Med* 41(5):1108-1116, 2013.

Bytomski JR, Squire DL: Heat illness in children, *Curr Sports Med Rep* 2:320-324, 2003.

Casa DJ, Armstrong LE, Kenny GP, et al: Exertional heat stroke: new concepts regarding cause and care, *Curr Sports Med Rep* 11(3):115-123, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Heat illness among high school athletes—United States, 2005-2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:1009-1013, 2010.

Bergeron MF, Devore C, Council on Sports Medicine and Fitness and Council on School Health: et al: Policy statement—climatic heat stress and exercising children and adolescents, *Pediatrics* 128(3):e741-e747, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Para el **tratamiento** de los trastornos de la conducta alimentaria el control de los síntomas es crucial. El primer escalón es concienciar a la atleta sobre la conducta anormal y el peso saludable. Generalmente, el ejercicio no está recomendado si el peso corporal es menor del 85% del ideal, aunque hay excepciones, especialmente si la atleta es eumenorreica. Si la atleta es incapaz de aumentar el peso sólo con nutrición y consejo médico, entonces se recomienda la consulta al psicólogo.

La mayoría de las atletas no admiten inicialmente el problema, y muchas son inconscientes de las serias consecuencias físicas. Una técnica útil para concienciar a estas atletas es indicarles claramente las repercusiones sobre el rendimiento. La educación sobre pérdida de fuerza, resistencia y concentración puede ser un factor de motivación para el tratamiento. A menudo debe involucrarse a la familia de la atleta, y ésta debe ser motivada para que les revele información necesaria. La referencia al psicólogo o psiquiatra es importante en el abordaje multidisciplinar del tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria. Es importante que el médico evalúe la salud física de la atleta mientras que el profesional de salud mental abordará los aspectos mentales de los trastornos de la conducta alimentaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **692**

Ayudas ergogénicas

Gregory L. Landry

Véase también el capítulo 114

Las ayudas ergogénicas son sustancias utilizadas para incrementar el rendimiento, muchas de las cuales son suplementos no regulados (tabla 692-1). La Ley de Salud y Educación de los Suplementos Nutricionales *(Dietary Supplement Health and Education Act)* de 1994 limita la capacidad de la Food and Drug Administration estadounidense para regular los productos etiquetados como suplementos. Varios agentes tienen efectos colaterales importantes sin haber demostrado efecto ergogénico. En 2005, la Academia Americana de Pediatría publicó un comunicado condenando su uso en niños y adolescentes. La Ley de Sustancias Controladas *(Controlled Substance Act)* de 2004 declaró ilegal la compra de suplementos esteroides como el androstenediol y la androstendiona, con la excepción de la deshidroepiandrosterona (DHEA).

La prevalencia de por vida del uso de esteroides es mayor entre los varones jóvenes en los Estados Unidos; en 2010, entre una amplia muestra representativa, el 5,5% de los varones en la escuela media y el 6,6% de los de bachillerato habían utilizado esteroides para obtener una mejora muscular; en el Proyecto Europeo de Vigilancia Escolar sobre Consumo de Alcohol y otras Drogas *(European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs)* se observó que el 1% de los jóvenes europeos refiere el uso de algún esteroide. Los esteroides en forma oral, inyectable y crema tópica se toman en diversos patrones. *Cíclico,* es un término utilizado para describir la toma de dosis múltiples de esteroides durante un período, cese y reinicio. *Superpuesto,* describe el uso de diferentes tipos de esteroides en formas tanto oral como inyectable. *Piramidal,* hace referencia al aumento lento de la dosis de esteroides hasta un pico máximo y a continuación ir disminuyéndola de forma progresiva.

Los **esteroides anabólico-androgénicos** han sido utilizados a dosis suprafisiológicas por su capacidad de incrementar la masa y fuerza muscular y disminuir la grasa corporal. Existen evidencias que apoyan el aumento de la masa muscular y la fuerza; los efectos parecen estar relacionados con la acción miotrófica a nivel de los receptores androgénicos, así como con el antagonismo competitivo en los receptores corticoides que median el catabolismo. Sin embargo, tienen importantes efectos colaterales endocrinológicos, como disminución del recuento espermático y atrofia testicular en varones, e irregularidades menstruales y virilización en mujeres. Entre los problemas hepáticos se incluyen la elevación de las transaminasas y gammaglutamiltransferasa, ictericia, peliosis hepática y diversos tumores, incluido el carcinoma hepatocelular. Existe evidencia de que los esteroides anabólico-androgénicos pueden causar asimismo problemas cardiovasculares, incluida la hipertensión arterial, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, aumento de las lipoproteínas de baja densidad, incremento de la homocisteína e intolerancia a la glucosa. Los efectos psicológicos incluyen agresividad, diversos trastornos de la personalidad y otros problemas psicológicos (ansiedad, paranoia, manía, depresión, psicosis). Los hallazgos de la exploración física en varones incluyen ginecomastia, atrofia testicular, ictericia, alopecia de patrón masculino, acné y estrías cutáneas. En mujeres puede aparecer hirsutismo, voz grave, hipertrofia del clítoris, alopecia con patrón masculino, acné, y estrías marcadas.

Tabla 692-1 Fármacos ergogénicos

FÁRMACO ERGOGÉNICO	CATEGORÍA	OBJETIVOS DE USO	EFECTO SOBRE EL ATLETA	EFECTOS ADVERSOS
Esteroides androgénico-anabólicos	Sustancia controlada	Aumento de masa y fuerza muscular	Aumento de masa y fuerza muscular	Sobre múltiples sistemas orgánicos: infertilidad, ginecomastia, virilización en la mujer, hipertensión, aterosclerosis, cierre fisario, agresividad, depresión
Androstendiona	Sustancia controlada	Aumento de testosterona para incrementar masa y fuerza muscular	Sin efecto mensurable	Aumento de estrógenos en varones; los riesgos sistémicos se superponen con los de los esteroides
Deshidroepiandrosterona (DHEA)	Suplemento nutricional	Aumento de testosterona para incrementar masa y fuerza muscular	Sin efecto mensurable	Aumento de estrógenos en varones; impurezas en la preparación
Hormona del crecimiento	Sustancia controlada	Aumento de masa, fuerza y definición muscular	Disminuye la grasa subcutánea; sin efecto sobre el rendimiento	Efectos acromegálicos: aumento de lípidos, miopatía, intolerancia a la glucosa, cierre fisario
Creatina	Suplemento nutricional	Aumento de masa y fuerza muscular	Aumento de fuerza muscular; beneficio sobre el rendimiento en tareas anaeróbicas de corta duración	Deshidratación, calambres musculares, molestias gastrointestinales, alteración de la función renal
Alcaloides de la efedra	Posiblemente volverán a ser suplemento nutricional	Aumentan la pérdida de peso, retrasan la fatiga	Aumentan el metabolismo; sin beneficio claro sobre el rendimiento	Accidentes cerebrovasculares, arritmias, infarto de miocardio, convulsiones, psicosis, hipertensión, muerte

De Calfee R, Fadale P: Popular ergogenic drugs and supplements in young athletes, Pediatrics *117:e577-e589, 2006.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Psychiatric Publishing: Feeding and eating disorders. Available at http://www.dsm5.org/Documents/Eating%20Disorders%20Fact%20Sheet.pdf.

Birch K: Female athlete triad, *BMJ* 330:244-246, 2005.

Deimel JF, Dunlap BJ: The female athlete triad, *Clin Sports Med* 31(2):247-254, 2012.

Greydanus DE, Omar H, Pratt HD: The adolescent athlete: Current concepts and conundrums, *Pediatr Clin North Am* 57(3):697-718, 2010.

House S, Loud K, Shubkin C: Female athlete triad for the primary care pediatrician, *Curr Opin Pediatr* 25:755-761, 2013.

Nemet D, Eliakim A: Pediatric sports nutrition: an update, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12(3):304-309, 2009.

Soligard T, Myklebust G, Steffen K, et al: Comprehensive warm-up programme to prevent injuries in young female footballer's: cluster randomized controlled trial, *BMJ* 338:95-98, 2009.

Warren MP, Chua AT: Exercise-induced amenorrhea and bone health in the adolescent athlete, *Ann N Y Acad Sci* 1135:244-252, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los **precursores de la testosterona** (también conocidos como *prohormonas*) incluyen la androstendiona y la DHEA. Su uso en la población adolescente ha aumentado considerablemente junto con los informes de su uso en atletas de alto rendimiento. Tienen efecto androgénico pero no se ha demostrado que sean anabolizantes. De ser anabolizantes actuarían aumentando la producción de testosterona. También aumentan la producción de metabolitos estrogénicos. Los efectos colaterales son similares a los de los esteroides anabólico-androgénicos y superan con mucho cualquier beneficio ergogénico. Desde enero de 2005 estas sustancias no pueden ser dispensadas sin prescripción.

La **creatina** es un aminoácido fundamentalmente almacenado en el músculo esquelético. Su característica principal es la capacidad de refosforilar adenosina difosfato a adenosina trifosfato, incrementando de este modo el rendimiento muscular. Su uso ha aumentado, especialmente desde que otros suplementos han sido retirados del mercado. Un 30% de los jugadores de fútbol americano en enseñanza secundaria ha usado creatina. Existe evidencia de que la creatina realza la fuerza y función en el ejercicio intenso cuando se utiliza durante el entrenamiento. No hay evidencia de que la creatina afecte a la hidratación o la termorregulación. Respecto a la producción de nefritis, no está demostrado por estudios controlados. No obstante, hay algunos estudios a largo plazo que están evaluando el uso de la creatina.

La cafeína es un ingrediente activo en las bebidas energéticas y en algunos suplementos deportivos de resistencia. Más problemática como bebida energética cuando se combina con alcohol, la ingesta excesiva de cafeína puede provocar taquicardia, gastritis, náuseas, vómitos y excitación del sistema nervioso central. Las sobredosis pueden resultar en convulsiones, arritmias e hipotensión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **693**

Deportes específicos y lesiones asociadas

Kevin P. Murphy y Aaron M. Karlin

GIMNASIA

Típicamente, los niños y las niñas comienzan a practicar gimnasia a los 4-5 años de edad. El nivel de competición más alto se alcanza hacia la mitad de la adolescencia y el cese de la actividad alrededor de los 20 años en las mujeres y los 25 años en los varones. Las lesiones de las extremidades inferiores son más comunes en las gimnastas, mientras que las lesiones de la parte superior del cuerpo se producen con mayor frecuencia en los gimnastas masculinos. La competición en distintos aparatos es la responsable de esta discrepancia, como por ejemplo los ejercicios de barra y las anillas para los gimnastas masculinos, que aplican una gran cantidad de estrés sobre los hombros. Además de las lesiones mecánicas o traumáticas, las gimnastas con frecuencia tienen una menarquia retrasada y están en riesgo de amenorrea hipotalámica u oligomenorrea, así como de bajo peso corporal para la altura en relación con trastornos alimentarios.

A pesar de la presencia de estos 2 componentes de la *tríada de la deportista femenina* (v. cap. 691), el tercer componente, la reducción de la densidad ósea u osteoporosis con frecuencia está ausente. De hecho, la densidad ósea tiende a ser alta en la mayoría de los gimnastas, y se cree que esto se debe a que su deporte implica actividades repetitivas de alto impacto. Sin embargo, las fracturas por estrés, tanto en las extremidades superiores como inferiores, constituyen un problema significativo. La talla baja que se asocia a los gimnastas masculinos y femeninos probablemente esté causada por un sesgo de selección y no sea el resultado del entrenamiento gimnástico.

En los gimnastas se producen tanto lesiones agudas como crónicas, que afectan habitualmente los tobillos, las muñecas y la columna vertebral. La incidencia de las lesiones aumenta con el nivel de habilidad y es mayor con los ejercicios de suelo. La intensidad de las cargas transmitidas a través de las extremidades superiores en la gimnasia favorece el desarrollo tanto de lesiones traumáticas como de lesiones por sobrecarga. En la muñeca, esto puede manifestarse como epifisiólisis –de estrés– tipo I de Salter de la fisis distal del radio *(muñeca del gimnasta),* rotura del fibrocartílago triangular, fractura de escafoides, ganglión dorsal y, con mayor frecuencia, esguince de muñeca (v. cap. 683.2). Las lesiones de la columna se caracterizan por una alta incidencia de espondilólisis (fractura por estrés de la pars interarticularis) y, con menos frecuencia, espondilolistesis, ambas relacionadas con cargas repetitivas de la columna vertebral en extensión (v. cap. 679.6). La laxitud ligamentosa puede predisponer a luxaciones de hombro y codo y a esguinces de tobillo.

El tratamiento de muchas de estas lesiones incluye reposo relativo de la actividad desencadenante, inmovilización, hielo y antiinflamatorios no esteroideos. Las pruebas de imagen incluyen, inicialmente radiografías simples, pero puede ser necesario incluir una tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) para evaluar una espondilólisis, o una RM para descartar trazos de fractura intraarticulares, cuerpos libres, inestabilidad ligamentosa o lesiones fisarias. El pediatra no debe dudar en remitir al niño a un especialista en medicina deportiva o traumatología ante una lesión en la muñeca que no mejora con el descanso.

NATACIÓN

Las lesiones del hombro en la natación a nivel de competición son las más comunes y por lo general son el resultado de una sobrecarga crónica. El denominado *hombro del nadador* es una combinación de bursitis subacromial y tendinitis del manguito de los rotadores y de la porción larga del bíceps. Con frecuencia, la combinación de una mayor laxitud de la cápsula del hombro y la debilidad de los estabilizadores escapulares con el transcurso del tiempo dan lugar al comienzo insidioso de dolor en el hombro (v. cap. 687.2). El dolor es mayor en las modalidades estilo libre, espalda y mariposa. Durante la exploración, se puede reproducir el dolor al realizar de forma pasiva una abducción de 90 grados, una flexión anterior de 30 grados, o una rotación interna del húmero con el codo extendido, mientras el deportista intenta realizar una abducción activa contra resistencia (prueba de la lata vacía). La prueba de atrapamiento de Hawkins se realiza con la misma posición del hombro pero con el codo flexionado a 90 grados a la vez que el examinador aplica rotación interna al húmero. El dolor y/o debilidad indican lesión del supraespinoso. El tratamiento incluye reposo relativo, hielo y la modificación de la técnica de brazada. La inestabilidad multidireccional de la articulación glenohumeral, frecuente en nadadores, se aborda con rehabilitación centrada en el fortalecimiento del manguito de los rotadores y en la estabilización de la musculatura escapular. La prevención incluye el control de la intensidad del entrenamiento, la técnica adecuada y los ejercicios de fortalecimiento.

El *oído del nadador*, u otitis externa, cursa con dolor y frecuente secreción por el conducto auditivo externo. Está producida por una infección bacteriana, o con menos frecuencia por hongos, del conducto auditivo externo, debido a una humedad excesiva crónica (v. cap. 639).

BÉISBOL

Las lesiones por lanzamiento del codo y del hombro (hombro del lanzador) son las lesiones más comunes en el béisbol (v. cap. 687.2 y 687.3). Es importante el control del número de lanzamientos por partido, no más de 6 veces la edad del joven deportista (en años), y el número de lanzamientos por semana en función de la edad. Es esencial recomendar al deportista (y al entrenador) que cese cualquier actividad de lanzamiento si el jugador experimenta dolor en el codo, y que realice una consulta médica si no hay una resolución con el descanso. Las lesiones graves o incluso la muerte en el béisbol son raras y generalmente se producen por un golpe directo con la pelota, que ocasiona un traumatismo craneoencefálico grave o, en el caso de impacto sobre la pared torácica, una conmoción cardíaca. Es necesaria la utilización adecuada del casco para tratar de prevenir lesiones en la cabeza y la cara; también es útil modificar la dureza de las pelotas de béisbol utilizadas por los deportistas más jóvenes. Las lesiones de los catchers incluyen los traumatismos craneoencefálicos con varios niveles de gravedad debido al impacto de la pelota contra la máscara protectora. Los catchers son más vulnerables a

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics: American Academy of Pediatrics policy statement: use of performance enhancing substances, *Pediatrics* 115:1103-1106, 2005.

Bishop D: Dietary supplements and team-sport performance, *Sports Med* 1; 40(12):995-1017, 2010.

Calfee R, Fadale P: Popular ergogenic drugs and supplements in young athletes, *Pediatrics* 117:e577-e589, 2006.

Eisenberg ME, Wall M, Neumark-Sztainer D: Muscle-enhancing behaviors among adolescent girls and boys, *Pediatrics* 130:1019-1026, 2012.

Elsharkawy AE, McPherson S, Masson S, et al: Cholestasis secondary to anabolic steroid use in young men, *BMJ* 344:e468, 2012.

Jain P, Hall-May E, Golabek K, et al: A comparison of sports and energy drinks–physiochemical properties and enamel dissolution, *Gen Dent* 60(3):190-197, 2012.

Meinhardt U, Nelson AE, Hansen JL, et al: The effects of growth hormone on body composition and physical performance in recreational athletes, *Ann Intern Med* 152:568-577, 2010.

Miah A: Doping and the child: an ethical policy for the vulnerable, *Lancet* 366:874-876, 2005.

Schneider MB, Benjamin HJ: AAP Committee on Nutrition 2010-2011: Clinical report—sports drinks and energy drinks for children and adolescents: are they appropriate, *Pediatrics* 127:1182-1189, 2011.

Seifert SM, Schaechter JL, Hershorin ER, et al: Health effects of energy drinks on children, adolescents, and young adults, *Pediatrics* 127(3):511-528, 2011.

Sjoqvist F, Garle M, Rane A: Use of doping agents, particularly anabolic steroids in sports and society, *Lancet* 371:1872-1882, 2008.

Toblin RL, Clarke-Walper K, Kok BC, et al: Energy drink consumption and its association with sleep problems among US service members on a combat deployment–Afghanistan, 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:895-898, 2012.

Wolk BJ, Ganetsky M, Babu KM: Toxicity of energy drinks, *Curr Opin Pediatr* 24:243-251, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los esguinces traumáticos de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas junto con trastornos internos de la rodilla y esguinces de los ligamentos de las rodillas asociados a la postura mantenida en cuclillas.

DANZA

La danza es una actividad muy exigente que puede estar asociada a retraso en la menarquia y trastornos alimentarios en las mujeres (v. cap. 691). Las lesiones agudas comúnmente afectan a las extremidades inferiores. Las lesiones por sobreuso son probables, debido a la naturaleza repetitiva de las maniobras realizadas en el entrenamiento y la práctica. Con frecuencia, la disfunción de la cadena cinética contribuye a la lesión y esto se debe considerar en la evaluación de la bailarina. Errores comunes en la técnica pueden causar lesiones, como por ejemplo forzar en exceso la rotación externa de la cadera en el ballet puede resultar en la aplicación de un estrés excesivo sobre las rodillas (v. cap. 687.6). Un esguince de tobillo no rehabilitado puede favorecer la protección de la pierna afectada, con sobrecarga de la contralateral, lo que podría conducir al desarrollo de una fractura por estrés de la tibia contralateral. En contraste con la mayoría de los tipos de danza, las lesiones asociadas con el breakdance afectan con más frecuencia a la columna vertebral y a las extremidades superiores, en lugar de a las extremidades inferiores. Esto probablemente esté relacionado con el importante componente de torsión del torso y con la carga de peso a través de las manos inherentes a este género de danza.

Los problemas en los pies no son infrecuentes e incluyen fracturas de estrés de los metatarsianos, hematomas subungueales, sesamoiditis, fascitis plantar, callos y juanetes (v. cap.687cap.687.9). La *fractura del bailarín* es una fractura por avulsión de la base del quinto metatarsiano. Se trata mediante inmovilización durante 4-6 semanas, aunque la escasa capacidad de cicatrización, que resulta del aporte limitado de sangre a esta zona, puede requerir la fijación quirúrgica. Las lesiones frecuentes del tobillo incluyen los esguinces agudos, los síndromes de atrapamiento anterior y posterior, y la osteocondritis disecante del astrágalo. En la pierna puede aparecer el síndrome de estrés tibial medial («periostitis tibial») y las fracturas por estrés de la tibia. La mala alineación/hipermovilidad rotuliana puede provocar síndrome de dolor femororrotuliano o, con menos frecuencia, subluxación/luxación rotuliana. Con frecuencia se asocia a cadera en resorte medial, causada por el resalte del tendón del iliopsoas sobre la cápsula anterior de la cadera, y la tendinitis de los flexores de cadera (recto femoral, psoas ilíaco). El dolor en la región glútea con ciática puede ser resultado de un *síndrome piramidal,* que se produce debido a las rotaciones externas repetitivas de la cadera, requeridas en el ballet (v. cap. 687.5).

El momento adecuado de autorizar a una bailarina de ballet el baile en puntas es una pregunta planteada con frecuencia tanto por las bailarinas como por los padres. La media de edad del entrenamiento en puntas es de 12 años. Para la decisión se debe practicar una prueba funcional Si la joven bailarina es capaz de realizar un *passé* alejada de la barra y de mantener la posición en punta sin dolor ni inestabilidad, probablemente esté lista para empezar a bailar en puntas.

LUCHA

Los luchadores sufren grandes fluctuaciones en su peso para ajustarse a las normas de la competición. Estas fluctuaciones se asocian a periodos de ayuno y deshidratación seguidos de atracones. Es importante asesorar a los luchadores y a sus padres sobre la alteración del rendimiento secundaria a estos desórdenes de la alimentación, sobre todo con respecto a la disminución de velocidad y de fuerza, con el fin de disuadir a los deportistas de su incorporación en la práctica habitual.

Los agarres en la lucha aplican diversos pares de torsión o fuerzas a las extremidades y la columna vertebral que producen una serie de lesiones comunes. Las maniobras de derribo y el posterior impacto con la estera pueden producir conmociones cerebrales, distensión o esguince cervical o lesión de la médula espinal (v. cap. 689). Los *calambres y quemazones*, también observados entre los jugadores de fútbol, son causados por el estiramiento o atrapamiento del plexo braquial (v. cap. 689). El dolor en el hombro a menudo se irradia hacia el brazo y se asocia con frecuencia a parestesias y debilidad; este último afecta con más frecuencia al deltoides y otros músculos inervados por C5/C6. En general, las lesiones en la lucha libre afectan con más frecuencia al hombro y a la rodilla.

En el hombro, es común la subluxación. Generalmente se produce en dirección anterior con el hombro en abducción y extensión forzada. Los pacientes son generalmente conscientes de que su hombro se desplaza hacia dentro y hacia fuera (v. cap. 687.2).

Las lesiones en la mano son menos habituales, típicamente esguinces de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. El tratamiento consiste en la sindactilia y/o ferulización.

Las lesiones de rodilla (v. cap. 687.6) también son comunes e incluyen la bursitis prerrotuliana, esguinces de los ligamentos colaterales medial y lateral, y roturas del menisco medial y lateral. El impacto traumático agudo o recurrente sobre la lona puede dar lugar a bursitis prerrotuliana. Se observa tumefacción sobre la rótula y el paciente experimenta limitación de la amplitud de movimiento principalmente con la flexión de la rodilla. Si la piel suprayacente presenta una solución de continuidad, se debe considerar una bursitis séptica. Para distinguir entre una bursitis traumática e infectada puede ser necesaria la aspiración de la bursa. El tratamiento de la bursitis traumática incluye acolchado protector con la reanudación de la lucha libre, hielo, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y, en ocasiones, la aspiración si la flexión está muy limitada. La recurrencia después de la aspiración no es infrecuente. En raras ocasiones, se necesita una bursectomía si hay recurrencias repetidas.

Los problemas dermatológicos asociados a la lucha libre incluyen herpes simple (v. cap. 252: *herpes gladiatorum*), impétigo (v. cap. 665.1), forunculosis estafilocócica o foliculitis, infecciones fúngicas superficiales y dermatitis de contacto. El *herpes gladiatorum* y el impétigo son contraindicaciones para la lucha libre hasta que las lesiones hayan desaparecido. Se recomienda el tratamiento del *herpes gladiatorum* con medicamentos antivíricos orales, como el aciclovir, tanto para los brotes agudos como para la supresión a largo plazo. Es necesario el lavado de las esteras de lucha libre con una solución antibacteriana y antifúngica adecuada después de las sesiones diarias de lucha para mantenerlas desinfectadas y evitar la propagación del contagio dermatológico.

El hematoma auricular es causado por la fricción o traumatismo directo sobre el pabellón auricular (v. cap. 642). Si no se evacúa, a menudo se produce una deformidad irreversible del pabellón, denominada oreja en coliflor. El mejor medio de prevención es el uso de un casco bien ajustado.

FÚTBOL AMERICANO

El fútbol americano es el deporte con mayor número de lesiones, con el mayor número de participantes (sobre todo a nivel de institutos) y con una mayor tasa de lesiones. La mayoría de estas lesiones es relativamente menor y en comparación con muchos otros deportes, las lesiones son menos graves, como se evidencia por el menor número de días perdidos por lesión. Las lesiones más comunes en el fútbol americano incluyen esguinces articulares, lesiones musculares y contusiones, siendo las extremidades inferiores las que se lesionan con mayor frecuencia.

Debidamente tratadas, estas lesiones generalmente resultan en un mínimo de tiempo de reposo deportivo. Una excepción importante son las contusiones sobre los músculos del brazo o del muslo, que pueden resultar en el desarrollo de un gran hematoma si no se tratan agresivamente en la fase aguda, lo que resulta en un tiempo prolongado apartado del fútbol. Si no existe fractura, el tratamiento incluye hielo y compresión los primeros días para reducir la expansión del hematoma. A continuación se incorporan ejercicios de estiramiento y fortalecimiento sin dolor. Puede ser útil la aplicación de ultrasonidos terapéuticos por personal de fisioterapia para estirar los tejidos más profundos y resolver un hematoma persistente que limite aún más la flexibilidad. La reanudación del deporte de contacto se inicia cuando se alcanzan el arco de movilidad y la fuerza basales. Los hematomas de gran tamaño y los que se permite que persistan tienen riesgo de desarrollar miositis osificante.

Aunque la mayoría de las lesiones deportivas catastróficas en los Estados Unidos se han producido en el fútbol, estas lesiones son raras. Lesión catastrófica se define como una lesión fatal o una lesión grave, con o sin discapacidad funcional severa permanente. Las lesiones discapacitantes incluyen las de la lesiones columna cervical y las lesiones cerebrales.

Las lesiones en la cabeza y el cuello en el fútbol americano incluyen conmoción, esguince cervical y plexopatía braquial. Esta última, también observada en los luchadores, se conoce como *quemazón* o calambre y representa una neuroapraxia del plexo braquial (v. cap. 689). Ésta es la lesión nerviosa más común en el fútbol y es a menudo el resultado de una lesión por tracción o compresión de las raíces nerviosas superiores del plexo braquial, causada por una flexión lateral brusca del cuello. Esto se traduce en disestesias dolorosas del brazo y debilidad del músculo deltoides. Esto suele ser

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

transitorio, se resuelve en cuestión de minutos a días, con el regreso al juego tras la recuperación del arco de movilidad, la comodidad y la fuerza.

En comparación con otros deportes, la lesión cerebral **(conmoción cerebral)** se produce con la frecuencia más alta en el fútbol americano, debido a la exposición frecuente al contacto durante los entrenamientos y partidos. La prevención, el diagnóstico y el tratamiento de esta lesión significativa, con posibles implicaciones para toda la vida, se exponen detalladamente en el capítulo 688.

La lesión de la columna lumbar manifestada en forma de dolor lumbar puede indicar espondilólisis (v. cap. 679.6). Los traumatismos del hombro pueden causar luxaciones glenohumerales, la mayoría de las cuales son luxaciones anteriores, esguinces de la articulación acromioclavicular y fracturas en la clavícula o el húmero (v. cap. 687.8). Las lesiones de la rodilla (v. cap. 687.6) son comunes, incluyendo la rotura del ligamento cruzado anterior y, con menor frecuencia, del ligamento cruzado posterior, junto con los esguinces del ligamento colateral medial.

Los esguinces de tobillo son frecuentes, y el riesgo de una nueva lesión puede reducirse mediante la rehabilitación y el uso de una ortesis de tobillo (v. cap. 687.6). El dedo de césped, un esguince de la primera articulación metatarsofalángica, está producido por la dorsiflexión forzada del dedo mientras se usan zapatos suaves, ligeros y flexibles. El tratamiento del dedo de césped incluye hielo, antiinflamatorios no esteroideos y ortesis para limitar la extensión del dedo gordo del pie, junto con reposo.

HOCKEY SOBRE HIELO

El hockey sobre hielo se clasifica como un deporte de colisión y se asocia a lesiones causadas por contacto con el disco o el palo, así como con los otros jugadores, el hielo, o las barandillas. Estas lesiones suelen incluir contusiones, laceraciones, fracturas, esguinces o contusiones. El riesgo de lesión se reduce por el uso de equipo adecuado (cascos con mascarillas) y el cumplimiento de las normas relativas al contacto corporal peligroso (empujones por detrás, elevación del palo y peleas).

Las lesiones específicas del hockey incluyen esguinces de tobillo (dorsiflexión, eversión y rotación externa en contraste con el esguince de inversión habitual en otros deportes), distensión de los aductores de la cadera, osteítis del pubis, y distintas lesiones en el hombro por contacto. Estas últimas incluyen esguince de la articulación acromioclavicular, luxación glenohumeral y fracturas de clavícula (v. cap. 687.2). Las lesiones más graves son en la cabeza y el cuello (véanse los capítulos 688 y 689).

BALONCESTO Y VOLEIBOL

Entre las maniobras comunes de estos dos deportes se incluyen el salto, giro, carrera y parada repentina que aumentan el riesgo de lesiones de la rodilla y el tobillo. Del mismo modo, se pueden producir lesiones en los dedos como consecuencia del lanzamiento, la captura y el golpeo de la pelota inherente a estos deportes.

Las lesiones de rodilla incluyen las causadas por sobrecarga, como la **apofisitis por tracción** (enfermedad de Osgood-Schlatter) y la **tendinitis rotuliana** *(rodilla del saltador)* (v. cap. 687.6). Al igual que con otros deportes de salto, se pueden producir esguinces ligamentosos agudos (ligamento colateral medial con o sin ligamento cruzado anterior). Las lesiones del hombro en jugadores de voleibol son similares a otros deportistas que realizan movimientos por encima de la cabeza e incluyen tendinitis del manguito de los rotadores e inestabilidad glenohumeral.

El **esguince de tobillo** es la lesión más común y generalmente es causada por la inversión con flexión plantar, colocando los ligamentos laterales bajo gran tensión. Otra secuela de las lesiones por inversión del tobillo es la fractura por avulsión de la base del quinto metatarsiano a nivel de la inserción del tendón del peroneo lateral corto. En términos de lesiones por sobrecarga en el tobillo, es común la tendinitis del tendón de Aquiles. El dolor en el pie puede deberse a apofisitis del calcáneo (enfermedad de Sever), bursitis retrocalcánea, tendinitis del tibial posterior, escafoides tarsal accesorio, fascitis plantar, fractura por estrés del escafoides tarsiano, fractura de Jones por estrés del quinto metatarsiano, sesamoiditis, ampollas, hematoma subungueal y paroniquia (v. caps. 687.8 y 687.9).

CARRERA

Los problemas de los corredores suelen estar causados por lesiones por sobrecarga relacionadas con desequilibrios musculares; una deformidad esquelética menor; traumatismos por sobrecargas repetitivas; o alteraciones de la flexibilidad, fuerza, resistencia, o propiocepción. Durante la carrera, con cada paso, el impacto del pie absorbe entre 3 y 8 veces el peso del cuerpo del deportista. Los errores en el entrenamiento, entre ellos el aumento demasiado rápido de la distancia o la intensidad del entrenamiento, a menudo causan lesiones en el corredor. Las pequeñas variaciones anatómicas (por ejemplo, mala alineación) que no causan problemas en reposo pueden predisponer a lesiones en zonas específicas, como una pronación excesiva, lo que contribuye a un mayor estrés femororrotuliano. La fatiga muscular, la temperatura ambiental (v. cap. 690), y la superficie de rodadura (tierra/hormigón inflexible) también contribuyen a las lesiones.

Es posible prevenir las lesiones mediante ejercicios de fortalecimiento muscular, incorporando períodos de descanso en los planes de entrenamiento, y utilizando un calzado de buena calidad que se ajuste al tipo de pie del deportista. Los hiperpronadores pueden beneficiarse de un calzado que controle de forma estricta la movilidad del retropié y el soporte del arco plantar. Los pronadores deben utilizar un calzado estabilizador que combine un soporte medial extra en el mediopié con una amortiguación también del mediopié. Los supinadores deben usar un calzado neutro, amortiguado para aumentar la absorción de los impactos sobre el mediopié y con menor soporte del arco plantar.

En los corredores se pueden producir **fracturas por estrés** en cualquier hueso de la extremidad inferior (v. cap. 683.4), incluyendo el cuello femoral, la rama inferior del pubis, la región subtrocantérea, la diáfisis proximal del fémur, la parte proximal de la tibia, el peroné, el escafoides, los metatarsianos, los sesamoideos y la apófisis del calcáneo. Las más comunes se producen en los metatarsianos, en la tibia y en el peroné. Existe más riesgo de seudoartrosis en la tibia proximal, el cuello femoral y el escafoides tarsiano. Las distensiones musculares con mayor frecuencia afectan a los tendones isquiotibiales, seguido del cuádriceps, los aductores, el sóleo y los gemelos. La tendinitis es más común en el tendón de Aquiles, seguido del tibial posterior, peroneos, iliopsoas e isquiotibiales proximales. La tendinitis del Aquiles, caracterizada por dolor a la presión y crepitación en la lesión aguda y nodularidad en la lesión crónica, inicialmente puede mejorar durante la carrera, y debe distinguirse de la bursitis retrocalcánea. El tratamiento incluye un período de descanso de actividad (sustituyendo la carrera por un entrenamiento alternativo), aumento de la altura del tacón, estiramientos del tendón de Aquiles y AINES.

El dolor de rodilla en el corredor con frecuencia afecta a la región anterior y generalmente está producido por un síndrome de sobrecarga femororrotuliano (**rodilla del corredor**), que resulta de una traslación dinámica excesiva, generalmente lateral, de la rótula en relación al surco intercondíleo (v. cap. 687.6).

El hábito corporal del deportista (es decir, ángulo Q aumentado, pronación) y la presencia de debilidad de la musculatura del tronco puede contribuir a esta lesión por sobreuso. El dolor en la parte posterior de la rodilla puede ser causado por un esguince de los gemelos, mientras que el dolor posteromedial puede ser producido por una fractura de estrés de la tibia proximal o por tendinitis del semimembranoso/semitendinoso. El dolor en la cara lateral de la rodilla suele estar producido por un **síndrome de la banda iliotibial** y, en menor medida, por una tendinitis poplítea. El síndrome de la banda iliotibial puede combinar un componente de bursitis con una tendinitis debido a la fricción mecánica de la banda iliotibial (una extensión del tensor de la fascia lata) sobre el epicóndilo femoral lateral. El tratamiento del dolor de rodilla en el corredor incluye reposo relativo de la actividad, hielo y estiramientos de cuádriceps, isquiotibiales y, en algunos casos, de la banda iliotibial. Los ejercicios de fortalecimiento deben incluir al cuádriceps, la musculatura de la cadera y los músculos del tronco. Si no hay mejoría con este plan de tratamiento puede estar indicada la utilización de determinados dispositivos ortopédicos.

La **periostitis tibial**, o síndrome de estrés medial de la tibia, es un término descriptivo para el dolor localizado de forma difusa sobre la tibia medial distal y debe distinguirse de la fractura por estrés de la tibia y del síndrome compartimental crónico. El síndrome de estrés tibial medial ocurre a menudo en nuevos corredores con pronación, o corredores que han aumentado considerablemente la duración de su entrenamiento en un corto período de tiempo. Véase la prevención, diagnóstico y tratamiento en el capítulo 687.7.

Los síndromes compartimentales crónicos afectan a cualquiera de los compartimentos musculares, siendo el anterior el más común. Hay dolor palpitante, normalmente mal localizado, que aparece a los 10-15 min de comenzar a correr. El dolor normalmente impide continuar la carrera,

booksmedicos.org

limitando el riesgo de lesión nerviosa. El examen físico suele ser normal. El diagnóstico se realiza mediante la medición de las presiones intracompartimentales en reposo o durante el ejercicio.

La **fascitis plantar** es una inflamación de las estructuras de soporte del arco longitudinal, debida a la carga cíclica repetitiva causada por la pisada. El dolor suele ser peor con el primer paso al salir de la cama por la mañana y con la carrera y se localiza en la cara medial del talón. El pie plano y la pronación son comunes en estos pacientes. El tratamiento incluye reposo relativo, hielo, estiramientos del tendón de Aquiles, masaje de fricción transversal, calzado adecuado, el uso de una férula posterior nocturna, y la inyección de corticoides. El ultrasonido terapéutico aplicado por un fisioterapeuta entrenado puede ser útil para el estiramiento de la fascia plantar profunda previo al masaje por fricción en ciertos individuos. Se debe considerar la fractura por estrés del calcáneo, especialmente en corredoras de fondo con amenorrea (v. cap. 691).

FÚTBOL

Las lesiones en el fútbol incluyen cualquiera de las lesiones del corredor previamente expuestas, así como abrasiones, contusiones, distensiones musculares y esguinces de ligamentos (predominantemente tobillo y rodilla), en parte por el contacto cuerpo a cuerpo, las caídas, las carreras y el manejo del balón. Los problemas de cadera incluyen la lesión conocida como punto en cadera o *hip pointer* (contusión de la cresta ilíaca), la apofisitis de la cresta ilíaca y el dolor crónico en la ingle (esguince muscular, hernia, osteítis del pubis). Las fracturas por estrés del cuello femoral, la epifisiólisis de la cabeza del fémur y las fracturas por avulsión de la pelvis o del fémur también se deben considerar en el diagnóstico diferencial, a pesar de ser poco frecuentes (v. cap. 687.5). En general, la mayoría de las lesiones de las extremidades superior e inferior pueden también ocurrir en el fútbol.

El **traumatismo craneoencefálico** (v. el apartado referente a conmoción cerebral, cap. 688) es frecuente en el fútbol debido al impacto entre jugadores, entre el jugador y el poste de la portería, y entre el jugador y el suelo. La Academia Americana de Pediatría recomienda que los participantes en el fútbol juvenil minimicen los remates de cabeza hasta que se sepa más acerca de los riesgos de esta práctica en los niños pequeños. Es importante contar con una técnica apropiada de remate y debe ser aprendida en el fútbol juvenil. Otros elementos inherentes al juego a considerar incluyen: en los pases largos, el jugador receptor debe controlar el balón con el tórax o la pierna, no con la cabeza; los jugadores deben centrar el balón unos dos metros por delante de sus compañeros de equipo para que estos últimos tengan que acercarse a la pelota y controlarla con los pies; al rematar de cabeza los jugadores deben evitar golpear el balón hacia atrás, hacia la meta (con extensión cervical); los árbitros, al igual que en todos los deportes, tienen que mantener el juego bajo control y penalizar el juego peligroso; después de una conmoción cerebral se deben seguir las directrices referentes al reinicio de la actividad deportiva.

TENIS

Las lesiones del tenis se producen dos veces más a menudo en la extremidad inferior en comparación con la extremidad superior, con tasas globales de lesión similares en niños y niñas. Las áreas frecuentes de lesión incluyen los músculos y los tendones y ligamentos del tobillo, muslo, codo, hombro, dorso, muñeca y abdomen. El riesgo de lesión se incrementa con el aumento de la duración e intensidad del entrenamiento; con la presencia de diversos factores anatómicos (desequilibrio muscular, mala alineación); con la existencia de lesiones mal rehabilitadas que resultan en pérdida de flexibilidad y fuerza; y con una mala técnica. Las lesiones también pueden estar relacionadas con la utilización de un equipo inadecuado, como una raqueta demasiado grande, o al tratar de aprender determinadas habilidades antes de que se hayan establecido la coordinación y la técnica adecuada, tales como golpear con determinado efecto o potencia.

Las lesiones agudas incluyen esguinces de tobillo, distensiones musculares abdominales o de extremidades, y los esguinces de rodilla. Las lesiones por sobreuso afectan tanto a las extremidades superiores como a las inferiores, así como a la espalda. Las lesiones de las extremidades inferiores se relacionan con los frecuentes cambios de dirección inherentes a este deporte, creando cargas concéntricas y excéntricas significativas en las extremidades inferiores. Éstas incluyen el síndrome de sobrecarga femororrotuliano, fracturas por estrés de la tibia proximal y apofisitis por tracción del calcáneo (enfermedad de Sever) y del tubérculo tibial (enfermedad de Osgood-Schlatter) (v. caps. 687.6 y 687.7)

En las extremidades superiores, las lesiones por sobreuso incluyen fracturas por estrés del húmero, del cúbito y de los metacarpianos, así como la apofisitis por tracción del epicóndilo humeral medial. En el tenis, las cargas bruscas y rápidas y los cambios de dirección asociados a la maniobra de saque contribuyen a las lesiones de la espalda.

El **codo de tenista** o epicondilitis lateral, se produce por una sobrecarga repetitiva del mecanismo extensor-supinador de la muñeca, especialmente del extensor radial corto del carpo (v. cap. 687.3). La epicondilitis medial está producida por la sobrecarga repetitiva del grupo de músculos flexor-pronador de la muñeca. Este proceso puede implicar de forma secundaria al ligamento colateral cubital del codo. En deportistas jóvenes, la apofisitis del epicóndilo medial también puede estar asociada a disfunción del nervio cubital en presencia de una lesión por avulsión. La apofisitis del olécranon es similar a la enfermedad de Osgood-Schlatter y se caracteriza por dolor en el olécranon con la extensión del codo.

En el hombro (v. cap. 687.2), la tendinitis del manguito rotador está causada por el sobreuso repetitivo y puede estar relacionada con inestabilidad glenohumeral anteroposterior. También puede existir una subluxación de la articulación glenohumeral. La tendinitis del bíceps puede presentarse como dolor en la parte anterior del hombro. Los problemas de la muñeca pueden incluir la presencia de un ganglión dorsal, sinovitis de la cápsula de la articulación radiocarpiana por atrapamiento, rotura degenerativa crónica del complejo fibrocartílago triangular, y fractura aguda del gancho del ganchoso.

El tratamiento básico incluye reposo relativo, hielo, antiinflamatorios no esteroideos, rehabilitación, el aprendizaje de una mecánica adecuada, uso de raquetas de tamaño adecuado, ortesis específicas (codo, muñeca), vendajes funcionales de antebrazo, ejercicios de fortalecimiento y el retorno gradual a la práctica del tenis. En el codo de tenista no se recomiendan las infiltraciones de corticosteroides en el grupo muscular extensor-supinador de la muñeca ya que los resultados a 1 año son más pobres que los pacientes tratados con rehabilitación.

ESQUÍ Y SNOWBOARD

Las lesiones están relacionadas con caídas (conmociones, contusiones, laceraciones), y con mecanismos de lesión específicos del esquí. El número total de lesiones ha disminuido, en parte debido a las mejoras en los equipos (botas, fijaciones, bastones) y a las condiciones de las pistas. Se recomienda encarecidamente que los niños, adolescentes y adultos utilicen casco para el esquí y el snowboard. También se recomiendan los protectores de muñeca a los que practican snowboard. Los patrones de lesión difieren entre estos dos deportes, siendo más frecuentes las lesiones de las extremidades inferiores en el esquí. Las lesiones de las extremidades superiores (a menudo por caídas sobre el brazo extendido) son más comunes en el snowboard y están relacionadas con el hecho de que los pies están sujetos a la misma tabla, con lo que disminuye la capacidad de torsión de las rodillas. Las extremidades superiores se utilizan para mantener el equilibrio en el snowboard, en lugar de los bastones, por lo que tienen mayor riesgo.

El **pulgar del esquiador** es un esguince del ligamento colateral cubital del pulgar, a menudo resultante de una caída con el pulgar en abducción e hiperextensión. La rotura completa con una apertura articular de 45 grados requiere una intervención quirúrgica. Grados menores de apertura articular pueden ser tratados inmovilizando el pulgar con un yeso durante 4 semanas. Se debe tener cuidado para descartar una fractura concomitante tipo III de Salter-Harris, que necesitaría una reducción abierta y fijación interna si estuviese desplazada. En el snowboard son frecuentes la luxación de hombro, el esguince acromioclavicular y las fracturas de muñeca o de clavícula.

Las lesiones de la extremidad inferior incluyen la fractura de tibia (a menudo espiroidea) («por encima de la bota») y los esguinces del tobillo y del ligamento cruzado anterior, incluyendo el arrancamiento de las espinas tibiales. En las fracturas de la espina y en las lesiones del ligamento cruzado anterior existe hemartrosis. El tratamiento se describe en el capítulo 683.4.

ANIMADORAS

Las lesiones de las animadoras están en su mayoría relacionadas con el componente de gimnasia de su actividad, principalmente durante las acrobacias y la formación de pirámides. Esguinces y distensiones constituyen la mayor parte de estas lesiones, seguidas de fracturas y contusiones. Estas lesiones afectan a las extremidades superiores e inferiores casi por igual, siendo el tobillo la articulación más comúnmente lesionada,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

seguida por la cabeza, el cuello, la rodilla y la región lumbar. El uso de superficies de absorción de impactos durante los entrenamientos reduce el riesgo de lesiones graves por caídas. Los esguinces de tobillo afectan principalmente a los ligamentos laterales, lesionándose el tobillo al apoyar con una flexión plantar e inversión excesivas durante los aterrizajes.

Al igual que las gimnastas, la hiperextensión, flexión, rotación y carga axial repetitivas de la columna junto con la formación de pirámides y las acrobacias ocasionan un estrés significativo sobre la columna lumbar. Otro mecanismo común de lesión implica el acto de lanzar o recibir a otra animadora, en parejas o en grupo, durante las acrobacias. Esto implica la elevación o lanzamiento de una compañera por encima del nivel de la cabeza de la deportista, seguido de su captura tras el descenso. Las lesiones con esta actividad incluyen esguinces y distensiones en la parte superior e inferior de la espalda, a lo que contribuye una mala técnica, siendo necesario entrenamiento específico para evitar la lordosis excesiva y realizar las elevaciones ejerciendo fuerza con las piernas. Las conmociones (lesión cerebral) no son infrecuentes, principalmente debido a las caídas, durante las acrobacias o la formación de pirámides. Esto a veces sitúa a la gimnasta de la parte inferior de estas formaciones en mayor riesgo de lesión que a las que son lanzadas o se sitúan en la parte alta de la pirámide. La prevención, diagnóstico y tratamiento de la conmoción cerebral se describe en el capítulo 688.

SKATEBOARD

Las lesiones asociadas a la práctica al uso del monopatín *(skateboard)* son predominantemente agudas, incluyendo contusiones, laceraciones, esguinces y fracturas, que afectan a la muñeca, antebrazo y, en menor medida, tobillo y región cefálica. Las fracturas que afectan a las extremidades superiores son más comunes en los más jóvenes, a menudo tras una caída sobre el brazo extendido (v. cap. 683.3). Las fracturas de las extremidades inferiores y las lesiones en la cabeza predominan en la población adolescente, probablemente debido a la mayor complejidad de las maniobras, frecuentemente aéreas, que intentan realizar. En general, la causa principal de la lesión es la caída tras la pérdida de equilibrio al fracasar a la hora de realizar una maniobra específica. Estas caídas pueden ocurrir a alta velocidad, habiéndose documentado en la bibliografía velocidades de hasta 60 km por hora, lo que coloca al deportista en riesgo de lesiones graves.

Los traumatismos craneoencefálicos no son raros en este deporte y su incidencia aumenta con la edad, siendo más frecuentes en los varones. En los niños mayores y adolescentes, el descuido en el uso del casco y el aumento de la velocidad contribuyen a este hecho. La prevención, el diagnóstico y el tratamiento de los traumatismos craneoencefálicos se discuten en el capítulo 688.

Además de la utilización de casco, otras medidas de seguridad recomendadas incluyen el empleo de muñequeras, coderas y rodilleras. La construcción de pistas de patinaje ha sido una estrategia reciente para alejar a estos patinadores de peatones, ciclistas y del tráfico, y a la vez para fomentar la supervisión de los adultos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 3

Displasias esqueléticas

Capítulo 694

Consideraciones generales

William A. Horton y Jacqueline T. Hecht

Las **displasias esqueléticas,** las **displasias óseas** y las **osteocondrodisplasias** son un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de trastornos del desarrollo y crecimiento esquelético con una prevalencia estimada de aproximadamente 1 de cada 4.000 nacimientos. Pueden dividirse en osteodisplasias representadas por la osteogénesis imperfecta (v. cap. 701) y condrodisplasias. Estas últimas se deben a mutaciones en genes esenciales para el desarrollo y crecimiento esquelético. El cuadro clínico está dominado por las anomalías esqueléticas. Las manifestaciones pueden limitarse al esqueleto, pero en la mayoría de los casos también están afectados tejidos extraesqueléticos. Los trastornos varían en gravedad desde mortales intraútero a leves con alteraciones que pasan desapercibidas.

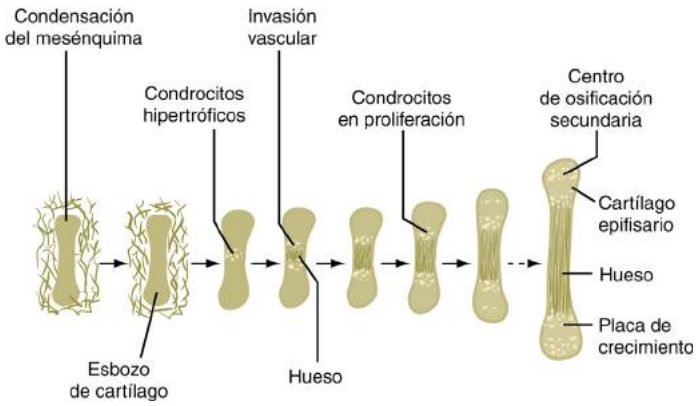

Figura 694-1 Importancia del cartílago en la formación del hueso. *(De Horton WA: Skeletal development: Insights from targeting the mouse genome,* Lancet *362:560, 2005.)*

Las condrodisplasias se diferencian de otros trastornos con estatura baja por unas manifestaciones esqueléticas desproporcionadas. En la figura 694-1 se muestra la importancia del cartílago en la formación del hueso. Hay dos categorías básicas: individuos en los que predomina el tronco corto e individuos en los que predomina la escasa longitud de las extremidades. Los esfuerzos por definir la extensión de la heterogeneidad clínica han llevado a distinguir más de 100 entidades. Muchos de estos trastornos se deben a mutaciones de un grupo relativamente pequeño de genes, los «genes de condrodisplasia». El International Working Group on Bone Dysplasias (grupo de trabajo internacional sobre displasias óseas) ha asignado un nombre y ha clasificado los trastornos en distintos grupos según la causa genética cuando se conoce o, si es desconocida, según las similitudes entre las manifestaciones clínicas y radiológicas, que a menudo implican una patogenia y una base genética comunes (tabla 694-1). Los grupos de condrodisplasia mejor definidos, como la acondroplasia y los grupos de colagenopatía tipo II, contienen una serie gradual de trastornos, desde muy graves hasta muy leves. Esto puede ser también cierto en otros grupos conforme se encuentren más mutaciones y se defina el espectro amplio de fenotipos clínicos asociados con mutaciones de un gen determinado. Estos trastornos son fenotipos clínicos distribuidos en el espectro de las anomalías fenotípicas relacionadas con mutaciones de genes concretos. Para las mutaciones de algunos genes, como *COL2A1,* la distribución es continua, con fenotipos clínicos solapados entre sí en un intervalo amplio. Existe mucho menos solapamiento clínico entre las mutaciones de algunos otros genes, como *FGFR3,* en el que la distribución es discontinua. Dado que la mayoría de los clínicos y de los estudios de investigación se refieren a estos trastornos como entidades diferentes, mantendremos este lenguaje.

La mayoría de condrodisplasias requiere el análisis de la información obtenida mediante anamnesis, exploración física, radiología ósea, antecedentes familiares y pruebas de laboratorio. El proceso supone el reconocimiento de patrones complejos que son característicos de los diferentes trastornos (tablas 694-2 a 694-5). Las descripciones completas de los trastornos y las referencias se encuentran en la página de internet On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (http://omim.org/about).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Crecimiento

La principal característica de las condrodisplasias es una estatura desproporcionadamente baja. Aunque esto se refiere a una desproporción entre las extremidades y el tronco, la mayoría de los trastornos produce cierto acortamiento de ambos. La desproporción leve puede ser difícil

booksmedicos.org

Bibliografía

Bancroft LW: Wrist injuries: a comparison between high- and low-impact sports, *Radiol Clin North Am* 51(2):299-311, 2013.

Briskin S, LaBotz M: Council on Sports Medicine and Fitness Executive Committee: Trampoline safety in childhood and adolescence, *Pediatrics* 130:774-779, 2012.

Davis KW, Gill KG: Upper extremity injuries in young athletes, *Semin Musculoskelet Radiol* 16:269-279, 2012.

Emery CA, Kang J, Shrier I, et al: Risk of injury associated with body checking among youth ice hockey players, *JAMA* 303:2265-2272, 2010.

Fufa DT, Goldfarb CA: Sports injuries of the wrist, *Curr Rev Musculoskelet Med* 6(1):35-40, 2013.

Grady MF, Goodman A: Common lower extremity injuries in the skeletally immature athlete, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 40:170-183, 2010.

Hunter J: The epidemiology of injury in skateboarding, *Med Sport Sci* 58:142-157, 2012.

Jacobson NA, Morawa LG, Bir CA: Epidemiology of cheerleading injuries presenting to NEISS hospitals from 2002 to 2007, *J Trauma* 72(2):521-526, 2012.

Jaworski CA, Krause M, Brown J: Rehabilitation of the wrist and hand following sports injury, *Clin Sports Med* 29(1):61-80, 2010.

Kauther MD, Wedemeyer C, Wegner A, et al: Breakdance injuries and overuse syndromes in amateurs and professionals, *Am J Sports Med* 37(4):797-802, 2009.

Khalili-Borna D, Honsik K: Wrestling and sports medicine, *Curr Sports Med Rep* 4:144-149, 2005.

Koutures CGM, Gregory AJ: Council on Sports Medicine & Fitness: Clinical report—injuries in youth soccer, *Pediatrics* 125:497-501, 2010.

Krajnik S, Fogarty KJ, Yard EE, et al: Shoulder injuries in US high school baseball and softball athletes, 2006-2008, *Pediatrics* 125:497-501, 2010.

Kroncke EL, Niedfeldt MW, Young CC: Use of protective equipment by adolescents in inline skating, skateboarding, and snowboarding, *Clin J Sport Med* 18(1):38-43, 2008.

LaBella CR, Mjaanes J: Council on Sports Medicine and Fitness Executive Committee 2011-2012: Cheerleading injuries: epidemiology and recommendations for prevention, *Pediatrics* 130:966-971, 2012.

Lustenberger T, Talving P, Barmparas G, et al: Skateboard-related injuries: not to be taken lightly. A National Trauma Databank Analysis, *J Trauma* 69(4):924-927, 2010.

Mallen CD, Chesterson LS, Hay EM: Tennis elbow, *BMJ* 340:212-213, 2010.

Mariscalco MW, Saluan P: Upper extremity injuries in the adolescent athlete, *Sports Med Arthrosc* 19(1):17-26, 2011.

McGuine TA, Brooks A, Hetzel S: The effect of lace-up ankle braces on injury rates in high school basketball players, *Am J Sports Med* 39:1840-1848, 2011.

Myers RJ, Linakis SW, Mello MJ, et al: Competitive wrestling related injuries in school aged athletes in U.S. emergency departments, *West J Emerg Med* 11(5):442-449, 2010.

Rice SG, Congeni JA: Council on Sports Medicine and Fitness Executive Committee, 2010-2011: Baseball and softball, *Pediatrics* 129:e842-e856, 2012.

Seto CK, Statuta SM, Solari IL: Pediatric running injuries, *Clin Sports Med* 29:499-511, 2010.

Shields BJ, Smith GA: The potential for brain injury on selected surfaces used by cheerleaders, *J Athl Train* 44(6):595-602, 2009.

Shields BJ, Smith GA: Epidemiology of strain/sprain injuries among cheerleaders in the United States, *Am J Emerg Med* 29:1003-1012, 2011.

Wanivenhaus F, Fox AJ, Chaudhury S, et al: Epidemiology of injuries and prevention strategies in competitive swimmers, *Scand J Med Sci Sports* 20(3):384-393, 2010.

Warda LJ, Yanchar NL, Canadian Paediatric Society Injury Prevention Committee: Skiing and snowboarding injury prevention. Position statement, http://www.cps.ca/en/documents/position/skiing-snowboarding-injury.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 694-1 Genética de las displasias esqueléticas

LOCUS DEL GEN	LOCALIZACIÓN EN CROMOSOMA	PROTEÍNA	FUNCIÓN DE LA PROTEÍNA	FENOTIPO CLÍNICO	MIM	MECANISMOS DE LA ENFERMEDAD	HERENCIA
COL2A1	12q13.1-q13.3	Cadena α_1 colágeno tipo II	Proteína de la matriz del cartílago	Acondrogénesis II	200610	Dominante negativo	AD*
				Hipocondrogénesis	200610	Dominante negativo	AD*
				DEE congénita	183900	Dominante negativo	AD
				Displasia de Kniest	156550	Dominante negativo	AD
				DEE tardía		Dominante negativo	AD
				Displasia de Stickler	108300	Haploinsuficiencia	AD
ACG1	15q26.1	Agrecano	Proteína de la matriz del cartílago	DEE Kimberley	608361	Haploinsuficiencia	AD
				DEEM tipo agrecano	155760	Dominante negativo	AR
SEDL	Xp22.2-p22.1	Sedlina	Transportador intracelular	DEE tardía ligada al cromosoma X	313400	Pérdida de función	XLR
COL11A1	1p21	Cadena α_1 colágeno tipo XI	Proteína de la matriz del cartílago	Displasia tipo Stickler	184840	Dominante negativo	AD
COL11A2	6p21.3	Cadena α_2 colágeno tipo XI	Proteína de la matriz del cartílago	Displasia tipo Stickler	215150	Pérdida de función	AR
COMP	19p12-p13.1	Proteína oligomérica de la matriz del cartílago	Proteína de la matriz del cartílago	Seudoacondroplasia	177170	Dominante negativo	AD
				DEM	600969	Dominante negativo	AD
COL9A2	1p32.2-p33	Cadena α_2 colágeno tipo IX	Proteína de la matriz del cartílago	DEM	600969	Dominante negativo	AD
COL9A3	20q13.3	Cadena α_3 colágeno tipo IX	Proteína de la matriz del cartílago	DEM	600969	Dominante negativo	AD
MATN3	2p24-p23	Matrilina 3	Proteína de la matriz del cartílago	DEM	600969	Dominante negativo	AD
COL10A1	6q21-q22.3	Cadena α_1 colágeno tipo X	Proteína de la matriz del cartílago hipertrófico	Condrodisplasia metafisaria de Schmid	156500	Haploinsuficiencia	AD
FGFR3	4p16.3	Receptor 3 FGF	Receptor tirosina cinasa para FGF	Displasia tanatofórica I	187600	Aumento de función	AD*
				Displasia tanatofórica II	187610	Aumento de función	AD*
				Acondroplasia	100800	Aumento de función	AD
				Hipocondroplasia	146000	Aumento de función	AD
PTHR1	3p21-p22	Receptor PrPTH	Receptor acoplado a proteína G para PTH y PrPTH	Condrodisplasia metafisaria de Jansen	156400	Aumento de función	AD
DTDST	5q32-q33	Transportador sulfato DDT	Transportador sulfato transmembrana	Acondrogénesis 1B	600972	Pérdida de función	AR*
				Atelosteogénesis II	256050	Pérdida de función	AR*
				Displasia diastrófica	222600	Pérdida de función	AR
SOX9	17q24.3-q25.1	YRS secuencia 9	Factor de transcripción	Displasia campomélica	114290	Haploinsuficiencia	AD
RUNX2†	6p21	Factor de transcripción relacionado con el enanismo 2	Factor de transcripción	Displasia cleidocraneal	119600	Haploinsuficiencia	AD
LMX1B	9q34.1		Factor de transcripción	Displasia uña-rótula	161200	Haploinsuficiencia	AD
CTSK	1q21	Catepsina K	Enzima	Picnodisostosis	265800	Pérdida de función	AR
RMPR	9p21-p12	Endorribonucleasa procesadora de ARN mitocondrial	Enzima procesadora de ARN	HCP	250250	Pérdida de función	AR
DYNC2H1	11q13.5	Cadena pesada 1 de la dineína, citoplasmática 2	Proteína citoplasmática relacionada con los cilios	DTAJ	208500	¿Pérdida de función?	AR
				SCCPDIII	263510	¿Pérdida de función?	AR
TRPV4	12q24.1-12q24.2	Canal iónico TRP permeable al calcio	Proteína de canal transmembrana	Braquiolmia	113500	Aumento de función	AD
				DEMTK	1842522	Aumento de función	AD
				Displasia metatrópica	156530	Aumento de función	AD

*Generalmente mortal.
†También denominado CBFA1.

AD, Autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; DDT, displasia diastrófica; DEE, displasia espondiloepifisaria; DEEM, displasia espondiloepimetafisaria; DEM, displasia epifisaria múltiple; DEMTK, displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski; DTAJ, distrofia torácica asfixiante de Jeune; FGF, factor de crecimiento de los fibroblastos; HCP, hipoplasia cartílago-pelo; PrPTH, proteína relacionada con la hormona paratiroidea; PTH, hormona paratiroidea; SCCPDIII, síndrome de costillas cortas polidactilia tipo III; *TRPV4*, familia receptor vainilloide potencial transitorio 4: YRS, región determinante del sexo del cromosoma Y.

Tabla 694-2 Problemas principales asociados a las displasias esqueléticas

PROBLEMA	EJEMPLO
Mortalidad*	Displasia tanatofórica
Anomalías asociadas†	Síndrome de Ellis-van Creveld
Estatura baja	Común a la mayoría
Luxaciones de la columna cervical	Síndrome de Larsen
Arqueamiento grave de las extremidades	Displasia metafisaria tipo Schmid
Curvaturas de la columna	Displasia metatrópica
Pie zambo	Displasia diastrófica
Fracturas	Osteogénesis imperfecta
Neumonía por aspiración	Displasia campomélica
Compresión medular	Acondroplasia
Problemas articulares (cadera, rodilla)	Mayoría de displasias esqueléticas
Sordera	Habitual (más con paladar hendido)
Miopía/cataratas	Síndrome de Stickler
Inmunodeficiencia‡	Hipoplasia cartílago-pelo, displasia inmunoósea de Schimke
Mala imagen corporal	Variable, pero común a todas
Inversión sexual	Displasia campomélica

*La mayoría debida a una reducción grave del tamaño del tórax.
†Véase la tabla 694-3.
‡Al menos cuatro trastornos adicionales, con afectación de la metáfisis, pueden acompañarse de inmunodeficiencia.

de apreciar, sobre todo en lactantes prematuros, obesos o edematosos. Se debe sospechar un acortamiento desproporcionado de las extremidades si las superiores no alcanzan el tercio medio de la pelvis en la infancia o la parte superior del muslo después de la misma. El acortamiento desproporcionado del tronco viene indicado por un cuello corto, tórax pequeño y abdomen protuberante. La desproporción esquelética se acompaña por lo general de estatura baja (es decir, longitud y altura por debajo del tercer percentil), pero estas medidas están en algunas ocasiones dentro del rango bajo-normal al comienzo de algunos trastornos.

También puede existir un acortamiento desproporcionado de diferentes segmentos de las extremidades, cuyo patrón puede ser indicativo de un diagnóstico concreto. En la acondroplasia el acortamiento es mayor en el segmento proximal de la extremidad (brazo y muslo), lo que se denomina **acortamiento rizomélico.** El acortamiento desproporcionado de los segmentos medios (antebrazo y pierna) se denomina **mesomélico** y el acortamiento que afecta al segmento distal de la extremidad (mano y pie) se denomina **acromélico.**

Con algunas excepciones, existe una correlación estrecha entre la edad de comienzo y la gravedad clínica. Muchas de las denominadas condrodisplasias neonatales son evidentes durante la ecografía realizada al final del primer trimestre del embarazo (v. tabla 694-4). Existen referencias para los parámetros de longitud de los huesos del feto. Con frecuencia se detectan discrepancias entre el diámetro biparietal y la longitud de los huesos largos. Numerosos trastornos son evidentes en el momento del nacimiento; otros lo son durante el primer año de vida. Algunos trastornos se presentan al comienzo de la infancia y otros al final de ésta o incluso después.

Manifestaciones no relacionadas con el crecimiento

La mayoría de los pacientes tiene también problemas no relacionados con el crecimiento. Las deformidades esqueléticas, como una movilidad articular anormal, protuberancias en o alrededor de las articulaciones, y las deformidades angulares son habituales y, por lo general, simétricas. Las anomalías esqueléticas pueden afectar de modo adverso a los tejidos

Tabla 694-3 Anomalías asociadas a las displasias esqueléticas

ANOMALÍA	EJEMPLO
Cardiopatías	Síndrome de Ellis-van Creveld, síndrome de Jeune
Polidactilia	Polidactilia con costillas cortas tipo Majewski
Hendidura palatina	Displasia diastrófica
Quistes en el oído	Displasia diastrófica
Compresión medular	Acondroplasia
Encefalocele	Displasia disegmentaria
Hemivértebras	Displasia disegmentaria
Micrognatia	Displasia campomélica
Displasia ungueal	Síndrome de Ellis-van Creveld
Dientes cónicos, oligodontia	Síndrome de Ellis-van Creveld
Frenillos orales múltiples	Síndrome de Ellis-van Creveld
Dentinogénesis imperfecta	Osteogénesis imperfecta
Hoyuelos pretibiales	Displasia campomélica
Cataratas, desprendimiento de retina	Síndrome de Stickler
Atresia intestinal	Saldino-Noonan
Quistes renales	Saldino-Noonan
Camptodactilia	Displasia diastrófica
Craneosinostosis	Displasia tanatofórica
Ictiosis	Condrodistrofia punctata
Pulgar de autoestopista	Displasia diastrófica
Pelo ralo	Hipoplasia cartílago-pelo
Hipertelorismo	Síndrome de Robinow
Puente nasal hipoplásico	Acrodisostosis
Agenesia clavicular	Displasia cleidocraneal
Hipoplasia genital	Síndrome de Robinow
Cola	Displasia metatrópica
Onfalocele	Síndrome de Beemer-Langer
Escleróticas azules	Osteogénesis imperfecta

Tabla 694-4 Enanismo neonatal mortal

HABITUALMENTE MORTAL*
Acondrogénesis (diferentes tipos)
Displasia tanatofórica
Polidactilia con costillas cortas (diferentes tipos)
Acondroplasia homocigótica
Displasia campomélica
Displasia disegmentaria, tipo Silverman-Handmaker
Osteogénesis imperfecta, tipo II
Hipofosfatasia (forma congénita)
Condrodisplasia punctata (forma rizomélica)
CON FRECUENCIA MORTAL
Distrofia torácica asfixiante (síndrome de Jeune)
OCASIONALMENTE MORTAL
Síndrome de Ellis-van Creveld
Displasia diastrófica
Enanismo metatrópico
Displasia de Kniest

*En la mayoría de estos trastornos se han registrado algunos casos de supervivencia prolongada.

booksmedicos.org

Tabla 694-5 Enanismo habitualmente no mortal reconocible al nacer o en los primeros meses de vida

MÁS FRECUENTE
Acondroplasia
Osteogénesis imperfecta (tipos I, III, IV)
Displasia espondiloepifisaria congénita
Displasia diastrófica
Síndrome de Ellis-van Creveld
MENOS FRECUENTE
Condrodisplasia punctata (algunas formas)
Displasia de Kniest (formas congénitas no graves)
Displasia metatrópica
Displasia mesomélica de Langer

extraesqueléticos. La alteración del crecimiento en la base del cráneo y de los pedículos vertebrales reduce el tamaño del conducto vertebral en la acondroplasia y puede contribuir a la compresión de la médula espinal. El acortamiento de las costillas reduce el volumen torácico, lo que puede comprometer la respiración en los pacientes con condrodisplasias con tronco corto. El paladar hendido (v. cap. 310) es común a muchos de estos trastornos, lo que probablemente refleja un crecimiento defectuoso del paladar.

Las manifestaciones pueden no estar relacionadas con el esqueleto porque reflejan la expresión de genes mutantes en tejidos extraesqueléticos. Los ejemplos son: desprendimiento de retina en la displasia espondiloepifisaria congénita, inversión sexual en la displasia camptomélica, cardiopatías congénitas en el síndrome de Ellis-van Creveld, inmunodeficiencia en la hipoplasia cartílago-pelo y alteración renal en la distrofia torácica asfixiante. Estos problemas no esqueléticos proporcionan indicios útiles para alcanzar un diagnóstico preciso y se deben tratar clínicamente (v. tabla 694-3).

Antecedentes familiares y reproductivos

Una anamnesis familiar detallada permite hallar parientes con la enfermedad. Incluso es posible reconocer un patrón de herencia mendeliana. Hay que identificar las peculiaridades que pueden estar relacionadas con la enfermedad porque las manifestaciones pueden ser muy variadas. Es preciso prestar una atención especial a los grados leves de limitación de la estatura, desproporción y deformidad, así como a otras manifestaciones, como una osteoartritis precoz, porque pueden pasar desapercibidas. Puede ser útil la exploración física de los parientes, así como la revisión de fotografías, radiografías e historiales médicos y de laboratorio de los miembros de la familia.

Una anamnesis reproductiva puede desvelar mortinatos previos, pérdidas fetales y otros resultados anormales del embarazo por una displasia esquelética. En las displasias óseas, sobre todo en las variantes neonatales mortales, son frecuentes las complicaciones del embarazo como el polihidramnios o la disminución de los movimientos fetales.

Aunque la mayoría de las displasias esqueléticas son trastornos genéticos, es frecuente que no existan antecedentes familiares de la enfermedad. En los trastornos autosómicos recesivos son frecuentes las mutaciones nuevas, sobre todo en los trastornos mortales en el período neonatal (displasia tanatofórica, osteogénesis imperfecta). La mayoría de los casos de acondroplasia se debe a mutaciones nuevas. En la osteogénesis imperfecta y en otros trastornos autosómicos dominantes se ha observado mosaicismo de células germinales, en el que un progenitor tiene clones de células germinales mutantes. En los trastornos recesivos es habitual no encontrar antecedentes familiares. Pocas de estas condiciones son causadas por mutaciones ligadas al cromosoma X. Es posible realizar un diagnóstico prenatal en las enfermedades en las que se ha identificado la localización del gen. La utilidad de la prueba depende de muchos factores y en esas familias se recomienda realizar un consejo genético.

Características radiológicas

La evaluación radiológica de una condrodisplasia debe consistir en radiografías simples de todo el esqueleto. Hay que esforzarse por identificar qué huesos y qué regiones de éstos (epífisis, metáfisis, diáfisis) son las más afectadas. Si es posible, hay que examinar las radiografías realizadas a diferente edad porque los cambios radiológicos evolucionan con el tiempo. Las radiografías obtenidas antes de la pubertad son, por lo general, más informativas porque el cierre puberal de las epífisis oculta muchos de los signos necesarios para el diagnóstico radiológico. La ecografía fetal también permite realizar el diagnóstico prenatal.

DIAGNÓSTICO

Si un lactante o niño es bajo con parámetros desproporcionados, el diagnóstico se establece mediante equiparación del cuadro clínico observado (a partir de la anamnesis personal, familiar y gestacional, la exploración física y la evaluación radiológica) con los fenotipos clínicos de trastornos bien conocidos. Los pediatras deben ser capaces de reunir la mayor parte de esta información y, con ayuda del radiólogo, diagnosticar las condrodisplasias más frecuentes. Existen numerosos libros de referencia y bases de datos activas que proporcionan información sobre estas enfermedades, así como listas completas de las referencias actuales (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/). Se recomienda consultar con expertos en el campo de las displasias óseas cuando se trata de trastornos menos frecuentes y en el caso de lactantes y niños cuyos fenotipos no se relacionan con los fenotipos clínicos mejor conocidos.

Los estudios de genética molecular para las condrodisplasias pueden ser útiles, sobre todo para los trastornos en los que se producen mutaciones recidivantes (la acondroplasia típica tiene la misma mutación *FGFR3*). Existe un análisis de la mutación para la acondroplasia, pero el diagnóstico suele realizarse a partir de los hallazgos clínicos. La mayor utilidad de este análisis puede ser el diagnóstico prenatal de parejas en las que ambos miembros presentan una acondroplasia típica (heterocigotos). Existe un riesgo del 25% de padecer la forma homocigótica más grave de acondroplasia, que puede detectarse mediante este análisis de la mutación. Para identificar las mutaciones dobles dominantes se puede utilizar pruebas genéticas de preimplantación. Otro ejemplo de prueba es el de los trastornos debidos a mutaciones de *DTDST*. Estos trastornos se heredan de forma autosómica recesiva, y se ha encontrado un número limitado de alelos mutantes. Si se identifican mutaciones en el paciente, también deben ser detectables en sus progenitores y pueden emplearse para diagnóstico prenatal. Actualmente se dispone en el mercado de análisis de mutaciones para muchas de las displasias esqueléticas, que se utilizan cada vez con más frecuencia para confirmar el diagnóstico clínico y a la hora de planificar embarazos futuros.

Numerosas condrodisplasias presentan cambios histológicos bien diferenciados en el cartílago de crecimiento. En ocasiones estos tejidos obtenidos mediante biopsia o durante una intervención quirúrgica son útiles para el diagnóstico. Es infrecuente conseguir un diagnóstico histológico si no se sustenta en una sospecha clínica o radiológica.

GENÉTICA MOLECULAR

Se han identificado muchos genes de la condrodisplasia (v. tabla 694-1) que codifican diversas categorías de proteínas, como proteínas de la matriz del cartílago, receptores transmembrana, transportadores iónicos y factores de transcripción. El número de loci genéticos identificados es mucho menor que el esperado para el número de fenotipos clínicos conocidos. La amplia mayoría de los pacientes tiene trastornos relacionados con menos de 10 loci. Las mutaciones en 2 de estos loci (*COL2A1* y *FGFR3*) son responsables de más de la mitad de los casos. Puede haber un número limitado de genes cuya función es crítica para el desarrollo esquelético, sobre todo el crecimiento óseo lineal. Las mutaciones en estos genes originan un amplio abanico de fenotipos clínicos de condrodisplasia. Con los avances en las tecnologías de detección continúan identificándose nuevos genes portadores de mutaciones que producen condrodisplasias.

Las mutaciones en los loci *COL2A1* y *FGFR3* representan características genéticas diferentes. Las mutaciones *COL2A1* están muy repartidas por los genes, con pocas probabilidades de reproducirse en personas no relacionadas. Por el contrario, las mutaciones *FGFR3* están limitadas a unas pocas zonas dentro de los genes y la presencia de nuevas mutaciones en estas zonas en personas no relacionadas es la norma. Existe una correlación estrecha entre fenotipo clínico y zona de mutación para la mutación *FGFR3,* pero no para la *COL2A1*.

FISIOPATOLOGÍA

Las mutaciones de las condrodisplasias actúan mediante diferentes mecanismos. La mayoría de las que afectan a las proteínas de la matriz del cartílago provoca la enfermedad cuando sólo una de las dos copias (alelos) del gen relevante ha sufrido la mutación. Estas mutaciones suelen actuar mediante un mecanismo negativo dominante, en el que los productos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la proteína del alelo mutante interfieren con el ensamblaje y la función de moléculas multiméricas que contienen los productos de las proteínas, tanto del alelo normal como del mutante. La molécula de colágeno tipo II es una triple hélice formada por tres cadenas de colágeno, que son los productos del gen del colágeno tipo II, *COL2A1*. Cuando las cadenas del alelo mutante y normal se combinan para formar triples hélices, la mayoría de las moléculas contiene al menos una cadena mutante. No se sabe cuántas de estas cadenas son necesarias para producir una molécula malfuncionante pero, dependiendo de la mutación, es teóricamente suficiente con una.

Las mutaciones que afectan al colágeno tipo X difieren de este modelo descrito. Planifican la región de la cadena responsable del reconocimiento de la misma; las cadenas deben reconocerse entre sí antes de unirse para formar moléculas de colágeno. Se cree que las mutaciones alteran este proceso. Como resultado, ninguna cadena mutante es incorporada a la molécula. Este mecanismo es haploinsuficiente porque los productos del alelo mutante están funcionalmente ausentes y el alelo normal es insuficiente para mantener una función normal. Las mutaciones que afectan a los genes encargados del transporte de iones actúan también mediante una pérdida de función de los transportadores. Las mutaciones de los receptores transmembrana estudiadas hasta la fecha parecen actuar mediante un aumento de la función. Los receptores mutantes inician señales de forma constitutiva independiente de sus ligandos normales.

Aparte del mecanismo genético, las mutaciones acaban por alterar la osificación encondral, el proceso biológico responsable del desarrollo y del crecimiento lineal del esqueleto (v. fig. 694-1). Además, en las condrodisplasias se han descrito numerosas anomalías morfológicas de la placa de crecimiento esquelético, la estructura anatómica en la que tiene lugar la osificación encondral.

TRATAMIENTO

El primer paso es establecer el diagnóstico correcto. Esto permite hacer un pronóstico y anticiparse a los problemas médicos y quirúrgicos relacionados con un trastorno particular. La consecución del diagnóstico ayuda a distinguir entre formas mortales y no mortales en el prematuro o en el recién nacido (v. tablas 694-4 y 694-5). Un mal pronóstico de supervivencia a largo plazo puede desaconsejar la aplicación de medidas extremas para conservar la vida en la displasia tanatofórica o en la acondrogénesis tipo Ib o II, mientras que estas medidas pueden estar indicadas en los recién nacidos con displasia espondiloepifisaria congénita o displasia diastrófica, que tienen un buen pronóstico si el recién nacido supera el período neonatal.

Como no existe un tratamiento definitivo para normalizar el crecimiento óseo en ninguno de estos trastornos, los esfuerzos deben dirigirse a prevenir y corregir las deformidades esqueléticas, tratar las complicaciones extraesqueléticas, ofrecer consejo genético y ayudar a los pacientes y familiares a afrontar el problema. Cada trastorno tiene sus peculiaridades y, por consiguiente, el tratamiento debe diseñarse a medida para cada uno de ellos.

Existen algunos problemas comunes a muchas condrodisplasias para los que pueden establecerse unas recomendaciones generales. En la mayoría de los casos los niños con condrodisplasia deben evitar los deportes de contacto y otras actividades que puedan causar lesiones o sobrecarga de las articulaciones. Hay que implantar unos hábitos dietéticos saludables en la infancia para prevenir o controlar la obesidad en la edad adulta. Es preciso iniciar pronto el cuidado dental para minimizar el apiñamiento y la mala alineación de los dientes. Se debe fomentar la participación en grupos de apoyo tanto entre los niños como entre sus familiares, como el Little People of America (http://www.lpaonline.org/) y la Human Growth Foundation (http://www.hgfound.org).

Para aumentar la longitud de los huesos se han empleado dos técnicas controvertidas. En algunos trastornos se utiliza el alargamiento quirúrgico de los miembros. Sus mayores logros se han producido en la acondroplasia, en la que el tejido extraesquéletico tiende a ser redundante y se distiende con facilidad. El procedimiento suele llevarse a cabo durante la adolescencia. En muchos trastornos se ha intentado la administración de hormona de crecimiento humana a dosis farmacológicas similares a las empleadas en el síndrome de Turner, con resultados contradictorios. Los estudios en animales sugieren que el péptido natriurético de tipo C puede promover el crecimiento óseo lineal en la acondroplasia. Los ensayos clínicos están empezando a probar la eficacia de este enfoque.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **695**

Trastornos que afectan a las proteínas de la matriz del cartílago

William A. Horton y Jacqueline T. Hecht

Los trastornos de las proteínas de la matriz del cartílago que ocasionan alteraciones óseas y articulares se pueden clasificar en cinco categorías que se corresponden con las proteínas defectuosas: tres colágenas y las no colágenas POMC (proteína oligomérica de la matriz del cartílago), matrilina 3 y agrecano. Los fenotipos clínicos y la gravedad clínica difieren entre los grupos y, dentro de ellos, sobre todo en el grupo de la **displasia espondiloepifisaria (DEE).**

DISPLASIAS ESPONDILOEPIFISARIAS

El término *displasia espondiloepifisaria* se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por un acortamiento del tronco y, en menor medida, de las extremidades. La gravedad oscila desde la acondrogénesis tipo II hasta la hipocondrogénesis ligeramente menos grave (aunque ambos tipos son mortales en el período neonatal), la DEE congénita y sus variantes, como la displasia de Kniest (que es aparente al nacer y que no suele ser mortal) y la DEE tardía (que puede detectarse en la adolescencia o incluso después). Las características radiológicas son el desarrollo anormal de los cuerpos vertebrales y de la epífisis, cuya extensión se corresponde con la gravedad clínica. La mayoría de las DEE se deben a mutaciones heterocigóticas del *COL2A1*. Se trata de trastornos autosómicos dominantes. Las mutaciones están dispersas en los genes, y existe una correlación escasa entre la localización de la mutación y el fenotipo clínico resultante. En los casos familiares es posible el diagnóstico prenatal si se ha identificado la mutación. La displasia inmunoósea de Schimke puede ser una excepción debido a que se trata de un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por talla baja, máculas hiperpigmentadas, alteraciones faciales, proteinuria y fracaso renal progresivo, isquemia cerebral y deficiencia de los linfocitos T con linfopenia e infecciones de repetición.

Displasias espondiloepifisarias mortales

La acondrogénesis tipo II (MIM 200610) se caracteriza por un acortamiento grave del cuello y el tronco, y sobre todo de las extremidades, así como por una macrocefalia y una menor consistencia del cráneo. El hidrops fetal y la prematuridad son frecuentes. Puede producirse un mortinato o el recién nacido puede morir poco después de nacer. La hipocondrogénesis (MIM 200610) se refiere a un fenotipo clínico intermedio entre la acondrogénesis tipo II y la DEE congénita. Suele ser mortal en el período neonatal.

La gravedad de los cambios radiológicos se relaciona con la gravedad clínica. Ambos trastornos se acompañan de huesos tubulares anchos y cortos con metáfisis en forma de copa. Los huesos pélvicos son hipoplásicos y los huesos del cráneo no están bien mineralizados. Los cuerpos vertebrales presentan un defecto de osificación en toda la columna en la acondrogénesis tipo II y en la columna cervical y sacra en la hipocondrogénesis. Los pedículos están osificados en ambas.

Displasia espondiloepifisaria congénita

El fenotipo de este grupo, DEE congénita (MIM 183900), es aparente al nacer. La cabeza y la cara suelen ser normales, pero es habitual una hendidura palatina. El cuello es corto y el tórax tiene forma de barril (fig. 695-1). Es frecuente la cifosis y una exageración de la lordosis lumbar normal. Los segmentos proximales de las extremidades son más cortos que las manos o los pies, que a menudo tienen una apariencia normal. Algunos lactantes presentan pie zambo o hipotonía.

Las radiografías del esqueleto del recién nacido revelan unos huesos tubulares cortos, retraso de osificación de los cuerpos vertebrales y epífisis óseas proximales en las extremidades (fig. 695-2). También puede

booksmedicos.org

Bibliografía

Apajasalo M, Sintonen H, Rautonen J, et al: Health-related quality of life of patients with genetic skeletal dysplasias, *Eur J Pediatr* 157:114-121, 1998.

Gripp K, Slavotinek A, Hall JG, et al: *Handbook of normal physical measurements*, ed 2, Oxford, UK, 2006, Oxford University Press.

Horton WA: Skeletal development: insights from targeting the mouse genome, *Lancet* 362:560-569, 2003.

Horton WA, Hecht JT: Chondrodysplasias: general concepts and diagnostic and management considerations. In Royce PM, Steinmann B, editors: *Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects*, ed 2, New York, 2002, Wiley-Liss, pp 901-908.

Kozlowski K, Masel J, Sillence DO, et al: Gracile bone dysplasias, *Pediatr Radiol* 32:629-634, 2002.

Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL: Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias, *Genet Med* 11:127-133, 2009.

Lachman RS: Neurologic abnormalities in the skeletal dysplasias: a clinical and radiological perspective, *Am J Med Genet* 69:33-43, 1997.

Lachman RS: *Taybi and Lachman's radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias*, ed 2, New York, 2007, Elsevier.

Schramm T, Gloning KP, Minderer S, et al: Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias, *Ultrasound Obstet Gynecol* 34(2):160-170, 2009.

Smits P, Bolton AD, Funari V, et al: Lethal skeletal dysplasia in mice and humans lacking the golgin GMAP-210, *N Engl J Med* 362:206-216, 2010.

Spranger J, Brill PW, Poznanski A: *Bone dysplasias. An atlas of genetic disorders of skeletal development*, ed 2, New York, 2002, Oxford University Press.

Spranger J, Maroteaux P: The lethal osteochondrodysplasias, *Adv Hum Genet* 19:1-103, 331-332, 1990.

Tunkel DE, Kerkavaz R, Smith B, et al: Hearing screening in children with skeletal dysplasia, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137:1236-1239, 2011.

Unger S, Lachman RS, Rimoin DL, et al: Chondrodysplasias. In Rimoin DL, Conner JM, Pyeritz RE, editors: *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, New York, 2007, Churchill Livingstone, pp 3709.

Warman JL, Cormier-Daire V, Hall C, et al: Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision, *Am J Med Genet A* 155A:943-968, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

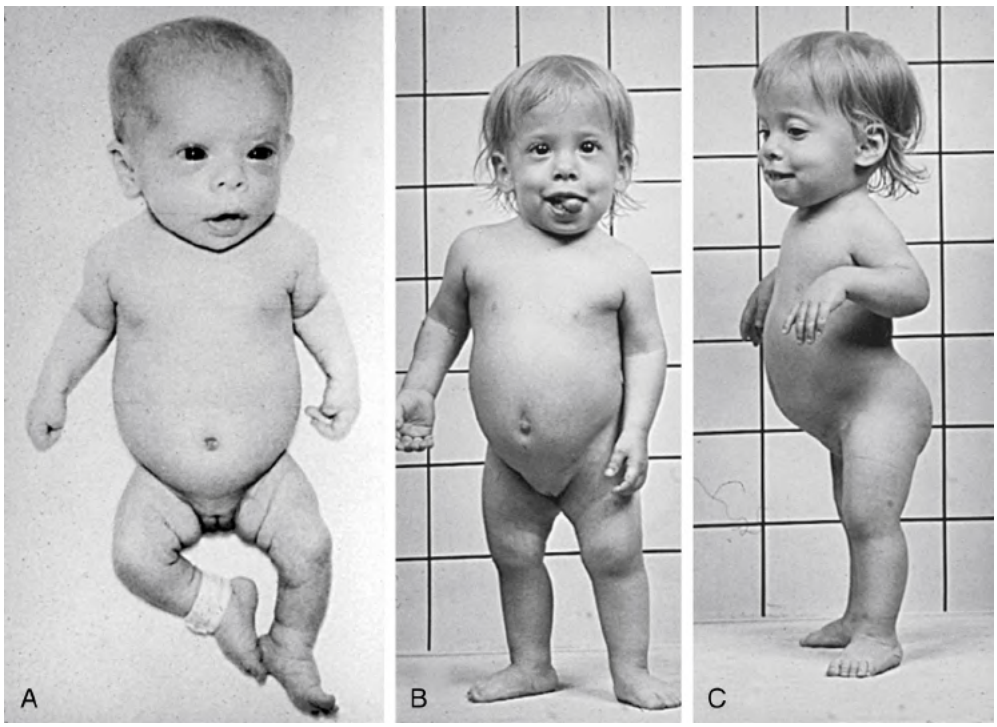

Figura 695-1 Displasia espondiloepifisaria congénita en el recién nacido **(A)** y al comienzo de la infancia **(B, C).** Obsérvense las extremidades cortas, las manos relativamente normales, la cara aplanada y la lordosis exagerada.

Figura 695-2 Radiografía de la pelvis en un caso de displasia espondiloepifisaria congénita que demuestra pelvis cuadrada, epífisis femorales proximales hipoplásicas y cuellos femorales anchos y cortos.

detectarse hipoplasia de la apófisis odontoides, pelvis pequeña y cuadrada con retraso de la osificación en la sínfisis del pubis e irregularidad leve de las metáfisis.

Los lactantes suelen presentar un desarrollo normal de las habilidades. Es característica la marcha de pato al comienzo de la infancia. Las complicaciones durante este período son el compromiso respiratorio por deformidades vertebrales y la compresión de la médula espinal por inestabilidad cervicobulbar. La desproporción y el acortamiento empeoran de forma progresiva con la edad, y la altura del adulto oscila entre 95-128 cm. Es típica la miopía, y los adultos tienen riesgo de desprendimiento de retina. Además, en la edad adulta se produce una artrosis precoz que requiere artroplastia de sustitución articular.

DISPLASIA DE KNIEST

Esta variante de DEE (MIM 156550) está presente desde el nacimiento y se caracteriza por un tronco y unas extremidades cortos asociados con cara plana, ojos prominentes, aumento de tamaño de las articulaciones, hendidura palatina y pie zambo (fig. 695-3). Las radiografías demuestran los defectos vertebrales y los huesos tubulares cortos con irregularidades epifisarias y ensanchamiento de la metáfisis que produce un aspecto en pesa.

El desarrollo motor suele estar retrasado debido a las deformidades articulares, aunque la inteligencia es normal. Durante la infancia suele aparecer sordera y miopía, y puede producirse un desprendimiento de retina como complicación tardía. El aumento de tamaño de las articulaciones progresa durante la infancia y se vuelve doloroso. Se acompaña de contracturas en flexión y atrofia muscular, que puede resultar invalidante en la adolescencia.

DISPLASIA ESPONDILOEPIFISARIA TARDÍA

La DEE tardía es un fenotipo clínico leve o muy leve caracterizado por una estatura ligeramente baja con anomalías radiológicas epifisarias y vertebrales leves. Suele detectarse en la infancia o adolescencia, pero puede pasar desapercibida hasta la edad adulta, cuando se produce una osteoartritis precoz. Esta entidad es nosológicamente distinta de la DEE tardía, clínicamente similar, pero que se debe a una mutación en el gen *SEDL* ligado al cromosoma X.

DISPLASIAS ESPONDILOEPIFISARIAS RELACIONADAS CON EL AGRECANO

En dos trastornos tipo DEE se han detectado mutaciones del agrecano. La DEE Kimberly *(MIM 608361)* es relativamente leve, con baja estatura, aspecto robusto y presentación precoz de artrosis en las articulaciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

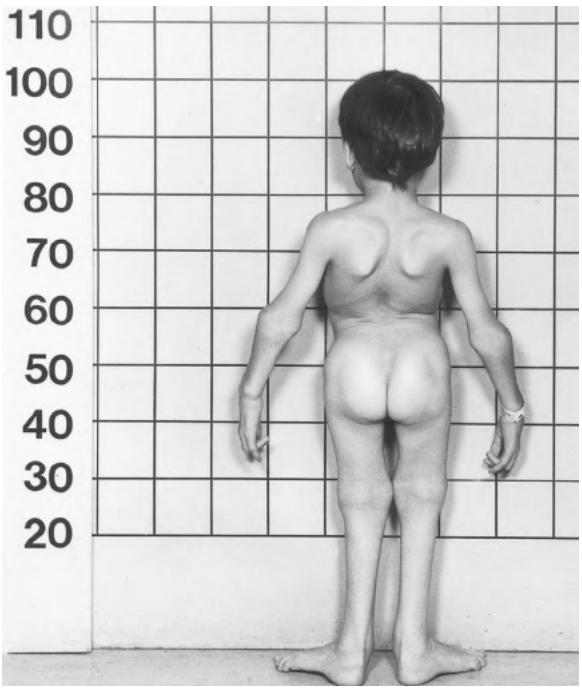

Figura 695-3 Paciente con displasia de Kniest. El tronco es corto y las epífisis son anchas. Presenta contractura de los dedos. *(De Traboulsi EI: Skeletal and connective tissue disorders with anterior segment manifestations. En Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editores:* Cornea, *3.ª ed., Filadelfia, 2011, Elsevier, fig. 60-9.)*

que soportan carga. En la displasia espondiloepimetafisaria tipo agrecano *(MIM 612813)* se observa un fenotipo más grave y generalizado con cambios radiográficos característicos tales como ensanchamiento de las metáfisis.

SÍNDROME/DISPLASIA DE STICKLER (OSTEOARTROFTALMOPATÍA HEREDITARIA)

La estatura baja no es una característica de la displasia de Stickler (MIM 184840). Se parece a la DEE por sus manifestaciones articulares y oculares. En los trastornos tipo Stickler (MIM 184840, MIM 215150) se han identificado mutaciones en los genes que codifican el colágeno tipo II (*COL2A1*), tipo XI (*COL11A1, COL11A2*) y tipo IX (*COL9A1*). La displasia de Stickler se identifica a menudo en el recién nacido debido a la presencia de fisura palatina y micrognatia (anomalía de Pierre Robin; v. cap. 311). El 25% de los pacientes con síndrome de Stickler tienen la anomalía de Pierre Robin; el 30% de los pacientes con la anomalía de Pierre Robin tienen síndrome de Stickler. Los lactantes presentan de forma característica una miopía grave con complicaciones oftalmológicas adicionales, como degeneración coroidorretiniana y vítrea. El desprendimiento de retina es frecuente durante la infancia (fig. 695-4). La sordera neurosensorial puede aparecer durante la adolescencia, que es cuando también pueden comenzar los síntomas de una importante artrosis precoz. Hay que prestar una atención especial a las complicaciones oculares incluso en la infancia. Las manifestaciones osteoarticulares incluyen hiperlaxitud articular (especialmente de cadera), hipotonía muscular, displasia metafisoepifisaria; artrosis progresiva de las articulaciones de la columna vertebral y periféricas, que pueden requerir una artroplastia de cadera antes de los 30 años y disminución de la densidad ósea. Manifestaciones similares pueden observarse en otras enfermedades con mutaciones en los genes del colágeno tipo II y tipo XI (tabla 695-1).

DISPLASIA METAFISARIA DE SCHMID

La displasia metafisaria de Schmid (MIM 156500) es una de varias condrodisplasias en las que las anomalías metafisarias dominan los hallazgos radiológicos. Se presenta por lo general al comienzo de la infancia con una estatura ligeramente baja, arqueamiento de las piernas y marcha de pato (fig. 695-5). Puede haber un aumento de tamaño de las articulaciones, como la muñeca. Las radiografías muestran un ensanchamiento con mineralización irregular de las metáfisis de los huesos tubulares proximales de los miembros (fig. 695-6). Suele haber una coxa vara que puede precisar una corrección quirúrgica. La estatura baja se hace más evidente con la edad y afecta a las extremidades inferiores más que a las superiores. Las manifestaciones se limitan al esqueleto.

La condrodisplasia metafisaria de Schmid ocasionada por mutaciones heterocigóticas de los genes que codifican el colágeno tipo X se hereda con un patrón autosómico dominante. La distribución del colágeno tipo X está limitada a la región del hueso en crecimiento en la que el cartílago se convierte en hueso. Esto podría explicar por qué los cambios radiológicos están limitados a la metáfisis.

Tabla 695-1 Otras enfermedades genéticas asociadas a mutaciones en los genes del colágeno tipo II y tipo XI, con cuadros clínicos similares al del síndrome de Stickler

Fenotipos asociados a mutaciones COL2A1
Acondrogénesis tipo 2
Hipocondrogénesis
Displasia espondiloepifisaria congénita
Displasia espondiloepimetafisaria, tipo Strudwick
Displasia de Kniest
Displasia con contornos vertebrales alterados
Algunas de las enfermedades articulares juveniles
Fenotipos asociados a mutaciones COL11A1
Síndrome de Marshall
Fenotipos asociados a mutaciones COL11A2
Displasia otoespondilometafisaria
Síndrome de Weissenbach-Zweymüller
Algunos casos de sordera neurosensorial aislada

De Couchouron T, Masson C: Early-onset progressive osteoarthritis with hereditary progressive ophthalmology or Stickler syndrome. Joint Bone Spine *78:45-49, 2011, tabla 1, pág. 48.*

SEUDOACONDROPLASIA Y DISPLASIA EPIFISARIA MÚLTIPLE

La seudoacondroplasia (MIM 177170) y la displasia epifisaria múltiple (DEM) (MIM 600969) son dos fenotipos distintos que se agrupan porque pueden ser el resultado de mutaciones en los genes que codifican la POMC. Las mutaciones son heterocigóticas en ambos y se transmiten con un patrón autosómico dominante. Los fenotipos clínicos están limitados a los tejidos esqueléticos.

Los recién nacidos con seudoacondroplasia presentan un tamaño y apariencia normales. Los trastornos de la marcha y la estatura corta afectan de forma principal a los miembros y aparecen al final de la infancia precoz. La estatura baja se hace más pronunciada al crecer el niño y se asocia con laxitud articular generalizada (fig. 695-7). Las manos son cortas, anchas y están desviadas en dirección cubital. Los antebrazos están arqueados. Las habilidades del desarrollo y la inteligencia suelen ser normales. Durante la infancia se produce una lordosis lumbar y deformidades en las rodillas. Estas últimas precisan con frecuencia una corrección quirúrgica. El dolor es habitual en las articulaciones de carga durante la infancia y adolescencia, y conduce a una artrosis al final de la segunda década de vida. La altura del adulto oscila entre 105-128 cm.

Las radiografías del esqueleto revelan anomalías peculiares en los cuerpos vertebrales, así como en las epífisis y metáfisis de los huesos tubulares (fig. 695-8).

El fenotipo de la DEM presenta anomalías esqueléticas que afectan de forma predominante a las epífisis, como se aprecia en las radiografías. Dos formas clásicas son el tipo Fairbank, más grave, y el tipo Ribbing más leve. Pueden considerarse variantes clínicas debido a la superposición de las características clínicas y a la presencia de mutaciones en la POMC en ambas. Esta nomenclatura generalmente no se utiliza actualmente.

booksmedicos.org

Figura 695-4 **Aspecto de frente y de perfil de la hija con síndrome de Stickler tipo I.** Se aprecia puente nasal plano, epicanto leve y micrognatia discreta. Frente y perfil de la madre con el síndrome de Stickler tipo I. La madre no muestra a primera vista características faciales claras de síndrome de Stickler. *(De Baijens LWJ, De Leenheer EMR, Weekamp HH y cols.: Stickler syndrome type I and Stapes ankylosis.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol *68:1573-1580, 2004, fig. 2.)*

El fenotipo clínico más grave comienza durante la infancia y se manifiesta por una estatura baja leve con miembros cortos, dolor en las articulaciones de carga y marcha de pato. Las radiografías muestran una osificación irregular y retrasada de las epífisis. Las personas con afectación más leve pueden pasar desapercibidas hasta la adolescencia o la edad adulta. Los cambios radiológicos pueden limitarse a la epífisis de la cabeza femoral. En este último caso hay que distinguir una DEM leve de una enfermedad de Legg-Calvé-Perthes bilateral (v. cap. 678-3). La artrosis precoz de caderas y rodillas es la complicación principal en los adultos con DEM. La altura del adulto oscila entre 136-151 cm.

Existen familias con manifestaciones clínicas y radiológicas de DEM que no se deben a mutaciones de la POMC. Algunas están unidas al gen que codifica una de las cadenas del colágeno tipo IX. Se ha sugerido que la POMC y el colágeno tipo IX interaccionan funcionalmente en la matriz del cartílago, lo que explicaría por qué las mutaciones de genes diferentes producen cuadros clínicos similares. En los pacientes con DEM también se han hallado mutaciones del gen que codifica otra proteína de la matriz del cartílago, la matrilina 3, y del transportador de sulfato de la displasia diastrófica. En los casos familiares de seudocondrodisplasia y de DEM producidos por una mutación de la POMC es posible realizar un diagnóstico prenatal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 695-5 Niña con displasia metafisaria tipo Schmid. La cara es normal y sólo hay una reducción leve de la estatura. Existe una tibia vara leve.

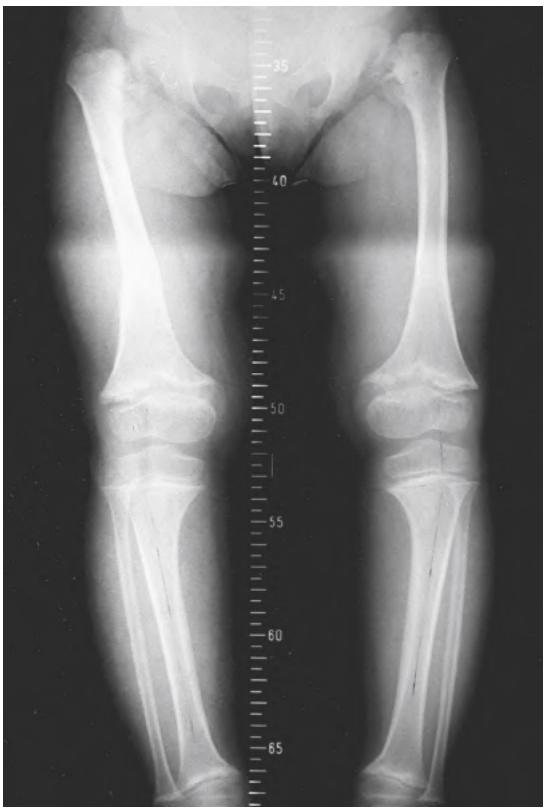

Figura 695-6 Radiografía de las extremidades inferiores en la displasia metafisaria tipo Schmid que muestra huesos tubulares cortos y ensanchamiento e irregularidades metafisarias, epífisis femorales proximales y cuellos femorales anormales. Las epífisis son normales. Existe una coxa vara.

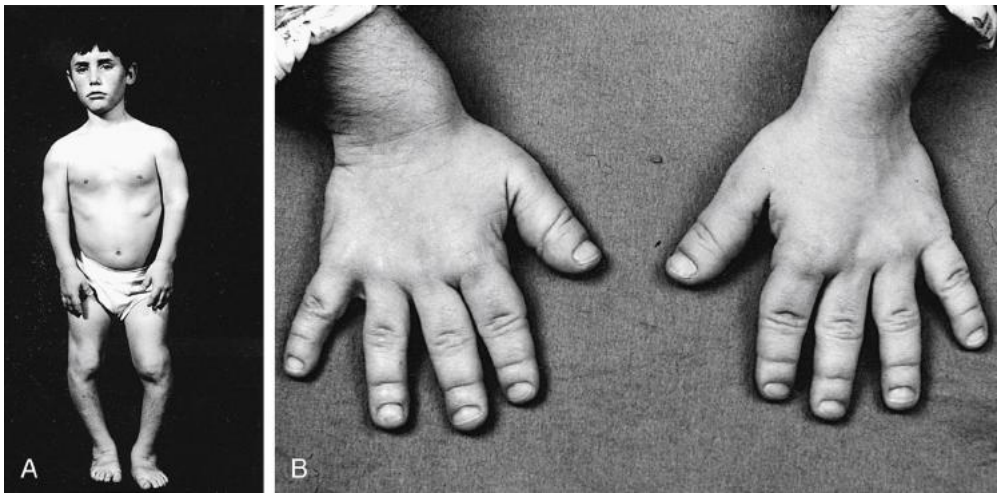

Figura 695-7 **A,** Seudoacondroplasia en un adolescente. La cara y el perímetro cefálico son normales. Existe acortamiento de todas las extremidades y arqueamiento de las extremidades inferiores. **B,** Fotografía de las manos que demuestra unos dedos cortos y gruesos.

booksmedicos.org

Bibliografía

Boerkoel CF, O'Neill S, Andre JL, et al: Manifestations and treatment of Schimke immuno-osseous dysplasia: 14 new cases and a review of the literature, *Eur J Pediatr* 159:1-7, 2000.

Couchouron T, Masson C: Early-onset progressive osteoarthritis with hereditary progressive ophthalmology or Stickler syndrome, *Joint Bone Spine* 78:45-49, 2011.

Horton WA, Hecht JT: Chondrodysplasias: disorders of cartilage matrix proteins. In Royce PM, Steinmann B, editors: *Connective tissue and its heritable disorders*, New York, 2002, Wiley-Liss, pp 909-938.

Jackson GC, Mittaz-Crettol L, Taylor JA, et al: Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia: a 7-year comprehensive analysis of the known disease genes identify novel and recurrent mutations and provides an accurate assessment of their relative contribution, *Hum Mut* 33:144-157, 2012.

Kennedy J, Jackson G, Ramsden S, et al: Comp mutation screening as an aid for the clinical diagnosis and counselling of patients with a suspected diagnosis of pseudoachondroplasia or multiple epiphyseal dysplasia, *Eur J Hum Genet* 13:547-555, 2005.

Tompson SW, Merriman B, Funari VA, et al: A recessive skeletal dysplasia, SEMD aggrecan type, results from a missense mutation affecting the c-type lectin domain of aggrecan, *Am J Hum Genet* 84:72-79, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

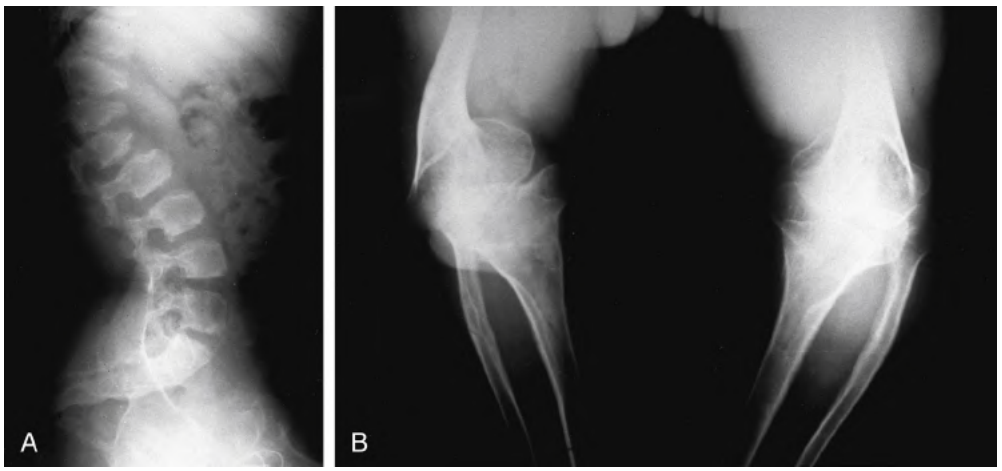

Figura 695-8 **A,** Radiografía lateral de la columna toracolumbar de un paciente con seudoacondroplasia en la que se aprecia una prominencia central (lengüeta) en la región anterior de la primera vértebra lumbar y última torácica. Obsérvense la disminución de altura de los cuerpos vertebrales (platispondilia) y la lordosis secundaria. **B,** Radiografía de la extremidad inferior de un paciente con seudoacondroplasia en la que se aprecian metáfisis grandes, epífisis malformadas y un arqueamiento pronunciado de los huesos largos.

Capítulo **696**

Trastornos que afectan a los receptores transmembrana

William A. Horton y Jacqueline T. Hecht

Las mutaciones heterocigóticas de genes que codifican los receptores *FGFR3* (receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico) y *PTHR* (receptor de la hormona paratiroidea) ocasionan trastornos que implican a los receptores transmembrana. Las mutaciones hacen que los receptores se activen en ausencia de sus ligandos fisiológicos, lo que aumenta la función del receptor de regulación negativa del crecimiento óseo. Las mutaciones operan mediante un aumento de la función negativa. En el grupo con mutación *FGFR3,* en el que los fenotipos clínicos van de grave a leve, la gravedad parece relacionarse con la intensidad de activación del receptor. Tanto la mutación *PTHR* como la *FGFR3* tienden a reproducirse en individuos no relacionados.

GRUPO DE LA ACONDROPLASIA

El grupo de la acondroplasia representa un porcentaje sustancial de los pacientes con condrodisplasias e incluye la displasia tanatofórica (DT), la condrodisplasia mortal más frecuente, con una incidencia de 1 de cada 35.000 nacidos; la acondroplasia, la condrodisplasia no mortal más frecuente, con una incidencia de 1 de cada 15.000 a 1 de cada 40.000 nacidos; y la hipocondroplasia. Las tres presentan mutaciones en un menor número de localizaciones del gen *FGFR3*. Existe una correlación estrecha entre la zona de mutación y el fenotipo clínico.

Displasia tanatofórica

La DT (MIM 187600, 187610) aparece en el nacimiento o antes. En este último caso, la ecografía a mitad del embarazo o más adelante detecta una cabeza grande con extremidades muy cortas. El embarazo suele acompañarse de polihidramnios y de parto prematuro. Las extremidades muy cortas, el cuello corto, el tórax largo y estrecho y una cabeza alargada con hipoplasia mediofacial dominan el fenotipo clínico al nacer (fig. 696-1). A veces existe una deformidad del cráneo en hoja de trébol denominada ***kleeblattschädel.*** Los recién nacidos tienen una dificultad respiratoria grave debido al pequeño tamaño del tórax.

Figura 696-1 Gemelos idénticos con displasia tanatofórica tipo I. Cabeza desproporcionadamente grande, tórax en forma de campana y micromelia. *(De Gilbert-Barness E, Kapur RP, Oligny LL, Siebert JR, editores:* Potter's pathology of the fetus, infant and child, *2.ª ed., Filadelfia, 2007, Elsevier, fig. 20-47.)*

Aunque se aplique tratamiento respiratorio intensivo, el pronóstico a largo plazo es malo.

Las radiografías del esqueleto permiten diferenciar dos formas ligeramente distintas denominadas DT I y DT II. En la forma más frecuente, DT I, las radiografías muestran un cráneo grande con una base craneal pequeña, un adelgazamiento y aplanamiento notable de los cuerpos vertebrales que se ve mejor en la proyección lateral, costillas muy cortas, hipoplasia grave de los huesos pélvicos y huesos tubulares muy cortos y arqueados con metáfisis ensanchadas (fig. 696-2). Los fémures son curvos y con forma de auricular de teléfono. La DT II difiere principalmente en que los fémures son más largos y rectos.

El fenotipo clínico de la DT II se asocia a mutaciones que planifican el codón 650 del *FGFR3,* lo que provoca la sustitución del ácido glutámico por lisina. Esto estimula la actividad de la cinasa de tirosina de un receptor que transmite señales a las vías intracelulares. La mutación de la lisina 650 a metionina se asocia a un fenotipo clínico intermedio entre la DT y la acondroplasia denominado **acondroplasia severa con retraso del desarrollo y acantosis nigricans.** Las mutaciones del fenotipo DT I afectan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

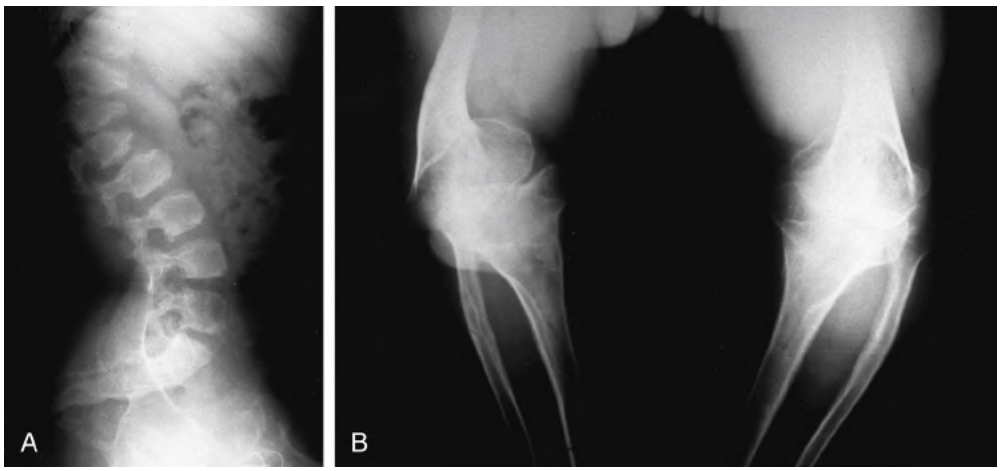

Figura 695-8 **A,** Radiografía lateral de la columna toracolumbar de un paciente con seudoacondroplasia en la que se aprecia una prominencia central (lengüeta) en la región anterior de la primera vértebra lumbar y última torácica. Obsérvense la disminución de altura de los cuerpos vertebrales (platispondilia) y la lordosis secundaria. **B,** Radiografía de la extremidad inferior de un paciente con seudoacondroplasia en la que se aprecian metáfisis grandes, epífisis malformadas y un arqueamiento pronunciado de los huesos largos.

Capítulo **696**

Trastornos que afectan a los receptores transmembrana

William A. Horton y Jacqueline T. Hecht

Las mutaciones heterocigóticas de genes que codifican los receptores *FGFR3* (receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico) y *PTHR* (receptor de la hormona paratiroidea) ocasionan trastornos que implican a los receptores transmembrana. Las mutaciones hacen que los receptores se activen en ausencia de sus ligandos fisiológicos, lo que aumenta la función del receptor de regulación negativa del crecimiento óseo. Las mutaciones operan mediante un aumento de la función negativa. En el grupo con mutación *FGFR3,* en el que los fenotipos clínicos van de grave a leve, la gravedad parece relacionarse con la intensidad de activación del receptor. Tanto la mutación *PTHR* como la *FGFR3* tienden a reproducirse en individuos no relacionados.

GRUPO DE LA ACONDROPLASIA

El grupo de la acondroplasia representa un porcentaje sustancial de los pacientes con condrodisplasias e incluye la displasia tanatofórica (DT), la condrodisplasia mortal más frecuente, con una incidencia de 1 de cada 35.000 nacidos; la acondroplasia, la condrodisplasia no mortal más frecuente, con una incidencia de 1 de cada 15.000 a 1 de cada 40.000 nacidos; y la hipocondroplasia. Las tres presentan mutaciones en un menor número de localizaciones del gen *FGFR3*. Existe una correlación estrecha entre la zona de mutación y el fenotipo clínico.

Displasia tanatofórica

La DT (MIM 187600, 187610) aparece en el nacimiento o antes. En este último caso, la ecografía a mitad del embarazo o más adelante detecta una cabeza grande con extremidades muy cortas. El embarazo suele acompañarse de polihidramnios y de parto prematuro. Las extremidades muy cortas, el cuello corto, el tórax largo y estrecho y una cabeza alargada con hipoplasia mediofacial dominan el fenotipo clínico al nacer (fig. 696-1). A veces existe una deformidad del cráneo en hoja de trébol denominada ***kleeblattschädel.*** Los recién nacidos tienen una dificultad respiratoria grave debido al pequeño tamaño del tórax.

Figura 696-1 Gemelos idénticos con displasia tanatofórica tipo I. Cabeza desproporcionadamente grande, tórax en forma de campana y micromelia. *(De Gilbert-Barness E, Kapur RP, Oligny LL, Siebert JR, editores:* Potter's pathology of the fetus, infant and child, *2.ª ed., Filadelfia, 2007, Elsevier, fig. 20-47.)*

Aunque se aplique tratamiento respiratorio intensivo, el pronóstico a largo plazo es malo.

Las radiografías del esqueleto permiten diferenciar dos formas ligeramente distintas denominadas DT I y DT II. En la forma más frecuente, DT I, las radiografías muestran un cráneo grande con una base craneal pequeña, un adelgazamiento y aplanamiento notable de los cuerpos vertebrales que se ve mejor en la proyección lateral, costillas muy cortas, hipoplasia grave de los huesos pélvicos y huesos tubulares muy cortos y arqueados con metáfisis ensanchadas (fig. 696-2). Los fémures son curvos y con forma de auricular de teléfono. La DT II difiere principalmente en que los fémures son más largos y rectos.

El fenotipo clínico de la DT II se asocia a mutaciones que planifican el codón 650 del *FGFR3,* lo que provoca la sustitución del ácido glutámico por lisina. Esto estimula la actividad de la cinasa de tirosina de un receptor que transmite señales a las vías intracelulares. La mutación de la lisina 650 a metionina se asocia a un fenotipo clínico intermedio entre la DT y la acondroplasia denominado **acondroplasia severa con retraso del desarrollo y acantosis nigricans.** Las mutaciones del fenotipo DT I afectan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

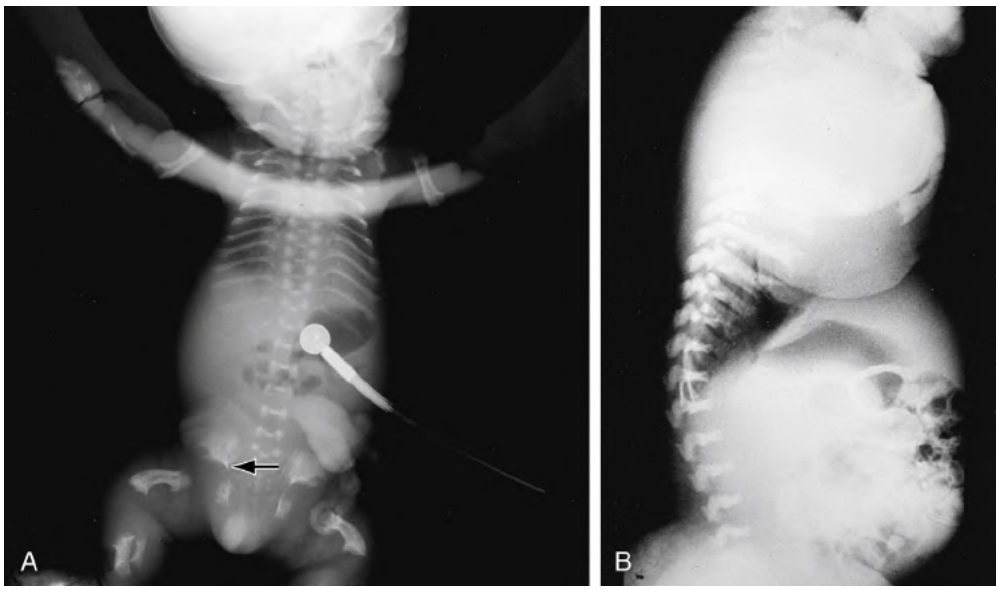

Figura 696-2 **A,** Radiografía neonatal de un niño con displasia tanatofórica. Obsérvense los espolones acetabulares mediales *(flecha),* los ilíacos hipoplásicos, los fémures arqueados con protuberancia redondeada de la región proximal, el tórax hipoplásico y los cuerpos vertebrales en galleta. **B,** Radiografía lateral de la columna toracolumbar en la displasia tanatofórica en la que se observan aplanamiento vertebral exagerado y costillas cortas. Existe un defecto de osificación en la región central de los cuerpos vertebrales.

principalmente a dos regiones en el dominio extracelular del receptor, donde se sustituyen los residuos de cisteína por otros aminoácidos. Se cree que los residuos de cisteína libre forman puentes disulfuro que promueven la dimerización de las moléculas de los receptores, lo que conduce a la activación y a la transmisión de la señal.

La DT I y la DT II representan nuevas mutaciones de padres normales. El riesgo de recidiva es bajo. Se ofrece diagnóstico prenatal a los padres para embarazos venideros porque los codones mutados en la DT son mutables por razones desconocidas y por el riesgo de mosaicismo de las células germinales.

Acondroplasia

La acondroplasia (MIM 100800) es el prototipo de condrodisplasia. Por lo general, se manifiesta al nacer con miembros cortos, tronco largo y estrecho y cabeza grande con hipoplasia mediofacial y frente prominente (fig. 696-3). El acortamiento de los miembros es más pronunciado en los segmentos proximales, y los dedos presentan a menudo una configuración en tridente. La mayoría de las articulaciones son hiperextensibles, pero el codo presenta una limitación de la extensión. A menudo se observa una giba toracolumbar. Por lo general, la longitud al nacer es ligeramente inferior a la normal, pero en algunos casos entra dentro del rango normal-bajo.

Diagnóstico

Las radiografías del esqueleto confirman el diagnóstico (v. figs. 696-3 y 696-4). Los huesos del cráneo son grandes, mientras que la base craneal y los huesos faciales son pequeños. Los pedículos vertebrales son cortos en toda la columna, como se aprecia en la radiografía lateral. La distancia interpedicular, que en condiciones normales aumenta desde la primera a la quinta vértebra lumbar, disminuye en la acondroplasia. Los ilíacos son cortos y redondeados, y los techos acetabulares son planos. Los huesos tubulares son cortos con irregularidades y ensanchamiento leve de la metáfisis. El peroné es desproporcionadamente largo en comparación con la tibia.

Manifestaciones clínicas

Los lactantes suelen presentar un retraso en la adquisición de habilidades motoras, y con frecuencia no caminan solos hasta los 18-24 meses. Esto es por la hipotonía y la dificultad mecánica para equilibrar una cabeza de gran tamaño con un tronco de tamaño normal y unas extremidades cortas. La inteligencia es normal, a menos que se produzcan complicaciones en el sistema nervioso central. Conforme el niño comienza a andar la giba se convierte en una lordosis lumbar exagerada.

Los lactantes y niños con acondroplasia van quedándose retrasados de forma progresiva en longitud y altura. Se puede hacer una comparación con tablas de referencia para la acondroplasia. La altura del adulto oscila entre 118 y 145 cm en el hombre y entre 112 y 136 cm en la mujer. Se han utilizado tratamientos, como el alargamiento quirúrgico de extremidades y la administración de hormona del crecimiento, para aumentar la estatura, pero ambos son muy discutibles. Según estudios en modelos animales, el péptido natriurético de tipo C es capaz de estimular el crecimiento óseo en la acondroplasia. Los estudios clínicos están en las fases iniciales de prueba.

Virtualmente, todos los lactantes y niños con acondroplasia tienen una cabeza grande, aunque sólo algunos presentan hidrocefalia. Hay que vigilar la progresión del perímetro cefálico comparándolo con los valores de referencia establecidos para la acondroplasia, así como la función neurológica en general. El conducto vertebral es estrecho, y puede producirse una compresión de la médula espinal en el agujero occipital y en la columna lumbar. La primera es más frecuente en lactantes y niños pequeños, y se asocia con hipotonía, detención del crecimiento, cuadriparesia, apnea obstructiva y central y muerte súbita. En el caso de una estenosis grave puede ser necesaria una corrección quirúrgica. La estenosis vertebral lumbar no se manifiesta, por lo general, hasta el comienzo de la edad adulta. Los síntomas consisten en parestesias, adormecimiento y claudicación de las piernas. La pérdida de control vesical e intestinal puede ser una complicación tardía.

Es frecuente el arqueamiento de las piernas y puede precisar una corrección quirúrgica. Otros problemas habituales son la proliferación dental, las dificultades de articulación, la obesidad y los episodios frecuentes de otitis media que pueden contribuir a la sordera.

Genética

Todos los pacientes con acondroplasia típica presentan mutaciones en el codón 380 del *FGFR3*. La mutación planifica el dominio transmembrana del receptor y se cree que estabiliza los dímeros del receptor que amplifican las señales de éste, lo que conduce a una inhibición del crecimiento óseo lineal. La acondroplasia se comporta como un carácter autosómico dominante, ya que la mayoría de los casos surgen por una mutación nueva con unos padres sanos.

Debido a la elevada frecuencia de la acondroplasia entre las enfermedades que cursan con enanismo, es relativamente frecuente que los adultos que presentan acondroplasia se casen entre ellos. Estas parejas tienen un riesgo del 50% de transmitir su enfermedad, acondroplasia heterocigótica, a cada uno de sus descendientes, y un riesgo del 25% en el

booksmedicos.org

Figura 696-3 Fenotipo de la acondroplasia a diferentes edades. **A,** Lactante con acondroplasia con macrocefalia, prominencia frontal, hipoplasia mediofacial, tórax pequeño acortamiento rizomélico de todas las articulaciones, pliegues cutáneos redundantes y laxitud articular extrema. Obsérvense la mano en tridente con dedos cortos y las caderas en abducción. **B,** Hallazgos radiográficos típicos en un niño con acondroplasia. Todos los huesos tubulares son cortos, aunque el peroné es relativamente largo en comparación con la tibia. Existe protrusión de la epífisis en la metáfisis del fémur distal, produciendo la deformidad en chevron y, en menor medida, de la tibia proximal. Los huesos ilíacos son redondeados, el techo acetabular es horizontal y las escotaduras sacroisquiáticas son pequeña. **C,** Niño de 3 años con acondroplasia con las características típicas que se muestran en **A.** Obsérvese que los pliegues cutáneos redundantes ya no están presentes y que ha mejorado la laxitud articular. El acortamiento rizomélico de las extremidades es más acentuado y se acompaña de curvatura tibial. *(De Horton WA, Hall JG, Hecht JT: Achondroplasia,* Lancet *370:162-172, 2007.)*

caso de la **acondroplasia homocigótica.** Este último trastorno presenta una gravedad intermedia entre la DT y la acondroplasia heterocigótica y suele ser mortal en el período neonatal. Es posible realizar el diagnóstico prenatal y se ha empleado para la detección de la acondroplasia homocigótica. Se pueden utilizar pruebas genéticas preimplantación para identificar las mutaciones dobles dominantes.

Hipocondroplasia

La hipocondroplasia (MIM 146000) se asemeja a la acondroplasia pero es más leve. Por lo general, no es aparente hasta la infancia, cuando se vuelve evidente la disminución moderada de la estatura que afecta sobre todo a los miembros. Los niños son bajos y fornidos y con una ligera prominencia frontal. En esta enfermedad puede existir una frecuencia mayor de dificultades de aprendizaje. Los cambios radiológicos son leves y compatibles con el fenotipo acondroplásico leve. Las complicaciones son raras; algunos pacientes nunca son diagnosticados. La altura del adulto oscila entre 116-146 cm. En muchos pacientes con hipocondroplasia se ha detectado una mutación *FGFR3* en el codón 540. En la hipocondroplasia existe heterogeneidad genética; es decir, las mutaciones *SHOX* están asociadas a un fenotipo clínico muy similar. El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante puede aumentar el crecimiento y mejorar la desproporción corporal.

Figura 696-4 Radiografía de un lactante con acondroplasia en la que se aprecia el estrechamiento interpedicular de la primera a la quinta vértebra lumbar, los ilíacos cortos y redondeados y los techos acetabulares planos. Los huesos tubulares son cortos y presentan irregularidades leves en las metáfisis.

DISPLASIA METAFISARIA DE JANSEN

La condrodisplasia metafisaria de Jansen (MIM 156400) es una condrodisplasia hereditaria dominante poco frecuente, caracterizada por un acortamiento grave de las extremidades asociado a una apariencia facial inusual. Algunas veces se acompaña de pie zambo y de hipercalcemia. Al nacer puede hacerse el diagnóstico mediante exploración clínica y radiológica, que demuestra unos huesos tubulares cortos con anomalías metafisarias características, como aplanamiento, mineralización irregular, fragmentación y ensanchamiento del espacio fisario. Las epífisis son normales.

Las articulaciones aumentan de tamaño y presentan una limitación de la movilidad con la edad. Se producen contracturas en flexión en las rodillas y caderas, con una postura inclinada. La inteligencia es normal, aunque puede existir sordera.

La condrodisplasia metafisaria de Jansen está producida por mutaciones que desencadenan la activación del *PTHR1*. Este receptor transmembrana acoplado a la proteína G sirve como receptor tanto para la hormona paratiroidea como para el péptido relacionado con la hormona paratiroidea. La transmisión de la señal a través de este receptor sirve como freno de la diferenciación terminal de las células de cartílago en un paso crítico del crecimiento óseo. Como las mutaciones activan el receptor, aumentan su efecto de freno y ralentizan el crecimiento óseo. Las mutaciones que producen la inactivación del *PTHR1* se observan en la condrodisplasia de Blomstrand, cuyas manifestaciones clínicas son la imagen especular de la displasia metafisaria de Jansen.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics Committee on Genetics:: Health supervision for children with achondroplasia, *Pediatrics* 116:771-783, 2005.

Collins WO, Choi SS: Otolaryngologic manifestations of achondroplasia, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133:237-244, 2007.

Ho NC, Guarnieri M, Brant LJ, et al: Living with achondroplasia: quality of life evaluation following cervico-medullary decompression, *Am J Med Genet A* 131:163-167, 2004.

Hoover-Fong JE, McGready J, Schulze KJ, et al: Weight for age charts for children with achondroplasia, *Am J Med Genet A* 143:2227-2235, 2007.

Horton WA, Hall JG, Hecht JT: Achondroplasia, *Lancet* 370:162-172, 2007.

Julliand S, Boule M, Baujat G, et al: Lung function, diagnosis, and treatment of sleep-disordered breathing in children with achondroplasia, *Am J Med Genet A* 158A:1987-1993, 2012.

Lorget F, Kaci N, Peng J, et al: Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia, *Am J Hum Genet* 91:1108-1114, 2012.

Rothenbuhler A, Linglart A, Piquard C, et al: A pilot study of discontinuous, insulin-like growth factor 1-dosing growth hormone treatment in young children with FGFR3 N54OK-mutated hypochondroplasia, *J Pediatr* 160:849-853, 2012.

Schipani E, Langman CB, Parfitt AM, et al: Constitutively activated receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone–related peptide in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia, *N Engl J Med* 335:708-714, 1996.

Sciubba DM, Noggle JC, Marupudi NI, et al: Spinal stenosis surgery in pediatric patients with achondroplasia, *J Neurosurg* 106:372-378, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 697

Trastornos que afectan al transporte de iones

William A. Horton y Jacqueline T. Hecht

Los trastornos que afectan a los transportadores de iones están causados por un deterioro funcional del transportador de ion sulfato denominado *transportador sulfato de la displasia diastrófica* (DTDST), que también se llama *SLC26A2* (transportador de soluto de la familia 26, miembro 2). Esta proteína transporta iones sulfato al interior de las células, y es importante para las células del cartílago que añaden sulfato a los proteoglicanos recién sintetizados destinados a la matriz extracelular del cartílago. Estos proteoglicanos de la matriz son responsables de numerosas propiedades del cartílago que le permiten actuar como plantilla para el desarrollo esquelético. Las manifestaciones clínicas son el producto de la sulfatación defectuosa de los proteoglicanos del cartílago. En orden decreciente de gravedad, estos trastornos incluyen: acondrogénesis tipo 1B, atelosteogénesis tipo II, displasia diastrófica, y una forma recesiva rara de displasia epifisaria múltiple (MIM 226900).

Se han detectado varios alelos mutantes del gen *DTDST* que alteran de forma variable la función del transportador. Los trastornos son caracteres recesivos, por lo que requieren la presencia de dos alelos mutantes. El fenotipo está determinado por la combinación de alelos mutantes, y algunos alelos están presentes en más de un trastorno.

DISPLASIA DIASTRÓFICA

La displasia diastrófica (MIM 22600) es una enfermedad bien caracterizada que se reconoce al nacer por la presencia de extremidades muy cortas, pie zambo y manos cortas con desplazamiento proximal del pulgar que produce un aspecto de autoestopista (fig. 697-1). Las manos suelen estar desviadas en dirección cubital. Es frecuente la fusión ósea de las articulaciones metacarpofalángicas (sinfalangismo), así como una limitación de la movilidad en numerosas articulaciones, como caderas, rodillas y codos. Los pabellones auriculares se inflaman con frecuencia poco después del nacimiento. La inflamación desaparece espontáneamente, pero provoca fibrosis y contracción (deformidad en «coliflor»). Muchos recién nacidos presentan una hendidura palatina.

Las radiografías ponen de manifiesto huesos tubulares anchos y cortos con metáfisis ensanchadas y epífisis planas e irregulares (fig. 697-2).

Las epífisis de la cabeza femoral son hipoplásicas y las cabezas femorales anchas. Los cúbitos y peronés son desproporcionadamente cortos. Los núcleos de osificación carpianos pueden presentar un desarrollo avanzado. El primer metacarpiano es típicamente ovoide y los metatarsianos están girados en dirección medial. Puede haber anomalías vertebrales, como hendiduras en las láminas vertebrales cervicales y estrechamiento de las distancias interpediculares en la columna lumbar.

Las principales complicaciones son musculoesqueléticas y tienden a ser graves y progresivas. La deformidad en pie zambo en el recién nacido suele ser resistente a cualquier tratamiento, y son frecuentes las intervenciones quirúrgicas correctoras múltiples. Es característico que la escoliosis se desarrolle al comienzo de la infancia. A menudo es necesario realizar varias cirugías porque en ocasiones se produce un compromiso grave de la función respiratoria en niños más mayores. Aparte de los problemas musculoesqueléticos, los pacientes suelen tener una esperanza de vida normal y alcanzan una altura como adultos de 105-130 cm, dependiendo de la gravedad de la escoliosis. Existen curvas de crecimiento para la displasia diastrófica.

Algunos pacientes presentan una afectación y un defecto estatural leves y contracturas articulares, sin pie zambo ni hendidura palatina y con cambios radiológicos poco pronunciados. El fenotipo leve tiende a repetirse dentro de las familias. El riesgo de reproducción de este trastorno autosómico recesivo es del 25%. Puede utilizarse la ecografía para el diagnóstico prenatal, pero si se detectan mutaciones *DTDST* en los pacientes o en los padres resulta posible realizar un diagnóstico genético.

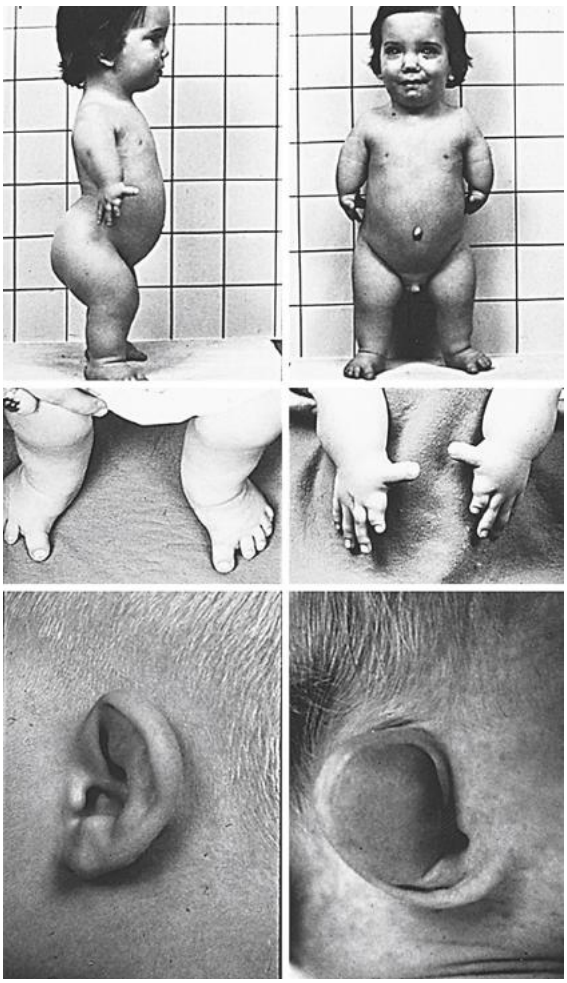

Figura 697-1 Niño con displasia diastrófica. Las extremidades presentan un acortamiento muy pronunciado *(arriba)*. Es frecuente el pie zambo *(centro izquierda)*. Los dedos son cortos, sobre todo el índice. Es característico que el pulgar esté desplazado en dirección proximal y tenga un aspecto en autoestopista *(centro derecha)*. El hélix superior del oído se inflama a las 3-4 semanas de vida *(abajo izquierda)*, y esta inflamación desaparece espontáneamente, dejando una deformidad en «coliflor» del pabellón auricular *(abajo derecha)*.

Figura 697-2 Radiografía de las manos en la displasia diastrófica. Los metacarpianos y las falanges son irregulares y cortos. El primer metacarpiano es ovoide.

ACONDROGÉNESIS TIPO 1B Y ATELOSTEOGÉNESIS TIPO II

La acondrogénesis tipo 1B (MIM 600972) y la atelosteogénesis tipo II (MIM 256050) son condrodisplasias mortales recesivas raras. La más grave es la acondrogénesis tipo 1B, que demuestra una ausencia

booksmedicos.org

grave de desarrollo esquelético que suele detectarse intraútero o tras un aborto. Los miembros son extremadamente cortos y la cabeza es blanda. Las radiografías del esqueleto muestran una osificación escasa o nula de los huesos del cráneo, cuerpos vertebrales, peronés y huesos del tobillo. La pelvis es hipoplásica y las costillas son cortas. Los fémures son cortos y de forma trapezoide, con metáfisis irregulares.

Los recién nacidos con atelosteogénesis tipo II son mortinatos o mueren poco después de nacer. Es frecuente la prematuridad. Presentan extremidades muy cortas, sobre todo los segmentos proximales. Puede haber pie zambo y luxaciones de codos y rodillas. En las radiografías se observa hipoplasia de los cuerpos vertebrales, sobre todo en las regiones cervical y lumbar. Los fémures y húmeros son hipoplásicos y con apariencia de porra. Los huesos distales de las extremidades, como el cúbito y el peroné, presentan una osificación inadecuada.

Ambos trastornos tienen un riesgo de reproducción del 25% y pueden detectarse intraútero mediante análisis de mutación si se identifican los alelos mutantes en los padres. Puede ser posible el diagnóstico prenatal mediante ecografía fetal y/o una prueba de mutaciones, que está comercializada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **698**

Trastornos que afectan a los factores de transcripción

William A. Horton y Jacqueline T. Hecht

Existen tres trastornos bien definidos que afectan a los factores de transcripción que ocasionan displasias óseas. La **displasia campomélica** se considera desde hace tiempo como una condrodisplasia, mientras que la **displasia cleidocraneal** y el **síndrome uña-rótula** se han considerado disostosis, o anomalías de huesos únicos. Los genes mutantes que codifican estos factores de transcripción, *SOX9, (RUNX2) CBFA1* y *LMX1B,* respectivamente, son miembros de una familia más grande de genes. El gen *SOX9* es un miembro de la familia de genes *SOX* relacionados con el gen *SRY* (región del cromosoma Y determinante del sexo); el *RUNX2 (CBFA1)* pertenece a la familia *runt* (enanismo) de genes de factores de transcripción, y *LMX1B* es uno de los homeodominios de la familia LIM. Los tres trastornos se deben a haploinsuficiencia de los productos de los genes respectivos. Se heredan mediante un patrón autosómico dominante. En los casos familiares de displasia cleidocraneal y de síndrome uña-rótula es posible el diagnóstico prenatal si se identifican las mutaciones. La displasia campomélica está producida por mutaciones esporádicas y tiene una baja tasa de recurrencia en embarazos subsiguientes.

DISPLASIA CAMPOMÉLICA

La displasia campomélica (MIM 114290) es evidente al nacimiento debido al arqueamiento de los huesos largos (sobre todo de las piernas), huesos cortos, dificultad respiratoria y otras anomalías que incluyen defectos de la columna cervical, sistema nervioso central, corazón y riñones. En algunos casos, la incurvación del fémur es mínima (displasia campomélica acampomélica). Se han observado casos de inversión sexual en varones XY; el 75% de los que tienen un cariotipo masculino presentan una inversión sexual parcial o total. Las radiografías confirman el arqueamiento y a menudo muestran una hipoplasia de la escápula y de los huesos pélvicos (fig. 698-1). Los niños afectados suelen fallecer por dificultad respiratoria en el período neonatal. Entre las complicaciones que aparecen en los niños y adolescentes que sobreviven se encuentran talla baja con cifoescoliosis progresiva, luxación de cadera, apnea recurrente e infecciones respiratorias y trastornos del aprendizaje leves a moderados. Se dispone de pruebas genéticas comercializadas.

Figura 698-1 Feto de 21 semanas de gestación con displasia campomélica. Los hallazgos radiológicos incluyen un cráneo de gran tamaño con hipoplasia facial, hipoplasia o ausencia de los cuerpos de las escápulas, 11 costillas, mala osificación de los pedículos torácicos, alas ilíacas altas y estrechas, y extremidades cortas con fémures arqueados y proporcionalmente largos. *(De Dwek J, Lachman R: Skeletal dysplasias and selected chromosomal disorders. En Coley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *12.ª ed. Filadelfia, 2013, WB Saunders, Fig. 133-34.)*

DISPLASIA CLEIDOCRANEAL

La displasia cleidocraneal (MIM 114290) se identifica en el recién nacido por caída de los hombros, apertura de las fontanelas, frente prominente, retraso estatural leve y anomalías dentales (fig. 698-2). Las radiografías revelan hipoplasia o ausencia de las clavículas, retraso de osificación de los huesos del cráneo con múltiples núcleos de osificación (huesos wormianos) y retraso de osificación de los huesos de la pelvis. La evolución suele ser favorable, excepto por las luxaciones, sobre todo en los hombros, y por las anomalías dentales (dientes supernumerarios) que requieren tratamiento.

SÍNDROME UÑA-RÓTULA

La displasia de las uñas, la ausencia o hipoplasia de la rótula, las anomalías en el codo y los espolones o «cuernos» en los huesos ilíacos describen el síndrome uña-rótula (MIM 119600), que se denomina también *osteoonicodisostosis*. Algunos pacientes presentan nefritis similar a una glomerulonefritis crónica. La gravedad puede ser muy variable. En algunos pacientes se manifiesta en la infancia temprana, mientras que otros permanecen asintomáticos hasta la vida adulta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Barbosa M, Sousa AB, Medeira A, et al: Clinical and molecular characterization of Diatrophic Dysplasia in the Portuguese population, *Clin Genet* 80:550-557, 2011.
Dawson PA: Sulfate in fetal development, *Semin Cell Dev Biol* 22(6):653-659, 2011.
Hall BD: Diastrophic dysplasia: Extreme variability within a sibship, *Am J Med Genet* 63:28-33, 1996.
Makitie O, Kaitila I: Growth in diastrophic dysplasia, *J Pediatr* 130:641-646, 1997.
Newbury-Ecob R: Atelosteogenesis type 2, *J Med Genet* 35:49-53, 1998.
Rossi A, Superti-Furga A: Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene (SLC26A2): 22 novel mutations, mutation review, associated skeletal phenotypes, and diagnostic relevance, *Hum Mutat* 17:159-171, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Dreyer SD, Zhou G, Baldini A, et al: Mutations in LMX1B cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in nail patella syndrome, *Nat Genet* 19:47-50, 1998.

Gimovsky M, Rosa E, Tolbert T, et al: Campomelic dysplasia: case report and review, *J Perinatol* 28:71-73, 2008.

Granata A, Nori G, Ravazzolo R, et al: Nail-patella syndrome and renal involvement. Description of three cases and literature review, *Clin Nephrol* 69:377-382, 2008.

Mansour S, Offiah AC, McDowall S, et al: The phenotype of survivors of campomelic dysplasia, *J Med Genet* 39:597-602, 2002.

Mundlos S, Otto F, Mundlos C, et al: Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia, *Cell* 89:773-779, 1997.

Nelson ME, Griffin GR, Innis JW, et al: Campomelic dysplasia: airway management in two patients and an update on clinical-molecular correlations in the head and neck, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 120:682-685, 2011.

Roberts T, Stephen L, Beighton P: Cleidocranial dysplasia: a review of the dental, historical, and practical implications with an overview of the South African experience, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 115(1):46-55, 2013.

Wada Y, Nishimura G, Nagal T, et al: Mutation analysis of SOX9 and single copy number variant analysis of the upstream region in eight patients with campomelic and acampomelic campomelic dysplasia, *Am J Med Genet A* 149A:2882-2885, 2009.

booksmedicos.org

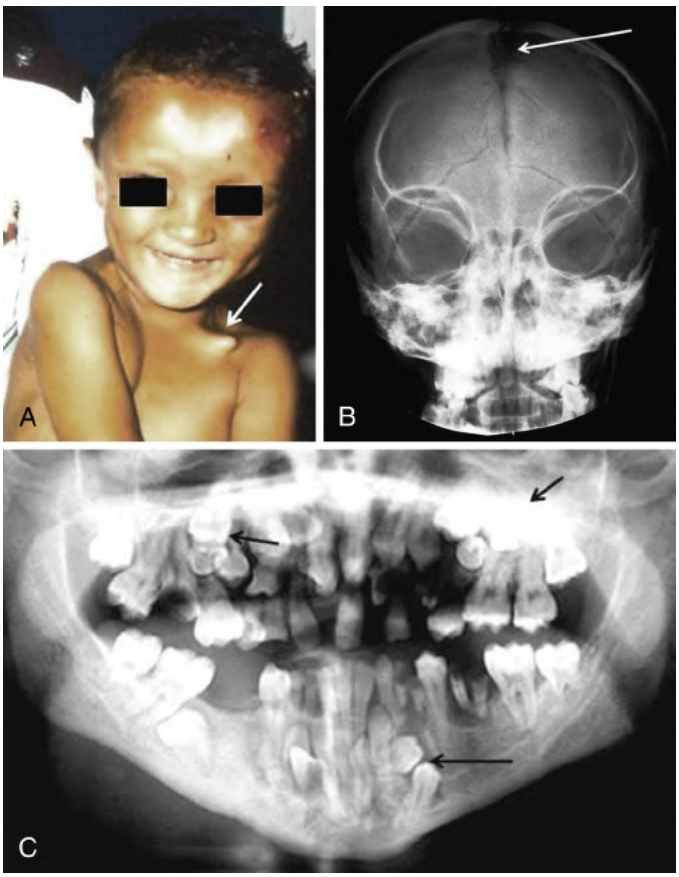

Figura 698-2 Características de la displasia cleidocraneal. **A,** La frente es prominente con una depresión central, los ojos están muy separados y la mandíbula es puntiaguda. La clavícula es deforme *(flecha)*. **B,** Se aprecia la fontanela anterior persistente. **C,** Pantografía de un varón afectado mostrando los dientes supernumerarios (hiperdoncia). *(De Roberts T, Stephen L, Beighton P. Cleidocranial dysplasia: a review of the dental, historical, and practical implications with an overview of the South African experience.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol *115(1):46-55, 2013, figs. 1, 4 y 6.)*

Capítulo **699**

Trastornos debidos a defectos en la reabsorción ósea

William A. Horton y Jacqueline T. Hecht

La osteopetrosis, que tiene muchos subtipos, y la picnodisostosis son consecuencia de un defecto en la reabsorción ósea. En general, las displasias óseas que muestran un aumento de la densidad ósea son raras.

OSTEOPETROSIS

Se han descrito dos formas principales de osteopetrosis: una forma grave autosómica recesiva (MIM 259700) con una incidencia aproximada de 1 de cada 250.000 nacimientos y una forma leve autosómica dominante (MIM 166600) con una incidencia aproximada de 1 de cada 20.000 nacimientos. En muchos pacientes con la forma recesiva se detectan alteraciones intrínsecas de la función de los osteoclastos que se deben a mutaciones de los genes que codifican subunidades específicas para los osteoclastos de la bomba de protones vacuolar *(TCIRG1, CLCN7)*.

Figura 699-1 Radiografía lateral que muestra la apariencia característica de hueso sobre hueso de la osteopetrosis.

En la forma dominante de la osteopetrosis se han observado mutaciones en la *CLCN7*. Ambos tipos de mutación producen alteraciones en la acidificación necesaria para la función normal de los osteoclastos. En raras ocasiones, los pacientes carecen de RANKL (activador del receptor del ligando del factor nuclear kappa B) bioactivo, la citoquina osteoclastogénica maestra producida principalmente por los osteoblastos.

La forma grave suele observarse intraútero o en la infancia con macrocefalia, hepatoesplenomegalia, sordera, ceguera y anemia grave. Las radiografías revelan esclerosis ósea difusa, pudiéndose detectar una disminución de los niveles séricos de calcio y fósforo en suero con elevación de los niveles de hormona paratiroidea y niveles normales de vitamina D. Las radiografías posteriores muestran la imagen característica de un hueso dentro de un hueso (fig. 699-1). Con el tiempo es típico observar en los niños retraso del crecimiento, retraso psicomotor, empeoramiento de las neuropatías de los pares craneales y anemia. Los problemas dentales, la osteomielitis de la mandíbula y las fracturas patológicas son frecuentes. Sin tratamiento, los casos más graves fallecen durante la infancia; los más leves no suelen sobrevivir más allá de la segunda década. Aquellos que lo logran tienen problemas de aprendizaje, aunque su inteligencia puede ser normal a pesar de las pérdidas auditiva y visual.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las manifestaciones se producen por el fracaso de la remodelación de los huesos en crecimiento. Esto conduce a un estrechamiento del agujero de los pares craneales y a la invasión de los espacios medulares, lo que produce complicaciones secundarias, como disfunción del nervio óptico y del facial, y anemia acompañada de hematopoyesis extramedular compensadora en el hígado y en el bazo. Los huesos de una densidad extraordinaria son débiles, lo que conduce a un aumento del riesgo de fracturas.

La forma autosómica dominante de la osteopetrosis (enfermedad de Albers-Schönberg, osteopetrosis tardía o enfermedad de los huesos marmóreos) se manifiesta por lo general durante la infancia o la adolescencia con fracturas y anemia leve, y menos frecuentemente como una disfunción de los pares craneales, anomalías dentales u osteomielitis de la mandíbula. En las radiografías esqueléticas existe un aumento generalizado de la densidad ósea y metáfisis en «maza». La alternancia

booksmedicos.org

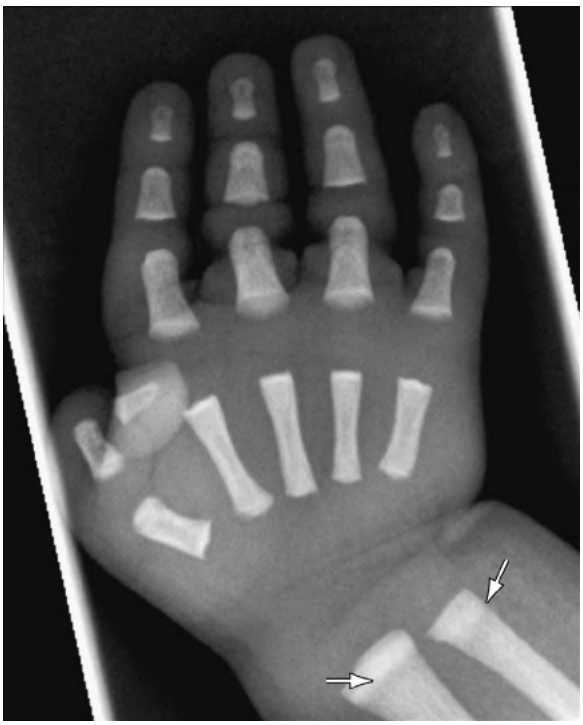

Figura 699-2 Radiografía de la mano derecha de un niño de 2 semanas. Obsérvense las bandas radiolucentes metafisarias en el cúbito y radio distales *(flechas)* y los huesos tubulares cortos. *(De Stark Z, Savarirayan R: Osteopetrosis,* Orphanet J Rare Dis *4:5, 2009.)*

de bandas translúcidas y densas ofrece una apariencia en sándwich de los cuerpos vertebrales. A veces los cambios radiológicos son hallazgos imprevistos en adolescentes y adultos asintomáticos.

Tratamiento

La mayoría de las manifestaciones óseas de la osteopetrosis severa causadas por los defectos intrínsecos de los osteoclastos pueden prevenirse o revertirse mediante el trasplante de células madre hematopoyéticas, si éste se lleva a cabo antes de la aparición de complicaciones secundarias irreversibles, como la discapacidad visual. La terapia de reemplazo de RANKL puede ser útil en pacientes con déficit de RANKL. En determinados pacientes se han utilizado con éxito calcitriol e interferón γ. El tratamiento sintomático, como el cuidado dental, la transfusión en la anemia y el tratamiento antibiótico de las infecciones, es importante en los pacientes que sobreviven a la infancia.

PICNODISOSTOSIS

La picnodisostosis es una displasia ósea autosómica recesiva (MIM 265800) que se manifiesta al principio de la infancia como miembros cortos, rostro característico, fontanela anterior abierta, cráneo grande con prominencia frontal y occipital y anomalías dentales. Las manos y los pies son cortos y anchos, y las uñas pueden ser displásicas. Las escleróticas pueden ser azules. Cualquier pequeño traumatismo suele producir fractura. El tratamiento es sintomático y está dirigido, sobre todo, a resolver los problemas dentales y las fracturas. Por lo general, el pronóstico es bueno y los pacientes suelen alcanzar estaturas de 130-150 cm.

Las radiografías esqueléticas muestran un aumento generalizado de la densidad ósea. A diferencia de muchos trastornos de este grupo, las metáfisis son normales. Otros cambios incluyen diástasis de las suturas y huesos wormianos en el cráneo, mandíbula pequeña e hipoplasia de las falanges distales (fig. 699-2).

Se han detectado varias mutaciones en el gen que codifica la catepsina K, una proteasa de cisteína que tiene una expresión muy elevada en los osteoclastos. Las mutaciones prevén la pérdida de la función de la enzima, lo que señala que existe una incapacidad de los osteoclastos para degradar la matriz ósea y remodelar el hueso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo **700**

Trastornos por defectos desconocidos o poco conocidos

William A. Horton y Jacqueline T. Hecht

A pesar de los grandes avances en la comprensión de las bases genéticas de las enfermedades en los últimos años, la causa genética o el mecanismo básico de numerosas condrodisplasias o fenotipos clínicos de condrodisplasia continúan siendo poco o nada conocidos. Algunas presentan características que no se observan en otros trastornos y tienen importancia histórica en la evolución de la nomenclatura y clasificación de las condrodisplasias.

SÍNDROME DE ELLIS-VAN CREVELD

Este síndrome (MIM 225500), denominado también **displasia condroectodérmica,** es una displasia esquelética y ectodérmica. La displasia esquelética está presente al nacer con miembros cortos, sobre todo en el segmento distal y medio, acompañada de polidactilia postaxial de las manos y en ocasiones de los pies (fig. 700-1). La displasia ungueal y las anomalías dentarias (pérdida o ausencia neonatal o prematura de los dientes y defectos del labio superior) forman la displasia ectodérmica. Las manifestaciones habituales son las comunicaciones interauriculares y otras cardiopatías congénitas.

Las radiografías del esqueleto muestran unos huesos tubulares cortos con extremos en forma de porra, sobre todo en la región proximal de la tibia y del cúbito (fig. 700-2). Los huesos carpianos presentan centros de osificación adicionales y fusión. Son evidentes las epífisis cónicas en las manos. A menudo se observa un espolón óseo por encima de la región medial del acetábulo.

El síndrome de Ellis-van Creveld es un trastorno autosómico recesivo que es más frecuente en los amish. Se han identificado mutaciones en uno de los dos genes, *EVC (EVC1)* o *EVC2,* que se encuentran muy cerca en el cromosoma 4p. Las mutaciones de *ECV2* se detectan en la condición alélica disostosis acrofacial Weyers. Se cree que las proteínas *EVC* y *ECV2* influyen en la señalización hedgehog en los cilios.

Aproximadamente el 30% de los pacientes fallece por problemas cardíacos o respiratorios durante la infancia. La esperanza de vida por lo demás es normal y la altura en la vida adulta es de 119-161 cm.

DISTROFIA TORÁCICA ASFIXIANTE

Véase también el capítulo 417.3

La distrofia torácica asfixiante (MIM 208500), o **síndrome de Jeune,** es una condrodisplasia autosómica recesiva que se parece al síndrome de Ellis-van Creveld. Los recién nacidos presentan un tórax largo y estrecho con insuficiencia respiratoria relacionada con la hipoplasia pulmonar, y mueren con frecuencia. Otras manifestaciones neonatales son los miembros ligeramente cortos y la polidactilia postaxial. Esta entidad resulta de una alteración en los cilios primarios, con mayor frecuencia por mutaciones de los genes que codifican la cadena pesada 1 de la dineína citoplasmática 2 *(DYNC2H1).*

Las radiografías del esqueleto revelan unas costillas muy cortas con expansión anterior. Los huesos tubulares de los miembros son cortos y con extremos bulbosos. Las epífisis de los huesos de las manos tienen forma cónica. Los ilíacos son cortos y cuadrados, con un espolón por encima de la región medial del acetábulo.

Si el recién nacido sobrevive al período neonatal, la función respiratoria suele mejorar al crecer la caja torácica. Las intervenciones quirúrgicas que expanden lateralmente la caja torácica favorecen el crecimiento de las costillas y mejoran las dimensiones del tórax. Con frecuencia se desarrolla una disfunción renal progresiva durante la infancia. También puede haber malabsorción intestinal y disfunción hepática.

booksmedicos.org

Bibliografía

Askmyr MK, Fasth A, Richter J: Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis, *Br J Haematol* 140:597-609, 2008.

Bollerslev J, Henriksen K, Nielsen MF, et al: Autosomal dominant osteopetrosis revisited: lessions from recent studies, *Eur J Endocrinol* 169:R39-R57, 2013.

Charles JM, Key LL: Developmental spectrum of children with congenital osteopetrosis, *J Pediatr* 132:371-374, 1998.

de Vernejoul MC: Sclerosing bone disorders, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22:71-83, 2008.

Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, et al: Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency, *Science* 273:1236-1238, 1996.

Nour M, Ward LM: Infantile malignant osteopetrosis, *J Pediatr* 163:1230, 2013.

Sobacchi C, Schultz A, Coxon FP, et al: Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function, *Nat Rev Endocrinol* 9(9):522-536, 2013.

Stark Z, Savarirayan R: Osteopetrosis, Orphanet J: *Rare Dis* 4:5, 2009.

Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ: Osteopetrosis, *N Engl J Med* 351:2839-2849, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

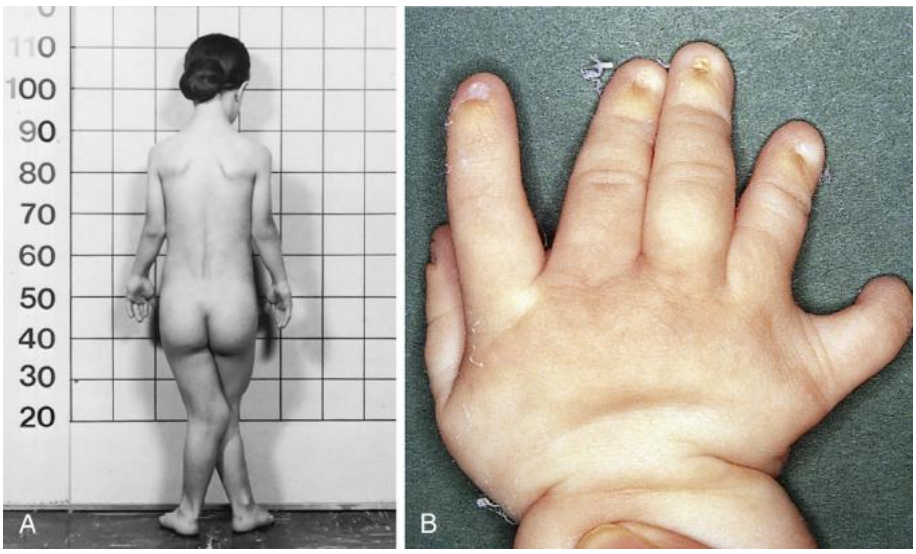

Figura 700-1 **A,** Síndrome de Ellis-van Creveld en una mujer joven. Se observa estatura baja, contracturas articulares en los codos, y marcado genu valgo. **B,** Múltiples dedos (polidactilia) en un paciente diferente con síndrome de Ellis-van Creveld. (***A** de Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, editores:* Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, *7.ª ed., Filadelfia, 2004, WB Saunders, fig 70-6; **B** de Beerman LB, Kreutzer J, Allada V: Cardiology. En Zitelli BJ, McIntire SC, Nowalk AJ, editores:* Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, *6.ª ed., Filadelfia, 2012, Elsevier, fig 5-6.)*

Figura 700-2 Radiografía de las extremidades inferiores en el síndrome de Ellis-van Creveld. Los huesos tubulares son cortos y la región proximal del peroné está acortada. Existe un retraso de la osificación en las epífisis laterales de la tibia, lo que produce una deformidad en valgo de las rodillas.

SÍNDROMES DE POLIDACTILIA CON COSTILLAS CORTAS

Estas entidades, que comparten las características clínicas de caja torácica constreñida, costillas cortas, polidactilia, extremidades muy cortas, letalidad durante el periodo neonatal y herencia autosómica recesiva, se agruparon inicialmente en cuatro síndromes (SRP-I-IV). Sin embargo, esta clasificación está cambiando ya que se han detectado mutaciones que afectan a los genes relacionados con los cilios *IFT80* y *DYNCH2H1*, similares a las observadas en el síndrome de Jeune, en los niños con SRP II y III. En este grupo de trastornos también se han encontrado mutaciones de otros dos genes relacionados con los cilios, *NEK1* y *WDR34*.

Figura 700-3 Radiografía de las extremidades inferiores en la hipoplasia pelo-cartílago. Los huesos tubulares son cortos y las metáfisis son anchas e irregulares. El peroné es desproporcionadamente largo en comparación con la tibia. Los cuellos femorales son cortos.

HIPOPLASIA PELO-CARTÍLAGO

Esta hipoplasia (MIM 250250) se denomina también **condrodisplasia metafisaria tipo McKusick.** Se detecta en el segundo año de vida por el defecto de crecimiento que afecta a los miembros, acompañado de ensanchamiento de la región inferior de la jaula torácica, esternón prominente y arqueamiento de las piernas. Las manos y los pies son cortos y los dedos muy cortos, con laxitud ligamentosa exagerada. El pelo es fino, escaso y de color atenuado y las uñas son hipoplásicas. La piel está hipopigmentada.

Las radiografías muestran unos huesos tubulares cortos con metáfisis en forma de copa y con mineralización irregular (fig. 700-3). Las rodillas están más afectadas que las caderas y el peroné es desproporcionadamente más largo que la tibia. Los metacarpianos y las falanges son cortos y anchos. Las radiografías de la columna vertebral revelan una platispondilia leve.

Las manifestaciones extraesqueléticas asociadas son inmunodeficiencia (anomalías de las células T, neutropenia, leucopenia y susceptibilidad

booksmedicos.org

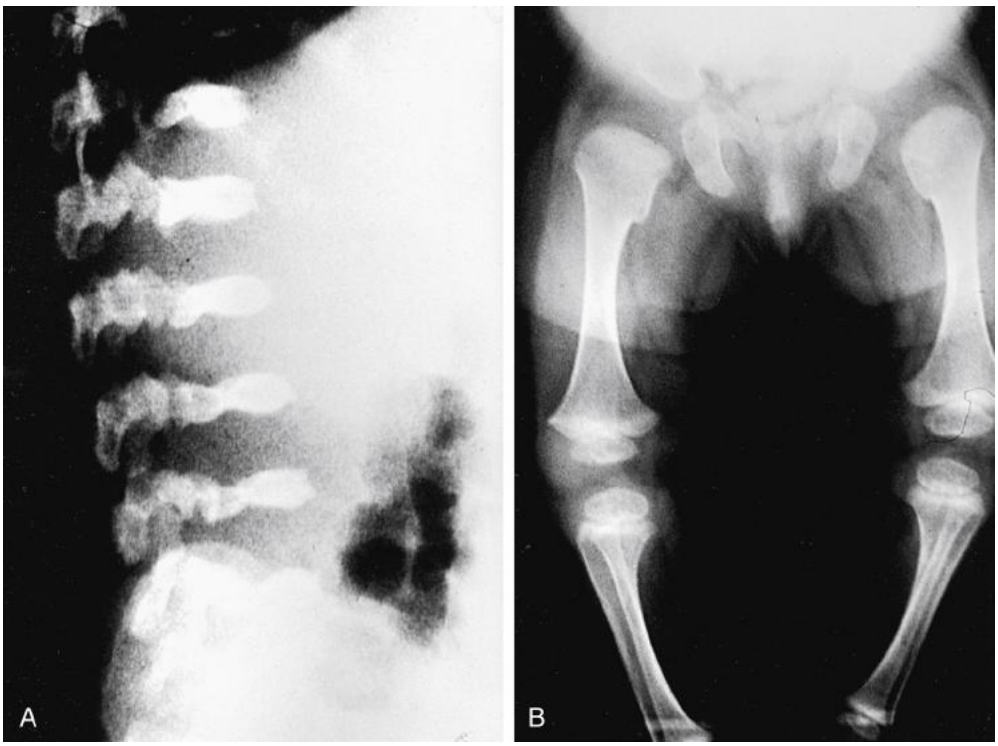

Figura 700-4 **A,** Radiografía lateral de la columna toracolumbar en la displasia metatrópica que muestra una platispondilia grave. **B,** Radiografía de las extremidades inferiores en la displasia metatrópica en la que se ven unos huesos tubulares cortos con metáfisis anchas. Los fémures tienen aspecto de pesa.

a la varicela, aunque estos niños pueden presentar también complicaciones por la vacuna de la polio y viruela), malabsorción, enfermedad celíaca y enfermedad de Hirschsprung. Los adultos tienen un riesgo elevado de neoplasia maligna, sobre todo tumores cutáneos y linfoma no Hodgkin, y alcanzan una altura de 107-157 cm.

La hipoplasia pelo-cartílago es autosómica recesiva. Su mayor prevalencia se concentra en las poblaciones amish y finesa. Se debe a mutaciones de un gen que codifica un componente grande de ARN no traducido de un complejo enzimático implicado en el procesamiento del ARN mitocondrial. La pérdida de este producto del gen puede interferir con el procesamiento tanto del ARN mensajero como del ARN ribosómico. La pérdida del procesamiento del ARN ribosómico presenta correlación con la extensión de la displasia ósea, mientras que la pérdida del ARN mensajero se correlaciona con el grado de hipoplasia del pelo, inmunodeficiencia y alteraciones hematológicas. Las mutaciones del componente ARN del procesamiento del ARN mitocondrial se detectan de forma ocasional en pacientes con displasia metafisaria leve que carecen de las manifestaciones clínicas extraesqueléticas características de la hipoplasia pelo-cartílago. Es posible realizar el diagnóstico prenatal si se identifica la mutación bien en el paciente o en los padres.

DISPLASIA METATRÓPICA

La displasia metatrópica (MIM 156530) es un trastorno autosómico dominante resultante de mutaciones heterocigóticas del *TRPV4 (transient receptor potential vanilloid family 4),* que codifica un canal catiónico permeable al calcio.

Los recién nacidos presentan un tronco estrecho y alargado con extremidades cortas. En ocasiones existe un apéndice en forma de cola que se prolonga desde la base de la columna vertebral. Es frecuente la hipoplasia de la odontoides, que puede asociarse a inestabilidad cervical. La cifoescoliosis aparece al final de la lactancia y avanza durante la infancia, agravándose a veces lo suficiente como para comprometer la función cardiopulmonar. Las articulaciones son grandes y van perdiendo la movilidad de forma progresiva, excepto en las manos. Son frecuentes las contracturas en las caderas y rodillas durante la infancia. Aunque los lactantes con afectación grave pueden fallecer a una corta edad por insuficiencia respiratoria suelen sobrevivir, aunque pueden estar discapacitados al alcanzar la edad adulta por la progresión de las deformidades musculoesqueléticas. La altura del adulto oscila entre 110-120 cm.

Las radiografías del esqueleto presentan cambios característicos dominados por una platispondilia grave y huesos tubulares cortos con metáfisis aumentadas de tamaño y deformadas, con aspecto de pesa (fig. 700-4). Los huesos de la pelvis son hipoplásicos y presentan una apariencia de mancuerna, porque la escotadura sacrociática es pequeña y existe una escotadura encima del borde lateral del acetábulo.

DISPLASIA ESPONDILOMETAFISARIA TIPO KOZLOWSKI

La displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski (MIM 184252) es un trastorno alélico autosómico dominante de la displasia metatrópica causada por mutaciones de *TRPV4.* En la braquiolmia autosómica dominante se han identificado también mutaciones del *TRPV4,* cuyo fenotipo está dominado por una escoliosis y plastispondilia en las radiografías.

La displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski se manifiesta al comienzo de la infancia por un retraso estatural leve que afecta sobre todo al tronco y una marcha de pato. Las manos y los pies pueden ser cortos y gruesos. Las radiografías muestran un aplanamiento de los cuerpos vertebrales. Las metáfisis de los huesos tubulares son anchas y con mineralización irregular, sobre todo en el fémur proximal. Los huesos de la pelvis presentan una hipoplasia leve.

Puede aparecer escoliosis durante la adolescencia. No suele producir complicaciones, y las manifestaciones se limitan al esqueleto. Los adultos alcanzan alturas de 130-150 cm.

TRASTORNOS DE LAS FILAMINAS

Se han detectado mutaciones en los genes que codifican las proteínas filamina A y filamina B en diferentes trastornos del desarrollo esquelético: mutaciones de la filamina A en el síndrome otopalatodigital tipos 1 y 2, displasia frontometafisaria y en el síndrome Melnick-Needles (MIM 311300, 304120, 305620, 309350); mutaciones de la filamina B en el síndrome de Larsen y en la atelosteogénesis letal perinatal tipos I y III, y en la displasia Boomerang (MIM 150250, 108720, 108721, 112310). La filamina conecta funcionalmente las proteínas estructurales extracelulares e intracelulares, por lo que relaciona a las células con su microambiente local, esencial para el crecimiento y desarrollo del esqueleto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 700-1 Osteocondrosis juvenil

	REGIÓN AFECTADA	EDAD DE PRESENTACIÓN
Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes	Epífisis de la cabeza femoral	3-12 años
Enfermedad de Osgood-Schlatter	Tuberosidad tibial	10-16 años
Enfermedad de Sever	Calcáneo	6-10 años
Enfermedad de Freiberg	Cabeza del 2.° metatarsiano	10-14 años
Enfermedad de Scheuermann	Cuerpos vertebrales	Adolescencia
Enfermedad de Blount	Región medial tibial proximal	Infancia o adolescencia
Osteocondritis disecante	Regiones subcondrales de rodilla, cadera, codo y tobillo	Adolescencia

OSTEOCONDROSIS JUVENILES

Las osteocondrosis juveniles son un grupo heterogéneo de trastornos en los que las alteraciones regionales del crecimiento óseo producen artropatías no inflamatorias. En la tabla 700-1 se resumen las osteocondrosis juveniles. Algunas se acompañan de dolor e hipersensibilidad localizada (enfermedad de Freiberg, enfermedad de Osgood-Schlatter [v. cap. 677.4], osteocondritis disecante [v. cap. 677.3]), mientras que otras provocan una limitación indolora de la movilidad articular (enfermedad de Legg-Calvé-Perthes [v. cap. 678.3], enfermedad de Scheuermann [v. cap. 679.4]). Puede alterarse el crecimiento óseo, con aparición de deformidades. El diagnóstico suele confirmarse radiológicamente y el tratamiento es sintomático. La patogenia de estos trastornos se desconoce, pero se cree que se produce una necrosis isquémica de los núcleos de osificación primarios y secundarios. Aunque se han detectado formas familiares, estos trastornos suelen aparecer de manera esporádica.

ENFERMEDAD DE CAFFEY (HIPEROSTOSIS CORTICAL INFANTIL)

Se trata de un trastorno raro de etiología desconocida que se caracteriza por una hiperostosis cortical con inflamación de la fascia y musculatura contigua. A menudo es esporádica, pero se ha observado una herencia tanto autosómica dominante como autosómica recesiva. En tres familias no emparentadas con la forma autosómica dominante se ha relacionado con mutaciones del gen *COL1A1*, que codifica la cadena α_1 del colágeno tipo I.

Puede manifestarse tanto de forma prenatal como, con mayor frecuencia, posnatal. La aparición prenatal puede ser en su forma leve (autosómica dominante) o grave (autosómica recesiva). La enfermedad prenatal grave se caracteriza por las lesiones óseas típicas, polihidramnios, hidrops fetal, insuficiencia respiratoria grave, parto prematuro y elevada mortalidad. La forma de aparición más frecuente es la del lactante (menores de 6 meses: 10 semanas de media); entre sus manifestaciones se incluyen la aparición súbita de irritabilidad, la inflamación de las partes blandas adyacentes que precede al engrosamiento cortical del hueso subyacente, fiebre y anorexia. La inflamación es dolorosa con induración pétrea, pero con un calor y eritema mínimos; no hay supuración. Se producen recidivas y remisiones impredecibles; un episodio puede durar de 2 semanas a 3 meses. Los huesos afectados con mayor frecuencia son la mandíbula (75%) (fig. 700-5), la clavícula y el cúbito. Cuando la inflamación no es evidente el diagnóstico puede ser difícil.

Entre los **signos analíticos** se observa una elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la fosfatasa alcalina plasmática, y en algunos pacientes el aumento de los niveles plasmáticos de prostaglandina E. Pueden aparecer trombocitosis y anemia. Entre las **características radiológicas** se observa una inflamación y calcificación de las partes blandas y una hiperostosis cortical (fig. 700-6). Puede afectar a todos los huesos excepto las falanges y los cuerpos vertebrales. El **diagnóstico diferencial** incluye otras causas de hiperostosis, como intoxicación crónica por vitamina A, administración prolongada de prostaglandina E en niños con cardiopatía congénita dependiente de conducto arterioso, tumores óseos primarios y escorbuto.

Las **complicaciones** son infrecuentes, incluyendo la seudoparálisis que afecta a los miembros o la escápula, derrame pleural (costillas), tortícolis (clavícula), asimetría mandibular, sinostosis (costillas o cúbito y radio) y deformidades angulares (frecuentes en la forma prenatal grave).

Figura 700-5 Facies en una hiperostosis cortical infantil. En casi todos los casos los cambios aparecen antes del 5.° mes de vida. Inflamación unilateral del malar y la mandíbula izquierda en un niño de 12 semanas. *(De Slovis TL: Caffey's pediatric diagnostic imaging, 11.ª ed., Filadelfia, 2008, Mosby.)*

El **tratamiento** consiste en indometacina o prednisona en caso de mala respuesta a la primera.

FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA

La fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) (MIM 135100) es un trastorno raro y muy incapacitante caracterizado por la formación progresiva de hueso extraesquelético en los tejidos conectivos blandos incluyendo los músculos, los tendones, los ligamentos, las fascias y las aponeurosis. Con excepción de la deformidad de los dedos gordos de los pies, los niños son normales al nacer. Los episodios de inflamación dolorosa de las partes blandas por lo general comienzan en la primera infancia y afectan inicialmente a la parte superior de la espalda y al cuello, y posteriormente a todo el tronco y las extremidades. Los episodios repetidos (brotes) transforman lentamente las partes blandas en bandas o placas de hueso que se extienden a través de las articulaciones y limitan progresivamente el movimiento y la movilidad. Los episodios a menudo son provocados por traumatismos, inyecciones intramusculares

booksmedicos.org

Figura 700-6 **A,** Radiografía de un lactante de 5 meses de edad con hiperostosis de la mandíbula. **B,** Radiografía de un niño de 5 meses de edad que muestra hiperostosis de ambas piernas. *(De Kamoun-Goldrat A, le Merrer M: Infantile cortical hyperostosis (Caffey disease): a review.* J Oral Maxillofac Surg *66:2145-2150, 2008, figs. 1 y 2.)*

e infecciones víricas. La mayoría de los pacientes están en silla de ruedas en la adolescencia. El promedio de supervivencia es de aproximadamente 40 años, produciéndose la muerte generalmente como resultado de complicaciones de la insuficiencia torácica.

La FOP se produce por la activación de mutaciones heterocigotas del gen que codifica el receptor de tipo I de la proteína morfogenética ósea, receptor tipo I de la activina A *(ACVR1)*. Los pacientes con FOP clásica tienen la misma mutación sin sentido *ACVR1*, que potencia la señalización de la proteína morfogenética ósea lo que, a su vez, induce la inflamación y la osificación endocondral aberrante mediante mecanismos no bien comprendidos. Los factores ambientales, tales como los traumatismos juegan un papel importante en el desencadenamiento de estos eventos. Las mutaciones *ACVR1* generalmente ocurren de forma esporádica, pero se ha observado la transmisión autosómica dominante en raras ocasiones.

No existe un tratamiento definitivo para la FOP. El tratamiento de apoyo incluye la evitación de las actividades físicas que pueden favorecer los traumatismos, las inyecciones intramusculares, incluyendo vacunas y la apertura excesiva de la mandíbula durante los procedimientos dentales. Los corticosteroides y otros agentes antiinflamatorios reducen la inflamación durante los brotes. Estudios en modelos animales de FOP sugieren que los inhibidores de la quinasa de la proteína morfogenética ósea tipo I y los agonistas del receptor γ del ácido retinoico, que bloquean la condrogénesis, el paso inicial en la osificación endocondral, pueden ser tratamientos útiles en el futuro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **701**

Osteogénesis imperfecta

Joan C. Marini

La **osteoporosis es** la fragilidad del sistema esquelético y la susceptibilidad de los huesos largos a las fracturas o de las vértebras a la compresión ante un traumatismo leve o insignificante. La **osteogénesis imperfecta (OI)** (enfermedad de los huesos frágiles), la causa genética más frecuente de osteoporosis, es un trastorno generalizado del tejido conjuntivo. El espectro de la OI es muy amplio y varía desde una forma mortal en el período neonatal hasta una forma leve en el adulto, en la que el diagnóstico puede ser equívoco.

ETIOLOGÍA

Todos los tipos de OI (tipos I a IV) tienen su origen en defectos cuantitativos o estructurales en el colágeno tipo I. El colágeno tipo I es el componente principal de la matriz extracelular del hueso y de la piel. En el 10% al 15% de los pacientes clínicamente indistinguibles de la OI no se puede demostrar un defecto molecular o bioquímico del colágeno (tabla 701-1). Estos casos son causados por defectos en los genes cuyos productos proteicos interactúan con el colágeno tipo I. Un grupo de pacientes posee un colágeno sobremodificado, con hallazgos bioquímicos similares a aquellos con defectos estructurales del colágeno y displasia ósea OI grave o letal. Estos casos están causados por mutaciones nulas recesivas en cualquiera de los 3 componentes del complejo de prolil 3-hidroxilación del colágeno, la prolil 3-hidroxilasa 1 (codificada por el gen *LEPRE1*en el cromosoma 1p34.1) o su proteína asociada, CRTAP, o ciclofilina B (CyPB, codificada por PPIB). Un segundo grupo de casos sin defectos de colágeno tienen un colágeno bioquímicamente normal. Los defectos en *IFITM5* y en *SERPINF1,* son responsables de los defectos en la mineralización de los tipos V y VI de OI, mientras que las mutaciones en *SERPINH1*, que codifican la chaperona del colágeno HSP47, y en *FKBP10*, que codifican la peptidil-prolil *cis-trans* isomerasa FKBP65, causan OI de los tipos X y XI, respectivamente. Mutaciones raras en *BMP1, TMEM38B* y *WNT1* también causan OI recesiva; el defecto genético en algunos individuos es aún desconocido.

EPIDEMIOLOGÍA

La OI es un trastorno autosómico dominante que afecta a todas las razas y grupos étnicos, aunque la forma recesiva se produce con más frecuencia en grupos étnicos con matrimonios consanguíneos. La mutación de los fundadores de África Occidental de la OI tipo VIII tiene una frecuencia de portadores de 1 de cada 200-300 entre los afroamericanos. Su incidencia en la infancia es de aproximadamente de 1 por 20.000. La incidencia de la forma leve, OI tipo I, es similar.

PATOLOGÍA

Las mutaciones del colágeno estructural son responsables de que el hueso de la OI sea globalmente anormal. La matriz ósea contiene fibrillas de colágeno tipo I anómalas y niveles relativamente elevados de colágeno tipos III y V. Existe además una disminución de varias proteínas no colágenas de la matriz ósea. Las células óseas también están alteradas en la OI, existiendo una diferenciación de osteoblastos anormal y un aumento del número de osteoclastos que realizan una reabsorción ósea activa. Los cristales de hidroxiapatita depositados en la matriz demuestran una alineación incorrecta con el eje longitudinal de las fibrillas y existe una hipermineralización paradójica del hueso.

PATOGENIA

El colágeno tipo I es un heterotrímero compuesto por dos cadenas α1(I) y una α2(I). Las cadenas se sintetizan como moléculas de procolágeno con extensiones globulares cortas en ambos extremos del dominio helicoidal central. El dominio helicoidal está formado por la repetición ininterrumpida de secuencias Gly-X-Y, donde Gly es glicina, X es con frecuencia prolina e Y suele ser hidroxiprolina. La presencia de glicina en cada tercer residuo es muy importante para la formación de la hélice, porque las pequeñas cadenas laterales pueden acomodarse en los espacios limitados del interior del trímero helicoidal. Las cadenas se ensamblan en trímeros a nivel de sus extremos carboxilos; a continuación se lleva a cabo la formación de la hélice de forma lineal en dirección carboxilo a amino. Al tiempo que se produce el ensamblaje y la formación de la hélice, los residuos prolina y lisina de la hélice sufren una hidroxilación por la prolil 4-hidroxilasa y la lisil hidroxilasa y algunos residuos hidroxilina sufren glucosilación.

Los defectos estructurales del colágeno son sobre todo de dos tipos: el 80% son mutaciones puntuales que producen sustituciones de los residuos en la hélice de glicina o de residuos cruciales en el C-propéptido por otros aminoácidos, y el 20% son defectos de ensamblaje de exón único. La OI tipo I leve tiene un defecto cuantitativo con mutaciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Baujat G, Huber C, El Hokayem J, et al: Asphysiating thoracic dysplasia: clinical and molecular review of 39 families, *J Med Genet* 50:91-98, 2013.

Caparrôs-Martin JA, Valencia M, Reytor E, et al: The ciliary Evc/evc2 complex interacts with Smo and controls Hedgehog pathway activity in chondrocytes by regulating Sufu/Gli3 dissociation and Gli3 trafficking in primary cilia, *Hum Mol Genet* 22:124-139, 2013.

D'Asdia MD, Torrente I, Consoli F, et al: Novel and recurrent EVC and EVC2 mutations in Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrofacial dysostosis, *Eur J Med Genet* 56:80-87, 2013.

Dagoneau N, Goulet M, Genevieve D, et al: DYNC2H1 mutations cause asphyxiating thoracic dystrophy and short rib-polydactyly syndrome, type III, *Am J Hum Genet* 84:706-711, 2009.

Dai J, Kim OH, Cho TJ, et al: Novel and recurrent TRPV4 mutations and their association with distinct phenotypes with the TRPV4 dysplasia family, *J Med Genet* 47:704-709, 2010.

de Vries J, Yntema JL, van Die CE, et al: Jeune syndrome: description of 13 cases and a proposal for follow-up protocol, *Eur J Pediatr* 169(1):77-88, 2010.

Genevieve D, le Merrer M, Feingold J, et al: Revisiting metatropic dysplasia: presentation of a series of 19 novel patients and review of the literature, *Am J Med Genet A* 146:992-996, 2008.

Glorieux FH: Caffey disease: an unlikely collagenopathy, *J Clin Invest* 115:1142-1144, 2005.

Kamoun-Goldrat A, le Merrer M: Infantile cortical hyperostosis (Caffey disease): a review, *J Oral Maxillofac Surg* 66:2145-2150, 2008.

Krakow D, Robertson SP, King LM, et al: Mutations in the gene encoding filamin B disrupt vertebral segmentation, joint formation and skeletogenesis, *Nat Genet* 36:405-410, 2004.

Makitie O, Sulisalo T, de la Chapelle A, et al: Cartilage-hair hypoplasia, *J Med Genet* 32:39-43, 1995.

Nishimura G, Lausch E, Savarirayan R, et al: TRPV4-associated skeletal dysplasias, *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 160C:190-204, 2012.

Pascual-Garrido C, Moran CJ, Green DW, et al: Osteochondritis dissecans of the knee in children and adolescents, *Curr Opin Pediatr* 25:46-51, 2013.

Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS: Fibrodysplasia ossificans progressive: clinical and genetic aspects, *Orphanet J Rare Dis* 6:80, 2011.

Restrepo S, Sanchez AM, Palacios E: Infantile cortical hyperostosis of the mandible, *Ear Nose Throat J* 83:454-455, 2004.

Ruiz-Perez VL, Ide SE, Strom TM, et al: Mutations in a new gene in Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrodental dysostosis, *Nat Genet* 24:283-286, 2000.

Schmidts M, Arts HH, Bongers EM, et al: Exome sequencing identifies DYNC2H1 mutations as a common cause of asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome) without major polydactyly, renal or retinal involvement, *J Med Genet* 50:309-323, 2013.

Sharrard WJW: Abnormalities of the epiphyses and limb inequality. In Sharrard WJW, editor: *Paediatric orthopaedics and fracture*, Oxford, UK, 1993, Blackwell Scientific Publications.

Shimono K, Tung W, Macolino C, et al: Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor γ agonists, *Nat Med* 17:454-460, 2011.

Taskinen M, Ranki A, Pukkala E, et al: Extended follow-up of the Finnish cartilage-hair hypoplasia cohort confirms high incidence of non-Hodgkin lymphoma and basal cell carcinoma, *Am J Med Genet A* 146:2370-2375, 2008.

Thiel CT, Mortier G, Kaitila I, et al: Type and level of RMRP functional impairment predicts phenotype in the cartilage hair hypoplasia-anauxetic dysplasia spectrum, *Am J Hum Genet* 81:519-529, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 701-1 Tipos de osteogénesis imperfecta, defectos genéticos y fenotipos

TIPO DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA	DEFECTO GENÉTICO	FENOTIPO
HERENCIA DOMINANTE		
Tipos Sillence clásicos		
I	Alelo nulo *COL1A1*	Ausencia de deformidad o deformidad leve
II	*COL1A1 II* o *COL1A2*	Perinatal letal
III	*COL1A1 II* o *COL1A2*	Deformidad progresiva
IV	*COL1A1 II* o *COL1A2*	Deformidad moderada
Mutación COL-1 negativa		
V	*IFITM5*	Histología característica
HERENCIA RECESIVA		
Defecto de la mineralización		
VI	*SERPINF1*	Histología característica
Defectos de la 3-hidroxilación		
VII	*CRTAP*	Grave a letal
VIII	*LEPRE1*	Grave a letal
IX	*PPIB*	Moderada a letal
Defectos chaperone		
X	*SERPINH1*	Grave
XI	*FKBP10*	Deformidad progresiva, síndrome de Bruck 1
Defectos en el clivaje del propéptido C		
XII	*BMP1*	Grave, casos con elevación de la masa ósea
NO CLASIFICADAS		
Defecto en el factor de transcripción Zinc-finger	*SP7*	Moderada
Defecto en el canal catiónico	*TMEM38B*	Moderada a grave
Defecto en la vía de señalización WNT	*WNT1*	Moderada, deformidad progresiva

De Marini JC, Blissett AR: New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta. J Clin Endocrinol Metab *98:3095-3103, 2013, tabla 1, pág. 3096.*

que causan que un alelo α1(I) sea funcionalmente nulo. Este paciente elabora una cantidad reducida de colágeno normal.

La sustitución de la glicina en las dos cadenas α genera distintas relaciones genotipo-fenotipo. Un tercio de las mutaciones de la cadena α1 son letales, y las de la cadena α2(I) son de forma predominante no letales. Dos regiones invariablemente letales en el tercio carboxílico de α1(I) se alinean con regiones de unión a ligandos principales de la hélice de colágeno. Las mutaciones letales se producen en α2(I) en ocho regiones regularmente espaciadas a lo largo de la cadena que se alinea con las zonas de unión a los proteoglicanos de la matriz en la fibrilla de colágeno.

La OI clásica (Tipos Sillence I-IV) es una enfermedad autosómica dominante, como la OI tipo V. Algunas recurrencias familiares de la OI están producidas por mosaicismo parental para mutaciones del colágeno. Los tipos recesivos de OI constituyen el 5-7% de los casos nuevos de OI en EE.UU. Estos tipos recesivos están producidos por mutaciones nulas en los genes que codifican los componentes del complejo de prolil 3-hidroxilación del colágeno en el retículo endoplasmático (*LEPRE1, CRTAP o PPIB*). Aún se desconoce si la característica fundamental de la OI recesiva es la ausencia del complejo por sí misma, o por modificación de la característica fundamental de estos tipos de OI recesivos. Otros tipos recesivos son causados por mutaciones nulas en los genes cuyos productos están involucrados en el plegamiento (*SERPINH1, FKBP10*), o en la mineralización (*SERPINF1*) del colágeno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La OI clásica fue descrita con la tríada de huesos frágiles, escleróticas azules y sordera temprana aunque la mayoría de los casos no tienen todas estas características. La clasificación de Sillence divide la OI en cuatro tipos en función de criterios clínicos y radiológicos. Más tarde se propusieron los tipos V y VI en base a diferencias histológicas. Posteriormente, los tipos VII-XII se basan en la identificación del defecto molecular, seguido por su descripción clínica.

Osteogénesis imperfecta tipo I (leve)

La OI tipo I es lo suficientemente leve como para observarse con frecuencia en linajes amplios. Muchas familias tipo I tienen escleróticas azules, fracturas recidivantes en la infancia y sordera presenil (30-60%). Los tipos I y IV se subdividen en subtipos A y B, dependiendo de la ausencia (A) o presencia (B) de **dentinogénesis imperfecta.** Otras anomalías posibles del tejido conjuntivo son hiperextensión de las articulaciones, facilidad para las contusiones, piel fina, laxitud articular, escoliosis, huesos suturales o huesos wormianos, hernias y una estatura ligeramente baja en relación con los miembros de la familia. Las fracturas se producen ante un traumatismo leve o moderado, aunque su frecuencia disminuye después de la pubertad.

Osteogénesis imperfecta tipo II (perinatal letal)

Estos lactantes pueden nacer muertos o morir durante el primer año de vida. El peso y la longitud al nacer son bajos para la edad gestacional. Es característica la fragilidad extrema del esqueleto y de otros tejidos conjuntivos. Hay múltiples fracturas intrauterinas de los huesos largos que adquieren un aspecto arrugado en la radiografía. La micromelia y el arqueamiento de las extremidades son llamativos. Las piernas se encuentran en abducción en ángulo recto con el cuerpo en «postura de rana». La presencia de múltiples fracturas costales produce una apariencia de rosario y el tórax pequeño contribuye a la insuficiencia respiratoria. El cráneo es grande para el tamaño del cuerpo con aumento de las fontanelas anterior y posterior. Las escleróticas son gris-azules oscuras. La corteza cerebral tiene migración neuronal múltiple y otros defectos (agiria, gliosis, leucomalacia periventricular).

Osteogénesis imperfecta tipo III (deformante progresiva)

La OI tipo III es la forma más grave no mortal de OI y provoca una incapacidad física importante. El peso y la longitud al nacer suelen ser

booksmedicos.org

Figura 701-1 Lactante con OI tipo III, extremidades arqueadas y cortas, deformidad torácica y macrocefalia relativa.

inferiores a lo normal. Suelen producirse fracturas intraútero. Existen macrocefalia relativa y facies triangular (fig. 701-1). Después del nacimiento las fracturas se producen como consecuencia de un traumatismo sin importancia y consolidan con deformidad. La desorganización de la matriz del hueso da lugar a una apariencia en «palomitas de maíz» en la metáfisis (fig. 701-2). La caja costal está ensanchada en su base y es frecuente la deformidad pectoral. Casi todos los pacientes tipo III presentan escoliosis y compresión vertebral. El crecimiento desciende por debajo de la curva durante el primer año de vida. Todos los pacientes tipo III tienen una estatura extremadamente baja. El color de la esclerótica varía entre blanco y azul. Pueden estar presentes o desarrollarse con el tiempo dentinogénesis imperfecta, pérdida de la audición y cifoescoliosis.

Osteogénesis imperfecta tipo IV (moderadamente grave)

Los pacientes con OI tipo IV pueden presentar al nacer fracturas intrauterinas o arqueamiento de los huesos largos inferiores. También es posible la presencia de fracturas recidivantes después de la deambulación y tienen una estatura normal o moderadamente baja. La mayoría de los niños tiene un pequeño arqueamiento, incluso con fracturas infrecuentes. Los niños con OI tipo IV necesitan tratamiento ortopédico y rehabilitación, aunque por lo general son capaces de andar. La tasa de fracturas desciende después de la pubertad. Radiológicamente existe osteoporosis, ensanchamiento metafisario y compresión vertebral. Los pacientes con el tipo IV tienen una estatura moderadamente corta. El color de la esclerótica es azul o blanco.

Osteogénesis imperfecta tipo V (callo hiperplásico) e hiperosteoidosis tipo VI (defectos de la mineralización)

Los pacientes con OI tipos V y VI presentan clínicamente una afectación ósea tan severa como el tipo IV, aunque muestran hallazgos distintos en la biopsia ósea. Los pacientes del tipo V generalmente también muestran alguna combinación de callos hiperplásicos, calcificación de la membrana interósea en el antebrazo y una banda metafisaria densa. Constituyen menos del 5% de las poblaciones con OI. Todos los pacientes con OI tipo V son heterocigotos para la misma mutación en *IFITM5*, que produce un nuevo codón de inicio para la proteína ósea Bril. Puede existir laxitud ligamentosa; no están presentes las escleróticas azules ni la dentinogénesis imperfecta. Los pacientes con el tipo VI de OI tienen una OI progresiva deformante que no se manifiesta en el nacimiento. Tienen una histología ósea distintiva con suturas osteoides anchas amplias y un patrón de lamelas en escamas de pescado bajo luz polarizada.

Osteogénesis imperfecta tipos VII, VIII y IX (autosómica recesiva)

Los pacientes de los tipos VII y VIII muestran un solapamiento clínico con los tipos II y III de OI, aunque tienen características distintivas tales como escleróticas blancas, rizomelia y perímetro craneal pequeño o normal. Los niños que sobreviven presentan osteocondrodisplasia grave con estatura extremadamente baja y valores Z-score L1-L2 en la absorciometría de rayos X de energía dual en el intervalo −6 a −7. La OI tipo IX es muy rara (sólo se han descrito 8 casos). Su gravedad es bastante variable, y va desde letal a moderadamente grave. Estos niños tienen escleróticas blancas, pero no tienen rizomelia.

Osteogénesis imperfecta tipos X y XI (autosómica recesiva)

Sólo se ha descrito un paciente con OI tipo X; el niño tenía OI severa con escleróticas blancas y murió por causas respiratorias a la edad de 3 años. El tipo XI de OI es una forma recesiva más frecuente con un fenotipo esquelético moderado a severo, incluyendo escleróticas blancas y dientes normales. Las contracturas congénitas de las grandes articulaciones pueden ocurrir con las mismas mutaciones que causan únicamente fragilidad ósea, incluso entre los hermanos. En el extremo opuesto del espectro, la deleción de un único residuo de tirosina causa el síndrome de Kuskokwim, un trastorno que cursa con contracturas congénitas con afectación vertebral muy leve y osteopenia.

Osteogénesis imperfecta con aumento de la masa ósea (escisión del propéptido C del procolágeno)

Las mutaciones autosómicas dominantes en el sitio de escisión del propéptido C del procolágeno o en la enzima responsable de su escisión causan fragilidad ósea con un z-score normal o elevado en la absorciometría ósea de doble energía. Los individuos con mutaciones dominantes tienen estatura normal, escleróticas y dientes blancos y OI de leve a moderada. Las mutaciones nulas en *BMP1* dan lugar a un fenotipo esquelético más grave con estatura baja, escoliosis y deformidad ósea, porque *BMP1* tiene otros sustratos, además del colágeno de tipo I.

Otros genes para la osteogénesis imperfecta

Un porcentaje muy pequeño de pacientes con OI tiene displasia ósea que no puede ser explicada por las mutaciones en los genes descritos anteriormente.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

La secuenciación del ADN es la primera prueba de laboratorio de diagnóstico; varios laboratorios ofrecen paneles para la prueba de OI dominante y recesiva. La identificación de la mutación es útil para determinar con certeza el tipo y para facilitar la detección y el diagnóstico prenatal de la familia. También es posible detectar el tipo VI de OI mediante la determinación del nivel de factor sérico derivado del pigmento epitelial, que está reducido drásticamente en este tipo.

Si se obtienen fibroblastos dérmicos, éstos pueden ser útiles para determinar el nivel de transcripción del gen candidato y también para las pruebas bioquímicas de colágeno, que son positivas en la mayoría de los casos de OI tipos I-IV y OI IX, y en todos los casos de OI VII/VIII. En la OI tipo I, la disminución de la cantidad de colágeno tipo I se asocia a un aumento de la proporción colágeno tipo III:I detectable mediante electroforesis de las proteínas.

La OI grave puede detectarse en la etapa prenatal mediante ecografía nivel II ya a las 16 semanas de gestación. La OI puede confundirse con la displasia tanatofórica. La ecografía fetal no detecta en algunas ocasiones la OI tipo IV y prácticamente nunca detecta la tipo I. En casos recurrentes se puede efectuar una biopsia de las vellosidades coriónicas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

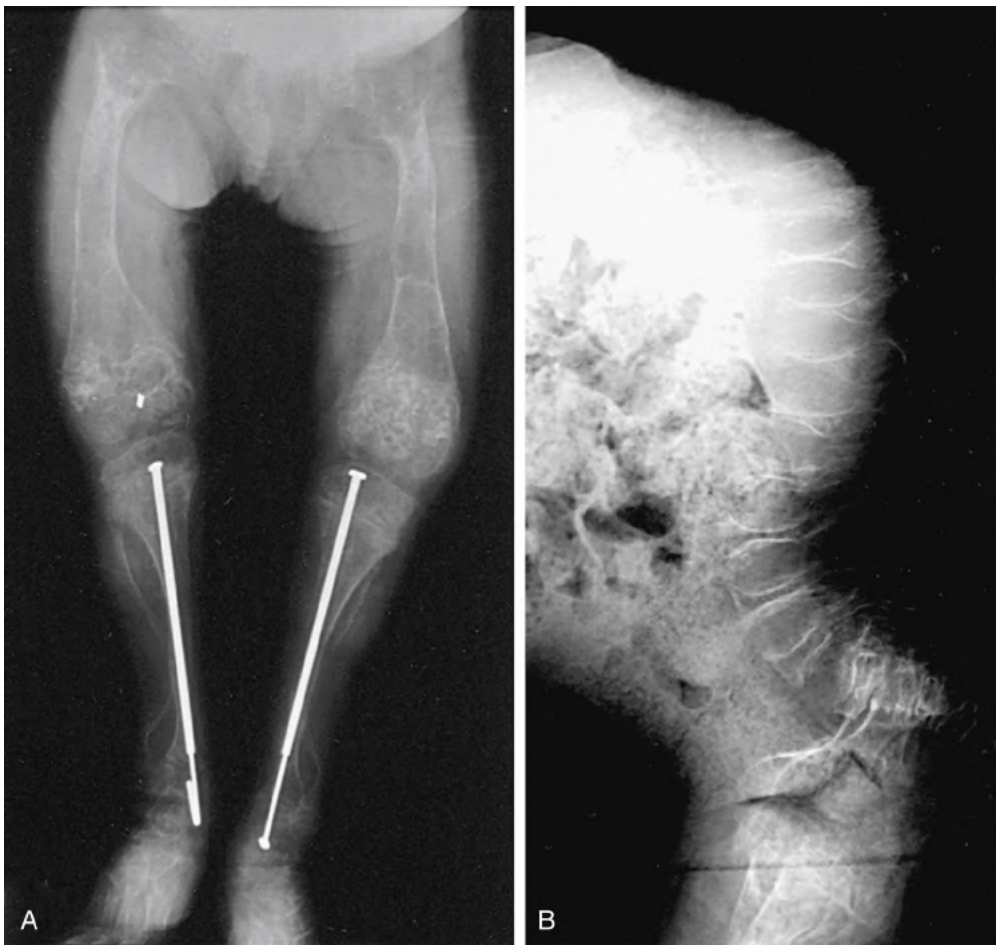

Figura 701-2 Características radiológicas típicas de la OI tipo III en un niño de 6 años. **A,** Huesos largos de las extremidades osteoporóticos con ensanchamiento metafisario, apariencia en «palomitas de maíz» de las placas de crecimiento y clavos intramedulares. **B,** Los cuerpos vertebrales están comprimidos y osteoporóticos.

Figura 701-3 RM sagital en la que se muestran las características típicas de la invaginación basilar de un niño asintomático con OI tipo III. Existe una invaginación de la odontoides sobre la línea de Chamberlain que produce compresión y torsión en la unión pontobulbar *(flecha)*.

para estudios bioquímicos o moleculares. Los amniocitos producen falsos positivos en los estudios bioquímicos, pero pueden utilizarse para estudios moleculares en casos apropiados.

En el período neonatal, la presencia de niveles normales a elevados de fosfatasa alcalina en la OI ayuda a distinguirla de la hipofosfatasia.

COMPLICACIONES

La morbilidad y mortalidad de la OI tienen una causa cardiopulmonar. En la infancia se producen neumonías de repetición y un deterioro de la función pulmonar y *cor pulmonale* en la edad adulta.

Las complicaciones neurológicas comprenden invaginación basilar, compresión del tronco cerebral, hidrocefalia y siringomielia. La mayoría de los niños con OI tipos III y IV tiene invaginación basilar, pero la compresión del tronco cerebral es infrecuente. La invaginación basilar se detecta muy bien con TC helicoidal de la unión craneocervical (fig. 701-3).

TRATAMIENTO

No existe cura para la OI. Para la forma grave no mortal, la rehabilitación física activa en los primeros años permite al niño alcanzar un nivel de funcionalidad más elevado que sólo con el tratamiento ortopédico. Los niños con OI tipo I y algunos con tipo IV andan de forma espontánea. Aquellos con tipos III, IV, V, VI y XI se benefician del uso de ayudas para caminar y de un programa de natación y preparación física. Los individuos gravemente afectados necesitan una silla de ruedas para desplazarse, aunque pueden ser capaces de trasladarse y ocuparse de sí mismos. Los adolescentes con OI pueden necesitar apoyo psicológico en relación a los problemas con su

booksmedicos.org

imagen corporal. La hormona del crecimiento mejora la histología ósea en los niños que responden a dicha hormona (por lo general los tipos I y IV).

El tratamiento ortopédico de la OI se dirige al tratamiento de la fractura y la corrección de la deformidad con el fin de recuperar su función. Cuando se produce una fractura debe colocarse una férula o escayola con rapidez. Las fracturas de la OI consolidan bien y no hay que retrasar sin causa justificada la retirada de la escayola para tratar de reducir al mínimo la osteoporosis producida por la inmovilización. La corrección de la deformidad de los huesos largos requiere una osteotomía y la colocación de un clavo intramedular.

El tratamiento de los niños con OI con un ciclo corto de bifosfonatos (pamidronato IV u olpadronato o risedronato oral) ha demostrado algunos beneficios. Los bifosfonatos reducen la resorción ósea por parte de los osteoclastos; los pacientes con OI presentan un mayor volumen óseo que todavía contiene el colágeno defectuoso. Los bifosfonatos ofrecen más beneficios para el hueso de las vértebras (trabecular) que en los huesos largos (cortical). El tratamiento durante 1-2 años produce un aumento de la densidad de L1-L4 medido con absorciometría dual de rayos X y, lo que resulta de mayor importancia, una mejoría de los acuñamientos vertebrales y de su altura, lo que puede prevenir o retrasar el desarrollo de escoliosis en la OI. El riesgo relativo de fracturas de huesos largos se reduce levemente. Sin embargo, las propiedades estructurales de los huesos largos se ven alteradas por tratamientos prolongados y aumenta la tasa de seudoartrosis tras una osteotomía. No existe ningún efecto de los bifosfonatos sobre las escalas de valoración de la movilidad, fuerza muscular o dolor de origen óseo. Limitar la duración del tratamiento a 2 o 3 años durante la infancia puede maximizar los beneficios y reducir los efectos negativos sobre las propiedades estructurales del hueso cortical. Los beneficios parecen persistir durante varios años tras suspender el tratamiento. Entre los efectos secundarios se incluyen la remodelación patológica de los huesos largos, el aumento en la incidencia de seudoartrosis y la fragilidad ósea similar a la de la osteopetrosis.

PRONÓSTICO

La OI es un trastorno crónico que limita la duración de la vida y el nivel funcional. Los niños con OI tipo II suelen fallecer en el plazo de meses a un año de edad. De forma ocasional, un niño con un tipo II radiológico y un déficit de crecimiento muy acusado puede sobrevivir hasta la adolescencia. Las personas con OI tipo III tienen una esperanza de vida muy reducida con mortalidad de origen pulmonar al principio de la infancia, la adolescencia y a partir de los 40 años. Los tipos I, IV y V son compatibles con una esperanza de vida prolongada. Los individuos con OI tipo VIII con mayor supervivencia están en su tercera década, y algunos con el tipo XI están en su cuarta década. El pronóstico a largo plazo para los tipos más recesivos todavía está en aumento, y a muchos adultos con OI no se les han realizado pruebas moleculares.

Los pacientes con OI tipo III normalmente dependen de la silla de ruedas. Con rehabilitación agresiva pueden adquirir capacidad de desplazamiento y deambulatoria domiciliaria. Los pacientes con OI tipo IV logran la deambulación en su entorno de forma independiente o con algún tipo de ayuda.

CONSEJO GENÉTICO

La OI es un trastorno autosómico dominante, y el riesgo de que un individuo afectado transmita el gen a sus descendientes es del 50%. Un niño afectado suele padecer una OI de gravedad muy similar a la de los padres. Sin embargo, existe variabilidad de expresión y el trastorno en el niño puede ser más o menos grave que en sus padres. El riesgo en una pareja aparentemente no afectada de tener un segundo hijo con OI es empíricamente de un 5-7%. Ésta es la probabilidad estadística de que un padre tenga un mosaicismo en la línea germinal. La mutación de colágeno en los padres no afectados está presente en algunas células germinales y puede estarlo en tejidos somáticos. Si las pruebas genéticas revelan que un padre es portador de un mosaicismo, el riesgo de recidiva puede llegar a un 50%. En el caso de la OI recesiva el riesgo de recurrencia es del 25% por embarazo. No se conocen individuos con OI recesiva grave no letal que hayan tenido un hijo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo **702**

Síndrome de Marfan

Alexander Doyle, Jefferson J. Doyle y Harry C. Dietz III

El síndrome de Marfan (SMF) es un trastorno hereditario y sistémico del tejido conectivo causado por mutaciones en el gen que codifica la proteína fibrilina-1 de la *matriz extracelular* (MEC). Se asocia principalmente a patología esquelética, cardiovascular y ocular. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, algunos de los cuales dependen de la edad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia es de 1 de cada 10.000 nacidos vivos y aproximadamente una cuarta parte de los casos son esporádicos. El trastorno muestra una herencia autosómica dominante, con alta penetrancia, pero expresión variable; es común tanto la variación clínica interfamiliar como la intrafamiliar. No hay preferencia racial o de sexo.

PATOGENIA

El SMF está asociado con una alteración de la producción, deposición de matriz y/o estabilidad de la fibrilina-1, una proteína de la MEC de 350 kDa que es el constituyente principal de las microfibrillas, con una severa interrupción de las microfibrillas y las fibras elásticas de los tejidos enfermos. El locus de la ***fibrilina-1 (FBN1)*** reside en el brazo largo del cromosoma 15 (15q21), y el gen se compone de 65 exones. El análisis de ligamiento sugiere una ausencia de heterogeneidad del locus y se ha demostrado la participación de *FBN1* en más del 90% de los casos, con más de 1.000 mutaciones que causan la enfermedad identificadas hasta la fecha (la mayoría de las cuales son mutaciones puntuales sin sentido y únicas para una determinada familia). Con la excepción del inicio precoz y una presentación clínica severa de la enfermedad asociada con algunas mutaciones en los exones 26-27 y 31-32, no se ha identificado una clara correlación genotipo-fenotipo. Dado que existe una considerable variabilidad intrafamiliar, otros factores genéticos, epigenéticos, ambientales o no identificados pueden influir en la expresión de la enfermedad.

El SMF fue considerado tradicionalmente el resultado de una deficiencia estructural de los tejidos conectivos. Se pensó que la disminución de la fibrilina-1 daba lugar a una alteración primaria de la deposición de fibras elásticas, debido a que tanto la piel como la aorta de los pacientes afectados muestran una disminución de la elastina, junto con la fragmentación de las fibras elásticas. Se pensaba que en respuesta al estrés (como las fuerzas hemodinámicas en la aorta proximal) los órganos afectados manifestaban esta insuficiencia estructural con una degeneración acelerada. Investigaciones adicionales identificaron un papel regulador de las citoquinas en la fibrilina-1 que parece tener implicaciones importantes para el SMF. Las citoquinas de la familia del *factor de crecimiento transformante* β (TGF-β) influyen en diversos procesos celulares, incluyendo la proliferación celular, la migración, la diferenciación, la supervivencia y la actividad sintética. Los ligandos *TGF-β* (*TGF-β_1, -β_2, o -β_3*) se sintetizan en forma de complejos precursores inactivos y son captados por las proteínas de la MEC, incluyendo la fibrilina-1. Los ratones heterocigotos para una mutación en el gen de la fibrilina-1, como los que causan el SMF en los seres humanos, muestran muchas de las características clásicas del SMF incluyendo aneurisma de la raíz aórtica, que se asocia a una señal tisular para el aumento de la señalización de TGF-β, lo que sugiere que el fracaso de la captación de TGF-β latente por la fibrilina-1 en la MEC que conduce a un aumento de la activación y señalización de TGF-β. Por otra parte, el antagonismo farmacológico de la señalización de TGF-β atenúa los aneurismas aórticos en modelos de ratón de SMF, demostrando que la elevación en la señalización de TGF-β es una causa más que una consecuencia de la progresión de la enfermedad.

La señalización aberrante de TGF-β también podría desempeñar un papel en el espectro más amplio de manifestaciones del SMF. El aumento de la señalización de TGF-β se ha observado en otros tejidos en los ratones con SMF, incluyendo el pulmón en desarrollo, la válvula

booksmedicos.org

Bibliografía

Antoniazzi F, Bertoldo F, Mottes M, et al: Growth hormone treatment in osteogenesis imperfecta with quantitative defect of type I collagen synthesis, *J Pediatr* 129:432-439, 1996.

Bishop N, Adami S, Ahmed SF, et al: Risedronate in children with osteogenesis imperfect: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 382:1424-1432, 2013.

Cho TJ, Lee KE, Lee SK, et al: A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V, *Am J Hum Genet* 91:343-348, 2012.

Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, et al: New Perspectives on osteogenesis imperfecta, *Nat Rev Endocrinol* 7:540-547, 2011.

Glorieux FH, Rauch F, Ward LM, et al: Alendronate in the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta, *J Bone Miner Res* 19(Suppl 1):S12, 2004.

Homan E, Rauch F, Grafe I, et al: Mutations in SERPINF1 cause osteogenesis type VI, *J Bone Miner Res* 26:2798-2803, 2011.

Letocha A, Cintas HL, Troendle JF, et al: Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement, *J Bone Miner Res* 20:977-986, 2005.

Marini JC: Should children with osteogenesis imperfecta be treated with bisphosphonates? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2:14-15, 2006.

Marini JC, Blissett AR: New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta, *J Clin Endocrinol Metab* 98:3095-3103, 2013.

Marini JC, Hopkins E, Glorieux FH, et al: Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with types III and IV osteogenesis imperfecta, *J Bone Miner Res* 18:237-243, 2003.

Marini JC, Reich A, Smith SM: Osteogenesis imperfecta due to mutations in non-collagenous genes: lessons in the biology of bone formation, *Curr Opin Pediatr* 26:500-507, 2014.

Martínez-Glez V, Valencia M, Caparrós-Martín JA, et al: Identification of a mutation causing deficient BMP1/mTLD proteolytic activity in autosomal recessive osteogenesis imperfecta, *Hum Mutat* 3:343-350, 2012.

Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ: Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age, *J Clin Endocrinol Metab* 85:1846-1850, 2000.

Rauch F, Husseini A, Roughley P, et al: Lack of circulating pigment epithelium-derived factor is a marker of osteogenesis imperfecta type VI, *J Clin Endocrinol Metab* 97:E1550-E1556, 2012.

Sakkers R, Kok D, Engelbert R, et al: Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomized placebo-controlled study, *Lancet* 363:1427-1431, 2004.

Starr SR, Roberts TT, Fischer PR: Osteogenesis imperfect: primary care, *Pediatr Rev* 31:e54-e64, 2010.

Ward LM, Rauch F: Oral bisphosphonates for paediatric ostrogenesis imperfect? *Lancet* 382:1388-1389, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mitral y el músculo esquelético. El tratamiento de estos ratones con agentes que antagonizan el TGF-β reduce o previene el enfisema pulmonar, la degeneración mixomatosa de la válvula mitral y la miopatía del músculo esquelético. El papel prominente de la desregulación del TGF-β en la patogenia del SMF fue validado por el descubrimiento y caracterización de otro síndrome con aneurisma de la aorta, el **síndrome de Loeys-Dietz,** en el que los pacientes tienen mutaciones en los receptores de TGF-β y comparten muchas características clínicas que se solapan con el SMF (ver «Diagnóstico diferencial» a continuación).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SMF es un trastorno multisistémico, con manifestaciones cardinales esqueléticas, cardiovasculares y oculares.

Sistema esquelético

El crecimiento excesivo de los huesos largos (dolicostenomelia) suele ser la manifestación más evidente del SMF y puede producir una disminución de la *relación del segmento superior: segmento inferior* (SS: SI) o un aumento de la relación de la longitud de los brazos respecto a la altura >1,05. Se consideran proporciones anormales SS:SI <1 para las edades de 0-5 años, SS:SI <0,95 para las edades de 6-7 años, SS: LS <0,9 para las edades de 8-9 años, y <0,85 por encima de la edad de 10 años. La deformidad de la parte anterior del tórax es probablemente el resultado de un crecimiento excesivo de las costillas, que empujan el esternón, ya sea hacia el exterior *(pectus carinatum)* o hacia adentro *(pectus excavatum)*. La presencia de curvaturas anormales de la columna vertebral (con mayor frecuencia escoliosis dorsolumbar) también puede deberse en parte a un mayor crecimiento vertebral. Otras características esqueléticas incluyen una protrusión del acetábulo hacia el interior de la pelvis (protrusión acetabular), pie plano, y la hiperlaxitud articular o las contracturas articulares. Los dedos largos y delgados en relación con la palma de la mano (aracnodactilia) es generalmente un hallazgo subjetivo. La combinación de aracnodactilia e hipermovilidad articular se examina por el signo de Walker-Murdoch o signo de la muñeca, que es positivo si se superponen por completo las falanges distales de los dedos pulgar y quinto dedo cuando rodean la muñeca contralateral (fig. 702-1), y el signo de Steinberg o signo del pulgar, que está presente cuando la falange distal del dedo pulgar sobrepasa por completo el borde cubital de la mano cuando se flexiona sobre la palma (fig. 702-1). Con frecuencia se observan contracturas de los dedos (camptodactilia) y de los codos. Pueden existir diversas manifestaciones craneofaciales incluyendo un cráneo largo estrecho (dolicocefalia), ojos hundidos (enoftalmos), mandíbula retraída (retrognatia) o barbilla pequeña (micrognatia), aplanamiento del tercio medio facial (hipoplasia malar), paladar ojival y fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo (fig. 702-2).

Figura 702-1 Laxitud articular **(A),** signo del pulgar de Steinberg **(B),** capacidad de unir el pulgar y el quinto dedo alrededor de la muñeca (signo Walker-Murdoch) **(C),** pie plano **(D),** y estrías sobre las caderas y la espalda **(E).** *(De Jones KL, Jones MC, del Campo M:* Smith's recognizable patterns of human malformation, *7.ª ed., Filadelfia, 2013, WB Saunders, fig. 2, pág. 616;* ***A-D*** *Cortesía del Dr. Lynne M. Bird, Rady Children's Hospital, San Diego, CA.)*

booksmedicos.org

Figura 702-2 Síndrome de Marfan . Facies alargada, párpados caídos, dolicostenomelia evidente y escoliosis leve.

Sistema cardiovascular

En el corazón, es frecuente el engrosamiento de las válvulas auriculoventriculares, que a menudo se asocia a prolapso valvular. Pueden aparecer grados variables de insuficiencia. En los niños con SMF de aparición temprana y severa, la insuficiencia de la válvula mitral puede conducir a insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar y muerte en la infancia; esta manifestación es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los niños pequeños con este trastorno. Pueden aparecer arritmias supraventriculares y ventriculares asociadas a la disfunción de la válvula mitral, y existe una mayor prevalencia de prolongación del intervalo QT. Existe un aumento de prevalencia de miocardiopatía dilatada en pacientes con SMF, más a menudo atribuida a la sobrecarga de volumen impuesta por la insuficiencia valvular. La disfunción de la válvula aórtica se observa generalmente de forma tardía y se atribuye a la distensión del anillo aórtico por un aneurisma de la raíz aórtica en expansión.

La disección y la rotura de un aneurisma de la aorta, principalmente a nivel de los senos de Valsalva (raíz aórtica), sigue siendo la manifestación más letal en los pacientes con SMF, lo que obliga a realizar revisiones periódicas y de por vida mediante ecocardiografía u otras modalidades de imagen. En los casos graves, el aneurisma puede estar presente en útero, pero en casos leves, puede estar ausente o nunca exceder las dimensiones que requieren una intervención clínica. Las dimensiones aórticas deben interpretarse en comparación con nomogramas ajustados a la edad. El factor de riesgo más importante para la disección aórtica son el tamaño máximo de la raíz aórtica y una historia familiar positiva. Los hallazgos histológicos característicos de la aorta de los pacientes con SMF incluyen necrosis quística de la media y disrrupción de las láminas elásticas. La necrosis quística de la media describe la apoptosis focal y la desaparición de las células musculares lisas vasculares y de las fibras elásticas de la túnica media de la pared aórtica, y la posterior deposición de material similar a la mucina en el espacio quístico. Estos cambios producen una aorta más gruesa, menos distensible y más rígida, que es más propensa a la disección aórtica. La mayoría de los pacientes que experimentan una disección aórtica aguda presentan síntomas clásicos como dolor lancinante en el tórax, repentino y severo, a menudo irradiado a la espalda. La disección comienza típicamente en la raíz aórtica y puede permanecer confinada a la aorta ascendente (tipo II) o extenderse hacia la aorta descendente (tipo I). Puede producirse una insuficiencia cardíaca congestiva aguda si la función de la válvula aórtica se ve comprometida y los pacientes pueden sufrir lesiones cerebrovasculares en función de la participación de las arterias carótidas. La participación de las arterias coronarias puede ser el preludio de una muerte cardíaca súbita, secundaria a un infarto de miocardio o rotura en el saco pericárdico con posterior taponamiento pericárdico. La disección aórtica crónica usualmente ocurre de forma más insidiosa, a menudo sin dolor torácico. Es común la dilatación del tronco de la arteria pulmonar, pero no suele causar ninguna secuela clínica. También puede ocurrir la dilatación de la aorta torácica descendente o de la aorta abdominal, aunque es relativamente rara.

Sistema ocular

La luxación del cristalino (ectopia del cristalino) se produce en aproximadamente el 60-70% de los pacientes, a pesar de que no es exclusiva de este trastorno. Otras manifestaciones oculares incluyen miopía precoz y severa, córnea plana, aumento de la longitud axial del globo, iris hipoplásico, e hipoplasia del músculo ciliar, que causa disminución de la miosis. Los pacientes también están predispuestos a sufrir un desprendimiento de retina y cataratas precoces o glaucoma.

Otros sistemas

Hay un aumento de la incidencia de enfermedades pulmonares en el SMF: la deformidad progresiva torácica anterior o la escoliosis torácica pueden contribuir a un patrón restrictivo de enfermedad pulmonar. La dilatación de los espacios aéreos distales predispone a los pacientes a neumotórax espontáneo, que ocurre hasta en el 15% de los pacientes. La valoración de los volúmenes y la función pulmonar debe tener en cuenta el crecimiento excesivo de los huesos largos que afecta a las extremidades inferiores, que pueden conducir a una reducción en la capacidad vital forzada y la capacidad pulmonar total normalizadas. Si se normalizan para el tamaño torácico o la altura del paciente sentado, las pruebas de función pulmonar suelen ser normales en pacientes con SMF.

Los pacientes con SMF suelen tener una textura y elasticidad de la piel normales. El hallazgo cutáneo más común es la presencia de estrías de distensión, lesiones rosáceas similares a cicatrices que luego adquieren un color blanco (estrías atróficas), que ocurren en alrededor de un tercio de los pacientes (v. fig. 702-1). Éstas pueden ocurrir en ausencia de obesidad, aumento rápido de la masa muscular, o embarazo, y en sitios que no están asociados a un aumento de la distensión de la piel (p. ej. la parte anterior del hombro o la parte inferior de la espalda). Otra manifestación común es la hernia inguinal congénita o adquirida. También hay un mayor riesgo de hernias quirúrgicas y recurrentes en la población de Marfan.

La ampliación del saco dural o de la duramadre que tapiza las raíces (ectasia dural) está presente en el 63-92% de los pacientes con SMF. Aunque la ectasia dural puede resultar en dolor lumbar, a menudo es asintomática y se debe evaluar mediante un TC o una RM de la columna lumbosacra.

DIAGNÓSTICO

Dada la complejidad de la exploración en el SMF y los importantes diagnósticos diferenciales a realizar, la evaluación debe estar coordinada por un profesional con amplia experiencia, como un genetista, un cardiólogo o un oftalmólogo. El diagnóstico se basa en un conjunto definido de criterios clínicos elaborados por un panel internacional de expertos: nosología de Gante revisada para el SMF (tabla 702-1).

En ausencia de antecedentes familiares concluyentes de SMF, el diagnóstico se puede establecer en 4 escenarios distintos:

1. La presencia de o bien dilatación de la raíz aórtica estandarizada para la edad y el tamaño corporal (puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica Z ≥2) o bien una disección aórtica combinada con ectopia del cristalino permiten el diagnóstico inequívoco de SMF, independientemente de la presencia o ausencia de cualquier característica sistémica (tabla 702-2), excepto cuando éstos son indicativos de un diagnóstico alternativo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 702-1 Criterios diagnósticos del síndrome de Marfan

En ausencia de historia familiar de SMF, el diagnóstico se puede establecer en 4 escenarios distintos:
1. Puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica >2 *y* ectopia del cristalino*
2. Puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica >2 *y* una mutación conocida *FBN1*
3. Puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica >2 *y* una puntuación sistémica >7*
4. Ectopia del cristalino *y* una mutación *FBN1* conocida que se sabe que causa enfermedad de la aorta

En presencia de historia familiar de SMF, se puede establecer el diagnóstico en presencia de:
1. Ectopia del cristalino
2. Una puntuación sistémica >7*
3. Puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica >2 si es mayor de 20 años o Z >3 si es menor de 20 años*

En ausencia de historia familiar de SMF, los diagnósticos alternativos incluyen:
1. Ectopia del cristalino ± puntuación sistémica *y mutación FBN1* desconocida asociada a aneurisma de la aorta o ausencia de mutación *FBN1* = síndrome de ectopia del cristalino
2. Puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica <2 y una puntuación sistémica >5 (con al menos una característica esquelética) sin ectopia del cristalino = fenotipo MASS (prolapso de la válvula mitral, miopía, dilatación de la aorta límite y no progresiva, y hallazgos cutáneos y esqueléticos inespecíficos)
3. Prolapso de la válvula mitral *y* dilatación de la raíz aórtica <2 *y* una puntuación sistémica <5 sin ectopia del cristalino = síndrome de prolapso de la válvula mitral

*Debe excluirse un diagnóstico alternativo y deben realizarse pruebas moleculares alternativas adecuadas.

Tabla 702-2 Puntuación de las características sistémicas

- Signo de la muñeca *y* signo del pulgar = 3 (signo de la muñeca o del pulgar = 1)
- Deformidad *pectus carinatum* = 2 (*pectus excavatum* o asimetría torácica = 1)
- Deformidad del retropié = 2 (pie plano simple = 1)
- Neumotórax = 2
- Ectasia dural = 2
- Protrusión acetabular = 2
- Reducción del SS:SI *y* aumento del cociente longitud de brazo: altura *y* sin escoliosis grave = 1
- Escoliosis o cifosis toracolumbar = 1
- Reducción de la extensión del codo = 1
- Rasgos faciales (3/5) = 1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, hipoplasia del tercio medio facial, retrognatia)
- Estrías en la piel = 1
- Miopía >3 dioptrías = 1
- Prolapso de la válvula mitral (todos los tipos) = 1

Máximo total: 20 puntos; puntuación ≥7 indica afectación sistémica.
SS:SI, relación segmento superior:segmento inferior.

2. La presencia de dilatación de la raíz aórtica (puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica ≥2) o de disección aórtica y la identificación de una mutación *FBN1* (tabla 702-3) son suficientes para establecer el diagnóstico, aunque esté ausente la ectopia del cristalino.
3. Cuando está presente una dilatación de la raíz aórtica (puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica ≥2) o una disección aórtica, pero está ausente la ectopia del cristalino y se desconoce el *FBN1* o éste es negativo, el diagnóstico puede confirmarse por la presencia de hallazgos sistémicos suficientes (una puntuación sistémica ≥7 puntos; véase la tabla 702-2). Sin embargo, se deben excluir los hallazgos sugestivos de un diagnóstico alternativo y debe realizarse una prueba molecular alternativa adecuada.

Tabla 702-3 Criterios Ghent para causalidad de mutaciones en el *FBN1*

- Mutación descrita previamente y con segregación familiar demostrada en una familia con Marfan
- Mutación de novo de una de las cinco categorías siguientes (con paternidad probada y ausencia de enfermedad de los padres):
  - Mutación sin sentido
  - Deleción/inserción que altera el marco de lectura
  - Mutaciones del sitio de corte y empalme (splicing) que afectan la secuencia de empalme canónica o muestran alteraciones en el empalme a nivel del ARNm/ADNc
  - Mutación de sentido erróneo que afecta/sustituye residuos de cisteína
  - Mutación sin sentido que afecta los residuos conservados de la secuencia de consenso de EGF [(D/N) X (D/N) (E/Q) Xm (D/N) Xn (Y/F), donde m y n representan un número variable de residuos; D representa ácido aspártico; N representa asparagina; E representa ácido glutámico; Q representa glutamina; Y representa tirosina; F representa fenilalanina; X representa cualquier aminoácido]
  - Otras mutaciones de sentido erróneo, segregación familiar si es posible *y* ausencia de la mutación en 400 cromosomas control étnicamente pareados; si no hay antecedentes familiares, ausencia de la mutación en 400 cromosomas control étnicamente pareados
  - Ligamiento de un haplotipo para n≥ 6 meiosis en el locus *FBN1*

ADNc, ADN complementario; ARNm, ARN mensajero;
De Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC y cols.: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet *47:476-485, 2010.*

4. En presencia de ectopia del cristalino, pero ausencia de dilatación de la raíz aórtica o disección aórtica, es necesario demostrar una mutación *FBN1*, previamente asociada a enfermedad aórtica, antes de que pueda realizarse el diagnóstico. Si la mutación *FBN1* no está inequívocamente asociada con enfermedad cardiovascular, ya sea en un probando relacionado o no relacionado, el paciente debe ser clasificado como un *síndrome de ectopia del cristalino aislada*.

A pesar de estos criterios de diagnóstico, en ocasiones pueden existir casos esporádicos en jóvenes (<20 años) no incluidos en ninguno de los 4 escenarios propuestos detallados anteriormente. Si las características sistémicas son insuficientes (puntuación sistémica <7) y/o están presentes unas mediciones de la raíz aórtica dudosas (puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica <3) sin evidencia documentada de una mutación *FBN1*, se recomienda utilizar el término *trastorno inespecífico del tejido conectivo*. En aquellos casos en los que se identifica una mutación *FBN1*, se debe utilizar en su lugar el término *SMF potencial*.

En un individuo con antecedentes familiares positivos de SMF (cuando se ha diagnosticado un miembro de la familia de forma independiente utilizando los criterios anteriores), el diagnóstico puede establecerse en presencia de:
1. Ectopia del cristalino.
2. Una puntuación sistémica >7 puntos (v. tabla 702-1).
3. Dilatación de la raíz aórtica con puntuación Z ≥2 en adultos (≥20 años de edad) o Z ≥3 en individuos menores de 20 años de edad.

En el caso de los escenarios 2 y 3, deben ser excluidas características sugestivas de un diagnóstico alternativo y deben realizarse pruebas moleculares alternativas adecuadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del SMF incluye trastornos con aneurismas de la aorta (síndrome Loeys-Dietz, síndrome de aneurisma de la aorta torácica familiar, síndrome de Shprintzen-Goldberg); ectopia del cristalino (ectopia lentis, síndrome de Weill-Marchesani y homocistinuria [v. cap. 85.3]); o manifestaciones sistémicas de SMF (aracnodactilia contractural congénita y fenotipo MASS) (tabla 702-4).

Síndromes con aneurisma aórtico

Un diagnóstico diferencial importante es el **síndrome de Loeys-Dietz (SLD),** un trastorno sistémico del tejido conectivo caracterizado por

booksmedicos.org

Tabla 702-4 Diagnóstico diferencial del síndrome de Marfan

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	CARACTERÍSTICAS CARDÍACAS	CARACTERÍSTICAS VASCULARES	CARACTERÍSTICAS SISTÉMICAS
SÍNDROMES DE ANEURISMA AÓRTICO			
Síndrome de Loeys-Dietz (MIM 609192)	Ductus arterioso persistente Comunicación interauricular Válvula aórtica bicúspide	Aneurisma de la raíz aórtica Tortuosidad arterial Aneurismas generalizados Disección vascular a edades relativamente jóvenes y dimensiones pequeñas de la aorta	Hipertelorismo Paladar hendido Úvula amplia o bífida Craneosinostosis Hipoplasia del tercio medio facial Escleróticas azules Aracnodactilia Deformidad torácica Escoliosis Hiperlaxitud articular Pie plano En raras ocasiones: Facilidad para la formación de hematomas Cicatrices distróficas Piel translúcida Raramente retraso del desarrollo
Aneurisma familiar de aorta torácica (MIM 132900)	Generalmente ninguno Formas raras con persistencia del conducto arterioso	Aneurisma de la raíz aórtica Aneurisma de la aorta ascendente	Generalmente ninguna Rara vez livedo reticularis e iris floculado
Síndrome de Shprintzen-Goldberg (MIM 182212)	Ninguno	Aneurisma de la raíz aórtica	Hipertelorismo Craneosinostosis Paladar arqueado Aracnodactilia Deformidad torácica Escoliosis Hiperlaxitud articular Retraso en el desarrollo
Válvula aórtica bicúspide con aneurisma de la aorta (MIM: 109730)	Válvula aórtica bicúspide	Aneurisma de la raíz aórtica Aneurisma de la aorta ascendente	
Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo IV (MIM: 130050)	Prolapso de la válvula mitral	Aneurisma y rotura de cualquier arteria muscular mediana o grande Ausencia de predisposición para la dilatación de la raíz aórtica	Hiperlaxitud articular Cicatrices atróficas Piel translúcida Facilidad para la formación de hematomas Hernias Rotura de órganos huecos
SÍNDROMES DE ECTOPIA DEL CRISTALINO			
Ectopia del cristalino familiar (MIM 129600)	Ninguno	Ninguno	Características esqueléticas inespecíficas
Homocistinuria (MIM 236200)	Prolapso de la válvula mitral	Trombosis intravascular	Estatura alta Ectopia del cristalino Crecimiento excesivo de los huesos largos Retraso en el desarrollo
SÍNDROMES CON MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DE SMF			
Fenotipo MASS (MIM 604308)	Prolapso de la válvula mitral	Límite o no progresiva	Hallazgos cutáneos y esqueléticos inespecíficos Miopía

la tríada de tortuosidad arterial y enfermedad aneurismática agresiva, hipertelorismo, y úvula bífida o paladar hendido, así como muchas de las características craneofaciales y esqueléticas encontradas en el SMF. El diagnóstico se puede clasificar en SLD tipo 1 o SLT tipo 2 dependiendo de si el locus mutante reside en el gen *TGFBR1* o el gen *TGFBR2*, que codifican los receptores de TGF-β del tipo 1 o del tipo 2, respectivamente. Se han descrito dos nuevas variantes SLD, el SLD tipo 3 y el SLD tipo 4, que son causadas por mutaciones heterocigotas en los genes que codifican la molécula de señalización intracelular del TGF-β, *SMAD3* y el ligando extracelular TGF-β2, respectivamente. Estos nuevos subtipos también se caracterizan por tortuosidad arterial generalizada y enfermedad aneurismática, disección aórtica, así como las típicas anomalías craneofaciales y esqueléticas. Los pacientes con mutaciones *SMAD3* también parecen predispuestos a artrosis de inicio temprano y arritmias supraventriculares. Distinguir entre el SMF y los diversos subtipos de SLD es importante porque los aneurismas tienden a disecar la pared aórtica a edades más tempranas y dimensiones más pequeñas en los pacientes con SLD, lo que exige un manejo más agresivo.

Al igual que el SMF, el síndrome de **aneurisma de la aorta torácica familiar** se hereda como un rasgo autosómico dominante caracterizado por el aneurisma y la disección de la raíz aórtica. Otras manifestaciones sistémicas del SMF están típicamente ausentes y la enfermedad tiene una penetrancia reducida. Se han identificado mutaciones heterocigotas causantes de enfermedad en varios genes que intervienen en el aparato contráctil del músculo liso vascular, incluyendo *MYH11, ACTA2,* y *MYLK*, que codifican la miosina del músculo liso de la cadena pesada 11, la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

α-actina del músculo liso vascular, y la cadena ligera de la miosina quinasa. Sin embargo, estos genes sólo representan una fracción de los casos no sindrómicos de aneurisma de aorta torácica familiar. En la mayoría de los casos, los principios de manejo que se han generado para el SMF han demostrado ser eficaces para este tipo de aneurisma aórtico familiar.

El **síndrome de Shprintzen-Goldberg** es un trastorno sistémico del tejido conectivo que incluye prácticamente todas las manifestaciones craneofaciales, esqueléticas, cutáneas y cardiovasculares del SMF y del SLD, con los hallazgos adicionales de craneosinostosis, hidrocefalia, retraso mental e hipotonía muscular esquelética severa. La mayoría de los casos están causados por mutaciones heterocigotas en el gen *SKI,* que codifica un represor intracelular de señalización de TGF-β. La afectación vascular tiende a ser menos frecuente y menos grave en comparación con el SMF o el SLD.

Síndromes con ectopia del cristalino

Tanto el **síndrome de ectopia del cristalino** como el **síndrome de Weill-Marchesani** también pueden ser causados por mutaciones heterocigotas en el *FBN1*. Las mutaciones compuestas heterocigotas u homocigotas en un segundo locus, *ADAMTSL4*, han demostrado que causan ectopia del cristalino con una edad un poco más joven en el momento del diagnóstico. Curiosamente, la misma mutación *FBN1* produce SMF clásico, ectopia del cristalino, y ectopia del cristalino combinada con las manifestaciones cutáneas, pero no las manifestaciones cardiovasculares del SMF, lo que sugiere que estas presentaciones son parte de un espectro de características clínicas de la misma enfermedad.

El síndrome de Weill-Marchesani es un trastorno sistémico del tejido conectivo caracterizado por anomalías cutáneas, esqueléticas y oculares, incluyendo microesferofaquia, ectopia del cristalino y miopía. Entre las características no compatibles con el diagnóstico de SMF se incluyen la talla baja y la braquidactilia. Al igual que las mutaciones *FBN1* (tipo 2), el síndrome puede ser causado por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en *ADAMTS10* (tipo 1) o mutaciones homocigóticas en *LTBP2* (tipo 3).

La **homocistinuria** es un trastorno metabólico causado por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen que codifica la cistationina β-sintetasa, lo que conduce a aumentos tanto en la homocisteína como en la metionina. Las características clínicas de la homocistinuria sin tratamiento incluyen ectopia del cristalino y anomalías esqueléticas semejantes al SMF. Sin embargo, en contraste con el SMF, las personas afectadas a menudo sufren de retraso en el desarrollo, una predisposición a eventos tromboembólicos y una alta incidencia de enfermedad coronaria.

Síndromes con manifestaciones sistémicas del síndrome de Marfan

La **aracnodactilia contractural congénita** es un trastorno del tejido conectivo causado por mutaciones heterocigotas en el gen que codifica la fibrilina-2 *(FBN2).* Hay una serie de características clínicas que se solapan con el SMF incluyendo dolicostenomelia, deformidad torácica anterior, escoliosis, contracturas articulares y aracnodactilia, así como algunas malformaciones craneofaciales, incluyendo paladar ojival y retrognatia. Además, ambos pueden sufrir graves alteraciones cardiovasculares que conducen a la muerte prematura, pero las anomalías cardíacas específicas son muy diferentes; insuficiencia valvular y dilatación de la raíz aórtica en el SMF mientras que en la aracnodactilia contractural congénita son más comunes las cardiopatías congénitas. Los pacientes con aracnodactilia contractural congénita también sufren de pabellones auriculares arrugados (una característica distintiva de esta condición).

Muchos pacientes que parecen presentar un SMF presentan signos de la existencia de un trastorno sistémico del tejido conectivo, incluyendo extremidades largas, deformidad de la caja torácica, estrías atróficas, prolapso de la válvula mitral y dilatación límite pero no progresiva de la raíz aórtica, pero no cumplen con los criterios diagnósticos del SMF. Esta constelación de características se denomina con el acrónimo del fenotipo **MASS** (prolapso de la válvula mitral, miopía, dilatación de la aorta en valores límite y no progresivos, y hallazgos cutáneos y esqueléticos no específicos). El fenotipo MASS puede segregarse en grandes genealogías y permanecer estable en el tiempo. El diagnóstico es particularmente difícil en el contexto de un caso esporádico en un paciente joven, en el que se requiere un seguimiento cuidadoso para distinguir el fenotipo MASS de un SMF emergente. El síndrome de prolapso familiar de la válvula mitral también puede ser causado por mutaciones en el gen que codifica la fibrilina-1 e incluye manifestaciones sistémicas no diagnósticas.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los estudios de laboratorio deben documentar una determinación de nitroprusiato de cianuro en orina negativa o estudios de aminoácidos específicos para excluir el déficit de cistationina β-sintasa (homocistinuria). Aunque se estima que la mayoría, si no todas, las personas con SMF clásico tienen una mutación *FBN1,* el gran tamaño de este gen y la heterogeneidad alélica extrema del SMF han frustrado el desarrollo de una prueba de diagnóstico molecular eficiente. El rendimiento de la detección de mutaciones varía en función de la técnica y la presentación clínica. No está claro si las mutaciones «ausentes» son simplemente atípicas en el carácter o en la localización dentro del *FBN1* o están localizadas en otro gen. Otros diagnósticos diferenciales, como el fenotipo MASS, la ectopia del cristalino, el síndrome de Weill-Marchesani y el síndrome de Shprintzen-Goldberg, se asocian a mutaciones en el gen *FBN1.* A menudo es difícil o imposible predecir el fenotipo en el SMF a partir de la naturaleza o ubicación de una mutación en *FBN1.* Por lo tanto, las técnicas de genética molecular pueden contribuir al diagnóstico, pero no sustituir a la evaluación clínica integral y al seguimiento. La ausencia o presencia de una mutación *FBN1* no es suficiente para excluir o establecer el diagnóstico, respectivamente.

MANEJO

El manejo se centra en la prevención de complicaciones y en el consejo genético. Es aconsejable remitir al paciente a un centro multidisciplinar donde un genetista con experiencia en SMF trabaje en conjunto con subespecialistas para coordinar un enfoque racional para la vigilancia y el tratamiento, dada la naturaleza compleja de la enfermedad de algunos pacientes. Son imprescindibles las evaluaciones anuales para detectar enfermedades cardiovasculares, escoliosis o problemas oftalmológicos.

TRATAMIENTOS ACTUALES

La mayoría de los tratamientos disponibles en la actualidad o bajo investigación están orientados a disminuir las complicaciones cardiovasculares, y pueden clasificarse en restricciones de actividad, cirugía aórtica, profilaxis de la endocarditis y los enfoques farmacológicos actuales.

Restricciones de actividad

La fisioterapia puede mejorar el rendimiento cardiovascular, el tono neuromuscular y la salud psicosocial, por lo que se recomienda el ejercicio aeróbico moderado. Sin embargo, el esfuerzo físico extenuante, los deportes competitivos o de contacto y los ejercicios isométricos y, en particular, los que implican la realización de maniobras de Valsalva, tales como el levantamiento de pesas, deben ser evitados.

Cirugía aórtica

El resultado quirúrgico es más favorable si se realiza de forma electiva más que de forma urgente o emergente (mortalidad del 1,5% frente al 2,6% y el 11,7%, respectivamente). Por lo tanto, se debe recomendar la cirugía aórtica a los pacientes adultos cuando el diámetro de la raíz aórtica se aproxima a 50 mm, y se debe plantear la intervención temprana en aquellos con un ritmo rápido de dilatación (>5-10 mm por año) o antecedentes familiares de disección aórtica precoz. No existen criterios definitivos que recomienden el momento de la cirugía en niños, en los que la disección es extremadamente rara, con independencia del tamaño de la aorta. Esto ha llevado a muchos centros a adoptar el criterio de los adultos de 50 mm, aunque la cirugía temprana puede llevarse a cabo en presencia de una rápida velocidad de crecimiento (>10 mm por año) o la aparición de insuficiencia aórtica significativa. La preservación de la válvula aórtica nativa en el momento de la reparación es deseable para evitar la necesidad de anticoagulación de por vida. No se recomienda el reemplazo de la raíz aórtica con un autoinjerto de raíz pulmonar (procedimiento de Ross) dado que la neoaorta puede experimentar una

booksmedicos.org

dilatación progresiva con insuficiencia del autoinjerto una vez expuesta a la presión arterial sistémica. Se aconseja la reparación o la sustitución de la válvula mitral con insuficiencia severa, con síntomas asociados o con dilatación o disfunción ventricular izquierda progresiva.

Embarazo

Las mujeres con SMF tienen mayor riesgo de disección aórtica durante el embarazo. Sin embargo, el mejor conocimiento y los análisis más recientes han indicado que el riesgo es bajo en pacientes con un diámetro de la raíz aórtica <40 mm. La sustitución profiláctica de la raíz aórtica puede reducir al mínimo el riesgo de disección aórtica y muerte en las mujeres con SMF que desean quedarse embarazadas.

Profilaxis de la endocarditis

La American Heart Association ya no recomienda el uso de profilaxis antibiótica en personas con enfermedad cardíaca estructural o valvular, pero se hacen excepciones en grupos selectos con mayor riesgo de mala evolución de la endocarditis infecciosa. El Professional Advisory Board of the National Marfan Foundation considera que los pacientes con SMF deben continuar recibiendo profilaxis de la endocarditis bacteriana, en parte debido a que se desconoce, aunque es posible, que las válvulas mixomatosas típicas del SMF sean un sustrato de elección para la infección bacteriana.

Enfoques farmacológicos actuales

Tradicionalmente se ha considerado que los β-bloqueantes constituyen el tratamiento de elección en el SMF y múltiples estudios observacionales con pocos casos sugieren que ejercen un efecto protector sobre el crecimiento de la raíz aórtica, ajustando la dosis de manera que la frecuencia cardíaca en reposo sea <100 latidos/min durante el ejercicio submáximo. Dado el supuesto papel del estrés hemodinámico en la dilatación y la disección aórtica en el SMF, estos efectos se atribuyen a los efectos inotrópico y cronotrópico negativo del bloqueo β.

NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Bloqueantes del receptor tipo 1 de la angiotensina II

Existe una amplia evidencia que vincula la señalización de la angiotensina II con la activación y señalización de TGF-β. En un modelo de SMF murino, el **bloqueante del receptor tipo 1 de la angiotensina II losartán** previene por completo la dilatación patológica de la raíz aórtica y normaliza tanto el espesor de la pared aórtica como su arquitectura. En apoyo de su importancia en seres humanos, un estudio retrospectivo evaluó el efecto de los bloqueantes del receptor tipo 1 de la angiotensina II en una pequeña cohorte de pacientes pediátricos con SMF que presentaban una dilatación grave de la raíz aórtica a pesar del tratamiento médico alternativo previo, mostró que los bloqueantes del receptor tipo 1 de la angiotensina II ralentizaban significativamente la tasa de dilatación de la raíz aórtica y de la unión sinotubular (ambos se producen en el SMF), mientras que la aorta ascendente distal (que normalmente no se dilata en el SMF) no se vio afectada. Otra evidencia del efecto beneficioso del tratamiento con losartán lo proporcionan 3 ensayos clínicos prospectivos que demostraron que el tratamiento con losartán solo o en combinación con β-bloqueantes retrasa la progresión de la dilatación de la raíz aórtica en pacientes con SMF. No obstante, en un estudio con un seguimiento de 3 años en niños y adultos jóvenes con síndrome de Marfan y dilatación de la raíz aórtica, el tratamiento con losartán, en comparación con atenolol, demostró tasas equivalentes de dilatación de la raíz aórtica.

PRONÓSTICO

La principal causa de mortalidad es la dilatación, la disección, y la rotura de la raíz aórtica, produciéndose la mayoría de los eventos fatales en la tercera y cuarta décadas de la vida. Una reevaluación de la esperanza de vida en SMF sugiere que el diagnóstico precoz y los avances en el tratamiento médico y quirúrgico han mejorado mucho el pronóstico de los pacientes con este proceso. Sin embargo, el SMF continúa asociándose a una morbilidad significativa y algunos subgrupos concretos son refractarios al tratamiento y siguen padeciendo una mortalidad precoz. En una revisión de 54 pacientes diagnosticados durante la infancia, el 89% tenía afectación cardíaca grave; la patología cardíaca fue progresiva a pesar de la atención estándar (el 22% murió durante la infancia, el 16% antes de la edad de 1 año). En la forma más clásica de SMF, se estima que más del 90% de las personas tendrá un evento cardiovascular durante su vida, con el consiguiente estrés físico y mental para los pacientes y sus familias. El conocimiento de estos aspectos y la derivación a los servicios de apoyo puede facilitar una perspectiva positiva sobre esta condición.

CONSEJO GENÉTICO

El carácter hereditario del SMF hace que sea obligatorio el asesoramiento sobre el riesgo de recurrencia (genético). Los padres de estos casos esporádicos son, en promedio, 10,7 años mayores que los padres en la población general. Este efecto de la edad paterna sugiere que estos casos representan nuevas mutaciones dominantes con un riesgo de recurrencia mínimo para los futuros descendientes de padres normales. Debido a algunos informes raros de mosaicismo gonadal en padres fenotípicamente normales, el riesgo de recurrencia para los padres de un caso esporádico puede considerarse bajo, pero no cero. Cada hijo de un padre afectado, sin embargo, tiene un riesgo del 50% de heredar la mutación del SMF viéndose afectado. El asesoramiento sobre los riesgos de recurrencia es preferible que se realice por aquellos profesionales con experiencia en los temas relacionados con el trastorno.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 4

Enfermedades óseas metabólicas

Capítulo 703

Estructura, crecimiento y regulación hormonal del hueso

Russell W. Chesney

Véanse también los capítulos 51 y 570.

El hueso es un órgano rígido pero metabólicamente activo que está constantemente formándose **(modelación)** y reformándose **(remodelación).** El hueso es capaz de un recambio rápido, de soportar peso, así como también las demandas de diferentes actividades físicas. Constituye la reserva principal de calcio, fósforo y magnesio. Otras funciones del hueso incluyen la protección de órganos, la estructura, el movimiento y la transmisión del sonido. También es un órgano endocrino que produce factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), que regula el manejo renal de fosfato. Los trastornos que afectan a este órgano y al proceso de mineralización se denominan **enfermedades óseas metabólicas.**

El esqueleto humano está formado por una matriz de proteínas, integrada en su mayor parte por proteínas colágenas, osteoide, sobre la que se deposita la fase mineral cristalina. Aunque el osteoide colágeno constituye el 90% de la proteína del hueso, existen otras proteínas, como la osteocalcina, que contiene ácido γ-carboxiglutámico. La síntesis de la osteocalcina es dependiente de las vitaminas K y D, y en las situaciones con recambio óseo elevado los valores de osteocalcina suelen estar altos. La propia osteocalcina actúa sobre la secreción de insulina y la reducción de las reservas de grasa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Boileau C, Guo DC, Hanna N, et al: TGFB2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome, *Nat Genet* 44:916-921, 2012.

Bolar N, Van Laer L, Loeys BL: Marfan syndrome: from gene to therapy, *Curr Opin Pediatr* 24:498-504, 2012.

Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, et al: Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome, *N Engl J Med* 358:2787-2795, 2008.

Chandra A, Aragon-Martin JA, Hughes K, et al: A genotype-phenotype comparison of ADAMTSL4 and FBN1 in isolated ectopia lentis, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:4889-4896, 2012.

Chiu HH, Wu MH, Wang JK, et al: Losartan added to beta-blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study, *Mayo Clin Proc* 88:271-276, 2013.

Cohn RD, van Erp C, Habashi JP, et al: Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states, *Nat Med* 13:204-210, 2007.

Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, et al: Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size, *Ann Thorac Surg* 73:17-27, discussion 27-28, 2002.

Doyle AJ, Doyle JJ, Bessling SL, et al: Mutations in the TGF-beta repressor SKI cause Shprintzen-Goldberg syndrome with aortic aneurysm, *Nat Genet* 44:1249-1254, 2012.

Dutau H, Cavailles A, Fernandez-Navamuel I, et al: Tracheal compression in a patient with Marfan's syndrome-associated tracheomegaly treated by an XXL stent: The largest diameter airway stent ever placed in a previously undescribed airway condition, *Respiration* 77:97-101, 2009.

Faivre L, et al: Clinical homogeneity and genetic heterogeneity in Weill-Marchesani syndrome, *Am J Med Genet A* 123A:204-207, 2003.

Faivre L, Dollfus H, Lyonnet S, et al: Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study, *Am J Hum Genet* 81:454-466, 2007.

Faivre L, Gorlin RJ, Wirtz MK, et al: In frame fibrillin-1 gene deletion in autosomal dominant Weill-Marchesani syndrome, *J Med Genet* 40:34-36, 2003.

Fattori R, Nienaber CA, Descovich B, et al: Importance of dural ectasia in phenotypic assessment of Marfan's syndrome, *Lancet* 354:910-913, 1999.

Grahame R, Pyeritz RE: The Marfan syndrome: joint and skin manifestations are prevalent and correlated, *Br J Rheumatol* 34:126-131, 1995.

Groenink M, den Hartog AW, Franken R, et al: Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial, *Eur Heart J* 34(45):3491-3500, 2013.

Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, et al: Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections, *Nat Genet* 39:1488-1493, 2007.

Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, et al: Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism, *Science* 332:361-365, 2011.

Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al: Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome, *Science* 312:117-121, 2006.

Haji-Seyed-Javadi R, Jelodari-Mamaghani S, Paylakhi SH, et al: LTBP2 mutations cause Weill-Marchesani and Weill-Marchesani-like syndrome and affect disruptions in the extracellular matrix, *Hum Mutat* 33:1182-1187, 2012.

Holm TM, Habashi JP, Doyle JJ, et al: Noncanonical TGFbeta signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice, *Science* 332:358-361, 2011.

Jabbour A, Zaman S, Ismail T, et al: Profound pectus excavatum in Marfan's syndrome, *Lancet* 379:557, 2012.

Kojuri J, Razeghinejad MR, Aslani A: Cardiac findings in Weill-Marchesani syndrome, *Am J Med Genet A* 143A:2062-2064, 2007.

Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, et al: Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome, *N Engl J Med* 371:2061-2071, 2014.

Lacro RV, Guey LT, Dietz HC, et al: Characteristics of children and young adults with Marfan syndrome and aortic root dilation in a randomized trial comparing atenolol and losartan therapy, *Am Heart J* 165:828-835, e3, 2013.

Loeys B, De Backer J, Van Acker P, et al: Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome, *Hum Mutat* 24:140-146, 2004.

Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome, *J Med Genet* 47:476-485, 2010.

Loeys B, Nuytinck L, Delvaux I, et al: Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome, *Arch Intern Med* 161:2447-2454, 2001.

Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al: Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor, *N Engl J Med* 355:788-798, 2006.

Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, et al: Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study, *Eur Heart J* 26:914-920, 2005.

Pees C, Laccone F, Hagl M, et al: Usefulness of losartan on the size of the ascending aorta in an unselected cohort of children, adolescents, and young adults with Marfan syndrome, *Am J Cardiol* 112(9):1477-1483, 2013.

Phomakay V, Huett WG, Gossett JM, et al: Beta-blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors: comparison of effects on aortic growth in pediatric patients with Marfan syndrome, *J Pediatr* 165:951-955, 2014.

Putnam EA, Zhang H, Ramirez F, et al: Fibrillin-2 (FBN2) mutations result in the Marfan-like disorder, congenital contractural arachnodactyly, *Nat Genet* 11:456-458, 1995.

Regalado ES, Guo DC, Villamizar C, et al: Exome sequencing identifies SMAD3 mutations as a cause of familial thoracic aortic aneurysm and dissection with intracranial and other arterial aneurysms, *Circ Res* 109:680-686, 2011.

Robinson PN, Booms P, Katzke S, et al: Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies, *Hum Mutat* 20:153-161, 2002.

Rossiter JP, Repke JT, Morales AJ, et al: A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome, *Am J Obstet Gynecol* 173:1599-1606, 1995.

Savolainen A, Kupari M, Toivonen L, et al: Abnormal ambulatory electrocardiographic findings in patients with the Marfan syndrome, *J Intern Med* 241:221-226, 1997.

Shores J, Berger KR, Murphy EA, et al: Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome, *N Engl J Med* 330:1335-1341, 1994.

Tinkle BT, Saal HM: AAP Committee on Genetics: Health supervision for children with Marfan syndrome, *Pediatrics* 132:e1059-e1071, 2013.

van de Laar IM, Oldenburg RA, Pals G, et al: Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis, *Nat Genet* 43:121-126, 2011.

van de Laar IM, van der Linde D, Oei EH, et al: Phenotypic spectrum of the SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome, *J Med Genet* 49:47-57, 2012.

Wang M, Price C, Han J, et al: Recurrent mis-splicing of fibrillin exon 32 in two patients with neonatal Marfan syndrome, *Hum Mol Genet* 4:607-613, 1995.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La matriz microfibrilar de osteoide permite el depósito de cristales de fosfato cálcico muy organizados, como la hidroxiapatita ($C_{10}[PO_4]_6 \cdot 6H_2O$) y el fosfato octacálcico ($Ca_8[H_2PO_4]_6 \cdot 5H_2O$), y fosfato de calcio, carbonato cálcico, sodio, magnesio y citrato amorfos menos organizados. La hidroxiapatita se localiza en la profundidad de la matriz ósea, mientras que el fosfato cálcico amorfo cubre la superficie del hueso neoformado o remodelado.

Dado que el crecimiento óseo y las tasas de recambio son altas durante la infancia, muchas características clínicas y esqueléticas de las enfermedades metabólicas óseas son más prominentes en los niños que en los adultos.

El patrón de crecimiento de los huesos consiste en una aceleración del crecimiento óseo (longitud) de las extremidades durante la pre-pubertad, en un aumento del crecimiento (longitud) del tronco (columna vertebral) durante la adolescencia temprana, y en un aumento de la deposición mineral ósea en la adolescencia tardía. El uso de la absorciometría dual de rayos X o de la tomografía computarizada cuantitativa permite medir tanto el contenido mineral como la densidad ósea en sujetos sanos y en niños con enfermedad ósea metabólica. La exploración mediante absorciometría de rayos X de energía dual expone al paciente a menos radiación que una radiografía de tórax.

El crecimiento óseo se produce en la infancia mediante un proceso de calcificación de las células cartilaginosas presentes en los extremos del hueso. Según las concentraciones de calcio y fosfato en el líquido del espacio extracelular se deposita mineral en aquellos condrocitos o células cartilaginosas para lograr la mineralización. La función principal del eje endocrino vitamina D-hormona paratiroidea (PTH)-FGF23 es mantener las concentraciones de calcio y fosfato en el líquido extracelular en unas cifras apropiadas para permitir la mineralización.

Parece que otras hormonas también regulan el crecimiento y la mineralización del cartílago, como la hormona de crecimiento que actúa a través de los factores de crecimiento de tipo insulina, hormonas tiroideas, insulina, leptina, grelina y andrógenos, así como los estrógenos durante el brote de crecimiento puberal. Por el contrario, las concentraciones suprafisiológicas de glucocorticoides deterioran la función del cartílago y el crecimiento óseo y aumentan la resorción ósea.

Las tasas de formación ósea están íntimamente relacionadas con las alteraciones en el metabolismo mineral, tanto en el intestino como en los riñones, donde diversas hormonas regulan estos procesos. La ingesta dietética o la absorción intestinal de calcio inadecuadas causan una disminución en los niveles séricos de calcio y su fracción ionizada. Esto sirve como señal para la síntesis y secreción de PTH, resultando en una mayor reabsorción ósea (lo que eleva los niveles de calcio en el suero), un aumento de la reabsorción tubular distal de calcio, y una mayor tasa de síntesis renal de 1,25 $(OH)_2D$ o calcitriol, el metabolito más activo de la vitamina D (fig. 703-1).

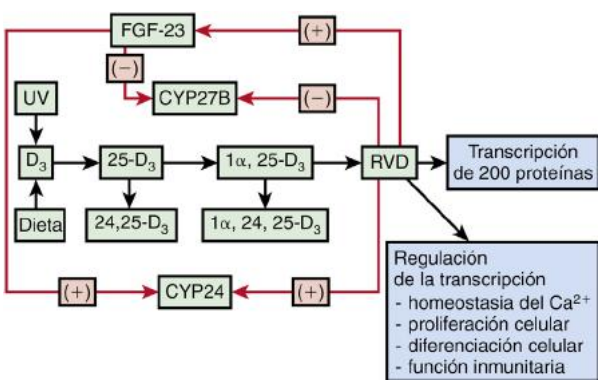

Figura 703-1 **Metabolismo de la vitamina D.** La vitamina D se puede sintetizar en la piel bajo la influencia de la irradiación ultravioleta, o se puede absorber a partir de la ingesta dietética. Se convierte en 25(OH)D_3 (vitamina D_3) en el hígado y, a continuación, es transformada de nuevo en el riñón. La enzima citocromo P450 (CYP) 27B convierte la 25(OH)D_3 a 1α,25-$(OH)_2D_3$. La 1,25$(OH)_2D_3$ se une al receptor de la vitamina D (RVD) que, tras ser transportado al núcleo, ejerce su acción induciendo la transcripción de más de 200 proteínas. Se indican las funciones de algunas de las proteínas. La activación del receptor de la vitamina D conduce a la producción del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). El FGF-23 induce fosfaturia (no se muestra), produce una regulación al alza del CYP 24 y a la baja del CYP 27B.

La homeostasis del calcio por lo tanto está controlada por el intestino debido a que la disponibilidad de 1,25$(OH)_2D$ determina en última instancia la fracción de calcio ingerido que se absorbe.

La homeostasis del fosfato está regulada por los riñones porque la absorción intestinal de fosfato es casi completa y la excreción renal determina la concentración sérica de fosfato. Una absorción intestinal de fosfato excesiva produce un descenso de las concentraciones séricas de calcio iónico y un aumento de la secreción de PTH, lo que causa una fosfaturia que reduce la concentración sérica de fosfato y permite una elevación de la concentración sérica de calcio. La hipofosfatemia bloquea la secreción de PTH y estimula la síntesis renal de 1,25-dihidroxivitamina (1,25$[OH]_2D$). Esta última estimula la absorción intestinal de fosfato. El importante papel del FGF23 en la homeostasis del fosfato se describe más abajo.

La vitamina D se puede sintetizar en la piel por acción de la radiación UV, o puede ser absorbida de la dieta. Se convierte a 25(OH)D_3 (vitamina D_3) en el hígado y posteriormente se transforma en el riñón. Es necesario conocer el metabolismo de la vitamina D para entender la homeostasis mineral y las enfermedades óseas metabólicas y el raquitismo. La piel contiene 7-deshidrocolesterol, que se convierte en vitamina D_3 por la radiación ultravioleta, aunque también se producen otros esteroles de la vitamina D inactivos (v. cap. 51). La vitamina D_3 es transportada por el torrente sanguíneo hacia el hígado por la proteína de unión a la vitamina D (PUD). La PUD se une a todas las formas de la vitamina D. La concentración plasmática de vitamina D libre o ligada es mucho menor que la concentración de metabolitos de vitamina D unidos a la PUD.

La vitamina D también puede entrar en la vía metabólica mediante la ingestión de vitamina D_2 (ergocalciferol) a través de la dieta o vitamina D_3 (colecalciferol), ambas absorbidas en el intestino por la acción de las sales biliares. Después de la absorción, la vitamina D ingerida es transportada al hígado por los quilomicrones, donde, junto con la vitamina D_3 derivada de la piel, es convertida en 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) por efecto de una enzima microsomal hepática que requiere oxígeno, la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato y magnesio para hidroxilar la vitamina D en el carbono 25. Después, la 25(OH)D es transportada por la PUD a los riñones, donde sufre otra transformación. La 25(OH)D es el principal metabolito circulante de la vitamina D en humanos (tabla 703-1). Su concentración plasmática sube en verano y baja en invierno porque su síntesis está controlada débilmente por un mecanismo de retroalimentación. Un consumo elevado de vitamina D aumenta la concentración plasmática de 25(OH)D varias veces por encima de lo normal, pero la vitamina D materna es absorbida por el tejido adiposo.

En los riñones, la 25(OH)D es sometida a otra hidroxilación, según la concentración sérica de calcio, fosfato, PTH y FGF23. Si la concentración de calcio o fósforo es baja o la de PTH elevada, se activa la enzima

Tabla 703-1 Valores metabólicos de la vitamina D en el plasma de personas sanas

METABOLITO	VALOR PLASMÁTICO
Vitamina D_2	1-2 ng/ml
Vitamina D_3	1-2 ng/ml
25$(OH)D_2$	4-10 ng/ml
25$(OH)D_3$	26-70 ng/ml
25(OH)D TOTAL	30-80 ng/ml [El informe del Institute of Medicine de 2010 indica que un valor de 25(OH)D por encima de 20 ng/ml es el límite inferior de la normalidad.]
24,25$(OH)_2D$	1-4 ng/ml
1,25$(OH)_2D$	
Lactancia	70-100 pg/ml
Infancia	30-50 pg/ml
Adolescencia	40-80 pg/ml
Adultos	20-35 pg/ml

booksmedicos.org

Tabla 703-2 Variantes clínicas de raquitismo y condiciones relacionadas

TIPO	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE CALCIO	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE FOSFATO	ACTIVIDAD DE LA FOSFATASA ALCALINA	CONCENTRACIÓN URINARIA DE AMINOÁCIDOS	GENÉTICA	DEFECTO DE GEN CONOCIDO
DEFICIENCIA DE CALCIO CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO [DEFICIENCIA DE VITAMINA D; 25(OH)D BAJA Y SIN ESTIMULACIÓN DE VALORES ELEVADOS DE 1,25$(OH)_2$D]						
Falta de vitamina D						
Ausencia de exposición a la luz del sol	N o B	B	E	E		
Deficiencia de vitamina D en la dieta	N o B	B	E	E		
Congénita	N o B	B	E	E		
Otras deficiencias						
Malabsorción de vitamina D	N o B	B	E	E		
Enfermedad hepática	N o B	B	E	E		
Fármacos antiepilépticos	N o B	B	E	E		
Osteodistrofia renal	N o B	E	E	V		
Vitamina D-dependiente tipo I	B	N o B	E	E	AR	S
DEFICIENCIA PRIMARIA DE FOSFATO (SIN HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO)						
Hipofosfatemia primaria genética	N	B	E	N	XI, AD, AR	S
Raquitismo hipofosfatémico ligado al X					LX	S
Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante					AD	S
Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo					AR	S
Síndrome de Fanconi						
Cistinosis	N	B	E	E	AR	S
Tirosinosis	N	B	E	E	AR	S
Síndrome de Lowe	N	B	E	E	XR	S
Adquirida	N	B	E	E		
Deficiencia o malabsorción de fosfato						
Hiperalimentación parenteral	N	B	E	N		
Escasa ingestión de fosfato	N	B	E	N		
Otras						
Acidosis tubular renal tipo II proximal	N	B	E	N		S
Osteomalacia inducida por tumores	N	B	E	N		S
RESISTENCIA DE LOS ÓRGANOS DIANA A LA 1,25$(OH)_2D_3$						
Vitamina D-dependiente tipo II (varias formas)	B	B o N	E	E	AR	S
TRASTORNOS RELACIONADOS SIMILARES AL RAQUITISMO						
Hipofosfatasia	N	N	B	Fosfoetanolamina elevada	AR	S
Disostosis metafisaria						
Tipo Jansen		N	E	N	AD	S
Tipo Schmid		N	E	N	AD	S

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; B, bajo; E, elevado; LX, ligado al X; N, normal; S, sí; V, variable.

25(OH)D-1-hidroxilasa y se forma 1,25$(OH)_2$D. La enzima citocromo P450 (CYP) 27B1 convierte la 25$(OH)D_3$ a 1α,25-$(OH)_2$D3. La 1α,25-$(OH)_2$D3 se une al receptor de vitamina D, el cual, después de transportarla al núcleo, actúa para inducir la transcripción de 200-400 proteínas y péptidos. Las funciones de algunas de estas proteínas son conocidas.

Otra clase de proteínas importantes en la regulación del equilibrio mineral y la síntesis de la vitamina D son las fosfatoninas. Entre ellas se encuentran FGF23, sFRP-4 (proteína secretada relacionada con Frizzled-4), y MEPE (fosfoglicoproteína de la matriz extracelular). La sobreexpresión del FGF23 ocasiona hipofosfatemia, fosfaturia, reducción de los niveles séricos de 1,25$(OH)_2$D, y algunas formas de raquitismo. Los trastornos del equilibrio del fosfato, incluyendo la hiper y la hipofosfatemia, pueden relacionarse con la pérdida o ganancia de función de estas fosfatoninas (v. fig. 703-1).

La activación del receptor de vitamina D por la 1,25$(OH)_2$D ocasiona la producción de FGF23. El FGF23 es producido por los osteocitos y actúa sobre otro órgano, el riñón, para promover la fosfaturia. El FGF23 reduce la expresión/inserción de dos transportadores de fosfato de sodio en el túbulo renal proximal, resultando en un aumento de la excreción urinaria de fosfato. Esta hormona derivada del hueso también inhibe la actividad de la hidroxilasa renal (CYP 27B1) y promueve la actividad de la 24-hidroxilasa. En consecuencia, disminuyen los niveles circulantes de 1,25$(OH)_2$D.

Un gen denominado *Klotho* codifica una proteína transmembrana de paso único que es un supresor de envejecimiento en ratones. La proteína Klotho también influye en la interacción del FGF23 con su receptor FGF23R. FGF23 es entonces capaz de inhibir la acción de CYP27B1 y del transportador de fosfato dependiente de sodio en el riñón. El resultado neto de la interacción de FGF23 Klotho es reducir los niveles de 1,25$(OH)_2$D y disminuir la fosfaturia.

El metabolito activo, 1,25 $(OH)_2$D, circula con una concentración que equivale al 0,1% de la concentración de 25(OH)D (v. tabla 703-1) y actúa en el intestino para aumentar el transporte activo de calcio y estimular la absorción de fosfato. Cuando las concentraciones de calcio o fosfato vuelven a la normalidad, la síntesis de 1,25$(OH)_2$D disminuye porque la 1α-hidroxilasa es una enzima mitocondrial estrechamente regulada por un mecanismo de retroalimentación. La 1,25$(OH)_2$D excesiva se convierte en un metabolito inactivo. En presencia de una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

concentración sérica de calcio o fosfato normal o elevada, se activa la 25(OH)D-24-hidroxilasa renal, produciendo 24,25-dihidroxivitamina D (24,25$[OH]_2$D), que es una vía para eliminar el exceso de vitamina D, porque la concentración sérica de 24,25$(OH)_2$D (1-5 ng/ml) aumenta tras la ingestión de grandes cantidades de vitamina D (v. fig. 703-1), o en presencia de concentraciones elevadas de FGF23. Aunque puede producirse una hipervitaminosis D y de metabolitos inactivos después de una dosis oral, la exposición solar excesiva no suele producir concentraciones tóxicas de 25$(OH)D_3$, lo que indica una regulación natural de la producción de este metabolito en la piel.

La concentración sérica de 1,25$(OH)_2$D es más elevada en los niños que en los adultos, no está tan sujeta a la variabilidad estacional y alcanza un máximo en el primer año de vida y otro durante el brote de crecimiento de la adolescencia. Estos valores deben interpretarse a la luz de los valores de calcio, fosfato y PTH y con respecto al perfil completo de los metabolitos de la vitamina D.

La deficiencia de mineral impide el proceso normal de depósito de mineral en el hueso. Si se produce una deficiencia mineral en la placa de crecimiento, éste se ralentiza y se retrasa la edad ósea, un trastorno denominado *raquitismo*. La mineralización inadecuada del hueso trabecular produce una mayor proporción de osteoide no mineralizado y es característica de la osteomalacia. El raquitismo sólo afecta a los niños en crecimiento antes del cierre de las epífisis, mientras que la osteomalacia puede aparecer a cualquier edad. Todos los pacientes con raquitismo presentan osteomalacia, pero no todos los que tienen osteomalacia presentan raquitismo. No hay que confundir estos trastornos con la osteoporosis, que se caracteriza por una pérdida equilibrada de volumen y mineral óseo (v. cap. 707).

El raquitismo puede clasificarse como calcio-deficiente o fosfato-deficiente. La insuficiencia de cualquiera de éstos en el líquido extracelular que baña la superficie de mineralización del hueso produce raquitismo y osteomalacia, porque tanto el calcio como el fosfato forman el mineral del hueso. Es posible distinguir ambos tipos de raquitismo por sus manifestaciones clínicas (tabla 703-2). El raquitismo también puede producirse por una deficiencia de mineral, a pesar de que los depósitos de vitamina D sean adecuados. Puede darse un raquitismo por deficiencia de calcio en la dieta en algunas regiones de África, pero no en Norteamérica ni en Europa. En algunos lactantes que reciben de forma prolongada sales de aluminio para disminuir la absorción de fosfato como tratamiento de los cólicos o del reflujo gastroesofágico, puede aparecer una variante de raquitismo por deficiencia de fosfato. Esto produce un síndrome de depleción de fosfato.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **704**

Condrodistrofia primaria (displasia metafisaria)

Russell W. Chesney

Las displasias esqueléticas se clasifican en 3 categorías principales: **osteodisplasias, condrodisplasias** y **disostosis.** Las osteodisplasias afectan a la densidad ósea y suelen conducir a osteopenia. Las condrodisplasias son trastornos genéticos del cartílago y producen como resultado de un déficit del crecimiento linear. Las disostosis afectan a un único hueso.

La condrodistrofia primaria es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por arqueamiento de las piernas, estatura baja y marcha de pato en ausencia de anomalías en las concentraciones séricas de calcio y fosfato, actividad de la fosfatasa alcalina y metabolitos de la vitamina D. La condrodisplasia metafisaria **(tipo Jansen)** es muy rara y se caracteriza por metáfisis embutidas y rasgadas, y termina desarrollando con el tiempo una calcificación moteada en los extremos distales del hueso (fig. 704-1). Puede haber hipercalcemia, con una concentración sérica de 13-15 mg/dl. También puede estar deformada la columna vertebral por el crecimiento irregular de las vértebras. Se han identificado tres tipos de mutaciones, que resultan en la activación independiente del ligando, en el receptor tipo I de la hormona paratiroidea como causa de

Figura 704-1 Hallazgos radiográficos en la condrodisplasia metafisaria tipo Jansen. **A,** Con 1 año existe una grave deformidad en copa de las metáfisis y desplazamiento de las muñecas y también en los huesos de la mano. **B,** A los 7 años existen cambios metafisarios mayores en las muñecas con hipertrofia de las epífisis; también existe hipertrofia de las epífisis con placas epifisarias ensanchadas en las manos. **C,** Con 1 año existen graves irregularidades metafisarias en las rodillas y tobillos (fémur, tibia y peroné) y epífisis agrandadas redondeadas. **D,** A la edad de 7 años existen metáfisis escleróticas severamente fragmentadas, placas epifisarias anchas y epífisis agrandadas. Hallazgos radiológicos en la condrodisplasia metafisaria de tipo Jansen. *(De Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *11.ª ed., vol. 2, Filadelfia, 2008, Mosby.)*

booksmedicos.org

Bibliografía

Berndt T, Kumar R: Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis, *Physiology (Bethesda)* 24:17-25, 2009.

Bonewald LF, Wacker MJ: FGF23 production by osteocytes, *J Bone Miner Res* 28:563-568, 2013.

Boyden LM, Mao J, Belsky J, et al: High bone density due to a mutation in LDL-receptor related protein 5, *N Engl J Med* 346:1513-1521, 2002.

Carpenter TO: Disorders of mineral metabolism in childhood. In Rosen CJ, Compston JE, Lian JB, editors: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, Washington, DC, 2008, American Society for Bone and Mineral Research, pp 349-353.

Fewtrell MS: Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: uses and pitfalls, *Arch Dis Child* 88:795-798, 2003.

Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO: Bone health in children and adolescents, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 34:221-248, 2004.

Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al: Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia, *N Engl J Med* 348:1656-1663, 2003.

Loud KJ, Gordon CM: Adolescent bone health, *Arch Pediatr Adolesc Med* 160:1026-1032, 2006.

Matlik L, Savaiano D, McCabe G, et al: Perceived milk intolerance is related to bone mineral content in 10- to 13-year-old female adolescents, *Pediatrics* 120:e669-e677, 2007.

Razzaque MS: FGF23-mediated regulation of systemic homeostasis: is Klotho an essential player?, *Am J Physiol* 296:F470-F476, 2009.

Shore RM, Chesney RW: Rickets: part I, *Pediatr Radiol* 43:140-151, 2013.

Shore RM, Chesney RW: Rickets: part II, *Pediatr Radiol* 43:152-172, 2013.

Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, et al: Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures, *N Engl J Med* 358:2355-2365, 2008.

Van der Sluis IM, de Ridder MAJ, Boot AM, et al: Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x-ray absorptiometry in white children and young adults, *Arch Dis Child* 87:341-347, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

este síndrome, así como en otros genes de la misma vía metabólica que pueden contribuir a la patogenia de la enfermedad. La condrodisplasia metafisaria **tipo Schmid** es menos grave, aunque la imagen radiológica de las rodillas y el arqueamiento exagerado de los miembros inferiores son similares a los de los pacientes con hipofosfatemia familiar. Se asocia a defectos en el colágeno tipo X, alfa 1. Las anomalías de la cadera son más incapacitantes que en la condrodisplasia metafisaria de Jansen. Los pacientes con ambos tipos de condrodisplasia metafisaria tienen una estatura baja de por vida.

La disostosis metafisaria o **enfermedad de Pyle** está causada por defectos en la formación endocondral de hueso y en la modelación de las metáfisis. Los extremos de los huesos largos están biselados, lo que produce un defecto en «matraz de Erlenmeyer». La estatura y la bioquímica sérica son normales. Si se afectan los huesos faciales se producen rasgos leoninos. La disostosis metafisaria también puede ser una de las manifestaciones clínicas del síndrome Shwachman-Diamond, que se trata de una rara enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por neutropenia, insuficiencia pancreática exocrina, alteraciones de la médula ósea y, en ocasiones, complicaciones hematológicas graves (v. cap. 448). Aunque se ha empleado el trasplante alogénico de médula ósea, los resultados han sido variables.

No existe en la actualidad ningún tratamiento efectivo para las condrodisplasias ni para la disostosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

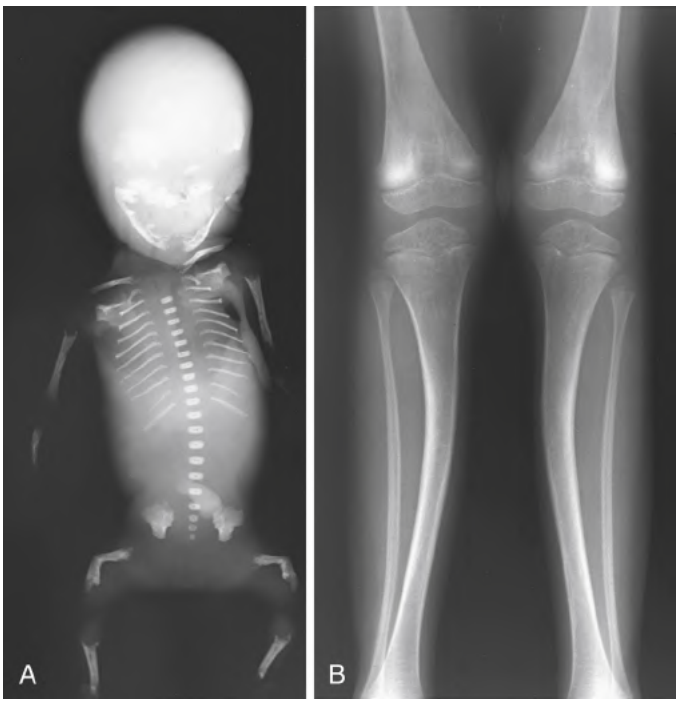

Figura 705-1 **A,** Feto con hipofosfatasia letal congénita que muestra costillas onduladas delgadas, plastiespondilia, ausencia de algunas vértebras cervicales, osificaciones y curvatura de los fémures. **B,** Niño de 7 años con hipofosfatasia tarda que muestra osteopenia, tibias curvadas y lesiones metafisarias en sacabocados.

Capítulo **705**

Hipofosfatasia

Russell W. Chesney

La hipofosfatasia, que radiológicamente se parece al raquitismo, se define por una actividad baja de la fosfatasa alcalina y afecta principalmente al esqueleto y a los dientes. Este trastorno hereditario (con formas tanto autosómica recesiva como dominante), es un error innato del metabolismo en el que la actividad de la isoenzima fosfatasa alcalina inespecífica de tejido (FAINT) (hígado, hueso, riñón) es deficiente (aunque la actividad de las isoenzimas intestinal y placentaria es normal). Las mutaciones puntuales del gen de la fosfatasa alcalina impiden la expresión de la actividad de esta enzima in vitro y señalan su necesidad para la mineralización esquelética normal. Una gran mayoría de las más de 100 mutaciones que se han identificado en esta enfermedad hasta la fecha son mutaciones del tipo sin sentido del gen, pero en otros pacientes se han identificado mutaciones en el sitio de empalme, pequeñas deleciones y mutaciones de cambio del marco de lectura *(frame-shift).* El único fenotipo asociado a estas alteraciones es la hipofosfatasia. Algunos pacientes presentan alteraciones en la regulación de la enzima en vez de mutaciones en la misma.

Existe una heterogeneidad considerable en la gravedad de esta enfermedad y se han descrito seis formas de este trastorno. Algunos casos comienzan al nacer, y se ha llegado a hacer el diagnóstico intraútero mediante exploración radiológica del feto. Puede presentar una forma mortal neonatal o perinatal **(hipofosfatasia mortal congénita),** una forma infantil grave o una forma más leve que comienza en la infancia o al final de la adolescencia **(hipofosfatasia tardía)** (fig. 705-1). La forma mortal se caracteriza por una imagen en sacabocados en los extremos de los huesos largos, por una insuficiencia grave de la osificación en todo el esqueleto y por un acortamiento pronunciado de los huesos largos. Los pacientes con la forma leve pueden presentar arqueamiento de las piernas y una disminución de estatura variable. La hipercalcemia es habitual en las formas neonatal e infantil y, puesto que no se produce la acumulación de calcio en los condrocitos maduros, los pacientes pueden tener el aspecto de presentar raquitismo.

Las manifestaciones clínicas inusuales son los huesos wormianos en el cráneo, una calcificación inadecuada del frontal, parietal y occipital, y una pérdida prematura de los dientes de leche o definitivos debida a la hipoplasia del cemento dental. En la forma del lactante puede desarrollarse una nefrocalcinosis por la hipercalcemia.

La forma infantil se caracteriza por dolor óseo, fracturas frecuentes y deformidades esqueléticas leves, así como por una pérdida prematura de los dientes. El defecto metafisario consiste en una osificación irregular, zonas apolilladas y ahuecamiento metafisario.

Existe una forma adulta, que se manifiesta en la edad media, que se caracteriza por fracturas de estrés metafisarias recurrentes y seudofracturas femorales. Las formas letales e infantiles son autosómicas recesivas. Las formas más leves pueden ser autosómicas recesivas o dominantes.

En la hipofosfatasia se encuentran grandes cantidades de fosfoetanolamina en la orina porque no puede degradarse en ausencia de actividad FAINT. La concentración plasmática de pirofosfato inorgánico y de piridoxal-5-fosfato está elevada por la misma razón. Los niveles de piridoxal-5-fosfato suelen estar disminuidos en el resto de las enfermedades óseas, lo cual puede ayudar al diagnóstico diferencial de la hipofosfatasia. Las convulsiones en la forma mortal y del lactante pueden estar relacionadas con una alteración del metabolismo de la piridoxina. Aunque no se ha encontrado un tratamiento satisfactorio, la infusión de plasma rico en actividad fosfatasa alcalina ha resultado útil para la curación del hueso en estudios a corto plazo. La terapia de reemplazo enzimático con TNSALP recombinante humano mejora la cicatrización ósea y el contenido mineral, el estado pulmonar y la actividad física en general. El trasplante de médula ósea logra buenos resultados si se emplean donantes con valores FAINT normales. La evolución clínica de este trastorno suele mejorar de manera espontánea al madurar el niño, aunque también puede producirse una muerte precoz en la forma grave del lactante por insuficiencia renal o tórax flotante con neumonía.

Muy pocos pacientes con patrones radiológicos y clínicos idénticos tienen una actividad normal de la fosfatasa alcalina. Este trastorno ha sido denominado **seudohipofosfatasia** y puede corresponder a la presencia de una isoenzima mutante de la fosfatasa alcalina que reacciona con los sustratos artificiales en un ambiente alcalino (es decir, en el tubo de ensayo), pero no con los sustratos naturales in vivo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alanay Y, Rimoin DL: Chondrodysplasias. In Rosen CJ, Compston JE, Lian JB, editors: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, Washington, DC, 2008, American Society for Bone and Mineral Research, pp 428-429.

Beier F, LuValle P: The cyclin D1 and cyclin A genes are targets of activated PTH/PTHrP receptor in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia, *Mol Endocrinol* 16:2163-2173, 2002.

Tan JT, Kremer F, Freddi S, et al: Competency for nonsense-mediated reduction in collagen X mRNA is specified by the 3′ UTR and corresponds to the position of mutations in Schmid metaphyseal chondrodysplasia, *Am J Hum Genet* 82:786-793, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Carpenter TO: Disorders of mineral metabolism in childhood. In Rosen CJ, Compston JE, Lian JB, editors: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, Washington, DC, 2008, American Society for Bone and Mineral Research, pp 349-353.

Mornet E, Nunes ME: Hypophosphatasia. In Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, editors: *GeneReviews [Internet]*, Seattle (WA), 2011, University of Washington, Seattle, Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/>.

Wenkert D, McAlister WH, Coburn SP, et al: Hypophosphatasia: nonlethal disease despite skeletal presentation in utero (17 new cases and literature review), *J Bone Miner Res* 26(10):2389-2398, 2011.

Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al: Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia, *N Engl J Med* 366:904-912, 2012.

booksmedicos.org

Capítulo 706

Hiperfosfatasia

Russell W. Chesney

La hiperfosfatasia se define por una elevación exagerada de la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina sérica y por un retraso significativo del crecimiento. La proliferación de osteoide en la región subperióstica del hueso produce una separación del periostio de la cortical del hueso. Son habituales el arqueamiento y engrosamiento de las diáfisis, junto con osteopenia (fig. 706-1). La enfermedad suele comenzar a los 2-3 años, cuando la deformidad dolorosa de las extremidades provoca una marcha anormal y, en ocasiones, fracturas. Otros hallazgos habituales son *pectus carinatum*, cifoescoliosis y desgaste de las costillas. El cráneo es grande y la calota está engrosada (diploe ensanchado) y puede estar deformada. La afectación del cráneo puede llevar a sordera progresiva y profunda. Radiológicamente, la textura ósea es variable: existen zonas densas (con aspecto de algodón cardado) entremezcladas con zonas radiotransparentes y desmineralización general. Los huesos largos son cilíndricos, con pérdida del modelado metafisario, y contienen seudoquistes que presentan un halo denso. Existen varios fenotipos clínicos.

En este trastorno autosómico recesivo las concentraciones séricas de calcio y fósforo son normales, mientras que la actividad peptidasa del aminoácido leucina en orina y la concentración sérica de fosfatasa ácida están elevadas. Este trastorno se denomina a menudo **enfermedad de Paget juvenil** porque, igual que en la del adulto, la calcitonina puede reducir el recambio óseo acelerado de este trastorno. En los niños la enfermedad es más generalizada y simétrica. Se diferencia de la enfermedad de Paget porque la histología del hueso revela ausencia de remodelación ósea cortical normal y del clásico patrón en mosaico del hueso laminar observado en el adulto. Por estas razones el término «enfermedad de Paget juvenil» es inadecuado. Se ha publicado un caso en el que el tratamiento intensivo intravenoso con bifosfonatos (ibandronato) durante 3 años detuvo la progresión de la hiperfosfatasia idiopática, previniendo las deformidades y alteraciones funcionales y con menor afectación auditiva.

La **hiperfosfatasia transitoria** aparece entre los 2 meses y los 2 años, no presenta manifestaciones asociadas, aparte de síntomas gastrointestinales leves; suele detectarse al realizar análisis rutinarios de laboratorio por algún otro síntoma. Están elevadas las fracciones de las isoenzimas hepática y ósea; no existe ninguna otra manifestación de disfunción ósea o hepática. Se pueden encontrar valores de fosfatasa alcalina de hasta 3.000-6.000 IU/l. Se desconoce la causa. Suele desaparecer en 4-6 meses.

Figura 706-1 Hiperfosfatasia en la que se observan arqueamiento y engrosamiento de las diáfisis y osteopenia. *(De Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *11.ª ed., vol. 2, Filadelfia, 2008, Mosby, fig. 167-26, pág. 2744.)*

La **hiperfosfatemia familiar,** un trastorno autosómico dominante, es otro trastorno benigno que se diferencia de la forma transitoria infantil por una elevación mantenida y asintomática de la concentración de fosfatasa alcalina.

Existe una variante autosómica dominante más grave, la **hiperplasia esquelética expansiva,** que se caracteriza por una sordera precoz, pérdida prematura de los dientes, ensanchamiento hiperostótico de los huesos largos con falanges dolorosas en las manos, hipercalcemia episódica y un aumento de la remodelación ósea. Existe un defecto en el gen que codifica la activación del receptor del factor nuclear γβ. Parece que este gen es necesario para la osteogénesis, y el defecto provoca un aumento de la actividad del factor nuclear-γβ en el esqueleto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 707

Osteoporosis

Russell W. Chesney

La osteoporosis, el trastorno óseo más frecuente en adultos, es relativamente infrecuente en niños. Este trastorno se caracteriza por una disminución del volumen óseo y un notable aumento en la prevalencia de fracturas. A diferencia de la osteomalacia, en la que existen mineralización escasa y volumen óseo normal, en la osteoporosis los cortes histológicos del hueso muestran un grado normal de mineralización pero una reducción del volumen óseo, en especial de hueso trabecular. Asimismo hay una disminución del recambio del hueso trabecular. En la osteoporosis, por definición, existe una menor cantidad de hueso (denominado *osteopenia*) que se asocia a fracturas de baja energía (patológicas). En la infancia la osteoporosis puede ser primaria o secundaria (tabla 707-1). La primaria se puede dividir en enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo, incluyendo la osteogénesis imperfecta (v. cap. 701), el síndrome de Bruck, el síndrome osteoporosis-seudoglioma, el síndrome de Ehlers-Danlos (v. cap. 659), el síndrome de Marfan (v. cap. 702), la homocistinuria y la osteoporosis juvenil idiopática. Entre las formas secundarias de osteoporosis se incluyen diversos trastornos neuromusculares, enfermedades crónicas, trastornos endocrinos y asociados a administración de fármacos, y errores congénitos del metabolismo, incluyendo la intolerancia a la proteína lisinúrica y la enfermedad de Gaucher.

Cuando no se detecta una causa secundaria obvia debe contemplarse la posibilidad de una **osteoporosis juvenil idiopática** si son evidentes las características clínicas siguientes: inicio previo a la pubertad, dolor lumbar y en los huesos largos, fracturas vertebrales, fracturas metatarsianas y de los huesos largos, apariencia de vidrio deslustrado de la columna y de los huesos largos, y mejoría después de la pubertad. Los huesos trabeculares como las vértebras y los metatarsianos son los más afectados por fracturas patológicas.

Por lo general, las concentraciones sanguíneas de minerales, metabolitos de la vitamina D, fosfatasa alcalina y hormona paratiroidea son normales. La evaluación del contenido mineral del hueso y de la densidad ósea mediante absorciometría de rayos X de energía dual o, con menos frecuencia, TC cuantitativa muestra unos valores muy reducidos. Aunque se han utilizado varios tipos de terapias (como suplementos orales de calcio, calcitriol, bifosfonatos y calcitonina) con algún éxito, resulta complejo evaluar los efectos de estos tratamientos porque es posible que se produzca una recuperación espontánea después de la pubertad en más del 75% de los casos.

La **osteoporosis-seudoglioma** es un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por edad de comienzo variable, masa ósea baja,

booksmedicos.org

Bibliografía

Cundy T, Wheadon L, King A: Treatment of idiopathic hyperphosphatasia with intensive bisphosphonate therapy, *J Bone Miner Res* 19:703-711, 2004.

Whyte MP, Hughes AE: Expansile skeletal hyperphosphatasia is caused by a 15-base pair tandem duplication in TNFRSF11A encoding RANK and is allelic to familial expansile osteolysis, *J Bone Miner Res* 17:26-29, 2002.

Whyte MP: Enzyme defects and the skeleton. In Rosen CJ, Compston JE, Lian JB, editors: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, Washington, DC, 2008, American Society for Bone and Mineral Research, pp 454-458.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 707-1 Riesgo de osteoporosis

ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Hipogonadismo femenino
- Síndrome de Turner
- Amenorrea hipotalámica (tríada del atleta)
- Anorexia nerviosa
- Insuficiencia ovárica primaria y prematura
- Tratamiento con medroxiprogesterona depot
- Mutaciones del receptor estrogénico α *(ESR1)*
- Hiperprolactinemia

Hipogonadismo masculino
- Insuficiencia gonadal primaria (p. ej., síndrome de Klinefelter)
- Insuficiencia gonadal secundaria (p. ej., hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático)
- Retraso de la pubertad
- Hipertiroidismo
- Hiperparatiroidismo
- Hipercortisolismo (enfermedad de Cushing iatrogénica)
- Déficit de hormona de crecimiento
- Tirotoxicosis

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS
- Dermatomiositis
- Hepatitis crónica
- Lupus eritematoso sistémico

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES
- Síndromes de malabsorción (fibrosis quística, enfermedad celíaca, atresia biliar)
- Intolerancia a la lactosa verdadera o percibida
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Ictericia obstructiva crónica
- Cirrosis biliar primaria y otras cirrosis
- Alactasia
- Gastrectomía subtotal

TRASTORNOS DE LA MÉDULA ÓSEA
- Trasplante de médula ósea
- Linfoma
- Leucemia
- Anemias hemolíticas (anemia falciforme, talasemias)
- Mastocitosis sistémica

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y ÓSEAS
- Osteoporosis juvenil
- Osteogénesis imperfecta
- Síndrome de Ehlers-Danlos
- Síndrome de Marfan
- Homocistinuria
- Displasia fibrosa
- Fracturas previas o recurrentes de baja energía
- Osteoporosis de inicio temprano con mutaciones *WNT1*
- Osteoporosis ligada al cromosoma X con fracturas con mutaciones *PLS3*

FÁRMACOS Y DROGAS
- Alcohol
- Heparina
- Glucocorticoides
- Tiroxina
- Anticonvulsivantes
- Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina
- Ciclosporina
- Quimioterapia
- Tabaco

CAUSAS DIVERSAS
- Inmovilización (atrofia muscular espinal, parálisis cerebral, distrofia muscular de Duchenne)
- Artritis reumatoide
- Enfermedades renales
- Glucogenopatías tipo I
- Hepatitis crónicas
- Baja ingesta de calcio en la dieta
- Enfermedad de Gaucher
- Neutropenia congénita grave

fracturas en la infancia y desarrollo anormal del ojo; el gen defectuoso está localizado en el cromosoma 11q12-13. La mutación es una pérdida de función en el gen para el receptor de la lipoproteína de baja densidad relacionada con la proteína 5. Las mutaciones que estimulan la función de este gen producen un aumento de la densidad ósea.

Deben conocerse las implicaciones del ciclo vital de la desmineralización o de la osteoporosis en la infancia sobre la densidad mineral ósea final. Lo que suceda en la infancia tendrá influencia sobre el pico de masa ósea y la parte final de la adolescencia es un período de mineralización rápida del hueso. Además, mientras que el pico de masa ósea se alcanza entre los 20 y 35 años (dependiendo del hueso que se mida), la contribución durante la infancia es considerable. Varios factores influyen sobre la masa ósea: vitamina D (400-800 UI diarias), ingesta de calcio (≥1.200 mg/día en adolescentes) y ejercicios de carga durante la juventud. El ejercicio que suponga aumento de carga favorece la formación de hueso y reduce la resorción del mismo. Otros factores que pueden evitar alcanzar el pico de masa ósea incluyen el consumo de alcohol y tabaco. Entre los productos que son una excelente fuente de calcio en la dieta se incluyen los lácteos, así como los pescados con espina, los vegetales verdes y las bebidas con suplementos de calcio (p. ej., zumo de naranja). En individuos con déficit de lactasa se pueden dar yogur y quesos. Dado que la osteoporosis del adulto parece ser resultado de varios factores genéticos dando lugar a interacciones difíciles de dilucidar, no se dispone todavía de intervenciones específicas durante la infancia para influir en la masa ósea.

El tratamiento de la osteoporosis secundaria tiene mejor resultado cuando se corrige la causa subyacente, cuando sea posible. El hipogonadismo debe ser tratado con sustitución hormonal, especialmente en las mujeres atléticas (v. cap. 691). La ingesta de calcio debe alcanzar los 1.500-2.000 mg/día. En la osteoporosis por glucocorticoides se debe tratar de emplear la dosis más pequeña para controlar la actividad de la enfermedad (enfermedad inflamatoria intestinal) con terapias a días alternos o con terapia tópica y empleando corticoides inhalados para el asma. También se deben emplear dietas adecuadas para los errores congénitos del metabolismo. La enfermedad celíaca es especialmente frecuente en adultos con osteoporosis y debe ser diagnosticada y tratada de forma adecuada (v. cap. 338.2). El tratamiento con bifosfonatos que inhiben la resorción ósea en ciertas osteoporosis secundarias (inducida por glucocorticoides) y la del adulto ha tenido buenos resultados. Este tratamiento también ha sido beneficioso en osteogénesis imperfecta y en parálisis cerebral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abinun M: Successful hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis due to TCRIG1 mutation, *Arch Dis Child* 95(12):984-985, 2010.

Bacchetta J, Wesseling-Perry K, Gilsanz V, et al: Idiopathic juvenile osteoporosis: a cross-sectional single-centre experience with bone histomorphometry and quantitative computed tomography, *Pediatr Rheumatol Online J* 11:6, 2013.

Birch K: Female athlete triad, *BMJ* 330:244-246, 2005.

Bowden SA, Robinson RF, Carr R, et al: Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic, *Pediatrics* 121:e1585-e1590, 2008.

Favus MJ: Bisphosphonates for osteoporosis, *N Engl J Med* 33(21):2027-2034, 2010.

Gennari L, Bilezikian JP: Glucosteroid-induced osteoporosis: hope on the horizon, *Lancet* 373:1225-1226, 2009.

Hsu JW, Vogelsang G, Jones RJ, et al: Bone marrow transplantation in Shwachman-Diamond syndrome, *Bone Marrow Transplant* 30:255-258, 2002.

Ioannidis JPA, Ralston SH, Bennett ST, et al: Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes, *JAMA* 292:2105-2114, 2004.

Kholsa S: Parathyroid hormone plus alendronate—a combination that does not add up, *N Engl J Med* 349:1277-1279, 2003.

Laine CM, Joeng KS, Campeau PM, et al: WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfect, *N Engl J Med* 368:1809-1818, 2013.

Lausch E, Janecke A, Bros M, et al: Genetic deficiency of tartrate-resistant acid phosphate associated with skeletal dysplasia, cerebral calcifications and autoimmunity, *Nat Genet* 43(2):132-137, 2011.

Ma NS, Gordon CM: Pediatric osteoporosis: where are we now? *J Pediatr* 161:983-990, 2012.

Nakhla M, Scuccimarri R, Duffy KNW, et al: Prevalence of vertebral fractures in children with chronic rheumatic diseases at risk for osteopenia, *J Pediatr* 154:438-443, 2009.

Richards JB, Rivadeneira F, Inouye M, et al: Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study, *Lancet* 371:1505-1512, 2008.

Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, et al: Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception, *Arch Pediatr Adolesc Med* 159:139-144, 2005.

Shaw NJ: Osteoporosis in paediatrics, *Arch Dis Child* 92:ep169-ep175, 2007.

Solomon CG: Bisphosphonates and osteoporosis, *N Engl J Med* 346:642, 2002.

Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, et al: Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis, *Arch Intern Med* 165:393-399, 2005.

Van Dijk FS, Zillikens C, Micha D, et al: PLS3 mutations in X-linked osteoporosis with fractures, *N Engl J Med* 369:1529-1536, 2013.

Van Meurs JBJ, Trikalinos TA, Ralston SH, et al: Large-scale analysis of association between LRP5 and LRP6 variants and osteoporosis, *JAMA* 209:1277-1290, 2008.

Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, et al: Bisphosphonate-induced osteopetrosis, *N Engl J Med* 349:457-463, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Medicina de la rehabilitación

PARTE XXXIII

Capítulo 708

Principios de medicina de la rehabilitación

Dennis J. Matthews

La medicina de la rehabilitación pediátrica se dedica a mejorar la vida y las actividades cotidianas de los niños con discapacidades agudas o crónicas, así como a aprovechar al máximo su potencial. Para ello es necesario: comprender la importancia de intervenir de forma precoz en aquellos niños que necesiten o puedan necesitar ayudas suplementarias; desarrollar sistemas de seguimiento simplificados y culturalmente relevantes que puedan funcionar en todos los países y en todas las poblaciones de dichos países, y extender los sistemas de intervención tanto en el ámbito de los servicios ofrecidos como en su alcance.

EPIDEMIOLOGÍA

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades estiman que la prevalencia de discapacidades del desarrollo en Estados Unidos aumentó un 17% entre 1997-1999 y 2006-2008 (tabla 708-1). Durante las tres últimas décadas las tasas de mortalidad entre los niños de países con rentas bajas e intermedias han sufrido un marcado descenso (v. cap. 1). Una proporción de niños que antes no habrían sobrevivido a la primera infancia padecen alguna discapacidad; se estima que más de 200 millones de niños de países con rentas bajas o intermedias sufren retrasos o discapacidades del desarrollo.

ENFOQUE

La rehabilitación implica conocer los procesos que provocan capacidad o discapacidad y las relaciones entre la patología, el deterioro, la capacidad funcional y la participación social, superpuestos al desarrollo normal. La rehabilitación de niños discapacitados requiere integrar e identificar sus capacidades funcionales y seleccionar las mejores estrategias de intervención. Un programa de rehabilitación bien diseñado es capaz de revertir muchos trastornos incapacitantes y ayudar a los pacientes a hacer frente a sus carencias de una forma que no puede lograr un tratamiento médico. *El objetivo de la rehabilitación es aprovechar al máximo el rendimiento del individuo y su participación en la sociedad.*

La medicina de la rehabilitación pediátrica utiliza un enfoque interdisciplinar para prevenir, diagnosticar, tratar y controlar las deficiencias congénitas y de aparición en la infancia, como las limitaciones o los trastornos médicos, físicos, funcionales, cognitivos, psicosociales y vocacionales, desde la comprensión de la evolución de la discapacidad a lo largo de la vida. Para ello es necesario identificar y tratar los problemas médicos habituales en la rehabilitación pediátrica y sus complicaciones, como la nutrición, el control intestinal, el control vesical, el reflujo gastroesofágico, la protección de la piel, la higiene y protección pulmonar, los deterioros sensoriales, los trastornos del sueño, la espasticidad, las alteraciones de la deglución y los trastornos del comportamiento.

El tratamiento consiste en: 1) intervención precoz, 2) entrenamiento de las funciones acorde a la edad, 3) programas de terapia, 4) juegos, 5) ejercicio terapéutico, 6) estimulación eléctrica y por otras modalidades, 7) estrategias de comunicación, 8) intervención oral motora, 9) planificación educativa y vocacional, 10) planificación de la transición, 11) ajuste de las ayudas a la discapacidad y 12) estrategias preventivas.

ÁMBITO DE ACTUACIÓN

La rehabilitación actúa sobre problemas pediátricos habituales, como trastornos y traumatismos musculoesqueléticos, parálisis cerebral, disrafismo espinal y otras malformaciones congénitas, lesiones medulares, lesiones cerebrales traumáticas o adquiridas de otras formas (v. cap. 710), amputación o deficiencias de extremidades, trastornos neuromusculares, lesiones de nervios periféricos y espasticidad.

La inactividad impacta de forma muy negativa sobre las discapacidades infantiles. La inactividad se define como una reducción de la capacidad funcional del sistema musculoesquelético y de otros sistemas. Se considera un diagnóstico diferente del problema original que dio lugar a la restricción de la actividad física normal. Sus principales efectos secundarios son la atrofia y la debilidad muscular, la rigidez articular y la osteoporosis por inmovilidad.

PREVENCIÓN DE LA DEBILIDAD MUSCULAR

Se puede paliar la debilidad muscular mediante la prescripción progresiva de ejercicios de resistencia, estiramiento y aeróbicos. Para prevenir la pérdida y la debilidad muscular puede ser suficiente con una sola contracción muscular diaria al 30-50% de la fuerza máxima durante 3-5 minutos, tres veces a la semana para un solo grupo muscular. En caso de atrofia por desuso crónico con debilidad y rigidez puede ser necesario realizar ejercicios de fortalecimiento y de estiramiento durante muchos meses, y aun así es poco probable que el paciente pediátrico alcance una fuerza y un rango de movimiento normales.

Los estiramientos son muy importantes para mantener la función muscular mediante la conservación de una longitud muscular en reposo óptima como de las propiedades viscoelásticas de la articulación. Los músculos que atraviesan dos articulaciones, como los isquiotibiales, el gastrocnemio, el bíceps y los músculos largos extensores de la espalda, son especialmente propensos a la rigidez. Una vez establecida una contractura el tratamiento indicado consiste en ejercicios de rango de movimiento activo y pasivo, combinados con estiramientos mantenidos a diario. El estiramiento diario previene la pérdida de sarcómeros en los músculos inmovilizados y mantiene la propiedad de elongación de las fibras musculares y del tejido conjuntivo que las rodea, conservando así el rango de movimiento.

Existen técnicas de estiramiento balístico, estático o pasivo y de facilitación neuromuscular. Es necesario modificar las técnicas para prevenir lesiones y tratar lesiones articulares específicas, y también dependiendo de la aparición y los efectos del dolor o de espasmos musculares. La intensidad debe ser la suficiente para lograr un ligero grado de tirantez sin molestias. Los estiramientos estáticos deben mantenerse 15-60 segundos. La facilitación pasiva y neuromuscular consiste en una contracción de 6 segundos seguida de 10-30 segundos de estiramiento asistido. El estiramiento suele ser más eficaz si se combina con la aplicación de calor profundo (es decir, mediante ultrasonido). Se puede conseguir un estiramiento mantenido durante 2 horas mediante férulas (ortesis, yesos seriados). En pacientes con espasticidad la denervación química (toxina botulínica, bloqueos con fenol) puede facilitar la colocación del yeso o la ortesis en la posición correcta para que así se toleren mejor.

Las férulas dinámicas proporcionan tensión en la dirección deseada mediante resortes o bandas elásticas. Este tipo de férulas suelen usarse en la mano y en el brazo, ya que permiten medir la función al tiempo que se realiza el estiramiento. Para obtener una posición articular óptima en ocasiones es necesario alargar quirúrgicamente el tendón contraído.

La conservación de la masa ósea depende en gran medida de la carga mecánica que se aplique al hueso a través de la tensión muscular y de la fuerza de la gravedad. La masa ósea sólo aumenta mediante la repetición de cargas mecánicas y el aumento de la fuerza muscular. La osteoporosis

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Tabla 708-1 Discapacidades del desarrollo específicas entre los niños estadounidenses de 3-17 años

DISCAPACIDAD	VARIACIÓN PORCENTUAL ENTRE 1997-1999 Y 2006-2008
Cualquier discapacidad del desarrollo	17,1%*
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad	33,0%*
Autismo	289,5%*
Ceguera total	18,2%
Parálisis cerebral	—
Pérdida de audición entre moderada y profunda	−30,9%
Discapacidad del aprendizaje	5,5%
Discapacidad intelectual	−1,5%
Convulsiones en mayores de 12 meses	9,1%
Tartamudeo o balbuceo en mayores de 12 meses	3,1%
Otros retrasos del desarrollo	24,7%*

*Tendencia estadísticamente significativa durante 4 períodos de tiempo: 1997-1999, 2000-2002, 2003-2005 y 2006-2008.

De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Centro Nacional de Estadísticas Sanitarias, NHIS, 1997-2008, https://iacc.hhs.gov/events/2011/slides_coleen_boyle_071911.pdf.

por desuso puede evitarse con ejercicios isotónicos, de resistencia y mediante entrenamiento funcional. Los ejercicios de resistencia y de posición pasivas aportan escasos beneficios.

Se han desarrollado diversas técnicas de ejercicio terapéutico para tratar las disfunciones del sistema nervioso central. Las más utilizadas son las técnicas de neurodesarrollo, que utilizan patrones inhibidores de reflejos para suprimir el aumento del tono, junto con reacciones posturales avanzadas que estimulan la recuperación. Entre otros programas terapéuticos se encuentra la estimulación neuromuscular propioceptiva. No existen datos convincentes que indiquen que ninguno de estos métodos afecte de modo alguno a la evolución natural de la recuperación. Estas formas de tratamiento parecen tener su mayor utilidad a través del desarrollo de técnicas compensadoras en el niño. Al utilizar estos métodos, los pacientes mejoran su funcionamiento y ganan independencia en tareas como trasladarse, estirarse, cambiar de posición en la cama y deambular de forma segura.

OTROS DISPOSITIVOS DE AYUDA

Con frecuencia la rehabilitación incluye la prescripción de dispositivos de ayuda adecuados a la edad y tecnología que mejora la accesibilidad al entorno, como ortesis, prótesis, sillas de ruedas, posicionadores, ayudas para las actividades cotidianas, interfaces y controladores del entorno, y dispositivos que mejoran la comunicación. El objetivo de todos los dispositivos de ayuda es superar las limitaciones y mejorar el funcionamiento y la participación en la comunidad.

El tratamiento rehabilitador de niños con discapacidades del desarrollo o adquiridas se puede optimizar mediante un hogar médico y un enfoque en equipo, orientado a alcanzar el máximo grado de funcionamiento motor, intelectual, emocional y social en el niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **709**

Evaluación de niños candidatos a rehabilitación

Michael A. Alexander

CARACTERÍSTICAS DEL NIÑO

La valoración para un tratamiento rehabilitador comienza con la *determinación de las deficiencias y fortalezas fisiológicas.* Las fortalezas suelen ser esenciales a la hora de compensar las deficiencias del sujeto. Las deficiencias fisiológicas son las carencias biológicas que provocan limitaciones en el niño. Existen muchas herramientas de valoración disponibles; las organizaciones profesionales han elaborado compendios de dichas herramientas.

La valoración comienza con las **cuestiones cognitivas.** ¿En qué posición del espectro del desarrollo verbal, social y emocional se encuentra el niño? ¿Cómo se desenvuelve en el entorno familiar, en la escuela y en la comunidad? ¿Se encuentra obstaculizada la aceptación social por la presencia de una discapacidad? Un mal control de los impulsos, el tartamudeo o el hablar con un tono de voz alto, tal vez por una deficiencia auditiva, pueden provocar una distanciación entre el paciente y otros niños de su misma edad.

Es necesario valorar los **problemas sensoriales.** ¿Están conservados la visión, la audición y los otros sentidos, y cumplen las necesidades del niño? El deterioro del sentido del tacto y de la posición puede afectar al funcionamiento de las extremidades, sobre todo en las actividades motoras finas. Las deficiencias en estas aptitudes también pueden afectar a la forma en que el niño es percibido por los otros.

En el caso de niños con discapacidades importantes el equipo evaluador debe incluir educadores, neuropsicólogos, trabajadores sociales, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, logopedas, técnicos en comunicación aumentativa y en sus dispositivos, y especialistas en asientos y equipos de adaptación, además del médico. La evaluación en rehabilitación pediátrica es un proceso que no sólo estudia las deficiencias presentes, sino también cómo afectan al funcionamiento del individuo. El equipo debe aplicar sustituciones funcionales y dispositivos y estrategias de adaptación para reducir el impacto que las deficiencias del niño puedan tener sobre su funcionamiento, maduración y separación de su familia y, finalmente, sobre su desempeño como adulto.

Hay que comprobar el **funcionamiento de las extremidades superiores** para determinar su fuerza, rango de movilidad y agilidad. Obviamente, una debilidad de brazos y piernas provocará un grado de disfunción mayor que en el caso de que sólo estén afectados los brazos o las piernas. El funcionamiento de las extremidades inferiores también afecta al movimiento en otros ambientes.

Una silla de ruedas manual puede mejorar la movilidad de un niño, pero los niños con debilidad en los brazos precisan sillas de ruedas eléctricas, con las complicaciones que ello conlleva: los problemas de accesibilidad, de transporte y el coste pueden suponer una gran dificultad para la familia. Los trabajos motores finos y la prensión (las tareas motoras y sensoriales altamente complejas que realiza la mano) deben valorarse minuciosamente, ya que algunos de estos niños tal vez dependan de su capacidad para manejar mandos y ordenadores, y su habilidad en este campo podría compensar su debilidad física.

Las deformidades esqueléticas, las limitaciones del rango de movilidad y las contracturas pueden afectar a la función motora gruesa, equilibrio, sedestación, deambulación y a la capacidad para trepar a sitios altos. La escoliosis, la cifosis y la oblicuidad pélvica pueden limitar el equilibrio a la sedestación y su tolerabilidad, lo que a su vez puede afectar al funcionamiento de las extremidades superiores y a la cantidad de tiempo que el niño puede dedicar a socializar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Halar E, Bel KR: Immobility and inactivity: physiological and functional changes, prevention, and treatment. In Frontera WP, Delisa JA, editors: *Physical Medicine and Rehabilitation*, Baltimore, 2010, Lippincott Williams & Wilkins, pp 1447-1467.

Matthews DJ: Developmental intervention and therapeutic exercise. In Molnar GE, editor: *Pediatric rehabilitation*, Baltimore, 1985, Williams & Wilkins, pp 143-175.

McMahon M, Pruitt D, Vargus-Adams J: Cerebral palsy. In Alexander M, Matthews DJ, editors: *Pediatric rehabilitation*, New York, 2010, Demos, pp 165-197.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

CARACTERÍSTICAS FAMILIARES

La educación, la vocación y la salud mental de los padres o cuidadores afectan en gran medida sobre el niño. Se sabe que una estructura familiar estable y afectuosa facilita que un niño discapacitado pueda aprovechar su potencial al máximo. Hay que estudiar la situación familiar, descartando la presencia de otros factores estresantes como enfermedades, fallecimientos, divorcios o problemas legales, así como conocer su facilidad para acceder a los recursos sanitarios.

EL ENTORNO FÍSICO

La valoración del entorno comienza por la habitación y el hogar del niño. Hay que tratar el tema del acceso a la casa y la movilidad por su interior. ¿Cómo se transporta al niño? Si el niño usa una silla eléctrica para moverse, ¿puede desplazarse allá donde vaya el niño o es necesario que la silla esté fija en casa, en la escuela o en otros lugares donde precise ir? ¿Cómo se mueve el niño en un entorno donde no sea posible disponer de la silla eléctrica? ¿Supone un problema transportar al niño? ¿Cómo de adecuado, costoso y fiable es el medio de transporte que utiliza la familia? Una parte importante de la valoración es la forma en que el niño sube y baja de la silla de ruedas. ¿Es capaz de colaborar o es totalmente pasivo y dependiente de un adulto para moverse, por ejemplo, del inodoro a la silla de ruedas?

En el ámbito de la escuela hay que averiguar si el niño tiene acceso a todas las partes del edificio y si puede participar en todas las actividades, como las que tengan lugar en las aulas de arte o de música, la cafetería, el laboratorio o el salón de actos, así como su participación en clubs, equipos y otras actividades extraescolares.

EL NIÑO PREVIAMENTE SANO

En el caso de los niños que ya se habían establecido en la comunidad y funcionaban dentro de su entorno con unas capacidades normales antes de adquirir una discapacidad grave, es sumamente importante comprender su forma de observar el mundo antes de verse afectados por estos nuevos problemas. Si el niño es lo bastante mayor como para acordarse de cómo era la vida antes de la discapacidad, la pérdida del funcionamiento tiene un efecto demoledor. Es necesaria la ayuda de profesionales sanitarios con habilidades psicosociales para que puedan hacer frente a «lo que podría haber sido» junto con lo que se ha perdido.

Tabla 710-1 Indicadores de calidad asistencial de la rehabilitación pediátrica tras un traumatismo craneoencefálico

- Unidad especializada en pediatría con al menos un paciente ingresado por TCE el 90% del tiempo
- Alojamiento físico para que los familiares puedan estar presentes las 24 horas del día
- Equipamiento terapéutico y adaptativo adecuado a la edad
- Aula presencial
- Director médico con experiencia en medicina de la rehabilitación pediátrica
- Terapeutas con formación pediátrica
- Psicólogo clínico pediátrico, al menos un enfermero especializado en rehabilitación
- Acceso las 24 horas del día a:
  - Farmacia
  - Fisioterapia respiratoria
  - Neurocirugía
  - Neurología
  - Radiodiagnóstico

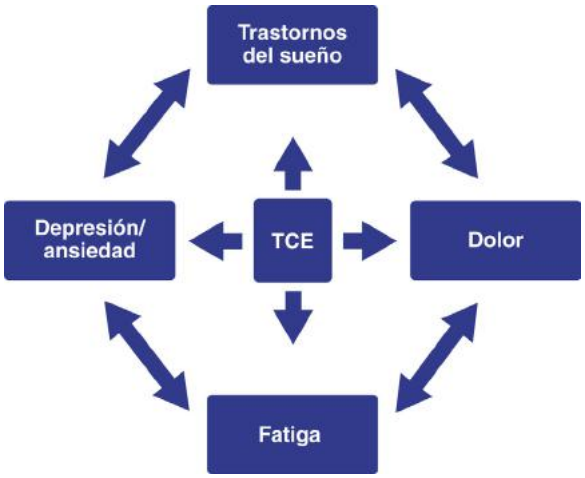

Figura 710-1 Relación entre los problemas asociados al sueño en pacientes convalecientes de un traumatismo craneoencefálico. *(De Viola-Saltzman M, Watson NFL: Traumatic brain injury and sleep disorders,* Neurol Clin *30(4):1299-1312, 2012, diagrama 2.)*

Capítulo **710**

Traumatismo craneoencefálico grave

Linda E. Krach

La rehabilitación médica forma una parte esencial del proceso de ayudar a las familias y a sus hijos en la transición de la asistencia sanitaria aguda tras haber sufrido un traumatismo craneoencefálico (TCE) grave hacia su reincorporación en la comunidad. En la tabla 710-1 se enumeran los indicadores de calidad asistencial para la rehabilitación hospitalaria del TCE pediátrico, realizados a partir de una revisión de la evidencia disponible y de la aplicación del método RAND/UCLA o Delphi modificado.

ETIOLOGÍA

Las causas del TCE varían dependiendo de la edad. Entre los niños de 0-4 años las causas más frecuentes son las caídas y los traumatismos intencionados. La principal causa de TCE entre los adolescentes mayores de 14 años son los accidentes de tráfico. En cualquier rango de edad el TCE es más habitual en hombres que en mujeres.

FISIOPATOLOGÍA

La lesión cerebral derivada de un traumatismo se debe a la combinación de las lesiones primarias y secundarias. El mecanismo lesivo puede ser diferente en los niños a consecuencia de los factores que los distinguen de los adultos; los niños muy pequeños aún tienen las suturas craneales abiertas, por lo que pueden tolerar cierto aumento de la presión intracraneal mediante un incremento de la circunferencia craneal o por separación de las suturas. En comparación con los adultos, la cabeza de los niños es de un mayor tamaño con respecto a la musculatura del cuello, su cerebro presenta un mayor contenido de agua y está menos mielinizado; parece que todos estos factores contribuyen a una mayor distorsión cerebral, con las consiguientes lesiones.

REHABILITACIÓN EN LA FASE AGUDA

El programa de rehabilitación en la fase aguda de niños con TCE grave debe atender múltiples problemas médicos relacionados con la lesión, además de ofrecer servicios de rehabilitación. Uno de estos problemas es la posible aparición de convulsiones. A pesar de que es una práctica habitual instaurar un tratamiento antiepiléptico de forma profiláctica, se debe considerar interrumpirlo en caso de que no haya habido convulsiones tardías. En los niños las convulsiones tempranas no se correlacionan con el posterior desarrollo de epilepsia. La probabilidad de que aparezcan **convulsiones postraumáticas** más adelante aumenta con la gravedad de la lesión, con la presencia de edema importante y cuanto menor es el paciente.

booksmedicos.org

CARACTERÍSTICAS FAMILIARES

La educación, la vocación y la salud mental de los padres o cuidadores afectan en gran medida sobre el niño. Se sabe que una estructura familiar estable y afectuosa facilita que un niño discapacitado pueda aprovechar su potencial al máximo. Hay que estudiar la situación familiar, descartando la presencia de otros factores estresantes como enfermedades, fallecimientos, divorcios o problemas legales, así como conocer su facilidad para acceder a los recursos sanitarios.

EL ENTORNO FÍSICO

La valoración del entorno comienza por la habitación y el hogar del niño. Hay que tratar el tema del acceso a la casa y la movilidad por su interior. ¿Cómo se transporta al niño? Si el niño usa una silla eléctrica para moverse, ¿puede desplazarse allá donde vaya el niño o es necesario que la silla esté fija en casa, en la escuela o en otros lugares donde precise ir? ¿Cómo se mueve el niño en un entorno donde no sea posible disponer de la silla eléctrica? ¿Supone un problema transportar al niño? ¿Cómo de adecuado, costoso y fiable es el medio de transporte que utiliza la familia? Una parte importante de la valoración es la forma en que el niño sube y baja de la silla de ruedas. ¿Es capaz de colaborar o es totalmente pasivo y dependiente de un adulto para moverse, por ejemplo, del inodoro a la silla de ruedas?

En el ámbito de la escuela hay que averiguar si el niño tiene acceso a todas las partes del edificio y si puede participar en todas las actividades, como las que tengan lugar en las aulas de arte o de música, la cafetería, el laboratorio o el salón de actos, así como su participación en clubs, equipos y otras actividades extraescolares.

EL NIÑO PREVIAMENTE SANO

En el caso de los niños que ya se habían establecido en la comunidad y funcionaban dentro de su entorno con unas capacidades normales antes de adquirir una discapacidad grave, es sumamente importante comprender su forma de observar el mundo antes de verse afectados por estos nuevos problemas. Si el niño es lo bastante mayor como para acordarse de cómo era la vida antes de la discapacidad, la pérdida del funcionamiento tiene un efecto demoledor. Es necesaria la ayuda de profesionales sanitarios con habilidades psicosociales para que puedan hacer frente a «lo que podría haber sido» junto con lo que se ha perdido.

Tabla 710-1 Indicadores de calidad asistencial de la rehabilitación pediátrica tras un traumatismo craneoencefálico

- Unidad especializada en pediatría con al menos un paciente ingresado por TCE el 90% del tiempo
- Alojamiento físico para que los familiares puedan estar presentes las 24 horas del día
- Equipamiento terapéutico y adaptativo adecuado a la edad
- Aula presencial
- Director médico con experiencia en medicina de la rehabilitación pediátrica
- Terapeutas con formación pediátrica
- Psicólogo clínico pediátrico, al menos un enfermero especializado en rehabilitación
- Acceso las 24 horas del día a:
  - Farmacia
  - Fisioterapia respiratoria
  - Neurocirugía
  - Neurología
  - Radiodiagnóstico

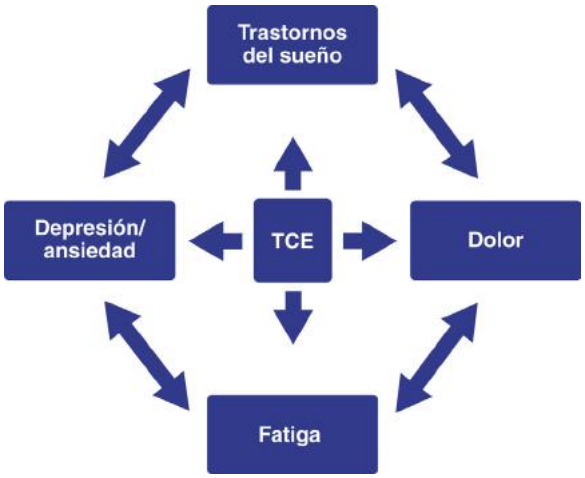

Figura 710-1 Relación entre los problemas asociados al sueño en pacientes convalecientes de un traumatismo craneoencefálico. *(De Viola-Saltzman M, Watson NFL: Traumatic brain injury and sleep disorders,* Neurol Clin *30(4):1299-1312, 2012, diagrama 2.)*

Capítulo **710**

Traumatismo craneoencefálico grave

Linda E. Krach

La rehabilitación médica forma una parte esencial del proceso de ayudar a las familias y a sus hijos en la transición de la asistencia sanitaria aguda tras haber sufrido un traumatismo craneoencefálico (TCE) grave hacia su reincorporación en la comunidad. En la tabla 710-1 se enumeran los indicadores de calidad asistencial para la rehabilitación hospitalaria del TCE pediátrico, realizados a partir de una revisión de la evidencia disponible y de la aplicación del método RAND/UCLA o Delphi modificado.

ETIOLOGÍA

Las causas del TCE varían dependiendo de la edad. Entre los niños de 0-4 años las causas más frecuentes son las caídas y los traumatismos intencionados. La principal causa de TCE entre los adolescentes mayores de 14 años son los accidentes de tráfico. En cualquier rango de edad el TCE es más habitual en hombres que en mujeres.

FISIOPATOLOGÍA

La lesión cerebral derivada de un traumatismo se debe a la combinación de las lesiones primarias y secundarias. El mecanismo lesivo puede ser diferente en los niños a consecuencia de los factores que los distinguen de los adultos; los niños muy pequeños aún tienen las suturas craneales abiertas, por lo que pueden tolerar cierto aumento de la presión intracraneal mediante un incremento de la circunferencia craneal o por separación de las suturas. En comparación con los adultos, la cabeza de los niños es de un mayor tamaño con respecto a la musculatura del cuello, su cerebro presenta un mayor contenido de agua y está menos mielinizado; parece que todos estos factores contribuyen a una mayor distorsión cerebral, con las consiguientes lesiones.

REHABILITACIÓN EN LA FASE AGUDA

El programa de rehabilitación en la fase aguda de niños con TCE grave debe atender múltiples problemas médicos relacionados con la lesión, además de ofrecer servicios de rehabilitación. Uno de estos problemas es la posible aparición de convulsiones. A pesar de que es una práctica habitual instaurar un tratamiento antiepiléptico de forma profiláctica, se debe considerar interrumpirlo en caso de que no haya habido convulsiones tardías. En los niños las convulsiones tempranas no se correlacionan con el posterior desarrollo de epilepsia. La probabilidad de que aparezcan **convulsiones postraumáticas** más adelante aumenta con la gravedad de la lesión, con la presencia de edema importante y cuanto menor es el paciente.

booksmedicos.org

Es frecuente la aparición de **trastornos del sueño** después de un TCE, pudiendo llegar a afectar al funcionamiento del individuo (fig. 710-1). Se pueden probar varias formas de conciliar y mantener el sueño, como las medidas de higiene del sueño, hipnóticos, estimulantes a horas estratégicas, el tratamiento cognitivo conductual, cafeína a horas estratégicas o siestas. Pueden ser necesarias otras técnicas de cronoterapia (coordinar los ritmos biológicos del cuerpo del niño con el tratamiento médico) para minimizar las alteraciones del ciclo sueño-vigilia.

Los niños que han sufrido un TCE grave también pueden presentar **disfunción autonómica,** que se caracteriza por un aumento de la temperatura, la frecuencia cardíaca y respiratoria y la presión arterial, además de diaforesis y rigidez. La disfunción autonómica constituye un diagnóstico de exclusión y se asocia con un mal pronóstico tras una lesión cerebral adquirida en niños. La disfunción autonómica aparece en el 13% de los niños con lesión cerebral adquirida, el 10% de los que sufren un TCE y el 31% de los que sufren una lesión a consecuencia de una parada cardiorrespiratoria. La disfunción autonómica se asocia a mayores estancias hospitalarias y a peores resultados.

La rehabilitación hospitalaria en fase aguda hace hincapié en los objetivos funcionales y en la reincorporación a la comunidad. El niño y su familia se consideran miembros del equipo rehabilitador. La reincorporación a la comunidad precisa comunicarse con el sistema educativo para planificar cuidadosamente la transición del hospital a la escuela. En Estados Unidos es obligatorio por ley que un médico documente que un niño ha sufrido un TCE para poder optar a los servicios de educación especial incluidos en esta categoría de discapacidad. Es esencial la comunicación del equipo rehabilitador con el personal docente para facilitar una transición óptima y rápida al entorno escolar. La participación en la escuela es fundamental para la interacción con los compañeros y supone un paso hacia la normalización de la vida del paciente. Es preferible que las escuelas se adapten a las necesidades del niño en vez de ofrecer clases a domicilio, donde el niño se encuentra aislado.

CONSECUENCIAS DEL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO GRAVE

Las consecuencias más incapacitantes del TCE son las cognitivas, en concreto las asociadas con la función ejecutiva.

En el TCE grave la cognición suele ser el área de funcionamiento más afectada, y las consecuencias se asocian con el funcionamiento adaptativo y la función familiar previos a la lesión. La capacidad de atención puede seguir afectada hasta 10 años después de haber sufrido un TCE. Los subtipos de atención parecen afectarse más, sobre todo la atención dividida y la sostenida.

Otros campos del rendimiento cognitivo que pueden verse afectados a largo plazo tras un TCE pediátrico son el rendimiento intelectual general, el aprendizaje, la metamemoria, la memoria de trabajo, las competencias sociales y una serie de aspectos conductuales. Las deficiencias se observan en la capacidad para llevar a cabo actividades de autocuidado, comunicarse y participar en actividades comunitarias y sociales.

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO PEDIÁTRICO Y PLASTICIDAD

En el pasado se asumía que un TCE sufrido a edades tempranas tenía un mejor pronóstico que si se sufría a una edad más avanzada gracias a la plasticidad. En realidad, la plasticidad parece estar asociada a un peor pronóstico en lesiones de niños muy pequeños. El principal cometido de la infancia es el desarrollo y el aprendizaje, un TCE importante puede afectar a la capacidad de aprendizaje del niño. Igualmente, los niños no poseen un exceso de material aprendido al que recurrir, como sucede con los adultos. Existen datos que indican que los cambios anticipados asociados con la maduración cerebral, como el adelgazamiento cortical de ciertas regiones cerebrales, no se producen en los niños que han sufrido un TCE a una corta edad. Existen fases del desarrollo potencialmente críticas durante las cuales el niño presenta un mayor riesgo de sufrir las consecuencias de una lesión cerebral. Ya que se espera que los niños desarrollen sus capacidades cognitivas con el tiempo, puede que no se conozca el alcance completo de la discapacidad hasta que haya pasado bastante tiempo desde la lesión. Por ejemplo, si la función ejecutiva se ha visto afectada las manifestaciones no se podrán observar hasta la adolescencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo **711**

Lesión medular y tratamiento de la disreflexia autónoma

David W. Pruitt y Mary A. McMahon

VALORACIÓN

La forma más precisa de valorar a un paciente que ha sufrido una **lesión medular (LM)** es realizar una exploración física sistemática según los estándares internacionales para la clasificación neurológica y funcional de la lesión medular (fig. 711-1). Estos estándares establecen las definiciones básicas de los términos utilizados por los médicos encargados de pacientes con LM. Se recomienda precaución al utilizar la parte de la exploración anorrectal en los niños y jóvenes, ya que en estos casos presenta una baja fiabilidad interobservador.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con lesiones neurológicas a la altura de T6 o más arriba presentan más riesgo de interrupción y descentralización del sistema nervioso autónomo. Las manifestaciones más frecuentes son bradicardia, hipotensión, pérdida de control de la temperatura y, una vez resuelto el choque medular, **disreflexia autónoma (DA).** Los niños y adolescentes con una LM alta presentan una presión arterial basal más baja que la población general. Los aumentos de 20-40 mmHg por encima de la presión arterial basal pueden considerarse un signo de DA. La DA consiste en una reacción simpática mantenida en respuesta a un estímulo nocivo localizado *por debajo* del nivel de la lesión. Los síntomas clásicos de DA son hipertensión, bradicardia, cefalea y distensión rectal, así como rubor por encima del nivel de la lesión medular. El origen del estímulo nocivo suele encontrarse en la vejiga o en la distensión rectal, pero puede deberse a otras causas (tabla 711-1). La identificación y el tratamiento del estímulo nocivo suelen resolver los síntomas sin necesidad de administrar fármacos antihipertensivos. En caso de que sean necesarios se recomienda utilizar antihipertensivos de acción rápida y corta, como nifedipino o nitroglicerina tópica (fig. 711-2). La DA es una emergencia médica debido al riesgo de accidente cerebrovascular y de daños a otros órganos a consecuencia de la hipotensión mantenida.

Es frecuente la aparición de **trombosis venosa profunda** y **embolia pulmonar,** trastornos que ponen en peligro la vida del paciente con LM. Entre los pacientes pediátricos la trombosis venosa profunda es más habitual después de la pubertad. Se recomienda su profilaxis mediante heparina de bajo peso molecular y compresión neumática de las pantorrillas durante la fase aguda de la rehabilitación. La trombosis venosa profunda de aparición tardía suele suceder por la inmovilización prolongada tras una enfermedad o una intervención quirúrgica; también se recomienda adoptar medidas preventivas en estas situaciones.

Después de una LM la **vejiga** puede presentar **arreflexia** o **hiperreflexia,** y también es posible la aparición de disinergia detrusor-esfínter. Se suele utilizar la técnica del sondaje intermitente limpio unas 4-6 veces al día para mantener el volumen de la vejiga por debajo de su capacidad. Los fármacos anticolinérgicos pueden mejorar la capacidad de almacenaje de la vejiga. La bacteriuria asintomática sin reflujo vesicoureteral no suele requerir tratamiento.

Para favorecer la **continencia intestinal** es necesario mantener la mejor regularidad posible mediante fármacos y deposiciones planificadas, así como con la ayuda del reflejo gastrocólico, la estimulación digital, supositorios y enemas. Los pacientes con LM tienen un riesgo elevado de disfagia, retraso del vaciamiento gástrico, íleo, úlceras gástricas, pancreatitis y síndrome de la arteria mesentérica superior.

Es preciso observar con frecuencia la posible aparición de **grietas en la piel** y de **úlceras por presión** en pacientes con LM, tanto durante la fase aguda como a lo largo de toda la vida. Las localizaciones más habituales son el occipucio, los codos, el sacro, el isquion y los talones.

booksmedicos.org

Bibliografía

Anderson V, Godfrey C, Rosenfeld JV, et al: Predictors of cognitive function and recovery 10 years after traumatic brain injury in young children, *Pediatrics* 129(2):e254-e261, 2012.

Anderson V, Spencer-Smith M, Wood A: Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult, *Brain* 134(Pt 8):2197-2221, 2011.

Cantore L, Norwood K, Patrick P: Medical aspects of pediatric rehabilitation after moderate to severe traumatic brain injury, *Neurorehabilitation* 30(3):225-234, 2012.

Carney J, Porter P: School reentry for children with acquired central nervous systems injuries, *Dev Disabil Res Rev* 15(2):152-158, 2009.

Catroppa C, Anderson V, Godfrey C, et al: Attentional skills 10 years post-paediatric traumatic brain injury (TBI), *Brain Inj* 25(9):858-869, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Injury prevention and control: traumatic brain injury*. Available at: http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/statistics.html#A.

Conklin HM, Salorio CF, Slomine BS: Working memory performance following paediatric traumatic brain injury, *Brain Inj* 22(11):847-857, 2008.

Crowe LM, Catroppa C, Babl FE, et al: Intellectual, behavioral, and social outcomes of accidental traumatic brain injury in early childhood, *Pediatrics* 129(2):e262-e268, 2012.

Crowther JE, Hanten G, Li X, et al: Impairments in learning, memory, and metamemory following childhood head injury, *J Head Trauma Rehabil* 26(3):192-201, 2011.

Ganesalingam K, Yeates KO, Taylor HG, et al: Executive functions and social competence in young children 6 months following traumatic brain injury, *Neuropsychology* 25(4):466-476, 2011.

Ginstfeldt T, Emanuelson I: An overview of attention deficits after paediatric traumatic brain injury, *Brain Inj* 24(10):1123-1134, 2010.

Gordon AL, Di Maggio A: Rehabilitation for children after acquired brain injury: current and emerging approaches, *Pediatr Neurol* 46(6):339-344, 2012.

Kirk KA, Shoykhet M, Jeong JH, et al: Dysautonomia after pediatric brain injury, *Dev Med Child Neurol* 54(8):759-764, 2012.

Pinto PS, Poretti A, Meoded A, et al: The unique features of traumatic brain injury in children. Review of the characteristics of the pediatric skull and brain, mechanisms of trauma, patterns of injury, complications and their imaging findings—part 1, *J Neuroimaging* 22(2):e1-e17, 2012.

Rivara FP, Koepsell TD, Wang J, et al: Disability 3, 12 and 24 months after traumatic brain injury among children and adolescents, *Pediatrics* 128(5):e1129-e1138, 2011.

Wilde EA, Hunter JV, Bigler ED: Pediatric traumatic brain injury: neuroimaging and neurorehabilitation outcome, *Neurorehabilitation* 31(3):245-260, 2012.

Zumsteg JM, Ennis SK, Jaffe KM, et al: Quality of care indicators for the structure and organization of inpatient rehabilitation care of children with traumatic brain injury, *Arch Phys Med Rehabil* 93(3):386-393, 2012, e1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

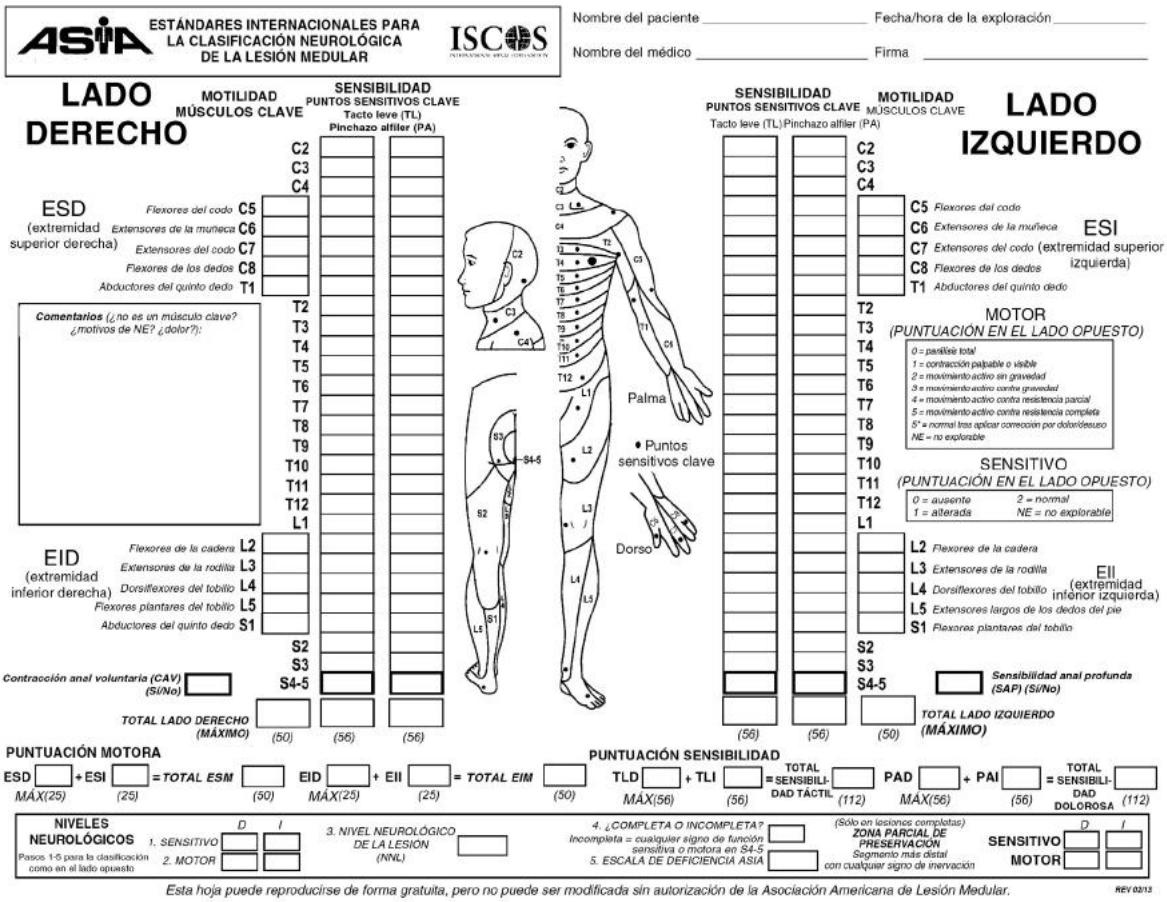

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN MUSCULAR

0 = parálisis total

1 = contracción palpable o visible

2 = movimiento activo, arco de movilidad completo sin gravedad

3 = movimiento activo, arco de movilidad completo contra gravedad

4 = movimiento activo, arco de movilidad completo contra gravedad y resistencia moderada en una posición específica del músculo

5 = (normalidad) movimiento activo, arco de movilidad completo contra gravedad y resistencia total en una posición funcional del músculo esperable en una persona no afectada

5* = (normalidad) movimiento activo, arco de movilidad completo contra gravedad y contra una resistencia suficiente como para considerarse normal en ausencia de factores inhibidores (dolor, desuso)

NE = no explorable (p. ej., debido a inmovilización, dolor intenso que impide la valoración del paciente, amputación de una extremidad o contractura de más del 50% del arco de movilidad normal)

Valoración de la función sensitiva

0 = ausente

1 = alterada, ya sea por disminución o por aumento de la sensibilidad

2 = normal

NE = no explorable

Función de músculos no clave (opcional)

Puede utilizarse para asignar un nivel motor para diferenciar el grado A del B de la escala

Movimiento	Nivel medular
Hombro: flexión, extensión, abducción, aducción, rotación interna y externa **Codo**: supinación	C5
Codo: pronación **Muñeca:** flexión	C6
Dedos: flexión en la articulación proximal, extensión **Primer dedo de la mano:** flexión, extensión y abducción en el plano del primer dedo	C7
Dedos: flexión en la articulación metacarpofalángica **Primer dedo de la mano:** oposición, aducción y abducción perpendiculares a la palma	C8
Dedos de las manos: abducción del segundo dedo	T1
Cadera: aducción	L2
Cadera: rotación externa	L3
Cadera: extensión, abducción, rotación interna **Rodilla:** flexión **Tobillo:** inversión y eversión **Dedos de los pies:** extensión metatarsofalángica e interfalángica **Primer dedo y resto de dedos de los pies:** flexión y abducción interfalángica distal y proximal **Primer dedo del pie:** aducción	L4 L5 S1

Escala de deficiencia ASIA

A = Completa. No se conserva ninguna función sensitiva ni motora en los segmentos S4-5.

B = Lesión sensitiva incompleta. Se conserva la función sensitiva, pero no la motora, por debajo del nivel neurológico, e incluye los segmentos S4-5 (tacto leve o pinchazo de alfiler en S4-5 o sensibilidad anal profunda) Y no se conserva la función motora en más de tres niveles por debajo del nivel motor en ninguno de los dos lados.

C = Lesión motora incompleta. Se conserva la función motora pordebajo del nivel neurológico** y más de la mitad de los músculos clave por debajo del nivel neurológico de la lesión

D = Lesión motora incompleta. Se conserva la función motora por debajo del nivel neurológico** y al menos la mitad (la mitad o más) de los músculos clave por debajo del NLL tienen una puntuación ≥3.

E = Normalidad. Si se obtiene una valoración normal de la función sensitiva y motora en todos los segmentos y el paciente presentaba deficiencias previas, el grado de la escala es E. No se puntúa a los pacientes que no presentan una LM inicial.

** Para que un paciente se considere grado C o D, es decir, con una lesión motora incompleta, es necesario que presente 1) contracción voluntaria del esfínter anal o 2) sensibilidad sacra conservada con respeto de la función motora en más de tres niveles por debajo del nivel motor de ese lado del cuerpo. Se permite utilizar la función de músculos no clave situados más de tres niveles por debajo del nivel motor para determinar el grado de lesión motora incompleta (diferenciar los grados B y C).

NOTA: al valorar la preservación motora por debajo del nivel, para distinguir entre el grado B y el C, se utiliza el nivel motor de cada lado, mientras que para diferenciar entre el grado C y el D (en función de la proporción de músculos clave con un grado de fuerza 3 o superior) se utiliza el nivel neurológico de la lesión.

ASIA

ESTÁNDARES INTERNACIONALES PARA LA CLASIFICACIÓN NEUROLÓGICA DE LA LESIÓN MEDULAR

ISCOS

Pasos de la clasificación

Se recomienda el siguiente orden para clasificar a los pacientes con LM.

1. Determinar el nivel sensitivo del lado derecho e izquierdo.

El nivel sensitivo es el dermatomo más distal en el que se conservan tanto la sensación de dolor (pinchazo de alfiler) como el tacto ligero.

2. Determinar el nivel motor del lado derecho e izquierdo.

Se define como el músculo clave más bajo que presenta al menos un grado 3 (a la exploración en posición supina), siempre que se consideren intactas (grado 5) las funciones musculares representadas por los segmentos por encima de ese nivel.

Nota: en las zonas que carezcan de miotomos que explorar se asume que el nivel motor es el mismo que el nivel sensitivo, siempre que la función motora comprobable por encima de ese nivel sea también normal.

3. Determinar el nivel neurológico de la lesión (NLL).

Se refiere al segmento más distal de la médula que presenta una sensibilidad intacta y una fuerza muscular contra la gravedad (grado 3 o superior) conservada, siempre que se conserve el funcionamiento sensitivo y motor proximales, respectivamente. El NLL es el más caudal de los niveles sensitivo y motor determinados en los pasos 1 y 2.

4. Determinar si la lesión es completa o incompleta.

(es decir, afectación o respeto del sacro)

Si No existe contracción anal voluntaria Y todas las puntuaciones sensitivas de S4-5 = 0 Y No existe sensibilidad anal profunda la lesión es completa. En cualquier otro caso la lesión es incompleta.

5. Determinar el grado de deficiencia según la escala ASIA:

¿La lesión es completa? **Si la respuesta es Sí el grado es A**
y se puede anotar la zona parcial de preservación (dermatomo o miotomo más distal de cada lado que se encuentra respetado)

NO ↓

¿La lesión motora es completa? **Si la respuesta es Sí, el grado es B**

NO ↓

(No = existe contracción anal voluntaria O función motora más de tres niveles por debajo del nivel motor de un lado, en caso de que el paciente presente una clasificación sensitiva incompleta)

¿Al menos la mitad (la mitad o más) de los músculos clave por debajo del nivel neurológico de la lesión tienen una puntuación de 3 o mejor?

NO ↓ **Grado C**

SÍ ↓ **Grado D**

Si la función sensitiva y motora es normal en todos los segmentos el grado es E

Nota: el grado E se utiliza en la valoración de seguimiento de un individuo con LM que ha recuperado un funcionamiento normal. Si en la valoración inicial no se hallan deficiencias, el individuo está neurológicamente intacto y no procede aplicar la escala ASIA.

Figura 711-1 Algoritmo de la Asociación Americana de Lesión Medular (ASIA). *(De American Spinal Injury Association/International Medical Society of Paraplegia. International standards for neurological and functional classification of spinal cord injury patients. Chicago, 2013, http://www.asia-spinalinjury.org/elearning/ISNCSCI.php.)*

booksmedicos.org

Tabla 711-1 Posibles etiologías de estímulos nocivos que pueden producir disreflexia autónoma

Aparato urinario • Distensión vesical • Litiasis vesical o renal • Sonda obstruida o acodada • Disinergia detrusor-esfínter • Infección de las vías urinarias • Instrumentos urológicos • Litotricia por ondas de choque	Aparato gastrointestinal • Distensión abdominal • Impactación fecal • Cálculos biliares • Apendicitis • Úlceras gástricas • Gastritis • Instrumentos gastrointestinales • Hemorroides	Sistema intertegumentario • Ropa, calzado u ortesis apretadas • Ampollas • Quemaduras, eritema solar, congelación • Uña encarnada • Picaduras de insectos • Úlceras por presión
Sistema musculoesquelético • Fracturas • Osificación heterotópica • Estimulación eléctrica funcional	Aparato reproductor masculino • Epididimitis • Compresión escrotal (por apoyarse sobre el escroto) • Relaciones sexuales • Enfermedades de transmisión sexual	Aparato reproductor femenino • Menstruación • Embarazo, sobre todo el trabajo de parto y el parto • Vaginitis • Relaciones sexuales • Enfermedades de transmisión sexual
Sistema hematológico • Trombosis venosa profunda • Embolia pulmonar	Otras causas sistémicas • *Boosting* (provocación intencional de un episodio de disreflexia autónoma por parte de un atleta con lesión medular para intentar mejorar su rendimiento) • Consumo excesivo de alcohol • Consumo excesivo de cafeína o diuréticos • Estimulantes de venta con o sin receta • Abuso de sustancias	

De Consortium for Spinal Cord Medicine: Acute management of autonomic dysreflexia: individuals with spinal cord injury presenting to health-care facilities, *Washington, DC, 2001, Paralyzed Veterans of America, págs. 10-11.*

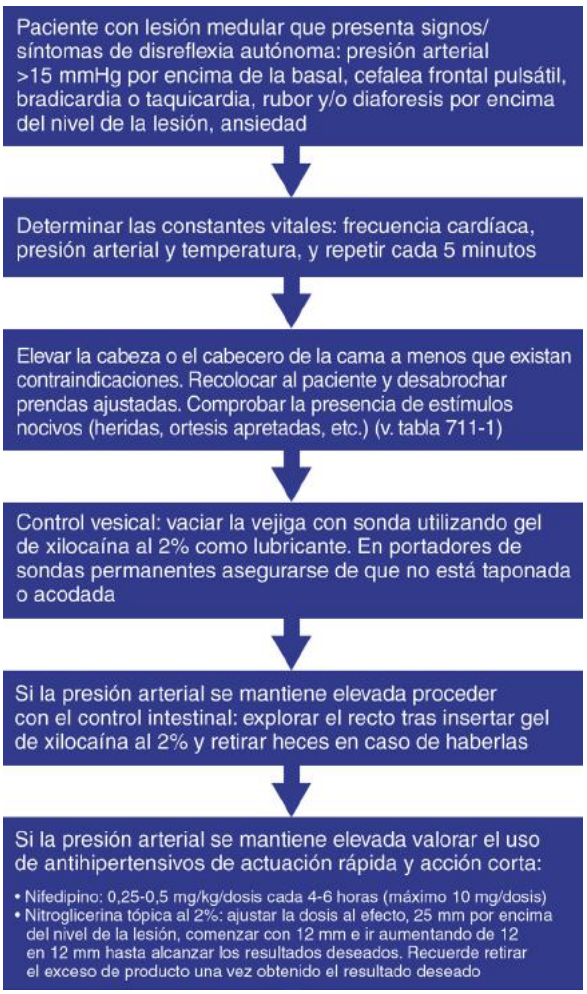

Figura 711-2 Algoritmo para el tratamiento de la disreflexia autónoma.

El riesgo de padecerlas aumenta con el uso de dispositivos como el chaleco con halo y las férulas. La inspección y el cambio de postura frecuentes reducen el riesgo en gran medida.

En función de la altura de la lesión, la parálisis del diafragma o de los músculos intercostales y abdominales puede provocar una insuficiencia respiratoria restrictiva con tos ineficaz. En ciertos pacientes se valorará entrenar los músculos respiratorios, utilizar fajas abdominales o dispositivos no invasivos para ventilar y mantener limpia la vía aérea, como la técnica de tos asistida mediante insuflación-exuflación mecánica.

Inmediatamente después de la LM se produce un período de **choque medular** en el que el tono muscular está reducido y los reflejos ausentes. Con el tiempo aumentan los signos que indican la existencia de una lesión de la neurona motora superior, como espasticidad y espasmos musculares involuntarios. Los síntomas suelen aumentar en presencia de estímulos nocivos y pueden interferir con el sueño, la comodidad, el posicionamiento y la asistencia. El tratamiento consiste en fármacos, estiramientos, férulas y posicionamientos. La espasticidad focal puede tratarse mediante quimiodenervación con toxina botulínica o fenol. Se valorará la administración intratecal de baclofeno en casos de espasticidad generalizada grave.

A consecuencia de la inmovilización aumenta la resorción ósea. Si los riñones no excretan correctamente el exceso de calcio puede aparecer un cuadro insidioso con dolor abdominal, náuseas, vómitos, letargo, polidipsia y poliuria. La **hipercalcemia por inmovilización** se trata con hidratación intravenosa a una velocidad 1,5-2 veces superior a la de mantenimiento y con furosemida para acelerar la excreción renal de calcio. Entre las posibles complicaciones se encuentra la nefrocalcinosis, la urolitiasis y la insuficiencia renal.

La osteopenia comienza inmediatamente después de la LM y se estabiliza unos 6-12 meses después. Las **fracturas patológicas** aparecen a consecuencia de la pérdida de densidad mineral ósea. Las fracturas se localizan con mayor frecuencia en la región supracondílea del fémur y en la tibia proximal; a menudo se producen durante el entrenamiento de la deambulación o con traumatismos mínimos y dentro del rango de movilidad articular. El tratamiento consiste en férulas o yesos extraíbles bien acolchados sobre las prominencias óseas para evitar la aparición de grietas cutáneas. Es recomendable prevenir las fracturas con ejercicios de carga y suplementos de calcio y vitamina D.

El desarrollo de deformidades vertebrales y de escoliosis es altamente prevalente entre los pacientes que sufren una LM antes de la pubertad, y muchos de estos individuos requerirán su corrección mediante cirugía. Debido a la elevada incidencia de escoliosis se recomienda realizar radiografías de la columna toracolumbar-sacra cada 6 meses antes de alcanzar la madurez esquelética y cada 12 meses después.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Una LM afectará al desarrollo social y emocional del niño, por lo que hay que vigilar estrechamente su adaptación. Las estrategias positivas de afrontamiento y un apoyo social marcado se asocian a una mayor participación social. Se debe proporcionar educación sobre el desarrollo y el funcionamiento sexual en personas que han sufrido una LM.

PRONÓSTICO

El pronóstico de recuperación de los déficits neurológicos secundarios a la LM depende de la altura de la lesión y del grado de afectación. Se ha determinado que la exploración realizada al menos 72 horas después de la lesión es un mejor indicador del pronóstico que las exploraciones practicadas más tarde. Los responsables de determinar y comunicar el diagnóstico deben mostrar prudencia y comprender las peculiaridades y limitaciones de las exploraciones anorrectales en los niños, de cara a establecer el grado de afectación. Los pacientes con una lesión incompleta tienen más probabilidades de recuperación neurológica. La altura neurológica de la lesión ayuda a determinar el grado de independencia para las actividades funcionales (tabla 711-2).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 711-2 Resultados funcionales previstos un año después de la lesión y/o el diagnóstico según el nivel neurológico afectado

	C1-C4	C5	C6	C7	C8-T1
Alimentarse	Dependiente	Independiente con productos de apoyo tras la adaptación	Independiente con o sin productos de apoyo	Independiente	Independiente
Arreglarse	Dependiente	Requiere ayuda mínima tras adaptar productos de apoyo	Requiere cierta ayuda para ser independiente con productos de apoyo	Independiente con productos de apoyo	Independiente
Ponerse ropa en extremidades superiores	Dependiente	Requiere ayuda	Independiente	Independiente	Independiente
Ponerse ropa en extremidades inferiores	Dependiente	Dependiente	Requiere ayuda	Requiere cierta ayuda para ser independiente con productos de apoyo	Normalmente independiente
Bañarse	Dependiente	Dependiente	Requiere cierta ayuda para ser independiente con productos de apoyo	Requiere cierta ayuda para ser independiente con productos de apoyo	Independiente con productos de apoyo
Cambiar de posición en la cama	Dependiente	Requiere ayuda	Requiere ayuda	Independiente con cierta ayuda	Independiente
Desplazamiento del peso del cuerpo	Independiente en silla de ruedas eléctrica; dependiente en silla manual	Requiere ayuda excepto si se dispone de silla eléctrica	Independiente	Independiente	Independiente
Transferencia	Dependiente	Requiere ayuda máxima	Con cierta ayuda independiente en superficies niveladas	Independiente con o sin tablas para nivelar superficies	Independiente
Propulsión de la silla de ruedas	Independiente si es eléctrica Dependiente si es manual	Independiente si es eléctrica; independiente con cierta ayuda con la manual si se nivelan las superficies	Independiente con silla manual con llantas recubiertas en superficies niveladas	Independiente excepto en los bordillos y terreno irregular	Independiente
Conducir	Imposibilitado	Independiente con adaptaciones	Independiente con adaptaciones	Coche con controles manuales o furgoneta adaptada	Coche con controles manuales o furgoneta adaptada

	T2-T9	T10-L2	L3-L5
Actividades de la vida diaria (arreglarse, alimentarse, vestirse, bañarse)	Independiente	Independiente	Independiente
Función intestinal/vesical	Independiente	Independiente	Independiente
Transferencia	Independiente	Independiente	Independiente
Deambulación	Ponerse de pie con un andador, mesa basculante o silla de ruedas Sólo como ejercicio	Deambulación dentro de casa con ortesis	Es posible la deambulación dentro de su entorno habitual

De Kirshblum SC, Ho C, Druin E y cols.: Rehabilitation after spinal cord injury. En Kirshblum SC, Campagnolo D, DeLisa JE, editores: Spinal cord medicine, *Filadelfia, 2002, Lippincott, Williams y Wilkins, págs. 275-298.*

booksmedicos.org

Bibliografía

Adams MM, Hicks AL: Spasticity after spinal cord injury, *Spinal Cord* 43:577-586, 2005.

Consortium for Spinal Cord Medicine: Acute management of autonomic dysreflexia: Individuals with spinal cord injury presenting to health-care facilities, Spinal Cord Medicine Clinical Practice Guidelines 10-11, 2001.

Ebert E: Gastrointestinal involvement in spinal cord injury: a clinical perspective, *J Gastrointestin Liver Dis* 21:75-82, 2012.

Lindwall J, Russell H, Kelly E, et al: Coping and participation in youth with spinal cord injury, *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 18:220-231, 2012.

McGinnis KB, Vogel LC, McDonald CM, et al: Recognition and management of autonomic dysreflexia in pediatric spinal cord injury, *J Spinal Cord Med* 27:S61-S74, 2004.

Merenda LA, Hickey K: Key elements of bladder and bowel management for children with spinal cord injuries, *SCI Nurs* 22:8-14, 2005.

Nelson V, Hornyak J: Spinal cord injuries. In Alexander M, Matthews D, editors: *Pediatric rehabilitation: principles and practice*, ed 4, New York, 2010, Demos Medical Publishing.

Porth SC: Recognition and management of respiratory dysfunction in children with tetraplegia, *J Spinal Cord Med* 27:S75-S79, 2004.

Vogel L, Betz R, Mulcahey M: Pediatric spinal cord disorders. In Kirschblum S, Campagnolo D, Delisa J, editors: *Spinal cord medicine*, 2002, Philadelphia Lippincott, Williams & Wilkins.

Vogel L, Samdani A, Chafetz R, et al: Intra-rater agreement of the anorectal exam and classification of injury severity in children with spinal cord injury, *Spinal Cord* 47:687-691, 2009.

Vogel LC, Anderson CJ: Spinal cord injuries in children and adolescents: a review, *J Spinal Cord Med* 26:193-203, 2003.

Wu SS, Ahn C, Emmons KR, et al: Pressure ulcers in pediatric patients with spinal cord injury: a review of assessment, prevention, and topical management, *Adv Skin Wound Care* 22:273-284, 2009, quiz 285-286.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 712

Espasticidad

Joyce L. Oleszek y Loren T. Davidson

La espasticidad forma parte del síndrome de neurona motora superior; se caracteriza por una resistencia dependiente de la velocidad al movimiento pasivo en todo su recorrido, que provoca reflejos tónicos de estiramiento junto con unos reflejos tendinosos exagerados. El tratamiento de la espasticidad consiste en determinar cuál es el grado tolerable de espasticidad que ofrece ventajas funcionales y qué grado de espasticidad es contraproducente y posiblemente dañino. Al diseñar un plan de tratamiento hay que tener en cuenta tanto los efectos positivos como los negativos de la espasticidad; el tratamiento debe optimizar el funcionamiento al tiempo que minimiza la sedación y los efectos adversos.

FÁRMACOS ORALES

Los fármacos orales suelen utilizarse al comienzo del tratamiento de la espasticidad generalizada (tabla 712-1). A pesar de haberse demostrado la eficacia de ciertos antiespasmódicos, su uso debe supeditarse al beneficio funcional, ya que los efectos adversos son muy frecuentes. Los fármacos más utilizados son el baclofeno, las benzodiazepinas (diazepam, clonazepam), el dantroleno sódico, la tizanidina y la clonidina.

Tabla 712-1 Pautas de posología, acciones farmacológicas y perfil de efectos adversos de los antiespasmódicos orales prescritos con más frecuencia en niños

FÁRMACO (POSOLOGÍA, RANGO DE EDAD/PESO)	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS ADVERSOS/PRECAUCIONES
Baclofeno (0,125-1 mg/kg/día) *Posología* *2-7 años* 2,5-10 mg 3-4 veces al día (10-40 mg/día) *8-12 años* 5-15 mg 3-4 veces al día (15-60 mg/día) *12-16 años* 5-20 mg 3-4 veces al día (20-80 mg/día) *Nota:* en caso de insuficiencia renal se recomienda reducir la dosis	Actúa a nivel central, estructura análoga a la del ácido γ-aminobutírico (GABA), se une a los receptores $GABA_B$ de las interneuronas excitatorias presinápticas (y aferentes primarias postsinápticas) provocando la inhibición postsináptica de los reflejos medulares monosinápticos y polisinápticos Absorción rápida, máximo nivel plasmático en 1 hora, semivida 5,5 horas Excreción renal (70-80% inalterado) y hepática (15%)	Depresión del sistema nervioso central (SNC) (sedación, somnolencia, fatiga), náuseas, cefalea, mareo, confusión, euforia, alucinaciones, hipotonía, ataxia, parestesias *Nota:* la retirada brusca puede producir convulsiones, alucinaciones, espasmos musculares de rebote e hiperpirexia
Diazepam (0,12-0,8 mg/kg/día) *Posología* *6 meses-12 años* 0,12-0,8 mg/kg/día v.o. repartidos cada 6-8 horas *>12 años* 2-10 mg v.o. 2-4 veces al día *Nota:* la prescripción de una sola dosis al acostarse o de una dosis proporcionalmente mayor al acostarse reduce la sedación diurna	Actúa a nivel central; se une a los receptores $GABA_A$ que median en la inhibición presináptica de la formación reticular del tronco del encéfalo y de las vías medulares polisinápticas Absorción rápida; niveles plasmáticos máximos en 1 hora, semivida de 30-60 horas Se metaboliza en el hígado, produciendo metabolitos con actividad farmacológica de acción prolongada La posibilidad de efectos adversos aumenta con unos niveles bajos de albúmina debido al índice de unión a proteínas plasmáticas del 98%	Depresión del SNC (sedación, deterioro de la memoria y la atención), ataxia Dependencia/posibilidad de abuso/sobredosis Síndrome de abstinencia (con ansiedad, agitación, irritabilidad, temblores, contracciones musculares, náuseas, insomnio, convulsiones, hiperpirexia)
Dantroleno sódico (3-12 mg/kg/día) *Posología (para niños <5 años)* 6-8 mg/kg/día v.o. repartidos en 2-3 tomas diarias *En niños >5 años* Comenzar con 0,5 mg/kg 1-2 veces al día durante 7 días, luego 0,5 mg/kg 3 veces al día durante 7 días, luego 1 mg/kg 3 veces al día durante 7 días y por último 2 mg/kg 3 veces al día hasta un máximo de 12 mg/kg/día o 400 mg/día	Actúa a nivel periférico; bloquea la liberación de calcio en el retículo sarcoplasmático, desacoplando la excitación neuronal y la contracción del músculo esquelético Niveles plasmáticos máximos en 3-6 horas (metabolito activo 4-8 horas), con una semivida de unas 15 horas Metabolismo principalmente hepático, excretándose un 15-25% del fármaco intacto por la orina	Malestar, fatiga, náuseas, vómitos, diarrea, debilidad muscular a dosis elevadas *Nota:* hepatotoxicidad (es **obligatorio** comprobar las pruebas de función hepática basales antes de comenzar el tratamiento con dantroleno, repetirlas semanalmente mientras se ajusta la dosis y luego cada 1-2 meses). *Se debe interrumpir* la administración del fármaco inmediatamente en caso de elevación de las enzimas hepáticas
Tizanidina *Posología* *En niños <10 años:* comenzar con 1 mg v.o. al acostarse y aumentar hasta 0,3-0,5 mg/kg repartidos en 4 dosis *En niños >10 años:* comenzar con 2 mg v.o. al acostarse y aumentar según la respuesta, con un máximo de 24 mg/día repartidos en 3-4 dosis	Actúa a nivel central, actividad agonista del receptor adrenérgico α_2 tanto en la médula como a nivel supraespinal. Impide la liberación de aminoácidos excitatorios facilitando la inhibición presináptica Buena absorción oral, niveles plasmáticos máximos en 1-2 horas, con una semivida de 2,5 horas Marcado metabolismo de primer paso hepático con excreción por la orina de metabolitos inactivos	Sequedad de boca, somnolencia, cansancio, cefalea, mareo, insomnio, ansiedad, agresividad, cambios de humor, alucinaciones visuales, riesgo de hipotensión (aunque tiene 10 veces menos potencia antihipertensiva que la clonidina), náuseas, vómitos y estreñimiento Realizar pruebas de función hepática basales y a los 1, 3 y 6 meses; posteriormente de forma periódica
Clonidina *Posología* 0,025-0,1 mg repartidos en 2-3 dosis *Nota:* una revisión retrospectiva sobre la literatura científica disponible sobre el uso de clonidina en niños obtuvo una dosis media en función del peso de 0,02-0,03 mg/kg/día (0,4-0,5 mg/día), con un rango de 0,0014-0,15 mg/kg/día	Actúa a nivel central, agonista adrenérgico α mixto con actividad α_2 predominante que provoca la hiperpolarización de membrana en múltiples localizaciones del cerebro, el tronco del encéfalo y astas dorsales de la médula espinal. La inhibición de la sustancia P también puede contribuir a la reducción del tono mediante un efecto antinociceptivo Se absorbe rápidamente por vía oral, niveles plasmáticos máximos en 1-1,5 horas, semivida de 6-20 horas	Somnolencia, sequedad de boca, bradicardia, hipotensión ortostática. La interrupción brusca puede provocar hipertensión de rebote

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Fármacos GABAérgicos

El ácido γ-aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central. Los dos receptores de GABA más importantes para el control farmacológico de la espasticidad son el $GABA_A$ y el $GABA_B$. El mecanismo de acción de las **benzodiazepinas** consiste en aumentar la afinidad del GABA por el receptor $GABA_A$. Esto produce una inhibición presináptica y un efecto inhibidor neto, tanto a nivel medular como supraespinal. El **diazepam** es la benzodiazepina más antigua y la más utilizada para tratar la espasticidad, debido a su vida media prolongada que facilita el espaciamiento de las dosis. El **clonazepam** es una buena opción para los niños menores de 2 años al existir una formulación líquida y recomendaciones para su posología. Los efectos cognitivos de las benzodiazepinas limitan su uso en personas con espasticidad grave, dado que al incrementar la dosis también aumenta la sedación. Además, la sedación y la ralentización cognitiva limitan la utilidad de las benzodiazepinas en personas con espasticidad de origen cerebral, ya que puede obstaculizar la recuperación de lesiones cerebrales adquiridas y el desarrollo cognitivo en los retrasos congénitos del desarrollo. El consumo de benzodiazepinas puede dar lugar a dependencia fisiológica, por lo que se debe evitar retirarlas de forma brusca para prevenir la abstinencia.

El **baclofeno** es un agonista $GABA_B$ que constituye el tratamiento de elección en la espasticidad de origen medular. El baclofeno tiene un efecto inhibitorio sobre los reflejos medulares monosinápticos y polisinápticos. Lamentablemente, también existen receptores a nivel supraespinal, por lo que produce sedación al igual que el resto de GABAérgicos. En la mayoría de los casos se tolera mejor la sedación con la administración diurna de baclofeno que con las benzodiazepinas. La administración intratecal de baclofeno mediante una bomba (v. más adelante) permite una mayor selectividad a la hora de reducir la espasticidad y los efectos adversos cognitivos. *Debe evitarse* la interrupción brusca del baclofeno, tanto oral como intratecal, ya que puede dar lugar a un síndrome de abstinencia potencialmente letal.

Agonistas α_2

La **clonidina** y la **tizanidina** son ejemplos de agonistas α_2 que actúan a nivel central, reduciendo la espasticidad y con un efecto antinociceptivo. La clonidina es el más antiguo de los dos y se utiliza con más frecuencia como antihipertensivo. La clonidina actúa sobre la espasticidad mediante la inhibición presináptica de las neuronas sensitivas aferentes, junto con la liberación de glutamato a nivel medular. Los efectos adversos que limitan el uso de la clonidina como antiespasmódico son la hipotensión, la bradicardia, la sedación, el deterioro cognitivo y la xerostomía.

La **tizanidina** es un agonista noradrenérgico α_2 con una eficacia comparable al diazepam y al baclofeno en cuanto a reducción del tono. En comparación con la clonidina, la tizanidina presenta unos efectos hemodinámicos menos potentes, por lo que se prefiere en el tratamiento de la espasticidad. Debido a su semivida de 2,5 horas es preciso administrarla con frecuencia para alcanzar unos niveles estables. Sus principales efectos adversos son hipotensión, sedación, xerostomía, mareo, alucinaciones y toxicidad hepática.

Bloqueadores del calcio de acción periférica

El **dantroleno sódico** actúa en el músculo esquelético, bloqueando la liberación de calcio del retículo sarcoplasmático. A pesar de tener un lugar de acción periférico, el dantroleno puede producir sedación, aunque en un grado menor que otros fármacos que actúan a nivel central. El dantroleno es eficaz en la reducción tanto del clonus como de la espasticidad, pero a expensas de debilitar el músculo esquelético de forma no selectiva. La debilidad generalizada resultante limita su utilidad en pacientes con capacidad de deambulación. En menos del 1% de los pacientes tratados con dantroleno aparece una grave hepatotoxicidad que puede ser letal. El riesgo de toxicidad hepática aumenta con la edad, la dosis y en las mujeres.

La posología pediátrica de los fármacos para tratar la espasticidad es muy variable, por lo que es necesario ajustarla según la respuesta de cada niño. La elección del medicamento suele fundamentarse en la experiencia personal y en el equilibrio entre los beneficios y los posibles efectos adversos. En la tabla 712-1 se muestran las pautas de posología.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se debe considerar el tratamiento quirúrgico de la espasticidad cuando ésta provoque un deterioro funcional significativo refractario al tratamiento conservador. La combinación de distintas opciones terapéuticas como inyecciones y fármacos sistémicos puede ser muy eficaz.

Las **inyecciones intramusculares de toxina botulínica (TXB)** y la **neurólisis con fenol/alcohol** se utilizan para tratar zonas focales de espasticidad. Estas inyecciones son más eficaces en niños con hipertonía localizada en músculos específicos y en aquellos que no presentan contracturas importantes. La TXB bloquea la transmisión de la señal en la unión neuromuscular al evitar la liberación de acetilcolina a partir del axón presináptico de la placa motora terminal. El tratamiento con TXB tipo A es el más frecuente, pero también se utiliza la TXB tipo B. El período de relajación con utilidad clínica suele ser de 12-16 semanas; se recomienda espaciar las inyecciones como mínimo 3 meses para evitar la formación de anticuerpos neutralizantes. Entre los poco frecuentes efectos adversos asociados al uso de TXB se encuentran el dolor en el punto de inyección y debilidad muscular focal. Es obligatorio que todos los productos que contengan TXB lleven una etiqueta que advierta que sus efectos pueden extenderse desde la zona de inyección a otras partes del cuerpo, provocando síntomas semejantes a los del botulismo. La administración simultánea de TXB con aminoglucósidos u otros fármacos que interfieran con la transmisión neuromuscular (bloqueantes no despolarizantes similares al curare, lincosamidas, polimixinas, quinidina, sulfato de magnesio, anticolinesterásicos, cloruro de succinilcolina) debe hacerse con precaución, ya que el efecto de la toxina puede verse potenciado. La TXB-A es un tratamiento eficaz y normalmente seguro para la espasticidad del miembro superior e inferior; los estudios sobre mejoría funcional son contradictorios. El uso a largo plazo de TXB-A con inyecciones reiteradas en niños con parálisis cerebral es seguro y eficaz. Las inyecciones de TXB-A en el gastrocnemio pueden combinarse con yesos seriados para mejorar el arco de movimiento del tobillo y la marcha.

Las inyecciones perineurales con **fenol** suelen realizarse en los grandes músculos proximales (bíceps braquial, aductores de la cadera, isquiotibiales); su efecto clínico suele durar más que el de la TXB, oscilando entre los 3 y los 18 meses. La inyección de fenol en la rama anterior del nervio obturador en niños con parálisis cerebral es segura y eficaz. El precio reducido del fenol supone una gran ventaja con respecto a la TXB, pero la necesidad de anestesia general y de guiarse mediante estimulación eléctrica tal vez contrarreste el ahorro en el coste. La combinación de inyecciones de fenol con TXB permite tratar un mayor número de músculos afectados, si se inyecta la dosis máxima recomendada de cada procedimiento. El fenol es seguro en los niños, aunque en raras ocasiones pueden aparecer disestesias transitorias.

El **baclofeno intratecal (BIT)** es altamente eficaz para tratar la espasticidad grave. El BIT se libera en el espacio intratecal mediante una bomba de infusión y un catéter implantados quirúrgicamente. Este método de administración tiene las ventajas, con respecto a la administración enteral, de reducir al mínimo los efectos depresores del sistema nervioso central y de permitir el ajuste de la dosis necesaria para alcanzar un efecto funcional. Se puede administrar una dosis en bolo de baclofeno por punción lumbar como cribado preoperatorio para evaluar la respuesta al tratamiento y su efecto sobre las capacidades funcionales. Es necesario establecer firmemente los objetivos del tratamiento, ya sean mejorar la función, la comodidad y/o la asistencia. Algunas familias no pueden permitirse el coste del tratamiento y su mantenimiento. La punta del catéter se suele colocar en C5-T2, pero puede colocarse intraventricular en casos de distonía grave. El BIT es eficaz en niños con parálisis cerebral; se observa una reducción significativa en la espasticidad de los miembros superiores e inferiores durante 10 años. También mejora el habla, la comunicación y el control de la saliva. Los efectos adversos más frecuentes y graves asociados al dispositivo y a su implantación son el desplazamiento del catéter fuera del espacio intratecal, la rotura o corte del catéter y las infecciones en el lugar de implantación, incluida la meningitis. Las interferencias electromagnéticas y las RM pueden provocar cambios transitorios en el funcionamiento de la bomba y variaciones en la velocidad de infusión. Aunque las bombas de baclofeno no contraindican la realización de RM, por precaución se recomienda comprobar

booksmedicos.org

el funcionamiento del programa de la bomba después de realizar la RM. Es necesario sustituir la bomba de BIT cada 5-7 años, según lo que dure la batería. Existen bombas de 20 y de 40 ml; ambas tienen un diámetro de 8,75 cm. Hay que rellenar la bomba a intervalos regulares de 2-6 meses, según la dosis administrada y el tamaño de la bomba, lo cual se puede llevar a cabo fácilmente de forma ambulatoria. La **abstinencia por retirada del BIT** es una emergencia médica que debe identificarse rápidamente y que requiere un tratamiento agresivo. Puede dejar secuelas como fiebre elevada, alteración del estado mental, espasticidad de rebote exagerada y rigidez muscular que, en casos aislados, puede avanzar hacia una rabdomiólisis, un fallo multiorgánico y la muerte. Para prevenir la retirada brusca del BIT hay que ser muy cuidadoso con la programación del sistema de infusión, la planificación de los llenados y observar las alarmas de la bomba. Los cuidadores del paciente deben conocer los primeros síntomas de la abstinencia de baclofeno.

La **rizotomía dorsal selectiva (RDS)** es un procedimiento quirúrgico ampliamente utilizado para tratar la espasticidad. La técnica consiste en la realización de laminectomías osteoplásticas a un solo nivel o a varios niveles para exponer las raíces dorsales de L2-S1. Habitualmente se seccionan de forma selectiva el 25-70% de las raicillas dorsales con la guía de un monitor electrofisiológico. Los niños de 3-8 años con diplejía espástica, mínima afectación de las extremidades superiores, buenas capacidades motoras selectivas y fuerza, y mínimas contracturas son los mejores candidatos a RDS. La capacidad preoperatoria de levantarse a partir de una posición en cuclillas con apoyo mínimo o, en niños más pequeños, la capacidad de gatear sobre manos y pies se consideran factores predictivos positivos de un buen resultado tras RDS. Los niños deben poseer una gran capacidad cognitiva y social para soportar el intenso programa de fisioterapia postoperatoria obligatorio. Los resultados a largo plazo a los 5 y 20 años después de la RDS en niños muestran una mejoría de la espasticidad, de la función motora y del patrón de la marcha. La RDS reduce la necesidad de cirugías ortopédicas en el 35% de los niños; esto es más probable cuando se realiza la RDS antes de los 5 años de edad. Son poco frecuentes las complicaciones a largo plazo como disfunción sensitiva, disfunción vesical o intestinal y el dolor de espalda. Se ha planteado la preocupación sobre el posible riesgo de deformidades vertebrales con las laminectomías a varios niveles, pero no existen datos que respalden claramente dicho riesgo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **713**

Parálisis braquial obstétrica

Maureen R. Nelson

La parálisis braquial obstétrica (PBO) puede provocar una debilidad marcada del brazo en los niños, con las consiguientes deficiencias funcionales. Los nervios del brazo se ven afectados con diferentes grados de debilidad y de pérdida sensitiva. La mayoría de los niños se recupera espontáneamente y por completo, pero el 20-30% de los niños con PBO presenta deficiencias funcionales permanentes (v. cap. 99.7).

El mecanismo por el que se produce la PBO parece ser un estiramiento lateral del plexo braquial en la gran mayoría de los casos. Un pequeño número de casos se debe a variantes anatómicas en huesos, vasos y tendones. Se ha descrito una incidencia de PBO de 0,5-4,6 por 1.000 nacidos vivos; esta variabilidad se ha atribuido al tipo de asistencia obstétrica y al tamaño de los recién nacidos, que varían según el lugar del mundo.

Entre los factores de riesgo para que se lesione el plexo braquial en el parto se encuentran los antecedentes de hijos con PBO, la distocia de hombros, un peso al nacer superior a 4 kg, las madres multíparas, las madres con un aumento excesivo de peso durante el embarazo y las madres diabéticas. Los partos de gemelos o trillizos, así como los partos por cesárea, se han descrito como factores protectores frente a la PBO.

Las lesiones nerviosas que pueden producirse son la neuroapraxia, la neurotmesis y la axonotmesis. La *neuroapraxia* es la más benigna de todas y consiste en una pérdida reversible de la conducción nerviosa y siempre se recupera. La *neurotmesis* es la más grave de todas y consiste en la sección completa del nervio; el término *avulsión* describe la sección en una lesión preganglionar, mientras que denomina *rotura* al mismo problema en una lesión posganglionar. La *axonotmesis* es la forma intermedia y la más difícil de delimitar. Consiste en la interrupción del epineuro con una lesión variable de los axones (fig. 713-1). Los nervios consisten en grupos de fascículos que, a su vez, están formados por grupos de axones. Este tipo de lesión contribuye en gran parte al dilema diagnóstico y a la dificultad para predecir el grado de recuperación.

El plexo braquial consta de las ramas primarias anteriores o raíces de C5, C6, C7, C8 y T1 (fig. 713-2). A su vez, las raíces de C5-C6 forman el tronco superior, la de C7 forma el tronco medio y las de C8-T1 forman el tronco inferior. Las divisiones posteriores de cada tronco forman el fascículo posterior. La división anterior del tronco inferior da lugar al fascículo medial. El fascículo lateral está formado a partir de las divisiones anteriores de los troncos superior y medio. La valoración de las raíces, troncos y fascículos de los que parten los nervios ayuda a determinar el lugar de la lesión.

La *parálisis de Erb* se suele describir como la parálisis del tronco superior o de C5-6. Es el tipo de PBO más frecuente con diferencia; está presente en el 75% de los recién nacidos con PBO. También es la que tiene una mejor tasa de recuperación de la funcionalidad del brazo, superior al 80%. La *parálisis de Klumpke,* en la que se afectan C8-T1, es sumamente rara entre las PBO; sólo suele aparecer en casos de variantes anatómicas. Cuando un neonato presenta una deficiencia correspondiente a C8-T1, lo más probable es que tuviese una PBO completa de C5-T1 y posteriormente se haya recuperado la porción superior del plexo. Esto es posible debido a que C4, C5, C6 y en ocasiones C7 están protegidos al salir de la médula, ya que recorren las apófisis transversas en el interior de un canal formado por tejido conjuntivo, mientras que C8 y T1 no cuentan con esta protección. Las fibras sensitivas también están relativamente protegidas con respecto a las motoras al mantenerse unidas hasta que salen de la médula y entran en los ganglios espinales, donde se encuentran los cuerpos neuronales. Por el contrario, las fibras motoras tienen sus cuerpos celulares dentro de la médula espinal, por lo que no presentan tanta cohesión en su trayecto. Por tanto, las fibras sensitivas pueden estar respetadas mientras que las motoras están clínicamente alteradas. Una lesión medular también puede producir una deficiencia de C8-T1, por lo que es importante buscar otros indicios de lesión medular en el resto del cuerpo. También hay que tener en cuenta la posibilidad de variantes anatómicas, como costillas anómalas, que pueden provocar una deficiencia aislada de C8-T1.

Dado que las distintas partes del plexo braquial tienen riesgos diferentes de resultar lesionadas, la presentación clínica suele variar bastante, lo que dificulta el diagnóstico. También puede estar afectado el nervio frénico, al recibir sus ramas de C3, C4 y C5, con la posibilidad consiguiente de problemas respiratorios.

En presencia de un recién nacido con una parálisis braquial se debe establecer el diagnóstico diferencial con fracturas humerales o claviculares, osteomielitis, tumores o varicela congénita, ya que todos ellos pueden limitar la movilidad del brazo.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física del niño debe comenzar con la observación. La exploración de la sensibilidad, sobre todo la respuesta a la punción, aparte de tener utilidad propia suele ayudar a valorar la motilidad activa en los recién nacidos. Es importante comprobar los reflejos de estiramiento muscular, ya que en un niño con una parálisis del plexo braquial se observará arreflexia o hiporreflexia en el brazo afectado. Es útil valorar los reflejos primitivos, en especial el de Moro, ya que la mayoría de estos neonatos tendrán una afectación de C5-6 y se observará la abducción del hombro y la flexión del codo en un lado, pero no en el lado afectado. Es fundamental explorar el arco de movilidad, que suele estar afectado debido al desequilibrio entre los músculos activos y los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Albright AL: Intrathecal baclofen for childhood hypertonia, *Childs Nerv Syst* 23:971-979, 2007.

Chung CY, Chen CL, Wong AM: Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy, *J Formos Med Assoc* 110(4):215-222, 2011.

Delgado MR, Hirtz D, Aisen M, et al: Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society, *Neurology* 74:336-343, 2010.

Hoving MA, van Raak EP, Spincemaille GH, et al: Efficacy of intrathecal baclofen therapy in children with intractable spastic cerebral palsy: a randomised controlled trial, *Eur J Paediatr Neurol* 13:240-246, 2009.

Kolaski K, Ajizian SJ, Passmore L, et al: Safety profile of multilevel chemical denervation procedures using phenol or botulinum toxin or both in a pediatric population, *Am J Phys Med Rehabil* 87:556-566, 2008.

Kwon JY, Kim JS: Selective blocking of the anterior branch of the obturator nerve in children with cerebral palsy, *Am J Phys Med Rehabil* 88:7-13, 2009.

Langerak NG, Lamberts RP, Fieggen AG, et al: A prospective gait analysis study in patients with diplegic cerebral palsy 20 years after selective dorsal rhizotomy, *J Neurosurg Pediatr* 1(3):180-186, 2008.

Steinbok P: Selective dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy: a review, *Childs Nerv Syst* 23:981-990, 2007.

Tilton A: Management of spasticity in children with cerebral palsy, *Semin Pediatr Neurol* 16(2):82-89, 2009.

Watanabe TK: Role of oral medications in spasticity management, *PM R* 1(9):839-841, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

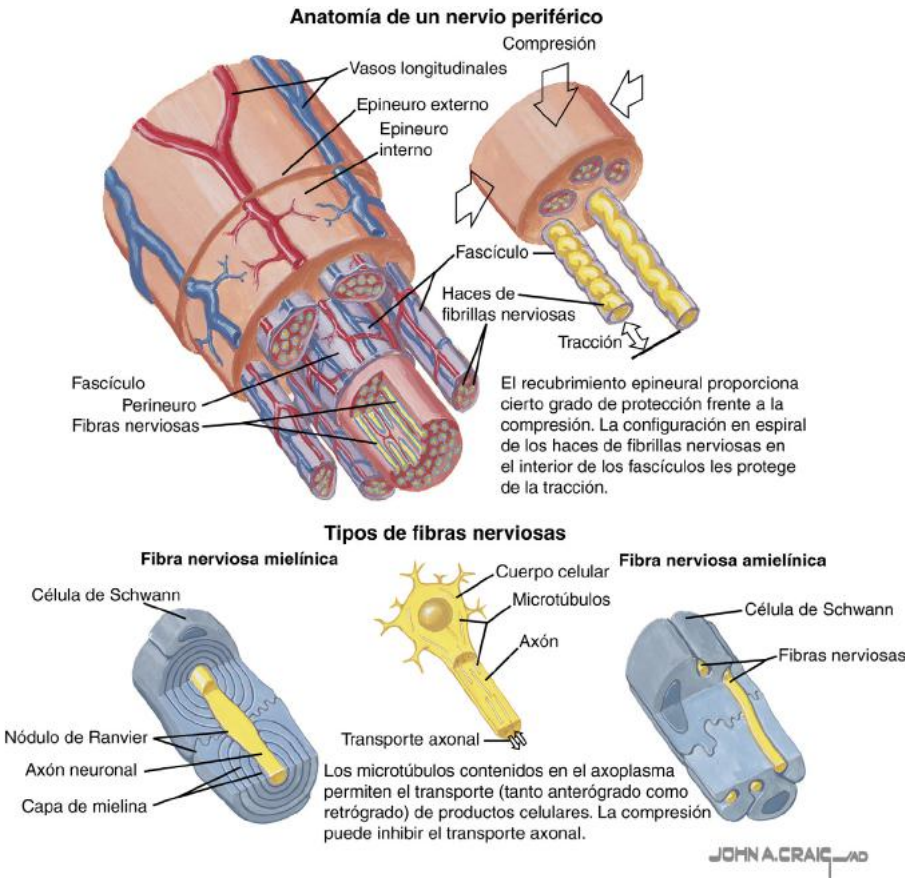

Figura 713-1 Anatomía de un nervio periférico. *(Ilustración de Netter obtenida en www.netterimages.com. Elsevier, Inc. Reservados todos los derechos.)*

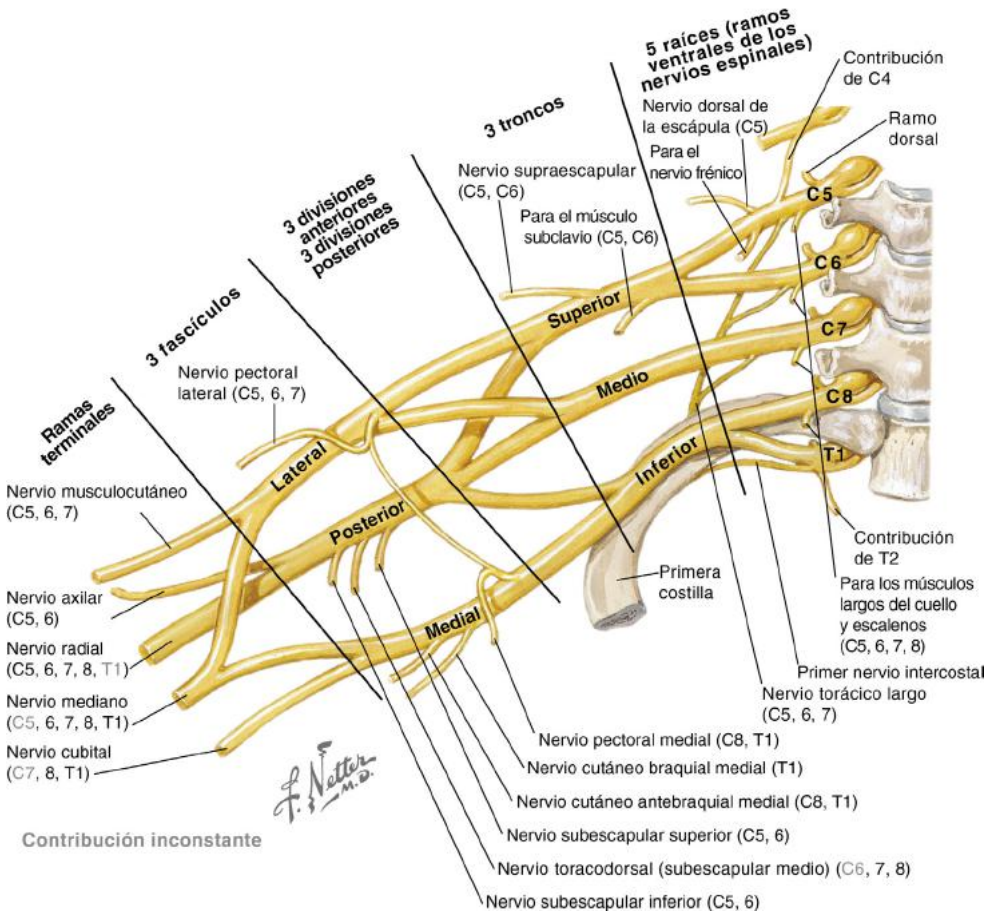

Figura 713-2 Esquema del plexo braquial. *(Ilustración de Netter obtenida en www.netterimages.com. Elsevier, Inc. Reservados todos los derechos.)*

booksmedicos.org

inactivos. Una postura que presentan con frecuencia estos pacientes es la aducción con rotación interna del hombro, al igual que la flexión del codo, pronación del antebrazo y flexión de muñeca y dedos. En ocasiones puede apreciarse que el brazo afectado es más pequeño que el contralateral debido a la atrofia muscular, y a veces el hueso es más corto y de menor diámetro. En los niños con afectación grave el brazo está más frío que el otro debido a la pérdida del estímulo simpático por afectación de T1. Suele observarse **tortícolis,** casi siempre con la cara girada hacia el lado opuesto al brazo afectado.

En los niños algo mayores pueden aparecer movimientos compensadores del brazo. Algunos ejemplos son impulsar el tronco para mover (en concreto, para rotar) la porción proximal del brazo, la hiperlordosis lumbar para colocar el brazo en una postura más favorable, el uso del músculo pectoral para flexionar el hombro y de la rodilla para flexionar físicamente el codo. Es importante explorar la espalda en busca de asimetrías, así como para descartar la presencia de una escápula alada. Las lesiones pueden ponerse de manifiesto en niños mayores haciendo que manipulen botones, corchetes o cremalleras, que lancen y recojan una pelota, o que escriban, dibujen o coloreen.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Puede ser necesario un estudio radiológico. Las radiografías simples ofrecen un diagnóstico inmediato en caso de sospecha de fractura de húmero, infección, osteomielitis o tumores. La ecografía permite visualizar los nervios, cada vez con más precisión a medida que avanza la técnica. El mielograma por RM o TC se emplea para estudiar los nervios y sus raíces.

Los estudios electrodiagnósticos también pueden ser de utilidad. Los estudios de conducción nerviosa sensitiva son muy útiles en niños con lesiones graves que presentan zonas de insensibilidad. Una respuesta sensitiva normal en zonas en las que el niño no tiene sensibilidad indica la presencia de una *neurotmesis preganglionar* (avulsión). Los estudios de conducción motora sirven para comprobar la continuidad de las fibras nerviosas correspondientes a músculos debilitados o paralizados. Las ondas F son útiles para evaluar la conducción proximal, ya que estas respuestas se dirigen desde los nervios periféricos hacia la médula espinal y viceversa. Los **potenciales evocados somatosensoriales** son complicados de realizar en recién nacidos debido a que los artefactos de movimiento ocultan las respuestas motoras y también son imprecisos por el solapamiento de respuestas a la estimulación periférica. Se usan intraoperatoriamente para determinar la continuidad proximal mediante la estimulación de las propias raíces nerviosas. La **electromiografía** muestra la activación de músculos con parálisis o gravemente debilitados. Es importante que estas pruebas las realice un profesional con experiencia en recién nacidos y niños pequeños, tanto para obtener una mayor precisión como para que el paciente se sienta lo más cómodo posible. Con la edad pueden aparecer cambios en la conducción nerviosa, las distancias no son las mismas que para los estudios tradicionales y la colocación de los electrodos es más complicada debido al menor tamaño de las manos y extremidades del paciente.

TRATAMIENTO

El tratamiento comienza en la valoración inicial, al instruir a los padres sobre la colocación del niño y los primeros ejercicios de estiramiento, que deben comenzar a los 10-14 días de vida. También es fundamental que hagan que el niño sea consciente del brazo afectado, lo que en un principio se realiza imitando manualmente con el brazo afectado los gestos que el niño realiza con el contralateral. También se debe informar a los padres del riesgo de PBO en otros futuros hijos, por lo que deberían hablar con su obstetra sobre la mejor forma de gestionar los siguientes partos.

La terapia ocupacional o fisioterapia del niño comenzará alrededor de las 2 semanas de vida. El terapeuta realizará la valoración descrita con anterioridad, subrayará la importancia de la concienciación sobre el brazo afectado y enseñará a los padres a practicar ejercicios en el arco de movimiento. También es frecuente la colocación de férulas, sobre todo para extender la muñeca en caso de muñeca caída, y en ocasiones se colocan los dedos en extensión y el pulgar en abducción. Con el tiempo puede hacerse evidente la necesidad de férulas en otras localizaciones. Durante las actividades terapéuticas se puede utilizar una banda para que el brazo pase de la pronación a la supinación. También se utiliza el vendaje terapéutico para obtener la supinación, la extensión de la muñeca o, lo más habitual, colocar el hombro de forma que se evite una postura en aducción y rotación interna. La familia recibirá instrucciones para seguir un programa diario de ejercicios en casa, entre ellos estiramientos, ejercicios de fortalecimiento cuando el niño sea capaz, posicionamiento y uso de férulas.

Al cabo de pocos meses el niño suele soportar la estimulación eléctrica. Ésta reduce el riesgo de atrofia muscular y promueve el aumento del tamaño, y por tanto de la fuerza, de las fibras musculares. Aún no se han establecido los parámetros específicos de utilización, pero sí se ha comprobado la eficacia de un programa de 20-30 minutos dos veces al día. La estimulación eléctrica de los nervios sigue siendo objeto de controversia; algunos expertos defienden que acelera la recuperación mientras que otros afirman lo contrario. También existen defensores del **movimiento inducido por restricción,** que potencia el uso activo de la mano afectada; esta técnica mejora el uso activo del brazo a corto plazo, pero está en duda su utilidad a largo plazo.

Se han usado técnicas de biorretroalimentación en un intento de reeducar los músculos en pacientes con PBO. También se han utilizado inyecciones de toxina botulínica para contrarrestar el efecto excesivo de los músculos sanos que compensan la debilidad de los músculos afectados y así evitar la aparición de contracturas.

Las exploraciones funcionales no se usan de forma habitual en niños con PBO. La evaluación adaptativa informatizada, que utiliza elementos seleccionados a partir de grandes bancos de elementos relevantes para la función del niño, puede constituir una herramienta de estudio muy útil. Se valoró la función de la mano en niños con afectación del plexo superior, comparándola con la de la mano contralateral; el 80% de los niños presentó un rendimiento peor del esperado con respecto a la otra mano. Esto indica que la función de la mano se encuentra afectada incluso en aquellos niños que sólo tienen dañado el plexo superior.

Los problemas secundarios pueden empeorar el impacto negativo de las deficiencias funcionales en los niños con PBO. En todos ellos aparecen contracturas secundarias al desequilibrio muscular por la debilidad o parálisis, como la aducción y rotación interna del hombro, la flexión del codo, la pronación del antebrazo y la flexión de la muñeca y los dedos, que interfieren con el funcionamiento. A menudo se observa un menor crecimiento del brazo afectado en longitud y atrofia de los músculos. La pérdida de atención sobre el miembro afectado por parte del niño implica un impacto significativo en su uso activo, denominado *restricción del desarrollo,* y como consecuencia se produce pérdida de función. El dolor no es una característica habitual de la PBO, a diferencia de las lesiones adquiridas más tarde. La escápula alada puede suponer un problema tanto social como clínico. También son complicados los cambios que se producen con el desarrollo general del niño. Los bebés con pérdida sensitiva a veces se muerden los dedos, provocándose lesiones graves.

A medida que se desarrolla la articulación del hombro con el crecimiento del niño es frecuente la aparición de dificultades. La deformidad del hombro es una complicación musculoesquelética frecuente de la PBO. El desequilibrio muscular durante el desarrollo del hombro produce una deformidad de la articulación glenohumeral, esqueléticamente inmadura. Este problema se debe a la debilidad en la rotación externa del hombro, junto con la potente rotación interna. Puede aparecer una displasia glenohumeral progresiva, que provoca un aumento de la retroversión glenoidea, aplanamiento y subluxación posterior de la cabeza del húmero. Si se deja sin tratar esta deformidad avanza de forma espontánea, limitando más aún la funcionalidad a pesar de que se conserve la fuerza en la mano. El tratamiento intenta reducir al mínimo esta progresión mediante inyecciones con toxina botulínica, cirugía artroscópica, liberación de las contracturas, alargamiento de los tendones (habitualmente mediante transposición del subescapular), transferencias tendinosas (normalmente del dorsal ancho, para aumentar la potencia de la rotación externa y de la abducción) y osteotomía desrotadora del húmero.

Los niños que no muestren una mejoría satisfactoria en la fuerza muscular son candidatos a cirugía. Tradicionalmente la ausencia de al menos las tres quintas partes del recorrido de la flexión del codo constituía una indicación neuroquirúrgica, pero los criterios específicos y el momento ideal para intervenir siguen siendo objeto de debate. Los niños que presenten una parálisis completa del plexo braquial con brazo flácido y falta de sensibilidad deben operarse entre los 2 y los 4 meses de edad, mientras que los que sólo tengan afectado el plexo superior suelen intervenirse entre los 3 y los 6 meses. La estrategia quirúrgica para la parálisis completa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

es la microcirugía temprana centrada en la reinervación de la mano en primer lugar. Si más adelante persisten deficiencias en el hombro y el codo se practicarán intervenciones musculotendinosas de forma secundaria.

Es habitual la realización de transferencias e injertos nerviosos, así como de neurólisis. Las técnicas de estimulación eléctrica intraoperatoria sirven de guía en las intervenciones, siendo las más frecuentemente usadas las de conducción nerviosa, tanto de nervio a nervio como de nervio a músculo, que ayudan a determinar la continuidad eléctrica funcional de las fibras nerviosas. Para los injertos nerviosos se suelen utilizar fascículos del nervio sural, uniendo varios fascículos a cada una de las raíces afectadas. En los pacientes que no tengan raíces nerviosas intactas se pueden realizar transferencias o injertos de nervios intercostales u otros nervios periféricos, o un injerto de C7 cruzado (del plexo contralateral).

La función muscular se recupera mediante la inervación procedente de muy diversos nervios injertados y transferidos, lo que demuestra la asombrosa capacidad de adaptación y de recuperación del cuerpo. Se ha comprobado que la mejora postoperatoria en la función de la mano y el brazo se correlacionan de forma negativa con la edad a la que se realiza la intervención, por lo que es recomendable operar cuanto antes.

En los niños más mayores se suelen realizar intervenciones sobre los tendones y los huesos, en ocasiones combinadas con procedimientos en los nervios periféricos. Entre estos últimos es clásica la técnica de Oberlin, que consiste en transferir fascículos del nervio cubital al nervio musculocutáneo en su entrada al bíceps. En ocasiones se practica la plastia de los flexores de Steindler para lograr la flexión del codo mediante la transferencia de los músculos flexores y pronadores desde el epicóndilo medial hasta la porción más proximal del húmero. Para conseguir la abducción y la rotación externa del hombro se suele realizar la liberación del subescapular con una transferencia de dorsal ancho. Cada vez son más habituales las intervenciones sobre la articulación del hombro. En los casos con una afectación muy grave del brazo se puede realizar una transferencia del músculo grácil, junto con su aporte nervioso y vascular, hacia el brazo para lograr la flexión del codo y/o la extensión de la muñeca. La osteotomía desrotadora del húmero es una técnica más antigua, que se sigue utilizando para cambiar la posición del hombro y del brazo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **714**

Lesiones traumáticas y deportivas de la extremidad inferior

Véanse los capítulos 687 y 693.

Capítulo **715**

Mielomeningocele (espina bífida)

Pamela Wilson y Janet Stewart

Véase también el capítulo 591.

El mielomeningocele o espina bífida es un defecto del tubo neural que da origen a una malformación de la columna vertebral y de la médula espinal. Es la segunda causa de discapacidad más frecuente en niños y produce una variedad de cuadros clínicos que van desde la espina bífida oculta (v. cap. 591.2) hasta la anencefalia (v. cap. 591.6).

ETIOLOGÍA

Véase el capítulo 591.1.

PREVENCIÓN

Véase el capítulo 591.1.

CRIBADO PRENATAL

En todas las embarazadas se recomienda la realización del cribado prenatal para detectar defectos del tubo neural. Se practica un simple análisis de sangre en el segundo trimestre para medir los niveles de α-fetoproteína, gonadotropina coriónica humana, estriol e inhibina. Si la α-fetoproteína se encuentra elevada puede ser un indicio de defectos del tubo neural, por lo que está indicada la realización de una ecografía de alta resolución como siguiente paso del cribado. La ecografía no sólo detectaría un posible defecto del tubo neural, sino también la presencia de alteraciones en el desarrollo encefálico, como indican los *signos* del *limón* y de la *banana*. El signo del limón se refiere a la forma de la cabeza, mientras que el de la banana indica que el cerebelo se ha herniado hacia el rombencéfalo a través del agujero magno. La identificación precoz del problema permite a la familia planificar el parto y valorar la intervención del feto para lograr el cierre prenatal del defecto. El ensayo Management of Meningomyelocele valoró la seguridad y eficacia de la reparación quirúrgica prenatal del defecto medular; los resultados sugieren que esta intervención reduce la necesidad de colocar válvulas de derivación y reduce la incidencia de malformaciones de Arnold-Chiari graves, junto con unos mejores resultados motores. No obstante, los datos del estudio demuestran una mayor incidencia de partos prematuros, junto con el riesgo de dehiscencia de la incisión uterina.

REPERCUSIÓN CLÍNICA

A menudo la espina bífida afecta a múltiples sistemas, asociándose sobre todo con alteraciones del sistema nervioso central. Para valorar la lesión neurológica se determina primero su nivel anatómico y luego el nivel neurológico o funcional. Las lesiones asociadas a espina bífida se suelen agrupar según la afectación sea dorsal, lumbar alta (L1-2), lumbar media (L3), lumbar baja (L4-5) o sacra. Partiendo de esta información se puede inferir la futura capacidad funcional del niño y responder a las preguntas que harán los padres en las primeras visitas (tabla 715-1). La pregunta más básica que harán todas las familias es si su hijo podrá caminar.

La primera cuestión a la que hay que enfrentarse tras el parto es el cierre del defecto en la espalda, que suele realizarse en el primer día de vida. Una vez suturada la espalda hay que vigilar al niño para ver si aparece hidrocefalia. La hidrocefalia es muy habitual en los pacientes con espina bífida y se debe a la hernia del rombencéfalo. También puede desarrollarse una hidrocefalia muy rápidamente durante el primer mes tras el nacimiento; normalmente la dilatación de los ventrículos precede a la aparición de cambios en la circunferencia craneal o a los signos de hipertensión intracraneal. La hidrocefalia puede aparecer en cualquier momento en el 77-95% de los pacientes y sí parece asociarse con la altura de la lesión. El tratamiento consiste en implantar una válvula de derivación o practicar una ventriculostomía endoscópica. En los dos primeros años es necesario revisar o recambiar la válvula en el 30-50% de los pacientes, reduciéndose al 10% a partir de los 2 años.

El 80-90% de los pacientes con mielomeningocele presenta una hernia del rombencéfalo o **malformación de Chiari tipo II.** Las manifestaciones clásicas son el desplazamiento caudal del cerebelo, el puente del encéfalo y el bulbo raquídeo, con alargamiento del cuarto ventrículo. Este desplazamiento obstaculiza el flujo del líquido cefalorraquídeo, contribuyendo al desarrollo de hidrocefalia. La malformación de Chiari tipo II produce síntomas (derivados de la hernia/compresión del tronco encefálico) en aproximadamente el 20% de los niños. Los síntomas respiratorios pueden estar presentes al nacer o desarrollarse a lo largo de los primeros meses de vida. Estos síntomas consisten en estridor, disfonía y apnea central u obstructiva. Puede ser necesaria la colocación de una sonda de alimentación por gastrostomía en caso de que existan graves dificultades para tragar. Si el niño presenta una malformación de Chiari II sintomática está indicada la descompresión quirúrgica. Todos los niños con espina bífida tienen riesgo de padecer **síndrome de médula anclada.** Después del mal funcionamiento de la válvula de drenaje ésta es la segunda causa más frecuente de deterioro neurológico.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bae DS, Waters PM: External rotation humeral osteotomy for brachial plexus birth palsy, *Tech Hand Up Extrem Surg* 11:8-14, 2007.

Dumitru D, Zwarts MJ: Brachial plexopathies and proximal mononeuropathies. In Dumitru D, Amato AA, Zwarts MJ, editors: *Electrodiagnostic medicine*, ed 2, Philadelphia, 2002, Hanley & Belfus, p 787.

El–Gammal TA, El-Sayed A, Kotb MM, et al: Total obstetric brachial plexus palsy: results and strategy of microsurgical reconstruction, *Microsurgery* 30:169-178, 2010.

Hale HB, Bae DS, Waters PM: Current concepts in the management of brachial plexus birth palsy, *J Hand Surg Am* 35:322-331, 2010.

Immerman I, Alfonso DT, Ramos LE, et al: Hand function in children with an upper brachial plexus birth injury: results of the Nine-Hole Peg Test, *Dev Med Child Neurol* 54:166-169, 2012.

Immerman I, Valencia H, DiTaranto P, et al: Subscapularis slide correction of the shoulder internal rotation contracture after brachial plexus birth injury; technique and outcomes, *Tech Hand Up Extrem Surg* 17:52-56, 2013.

Kozin SH, Zlotolow DA: Advanced imaging and arthroscopic management of shoulder contracture after birth palsy, *Hand Clin* 28:541-550, 2012.

Malessy MJ, Pondaag W: Obstetric brachial plexus injuries, *Neurosurg Clin N Am* 20:1-14, 2009.

Mulcahy MJ, Kozin S, Merenda L, et al: Evaluation of the box and blocks test, stereognosis and item banks of activity and upper extremity function in youths with brachial plexus birth palsy, *J Pediatr Orthop* 32:S114-S122, 2012.

Pearl ML: Shoulder problems in children with brachial plexus birth palsy: evaluation and management, *J Am Acad Orthop Surg* 17:242-254, 2009.

Romana MC, Rogier A: Obstetrical brachial plexus palsy, *Handb Clin Neurol* 112:921-928, 2013.

Ruchelsman DE, Grossman JA, Price AE: Glenohumeral deformity in children with brachial plexus birth injuries, *Bull NYU Hosp Jt Dis* 69:36-43, 2011.

Smania N, Berto G, LaMarchina E, et al: Rehabilitation of brachial plexus injuries in adults and children, *Eur J Phys Rehabil Med* 48:483-506, 2012.

Van Dijk JG, Pondaag W, Buitenhuis SM, et al: Needle electromyography at 1 month predicts paralysis of elbow flexion at 3 months in obstetric brachial plexus lesions, *Dev Med Child Neurol* 54:753-758, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 715-1 Pronóstico de los pacientes con mielomeningocele

NIVEL MOTOR SEGÚN SEGMENTO MEDULAR	FUNCIONES MOTORAS FUNDAMENTALES PRESENTES	MOVILIDAD: EDAD ESCOLAR	VIDA ADULTA	ACTIVIDAD: ADOLESCENCIA
T12	Extremidades inferiores totalmente paralizadas	Bipedestador, silla de ruedas	Silla de ruedas	Silla de ruedas, sin deambulación
L1-2	Músculos flexores de la cadera	Muletas, andadores, silla de ruedas	Silla de ruedas, deambulación dentro del hogar	Silla de ruedas, deambulación no funcional
L3-4	Músculo cuádriceps	Muletas, andadores, deambulación dentro del hogar, silla de ruedas	Muletas, deambulación dentro del hogar, silla de ruedas	50% con silla de ruedas, deambulación dentro del hogar con muletas
L5	Isquiotibiales mediales, tibiales anteriores	Muletas, andadores, deambulación en la comunidad	Muletas, deambulación en la comunidad	Deambulación en la comunidad con muletas
S1	Isquiotibiales laterales y músculos peroneos	Deambulación en la comunidad	Deambulación en la comunidad	50% deambulación en la comunidad con muletas o bastón
S2-3	Posible pérdida ligera de músculos intrínsecos del pie	Normal	Normal	Aguante limitado por deformidades del pie de aparición tardía

De Braddon RL, editor: Physical medicine & rehabilitation, *4.ª ed., Filadelfia, 2011, WB Saunders, tabla 54-1 tabla 54-1, pág. 1284.*

El síndrome de médula anclada puede manifestarse con cualquier cambio en la marcha o en la función intestinal o vesical, como escoliosis, dolor de espalda o cambios ortopédicos. Las intervenciones de desanclaje están indicadas en los pacientes que presenten un deterioro neurológico marcado, aunque la tasa de éxito es variable.

Las **complicaciones ortopédicas** del mielomeningocele son habituales y siguen unos patrones bastante predecibles. Entre las posibles deformidades vertebrales que pueden aparecer se encuentran la escoliosis, la lordosis y la cifosis (v. cap. 679). El desarrollo de escoliosis se asocia con el nivel neurológico: los niños con defectos dorsales presentan un riesgo de escoliosis del 80-100%, mientras que cuando el defecto está a la altura del sacro el riesgo es muy bajo. Las deformidades vertebrales tienden a aumentar con mayor velocidad durante el crecimiento y la pubertad. Para tratar la escoliosis existen opciones tanto quirúrgicas como no quirúrgicas. Los corsés, como las **ortesis toraco-lumbo-sacras,** la fisioterapia y la adaptación de asientos adecuados pueden ser beneficiosos. En niños pequeños se pueden implantar quirúrgicamente barras de crecimiento que sirven de soporte a la columna según se desarrolla. La indicación quirúrgica es definitiva en caso de que la curvatura de la columna afectada por la escoliosis alcance los 45 grados; los mejores candidatos para la cirugía son aquellos niños que casi han alcanzado la madurez esquelética. Es necesario comentar con la familia las expectativas de forma realista. La corrección de la columna mejorará la sedestación, la postura y la oblicuidad pélvica, pero puede tener efectos nocivos sobre el funcionamiento y la deambulación.

El **desarrollo de la cadera** también se ve influido por el nivel neurológico (v. cap. 678). El riesgo de luxación es mayor a nivel de L3, seguido de L1-L2. Las luxaciones unilaterales de cadera deben corregirse quirúrgicamente, ya que de lo contrario pueden producir oblicuidad pélvica y problemas para la sedestación, mientras que las luxaciones bilaterales no suelen precisar intervención. En niños con lesiones en los niveles más altos es frecuente la aparición de contracturas de partes blandas, que afectan habitualmente a los flexores de la cadera y a los de la rodilla.

En el 90% de los niños y adolescentes aparecen **alteraciones en los pies.** El objetivo de tratarlas es lograr una bóveda plantar estable que pueda soportar el peso del cuerpo y permita el uso de calzado. El pie equinovaro es frecuente en los lactantes y suele tratarse con yesos seriados y ortesis (v. cap. 674.3). Los resultados no suelen ser totalmente satisfactorios, por lo que a veces es necesario intervenir quirúrgicamente. El pie valgo convexo («pie en mecedora») también aparece con frecuencia y es necesario tratarlo (v. cap. 674.4).

La **osteoporosis** (v. cap. 707) comienza a desarrollarse en la infancia y es más grave en las lesiones en niveles altos. Las fracturas de las extremidades inferiores son más frecuentes en el fémur y en segundo lugar en la tibia. Como parte del tratamiento preventivo se utilizan suplementos de calcio y vitamina D. Los niños con fracturas documentadas deben someterse a un estudio diagnóstico (v. tabla 707-1 tabla 707-1) que incluya una absorciometría de rayos X con doble energía. Se valorará el uso de bifosfonatos en caso de que el estudio diagnóstico no demuestre otras causas subyacentes. Algunos han defendido la utilidad de levantar pesos a edades tempranas; los programas de bipedestación pasiva parecen tener una influencia mínima sobre la densidad ósea.

Se puede prever la aparición de **vejiga e intestino neurógenos** (v. caps. 543 y 606.1). Las intervenciones terapéuticas tienen como objeto proteger la función renal y lograr una continencia social. La introducción del sondaje intermitente limpio es la base del tratamiento; es habitual la introducción de recién nacidos en programas de sondaje intermitente limpio. De forma pautada se deben realizar estudios urodinámicos y ecografías renales para descartar la presencia de hidronefrosis y comprobar la presión intravesical. Ciertos fármacos son útiles para reducir la contractilidad vesical y aumentar la capacidad de la vejiga. Existen varias técnicas quirúrgicas diseñadas para mejorar la continencia, como la cistoplastia de aumento y la técnica de Mitrofanoff (apendicovesicostomía). En caso de infecciones urinarias sintomáticas deberán pautarse los antibióticos adecuados. Estos niños son propensos a la colonización vesical, por lo que sólo deben ser tratados si aparecen síntomas y no en función de los análisis o cultivos de orina. Para lograr la continencia intestinal suele ser necesaria la introducción de un buen programa orientado a tal fin. Entre las medidas no quirúrgicas se encuentran una hidratación adecuada, la manipulación de la dieta, la regulación de la fibra y el uso de laxantes. Ciertas intervenciones quirúrgicas, como el enema anterógrado continente, han mejorado la continencia en muchos de estos niños y adolescentes.

La alergia al látex es muy común en esta población. Su causa parece ser multifactorial, aunque parece que una mayor exposición favorece el desarrollo de reacciones graves (v. cap. 149). Los profesionales sanitarios deben ser muy conscientes de los productos que contienen látex o los que presentan reactividad cruzada, como los alimentos que contengan mezclas con aguacate, plátano o kiwi. Para identificar los posibles alérgenos graves se utilizan **pruebas de radioalergoabsorción.**

Se sabe que la espina bífida se relaciona con **problemas neuropsicológicos** específicos. También puede coexistir con diversas displasias corticales, cuya característica fundamental es un trastorno del aprendizaje no verbal con dificultad para el razonamiento matemático, la percepción espacial y los conceptos temporales. También puede estar afectada la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y la capacidad organizativa. El coeficiente intelectual de los niños con espina bífida suele estar dentro del promedio normal, aunque aquéllos con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

lesiones más altas tienden a agruparse en el límite inferior del rango normal. La hidrocefalia por sí sola puede afectar a la cognición, lo cual se manifiesta por deficiencias en el aprendizaje, la memoria y la función ejecutiva. A los niños con espina bífida les suele ir bien en los primeros años de escuela gracias a que conservan la capacidad verbal, pero a medida que aumentan las exigencias académicas se van haciendo cada vez más evidentes los problemas escolares. Es importante realizar las pruebas neuropsicológicas o académicas adecuadas para identificar las dificultades a las que pueda enfrentarse cada niño o adolescente. Es recomendable poner en marcha los programas de intervención temprana y de apoyo adecuados, así como desarrollar **planes educativos individualizados** (v. cap. 36). La estructura en el contexto del hogar tiene un papel fundamental en el aprendizaje del autocuidado y de las habilidades necesarias para vestirse y moverse de forma autónoma. No hay que subestimar la importancia de estas intervenciones tempranas, ya que tendrán un marcado efecto sobre la calidad de vida y la independencia durante la adolescencia y la transición a la edad adulta.

ADOLESCENCIA Y TRANSICIÓN A LA EDAD ADULTA

Las prestaciones clínicas han aumentado la esperanza de vida de los pacientes con espina bífida, de forma que la mayor parte de ellos llegan a la edad adulta. La transición hacia una vida independiente y la obtención de un puesto de trabajo competitivo se ve dificultada por los problemas físicos y de aprendizaje. La labor del pediatra en coordinación con otros especialistas es esencial para desarrollar los planes para el futuro. Es importante comentar cuanto antes las estrategias correctas para fomentar la independencia en cada fase del desarrollo, así como para aprender técnicas de autoayuda. También se debe tratar el tema de las disposiciones económicas a largo plazo, teniendo en cuenta opciones como el Fideicomiso para Necesidades Especiales. Llegado el momento habrá que estudiar, junto con el paciente y su familia, la forma de realizar la transición desde la asistencia sanitaria pediátrica a la de adultos, tanto primaria como especializada. Es posible que los pacientes jóvenes presenten depresión y pensamientos suicidas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **716**

Ayudas a la deambulación

Marisa Osorio y Susan Apkon

Los dispositivos de apoyo, como las ortesis, prótesis, andadores, muletas y sillas de ruedas, son componentes fundamentales de la prescripción terapéutica en los niños que presentan algún tipo de discapacidad física. El tipo de dispositivo se elige en función del diagnóstico, el grado funcional del niño, las probabilidades de mejoría en un futuro, las alteraciones del tono muscular, el grado de movilidad, la fuerza y el patrón general de la marcha. Los médicos y los fisioterapeutas pueden llevar a cabo la valoración de un niño que precisa ayudas para moverse. Los profesionales sanitarios autorizados son los responsables encargados de prescribir el dispositivo de apoyo.

ORTESIS

Una ortesis es un dispositivo que se aplica a una superficie del cuerpo para mantenerlo alineado o en posición correcta, para impedir o facilitar el movimiento de alguna parte del cuerpo o para proporcionar un apoyo. Las ortesis pueden ser estáticas, que indican que el dispositivo es rígido y no permite el movimiento, o dinámicas, que permiten la movilidad del miembro. Las ortesis reciben su nombre en función de las partes del cuerpo que cubren. Por ejemplo, las *ortesis de tobillo-pie* se representan como «OTP»; se trata de un dispositivo para el pie que abarca desde los dedos del pie hasta la mitad de la pantorrilla (fig. 716-1). Las ortesis están hechas a medida por un ortesista y se pueden conseguir a través del propio ortesista o mediante el fisioterapeuta del paciente. Es necesario sustituir las ortesis a medida que el paciente crece o ante la aparición de cambios funcionales. Cualquier dispositivo debe estar prescrito por un profesional sanitario autorizado.

En el caso de la extremidad inferior el tipo de ortesis se prescribe según el resultado de la evaluación de la marcha, la fuerza, el tono y el arco de movilidad del niño. Existen muchos tipos de dispositivos con funciones específicas para mejorar la marcha. En la tabla 716-1 se enumeran varios ejemplos de estas ortesis y sus posibles usos.

Las OTP fijas y las articuladas son el tipo de ortesis más prescrito. Las OTP fijas se utilizan en niños con hipertonía muscular, ya que ayudan a reducir biomecánicamente el tono y aportan estabilidad a la bipedestación. Las OTP fijas de tobillo también están indicadas en niños no deambuladores para conservar el arco de movimiento del tobillo.

Las OTP articuladas (o en bisagra) permiten la flexión dorsal activa del tobillo para apoyar el talón y un patrón de marcha de aspecto más típico al permitir el adelantamiento de la tibia. Este diseño facilita la deambulación sobre superficies irregulares y el uso de escaleras gracias a la movilidad del tobillo, al mismo tiempo que mantiene la posición del pie y proporciona estabilidad medial-lateral al tobillo. Las OTP articuladas no deben utilizarse en niños con parálisis cerebral, espina bífida u otros trastornos que cursan con un patrón de marcha agazapada, ya que estas ortesis no impiden el agachamiento, sino que de hecho lo pueden empeorar. En la marcha agazapada las caderas y las rodillas se mantienen flexionadas y los tobillos en flexión dorsal durante todo el ciclo de la marcha.

PRÓTESIS

Una prótesis es un aparato que sustituye a una parte del cuerpo que falta, como un brazo o una pierna. Las prótesis del miembro inferior sirven para mejorar la movilidad, mientras que las del miembro superior no siempre son necesarias para mejorar el funcionamiento, ya que los niños pueden ser bastante independientes con una sola extremidad superior. Las prótesis de miembro inferior están indicadas en niños con amputaciones congénitas, deficiencias de las extremidades como la hemimelia peronea, o amputaciones adquiridas secundarias a traumatismos o a neoplasias.

Las prótesis de miembro inferior tienen varios componentes, como el encaje y el pie, pero también pueden contar con articulación de la cadera y de la rodilla, dependiendo de la altura de la amputación. El protésico es el encargado de trabajar con el paciente y su familia en la fabricación de la prótesis. Estos dispositivos deben ser prescritos por un profesional sanitario autorizado con experiencia en prótesis.

Figura 716-1 Ortesis tobillo-pie articulada. *(Cortesía de Ultraflex Systems, Inc., Pottstown, Pensilvania).*

booksmedicos.org

Bibliografía

Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al: A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele, *N Engl J Med* 364(11):993-1004, 2011.

Fimberger D, Cheng E, Kropp BP: The current management of neurogenic bladder in children with spina bifida, *Pediatr Clin North Am* 59(4):757-767, 2012.

Liptak GS, Garver K, Dosa NP: Spina bifida grown up, *J Dev Behav Pediatr* 34(3):206-215, 2013.

Rofail D, Colligs A, Abetz L, et al: Factors contributing to the success of folic acid public health campaigns, *J Public Health (Oxf)* 34(1):90-99, 2012.

Swaroop VT, Dias L: Orthopedic management of spina bifida-part II: foot and ankle deformity, *J Child Orthop* 5(6):403-414, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 716-1 Opciones en ortesis

ORTESIS	FUNCIÓN	COMENTARIOS
Ortesis de pie	Proporciona apoyo sólo al pie	No suele ser personalizada
Ortesis supramaleolar	Proporciona apoyo medial-lateral	Adecuada en niños con hipotonía muscular, como en el síndrome de Down
Ortesis tobillo-pie	Proporciona apoyo al tobillo y reduce la espasticidad que da lugar a pie caído o a flexión plantar	Suelen usarla tanto niños ambulatorios como no ambulatorios
Ortesis tobillo-pie con reacción del suelo	Proporciona un momento de extensión de la rodilla para reducir la marcha agazapada	Adecuada para niños con espina bífida que presentan una marcha agazapada
Ortesis rodilla-tobillo-pie	Proporciona apoyo a la rodilla en caso de debilidad del cuádriceps	Poco utilizada debido al gran tamaño del dispositivo

El tipo de prótesis y la edad a la que se adapte dependerán de la etiología de la amputación, del grado de cicatrización después de la intervención y de las limitaciones de carga de peso. En niños muy pequeños la adaptación de una prótesis de miembro inferior irá siguiendo los hitos del desarrollo, de forma que la primera prótesis se prescribirá cuando el niño empieza a impulsarse para ponerse de pie. Se añadirán articulaciones a la prótesis cuando la fase del desarrollo lo permita; la articulación para la rodilla se comienza a usar alrededor de los 3 años de edad, cuando el niño comienza a subir y bajar escaleras.

Los avances tecnológicos constantes ayudan a los niños usuarios de prótesis a lograr un patrón de marcha tan fluido que la prótesis sea prácticamente invisible a ojos no expertos. Los nuevos componentes y diseños permiten que los amputados lleven una vida activa y puedan correr, nadar, montar en bicicleta e incluso practicar la escalada.

DISPOSITIVOS DE APOYO

El objetivo de los dispositivos de apoyo es proporcionar una base más amplia de sustentación para mejorar la estabilidad durante la deambulación. El dispositivo más simple consiste en un bastón tradicional con un solo punto de apoyo, que se suele utilizar después de sufrir una lesión ortopédica. Para la mayor parte de los niños con alteraciones de la marcha secundarias a trastornos neurológicos esta opción no resulta funcional; son más adecuadas ayudas a la marcha que ofrezcan un mayor apoyo, como las muletas antebraquiales o Lofstrand. Sin embargo, el uso de estos dispositivos requiere una buena coordinación y fuerza. Los niños con parálisis cerebral y espina bífida son buenos candidatos a estos dispositivos.

Los andadores ofrecen un mayor apoyo que las muletas y bastones, y no es necesaria tanta fuerza ni coordinación para su uso. Los niños con parálisis cerebral, por ejemplo, pueden usar un andador inverso del que van tirando. Esta configuración inversa proporciona una mayor base de sustentación y estabilidad, ayuda a mantener una posición erecta y permite al niño interactuar con su entorno sin que el andador suponga una barrera por delante de él. El hecho de que el andador vaya por detrás del niño también reduce el riesgo de lesiones importantes que conlleva una caída hacia delante.

En aquellos niños que no precisan un gran apoyo se suelen indicar entrenadores de marcha. Estos dispositivos permiten al niño trabajar en el movimiento de las piernas al tiempo que estabilizan el tronco y la pelvis (fig. 716-2).

SILLAS DE RUEDAS

Se considerará la silla de ruedas como medio de movilidad en caso de que la deambulación no sea posible o sea difícil fuera del ámbito del hogar. Los niños con lesiones medulares, espina bífida, enfermedades neuromusculares o parálisis cerebral pueden beneficiarse del uso de una silla de ruedas. Hay que intentar que la silla de ruedas permita al niño moverse de forma independiente en su entorno, lo que incluye el hogar, la escuela y la comunidad. A partir de los 2 años de edad los niños son capaces de impulsarse en una silla de ruedas manual y de conducir una silla de ruedas eléctrica. El tipo de silla de ruedas dependerá del diagnóstico del niño, su capacidad cognitiva, su agudeza visual, sus habilidades motoras como el control de la cabeza y el tronco, su capacidad para impulsar una silla de ruedas manual, su fuerza y su resistencia, la presencia de deformidades musculoesqueléticas y la existencia de otras enfermedades médicas. También hay que tener en cuenta el crecimiento o los posibles cambios que se puedan producir con el tiempo, así como la facilidad que tenga la familia para transportar la silla. Las sillas de ruedas pediátricas tienen la particularidad de que se pueden ajustar para adaptarse al crecimiento del paciente. Una silla de ruedas típica puede durar 3-5 años si se realizan ajustes periódicos por parte de un especialista. Se pueden añadir muchos componentes para que la silla cuente con un mayor apoyo, como reposacabezas, apoyos laterales para el tórax, estabilizadores de las caderas, sistemas antivuelco para evitar que la silla se vuelque hacia atrás y llantas especializadas. El asiento se considera un sistema independiente de la propia silla de ruedas que debe adaptarse correctamente al tamaño del niño y a sus necesidades de sedestación. Si el asiento es demasiado grande puede que aparezcan úlceras por presión, que empeore una escoliosis preexistente y que dificulte el manejo o propulsión de la silla.

Figura 716-2 Entrenador de marcha. *(Los derechos de autor de la fotografía pertenecen a Rifton Equipment, 2013, http://www.rifton.com.)*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Cummings DR: Pediatric prosthetics: an update, *Phys Med Rehabil Clin N Am* 17(1):15-21, 2006.

Koczur EL, Strine CE, Peischl D, et al: Orthotic and assistive devices. In Alexander MA, Matthews DJ, editors: *Pediatric rehabilitation principles and practice*, ed 4, New York, 2010, Demos Medical Publishing.

Neto HP, Collange Grecco LA, Galli M, et al: Comparison of articulated and rigid ankle-foot orthoses in children with cerebral palsy: a systematic review, *Pediatr Phys Ther* 24(4):308-312, 2012.

Peredo DE, Davis BE, Norvell DC, et al: Medical equipment use in children with disabilities: A descriptive survey, *J Pediatr Rehabil Med* 3(4):259-267, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo 717

Salud y bienestar de los niños con discapacidades

Margaret A. Turk

Véase también el capítulo 42.

En los últimos 20 años el número de niños con alguna discapacidad del desarrollo ha aumentado en un 17% en Estados Unidos, llegando a casi 3 millones de ellos en edad escolar. A pesar del respaldo médico disponible muchos de estos niños y sus familias no reciben los cuidados preventivos recomendados en la infancia ni ningún tipo de orientación anticipatoria, educación sanitaria, ni recomendaciones sobre las actividades y ejercicios adecuados, ni tienen la oportunidad de participar en la promoción de la salud.

Al ampliar la definición de discapacidad para incluir a los niños con necesidades sanitarias especiales, enfermedades crónicas o limitaciones de la actividad por cualquier causa (p. ej., limitaciones en las actividades de la vida diaria como el autocuidado, la movilidad, la comunicación y la cognición adecuados a la edad) se ha dificultado la identificación de problemas de salud en aquellos niños que presentan unos tipos de discapacidad más corrientes durante la infancia (p. ej., parálisis cerebral, discapacidad intelectual, espina bífida, trastornos musculoesqueléticos congénitos). Los datos correspondientes a Estados Unidos indican que los trastornos del desarrollo, emocionales y conductuales son las principales causas de limitación de la actividad o de la función y que las enfermedades físicas constituyen una proporción mucho menor de las discapacidades identificadas por el propio paciente (aunque los problemas de movilidad y del control motor pueden incluirse dentro de los trastornos no físicos mencionados con anterioridad). Los trastornos cognitivos, mentales y físicos durante la infancia contribuyen a que los problemas económicos y de salud se perpetúen al pasar a la vida adulta. Ya que estos problemas pueden responder bien a las intervenciones sobre la promoción de la salud en la infancia y adolescencia es de gran utilidad vigilar a los niños discapacitados a lo largo de todo su desarrollo para poder proporcionar información y apoyo a los pacientes, a sus padres y al resto de familiares y favorecer la promoción de la salud durante toda su vida.

DEFINICIONES EN PROMOCIÓN DE LA SALUD Y CONTEXTO DE LA DISCAPACIDAD

La Organización Mundial de la Salud define la *promoción de la salud* como «el proceso de proporcionar a la gente los medios para mejorar la salud y ejercer un mayor control sobre la misma». En el caso de las personas discapacitadas este concepto cobra una gran importancia, ya que tienen un peor acceso a los servicios sanitarios y existe una enorme disparidad en el estado de salud. La Organización Mundial de la Salud también establece que las estrategias en promoción de la salud deben ir más allá de la educación sanitaria y cubrir aspectos como la actuación sobre la comunidad, unos entornos solidarios y accesibles, cambios en las políticas, modificaciones de las prestaciones sanitarias y el desarrollo de las capacidades personales. Los programas de salud y bienestar también incluyen estrategias tradicionales de gestión preventiva, como la orientación anticipatoria. Existen numerosos datos que indican que la intervención en áreas específicas de la promoción de la salud da lugar a mejoras, aunque las pruebas que demuestran su influencia sobre la salud del adulto son menos sólidas.

Los niños discapacitados se encuentran numerosos obstáculos para poder seguir unas conductas saludables (tabla 717-1). Tanto los programas de promoción de la salud generales como los específicos valoran la gravedad de la enfermedad, las dificultades y los recursos, y la autoeficacia y capacidad de adaptación de cara a lograr unos comportamientos que promuevan la salud. Los niños con discapacidades también pueden necesitar un modelo u otras formas de ayuda para poder aplicar esas conductas saludables en el contexto de su discapacidad concreta o de su situación económica, social y ambiental.

Estos niños y adultos (y sus familias) a menudo observan el mundo desde un punto de vista diferente con respecto a los que no padecen ninguna discapacidad. Ésta puede influir en su salud y a la inversa, pero su percepción de su propia salud y bienestar no se corresponde con el grado de discapacidad. Los niños que padecen discapacidades congénitas o adquiridas tienen una perspectiva muy limitada de lo que es una vida saludable, que se centra en la nutrición y secundariamente en la actividad física, y desconocen en gran medida cómo se aplican en su propio caso. Las experiencias de un niño discapacitado a menudo presagian su comportamiento como adulto, sobre todo en lo tocante a las actitudes negativas hacia el tratamiento, el ejercicio y la actividad. Las posturas de los padres, familiares y profesionales sanitarios también influyen en la perspectiva que tienen los niños discapacitados sobre su propia salud. Los programas de promoción de la salud orientados a estos niños deben 1) comprender y respaldar la labor y el bienestar de los padres, 2) reconocer que los padres de los niños con mayores limitaciones funcionales pueden necesitar más recursos y apoyo, 3) implicar al niño discapacitado en el diseño de programas y en la toma de decisiones sobre su participación en ellos y 4) eliminar los obstáculos que dificulten dicha participación, tanto reales como percibidos (v. tabla 717-1). Teniendo en cuenta que muchos profesionales sanitarios presentan una escasa comprensión de las necesidades de las personas discapacitadas es una buena estrategia incluir a profesionales con experiencia en rehabilitación en el diseño de programas de promoción de la salud y el bienestar.

Para que un programa de salud y bienestar tenga éxito debe plantear múltiples estrategias y opciones, como establecer alianzas con las familias, el personal de la escuela y los profesionales encargados de la rehabilitación. Para que el programa sea competente es necesario corregir cualquier desequilibrio presente entre la percepción positiva del niño acerca de su salud y bienestar y lo previsto por los profesionales sanitarios; superar las limitaciones de los modelos basados en la educación

Tabla 717-1 Obstáculos y mediadores de la participación de los niños en conductas saludables

OBSTÁCULOS	MEDIADORES
• Falta de conocimientos y habilidades • Miedo a hacerse daño o a fracasar • Actitudes negativas por parte de padres, compañeros, profesionales sanitarios • Conductas poco saludables por parte de los padres • Estrés en el núcleo familiar • Opción personal • Fatiga • Falta de iniciativa • Función o capacidad limitada • Incapacidad para controlar el comportamiento • Instalaciones o recursos inaccesibles • Necesidad de un adulto o de otras ayudas • Limitaciones económicas • Normas y procedimientos de las instalaciones o programas	• Educación o conocimientos sobre conductas saludables • Participación del niño en debates y decisiones • Promoción de actividades por parte del rehabilitador y otros profesionales sanitarios • Apoyo y participación por parte de la familia • Implicación de amigos y compañeros en las actividades • Voluntad de ser activo • Modelos o instrucciones para participar con algún tipo de adaptación • Profesionales creativos y experimentados • Hacer que las actividades formen parte de una rutina; la repetición y la constancia fomentan la continuidad de la participación en las actividades • Instalaciones y oportunidades accesibles con personal experimentado • Normas y procedimientos que promueven la participación

booksmedicos.org

de forma exclusiva; debatir con el niño acerca de la importancia de las conductas saludables, de las posibles formas en las que puede adoptar unas conductas saludables en el contexto de su discapacidad y circunstancias concretas y tomar decisiones sobre su participación en estas conductas, y también es importante implicar con el debido tacto a los padres y otros familiares, ya que ellos son los responsables de la mayor parte del apoyo que recibirá el niño discapacitado.

ORIENTACIÓN ANTICIPATORIA, ASESORAMIENTO Y CUIDADOS PREVENTIVOS

La medicina preventiva, a través de la educación sanitaria, la orientación anticipatoria y la participación en programas de cribado y vacunación, constituye el pilar central de los programas de salud pública en la infancia (v. cap. 16). El programa *Bright Futures,* desarrollado por la Academia Americana de Pediatría y otras asociaciones colaboradoras y respaldado por la Agencia para la Salud Materno-Infantil, perteneciente a la Administración de Recursos y Servicios de Salud, proporciona unos conocimientos de partida a los profesionales sanitarios pediátricos y a los ciudadanos, así como orientación anticipatoria, promoción de la salud y prevención para los niños y adolescentes; no obstante, presenta muy pocas referencias sobre discapacidades. La orientación anticipatoria se refiere a la información general respecto al crecimiento/desarrollo y a las prácticas saludables. El asesoramiento consiste en consejos sobre trastornos específicos y pueden incluir debates sobre las aplicaciones de la orientación general en el caso de niños discapacitados. En la población general el 25% de los padres no reciben ningún tipo de información y menos del 50% reciben todas las orientaciones recomendadas. A pesar de que los padres de niños con necesidades sanitarias especiales (la definición más amplia que incluye las discapacidades) refieren recibir una cantidad similar o superior de información preventiva general, no está claro si los padres de aquellos que presentan unas limitaciones funcionales más graves reciben esta orientación o asesoramiento, ni si la obtienen en el contexto de la discapacidad u otras situaciones.

Los niños con necesidades sanitarias especiales necesitan tanto las medidas preventivas generales como consejos más específicos relacionados con su discapacidad. Parte de este asesoramiento específico pueden proporcionarlo los especialistas, aunque estos niños suelen tener dificultades para acceder a unos servicios especializados ambulatorios adecuados. La ausencia de unos equipos e instalaciones médicas accesibles, sobre todo a medida que el niño crece, representan otros obstáculos añadidos a la asistencia sanitaria. Aunque hay que establecer debates sobre ciertas conductas de riesgo para la salud a las que se exponen los adolescentes, como el consumo de tabaco o alcohol y las actividades sexuales sin protección, en el caso de adolescentes con discapacidades estos consejos deben orientarse de forma diferente. Los profesionales sanitarios deben estar alerta ante la sospecha de maltrato y abusos, ya que los niños discapacitados sufren estos problemas con mayor frecuencia.

Es recomendable reconocer la necesidad de modificar las orientaciones generales, estar alerta ante cualquier indicio de violencia y ampliar el asesoramiento de forma que se abarquen preguntas y debates sobre discapacidades específicas (p. ej., la parálisis cerebral a menudo se acompaña de epilepsia o deterioro cognitivo, o la lesión medular suele conllevar vejiga e intestino neurógenos) o los trastornos secundarios, como el dolor, la osteoporosis/fracturas o la fatiga, que aparecen en muchos niños y adolescentes discapacitados. A pesar de que el hogar médico centrado en el paciente puede ofrecer este apoyo integrado, se corre el riesgo de menoscabar el acceso a la asistencia especializada, donde podrían obtener gran parte de la información que precisan.

ACTIVIDAD FÍSICA Y EJERCICIO

Las directrices nacionales sobre salud recomiendan que los niños realicen al menos 60 minutos de actividad física al día y sugieren que los niños discapacitados consulten a los profesionales sanitarios para obtener consejos específicos. Se ha demostrado que el ejercicio y la actividad mejoran la capacidad aeróbica, la capacidad funcional y la calidad de vida en niños con diversas discapacidades y enfermedades crónicas (p. ej., parálisis cerebral, lesión medular, fibrosis quística, asma, discapacidad intelectual, diabetes). En la gran mayoría de los participantes en el estudio se observaron mejorías. Sin embargo, muchos profesionales sanitarios esperan que los niños y adolescentes discapacitados lleven unas vidas sedentarias, independientemente de su capacidad funcional. Es posible que la asignatura de educación física y los programas de vacaciones conlleven un grado de actividad superior al recomendado para niños discapacitados, y que las exigencias académicas respalden unas expectativas de actividad física. A pesar de esta posibilidad, la mayoría de los niños discapacitados realizan una actividad física muy limitada, aun con un ambiente escolar favorable. Las escuelas y los parques públicos no suelen ser lo bastante accesibles como para plantearse que estos niños practiquen ningún tipo de actividad física en comunidad.

La actividad física mejora el acondicionamiento físico y la calidad de vida de niños y adolescentes con discapacidades del desarrollo (tabla 717-2). Los programas de ejercicio y de acondicionamiento físico descritos requieren una participación de al menos dos veces por semana durante 2-3 meses para poder observar algún cambio, y muchos de los cambios obtenidos duran más de lo esperado. Estos programas no se consideran parte del tratamiento tradicional, ni tampoco pueden sustituirse por el tratamiento. Los programas de acondicionamiento físico y ejercicios específicos que se indican suelen necesitar la ayuda y dirección de profesionales de la rehabilitación, aunque algunos programas comunitarios pueden llevarse a cabo en entornos no médicos.

Los deportes recreativos y organizados son otra actividad en la que pueden participar con éxito niños y adolescentes discapacitados, en ocasiones con ciertas modificaciones. La participación mejora los parámetros cardiopulmonares, la función motora, la competencia social y la sensación general de bienestar. Los programas desarrollados por las Olimpiadas Especiales Internacionales ofrecen a estos niños y adolescentes la oportunidad de realizar deportes y otras actividades recreativas en un ambiente solidario y controlado.

NUTRICIÓN Y OBESIDAD

La clave para controlar el peso es lograr un equilibrio entre nutrición y actividad física. La obesidad es un problema que afecta a un gran porcentaje de la población general e incluye a los niños con necesidades especiales. Las estimaciones realizadas sugieren que los niños con alguna limitación de la actividad física son el doble de propensos al sobrepeso que la población general y que los jóvenes con deterioro cognitivo también tienen un riesgo mayor. No está claro si la obesidad es causa o consecuencia de la actividad limitada, lo que sería importante distinguir de cara a desarrollar intervenciones. En muchos niños discapacitados la preocupación por la obesidad choca con la necesidad de ganar peso en los primeros años de vida, lo que puede provocar confusión en los padres y familiares a la hora de cambiar el enfoque hacia una reducción del peso. Existen varios factores de confusión como: 1) la propensión a la obesidad asociada a ciertas discapacidades, sobre todo las mediadas genéticamente; 2) los criterios de medida pueden no ser adecuados en ciertos trastornos o tipos de discapacidad (p. ej., diferencias esperables en la composición corporal, baja estatura, contracturas, deficiencias o amputaciones de extremidades); 3) la obesidad puede ser un efecto secundario de algunos medicamentos, que deberá valorarse con respecto a los beneficios que aporten (p. ej., antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo, corticoides), y 4) la red social formada por la familia, amigos, docentes y profesionales sanitarios puede influir negativamente de forma involuntaria, como utilizar comida a modo de recompensa por una buena conducta.

SALUD EMOCIONAL Y ACTIVIDADES DE OCIO

Con frecuencia se pasa por alto la salud emocional de los niños discapacitados, a no ser que la discapacidad esté ocasionada por un problema de salud mental o un comportamiento desafiante. Parece que los jóvenes y adolescentes con discapacidades presentan un riesgo mayor de depresión, estrés o ansiedad (sobre todo aquéllos con limitaciones más graves), y los que tienen problemas de salud mental pueden presentar un peor funcionamiento adaptativo, antecedentes familiares de enfermedades mentales o estar diagnosticados de un trastorno del espectro del autismo. Los adolescentes con discapacidades físicas participan en menos actividades sociales, tienen menos amigos íntimos y hacen menos planes para seguir estudiando. Existe el riesgo de que este aislamiento se continúe en la vida adulta. Puede plantearse el uso

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 717-2 Ejemplos de programas de ejercicios eficaces para niños discapacitados

PROGRAMA	DESCRIPCIÓN	RESULTADOS/COMENTARIOS
Programa de acondicionamiento físico en un centro y programa en casa*	Niños con distintos tipos de discapacidad Ejercicio en grupo: 2 veces/semana durante 14 semanas; calentamiento, ejercicio aeróbico, estiramientos, relajación Programa en casa: 2 veces/semana durante 12 semanas, utiliza vídeos con ejercicios	Mejora la eficiencia al caminar, la fuerza y la función en general El tratamiento en grupo es más eficaz, tanto en los resultados medidos como en la satisfacción
Programa de ejercicios aeróbicos acuáticos en grupo†	Niños con distintos tipos de discapacidad, >50% pueden caminar 2 veces/semana durante 14 semanas Ejercicios recreativos para alcanzar una frecuencia cardíaca deseada; programa de fortalecimiento acuático	Mejora la deambulación/carrera, pero no la fuerza en pruebas isométricas Es necesaria la presencia de adultos que comprueben que se mantienen las frecuencias cardíacas deseadas
Clases de entrenamiento en grupo‡	Niños con parálisis cerebral que puedan caminar 2 veces/semana durante 4 semanas Calentamiento, circuito de entrenamiento por estaciones (cinta, equilibrio, escaleras, ejercicios de cadena cinética cerrada)	Mejora la fuerza muscular, la movilidad y el funcionamiento a excepción de las pruebas de movimientos finos; la mejora se mantiene 8 semanas después Dirigido y controlado por terapeutas
Entrenamiento de la fuerza§	Niños con parálisis cerebral, incluidos todos los que puedan caminar con dispositivos de ayuda 3 veces/semana durante 6 semanas Programa de entrenamiento progresivo de la fuerza llevado a cabo en casa	Mejora la percepción de la fuerza, la deambulación, el uso de escaleras y efectos psicológicos positivos Controlado por un médico, que también debe resolver los problemas; algunos requieren la implicación directa de los padres
Programa de caminar-carrera ligera‖	Niños con síndrome de Down 3 veces/semana durante 10 semanas Sesiones de 30 minutos, alcanzando el 65-70% de la frecuencia cardíaca máxima	Es complicado promover un aumento de la intensidad de la actividad Mejora el mejor tiempo y el grado de ejercicio, pero no la capacidad aeróbica; mejora la deambulación
Programa de entrenamiento en cinta¶	Niños con discapacidad intelectual Diario durante 2 meses Uso progresivo de la cinta; objetivo de 20-30 minutos	Mejora la frecuencia cardíaca con la actividad y en reposo Desarrollado y controlado por terapeuta, aplicado por personal de la comunidad
Ejercicio guiado por compañeros**	Adolescentes con discapacidad intelectual 2 veces/semana durante 15 semanas Adolescentes con y sin discapacidad por parejas se ayudan mutuamente durante 1 hora de ejercicio aeróbico, pesas y flexibilidad	Mejora el encorvamiento del tronco, la deambulación en 6 minutos y el índice de masa corporal Alta tasa de asistencia, peor cumplimiento con las pesas

*Fragala-Pinkham MA, Haley SM, Rabin J, Kharasch VS: A fitness program for children with disabilities, *Phys Ther* 85(11):1182-1200, 2005.
†Fragala-Pinkham M, Haley SM, O'Neil ME: Group aquatic aerobic exercise for children with disabilities, *Dev Med Child Neurol* 50(11):822-827, 2008.
‡Blundell SW, Shepherd RB, Dean CM, Adams RD, Cahill BM: Functional strength training in cerebral palsy: a pilot study of a group circuit training class for children aged 4-8 years, *Clin Rehabil* 17(1):48-57, 2003.
§McBurney H, Taylor NF, Dodd KJ, Graham HK: A qualitative analysis of the benefits of strength training for young people with cerebral palsy, *Dev Med Child Neurol* 45(10):658-663, 2003.
‖Millar AL, Fernhall B, Burkett LN: Effects of aerobic training in adolescents with down síndrome, *Med Sci Sports Exerc* 25(2):270-274, 1993.
¶Lotan M, Isakov E, Kessel S, Merrick J: Physical fitness and functional ability of children with intellectual disability: effects of a short-term daily treadmill intervention, *ScientificWorldJournal* 4:449-457, 2004.
**Stanish HI, Temple VA: Efficacy of a peer-guided exercise programme for adolescents with intellectual disability, *J Appl Res Intellect Disabil* 25(4):319-328, 2012.

de medicamentos, aunque su eficacia no está garantizada y sus efectos secundarios indeseados pueden provocar más problemas de salud. Para obtener asesoramiento es necesaria una cobertura por parte del seguro sanitario o una financiación discrecional.

Las actividades de ocio y recreativas proporcionan un apoyo social, mecanismos adicionales para afrontar el estrés y la capacidad de desarrollar habilidades sociales y una identidad personal más fuerte. Las niñas discapacitadas tienden a participar en actividades sociales o basadas en habilidades, mientras que los niños se decantan por las actividades físicas; la participación se reduce a medida que crecen. Los profesionales en rehabilitación pueden ayudarles con actividades orientadas a resolver problemas, como el uso de tecnologías informatizadas (p. ej., consolas de videojuegos), adaptación de equipos (p. ej., prótesis de extremidad superior modificada para poder utilizar un guante de béisbol) y ofreciendo información acerca de los programas recreativos adaptados existentes en su zona (p. ej., equitación, deportes de invierno/acuáticos) con el objeto de aumentar la participación.

SALUD DENTAL

Con frecuencia se desatiende la salud dental de los niños discapacitados. Las principales deficiencias se observan en la asistencia dental continuada o específica (no en los servicios preventivos) y en el hecho de que esta desatención puede asociarse a la gravedad del trastorno o a unos ingresos reducidos. Un comportamiento desafiante a menudo limita la asistencia dental; el uso de técnicas de gestión del comportamiento y programas educativos ha demostrado eficacia en la facilitación de la asistencia dental, tanto preventiva como suplementaria.

FUNCIÓN DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Sería deseable que los profesionales sanitarios mejorasen sus expectativas acerca de la salud y de las conductas saludables en los niños discapacitados. En la mayoría de las personas las conductas saludables no surgen de forma natural, y esto también sucede con los niños discapacitados y sus familias; corresponde a los profesionales sanitarios la responsabilidad de que comprendan mejor los conceptos referentes a la salud y a los cambios en las conductas. Los médicos de atención primaria y otros profesionales deberían preocuparse por promover la salud y las conductas saludables en niños y adolescentes con discapacidades, así como en sus familias (tabla 717-3).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Tabla 717-3 Conductas saludables deseadas en niños discapacitados

ACTIVIDAD SALUDABLE DESEADA	IMPORTANCIA PARA LOS NIÑOS DISCAPACITADOS
Prevención general	• Reconocer los riesgos de las conductas menos saludables y los factores que dificultan y facilitan los cambios y la participación en las conductas • Cubrir los asuntos que afectan a los niños en general; ofrecer asesoramiento en el contexto de la discapacidad o situación específica • Vigilar específicamente la aparición de maltrato o violencia • Proporcionar la información habitual para los adolescentes sobre consumo de tabaco, alcohol, drogas y relaciones sexuales; derivar si no es posible • Vigilar la aparición de enfermedades relacionadas de forma específica con la discapacidad; puede ser necesaria la derivación
Actividad física	• Promover el ejercicio y la actividad física; hay que establecer expectativas acerca de la actividad • Comprobar que la familia y el niño/adolescente conocen sus beneficios y las posibles adaptaciones para realizar la actividad • Revisar la necesidad de cambios en la dieta • Valorar la participación de profesionales de la rehabilitación
Nutrición y obesidad	• Reconocer que la obesidad puede dar lugar a limitaciones y que puede deberse a unos malos hábitos alimentarios y a una actividad física reducida • Comprobar que la familia y el niño/adolescente conocen lo que es una nutrición saludable • Valorar la derivación a un nutricionista u otro profesional para que el paciente y su familia se adhieran a las conductas siguiendo un modelo o unas directrices • Revisar la necesidad de aumentar el grado de actividad física junto con cambios en la dieta
Salud emocional	• Preguntar si existe sensación de ansiedad/depresión, medidas para gestionar el estrés y capacidad de adaptación, actividades sociales • Valorar tratamiento farmacológico y asesoramiento según el efecto esperado, controlar los efectos directos y secundarios; valorar la derivación, siempre que esté cubierta por el seguro médico • Valorar actividades recreativas y de ocio para fomentar el apoyo social y la capacidad de desarrollar habilidades sociales
Recreación y ocio	• Preguntar acerca de las actividades sociales fuera de casa; destacar la importancia de desarrollar habilidades sociales, el sentido de identidad y el apoyo • Valorar la derivación a programas comunitarios o a profesionales de la rehabilitación
Salud dental	• Tener en cuenta la salud dental más allá de la prevención • Sugerir estrategias de comportamiento en caso de problemas para acudir a las citas con el dentista; derivar a los servicios odontológicos en caso necesario

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Almasri N, Palisano RJ, Dunst C, et al: Profiles of family needs of children and youth with cerebral palsy, *Child Care Health Dev* 38(6):798-806, 2012.

Ayyangar R: Health maintenance and management in childhood disability, *Phys Med Rehabil Clin N Am* 13(4):793-821, 2002.

Boyce WF, Davies D, Raman SR, et al: Emotional health of Canadian and Finnish students with disabilities or chronic conditions, *Int J Rehabil Res* 32(2):154-161, 2009.

Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, et al: Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008, *Pediatrics* 127(6):1034-1042, 2011.

Brault MW: *Americans with disabilities: 2010. Household economic studies*. http://www.census.gov/prod/2012pubs/p70-131.pdf. Issued July 2012.

Brault MW: *School-aged children with disabilities in U.S. metropolitan statistical areas: 2010. American community survey briefs*. http://www.census.gov/prod/2011pubs/acsbr10-12.pdf. Issued November 2011.

Buffart LM, Westendorp T, van den Berg-Emons RJ, et al: Perceived barriers to and facilitators of physical activity in young adults with childhood-onset physical disabilities, *J Rehabil Med* 41(11):881-885, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *47.5 Million U.S. adults report a disability; arthritis remains most common cause*. http://www.cdc.gov/features/dsadultdisabilitycauses/.

DeMattei RR, Allen J, Goss B: A service-learning project to eliminate barriers to oral care for children with special health care needs, *J Sch Nurs* 28(3):168-174, 2012.

Dumas HM, Bedell GM, Shannon Hamill M: Strategies to promote activity and participation in children and youths with acquired brain injuries, *Int J Rehabil Res* 26(4):303-308, 2003.

Dykens EM, Rosner BA, Butterbaugh G: Exercise and sports in children and adolescents with developmental disabilities. positive physical and psychosocial effects, *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 7(4):757-771, 1998.

Garth B, Murphy GC, Reddihough DS: Perceptions of participation: child patients with a disability in the doctor-parent-child partnership, *Patient Educ Couns* 74(1):45-52, 2009.

Grandisson M, Tetreault S, Freeman AR: Enabling integration in sports for adolescents with intellectual disabilities, *J Appl Res Intellect Disabil* 25(3):217-230, 2012.

Hassiotis A, Turk J: Mental health needs in adolescents with intellectual disabilities: Cross-sectional survey of a service sample, *J Appl Res Intellect Disabil* 25(3):252-261, 2012.

Hernandez P, Ikkanda Z: Applied behavior analysis: Behavior management of children with autism spectrum disorders in dental environments, *J Am Dent Assoc* 142(3):281-287, 2011.

Horner-Johnson W, Drum CE, Abdullah N: A randomized trial of a health promotion intervention for adults with disabilities, *Disabil Health J* 4(4):254-261, 2011.

Houtrow AJ, Kim SE, Chen AY, et al: Preventive health care for children with and without special health care needs, *Pediatrics* 119(4):e821-e828, 2007.

Ipsen C, Ravesloot C, Seekins T, et al: A financial cost-benefit analysis of a health promotion program for individuals with mobility impairments, *J Disabil Policy Stud* 16(4):220-228, 2006.

Jones L, Bellis MA, Wood S, et al: Prevalence and risk of violence against children with disabilities: A systematic review and meta-analysis of observational studies, *Lancet* 380(9845):899-907, 2012.

Law M, King G, King S, et al: Patterns of participation in recreational and leisure activities among children with complex physical disabilities, *Dev Med Child Neurol* 48(5):337-342, 2006.

Law M, Petrenchik T, King G, et al: Perceived environmental barriers to recreational, community, and school participation for children and youth with physical disabilities, *Arch Phys Med Rehabil* 88(12):1636-1642, 2007.

Lewis CW: Dental care and children with special health care needs: a population-based perspective, *Acad Pediatr* 9(6):420-426, 2009.

Livermore, G, Whalen D, Prenovitz S, et al. Disability data in national surveys. http://aspe.hhs.gov/daltcp/reports/2011/DDNatlSur.pdf.

Majnemer A: Promoting participation in leisure activities: Expanding role for pediatric therapists, *Phys Occup Ther Pediatr* 29(1):1-5, 2009.

Majnemer A, Shevell M, Law M, et al: Participation and enjoyment of leisure activities in school-aged children with cerebral palsy, *Dev Med Child Neurol* 50(10):751-758, 2008.

McLanahan S: The future of children: children with disabilities, *Future Child* 22(1):2012, May 27 2013 (editor in chief).

McPherson AC, Lindsay S: How do children with disabilities view "healthy living"? A descriptive pilot study, *Disabil Health J* 5(3):201-209, 2012.

Murphy NA, Carbone PS: American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Promoting the participation of children with disabilities in sports, recreation, and physical activities, *Pediatrics* 121(5):1057-1061, 2008.

Murphy NA, Carbone PS: Council on Children With Disabilities; American Academy of Pediatrics. Parent-provider-community partnerships: Optimizing outcomes for children with disabilities, *Pediatrics* 128(4):795-802, 2011.

Nelson CS, Wissow LS, Cheng TL: Effectiveness of anticipatory guidance: Recent developments, *Curr Opin Pediatr* 15(6):630-635, 2003.

Rimmer JA, Rowland JL: Physical activity for youth with disabilities: a critical need in an underserved population, *Dev Neurorehabil* 11(2):141-148, 2008.

Rimmer JH, Riley B, Wang E, et al: Physical activity participation among persons with disabilities: barriers and facilitators, *Am J Prev Med* 26(5):419-425, 2004.

Ripat J, Becker P: Playground usability: What do playground users say? *Occup Ther Int* 19(3):144-153, 2012.

Shields N, Synnot AJ, Barr M: Perceived barriers and facilitators to physical activity for children with disability: a systematic review, *Br J Sports Med* 46(14):989-997, 2012.

Steele CA, Kalnins IV, Rossen BE, et al: Age-related health risk behaviors of adolescents with physical disabilities, *Soz Praventivmed* 49(2):132-141, 2004.

Turner HA, Vanderminden J, Finkelhor D, et al: Disability and victimization in a national sample of children and youth, *Child Maltreat* 16(4):275-286, 2011.

Wilson PE: Exercise and sports for children who have disabilities, *Phys Med Rehabil Clin N Am* 13(4):907-923, 2002.

World Health Organization and World Bank: World Report on Disability, Geneva, 2011, World Health Organization. http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/en/.

World Health Organization: *Milestones in health promotion: Statements from global conferences*. http://www.who.int/healthpromotion/en/.

World Health Organization: *Ottawa charter for Health Promotion*: 1986. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/129532/Ottawa_Charter.pdf.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Riesgos medioambientales para la salud

PARTE XXXIV

Capítulo **718**

Efectos biológicos de la radiación en niños

Thomas L. Slovis y Donald P. Frush

PRINCIPIOS BÁSICOS

La exposición a la radiación puede proceder de fuentes naturales (50%) o artificiales (50%). El gas radón es el responsable de la mayoría (37%) de la radiación natural. La contribución de la radiación médica ha aumentado de una forma muy llamativa desde el 15% a mediados de los años ochenta hasta el 50% en 2006. La tomografía computarizada (TC) es responsable del 24% de toda la exposición a la radiación y de prácticamente la mitad de la radiación de origen humano (fig. 718-1). La radiación médica es motivo de preocupación. Los cálculos del riesgo de la radiación son muy variables: desde la ausencia de riesgo hasta la estimación de que el 2% de todos los cánceres de Estados Unidos pueden atribuirse a la radiación que se recibe en una TC. Esto incluye la realización de TC durante la infancia, con el desarrollo posterior de cáncer. Se calcula que el 75% de los radiólogos y médicos de los servicios de urgencias subestiman la dosis de radiación que se recibe en una TC. Algunos procedimientos radiológicos no producen radiación (tabla 718-1) y no todas las modalidades que la producen exponen al niño a la misma cantidad de radiación (tabla 718-2).

La medicina nuclear y la tomografía por emisión de positrones se describen en función de la cantidad de radiactividad inyectada (milicurios o becquereles) o se convierten a la dosis eficaz (milisieverts). Las unidades de la dosis absorbida, definida por la Comisión Internacional de Unidades de Radiación, son el **rad,** introducido en los años sesenta, y el **gray** (Gy), introducido en 1985. La unidad de medida utilizada para indicar la respuesta biológica es el rem (unidad más antigua) y el sievert (Sv) (tabla 718-3). La dosis equivalente y la dosis eficaz se miden en Sv y mSv. No todas las radiaciones tienen el mismo efecto sobre el tejido biológico para una dosis determinada. Los rayos beta son bastante superficiales, mientras que las partículas alfa y los protones producen considerablemente más daño que la radiación gamma (rayos X) para una dosis determinada. El diagnóstico por imagen utiliza rayos X (o rayos gamma). Cada dosis tiene un modificador, por ejemplo dosis tisular, dosis corporal total, dosis orgánica o dosis eficaz. La **dosis eficaz** tiene en cuenta tejidos específicos y su radiosensibilidad.

EFECTOS BIOLÓGICOS DE LA RADIACIÓN

Los efectos biológicos de la radiación se dividen en dos tipos. Las **reacciones tisulares** (antes llamadas **efectos deterministas;** determinados por la dosis) se caracterizan por una dosis umbral y su gravedad se correlaciona directamente con la magnitud de la dosis una vez superado el umbral. Por ejemplo, de forma tradicional se ha considerado que las cataratas se producen con una dosis aguda a más de 2 Gy o con una exposición a largo plazo mayor de 5 Gy (tabla 718-4), aunque existe controversia acerca de estos umbrales; algunos estudios indican que son más bajos. Las reacciones tisulares nunca se producen con las dosis de radiación que reciben los órganos a consecuencia de pruebas diagnósticas únicas (<100 mGy), aunque los procedimientos más invasivos (terapéuticos e intervencionistas) han llevado en ocasiones a esos efectos. Los **efectos estocásticos** (aleatorios) son preocupantes porque pueden producirse con cualquier dosis; al no existir un umbral, la probabilidad de que aparezca un efecto aumenta conforme se incrementa la dosis. Estos efectos pueden producirse por cualquier radiación que alcance tejido vulnerable (principalmente ADN, pero el citoplasma también puede tener riesgo) y producir un daño irreversible. Estos efectos nos llevan al modelo **lineal sin umbral,** que establece que el daño por radiación aumenta conforme se incrementa la dosis de forma lineal. Este concepto hace hincapié en que ningún nivel de exposición radiactiva puede considerarse completamente seguro.

La radiación puede producir lesiones celulares permanentes, carcinogénesis, mutaciones genéticas y muerte celular. Los efectos biológicos de la radiación se producen principalmente por el daño directo del ADN **(efecto directo)** a través de la interacción de los electrones de retroceso rápido producidos por la absorción de los rayos X (un tercio del daño) o secundariamente por la formación de radicales libres **(efecto indirecto).** Cerca del 80% de la célula es agua, por lo que la mayor parte de la energía depositada en la célula produce la formación de radicales libres acuosos. Las reacciones son rápidas (10^{-18} a 10^{-3} segundos). Una dosis de 10 mGy produce aproximadamente 10^3 ionizaciones por tipo celular. Los cambios bioquímicos y fisiológicos subsiguientes se producen en horas o días, mientras que el cáncer puede inducirse en un período variable entre pocos años y décadas.

Las manifestaciones del daño del ADN son variadas. La célula que contiene el ADN dañado puede morir; la muerte celular (apoptosis) es un mecanismo para eliminar las células gravemente dañadas y potencialmente mutables. El daño en una base doble es el efecto más frecuente y el menos significativo. Las roturas de una sola rama de ADN generalmente tienen poca significación biológica debido a que cada rama se repara utilizando la rama opuesta como una plantilla, pero puede producirse una mutación si no se repara adecuadamente.

La rotura de ambas ramas de ADN (el suceso menos habitual) es más problemática. El resultado final parece depender de la proximidad de la rotura en cada rama. Si están muy separadas, la reparación se produce como en una rotura de rama simple. Si las roturas en las dos ramas están opuestas una a la otra (o separadas por unos pocos pares de bases) la reparación es mucho más difícil sin una plantilla. Este tipo de rotura es el mecanismo de muerte celular radioinducida, de daño cromosómico que produce mutaciones, y de carcinogénesis.

Cuando se origina el daño del ADN, las aberraciones se producen en los cromosomas, resultando una *aberración inestable* (generalmente letal para las células en división) o una *aberración estable*. Las aberraciones estables pueden consistir en el fracaso de la reunión de cromosomas (lo que lleva a deleciones) o en su reordenación anómala, como una translocación recíproca o aneuploide. Aunque es lógico pensar que estas anomalías en los cromosomas conducen a mutaciones que pueden activar oncogenes o protooncogenes o producir mutaciones en genes supresores de tumores (v. cap. 492), pocos cánceres radioinducidos muestran translocaciones específicas tales como las que podrían estar asociadas con la activación de oncogenes específicos o genes conocidos supresores de tumores. Una excepción es la inducción radiactiva del carcinoma papilar de tiroides en niños, posiblemente producido por la activación del encogen RET (v. cap. 506).

La **carcinogénesis por radiación** parece ser un proceso progresivo que consta de tres etapas independientes: cambios morfológicos, inmortalidad celular y oncogenicidad. La exposición radiactiva provoca inestabilidad del genoma celular. Esta inestabilidad se transmite a la progenie celular, ocasionando una elevación duradera en la tasa con la que los cambios se presentan en las subsiguientes generaciones de la célula irradiada (fig. 718-2).

Se ha evaluado un estudio longitudinal de los excesos de riesgo de mortalidad por cáncer secundario a la radiación en los *supervivientes de la bomba atómica.* Se siguieron más de 86.000 supervivientes durante más de 65 años desde la exposición. Se estimaron las dosis de radiación individual teniendo en cuenta la ubicación de la persona en relación al epicentro y a las situaciones individuales de protección. La mayoría de la exposición fue radiación gamma directa, con alguna exposición a neutrones. Las diferencias de edad en el momento de la exposición y de raza influyen en la sensibilidad a los cánceres radioinducidos (fig. 718-3). En comparación con los adultos de mediana edad, los niños son entre 2

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

y 10 veces más sensibles a la carcinogénesis radioinducida, y los neonatos más jóvenes son más sensibles que los niños mayores. Las niñas son más sensibles que los niños, debido al mayor riesgo asociado con cáncer de mama y tiroides. Se comprende que las tasas de cáncer en este estudio se refieren a datos de mortalidad. La incidencia de cáncer en esta población es aproximadamente dos veces mayor que la mortalidad.

Las dosis utilizadas en *radiología diagnóstica para una TC multidetector* se superponen a la recibida por un cáncer inducido por dosis bajas en supervivientes a las bombas atómicas (fig. 718-4). Se estima que el riesgo de enfermedad por cáncer después de exámenes de TC de cabeza y abdomen en los niños es altamente variable, desde tan sólo 1:500 hasta más de 1:10.000 (incluida la posibilidad de que estas dosis no conlleven riesgo alguno). Por tanto, es obligatorio que usemos la dosis más baja necesaria para obtener las imágenes suficientes para el diagnóstico, ya que los efectos estocásticos son aleatorios pero aumentan al incrementar la dosis. La llegada de los sistemas de archivo y comunicación de imágenes digitales utiliza los algoritmos de posprocesamiento y puede hacer que todas las imágenes sirvan para el diagnóstico, incluso aquéllas con una exposición mayor de la necesaria. Desde que se dejó de usar la impresión de imágenes en celuloide, en las que la sobreexposición se visualizaba como imágenes «quemadas», la tecnología digital obvia la necesidad de que el radiólogo sepa si se administró radiación suficiente o mucha, aunque no permite determinar si el paciente ha recibido una dosis de radiación «tan baja como sea razonablemente posible». Por este motivo, en cada imagen debe aparecer una misma unidad de medición de la radiación, con la que estén familiarizados los profesionales.

Se ha observado un **aumento de la vulnerabilidad biológica** a la radiación en el feto expuesto en el útero a través de la radiación materna.

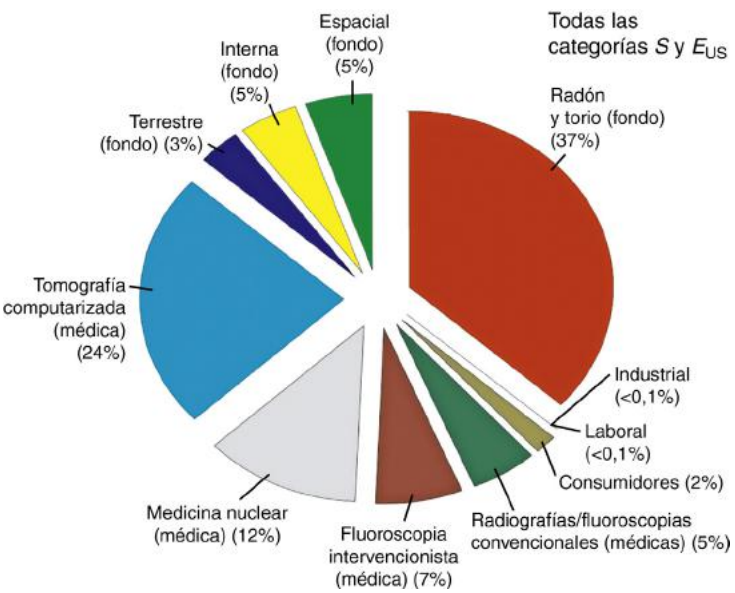

Figura 718-1 Dosis eficaz general de todas las categorías de exposición (porcentaje) 2006. *(Del National Council on Radiation Protection and Measurements:* Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States (NCRP report 160), *Bethesda, Maryland, National Council on Radiation Protection and Measurements http://ncrponline.org/publications/reports/ncrp-report-160/)*

Tabla 718-1 Estudios radiológicos

MODALIDAD	FUENTE
Radiografía simple	Radiación (rayos X)
Angiografía/fluoroscopia	Radiación (rayos X)
Ecografía	Haces de sonido
Tomografía computarizada	Radiación (rayos X)
Resonancia magnética	Campo magnético; radiofrecuencia
Medicina nuclear (incluye la tomografía con emisión de positrones)	Radiación (isótopo inyectado)

Tabla 718-2 Dosis de radiación en función de la prueba radiológica*

EXPLORACIÓN	DOSIS	LUGAR DE MEDICIÓN
Tórax: 2 planos	0,1-0,2 mGy	Entrada (piel)
Abdominal: 2 planos	0,5-1 mGy	Entrada (piel)
Fluoroscopia		Entrada (piel)
No pulsada	3-5 mGy/min	
Pulsada	1-3 mGy/min	
Tomografía computarizada†		
Cabeza (2 años)	20-30 mGy	Diámetro medio de un maniquí de 16 cm
Abdomen (2 años)	2-3 mGy	Diámetro medio de un maniquí de 32 cm
Medicina nuclear‡ (mercaptoacetiltriglicina con tecnecio-99m, renal)	120 mSv	Dosis eficaz
Tomografía con emisión de positrones‡ (fluorodesoxiglucosa ^{18}F cerebral)	185 mSv	Dosis eficaz, corporal total

*Radiación de fondo = 0,01 mSv/día o 3 mSv/año.
†Escáner explicado como índice de dosis de TC (CTDI). La primera dosis se refiere a los factores del adulto y la segunda, entre paréntesis, es la exploración ajustada a los parámetros pediátricos.
‡Expresado como dosis eficaz. Se trata de indicaciones generales para las dosis administradas a un niño de 5 años con función renal normal.
De Valentin J: Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. (Addendum 2 to ICRP Publication 53.) ICRP Publication 80. Approved by the Commission in September 1997, Ann ICRP *28:1, 1998.*

Tabla 718-3 Mediciones de la radiación

UNIDADES	RADIACTIVIDAD	DOSIS ABSORBIDA	DOSIS EQUIVALENTE	EXPOSICIÓN
Unidades habituales	curio (Ci)	rad	rem	roentgen (R)
Unidades nuevas	becquerel (Bq)	gray (Gy)	sievert (Sv)	culombio/kg

EQUIVALENCIAS
1 milicurio (mCi) = 37 megabecquereles (MBq)*
100 rad = 1 Gy
1 rad = 1 cGy
100 rem = 1 Sv
1 rem = 10 mSv
La radiación de fondo es de aproximadamente 1 milirrad/día

*Para convertir mBq a mSv use la tabla de conversión:
1 mrad = milirrad = 1/1.000 de un rad.
rem = rad × factor de radiación; el factor de ponderación para rayos gamma y rayos X es de 1.
rem = rad × 1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 718-4 Tasas de dosis asociadas a reacciones tisulares

LESIÓN	UMBRAL APROXIMADO
PIEL	
Eritema transitorio	200 rad (2 Gy)
Descamación seca	1.000 rad (10 Gy)
Descamación húmeda	1.500 rad (15 Gy)
Depilación temporal	200 rad (2 Gy)
Depilación permanente	700 rad (7 Gy)
OJOS	
Cataratas (agudas)	>200 rad (2 Gy)*

*Se ha descrito su aparición entre 0,5 y 1 Gy.
Modificada de Hall EJ: Radiobiology for the radiologist, *5.ª ed., Filadelfia, 2000, Lippincott Williams & Wilkins.*

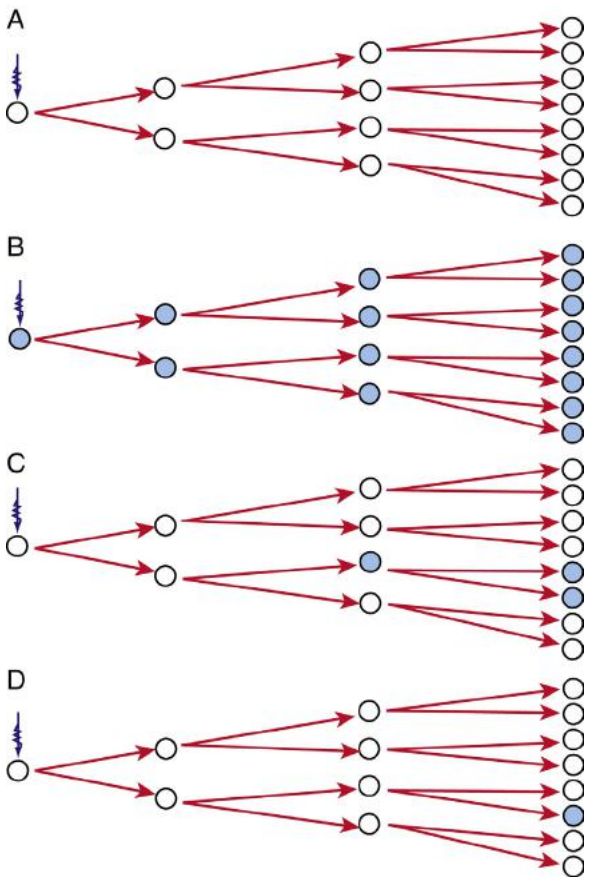

Figura 718-2 **Esquema de la mutagénesis radioinducida.** Los *círculos abiertos* representan células silvestres, mientras que los *círculos cerrados* representan células mutadas. **A,** La mayoría de las células de una población irradiada retienen el fenotipo silvestre. **B,** Ejemplo de una célula mutada por exposición radiactiva; la mutación se transmite a toda su progenie. **C** y **D** son ejemplos de las mutaciones que surgen como resultado de la inestabilidad genómica radioinducida. La célula irradiada y su progenie inmediata son silvestres, pero la frecuencia con la que surgen las mutaciones entre los descendientes más distantes de la célula irradiada es elevada. *(De Little JB: Ionizing radiation. En Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR y cols., editores:* Holland-Frei cancer medicine, *3.ª ed., Ontario, Canadá, 2003, BC Decker.)*

La exposición intrauterina a la radiación se asocia con un exceso de riesgo de muerte por leucemia del 92% antes de los 10 años de edad y con un exceso de riesgo de muerte por otros procesos malignos del 180%. Hasta después de 40 años sigue existiendo un aumento del riesgo relativo del 228% de cáncer asociado con la radiación intrauterina.

El feto y los lactantes son más vulnerables al cáncer inducido por radiación porque: 1) están creciendo rápidamente, con muchas células sometiéndose a actividad mitótica; 2) los tumores radioinducidos

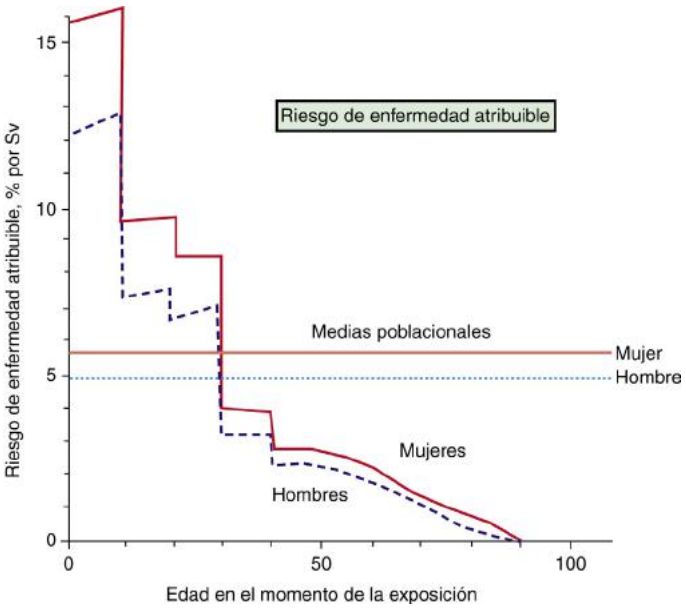

Figura 718-3 **Exceso de riesgo de cáncer por sievert (Sv) en función de la edad en el momento de la exposición.** Datos procedentes de supervivientes de la bomba atómica. El riesgo medio para la población es aproximadamente del 5% por sievert, pero el riesgo varía considerablemente con la edad: los niños son mucho más sensibles que los adultos. En edades tempranas las niñas son más sensibles que los niños. *(De Hall EJ: Introduction to session I: Helical CT and cancer risk,* Pediatr Radiol *32:225-227, 2002.)*

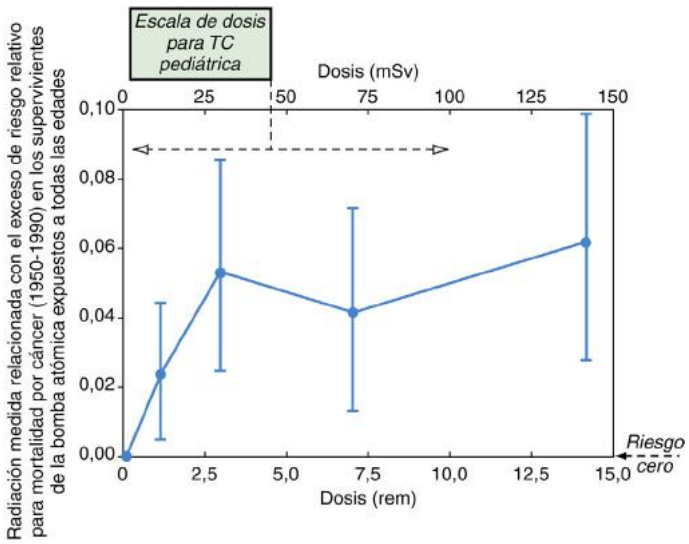

Figura 718-4 **Escala de dosis pertinente para TC pediátrica: 6-100 mSv (0,006-0,1 Sv).** Hay pruebas directas de riesgo estadísticamente significativas en la escala de dosis desde 0 a 0,1 Sv. *(De Brenner DJ: Estimating cancer risks from pediatric CT: going from the qualitative to the quantitative,* Pediatr Radiol *32:228-231, 2002.)*

(excepto la leucemia) se desarrollan lentamente y los niños tienen una mayor vida, y 3) tienen más años por delante durante los que pueden pasar por estudios diagnósticos, acumulándose los riesgos de las dosis.

La mayor parte de los tumores en la infancia se producen esporádicamente, pero el 10-15% de los casos tiene una fuerte asociación familiar. Los tumores familiares comparten deleciones cromosómicas. En algunos de esos tumores (como el retinoblastoma) es evidente la hipótesis de dos ataques de Knudson (v. cap. 491). No es una coincidencia que los sujetos que presentan muchas otras enfermedades congénitas tengan riesgo de desarrollar tumores después de la irradiación. En la tabla 718-5 se enumeran las enfermedades que están asociadas con la sensibilidad a la radiación.

booksmedicos.org

Tabla 718-5 Síndromes humanos hereditarios asociados con sensibilidad a los rayos X

Ataxia-telangiectasia	Anemia de Fanconi
Síndrome nevoide de células basales	Síndrome de Gardner
Síndrome de Cockayne	Síndrome de rotura de Nijmegen
Síndrome de Down	Síndrome de Usher

Modificada de Slovis TL, Frush DP, Berdon WE y cols.: Biologic effects of diagnostic radiation on children. En Slovis TL, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, *11.ª ed., Filadelfia, 2008, Mosby, pág. 5; y Hall EJ:* Radiobiology for the radiologist, *6.ª ed., Filadelfia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins, pág. 41.*

REDUCCIÓN DE LA RADIACIÓN INNECESARIA EN PRUEBAS DE IMAGEN PEDIÁTRICAS

Seleccionar la exploración correcta es responsabilidad del médico que la solicita y puede implicar la consulta con un radiólogo que preferiblemente tenga experiencia en niños. La medicina basada en la evidencia ha demostrado el escaso rendimiento del diagnóstico por imagen (incluida la TC) de un niño con una única convulsión no febril sin otras alteraciones neurológicas. Esto es especialmente cierto si no hay antecedentes personales de comportamiento anómalo o de cambios en la personalidad o en el desarrollo. La TC no detecta tantas anomalías como la resonancia magnética (RM), y además la TC utiliza radiación ionizante. La RM detecta mucho más fácilmente los cambios sutiles de anomalías congénitas o adquiridas que puedan originar convulsiones. Por tanto, es más adecuado, **excepto** en una situación de urgencia, realizar una RM dentro de un margen de tiempo razonable en lugar de hacer 2 pruebas (TC seguida de una imagen de RM).

Se ha estimado que tal vez el 30% de las pruebas de imagen, incluidas las TC, tienen una indicación cuestionable y pueden ser sustituidas por otras modalidades sin radiación, o que incluso se llevan a cabo sin indicaciones basadas en la evidencia.

Reducir la radiación de la TC

La fuente más habitual de radiación médica es la TC. Se ha avanzado desde un tomógrafo de un solo corte hasta los escáneres que pueden obtener más de 320 cortes en un tiempo mínimo. Las imágenes tienen un detalle excelente, incluyendo la reconstrucción multiplano y tridimensional de los datos obtenidos. Antes se tardaba más de 30 minutos en obtener de 10 a 12 imágenes, pero ahora se generan entre cientos y miles de imágenes en segundos. Al utilizar en niños los parámetros de la TC establecidos para adultos realmente se produce una exposición mayor que la que reciben los adultos. Esto es debido a que los rayos X de menor energía que tendrían que haber sido absorbidos en la zona próxima en el adulto penetran en el niño entero, irradiando todos los órganos. Al comparar la dosis recibida por un recién nacido con la que recibe un adulto en una TC de cabeza con los mismos parámetros, el recién nacido recibe 4 veces más radiación que el adulto. En la formación de imágenes abdominales la dosis se incrementa en el 60%.

El radiólogo debe adaptar la exploración al paciente pediátrico. Podemos determinar que la exploración está adaptada al paciente pediátrico mirando el informe de dosis o los parámetros del tubo de corriente (miliamperaje/segundo [mAs]) y voltaje máximo (kVp). El estudio debe limitarse a la zona que sea necesaria. Sólo se realizarán TC multifásicas en caso de que sea imprescindible. El radiólogo tiene muchas formas para disminuir los parámetros de manera que los niños puedan ser examinados sin radiación excesiva. En algunos casos la reducción de la dosis de radiación a la mitad, incluso en adultos que se someten a TC, no cambia la eficacia diagnóstica del estudio ni la habilidad del radiólogo para hacer el diagnóstico correcto.

RADIOTERAPIA: EFECTOS AGUDOS Y TARDÍOS

La radioterapia utiliza dosis altas de radiación para matar las células malignas. La sensibilidad de las células normales es muy parecida a la de las células malignas, y para conseguir tasas de curación significativas los oncólogos radioterapeutas deben aceptar un cierto porcentaje de complicaciones graves (5-10%). La radiación provoca la pérdida de tejidos y el daño de la vasculatura subyacente. Los cambios vasculares pueden ser progresivos, provocando fibrosis arteriocapilar y una lesión irreparable que provoca, a su vez, una mayor pérdida tisular.

Tabla 718-6 Efectos tardíos de la radioterapia en niños con cáncer

SISTEMA	EFECTO TARDÍO	DOSIS (Gy)
Musculoesquelético	Hipoplasia muscular	>20
	Escoliosis, cifosis, lordosis	10-20
	Exostosis osteocartilaginosa	?
Neuroendocrino (craneal o craneoespinal)	Alteración de la hormona de crecimiento	>18
	Deficiencia de hormona adrenocorticotropa	>40
	Deficiencia de hormona liberadora de tirotropina	>40
	Pubertad precoz (principalmente en niñas)	>20
	Deficiencia de gonadotropinas	<40
Insuficiencia gonadal	Insuficiencia ovárica	4-12
	Insuficiencia testicular	>3
Disfunción del sistema nervioso central*	Cambios estructurales	>18
	Cambios cognitivos	?
Otros	Fibrosis pulmonar	
	Nefropatía	
	Insuficiencia hepática	
	Arteritis	
	Pérdida de visión	
	Pérdida auditiva	
	Disfunción de la médula ósea	
	Insuficiencia cardíaca	

*Con quimioterapia intratecal (metotrexato).
Derivada de Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ y cols., editores: Pediatric radiation oncology, *3.ª ed., Filadelfia, 1999, Lippincott Williams & Wilkins.*

Los efectos agudos del tratamiento (que aparecen en los 3 meses siguientes al inicio del mismo) están relacionados con la superficie corporal irradiada (excepto el cansancio, que comienza durante ese período). Esos efectos agudos comprenden neumonitis, dermatitis, mucositis y esofagitis, edema cerebral y tumefacción del órgano irradiado, debidos todos ellos a la radiación. También se aprecian cambios en los patrones de movimiento intestinal. Entre todos ellos, una de las reacciones agudas más graves es la neumonitis. Se puede manifestar en las 24 horas siguientes a la irradiación, plazo en el que se produce la exudación de material proteináceo y edema intraalveolares. Sin embargo, lo más frecuente es que la neumonitis por radiación comience 2-6 meses después de empezar la radiación, con un cuadro clínico de fiebre, tos, congestión y dolor pruriginoso. Los efectos tardíos del tratamiento (que empiezan más de 3 meses después del mismo) son numerosos (tabla 718-6). Los más frecuentes son afectación de la función pulmonar, pérdida auditiva, alteración del funcionamiento endocrino/reproductor, afectación de la función cardíaca y pérdida neurocognitiva.

Anualmente el cáncer infantil afecta a 70-160 casos por millón de niños entre 0 y 14 años. Debido a un diagnóstico más precoz y a los mejores tratamientos, más del 79% de los niños que fueron diagnosticados de cáncer entre 1995-2001 son supervivientes a largo plazo. Aproximadamente 1 de cada 570 adultos jóvenes es un superviviente a largo plazo de cáncer y hasta el 25% presenta complicaciones relacionadas con su tratamiento. Los segundos cánceres son responsables del 6-10% de todos los cánceres en niños o adultos. En los niños del Childhood Cancer Survivor Study se encuentra una incidencia acumulada de segundas neoplasias del 3,2%

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

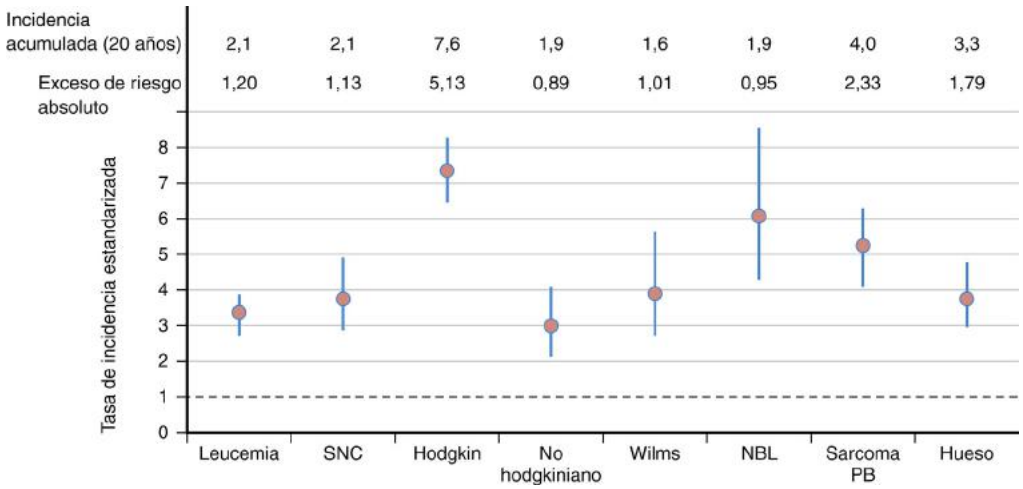

Figura 718-5 Segundos procesos malignos en la cohorte del Childhood Cancer Survivor Study. SNC, sistema nervioso central; NBL, neuroblastoma; PB, partes blandas. *(De Robison LL: Treatment-associated subsequent neoplasms among long-term survivors of childhood cancer: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study,* Pediatr Radiol *39[Suppl 1]:S32-S37, 2009, fig. 1.)*

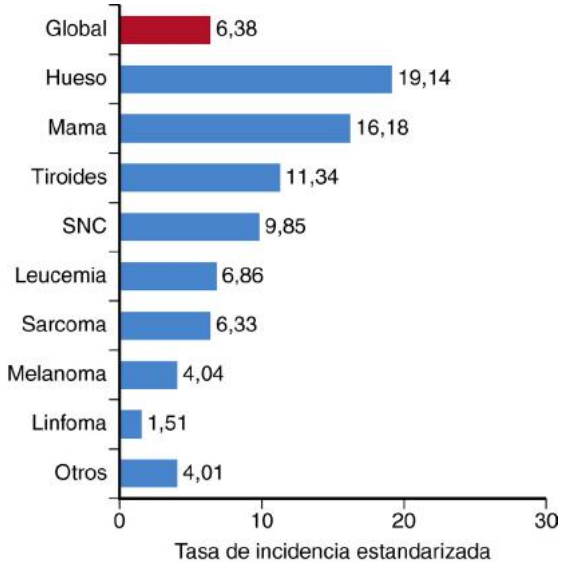

Figura 718-6 Tasa de incidencia estandarizada por tipo de segundo proceso maligno. SNC, sistema nervioso central. *(Robison LL: Treatment-associated subsequent neoplasms among long-term survivors of childhood cancer: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study,* Pediatr Radiol *39[Suppl 1]:S32-S37, 2009, fig. 2.)*

a los 20 años desde el diagnóstico original. Los procesos malignos primarios con la incidencia acumulada más alta de una segunda neoplasia son, por orden de frecuencia: enfermedad de Hodgkin (7,6), sarcoma de partes blandas (4,0), cánceres de hueso (3,3), leucemia (2,1), cánceres del sistema nervioso central (SNC) (2,1) y linfoma no hodgkiniano (1,9). Estos datos reflejan una tasa de incidencia estándar global del 6,38% (fig. 718-5). Los segundos tumores más prevalentes afectan a hueso, mama, tiroides y SNC (fig. 718-6). En la tabla 718-7 se presenta la relación entre segundos cánceres y cánceres primarios y su período de latencia. Casi el 70% de los segundos cánceres están producidos por la radiación original. La radioterapia aumenta el riesgo de un segundo cáncer de forma dependiente de la dosis para los cánceres no hereditarios.

Las complicaciones concretas dependen de la localización del campo terapéutico. En los niños, debido a la localización de muchos tumores infantiles, el cerebro normal se incluye a menudo en el campo de tratamiento. La radioterapia estándar del cerebro en los niños produce atrofia cortical en más de la mitad de los que reciben 2.000-6.000 rad; en el 26% quedan cambios en la sustancia blanca (leucoencefalopatía) y calcificaciones en el 8%. Cuanto más pequeño es el niño al recibir la radiación, peor es la atrofia. Algunos pacientes también presentan una microangiopatía mineralizante. La administración de metotrexato antes, durante o después de la radioterapia potencia las lesiones cerebrales desencadenadas por la radiación.

La **necrosis cerebral** es una complicación grave e irreversible de la vasculopatía provocada por la radiación. Suele diagnosticarse 1-5 años tras la exposición, pero puede manifestarse más de una década después. La necrosis cerebral se manifiesta con cefalea, hipertensión intracraneal, convulsiones, déficits sensitivos y alteraciones psicóticas.

La irradiación de la médula espinal puede provocar una **mielitis radiactiva,** que puede ser transitoria o permanente. La mielitis transitoria aguda aparece frecuentemente a los 2-4 meses de la irradiación. Los pacientes con mielitis generalmente presentan el **signo de Lhermitte,** una sensación de pequeñas descargas eléctricas en los brazos y las piernas cuando se flexiona el cuello o se realizan otros movimientos que estiran la médula espinal. La mielopatía transitoria suele ceder a las 8-40 semanas, y no progresa necesariamente a necrosis tardía.

La **mielopatía retardada** aparece tras un período de latencia medio de 20 meses, aunque puede hacerlo antes si la dosis total o por sesión es alta. Suele manifestarse por un deterioro discontinuo y es irreversible. En las regiones cervical y dorsal se desarrolla una disociación sensitiva, seguida de una paresia espástica y después flácida. En la médula lumbar predomina la paresia flácida. La mortalidad de las lesiones cervicales y dorsales alcanza el 70% y suele deberse a neumonías e infecciones urinarias.

La irradiación del sistema nervioso central también puede afectar al crecimiento, al comprometer la función del eje hipotálamo-hipofisario y provocar el descenso de producción y liberación de hormona del crecimiento. La irradiación del SNC también puede afectar a otras trofinas distintas de la hormona del crecimiento, provocando deficiencia de gonadotropinas o pubertad precoz. También puede aparecer hipotiroidismo central. La irradiación del SNC también compromete el depósito mineral óseo, tanto localmente (en el campo de radiación) como sistémicamente.

La irradiación también tiene otros efectos específicos de los niños (v. tabla 718-6). Cuando los protocolos fraccionados superan los 4.000 rad puede producirse escoliosis e hipoplasia ósea. Las dosis fraccionadas superiores a 2.500 rad pueden originar una epifisiólisis de la cabeza del fémur. También se ha descrito un aumento de la incidencia de osteocondromas benignos después de la radioterapia en la infancia. Además de causar cáncer de mama, la irradiación de la pared torácica de las niñas puede dañar el desarrollo de la mama o provocar fibrosis y atrofia del tejido mamario.

IRRADIACIÓN CORPORAL TOTAL

Exposición no controlada a la radiación a gran o pequeña escala

La exposición a la radiación a gran escala puede producirse en caso de accidentes nucleares, guerra o ataque terrorista (v. caps. 39.2 y 723). Hay que considerar las lesiones por radiación y las lesiones explosivas y térmicas.

booksmedicos.org

Tabla 718-7 Segundos cánceres y su relación con los cánceres primarios

SEGUNDOS CÁNCERES	CÁNCERES PRIMARIOS	LATENCIA (MEDIANA EN años)	FACTORES DE RIESGO
Tumores cerebrales	LLA; tumores cerebrales; EH	9-10	Radiación; edad más temprana
Síndromes mielodisplásicos/ leucemia mielógena aguda	LLA; EH; tumores óseos	3-5	Inhibidores de la topoisomerasa II; fármacos alquilantes
Cáncer de mama	EH; tumores óseos; sarcomas de partes blandas; LLA; tumores cerebrales; tumores de Wilms; LNH	15-20	Radiación; sexo femenino
Cáncer de tiroides	LLA; EH; neuroblastoma; sarcomas de partes blandas; tumores óseos; LNH	13-15	Radiación; edad más temprana; sexo femenino
Tumores óseos	Retinoblastoma (hereditario); otros tumores óseos; sarcoma de Ewing; sarcomas de partes blandas; LLA	9-10	Radiación; fármacos alquilantes; esplenectomía
Sarcomas de partes blandas	Retinoblastoma (hereditario); sarcomas de partes blandas; EH; tumores de Wilms; tumores óseos; LLA	10-11	Radiación; edad más temprana; antraciclinas

EH, enfermedad de Hodgkin; LLA, leucemia linfocítica aguda; LNH, linfoma no hodgkiniano.
De Bhatia S, Sklar S: Second cancers in survivors of childhood cancer, Nat Rev Cancer *2:124-132, 2002.*

Tabla 718-8 Relaciones dosis-efecto después de la irradiación corporal total aguda por rayos gamma o rayos X

DOSIS CORPORAL TOTAL ABSORBIDA, RAD (Gy)	HALLAZGOS
5 (0,05)	Asintomático
15 (0,15)	Asintomático (aunque puede haber aberraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos periféricos)
50 (0,5)	Asintomático (descenso leve de leucocitos y plaquetas en algunos casos)
100 (1,0)	Náuseas y vómitos en aproximadamente el 10% de los casos 2 días después de la exposición
200 (2,0)	Náuseas y vómitos en la mayoría de las personas expuestas, con clara depresión hematológica
400 (4,0)	Náuseas, vómitos y diarrea a las 48 horas; mortalidad del 50% sin tratamiento médico
600 (6,0)	Mortalidad del 100% a los 30 días por fracaso de la médula ósea sin tratamiento médico
5.000 (50,0)	Colapso cardiovascular y daño del sistema nervioso central, con muerte en 24-72 horas

Tabla 718-9 Evolución esperada en función del recuento absoluto de neutrófilos después de la irradiación corporal total penetrante aguda

RECUENTO MÍNIMO DE LINFOCITOS EN LAS PRIMERAS 48 HORAS DESPUÉS DE LA EXPOSICIÓN	PRONÓSTICO
1.000-3.000 (intervalo normal)	Sin lesión significativa
1.000-1.500	Lesión significativa, pero probablemente no letal, buen pronóstico
500-1.000	Lesión grave, pronóstico reservado
100-500	Lesión muy grave, mal pronóstico
<100	Letal sin donante compatible de médula ósea

Manifestaciones clínicas

En la tabla 718-8 se presentan las relaciones dosis-efecto de la radiación penetrante corporal total aguda. Una gran exposición única a radiación penetrante da lugar a un **síndrome de radiación aguda.** Los signos y síntomas de este síndrome son consecuencia del daño de sistemas orgánicos mayores que tienen niveles diferentes de sensibilidad a la radiación, modulada por la velocidad con que se produjo la exposición a la radiación. La emisión de 100 rad en 1 minuto provocaría síntomas, pero la de 1 rad/día durante 100 días no.

El **síndrome hematopoyético** es consecuencia de dosis corporales totales mayores de 200 rad. La fase prodrómica consiste en náuseas y vómitos en las primeras 12 horas, y los síntomas duran hasta 48 horas. Después hay un período de latencia de 2-3 semanas durante el cual los pacientes se sienten bastante bien. Aunque están asintomáticos puede haberse producido ya un deterioro de la médula ósea. El hallazgo analítico más evidente es el descenso de los linfocitos (tabla 718-9). La depresión máxima de la médula ósea tiene lugar 30 días después de la exposición, cuando las hemorragias y la infección son los problemas principales. Si la médula ósea no ha sido eliminada tendrá lugar una fase de recuperación. Este efecto de la radiación es parecido al que se produce cuando se usa la irradiación corporal total (1.200 rad en 2 tratamientos) para obliterar la médula ósea en niños con leucemia antes del trasplante de médula ósea.

El **síndrome digestivo** se presenta con dosis corporales totales agudas mayores de 800 rad. Se sigue de inicio rápido de náuseas, vómitos y diarrea. Hay un período de latencia de aproximadamente 1 semana, con la recurrencia después de los síntomas digestivos, sepsis y desequilibrio electrolítico, que puede ser mortal.

Con dosis mayores de 3.000 rad predomina el **síndrome cardiovascular/SNC.** Las náuseas, los vómitos, la postración, la hipotensión, la ataxia y las convulsiones son casi inmediatos. La muerte suele ser rápida.

Tratamiento

En cuanto a los síndromes hematopoyéticos y digestivos, el tratamiento es sintomático y consiste en transfusiones, líquidos, antibióticos y antivíricos.

Irradiación localizada

Manifestaciones clínicas

Como la exposición localizada implica una pequeña cantidad de tejido, las manifestaciones sistémicas pueden ser menos intensas y los pacientes sobreviven aunque la dosis absorbida localmente sea muy alta. La mano es el lugar más frecuente de lesiones por radiación localizada accidental, normalmente como consecuencia de coger o jugar con fuentes de radiación. La segunda localización accidental más frecuente es el muslo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 718-10 Cambios cutáneos después de una única exposición aguda a la radiación localizada

DOSIS ABSORBIDA (Gy)	CAMBIOS
3-4	Depilación en 2-3 semanas
10-15	Umbral de eritema; aparece 18-20 días después de la exposición en dosis menores; puede aparecer en pocas horas con dosis más altas
20	Descamación húmeda, posible ulceración
25	Ulceración con cicatrización lenta
30-50	Ampollas, necrosis a las 3 semanas
100	Ampollas, necrosis a 1-2 semanas

Datos de Gusev I, Guskova AK, Mettler FA Jr, editores: Medical management of radiation accidents, *2.ª ed., Boca Ratón, Florida, 2001, CRC Press.*

y las nalgas, predominantemente por meter en los bolsillos fuentes altamente radiactivas sin saberlo.

Los cambios cutáneos que se producen después de una irradiación aguda localizada se mencionan en la tabla 718-10. Al contrario de lo que sucede con otras formas de quemaduras térmicas, los signos de radiación aparecen días *después* de la exposición. La insuficiencia vascular aparece meses o años después y provoca ulceraciones o necrosis en áreas que antes habían cicatrizado. La penetrabilidad de la radiación es un factor importante para el desenlace de la lesión por radiación local. Los rayos beta de una radiación intensa no provocan quemaduras cutáneas superficiales debido a su escasa penetrabilidad.

Algunos tejidos que reciben la exposición localizada de la radiación son relativamente radiosensibles. Pueden **formarse cataratas** (v. cap. 628) con una sola exposición a rayos gamma de entre menos de 1 Gy y varios Gy, si bien tardan entre 2 meses y varios años en desarrollarse. La **oligospermia** tarda hasta 2 meses en aparecer. La infertilidad transitoria masculina puede aparecer con dosis de tan sólo 15 rad y la esterilidad masculina permanente aparece con dosis de entre 300 y 600 rad.

Tratamiento

El tratamiento de las lesiones cutáneas pretende, principalmente, prevenir las infecciones. El tratamiento de las lesiones localizadas normalmente implica cirugía plástica e injertos, si la exposición a la radiación no fue muy penetrante (v. cap. 75). La naturaleza de la cirugía depende de la dosis que se alcanza en varias profundidades en el tejido y de la localización de la lesión. La expresión completa de la lesión de radiación puede no ser evidente durante 1-2 años, debido a que el estrechamiento arteriolar lento provoca una necrosis diferida. Después de una radiación relativamente penetrante puede ser necesaria la amputación por cambios obliterantes en vasos pequeños.

CONTAMINACIÓN INTERNA

Epidemiología

Los accidentes que conllevan una contaminación interna son raros y generalmente son el resultado de una administración inadecuada en el contexto hospitalario o por la ingestión voluntaria de materiales radiactivos contaminados sin ser consciente de ello. Otras posibles causas de contaminación interna de los niños incluyen la ingestión de leche de madres lactantes que han sido sometidas a pruebas diagnósticas de medicina nuclear y la exposición radiactiva de niños cuando uno de los padres o un hermano recibe una dosis terapéutica de yodo 131.

Manifestaciones clínicas

Los riesgos de la contaminación interna dependen de la naturaleza del radionúclido (especialmente en lo que se refiere a su hidrosolubilidad, semivida y emisión radiactiva), además de la naturaleza del compuesto químico.

Tratamiento

El tratamiento más eficaz requiere conocer el radionúclido implicado y su forma química. El tratamiento debe iniciarse rápidamente para ser eficaz (tabla 718-11). El **tratamiento de eliminación** consiste en limpiar heridas contaminadas y realizar un lavado gástrico o administrar purgantes en caso de ingestión. La administración de antiácidos con alginato también ayuda en la eliminación al disminuir la absorción del aparato digestivo. Un ejemplo de **terapia de bloqueo** es la administración de yoduro potásico u otros compuestos con yodo estable a los pacientes con contaminación interna con yodo radiactivo. El yodo estable bloquea eficazmente el tiroides, aunque la eficacia disminuye rápidamente a medida que transcurre el tiempo desde la contaminación. La dosis recomendada de yoduro potásico en neonatos es de 16 mg en los recién nacidos, de 32 mg hasta los 3 años y de 65 mg para los niños de 3-18 años. Cada dosis protege sólo durante 1 día. La **terapia de dilución** se emplea en casos de contaminación por tritio (hidrógeno radiactivo en forma de agua). La administración forzada de líquidos estimula la excreción. Por último, los casos de contaminación interna con elementos transuránicos (p. ej., americio y plutonio) pueden necesitar **tratamiento de quelación** con calcio y ácido dietilentriaminopentaacético.

Tabla 718-11 Tratamiento específico de la contaminación por radiación interna

RADIONÚCLIDO	ABORDAJE TERAPÉUTICO
Tritio	Dilución (líquidos forzados)
Yodo 125 o yodo 131	Bloqueo (solución saturada de yoduro potásico o yoduro potásico), movilización (fármacos antitiroideos)
Cesio 134 o cesio 137	Reducción de la absorción gastrointestinal (azul de Prusia)
Estroncio 89 o estroncio 90	Reducción de la absorción (antiácidos con fosfato de aluminio en gel), bloqueo (lactato de estroncio), desplazamiento (fosfato oral), movilización (cloruro amónico o extracto de paratiroides)
Plutonio y otros elementos transuránicos	Quelación con ácido dietilentriaminopentaacético de zinc o calcio (productos en investigación)
Desconocido	Reducción de la absorción (eméticos, lavado, carbón activado o laxantes) en caso de ingestión

De Mettler FA, Voelz GL: Major radiation exposure—what to expect and how to respond, N Engl J Med *346:1554, 2002.*

El azul de Prusia es un fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para pacientes con contaminación interna con cesio o talio. Acelera la eliminación fecal del cesio radiactivo del cuerpo y actúa interceptando el cesio que llega al intestino procedente de la bilis. Además evita la reabsorción del cesio desde el intestino. El azul de Prusia puede administrarse días después de la ingestión, a diferencia del yoduro potásico, que debe administrarse inicialmente en las primeras 12-24 horas tras la exposición.

CONTAMINACIÓN EXTERNA

La presencia de contaminación radiactiva externa sobre la piel no es una urgencia médica inmediata. El tratamiento se basa en eliminar y controlar la propagación de los materiales radiactivos. Cuando se sospecha que un paciente presenta una contaminación superficial y no tiene lesiones físicas, la descontaminación puede realizarse con relativa facilidad. Si hay un traumatismo físico importante u otras lesiones potencialmente mortales asociadas a la contaminación externa sólo puede efectuarse la descontaminación superficial tras haber estabilizado fisiológicamente al sujeto. En muchos accidentes el tratamiento médico esencial se retrasa inapropiadamente por parte del personal hospitalario de urgencias debido al miedo a la radiación o la propagación de la contaminación dentro del hospital. Después de un accidente por radiación, el triaje de los pacientes es fundamental y se basa en la exposición y en los síntomas (fig. 718-7).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

booksmedicos.org

Bibliografía

American College of Radiology: 2014 ACR appropriateness criteria. Available at: http://www.acr.org/Quality-Safety/Appropriateness-Criteria.

American College of Radiology: 2014 Practice parameters and technical standards. Available at: http://www.acr.org/Quality-Safety/Standards-Guidelines.

American College of Radiology: *Practice guidelines and technical standards*, Reston, VA, 2003, American College of Radiology.

Becker SM: Protecting public health after radiation emergencies, *BMJ* 342, 2011, d1968.

Bernal B, Altman NR: Evidence-based medicine: neuroimaging of seizures, *Neuroimaging Clin N Am* 13:211-224, 2003.

Berrington de Gonzalez A, Mahesh M, Kim KP, et al: Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007, *Arch Intern Med* 169:2071-2077, 2009.

Bhatia S, Sklar S: Second cancers in survivors of childhood cancer, *Nat Rev Cancer* 2:124-132, 2002.

Boland GW, Thrall JH, Gazelle GS, et al: Decision support for radiologist report recommendations, *J Am Coll Radiol* 8(12):819-823, 2011.

Brenner DJ, Hall EJ: Computed tomography—an increasing source of radiation exposure, *N Engl J Med* 357:2277-2284, 2007.

Brenner DJ, Hricak H: Radiation exposure from medical imaging, *JAMA* 304:208-209, 2010.

Chhem RK, Meghzifene A, Czarwinski R: Towards better and safer use of radiation in medicine, *Lancet* 375:1328-1330, 2010.

Christodouleas JP, Forrest RD, Ainsley CG, et al: Short-term and long-term health risks of nuclear-power-plant accidents, *N Engl J Med* 364(24):2334-2340, 2011.

Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, et al: Dental X-rays and risk of meningioma, *Cancer* 118:4530-4537, 2012.

Cuthbertson DJ, Davidson J: What to tell patients about radioiodine therapy, *BMJ* 333:271-272, 2006.

Doll R, Wakeford R: Risk of childhood cancer from fetal irradiation, *Br J Radiol* 70:130-139, 1997.

Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, et al: Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures, *N Engl J Med* 36:849-857, 2009.

Frush DP, Slovis TL: Radiation bioeffects, risks and radiation protection in medical imaging in children. In Coley BD, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 12, Philadelphia, 2014, WB Saunders.

Gangopadhyay KK, Sundram F, De P: Triggering radiation alarms after radioiodine treatment, *BMJ* 333:293-294, 2006.

Gusev I, Guskova AK, Mettler FA Jr, editors: *Medical management of radiation accidents*, ed 2, Boca Raton, FL, 2001, CRC Press.

Hall EJ: Radiation biology for pediatric radiologists, *Pediatr Radiol* 39(Suppl 1):S57-S64, 2009.

Hammer GP, Scheidemann-Wesp U, Samkange-Zeeb F, et al: Occupational exposure to low doses of ionizing radiation and cataract development: a systematic literature review and perspectives on future studies, *Radiat Environ Biophys* 52(3):303-319, 2013.

Hendee WR, Becker GJ, Borgstede JP, et al: Addressing overutilization in medical imaging, *Radiology* 257(1):240-245, 2010.

Hendee WR, O'Connor MK: Radiation risks of medical imaging: separating fact from fantasy, *Radiology* 264(2):312-321, 2012.

Huda W, Atherton JV, Ware DE, et al: An approach for the estimation of effective radiation dose at CT in pediatric patients, *Radiology* 203:417-422, 1997.

Huda W: Effective dose to adult and pediatric patients, *Pediatr Radiol* 32:272-279, 2002.

Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al: Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer, *JAMA* 309(22):2371-2381, 2013.

Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, et al: Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure, *JAMA* 295:1011-1022, 2006.

ICRP, Khong PL, Ringertz H, et al: ICRP publication 121 radiological protection in paediatric diagnostic and interventional radiology, Ann ICRP 42(2):1-63, 2013.

Jaffurs D, Denny A: Diagnostic pediatric computed tomographic scans of the head: actual dosage versus estimated risk, *Plast Reconstr Surg* 124:1254-1260, 2009.

Kal HB, Struikmans H: Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction, *Lancet Oncol* 6:328-333, 2005.

Karachaliou F, Simatos G, Batika P, et al: Endocrine consequences of childhood malignancies, *J BUON* 14:27-32, 2009.

Kasatkinan EP, Shilin DE, Rosenbloom AL, et al: Effects of low level radiation from the Chernobyl accident in a population with iodine deficiency, *Eur J Pediatr* 156:916, 1997.

Kleinerman RA: Radiation-sensitive genetically susceptible pediatric sub-populations, *Pediatr Radiol* 39(Suppl 1):S27-S31, 2009.

Koenig TR, Wolff D, Mettler FA, et al: Skin injuries from fluoroscopically guided procedures: part I: characteristics of radiation injury, *AJR Am J Roentgenol* 177:3-11, 2001.

Larson DB, Johnson LW, Schnell BM, et al: Rising use of CT in child visits to the emergency department in the United States, 1995-2008, *Radiology* 259(3):793-801, 2011.

Larson DB, Johnson LW, Schnell BM, et al: National trends in CT use in the emergency department: 1995-2007, *Radiology* 258(1):164-173, 2011.

Linet MS, Kim KP, Rajaraman P: Children's exposure to diagnostic medical radiation and cancer risk: epidemiologic and dosimetric considerations, *Pediatr Radiol* 39(Suppl 1):S4-S26, 2009.

Linet MS, Slovis TL, Miller DL, et al: Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures, *CA Cancer J Clin*, 2012, doi: 10.3322/caac.21132. [Epub ahead of print].

Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al: Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage of 11 million Australians, *BMJ* 346:1-18, 2013.

The Medical Letter: Potassium iodide for thyroid protection in a nuclear-accident, *Med Lett Drugs Ther* 53:25-26, 2011.

Mettler FA Jr: Medical resources and requirements for responding to radiological terrorism, *Health Phys* 89:488-493, 2005.

Mettler FA, Voelz GL: Major radiation exposure—what to expect and how to respond, *N Engl J Med* 346:1554-1561, 2002.

Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, et al: The use of computed tomography in pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk, *JAMA Pediatr* 167(8):700-707, 2013.

National Council on Radiation Protection and Measurements: http://NCRPonline.org.

NCRP Report 174: Preconception and prenatal radiation exposure: health effects and protective guidance, 2013. http://www.ncrponline.org/Publications/Press_Releases/174press.html.

Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer, *N Engl J Med* 355:1572-1582, 2006.

Pierce DA, Preston DL: Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors, *Radiat Res* 154:178-186, 2000.

Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al: Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study, *Lancet* 380(9840):499-505, 2012.

Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, et al: Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part 1. Cancer: 1950-1990, *Radiat Res* 146:1-27, 1996.

Preston DL, Cullings H, Suyama A, et al: Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children, *J Natl Cancer Inst* 100(6):428-436, 2008.

Preston DL, Ron E, Yonehara S, et al: Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure, *J Natl Cancer Inst* 94:1555-1563, 2002.

Puch-Kapst K, Juran R, Phys D, et al: Radiation exposure in 212 very low and extremely low birth weight infants, *Pediatrics* 124:1556-1564, 2009.

Robison LL: Treatment-associated subsequent neoplasms among long-term survivors of childhood cancer: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study, *Pediatr Radiol* 39(Suppl 1):S32-S37, 2009.

Salamipour H, Jimenez RM, Bree SL, et al: Multidetector row CT in pediatric musculoskeletal imaging, *Pediatr Radiol* 35:555-564, 2005.

Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, et al: Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003, *BMJ* 340, 2010, b5349.

Shore RE, Neriishi K, Nakashima E: Epidemiological studies of cataract risk at low to moderate radiation doses: (not) seeing is believing, *Radiat Res* 174(6):889-894, 2010.

Slovis TL: Children, computed tomography radiation dose, and the as low as reasonably achievable (ALARA) concept, *Pediatrics* 112:971-972, 2003.

Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, et al: Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer, *Arch Intern Med* 169:2078-2086, 2009.

Sodickson A: CT radiation risks coming into clearer focus, *BMJ* 346, 2013, f3102.

Turai I, Veress K, Günalp B, et al: Medical response to radiation incidents and radionuclear threats, *BMJ* 328:568-572, 2004.

United Nations Information Service: Risk following exposure to radiation differs for adults and children, says UNSCEAR report. UNIS/OUS/216, 2013. Available at: http://www.unscear.org/docs/temp/ous216eweb.pdf.

U.S. Food and Drug Administration: FDA proposal aims to help reduce unnecessary radiation exposure for children, 2012. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm303386.htm.

Williams CH, Frush DP: Compendium of national guidelines for imaging of the pediatric patient, *Pediatr Radiol* 42(1):82-94, 2012.

Zablotska LB, Bazyka D, Lubin JH, et al: Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among Chornobyl cleanup workers, *Environ Health Perspect* 121:59-65, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

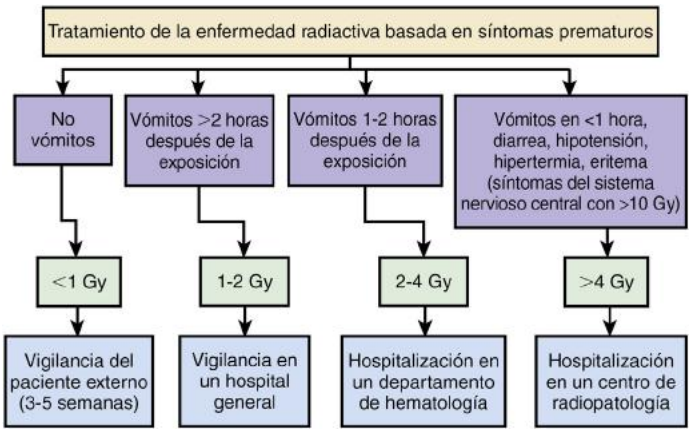

Figura 718-7 Tratamiento de la enfermedad radiactiva a diferentes niveles de atención sanitaria, según la aparición de síntomas prematuros y la dosis de radiación estimada en todo el cuerpo. *(De Turai I, Veress K, Günalp B y cols.: Medical response to radiation incidents and radionuclear threats,* BMJ *328;568-572, 2004.)*

Capítulo **719**

Contaminantes químicos

Philip J. Landrigan y Joel A. Forman

En los últimos 75 años se han desarrollado más de 85.000 productos químicos sintéticos nuevos; la mayoría de ellos no existían en la naturaleza. Estas sustancias químicas se utilizan en millones de productos, desde alimentos envasados hasta ropas, materiales de construcción, carburantes, productos de limpieza, cosméticos, productos médicos, juguetes y biberones.

Los productos químicos sintéticos se encuentran ampliamente diseminados en el medio ambiente. El Inventario de Emisiones Tóxicas publicado por la Agencia de Protección Ambiental (EPA) estadounidense refiere que en 2011 se vertieron más de 1.800 millones de kilos de productos tóxicos al aire, el agua y el suelo en Estados Unidos.

La exposición de los humanos a las sustancias químicas sintéticas tóxicas está muy extendida. Los niños están especialmente expuestos a las 3.000 sustancias químicas que se fabrican en cantidades de 450 toneladas o más al año. Estos productos están considerados por la EPA como compuestos químicos de gran volumen de producción. Cada año los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades obtienen datos de vigilancia biológica en sangre y orina de más de 200 sustancias químicas de gran volumen de producción en una muestra de población estadounidense durante la encuesta National Health and Nutrition Examination Survey. Estos datos prueban que los niños estadounidenses están expuestos a una mayor variedad de productos químicos sintéticos.

Las sustancias químicas tóxicas son exportadas en cantidades cada vez mayores a los países del mundo con menos recursos a medida que atraviesan el desarrollo industrial. En estos países las normas de protección ambiental no son tan rigurosas como en los países desarrollados, por lo que existe un riesgo elevado de que los niños estén gravemente expuestos a estas sustancias.

PRODUCTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS Y SALUD HUMANA

Algunos productos químicos sintéticos han generado enormes beneficios para la salud humana. Los antibióticos han ayudado a controlar las principales enfermedades contagiosas, los desinfectantes químicos han reducido las muertes por disentería y la quimioterapia ha permitido la curación de muchos cánceres infantiles.

Sin embargo, los nuevos productos químicos también han sido responsables de trágicos episodios de enfermedades, muertes y deterioro medioambiental. Muchos de estos episodios han provocado lesiones graves en niños. Se ha establecido un patrón recurrente según el cual se comercializan nuevos productos químicos con gran entusiasmo, que al ser supuestamente inocuos no son sometidos a estudios de seguridad estrictos antes de ponerse a la venta. Varios años o décadas más tarde, una vez generalizado su uso, consolidadas sus ventas y diseminada ampliamente en el medio ambiente, se descubre que la sustancia produce efectos nocivos.

Como ejemplos históricos de productos químicos sintéticos inicialmente proclamados beneficiosos y que más tarde mostraron importantes efectos nocivos pueden citarse la *talidomida,* un sedante suave muy eficaz en el control de la hiperémesis gravídica en el primer trimestre del embarazo, que provocó una epidemia de focomelia en los niños que habían sufrido exposición intrauterina; el *tetraetilo de plomo,* usado en la gasolina entre 1930 y 1980 como aditivo y responsable de intoxicaciones masivas por plomo, con una neurotoxicidad subclínica que provocó una reducción del coeficiente intelectual (CI) en dos generaciones de niños estadounidenses (v. cap. 721); el pesticida *diclorodifeniltricloroetano (DDT),* cuyo impacto ambiental casi llevó a la extinción del águila pescadora y del águila calva americana, que se ha asociado recientemente a un mayor riesgo de cáncer de mama en humanos; los *policlorobifenilos (PCB),* unos contaminantes muy persistentes que a pesar de prohibirse su producción en 1977 siguen contaminando grandes lagos y ríos, que han resultado ser responsables de un CI reducido y de trastornos disruptivos de la conducta en niños estadounidenses; el *dietilestilbestrol (DES),* que se administraba a embarazadas para evitar abortos, que más tarde provocó adenocarcinomas vaginales en niñas y mujeres jóvenes que sufrieron exposición intrauterina, y los *clorofluorocarbonos,* que destruyen la capa de ozono.

Otros ejemplos de productos químicos sintéticos cuyo uso se generalizó sin comprobar de forma rigurosa sus posibles riesgos son los *ftalatos,* unos plastificadores utilizados ampliamente en la fabricación de plásticos, cosméticos y utensilios del hogar, que se han asociado a un mayor riesgo de alteraciones de la reproducción en niños varones, así como a una probabilidad elevada de padecer anomalías del comportamiento semejantes al trastorno por déficit de atención con hiperactividad (v. cap. 33); los *polibromodifenil éteres,* un grupo de sustancias químicas muy utilizadas como retardantes de llama en alfombras, muebles y equipos electrónicos, que se asocian a una pérdida persistente de la inteligencia y a comportamientos disruptivos, y el *bisfenol A,* un producto plástico asociado a trastornos del neurodesarrollo. Cada año se producen millones de toneladas de todos estos productos químicos, se encuentran ampliamente dispersos en el medio ambiente y se pueden detectar en el organismo de casi cualquier estadounidense. En la actualidad, décadas después de haber sido introducidos, se empiezan a comprobar los peligros que pueden conllevar para la salud infantil.

ESPECIAL SUSCEPTIBILIDAD DE LOS NIÑOS A LOS PRODUCTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS

Los efectos sobre la salud asociados a los productos químicos sintéticos son especialmente graves cuando la exposición tiene lugar al comienzo de la vida, ya sea durante el embarazo, en la lactancia o al principio de la infancia. Los niños se muestran especialmente vulnerables a los contaminantes químicos por varias razones:

1. Los niños están proporcionalmente más expuestos que los adultos a numerosos contaminantes ambientales. Dado que beben más agua, ingieren más alimentos y respiran más aire por kilogramo de peso, están más intensamente expuestos a los contaminantes del agua, los alimentos y el aire. Las conductas mano-boca de los niños cuando juegan cerca del suelo aumentan aún más su exposición.
2. Las vías metabólicas de los niños, especialmente en los primeros meses de vida, se encuentran inmaduras. Aunque en algunos casos están más capacitados que los adultos para hacer frente a los tóxicos medioambientales porque no pueden metabolizarlos a sus formas activas, los niños suelen tener más dificultades para la desintoxicación y eliminación de los contaminantes químicos.
3. Los lactantes y los niños están en período de crecimiento y desarrollo, unos procesos complejos, veloces y altamente coreografiados que pueden interrumpirse fácilmente por los contaminantes químicos. Se ha demostrado que la exposición incluso a dosis mínimas de productos químicos tóxicos durante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

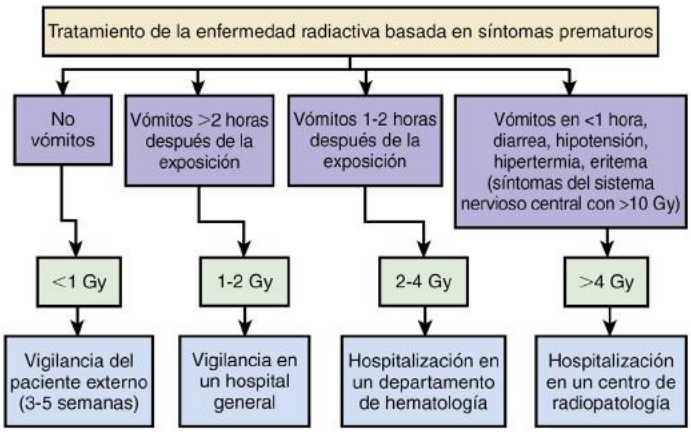

Figura 718-7 Tratamiento de la enfermedad radiactiva a diferentes niveles de atención sanitaria, según la aparición de síntomas prematuros y la dosis de radiación estimada en todo el cuerpo. *(De Turai I, Veress K, Günalp B y cols.: Medical response to radiation incidents and radionuclear threats,* BMJ *328;568-572, 2004.)*

Capítulo **719**

Contaminantes químicos

Philip J. Landrigan y Joel A. Forman

En los últimos 75 años se han desarrollado más de 85.000 productos químicos sintéticos nuevos; la mayoría de ellos no existían en la naturaleza. Estas sustancias químicas se utilizan en millones de productos, desde alimentos envasados hasta ropas, materiales de construcción, carburantes, productos de limpieza, cosméticos, productos médicos, juguetes y biberones.

Los productos químicos sintéticos se encuentran ampliamente diseminados en el medio ambiente. El Inventario de Emisiones Tóxicas publicado por la Agencia de Protección Ambiental (EPA) estadounidense refiere que en 2011 se vertieron más de 1.800 millones de kilos de productos tóxicos al aire, el agua y el suelo en Estados Unidos.

La exposición de los humanos a las sustancias químicas sintéticas tóxicas está muy extendida. Los niños están especialmente expuestos a las 3.000 sustancias químicas que se fabrican en cantidades de 450 toneladas o más al año. Estos productos están considerados por la EPA como compuestos químicos de gran volumen de producción. Cada año los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades obtienen datos de vigilancia biológica en sangre y orina de más de 200 sustancias químicas de gran volumen de producción en una muestra de población estadounidense durante la encuesta National Health and Nutrition Examination Survey. Estos datos prueban que los niños estadounidenses están expuestos a una mayor variedad de productos químicos sintéticos.

Las sustancias químicas tóxicas son exportadas en cantidades cada vez mayores a los países del mundo con menos recursos a medida que atraviesan el desarrollo industrial. En estos países las normas de protección ambiental no son tan rigurosas como en los países desarrollados, por lo que existe un riesgo elevado de que los niños estén gravemente expuestos a estas sustancias.

PRODUCTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS Y SALUD HUMANA

Algunos productos químicos sintéticos han generado enormes beneficios para la salud humana. Los antibióticos han ayudado a controlar las principales enfermedades contagiosas, los desinfectantes químicos han reducido las muertes por disentería y la quimioterapia ha permitido la curación de muchos cánceres infantiles.

Sin embargo, los nuevos productos químicos también han sido responsables de trágicos episodios de enfermedades, muertes y deterioro medioambiental. Muchos de estos episodios han provocado lesiones graves en niños. Se ha establecido un patrón recurrente según el cual se comercializan nuevos productos químicos con gran entusiasmo, que al ser supuestamente inocuos no son sometidos a estudios de seguridad estrictos antes de ponerse a la venta. Varios años o décadas más tarde, una vez generalizado su uso, consolidadas sus ventas y diseminada ampliamente en el medio ambiente, se descubre que la sustancia produce efectos nocivos.

Como ejemplos históricos de productos químicos sintéticos inicialmente proclamados beneficiosos y que más tarde mostraron importantes efectos nocivos pueden citarse la *talidomida,* un sedante suave muy eficaz en el control de la hiperémesis gravídica en el primer trimestre del embarazo, que provocó una epidemia de focomelia en los niños que habían sufrido exposición intrauterina; el *tetraetilo de plomo,* usado en la gasolina entre 1930 y 1980 como aditivo y responsable de intoxicaciones masivas por plomo, con una neurotoxicidad subclínica que provocó una reducción del coeficiente intelectual (CI) en dos generaciones de niños estadounidenses (v. cap. 721); el pesticida *diclorodifeniltricloroetano (DDT),* cuyo impacto ambiental casi llevó a la extinción del águila pescadora y del águila calva americana, que se ha asociado recientemente a un mayor riesgo de cáncer de mama en humanos; los *policlorobifenilos (PCB),* unos contaminantes muy persistentes que a pesar de prohibirse su producción en 1977 siguen contaminando grandes lagos y ríos, que han resultado ser responsables de un CI reducido y de trastornos disruptivos de la conducta en niños estadounidenses; el *dietilestilbestrol (DES),* que se administraba a embarazadas para evitar abortos, que más tarde provocó adenocarcinomas vaginales en niñas y mujeres jóvenes que sufrieron exposición intrauterina, y los *clorofluorocarbonos,* que destruyen la capa de ozono.

Otros ejemplos de productos químicos sintéticos cuyo uso se generalizó sin comprobar de forma rigurosa sus posibles riesgos son los *ftalatos,* unos plastificadores utilizados ampliamente en la fabricación de plásticos, cosméticos y utensilios del hogar, que se han asociado a un mayor riesgo de alteraciones de la reproducción en niños varones, así como a una probabilidad elevada de padecer anomalías del comportamiento semejantes al trastorno por déficit de atención con hiperactividad (v. cap. 33); los *polibromodifenil éteres,* un grupo de sustancias químicas muy utilizadas como retardantes de llama en alfombras, muebles y equipos electrónicos, que se asocian a una pérdida persistente de la inteligencia y a comportamientos disruptivos, y el *bisfenol A,* un producto plástico asociado a trastornos del neurodesarrollo. Cada año se producen millones de toneladas de todos estos productos químicos, se encuentran ampliamente dispersos en el medio ambiente y se pueden detectar en el organismo de casi cualquier estadounidense. En la actualidad, décadas después de haber sido introducidos, se empiezan a comprobar los peligros que pueden conllevar para la salud infantil.

ESPECIAL SUSCEPTIBILIDAD DE LOS NIÑOS A LOS PRODUCTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS

Los efectos sobre la salud asociados a los productos químicos sintéticos son especialmente graves cuando la exposición tiene lugar al comienzo de la vida, ya sea durante el embarazo, en la lactancia o al principio de la infancia. Los niños se muestran especialmente vulnerables a los contaminantes químicos por varias razones:

1. Los niños están proporcionalmente más expuestos que los adultos a numerosos contaminantes ambientales. Dado que beben más agua, ingieren más alimentos y respiran más aire por kilogramo de peso, están más intensamente expuestos a los contaminantes del agua, los alimentos y el aire. Las conductas mano-boca de los niños cuando juegan cerca del suelo aumentan aún más su exposición.
2. Las vías metabólicas de los niños, especialmente en los primeros meses de vida, se encuentran inmaduras. Aunque en algunos casos están más capacitados que los adultos para hacer frente a los tóxicos medioambientales porque no pueden metabolizarlos a sus formas activas, los niños suelen tener más dificultades para la desintoxicación y eliminación de los contaminantes químicos.
3. Los lactantes y los niños están en período de crecimiento y desarrollo, unos procesos complejos, veloces y altamente coreografiados que pueden interrumpirse fácilmente por los contaminantes químicos. Se ha demostrado que la exposición incluso a dosis mínimas de productos químicos tóxicos durante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 719-1 Efectos de determinados contaminantes químicos sobre lactantes y niños

EXPOSICIÓN QUÍMICA	EFECTO(S)
Contaminación atmosférica	Asma, otras enfermedades respiratorias, síndrome de muerte súbita del lactante
Amianto	Mesotelioma y cáncer de pulmón
Benceno, nitrosaminas, cloruro de vinilo, radiación ionizante	Cáncer
Dietilestilbestrol	Adenocarcinoma de vagina tras exposición uterina
Humo de tabaco ambiental	Mayor riesgo de asma y de síndrome de muerte súbita del lactante
Alcohol etílico	Síndrome alcohólico fetal después de exposición intrauterina
Plomo	Toxicidad neuroconductual por exposición a dosis bajas
Metilmercurio	Neurotoxicidad del crecimiento
Insecticidas organofosforados	Neurotoxicidad del crecimiento
Bifenilos policlorados	Neurotoxicidad del crecimiento
Polibromodifenil éteres	Neurotoxicidad del crecimiento
Ftalatos	Neurotoxicidad del crecimiento y alteraciones de la reproducción
Talidomida	Focomelia después de la exposición intrauterina
Tricloroetileno	Riesgo elevado de leucemia tras exposición intrauterina

los períodos de gran vulnerabilidad en las primeras fases del desarrollo provoca una gran variedad de enfermedades infantiles, así como un mayor riesgo de sufrir enfermedades crónicas y discapacidad para toda la vida (tabla 719-1).

4. Dado que los niños tienen muchos años de vida por delante, tienen tiempo para el desarrollo de enfermedades crónicas en varias fases que pueden ser desencadenadas por exposiciones precoces.

La especial susceptibilidad de los lactantes y niños a las sustancias químicas tóxicas (que difiere de la sensibilidad que presentan los adultos, tanto en sentido cuantitativo como cualitativo) se condensa en la frase «los niños no son adultos pequeños».

CONTROL DE SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS

Un problema fundamental en el entorno pediátrico es que sólo se ha estudiado el posible riesgo para la salud humana en aproximadamente el 65% de los productos químicos de gran volumen de producción, y en menos del 30% se ha evaluado su toxicidad en niños o durante el crecimiento. En Estados Unidos los productos químicos están regulados por la Ley de Control de Sustancias Tóxicas de 1976. Lamentablemente esta ley ha quedado obsoleta y se quebranta continuamente, por lo que no protege la salud de los niños frente a los productos químicos sintéticos tóxicos.

Cuando se aprobó, la Ley de Control de Sustancias Tóxicas iba dirigida a ser una legislación pionera según la cual fuese obligatorio que todos los productos químicos ya comercializados fuesen sometidos a pruebas para comprobar su posible toxicidad, así como con cualquier producto químico nuevo antes de ser comercializado. La ley jamás cumplió estas nobles intenciones. El Congreso cometió el fallo atroz de eximir 62.000 sustancias químicas que ya estaban comercializadas sin pasar por ningún estudio de toxicidad. Simplemente se asumía que estos productos eran seguros y se les permitió que siguieran comercializándose, a menos que la EPA hiciese algún descubrimiento que representase un «riesgo inaceptable». Con arreglo a la Ley de Control de Sustancias Tóxicas sólo se han prohibido cinco productos químicos en los últimos 35 años en Estados Unidos: los PCB, los clorofluorocarbonos que destruyen la capa de ozono, las dioxinas, el amianto y el cromo hexavalente.

A consecuencia del fracaso de la legislación actual sobre la seguridad de los productos químicos en Estados Unidos, se supone de facto que estos productos son seguros hasta que se demuestre lo contrario sin ningún género de dudas. Se han comercializado nuevos productos químicos con unos estudios de seguridad mínimos o nulos. Por el contrario, según el reglamento de Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Sustancias Químicas aprobado por la Unión Europea en 2006, es necesario demostrar la seguridad de los productos químicos antes de que se comercialicen, y la responsabilidad de probar dicha seguridad recae sobre la industria; no existe ningún reglamento equivalente en Estados Unidos.

La EPA ha solicitado a los fabricantes de 67 agentes pesticidas que determinen si estos productos químicos pueden causar anomalías en el sistema endocrino. Los resultados de esta solicitud de datos llevaron a la EPA a desarrollar un nuevo Directorio Global de Investigación sobre Disruptores Endocrinos, que analiza las propiedades de disrupción endocrina de los pesticidas químicos.

El Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (United Nations Environment Programme [UNEP]) es la agencia de las Naciones Unidas responsable de la gestión global de los productos químicos. En el marco del UNEP se promueve la seguridad de los productos químicos mediante información, asesoría política y orientación técnica sobre dichos productos químicos dirigidas a los países en desarrollo y en transición. El UNEP defiende el establecimiento de tratados internacionales para proscribir y controlar los productos químicos. El UNEP coordina sus actividades con otras organizaciones internacionales, como la Organización para la Alimentación y la Agricultura de las Naciones Unidas. El UNEP ha participado activamente, en asociación con la Organización Mundial de la Salud, en la coordinación de las iniciativas para retirar el plomo de la gasolina en muchos países del mundo.

PRODUCTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS Y ENFERMEDADES INFANTILES

En los últimos cinco decenios se ha ido acumulando una gran cantidad de datos sobre los contaminantes químicos del medio ambiente que causan enfermedad y disfunción en la infancia. La exposición en dosis altas causa enfermedad aguda clínicamente manifiesta, mientras que la exposición en dosis más bajas causa lesiones subclínicas, que son reales pero que sólo pueden detectarse mediante pruebas especiales (como descenso de la inteligencia, limitación del ámbito de atención y alteraciones de la conducta). Cuando la exposición a un contaminante químico está muy difundida, la toxicidad subclínica puede reducir la inteligencia y provocar otros efectos adversos que afectan a toda una sociedad (fig. 719-1).

CONTAMINANTES QUÍMICOS MÁS PELIGROSOS

Contaminantes atmosféricos

Los contaminantes del aire libre más peligrosos son los oxidantes fotoquímicos (en especial el ozono), los óxidos de nitrógeno, las micropartículas, los óxidos de azufre y el monóxido de carbono. Estos contaminantes proceden principalmente de la combustión de hidrocarburos. La fuente principal de contaminación atmosférica a escala mundial son las emisiones de los automóviles, seguida de las fuentes estáticas como las centrales de carbón y otras fuentes industriales.

Los valores elevados de contaminantes atmosféricos, sobre todo micropartículas, ozono y óxidos de nitrógeno, se asocian a problemas respiratorios en los niños, tales como disminución del flujo espiratorio pulmonar, sibilancias y reagudizaciones asmáticas. La contaminación atmosférica por micropartículas, incluso con niveles bajos, se relaciona con pequeños incrementos de la mortalidad cardiopulmonar y con un aumento de la mortalidad por el síndrome de muerte súbita del lactante (v. cap. 375). Un estudio de cohortes prospectivo en California sobre contaminación atmosférica y desarrollo de cáncer de pulmón halló una asociación entre la contaminación y un menor crecimiento del pulmón entre los 10 y los 18 años de edad, el cual lleva a disminuciones clínicamente significativas en la función pulmonar que persisten en la edad adulta. Es interesante que esos efectos se observaran con concentraciones tóxicas en aire por debajo de los límites estándares nacionales de calidad del aire ambiental establecidos por la EPA mediante la Ley de Aire Limpio (Clean Air Act).

booksmedicos.org

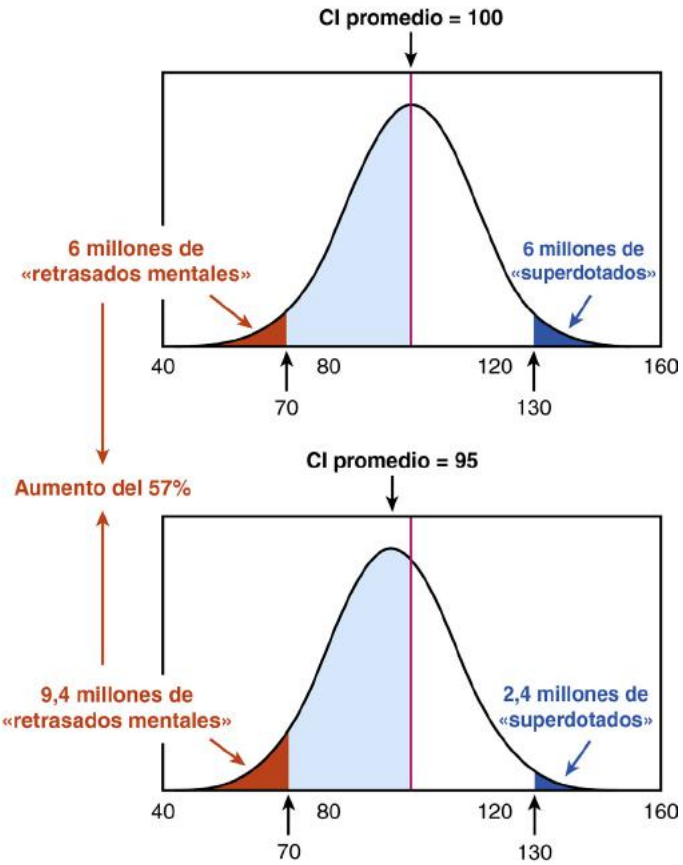

Figura 719-1 Impacto social de la neurotoxicidad subclínica. La exposición generalizada a un contaminante químico neurotóxico que reduce el CI medio en 5 puntos puede disminuir el número de niños de una sociedad que poseen una inteligencia realmente superior (CI por encima de 130 puntos) en más del 50% y de forma similar provoca un aumento en más del 50% de los niños con CI por debajo de 70 y que por tanto tienen un mal rendimiento escolar, requieren servicios de educación especial u otras adaptaciones y no pueden contribuir por completo a la sociedad una vez alcanzada la edad adulta. Aunque los efectos subclínicos sean pequeños a nivel individual, los efectos acumulados a nivel poblacional pueden tener consecuencias trascendentales, y hasta que la toxicidad se reconoce, el daño producido prosigue sin control durante muchos años. *(De Schettler T, Stein J, Reich F, Valenti M. En* Harm's way: toxic threats to child development. A report by Greater Boston Physicians for social responsibility, *2000, pág. 25. Disponible en: http://www.psr.org/chapters/boston/resources/in-harms-way.html.)*

El aire interior de recintos cerrados también puede constituir una fuente importante de irritación respiratoria, ya que muchos niños pasan el 80-90% de su tiempo en sitios cerrados. En conjunto, la contaminación del aire interior se debe en gran medida al uso doméstico de combustibles sólidos, como madera, carbón o estiércol. Según la Organización Mundial de la Salud cada año mueren más de 2 millones de niños menores de 5 años en todo el mundo como consecuencia de infecciones respiratorias agudas, de las cuales la mitad son atribuibles a la quema de combustibles fósiles en interiores. La contaminación del aire interior se ha vuelto especialmente importante en Estados Unidos desde la crisis de la energía de los años setenta, que llevó a la construcción de casas mejor aisladas y más eficientes desde el punto de vista energético. El tabaquismo pasivo es un componente especialmente peligroso del aire cerrado y es un potente desencadenante del asma. Los alérgenos del aire interior, procedentes de cucarachas, ácaros, mohos y gatos y perros, pueden contribuir a la aparición de problemas respiratorios.

Peligro de los vertidos de crudo

Hasta 2014 se han producido al menos 36 vertidos de crudo en todo el mundo. Diez de ellos han tenido lugar desde 1980 y el mayor fue en 2010. Aunque la composición y la concentración específica varían, el crudo contiene muchos productos químicos tóxicos que son motivo de preocupación para la salud del ser humano, incluidos metales (p. ej., zinc, cadmio y plomo) (v. caps. 720 y 721), compuestos orgánicos volátiles (benceno, tolueno, etilbenceno y estireno) y compuestos orgánicos semivolátiles (como compuestos aromáticos policíclicos). Varios de estos compuestos se consideran potencialmente carcinógenos, disruptores endocrinos o neurotóxicos. Para degradar un vertido se utilizan dispersantes químicos (mezclas de detergentes y disolventes orgánicos) que también pueden tener efectos adversos en la salud. Los efectos tóxicos pueden presentarse desde la exposición por contacto con la piel, los ojos o el aparato respiratorio, así como por la dieta (p. ej., al beber agua contaminada o comer marisco contaminado).

Los síntomas habituales atribuidos a la exposición directa al crudo son rubor y quemazón oculares, erupciones cutáneas, dolor de garganta, dificultad respiratoria y síntomas neurológicos agudos, como cefalea y náuseas. Los niños con asma son especialmente vulnerables a la toxicidad respiratoria. La cantidad y duración de la exposición influyen, junto a la variabilidad genética individual, en la intensidad de los síntomas.

La mayor parte de la información sobre los efectos de los vertidos de crudo en la salud procede de estudios en trabajadores adultos expuestos; hay algunos estudios sobre los efectos en la salud en niños, a corto o largo plazo. En trabajadores expuestos a vertidos de crudo se han encontrado concentraciones elevadas de metales pesados en sangre, como plomo y cadmio, indicios de efectos genotóxicos y alteraciones endocrinas (manifestadas por cambios en los niveles de prolactina y cortisol). Los niños y los adolescentes corren riesgo de exposición en varias situaciones, por ejemplo, durante actividades recreativas como la natación y la navegación, o durante actividades de limpieza. No debe permitirse que los niños jueguen en áreas en las que el agua o la playa contengan chapapote, ni en sus alrededores. Dada la propensión de los adolescentes a saltarse las normas de seguridad laboral, no deberían participar directamente en las actividades de limpieza.

Plomo

Véase el capítulo 721.

Mercurio

Véase el capítulo 720.

Amianto

Entre 1947 y 1973 se roció amianto como aislante en las paredes y techos de aproximadamente 10.000 escuelas de Estados Unidos. El deterioro posterior de este amianto provocó la liberación de fibras microscópicas en el aire con el consiguiente riesgo para los niños. El amianto no supone un peligro para la salud siempre que se mantenga intacto; en cuanto se vuelve volátil puede ser inhalado y producir efectos adversos sobre la salud de los niños. El amianto es un carcinógeno humano; los dos tipos principales de cáncer que ocasiona son el de pulmón y el mesotelioma. Las leyes federales de Estados Unidos obligan a inspeccionar periódicamente todas las escuelas para detectar la presencia de amianto y a que los resultados se hagan públicos. Sólo hay que eliminar el amianto cuando se encuentre visiblemente deteriorado o esté al alcance de los niños. En la mayoría de los casos la colocación de barreras (tabiques de yeso o falsos techos) ofrece una protección adecuada.

Tabaquismo pasivo

Fumar durante el embarazo supone un riesgo para el feto (v. cap. 96). Los hijos lactantes de mujeres fumadoras son, en promedio, un 10% más pequeños que los de madres no fumadoras. Los hijos de padres fumadores tienen un riesgo más elevado de síndrome de muerte súbita del lactante. La nicotina del tabaco parece ser una neurotoxina durante el desarrollo.

El tabaquismo pasivo también es un riesgo para los niños. En Estados Unidos se han hecho grandes avances al reducir la exposición al humo de tabaco ajeno en los últimos 15 años, gracias a lo que se han reducido los niveles plasmáticos de cotinina en un 70% en los no fumadores estadounidenses de cualquier edad. Los niños menores de 12 años siguen presentando unos niveles medios de cotinina dos veces mayores que los de los adultos, lo que subraya su especial vulnerabilidad. Los niños

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

expuestos al humo del tabaco experimentan una mayor frecuencia de enfermedades de vías respiratorias bajas, derrames en el oído medio y enfermedades respiratorias víricas que los no expuestos.

Pesticidas

Los pesticidas son un grupo diverso de sustancias químicas utilizadas para controlar los insectos, las malas hierbas, los hongos y los roedores. En la EPA hay registrados alrededor de 600 pesticidas que pueden utilizarse en Estados Unidos.

La alimentación es la principal vía de exposición de los niños, debido a que están expuestos a residuos de múltiples pesticidas existentes en las frutas y hortalizas, sobre todo las importadas de países donde se usan más los pesticidas que en Estados Unidos. Los niños también pueden estar expuestos en los hogares y las escuelas, el césped y los jardines. La exposición puede producirse por el desplazamiento de estas sustancias desde las zonas de cultivo donde se esparcieron. Los niños que trabajan en la agricultura o que viven en campamentos de trabajadores temporales del campo están expuestos directamente a numerosos pesticidas.

Los niños pueden sufrir sobreexposiciones agudas a los pesticidas. La exposición a dosis elevadas de pesticidas, tanto organofosforados como carbamatos, puede producir neurotoxicidad aguda. Ambos tipos de pesticidas actúan inhibiendo la acetilcolinesterasa y son responsables del mayor número de casos de intoxicación aguda. Los síntomas incluyen miosis (aunque no en todos los casos), salivación excesiva, retortijones abdominales, vómitos, diarrea y fasciculaciones musculares. En los casos graves el niño puede sufrir pérdida de conocimiento, arritmias cardíacas y muerte por parada respiratoria. El gas sarín de uso militar es un organofosforado. Véase en el capítulo 63 el tratamiento de la intoxicación por fármacos, productos químicos y plantas.

Los pesticidas también pueden ocasionar varios efectos tóxicos crónicos: polineuropatía y alteraciones funcionales del SNC (organofosforados), trastornos hormonales y alteraciones de la reproducción (DDT, clordecona, dibromocloropropano), cáncer (aldrina, dieldrina, herbicidas clorofenoxi [2,4,5-T]) y fibrosis pulmonar (paraquat). Se ha asociado la exposición prenatal a pesticidas organofosforados a niveles que no producen toxicidad evidente para las mujeres embarazadas con discapacidades del neurodesarrollo en los niños, reducción del CI y trastornos de la función ejecutiva.

La exposición de los niños a los pesticidas puede reducirse disminuyendo las aplicaciones en céspedes, jardines, escuelas y parques, adoptando técnicas de tratamiento integral de pestes y reduciendo la aplicación de pesticidas a las cosechas de alimentos. El consumo de productos orgánicos reduce notablemente la exposición a pesticidas organofosforados en niños en edad escolar. La exposición a los herbicidas puede aumentar debido a la decisión de la EPA de extender su utilización a la agricultura.

Bifenilos policlorados, DDT, dioxinas, retardantes de llama bromados y otros hidrocarburos halogenados

Los hidrocarburos clorados se emplean como insecticidas (DDT), plásticos (cloruro de polivinilo), aislantes eléctricos (PCB) y disolventes (tricloroetileno). Durante la síntesis de los herbicidas clorados o en la combustión de los plásticos pueden formarse dioxinas y furanos muy tóxicos. Todos estos materiales se dispersan ampliamente en el medio ambiente. Los retardantes de llama bromados se usan en alfombras, muebles y ordenadores. El DDT, los PCB y las dioxinas son sumamente persistentes.

El embrión, el feto y los niños pequeños presentan un riesgo especial de alteraciones por hidrocarburos halogenados. Todos estos compuestos son liposolubles. Atraviesan fácilmente la placenta y se acumulan en la leche materna. La exposición intrauterina a los PCB y a los retardantes de llama bromados se ha relacionado con una disfunción neuroconductual persistente en los niños.

El pescado procedente de aguas contaminadas es la fuente más importante de exposición de los niños a los PCB. Esta exposición puede tener lugar intraútero o a través de la leche materna. Para proteger a los niños y las mujeres embarazadas contra los PCB, los organismos gubernamentales de Estados Unidos publican avisos sobre el consumo de pescado procedente de determinados lagos y ríos. Las principales fuentes prevenibles de dioxinas ambientales son la combustión de residuos médicos con cloruro de polivinilo y la decoloración del papel con productos que contienen cloro, y deben ser evitadas. Otra fuente de exposición a los PCB son los balastos de las antiguas lámparas fluorescentes instaladas hace décadas en las escuelas estadounidenses; dichos balastos deberían retirarse de las escuelas cuanto antes para evitar la contaminación ambiental. Su retirada debe ser llevada a cabo por trabajadores cualificados.

Disruptores endocrinos

Algunos productos químicos han demostrado que afectan negativamente a los sistemas endocrinos de animales y seres humanos, tales como el DES, el DDT, los PCB y las dioxinas. Otros productos, como otros pesticidas y ftalatos (plastificantes), también son sospechosos de causar alteraciones endocrinas. Los ftalatos se han relacionado con la obesidad en experimentos con animales. Una concentración de bisfenol A más alta en orina se asocia a las consecuencias de la obesidad, como la enfermedad cardiovascular, en un análisis transversal de la encuesta National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004 en adultos. Los muchos efectos que producen los disruptores endocrinos en la fauna consisten en adelgazamiento de la cáscara del huevo en los pájaros, esterilidad en las focas, feminización y criptorquidia en las panteras y tasas bajas de incubación en los caimanes. En los seres humanos se han relacionado alteraciones endocrinas con observaciones epidemiológicas tales como una tendencia hacia la telarquia y menarquia precoz en las niñas (v. cap. 14), tasas crecientes de cáncer de testículo e hipospadias y el descenso del recuento de espermatozoides. Los efectos más observados son el adenocarcinoma de vagina en las mujeres y la criptorquidia en los varones cuyas madres tomaron DES y acortamiento de la distancia anogenital (un signo de feminización intrauterina) en los varones cuyas madres estuvieron expuestas a altas dosis de ftalatos durante el embarazo. Las concentraciones plasmáticas elevadas de ésteres de ftalato se asocian a telarquia precoz en niñas de Puerto Rico. Algunos de estos productos con acción endocrina pueden originar efectos adversos en el desarrollo del cerebro. La exposición prenatal a ftalatos de bajo peso molecular se asocia a una menor capacidad de atención en niños de 4-9 años.

Carcinógenos ambientales

Los niños pueden estar expuestos en el útero o después del nacimiento a contaminantes cancerígenos. Además, parecen más sensibles que los adultos a determinados carcinógenos químicos y también a radiaciones ionizantes (v. cap. 718). La posible carcinogenia en el útero fue reconocida por primera vez con el descubrimiento de que el adenocarcinoma de células claras puede desarrollarse en mujeres tras la exposición intrauterina a DES.

Hay varios ejemplos de carcinogenia asociada a exposiciones en el hogar y la comunidad. Los hijos de trabajadores del amianto y los niños que han crecido en comunidades próximas a plantas de producción de amianto tienen una incidencia más elevada de mesotelioma que las poblaciones no expuestas. Los niños que viven y crecen en granjas presentan tasas altas de leucemias; los pesticidas podrían desempeñar una función etiológica. La exposición intrauterina al tricloroetileno por beber agua contaminada se ha asociado a un aumento de la incidencia de leucemia en las niñas que viven cerca de instalaciones industriales y vertederos de basura.

Vías de exposición

Transplacentaria. Los metales pesados, como el plomo y el mercurio, los compuestos liposolubles, como el PCB y el DDT, y los disruptores endocrinos como los ftalatos atraviesan fácilmente la placenta y tienen efectos tóxicos graves e irreversibles en los órganos nerviosos, endocrinos y genitales en desarrollo, incluso en concentraciones muy bajas.

Agua. En los suministros de agua se han encontrado alrededor de 200 productos químicos en diversas cantidades. El plomo es especialmente frecuente. En algunos barrios antiguos el plomo procede de las tuberías fabricadas con este metal. Lo más habitual es que el agua blanda ácida lo lixivie de las soldaduras que contienen plomo. Las concentraciones son más altas en el agua que ha permanecido en las tuberías durante la noche; por tanto, se recomienda dejar correr el agua durante 2-3 minutos por la mañana antes de preparar el biberón.

booksmedicos.org

Los disolventes y componentes de la gasolina como el metil terbutil éter y el benceno se encuentran frecuentemente en el agua de la tierra. Los herbicidas como la atrazina son contaminantes frecuentes del agua potable en áreas agrícolas.

Aire. Las emisiones de los vehículos a motor son las fuentes más importantes de contaminación del aire de las ciudades. El gas procedente del escape de los motores diésel es un carcinógeno para el ser humano. En las zonas rurales, el humo de la madera puede contribuir a la contaminación atmosférica. Los niños que viven en los alrededores de fundiciones y fábricas de productos químicos pueden estar expuestos a emisiones industriales de tóxicos tales como plomo, benceno y 1,3-butadieno.

Alimentos. Muchos productos químicos se añaden de forma intencionada a los alimentos para mejorar su aspecto, sabor, textura o conservación. Muchos de ellos han sido poco estudiados en cuanto a su posible toxicidad. En los alimentos tanto crudos como procesados se encuentran residuos de numerosos pesticidas. Los niveles de pesticidas son mucho menores en los productos orgánicos que en las frutas y los vegetales que crecen de manera tradicional. Los niños que consumen alimentos orgánicos tienen concentraciones de pesticidas en orina mucho menores que los niños que reciben alimentos convencionales.

Ropa de trabajo. En algunas ocasiones las enfermedades de los niños pueden deberse al polvo contaminado que hay en las ropas de trabajo de los padres y así se han descrito casos de toxicidad por plomo, berilio, dioxina, pesticidas organofosforados y amianto. Esta exposición (llamada «contaminación del nido») puede prevenirse proporcionando instalaciones para cambiarse y ducharse en el lugar de trabajo.

Escuelas. En las escuelas, los jardines de infancia y las guarderías los niños pueden estar expuestos a pinturas con plomo, mohos, amianto, humo del tabaco, pesticidas y materiales peligrosos utilizados en las manualidades. En el ambiente escolar hay oportunidades importantes para la prevención y a menudo se solicita consejo a los pediatras sobre estos aspectos.

Trabajo infantil. En Estados Unidos entre 4 y 5 millones de niños y adolescentes trabajan por un salario, y el trabajo infantil está ampliamente extendido a escala mundial. Los niños que trabajan tienen un alto riesgo de presentar traumatismos y lesiones físicas. También pueden estar expuestos a una gran variedad de productos químicos, como los pesticidas en la agricultura y en los trabajos con césped, el amianto en la construcción y demolición de edificios y el benceno en el bombeo de gasolina.

LA FUNCIÓN DEL MÉDICO

Los pediatras han ejercido repetidamente la función esencial de reconocer desde su comienzo las enfermedades provocadas por los productos químicos tóxicos. Cualquier pediatra debe permanecer siempre alerta y abierto a la posibilidad de descubrir enfermedades pediátricas de nueva aparición provocadas por la exposición ambiental. Al tener en cuenta las causas de una enfermedad no infecciosa hay que interrogar sobre el entorno domiciliario, el trabajo de los padres, las exposiciones no habituales y la existencia de fábricas en el vecindario. Debe pensarse en una posible etiología medioambiental, sobre todo cuando aparecen varios casos graves de enfermedades o de hechos no habituales. Las lesiones traumáticas de los adolescentes pueden tener un origen laboral.

La anamnesis es el instrumento más importante para obtener información sobre las exposiciones medioambientales. Siempre debe realizarse un breve cuestionario sobre exposiciones actuales o pasadas (incluyendo preguntas sobre el trabajo y viajes o residencia en países en desarrollo) en todos los pacientes nuevos y en cualquier paciente que presente una enfermedad cuya causa no esté clara. Los cambios de los patrones de exposición o la aparición de nuevas exposiciones pueden ser especialmente importantes. Ante la obtención de un dato sospechoso hay que seguir investigando con más detalle y puede estar indicada la remisión a una unidad pediátrica especializada en salud medioambiental (http://www.pehsu.net/). El diagnóstico exacto de una causa medioambiental de enfermedad puede conllevar una mejor asistencia del niño afectado y la prevención de la enfermedad en otros niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo **720**

Intoxicación por metales pesados

Prashant V. Mahajan

El plomo, el mercurio, el arsénico y el cadmio, cuatro de las diez sustancias químicas más peligrosas para la salud pública según la Organización Mundial de la Salud (OMS), son los metales pesados que suponen una mayor amenaza para los humanos. La más prevalente de esas exposiciones es la del plomo (v. cap. 721). Este capítulo trata sobre el mercurio y el arsénico.

La intoxicación por metales pesados origina toxicidad multiorgánica mediante una alteración generalizada de las funciones celulares esenciales. En ocasiones la anamnesis debe ser meticulosa para identificar correctamente los metales pesados como el origen de las manifestaciones tan variadas de la exposición medioambiental. La exposición a arsénico puede producirse a través de agua o alimentos contaminados. Se calcula que hay más de 100 millones de personas expuestas en todo el mundo a la ingestión crónica de agua potable que contiene concentraciones elevadas de arsénico. La población general está expuesta al mercurio sobre todo a través de los alimentos; el pescado es la principal fuente de exposición a metilmercurio.

ARSÉNICO

Epidemiología

El arsénico es un metaloide que existe en cuatro formas: arsénico elemental, gas arsina, sales de arsénico inorgánico (en forma de arseniato pentavalente o de arseniato trivalente) y compuestos arsenicales orgánicos. Las manifestaciones tóxicas son más elevadas con los compuestos más solubles y de valencia más alta. El **gas arsina** es la forma más tóxica del arsénico. Las intoxicaciones masivas por exposición al arsénico se han producido a lo largo de toda la historia, incluso una en 1998 en Wakayama, Japón, en la que se intoxicaron 70 personas. Los niños pueden intoxicarse después de una exposición al arsénico inorgánico de pesticidas, herbicidas, colorantes, fármacos homeopáticos y determinados remedios populares contaminados procedentes de China, India y el sudeste asiático (v. cap. 64). Los depósitos en el suelo contaminan el agua de los pozos artesianos. La contaminación de las aguas subterráneas con arsénico es un problema común en los países en desarrollo y se ha descrito que también es habitual la contaminación de pozos en Alaska, Maine, Carolina del Norte y ciertas zonas del oeste de Estados Unidos. Los productos alimenticios (p. ej., arroz, jarabe de arroz integral, zumos de frutas) cocinados con agua contaminada pueden absorber arsénico, que se concentra de este modo en el alimento. La OMS estableció 10 µg/l como límite superior de seguridad, un límite que se excede a menudo en muchas partes de Asia y Sudamérica. Las concentraciones de arsénico en una cuarta parte de los pozos de Bangladesh son mayores de 50 µg/l y se calcula que entre 35 y 77 millones de los 125 millones que habitan esa región consumen habitualmente agua contaminada con arsénico. La exposición laboral puede tener lugar en industrias implicadas en la fabricación, extracción, fundición o refinamiento de vidrio, cerámica, componentes electrónicos y semiconductores y láseres. Aunque en Estados Unidos ya no se produce arsénico, sigue produciéndose en muchos otros países y se importa para uso industrial. Los compuestos orgánicos del arsénico pueden encontrarse en mariscos, pesticidas y algunos productos farmacéuticos veterinarios. A diferencia del mercurio, las formas orgánicas del arsénico detectadas en el marisco no son tóxicas.

Farmacocinética

El arsénico elemental es insoluble en el agua y los líquidos orgánicos, por lo que su absorción es insignificante y no resulta tóxico. El gas arsina inhalado se absorbe rápidamente a través de los pulmones. Las sales inorgánicas se absorben bien por el aparato digestivo, los pulmones y la piel. Los compuestos orgánicos también se absorben bien a través del tubo digestivo. Tras la exposición aguda, el arsénico se une inicialmente a la porción proteica de la hemoglobina de los eritrocitos y se distribuye rápidamente por todos los tejidos. El inorgánico se metila y se elimina preferentemente por los riñones

booksmedicos.org

Bibliografía

Aguilera F, Méndez J, Pásaro E, et al: Review on the effects of exposure to spilled oils on human health, *J Appl Toxicol* 30:291-301, 2010.

Arora M, Austin C: Teeth as a biomarker of past chemical exposure, *Curr Opin Pediatr* 25:261-267, 2013.

Barker DJ: Developmental origins of adult health and disease, *J Epidemiol Community Health* 58:114-115, 2004.

Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, et al: Impact of early-life bisphenol a exposure on behavior and executive function in children, *Pediatrics* 128:873-882, 2011.

Brent RL: Urine chemical content may be a false measure of environmental exposure, *Pediatrics* 132:e747-e748, 2013.

Carson R: *Silent spring*, Boston, 1962, Houghton Mifflin.

Centers for Disease Control and Prevention: Acute illness associated with insecticides used to control bed bugs–seven states, 2003-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:1269-1274, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: Acute illness and injury from swimming pool disinfectants and other chemicals–United States, 2002-2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:1343-1347, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: National report on human exposure to environmental chemicals, Atlanta, 2011, CDC. Available at: http://www.cdc.gov/exposurereport/.

Centers for Disease Control and Prevention: Exposure to nitrogen dioxide in an indoor ice arena–New Hampshire, 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:139-142, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Fatal exposure to methylene chloride among bathtub refinishers–United States, 2000-2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:119-122, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Occupational phosphine gas poisoning at veterinary hospitals from dogs that ingested zinc phosphates–Michigan, Iowa, and Washington, 2006-2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:286-288, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Health hazards associated with laundry detergent pods–United States, May-June 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:827-828, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Acute pesticide-related illness resulting from occupational exposure to acrolein–Washington and California, 1993-2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:313-316, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Exposures to discarded sulfur mustard munitions–mid-Atlantic and New England states 2004-2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:315-316, 2013.

D'Andrea MA, Reddy GK: Crude oil spill exposure and human health risks, *J Occup Environ Med* 56:1029-1041, 2014.

Engel SM, Miodovnik A, Canfield RL, et al: Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning, *Environ Health Perspect* 118(4):565-571, 2010.

Engel SM, Wetmur J, Chen J, et al: Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood, *Environ Health Perspect* 119(8):1182-1188, 2011.

Eskenazi B, Marks A, Bradman A, et al: Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children, *Environ Health Perspect* 115(5):792-798, 2007.

Etzel RA, Balk SJ, editors: *Handbook of environmental health for children*, ed 3, Elk Grove Village, IL, 2011, American Academy of Pediatrics.

Hlavsa MC, Robinson TJ, Collier SA, et al: Pool chemical-associated health events in public residential settings–United States, 2003-2012, and Minnesota, 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:427-430, 2014.

Kovats S, Depledge M, Haines A, et al: The health implications of fracking, *Lancet* 383:757-758, 2014.

Landrigan PJ, Goldman LR: Children's vulnerability to toxic chemicals: A challenge and opportunity for health and environmental policy, *Health Aff (Millwood)* 30:842-850, 2011.

Landrigan PJ, Etzel RA: *Textbook of Children's Environmental Health*, London, 2013, Oxford University Press.

Mitka M: Rigorous evidence slim for determining health risks from natural gas fracking, *JAMA* 307:2135-2136, 2012.

National Academy of Sciences: *Pesticides in the diets of infants and children*, Washington, DC, 1993, National Academies Press.

Paulson JA, Bins HJ, Brumberg HL, et al: Policy statement–chemical-management policy: prioritizing children's health, *Pediatrics* 127:983-990, 2011.

Roberts JR, Karr CJ, Paulson JA, et al: Policy Statement–Pesticide exposure in children, *Pediatrics* 130:e1757-e1763, 2012.

Roberts JR, Karr CJ, Paulson JA, et al: Technical Report–Pesticide exposure in children, *Pediatrics* 130:e1765-e1788, 2012.

Swan SH: Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans, *Environ Res* 108:177-184, 2008.

Trasande L, Liu Y: Reducing the staggering costs of environmental disease in children, estimated at $76.6 billion in 2008, *Health Aff (Millwood)* 30:863-870, 2011.

US Department of Housing and Urban Development: Advancing healthy housing – a strategy for action, Washington DC, 2013, HUD. http://portal.hud.gov/hudportal/documents/huddoc?id=stratplan_final_11_13.pdf.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y se excreta un 95% por la orina y un 5% por la bilis. La mayoría se elimina en los primeros días, mientras que el resto se excreta lentamente durante varias semanas. El arsénico se concentra en el pelo, las uñas y la piel. La medida de la distancia de las **líneas de Mees** (estrías blancas transversales en la uña) en el lecho ungueal puede proporcionar una estimación del tiempo de exposición (las uñas crecen a un ritmo de 0,4 mm/día).

Fisiopatología

Tras la exposición y absorción del gas arsina, éste penetra en los eritrocitos, donde se oxida a dihídrido arsénico y arsénico elemental. La formación de complejos entre estos derivados y los grupos sulfhidrilo de los hematíes provoca una inestabilidad de la membrana celular con hemólisis masiva. Las sales inorgánicas de arsénico interrumpen los procesos enzimáticos vitales para el metabolismo celular. El arsénico trivalente se une a grupos sulfhidrilo, lo que reduce la síntesis de trifosfato de adenosina al inhibir ciertos sistemas enzimáticos, como la piruvato deshidrogenasa y los complejos α-cetoglutarato. El arsénico pentavalente puede biotransformarse en arsénico trivalente o sustituir al fósforo en la vía glucolítica, con el desacoplamiento consiguiente de la fosforilación oxidativa.

Manifestaciones clínicas

El gas arsina es incoloro, inodoro, no irritante y muy tóxico. Su inhalación no origina síntomas inmediatos. Tras un período de latencia de 2-24 horas, los individuos expuestos sufren una hemólisis masiva, mal estado general, cefalea, debilidad, disnea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, hepatomegalia, palidez, ictericia, hemoglobinuria e insuficiencia renal (tabla 720-1). La toxicidad digestiva comienza a los pocos minutos u horas de la ingestión aguda de arsénico y se manifiesta por náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. La gastroenteritis hemorrágica con pérdida importante de líquidos y efecto de tercer espacio puede provocar un shock hipovolémico. La toxicidad cardiovascular consiste en prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular polimorfa, miocardiopatía congestiva, edema pulmonar y shock cardiógeno. La toxicidad neurológica aguda se manifiesta por síndrome confusional, convulsiones, edema cerebral, encefalopatía y coma. Las dosis letales de arseniatos son de 5-50 mg/kg; las dosis letales de arsenitos son <5 mg/kg.

Tabla 720-1 Efectos del arsénico sobre los sistemas orgánicos

SISTEMA ORGÁNICO	EFECTOS DEL ARSÉNICO
Sistema gastrointestinal	Vesículas submucosas, diarrea acuosa o sanguinolenta, hematemesis grave
Sistema cardiovascular	Contractilidad miocárdica reducida, intervalos QT prolongados, taquiarritmias Vasodilatación, hipotensión
Riñones	Hematuria, proteinuria, necrosis tubular aguda
Sistema nervioso	Encefalopatía tóxica con convulsiones, edema cerebral y coma Exposición crónica: neuropatía periférica dolorosa sensitivomotora
Sistema sanguíneo y linfático	Anemia y trombocitopenia; hemólisis aguda con gas arsina
Hepático	Degeneración grasa con necrosis central
Piel	Descamación, alopecia, hiperqueratosis, cambios ungueales Exposición crónica: hiperqueratosis, hiperpigmentación
Teratógeno	Defectos del tubo neural en el feto
Oncológico	Cánceres urológicos, otras neoplasias malignas

Las **secuelas tardías** incluyen hematuria, proteinuria y necrosis tubular aguda. Varios días o semanas tras la exposición aguda puede aparecer una neuropatía sensitivomotora periférica tardía, secundaria a una degeneración axonal. La neuropatía se manifiesta por disestesias dolorosas seguidas de disminución de la sensibilidad vibratoria, termoalgésica y epicrítica, hiporreflexia y, en los casos más graves, una parálisis ascendente con insuficiencia respiratoria que simula un síndrome de Guillain-Barré (v. cap. 616). Los adultos supervivientes de envenenamiento por arsénico en la infancia presentan una mortalidad más elevada por trastornos que afectan al sistema nervioso central en comparación con los adultos que no han padecido tal exposición.

La **intoxicación subaguda** se caracteriza por astenia prolongada, malestar general, pérdida de peso, cefalea, encefalopatía crónica, neuropatía periférica sensitivomotora, leucopenia, anemia, trombocitopenia, tos crónica y gastroenteritis. Al cabo de 1-2 meses de la exposición aparecen unas estrías transversales en las uñas, conocidas como líneas de Mees, presentes en aproximadamente el 5% de los pacientes. Las manifestaciones dermatológicas consisten en alopecia, úlceras orales, edema periférico, erupción macular con prurito y descamación.

La intoxicación crónica por arsénico en niños produce una importante morbilidad que provoca lesiones cutáneas, trastornos pulmonares y defectos del funcionamiento intelectual. La **exposición crónica** a concentraciones bajas de arsénico proviene de fuentes medioambientales o laborales. Con el transcurso de los años aparecen lesiones dermatológicas, como hiperpigmentación, hipopigmentación, hiperqueratosis (especialmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), carcinomas espinocelulares y basocelulares y **enfermedad de Bowen** (carcinoma cutáneo espinocelular in situ). También puede producirse encefalopatía y neuropatía periférica. Se produce hepatomegalia, hiperesplenismo, fibrosis portal no cirrótica e hipertensión portal. El **mal del pie negro** es una arteriopatía obstructiva de las extremidades inferiores que se asocia a la exposición crónica al arsénico descrita en Taiwán. La carcinogenicidad de la exposición crónica al arsénico se refleja en unas tasas elevadas de cáncer de pulmón, hígado, vejiga y riñón, así como de angiosarcomas. Los efectos de la exposición prenatal al arsénico aún no se conocen con detalle, pero podrían incluir bajo peso al nacer.

Pruebas complementarias

El diagnóstico de intoxicación por arsénico se basa en las manifestaciones clínicas características, el antecedente de la exposición y la elevación de los valores de arsénico en orina, lo que confirma la exposición. En los pacientes sintomáticos debe determinarse la concentración de arsénico en una mancha de orina antes de proceder a la quelación, aunque inicialmente los resultados pueden ser negativos. Dado que la excreción urinaria del arsénico es intermitente, el diagnóstico definitivo depende de la orina recogida durante 24 horas. La demostración de unas concentraciones superiores a 50 µg/l en una muestra de orina de 24 horas es compatible con una intoxicación por arsénico (tabla 720-2). Las muestras de orina deben recogerse

Tabla 720-2 Niveles aceptables y tóxicos de arsénico y mercurio

	ARSÉNICO	MERCURIO
Peso molecular	74,9 Da	200,59 Da
Nivel aceptable en sangre	<5 µg/l (<0,665 nmol/l)	<10 µg/l (<50 nmol/l)
Nivel aceptable en orina	<50 µg/l (<6,65 nmol/l) Muestra de orina de 24 h	<20 µg/l (<100 nmol/l)
Intervenir con nivel en sangre		>35 µg/l (>175 nmol/l)
Intervenir con nivel en orina	>100 µg/l (>13,3 nmol/l) Muestra de orina de 24 h	>150 µg/l (>750 nmol/l)

booksmedicos.org

Tabla 720-3 Características diferenciales de la exposición al mercurio

	ELEMENTAL	INORGÁNICO (SAL)	ORGÁNICO (ALQUIL)
Vía principal de exposición	Inhalación	Oral	Oral
Distribución tisular principal	SNC, riñón	Riñón	SNC, riñón, hígado
Aclaramiento	Renal, GI	Renal, GI	Metil: GI Aril: renal, GI
Efectos clínicos:			
SNC	Temblor	Temblor, eretismo (irritabilidad)	Parestesias, ataxia, temblor, visión en túnel, disartria
Pulmonar	+++	—	—
Gastrointestinal	+	+++ (cáustico)	+
Renal	+	+++ (NTA)	+
Acrodinia	+	++	—
Tratamiento	BAL, DMSA	BAL, DMSA	DMSA (lo más pronto)

BAL, antilewisita británica; DMSA, ácido 2,3-dimercaptosuccínico; GI, gastrointestinal; NTA, necrosis tubular aguda; SNC, sistema nervio central; +, leve; ++, moderado; +++, grave.

De Sue YJ: Mercury (heavy metals). En Nelson LS, Lewin NA, Howland MA y cols., editores: Goldfrank's toxicologic emergencies, *9.ª ed., Nueva York, 2011, McGraw-Hill, tabla 96-4, pág. 1330.*

en contenedores no metálicos. La ingestión de mariscos que contienen arsenobetaína y arsenocolina no tóxicas pueden elevar las cifras de arsénico en la orina. Las concentraciones sanguíneas del metal rara vez resultan útiles, debido a su gran variabilidad y rápida eliminación de la sangre en caso de intoxicaciones agudas. La elevación del contenido de arsénico en el pelo o las uñas ha de interpretarse con precaución, debido a la posibilidad de contaminación externa. Las radiografías abdominales pueden demostrar el arsénico ingerido, ya que es radiopaco.

En las fases más avanzadas de la enfermedad un hemograma completo puede constatar la existencia de anemia, trombocitopenia y leucocitosis, seguidas de leucopenia, cariorrexis y punteado basófilo de los hematíes. Las concentraciones séricas de creatinina, bilirrubina y transaminasas pueden estar elevadas; el análisis de orina puede revelar proteinuria, piuria y hematuria, y en el estudio del líquido cefalorraquídeo puede comprobarse una hiperproteinorraquia.

MERCURIO

Epidemiología

El mercurio se encuentra en tres estados: mercurio elemental, sales de mercurio inorgánico y mercurio orgánico (tabla 720-3). El **mercurio elemental** se usa en termómetros, esfigmomanómetros, barómetros, pilas y en algunas pinturas de látex fabricadas antes de 1991. Los trabajadores de las industrias que producen estos artículos pueden exponer a sus hijos al tóxico cuando llegan a casa con las ropas contaminadas. La limpieza con aspiradoras de alfombras contaminadas con mercurio y la rotura de los tubos fluorescentes de mercurio puede provocar una exposición a vapor de mercurio elemental. Además, se han producido intoxicaciones graves por inhalación en los intentos por separar el oro de la mena calentando mercurio y formando una amalgama oro-mercurio. El mercurio elemental también se ha empleado en remedios populares de poblaciones de Asia y México para tratar dolores crónicos de estómago, y por los nativos del Caribe y Latinoamérica en prácticas de ocultismo y para aclarar la piel. Las amalgamas dentales que contienen mercurio elemental liberan cantidades residuales del metal. Un grupo de expertos de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos concluyó que las pruebas científicas disponibles no indican que las amalgamas dentales supongan un riesgo para la salud y no deben ser sustituidas solamente para disminuir la exposición al mercurio. En 2009 un grupo de expertos de la OMS llegó a la conclusión de que la prohibición global a corto plazo de las amalgamas provocaría problemas para la salud pública y para la salud dental; no obstante, este comité recomendaba buscar alternativas a las amalgamas como parte de la retirada gradual de aquellas que contienen mercurio.

Las **sales de mercurio inorgánico** se pueden encontrar en pesticidas, desinfectantes, antisépticos, pigmentos, pilas secas, explosivos y como conservantes de algunos productos farmacéuticos. El **mercurio orgánico** de la dieta, sobre todo el metilmercurio que contamina el pescado, es la fuente de exposición más importante en la población general. Entre las industrias que pueden generar aguas residuales con mercurio figuran las dedicadas a la producción de cloro y sosa cáustica, minería y metalurgia, electrochapado, productos químicos y textiles, fabricación de papel y productos farmacéuticos y curtido de cuero. Los compuestos mercuriales del medio ambiente se metilan a metilmercurio por los microorganismos del suelo y el agua. El metilmercurio del agua se acumula rápidamente en los peces (pez espada, caballa gigante, atún fresco, blanquillo, tiburón) y otros organismos acuáticos, que a su vez son consumidos por el ser humano. Para abordar la duda que plantea si el consumo materno de grandes cantidades de pescado durante la gestación podría exponer al feto a concentraciones de mercurio que causaran consecuencias negativas se está llevando a cabo el estudio de seguimiento longitudinal Seychelles Child Development Study desde finales de la década de 1980. La primera cohorte del estudio estuvo formada por casi 800 parejas madre-hijo y después se han incluido otras cohortes. A pesar de la elevada ingestión de pescado por la madre (media de 12 comidas con pescado por semana), el seguimiento de los niños al menos hasta los 9 años de edad no ha demostrado efectos adversos constantes en el desarrollo. Entre los brotes extensos conocidos de intoxicación por metilmercurio están los acaecidos en Japón en los años cincuenta (**enfermedad de Minamata,** por el consumo de marisco contaminado) y en Irak en 1971 (por el consumo de cereales tratados con un fungicida con metilmercurio).

El **timerosal** es un conservante que contiene mercurio y que se utiliza en algunas vacunas. Contiene un 49,6% de mercurio y se metaboliza a etil mercurio y tiosalicilato. Durante el curso de una revisión de productos biológicos en respuesta a la ley de modernización de 1997 (Modernization Act) de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, la FDA determinó que los lactantes que recibieron vacunas que contenían timerosal en múltiples ocasiones pudieron quedar expuestos a más mercurio del recomendado por las normas federales. Como medida de precaución, la Academia Americana de Pediatría, la Academia Americana de Medicina de Familia, el Comité Asesor sobre Vacunación y el Servicio Público de Salud de Estados Unidos emitieron en 1999 una recomendación conjunta para eliminar el timerosal de las vacunas lo más pronto posible. *En Estados Unidos el timerosal se ha eliminado de todas las vacunas del calendario vacunal infantil.* Los lactantes y los niños que han recibido vacunas que contenían timerosal no necesitan someterse a pruebas de mercurio en sangre, orina o pelo porque las concentraciones de mercurio serían bastante bajas y no necesitarían tratamiento. Los riesgos y beneficios de las vacunas que contienen timerosal deben discutirse con los padres (como con todas las vacunas). Los riesgos más grandes de no vacunar a los niños superan con creces cualquier riesgo conocido de exposición a las vacunas que contienen timerosal. Los estudios *no* demostraron una relación entre las vacunas con timerosal y los trastornos del espectro autista (v. cap. 30.1),

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y ninguna prueba apoya un cambio en la práctica habitual respecto a la administración de vacunas que contienen timerosal en las zonas del mundo donde se utilizan. Se ha visto una elevación en las concentraciones séricas de mercurio tras una dosis única de vacuna contra la hepatitis en niños prematuros pero se desconoce su significación clínica.

Farmacocinética

El 80% del vapor de mercurio elemental se absorbe por los pulmones y se distribuye rápidamente al sistema nervioso central debido a su alta liposolubilidad. La catalasa oxida el mercurio elemental a ion mercúrico, que es la forma reactiva responsable de la toxicidad celular. La absorción del mercurio elemental en forma líquida por el aparato digestivo es escasa, menos del 0,1%. La semivida del mercurio elemental en los tejidos es de unos 60 días y la mayor parte se elimina en la orina.

Las sales de mercurio inorgánico se absorben en un 10% por el tubo digestivo y atraviesan la barrera hematoencefálica en menor grado que el mercurio elemental. Las sales mercúricas son más solubles que las mercuriosas y, por tanto, son más tóxicas. La eliminación se efectúa principalmente por la orina, con una semivida de unos 40 días.

El **metilmercurio** es el compuesto de mercurio orgánico que mejor se absorbe por el aparato digestivo y alcanza el 90% del ingerido. Su estructura alquílica de cadena corta y lipófila permite su distribución rápida a través de la barrera hematoencefálica y la placenta. El 90% se excreta por la bilis y el resto por la orina. Su semivida es de unos 70 días.

Fisiopatología

Tras su absorción el mercurio se distribuye por todos los tejidos, y alcanza especialmente el sistema nervioso central y los riñones. En las células reacciona con grupos sulfhidrilo, fosforilo, carboxilo y amida, lo que provoca una alteración de enzimas, mecanismos de transporte, membranas y proteínas estructurales. La disfunción generalizada y la necrosis celular consiguiente dan lugar al cuadro de toxicidad multiorgánica característico de la intoxicación por mercurio.

Manifestaciones clínicas

La intoxicación por mercurio puede manifestarse en cinco síndromes. La **inhalación aguda de vapor de mercurio elemental** se refleja en la aparición de tos, disnea, dolor torácico, fiebre, escalofríos, cefaleas y trastornos visuales de rápida aparición. Los hallazgos digestivos consisten en sabor metálico, salivación, náuseas, vómitos y diarrea. Dependiendo de la gravedad de la exposición la enfermedad puede ser autolimitada o progresar hacia una bronquiolitis necrosante, neumonitis intersticial, edema pulmonar y muerte por insuficiencia respiratoria. Los niños pequeños son más sensibles a la toxicidad pulmonar. Los supervivientes pueden presentar una neumopatía restrictiva. De forma subaguda pueden aparecer disfunción renal y trastornos neurológicos (ataxia, debilidad prolongada, labilidad emocional). No se ha encontrado significación clínica alguna a la exposición crónica al mercurio elemental volátil de las amalgamas dentales.

La **ingestión aguda de sales de mercurio inorgánico** (secundaria a la clásica ingestión de pilas de botón) puede cursar en pocas horas con una gastroenteritis corrosiva que se manifiesta por sabor metálico, quemaduras orofaríngeas, náuseas, hematemesis, dolor abdominal intenso, hematoquecia, necrosis tubular aguda, colapso cardiovascular y muerte.

La **intoxicación crónica por mercurio inorgánico** origina la **tríada clásica** de temblor, trastornos neuropsiquiátricos y gingivoestomatitis. El síndrome puede deberse a la exposición prolongada a mercurio elemental, sales de mercurio inorgánico o ciertos compuestos de mercurio orgánico, todos los cuales pueden metabolizarse a iones mercúricos. El temblor empieza como un temblor intencional fino en los dedos de las manos que desaparece durante el sueño pero que más tarde afecta a la cara y progresa a coreoatetosis y balismos espasmódicos. También puede surgir una neuropatía sensitivomotora mixta y trastornos visuales. Las alteraciones neuropsiquiátricas consisten en labilidad emocional, síndrome confusional, cefaleas, pérdida de memoria, insomnio, anorexia y astenia. Las alteraciones funcionales renales abarcan desde una proteinuria asintomática hasta un síndrome nefrótico.

La **acrodinia,** o **enfermedad rosa,** es una rara reacción de hipersensibilidad idiosincrásica al mercurio que afecta principalmente a los niños expuestos a polvos mercuriales. El complejo sintomático consiste en dolor generalizado, parestesias y una erupción en las partes acras que puede propagarse a la cara y que se caracteriza por pápulas rosadas pruriginosas que suelen progresar hacia la descamación y la ulceración. Se han descrito variantes morbiliformes, vesiculosas y hemorrágicas. Otras manifestaciones importantes incluyen anorexia, apatía, fotofobia e hipotonía, en especial de las cinturas escapular y pélvica. También pueden encontrarse irritabilidad, temblores, diaforesis, insomnio, hipertensión arterial y taquicardia. Inicialmente algunos casos se diagnosticaron como feocromocitoma. El pronóstico es bueno después de eliminar la fuente de exposición al mercurio.

La **intoxicación por metilmercurio** (también conocida como **enfermedad de Minamata,** debido a los numerosos casos de intoxicación por mercurio que aparecieron en la bahía de Minamata en Japón por la ingestión de pescado contaminado) se manifiesta por neurotoxicidad retardada que aparece tras un período de latencia de semanas a meses. Se caracteriza por ataxia, disartria, parestesias, temblores, trastornos del movimiento, alteración de la visión, la audición, el olfato y el gusto, pérdida de memoria, demencia progresiva y muerte. Los lactantes expuestos intraútero son los más afectados, con bajo peso al nacer, microcefalia, retraso grave del desarrollo, parálisis cerebral, sordera, ceguera y convulsiones. Aunque hay una morbilidad importante residual por la neurotoxicidad por metilmercurio, las observaciones del seguimiento a largo plazo de niños expuestos en Irak pusieron de manifiesto una resolución completa o parcial en la mayoría de los casos.

Pruebas complementarias

El diagnóstico de la intoxicación por mercurio se basa en las manifestaciones clínicas características, los antecedentes de exposición y la elevación de los valores de mercurio en la sangre o la orina, un dato que confirma la exposición. Las técnicas de cromatografía en capa fina y de gas pueden utilizarse para distinguir el mercurio orgánico del inorgánico. La sangre debe recogerse en tubos especiales para oligoelementos en laboratorios que sean capaces de llevar a cabo estas pruebas. Se consideran normales unas cifras <10 µg/l en sangre y <20 µg/l en una muestra de orina de 24 horas (v. tabla 720-2). Aunque las concentraciones sanguíneas de mercurio pueden reflejar una exposición aguda, disminuyen a medida que el metal se redistribuye por los tejidos. Las concentraciones urinarias son más útiles para identificar las exposiciones prolongadas, excepto en el caso del metilmercurio, cuya eliminación urinaria es mínima. Los niveles de mercurio urinario se utilizan en el control de la terapia de quelación, mientras que los niveles sanguíneos se utilizan principalmente para controlar las intoxicaciones de mercurio orgánico. El análisis del pelo no es fiable, ya que su contenido en mercurio refleja tanto la exposición endógena como exógena (el pelo capta ávidamente el mercurio medioambiental). Las radiografías abdominales pueden mostrar el mercurio ingerido.

Los marcadores urinarios de nefrotoxicidad precoz son la microalbuminuria, la proteína fijadora de retinol, la β_2-microglobulina y la *N*-acetil-β-D-glucosaminidasa. La neurotoxicidad precoz puede detectarse con pruebas neuropsiquiátricas y estudios de conducción nerviosa, mientras que la toxicidad grave del sistema nervioso central puede detectarse mediante TC o RM.

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN POR ARSÉNICO Y MERCURIO

Los principios del tratamiento de las intoxicaciones por arsénico y mercurio comprenden la separación inmediata de la fuente de exposición, una estabilización enérgica y medidas de soporte, descontaminación y terapia de quelación cuando sea necesaria. Una vez sospechado el diagnóstico hay que contactar con el servicio de toxicología local e instaurar el tratamiento en colaboración con médicos expertos en intoxicaciones por metales pesados.

Las medidas de soporte de los pacientes expuestos al gas arsina requieren una estrecha monitorización de los signos de hemólisis, con valoración de la extensión de sangre periférica y análisis de orina. Puede ser necesario transfundir concentrados de hematíes, así como administrar líquidos intravenosos, bicarbonato sódico y manitol para evitar la insuficiencia renal secundaria al depósito de hemoglobina en los riñones. Los pacientes que inhalaron vapor de mercurio elemental precisan un control cuidadoso de su situación respiratoria, que puede incluir pulsioximetría, gasometría arterial y radiografía de tórax. Entre las medidas de soporte figuran la administración de oxígeno y, en los casos graves, intubación y ventilación mecánica.

booksmedicos.org

La ingestión aguda de sales inorgánicas de arsénico y mercurio da lugar a una gastroenteritis hemorrágica, colapso cardiovascular e insuficiencia multiorgánica. Para tratar la inestabilidad vascular puede ser necesario el aporte de líquidos, la administración de vasopresores y la transfusión de hemoderivados. La dificultad respiratoria grave, el coma con pérdida de los reflejos respiratorios, las convulsiones resistentes al tratamiento y la parálisis respiratoria son indicaciones para la intubación y la ventilación mecánica. Hay que controlar estrechamente la función renal para detectar signos de insuficiencia renal y la necesidad de hemodiálisis.

No se ha estudiado bien la descontaminación digestiva tras la ingestión de sales inorgánicas de arsénico y mercurio. Debido a los efectos corrosivos de estos compuestos no se recomienda provocar el vómito, y antes del lavado gástrico puede ser conveniente efectuar una endoscopia. Aunque ni el arsénico ni el mercurio se adsorben bien al carbón activado suele recomendarse su utilización, sobre todo cuando se sospecha una ingestión de ambos. Para eliminar cualquier resto de material radiopaco en el aparato digestivo se usa la irrigación intestinal total.

En la intoxicación aguda por arsénico o mercurio la **quelación** será más eficaz cuanto más precoz se instaure tras la exposición. Debe mantenerse hasta que las concentraciones de arsénico o mercurio en orina de 24 horas se normalicen (<50 µg/l para el arsénico y <20 µg/l para el mercurio), el paciente esté asintomático o los efectos tóxicos restantes sean aparentemente irreversibles. La eficacia de la quelación en las exposiciones prolongadas es menor porque el intercambio del metal pesado en el compartimento tisular es muy escaso y ya se ha producido un cierto grado de toxicidad irreversible.

En el paciente que no tolera el tratamiento oral, lo que suele suceder en los que se encuentran graves y tras la ingestión de sales inorgánicas corrosivas de arsénico o mercurio, el quelante de elección es el **dimercaprol,** también conocido como *2,3-dimercaptopropanol* o *antilewisita británica (BAL)*. El BAL está disponible en forma de suspensión en aceite de cacahuete y bencil benzoato en ampollas de 3 ml a una concentración de 100 mg/ml para administración por vía intramuscular (i.m.) profunda. El tratamiento recomendado para la **intoxicación por arsénico** es de 2,5 mg/kg i.m. cada 6 horas durante los 2 primeros días, 2,5 mg/kg i.m. cada 12 horas el tercer día y 2,5 mg/kg/día i.m. durante 10 días. En las intoxicaciones arsenicales graves, la dosis de BAL se incrementa a 3 mg/kg i.m. cada 4 horas durante 2 días, 3 mg/kg i.m. cada 6 horas el tercer día y después 3 mg/kg i.m. cada 12 horas durante 10 días. La dosis de BAL para la **intoxicación por mercurio inorgánico** es de 5 mg/kg i.m. el primer día y después 2,5 mg/kg i.m. cada 12-24 horas durante 10 días. El complejo formado por el BAL y el metal pesado se excreta por la orina y la bilis. Se recomiendan intervalos de 5 días entre los ciclos de quelación. Los efectos adversos del BAL consisten en dolor en el lugar de la inyección, hipertensión arterial, taquicardia, diaforesis, náuseas, vómitos, dolor abdominal, sensación de quemazón en la orofaringe y sensación de opresión torácica. También puede provocar hemólisis en los individuos con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Es importante señalar que el BAL está contraindicado para la quelación del metilmercurio, ya que lo redistribuye desde otros tejidos al cerebro, lo que provoca una mayor neurotoxicidad.

La **D-penicilamina** es un quelante de administración oral que puede tenerse en cuenta para intoxicaciones menos graves por mercurio o como adyuvante al tratamiento con BAL en la intoxicación por arsénico, pero su uso se ha restringido mucho debido a su capacidad de producir leucopenia, trombocitopenia y proteinuria importantes. La *N*-acetil-D,L-penicilamina, un análogo de reciente investigación, se ha utilizado con éxito variable en la intoxicación por mercurio.

Los quelantes orales se utilizan para reemplazar las dolorosas inyecciones de BAL cuando el paciente está suficientemente estable para tolerar el tratamiento oral y se necesita una quelación prolongada. El **succímero,** también conocido como *ácido 2,3-dimercaptosuccínico* (DMSA), es un derivado hidrosoluble del BAL que se administra por vía oral. Se presenta en cápsulas de 100 mg y su régimen recomendado es de 10 mg/kg por vía oral cada 8 horas durante 5 días. El complejo DMSA-metal pesado se excreta por la orina y la bilis. Se recomienda un intervalo de 2 semanas entre los ciclos de quelación. Los efectos adversos son leves y consisten en náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito y elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. El DMSA también puede provocar hemólisis en los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Los pacientes con ingestión de mercurio elemental no necesitan seguimiento a no ser que haya una enfermedad subyacente que disminuya el tiempo de tránsito gastrointestinal. Es recomendable realizar radiografías abdominales en serie para documentar la progresión del metal. La inhalación aguda de vapores de mercurio y la ingestión de mercurio inorgánico requiere hospitalización para controlar el estado respiratorio y gastrointestinal respectivamente. Puede llegar a tenerse en cuenta el aborto terapéutico en pacientes embarazadas debido al efecto teratógeno del mercurio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **721**

Intoxicación por plomo

Morri Markowitz

El plomo es un metal que existe en cuatro formas isotópicas. Desde el punto de vista clínico es puramente un tóxico; no hay ningún organismo con una función dependiente del plomo. Desde el punto de vista químico, su punto de ebullición bajo y su capacidad para formar compuestos estables lo han hecho útil para la fabricación de centenares de productos; este atractivo comercial ha originado el procesamiento de millones de toneladas de mineral de plomo, lo que ha llevado a una extensa difusión del plomo en el medio ambiente humano.

En medicina clínica la concentración sanguínea de plomo (CSP) es el patrón de referencia para determinar los efectos sobre la salud. Sin embargo, la concentración umbral a la que el plomo empieza a producir trastornos bioquímicos, subclínicos o clínicos aún está por determinar. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han cambiado la normativa tras admitir que una CSP de 10 µg/dl no se puede considerar ni como umbral de toxicidad ni como parámetro protector en niños expuestos al plomo. Ya no se refiere a un nivel de alarma o de toxicidad, sino que ha determinado que 5 µg/dl como *«valor de referencia en función del 97,5 percentil de la CSP poblacional en niños de 1-5 años para identificar a los niños que viven o permanecen largos períodos de tiempo en ambientes que les exponen a los peligros del plomo»*. Para poder medir la distribución de la CSP en niños pequeños este número variará dependiendo de la epidemiología de la CSP, más que de la identificación del momento en que comenzó la toxicidad.

Aunque se haya establecido este valor de referencia, probablemente los médicos y los responsables sanitarios lo consideren un umbral para actuar. Es importante saber que la toxicidad por plomo aparece con niveles por debajo de los 5 µg/dl; no se ha identificado un nivel de seguridad. Esto refleja en parte las limitaciones existentes en la precisión de las metodologías de análisis clínicos disponibles.

HISTORIA DE SALUD PÚBLICA

A finales de la década de 1970 casi todos los niños en edad preescolar de Estados Unidos tenían una CSP por encima del valor de referencia de 5 µg/dl. Por aquel entonces se establecieron disposiciones gubernamentales que redujeron de forma importante los tres factores principales que contribuyen a la exposición al plomo: 1) la eliminación del uso de la gasolina con tetraetilo de plomo como aditivo, 2) la prohibición de la soldadura con plomo para sellar las latas que contienen comida y bebida y 3) la aplicación de una ley federal que limita el contenido de plomo de la pintura para uso doméstico a menos de un 0,06% en peso (que posteriormente se redujo a un 0,009% en 2008). La vigilancia continua por parte de muchos estados de Estados Unidos y a través de las encuestas nacionales de salud realizadas por los CDC ha mostrado que la prevalencia de CSP elevadas se ha reducido notablemente. En el momento actual, alrededor de 535.000 niños pequeños presentan una CSP ≥5 µg/dl. Si se incluye a todos los menores de 18 años, se estima

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Adams P: In Bangladesh, funds dry up for arsenic mitigation research, *Lancet* 382:1693-1694, 2013.

Argos M, Kalra T, Rathouz PJ, et al: Arsenic exposure from drinking water, and all-cause and chronic-disease mortalities in Bangladesh (HEALS): a prospective cohort study, *Lancet* 376:252-258, 2010.

Bae M, Wantanabe C, Inaoka T, et al: Arsenic in cooked rice in Bangladesh, *Lancet* 360:1839-1840, 2002.

Bolger PM, Schwetz BA: Mercury and health, *N Engl J Med* 347:1735-1736, 2002.

Bose-O'Reilly S, McCarty KM, Steckling N, et al: Mercury exposure and children's health, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 40(8):185-216, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention: Summary of the joint statement on thimerosal in vaccines. American Academy of Family Physicians, American Academy of Pediatricians, Advisory Committee on Immunization Practices, Public Health Service, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 49:622-631, 2000.

Centers for Disease Control and Prevention: Mercury exposure—Kentucky, 2004, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 54:797-798, 2005.

Centers for Disease Control and Prevention: Mercury exposure among household users and nonusers of skin-lightening creams produced in Mexico–California and Virginia, 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:33-36, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Elemental mercury spill in school bus and residence–North Carolina, 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:131, 2014.

Chen Y, Graziano JH, Parvez F, et al: Arsenic exposure from drinking water and mortality from cardiovascular disease in Bangladesh: prospective cohort study, *BMJ* 342, 2011, d2431.

Clarkson TW, Magos L, Myers GJ: The toxicology of mercury—current exposures and clinical manifestations, *N Engl J Med* 349:1731-1736, 2003.

Davidson PW, Myers GJ, Weiss B: Mercury exposure and child development outcomes, *Pediatrics* 113:1023, 2004.

Flanagan SV, Johnston RB, Zheng Y: Arsenic in tube well water in Bangladesh: health and economic impacts and implications for arsenic mitigation, *Bull World Health Organ* 90:839-846, 2012.

Fraser B: Cancer cluster in Chili linked to arsenic contamination, *Lancet* 379:603, 2012.

Gilbert-Diamond D, Cottingham KL, Gruber JF, et al: Rice consumption contributes to arsenic exposure in US women, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:20656-20659, 2011.

Golka K, Hengstler JG, Marchan R, et al: Severe arsenic poisoning: one of the largest man-made catastrophes, *Arch Toxicol* 84:583-584, 2010.

Heron J, Golding J: ALSPAC Study Team: Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: A prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association, *Pediatrics* 114:577-583, 2004.

Huyck KL, Kile ML, Mahiuddin G, et al: Maternal arsenic exposure associated with low birth weight in Bangladesh, *J Occup Environ Med* 49:1097-1104, 2007.

Innis SM, Palaty J, Vaghri Z, et al: Increased levels of mercury associated with high fish intakes among children from Vancouver, Canada, *J Pediatr* 148:759-763, 2006.

Jackson BP, Taylor VF, Karagas MR, et al: Arsenic, organic foods, and brown rice syrup, *Environ Health Perspect* 120(5):623-626, 2012.

Jacobson JL, Jacobson SW: Risks to child health from methylmercury exposure in immigrant populations, *J Pediatr* 148:716-718, 2006.

Karagas MR: Arsenic-related mortality in Bangladesh, *Lancet* 376:213-214, 2010.

Kondo K: Congenital Minamata disease: warnings from Japan's experience, *J Child Neurol* 15:458-464, 2000.

Majumdar KK, Guha Mazumder DN: Effect of drinking arsenic-contaminated water in children, *Indian J Public Health* 56(3):223-226, 2012.

McDonald C, Hoque R, Huda N, et al: Risk of arsenic-related skin lesions in Bangladeshi villages at relatively low exposure: a report from Gonoshasthaya Kendra, *Bull World Health Organ* 85:668-673, 2007.

Mitchell RJ, Osborne PB, Haubenreich JE: Dental amalgam restorations: daily mercury dose and biocompatibility, *J Long Term Eff Med Implants* 15:709-721, 2005.

Myers GJ, Davidson PW, Strain JJ: Nutrient and methyl mercury exposure from consuming fish, *J Nutr* 137:2805-2808, 2007.

Parker SK, Schwartz B, Todd J, et al: Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data, *Pediatrics* 114:793-804, 2004.

Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J, et al: Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thimerosal: a descriptive study, *Lancet* 360:1737-1740, 2002.

Rogan WJ, Brady MT: Drinking water from private wells and risks to children, *Pediatrics* 123:e1123, 2009.

Schober SE, Sinks TH, Jones RL, et al: Blood mercury levels in US children and women of childbearing age, 1999-2000, *JAMA* 289:1667-1674, 2003.

Stajich GV, Lopez GP, Harry SW, et al: Iatrogenic exposure to mercury after hepatitis B vaccination in preterm infants, *J Pediatr* 136:679-681, 2000.

Stephen W, Munday S, Ford M: Arsenic (heavy metals). In Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al, editors: *Goldfrank's toxicologic emergencies*, ed 9, New York, 2011, McGraw-Hill, chapter 88.

Sue YJ: Mercury (heavy metals). In Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al, editors: *Goldfrank's toxicologic emergencies*, ed 9, New York, 2011, McGraw-Hill, chapter 96.

Tanaka H, Tsukuma H, Oshima A: Long-term prospective study of 6104 survivors of arsenic poisoning during infancy due to contaminated milk product in 1955, *J Epidemiol* 20:439-445, 2010.

Webster PC: Not all that glitters: mercury poisoning in Columbia, *Lancet* 379:1379-1380, 2012.

World Health Organization: Mercury and health: fact sheet #361, updated 2013. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs361/en/.

World Health Organization: *Arsenic: fact sheet* #372, 2012. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs372/en/.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que 705.000 tienen unos niveles por encima del valor de referencia (las encuestas National Health and Nutrition Examination Surveys muestran que en el período 2007-2010 el 0,95% de los niños menores de 18 años tenían una CSP ≥5 µg/dl). Algunos subgrupos de la población siguen expuestos a un mayor riesgo de intoxicación por plomo. La CSP media en niños afroamericanos no hispanos (1,8 µg/dl) es superior tanto a la de los niños blancos no hispanos (1,3 µg/dl) como a la de los de origen mexicano (1,3 µg/dl); la CSP media entre los niños pobres (1,6 µg/dl) es mayor que entre los más acomodados (1,2 µg/dl). Otro grupo de alto riesgo estaba formado por inmigrantes recientes de países menos desarrollados, incluidos los niños adoptados. Por suerte, en Estados Unidos es raro encontrar niños con unos niveles tan elevados como para ser letales (>100 µg/dl).

Desde 2014 sólo 6 países del mundo siguen utilizando gasolina con plomo (Afganistán, Argelia, Irak, Corea del Norte, Birmania y Yemen) y se espera que vayan retirando su uso gradualmente. En todos los países estudiados la retirada de esta fuente de exposición se asoció con un marcado descenso de la CSP media en todas las edades. En Malta, tras la prohibición de la importación de pintura roja con plomo y de la utilización de madera tratada con plomo como combustible en las panaderías, los niveles medios de CSP de mujeres embarazadas y recién nacidos disminuyeron un 45%. Después de haberse probado que los niños que vivían en las proximidades de una fábrica de baterías en Nicaragua tenían un nivel medio de CSP de 17,2 µg/dl, mientras que los niños en la población de control tenían un nivel medio de 7,4 µg/dl, se cerró la fábrica. A pesar de estos avances, la Organización Mundial de la Salud estima que prácticamente 250 millones de personas tienen una CSP de plomo por encima de 5 µg/dl; de los que son niños el 90% vive en países en desarrollo, en los cuales en algunas regiones las CSP pueden ser 10-20 veces más elevadas que en los países desarrollados.

En 2010 los CDC y la Organización Mundial de la Salud, tras ser alertados por Médicos Sin Fronteras, identificaron muchos pueblos contaminados con plomo en el norte de Nigeria. La mena triturada durante la extracción del oro provocó la dispersión de polvo contaminado con plomo y es probable que cientos de niños fallecieran como consecuencia de esta actividad, y los que sobrevivieron en los poblados evaluados hasta la fecha tenían envenenamiento por plomo. El 97% tenía una CSP ≥45 µg/dl.

Tabla 721-1 Fuentes de plomo

Fragmentos de pintura
Polvo
Suelo
Exposición profesional de los padres o de los niños más mayores (mecánica del automóvil, fabricación o reciclaje de baterías, fundiciones, construcción, minería, reformas, fontanería, exposición a armas y municiones en interiores, pinturas)
Cerámica vidriada con plomo
Remedios herbales (p. ej., medicamentos ayurvédicos)
Remedios caseros, incluidos antitranspirantes, desodorantes (litargirio)
Joyería (juguetes o de los padres)
Almacenamiento de baterías (o vivir cerca de un horno de fundición de baterías)
Gasolina con plomo
Alcohol destilado ilegal
Alimentos contaminados (dulces mexicanos, chocolates ecuatorianos, arroz importado)
Campos de tiro interiores
Especias importadas (*swanuri marili*, azafrán, *kuzhambu*)
Cosméticos con base de plomo (lápiz de ojos tipo *kohl*, *surma*, *kajal*, *tiro*, pintalabios)
Tuberías de plomo (agua)
Alimentos importados en recipientes con plomo
Juguetes importados
Reformas en la vivienda
Juguetes o muebles antiguos

FUENTES DE EXPOSICIÓN

La intoxicación por plomo puede producirse intraútero porque el metal atraviesa rápidamente la placenta desde la sangre materna. El espectro de toxicidad es parecido al que experimentan los niños después de nacer. El contenido en plomo de la sangre materna procede de la redistribución de depósitos endógenos (p. ej., el esqueleto materno) o de una adquisición reciente desde una exposición medioambiental.

Existen varios cientos de productos que contienen plomo, como pilas, revestimiento de cables, cosméticos, suplementos minerales, plásticos, juguetes (tabla 721-1) y medicamentos tradicionales (tabla 721-2). Las fuentes más importantes de exposición varían entre y dentro de los países; la fuente más importante en Estados Unidos siguen siendo las viejas pinturas con plomo. Se calcula que casi 38 millones de hogares, construidos principalmente antes de 1950, tienen pinturas con plomo (cálculo de 2000). A medida que se deteriora la pintura, se deshace, se desconcha y se convierte en polvo. Una rehabilitación inadecuada de las superficies pintadas (p. ej., lijado) puede propagar polvo con plomo por toda la casa y recubrir todo tipo de superficies, incluidas las manos de los niños. Todas estas clases de plomo pueden ser ingeridas. Si en los trabajos de remodelación se utiliza calor para quitar la pintura, entonces las concentraciones de vapor de plomo en la habitación pueden alcanzar cifras suficientes para provocar una intoxicación por inhalación.

METABOLISMO

En la mayoría de los casos el plomo penetra en el organismo mediante actividades mano-boca no nutritivas de niños pequeños. En casi todos los casos el plomo se ingiere cuando forma parte de sólidos o cuando está disuelto en líquidos. La contaminación cutánea con compuestos inorgánicos de plomo, tal como se encuentran en los pigmentos, no conlleva un aumento importante de la absorción. Por otro lado, los compuestos orgánicos, como el tetraetilo de plomo, pueden penetrar a través de la piel, aunque es poco frecuente que esto suceda en Estados Unidos.

La cantidad de plomo absorbida en el intestino depende de varios factores: tamaño de la partícula, pH, presencia de otro contenido intestinal y estado nutricional de ciertos elementos esenciales. Por fortuna (ya que un solo fragmento contiene una dosis letal de plomo), los fragmentos grandes de pintura son difíciles de digerir y la mayoría son excretados. El polvo fino puede disolverse más fácilmente, sobre todo en un medio

Tabla 721-2 Casos de encefalopatía por plomo asociados a medicinas tradicionales, según el tipo de medicación

SISTEMA DE MEDICINA TRADICIONAL	CASOS DE ENCEFALOPATÍA POR PLOMO, N.° (%)	CASOS PEDIÁTRICOS EN EL SISTEMA O MEDICAMENTO DE MAC, N.° (%)
Ayurveda	5 (7)	1 (20)
Ghasard	1 (1)	1 (100)
Prácticas tradicionales de Oriente Medio	66 (87)	66 (100)
Azarcón y greta	2 (3)	2 (100)
Medicina tradicional china	2 (3)	2 (100)
Total	76 (100)	72 (95)

MAC, medicinas alternativas y complementarias.
De Karri SK, Saper RB, Kales SN: Lead encephalopathy due to traditional medicines, Curr Drug Saf *3:54-59, 2008.*

booksmedicos.org

ácido. El plomo ingerido con el estómago vacío se absorbe mejor que el que se toma con alimentos. La presencia de hierro y calcio puede disminuir la absorción del plomo debido a una competición directa por los lugares de unión. Por otra parte, el déficit de hierro y probablemente de calcio origina un aumento de la absorción, retención y toxicidad del plomo.

Una vez absorbido, el plomo se distribuye por la sangre a todo el organismo. La mayor parte del plomo que se retiene se acumula en el hueso, donde puede permanecer durante años. Circula unido a los eritrocitos; aproximadamente el 97% que circula en sangre se une o incorpora a los glóbulos rojos. La fracción plasmática es demasiado pequeña para medirla con las técnicas convencionales, como la espectroscopia de absorción atómica o la voltamperometría de redisolución anódica; sin embargo, es de suponer que la fracción plasmática es la que entra en la célula y provoca toxicidad. En consecuencia, los laboratorios clínicos informan de la CSP pero no de la concentración sérica o plasmática. Es posible, aunque aún no se ha demostrado de forma fidedigna, que parte de la variación observada en la relación entre la CSP y la medición de las consecuencias de la toxicidad se deba a las limitaciones derivadas del uso de la CSP para valorar el riesgo. Es necesario que se realicen estudios que relacionen las concentraciones plasmáticas de plomo con su toxicidad.

El plomo ejerce muchos efectos en las células. Se une a enzimas, especialmente a las que tienen grupos sulfhidrilo, lo que modifica su forma y disminuye su función. Por ejemplo, la vía de síntesis del hemo, presente en todas las células, consta de ocho enzimas, tres de las cuales son sensibles a los efectos inhibidores del plomo. La acumulación de cantidades excesivas de precursores del hemo también es tóxica (v. cap. 91). La última enzima de esta vía, la ferroquelatasa, permite la quelación del hierro por la protoporfirina y conduce a la formación del grupo hemo. El hemo no sólo es un componente de la hemoglobina; es fundamental en numerosas vías metabólicas. Unas concentraciones de protoporfirina mayores de 35 µg/dl en eritrocitos son anormales y pueden deberse a una intoxicación por plomo, una deficiencia de hierro o un proceso inflamatorio reciente.

Las cifras de protoporfirina eritrocítica empiezan a elevarse varias semanas después de que la CSP haya alcanzado 20 µg/dl en una parte de la población susceptible y está elevada en casi todos los niños con CSP mayor de 50 µg/dl. Un descenso de las concentraciones de protoporfirina eritrocítica también trae consigo una disminución de la CSP que se mantiene varias semanas, ya que depende tanto del recambio celular como del cese de la sobreproducción de precursores medulares de eritrocitos sanguíneos. La determinación de la concentración de protoporfirina eritrocítica es, por tanto, una herramienta útil para controlar la toxicidad bioquímica del plomo.

Un segundo mecanismo de intoxicación por plomo es consecuencia de su competición por el calcio. Muchas proteínas fijadoras de calcio presentan una alta afinidad por el plomo y, si se une a ellas, puede producir alteraciones funcionales, como trastornos del intercambio intracelular e intercelular. Por ejemplo, la liberación de neurotransmisores es un proceso parcialmente dependiente del calcio que es afectado negativamente por el plomo.

Aunque estos dos mecanismos tóxicos pueden ser reversibles, una tercera vía por la que el plomo puede causar daño consiste en impedir el desarrollo de la estructura terciaria normal del cerebro. En los mamíferos inmaduros, el proceso normal de eliminación de múltiples conexiones intercelulares del cerebro es inhibido por el plomo. La incapacidad para construir la estructura terciaria cerebral adecuada durante la infancia puede derivar en una alteración permanente. En un estudio longitudinal sobre la intoxicación con plomo en niños, que siguió a una cohorte desde el nacimiento hasta la veintena, se realizaron RM y espectroscopias por RM del fósforo (RM funcional), confirmando la asociación de la exposición al plomo al principio de la infancia y la consiguiente reducción del volumen de sustancia gris y blanca y de la función neuronal. Los investigadores concluyeron que la exposición al plomo en etapas tempranas de la vida conduce a una reorganización persistente de la arquitectura cerebral y a una disminución de su funcionamiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La CSP es la determinación del plomo mejor estudiada en niños. Aunque los hallazgos subclínicos y clínicos se correlacionan con las CSP, existe una considerable variabilidad interindividual en esta relación. La encefalopatía por plomo es más probable en niños con CSP mayores de 100 µg/dl; sin embargo un niño puede permanecer asintomático con una CSP de 300 µg/dl, mientras que otro con el mismo nivel puede estar comatoso. Puede existir especial sensibilidad en los casos de polimorfismo en los genes que codifican las proteínas de unión al plomo, como la ácido δ-aminolevulínico deshidratasa, una enzima de la vía del grupo hemo.

En estudios epidemiológicos transversales se han demostrado varios efectos subclínicos del plomo. La audición y la estatura se relacionaron inversamente con la CSP en los niños. A medida que la CSP se incrementaba en la población de estudio se necesitó aumentar algo más el sonido (en todas las frecuencias) para alcanzar el umbral de audición. Los niños con CSP más elevadas eran más bajos de estatura que aquéllos con cifras inferiores; por cada elevación de 10 µg de CSP los niños eran 1 cm más bajos. La exposición crónica también puede retrasar la pubertad. Sin embargo, estas asociaciones con el aumento de la CSP no alcanzan un grado suficiente como para que se lleve al niño al médico.

Varios estudios longitudinales han seguido a cohortes de niños desde el nacimiento hasta los 20 años y han examinado la relación entre la CSP y las puntuaciones de pruebas cognitivas durante este tiempo. En general, la CSP, expresada como una concentración obtenida alrededor de los 2 años de edad o como una medida que integra múltiples CSP obtenidas de los individuos a lo largo del tiempo, está inversamente relacionada con las puntuaciones de las pruebas cognitivas. En promedio, por cada elevación de 1 µg/dl de la CSP la puntuación de la prueba varía entre 0,25 y 0,5 puntos más baja. Como las CSP de la primera infancia son predictivas de los resultados de la prueba cognitiva realizada años más tarde, su resultado implica que los efectos del plomo pueden ser permanentes. En ocasiones el estudio simultáneo de las concentraciones de plomo y los niveles cognitivos demuestran una asociación inversa.

El efecto de la exposición intraútero al plomo no está tan claro. Las puntuaciones en la Bayley Scale of Mental Development se obtuvieron repetidas veces cada 6 meses durante los 2 primeros años de vida. Los resultados se correlacionaron inversamente con la CSP en el cordón umbilical, una medida de la exposición intraútero, pero no con la CSP obtenida simultáneamente en el momento de la valoración del desarrollo. Después de los 2 años de edad, el resto de pruebas cognitivas llevadas a cabo en la cohorte en los 10 años siguientes se correlacionaron con la CSP a la edad de 2 años, pero no con la CSP del cordón, lo que indica que los efectos sobre la función cerebral de la exposición prenatal al plomo fueron sustituidos por los acontecimientos en la primera infancia y las CSP posteriores. En estudios posteriores realizados en cohortes de niños mexicanos vigilados desde el período prenatal se confirma la asociación entre la exposición intraútero al plomo y el resultado cognitivo posterior. En esos estudios no se identificó un umbral de CSP. Las concentraciones de plomo en sangre materna entre 0 y 10 µg/dl, incluso en el primer trimestre, se asociaron a un descenso de 6 puntos de la puntuación en las pruebas cognitivas cuando se estudió a los niños hasta los 10 años de edad.

La exposición al plomo también altera el comportamiento. Se ha apreciado hiperactividad en niños pequeños en edad escolar con antecedentes de intoxicación por plomo o con elevaciones concurrentes de la CSP. Es más probable que los niños mayores con un contenido de plomo más alto en los huesos sean agresivos y que manifiesten comportamientos predictivos de una posterior delincuencia juvenil. Numerosas publicaciones confirman los efectos a largo plazo de la exposición precoz al plomo. En un estudio longitudinal se preparó una cohorte de madres durante la gestación. Las CSP se midieron al inicio del embarazo, en el parto y en varios tiempos hasta los 6 primeros años del niño. Los investigadores informan de que la tasa relativa de detenciones, en especial por crímenes violentos, aumentó significativamente en relación con la presencia de estas CSP en los primeros años de vida. Por cada incremento de 5 µg/dl de la CSP la tasa de detenciones ajustada fue de 1,40 para las CSP prenatales y de 1,27 para las CSP a los 6 años. Los datos epidemiológicos respaldan los datos de este estudio poblacional. En un análisis que combinó dos conjuntos de datos a nivel nacional, el consumo total anual de gasolina con plomo (Encuesta Geológica de los Estados Unidos) y el número total de crímenes violentos denunciados (Departamento de Justicia de los Estados Unidos), se descubrió una fuerte asociación entre la cantidad de gasolina con plomo consumida al año y las conductas criminales violentas, con un desfase temporal del 23 años; es decir, la exposición durante la infancia se sigue de un comportamiento violento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

dos decenios más tarde, observándose una estrecha asociación entre las tendencias alcistas y bajistas. También se halló una asociación similar, esta vez entre los niveles de plomo en el aire atmosférico urbano y la perpetración posterior de crímenes violentos, con un desfase de 22 años según el modelo de ajuste óptimo.

Un estudio de intervención, en el que niños moderadamente intoxicados con CSP iniciales de 20-55 µg/dl fueron tratados intensivamente durante 6 meses, abordó el asunto de los efectos del tratamiento sobre el desarrollo cognitivo. El tratamiento incluía información con respecto a las fuentes de plomo y su eliminación, consejo nutricional, múltiples visitas en casa y en la clínica y tratamiento de quelación. La CSP media disminuyó y las puntuaciones cognitivas se relacionaron inversamente de nuevo con la variación de la CSP. Por cada 1 µg/dl que disminuía el CSP las puntuaciones cognitivas eran 0,25 puntos más altas. En un estudio controlado con placebo que administró durante 6 meses succímero como quelante a niños de 2 años con unas CSP de partida de 20-44 µg/dl no se hallaron diferencias en las puntuaciones cognitivas *medias* a los 4 años de edad. Sin embargo, al igual que en el estudio anterior sobre tratamiento, el análisis de regresión sí halló una correlación inversa entre los *cambios* en la puntuación; es decir, un cambio en la CSP se asoció a un cambio en las puntuaciones cognitivas.

Se desconoce si los efectos del plomo en la conducta son reversibles. En un estudio de pequeño tamaño a corto plazo se asignaron al azar a niños de 7 años hiperactivos con CSP alrededor de 20 para recibir un quelante (penicilamina), metilfenidato o placebo. Las reprensiones de profesores y padres por mal comportamiento mejoraron en los dos primeros grupos, pero no en el grupo de placebo. Las CSP sólo disminuyeron en el grupo tratado con penicilamina. No se demostraron diferencias en las medias de comportamiento a los 4 o los 7 años de edad en niños de 2 años intoxicados por plomo incluidos en un estudio controlado con placebo del agente quelante succímero. Sin embargo, las CSP medias tampoco eran muy distintas entre ambos grupos a esas mismas edades.

SÍNTOMAS CLÍNICOS

Aparato digestivo y sistema nervioso central

Los **síntomas digestivos** de la intoxicación por plomo consisten en anorexia, dolor abdominal, vómitos y estreñimiento, a menudo recurrentes durante varias semanas. Los niños con CSP superiores a 20 µg/dl tienen dos veces más probabilidades de presentar síntomas digestivos que aquéllos con CSP inferiores. Los **síntomas del sistema nervioso central** están relacionados con el empeoramiento del edema cerebral y la presión intracraneal cada vez mayor. Las cefaleas, las alteraciones mentales, el letargo, las convulsiones y el coma que conduce a la muerte son poco frecuentes con concentraciones menores de 100 µg/dl, pero se han observado en niños con cifras tan bajas como 70 µg/dl. La última muerte comunicada atribuida a una intoxicación por plomo en Estados Unidos tuvo lugar en el año 2006; se trataba de un niño con una CSP de 180 µg/dl. No hay un límite claro de CSP para la aparición de la hiperactividad en relación con la CSP, aunque es más probable que se observe en niños que tienen niveles mayores de 20 µg/dl.

El plomo también puede afectar a otros órganos, aunque generalmente no produce síntomas en los niños. Con concentraciones altas (>100 µg/dl) aparece **disfunción tubular renal.** El plomo puede inducir un síndrome de Fanconi reversible (v. cap. 529). Asimismo, con tales elevaciones de la CSP la **supervivencia de los eritrocitos sanguíneos** está acortada, lo que contribuye, posiblemente, a la aparición de una anemia hemolítica, aunque la mayoría de los casos de anemia en niños intoxicados por plomo se deben a otros factores, tales como ferropenia y hemoglobinopatías. Los pacientes ancianos pueden desarrollar una neuropatía periférica, que puede provocar mano caída y pie caído.

DIAGNÓSTICO

Detección selectiva

Aproximadamente el 99% de los niños intoxicados por plomo son identificados por procedimientos de detección selectiva más que por la identificación clínica de síntomas asociados al plomo. Hasta 1997 el estándar era la detección universal del plomo sanguíneo en todos los niños de entre 12 y 24 meses de edad en Estados Unidos. Esta recomendación ha sido revisada debido al descenso de la prevalencia nacional de intoxicación por plomo. Actualmente está indicado el análisis sanguíneo de plomo centrado en la población de alto riesgo. El riesgo alto se basa en la evaluación de una probable exposición. Los departamentos de salud son los responsables de averiguar la prevalencia local de intoxicación por plomo, así como el porcentaje de casas construidas antes de 1950, período en el que se usó pintura con plomo. Cuando esta información esté disponible, se pueden distribuir pautas de detección selectiva a los médicos. Por ejemplo, en el estado de Nueva York, donde se sabe que hay un gran porcentaje de casas construidas antes de 1950, el Departamento de Salud obliga a hacer un análisis de sangre a todos los niños para detectar la intoxicación por plomo. *Ante la carencia de este dato el médico debe continuar realizando determinaciones a todos los niños de entre 12 y 24 meses de edad.* En las zonas donde la prevalencia de intoxicación por plomo y de casas antiguas es baja, la detección selectiva puede realizarse en función de la evaluación del riesgo. La base de los cuestionarios más usados la forman tres preguntas (tabla 721-3) y se pueden añadir preguntas relacionadas con el lugar o el individuo. Si se averigua que hay una industria relacionada con el plomo en el vecindario de los niños, el niño es un inmigrante reciente de un país en el que todavía se permite el uso de la gasolina con plomo o que tiene pica o un retraso del desarrollo, está indicado el análisis de plomo en sangre. Se debe evaluar a todos los niños acogidos a Medicaid mediante la determinación de plomo en sangre. Lamentablemente, los cuestionarios no ayudan en absoluto a identificar casos de intoxicación por plomo. Son preferibles las muestras en sangre venosa a las obtenidas por punción digital porque las posibilidades de resultados falsos positivos y falsos negativos son menores con las primeras.

Tabla 721-3 Cuestionario mínimo de riesgo personal

1. ¿Vive el niño o visita regularmente una casa que fue construida antes de 1950 (incluidas guarderías, viviendas de canguros o parientes)?
2. ¿Vive el niño o visita regularmente una casa construida antes de 1978 con una renovación reciente o en curso (últimos 6 meses)?
3. ¿Tiene algún hermano o compañero de juego con intoxicación por plomo?

De Screening young children for lead poisoning: guidance for state and local public health officials, *Atlanta, 1997, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.*

TRATAMIENTO

Una vez que el plomo está en el hueso se libera lentamente y es difícil de eliminar incluso con quelantes. Debido a que los efectos cognitivos y sobre el comportamiento del plomo pueden ser irreversibles, el principal esfuerzo en el tratamiento de la intoxicación es **evitar** que ésta tenga lugar y **prevenir** una ingestión adicional en los niños que ya están intoxicados. Los componentes principales de este esfuerzo para eliminar la intoxicación por plomo son aplicables de forma universal a todos los niños (y adultos) y son los siguientes: 1) la identificación y eliminación de las fuentes medioambientales de exposición, 2) la modificación de la conducta para reducir la actividad mano-boca y 3) el consejo dietético para asegurar una ingesta suficiente de elementos esenciales como hierro y calcio. Para la el pequeño porcentaje de niños con intoxicaciones más graves se dispone de tratamiento farmacológico que aumenta la excreción de plomo.

Durante las consultas de salud sucesivas está justificada una valoración del riesgo restringida que incluya preguntas relacionadas con las fuentes más frecuentes de exposición al plomo, a saber, el estado de la pintura antigua, la exposición secundaria profesional por un adulto que vive en casa y/o la proximidad a una fuente industrial contaminante. Si se identifica tal fuente, su eliminación requiere la ayuda de organismos de salud pública y de vivienda, así como esfuerzos educacionales dirigidos a los padres. Lo ideal sería que la familia abandonara la vivienda contaminada hasta que terminaran las reparaciones. Durante las reparaciones, los lavados repetidos de las superficies y el uso de aspiradores con acumuladores de partículas de alta eficiencia ayudan a disminuir la exposición al polvo contaminado. Es necesario elegir un contratista que esté autorizado legalmente para realizar trabajos de eliminación de plomo. El trabajo «chapucero» puede diseminar el polvo contaminado y los trozos de pintura por toda la casa o el edificio y provocar una

booksmedicos.org

mayor elevación de la CSP del niño. Una vez concluido el trabajo, deben tomarse muestras de polvo de limpieza de los suelos y de las ventanas para comprobar si se ha eliminado el riesgo de plomo.

A menudo sólo se descubre un caso de intoxicación por plomo en una casa con varios familiares afectados, incluidos otros niños pequeños, incluso en un domicilio con una fuente común de exposición, tal como el desconchamiento de la pintura con plomo. La simple presencia de plomo en el ambiente no produce intoxicación por plomo. Los esfuerzos de los padres para **reducir la actividad mano-boca** de los niños afectados son necesarios para disminuir el riesgo de ingestión. El lavado de manos elimina eficazmente el plomo; no obstante, en una casa con polvo contaminado el plomo se vuelve a acumular rápidamente en las manos de los niños después de lavárselas. Por tanto, el lavado de manos es mejor restringirlo al momento inmediatamente anterior a que ocurra la actividad mano-boca nutritiva.

Debido a la competición entre el plomo y otros minerales esenciales se aconseja una dieta saludable con suficiente contenido de hierro y calcio. Los aportes diarios recomendados de estos metales varían con la edad. En general, para niños mayores de 1 año es suficiente, y fácil de recordar, un aporte de 1 g/día de calcio (aproximadamente el contenido en calcio de un cuarto de leche [aproximadamente 1.200 mg/250 ml] o un zumo de naranja enriquecido con calcio). La absorción de calcio depende de la vitamina D; la leche está enriquecida con vitamina D, pero otras fuentes nutricionales de calcio a menudo no lo están. Se puede prescribir un producto polivitamínico con vitamina D a los niños que no beban suficiente leche o que tengan una exposición insuficiente al sol. Las necesidades de hierro también varían con la edad: 6 mg/24 horas en los lactantes y 12 mg/24 horas en los adolescentes. En los niños identificados bioquímicamente como deficientes en hierro lo adecuado es administrar un tratamiento consistente en una dosis diaria de hierro de 5-6 mg/kg durante 3 meses. La absorción del hierro aumenta si se toma con ácido ascórbico (zumos de cítricos). La administración de dosis de calcio o hierro superiores a las necesidades diarias recomendadas no parece ofrecer beneficios adicionales en el tratamiento de la intoxicación por plomo.

El **tratamiento farmacológico** para eliminar el plomo salva la vida de los niños con encefalopatía por este metal. En los niños sin encefalopatía previene la progresión de los síntomas y la toxicidad posterior. Los criterios para la quelación están basados en la CSP. *Debe tratarse a los niños con CSP venosas iguales o mayores de 45 μg/dl.* Hay cuatro fármacos disponibles en Estados Unidos: ácido 2,3-dimercaptosuccínico (DMSA, succímero), EDTA $CaNa_2$ (versenato), antilewisita británica (BAL [dimercaprol]) y penicilamina. El DMSA y la penicilamina se pueden tomar por vía oral, mientras que el EDTA y el BAL sólo pueden administrarse parenteralmente. La elección del fármaco está determinada por la gravedad de la intoxicación, la eficacia del fármaco y su facilidad de administración (tabla 721-4). Los niños con CSP comprendidas entre 44 y 70 μg/dl deben tratarse con un solo fármaco, preferentemente con DMSA. Los que tienen CSP de 70 μg/dl o más necesitan tratamiento con dos fármacos: EDTA $CaNa_2$ combinado con DMSA o BAL en aquéllos sin signos de encefalopatía o EDTA $CaNa_2$ y BAL en caso de encefalopatía. Los datos publicados sobre el tratamiento combinado con EDTA $CaNa_2$ y DMSA en niños con CSP mayores de 100 μg/dl son muy escasos. Sin embargo, los datos anecdóticos derivados del tratamiento de cientos de niños gravemente intoxicados por plomo en el norte de Nigeria indican que el tratamiento sólo con DMSA puede salvar vidas, aunque no se ha descrito la importancia de las secuelas que presentan los supervivientes.

Los efectos tóxicos agudos relacionados con los fármacos generalmente son leves y reversibles. Entre ellos figuran malestar digestivo, elevaciones transitorias de las transaminasas, sedimento urinario anormal y neutropenia. Estos acontecimientos son más frecuentes con EDTA $CaNa_2$ y DMSA y menos habituales con BAL y penicilamina. Todos ellos son eficaces para reducir las CSP cuando se aplican en las dosis suficientes durante el tiempo recomendado. Estos fármacos también pueden aumentar la absorción de plomo en el intestino y deben administrarse a niños en ambientes sin plomo. *Algunas autoridades también recomiendan la administración de un purgante inmediatamente antes o conjuntamente con el inicio de la quelación para eliminar el plomo ya presente en el intestino.*

Ninguno de estos fármacos eliminará todo el plomo del organismo. Días o semanas después de finalizar un ciclo de tratamiento se eleva la CSP, incluso en ausencia de una nueva ingestión. La supuesta fuente de este rebote en la CSP es el hueso. Las determinaciones seriadas del contenido de plomo en los huesos han demostrado que la quelación con EDTA $CaNa_2$ se asocia a un descenso de las cifras óseas de plomo; sin embargo, el plomo residual permanece detectable incluso tras muchos ciclos de tratamiento.

La repetición de la quelación está indicada cuando la CSP se sitúa de nuevo en 45 μg/dl o más. Los niños con concentraciones iniciales mayores de 70 μg/dl probablemente requieran más de un ciclo terapéutico. Se recomienda un mínimo de 3 días entre los ciclos, si es posible, para evitar la toxicidad de los fármacos, especialmente la lesión renal.

La indicación del tratamiento de quelación en los niños con CSP inferiores a 45 μg/dl no está tan clara. Aunque el uso de estos fármacos en niños con CSP entre 20 y 44 μg/dl producirá una disminución transitoria de las CSP y, en algunos casos, una corrección de la inhibición enzimática producida por el plomo, muy pocos de estos niños incrementarán significativamente su excreción de plomo durante la quelación, lo que suscita la cuestión de si se logrará algún beneficio a largo plazo. En un estudio que incluyó a niños de 2 años con CSP de 20-44 μg/dl y distribuidos al azar para recibir DMSA o placebo se constató que las CSP disminuyeron más en los 6 primeros meses tras su inclusión en

Tabla 721-4 Tratamiento de quelación

NOMBRE	SINÓNIMO	DOSIS	TOXICIDAD
Succímero	Chemet, DMSA	350 mg/m^2 de superficie corporal/dosis *(no 10 mg/kg)* cada 8 h, v.o. durante 5 días, después, cada 12 h durante 14 días	Molestias digestivas, erupción cutánea; PFH elevadas, leucopenia
Edetato*	EDTA $CaNa_2$, versenato	1.000-1.500 mg/m^2 de superficie corporal/día; infusión i.v., continua o intermitente; i.m. dividida cada 6 h o cada 12 h durante 5 días	Proteinuria, piuria, incremento de BUN/creatinina (todo infrecuente) Hipercalcemia si la infusión es demasiado rápida Inflamación tisular si la infusión infiltra los tejidos
Antilewisita británica (BAL)	Dimercaprol	300-500 mg/m^2 de superficie corporal/día; sólo i.m. dividida cada 4 h durante 3-5 días. Sólo para CSP ≥70 μg/dl	Molestias digestivas, trastorno mental; PFH elevadas, hemólisis si hay deficiencia de G6PD; ausencia de tratamiento concomitante con hierro
D-Pen	Penicilamina	10 mg/kg/día durante 2 semanas, incrementándose a 25-40 mg/kg/día; v.o., dividida cada 12 h. Durante 12-20 semanas	Erupción cutánea, fiebre; discrasias sanguíneas, PFH elevadas, proteinuria Alergia cruzada con penicilina

*Administrar siempre como sal cálcica; no usar la sal sódica sin calcio.

BUN, nitrógeno ureico en la sangre; CSP, concentración sanguínea de plomo; DMSA, ácido 2,3-dimercaptosuccínico; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; PFH, pruebas de función hepática; v.o., vía oral.

De Markowitz ME: Lead poisoning, Pediatr Rev *21:327-335, 2000.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el grupo tratado con DMSA, pero las cifras coincidieron en ambos al año de seguimiento. Las puntuaciones medias obtenidas en las pruebas cognitivas a los 4 y 7 años de edad no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos. No se recomienda aplicar quelación con DMSA (y EDTA $CaNa_2$) a todos los niños con CSP por debajo de 45 µg/dl. Está por demostrar si otros agentes quelantes disponibles en Estados Unidos o en otros sitios son eficaces para reducir considerablemente los depósitos en el organismo (hueso) de plomo o invertir los déficits cognitivos atribuibles al plomo con esas CSP.

Con una intervención satisfactoria (con o sin quelación) las CSP disminuyen, y su mayor descenso se produce en los 2 primeros meses tras iniciar el tratamiento. A continuación, el ritmo de variación de la CSP disminuye lentamente, de tal manera que 6-12 meses después de la identificación el promedio de los niños con una intoxicación moderada por plomo (CSP >20 µg/dl) tendrá una CSP un 50% menor. Los niños con CSP notablemente más elevadas tardarán años en alcanzar el nivel de referencia de los CDC de 5 µg/dl, incluso aunque se hayan eliminado todas las fuentes de exposición, se haya modificado el comportamiento y se haya optimizado la nutrición. La detección selectiva precoz sigue siendo la mejor manera de eludir, y por tanto evitar, la necesidad de tratamiento de la intoxicación por plomo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 722

Intoxicaciones alimentarias no bacterianas

722.1 Intoxicación por setas

Denise A. Salerno y Stephen C. Aronoff

Las setas son un alimento ideal. Son bajas en calorías, no contienen grasa y son ricas en proteínas, lo que supone un importante aporte a la nutrición. Lamentablemente, algunas son muy tóxicas si se ingieren. La recogida y el consumo de setas silvestres son costumbres cada vez más populares en Estados Unidos, con el consiguiente incremento de notificaciones de casos graves y mortales por intoxicación.

Los síndromes clínicos producidos por la intoxicación por setas se diferencian según la rapidez de aparición de los síntomas y el sistema afectado predominantemente (tabla 722-1). Los síntomas están producidos por la toxina principal presente en las setas ingeridas. Las ocho toxinas principales sintetizadas por las setas silvestres se clasifican en ciclopéptidos, monometilhidrazina, muscarina, indoles alucinógenos, isoxazol, coprina (reacción de tipo disulfiram), orellanina e irritantes específicos gastrointestinales. La seta silvestre comestible *Tricholoma equestre* se relaciona con rabdomiólisis tardía y se ha notificado que la *Clitocybe amoenolens* y *Clitocybe acromelalga* producen eritromelalgia. Se desconocen las toxinas responsables de estos efectos. Existe un enzimoinmunoanálisis que detecta la amanitotoxina; cada vez se dispone de más pruebas rápidas que permiten identificar otras toxinas específicas.

Es posible que los síntomas que aparecen tras consumir setas no sean el efecto directo de una toxina, sino una reacción alérgica o un efecto tóxico por pesticidas u otros contaminantes. Además, puede que no todos los que ingieran la misma seta se pongan enfermos, o que caigan enfermos con cierto desfase temporal. En la tabla 722-2 se enumeran las pautas generales de tratamiento.

SÍNDROME DIGESTIVO: APARICIÓN TARDÍA

Intoxicación por amanita

La intoxicación por especies de *Amanita* y *Galerina* es responsable del 95% de las muertes debidas a una intoxicación por setas, aunque la mortalidad para este grupo es del 5-10%. La mayoría de las especies sintetizan dos clases de ciclopéptidos tóxicos: 1) las faloidinas, que son heptapéptidos posiblemente responsables de los primeros síntomas de la intoxicación por *Amanita,* y 2) la amanitotoxina, un octapéptido inhibidor de la ARN polimerasa nuclear tipo II y la consiguiente producción de ARN mensajero, lo que afecta a la síntesis proteica y provoca la muerte celular. Las células con altas tasas de recambio, como las de la mucosa digestiva, los riñones y el hígado, son las más gravemente afectadas. Se han sugerido otros efectos de las toxinas como la inducción de apoptosis, depleción de glutatión en el hígado y formación de radicales libres de oxígeno. En los casos mortales se observa una atrofia amarilla aguda del hígado y una necrosis de los túbulos proximales renales.

La **evolución clínica** de la intoxicación por especies de *Amanita* o *Galerina* es bifásica. Entre 6 y 24 horas después de la ingestión aparecen náuseas, vómitos y un dolor abdominal intenso. Inmediatamente después surge una diarrea acuosa profusa que puede durar más de 12-24 horas. En este tiempo los pacientes sufren una deshidratación grave. A las 24-48 horas de la exposición aparece ictericia, hipertransaminasemia (que alcanza su valor máximo a las 72-96 horas), insuficiencia renal y coma. La muerte acontece 4-7 días después de la ingestión. Un tiempo de protrombina inferior al 10% del valor control es un signo de mal pronóstico.

Tratamiento

El tratamiento de la intoxicación por *Amanita* consiste en medidas de soporte y específicas. La pérdida de líquidos por la diarrea grave de las primeras fases es muy pronunciada y requiere la corrección intensiva de las alteraciones producidas en los líquidos, los electrólitos y el equilibrio ácido-base. En la fase avanzada de la enfermedad también es necesario tratar la insuficiencia renal y hepática.

El tratamiento específico de la intoxicación por *Amanita* tiene por objeto eliminar rápidamente la toxina y bloquear su unión a sus lugares de fijación. Se recomienda la administración de carbón activado y lactulosa como parte del tratamiento inicial en los niños intoxicados por *Amanita.* Hay que evitar la diuresis forzada, ya que aumenta la exposición renal. En caso de haber ingerido cantidades importantes se considerará el uso de silibinina (5 mg/kg i.v. durante 1 hora, seguida de una infusión i.v. continua de 20 mg/kg/24 horas) durante los tres días siguientes a la ingestión. Si no hay posibilidad de usar silibinina se puede administrar penicilina G (400.000 U/kg/24 horas) como alternativa. La silibinina y la penicilina G inhiben la unión de ambas toxinas, interrumpiendo la recirculación enterohepática de la amanitotoxina y protegiendo frente a una mayor lesión hepática. Algunos estudios han descrito unos resultados prometedores con acetilcisteína. La hemodiálisis y la hemoperfusión también se recomiendan como parte del tratamiento inicial de los niños intoxicados. Cuando se desarrolla una insuficiencia hepática grave en niños se recomienda un trasplante hepático ortotópico.

Intoxicación por monometilhidrazina

Las especies de *Gyromitra* contienen giromitrina, que en el estómago se descompone a la forma monometilhidrazina (CH_3NHNH_2) e inhibe la producción enzimática por el sistema nervioso central (SNC) de ácido γ-aminobutírico. La monometilhidrazina también oxida el hierro de la hemoglobina, lo que provoca una metahemoglobinemia. Los niños intoxicados por *Gyromitra* presentan vómitos, diarrea, hematoquecia y dolor abdominal a las 6-24 horas de la ingestión de la toxina. Los síntomas de depresión del SNC como vértigo, diplopía, cefalea, ataxia y convulsiones aparecen posteriormente en el curso clínico. La hemólisis y la metahemoglobinemia (v. cap. 462.6) son complicaciones poco frecuentes pero potencialmente mortales de la intoxicación por giromitrina.

Tratamiento

La hipovolemia secundaria a la pérdida digestiva de líquidos y las convulsiones precisan intervenciones de soporte. El fosfato de piridoxina, la coenzima que cataliza la síntesis de ácido γ-aminobutírico, puede neutralizar los efectos de la monometilhidrazina cuando se administra en dosis altas. La frecuencia de administración de **clorhidrato de piridoxina (infusión de 25 mg/kg durante 30 minutos)** dependerá de la mejoría clínica. En caso de convulsiones persistentes puede administrarse diazepam. La administración parenteral de azul de metileno está indicada cuando la concentración de metahemoglobina supera el 30%;

booksmedicos.org

Bibliografía

Afeiche M, Peterson KE, Sanchez BN, et al: Windows of lead exposure sensitivity, attained height, and body mass index at 48 months, *J Pediatr* 160:1044-1049, 2012.

Bashir M, Umar-Tsafe N, Getso K, et al: Assessment of blood lead levels among children aged ≤5 years–Zamfara State, Nigeria, June-July, 2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:325-327, 2014.

Beaucham C, Page E, Alarcon WA, et al: Indoor firing ranges and elevated blood lead levels–United States, 2002-2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:347-351, 2014.

Berkowitz S, Tarrago R: Acute brain herniation from lead toxicity, *Pediatrics* 118:2548-2551, 2006.

Binns HJ, Campbell C, Brown MJ: Interpreting and managing blood lead levels of less than 10 microg/dL in children and reducing childhood exposure to lead: recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention, *Pediatrics* 120:e1285-e1298, 2007.

Brubaker CJ, Dietrich KN, Lanphear BP, et al: The influence of age of lead exposure on adult gray matter volume, *Neurotoxicology* 31(3):259-266, 2010.

Canfield RL, Henderson CR Jr, Cory-Slechta DA, et al: Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter, *N Engl J Med* 348:1517-1526, 2003.

Centers for Disease Control and Prevention: Lead poisoning associated with Ayurvedic medications—five states, 2000-2003, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53:582-586, 2004.

Centers for Disease Control and Prevention: Lead exposure from indoor firing ranges among students on shooting teams—Alaska, 2002-2004, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 54:577-579, 2005.

Centers for Disease Control and Prevention: Lead poisoning associated with use of litargirio—Rhode Island, 2003, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 54:227-229, 2005.

Centers for Disease Control and Prevention: Death of a child after ingestion of a metallic charm—Minnesota, 2006, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55:340-341, 2006.

Centers for Disease Control and, Prevention: Deaths associated with hypocalcemia from chelation therapy—Texas, Pennsylvania and Oregon, 2003-2005, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55:204-206, 2006.

Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for blood lead screening of Medicaid-eligible children aged 1-5 years: an updated approach to targeting a group at high risk, *MMWR Recomm Rep* 58(RR-9):1-13, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention: Outbreak of acute lead poisoning among children aged <5 years—Zamfara, Nigeria, 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:846, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention: Adult blood lead epidemiology and surveillance–United States, 2008-2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:841-846, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: Lead poisoning of a child associated with use of a Cambodian amulet—New York City, 2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60(3):69-71, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: Lead poisoning in pregnant women who used Ayurvedic medications from India–New York City, 2011-2012, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:641-646, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Take-home lead exposure among children with relatives employed at a battery recycling facility–Puerto Rico, 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:967-970, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Infant lead poisoning associated with the use of tiro, an eye cosmetic from Nigeria–Boston, Massachusetts, 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:574-576, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Low level lead exposure harms children: a renewed call for primary prevention. Report of the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention of the Centers for Disease Control and Prevention, 2012. Available at: http://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/Final_Document_030712.pdf.

Centers for Disease Control and Prevention: Very high blood levels among adults–United States, 2002-2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:967-970, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Childhood lead exposure associated with the use if Kajal, an eye cosmetic from Afghanistan–Albuquerque, New Mexico, 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:917-919, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Blood lead levels in children aged 1-5 years–United States, 1999-2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:245-248, 2013.

Committee on Drugs: American Academy of Pediatrics: Treatment guidelines for lead exposure in children, *Pediatrics* 96:155-160, 1995.

Committee on Environmental Health: American Academy of Pediatrics: Screening for elevated blood lead levels, *Pediatrics* 101:1072-1078, 1998.

Dietrich KN, Ware JH, Salganik M, et al: Effect of chelation therapy on the neuropsychological and behavioral development of lead-exposed children after school entry, *Pediatrics* 114:19-26, 2004.

Dooyema CA, Neri N, Loy YC, et al: Outbreak of fatal childhood lead poisoning related to artisanal gold mining in northwestern Nigeria, 2010, *Environ Health Perspect* 120:601-607, 2012.

Global Lead Network: Alliance to end childhood lead poisoning, http://www.globalleadnet.org.

Grandjean P: Even low-dose lead exposure is hazardous, *Lancet* 376:855-856, 2010.

Hu H, Téllez-Rojo MM, Bellinger D, et al: Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development, *Environ Health Perspect* 114:1730-1735, 2006.

Ji A, Wang F, Luo W, et al: Lead poisoning in China: a nightmare from industrialization, *Lancet* 377:1474-1475, 2011.

Karri SK, Saper RB, Kales SN: Lead encephalopathy due to traditional medicines, *Curr Drug Saf* 3:54-59, 2008.

Kemper AR, Cohn LM, Fant KE, et al: Follow-up testing among children with elevated screening blood lead levels, *JAMA* 293:2232-2237, 2005.

Kuehn BM: CDC advises pregnancy lead screening that targets populations at risk, *JAMA* 305(4):347, 2011.

Lin CG, Schaider LA, Brabander DJ, et al: Pediatric lead exposure from imported Indian spices and cultural powders, *Pediatrics* 125:e828-e835, 2010.

Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW, et al: Higher infant blood lead levels with longer duration of breastfeeding, *J Pediatr* 155:663-667, 2009.

McLaine P, Navas-Acien A, Lee R, et al: Elevated blood levels and reading readiness at the start of kindergarten, *Pediatrics* 131:1081-1089, 2013.

Mielke HW, Zahran S: The urban rise and fall of air lead (Pb) and the latent surge and retreat of societal violence, *Environ Int* 43:48-55, 2012.

Moszynski P: Mass lead poisoning in Nigeria causes "unprecedented" emergency, *BMJ* 341:223, 2010.

Ossiander EM: A systematic review of screening questionnaires for childhood lead poisoning, *J Public Health Manag Pract* 19(1):E21-E29, 2013.

Saper RB, Phillips RS, Sehgal A, et al: Lead, mercury, and arsenic in US- and Indian-manufactured ayurvedic medicines sold via the Internet, *JAMA* 300:915-922, 2008.

Schnaas L, Rothenberg SJ, Flores MF, et al: Reduced intellectual development in children with prenatal lead exposure, *Environ Health Perspect* 114:791-797, 2006.

Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, et al: Blood lead concentration and delayed puberty in girls, *N Engl J Med* 348:1527-1536, 2003.

Tellez-Rojo MM, Bellinger DC, Arroyo-Quiroz C, et al: Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 microg/dL and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City, *Pediatrics* 118:323-330, 2006.

Woolf AD, Goldman R, Bellinger DC: Update on the clinical management of childhood lead poisoning, *Pediatr Clin North Am* 54:271-294, 2007.

Woolf AD, Woolf NT: Childhood lead poisoning in 2 families associated with spices used in food preparation, *Pediatrics* 116:e314-e318, 2005.

Wright JP, Dietrich KN, Ris MD, et al: Association of prenatal and childhood blood lead concentrations with criminal arrests in early adulthood, *PLoS Med* 5:e101-e266, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 722-1 Resumen de los síndromes más frecuentemente asociados al consumo de setas

SÍNDROME	EVOLUCIÓN CLÍNICA	TOXINA(S)	SETA(S) CAUSANTE(S) MÁS HABITUALES
Gastroenteritis de aparición tardía seguida de síndrome hepatorrenal	Fase 1: 24 h tras la ingestión: aparición de náuseas, vómitos, diarrea profusa semejante a la del cólera, dolor abdominal, hematuria Fase 2: 12-48 h tras la ingestión: recuperación aparente; aumento de las cifras de enzimas hepáticas Fase 3: 24-72 h tras la ingestión: insuficiencia renal y hepática progresivas, coagulopatía, miocardiopatía, encefalopatía, convulsiones, coma, muerte	Ciclopéptidos, sobre todo amatoxinas	Especies de *Amanita* («oronja mortal») y *Galerina*
Hiperactividad, delirio, coma	Entre 30 minutos y 2 h tras la ingestión: delirio, alucinaciones y coma	Muscimol, ácido iboténico	*Amanita muscaria, Amanita pantherina*
Gastroenteritis de aparición tardía con afectación del SNC	6-24 h tras la ingestión: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, calambres musculares, delirio, convulsiones, coma; pueden aparecer hemólisis y metahemoglobinemia	Giromitrina	*Gyromitra esculenta* (falsa colmenilla)
Síndrome colinérgico	Entre 30 minutos y 2 horas tras la ingestión: bradicardia, broncorrea, broncoespasmo, salivación, sudoración, lagrimeo, convulsiones, coma	Muscarina	Especie *Boletus*, especie *Clitocybe*, especie *Inocybe*, especie *Amanita*
Reacción con etanol similar a la del disulfiram	30 minutos tras consumir etanol (puede aparecer hasta 1 semana tras haber ingerido setas que contenían coprina): rubefacción de la piel de cara y tronco, hipotensión, taquicardia, dolor torácico, disnea, náuseas, vómitos, ansiedad extrema	Coprina	*Coprinus atramentarius*
Alucinaciones	Entre 30 minutos y 2 h tras la ingestión: alucinaciones, euforia, somnolencia, comportamiento compulsivo, agitación	Psilocibina y psilocina	Especie *Psilocybe*
Gastritis e insuficiencia renal de aparición tardía	Dolor abdominal, anorexia y vómitos que aparecen 30 h tras la ingestión, seguidos de insuficiencia renal progresiva 3-14 días después	Orellina, orellanina	Especie *Cortinarius*
Anemia inmunohemolítica	Síncope, gastroenteritis, oliguria, hemoglobinuria, dolor de espalda, hemólisis	Mediada por inmunoglobulinas	*Paxillus involutus*
Irritación digestiva general	Entre 30 minutos y 2 h tras la ingestión: náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea; puede resolverse sin tratamiento	No identificada, probablemente varias	*Chlorophyllum molybdites*, hongos de jardín, otras muchas

De Brent J, Palmer RB: Mushrooms. En Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, editores: Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose, *4.ª edición, Filadelfia, 2007, WB Saunders, tabla 23-1.*

Tabla 722-2 Pautas generales a seguir ante una ingestión de setas

1. Anamnesis de la ingestión: cuántos tipos de setas se han ingerido, cuándo, si alguien más las ha comido y qué síntomas han aparecido.
2. Intentar determinar cuál de los posibles síndromes (v. tabla 722-1) puede presentar el paciente. Por ejemplo, los síntomas digestivos que aparecen más de 6 horas después de la ingestión sugieren una intoxicación por ciclopéptidos, giromitrina o *Cortinarius*.
3. Administrar carbón activado. No administrar laxantes si el paciente presenta diarrea. Si se usa un laxante, hacerlo sólo con la primera dosis de carbón activado. Administrar más dosis de carbón activado si se sospecha intoxicación por anatoxina.
4. Si es viable y está indicado, enviar la muestra obtenida del lavado gástrico o los vómitos, junto con las setas que hayan sobrado, a un micólogo para que las identifique.
5. Intentar hacer una identificación preliminar de las setas y esporas. Comenzar a desarrollar sellos de esporas lo antes posible.
6. Instaurar medidas de soporte vital: mantener permeables las vías respiratorias, líquidos intravenosos y vasopresores (en caso necesario). Controlar la reposición de volumen.
7. Evitar los antiespasmódicos para tratar los síntomas digestivos.
8. Anticiparse a la evolución clínica.

De Brent J, Palmer RB: Mushrooms. En: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, editores: Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose, *4.ª edición, Filadelfia, 2007, WB Saunders, cuadro 23-1.*

la metahemoglobinemia grave puede requerir diálisis. Pueden precisarse transfusiones sanguíneas en caso de una hemólisis importante.

SÍNDROME RENAL: APARICIÓN TARDÍA

Intoxicación por orellanina

Las especies de *Cortinarius* contienen la toxina termoestable bipiridil orellanina que produce un daño renal grave no glomerular caracterizado por fibrosis intestinal y necrosis tubular aguda. Aunque no se conoce bien el mecanismo exacto de la lesión, se piensa que un metabolito de la orellanina inhibe la síntesis renal de proteínas. La intoxicación por *Cortinarius* se caracteriza por náuseas, vómitos y diarrea que aparecen a las 36-48 horas de la ingestión. Aunque los síntomas iniciales pueden ser banales, en pocos días puede producirse una toxicidad renal más grave. La insuficiencia renal aguda se produce en el 30-50% de los casos, comenzando con poliuria y progresando hacia fracaso renal (v. cap. 535).

Tratamiento

El tratamiento de la intoxicación por orellanina es de soporte. En la fase inicial, entre las 4-6 horas tras la ingestión, puede tratarse con carbón activado y lavado gástrico. En los pacientes que padecen insuficiencia renal puede ser necesaria la hemodiálisis. La mayoría de los pacientes se recupera al cabo de 1 mes, pero se desarrollará insuficiencia renal crónica entre un tercio y la mitad de ellos, que acaban precisando un trasplante renal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO: APARICIÓN RÁPIDA

Intoxicación por muscarina

Las setas del género *Inocybe* y, en menor grado, las del género *Clitocybe* contienen muscarina o sustancias análogas. Estos derivados del amonio cuaternario se unen a los receptores postsinápticos, lo que da lugar a una respuesta colinérgica exagerada.

Los síntomas aparecen rápidamente (30 minutos-2 horas tras la ingestión) y la intoxicación se caracteriza por una respuesta colinérgica: diaforesis, lagrimeo excesivo, salivación, miosis, bradicardia, hipotensión, incontinencia urinaria y fecal y vómitos. La complicación más grave es la dificultad respiratoria debido al broncoespasmo y el incremento de las secreciones broncopulmonares. Los síntomas ceden espontáneamente en el plazo de 6-24 horas.

Tratamiento

El antídoto específico es el sulfato de atropina, que se administra por vía intravenosa (0,01 mg/kg; máximo 2 mg), repitiéndose la dosis hasta que cedan los síntomas pulmonares o el paciente manifieste una taquicardia evidente.

Ingestión de coprina

Coprinus atramentarius y *Clitocybe clavipes* contienen coprina. Al igual que el disulfiram (Antabuse; Odyssey Pharmaceuticals, Inc.), la coprina inhibe el metabolismo del acetaldehído tras la ingestión de etanol. Las manifestaciones clínicas se deben a la acumulación de acetaldehído.

La intoxicación por coprina se manifiesta tras el consumo de etanol y puede hacerlo incluso 5 días después de la ingestión de la seta. Los síntomas surgen de forma aguda e incluyen enrojecimiento de la cara y el tronco, hormigueos en las manos, sabor metálico, taquicardia y vómitos. Puede aparecer hipotensión por una vasodilatación periférica intensa.

El síndrome es generalmente autolimitado y sólo dura unas pocas horas. No hay antídoto específico disponible. Si la hipotensión es grave puede ser necesaria la reexpansión vascular con soluciones parenterales isotónicas. También se ha propuesto administrar pequeñas dosis de propranolol.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: APARICIÓN RÁPIDA

Intoxicación por isoxazol

Si bien las *Amanita muscaria* y *Amanita pantherina* pueden contener muscarina, las toxinas responsables de los síntomas del SNC tras la ingestión de estas setas son el muscimol y el ácido iboténico, derivados termoestables de los isoxazoles. El muscimol es un alucinógeno y el ácido iboténico es un insecticida y ambos actúan como agonistas del ácido γ-aminobutírico. Entre 30 minutos y 3 horas después de la ingestión aparecen síntomas del SNC, que consisten en obnubilación, letargo que alterna con agitación y, ocasionalmente, convulsiones. Las náuseas y los vómitos son raros. Cuando las setas contienen grandes cantidades de muscarina pueden aparecer manifestaciones de una crisis colinérgica.

El tratamiento específico debe seleccionarse cuidadosamente. Cuando se observa una respuesta colinérgica exagerada debe administrarse atropina. Dado que la ingestión de *A. muscaria* suele asociarse a manifestaciones anticolinérgicas, a menudo se usa un inhibidor de la acetilcolinesterasa, la fisostigmina, para tratar el síndrome confusional y el coma. Las benzodiazepinas también se utilizan para la agitación y el delirio. Las convulsiones pueden controlarse con diazepam. Sin embargo, en la mayoría de los casos basta con la administración precoz de ipecacuana (si el paciente está consciente) y una vigilancia estrecha.

Intoxicación por indol

Las setas del género *Psilocybe* («setas mágicas») contienen psilocibina y psilocina, dos productos con acciones psicotropas. A los 30 minutos de la ingestión los pacientes experimentan euforia y alucinaciones, acompañadas habitualmente de taquicardia y midriasis. En los niños intoxicados por psilocibina se han observado también fiebre y convulsiones. Estos síntomas son de duración breve, normalmente unas 6 horas tras el consumo de la seta. El tratamiento consiste en reposo y observación en un entorno tranquilo. Los casos con agitación grave pueden responder al diazepam.

SÍNDROME DIGESTIVO: APARICIÓN RÁPIDA

Muchas setas de diversos géneros producen síntomas digestivos locales. Las toxinas causantes son diversas y en gran parte desconocidas. En la hora siguiente a la ingestión los pacientes manifiestan dolor abdominal agudo, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas pueden durar de horas a días, dependiendo de las especies de setas implicadas.

El tratamiento es principalmente de soporte. Los niños con pérdidas de líquidos importantes pueden necesitar tratamiento con líquidos por vía parenteral. Resulta indispensable diferenciar la ingestión de setas de esta clase de la de especies de *Amanita* y *Galerina* que contienen ciclopéptidos tóxicos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

722.2 Intoxicación por solanina

Denise A. Salerno y Stephen C. Aronoff

Las patatas expuestas a la luz y que se ponen verdes y/o retoñan sintetizan diversos alcaloides glucósidos que contienen el derivado del colesterol llamado solanidina. Dos de estos glucósidos, la α-solanina y la α-chaconina, se encuentran en grandes concentraciones en la piel de las patatas verdes y en los brotes. Parte de la solanina se puede eliminar con el hervido, pero no con el horneado. El efecto principal de la α-solanina y la α-chaconina es la inhibición reversible de la colinesterasa. También se han descrito efectos cardiotóxicos y teratógenos.

Las **manifestaciones clínicas** de la intoxicación por solanina y por chaconina surgen entre 7 y 19 horas tras la ingestión. Los síntomas más habituales son los vómitos, el dolor abdominal y la diarrea; en los casos más graves de intoxicación también se presentan síntomas neurológicos, con somnolencia, apatía, confusión, debilidad y trastornos de la visión, seguidos en casos raros por coma o muerte.

El **tratamiento** de la intoxicación por solanina es fundamentalmente de soporte. En los casos más graves los síntomas ceden en 11 días.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

722.3 Intoxicación por pescado y marisco

Denise A. Salerno y Stephen C. Aronoff

CIGUATERA POR INTOXICACIÓN CON PESCADO

La ciguatera por intoxicación con pescado es la enfermedad por consumo de pescados descrita con mayor frecuencia en el mundo. Se han descrito brotes en Florida, Hawái, Polinesia Francesa, Islas Marshall, las islas del Caribe y del Pacífico Sur y en las Islas Vírgenes; sin embargo, con los modernos métodos de transporte ahora la enfermedad aparece en todo el mundo. El origen más habitual de toxina es el mero, seguido por el pargo, el pez rey, la seriola, el delfín, la anguila y la barracuda. La intoxicación también se ha asociado al salmón de piscifactoría.

El origen de esta intoxicación es el dinoflagelado *Gambierdiscus toxicus,* un organismo unicelular microscópico que vive a lo largo de los arrecifes coralinos y sintetiza concentraciones elevadas de ciguatoxina y maitotoxina. Las toxinas pasan a través de la cadena alimentaria desde los pequeños peces herbívoros que consumen dinoflagelados a los grandes peces predadores y, a continuación, al ser humano. Estas toxinas son inocuas en los peces, pero producen diferentes síntomas clínicos en los seres humanos.

El lípido ciguatoxina-1 es inodoro, incoloro e insípido y no se destruye con la cocción o la congelación. Esta toxina aumenta la permeabilidad al sodio de las membranas excitables y despolariza las células nerviosas, acciones que son inhibidas por el calcio y la tetrodotoxina.

Entre 2 y 30 horas tras la ingestión el envenenamiento por ciguatoxina produce una enfermedad bifásica. Los síntomas iniciales son inespecíficos, de tipo digestivo (diarrea, vómitos, náuseas y dolor abdominal). La segunda fase tiene lugar unos días tras la ingesta y consiste en prurito intenso, ansiedad, mialgias, relaciones sexuales dolorosas y erupción

booksmedicos.org

Bibliografía

Berger KJ, Guss DA: Mycotoxins revisited: part I, *J Emerg Med* 28:53-62, 2005.
Berger KJ, Guss DA: Mycotoxins revisited: part II, *J Emerg Med* 28:175-183, 2005.
Diaz JH: Evolving global epidemiology, syndromic classification, general management, and prevention of unknown mushroom poisonings, *Crit Care Med* 33:419-426, 2005.
Diaz JH: Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings, *Crit Care Med* 33:427-436, 2005.
Evans N, Hamilton A, Bello-Villalba MJ, et al: Irreversible renal damage from accidental mushroom poisoning, *BMJ* 345:e5262, 2012.
Maeta K, Ochi T, Tokimoto K, et al: Rapid species identification of cooked poisonous mushrooms by using real-time PCR, *Appl Environ Microbiol* 74:3306-3309, 2008.
Persson H: Mushrooms, *Medicine (Baltimore)* 40:135-138, 2012.
Schenk-Jaeger KM, Rauber-Luthy C, Bodmer M, et al: Mushroom poisoning: a study on circumstances of exposure and patterns of toxicity, *Eur J Intern Med* 23:e85-e91, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Barceloux D: Potatoes, tomatoes, and solanine toxicity, *Dis Mon* 55:391-401, 2009.

Korpan YI, Nazarenko EA, Skryshevskaya IV, et al: Potato glycoalkaloids: true safety or false sense of security? *Trends Biotechnol* 22:147-151, 2004.

McMillan M, Thompson JC: An outbreak of suspected solanine poisoning in school boys: examination of criteria of solanine poisoning, *Q J Med* 48:227-243, 1979.

booksmedicos.org

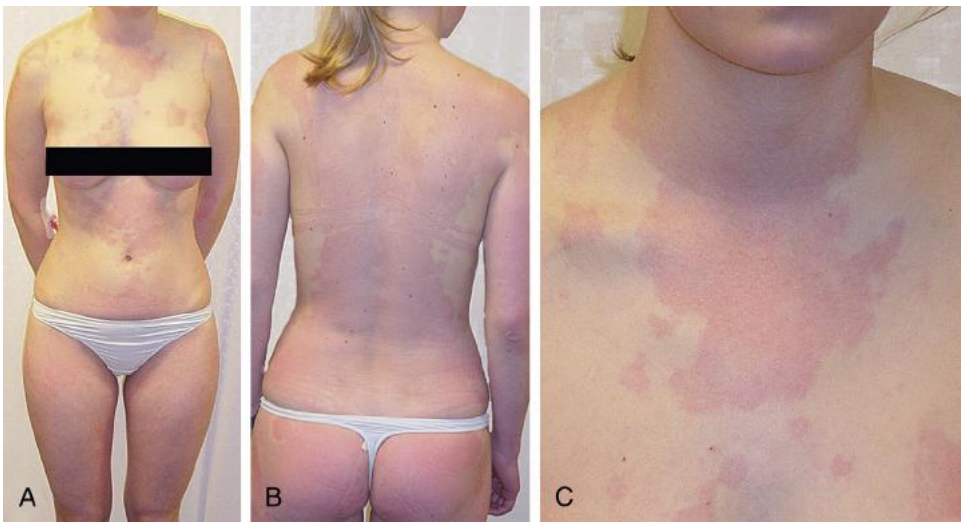

Figura 722-1 Intoxicación por peces escómbridos. **A** y **B,** Erupción eritematosa extensa que afecta principalmente a la cara (no se muestra) y al tronco de la paciente. **C,** Primer plano de la zona torácica superior. Obsérvese la ausencia de habones. *(De Jantschitsch C, Kinacivan T, Manafi M, Safer M, Tanew A. Severe scombroid fish poisoning: an underrecognized dermatologic emergency,* J Am Acad Dermatol *65(1):246-247, 2011, fig. 1.)*

cutánea en palmas y plantas. Los síntomas neurológicos de disestesias peribucales o en las extremidades (caracterizadas por la inversión de la sensación de calor y frío) son característicos de la enfermedad y pueden durar varios meses. La taquicardia, la bradicardia, la hipotensión y la muerte son poco frecuentes. Los síntomas son más intensos si se ingieren órganos, huevos o vísceras de los pescados. El diagnóstico de la ciguatera por intoxicación con pescado se basa en la presentación clínica y una historia epidemiológica compatible y se confirma analizando la toxina del pescado ingerido. No hay ningún biomarcador humano de confirmación.

Tratamiento

El tratamiento de la ciguatera por intoxicación con pescado es de soporte. Se aconseja el lavado gástrico para eliminar los posibles restos de toxina. La diarrea grave puede requerir la administración de líquidos intravenosos y la hipotensión puede tratarse con calcio por vía parenteral. Una vez establecida la hidratación adecuada se recomienda administrar manitol (0,5-1 g/kg i.v. durante 30-45 minutos) en las 48-72 horas tras la ingestión del pescado intoxicado, para reducir los síntomas agudos (especialmente los neurológicos) e intentar prevenir los síntomas neurológicos crónicos. Se han intentado usar varios medicamentos y plantas medicinales con resultados variables. La mayoría de los casos son autolimitados y la muerte ocurre en menos del 0,1% de los casos.

INTOXICACIÓN (SEUDOALÉRGICA) POR PECES ESCÓMBRIDOS

La ingestión de miembros de las familias Scomberesocidae y Scombridae, como la albacora, la caballa, el atún, el bonito y el pez rey, se ha asociado a brotes importantes de intoxicación seudoalérgica por pescado. Los peces no escómbridos y los mamíferos marinos, como el mahi-mahi (pez delfín), el pez espada y el pez azul, también se asocian a la intoxicación.

La escombrotoxina (tanto la histamina como el producto de la acción de la toxina sobre la carne del pez) es responsable de los síntomas clínicos. La carne de los peces escómbridos tiene una alta concentración de histidina; la acción de las descarboxilasas bacterianas durante la putrefacción convierte la histidina en histamina. El pescado con más de 20 mg de histamina por 100 g de carne es tóxico. En los pacientes tratados con isoniazida, un potente antagonista de la histaminasa, la ingestión de pescado con concentraciones más bajas de histamina puede ser tóxica.

La aparición de las **manifestaciones clínicas** es aguda y tiene lugar entre 10 minutos y 2 horas tras la ingestión. Los síntomas más habituales son diarrea, eritema, sudoración, sofocos, diaforesis, urticaria, náuseas y cefalea (fig. 722-1). También puede surgir dolor abdominal, taquicardia, quemazón o entumecimiento en la boca, mareos, dificultad respiratoria, urticaria y tumefacción facial. La enfermedad suele ser autolimitada y cede al cabo de 8-24 horas.

Tratamiento

El tratamiento es principalmente de soporte. El lavado gástrico disminuye la absorción continuada de histamina. Cuando la diarrea es grave puede ser necesario administrar líquidos. Los antihistamínicos han tenido resultados variables. Cuatro pacientes con un cuadro tóxico grave mostraron una respuesta rápida a la cimetidina (un antihistamínico). Dado que los datos sobre esos posibles tratamientos son escasos, la cimetidina y la ranitidina deben reservarse para los casos graves.

INTOXICACIÓN PARALÍTICA POR MOLUSCOS

Los mejillones, las almejas, las ostras, las vieiras y otros moluscos que se alimentan por filtración pueden contaminarse durante la floración de dinoflagelados o marea roja. Durante los períodos de contaminación el agua de las zonas costeras adquiere una coloración roja; este signo es el que origina el término *marea roja*. (Este cambio de coloración no indica necesariamente la presencia de la toxina y ésta puede estar presente en cantidades elevadas sin que haya cambios de coloración. No obstante, el cambio de coloración del agua debe considerarse sospechoso.) Los dinoflagelados *Alexandrium* spp. y *Gymnodinium catenatum* suelen ser responsables de estas mareas rojas y contienen varias neurotoxinas potentes. La intoxicación paralítica por moluscos es una enfermedad neurológica característica producida por casi 20 toxinas paralíticas termoestables de moluscos. La saxitoxina es la más potente de las neurotoxinas que originan este tipo de intoxicación paralítica. Esta toxina impide la conducción nerviosa al inhibir la bomba de sodio-potasio. Otras toxinas pueden bioconvertirse en compuestos menos tóxicos. El consumo de bivalvos, como mejillones, veneras y almejas, es la vía de intoxicación más habitual, aunque también se han visto implicados crustáceos y pescados.

La aparición de las **manifestaciones clínicas** de la intoxicación paralítica es rápida, de 30 minutos a 2 horas tras la ingestión. Son frecuentes el dolor abdominal y las náuseas. Las parestesias son habituales alrededor de la boca o en una distribución en guante y calcetín, o en ambas zonas. Menos frecuentes son el entumecimiento u hormigueo peribucal, la diplopía, la ataxia, la disartria y la sensación de estar flotando. No es raro que tenga lugar una inversión de la sensación frío-calor. En los casos graves puede aparecer insuficiencia respiratoria debida a una parálisis del diafragma. No parece que nadar durante un episodio de marea roja tenga secuelas neurológicas, si bien puede producirse irritación de la piel o las mucosas.

Tratamiento

No se conocen antídotos para la intoxicación paralítica por moluscos. El tratamiento es de soporte, incluida la ventilación mecánica, si es necesaria. Aunque los síntomas suelen ser autolimitados y de corta duración, la debilidad y el malestar general pueden persistir durante semanas después de la ingestión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ENVENENAMIENTO POR MARISCOS NEUROTÓXICOS

El envenenamiento por mariscos neurotóxicos es una rara enfermedad causada por moluscos contaminados con brevetoxinas. Los mariscos cultivados en el Golfo de México durante o después de una marea roja corren el riesgo de ser contaminados con las brevetoxinas producidas por el dinoflagelado *Karenia brevis*. Asimismo, algunos datos más recientes indican la producción de brevetoxinas por rafidofitos (género *Chattonella*). Las brevetoxinas son un grupo de más de diez neurotoxinas liposolubles que activan los canales del ion sodio, dando lugar a la despolarización de la membrana nerviosa pero sin afectar a los mariscos. Además, no se eliminan por el aclarado, lavado, cocinado o congelado del alimento. El consumo de la toxina en el marisco pasa desapercibido, ya que las brevetoxinas no se detectan por su olor o sabor.

Las **manifestaciones clínicas** de la intoxicación por mariscos neurotóxicos comienzan entre pocos minutos después y hasta 18 horas tras el consumo. La mayoría de los síntomas son digestivos (náuseas, vómitos y diarrea) o neurológicos (hormigueos y parestesias en labios, boca, cara y extremidades, ataxia, parálisis parcial de extremidades, inversión de la sensación de frío y calor, habla arrastrada, cefalea y cansancio). El cuadro es parecido a un caso leve de envenenamiento por pescados paralizantes.

Tratamiento

No existen antídotos específicos para las brevetoxinas. El tratamiento consiste principalmente en medidas de soporte. En el futuro se podría utilizar brevenal, un antagonista natural de la brevetoxina producido por *K. brevis*.

INTOXICACIÓN DIARREICA POR MOLUSCOS

En Europa se han descrito varios brotes de intoxicación diarreica por moluscos tras haber consumido mejillones, berberechos y otros tipos. Los dinoflagelados *Dinophysis* y *Prorocentrum* sintetizan ácido ocadaico y sus derivados, las dinofisistoxinas. Estos compuestos inhiben las fosfatasas de las proteínas. La acumulación intracelular de proteínas fosforiladas produce un aumento de la secreción de líquidos por las células intestinales debido a la entrada de calcio, que está mediada por el ciclo de la adenosina monofosfato y las prostaglandinas.

Los pacientes tienen una diarrea grave. El tratamiento es de soporte y dirigido a la rehidratación. La enfermedad es autolimitada y la recuperación se produce a los 3-4 días; pocos pacientes requieren hospitalización.

INTOXICACIÓN AMNÉSICA POR MOLUSCOS

Esta entidad fue descrita por primera vez en 1987 en Canadá cuando un grupo de personas tuvo síntomas digestivos graves, así como neurológicos, tales como pérdida de memoria, tras haber comido mejillones procedentes de la isla Príncipe Eduardo. Se han identificado casos posteriores tras haber consumido marisco de Estados Unidos, España y el Reino Unido. La toxina responsable, el ácido domoico, procede de una diatomea, *Pseudonitzschia multiseries,* y es un potente agonista del glutamato, de modo que interrumpe la transmisión neuroquímica en el cerebro. También se une a los receptores del glutamato, lo cual incrementa la entrada de calcio, que produce hinchazón en el área del hipocampo del cerebro y la muerte.

Las **manifestaciones clínicas** iniciales son digestivas. La pérdida de memoria está estrechamente relacionada con la edad avanzada. Los pacientes menores de 40 años probablemente sólo presentarán diarrea, mientras que los mayores de 50 años manifestarán pérdidas de memoria de corta duración durante meses o años.

INTOXICACIÓN POR AZASPIRACIDA

La azaspiracida es una toxina de las algas. La intoxicación por esta toxina se produce por la ingestión de moluscos bivalvos contaminados, especialmente mejillones. La azaspiracida se distribuye por todo el tejido muscular del marisco. La azaspiracida es citotóxica e inhibe los canales de calcio en las membranas plasmáticas. Los síntomas comienzan a las 6-18 horas de la ingestión e incluyen náuseas, vómitos, calambres de estómago y diarrea, los cuales persisten durante más de 5 días.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

722.4 Intoxicación por melamina

Denise A. Salerno y Stephen C. Aronoff

La melamina (1,3,5-triazina-2,4,6-triamina, o $C_3H_6N_6$), un compuesto desarrollado en los años 1830, se encuentra en muchos plásticos, adhesivos, productos laminados, cemento, limpiadores, pintura ignífuga retardante y otros materiales. La intoxicación por melamina procedente de alimentos era un fenómeno desconocido hasta 2007, cuando el uso de alimento para mascotas contaminado con melamina causó la muerte de muchos perros y gatos en Estados Unidos. En 2008 el uso de fórmulas infantiles contaminadas con melamina para la lactancia de más de 300.000 niños provocó lesiones renales, 50.000 hospitalizaciones y 6 muertes en China, en la primera epidemia descrita de productos lácteos contaminados con este compuesto.

La melamina contiene un 66% de nitrógeno en masa. La adición ilegal de melamina a la fórmula infantil da lugar a una fórmula de aspecto lechoso y a un falso aumento de las proteínas medidas por determinación de nitrógeno.

La melamina combinada con ácido cianúrico forma cristales de cianurato en los riñones. La litiasis renal aparece al combinarse con proteínas, ácido úrico y fosfato.

Las **manifestaciones clínicas** son sutiles e inespecíficas en un primer momento. La intensidad depende de la dosis. Los primeros síntomas de los lactantes afectados son llanto inesperado (especialmente al orinar), vómitos y cambios de coloración de la orina debido a la formación de las piedras y arenilla en las vías urinarias. Después aparece obstrucción de las vías urinarias e insuficiencia renal aguda. En ausencia de un diagnóstico específico se produce la muerte por insuficiencia renal. En estos momentos se desconoce si los niños que han desarrollado insuficiencia renal inducida por la melamina tendrán secuelas. Los estudios realizados en animales han demostrado que la melamina puede provocar deterioro cognitivo, aunque es necesario seguir investigando a este respecto.

Las piedras y arenillas de melamina se tratan con hidratación, alcalinización o litotripsia. La insuficiencia renal aguda requiere tratamiento de soporte y diálisis en caso necesario.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **723**

Terrorismo biológico y químico

Theodore J. Cieslak y Frederick M. Henretig

Lamentablemente cada vez hay más niños víctimas de acciones terroristas. Puesto de relieve en la conciencia social de los estadounidenses a raíz de los comentarios de Timothy McVeigh, que se refirió a los niños fallecidos en el atentado que perpetró en Oklahoma City en abril de 1995 como «daños colaterales», el ataque intencionado a niños se reafirmó como una realidad en todo el mundo con la masacre de la escuela de Beslán, Rusia, en septiembre de 2004. El ataque, que acabó con la vida de 334 personas (entre ellas 186 niños), presagiaba otros atentados dirigidos específicamente contra niños: los sufridos en la escuela amish de Pensilvania en 2006, en un campamento de adolescentes en Utoya, Noruega, en 2011, y en el colegio de primaria Sandy Hook de Connecticut en 2012, entre otros.

En paralelo a la elección de niños como objetivo, parece haber una tendencia hacia el uso de armas «no convencionales» por parte de los terroristas. En 1984 seguidores del culto de Rajnísh provocaron la intoxicación intencionada con *Salmonella typhi* de 751 personas, entre ellas 142 adolescentes que trabajaban en una conocida cadena de pizzerías. En 1995 los seguidores de Aum Shinrikyo provocaron la afectación de miles de personas y la muerte a 12 de ellas al liberar gas sarín, que actúa como agente nervioso, en el metro de Tokio. Un científico insatisfecho extendió esporas de carbunco mediante correo postal en octubre de 2001,

booksmedicos.org

Bibliografía

Ciguatera por intoxicación con pescado

CDC: Cluster of ciguatera fish poisoning—North Carolina, 2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:283-285, 2009.

Friedman MA, Fleming LE, Fernandez M, et al: Ciguatera fish poisoning: treatment, prevention and management, *Mar Drugs* 6:456-479, 2008.

Lange WR: Ciguatera fish poisoning, *Am Fam Physician* 50:579-584, 1994.

Palafox NA, Jain LG, Pinano AZ, et al: Successful treatment of ciguatera fish poisoning with intravenous mannitol, *JAMA* 259:2740-2742, 1988.

Intoxicación por peces escómbridos

Hughes JM, Potter ME: Scombroid fish poisoning: from pathogenesis to prevention, *N Engl J Med* 324:766-768, 1991.

Hungerford J: Scrombroid poisoning: a review, *Toxicon* 56:231-243, 2010.

Jantschitsch C, Kinaciyan T, Manafi M, et al: Severe scombroid fish poisoning: an underrecognized dermatologic emergency, *J Am Acad Dermatol* 65(1):246-247, 2011.

Wu SF, Chen W: An outbreak of scombroid fish poisoning in a kindergarten, *Acta Paediatr Taiwan* 44:297-299, 2003.

Intoxicación por moluscos

Etharidge S: Paralytic shellfish poisoning: Seafood safety and human health perspective, *Toxicon* 56:106-122, 2010.

Isbister GK, Kiernan MC: Neurotoxic marine poisoning, *Lancet Neurol* 4:219-228, 2005.

Kite-Powell HL, Fleming LE, Backer LC, et al: Linking the oceans to public health: current efforts and future directions, *Environ Health* 7(Suppl 2):56-70, 2008.

Watkins SM, Reich A, Fleming LE, et al: Neurotoxic shellfish poisoning, *Mar Drugs* 6:431-455, 2008.

Intoxicación por pescado

Bret MM: Food poisoning associated with biotoxins in fish and shellfish, *Curr Opin Infect Dis* 16:461-465, 2003.

Furey A, O'Doherty S, O'Callaghen K, et al: Toxins in shellfish: toxicological and health considerations, *Toxicon* 56:173-190, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

An L, Li Z, Yang Z, et al: Melamine induced cognitive impairment associated with oxidative damage in rat's hippocampus, *Pharmacol Biochem Behav* 102:196-202, 2012.

Coulombier D, Heppner C, Fabiansson S, et al: Melamine contamination of dairy products in China—public health impact on citizens of the European Union, *Euro Surveill* 13:1-2, 2008.

Ingelfinger JR: Melamine and the global implications of food contamination, *N Engl J Med* 359:2745-2748, 2008.

Lam HS, Ng PC, Chu WC, et al: Renal screening in children after exposure to low dose melamine in Hong Kong: cross sectional study, *BMJ* 337, 2008, a2991.

Melamine and food safety in China [editorial], Lancet 373:353, 2009.

Melamine-tainted milk product (MTMP) renal stone outbreak in humans [editorial], Hong Kong Med J 14:424-426, 2008.

Melamine and cyanuric acid: toxicity, preliminary risk assessment and guidance on levels in food: WHO preliminary guidance, Geneva, 2008, World Health Organization.

Yang VL, Battle D: Acute renal failure from adulteration of milk with melamine, *Scientificworldjournal* 8:974-975, 2008.

booksmedicos.org

con el resultado de 5 muertos y 17 afectados, en un ataque sobre un país aún conmocionado por los recientes atentados del 11 de septiembre.

Estos acontecimientos nos recuerdan que los terroristas golpean en cualquier momento utilizando cualquiera de las muchas armas no convencionales, tanto biológicas como químicas, existentes. Los niños no están a salvo de esos ataques dirigidos a civiles y, de hecho, los colegios y las guarderías pueden ser un objetivo de esas acciones.

ETIOLOGÍA

Los terroristas pueden elegir el uso de **armas de oportunidad,** agentes que por alguna razón están fácilmente disponibles para algún miembro del grupo terrorista. Los motivos de los terroristas a menudo son poco claros y difíciles de predecir, y por ello las estrategias de prevención y respuesta deben concentrarse no necesariamente en los agentes con más probabilidades de utilización, sino más bien en los que, en caso de emplearse, podrían constituir las amenazas potenciales más graves para la salud pública y la seguridad.

Los agentes biológicos peligrosos, incluidos los patógenos y las toxinas, han sido divididos en tres categorías según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, incluyéndose en la **categoría A** las enfermedades provocadas por los seis microorganismos que representan la mayor amenaza: carbunco, peste (v. cap. 203.3), tularemia (v. cap. 206), viruela, botulismo (v. cap. 210) y fiebres víricas hemorrágicas (v. cap. 271).

Los terroristas también podrían procurarse y liberar una amplia gama de sustancias químicas potencialmente dañinas. Cisternas rellenas de gases y líquidos industriales inflamables, ácidos y bases industriales corrosivos, productos venenosos como cianuros y nitritos, pesticidas, dioxinas y explosivos atraviesan diariamente nuestras vías férreas y carreteras. A continuación se comentarán cuatro clases de productos químicos «de clase militar» con antecedentes de utilización en guerras o fabricados específicamente para su uso como armas. Son los agentes nerviosos organofosforados, vesicantes, «agentes sanguíneos» (cianuros) y ciertos irritantes pulmonares o «agentes de choque».

EPIDEMIOLOGÍA Y PROBLEMAS PEDIÁTRICOS ESPECÍFICOS

Los ataques a gran escala sobre objetivos civiles probablemente impliquen víctimas pediátricas, y los niños pueden ser más susceptibles que los adultos a los efectos de ciertos agentes biológicos y químicos (v. cap. 719). Una epidermis más delgada y menos queratinizada hace que los productos químicos activos por vía dérmica, tales como el gas mostaza, supongan un mayor riesgo para los niños que para los adultos. Una mayor superficie por unidad de volumen incrementa aún más el problema. Un volumen sanguíneo pequeño hace a los niños más propensos que los adultos a las pérdidas de volumen asociadas a infecciones entéricas, como el cólera, y a intoxicaciones gastrointestinales, como las que se observan con la exposición a enterotoxinas estafilocócicas. Una ventilación por minuto relativamente mayor en los niños que en los adultos incrementa la amenaza que suponen los agentes liberados para que sean inhalados. El hecho de que los niños estén más cerca de los «componentes del suelo» provocará un efecto más intenso cuando intervengan productos químicos más pesados que el aire. Una barrera hematoencefálica inmadura puede aumentar el riesgo de toxicidad del SNC por agentes nerviosos. Determinadas consideraciones en relación con el desarrollo hacen que sea menos probable que un niño pueda huir rápidamente de una zona de peligro, lo que incrementa la exposición a estos diversos efectos adversos.

Los niños parecen tener una especial susceptibilidad a los posibles agentes que podrían ser utilizados por terroristas. Aunque los adultos generalmente sólo padecen una breve enfermedad autolimitada tras la infección por el virus de la encefalitis equina de Venezuela, es más probable que los niños pequeños experimenten convulsiones, secuelas neurológicas permanentes e incluso la muerte. En el caso de la viruela la inmunidad colectiva decreciente puede afectar de manera desproporcionada a los niños. La inmunidad inducida por la vacuna de la viruela probablemente disminuye significativamente después de los 3-10 años de edad. Aunque muchos adultos se consideran susceptibles a la viruela, dado que a principios de los años setenta cesó la vacunación aplicada de forma sistemática a la población civil, los adultos de mayor edad pueden tener una cierta protección residual frente a la muerte, si no frente al desarrollo de la enfermedad. Los niños de hoy en día están entre los primeros que crecen en un mundo sin inmunidad individual ni colectiva a la viruela.

Los niños también pueden presentar manifestaciones especiales de la enfermedad que no se observan en adultos; la parotiditis supurativa es un rasgo característico que aparece en los niños con melioidosis pero no suele verse habitualmente en los adultos con infección por *Burkholderia pseudomallei* (v. cap. 205.2).

Es probable que los pediatras tropiecen con problemas excepcionales cuando atiendan a víctimas infantiles de un ataque biológico o químico. Muchos de los fármacos utilizados para tratar a tales víctimas son desconocidos para los pediatras o tienen contraindicaciones relativas en la infancia. Las fluoroquinolonas y las tetraciclinas se mencionan a menudo como fármacos de elección en el tratamiento y la profilaxis del carbunco, la peste, la tularemia, la brucelosis y la fiebre Q. Ambas clases de fármacos se evitan a menudo en los niños, aunque el riesgo de morbilidad y mortalidad de las enfermedades provocadas por agentes de terrorismo biológico parecen tener más peso que los riesgos leves asociados a la utilización breve de estos fármacos. El ciprofloxacino recibió, como primera indicación pediátrica autorizada, el visto bueno de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para su uso en la profilaxis del carbunco tras una exposición por vía inhalatoria durante un ataque terrorista. La doxiciclina y el levofloxacino se encuentran autorizados de forma específica en los niños para la misma indicación; además, el levofloxacino también está autorizado para la profilaxis postexposición frente a la peste en niños. Las vacunaciones potencialmente útiles en la prevención de enfermedades inducidas por agentes biológicos a menudo no están aprobadas para su uso en pacientes pediátricos. La vacuna del carbunco está autorizada sólo en los individuos de entre 18 y 65 años. La vacuna de la peste, actualmente fuera de producción y probablemente ineficaz contra exposiciones por inhalación, fue aprobada únicamente para sujetos de 18-61 años. La vacuna de la viruela, una vacuna de virus vivos, puede originar una infección por virus vacunal y la muerte fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Muchos otros productos farmacéuticos útiles no están disponibles en regímenes posológicos pediátricos. El ejército distribuye unos estuches de antídotos contra agentes nerviosos que consisten en autoinyectores precargados diseñados para una administración rápida de atropina y pralidoxima. Muchos servicios de urgencias y algunas ambulancias disponen de estos estuches. Las dosis de los fármacos que contienen los estuches de agentes nerviosos están calculadas para soldados y por tanto superan excesivamente a las apropiadas para niños y aún no se dispone de autoinyectores con pralidoxima pediátrica, aunque la FDA ha aprobado autoinyectores de atropina formulados específicamente para niños que ya están a la venta.

Aunque las medidas y dispositivos de protección física (como las máscaras antigás) probablemente tengan poca utilidad frente al terrorismo dirigido contra la población civil, generalmente no están disponibles en tallas infantiles. La experiencia recogida en Israel durante la Guerra del Golfo indica que unos padres asustados pueden no utilizar correctamente las máscaras en sus hijos y provocar ellos mismos la asfixia involuntaria.

En caso de un ataque terrorista a gran escala el número de camas pediátricas en los hospitales puede ser insuficiente. En un gran desastre la capacidad adicional de camas podría ser proporcionada por los hospitales de civiles y de veteranos bajo los auspicios del sistema médico de desastres nacionales. Este sistema no hace una provisión específica de camas pediátricas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En caso de un ataque terrorista los médicos han de estar en guardia para realizar diagnósticos rápidos y prestar tratamientos rápidamente con el fin de salvar vidas antes de que estén disponibles las pruebas diagnósticas de confirmación. Aunque cada agente potencialmente terrorista produce sus manifestaciones clínicas propias y características, resulta útil considerar sus efectos en relación con un número limitado de distintos síndromes clínicos. Este proceder facilitará a los clínicos la toma de decisiones lógicas rápidas de acuerdo con el tratamiento empírico. Las víctimas de un ataque terrorista pueden desarrollar los síntomas inmediatamente tras la exposición a un agente (o en las primeras horas tras la misma) o bien lo harán más lentamente durante un período de días a semanas. En el primer caso, el carácter siniestro del suceso es a menudo obvio y su etiología más probable es de naturaleza convencional o química. Los agentes biológicos, sin embargo, difieren de las armas convencionales, químicas (v. cap. 719) y nucleares (v. cap. 718) en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 723-1 Enfermedades causadas por agentes de terrorismo químico y biológico, clasificadas por síndrome

	PREDOMINO DE SÍNTOMAS NEUROMUSCULARES	PREDOMINIO DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS	PREDOMINIO DE SÍNTOMAS DERMATOLÓGICOS
Aparición súbita	Agentes nerviosos	Cloro Fosgeno Cianuro	Gas mostaza Lewisita
Aparición tardía	Botulismo	Carbunco Peste Tularemia Ricina	Viruela

que tienen períodos de incubación intrínsecos. Por tanto, es probable que los pacientes disten mucho en tiempo y lugar con respecto al sitio de una exposición inesperada e inadvertida a un agente biológico. Mientras que los que suelen responder primero, como los bomberos y el personal paramédico, pueden estar a la vanguardia en la respuesta al terrorismo convencional o químico, es probable que el médico de atención primaria constituya la primera línea de defensa contra los efectos de un agente biológico.

Por tanto, las víctimas se pueden clasificar en función de que su presentación sea inmediata o tardía. Dentro de estas categorías, los pacientes pueden clasificarse a su vez según las manifestaciones sean de predominio respiratorio, neuromuscular o dermatológico (tabla 723-1). Un número limitado de agentes puede provocar cada síndrome concreto, lo que permite la aplicación de un tratamiento empírico dirigido a una corta lista de posibles causas. Las fiebres virales hemorrágicas se manifiestan con fiebre y diátesis hemorrágica; estos agentes se consideran separadamente en el capítulo 271. En la mayoría de los casos el tratamiento de soporte es el pilar principal del tratamiento de la fiebre hemorrágica.

Síndrome neuromuscular de aparición súbita: agentes nerviosos

El comienzo rápido de síntomas neuromusculares tras una exposición debe llevar al clínico a considerar una intoxicación por agentes nerviosos. Estos productos (*tabún, sarín, somán* y *VX*) son **organofosforados** análogos a los pesticidas habituales que actúan como inhibidores potentes de la enzima acetilcolinesterasa. Es peligrosa su ingestión, inhalación o absorción cutánea (v. cap. 63).

La inhibición de la colinesterasa por estos compuestos provoca una acumulación de acetilcolina en las uniones nerviosas y neuromusculares, lo que origina una estimulación excesiva. El **síndrome colinérgico** resultante conlleva efectos centrales, nicotínicos y muscarínicos. Los efectos centrales incluyen un estado mental alterado que progresa rápidamente a letargo y coma, así como ataxia, convulsiones y depresión respiratoria. Los estudios realizados sobre la exposición a pesticidas sugieren que los niños pueden ser más propensos a sufrir una disfunción neurológica central secundaria a organofosforados que los adultos. Los efectos nicotínicos consisten en fasciculaciones y contracciones nerviosas seguidas de debilidad que puede progresar a parálisis flácida al fatigarse los músculos. Los efectos muscarínicos comprenden miosis, visión borrosa, lagrimeo profuso y rinorrea acuosa. El broncoespasmo y el aumento de las secreciones bronquiales producen tos, sibilancias, disnea y cianosis. Las manifestaciones cardiovasculares consisten en bradicardia, hipotensión y bloqueo auriculoventricular. También aparecen sofocos, sudación, salivación, náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales e incontinencia urinaria. Si no hay una pronta intervención, la muerte puede acontecer rápidamente por una combinación de efectos centrales y parálisis muscular respiratoria.

Síndrome neuromuscular de aparición tardía: botulismo

El comienzo tardío (horas a días tras la exposición) de síntomas neuromusculares es característico del botulismo. Éste se produce tras la exposición a una de las siete neurotoxinas afines sintetizadas por ciertas cepas de *Clostridium botulinum,* un bacilo grampositivo anaerobio estricto que forma esporas y se encuentra habitualmente en el suelo. La forma natural de aparición del botulismo (v. cap. 210) se debe generalmente a la ingestión de una toxina preformada (contaminación de alimentos) o es resultado de la síntesis de toxina intestinal (botulismo infantil). Una exposición a un aerosol probablemente origine un caso clínico de botulismo indistinguible de los provocados por exposiciones naturales.

Tras la exposición a la toxina botulínica, las manifestaciones clínicas comienzan típicamente con parálisis bulbares, lo que provoca que los pacientes se quejen de ptosis, fotofobia y visión borrosa debido a dificultad para la acomodación. Los síntomas pueden progresar y surgir disartria, disfonía y disfagia y, finalmente, una parálisis simétrica descendente. Por regla general, la sensibilidad y el sensorio no están afectados. Si no hay intervención la muerte sobreviene con frecuencia por una insuficiencia de la musculatura respiratoria.

Síndrome respiratorio de aparición súbita: cloro, fosgeno y cianuro

El inicio agudo de síntomas respiratorios al poco tiempo de la exposición debe llevar al clínico a tener en cuenta diversos productos químicos potenciales. Es digno de mención que los agentes nerviosos, ya comentados, pueden afectar a la respiración a través de una hipersecreción bronquial masiva, broncoespasmo y parálisis de músculos respiratorios. No obstante, la víctima del agente nervioso tendrá, probablemente, una afectación muscular generalizada y manifestaciones en el sistema nervioso central. Por otro lado, los inhalantes tóxicos cloro y fosgeno provocan dificultad respiratoria sin afectación neuromuscular.

El **cloro** es un gas denso, acre y amarillo-verdoso más pesado que el aire. Después de una exposición leve o moderada aparece irritación ocular y nasal seguida de tos, sensación de asfixia, broncoespasmo y opresión torácica subesternal. En las exposiciones moderadas o graves se produce edema pulmonar, mediado por la formación de ácido clorhídrico y la generación de radicales libres de oxígeno, en un plazo de 30 minutos a varias horas. La hipoxemia y la hipovolemia secundarias al edema pulmonar son los factores responsables de la muerte cuando ésta sobreviene.

El **fosgeno,** como el cloro, es un compuesto industrial corriente que se empleó como arma en los campos de batalla de la Primera Guerra Mundial. Su olor ha sido descrito como parecido al de «heno recién cortado». Al igual que el cloro se piensa que el fosgeno genera ácido clorhídrico, lo que contribuye especialmente a la irritación de la vía respiratoria superior, nasal y de la conjuntiva. Las reacciones de acilación producidas por los efectos del fosgeno en la membrana alveolocapilar conducen a edema pulmonar. La lesión pulmonar por fosgeno puede estar también mediada, en parte, por una reacción inflamatoria asociada a la síntesis de leucotrienos. Los pacientes con exposición leve o moderada pueden estar asintomáticos, lo que puede llevar a las víctimas a permanecer en una zona contaminada. El edema pulmonar aparece 4-24 horas después de la exposición y es dependiente de la dosis, con síntomas más precoces en caso de exposiciones más intensas. La disnea puede preceder a los hallazgos radiológicos. En exposiciones graves el edema pulmonar puede ser tan acusado como para provocar hipovolemia e hipotensión. Como en el caso del cloro, la muerte sobreviene por hipoxemia y asfixia.

El **cianuro** es un veneno celular con manifestaciones muy variables. Inicialmente, sin embargo, es más probable que la toxicidad por cianuro se manifieste con taquipnea e hiperventilación, progresando rápidamente a apnea en casos de exposición importante (v. cap. 63). La eficacia del cianuro como un producto de terrorismo químico está limitada por su volatilidad al aire libre y su letalidad relativamente baja en comparación con los agentes nerviosos. Liberado en una habitación cerrada, sin embargo, puede tener efectos devastadores, tal como se demostró en su utilización en las cámaras de gas nazis durante la Segunda Guerra

booksmedicos.org

Mundial. El cianuro inhibe el citocromo a_3, de modo que interfiere en el metabolismo mitocondrial oxidativo normal y origina anoxia celular y acidosis láctica. Además de la dificultad respiratoria, los hallazgos precoces entre las víctimas de cianuro incluyen taquicardia, sofocos, mareo, cefalea, diaforesis, náuseas y vómitos. Con exposiciones mayores a los pocos minutos pueden aparecer convulsiones, coma, apnea y parada cardíaca. Típicamente se presenta una acidosis metabólica con hiato aniónico elevado y la disminución de la utilización periférica de oxígeno da lugar a un valor mixto elevado de saturación de oxígeno en sangre venosa.

Síndrome respiratorio de aparición tardía: carbunco, peste, tularemia y ricina

Un comienzo tardío de síntomas respiratorios (días después de la exposición) es característico de varias enfermedades infecciosas y por una toxina que pueden ser utilizadas con fines siniestros por terroristas. Entre las más peligrosas y problemáticas figuran el carbunco, la peste, la tularemia y la ricina; esta última ha acaparado gran parte de la atención de los medios de comunicación recientemente.

El **carbunco** es consecuencia de una infección por el bacilo grampositivo esporulado *Bacillus anthracis*. Su capacidad para formar esporas permite que el bacilo sobreviva durante largos períodos en el medio ambiente y aumenta su potencial como arma.

La inmensa mayoría de los casos de carbunco que aparecen de forma natural son cutáneos, adquiridos por contacto íntimo con cueros, lana, hueso y otros derivados de rumiantes (sobre todo vacas, ovejas y cabras) infectados. El carbunco cutáneo es bastante sensible al tratamiento con diversos antibióticos y es rápidamente reconocible por médicos con experiencia en áreas endémicas; por consiguiente, casi nunca es mortal. Aunque es habitual en algunas partes de Asia y África subsahariana, en Estados Unidos sólo habían ocurrido dos casos de carbunco en los 9 años anteriores a 2001 (año en que se detectaron 11 casos). El carbunco digestivo, que nunca se ha descrito en Estados Unidos, puede producirse por la ingestión de carne contaminada. En el pasado el carbunco por inhalación, o **enfermedad de los cardadores de lana,** fue un riesgo laboral en los trabajadores de mataderos e industrias textiles. Eliminado ahora en Estados Unidos como enfermedad de aparición natural, es esta forma de carbunco por inhalación la que representa la mayor amenaza terrorista. Tras una emisión involuntaria en 1979 de una instalación de armas biológicas en Sverdlovsk, en la antigua Unión Soviética, murieron 66 de las 77 víctimas adultas (86%) conocidas por inhalación de carbunco. En los ataques de 2001 con envíos de correo contaminados en Estados Unidos, 5 de los 11 (46%) pacientes con carbunco por inhalación fallecieron. Se desconoce si los mejores cuidados intensivos, los cambios en la antibioterapia o el diagnóstico precoz justificaron esta mejoría de la mortalidad.

El carbunco por inhalación sintomático generalmente comienza a los 1-6 días de la exposición, aunque se han descrito períodos superiores a varias semanas de duración. La enfermedad comienza como una enfermedad seudogripal, caracterizada por fiebre, mialgias, cefalea y tos. A veces sigue un breve período de mejoría, pero después aparece un deterioro rápido; fiebre alta, disnea, cianosis y shock caracterizan esta segunda fase. La meningitis hemorrágica sucede en más del 50% de los casos. Las radiografías de tórax obtenidas en el curso tardío de la enfermedad pueden mostrar un ensanchamiento mediastínico o linfadenopatías mediastínicas prominentes; también pueden verse derrames pleurales. A menudo la bacteriemia es tan intensa que la tinción de Gram de sangre periférica permite demostrar el microorganismo en este estadio. El tratamiento rápido es imprescindible; la muerte acontece en casi el 95% de los casos de carbunco por inhalación si tal tratamiento se empieza más de 48 horas después del comienzo de los síntomas.

Mientras que el carbunco por inhalación es una enfermedad principalmente del tejido linfático del mediastino, la exposición al bacilo de la peste en aerosol generalmente conduce a una neumonía primaria. La **peste** endémica se transmite habitualmente por las picaduras de pulgas y se analiza en el capítulo 203.3. El microorganismo causante de todas las formas de peste humana, *Yersinia pestis,* es un bacilo intracelular facultativo, gramnegativo y con tinción bipolar. La capacidad para sobrevivir dentro de los macrófagos ayuda a su diseminación a sitios distantes tras su inoculación o inhalación. Los «bubones», es decir, ganglios linfáticos regionales notablemente aumentados de tamaño y dolorosos a la palpación en la distribución de la picadura, constituyen el rasgo clave de la peste bubónica. La fiebre y el malestar general se presentan habitualmente y la septicemia se desarrolla a menudo cuando la bacteria obtiene acceso a la circulación. Habitualmente aparecen petequias, púrpura y coagulación intravascular diseminada y el 80% de las víctimas de peste bubónica finalmente tiene hemocultivos positivos. Testimonio de la extrema infecciosidad y letalidad de la peste es el hecho de que la «peste negra» eliminó un tercio de la población de Europa durante la Edad Media.

Es probable que la diseminación intencional en aerosol de *Y. pestis* produzca un predominio de casos de peste neumónica. Esta peste puede surgir secundariamente tras la siembra de los pulmones de pacientes septicémicos. Los síntomas consisten en fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea y tos. Las radiografías de tórax pueden mostrar una consolidación desigual y el hallazgo clínico clásico es el de un esputo veteado con sangre. La coagulación intravascular diseminada y la septicemia incontrolable generalmente aparecen a medida que progresa la enfermedad. La peste neumónica no tratada conlleva una mortalidad cercana al 100%.

La **tularemia** es una enfermedad de alta infecciosidad producida por el cocobacilo gramnegativo *Francisella tularensis*. La forma natural de tularemia se analiza en el capítulo 206. El alto grado de infecciosidad de *F. tularensis* (se cree que son necesarios menos de 10 microorganismos para provocar infección por vía inhalatoria), así como su supervivencia en el medio ambiente, contribuyen a su inclusión en la lista de microorganismos de interés. Se conocen varias formas clínicas de tularemia endémica, pero es probable que la exposición por inhalación como consecuencia de un ataque terrorista origine una neumonía primaria parecida a la de la peste o a una tularemia tifoidea, que se manifiesta con una variedad de síntomas inespecíficos como fiebre, malestar general y dolor abdominal.

La **ricina** es una toxina proteica derivada de la planta del ricino *(Ricinus communis)* que inhibe la síntesis proteica en los ribosomas. En estudios con animales se ha demostrado que es altamente tóxica si se inhala, pudiendo provocar un síndrome de aparición tardía con dificultad respiratoria, edema pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda. En la década de 1940 se publicó una serie de casos con 8 personas que sufrieron una enfermedad respiratoria febril tras estar expuestos por vía inhalada. En caso de inyectarse produce un síndrome semejante a una sepsis que puede acabar en un fallo multiorgánico; su ingestión puede provocar una gastroenteritis grave. En 2004 se enviaron cartas que contenían ricina a una oficina del Senado de Estados Unidos y posteriormente, en 2013, también las recibieron el presidente Barack Obama y el alcalde de Nueva York, Michael Bloomberg, aunque nadie resultó intoxicado en ninguno de los atentados.

Síndrome dermatológico de aparición súbita: gas mostaza nitrogenado y lewisita

La aparición de lesiones cutáneas poco después de la exposición es característica de los vesicantes químicos. Estos compuestos, denominados a menudo *agentes abrasadores,* son venenos celulares e incluyen el alquilante gas mostaza (sulfuro de dicloroetilo) y el arsénico orgánico lewisita. El daño tisular a las células de división rápida empieza a los pocos minutos del contacto con estos productos. Los efectos clínicos generalmente se hacen evidentes varias horas después de la exposición al gas mostaza, mientras que los pacientes expuestos a lewisita sienten dolor inmediato. Tanto el gas mostaza como la lewisita afectan a los ojos y al aparato respiratorio, y si se ingieren de forma accidental pueden inducir síntomas gastrointestinales significativos. La exposición a gas mostaza puede originar una mielosupresión.

Síndrome dermatológico de aparición tardía: viruela

Es probable que la aparición de un exantema días o semanas después de la exposición sea el rasgo de presentación de la viruela. Producida por la infección por el virus de la viruela, un miembro de la familia de los orthopoxvirus, esta enfermedad tiene un período de incubación de 7-17 días. Esto podría permitir la amplia dispersión de personas expuestas asintomáticas, contribuyendo de este modo a la difusión de un brote. Durante el período de incubación el virus se multiplica en el aparato respiratorio superior. A continuación se produce una primera viremia, durante la cual tiene lugar la invasión del hígado y el bazo. Después se desarrolla una viremia secundaria, con invasión de la piel y aparición del clásico exantema variólico.

Los síntomas de la viruela empiezan bruscamente durante la fase de viremia secundaria y consisten en fiebre, escalofríos, vómitos, cefalea, dolor de espalda y postración intensa. A los 2-4 días aparecen las máculas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en la cara y las extremidades que después progresan de forma sincrónica a pápulas, pústulas y, finalmente, costras. Al desprenderse las costras los supervivientes a menudo quedan con cicatrices despigmentadas desfigurantes. La naturaleza sincrónica de la erupción y su distribución centrífuga diferencian la viruela de la varicela, que tiene una distribución centrípeta. En el pasado la viruela tenía una mortalidad del 30% y la muerte generalmente sobrevenía por la afectación visceral.

DIAGNÓSTICO

En algunos casos la naturaleza terrorista de un ataque químico o biológico puede resultar obvia, como en un ataque químico en el que las víctimas sucumben en una estrecha proximidad temporal y geográfica ante un dispositivo de dispersión (o si los terroristas anuncian su ataque). En otros casos, sin embargo, el clínico puede que necesite basarse en indicios epidemiológicos para sospechar una liberación intencionada de agentes químicos o biológicos. La presencia de un gran número de víctimas agrupadas en el tiempo y el espacio debe aumentar el índice de sospecha, así como los casos inesperados de muertes o enfermedades graves. Los casos no habituales en un determinado lugar, en un cierto grupo de edad o durante una temporada concreta pueden autorizar asimismo una investigación más exhaustiva. Los brotes simultáneos de una enfermedad en zonas no contiguas, así como las epidemias de múltiples enfermedades en la misma área deben hacer pensar en una diseminación intencional. Incluso un único caso de una enfermedad rara, como el carbunco o determinadas fiebres hemorrágicas, será sospechoso, y un único caso de viruela casi con toda probabilidad será debido a una emisión intencionada. Un gran número de animales muertos podría proporcionar pruebas de una emisión en aerosol no natural y demostraría tasas de ataque dispares entre quienes se encuentran en el interior o el exterior de sus casas en un momento determinado.

En un caso de víctimas en masa el diagnóstico puede basarse, necesariamente, en el contexto clínico. El diagnóstico de intoxicación por un agente nervioso se basa principalmente en el reconocimiento clínico y la respuesta del paciente al tratamiento con el antídoto. Varios dispositivos sencillos de detección rápida desarrollados para usos militares son capaces de detectar la presencia de agentes nerviosos. Algunos de ellos ya están registrados comercialmente y están disponibles en determinados servicios de urgencias y vehículos de protección civil. Las determinaciones de acetilcolinesterasa en plasma o eritrocitos de las víctimas de agentes nerviosos pueden ser útiles en el pronóstico a largo plazo, pero la correlación entre las concentraciones de colinesterasa y los efectos clínicos suele ser escasa, por lo que la prueba no suele estar disponible en caso de urgencia.

El **botulismo** debe sospecharse clínicamente en los pacientes que presentan una parálisis flácida, simétrica y descendente. Aunque el diagnóstico diferencial del botulismo incluye otros trastornos neurológicos poco habituales como la miastenia grave y el síndrome de Guillain-Barré, la presencia de muchas víctimas con síntomas similares ayudaría en la determinación de un brote de botulismo.

Inicialmente, el diagnóstico de la **intoxicación por cianuro** también podría realizarse ante la expresión clínica típica del síndrome tóxico. Una acidosis metabólica con un hiato aniónico anormalmente alto y aumento del ácido láctico en sangre junto con una concentración de oxígeno en sangre venosa mixta más elevada de la esperada apoya el diagnóstico clínico. Las concentraciones elevadas de cianuro en sangre pueden confirmar la sospecha clínica.

El **carbunco** debe sospecharse al encontrar bacilos grampositivos en la biopsia de piel (en el caso de enfermedad cutánea), el frotis sanguíneo, el líquido pleural o el líquido cefalorraquídeo. Las radiografías de tórax con un mediastino ensanchado en el contexto de fiebre y signos constitucionales y en ausencia de otra explicación obvia (p. ej., traumatismo directo o infección posquirúrgica) también deben llevar a considerar el diagnóstico. La confirmación puede obtenerse por hemocultivos. Los laboratorios estatales de salud y los servicios federales de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos y el U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases pueden confirmar el diagnóstico de carbunco mediante reacción en cadena de la polimerasa y análisis inmunohistoquímicos.

El diagnóstico de **peste** puede igualmente sospecharse al observar bacilos en «alfiler» bipolares en las tinciones de Gram o Wayson de esputo o de material aspirado de un ganglio linfático; la confirmación se obtiene cultivando *Y. pestis* en sangre, esputo o aspirado de ganglios linfáticos. El microorganismo crece en agar sangre estándar o en agar MacConkey TRA, pero a menudo no suele ser identificado por los sistemas automáticos. *F. tularensis* crece muy poco en medios estándar; su crecimiento aumenta en un medio con cisteína. Debido a su enorme infecciosidad, sin embargo, muchos laboratorios prefieren hacer un diagnóstico serológico mediante un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas.

La **viruela** puede sospecharse por motivos clínicos y confirmarse mediante cultivo o microscopia electrónica de costras o líquido de vesículas, aunque la manipulación de material clínico de supuestas víctimas de viruela solamente debe efectuarse en laboratorios de salud pública capaces de utilizar las máximas precauciones de contención biológica (nivel de seguridad biológica 4). Deben tomarse precauciones parecidas con las muestras de pacientes con fiebres hemorrágicas diversas.

PREVENCIÓN

Las medidas de prevención pueden considerarse tanto en el contexto preexposición como postexposición. La **protección preexposición** contra un ataque químico o biológico puede consistir en medidas físicas, químicas o inmunológicas. La **protección física** contra un ataque primario suele suponer el uso de máscaras de gas y trajes protectores; este equipamiento lo utilizan los militares y determinados equipos de respuesta a materiales peligrosos, pero no es probable que estén disponibles para la población civil cuando tenga lugar una emisión. Sin embargo, es necesario que el personal médico comprenda los principios de la protección física, así como su aplicación al control de la infección y la propagación de contaminación.

La peste neumónica se propaga a través de gotitas respiratorias. Las precauciones contra ellas, incluido el uso de simples mascarillas de cirugía, están por tanto justificadas para el personal sanitario cuando se presta asistencia a pacientes con peste. La viruela se transmite por núcleos goticulares. Las precauciones para la transmisión por el aire, tales como (idealmente) una máscara con filtro de alta eficiencia para partículas de aire, están justificadas con víctimas de viruela. Del mismo modo, los pacientes con fiebre viral hemorrágica deben, en general, ser atendidos utilizando las precauciones de contacto. Muchas otras víctimas por agentes biológicos pueden ser atendidas con seguridad utilizando las precauciones estándar. En el caso de productos químicos, la presencia residual de gas mostaza o un agente nervioso en la piel o la ropa de las víctimas puede representar un riesgo para el personal médico. A tales víctimas, siempre que sea posible, hay que quitarles la ropa y descontaminarlas con cantidades copiosas de agua antes de prestarles un tratamiento médico amplio. Muchos otros agentes químicos son bastante volátiles, por lo que su propagación entre pacientes o de paciente a cuidador es poco probable.

La **profilaxis química preexposición** podría utilizarse basándose en informes creíbles de los servicios de inteligencia. Si los funcionarios consideran que la amenazante liberación de un agente biológico concreto parece inminente podrían distribuirse antibióticos a la población de forma preventiva. Las ocasiones para emplear tal estrategia parecen ser limitadas, si bien las autoridades federales y estatales están revisando varios mecanismos para su utilización.

Aunque se han desarrollado vacunas autorizadas **(medidas inmunológicas preexposición)** contra el carbunco y la viruela, es posible que la utilización generalizada de cualquiera de las dos vacunas sea problemática, especialmente en los niños. La vacuna del carbunco sólo está autorizada en personas de 18 años de edad y mayores y se administra en una serie de cinco dosis durante 18 meses y requiere dosis de refuerzo anuales. Estas consideraciones, junto con un suministro limitado, hacen poco probable el empleo de la vacuna actual del carbunco a gran escala en la población civil, aunque hay una nueva vacuna recombinante de carbunco en desarrollo y estudiada como una serie de tres dosis.

También hay obstáculos importantes para el empleo generalizado de la vacuna de la viruela, aunque los especialistas de salud pública han contemplado la reanudación de una campaña de vacunación. Mientras que en el pasado la vacuna de la viruela (preparada a partir del virus vacuna, un orthopoxvirus relacionado con la viruela) fue utilizada con seguridad y éxito incluso en los niños más pequeños, conlleva una tasa relativamente alta de complicaciones en algunos pacientes. Puede producirse una *vaccinia fetal* y sobrevenir la muerte cuando se vacuna a mujeres embarazadas.

booksmedicos.org

Asimismo, la *vaccinia gangrenosa,* una complicación frecuentemente mortal, puede aparecer cuando se vacuna a personas inmunodeprimidas. El *eczema vaccinatum* se presenta en caso de dermatosis previas (dermatitis atópica). La encefalitis grave relacionada con la vacuna era bien conocida durante la era de la vacunación generalizada; dado que esto ocurre en las primovacunaciones podría afectar de manera desproporcionada a pacientes pediátricos. La autoinoculación puede suceder cuando el virus presente en el sitio de vacunación se transmite manualmente a otras zonas de la piel o al ojo. Se supone que los niños más pequeños tienen un mayor riesgo de esta transmisión involuntaria. Se han descrito casos de miocarditis tras la vacunación en reclutas del ejército.

Para controlar estas complicaciones, la inmunoglobulina antivariólica debería estar disponible cuando se emprende una campaña de vacunación. Debe administrarse inmunoglobulina antivariólica (0,6 mg/kg i.m.) a los pacientes vacunados que sufren complicaciones graves o a individuos significativamente inmunodeprimidos expuestos a la viruela y en quienes la vacunación podría ser poco segura. Se está utilizando con éxito un compuesto, el ST-246, con un procedimiento de fármaco nuevo en investigación que permite tratar a personas (incluso niños) que presenten complicaciones graves de la vacuna. La vacuna actual, obtenida mediante cultivo (ACAM2000), la inmunoglobulina antivariólica y el ST-246 pueden obtenerse si es necesario tras consultar con las autoridades de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Además de su posible papel en la profilaxis preexposición, se cree que la vacunación puede ser eficaz en la profilaxis postexposición si se administra en los 4 primeros días tras la exposición.

La vacuna del carbunco puede emplearse igualmente en el período postexposición. Algunas autoridades recomiendan tres dosis de esta vacuna junto con la quimioprofilaxis postexposición después de una exposición documentada a aerosoles de esporas de carbunco. Sin embargo, la administración postexposición de antibióticos orales constituye el pilar del tratamiento para las víctimas asintomáticas que se cree que han estado expuestas al carbunco, así como a otras bacterias, como la peste o la tularemia. Los regímenes profilácticos adecuados para varias exposiciones biológicas se resumen en la tabla 723-2.

Tabla 723-2 Agentes fundamentales de terrorismo biológico

ENFERMEDAD	HALLAZGOS CLÍNICOS	PERÍODO DE INCUBACIÓN (DÍAS)	PRECAUCIONES DE AISLAMIENTO	TRATAMIENTO INICIAL	PROFILAXIS
Carbunco (inhalación)* Los pacientes que están clínicamente estables después de 14 días pueden cambiarse a un solo fármaco (ciprofloxacino o doxiciclina) para completar el ciclo de 60 días†	Pródromos febriles con progresión rápida a linfadenitis mediastínica, sepsis, shock y meningitis	1-5	Estándar	Ciprofloxacino‡ 10-15 mg/kg i.v. cada 12 h *o* doxiciclina 2,2 mg/kg i.v. cada 12 h *y* clindamicina§ 10-15 mg/kg i.v. cada 8 h *y* penicilina G‖ 400-600 kU/kg/día i.v. cada 4 h con raxibacumab	Ciprofloxacino 10-15 mg/kg v.o. cada 12 h *o* doxiciclina 2,2 mg/kg v.o. cada 12 h
Peste (neumónica)	Pródromos febriles con progresión rápida a neumonía fulminante, hemoptisis, sepsis, coagulación intravascular diseminada	2-3	Gotitas (los 3 primeros días del tratamiento)	Gentamicina 2,5 mg/kg i.v. cada 8 h *o* doxiciclina 2,2 mg/kg i.v. cada 12 h *o* ciprofloxacino 15 mg/kg i.v. cada 12 h	Doxiciclina 2,2 mg/kg v.o. cada 12 h *o* ciprofloxacino 20 mg/kg v.o. cada 12 h
Tularemia	Neumónica: fiebre de comienzo rápido con neumonía fulminante Tifoidea: fiebre, malestar general, dolor abdominal	2-10	Estándar	Igual que la peste	Igual que la peste
Viruela	Pródromos febriles con exantema sincrónico vesiculopustuloso centrífugo	7-17	Transmisión aérea (+ contacto)	Tratamiento de soporte	La vacunación puede ser eficaz si se administra en los primeros días tras la exposición
Botulismo	Afebril: parálisis flácida descendente con parálisis de pares craneales	1-5	Estándar	Tratamiento de soporte, la antitoxina (v. texto) puede parar la progresión de los síntomas pero es improbable que los revierta	Ninguna
Fiebres hemorrágicas víricas	Pródromos febriles con progresión rápida a shock, púrpura y diátesis hemorrágica	4-21	Contacto (considerar transmisión aérea en caso de hemorragia masiva)	Tratamiento de soporte; la ribavirina puede ser beneficiosa en casos seleccionados	Ninguna

*En una situación de afectación de masas, cuando los recursos son muy restringidos, puede ser necesario sustituir el tratamiento oral por la pauta parenteral.

†Asumiendo que el microorganismo es sensible, en los niños puede cambiarse a amoxicilina oral (80 mg/kg/día divididos cada 8 h) para completar el ciclo de 60 días. Sin embargo, se recomienda que los 14 primeros días de tratamiento o profilaxis postexposición se incluya ciprofloxacino y/o doxiciclina sin tener en cuenta la edad.

‡El levofloxacino o el ofloxacino pueden ser alternativas aceptables al ciprofloxacino.

§La rifampicina o la claritromicina pueden ser alternativas aceptables a la clindamicina como fármacos que tienen como objetivo la síntesis bacteriana de proteínas. Si se utiliza ciprofloxacino u otra quinolona la doxiciclina puede utilizarse como segunda elección, porque también tiene como objetivo la síntesis de proteínas.

‖La ampicilina, el imipenem, el meropenem o el cloranfenicol pueden ser alternativas aceptables a la penicilina al ser fármacos con buena penetración en el sistema nervioso central.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Los tratamientos recomendados para las enfermedades manifiestas producidas por varios agentes químicos y biológicos están recogidos en las tablas 723-2 y 723-3. Es probable que los médicos que atiendan a las víctimas tengan que tomar decisiones terapéuticas antes de que estén disponibles los resultados de una prueba de confirmación y en situaciones en que el diagnóstico no se conoce con certeza. En concreto, es necesario que el personal hospitalario, llevando los equipos de protección personal adecuados, realicen la descontaminación de pacientes expuestos a agentes químicos que no hayan sido correctamente descontaminados antes de llegar al hospital

Tabla 723-3 Agentes fundamentales de terrorismo químico

AGENTE	TOXICIDAD	HALLAZGOS CLÍNICOS	COMIENZO	DESCONTAMINACIÓN*	TRATAMIENTO
NERVIOSOS					
Tabún, sarín, somán, VX	Anticolinesterasa: efectos muscarínicos, nicotínicos y en el SNC	Vapor: miosis, rinorrea, disnea Líquido: diaforesis, vómitos Ambos: coma, parálisis, convulsiones, apnea	Segundos: vapor Minutos-horas: líquido	Vapor: aire fresco, quitar ropas, lavado de pelo Líquido: quitar ropas, lavado abundante de piel y pelo con agua y jabón, irrigación ocular	ABC. Atropina: 0,05 mg/kg i.v.†, i.m.‡ (mín. 0,1 mg, máx. 5 mg), repetir cada 2-5 min snec si secreciones o broncoespasmo marcados Pralidoxima: 25 mg/kg i.v., i.m.§ (máx. 1 g i.v.; 2 g i.m.) puede repetirse en 30-60 min snec, luego otra vez cada 1 h 1 o 2 dosis snec para debilidad persistente o necesidades elevadas de atropina Diazepam: 0,3 mg/kg (máx. 10 mg) i.v.; lorazepam: 0,1 mg/kg i.v., i.m. (máx. 4 mg); midazolam: 0,2 mg/kg (máx. 10 mg) i.m. snec, por convulsiones o exposición grave
VESICANTES					
Gas mostaza	Alquilación	Piel: eritema, vesículas Ojo: inflamación Vía respiratoria: inflamación	Horas	Piel: agua y jabón Ojos: agua (eficaz si se realiza a los pocos minutos de la exposición)	Asistencia sintomática
Lewisita	Arsenical		Dolor inmediato		Posiblemente BAL 3 mg/kg i.m. cada 4-6 h para los efectos sistémicos de lewisita en casos graves
PULMONARES					
Cloro, fosgeno	Liberación de HCl, alquilación	Irritación de ojos, nariz y faringe (sobre todo el cloro) Respiratorio: broncoespasmo, edema pulmonar (sobre todo el fosgeno)	Minutos: irritación de ojos, nariz y faringe, broncoespasmo Horas: edema pulmonar	Aire fresco Piel: agua	Asistencia sintomática (v. texto)
CIANURO					
	Citocromo oxidasa	Taquipnea, coma, convulsiones, apnea	Segundos	Aire fresco	ABC, oxígeno al 100%
	Inhibición: anoxia celular, acidosis láctica			Piel: agua y jabón	Bicarbonato sódico snec para la acidosis metabólica; hidroxicobalamina 70 mg/kg i.v. (máx. 5 g) *o* aplicando la pauta siguiente (v. texto): *Nitrito sódico (3%): dosis (ml/kg)* (máx. 10 ml) — *Concentración de Hb estimada (g/dl)* 0,27 — 10 0,33 — 12 (estimación promedio en niños) 0,39 — 14 Seguido de tiosulfato sódico (25%): 1,65 ml/kg (máx. 50 ml)

*Descontaminación, especialmente para los pacientes con exposición importante a agente nervioso o vesicante; debe llevarse a cabo por profesionales sanitarios vestidos con el equipamiento adecuado de protección personal. Para el personal de urgencia esto consiste en ropa corporal, botas y guantes resistentes a productos químicos y no encapsulados, con una máscara/capucha purificadora de aire de rostro entero.

†La vía intraósea es probablemente equivalente a la intravenosa.

‡La atropina puede tener algún efecto beneficioso a través del tubo endotraqueal, así como el ipratropio en aerosol. Véase también la tabla 723-4.

§La pralidoxima se reconstituye a 50 mg/ml (1 g en 20 ml de agua) para administración i.v. y la dosis total se perfunde durante 30 minutos, o puede administrarse en infusión continua (una dosis de carga de 25 mg/kg durante 30 min, después 10 mg/kg/h). Para uso i.m. debe diluirse a una concentración de 300 mg/ml (1 g añadido a 3 ml de agua, por analogía con la concentración del autoinyector Mark 1 del ejército de Estados Unidos) para lograr un volumen aceptable para inyectar. Véase también la tabla 723-4.

ABC, vía respiratoria (*airway*), respiración (*breathing*) y soporte circulatorio; BAL, antilewisita británica; Hb, hemoglobina; snec, según necesidades; SNC, sistema nervioso central.

Adaptada de Henretig FH, Cieslak TJ, Eitzen EM: Biological and chemical terrorism, J Pediatr 141:311-326, 2002.

booksmedicos.org

Tabla 723-4 Recomendaciones para el empleo de autoinyectores pediátricos para ataques en masa o cuidados prehospitalarios*

TRATAMIENTO CON AUTOINYECTOR DE ATROPINA		
EDAD APROXIMADA	**PESO APROXIMADO (kg)**	**TAMAÑO DEL AUTOINYECTOR (mg)**
<6 meses	<7,5	0,25
6 meses-4 años	7,5-18	0,5
5-10 años	18-30	1,0
>10 años	>30	2,0

TRATAMIENTO CON AUTOINYECTOR DE PRALIDOXIMA			
EDAD APROXIMADA (años)	**PESO APROXIMADO (kg)**	**NÚMERO DE AUTOINYECTORES**	**DOSIS DE PRALIDOXIMA (mg/kg)**
3-7	13-25	1	24-46
8-14	26-50	2	24-46
>14	>50	3	<35

*Considerar el uso de autoinyectores para ataques en masa cuando el acceso i.v. o cuando la administración i.m. más precisa calculada en mg/kg sea poco práctica, logísticamente hablando. La dosis inicial con autoinyectores de atropina es de un autoinyector de cada tamaño recomendado. La dosis inicial con autoinyectores de pralidoxima es el número recomendado de autoinyectores (con la dosis prevista para adultos, 600 mg). Estos últimos también pueden inyectarse en un vial vacío estéril cuyo contenido se extraerá mediante una aguja con filtro usando una jeringa pequeña, convirtiéndose así en una fuente de solución de pralidoxima concentrada (300 mg/ml) lista para la inyección i.m. a los lactantes. Pueden encontrarse autoinyectores con las dosis para adultos tanto de atropina como de pralidoxima en un mismo inyector; podrían utilizarse en niños ≥3 años en lugar de dos inyectores individuales a la dosis indicada anteriormente para la pralidoxima.

(v. tabla 723-3). En tales casos, resulta útil destacar que muchas enfermedades y síntomas provocados por agentes químicos y biológicos se resolverán espontáneamente y sólo necesitarán tratamiento de soporte. La mayoría de casos de exposiciones a cloro y fosgeno pueden tratarse con éxito prestando una meticulosa atención a la oxigenación y el balance hídrico. Las víctimas por gas mostaza pueden requerir tratamiento de soporte multisistémico, pero no existe un antídoto ni un tratamiento específicos. Muchas enfermedades víricas, como la viruela, muchas fiebres víricas hemorrágicas y las encefalitis equinas pueden controlarse también con tratamiento de soporte.

Además de garantizar la oxigenación, ventilación e hidratación adecuadas es necesario que el médico proporcione tratamientos empíricos específicos urgentemente. La aparición brusca de los síntomas neuromusculares graves puede indicar intoxicación por un agente nervioso y se debería administrar atropina (0,05 mg/kg) con prontitud por sus efectos antimuscarínicos. Aunque la atropina alivia el broncoespasmo y la bradicardia, reduce las secreciones bronquiales y mejora los efectos gastrointestinales de náuseas, vómitos y diarrea, no mejora la parálisis muscular esquelética. La pralidoxima (también conocida como *2-PAM*) escinde la estructura del organofosfato de la colinesterasa y regenera la enzima intacta si no se ha producido su «envejecimiento». El efecto es más prominente en la unión neuromuscular y mejora la fuerza muscular. Su rápida administración (en dosis de 25 mg/kg) se recomienda como adyuvante de la atropina en todos los casos graves.

Lo ideal es que tanto la atropina como la pralidoxima se administren por vía intravenosa (i.v.) en los casos graves, aunque la vía intraósea puede ser aceptable. Algunos expertos recomiendan que la atropina se aplique por vía intramuscular (i.m.) en presencia de hipoxia para evitar las arritmias asociadas a la vía i.v. Muchos equipos médicos de urgencias cuentan ahora con estuches autoinyectores, del tipo que emplean los militares, que contienen atropina y 2-PAM para inyección i.m. Están autorizados los inyectores pediátricos de atropina, aunque los estuches para adultos (con 2 mg de atropina y 600 mg de pralidoxima) pueden utilizarse en niños mayores de 2-3 años (tabla 723-4). Los estudios en animales respaldan la administración profiláctica sistemática de dosis anticonvulsivantes de benzodiazepinas, incluso en ausencia de actividad convulsiva observable.

En el contexto del terrorismo, los **síntomas neuromusculares tardíos** pueden ser debidos a botulismo. El tratamiento de soporte, con atención meticulosa al soporte ventilatorio, es el pilar terapéutico. Dicho soporte puede ser necesario durante varios meses, lo que hace que el manejo de un brote a gran escala sea especialmente problemático en cuanto a recursos médicos. Existe una antitoxina botulínica equina heptavalente autorizada (tipos A-G) disponible a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (1-800-232-4636). Es poco probable que la administración de esta antitoxina haga retroceder la enfermedad en pacientes sintomáticos, pero puede evitar que progrese. Además, un producto de investigación pentavalente (tipos A-E), autorizado para el tratamiento del botulismo de tipo A y B, Botulism Immune Globulin Intravenous (Human), BabyBIG, está disponible a través del California Department of Health Services (1-916-327-1400), específicamente para el tratamiento del botulismo infantil.

La **aparición rápida de síntomas respiratorios** puede indicar una exposición a cloro, fosgeno, cianuro u otros tóxicos químicos industriales. Aunque el pilar del tratamiento en prácticamente todas estas exposiciones consiste en el traslado a zonas con aire fresco y el tratamiento intensivo de soporte, la intoxicación por cianuro suele requerir la administración de antídotos específicos.

El antídoto clásico para el cianuro utiliza un nitrito junto a tiosulfato sódico y se administra en dos fases. En primer lugar se administra un producto formador de metahemoglobina, como el nitrito sódico, ya que la metahemoglobina tiene una afinidad alta por el cianuro y provoca su disociación de la citocromo oxidasa. La dosis de nitrito en los niños debe basarse en el peso corporal para evitar la formación excesiva de metahemoglobina y la hipotensión inducida por nitritos. Por las mismas razones los nitritos deben infundirse lentamente durante 5-10 minutos. Después se administra un donante de azufre, como el tiosulfato sódico. Este compuesto es utilizado por la enzima hepática rodanasa, que convierte el cianuro en tiocianato, un compuesto menos tóxico que se excreta por la orina. El tratamiento con tiosulfato es eficaz en sí mismo y relativamente benigno y puede utilizarse en monoterapia en casos leves y moderados. El nitrito sódico y el tiosulfato sódico están empaquetados juntos en los estuches estándar de antídotos, junto con nitrito de amilo, un sustituto del nitrito sódico, que puede ser inhalado en contextos prehospitalarios donde no existe acceso i.v.

Otro antídoto que puede obtenerse en Estados Unidos es la hidroxicobalamina, que intercambia su grupo hidroxi por cianuro formando cianocobalamina (vitamina B_{12}) inocua, que después es excretada por los riñones. El uso de hidroxicobalamina no presenta complicaciones como la posibilidad de hipotensión inducida por nitritos o metahemoglobinemia y posee una toxicidad baja. La dosis recomendada es de 5 g en adultos o 70 mg/kg en niños, administrada por vía i.v. durante 15 minutos. Puede repetirse una segunda dosis (2,5-5 g en adultos; 35-70 mg/kg en niños) en pacientes graves. Los efectos secundarios consisten en hipertensión ligera y enrojecimiento de la piel, las mucosas y la orina, que puede durar varios días. Si bien no hay estudios controlados en el ser humano en los que se compare la administración de tratamientos con hidrocobalamina con nitrito/tiosulfato, muchos autores opinan que el perfil de eficacia y seguridad de la hidroxicobalamina favorece su uso como antídoto de elección para el cianuro, especialmente en niños en el contexto de un ataque en masa.

La investigación con animales indica un pequeño beneficio del tratamiento con esteroides para mitigar la lesión pulmonar después de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

inhalación de cloro y, por tanto, se considerará el uso de esteroides en caso de exposición al cloro, en particular como adyuvante de los broncodilatadores en los casos que cursan con broncoespasmo o con antecedentes de asma. Además, se ha descrito el alivio sintomático después de la exposición al cloro con bicarbonato sódico al 3,75% nebulizado, aunque se desconoce el impacto de este régimen en el daño pulmonar. Los modelos con animales también indican el beneficio obtenido con fármacos antiinflamatorios, como el ibuprofeno y la *N*-acetilcisteína, que parecen mejorar el edema de pulmón provocado por fosgeno, y la utilización de ventilación con volumen corriente bajo (ventilación protectora), aunque los resultados de estas intervenciones aún no se han descrito en estudios clínicos.

En los casos en que el **comienzo tardío de síntomas respiratorios** puede deberse a un ataque terrorista hay que considerar la administración empírica de un antibiótico eficaz contra el carbunco, la peste y la tularemia. El ciprofloxacino (10-15 mg/kg i.v. cada 12 horas), el levofloxacino (8 mg/kg i.v. cada 12 horas) o la doxiciclina (2,2 mg/kg i.v. cada 12 horas) son elecciones razonables. Aunque las cepas naturales de *B. anthracis* son generalmente bastante sensibles a la penicilina G, se eligen estos fármacos porque existen cepas resistentes a penicilina. Además, el ciprofloxacino y la doxiciclina son eficaces contra casi todas las cepas conocidas de *Y. pestis* y *F. tularensis*. La preocupación sobre la existencia de β-lactamasas inducibles en *B. anthracis* ha llevado a algunos expertos a recomendar uno o dos antibióticos adicionales en pacientes con carbunco por inhalación. La rifampicina, la vancomicina, la penicilina o la ampicilina, la clindamicina, el imipenem y la claritromicina son elecciones razonables basándose en los datos de sensibilidad in vitro. Debido a que *B. anthracis* depende para su virulencia de la síntesis de dos toxinas proteicas, la toxina del edema y la toxina letal, los fármacos que actúan en el ribosoma para interrumpir la síntesis proteica (p. ej., la clindamicina y los macrólidos) proporcionan una ventaja teórica. La frecuente implicación meníngea entre las víctimas de carbunco inhalado hace que se prefieran fármacos con mayor penetración en el sistema nervioso central. Una combinación de ciprofloxacino con clindamicina y penicilina G es un buen tratamiento empírico inicial para la sospecha de carbunco por inhalación. La monoterapia con ciprofloxacino, levofloxacino o doxiciclina probablemente es adecuada en los casos de carbunco cutáneo, aunque los pacientes con enfermedad cutánea producida por un ataque terrorista deben recibir inicialmente tratamiento con varios fármacos debido a la posibilidad de exposición inhalatoria concomitante.

El raxibacumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la unión del antígeno del carbunco a los receptores celulares, evitando así que las toxinas accedan al interior de las células, está aceptado para tratar la inhalación de carbunco combinado con anticuerpos. La posología en adultos es de 40 mg/kg en infusión i.v. durante 2 horas y 15 minutos. La posología pediátrica depende del peso: para niños que pesen ≤15 kg se administran 80 mg/kg; si el peso es >15-50 kg la dosis es de 60 mg/kg, y si pesan >50 kg se administran 40 mg/kg. Se recomienda premedicar con difenhidramina i.v. o por vía oral (v.o.) 1 hora antes de la infusión.

En los pacientes con diagnóstico confirmado de peste o tularemia la estreptomicina (15 mg/kg i.m. cada 12 horas) siempre se consideró el fármaco de elección. Como este antibiótico ahora generalmente no está disponible muchos expertos consideran la gentamicina (2,5 mg/kg i.v./i.m. cada 8 horas) como la elección preferida para el tratamiento. Además del ciprofloxacino, el levofloxacino y la doxicilina, también el cloranfenicol (25 mg/kg i.v. cada 6 horas) es una alternativa aceptable que debe utilizarse en el 6% de los casos de peste neumónica con meningitis concomitante. El tratamiento de la peste neumónica debe iniciarse en las primeras 24 horas tras el comienzo de los síntomas para que sea eficaz. No existe mucha experiencia clínica con las lesiones pulmonares inducidas por ricina. Se espera que el tratamiento esté basado en las medidas de soporte vital.

El tratamiento de la **lesión producida por un agente vesicante** es similar al que requieren los quemados y es en gran parte sintomático (v. cap. 75). Las víctimas de gas mostaza se beneficiarán de la aplicación de lociones balsámicas para la piel, como calamina, y la administración de analgésicos. La intubación precoz de los pacientes gravemente expuestos está justificada para protegerles del compromiso edematoso de la vía respiratoria. Puede precisarse oxígeno y ventilación mecánica y es de suma importancia una meticulosa atención a la hidratación. Los estudios en curso señalan la posible utilidad de la *N*-acetilcisteína por vía oral para mitigar los daños pulmonares crónicos causados por el gas mostaza. Las víctimas de lewisita pueden ser tratadas en su mayoría de la misma manera que las afectadas por gas mostaza. Además, el dimercaprol (antilewisita británica) en aceite, administrado por vía i.m., puede mejorar los efectos sistémicos de la lewisita.

El tratamiento de las víctimas sintomáticas de la viruela es también de soporte en gran parte, siendo de primordial importancia la atención al control del dolor, al estado de hidratación y la suficiencia respiratoria. El cidofovir, un compuesto antivírico parenteral autorizado para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes infectados por el VIH, tiene eficacia in vitro contra la viruela y otros orthopoxvirus. Su utilidad para tratar a víctimas de viruela no está probada. Además, en caso de afrontar un brote importante de enfermedad el uso parenteral a gran escala de este fármaco podría resultar problemático. El ST-246, que se ha comentado anteriormente, ofrece una actividad in vitro excelente contra los orthopoxvirus, aunque aún no se ha estudiado su utilidad en el tratamiento de los pacientes con viruela.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **724**

Mordeduras animales y humanas

Charles M. Ginsburg y David A. Hunstad

Además de los perros y gatos domésticos o callejeros hay muchos otros animales que pueden morder a los humanos. El perfil de estas mordeduras es variable en cada país y región, dependiendo de las condiciones de vida, las especies autóctonas y las posibilidades de que se produzca un encuentro.

EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo se producen decenas de millones de **mordeduras de perro,** que causan unas 55.000 muertes por rabia (v. cap. 274). Las mordeduras de perro suponen un 80-90% de todas las mordeduras producidas en Estados Unidos; el 5-15% se debe a gatos, el 2-5% se debe a roedores y el resto se debe a conejos, hurones, animales de granja, monos y reptiles. Se estima que cada año 4,5 millones de personas son mordidas por perros en Estados Unidos; aproximadamente 885.000 de ellos acuden al médico. Las mordeduras de perros son las más frecuentes en Bangladesh, India, Pakistán y Myanmar, mientras que en Nepal más de la mitad de las mordeduras se deben a ganado vacuno y búfalos, seguidos por perros, cerdos y caballos. Alrededor del 1% de las mordeduras de perro y el 6% de las mordeduras de gato ocurridas en Estados Unidos requieren hospitalización. Durante las 3 últimas décadas se han producido aproximadamente 20 muertes anuales en Estados Unidos por lesiones originadas por perros; el 65% de ellas sucedieron en niños menores de 11 años. La raza del perro implicado en los ataques a niños fue variada; la tabla 724-1 describe el índice de riesgo de sufrir una mordedura mortal por razas. En comparación con otras razas, las mordeduras de pit bull ocasionan las mayores tasas de ingreso hospitalario, con una mayor puntuación en la escala de Glasgow al ingreso y con un riesgo elevado de mortalidad. Los perros machos no castrados suponen aproximadamente el 75% de los ataques; las hembras lactantes suelen producir daño a los seres humanos cuando los niños intentan tocar a sus cachorros.

La mayoría de los ataques por perros en Estados Unidos ocurren en niños de entre 6 y 11 años, con una leve predilección por los niños sobre las niñas. Aproximadamente el 65% de los ataques ocurren cerca del hogar, el 75% de los animales que muerden son conocidos por los niños y puede decirse que casi el 50% de los ataques no fueron provocados. En Canadá se presentan estadísticas similares, donde el 70% de todas las mordeduras descritas en un estudio se produjeron en niños de entre 2 y 14 años; el 65% de los perros implicados en las mordeduras eran parte de la familia o de parientes y la mordedura tuvo lugar en algún hogar.

booksmedicos.org

Bibliografía

Audi J, Belson M, Patel M, et al: Ricin poisoning: a comprehensive review, *JAMA* 294:2342-2351, 2005.

Baker MD: Antidotes for nerve agent poisoning: should we differentiate children from adults? *Curr Opin Pediatr* 19:211-215, 2007.

Bradley JS, Peacock G, Krug SE, et al: Pediatric anthrax clinical management executive summary, *Pediatrics* 133:940-942, 2014.

Bravata DM, Wang E, Holty JE, et al: Pediatric anthrax: implications for bioterrorism preparedness, *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 141:1-48, 2006.

Burklow TR, Yu CE, Madsen JM: Industrial chemicals: weapons of opportunity, *Pediatr Ann* 32:230-234, 2003.

Centers for Bioterrorism Preparedness Program Pediatric Task Force: Children in disasters: hospital guidelines for pediatric preparedness, ed 3, 2008. Available at: http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/bhpp/bhpp-hospital-pediatric-guidelines.pdf.

Cieslak TJ, Henretig FM: Bioterrorism, *Pediatr Ann* 32:154-165, 2003.

Cieslak TJ, Henretig FM: Ring-a-ring-a-roses: bioterrorism and its peculiar relevance to pediatrics, *Curr Opin Pediatr* 15:107-111, 2003.

Franz DR, Jahrling PB, McClain DJ, et al: Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents, *Clin Lab Med* 21:435-473, 2001.

Geller RJ, Barthold C, Salers JA, et al: Pediatric cyanide poisoning: causes, manifestations, management and unmet needs, *Pediatrics* 118:2146-2158, 2006.

Gutmann A: Safeguarding children—pediatric research on medical countermeasures, *N Engl J Med* 368(13):1171-1173, 2013.

Hall AH, Dart R, Bogdan G: Sodium thiosulfate or hydroxocobalamin for the empiric treatment of cyanide poisoning? *Ann Emerg Med* 49:806-813, 2007.

Henretig FH, Cieslak TJ, Eitzen EM: Biological and chemical terrorism, *J Pediatr* 141:311-326, 2002.

Henretig FM, Mechem C, Jew R: Potential use of autoinjector-packaged antidotes for treatment of pediatric nerve agent toxicity, *Ann Emerg Med* 40:405-408, 2002.

Kales SN, Christiani DC: Acute chemical emergencies, *N Engl J Med* 350:800-808, 2004.

Lee EC: Clinical manifestations of sarin nerve gas exposure, *JAMA* 290:659-662, 2003.

Markenson D, Redlener I: Pediatric terrorism preparedness national guidelines and recommendations: findings of an evidence-based consensus process, *Biosecur Bioterror* 2:301-319, 2004.

Markenson D, Reynolds S: American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric Emergency Medicine, Task Force on Terrorism: The pediatrician and disaster preparedness, *Pediatrics* 117:340-362, 2006.

Montello MJ, Tarosky M, Pincock L, et al: Dosing cards for treatment of children exposed to weapons of mass destruction, *Am J Health Syst Pharm* 63:944-949, 2006.

Patt HA, Feigin RD: Diagnosis and management of suspected cases of bioterrorism: a pediatric perspective, *Pediatrics* 109:685-692, 2002.

Rotenberg JS, Newmark J: Nerve agent attacks on children: diagnosis and management, *Pediatrics* 112:648-658, 2003.

Russell D, Blaine PG, Rice P: Clinical management of casualties exposed to lung damaging agents: a critical review, *Emerg Med J* 23:421-424, 2006.

The Medical Letter: Raxibacumab for anthrax, *Med Lett Drugs Ther* 55:27-28, 2013.

White SR, Henretig F, Dukes RG: Medical management of vulnerable populations and co-morbid conditions of victims of bioterrorism, *Emerg Med Clin North Am* 20:365-392, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 724-1 Razas de perros involucrados en ataques mortales, registro nacional de datos de 2007 del American Kennel Club, y riesgo relativo de provocar un ataque mortal

RAZA*	NÚMERO DE PERROS IMPLICADOS EN ATAQUES MORTALES	NÚMERO DE PERROS REGISTRADOS EN EL AKC	RIESGO RELATIVO DE ATAQUE MORTAL POR PERRO‡
Pit bull†	113	2.239	2.520
Mastín napolitano	2	357	280
Chow Chow	2	1.567	65
Rottweiler	18	14.211	65
Montaña de los Pirineos	2	1.916	50
Parson Russell terrier	1	1.096	45
Antiguo pastor inglés (Bobtail)	1	1.206	40
Husky siberiano	6	9.048	35
Bullmastiff	1	3.735	15
Dóberman Pinscher	2	11.381	10
Pastor australiano o cruce	1	6.471	10
Cruce de mastín	1	7.160	5
Pastor alemán	4	43.376	5
Bóxer	1	33.548	1,5
Golden retriever o cruce	1	39.659	1,5
Labrador retriever o cruce	2	114.110	1
Total	158		

*Sólo se presentan los datos de las razas de perros cuya información de registro se encuentra disponible en el American Kennel Club (AKC). El AKC no registra el perro de presa canario, los híbridos de lobo ni los cruces de razas desconocidas.
†El término pit bull se refiere a perros de las siguientes razas: pit bull terrier americano, Staffordshire terrier americano y Staffordshire bull terrier.
‡Los datos del labrador retriever y de los cruces de labrador están mezclados. El riesgo relativo se ha normalizado para el labrador retriever y para los cruces de labrador.
AKC, American Kennel Club.
De Bini JK, Cohn SM, Acosta SM, McFarland MJ, Muir MT, Michalek JE; TRISAT Clinical Trials Group: Mortality, mauling, and maiming by vicious dogs, Ann Surg 253(4):791-797, 2011, tabla 2.

De las aproximadamente 450.000 **mordeduras de gato** declaradas al año en Estados Unidos, casi todas son producidas por animales domésticos conocidos. Como no se suelen notificar las mordeduras de roedores (ratas, ratones, jerbos) se sabe poco sobre la epidemiología de estas lesiones o la incidencia de infección tras mordeduras o arañazos producidos por éstos.

Existen pocos datos acerca de la incidencia y las características demográficas de las lesiones por **mordedura humana** en pacientes pediátricos; sin embargo, los grupos de edad con mayor riesgo de sufrir una lesión de este tipo parecen ser los de niños en edad preescolar y primaria, y con frecuencia se produce en guarderías o escuelas de enseñanza infantil. En algunas series de casos, la proporción de mordeduras humanas es más alta entre los adolescentes, un grupo de edad en el que cada vez son más frecuentes los puñetazos en la boca durante las peleas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones por mordedura de perro pueden dividirse en tres categorías cuya incidencia es casi idéntica: abrasiones, heridas perforantes y laceraciones con o sin pérdida de tejido asociada. Las mordeduras de perro también pueden aplastar los tejidos. Por el contrario, el tipo más frecuente de lesión por mordedura de gatos y ratas es la herida perforante. Las mordeduras de gato suelen penetrar en tejidos profundos. Las lesiones por mordedura humana son de dos tipos: una herida por oclusión que se provoca cuando los dientes superiores e inferiores se juntan en una parte del cuerpo y una lesión en el puño cerrado que sucede cuando el puño, generalmente de la mano dominante, golpea los dientes de otro individuo.

DIAGNÓSTICO

La atención a la víctima de una mordedura debe comenzar con una anamnesis minuciosa y una exploración física. Debe prestarse atención especial a las circunstancias que rodean a la mordedura (p. ej., especie y número de animales, tipo de animal [doméstico o salvaje], si el ataque fue provocado o no provocado, la localización del ataque), el antecedente de alergias medicamentosas y el estado de vacunación del niño (tétanos) y el animal (rabia). Durante la exploración física debe prestarse una atención meticulosa al tipo, el tamaño y la profundidad de la lesión, la presencia de cualquier material extraño en la herida, el estado de las estructuras subyacentes y, cuando la mordedura está en una extremidad, la localización exacta de la herida, la valoración de las estructuras posiblemente afectadas y el arco de movilidad del área afectada. Debe registrarse un diagrama de la lesión en la historia clínica del paciente. Se valorará la realización de radiografías de la parte afectada si se ha atravesado o fracturado un hueso o una articulación o si hay material extraño. Hay que considerar la posibilidad de una fractura o de una lesión penetrante del cráneo, sobre todo en lactantes que hayan sufrido lesiones por mordedura de perro en la cara o la cabeza.

COMPLICACIONES

La **infección** es la complicación más frecuente de las lesiones por mordedura, independientemente de la especie del animal. La decisión de obtener material de una herida para cultivo depende de la especie del animal, el tiempo que ha transcurrido desde la lesión, la profundidad de la herida, la presencia de material contaminante en la herida y si hay signos clínicos de infección. Aunque se han aislado bacterias potencialmente patógenas en más del 80% de las heridas por mordedura de perro para las que se solicita atención médica dentro de las 8 horas siguientes a la mordedura, la tasa de infección para las heridas que reciben atención médica en menos de 8 horas es relativamente baja (2,5-20%). Si la mordedura de perro no es profunda y/o extensa y tiene menos de 8 horas de evolución no hace falta tomar muestras para cultivo, a no ser que haya signos precoces de infección o el paciente esté inmunodeprimido. Se ha aislado *Capnocytophaga canimorsus* en aproximadamente el 5% de las heridas infectadas en pacientes inmunodeprimidos; este microorganismo puede provocar infecciones sistémicas graves en estos individuos. La tasa de infección en heridas por **mordedura de gato,** aun recibiendo atención médica temprana, es mayor del 50%; por tanto, resulta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 724-2 Microorganismos asociados con infecciones por mordeduras de mamíferos

MORDEDURAS DE PERROS	**MORDEDURAS DE CERDOS**
Staphylococcus spp.	*Pasteurella aerogenes*
Streptococcus spp.	*Pasteurella multocida*
Eikenella spp.	*Bacteroides* spp.
Pasteurella spp.	*Proteus* spp.
Proteus spp.	*Actinobacillus suis*
Klebsiella spp.	*Streptococcus* spp.
Haemophilus spp.	*Flavobacterium* spp.
Enterobacter spp.	*Mycoplasma* spp.
Capnocytophaga canimorsus	**MORDEDURAS DE ROEDORES: FIEBRE POR MORDEDURA DE RATA**
Bacteroides spp.	*Streptobacillus moniliformis*
Moraxella spp.	*Spirillum minus*
Corynebacterium spp.	**MORDEDURAS DE PRIMATES**
Neisseria spp.	*Bacteroides* spp.
Fusobacterium spp.	*Fusobacterium* spp.
Prevotella spp.	*Eikenella corrodens*
Porphyromonas spp.	*Streptococcus* spp.
MORDEDURAS DE GATOS	*Enterococcus* spp.
Pasteurella spp.	*Staphylococcus* spp.
Actinomyces spp.	Enterobacteriaceae
Propionibacterium spp.	Herpesvirus de simios
Bacteroides spp.	**MORDEDURAS DE GRANDES REPTILES (COCODRILO, CAIMÁN)**
Fusobacterium spp.	*Aeromonas hydrophila*
Clostridium spp.	*Pseudomonas pseudomallei*
Wolinella spp.	*Pseudomonas aeruginosa*
Peptostreptococcus spp.	*Proteus* spp.
Staphylococcus spp.	*Enterococcus* spp.
Streptococcus spp.	*Clostridium* spp.
MORDEDURAS DE HERBÍVOROS	
Actinobacillus lignieresii	
Actinobacillus suis	
Pasteurella multocida	
Pasteurella caballi	
Staphylococcus hyicus subsp. *hyicus*	

Adaptada de Perkins Garth A, Harris NS: Animal bites. Disponible en: http://emedicine.medscape.com/article/768875-overview. Reimpresa con autorización de eMedicine.com, 2009.

prudente obtener material para cultivo de todas las heridas, incluso las más banales, por mordeduras de gatos. Se recomienda tomar muestras para cultivo de las heridas por mordedura del **resto** de animales que no reciben atención médica antes de 8 horas, con independencia de la especie.

La tasa de infección de las lesiones por **mordedura de roedor** es desconocida. La mayoría de la flora oral de las ratas es similar a la de otros mamíferos; sin embargo, aproximadamente entre el 25% y el 50% de las ratas albergan cepas de *Streptobacillus moniliformis* y *Spirillum minus,* respectivamente, las cuales pueden producir **fiebre por mordedura de rata** (v. cap. 724.1).

Todas las heridas por **mordedura humana,** independientemente del mecanismo de lesión, han de considerarse de alto riesgo de infección y deberían cultivarse. Debido a la alta incidencia de infección anaerobia tras las heridas por mordedura es importante obtener material para cultivos anaerobios y aerobios.

En la tabla 724-2 se enumeran las causas más frecuentes de infecciones bacterianas de tejidos blandos por mordeduras de perro, gato o humana. Las mordeduras por humanos o gatos, aquéllas en las que se demora el tratamiento, las producidas en pacientes inmunodeprimidos y las que se asocian a heridas penetrantes o a un aplastamiento importante conllevan un mayor riesgo de infección. También existe un riesgo elevado de infección si la mordedura afecta a ciertas regiones anatómicas (es decir, manos, pies o genitales) o si ha perforado huesos o tendones.

TRATAMIENTO

En la tabla 724-3 se describe el tratamiento profiláctico para evitar infecciones en las mordeduras por humanos o animales.

Tras la obtención del material adecuado para cultivo la herida debe ser anestesiada, limpiada e irrigada vigorosamente con abundante

Tabla 724-3 Tratamiento profiláctico de las heridas por mordedura humana o animal para prevenir la infección

TIPO DE TRATAMIENTO	TRATAMIENTO
Limpieza	Retirar la suciedad visible Limpiar la superficie de la herida con agua y jabón, suero salino, povidona yodada al 1% o cloruro de benzalconio al 1% Irrigar con abundante suero salino estéril con una jeringa de irrigación de alta presión* No irrigar heridas punzantes; deben utilizarse precauciones estándar
Cultivo de la herida	No en heridas frescas, a menos que haya signos de infección Sí en heridas que parecen infectadas†
Diagnóstico por imagen	Indicadas para heridas penetrantes que envuelven huesos o articulaciones, por sospecha de fractura o para evaluar cuerpos extraños por inoculación
Desbridamiento	Extirpar tejido desvitalizado
Desbridamiento quirúrgico y exploración	Sí, si hay una de las siguientes: • Heridas extensas (tejido desvitalizado) • Implicación de la articulación metacarpofalángica (lesión con puño cerrado) • Mordeduras craneales por un animal grande
Cierre de herida	Sí en determinadas heridas frescas, no punzantes por mordedura
Valorar estado de inmunización al tétanos	Sí
Valorar riesgo de rabia por mordedura animal	Sí
Valorar riesgo de infección por virus de hepatitis B por mordedura humana	Sí
Valorar riesgo de virus de inmunodeficiencia humana por mordedura humana	Sí
Iniciar tratamiento antibiótico	Sí cuando hay: • Heridas moderadas o graves por mordedura, sobre todo si hay edema o lesión por aplastamiento • Heridas punzantes, sobre todo si se produjo penetración en hueso, vaina tendinosa o articulación • Mordeduras en la cara, manos, pies o genitales • Heridas en personas inmunodeprimidas o asplénicas • Heridas con signos de infección
Seguimiento	Examinar la herida por si hay signos de infección en las primeras 48 h

*Es eficaz utilizar una aguja de 18 G con una jeringa de gran volumen. Las soluciones antimicrobianas o antiinfecciosas no suponen ninguna ventaja y pueden aumentar la irritación tisular.

†Deben realizarse ambos cultivos bacterianos, aeróbico y anaeróbico.

De la Academia Americana de Pediatría: Red Book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, *29.ª edición, Elk Grove Village, Illinois, 2012, Academia Americana de Pediatría, tabla 2-18.*

booksmedicos.org

suero salino estéril. La irrigación con soluciones que contienen antibióticos no proporciona ventajas sobre la irrigación sólo con suero salino y puede causar irritación tisular local. Las heridas perforantes deben limpiarse minuciosamente e irrigarse con cuidado con un catéter o una aguja roma; sin embargo, no debe utilizarse la irrigación a alta presión. El tejido desprendido o desvitalizado debe desbridarse, y en cualquier área fluctuante ha de realizarse una incisión y drenarse.

No existen suficientes datos para establecer si las heridas por mordedura tienen que someterse a una sutura primaria, primaria diferida (3-5 días) o por segunda intención. Los factores que hay que tener en cuenta son el tipo, el tamaño y la profundidad de la herida, la localización anatómica, la presencia de infección, el tiempo transcurrido desde la agresión y la posibilidad de desfiguración estética. Debe hacerse una consulta quirúrgica adecuada (p. ej., cirujano plástico pediátrico; cirujano plástico, de la mano o traumatólogo) en todos los pacientes con heridas profundas o extensas, heridas que afectan las manos, la cara, huesos y articulaciones y heridas infectadas que requieren drenaje abierto. Aunque hay acuerdo generalizado en que las **heridas visiblemente infectadas y aquéllas con más de 24 horas de evolución no deben suturarse,** existe una gran variedad en la práctica sobre la eficacia y la seguridad de suturar heridas de menos de 8 horas de evolución sin signos de infección. Debido a que todas las **heridas en la mano** tienen alto riesgo de infección, especialmente en caso de lesión de tendones o penetración de huesos, casi siempre está indicada una interconsulta al cirujano, y se recomienda la sutura primaria diferida de muchas lesiones de las manos. Las **laceraciones faciales** presentan un menor riesgo de infección secundaria debido a la irrigación más abundante de esta región. Por este hecho y por motivos cosméticos, muchos cirujanos plásticos son partidarios de la sutura primaria de las heridas faciales por mordedura atendidas en las 6 horas siguientes tras una irrigación y un desbridamiento minuciosos.

También existen poco estudios acerca de la eficacia y selección de antibióticos para la **profilaxis** de las lesiones por mordedura. La bacteriología de las infecciones de heridas por mordeduras es ante todo un reflejo de la flora oral del animal que muerde más que de la flora de la piel de la víctima (v. tabla 724-2). La mayoría de las infecciones de heridas por mordeduras son polimicrobianas, ya que muchas de las diversas especies bacterianas aerobias y anaerobias que colonizan la cavidad oral del animal que muerde tienen capacidad de invadir tejido local, multiplicarse y producir destrucción tisular.

A pesar del importante grado de homología en la flora bacteriana de la cavidad oral entre seres humanos, perros y gatos, existen diferencias importantes entre las especies que muerden que se reflejan en el tipo de infecciones de heridas que ocurre. Las especies bacterianas predominantes aisladas de heridas infectadas por mordeduras de perro son *Staphylococcus aureus* (20-30%), *Pasteurella multocida* (20-30%), *Staphylococcus intermedius* (25%) y *C. canimorsus;* aproximadamente la mitad de las heridas infectadas por mordedura de perro contienen además diversos anaerobios. Se han aislado especies similares en las heridas infectadas por mordeduras de gato; sin embargo, *P. multocida* es la especie predominante en al menos el 50% de ellas. Por lo menos el 50% de las ratas albergan especies de *S. moniliformis* en la orofaringe y el 25% *Spirillum minor,* un microorganismo aerobio gramnegativo. En las heridas por mordedura humana las especies predominantes son: cepas no tipificables de *Haemophilus influenzae, Eikenella corrodens, S. aureus,* estreptococo α-hemolítico y aerobios productores de β-lactamasa (aproximadamente el 50%). Las lesiones del puño cerrado son especialmente propensas a la infección por *Eikenella* (25%) y bacterias anaerobias (50%).

La elección entre antibióticos orales y parenterales debe basarse en la gravedad de la herida, la presencia y el grado de infección manifiesta, los signos de toxicidad sistémica y el estado inmunitario del paciente. La amoxicilina-ácido clavulánico es una elección excelente para el tratamiento oral empírico de heridas por mordedura humana y animal debido a su actividad contra la mayoría de las bacterias que se aíslan de las mordeduras infectadas. De igual forma, la ticarcilina-clavulánico o la ampicilina-sulbactam son los preferidos en los pacientes que requieren tratamiento parenteral empírico. La penicilina G continúa siendo el fármaco de elección para la profilaxis y el tratamiento de las lesiones producidas por ratas, ya que presenta una excelente actividad frente a *S. moniliformis* y *S. minor.* Debido a que las cefalosporinas de primera generación tienen actividad limitada contra *P. multocida* y *E. corrodens,* no deben utilizarse para la profilaxis o el tratamiento inicial empírico de heridas por mordedura infectadas. Las alternativas terapéuticas para los pacientes alérgicos a la penicilina son limitadas debido a que los fármacos alternativos tradicionales generalmente son inactivos contra uno o más de los múltiples patógenos que producen infecciones de heridas por mordeduras. La combinación de clindamicina con trimetoprima-sulfametoxazol es el régimen más recomendado para estos pacientes. Las tetraciclinas son el fármaco de elección en los pacientes alérgicos a penicilina que han sufrido lesiones por mordedura de rata.

Aunque la aparición de **tétanos** después de lesiones por mordedura humana y animal es extremadamente rara, es importante obtener unos antecedentes de vacunación meticulosos y administrar toxoide tetánico a todos los pacientes que no estén completamente vacunados o si han transcurrido más de 5 años desde la última vacunación contra el tétanos. La necesidad de la vacuna **antirrábica** postexposición en víctimas de mordeduras de perro y gato depende de si el animal es conocido, si ha sido vacunado y, lo más importante, de la experiencia local con animales rabiosos en la comunidad. Se debe considerar que las mordeduras de murciélagos, zorros, mofetas y mapaches comportan un riesgo alto de rabia, por lo que está indicada la profilaxis postexposición. En el caso de perros, gatos y otros animales conocidos o capturados se recomienda la observación durante 7-10 días por parte del departamento local de sanidad animal. En caso de mordedura por un perro o gato que ha escapado, la decisión sobre la profilaxis contra la rabia se fundamentará en las circunstancias que hayan rodeado a la mordedura y en las recomendaciones de los especialistas locales en enfermedades infecciosas y/o las autoridades sanitarias. Cada año las mordeduras y contactos con animales provocan en todo el mundo más de 10 millones de ciclos de tratamientos postexposición. Debe considerarse la profilaxis postexposición contra la hepatitis B en el caso excepcional de un individuo susceptible que ha sufrido una mordedura humana por parte de un sujeto con alto riesgo de hepatitis B.

Tabla 724-4 Medidas para prevenir mordeduras de perro

- Evaluar de manera realista el medio ambiente y el estilo de vida y consultar con un profesional (p. ej., veterinario, especialista en conducta animal o criador) para determinar las razas de perros adecuadas que deben considerarse.
- Los perros con antecedentes de agresión no son adecuados en hogares con niños.
- Ser sensible para darse cuenta de que un niño es temeroso o aprehensivo con un perro y, si es así, retrasar la adquisición del perro.
- Dedicar tiempo a la compra o adopción. Tener cautela cuando se lleve un perro o un cachorro a un hogar de un bebé o un niño pequeño.
- Esterilizar/castrar prácticamente a todos los perros (esto generalmente reduce conductas agresivas).
- Nunca deje a bebés o niños pequeños a solas con un perro.
- Socializar y entrenar adecuadamente a cualquier perro que entre en el hogar. Enseñar al perro comportamientos sumisos (p. ej., girarse para mostrar el abdomen y renunciar a la comida sin gruñir).
- Busque consejo profesional inmediatamente (p. ej., de veterinarios, especialistas en conducta animal o criadores) si el perro desarrolla conductas agresivas o indeseables.
- No juegue a juegos agresivos con su perro (p. ej., lucha).
- Enseñar a los niños seguridad básica sobre perros y hacerles recordatorios:
  - No acercarse nunca a un perro desconocido.
  - Nunca gritar ni escapar de un perro.
  - Permanecer inmóvil cuando se aproxime un perro desconocido.
  - Si un perro te derriba, enróllate como una pelota y permanece tumbado.
  - No jugar nunca con un perro si no hay un adulto vigilando.
  - Comunicar inmediatamente a un adulto los perros que están perdidos o perros que manifiestan un comportamiento anormal.
  - No mirar directamente a los ojos del perro.
  - No molestar a un perro que está durmiendo, comiendo o cuidando de sus cachorros.
  - No acariciar a un perro sin que nos vea y nos huela primero.
  - En caso de ser mordido, comunicar inmediatamente la mordedura a un adulto.

De Centers for Disease Control and Prevention: Dog bite-related fatalities—United States, 1995-1996, MMWR Morb Mortal Wkly Rep *46:463-467, 1997.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PREVENCIÓN

No es posible prevenir las lesiones por mordedura de animales; sin embargo, es posible reducir el riesgo de lesión con unos consejos previos (tabla 724-4). Hay que aconsejar a los padres de forma sistemática durante las visitas prenatales y los exámenes de salud habituales sobre los riesgos de tener en casa mascotas que pueden morder. Todos los pacientes deben ser advertidos en contra de albergar animales exóticos como mascotas. Además, los padres tienen que ser conscientes de la propensión de ciertas razas de perros a causar lesiones graves y de los instintos de protección de las madres lactantes. Hay que vigilar estrechamente a los niños pequeños, especialmente en presencia de animales y, desde temprana edad, enseñarles a respetar a los animales y hacer que sean conscientes de que pueden causar daño. La reducción de la tasa de lesiones por mordedura humana, especialmente en guarderías y escuelas, puede conseguirse con una buena vigilancia de los niños y una ratio adecuada de niños por cada maestro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

724.1 Fiebre por mordedura de rata

Charles M. Ginsburg y David A. Hunstad

ETIOLOGÍA

El término *fiebre por mordedura de rata* es un término genérico que se ha aplicado al menos a dos síndromes clínicos distintos causados por microbios diferentes. La fiebre por mordedura de rata debida a *S. moniliformis* se describe con mayor frecuencia en Estados Unidos y también en Brasil, Canadá, México, Paraguay, Gran Bretaña y Francia, y se ha identificado en otras zonas de Europa y Australia. *S. moniliformis* es un bacilo gramnegativo presente en la flora nasofaríngea de muchas de las ratas y salvajes. La infección con *S. moniliformis* aparece principalmente después de la mordedura de una rata, aunque la infección también se ha descrito en personas que han sufrido arañazos por ratas, que manipulan ratas muertas o que han ingerido leche contaminada con la bacteria (la denominada **fiebre de Haverhill**). La fiebre por mordedura de rata también puede transmitirse por las mordeduras de ratones salvajes. La fiebre por mordedura de rata causada por *S. minus,* que se conoce como **sodoku,** es la variante más frecuente descrita en Asia. *S. minus* es un pequeño microorganismo espiral gramnegativo. Las publicaciones sobre fiebre por mordedura de rata son escasas, lo que sugiere su escaso reconocimiento más que la ausencia de enfermedad.

CURSO CLÍNICO

El período de incubación de la forma estreptobacilar de la fiebre por mordedura de rata es variable y oscila entre 3-10 días. La enfermedad se caracteriza por una fiebre de hasta 41 °C (la fiebre se presenta en más del 90% de los casos descritos) de comienzo brusco, cefalea grave punzante, mialgia intensa, escalofríos y vómitos. En prácticamente todos los casos, una vez curada la lesión por la inoculación cutánea aparecen los síntomas sistémicos. Poco después del comienzo de la fiebre se produce una erupción polimórfica cutánea en más del 75% de los pacientes. En la mayoría de los pacientes la erupción consiste en lesiones maculopapulares rojas que con frecuencia tienen un componente petequial; la distribución de la erupción es variable, pero suele ser más densa en las extremidades. Las vesículas hemorrágicas pueden desarrollarse en manos y pies y son muy sensibles a la palpación (fig. 724-1).

La mitad de los pacientes, aproximadamente, tendrán artritis, que empieza a manifestarse hacia el final de la primera semana de enfermedad; en un primer momento la artritis puede ser migratoria. Si no se tratan, la fiebre, la erupción y la artritis duran entre 14-21 días, a menudo con un modelo bifásico para la fiebre y la artritis. Se ha comunicado una amplia variedad de complicaciones en pacientes con fiebre por mordedura de rata, las más frecuentes son neumonía, artritis persistente, abscesos cerebrales y de tejidos blandos y, menos frecuentemente, miocarditis o endocarditis. Se calcula que la tasa de mortalidad de la fiebre por mordedura de rata es de aproximadamente el 13%.

El período de incubación del sodoku es más largo (14-21 días) que el de la forma estreptobacilar de la enfermedad. El sello de la enfermedad producida por *Spirillum* es la fiebre asociada con una lesión indurada, con frecuencia supurada, no cicatrizada en el sitio de la mordedura. Hay linfadenitis y linfadenopatía invariablemente en los ganglios regionales que drenan el sitio de la mordedura, y muchos pacientes tienen una erupción macular generalizada que es más marcada cuando hay fiebre. Si los pacientes no se tratan el sodoku tiene un ciclo de recaídas y remisiones alternantes; los síntomas disminuyen después de 5-7 días de fiebre y escalofríos pero se repiten 7-10 días más tarde. Puede haber múltiples ciclos si no se diagnostica y se trata la enfermedad.

Figura 724-1 Vesículas hemorrágicas en el dedo gordo y el tercer dedo del pie de un paciente con fiebre por mordedura de rata avanzada. *(De Elliott SP: Rat bite fever and* Streptobacillus moniliformis, Clin Microbiol Rev *20:13-22, 2007, fig. 3.)*

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la forma estreptobacilar de la fiebre por mordedura de rata es difícil, porque la enfermedad es poco común y puede confundirse con la fiebre de las Montañas Rocosas o, menos comúnmente, con meningococcemia. Además, *S. moniliformis* es difícil tanto de aislar como de identificar con las técnicas bacteriológicas clásicas. El microorganismo es exigente, necesita medio enriquecido para su crecimiento, y se inhibe por polianetolsulfonato de sodio, un aditivo presente en muchos de los frascos de hemocultivo comerciales. El diagnóstico definitivo se hace cuando se recupera el microorganismo de la sangre o de líquido articular o se identifica en muestras humanas con técnicas moleculares como el análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa, que se ha utilizado con éxito en humanos y en animales de laboratorio.

El diagnóstico de sodoku se hace sobre consideraciones clínicas, porque no hay pruebas serológicas de diagnóstico y *S. minus* no se ha cultivado en medios artificiales. Pocas veces el microorganismo puede identificarse en frotis con tinción de Gram en pus procedente del sitio de inoculación.

TRATAMIENTO

La penicilina es el fármaco de elección para ambas formas de fiebre por mordedura de rata. Se recomienda penicilina G intravenosa o penicilina G procaína intramuscular durante 7-10 días; también se ha utilizado

booksmedicos.org

Bibliografía

Benson L, Edwards S, Schiff A, et al: Dog and cat bites to the hand: treatment and cost assessment, *J Hand Surg* 31:468-473, 2006.

Bjork A, Holman RC, Callinan LS, et al: Dog bite injuries among American Indian and Alaska native children, *J Pediatr* 162:1270-1275, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention: Compendium of measures to prevent disease associated with animals in public settings, 2011: National Association of State Public Health Veterinarians, Inc, *MMWR Recomm Rep* 60(RR-04):1-24, 2011.

Dixon CA, Mahabee-Gittens EM, Hart KW, et al: Dog bite prevention: an assessment of child knowledge, *J Pediatr* 160:337-341, 2012.

Eppley BL, Schleich AR: Facial dog bite injuries in children: treatment and outcome assessment, *J Craniofac Surg* 24:384-386, 2013.

Esposito S, Picciolli I, Semino M, et al: Dog and cat bite-associated infections in children, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 32(8):971-976, 2013.

Henton J, Jain A: Cochrane corner: antibiotic prophylaxis for mammalian bites (intervention review), *J Hand Surg Eur* Vol 37(8):804-806, 2012.

National Association of State Public Health Veterinarians: Compendium of animal rabies prevention and control, *MMWR Recomm Rep* 60(RR–06):1-17, 2011.

Nygaard M, Dahlin LB: Dog bite injuries to the hand, *J Plast Surg Hand Surg* 45:96-101, 2011.

Oehler RL, Velez AP, Mizrachi J, et al: Bite-related and septic syndromes caused by cats and dogs, *Lancet Infect Dis* 9:439-447, 2009.

Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, et al: Use of a reduced (4-dose) schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, *MMWR Recomm Rep* 59(RR-02):1-9, 2010.

World Health Organization: WHO tries to quantify annual toll of animal bites, 2013. Available at: http://ohsonline.com/articles/2013/02/25/who-tries-to-quantify-annual-toll-of-animal-bites.aspx.

Wu PS, Beres A, Tashjian DB, et al: Primary repair of facial dog bite injuries in children, *Pediatr Emerg Care* 27:801-803, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el régimen de penicilina G intravenosa durante 5-7 días seguida de penicilina V oral durante 7 días más. La doxiciclina, la gentamicina o la estreptomicina son alternativas eficaces para pacientes alérgicos a la penicilina. Los pacientes con endocarditis por *S. moniliformis* necesitan dosis altas de penicilina G durante 4 semanas; en ocasiones es útil añadir estreptomicina o gentamicina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

724.2 Viruela de los simios

Charles M. Ginsburg y David A. Hunstad

ETIOLOGÍA

El virus de la viruela de los simios, que causa esta enfermedad, es el miembro más importante del género *Orthopoxvirus* para el hombre desde la erradicación de la viruela. Los simios son el huésped predominante para el virus; sin embargo, puede ser endémico en ardillas indígenas de la selva tropical africana y aparece en ratas africanas, ratones, cerdos domésticos, erizos y zarigüeyas. También se ha identificado y transmitido por los perros de las praderas en Estados Unidos y ha afectado a elefantes en zoológicos. La gravedad de la infección varía en función de la cepa vírica y el huésped; por ejemplo, la enfermedad es relativamente leve en macacos cynomolgus, pero es grave en orangutanes.

El virus de la viruela de los simios se observó por vez primera en personas de África Oriental y Central en la década de 1970, en un momento en el que la viruela había sido erradicada de la zona. En aquel momento la tasa de ataque secundario fue del 3% (en marcado contraste con el 80% observado en los contactos no vacunados de viruela). En los dos decenios siguientes se observaron algunos casos, si bien en la década de 1990 se produjo un nuevo brote, en un momento en que la inmunidad frente a la viruela y ya no era prevalente en la población, con una tasa de ataque secundario mayor del 75%. Se han descrito brotes de viruela de simios en Sudán. El virus de la viruela de los simios fue introducido por accidente en Estados Unidos en 2003, presumiblemente a través de roedores procedentes de Ghana que infectaron a perros de las praderas que fueron distribuidos como mascotas; este brote afectó a más de 70 personas. La transmisión primaria de la enfermedad desde el animal infectado al hombre tiene lugar por la mordedura o por el contacto del hombre con la sangre, las secreciones u otros líquidos corporales del animal infectado. La transmisión de persona a persona es infrecuente, pero se cree que ha sido una fuente importante de transmisión de casos nuevos durante el brote de Estados Unidos.

CURSO CLÍNICO

Los signos clínicos, los síntomas y el curso clínico de la viruela de los simios son parecidos a los de la viruela, aunque generalmente más suaves. Después de un período de incubación de 10-14 días durante el cual el virus se replica en los tejidos linfáticos, los seres humanos sufren un comienzo brusco de malestar, fiebre, mialgia, cefalea y dolor de espalda grave. Puede presentarse tos no productiva, náuseas, vómitos y dolor abdominal. La linfadenopatía generalizada, un hallazgo raro en la viruela, está presente invariablemente durante las fases agudas de la viruela de los simios. Después de 2-4 días de pródromos aparece un exantema de progresión cefalocaudal. A medida que progresa la erupción la fiebre empieza a disminuir. La erupción empieza consistiendo en máculas, pero en pocas horas se transforman en pápulas sólidas que rápidamente se hacen vesículas y se convierten en pústulas durante 2 o 3 días. Las lesiones de la viruela de los simios tienden a presentarse en brotes (fig. 724-2), como ocurre en la varicela y a diferencia de la viruela de humanos. A finales de la segunda semana de enfermedad, las lesiones empiezan a desecarse, formar costras y desprenderse.

Debe sospecharse la viruela de los simios en cualquier niño que tiene el pródromo característico asociado con una forma atípica de varicela y una historia de contacto con perros de las praderas o mamíferos exóticos como las ratas de Gambia y las ardillas arborícolas. El diagnóstico se establece mediante el aislamiento del virus en cultivo, por demostración por reacción en cadena de la polimerasa de ADN vírico en una muestra clínica, o por la visualización microscópica de un orthopoxvirus en una muestra clínica, en ausencia de exposición a otros orthopoxvirus.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento eficaz probado para la viruela de los simios. A pesar de que hay pruebas de que la administración preexposición de la vacuna de la viruela es eficaz en un 85% para prevenir o atenuar la viruela de los simios, la rareza de la infección no justifica la vacunación universal. En casos de exposición conocida o en situaciones de brotes puede haber una indicación para administrar la vacuna de la viruela. Debe considerarse la vacunación de familiares próximos y trabajadores sanitarios que proporcionan asistencia sanitaria a individuos afectados. Se dice que la vacuna es preventiva si se administra dentro de las 2 semanas de exposición. Tampoco deben recibir la vacuna de la viruela los individuos inmunodeprimidos y aquellos que han tenido alergias con riesgo vital al látex o a la vacuna de la viruela o a alguno de sus componentes (polimixina B, estreptomicina, tetraciclina, neomicina).

Aunque algunos datos indican que el cidofovir posee actividad in vitro frente al virus de la viruela de los simios y ha sido eficaz en la prevención de esta enfermedad en animales, no hay datos que apoyen su eficacia

Figura 724-2 **A,** Piernas y pies de un paciente con viruela de los simios. **B,** Piernas y pies de un paciente con viruela en una fase similar de la erupción (pústulas). *(A por cortesía de Joseph M. Harvey, doctor en Medicina;* **B** *por cortesía de J. Nobel, Jr, doctor en Medicina, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Elliott SP: Rat bite fever and *Streptobacillus moniliformis*, *Clin Microbiol Rev* 20:13-22, 2007.

Gaastra W, Boot R, Ho HT, et al: Rat bite fever, *Vet Microbiol* 133:211-228, 2009.

van Nood E, Peters SH: Rat-bite fever, *Neth J Med* 63:319-321, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en el hombre. Se debe prestar especial atención a la higiene de la piel, mantener una nutrición e hidratación adecuadas y aplicar terapia local o sistémica en caso de infección bacteriana secundaria. Para prevenir la propagación de la enfermedad entre seres humanos debe aplicarse una combinación de procedimientos para el control de infecciones por gotitas y transmisión aérea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **725**

Envenenamientos

Bill J. Schroeder y Robert L. Norris

Ser mordido o picado por un animal o insecto venenoso es una experiencia aterradora tanto para los niños como para sus padres o cuidadores. Aunque la gran mayoría de las mordeduras y picaduras por arañas, serpientes, escorpiones y otros animales venenosos producen poco más que dolor local y no requieren atención médica, hay miles de especies de criaturas venenosas potencialmente nocivas o mortales en todo el mundo, y cada país o región cuenta con los suyos propios.

Los términos *envenenamiento* e *intoxicación* no son sinónimos. El *veneno* se produce en glándulas especializadas del huésped y normalmente se inyecta mediante una picadura o mordedura. La *intoxicación* se refiere a los efectos nocivos que se producen por consumir o tocar una planta, un animal o un insecto. La sustancia tóxica se encuentra normalmente por todo el cuerpo del animal, mientras que el veneno está aislado en glándulas especializadas.

No todas las mordeduras de un animal venenoso son nocivas. En muchos casos no se inyecta veneno; es lo que se conoce como mordeduras secas. La mordedura seca se produce por muchos motivos, como el fallo del mecanismo de liberación del veneno o el agotamiento del veneno. Hasta el 20% de las mordeduras de Crotalidae o víboras punteadas, el 80% de las mordeduras de las serpientes de coral y el 50% de todas las mordeduras de serpientes venenosas son secas.

En el informe de 2011 de la American Association of Poison Control Centers se citan más de 60.000 consultas relacionadas con picaduras y mordeduras de varias criaturas, y un tercio aproximadamente estaban relacionadas con víctimas menores de 19 años. Se produjeron 2 muertes, ambas en varones adultos y por picadura de serpiente, una perteneciente al género *Crotalus* (serpiente de cascabel) y otra del género *Agkistrodon* (serpiente cabeza de cobre).

ABORDAJE GENERAL DEL NIÑO ENVENENADO

Los niños pueden ser mordidos o picados cuando juegan y exploran el entorno. La evaluación puede ser difícil por una historia poco clara de las circunstancias y del posible organismo agresor, en particular si el niño aún no habla. Los efectos de algunas picaduras y mordeduras venenosas pueden ser relativamente más graves en niños que en adultos, ya que los niños reciben del animal agresor una carga de veneno parecida a la del adulto, pero con un menor volumen sanguíneo circulante para diluir su efecto.

Tratamiento general

Cuando se enfrenta a un niño envenenado, el médico debe esperar un síndrome clínico dinámico que evoluciona con el tiempo y con unos hallazgos importantes, potencialmente sutiles. El tratamiento del niño envenenado debe comenzar con la evaluación y el control de vías respiratorias, respiración y circulación (ABC), si procede. La mayoría de los envenenamientos requiere más medidas que el mero cuidado de la herida, control del dolor y observación posterior. El niño envenenado grave puede requerir protección y soporte de vías respiratorias (p. ej., administración de oxígeno en concentración alta e intubación endotraqueal) y un acceso i.v. adecuado en una extremidad no afectada, si es posible (v. caps. 70 y 71). La hipotensión precoz tiende a estar relacionada con la vasodilatación y debería tratarse con expansión de volumen usando un método de infusión adecuado de solución salina fisiológica (bolos de solución salina normal de 20 ml/kg de peso corporal, que se repetirá hasta 3 veces si es necesario). Un shock que no responda a la repleción de volumen puede requerir la adición de un fármaco vasoactivo, como epinefrina o dopamina (además de un antídoto del veneno, si procede). Si existe sospecha de una reacción anafiláctica al veneno se deben instaurar las medidas adecuadas (entre ellas la administración de adrenalina) lo antes posible (v. cap. 149). Puntualmente puede ser difícil determinar la etiología exacta (toxicidad o anafilaxia) de un colapso repentino tras una mordedura o picadura. En tales casos debe iniciarse un tratamiento que cubra ambas opciones.

La parte afectada del cuerpo debe quedar inmovilizada en una posición funcional y se marcarán, medirán y vigilarán las áreas de edema. Si existe un antídoto para el veneno se iniciarán los trámites para localizar y garantizar la cantidad adecuada que necesite el paciente (al menos la dosis inicial). En Estados Unidos los centros regionales de toxicología pueden facilitar los trámites y son especialmente útiles cuando la especie agresora es exótica. Las normas para administrar el antídoto apropiado suelen estar disponibles en los prospectos que acompañan el producto, aunque los folletos de algunos productos en países en desarrollo pueden contener recomendaciones imprecisas e incorrectas. Los médicos que no tratan de forma habitual picaduras y mordeduras venenosas deben solicitar ayuda a expertos locales o regionales.

Administración del antídoto

Pueden encontrarse antídotos específicos para muchas criaturas venenosas de todo el mundo, especialmente serpientes, arañas y escorpiones. Esos productos confieren esencialmente inmunidad pasiva a la víctima y deben administrarse lo antes posible cuando el envenenamiento es grave, ya que el antídoto es capaz de neutralizar sólo los componentes del veneno circulante libre en la sangre.

Los antídotos se presentan en formulaciones líquidas o liofilizadas (que deben ser reconstituidas antes de su administración). La mayoría de los antídotos se administran por vía intravenosa. *Administrarlos localmente en el lugar de la mordedura no aporta ningún beneficio.* En cuanto se establezca la necesidad de administrar el antídoto debe prepararse en solución (en general, en una cantidad de solución salina normal equivalente a 20 ml/kg de peso, hasta 250-1.000 ml en total).

Al tratarse de productos de suero heterólogo los antídotos comportan un cierto riesgo de inducir reacciones anafilácticas alérgicas o no alérgicas, por lo que el paciente deberá ser vigilado estrechamente. Durante la infusión deberá estar presente el médico, que tendrá acceso a todo el equipo y medicamentos adecuados necesarios para revertir una reacción de este tipo. Las pruebas cutáneas, que a menudo recomiendan los fabricantes del antídoto, son poco fiables y deberían omitirse.

La administración intravenosa de los antídotos debe comenzar lentamente, aumentando la velocidad en función de la tolerancia del paciente con el objetivo de administrar toda la dosis en 1 hora, aproximadamente.

Si la víctima sufre una reacción al producto se interrumpirá temporalmente la administración y se administrarán epinefrina intramuscular y antihistamínicos y esteroides intravenosos. Después se reiniciará la administración del antídoto, posiblemente a una velocidad más lenta y en una solución más diluida. Si la reacción es grave se debe sopesar si los beneficios del antídoto superan los riesgos de la anafilaxia en función del estado clínico del paciente. Si la administración del antídoto se considera esencial para que el paciente sobreviva a pesar del riesgo de anafilaxia, debe ser trasladado a una unidad de cuidados intensivos con una supervisión estrecha y posiblemente invasiva para administrar simultáneamente el antídoto y una infusión de adrenalina.

El antídoto también puede causar enfermedad del suero diferida mediada por inmunoglobulinas G y M en algunos pacientes (v. cap. 150). La enfermedad del suero se presenta 1-2 semanas después de administrar el antídoto y se manifiesta como fiebre, mialgias, artralgias y urticaria, y posible afectación renal y neurológica. Se trata con facilidad con esteroides, antihistamínicos y paracetamol por vía oral.

Cuidado general de la herida

Las picaduras y mordeduras requieren un cuidado básico de la herida con irrigación con abundante agua corriente o solución salina normal a presión, cuando sea posible. Esto es poco práctico en las pequeñas heridas punzantes, pero aun así debe lavarse la piel con agua y jabón.

booksmedicos.org

Bibliografía

Damon IK: Status of human monkeypox: clinical disease, epidemiology and research, *Vaccine* 29(S4):D54-D59, 2011.

Essbauer S, Pfeffer M, Meyer H: Zoonotic poxviruses, *Vet Med* 140:229-236, 2010.

Parker S, Handley L, Buller RM: Therapeutic and prophylactic drugs to treat orthopoxvirus infections, *Future Virol* 3:595-612, 2008.

Reed KD, Melski JW, Graham MB, et al: The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere, *N Engl J Med* 350:342-350, 2004.

Reynolds MG, Damon IK: Outbreaks of human monkeypox after cessation of smallpox vaccination, *Trends Microbiol* 20:80-87, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La vacunación para el tétanos se debe actualizar si fuera necesario. Las ampollas que estén intactas se dejarán actuar como vendas naturales para ayudar a prevenir la infección, mientras que las ampollas que hayan reventado deben ser desbridadas. El tejido expuesto deberá cubrirse con vendajes húmedos o secos. Las heridas necróticas, como las que podrían aparecer después de mordeduras de serpientes o arañas, deben desbridarse con cuidado, retirando sólo el tejido claramente necrótico. Puede ser necesaria la cirugía reconstructiva con injertos de piel o injertos de músculo o tendón. No son necesarios los antibióticos profilácticos, excepto, quizás, cuando un «rescatador» mal informado haga un corte en la mordedura y aspire la herida con la boca. Los antibióticos se reservarán para los casos de infección secundaria demostrada.

MORDEDURAS DE SERPIENTE

La mayoría de las mordeduras de serpiente son producidas por especies no venenosas y no tienen más consecuencias que las de una herida punzante potencialmente contaminada (fig. 725-1). No obstante, las serpientes venenosas matan cada año a muchas decenas de miles de personas en el mundo. Es difícil concretar el número exacto, ya que el número de víctimas mortales es mucho mayor en los países en desarrollo. Las naciones desarrolladas, que cuentan con sistemas sanitarios establecidos, tienen relativamente pocos casos mortales cada año.

La mayoría de las serpientes venenosas de trascendencia médica del mundo pertenecen a una de estas dos familias, Viperidae y Elapidae (tabla 725-1). En los países en desarrollo la mayoría de los envenenamientos por serpientes se produce en agricultores que, de forma involuntaria, entran en contacto con las serpientes cuando están en el campo. Muchas víctimas del veneno de serpiente de los países desarrollados son adolescentes o varones jóvenes, a menudo intoxicados, que intentan manipular o coger la serpiente. Las mordeduras se localizan en una extremidad en más del 95% de los casos. En Estados Unidos el 98% de las mordeduras de serpientes venenosas se deben a víboras punteadas (familia Viperidae, subfamilia Crotalinae). Una pequeña parte se debe a serpientes de coral (familia Elapidae) en el sur y sudoeste, y por serpientes exóticas importadas.

Venenos y sus efectos

Los venenos de serpiente son mezclas complejas de proteínas, enzimas de gran tamaño que provocan la destrucción local de los tejidos y polipéptidos de bajo peso molecular que provocan los efectos sistémicos más letales. Los síntomas y la intensidad del envenenamiento varían en función del tipo de serpiente, de la cantidad de veneno inyectado y la localización de la mordedura. El miedo causado por la mordedura de la serpiente puede provocar náuseas, vómitos, diarrea, piel fría o pegajosa e incluso síncope, con independencia de si se inyectó veneno o no. En general, los venenos de víboras tienen efectos nocivos prácticamente en todos los órganos y sistemas. La mayoría de las mordeduras de víbora provocan un dolor local intenso, tumefacción y equimosis, dando lugar a una necrosis variable de la extremidad mordida (fig. 725-2). El dolor y la tumefacción comienzan rápidamente después de la mordedura y evolucionan en horas o días. Los envenenamientos graves pueden desembocar en una coagulopatía de consumo, hipotensión y dificultad respiratoria. Por el contrario, los venenos de las **Elapidae** tienden a ser más neurotóxicos, con poco o ningún daño tisular local. Esas mordeduras causan dolor local de intensidad variable y el inicio de los efectos sistémicos puede retrasarse durante horas. Por lo general, las manifestaciones de la neurotoxicidad se deben a un bloqueo semejante al que produce el curare en la unión neuromuscular. Los síntomas suelen comenzar con la parálisis de pares craneales, como ptosis, disartria y disfagia, y pueden evolucionar a insuficiencia respiratoria y parálisis completa. Hay algunas excepciones. Algunos miembros de la familia Elapidae provocan poca o ninguna neurotoxicidad, pero una necrosis tisular bastante intensa (p. ej., la cobra escupidora africana). Algunas víboras, como la serpiente de cascabel del Pacífico Sur *(Crotalus oreganus helleri),* la serpiente de cascabel diamantada del oeste *(Crotalus atrox),* la serpiente de cascabel de madera *(Crotalus horridus horridus)* y algunas poblaciones de serpientes de cascabel del Mojave *(Crotalus scutulatus)* causan neurotoxicidad intensa. Los médicos deben conocer a fondo las especies importantes en su región, incluida la manera de identificarlas, los efectos esperados de sus venenos y el tratamiento más adecuado.

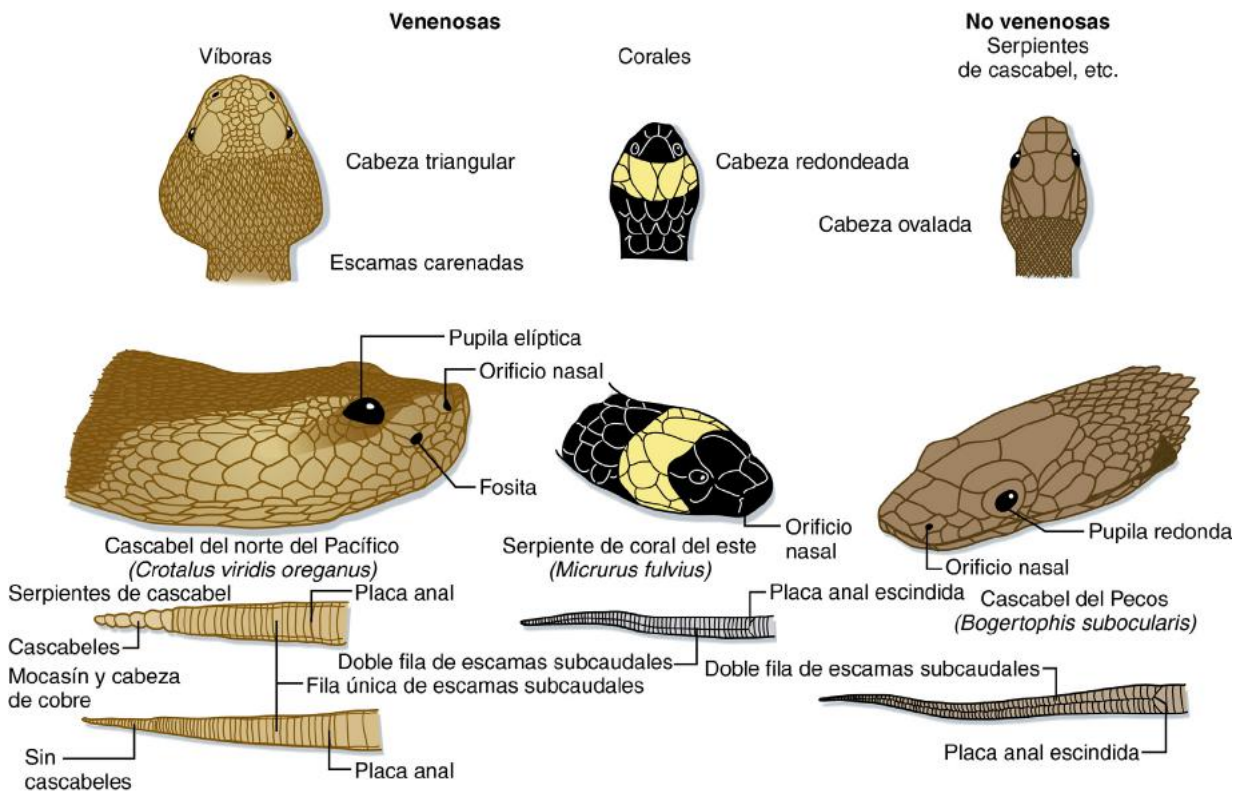

Figura 725-1 Comparación anatómica de víboras, serpientes de coral y serpientes no venenosas de Estados Unidos. (Nota: la serpiente de cascabel del norte del Pacífico se clasifica ahora como *Crotalus oreganus oreganus.*) *(Modificada de Adams JG y cols., editores:* Emergency medicine, *Filadelfia, 2008, WB Saunders. Dibujo de Marlin Sawyer.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 725-1 Principales familias de serpientes de importancia médica

FAMILIA	¿ES VENENOSA?	UBICACIÓN	EJEMPLOS	EFECTOS DE LA TOXINA Y OTROS COMENTARIOS
Colubridae	Algunas especies	La mayor parte del mundo	Culebras rayadas (*Thamnophis* spp.), serpiente rey y serpiente de leche (*Lampropeltis* spp.)	Familia más extensa de serpientes; la mayoría se considera inocua para el ser humano pero algunas son peligrosamente tóxicas (como la culebra arborícola africana *[Dispholidus typus]*)
Boidae	Ninguna	La mayor parte del mundo	Especies *Boa* y especies *Python*	Constrictoras; no se debe dejar a los niños acceder sin supervisión a las constrictoras grandes
Viperidae				
Subfamilia Crotalinae (víboras)	Todas	América, Asia	Cascabel (*Crotalus* spp.), mocasín y cabeza de cobre (*Agkistrodon* spp.), punta de lanza (*Bothrops* spp.)	«Fosita» para detección del calor entre cada ojo y orificio nasal
Subfamilia Viperinae (víboras verdaderas)	Todas	Europa, África, Oriente Medio, Asia	Víbora bufadora *(Bitis arietans)*, víbora de Gabón *(Bitis gabonica)*	Sin fositas para la detección del calor
Elapidae	Todas	América, África, Oriente Medio, Asia	Cobras (*Naja* spp.), mambas (*Dendroaspis* spp.), caraits (*Bungarus* spp.), serpientes coral (*Micrurus* spp.) y las serpientes venenosas de Australia	Efectos del veneno muy variables, algunos son principalmente neurotóxicos, otros provocan daño tisular local grave
Hydrophiidae	Todas	Aguas cálidas del océano Pacífico, océano Índico y Oceanía (ninguna en el océano Atlántico)	Serpientes de mar, incluida la serpiente marina amarilla *(Pelamis platurus)*	Neurotoxinas y miotoxinas; raramente muerde al hombre si no se le provoca

Figura 725-2 Mordedura de una serpiente de cascabel del sur del Pacífico *(Crotalus oreganus helleri)* en un niño de 2 años. Obsérvense las marcas de los colmillos, la tumefacción y el hematoma de los tejidos (fotografía obtenida 2 horas después de la mordedura). *(Cortesía de Sean Bush, MD.)*

Tratamiento

La asistencia prehospitalaria se centrará en el transporte rápido al servicio de urgencias y en mantener las constantes vitales de la víctima si es necesario. Se retirarán las ropas apretadas, las joyas y el reloj, y la parte dañada del cuerpo se inmovilizará en una postura funcional a nivel del corazón. *Todos los procedimientos propuestos para el tratamiento de las mordeduras de serpiente sobre el terreno han dado problemas, como los torniquetes, el hielo, la descarga eléctrica, la incisión y la succión, siendo la mayoría de ellas ineficaces y dañinas.*

En el hospital la atención se dirige a las medidas ABC y al tratamiento de soporte en función de las necesidades. Se hará todo lo posible para identificar la serpiente agresora y se buscará el antídoto apropiado. Se establecerá un acceso intravenoso en una extremidad no afectada y se deberían obtener muestras para analítica habitual, con hemograma completo, estudios de coagulación, concentración de fibrinógeno y química sérica con creatina cinasa total. Se enviará una muestra de sangre para tipado y despistaje, aunque en realidad los productos sanguíneos se necesitan sólo raramente para el tratamiento de una mordedura de serpiente. Las muestras que se obtienen más adelante no son siempre válidas para obtener las pruebas cruzadas, ya que el veneno y el antídoto interfieren con la prueba. Los torniquetes que ponen personas no profesionales sobre el terreno se quitarán con cuidado cuando se haya obtenido el acceso venoso, para vigilar la evolución y para tratar los acontecimientos adversos que puedan surgir como consecuencia de una embolada súbita de sangre hiperpotasémica acidótica mezclada con el veneno que se dirige hacia la circulación sistémica. La extremidad mordida se marcará en 2 o más lugares proximales a la mordedura y se evaluará el perímetro en esas localizaciones cada 15 minutos para vigilar la aparición de un edema progresivo, lo que indicaría el efecto continuado del veneno. En ocasiones los dientes afilados y curvos de las serpientes, incluidas las serpientes no venenosas, se quedan clavados en la herida. Se extraerán tras su identificación en las radiografías o ecografías de partes blandas.

Es fundamental valorar la gravedad del envenenamiento, tanto en el lugar del suceso como en el hospital (tabla 725-2).

Los antídotos son relativamente específicos de la especie de serpiente contra la que fueron diseñados. *Administrar un antídoto frente a una especie no relacionada no aporta ningún beneficio,* todo lo contrario, comporta un riesgo inaceptable (el de la anafilaxia), y es caro. Si se determinase que el niño requiere un antídoto, la búsqueda del producto apropiado comenzará en cuanto sea posible, consultando en la farmacia hospitalaria, el centro regional de toxicología y quizás en los zoos y museos de la localidad que tengan serpientes cautivas.

Las indicaciones para administrar el antídoto pueden consultarse en la tabla 725-3.

booksmedicos.org

Tabla 725-2 Envenenamiento por crótalos: determinación del grado de envenenamiento

GRADO DE ENVENENAMIENTO	MANIFESTACIONES LOCALES	MANIFESTACIONES SISTÉMICAS	ALTERACIONES EN LA ANALÍTICA
Nulo o insignificante («mordeduras secas»)	Punciones o abrasiones; dolor e inflamación en el lugar de la mordedura	Ninguna	Ninguna
Mínima o leve	Punciones o abrasiones; dolor, inflamación, edema y eritema en el lugar de la mordedura y adyacente a ella	Ninguna	Ninguna
Moderada	Punciones o abrasiones; dolor, inflamación, edema y eritema que se extienden lejos de la zona adyacente a la mordedura	Parestesias peribucales, parestesias periféricas, cambios gustativos, náuseas, vómitos, diarrea, debilidad, mareo, diaforesis, escalofríos	↑TP; ↑TTP; ↓plaquetas; ↓fibrinógeno; ↑hemoglobina
Grave	Punciones o abrasiones; dolor, inflamación, edema y eritema de toda la extremidad afectada	Insuficiencia respiratoria, hipotensión, shock, hemorragias, estado confusional, fasciculaciones, convulsiones	↑↑TP; ↑↑TTP; ↓↓plaquetas; ↓↓fibrinógeno; ↑↓hemoglobina

↑, elevado; ↑↑, muy elevado; ↑↓, elevado o disminuido; ↓, disminuido; ↓↓, muy disminuido; TP, tiempo de protrombina; TTP, tiempo de tromboplastina parcial.
De Walter FG, Chase PB, Fernández MC, McNally J: Venomous snakes: North American Crotalinae envenomation. En Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, editores: Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose, *4.ª edición, Filadelfia, 2007, WB Saunders, tabla 21A-9.*

Tabla 725-3 Indicaciones de la administración de antídotos de veneno de serpiente

Signos de toxicidad sistémica:	
Inestabilidad hemodinámica o respiratoria	Hipotensión, dificultad respiratoria
Hemotoxicidad	Hemorragia clínicamente significativa o anomalías en el estudio de coagulación
Neurotoxicidad	Cualquier signo de toxicidad: normalmente comienza con anomalías de pares craneales y evoluciona a parálisis descendente, incluido el diafragma
Aparición o empeoramiento de toxicidad local	Tumefacción *progresiva* de tejidos blandos

Tabla 725-4 Indicaciones para la administración de dosis adicionales de antídoto en pacientes con coagulopatía o trombocitopenia recurrente tras el control inicial

- Indicios de hemorragia clínicamente significativa
- Recuento de plaquetas por debajo de 25.000/mm^3
- Razón normalizada internacional (INR) por encima de 3
- Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) mayor de 50 segundos
- Fibrinógeno por debajo de 50 mg/dl
- Presencia de coagulopatía multifactorial
- Tendencia a empeorar en un paciente con una coagulopatía grave previa
- Conducta con riesgo elevado de traumatismos
- Ciertas comorbilidades (p. ej., vasculitis sistémicas, trastornos que cursan con convulsiones, accidente cerebrovascular previo)

De Norris RL, Bush SP, Smith J: Bites by venomous reptiles in Canada, the U.S. and Mexico. En Auerbach PS, editor: Wilderness medicine, *6.ª edición, Filadelfia, 2012, Elsevier.*

En octubre de 2000 la Food and Drug Administration (FDA) autorizó el uso del antídoto Crotalidae polyvalent immune Fab, conocido como CroFab, para casos de envenenamiento por crótalos. El CroFab se obtiene a partir de anticuerpos ovinos y sustituye al antídoto anterior, obtenido a partir de caballos. La principal ventaja de este antídoto radica en que presenta menos reacciones de hipersensibilidad, tanto inmediata como retardada. Un metaanálisis refirió tan sólo un 8% de reacciones de hipersensibilidad inmediata y un 13% de reacciones retardadas o de enfermedad del suero diferida tras la administración de CroFab, en comparación con un 23-56% observado con el antiguo antídoto equino.

El CroFab se genera a partir de cuatro serpientes, tres de ellas pertenecientes al género *Crotalus* (la serpiente de cascabel diamantada del este, la serpiente de cascabel diamantada del oeste y la serpiente de cascabel del Mojave) y una del género *Agkistrodon* (serpiente mocasín de agua o boca de algodón). Es eficaz frente al veneno de todas las serpientes de cascabel que pueden encontrarse en Estados Unidos. Existe cierta polémica respecto al uso de CroFab en las mordeduras por las serpientes cabeza de cobre *(Agkistrodon contortrix),* ya que suelen provocar pocos síntomas sistémicos. La mayoría de los envenenamientos por estas serpientes sólo producen inflamación tisular, equimosis y dolor local, y por lo general evolucionan favorablemente sin necesidad de antídoto. Se han dado casos de envenenamientos graves e incluso muertes por mordeduras de serpientes cabeza de cobre, por lo que cualquier niño con signos de toxicidad sistémica debe ser tratado con CroFab.

La semivida del CroFab es sustancialmente más corta que la de los componentes del veneno de los crótalos, por lo que suele ser necesario administrar dosis repetidas para prevenir o tratar las recurrencias de los efectos del veneno. Los pacientes que hayan sufrido un envenenamiento grave deben ser vigilados a largo plazo para descartar la aparición de alteraciones hematológicas tardías (coagulopatía), que pueden aparecer hasta dos semanas después de la mordedura. Aunque normalmente se trata de coagulopatías leves sólo identificables por la analítica y sin hemorragias clínicas, se han descrito algunos casos aislados de hemorragia intracraneal. Se valorará la administración de dosis adicionales de antídoto en caso de coagulopatía de aparición tardía o recurrente, como se esquematiza en la tabla 725-4.

Destino del paciente

Todo niño con una posible mordedura de una serpiente venenosa deberá quedar ingresado bajo estricta vigilancia durante al menos 24 horas, sin tener en cuenta si se ha producido el envenenamiento o si se ha administrado el antídoto. Los niños que presenten signos de toxicidad sistémica deben ingresarse desde un principio en la unidad de cuidados intensivos hasta que se hayan estabilizado.

PICADURAS DE ARÁCNIDOS

Se han identificado más de 20.000 arañas venenosas, si bien la mayoría no lo son para el ser humano, ya que su veneno no es lo bastante potente o sus aguijones no pueden atravesar la piel humana y, por tanto, no tienen trascendencia médica. No hay arañas que puedan considerarse verdaderamente mortales, si entendemos por mortal que una picadura

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

no tratada pueda causar la muerte de una persona. Las arañas de trascendencia médica se pueden dividir en dos amplios grupos: las que causan síndrome neurotóxico y las que causan necrosis tisular. En Estados Unidos los únicos cuadros significativos se deben a un género de araña de cada grupo: *Latrodectus* (araña viuda negra) y *Loxosceles* (araña reclusa parda o con lomo de violín).

Arañas neurotóxicas

Las principales arañas neurotóxicas son la viuda negra (*Latrodectus* spp.), las arañas con tela en embudo (*Atrax* e *Hydronyche* spp., de Australia) y las arañas bananeras (*Phoneutria* spp., originarias de Latinoamérica).

Venenos y efectos

Las arañas neurotóxicas poseen venenos que actúan en la sinapsis neuronal, tanto en las uniones neuromusculares como en las del sistema nervioso autónomo. Todas las arañas viudas (*Latrodectus* spp., incluida la araña viuda negra, muy conocida [*Latrodectus mactans;* fig. 725-3], y la araña australiana de espalda roja *[Latrodectus hasselti]*) poseen venenos muy parecidos y la neurotoxina α-latrotoxina es la más importante. La neurotoxina de la araña de Sídney con tela en embudo *(Atrax robustus)* es la robustoxina.

Las picaduras de las arañas neurotóxicas tienden a ser muy dolorosas y a menudo se ha podido ver a la araña agresora. Los efectos sistémicos consisten en hipotensión, taquicardia, bradicardia, hipersalivación, diaforesis y espasmos musculares difusos.

Tratamiento

El tratamiento del envenenamiento por una araña neurotóxica se centra en las medidas sintomáticas apropiadas. Existen varios antídotos para *Latrodectus,* y todos parecen ser eficaces con independencia de la especie de viuda responsable de la picadura. También hay un antídoto para la araña de Sídney con tela en embudo, la única especie de araña con tela en embudo que ha causado casos mortales en el ser humano (ninguno desde la introducción del antídoto), y un antídoto poliespecífico para la araña bananera de Sudamérica. Esos antídotos deben utilizarse en picaduras importantes con efectos sistémicos potencialmente graves. El tratamiento correcto se recoge en los prospectos de los productos apropiados.

En Estados Unidos el antídoto frente a *Latrodectus* se administra para revertir los efectos sistémicos graves del envenenamiento por arañas viudas. Se administra un vial por vía i.m. o i.v. La eficacia se aprecia en la hora siguiente a la administración, con reversión de la toxicidad sistémica y alivio del dolor. En ocasiones es necesario usar un segundo vial. Se han producido muertes relacionadas con reacciones anafilácticas agudas no alérgicas frente al antídoto en Estados Unidos, por lo que su administración debe realizarse con cautela y estricta vigilancia.

Si el antídoto debe retirarse o no está disponible se puede usar una dosis generosa de analgésicos opioides y benzodiazepinas para reducir los síntomas (aunque se pueden necesitar hasta 72 horas de tratamiento).

Destino del paciente

La mayoría de las víctimas de picaduras de arañas neurotóxicas, incluso las que necesitan antídoto, pueden ser dadas de alta del servicio de urgencias si muestran una respuesta satisfactoria al tratamiento. Se alertará a los padres para que vuelvan con el niño si aprecian que reaparecen los efectos del veneno. Los niños más graves deberán quedar ingresados durante 24 horas para su monitorización.

Arañas necrotizantes

Venenos y sus efectos

Aunque muchas arañas causan un pequeño daño tisular local tras su picadura, las arañas que son más llamativas por su potencial dermonecrótico son las arañas violín o reclusas del género *Loxosceles*. El miembro mejor conocido de este género es la reclusa parda *(Loxosceles reclusa;* fig. 725-4), muy extendida en la zona del medio oeste y sur de Estados Unidos. El veneno de las arañas *Loxosceles* contiene una fosfolipasa, la esfingomielinasa D, que ataca las membranas celulares y daña los tejidos locales, en ocasiones gravemente. La picadura de esta araña, que se suele dar entre abril y octubre, es normalmente indolora y pasa desapercibida, pero el dolor comienza unas horas más tarde en la zona de la picadura en relación con isquemia focal. En 24 horas puede verse una zona clara central o una vesícula con sangre con equimosis circundante y un borde de isquemia pálida. La lesión puede expandirse poco a poco en días o semanas sucesivos hasta que el tejido necrótico se desprende y comienza la cicatrización (fig. 725-5).

Los casos raros de aracnidismo sistémico son más frecuentes en niños pequeños que en adultos. Los pacientes acuden con toxicidad sistémica, con fiebre, náuseas, malestar, erupción macular difusa y petequias, y puede asociarse a hemólisis, coagulopatía o insuficiencia renal.

Si se sospecha la presencia de loxoscelismo necrótico y el paciente no ha llegado a ver ninguna araña, se debe realizar un exhaustivo diagnóstico diferencial para garantizar que se trata correctamente la auténtica causa. El diagnóstico diferencial incluye las infecciones cutáneas (sobre todo las producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; v. cap. 181), picaduras de otros artrópodos (p. ej., pulgas, garrapatas), el pioderma gangrenoso y el ectima gangrenoso.

Tratamiento

En el caso de las arañas necrotizantes el tratamiento de la herida consiste en tratamiento de soporte con hielo local en las primeras 72 horas y antibióticos si se sospecha una infección bacteriana secundaria. La limpieza

Figura 725-3 Araña viuda negra hembra *(Latrodectus mactans).* Obsérvese la marca en forma de reloj de arena localizada en la parte inferior del abdomen. *(De la Biblioteca de Imágenes de Salud Pública de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, imagen n.° 5449.)*

Figura 725-4 Araña reclusa macho (*Loxosceles* spp.). Obsérvese la marca distintiva con forma de violín en el dorso del cefalotórax. *(Cortesía de Michael Cardwell/Extreme Wildlife Photography.)*

booksmedicos.org

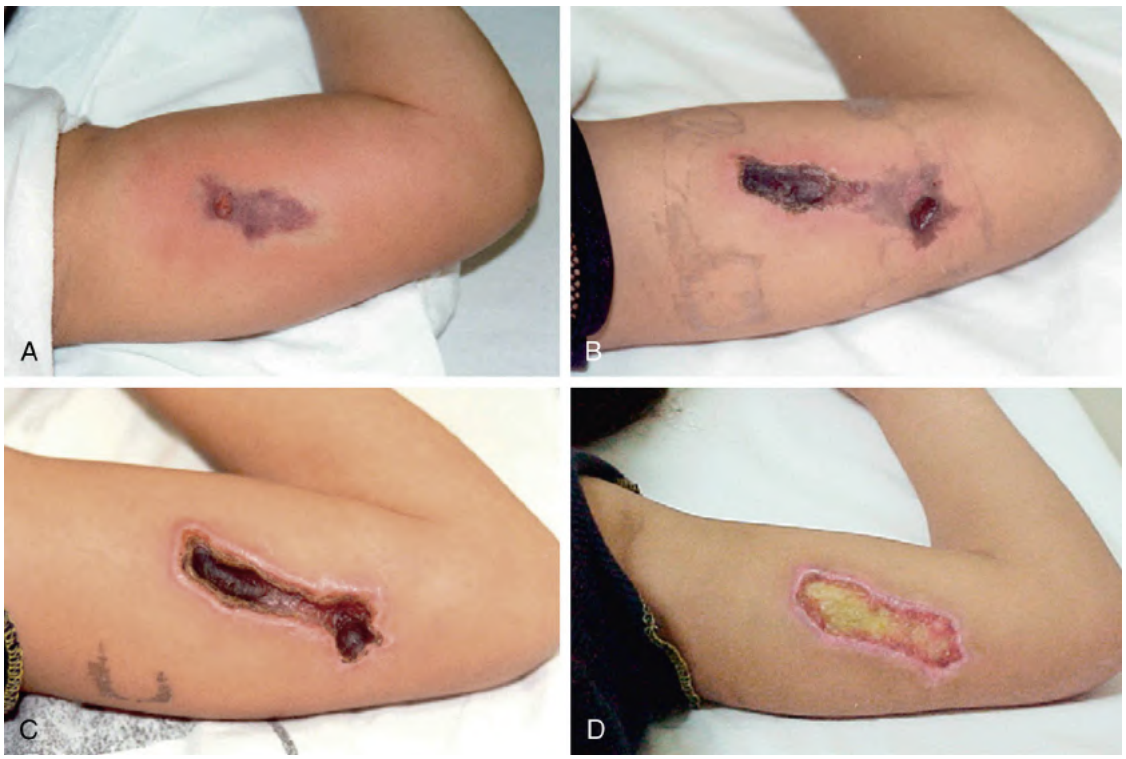

Figura 725-5 Progresión del loxoscelismo cutáneo en un paciente brasileño que sufrió una picadura dentro de su casa mientras se ponía una camiseta. Ulceración y necrosis en el primer día **(A),** a los 9 días **(B),** a los 16 días **(C)** y a los 25 días **(D).** *(De Isbister G, Fan HW: Spider bite,* Lancet *378:2039-2046, 2011, fig. 3. Fotografías de Ceila MS Malaque.)*

diaria de la herida debe realizarse junto al entablillado de la zona de la picadura hasta su cicatrización.

No hay un tratamiento de eficacia demostrada para limitar la extensión de la necrosis después de la picadura de una araña. Los esteroides no son útiles para el aracnidismo necrótico. Se ha utilizado dapsona en casos aislados para picaduras de *Loxosceles* en adultos, pero su uso no ha sido aprobado en niños y no debería prescribirse.

Los niños con aspecto de afectación sistémica deben ser ingresados y se realizarán los análisis pertinentes (hemograma, estudios de coagulación y análisis de orina). El loxoscelismo sistémico se trata con hidratación intravenosa, tratamiento de la insuficiencia renal si procede y un ciclo breve de esteroides sistémicos para estabilizar las membranas de los eritrocitos. Aunque se han descrito casos mortales después de la picadura de la araña violín en Sudamérica *(Loxosceles laeta),* nunca se han demostrado de forma definitiva en Estados Unidos por picadura de la araña reclusa parda. No existe un antídoto comercializado en ese país para el tratamiento de picaduras de arañas necrotizantes como las de la especie *Loxosceles*.

Destino del paciente

Las víctimas de picaduras posiblemente necrotizantes precisan vigilancia diaria de la herida durante unos días. El enfriamiento local intermitente debe continuar durante 72 horas. Todos los niños con picadura probable por araña necrotizante e indicios de afectación sistémica deben ser ingresados y vigilados por si desarrollan hemólisis o coagulopatía.

PICADURAS DE ESCORPIONES

De las más de 1.200 especies de escorpiones que hay en todo el mundo sólo algunas causan algo más que una picadura dolorosa. En Estados Unidos hay un escorpión de importancia médica, el escorpión de la corteza (*Centruroides sculpturatus* [antes *Centruroides exilicauda*]). Aunque este escorpión ha causado la muerte de niños en el pasado, este desenlace es muy raro. Se encuentra sólo en Arizona y en pequeñas áreas de los estados inmediatamente circundantes. En otras regiones del mundo, especialmente Latinoamérica, África, Oriente Medio y Asia, hay varios escorpiones que han causado víctimas mortales, en particular en niños pequeños.

Venenos y sus efectos

Los principales componentes de los venenos más importantes de escorpión son neurotoxinas que alteran los canales iónicos de la membrana neural, provocando la disfunción autónoma y cardiovascular mediante la liberación de acetilcolina y catecolaminas. Las manifestaciones de las picaduras de escorpión en los niños pueden ser leves o graves, con dolor, parestesias, movimientos oculares erráticos, disfunción de pares craneales, opistótonos/emprostótonos, convulsiones, crisis hipertensivas, colapso cardiovascular e insuficiencia respiratoria. La picadura por un escorpión de la corteza puede confundirse con la intoxicación por organofosforados (v. cap. 63) o por metanfetamina (v. cap. 114). Los movimientos oculares erráticos, similares a los del opsoclono, que se observan en el envenenamiento por escorpión de la corteza no aparecen en las intoxicaciones mencionadas con anterioridad, lo que ayuda a diferenciar estas entidades.

Tratamiento

La mayoría de las picaduras sólo necesita control del dolor y responde bien al hielo, la inmovilización y los analgésicos. El tratamiento de las picaduras graves debe comenzar con el ABC. Los analgésicos opioides presentan cierta sinergia con las neurotoxinas del escorpión y deben usarse con cautela. Las benzodiazepinas pueden ser más útiles, especialmente en caso de espasmos musculares intensos o para sedar niños agitados. Existen cerca de 20 antídotos diferentes para escorpiones en todo el mundo, pero su uso es controvertido por su eficacia variable y por el riesgo de provocar anafilaxia no alérgica. Los médicos deben estar familiarizados con los tratamientos locales habituales para la picadura de los escorpiones de la región y se consultará con un experto local o regional si fuera necesario. En agosto de 2011 la FDA autorizó el uso en Estados Unidos de un antídoto específico frente al escorpión de la corteza, el Anascorp. Se fabrica en México, donde está comercializado bajo el nombre de Alacramyn. Como norma general se debe administrar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el antídoto a todo paciente que presente afectación de los pares craneales o disfunción neuromuscular somática esquelética. La posología de inicio consiste en tres viales i.v. seguidos de otro vial en caso de que los síntomas persistan a los 30-60 minutos; en el estudio preliminar se utilizaron hasta cinco viales. Actualmente el Anascorp sólo está autorizado para uso intravenoso; no obstante, se han publicado casos en los que se ha administrado por vía intramuscular o intraósea a niños sin acceso intravenoso. *Para obtener más información específica sobre la administración de Anascorp los profesionales sanitarios deben contactar con el Arizona Poison and Drug Information Center, que proporcionará los detalles y la ayuda pertinentes (800-222-1222).* En algunas regiones del mundo se usa prazosina para las picaduras graves de escorpión, ya que mejora los efectos cardiovasculares agudos.

Destino del paciente

El niño con indicios de envenenamiento sistémico después de una picadura de escorpión deberá ser ingresado al menos durante 24 horas para su vigilancia (incluida la monitorización cardíaca) y, si el envenenamiento es grave, se vigilará en la unidad de cuidados intensivos. En ausencia de toxicidad sistémica y con el control adecuado del dolor, los niños mayores de 1 año pueden ser dados de alta a casa con un adulto responsable.

PICADURAS DE HIMENÓPTEROS

Entre los insectos del orden de los himenópteros se engloba a hormigas que pican, abejas y avispas, que se caracterizan por la existencia de un ovipositor modificado (aguijón) en el extremo del abdomen a través del cual inyectan el veneno. Se pueden localizar varios miembros de este orden por todo el mundo.

Venenos y sus efectos

Los venenos de los himenópteros, combinaciones de proteínas y sustancias vasoactivas, no son muy potentes. La mayoría de las picaduras sólo causan dolor, enrojecimiento y tumefacción locales, seguidos por prurito y resolución del cuadro. Algunos pacientes presentan una extensa reacción local en la cual la tumefacción avanza más allá del lugar de la picadura, afectando incluso a toda la extremidad. Entre el 0,4% y el 0,8% de los niños tienen riesgo de sufrir reacciones alérgicas agudas potencialmente mortales por sensibilidad al veneno de himenópteros. Se calcula que cada año fallecen en Estados Unidos entre 50 y 150 personas por anafilaxia alérgica ocasionada por la picadura de un himenóptero (v. cap. 70). Después de las picaduras de himenópteros se han descrito algunos casos raros de enfermedad del suero diferida (v. cap. 150). Por último, con la dispersión de las abejas africanizadas *(Apis mellifera scutellata)* parece estar aumentando el número de episodios de picaduras masivas con toxicidad sistémica del veneno (hipotensión, insuficiencia respiratoria, shock, hemólisis e insuficiencia renal) en Latinoamérica y estados del sudoeste de Estados Unidos.

Tratamiento

Los niños que presentan reacciones locales típicas pueden tratarse con aplicación de compresas frías y con analgésicos y antihistamínicos según necesidades. Los niños que presentan reacciones locales más extensas deberían recibir un ciclo de 5 días de corticoides orales y se entregará una prescripción de un estuche de autoinyector de epinefrina (y las instrucciones de uso pertinentes) antes del alta. Los pacientes que acudan con urticaria, angioedema, sibilancias o hipotensión deben recibir el tratamiento intensivo de una reacción de hipersensibilidad inmediata con epinefrina intramuscular (0,01 mg/kg, hasta 0,3-0,5 mg de una formulación 1:1.000), control de la vía respiratoria según necesidades, oxígeno, líquidos intravenosos, antihistamínicos y corticoides. Los niños que presenten episodios de picaduras masivas recibirán un tratamiento similar al de la anafilaxia alérgica.

Destino del paciente

Los niños que presenten reacciones locales (limitadas o locales extensas) pueden ser dados de alta con cuidados continuados como se ha comentado anteriormente y con instrucciones sobre las precauciones que hay que tomar con la herida. Las decisiones de alta más difíciles tienen que ver con los niños que presentan manifestaciones sistémicas. Los niños que presenten sólo urticaria difusa y estén estables después de un período de observación pueden ser dados de alta bajo los cuidados de un adulto responsable con antihistamínicos y esteroides continuados, y llevarán el kit para autoadministración de epinefrina. Estos niños presentan un riesgo bajo de progresión a anafilaxia sistémica con picaduras futuras. Los niños que presenten más que simples habones (p. ej., sibilancias, signos de edema laríngeo o inestabilidad cardiovascular) deberán quedar ingresados durante 24 horas de observación y serán derivados a un alergólogo para las pruebas de sensibilidad a venenos de himenópteros y posible inmunoterapia. La inmunoterapia reduce el riesgo de anafilaxia sistémica por picaduras futuras en pacientes de alto riesgo desde un 30-60% hasta menos del 5%.

ENVENENAMIENTO POR ANIMALES MARINOS

Entre las criaturas marinas venenosas más frecuentes se encuentran la medusa (Cnidaria), la pastinaca (Chondrichthyes) y los miembros de la familia Scorpaenidae: pez león, pez escorpión y pez piedra. Aunque la mayoría de las lesiones tienen lugar cuando el niño se adentra en el entorno natural del animal, es frecuente mantener peces león (*Pterois* spp.) en acuarios privados, y los niños pueden ser picados cuando intentan manipular este bello pez.

Venenos y sus efectos

Todas las medusas tienen unas células especiales que producen picor llamadas **nematocistos.** Estas células contienen un túbulo muy plegado que se despliega cuando entra en contacto con algo e inyecta el veneno. El veneno es antigénico y puede producir necrosis dérmica, hemólisis, cardiotoxicidad o neuropatía, según la especie. Los nematocistos pueden picar incluso después de que se haya seccionado el tentáculo del cuerpo y de que haya muerto la medusa. La avispa de mar del Pacífico *(Chironex fleckeri),* cuyo veneno es cardiotóxico, causa picaduras que son rápidamente mortales. Aunque se han registrado anafilaxias graves por picaduras de medusas en aguas costeras de Estados Unidos, estos hechos son raros. Para los médicos del continente americano lo más importante en los casos de picaduras de medusas es el dolor localizado, que puede estar asociado con parestesias y prurito. Muy rara vez las víctimas de las medusas pueden tener síntomas sistémicos como náuseas, vómitos, cefalea y escalofríos.

Las pastinacas tienen una espina afilada con sierra hacia atrás y una glándula con veneno asociada a ella en la base de la cola. Las picaduras tienden a presentarse cuando la víctima pisa el animal oculto bajo la arena. Las lesiones consisten en laceraciones dentadas provocadas por la espina, a menudo con retención de restos (fragmentos de espina, tejido glandular, arena, etc.), y el veneno tiene propiedades vasoconstrictoras que pueden dar lugar a necrosis tisular y problemas de cicatrización de la herida. Hay que destacar que los envenenamientos por pastinaca producen dolor inmediato e intenso en el sitio de la lesión durante 24-48 horas. Algunos pacientes también tienen náuseas, vómitos, calambres musculares y, rara vez, hipotensión o convulsiones.

Los Scorpaenidae presentan espinas con veneno dorsales, pélvicas y anales que se empinan cuando el animal se siente amenazado. Las glándulas asociadas a esas espinas contienen venenos que dan lugar a miotoxicidad directa que provoca parálisis de los músculos cardíacos, involuntarios y esqueléticos. El envenenamiento produce dolor inmediato que puede persistir durante horas o días. Las víctimas pueden sufrir destrucción intensa del tejido local en la que son frecuentes las sobreinfecciones. Los síntomas generales incluyen vómitos, dolor abdominal, cefalea, delirio, convulsiones y fracaso respiratorio.

Tratamiento

El tratamiento de las picaduras de medusa empieza en el océano. La piel afectada debe aclararse rápidamente con *agua de mar (el agua dulce puede estimular las descargas de los nematocistos).* Empapar el sitio de la picadura con vinagre o frotar con alcohol puede inhibir la descarga de los nematocistos. Los trozos de tentáculo visibles se deben extraer con una mano enguantada o con pinzas, y los fragmentos microscópicos pueden eliminarse rasurando suavemente la

booksmedicos.org

zona afectada. Los remedios populares tales como frotar la picadura con arena y aplicar orina no ayudan mucho y pueden producir más irritación. La aplicación de productos ablandadores de carne no es eficaz. Los antihistamínicos y los corticoides están indicados para la tumefacción y la urticaria. En caso de que aparezca una supuesta reacción alérgica aguda se debe administrar adrenalina intramuscular. Los antibióticos no son necesarios.

El tratamiento de las picaduras de pastinaca y Scorpaenidae es similar. Esas toxinas son termolábiles y la inmersión en agua caliente (42 °C aproximadamente) durante 30-60 minutos desnaturaliza los componentes proteicos y disminuye el dolor de forma significativa. Las heridas deben limpiarse bien y explorarse con anestesia local o regional para descartar la retención de la espina o los fragmentos del tegumento. Las espinas de la pastinaca son radiopacas y pueden verse en las radiografías simples de la zona afectada; también pueden identificarse mediante ecografías. Las laceraciones se tratarán con cierre primario diferido o se permitirá cicatrizar por segunda intención. La analgesia sistémica se administrará si es necesario. El umbral para administrar antibióticos profilácticos que cubran estafilococos, estreptococos y vibrios debe ser bajo, debido al riesgo de infección bacteriana secundaria, y las heridas se revisarán diariamente durante varios días.

Destino del paciente

Después de atender la herida la mayoría de las víctimas pueden ser dadas de alta al domicilio bajo el cuidado de adultos responsables. El niño quedará ingresado para vigilancia y tratamiento si procede si se presentan efectos sistémicos significativos después de lograr el control del dolor.

Las picaduras y mordeduras de las criaturas venenosas son frecuentes en los niños, pero son causa infrecuente de morbilidad mayor o mortalidad. La mayoría de esas lesiones evolucionan muy bien con el tratamiento de soporte adecuado. En casos graves el tratamiento agresivo de las normas ABC combinadas con intervenciones específicas (como los antídotos, cuando estén disponibles) aumenta las posibilidades de evolución favorable. Debe mantenerse un umbral bajo a la hora de plantear la consulta con especialistas de los centros regionales de toxicología.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía

Auerbach PS: Envenomation by aquatic invertebrates. In Auerbach PS, editor: *Wilderness medicine*, ed 5, St. Louis, 2007, Mosby, pp 1691-1729.

Auerbach PS: Envenomation by aquatic vertebrates. In Auerbach PS, editor: *Wilderness medicine*, ed 5, St. Louis, 2007, Mosby, pp 1730-1749.

Bawaskar HS, Bawaskar PM: Efficacy and safety of scorpion antivenom plus prazosin compared with prazosin alone for venomous scorpion (*Mesobuthus tamulus*) sting: randomised open label clinical trial, *BMJ* 341, 2010, c7136.

Boyer LV, Theodorou AA, Berg RA, et al: Antivenom for critically ill children with neurotoxicity from scorpion stings, *N Engl J Med* 360:2090-2098, 2009.

Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al: 2011 annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report, *Clin Toxicol (Phila)* 50:911-1164, 2012.

deSilva HA, Pathmeswaran A, Ranasinha CD, et al: Low-dose adrenaline, promethazine, and hydrocortisone in the prevention of acute adverse reactions to antivenom following snakebite: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *PLoS Med* 8:1-10, 2011.

Gold BS, Dart RC, Barish RA, et al: Bites of venomous snakes, *N Engl J Med* 347:347-356, 2002.

Gutierrez JM, Lomonte B, Leon G, et al: Trends in snakebite envenomation therapy: scientific, technological and public health considerations, *Curr Pharm Des* 13:2935-2950, 2007.

Isbister G, Bawaskar HS: Scorpion envenomation, *N Engl J Med* 371:457-463, 2014.

Isbister G, Fan HW: Spider bite, *Lancet* 378:2039-2046, 2011.

Levin C, Rozemman D, Sakran W, et al: Severe thrombocytopenia and dermonecrosis after *Loxosceles* spider bite in a 3-year-old, *J Pediatr* 163:1229, 2013.

McDade J, Aygun B, Ware RE: Brown recluse spider *(Loxosceles reclusa)* envenomation leading to acute hemolytic anemia in six adolescents, *J Pediatr* 156:155-157, 2010.

The Medical Letter: A new scorpion antivenom, *Med Lett Drugs Ther* 54:51, 2012.

Mills EJ, Ford N: Research into scorpion stings, *BMJ* 342, 2011, c7369.

Moffitt JE, Golden DBK, Reisman RE, et al: Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update, *J Allergy Clin Immunol* 114:869-886, 2004.

Morocco A, Morocco A: Sea urchin envenomation, *Clin Toxicol* 43:119-120, 2005.

Norris RL, Bush SP, Smoth J: Bites by venomous reptiles in Canada, the U.S. and Mexico. In Auerbach PS, editor: *Wilderness Medicine*, ed 6, Philadelphia, 2012, Elsevier, pp 1011-1039.

Rader RK, Stoecker WV, Malters JM, et al: Seasonality of brown recluse populations is reflected by numbers of brown recluse envenomations, *Toxicon* 60(1):1-3, 2012.

Simpson ID, Norris RL: The global snakebite crisis—a public health issue misunderstood, not neglected, *Wilderness Environ Med* 20:43-46, 2009.

Singer AJ, Dagum AB, Singer AJ, et al: Current management of acute cutaneous wounds, *N Engl J Med* 359:1037-1046, 2008.

Skolnik AB, Ewald MB: Pediatric scorpion envenomation in the United States, *Pediatr Emerg Care* 29:98-103, 2013.

Swanson DL, Vetter RS, Swanson DL, et al: Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism, *N Engl J Med* 352:700-707, 2005.

Torpy JM: Snakebite, *JAMA* 307:1657, 2012.

Trim SA, Trim CM: Venom: the sharp end of pain therapeutics, *Br J Pain* 7:179, 2013.

United States Food and Drug Administration: FDA approves the first specific treatment for scorpion stings, 2011. Available at: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm266611.htm.

Warrell DA: Snake bite, *Lancet* 375:77-86, 2010.

Williams D, Gutierez JM, Harrison R, et al: The global snake bite initiative: an antidote for snake bite, *Lancet* 375:89-91, 2010.

World Health Organization: Snake antivenom immunoglobulins, http://www.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capítulo **726**

Pruebas de laboratorio en lactantes y niños

Stanley F. Lo

Los «valores normales» (intervalos de referencia) son difíciles de establecer en la población pediátrica. Las diferencias en composición genética, desarrollo fisiológico, influencias medioambientales y enfermedades subclínicas son variables que hay que tener en cuenta a la hora de determinar esos intervalos. Otro factor a considerar es la división de la población por sexos y por edades. El intervalo de referencia más utilizado se expresa como la media de la población de referencia ±2 desviaciones estándar (DE). Esto es aceptable cuando la distribución de los resultados para la población investigada es esencialmente gaussiana. La natremia en niños, bajo un control estricto por parte de mecanismos fisiológicos, presenta una distribución prácticamente gaussiana, y el valor medio ±2 DE da un intervalo muy cercano al que realmente se observa en el 95% de los niños (tabla 726-1). Sin embargo, no todos los analitos presentan una distribución gaussiana. El nivel plasmático de creatina cinasa, que está sujeto a diferentes factores y no controlado de forma estricta por ningún mecanismo fisiológico, no la presenta, como se puede comprobar por el hecho de que el intervalo realmente observado no coincide con el que cabría prever a partir del valor medio ±2 DE. En estos casos se suele emplear un intervalo de referencia que defina los percentiles 2,5-97,5.

Los límites de referencia se suelen establecer a partir de grandes estudios con grandes poblaciones. Algunos ejemplos de estos límites de referencia son los establecidos para el colesterol, las lipoproteínas y la bilirrubina neonatal. Los pacientes que presenten valores fuera de estos límites tienen más riesgo de padecer futuras enfermedades. Una última modificación a la hora de informar de los intervalos normales es en cuanto a los estadios de maduración sexual de Tanner, algo especialmente útil en la evaluación de la función gonadal e hipofisaria.

El establecimiento de intervalos de referencia comunes sigue siendo un objetivo complejo. Aunque los resultados de algunos pacientes son directamente comparables entre laboratorios y métodos, la mayoría no lo son. La interpretación de los resultados debe tener en cuenta cuándo se realizó el análisis y con qué métodos. Se siguen desarrollando lentamente métodos de más alto nivel, más precisos y exactos, que serán fundamentales para la estandarización de los análisis y el establecimiento de intervalos de referencia comunes.

PRECISIÓN Y FIABILIDAD DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

La precisión técnica, o fidelidad, es un factor importante que debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados de estas pruebas. Dados los avances que se han producido en los métodos analíticos y en la eliminación de artefactos, la precisión está limitada fundamentalmente por su fiabilidad. La **precisión** es el grado en el cual el resultado de la prueba se aproxima al valor real, mientras que la **fiabilidad** es el grado de reproducibilidad de un resultado. Ninguna prueba de laboratorio puede tener mayor validez que fiabilidad. El análisis de la fiabilidad mediante medidas repetidas de una sola muestra da lugar a una distribución gaussiana con una media y una DE. Se calcula mediante el coeficiente de variación (CV):

$$CV = \frac{DE}{media} \times 100$$

No es probable que el CV sea un valor constante a lo largo del intervalo de valores obtenidos en una prueba clínica, pero es aproximadamente el 5% en el intervalo normal. Generalmente no se informa del CV en los resultados, pero el laboratorio conoce siempre este valor. Es especialmente importante para determinar el significado de los cambios en los resultados de las pruebas. Por ejemplo, es frecuente en la práctica clínica tener que valorar la hepatotoxicidad producida por un determinado tratamiento farmacológico en función de los valores plasmáticos de alanina aminotransferasa (ALT). Si el nivel plasmático de ALT aumenta de 25 unidades/l a 40 unidades/l, ¿se trata de un cambio significativo? El CV para la ALT es del 7%. Utilizando el valor obtenido ±2 × CV para calcular los extremos de la imprecisión se puede ver que es improbable que un valor de 25 unidades/l corresponda con una concentración real >29 unidades/l, y que es improbable que un valor de 40 unidades/l corresponda a una concentración real <34 unidades/l. Por tanto, el cambio observado en el valor obtenido en la prueba probablemente corresponda a un cambio real en los niveles circulantes de ALT. Estaría indicado el seguimiento de estos niveles aunque ambos valores estuviesen dentro de los límites normales. *Probablemente* es sólo eso: una probabilidad. La variabilidad biológica implica que los resultados obtenidos dos veces consecutivas en una misma prueba de laboratorio pueden indicar una tendencia que luego desaparecerá al repetir la prueba una tercera vez.

La fiabilidad de una prueba de laboratorio puede también informarse dando los límites de confianza de un determinado resultado. Generalmente se utilizan intervalos de confianza al 95%, lo que quiere decir que existe una probabilidad del 95% de que el resultado obtenido esté dentro de los dos límites del intervalo informado. Los límites del intervalo de confianza se calculan utilizando la media y la DE obtenidas a partir de las repeticiones de una misma prueba:

$$\text{Límites del intervalo de confianza al 95\%} = \text{media} \pm t \times DE$$

donde t es una constante derivada del número de veces que se ha realizado la prueba. En la mayoría de los casos $t = 2$.

La precisión se expresa determinando la diferencia, o sesgo, entre los resultados a partir de un estudio comparativo y un método de referencia o definitivo. Éste proporciona resultados de mayor exactitud y precisión que los del laboratorio clínico. Cuando se aplican estos métodos, junto con materiales de gran nivel de purificación (p. ej., Standard Reference Materials del National Institute of Standards and Technology) para establecer los valores de los calibradores de los análisis empleados en el laboratorio clínico, mejora la precisión de los resultados de los pacientes. Algunos ejemplos de análisis que han mejorado su precisión son los de la creatinina, la hemoglobina A_{1c} y la bilirrubina neonatal.

SENSIBILIDAD, VALIDEZ Y OBJETIVO DE LA PRUEBA

Hay casos en los que la sensibilidad y la validez de una prueba de laboratorio aumentan o disminuyen en función del objetivo clínico de la prueba. Por ejemplo, la cromatografía de intercambio de iones de aminoácidos plasmáticos para el diagnóstico de metabolopatía congénita se realiza generalmente con una sensibilidad que permite la medición de todos los aminoácidos con un único procedimiento estándar. El intervalo de valores es de aproximadamente 20-800 µmol/l y la validez de la prueba es mala, con valores ≤20 µmol/l. La detección de homocisteína en esta prueba es sugestiva de una metabolopatía congénita que afecta al metabolismo de la metionina. Cuando se ajusta el análisis para lograr una mayor sensibilidad se puede medir exactamente la homocisteína en el plasma normal (3-12 µmol/l). Esta prueba más sensible se utiliza para evaluar el estado de la cobalamina y en el análisis de los factores de riesgo de aterosclerosis.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Tabla 726-1 Valores de laboratorio gaussianos y no gaussianos en 458 escolares sanos con edades comprendidas entre 7 y 14 años

	SODIO SÉRICO (mmol/l)	CREATINA CINASA SÉRICA (U/l)
Media	141	68
DE	1,7	34
Media ±2 DE	138-144	0-136
Intervalo del 95% real	137-144	24-162

DE, desviación estándar.

VALOR PREDICTIVO DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

El valor predictivo (VP) se refiere a la utilidad de una prueba en función de su sensibilidad (capacidad de detectar una enfermedad) y su especificidad (capacidad para detectar la ausencia de enfermedad).

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Número de resultados positivos en la prueba}}{\text{Número total de sujetos que sufren la enfermedad}} \times 100$$

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Número de resultados negativos en la prueba}}{\text{Número total de sujetos sin la enfermedad}} \times 100$$

$$\text{VP de un resultado positivo} = \frac{\text{Resultados positivos verdaderos}}{\text{Número total de resultados positivos}} \times 100$$

$$\text{VP de un resultado negativo} = \frac{\text{Resultados negativos verdaderos}}{\text{Número total de resultados negativos}} \times 100$$

Los problemas que se plantean a la hora de determinar el VP de una prueba son los resultados falsos positivos y falsos negativos. Este tipo de resultados es de gran importancia a la hora de interpretar los resultados de las pruebas de detección selectiva *(screening)* en general y, específicamente, de las pruebas de detección selectiva en neonatos.

La prueba para la determinación de la seropositividad del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un buen ejemplo. Si partimos de los supuestos de que aproximadamente 1.100.000 de los 284.000.000 de personas que viven en EE.UU. están infectadas por VIH (prevalencia = 0,39%) y de que el 90% de los sujetos infectados tiene anticuerpos para el VIH, podemos considerar, en principio, que la prueba es útil si tiene una sensibilidad del 99% y una especificidad del 99,5% (v. cap. 276). Si toda la población de EE.UU. se sometiera a la prueba sería posible detectar a la mayoría de las personas infectadas por VIH.

$$1.100.000 \times 0,9 \times 0,99 = 980.100\,(89,1\%)$$

Sin embargo, habría 119.900 resultados falsos negativos. Incluso con una especificidad del 99,5% el número de resultados falsos positivos sería mayor que el número de resultados positivos verdaderos:

$$284.000.000 \times 0,005 = 1.420.000$$

Además habría 281.480.000 resultados negativos verdaderos.

$$\text{VP de un resultado positivo} = \frac{980.100}{(980.100+1.420.000)} \times 100 = 41\%$$

$$\text{VP de un resultado negativo} = \frac{281.480.000}{(281.480.000+119.900)} \times 100 = 99,96\%$$

Si tenemos en cuenta el elevado coste económico que conlleva el seguimiento de los sujetos que han dado un resultado falso positivo, la angustia producida en el individuo por este tipo de resultado y la falta de una terapia eficaz para la enfermedad, es fácil comprender por qué se concedió tan poca importancia a las pruebas de detección selectiva del VIH en la población general cuando se descubrió el SIDA.

Sucede lo contrario si consideramos ahora la detección selectiva del VIH en una población de 100.000 individuos pertenecientes a grupos de riesgo elevado, en los que la prevalencia de la infección es del 10%, sin cambiar ninguno de los supuestos del ejemplo anterior.

$$\text{Resultados positivos verdaderos} = 0,9 \times 0,99 \times 10.000 = 8.910$$

$$\text{Resultados falsos positivos} = 0,005 \times 90.000 = 450$$

$$\text{Resultados falsos negativos} = 10.000 - 8.910 = 1.090$$

$$\text{VP de un resultado positivo en la prueba} = \frac{8.910}{(8.910 + 450)} \times 100 = 95\%$$

$$\text{VP de un resultado negativo en la prueba} = \frac{89.500}{(89.550 + 1.090)} \times 100 = 99\%$$

Estas dos situaciones hipotéticas demuestran que la eficacia diagnóstica de una prueba de laboratorio depende en gran medida de la prevalencia de la enfermedad que se intenta detectar mediante dicha prueba, incluso si ésta es mejor, como en el caso de la prueba de los anticuerpos VIH. Dado que el tratamiento de las mujeres embarazadas infectadas por VIH es eficaz para prevenir la transmisión vertical de la infección, actualmente las pruebas de detección selectiva se realizan a todas las mujeres gestantes. La eficacia demostrada por las terapias actuales para prevenir la infección neonatal ha hecho aconsejable la realización de la prueba en los primeros meses del embarazo.

Sin embargo, debido a que el tiempo necesario para analizar los anticuerpos anti-VIH es prolongado, era difícil realizar la detección en mujeres durante el parto y aplicar el tratamiento necesario. Recientemente se han aprobado procedimientos rápidos de análisis de estos anticuerpos que usan una punción en el dedo o venosa para obtener sangre completa, plasma o suero, así como análisis que emplean líquido oral (tabla 726-2). Los resultados de los análisis de VIH suelen obtenerse en menos de 20 minutos. La recogida de muestras de fluidos orales ofrece una alternativa para las personas que rehúsan las pruebas de VIH por su aversión a los pinchazos de agujas. Los análisis de VIH que utilizan sangre completa o líquidos orales se clasifican como pruebas exentas según las **Clinical Laboratory Improvement Amendments de 1988,** y estas pruebas están autorizadas en un contexto de diagnóstico analítico inmediato. Las pruebas exentas son procedimientos de laboratorio sencillos que emplean metodologías tan simples y precisas que la probabilidad de que su usuario obtenga un resultado erróneo es inapreciable. Un resultado positivo de un análisis rápido de VIH se confirma a continuación mediante inmunotransferencia de Western o con un análisis de inmunofluorescencia.

Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, en EE.UU. el año 2010 nacieron 162 lactantes con VIH. Los análisis rápidos de VIH durante el parto permiten aplicar el tratamiento antirretroviral en las mujeres infectadas por el virus y que no se han sometido antes a análisis o que ignoran su estado de VIH. El inicio del tratamiento en el momento del parto o en las primeras 12 horas del nacimiento del lactante reduce de forma significativa el riesgo de transmisión madre-hijo. En la intervención rápida en la madre y el hijo en un estudio realizado en el período del parto, se demostró que la sensibilidad y la especificidad de un análisis rápido de VIH realizado en sangre completa durante el parto fueron, respectivamente, del 100% y del 99,9%, con un VP positivo del 90%. La mediana del tiempo necesario para obtener los resultados desde la recogida de la muestra hasta la notificación al paciente fue de sólo 66 minutos. El rendimiento del análisis rápido de sangre fue mejor que el del inmunoanálisis enzimático estándar de VIH, que tenía una sensibilidad y una especificidad del 100% y del 99,8%, respectivamente, y un VP positivo del 76%. Además, la mediana del tiempo necesario para obtener los resultados desde la recogida de la muestra hasta la notificación al paciente fue de 28 horas. Por consiguiente, en la actualidad el análisis rápido de VIH realizado en sangre completa es ahora el estándar de asistencia para las mujeres durante el parto que no conozcan su estatus serológico respecto al VIH.

El análisis rápido del VIH también puede utilizarse en países en vías de desarrollo. En medios con pocos recursos, debido a la falta de laboratorios adecuadamente equipados, de técnicos experimentados y de recursos básicos, como electricidad y agua, estas pruebas de VIH inmediatas e independientes son muy atractivas. En determinadas áreas de Asia y África en las que el VIH es epidémico, la detección selectiva de las mujeres embarazadas mediante análisis rápidos de VIH y la aplicación de tratamiento antirretroviral puede reducir de forma significativa la transmisión del virus a cientos de miles de niños.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 726-2 Pruebas rápidas de anticuerpos anti-VIH y situación respecto a la Clinical Laboratory Improvement Amendments de 1988 (CLIA)

PRUEBA RÁPIDA DE VIH	TIPO DE MUESTRA	CATEGORÍA CLIA	TIEMPO PARA REALIZAR LA PRUEBA	TIEMPO DE ESPERA PARA LEER LOS RESULTADOS	FABRICANTE
Prueba de detección de anticuerpos de VIH-1/2 OraQuick ADVANCE Rapid	Líquido oral	Exenta	<5 min	20-40 min	OraSure Technologies, Inc. www.orasure.com
	Sangre completa (punción en un dedo o venosa)	Exenta			
	Plasma	Complejidad moderada			
Uni-Gold Recombigen VIH-1	Sangre completa (punción en un dedo o venosa)	Exenta	<5 min	10-12 min	Trinity Biotech http://www.trinitybiotech.com/es/
	Suero y plasma	Complejidad moderada			
Prueba de detección de anticuerpos de VIH-1 Reveal G-2 Rapid	Suero y plasma	Complejidad moderada	<5 min	Lectura inmediata del resultado	MedMira, Inc. www.medmira.com
Prueba de detección de anticuerpos de VIH-1/ VIH-2 MultiSpot Rapid	Suero y plasma	Complejidad moderada	10-15 min	El resultado puede leerse de inmediato o hasta 4 horas después	BioRad Laboratories www.bio-rad.com
Clearview HIV 1/2 STAT-PAK	Sangre completa (punción en un dedo o venosa)	Exenta	5 min	15-20 min	Chembio Diagnostic Systems, Inc; distribuida por Alere www.alere.com
	Suero y plasma	Exenta	5 min	15-20 min	
Clearview COMPLETE HIV 1/2	Sangre completa (punción en un dedo o venosa)	Exenta	5 min	15-20 min	Chembio Diagnostic Systems, Inc; distribuida por Alere www.alere.com
	Suero y plasma	Exenta	5 min	15-20 min	

PRUEBAS DE DETECCIÓN SELECTIVA EN NEONATOS

Casi todas las enfermedades que se detectan en los programas de detección selectiva en neonatos tienen una prevalencia muy baja, y la mayoría de las pruebas de laboratorio utilizadas dan resultados cualitativos en vez de cuantitativos. En general, la estrategia consiste en utilizar la prueba inicial de detección selectiva para localizar a un grupo de individuos en los cuales la sospecha de la enfermedad es alta (es decir, aumentar la prevalencia) y, a continuación, realizar un seguimiento estricto de estos sujetos. Existen dos estrategias habituales empleadas para la detección del hipotiroidismo congénito (v. cap. 568.2), cuya prevalencia es de 25 casos por cada 100.000 recién nacidos vivos, una usa la tirotropina para el cribado inicial y la otra la tiroxina. En esta última, la prueba inicial es la determinación de la concentración sanguínea de tiroxina. Se consideran sospechosos el 10% de los neonatos que obtienen los resultados más bajos en esta prueba. Si en este grupo estuviesen todos los sujetos con hipotiroidismo, la prevalencia de la enfermedad en dicho grupo sería de 250 por cada 100.000 recién nacidos vivos. Las muestras de sujetos obtenidas del grupo de sospecha elevada son sometidas de nuevo a la prueba de la tiroxina y, además, se les realiza la prueba de la tirotropina. Esta segunda fase de pruebas se lleva a cabo en un grupo ya más reducido de sujetos en los que la sospecha es aún más elevada, compuesto por el 0,1% de todos los individuos sometidos a la prueba inicial de detección selectiva del hipotiroidismo. En este grupo la prevalencia de la enfermedad es de 25.000 casos por cada 100.000 recién nacidos vivos. Este conjunto de individuos es seguido de forma aún más estricta, y se realizan nuevas pruebas o se instituye el tratamiento adecuado. Incluso con una prevalencia del hipotiroidismo 1.000 veces mayor, el 75% de la población a la que se le realizase la prueba daría resultados negativos. La justificación del programa de detección selectiva de esta enfermedad es que el tratamiento es sencillo y eficaz y que la alternativa «no detectado inicialmente y no tratado» da lugar a un tratamiento posterior a largo plazo que es caro e insatisfactorio.

Inicialmente las pruebas de detección selectivas en neonatos se realizaban para los diagnósticos de enfermedades genéticas cuyas manifestaciones clínicas aparecían después del nacimiento, como la fenilcetonuria, la galactosemia y el hipotiroidismo. Las enfermedades seleccionadas para el cribado tenían que cumplir determinados criterios. La prevalencia debía alcanzar un mínimo, en general 1:100.000, y la enfermedad debía demostrar una disminución de la morbilidad y la mortalidad en el período neonatal. En el proceso de selección también se tenían en cuenta el coste del cribado y la disponibilidad de pruebas de laboratorio, así como la existencia de tratamientos eficaces.

Las enfermedades más frecuentes también se han convertido en objetivo de los programas de diagnóstico selectivo neonatal. La drepanocitosis (v. cap. 462.1), fácil de detectar mediante cromatografía líquida o enfoque isoeléctrico, puede tratarse con más eficacia si se diagnostica antes de la aparición de los signos clínicos. Además, los resultados de la detección selectiva neonatal de la fibrosis quística (FQ; v. cap. 403) muestran que el diagnóstico preclínico se asocia a beneficios claros, pero también que existen algunas dificultades inherentes relacionadas con la detección de enfermedades autosómicas recesivas complejas frecuentes y que están causadas por un número bastante grande de mutaciones (>1.500) de un único gen. La prueba diagnóstica definitiva para la FQ es la medición de las concentraciones de cloruro en el sudor, una prueba que no es práctica durante la 1.ª semana de vida. Los recién nacidos con FQ suelen tener elevaciones del tripsinógeno en sangre completa. Este análisis permite identificar a un grupo de recién nacidos de riesgo para la FQ. Por desgracia, el tripsinógeno como análisis de cribado inicial presenta una alta tasa de falsos positivos, una característica desfavorable que crea una ansiedad innecesaria en los familiares del neonato, y además es costoso por el tiempo y los gastos asociados al seguimiento. La realización de un análisis de ADN para mutaciones frecuentes que provocan FQ reduce el tamaño del grupo sospechoso e identifica a los recién nacidos con una mayor probabilidad de presentar la enfermedad. Esta estrategia en 2 fases identifica a un número manejable de recién nacidos en quienes realizar la prueba del sudor. Algunos de los problemas que pueden encontrarse son los siguientes: 1) las mutaciones infrecuentes no se incluyen en el panel de detección selectiva (por lo que pueden pasarse por alto los casos de FQ provocados por estas mutaciones), 2) las mutaciones frecuentes que provocan unas elevaciones no peligrosas desde el punto de vista clínico del tripsinógeno en sangre completa en recién nacidos heterocigotos dan lugar a hallazgos falsos positivos potencialmente alarmantes y 3) la FQ es infrecuente en los pacientes con resultados normales en la prueba del sudor, pero es probable que se pase por alto.

La **espectrometría de masas en tándem (EM/EM)** es un método técnicamente avanzado en el que inicialmente se separan y fragmentan muchos compuestos en función de su peso molecular. Cada uno de estos compuestos es luego fragmentado de nuevo. La identificación de los mis-

booksmedicos.org

Tabla 726-3 Panel básico de detección del American College of Medical Genetics

Acidemia isovalérica
Aciduria glutárica de tipo 1
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica
Deficiencia múltiple de CoA carboxilasa
Acidemia metilmalónica (deficiencia de mutasa)
Deficiencia de 3-metilcrotonil CoA carboxilasa
Acidemia metilmalónica (Cbl A,B)
Acidemia propiónica
Deficiencia de β-cetotiolasa
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga
Deficiencia de L-3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga
Deficiencia de proteína trifuncional
Deficiencia de captación de carnitina
Fenilcetonuria
Enfermedad de la orina del jarabe de arce
Homocistinuria (por deficiencia de CBS)
Citrulinemia
Aciduria argininosuccínica
Tirosinemia tipo 1
Anemia de células falciformes (hemoglobinopatía SS)
Talasemia Hb S/β
Hemoglobinopatía S/C
Hipotiroidismo congénito
Deficiencia de biotinidasa
Hiperplasia suprarrenal congénita (deficiencia de 21-hidroxilasa)
Galactosemia clásica
Deficiencia auditiva
Fibrosis quística

mos se basa en las características del resultante. Se tarda unos 2 minutos por cada muestra y se pueden detectar más de 20 metabolopatías congénitas. Factores como la prematuridad, las patologías del recién nacido y los efectos del tratamiento neonatal intensivo sobre los metabolitos de la sangre complican la interpretación de los resultados. El VP de un resultado positivo probablemente es inferior al 10%; es decir, el 90% de los resultados positivos no son indicativos de la existencia de una alteración genética del metabolismo. Sin embargo, la EM/EM permite que el diagnóstico se realice antes de que aparezca la enfermedad y ha revolucionado la finalidad y capacidades del cribado neonatal. La EM/EM no se utiliza sólo para la detección de enfermedades que actualmente tienen tratamiento, sino para todas las enfermedades que puede hallar esta técnica.

La EM/EM con ionización por electroaerosol permite la detección de errores congénitos raros del metabolismo y se ha introducido como herramienta de detección selectiva neonatal en todo el mundo. Desde 1998, año en el que se implantó esta prueba en Australia, la tasa de detección por 100.000 nacimientos ha sido de 15,7, una cifra significativamente mayor que la tasa de 8,6-9,5 de los 6 períodos precedentes de 4 años. La mayor parte del aumento de los diagnósticos se debió a los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, en especial de la acil coenzima A deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (v. cap. 86).

Los programas ampliados de detección neonatal que utilizan la EM/EM aumentan la detección de trastornos metabólicos hereditarios. Todos los estados de EE.UU. utilizan la EM/EM en sus programas de detección selectiva neonatal. Los trastornos metabólicos detectados varían de 31 a más de 50.

Para intentar estandarizar los programas de detección selectiva neonatal, el American College of Medical Genetics (ACMG) recomienda que todos los bebés nacidos en EE.UU. sean sometidos a un panel básico de detección de 29 trastornos (tabla 726-3). Se recomendó la inclusión de otras 25 enfermedades como objetivos secundarios, ya que pueden identificarse mientras se analizan los trastornos del panel básico. La March of Dimes y la Academia Americana de Pediatría también respaldan esta recomendación. Sin embargo, la ampliación del menú de análisis de detección selectiva suscita varios problemas. El coste de aplicación puede ser muy elevado, porque muchos estados requerirán múltiples sistemas de EM/EM. Dotar a los laboratorios con personal técnico cualificado para manejar los sistemas de EM/EM y de científicos clínicos cualificados para interpretar los resultados puede ser complejo. Además, estos programas ofrecerán una serie de resultados falsos positivos. Muchos de estos hallazgos se deben al uso de nutrición parenteral, a la variación biológica o al tratamiento y no proceden de un error congénito del metabolismo. Por tanto, será necesario contar con personal cualificado para asegurarse de que se contacta con los pacientes que tienen resultados anómalos y que se someten a pruebas de seguimiento, además de recibir consejo si es preciso. Incluso a pesar de estas preocupaciones, el informe del ACMG es un paso en la dirección adecuada hacia la estandarización de las directrices de los programas estatales de detección selectiva neonatal.

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El uso de pruebas de laboratorio para el diagnóstico diferencial satisface los criterios de la teoría del VP porque un diagnóstico diferencial correcto debe dar lugar a una prevalencia relativamente elevada de la enfermedad. Un ejemplo del uso de pruebas de laboratorio para el diagnóstico diferencial es la determinación del nivel de ácido vanililmandélico (AVM) en la orina para el diagnóstico del neuroblastoma (v. cap. 498). Generalmente, esta prueba no es útil cuando se realiza en un número tomado al azar de sujetos en el marco de un programa de pruebas de detección selectiva, ya que la prevalencia del neuroblastoma es baja (3 casos por cada 100.000 habitantes) y, además, la prueba tiene escasa sensibilidad (69%). Aun en el caso de que la especificidad de la prueba de la determinación de la concentración de AVM en la orina fuese del 99,6%, la aplicación de la prueba a 100.000 niños daría 2 resultados positivos verdaderos, 400 resultados falsos positivos y 1 resultado falso negativo. En este caso el VP de un resultado positivo sería del 0,5% y el VP de un resultado negativo del 99,99%, lo que en realidad no difiere mucho de partir del supuesto de que ninguno de estos 100.000 niños tiene un neuroblastoma. Por el contrario, la prueba del AVM en la orina en un niño de 3 años en el que se detecta una masa en el abdomen es útil porque la prevalencia de neuroblastoma en niños de 3 años con masa abdominal es como mínimo del 50%. Si se realiza la prueba en 100 niños de 3 años con masa abdominal, partiendo del supuesto de que la prevalencia de neuroblastoma es en estas circunstancias del 50%, se obtiene un VP satisfactorio.

$$\text{VP de un resultado positivo en la prueba} = \frac{0{,}69\times 50}{0{,}69\times 50+(0{,}004\times 50)}\times 100 = 99\%$$

$$\text{VP de un resultado negativo en la prueba} = \frac{0{,}996\times 50}{0{,}996\times 50+(0{,}31\times 50)}\times 100 = 76\%$$

En este caso una prueba de laboratorio con una sensibilidad baja es útil para el diagnóstico diferencial porque el VP de un resultado positivo es de casi el 100% cuando la prueba se realiza en una población con prevalencia elevada de la enfermedad.

Pruebas serológicas

El uso de pruebas de laboratorio para el diagnóstico diferencial es a veces problemático. Un ejemplo de esto es la enfermedad de Lyme, una enfermedad infecciosa causada por *Borrelia burgdorferi* y transmitida por garrapatas, y que presenta diferentes manifestaciones clínicas tanto en las fases iniciales como tardías (v. cap. 222). La demostración directa del microorganismo es difícil, y las pruebas serológicas dan resultados positivos poco fiables en pacientes jóvenes que presentan eritema crónico migratorio. La prueba da resultados positivos a las pocas semanas de la infección y los resultados pueden seguir siendo positivos durante años. En una población de personas adultas o mayores con enfermedad de Lyme en estadio tardío algunos individuos se habrán recuperado de la infección clínica o subclínica, mientras que otros tendrán enfermedad activa, y ambos grupos darán resultados verdaderos positivos en las pruebas serológicas. De entre los sujetos sin enfermedad de Lyme algunos darán resultados verdaderos negativos, sin embargo, un porcentaje significativo tendrá anticuerpos para diferentes microorganismos que pueden reactivarse con los antígenos de *B. burgdorferi*.

Todo esto ocasiona una serie de problemas. En primer lugar, la naturaleza cambiante de la enfermedad de Lyme hace que sea difícil asegurar que la prevalencia de la enfermedad sea elevada en el grupo de sujetos que se va a analizar. En segundo lugar, no se sabe aún bien cuáles son los anti-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 726-4 Perfil de laboratorio para la revisión por sistemas

PRUEBA DE LABORATORIO	FUNCIÓN
Hemograma completo y recuento plaquetario	Estado nutricional, estado de los elementos formes de la sangre
Análisis de orina completo	Función renal/inflamación en el aparato genitourinario
Albúmina y colesterol	Estado nutricional
ALT, bilirrubina, GGT	Función hepática
BUN, creatinina	Función renal, estado nutricional
Sodio, potasio, cloruro, bicarbonato	Equilibrio hidroelectrolítico
Calcio y fósforo	Homeostasis del calcio

ALT, alanina aminotransferasa; BUN, nitrógeno ureico en sangre; GGT, γ-glutamiltransferasa.

cuerpos más apropiados para ser detectados, lo que conlleva la necesidad de emplear un gran número de pruebas que presentan tasas variables de falsos negativos y falsos positivos. En tercer lugar, la historia natural de la respuesta de los anticuerpos a la infección y la dificultad para demostrar directamente el microorganismo causal convierten el diagnóstico precoz de la enfermedad de Lyme en una tarea difícil. Por último, las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la enfermedad en sus fases tardías en ancianos suelen dar resultados positivos que inducen a error (bien falsos positivos, bien verdaderos positivos, pero clínicamente irrelevantes). En estos casos la prueba inicial suele ser un análisis de absorción ligada a enzimas, en el que se utiliza la totalidad del microorganismo causal. Una revisión de 788 pacientes referidos a una clínica especializada con el diagnóstico de enfermedad de Lyme demostró que 180 pacientes estaban correctamente diagnosticados, mientras que 156 pacientes tenían seropositividad verdadera sin enfermedad activa y que 452 nunca habían sufrido la enfermedad de Lyme, a pesar de que el 45% de ellos era seropositivo, según los resultados de al menos una prueba realizada antes de ser referidos a la clínica especializada.

Normalmente se utiliza un procedimiento en dos pasos, similar al de las pruebas para VIH: 1) se realiza una prueba de detección selectiva con sensibilidad elevada (p. ej., ELISA) y un buen VP negativo, y 2) a continuación se lleva a cabo una prueba para confirmar los resultados positivos de la primera. Esta segunda prueba es muy específica (p. ej., inmunotransferencia para la detección de anticuerpos para determinados antígenos). Cuando el sujeto da negativo en ambas pruebas se informa un resultado negativo y cuando da positivo también en la prueba de confirmación se informa un resultado positivo. Sin embargo, en EE.UU. es difícil conseguir la estandarización de estas pruebas, a pesar de que en este país se ha encontrado sólo una cepa patógena de *B. burgdorferi*, y es más difícil aún en otros lugares del hemisferio norte, en los que hay hasta tres cepas patógenas distintas de este microorganismo. La identificación del ADN de la bacteria causal mediante la reacción en cadena de la polimerasa es una prueba definitiva pero molesta para el paciente.

Pruebas de detección selectiva

Los perfiles de laboratorio (tabla 726-4) se utilizan para una revisión del paciente por sistemas orgánicos o para establecer una serie de valores iniciales (basales), o para la asistencia médica en situaciones específicas, como las siguientes: 1) el paciente sin duda sufre una enfermedad pero el diagnóstico es difícil; 2) el paciente necesita cuidados intensivos; 3) está indicado el tratamiento con un medicamento nuevo que aún está en fase de evaluación poscomercialización, y 4) cuando se emplea un medicamento que se sabe produce efectos adversos sistémicos. Estas pruebas de detección selectiva se deben emplear con un objetivo concreto para complementar, y no suplantar, a una anamnesis y a una exploración física completa.

AGRADECIMIENTOS

El autor desea reconocer con gratitud las contribuciones originales de Michael A. Pesce, en las cuales se basa parcialmente este capítulo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **727**

Valores de referencia para las pruebas de laboratorio

Stanley F. Lo

Cuando ha sido posible, los valores de referencia que aparecen en las tablas 727-1 a 727-5 se han dado por separado para lactantes, niños y adolescentes. Hay muchas pruebas en las que no es posible distinguir entre los valores de referencia para niños y adolescentes. Cuando se quiere interpretar el resultado de una prueba debe utilizarse siempre el intervalo de referencia proporcionado por el laboratorio que la ha realizado. Las figuras 727-1 y 727-2 muestran los cálculos referidos a las dosis. La figura 727-3 es un nomograma para valorar el riesgo de hiperbilirrubinemia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 727-1 Prefijos de los factores decimales en la tabla 727-5

PREFIJO	SÍMBOLO	FACTOR
Mega	M	10^{6}
Kilo	k	10^{3}
Hecto	h	10^{2}
Deca	da	10^{1}
Deci	d	10^{-1}
Centi	c	10^{-2}
Mili	m	10^{-3}
Micro	μ	10^{-6}
Nano	n	10^{-9}
Pico	p	10^{-12}
Femto	f	10^{-15}

Tabla 727-2 Siglas y abreviaturas usadas en la tabla 727-5

a	Año, años
Ab	Absorbancia
BB	Isoenzima cerebral de la creatina cinasa
cap	Capilar
cga	Campo de gran aumento
CH_{50}	Dilución necesaria para lisar el 50% de los eritrocitos indicadores; señala la actividad del complemento
Cr	Creatinina
d	Día, días
DT, DE	Desviación típica, desviación estándar
Er	Eritrocitos
g	Gramo
h	Hora, horas
Hb	Hemoglobina
HbCO	Carboxihemoglobina
l	Litro
LCR	Líquido cefalorraquídeo
Le	Leucocitos
m	Mes, meses
M	Mujeres
MB	Isoenzima cardíaca de la creatina cinasa
mEq/l	Miliequivalentes por litro
min	Minuto, minutos
mm^3	Milímetro cúbico, microlitro (μl)
mmHg	Milímetros de mercurio
mmol	Milimol
mol	Mol
mOsm	Miliosmol
nm	Nanómetro (longitud de onda)
OMS	Organización Mundial de la Salud
Pa	Pascal
PMR	Peso molecular relativo
pp	Posprandial
sem	Semana, semanas
TA	Temperatura ambiente
U	Unidad internacional de actividad enzimática
UA	Unidad arbitraria
UI	Unidad internacional de actividad hormonal
v	Volumen
V	Varones

booksmedicos.org

Bibliografía

American Academy of Pediatrics, American Thyroid Association: Newborn screening for congenital hypothyroidism, *Pediatrics* 80:745-749, 1987.

Bulterys M, Jamieson DJ, O'Sullivan MJ, et al: Rapid HIV-1 testing during labor: a multicenter study, *JAMA* 292:219-223, 2004.

Clayton EW: Issues in state newborn screening programs, *Pediatrics* 90:641-646, 1992.

Farrell PM, Kosrok MR, Rock MJ, et al: Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth, *Pediatrics* 107:1-13, 2001.

Galen RS, Gambino SR: *Beyond normality*, New York, 1975, Academic Press.

Hu LT, Klempner MS: Update on the prevention, diagnosis, and treatment of Lyme disease, *Adv Intern Med* 46:247-275, 2001.

Minamitani K, Inomata H: Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Japan, *Pediatr Endocrinol Rev* 10(Suppl 1):79-88, 2012.

National Newborn Screening and Genetics Resource Center: Newborn screening information. Available at: http://genes-r-us.uthscsa.edu.

Rinaldo P, Tortorelli S, Matern D: Recent developments and new applications of tandem mass spectrometry in newborn screening, *Curr Opin Pediatr* 16:427-433, 2004.

Steere AC, Taylor E, McHugh GL, et al: The overdiagnosis of Lyme disease, *JAMA* 269:1812-1826, 1993.

Sun A, Lam C, Wong DA: Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism: overview and outcomes, *Adv Pediatr* 59(1):209-245, 2012.

Watson MS, Mann MJ, Lloyd-Puryear MA, et al: Newborn screening: towards a uniform screening panel and system, *Genet Med* 8(Suppl):S12-S252, 2006.

Wilcken B, Wiley V, Hammond J, et al: Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry, *N Engl J Med* 348:2304-2312, 2003.

Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, et al: Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program, *Clin Chem* 47:1945-1955, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía (para la tabla 727-5)

American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care* 33:562-569, 2010.

Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM: Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns, *Pediatrics* 103:6-14, 1999.

Bonnefont JP, Specola NB, Vassault A, et al: The fasting test in children: application to the diagnosis of pathological hypo- and hyperketotic state, *Eur J Pediatr* 150:80-85, 1990.

Buck ML: Anticoagulation with warfarin in infants and children, *Ann Pharmacother* 30:1316-1322, 1996.

Diaz J, Tornel PL, Martinez P: Reference intervals for blood ammonia in healthy subjects, determined by microdiffusion, *Clin Chem* 41:1048, 1995.

Dugaw KA, Jack RM, Rutledge J: Pediatric reference ranges for TSH, free T4, total T4, total T3 and T3 uptake on the Vitros ECi analyzer, *Clin Chem* 47:A108, 2001.

Esoterix Endocrinology, Calabasas Hills, CA 91301.

Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al: Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: cystic fibrosis foundation consensus report, *J Pediatr* 153:S4-S14, 2008.

Ghoshal A, Soldin S: Evaluation of the Dade Behring dimension R × L: integrated chemistry system, pediatric reference ranges, *Clin Chim Acta* 331:135-146, 2003.

Gillard BK, Simbala JA, Goodglick L: Reference intervals for amylase isoenzymes in serum and plasma of infants and children, *Clin Chem* 29:1119-1123, 1983.

Greeley C, Snell J, Colaco A, et al: Pediatric reference ranges for electrolytes and creatinine, *Clin Chem* 39:1172, 1993.

Jedeikin R, Makela SK, Shennan AT, et al: Creatine kinase isoenzymes in serum from cord blood and the blood of healthy full-term infants during the first three postnatal days, *Clin Chem* 28:317-322, 1982.

Kaplan EL, Rothermel CD, Johnson DR: Antistreptolysin O and anti-deoxyribonuclease B titers: normal values for children ages 2 to 12 in the United States, *Pediatrics* 101:86-88, 1998.

Knight JA, Haymond RE: γ-Glutamyltransferase and alkaline phosphatase activities compared in serum of normal children and children with liver disease, *Clin Chem* 27:48-51, 1981.

Lockitch G, Halstead AC, Albersheim S, et al: Age- and sex-specific pediatric reference intervals for biochemistry analytes as measured with the Ektachem-700 analyzer, *Clin Chem* 34:1622-1625, 1988.

Lockitch G, Halstead AC, Quigley G, et al: Age- and sex-specific pediatric reference intervals: study design and methods illustrated by measurement of serum proteins with the Behring LN Nephelometer, *Clin Chem* 34:1618-1621, 1988.

Lockitch G, Halstead AC, Wadsworth L, et al: Age-and sex-specific pediatric reference intervals and correlations for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E, and related proteins, *Clin Chem* 34:1625-1628, 1988.

Meites S, editor: *Pediatric clinical chemistry, reference (normal) values*, ed 3, Washington, DC, 1989, American Association for Clinical Chemistry.

Muntau A, Streiter M, Kappler M, et al: Age-related reference values for serum selenium concentrations in infants and children, *Clin Chem* 48:555-560, 2002.

Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA 92675.

Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, et al: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases, *Acta Paediatr* 93:603-607, 2004.

Pianosi P, Seargeant L, Haworth JC: Blood lactate and pyruvate concentrations, and their ratio during exercise in healthy children: developmental perspective, *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 71:518-522, 1995.

Rosenthal P, Pesce MA: Long-term monitoring of D-lactic acidosis in a child, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 4:674-676, 1985.

Sherry B, Jack RM, Weber A, et al: Reference interval for prealbumin for children 2 to 36 months old, *Clin Chem* 34:1878-1880, 1988.

Soldin O, Bierbower L, Choi J, et al: Serum iron, ferritin, transferrin, total iron binding capacity, hs-CRP, LDL cholesterol and magnesium in children. New reference intervals using the Dade Dimension Clinical Chemistry System, *Clin Chim Acta* 342:211-217, 2004.

Soldin SJ, Brugnara C, Wong ED, editors: *Pediatric reference intervals*, ed 5, Washington, DC, 2005, American Association for Clinical Chemistry.

Soldin SJ, Hicks JM, Bailey J, et al: Pediatric reference ranges for 25 hydroxy vitamin D during the summer and winter, *Clin Chem* 43:S200, 1997.

Soldin SJ, Morse AS: Pediatric reference ranges for albumin and total protein in children <1 year old using the Vitros 500 analyzer, *Clin Chem* 44:A15, 1998.

Soldin SJ, Savwoir TV, Guo Y: Pediatric reference ranges for alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase in children less than 1 year old on the Vitros 500, *Clin Chem* 43:S199, 1997.

booksmedicos.org

Tabla 727-3 Abreviaturas para las muestras de la tabla 727-5

S	Suero	(C)	Citrato
P	Plasma	(O)	Oxalato
(H)	Heparina	S(t)	Sangre (total)
(LiH)	Heparina de litio	(NH_4H)	Heparinato de amonio
(E)	Ácido edético (EDTA)		

Tabla 727-4 Claves utilizadas en la columna de comentarios de la tabla 727-5

30 °C, 37 °C	Temperatura del análisis enzimático (Celsius)	k	Inmunoanálisis amplificado con enzimas
a	Los valores obtenidos dependen significativamente del método utilizado	l	Método fluorométrico
b	Los valores obtenidos en varones de más edad son más altos que los obtenidos en hembras de más edad	m	Clasificación de células activadas mediante fluorescencia (CCAF)
c	Los valores obtenidos en hembras de más edad son más altos que los obtenidos en varones de más edad	n	Fluoroinmunoanálisis de polarización
d	Absorción atómica	o	Cromatografía de gases
e	Cromatografía de afinidad al borato	p	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento (CLAR)
f	Cromatografía de intercambio de cationes	q	Fluoroinmunoanálisis indirecto de anticuerpos (FIAC)
g	Vitros, marca comercial del sistema de análisis de Ortho Clinical Diagnostics, Inc.	r	Electrodo selectivo de ion
i	Electroforesis	s	Nefelometría
j	Análisis enzimático	t	Densidad óptica
		u	Inmunodifusión radial (IDR)
		v	Radioinmunoanálisis (RIA)
		w	Espectrofotometría

Tabla 727-5 Valores de referencia*

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.)†		FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI)†	COMENTARIOS
HEMOGRAMA COMPLETO						
Hematocrito (Hto)	S(t)(E)		% del concentrado de eritrocitos (v de eritrocitos/ v de células en sangre total × 100)		Fracción del volumen (v de eritrocitos/ v de sangre total)	
Calculado a partir del volumen corpuscular medio (VCM) y del recuento eritrocítico (desplazamiento electrónico o láser)		0-30 d 1-23 m 2-9 a 10-17 a V M >18-99 a V M	44-70% 32-42% 33-43% 36-47% 35-45% 42-52% 37-47%	×0,01	0,44-0,70 0,32-0,42 0,33-0,43 0,36-0,47 0,35-0,45 0,42-0,52 0,37-0,47	
Hemoglobina (Hb)	S(t)(E)		g/dl		mmol/l	
		0-30 d 1-23 m 2-9 a 10-17 a V M >18-99 a V M	15,0-24,0 10,5-14,0 11,5-14,5 12,5-16,1 12,0-15,0 13,5-18,0 12,5-16,0	×0,155	2,32-3,72 1,63-2,17 1,78-2,25 1,93-2,50 1,86-2,32 2,09-2,79 1,93-2,48	PMR Hb= 64.500
	P(H)	Véase Elementos químicos				

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 727-5 Valores de referencia* *(cont.)*

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.)†		FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI)†	COMENTARIOS
Índices eritrocíticos						
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	S(t)(E)		pg/célula		fmol/célula	
		0-30 d	33-39	×0,0155	0,51-0,60	
		1-23 m	24-30		0,37-0,46	
		2-9 a	25-31		0,39-0,48	
		10-17 a V	26-32		0,26-0,32	
		M	26-32		0,26-0,32	
		>18-99 a V	27-31		0,27-0,31	
		M	27-31		0,27-0,31	
Concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC)	S(t)(E)		% Hb/célula o g Hb/dl Er		mmol Hb/l Er	
			32-36	×0,155	4,96-5,58	
Volumen corpuscular medio (VCM)	S(t)(E)		μm^3		fl	
		0-30 d	99-115	×1	99-115	
		1-23 m	72-88		72-88	
		2-9 a	76-90		76-90	
		10-17 a	78-95		78-95	
		>18-99 a	78-100		78-100	
Número de leucocitos	S(t)(E)	×1.000 células/mm^3 (μl)			$\times 10^9$ células/l	
		0-30 d	9,1-34,0	×1	9,1-34,0	
		1-23 m	6,0-14,0		6,0-14,0	
		2-9 a	4,0-12,0		4,0-12,0	
		10-17 a	4,0-10,5		4,0-10,5	
		>18-99 a	4,0-10,5		4,0-10,5	
Fórmula leucocítica	S(t)(E)	%			Fracción numérica	
Mielocitos		0		×0,01	0	
Neutrófilos (cayados)		3-5			0,03-0,05	
Neutrófilos (segmentados)		54-62			0,54-0,62	
Linfocitos		25-33			0,25-0,33	
Monocitos		3-7			0,03-0,07	
Eosinófilos		1-3			0,01-0,03	
Basófilos		0-0,75			0-0,0075	
		Células/mm^3 (μl)			$\times 10^6$ células/l	
Mielocitos		0		×1	0	
Neutrófilos (cayados)		150-400			150-400	
Neutrófilos (segmentados)		3.000-5.800			3.000-5.800	
Linfocitos		1.500-3.000			1.500-3.000	
Monocitos		285-500			285-500	
Eosinófilos		50-250			50-250	
Basófilos		15-50			15-50	
Recuento plaquetario	S(t)(E)	×10^3/mm^3 (μl)			×10^9/l	
		Neonatos 84-478 (a la semana, igual que en adultos)		×10^6	84-478	(Buck, 1996)
		Adultos 150-400			150-400	
Número de reticulocitos	S(t)(E,H,O)	Adultos 0,5-1,5% de eritrocitos o 25.000-75.000/mm^3 (μl)		×0,01 ×10^6	0,005-0,015 (fracción numérica) o 25.000-75.000 × 10^6/l	
			%		Fracción numérica	
	S(t)(cap)	1 d	0,4-6,0	×0,01	0,004-0,060	
		7 d	<0,1-1,3		<0,001-0,013	
		1-4 sem	<1,0-1,2		<0,001-0,012	
		5-6 sem	<0,1-2,4		<0,001-0,024	
		7-8 sem	0,1-2,9		0,001-0,029	
		9-10 sem	<0,1-2,6		<0,001-0,026	
		11-12 sem	0,1-1,3		0,001-0,013	

booksmedicos.org

Tabla 727-5 Valores de referencia* *(cont.)*

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.)†		FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI)†	COMENTARIOS
Ácido úrico	S		mg/dl		µmol/l	
		1-3 a	1,8-5,0	×59,48	100-300	(Lockitch, Halstead, Albersheim y cols., 1988)
		4-6 a	2,2-4,7		130-280	
		7-9 a	2,0-5,0		120-295	
		10-11 a V	2,3-5,4		135-320	
		10-11 a M	3,0-4,7		180-280	
		12-13 a V	2,7-6,7		160-400	
		14-15 a V	2,4-7,8		140-465	
		12-15 a M	3,0-5,8		180-345	
		16-19 a V	4,0-8,6		235-510	
		16-19 a M	3,0-5,9		180-350	
Alanina aminotransferasa (ALT, SGPT)	S	0-7 d	6-40 U/l	×1	6-40 U/l	37 °C, bgw (Soldin, Savwoir, Guo, 1997)
		8-30 d V	10-40		10-40	(Lockitch, Halstead, Albersheim, 1988)
		M	8-32		8-32	
		1-12 m	12-45		12-45	
		1-19 a	5-45		5-45	
Albúmina	P	Prematuros 1 d	1,8-3,0 g/dl	×10	18-30 g/l	g (Meites, 1989)
		A término <6 d	2,5-3,4		25-34	(Soldin, Morse, 1998)
		8 d-1 a	1,9-4,9		19-49	(Lockitch, Halstead, Albersheim, 1988)
		1-3 a	3,4-4,2		34-42	
		4-19 a	3,5-5,6		35-56	
Amilasa	S,P	1-19 a	30-100 U/l % fracción pancreática	×1	30-100 U/l % fracción pancreática	(Lockitch, Halstead, Albersheim y cols. 1988; Gillard, Simbala, Goodglick, 1983)
Amilasa, isoenzimas	S,P(H)	Cordón-8 m	0-34	×0,01	0-0,34	
		9 m-4 a	5-56		0,05-0,56	
		5-19 a	23-59		0,23-0,59	
Amoníaco	P		11-35 µmol/l	×1	11-35 µmol/l	g
Antidesoxirribonucleasa B, valor (título de anti-ADNasa B)	S	Edad	Límite superior		Límite superior	
		4-6 a	240-480 U	×1	240-480 U	(Kaplan, Rothermel, Johnson, 1998)
		7-12 a	480-800 U		480-800 U	
Antiestreptolisina O, título	S	Edad	Límite superior		Límite superior	
		2-5 a	120-160 U Todd	×1	120-160 U Todd	(Kaplan y cols., 1998)
		6-9 a	240 U Todd		240 U Todd	
		10-12 a	320 U Todd		320 U Todd	
Aspartato aminotransferasa (AST, SGOT)	S		U/l		U/l	
		0-7 d V	30-100	×1	30-100	37 °C, g (Soldin, Savwoir, Guo, 1997)
		M	24-95		24-95	(Lockitch, Halstead, Albersheim, 1988)
		8-30 d	22-71		22-71	
		1-12 m	22-63		22-63	
		1-3 a	20-60		20-60	
		3-9 a	15-50		15-50	
		10-15 a	10-40		10-40	
		16-19 a V	15-45		15-45	
		M	5-30		5-30	
Bicarbonato	S,P		mmol/l		mmol/l	
		Arterial	21-28	×1	21-28	
		Venoso	22-29		22-29	

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 727-5 Valores de referencia* *(cont.)*

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.)†		FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI)†	COMENTARIOS
Bilirrubina, total	S		mg/dl		µmol/l	
		Neonatos	Véase nomograma de Bhutani (fig. 727-3)	×17,1		(Bhutani, Johnson, Sivieri, 1999)
		1 m-adulto	<1,0		<17	
Bishop, modificada		Adultos			Adultos	
		3,4-8,0 U/g Hb		×0,0645	0,22-0,52 mU/mol Hb	
		98,6-232 $U/10^{12}$ Er		$\times10^{-3}$	0,10-0,23 $nU/10^{6}$ Er	
		1,16-2,72 U/ml Er		×1	1,16-2,72 kU/l Er	
		Neonatos: 50% más elevado			Neonatos: 50% más elevado	
Calcio, ionizado (Ca)	S,P(H),S(t)(H)		mg/dl		mmol/l	
		Cordón umbilical	5,0-6,0	×0,25	1,25-1,50	
		Neonatos, 3-24 h	4,3-5,1		1,07-1,27	
		24-48 h	4,0-4,7		1,00-1,17	
		En adelante	4,8-4,92		1,12-1,23	
		o	2,24-2,46 mEq/l	×0,5	1,12-1,23	
Calcio, total	S		mg/dl		mmol/l	
		Cordón umbilical	9,0-11,5	×0,25	2,25-2,88	
		Neonatos, 3-24 h	9,0-10,6		2,30-2,65	
		24-48 h	7,0-12,0		1,75-3,0	
		4-7 d	9,0-10,9		2,25-2,73	
		Niños	8,8-10,8		2,20-2,70	
		En adelante	8,4-10,2		2,10-2,55	
Captación tiroidea de ^{99m}Tc	Actividad sobre la glándula tiroidea	Después de 24 h	0,4-3,0%	×0,01	Captación fraccional 0,004-0,03	
Captación tiroidea de yodo radiactivo	Actividad sobre la glándula tiroidea	2 h	<6%	×0,01	2 h <0,06	
		6 h	3-20%		6 h 0,03-0,20	
		24 h	8-30%		24 h 0,08-0,30	
Cloruro	S,P(H)	Cordón umbilical	96-104 mmol/l	×1	96-104 mmol/l	
		Neonatos	97-110		97-110	
		En adelante	98-106		98-106	
Cloruro, sudor	Sudor		mmol/l			(Farrell y cols., 2008)
		0-5 m	≤29	FQ improbable		
			30-59	Intermedio		
			≥60	Indicativo de FQ		
		≥6 m	≤39	FQ improbable		
			40-60	Intermedio		
			≥60	Indicativo de FQ		
Cortisol	S,P(H)		µg/dl		nmol/l	
		Neonatos	1-24	×27,59	28-662	
		Adultos, a las 8 h	5-23		138-635	
		A las 16 h	3-15		82-413	
		A las 20 h	<50% de las 8 h	×0,01	Fracción de las 8 h ≤0,50	
Creatina cinasa	S	Cordón umbilical	70-380 U/l	×1	70-380 U/l	30 °C, b (Jedeikin y cols., 1982)
		5-8 h	214-1.175		214-1.175	
		24-33 h	130-1.200		130-1.200	
		72-100 h	87-725		87-725	
		Adulto	5-130		5-130	
Creatina cinasa, isoenzimas	S		% MB	% BB		
		Cordón umbilical	0,3-3,1	0,3-10,5		
		5-8 h	1,7-7,9	3,6-13,4		
		24-33 h	1,8-5,0	2,3-8,6		
		72-100 h	1,4-5,4	5,1-13,3		
		Adulto	0-2	0		

booksmedicos.org

Tabla 727-5 Valores de referencia* *(cont.)*

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.)†	FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI)†	COMENTARIOS
Creatinina (IDMS)					
Enzimática	S,P	mg/dl		µmol/l	g
		0-4 a 0,03-0,50	×88,4	2,65-44,2	
		4-7 a 0,03-0,59		2,65-52,2	
		7-10 a 0,22-0,59		19,4-52,2	
		10-14 a 0,31-0,88		27,4-77,8	
		>14 a 0,50-1,06		44,2-93,7	
Creatinina, aclaramiento (endógeno)	S,P,U	Neonatos 40-65 ml/min/1,73 m^2 <40 a, V 97-137 M 88-128 Disminuye <6,5 ml/min/cada 10 años			
Dióxido de carbono, presión parcial (pCO_2)	S(t)(H)	mmHg		kPa	
		Neonatos 27-40	×0,1333	3,6-5,3	
		Lactantes 27-41		3,6-5,5	
		En adelante V 35-48		4,7-6,4	
		M 32-45		4,3-6,0	
Exceso de base	S(t)(H)	mmol/l		mmol/l	
		Neonatos (–10)-(–2)	×1	(–10)-(– 2)	
		Lactantes (–7)-(–1)		(–7)-(–1)	
		Niños (–4)-(+2)		(–4)-(+2)	
		En adelante (–3)-(+3)		(–3)-(+3)	
Ferritina	S	ng/ml		µg/l	
		0-6 sem 0-400	×1	0-400	
		7 sem-365 d 10-95		10-95	
		1-9 a 10-60		10-60	
		10-18 a V 10-300		10-300	
		M 10-70		10-70	
Folato	S	Neonatos 7,0-32 ng/ml	×2,265	15,9-72,4 nmol/l	
		En adelante 1,8-9,0		4,1-20,4	
	S(t)(E)	150-450 ng/ml Er		340-1.020 nmol/l células	
Fosfatasa, alcalina	S	U/l		U/l	
		1-9 a 145-420	×1	145-420	37 °C aw
		10-11 a 140-560		140-560	
		V M		V M	
		12-13 a 200-495 105-420		200-495 105-420	
		14-15 a 130-525 70-230		130-525 70-230	
		16-19 a 65-260 50-130		65-260 50-130	
Fósforo, inorgánico	S,P(H)	mg/dl		mmol/l	
		0-5 d 4,8-8,2	×0,3229	1,55-2,65	w (Meites, 1989)
		1-3 a 3,8-6,5		1,25-2,10	
		4-11 a 3,7-5,6		1,20-1,80	
		12-15 a 2,9-5,4		0,95-1,75	
		16-19 a 2,7-4,7		0,90-1,50	
Globulina de unión a la tiroxina (TBG)	S	mg/dl		mg/l	
		Cordón umbilical 1,4-9,4	×10	14-94	
		1-4 sem 1,0-9,0		10-90	
		1-12 m 2,0-7,6		20-76	
		1-5 a 2,9-5,4		29-54	
		5-10 a 2,5-5,0		25-50	
		10-15 a 2,1-4,6		21-46	
		Adultos 1,5-3,4		15-34	
Glucosa	S	mg/dl		mmol/l	
		Cordón umbilical 45-96	×0,0555	2,5-5,3	
		Prematuros 20-60		1,1-3,3	
		Neonatos prematuros 30-60		1,7-3,3	
		Neonatos			
		1 d 40-60		2,2-3,3	
		>1 d 50-90		2,8-5,0	
		Niños 60-100		3,3-5,5	
		Adultos 70-105		3,9-5,8	
	S(t)(H)	Adultos 65-95		3,6-5,3	

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 727-5 Valores de referencia* *(cont.)*

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.)†		FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI)†		COMENTARIOS
Glucosa, 2 h posprandial	S	<120			<6,7		
Glucosa, prueba de tolerancia a la glucosa (v. cap. 589) Dosis oral Adultos: 75 g Niños: 1,75 g/kg de peso ideal hasta un máximo de 75 g	S	mg/dl Normal	Diabéticos		mmol/l Normal	Diabéticos	
		En ayunas 120 min	70-105 70-120	≥126 ≥200	×0,0555	3,9-5,8 3,9-6,7	≥7,0 ≥11	(Diabetes Care, 2010)
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocítica		S(t)(E,H,C)					
γ-Glutamiltranspeptidasa (GGT)	S		U/l		U/l		
		Cordón umbilical	37-193	×1	37-193		37 °C, b (Knight y Haymond, 1981)
		0-1 m	13-147		13-147		
		1-2 m	12-123		12-123		
		2-4 m	8-90		8-90		
		4 m-10 a	5-32		5-32		
		10-15 a	5-24		5-24		
Hiato aniónico (sodio − [cloruro + bicarbonato])	P(H)	7-16 mEq/l		×1	7-16 mEq/l		
Hierro	P	Todas las edades	22-184 µg/dl	×0,1791	4-33 µmol/l		(Lockitch, Halstead, Wadsworth y cols., 1988)
Hierro, capacidad de unión, total	S	Lactantes 100-400 µg/dl		×0,179	17,90-71,60 µmol/l		
		Mayores 250-400 µg/dl			44,75-71,60 µmol/l		
Hormona antidiurética (ADH, vasopresina)	P(E)	Osmolaridad plasma (mOsm/kg)	ADH plasma (pg/ml)		ADH plasma (ng/l)		
		270-280	<1,5	×1	<1,5		
		280-285	<2,5		<2,5		
		285-290	1-5		1-5		
		290-295	2-7		2-7		
		295-300	4-12		4-12		
Inmunoglobulina A (IgA)	S		mg/dl		mg/l		
		Cordón umbilical	1,4-3,6	×10	14-36		s (Meites, 1989)
		1-3 m	1,3-53		13-530		
		4-6 m	4,4-84		44-840		
		7 m-1 a	11-106		110-1.060		
		2-5 a	14-159		140-1.590		
		6-10 a	33-236		330-2.360		
		Adultos	70-312		700-3.120		
Inmunoglobulina D (IgD)	S	Neonato: no se detectan			No se detectan		
		En adelante: 0-8 mg/dl		×10	0-80 mg/l		
Inmunoglobulina E (IgE)	S	V 0-230 UI/ml M 0-170 UI/ml		×1	0-230 kUI/l 0-170 kUI/l		

booksmedicos.org

Tabla 727-5 Valores de referencia* *(cont.)*

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.)†		FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI)†	COMENTARIOS
Inmunoglobulina G (IgG)	S		mg/dl		g/l	
		Cordón umbilical	636-1.606	×0,01	6,36-16,06	s (Meites, 1989)
		1 m	251-906		2,51-9,06	
		2-4 m	176-601		1,76-6,01	
		5-12 m	172-1.069		1,72-10,69	
		1-5 a	345-1.236		3,45-12,36	
		6-10 a	608-1.572		6,08-15,72	
		Adultos	639-1.349		6,39-13,49	
Inmunoglobulina M (IgM)	S		mg/dl		mg/l	
		Cordón umbilical	6,3-25	×10	63-250	s (Meites, 1989)
		1-4 m	17-105		170-1.050	
		5-9 m	33-126		330-1.260	
		10 m-1 a	41-173		410-1.730	
		2-8 a	43-207		430-2.070	
		9-10 a	52-242		520-2.420	
		Adultos	56-352		560-3.520	
D-lactato	P(H)	6 m-3 a	0,0-0,3 mmol/l	×1	0,0-0,3 mmol/l	j (Rosenthal y Pesce, 1985)
L-lactato	S(t)		mg/dl		mmol/l	
		1-12 m	10-21	×1	1,1-2,3	(Bonnefont y cols., 1990)
		1-7 a	7-14		0,8-1,5	
		7-15 a	5-8		0,6-0,9	
Lactato deshidrogenasa	S		U/l		U/l	
		<1 a	170-580	×1	170-580	37 °C, a (Meites, 1989)
		1-9 a	150-500		150-500	
		10-19 a	120-330		120-330	
Lactato deshidrogenasa, isoenzimas	S		% de actividad total			
			1-6 a 7-19 a			
		LD1	20-38 20-35			
		LD2	27-38 31-38			
		LD3	16-26 19-28			
		LD4	5-16 7-13			
		LD5	3-13 5-12			
Lipasa	P,S	1-18 a	145-216 U/l	×1	145-216 U/l	(Goshal y Soldin, 2003)
Magnesio	P(H)		mg/dl		mmol/l	
		0-6 d	1,2-2,6	×0,411	0,48-1,05	w (Meites, 1989)
		7 d-2 a	1,6-2,6		0,65-1,05	
		2-14 a	1,5-2,3		0,60-0,95	
Metahemoglobina (MetHb)	S(t)(E,H,C)	0,06-0,24 g/dl		×155	9,3-37,2 mmol/l	
		0,78 ± 0,37% de la Hb total		×0,01	0,0078 ± 0,0037 (fracción de masa)	
Monóxido de carbono (carboxihemoglobina)	S(t)(E)	No fumadores	<2% HbCO	×0,01	Fracción de HbCO <0,02	
		Fumadores	<10%		<0,10	
		Mortal	>50%		>0,5	
Nitrógeno ureico	S,P		mg/dl		mmol/l	
		Cordón umbilical	21-40	×0,357	7,5-14,3	
		Prematuros (1 sem)	3-25		1,1-9,0	
		Neonatos	3-12		1,1-4,3	
		Lactantes/niños	5-18		1,8-6,4	
		En adelante	7-18		2,5-6,4	
Osmolalidad	S	Niños, adultos 275-295 mOsm/kg H_2O				
Piruvato	S(t)	7-17 a	0,076 ± 0,026 mmol/l	×1	0,076 ± 0,026 mmol/l	(Pianosi, Seargeant, Haworth, 1995)

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 727-5 Valores de referencia* *(cont.)*

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.)†	FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI)†	COMENTARIOS
Plomo	S(t)(H)	µg/dl		mmol/l	
		Niños <5	×0,0483	<0,0024	
		Tóxico ≥70		≥3,38	
Potasio	S	mmol/l		mmol/l	
		0-1 sem 3,2-5,5	×1	3,2-5,5	(Greeley y cols., 1993)
		1 sem-1 m 3,4-6,0		3,4-6,0	
		1-6 m 3,5-5,6		3,5-5,6	
		6 m-1 a 3,5-6,1		3,5-6,1	
		>1 a 3,3-4,6		3,3-4,6	
	P(H)	3,5-4,5		3,5-4,5	Aumenta con la hemólisis, los valores séricos son sistemáticamente más elevados que los valores plasmáticos
Prealbúmina (transtiretina)	S	mg/dl		mg/l	s (Lockitch, Halstead, Quigley y cols., 1988)
		0-5 d 6,0-21,0	×10	60-210	
		1-5 a 14,0-30,0		140-300	
		6-9 a 15,0-30,0		150-300	
		10-13 a 20,0-36,0		200-360	
		14-19 a 22,0-45,0		220-450	
Proteína C reactiva (alta sensibilidad)	S	V (mg/dl) M (mg/dl)		V (mg/l) M (mg/l)	(Soldin y cols., 2004)
		0-90 d 0,08-1,58 0,09-1,58	×10	0,8-15,8 0,9-15,8	
		91 d-12 m 0,08-1,12 0,05-0,79		0,8-11,2 0,5-7,9	
		13 m-3 a 0,08-1,12 0,08-0,79		0,8-11,2 0,8-7,9	
		4-10 a 0,06-0,79 0,5-1,0		0,6-7,9 0,5-10,0	
		11-14 a 0,08-0,76 0,06-0,81		0,8-7,6 0,6-8,1	
		15-18 a 0,04-0,79 0,06-0,79		0,4-7,9 0,6-7,9	
Proteínas, total	S	g/dl		g/l	(Meites, 1989)
		Prematuros 4,3-7,6	×10	43-76	
		Neonatos 4,6-7,4		46-74	
		1-7 a 6,1-7,9		61-79	
		8-12 a 6,4-8,1		64-81	
		13-19 a 6,6-8,2		66-82	
Prueba de captación de la resina de triyodotironina	S		×0,01	Captación fraccional	
		Neonatos 26-36%		0,26-0,36	
		En adelante 26-35%		0,26-0,35	
Sodio	S,P(LiH,NH_4H)	mmol/l		mmol/l	g (Greely, Snell, Colaco, 1993)
		Neonatos 133-146	×1	133-146	
		Lactantes 134-144		134-144	
		Niños 134-143		134-143	
		Mayores 135-145		135-145	
Tiroliberina (TRH)	P	5-60 pg/ml	×2,759	14-165 pmol/l	
Tirotropina (TSH)	S	µIU/l		µIU/l	g (Dugaw, Jack, Rutledge, 2001)
		0-3 d 1,00-20,00	×1	1,00-20,00	
		3-30 d 0,5-6,5		0,50-6,50	
		1-5 m 0,5-6,0		0,5-6,0	
		6 m-18 a 0,5-4,5		0,5-4,5	
Tiroxina, libre	S	ng/dl		pmol/l	g (Dugaw, Jack, Rutledge, 2001)
		0-3 d 2,00-5,00	×12,9	25,7-64,3	
		3-30 d 0,90-2,20		11,6-28,3	
		31 d-18 a 0,7-2,00		9,0-25,7	
Tiroxina, total	S	µg/dl		nmol/l	g (Dugaw, Jack, Rutledge, 2001)
		0-3 d 8,0-20,0	×12,9	103-258	
		3-30 d 5,0-15,0		64-193	
		31-365 d 6,0-14,0		77-180	
		1-5 a 4,5-11,0		58-142	
		6-18 a 4,5-10,0		58-129	
	S(t)	Detección sistemática en neonatos (papel de filtro) 6,2-22,0 µg/dl	×12,9	80-283	

booksmedicos.org

Tabla 727-5 Valores de referencia* *(cont.)*

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.)†		FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI)†	COMENTARIOS
Triyodotironina, libre	S		pg/dl		pmol/l	
		Cordón umbilical	20-240	×0,01536	0,3-3,7	
		1-3 d	200-610		3,1-9,4	
		6 sem	240-560		3,7-8,6	
		Adultos (20-50 a)	230-660		3,5-10,0	
Triyodotironina, total	S		ng/dl		nmol/l	
		0-3 d	60-300	×0,0154	0,9-4,7	g (Dugaw, Jack, Rutledge, 2001)
		4-365 d	90-260		1,4-4,0	
		1-6 a	90-240		1,4-3,7	
		7-11 a	90-230		1,4-3,6	
		12-18 a	100-210		1,5-3,3	

*En la preparación de los listados de intervalos de referencia se han empleado abreviaturas, símbolos y códigos (v. tabla 727-2).
†Los valores de referencia se indican en unidades SI (unidades del sistema internacional) y unidades estadounidenses (unidades tradicionales).

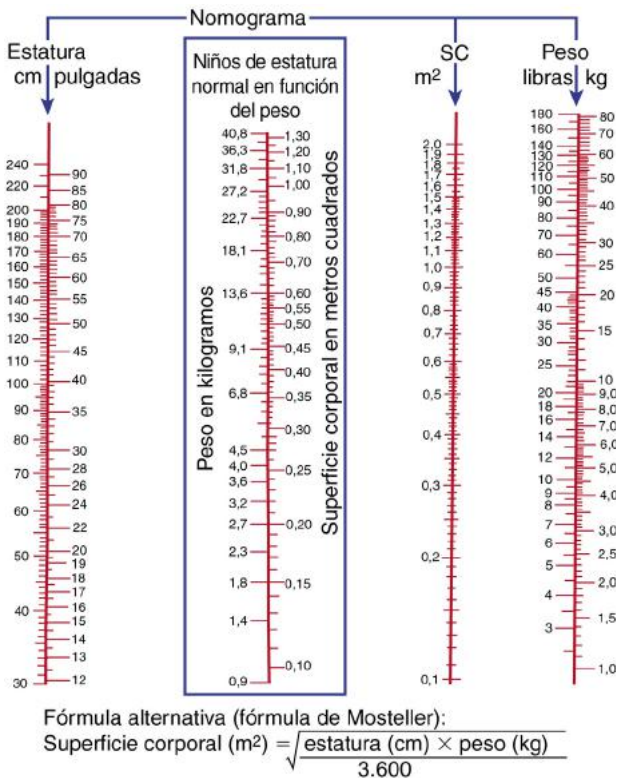

Figura 727-1 **Nomograma para el cálculo de la superficie corporal.** Ésta se obtiene uniendo con una línea recta el valor correspondiente de las columnas de estatura y peso. También puede obtenerse únicamente a partir del peso *(rectángulo del centro de la figura)* cuando el paciente está aproximadamente en la media de estatura y peso. *(Nomograma modificado a partir de los datos de E. Boyd de C.D. West. V. también Briars GL, Bailey BJ: Surface area estimation: pocket calculator v nomogram,* Arch Dis Child *70:246-247, 1994.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

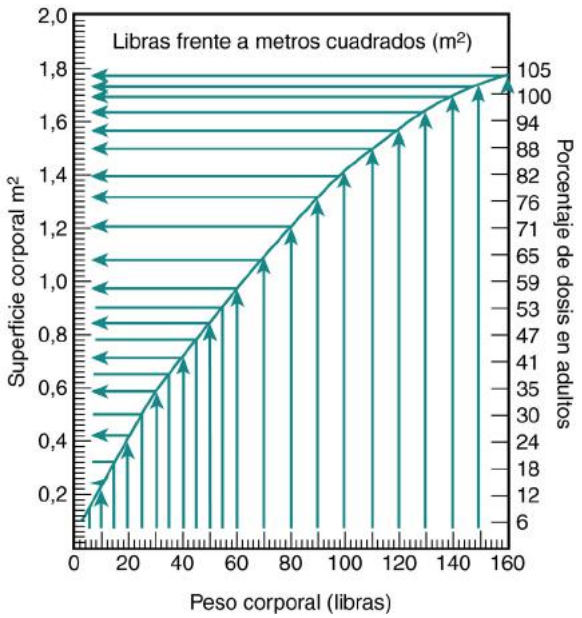

Figura 727-2 Relaciones entre peso corporal (libras), superficie corporal y porcentaje de dosis en adultos. Los valores de la superficie corporal se corresponden con los establecidos por Crawford JD, Terry ME, Rourke GM: Simplification of drug dosage calculation by application of the surface area principle, *Pediatrics* 1950;5:783-790. Obsérvese que el equivalente al 100% del adulto correspondería a un paciente pediátrico que pesase unas 140 libras (70 kg) y tuviese una superficie corporal de aproximadamente 1,7 m^2. *(De Talbot NB, Richie RH, Crawford JH:* Metabolic homeostasis: a syllabus for those concerned with the care of patients, *Cambridge, MA, 1959, Harvard University Press.)*

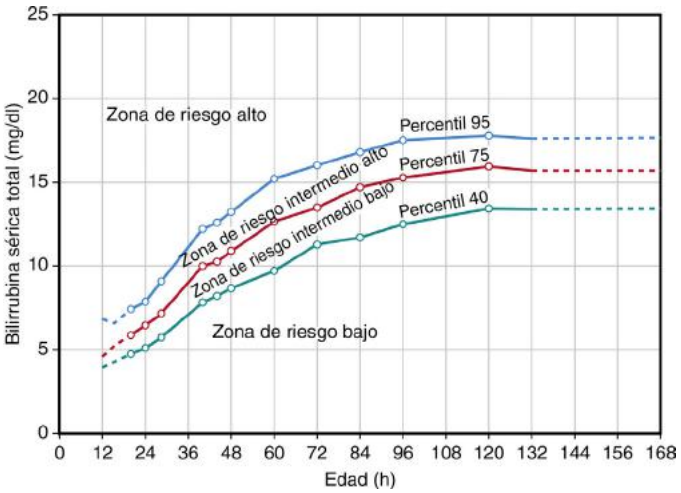

Figura 727-3 Nomograma para la valoración del riesgo de hiperbilirrubinemia. *(De Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM: Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns,* Pediatrics *103:6-14, 1999, fig. 2, pág. 9.)*

booksmedicos.org